

—特集「慢性肝炎のトピックス～奈良宣言 2023 を踏まえて～(2)」—



B 型肝炎について

保坂 哲也

虎の門病院肝臓内科

要 点

レベル A：治療開始基準としては慢性肝炎例では、HBe 抗原の有無にかかわらず ALT 値 31 IU/L 以上かつ HBVDNA 量 2,000 IU/mL (3.3 log IU/mL) 以上、肝硬変例の場合は HBVDNA 陽性であるが、肝線維化診断（肝生検または非侵襲的検査）や肝臓の家族歴等の背景を考慮して、総合的に判断すべきである。

レベル A：現在の標準治療薬は ETV, TDF, TAF であるが、各製剤の特徴を良く理解し、各症例の背景を考慮して製剤選択を行う必要がある。

レベル B：核酸アナログ投与中には腎機能のモニタリングも行う必要がある。

1. HBV 慢性感染の自然経過と治療開始時期

B 型肝炎診療ガイドラインの治療開始の基準には、HBe 抗原の有無にかかわらず ALT 値 31 IU/L 以上かつ HBVDNA 量 2,000 IU/mL (3.3 log IU/mL) 以上と示されている（慢性肝炎の場合）¹。肝硬変例の場合は HBVDNA が陽性であれば、ALT 値にかかわらず治療対象とするとされている。また「奈良宣言 2023」において ALT 値が 30 を超えていた場合、かかりつけ医等の受診が推奨され、必要と判断されれば専門医へ紹介が推奨されている。この基準は有用なものだが、専門医としては、ただ暗記して基準を当てはめるのではなく、何故そのような基準に設定されたのか？ その理由、つまり B 型慢性感染例の病態について理解を深めておくことが重要である。

HBV 感染はウイルスの増殖と宿主の免疫応答のバランスにより、その病態が決まる。すなわちウイルス量が多いが免疫応答が未発達なため、肝炎を起こさない免疫寛容期（immune tolerance 期、HBe 抗原陽性無症候性キャリア）、HBV に対する免疫応答により肝炎が発症する免疫応答期（immune clearance 期、HBe 抗原陽性慢性肝炎）、HBV に対する免疫応答が優位になり HBe 抗体が陽性化してウイルスの増殖が抑制される非活動期（low replicative 期、HBe 抗原陰性非活動性キャリア）、low replicative 期に移行したあとに

HBV が再増殖し ALT 値が変動する再燃期（reactivation 期、HBe 抗原陰性慢性肝炎）、HBs 抗原が消失するなどの recovery 期の各病期に分類される（図 1）²。特に免疫応答期や再燃期が長期間持続すると肝硬変進行や肝臓発症のリスクが上昇する。よって治療の対象となるのは、免疫応答期と再燃期の両者で、トランスアミナーゼが変動し、肝臓病変が活動性で進行性を示す時期である。ガイドラインが示している基準は、この時期に入っていることを示唆する目安となる。B 型慢性肝疾患症例は症例によって経過が非常に多彩である。よって抗ウイルス療法導入に迷った際には、この基準をもとに、他の HBV マーカーや家族歴、肝線維化診断（肝生検または非侵襲的検査）等の補助診断を駆使して、総合的に判断すべきである。これにより数多くある HBV マーカーが示す病態を理解することは非常に重要である。図 1 には現在実臨床で測定可能な HBV マーカーの特徴を示す。実臨床で判断に苦慮する場面としては、免疫寛容期の HBe 抗原陽性無症候性キャリアや非活動期の HBe 抗原陰性非活動性キャリアの抗ウイルス療法導入のタイミングである。これらのケースでは図 2、3 に示すように、HBe 抗原陽性無症候性キャリアでは HBs 抗原量が、HBe 抗原陰性非活動性キャリアでは高感度 HB コア関連抗原（iTACT-HBcrAg）が肝臓リスク評価に有用であり、ALT 値が 30 をわずかに超えた場合でも、これらのマーカーが示した数値が、抗ウイルス療法導入、もしくは経過観察等の有用な判断材料になると思われる^{3,4}。この様に B 型肝炎診療は他の肝疾患と比べても専門性が高いので、非専門医の先生方には、ALT が 30 を超える如何にかかわらず、HBs 抗原陽性例に遭遇した場合は、一度専門医受診を推奨する。

B 型慢性肝疾患（慢性肝炎・肝硬変）に行われる抗ウイルス療法の目標としては長期目標と短期目標がある。長期目標としては HBs 抗原消失（臨床的治癒、Functional cure と呼ばれる）を目指す¹。ただし HBs 抗原消失は核酸アナログ製剤のみではなかなか達成できない。そこで短期目標としてはウイルス量を低下さ

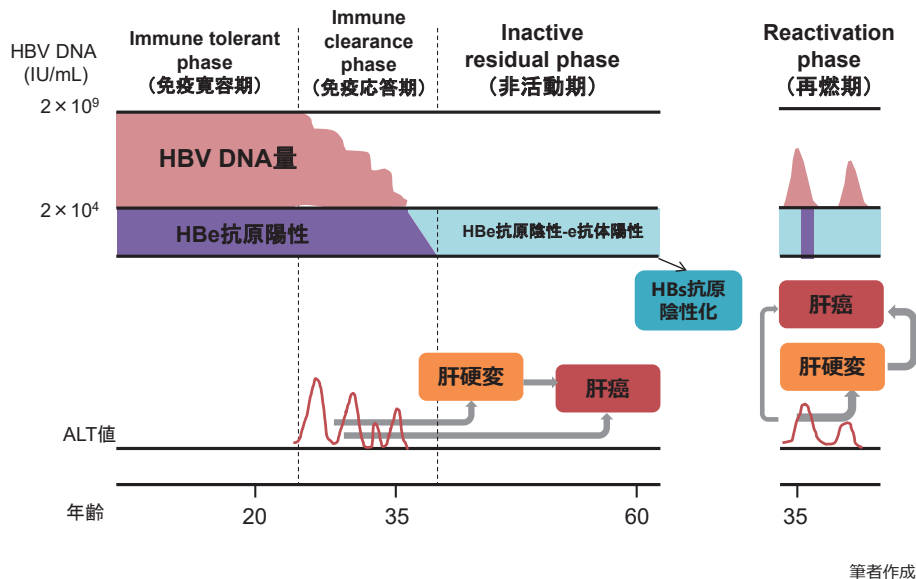
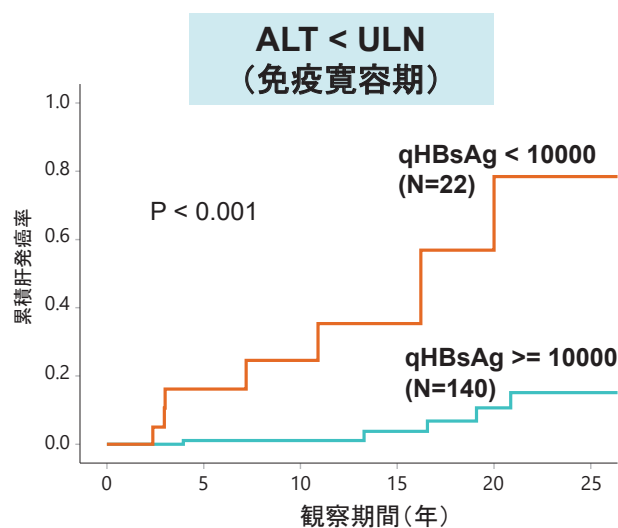


図1 慢性HBV感染の自然経過（母子感染例）



文献2を元に筆者作成

図2 免疫寛容期症例におけるHBsAg量から見た累積肝発癌率の比較

せることにより肝炎鎮静化させ、肝線維化進行や肝癌発症の予防を目指すのが目的である。核酸アナログ治療中のモニタリングとしては、血液生化学検査やHBVDNA量の他に、他のHBVマーカー（HBe抗原、HBs抗原、HBコア関連抗原）を評価することも有用である。また肝癌スクリーニングとして最低年1～2回の画像検査も忘れてはいけない（肝硬変症例であれば年3～4回）。

2. 核酸アナログ治療概略

本邦におけるB型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、核酸アナログ製剤とインターフェロン製剤による治療に大別されるが、本稿では核酸アナログ治療を中心に解説する。2000年のラミブジン（LAM）の承認以来、核酸アナログ製剤による治療が主体となっている。LAM最大の問題点である高率の薬剤耐性ウイルス出現は、ADVの併用により多くの症例で解決に向かった。その後2006年には現在でもなお標準治療

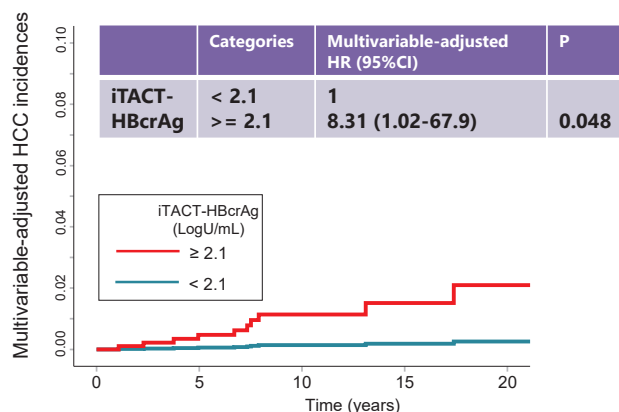


図3 非活動期症例における iTACT-HBcrAg 量から見た累積肝発癌率の比較

薬であるエンテカビル（ETV）が登場し、薬剤耐性変異に遭遇する機会も激減した。2014年には最も強力な抗ウイルス効果を有するとされている核酸アナログ製剤であるテノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）が導入され、薬剤耐性ウイルスに苦慮する場面は非常に少なくなった⁵⁻⁷。また2016年末にはテノホビルの全身曝露量を低下させながら、薬効成分を肝細胞へ効率良く移行するように改良されたテノホビルのプロドラッグであるテノホビル・アラフェナミド（TAF）が承認され、安全性の向上が期待されているところである^{8,9}。

3. 治療薬の選択と各核酸アナログ製剤の特徴

核酸アナログ製剤はHBV自身がコードするDNAポリメラーゼ/逆転写酵素を特異的に阻害し、HBVの生活環におけるマイナス鎖ならびにプラス鎖DNA合成を強力に抑制することで、HBVの増殖を抑制する。増殖を抑制するだけで、肝内のHBVを完全に排除できないところは、C型肝炎のDAAsとは異なるところである。

核酸アナログ製剤には大きく分けて、ヌクレオシド誘導体（糖＋核酸塩基）とヌクレオチド誘導体（糖＋核酸塩基＋リン酸）の2つに分けられる。現在、本邦でB型肝炎に対して承認済みの5種類の核酸アナログ製剤のうち、LAMとETVはヌクレオシド誘導体に、ADV、TDF、TAFはヌクレオチド誘導体に該当する。この2種類の製剤構造の違いは、主に薬剤耐性出現とその抗ウイルス効果に関係してくるので、覚えておきたいグループ分けである。よって、ヌクレオシド誘導体同士やヌクレオチド誘導体同士の併用は行わない。

次に現在の標準治療薬の特徴を表1に示す。それぞれの治療薬についての解説を承認年順に記していく。

(A) エンテカビル（ETV）

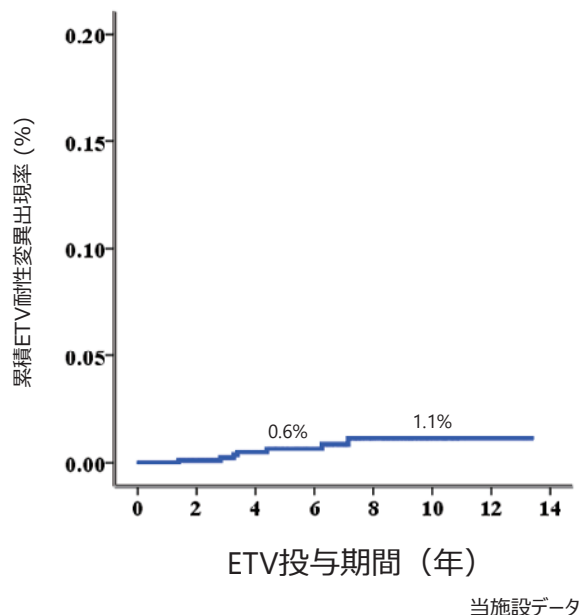
ETVは3番目の核酸アナログ製剤として、2006年に本邦で承認された。ETVは抗ウイルス効果の面でLAMを上回り、薬剤耐性出現についても極少数で認めるものの、LAMと比較すると圧倒的に低率であるのが特徴だ。図4には当施設におけるETV投与開始後のETV耐性変異出現率を示している。累積ETV耐性出現率は5年0.6%、10年1.1%と、長期間経過しても非常に低率となっている¹⁰。承認後15年近く経過しているが現在も標準治療薬の一つであり、長期投与経験の豊富な薬剤である。また長期投与による腎機能の影響も少ないと言われている。しかしLAM耐性出現例に対して使用した場合、ETV耐性変異の生じやすさが欠点であり、LAM耐性出現例に対して適応はあるもののそのような症例への使用は現在では行われていない。またETVは他の製剤と異なり食間空腹時内服（食事前約2時間あける）が必須であり、他疾患の併用薬が多い症例では注意が必要である。腎機能低下時は添付文書に沿った用量調整が必要となる。透析症例でも用量調整で使用可能だ。

(B) テノホビル・ジソプロキシルフマル酸塩（TDF）

TDFは欧米では2008年以降から使用が始まったが、本邦では2014年に承認となった。TDFはADVと類似の分子構造を有するヌクレオチド誘導体だが、抗ウイルス効果の面ではLAMやADVを上回っているのが特徴である。また、LAM、ETV、ADVのいずれの薬剤耐性変異に対しても有効な抗ウイルス活性を有しており、この薬剤登場以後は薬剤耐性変異出現に苦慮する場面は大きく減少した^{5,6}。また海外からは妊娠後期の使用報告もあり、挙児希望の女性に対して核酸アナログ治療を行う場合の第一選択となっている。

表1 核酸アナログ製剤, それぞれの長所と短所

		日本での 承認年	長所	短所
現在の標準 治療薬	エンテカビル (ETV) 1錠=0.5 mg	2006	・腎機能への影響が少ない ・ALT 正常化率に優れている ・長期投与経験が豊富	・HBsAg 低下が少なめである ・薬剤耐性出現が極少数ながらある ・食間内服が必要である
	テノホビル・ジソ プロキシル・フマ ル酸塩 (TDF) 1錠=300 mg	2014	・HBsAg 低下は ETV と比較して大きい ・他剤の薬剤耐性や不応例に対する抗ウイルス効果に優れる ・挙児希望の女性への第一選択	・腎機能低下例が少数ながら存在する ・ALT 正常化率がやや低め
	テノホビル・アラ フェナミド (TAF) 1錠=25 mg	2016	・TDF と比較して腎機能への影響が少ない ・ALT 正常化は TDF より優れている ・薬剤耐性に対するプロファイルは TDF と同様	・長期投与成績がまだ少ない ・透析例で使用できない

図4 ETV 投与開始後の ETV 耐性変異出現率
(核酸アナログ初回投与例)

TDF は後述する TAF と比較して、抗ウイルス効果は同程度であるにもかかわらず、ALT 正常化率が低い傾向にあるのが特徴である。この機序に関しては現時点では不明である。また一部の症例で長期投与により腎機能や骨密度に影響が出ることがある。TDF も腎機能低下時は添付文書に沿った用量調整が必要となる。透析症例でも用量調整で使用可能だ。

(C) テノホビル・アラフェナミド (TAF)

TAF はテノホビルの全身曝露量を低下させながら、薬効成分を肝細胞へ効率良く移行するように設計されたヌクレオチド誘導体で、2016 年末に本邦で承認となった。TAF と TDF の治療効果と安全性を検証した国際共同第 3 相 2 重盲検無作為化比較試験⁸において、HBVDNA 陰性化率等の抗ウイルス効果は同等であることが示されている。一方で TDF 投与例と比較して TAF 投与例における ALT 正常化率が有意に高率であった。また腎機能の推移についても TAF 投与例の方が、eGFR の低下や骨密度の低下が軽微であることも示されており、安全性という点では TDF よりも TAF の方が優れた薬剤と言える。当施設における、核酸アナログ初回投与例における TAF 治療の HBVDNA 陰性化率は、HBe 抗原陽性例で 1 年 48.6%、2 年 80.0%、HBe 抗原陰性例で 1 年 82.9%、2 年 95.0% と良好な経過を辿っている (図 5)。TAF は ETV や TDF と異なり、腎機能低下時に用量調整の必要はないが、クレアチニンクリアランス < 15 mL/min となった場合には使用できない。透析症例では透析後に 1 錠内服することになっている。現在では初回投与例や他剤からの切り替え例を含めて、TAF が核酸アナログ製剤の主力薬剤になっている。

製剤選択に当たっては、上記の製剤毎の特徴を踏まえて、各々の症例の医学的、社会的背景を考慮して選択していく必要がある。また投与前に HIV 感染合併の有無も確認しておく必要がある。

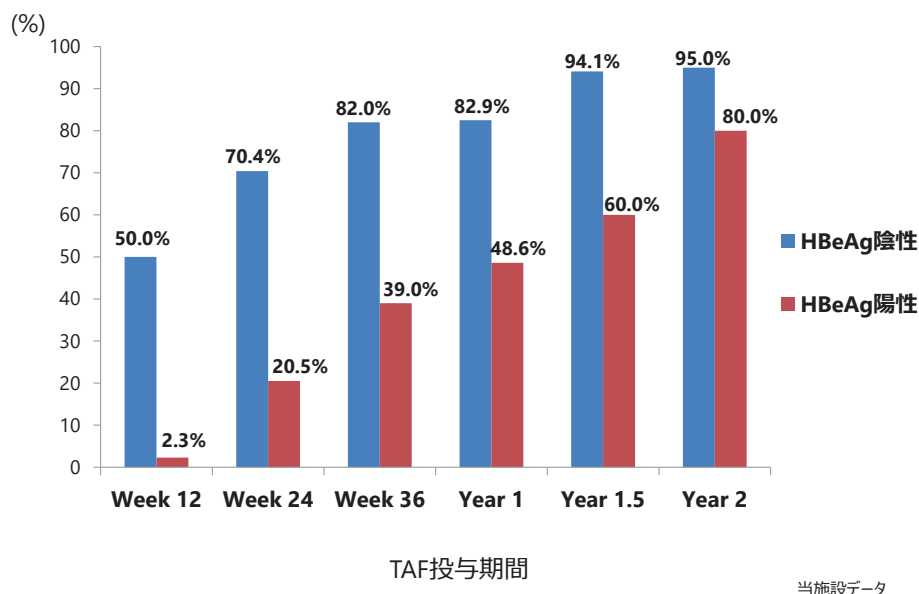


図5 TAF 投与例における HBV DNA 陰性化率の推移 (核酸アナログ初回投与例)
(陰性化=HBV DNA<1.0 log IU/mL)

4. 核酸アナログ長期療法中の腎機能や骨密度への影響

核酸アナログ製剤は非常に副作用が少なく忍容性の高い薬剤ですが、治療期間が長期になる症例が増え問題点が出てきている。その代表例が腎機能や骨密度への影響である。想定されている腎障害の機序としては、細胞内の核酸アナログ濃度が一定以上になると、ミトコンドリア障害が発生することで引き起こされる近位尿細管障害と言われている¹¹。核酸アナログ製剤の中では、ヌクレオシド誘導体である LAM, ETV よりもヌクレオチド誘導体である ADV, TDF で腎障害 (eGFR 低下や低リン血症) や骨密度低下を来しやすいと言われている¹²。また ADV や TDF 投与症例で少数例ではあるが、骨軟化症や Fanconi 症候群の発症例も報告されている。骨症状に先だって ALP 上昇、血清リン値低下を来することが多く、これらの項目も注意深くモニタリングし、異常が認められれば、骨密度測定や他科と協力して病的骨折発症を防ぐための尽力をすべきである。

腎機能低下や低リン血症、骨症状発症時の対応としては、投与している核酸アナログ製剤を添付文書通りに減量するのが原則である。また TDF 投与中の症例は減量する代わりに TAF に切り替えるという選択肢が主流となりつつある。TAF はテノホビル の全身曝露量を低下させながら、薬効成分を肝細胞へ効率良く移行するように設計されているため、TDF よりも腎機能への影響が低下することが期待されている。当施設においても図 6 に示すように LAM+TDF 投与中に

eGFR の低下および尿細管マーカーの異常を呈した症例で TDF を TAF に切り替えることで、eGFR の低下および尿中 $\beta 2$ マイクログロブリン/クレアチニン比やリン再吸収率 (% TRP) などの尿細管マーカーの改善を認めた症例を経験している¹³。

核酸アナログ投与症例の腎機能モニタリングとしては、血清クレアチニン、eGFR、血清リン等を測定するほかに、eGFR 低下時や血清リン低下時に必要に応じて、尿中クレアチニン、尿中リン、尿中 $\alpha 2$ または $\beta 2$ マイクログロブリン/クレアチニン比等を測定すると、尿細管障害の程度を把握することができる。本邦における B 型慢性肝疾患症例の年齢は年々高齢化が進んでいる。よって今後は肝臓だけでなく、他臓器への注意深いモニタリングがこれまで以上に必要となってくるだろう。

5. 核酸アナログ投与による肝発癌抑制効果

本邦における肝細胞癌 (HCC) の原因の約 70~80% がウイルス性肝炎によるものと言われている。ウイルス性肝臓の内 10~15% が HBV 由来のものである。また肝細胞癌発症は B 型慢性肝疾患症例の最大の予後不良因子である。よって抗ウイルス療法により肝発癌を減らすことが、予後改善へ向けて重要である。核酸アナログ製剤による肝発癌抑制効果の検討を行った研究は多数報告されているが、無作為化比較試験はこれまで 1 報のみであり LAM での報告である¹⁴。B 型慢性肝疾患線維化高度進行例 651 例を 2:1 に無作為割り付け

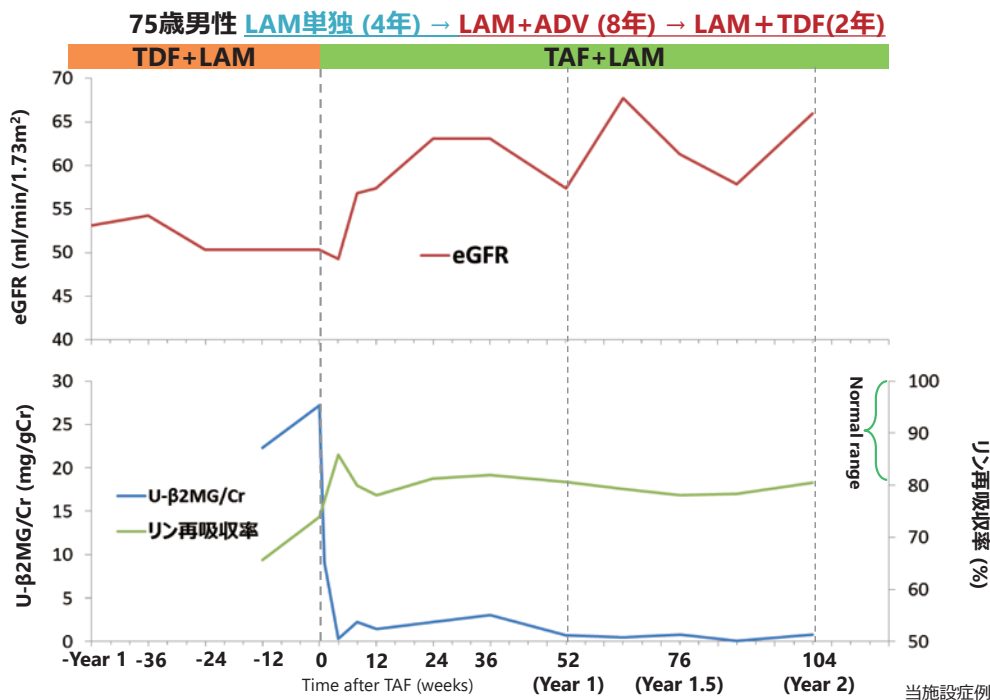


図6 TDF → TAF 切り替え後に eGFR と尿所見がともに改善した 1 例

を行い、436 例が LAM 投与群、215 例がプラセボ群に割り付けられた。肝細胞癌を発症した症例は LAM 群で 3.9%、プラセボ群で 7.4%であった。Kaplan-Meier 法で発癌率の比較を行ったところ、ラミブジン群で有意に累積肝発癌率低下であった ($P=0.047$)。またプラセボ群と比べて LAM 群の肝発癌のハザード比は 0.49 であり LAM 投与は発癌抑制的に作用したことが分かった。

上記の試験では LAM の肝発癌抑制効果が示されたが、LAM は上記のように薬剤耐性による肝炎再燃が肝発癌へ影響してくる可能性もあり、また核酸アナログ製剤の抗ウイルス効果や肝機能改善効果が明らかになるにつれ、上記のような長期の無作為化比較試験を行うには倫理的に問題がある状況となっていた。そこで薬剤耐性の出現頻度が極めて低率な ETV が使用されるようになり、当施設から ETV の肝発癌抑制効果の報告を行った¹⁵。この研究は propensity score で背景をマッチさせた ETV 投与群と抗ウイルス療法無治療対照群それぞれ 316 例ずつの肝発癌率の比較を行った。累積肝発癌率の比較を行ったところ、ETV 群で有意に累積肝発癌率低下であった ($P<0.001$) (図 7)。同様の報告は他に本邦や海外からも複数あり、核酸アナログ製剤による肝発癌抑制効果は国内外ではほぼコンセンサスとなっている。適切なタイミングで核酸アナログが投与されれば、肝発癌抑制や予後改善につなが

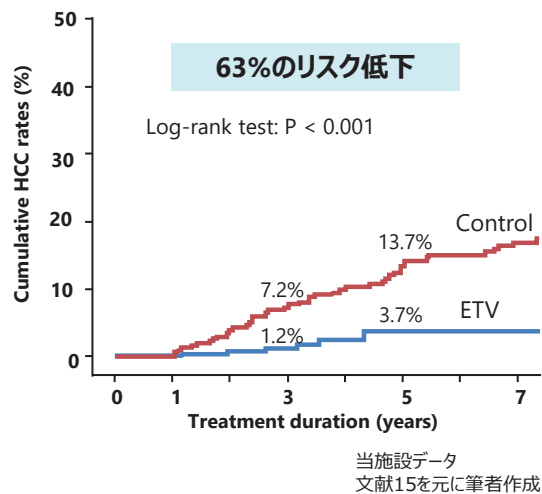


図 7 ETV 投与による肝発癌抑制効果

ると考えられる。ただし、核酸アナログ製剤投与により完全に発癌が無くなるわけではなく、核酸アナログ投与中も肝癌のスクリーニングを怠ってはいけない。

6. 核酸アナログ製剤投与の中止

核酸アナログ製剤による治療は HBs 抗原陰性化まで継続するのが基本だが、それを達成できる症例は依然として少数である。核酸アナログ製剤投与を安易に中止してしまうと肝炎再燃を来すことがあり、それは時に重症化する場合があるため、中止には細心の注

表2 核酸アナログ製剤治療中止後の再燃リスク（文献1より）

中止時 HBs 抗原量	スコア	中止時 HBcr 抗原量	スコア
1.9 log IU/mL 未満 (80 IU/mL 未満)	0	3.0 log U/mL 未満	0
1.9 ~ 2.9 log IU/mL (80 ~ 800 IU/mL)	1	3.0 ~ 4.0 log U/mL	1
2.9 log IU/mL 以上 (800 IU/mL 以上)	2	4.0 log U/mL 以上	2

再燃リスク	総スコア	予測成功率	評価
低リスク群	0	80 ~ 90%	中止を考慮しても良い群。 ただし、低リスク群でも肝炎再燃症例が存在するため、再燃に対する注意は必須である。
中リスク群	1 ~ 2	約 50%	状況によって中止を考慮しても良い群。 この群では、中止の条件や方法を今後さらに検討する必要がある。
高リスク群	3 ~ 4	10 ~ 20%	治療の継続が推奨される群。 ただし、35 歳未満では中止成功率が比較的高く 30 ~ 40% である。

意と綿密なフォローが必要である。様々な理由で投与の中止が必要となった場合、肝臓学会ガイドラインより表2に示すような、HBs 抗原量と HBcrAg 量を使用した投与中止後の再燃リスクを評価する基準が提唱されている¹。中止を検討する場合は、この表2に示すようなリスクを参照することが望ましい。また治療目標達成、肝発癌リスク評価、投与中止基準評価のために、核酸アナログ製剤投与中は、HBVDNA 量だけではなく、HBs 抗原量や HBcrAg 量も時々測定し、モニタリングすることが望ましい。

7. 今後の B 型肝炎に対する新規治療

現在使用可能な抗ウイルス療法は核酸アナログ製剤とインターフェロン製剤である。ただし、この両薬剤では HBs 抗原陰性化まで達成できる症例は少数である。そこで現在世界各国で、様々な機序の B 型肝炎に対する治療薬の開発が進んでおり、臨床試験も始まっている。主に肝内の HBV に直接作用して肝内の HBV 量を低下させるタイプの薬剤と、宿主の免疫反応を利用して HBV を排除するタイプの薬剤の開発が盛んに行われています¹⁶。近い将来これらの中から有効な薬剤が登場することが期待される。

8. おわりに

B 型肝炎に対する核酸アナログ長期投与の問題点と対策を解説した。症例の高齢化が進む昨今、肝臓だけでなく他臓器や合併症にも注意を払って症例をフォローする必要が出てきている。表1に示すようなファーストラインの核酸アナログ製剤の特徴を十分念頭に入れた上で、それぞれの症例に合った治療薬選択を行い、今後登場するであろう HBs 抗原消失に向けた新規治療に繋げていく必要がある。

Conflict of Interest：開示すべき利益相反はなし。

文 献

1. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会：B 型肝炎治療ガイドライン（第4版）2022年6月。
2. Liaw YF, Chu CM: Hepatitis B virus infection. Lancet 2009; 373: 582-592. PMID: 19217993.
3. Tseng TC, Hosaka T, Pan MH, et al: Higher level of Hepatitis B Surface antigen associated with delayed development of hepatocellular carcinoma in immune-tolerant patients. Hepatology 2025; <https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000001313>. PMID: 40112297.
4. Hosaka T, et al.: Highly-sensitive HBcrAg measurements can predict HCC risk and HBsAg loss in HBeAg-negative chronic hepatitis B patients. AASLD 2024.
5. Suzuki F, Suzuki Y, Hosaka T, et al.: Efficacy of long-term tenofovir-based rescue therapy in patients with

- chronic hepatitis B refractory to nucleoside/nucleotide analogs. *J Gastroenterol* 2017; 52: 641–651. PMID: 27699721.
6. Kumada H, Koike K, Suyama K, et al.: Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate rescue therapy for chronic hepatitis B patients who failed other nucleos(t)ide analogs. *Hepatol Res* 2017; 47: 1032–1041. PMID: 27862721.
 7. Koike K, Suyama K, Ito H, et al.: Randomized prospective study showing the non-inferiority of tenofovir to entecavir in treatment-naïve chronic hepatitis B patient. *Hepatol Res* 2018; 48: 59–68. PMID: 28374496.
 8. Murakami E, Wang T, Park Y, et al.: Implications of efficient hepatic delivery by tenofovir alafenamide (GS-7340) for hepatitis B virus therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2015; 59: 3563–3569. PMID: 25870059.
 9. Agarwal K, Fung SK, Nguyen TT, et al.: Twenty-eight day safety, antiviral activity, and pharmacokinetics of tenofovir alafenamide for treatment of chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2015; 62: 533–540. PMID: 25450717.
 10. Suzuki F, Hosaka T, Suzuki Y, et al.: Long-term outcome of entecavir treatment of nucleos(t)ide analogue-naïve chronic hepatitis B patients in Japan. *J Gastroenterol* 2019; 54: 182–193. PMID: 30136216.
 11. Fontana RJ: Side effects of long-term oral antiviral therapy for hepatitis B. *Hepatology* 2009; 49 (Suppl 5): S185–195. PMID: 19399802.
 12. Lampertico P, Chan HL, Janssen HL, et al.: Review article: long-term safety of nucleoside and nucleotide analogues in HBV-monoinfected patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 16–34. PMID: 27198929.
 13. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al.: Renal safety and biochemical changes for 2 years after switching to tenofovir alafenamide from long-term other nucleotide analog treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res* 2022; 52: 153–164.
 14. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, et al.: Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004; 351: 1521–1531. PMID: 15470215.
 15. Hosaka T, Suzuki F, Kobayashi M, et al.: Long-term entecavir treatment reduces hepatocellular carcinoma incidence in patients with hepatitis B virus infection. *Hepatology* 2013; 58: 98–107. PMID: 23213040.
 16. Feld JJ, Lok AS, Zoulim F: New Perspectives on Development of Curative Strategies for Chronic Hepatitis B. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2023; 21: 2040–2050. PMID: 37080262.

(受付：2025年6月22日)

(受理：2025年6月23日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的で、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。