

# 肝炎研究10カ年戦略

平成23年12月26日策定

平成28年12月2日改正

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、ウイルス性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、平成23年度から平成25年度の3年間に、「難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業（肝炎関係研究分野）」においても研究が行われた。B型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を目指し、平成24年度からは「B型肝炎創薬実用化等研究事業」が開始された。

平成26年度からは、肝炎に関する行政・疫学研究を推進する「肝炎等克服政策研究事業」と肝炎に関する基礎・臨床研究やB型肝炎創薬研究等を推進する「肝炎等克服実用化研究事業」の2つに大別化され、平成27年度からは、国立研究開発法人日本医療研究開発機構（以下、AMEDという）の創設に伴い、「肝炎等克服実用化研究事業」については、AMEDで実施されることとなり、現在も継続している。

- 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はじめとし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。

さらに、肝炎研究7カ年戦略の中間年に当たる平成23年度に戦略見直しの検討を行った結果、平成24年度を初年度とする新たな「肝炎研究10カ年戦略」が取りまとめられ、同年度以降、戦略の目標の達成を目指し、研究を進めてきた。

- 「肝炎対策基本法」に基づき、平成 23 年 5 月に告示された「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」が平成 28 年 6 月に改正された。この改正後の指針においても、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され、特に B 型肝炎、肝硬変の治療に係る医薬品の開発等に係る研究を促進することが明記された。
- これらの経緯を踏まえ、肝炎研究 10 カ年戦略の中間年に当たる平成 28 年度に必要な見直しを行ったものである。

## 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<sup>※1</sup>による VR(Virological Response)<sup>※2</sup>率は約 20~30%、HBs 抗原<sup>※3</sup>陰性化率は 5 年後約 6%、10 年後約 15%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核酸アナログ製剤<sup>※4</sup>の継続投与治療が行われている。

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。

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。

#### ② C 型肝炎

直接作用型抗ウイルス薬<sup>※5</sup>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<sup>※6</sup>を含む 3 剤併用療法では、難治症例である 1b 型<sup>※7</sup>の高ウイルス量症例でも約 70~90%の高い SVR (Sustained Virological Response)<sup>※8</sup>率が得られるようになった。また、IL28B の遺伝子多型<sup>※9</sup>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。

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<sup>※10</sup>が慢性肝炎や代償性肝硬変<sup>※11</sup>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。

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。さらに、治療後の長期予後、とりわけ肝発がんや、治療中・治療後におけるB型肝炎ウイルスの再活性化<sup>※12</sup>等の新たな課題がある。

また、C型肝炎による非代償性肝硬変<sup>※13</sup>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。

### ③肝硬変

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、特に、非代償性肝硬変の多くの症例で、肝庇護療法<sup>※14</sup>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。

### ④肝がん

早期がんではラジオ波焼灼療法<sup>※15</sup>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。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。

## (2) 基礎研究

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。また、NTCP<sup>※16</sup>がレセプター<sup>※17</sup>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。

C型肝炎ウイルス増殖系の感染培養細胞<sup>※18</sup>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。

肝線維化<sup>※19</sup>の機序については、肝星細胞<sup>※20</sup>の活性化が関与していることは明らかとなったが、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。

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。

## (3) 疫学研究

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。

#### (4) 行政研究

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。

## 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。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。

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。

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<sub>※21</sub> 改善に資する治療法の開発を考慮した研究を行う。

肝がんについては、肝発がん機序の解明に加え、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。

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、さらには、NAFLD<sub>※22</sub> は有病率<sub>※23</sub> 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<sub>※24</sub> 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。

#### (2) 基礎研究

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うつつ、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。

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。

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。

また、新たな技術（ヒト iPS 細胞<sub>※25</sub>、骨髄幹細胞<sub>※26</sub>、脂肪細胞由来幹細胞、肝細

胞増殖因子（HGF）<sup>※27</sup>、ジェノミクス解析<sup>※28</sup>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。

### （3）B型肝炎創薬実用化研究

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。

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。

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。

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<sup>※29</sup>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。

### （4）疫学研究

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<sup>※30</sup>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。

### （5）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・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。

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

- ・ HBs 抗原の消失や核酸アナログ製剤の安全な中止等に係る治療法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
- ・ B型肝炎ウイルスの再活性化の実態解明やリスクに応じた対策法の確立等に関する研究
- ・ 病態発現や病態進展に影響を及ぼす因子の研究
- ・ 肝移植後の B型肝炎再発に対する治療方法に関する研究

##### 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資する研究
- ・ インターフェロンフリー治療に対する薬剤耐性に関する研究
- ・ 肝がんをはじめとするインターフェロンフリー治療後の病態変化及び経過に関する研究
- ・ 非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法に関する研究
- ・ 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

##### ③ 肝硬変

- ・ 肝硬変の病態や QOL 改善に資する治療薬・治療法の開発に関する研究
- ・ 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

- ・ 肝がんや再発に寄与する因子に関する研究
- ・ 肝がんや再発の診断や予知等のための診断法・検査法の開発に関する研究
- ・ 肝がんや再発の予防薬・予防法の開発に関する研究

##### ⑤ その他

- ・ 経口感染によるウイルス性肝炎の発生動向や予防・治療に関する研究
- ・ E型肝炎の慢性化機序の解明に関する研究
- ・ NAFLD/NASH の病態解明や治療等に関する研究

## (2) 基礎研究

- ・安定化したC型肝炎ウイルスの感染培養系や感染動物モデルの開発に関する研究
- ・C型肝炎ウイルスの感染機構や複製機構及び病態発現機序等に関する研究
- ・肝線維化機序の解明に関する研究
- ・肝発がん機序の解明に関する研究
- ・SVR 後の病態変化に係る分子機構に関する研究
- ・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）を、肝炎、肝硬変及び肝がん研究へ活用した研究
- ・C型肝炎ウイルスの中和抗体及びワクチン開発に関する研究

## (3) B型肝炎創薬実用化研究

### ①化合物の探索

- ・既存薬剤やその周辺化合物の探索による新薬開発に関する研究
- ・新規候補化合物等のスクリーニングに関する研究

### ②ウイルス因子の解析に関する研究

- ・B型肝炎ウイルスの感染機構や複製機構の解明に関するウイルス因子の研究
- ・標的物質の探索・構造解析に関する研究
- ・ウイルス糖鎖<sup>※31</sup>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<sup>※32</sup>の解析とそれを応用した免疫療法の開発に関する研究
- ・B型肝炎ウイルスの感染機構、複製機構及び病原性発現に関与する宿主因子の研究
- ・ゲノム解析に関する研究

### ④B型肝炎ウイルス持続感染実験モデルの開発に関する研究

- ・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
- ・持続感染小動物モデルの開発に関する研究

### ⑤B型肝炎根治に向けた新規治療法の開発に関する研究

- ・B型肝炎ウイルスの排除を可能とする治療法の開発に関する研究

## (4) 疫学研究

- ・抗ウイルス治療後も含めたウイルス性肝炎に関する長期経過・予後調査に関する全国規模の研究
- ・ウイルス性肝炎患者の肝臓関連死亡に関する研究
- ・肝炎ウイルス感染者数やウイルス性肝炎患者数の実態把握に関する全国規模の研究
- ・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の研究
- ・肝炎ウイルスへの新たな感染の発生防止に資する研究

#### (5) 行政研究

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 地域における病診連携の推進に資する研究
- ・ 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
- ・ 肝硬変、肝がん等の病態別の実態を把握するための研究
- ・ 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
- ・ B型肝炎母子感染予防対策の実施状況等の実態把握や効果検証に関する研究
- ・ 地域や職域等での肝炎ウイルス検査や検査後の受診状況等の実態把握と今後の在り方に関する研究
- ・ 肝炎について理解を深めるための普及啓発方法に関する研究

## 4. 戦略の目標

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。

- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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
- ・ 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、

- (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、
- (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、
- (3) 非代償性肝硬変(Child-Pugh C)における50%生存期間<sup>※33</sup>を現状の約18ヶ月から約24ヶ月まで改善、
- (4) 肝硬変からの肝発がん率を、B型肝硬変では現状の年率約3%から約2%まで、C型肝硬変では現状の年率約5~8%から3~5%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

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、肝炎等克服政策研究費及び肝炎等克服実用化研究費等の肝炎に係る研究費の充実を図る必要がある。

### (2) 研究の実施体制と情報発信

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、効率的な研究を進め、早期に研究成果が収められるよう体制を整備する必要がある。

平成27年度より医療分野の技術開発に関する実用化研究については、AMEDに研究費及び研究情報を集約し、基礎段階から実用化まで一貫して推進している。一方、疫学研究や行政的課題に対応する研究は、従来通り、厚生労働省が中心となり、課題の解決に向けて推進している。

このような体制の中、効率的な研究を進めるために、国立感染症研究所は、ウイルス性肝炎研究の基盤整備や若手研究者の育成を図り、国立国際医療研究センターは、治験や臨床研究の推進、情報発信や人材育成による医療の均てん化を図る。

これらの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こととする。

### (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や外国への日本人研究者の派遣等の人的な交流に加え、国外に向けた研究成果の発信や国外において実施されている研究等に関する情報の積極的な取得等の知的交流を活発に行うことが重要である。

## 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、このたび、研究の進捗状況を評価し、戦略の見直しを行った。平成 33 年度には、目標の達成状況を評価して、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 VR (Virological Response)：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。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HBV-DNA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。
- ※3 HBs抗原：B型肝炎ウイルスの芯を被っている殻の部分で、これが陽性であれば現在B型肝炎ウイルスに感染していることを示す。
- ※4 核酸アナログ製剤：ウイルス増殖のための過程（＝逆転写）を阻止することによって、ウイルス増殖を抑制する薬剤。エンテカビルやテノホビルなどがある。
- ※5 直接作用型抗ウイルス薬：C型肝炎ウイルスが増殖する時に必要なウイルスの酵素の働きを直接抑えて、ウイルスの増殖を抑制する経口薬。
- ※6 プロテアーゼ阻害剤：直接作用型抗ウイルス薬の一つ。ウイルスの増殖に重要な役割を果たすウイルス遺伝子の非構造タンパクである NS3-4A プロテアーゼを阻害することにより、ウイルス増殖を阻害する薬剤。シメプレビルやバニプレビルなどがある。
- ※7 1b型：C型肝炎ウイルスの遺伝子型の一つで、日本人の感染者で一番多いとされる。高ウイルス量の場合、他の遺伝子型と比較してインターフェロン治療が効きにくい。
- ※8 SVR (Sustained Virological Response)：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。抗ウイルス治療終了後24週経過した時点で血中HCV-RNAが陰性化した例をSVR24という。
- ※9 IL28B の遺伝子多型：19番染色体の IL28B 遺伝子周辺を構成している DNA の配列の個体差がC型慢性肝疾患患者におけるペグインターフェロン及びリバビリン併用療法における治療効果に極めて強く関連する。
- ※10 インターフェロンフリー治療：C型慢性肝疾患において、従来のインターフェロンを使用しない直接作用型抗ウイルス薬のみで治療する治療法の総称。
- ※11 代償性肝硬変：肝硬変は、病理組織学的に定義された疾患概念で肝線維化等を生じることで成立する。肝機能がよく保たれており、臨床症状がほとんどない時期の肝硬変のこと。
- ※12 B型肝炎ウイルスの再活性化：B型肝炎ウイルスの既往感染者（臨床的には治癒の状態）が免疫を抑制する治療等を受けた場合に、B型肝炎ウイルスが増殖して肝炎を起こすこと。
- ※13 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、肝性脳症、黄疸、腹水、浮腫、出血傾向など、肝不全に起因する症状が出現する時期の肝硬変のこと。
- ※14 肝庇護療法：肝炎等における炎症を抑える対症療法。
- ※15 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。

- ※16 NTCP : sodium taurocholate cotransporting polypeptide の略語。B型肝炎ウイルスの感染受容体として報告された。
- ※17 レセプター : 受容体のこと。ウイルス感染を起こす際の生体側分子。
- ※18 培養細胞 : 人為的に生体外で培養されている細胞。
- ※19 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。
- ※20 肝星細胞 : 肝臓の Disse 腔に存在し、ビタミンAを含有する脂肪滴を持っている。肝臓が障害を受けると肝星細胞が活性化し、コラーゲン線維を過剰に産生する。
- ※21 QOL : quality of life の略語。「生活の質」と訳されることが多い。身体的、精神的、社会的等に満足できる豊かな生活がおくれること。
- ※22 NAFLD : nonalcoholic fatty liver diseaseの略語。非アルコール性脂肪性肝疾患のこと。飲酒歴はないがアルコール性肝障害に類似した脂肪性肝障害を認める症例。
- ※23 有病率 : ある時点で、特定の疾病を有している人数をある地域における割合で示したもの。
- ※24 NASH : nonalcoholic steatohepatitisの略語。非アルコール性脂肪肝炎のこと。病歴で明らかな飲酒歴がなく、肝組織で壊死・炎症や線維化を伴う脂肪性肝炎を認める症例。
- ※25 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。
- ※26 幹細胞 : Stem cell (ステム セル) 。ある細胞に変化する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。
- ※27 肝細胞増殖因子 (HGF) : 肝臓の再生を促す物質。
- ※28 ジェノミクス解析 : 遺伝子情報をシステムティックに解析する手法。
- ※29 ゲノム : 全ての核酸上にある遺伝情報のこと。
- ※30 罹患者数 : 対象とする集団から、一定の期間に、新たに疾患を患ったと診断された数。
- ※31 糖鎖 : 細胞表面についているアンテナのようなもので、ウイルス等異物の認識などの情報を細胞間でやりとりすることで、生体の免疫機能の重要な役割を果たしているもの。
- ※32 自然免疫系 : 生まれつき持っている免疫系。病原体が侵入した際の初期の生体防御システム。
- ※33 50%生存期間 : ある疾病で、生存率が 50%になるまでの期間。

「肝炎研究10カ年戦略」中間見直しに関する意見募集に対して寄せられたご意見及び当省の考え方について

御意見の概要	御意見に対する考え方
<p>現行の戦略で定められていた方向性や目標などが、この5年間の取り組みによりどのように変わったのかについて記載されたい。                      例えば、現行戦略のNo.12において、「B型肝炎については…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。」とされていたが、この5年の間にどのような成果があったのかについて見直し案では記載されていない。仮にまだ記載できるような成果が出ていないのであれば、見直し案では、「引き続き新治療法の開発や」と記載するなど、それとわかるような記載をされたい。</p>	<p>肝炎研究10カ年戦略の進捗状況については、第16回肝炎治療戦略会議の参考資料5にまとめて提示しています。それを基に、同会議の資料2で中間見直しの論点を整理し、議論していただいたところです。中間見直しでは、それらの検討結果を参考にして、10カ年戦略の残り5年の方向性を示しています。</p>
<p>行政研究や具体的な研究課題の成果を踏まえた上で見直し案に記載されたい。                      例えば、現行戦略のNo.16において「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。」とされており、これまでに一定の研究がなされ、結果も出されたはずである。しかし、見直し案においても「感染予防や偏見・差別の防止、医療・相談体制…」に関する研究を行う。」と全く同じ文言になっており、これまでの研究成果がどの程度あったのか、これまでの研究で足りない分野はどこなのか、などが不明であり、研究成果が戦略の見直し案の文言上明らかではない。研究成果が見直し案にどの様に反映されたのかわかるように記載すべきである。</p>	<p>これまでの研究成果を含めた肝炎研究10カ年戦略の進捗状況については、第16回肝炎治療戦略会議の参考資料5にまとめて提示しています。それを基に、同会議の資料2で中間見直しの論点を整理し、議論していただいたところです。中間見直しでは、それらの検討結果を参考にして、10カ年戦略の残り5年の方向性を示しています。具体例で挙げられている行政研究についても、上記検討により、感染予防や偏見・差別の防止等の課題に対しては継続した研究が望まれると判断し、中間見直しでは、記載は変更していません。</p>
<p>No.30について、現行の戦略の目標として「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」とされていたが、この目標は達成されたのかどうかに関する総括をどこかに記載されたい。また、見直し案では、VR率ではなくHBs抗原陰性化率を新たな目標としているが、従前の目標を変更して新たな目標を設定した理由・意味についてどこかで記載されたい。</p>	<p>現行目標の現状は、第16回肝炎治療戦略会議の参考資料5に提示しています。このたび、目標を変更した経緯は、日本肝臓学会のB型肝炎治療ガイドライン(第2.2版)において、抗ウイルス療法の長期目標が、HBs抗原消失となっており、VR率の改善を目指す現行の目標より、HBs抗原陰性化率を新たに研究戦略の目標とし、学会の治療目標に合わせることで適切と判断しました。</p>
<p>とにかく費用を抑える事を求めたい。                      肝炎にかかる者の多くはそれなりの理由がある者であると察するが(HIV感染における「危険な」経路についての言及である。この国には組織犯罪者が病気を増やしている側面が確実にある(なお、それらが色々な業界と結び付いている事も多い。))、儲ける事になるのは医療業界である。                      それは本来的に不要な国庫支出であるので、10年程度の計画を立てるのであれば、総合的に国庫支出を革新的に激減させるような形での計画を立てる事を求めたい。                      例えば、望ましい習慣を誘導する様な健康保険行政の施行等が考えられるが、国庫を責める事に熱心な医療業界の一部を含めて、「簡単な事をして金を大量に日本からむしろう」となどという行為を行うような動き(これは確実に存在する。医療業界にも、また厚生労働省にもである。)を止めるようにしていただきたい。</p>	<p>肝炎ウイルスの感染経路はさまざまであると考えていますが、ウイルス性肝炎に関する行政的、疫学的な検討や、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に研究の充実・強化に取り組んでいます。ご指摘のような新規感染等を防止するような健康行政の取組も重要と考えています。</p>
<p>No.12について                      肝硬変については、腹水や肝性脳症、食道静脈瘤などその合併症で苦しんでいる患者がたくさんいます。                      上記合併症における治療法の研究開発、対処法のガイドラインの策定なども10カ年戦略に盛り込んでほしい</p>	<p>肝硬変患者において、肝硬変が原因で起こる腹水や脳症、食道静脈瘤等の合併症への対応も重要であると認識しています。そのため、今回の中間見直しにおいて、方向性及び具体的な研究課題に、「肝硬変の病態やQOL改善に資する治療薬・治用法の開発に関する研究」と追記しましたが、ご指摘を踏まえ、合併症についても分かりやすく明記するようにいたしました。</p>
<p>No.15について                      1)肝硬変・肝がん患者の治療状況の実態調査(病期ごとの患者数、受療状況、医療費の状況、入院日数、身障手帳取得状況等)を盛り込んでいただきたい                      2)E型肝炎の感染状況の調査研究について盛り込んでいただきたい</p>	<p>肝硬変・肝がん患者の実態調査に関しては、本年度の厚生労働科学研究において調査中であり、また、本戦略においても新対照表のNo.16及び27において盛り込んでいます。                      E型肝炎については、新対照表のNo.12に「経口感染するウイルス性肝炎に関する研究を継続し」と、また、No.23に「経口感染によるウイルス性肝炎の発生動向や予防・治療に関する研究」と盛り込んでいます。</p>
<p>(1)臨床研究                      “インターフェロンフリー治療に対する薬剤耐性に関する研究”及び“非代償性肝硬変に対する抗ウイルス療法に関する研究”に関しては、既に国内でも企業による治験が開始されているため、これを支援する体制整備を含め検討いただきたい。具体的には、薬剤の効果有用性や緊急性を配慮した上での優先審査指定や、薬剤の与える臨床的価値に見合った価格付け、患者アクセスや不要な経済的負担のかからない適切な薬剤供給体制の確保など、既存制度の柔軟な活用により、患者の不利益を極力抑え、速やかに必要な薬剤が患者に届くような体制構築を見据えた検討をお願いしたい。</p>	<p>本年6月に改正された「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」の第7の肝炎医療のための医薬品研究開発の推進に関する事項において、医薬品の開発等に係る研究の促進や治験及び臨床研究の促進、医薬品等の審査の迅速化等の必要性について記載されています。肝炎研究10カ年戦略もこの指針の方針に基づいて作成しています。</p>
<p>(1)臨床研究                      肝がん再発に対する肝炎ウイルスの除去の影響については、大規模かつ長期の前向き観察研究の実施が必須と考える。肝がん罹患患者だけでなく、肝炎ウイルス治療受診者を含めた幅広い患者登録が実施できれば、国主導でのデータベースを用いた臨床研究が実施できると考える。国府台の肝炎センターを中心とした全国規模の取り組みを要望する。</p>	<p>インターフェロンフリー治療後によるウイルス排除後の病態変化及び経過に関する研究は重要と考えており、肝臓がんに係る影響については、臨床研究のC型肝炎の部分に盛り込んでいます。</p>
<p>(4)疫学研究                      今回全面的に改訂された疫学研究の具体的な課題は、いずれもインターフェロンフリーの抗ウイルス治療薬の臨床使用後の状況を鑑み、時期を得た改訂と考える。高額薬剤を用いた治療に批判があるままの状況を踏まえ、受益者である患者に対して治療開始時に患者登録を呼びかけ、全国的に統一されたデータベースを整備することを検討いただきたい。ウイルス陽性が判定された段階で登録されるのが最も効果的と考えるが、高額薬剤投与が開始された段階での登録であっても、実数の把握とウイルス駆除後の予後の追跡が可能になるため、国主導で研究事業として展開することへの国民の賛同も得られると考える。国府台の肝炎センターを核とするオールジャパンの疫学研究が実施されるような枠組みを整備を要望する。</p>	<p>国の肝炎対策として、現在、重症化予防事業におけるフォローアップや定期検査費用助成、抗ウイルス治療に対する医療費助成制度等において感染者及び患者の把握には努めています。厚生省としても肝炎ウイルスの感染者及び患者等の実態を把握する全国規模の疫学研究は重要と考えています。しかし、具体的な研究方法については、幅広い研究手段を求めることもあり、戦略中には記載はしていません。</p>
<p>(5)行政研究                      ・日本肝臓学会のガイドラインによるとC型肝炎の治療目標は、「HCV持続感染によって惹起される慢性肝炎疾患の長期予後の改善、即ち、肝発癌ならびに肝疾患関連疾患を阻止することである。」と記載されている。このためHCV排除を目的に薬物療法は進化し、DAA製剤の登場によって約15-7万人が治療したと予測される。一方で未だ何らかの理由で(DAA治療が出来ない)かかりつけ医に置まっているC型肝炎の患者さんは約60万人存在しており、これらの患者さんの肝臓専門医への紹介を加速する仕組み作りや新たな制度の構築は、マクロ的な視点からC型肝炎の治療目標を達成するための重要な課題であり、肝炎研究戦略10カ年計画にロードマップを記すべきである。</p>	<p>行政研究については、「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」に則って、記載したものであり、肝炎ウイルス陽性者の効率的なフォローアップに関する研究は大変重要と考えています。今回は、現行の10カ年戦略の中間見直しであるため、基本的な構成については、現行の戦略を踏襲しました。</p>

<p>(5) 行政研究  今回の見直しで旧案の“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”の部分が、“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；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および情報提供の確実な実施に関する研究；地域における病診連携の推進に資する研究”に改訂されるのは大きな進歩と考えられるが、陽性受検者は「肝炎検査(抗体検査)実施」後に「肝炎ウイルス検査」を受け、その後「適正医療を提供できる専門施設」での治療を受けるのが実情である。その際、陽性者は検査後に直接専門施設を訪れる場合と、「非専門医」がかりつけ医に治療方針を相談する場合の2パターンが存在する。現状で少なからぬC型肝炎ウイルス陽性患者が、非専門医において肝臓療法を受け続けている現状は、場合によっては陽性患者が本来受療しなければならない治療を受けられず不利益を被っていることが懸念される。こうした臨床実態を改善するために、今回の見直しでは、さらに一歩踏み込んで地域における検査施設、非専門医、専門医の適切な役割の見直しと、異なる施設をまたがる患者の受け渡しに関して、適切な情報提供と患者啓発を担当する肝炎コーディネーターの役割の明確化も行政研究の中で検討していただく必要がある具体的研究課題ではないかと考える。</p>	<p>今回は、現行の10カ年戦略の中間見直しであるため、基本的な構成については、現行の戦略を踏襲し、研究テーマを盛り込むまでとし、その細かい内容に関しては、今後の研究課題設定で反映させるものと考えています。ご指摘の内容は、重要な課題と認識しており、細かな研究設定の際に検討します。</p>
<p>(5) 行政研究  今回の見直しでは改訂されなかった「職域に関する行政研究」に関して、本年2月に発表された「治療と職業生活の両立支援ガイドライン」の趣旨を取り込み、定期健診や特定健診項目として「肝炎検査」を実施項目として追加するための行政的研究を実施すべきと考えられる。両立支援の必要と考えられる多くの慢性疾患(脳疾患、循環器疾患、がん、呼吸器疾患、腎疾患、糖尿病・高血圧・高脂血症等の生活習慣病)は、既存の検診によりその罹患可能性を示唆する初期データが累積可能で、職場での適切な指導により要治療患者の特定が可能な体制が整備されているが、慢性肝炎については、現状の肝機能検査では精度があまりに低すぎ、罹患可能性を特定する役割をなしていない。ウイルス性肝炎罹患の有無は、抗体検査を実施すれば容易に判別ができ、実施に当たっての追加負担も実務上の大きな障害はならない。これまで個人情報保護の観点から、肝炎検査の検診項目への追加を積極的に行わない保健者が多いことは承知しているが、今回の両立支援ガイドラインの公表は、企業保健者として肝炎検査を提供することを後押しする契機になると考えられる。肝炎検査を、ガイドラインの普及に合わせて職域での検診に組み込むための行政研究をぜひ実施していただきたい。</p>	<p>本年6月に改正された「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」の第3の肝炎検査の実施体制及び検査能力の向上に関する事項において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としています。職域等での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を進めつつ、関係部局と相談しながら検討してまいります。</p>
<p>(5) 行政研究  “地域や職域での肝炎ウイルス検査や検査後の受診状況等の実態把握”に関しては、保健者と地域行政の緊密な連携の下に、情報のデータベース化と共有が必須項目となる。国の方針のもとに、地域での緊密な連携が実施できるよう、具体的な政策展開に資する行政研究が実施されることを強く希望する。</p>	<p>肝炎ウイルス検査の実施状況及びその後の受診状況を把握することは、肝炎対策を推進する上で重要なデータになるため、研究を推進してまいります。</p>
<p>(5) 行政研究  “肝炎についての理解を深めるための普及啓発活動”に関しては、保健者や地域行政に加えて肝炎治療に関わる民間企業の参画も重要な要素になると考えられる。特にC型肝炎については先進国中で日本が、最速でその撲滅を達成できる環境が整備されている。行政研究の中で疾患への理解や検診の重要性に関する普及啓発活動は、企業との連携も重要な要素として組み込まれるよう行政研究でその連携への可能性も検討していただきたい。</p>	<p>「知って、肝炎」プロジェクトにおいて肝炎に関する正しい知識の普及啓発をすすめています。普及啓発についての研究を行う際には企業との連携についても検討してまいります。</p>