

**砺波総合病院  
肝臓病教室**

# **C型慢性肝炎診療の最前線**

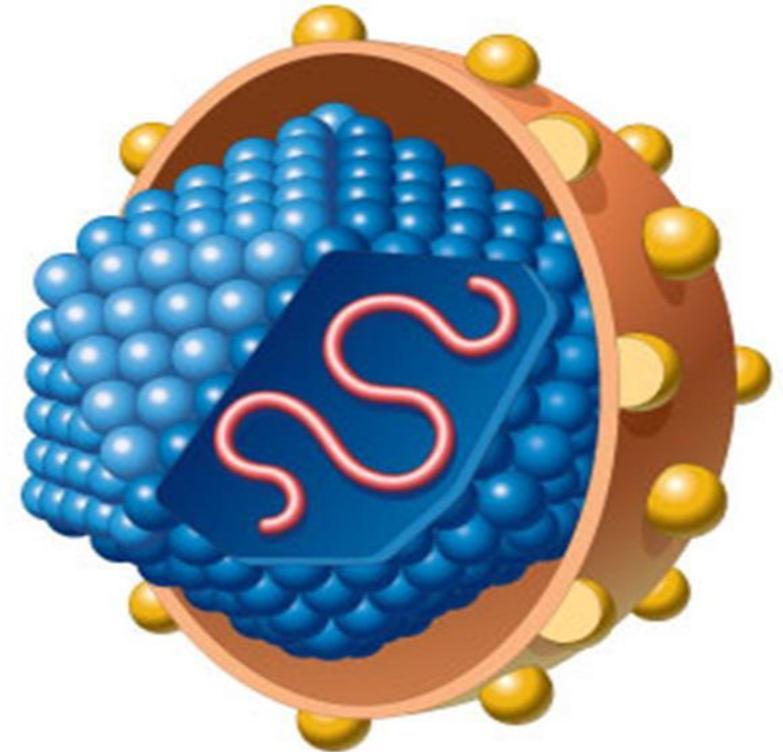
**市立砺波総合病院  
消化器内科 稲邑克久**

2019/2/21

# C型肝炎 おさらい

## C型肝炎ウイルス(HCV)とは

- 慢性肝炎の主な病原ウイルスで、主に血液を媒介して感染します。
- 世界中でおよそ1億7千万人の感染者がいるとされています。
- 直径40～70nmの球形粒子状の1本鎖RNAウイルスで、フラビウイルス科ヘパシウイルス属に分類されます。
- 遺伝子型(ジェノタイプ)により1型から6型まで6種類に分けられます。



# C型肝炎は血液を介して感染します

## 感染経路

- 感染している人の血液を用いた輸血、血液製剤
- 汚染された注射器や注射針による医療行為

【現在も考えられるもの】



- 覚せい剤を打つなど注射器の使いまわし



- 入れ墨を彫る



- 十分に消毒されていない器具を使ってピアスの穴をあける

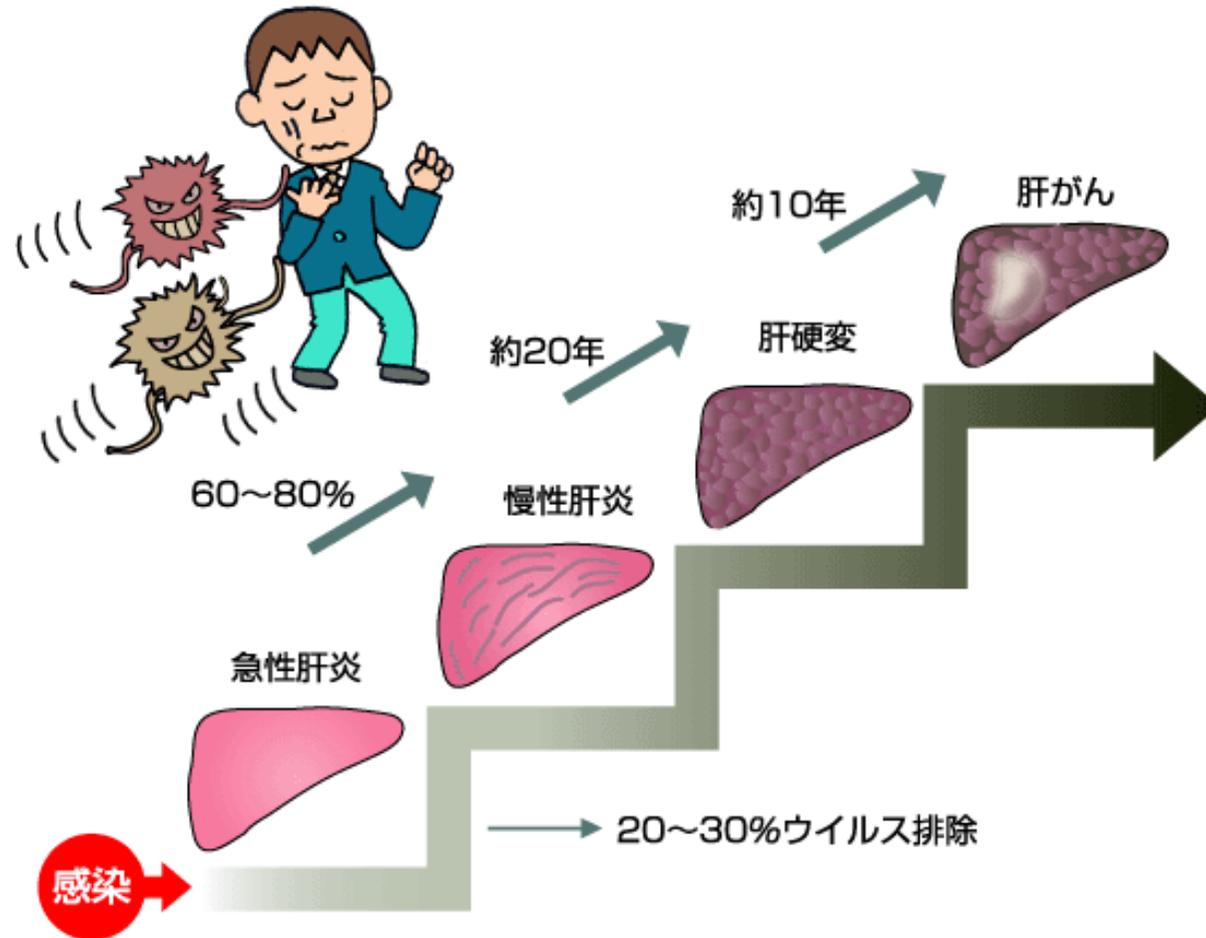


- 母子感染（感染率は低い）

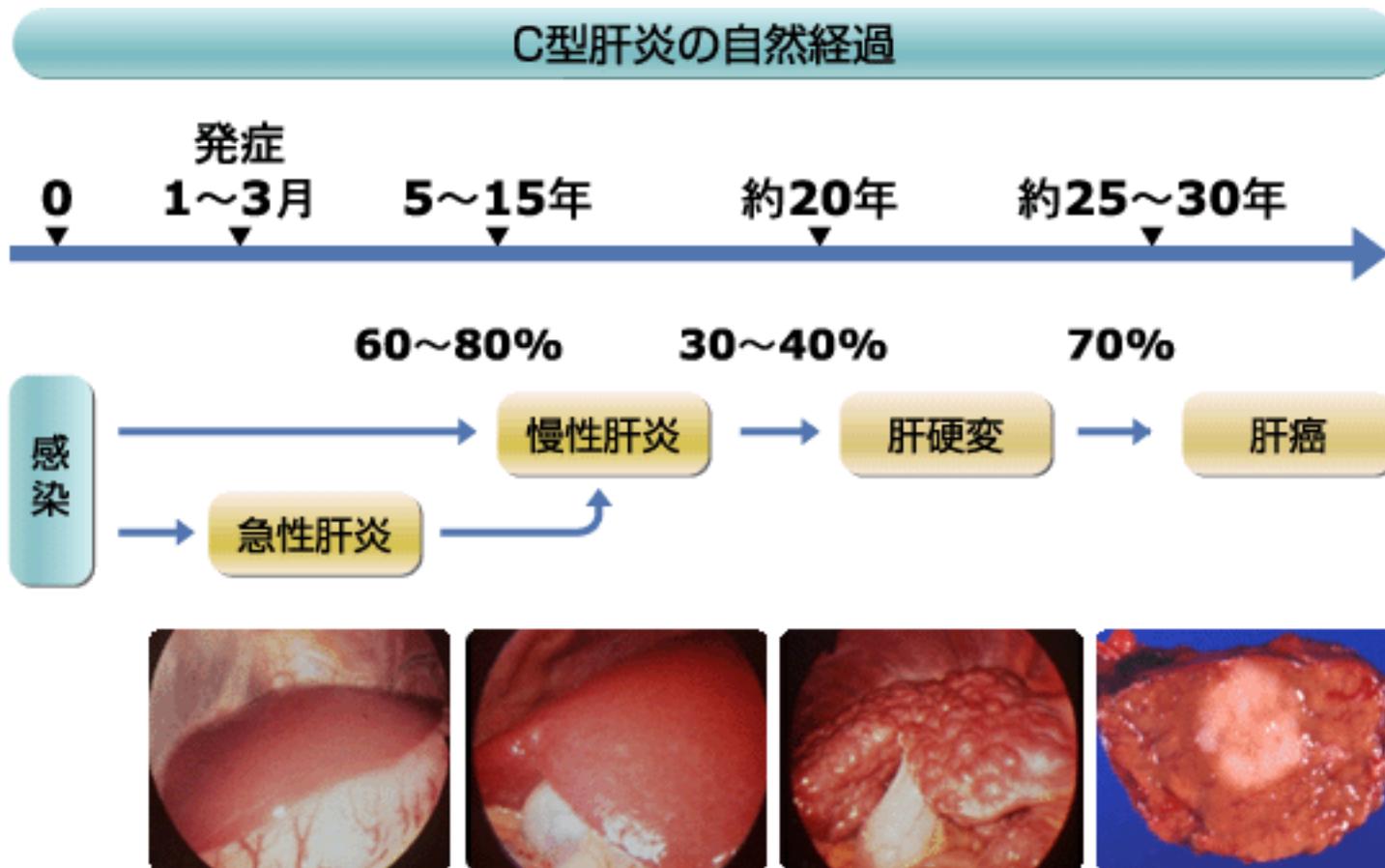


- 性行為（感染率は低い）

# C型肝炎から肝硬変 肝がんになります

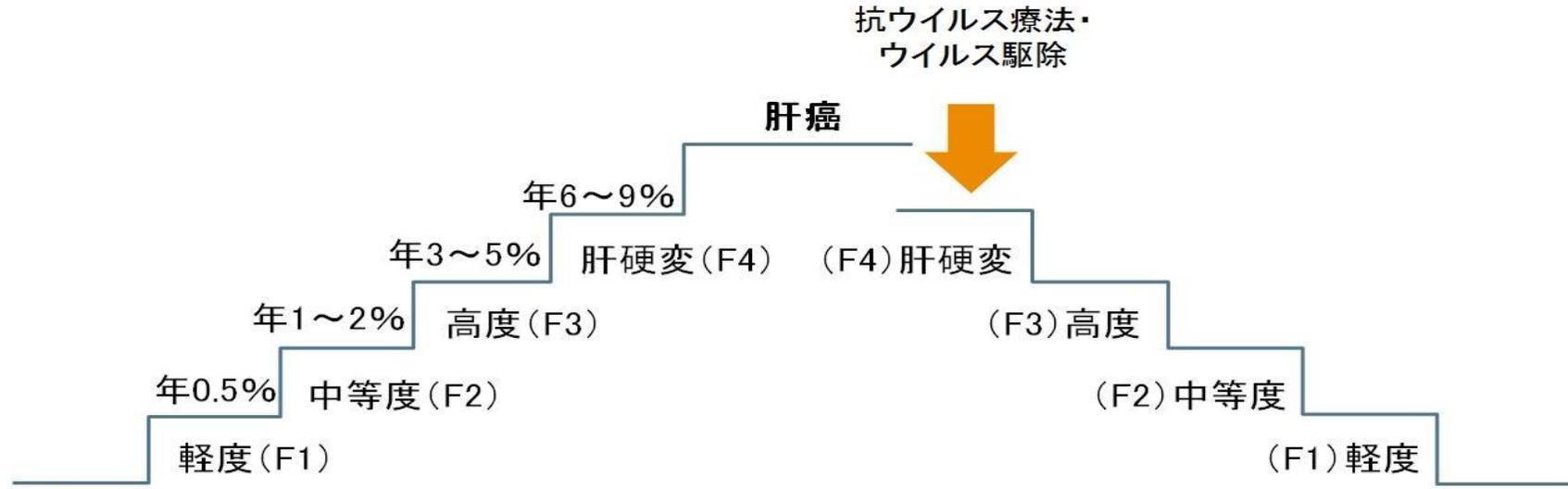


# 恐ろしいのは自覚症状がないままに進行すること



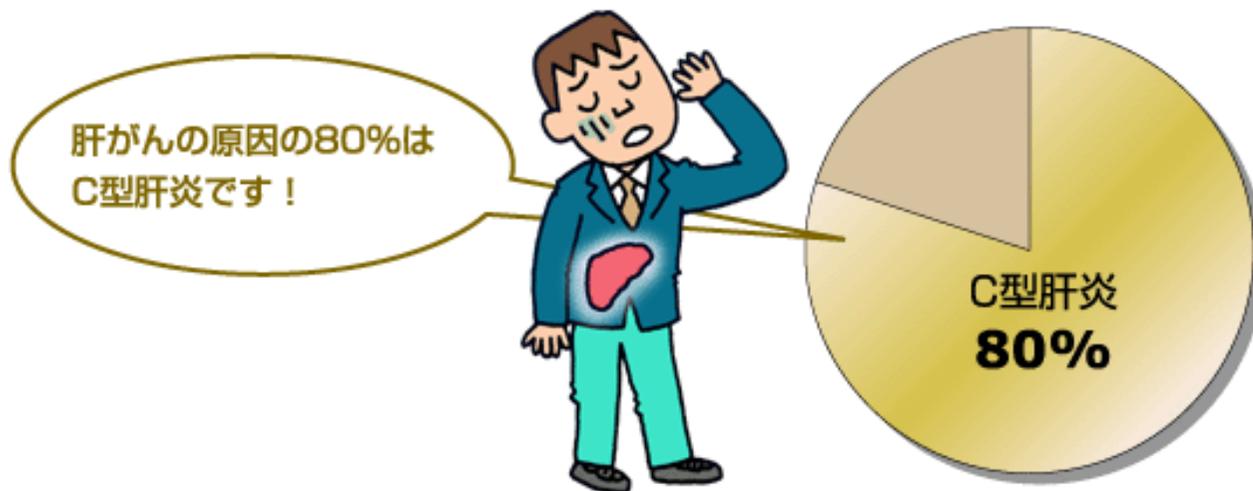
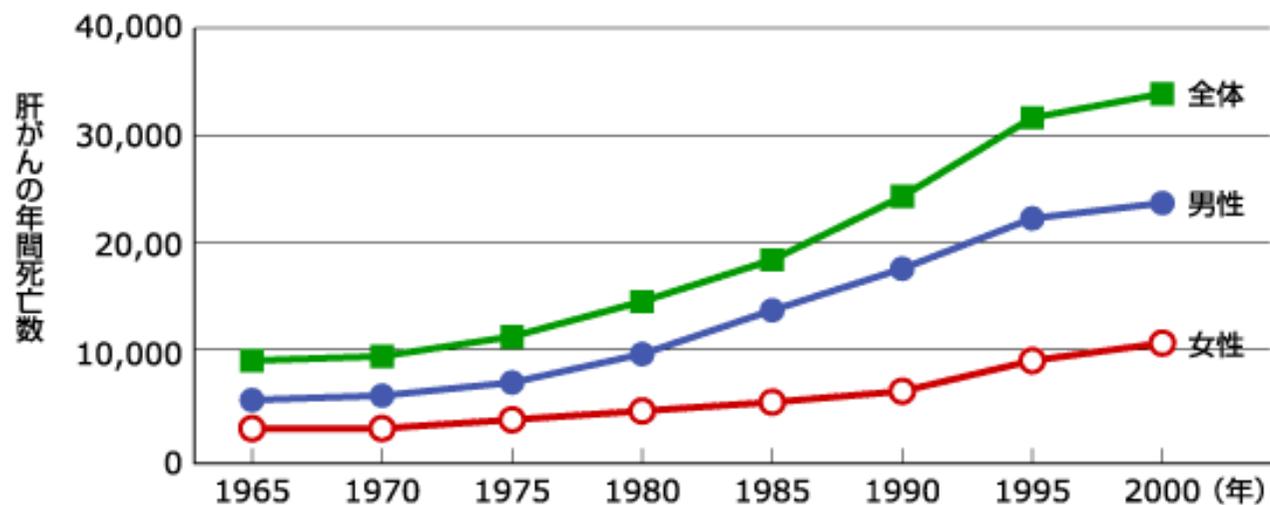
多くの場合はこのように病気が進行していく (手術標本)

# 肝炎から肝硬変へ進展するほど発がんしやすい



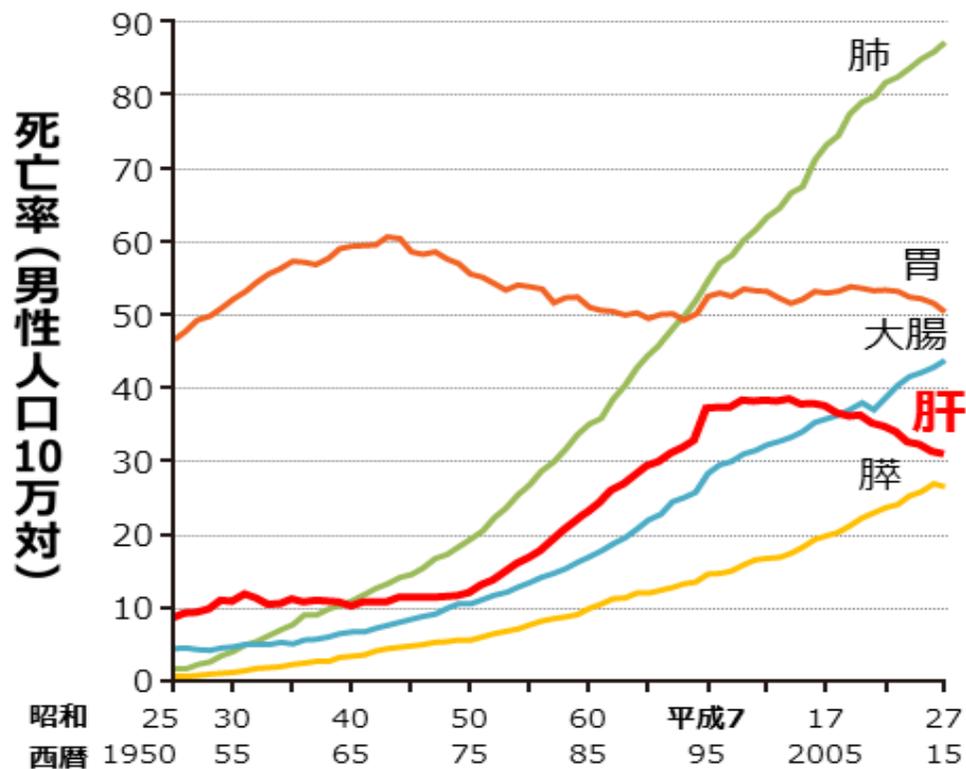
		ウイルス駆除前の年間発生率	ウイルス駆除後の年間発生率
慢性肝炎	軽度 (F1)	0.5% →	1/5~1/20に 肝発がんは低下する
	中等度 (F2)	1~2% →	
	高度 (F3)	約3~5% →	
肝硬変 (F4)	7~8% →		

# 肝がんの原因はほとんどがC型肝炎

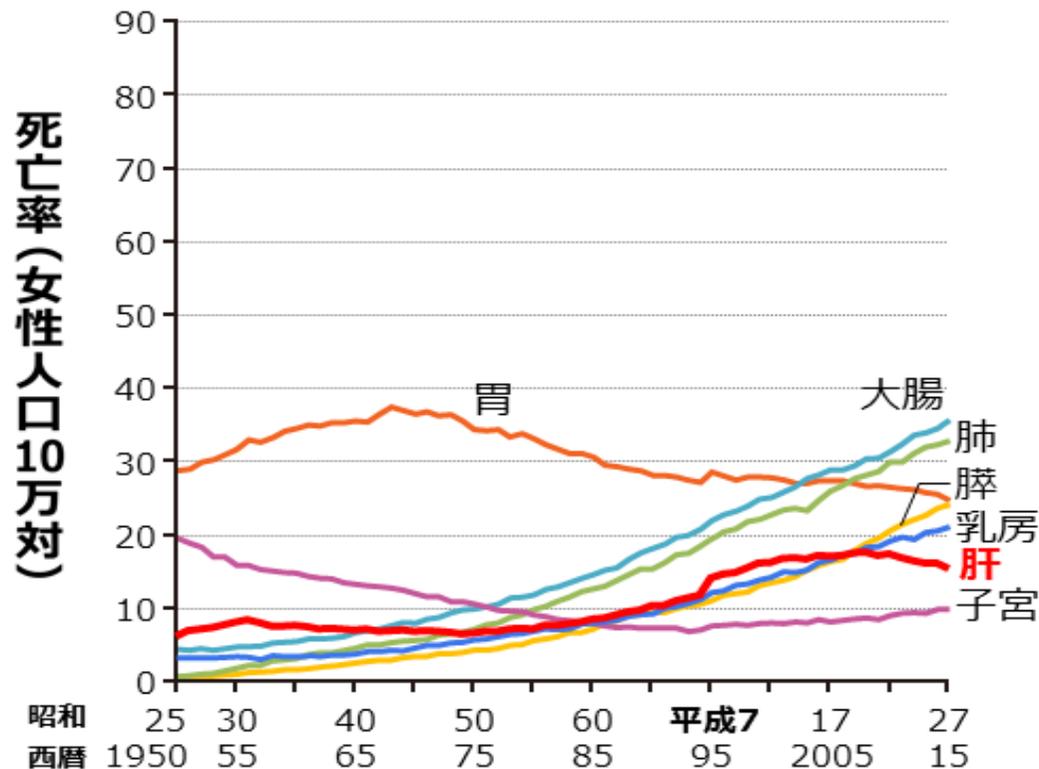


# 性・部位別がん死亡数の年次推移

## 男性

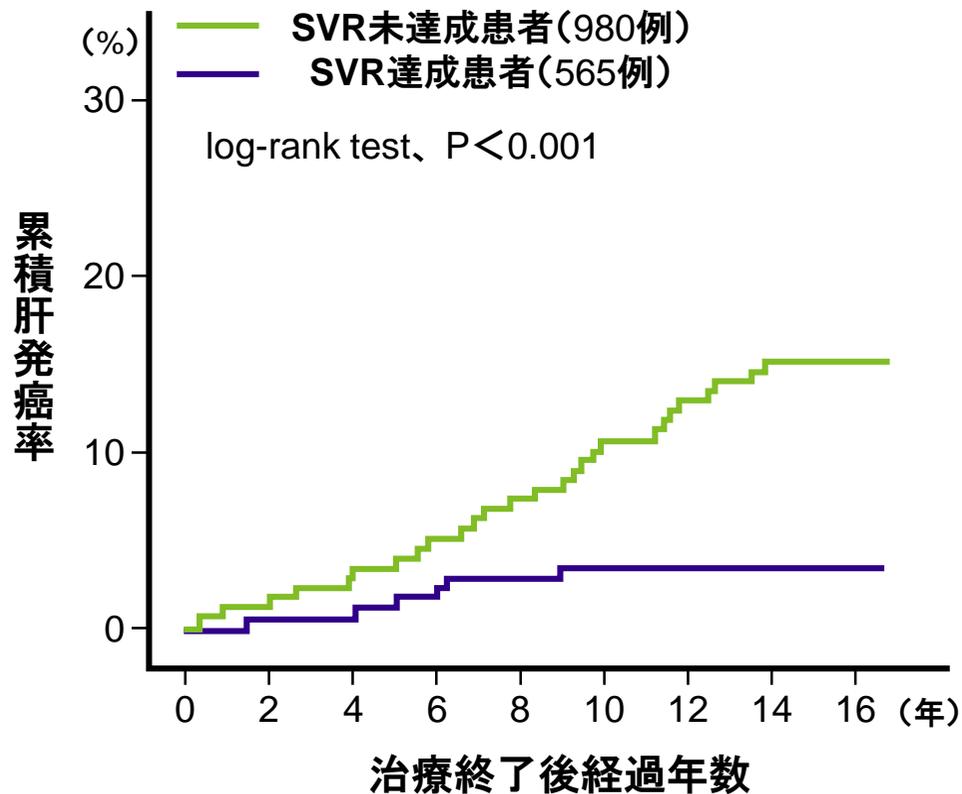


## 女性

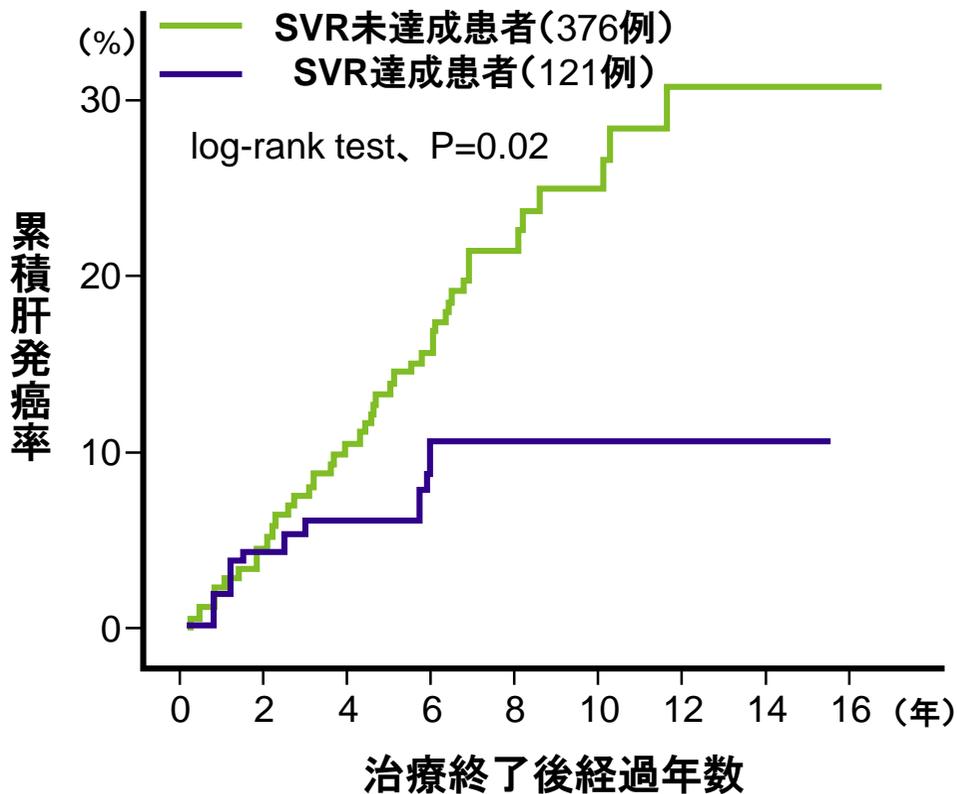


# C型肝炎治療で癌のリスクは減少します

65歳未満



65歳以上



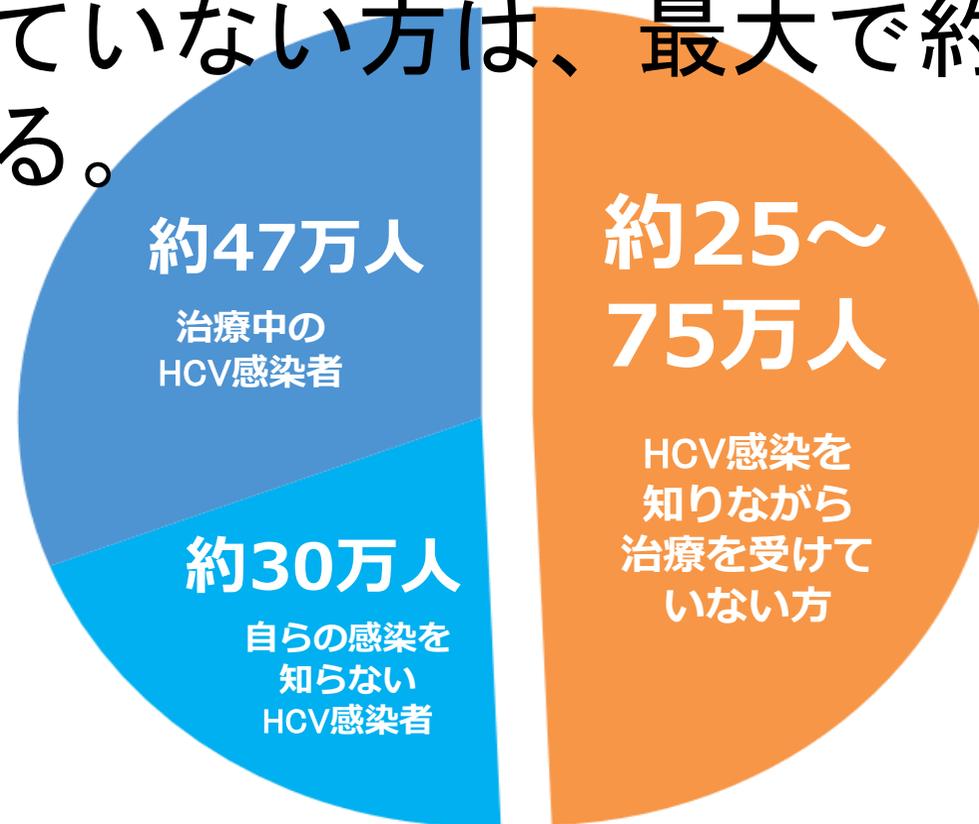
# 日本におけるC型肝炎ウイルス 感染者の現状

日本におけるC型肝炎ウイルスの持続感染者数は  
約150～200万人にのぼると推定される。  
これは、現在、C型慢性肝疾患で医療機関に通院中の方、  
感染しているものの医療機関に通院していない方を含む。

約**150～200**万人

# C型肝炎ウイルス感染者数 (2011年の推計値)

- 自分自身がHCV感染を知らながらも治療に踏み出していない方は、最大で約75万人と推測される。



# 肝炎対策基本法

(平成21年12月4日法律97号、平成22年1月1日施行、平成25年12月13日改正)

- 2009年に肝炎対策基本法が制定された。

## 肝炎対策基本法とは

肝炎は国内最大の感染症であり、

肝炎ウイルスの感染については、国の責任事由があることから

肝炎対策に関し、基本理念を定め、

国、地方公共団体、医療保険者、国民及び医師等の責務を明らかにし、

肝炎対策の推進に関する指針を策定し、

肝炎対策を総合的に推進することを目的とした法律。

# 肝炎対策基本法

(平成21年12月4日法律97号、平成22年1月1日施行、平成25年12月13日改正)

- 肝炎患者に適切な医療を提供し、肝炎の克服に向けた取組を一層進めていくためにこ

**の法律が制定された。**  
B型肝炎及びC型肝炎に係るウイルスの感染については、国の責めに帰すべき事由によりもたらされ、又はその原因が解明されていなかったことによりもたらされたものがある。特定の血液凝固因子製剤にC型肝炎ウイルスが混入することによって不特定多数の者に感染被害を出した薬害肝炎事件では、感染被害者の方々に甚大な被害が生じ、その被害の拡大を防止し得なかったことについて国が責任を認め、集団予防接種の際の注射器の連続使用によってB型肝炎ウイルスの感染被害を出した予防接種禍事件では、最終の司法判断において国の責任が確定している。

このような現状において、肝炎ウイルスの感染者及び肝炎患者の人権を尊重しつつ、これらの者に対する良質かつ適切な医療の提供を確保するなど、肝炎の克服に向けた取組を一層進めていくことが求められている。

ここに、肝炎対策に係る施策について、その基本理念を明らかにするとともに、これを総合的に推進するため、この法律を制定する。

第二章 第九条には、厚生労働大臣は、肝炎対策の推進に関する基本的な指針(以下「肝炎対策基本指針」という。)を策定しなければならない、と記載されている。

# ジェノタイプ1型のC型肝炎治療法の変遷

1989	C型肝炎ウイルス(HCV)発見
1992. 3	IFN療法 24週 承認
2001. 11	IFN α-2b+RBV 24週 承認
2004. 10	PEG-IFN α-2b+RBV 48週 承認(1型高ウイルス量)
2005. 12	PEG-IFN α-2b+RBV 24週 承認(1型高ウイルス量以外)
2011. 9	テラプレビル+PEG-IFN α-2b+RBV 承認(1型高ウイルス量)
12	PEG-IFN α-2b+RBV 承認(C型代償性肝硬変)
2013. 9	シメプレビル+PEG-IFN α-2b+RBV 承認(1型高ウイルス量)
2014. 7	<b>DCV+ASV 承認</b> (1型のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変のIFN不適格又は不耐容例及び前治療無効例)
9	バニプレビル+PEG-IFN α-2b+RBV 承認(1型高ウイルス量)
2015. 3	<b>DCV+ASV 効能・効果追加</b> (1型のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変)
7	<b>SOF/LDV 承認</b> (1型のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変)
9	<b>OBV/PTV/r 承認</b> (1型のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変)
2016. 9	<b>EBR+GZR 承認</b> (1型のC型慢性肝炎又はC型代償性肝硬変)

# DAAの分類と作用機序

HCV polyprotein



**プロテアーゼ阻害剤 (プレビル)**

- テラプレビル
- シメプレビル
- バニプレビル
- アスナプレビル
- パリタプレビル
- グラツォプレビル

**NS5A阻害剤 (アスビル)**

- ダクラタスビル
- オムビタスビル
- サマタスビル
- レディパスビル
- エルバスビル

**NS5B阻害剤 (ブビール)**

**ポリメラーゼ阻害剤**

- ダサブビル
- ベクラブビル

**核酸アナログ**

- ソフォスブビル

複製複合体形成を阻害

核酸合成酵素活性を阻害

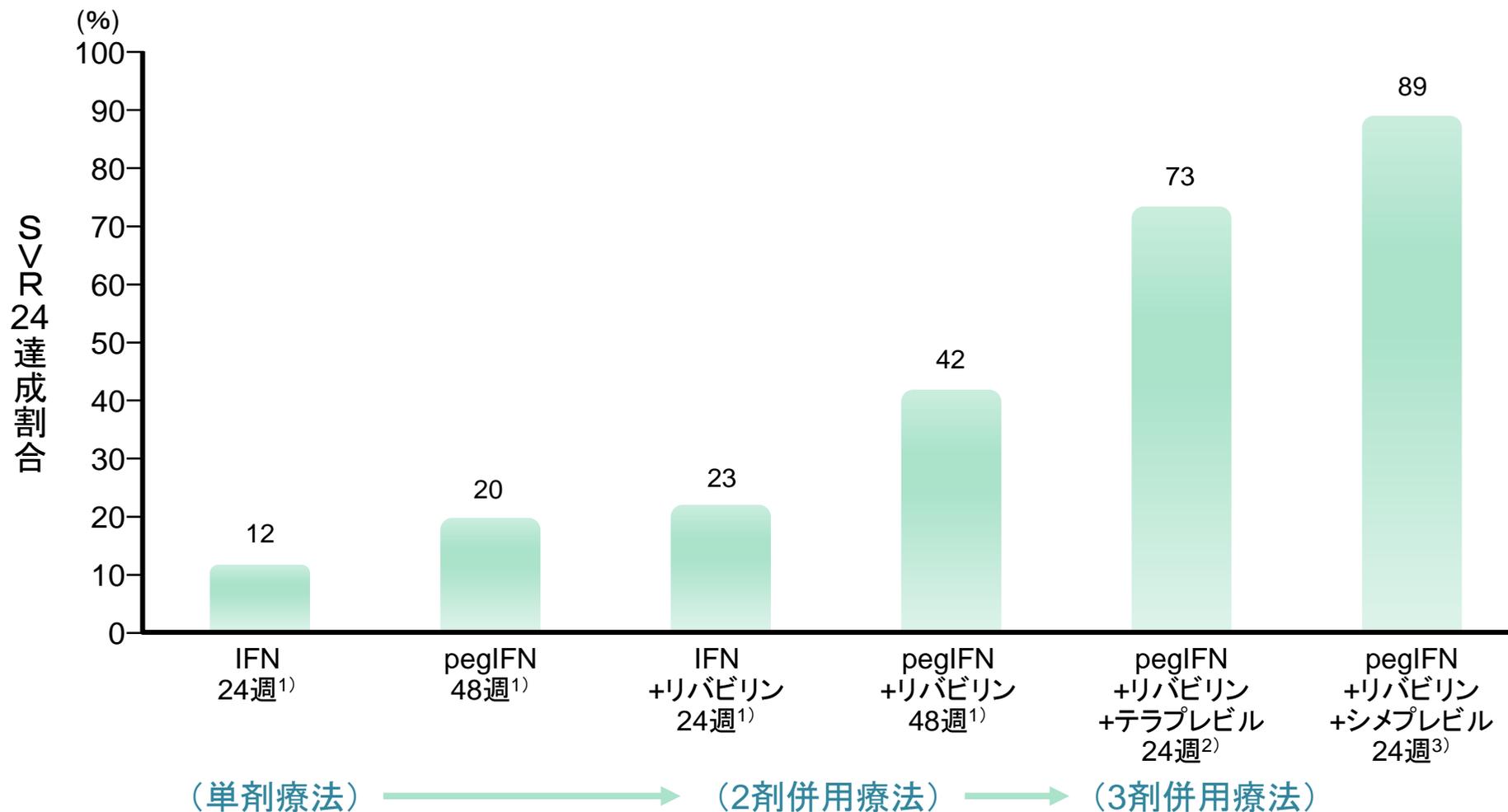
HCV-RNAに取り込まれて伸張を阻害

蛋白分解酵素活性を阻害

組み合わせは4つだけ

	プレビル	アスビル	ブビール
3/5A	○	○	
3/5B	○		○
5A/5B		○	○
3/5A/5B	○	○	○

# C型慢性肝炎の治療効果は7-8年前まで十分ではなかったがDAAが開発され進歩した



1) 竹原徹郎. 化学療法の領域. 2012;28(S-1):216より改変

2) テラビック インタビューフォームより作図

3) ソプリアード インタビューフォームより作図

# C型肝炎経口治療

①ダクラタスビル＋アスナプレビル

②ハーボニ

③ヴィキラックス

④エレルサ＋グラジナ  
(ジメンシー3剤併用)

第3世代の経口抗ウイルス薬

⑤マヴィレット

⑥エプクルーサ

# 経口薬のみ IFNフリー第一世代

## ダクルインザ錠



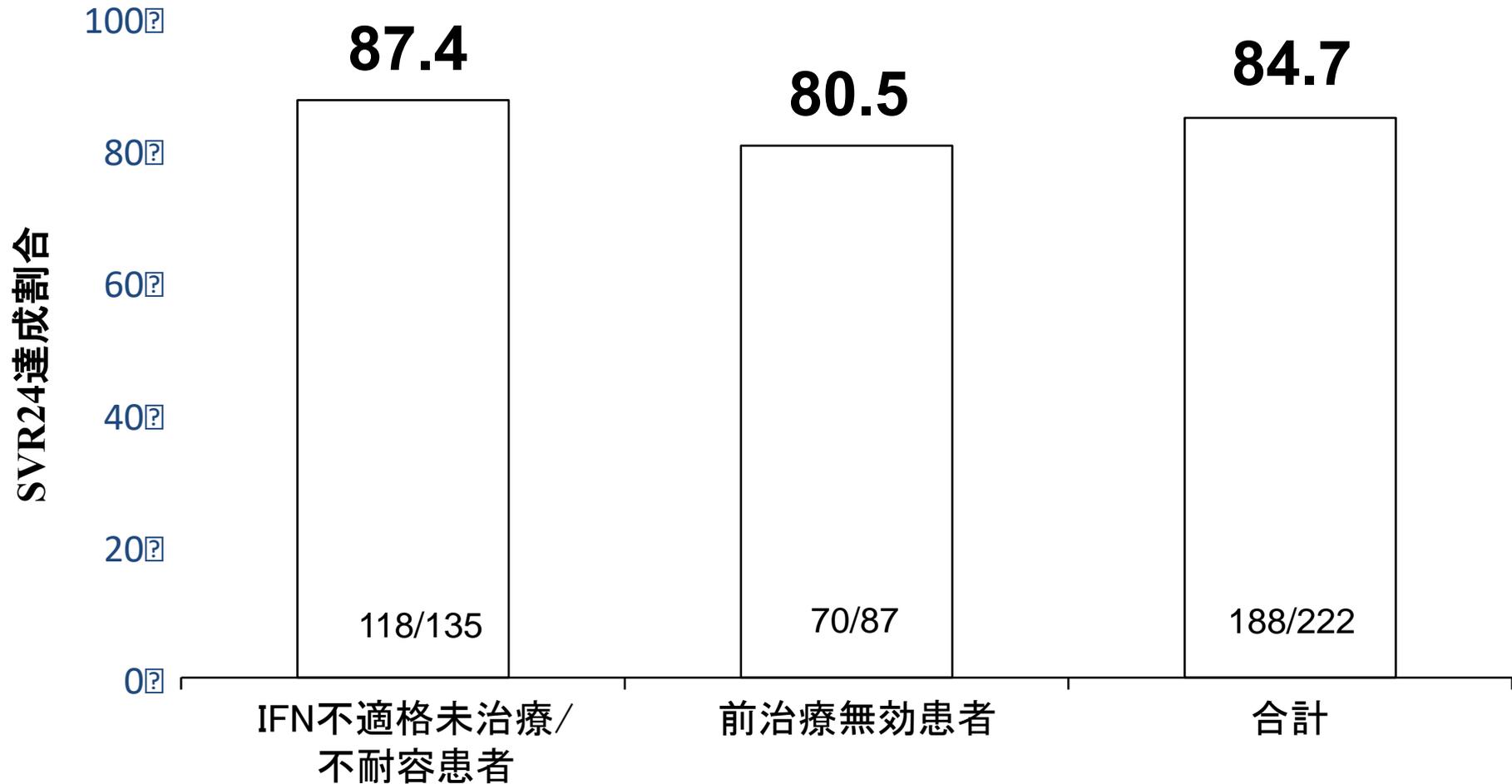
包装:ダクルインザ錠60mg:  
14錠(14錠×1)PTP  
貯法:室温保存

## スンベプラカプセル

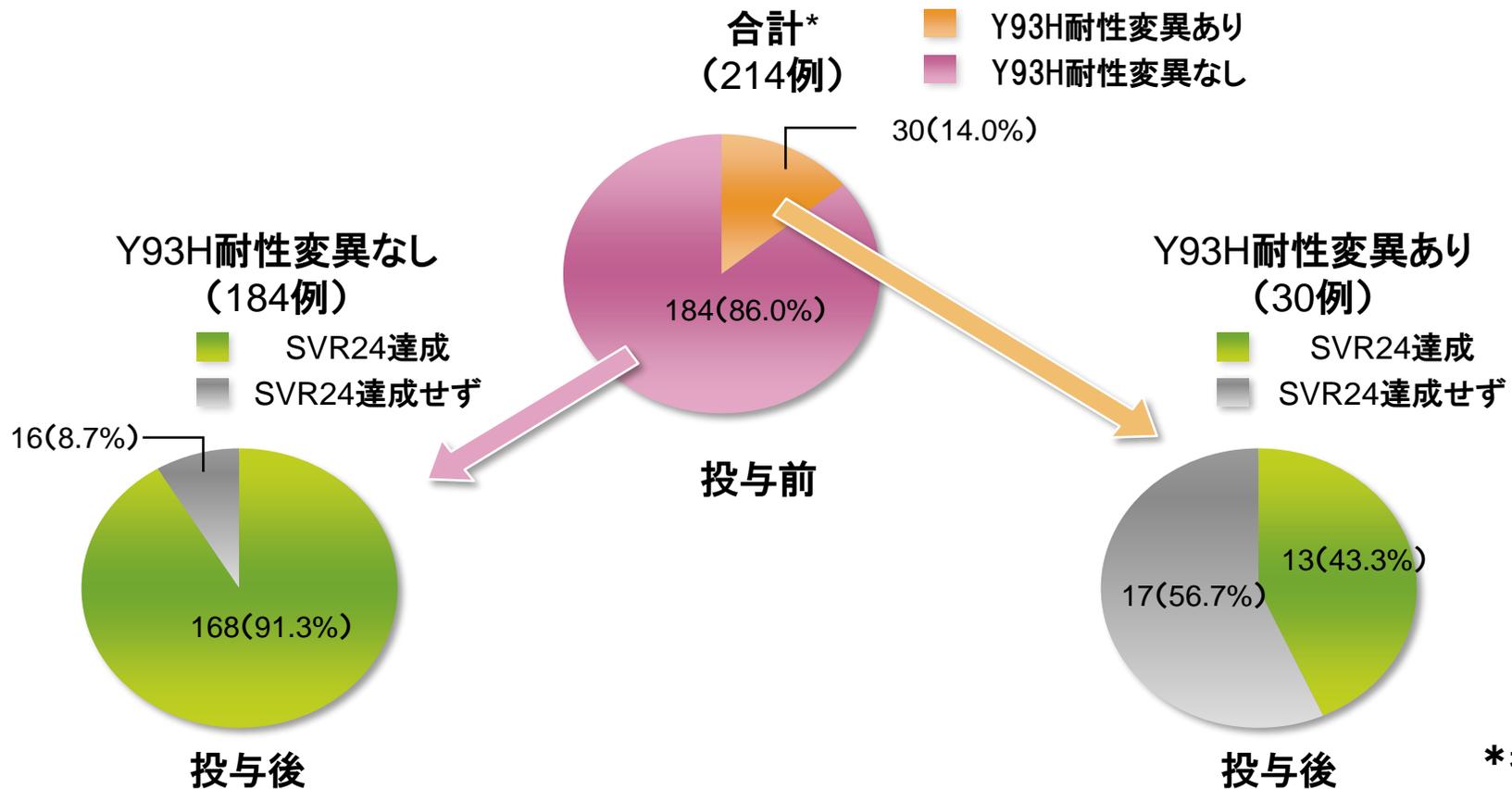


包装:スンベプラカプセル100mg:  
28カプセル(14カプセル×2)PTP  
貯法:遮光・室温保存

# ダクルインザ+スンベプラ 治療成績

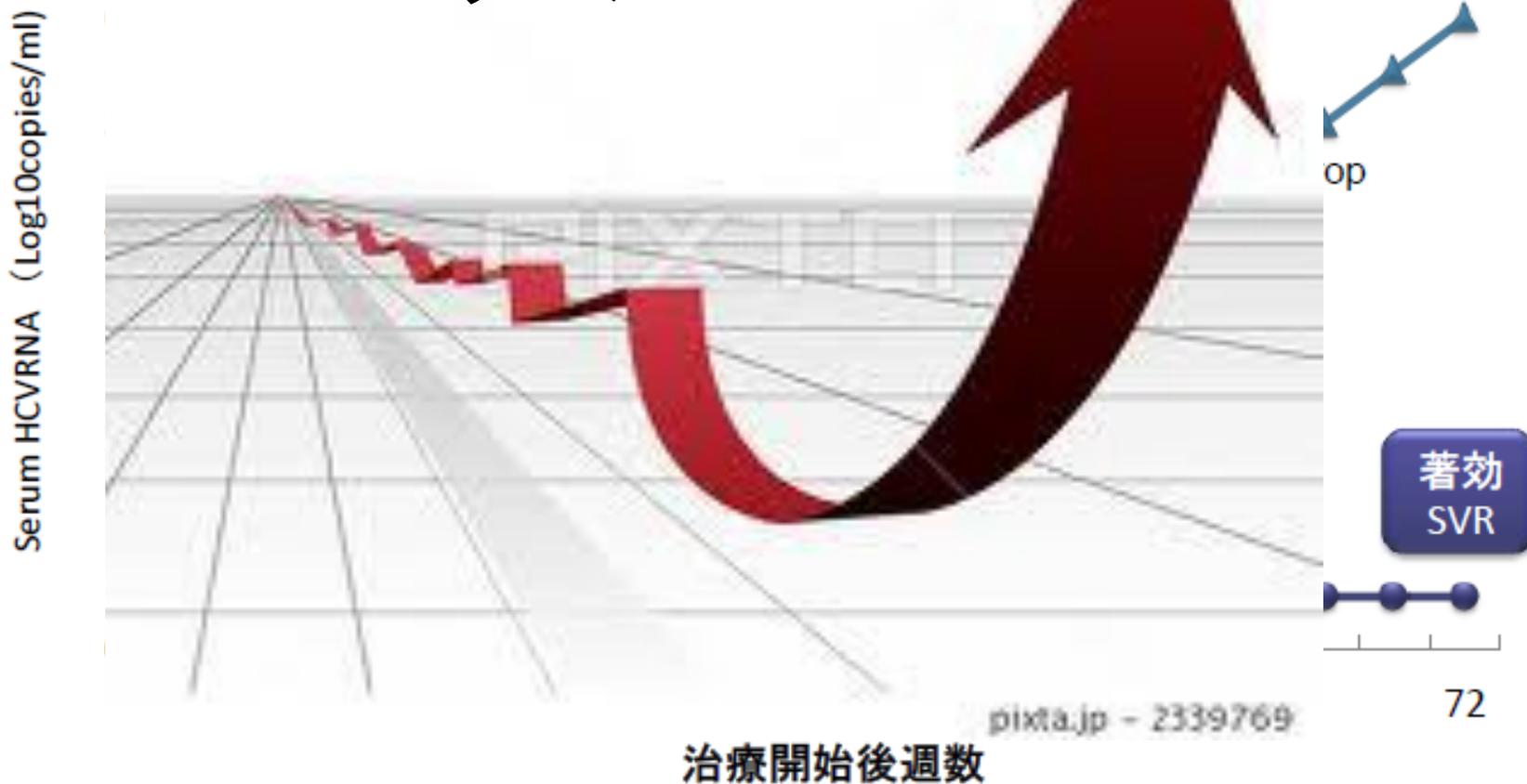


# Y93H耐性変異の有無の成績 (NS5A阻害ダクルインザが効かないと 効果が落ちます)



# 治療によるウイルス変化パターン

## ブレークスルー



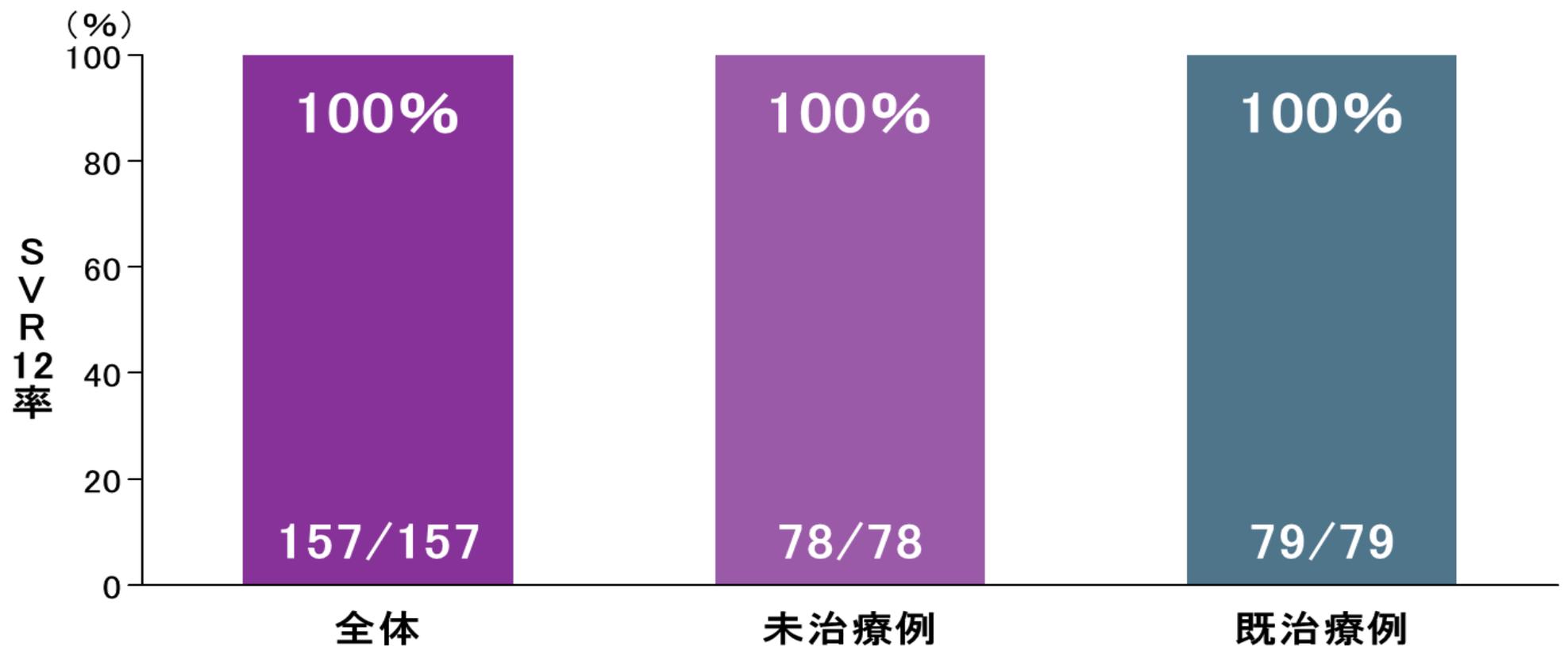
# 経口治療薬 第2弾

ハーボニはかたじけなく、そして高価



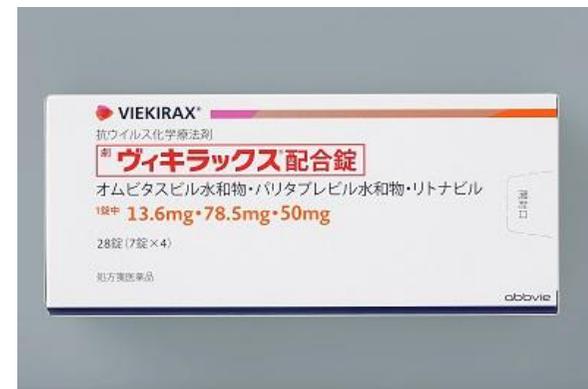
高価すぎて偽物も出ました

# 国内第3相臨床試験： 主要評価項目：SVR12率



代償性肝硬変25.5%(n=40)を含む

# 3番目にでてきた経口治療薬 ヴィキラックス 12週(3ヶ月)



### 肝硬変の有無別著効率

肝硬変のない患者さん

肝硬変のある患者さん<sup>※1</sup>



215名中204名が著効



42名中38名が著効

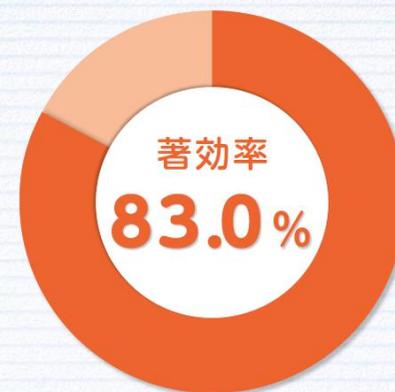
### 耐性変異の有無別著効率

耐性変異がない患者さん  
(Y93変異なし)<sup>※2</sup>

耐性変異がある患者さん  
(Y93変異あり)<sup>※2</sup>



304名中301名が著効



47名中39名が著効

# 初期3剤について 注意点

ダクルインザ  
スンベプラ

ハーボニ

ヴィキラックス

耐性あると✖□

肝障害

24週

透析○

腎機能不良✖□

高価

当時は良かった

耐性あると✖□

腎機能不良✖□

浮腫

(降圧薬)

# C型肝炎経口治療

## 第4弾(といってももう2年半経ちました)

### 第2世代の経口抗ウイルス薬

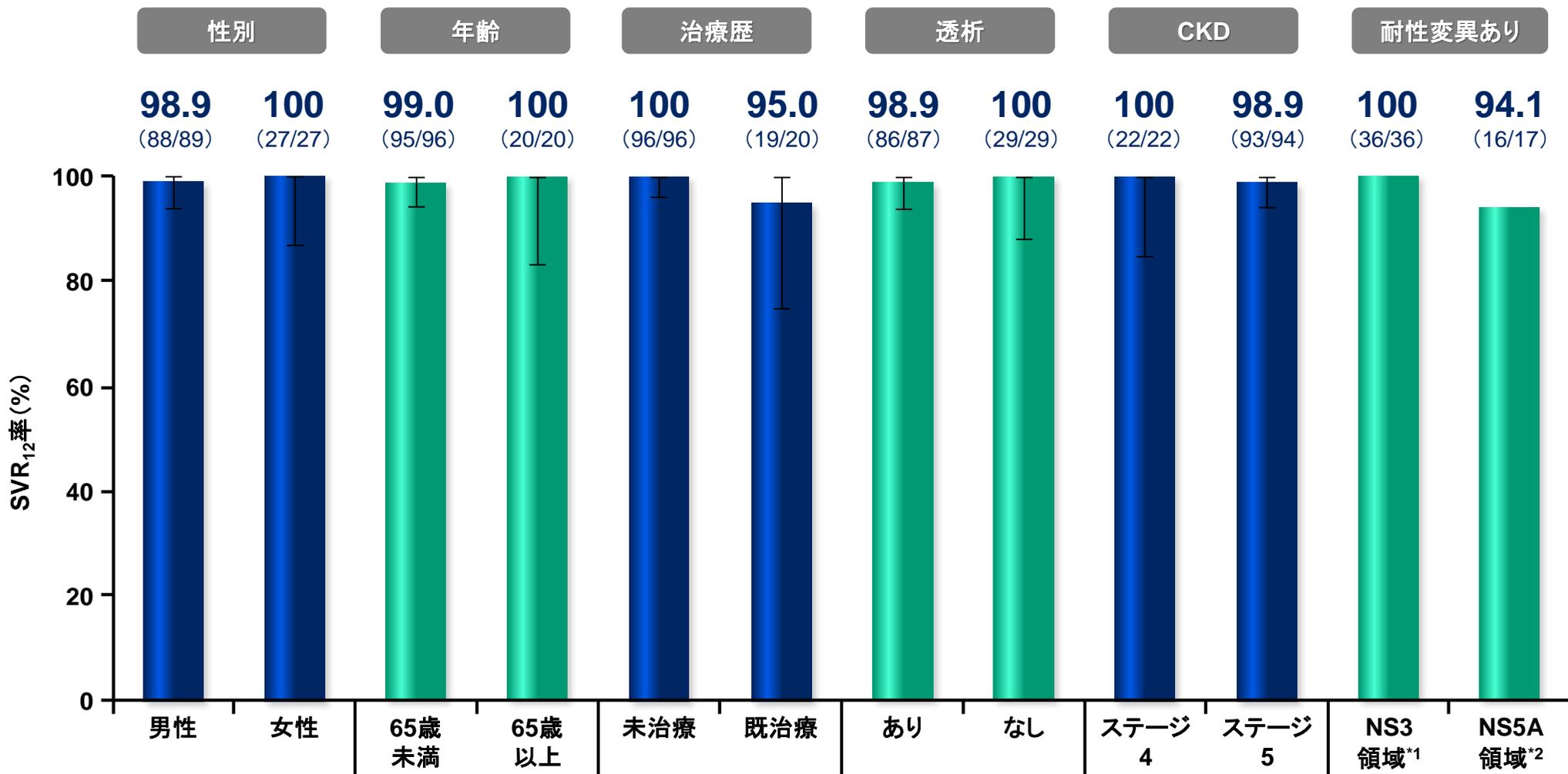
#### ④エレルサ+グラジナ

安全性の高さが売り

高齡 腎障害をカバー 併用禁忌少ない

# CKD合併患者を対象とした海外第Ⅱ/Ⅲ相臨床試験:C-SURFER(海外データ)

## 患者背景別のSVR<sub>12</sub>率(主要評価項目のサブグループ解析)



\*1: NS3領域のアミノ酸部位のうち36、54、55、56、80、107、122、132、155、156、158、168、170および175位における変異を耐性変異とした。

\*2: NS5A領域のアミノ酸部位のうち28、30、31、58および93位における特定の変異を耐性変異とした。

┃ 95%信頼区間

# 経口治療薬 ⇒ 販売断念

NS3/4A NS5A NS5B 3種混合 12週 380万円



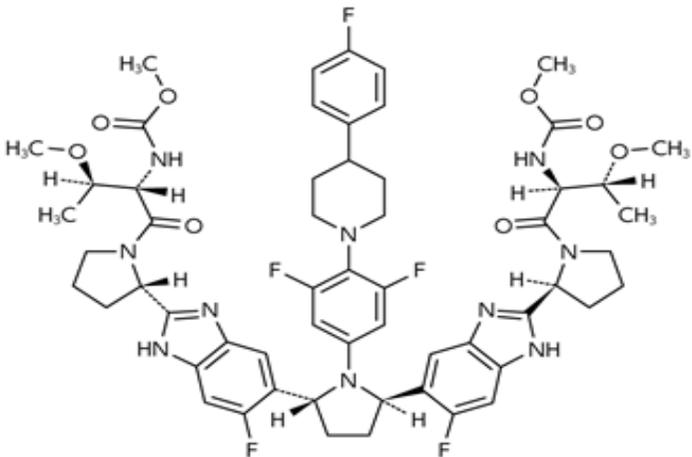
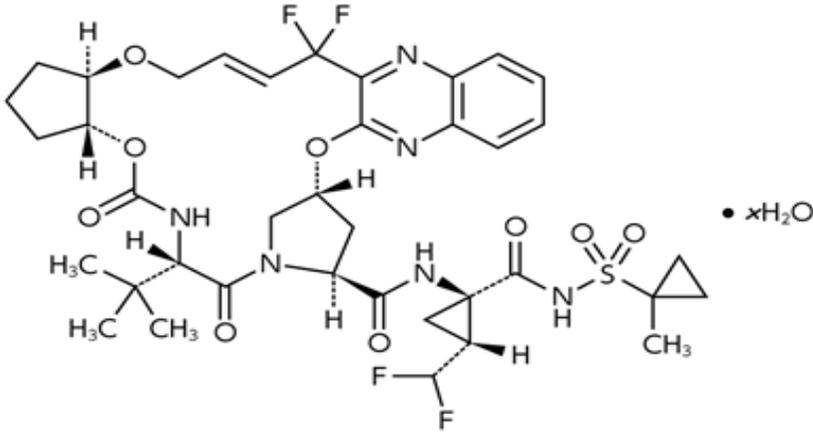
# C型肝炎経口治療

## 第5弾(1年半前 これにとどめ)

**NEW!! 第3世代の経口抗ウイルス薬**  
**⑤マヴィレット**

**慢性肝炎なら8週(400万円)**  
**肝硬変なら12週(600万円)**

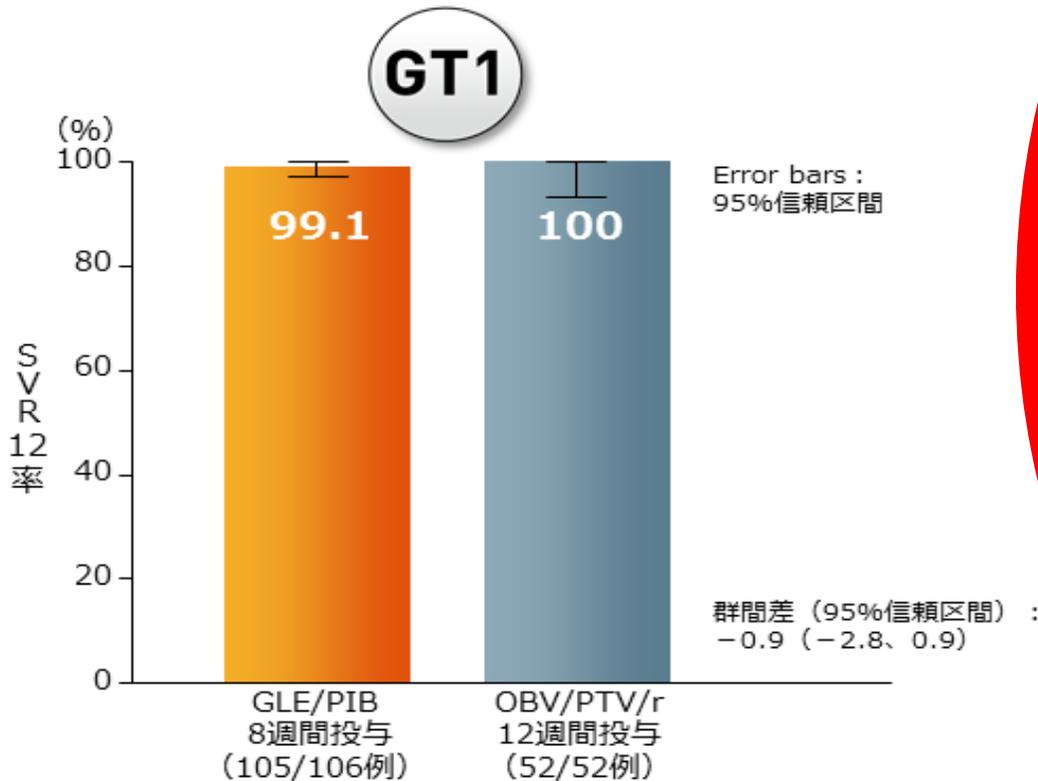
# GLE/PIBの有効成分

<p>構造式</p>		
<p>分子式</p>	<p><math>C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8</math></p>	<p><math>C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S \cdot xH_2O</math></p>
<p>分子量</p>	<p>1,113.18</p>	<p>838.87 (無水物として)</p>
<p>一般名</p>	<p>ピブレンタスビル (Pibrentasvir)</p>	<p>グレカプレビル水和物 (Glecaprevir Hydrate)</p>
<p>略号</p>	<p>PIB</p>	<p>GLE</p>
<p>DAAのクラス</p>	<p>NS5A阻害剤</p>	<p>NS3/4Aプロテアーゼ阻害剤</p>
<p>1日量</p>	<p>ピブレンタスビルとして 120mg</p>	<p>グレカプレビルとして 300mg</p>

# GLE/PIBは、DAA未治療のジェノタイプ1に対する8週間投与で99.1%（105/106例）のSVR12率を達成しました

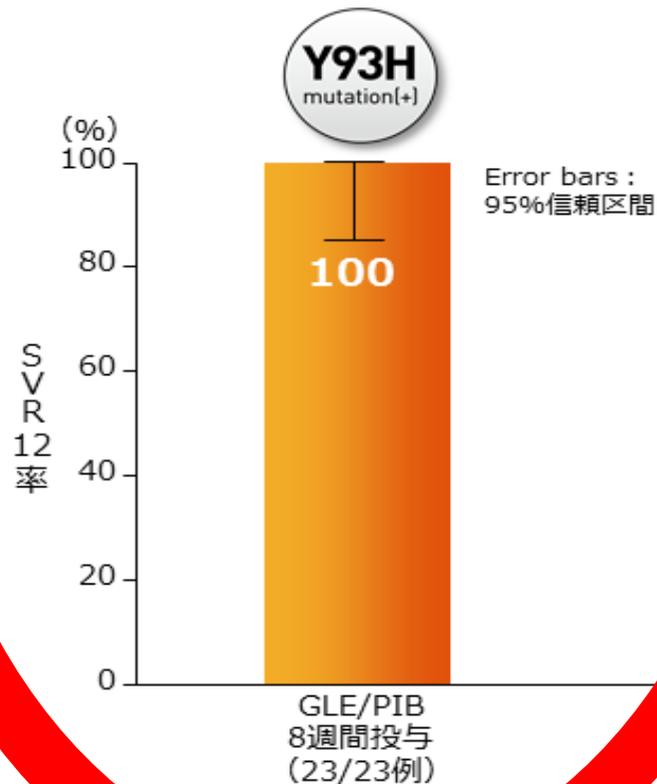
## 主要評価項目

NS5AのY93H変異未検出の患者集団におけるSVR12率に基づくGLE/PIB 8週間投与（投与群A）のOBV/PTV/r 12週間投与（投与群B）に対する非劣性



## 耐性によつて

Y93H変異を有する患者におけるSVR12率 [サブグループ解析]



対象：HCVに感染したDAA未治療及び既治療の日本人成人患者294例

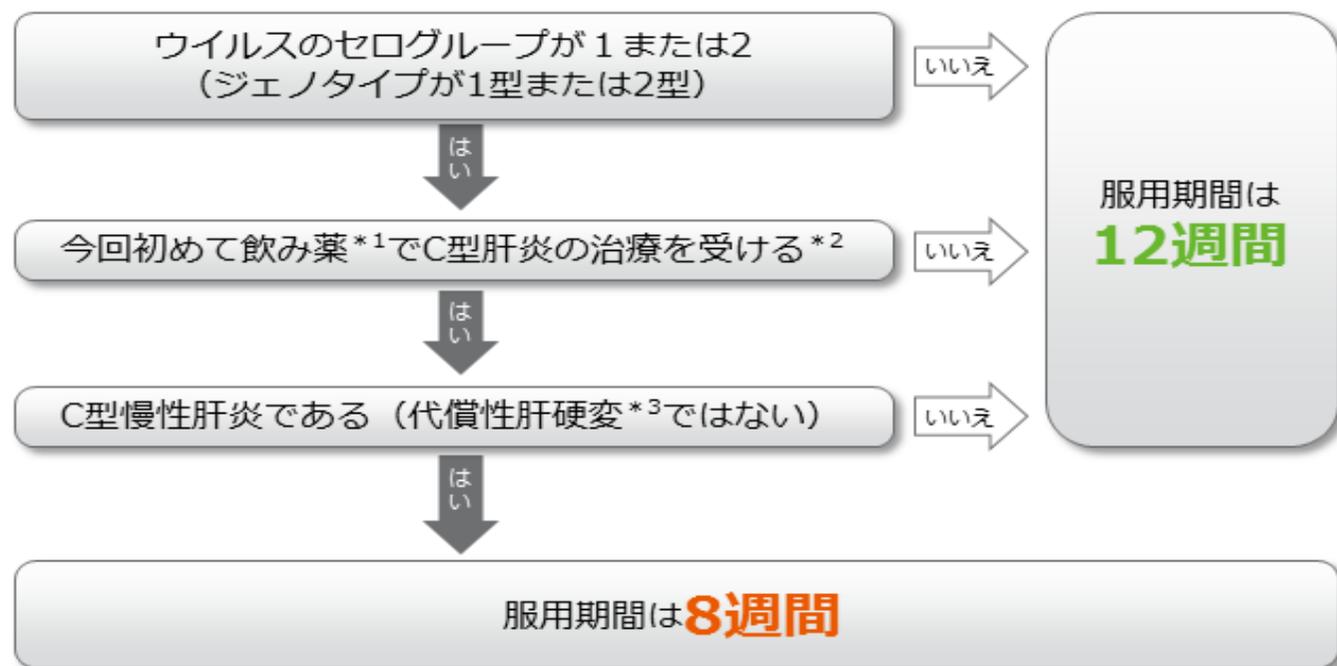
方法：サブ試験1では、NS5A領域におけるY93H変異が検出されなかったHCVジェノタイプ1に罹患した慢性肝炎のDAA未治療患者を投与群A又は投与群Bに2：1の比で割り付けた。さらに投与群Aにはこれに加え、Y93H変異が検出された患者23名を投与群AにGLE/PIBを1日1回8週間投与し、投与群BにOBV/PTV/rを1日1回12週間投与した。投与終了後24週間追跡調査を行った。

# 服用方法

唯一と言っているいい弱点は薬が大きいこと

**1日1回 3錠をまとめて食後に**、毎日服用します。

**8週間**続けて服用する場合と、**12週間**続けて服用する場合があります。



- \*1: 飲み薬として、インターフェロン治療時に服用したリバビリンは除きます。
- \*2: いいえの場合でも医師の判断により服用期間が8週間になることもあります。
- \*3: 壊れていない肝細胞や再生した肝細胞が十分にあり、特に目立った症状がない「代償性肝硬変」が対象です。

# C型肝炎経口治療 第6弾

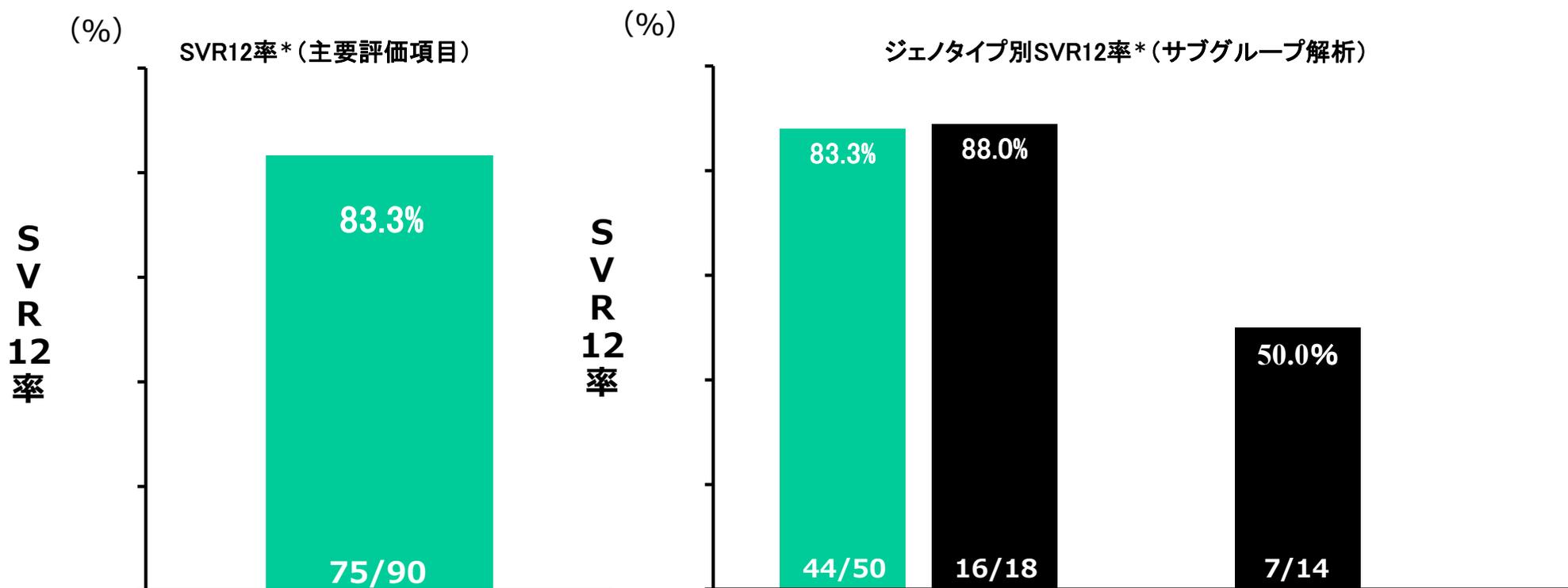
## ⑥エプクルーサ

非代償性肝硬変にも適応を得た  
肝不全を改善させる効果が期待

しかし24週間服用が必要

# SVR12率\*

- エプクルーサ単独12週投与群におけるSVR12率は、83.3%であった。



これでほとんど

**C型肝炎は治癒することになりました**

**天然痘は1958年根絶計画(WHO)  
1980年根絶宣言**

**肝炎撲滅事業 2016採択  
2030年の根絶を目指す**



Health Topics ▾

Countries ▾

News ▾

Emergencies ▾

About Us ▾

Home / WHO Campaigns / World hepatitis day / World Hepatitis Day 2018



# 治療後も定期的な受診が必要

定期的に受診して採血、腹部超音波などにより肝臓の状態のチェックを受けましょう。  
C型肝炎ウイルスが排除されても、肝がんの発症リスクがゼロになるわけではありません。

特に次のような方は、治療でウイルスを排除した後でも、肝がんを発症する危険性があるといわれています<sup>1)</sup>。

高齢

男性

肝臓の線維化が進んでいる

アルコールを良く飲む

肝臓に脂肪がたまっている（脂肪肝）

糖尿病



**主治医と相談して、ご自身にあった定期受診を心がけましょう。**

1) 一般社団法人 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編、C型肝炎治療ガイドライン（第5.4版）2017年4月、p6  
[https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidelines/hepatitis\\_c](https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidelines/hepatitis_c)

**注意！！**

**C型肝炎は治癒するようになってきて  
いますが高齢の方では  
発がんする可能性があります**

**定期的な画像検査が必要です**

# 高齢者の平均余命と平均寿命

- 平均余命は、75歳では男性約12年、女性約16年ある。



平均余命

平均寿命

1年間の死亡状況が今後変化しないと仮定したとき、平均してあと何年生きられるかを表した指標

0歳における平均余命

[参考:平成29年 81.09歳(男性)、87.26歳(女性)]

A person is silhouetted against a dramatic sunset. The sun is low on the horizon, creating a bright orange and yellow glow that filters through a layer of clouds. Above this layer, the sky is a deep, dark blue with scattered, lighter clouds. The person in the foreground is wearing a dark jacket and a cap, and is making a peace sign with their right hand. The overall scene is serene and atmospheric.

ご静聴ありがとうございました