

基調講演Ⅲ 「新しい C 型慢性肝炎治療の生命予後と社会に及ぼす影響」

井上 和明 (昭和大学藤が丘病院消化器内科 准教授)

珠久先生ありがとうございます。二人のがんの大家の先生の後で、非常に緊張しております。今まで C 型肝炎ウイルスを研究し、その治療にあたってきたので、これまでの経験を中心に述べさせていただきます。

はじめに

WHOの附属組織である国際がん研究機関(International Agency for Research on Cancer: IARC)によれば、全世界で約1,400万人ががんに罹患し、このうち820万人はがんが原因で死亡している。肝がんの罹患率全がん種中第6位(5.6%)である。死亡者総数は74万人で全がん種中第2位(9.1%)である。

表1 世界各地域における肝がんの背景肝疾患^(*)より改編)

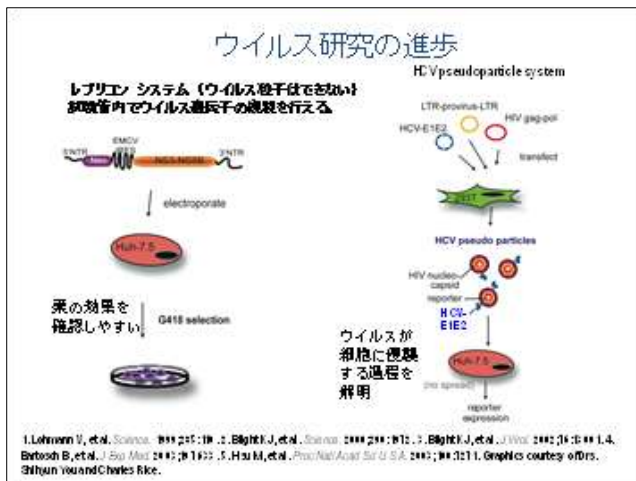
	肝がんの背景肝疾患の原因(%)			
	HBV	HCV	アルコール	その他
欧州	10~15	60~70	20	10
北米	20	50~60	20	>10
アジア・アフリカ	70	20	10	<10
日本	10~20	70	10	<10

(Footnote)
Adapted from Liawt JM, et al. Lancet. 2002 Dec 6; 360(9398): 1907-17. Copyright (2002), with permission from Elsevier.

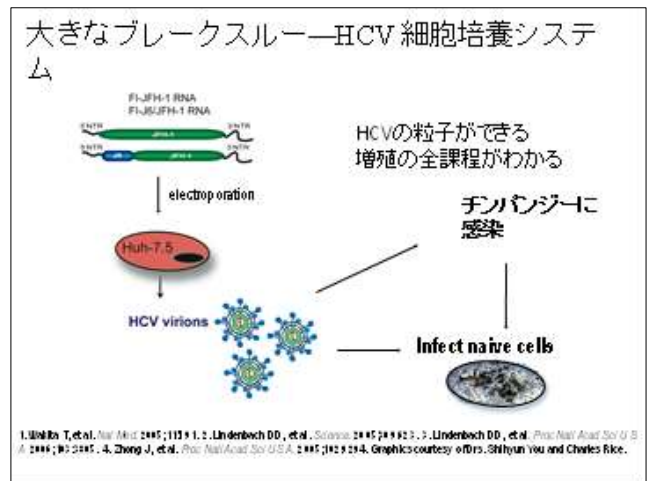
C型肝炎ウイルスによる肝炎をなぜ治療しなくてはならないかという理由は、こちらに(スライド2)お示し、したように肝臓がんの主要な原因だからです。肝臓がんはWHO(World Health Organization:世界保健機構)の報告では、全がん種の中で6番目に多く、死亡者だけで見ると2番目に多い癌であり、いまだに世界的に見ても大きな健康医療上の問題となっております。そしてC型肝炎のこれまでの治療を振り返ると、日本では2011年の9月にテラビック(一般名:テラプレビル)というHCVのNS3の働きを阻害する、直接作用型抗ウイルス剤が認可されるまで、ペグインターフェロンとリバビリン(商品名:レボートル、コペガス)の組み合わせが、約10年近く治療の中心となっておりました。テラビックが出る前までの治療は、言い換えますと非特異的な抗ウイルス剤2剤の組みあわせであり、決してC型肝炎ウイルスそのものをターゲットにした薬ではありません。かつ、非常に副作用の強い薬剤でした。そして副作用の他に、自己免疫性疾患のある方には投与できず、患者さんの対象も極めて限られていました。ちなみに、当時からあった医療費助成制

度から見ると、神奈川県ではインターフェロンとリバビリンの時代の申請者は、せいぜい県全体で月に40人程度でした。現在のようにハーボニー(商品名:レジパスビル/ソホスブビル配合錠)が使用できる時代になると、毎月の申請者が800人くらいまで増加しております。現在では副作用の少ない有効な薬が出たおかげで患者さんの治療への意欲が向上しております。今までの実社会での患者さんの振る舞いは、健診で肝炎ウイルスのチェックも受けず、感染していることを本人も知らずに過ごしているのが大半でした。だから日本に、正確に何人患者さんがいるのか不明ですが、健診や献血のデータから、おそらく治療されてない方が120万人位いるであろうと推定されます。これまでの治療は副作用も多く治療を受けた方も少なかったため、実際に治った方というのは限られていました。

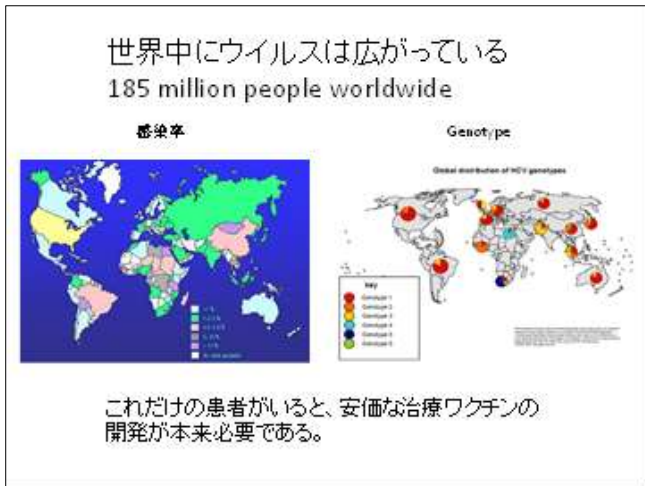
このような画期的な新薬が作りだされた理由は、HCVの増殖システムが確立されたことによります。20年くらい前までは、C型肝炎ウイルスが細胞内でどのように振る舞い、増殖するか全くわかりませんでした。われわれもいろいろな培養細胞を使って、C型肝炎ウイルスが増える細胞を作れることを試みましたが、きれいな増殖系を作ることができませんでした。ところが2000年前後にHCV(C型肝炎ウイルス)の増殖のシステム作り出され、世界的に認知されました。これがウイルス学的に非常に大きなブレークスルーになり、C型肝炎の研究と薬剤の開発が進みました。



その中でも一番大きな貢献は、HCV のレプリコンシステムです。レプリコンシステムは、こちらに (スライド 7) お示したように、C 型肝炎ウイルスの非構造タンパクと、EMCV という別のウイルスと、セレクション遺伝子としてネオマイシンの遺伝子で構成され、このような遺伝子構造で他のフラビウイルスがうまく増えたことにならない試みられたものですが、HCV もこの細胞で非常によく増殖するので世界中に広まりました。ただ HCVレプリコンも、スライド下にお示したように (スライド 7 右下) 増える細胞として一番代表的な Huh-7.5 を載せてありますが、本当に限られた細胞でしか HCV 遺伝子の複製は起こりませんでした。それでもやはり stable な HCV の増殖系ができたことは、画期的でした。これで薬の効果が、非常に容易に確認できるようになりました。また同時期に試みられたものの一つに、HCV の外皮をもつウイルス粒子、シュードウイルス・パーティクル (pseudo-virus particle、偽ウイルス粒子) というシステムが作られ、ウイルスの受容体や entry blocker の研究が発展しました。



そしてさらに、もっとも大きなブレイクスルーとして、これは (スライド 8) 私のラボの先輩である日本の脇田 (隆字) 先生の功績ですが、劇症肝炎由来の genotype2 の HCV が Huh-7.5 の中で非常によく増えることを見つけました。HCV の全長遺伝子が複製して、ウイルス粒子がつくれ、この粒子が感染性を持ち、チンパンジーの感染実験にも成功しました。HCV の全増殖過程がわかるこの大きなブレイクスルーにより HCV の増殖過程が詳細に検討されました。また期を同じくして、世界の健康問題である HCV を研究推進の機運が高まり、1999 年に NIH (National Institutes of Health : 米国国立衛生研究所) で行われた HCV meeting では、クリントン大統領が、HCV 研究に予算をつけ 30 年以内に根絶するという話をされました。これらを契機に HCV 研究は爆発的に促進され、治すことはいいことであるという考えのもと、グローバルな見地から治療のコストを考えることもせず、とにかく研究と治験を一生懸命やるようになりました。

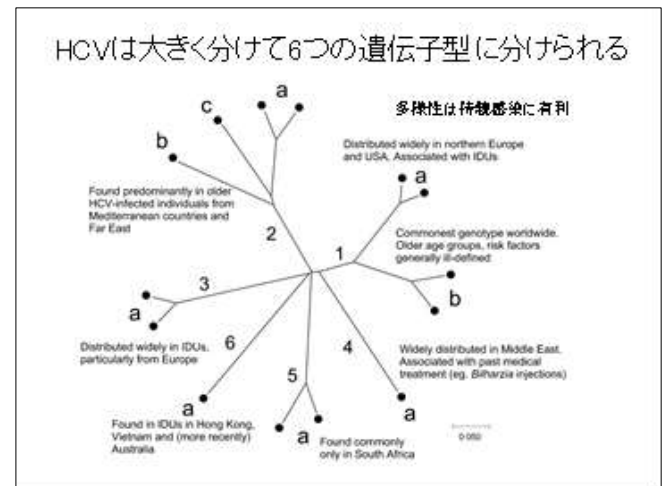


HCV の遺伝子型は六つに分かれており WHO が推計しているだけで、世界でだいたい 1 億 8 千万人くらいはいるだろうと考えられています。これだけたくさんの患者さんがいれば、本来いい治療法というのは、むしろ安価なワクチンを作ることですが、世界中が目の前で使えるようになった増殖系を用いてウイルスの遺伝子をターゲットにした治療を考えました。



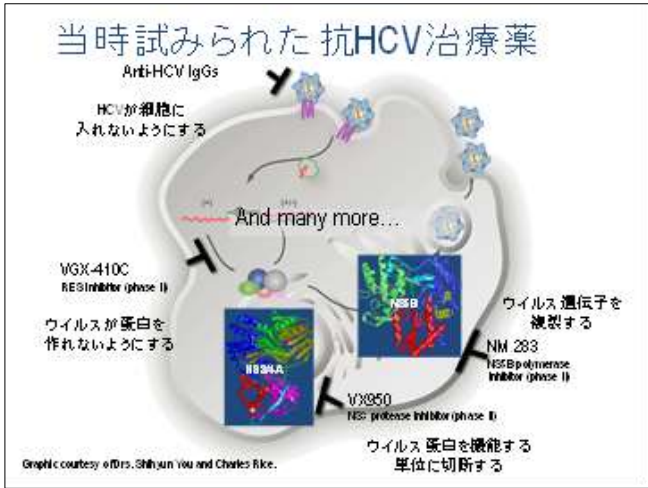
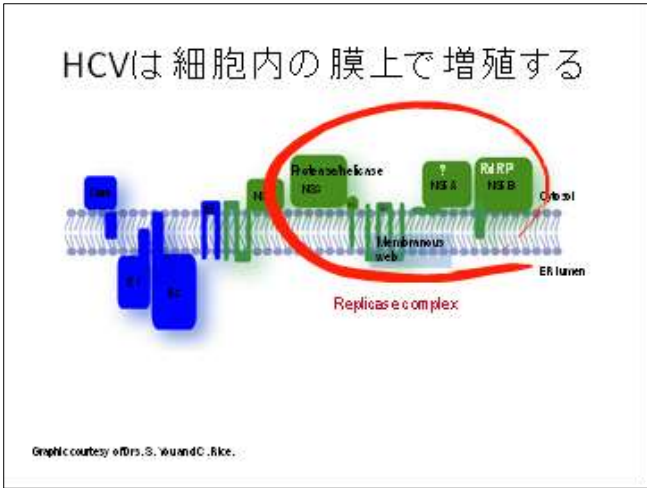
図が小さくて見づらいますが (スライド 12)、もう 1 回 HCV のライフサイクルを見直すと ER の膜上で増えて、ここをターゲットに治療すれば HCV は増えることができません。B 型肝炎との大きな違いは、核の中に入れないことです。だから、HCV は逃げ切って生き続ける聖域がまったくないウイルスです。そういう意味では、叩けば排除できるウイルスという考えで、研究をしたわけです。このウイルスの B 型肝炎とのもう一つの大きな違い、自分の子孫を次の世

代につないでゆく、母児感染という縦糸を持っていないことです。だから細胞質で叩ききってしまえば何とかなるだろうと思ったのですが、意外や意外、大きなハードルがいくつかありました。



一つはジェノタイプといって、世界的に見ると大きく分けて六つくらい、細かくサブタイプを分けると、100 くらいの遺伝子型がありますが、HCV は非常にバリエーションのあるウイルスなので、ウイルスの遺伝子のある部分をターゲットにして治療薬を開発しようとしても、ある遺伝子型に効いても、他の遺伝子型には効かないということが見られ、最初は遺伝子型の壁が乗り越えられませんでした。

次に細胞内のウイルス増殖について考えて頂くと、ウイルス自身の遺伝子がコードするタンパクと、宿主の細胞の複製装置の両者を巧みに利用して増殖します。つまりそのどちらをターゲットにしても、治療になると考えられます。私は世の中の方向と逆に宿主側の増殖に関与する因子をターゲットにした治療を考えました。ただ現在は、ウイルスの遺伝子複製機構に直接働く DAA、(Direct acting antivirals、直接作用型抗ウイルス薬) が主流になっております。

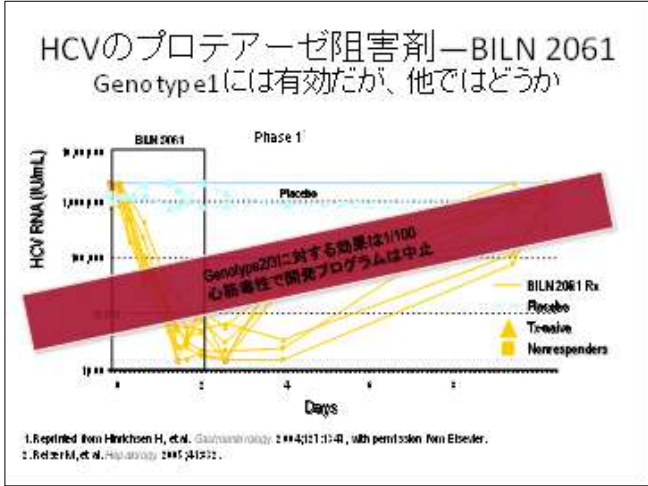


先ほどの絵をもう少し大きくしてみますと（スライド 16）、HCV は ER の膜上で増えています。この増えている場所の中でも、特に機能を持っているタンパクであるプロテアーゼとか、RNA- dependent RNA polymerase（RNA 依存性 RNA ポリメラーゼ）、つまり作られたタンパクを機能的な単位に切る酵素や、遺伝子複製に関与する酵素が治療薬のターゲットになりました。また機能は明確ではないものの NS5A という蛋白を阻害すると、ウイルスが増殖できないことがわかり、これらのタンパクをターゲットにした治療薬が、どんどん開発されました。

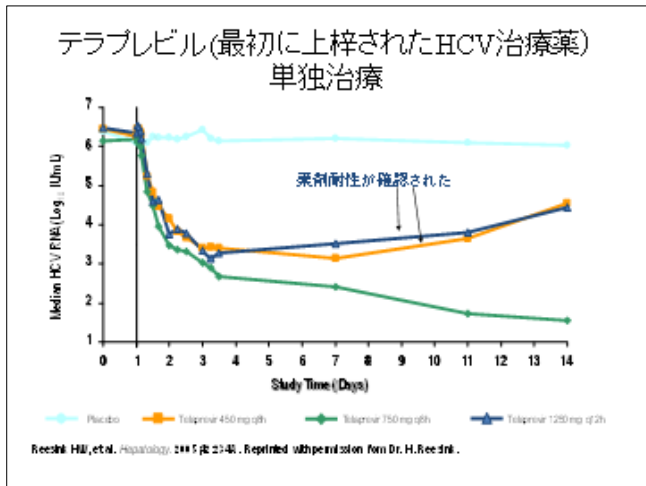
2000 年～2005 年の間に試みられた治療薬は、HCV を細胞内に入れなくするような抗体（スライド 18）や、HCV がタンパクを作れないように IRES という翻訳機構の阻害剤が試みられましたが、この中（スライド 18）で一つだけものになった VX950(後のテラプレビル)というプロテアーゼの阻害剤です。それからポリメラーゼの阻害剤といったものがいろいろと試みられました。ポリメラーゼの阻害剤は、現在ソバルディ（一般名：ソホスブビル）というすごい薬が世の中を席卷していますが、この当時試みられたポリメラーゼ阻害剤は、毒性か、効果が不十分か、耐性によりほとんどすべてが使いものになりませんでした。ウイルスタンパクを対象とした薬剤開発のハードルは、今申し上げましたように、耐性化、毒性、遺伝子型による効果の差などがあり、なかなか臨床現場に出てくるものがありませんでした。



そして HCV の治療薬を作るときに、やっぱり HIV（ヒト免疫不全ウイルス）というのは非常に大きな参考になって、HIV と同じようにプロテアーゼをターゲットにした治療薬というのが、最初に試みられました。

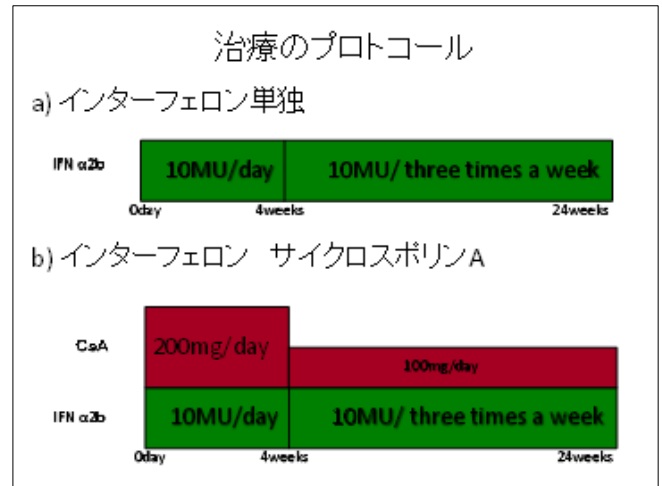


これは（スライド 20）最初に報告されたプロテアーゼ阻害剤ですが、ベーリンガーインゲルハイムという会社の開発した薬剤で、「Nature Medicine（ネイチャーメディスン）」に載りました。この薬はジェノタイプ 1 にはよく効きますが、ジェノタイプ 2 とか 3 には、100 分の 1 以下の効果しか認められません。さらに心筋毒性も強かったので、開発プログラムは中止になりました。

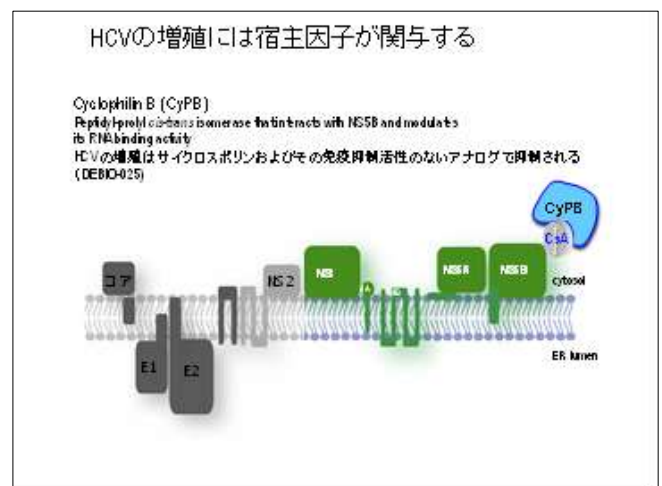


それと耐性化しやすいことの、例をあげますと(スライド 22)最初に認可された、テラプレビルというプロテアーゼ阻害剤は、だいたい単独で 10 日も使用すると、薬剤耐性が誘導され効かなくなります。初期のプロテアーゼ阻害薬は耐性化の問題があり、インターフェロンやリバビリンを治療上外せず、経口薬だけの治療の時代はまだ遠い印象でした。

私自身の薬剤開発の試みも付け加えさせて頂くと、この会でも支援していただいた、ウイルスの増殖に必要な宿主因子を標的にした治療です。この薬剤は耐性化しにくく、どの遺伝子型にも効くことが特徴で、2010 年くらいまでかなり注目された薬剤でした。



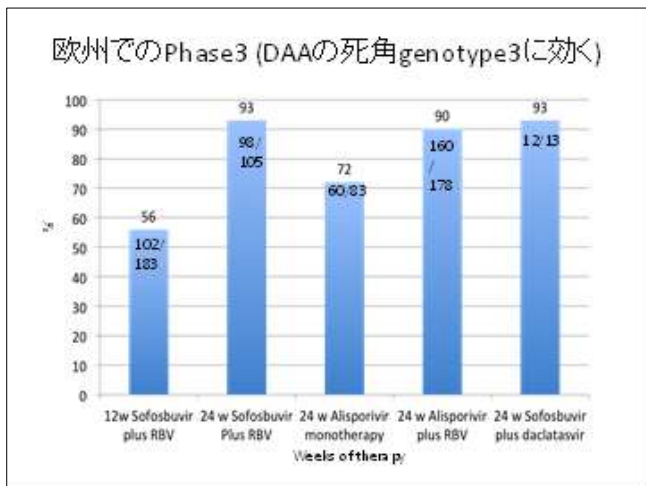
この（スライド 24）薬剤の開発は私が劇症肝炎治療からヒントを得た、インターフェロンとシクロスポリン（商品名：サンディムン、ネオール）の併用療法が HCV の排除を促進する経験に基づいて始まりました。2000 年以前の標準治療はインターフェロン単独で、ジェノタイプ 1 で高ウイルス量の患者では SVR(sustained virological response;持続ウイルス陰性率) は 5% でしたが、シクロスポリンを併用すると SVR が 40%になり、当時としては驚異的な治療として欧米の移植医を中心に注目を集めました。



シクロスポリンが HCV の増殖を抑えるという臨床的事実から研究が始まり、当初は標的とする宿主因子がシクロフィリンかカルシニューリンかわかりませんでした。その後の研究でシクロフィリン A (CyPA) またはシクロフィリン B (CypB) というものが NS5A または NS5B に必要な宿主

因子であり、CypA または CypB と NS5A または NS5B との相互作用をシクロスポリンが抑えると、HCV は増殖できないことがやがて明らかになりました。

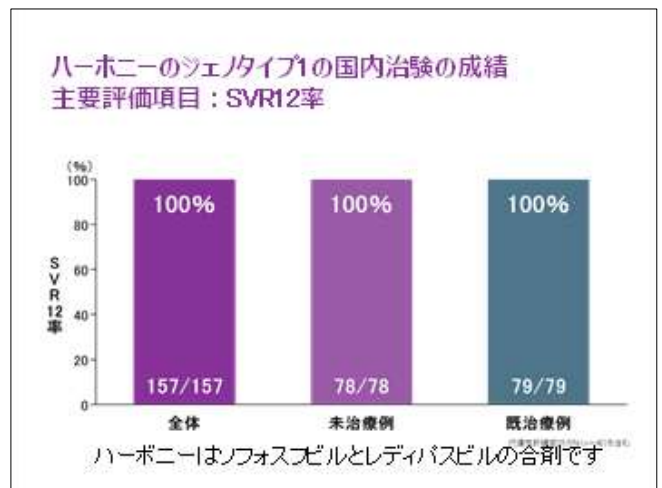
皆さんご存知だと思いますが、シクロスポリンという薬は腎毒性があり血中濃度の測定が必要で非常に使いにくいものです。さらにかなり高濃度を維持しないと抗 HCV 効果を発揮できないことが治療上の大きな問題でした。それを解決したのが DEBIO-025(Alisporivir)という薬剤です。シクロスポリンは環状ペプチドで、11 個のアミノ酸から構成されます。そのうち 2 個を入れ替えると DEBIO-025 になります。この薬剤は耐性化しにくく、どの遺伝子型にも有効でかつ毒性も少なく、比較的安価です。この薬剤の開発で Mauverney 先生と難波先生と一緒に仕事をさせて頂きました。



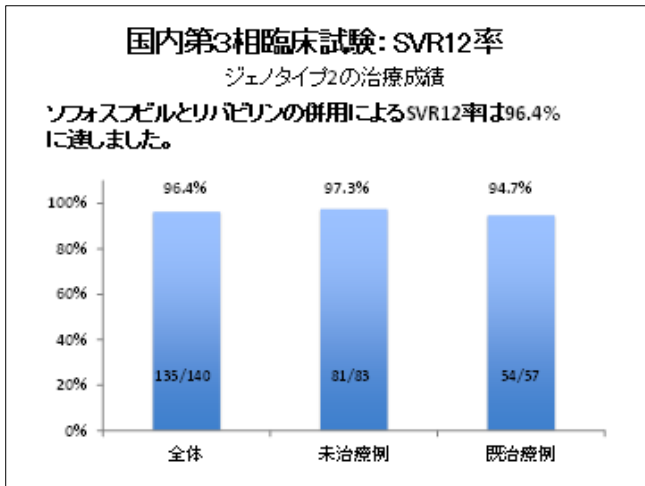
欧州で終わった治験のデータがこのスライドです (スライド 29)。この薬は未だに上梓されていませんが、Alisporivir とリバビリンの組み合わせは、ジェノタイプ 3 に関しては、今のソバルディとリバビリンとあまり変わらないくらい効きます。薬価が安いということは、社会的には非常に意味がありますが、製薬会社的にはメリットがない薬かもしれません。

HCV の治療のパラダイムが大きく変わってしまったのは、ソバルディという薬が、2013 年の 12 月 6 日に FDA (Food and Drug Administration : 米食品医薬品局) に認可されてからです。この薬は圧倒的な効果が

あり、HCV の治療の歴史が変わってしまいました。私は、この薬剤を研究の初期の段階からよく知っていて、日本人のムラカミ君が中心になって一生懸命やっていました。核酸アナログ三リン酸化されて有効な薬剤になりますが、一リン酸化の段階が律速段階です。また一リン酸化したものは細胞膜を透過しにくいのですが、ソバルディはこれらの問題をうまくクリアしてかつ、ミトコンドリア毒性がない驚異的な核酸アナログ製剤で、夢の HCV 治療薬といわれています。非常に効果が長くて、耐性ができにくい。そして毒性が低くて、ほとんどどの遺伝子型にも効いてくるということで、驚異的な薬剤として世間から注目されています。



日本ではハーボニーという薬として、ソホスブビルとレジパスビルという NS5A の阻害剤との合剤と今申し上げたソバルディの単剤が売られています。治験をやったら、なんと 157 人中 157 人全部治ってしまったということで、驚異的な治療成績で世の中に注目されたわけです。この治験も、対象患者をかなり絞ったのではなく、年齢制限なしの治験です。だから 80 歳の方も参加しております。



そして既治療群（スライド 33）には、約 30%近く代償期の肝硬変の方が入っていらっしゃいます。高齢者、前治療無効といったこれまでの治療のハードルをすべて超えてしまったことで、おおいに注目を集めています。ソバルディが出たことで、本当に治療のパラダイムが大きく変わりました。ジェノタイプ 2 については、同じソバルディとリバビリンの併用で、100%ではありませんが、96%は治りました。これらの患者さんは副作用の訴えも少なく今まで苦しくてつらい治療のイメージを一新してしまいました。インターフェロン時代は、治療を始めるとだいたい 2 週間くらいで皆さん治療は嫌だとか、疲れたとかおっしゃいましたが、ソバルディやハーボニーの治療を始めると、治療開始後 2 週間とか 4 週間でお会いすると、皆さん楽になったとおっしゃいます。やってよかったと、まだ治癒判定(治療終了 12 週後で HCV RNA 陰性)が出る前におっしゃいます。ほとんどの方がそうおっしゃるので、体にも非常に楽で有効な治療ができたのだと思います。しかし大きな問題はこの薬の値段です。



アメリカでミラクルドラッグといわれているソバルディは、1 錠 1,000 ドルで売られます。そしてもう一つ小さい問題かもしれませんが、長径 2cm で短径 1cm と大きく飲みにくい薬であるということです（スライド 34）。このような有効な治療薬の出現により、C 型肝炎は本当に根絶されるのかという研究が、この薬が出てすぐ行われました。

The Changing Burden of Hepatitis C Virus Infection in the United States: Model-Based Predictions
Ann Intern Med. 2014;161(3):170-180.

ペーパーマーカーに1度の検診を導入(1945-1965)

米国では2036年までに、新規検診ガイドラインと新薬により、HCV感染者は1,500人中1人程度に減少すると研究者らは予測した。

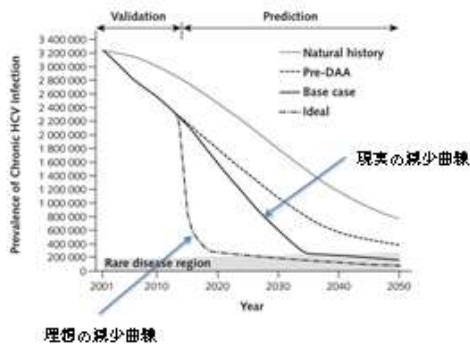
全国規模のHCV検査を1回実施することでHCV感染者933,700人を特定することができると予測した。
全国規模のHCV検査と適時な治療により、今後12年にC型肝炎が大幅に減少することも予測した。
上記の検査により以下の症例がさらに予防できる。

- 肝臓関連死 161,500例
- 肝移植 13,900例
- 肝細胞癌(最も頻度の高い肝癌) 96,300例

実際に検診をどんどん進めて患者を拾い上げて HCV を治療してゆけば、かなりたくさん HCV 関連死を減らせるだろうというのが、この（スライド 35）アメリカの「Annals of Internal Medicine（アナルズ・オブ・インターナル・メディスン）」に載った論文の推定した結果です。

2035年にはHCVは1500人に一人以下の希少疾患になる

Am J Gastroenterol. 2014;109(12):1701-190. doi:10.7326/W14-0393



このスライドの示していることは（スライド 36）、もし一気に治療が進めば 2025 年くらいにはほとんど根絶してしまうだろうということです。また今のペースで減っていても、2035 年くらいには希少疾患になるだろうというものです。希少疾患というのは、だいたい 1,500 人に 1 人以下の患者ということを意味しております。それくらい早いペースで C 型肝炎は減るだろうと予想されております。

日本における C型肝炎ウイルス感染者の現状

日本において C型肝炎ウイルスに感染しており、かつ治療を受けていない患者さんは、約120万人にのぼると推定されます。

C型肝炎ウイルスに感染しながらも治療を受けていない人の推計

1,200,000 人

※日本における慢性HCV感染者(1100万人)のうち治療を受けていない患者数(120万人)を推定

日本では日本肝臓学会も 120 万人くらいは治療が必要な慢性 C 型肝炎の患者がいるだろうと推定しております。そして C 型肝炎に関していうと、120 万人がみんな治療したとすると、一疾患に薬代だけで 8 兆 400 億円かかります。国家予算が 96 兆円であるということを考えると非常に大きな負担です。私の病院のある神奈川県医療助成の申請も、県庁の担当者に向うと、インターフェロン時代は一月の申請書が 30 枚だったのが、シメプレビル

（商品名：ソプリアド）という NS3 を標的とした比較的副作用が少ない薬が出て 100 枚に増え、今回ソバルディが出てからは月 800 枚の申請書が提出されるということです。このことは患者さんが、どんどん治療を受けようとしていることを物語っております。尚この申請書を出すと、月に 1 万円か 2 万円の負担で治療が受けられます。3 カ月の医療費として合計 3 万～6 万円で治療できるわけですが、採血代とか診療費とかいろいろ含めて 1 人 700 万円とすると、800 人で 56 億円が飛んでしまいます。C 型肝炎の医療費は社会にとってかなり大きな負担となります。そして、アメリカでは支払いの拒否というのがかなり起こっております。このハーボニーをカバーするという一般の保険でやっても、書類の不備とかで突き返されて、払ってもらえないのが 8%ある一方で、メディケアでは、50%は払われない。逆にいえば、メディケアでも 50%払ってくれるというのはすごいかもしれませんが、そこが大きな問題です。それから、CBS の今年 2 月 7 日の朝のニュースを見ていると、在郷軍人の方たちが治療を受けられないので、デモ隊が出て抗議をして、議会でも問題になりました。そして治療が高額であるために、開発者のレイモンド・シナチ先生が非難の対象になっております。彼は本当に立派な基礎研究者で、私もウイルス学者として大変尊敬している方ですが、一時（ベテランズ・アフェア）のメディカルセンター（アトランタ VA（在郷軍人）メディカルセンター）の研究所に属していたということで、私たちの研究費を使って私腹を肥やしたというような、感情的な言い方で非難されております。アメリカでは慢性 C 型肝炎の治療が本当に社会の大きな問題になってしまっています。オープンに議論することがアメリカのいい点であると思いますが、最近の感情的対応からアメリカの変質を感じます。シナチ先生、実はご出身はアレキサンドリアの生まれでエジプト人です。世界で一番 C 型が蔓延している国はどこか、皆さんご存知かとは思いますが、実はシナチ先生の母国のエジプトです。C 型肝炎の感染者は世界で 1 億 8 千万人いるんですが、エジプトは人口 8,200 万人のうち 1,200 万人感染している、世界一感染率の高い国です。その理由はエジプトがイギリスの植民地時代にナイル川周辺のビルハルツ住血吸虫を駆除するために、イギリスの先生が皆さん

に注射をして針を変えなかった為か、ほとんどの人が感染して、非常に高い感染率が今なお問題になっております。日本では120万人、アメリカ320万人と、いろんな国でHCV感染者はいるのですが、ソバルディはFDAに認可される前から、外交上の取引に使われ、アメリカはこの薬をエジプトに供与することを決めました。これはソバルディを売り出す前の段階ですけれども、エジプトの保健大臣が議会で、ウェブサイトに登録してくれれば治療が受けられますよ、と演説しております。3日間で17万人が登録したということで、それで打ち止めですが、本当にたくさんの方がこの薬に殺到しているという状況です。もちろんソバルディを定価で売ったわけではなく、実は99%ディスカウントで提供しています。もし17万人の方を定価で治療したとすると、エジプトの国家予算の3分の1を占めるので、薬価の問題をどう解決するかというのが非常に大きな問題です。それで、歌舞伎ではありませんが傾城の妙薬ハーボニーからわれわれは何を学ぶべきかということです。先ほど、二人の先生からお伺いしたような抗がん剤と違って、ソバルディやハーボニーは、適応が極めて明確で、効果判定も容易でほとんどの方がウイルスが消えて治癒します、また忍容性も非常に優れ使用期間限定の薬剤であり(12週間)、適応を絞るというのはほとんど不可能な薬です。そういった薬が上梓されるとほとんどの患者さんが治療を希望されますが、現状を放置すると国家を揺るがす財政負担になります。本来ウイルス学の王道は、安価で地球上どこでも使える予防のワクチン、さらには治療のワクチンを作ることです。アメリカの研究のトレンドもその方向にシフトしているように感じます。また日本においては、ペプチド創薬に世界に冠たる技術があるので、そのような技術も動員して新たなトランスレーショナル・リサーチの発展が必要ではないかと感じております。以上です。どうもご清聴ありがとうございました。

珠久：ありがとうございました。第二部へ投げかける大きな課題も含めて、素晴らしい内容をお話していただきましたが、ご質問等ございましたら、はいどうぞ。

フロア男性：面白いお話ありがとうございました。元富士フイルムのマツダと申します。ハーボニーが出たところで、ちょ

と蒸し返すようで申し訳ないですけれども、先ほど、シクロスポリン等のお話がありました。同じカルシニューリン阻害薬で、例えば他のものと比較したようなデータはないでしょうか。それからもう一つ、C型肝炎の中で、インスリン抵抗性があるとか、鉄過剰症だとか、そういういろんな症状があると思いますがその辺のところに関して、ハーボニー以外、結局いわゆるファーマコエコノミクスの観点から見るわけですけれども、遡って何かその辺の治療に結びつくような薬剤の可能性はあるものか、教えていただきたいと思いません。

井上：非常に難しい質問だと思うんですが、カルシニューリン阻害剤という見方をしてしまうと、たぶん効くものはないと思います。これは詳しく申し上げなかったんですが、シクロスポリンというのは二つの作用機序があります。シクロフィリンに効く部分と、カルシニューリンに効く部分と、二つのバインディングサイトがあって、このDEBIO-025という薬剤は、カルシニューリンとのバインディングサイトはほとんど潰れています。だから、カルシニューリンにはまったく影響を与えず、シクロフィリンに効きます。そういうものがHCVの増殖を抑制することがわかり、これに関してはいくつかの誘導体が作られて、前臨床の段階で検討されたんですが、既にあつたDEBIO-025を超えるものがなかったため、結局治験に入らずに終わっていると。そういう段階だと思います。それとハーボニーが出た後に、そういう質問がいろいろ出ると私も難しく答えられないのですが、宿主側の因子で何か治療に結びつくものというのは、現実を探してみると、なかなかないのが現状じゃないかと思います。ただ、発がんを防ぐためには、後半のお話であるように、さまざまな生活上の、自分で守っていきなさいいけないことがあると思うんですが、ハーボニーのすごいところは、ホスト側のファクターなんてまったく関係ないよ、ということなんですね。感染症の治療なので、ここは免疫療法とかとの大きな違いです。感染している人は遺伝子がどうであれ、全然関係なく効いちゃうところが本当にすごいところだと思うんです。インターフェロン時代はインターフェロンによる宿主の免疫応答を介した作用だったので、私たちはIL28の遺伝子ターゲットも散々見て、そういったもので、効くタイプと効かないタイプというのがはっきりしたんですが、ハーボニーになったら

何も考えなくてもほとんど効いちゃうんです。だんだんわれわれ肝臓専門医なんかいらなくなっちゃうんじゃないか、というくらい簡単に効いてしまうと。そういう時代になってきているんじゃないかなと思うんです。だから鉄過剰症とかに関

しては、鉄過剰というのは発がんの促進因子なのでよくないんですが、そういう方でもハーボニーだったら、たぶんきれいに効くと思います。

フロア男性：ありがとうございます。