

ラブレビル+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、テラブレビル+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。

テラブレビル+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、テラブレビル+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「テラブレビル—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、テラブレビル+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、原則としてテラブレビル+Peg-IFN+リバビリン3剤併用療法は推奨されない。

また、テラブレビル+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、治療前からテラブ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）。

欧米ではテラブレビル+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 study¹³²⁾、ILLUMINATE study¹³³⁾）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）に対するテラブレビル+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、テラブレビル+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) テラブレビル+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) テラブレビル+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、原則としてテラブレビル+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ブレビル+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。現段階ではテラブレビル+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：テラブレビル+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や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¹⁰⁶⁾。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)、あるいは肝庇護剤 (SNMC、UDCA) (p379「肝庇護療法」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、あるいは肝庇護療法を行う。

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 DAA 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

治療率を予測し、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⁴¹⁾³⁶⁾。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単独療法でも治療が期待できる。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が生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¹⁴⁰⁾。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 DAA 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・発癌抑制を目指して 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⁽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 DAA 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 DAA 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 単独療法の既往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 DAA 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 DAA 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²⁰⁾。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¹⁴⁾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²⁰⁾。

(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⁶³⁾⁶⁰⁾。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²⁰⁾。

【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⁶⁾。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⁷⁰⁾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 2/3 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 年より代償性肝

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応じ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¹⁵⁵⁾¹⁵⁶⁾。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、両薬剤の減量を要する頻度が高い¹⁵⁷⁾¹⁵⁸⁾。

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⁸⁹⁾。

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 週連続投与後、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

肝炎とはほぼ同等であり、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¹⁶¹⁾。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¹⁹³⁾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% はグラフトロスに陥るため、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^{169)~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 \pm 11 歳、ゲノタイプ 1 型/2 型：550/247 例、平均観察期間 36.2 \pm 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¹⁷⁸⁾。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

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底護療法として 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質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、肝底護療法と同様で 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¹⁹⁴⁾。

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 単独投与よりも ALT 値の低下が認められている¹⁹⁵⁾。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¹⁹⁶⁾。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。また肝底護療法としての 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制効果の検討 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, Criscuolo 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 alpha-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α2a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-

- interferon 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「レベトール」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 週間併用療法の有効性 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 週間併用療法の有効性 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

- genome-wide study of Japanese HCV virus patients. *Gastroenterology* 2010; 139: 1190—1197.
- 89) Azakami T, Hayes CN, Sezaki H, et al. Common genetic polymorphism of ITPA gene affects ribavirin-induced anemia and effect of peg-interferon plus ribavirin therapy. *J Med Virol* 2011; 83: 1048—1057.
- 90) Lin C, Lin K, Luong YP, et al. In vitro resistance studies of hepatitis C virus serine protease inhibitors, VX-950 and BILN 2061: structural analysis indicates different resistance mechanisms. *J Biol Chem* 2004; 279: 17508—17514.
- 91) Lin C, Kwong AD, Perni RB. Discovery and development of VX-950, a novel, covalent, and reversible inhibitor of hepatitis C virus NS3, 4A serine protease. *Infect Disord Drug Targets* 2006; 6: 3—16.
- 92) 鳥居秀嗣. C型肝炎のすべて テラプレビルにおける皮膚症状とその対策. *肝胆膵* 2011; 63: 1188—1193.
- 93) Thompson AJ, Fellay J, Patel K, et al. Variants in the ITPA gene protect against ribavirin-induced hemolytic anemia and decrease the need for ribavirin dose reduction. *Gastroenterology* 2010; 139: 1181—1189.
- 94) Suzuki F, Suzuki Y, Akuta N, et al. Influence of ITPA polymorphisms on decreases of hemoglobin during treatment with pegylated interferon, ribavirin, and telaprevir. *Hepatology* 2011; 53: 415—421.
- 95) 抗ウイルス剤「テラビック錠 250mg」添付文書. 田辺三菱製薬. 2011.
- 96) Ozeki I, Akaike J, Karino Y, et al. Antiviral effects of peginterferon alpha-2b and ribavirin following 24-week monotherapy of telaprevir in Japanese hepatitis C patients. *J Gastroenterol* 2011; 46: 929—937.
- 97) Sarrazin C, Kieffer TL, Bartels D, et al. Dynamic hepatitis C virus genotypic and phenotypic changes in patients treated with the protease inhibitor telaprevir. *Gastroenterology* 2007; 132: 1767—1777.
- 98) Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, et al. Safety, pharmacokinetics and resistant variants of telaprevir alone for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Viral Hepat* 2012; 19: e112—e119.
- 99) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, et al. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405—2416.
- 100) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417—2428.
- 101) Ghany MG, Nelson DR, Strader DB, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54: 1433—1444.
- 102) Hayes CN, Kobayashi M, Akuta N, et al. HCV substitutions and IL28B polymorphisms on outcome of peg-interferon plus ribavirin combination therapy. *Gut* 2011; 60: 261—267.
- 103) Kurosaki M, Tanaka Y, Nishida N, et al. Pre-treatment prediction of response to pegylated-interferon plus ribavirin for chronic hepatitis C using genetic polymorphism in IL28B and viral factors. *J Hepatol* 2011; 54: 439—448.
- 104) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105—1109.
- 105) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Indications and limitations for aged patients with chronic hepatitis C in pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy. *J Hepatol* 2011; 54: 604—611.
- 106) Kogure T, Ueno Y, Fukushima K, et al. Pegylated interferon plus ribavirin for genotype 1b chronic hepatitis C in Japan. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 7225—7230.
- 107) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Poor response to pegylated interferon and ribavirin in older women infected with hepatitis C virus of genotype 1b in high viral loads. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 1317—1324.
- 108) Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Predictive factors of early and sustained responses to peginterferon plus ribavirin combination therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b: amino acid substitutions in the core region and low-density lipoprotein cholesterol levels. *J Hepatol* 2007; 46: 403—410.
- 109) Akuta N, Suzuki F, Sezaki H, et al. Association of amino acid substitution pattern in core protein of hepatitis C virus genotype 1b high viral load and non-virological response to interferon-ribavirin combination therapy. *Intervirology* 2005; 48: 372—380.
- 110) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Comparison of full-length sequences of interferon-sensitive and resistant hepatitis C virus 1b. Sensitivity to interferon is conferred by amino acid substitutions in the NS5A region. *J Clin Invest* 1995; 96: 224—230.
- 111) Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to interferon in

- patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996; 334: 77—81.
- 112) Shirakawa H, Matsumoto A, Joshita S, et al. Pretreatment prediction of virological response to peginterferon plus ribavirin therapy in chronic hepatitis C patients using viral and host factors. *Hepatology* 2008; 48: 1753—1760.
 - 113) El-Shamy A, Nagano-Fujii M, Sasase N, et al. Sequence variation in hepatitis C virus nonstructural protein 5A predicts clinical outcome of pegylated interferon/ribavirin combination therapy. *Hepatology* 2008; 48: 38—47.
 - 114) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Viral suppression at week 4 exceeds the IL28B SNP for predicting SVR in pegylated interferon plus ribavirin combination therapy of genotype 1 infected patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2011; 54: 852A.
 - 115) Davis GL, Wong JB, McHutchison JG, et al. Early virologic response to treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2003; 38: 645—652.
 - 116) Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, et al. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009; 49: 1335—1374.
 - 117) Berg T, von Wagner M, Nasser S, et al. Extended treatment duration for hepatitis C virus type 1: comparing 48 versus 72 weeks of peginterferon-alfa-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; 130: 1086—1097.
 - 118) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. The efficacy of extended treatment with pegylated interferon plus ribavirin in patients with HCV genotype 1 and slow virologic response in Japan. *J Gastroenterol* 2011; 46: 944—952.
 - 119) Pearlman BL, Ehleben C, Saifee S. Treatment extension to 72 weeks of peginterferon and ribavirin in hepatitis c genotype 1-infected slow responders. *Hepatology* 2007; 46: 1688—1694.
 - 120) Watanabe S, Enomoto N, Koike K, et al. Prolonged treatment with pegylated interferon alpha 2b plus ribavirin improves sustained virological response in chronic hepatitis C genotype 1 patients with late response in a clinical real-life setting in Japan. *Hepato Res* 2010; 40: 135—144.
 - 121) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. A matched case-controlled study of 48 and 72 weeks of peginterferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with HCV genotype 1b in Japan: amino acid substitutions in HCV core region as predictor of sustained virological response. *J Med Virol* 2009; 81: 452—458.
 - 122) 厚生労働省ウイルス型肝炎における最新の治療法の標準化を目指す研究班. C 型慢性肝炎治療のガイドライン 2012.
 - 123) Sezaki H, Suzuki F, Kawamura Y, et al. Evaluation of long-term biochemical responses to combination therapy of interferon plus ribavirin in those infected with hepatitis C virus genotype 1b and high baseline viral load. *Hepato Res* 2007; 37: 787—792.
 - 124) McHutchison JG, Manns M, Patel K, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061—1069.
 - 125) Reddy KR, Shiffman ML, Morgan TR, et al. Impact of ribavirin dose reductions in hepatitis C virus genotype 1 patients completing peginterferon alfa-2a/ribavirin treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 124—129.
 - 126) Shiffman ML, Ghany MG, Morgan TR, et al. Impact of reducing peginterferon alfa-2a and ribavirin dose during retreatment in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2007; 132: 103—112.
 - 127) Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin, and epoetin alpha. *Hepatology* 2007; 46: 371—379.
 - 128) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Pegylated interferon alpha-2b (Peg-IFN alpha-2b) affects early virologic response dose-dependently in patients with chronic hepatitis C genotype 1 during treatment with Peg-IFN alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009; 16: 578—585.
 - 129) Hiramatsu N, Oze T, Yakushijin T, et al. Ribavirin dose reduction raises relapse rate dose-dependently in genotype 1 patients with hepatitis C responding to pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin. *J Viral Hepat* 2009; 16: 586—594.
 - 130) Akuta N, Suzuki F, Hirakawa M, et al. Amino acid substitution in hepatitis C virus core region and genetic variation near the interleukin 28B gene predict viral response to telaprevir with peginterferon and ribavirin. *Hepatology* 2010; 52: 421—429.
 - 131) Nasu A, Marusawa H, Ueda Y, et al. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus in association with antiviral therapy determined by ultra-deep sequencing. *PLoS One* 2011; 6: e24907.

- 132) Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, et al. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014—1024.
- 133) 天然型インターフェロン ベータ製剤「フェロン注射用」添付文書. 東レ, 2011.
- 134) Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, et al. A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 2 or low viral load genotype 1: a multicenter national study in Japan. *Hepatology* 2009; [Epub ahead of print].
- 135) Zeuzem S, Feinman S, Rasenack J, et al. Evaluation of the safety and efficacy of once-weekly PEG/interferon alfa-2 A (PEGASYS™) for chronic hepatitis C. A multinational, randomized study. *J Hepatol* 2000; 32: 29.
- 136) Arase Y, Suzuki F, Akuta N, et al. Combination therapy of peginterferon and ribavirin for chronic hepatitis C patients with genotype 1b and low-virus load. *Intern Med* 2009; 48: 253—258.
- 137) 入潮佳子, 今井康陽, 三田英治, 他. セロタイプ2型のC型肝炎に対するPEG-IFN α -2a単独療法の有効性に関する検討. *肝臓* 2011; 52: 236—243.
- 138) Sato Y, Tokue H, Kawamura N, et al. Short-term interferon therapy for chronic hepatitis C patients with low viral load. *Hepatology* 2004; 41: 968—972.
- 139) Inoue Y, Hiramatsu N, Oze T, et al. Factors affecting efficacy in patients with genotype 2 chronic hepatitis C treated by pegylated interferon alpha-2b and ribavirin: reducing drug doses has no impact on rapid and sustained virological responses. *J Viral Hepat* 2010; 17: 336—344.
- 140) Jensen DM, Marcellin P, Freilich B, et al. Re-treatment of patients with chronic hepatitis C who do not respond to peginterferon-alpha2b: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009; 150: 528—540.
- 141) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al. Efficacy of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1031—1037.
- 142) Poynard T, Colombo M, Bruix J, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin: effective in patients with hepatitis C who failed interferon alfa/ribavirin therapy. *Gastroenterology* 2009; 136: 1618—1628 e2.
- 143) Pol S, Aerssens J, Zeuzem S, et al. Similar SVR rates in IL28B CC, CT or TT prior relapser partial- or null-responder patients treated with telaprevir/peginterferon/ribavirin: retrospective analysis of the realize study. *J Hepatol* 2011; 54: S6—S7.
- 144) Muir AJ, Poordad FF, McHutchison JG, et al. Retreatment with telaprevir combination therapy in hepatitis C patients with well-characterized prior treatment response. *Hepatology* 2011; 54: 1538—1546.
- 145) Taliani G, Gemignani G, Ferrari C, et al. Pegylated interferon alfa-2b plus ribavirin in the retreatment of interferon-ribavirin nonresponder patients. *Gastroenterology* 2006; 130: 1098—1106.
- 146) Jacobson IM, Gonzalez SA, Ahmed F, et al. A randomized trial of pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the retreatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2453—2462.
- 147) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, et al. Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417—2428.
- 148) Kanda T, Imazeki F, Azemoto R, et al. Response to peginterferon-alfa 2b and ribavirin in Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 2. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3335—3342.
- 149) Abergel A, Hezode C, Leroy V, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C with severe fibrosis: a multicentre randomized controlled trial comparing two doses of peginterferon alpha-2b. *J Viral Hepat* 2006; 13: 811—820.
- 150) Helbling B, Jochum W, Stamenic I, et al. HCV-related advanced fibrosis/cirrhosis: randomized controlled trial of pegylated interferon alpha-2a and ribavirin. *J Viral Hepat* 2006; 13: 762—769.
- 151) Di Marco V, Almasio PL, Ferraro D, et al. Peg-interferon alone or combined with ribavirin in HCV cirrhosis with portal hypertension: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2007; 47: 484—491.
- 152) 泉 並木, 金子周一, 西口修平, 他. C型代償性肝硬変に対するペグインターフェロン α -2a (40KD) とリバビリン併用療法の有効性および安全性の検討 臨床第II/III相試験. *消化器内科* 2011; 53: 335—342.
- 153) Bruno S, Shiffman ML, Roberts SK, et al. Efficacy and safety of peginterferon alfa-2a (40KD) plus ribavirin in hepatitis C patients with advanced fibrosis and cirrhosis. *Hepatology* 2010; 51: 388—397.

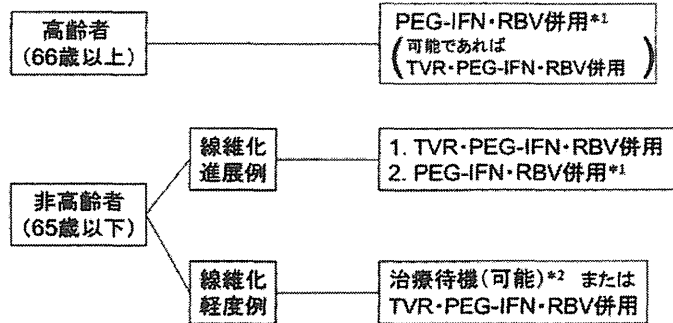
- 154) Roffi L, Colloredo G, Pioltelli P, et al. Pegylated interferon-alpha2b plus ribavirin: an efficacious and well-tolerated treatment regimen for patients with hepatitis C virus related histologically proven cirrhosis. *Antivir Ther* 2008; 13: 663—673.
- 155) ベグインターフェロン α -2b 製剤「ベグイントロン皮下注用」添付文書. MSD, 2011.
- 156) ベグインターフェロン α -2a 製剤「ベガシス皮下注用」添付文書. 中外製薬, 2011.
- 157) 鈴木 宏, 西垣 克, 熊田博光. 低ウイルス量, または HCV セログループ 1 以外の C 型代償性肝硬変に対するインターフェロンベータ (IFN- β) 療法. *医学と薬学* 2006; 56: 227—251.
- 158) 熊田博光, 各務伸一, 岡上 武, 他. C 型代償性肝硬変患者に対する天然型インターフェロン- α 製剤 (HLBI) の有効性および安全性 多施設共同試験. *医学と薬学* 2008; 59: 599—620.
- 159) Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673—1680.
- 160) 天然型インターフェロン- α 製剤「スミフェロン注」添付文書. 大日本住友製薬, 2012.
- 161) Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122: 889—896.
- 162) Terrault NA, Berenguer M. Treating hepatitis C infection in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006; 12: 1192—1204.
- 163) Annicchiarico BE, Siciliano M, Avolio AW, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus infection with pegylated interferon and ribavirin in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40: 1918—1920.
- 164) Fornis X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003; 39: 389—396.
- 165) Iacobellis A, Siciliano M, Perri F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study. *J Hepatol* 2007; 46: 206—212.
- 166) Carrion JA, Martinez-Bauer E, Crespo G, et al. Antiviral therapy increases the risk of bacterial infections in HCV-infected cirrhotic patients awaiting liver transplantation: A retrospective study. *J Hepatol* 2009; 50: 719—728.
- 167) Foruny JR, Blazquez J, Moreno A, et al. Safe use of pegylated interferon/ribavirin in hepatitis C virus cirrhotic patients with hypersplenism after partial splenic embolization. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005; 17: 1157—1164.
- 168) Miyake Y, Ando M, Kaji E, et al. Partial splenic embolization prior to combination therapy of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C patients with thrombocytopenia. *Hepatol Res* 2008; 38: 980—986.
- 169) Morihara D, Kobayashi M, Ikeda K, et al. Effectiveness of combination therapy of splenectomy and long-term interferon in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis and thrombocytopenia. *Hepatol Res* 2009; 39: 439—447.
- 170) 緒方俊郎, 鹿毛政義. 肝硬変に対する脾摘を再考する その変遷と功罪. *肝臓* 2010; 51: 205—218.
- 171) McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med* 2007; 357: 2227—2236.
- 172) 原田直毅, 平松直樹, 小瀬嗣子. ALT 正常 C 型慢性肝炎に対する PEG-IFN/RBV 併用療法の発癌抑制効果について. *肝臓* 2011; 52: A856.
- 173) Hiramatsu N, Inoue Y, Oze T, et al. Efficacy of pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for hepatitis C patients with normal ALT levels: a matched case-control study. *J Gastroenterol* 2011; 46: 1335—1343.
- 174) Kainuma M, Furusyo N, Azuma K, et al. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin for Japanese chronic hepatitis C patients with normal alanine aminotransferase. *Hepatol Res* 2012; 42: 33—41.
- 175) Ikegami T, Matsuzaki Y. Ursodeoxycholic acid: Mechanism of action and novel clinical applications. *Hepatol Res* 2008; 38: 123—131.
- 176) Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2007; 56: 1747—1753.
- 177) Takano S, Ito Y, Yokosuka O, et al. A multicenter randomized controlled dose study of ursodeoxycholic acid for chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 558—564.
- 178) Tarao K, Fujiyama S, Ohkawa S, et al. Ursodiol use is possibly associated with lower incidence of hepatocellular carcinoma.

- noma in hepatitis C virus-associated liver cirrhosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 164—169.
- 179) Suzuki F, Ohta T, Takino T, et al. Effects logic examination. Seventy-one patients in Group A of glycyrrhizin on biochemical tests in patients with chronic hepatitis. Double-blind trial. *Asian Med J* 1983; 26: 423—438.
- 180) 鈴木 宏. 強力ネオミノファーゲンCの慢性肝炎に対する治療効果について—二重盲検法による検討—. *医学のあゆみ* 1977; 102: 562.
- 181) Iino S, Tango T, Matsushima T, et al. Therapeutic effects of stronger neo-minophagen C at different doses on chronic hepatitis and liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2001; 19: 31—40.
- 182) Miyake K, Tango T, Ota Y, et al. Efficacy of Stronger Neo-Minophagen C compared between two doses administered three times a week on patients with chronic viral hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002; 17: 1198—1204.
- 183) Kumada H. Long-term treatment of chronic hepatitis C with glycyrrhizin [stronger neo-minophagen C (SNMC)] for preventing liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002; 62 Suppl 1: 94—100.
- 184) Arase Y, Ikeda K, Murashima N, et al. The long term efficacy of glycyrrhizin in chronic hepatitis C patients. *Cancer* 1997; 79: 1494—1500.
- 185) Ikeda K. Glycyrrhizin injection therapy prevents hepatocellular carcinogenesis in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2007; 37 Suppl 2: S287—S293.
- 186) Ikeda K, Arase Y, Kobayashi M, et al. A long-term glycyrrhizin injection therapy reduces hepatocellular carcinogenesis rate in patients with interferon-resistant active chronic hepatitis C: a cohort study of 1249 patients. *Dig Dis Sci* 2006; 51: 603—609.
- 187) Tsubota A, Kumada H, Arase Y, et al. Combined ursodeoxycholic acid and glycyrrhizin therapy for chronic hepatitis C virus infection: a randomized controlled trial in 170 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 1077—1083.
- 188) Hayashi H, Takikawa T, Nishimura N, et al. Improvement of serum aminotransferase levels after phlebotomy in patients with chronic active hepatitis C and excess hepatic iron. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 986—988.
- 189) Yano M, Hayashi H, Yoshioka K, et al. A significant reduction in serum alanine aminotransferase levels after 3-month iron reduction therapy for chronic hepatitis C: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial in Japan. *J Gastroenterol* 2004; 39: 570—574.
- 190) Kato J, Miyanishi K, Kobune M, et al. Long-term phlebotomy with low-iron diet therapy lowers risk of development of hepatocellular carcinoma from chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 2007; 42: 830—836.
- 191) Kawamura Y, Akuta N, Sezaki H, et al. Determinants of serum ALT normalization after phlebotomy in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol* 2005; 40: 901—906.
- 192) Kato J, Kobune M, Nakamura T, et al. Normalization of elevated hepatic 8-hydroxy-2-deoxyguanosine levels in chronic hepatitis C patients by phlebotomy and low iron diet. *Cancer Res* 2001; 61: 8697—8702.
- 193) Sartori M, Andorno S, Rossini A, et al. A case-control histological study on the effects of phlebotomy in patients with chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011; 23: 1178—1184.
- 194) Wakusawa S, Ikeda R, Takikawa T, et al. Combined phlebotomy and ursodeoxycholic acid treatment in the patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 2000; 18: 54—62.
- 195) Tanaka N, Horiuchi A, Yamaura T, et al. Efficacy and safety of addition of minor bloodletting (petit phlebotomy) in hepatitis C virus-infected patients receiving regular glycyrrhizin injections. *J Gastroenterol* 2009; 44: 577—582.

資料1 治療フローチャート

**C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例
治療の原則(初回治療)**

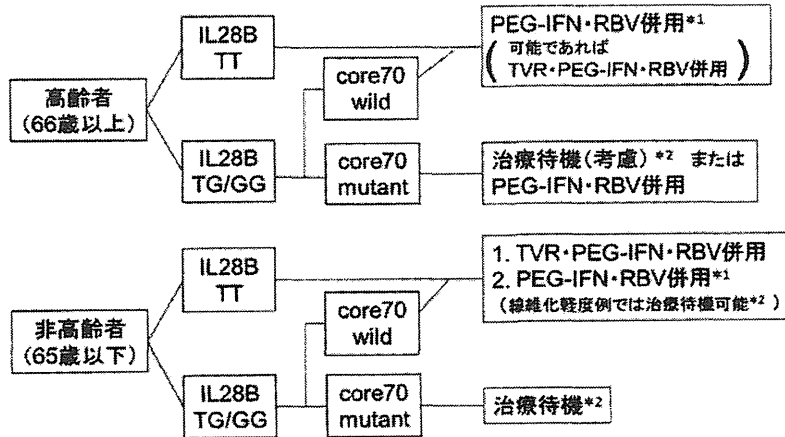
<IL28B SNP/core70番アミノ酸変異が測定できない場合>



*1 うつ症状合併ではIFN-β・RBV併用も考慮に入れる
*2 ALT値異常例では肝庇護療法またはPEG-IFN・IFN少量長期

**C型慢性肝炎ゲノタイプ1型・高ウイルス量症例
治療の原則(初回治療)**

<IL28B SNP/core70番アミノ酸変異が測定できる場合>



*1 うつ症状合併ではIFN-β・RBV併用も考慮に入れる
*2 ALT値異常例では肝庇護療法またはPEG-IFN・IFN少量長期