

市民医学講座
平成30年2月3日
ハルカス25階



2018年 最新のウイルス性肝炎治療

大阪市立大学肝胆膵病態内科
田守昭博

本講演内容に関する COI 開示

発表者名 田守昭博

演題発表に関連し、開示すべきCOI 関係にある企業などとして

顧問:	なし
株保有・利益:	なし
特許使用量:	なし
講演料:	あり(ギリアド・サイエンシズ)
原稿料:	なし
受託研究・共同研究:	なし
奨学寄付金:	あり(中外製薬、MSD)
寄付講座所属:	なし
贈答品などの報酬:	なし

本日の講演内容

- ウイルス性肝炎の種類と特徴
- B型慢性肝炎
- C型慢性肝炎

ウイルス性肝炎の特徴

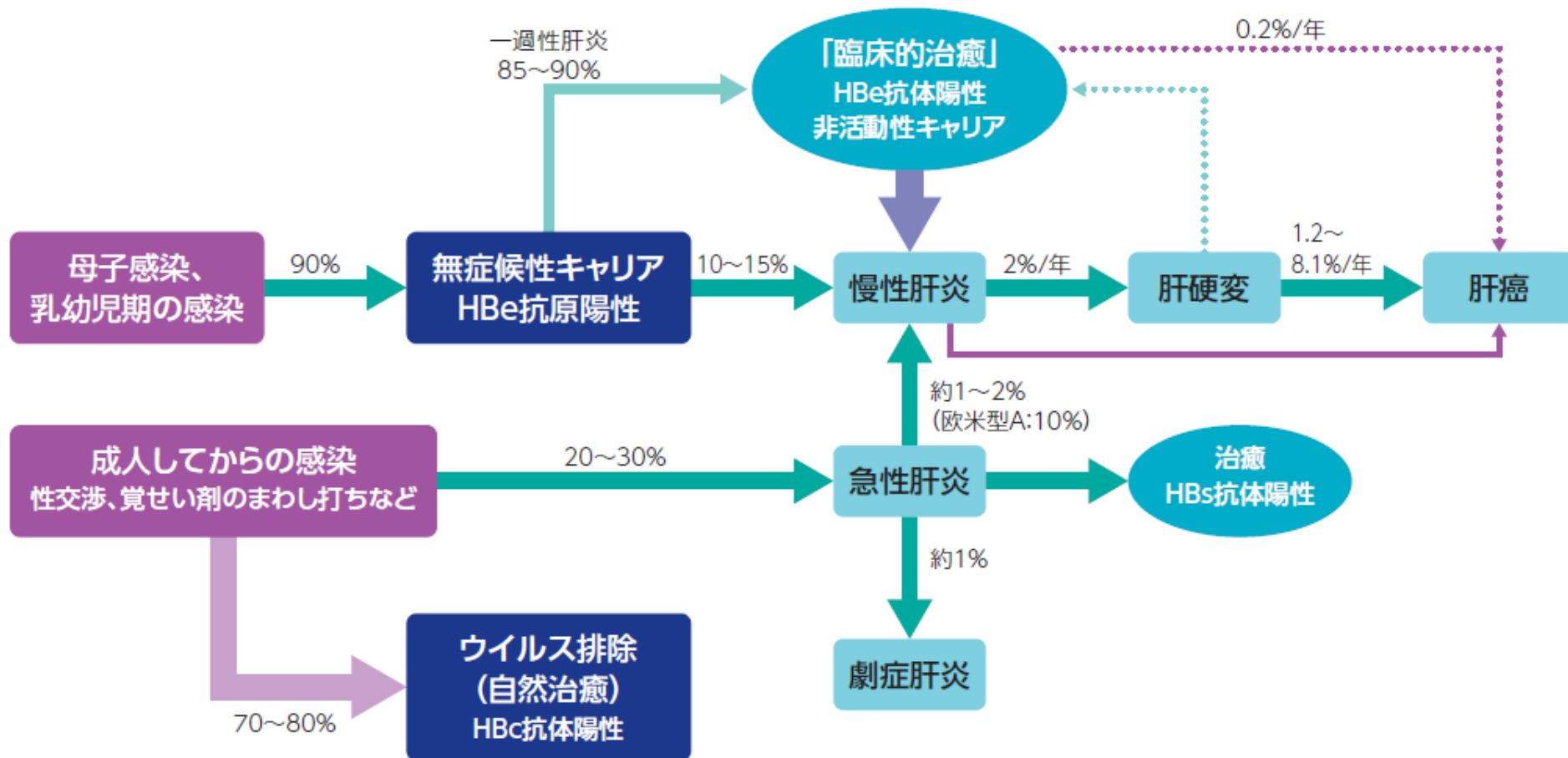
	A型肝炎	B型肝炎	C型肝炎	D型肝炎	E型肝炎
起因ウイルス	HAV	HBV	HCV	HDV	HEV
ウイルスの タイプ	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
発見年	1973年	1963年	1988年	1977年	1989年
感染様式	経口	血液・体液	血液・体液	血液・体液	経口
感染形態	急性	急性・慢性	急性・慢性	急性・慢性	急性
劇症肝炎	まれ	あり	まれ	あり	あり
肝細胞癌	なし	あり	あり	あり	なし
ワクチン (予防)	あり	あり	なし	あり	なし

本日の講演内容

- ウイルス性肝炎の種類と特徴
- **B型慢性肝炎**
- C型慢性肝炎

HBV感染の自然経過とB型肝炎の進展・発癌

- 自然経過は、乳幼児・小児期と成人期での感染で異なる

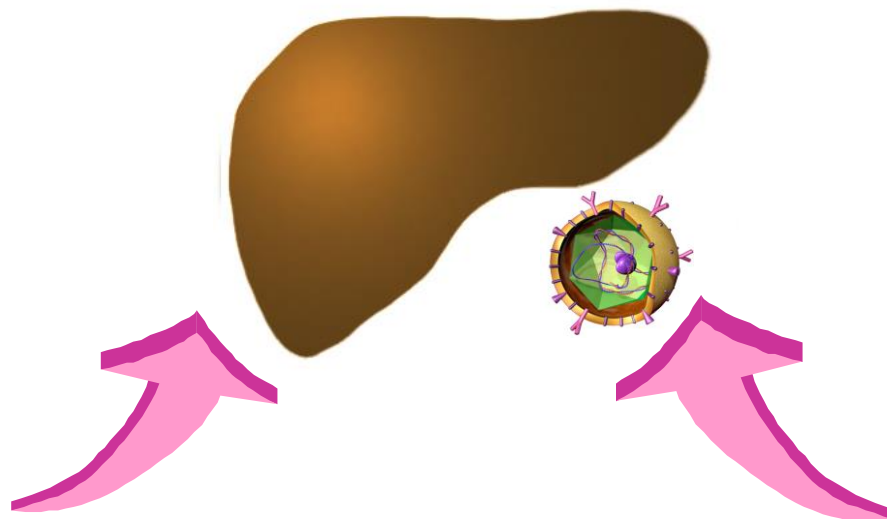


HBV治療



申し訳ございません。
まだ**HBVを根治**する飲み薬は、開発
されていません。
しかし、HBVによる**肝疾患を制御**する
ことが可能です。

B型肝炎の代表的な治療法



免疫力増強

免疫調整薬

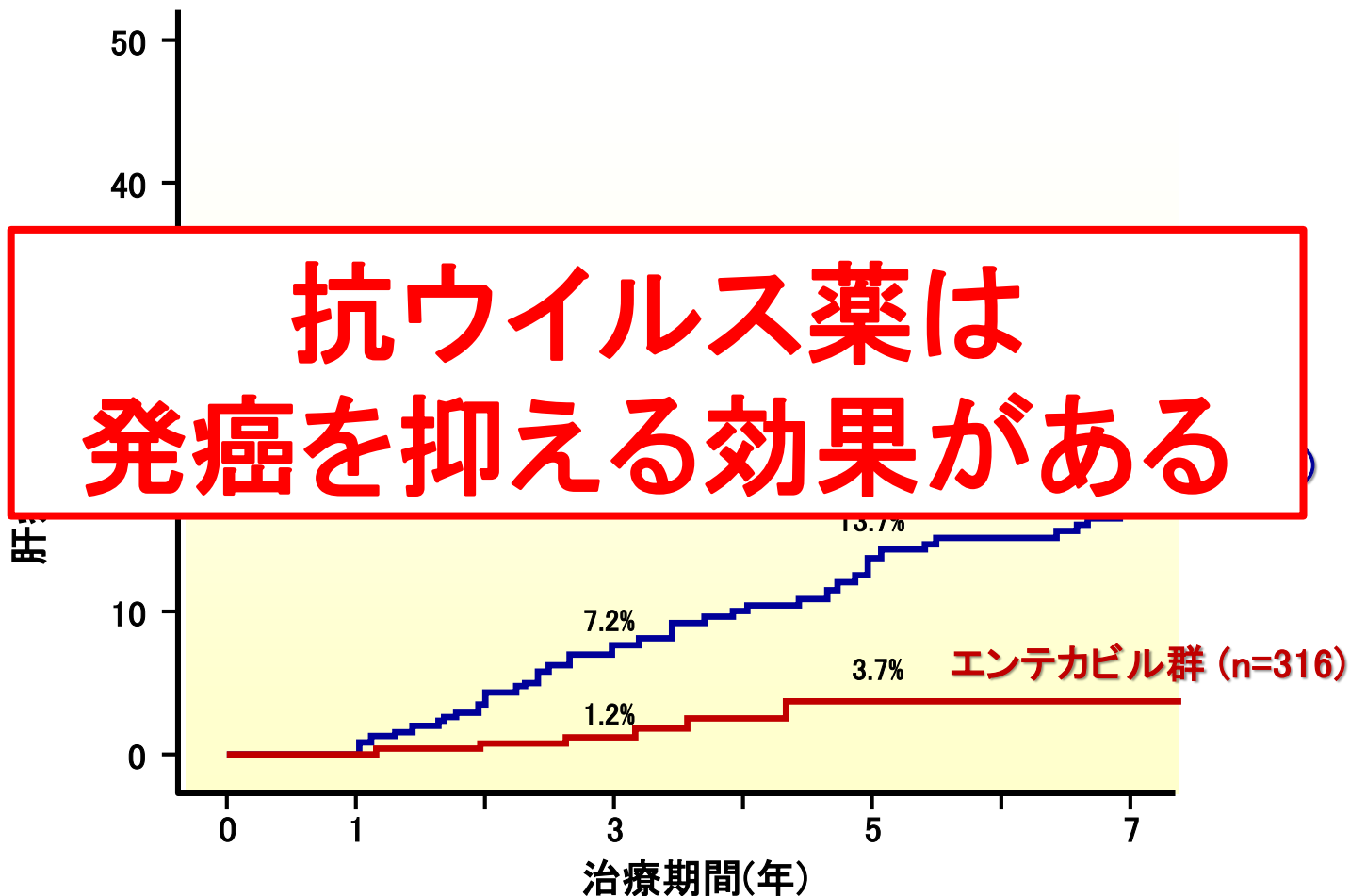
・インターフェロン(IFN)

ウイルス増殖抑制

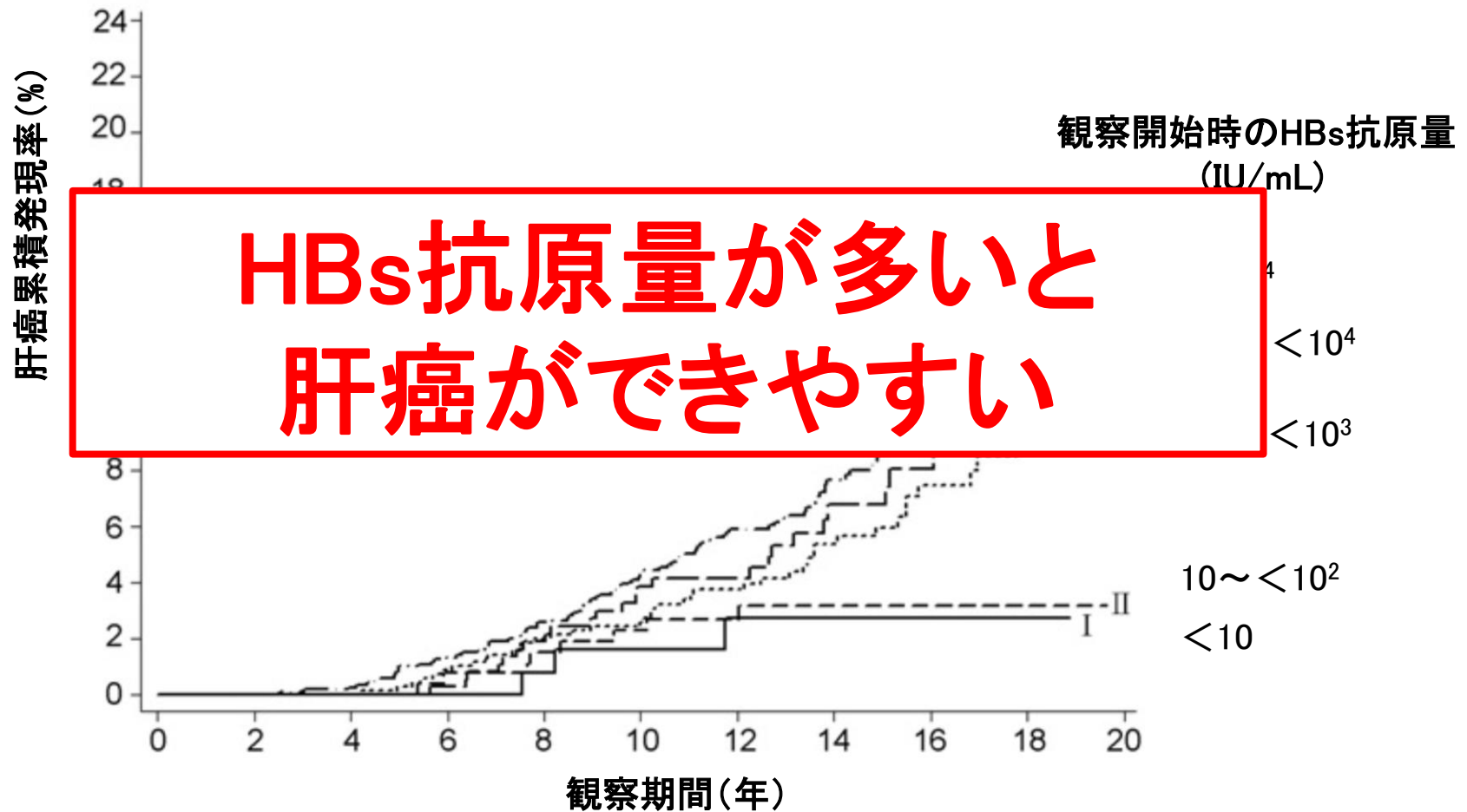
抗ウイルス薬

- ・ラミブジン(ゼフィックス®)
- ・アデホビル(ヘプセラ®)
- ・エンテカビル(バラクルード®)
- ・テノホビルジソプロキシシル(テノゼット®)
- ・テノホビルアラフェナミド(ベムリデイ®)

エンテカビルによる肝発癌抑制効果



HBs抗原量と肝発癌率



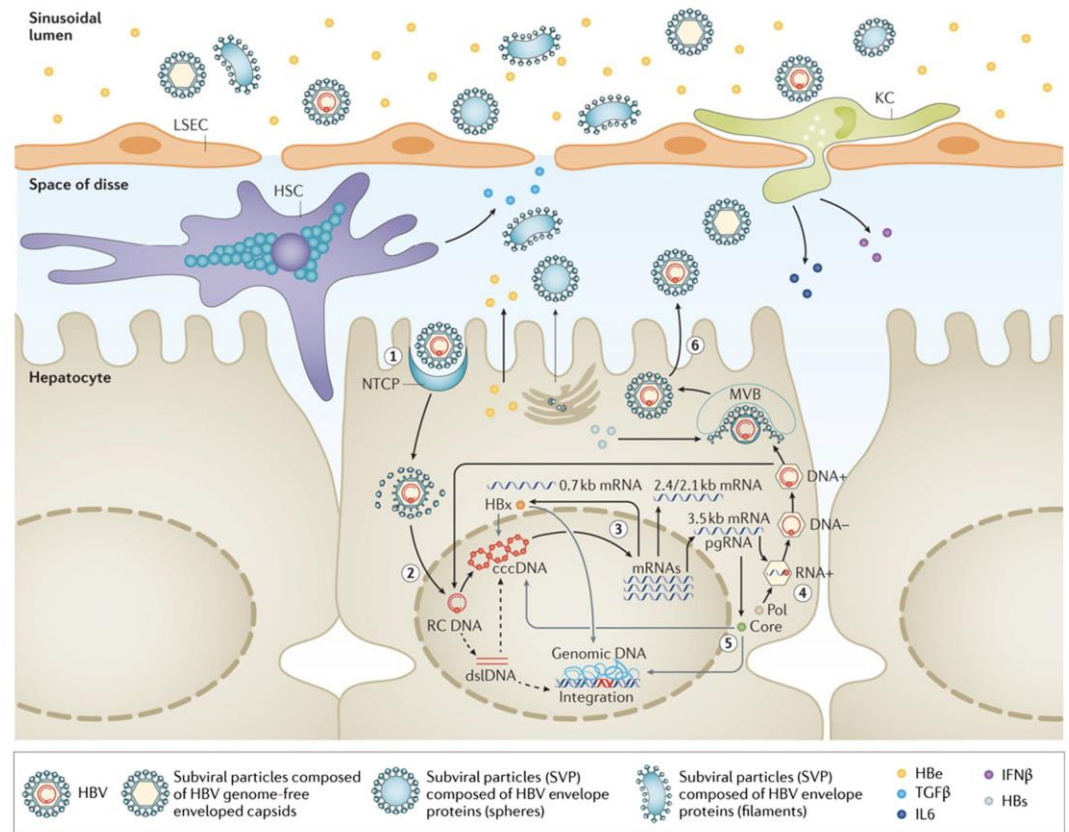
HBs抗原陰性化を治療目標へ

HBVに対する直接作用型薬剤

- ✓ HBV浸入阻止
- ✓ HBVタンパク放出阻害
- ✓ ccc DNA阻害
- ✓ ポリメラーゼ阻害

ヒト免疫応答の誘導剤

- ✓ 免疫増強剤
- ✓ 治療ワクチン
- ✓ 免疫チェックポイント阻害

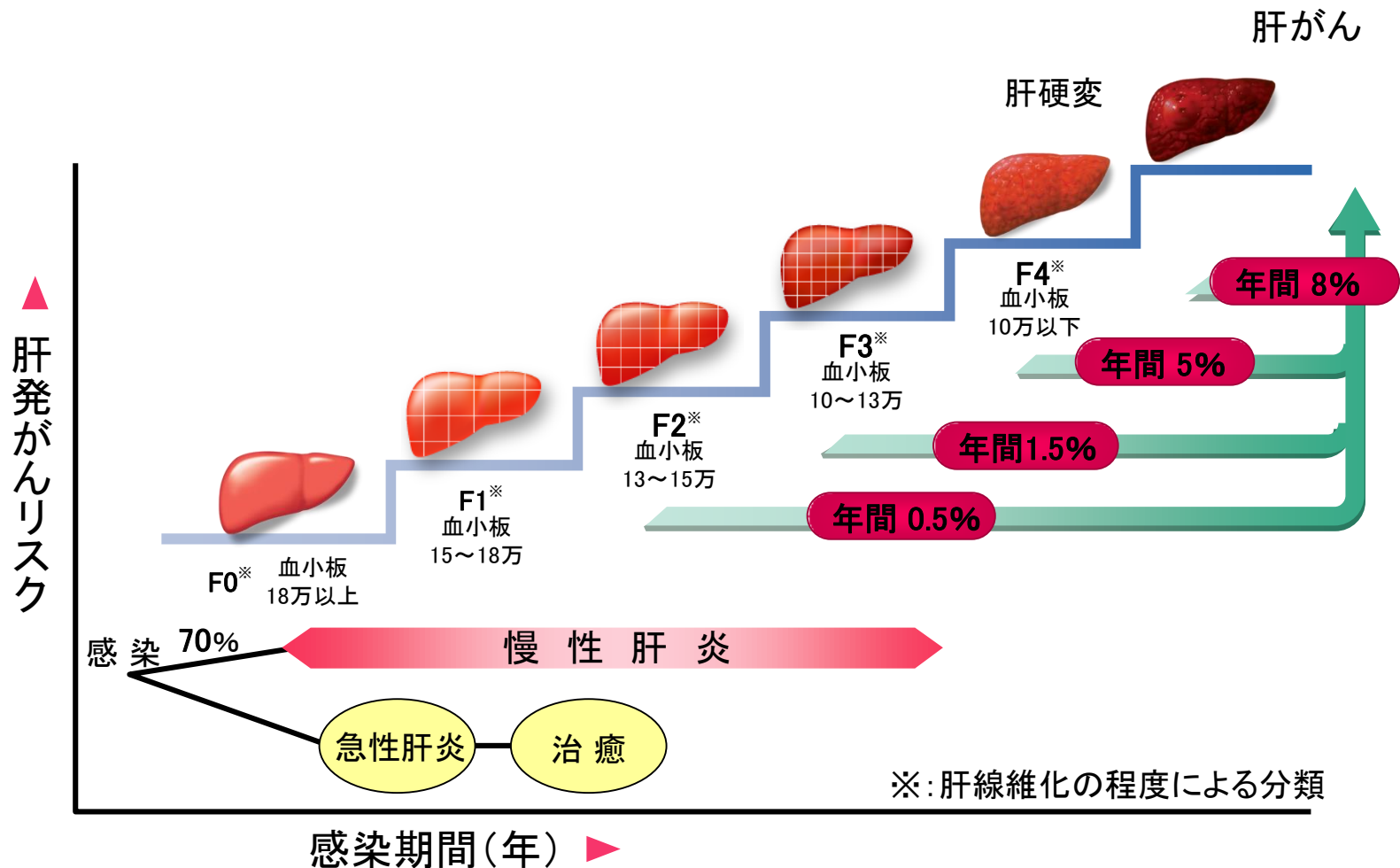


Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

本日の講演内容

- ウイルス性肝炎の種類と特徴
- B型慢性肝炎
- C型慢性肝炎

C型慢性肝炎の線維化と発がん



C型肝炎ウイルスを標的とした 薬剤の開発

直接作用型抗ウイルス薬

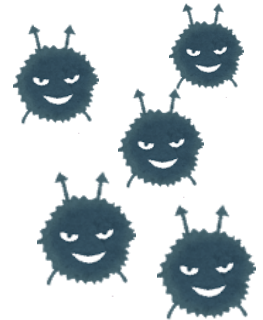
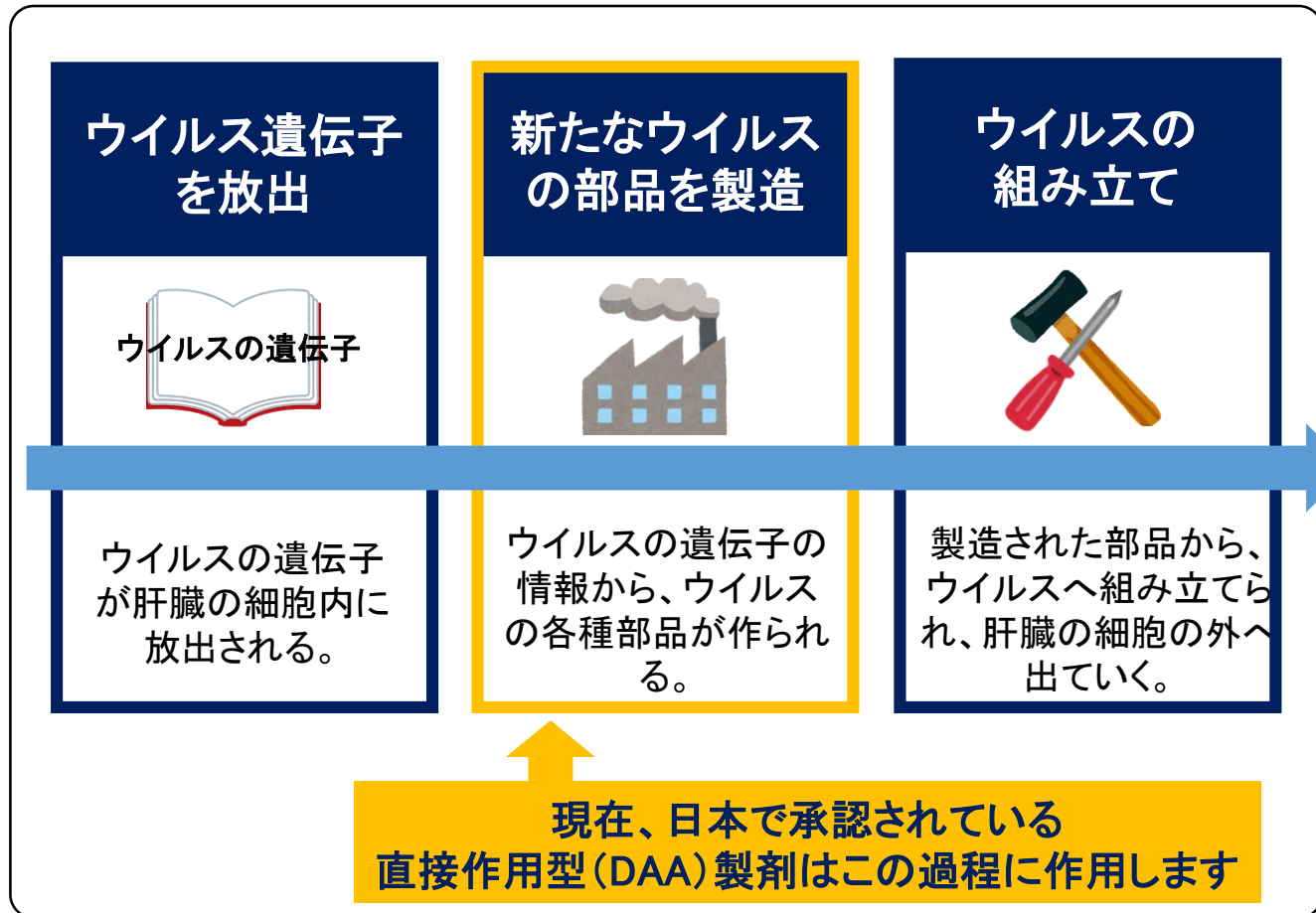
Direct Acting Antivirals (DAA)

DAAはC型肝炎ウイルスが増える過程に作用し、 ウイルスの増殖を抑えます



C型肝炎
ウイルス

C型肝炎ウイルスが増える過程



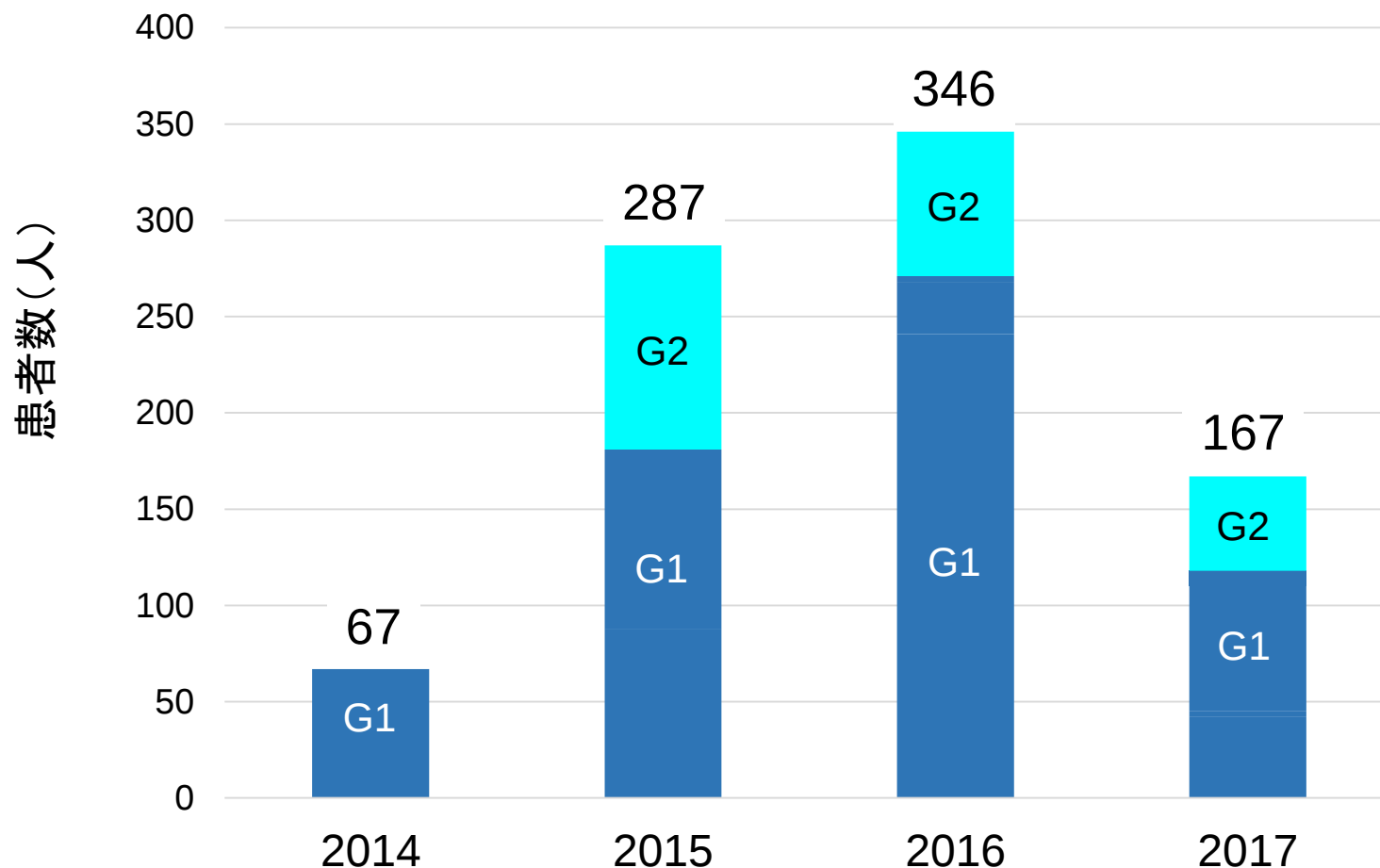
増殖した
C型肝炎
ウイルス

次の細胞へ侵入

肝臓の細胞へ侵入

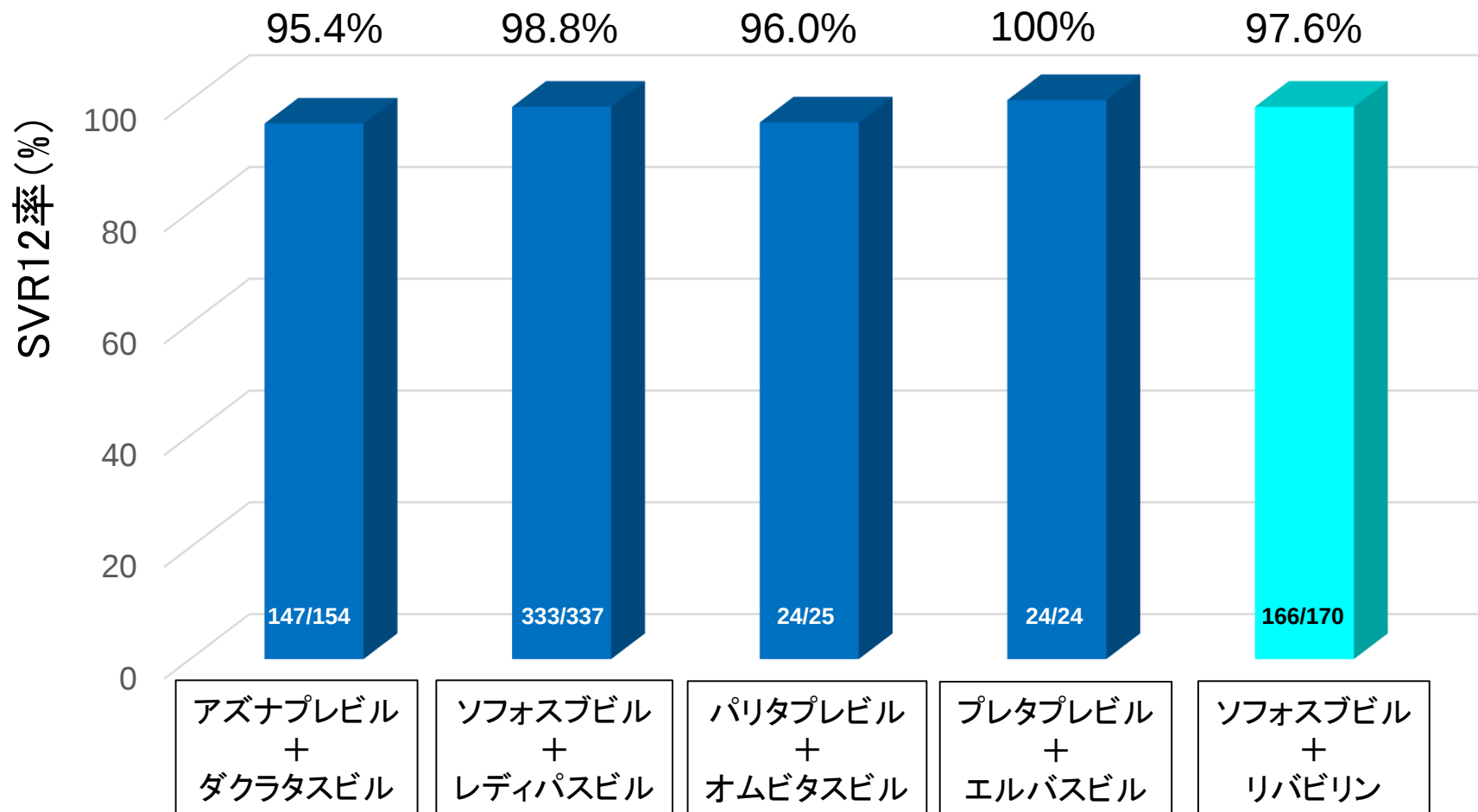
経口薬治療の実情

大阪市大病院における市販後DAA治療例 (2017.末までに導入; 867例)



G1; HCVゲノタイプ1型、G2; HCVゲノタイプ2型

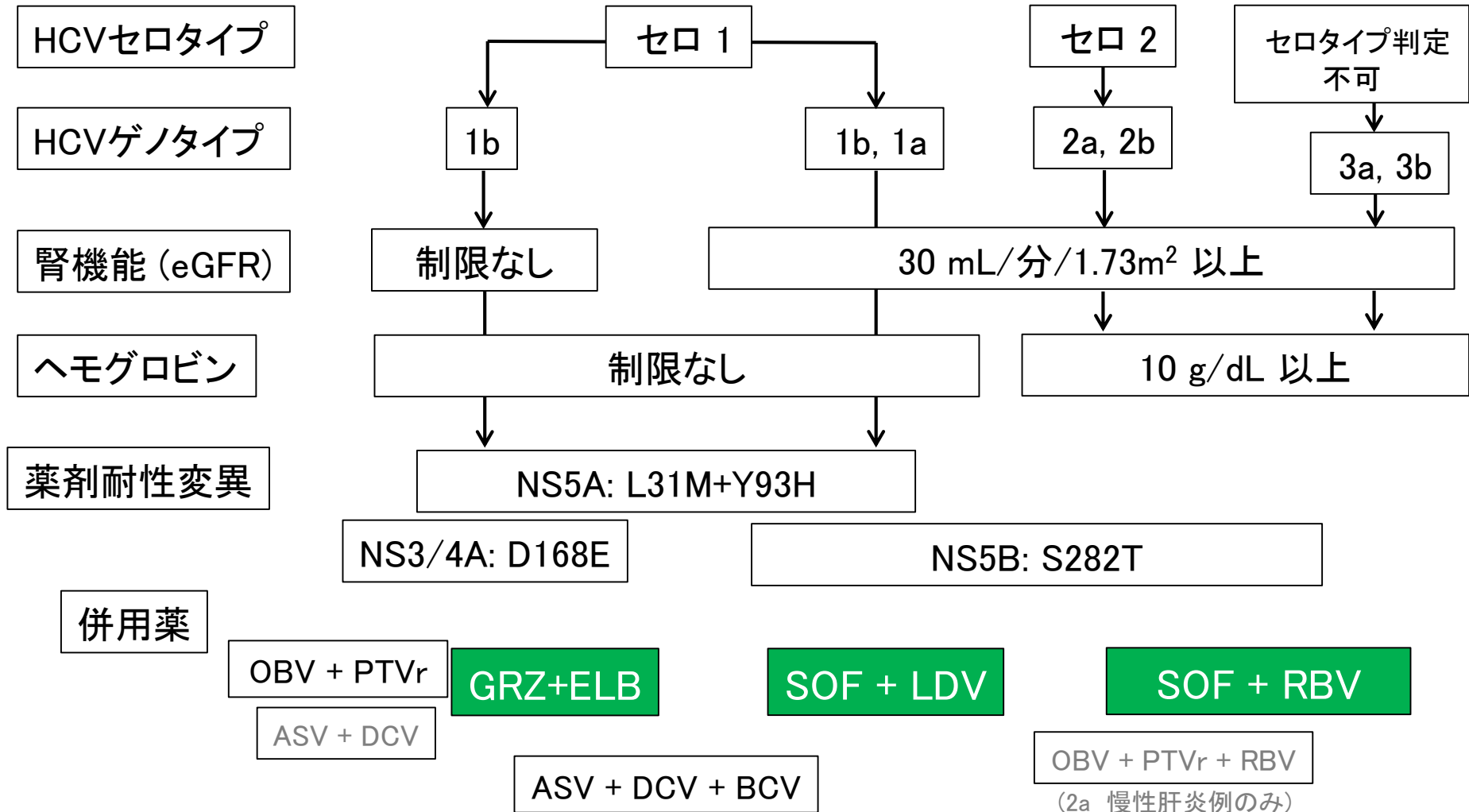
当院におけるDAA治療のHCV消失率



経口抗HCV治療選択時のアルゴリズム

2017.10月時点

肝癌の合併なし、かつ慢性肝炎あるいは代償性肝硬変チャイルド 5 or 6点



■ 国内第Ⅲ相臨床試験（CERTAIN-1試験、CERTAIN-2試験）、海外第Ⅲ相臨床試験（ENDURANCE-4）

臨床試験成績一覧（承認時）

8 週間投与 DAA未治療のジェノタイプ1 又はジェノタイプ2のC型慢性肝炎	
対象患者	SVR12率
GT1 ジェノタイプ1 Y93H変異（-）	99.1% (105/106)
GT1 Y93H変異（+）	100% (23/23)
GT2 ジェノタイプ2	97.8% (88/90)
CKD HD 重度腎機能障害 （CKD・HD）合併※1	100% (10/10)

※1：患者内訳 ジェノタイプ1：3例、ジェノタイプ2：7例

12 週間投与 C型代償性肝硬変/DAA既治療/ ジェノタイプ3～6	
対象患者	SVR12率
LC C型代償性肝硬変※2	100% (58/58)
DAA 既治療 DAAによる前治療不成功※3	93.9% (31/33)
GT3 ジェノタイプ3	83.3% (10/12)
GT4-6 ジェノタイプ4～6※4 （海外第Ⅲ相臨床試験 （ENDURANCE-4））※5	99.2% (120/121)

※2：ジェノタイプ1及びジェノタイプ2のDAA未治療患者

※3：ジェノタイプ1前治療内訳：PI+Peg-IFN+RBV 2例、PI+NS5A 30例
ジェノタイプ2前治療内訳：NS5B+RBV 1例

※4：C型慢性肝炎患者

※5：承認時評価資料

大阪府肝疾患診療連携拠点病院

大阪大学
大阪医科大学
関西医科大学
近畿大学
大阪市立大学

大阪市立大学病院での窓口
患者支援センター
電話 06-6645-2121

肝炎インターフェロンフリー治療(再治療)に対する意見書

返信先医療機関及び担当医

フリガナ 患者氏名		性別 男・女	生年月日(年齢) 明昭 年 月 日生 (満 歳) 大平			
住所	郵便番号 電話番号 ()					

大阪府肝炎医療費援助事業実施要綱「別紙1 認定基準(抜粋)」

(3) インターフェロンフリー治療について
HCV-RNA陽性のC型慢性肝炎又はChild-Pugh分類 AのC型代償性肝硬変で、インターフェロンを含まない抗ウイルス治療を行う予定、又は実施中の者のうち、肝がんの合併のないもの。
※1 上記については、原則1回のみの助成とする。ただし、インターフェロンフリー治療歴のある者については、肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医によって他のインターフェロンフリー治療薬を用いた再治療を行うことが適切であると判断される場合に限り、改めて助成の対象とすることができる。なお、2. (1) 及び2. (2) に係る治療歴の有無を問わない。
※2 上記については、初回治療の場合、原則として日本肝臓学会肝臓専門医が「肝炎治療受給者証の交付申請に係る診断書」を作成すること。
※3 上記については、再治療の場合、肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医の判断を踏まえた上で、原則として日本肝臓学会肝臓専門医が「肝炎治療受給者証の交付申請に係る診断書」を作成すること。

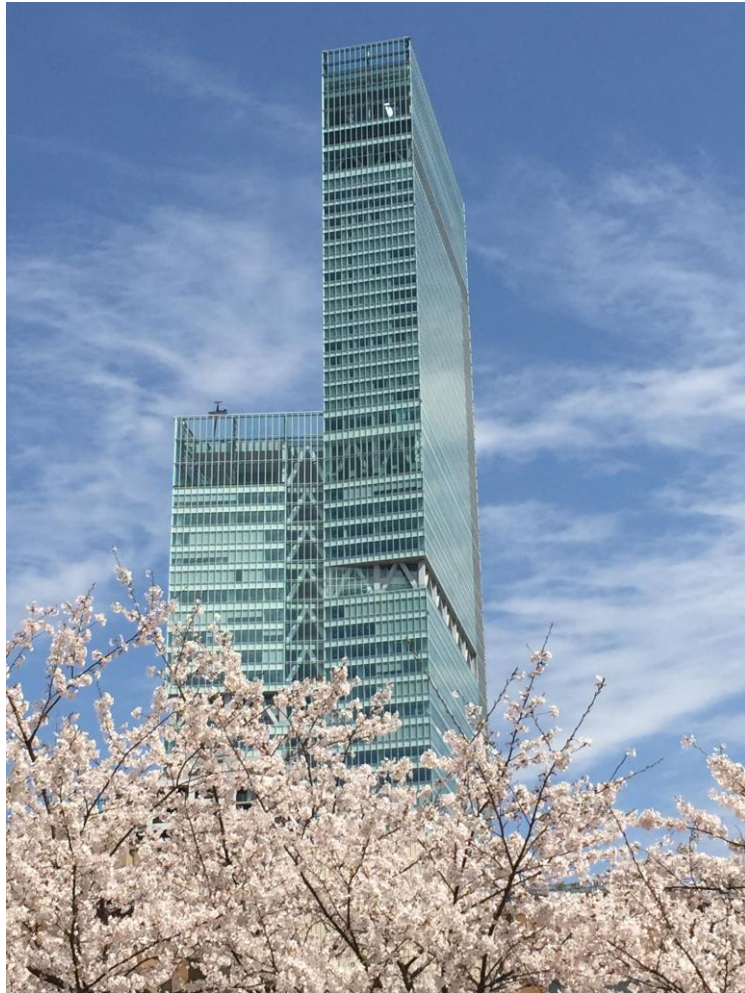
- 本意見書を記載する医師は、以下の項目についても満たしている必要があります。
 - ✓ 上記の肝炎治療特別促進事業の実務上の取扱いにおける認定基準を確認した。
 - ✓ 日本肝臓学会のC型肝炎治療ガイドラインを精読した。
 - ✓ ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持っている。
- 本意見書を記載する医師が適切であると判断する場合に限り、以下にチェックの上返信して下さい。
☐ この患者さんに対するインターフェロンフリー治療による再治療は、適切であると判断します。

肝疾患診療連携拠点病院名及び所在地

記載年月日 平成 年 月 日

本意見を述べた日本肝臓学会肝臓専門医の氏名 _____ 印

- (注) 1. 本意見書の有効期間は、記載日から起算して3ヶ月以内です。
2. 本意見書は肝疾患診療連携拠点病院に常勤する日本肝臓学会肝臓専門医が記載する必要があります。



ご清聴いただき
有難うございました。

2015.4.2 大阪市大医学部から見たハルカス