

肝炎研究 107 年戦略 (案)

平成 2320 年 6 月 20 日

肝炎治療戦略会議

はじめに

- 我が国における肝炎研究は、血清肝炎調査研究班（昭和3838年度）として開始され、非A非B型肝炎研究班等研究事業名や研究テーマを変更しながら継続的に行われてきた。
その後、平成10年度に新興・再興感染症研究事業の中で、ウイルス肝炎及びその進展した病態としての肝硬変、肝がんについての研究が進められてきた。
また、平成14年度から、独立した肝炎の研究事業として「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」が開始され、基礎から臨床応用分野まで幅広く研究が進められ、現在まで継続している。
- ~~○ ウイルス肝炎は、国内最大の感染症であり、感染した状態を放置すると重篤な病態を招く疾患である。平成19年11月に与党肝炎対策プロジェクトチーム（座長：川崎二郎衆議院議員）において、「新しい肝炎総合対策の推進について」が取りまとめられ、その中で「研究の促進」が指摘された。~~
~~また、肝炎患者団体や薬害肝炎原告団を始め、多くの患者関係者や国民から、肝炎に対する治療成績の向上に向けた取組を期待する声が上げられた。~~
- 平成20年6月こうした動きを受けて、国内の肝炎研究の専門家が集まり、ここに肝炎研究の今後の方向性やその実現に向けた対策について記した「肝炎研究7年戦略」を取りまとめた。以後、厚生労働省としてはこれを受けて、本年度から7年間で、肝炎治療実績の大幅な改善につながる成果の獲得を目標とし、その取組が肝炎患者、国民に還元されるよう、肝炎、肝硬変及び肝がんを含めた肝疾患の研究の充実・強化に全力で取り組んできたところむべきである。
- 平成22年1月に「肝炎対策基本法」が施行され、同法において策定することとなっている「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」が本年5月16日に告示され、この指針においても肝炎に関する基礎、臨床及び疫学研究等を総合的に推進する必要があると明記された。

- これらの経緯を踏まえ、肝炎研究7カ年戦略の中間年に当たる本年、国内の肝炎研究の専門家が再度集まり、これまでの研究の進捗状況を評価した上で、戦略見直しの検討を行った。その結果を、平成24年度を初年度とする新たな「肝炎研究10カ年戦略」として取りまとめ、今後の肝炎研究の方向性を提示する。

1. 研究の現状及び課題

(1) 臨床研究

① B型肝炎

インターフェロンによる治療効果（臨床的治癒率）VR (Virological Response) 率は約20～30%であり、臨床的治癒に至らない多くのインターフェロンによる治療効果が期待し難い症例では、ウイルス増殖持続抑制目的の逆転写酵素阻害剤の継続投与治療が行われているに依存している。

しかし、この逆転写酵素阻害剤を長期間投与した場合、高率でウイルスの遺伝子変異（変異株）が生じ、薬剤耐性化したウイルスによる肝炎の悪化が問題となっている。また、変異が出現しない例においても5年から10年以上の長期投与が必要である。

② C型肝炎

根治治療と言えるインターフェロンの治療効果は、近年飛躍的に上昇し、インターフェロン治療を断念していた患者の再チャレンジを促した。ペグインターフェロンとリバビリン併用療法において、難治症例である1b型の高ウイルス量症例以外では、90%近く約80%のSVR (Sustained Virological Response) 根治率となっている。

またしかしながら、1b型の高ウイルス量症例の治療効果根治率に関しては、今年度に導入予定のプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法により約70～80%のSVR率が期待できるが、依然として50%程度にとどまり、特に高齢の女性への治療効果は男性に比して有意に低率で、またインターフェロンに対する副作用のための離脱者及び非適応者が存在することが問題となっている。

③ 肝硬変

B型肝炎由来でウイルス増殖を伴う代償性肝硬変では、逆転写酵素阻

害剤の投与で著明な病態改善が見られている。また、C型肝炎由来の代償性肝硬変では、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法が可能となり、SNR率の上昇が期待される。~~血小板減少状態にある患者に対して脾臓摘出手術を行い、さらにインターフェロンを投与することにより、一部の症例において、著効を得ている。~~

ただし、非代償性肝硬変に関しては、根治治療は困難であり、多くの症例で肝庇護療法や食道静脈瘤への対処など対症療法が主体となっていることから、新たな根治治療が求められている。

④ 肝がん

早期がんではラジオ波焼灼療法や手術により、局所の治療の成績は良いものの、ウイルスそのものは残存しており、肝炎の根治は困難である。このため、肝がんの再発率は極めて高く、肝がん再発防止策の確立が急務である。

また、肝がん全体では、5年生存率は約30~40~~25~30~~%にとどまっている。

(2) 基礎研究

基礎的分野では、困難と言われた培養細胞におけるC型肝炎ウイルス増殖系を確立するとともに、安定した動物感染モデルであるヒト肝細胞キメラマウスを世界に先駆けて作成した。これを用いて、C型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明が進み、増殖阻止の機序を解明し、C型肝炎ワクチン開発の基礎を確立するなど、臨床応用が今後期待される研究を実施している。

一方で、B型肝炎ウイルスの細胞培養系は未だ確立されておらず、レセプターも依然として不明であり、感染複製のメカニズムが解明されていない。

しかし、肝炎ウイルス感染後の病態進行過程や抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性化など、そのメカニズムが解明されていない。

(3) 疫学研究

疫学研究としては、肝炎ウイルス感染者数の推計の基になるデータ収集を行い、様々な行政施策の立案に生かされてきたものの、その一方で、調査地域の偏在が見られ、全国規模の研究が十分に行われていない。

2. 今後の研究における方向性

(1) 臨床研究

B型肝炎については、多剤耐性ウイルスの機序の解明を目指した研究を行うとともに、臨床的治癒VR率の改善、及びHBs抗原の消失を目指した新規治療法の開発等の研究を行う。

C型肝炎については、最新の治療法を含めた治療の標準化や難治例に対する治療法に関する次世代的なインターフェロンの治療法による根治率の改善やより副作用の少ない治療薬・治療法の開発を目指した研究を行う。

肝硬変については、肝線維化機序を解明し、治療に結びつける研究や再生医療を利用した根治治療を考慮した研究を行う。

肝がんについては、発がん機構の解明や再発の抑制がんの診断マーカーや最新の画像機器を用いた超早期発見技術の開発や新規治療法の開発に関する研究を行う。

また、経口感染するウイルス性肝炎やNAFLD/NASHの病態解明と治療に関する研究を行う。

(2) 基礎研究

安定したウイルス培養細胞系及び感染モデル動物モデルを用いた研究を推進して、肝炎ウイルス感染後の各病態別及び病態進行に関わるメカニズムの解明過程、抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性変異に関わる過程、さらにウイルス感染に関わる宿主因子に関する研究を進める。

また、新たな技術（ヒトiPS細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）、ジェノミクス解析等）の、肝炎、肝硬変及び肝がん研究への活用に関する研究を行う。

さらに、肝炎ウイルスに関する基礎研究及び疫学研究から得られる研究情報を統合し、肝炎の研究及び臨床などに有用なデータベースを構築する。

(3) 疫学研究

肝炎対策の推進につなげるため、感染者数の実態を明確にするための全国規模でかつ継続的な研究を行う。また、ウイルス性肝炎の長期経過・予後調査に関する全国規模でかつ継続的な研究を行う。

(4) 行政研究

肝炎対策を効果的に推進するため、肝炎対策の推進に関する基本的な指針に基づき、検診、感染予防や偏見・差別の防止、医療体制等に関する研究を行う。

(5) B型肝炎の創薬実用化研究

B型肝炎はC型肝炎と比較して治療成績が低く、インターフェロン製剤投与によるB型肝炎のVR率は依然として約20～30%にとどまっている。また、逆転写酵素阻害剤はごく一部の症例を除いて継続的に投与する必要がある、継続投与により薬剤耐性が出現することも問題となっている。

このような状況を踏まえ、本戦略期間中に、B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を目指し、基盤技術の開発を含む創薬研究や、治療薬としての実用化に向けた臨床研究等を総合的に推進する。

上記の臨床、基礎、疫学等各分野における研究を支持し、基盤となる人材の養成を図る。

3. 具体的な今後期待される新たな研究課題

(1) 臨床研究

① B型肝炎

- ・ B型肝炎に対する逆転写酵素阻害剤及びインターフェロン製剤投与による治療の最適化に関する研究
- ・ 多剤薬剤耐性ウイルスのため難治化したB型肝炎における病態解明と新規逆転写酵素阻害剤による治療に関する研究
- ・ 免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立及び長期経過症例の検討に関する研究

② C型肝炎

- ・ C型肝炎に対する最新の治療法（治療薬、治療期間など）を含めた治療の標準化に関する研究
- ・ C型肝炎におけるインターフェロン難治例（無効例、再燃例）を対象にした治療方法に関する研究
- ・ 肝移植後のC型肝炎再発に対する治療方法に関する研究
- ・ C型肝炎における免疫賦活作用の増強を治療等に応用した研究

③ 肝硬変

- ・ 肝硬変からの発がん予防を念頭においた治療法（がんワクチン、免疫細胞導入などの免疫賦活療法など）に関する研究
- ・ 肝硬変における肝線維化の非観血的な検査法に関する研究

④ 肝がん

- ・ 最新の知見を踏まえた、肝がんに対する診断及び治療の標準化に関する研究

- ・ジェノミクス解析を用いた肝がん再発因子（遺伝的素因、がん遺伝子異常）の同定による分子標的治療薬の新規開発等、肝がんの再発抑制に関する研究
- ・放射線治療や免疫療法を従来の化学療法と組み合わせた集学的治療法に関する研究

⑤ その他

- ・経口感染によるウイルス性肝炎の予防・治療に関する研究
- ・NAFLD/NASHの病態解明及び治療法に関する研究

(2) 基礎研究

- ・C型肝炎ウイルスの複製増殖機構及び病態発現機構等に関する研究
- ・新たな技術（ヒトiPS細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）、ジェノミクス解析等）の、肝炎、肝硬変及び肝がん研究への活用に関する研究
- ・肝炎ウイルスによる発がん機構の解明及び新規抗がん剤の開発に関する研究
- ・肝がんの幹細胞に対する治療法の開発に関する研究

(3) 疫学研究

- ・ウイルス性肝炎に関するウイルス側及び宿主側因子の情報も含めた長期経過・予後調査に関する全国規模のデータベース構築と、それを用いた肝炎医療の水準の向上に資する研究
- ・ウイルス肝炎患者数の動向予測に関する研究

(4) 行政研究

- ・地域における肝炎診療連携の推進等、肝炎医療体制の整備に資する研究
- ・肝炎ウイルス検査の実態把握と今後の在り方に関する研究
- ・肝炎ウイルスの感染予防ガイドラインの作成に関する研究
- ・職域における肝炎患者等に対する望ましい配慮の在り方に関する研究
- ・肝炎、肝硬変及び肝がん等の病態別の実態を把握する研究
- ・肝炎患者等に対する偏見や差別の実態を把握し、被害を防止するための研究
- ・新規開発も含めたB型肝炎ワクチンの在り方に関する研究

(5) B型肝炎創薬実用化研究

① 化合物の探索

- ・既存薬剤の周辺化合物の探索による新薬開発に関する研究

- ・候補化合物の大規模スクリーニングに関する研究
- ② ウイルス側の解析
 - ・ウイルス感染複製機構の解明に関する研究
 - ・レセプター等の標的物質の探索・構造解析に関する研究
 - ・ウイルス糖鎖解析に関する研究
 - ・ウイルスゲノム解析に関する研究
- ③ 宿主因子の解析
 - ・自然免疫系の解析に関する研究
 - ・ゲノムワイド関連解析による宿主因子の解析に関する研究
 - ・B型肝炎完治に向けた新規治療法の開発に関する研究
- ④ 実験手段の開発
 - ・B型肝炎ウイルス持続感染を再現する効率的な培養細胞系の開発に関する研究
 - ・HBV感染小動物モデルの開発に関する研究

4. 戦略の目標

~~以上の研究結果から、今後10-7年間（平成240年度～平成3326年度）で、前述の各研究課題に取り組み、いまだ解明されていない肝炎等本態解明に迫り、さらに肝がんにおけるがん診断マーカーや画像診断等新たな肝疾患の検査法の開発や、新規治療法の開発等を行い、その成果を予防、診断及び治療に反映させる。~~

その結果として、これまで改善が極めて困難と言われてきた肝疾患の治療成績について、

- (1) インターフェロン製剤投与による B型肝炎の臨床的治癒VR率を現状の約20%～30%から約40%まで改善、
- (2) C型肝炎（1 b 高ウイルス型）の根治SVR率を現状の約50%から約870%まで改善、
- (3) 非代償性肝硬変（Child-Pugh C）における5年生存率を現状の約25%から、B型肝炎由来では約50%まで、C型肝炎由来では約35%まで改善、
- (4) 進行肝がんの5年生存率を現状の約25%から約40%まで改善、

を目指す。

5. 上記研究を進めるための基盤整備

(1) 新規重要課題の早急な実施

肝炎に係る研究費として、平成14年度以降、毎年度重点化を重ねてきた。本戦略に掲げた計1-7の新規課題の研究に、着実に対応していくために、肝炎等克服緊急対策研究費等肝炎に係る研究費の更なる重点化が必要である。

(2) 研究の集中化と一元化の実現

肝疾患についての研究は、各地の研究機関等において行われているが、それぞれ独自に行われ、特定分野の研究が進まないといったことが生じがちであることから、研究情報を一元化し、全体を調整する機関が求められてきた。

そこで、国立感染症研究所において、研究の方向性を定め、研究成果の情報収集・解析、研究者の育成を新たに実施し、本邦における肝炎研究の中核的機関としての機能を充足させるため、体制の整備を図る必要がある。

また、肝疾患について、臨床研究や情報発信を担う国立国際医療センターの役割も重要であり、両機関が互いの機能を補完しながら、国全体の肝炎研究を先導していく必要がある。

(3) 人材育成

基礎、臨床、疫学等研究分野のすべてにおいて、肝炎研究の人材不足に対応するため、若手研究者の育成・活用に係る取組の充実・強化を図る。

(4) 国際交流

外国人研究者の招へいに係る事業費、外国への日本人研究者の派遣に係る事業費、外国の研究機関等への委託事業費などの重点化を図り、国外において実施されている研究等に関する情報を積極的に取り入れ共有し、また、人的な交流も行う。

6. 戦略の評価と見直し

本戦略は、平成24本年度から10-7年間における戦略目標の達成を目指し、重点課題について集中的に研究を進めていくものであるが、研究の進捗状況を5-3年後に評価した上で見直し、必要な措置を講ずる。

※VR (Virological Response) : VR とは、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療時の効果判定基準のひとつである。HBe抗原陽性例に対するインターフェロン治療では、治療終了後24週経過した時点で、HBe抗原が陰性化することに加えて、血中HBVDNA量が 10^5 copies/ml未満に低下した例を、HBe抗原陰性例に対するインターフェロン治療では、治療終了後24週経過した時点で 10^4 copies/ml未満に低下した例をVR例という。

※SVR (Sustained Virological Response) : SVR とは、C型肝炎に対する抗ウイルス治療時の効果判定基準のひとつである。抗ウイルス治療終了後24週経過した時点で血中HCVRNAが陰性化した例をSVRという。

肝炎研究10カ年戦略（案）

平成23年 月 日
肝炎治療戦略会議

はじめに

- 我が国における肝炎研究は、血清肝炎調査研究班（昭和38年度）として開始され、非A非B型肝炎研究班等研究事業名や研究テーマを変更しながら継続的に行われてきた。
その後、平成10年度に新興・再興感染症研究事業の中で、ウイルス肝炎及びその進展した病態としての肝硬変、肝がんについての研究が進められてきた。
また、平成14年度から、独立した肝炎の研究事業として「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」が開始され、基礎から臨床応用分野まで幅広く研究が進められ、現在まで継続している。
- 平成20年6月、国内の肝炎研究の専門家が集まり、肝炎研究の今後の方向性やその実現に向けた対策について記した「肝炎研究7カ年戦略」を取りまとめた。以後、厚生労働省としてはこれを受けて、肝炎治療実績の大幅な改善につながる成果の獲得を目標とし、その取組が肝炎患者、国民に還元されるよう、肝炎、肝硬変及び肝がんを含めた肝疾患の研究の充実・強化に取り組んできたところである。
- 平成22年1月に「肝炎対策基本法」が施行され、同法において策定することとなっている「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」が本年5月16日に告示され、この指針においても肝炎に関する基礎、臨床及び疫学研究等を総合的に推進する必要があると明記された。
- これらの経緯を踏まえ、肝炎研究7カ年戦略の中間年に当たる本年、国内の肝炎研究の専門家が再度集まり、これまでの研究の進捗状況を評価した上で、戦略見直しの検討を行った。その結果を、平成24年度を初年度とする新たな「肝炎研究10カ年戦略」として取りまとめ、今後の肝炎研究の方向性を提示する。

1. 研究の現状及び課題

(1) 臨床研究

① B型肝炎

インターフェロンによるVR (Virological Response) 率は約20~30%であり、インターフェロンによる治療効果が期待し難い症例では、ウイルス増殖持続抑制目的の逆転写酵素阻害剤の継続投与治療が行われている。

しかし、この逆転写酵素阻害剤を長期間投与した場合、ウイルスの遺伝子変異(変異株)が生じ、薬剤耐性化したウイルスによる肝炎の悪化が問題となっている。また、変異が出現しない例においても5年から10年以上の長期投与が必要である。

② C型肝炎

根治治療と言えるインターフェロンの治療効果は、近年飛躍的に上昇し、インターフェロン治療を断念していた患者の再チャレンジを促した。ペグインターフェロンとリバビリン併用療法において、難治症例である1b型の高ウイルス量症例以外では、約80%のSVR (Sustained Virological Response) 率となっている。

また、1b型の高ウイルス量症例の治療効果に関しては、今年度に導入予定のプロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法により約70~80%のSVR率が期待できるが、依然として副作用のための離脱者及び非適応者が存在することが問題となっている。

③ 肝硬変

B型肝炎由来でウイルス増殖を伴う代償性肝硬変では、逆転写酵素阻害剤の投与で著明な病態改善が見られている。また、C型肝炎由来の代償性肝硬変では、ペグインターフェロンとリバビリン併用療法が可能となり、SVR率の上昇が期待される。ただし、非代償性肝硬変に関しては、根治治療は困難であり、多くの症例で肝庇護療法や食道静脈瘤への対処など対症療法が主体となっていることから、新たな根治治療が求められている。

④ 肝がん

早期がんではラジオ波焼灼療法や手術により、局所の治療の成績は良いものの、ウイルスそのものは残存しており、肝炎の根治は困難である。このため、肝がんの再発率は極めて高く、肝がん再発防止策の確立が急

務である。

また、肝がん全体では、5年生存率は約30～40%にとどまっている。

(2) 基礎研究

基礎的分野では、困難と言われた培養細胞におけるC型肝炎ウイルス増殖系を確立するとともに、安定した動物感染モデルであるヒト肝細胞キメラマウスを世界に先駆けて作成した。これを用いて、C型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明が進み、臨床応用が今後期待される研究を実施している。

一方で、B型肝炎ウイルスの細胞培養系は未だ確立されておらず、レセプターも依然として不明であり、感染複製のメカニズムが解明されていない。

(3) 疫学研究

疫学研究としては、肝炎ウイルス感染者数の推計の基になるデータ収集を行い、様々な行政施策の立案に生かされてきたものの、その一方で、調査地域の偏在が見られ、全国規模の研究が十分に行われていない。

2. 今後の研究における方向性

(1) 臨床研究

B型肝炎については、多剤耐性ウイルスの機序の解明を目指した研究を行うとともに、VR率の改善、及びHBs抗原の消失を目指した新規治療法の開発等の研究を行う。

C型肝炎については、最新の治療法を含めた治療の標準化や難治例に対する治療法に関する研究を行う。

肝硬変については、肝線維化機序を解明し、治療に結びつける研究や再生医療を利用した根治治療を考慮した研究を行う。

肝がんについては、発がん機構の解明や再発の抑制に関する研究を行う。

また、経口感染するウイルス性肝炎やNAFLD/NASHの病態解明と治療に関する研究を行う。

(2) 基礎研究

安定したウイルス培養細胞系及び感染動物モデルを用いた、肝炎ウイルス感染後の各病態別及び病態進行に関わるメカニズムの解明に関する研究を進める。

また、新たな技術（ヒトiPS細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、

肝細胞増殖因子（HGF）、ジェノミクス解析等）の、肝炎、肝硬変及び肝がん研究への活用に関する研究を行う。

(3) 疫学研究

肝炎対策の推進につなげるため、感染者数の実態を明確にするための全国規模でかつ継続的な研究を行う。また、ウイルス性肝炎の長期経過・予後調査に関する全国規模でかつ継続的な研究を行う。

(4) 行政研究

肝炎対策を効果的に推進するため、肝炎対策の推進に関する基本的な指針に基づき、感染予防や偏見・差別の防止、医療体制等に関する研究を行う。

(5) B型肝炎の創薬実用化研究

B型肝炎はC型肝炎と比較して治療成績が低く、インターフェロン製剤投与によるB型肝炎のVR率は依然として約20～30%にとどまっている。また、逆転写酵素阻害剤はごく一部の症例を除いて継続的に投与する必要があり、継続投与により薬剤耐性が出現することも問題となっている。

このような状況を踏まえ、本戦略期間中に、B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を目指し、基盤技術の開発を含む創薬研究や、治療薬としての実用化に向けた臨床研究等を総合的に推進する。

上記の臨床、基礎、疫学等各分野における研究を支持し、基盤となる人材の養成を図る。

3. 具体的な研究課題

(1) 臨床研究

① B型肝炎

- ・ B型肝炎に対する逆転写酵素阻害剤及びインターフェロン製剤投与による治療の最適化に関する研究
- ・ 多剤薬剤耐性ウイルスのため難治化したB型肝炎における病態解明と新規逆転写酵素阻害剤による治療に関する研究
- ・ 免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立及び長期経過症例の検討に関する研究

② C型肝炎

- ・ C型肝炎に対する最新の治療法（治療薬、治療期間など）を含めた治療

の標準化に関する研究

- ・ C型肝炎におけるインターフェロン難治例（無効例、再燃例）を対象にした治療方法に関する研究
- ・ 肝移植後のC型肝炎再発に対する治療方法に関する研究
- ・ C型肝炎における免疫賦活作用の増強を治療等に応用した研究

③ 肝硬変

- ・ 肝硬変からの発がん予防を念頭においた治療法（がんワクチン、免疫細胞導入などの免疫賦活療法など）に関する研究
- ・ 肝硬変における肝線維化の非観血的な検査法に関する研究

④ 肝がん

- ・ 最新の知見を踏まえた、肝がんに対する診断及び治療の標準化に関する研究
- ・ ジェノミクス解析を用いた肝がん再発因子（遺伝的素因、がん遺伝子異常）の同定による分子標的治療薬の新規開発等、肝がんの再発抑制に関する研究
- ・ 放射線治療や免疫療法を従来の化学療法と組み合わせた集学的治療法に関する研究

⑤ その他

- ・ 経口感染によるウイルス性肝炎の予防・治療に関する研究
- ・ NAFLD/NASHの病態解明及び治療法に関する研究

(2) 基礎研究

- ・ C型肝炎ウイルスの複製増殖機構及び病態発現機構等に関する研究
- ・ 新たな技術（ヒトiPS細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）、ジェノミクス解析等）の、肝炎、肝硬変及び肝がん研究への活用に関する研究
- ・ 肝炎ウイルスによる発がん機構の解明及び新規抗がん剤の開発に関する研究
- ・ 肝がんの幹細胞に対する治療法の開発に関する研究

(3) 疫学研究

- ・ ウイルス性肝炎に関するウイルス側及び宿主側因子の情報も含めた長期経過・予後調査に関する全国規模のデータベース構築と、それを用いた肝炎医療の水準の向上に資する研究
- ・ ウイルス肝炎患者数の動向予測に関する研究

(4) 行政研究

- ・地域における肝炎診療連携の推進等、肝炎医療体制の整備に資する研究
- ・肝炎ウイルス検査の実態把握と今後の在り方に関する研究
- ・肝炎ウイルスの感染予防ガイドラインの作成に関する研究
- ・職域における肝炎患者等に対する望ましい配慮の在り方に関する研究
- ・肝炎、肝硬変及び肝がん等の病態別の実態を把握する研究
- ・肝炎患者等に対する偏見や差別の実態を把握し、被害を防止するための研究
- ・新規開発も含めたB型肝炎ワクチンの在り方に関する研究

(5) B型肝炎創薬実用化研究

① 化合物の探索

- ・既存薬剤の周辺化合物の探索による新薬開発に関する研究
- ・候補化合物の大規模スクリーニングに関する研究

② ウイルス側の解析に関する研究

- ・ウイルス感染複製機構の解明に関する研究
- ・レセプター等の標的物質の探索・構造解析に関する研究
- ・ウイルス糖鎖解析に関する研究
- ・ウイルスゲノム解析に関する研究

③ 宿主因子の解析に関する研究

- ・自然免疫系の解析に関する研究
- ・ゲノムワイド関連解析による宿主因子の解析に関する研究
- ・B型肝炎完治に向けた新規治療法の開発に関する研究

④ 実験手段の開発に関する研究

- ・B型肝炎ウイルス持続感染を再現する効率的な培養細胞系の開発に関する研究
- ・HBV感染小動物モデルの開発に関する研究

4. 戦略の目標

今後10年間（平成24年度～平成33年度）で、前述の各研究課題に取り組み、その成果を予防、診断及び治療に反映させる。

その結果として、これまで改善が極めて困難と言われてきた肝疾患の治療成績について、

- (1) インターフェロン製剤投与によるB型肝炎のVR率を現状の約20～30%から約40%まで改善、
- (2) C型肝炎（1b高ウイルス型）のSVR率を現状の約50%から約80%まで改善、
- (3) 非代償性肝硬変（Child-Pugh C）における5年生存率を現状の約25%から、B型肝炎由来では約50%まで、C型肝炎由来では約35%まで改善、
- (4) 進行肝がんの5年生存率を現状の約25%から約40%まで改善、

を目指す。

5. 上記研究を進めるための基盤整備

(1) 新規重要課題の早急な実施

肝炎に係る研究費として、平成14年度以降、毎年度重点化を重ねてきた。本戦略に掲げた課題の研究に、着実に対応していくために、肝炎等克服緊急対策研究費等肝炎に係る研究費の更なる重点化が必要である。

(2) 研究の集中化と一元化の実現

肝疾患についての研究は、各地の研究機関等において行われているが、それぞれ独自に行われ、特定分野の研究が進まないといったことが生じがちであることから、研究情報を一元化し、全体を調整する機関が求められてきた。

そこで、国立感染症研究所において、研究の方向性を定め、研究成果の情報収集・解析、研究者の育成を新たに実施し、本邦における肝炎研究の中核的機関としての機能を充足させるため、体制の整備を図る必要がある。

また、肝疾患について、臨床研究や情報発信を担う国立国際医療センターの役割も重要であり、両機関が互いの機能を補完しながら、国全体の肝炎研究を先導していく必要がある。

(3) 人材育成

基礎、臨床、疫学等研究分野のすべてにおいて、肝炎研究の人材不足に対応するため、若手研究者の育成・活用に係る取組の充実・強化を図る。

(4) 国際交流

外国人研究者の招へいに係る事業費、外国への日本人研究者の派遣に係る事業費、外国の研究機関等への委託事業費などの重点化を図り、国外において実施されている研究等に関する情報を積極的に取り入れ共有し、ま

た、人的な交流も行う。

6. 戦略の評価と見直し

本戦略は、平成24年度から10年間における戦略目標の達成を目指し、重点課題について集中的に研究を進めていくものであるが、研究の進捗状況を5年後に評価した上で見直し、必要な措置を講ずる。

※VR (Virological Response) : VR とは、B型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療時の効果判定基準のひとつである。HBe抗原陽性例に対するインターフェロン治療では、治療終了後24週経過した時点で、HBe抗原が陰性化することに加えて、血中HBVDNA量が 10^5 copies/ml未満に低下した例を、HBe抗原陰性例に対するインターフェロン治療では、治療終了後24週経過した時点で 10^4 copies/ml未満に低下した例をVR例という。

※SVR (Sustained Virological Response) : SVR とは、C型肝炎に対する抗ウイルス治療時の効果判定基準のひとつである。抗ウイルス治療終了後24週経過した時点で血中HCVRNAが陰性化した例をSVRという。

参考資料 1

テラビックに関する審査報告書（抜粋）

平成 23 年 8 月 10 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] テラビック錠 250mg

[一般名] テラプレビル

(中略)

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概略は、以下のとおりである。

(中略)

(6) 製造販売後の検討事項について

機構は、専門協議における議論を踏まえ、製造販売後の一定期間については、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ日本肝臓学会専門医が在籍し、救急対応等が可能な医療機関に在籍する皮膚科専門医との連携が可能なことを確認した上で本剤を納入する必要があると判断した。また、使用全例を対象とした製造販売後調査を実施し、引き続き本剤の有効性及び安全性について情報収集を行い、適宜検討内容について医療現場に情報提供を行う必要があると考える。なお、製造販売後調査等においては、申請者の提示した内容及び機構が情報収集する必要があると判断した上記の項目に加えて、専門委員より指摘のあった皮膚障害発現症例における検査施行の有無及び結果、並びに重篤な皮膚障害が発現した場合の続発症の有無についても情報収集できるような計画とするように指示したところ、申請者は了承した。

(7) その他

専門委員から、本剤は C 型慢性肝炎に対する新規作用機序の抗ウイルス薬であり、医療現場の期待も大きいことから、ガイドラインの記載を始め関連学会と協力し、本剤の適正使用に関する注意喚起及び情報提供が望まれるとの意見が述べられた。

機構は、関連学会と協力し、本剤の適正使用に関する注意喚起及び情報提供を行うよう申請者に指示したところ、申請者は了承した。



参考資料 2

薬食審査発0926第1号
薬食安発0926第3号
平成23年9月26日

社団法人 日本肝臓学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



厚生労働省医薬食品局安全対策課長



テラプレビル製剤の適正使用について（協力依頼）

テラプレビル製剤（販売名：テラビック錠 250mg）（以下「本剤」という。）については下記に示すとおり、C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善を効能・効果として本日承認したところです。

本剤は、ウイルス性肝疾患の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本剤の投与が適切と判断される患者に対してのみ投与することとされています。また、皮膚粘膜眼症候群や薬剤性過敏症候群等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害が副作用として発現することが報告されていることから、救急対応等が可能な施設に勤務する皮膚科専門医と連携して使用することが望まれます。

これらのことから、本剤の使用に当たっては添付文書の内容を遵守いただき、特に下記の事項に御留意の上、本剤の適正使用を通じた安全確保のため御協力いただけますよう、貴会会員に対して御周知をお願いします。

記

1. 本剤の効能・効果について

本剤の効能・効果は、次の患者のセログループ1（ジェノタイプI（1a）又はII（1b））のC型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善であること。

- (1) 血中HCV RNA量が高値の未治療患者
- (2) インターフェロン製剤の単独治療、又はリバビリンとの併用療法で無効又は再燃となった患者

2. 本剤の用法・用量について

- (1) 本剤の使用にあたっては、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンとの3剤併用投与で治療を開始すること。
- (2) 本剤の投与期間は12週間であり、12週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないこと。
- (3) 本剤の投与終了後、引き続き、ペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンの2剤併用療法を実施すること。なお、本剤と併用するペグインターフェロン アルファ-2b（遺伝子組換え）及びリバビリンは24週間を超えて投与した場合の有効性及び安全性は確立していないこと。

3. 本剤の副作用とその対処について

本剤の臨床試験において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害の発現が複数認められていることから、使用に当たっては、添付文書の使用上の注意のうち、特に警告、重要な基本的注意、副作用等の項目の内容に十分留意すること。

【参考】重篤副作用疾患別対応マニュアル
スティーブンス・ジョンソン症候群：

http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0611005_01.pdf

薬剤性過敏症症候群：

<http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0706001.pdf>

4. 製造販売後調査について

本剤については、承認に際し、本剤の安全性及び有効性に関するデータを収集するため、製造販売業者による使用症例の全例を対象とした使用成績調査の実施をその条件として付していることから、当該調査への協力をお願いしたいこと。

薬食審査発0926第2号
薬食安発0926第4号
平成23年9月26日

社団法人 日本皮膚科学会 理事長 殿

厚生労働省医薬食品局審査管理課長



厚生労働省医薬食品局安全対策課長



テラプレビル製剤の適正使用について（協力依頼）

テラプレビル製剤（販売名：テラビック錠 250mg）（以下「本剤」という。）については下記に示すとおり、C型慢性肝炎におけるウイルス血症の改善を効能・効果として、本日承認したところです。

本剤については、臨床試験において、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群（Drug-induced hypersensitivity syndrome: DIHS）等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害の発現が複数認められていることから、添付文書の使用上の注意において、警告、重要な基本的注意、副作用等の項目において、必要な注意喚起が行われているところです。

本剤の適正使用を通じた安全確保のため、救急対応等が可能な施設に勤務する皮膚科専門医と連携して使用することが望まれることから、別添写しのとおり、社団法人日本肝臓学会理事長あて協力を依頼しているところですが、貴会においても、本剤の使用における安全確保に御協力いただけますよう、貴会会員に対して御周知をお願いします。

参考資料 4

日本皮膚科学会から学会員へのお知らせ

(日本皮膚科学会ホームページより)

C型慢性肝炎におけるテラプレビル製剤の適正使用に関する協力依頼について (2011年11月1日)

C型慢性肝炎におけるテラプレビル製剤(販売名:テラビック錠 250mg)の適正使用に際し、Stevens-Johnson症候群、DIHS等の全身症状を伴う重篤な皮膚障害の発現のおそれがあり、使用する肝臓専門医は予め皮膚科専門医と連携していることを条件としていることから、厚生労働省及び田辺三菱製薬株式会社から本学会に対し安全確認についての協力依頼がありました。

これを受け理事会において検討した結果、テラビック錠 250mgの使用に関し、入院設備を有する救急対応が可能な皮膚科専門医が在籍する施設である日本皮膚科学会認定主研修施設、研修施設において連携協力することといたしましたので、協力方よろしくお願いいたします。

肝炎研究7カ年戦略

平成 20 年 6 月 20 日

はじめに

- 我が国における肝炎研究は、血清肝炎調査研究班（昭和 38 年度）として開始され、非 A 非 B 型肝炎研究班等研究事業名や研究テーマを変更しながら継続的に行われてきた。
その後、平成 10 年度に新興・再興感染症研究事業の中で、ウイルス肝炎及びその進展した病態としての肝硬変、肝がんについての研究が進められてきた。
また、平成 14 年度から、独立した肝炎の研究事業として「肝炎等克服緊急対策研究事業（肝炎研究分野）」が開始され、基礎から臨床応用分野まで幅広く研究が進められ、現在まで継続している。

- ウイルス肝炎は、国内最大の感染症であり、感染した状態を放置すると重篤な病態を招く疾患である。平成 19 年 11 月に与党肝炎対策プロジェクトチーム（座長：川崎二郎衆議院議員）において、「新しい肝炎総合対策の推進について」が取りまとめられ、その中で「研究の促進」が指摘された。
また、肝炎患者団体や薬害肝炎原告団を始め、多くの患者関係者や国民から、肝炎に対する治療成績の向上に向けた取組を期待する声が上げられた。

- こうした動きを受けて、国内の肝炎研究の専門家が集まり、ここに肝炎研究の今後の方向性やその実現に向けた対策について記した「肝炎研究 7 カ年戦略」を取りまとめた。厚生労働省としてはこれを受けて、本年度から 7 年間で、肝炎治療実績の大幅な改善につながる成果の獲得を目標とし、その取組が肝炎患者、国民に還元されるよう、肝炎、肝硬変及び肝がんを含めた肝疾患の研究の充実・強化に全力で取り組むべきである。

1. 研究の現状及び課題

- (1) 臨床研究
 - ① B型肝炎

インターフェロン※₁による治療効果（臨床的治癒率）は約30%であり、臨床的治癒に至らない多くの症例では、ウイルス増殖抑制目的の逆転写酵素阻害剤※₂の継続投与に依存している。

しかし、この逆転写酵素阻害剤を長期間投与した場合、高率でウイルスの遺伝子変異（変異株）が生じ、薬剤耐性化したウイルスによる肝炎の悪化が問題となっている。

② C型肝炎

根治治療と言えるインターフェロンの治療効果は、近年飛躍的に上昇し、インターフェロン治療を断念していた患者の再チャレンジを促した。ペグインターフェロン※₃とリバビリン※₄併用療法において、難治症例である1b型※₅の高ウイルス量症例以外では、90%近くの根治率となっている。

しかしながら、1b型の高ウイルス量症例の根治率に関しては、依然として50%程度にとどまり、特に高齢の女性への治療効果は男性に比して有意に低率で、またインターフェロンに対する副作用のための離脱者及び非適応者が存在することが問題となっている。

③ 肝硬変

B型肝炎由来でウイルス増殖を伴う代償性肝硬変では、逆転写酵素阻害剤の投与で著明な病態改善が見られている。また、C型肝炎由来の代償性肝硬変では、血小板減少状態にある患者に対して脾臓摘出手術を行い、さらにインターフェロンを投与することにより、一部の症例において、著効を得ている。

ただし、非代償性肝硬変※₆に関しては、根治治療は困難であり、多くの症例で肝庇護療法※₇や食道静脈瘤への対処など対症療法が主体となっていることから、新たな根治治療が求められている。

④ 肝がん

早期がんではラジオ波焼灼療法※₈や手術により、局所の治療の成績は良いものの、ウイルスそのものは残存しており、肝炎の根治は困難である。このため、肝がんの再発率は極めて高く、肝がん再発防止策の確立が急務である。

また、肝がん全体では、5年生存率は約25～30%にとどまっている。

(2) 基礎研究

基礎的分野では、困難と言われた培養細胞におけるC型肝炎ウイル

ス増殖系を確立するとともに、安定した動物感染モデルであるヒト肝細胞キメラマウス※9を世界に先駆けて作成した。これを用いて、C型肝炎ウイルスの増殖阻止の機序を解明し、C型肝炎ワクチン開発の基礎を確立するなど、臨床応用が今後期待される研究を実施している。

しかし、肝炎ウイルス感染後の病態進行過程や抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性化など、そのメカニズムが解明されていない。

(3) 疫学研究

疫学研究としては、肝炎ウイルス感染者数の推計の基になるデータ収集を行い、様々な行政施策の立案に生かされてきたものの、その一方で、調査地域の偏在が見られ、全国規模の研究が十分に行われていない。

2. 7カ年戦略について

(1) 今後の研究における方向性

① 臨床研究

B型肝炎については、多剤耐性ウイルスの機序の解明を目指した研究を行うとともに、臨床的治癒率の改善を目指した新規治療法の開発等の研究を行う。

C型肝炎については、次世代的なインターフェロンの治療法による根治率の改善やより副作用の少ない治療薬・治療法の開発を目指した研究を行う。

肝硬変については、肝線維化※10機序を解明し、治療に結びつける研究や再生医療を利用した根治治療を考慮した研究を行う。

肝がんについては、がんの診断マーカーや最新の画像機器を用いた超早期発見技術の開発や新規治療法の開発に関する研究を行う。

② 基礎研究

安定したウイルス培養系及び感染モデル動物を用いた研究を推進して、肝炎ウイルス感染後の病態進行過程、抗ウイルス薬に対するウイルスの耐性変異に関わる過程、さらにウイルス感染に関わる宿主因子※11に関する研究を進める。

さらに肝炎ウイルスに関する基礎研究及び疫学研究から得られる研究情報を統合し、肝炎の研究及び臨床などに有用なデータベースを構築する。

③ 疫学研究

肝炎対策の推進につなげるため、感染者数の実態を明確にするための

全国規模でかつ継続的な研究を行う。

④ 行政研究

肝炎対策を効果的に推進するため、検診、予防や医療体制等に関する研究を行う。

上記の臨床、基礎、疫学等各分野における研究を支持し、基盤となる人材の養成を図る。

(2) 今後期待される新たな研究課題

① 臨床研究

(i) B型肝炎

- B型肝炎における最新のインターフェロン治療（ペグインターフェロン、長期間投与、逆転写酵素阻害剤の投与終了を目指した新規治療法等）の開発に関する研究
- 多剤薬剤耐性ウイルスのため難治化したB型肝炎における新規逆転写酵素阻害剤による治療に関する研究
- B型肝炎ジェノタイプ※₁₂に応じたインターフェロン及び逆転写酵素阻害剤の投与規準の標準化に関する研究

(ii) C型肝炎

- C型肝炎における免疫賦活作用の増強（樹状細胞※₁₃における Toll-Like Receptor アゴニスト※₁₄など）を治療に応用した研究
- C型肝炎に対する薬物以外の方法を用いた新規治療の適正化に関する研究（血液浄化など）
- C型肝炎におけるインターフェロンの副作用発現の低減を目指す研究（アデノシン三リン酸製剤※₁₅、部分的脾動脈塞栓術※₁₆、脾臓摘出手術、肝臓への DDS（ドラッグ・デリバリー・システム）※₁₇確立など）
- C型肝炎に対する抗原虫※₁₈薬（Nitazoxanide※₁₉など）の効果に関する研究

(iii) 肝硬変

- ヒト iPS 細胞※₂₀、骨髄幹細胞※₂₁、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）※₂₂などを利用した肝再生及び肝臓機能回復に資する研究
- 肝硬変からの発がん予防を念頭においた治療法（がんワクチン、免疫細胞導入などの免疫賦活療法など）に関する研究

- (iv) 肝がん
 - 放射線治療や免疫療法を従来の化学療法と組み合わせた集学的治療法に関する研究
 - 肝がんの幹細胞に対する治療法の開発に関する研究
- ② 基礎研究
 - ヒト iPS 細胞を利用した肝炎ウイルス研究
 - 肝炎ウイルスによる発がん機構の解明に関する研究
 - C型肝炎に対する治療的ワクチンの開発に関する研究
 - 機能性食品によるウイルス性肝炎の病態の改善に関する研究
- ③ 疫学研究
 - 肝炎ウイルス感染後の長期経過・予後調査に関する全国規模のデータベース構築に関する研究
- ④ 行政研究
 - 肝炎診療における専門医と一般医の連携に関する地域ごとの取組に関する研究
- (3) 今後も継続して取り組み、早急に成果を得るための研究課題
 - ① 臨床研究
 - (i) B型肝炎
 - ジェノタイプA型のB型肝炎ウイルス感染の慢性化の予防に関する研究
 - 免疫抑制・化学療法中に再活性化するB型肝炎の治療に関する研究
 - (ii) C型肝炎
 - C型肝炎におけるインターフェロン難治例（無効例、再燃例）を対象にした治療方法（ペグインターフェロン、サイクロスポリンA※23併用療法など）に関する研究
 - ペグインターフェロン、リバビリン、プロテアーゼ阻害剤※24による3剤併用療法の評価研究
 - C型肝炎ウイルス遺伝子の非翻訳領域※25を標的とした新規薬剤の開発研究
 - C型肝炎に対するウイルス選択的抗ウイルス剤（プロテアーゼ阻害剤・ポリメラーゼ阻害剤※26など）の評価に関する研究
 - ウイルス肝炎において、最新の治療法（治療薬、治療期間など）の標準化に関する臨床研究
 - C型肝炎において宿主因子の強化に関する研究

- C型肝炎キャリア未治療例への対応に関する研究
- 肝移植後のC型肝炎再発に対する治療方法に関する研究

(iii) 肝硬変

- 肝線維化の抑制に結びつく新規治療法に関する研究
- ジェノミクス解析※27により得られた肝臓の線維化抑止につながる分子標的治療薬※28創薬を考慮した臨床研究
- 肝硬変における肝線維化の非観血的な検査法に関する研究

(iv) 肝がん

- 肝がん早期発見のための新規がん診断マーカーの開発に関する研究
- 肝がんにおける新規画像診断（造影腹部エコー※29検査、RVS※30など）に関する研究
- ジェノミクス解析により肝がん再発因子（遺伝的素因、がん遺伝子※31異常）の同定、分子標的治療薬の新規開発・テーラーメイド治療※32に関する研究
- 肝がん根治治療後の再発抑制に関する研究
- 肝がんにおける新規抗がん剤（血管新生阻害薬※33等の分子標的薬）の開発に関する研究
- 新規抗がん剤の評価と適正な患者対象の選択や使用法に関する研究
- 肝がんに対する陽子線※34・炭素線治療※35に関する研究
- 肝臓の栄養代謝が及ぼす発がん抑止に関する研究

② 基礎研究

- 肝炎ウイルス培養系を用いたウイルス生活環の解析と新たな治療標的の同定に関する研究
- 新規抗ウイルス薬の開発、既存薬剤のスクリーニングに関する研究
- ヒト肝細胞キメラマウスを利用したC型肝炎ウイルスの複製増殖機構及び病態発現機構に関する研究
- ウイルスレセプター※36を活用し、感染初期過程を標的とする新規治療法の開発に関する研究
- 感染予防のC型肝炎ワクチン及び免疫グロブリン※37による感染阻止に関する研究
- 薬剤耐性B型肝炎ウイルスの解明に関する研究
- C型肝炎における酸化ストレス※38の意義に関する研究
- C型肝炎における線維化と脂肪化の関係に関する研究
- 肝発がんとインスリン抵抗性※39の関係に関する研究
- ウイルス性肝炎に関わるウイルス側因子、病態に応じた宿主因子も含めた情報のデータベース構築に関する研究

③ 疫学研究

- B型肝炎ジェノタイプAの感染様式及び地理的分布に関する研究
- 近未来のウイルス肝炎患者数の動向予測に関する研究

④ 行政研究

- ウイルス肝炎未検査例への対策（検診のあり方）に関する研究
- 海外渡航者の予防対策等に関する研究
- 本邦における適切なウイルス肝炎検診、肝疾患の診療が受けられる体制の確立（均てん化）に関する研究
- 肝炎ウイルスを対象とした研究情報のデータベース構築に関する研究
- B型肝炎ワクチンの在り方に関する研究
- 医療行為に伴う肝炎ウイルスの新規感染防止に関する研究

(4) 戦略の目標

以上の研究結果から、今後7年間（平成20年度～平成26年度）で、いまだ解明されていない肝炎等本態解明に迫り、さらに肝がんにおけるがん診断マーカーや画像診断等新たな肝疾患の検査法の開発や、新規治療法の開発等を行い、その成果を予防、診断及び治療に反映させる。

その結果として、これまで改善が極めて困難と言われてきた肝疾患の治療成績について、

- ① B型肝炎の臨床的治癒率を現状の約30%から約40%まで改善、
- ② C型肝炎（1b高ウイルス型）の根治率を現状の約50%から約70%まで改善、
- ③ 非代償性肝硬変（Child-Pugh C※40）における5年生存率を現状の約25%から、B型肝炎由来では約50%まで、C型肝炎由来では約35%まで改善、
- ④ 進行肝がんの5年生存率を現状の約25%から約40%まで改善、

を目指す。

3. 上記研究を進めるための基盤整備

- (1) 新規重要課題の早急な実施

肝炎に係る研究費として、平成14年度以降、毎年度重点化を重ねてきた。本戦略に掲げた計17の新規課題の研究に、着実に対応していくために、肝炎等克服緊急対策研究費等肝炎に係る研究費の更なる重点化が必要である。

(2) 研究の集中化と一元化の実現

肝疾患についての研究は、各地の研究機関等において行われているが、それぞれ独自に行われ、特定分野の研究が進まないといったことが生じがちであることから、研究情報を一元化し、全体を調整する機関が求められてきた。

そこで、国立感染症研究所において、研究の方向性を定め、研究成果の情報収集・解析、研究者の育成を新たに実施し、本邦における肝炎研究の中核的機関としての機能を充足させるため、体制の整備を図る必要がある。

また、肝疾患について、臨床研究や情報発信を担う国立国際医療センターの役割も重要であり、両機関が互いの機能を補完しながら、国全体の肝炎研究を先導していく必要がある。

(3) 人材育成

基礎、臨床、疫学等研究分野のすべてにおいて、肝炎研究の人材不足に対応するため、若手研究者の育成・活用に係る取組の充実・強化を図る。

(4) 国際交流

外国人研究者の招へいに係る事業費、外国への日本人研究者の派遣に係る事業費、外国の研究機関等への委託事業費などの重点化を図り、国外において実施されている研究等に関する情報を積極的に取り入れ共有し、また、人的な交流も行う。

4. 戦略の評価と見直し

本戦略は、本年度から7年間における戦略目標の達成を目指し、重点課題について集中的に研究を進めていくものであるが、研究の進捗状況を3年後に評価した上で見直し、必要な措置を講ずる。

用語集

- ※1 インターフェロン：抗ウイルス効果を有する生理活性物質であり、体内で生成されるもの。これが肝炎ウイルスの増殖抑制に大きな効果があることが判明し、同様の作用を有する薬剤が開発された。
- ※2 逆転写酵素阻害剤：ウイルスRNAをサイクリックDNAに転写するウイルス増殖のための過程（＝逆転写）等を阻止することによって、ウイルスの増殖を抑制する薬剤。ラミブジンなどに代表される核酸アナログ製剤がある。
- ※3 ペグインターフェロン：インターフェロンの抗ウイルス効果が持続するように改良した製剤の総称。
- ※4 リバビリン：インターフェロン等と併用することで、相乗的に抗ウイルス効果を上昇させる薬剤。
- ※5 1b型：C型肝炎遺伝子型の一つ、日本人の感染者患者の約70%がこの型のウイルスに感染しているという最多の遺伝子型。
- ※6 非代償性肝硬変：自覚症状がないとされる代償性肝硬変と比較し、病状が進行し、横断・腹水出現や食道静脈瘤の破裂等、有症状化する時期の肝硬変のこと。
- ※7 肝庇護療法：肝炎等における炎症を抑える対症療法。
- ※8 ラジオ波焼灼療法：局所温熱療法の一つ。腹部エコー検査等による観察下において、高周波であるラジオ波を利用した限局的な発熱作用を利用し病変の焼灼を行う治療法。
- ※9 ヒト肝細胞キメラマウス：ヒト肝細胞を移植し、動物モデルとして開発されたマウス。
- ※10 肝線維化：肝炎に伴う肝細胞脱落部に線維が増生するもので、進行すると肝硬変になる。
- ※11 宿主因子：疾病等に関する動物やヒト側の要因のこと。
- ※12 ジェノタイプ：遺伝子型。
- ※13 樹状細胞：インターフェロン産生等を惹起する免疫細胞。
- ※14 アゴニスト：生体内の受容体分子に結合するなどして、ホルモン様の作用を発する物質。
- ※15 アデノシン三リン酸製剤：慢性肝疾患における肝機能の改善作用などを有する薬剤。
- ※16 部分的脾動脈塞栓術：細長い医療用の管であるカテーテルを血管内で使用し、脾臓に至る動脈を選択的に栓塞する。結果として、脾血流が部分的に途絶することで脾臓の機能低下を図る（この結果肝硬変患者等で血小板数等の改善が見られる場合がある）。
- ※17 DDS（ドラッグ・デリバリー・システム）＝「薬物送達システム」、若しくは「薬物輸送システム」：目標とする患部に、薬物を効果的かつ集中的に送り込む技術。薬剤を膜等で包み、途中で分解されないようにしながら、患部に到達させ、そこで薬剤を放出させる。治療効果は高く、副作用軽減が期待される。
- ※18 原虫：真核単細胞の動物性の微生物。狭義では寄生性があり、病原性を有するものを指す。
- ※19 Nitazoxanide：ニタゾキサニド（商品名はアニリア）。原虫であるクリプトスポリジウム症の治療薬。
- ※20 iPS細胞：人工多能性幹細胞。高い増殖能と様々な細胞へと分化できる能力を持つ細胞。
- ※21 幹細胞：Stem-cell（ステムーセル）。ある細胞に変化するようという指示を受けると特定の細胞に変身（＝分化）する能力を有する細胞。また、変化を遂げる前の未分化の状態で長期間にわたって自らを複製、再生する能力も備えている細胞。

- ※22 肝細胞増殖因子 (HGF)：肝臓の再生を促す物質。
- ※23 サイクロスポリンA：免疫抑制剤の一種。C型肝炎ウイルスにおいてウイルス複製の阻害作用を有する。
- ※24 プロテアーゼ阻害剤：ウイルスRNAを適切な部分で切断し、ウイルス増殖に寄与しているタンパク (プロテアーゼ等) の合成を阻害する薬剤。C型肝炎ウイルス増殖抑制効果が期待される。
- ※25 非翻訳領域：メッセンジャーRNAのうち、タンパク質情報を有さない領域。
- ※26 ポリメラーゼ阻害剤：ウイルスRNAの転写というウイルス増殖に必要なタンパク (=ポリメラーゼ) の合成を阻害する薬剤。C型肝炎ウイルス増殖抑制効果が期待される。
- ※27 ジェノミクス解析：新規治療薬の開発を考慮した患者遺伝子と疾患とを関連づける解析。
- ※28 分子標的治療薬：細胞増殖に関わる分子を阻害する治療薬。
- ※29 造影腹部エコー：画像上、病変部を明確化した上で行う腹部エコー (超音波) 検査。
- ※30 RVS (Real-time Virtual Sonography)：腹部CT検査と同期・同断面表示を可能とした腹部エコー検査の画像診断技術。肝がんのラジオ波焼灼療法等に利用できる。
- ※31 がん遺伝子：外科的に切除されたがん部から抽出されたDNA。(その異常を評価することから新規治療薬の開発につなげる)
- ※32 テーラーメイド治療：個人のタイプ (例えば遺伝子型) に応じて最適な医療を提供する治療。
- ※33 血管新生阻害薬：新生血管による腫瘍への酸素と栄養の供給を阻止し、腫瘍を兵糧攻めにする治療薬。
- ※34 陽子線：放射線の一種。がん等に照射する治療に利用されている。
- ※35 炭素線：放射線の一種 (陽子線より粒子が重い)。がん等に照射する治療に利用されている。
- ※36 ウイルスレセプター：ウイルス感染を起こす際の生体側分子。
- ※37 免疫グロブリン：抗原と結合する抗体として働くタンパク質の総称であり、複数の分子種がある。
- ※38 酸化ストレス：体内で生成する活性酸素などにより細胞質や細胞核が障害される状態。病気の進展や発がんに関係する。
- ※39 インスリン抵抗性：血糖値を低下させるためのインスリンは多量に放出されているが、その作用が阻害されている状態。
- ※40 Child-PughC：進行した非代償性肝硬変。

「肝炎研究7カ年戦略」見直しにおける課題の整理

20

今後期待される新たな研究課題														
研究項目		7カ年戦略前半の研究成果について以下の5段階でお答え下さい A：特に優れている B：優れている C：良好 D：やや劣っている E：劣っている F：評価不可						7カ年戦略後半の取り組みの方向性について以下の5段階でお答え下さい A：特に重点強化 B：重点強化 C：現状維持 D：現状より縮小 E：終了可 F：評価不可						個別の研究課題について、コメント等がございましたら御記載ください。
臨床研究														
B型肝炎														
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	
① B型肝炎における最新のインターフェロン治療（ペグインターフェロン、長期間投与、逆転写酵素阻害剤の投与終了を目指した新規治療法等）の開発に関する研究 → ①B型肝炎に対する核酸アナログ製剤及びインターフェロン製剤投与による治療の最適化に関する研究			4	3	1			1	3	3	<u>1</u>			・今後 HBs 抗原消失を目標とした治療法を確立する必要がある。 ・ペグインターフェロン長期投与が可能になれば、その効果の検証とそれを踏まえた治療指針の確立が今後の課題である。 ・ペグインターフェロンの登場によって大きく進歩が期待される。 ・治療効果判定には、長期予後が重要であり今後の継続が必要。
② 多剤薬剤耐性ウイルスのため難治化したB型肝炎における新規逆転写酵素阻害剤による治療に関する研究 → ②多剤薬剤耐性ウイルスのため難治化したB型肝炎における病態解明と新規逆転写酵素阻害剤による治療に関する研究			1	6	1				4	3	<u>1</u>			・耐性ウイルスに対する対策は極めて重要な課題である。 ・核酸アナログ耐性株の頻度は増加するため今後とも検討が必要。 ・新たな抗ウイルス薬が必要。 ・エンテカビルが主流となった現在、今後テノフォビルが使用可能となると、耐性の問題は小さくなると予想する。
③ B型肝炎ジェノタイプに応じたインターフェロン及び逆転写酵素阻害剤の投与基準の標準化に関する研究 → ①を含む			2	4	2			1	2	3	<u>2</u>			・ジェノタイプに応じた治療法の指針が必要である。 ・個別化の治療方針の確立が必要。 ・現在、他の研究班で行っている研究の中で検討できることであり、不用。 ・今後もジェノタイプ A 症例に対する治療成績を集積する必要はあるものの、研

														究改題にするまでの必要性は疑問。
C型肝炎														
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	
<p>④ C型肝炎における免疫賦活作用の増強（樹状細胞における Toll-Like Receptor アゴニストなど）を治療に応用した研究</p> <p>→ ③C型肝炎における免疫賦活作用の増強を治療等に応用した研究</p>			1	3	1	2	1		4		<u>2</u>	<u>1</u>	1	<ul style="list-style-type: none"> ・患者に負担の少ない治療法の開発につながる可能性がある。 ・C型肝炎治療薬の開発状況を考慮するとこの方面の研究の必要性に疑問を覚える。 ・今後の展開が期待しにくい。 ・国際的にも難しい研究か？
<p>⑤ C型肝炎に対する薬物以外の方法を用いた新規治療の適正化に関する研究（血液浄化など）</p> <p>→ ⑭を含む</p>				2	5	1				3	<u>2</u>	<u>3</u>		<ul style="list-style-type: none"> ・新規のカラムを開発中？ ・血液浄化療法の効果は明確でない。新規のプロテアーゼ阻害薬が保険認可されれば、対費用効果や侵襲性を考えると終了可 ・C型肝炎治療薬の開発状況を考慮するとこの方面の研究の必要性に疑問を覚える。 ・抗ウイルス薬を用いた治療法を優先すべきであり、薬物療法以外の治療のインパクトが大きくなるとは考えにくい。 ・今後の進歩が期待しにくい。
<p>⑥ C型肝炎におけるインターフェロンの副作用発現の低減を目指す研究（アデノシン三リン酸製剤、部分的脾動脈塞栓術、脾臓摘出手術、肝臓へのDDS確立など）</p> <p>→ ⑭を含む</p>				4	4			1	1	4	<u>1</u>	<u>1</u>		<ul style="list-style-type: none"> ・インターフェロンの副作用に関する研究は今後も必要である。 ・患者の高齢化を考えると、今後インターフェロンの副作用軽減を目指すよりも、インターフェロンを含まないプロテアーゼ阻害薬＋ポリメラーゼ阻害薬併用療法の確立を早急に目指すべきである。 ・脾摘、脾動脈塞栓術後の治療に関しては一定の成績が得られており、継続は不用。 ・新たな薬剤の開発の方が重要。 ・DDS以外は尽くしているのか？

<p>7 C型肝炎に対する抗原虫薬（Nitazoxanide など）の効果に関する研究</p> <p>→ 削除</p>			1	3	4						2	6	<p>・患者の高齢化を考えると、今後インターフェロンの副作用軽減を目指すよりも、インターフェロンを含まないプロテアーゼ阻害薬+ポリメラーゼ阻害薬併用療法の確立を早急を目指すべきである。</p> <p>・C型肝炎治療薬の開発状況を考慮すると不用。</p> <p>・Nitazoxanide は我が国では開発が中止された。</p> <p>・終了した方がよい。</p>
肝硬変													
A B C D E F A B C D E F													
<p>8 ヒト iPS 細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）などを利用した肝再生および肝臓機能回復に資する研究</p> <p>→ ④新たな技術（iPS細胞、骨髄幹細胞、脂肪細胞由来幹細胞、肝細胞増殖因子（HGF）、ジェノミクス解析等）の、肝炎、肝硬変及び肝がん研究への活用に関する研究（→基礎課題とする）</p>	1	2	3	2				4	3	1			<p>・この領域の研究は、世界をリードしており、さらに推進させるべきである。</p> <p>・重要な研究であるが、文部科学省の科学研究費で行う体制が好ましい。</p> <p>・人への応用を目指した研究が重要。</p>
<p>9 肝硬変からの発がん予防を念頭においた治療法（がんワクチン、免疫細胞導入などの免疫賦活療法など）に関する研究</p> <p>→ ⑤上記と同文</p>		1	2	4		1	1	2	4			1	<p>・原因治療が急速に進んでいる現状において、将来臨床に大きく役立つか疑問。</p> <p>・着々と研究すべき分野と思う。</p> <p>・まだまだ、基礎研究が必要。</p>
肝がん													
<p>10 放射線治療や免疫療法を従来の化学療法と組み合わせた集学的治療法に関する研究</p> <p>→ ⑥上記と同文</p>			4	3		1		5	2			1	<p>・臨床応用には種々問題点があるが、重要な分野。</p> <p>・今後の進歩に期待する。</p> <p>・今後取り組むべきテーマである。</p>

<p>11 肝がんの幹細胞に対する治療法の開発に関する研究</p> <p>→ ⑦上記と同文（ただし基礎研究の課題とする。）</p>	1	5			2	1	4	1			2	<ul style="list-style-type: none"> 臨床応用には種々問題点があるが、重要な分野。
基礎研究												
<p>12 ヒト iPS 細胞を利用した肝炎ウイルス研究</p> <p>→ ④に含む</p>	1		4		3	1	2	3			2	<ul style="list-style-type: none"> 我が国で発展させるべきである。
<p>13 肝炎ウイルスによる発がん機構の解明に関する研究</p> <p>→ ⑨肝炎ウイルスによる発がん機構の解明及び新規抗がん剤の開発に関する研究</p>	4	2	1		1	1	3	3			1	<ul style="list-style-type: none"> HBV に関してはまだ不明な点が多い。 今後も研究を持続、発展させる必要がある。
<p>14 C型肝炎に対する治療的ワクチンの開発に関する研究</p> <p>→ ③に含む</p>		2	4		2		3	2	<u>1</u>		2	<ul style="list-style-type: none"> 新薬でC型肝炎は克服される可能性が高く、必要性は疑問。 ワクチンの開発は必要と思う。
<p>15 機能的食品によるウイルス性肝炎の病態の改善に関する研究</p> <p>→ 削除</p>		1	5		2		1	3	<u>1</u>	<u>1</u>	2	<ul style="list-style-type: none"> 鉄と過剰なカロリーが問題で、ほぼ解決した。 あまり進歩が期待できない。 直接に該当する研究がなく評価不可。
疫学研究												
<p>16 肝炎ウイルス感染後の長期経過・予後調査に関する全国規模のデータベース構築に関する研究</p> <p>→ ⑩ウイルス性肝炎に関するウイルス側及び宿主側因子の情報も含めた長期経過・予後調査に関する全国規模のデータベース構築と、それを用いた肝炎医療の水準の向上に資する研究</p>	3	5					4	4				<ul style="list-style-type: none"> 今後、政策医療としての肝炎対策を行う上でも重要である。 未治療例が少なく、本当の意味での長期経過や予後調査は困難な点が多いが、治療効果別の調査など必要。 引き続き、データベース構築が必要。 B型肝炎対策も充実させる必要あり。

行政研究														
B型肝炎														
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	
<p>17 肝炎診療における専門医と一般医の連携に関する地域ごとの取組に関する研究</p> <p>→ ⑩地域における肝炎診療連携の推進等、肝炎医療体制の整備に資する研究</p>	<p>今後も継続して取り組み、早急に成果を得るための研究</p>	1	5	1		1		1	1	4	<u>1</u>		1	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓学会などの努力でほぼ一巡した。 ・全国で治療を進めていく対策が必要。 ・B型肝炎対策も充実させる必要あり。 ・医師会の先生方との医療連携を全国的に展開するには様々な困難が予想されることから、今後も取り組むべきである。
臨床研究														
B型肝炎														
<p>18 ジェノタイプA型のB型肝炎ウイルス感染の慢性化の予防に関する研究</p> <p>→ 削除</p>			2	6					2	6				<ul style="list-style-type: none"> ・最初から核酸アナログ投与を行う施設が多く、実態が不明であり、組織的に検討する必要がある。 ・今後も持続させていく必要がある。 ・それなりの成果が集積されている。
<p>19 免疫抑制・化学療法中に再活性化するB型肝炎の治療に関する研究</p> <p>→ ⑫免疫抑制薬、抗悪性腫瘍薬によるB型肝炎ウイルス再活性化の実態解明と対策法の確立及び長期経過症例の検討に関する研究</p>			4	4					4	3	<u>1</u>			<ul style="list-style-type: none"> ・今後も種々の新薬が登場することから、研究継続が必要。 ・症例が増加しており、対策が必要。 ・ほぼ成果が固まってきた。 ・それなりの成果が集積されている。
C型肝炎														
<p>20 C型肝炎におけるインターフェロン難治例（無効例、再燃例）を対象にした治療方法（ペグインターフェロン、サイクロスポリンA併用療法など）に関する研究</p> <p>→ ⑬C型肝炎におけるインターフェロン難治例（無効例、再燃例）を対象にした治療方法に関する研究</p>			3	2	1	1	1		1	1	<u>2</u>	<u>2</u>	1	<ul style="list-style-type: none"> ・C型肝炎におけるインターフェロン難治例の対策は継続して重要である。 ・新薬の登場で、サイクロスポリンAなどの使用の余地はないように思う。 ・終了すべきと考える。
														<ul style="list-style-type: none"> ・今後、数年間、我が国のC型肝炎治療

<p>21 ペグインターフェロン、リバビリン、プロテアーゼ阻害剤による 3剤併用療法の評価研究</p> <p>→ ⑭を含む</p>		5	2	1			2	3	3					<p>の主流であり、効果、副作用について検証する必要がある。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・効果や副作用の調査が必要。 ・今後の展開に期待する。
<p>22 C型肝炎ウイルス遺伝子の非翻訳領域を標的とした新規薬剤の 開発研究</p> <p>→ ⑲を含む</p>		3	2	1		2	1	3	2			2		<ul style="list-style-type: none"> ・有望な薬剤があり、期待される。 ・直接に該当する研究がなく評価不可。
<p>23 C型肝炎に対するウイルス選択的抗ウイルス剤（プロテアーゼ阻 害剤・ポリメラーゼ阻害剤など）の評価に関する研究</p> <p>→ ⑭を含む</p>		5	1	2			5	2	1					<ul style="list-style-type: none"> ・患者の高齢化により IFN なしでの治療がきわめて重要で。 ・インターフェロン無しでの治療に期待する。
<p>24 ウイルス肝炎において、最新の治療法（治療薬、治療期間など） の標準化に関する臨床研究</p> <p>→ ⑭C型肝炎に対する最新の治療法（治療薬、治療期間など）を含 めた治療の標準化に関する研究</p>	1	3	4				2	1	5					<ul style="list-style-type: none"> ・医療経済、治療法の均てん化の面から重要。 ・一部の専門家の意見だけに偏らないことが必要。 ・それなりの成果が集積されている。
<p>25 C型肝炎において宿主因子の強化に関する研究</p> <p>→ ③を含む</p>	2		5	1				4	1	<u>3</u>				<ul style="list-style-type: none"> ・IL28B、SNP の発見は大きな成果であった。 ・新薬の治療効果の前に、この方面の研究の重要性は低下してきた。 ・直接ウイルスを狙う治療法が進歩している。
<p>26 C型肝炎キャリア未治療例への対応に関する研究</p> <p>→ ⑭を含む</p>			7			1	1	2	3			<u>1</u>	1	<ul style="list-style-type: none"> ・今後は、ALT 正常の未治療例に対しても積極的に治療を普及させるべき。 ・治療効果が改善されるため、啓発活動が重要。 ・本年度に研究班がはじまったばかり。 ・ほぼ解決している。
														<ul style="list-style-type: none"> ・移植例に対する抗ウイルス薬使用下の

27	肝移植後のC型肝炎再発に対する治療方法に関する研究 → ⑮上記と同文	1	7					4	4						治療ガイドラインを作成する必要あり。 ・新薬登場で様変わりする可能性が高い。 ・肝移植での再感染防止が重要。
肝硬変															
		A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F		
28	肝線維化の抑制に結びつく新規治療法に関する研究 → ④に含む			5	1		2		6	1				1	・ウイルス性肝障害よりもNASHやアルコール性肝障害、PBCなどの繊維化対策が重要。 ・すでに線維化が進んでいる症例の対策が必要。
29	ジェノミクス解析により得られた肝臓の線維化抑止につながる分子標的治療薬創薬を考慮した臨床研究 → ④に含む		1	2	3		2		4	2				2	・ウイルス性肝障害よりもNASHやアルコール性肝障害、PBCなどの線維化対策が重要。 ・線維化を改善する薬の創薬が必要。 ・直接に該当する研究がなく評価不可。
30	肝硬変における肝線維化の非観血的な検査法に関する研究 → ⑮上記と同文	1	1	4	1		1		3	2	<u>2</u>	<u>1</u>			・肝生検をしないで評価できる方法の開発が必要。 ・線維化マーカー、fibroscan、elastographyなどでほぼ成績は出揃っている。 ・ある程度確立したのではないか。
肝がん															
31	肝がん早期発見のための新規がん診断マーカーの開発に関する研究 → ⑮に含む		1	4	1		2		1	1	3	<u>1</u>		2	・画像検査の進歩がこれを凌駕している。 ・かなり進歩した。
32	肝がんにおける新規画像診断（造影腹部エコー検査、RVSなど）に関する研究 → ⑮に含む		4	3			1		1	4	<u>2</u>			1	・かなり進歩した。 ・研究班として研究する必要性は感じない。 ・ある程度確立したのではないか。
															・個々の症例での対策が重要となる。

25

<p>38 肝臓の栄養代謝が及ぼす発がん抑止に関する研究</p> <p>→ ⑨を含む</p>	2	5	1				1	5	<u>2</u>		<p>・ある程度確立したのではないか。</p>	
基礎研究												
	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F
<p>39 肝炎ウイルス培養系を用いたウイルス生活環の解析と新たな治療標的の同定に関する研究</p> <p>→ HBV については創薬研究課題、HCV については⑩を含む</p>		3	4			1		3	4		1	<p>・HBV で特に重要な研究である。 ・我が国では進歩した研究が行われている。</p>
<p>40 新規抗ウイルス薬の開発、既存薬剤のスクリーニングに関する研究</p> <p>→ HBV 創薬研究課題を含む</p>		3	3	1		1	1	3	3		1	<p>・今後新規抗ウイルス薬の開発が進歩する。</p>
<p>41 ヒト肝細胞キメラマウスを利用した C 型肝炎ウイルスの複製増殖機構及び病態発現機構に関する研究</p> <p>→ ⑩ C 型肝炎ウイルスの複製増殖機構及び病態発現機構等に関する研究</p>	2	5	1				2	3	3			<p>・我が国で発展させるべき研究である。 ・我が国がリードしており、今後も重要なテーマと考えられる。</p>
<p>42 ウイルスレセプターを活用し、感染初期過程を標的とする新規治療法の開発に関する研究</p> <p>→ HBV 創薬研究課題を含む</p>			4	2		2		2	3	<u>1</u>	2	<p>・継続的に研究を進めるべきである。 ・必要性がどれだけあるか不明。</p>
<p>43 感染予防の C 型肝炎ワクチン及び免疫グロブリンによる感染阻止に関する研究</p> <p>→ ③を含む</p>		1	3	3		1		2	4	<u>2</u>		<p>・感染まん延防止のために必要である。 ・今後も重要なテーマと考えられる。 ・必要性がどれだけあるか不明。</p>
												<p>・今後症例数が増加する可能性がある。</p>

<p>44 薬剤耐性 B 型肝炎ウイルスの解明に関する研究</p> <p>→ ②に含む</p>	1	1	6				3	4	<u>1</u>				<p>・エンテカビルが主流となった現在、今後テノフォビルが使用可能となると、耐性の問題は小さくなると予想する。</p>
<p>45 C 型肝炎における酸化ストレスの意義に関する研究</p> <p>→ ⑨に含む</p>		2	4	2			1	5	<u>2</u>				<p>・肝発がん防止のために必要な研究である。</p> <p>・ほぼ成果が固まってきた。</p>
<p>46 C 型肝炎における線維化と脂肪化の関係に関する研究</p> <p>→ ⑨に含む</p>		2	5	1			1	1	3	<u>2</u>			<p>・肝発がん防止のために必要な研究である。</p> <p>・ほぼ成果が固まってきた。</p>
<p>47 肝発がんとインスリン抵抗性に関する研究</p> <p>→ ⑨に含む</p>		3	4	1			2	5	<u>1</u>				<p>・ウイルス排除後も発がんがみられることから必要な研究である。</p>
<p>48 ウイルス性肝炎に関わるウイルス側因子、病態に応じた宿主因子も含めた情報のデータベース構築に関する研究</p> <p>→ ⑩に含む</p>		2	5	1			3	4	<u>1</u>				<p>・適切な治療を全国で進めるために必要な研究である。</p> <p>・ほとんどの例で治療介入があり、意味のあるデータが得られるかどうか疑問</p>
疫学研究													
<p>49 B 型肝炎ジェノタイプ A の感染様式及び地理的分布に関する研究</p> <p>→ ⑩に含む</p>		1	6	1			3	3	<u>2</u>				<p>・これまでの検討を継続する必要がある。</p> <p>・ほぼ成果が固まってきた。</p>
	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	E	F	

<p>50 近未来のウイルス肝炎患者数の動向予測に関する研究</p> <p>→ ㉔ウイルス肝炎患者数の動向予測に関する研究</p>	1	6	1			3	4	<u>1</u>		<ul style="list-style-type: none"> ・今後、政策医療としての肝炎対策を行う上でも重要である。 ・継続的に取り組む課題である。
行政研究										
<p>51 ウイルス肝炎未検査例への対策（検診のあり方）に関する研究</p> <p>→ ㉔肝炎ウイルス検査の実態把握と今後の在り方に関する研究</p>	1	6	1			4	3		<u>1</u>	<ul style="list-style-type: none"> ・現在、受診していない人が多い。 ・過去5年以上行われ、一巡したと判断している。 ・研究としては難しいテーマである。
<p>52 海外渡航者の予防対策等に関する研究</p> <p>→ ㉔を含む</p>		5	2		1	1	6	<u>1</u>		<ul style="list-style-type: none"> ・継続的に取り組むべき課題である。 ・「B型肝炎ワクチンの在り方に関する研究」に結合させて行ってはどうか。
<p>53 本邦における適切なウイルス肝炎検診、肝疾患の診療が受けられる体制の確立（均てん化）に関する研究</p> <p>→ ㉑と㉒を含む</p>	3	5				1	4	2	<u>1</u>	<ul style="list-style-type: none"> ・全国で均てん化することがさらに重要である。 ・研究成果の評価が難しい。
<p>54 肝炎ウイルスを対象とした研究情報のデータベース構築に関する研究</p> <p>→ ㉑を含む</p>	2	6				2	5	<u>1</u>		<ul style="list-style-type: none"> ・継続的に取り組むべき課題である。
<p>55 B型肝炎ワクチンの在り方に関する研究</p> <p>→ ㉔新規開発も含めたB型肝炎ワクチンの在り方に関する研究</p>	1	6	1			2	3	2	<u>1</u>	<ul style="list-style-type: none"> ・B型肝炎ワクチンの施行時期の検討が重要である。 ・B型肝炎対策の基本骨格となるテーマであるにもかかわらず、今まで取り組んでこなかった。
<p>56 医療行為に伴う肝炎ウイルスの新規感染防止に関する研究</p> <p>→ ㉔肝炎ウイルスの感染予防ガイドラインの作成に関する研究</p>	1	6	1			3	2	<u>2</u>	<u>1</u>	<ul style="list-style-type: none"> ・ガイドラインの作成は必要である。 ・全体での把握や対策が十分でない。 ・ほぼ成果が固まってきたので、あとは周知と啓発が必要。

臨床研究（その他）

㊸経口感染によるウイルス性肝炎の予防・治療に関する研究

㊹NAFLD/NASH の病態解明及び治療法に関する研究

上記以外で、新規に期待される研究課題等がありましたら、下欄に御記入下さい

- ・ HBs 抗原消失を目標とした治療法の確立に関する研究
- ・ B 型慢性肝炎の治癒をめざした治療法の標準化研究
- ・ B 型慢性肝炎患者のフォローアップ体制の標準化研究
- ・ 高齢者にも、安全で有効性に優れた C 型慢性肝炎治療法の開発
- ・ HIV/HCV 重複感染者に対する HCV 抗ウイルス療法確立に関する研究
- ・ HBV 持続感染、HCV 持続感染者が直面する社会的問題点、心理学的問題点を科学的に明らかにした上で、その解消、縮小を目指した（看護）研究
- ・ 他の領域では、臨床応用を目指した再生医療の先端的な研究が行われているが、肝臓領域でもこの方面の基礎・臨床の研究の推進が望まれる
- ・ 幹細胞を用いた肝再生療法の前臨床研究
- ・ 肝がんにおける分子標的薬と従来の化学療法との比較試験
- ・ 転移にかかわる肝がん幹細胞の診断と治療法に関する研究
- ・ 日本の肝がんは、ウイルス性の肝がんは減少傾向にあるが、NASH による肝がんが増加していることから、NASH に関する研究班を立ち上げるべきである
- ・ 今後の我が国における肝臓分野での NASH の重要性を考え、NASH の研究班設立を望む

戦略の目標

7 年戦略前半での目標の達成度について以下の 5 段階でお答え下さい

- A: すでに達成した
- B: 現在、達成しつつある
- C: このまま進めば、7 年戦略終了までには達成できる
- D: このままでは、7 年戦略終了までに達成できる可能性は低い
- E: このままでは、7 年戦略終了までに達成できない
- F: 評価不可

7 年戦略前半での目標の達成具合に対する印象について以下の 5 段階でお答え下さい

- A: 上方修正の必要がある
- B: 下方修正の必要がある
- C: 修正する必要性はない
- D: 評価不可

個別の戦略目標について、コメント等がございましたら御記載ください。

	A	B	C	D	E	F	A	B	C	D	
B型肝炎の臨床的治癒率を現状の約30%から約40%まで改善	2		2	2		2	2	2	2	2	<ul style="list-style-type: none"> 臨床的治癒の定義が不明確。 臨床的治癒率の定義を再確認する必要がある。 ペグインターフェロンでどれだけ効果が改善するかを検証すべきである。 目標を80%にすべきである。
C型肝炎（1b高ウイルス型）の根治率を現状の約50%から約70%まで改善		4	4				3		5		<ul style="list-style-type: none"> 新薬の実際を検証する必要がある。 目標を90%にすべきである。
非代償性肝硬変（Child-Pugh C）における5年生存率を現状の約25%から、B型肝炎由来では約50%まで、C型肝炎由来では約35%まで改善		1	5	1		1		1	6	1	<ul style="list-style-type: none"> C型肝炎が内服薬で治療可能になることが重要。 C型肝炎硬変は、肝移植なしでは、達成が困難であるが、プロテアーゼ阻害剤、ポリメラーゼ阻害剤の併用で可能性がある。
進行肝がんの5年生存率を現状の約25%から約40%まで改善			1	5		2		3	3	2	<ul style="list-style-type: none"> 適切な治療指針の作成が必要。 新規抗がん剤の長期予後が不明。 さらなる新規薬剤が登場予定。

22

上記以外で、新規に設けた方がよい戦略等がありましたら、下欄に御記入下さい

<ul style="list-style-type: none"> HBs抗原の年間消失率を1%から3%に上昇させる 進行肝がんに対する治療指針を作成する必要がある 非アルコール性脂肪性肝疾患に関する研究
--

肝炎治療戦略会議開催要領

(目的及び検討事項)

1. 肝炎治療戦略会議(以下、「会議」という。)は、肝炎治療に係る最新の知見に基づいた治療を広く普及させるため、厚生労働省健康局長が参集を求める有識者により専門的な検討を行うことを目的として開催する。

(会議の構成)

2. 検討会に参集を求める有識者は肝炎治療に精通した学識経験を有するものとする。

(座長の指名)

3. 会議に座長及び座長代理を置く。座長及び座長代理は、会議構成員の中から互選により選出する。座長代理は、座長が欠席の場合に座長としての業務を行う。

(会議の公開)

4. 会議は公開とする。ただし、公開することにより、個人情報の保護に支障を及ぼすおそれがある場合または知的財産権その他個人もしくは団体の権利利益が不当に侵害されるおそれがある場合には、座長は、会議を非公開とすることができる。
5. 座長は、会議における秩序の維持のため、傍聴人の退場を命ずるなど必要な措置をとることができる。

(議事録)

6. 会議における議事は、次の事項を定め、議事録に記載するものとする。
 - 一 会議の日時及び場所
 - 二 出席した会議構成員の氏名
 - 三 議事となった事項
7. 議事録は公開とする。ただし、個人情報の保護に支障を及ぼすおそれがある場合又は知的財産権その他個人若しくは団体の権利利益が不当に侵害されるおそれがある場合には、座長は、議事録の全部又は一部を非公開とすることができる。
8. 前項の規定により議事録の全部又は一部を非公開とする場合には、座長は、非公開とした部分について議事要旨を作成し、これを公開しなければならない。

(会議の庶務)

9. 会議の庶務は、厚生労働省健康局疾病対策課において処理する。

(その他)

10. この開催要項に定めるほか、会議の運営に必要な事項は、座長が定める。

肝炎治療戦略会議 名簿

平成 23 年 11 月 22 日現在

- | | |
|--------|------------------------------------|
| 泉 並木 | 武蔵野赤十字病院副院長 |
| 岡上 武 | 済生会吹田病院長 |
| 金子 周一 | 金沢大学大学院医学系研究科恒常制御学教授 |
| ○熊田 博光 | 国家公務員共済組合連合会虎の門病院分院長 |
| 坪内 博仁 | 鹿児島大学大学院医歯薬総合研究科
消化器疾患・生活習慣病学教授 |
| ◎林 紀夫 | 関西労災病院長 |
| 保坂 シゲリ | 日本医師会常任理事 |
| 八橋 弘 | 国立病院機構長崎医療センター
臨床研究センター治療研究部長 |
| 脇田 隆字 | 国立感染症研究所ウイルス第二部長 |

(◎は座長、○は座長代理、五十音順、敬称略)