

201423047A (別添有)

201423047B

厚生労働科学研究費補助金

肝炎等克服実用化研究事業 (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

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

平成 24～26 年度 総合研究報告書

研究代表者 正木 尚彦

平成 27 (2015) 年 3 月

# 肝炎等克服実用化研究事業（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」

平成26年度

### 研究組織

#### 研究代表者

正木尚彦 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

#### 研究協力者（PO）

今関 文夫 国立大学法人千葉大学 総合安全衛生管理機構 （教授）機構長  
（平成24年8月から平成27年3月まで）

植田 弘師 長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 創薬薬理学研究室 教授  
（平成24年7月から平成27年3月まで）

武部 豊 国立感染症研究所 エイズ研究センター （厚生技官）研究員[中国CDC  
・AIDS/STD制圧予防センター客員教授]  
（平成24年11月から平成27年3月まで）

萩原 正敏 京都大学大学院 医学研究科 生体構造医学講座 形態形成機構学教室  
教授  
（平成24年7月から平成27年3月まで）

花岡 文雄 学習院大学理学部生命科学科 教授  
（平成25年1月から平成27年3月まで）

三代 俊治 東芝病院 研究部 部長  
（平成24年7月から平成27年3月まで）

#### アドバイザー

後藤 俊男 理化学研究所 創薬・医療技術基盤プログラム  
プログラムディレクター

研究協力者は五十音順  
所属・役職は研究参加当時のもの

# 目 次

## 第1章 総括研究報告

「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」	1
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

## 第2章 分担研究報告

「B型肝炎に対する新しい治療法の開発のためのアンケート調査」	5
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	
研究員	山極洋子
肝炎情報センター長	正木尚彦

## 第3章 研究成果の刊行に関する一覧表（平成26年度）

## 第4章 研究成果の刊行物・別刷

## 第5章 総合研究報告書

「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究」	43
「B型肝炎に対する新しい治療法の開発のためのアンケート調査」	
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	
研究員	山極洋子
肝炎情報センター長	正木尚彦

## 第6章 研究成果の刊行に関する一覧表（平成24～26年度）

【資料1】 平成26年度採択課題	55
【資料2】 平成24、25年度厚生労働科学研究費補助金公募要項（抜粋）	56
【資料3】 平成24～26年度PO意見一覧表	63

## 第5章 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金 肝炎等克服実用化研究事業(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」

分担研究「B型肝炎に対する新しい治療法の開発のためのアンケート調査」

平成 24-26 年度総合研究報告書

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

研究員 山極 洋子(研究協力者)

肝炎情報センター長 正木 尚彦(分担研究者)

**3年間の研究要旨:** B型肝炎創薬実用化等研究事業に資するべく、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。3,021 件の調査票に関して、B型肝炎患者の治療状況の概要について把握するとともに、経験した抗ウイルス療法に対する意識において治療効果が最重要因子であり、また治療による生活への影響、医師による説明の多寡が影響していることが明らかとなった。新規薬剤に対する患者の要望においても、病態のみならず仕事への影響等各人の生活の中に占める疾患に伴う負担の大きさの関与が示唆され、確実な治療効果に基づいた上で患者からの発信を、創薬研究および診療上の課題として取り組む必要があると考えられた。

## I 概要

### 1. 目的

B型肝炎は、核酸アナログ製剤およびインターフェロンによる既存の治療では体内からの完全なウイルス排除を期待できず、新規薬剤の開発が望まれていた。平成 23 年 12 月肝炎治療戦略会議において策定された肝炎研究 10 年戦略のなかで、B型肝炎創薬実用化研究が新規課題として採択され、分担研究者はB型肝炎創薬実用化研究事業研究評価委員会事務局を担当することとなった。本研究事業は、化合物の探索・ウイルスおよび宿主因子の解析・実験手法の開発等広範な分野からなる。そこで、事業全体の適切かつ効果的な遂行および治療薬としての実用化に際し、B型肝炎創薬への患者からの要望を把握することが必要となった。

さらに、B型肝炎は、検査や治療のための長期の通院を余儀なくされる。治療意志の継続に有用な支援など、『受け入れやすい治療のあり方や方法を明らかにすることで、B型肝炎に対する新しい治療法の開発に役立てる』ことを本調査の目的とした。本調査は、「B型肝炎創薬実用化等研究事業の評価等に関する研究(指定研究)」において実施した。

### 2. 方法

#### (1) 調査対象

肝疾患診療連携拠点病院のうち協力の得られた 61 施設(表 1)、ならびに当センター国府台病院、センター病院へ外来通院または入院中の B型肝炎患者を対象とした。各施設において調査票(無記名自記式)を配布し、郵送にて回収した。調査票の配布は平成 25 年 8 月 1 日から 12 月 31 日、回収は平成 26 年 1 月 31 日までとした。各施設へ計 7,990 部を発送し、そのうち 5,784 部が配布され、3,021 件の回答が得られた(回収率 51.4%)。

#### (2) 調査内容

調査票は、基本属性のほか、生活に関する因子、診断・治療歴(治療内容、効果、副作用ほか)など疾患に関する因子を背景因子として、経験した治療への意識および新規薬剤への要望について、自由記述を含めて 126 項目を設問した。

#### (3) 集計・解析

##### 1) データクリーニング

回答に矛盾の見られた以下の点において整合性を図った。病名について、質問 G-4(病名

の説明)、G-5(肝がんの診断)に加え、現在の治療、合併症治療の質問の回答を踏まえ、病態(無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝がん)の再振分けを行い、病態が重複する場合はより重篤な方に分類した。また、治療経験については、質問 A-1a, A-1b, 質問 B, 質問 C, 質問 D, 質問 E の回答状況から再振分けを行った。

## 2) 集計

調査データについて、単純集計、クロス集計およびカイ二乗検定を行った。数値回答の一部はカテゴリ化ののち集計を行った。

## 3) 決定木法

対象項目の背景となる患者特性を明らかにし、診療環境改善のための介入可能な因子を抽出することを目的に、決定木法(インテリジェント・マイナー、IBM)により、選択肢回答から得られた 333 変数を用いて背景因子の構造につ

いて検討した。年齢または性別に無回答であった回答票は、解析対象から除外した。決定木解析結果において、回答数がおおむね 10%以下になる場合には解析を止め、また目的変数と同義性が強い変数が説明変数として候補として挙がる場合は、当該の変数を除外したうえで再度解析した。除外項目は各々解析条件として記載した。

## 4) テキストマイニング

選択肢回答では得られない患者の存意を把握するため、新薬に期待する要望として自由記述回答を得た。SPSS Text Analytics for Surveys4.01 (IBM)を用いて形態素解析を行い、さらに概念によるカテゴリ分類を行った。単純集計および年齢、性別、病態等属性によるクロス集計を行った。次いで、コレスポンデンス分析により背景因子との関連を検討した。

表 1 調査協力施設

都道府県	施設名	都道府県	施設名
北海道	国立大学法人 北海道大学病院	三重県	国立大学法人 三重大学医学部附属病院
北海道	国立大学法人 旭川医科大学病院	滋賀県	国立大学法人 滋賀医科大学医学部附属病院
北海道	札幌医科大学病院	京都府	国立大学法人 京都大学医学部附属病院
青森県	国立大学法人 弘前大学医学部附属病院	京都府	京都府立医科大学附属病院
岩手県	岩手医科大学附属病院	大阪府	関西医科大学附属滝井病院
秋田県	国立大学法人 秋田大学医学部附属病院	大阪府	大阪市立大学医学部附属病院
秋田県	市立秋田総合病院	大阪府	大阪医科大学附属病院
福島県	公立大学法人 福島県立医科大学附属病院	兵庫県	兵庫医科大学病院
茨城県	株式会社 日立製作所 日立総合病院	奈良県	公立大学法人 奈良県立医科大学附属病院
茨城県	東京医科大学茨城医療センター	和歌山県	独立行政法人 国立病院機構南和歌山医療センター
群馬県	国立大学法人 群馬大学医学部附属病院	和歌山県	公立大学法人 和歌山県立医科大学附属病院
埼玉県	埼玉医科大学病院	鳥取県	国立大学法人 鳥取大学医学部附属病院
千葉県	国立大学法人 千葉大学医学部附属病院	島根県	国立大学法人 島根大学医学部附属病院
東京都	国家公務員共済組合連合会 虎の門病院	岡山県	国立大学法人 岡山大学病院
東京都	武蔵野赤十字病院	広島県	国立大学法人 広島大学病院
神奈川県	北里大学東病院	広島県	福山市民病院
神奈川県	東海大学医学部附属病院	山口県	国立大学法人 山口大学医学部附属病院
新潟県	国立大学法人 新潟大学歯学部総合病院	徳島県	国立大学法人 徳島大学病院
富山県	富山県立中央病院	香川県	香川県立中央病院
富山県	市立砺波総合病院	香川県	香川大学医学部附属病院
石川県	国立大学法人 金沢大学附属病院	愛媛県	国立大学法人 愛媛大学医学部附属病院
福井県	社会福祉法人 恩賜財団 福井県済生会病院	高知県	国立大学法人 高知大学医学部附属病院
山梨県	国立大学法人 山梨大学医学部附属病院	福岡県	久留米大学病院
長野県	国立大学法人 信州大学医学部附属病院	佐賀県	国立大学法人 佐賀大学医学部附属病院
岐阜県	国立大学法人 岐阜大学医学部附属病院	長崎県	独立行政法人 国立病院機構 長崎医療センター
静岡県	順天堂大学医学部附属静岡病院	熊本県	国立大学法人 熊本大学医学部附属病院
静岡県	浜松医科大学医学部附属病院	大分県	国立大学法人 大分大学医学部附属病院
愛知県	名古屋大学医学部附属病院	宮崎県	国立大学法人 宮崎大学医学部附属病院
愛知県	名古屋市立大学病院	鹿児島県	国立大学法人 鹿児島大学病院
愛知県	藤田保健衛生大学病院	沖縄県	国立大学法人 琉球大学医学部附属病院
愛知県	愛知医科大学病院		

## II 結果

### 1. 患者背景

回答者の性別は、男性が 57.1%であった。年代別では、60 代(34.5%)が最も多く、次いで 50 代(22.5%)であった(図 1)。居住地について、中部地方(23.3%)、関東地方(20.0%)、中国地方(13.8%)の順に多かった(図 2)就労者は 58.0%であり、男性の 60 代でも 51.5%が就労と回答した。病態別の就労の割合は、キャリア、慢性肝炎、肝硬変は、いずれも就労が 5 割を超えているが、肝がんでは 45.8%であった。

### 2. 疾患および受療の状況

病態については、無症候性キャリア(17.4%)、慢性肝炎(53.8%)、肝硬変(9.1%)、肝がん(19.7%)であった。

肝がんは男性により多く、男女ともに高齢になるほど増加する傾向にあり、70 代以上では男性 38.1%、女性 21.9%に肝がんが見られた(図 3)。

経験した治療のうち、抗ウイルス療法については、全体の 55.3%がエンテカビル服用の経験があり、インターフェロン 23.8%、ラミブジン 22.3%、アデフォビル 12.5%であった。侵襲的な合併症治療については、全体の 24.3%に経験があり、そのうち 73.1%は肝がんに対する治療であった。

医療費助成制度については、全体の 58.2%が利用しており、インターフェロン治療者の 89.4%、核酸アナログ製剤治療者の 82.2%にその利用があった。

診療環境については、全体の 43%が何らかの医師の説明の不足があると回答しており、「自分の病気の今後の見通し」(26.7%)、「自分の病気の現在の状態」(9.8%)、「薬の副作用」(9.8%)が挙げられた(図 4)。

病院の支援で有用とされたのは、「肝炎治療医療費助成制度に対する情報提供」(48.1%)、

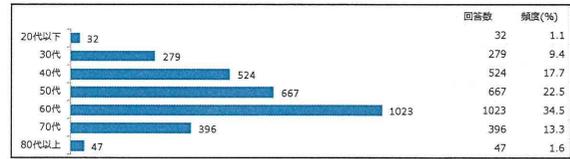


図 1 回答者の年代

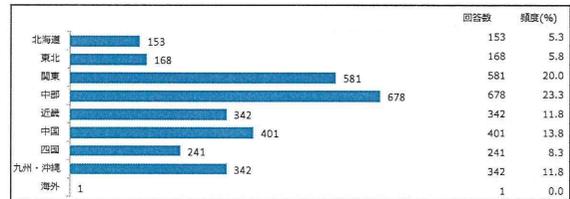


図 2 回答者居住地域

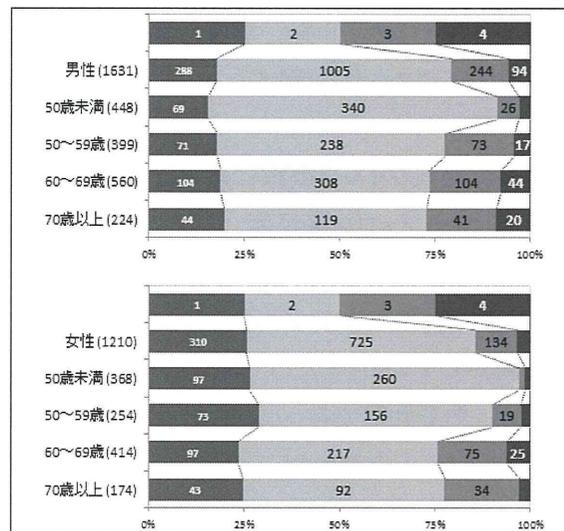


図 3 病態×性別・年代  
(病態は左から無症候性キャリア、慢性肝炎、肝硬変、肝がんの順)

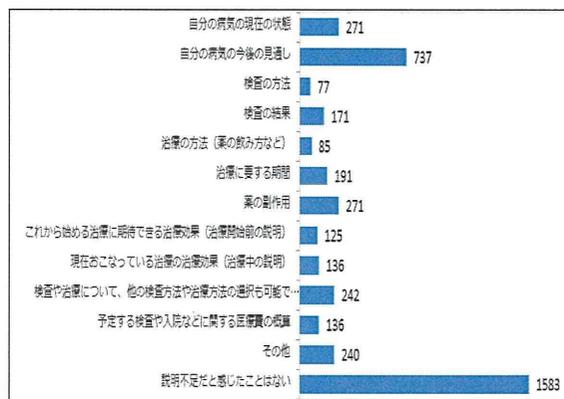


図 4 医師の説明不足の内容

「肝臓疾患に対する情報提供」(22.8%)であった(図 5)。有用であった国や自治体の支援は、「肝炎治療医療費助成」(60.3%)、「肝臓疾患に対す

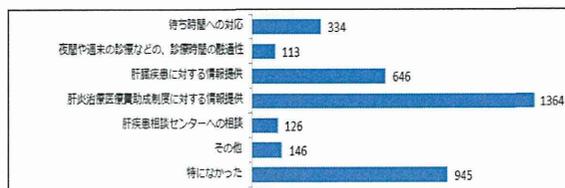


図 5 有用であった病院支援

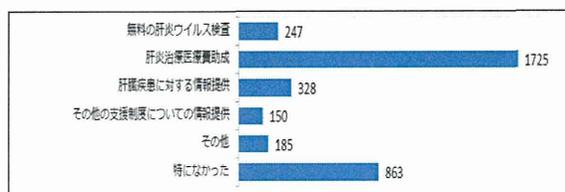


図 6 有用であった行政支援

る情報提供」(11.5%)が多く、病院による支援と同様の傾向が認められた(図 6)。

### 3. 経験した抗ウイルス療法に対する意識

#### (1) インターフェロン満足度

インターフェロン治療終了した 607 人について、治療の満足度をたずねたところ、満足(「非常に満足している」または「満足している」)は 30.9%と、やや低率であった。性別・年齢無回答者を除く 633 人を対象として決定木法にて背景因子の構造を検討したところ、「治療効果あり」、「インターフェロンの効果に不安を持っていない」かつ「職業が会社員以外」のグループ(128 人)は満足の高度が 70%と高く、「治療効果なし」かつ「病院による有効な支援が 2 項目以下だった」グループ(282 人)は、満足の高度が 9%と非常に低い(図 7)。特筆すべきは、「治療効果なし」にもかかわらず、「病院による有効な支援を 3 項目以上選択」したグループ(13 人)は、少数例ながらも 54%が満足していることである。

#### (2) 核酸アナログ満足度

核酸アナログ治療 1980 人のうち、治療に対して、満足(「非常に満足している」または「満足している」と回答したのは 73.7%と高率であった。性別・年齢無回答者を除く 1884 人を対象として

背景因子を決定木法により検討したところ、「治療効果あり」、「治療効果に不安を持っていない」かつ「医師説明が十分である」グループ(1096 人)は満足の高度が 88%と高く、「治療効果なし」かつ「治療効果不明に対する不安がある」グループ(73 人)は、満足の高度がわずかに 12%と低下した(図 8)。

#### (3) 核酸アナログ治療中の不安

核酸アナログ治療 1980 人のうち、85.1%は何らかの治療中の不安を挙げた。特に、「薬剤の費用が高い」(60.0%)、「治療終了のめどがたたない」(55.4%)、「耐性ウイルスが出現する」(28.6%)、「飲み忘れる」(22.2%)が多く挙げられた(図 9)。

性別・年齢無回答者を除く 1834 人を対象に核酸アナログ治療中の不安の背景因子について決定木を作成したところ、「医師の説明不足あり」かつ「核酸アナログによる生活影響が 1 項目以上あった」グループ(441 人)は不安ありの高度が 98%と非常に高く、「医師の説明不足なし」かつ「年齢が 55 歳以上」のグループ(598 人)は、不安ありの高度が 72%と低下した(図 10)。



図 9 核酸アナログ製剤治療中の不安

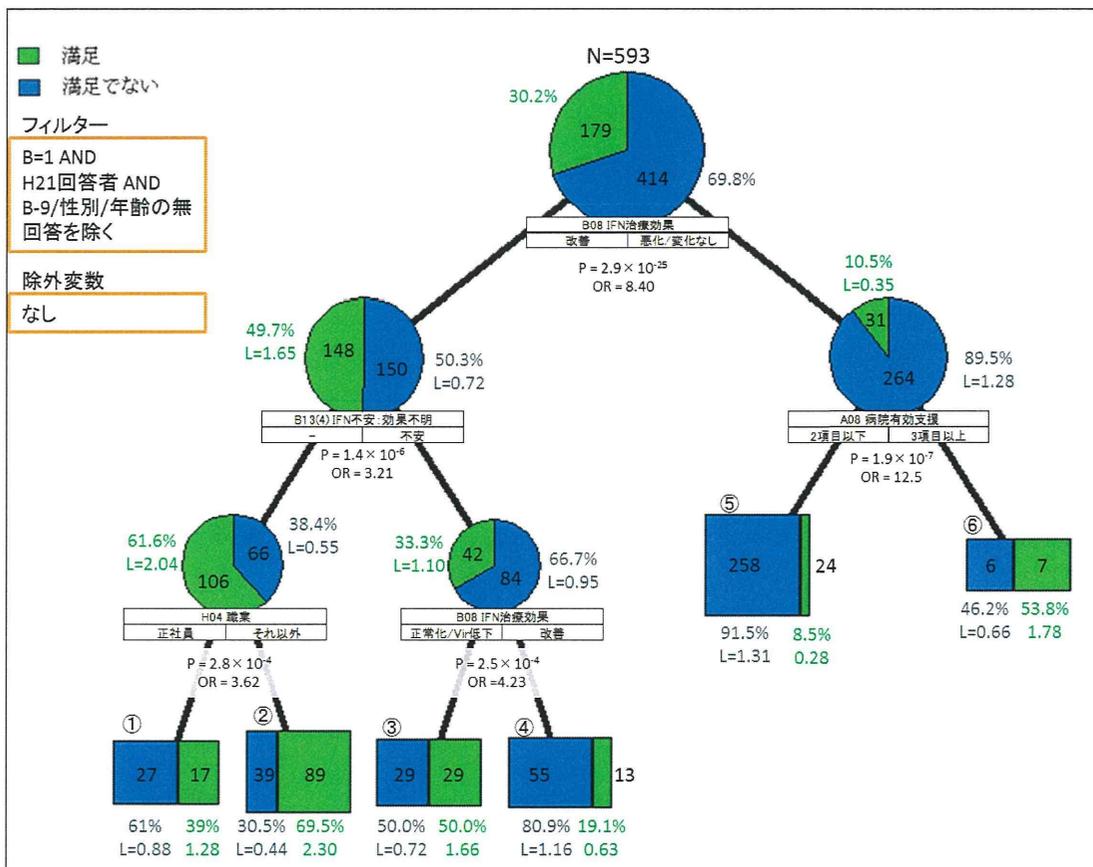


図7 インターフェロン療法に対する満足度に影響する背景因子の決定木構造

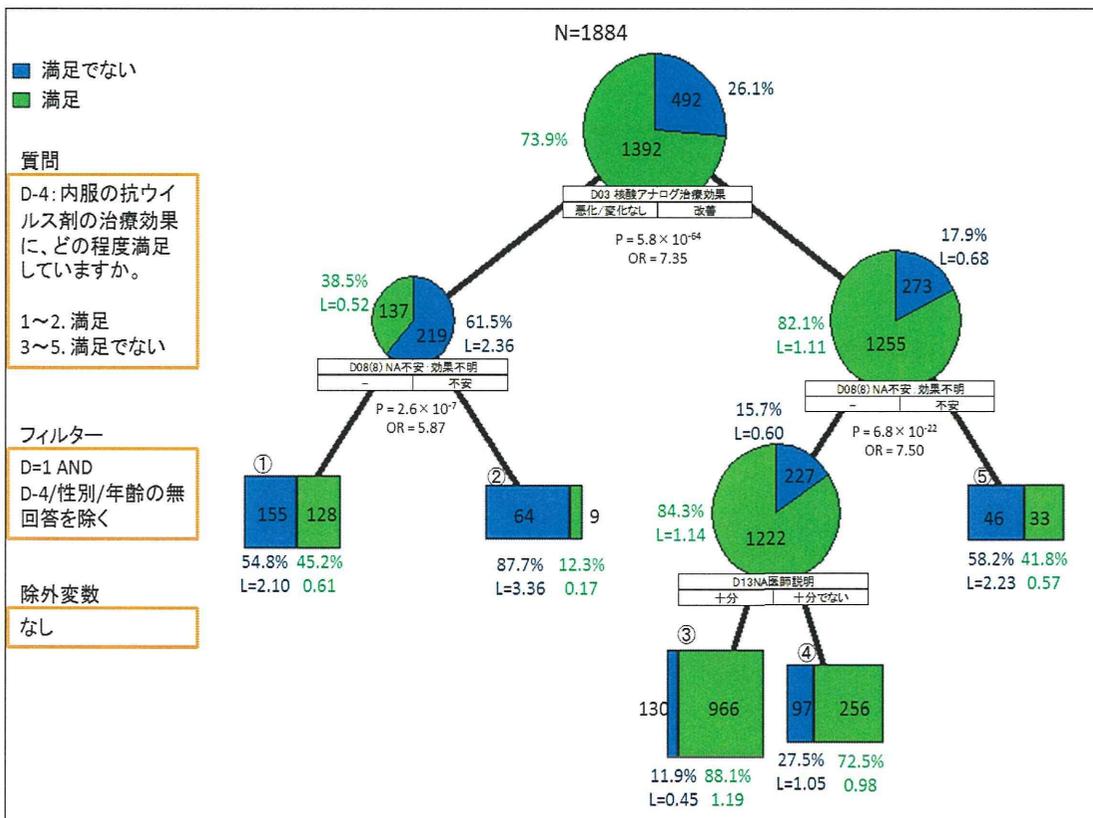


図8 核酸アナログ製剤に対する満足度に影響する背景因子の決定木構造

#### 4. 希望

##### (1) 新規薬剤に期待する治療効果

新規薬剤に最も期待する治療効果は、「ウイルスが体内から完全に排除されること」が最も多く、次いで、「肝がんの発生率が低くなること」が挙げられた(図 11)。病態別には、「ウイルスが体内から完全に排除されること」はキャリアおよび慢性肝炎が多く、「肝がんの発生率が低くなること」は肝硬変および肝がんが多かった(図 12)。

治療に付随する負担も許容する傾向を認めた。

##### (2) ウイルス完全排除への期待

新規薬剤に期待する治療効果として、複数回答においてウイルス完全排除を挙げたうち、性別年齢無回答者を除く 2874 人を対象に決定木を作成したところ、「核酸アナログ治療のめどが立たない不安」、「現在受けている治療が 1 種類以下」かつ「核酸アナログ服用開始が平成 19

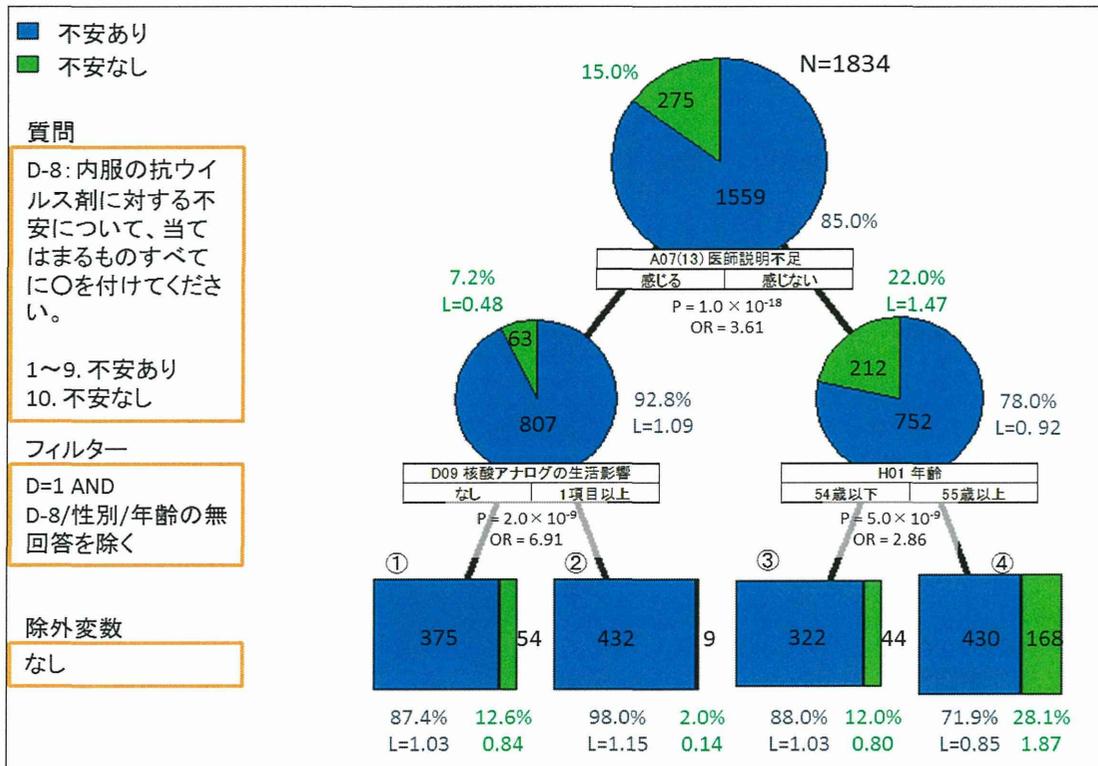


図 10 核酸アナログ製剤に対する不安に影響する背景因子の決定木構造

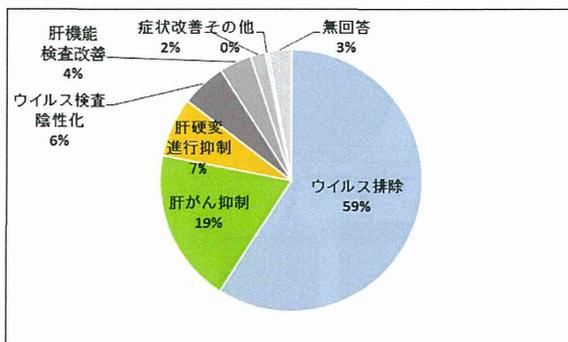


図 11 新規薬剤に最も期待する治療効果 (単一回答)

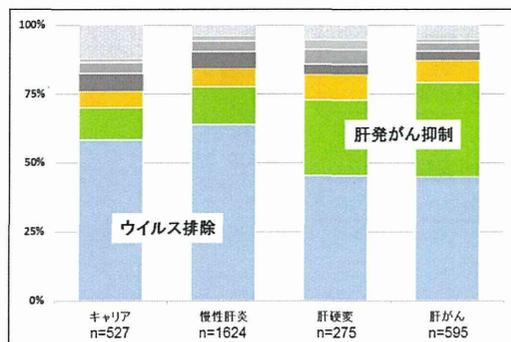


図 12 新規薬剤に最も期待する治療効果 (単一回答) × 病態

年以前」のグループ(402 人)はウイルス完全排除を期待する人の頻度が 95%と非常に高く、「核酸アナログ治療のめどが立たない不安を感じていない」、「病態が肝硬変／肝がん」かつ「生活が不規則」なグループ(110 人)は、ウイルス完全排除を期待する人の頻度が 64%と低かった。

### (3) 発がん抑制への期待

新規薬剤に期待する治療効果として、複数回答において、肝発がん抑制を挙げたうち、同様に決定木を作成したところ、「病態が肝硬変または肝がん」、「核酸アナログの治療経験あり」かつ「許容服薬回数が 1 日 2 回以上」のグループ(460 人)は肝がん抑制を期待する人の頻度が 82%と高く、「病態がキャリアまたは慢性肝炎」かつ「74 歳以上」のグループ(97 人)は、肝がん

抑制を期待する人の頻度が 38%と低かった。

### (4) 新規薬剤への要望に関する自由記述回答

#### 1)自由記述回答の分類・集計

新規薬剤への要望に関する自由記述は 1261 名から得られた(42%)。形態素解析による語彙の自動抽出 ののち、類義語の集約、共起条件により概念を抽出し、68 カテゴリに分類した。回答は、研究、期待する治療の効果、特徴、方法と提案、疾患に伴う経験、情報提供等多岐にわたる内容であった(表 2)。創薬研究への期待、次いでウイルス排除の記述が多いものの、他は少数例が多岐にわたる内容について回答している傾向にあった。

#### 2)コレスポンデンス分析

患者属性に基づいた自由記述回答のクロス

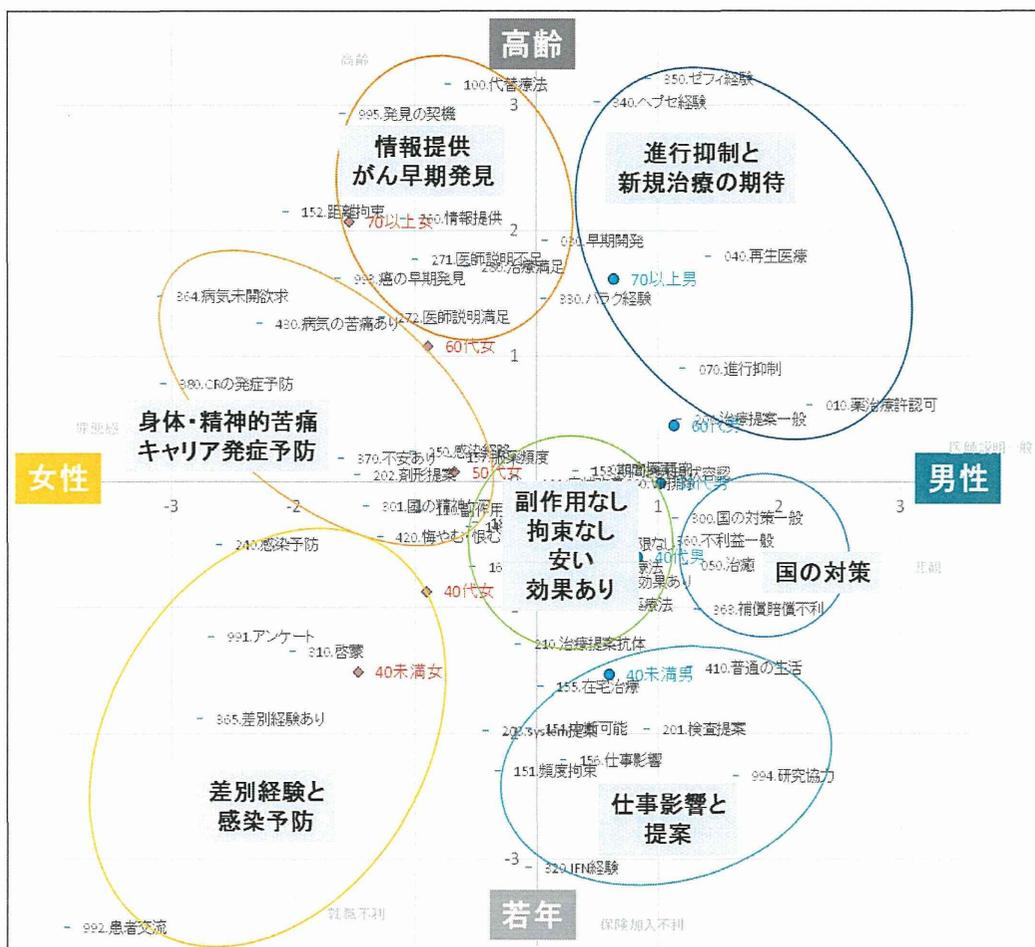


図 13 要望に関する自由記述回答 68 分類の性別・年代による傾向

集計により、説明因子として性別・年齢が有意に寄与していた。回答 68 分類および性別・年代を変数としてコレスポネンス分析を行い回答の傾向を検討した(図 13)。高齢男性では進行抑制と新規治療への期待、若年男性では仕事への支障の回避とその提案、高齢女性では情報提供、若年女性では感染予防についての記述との関連が見られた。また、女性では、疾患に伴う身体的・精神的苦痛についての記述が多い傾向にあった。

## 5. 考察と結論

この患者アンケート調査は調査項目の策定および調査票の作成、倫理委員会審査などを平成 24 年度(初年度)に行い、平成 25 年度には全国の肝疾患診療連携拠点病院に通院・入院する B 型肝炎患者を対象としたアンケート調査の実施とその単純集計・クロス集計に関する解析を行った。平成 26 年度(最終年度)は、現行の抗ウイルス療法に対する満足度や治療中の不安に関する因子をデータマイニング解析(決定木法)で抽出するとともに、創薬に対する患者の要望内容を明確化する目的で自由記載に関するテキストマイニング解析を主体とした研究を遂行した。

経験した抗ウイルス療法に対する満足度は、インターフェロン療法、核酸アナログ製剤治療ともに、治療効果が最重要因子であった。また、満足度および治療中の不安に対し、治療による仕事や生活への影響、および医師による説明の多寡が影響していた。集計結果は概ねわれわれの予想を裏付けるものであったが、特に、B型慢性肝炎では、近年治療目標が急速に変化しており、判断の経緯や不確実性を含め、治療手段の負担に相応した配慮と説明が重要と思われた。尚、本研究は肝疾患診療連携拠点病院の協力を得て実施しており、アンケート

に回答した患者の大部分が肝臓専門医の診療を受けていると想定されることから、わが国における最先端の治療を受けているB型肝炎患者の意識を反映した結果であることを強調しておきたい。

要望に関する選択肢回答、自由記述回答において、ウイルス排除および創薬研究への期待が高いことは、ウイルス排除を目指した新規薬剤開発のための意識調査という本調査の目的によるバイアスだけではなく、背景因子、特に性別・年代による検討により、病態や仕事への影響等各人の生活の中に占める疾患に伴う負担の大きさの関与が示唆された。抗ウイルス療法におけるウイルスマーカーの意義、発がん抑制効果等について継続的な検証を行うとともに、その結果に基づいた患者の意思決定や患者報告アウトカム等患者からの発信を、治療ガイドライン作成、創薬研究や診療環境改善における課題として取り組む必要があると考えられた。

表 2 要望に関する自由記述回答の分類と頻度

分類	カテゴリー	意味	n	%
研究	創薬研究	創薬の研究、開発を進めて欲しい。	1098	87.1%
	早期開発	新薬を早く研究、開発して出して欲しい。	102	8.1%
	治療満足	現在の治療、治療結果に満足している。	62	4.9%
	現状容認	現状の治療方法で良い。	8	0.6%
	悲観	治療法に期待できない。	7	0.6%
	研究協力	新薬の研究に協力したい。	3	0.2%
効果	ウイルス排除	ウイルスを排除、陰性化したい。	532	42.2%
	進行抑制	肝炎の進行を抑制したい。	166	13.2%
	治癒	健康な肝臓に戻りたい、肝炎を治癒したい。	157	12.5%
	効果あり	確実な効果がある治療を受けたい。	134	10.6%
	感染予防	親族や他人に感染させたくない。	72	5.7%
	所見改善	検査値の結果を改善したい。	52	4.1%
	症状改善	病状、肝機能を改善したい。	29	2.3%
	普通の生活	普通の生活に戻りたい。	27	2.1%
	キャリアの発症予防	無症候性キャリアからの発症を抑えたい。	18	1.4%
	癌の早期発見	癌を早期発見してほしい。	6	0.5%
特徴	副作用なし	副作用がない治療を受けたい。	233	18.5%
	期間拘束	見通しが立たない治療は受けたくない、短期間で終わる治療を受けたい。	205	16.3%
	安価一般	治療費を安くして欲しい。	154	12.2%
	服薬頻度	服薬頻度や服薬数が低い薬が良い。	58	4.6%
	治療苦痛	苦痛を伴う治療は受けたくない。	55	4.4%
	頻度拘束	通院治療に何度も時間をかけたくない。	51	4.0%
	耐性なし	耐性ウイルスが出ない治療を受けたい。	48	3.8%
	服薬制限なし	服薬時に制限がない治療を受けたい。	41	3.3%
	在宅治療	病院へ行かず、自宅で治療をしたい。薬を自宅へ配達して欲しい。	37	2.9%
	拘束なし	診察や通院、薬の受取りなど、拘束される治療は受けたくない。	33	2.6%
	仕事影響	仕事に影響する治療は受けたくない。	28	2.2%
	催奇形性なし	妊娠、出産に影響しない治療を受けたい。	27	2.1%
	高齢	高齢者の治療法の要望。	10	0.8%
	中断可能	中断しても悪化しない治療を受けたい。	9	0.7%
距離拘束	病院が遠方のため通院治療できない。	5	0.4%	
方法	内服療法	内服(飲み薬)の治療を受けたい。	214	17.0%
	注射療法	注射の治療を受けたい。	60	4.8%
	再生医療	再生医療に期待したい(肝移植済みは含まず)。	37	2.9%
	治療提案一般	患者の方が自ら思いついた治療法の提案。	25	2.0%
	治療提案抗体	患者の方が自ら思いついた抗体治療の提案。	24	1.9%
	検査提案	患者の方が自ら思いついた検査方法の提案。	23	1.8%
	剤形提案	患者の方が自ら思いついた服用方法の提案。	20	1.6%
	代替療法	民間療法、市販薬で治したい。	19	1.5%
	貼薬療法	貼付薬の治療を受けたい。	11	0.9%
システム提案	患者の方が自ら思いついたWeb等を利用した医療体制の提案。	7	0.6%	
疾患	不安あり	病気について不安、恐怖、心配を持っている。	120	9.5%
	病気の苦痛あり	病気について肉体的、身体的、心理的、精神的、経済的な苦痛や負担がある。	86	6.8%
	感染経路	感染経緯、感染したことへの不満。	63	5.0%
	差別経験あり	病気により、差別を受けている。	20	1.6%
	病気未開欲求	病気を周囲に知られたくない。	18	1.4%
	悔やむ・恨む	病気についての恨み、悔やみがある。	18	1.4%
	発見の契機	感染していることを知ったきっかけ。	13	1.0%
	罪悪感	感染させたことへの罪悪感がある。	7	0.6%
	不利益一般	感染者であることに不利益に感じている。	6	0.5%
	保険加入不利	病気のため保険に加入できない不満がある。	6	0.5%
就職不利	病気のため就職活動に影響が出たことに不満がある。	3	0.2%	
制度	安価助成	治療費を助成、もしくは無料にして欲しい。	76	6.0%
	国の対策一般	国に支援してほしい。	54	4.3%
	啓蒙	肝炎に関する情報を周知して欲しい。	18	1.4%
	薬治療許認可	海外の新薬や治験薬を認めて欲しい。	16	1.3%
	国の精神ケア	精神的なサポート、ケアをして欲しい。	16	1.3%
	補償賠償	集団予防接種による感染の補償・賠償、母子感染の補償が無いことに不公平感を感じる。	13	1.0%
情報	情報提供	薬・治療法について情報が欲しい。	32	2.5%
	医師説明不足	医師の説明が不足している。	24	1.9%
	医師説明満足	医師の説明に満足している。	11	0.9%
	医師説明一般	医師の説明について記述している。	2	0.2%
	患者交流	同じ病気を持っている方と交流したい。	1	0.1%
その他	ETV経験	バラクルードを現在、もしくは過去服用している。	79	6.3%
	IFN経験	インターフェロンを現在、もしくは過去経験している。	23	1.8%
	LAM経験	ゼフィックスを現在、もしくは過去服用している。	17	1.3%
	ADV経験	ヘブセラを現在、もしくは過去服用している。	15	1.2%
	アンケート	アンケートの感想。	16	1.3%

## 6. 研究発表

### ・論文発表

- 1) 正木尚彦. 肝炎をめぐる医療政策. 医学のあゆみ 240(12): 997-999, 2012.
- 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. 診断と治療 101(9): 1375-1380, 2013.
- 3) 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.
- 4) 正木尚彦. [特集]ウイルス肝炎診療の最前線と今後の展開. ウイルス肝炎に対するワクチン予防～ユニバーサルワクチネーションの動向も含めて. 内科 113(4): 703-708, 2014.
- 5) 正木尚彦. 肝炎ウイルス検診. 成人病と生活習慣病 44(6): 657-661, 2014.
- 6) 正木尚彦. ウイルス性肝炎の動向とワクチン. 成人病と生活習慣病 44(12): 1478-1483, 2014.
- 7) Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H. Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B. Gut 61(5): 765-773, 2012.
- 8) Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi 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 59(1): 89-97, 2014.
- 9) Masaki N, Shrestha PK, Nishimura S, Ito K, Sugiyama M, Mizokami M. Use of nucleoside analogs in patients with chronic hepatitis B in Nepal: A prospective cohort study in a single hospital. Hepatol Res (in press)
- 10) 正木尚彦. 急性肝炎サーベイランスの現状. 山本和秀監修、考田雅彦・能祖一裕編. わが国における急性肝炎の現状 全国調査2008-2011、中外医学社、東京、pp20-25、2012.
- 11) 正木尚彦. B型肝炎ウイルスキャリアのフォローアップ戦略とエビデンス. 最新肝病学—基礎と臨床の最新研究動向—日本臨牀 73 巻増刊号 1、日本臨牀社、東京、pp782-787、2015.

### ・学会発表

- 1) 正木尚彦、溝上雅史. 国立病院機構共同研究[肝疾患]グループと都道府県肝疾患診療連携拠点病院網との今後の関わりについて. シンポジウム 28 肝疾患共同研究の軌跡と今後の展望. 第66回国立病院総合医学会、神戸、2012.11.17.
- 2) 山極洋子、正木尚彦、溝上雅史. B型肝炎治療の現状と今後～患者意識調査からの考察～. パネルディスカッション2「B型肝炎の新展開」、第40回日本肝臓学会東部会、東京、2014.11.27.
- 3) 山極洋子、正木尚彦、溝上雅史. B型肝炎治療に対する患者意識調査～データマイニング解析結果から～. シンポジウム6「B型肝炎治療の課題と将来への展開」、第101回日本消化器病学会総会、仙台、2015.4.24.

第6章 研究成果の刊行に関する一覧表  
(平成24～26年度)

【書籍】

関連	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
	正木尚彦	急性肝炎サーベイランスの現状.	山本和秀監修、考田雅彦・能祖一裕	わが国における急性肝炎の現状 全国調査2008-2011	中外医学社	東京	2012	20-25
○	正木尚彦	B型肝炎ウイルスキャリアのフォローアップ戦略とエビデンス.		最新肝癌学—基礎と臨床の最新研究動向—日本臨牀73巻増刊号1	日本臨牀社	東京	2015	782-787

【雑誌】

関連	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
○	正木尚彦	肝炎をめぐる医療政策.	医学のあゆみ	240(12)	997-999	2012
○	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.	診断と治療	101(9)	1375-1380	2013
○	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
	正木尚彦	[特集]ウイルス肝炎診療の最前線と今後の展開. ウイルス肝炎に対するワクチン予防～ユニバーサルワクチンネーションの動向も含めて.	内科	113(4)	703-708	2014
○	正木尚彦	肝炎ウイルス検診.	成人病と生活習慣病	44(6)	657-661	2014
	正木尚彦	ウイルス性肝炎の動向とワクチン.	成人病と生活習慣病	44(12)	1478-1483	2014
	Tamada Y, Yatsushashi H, Masaki N, Nakamuta M, Mita E, Komatsu T, Watanabe Y, Shimada M, Hijioka T, Satoh T, Mano Y, Komeda T, Takahashi M, Kohno H, Ota H, Hayashi S, Miyakawa Y, Abiru S, Ishibashi H.	Hepatitis B virus strains of subgenotype A2 with an identical sequence spreading rapidly from the capital region to all over Japan in patients with acute hepatitis B.	Gut	61(5)	765-773	2012
	Ito K, Yotsuyanagi H, Yatsushashi 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	59(1)	89-97	2014
	Masaki N, Shrestha PK, Nishimura S, Ito K, Sugiyama M, Mizokami M.	Use of nucleoside analogs in patients with chronic hepatitis B in Nepal: A prospective cohort study in a single hospital.	Hepatol Res	in press		

## 平成26年度厚生労働科学研究費補助金

## 肝炎等克服実用化研究事業(B型肝炎創薬実用化等研究事業) 採択研究課題一覧&lt;合計18件&gt;

	課題番号	研究課題	研究代表者	所属
3年目 一般 16件	H24-B創-肝炎- 一般-002	B型肝炎ウイルス感染症に対する新規の治療薬の研究・開発	満屋 裕明	熊本大学大学院生命科学研究部 教授
	H24-B創-肝炎- 一般-003	次世代生命基盤技術を用いたB型肝炎制圧のための創薬研究	小嶋 聡一	独立行政法人理化学研究所 ライフサイエンス技術基盤研究センター 微量シグナル制御技術開発特別ユニット 特別ユニットリーダー
	H24-B創-肝炎- 一般-004	B型肝炎ウイルスの感染複製機構の解明に関する研究	脇田 隆字	国立感染症研究所 ウイルス第二部 部長
	H24-B創-肝炎- 一般-005	B型肝炎ウイルス感染受容体の分離・同定と感染系の樹立及び感染系による病態機構の解析と新規抗HBV剤の開発	上田 啓次	大阪大学大学院医学研究科 教授
	H24-B創-肝炎- 一般-006	HBVの感染初期過程を評価する系の開発とそれを用いた感染阻害低分子化合物およびレセプター探索	下遠野 邦忠	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 特任部長
	H24-B創-肝炎- 一般-007	B型肝炎ウイルスにおける糖鎖の機能解析と医用応用技術の実用化へ	成松 久	独立行政法人産業技術総合研究所 糖鎖創薬技術研究センター 招聘研究員
	H24-B創-肝炎- 一般-008	B型肝炎における自然免疫の機能解明とその制御による発癌抑止法開発	加藤 直也	東京大学医科学研究所 准教授
	H24-B創-肝炎- 一般-009	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	藤田 尚志	京都大学ウイルス研究所 教授
	H24-B創-肝炎- 一般-010	HBV cccDNAの制御と排除を目指す新規免疫治療薬の開発	金子 周一	金沢大学医薬保健研究域医学系 教授
	H24-B創-肝炎- 一般-011	人工キメラ遺伝子と肝臓特異的な輸送担体の開発を基盤とした肝臓内HBV DNA不活化を目指した新規治療法の開発	溝上 雅史	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 研究センター長
	H24-B創-肝炎- 一般-012	B型肝炎ウイルスの完全排除等、完治を目指した新規治療法の開発に関する包括的研究	森屋 恭爾	東京大学医学部附属病院 教授
	H24-B創-肝炎- 一般-013	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	田中 靖人	名古屋市立大学大学院医学研究科 教授
	H24-B創-肝炎- 一般-014	ツパイ全ゲノム解析に基づくB型肝炎ウイルス感染感受性小動物モデルの開発に関する研究	小原 道法	公益財団法人東京都医学総合研究所 ゲノム医科学研究分野 シニア研究員
	H24-B創-肝炎- 一般-015	免疫系を保持した次世代型B型肝炎ウイルス感染小動物モデルの開発とその応用	竹原 徹郎	大阪大学大学院医学系研究科 消化器内科学 教授
	H24-B創-肝炎- 一般-016	革新的な動物モデルや培養技術の開発を通じたHBV排除への創薬研究	茶山 一彰	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 教授
	H24-B創-肝炎- 一般-017	ヒト/チンパンジー・マウスハイブリッド技術を利用したB型肝炎ウイルス感染モデルマウスの開発	山村 研一	熊本大学生命資源研究・支援センター 教授
	2年目 一般 2件	H25-B創-肝炎- 一般-018	B型肝炎ウイルス構造解析による薬剤応答性の評価と新規治療薬開発に関する研究	村上 善基
H25-B創-肝炎- 一般-019		エクソソームを介したHBV感染及び発がんメカニズム解明と治療戦略	落谷 孝広	独立行政法人 国立がん研究センター研究所 分子細胞治療研究分野 分野長

※所属機関・職名は交付申請書による

## 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カ年戦略」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カ年戦略」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カ年戦略」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① 200,000 千円～400,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)
- 一般公募型② 200,000 千円～400,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)
- 一般公募型③ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)
- 一般公募型④ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)
- 一般公募型⑤ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)
- 一般公募型⑥ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑦ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑧ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑨ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑩ 100,000 千円～200,000 千円程度(1年当たりの直接研究費)

一般公募型⑪ 100,000 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①～⑪ 3～5年

新規採択予定課題数:一般公募型①から⑪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】

① 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。

② 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。

③ 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。