

C型慢性肝炎に対するインターフェロンプロテアーゼ 阻害剤多剤短期間治療

内科 奥新 浩晃、山本 岳玄、森井 和彦

Key Words : C型肝炎ウイルス、インターフェロン、プロテアーゼ阻害剤、効果予測、治療期間短縮

要旨

インターフェロンβ 2週間先行投与後にテラプレビル・ペグインターフェロン・リバビリン投与を3-9週間で中止した症例を検討したところ、開始1週間の血清C型肝炎ウイルスRNA減少値は最終的なウイルス排除率と強く関連し、3.4 logIU/mL以上の22例は排除、2.5 logIU/mL以下の10例は再燃した。次にテラプレビルをシメプレビルに替え6-8週間の短期間投与を実施したところ、減少値3.4 logIU/mL以上の層で排除率は92.9% (13/14)、2.5 logIU/mL以下では20% (2/10)であった。減少値不良例の対策として、シメプレビルに通常の9分の2に相当するテラプレビルを追加すると、減少値3.3 logIU/mL以下の層においても排除率が向上した (91.7%, 11/12 vs 31.6%, 12/38, $P < 0.001$, χ^2 検定)。併用による副作用即ち皮疹、クレアチニン値上昇は軽度であった。以上のように、IFN-β 先行後ウイルス減少値に応じた多剤併用投与法の工夫によって、8-10週間と短い投与期間であっても治療効果を90%以上に改善し得た。

I. 緒言

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus; HCV) ジェノタイプ1型高ウイルス量症例に対する治療は、HCVに直接作用する抗ウイルス薬 (Direct-Acting Antivirals; DAA) の登場により飛躍的に改善した。DAAのうちHCV NS3-4A

プロテアーゼ阻害薬がペグインターフェロン (peginterferon; Peg-IFN)・リバビリン (ribavirin; RBV) と併用され、テラプレビル (telaprevir; TVR) 併用24週間治療によるエンドポイントすなわち持続的ウイルス陰性化率 (Sustained Virological Response rate; SVR率) は約70%^{1,2)}、シメプレビル (simeprevir; SMV) あるいはバンプレビル (vaniprevir; VAN) 併用24週間治療ではさらに80-90%³⁻⁵⁾ にまで向上した。

しかしながら治療には相応の副作用が伴い、Peg-IFN・RBVによる倦怠感、貧血、食思不振、TVRによる重度の皮疹⁶⁾ や腎障害⁷⁾、SMVによるビリルビン値上昇⁴⁾、これらは治療の妨げとなる。したがって患者個々にSVR率を予測し、必要十分な投与期間を定められれば理想的である。SVR率は、HCV-RNA減少率⁸⁾ やインターロイキン28B (interleukin 28B; IL28B) 遺伝子多型⁹⁾、HCVアミノ酸塩基配列¹⁰⁾ 等との強い関連性が報告されているものの、治療効果の高い症例に対する短期間投与の報告はない。

一方でインターフェロンベータ (interferon-beta; IFN-β) は静脈内投与製剤であり、1日量を2回に分けて投与すると、2週間で血清HCV-RNA量はおよそ3-4 logIU/mL減少する¹¹⁾。対してPeg-IFNのそれは約0.5 logIU/mLであるので¹²⁾、IFN-β 頻回投与は遥かに作用が強い。副作用は発熱、血小板数減少、蛋白尿であるが、充分量の解熱剤を投与すれば患者の身体的負担はほとんど無い¹³⁾。この特性を活かした投与法は、初期に強く作用させるIFN-β 先行Peg-IFN・RBV投与であり、開始1週間のHCV-RNA減少値とSVR率の強い関連性、および減少値が2.5 logIU/mL以上の症例に対する通常の半分

間、すなわち12週間投与の試みが報告されている¹⁴⁻¹⁶⁾。

現在ではIFNを用いないDAAだけの併用治療が主流であるが^{17,18)}、これらが導入される以前から当科ではIFN- β 先行プロテアーゼ阻害剤・Peg-IFN・RBV短期間投与方法を探索的に検討してきた。その結果、投与方法の工夫によって高い効果を得ることができたので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

当院内科を受診し、HCVジェノタイプ1b型、血清HCV-RNA量がリアルタイムPCR法で5.0 logIU/mL以上のC型慢性肝炎患者とした。対象外は、C型肝炎以外の肝障害、自己免疫性疾患、肝硬変、肝不全、肝癌、悪性腫瘍、腎不全、うつ病、間質性肺炎、使用する薬剤の過敏症の既往、ヘモグロビン値8.5mg/dL未満、白血球数1,000/ μ L未満、好中球数500/ μ L未満、血小板数90,000/ μ L未満とした。

2. 方法

単独施設におけるオープン研究として、世界医師会のヘルシンキ宣言の倫理規範を遵守し、後述の投与方法の効果と副作用について充分に説明の後、治療に同意した患者に対して投与を実施した。本研究は、当院の倫理委員会の承認を得て実施した。

3. 投与方法

IFN- β の300万単位を5%ブドウ糖注射液または生理食塩液100mLに溶解して、朝9時および夕19時の2回、14日間連日で点滴静注した。発熱予防目的でロキソプロフェン60mgを点滴直前に2錠（1週時）ないし1錠（2週時）投与した。15日目よりPegIFN- α 2bを用量1.5 μ g/kg、週1回の頻度で皮下投与した。IFN- β ないしPeg-IFN投与中はRBVを併用し、体重ごとに600mg/日（60kg未満）、800mg/日（60~80kg）、1000mg/日（80kg以上）を内服投与した。

Peg-IFN・RBV投与期間中はTVR、SMV、VANを併用し、その投与方法は、1) TVR 750mgを1日3回（2250mg/日）、ないし2回（1500mg/日）、3剤投与は最大12週間、2) SMV 100mgを1日1回、3剤投与6-8週間（一部12週間）、3) VAN 300mgを1日2回（600mg/日）、3剤投与6-8週間、4) SMV 100mgを昼に1回およびTVR 250mgを朝晩2回（500mg/日）、4剤投与6-8週間（一部12週間）とした。各投与方法は、時期的に順に検討した。薬剤減量基準等このほかの項目については、各薬剤の添付文書に準じた。

4. HCV-RNA測定と効果判定

血清HCV-RNAの測定は、リアルタイムPCR法（コバスTaqMan HCV「オート」）によっておこなった。定量範囲は1.2-7.8 logIU/mLであり、1.2 logIU/mL未満のうちHCV-RNAが検出あるいは未検出と判定される。各投与日の朝に採血し、IFN- β 開始1日目、8日目、15日目（Peg-IFN開始日）、22日目、29日目、投与終了時、投与終了後は1か月ごとに実施した。投与後6か月のHCV-RNAが未検出である症例をSVRと判定した。

5. 統計解析

IFN- β 投与開始1週間のHCV-RNA減少値として、開始日と7日後のHCV-RNA量の常用対数減少値（単位logIU/mL）を算出した。SVRを予測するためのHCV-RNA減少値のカットオフ値を求める際には、受信者動作特性解析（receiver operating characteristic analysis; ROC解析）をおこなった。他の単変量解析ではカイ二乗検定またはフィッシャーの正確検定、順位和検定、ステューデントのt検定を適宜用いた。多変量解析では名義ロジスティック回帰分析をおこなった。有意水準は $P < 0.05$ とした。

Ⅲ. 結果

1. IFN- β 2週間先行TVR・Peg-IFN・RBV投与

2012年1月にTVR投与量を1日2250mgとして検討開始したが、皮疹やクレアチニン値上昇などの副作用が強く、4例のみで検討中止した。このうち2例は3剤7、8週間投与でSVRを達成した。IFN- β 投与開始1週間のHCV-RNA減少値は、2.1、2.3 logIU/mLであった。

これ以降は皮疹と腎機能障害を懸念し、TVRを1日1500mgに減じて、なおかつ副作用が出現した場合は早期に3剤とも投与を終了する方法を採った。2012年9月～13年11月に45例に実施、患者背景を表1に示した。IFN- β 投与は14日間、Peg-IFN投与は平均5.9回（標準偏差2.1、中央値6、最小1、最大9）であった。HCV-RNA未検出率は、15日目11%（5/45）、18日目23%（9/40、欠測5例）、22日目64%（27/42、中止3例）、29日目76%（32/42、中止3例）、投与終了時91%（41/45）、SVR率は62.2%（28/45）であった。

Peg-IFN投与を2回以下で中止した4例を除き解析したところ、IFN- β 投与開始1週間のHCV-RNA減少値がSVRに強く関連し、減少値3.4 logIU/mL以上の22例は全例SVR、一方2.5 logIU/mL以下の10例は全例が再燃した（図1）。

のちに一部の症例でIL28B（rs 8099917）遺伝子多型を測定し得て、T/T症例ではIFN- β 投与開始1週間のHCV-RNA減少値が 3.91 ± 0.93 （n=10）、T/G症例では 1.64 ± 0.76 （n=5）と前者で減少値は良好であった（ $P < 0.001$ 、t検定）。またSVR率もそれぞれ80%（8/10）、20%（1/5）と、前者において良い傾向であった（ $P=0.089$ 、カイ二乗検定）。

以上のように、IFN- β からTVR・Peg-IFN・RBVに切替え直後からHCV-RNAは急速に陰性化し、早期に3剤投与を中止したにもかかわらず、SVR率は通常のTVR12週間・Peg-

IFN・RBV24週間投与と同程度と考えられた。またIFN- β 投与開始1週間のHCV-RNA減少値がSVR率と強く関連していること、副作用のため実施は困難だがTVRの2250mg/日投与が減少値不良例に有効である可能性が示唆された。

2. IFN- β 2週間先行SMV・Peg-IFN・RBV短期間投与

SMVはTVRよりも効果が高く副作用が軽度と報告されている。しかしながら、ビリルビン上昇、倦怠感、貧血は避けられないため、投与期間短縮は依然として課題と思われた。前回の検討から、IFN- β 先行投与によって3剤投与期間を短縮し得ることが示唆されたため、TVRの代わりにSMVを用いて6～8週間投与を検討した。

2013年12月～14年12月に33例に実施、患者背景を表1に示した。Peg-IFN投与は平均7.2回（標準偏差1.5回、中央値6回、6回17例、7回2例、8回12例、12回2例）であった。HCV-RNA未検出率は、15日目3%（1/33）、18日目30%（10/33）、22日目48%（16/33）、29日目85%（28/33）、投与終了時97%（32/33）、SVR率は57.6%（19/33）であった。前回同様、投与開始1週間のHCV-RNA減少値のみがSVRに強く関連し、3.4 logIU/mL以上減少した症例ではSVR率が92.9%（13/14）、2.5 logIU/mL以下の症例では20%（2/10）であった（図1）。

以上のように、IFN- β 先行投与時のHCV-RNA減少率が良好な層では、その後のSMV・Peg-IFN・RBV短期間投与が有効であったと考えられた。一方で減少値が不良な層では、治療効果増強のための早急な対策が必要となった。

3. IFN- β 2週間先行VAN・Peg-IFN・RBV短期間投与

効果の向上を期待して、SMVの代わりにVANを用いて6～8週間投与を検討した。

2015年4月～6月に5例に実施したところ、5例中2例がSVRとなったのみであった。IFN-β投与開始1週間のHCV-RNA減少値とSVRについて図1に示した。減少値が3.3 logIU/mL以下の3例はいずれもSVRを達成できず、難治例の対策として本投与法の効果は不十分と考えられた。

表1 患者背景

	IFN-β先行 Peg-IFN-RBV +TVR (n=45)	IFN-β先行 Peg-IFN-RBV +SMV (n=33)	IFN-β先行 Peg-IFN-RBV +SMV+少量TVR (n=13)
年齢 [歳]	64.6±7.7	65.4±8.3	63.7±10.4
男性, n (%)	19 (42.2)	11 (33.3)	7 (53.8)
白血球数 [/mL]	43.0±14.7	45.8±12.9	50.4±18.6
ヘモグロビン[g/dL]	13.7±1.5	13.4±1.0	13.5±1.3
血小板数 [x10 ⁴ /mL]	14.2±3.4	14.1±3.3	13.4±4.7
アルブミン [g/dL]	3.83±0.35	3.91±0.31	3.67±0.24
クレアチニン [mg/dL]	0.76±0.13	0.73±0.16	0.80±0.23
AST [IU/L]	94.3±46.8	82.9±40.4	71.8±38.4
ALT [IU/L]	120.6±64.6	93.5±48.0	82.1±45.8
γ-GTP [IU/L]	83.8±56.4	82.3±78.0	73.8±52.1
総コレステロール[mg/dL]	166.0±27.4	164.9±25.0	168.1±26.7
HCV-RNA [logIU/mL]	6.69±0.67	6.49±0.60	6.22±0.52
IFN再治療, n (%)	26 (57.8)	18 (54.5)	6 (46.2)

実数値は平均値±標準偏差

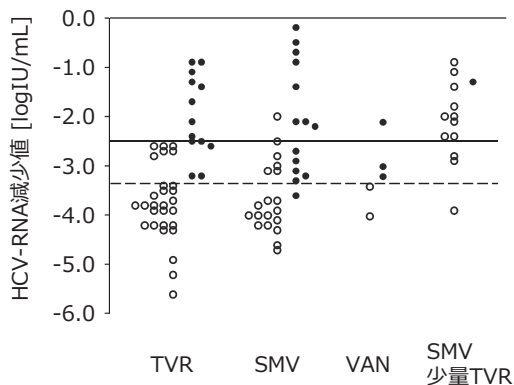


図1 IFN-β投与開始1週間のHCV-RNA対数減少値と治療効果

投与法はIFN-β 1日2回2週間先行後、TVR: TVR・Peg-IFN・RBV 3～9週間中止、SMV: SMV・Peg-IFN・RBV 6～8週間、VAN: VAN・Peg-IFN・RBV 6～8週間、SMV+少量TVR: SMV・TVR 500mg/d・Peg-IFN・RBV 6～8週間である。SVR達成例を白点(○)、再燃・無効例を黒点(●)で示した。実線は減少値-2.5 logIU/mLであり効果不良の指標、破線は-3.35 logIU/mLであり、TVRないしSMV併用投与時のSVRを予測するためのカットオフ値であった。

4. IFN-β 2週間先行SMV・少量TVR・Peg-IFN・RBV短期間投与

HCV-RNA減少値不良例の対策として、この時点ではIFNを用いない全DAA治療は使用できなかった。また3剤投与期間の延長についても、IFN-βやPeg-IFNの作用不足、そのため起こるSMV耐性獲得による治療効果低下の危険性、さらに副作用をも考慮して実施しなかった。

一方でTVRの1日2250mg投与では、減少値不良でもSVRに至った症例があったため、少しでもその可能性を出すために、プロテアーゼ阻害剤増量を計画した。ところがSMVは100mgカプセル1剤型であって用量調節できないため、SMV (100mg/日)にごく少量のTVR (500mg/日、通常量の9分の2)を追加した6～8週間投与を計画、倫理委員会承認のうえ患者には十分な説明と同意を得て実施した。なおSMVとTVRは同じNS3-4プロテアーゼ阻害剤であるが、相互に併用禁忌ではなく、TVRは少量のため副作用は軽度であることを期待した。

2014年7月～2015年2月に13例に実施、患者背景を表1に示した。Peg-IFN投与は平均6.5回(標準偏差1.9回、中央値6回、4回1例、6回9例、7回1例、8回1例、12回1例)であった。HCV-RNA未検出率は、15日目0%(0/13)、18日目15%(2/13)、22日目46%(6/13)、29日目85%(11/13)、投与終了時100%(13/13)、SVR率は92%(12/13)であった。

前回実施したIFN-β先行TVRないしSMV・Peg-IFN・RBV投与について、SVRに関連する投与開始1週間のHCV-RNA減少値をROC解析したところ、感度と特異度の和が最大となるカットオフ値として3.35 logIU/mLを得て、ROC曲線下面積は0.9196と予測精度は高度であった。減少値3.3 logIU/mL以下の層で検討すると、SVR率はこの時31.6%(12/38)であったのに対して、今回実施したIFN-β先行SMV・少量TVR・Peg-IFN・RBV投与の

SVR率は91.7% (11/12) と有意にSVR率が改善した (図1、 $P < 0.001$ 、カイ二乗検定)。

再燃した1例は初回治療であり、投与終了後2か月の血清ではHCV-RNA量が5.0 logIU/mL、インバーダー法でHCV NS3領域の変異を測定したところ、D168EとD168Tがそれぞれ弱陽性であり、SMV耐性変異株の関与が疑われた。

治療歴別に、Peg-IFN・RBV投与の再燃1例、TVR併用投与の再燃4例、SMV併用投与の再燃1例、以上6例は全てSVR、他方初回治療7例のうち前述の1例が再燃した。繰り返し治療をおこなった1例について、HCV-RNAの経過を示した (図2)。IFN- β /Peg-IFN・RBV投与ではHCV-RNA陰性化が得られず、TVR併用治療でも投与後1か月で再燃するといった極めて難治の症例であったが、SMVと少量のTVR追加投与によってSVRを達成した。

TVR追加による副作用に関して、軽度の皮疹を呈した症例は23% (3/13) あったものの、プレドニゾロン投与が必要な症例はなかった。投与中のクレアチニン最大値は平均 0.86 ± 0.24 であり、前回検討したIFN- β 先行TVR・Peg-IFN・RBV投与時のそれ (1.10 ± 0.31) と比較し

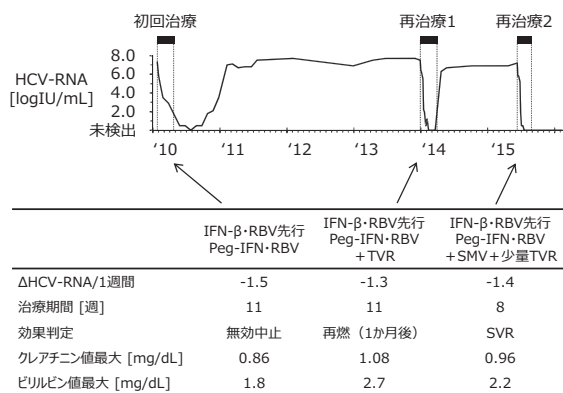


図2 症例提示1

初回治療時54歳、男性、IL28B T/G、HCC治療歴あり、血小板数 14.9 万/ μ L。HCV-RNA減少値が不良な難治例であったが、IFN- β 先行SMV・Peg-IFN・RBV・少量TVR投与によりSVRを達成した。3回目治療時のTVR投与によるクレアチニン値の上昇は、その投与量が500mgと少ないため軽度であった。

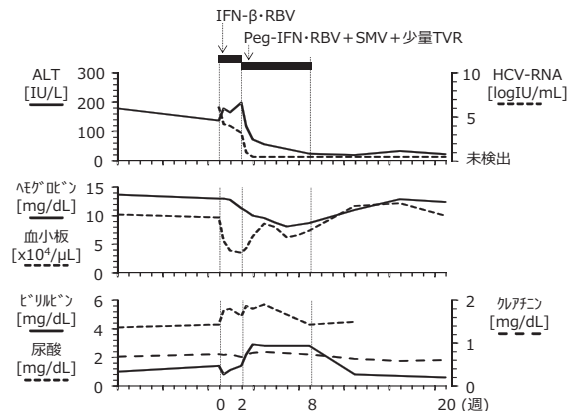


図3 症例提示2

64歳、女性、初回治療。IFN- β による血小板数の低下、RBVによるヘモグロビン値低下、SMVによるビリルビン値の上昇がみられた。一方でTVRによる皮疹やクレアチニン値の上昇は軽度であった。

て有意に低値であった ($P=0.01$)。ビリルビン値の上昇はSMV・Peg-IFN・RBV投与時と同様であり、倦怠感、貧血症状も過去の症例と比較して、特筆すべき増悪はなかった。副作用に関連する各検査値の推移について、典型例を示した (図3)。

以上のように、IFN- β 2週間先行SMV・少量TVR・Peg-IFN・RBV 6-8週間投与は、副作用はあるものの許容範囲内と考えられ、HCV-RNA減少値が不良な症例であってもSVR率が高い結果であった。

IV. 考察

プロテアーゼ阻害剤・Peg-IFN・RBV投与は相応の副作用を伴うため、必要十分まで投与期間を短縮できれば理想的である。その際、いかに正確に最終的なHCV排除率を予測し得るかという点が重要である。今回の検討から、IFN- β 先行投与開始1週間の血清HCV-RNA減少値はSVR率と極めて強く関連して、高い精度で効果予測できることが示された。つまりIFN- β がきちんと作用していれば、その後のプロテアーゼ阻害剤・Peg-IFN・RBVの投与期間は短くとも充分ということである。

問題はIFNの効果が発揮されず、HCV-

RNA減少値が不良な一部のケースである。今回少しでもSVRを達成する可能性を出すために、医師の裁量と思われる範囲すなわち通常の9分の2に相当する少量のTVR追加投与を、副作用には細心の注意を払い実施した。そうしたところ、副作用は許容できる範囲でありながら格段に効果が改善し、減少値不良例でも短期間治療が可能であることが示唆された。

IFN- β 先行投与やTVR追加投与が効果に及ぼす影響について、1) IFN- β 1日2回先行投与により高度に抗ウイルス蛋白を誘導し¹⁹⁾、薬剤耐性株を含めHCVの増殖を停止させた状態でプロテアーゼ阻害剤・Peg-IFN・RBV投与に移行することで、その後のウイルス排除を促進した、2) プロテアーゼ阻害剤として通常より増量したために、IFN- β やPeg-IFNの効果不足を補った、3) 薬剤耐性株がSMV（主にD168変異^{20,21)}とTVR（主にV36変異^{22,23)}とでは異なるため、両剤が相補的に耐性株を抑制した、このようなことが関与している可能性が考えられた。これらは未解明な部分が多く、今後基礎的な検討が必要と思われる。

一方副作用について、TVR追加による皮疹や腎機能障害は、投与量が少ないため総じて許容範囲と思われた。IFN- β 先行SMV・少量TVR・Peg-IFN・RBV投与に伴う副作用は、これまでのPeg-IFNベース治療を大きく逸脱するものではなく、貧血、倦怠感、ビリルビン値、腎機能、皮疹に注意しつつ実施可能と考えられた。また患者にとっては、副作用に苦しむ期間が短くなる点で意義があったと思われた。なおIFN- β には解熱剤を充分量併用しているので、ほぼ全例で発熱は37℃未満と、患者の負担は小さいと考えられた。

本検討を実施していた当時は無かったが、現在では経口DAA製剤だけの治療が可能となり、これらはPeg-IFN・RBVを含む治療法よりも副作用が軽度で、SVR率は90%を超えるため主流となっている^{17,18)}。これらに対して今回示したIFN短期間治療に見出せる意義として、

1) SVR率90%程度は見込める、2) 入院が必要ではあるが総治療期間は8週間程度である、3) 治療費はDPC点数と薬剤費でおよそ180～220万円と比較的安価である、4) DAAのうちNA3-4Aプロテアーゼ阻害剤だけを用いるため、NS5A阻害剤耐性株（Y93やL31変異）の影響を考慮する必要がない、5) NS5A阻害剤耐性株にはIFNが効果的と報告²⁴⁾されている、6) 仮に本治療後に再燃しても、それはNS3プロテアーゼ阻害剤耐性株が原因であり、次にNS5A阻害剤とNS5B阻害剤併用治療を適用できる可能性を残すことができる、7) HCV-RNA定量だけで効果予測するので、特殊な検査を必要としない、これらのことが挙げられる。したがって副作用が許容できるのであれば、現在でも治療選択肢のひとつとなり得ると考えられる。

今回の多剤短期間投与法は、これまで報告のあるIFNベースDAA併用治療法の範疇において最も効率の良い方法と思われる。これまでウイルス減少率が不良で、IFN無効例と判断された症例であっても、今回DAAを適切に使用することによりほぼ全例で短期間に治療し得た。このことはIFNが全例に有効であることを強く示唆していると考えられる。新たな治療法を開発する際の要点は、作用機序や特性の異なる薬剤を、それぞれ特長を生かして組み合わせ、用量と投与期間を適合させることである。治療効果が高く、安価で効率的な治療法の開発研究は、DAAやIFNにかかわらず、今後も継続されるべきである。

V. 結語

ジェノタイプ1b型のC型慢性肝炎に対して、IFN- β 先行後ウイルス減少値に応じたPeg-IFN・プロテアーゼ阻害剤併用投与法の工夫によって、8～10週間と短い投与期間であっても治療効果を90%以上に改善し得た。

VI. 参考文献

- 1) Kumada H, Toyota J, Okanoue T, et al: Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J Hepatol* 56; 78 - 84: 2012
- 2) Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, et al: Effectiveness and safety of reduced-dose telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatol Res* 44; E163 - 171: 2014
- 3) Hayashi N, Seto C, Kato M, et al: Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol* 49; 138 - 147: 2014
- 4) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al: Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol* 61; 219 - 127: 2014
- 5) Hayashi N, Nakamuta M, Takehara T, et al: Vaniprevir plus peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve Japanese patients with hepatitis C virus genotype 1 infection: a randomized phase III study. *J Gastroenterol*; Epub ahead of print: 2015
- 6) Kishi A, Hayashi N, Ohara K, et al: Biphasic skin reactions during telaprevir-based therapy of Japanese patients infected with hepatitis C virus. *J Am Acad Dermatol* 70; 584 - 586: 2014
- 7) Fukuda K, Imai Y, Hiramatsu N, et al: Renal impairment during the treatment of telaprevir with peginterferon and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatol Res* 44; 1165 - 1171: 2014
- 8) Oze T, Hiramatsu N, Yakushijin T, et al: Using early viral kinetics to predict antiviral outcome in response-guided pegylated interferon plus ribavirin therapy among patients with hepatitis C virus genotype 1. *J Gastroenterol* 49; 737 - 747: 2014
- 9) 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* 54; 439 - 448: 2011
- 10) 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* 52; 421 - 429: 2010
- 11) 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* 34; 377 - 384: 2001
- 12) Herrmann E, Lee JH, Marinos G, et al: Effect of ribavirin on hepatitis C viral kinetics in patients treated with pegylated interferon. *Hepatology* 37; 1351 - 1358: 2003
- 13) 奥新 浩晃, 森井 和彦, 上坂 好一ほか, C型慢性肝炎患者に対するインターフェロン-β先行ベグインターフェロン・リバビリン投与中の自己評価式抑うつ性尺度の検討. *肝臓* 52; 229 - 35: 2011
- 14) Okushin H, Morii K, Uesaka K, et al: Twenty four-week peginterferon plus ribavirin after interferon-β induction for genotype 1b chronic hepatitis C. *World J Hepatol* 2; 226 - 232: 2010
- 15) Itokawa N, Atsukawa M, Tsubota A, et al: Lead-in treatment with interferon-β / 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* 28; 443 - 449: 2013
- 16) Okushin H, Yamamoto T, Kishida H, et al: Indices of initial hepatitis C virus RNA reduction rate to predict efficacy of interferon-beta followed by peginterferon plus ribavirin for genotype 1b high viral load. *Hepatol Res* 44; 728 - 734: 2014
 - 17) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al: Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology* 59; 2083 - 2091: 2014
 - 18) Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al: Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 370; 1889 - 1898: 2014
 - 19) Asahina Y, Izumi N, Uchihara M, et al: Interferon-stimulated gene expression and hepatitis C viral dynamics during different interferon regimens. *J Hepatol* 39; 421 - 427: 2003
 - 20) Izumi N, Hayashi N, Kumada H, et al: Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol* 49; 941 - 953: 2014
 - 21) McPhee F, Friborg J, Levine S, et al: Resistance analysis of the hepatitis C virus NS3 protease inhibitor asunaprevir. *Antimicrob Agents Chemother* 56; 3670 - 3681: 2012
 - 22) 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* 46; 929 - 937: 2011
 - 23) 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* 19; e112 - 119: 2012
 - 24) Itakura J, Kurosaki M, Higuchi M, et al: Resistance-Associated NS5A Variants of Hepatitis C Virus Are Susceptible to Interferon-Based Therapy. *PLoS One* 10; e0138060: 2015