

ウイルス動態からみると RVR 達成例の SVR 率は 75% (81/108 例), 非達成例では 61% (11/18 例) であった。また eRVR 達成例の SVR 率は 80% (70/88 例), 非達成例では 58% (22/38 例) であった (表 2) (RVR, eRVR については p393 「資料 3 ウイルス学的反応の定義」参照)。

B. 前治療再燃例, 無効例

日本で行われた前治療再燃例・無効例に対する 3 剤併用療法 24 週投与の成績では, 前治療再燃例・無効例における SVR 率はそれぞれ 88% (96/109 例), 34% (11/32 例) であった (表 3)⁹⁾。性別, 年齢, 開始時のウイルス量は SVR に関連がなかった。薬剤アドヒアランスから治療効果をみると, 前治療再燃例ではテラプレビルが 40% 以上投与された場合, 91% (93/102 例) の SVR 率であり, 40% 未満では 43% (3/7 例) であった。前治療無効例ではテラプレビルが 80% 以上投与された場合でも 40% (10/25 例) の SVR 率であり, 60~80% の場合は 17% (1/6 例) であった。Peg-IFN α -2b のアドヒアランスについては, 前治療再燃例では 40% 以上で SVR 率 80% 以上であったが, 前治療無効例では 80% 以上の症例でのみ SVR 例 (48% ; 11/23 例) が認められた。リバビリンのアドヒアランスは前治療再燃例では 20% 以上でも SVR 率 85% 以上と高率であったが, 前治療無効例では 40-80% のアドヒアランスで 33-38% の SVR 率であった。

ウイルス動態からみると再燃例における SVR 率は RVR 達成例 92% (90/98 例), 非達成例 55% (6/11 例) であり, 前治療無効例では RVR 達成例 39% (9/23 例), 非達成例 22% (2/9 例) であった。eRVR でみると, 前治療再燃例での SVR 率は eRVR 達成例 96% (84/88 例)・非達成例 57% (12/21 例), 前治療無効例では eRVR 達成例 47% (9/19 例)・非達成例では 15% (2/13 例) であった (表 2)。

【Recommendation】

- 1) IFN 初回投与例に対するテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法 24 週投与での SVR 率は 73% であり, 対照群である Peg-IFN α -2b+リバビリン 2 剤併用療法 48 週 (49%) よりも有意に高率であった。
- 2) IFN 再燃例・無効例に対するテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン 3 剤併用療法 24 週投与での SVR 率は, それぞれ 88%, 34% であった。

(2) 副作用

テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では, Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法よりも副作用は増加する。このうち重要な副作用は, 皮膚症状と貧血である。

皮膚症状は, 85% (226/267 例) の患者に発現し, 重症度は 2 剤併用療法よりも高かった。発現時期は投与開始 7 日目までに 56% (150/267 例), 28 日目までに 77% (205/267 例) の患者に認められた⁹⁹⁾。5% (19/355 例) の症例では体表面積の 50% を超えて出現した。発熱やリンパ節腫脹などの全身症状を伴う症例が 7% に認められ, ステイブンス・ジョンソン症候群 (SJS) や薬剤性過敏症候群 (DIHS) および粘膜症状を伴う多型紅斑など, 重篤な皮疹が 1.5% (4/267 例) に出現した。従って, 皮膚症状に対しては厳重な注意が必要である。皮膚症状に対する処置は皮膚科医との連携のもと, その程度に応じてステロイド剤の外用・抗アレルギー剤の内服, さらに重症例ではステロイド剤の全身投与など適切な治療を早期に行う必要がある。多くの症例では, ステロイド剤の外用, 抗アレルギー剤の内服で管理可能である。ただし, 皮膚症状が出現した際には肝臓専門医が自ら処置を行うのではなく, 軽微なものであっても必ず皮膚科専門医の診察を依頼し, 重症化の可能性や外用薬・内服薬など皮膚症状の治療方針について指示を仰ぐべきであり, その後も十分な連携が必要である。テラプレビル投与継続の可否に関しても治療効果と副作用を考慮し, 皮膚科医との連携のもと決定する必要がある。

貧血は Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用療法でも重要な副作用の一つであり, ITPA 遺伝子の SNP (rs1127354) が治療中の Hb 値の低下に密接に関係する⁸⁷⁾⁸⁸⁾⁹³⁾。テラプレビルを併用した 3 剤併用療法の場合は 2 剤併用療法よりもさらに貧血の進行が強い。初回治療例を対象とした国内臨床試験では, Grade 1 の貧血 (Hb 9.5~11.0 g/dl) はテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用, Peg-IFN+リバビリン 2 剤併用それぞれにおいて 39.7%, 50.8% の頻度で出現したが, Grade 2 (Hb 8.0~9.5 g/dl) はそれぞれ 27.0%, 17.5% であり, Grade 3 (Hb<8.0 g/dl) の貧血は 3 剤併用群だけにしか出現しなかった¹⁰⁾。また 3 剤併用療法では貧血による治療中止率も高い。

テラプレビルを併用した 3 剤併用療法でも, 2 剤併用療法と同じく, ITPA 遺伝子が CC ゲノタイプの症例では CA/AA ゲノタイプの症例よりも治療開始早期において Hb 値の低下は有意に大きく, CC ゲノタイプの症例では治

療開始後 4 週目まで急速な Hb 値の低下がみられる⁹⁴⁾。治療開始後 4 週目の時点で Hb 値が 11.0 g/dl 未満に低下することに関係する因子は、女性、BMI<23、ITPA 遺伝子の CC ゲノタイプ、年齢 50 歳以上であった。また投与中に Hb 値が中止基準である 8.5 g/dl 未満に低下することに関係する因子は体重 60 kg 未満、年齢 61 歳以上であった。このような因子を持った症例では Hb 値の推移に十分注意する必要がある。

貧血の進行に対しては Hb 値を頻回に測定し、リバビリンを早期に減量して対処すべきである。前に述べたように、初回治療例・再燃例に対する国内臨床試験では、治療効果に対するリバビリン減量の影響は比較的小さいことが報告されており⁹¹⁾、ことに再燃例ではリバビリンを最低 20% 投与していれば 85% 以上の SVR が得られている⁹⁾。

その他注意すべき点として、市販後調査でテラプレビル投与初期に血中クレアチニン増加(腎障害)、高尿酸血症が出現することが明らかになった。多くの症例では投与開始 1 週間以内出現しており、投与開始直後には血中クレアチニン・尿酸値の上昇に注意が必要である。また、テラプレビルを併用した 3 剤併用療法の国内臨床試験において、肝硬変症例は対象とされておらず、肝硬変への安全性は確認されていない。3 剤併用療法には肝硬変に対する保険適用はないことに留意すべきである。

【Recommendation】

- 1) テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法では重篤な皮膚症状が生じうる。皮膚症状が出現した際には軽微なものであっても必ず皮膚科専門医の診察を依頼し、重症化の可能性や外用薬・内服薬など皮膚症状の治療方針について指示を仰ぐべきである。テラプレビル投与継続の可否に関しても治療効果と副作用を考慮し、皮膚科医との連携のもとに決定する。
- 2) 貧血の進行に対しては Hb 値を定期的に測定し、リバビリンの減量により対処する。
- 3) 投与開始初期に血中クレアチニン・尿酸値が上昇することがある。
- 4) 肝硬変に対する安全性は確認されておらず、保険適用はない。

(3) 薬剤相互作用

テラプレビルは薬物代謝酵素 CYP3A4/5 を強力に阻害することから、同じく CYP3A4/5 の基質となる併用薬剤の血中濃度を上昇させる可能性がある。また CYP3A4 によって代謝されるため、CYP3A4 を誘導する薬剤と併用した際にはテラプレビルの血中濃度が低下する可能性がある。このため、多数の薬剤が併用禁忌とされている(表 4)ほか、併用注意薬も多数存在する⁹⁵⁾。添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

【Recommendation】

テラプレビルは薬物代謝酵素 CYP3A4/5 を強力に阻害し、またその基質となることから、多くの薬剤が併用禁忌・併用注意とされている。添付文書を参照し、投与前によく確認することが必要である。

(4) 薬剤耐性

テラプレビルの耐性変異 (V36, T54, R155, A156, V170) は単独投与で viral breakthrough になった症例から報告^{96)~98)}されたが、3 剤併用療法のウイルス学的不応例や再燃例からも報告されている⁹⁹⁾¹⁰⁰⁾。治療中のテラプレビル耐性の出現率は初回治療例で 12%、治療経験例では 22% と報告されている。また viral breakthrough, ウイルス学的不応例や再燃例の 80~90% に耐性ウイルスが検出されるという報告もある¹⁰¹⁾。このような耐性ウイルスはゲノタイプ 1a で 1b よりも高率に出現する。このような耐性ウイルスの多くは治療終了後、時間の経過とともに検出されなくなっていく⁹⁷⁾⁹⁸⁾。

表1 テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法の初回治療例に対する治療成績

(SVR率, %) (文献¹¹⁾より)

	テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン	Peg-IFN α -2b+リバビリン	P
	3剤併用 24週	2剤併用 48週	
SVR	73.0	49.2	0.002
Relapse	16.7	22.2	
Breakthrough	3.2	1.6	
Non-response	0.8	20.6	<0.0001

表2 テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法のRVR・eRVR達成率別にみた治療成績

(SVR率, %) (文献⁹⁾¹¹⁾より)

	RVR		eRVR	
	達成	非達成	達成	非達成
初回治療	75% (81/108)	61% (11/18)	80% (70/88)	58% (22/38)
再燃	92% (90/98)	55% (6/11)	96% (84/88)	57% (12/21)
無効	39% (9/23)	22% (2/9)	47% (9/19)	15% (2/13)

表3 テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法の前治療再燃例・無効例に対する治療成績

(SVR率, %) (文献⁹⁾より)

	前治療再燃例	前治療無効例
SVR	88.1	34.4
Relapse	7.3	40.6
Breakthrough	0.9	18.8
Non-response	0.9	6.3

表 4 テラプレビルとの併用禁忌薬及び主な商品名 (文献⁹⁵⁾より)

併用禁忌薬	主な商品名
キニジン硫酸塩水和物	硫酸キニジン
ベプリジル塩酸塩水和物	ベプリコール
フレカイニド酢酸塩	タンボコール
プロパフェノン塩酸塩	プロノン等
アミオダロン塩酸塩	アンカロン
ピモジド	オーラップ
エルゴタミン酒石酸塩	クリアミン
ジヒドロエルゴタミンメシル酸塩	ジヒデルゴット等
エルゴメトリンマレイン酸塩	エルゴメトリンマレイン酸塩
メチルエルゴメトリンマレイン酸塩	メテルギン等
トリアゾラム	ハルシオン等
ロバスタチン/シンバスタチン	リポバス等
アトルバスタチンカルシウム水和物	リピトール, カデュエット
アルフゾシンバルデナフィル塩酸塩水和物	レビトラ
シルデナフィルクエン酸塩 (肺高血圧症を適応とする場合)	レバチオ
タダラフィル (肺高血圧症を適応とする場合)	アドシルカ
プロナンセリン	ロナセン
コルヒチン (肝臓又は腎臓に障害のある患者に使用する場合)	コルヒチン
リファンピシン	アプテシン, リファジン, リマクタン等

4 初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量

難治性であるゲノタイプ1型・高ウイルス量(リアルタイムPCR法で5.0 LogIU/ml以上, HCV コア抗原で300 fmol/l以上)症例に対しては, HCV 選択的抗ウイルス剤である酵素阻害剤(プロテアーゼ阻害剤, ポリメラーゼ阻害剤, NS5A 阻害剤)をはじめ, 新たなIFN 製剤, リバビリンのプロドラッグ, 免疫賦活作用の増強を目的とした薬剤など, 多数の薬剤が開発中であるが, 現在一般臨床で使用できるのは, IFN 製剤をプラットフォームにした抗ウイルス療法, 即ち, Peg-IFN(IFN)±リバビリン±テラプレビルである。2004年, わが国においてPeg-IFN+リバビリン併用療法が使用可能となり, Peg-IFNにリバビリンを併用することで治療効果は向上したが, 貧血などの副作用が加わった。その後, 多数例での詳細な検討により, ウイルス因子, 宿主因子ならびに薬剤因子と治療効果や副作用との関係が明らかになり, 現在, Peg-IFN+リバビリン併用療法では, 従来のウイルスゲノタイプ・ウイルス量に合った画一的な治療から, 治療への反応性に合わせて治療期間を変更するレスポンスガイドセラピー(response-guided therapy)を中心に, 個々の患者における治療の最適化が図られるようになった。また, 2009年には, うつ症状などの副作用が少なく, 比較的安全性が高いIFNβ+リバビリン併用療法も保険適用となった。

2011年にはわが国においてテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法が使用可能となった。Peg-IFN+リバビリンにテラプレビルを併用することで, 治療効果は向上し, さらに治療期間も48週(72週)から24週に短縮されたが, 高度の貧血ならびに重篤な皮膚病変などの副作用が加わった。また, わが国で行われたテラプレビル+Peg-IFNα-2b+リバビリン3剤併用療法の臨床試験では, 65歳以下, 血小板数10万/μl以上の症例が対象であったため, 発癌リスクの高い高齢者や線維化進展例における治療効果ならびに副作用については今後科学的根拠の集積が必要である。

また, 現在, 治療開始前に効果を予測する指標としてIL28BのSNP, HCV core領域・NS5A領域アミノ酸変異が重要であることが広く認識されている。したがって, 保険適用にはなっていないものの, 可能であれば, 治療前にIL28BのSNP測定, HCV core領域・NS5A領域アミノ酸変異測定を行った上で, 抗ウイルス療法の適応を決めることが望ましい。IL28B, HCV core領域・NS5A領域アミノ酸変異の測定は外注により検査可能である(p394「資料4 HCVについての外注検査」参照)。

(1) Peg-IFN+リバビリン併用療法

A. 治療開始前の因子による治療効果予測

Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果を治療開始前に予測するための因子は、宿主側の因子、ウイルス側の因子に分けられる。宿主側因子としてはまず、宿主遺伝子の IL28B SNP の測定が有用である。rs8099917においてマイナーアレルの G を有する患者群 (TG/GG) は、G を持たないメジャーアレルの患者群 (TT) に比し、Peg-IFN+リバビリン併用療法に抵抗性であることがわかっている^{102)~104)}。その他、年齢、線維化の程度が抗ウイルス効果の予測因子となる¹⁰⁵⁾。非高齢あるいは線維化非進展例の SVR 率は比較的高率であり、高齢あるいは線維化進展例の SVR 率は総じて低い。また、高齢者の中でも、特に高齢女性での SVR 率が低いことが知られている¹⁰⁶⁾¹⁰⁷⁾。

一方、ウイルス側因子では、HCV core 領域の 70 番・91 番のアミノ酸変異¹⁰⁸⁾¹⁰⁹⁾、HCV NS5A 領域 (IFN 感受性領域、interferon sensitivity determining region : ISDR) のアミノ酸変異^{110)~112)}が、独立因子として Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果に関係する。HCV core 領域の 70 番アミノ酸が野生型の症例、また HCV NS5A 領域に変異が多い症例ほど Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果が高い。HCV NS5A 領域の ISDR 以外のアミノ酸変異 (IFN/RBV resistance-determining region : IRRDR) も同療法の治療効果に関与することが知られている¹¹³⁾。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療開始前には、宿主側因子として IL28B SNP、年齢、線維化の程度などが抗ウイルス効果予測因子となる。ウイルス側因子では、HCV core 領域の 70 番・91 番のアミノ酸変異、HCV NS5A 領域のアミノ酸変異が、独立因子として Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果に関係する。
- 2) 可能であれば、IL28B SNP、HCV core 領域・NS5A 領域のアミノ酸変異を測定し、治療効果をより正確に予測することが望ましい。ただし、これらの測定は外注検査により可能ではあるが、保険適用外である。

B. 治療開始後の反応性による治療効果予測 ～レスポンスガイドセラピーと治療中止基準～

Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療開始後には、個々の症例における治療への反応性、即ち、HCV RNA dynamics が、SVR に対する良好な指標となる¹¹⁴⁾。Peg-IFN+RBV 併用療法では、耐性変異ウイルス出現のリスクが低い。ため、まず治療を導入し、その上で治療への反応性を指標として治療方針を立てることが可能であり、かつ有用である (レスポンスガイドセラピー)。また、Peg-IFN+リバビリン併用療法は患者に対する身体的・経済的負担が大きいため、HCV RNA 量の減少率が極めて不良であり SVR が望めない症例では、治療中止基準を考慮して SVR を目指した抗ウイルス療法を早期に終了することが推奨される。

Peg-IFN+RBV 併用療法 (48 週投与) の国内臨床試験では amplicor 法で HCV RNA が測定されているが、投与開始後 12 週までに HCV RNA が陰性化した症例の 7 割以上において SVR が得られた反面、12 週以降の陰性化例では SVR は低率となり、24 週で HCV RNA が陰性化しない症例では SVR を認めなかった⁹²⁾⁸³⁾。海外の臨床試験においても、特に治療開始後 12 週での EVR (early viral response ; p393「ウイルス学的反応の定義」参照)、すなわち HCV RNA 陰性化 (complete EVR) ないし 2 log 以上の減少 (partial EVR) が SVR 率に密接に関与することが報告された¹¹⁵⁾。これを受けて米国肝臓学会 (AASLD) のガイドラインでは、ゲノタイプ 1b 型・高ウイルス量に対する Peg-IFN+リバビリン併用療法 (48 週) において、12 週で HCV RNA 量が 2 log 以上減少しない症例は治療中止を検討するよう推奨している¹¹⁶⁾。また 12 週で HCV RNA の陰性化が得られない症例では、24 週の HCV RNA が陽性であれば治療を終了すべきであるとしている¹¹⁶⁾。

一方、HCV RNA が 13~24 週に陰性化する症例に対しては、治療期間を 72 週まで延長投与することにより、SVR 率が向上することが明らかとなっている^{117)~120)}。さらに real-time PCR 法で HCV RNA が 24 週以降 36 週までに陰性化した群においても SVR が得られることから、わが国では、HCV RNA の陰性化が 13~36 週までに得られた症例に対しては、72 週の延長投与が推奨されている。また、延長投与は、特に HCV core 領域の 70 番・91 番のアミノ酸が変異型、HCV NS5A 領域の ISDR が野生型である群において有用であったとの報告もある¹²¹⁾。なお、治療開始 9 週から 12 週に HCV RNA が陰性化した線維化進展例や高齢女性では、投与を 48 週で終了すると再燃率が高い。したがってこうした症例では、保険適用はないものの、72 週延長投与も選択肢と考えられる¹²²⁾。

近年、real-time PCR 法により幅広い HCV RNA 量測定が可能になり、個々の症例における治療への反応性を、治療開始 12 週よりも早期の HCV RNA 量減少率で評価できる可能性が示唆されている。すなわち、レスポンスガイ

ドセラピーを施行した Peg-IFN+リバビリン併用療法における SVR 率を、治療開始 4 週時点での HCV RNA 減少率別にみると、HCV RNA 減少が 1 log 未満、1~2 log、2~3 log、3~4 log、4 log 以上(ただし HCV RNA 陽性)で SVR 率はそれぞれ 4%、18%、55%、66%、89% となり、HCV RNA が陰性となった症例では 100% の SVR であったと報告され、治療開始 4 週での HCV RNA 減少率と SVR 率の間には、強い相関が認められている ($p < 0.001$) (表 1)¹⁴⁾。一方、同療法において、HCV RNA 量低下が治療開始 8 週で 1 log 未満、あるいは 12 週で 2 log 未満の症例では 24 週での HCV RNA 陰性化はみられなかったことから、このような症例では、8 週あるいは 12 週の時点で、少なくとも SVR を目指した抗ウイルス療法は終了することが推奨される (p392「資料 2 治療中止基準」参照)。

しかしその一方で、高齢者や線維化が進行し肝細胞癌発生リスクの高い症例では、SVR ではなく生化学的改善を目指して、Peg-IFN+リバビリン併用療法を中止せず継続することも考慮すべきである。わが国の成績では、ウイルス消失が得られなかった再燃例・無効例における治療終了後 6 カ月の ALT 正常化率は、それぞれ 56% (5/9)・62% (8/13) であり、ALT 正常化例では 1 例を除く全例で治療終了後 2 年まで長期の biochemical response が得られたと報告されている¹²³⁾。したがって、肝細胞癌発生リスクの高い症例に対する併用療法において投与開始 36 週で AST/ALT の正常化が得られている場合、HCV RNA が陽性であっても 48 週まで治療を継続する意義はあると考えられる¹²³⁾。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法の開始後には、HCV RNA 陰性化時期ならびに経時的な HCV RNA 減少率が治療効果を予測する上で有用である。
- 2) 治療開始早期の効果予測として、4 週時の HCV RNA 減少率が SVR に対する良好な指標となる。
- 3) HCV RNA の陰性化が 13~36 週までに得られた症例に対しては 72 週の延長投与が推奨される。また、治療開始 9 週から 12 週に HCV RNA が陰性化した症例でも、線維化進展例や高齢女性では、48 週投与では再燃率が高いため、保険適用外ではあるが、72 週延長投与も選択肢である。
- 4) 治療中止基準：HCV RNA 量低下が治療開始 8 週で 1 log 未満、あるいは 12 週で 2 log 未満の症例では、治療を終了することを検討すべきであり、12 週で 2 log 以上の HCV RNA 量低下を認めた場合も、36 週までに HCV RNA の陰性化がない場合には治療を中止する。
- 5) ただし、肝細胞癌発生リスクが高く、治療開始後 36 週の時点で AST/ALT が正常化した症例では、治療中止基準を満たした場合でも生化学的改善効果を目指して、治療を中止せず 48 週までの継続治療を考慮する。

C. 薬剤投与量と治療効果

海外の臨床試験では、Peg-IFN とリバビリンの投与量が治療効果に影響することが明らかにされている^{115)124)~127)}。Peg-IFN ならびにリバビリンの総投与量がともに予定投与量の 80% 以上であった症例では、それ以外の症例に比べ SVR 率が有意に高く (51% vs. 34%)、減量による治療効果への影響は、治療開始後 12 週以内に減量した症例で最も顕著であった²⁰⁾。また、日本では、EVR に有意に関連するのは治療開始後 12 週の Peg-IFN 投与量であり、リバビリン投与量には関連しないことが明らかにされ¹²⁸⁾、Peg-IFN α -2b の平均投与量が 1.2 μ g/kg 未満では、用量依存性に EVR が低率となることが報告された。一方、ウイルス陰性化後の再燃率の抑制に対しては、リバビリン平均投与量が 10 mg/kg/日以上以上の群の再燃率が 13% (12 mg/kg/日以上は 3%) であったのに対し、6 mg/kg/日未満では 50% と高率であり、リバビリン投与量が再燃率と用量依存性に関連することが示されている¹²⁹⁾。

【Recommendation】

- 1) Peg-IFN+リバビリン併用療法において、Peg-IFN 投与量が EVR に関連する。Peg-IFN α -2a は投与予定量の 80% 以上の投与量、Peg-IFN α -2b は 1.2 μ g/kg 以上の投与量で開始することが望ましい。
- 2) リバビリン投与量は治療終了後の再燃に関連する。リバビリン予定投与量の 80% 以上の投与、あるいは 10 mg/kg/日以上 (可能であれば 12 mg/kg/日以上) の投与量を維持して治療を完遂することにより、治療終了後の再燃率が低下する。

(2) テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法

わが国の臨床試験における IFN 初回投与例に対するテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の SVR 率は 73% (92/126 例) であった (p364「テラプレビル」参照)⁹⁾。前述の Peg-IFN+リバビリン併用療法に比し、テ

ラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法による治療は、24週投与と短期間でより高いSVR率が得られ、治療効率の面で優れている。したがって、認容性があれば、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法は、IFN初回投与例に対する現時点での第一選択である。

テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法の治療効果に関係する因子が検討され、IL28B SNPとHCV core領域の70番アミノ酸変異による個別化がきわめて有用であることが示されている¹³⁰⁾。即ち、IL28B(rs8099917 SNP)がTTのメジャーアレルでは83.8%と高い著効率が得られるが、TGまたはGGのマイナーアレルでは27.6%の著効率であった。さらに、IL28B SNPのマイナーアレルで、HCV core領域の70番アミノ酸変異が野生株の症例では50%のSVR率であるが、変異型では11.8%のSVR率にとどまる。さらに、テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法で著効が得られなかった場合、半数以上の症例にプロテアーゼ阻害剤に対する耐性変異がみられている(p366「テラプレビル—薬剤耐性」参照)。プロテアーゼ阻害剤間の交叉耐性の問題も指摘されており、AASLDのガイドラインでは、プロテアーゼ阻害剤による再治療は行わないよう推奨している¹⁰¹⁾。

以上のことから、テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法を予定している患者では、保険適用外ではあるが、可能であればIL28B SNP・HCV core領域アミノ酸変異を測定し、治療効果をより正確に予測した上で治療適応を決定するべきである。IL28B SNPがマイナーアレル(TGまたはGG)で、HCV core領域の70番アミノ酸変異が変異型の症例では、原則としてテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法は推奨されない。

また、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法では、治療開始4週でHCV RNA量が3 logcopy/ml以下にならない症例、12週時にHCV RNAが陰性化しない症例、ならびに治療中にHCV RNA量が2 logcopy/ml以上上昇する症例では、治療前からテラプレビル耐性ウイルスが存在している可能性があり¹³¹⁾、治療の継続により、TMC435、MK-7009、BI-201335など第2世代のプロテアーゼ阻害剤の耐性を獲得することがあるため、治療を中止すべきである(p392「資料2 治療中止基準」参照)。

欧米ではテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法について、いくつかの臨床試験(ADVANCE study⁹⁹⁾、ILLUMINATE study¹³²⁾)が行われた。この結果を受けて、AASLDのガイドラインでは、extended RVR(eRVR)達成の有無が良好な治療効果予測因子と考えられ、eRVRが得られた症例では24週投与、eRVRが得られなかった症例では、Peg-IFN+リバビリンを24週延長して48週投与とするレスポンスガイドセラピーが推奨されている¹⁰¹⁾。また、Peg-IFN+リバビリン併用療法のnull responder(治療中のHCV RNA量低下が2 log未満)に対するテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法においても、48週延長投与が推奨されている¹⁰¹⁾。ただし、わが国では現在のところ、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法48週延長投与は保険適用とされていない(eRVR, null responderについてはp393「資料3 ウイルス学的反応の定義」参照)。

【Recommendation】

- 1) テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法は、認容性があれば、IFN初回投与例に対する現時点での第一選択である。
- 2) テラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法では、IL28B SNPとHCV core領域70番アミノ酸変異による個別化が有用であり、保険適用外ではあるが、測定が可能であれば、両者を測定した上で治療適応を決定するべきである。IL28BマイナーアレルでHCV core領域70番アミノ酸の変異株を有する症例では、原則としてテラプレビル+Peg-IFN α -2b+リバビリン3剤併用療法は推奨されない。
- 3) 高齢者や線維化進展例におけるテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の治療効果ならびに副作用については、今後の検討を要する。現段階ではテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法の肝硬変に対する保険適用はない。
- 4) 治療中止基準：テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法では、治療開始4週でHCV RNA量が3 logcopy/ml以下にならない症例、12週時にHCV RNAが陰性化しない症例、ならびに治療中にHCV RNA量が2 logcopy/ml以上上昇する症例では、治療を中止すべきである。

(3) IFN β +リバビリン併用療法

わが国におけるゲノタイプ1型・高ウイルス量例に対するIFN β +リバビリン併用療法の臨床試験において、24週投与でSVR率19%と、IFN α +リバビリン併用療法に対する非劣勢が示され、副作用中止率は4%と比較的低率

であった¹³³⁾。また、IFN α 製剤に不耐容の“うつ病の既往又はうつ病の合併あるいはその疑いのある C 型肝炎難治例”に対する 48 週投与では、中止率は 17%、SVR 率は 22% であったと報告されている¹³³⁾。このように、うつ病の既往・合併、うつ病の疑いのある症例に対する有効性及び安全性が確認されているため、こうした症例に対しては、IFN β +リバビリン併用療法が考慮されるべきである (p358「治療薬—インターフェロン」参照)。

【Recommendation】

うつ病の副作用が懸念される場合には、IFN β +リバビリン併用療法を考慮する。

(4) 初回治療における抗ウイルス療法の選択 (p390「資料 1 治療フローチャート」参照)

A. 高齢者

高発癌群であり、施行可能な抗ウイルス療法が早期に導入されるべきである。ただし副作用を生じる可能性、ウイルス排除ができない可能性について、治療前に十分に患者に説明する必要がある。高齢者における Peg-IFN+リバビリン併用療法 48 週治療の SVR 率は、60~64 歳では 40~50% であり、60 歳未満に比し同等であるが、65 歳以上では約 30% と低率である。しかし、高齢者においても、early responder (治療開始 12 週までに HCV RNA 陰性化) では、SVR 率は約 80% と非高齢者と同等であり¹⁰⁵⁾、late responder (治療開始 13~24 週に HCV RNA 陰性化) においても、延長投与 (72 週投与) により、高齢者でも約 50% に SVR が得られている¹¹⁰⁾。このように、同じ高齢者でも、個々の症例で治療への反応性が異なり、また延長投与により SVR 率が改善するため、上記の治療中止基準を踏まえて、抗ウイルス療法を導入することが重要である。

具体的には、原則として Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。ただし、貧血がなく (Hb 14 g/dl 以上)、その他、治療への認容性が高いと考えられる場合には、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法も選択肢として考慮するが、65 歳以上の症例での安全性は確認されていない。また、IL28B SNP のマイナーアレルで HCV core 領域 70 番アミノ酸が変異型であることが判明している場合には、いずれの治療においても治療効果が極めて不良と予測されるため、抗ウイルス治療は行わず、治療待機とすることも可能である。抗ウイルス治療を行わない場合、ALT が異常値であれば、前述の通り、Peg-IFN または IFN の少量長期投与 (p358「治療薬—インターフェロン」参照)、あるいは肝底護剤 (SNMC, UDCA) (p379「肝底護療法」参照) などによる治療を行う。また、貧血症例 (Hb 12 g/dl 未満) では、リバビリンを併用しない Peg-IFN (IFN) 単独療法を考慮する。

【Recommendation】

- 1) 高齢者は発癌リスクが高く、抗ウイルス療法が早期に導入されるべきである。
- 2) 高齢者への抗ウイルス療法の導入にあたっては、治療前に効果予測と副作用を勘案して適応を決定するとともに、ウイルス排除ができない可能性について十分に患者に説明する必要がある。
- 3) 高齢者の初回治療では、原則として Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。
- 4) 高齢者において、IL28B マイナーアレルで HCV core 領域 70 番アミノ酸の変異株を有する場合には、治療待機とすることも可能である。この場合 ALT が異常値であれば Peg-IFN/IFN 少量長期投与、あるいは肝底護療法を行う。

B. 非高齢者

発癌リスクが比較的低い非高齢者では、可能であれば IL28B SNP や HCV core アミノ酸変異、ISDR 変異などを測定し、次世代 DAAs も視野に入れて最も治療効果が高いと予測される薬剤での治療を考慮する。線維化進展例では、より積極的な抗ウイルス療法の導入が必要である。

具体的な治療法としては、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法が第 1 選択である。認容性が懸念され、かつ線維化が進展した症例では、Peg-IFN+リバビリン併用療法を考慮する。うつ症状合併例では、IFN β +リバビリン併用療法を考慮する。一方、線維化軽度で発癌率が低いと予測される場合には、より効果が高いと予測される治療までの待機も可能である。また、治療導入の判断に苦慮する場合には IL28B SNP や HCV アミノ酸変異の測定が有用である。IL28B マイナーアレルで HCV core 領域 70 番アミノ酸が変異型であることが判明している場合には、原則として、積極的な抗ウイルス治療の導入は行わないことが推奨される。

【Recommendation】

- 1) 発癌リスクが比較的低い非高齢者では、可能であれば IL28B SNP や HCV core アミノ酸変異の測定により

治癒率を予測し、次世代 DAAs も視野に入れた上で治療適応を決定する。線維化進展例では、高齢者同様、より積極的な抗ウイルス療法の導入が必要であるが、線維化軽度例では、より効果が高いと予測される治療までの待機も可能である。

- 2) 非高齢者の初回治療では、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン併用療法が第1選択である。治療への認容性が懸念され、かつ線維化進展例では、Peg-IFN+リバビリン併用療法を考慮する。
- 3) IL28B マイナーアレルで HCV core 領域 70 番アミノ酸が変異型であることが判明している場合には、原則として、積極的な抗ウイルス治療の導入は行わない。

表1 治療開始4週時 HCV RNA 減少量とレスポンスガイドセラピーによる SVR 率との関係（ゲノタイプ1型・高ウイルス量）¹¹⁴⁾

HCV RNA 減少 (Log)	1 log 未満	1～2 log	2～3 log	3～4 log	4 log 以上	HCV 陰性化
SVR 率	4% (2/53)	18% (10/55)	55% (48/87)	66% (58/88)	89% (70/79)	100% (29/29)

(HCV RNA 減少率 vs. SVR 率 : $p < 0.001$)

5 初回治療—ゲノタイプ1型・高ウイルス量以外

ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例以外のC型慢性肝炎症例では、Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う場合、ゲノタイプ、ウイルス量の多寡にかかわらずSVR率に大きな差はない。欧米ではPeg-IFN+リバビリン療法が第一選択であるが、日本では低ウイルス量の初回治療ではIFN単独療法が第一選択とされている。

(1) ゲノタイプ1型・低ウイルス量

ゲノタイプ1型・低ウイルス量（リアルタイムPCR法で5.0 LogIU/ml 未満，HCV コア抗原で300 fmol/l 未満）の症例に対してはPeg-IFN単独療法により50%以上の症例でSVRが得られる⁴⁰⁾¹³⁴⁾。また従来型IFN単独療法24～48週投与でも約50%のSVRが得られる¹³⁵⁾。Peg-IFN+リバビリン併用療法はゲノタイプ1型・低ウイルス量症例において80%以上のSVRが得られることが報告されているが¹³⁶⁾、本邦では保険適用は認められていない。

(2) ゲノタイプ2型・低ウイルス量

ゲノタイプ2型・低ウイルス量の症例に対してはPeg-IFN単独療法により約90%の症例でSVRが得られる¹³⁴⁾¹³⁷⁾。また従来型IFN単独療法投与でも同様に高いSVRが得られる。保険適用はないものの、Peg-IFN+リバビリン併用療法ではさらに高率にSVRが得られる。なお、治療期間は24週が標準的だが、投与早期（治療開始1～2週以内）にHCV RNAが陰性化する場合には治療期間を8～16週まで短縮することも可能である¹³⁸⁾。

(3) ゲノタイプ2型・高ウイルス量

ゲノタイプ2型・高ウイルス量の症例に対してはPeg-IFN+リバビリン併用療法の効果が高い⁸⁵⁾¹³⁹⁾。HCV RNA量が1,000 KIU/ml (6.0 LogIU/ml) 未満であればPeg-IFN単独療法でも治癒が期待できる。特にHCV RNAが4～8週で陰性化した場合、80%以上の症例でSVRが得られる¹³⁷⁾。

【Recommendation】

- 1) ゲノタイプ1型・低ウイルス量症例の初回治療にはPeg-IFN24～48週、あるいは従来型IFN単独24週の投与を行う。
- 2) ゲノタイプ2型・低ウイルス量の初回治療にはPeg-IFN24～48週、あるいは従来型IFN単独24週の投与を行う。HCV RNAが1～2週以内に陰性化した場合は投与期間を8～16週に短縮することも可能である。
- 3) ゲノタイプ2型・高ウイルス量症例の初回治療にはPeg-IFN+リバビリン併用療法もしくはIFNβ+リバビリン併用療法を24週行う。リバビリンを使うことが難しい場合はPeg-IFN単独療法（24～48週）を施行することも可能である。

6 再治療

(1) ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量

IFN/PEG-IFN+リバビリン併用療法の非著効例に対する再治療の効果は、前回治療時の治療への反応性が最も良い指標となる^{140)~142)}。非著効例の前治療の反応性は、“relapse”(HCV RNA が治療中いったん陰性化したのが治療終了後に再出現)ならびに“non-responder (無効)”(治療中に HCV RNA の陰性化なし)に大別される。さらに、“non-responder (無効)”は、ほとんど反応のなかった“null response”(治療開始 12 週時の HCV RNA 量の減少が 2 log 未満)と、“partial response”(治療中 HCV RNA は陰性化しなかったが、治療開始 12 週時の HCV RNA 量の減少が 2 log 以上)に分けられる¹⁰¹⁾ (p393「資料 3 ウイルス学的反応の定義」参照)。なお、リバビリンを使用しなかった既治療例、すなわち IFN ならびに PEG-IFN 単独療法の既治療例に対するリバビリン併用療法による再治療では、前治療への反応性は強い効果予測因子とならないため、原則として、初回治療の方針に従う。また、前治療歴が不明の場合も初回治療の方針に準じた治療を行う。

欧米を中心とする Epic study において、IFN/PEG-IFN+リバビリン併用療法の非著効例(ゲノタイプ 1 型, METAVIR score F2-F4)に対する PEG-IFN+リバビリン併用 48 週投与による再治療が検討され、前回 relapser の SVR 率 23% (56/243) に比し、non-responder の SVR 率は 4% (19/431) と低率であったことが報告された¹⁴²⁾。一方、REPEAT study では、PEG-IFN α -2b+リバビリン併用療法で著効が得られなかった症例に対する PEG-IFN α -2a+リバビリン併用療法の治療期間別の有効性が検討され、72 週投与群の SVR 率は 16% と、48 週投与の 8% に比し高率であったと報告された¹⁴⁰⁾。また、PEG-IFN+リバビリン併用療法非著効に対する同療法のレスポンスガイドセラピーによる再治療の検討では、前回 relapser の SVR 率 63% (20/32) に対し、non-responder の SVR 率は 13% (3/24) と低く、さらに null responder では 16 例中 1 例も SVR を認めなかったと報告されている¹⁴¹⁾。このように、リバビリン併用療法の非著効例に対する PEG-IFN+リバビリン併用療法の再治療で SVR を得るためには、前治療が null response でないことが必要条件である。また前治療で延長投与を受けていない症例が良い適応である。

テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法による再治療においても、前治療の反応性が極めて重要である。PEG-IFN+リバビリン併用療法で著効が得られなかったゲノタイプ 1 型 C 型肝炎例に対するテラプレビルの標準治療(テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤を 12 週併用し、その後 12 週 Peg-IFN α -2a+リバビリンを併用；T12PR24)による再治療では、前回 relapser の SVR 率 69% (29/42) に対し、non-responder の SVR 率は 39% (26/66) と低率であった (PROVE3 study)¹³⁾。また、わが国における臨床試験では、前治療が PEG-IFN+リバビリン併用療法であった症例に限れば、前回 relapser で 86% (68/79)、non-responder で 28% (8/29) の SVR 率であった。一方、欧米において、PEG-IFN+リバビリン併用療法既治療のゲノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎に対して、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法 48 週投与の臨床試験が行われている (REALIZE study)¹⁰⁰⁾。テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤を 12 週併用し、その後 36 週 Peg-IFN α -2a+リバビリンを併用する群 (T12PR48)、および Peg-IFN α -2a の 4 週先行投与の後にテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤を 12 週併用し、その後 32 週 Peg-IFN α -2a+リバビリンを併用する群 (Lead-in T12PR48) とを、対照群である Peg-IFN α -2a+リバビリン 48 週投与 (PR48) と比較したものであるが、この結果、T12PR48/Lead-in T12PR48/PR48 の前治療効果別の SVR 率はそれぞれ、relapser で 83%/88%/24%、partial responder で 59%/54%/15%、null responder で 29%/33%/5% であり、Lead-in の有無にかかわらず、前治療効果が 3 剤併用療法における強力な効果予測因子となることが示されている。さらに、前治療効果別に IL28B SNP と治療効果との関係も検討され、前治療効果が同じであれば、IL28B SNP (rs12980275) がメジャーアレル (CC) でもマイナーアレル (CT または TT) でも SVR 率はほぼ同等であったことが報告されている¹⁴³⁾ (前治療 relapser : 88%/85%/85%、partial responder : 63%/58%/71%、null responder : 40%/29%/31%)。また、PEG-IFN+リバビリン併用療法非著効ゲノタイプ 1 型症例に対して、前治療 null responder あるいは eRVR が達成されなかった症例では延長投与 (T12PR48)、それ以外では標準投与 (T12PR24) としたテラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用による再治療の臨床試験では、SVR 率は、前治療 relapser で 97% (28/29)、partial responder で 55% (16/29)、null responder で 37% (19/51) であった¹⁴⁴⁾。

このように、前治療効果は、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用による再治療においても、非常に重要な治療効果予測因子である。また、前治療 null responder では、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法

の著効率は48週治療においても3割程度にとどまり、本邦における24週治療ではより低率となることが予想される。ことに前治療 null responder の高齢者では副作用の懸念もあり、3剤併用療法の適応については慎重に検討するべきである。

(2) ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例・再治療における抗ウイルス療法の選択 (p390 資料1 「治療フローチャート」参照)

A. 高齢者

原則として、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を行うが、認容性が許せば、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を考慮する。IFN+リバビリン併用療法の non-responder では、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療により治療効果が得られると報告されているが¹⁴⁵⁾¹⁴⁶⁾、前治療 null responder では、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療では著効は期待できない。前治療 null responder に対するテラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法では、治療中止基準を念頭に入れた治療導入も可能であるが、副作用に対する懸念があり、また治療効果が低いことが予測されるため、抗ウイルス療法については原則として次世代 DAAs による治療を待機することが望ましい。しかしその一方で、高齢者は肝細胞癌発症リスクが高いため、ウイルス排除が困難な場合は、生化学的改善効果・発癌抑制を日指して Peg-IFN または IFN の少量長期投与 (p358「治療薬—インターフェロン」参照)、あるいは肝庇護剤 (SNMC, UDCA) (p379「肝庇護療法」参照) などによる治療を行うべきである。

B. 非高齢者

本邦における3剤併用療法24週投与の成績では、前述の通り、前治療 PEG-IFN+リバビリン併用療法の relapser における SVR 率は86%であり、高い有効性が示されている⁹⁾¹⁴⁷⁾。一方、前治療 PEG-IFN+リバビリン併用療法の non-responder 全体の SVR 率は28%であるが、partial responder であれば、より高率の SVR 率が期待できる。したがって、前治療 relapser あるいは partial responder では、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法が第1選択となる。3剤併用の治療への認容性が許さない場合には、線維化が進展していれば PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を考慮する必要があるが、線維化が軽度の例では次世代 DAAs への待機も可能である。

前治療 null responder では、上述の通り、3剤併用療法24週投与においても、治療効果はかなり低いことが予想される⁹⁾。したがって、前治療 null responder の線維化進展例では、可能であればテラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を考慮するが、線維化が進展していなければ、原則として、次世代 DAAs への待機とする。

【Recommendation】

- 1) ゲノタイプ1型・高ウイルス量の IFN/PEG-IFN+リバビリン併用療法の非著効例に対する再治療では、前回治療時の治療への反応性が最も良い指標となる (IFN ならびに PEG-IFN 単独療法の既治療例に対するリバビリン併用療法による再治療では、原則として、初回投与における治療方針に従った治療を行う)。
- 2) ゲノタイプ1型・高ウイルス量・高齢者の再治療：前治療 relapser あるいは partial responder の場合、原則として、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を行うが、認容性が許せば、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を考慮する。
- 3) ゲノタイプ1型・高ウイルス量・高齢者の再治療：前治療 null response の場合、十分な抗ウイルス効果は期待できないため、抗ウイルス療法については治療待機を考慮し、ALT 値異常例では Peg-IFN または IFN 少量長期投与、あるいは肝庇護剤による治療を行うべきである。
- 4) ゲノタイプ1型・高ウイルス量・非高齢者の再治療：前治療 relapser あるいは partial responder の場合、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法が第1選択となる。ただし、3剤併用の治療への認容性が許さない場合には、線維化が進展していれば PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を考慮する必要があるが、線維化が軽度の例では次世代 DAAs への待機も可能である。
- 5) ゲノタイプ1型・高ウイルス量・非高齢者の再治療：前治療 null response の場合、線維化進展例では、認容性が許せば、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を行うが、線維化が軽度例では、次世代 DAAs への待機とする。

(3) ゲノタイプ1型・低ウイルス量

前治療が IFN あるいは PEG-IFN 単独療法であれば、原則として、PEG-IFN+リバビリン併用療法を行う。うつ

病・うつ症状など PEG-IFN α の適応にならない症例では、PEG-IFN の代わりに IFN β を使うことも可能である²⁶⁾。また、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を行う。認容性が許さない場合には、線維化進展例であれば、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を考慮するが、同剤による再治療の有効性については現時点では明らかなエビデンスはない。

(4) ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量

前治療が IFN あるいは PEG-IFN 単独療法であれば PEG-IFN+リバビリン併用療法 (24 週投与) を行う。また、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、PEG-IFN+リバビリン併用療法 (24~48 週投与) による再治療を考慮する。50% 以上の SVR 率が報告されている¹⁴¹⁾¹⁴⁸⁾。うつ病・うつ症状など PEG-IFN α の適応にならない症例では、PEG-IFN の代わりに IFN β を使うことも可能である²⁶⁾。

(5) ゲノタイプ 2 型・低ウイルス量

前治療が IFN あるいは PEG-IFN 単独療法であれば PEG-IFN+リバビリン併用療法 (24 週投与) を行う。また、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、PEG-IFN+リバビリン併用療法 (24~48 週投与) による再治療を考慮する。初回治療同様の高い SVR 率が報告されている⁹⁵⁾¹³⁶⁾。ゲノタイプ 2 型・高ウイルス量と同様、うつ病・うつ症状など PEG-IFN α の適応にならない症例では、PEG-IFN の代わりに IFN β を使うことも可能である²⁶⁾。

【Recommendation】

- 1) ゲノタイプ 1 型・低ウイルス量症例では、原則として、前治療が IFN あるいは PEG-IFN 単独療法であれば、PEG-IFN+リバビリン併用療法、前治療がリバビリン併用療法であれば、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法を行う。3 剤併用への認容性が許さない場合には、線維化進展例であれば、PEG-IFN+リバビリン併用療法による再治療を考慮する。
- 2) ゲノタイプ 2 型ではウイルス量にかかわらず、前治療が IFN あるいは PEG-IFN 単独療法であれば PEG-IFN+リバビリン併用療法 (24 週投与) を行う。また、前治療がリバビリン併用療法であった場合には、PEG-IFN+リバビリン併用療法 (24~48 週投与) による再治療を考慮する。
- 3) いずれにおいても、うつ・うつ症状など PEG-IFN α に不耐の場合には IFN β +リバビリン併用療法を 24~48 週行う。

7 肝硬変の治療

(1) 代償性肝硬変に対する IFN 治療

肝予備能が保たれ、黄疸、腹水、肝性脳症、食道静脈瘤などの肝不全症状がない状態 (Child-Pugh class A) を代償性肝硬変、肝不全症状を伴う状態 (Child-Pugh class B, C) を非代償性肝硬変と呼ぶ。高度の肝線維化進行がみられる肝硬変は、肝発癌の高危険群である。また、肝発癌をまぬがれても肝不全に進展すれば生命予後が不良となる。したがって、肝硬変の治療目的は肝発癌と肝不全の両者を抑制することであり、代償性肝硬変では積極的な抗ウイルス療法の必要性が高い。代償性肝硬変に対する IFN 治療によりウイルスの排除が得られれば、肝発癌や肝不全の発生を抑制することが期待できる⁹⁾。しかし、肝線維化進展例は IFN 抵抗性であり、肝硬変に合併する脾機能亢進症による汎血球減少は IFN 治療の障害となる⁷⁸⁾⁷⁹⁾。IFN 治療によりウイルス学的効果が得られない場合、ALT 値の改善や発癌抑制を目指した IFN 少量持続療法への切り替えが必要となる。なお、テラプレビル+Peg-IFN+リバビリン 3 剤併用療法の肝硬変に対する安全性は確立しておらず、肝硬変症例での保険適用はない。

A. Peg-IFN+リバビリン併用療法

海外では、以前より慢性肝炎と同様に代償性肝硬変に対しても Peg-IFN+リバビリン併用療法が標準治療となっている¹⁴⁹⁾¹⁵⁰⁾。主に代償性肝硬変患者を対象にした Peg-IFN α -2b (1.0 μ g/kg/週) 単独投与とリバビリン (800 mg/日) 併用療法の比較試験では、リバビリン併用群で高い有効性がみられている (SVR 率 9.8% vs. 21.6% ; $p=0.06$)¹⁵¹⁾。また、ゲノタイプ 1/4 型の SVR 率 11% に対し、2/3 型の SVR 率は 67% と有意に高く ($p=0.001$)、SVR が得られた群は無効群に比較して有意に肝不全への進行が少ない (6.2% vs. 38.3% ; $p=0.03$)。代償性肝硬変のみを対象にした Peg-IFN α -2a 180 μ g/週とリバビリン (600~1,200 mg/日) 併用の臨床試験でも、ゲノタイプ 1/4 型に対し 2 型では有意に高い SVR 率が得られている (32% vs. 58% ; $p=0.004$)¹⁵⁰⁾。わが国においては、2011 年より代償性

硬変に対して Peg-IFN α -2b または Peg-IFN α -2a とリバビリンの併用療法が、ウイルス量やゲノタイプにかかわらず保険適用となっている。国内臨床試験における C 型代償性肝硬変に対する Peg-IFN α -2b 1.0 μ g/kg/週 + リバビリン併用療法 48 週の治療成績は、1 型高ウイルス量で 22% (15/69)、1 型高ウイルス量以外で 79% (26/33) の SVR 率であり、1 型高ウイルス量以外で高い有効性が示されている。また、Peg-IFN α -2a の 90 μ g と 180 μ g の 2 用量とリバビリン併用療法 48 週の治療成績では、90 μ g 群で 28% (17/61)、180 μ g 群で 27% (17/63) の SVR 率であり、両群間に差はみられない¹⁵²⁾。90 μ g 群では、ゲノタイプ 1 型で 21% (10/48)、2 型で 50% (6/12) の SVR 率であり、2 型に対する有効性が高い。

肝線維化が高度であり、Peg-IFN α やリバビリンの投与量が制限される代償性肝硬変では、SVR を得るためにはより長期間の併用投与が必要である。代償性肝硬変においても Peg-IFN + リバビリン併用療法の治療開始後の HCV RNA dynamics が、SVR に対する良好な指標となる¹⁵³⁾¹⁵⁴⁾。したがって、慢性肝炎と同様に Peg-IFN + リバビリン併用療法への反応性に依って治療期間を変更するレスポンスガイドセラピー (response-guided therapy) が有用である。また、治療開始 12 週以上経過しても HCV RNA が陰性化せず、ウイルス排除が期待できない場合には、慢性肝炎と同様治療中止基準を考慮して、発癌抑制を目的とした IFN 少量長期投与への切り替えを検討する。代償性肝硬変における Peg-IFN + リバビリン併用療法の副作用では、インフルエンザ様症状、うつ状態、倦怠感、血球減少などの発現率は高いものの、安全性と認容性には慢性肝炎と大きな差はない¹⁴⁹⁾¹⁵⁰⁾。しかし、脾機能亢進による汎血球減少が背景にあるため、貧血、好中球減少、血小板減少などの血球減少の程度が強くなり、両薬剤の減量を要する頻度が高い¹⁵¹⁾¹⁵³⁾。

代償性肝硬変に対する Peg-IFN α -2b の標準投与量は 1.0 μ g/kg/週であり、Peg-IFN α -2b 投与中の減量・中止基準は、好中球数が 750/ μ l 未満または血小板数が 50,000/ μ l 未満で半量に減量、好中球数が 500/ μ l 未満・血小板数が 35,000/ μ l 未満・Hb が 8.5 g/dl 未満でリバビリンとともに中止となっている¹⁵⁵⁾。リバビリンの投与開始量は、投与開始前の Hb が 14 g/dl 以上の場合、体重 60 kg 以下では 600 mg、61~80 kg で 800 mg、80 kg 超では 1,000 mg であり、投与前の Hb が 14 g/dl 未満の場合、体重に関わらずリバビリンの投与開始量を 200 mg 減量する。また、投与中に Hb 低下がみられた場合のリバビリンの減量・中止基準は、Hb が 10 g/dl 未満で 200 mg (1,000 mg 投与例は 400 mg)、投与開始前の Hb が 14 g/dl 未満で 800 mg 投与例は 400 mg) 減量、8.5 g/dl 未満で中止となっている⁸¹⁾。

代償性肝硬変に対する Peg-IFN α -2a の標準投与量は 90 μ g/週である。Peg-IFN α -2a 投与中の減量・中止基準は、好中球数が 1,000/ μ l 未満で 45 μ g/週に減量、750/ μ l 未満で 22.5 μ g/週に減量、好中球数が 500/ μ l 未満、血小板数が 50,000/ μ l 未満、Hb が 8.5 g/dl 未満でリバビリンとともに中止となっている¹⁵⁶⁾。リバビリンの投与開始量は Peg-IFN α -2b の場合と同様である。また、投与中に Hb 低下がみられた場合のリバビリンの減量・中止基準は、投与開始 1~4 週時 11 g/dl 未満、または 5~48 週時 10 g/dl 未満の場合、400 mg (1,000 mg 投与例は 600 mg) 減量する。心疾患またはその既往がある場合、上記の基準に加えて、投与中に投与前値に比べ Hb 値 2 g/dl 以上の減少が 4 週持続する場合、400 mg (1,000 mg 投与例は 600 mg) 減量する。また、リバビリンを減量後、4 週経過しても 12 g/dl 未満の場合は中止する⁸⁰⁾。

B. IFN 単独療法

ゲノタイプ 1 型・高ウイルス量以外で、貧血やうつ状態などの副作用により Peg-IFN + リバビリン併用療法が困難な症例に対しては、IFN 単独療法を選択する。現在、1 型低ウイルス量および 2 型の代償性肝硬変に対しては、IFN β と天然型 IFN α 製剤 HLBI (human lymphoblastoid interferon) が保険適用となっている。1 型高ウイルス量 (IFN β では 100 KIU/ml 以上、HLBI では 500 KIU/ml 以上) に対する適用はない。対象である 1 型低ウイルス量あるいは 2 型の代償性肝硬変に対する IFN β の国内臨床試験では、126 回投与群における SVR 率は、1 型低ウイルス量群 (1 Meq/ml 未満) が 44% (8/18)、2 型高ウイルス量群 (1 Meq/ml 以上) が 19% (3/16)、2 型低ウイルス量群が 46% (6/13) であった¹⁵⁷⁾。また、C 型代償性肝硬変患者を対象にした HLBI の国内多施設共同試験では、HLBI 600 万単位を 2 週連投後、300 万単位を週 3 回 46 週投与する長期投与群の SVR 率は、1 型低ウイルス量群 (100 KIU/ml 未満) が 50% (1/2)、2 型高ウイルス量群 (100 KIU/ml 以上) が 25% (3/12)、2 型低ウイルス量群が 67% (4/6) であった¹⁵⁸⁾。いずれの試験でも、より長期間の投与で有効性が高くなっている。また、ゲノタイプ 1 型よりも 2 型で、また 2 型でも高ウイルス量に比べ低ウイルス量でより有効性が高い。副作用による治療の中断率は慢性

肝炎とほぼ同等であり、インフルエンザ様症状や臨床検査値の異常発現率は高いものの、肝硬変に特有の有害事象はみられていない。海外における PEG-IFN 単独治療による肝硬変の治療成績は、SVR 率および生化学的効果ともに従来の IFN 治療より高い。通常型 IFN α と Peg-IFN α -2a の治療成績を比較する無作為化前向き研究では、IFN α -2a 300 万単位週 3 回、Peg-IFN α -2a 90 μ g/週、180 μ g/週の各投与群の SVR 率はそれぞれ 8% (7/88)、15% (14/96)、30% (26/87) であるが、3 群間で治療に対する認容性に差はみられていない¹⁵⁹⁾。

ウイルス排除を目指した治療では、HLBI 600 万単位を 2 週連日投与し、その後 300~600 万単位を週 3 回隔日投与する。HLBI 投与中の減量・中止基準は、血小板数が 30,000/ μ l 以上 50,000/ μ l 未満で減量または投与間隔を延長し、白血球数が 1,500/ μ l 未満、血小板数が 30,000/ μ l 未満、ALT 500 U/L 以上で中止となっている¹⁶⁰⁾。IFN β は、通常初回投与量 600 万単位で投与を開始し、投与後 6 週までは 300~600 万単位を連日、以後 300 万単位を週 3 回隔日投与する。IFN β 投与中の減量・中止基準は、白血球数が 1,500/ μ l 未満、好中球数が 750/ μ l 未満、血小板数が 50,000/ μ l 未満で減量または投与間隔を延長し、白血球数が 1,000/ μ l 未満、好中球数が 500/ μ l 未満、血小板数が 25,000/ μ l 未満で中止となっている¹³³⁾。HLBI および IFN β ともに HCV RNA が 12 週以内に陰性化した症例は、慢性肝炎同様に 48~72 週長期投与する。

C. IFN 少量維持療法 (p358「治療薬—インターフェロン」参照)

Peg-IFN+リバビリン併用療法または IFN 単独療法により、12 週以上経過しても HCV RNA が陰性化しない症例は、ALT 値の改善と発癌予防を目指した IFN 少量維持療法に切り替える。肝硬変に対する IFN または PEG-IFN の少量維持療法は、肝病変の進展阻止および肝発癌の抑制に有用である¹⁹⁾⁴⁷⁾⁵¹⁾。しかし、全ての症例で効果が得られるわけではなく、投与開始 6 か月以内に ALT 値改善 (40 IU/L 以下) あるいは AFP 値改善 (10 ng/ml 以下) を認めない場合は治療の中止を検討する。

(2) 非代償性肝硬変に対する IFN 治療

非代償性肝硬変では、肝不全死のリスクが高く、適応例に対しては肝移植が最も有効な治療法となる。しかし、肝移植後の C 型肝炎の再発により 5 年間に約 30% はグラフトロスを陥るため、海外では移植前に HCV の排除または抑制を目指して IFN 治療が行われている¹⁶¹⁾¹⁶²⁾。いくつかの臨床試験では、ゲノタイプ 2 型症例などに対して Peg-IFN (+リバビリン併用) 療法の有効性が報告されている^{163)~165)}。しかし、非代償性肝硬変では、治療中の血小板減少、貧血、感染症、肝代償不全の発現リスクが高く、高度の血球減少のため、治療中止に至ることが多い。また、Child-Pugh class A/B に対し class C では、治療に伴う重篤な感染症合併が報告されている¹⁶⁶⁾。

(3) 血小板減少例に対する治療

脾機能亢進症に伴う血小板減少が顕著な症例では、Peg-IFN またはリバビリン併用療法を導入することは困難である。脾摘術あるいは部分的脾動脈塞栓術 (partial splenic embolization : PSE) により、血小板数を増加させ、IFN 治療を導入する工夫がなされている^{167)~169)}。わが国では、主に Child-Pugh class A の肝硬変を対象に、脾臓摘出術あるいは PSE を行った後、Peg-IFN (+リバビリン併用) 療法が導入されている。いずれの方法も、ほとんどの症例で治療後に血小板数の増加がみられ、治療成績ではゲノタイプ 2 型で高い SVR 率がみられている。しかし、脾臓摘出術あるいは PSE のいずれにおいても、重症感染症 (overwhelming postsplenectomy infection ; OPSI)、門脈血栓症、肝機能異常などの術後合併症が報告されている^{168)~170)}。海外では血小板数を増加させる経口薬として thrombopoietin-receptor agonist である eltrombopag が開発されている¹⁷¹⁾が、わが国ではまだ臨床に導入されていない。

【Recommendation】

- 1) C 型代償性肝硬変 (Child-Pugh class A) では、肝発癌と肝不全の抑制を目指して積極的に IFN 治療を行うのが望ましい。IFN 治療中は血球減少など副作用の発現率が高いため、経過観察を慎重に行う。
- 2) C 型代償性肝硬変に対しては遺伝子型、ウイルス量に関係なく Peg-IFN+リバビリン併用療法を行う。Peg-IFN α -2b の標準投与量は 1.0 μ g/kg/週であり、Peg-IFN α -2a は 90 μ g/週である。投与期間は 48 週を基本とするが、慢性肝炎におけるレスポンスガイドセラピーと治療中止基準を参考にする。
- 3) 1 型低ウイルス量および 2 型の C 型代償性肝硬変でリバビリン併用が困難な症例に対しては、HLBI または IFN β による単独療法を行う。HLBI は 600 万単位を 2 週連日投与し、その後 300~600 万単位を週 3 回隔日投与する。IFN β は、通常 600 万単位で投与を開始し、1 日 600 万単位を 1 週、以後 300 万単位を 5 週連日、

7週目より300万単位を週3回隔日投与する。HLBIおよびIFN β ともに、HCV RNAが12週以内に陰性化した症例は、48～72週長期投与する。

- 4) C型代償性肝硬変に対するPeg-IFN+リバビリン併用療法またはIFN単独療法において、IFN投与12週以上でHCV RNAが陰性化しない症例は、発癌予防を目的にHLBI 300万単位を週3回隔日の長期投与を行う。投与開始6ヵ月以内にALT値改善（40 IU/L以下）あるいはAFP値改善（10 ng/ml以下）を認めない場合は、治療を中止する。
- 5) C型非代償性肝硬変（Child-Pugh class BおよびC）では、IFN治療の有効性は低い。特にChild-Pugh class Cでは、IFN治療の認容性は不良であり、血球減少および感染症などの重篤な副作用の発現がみられるため、治療は推奨しない。
- 6) 血小板値が5万未満のC型代償性肝硬変では、IFNの治療効果を考慮して、脾摘術あるいは脾動脈塞栓術を施行後にIFN治療を行うことが可能である。

8 ALT正常例への対応

PEG-IFN+リバビリン併用療法を施行した治療開始時ALT正常C型慢性肝炎809例（M/F：269/540例、平均年齢：57±11歳、ゲノタイプ1型/2型：550/247例、平均観察期間36.2±16.5か月）における肝発癌の検討では、血小板15万/ μ l以上の群（n=586）では、治療効果によって発癌率に有意な差はなく、無効例であっても3年の発癌率は1.5%であったが、血小板15万/ μ l未満の群（n=323）では無効例で3年の累積発癌率は10.1%と高値であったのに対し、著効例、再燃例では3年までの発癌はなく、PEG-IFN+リバビリン併用療法によって有意に発癌が抑制されたと報告されている（ $p<0.001$ ）¹⁷²⁾。また、ALT正常例とALT上昇例との間ではPEG-IFN+リバビリン併用療法の効果は同等である¹⁷³⁾¹⁷⁴⁾。

したがってALT 30 IU/L以内の症例でも、血小板数15万/ μ l未満であれば抗ウイルス療法の対象とすることが望ましい。一方、ALT 30 IU/L以内かつ血小板数15万/ μ l以上の症例については、すぐに抗ウイルス療法を施行せずに経過観察し、少なくとも次世代DAAsまで待機してもよい。しかし経過中にALTが上昇する可能性もあり、現時点で患者に抗ウイルス療法に対する強い希望がある場合には治療対象となる。なお、現在のところALT正常例でのエビデンスがあるのは主としてPEG-IFN+リバビリン併用療法であるが、テラプレビル+PEG-IFN+リバビリン併用療法の場合もALT正常例での高い治療効果が期待できると思われる。

【Recommendation】

ALT正常例（ALT 30 IU/L以内）に対する抗ウイルス療法は、ALT上昇例と同様に施行することが可能である。特に血小板数15万/ μ l未満の例では積極的な治療が望ましい。

第3章 肝庇護療法

肝庇護療法はHCVの排除を目的とするのではなく、肝炎を沈静化し肝組織の線維化進展を抑えることを目的とする治療法である。C型慢性肝炎で肝庇護療法の適応になるのは、AST、ALT値が異常を示す患者で、IFN等の抗ウイルス療法が施行できない患者、抗ウイルス療法でウイルス排除ができなかった患者、抗ウイルス療法を希望しない患者などである。肝庇護療法の中でも科学的に有用性が示されているのはウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid；UDCA）と強力ネオミノファーゲンシー（Stronger Neo-minophagen C；SNMC）である。

1 ウルソデオキシコール酸（UDCA）

UDCAは胆汁酸製剤であり、1日600 mg～900 mgの投与が保険適用となっている。UDCAの肝炎に対する作用機序は肝細胞保護作用が主体であるが、細胞障害性の胆汁酸がUDCAに置き換わることによって肝細胞膜が保護されること、抗酸化ストレス作用、免疫調節作用、抗アポトーシス作用などの機序も想定されている¹⁷⁵⁾。

UDCAの肝機能改善効果は、1日150 mg投与から認められている¹⁷⁶⁾¹⁷⁷⁾。全国多施設で施行された二重盲検試験では、UDCA 150 mg/日投与群に比べ600 mg/日および900 mg/日投与群でのAST、ALT値、 γ -GTP値は有意に改善していた¹⁷⁶⁾。従って、現在ではC型慢性肝炎に対するUDCAの投与量は600～900 mg/日が一般的である。副作

用は、胃部不快感、下痢、便秘などの消化器症状が認められるが、比較的軽いことが多い。UDCA の発癌抑制効果についてのレトロスペクティブな研究では肝細胞癌の発生が有意に少なかったとも報告されている¹⁷⁸⁾。

2 強力ネオミノファーゲンシー (SNMC)

SNMC は甘草の成分であるグリチルリチンが主成分であり、肝障害への作用機序はグリチルリチンの持つ弱ステロイド作用による抗炎症作用、肝細胞膜の保護作用などである。これらの作用によって ALT 値の改善をみると考えられている。1日 40 ml を 1 か月間投与する日本での二重盲検試験において、SNMC 投与群はプラセボ群よりも有意に AST、ALT 値の改善が得られた¹⁷⁹⁾¹⁸⁰⁾。投与量は、40~100 ml を連日または間歇投与するが、日本で行われた用量比較試験では 40 ml 投与よりも 100 ml 投与の方が有意に ALT 値の改善が認められた¹⁸¹⁾¹⁸²⁾。また、SNMC の長期投与はコントロール群よりも有意に肝硬変症への進展を抑制していた¹⁸³⁾。副作用としては、低カリウム血症、高血圧症などがある。

SNMC の発癌抑制効果については、慢性肝炎症例において、投与群が非投与群に比較して有意に肝発癌率が低かったという報告がある¹⁸³⁾¹⁸⁴⁾。さらに IFN 療法が無効であった症例においても SNMC の投与で肝発癌が有意に低いと報告されている¹⁸⁵⁾¹⁸⁶⁾。

3 ウルソデオキシコール酸と強力ネオミノファーゲンシーの併用療法

SNMC 単独と SNMC に UDCA を併用した併用療法との 2 群での無作為コントロール試験では、併用群で有意に ALT 値の改善率が高かった¹⁸⁷⁾。このように併用療法は炎症の沈静化に有用である。

【Recommendation】

C 型慢性肝炎に対する肝庇護療法として UDCA の内服・SNMC の注射、および両剤の併用療法が推奨される。

第 4 章 瀉血療法

C 型慢性肝炎においては鉄代謝が重要な役割を演じている。鉄は体内ではヘモグロビンをはじめとした重要な蛋白構成成分として用いられる必須金属である。しかし鉄が過剰に存在すると細胞障害性の強いヒドロキシラジカルなどが生成され、酸化ストレスの原因となりうる。C 型慢性肝炎では鉄過剰による酸化ストレスが病変の進展の一因となっているため、瀉血療法が補助的治療として考案された。また瀉血療法では鉄制限食を併用することも大切である。瀉血療法の適応は、肝庇護療法と同様で AST、ALT 値が異常を示す患者で、IFN 等の抗ウイルス療法が施行できない患者、抗ウイルス療法でウイルス排除ができなかった患者、抗ウイルス療法を希望しない患者などである。

1994 年に C 型慢性肝炎症例で瀉血療法にて ALT 値の低下が認められることが日本から報告された¹⁸⁸⁾。さらに国内の多施設で行われた 3 ヶ月間の randomized, controlled study で、瀉血療法の ALT 値改善効果が認められた¹⁸⁹⁾。また瀉血療法によって ALT 値が 50% 以上低下する症例は 80%、ALT 値が正常化する症例は 40~70% と報告されている¹⁹⁰⁾¹⁹¹⁾。組織学的検討では、長期的な瀉血療法は組織の進展防止¹⁹²⁾、さらに改善を認めたと報告されている¹⁹³⁾。さらに長期的な瀉血療法によって、有意に肝発癌が抑制されたと報告されている¹⁹⁰⁾。

瀉血療法は、一般的には 1 回 200~400 ml を 1~2 週おきに行い、フェリチン値を 20 ng/ml 以下まで低下させることを目標とする。ヘモグロビン値が 9~10 g/dl 以下になった場合は、瀉血を中止し造血能の回復を待つ。目標達成後は、フェリチン値、ヘモグロビン値を参考に、適宜瀉血療法を追加する。副作用は、迷走神経反射による徐脈、血圧低下が起こることがまれにある。

瀉血は UDCA または SNMC との併用で相加的な効果が認められる。UDCA と瀉血療法の併用では、UDCA 単剤投与よりも ALT 値の低下が認められている¹⁹⁴⁾。また SNMC との併用療法では、SNMC を投与する際に、少量の瀉血を併用することによって ALT 値がさらに改善すると報告されている¹⁹⁵⁾。瀉血とは異なる作用機序の治療を組み合わせることによって、さらに ALT 値を改善できる。

【Recommendation】

C 型慢性肝炎に対して瀉血療法は有用な治療である。また肝庇護療法としての UDCA の内服、SNMC の注射との併用療法も考慮すべきである。

文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359—362.
- 2) Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, et al. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; 12: 671—675.
- 3) Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med* 1986; 315: 1575—1578.
- 4) Hagiwara H, Hayashi N, Mita E, et al. Detection of hepatitis C virus RNA in serum of patients with chronic hepatitis C treated with interferon-alpha. *Hepatology* 1992; 15: 37—41.
- 5) Cardoso AC, Moucari R, Figueiredo-Mendes C, et al. Impact of peginterferon and ribavirin therapy on hepatocellular carcinoma: incidence and survival in hepatitis C patients with advanced fibrosis. *J Hepatol* 2010; 52: 652—657.
- 6) Ikeda K, Saitoh S, Arase Y, et al. Effect of interferon therapy on hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic hepatitis type C: A long-term observation study of 1,643 patients using statistical bias correction with proportional hazard analysis. *Hepatology* 1999; 29: 1124—1130.
- 7) Kasahara A, Hayashi N, Mochizuki K, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma and its incidence after interferon treatment in patients with chronic hepatitis C. Osaka Liver Disease Study Group. *Hepatology* 1998; 27: 1394—1402.
- 8) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med* 1999; 131: 174—181.
- 9) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: e134—e142.
- 10) Hezode C, Forestier N, Dusheiko G, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1839—1850.
- 11) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 2012; 56: 78—84.
- 12) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2009; 360: 1827—1838.
- 13) McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292—1303.
- 14) 林 紀夫, 駒田裕二, 後藤章一郎. Primary analysis of TMC435 plus PEGIFN/RBV in treatment-naive patients infected with HCV genotype 1 (DRAGON STUDY). *肝臓* 2011; 52: A592.
- 15) 林 紀夫, Mobashery N. HCV genotype 1 高ウイルス量の C 型慢性肝炎既治療患者における MK-7009 の Peg-IFN/Ribavirin 併用時の安全性及び有効性の検討. *日本消化器病学会雑誌* 2011; 108: A930.
- 16) Chayama K, Takahashi S, Toyota J, et al. Dual therapy with the nonstructural protein 5A inhibitor, daclatasvir, and the nonstructural protein 3 protease inhibitor, asunaprevir, in hepatitis C virus genotype 1b-infected null responders. *Hepatology* 2012; 55: 742—748.
- 17) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2010; 52: 518—527.
- 18) Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007; 79: 1095—1102.
- 19) 泉 並木, 山田剛太郎, 熊田博光. C 型肝炎症例における PEG-IFN α 2a 少量長期投与による肝発癌抑止効果の検討 全国多施設共同研究. *肝臓* 2011; 52: A493.
- 20) Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet* 1990; 19: 390—399.
- 21) Bocci V. Administration of interferon at night may increase its therapeutic index. *Cancer Drug Deliv* 1985; 2: 313—318.
- 22) Morgano A, Puppo F, Crisculo D. Evening administration of alpha interferon: relationship with the circadian rhythm of cortisol. *Med Sci Res* 1984; 15: 615—616.

- 23) 伊藤 貴, 原 歩, 小玉博明, 他. C型慢性肝炎に対するインターフェロンの夜間投与 QOL に及ぼす影響. 多摩消化器シンポジウム誌 1995; 9: 46—49.
- 24) Zeuzem S, Welsch C, Herrmann E. Pharmacokinetics of peginterferons. *Semin Liver Dis* 2003; 23 Suppl 1: 23—28.
- 25) Arase Y, Suzuki F, Akuta N, et al. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high virus load. *Intern Med* 2010; 49: 957—963.
- 26) Arase Y, Suzuki Y, Suzuki F, et al. Efficacy and safety of combination therapy of natural human interferon beta and ribavirin in chronic hepatitis C patients. *Intern Med* 2011; 50: 2083—2088.
- 27) Katamura Y, Suzuki F, Akuta N, et al. Natural human interferon beta plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus and a high viral load. *Intern Med* 2008; 47: 1827—1834.
- 28) Nomura H, Miyagi Y, Tanimoto H, et al. Occurrence of clinical depression during combination therapy with pegylated interferon alpha or natural human interferon beta plus ribavirin. *Hepatol Res* 2012; 42: 241—247.
- 29) Matsuda F, Torii Y, Enomoto H, et al. Anti-interferon- α neutralizing antibody is strongly associated with non-response to pegylated interferon- α plus ribavirin in chronic hepatitis C including patients with interferon-responsive IL28B-type. *Hepatology* 2010; 52 (Suppl): 767A.
- 30) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al. A potent antiviral effect on hepatitis C viral dynamics in serum and peripheral blood mononuclear cells during combination therapy with high-dose daily interferon alfa plus ribavirin and intravenous twice-daily treatment with interferon beta. *Hepatology* 2001; 34: 377—384.
- 31) Okushin H, Morii K, Uesaka K, et al. Twenty four-week peginterferon plus ribavirin after interferon-beta induction for genotype 1b chronic hepatitis C. *World J Hepatol* 2010; 2: 226—232.
- 32) Haller O, Kochs G, Weber F. The interferon response circuit: induction and suppression by pathogenic viruses. *Virology* 2006; 344: 119—130.
- 33) Sen GC. Viruses and interferons. *Annu Rev Microbiol* 2001; 55: 255—281.
- 34) Stark GR, Kerr IM, Williams BR, et al. How cells respond to interferons. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 227—264.
- 35) Soza A, Everhart JE, Ghany MG, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36: 1273—1279.
- 36) Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, et al. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19: 105—123.
- 37) Capuron L, Gummnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology* 2002; 26: 643—652.
- 38) Cotler SJ, Wartelle CF, Larson AM, et al. Pretreatment symptoms and dosing regimen predict side-effects of interferon therapy for hepatitis C. *J Viral Hepat* 2000; 7: 211—217.
- 39) Raison CL, Miller AH. The neuroimmunology of stress and depression. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001; 6: 277—294.
- 40) 堺隆 弘, 小俣政男, 飯野四郎, 他. Ro25-8310 (ペグインターフェロンアルファ-2a) のC型慢性肝炎に対する第II相臨床試験. *医学と薬学* 2003; 50: 655—672.
- 41) McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med* 2009; 361: 580—593.
- 42) Ascione A, De Luca M, Tartaglione MT, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin is more effective than peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treating chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterology* 2010; 138: 116—122.
- 43) Rumi MG, Aghemo A, Prati GM, et al. Randomized study of peginterferon-alpha2a plus ribavirin vs peginterferon-alpha2b plus ribavirin in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 138: 108—115.
- 44) Awad T, Thorlund K, Hauser G, et al. Peginterferon alpha-2a is associated with higher sustained virological response than peginterferon alfa-2b in chronic hepatitis C: systematic review of randomized trials. *Hepatology* 2010; 51: 1176—1184.
- 45) Imai Y, Kawata S, Tamura S, et al. Relation of interferon therapy and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C. Osaka Hepatocellular Carcinoma Prevention Study Group. *Ann Intern Med* 1998; 129: 94—99.
- 46) Okanoue T, Itoh Y, Minami M, et al. Interferon therapy lowers the rate of progression to hepatocellular carcinoma in

- chronic hepatitis C but not significantly in an advanced stage: a retrospective study in 1148 patients. *Viral Hepatitis Therapy Study Group. J Hepatol* 1999; 30: 653—659.
- 47) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomised trial of effects of interferon-alpha on incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; 346: 1051—1055.
 - 48) Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008; 359: 2429—2441.
 - 49) Lok AS, Seeff LB, Morgan TR, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma and associated risk factors in hepatitis C-related advanced liver disease. *Gastroenterology* 2009; 136: 138—148.
 - 50) Bruix J, Poynard T, Colombo M, et al. Maintenance therapy with peginterferon alfa-2b does not prevent hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 1990—1999.
 - 51) Lok AS, Everhart JE, Wright EC, et al. Maintenance peginterferon therapy and other factors associated with hepatocellular carcinoma in patients with advanced hepatitis C. *Gastroenterology* 2011; 140: 840—849; quiz e12.
 - 52) Kajiwara E, Ooho A, Yamashita N. Effectiveness of biweekly low-dosage peginterferon treatment on the improvement of serum alanine aminotransferase and alpha-fetoprotein levels. *Hepatol Res* 2012; 42: 254—263.
 - 53) 角田圭雄, 中村武史, 小畑達郎, 他. C型慢性肝炎に対するペグインターフェロン α 2a少量療法はグリチルリチン製剤に比して有意にALT値およびAFP値を低下させる. *肝臓* 2011; 52: 644—651.
 - 54) Di Bisceglie AM, Stoddard AM, Dienstag JL, et al. Excess mortality in patients with advanced chronic hepatitis C treated with long-term peginterferon. *Hepatology* 2011; 53: 1100—1108.
 - 55) Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, et al. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study. *Hepatol Res* 2007; 37: 490—497.
 - 56) Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, et al. Interferon therapy after tumor ablation improves prognosis in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 2003; 138: 299—306.
 - 57) Kudo M, Sakaguchi Y, Chung H, et al. Long-term interferon maintenance therapy improves survival in patients with HCV-related hepatocellular carcinoma after curative radiofrequency ablation. A matched case-control study. *Oncology* 2007; 72 Suppl 1: 132—138.
 - 58) Sakaguchi Y, Kudo M, Fukunaga T, et al. Low-dose, long-term, intermittent interferon-alpha-2b therapy after radical treatment by radiofrequency ablation delays clinical recurrence in patients with hepatitis C virus-related hepatocellular carcinoma. *Intervirology* 2005; 48: 64—70.
 - 59) Hung CH, Lee CM, Wang JH, et al. Antiviral therapy after non-surgical tumor ablation in patients with hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2005; 20: 1553—1559.
 - 60) George SL, Bacon BR, Brunt EM, et al. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology* 2009; 49: 729—738.
 - 61) Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology* 2010; 52: 833—844.
 - 62) Camma C, Di Marco V, Lo Iacono O, et al. Long-term course of interferon-treated chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1998; 28: 531—537.
 - 63) Marcellin P, Boyer N, Gervais A, et al. Long-term histologic improvement and loss of detectable intrahepatic HCV RNA in patients with chronic hepatitis C and sustained response to interferon-alpha therapy. *Ann Intern Med* 1997; 127: 875—881.
 - 64) Pradat P, Tillmann HL, Sauleda S, et al. Long-term follow-up of the hepatitis C HENCORE cohort: response to therapy and occurrence of liver-related complications. *J Viral Hepat* 2007; 14: 556—563.
 - 65) Reichard O, Glaumann H, Fryden A, et al. Long-term follow-up of chronic hepatitis C patients with sustained virological response to alpha-interferon. *J Hepatol* 1999; 30: 783—787.
 - 66) Saracco G, Rosina F, Abate ML, et al. Long-term follow-up of patients with chronic hepatitis C treated with different doses of interferon-alpha 2b. *Hepatology* 1993; 18: 1300—1305.
 - 67) Enokimura N, Shiraki K, Kawakita T, et al. Hepatocellular carcinoma development in sustained viral responders to in-

- terferon therapy in patients with chronic hepatitis C. *Anticancer Res* 2003; 23: 593—596.
- 68) Iwasaki Y, Takaguchi K, Ikeda H, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Hepatitis C patients with sustained virologic response to interferon therapy. *Liver Int* 2004; 24: 603—610.
- 69) Shindo M, Hamada K, Oda Y, et al. Long-term follow-up study of sustained biochemical responders with interferon therapy. *Hepatology* 2001; 33: 1299—1302.
- 70) Takimoto M, Ohkoshi S, Ichida T, et al. Interferon inhibits progression of liver fibrosis and reduces the risk of hepatocarcinogenesis in patients with chronic hepatitis C: a retrospective multicenter analysis of 652 patients. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 170—176.
- 71) Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C: a retrospective cohort study of 738 patients. *Int J Cancer* 2000; 87: 741—749.
- 72) Witkowski JT, Robins RK, Sidwell RW, et al. Design, synthesis, and broad spectrum antiviral activity of 1-*D*-ribofuranosyl-1, 2, 4-triazole-3-carboxamide and related nucleosides. *J Med Chem* 1972; 15: 1150—1154.
- 73) Lau JY, Tam RC, Liang TJ, et al. Mechanism of action of ribavirin in the combination treatment of chronic HCV infection. *Hepatology* 2002; 35: 1002—1009.
- 74) Bodenheimer HC, Jr., Lindsay KL, Davis GL, et al. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: a multicenter trial. *Hepatology* 1997; 26: 473—477.
- 75) Dusheiko G, Main J, Thomas H, et al. Ribavirin treatment for patients with chronic hepatitis C: results of a placebo-controlled study. *J Hepatol* 1996; 25: 591—598.
- 76) Reichard O, Andersson J, Schvarcz R, et al. Ribavirin treatment for chronic hepatitis C. *Lancet* 1991; 337: 1058—1061.
- 77) Schvarcz R, Ando Y, Sonnerborg A, et al. Combination treatment with interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in patients who have failed to achieve sustained response to interferon alone: Swedish experience. *J Hepatol* 1995; 23 Suppl 2: 17—21.
- 78) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002; 347: 975—982.
- 79) Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958—965.
- 80) 抗ウイルス剤「コベガス」錠添付文書。中外製薬, 2011.
- 81) 抗ウイルス剤「レバトール」カプセル添付文書。MSD, 2011.
- 82) Yamada G, Iino S, Okuno T, et al. Virological response in patients with hepatitis C virus genotype 1b and a high viral load: impact of peginterferon-alpha-2a plus ribavirin dose reductions and host-related factors. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 9—16.
- 83) 飯野四郎, 沖田 極, 小俣政男, 他. Genotype 1 かつ高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロン α -2b とリバビリン 48 週併用療法の有効性 インターフェロン α -2b とリバビリン 6 ヶ月併用療法との retrospective な比較. *肝・胆・膵* 2004; 49: 1099—1121.
- 84) Kuboki M, Iino S, Okuno T, et al. Peginterferon alpha-2a (40 KD) plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in Japanese patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 645—652.
- 85) 熊田博光, 豊田成司, 後藤賢一郎, 他. Genotype 1 かつ低ウイルス量, あるいは genotype 2 の C 型慢性肝炎に対する PEG-インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週併用療法の有効性 インターフェロン α -2b とリバビリン 24 週間併用療法との比較. *肝・胆・膵* 2006; 52: 645—663.
- 86) Hiramatsu N, Kurashige N, Oze T, et al. Early decline of hemoglobin can predict progression of hemolytic anemia during pegylated interferon and ribavirin combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2008; 38: 52—59.
- 87) Fellay J, Thompson AJ, Ge D, et al. ITPA gene variants protect against anaemia in patients treated for chronic hepatitis C. *Nature* 2010; 464: 405—408.
- 88) Ochi H, Maekawa T, Abe H, et al. ITPA polymorphism affects ribavirin-induced anemia and outcomes of therapy--a