

## [総説] 慢性C型肝炎に対する新しい治療法

神田 達郎<sup>1)</sup> 宮村 達雄<sup>1)</sup> 安井 伸<sup>1)</sup> 呉 霜<sup>1)</sup>  
中本 晋吾<sup>2)</sup> 新井 誠人<sup>1)</sup> 今関 文夫<sup>3)</sup> 横須賀 収<sup>1)</sup>

(2013年11月11日受付)

### 要 旨

1989年に発見、報告されたC型肝炎ウイルス (HCV) は、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の原因となることが知られている。これまでにインターフェロン治療によるウイルス持続陰性化 (SVR, Sustained Virological Response) の達成により、肝線維化改善、発癌率の減少、および肝不全など他の合併症の減少、肝疾患関連死亡率の減少などが得られることが明らかになっている。2011年に登場したテラプレビル、ペグインターフェロン、リバビリンによる3剤併用療法により、その重篤な副作用の出現にもかかわらず、未治療例および前治療再燃例ではそれぞれ70%および80%の症例でSVRが得られる。現在経口薬剤であるDirect-Acting Antiviral Drugs for Treatments (DAAs) の組み合わせによるインターフェロンを含まない治療法が開発治験中である。インターフェロンを含まない治療法は、副作用が軽減され、いわゆる“Difficult-to-Treat”症例の治療も可能となるものと考えられる。今後はより治療効果 (SVR率) の高い、より治療期間の短い、より安全性の高い経口DAA薬剤の組み合わせが治療の中心となるものと予想される。

**Key words:** C型肝炎ウイルス, テラプレビル, ペグインターフェロン, リバビリン, 副作用

### I. はじめに

C型肝炎ウイルス (HCV) は1989年に米国Chiron社のグループにより発見、報告された[1,2]。HCVは慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌の原因となることが知られている[3,4]。本邦の肝細胞癌患者の約85%はHCVまたはB型肝炎ウイルス (HBV) が原因であり、肝細胞癌患者の約70%はHCVが原因であると考えられている[5,6]。HCVの感染経路に関しては、1992年以前の輸血、1988年以前の血液凝固製剤 (第Ⅷ因子、

第Ⅸ因子) の使用、1994年以前のフィブリノゲン製剤の使用など1995年以前の医療行為に注意する必要がある。また薬物自己注射歴 (注射針、注射器の共用)、刺青、ピアスの穴開けや、針刺し事故など血液を介した感染が重要である。性行為による感染、母児感染等もみられるが、HBVやHIVより頻度は低いと考えられている。我々臨床家はHCV感染の危険因子に常に注意を払う必要がある。近年、HCVに対する新規薬物療法が認可および開発中であり、本稿では慢性C型肝炎に対する治療を中心に概説させていただく[7]。

<sup>1)</sup> 千葉大学大学院医学研究院消化器・腎臓内科学

<sup>2)</sup> 千葉大学大学院医学研究院分子ウイルス学

<sup>3)</sup> 千葉大学総合安全衛生管理機構

Tatsuo Kanda<sup>1)</sup>, Tatsuo Miyamura<sup>1)</sup>, Shin Yasui<sup>1)</sup>, Shuang Wu<sup>1)</sup>, Makoto Arai<sup>1)</sup>, Shingo Nakamoto<sup>2)</sup>, Fumio Imazeki<sup>3)</sup> and Osamu Yokosuka<sup>1)</sup>: New therapies for patients infected with hepatitis C virus.

<sup>1)</sup> Department of Gastroenterology and Nephrology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

<sup>2)</sup> Department of Molecular Virology, Graduate School of Medicine, Chiba University, Chiba 260-8670.

<sup>3)</sup> Safety and Health Organization, Chiba University, Chiba 263-8522.

Phone: 043-226-2083. Fax: 043-226-2088. E-mail: kandat-cib@umin.ac.jp

Received November 11, 2013.

## II. HCVの複製増殖

HCVはフラビウイルス科ヘパシウイルス属に属するプラス鎖RNAウイルスであり、HCV遺伝子は約3,011アミノ酸からなる1つのOpen Reading Frameに翻訳され、ウイルスおよび宿主細胞のプロテアーゼにより、少なくとも4つの構造蛋白 (core, E1, E2 および p7) と6つの非構造蛋白 (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5AおよびNS5B) が作られることが知られている[8](図1)。HCVはNS2システインプロテアーゼおよびNS3セリンプロテアーゼの2つのプロテアーゼをもつことが知られている[8]。HCV非構造蛋白はHCV RNAと共に、HCV複製複合体を形成する。このHCV複製複合体は小胞体 (ER, endoplasmic reticulum) に存在しウイルス粒子が成熟すると考えられている。HCV RNAはRNA依存性RNAポリメラーゼ (NS5B) を介して複製するが、マイナス鎖RNAが作成され、これを鋳型としてプラス鎖RNAが作成される[9]。HCVの肝細胞受容体に関してはLDL Receptor (LDLR), CD81, Scavenger Receptor Class B Type I (SR-BI), Claudin-1, OccludinなどがHCVの受容体候補として報告されている[10]が、不明な点が多い。HCVはそのエンベロープ蛋白のE1, E2と肝細胞表面のレセプター分子との相互作用を介して細胞内に侵入すると考えられている[11]。

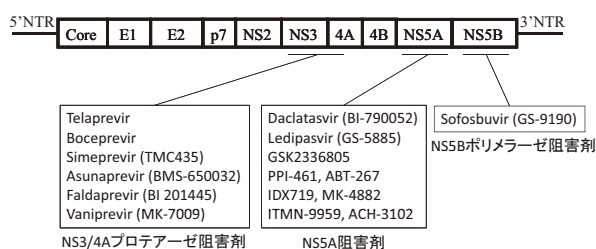


図1 C型肝炎ウイルス (HCV) の構造とその代表的な Direct-Acting Antiviral Drugs For Treatments (DAAs).

## III. HCVに対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法

HCVに対する治療ではウイルス持続陰性化 (SVR, Sustained Virological Response) で治療効果を判定する[12]。SVRは抗ウイルス療

表1 Sustained Virological Response (SVR) によりもたらされるもの[14-17]

- |                  |
|------------------|
| 1) 肝線維化改善        |
| 2) 肝発癌率の減少       |
| 3) 肝不全など他の合併症の減少 |
| 4) 肝疾患関連死亡率の減少   |
| 5) 肝疾患非関連死亡率の減少  |
| 6) 生活の質の向上       |

法施行終了後24週時点でのHCV RNA陰性化と定義されている (SVR24)。最近では抗ウイルス療法施行終了後12週時点でのHCV RNA陰性化 (SVR12) で判定することもあるがSVR12とSVR24の一致率は99-98%であり[13]、実地臨床ではSVR24にて治療効果判定を行なうことが望ましい。SVRの達成により、肝線維化改善[14]、発癌率の減少[15]、および肝不全など他の合併症の減少、そして肝疾患関連死亡率の減少、肝疾患非関連死亡率の減少や生活の質の向上がもたらされる[16,17](表1)。

HCVには少なくとも6つの遺伝子型 (Genotype) があり、各Genotype間で30%以上塩基配列が異なる。各Genotype内にも互いに20-25%程度塩基配列が異なるSubgenotypeが存在し、治療反応性が異なることが知られている[18-20]。本邦ではGenotype 1b, 2a, 2bがそれぞれ約70%, 20%, 10%を占め、Genotype 1は、約98-99%がGenotype 1bである。我が国では輸入血液製剤等による感染でみられる以外にはGenotype 1aはほとんど見られない。

本邦ではHCV発見以前から、非A非B型慢性肝炎に対し通常型インターフェロンによる治療が行なわれ有効性が報告されてきた[21,22]。慢性C型肝炎に対してもインターフェロン単独療法が行なわれたが、全体のSVR率は10-20%程度に過ぎなかった[23]。通常型インターフェロンは半減期が短いため、週に少なくとも3回は注射をする必要があり、効果も弱かった。

インターフェロンにPolyethylene glycol (PEG) を付着させたペグインターフェロンは、通常型インターフェロンと比較し、血中半減期が長く週1回の皮下注射で済むようになり、効果もより強力である[24,25]。リバビリン (1-b-D-ribofuranosyl-1,2,4-triazole-3-carboxamide) は合成グアノシン

アナログの経口薬剤でありDNAウイルスおよびRNAウイルスに対し抗ウイルス作用をもつ。リバビリン単独ではHCVに対する強力な抗ウイルス作用をもたないが、ペグインターフェロンとリバビリンを併用することにより治療効果を著明に改善することが知られている[26]。難治とされるHCV Genotype 1, 高ウイルス量症例に対して、48-72週間のペグインターフェロン・リバビリン併用療法を行なうことにより40-50%のSVR率を得られる[8]。HCV Genotype 2, あるいは低ウイルス量症例では24週間のペグインターフェロン・リバビリン併用療法により約80%のSVR率が得られる。

#### IV. ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果に影響する因子

C型慢性肝炎の治療効果予測因子としてウイルス側因子, 宿主因子, 薬物の因子として様々な因子が報告されている[27]。ウイルス側因子としてはHCV Genotype 1, 高ウイルス量が難治性であり, HCV core, HCV NS5A領域の遺伝子変異などが治療効果に影響する因子として報告されている[19,20,27-29]。宿主因子としては高齢者[30,31], 女性, 肝線維化[32], インスリン抵抗性, Interleukin 28B (IL28B) single nucleotide polymorphism (SNP) [33-38]などが影響する。薬物の因子としては使用薬物, 投与期間, 薬物アド

表2 ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果予測因子

	難治性	非難治性
ウイルス側因子		
HCV Genotype	Genotype 1	Non-Genotype 1
ウイルス量	高ウイルス量 ( $\geq 5 \log IU/mL$ )	低ウイルス量 ( $< 5 \log IU/mL$ )
宿主側因子		
年齢	高齢	非高齢
性別	女性	男性
肝線維化	進行	軽度
インスリン抵抗性	有	無
IL28B SNP	Minor type	Major type
薬物の因子		
アドヒアランス	不良	良好

IL28B SNP, Interleukin 28B (IL28B) single nucleotide polymorphism (SNP).

ヒアランス[39]などが治療効果に影響することが知られている(表2)。

近年Genome-Wide Association Study (GWAS)により, IL28B SNPがペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果に影響を与えることが示された[33-35]。第19番染色体上に存在するIL28B近傍に存在するSNPとHCV Genotype 1に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法Null responderとの非常に強い相関が日本他世界各国から報告された[33-35]。IL28B SNPは治療前の肝内Interferon-stimulated genes (ISGs)の発現[40], 肝内STAT1の活性化[37], 血中Interferon-gamma inducible protein 10 kDa (IP-10 or CXCL10)[41]と関連し, これらを組み合わせることにより, より効果的に治療効果予測が可能であることが報告されている[37,40,41]。残念ながらIL28B SNP測定は保険適応となっていない。

#### V. Telaprevir (テラプレビル), Simeprevir (シメプレビル, TMC435)

本邦では2011年末に慢性C型肝炎Genotype 1に対し使用可能となった経口薬剤であるテラプレビルはHCV NS3/4Aプロテアーゼを標的としたDirect-Acting Antiviral Drugs For Treatments (DAAs)の一つである[7,42-44]。実際にはテラプレビル, ペグインターフェロンアルファ2b, リバビリンの3剤併用療法を12週間, 引き続きペグインターフェロンアルファ2b, リバビリンの2剤併用療法を12週間(治療効果不十分症例では36週間), 合計24週間(治療効果不十分症例では48週間)の治療を行なう。本邦の治療時のデータではSVR率は初回治療例, 再治療前治療再燃例および再治療前治療無効例でそれぞれ70%, 80%および30%である。治療期間の短縮と治療効果の著明な改善が得られるが紅斑, 腎機能障害, 高尿酸血症をはじめとする重篤な副作用がみられ, 治療中止例も多くみられる。皮膚科専門医の先生方との連携が必須であり, 治療は肝臓専門医が行なう。また薬剤相互作用が大きな問題であり, 一部の薬剤内服中の患者には使用困難である。DAAsの大きな副作用である耐性ウイルス出現はペグイ

インターフェロン，リバビリンの併用により大きな問題となっていないが，常に細心の注意が必要と考えられる。テラプレビルによる治療にもペグインターフェロン，リバビリンの併用が必須である。従ってペグインターフェロン，リバビリンの使用禁忌症例には使用できないことも問題であり，治療効果はIL28B SNPに依存する。

シメプレビルは本邦で2013年秋に慢性C型肝炎Genotype 1に対する経口薬剤として製造承認されたHCV NS3/4A プロテアーゼ阻害剤である[45,46]。シメプレビルもペグインターフェロンアルファ 2a（またはペグインターフェロンアルファ 2b）およびリバビリンの併用が必須である。シメプレビルを含む3剤併用療法の治療効果はテラプレビルを含む3剤併用療法の治療効果とほぼ同等とされるが，副作用はペグインターフェロンアルファ，リバビリンの2剤併用療法時とほぼ同等とされる。テラプレビルとの交叉耐性の問題をはじめとする耐性ウイルス出現には注意が必要である。

## VI. 慢性C型肝炎に対する今後の治療

現在多数のHCVに対するDAAsが開発中であり，その一部は本邦での治験も終了している[7,47]。これらの多くはペグインターフェロンアルファ，リバビリンの2剤併用療法との組み合わせでのみ可能となる薬剤であり，その治療効果はIL28B SNPの影響を受けるため，治療効果の向上や副作用の低下を目指す場合には治療前のIL28B SNP測定が必須と考えられる（図2）。また，ペ

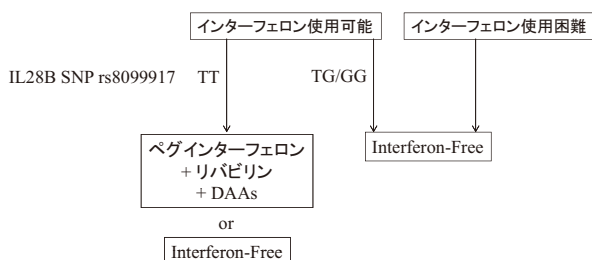


図2 慢性C型肝炎Genotype 1症例に対する現在～近未来における治療戦略。

DAAs, Direct-Acting Antiviral Drugs For Treatments; Interferon-Free, インターフェロンを用いずにDAAsおよびリバビリンの組み合わせによる治療

グインターフェロン，リバビリンの使用の際にはインフルエンザ様症状，貧血など多くの副作用が見られる。ペグインターフェロン，リバビリンの使用が必要であるDAAsを含む治療法は，ペグインターフェロン，リバビリン使用禁忌症例には使用できない。また，肝線維化進行例，小児，高齢者，薬剤相互作用の起き得る可能性の高いHIV共感染症例，肝移植後症例をはじめとする“Difficult-to-Treat”症例には使用が難しいことが知られている[48]。現在，慢性C型肝炎Genotype 1およびNon-Genotype 1に対する経口薬剤であるDAAsの組み合わせのみによるインターフェロンを含まない治療法も多数開発，治験中であり，その一部では副作用が少なく，治療効果は良好であることが報告されている[49,50]。一般診療でのその使用が待ち望まれるところである。

## VII. おわりに

慢性C型肝炎からの肝硬変への進展，肝細胞癌の発症阻止には，早期段階におけるHCV排除が重要である。今後はより治療効果（SVR率）の高い，より治療期間の短い，より安全性の高い経口DAA薬剤の組み合わせが治療の中心となるものと予想される。しかしウイルス排除後の予後改善の確認には今後も長期間の経過観察が必要であると考えられる。

稿を終えるに際し，日頃よりご指導を賜っております諸先生方に深謝申し上げます。

## SUMMARY

Hepatitis C virus (HCV) was discovered in 1989. In Japan, HCV infection is a leading cause of chronic hepatitis, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. In 2011, despite of its severe adverse events (AEs), triple therapy with telaprevir, peginterferon plus ribavirin could be used at clinical daily practice and improved sustained virological response rates at 70% or 80%, in treatment-naïve patients or previous-treatment relapsers, respectively. But this treatment could not be applicable for “difficult-to-treat” patients due to its AEs. In near future, interferon-sparing regimens would be able to efficiently eradicate HCV without severe AEs.

## 文 献

- 1) Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989; 244: 359-62.
- 2) Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science* 1989; 244: 362-4.
- 3) Michitaka K, Nishiguchi S, Aoyagi Y, Hiasa Y, Tokumoto Y, Onji M; Japan Etiology of Liver Cirrhosis Study Group. Etiology of liver cirrhosis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2010; 45: 86-94.
- 4) Saito I, Miyamura T, Ohbayashi A, Harada H, Katayama T, Kikuchi S, et al. Hepatitis C virus infection is associated with the development of hepatocellular carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6547-9.
- 5) Taura N, Fukushima N, Yastuhashi H, Takami Y, Seike M, Watanabe H, et al. The incidence of hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C infection decreased in Kyushu area. *Med Sci Monit* 2011; 17: PH7-11.
- 6) Umemura T, Ichijo T, Yoshizawa K, Tanaka E, Kiyosawa K. Epidemiology of hepatocellular carcinoma in Japan. *J Gastroenterol* 2009; 44: 102-7.
- 7) Kanda T, Omata M, Yokosuka O. Treatment of hepatitis C virus infection in the future. *Clin Transl Med* 2013; 2: 9.
- 8) Kanda T, Imazeki F, Yokosuka O. New antiviral therapies for chronic hepatitis C. *Hepatol Int* 2010; 4: 548-61.
- 9) Kanda T, Yokosuka O, Tagawa M, Kawai S, Imazeki F, Saisho H. Quantitative analysis of GBV-C RNA in liver and serum by strand-specific reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Hepatol* 1998; 29: 707-14.
- 10) Owen DM, Huang H, Ye J, Gale M Jr. Apolipoprotein E on hepatitis C virion facilitates infection through interaction with low-density lipoprotein receptor. *Virology* 2009; 394: 99-108.
- 11) Mazumdar B, Banerjee A, Meyer K, Ray R. Hepatitis C virus E1 envelope glycoprotein interacts with apolipoproteins in facilitating entry into hepatocytes. *Hepatology* 2011; 54: 1149-56.
- 12) Omata M, Kanda T, Yu ML, Yokosuka O, Lim SG, Jafri W, et al. APASL consensus statements and management algorithms for hepatitis C virus infection. *Hepatol Int* 2012; 6: 409-35.
- 13) Kanda T, Imazeki F, Wu S, Nakamoto S, Yokosuka O. The assessment of serum hepatitis C virus RNA 12 weeks after the end of treatment using TaqMan polymerase chain reaction is less relevant than after 24 weeks for predicting sustained virological response. *Hepatology* 2011; 54: 1482.
- 14) Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, Yano M, Arakawa Y, Yokosuka O, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000; 132: 517-24.
- 15) Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata 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: 174-81.
- 16) Shiratori Y, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Nakata R, Tanaka N, et al. Antiviral therapy for cirrhotic hepatitis C: association with reduced hepatocellular carcinoma development and improved survival. *Ann Intern Med* 2005; 142: 105-14.
- 17) Yoshida H, Arakawa Y, Sata M, Nishiguchi S, Yano M, Fujiyama S, et al. Interferon therapy prolonged life expectancy among chronic hepatitis C patients. *Gastroenterology* 2002; 123: 483-91.
- 18) Simmonds P, Bukh J, Combet C, Deléage G, Enomoto N, Feinstone S, et al. Consensus proposals for a unified system of nomenclature of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* 2005; 42: 962-73.
- 19) Yokosuka O, Iwama S, Suzuki N, Takashi M, Hirai Y, Uchiumi K, et al. High sustained virologic response rate after interferon monotherapy in Japanese hepatitis C patients with a low HCV RNA titer and/or HCV genotype 2. A prospective study. *Intervirology* 2004; 47: 328-34.
- 20) Wu S, Kanda T, Nakamoto S, Jiang X, Miyamura T, Nakatani SM, et al. Prevalence of Hepatitis C Virus Subgenotypes 1a and 1b in Japanese Patients: Ultra-Deep Sequencing Analysis of HCV NS5B Genotype-Specific Region. *PLoS One* 2013; 8: e73615.
- 21) Omata M, Ito Y, Yokosuka O, Imazeki F, Uchiumi K, Takano S, Hosoda K, et al. Histological changes of the liver by treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant leukocyte interferon alpha. Comparison with histological changes in chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 1989; 34: 330-7.
- 22) Ohnishi K, Nomura F, Iida S. Treatment of posttransfusion non-A, non-B acute and chronic hepatitis with human fibroblast beta-interferon: a preliminary report. *Am J Gastroenterol* 1989; 84: 596-600.
- 23) 横須賀 収, 今関文夫, 深井健一, 神田達郎, 税所宏光. 腫瘍内科学教室 (その2) ~ 肝臓発症, 肝不全死の抑止をめざして ~. *千葉医学* 2005; 81: 247-52.

- 24) Kanda T, Yokosuka O. Pegylated interferon-alfa plus ribavirin therapies for chronic hepatitis C. *JNMA J Nepal Med Assoc* 2011; 51: 41-8.
- 25) Kanda T, Yokosuka O, Omata M. Interferons in clinical trials. In: Omata M, Kanda T ed, *Emerging therapeutic options for hepatitis C*, London, Future Medicine, 2013: 6-17.
- 26) Kanda T, Yokosuka O, Imazeki F, Tanaka M, Shino Y, Shimada H, et al. Inhibition of subgenomic hepatitis C virus RNA in Huh-7 cells: ribavirin induces mutagenesis in HCV RNA. *J Viral Hepat* 2004; 11: 479-87.
- 27) Nakamoto S, Imazeki F, Fukai K, Fujiwara K, Arai M, Kanda T, et al. Association between mutations in the core region of hepatitis C virus genotype 1 and hepatocellular carcinoma development. *J Hepatol* 2010; 52: 72-8.
- 28) Kanda T, Imazeki F, Azemoto R, Yonemitsu Y, Mikami S, Kita K, et al. Response to peginterferon-alfa 2b and ribavirin in Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 2. *Dig Dis Sci* 2011; 56: 3335-42.
- 29) Etoh R, Imazeki F, Kurihara T, Fukai K, Fujiwara K, Arai M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a monotherapy in patients infected with HCV genotype 2 and importance of rapid virological response. *BMC Res Notes* 2011; 4: 316.
- 30) Miyauchi T, Kanda T, Imazeki F, Mikata R, Tawada A, Arai M, et al. Response to peginterferon-alfa 2b and ribavirin in Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Hepatol Int* 2013; 7: 144-52.
- 31) Kanda T, Nakamoto S, Wu S, Yokosuka O. Role of IL28B genotype in older hepatitis C virus-infected patients. *World J Immunol* 2013; 3: 54-61.
- 32) Kanda T, Kato K, Tsubota A, Takada N, Nishino T, Mikami S, et al. Platelet count and sustained virological response in hepatitis C treatment. *World J Hepatol* 2013; 5: 182-8.
- 33) Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature* 2009; 461: 399-401.
- 34) Suppiah V, Moldovan M, Ahlenstiel G, Berg T, Weltman M, Abate ML, et al. IL28B is associated with response to chronic hepatitis C interferon-alfa and ribavirin therapy. *Nat Genet* 2009; 41: 1100-4.
- 35) Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, et al. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alfa and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet* 2009; 41: 1105-1109.
- 36) Nakamoto S, Kanda T, Imazeki F, Wu S, Arai M, Fujiwara K, et al. Simple assay based on restriction fragment length polymorphism associated with IL28B in chronic hepatitis C patients. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46: 955-61.
- 37) Miyamura T, Kanda T, Nakamoto S, Wu S, Fujiwara K, Imazeki F, et al. Hepatic STAT1-nuclear translocation and interleukin 28B polymorphisms predict treatment outcomes in hepatitis C virus genotype 1-infected patients. *PLoS One* 2011; 6: e28617.
- 38) Miyamura T, Kanda T, Nakamoto S, Wu S, Jiang X, Arai M, et al. Roles of ITPA and IL28B genotypes in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon plus ribavirin. *Viruses* 2012; 4: 1264-78.
- 39) McHutchison JG, Manns M, Patel K, Poynard T, Lindsay KL, Trepo C, et al. Adherence to combination therapy enhances sustained response in genotype-1-infected patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002; 123: 1061-9.
- 40) Honda M, Sakai A, Yamashita T, Nakamoto Y, Mizukoshi E, Sakai Y, et al. Hepatic ISG expression is associated with genetic variation in interleukin 28B and the outcome of IFN therapy for chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2010; 139: 499-509.
- 41) Lagging M, Askarieh G, Negro F, Bibert S, Soderholm J, Westin J, et al. Response prediction in chronic hepatitis C by assessment of IP-10 and IL28B-related single nucleotide polymorphisms. *PLoS One* 2011; 6: e17232.
- 42) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, et al.; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2405-16.
- 43) Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, et al.; REALIZE Study Team: Telaprevir for retreatment of HCV infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2417-28.
- 44) Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al.; ILLUMINATE Study Team. Response-guided telaprevir combination treatment for hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2011; 365: 1014-24.
- 45) Fried MW, Buti M, Dore GJ, Flisiak R, Ferenci P, Jacobson I, Marcellin P, Manns M, Nikitin I, Poordad F, Sherman M, Zeuzem S, Scott J, Gilles L, Lenz O, Peeters M, Sekar V, De Smedt G, Beumont-Mauviel M. Once-daily simeprevir (TMC435) with pegylated interferon and ribavirin in treatment-naïve genotype 1 hepatitis C: The randomized PILLAR study. *Hepatology* 2014; 58: 1918-29.
- 46) Zeuzem S, Berg T, Gane E, Ferenci P, Foster GR, Fried MW, et al. Simeprevir Increases Rate of Sustained Virologic Response Among Treatment-Experienced Patients with HCV Genotype-1 Infection: a Phase IIb Trial. *Gastroenterology*

- 2014; 146: 430-41.
- 47) Nishiguchi S, Sakai Y, Kuboki M, Tsunematsu S, Urano Y, Sakamoto W, et al. Safety and efficacy of faldaprevir with pegylated interferon alfa-2a and ribavirin in Japanese patients with chronic genotype-1 hepatitis C infection. *Liver Int* 2014; 34: 78-88.
- 48) Kanda T, Yokosuka O, Omata M. Antiviral therapy for “difficult-to-treat” hepatitis C virus-infected patients. *Chin Med J (Engl)* 2013; 126: 4568-74.
- 49) Osinusi A, Meissner EG, Lee YJ, Bon D, Heytens L, Nelson A, et al. Sofosbuvir and ribavirin for hepatitis C genotype 1 in patients with unfavorable treatment characteristics: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 804-11.
- 50) Jacobson IM, Gordon SC, Kowdley KV, Yoshida EM, Rodriguez-Torres M, Sulkowski MS, et al.; POSITRON Study; FUSION Study. Sofosbuvir for hepatitis C genotype 2 or 3 in patients without treatment options. *N Engl J Med* 2013; 368: 1867-77.
-