

## II. 分担研究報告 ( 2 )

### 厚生労働科学研究費補助金 ( 肝炎等克服実用化研究事業 ( 肝炎等克服緊急対策研究事業 ) ) 分担研究報告書

#### 前治療無効日本人C型肝炎患者における三剤併用療法奏効関連因子の同定

研究分担者 坪田 昭人

#### 研究要旨

肝炎治療においては種々の宿主側・ウイルス側要因が治療奏効に影響を及ぼすが、それら要因は治療法ごと、患者集団ごとに異なっている。本分担研究ではテラプレビルを用いたC型肝炎三剤併用療法の治療奏功に影響する要因を明らかとすることを目的とした。治療期間は全24週間または全48週間で設定し、従来併用療法に対する部分応答または不応答患者群に分けて、治療奏功関連因子解析をおこなった。その結果、全24週間治療においては、前治療に対する応答、IL28B遺伝子多型野生型、eRVR達成、非肝硬変が強い治療奏功関連因子であった。全48週間治療においては治療全体のSVR率が全24週間治療よりも高かったため影響は小さかったものの、上記因子とSVRとの関連傾向は認められた。本研究より得られた治療奏功関連因子をまとめると、総じて全48週間治療は全24週間治療より有効であり、前治療不応答患者およびIL28B遺伝子変異型の前治療部分応答患者では全48週間治療が推奨される。一方で、IL28B遺伝子野生型の前治療部分応答患者では、全24週間治療も選択肢となると考えられる。また、前治療歴が不明な患者においては、IL28B遺伝子多型情報やeRVRが治療奏功予測の指標として有用であると考えられた。これらの治療効果規定因子を勘案することで、過剰な治療を軽減・回避でき、かつ効率的に治療奏効率を上昇させることができる。第一世代direct-acting antiviral agents (DAAs)による治療結果と有力な治療効果規定因子に関する知見は次世代DAA治療へ活かせるとともに、説明できない治療効果に影響する機序や副作用機序の解明につながると考えられた。

#### A. 研究目的

本研究では、難治性肝炎の奏効率を向上させるため、B型およびC型肝炎治療薬の取り込み輸送体の遺伝情報と肝炎治療臨床経過との関連解析を計画している。本解析遂行のために、分担研究では肝炎患者の臨床的知見の的確な把握と治療応答性の特徴解明を目的の一つとしている。ここでは初年度に得られた成果のうち、日本人C型肝炎患者初回治療不応群の三剤併用療法に対する治療効果とその関連因子を報告する。

#### B. 研究方法

##### 患者

テラプレビルを含む三剤併用療法 ( 後述 ) による治療を受けたC型肝炎ウイルス ( HCV ) 1b型感染日本人患者 ( 2011年12月 ~ 2013年3月 ) のうち、次 ( 1-14 ) の条件を満たす103名の前治療不応・部分応答例 ( null and partial responders ) を対象とした。条件は、( 1 ) C型肝炎患者である ; ( 2 ) 6 カ月以上継続して血清中にHCV RNAが検出される ; ( 3 ) 感染HCV

の遺伝子型が1bである ; ( 4 ) 24週間のペグインターフェロン・リバビリン併用治療 ( 後述 ) に対し不応答であった、もしくは部分応答であり血中からHCV RNAが検出され続けていた ; ( 5 ) 18-75歳である ; ( 6 ) 治療開始時に35 kg以上の体重がある ; ( 7 ) 非代償性肝硬変でない ; ( 8 ) HBs抗原または抗HIV抗体陽性でない ; ( 9 ) 肝がん発症歴がない ; ( 10 ) 他の肝疾患がない ; ( 11 ) 腎疾患がなく腎機能が良好である ; ( 12 ) ヘモグロビンレベルが12 g/dL以上、白血球数2000/  $\mu$ L以上、好中球数1500/  $\mu$ L以上、血小板数 $8.0 \times 10^4$ /  $\mu$ L以上である ; ( 13 ) うつ、統合失調症、自殺企図やその発症歴がない ; ( 14 ) 妊娠中またはその予定がない ; である。

これら103名において、前治療不応群と比較し前治療部分応答群では血小板量が多い、フェトプロテイン量が低いという特徴が認められたが、性別、体重、年齢、ヘモグロビン量その他解析指標において統計的に優位な差異は認められなかった。

##### 治療法

テラプレビル ( テラピック、田辺三菱製薬 ) ( T とする ) は、8 時間毎 ( 500 または 750 mg ) または

12時間毎（750または1125 mg）に食後に服用とした。ペグインターフェロン-2b（PEG-Intron, MSD）（Pとする）は1.5 μg/kg/weekの用量で皮下投与とした。リバビリン（レベトール, MSD）（Rとする）は、体重換算により600、800、または1000 mg/dayとした。また、ヘモグロビン値が13 g/dL以下の患者ではリバビリン投与量は200 mg/dayとした。

治療方法は、上記投与設計に基づき患者背景を考慮の上で決定した。前治療不応例46名のうち31名については、12週間の三剤併用療法後に12週間のPR併用療法をおこない（T12PR24）、15名については、12週間の三剤併用療法後に36週間のPR併用療法をおこなった（T12PR48）。前治療部分応答例57名のうち50名についてはT12PR24をおこない、7名についてはT12PR48をおこなった。各薬剤は、深刻な副作用の発現状況に応じて減量した。また、副作用発現の有無によらず、以下の項目に該当する患者においては、薬剤耐性ウイルス発現および治療不応答の可能性が高いことから治療を中止した（治療4週目における血中HCV RNAが3 log<sub>10</sub> IU/mL以上である、治療12週目における血中HCV RNAの検出可能である、または治療12週目において血中HCV RNA が2 log<sub>10</sub> IU/mL以上上昇した）。

#### 治療応答の定義

Sustained virological response (SVR、治療終了後24週間血中HCV RNAが検出されないこと)を達成した症例は、「治療奏功」として定義し、治療中にHCV RNAが検出されなくなったものの治療中止後に検出されるようになった症例は「Relapse」として定義した。治療中にHCV RNAが検出されなくなったものの治療完遂前に検出されるようになった症例は、「Viral breakthrough (VBT)」と定義した。また、治療期間中血中HCV RNAが検出され続けた症例は「治療不応答」と定義し、治療開始後4週と12週目に血中HCV RNAが検出されなかった症例をextended rapid virological response (eRVR)とした。

#### HCV RNA測定法

治療前および治療中（4週に1回）、治療後の血中HCV RNAレベルはCOBAS AmpliPrep/ COBAS Taqman HCV Test（Roche Diagnostics, Basel, Switzerland）により定量した。本法によるHCV RNA定量範囲は1.2-7.8 log<sub>10</sub> IU/mLである。

#### HCV遺伝子型決定と変異解析法

ウイルスの遺伝子型はNS5B領域のダイレクトシ

ークエンスによる配列情報に基づいて決定した。コアタンパク質70番目アミノ酸変異の有無（野生型はアルギニン、変異型はグルタミンまたはヒスチジン）も、ダイレクトシーケンスによる配列情報に基づいて決定した。また、インターフェロン感受性領域におけるアミノ酸変異は、ダイレクトシーケンスによりNS5A領域内の40アミノ酸(aa2209-2248)を解析し、HCV-Jの配列と比較することにより同定した。本解析では、変異数0-1ヶ所を野生型、変異数2ヶ所以上の場合を変異型と定義した。

#### 遺伝子多型解析

患者ゲノムDNAは全血よりMagNa Pure LC and a DNA Isolation Kit（Roche Diagnostics）により抽出した。インターロイキン28B（IL28B）遺伝子における多型rs8099917（野生型はTTであり、変異型はTGまたはGG）は、TaqMan SNP Genotyping Assaysにより7500 Fast Real-Time PCR System（ともにApplied Biosystems, Foster City, CA）を用いて解析した。

#### 統計解析法

連続変数は平均値（標準偏差）により示した。連続変数はノンパラメトリックMann-Whitney U-testにより解析した。カテゴリーデータはYates correctionまたはFischer's exact testと<sup>2</sup>検定により解析した。SVRと関連する因子の同定には、単変量解析および多変量解析を用い、オッズ比（95%信頼区間）の計算もおこなった。統計計算結果はP値（両側）により示し、本値が<0.05を統計的優位とし、<0.15を傾向あり、とした。以上の統計計算にはSPSS(ver.17.0, IBM-SPSS, Chicago, IL)を用いた。

#### 倫理面への配慮

本研究で解析した臨床検体は、参画組織における倫理委員会の承認のもと、全てインフォームドコンセントを取得した後に採取した。検体の個人情報情報は外部に洩れることのないよう厳重に管理し、その試料等は個人情報管理者及び分担管理者を設け連結可能匿名化することにより、研究者に患者の特定ができないよう配慮した。また、本研究成果の発表にあたっては、患者の氏名などは一切公表しない。

#### C．研究結果

## 治療成績

テラプレビルを用いた三剤併用療法全体として、58名(56.3%)の症例でSVRが認められ、23名(22.3%)の症例でRelapse、16名(15.5%)の症例でVBT、6名(5.8%)の症例で治療不応答であった。

前治療部分応答群において、T12PR24療法を受けた50名のうち35名(70%)でSVRを達成したが、12名(24.0%)の症例でRelapse、3名(6.0%)の症例でVBTであった。また、T12PR48療法を受けた7名のうち6名(85.7%)がSVRとなったが、1名がVBTとなった。三剤併用療法間で比較すると、T12PR48療法の方がややSVR達成率は高かった( $P=0.68$ )。

一方、前治療不応答群において、T12PR24療法を受けた31名のうち7名(22.6%)でSVRを達成したが、7名(22.6%)の症例でRelapse、11名(35.5%)の症例でVBT、6名(19.4%)の症例で治療不応答であった。また、T12PR48療法を受けた15名のうち10名(66.7%)がSVRとなったが、4名がRelapse、1名(6.7%)がVBTとなった。三剤併用療法間で比較すると、T12PR48療法の方が優位にSVR達成率が高かった( $P=0.0037$ )。

患者群間の比較では、前治療部分応答群の方が不応群よりもSVR達成率は優位に高かった( $P=0.0004$ )。

## SVR予測因子

SVR達成と関連する因子を同定するため、まず単変量解析をおこなった。その結果、前治療における部分応答( $P=0.0005$ )、IL28遺伝子型野生型(TT、 $P=0.0015$ )、コアタンパク質70番目アミノ酸野生型( $P=0.0118$ )、eRVR達成( $P=0.0002$ )、白血球数高値( $P=0.0418$ )、血小板高値( $P=0.0132$ )、AST低値( $P=0.0126$ )とSVRとの間に優位な関連が認められた。また、肝硬変非進行例( $P=0.112$ )、T12PR48療法( $P=0.0858$ )、高ヘモグロビン値( $P=0.0813$ )、初回peginterferon 2b投与量( $P=0.1237$ )、初回テラプレビル投与量( $P=0.1411$ )、低ALT値( $P=0.1418$ )、低GTP値( $P=0.0954$ )および低HCV RNA値( $P=0.0803$ )とSVRとの間にも関連傾向が認められた。

そこで、上記項目について多変量解析をおこなったところ、IL28遺伝子型TT( $P=0.0005$ 、OR = 10.38、95% CI = 2.78-38.84)、eRVR達成( $P=0.0008$ 、OR = 7.02、95% CI = 2.25-21.97)、T12PR48療法( $P=0.0016$ 、OR = 9.31、95% CI = 2.32-37.38)、前治療における部分応答( $P=0.0022$ 、OR = 5.89、95% CI = 1.89-13.31)がSVRと関連

する因子として同定された。

## SVR達成率に対する治療法またはIL28B遺伝子多型の影響

まず前治療部分応答群を対象として解析をおこなった。T12PR24療法におけるIL28B遺伝子多型と治療効果との関連を解析したところ、TT型患者では、非TT型患者よりも優位に高いSVR達成率が認められた(89.5% vs. 58.1%、 $P=0.0262$ )。しかしながら、T12PR48療法においてはIL28B遺伝子型の治療効果に対する影響は認められなかった( $P=1.0$ )。また、統計上の優位性は得られなかったものの、非TT患者においてはT12PR48療法の方がT12PR24療法よりも治療奏効率は高かった。

一方、前治療不応答群を対象としてIL28B遺伝子多型の解析をおこなったところ、T12PR24療法の治療効果はTT型患者において非TT型患者よりも優位に高いSVR達成率が認められた(55.6% vs. 9.1%、 $P=0.0118$ )。また上記と同様、T12PR48療法においてはIL28B遺伝子型の治療効果に対する影響は認められなかった( $P=1.0$ )。一方、非TT患者においては、T12PR48療法の方がT12PR24療法よりも治療奏効率は優位に高かった(66.7% vs. 9.1%、 $P=0.0009$ )。

全体として、IL28遺伝子TT型患者では、治療法によるSVR達成率の差は認められず、IL28遺伝子非TT型患者においてのみ、治療法による差(T12PR48療法の方が高効果)が認められる結果であった。

## SVR達成率に対するeRVR達成およびIL28B遺伝子多型の影響

まず前治療部分応答群を対象として解析をおこなった。T12PR24療法をおこなったIL28B遺伝子TT型患者において、eRVR達成患者のSVR率92.9%に対してeRVR非達成患者のSVR率は80.0%であり、SVR達成率とeRVR達成率との間に関連は認められなかった( $P=0.4678$ )。しかしながら、T12PR24療法をおこなったIL28B遺伝子非TT型患者においては、非eRVR達成患者と比べ、達成患者では高いSVR達成率が得られる傾向が認められた(66.7% vs. 28.6%、 $P=0.0994$ )。

また、T12PR48療法をおこなったIL28B遺伝子非TT型患者においてはeRVR達成とSVR達成には関連が認められず( $P=1.0$ )、TT型患者3名ではeRVRとSVRともに認められた。

一方、T12PR24療法をおこなった前治療不応答群のIL28B遺伝子TT型患者において解析をおこ

なったところ、eRVR非達成患者と比べ、達成患者において高いSVR達成率が得られる傾向が認められた(100% vs. 33.3%,  $P=0.1667$ )。同様の傾向は、T12PR24療法をおこなった前治療不応答群非TT型患者においても認められた(25% vs. 0%,  $P=0.1212$ )。

また、T12PR48療法をおこなった前治療不応答群のIL28B遺伝子TT型患者では、eRVRを達成した66.7%の症例でSVRの達成が認められ、非TT患者においてもeRVRを達成した症例において高いSVR達成率が得られる傾向が認められた( $P=0.5475$ )。

#### D. 考察

本研究では、前治療(PR)部分応答患者におけるT12PR24療法の奏効率は70.0%であるのに対し、前治療不応答患者では22.6%であり、前治療不応答患者の三剤併用療法に対する応答性は著しく低いことが明らかとなった。これまでの本邦における臨床試験においても、前治療不応答患者ではT12PR24療法の奏効率が低いこと(27-46%)が報告されており、今回の結果と一致している。しかしながら本研究の結果、日本人において初めて、T12PR48療法をおこなうことにより前治療不応答患者のSVR率が大きく上昇することが明らかとなった。したがって、前治療不応答患者においてはT12PR48療法を選択することが推奨されると考えられる。

従来の併用療法(PR)では、IL28B遺伝子の遺伝子多型(rs8099917およびrs12979860)は極めて強い治療効果関連因子であることが広く知られている。一方、未治療患者および前治療歴を有する患者におけるT12PR24療法においては、これら遺伝子多型と治療奏効率との間に関連が認められるとする報告があるものの、T12PR48療法においては患者の前治療歴に係らず治療効果とこれら遺伝子多型との関連はほとんど認められないとする報告もある。本研究においては、T12PR24療法において前治療部分応答群および不応答患者群ともにrs8099917野生型と治療奏功との関連が認められるものの、T12PR48療法ではその影響が認められず、IL28B遺伝子多型の臨床的意義は治療法限定的であると考えられた。したがって、三剤併用療法におけるIL28B遺伝子多型の臨床的意義は従来療法時と比較して小さくなったと言える。しかしながら、実際の臨床現場においては前治療に対する部分応答と不応答を判別することが難しい(または不可能)ことも多いことから、そのような患者においてIL28B遺伝子多型解析は、ある程度の治療応答予測指標となると考えられる。

さらに本研究結果からは、eRVRもT12PR24療法における治療奏功指標として有用であることが明らかとなり、さらにeRVRに加えIL28B遺伝子多型も考慮することにより優れた治療奏功の予測が可能となると考えられた。しかしながら、eRVRについてもT12PR48療法ではその臨床的意義は小さくなる傾向にある。したがって、上述のIL28B遺伝子多型の場合と同じく、前治療歴を指標とできない患者においてeRVRは治療奏功を予測する指標の一つとして有用であると考えられる。

以上をまとめると、前治療不応答患者およびIL28B遺伝子非野生型の前治療部分応答患者ではT12PR48療法が推奨され、またIL28B遺伝子野生型の前治療部分応答患者では、T12PR24療法が現実的な治療選択と成り得ると考えられる。一方で、本研究において前治療不応答患者でもIL28B遺伝子野生型でeRVRを達成した症例では高いSVR達成率が認められていることから、このような患者においてはT12PR24療法も適応可能である可能性がある。

上述のとおり、本研究の結果は、個々の患者に対する適切なテラプレビル三剤併用療法の施行に有用な知見となると考えられる。今後は、症例数をさらに増やして解析をおこなうことにより、治療歴やIL28B遺伝子多型、eRVR等と治療効果との関連を更に詳細に明らかとし、それに基づいた治療選択ガイドラインを確立していく必要があると考えられる。また、今回は各治療法においてランダム化していないことも考慮すべき事項であり、上述のような今後の関連解析においては患者のランダム化も必要となると考えられる。

さらに、近い将来テラプレビルに次ぐ多くの次世代直接作用型抗HCV薬が臨床で使用可能となると予想される。つい最近、本邦では世界に先駆けてシメプレビルが承認され、治療に用いられ始めている。次世代直接作用型抗HCV薬は概してテラプレビルよりも高い治療効果が期待されており、治験成績ではシメプレビル12週間+PR48週間の治療で前治療部分応答例で68%および不応答例で56%の奏効率が得られている。したがって今後は、個々の次世代直接作用型抗HCV薬についてテラプレビルとの治療効果比較をおこない、より優れた治療法を明らかとするとともに、治療法毎の奏功関連因子を明らかとする必要がある。

#### E. 結論

PRによる前治療無効例の1b型日本人C型肝炎患者において、T12PR48療法は優れたSVR達成率が期待できることが明らかとなった。特に、前治療不応答例およびIL28B遺伝子多型変異型患者に

においては、T12PR48療法が強く推奨される。

今後は、次世代直接作用型C型肝炎治療薬を用いた三剤併用療法と本研究結果を比較し、治療奏功関連要因を明らかとしてC型肝炎個別化治療の発展を目指す必要がある。また、本研究において治療方法や種々の患者背景が治療奏効関連因子となりうる事が明らかとなったことから、上述のような今後の臨床試験および当該研究事業における関連解析においても、患者背景を十分に考慮した計画・解析が必要であると考えられる。

## F . 研究発表

### 1. 論文発表

Tsubota A, Mogushi K, Aizaki H, Miyaguchi K, Nagatsuma K, Matsudaira H, Kushida T, Furihata T, Tanaka H, Matsuura T. Involvement of MAP3K8 and miR-17-5p in Poor Virologic Response to Interferon-Based Combination Therapy for Chronic Hepatitis C. PLoS One. 2014; 9:e97078.

Shimada N\*, Tsubota A\*, Atsukawa M, Abe H, Ide T, Takaguchi K, Chuganji Y, Toyoda H, Yoshizawa K, Ika M, Sato Y, Kato K, Kumada T, Sakamoto C, Aizawa Y, Sata M. (\*equally contributed) A 48-week telaprevir-based triple combination therapy improves sustained virological response rate in previous non-responders to peginterferon and ribavirin with genotype 1b chronic hepatitis C: A multicenter study. Hepatol Res. 2014, in press.

Atsukawa M\*, Tsubota A\*, Shimada N, Kondo C, Itokawa N, Nakagawa A, Fukuda T, Matsushita Y, Narahara Y, Osada Y, Yamaguchi H, Nakatsuka K, Iwakiri K, Kawamoto C, Sakamoto C. (\*equally contributed) Effect of fluvastatin on 24-week telaprevir-based combination therapy for hepatitis C virus genotype 1b-infected chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2014, in press.

Atsukawa M\*, Tsubota A\*, Shimada N, Kondo C, Itokawa N, Nakagawa A, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Narahara Y, Iwakiri K, Nakatsuka K, Kawamoto C, Sakamoto C. (\*equally contributed) Serum 25-hydroxy- vitamin D3 levels affect treatment outcome in pegylated-interferon/ ribavirin combination therapy for compensated cirrhotic patients

with HCV genotype 1b and high viral load. Hepatol Res. 2014, in press.

Atsukawa M\*, Tsubota A\*, Shimada N, Kondo C, Itokawa N, Nakagawa A, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Narahara Y, Nakatsuka K, Iwakiri K, Kawamoto C, Sakamoto C. (\*equally contributed) Efficacy of alfacalcidol on PEG-IFN/ribavirin combination therapy for elderly patients with chronic hepatitis C: a pilot study. Hepat Mon. 2013;13:e14872.

Tsubota A\*, Furihata T, Matsumoto Y, Chiba K. Sustained and rapid virological responses in hepatitis C clinical trials. Clinical Investigation. 2013;3:1083-93.

Shimada N, Toyoda H, Tsubota A, Ide T, Takaguchi K, Kato K, Kondoh M, Matsuyama K, Kumada T, Sata M. Baseline factors and very early viral response (week 1) for predicting sustained virological response in telaprevir-based triple combination therapy for Japanese genotype 1b chronic hepatitis C patients: a multicenter study. J Gastroenterol. 2013.

Shimada N\*, Tsubota A\*, Atsukawa M, Abe H, Ika M, Kato K, Sato Y, Kondo C, Sakamoto C, Tanaka Y, Aizawa Y. (\*equally contributed) -Fetoprotein is a surrogate marker for predicting treatment failure in telaprevir-based triple combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C Japanese patients with the IL28B minor genotype. J Med Virol. 2014;86:461-72.

Tsubota A\*, Shimada N, Atsukawa M, Abe H, Kato K, Ika M, Matsudaira H, Nagatsuma K, Matsuura T, Aizawa Y. Impact of IL28B polymorphisms on 24-week telaprevir-based combination therapy for Asian chronic hepatitis C patients with hepatitis C virus genotype 1b. J Gastroenterol Hepatol. 2014;29:144-50.

Aizawa Y, Shimada N, Abe H, Seki N, Aida Y, Ishiguro H, Ika M, Kato K, Tsubota A. Serum lipoprotein profiles and response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients with chronic HCV genotype 1b infection. Hepat Mon. 2013;13:e8988.

Yoshizawa K, Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Ika M, Shimada N, Tsubota A, Aizawa Y. Serum apolipoprotein B-100 concentration predicts the virological response to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy in patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b. *J Med Virol.* 2013;85:1180-90.

Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunami H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group (Appendix; Tsubota A). Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. *Hepatology.* 2014;59:89-97.

Nagatsuma K, Hano H, Murakami K, Shindo D, Matsumoto Y, Mitobe J, Tanaka K, Saito M, Maehashi H, Owada M, Ikegami M, Tsubota A, Ohkusa T, Aizawa Y, Takagi I, Tajiri H, Matsuura T. Hepatic stellate cells that coexpress LRAT and CRBP-1 partially contribute to portal fibrogenesis in patients with human viral hepatitis. *Liver Int.* 2014;34:243-52.

Abe H, Aida Y, Ishiguro H, Yoshizawa K, Seki N, Miyazaki T, Itagaki M, Sutoh S, Ika M, Kato K, Shimada N, Tsubota A, Aizawa Y. New proposal for response-guided peg-interferon-plus-ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C virus genotype 2 infection. *J Med Virol.* 2013;85:1523-33.

Kanda T, Kato K, Tsubota A, Takada N, Nishino T, Mikami S, Miyamura T, Maruoka D, Wu S, Nakamoto S, Arai M, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Platelet count and sustained virological response in hepatitis C treatment. *World J Hepatol.* 2013;5:182-8.

Kanda T, Nakamoto S, Nishino T, Takada N, Tsubota A, Kato K, Miyamura T, Maruoka D, Wu S, Tanaka T, Arai M, Mikami S, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 2 who failed

previous interferon therapy. *Int J Med Sci.* 2013;10:43-9.

Itokawa N, Atsukawa M\*, Tsubota A\*, Kondo C, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Narahara Y, Nakatsuka K, Kanazawa H, Iwakiri K, Sakamoto C. (\*equally contributed) Lead-in treatment with interferon- /ribavirin may modify the early hepatitis C virus dynamics in pegylated interferon alpha-2b/ribavirin combination for chronic hepatitis C patients with the IL28B minor genotype. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:443-9.

Atsukawa M\*, Tsubota A\*, Kondo C, Itokawa N, Narahara Y, Nakatsuka K, Hashimoto S, Fukuda T, Matsushita Y, Kidokoro H, Kobayashi T, Kanazawa H, Sakamoto C. (\*equally contributed) Combination of fluvastatin with pegylated interferon/ribavirin therapy reduces viral relapse in chronic hepatitis C infected with HCV genotype 1b. *J Gastroenterol Hepatol.* 2013;28:51-6.

## 2. 学会発表

加藤慶三, 島田紀朋, 豊田秀徳, 井出達也, 坪田昭人, 高口浩一, 佐田通夫, 泉 並木, 熊田 卓. 早期ウイルス動態からのTelaprevir 3 剤併用療法の治療効果予測の検討. 第17回日本肝臓学会大会 (2013.10.9 東京).

厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 中川 愛, 福田 健, 榎原義之, 安部 宏, 相澤良夫, 岩切勝彦, 坂本長逸. 脾腫を伴う血小板低値のC型慢性肝炎に対するPSE先行3 剤併用療法の検討. 第17回日本肝臓学会大会 (2013.10.9 東京).

相澤良夫, 安部 宏, 關 伸嘉, 会田雄太, 石黒晴哉, 島田紀朋, 坪田昭人. 血清アポリポロタンE (apoE)値はHCV持続感染の病態に關与するか? 第17回日本肝臓学会大会 (2013.10.9 東京).

中川 愛, 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 糸川典夫, 近藤千紗, 福田 健, 松下洋子, 榎原義之, 中塚雄久, 長田祐二, 岩切勝彦, 坂本長逸. C型慢性肝炎に対するTelaprevirを含む3 剤併用療法における治療成績. 第17回日本肝臓学会大会 (2013.10.9 東京).

Ide T, Sata M, Takaguchi K, Toyoda H, Kumada T, Shimada N, Kato K, Tsubota A, Izumi N. IL28B gene and very early viral kinetics (Week-1) predict sustained virological response to triple therapy in chronic hepatitis C patients with genotype 1b and high viral load. The Liver Meeting, The 64th Annual Meeting of the AASLD 2013 (2013.11.1-5 Washington, DC, USA).

Takaguchi, Toyota H, Seno T, Baba N, Nagano T, Kumada T, Kato K, Shimada N, Ide T, Sata M, Tsubota A. P.S.204. EASL The International Liver Congress 2013, 48th Annual Meeting of the Europwan Association for the Study of the Liver (Amsterdam, Netherlands).

安部 宏, 島田紀朋, 厚川正則, 坪田昭人, 関 伸嘉, 会田雄太, 石黒晴哉, 井家麻紀子, 加藤慶三, 相澤良夫. IL28BゲノタイプおよびHCV G1bコア70番アミノ酸置換から見たテラプレビル, リバビリン, ペグインターフェロン3剤併用療法の治療効果の検討. 第49回日本肝臓学会総会 (2013.6.6 東京)

加藤慶三, RGT研究会. 早期ウイルス動態からの Telaprevir 3剤併用療法の治療効果予測の検討. 第49回日本肝臓学会総会 (2013.6.6 東京)

島田紀朋, 厚川正則, 坪田昭人, 安部 宏, 加藤慶三, 井家麻紀子, 佐藤祥之, 立花浩幸, 米澤 健, 戸田剛太郎, 相澤良夫. TVR3剤併用療法のウイルス陰性化時期別の治療成績の検討. 第49回日本肝臓学会総会 (2013.6.6 東京)

中川 愛, 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 近藤千紗, 糸川典夫, 福田 健, 松下洋子, 檜原義之, 長田祐二,

中塚雄久, 岩切勝彦, 坂本長逸. C型慢性肝炎に対する3剤併用療法の治療効果に寄与する因子~スタチン併用も含め~. 第49回日本肝臓学会総会 (2013.6.6 東京)

近藤千紗, 厚川正則, 島田紀朋, 坪田昭人, 糸川典夫, 中川 愛, 橋本知実, 福田 健, 松下洋子, 城所秀子, 檜原義之, 中塚雄久, 金沢秀典, 岩切勝彦, 坂本長逸. 血小板数低値のC型慢性肝炎に対するPSE先行3剤併用療法について. 第49回日本肝臓学会総会 (2013.6.6 東京)

石黒晴哉, 関 伸嘉, 会田雄太, 安部 宏, 井家麻紀子, 加藤慶三, 島田紀朋, 坪田昭人, 相澤良夫. C型慢性肝炎Genotype2に対する治療効果とIL28B遺伝子多型との関連性. 第49回日本肝臓学会総会 (2013.6.6 東京)

神田達郎, 厚川正則, 島田紀朋, 篠崎正美, 三上繁, 星野容子, 加藤慶三, 中本晋吾, 千葉哲博, 新井誠人, 今関文夫, 坪田昭人, 横須賀収. B型慢性肝炎に対する Peginterferon alfa-2a 単独および Sequential Therapy施行時のHBs抗原量の推移に関する検討~多施設共同研究~. 第49回日本肝臓学会総会 (2013.6.6 東京)

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

1. 特許取得  
特になし
2. 実用新案登録  
特になし
3. その他  
特になし 3.その他