

肝炎研究10カ年戦略の中間見直しの論点

1. 研究の現状及び課題

(1)臨床研究

① B型肝炎

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。

論 点

〈インターフェロン治療について〉

- 日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドライン (第2.2版) では、HBVの持続感染者における抗ウイルス療法の長期目標は、HBs抗原消失としていることから、インターフェロンによる治療効果については、VR率に加えて、HBs抗原陰性化率を記載してはどうか (5年後6.5%、10年後15%、15年後35%)。

〈核酸アナログ製剤について〉

- テノホビルやエンテカビルが登場したものの、長期投与した場合の薬剤耐性化については明らかになっていないため、原文にある「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。」という文章を引き続き記載してはどうか。

〈治療法について〉

- HBs抗原消失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治療方法の工夫 (Sequential療法や核酸アナログの中止基準) 等の検討が必要であると追記してはどうか。

〈B型肝炎創薬研究について〉

- 現状では、ウイルスを完全に排除する治療法がないため、新規治療薬の開発が求められていることを課題として、追記してはどうか。

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。

論 点

〈インターフェロン治療について〉

- 現在では、genotype 1b、高ウイルス量（いわゆるインターフェロン難治例）の初回治療者に対し、プロテアーゼ阻害剤を含む3剤併用療法が行われ、約70~90%のSVR率が得られている状況を踏まえ、記載内容を修正してはどうか。
- 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予測に有用である知見を記載してはどうか。

〈インターフェロンフリー治療について〉

- 平成26年9月から、インターフェロンフリー治療が保険適用となり、現在、初回治療の国内第3相臨床試験の結果では、ウイルスの型によらず90%以上のSVR率が得られており、インターフェロン不適格、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状況を踏まえ、インターフェロンフリー治療についての記載を追記してはどうか。
- インターフェロンフリー治療については、薬剤耐性変異や治療後の長期予後が明らかになっていないことその他、何か課題はないか。
- インターフェロンフリー治療が代償性肝硬変に対しても投与されているものの、非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法が無いことを課題として追記してはどうか。

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。

論 点

〈全体の構成について〉

- 原文では、代償性肝硬変における抗ウイルス療法について記載されているが、抗ウイルス療法については、前項の「①B型肝炎」、「②C型肝炎」で記載することとしてはどうか。

〈肝硬変治療薬の開発について〉

- 非代償性肝硬変に対する根治治療は肝移植以外に確立された治療法及び治療薬は依然ないため、新たな根治治療が求められていることを、課題として引き続き記載してはどうか。

(参考) 肝炎対策基本指針の改正(案) 第七 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

(1) 今後の取組の方針について

「肝硬変の治療に係る医薬品の開発等に係る研究が促進され、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づく製造販売の承認が早期に行われるよう、治験及び臨床研究を推進する。」

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。

論 点

〈再発・予後〉

- 肝がんの再発率が高いことは、ウイルスが残存していることが要因であり、肝がんの再発防止策の確立に向けて、再発機序の解明のための研究が引き続き必要であるとの認識でよいか。

〈統計〉

- 肝がんの5年生存率について、原文のとおり約30～40%の記載のままでよいか。

(参考) 各調査で確認できる最新の値

地域がん登録 27.9% (2003-2005年診断例) 全がん協生存率調査 34.8% (2004-2007年診断例)

がん診療連携拠点病院 35.9% (2007年診断例)

第19回全国原発性肝癌追跡調査 44.3% (1996-2007年の新規登録症例)

(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、安定した感染動物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、B型肝炎ウイルスの培養細胞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。

論 点

〈C型肝炎ウイルスについて〉

- C型肝炎の基礎的分野では、今回、『肝炎研究10カ年戦略』に追記すべき課題は何かあるか。
- 「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。」とあるが、感染複製機構の解明が進んだことによって、直接型抗ウイルス作用薬の開発のきっかけにつながったが、さらなる臨床応用に向けて、感染複製機構に関する研究を今後も進めていく必要があると記載してはどうか。

〈B型肝炎ウイルスについて〉

- 原文では、「B型肝炎ウイルスの培養細胞系は未だ確立されておらず」とあるが、これまでの研究で、B型肝炎ウイルスの感染培養系や感染動物モデルは作製されたものの、安定した実験系とはいえないことが、課題ではないか。
- 感染複製メカニズムについては、NTCPがレセプターの一つであることが明らかとなったが、未だ十分には解明されておらず、引き続き研究が必要であるという認識でよいか。

〈肝線維化について〉

- 原文には肝線維化の記載がないため追記し、肝線維化の機序については、肝星細胞の活性化が原因であることは明らかになったが、肝硬変治療薬の開発に向けたさらなる基礎研究が必要であることを、課題として記載してはどうか。

〈肝発がんについて〉

- 原文には肝発がんの記載がないため追記し、肝発がんについては、繰り返す炎症、壊死、再生を背景に様々な異常が細胞に蓄積し、前がん病変から高分化型がんへ進行すると考えられ、肝発がん及び再発予防に対する治療法の開発に向けたさらなる基礎研究が必要であることを、課題として記載してはどうか。

(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。

論 点

- 原文では、「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。」とあるが、患者数等の動向の全国規模の疫学研究は、現在では、継続的に行われるようになってきているという認識でよいか。

- 肝炎ウイルスの新規感染原因については、不明が多いことから、感染予防対策が十分に行えないことが課題と考えてよいか。

(4) 行政研究

(原文の『肝炎研究10カ年戦略』中には、記載なし。)

論 点

- 現在の『肝炎研究10カ年戦略』の「研究の現状及び課題」には、行政研究の記載はないが、肝炎対策基本指針の改正案において、行政研究を肝炎研究10カ年戦略に位置づけ、実施するとしているため、行政研究の記載を追加すべきではないか。

- 平成20年度以降、肝炎の治療促進のための環境整備、肝炎ウイルス検査の促進、肝炎に係る診療及び相談体制の整備、国民に対する肝炎に係る正しい知識の普及啓発並びに肝炎に係る研究の推進の5本の柱からなる肝炎総合対策を進めてきているが、行政的には以下の課題を記載してはどうか。
 - ・ 利便性に配慮した検査体制
 - ・ 陽性者フォローアップ体制
 - ・ 肝炎医療体制
 - ・ 偏見、差別に対する具体的な対応策
 - ・ 就労支援

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。

論 点

〈B型肝炎について〉

- 原文に「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」とあるが、引き続き、新規治療法の開発に向けた研究を行う必要があると考えて良いか
- 「具体的な研究課題」におけるB型肝炎の再活性化の研究課題については、ガイドラインも作成された現状をふまえて、今後はどのような研究を進める必要があるか。

〈C型肝炎について〉

- インターフェロンフリー治療薬登場により、今後はどのような研究を進める必要があるか（薬剤耐性、治療後の病態、等）。
- C型肝炎由来の非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法に関する研究を行うことを追記してはどうか。
- ワクチンの開発に資する研究を進める必要があることを追記してはどうか。

〈肝硬変について〉

- 肝炎対策基本指針の改正案においても肝硬変に対する医薬や治療法の開発に重点化を図るとしており、原文と同様に、根治治療を考慮した研究（抗線維化・脱線維化治療や肝再生治療、等）の推進を図ると記載してはどうか。
- 根治治療だけでなく、QOLの改善を目指す治療法の開発も必要と追記してはどうか。

〈肝がんについて〉

- 発がん機序の解明に加え、発がん・再発の予防薬・予防法の開発に関する研究が必要であると追記してはどうか。

〈その他〉

- 原文では「経口感染するウイルス性肝炎」についての記載があるが、E型肝炎が慢性化した症例の報告もみられるようになり、「具体的な研究課題」として、E型肝炎に関する治療薬の開発や慢性化の機序解明に関する研究を記載してはどうか。
- 原文では「NAFLD/NASH」についての記載があるが、NAFLDは、有病率も高く、徐々に非B非C肝がんの割合も増加してきており、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と追記してはどうか。

(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発現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。

論 点

- B型・C型肝炎ウイルスの感染培養系や感染動物モデルについては、より一層安定した実験系の開発が必要であると考えてよいか。
- また、肝炎ウイルスの感染複製機構、病態発現及び病態進展機序については、十分には解明されておらず、引き続き研究が必要であるという認識でよいか。
- 肝硬変の治療薬や治療法の開発のためには、肝線維化機序の解明のための基礎的研究を重点的に行うと追記してはどうか。
- 原文に挙がっている新たな技術以外にも、肝炎研究に応用可能と考えられる新規技術として追記すべきものとして何か考えられるか。

(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を継続的に行う。

論 点

- 原文では「感染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」とあるが、感染者数だけでなく、患者数の把握も追記してはどうか。
- 肝炎対策基本指針の改正案において、肝炎対策の目標として、肝硬変又は肝がんへの移行者を減らすことを挙げており、肝硬変の罹患者数や重症度別の予後等（非代償性肝硬変の5年生存率等）の全国規模でのデータを把握する方法の研究を行うことを追記してはどうか。

(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。

論 点

- 肝炎ウイルス検査体制や陽性者フォローアップ体制、就労支援に関する研究も行うと追記してはどうか。
- 肝炎対策基本指針の改正案の「第6 肝炎に関する調査及び研究に関する事項」において、以下の研究を「肝炎研究10カ年戦略」に位置付け、これらの研究を実施する。」としているため、以下の研究を「具体的な研究課題」に記載してはどうか。
 - ①肝炎ウイルスへの新たな感染の発生防止に資する研究
 - ②肝炎ウイルス検査受検促進及び検査結果が陽性である者への効率的なフォローアップに関する研究
 - ③医療機関において行われる肝炎ウイルス検査の結果の説明及び情報提供の確実な実施に関する研究
 - ④地域における病診連携の推進に資する研究
 - ⑤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
 - ⑥肝硬変、肝がん等の病態別の実態を把握するための研究
 - ⑦肝炎患者等に対する偏見や差別並びにその被害の防止に資する研究 等
- 上記以外の部分においても調査・研究について、肝炎対策基本指針の改正案に、以下のような記載があるため、「具体的な研究課題」に追記してはどうか。

- ✓ B型肝炎母子感染予防対策の効果検証を行う
- ✓ 地方公共団体での肝炎ウイルス検査の受検者数等の肝炎ウイルス検査の実施状況を把握するための調査及び研究が引き続き必要
- ✓ 受検者の利便性に配慮して肝炎ウイルス検査を受検できる体制の整備等を引き続き進めるとともに、施策の効果を検証するための研究を推進する必要がある
- ✓ 国民の肝炎ウイルス検査に係る受検率や検査後の受診状態等について把握するための調査及び研究を引き続き行う
- ✓ 肝炎についての正しい知識と理解を深めるための普及啓発を進めるとともに、その推進方策について、地方公共団体、学校教育関係者、患者団体等の様々な関係者と連携し、検討を進める。

(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が、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。

論 点

- 記載場所を「(2) 基礎研究」の後ろに移してはどうか。
- これまでの研究で、治療薬の候補となる化合物が複数見出されているが、創薬実現には今後どのような研究を重点化する必要があるか。(遺伝子編集技術の応用や核酸医薬等はどうか。)
- 治療薬の候補物質をさらに見出すために、ウイルスの生活環及びそれに関連する宿主因子の解析に関する研究が引き続き必要であると記載してはどうか。

(参考) 肝炎対策基本指針の改正(案) 第六 肝炎に関する調査及び研究に関する事項

(1) 今後の取組の方針について

「また、『肝炎研究10カ年戦略』に基づき、特に、B型肝炎や肝硬変に対する医薬品や治療法の開発等、肝炎医療の進捗を踏まえた研究内容の重点化を図るとともに、国立研究開発法人日本医療研究開発機構と協力しながら、研究実績を総合的に評価及び検証する。」

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型の高ウイルス量症例）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、

全体について

○ 論点：

・それぞれの領域毎の代表的な研究成果についての目標を設定してはどうか。

例) ●臨床研究；

B型肝炎：創薬研究の推進により新規治療薬を開発し、臨床試験に導入する。

C型肝炎：薬剤耐性ウイルスに効果のある治療法を開発する。

肝硬変：新規の根治治療法を開発し、臨床応用を目指す。

肝がん：肝がんの発症、再発を予防する治療法を開発する。

●基礎研究；

各領域で臨床応用に資する成果の獲得を目指す。

●疫学研究；

肝炎総合対策に係る施策の企画、立案に資する成果の獲得を目指す。

●行政研究；

肝炎ウイルス検査体制、陽性者フォローアップ体制、肝炎医療体制、偏見・差別による被害防止、就労支援等の行政施策に資する成果の獲得を目指す。

(1) B型肝炎について

○ 現状の数値：インターフェロン治療によるVR率 約20～40%

○ 論点：

- ・日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドライン（第2.2版）では、HBVの持続感染者における抗ウイルス療法の長期目標は、HBs抗原消失としていることから、HBs抗原の陰性化率を目標に追加してはどうか。また、今後の目標としてVR率やHBs抗原陰性化率を何%にするのがよいか。

※現状のインターフェロン治療後HBs抗原陰性化率は、5年後6.5%、10年後15%、15年後35%

(出典：Suzuki F, et al. J Gastroenterol 2012;47:814-822)

(2) C型肝炎について

○ 現状の数値：C型肝炎のSVR率 約89～100%（国内第3相臨床試験の結果）

○ 論点：

- ・戦略目標は既に達成しており、新たな目標設定が必要である。
- ・実臨床では、ソホスブビル・レジパスビル併用療法で不成功事例もあり、目標設定としては、インターフェロンフリー治療を適応する症例でSVR率100%を目指すこととしてはどうか。

(3) 肝硬変について

○ 論点：

- ・現状では非代償性肝硬変の5年生存率を把握する方法がなく、どのような方法によって把握することができるか。

(4) 肝がんについて

○ 論点：

- ・肝炎研究の目標であるため、進行肝がんに限定するよりは、肝がん全体の5年生存率を目標にしてはどうか。
- ・肝がん全体の5年生存率については、調査の違いにより複数存在し、現状では約30～40%であるが、5年後の数値目標を何%にするのがよいか。

(参考) 各調査で確認できる最新の値

地域がん登録 27.9% (2003-2005年診断例) 全がん協生存率調査 34.8% (2004-2007年診断例)

がん診療連携拠点病院 35.9% (2007年診断例)

第19回全国原発性肝癌追跡調査 44.3% (1996-2007年の新規登録症例)