

第1章 總括研究報告

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 (B 型肝炎創薬実用化等研究事業)
「B 型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」

独立行政法人国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長 正木 尚彦

平成 24 年度から開始された B 型肝炎創薬実用化等研究事業の事務局機能を充実させるために、7 名の研究協力者にプログラム・オフィサーを委嘱し (内科系 4 名、薬学系 2 名、分子生物学系 1 名) 18 研究班の班会議への参加による研究内容の把握、研究評価委員会への情報提供を行った。さらに、創薬に対する患者のニーズを正確に把握する目的で、全国の肝疾患診療連携拠点病院に通院する B 型肝炎患者を対象としたアンケート調査を実施した。平成 26 年 1 月末までに回収した 3,021 件の調査票に関して、単純集計を終了し、B 型肝炎患者の治療状況の概要が明らかとなった。今後、データマイニング、テキストマイニング解析を駆使し、新規薬剤に対する患者のニーズを明らかにすることにより、本研究事業全体の歩むべき道標を示すことが可能となる。

研究協力者 山極洋子 (肝炎情報センター
研究員)

はじめに

わが国には B 型・C 型肝炎ウイルスに感染している者が合計 300~370 万人存在すると推定されており、うち、約 110~140 万人が B 型肝炎ウイルスキャリアと考えられている。C 型肝炎とは異なり、B 型肝炎の場合は、核酸アナログ製剤を長期に投与しても、患者体内からの完全なウイルス排除はいまだにきわめて困難な状況である。平成 24 年度から開始された B 型肝炎創薬実用化等研究事業では、医学のみならず、薬学、工学等の多分野の英知を結集して、ウイルス排除を目指した新規薬剤の開発が強く求められている。事業の遂行にあたっては、研究遂行の妥当性、実現性、進捗度等は厳格にチェックされるべきことはいまでもないが、それに加えて、これら新規薬剤を投与されることになるであろう B 型肝炎患者におけるニーズを正確に把握する必要があると考えられる。そこで、本研究班の取り組みとして、研究事業全体が円滑に進行するように、研究課題についての評価の支援を行うとともに、研究の評価に必要な情報収集・調査の実施、円滑かつ適切な研究評価を行うための研究情報の共有や評価の円滑化のための方法の検討・改善について研究する。

1. 研究計画

B 型肝炎創薬実用化等研究事業は平成 24 年度から開始され、原則として向こう 3~5 年間は同一研究班で継続されることになる。本事業を適切かつ円滑で効果的に実施することは、厚生労働省

の肝炎対策の推進において必須であり、研究成果の評価等が適切に行われることが必要不可欠である。

1) 研究の企画・評価に関する機能の整備: 研究協力者等の研究班会議への参加による研究内容の把握、および、評価委員会への情報提供を綿密に行うこととする。肝炎等克服緊急対策研究事業では、初年度は書面審査のみの中間評価が行われヒアリングは割愛されているが、本研究事業では初年度からヒアリングを開催した。

2) B 型肝炎患者を対象とした全国的意識調査: 研究協力者として、任期付き常勤研究員 (医師職) を雇用し、「B 型肝炎に対する新しい治療法開発のためのアンケート調査」を企画した。調査票の内容として、患者の各種背景因子、診断名 (無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞癌等)、治療歴、治療効果、有害事象の有無・詳細、抗ウイルス療法に対する患者意識調査等を盛り込んだ。情報収集のツールとして、平成 19 年度以降全国において整備されてきた都道府県肝疾患診療連携拠点病院 (70 施設) と肝炎情報センターとのネットワークを全面的に活用することとした。平成 24 年 12 月 13 日に研究代表者の所属する国立国際医療研究センター倫理委員会での承認を取得し、厚生労働省肝炎対策推進室との調整を経て、平成 25 年 5 月から各拠点病院事業担当者あてに、研究協力を依頼した。各施設における倫理委員会審査終了を確認後、平成 25 年 7 月中旬から順次調査票の送付を行った。全国 63 施設 (61 拠点病院 + 国立国際医療研究センターセンター病院・国府台病院)

の研究協力が得られており、5,784 部の調査票を配布し、平成 26 年 1 月末までに 3,021 件の回答が得られた（回収率 51.4%）。すでに、平成 25 年度中に単純集計をほぼ終了しており、今後、データマイニング、テキストマイニング解析を駆使し、新規薬剤に対する患者のニーズを明らかにすることにより、本研究事業全体の歩むべき道標を示す（平成 26 年 9 月を別途）。

3) 3年目以降にB型肝炎患者に関する全国規模のデータベース構築を目指す。

平成27年度以降における本研究事業の在り方が明確化し、本指定研究が継続可能となった場合には、「B型肝炎患者に関する全国規模のデータベース構築」に着手する。データの精度、および継続性を担保するために、核酸アナログ製剤治療に対する医療費助成を受けているB型肝炎患者を対象とし、情報収集のツールとして、平成21年度以降構築してきた自治体肝炎対策部署と肝炎情報センターとのネットワークを全面的に活用する。尚、研究代表者はすでに平成21年度から厚生労働科学研究（肝炎等克服緊急対策研究事業）「肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究」を行い、「インターフェロン療法に係わる公費助成を受けたB型・C型肝炎患者の治療成績に関する全国規模のデータベース構築」に取り組んできた実績があり、患者データベース用の専用サーバーを肝炎・免疫研究センター内に設置し運用している。

尚、1)～3)の遂行にあたっては、肝炎情報センターの山極洋子研究員（医師職；研究協力者）および、研究評価委員会事務局事務員が担当する予定であるが、特に、2)に係わる解析業務に関しては外部専門業者へ委託しており、既存業務への過剰負担を発生させることなく遂行可能であると考えている。

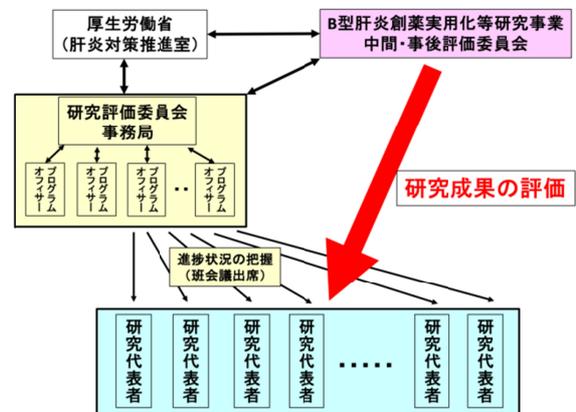
4) 研究成果の公表方法

専門学会等での発表、原著論文を収めると共に、一般住民へも分かり易く研究成果を提示するために、研究代表者がセンター長を務める肝炎情報センターのホームページ上での公開を検討する。尚、データマイニング・テキストマイニング解析の結果は小冊子刊行物として纏め、本研究事業の研究代表者、研究分担者、協力を得た肝炎診療連携拠点病院関係者に広く配布する予定である。

2. 2年目の進捗状況

平成 24 年度からの研究計画とした 1) 2) について、平成 26 年 3 月末までの進捗状況を示す。

1) 研究の企画・評価に関する機能の整備：当初委嘱した 6 名（医学系 4 名、薬学系 2 名）に分子生物学系 1 名を加えた 7 名のプログラムオフィサー体制で、18 研究班（2 年目に 2 研究班が追加）が実施する班会議に出席し研究内容の把握、および、評価委員会事務局への情報提供を綿密に行っている。さらに、理化学研究所創薬部門のプログラム・ディレクターに評価委員会事務局アドバイザーを委嘱し、事務局機能の充実を図っている。2 年目には、合同班会議開催へのシフトが加速されている。また、複数の研究班間での情報共有、共同研究の推進がきわめて重要であると考え、研究者のみ閲覧可能なホームページを平成 25 年 10 月に開設した。特に、研究者間での意見交換の場（「掲示板」）として、「アナウンス・ディスカッションボード」を設けている。



平成 25 年度中に開催された 21 回の班会議（合同班会議含む）、PO報告書について資料 3 にまとめた。また、2 年目には、18 研究代表者を対象とした研究発表会、および、評価委員会を平成 26 年 1 月 30 日に開催し、研究成果の評価、ならびに次年度への継続が妥当か否かについての議論が行われた。

2) B型肝炎患者を対象とした全国的アンケート調査：(分担研究報告書を参照)

全国 63 施設（61 拠点病院 + 国立国際医療研究センターセンター病院・国府台病院）の研究協力が得られており、5,784 部の調査票を配布し、平成 26 年 1 月末までに 3,021 件の回答が得られた（回収率 51.4%）。単純集計の詳細な解析結果は分担研究報告書として後述することにするが、要約すると、核酸アナログ服用者は 64%、インターフェロン治療歴は 24%に認めた。核酸アナログ製剤に対する満足度は高率であったが、治療期間、費用に対する不安が多かった。インターフェロン

製剤に対する満足度は低率であり、効果、費用、副作用に対する不安が認められた。満足度、不安、中断誘惑において、医師の説明の重要性が明らかとなった。満足度と治療効果は関連するものの、医師による説明不足を感じていない人に満足が多かった。医師の説明で不足を感じている人は、不安や中断したいと思う傾向が認められた。また、病院や行政が提供する支援について、全体では医療費助成を有用とするものが最も多かった一方で、治療効果へ満足であった人において有用とされた支援は、肝臓疾患についての情報提供が最も多く、疾患や治療に対する理解を深めることが満足度へ寄与する可能性が考えられた。新薬に期待する効果として、ウイルス排除、発がん抑制が多く挙げられた。肝硬変、肝がん患者において、発がん抑制への期待が高い傾向にあり、治療に付随する負担も許容する傾向を認めた。

平成 26 年度では、データマイニング、テキストマイニング解析を駆使し、新規薬剤に対する患者のニーズを明らかにすることにより、本研究事業全体の歩むべき道標を示すこととする（平成 26 年 9 月を目途）。

3. まとめ

平成 24 年度から開始された B 型肝炎創薬実用化等研究事業は、18 研究課題で総額 28 億円の研究費が割り当てられている。従来の肝炎等克服研究事業と比較しても、1 研究課題あたりの研究費の平均は 4~5 倍になっており、かつ、3~5 年間の研究期間内に創薬実用化を目指すという、確実なアウトカム獲得が求められている研究事業である。従って、本研究事業全体として情報共有を図りつつ着実に前進する必要がある。本研究班では評価委員会事務局としてのマネジメント機能を遂行するとともに、患者のニーズに則した創薬であるよう情報収集に努める必要がある。

4. 研究発表(本研究に関わるもの)

・論文発表

- 1) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsunashi H, Karino Y, Takikawa Y, Saito T, Arase Y, Imazeki F, Kurosaki M, Umemura T, Ichida T, Toyoda H, Yoneda M, Mita E, Yamamoto K, Michitaka K, Maeshiro T, Tanuma J, Tanaka Y, Sugiyama M, Murata K, Masaki

N, Mizokami M; Japanese AHB Study Group. Risk factors for long-term persistence of serum hepatitis B surface antigen following acute hepatitis B virus infection in Japanese adults. **Hepatology** 2014 Jan;59(1):89-97.

- 2) 正木尚彦 . ウイルス肝炎に関する国の対策事業、公費助成や受診勧奨など . 特集 ウイルス肝炎の新展開 . **診断と治療** 101(9):1375-1380, 2013.
- 3) 正木尚彦, 斎藤英胤, 朝比奈靖浩 . 鼎談 : ウイルス性肝炎はまだなくなるらない . **成人病と生活習慣病** 43(11): 1287-1304, 2013.
- 4) 正木尚彦, 坂口孝作, 海嶋照美, 荒尾元博, 須田烈史, 島上哲朗 . 座談会 : 肝炎ウイルス陽性患者に対する診療体制をどうするか . **日本内科学会雑誌** 103(1): 123-140, 2014.

・学会発表

- 1) 竹田 努, 村田一素, 向出雅一, 切替郁枝, 武藤 純, 平峯 智, 青木孝彦, 松井哲平, 是永匡紹, 今村雅俊, 正木尚彦, 渡辺純夫, 溝上雅史 . 新規開発した高感度 HBV-DNA 検出装置による各種肝疾患患者の HBV-DNA の陽性率 . 第 49 回日本肝臓学会総会、東京、2013.6.7.

5. 知的財産権の出願・登録状況

- ・特許取得 なし
- ・実用新案登録 なし
- ・その他