

平成 24 年度 厚生労働科学研究費補助金公募要項(二次) (抜粋)

(1) B 型肝炎創薬実用化等研究事業

< 事業概要 >

B 型・C 型肝炎ウイルスに現在感染している者は、全国で合計約 300～370 万人と推定されており、国内最大級の感染症である。感染を放置すると肝硬変、肝がんといった重篤な病態に進行し、我が国の肝がんによる死亡者数の約 9 割が B 型・C 型肝炎ウイルス起因と報告されている。平成 20 年 6 月に、国内の肝炎研究専門家による肝炎治療戦略会議の中で、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の「肝炎研究 7 年戦略」が取りまとめられ、本戦略に沿って肝炎研究を進めてきたところである。肝炎研究の推進により、C 型肝炎については、難治とされる 1b 型の高ウイルス症例でも約 70～80% の根治率が期待できるところまで治療成績の向上がみられているが、一方 B 型肝炎については、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という問題がある。

このようなことから、「肝炎研究 7 年戦略」の中間年にあたる今年度、戦略の見直しを行い、新たに B 型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を今後取り組むべき研究課題として盛り込み、平成 24 年度を初年度とする「肝炎研究 10 年戦略」として取りまとめたところである。B 型肝炎の画期的な新規治療薬の開発等を行う本研究事業は、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。

なお、この公募は、本来、平成 24 年度予算成立後に行うべきものであるが、できるだけ早く研究を開始するために、予算成立前に行うこととしているものである。従って、成立した予算の額に応じて、研究費の規模、採択件数等の変更が生じる場合等がある。

< 新規課題採択方針 >

B 型肝炎の画期的な新規治療薬の開発を目指し、化合物の探索、ウイルス因子の解析、宿主因子の解析、実験手段の開発等に関する研究を、相互に連携を図り重点的に行う。このような事業の特性から、様々な研究分野の技術・知見を結集した総合力の高い研究を優先的に採択する。

研究費の規模: 1 課題当たり

一般公募型	200,000 千円～400,000 千円程度(1 年当たりの直接研究費)
一般公募型	200,000 千円～400,000 千円程度(1 年当たりの直接研究費)
一般公募型	100,000 千円～200,000 千円程度(1 年当たりの直接研究費)

一般公募型 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

研究期間:一般公募型 ～ 3～5年

新規採択予定課題数:一般公募型 から について、原則として1課題を採択するが、採択を行わない又は複数の採択をすることがある。

< 公募研究課題 >

【一般公募型】

B型肝炎の既存薬剤の周辺化合物探索による新規治療薬の開発に関する研究

(24260101)

B型肝炎に対して既に使用されている抗ウイルス薬(化合物)の構造を、コンピューターを用いて詳細に解析し、構造的に抗ウイルス効果がより高いと考えられる複数のリード化合物を探索・同定する研究を採択する。採択に当たっては、比較的短期間で新規治療薬の開発が見込める研究を優先する。

候補化合物の大規模スクリーニングによるB型肝炎の新規治療薬の開発に関する研究

(24260201)

数万個規模の化合物ライブラリーを用いて、B型肝炎の新規治療薬の候補となり得る化合物のスクリーニングを行う研究を採択する。具体的には、抗ウイルス効果を示すリード化合物を同定し、既存の評価系(細胞、動物等)、新規の培養細胞系又は動物モデル等を用いて、抗ウイルス効果の評価並びに安全性及び薬物動態の評価により最適化を図り、新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

B型肝炎の新規治療薬を開発するためのウイルスの感染複製機構の解明に関する研究

(24260301)

B型肝炎の新規治療薬を開発するために必要となるウイルスの感染複製機構の解明を目指した研究を採択する。具体的には、ウイルスが標的となる細胞に結合・侵入し、ゲノムが細胞核へ運ばれ、転写・翻訳されて新たなウイルス粒子が形成・分泌される、これら一連の感染複製機構を解明することにより、新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

B型肝炎ウイルスのレセプター等の標的物質の探索・構造解析に関する研究

(24260401)

ウイルスの性質を解析するために不可欠なウイルスレセプターを同定し、創薬の標的探索を行う研究を採択する。具体的には、新たな分子生物学的手法を駆使して、いまだに発見されていないB型肝炎ウイルスのレセプターを探索・同定し、その構造解析を行い、初期感染過程を標的とした新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

B型肝炎の新規治療薬を開発するためのウイルスの糖鎖解析に関する研究

(24260501)

B型肝炎ウイルスの感染過程に糖鎖が関連していることが示唆されているものの、詳細なメカニズムはいまだ不明である。このため、日本が欧米を大きくリードする「最先端糖鎖解析技術」を駆使することにより、B型肝炎ウイルスの感染を阻害する薬剤のシーズを探索し、新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。

B型肝炎の新規治療薬を開発するためのウイルスゲノム解析に関する研究

(24260601)

次世代シーケンサーや大規模データベースを用いて、B型肝炎ウイルス遺伝子の網羅的な解析を行うことにより、創薬の標的となる遺伝子産物の分子機構・機能を同定し、新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。

B型肝炎の新規治療薬を開発するための宿主の自然免疫系の解析に関する研究

(24260701)

ウイルス感染により誘導される宿主の自然免疫系の機序を解析することにより、新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。具体的には、B型肝炎ウイルスに感染した場合に、宿主側の防御機構として重要な役割を持つ自然免疫系の機序を解明することにより、その働きを強化する化合物の同定等を通じて、新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

B型肝炎の新規治療薬を開発するためのゲノムワイド関連解析の手法を用いた宿主因子の解析に関する研究

(24260801)

ゲノムワイド関連解析の手法を用いてB型肝炎ウイルス感染に関わる宿主因子の解析を行うことにより、B型肝炎の新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。具体的には、従来の SNP-based GWAS だけでなく、CNV(コピー数変異)-based GWAS 及び次世代シーケンサーを用いた sequencing-based GWAS を実施し、新しい統計解析法も活用して、創薬の標的となる新規遺伝要因を同定し、新規治療薬の開発を目指す研究を推進する。

B型肝炎ウイルスの完全排除を目指した新規治療法の開発に関する研究

(24260901)

B型肝炎ウイルスは一度感染すると、ヒトのゲノムと同様に振る舞う cccDNA を作成して細胞核内にとどまる性質があり、既存の薬剤ではウイルスゲノムを完全に排除することができないのが実情である。このため、近年急激

に進展している各種遺伝子工学等を駆使して、B型肝炎ウイルス感染後に肝細胞核内にとどまる cccDNA の不活化を図り、B型肝炎ウイルス感染を完治させるための画期的な新規治療薬の開発を目指す研究を採択する。

B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する効率的な培養細胞評価系の開発に関する研究

(24261001)

B型肝炎ウイルスについては、優れた培養細胞評価系が確立されていないため、ウイルスの増殖機構の解析や候補化合物のスクリーニング等を効率的に実施することができないのが実情である。このため、B型肝炎ウイルスの持続感染を再現する培養細胞評価系を開発し、もってB型肝炎創薬研究の効率化に資する研究を採択する。

B型肝炎ウイルスが感染可能な小動物モデルの開発に関する研究

(24261101)

ウイルスの生体内での病原性、感染中和機構、増殖機構の解析や非臨床試験等に利用することが可能な小動物モデルの開発を目指す研究を採択する。具体的には、B型肝炎ウイルスを感染させた後に、生体内でウイルスを複製増殖させることが可能であり、かつ免疫反応が正常な小動物モデルの開発を目指した研究を推進する。

< 研究計画書を作成する際の留意点 >

目標を明確にするため、研究計画書の「9.期待される成果」に、当該研究により期待される科学的成果及び当該成果によりもたらされる学術的・社会的・経済的メリットを具体的に記載すること。また、「10.研究計画・方法」に、年度ごとの計画及び達成目標を記載するとともに、実際の医療等への応用に至る工程を含めた研究全体の具体的なロードマップを示した資料を添付すること(様式自由)。

なお、研究課題の採択に当たっては、これらの記載事項を重視するとともに、中間評価及び事後評価においては、研究計画の達成度を厳格に評価する。その達成度(未達成の場合にはその理由、計画の練り直し案)によっては、研究の継続が不可となる場合もあり得ることに留意すること。

本研究事業の研究課題は、いずれもB型肝炎の新規治療薬の開発を目標に掲げており、相互に密接に関係していることから、常に、各研究課題の進捗状況等について、情報の共有に努めること。特に、ウイルス因子に関する研究グループ(課題)、宿主因子に関する研究グループ(課題)、実験系の確立に関する研究グループ(課題)については、合同研究班の開催等により十分な連携を図ることを必須とする。

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金公募要項(二次)(抜粋)

(3) B型肝炎創薬実用化等研究事業(新領域探索分野)

< 事業概要 >

B型・C型肝炎ウイルスに現在感染している者は、全国で合計約 300～370 万人と推定されており、国内最大級の感染症である。感染を放置すると肝硬変、肝がんといった重篤な病態に進行し、我が国の肝がんによる死亡者数の約9割がB型・C型肝炎ウイルス起因と報告されている。

肝炎研究の推進により、C型肝炎については、難治とされる1b型の高ウイルス症例でも約 70～80%の根治率が期待できるところまで治療成績の向上がみられているが、一方B型肝炎については、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という問題がある。

このようなことから、平成24年度より新たにB型肝炎の画期的な新規治療薬の開発等を行うB型肝炎創薬実用化等研究事業を開始したところであるが、本事業では、薬剤耐性ウイルスに対する新規治療薬等の開発を目指した研究を実施することにより、B型肝炎に対する新規治療薬や新規治療法の開発を推進する。

< 新規課題採択方針 >

薬剤耐性をもったB型肝炎ウイルスに対する画期的な新規治療薬や治療法の開発を目指し、ウイルス因子の解析や新規治療法の実用化を目指した臨床研究等を推進する。

研究費の規模：1課題当たり

一般公募型 30,000 千円～40,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型 30,000 千円～40,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

研究期間：一般公募型 ～ 3～4年

新規採択予定課題数：一般公募型 から について、原則として1課題を採択するが、採択を行わない又は複数の採択をすることがある。

< 公募研究課題 >

【一般公募型】

構造生物学的手法等を用いたB型肝炎治療薬の開発に関する研究

(25260101)

最先端の解析機器等を用いて薬剤耐性を獲得したウイルスのタンパク質構造を解析することなどにより、ウイルスの薬剤耐性獲得のメカニズムに基づく新しい薬剤のデザインなどを行う研究を推進する。

採択に当たっては、より臨床応用に近い研究を優先する。

B型肝炎に対する核酸アナログ製剤治療の反応不良例・耐性化例の考察と対策法の確立にむけた研究

(25260201)

核酸アナログ製剤の反応不良例・耐性化出現例について、分析や解析を行い、効果的な対策を提示する研究を採択する。

採択に当たっては、より規模が大きい前向き試験を実施する研究を優先する。

< 研究計画書を作成する際の留意点 >

目標を明確にするため、研究計画書の「9 . 期待される成果」に、当該研究により期待される科学的成果及び当該成果によりもたらされる学術的・社会的・経済的メリットを具体的に記載すること。また、「10 . 研究計画・方法」に、年度ごとの計画及び達成目標を記載するとともに、実際の医療等への応用に至る工程を含めた研究全体の具体的なロードマップを示した資料を添付すること(様式自由)。

なお、研究課題の採択に当たっては、これらの記載事項を重視するとともに、中間評価及び事後評価においては、研究計画の達成度を厳格に評価する。その達成度(未達成の場合にはその理由、計画の練り直し案)によっては、研究の継続が不可となる場合もあり得ることに留意すること。

なお、平成25年度に、「肝炎等克服緊急対策研究事業」「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)」「B型肝炎創薬実用化等研究事業」において、研究代表者もしくは研究分担者となる予定の者については、原則今回応募する研究班の研究代表者・研究分担者には加えないこと。上記に該当する者が生じる場合は、その必要性・合理性を研究計画書に記載すること。

< 研究実施上での留意点 >

今回申請された本研究事業のうち医薬品開発に係るものについては、採択の結果に関わらず、独立行政法人医薬基盤研究所に設置される創薬支援戦略室の支援機能を活用することが出来るものとする。

平成 25 年度 厚生労働科学研究費補助金公募要項(三次)(抜粋)

(2) B型肝炎創薬実用化等研究事業(新領域探索分野)

< 事業概要 >

B型・C型肝炎ウイルスに現在感染している者は、全国で合計約 300~370 万人と推定されており、国内最大級の感染症である。感染を放置すると肝硬変、肝がんといった重篤な病態に進行し、我が国の肝がんによる死亡者数の約9割がB型・C型肝炎ウイルス起因と報告されている。

肝炎研究の推進により、C型肝炎については、難治とされる1b型の高ウイルス症例でも約 70~80%の根治率が期待できるところまで治療成績の向上がみられているが、一方B型肝炎については、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という問題がある。

このようなことから、平成24年度より新たにB型肝炎の画期的な新規治療薬の開発等を行うB型肝炎創薬実用化等研究事業を開始したところであるが、本事業では、治療反応不良例や薬剤耐性ウイルスに対する新規治療薬等の開発を目指した研究を実施することにより、B型肝炎に対する新規治療薬や新規治療法の開発を推進する。

< 新規課題採択方針 >

治療不応性や薬剤耐性をもったB型肝炎症例に対する画期的な新規治療薬や治療法の開発を目指し、不応因子の解析や新規治療法の実用化を目指した臨床研究等を推進する。

研究費の規模: 1 課題当たり

一般公募型 30,000 千円 ~ 40,000 千円程度 (1 年当たりの直接研究費)

研究期間: 一般公募型 3 ~ 4 年

新規採択予定課題数: 一般公募型 について、原則として1課題を採択するが、採択を行わない又は複数の採択をすることがある。

< 公募研究課題 >

【一般公募型】

B型肝炎に対する治療反応不良例・薬剤耐性化例の考察と対策法の確立にむけた研究

(25260301)

インターフェロンや核酸アナログ製剤の反応不良例・耐性化出現例について、個体側、ウイルス側、薬剤側の分析や解析を網羅的に行い、新たな治療ターゲットや効果的な治療対策を提示する研究を採択する。

基礎研究の場合は、臨床応用の実現性が高い研究を優先する。臨床研究の場合は、より規模が大きい前向き試験を実施する研究を優先する。

< 研究計画書を作成する際の留意点 >

目標を明確にするため、研究計画書の「9. 期待される成果」に、当該研究により期待される科学的成果及び当該成果によりもたらされる学術的・社会的・経済的メリットを具体的に記載すること。また、「10. 研究計画・方法」に、年度ごとの計画及び達成目標を記載するとともに、実際の医療等への応用に至る工程を含めた研究全体の具体的なロードマップを示した資料を添付すること(様式自由)。

なお、研究課題の採択に当たっては、これらの記載事項を重視するとともに、中間評価及び事後評価においては、研究計画の達成度を厳格に評価する。その達成度(未達成の場合にはその理由、計画の練り直し案)によっては、研究の継続が不可となる場合もあり得ることに留意すること。

また、平成25年度に、「肝炎等克服緊急対策研究事業」「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)」「B型肝炎創薬実用化等研究事業」において、研究代表者もしくは研究分担者 となる予定の者については、原則今回応募する研究班の研究代表者・研究分担者には加えないこと。

上記に該当する者が生じる場合は、その必要性・合理性を研究計画書に記載すること。

< 研究実施上での留意点 >

今回申請された本研究事業のうち医薬品開発に係るものについては、採択の結果に関わらず、独立行政法人医薬基盤研究所に設置される創薬支援戦略室の支援機能を活用することが出来るものとする。