総 説

C 型肝炎ウイルスの抗ウイルス療法

林 順平 森山 光彦

日本大学医学部内科学系消化器肝臓内科学分野

Antiviral Therapy for Hepatitis C Virus

Junpei HAYASHI and Mitsuhiko MORIYAMA

Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Medicine, Nihon University School of Medicine

Hepatitis C virus (HCV) is a major cause of chronic hepatitis, liver cirrhosis and liver cancer. Previously, the consensus strategy against HCV infection was interferon mono-therapy. Now, pegylated interferon (PEG-IFN) with ribavirin combination therapy for 24–48 weeks is used against chronic hepatitis C and can achieve a sustained viral response (SVR) in about 50% of patients with genotype 1b and high viral loads. The number of elderly Japanese patients with chronic hepatitis C has increased compared to that in western countries. The efficacy of IFN therapy for elderly patients with genotype 1 and high viral titers is lower than in young patients, because the side effects of combination therapy with PEG-IFN and ribavirin are pronounced with a reduction in blood count. To avoid discontinuation of therapy and overcome the low SVR in elderly patients, ribavirin dosing, based on the total clearance of ribavirin (CL/F), may be considered to be increasingly valuable. Approximately 25% of HCV carriers have normal ranges of serum alanine amino transferase (ALT). The rate of SVR in patients with persistently normal serum ALT (PNALT) is almost as same as that in HCV carriers, in terms of IFN therapy. This evidence suggests that patients with PNALT should be considered for IFN therapy. Novel treatment options currently in development are focused on inhibition of HCV-specific enzymes, NS3 protease and NS5B polymerase, and several drugs have entered clinical trials. Now, patients with HCV and liver cirrhosis can be given IFN therapy, except in the case of genotype 1b and high viral loads. This therapy should contribute to an improvement in the prognosis. It would appear that interferon will remain an element of anti-HCV therapy for the immediate future, although new regimens will be necessary for advanced combination therapy. It is hoped that new forms of interferon that are more effective, less toxic, and more convenient can be developed.

Key words: chronic hepatitis C, interferon, ribavirin, antiviral therapy

慢性 C 型肝炎, インターフェロン, リバビリン, 抗ウイルス療法

(J. Nihon Univ. Med. Ass., 2008; 67 (6): 332–338)

はじめに

C 型肝炎ウイルス (HCV) は 1989 年米国カイロン社により発見された全長約 9.6 kb の 1 本鎖 (+) RNA ウィルスである。HCV キャリア感染者は全世界で 1 億 8 千万人、国内では 150 万人以上、米国でも 500 万人程度が存在すると推測され、社会的に大きな問題となっている。

HCV の特徴は宿主に感染後高率に慢性化 (約 80%) し、20～30 年を経たのち肝硬変から肝細胞癌へと進展させることで、長期間感染者への生命予後に大きな影響を与えるものであり、その臨床的意義は大きい。一旦発癌した場合、最近の各種画像検査法の進歩により早期での検出が可能となり、各 stage に応じたさまざまな内科的あるいは外科的な治療法が選択されるが、わが国の死亡統計

では肝癌による死亡者数は年間 3 万 5 千人で、悪性新生物の内訳では男性では第 3 位、女性では第 5 位と主要な位置を占めている。

肝癌の原因の約 90% は肝炎ウイルスでその約 75% が HCV 感染であることから、肝癌の死亡率低下のために HCV 駆除療法の発展は非常に重要であると考えられる。

この総説では、現在行われている HCV に対する抗ウイルス療法に関して、その現況と開発中の新規の抗ウイルス製剤について述べてみたい。

I. 免疫反応

C 型肝炎の発症および進展には免疫学的機序の関与が指摘されているが、その詳細は不明である。HCV は感染後に宿主の免疫反応により排除されず、持続感染し慢

Table 1 The recommended guidelines for initiation of therapy for chronic hepatitis C

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 1Meq./mL 5.0LogIU/mL 300fmol/L 以上	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol(48週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys + Ribavirin : Copegus(48週間)	Peg-IFN α 2b : Peg-Intron + Ribavirin : Rebetol(24週間)
低ウイルス量 1Meq./mL 5.0LogIU/mL 300fmol/L 未満	IFN (24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48週間)	IFN (8~24週間) Peg-IFN α 2a : Pegasys (24~48週間)

性の炎症を引き起こすが、そのメカニズムの解明のためウイルス側および宿主側から様々なアプローチがなされてきている¹⁾。これまで HCV に対する免疫反応の研究は T 細胞を中心とした獲得免疫系での解析が進んでいたが、最近になり肝炎ウイルス感染初期における Natural killer (NK), Natural killer T (NKT) 細胞などの先天免疫系の関与が指摘されている。

感染肝細胞に誘導された IFN- α は NK 細胞を活性化し、NKT 細胞からも産生された IFN- γ は肝炎ウイルスの増殖を抑制する。樹状細胞 (DC) は肝炎ウイルスなどを貪食し、Toll-like receptor (TLR) 経路を介し活性化しながら免疫系を調節する他に、抗原を提示して CTL を誘導する。一方、ウイルス感染細胞内では retinoic acid-inducible gene (RIG)-I によるウイルス由来 RNA の認識機構があり、IFN-regulatory factor (IRF)-3 や NF- κ B の活性化を介して炎症性サイトカインや I 型 IFN の誘導に関与している。これらの一連の免疫反応が起これば肝炎が発症し感染細胞とともに HCV は排除され、その機能が十分でない場合は排除されずに慢性化する²⁾。

最近の分子生物学的手法の進歩により、HCV の細胞内での影響について *in vitro* の系での解析が可能となってきた。我々も HCV 感染肝細胞内での IFN 関連遺伝子の発現について、HCV が肝細胞内で複製するレプリコンの系を使用し IFN- α の刺激の影響を含めて解析し、HCV の複製と IFN- α の刺激との相互作用により発現される ISGs (IFN stimulated genes) を同定した³⁾。今後の新たな治療の発展のためにも HCV 持続感染の機序についてのさらなる研究が必要である。

II. 慢性 C 型肝炎の抗ウイルス療法

1. インターフェロン療法の現況

HCV を駆除するための基本治療はインターフェロン (IFN) 療法であり、その目的は肝癌発生の抑制と生命予後の改善である^{4,5)}。C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法は、IFN 単独療法からリバビリンとの併用療法の開発にて大きく前進した。その後 IFN にポリエチレングリコール (PEG) を結合させることにより作用時間が延長した PEG-IFN 製剤の登場により、治療効果の改善と副作用の軽減が示されさらなる進歩を遂げたといえる。国内では、PEG の分子量が 40KD の PEG-IFN- α 2a (ペガシス) と 12KD の PEG-IFN- α 2b (ペグイントロン) の 2 種類の PEG-IFN 製剤が使用されている。

リバビリンは RNA ウイルスに対し抗ウイルス作用を持つ経口薬剤として開発され、C 型慢性肝炎の治療薬として 1990 年代にその効果が検討されたが、単独でのウイルス排除はならなかった。しかし、IFN との併用にて著効率の上昇が確認され、現在 C 型慢性肝炎の first choice となっている。

我が国で最も多いウイルスタイプ 1b 型かつ高ウイルス量の症例には PEG-IFN + リバビリン併用療法 (48 週間投与) が施行され、その他ウイルスの型と量により適応となる IFN の種類・投与期間が厚生労働省標準治療研究班による C 型慢性肝炎治療ガイドラインに示されている (Table 1)。

これまでの当科における 307 症例のジェノタイプ・ウイルス量別治療成績を示す。効果判定は治療終了 24 週後

	Genotype 1	Genotype 2
高ウイルス量 100KIU/mL以上	47.6% (60/126)	86.4% (38/44)
低ウイルス量 100KIU/mL未満	100% (2/2)	75% (3/4)
	Genotype3 100% (1/1)	

Fig. 1 Efficacy of IFN therapy depends on the HCV genotype and viral load.

の HCV-RNA 陰性を SVR (Sustained Virological Response) とした。SVR 率はジェノタイプ 1 型高ウイルス量症例で 47.6% (60/126)、ジェノタイプ 1 型高ウイルス量以外の症例で 86.3% (44/51) と有意な差を認めたが、特にジェノタイプ 1 型高ウイルス量症例は IFN + リバビリン併用療法に比し PEG-IFN + リバビリン併用療法により治癒率の上昇を示している (Fig. 1)。

これまでの症例毎の投与期間についての検討から、さまざまな効果予測因子の同定が試みられており、必要かつ最適な治療の選択がなされることを目的としており、それは同時に医療費の効率的な利用の観点からも有意義であると考えられる。そのなかで、治療開始 4 週以内の早期ウイルス陰性化 (RVR: Rapid Virological Response)、12 週以内のウイルス陰性化 (EVR: Early Virological Response) が初期ウイルス学的効果として重要であり、これまでの検討から EVR が得られた症例では有意に SVR 率が高く、ウイルス陰性化時期が治療効果と相関すると言われ、治療効果および治療期間の予測を反映するもので非常に注目すべきポイントである。当科の HCV-RNA 陰性化時期別 SVR 率 (ウイルスタイプ 1b 型・高ウイルス量の症例) においても、4 週 (86.7%)、12 週 (77.8%) と約 8 割近かったが、その時期以後になると 50% 以下と低下し、早期のウイルス駆除が治療効果に影響することを示している。さらに治療開始後 12 週時にウイルス陰性化が得られない症例では、48 週投与群の SVR 率が 17% であるのに対し、72 週投与群の SVR 率が 29% と有意に治療成績が高く、ウイルス陰性化時期の遅い症例での長期投与の有用性も報告されている⁶⁾。本年度の治療ガイドラインにおいて「1b, 高ウイルス症例への PEG-IFN + リバビリン併用療法、投与期間延長 (72 週間投与) の基準: 投与開始 12 週後に HCV-RNA 量が前値の 1/100 以下に低下するが HCV-RNA が陽性 (Real time PCR) で、36 週までに陰性化した例では、プラス 24 週 (トータル 72 週間) の投与期間延長が望ましい」との補足が追加され、今後症例の蓄積と SVR 率の検討が必要である。

国内で使用可能な 2 種類の PEG-IFN の効果の違いに

ついて、先に米国で行われた 3000 名以上の患者を対象とした大規模試験である IDEAL 試験にて、2 種類間の SVR 率に有意な差は認められなかったとされるが⁷⁾、現在わが国でも慢性 C 型肝炎患者に対する IFN- α 2a および 2b 製剤のリバビリン併用における有用性についての二重盲検試験が行われており、その結果が待たれる。

また、PEG-IFN と併用するリバビリンの Adherence (服薬率) と SVR 率との関連について、当科のジェノタイプ 1 型高ウイルス量症例において検討したところ、ともに Adherence が 60% 以上で有意に SVR 率の上昇がみとめられ、患者の状態に十分配慮し、可能な限り治療期間内での投与完遂が望まれる。

今後の新たなタイプの IFN 製剤として、ヒトアルブミンと融合した IFN- α 2b (Albinterferon) の開発が進んでいる。この特徴は従来よりも半減期が長く、2 週間毎の投与で同等の抗ウイルス効力を持っており、その臨床試験が米国にて phase III まで進行している⁸⁾。

2. 高齢者治療の課題

欧米と比べ本邦の C 型肝炎症例は高齢者が多数を占めており、IFN 療法は高齢者でより重要である。日本肝臓学会の治療ガイドによれば IFN 療法の適応は IFN 単独療法が 75 歳、リバビリン併用療法が 65 ~ 75 歳を年齢上限としているが、高齢者はさまざまな合併症を有している症例が多く、適応外となるケースが多い。高齢者の IFN 療法の問題点として 1) 線維化進行例が多い、2) ジェノタイプ 1 型高ウイルス量の症例で SVR 率が非高齢者に比べ有意に低い (特に女性においてその傾向が顕著である)、3) 治療脱落率が高い、などが挙げられ、当科の成績でも高齢者において男女共に同様の結果を得た (Fig. 2)。その理由はまだ不明な点が多いが、高齢者は副作用発生率の上昇、動脈硬化、消化管における消化吸收の問題や血球系の減少による脱落、女性についてはホルモンの影響等が推測されており、特にリバビリンによる貧血は早期に発現し中止例も少なくなく臨床経過への影響も大きい。豊田らは体重ベースではなく血中濃度をリバビリンクリアランスである CL/F を計算し、年齢による Hb 低下の偏りを改善することを提唱している⁹⁾。IFN 投与によりウイルス排除が得られなくとも肝癌発生率が低下すること、60 歳以上でも IFN 療法により肝発癌が抑制されること、ジェノタイプ 1 型高ウイルス量の症例以外では高い SVR 率が得られること等から、臨床経過に十分に注意した上で、予後改善のための高齢者への IFN 療法は意義が高いと考える。

3. ALT 値持続正常者の治療戦略

HCV キャリアの約 25% は ALT 値正常が持続し、肝炎の活動性は低く肝硬変への進行は少ない、また ALT 値持続正常者には IFN 単独治療の効果が低いなどから抗ウ

Fig. 2 Rates of SVR in PEG-IFN/Riba therapy for chronic hepatitis C, according to sex and age.

Table 2 The recommended guidelines for treatment of chronic hepatitis C carriers with normal ALT values

血小板数 ALT値	$\geq 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$	$< 15 \times 10^4 / \mu\text{l}$
$\leq 30 \text{ IU/L}$	2~4ヵ月毎に血清ALT値フォロー。 ALT異常を呈した時点で完治の可能性、発癌リスクを評価し、抗ウイルス療法を考慮。	線維化進展例がかなり存在する。 可能なら肝生検を施行し、F2A2以上の例に抗ウイルス療法を考慮。 肝生検非施行例は2~4ヵ月毎に血清ALT値を測定し、異常を示した時点で抗ウイルス療法を考慮。
31~40 IU/L	65歳以下は抗ウイルス療法の考慮。	慢性肝炎治療に準ずる。*

イルス療法は積極的には行われない例など、従来積極的な治療介入の是非が議論されてきた。(ALT正常値の定義に関しては施設間で差があったが、わが国の抗ウイルス療法ガイドラインでは30 IU/L以下とし、ALT値持続正常者の定義についても、ALT値が30 IU/L以下が3回以上、1年以上持続し、血小板が15万以上と定義している)。一方、ALT値持続正常者を経過観察した報告では21.5%が持続的な上昇を示し、肝線維化の進展速度はALT異常者と比較し遅いものの、一旦ALT値が異常になれば線維化の進展速度は増加する、また血清ALT値31~40 IU/Lを示す症例の多くは組織学的に慢性肝炎の像を呈し、そのなかで血小板数15万未満例では50%以上がF2以上の線維化進展例とも言われている¹⁰⁾。さらにPEG-IFN/リバビリン併用療法により著効率が向上することが報告され、肝硬変のリスクの軽減やコストの面からも治療が推奨された¹¹⁾。

実際の治療効果についても、ALT持続正常HCVキャ

リアにPEG-IFN/リバビリン48週の大規模コントロールスタディを行い、ジェノタイプ1型の患者でのSVR率は約40%で症候性慢性肝炎でのSVR率42%とほぼ同様であるとの報告もあり、肝機能異常者と同程度と考えられる¹²⁾。

厚生労働省治療標準化研究班から、血清ALT正常C型肝炎例への抗ウイルス治療ガイドラインが出されており(Table 2)、ALT値のみでなく血小板や年齢などを考慮し、肝生検による炎症の程度、発癌のリスクや副作用なども検討した上で治療の可否を判断すべきである。

III. 肝硬変のIFN療法

これまで、慢性肝炎より進行した肝硬変ではIFNの適応外となり、肝癌の発生を防ぐには手段が限られていた。しかし慢性C型肝炎患者の高齢化および線維化進行例が増加しているなか、C型肝炎硬変でもSVRの達成による肝発癌率の低下や線維化の程度が改善する例が報告

Table 3 New drugs in development for the treatment of hepatitis C

Classification	Drug	Clinical advancement
Protease inhibitors	Telaprevir (VX-950)	Phase 3
	Boceprevir (SCH503034)	Phase 3
	TMC435350	Phase 2
Polymerase inhibitors	Valopicitabine (NM283)	Phase 2
	R1626 (R1479)	Phase 2
	HCV-796	Phase 2
Cyclophilin inhibitors	DEBIO 025	Phase 2

されており、IFN 治療によるウイルス駆除のみならず、肝機能の改善により病態の進行を抑え得るとの考えが唱えられてきた^{13, 14)}。肝硬変症例に対しても 2006 年 4 月より 1b 高ウイルス以外の症例で IFN 療法が保険適応となり、当科においても現在登録患者に対し投与を行っている。当施設におけるこれまでの成績は、7 例 (1 例は途中で中止) の患者に IFN- β (最初の 6 週間連日 + 3 ~ 6 MU/週 3 回) を投与し (期間は 6 ~ 15 ヶ月)、そのうち低ウイルス量の 4 例に SVR を認めている。全国 48 施設による多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験では 126 回投与で SVR 率は 38.8%、ALT 正常化率は 40.8%であった¹⁵⁾。さらに、IFN- α 製剤による治療 (最初の 6 週間連日 + 3 ~ 6 MU/週 3 回、46 週投与) でも SVR 率は 32.1% とほぼ同様の結果が報告されている¹⁶⁾。

今後、肝硬変症例に対する IFN 投与群と未投与群との比較による発癌率の有意差および IFN 未治療の対照群に対するウイルス陰性化率あるいはウイルス駆除ができなくとも肝機能の改善した症例との発癌率低下の比較等についての検討が待たれる。さらにジェノタイプ 1 型、高ウイルス量の難治症例に対しては PEG-IFN- α 、リバビリン併用療法についても試験を実施予定であるが、白血球や血小板の低下による敗血症や DIC 等の重篤な合併症の併発する頻度は慢性肝炎症例と比較して多く十分な注意が必要である。

IV. 新規抗ウイルス療法

C 型慢性肝炎における難治症例の治療向上のため様々な新薬の開発が進行している。実際には HCV を標的とした抗ウイルス剤や免疫賦活作用の増強を目指した各種製剤がある (Table 3)。ここではその中で最も開発が進んでいる製剤および既存の製剤で新たに抗ウイルス効果が示されたものについて紹介する。

1. Protease inhibitor

HCV は肝細胞にて約 3000 アミノ酸のウイルス poly-

protein を合成し、この polyprotein はウイルスおよび宿主の protease により切断される。NS3 serine protease はそれらの蛋白の一つで、HCV の増殖に重要な役割を果たしており、その活性領域は NS3 の N 末端側 1/3 に相当する領域にあり、NS3 serine protease 阻害剤はウイルスの増殖を直接抑制する作用がある。現在、VX-950 (telaprevir)、SCH503034 (boceprevir) などが開発中で、欧米での臨床試験では Phase II まで進められており、我が国でも telaprevir について臨床試験が進行中である。

Telaprevir のこれまでの報告では、ジェノタイプ 1 型 HCV に対し強い抗ウイルス活性は示すものの、早期に薬剤耐性変異が生じ単独療法では期待できないのに対し、PEG-IFN/リバビリン製剤との併用にて薬剤耐性変異の出現が抑制され強い抗ウイルス活性を示すことが示唆されている¹⁷⁾。また、ジェノタイプ 1 型慢性 C 型肝炎に対する boceprevir 800 mg /PEG-IFN α 2b 1.5 μ g/kg/週/Rebeto 1800 ~ 1400 mg/日 (48 週投与) の 3 剤併用療法の Phase II study について、PEG-IFN α 2b/Rebetol (48 週) と比較しそれぞれ SVR 率 74%、38% と約 36% の SVR 率の上昇が認められ¹⁸⁾、同様に telaprevir 750 mg を使用した study (24 週) でも対照群の 48% に対して、SVR 率 68% と約 20% の SVR 率の上昇が認められた¹⁹⁾。ただし、副作用として皮疹や貧血を伴うことがあり、投与する際には十分な注意が必要である。

2. Polymerase inhibitor

RNA 依存性 RNA polymerase である NS5B 蛋白は高度に保存された領域を含み、HCV ゲノム複製の中心的役割をになっており、抗 HCV 薬の主要なターゲットとなっている。NM-283 (valopicitabine) は NS5B polymerase 阻害剤で、HCV-RNA 合成を阻害する選択的抗ウイルス剤である。現在臨床試験では Phase II まで進行しており、PEG-IFN、リバビリン併用の第 I/II 試験の結果では、3 剤併用群の 12 週投与時点での平均 HCV-RNA 減少量は 4.78 log 10 IU/ml で、HCV-RNA 陰性化率は

72%であった²⁰⁾。

さらに、NM-283 (valopicitabine) は protease inhibitor に耐性を持つ HCV 変異体に有効であるとの結果もあり (*in vitro* の系)、併用療法としての有用性も示唆されている²¹⁾。副作用として、高容量にて主に消化器症状等の副作用の出現が報告されており、今後示適投与期間、著効率等についての検討が必要である。

3. Cyclophilin inhibitor

新規抗 HCV 剤探索の過程でさまざまな化合物の HCV ゲノム複製への影響を調べていたところ、免疫抑制剤として使用されているシクロスポリン (CsA) の強い HCV-RNA 低下作用が示され²²⁾、これは FK506 (タクロリムス) やラバマイシンなどの他の免疫抑制剤では確認されなかった。CsA の抗 HCV 作用のメカニズムは、細胞性標的因子である peptidyl prolyl cis-trans isomerase 活性を有する酵素のシクロフィリン (CyP) ファミリーの中の CyPB の抑制と考えられている²³⁾。

Cyclophilin B inhibitor である薬剤 Debio 025 が海外にて臨床治験の段階である。Phase II study ではジェノタイプ 1/4 型の症例に対し PEG-IFN- α 2a との併用 (29 日間投与) で、最大 4.75 log 10 IU/ml の HCV-RNA の低下がみられ、有意な抗ウイルス活性が示された²⁴⁾。この薬剤の特徴は、従来免疫抑制剤として使用されてきたものが、HCV に対しては副作用よりも効果が強いことが示されたことである。今後の効果および安全性についての評価が望まれる。

4. HMG-CoA 還元酵素阻害剤

最近 HMG-CoA 還元酵素阻害剤 (Fluvastatin) による HCV 増殖抑制効果が培養細胞系において報告された²⁵⁾。Fluvastatin の抗ウイルス作用機序については細胞蛋白の geranylgeranyl 化の阻害によるとされるが、併用療法でのメカニズムに関しては現時点では不明である。

実際にジェノタイプ 1 型高ウイルス量の症例に Fluvastatin を PEG-IFN/Riba 療法と併用投与した結果、48 週投与症例の完全著効率は全体で 66%、男性では 77.8%と有意な上昇を認め、また併用群において血清コレステロール値の正常例においても特記すべき副作用も確認されないなど安全性も示され、今後さらなる症例の蓄積と検討が待たれる²⁶⁾。

おわりに

これまでの慢性 C 型肝炎に対する抗ウイルス療法により、肝発癌率は IFN 治療施行者では非施行者に比し有意に低いとの報告がなされてきた。厚生労働省人口動態調査報告書によれば年々増加傾向であった肝細胞癌患者数も 2003 年には頭打ちの状態となるなど、肝細胞癌の抑制の効果は現れ出したといえる。しかし、ジェノタ

イプ 1 型や治療対象患者の高齢化による治療に抵抗する難治症例の存在、副作用による離脱症例など依然解決されなければならない問題点が残っており、その解決が望まれる。

一方、最近では新規抗ウイルス剤の開発も進行しており、従来の IFN 療法との併用による臨床試験の結果が待たれる。

C 型肝炎ウイルスインターフェロン治療医療費助成制度が 2008 年 4 月 1 日より開始となり、行政による C 型肝炎対策が進むなか、今後も肝癌の抑制に向けて C 型肝炎治療の充実のため、さらなる安全性と治癒率の向上を目指す必要がある。

文 献

- 1) Bertolotti A, Ferrari C. Kinetics of the immune response during HBV and HCV infection. *Hepatology* 2003; **38**: 4–13.
- 2) Yoneyama M, Fujita T. Induction and evasion of innate immunity by hepatitis C virus. *Kanzo* 2006; **47**: 491–498.
- 3) Hayashi J, Stoyanova R, Seeger C. The transcriptome of HCV replicon expressing cell lines in the presence of alpha interferon. *Virology* 2005; **335**: 264–275.
- 4) Nishiguchi S, Kuroki T, Nakatani S, et al. Randomized trial of effects interferon- α on the incidence of hepatocellular carcinoma in chronic active hepatitis C with cirrhosis. *Lancet* 1995; **346**: 1051–1055.
- 5) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; **123**: 483–491.
- 6) 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-alpha-2a plus ribavirin. *Gastroenterology* 2006; **130**: 1086–1097.
- 7) The IDEAL (Individualized Dosing Efficacy vs. Flat Dosing to Assess optimal pegylated interferon therapy) study. Schering-Plough press release, Jan. 14, 2008.
- 8) Zuzem S, Benhamou Y, Bain V, et al. Antiviral response at week 12 following completion of treatment with albinterferon α -2b plus ribavirin in genotype-1, IFN-naïve, chronic hepatitis C patients. *J Hepatol* 2007; **46** Suppl 1: S293.
- 9) Karino Y, Toyoda J. Total clearance (CL/F) of ribavirin is the factor most influencing the incidence of hemolytic anemia during IFN plus ribavirin therapy. *Hepatology* 2004; **40**: 318A.
- 10) Boccardo S, Pistis R, Noventa F, et al. Fibrosis progression in initially mild chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2006; **13**: 297–302.
- 11) Notsumata K, Tomita M, Sanada T, et al. Usefulness of Peginterferon α -2b + ribavirin combination therapy in hepatitis C virus carriers with persistently normal ALT values. *Kanzo* 2007; **48**: 347–352.
- 12) Zeuzem S, Diago M, Gane E, et al. Peginterferon Alpha (40 Kilodaltons) and ribavirin in patients with chronic hepatitis C and normal aminotransferase levels. *Gastroenterology* 2004; **127**: 1724–1732.
- 13) 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. *Ann Intern Med* 1999; **131**: 174–181.
- 14) Nishiguchi S, Shiomi S, Nakatani S, et al. Prevention of hepatocellular carcinoma in patients with chronic active hepatitis C

- and cirrhosis. *Lancet* 2001; **357**: 196–197.
- 15) 鈴木 宏, 西垣 克, 熊田博光. 低ウイルス量, または HCV セルグループ 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.
 - 16) 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.
 - 17) Hezode C, Ferenci P, Dusheiko GM, et al. PROVE2: Phase II study of VX950 (telaprevir) in combination with peginterferon alpha2a with or without ribavirin in subjects with chronic hepatitis C, first interim analysis. *Hepatology* 2007; **46** (Suppl. 1): 268A.
 - 18) Top-line results of boceprevir phase II study showed high rate of sustained response (SVR) in genotype 1 treatment-naïve hepatitis C patients. Schering-Plough press release August 4, 2008.
 - 19) Dusheiko GM, Hezode C, Pol S, et al. Treatment of chronic hepatitis C with telaprevir (TVR) in combination with peginterferon-alfa-2a with or without ribavirin: Further interim analysis results of the PROVE2 study. 43rd annual meeting of the European Association for the Study of the Liver (EASL 2008). Milan, Italy. April 23–27, 2008.
 - 20) Poordad F, Lawits EJ, Gitlin N, et al. Efficacy and safety of valopicitabine in combination with pegylated interferon- α and ribavirin in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2007; **46** (Suppl. 1): 866A.
 - 21) Bichko V, Lallo L, Soubasakos M, et al. Valopicitabine (NM283) is fully active, against known HCV protease resistance mutations in vitro. *J Hepatol* 2007; **46** Suppl 1: S163
 - 22) Watashi K, Hijikata M, Hosaka M, et al. Cyclosporin A suppresses replication of hepatitis C virus genome in cultured hepatocytes. *Hepatology* 2003; **38**: 1282–1288.
 - 23) Watashi K, Ishii N, Hijikata M, et al. Cyclophilin B is a functional regulator of hepatitis C virus RNA polymerase. *Mol Cell* 2005; **19**: 111–122.
 - 24) Flisiak R, Feinman SV, Jablkowski M, et al. Efficacy and safety of increasing doses of the cyclophilin inhibitor Debio 025 in combination with pegylated interferon alpha-2a in treatment naïve chronic HCV patients. EASL 2008.
 - 25) Ikeda M, Abe K, Yamada M, et al. Different anti-HCV profiles of statins and their potential for combination therapy with interferon. *Hepatology* 2006; **44**: 117–125.
 - 26) Sezaki H, Suzuki F, Akuta N, et al. Influence of HMG-CoA reductase inhibitor to virological response of peginterferon/ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. *Kanzo* 2008; **49**: 22–24.
-