

**肝炎研究10カ年戦略の見直しの論点**

1. 研究の現状及び課題	
(1) 臨床研究	
① B型肝炎	論点
<p>インターフェロンによるVR (Virological Response)率は約20~30%、HBs抗原陰性化率は5年後約6%、10年後約15%であり、</p>	<p>○ 「核酸アナログ製剤に比べてインターフェロンによるHBs抗原陰性化率は高く、」と原文を修正してはどうか。</p> <p>(参考) 治療終了後5年における累積HBs抗原陰性化率                  ペグインターフェロン : 12% (B型肝炎治療ガイドライン(第3.2版)、HBe抗原陰性例における成績)                  ETV : 2.9% (Suzuki F et al. J Gastroenterol. 2019;54:182-193)                  核酸アナログ製剤 : 2.6% (Hosaka T et al. J Gastroenterol. 2013;48:930-941)</p>
<p>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核酸アナログ製剤の継続投与治療が行われている。</p>	<p>○ 「現状は、インターフェロンによる治療効果や忍容性等を検討した上で、ウイルス増殖持続抑制目的の核酸アナログ製剤の継続投与治療が行われる場合が多い。」と原文を修正してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 実臨床では核酸アナログ製剤治療が選択される場合が多い。</li> <li>・ 慢性肝炎の治療として、忍容性等を考慮した上で、ペグインターフェロン治療を検討することとされている。(B型肝炎治療ガイドライン(第3.2版))</li> </ul>
<p>しかし、この核酸アナログ製剤は長期間投与する必要があり、その場合、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や、副作用としての腎障害や骨障害等が問題となっている。</p>	<p>○ 「(前略)ウイルスの遺伝子変異(変異株)が生じ、(中略)腎障害や骨障害等が問題となっている。」という原文を引き続き記載してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 核酸アナログ製剤の長期間の投与に伴う薬剤耐性ウイルスの出現や副作用についての課題は未だ十分に解決されていない。</li> </ul>
<p>ウイルスを完全に排除する治療法がなく、新規治療法・治療薬の開発が求められている。</p>	<p>○ 「ウイルスを完全に排除する治療法がなく、新規治療法・治療薬の開発が求められている。」という原文を引き続き記載してはどうか。</p>

1. 研究の現状及び課題 (1) 臨床研究

② C型肝炎	論点
<p>直接作用型抗ウイルス薬の登場により、治療効果が飛躍的に上昇し、インターフェロン治療においても、プロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法では、難治症例である1b型の高ウイルス量症例でも約70~90%の高いSVR(Sustained Virological Response)率が得られるようになった。また、IL28Bの遺伝子多型がC型慢性肝炎患者のインターフェロン治療効果の予測に有用であることが明らかとなった。</p> <p>さらに、平成26年9月より経口薬によるインターフェロンフリー治療が慢性肝炎や代償性肝硬変に保険適用となり、ウイルスの型によらず90%以上のSVR率が得られ、インターフェロン治療に不適格・不耐容や無効・再燃例に対しても広く治療が行えるようになった。</p>	<p>○ 「平成26年9月より経口薬によるインターフェロンフリー治療が慢性肝炎や代償性肝硬変に保険適用となり、現在、1、2型のウイルスでは、95%以上のSVR率が得られ、平成31年1月には非代償性肝硬変に対するインターフェロンフリー治療<sup>(※1)</sup>も認可された。また、special population<sup>(※2)</sup>に対して治療が可能な時代となってきた。」と原文を修正してはどうか。</p> <p>(※1) ソホスブビル/ベルパタスビル (※2) 腎機能障害・透析例、肝移植後、HBVやHIV等の共感染、小児例など<sup>(*)</sup></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 直接作用型抗ウイルス薬により高率にウイルス排除が可能となった。<sup>(*)</sup></li> <li>・ 高齢者や線維化進展例においても良好な治療効果が得られるようになった。</li> </ul>
<p>しかし、インターフェロンフリー治療については、治療が不成功になると強力な薬剤耐性を生じることがあり、治療方針の決定には十分な配慮が必要で、不成功例に対する再治療の効果は十分な根拠がないのが現状である。</p>	<p>○ 「しかし、インターフェロンフリー治療については、(中略)不成功例に対する再治療の効果は十分な根拠がないのが現状である。」という原文を引き続き記載してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ インターフェロンフリー治療の不成功例では、薬剤耐性変異が出現し、原因遺伝子変異の一部(P32欠失など)が報告されている。<sup>(*)</sup></li> <li>・ 治療困難例に対する再治療方法の開発がC型肝炎ウイルスのeliminationには重要である。</li> </ul>
<p>さらに、治療後の長期予後、とりわけ肝がんや、治療中・治療後におけるB型肝炎ウイルスの再活性化等の新たな課題がある。</p>	<p>○ 原文の記載のままでよいか。</p>
<p>また、C型肝炎による非代償性肝硬変に対して薬事承認された抗ウイルス療法がないことも課題である。</p>	<p>○ 「非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法前後の病態推移や長期成績等の更なる集積が必要である。」と原文を修正してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 非代償性肝硬変に対するインターフェロンフリー治療が認可されたが、投与にあたっては、極めて慎重な経過観察が望ましい。<sup>(*)</sup></li> </ul> <p style="text-align: right;">(*) C型肝炎治療ガイドライン(第8版)</p>

1. 研究の現状及び課題 (1) 臨床研究

③ 肝硬変	論点
	<p>○ 「肝硬変における非侵襲的な線維化の診断方法として、より精度が高く、臨床応用可能な線維化の評価方法の開発が必要である。」という文章を冒頭に追記してはどうか。</p> <p>・ 肝線維化の非侵襲的な評価法は、いくつか開発されたものの、一般臨床での幅広い普及、高い精度という点では課題が残されている。</p>
<p>肝硬変に関しては、線維化を改善させる根本的な治療はなく、</p>	<p>○ 「また、線維化を改善させる治療はなく、非代償性肝硬変の根本治療は肝移植のみである。」と原文を修正してはどうか。</p>
<p>特に、非代償性肝硬変の多くの症例で、肝庇護療法や食道静脈瘤等への対処など対症療法が主体となっていることから、新たな病態改善に資する治療が求められている。</p>	<p>○ 「特に、非代償性肝硬変の多くの症例で、(中略)、新たな病態や予後の改善に資する治療法が開発が求められている。」と原文を修正してはどうか。</p>

④ 肝がん	論点															
<p>早期がんではラジオ波焼灼療法や手術により、局所の治療成績は良いものの、ウイルスそのものは残存していることや背景の慢性肝炎・肝硬変のために、肝がんの再発率は高いこともあり、肝がん全体では5年生存率は約30～40%にとどまっている。</p>	<p>○ 「早期がんに対するラジオ波焼灼療法や手術の治療成績は良好であるが、肝がんは再発率が高いという特徴があり、5年生存率は約35～50%にとどまっている。また、進行がんに対する治療は、近年、新たな分子標的薬等が保険適用となり、治療方法の進歩や拡充に応じた治療の最適化を含めた対策が必要である。」と原文を修正してはどうか。</p> <p>(参考) 各調査で確認できる肝がん全体の5年生存率の最新値</p> <table border="1" data-bbox="943 488 2036 793"> <thead> <tr> <th></th> <th>最新値</th> <th>参考(前回値)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>地域がん登録<sup>(※1)</sup></td> <td>35.8% (2009-2011年診断例)</td> <td>27.9% (2003-2005年診断例)</td> </tr> <tr> <td>全がん協生存率調査<sup>(※2)</sup></td> <td>38.1% (2010-2012年診断例)</td> <td>34.8% (2004-2007年診断例)</td> </tr> <tr> <td>がん診療連携拠点病院<sup>(※3)</sup></td> <td>40.4% (2010-2011年診断例)</td> <td>35.9% (2007年診断例)</td> </tr> <tr> <td>全国原発性肝癌追跡調査<sup>(※4)</sup></td> <td>51.2% (2002-2013年の新規登録例)</td> <td>44.3% (1996-2007年の新規登録例)</td> </tr> </tbody> </table> <p>(※1) 全国肝がん罹患モニタリング集計 2009-2011年生存率報告 (国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、2020)</p> <p>(※2) 全がん協部位別臨床病期別5年相対生存率 2010-2012年診断症例、全国がんセンター協議会</p> <p>(※3) がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2010-2011年5年生存率集計報告書 (国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター)</p> <p>(※4) 第22回全国原発性肝癌追跡調査報告(2012-2013)、日本肝癌研究会</p> <p>○ 「肝がん症例は、ウイルス排除後、核酸アナログ製剤内服によるウイルス量制御下、及び非ウイルス性肝疾患の症例等、近年、多様化してきている。」と原文を修正し、冒頭に記載してはどうか。</p>		最新値	参考(前回値)	地域がん登録 <sup>(※1)</sup>	35.8% (2009-2011年診断例)	27.9% (2003-2005年診断例)	全がん協生存率調査 <sup>(※2)</sup>	38.1% (2010-2012年診断例)	34.8% (2004-2007年診断例)	がん診療連携拠点病院 <sup>(※3)</sup>	40.4% (2010-2011年診断例)	35.9% (2007年診断例)	全国原発性肝癌追跡調査 <sup>(※4)</sup>	51.2% (2002-2013年の新規登録例)	44.3% (1996-2007年の新規登録例)
	最新値	参考(前回値)														
地域がん登録 <sup>(※1)</sup>	35.8% (2009-2011年診断例)	27.9% (2003-2005年診断例)														
全がん協生存率調査 <sup>(※2)</sup>	38.1% (2010-2012年診断例)	34.8% (2004-2007年診断例)														
がん診療連携拠点病院 <sup>(※3)</sup>	40.4% (2010-2011年診断例)	35.9% (2007年診断例)														
全国原発性肝癌追跡調査 <sup>(※4)</sup>	51.2% (2002-2013年の新規登録例)	44.3% (1996-2007年の新規登録例)														
<p>このため、発がん予防に加え、肝がん再発防止策の確立が急務である。</p>	<p>○ 「このため、発がん予防に加え、肝がん再発防止策の確立や肝がん患者の予後改善に資する研究が必要である。」と原文を修正してはどうか。</p>															

1. 研究の現状及び課題 (2) 基礎研究

(2) 基礎研究	論点
<p>B型肝炎ウイルスにおいては、感染培養系や感染動物モデルは作製されたものの、より安定化した系が必要とされている。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 原文の記載のままでよいか。</li> <li>○ 現在、研究で使用されている実験系についての課題はあるか。</li> </ul>
<p>また、NTCP がレセプターの一つであることが明らかとなったが、感染機構・複製機構は未だ十分には解明されていない。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「また、ウイルスのレセプターの一部が明らかとなり、創薬の候補となる化合物も見出されているところだが、感染・複製機構は未だ十分には解明されていないため、基盤研究の推進と、感染サイクルや免疫応答等に基づいた先進的な治療薬の開発が課題である。」と原文を修正してはどうか。</li> <li>・ HBV を完全に排除する手法として、感染サイクルに基づいた侵入阻害薬や cccDNA 阻害薬、HBV 転写や複製の阻害薬、ウイルス粒子の産生・放出の阻害薬等の先進的な新規治療薬の開発が喫緊の課題である。</li> </ul>
<p>C型肝炎ウイルス増殖系の感染培養細胞や感染動物モデル等を用いて、C型肝炎ウイルスの感染機構・複製機構の解明が進み、直接作用型抗ウイルス薬の開発につながったが、さらなる臨床応用に向けて、研究を実施している。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 「C型肝炎ウイルスを高率に排除することが可能となったが、排除後の病態推移の解明につながる代謝機構等を含む研究が必要である。また、ウイルスの変異症例に対してウイルスを排除するための基盤研究を推進し、臨床応用につなげる。」と原文を修正してはどうか。</li> </ul>

1. 研究の現状及び課題 (2) 基礎研究

<p>肝線維化の機序については、肝星細胞の活性化が関与していることは明らかとなったが、</p>	<p>○ 「肝線維化の機序については、様々な因子が関係していることが解明されつつあるが、」と原文を修正してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝線維化の機序について、星細胞の活性化以外にも、周辺細胞との相互作用や、様々な液性因子の関与などが報告されている。</li> </ul>
<p>肝硬変治療薬の開発に向けて更なる機序の解明のための基礎研究が必要である。</p>	<p>○ 「線維化をより正確に評価するバイオマーカー等、及び抗線維化薬の開発に向けて更なる機序の解明のための基礎研究が必要である。」と原文を修正してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝線維化、肝硬変を放置すると肝がんへ進展することが大きな問題となっている。</li> <li>・ 抗線維化効果を有する候補化合物や再生医療の技術を用いた治療の開発に資する基盤研究が進められている。</li> <li>・ 抗線維化に係る研究は、他臓器の治療開発に応用できる可能性もある。</li> </ul>
<p>肝発がんについては、繰り返す炎症、壊死、再生による様々な異常が蓄積すること以外にも様々な発がん原因が考えられており、十分な機序の解明には至っていない。</p>	<p>○ 「肝発がんについては、繰り返す炎症、壊死、再生、ゲノム等による異常が蓄積すること以外にも様々な発がん原因が考えられており、十分な機序の解明には至っていないため、更なる研究の推進が必要である。」と原文を修正してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発がん機構に関与する複数の因子の同定もなされているが、未だ十分な機序の解明には至っていない。</li> <li>・ 現状のゲノム研究において、B型肝炎ウイルスの病態ごとの臨床情報や宿主因子、ウイルス因子のデータが集積されている。</li> </ul>

1. 研究の現状及び課題 (3) 疫学研究、(4) 行政研究

<b>(3) 疫学研究</b>	<b>論点</b>
<p>疫学研究としては、全国規模での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。肝炎ウイルスの感染原因は特定されないことが多く、新たな感染拡大を予防するためにも、その実態を把握するための疫学研究の推進が重要である。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 疫学研究は、様々な行政施策の立案に活用されているため、全国規模での肝炎ウイルス感染者数の推計の基になるデータ収集が行われており、引き続き研究の推進が必要であると考えるべきか。</li> <li>○ また、新たな感染拡大の予防のために、実態把握は引き続き必要と考えるべきか。</li> </ul>
<b>(4) 行政研究</b>	<b>論点</b>
<p>肝炎総合対策の推進に当たっては、特に、利便性に配慮した検査体制の整備、肝炎ウイルス陽性者に対するフォローアップ体制の構築、肝炎に係る医療・相談体制、肝炎患者等に対する偏見・差別への具体的な対応策や就労支援、肝炎患者の実態把握等が課題となっており、これらの課題解決に資する行政研究の推進が求められている。</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ 原文は肝炎対策基本指針の記載を踏まえた内容としているが、他に追記できる課題はあるか。</li> </ul>

2. 今後の研究における方向性 (1) 臨床研究

2. 今後の研究における方向性	
(1) 臨床研究	論点
<p>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や核酸アナログ製剤を安全に中止する方法の開発等に向けた研究を行う。</p>	<p>○ 原文の記載のままでよいか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 長期間の核酸アナログ製剤投与による合併症や薬剤耐性について報告されている。 <small>(B型肝炎治療ガイドライン(第3.2版))</small></li> <li>・ 肝炎の活動性と肝線維化進展の抑制による慢性肝不全の回避、肝発がんの抑止、及び生命予後やQOLの改善が治療目標の一つである。</li> </ul>
<p>再活性化については、その発生リスクに応じた適切な検査内容や実施頻度等のフォローアップの方法を研究する必要がある。</p>	<p>○ 原文の記載のままでよいか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝炎の発症により原疾患の治療を困難にすることから再活性化自体を阻止する必要がある。</li> <li>・ 再活性化の主たる原因となる免疫抑制・化学療法を受ける患者数は多い。</li> <li>・ 免疫チェックポイント阻害剤等が登場し、HBV再活性化のリスク評価はより重要となる。</li> </ul>
<p>C型肝炎については、インターフェロンフリー治療に対する薬剤耐性や治療後の長期予後、とりわけ肝発がんに関する研究や非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法に関する研究は重要かつ緊急の課題であり、解決に向けた研究を推進していく。</p>	<p>○ 原文の記載のままでよいか。</p>

2. 今後の研究における方向性 (1) 臨床研究

<p>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病態改善に資する治療法、また、腹水や肝性脳症などの合併症対策を含めた QOL 改善に資する治療法の開発を考慮した研究を行う。</p>	<p>○ 「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等を利用した病態改善に資する治療法、及び腹水や肝性脳症などの合併症対策を含めた QOL 改善に資する治療法の開発を行う。」と原文を修正してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝硬変については、根治治療法は肝移植しかなく、線維化を改善させる薬剤はない。</li> <li>・ 抗線維化効果を有する候補化合物について研究が行われている。</li> </ul> <p>○ 非代償性肝硬変の予後改善に資する治療として肝移植前後の病態解明についても、研究が必要か。</p>
<p>肝がんについては、肝発がん機構の解明に加え、発がん・再発の予防薬・予防法及び、発がん・再発予知等のための検査法・診断法の開発に関する研究を行う。</p>	<p>○ 原文の記載のままでよいか。</p>
<p>また、経口感染するウイルス性肝炎に関する研究を継続し、</p>	<p>○ 原文の記載のままでよいか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 経口感染であり、今後も集団発生のリスクがある。</li> </ul>
<p>さらには、NAFLD は有病率も高く、肝がん全体の中で非ウイルス性肝がんの占める割合が増加してきている背景から、NAFLD/NASH の病態解明や治療等に関する研究を従来より積極的に進める必要がある。</p>	<p>○ 「さらに、肝がん全体の中で非ウイルス性肝がんの占める割合が増加してきており<sup>(※)</sup>、非ウイルス性肝疾患 (NAFLD/NASH 等) の病態解明や治療等に関する研究を引き続き積極的に進める必要がある。」と原文を修正し、記載場所を前項の「肝がん」の部分に移してはどうか。</p> <p style="text-align: right;">(※) Tateishi R et al. J Gastroenterol. 2019;54:367-376</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ NAFLD/NASH の有病率は上昇していると考えられる。(NAFLD/NASH 診療ガイドライン 2020 (第 2 版))</li> </ul>

2. 今後の研究における方向性 (2) 基礎研究

(2) 基礎研究	論点
<p>より安定したウイルス培養細胞系及び感染動物モデルの開発を目指した研究を行いつつ、それらを用いて、肝炎ウイルスの感染機構や複製機構、さらには感染後の各病態発現及び病態進行に関わる機序の解明に関する研究を進める。</p>	<p>○ 原文の記載のままでよいか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝炎ウイルスの感染機構等は十分には解明されていない。</li> </ul>
<p>新規感染や感染拡大の防止につながるC型肝炎ウイルスに対するワクチンの開発に資する研究も必要である。</p>	<p>○ C型肝炎ウイルスに対するワクチン開発に資する研究について、高率にウイルス排除が可能となったことに加え、日本では欧米と比較すると HCV の新規感染や再感染率は低いとされている。一方で、C型肝炎ウイルスについて WHO は 2030 年までの elimination を目指していることから、我が国としてもウイルス排除することに向けて、ワクチン開発に資する研究が継続的に必要であると考えてよいか。</p>
<p>肝硬変の治療薬・治療法の開発のためにも、肝線維化機序の解明のための研究をさらに進めていく必要がある。</p>	<p>○ 「肝硬変におけるより精度の高い線維化の診断・評価法の開発、及び治療薬・治療法の開発に向けた肝線維化機序の解明のための研究を一層進めていく必要がある。」と原文を修正してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝線維化を正確に評価し、進行度に応じた適切な治療を行うためにはバイオマーカー等の開発も重要である。</li> </ul>
	<p>○ 「発がんに係るウイルス因子や宿主因子も含め肝発がん機構の解明について研究が必要である。」と原文に追記してはどうか。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 慢性肝炎・肝硬変から肝発がんに至る過程は、C型肝炎においてはウイルス排除後にもそのリスクはあり、未だ機序が十分解明されたとは言えない。</li> </ul>
<p>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）を活用し、肝炎、肝硬変及び肝がんの研究を推進していく。</p>	<p>○ 「また、ゲノムや再生医療、免疫治療等の新しい手法を活用し、肝炎、肝硬変及び肝がんの研究を推進していく。」と原文を修正してはどうか。</p>

2. 今後の研究における方向性 (3) B型肝炎創薬実用化研究

(3) B型肝炎創薬実用化研究	論点
<p>B型肝炎はC型肝炎と比較してインターフェロン治療の成績が低く、また、核酸アナログ製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。</p>	<p>○ 核酸アナログ製剤の継続投与は必要で、HBs 抗原の陰性化を高率に達成する薬剤は存在せず、長期間の投与に伴う薬剤耐性ウイルスの出現という課題は未だに存在するため、引き続き創薬に向けた基盤研究が必要であると考えてよいか。</p>
<p>このような状況を踏まえ、B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を目指して、平成 24 年度からB型肝炎の創薬につながる研究を開始した。</p>	<p>○ 原文の記載のままよいか。</p>
<p>これまでに、B型肝炎ウイルスの感染培養系や感染動物モデル等の実験基盤の整備やウイルスの感染・複製機構に関与する因子の研究、抗ウイルス活性をもった化合物等の探索について一定の成果が得られている。</p>	<p>○ 成果として記載できる事項はあるか。</p>
<p>今後、更なる安定した実験系の確立や感染・複製機構の解明に向けた基礎研究、治療薬としての実用化に向けた臨床研究、ゲノムや免疫系に関連する新規治療法の開発等を総合的に推進する必要がある。</p>	<p>○ 「今後、更なる安定した実験系の確立や感染・複製機構の解明に向けた基礎研究、治療標的となる候補化合物の探索、HBs 抗原消失を目指した治療薬の実用化に向けた臨床研究、ゲノムや免疫系に関連する新規治療法の開発等を総合的に推進する必要がある。」と原文を修正してはどうか。</p>

2. 今後の研究における方向性 (4) 疫学研究、(5) 行政研究

(4) 疫学研究	論点
<p>肝炎対策の推進につなげるため、感染者数や患者数の実態を明確にするための全国規模の研究を継続的に行う。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の研究も継続的に行う。とりわけ、「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」において、肝硬変又は肝がんへの移行を減らすことが施策の目標とされたことを踏まえ、肝硬変の罹患者数や重症度別の予後等に関する全国規模でのデータを把握する研究や新規感染者に関する調査研究を行う。</p>	<p>○ 疫学研究は肝炎対策を推進する上で重要な研究であり、施策の立案にも必要な研究である。原文の記載事項はいずれも重要な内容であるが、今後の肝炎対策を推進する上で、何か追加すべき事項はあるか。 (指針見直し時の議論を踏まえて、適宜修正)</p>
(5) 行政研究	論点
<p>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・相談体制、肝炎ウイルス検査体制、陽性者フォローアップ体制、就労支援、肝炎患者の実態把握等に関する研究を行う。</p>	<p>○ 肝炎対策基本指針の内容を踏まえ、検討する必要があるが、原文の記載事項は、いずれも肝炎総合対策を推進する上で、重要な課題であり、今後も継続する必要があるという認識でよいか。 (指針見直し時の議論を踏まえて、適宜修正)</p>

4. 戦略目標

4. 戦略の目標	論点
<p>平成 33 年度までに、前述の各研究課題に取り組み、以下のような研究成果目標の達成を目指す。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 臨床研究；            B型肝炎：ウイルス排除を可能とする治療薬・治療法を開発し、臨床試験・臨床応用につなげる            C型肝炎：薬剤耐性ウイルスに効果のある治療薬・治療法を開発し、臨床試験・臨床応用につなげる            肝硬変：線維化の改善に資する治療薬・治療法を開発し、臨床試験・臨床応用につなげる            肝がん：肝発がん、再発を予防する治療薬・治療法や予知する検査法・診断法を開発し、臨床試験・臨床応用につなげる</li> <li>・ 基礎研究；            各領域で基礎研究を推進し、臨床応用に資する成果を獲得する</li> <li>・ 疫学研究；            肝炎総合対策に係る施策の企画、立案に資する基礎データを獲得する</li> <li>・ 行政研究；            肝炎総合対策の推進に資する成果を獲得する            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、</li> </ul>	<p>○ 研究成果の目標の他に、今後の目標とすべき事項はあるか。</p>

4. 戦略目標

<p>(1) 抗ウイルス療法による5年後のB型肝炎のHBs抗原陰性化率を、現状の約6%から約8%まで改善、</p>	<p>(1) B型肝炎について</p> <p>○ 目標として「抗ウイルス療法による5年後のHBs抗原陰性化率を現状の約6%から約8%まで改善」と記載があるが、現状ではどうか。</p> <p>(参考1) 国内の治療別の累積5年HBs抗原陰性化率</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ インターフェロン : 6.5% (Suzuki F et al. J Gastroenterol. 2012;47:814-822)</li> <li>・ ETV : 2.9% (Suzuki F et al. J Gastroenterol. 2019;54:182-193)</li> <li>・ 核酸アナログ製剤 : 2.6% (Hosaka T et al. J Gastroenterol. 2013;48:930-941)</li> </ul> <p>(参考2) 海外の治療別の累積HBs抗原陰性化率(*)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ペグインターフェロン : 11% (3年)</li> <li>・ ETV : 0.6-5.1% (3~5年)</li> <li>・ TDF : 8% (3年)</li> <li>・ TAF : 1.2% (2年)</li> </ul> <p style="text-align: right;">(*) (B型肝炎治療ガイドライン(第3.2版)、HBe抗原陽性例における成績)</p> <p>○ 今後の目標値はどのように設定していくか。</p>
<p>(2) C型慢性肝炎、代償性肝硬変におけるSVR率を現状の約90%以上から約95~100%まで改善、</p>	<p>(2) C型肝炎について</p> <p>○ 目標として「C型慢性肝炎、代償性肝硬変におけるSVR率を現状の約90%以上から約95~100%まで改善」とあるが、概ね達成できていると考えてよいか。</p> <p>(参考1) C型慢性肝炎・代償性肝硬変のSVR率 : 約95%以上 (C型肝炎治療ガイドライン(第8版))</p> <p>(参考2) C型代償性肝硬変のSVR率</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ソホスビル/レジパスビル : 96% (Tsuji K et al. J Gastroenterol. 2018;53:1142-1150)</li> <li>・ グレカプレビル/ピブレンタスビル : 100% (Ogawa E et al. Hepatol Res. 2019;49:617-626)</li> <li>・ グレカプレビル/ピブレンタスビル : 99% (Nozaki A et al. Hepatol Int. 2020;14:225-238)</li> </ul> <p>(参考3) C型非代償性肝硬変のSVR率 (C型肝炎治療ガイドライン(第8版))</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ ソホスビル/ベルパタスビル : 92% (Child Pugh B:95%、Child Pugh C:80%)</li> </ul> <p>○ 今後の目標値はどのように設定していくか。</p>

#### 4. 戦略目標

<p>(3) 非代償性肝硬変 (Child Pugh C) における 50%生存期間を現状の約 18 ヶ月から約 24 ヶ月まで改善、</p>	<p>(3) 肝硬変について</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ 目標として「非代償性肝硬変 (Child Pugh C) における 50%生存期間を現状の約 18 ヶ月から 24 ヶ月まで改善」とあるが、達成されたと考えてよいか。</li></ul> <p>(参考)</p> <p>非代償性肝硬変の累積生存率は、Child Pugh C の 2 年生存率が 49.6%、3 年生存率が 33.1% (肝炎等克服緊急対策研究事業「肝硬変患者の QOL の向上及び予後改善に資する研究」 (令和 2～4 年度、研究代表者：八橋弘先生)、AMED 研究中間報告の成績)</p> <ul style="list-style-type: none"><li>○ 今後の目標値はどのように設定していくか。</li></ul>
---	---

4. 戦略目標

<p>(4) 肝硬変からの肝発がん率を、B型肝炎硬変では現状の年率約3%から約2%まで、C型肝炎硬変では現状の年率約5~8%から3~5%まで改善を目指す。</p>	<p>(4) 肝がんについて</p> <p>○ 目標として「肝硬変からの肝発がん率を、B型肝炎硬変では現状の年率約3%から約2%まで、C型肝炎硬変では現状の年率約5~8%から3~5%まで改善」と記載があるが、現状ではどうか。</p> <p>(参考1) B型肝炎硬変の肝発がん率 ETV投与例における発がん率(年率): 2.5% (Hosaka T et al. Hepatology. 2013;58:98-107)</p> <p>(参考2) C型肝炎硬変の肝発がん率 SVR後の発がん率(年率): 4.5% (Tamaki N et al. Clin Infect Dis. 2021)</p> <p>○ 今後の目標値はどのように設定していくか。</p> <p>(参考3) 肝炎対策基本指針(厚生労働省告示第278号)(抄) 第1 肝炎予防及び肝炎医療の推進の基本的な方向 (1) 基本的な考え方 (前略)肝炎総合対策を推進することにより、肝硬変又は肝がんへの移行者を減らすことを目標とし、肝がんのり患率をできるだけ減少させることを指標として設定する。(以下略)</p> <p>(参考4) 肝がん罹患数・罹患率 【国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(全国がん登録)】</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>2017年</th> <th>2016年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全国肝がん合計罹患数(人)</td> <td>39,401</td> <td>42,762</td> </tr> <tr> <td>年齢調整罹患率(対人口10万人)</td> <td>13.3</td> <td>14.7</td> </tr> </tbody> </table> <p>(参考5) 肝がん死亡者数・死亡率 【国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」(人口動態統計)】</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>2019年</th> <th>2015年</th> <th>2011年</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>全国肝がん死亡者数(人)</td> <td>25,264</td> <td>28,889</td> <td>31,875</td> </tr> <tr> <td>75歳未満年齢調整死亡率(対人口10万人)</td> <td>4.0</td> <td>5.4</td> <td>7.0</td> </tr> </tbody> </table>		2017年	2016年	全国肝がん合計罹患数(人)	39,401	42,762	年齢調整罹患率(対人口10万人)	13.3	14.7		2019年	2015年	2011年	全国肝がん死亡者数(人)	25,264	28,889	31,875	75歳未満年齢調整死亡率(対人口10万人)	4.0	5.4	7.0
	2017年	2016年																				
全国肝がん合計罹患数(人)	39,401	42,762																				
年齢調整罹患率(対人口10万人)	13.3	14.7																				
	2019年	2015年	2011年																			
全国肝がん死亡者数(人)	25,264	28,889	31,875																			
75歳未満年齢調整死亡率(対人口10万人)	4.0	5.4	7.0																			

4. 戦略目標

(参考6) 各調査で確認できる肝がん全体の5年生存率の最新値(再掲)		
	最新値	参考(前回値)
地域がん登録 <sup>(※1)</sup>	35.8% <small>(2009-2011年診断例)</small>	27.9% <small>(2003-2005年診断例)</small>
全がん協生存率調査 <sup>(※2)</sup>	38.1% <small>(2010-2012年診断例)</small>	34.8% <small>(2004-2007年診断例)</small>
がん診療連携拠点病院 <sup>(※3)</sup>	40.4% <small>(2010-2011年診断例)</small>	35.9% <small>(2007年診断例)</small>
全国原発性肝癌追跡調査 <sup>(※4)</sup>	51.2% <small>(2002-2013年の新規登録例)</small>	44.3% <small>(1996-2007年の新規登録例)</small>

(※1) 全国肝がん罹患モニタリング集計 2009-2011年生存率報告  
(国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター、2020)

(※2) 全がん協部位別臨床病期別5年相対生存率 2010-2012年診断症例、全国がんセンター協議会

(※3) がん診療連携拠点病院等院内がん登録 2010-2011年5年生存率集計報告書  
(国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター)

(※4) 第22回全国原発性肝癌追跡調査報告(2012-2013)、日本肝癌研究会