

第7回肝炎対策推進協議会

議 事 次 第

日 時 平成24年3月2日(金)

10:00~12:00

場 所 厚生労働省専用第15・16会議室

(12階)

1. 開 会

2. 議 事

- (1) 第6回肝炎対策推進協議会以降の取組について
- (2) 平成24年度肝炎対策予算案等について
- (3) その他

3. 閉 会

第7回 肝炎対策推進協議会座席表

平成24年3月2日(火)

10:00~12:00

中央合同庁舎第5号館 専用第15・16会議室(12F)

林会長

速記

出入口

脇田委員
宮下委員
溝上委員
松岡委員
保坂委員
南部委員
龍岡委員
田中委員

		○	
○			○
○			○
○			○
○			○
○			○
○			○
○			○
	○	○	○
	○	○	○

阿部委員
天野委員
木村委員
熊田委員
桜山委員
篠原委員
瀬戸委員
武田委員

正木
参考人

松岡
総務課長

篠田
大臣官房審議官

外山
健康局長

神ノ田
肝炎対策推進室長

巽
健康対策調整官

事務局席

傍聴席

出入口

肝炎対策推進協議会委員名簿

(平成24年3月2日現在)

氏 名	役 職
あいざわ よしはる 相澤 好治	北里大学副学長、医学部教授
あべ よういち 阿部 洋一	日本肝臓病患者団体協議会
あまの ふさこ 天野 聡子	日本肝臓病患者団体協議会
きむら しんいち 木村 伸一	B型肝炎訴訟元原告
くまだ ひろみつ 熊田 博光	国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院長
さくらやま とよお 桜山 豊夫	東京都福祉保健局技監
しのはら じゅんこ 篠原 淳子	日本労働組合総連合会総合政策局生活福祉局局长
せと みのる 瀬戸 実	全国中小企業団体中央会理事・事務局長
たけだ せいこ 武田 せい子	薬害肝炎原告団
たなか じゅんこ 田中 純子	広島大学大学院医歯薬学総合研究科教授
たつおか すけあき 龍岡 資晃	学習院大学法科大学院教授
とりごえ しゅんたろう 鳥越 俊太郎	(有)エーアンドエス鳥越事務所代表取締役
なんぶ ゆみこ 南部 由美子	福岡県早良保健所所長
はやし のりお 林 紀夫	関西労災病院院長
ひらい みちこ 平井 美智子	薬害肝炎原告団
ほさか しげり 保坂 シゲリ	社団法人日本医師会常任理事
まつおか さだえ 松岡 貞江	日本肝臓病患者団体協議会
みぞかみ まさし 溝上 雅史	独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター長
みやした あきら 宮下 暁	健康保険組合連合会常任理事
わきた たかじ 脇田 隆字	国立感染症研究所ウイルス第2部部长

(五十音順・敬称略)

第7回肝炎対策推進協議会

資 料

配布資料一覧

(資料)

		頁
資料1	各自治体における肝炎対策の取組状況について	1～6
資料2	肝炎情報センターおよび肝疾患診療連携拠点病院の取り組み	7～18
資料3	肝炎治療特別促進事業の拡充（平成23年度）	19
資料4	肝炎研究10カ年戦略の概要	21
資料5-1	B型肝炎治療の現況	23～31
資料5-2	C型慢性肝炎に対する治療目的の治療法の進歩	33～40
資料6	平成24年度政府予算案（肝炎対策関連）	41～47
資料7	肝炎対策に関する普及啓発の取組	49
資料8	肝炎検査受検状況実態把握事業の概要	51
資料9	特定B型肝炎ウイルス感染者給付金等の支給に関する特別措置法の概要	53～55

各自治体における肝炎対策の取組状況について

肝炎ウイルス検査・検診の推移

実施年度	特定感染症検査等事業 ※1					
	B型			C型		
	受診者数 (人)	感染者数 (人)	感染率 (%)	受診者数 (人)	感染者数 (人)	感染率 (%)
14	1,805	—	—	2,322	—	—
15	1,942	—	—	2,998	—	—
16	4,855	—	—	6,918	—	—
17	3,495	—	—	3,546	—	—
18	21,331	—	—	15,149	—	—
19	179,445	—	—	181,697	—	—
20	456,727	—	—	456,926	—	—
21	355,725	—	—	359,109	—	—
22	285,647	2,969	1.0	282,117	2,235	0.8

※1 平成14～18年度 結核感染症課調べ 平成19～22年度 肝炎対策推進室調べ（22年度より感染者数を計上）

肝炎ウイルス検査・検診の推移

実施年度	老人保健法・健康増進事業 ※2					
	B型			C型		
	受診者数 (人)	感染者数 (人)	感染率 (%)	受診者数 (人)	感染者数 (人)	感染率 (%)
14	1,923,113	24,430	1.3	1,923,480	31,393	1.6
15	1,849,125	22,520	1.2	1,830,270	23,491	1.3
16	1,635,934	18,754	1.1	1,618,751	16,831	1.0
17	1,546,823	17,130	1.1	1,527,813	13,976	0.9
18	1,749,592	18,149	1.0	1,734,195	14,259	0.8
19	1,028,639	10,388	1.0	1,024,371	8,412	0.8
20	693,710	6,992	1.0	692,483	6,998	1.0
21	643,658	7,582	1.2	640,248	5,708	0.9
22 ※3	532,101	4,972	0.9	527,461	3,771	0.7

※2 平成14～19年度 老人保健事業の実績（老人保健課調べ）
 平成20～21年度 健康増進事業の実績（地域保健・健康増進事業報告）

※3 平成22年度 肝炎対策推進室調べ

各自治体における特別枠事業の実施状況について

事業名	特別枠実施自治体数	独自実施自治体数(※)
肝炎患者支援手帳の作成・配布	14 / 47 都道府県	2 / 47 都道府県
地域肝炎治療コーディネーターの養成	17 / 47 都道府県	4 / 47 都道府県
特定感染症検査等事業における出張型検診の実施	9 / 138 都道府県・保健所設置市・特別区	1 / 138 都道府県・保健所設置市・特別区
健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検診における個別勧奨メニューの実施	848 / 1,742 市町村	105 / 1,742 市町村

※ 独自実施…特別枠事業によらず、独自に各特別枠事業と同様の趣旨・内容により事業を実施している場合に計上。

各自治体における肝炎対策に係る計画策定状況について（平成24年2月末現在）

肝炎対策に係る計画策定状況					
		都道府県策定に係る計画において位置付け			
	肝炎対策に特化した計画	保健医療計画	がん対策推進計画	その他	策定予定
都道府県 (47)	4	13	19	2	25

肝炎対策に係る計画策定状況

平成24年2月現在

	肝炎対策に係る計画策定状況				
	肝炎対策に特化した計画	都道府県策定に係る計画において位置付け			策定予定
		保健医療計画	がん対策推進計画	その他	
北海道		○			
青森県					○
岩手県	○				
宮城県					○
秋田県					○
山形県					○
福島県			○		
茨城県					○
栃木県					○
群馬県					○
埼玉県					○
千葉県					○
東京都		○	○		○
神奈川県					○
新潟県		○	○		○
富山県			○		
石川県		○	○		
福井県					○
山梨県			○		○
長野県				○	
岐阜県			○		
静岡県		○			○
愛知県	○	○			○
三重県		○	○		
滋賀県		○	○		
京都府		○			
大阪府			○		
兵庫県		○	○		

	肝炎対策に係る計画策定状況				
	肝炎対策に特化した計画	都道府県策定に係る計画において位置付け			策定予定
		保健医療計画	がん対策推進計画	その他	
奈良県		○			
和歌山県			○		
鳥取県					○
島根県					○
岡山県					○
広島県	○				
山口県			○		
徳島県					○
香川県					○
愛媛県					○
高知県			○	○	
福岡県			○		
佐賀県			○		○
長崎県	○				
熊本県		○			
大分県			○		
宮崎県					○
鹿児島県		○	○		
沖縄県					○
合計	4	13	19	2	25

第7回肝炎対策推進協議会
平成24年3月2日(金)厚生労働省

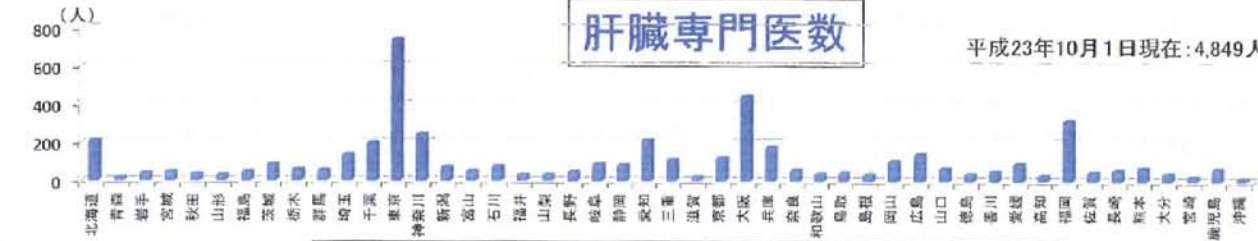
「肝炎情報センターおよび 肝疾患診療連携拠点病院の取り組み」

独立行政法人国立国際医療研究センター
肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター長
正木尚彦

“肝疾患診療レベルは日本全国で
必ずしも均一ではない”

肝臓専門医数

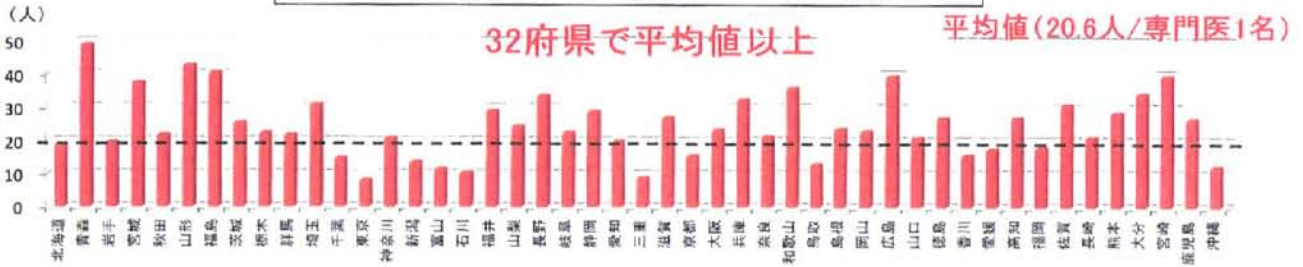
平成23年10月1日現在: 4,849人



都道府県毎のIFN治療見込み患者数(年間10万人)

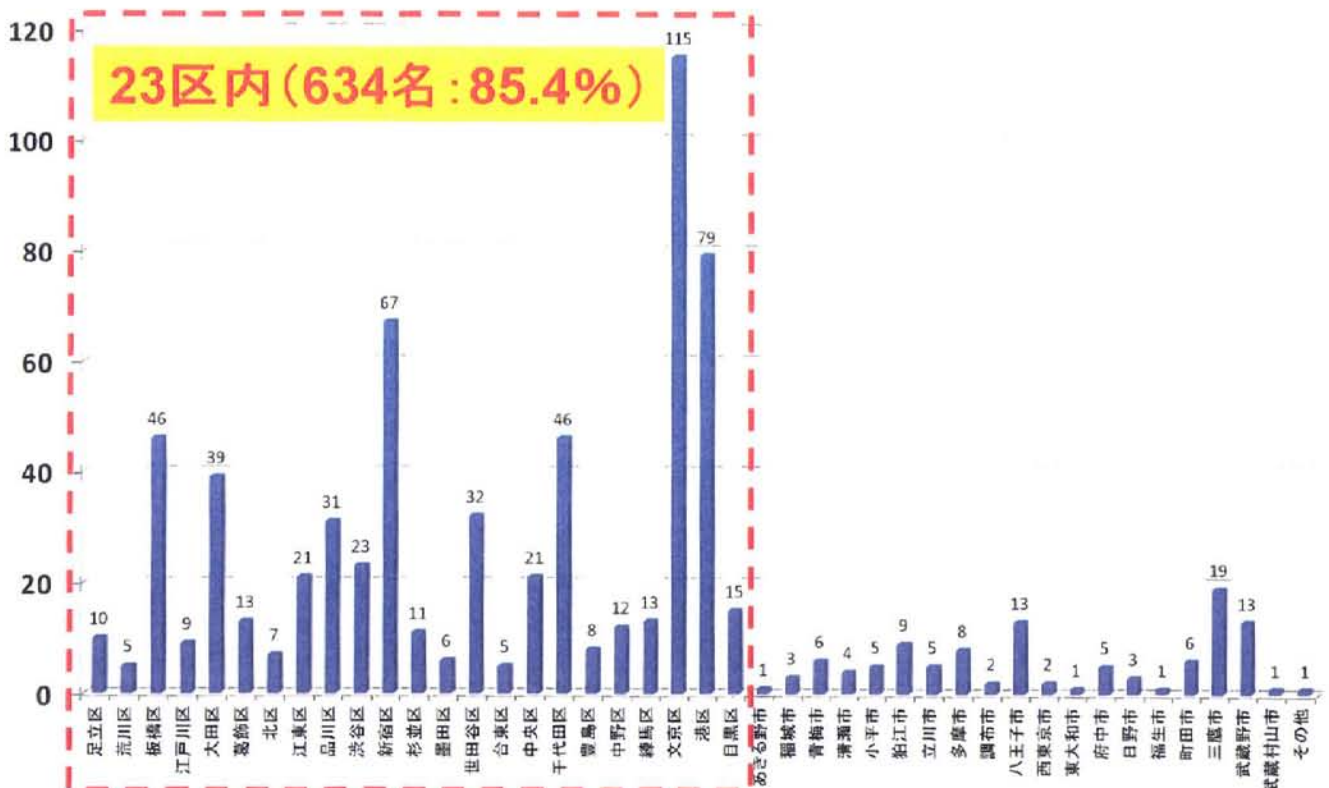


専門医1名あたりのIFN治療見込み患者数(年間)



肝臓専門医数(東京都742名)

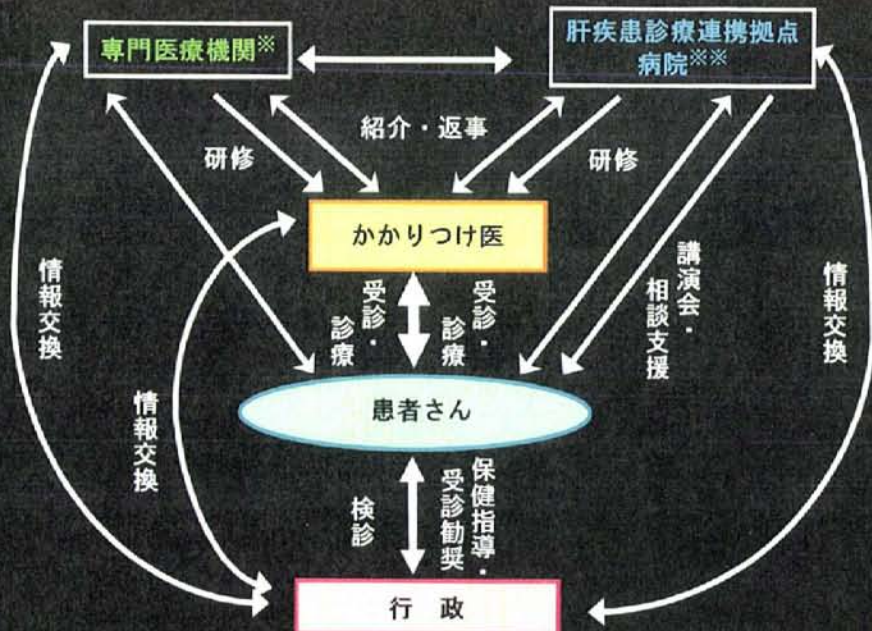
平成23年10月1日現在



都道府県における肝炎
検査後肝疾患診療体制
に関するガイドライン

全国C型肝炎診療懇談
会報告書から

2007年1月26日
厚生労働省



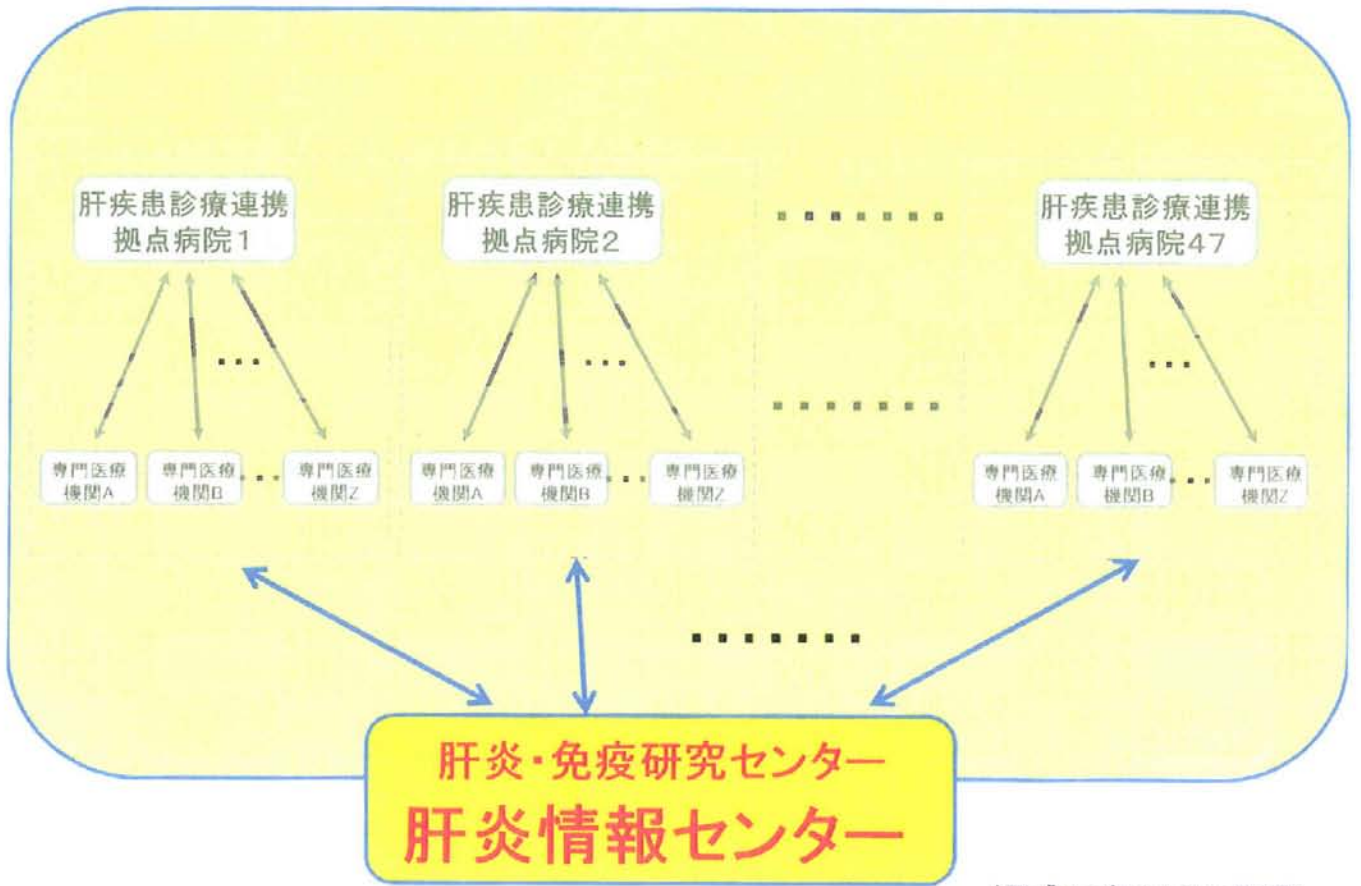
- ※ 専門医療施設
 ①専門的な知識を持つ医師による診断と治療方針の決定
 ②インターフェロンなどの抗ウイルス療法
 ③肝がんの高危険群の同定と早期診断 } が可能
- ※※ 肝疾患診療連携拠点病院
 ①肝疾患診療に係る一般的な医療情報の提供
 ②都道府県内の専門医療機関等に関する情報の収集や紹介
 ③医療従事者や地域住民を対象とした研修会や講演会の開催や肝疾患に関する相談支援
 ④肝疾患に関する専門医療機関と協議の場の設定

肝疾患診療連携拠点病院一覧(2011年4月1日現在)

都道府県名	施設名	郵便番号	所在地
1	北海道	国立大学法人 北海道大学病院	000-8640 札幌市北区北4条西5丁目
2	青森県	国立大学法人 弘前医科大学病院	030-8510 弘前市緑町三丁目1番1号
3	岩手県	国立大学法人 岩手大学医学部附属病院	020-8641 盛岡市中央1番地15丁目2番
4	宮城県	国立大学法人 東北大学病院	980-8571 仙台市青葉区基山1-1
5	秋田県	国立大学法人 秋田大学医学部附属病院	010-8643 秋田市雄飛4-4-2
6	山形県	国立大学法人 山形大学病院	980-8577 仙台市青葉区基山1-1
7	福島県	国立大学法人 福島大学医学部附属病院	960-8501 福島市大町2-1-1
8	茨城県	国立大学法人 水戸大学医学部附属病院	300-8501 水戸市赤松1丁目1-108
9	栃木県	国立大学法人 宇都宮大学医学部附属病院	350-8507 宇都宮市北区渡辺町1番5号
10	群馬県	群馬県立総合医療センター	630-8666 伊勢崎市上宮2丁目1番1号
11	埼玉県	国立大学法人 埼玉医科大学総合医療センター	350-8501 蕨市本町1-1-1
12	千葉県	国立大学法人 千葉大学医学部附属病院	272-8601 千葉市中央区本町1-1-1
13	東京都	国立大学法人 東京大学医学部附属病院	113-8655 東京都文京区湯島1-3-3
14	神奈川県	国立大学法人 慶応義塾大学医学部附属病院	220-8585 横浜市南区南町1-1-1
15	新潟県	国立大学法人 新潟大学医学部附属病院	950-8585 新潟市中央区西1-1-1
16	富山県	国立大学法人 富山大学医学部附属病院	930-8501 富山県富山市1-1-1
17	石川県	国立大学法人 金沢大学医学部附属病院	920-8601 金沢市本町1-1-1
18	福井県	国立大学法人 福井大学医学部附属病院	910-8501 福井市本町1-1-1
19	山梨県	国立大学法人 山梨大学医学部附属病院	400-8501 山梨県山梨市1-1-1
20	長野県	国立大学法人 信州大学医学部附属病院	380-8501 長野市上野原1-1-1
21	岐阜県	国立大学法人 岐阜大学医学部附属病院	500-8501 岐阜市本町1-1-1
22	静岡県	国立大学法人 静岡大学医学部附属病院	420-8501 静岡市東区東1-1-1
23	愛知県	国立大学法人 愛知大学医学部附属病院	460-8501 名古屋市東区東山1-1-1
24	岐阜県	国立大学法人 岐阜大学医学部附属病院	500-8501 岐阜市本町1-1-1
25	徳島県	国立大学法人 徳島大学医学部附属病院	770-8501 徳島市本町1-1-1
26	香川県	国立大学法人 香川大学医学部附属病院	760-8501 高松市本町1-1-1
27	愛媛県	国立大学法人 愛媛大学医学部附属病院	790-8501 松山市本町1-1-1
28	高知県	国立大学法人 高知大学医学部附属病院	780-8501 高知市本町1-1-1
29	福岡県	国立大学法人 福岡大学医学部附属病院	810-8501 福岡市東区東1-1-1
30	佐賀県	国立大学法人 佐賀大学医学部附属病院	820-8501 佐賀市本町1-1-1
31	熊本県	国立大学法人 熊本大学医学部附属病院	860-8501 熊本市本町1-1-1
32	大分県	国立大学法人 大分大学医学部附属病院	870-8501 大分市本町1-1-1
33	宮崎県	国立大学法人 宮崎大学医学部附属病院	880-8501 宮崎市本町1-1-1
34	鹿児島県	国立大学法人 鹿児島大学医学部附属病院	890-8501 鹿児島市本町1-1-1
35	沖縄県	国立大学法人 琉球大学医学部附属病院	900-8501 沖縄県那覇市上原2丁目2番
計		17都道府県・70病院	

国立大学法人 34病院
 公立・私立大学 24病院
 国立病院機構 2病院
 その他 10病院

拠点病院事業費の算出方法が異なる
 国から100% ⇔ 地方自治体:国=1:1



(平成20年11月に設置)

“肝炎情報センター”としての国の肝炎対策への貢献

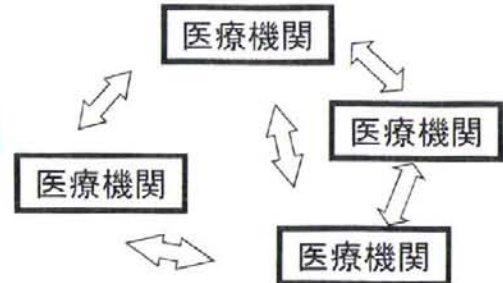
③研修機能

肝炎治療連携拠点病院等の医療従事者に対する研修の企画・立案・推進

DR DR DR 相談員 臨床検査技師
NS NS NS

支援

拠点病院によるネットワーク



国立国際医療研究センター

①インターネット等による

肝炎医療に関する診療ガイドをめぐり国内外の情報

一般住民

医療機関

②拠点病院間情報共有支援

肝炎治療連携拠点病院で構成する協議会組織の事務局機能を担うなど拠点病院間の情報共有；連絡協議会を年2回開催

医療機関

(肝炎対策推進室資料を改変)



情報共有機能

独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター 主催
平成23年度第2回肝疾患診療連携拠点病院間連絡協議会開催のご案内

日時:平成24年1月20日(金)10:00～12:00

場所:独立行政法人国立国際医療研究センター病院 国際医療協力研修センター
5階大会議室

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1 TEL: 03-3202-7181

プログラム

1)ご挨拶

厚生労働省健康局疾病対策課肝炎対策推進室

国立国際医療研究センター肝炎・免疫研究センター長 溝上雅史

2)肝炎情報センター活動報告

肝炎情報センター長 正木尚彦

3)B型肝炎訴訟について

厚生労働省健康局結核感染症課

4)拠点病院事業に関する諸問題(公募)

「複数設置をしている都道府県の問題点について」

大阪市立大学医学部附属病院 運営本部医事運営課 西野広宣

「肝疾患診療連携拠点病院と自治体との関わりについて」

熊本大学大学院生命化学研究部消化器内科学教授 佐々木裕

5)総合討論

問9

肝疾患診療連携ネットワークにおける**地方自治体の役割**に対して、ご意見、ご要望があれば、ご記入ください。(回答数18より抜粋)

- ◆通達等が**十分でないため**、そのような機関の存在を知らない医療従事者が多いと感じる。地方自治体が各地域への通達、それぞれの役割を明確にすることで、ネットワークがより充実したものになっていくと考える。
- ◆県における独自の企画が少なく**連携病院間の打ち合わせもありません**。ネットワークをしっかりと構築してもらいたい。
- ◆市町村、あるいはそれぞれの保健所等の関与が必要
- ◆**地方自治体のネットワーク作りの活動がみえない**。どのような資源を活用できるかも含めて、協議会なりの設定が必要と思われる。
- ◆自治体の協力が得られない・予算の計上がない。
- ◆県により財政基盤や肝炎対策への温度差があり、**補助金が十分に支給されない県が存在している**。国が助成最低額について明示し、担保すべきである。
- ◆もう少し**効率よい啓発活動**をしていただきたい。
- ◆毎年のように**担当者の交代**があり、県担当者間での申し送りも充分ではない。
- ◆拠点病院に対するバックアップや情報開示など。自治体の担当者は、**良く運用したいとかという発想がない**。
- ◆全県下肝疾患診療連携パスへの積極的参画(現在、その流れで進捗中)

問10

肝疾患診療連携ネットワークを統括する**厚生労働省に対する**ご要望があれば、ご記入ください。(回答数17より抜粋)

- ◆制度改正の情報などもう少し早く連絡頂けると助かります(決定から施行までの期間が短いので)肝疾患診療連携拠点病院のことを**国で周知して欲しい**。
- ◆**都市部と農村部の医療の違い**について、しっかりと認識していただきたい。
- ◆**マスメディアを活用**した、肝炎ウイルス検査の受検勧奨。
- ◆県は市町村を動かす名目がないとのことで、ネットワーク構築に積極的に行動をしているとは思われない。その点で、**国の強い指導**を是非ともお願いしたい。
- ◆アンケート調査を自治体に対し施行し、現状を公表してほしい。積極的に拠点病院と連携して事業を行うよう**呼びかけてほしい**。
- ◆予算を使い易くして欲しいです。
- ◆拠点病院に、(自治体に対して)もう少し権限を与えて欲しい。予算の使途など、**柔軟性を持たせて欲しい**。
- ◆県の財政事情で均一な運営ができません。拠点病院が国立なら国から援助が十分得られるのに対して、私学が拠点病院の場合は**県の事情で活動が制限される**のは問題です。
- ◆医療機関の情報やネットワークの状況など、地理的な違いもあるが、詳細な情報を統一的に集約し、全国の医療機関で活用できるようにしてほしい。

肝炎対策の推進に関する基本的な指針

厚生労働省告示第160号
平成23年5月16日

目次

- 第1 肝炎の予防及び肝炎医療の推進の基本的な方向
- 第2 肝炎の予防のための施策に関する事項
- 第3 肝炎検査の実施体制及び検査能力の向上に関する事項
- 第4 肝炎医療を提供する体制の確保に関する事項
- 第5 肝炎の予防及び肝炎医療に関する人材の育成に関する事項
- 第6 肝炎に関する調査及び研究に関する事項
- 第7 肝炎医療のための医薬品の研究開発の推進に関する事項
- 第8 肝炎に関する啓発及び知識の普及並びに肝炎患者等の人権の尊重に関する事項
- 第9 その他肝炎対策の推進に関する重要事項

肝疾患診療連携拠点病院(肝疾患相談センター)、
肝炎情報センターの役割が強調

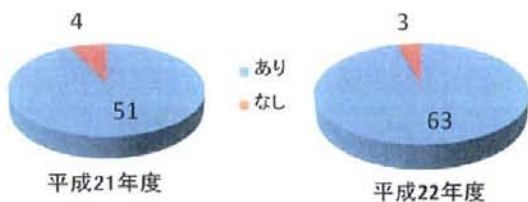
情報共有機能

肝疾患診療連携拠点病院の現状調査結果

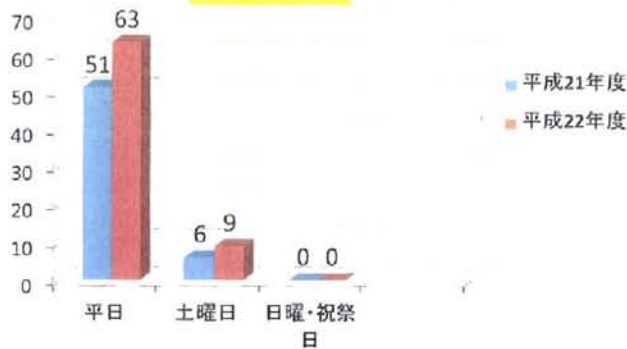
- ・平成21年度(平成22年5月に調査)
: 55病院から回答
- ・平成22年度(平成23年7月に調査)
: 66病院から回答

1) 相談支援センターに関して

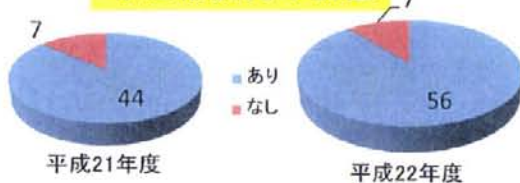
相談支援センターの設置



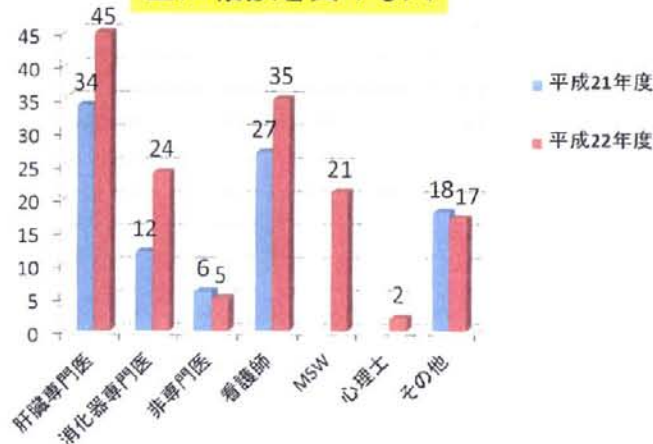
相談体制



専任相談員の配置



主に相談を受ける人



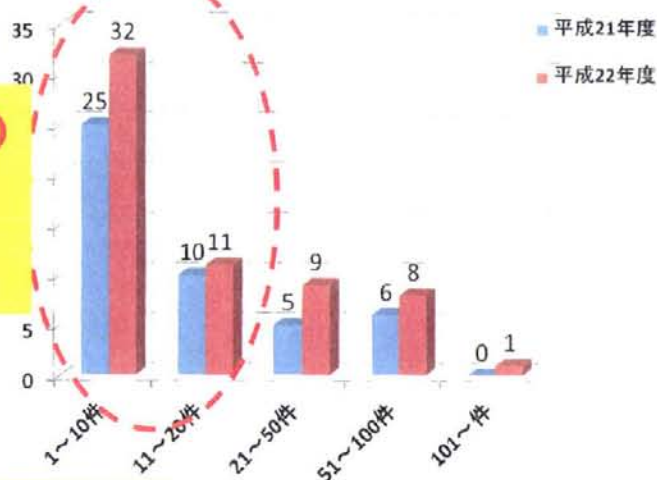
窓口対応者数



相談方式

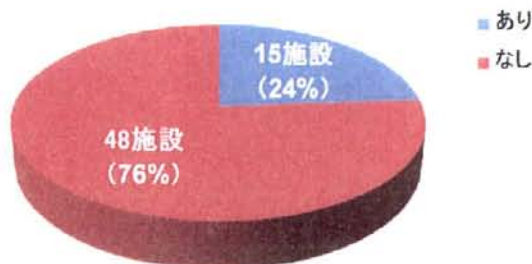


相談件数(件/月平均)

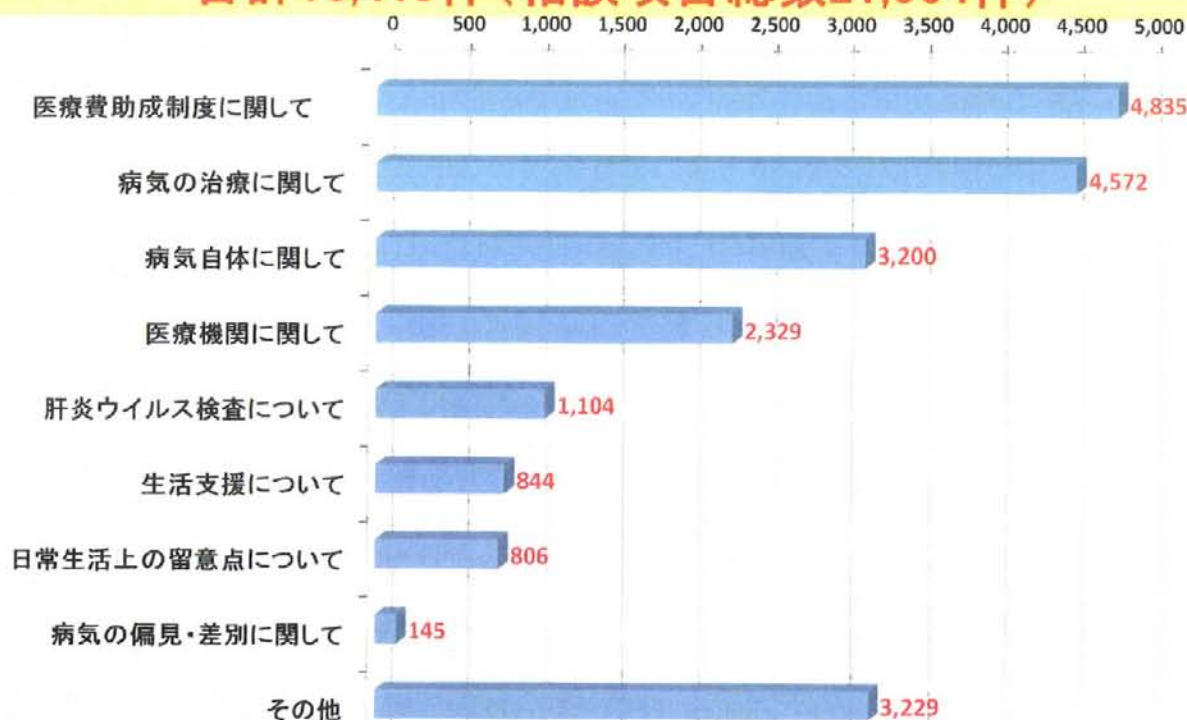


肝疾患相談センターの認知度を高める必要がある

相談員用のQ&Aの作成



拠点病院肝疾患相談センターへの相談件数(平成22年度) 合計16,419件(相談項目総数21,064件)

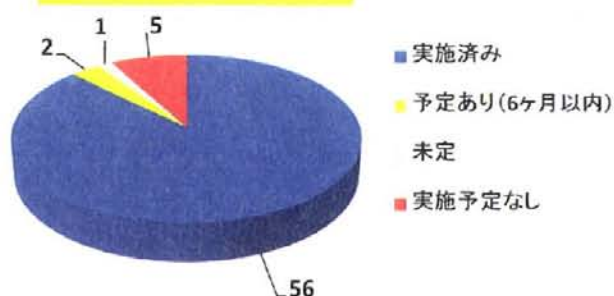


(相談項目が複数にわたる場合がある)

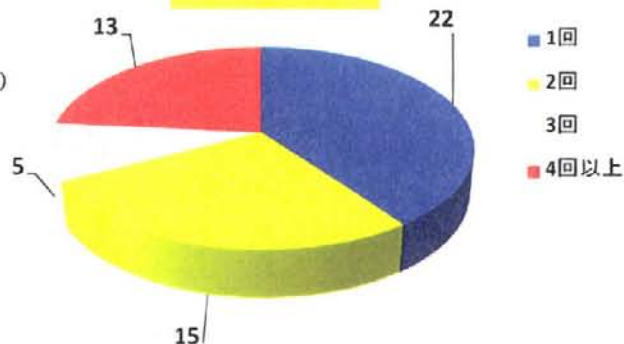
「C型、B型肝炎訴訟に関する問い合わせ」が急増

2) 研修に関して(平成22年度分)

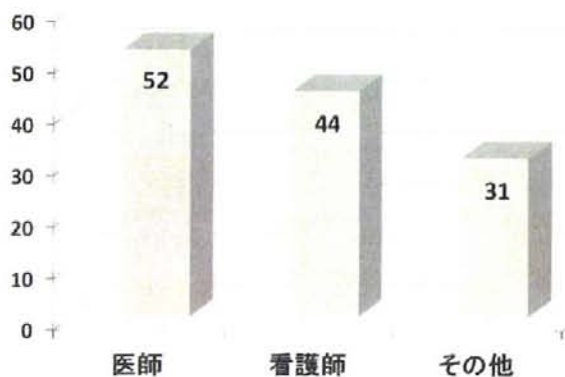
医療者向け研修会



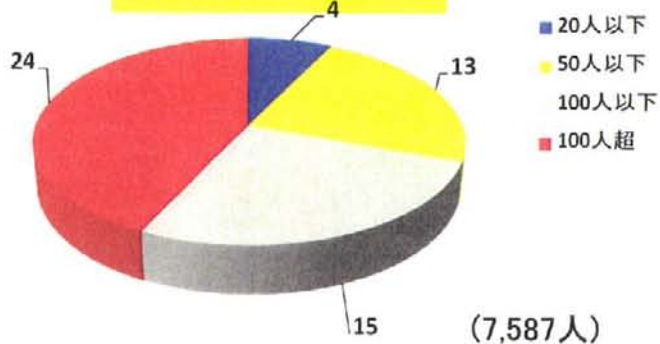
実施回数



実施対象

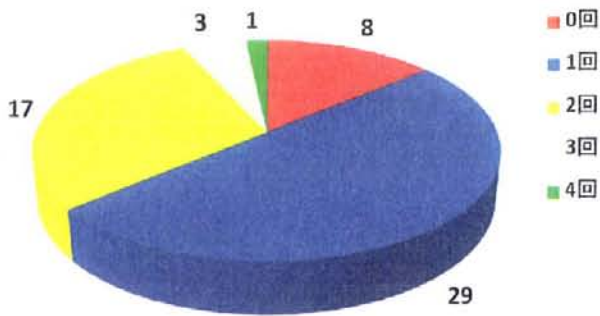


総数(のべ参加人数)

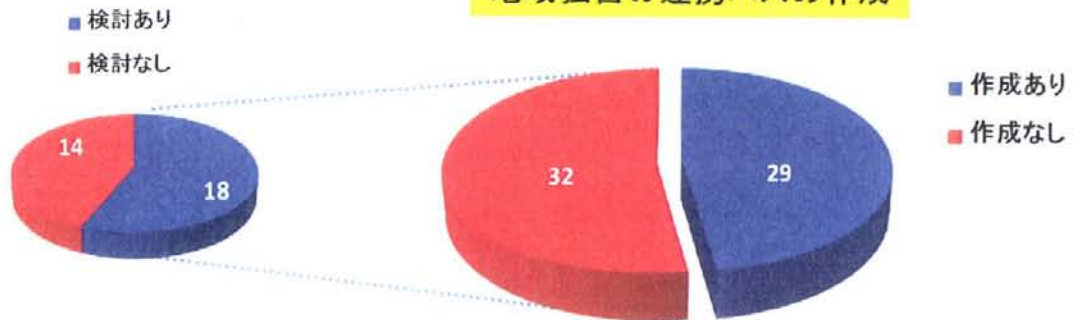


3) 地域診療連携に関して(平成22年度分)

協議会 実施回数

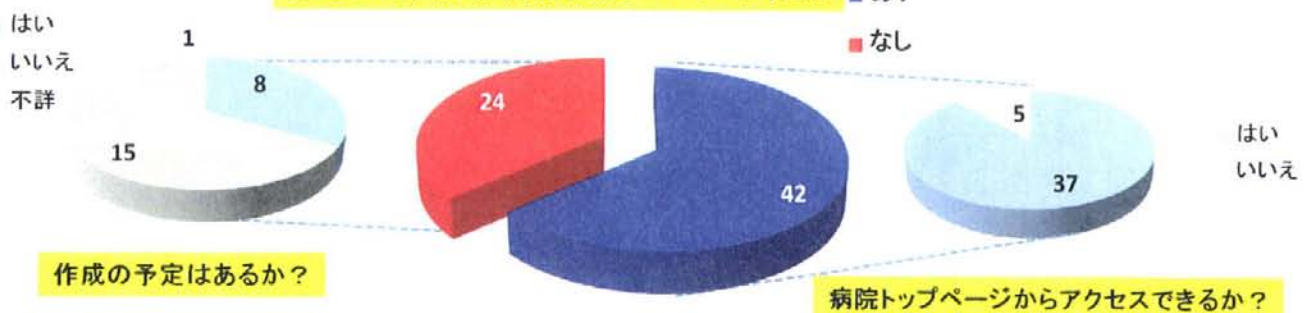


地域独自の連携パスの作成

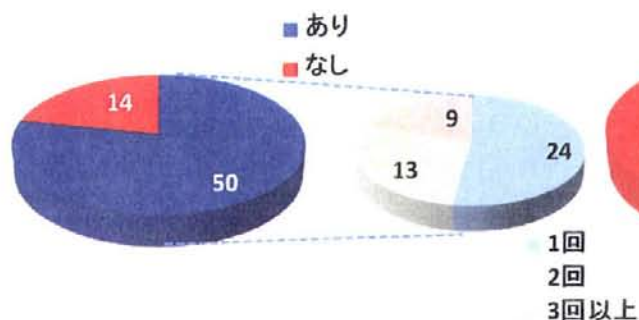


4) 情報提供等に関して(平成22年度分)

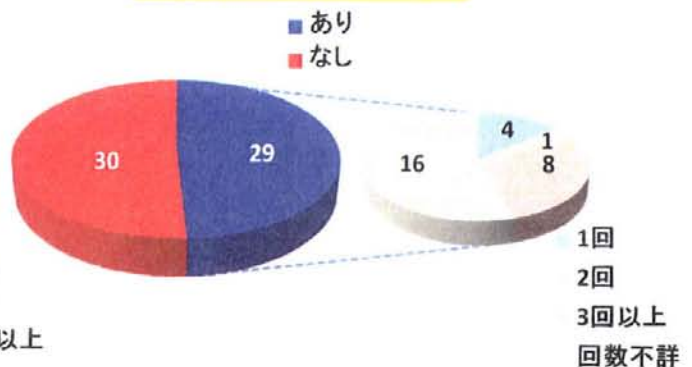
独自の肝疾患情報提供ページの有無



市民公開講座の実施



肝臓病教室の実施



独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター 肝炎情報センター主催
平成23年度拠点病院肝疾患相談センター相談員向け研修会

目的:肝疾患診療連携拠点病院(2011年4月時点70病院)における相談員技術の向上
期日:平成24年3月17日(土)13時~18日(日)15時の2日間
場所:JR総武線市川駅北口 山崎製パン企業年金基金会館3階大ホール
〒272-0034 千葉県市川市市川1-3-14
TEL:047-321-3600 FAX:047-321-2290

対象:肝疾患診療連携拠点病院の肝疾患相談センターに勤務する相談員

プログラム:

1. 講義

- ・国の肝炎総合対策、医療費助成について……厚生労働省健康局疾病対策課肝炎対策推進室
- ・B型肝炎訴訟について……厚生労働省健康局結核感染症課
- ・B型肝炎に関する最新の話……虎の門病院分院 鈴木義之先生
- ・C型肝炎に関する最新の話……広島大学消化器・代謝内科 高橋祥一先生

2. グループワーク(1日目から開始予定です)

- ・「社会資源に関する情報提供」、「肝疾患に係わる偏見・差別」等を主な課題に想定。
……新規のシナリオに基づいたビデオ教材を作成済み

【今後の改善に向けた提言】

- 1) 地方自治体に対して:肝疾患診療連携ネットワークへの積極的参画
・広報活動、予算の計上、協議会の設置、市町村、保健所への伝達……
- 2) 厚生労働省に対して:一層のリーダーシップを発揮
・自治体主体の事業ではあるが、オールジャパンの取り組みが重要
・国民への啓発活動(検診の推進、マスコミをうまく利用する)
- 3) 肝炎対策推進協議会に対して:
・がん対策におけるこれまでの国の取り組みを参考に、より効率的な人的配置、予算配分、データベース構築手法などをお考えいただきたい。
(がん拠点病院整備のノウハウ、がんに関するデータベース構築、がん対策情報センターの恵まれた人員配置……)

肝炎治療特別促進事業の拡充(平成23年度)

助成対象医療の拡大

C型代償性肝硬変に対するペガシス・コペガス併用療法 (参考資料 19ページ)

- ・7月1日に薬事承認(効能追加)・保険適用となり、同日付けで助成対象に追加。

B型慢性活動性肝炎に対するペガシス単剤療法 (参考資料 20ページ~32ページ)

- ・9月26日に薬事承認(効能追加)・保険適用となり、同日付けで助成対象に追加。

C型代償性肝硬変に対するペグイントロン・レベトール併用療法 (参考資料 33ページ)

- ・12月22日に薬事承認(効能追加)・保険適用となり、同日付けで助成対象に追加。

C型慢性肝炎に対するテラプレビルを含む3剤併用療法 (参考資料 34、35ページ)

- ・9月26日に薬事承認。
- ・11月25日に薬価収載・保険適用となり、同日付けで助成対象に追加。



肝炎研究10カ年戦略の概要

肝炎研究7カ年戦略

【目的】

国内最大級の感染症といわれるB型肝炎・C型肝炎の治療成績の向上を目指し、肝炎に関する臨床・基礎・疫学研究等を推進するもの。

【戦略期間】

平成20年度から26年度(開始4年目に中間見直しを行う。)

【戦略目標】

- ・B型肝炎の臨床的治癒率を30%から40%まで改善
- ・C型肝炎(1b型高ウイルス量)の根治率を現状の50%から70%まで改善
- ・非代償性肝硬変の5年生存率を現状の25%からB型は50%、C型は35%まで改善
- ・進行肝がんの5年生存率を現状の25%から40%まで改善

平成23年度の中間見直しにおいて 肝炎研究における現状と主な課題を整理

【臨床研究分野】

C型肝炎:難治症例を除いてペグインターフェロンとリバビリンの併用療法の著効率が約80%となっている。

B型肝炎:インターフェロン(IFN)による治療成績(VR率)は約20~30%にとどまっている。IFNによる治療効果が期待しにくい症例では、逆転写酵素阻害剤を継続投与するが、長期投与によるウイルスの薬剤耐性化が問題となっている。

【基礎研究分野】

C型肝炎:培養細胞によるウイルス増殖系が確立され、臨床応用に向けた基礎研究が着実に実施される環境にある。

B型肝炎:ウイルスの培養細胞系や、感染複製機構が確立されていないなど、基礎研究を行うのに十分な環境が整備されていない。

肝炎研究10カ年戦略

【背景】

これまでに行ってきた研究に加え、B型肝炎の画期的な新薬の開発を目指し、基盤技術の開発を含む創薬研究や、新薬の実用化に向けた臨床研究を総合的に推進する必要性がある。

【戦略期間】 平成24年度から33年度(開始5年目に中間見直しを行う。)

【主な新規課題】 B型肝炎の治療成績の改善(VR率の改善やHBs抗原の消失)につながる研究

B型肝炎の創薬実用化を目指した研究(候補化合物の大規模スクリーニング、ウイルス感染複製機構の解明やゲノム解析、HBV感染小動物モデルの開発に関する研究等)

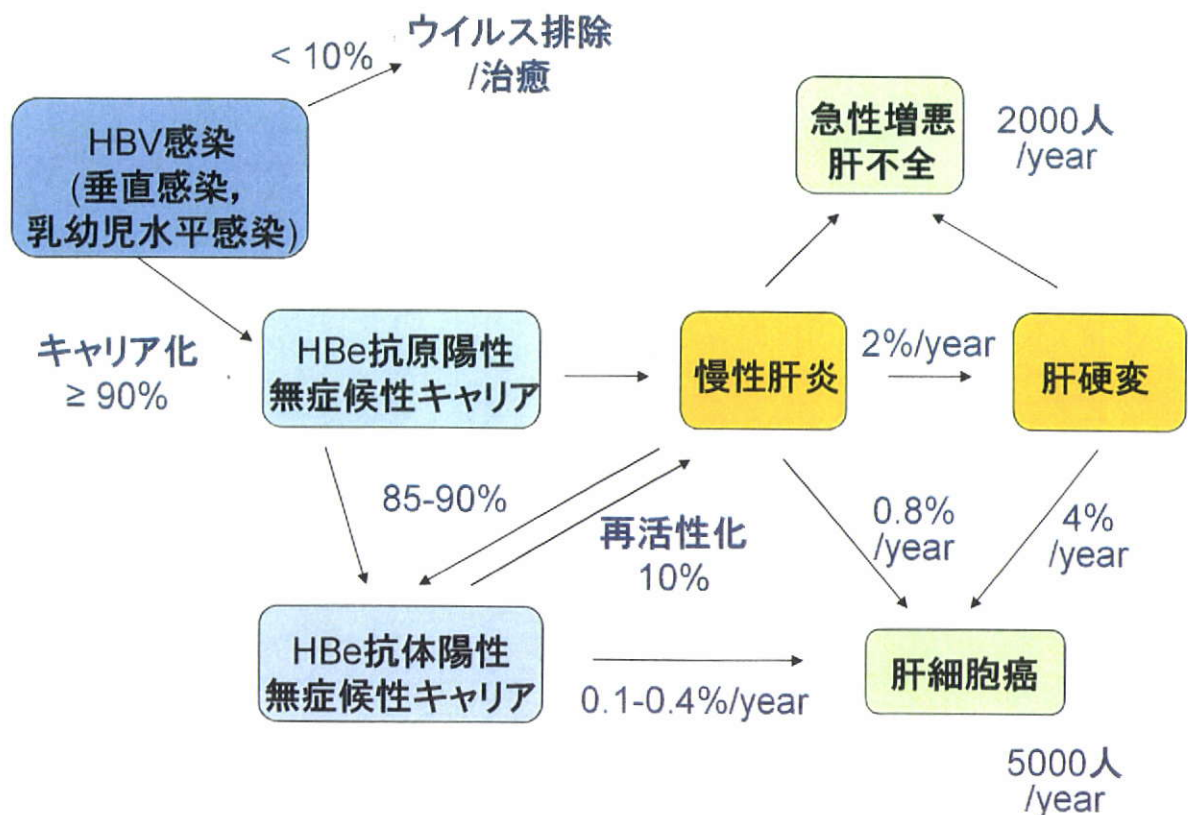
【戦略目標】

- ・B型肝炎の治療成績(VR率)を現状の20~30%から40%まで改善
- ・C型肝炎(1b型高ウイルス量)の治療成績(SVR率)を現状の50%から80%まで改善
- ・非代償性肝硬変の5年生存率を現状の25%からB型は50%、C型は35%まで改善
- ・進行肝がんの5年生存率を現状の25%から40%まで改善

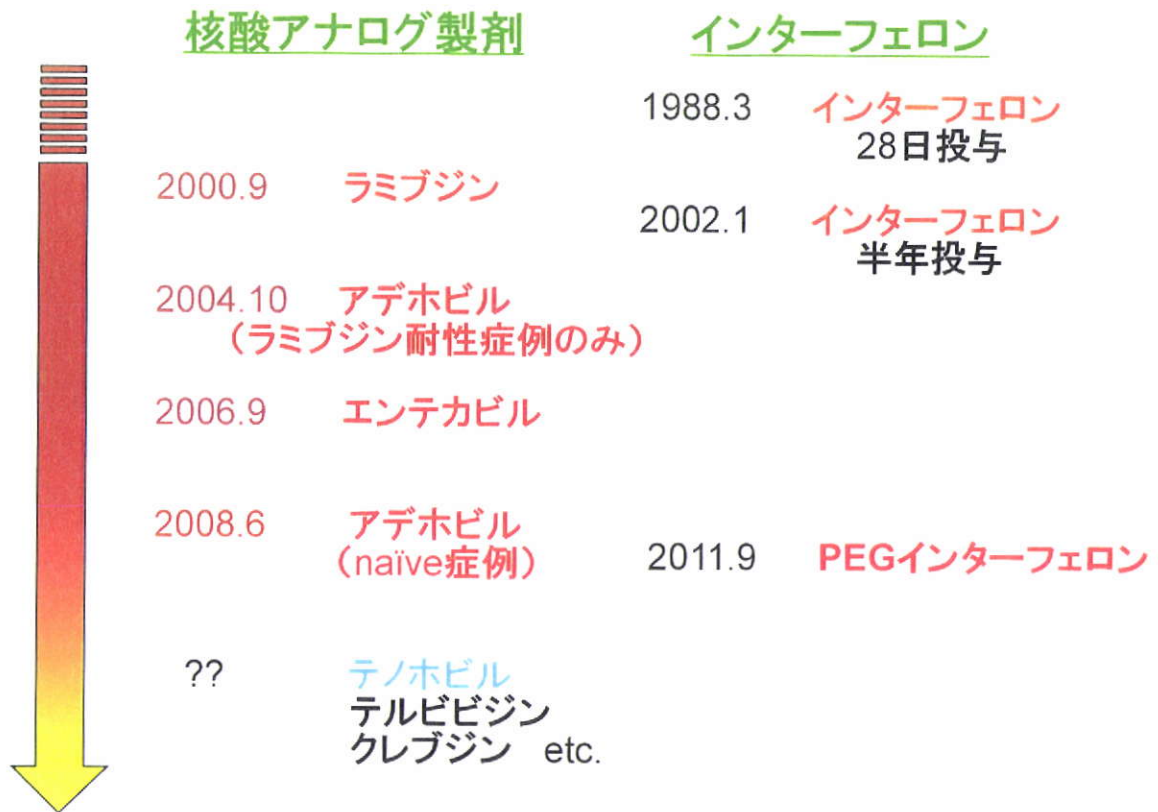
B型肝炎治療の現況

関西労災病院医院長
林 紀夫

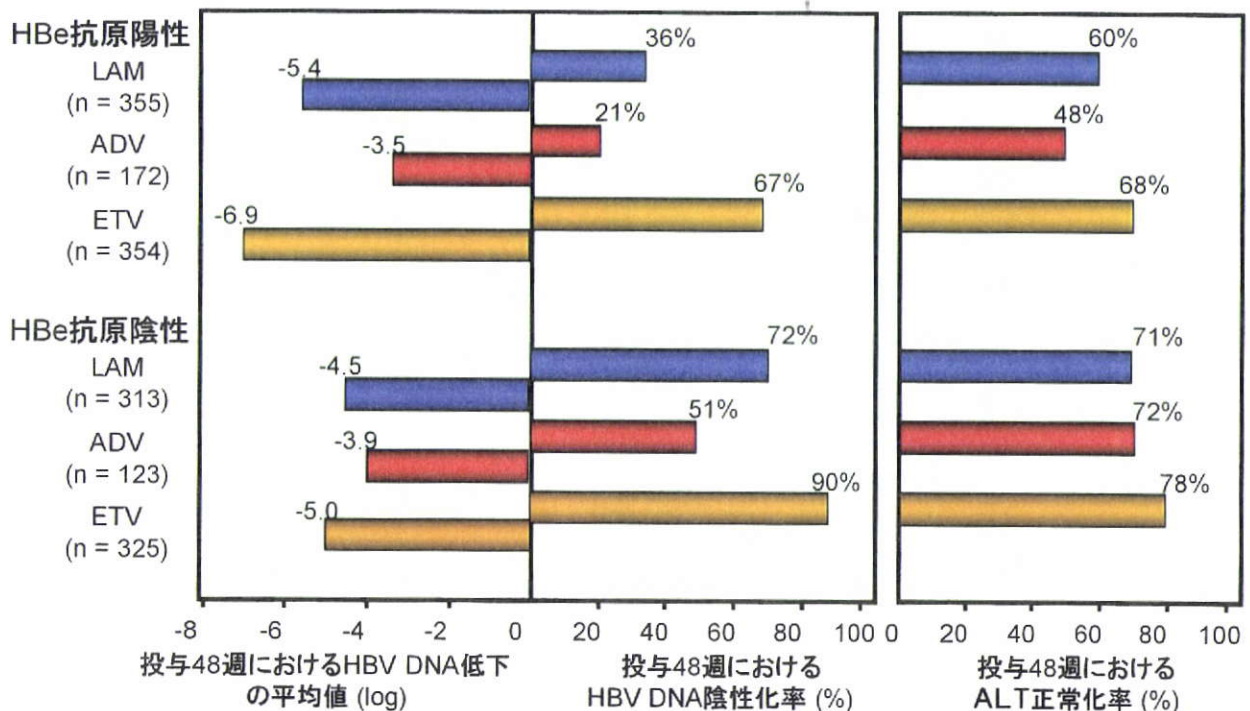
HBVキャリアの臨床経過



B型慢性肝疾患に対する抗ウイルス製剤認可の過程



海外の大規模臨床試験におけるB型慢性肝炎に対する各種核酸アナログの治療効果



1. Hadziyannis SJ, et al. N Engl J Med 2003; 348: 800-7. 2. Marcellin P, et al. N Engl J Med 2003; 348: 808-16. 3. Chang TT, et al. N Engl J Med 2006; 354: 1001-10. 4. Lai CL, et al. N Engl J Med 2006; 354: 1011-20.

ラミブジン導入患者における肝発癌に関与する因子 (多変量解析)

Factor	Category	Risk ratio	95%CI	P-value
Age (years)	< 50	1	1.08-9.53	0.036
	≥ 50	3.20		
Initial diagnosis	chronic hepatitis	1	1.75-12.4	0.002
	cirrhosis	4.64		
Total bilirubin (mg/dl)	<1.2			0.240
	≥1.2			
Albumin (g/dl)	<3.8			0.430
	≥3.8			
Platelets ($\times 10^4/\text{mm}^3$)	≥ 14	1	0.05-0.96	0.045
	< 14	4.76		
MVR	negative	1	1.09-6.56	0.032
	positive	0.37		

293例 (ADV追加症例129例)

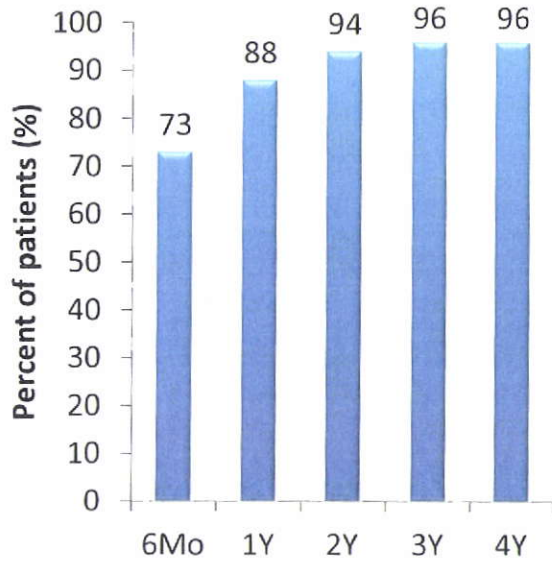
MVR (maintained viral response): 6カ月毎のHBV DNA の中央値 < 4.0 LC/ml

エンテカビル治療患者の検討

Number	275
Gender (male / female)	168 / 98
Age (years)	55.1 ± 12.0
BMI	23.5 ± 3.4
ALT (IU/L)	148.9 ± 233.9
Platelet ($10^4/\text{mm}^3$)	15.3 ± 6.6
HBV DNA (logcopies/ml)	6.5 ± 1.6
HBeAg (positive / negative)	114 / 141
HBeAg titer	593.6 ± 583.4
Chronic hepatitis – Cirrhosis / HCC	214 / 42
Combination with IFN	33 (17%)
Duration of treatment (months)	29.6 ± 17.9 (1 – 61 months)

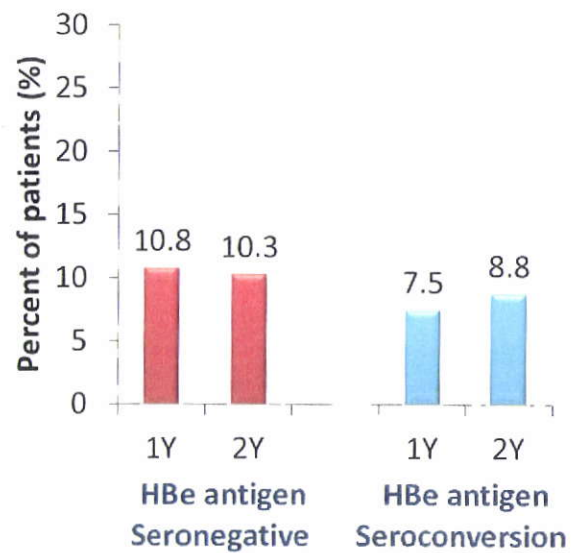
エンテカビルによる抗ウイルス効果

HBV DNA < 2.6 LC/ml



5例にBreakthroughを認めた
⇒いずれもコンプライアンス不良例

HBe-Ag positive患者における HBe antigen clearance



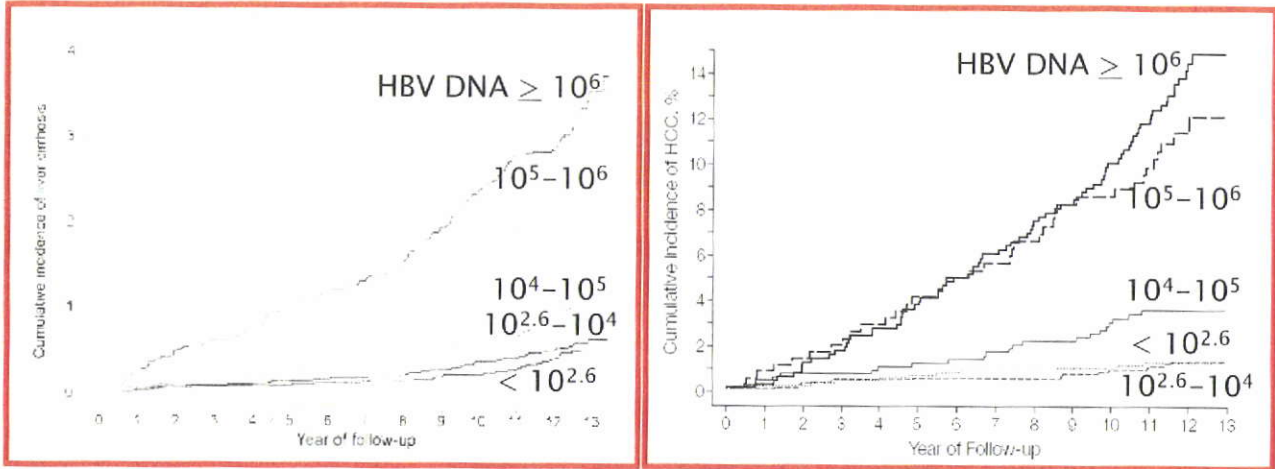
HBs-Ag消失を6例に認めた

エンテカビル投与後の発癌に関する因子 (単変量解析)

Factor	Category	P value
Age (y.o.)	<65 / 65 ≤	<0.001
Gender	Male / Female	0.445
Platelet (x10 ⁴ /mm ³)	<15 / 15 ≤	0.050
Liver fibrosis	F0-1 / F2-4	0.006
HBV DNA response (LC/ml)	<4.0 / 4.0 ≤	0.010

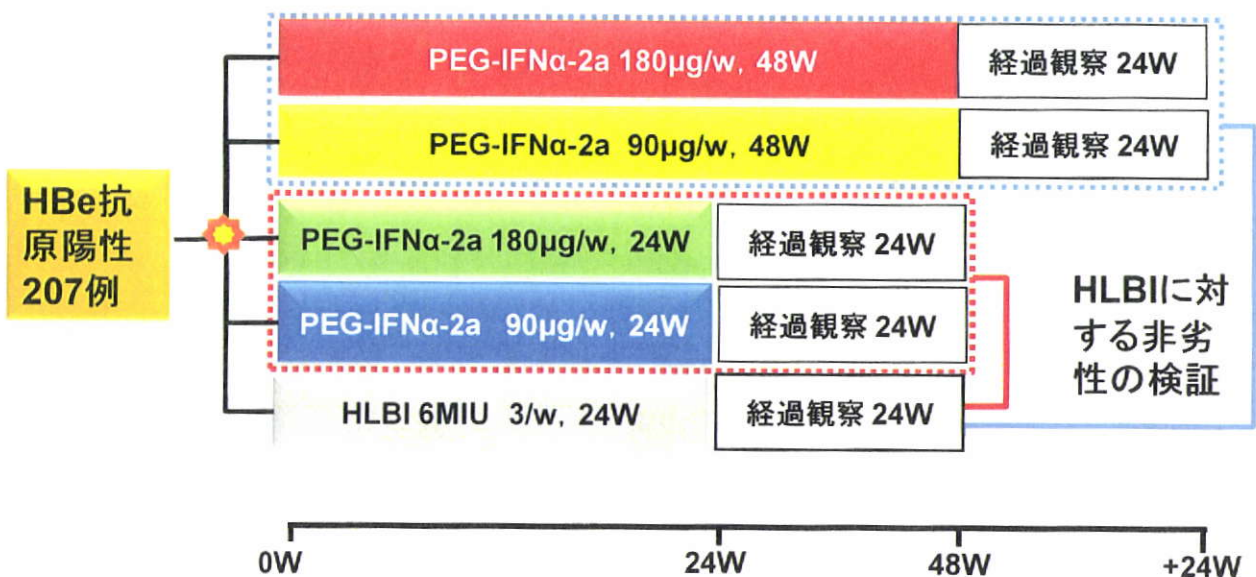
HBVキャリアにおける累積肝硬変・肝癌発症率 (海外のprospective cohort studyの結果)

Incidence of cirrhosis (n = 3582) Incidence of HCC (n = 3653)



1) Iloeje et al., Gastroenterology 2006, 130; 678.
2) Chen et al. JAMA 2006, 295; 65.

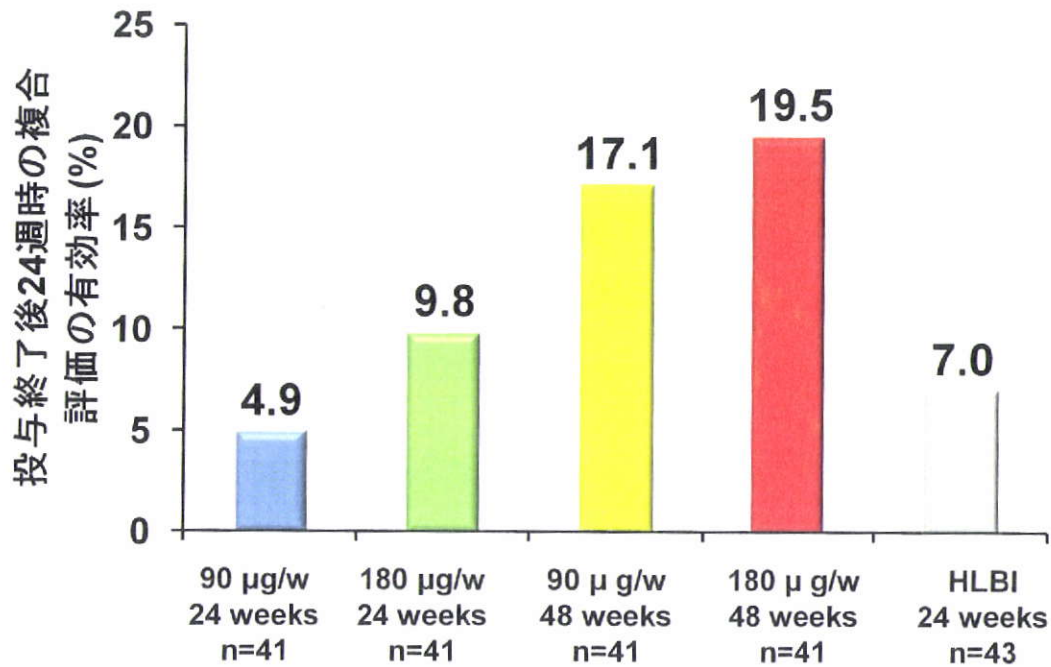
B型肝炎に対するPeg-IFN臨床試験



☀: 無作為割付, PEG-IFN用量間二重盲検

投与群別有効率(複合評価*)

*:複合評価: HBe-セロコンバージョンかつHBV-DNA 陰性化(5.0 Log コピー/mL 未満)
かつALT 正常化(40 U/L以下)



投与前HBV-DNA別,年齢別 有効率(複合評価)

項目	PEG-IFN α -2a(μ g/week)				HLBI (N=43)
	90/24w (N=41)	180/24w (N=41)	90/48w (N=41)	180/48w (N=41)	
HBV-DNA <7.0 Log コピー/mL	0.0% (0/4)	28.6% (2/7)	10.0% (1/10)	50.0% (3/6)	33.3% (2/6)
HBV-DNA \geq 7.0 Log コピー/mL	5.4% (2/37)	5.9% (2/34)	19.4% (6/31)	14.3% (5/35)	2.7% (1/37)
35 歳未満	8.0% (2/25)	15.0% (3/20)	29.2% (7/24)	23.8% (5/21)	10.0% (3/30)
35 歳以上	0% (0/16)	4.8% (1/21)	0% (0/17)	15.0% (3/20)	0% (0/13)

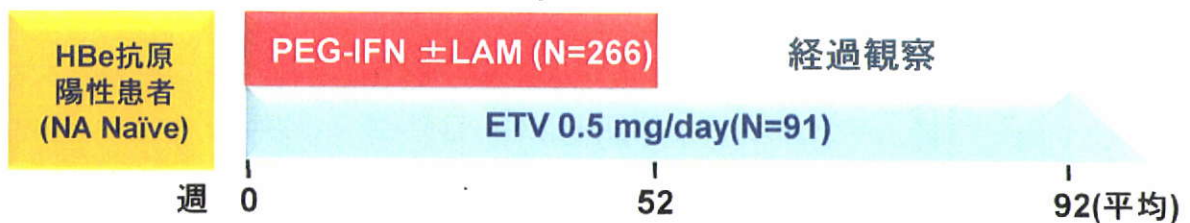
副次的評価項目の有効率

項目	PEG-IFN α -2a(μ g/week)				HLBI (N=43)
	90/24w (N=41)	180/24w (N=41)	90/48w (N=41)	180/48w (N=41)	
HBe セロコンバージョン	3 (7.3)	7 (17.1)	10 (24.4)	10 (24.4)	6 (14.0)
HBV DNA 陰性化	2 (4.9)	7 (17.1)	13 (31.7)	11 (26.8)	5 (11.6)
ALT 正常化	9 (22.0)	16 (39.0)	15 (36.6)	15 (36.6)	11 (25.6)
HBsセロコンバージョン	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)	1 (2.4)	0 (0.0)

AASLD 2011

PEG-IFN 1年投与とETV継続投与の比較 -デザイン・患者背景-(オランダ)

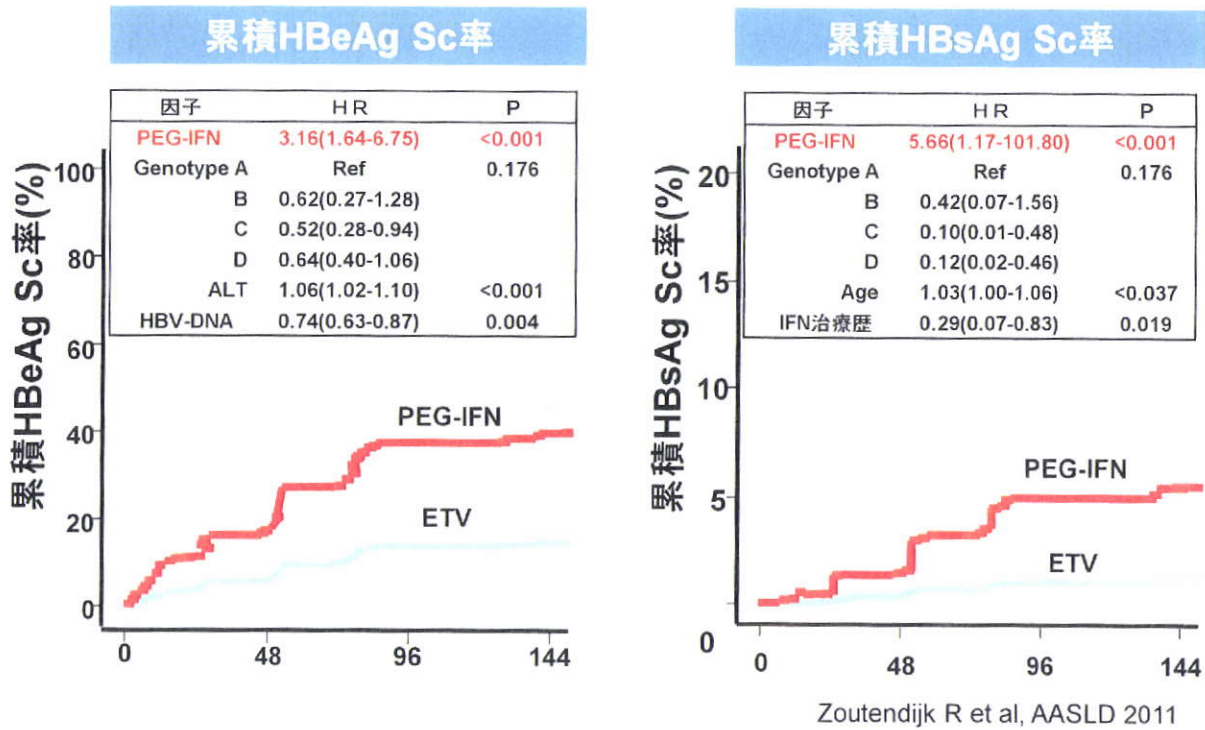
Matched Control Study



患者背景

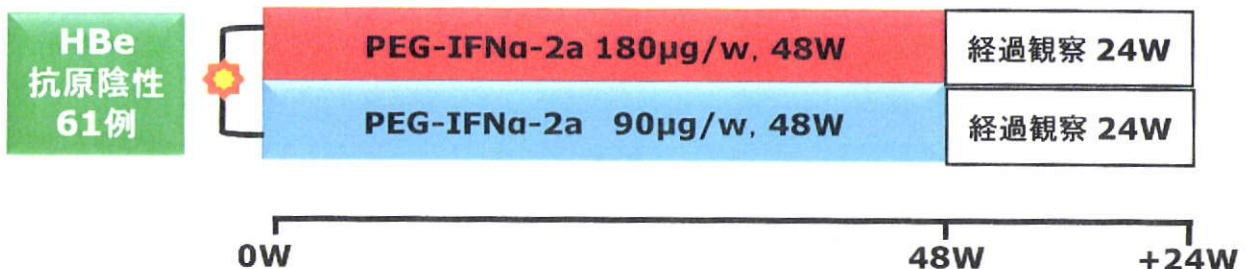
	PEG-IFN \pm LAM (N=266)	ETV (N=91)	P 値
年齢	35 \pm 12	37 \pm 12	0.21
男性(%)	207(78%)	68(75%)	0.55
ALT(\times ULN)	4.3 \pm 3.4	3.1 \pm 3.8	0.004
DNA(Log10 copies/ml)	9.1 \pm 1.0	8.0 \pm 1.7	<0.001
genotype	n=266	n=75	0.12
A	90(34%)	20(22%)	
B	23(9%)	6(7%)	
C	39(15%)	16(18%)	
D	103(39%)	25(28%)	
other	11(4%)	8(9%)	
肝硬変	24(9%)	15(17%)	0.05
IFN(PEG) 治療歴	55(21%)	19(21%)	0.97

累積HBeSC, HBs SC率



HBe抗原陰性患者に対する 試験デザイン

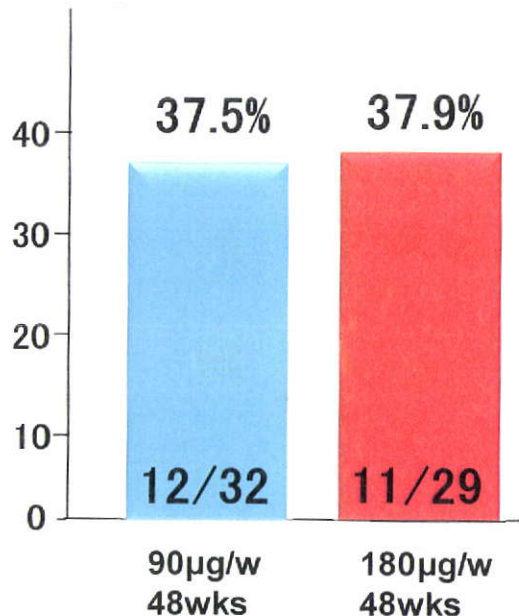
- HBs 抗原陽性, HBs 抗体陰性, かつ登録の6ヶ月以上前にHBe 抗原, HBs 抗原, HBV-DNA, DNA ポリメラーゼのいずれかが陽性
- 登録の6カ月以内に, 基準値上限を超えるALT 値が2回以上みられた患者
- スクリーニング検査にて**HBe 抗原陰性**, **HBV-DNA が5.0 Logコピー/mL以上**(ロシュPCR)である患者
- 主要評価項目: HBV-DNA陰性化 ($<4.3\text{Log}$ コピー/mL), ALT正常化



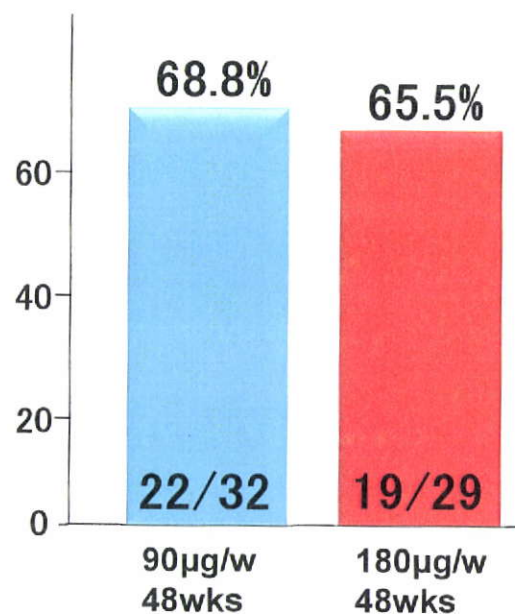
: 無作為割付, 用量間二重盲検

HBe 抗原陰性患者に対する有効性 (主要評価項目)

HBV-DNA陰性化率 (%)
4.3log コピー/mL以下



ALT正常化率 (%)
40IU以下

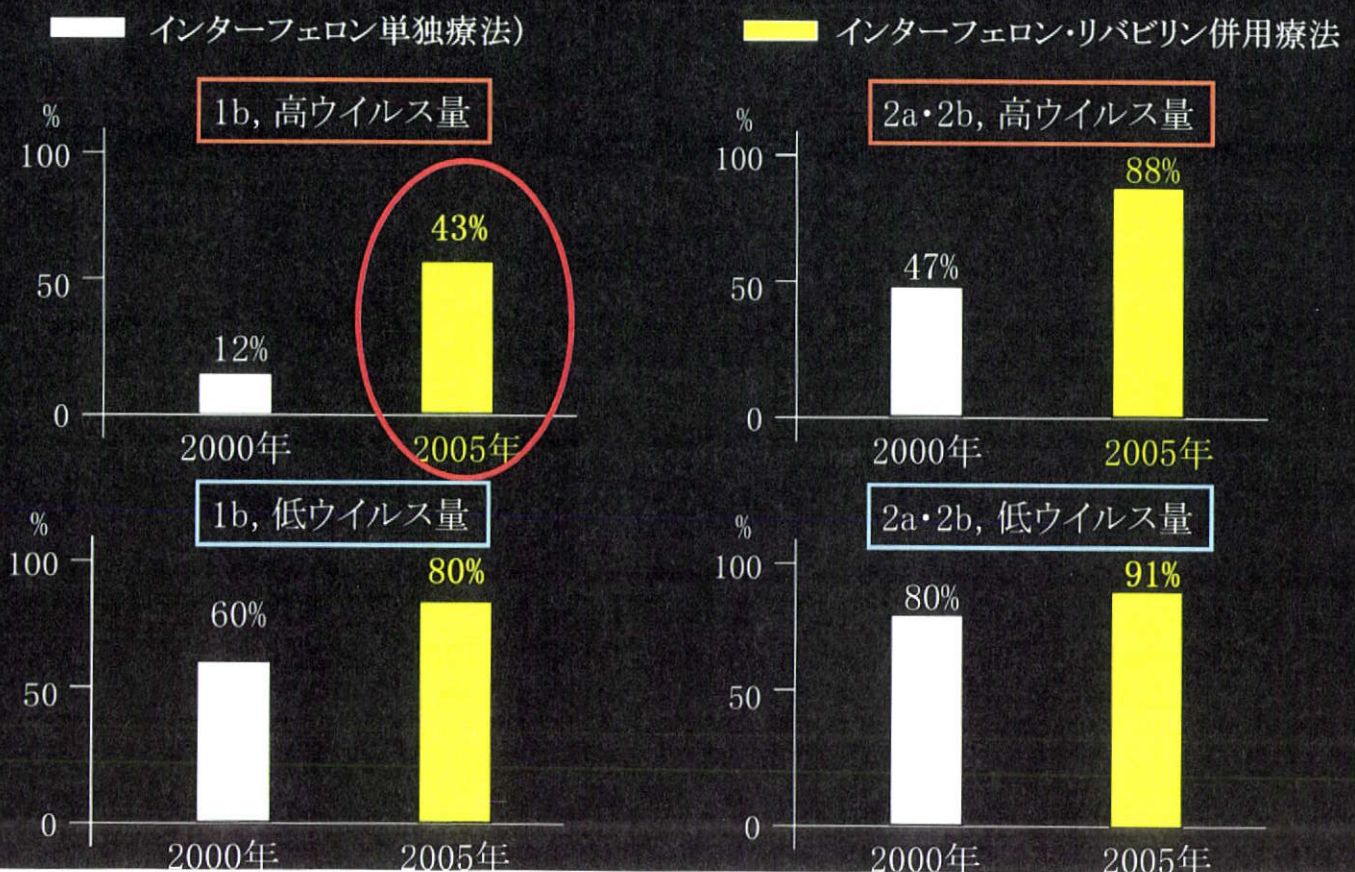


B型肝炎治療の現況

1. 核酸アナログ製剤による治療は優れた抗ウイルス効果を示すが、長期間の投与が必要であり、今後投与期間の検討が必要である。
2. テノフォビルが認可されると、核酸アナログ製剤については欧米と同等の治療薬の選択が可能になる。
3. Peg-IFNの認可により、投与期間を限定した治療が可能になった。

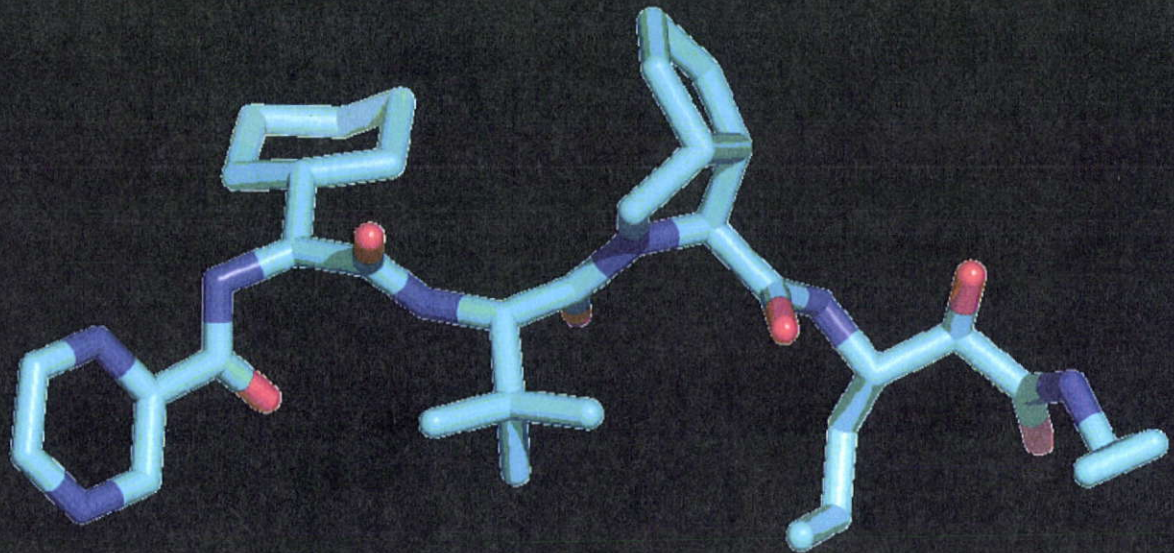
C型慢性肝炎に対する治癒目的の治療法の進歩

- 1992年2月 ・ インターフェロン療法24週承認
-
- 2003年12月 ・ ペグ-インターフェロン(α 2a) 48週承認
- 2004年12月 ・ 1型高ウイルスのペグ-インターフェロン+リバビリン48週承認
- 2005年12月 ・ 1型高ウイルス以外のペグ-インターフェロン+リバビリン
24週承認
-
- 2009年 4月 ・ 1型高ウイルスのリバビリン併用療法72週の医療費助成
- 2009年10月 ・ 1型・2型高ウイルスの β -インターフェロン+リバビリンの承認
- 2010年 4月 ・ リバビリン併用療法72週の医療費再助成(2回目の助成可)
-
- 2011年 11月 ・ 1型高ウイルスのテラプレビルを含む3剤併用療法の承認
(医療費助成可)

 虎の門病院のC型慢性肝炎に対する標準的療法の
 Genotype別、ウイルス量、治療法別治癒率の比較


Telaprevir (MP-424/VX-950)

NS3-4A プロテアーゼ阻害剤



Mol. Wt.: 679.85

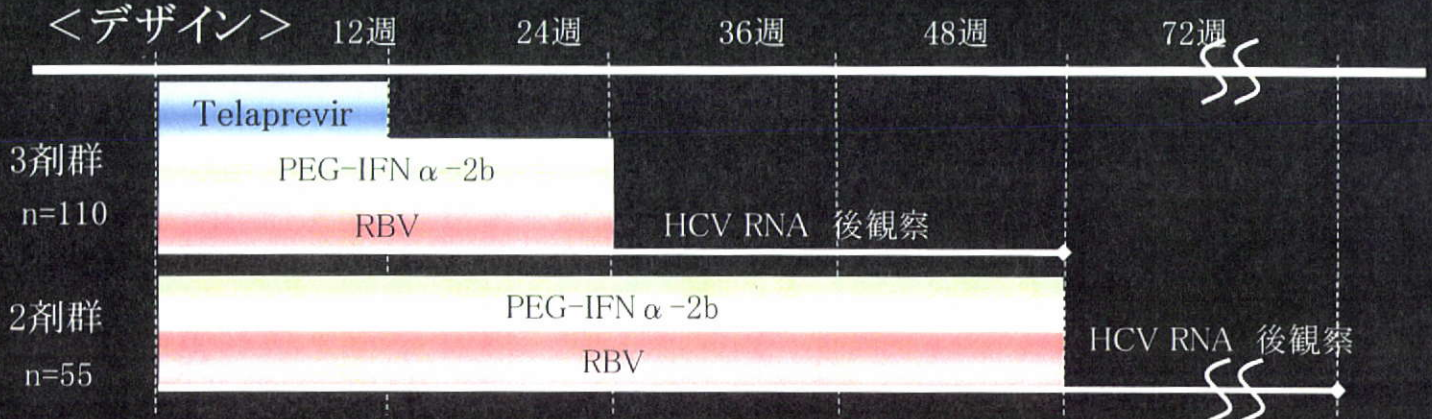
Telaprevir 3剤併用療法の初回治療例の試験デザイン

C型慢性肝炎(初回治療例)を対象としたTelaprevirの検証的試験

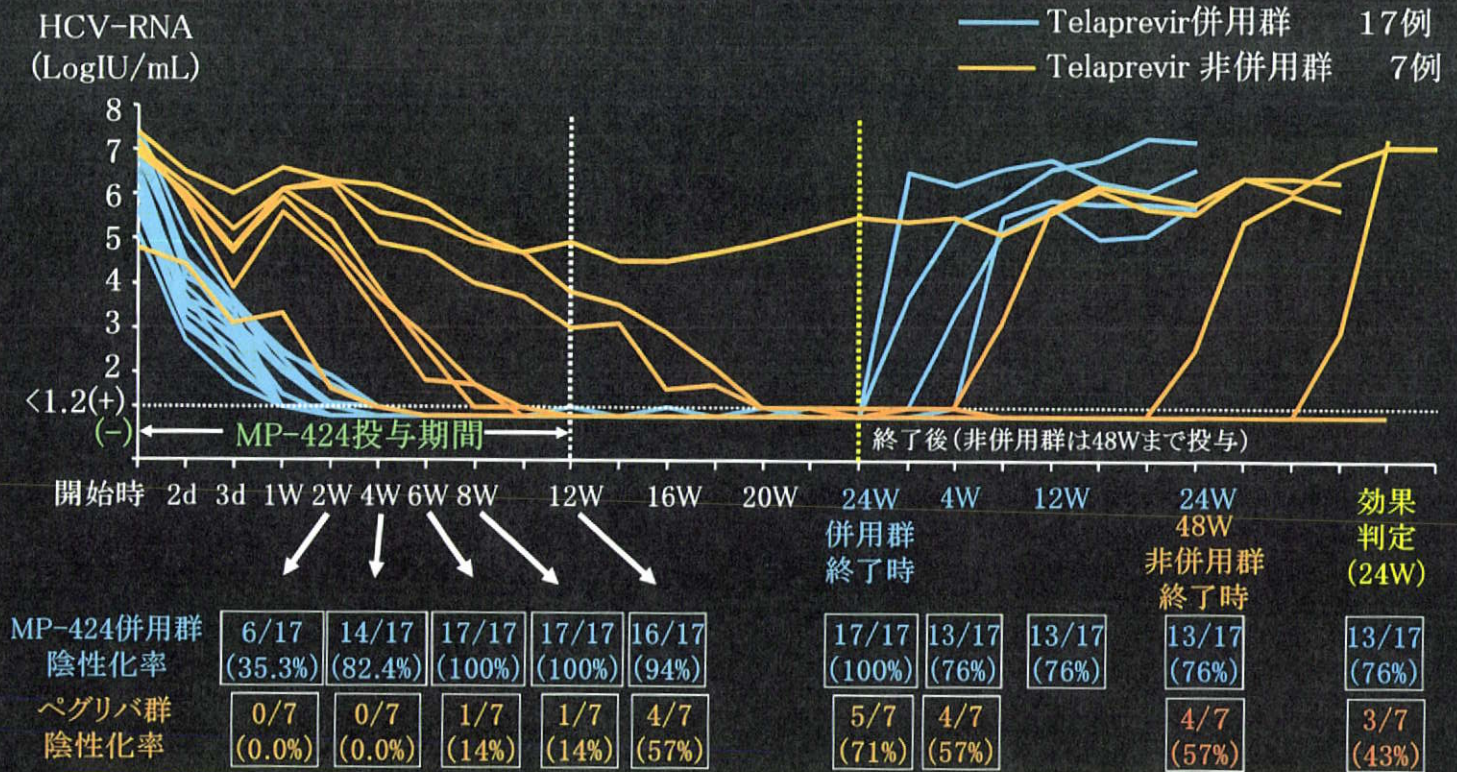
<対象患者>

- Genotype 1、高ウイルス量(5.0 Log IU/mL以上)
- インターフェロン製剤又はペグインターフェロン製剤(リバビリン製剤の併用を含む)の治療歴がない

<デザイン>

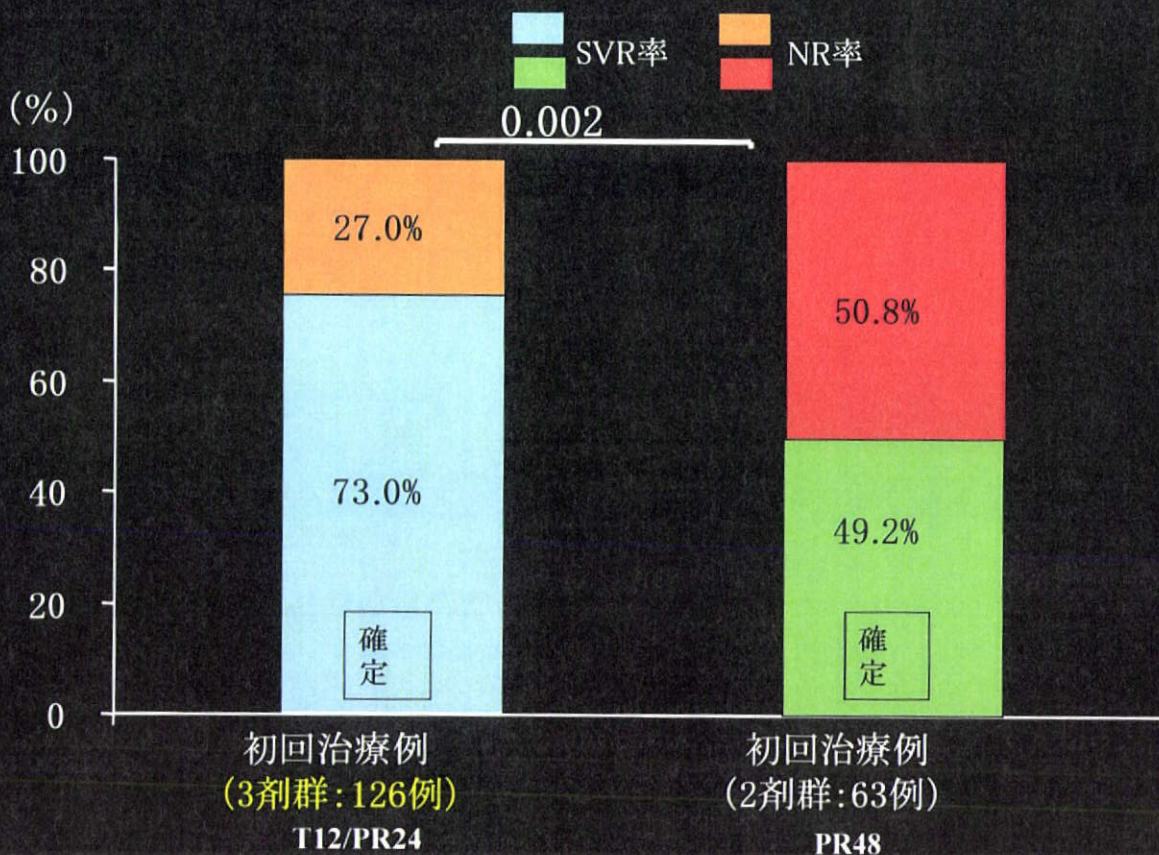


虎の門病院にてC型慢性肝炎(初回治療例)を対象にしたTelaprevirの第Ⅲ相試験を開始した症例のHCV-RNAの推移

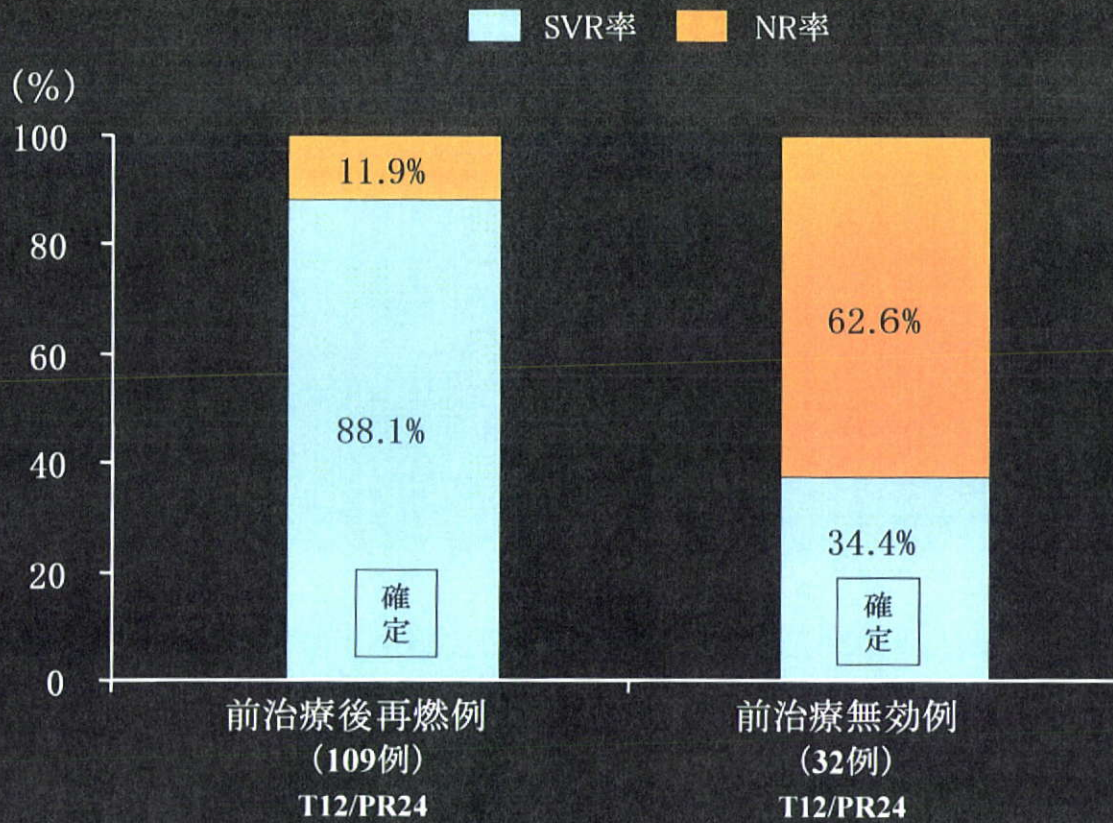


ジェノタイプ1のプロテアーゼ併用24週間療法は、治療期間も短く治療効果が高かった。

Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の全国成績

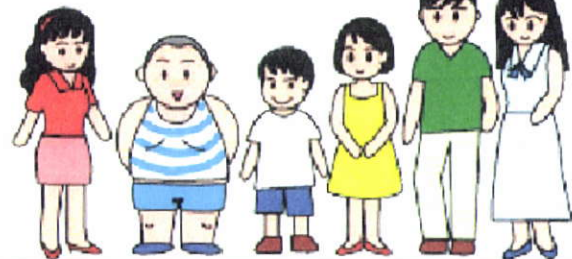


Peg-IFN+Ribavirin+Telaprevir3者併用療法の全国成績

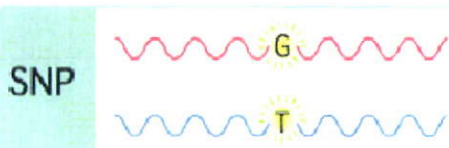


Hayashi.N, et al, J.Viral Hepatitis 2012

● 表現型 (外見や性格)のちがい



遺伝子の多様性



遺伝子の働きの質的量的ちがい

● 病気になりやすさのちがい



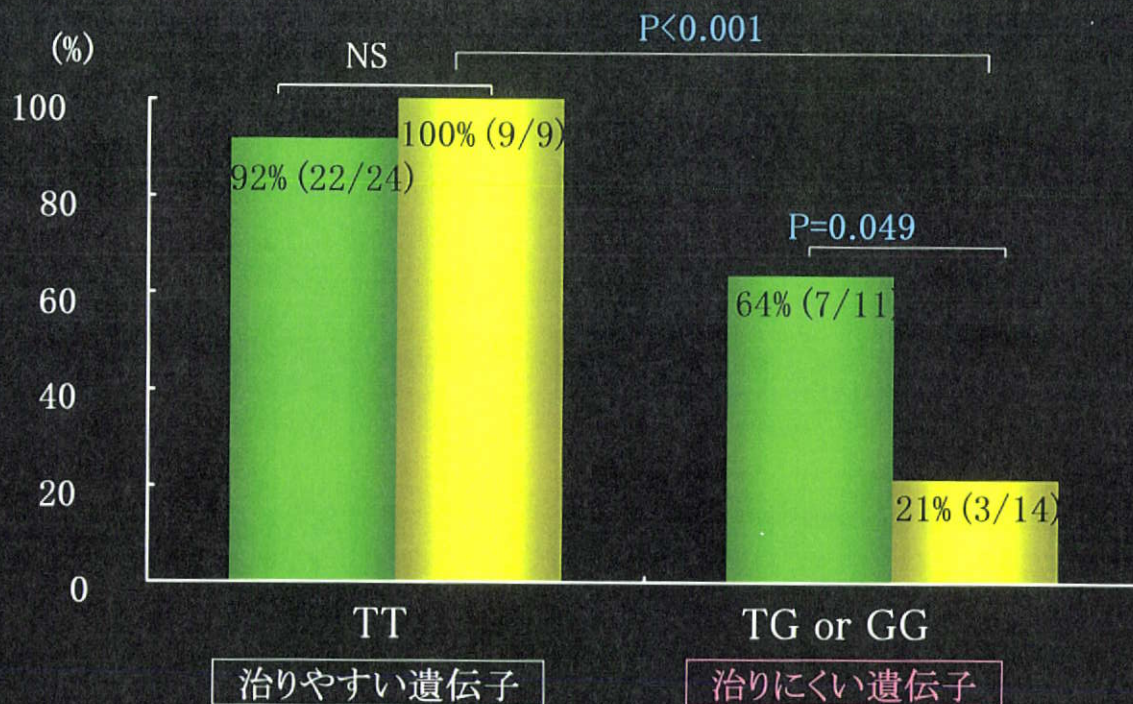
● 薬に対する応答性のちがい(効き方・副作用)



中村祐輔氏のホームページより

Telaprevir+PEG-IFN/RBV24週併用療法の IL28B およびcore70番のアミノ酸変異からみたSVR率

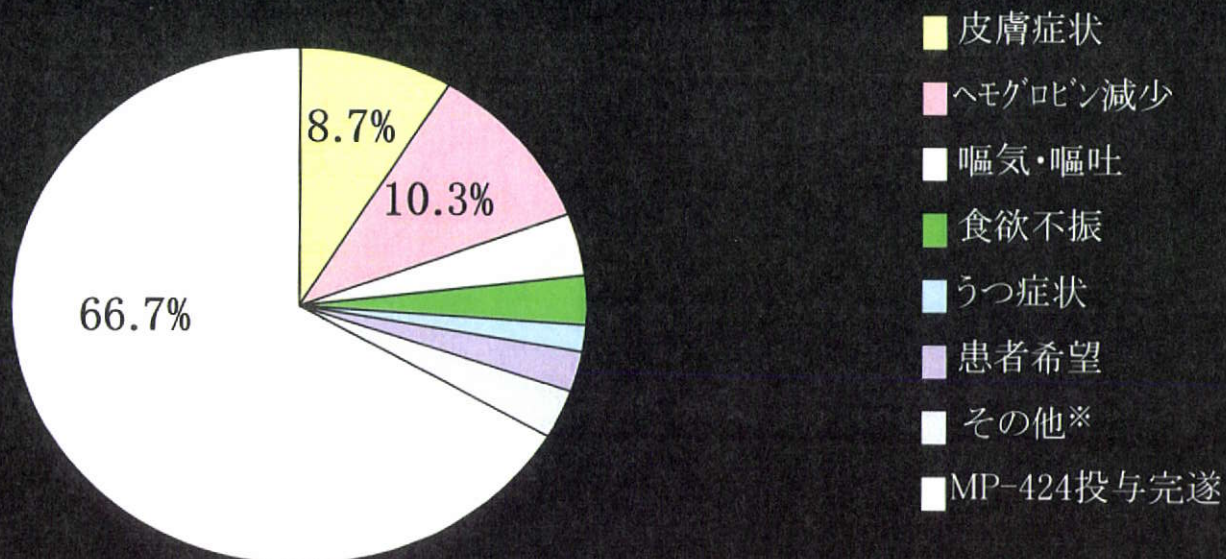
■ Core 70 wild (治りやすいウイルス遺伝子) ■ Core 70 mutant (治りにくいウイルス遺伝子)



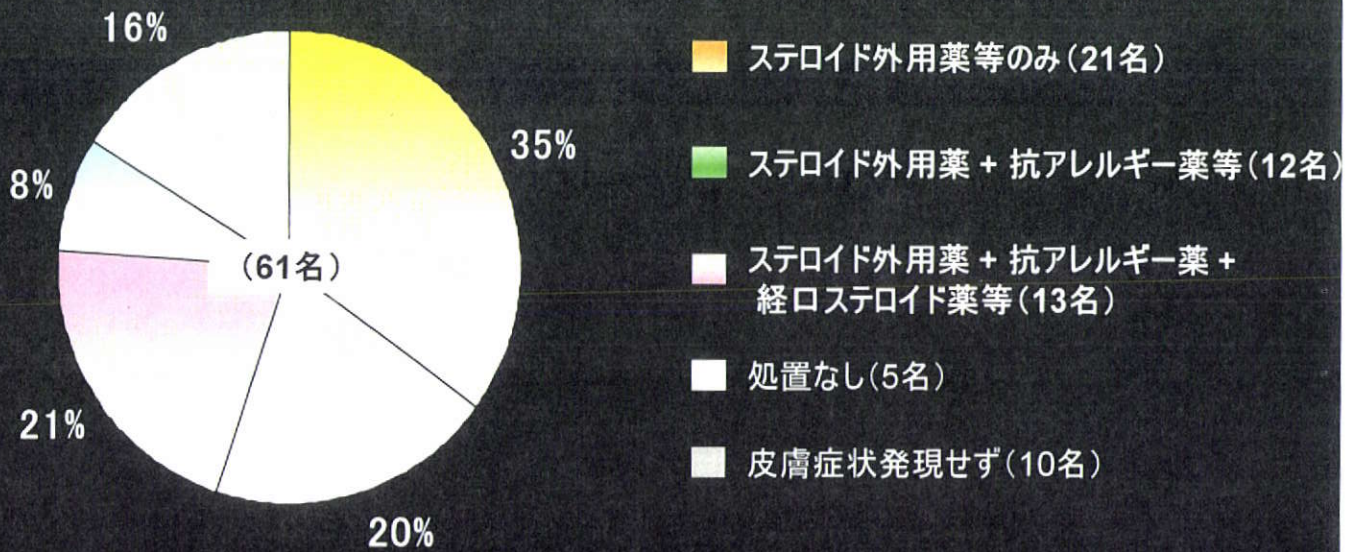
Akuta, Kumada, Hepatology 2010 .52.421-429

全国試験(国内第3相試験)でのTelaprevirの投与を中止した理由

初回治療例試験(3剤投与): 126例



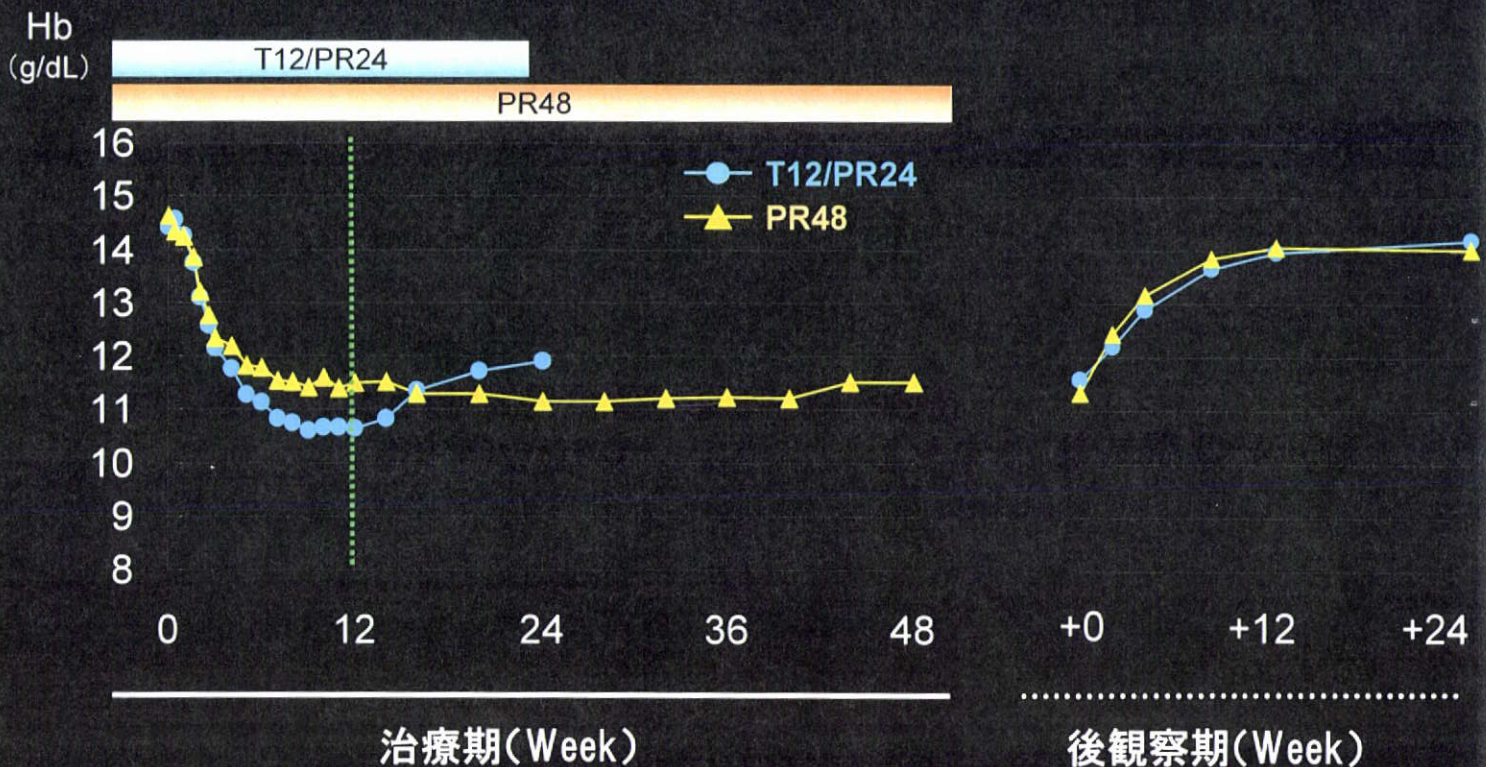
皮膚症状に対する治療



(対象: 第III相臨床試験において、虎の門病院で3剤併用療法を実施された61名)

ヘモグロビン量推移

初回治療例



Peg-IFN α 2b+Ribavirin+Telaprevir 3者併用療法のヘモグロビン値からみた開始時の両薬剤の減量の目安

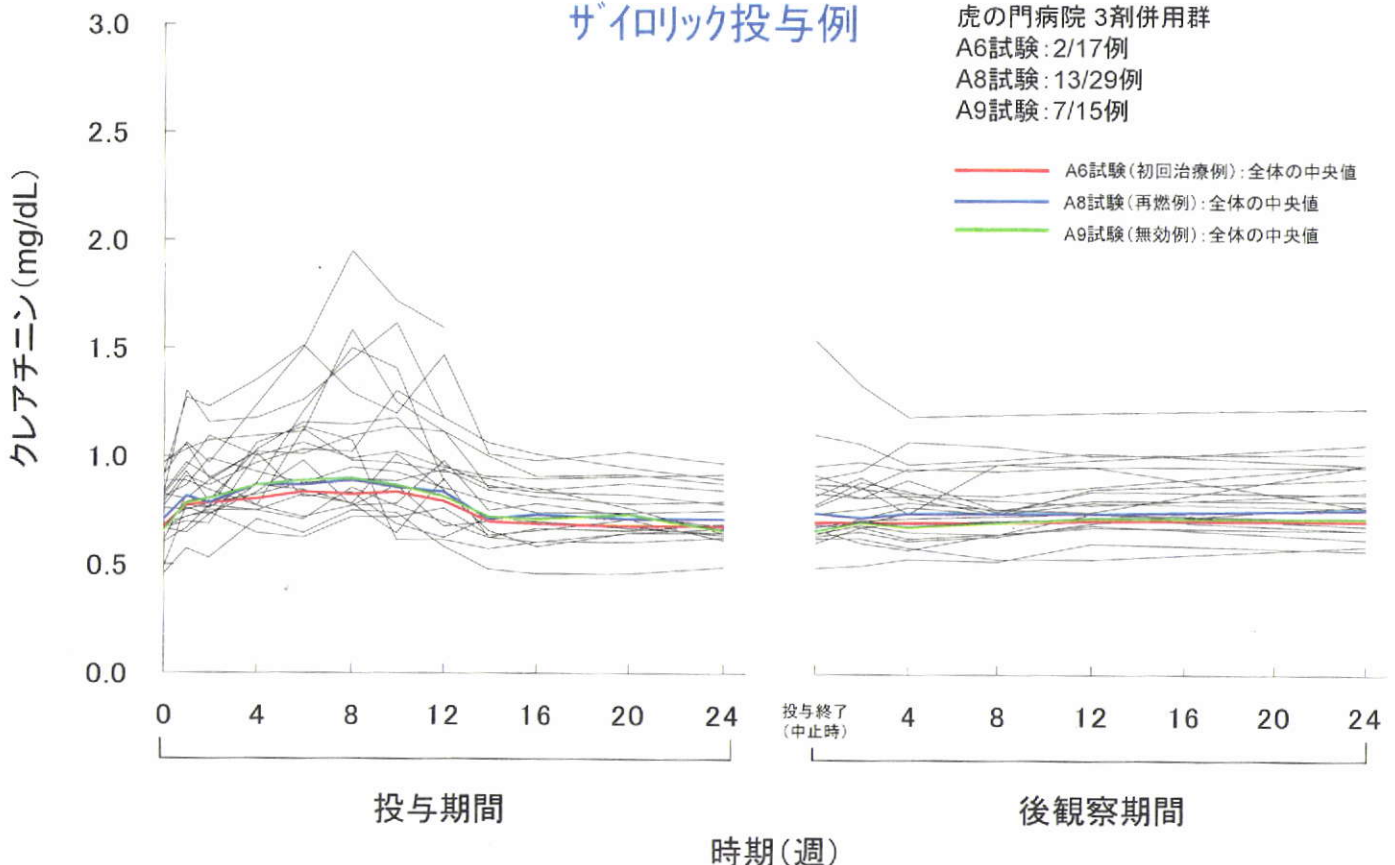
開始時 Hb値 (g/dl)	Ribavirin	Telaprevir
14.0以上	通常用量	通常用量 (2250mg)
13.0~14.0未満	女性のみ 200mg 減量	女性のみ 減量 (1500mg)
12.0~13.0未満	200mg 減量	減量 (1500mg)
12.0未満	3者併用療法の安全性は保たれていない	

上記のHb値からみたRibavirinおよびTelaprevirの開始使用量はあくまでも臨床試験からの推定量であって、年齢、体重などを考慮して専門医が判断し決定する必要がある。

Telaprevir 第Ⅲ相試験 クレアチニンの推移(虎の門病院)

ザイロリック投与例

虎の門病院 3剤併用群
 A6試験: 2/17例
 A8試験: 13/29例
 A9試験: 7/15例



Peg-IFN+Ribavirin + Telaprevir 3者併用療法は
治療期間も短く、効果も高いが、副作用も多く、
専門医が治療すべき薬剤である。