

表 3. 年齡階級別肝炎檢查陽性率<sup>2)</sup>

Age-specific prevalence of HBV in three different populations			
Age in 2005	n	HBV- positive, n	Prevalence, % (95% CI)
school children			
5-9	17,363	3	0.017 (0.000-0.037)
10-14	29,817	14	0.047 (0.022-0.072)
15-19	32,049	12	0.037 (0.016-0.059)
Blood donors			
20-24	1,205,966	1,826	0.151 (0.144-0.158)
25-29	536,560	1,650	0.308 (0.293-0.322)
30-34	408,814	1,759	0.430 (0.410-0.450)
35-39	278,024	1,327	0.477 (0.452-0.503)
HBV screening			
40-44	613,960	5,491	0.894 (0.871-0.918)
45-49	497,589	5,373	1.080 (1.051-1.109)
50-54	679,893	8,700	1.280 (1.253-1.306)
55-59	950,508	12,891	1.356 (1.333-1.379)
60-64	1,085,119	13,282	1.224 (1.203-1.245)
65-69	1,268,304	12,406	0.978 (0.961-0.995)
70-74	1,057,469	9,545	0.903 (0.885-0.921)

Age-specific prevalence of HCV in three different populations			
Age in 2005	n	HCV- positive, n	Prevalence, % (95% CI)
school children			
5-9	17,390	2	0.012 (0.000-0.027)
10-14	29,817	3	0.010 (0.000-0.021)
15-19	32,049	7	0.022 (0.006-0.038)
Blood donors			
20-24	1,205,966	1,122	0.065 (0.061-0.070)
25-29	536,560	874	0.114 (0.105-0.123)
30-34	408,814	1,089	0.186 (0.173-0.200)
35-39	278,024	1,190	0.300 (0.279-0.320)
HCV screening			
40-44	611,146	2,127	0.348 (0.333-0.363)
45-49	495,032	2,292	0.463 (0.444-0.482)
50-54	675,350	3,485	0.516 (0.499-0.482)
55-59	947,438	5,974	0.631 (0.615-0.646)
60-64	1,081,854	8,423	0.779 (0.762-0.795)
65-69	1,264,496	13,722	1.085 (1.067-1.103)
70-74	1,054,472	17,649	1.674 (1.649-1.698)

表4 感染症マーカーにおける年齢別の検査陽性率<sup>3)</sup>

200mL 献血【1,000人あたり】									
年齢階級	全体 (462,937人)			男性 (83,157人)			女性 (379,780人)		
	HBs 抗原	HBc 抗体	HCV 抗体	HBs 抗原	HBc 抗体	HCV 抗体	HBs 抗原	HBc 抗体	HCV 抗体
10歳代	0.867	0.235	0.488	1.080	0.280	0.404	0.749	0.210	0.534
20歳代	0.953	0.737	0.500	1.191	1.377	0.818	0.930	0.674	0.469
30歳代	1.107	1.402	0.593	1.523	2.704	0.495	1.064	1.266	0.603
40歳代	1.114	2.781	0.754	1.404	4.376	1.372	1.067	2.522	0.653
50歳代	1.546	6.387	1.010	1.958	8.258	1.273	1.452	5.965	0.951
60歳代	0.989	6.375	1.115	1.279	9.258	1.035	0.914	5.628	1.135
計	1.062	2.075	0.653	1.297	2.701	0.722	1.009	1.935	0.637

400mL 献血【1,000人あたり】									
年齢階級	全体 (3,304,819人)			男性 (2,532,532人)			女性 (772,287人)		
	HBs 抗原	HBc 抗体	HCV 抗体	HBs 抗原	HBc 抗体	HCV 抗体	HBs 抗原	HBc 抗体	HCV 抗体
10歳代	0.849	0.356	0.528	0.856	0.364	0.509	0.830	0.337	0.572
20歳代	0.946	0.715	0.506	0.966	0.735	0.484	0.891	0.658	0.567
30歳代	1.115	1.419	0.645	1.121	1.430	0.642	1.095	1.380	0.658
40歳代	1.078	2.660	0.884	1.042	2.580	0.879	1.224	2.986	0.907
50歳代	1.252	5.550	1.064	1.226	5.314	1.053	1.341	6.334	1.102
60歳代	0.984	6.050	0.987	1.008	6.082	0.925	0.922	5.965	1.152
計	1.076	2.592	0.771	1.071	2.544	0.761	1.091	2.751	0.805

調査期間：平成20年8月～平成23年7月（3年間）

表5 年齢階級別にみた健康増進事業における肝炎検査陽性率<sup>4)</sup>

肝炎ウイルス検診の実施状況（平成22(2010)年度）

	B型肝炎ウイルス検診			C型肝炎ウイルス検診		
	受診者	「陽性」と判定された者	%	受診者	「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者	%
40歳	62,608	382	0.610	63,715	333	0.523
41～44歳	39,019	313	0.802	38,875	198	0.509
45～49歳	34,607	342	0.988	34,308	246	0.717
50～54歳	36,486	371	1.017	36,062	278	0.771
55～59歳	45,958	571	1.242	45,220	305	0.674
60～64歳	95,264	1,104	1.159	94,283	575	0.610
65～69歳	85,538	969	1.133	84,936	673	0.792
70歳以上	146,287	1,186	0.811	145,079	1,909	1.316
計	545,767	5,238	0.960	542,478	4,517	0.833

「現在C型肝炎ウイルスに感染している可能性が極めて高い」と判定された者の内訳

年齢階級	受診者	HCV抗体検査					
		高力価		中力価		低力価	
		HCV抗原検査					
		陽性			陰性		
		HCV核酸増幅検査				陽性	
	人数	人数	%	人数	%	人数	%
40歳	63,715	122	0.191	113	0.177	98	0.154
41～44歳	38,875	91	0.234	61	0.157	46	0.118
45～49歳	34,308	137	0.399	85	0.248	24	0.070
50～54歳	36,062	176	0.488	48	0.133	54	0.150
55～59歳	45,220	191	0.422	52	0.115	62	0.137
60～64歳	94,283	397	0.421	97	0.103	81	0.086
65～69歳	84,936	458	0.539	123	0.145	92	0.108
70歳以上	145,079	1,326	0.914	454	0.313	129	0.089
総数	542,478	2,898	0.534	1,033	0.190	586	0.108

表 6. Genotype 別診断結果<sup>5)</sup>

	A n=44		B n=179		C n=1,046	
<b>Diagnosis</b>						
Inactive carrier state	13	29.5%	63	35.2%	129	12.3%
Chronic hepatitis	26	59.1%	103	57.5%	656	62.7%
Cirrhosis	3	6.8%	10	5.6%	162	15.5%
HCC	2	4.5%	3	1.7%	99	9.5%
Anti Viral treatmet	13	29.5%	48	26.8%	516	49.3%

表 7. 100 万人の集団を想定した場合の Genotype 別診断推定結果

	A n=413 (100%)		B n=1,679 (100%)		C n=9,809 (100%)		Total n=11,900 (100%)	
<b>Diagnosis</b>								
Inactive carrier state	122	29.5%	591	35.2%	1,210	12.3%	1,922	16.2%
Chronic hepatitis	244	59.1%	966	57.5%	6,152	62.7%	7,361	61.9%
Cirrhosis	28	6.8%	94	5.6%	1,519	15.5%	1,641	13.8%
HCC	19	4.5%	28	1.7%	928	9.5%	975	8.2%

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療実用化研究事業）  
（分担）研究報告書

B、C型肝炎検診の経済評価に関する研究

研究分担者 長谷川 友紀 （東邦大学医学部社会医学講座）  
研究協力者 北澤 健文 （東邦大学医学部社会医学講座）  
研究協力者 松本 邦愛 （東邦大学医学部社会医学講座）  
研究協力者 石田 博 （山口大学医学部付属病院）  
研究協力者 須賀 万智 （東京慈恵会医科大学医学部）  
研究協力者 五十嵐 中 （東京大学大学院薬学研究科）

研究要旨

- 【目的】 B型肝炎検診の経済評価に関する文献調査を実施し、C型肝炎検診の経済評価を行った。
- 【方法】 文献からわが国における肝炎検診について、検診受診率、検診結果の陽性率、精密検査受診率、精検受診者の有病率等を明らかにした。C型肝炎検診の経済評価では、研究班で別途開発したマルコフモデルを用い、検診部分の分析モデルでは健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検診の実施要領を参照した。検診単価には前年度の研究成果から得られた値を用い、精密検査単価は2012年の診療報酬点数表から算出した。
- 【結果】 スクリーニング受診者の判定結果の分布として2011年度の地域保健・健康増進事業報告（健康増進編）の結果を用い、スクリーニング単価を6,000円、HCV抗原精密検査単価を8,700円、HCV核酸増幅検査単価を11,840円、スクリーニング受診率を20%、割引率を3%とした場合の増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER）は1QALYあたり2,413,948円（生産性損失を含めない）、5,775,722円（疾病による生産性損失と検査受診のための生産性損失の両者を含む）であった。B型肝炎検診が陽性であり、その後の医療機関受診時に軽度異常と診断された者が、年齢階級別にみて慢性肝炎に移行する割合等は不明であった。
- 【考察・まとめ】 B型肝炎検診モデルの開発には、パラメータの整備が必要と考えられた。C型肝炎検診モデルを用いた分析では、生産性損失を含めない場合、肝炎スクリーニング実施に伴うICERは閾値である5,000,000円を超えなかった。

A. 研究目的

B、C型肝炎検診の経済評価に関する文

献調査を基に分析モデルを開発し、分析に必要なとなるパラメータを整理した。またC

型肝炎に関しては、研究班にて別途開発した肝炎治療モデルと本研究で開発した検診モデルを接合することで、検診の増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio：ICER）等を明らかにした。

## B. 研究方法

文献や公開されている官庁統計からわが国における肝炎検診について、検診受診率、検診結果の陽性率、精密検査受診率、精検受診者の有病率等を明らかにした。

検診モデルの開発では、平成 23（2011）年度の健康増進事業に基づく肝炎ウイルス検診の実施要領に定められている検診手順を反映した。なお、検診単価には前年度の研究成果から得られた値（6,000 円）を用い、精密検査単価は平成 24（2012）年の診療報酬点数表から算出した。

## C. 研究結果

平成 23 年度健康増進事業における肝炎ウイルス検診等の実績<sup>1)</sup>によると、40 歳を対象とした検診で、受診率（受診者数／対象者数）は B 型肝炎 C 型肝炎ともに 5.2%であった。また平成 23（2011）年度地域保健・健康増進事業報告<sup>2)</sup>から C 型肝炎検診受診者の検査結果をみると、高抗体価となった者の割合は 0.3%、低中抗体価となった者の割合は 0.6%であった。低中抗体価となった者のうち、HCV 検査が陽性であった割合は 34.9%であった。低中抗体価群のうち HCV 検査が陰性であったものの HCV 核酸増幅検査で陽性となったのは 10.9%であった。

C 型肝炎検診において高抗体価、あるいは低中抗体価となった群に対して行われる精密検査で実施される項目を選定し、それぞれの精密検査ごとの単価を求めた。その

結果、HCV 核酸定量検査などを行う精密検査（精密検査①）の単価は 8,700 円であり、この検査の結果 HCV RNA が陽性であった場合に行う HCV 血清群別判定等を行う精密検査（精密検査②）では 11,840 円であった（表 1）。上記の検診結果の分布と検診単価を用いて C 型肝炎の検診モデルを開発した（図 1）。

スクリーニング受診率を 20%、割引率を 3%とし、生産性損失を含めない場合、増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio：ICER）は 1QALY あたり 2,413,948 円、疾病による生産性損失と検査受診のための生産性損失の両者を含めた場合の ICER は 5,775,722 円であった。割引率 0%～5%に変化させた場合の結果と、検診受診のための生産性損失を含めない場合の結果を併せて表 2 に示す。

1 万人の集団を想定し、HCV 陽性総患者数を 50 人(0.5%)、検診受診率 20%とした場合、肝疾患による死亡数は 24.9 人と推計された。肝疾患による死亡数は検診受診率の上昇に従い減少すると見込まれた（表 3）。

B 型肝炎に関して、平成 14（2002）年度から平成 18（2006）年度に行われた検診（節目・節目外）で、B 型 C 型いずれかの肝炎ウイルス感染が判明した 1,352 人を対象にアンケート調査を実施した研究<sup>3)</sup>では、有効回答の得られた B 型肝炎陽性者 211 人の医療機関受診時の診断名を明らかにしており、その内訳は異常なしあるいは軽度異常：82.5%、慢性肝炎：11.4%、肝硬変・肝細胞癌：0.6%、不明：5.5%と報告されている。しかし、軽度異常と診断された者のうち、年齢階級別にみた慢性肝炎に移行する割合等は不明であった。

## D. 考察

B型肝炎検診により陽性となった者を追跡した国内の研究は少なく、年齢階級別にみて軽度異常と診断された者がどのくらい慢性肝炎に移行するか、といったB型肝炎の検診モデルを開発するうえで必要となるパラメータでも、明らかにならない項目が認められた。

一方C型肝炎に関しては、開発した検診モデルに必要なパラメータが揃いICERの算出が可能であった。生産性損失を含めない場合、肝炎スクリーニング実施に伴うICERは閾値である5,000,000円を超えなかった。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省：平成 23 年度健康増進事業における肝炎ウイルス検診等の実績。  
<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/pdf/kensa-09.pdf>. 2014 年 2 月 5 日アクセス
- 2) 厚生労働省：平成 23 年度地域保健・健康増進事業報告健康増進編。  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/Csvdl.do?sinfid=000019397458>. 2014 年 2 月 5 日アクセス
- 3) 仁科惣治、栗原淳子、則安俊昭、糸島達也、山本和秀、田中純子、日野啓輔：岡山県における肝炎ウイルス検診陽性者の医療機関受診等に関する追跡調査。肝臓. 54 (1) ; 84- 86. 2013

#### E. 研究発表

1. 論文発表  
なし

#### 2. 学会発表

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 精密検査単価表

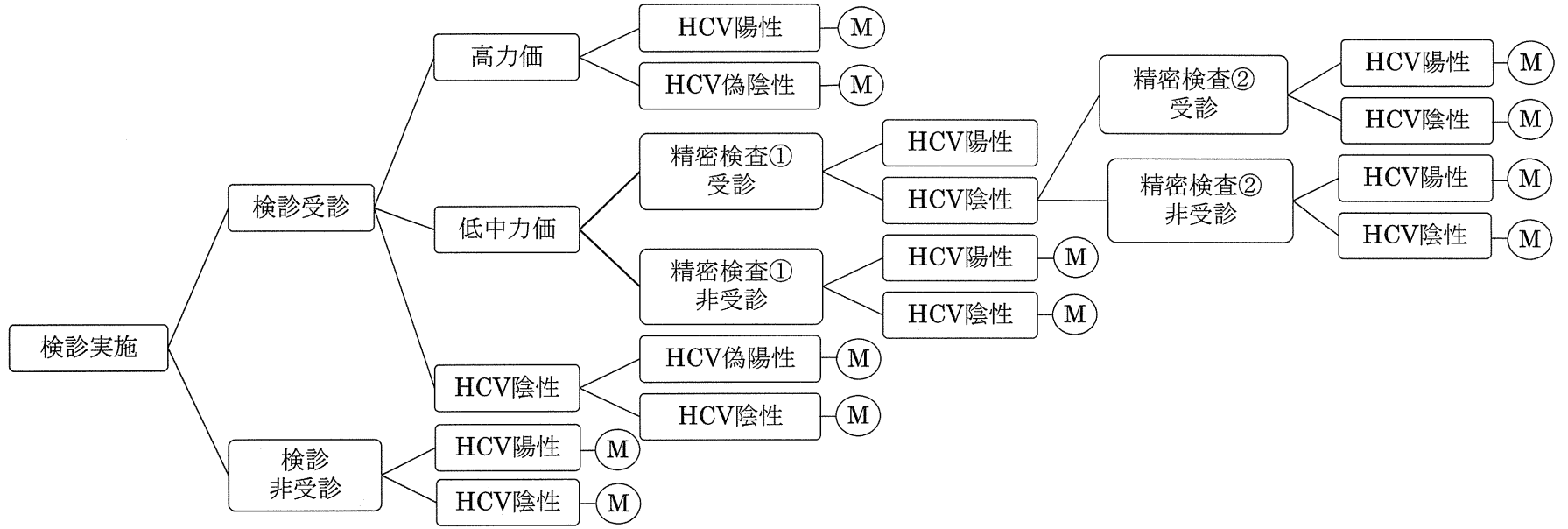
	レセプト名	単価 (点)	判断料	精密検査項目 (1: 通常項目、2: オプション項目)	備考	【参考】 精密検査 で通常行う 項目	【参考】 精密検査で 通常行う項目 オプション有	HCV 抗体 陽性の場合	HCV RNA 陽 性の場合
1	HCV 抗体定性・定量*	120	免疫	1		120	484		
2	HCV 血清群別判定*	240	免疫	1	HCV RNA 陽性の場合				240
3	HCV コア蛋白*	120	免疫	2					
4	HCV コア抗体*	150	免疫	2					
5	HCV 特異抗体価*	340	免疫	2					
6	HCV 構造蛋白及び非構造蛋白抗体定性*	160	免疫	2					
7	HCV 核酸定量	450	微生物	1	HCV 抗体陽性の場合			450	
8	HCV サブタイプ解析	未収載		2	HCV RNA 陽性の場合				未収載
9	AST	17	生化	1		17	17		
10	ALT	17	生化	1		17	17		
11	γ-GT	11	生化	1		11	11		
12	アルカリホスファターゼ ALP	11	生化	1		11	11		
13	末梢血液一般検査	21	血液	1		21	21		
14	腹部超音波検査 断層撮影法 胸腹部	530		1	HCV RNA 陽性の場合				530
15	初診料	270				270	270	270	270
16	免疫学的検査判断料	144				144	144		144
17	生化学的検査 (I) 判断料	144				144	144		
18	微生物学的検査判断料	150						150	
19	血液学的検査判断料	125				125	125		
	合計点数					880	1,244	870	1,184
	合計金額					8,800	12,440	8,700	11,840

患者から 1 回に採取した血液を用いて\*の検査を 3 項目以上行った場合は、所定点数にかかわらず、検査の項目数に応じて次に掲げる点数により算定。

1) 3 項目 290 点 2) 4 項目 360 点 3) 5 項目以上 484 点、点数は平成 24 年度診療報酬点数表による。



図 1. 検診モデル



※図中の M はマルコフモデルを示し、研究班で別途開発したマルコフモデルに接続することを示す。

表 2. ICER

割引率	生産性損失なし	生産性損失加味 (疾患による損失のみ 含めた場合)	生産性損失加味 (疾患による損失と検査 受診に伴う損失を含めた 場合)
0%	640,842	1,344,269	1,563,154
1%	969,574	2,012,913	2,350,114
2%	1,498,815	3,079,392	3,609,327
3%	2,413,948	4,908,990	5,775,722
4%	4,219,260	8,495,242	10,032,300
5%	8,949,213	17,846,438	21,151,683

表 3. 肝疾患による死亡数の推計

検診受診率	肝疾患での 死亡数	肝疾患以外 での死亡数	肝硬変に至 る患者数	非代償性肝 硬変に至る 患者数	肝細胞癌に 至る患者数
0%	29.4	9970.6	14.7	6.1	30.5
10%	27.1	9972.8	13.6	5.6	28.2
20%	24.9	9975.1	12.4	5.2	25.8
30%	22.7	9977.3	11.3	4.7	23.5
40%	20.4	9979.5	10.1	4.3	21.1
50%	18.2	9981.8	9.0	3.8	18.8
60%	15.9	9984.0	7.9	3.4	16.5
70%	13.7	9986.2	6.7	2.9	14.1
80%	11.4	9988.5	5.6	2.5	11.8
90%	9.2	9990.7	4.4	2.0	9.4
100%	6.9	9992.9	3.3	1.5	7.1

※1万人の集団を想定し、HCV陽性総患者数を50人(0.5%)とした場合の推計値

厚生労働科学研究費補助金（難病・がん等の疾患分野の医療の実用化研究事業）  
ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究  
分担研究報告書

- I. C型・B型慢性肝炎に対する標準治療についての医療経済分析の先行研究調査
- II. C型慢性肝炎に対する標準治療の費用対効果分析：プロテアーゼ阻害薬を含む3剤併用療法の費用対効果分析

研究分担者 石田 博（山口大学医学部附属病院医療情報部）

研究協力者 四柳 宏（東京大学大学院医学系研究科生体防御感染症学）

研究要旨：I. C型慢性肝炎（CHC）およびB型慢性肝炎（CHB）に対する治療についての医療経済評価の先行研究について、文献検索を行い、その構造、遷移確率、効用値、費用対効果の結果について検討を行った。

その結果、CHCでは、インターフェロン（IFN）を基本にPeg化IFN、およびリバビリン(RBV)の併用療法についての54編の医療経済評価、CHBではIFN、PegIFNに加え、ラミブジンやエンテカビル、アデフォビルなどの核酸アナログ製剤についての39編の医療経済評価が認められた。日本からはCHCでは4編の論文が認められたが、CHBではその報告を認めなかった。CHCおよびCHBともに、構造的には慢性肝炎、肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植、死亡（肝疾患関連・非関連）の6健康状態を基本とし、CHCでは、慢性肝炎期では線維化の2（Mild/Moderate）～4（F0～F3）状態に、非代償性肝硬変期にはその合併症（腹水、肝性昏睡、消化管出血）別に健康状態を分けたモデルも多く見られた。また、CHBでは慢性肝炎、肝硬変期にHBe抗原の陰性、陽性の状態で分け、それぞれの次の段階に至る遷移確率を適用した自然歴モデルをもとに解析が行われていた。さらに、CHBではHBVDNA量によりその進展リスクを層別化した研究が多く見られた。CHC、CHBともに疫学研究をもとに遷移確率を求め、別な疫学情報で検証した先行研究の自然歴モデルを利用することが多かったが、その遷移確率には大きなバラツキが認められた。また、研究で用いられた効用値もCHC、CHBともに各健康状態で比較的大きな幅を有していたが、特に、進展した状態（非代償性肝硬変や肝細胞癌）ではより大きな変動が認められた。

結果は、CHCではIFN、ペグ化IFN、およびそれらとRBVとの併用で、それぞれの効果が高く、一部を除き、費用対効果で優れていた。また、CHBではその効果はIFN < ラミブジン < ペグ化IFN < エンテカビル(長期)の結果で、これらの増分費用対効果比からは十分に費用対効果の優れた治療である結果であった。

II. 本研究班によるC型肝炎モデル、病院調査で得られた医療費および患者調査等で効用値データをもとにテラプレビル、ペグ化IFN、RBV3剤併用(TT)と従来の後2剤の併用(DT48W・DT72W)とを比較した費用対効果分析を行った。TTとDTとを比較した国内RCT（第三相試験）における持続的ウイルス反応（SVR）、副作用の違いをもとに生涯における分析時間軸で検討を行った結果、3%の割引下ではTTはDT48W、DT72Wと比較し、それぞれ1.1年、0.9年の期待余命、1.3、1.1QALYsの改善が見込まれるのに対し、生涯費用で72万、92万円の減少が見込まれた。これらの結果はシナリオ分析、感受性分析でもロバストであった。

## I. C型・B型慢性肝炎に対する標準治療についての医療経済分析の先行研究調査

### A. 研究目的

C型肝炎キャリアは全国で150万～170万人と推定され、その慢性肝炎(以下、CHC)では慢性炎症の持続から肝線維化が惹起され、20-30年の経過で肝硬変や肝細胞癌が発生するとされる。我が国では年間4万人の肝疾患関連死が見込まれるが、その大部分が肝癌によるものであり、その7割でHCV陽性であることから、ウイルス排除を目的に積極的な抗ウイルス療法がなされている。[1] ウイルスの持続的陰性化(SVR)を目標に1992年にインターフェロン療法が導入されてから、リバビリンとの併用、インターフェロン(IFN)のペグ化から、従来、ペグインターフェロン(PegIFN)とリバビリン(RBV)が標準な抗ウイルス療法とされてきたが、2011年11月にプロテアーゼ阻害薬(テラプレビル)が導入され、その治療効果がさらに向上している。[2]

一方、B型慢性肝炎(以下、CHB)は、母子感染の予防が進んだことで若年者の感染率は激減しているが、全体では約150万のキャリアが存在するとされる。その中で、B型慢性肝炎から肝硬変への進展は年率2%、慢性肝炎からの発癌は年率0.5-1%、B型肝硬変からの発癌は年率3-5%と報告されている。[3] CHBに対する治療は、免疫賦活療法と抗ウイルス療法であり、HBVウイルス量の減少ならびにHBe抗原、HBs抗原の陰性化を目標に行われている。そのため、IFN療法やラミブジン、アデフォビル、エンテカビルなどの核酸アナログ製剤が導入されてきたが、2013年のB型肝炎治療のガイドラインでは、PegIFN、エンテカビルが標準的治療薬とされた[4]。そこで、CHC、CHBに対する標準治療の費用対効果分析を行うにあたり、先行研究についての文献調査を行った。

### B. 研究方法

1)文献検索：海外の文献検索についてはMEDLINE および、CEA Registry[5]、Center for Review and Dissemination (CRD) [6] のデータベース検索を行った。

2)情報抽出：書誌情報以外に、分析の視点、対象患者、IFNを含む抗ウイルス療法薬の種類、評価モデルの種類、自然歴における病態推移確率、効用値データ、結果について抽出を行った。

### C. 研究結果

#### 1) CHC

1995年以降、2011年12月までの間にPubMed および CEA Registry、NHS のEED からC型慢性肝炎のインターフェロン療法を主とする治療の費用対効果(ウイルス排除効果のみ扱った短期効果を除く)に関する論文として検索されたのは54論文であった。(Table1)

対象となった抗ウイルス治療は、主にインターフェロン(IFN)  $\alpha$ -2b単一治療、IFN  $\alpha$ -2b または 2a と RBV の併用療法、Consensus IFN+RBV 併用療法などであり、これらの治療薬種別や投与期間に関するもの、また、治療導入時期(Mild ステージ、Moderate ステージ)、あるいは、治療反応によるガイドに関するものなどであった。さらに、前治療での再発・無効例に対する再治療の効果、また、HIV感染例におけるHCVに対する治療、刑務所入所者に対する治療の論文もそれぞれ2論文見られた。

研究が報告された国別では、アメリカ17論文、イギリス10論文、ドイツ5論文、日本4論文、イタリア、ベルギー、スペイン、スウェーデンが各3論文などであった。

解析の視点は、保険支払者の立場とするものが多く、社会の立場(Societal)としているものも効用を扱うことを意味してそのような記載となっており、基本的に直接医療費のみを含むものであり、労働性損失などの間接的費用を含むものは見られなかった。

解析手法は SVR などの短期効果ではなく、進行性合併症や肝関連死亡の予防に関する長期効果をみた論文を対象としたことから、1 件が動的(dynamic)モデルであったが、残りはすべて Markov モデルを用いた研究であった。

時間水平軸は、対象とするコホートの開始年齢によって期間は変わるものの生涯とするものがほとんどで、最短でも 17 年であった。費用と効果の割引については、費用、効果ともに年率 3%とするものが 38 論文と多く、3.5%とするものが 6 論文、費用と効果を異なる率で割引くものが 6 論文見られた。

### 1. 自然歴モデルとその推移確率(表 2)

Markov モデルの中核をなす自然歴モデルにおける健康病態は、慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植、そして、死亡であった。その中で、慢性肝炎は、その組織的分類から Mild 肝炎、Moderate 肝炎、あるいは、F0 (線維化なし) ~F4 (肝硬変) に分け、その遷移をみるものが 34 論文で見られた。また、Bennett WG らは非代償性肝硬変をその合併症 (腹水、食道静脈瘤などの消化管出血、肝性昏睡) に分けているが、その後、その自然歴モデルを参考にしたものが多く 20 論文で認められ、その中の多くは合併症の初発 (1 年目) とそれ以降の時期 (2 年目以降) を分けるものであった。また、日本では慢性肝炎からの SVR からの肝細胞癌の発生の低率で報告されているが、基本的には治癒 (Cure) として、肝細胞癌の発症は考慮されていなかった。

表 2 に 6 つの基本的な病態間の遷移確率、および、Mild 肝炎と Moderate 肝炎とを分類したものを示す。これらの遷移確率では、他の費用対効果の論文で用いられた遷移確率を適用したもの、特に、自然歴モデルの外的な妥当性を検証した既存モデル (Bennett らのモデル[7]など) そのものを適用が少なくなかった。以下に先行研究における自然歴基本モデルでの遷移確率を示

すと、慢性肝炎→肝硬変、肝硬変→非代償性肝硬変、肝硬変→肝細胞癌、非代償性肝硬変→肝細胞癌、非代償性肝硬変→死亡、肝細胞癌→死亡の年間遷移確率 (最少~最大;SE) は、それぞれ、0.060 (0.01~0.1; 0.026)、0.041(0.029 ~ 0.085; 0.010)、0.019(0.014~0.083; 0.014)、0.024(0.006 ~ 0.083; 0.021)、0.142(0.013 ~ 0.306; 0.053)、0.576(0.194~0.86; 0.216)であり、それぞれの値には大きなバラツキが認められた。また、慢性肝炎を軽度、中等度の 2 群に分けた場合、軽度肝炎→中等度肝炎、中等度肝炎→肝硬変の年間遷移確率は、各々、0.039(0.015 ~ 0.081; 0.014)、0.073(0.021~0.301; 0.057)であった。また、アメリカで 2 論文、イタリアから 1 論文では、線維化(METAVIR : F0-F4)の進展確率を年齢、性別での遷移確率が用いられていた。

### 2. 効用値 (表 3)

論文にみられた効用値について表 3 に示す。同様に Bennett WG らの論文[7]など先行する研究の論文のデータを引用したものが多く見られた。

それらの平均値では、慢性肝炎 0.86、代償性肝硬変 0.77、非代償性肝硬変 0.64、肝細胞癌 0.47、肝移植 0.75 であったが、各健康状態でその最低値と最高値をみると幅広い範囲の値がとられていた。すなわち、代償性肝硬変 (最低値と最高値の差 : 0.36) や肝細胞癌 (差 : 0.72) といったより進展した重症度の高い病態でその範囲が大きな傾向であった。

### 3. 医療経済評価結果(表 4)

IFN 単独療法においては、抗ウイルス療法がされない場合 (No treatment) と比較し、小児を含めいずれの年齢群のコホートに対して良好であった。また、IFN と RBV の併用療法、さらに PegIFN と RBV の併用療法について比較された研究では、一部の比較結果 (IFN48W と IFN+RBV24W の比較、HIV 感染患者での比較) を除いて、その SVR の改善により IFN 単独>

IFN+RBV 併用> PegIFN + RBV 併用と効果が高くなり、その費用対効果は良好で、生涯の経過で費用削減となる例が多く認められた。

## 2) CHB

CHB では、同様に検索された 39 論文(表 5)の研究について、詳細に内容を検討した。研究の実施された国は、アメリカ 10 論文、イギリス、台湾、香港を含む中国が各 4 論文、以下、オーストラリア、ブラジルが各 3 論文、カナダ、スペイン各 2 論文であった。また、日本からの論文は検索されなかった。

対象となった B 型肝炎は HBe 抗原陽性肝炎のみを対象とするものは 13 論文、HBe 抗原陰性のみを対象とするものが 5 論文であった。また、治療に用いられた抗ウイルス薬は、ラミブジン耐性となった場合の二次薬での活用を含め、IFN- $\alpha$  および Peg-IFN が 20 論文 (5 論文で双方を比較している。)、ラミブジン 33 論文、エンテカビル 20 論文、アデフォビル 18 論文、テノフォビル 9 論文、テルブブジン 7 論文であった。抗ウイルス療法で陰性化した症例に対して引き続き IFN 投与を行う、いわゆる Sequential 療法の費用対効果分析例は見られなかった。

解析の視点は、CHC と同様に記載のないもの以外は保険支払い者の立場が主であり、記載のないものや一部、社会の立場 (Societal) と記載した論文も含めて、含まれる費用は直接医療費のみであった。

解析手法は短期 (数年から 10 年) のものは判断樹、生涯など長期のものは Markov モデルを活用した検討であった。また、割引率をみると CHC と比較し、5%/年の率をとる研究が比較的多く認められた。

### 1. 自然歴モデルとその推移確率(表 6)

CHC と同様に自然歴モデルにおける基本的な健康病態は、慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝移植、死亡であったが、さらに、HBe 抗原の有無

で分けた解析がなされた論文が多く認められた。また、HBs 抗原が陰性(クリアランス)の場合となった場合には、基本的に慢性肝炎からの進展がないと前提していたが、3 論文で 0.0008~0.01 とするものも見られた。そして、さらには CHC の遷移確率が慢性肝炎の線維化により肝硬変への遷移確率が異なっていたのに対して、CHB の場合には、基本的に HBe 抗原陰転化(セロコンバージョン)、さらには HBs 抗原の陰転化の有無に、慢性肝炎からの代償性肝硬変や肝細胞癌へ推移確率が影響されることから、治療による効果指標にこれらの HBe 抗原や HBs 抗原マーカーの陰転化をモデル化した論文が多い。さらに CHC にくらべ、代償性肝硬変からの肝細胞癌の発生率、代償性肝硬変、非代償性肝硬変からの死亡が CHC よりも高い確率が適用された研究が多く見られた。

### 2. 治療効果のモデル化

インターフェロン製剤、および、抗ウイルス薬における効果は、HBe 抗原のセロコンバージョン、あるいは、HBVDNA 反応 (検出感度以下状態になること) をアウトカムとし、その状態の有無と肝硬変や肝細胞癌 (以下、肝合併症) への推移確率の違いを関連づけるものが多かった。2006 年の Chen らの未治療患者での研究 (REVEAL-HBV) [8]以降、特に核酸アナログ製剤を治療薬にした研究では HBVDNA の絶対量別の肝合併症に対するリスク比で推移をモデル化するものが多く見られた。さらに HBe 抗原陰性の肝炎では、REVEAL-HBV の結果を用いるものもみられたが、HBVDNA 量が検出感度以下となることをアウトカムとするものが多かった。

### 3. 効用値の適用(表 7)

効用値は、初期の論文では専門家の推定によるものであったが、2008 年以降は多くが Levy らの国際多施設研究による効用値を用いていた。各健康状態の効用値の平均は、慢性肝炎・活動性肝炎では 0.81、HBe 抗原陰性では 0.87、HBs 抗原陰性では 0.93、

代償性肝硬変 0.77、非代償性肝硬変 0.40、肝細胞癌 0.43 といった値であった。(表 5) CHC での効用値と比較すると、慢性肝炎や代償性肝硬変、肝細胞癌では CHC とほぼ同等と考えられたが非代償性肝硬変では CHC よりも若干、低い傾向にあった。また、CHC と同様により進展した状態の非代償性肝硬変や肝細胞癌での数値のバラツキがより大きく認められた。

#### 4. 費用対効果分析結果

費用対効果分析結果は表 8 に示すとおりである。効果からみると、インターフェロン、ラミブジン、PegIFN、エンテカビルの順であるが、同じ CHB においても HBe 抗原陽性よりも陰性の方が増分費用対効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER) は高い傾向にあった。日本で使用可能な IFN-alpha、PegIFN、ラミブジン、エンテカビルの結果について表 9 にまとめたが、増分費用対効果比の \$5 万/QALY とした場合に、それを超える結果は認めなかった。

#### D. 考察

CHC に対する医療経済評価は、その長期の自然歴に関する論文が比較的多く報告され、また、効果も治療終了後 24 週後のウイルス陰性化 (SVR) がその後の進展を抑制する非常に良好な指標となっていることから、用いられる Markov モデルが比較単純であり、日本からも含め、比較的多くの費用対効果の論文が検索された。その結果、インターフェロン製剤あるいは RBV 併用でのより新しい治療法は、費用対効果に優れた結果が多く報告されていた。すなわち、増分費用対効果はその比較対照によって大きく変わりうるが、費用対効果の閾値を超えることは HIV 感染などの特殊例を除いてなく、また、効果が高いばかりでなく、生涯費用が削減される結果も少なくなかった。2011 年からはテラプレビル、2013 年後半にはシメプレビルといったプロテアーゼ阻害剤が導入されており、さらに高い効果が

報告されて標準的治療となっている。一方で、テラプレビルは重度の薬疹例の発生も見られることから、それらを踏まえた費用対効果の検討は重要と考えられる。さらに IL28B など宿主側の遺伝子型によりその効果が大きく影響されることからそれらの結果による治療薬選択の費用対効果も課題と考えられた。

一方、CHB 治療の費用対効果の論文は、CHC と同様に IFN や PegIFN、さらに、ラミブジンやエンテカビルといった核酸アナログなど複数の薬剤が使われているにもかかわらず、その医療経済に関する研究は CHC に比べ少ない。特に、検索した限りでは、ワクチンなどを除くと日本からの治療薬についての報告は皆無であった。

IFN をはじめとして短期的な治療効果として、HBe 抗原の消失やセロコンバージョン、HBVDNA の抑制があげられる。しかし、CHC とは異なり、自然歴で HBe 抗原の消失は年率 9~10% 前後に見られること、また、抗ウイルス療法などにより HBe 抗原が消失しても HBs 抗原が消失しなければ、いわゆる持続的なウイルス陰性となることは少なく、また、治療により一端、HBe 抗原が陰転化しても、治療終了後に、再度、陽転化 (Reversion)、さらには、HBVDNA 量が再度増加し HBe 抗原陰性肝炎 (Reactivation) になることもあること、さらには核酸アナログ製剤では、ラミブジンなどその薬剤によって治療経過で耐性の出現が多いなど、自然歴、および、治療後の予後が CHC に比し複雑である。しかも、それらの自然歴の報告が CHC に比べ少なく、また、治療後の長期にわたる予後データも少ないことがモデル構築、さらには医療経済評価を難しくしている理由として考えられた。

このような状況で、いくつかの研究 (Lacy L, Spackman DE ら) では、再陽性化を含んだモデルを構築している。また、長期にわたる治療効果のエビデンスがないことから HBe 抗原の陰転化後の予後は、それらの

Reversion と自然に HBe 抗原陰転化との組合せによりモデル化し検討している研究が多かった。

また、HBe 抗原陰性肝炎では、HBVDNA 量の減少、陰性化をエンドポイントとして、その後の肝合併症の比率を割り引くモデルが多かった。しかし、その治療終了後、あるいは、耐性の出現によって再活性化する場合が多く、比較的短期の治療効果期間のみで費用対効果を見ているもの、あるいは、他の核酸アナログ製剤によるレスキューによる治療継続での費用対効果を多くの前提をもとに検討している論文が少なくなかった。今後、長期の抗ウイルス薬治療における効果、および、副作用、耐性の出現率などのエビデンスが HBV のモデル化、生涯にわたる費用対効果の分析には重要と考えられた。

同様に、日本における B 型慢性肝炎に対する抗ウイルス療法に関しての費用対効果の報告が見られなかったことから、日本における B 型肝炎治療の比較的長期予後をもとにした費用対効果解析は重要と考えられた。

#### E. 参考文献

- [1] 林紀夫、小瀬嗣子、平松直樹 C 型慢性肝炎に対する治療学の進歩と展望  
日本臨床 69 巻増刊 4 Page173-179
- [2] C 型肝炎治療ガイドライン(第 1.1 版)  
日本肝臓病学会
- [3] 田中 純子、松尾 順子 B 型肝炎 我が国における B 型肝炎の疫学 国際比較を含めて 日本臨床 69 巻増刊 4  
Page327-334
- [4] B 型肝炎治療ガイドライン(第 1.1 版)  
2013 年 5 月  
[http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh\\_guidlines/hepatitis\\_b](http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b)
- [5] URL:<https://research.tufts-nemc.org/cear4/default.aspx>.
- [6] URL:<http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/AboutNHSEED.asp>
- [7] Bennett WG. et.al. Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C. 1997. Ann Intern Med. 127(10):855-65. [PMID : 9382363]
- [8] Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, et.al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA.2006;295(1):65-73.



## II. C型慢性肝炎 Genotype 1 型に対するプロテアーゼ阻害薬を含む 3 剤併用療法の費用対効果分析

### A. 研究目的

C 型慢性肝炎に対する治療は、従来、PEG 化インターフェロン  $\alpha$ (PegIFN)およびリバビリン(RBV)の併用療法が日本人に多い難治性の Genotype 1 型高ウイルス量の標準治療とされたが、効果(治療終了後 24 週における HCV ウイルスの陰性化: Sustained virological response: SVR)のある患者が約 5 割と十分とは言えない状況にあった。2011 年にテラプレビル(テラビック®)が新たな抗ウイルス薬として導入され、従来の Peg 化 IFN (PegIFN) と RBV との 3 剤併用療法(Triple Therapy: TT)が、その高い効果からジェノタイプ 1 型高ウイルス量の標準治療とされた [1]。そこで、従来の 2 剤併用 (Dual Therapy: DT) との費用対効果について検討を行った。本検討では、主として本研究班で検討された C 型慢性肝炎の自然史モデル、および、病院調査から得られた C 型慢性肝炎患者における医療費および効用値を用い検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1) 比較治療群:

本検討では、HCV ジェノタイプ 1 型高ウイルス量患者に対する初回治療に対する以下の治療選択 (Strategy) について比較検討を行った。

1. PegIFN  $\alpha$ -2b(24 週)+RBV(24 週)+テラプレビル(12 週): 3 剤併用群 (TT)
2. PegIFN  $\alpha$ -2b(48 週)+RBV(48 週): 2 剤併用群 (DT48W)
3. DT48W をベースに late virological responder(治療開始後 13 週以降にウイ

ルス陰性化が得られる症例:LVR)者への 24 週間の追加療法を加えた治療群 (DT72W)

4. 抗ウイルス療法なしに Base care support のみを行う群(BSC)

#### 2) 構築モデル:

本研究班の須賀万智班員らの日本の疫学情報をもとにした自然歴の Markov モデルを活用し、その上に各群の治療効果 (SVR) を組み入れた。また、肝移植については、文献データ [2,3]をもとにその頻度、肝移植の予後について推定したものをを用いた。(図 1)

モデルの前提は以下の通りとした。

1. 治療による効果は SVR のみとし、SVR が得られた場合には、肝硬変や肝細胞癌への移行はないとした。(SVR 後の肝細胞癌の少数例の発生の影響は別途に検討した。)また、治療により SVR にならなかった患者の予後は未治療の場合と変わらないとした。
2. 副作用で中止される時期は、平均、治療期間の半分の期間で起こるとした。
3. 慢性肝炎で自然に寛解する場合(ウイ

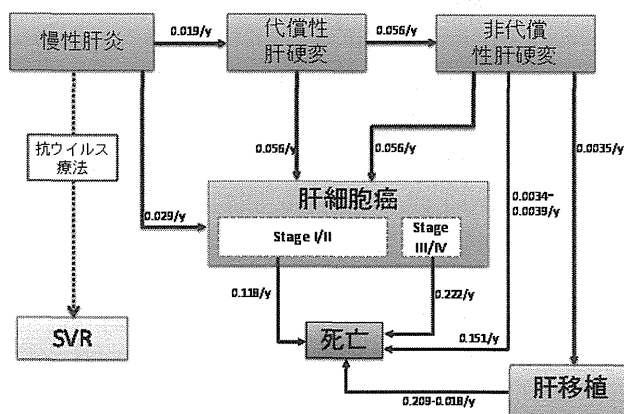


図 1 自然歴における病態遷移 (数値は年間遷移率)

ルスが陰性化する場合)、その後の医

療費は発生せず効用値は健康人と同等とするが、治療により SVR になった場合には、非活動性の効用値、年間費用と同等とした。

4. DT 治療により治療開始 36 週後にウイルスが陰性化しない場合にはその時点で治療を中止、終了とする。
5. 治療の副作用については、TPR の Grade 3 以上の皮疹を対象とし入院における費用を適用した。腎機能障害、貧血等については薬剤の減量や中止での対応との前提とした。
6. 治療による効用値の低下は、その治療期間・5%とした。

### 3) 治療効果について

#### 1. 基本解析

基本解析については、熊田らの国内第三相試験データ [4] をもとにした論文からの効果データ、中止率や副作用等の情報については同論文、および、詳細情報を得るために製造販売承認資料 [5] を活用した。(表 11)

その内容を簡略に記載すると、全国 41 施設から登録された HCV ジェノタイプ 1 型高ウイルス量 (HCVRNA $\geq$ 5.0log10IU/ml) に感染し、抗ウイルス療法の既往がない 20-65 歳の肝硬変や肝細胞癌、他のウイルス感染等のない患者 220 名の患者のうち 189 名 (年齢 53~55 才、男性 52.4%) が対象とされ、その主要な特性は、年齢 : 53-55 歳 男性 : 0.524 体重 : 60~64kg Genotype1b:0.98-1.00 であった。T12PR24 および PR48 にそれぞれ、2:1 の割合で無作為に割り当てられた。T12PR24 は、テラプレビル、PegIFN、RBV の 3 剤を 12 週間、その後、後 2 者のみ 12 週間するプロトコール、PR48 は PegIFN と RBV を 48 週間投与のプロトコールである。すなわち、前者ではテラプレビル 750mg 3 回/日を

12 週間、PegIFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/Kg 1 回/週で 24 週間および RBV 600~1000mg/日を 24 週間の投与、後者では PegIFN $\alpha$ -2b 1.5 $\mu$ g/Kg 1 回/週 48 週間、RBV 600~1000mg 48W の投与である。

その結果、治療終了後 24 週間時の SVR は前者で 73%、後者で 49%であり、相対効果比は 1.48 (95%CI : 1.13-1.95) であった。一方、副作用による途中中止率は、T12PR24 で 16.7%、PR48 で 22.2%であった。また、重篤な副作用である Grade3 以上の皮疹は、それぞれ、11.9%、0.48%であった。治療による死亡率は、本試験では認められなかったが、他の国内第三相試験に参加した患者 267 名 (本試験を含む) 中 1 名の死亡があり [4]、0.4%であった。

一方、治療開始後 12 週以降のウイルス陰性化となる late virological responder に対する DT24 週間の延長効果については、TT との直接比較の臨床研究はなく、Oze T らの傾向スコア (Propensity score) マッチング法を用いた観察研究の結果 [5]、および、Katz LH ら Cochrane Collaboration によるメタ解析の結果を用いた [6]。Oze T らの結果では DT72W と DT48 週における LVR 群の 65 才以下の SVR 率は、それぞれ 0.63、0.39 であり、相対効果比は 1.75 であった。また、メタ解析では、DT72W の DT48 週に対する効果は、1.43 (95%CI : 1.07~1.92) であった。表 XX にこれらの効果をまとめた。

また、DT48W における治療開始後 12 週までにウイルスが陰性化した Early virological response の率は 50%であり、治療開始から 24 週までのウイルス陰性化率は 79.6%であったことから、LVR 率は 29.6%と考えられた。この EVR で最終的な SVR に至る率は、Oze らのデータを外挿すると 0.76 程度に推定された。

#### 2. シナリオケース解析

##### ① 市販後調査データによる解析

テラプレビルの使用成績調査データ

[8]での実患者における体重、薬剤アドヒアランス(薬剤の服薬量から薬剤費用を取得)、効果データなどをもとに解析した。

主な効果と副作用について、表 12 に示す。

## ② ワーストケースシナリオ

TTにとって不利であるように自然歴での遷移確率を半減、また、TTのSVRのPR48との相対効果をその95%信頼区間の下限値である1.13とし、さらにSVR後に肝細胞癌が低率( $p=0.0055$ ) [16~20]で発生するとした。

## 4) 医療費

基本健康状態として慢性肝炎、慢性肝炎(非活動性)、肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、の年間医療費については、本研究班の病院調査のデータをもとにした。また、抗ウイルス療法の治療期間中の費用については、別途、標準的な外来受診頻度、検査頻度を専門医に確認し、それに薬剤関連の費用を合わせて求めた。さらに肝移植の費用データはIshidaらのデータ[7]をもとに購買力平価をもとに2012年の費用に換算を行った。また、本研究班で得られた労働性損失のデータをもとに平均賃金を適用して労働性損失による費用を適用した。用いた費用一覧を表 11-2 に示す。

## 5) 効用値

各健康状態における効用値は、本研究班のEQ-5Dによって求められたデータを用いた。その中で、治療によってSVRになった際の効用値については、慢性肝炎(活動性)と同等とした。さらに、治療期間中の効用値の低下は、DT48、DT72W、TTともに5%とした。また、薬剤でSVRになった場合には、慢性肝炎(非活動性)と同等として、その効用値を利用した。用いた効用値一覧を表 11-2 に示す。

## 6) モデルシミュレーション

1. 解析は、分析の視点を保険支払者の立場とし、対象のコホートはKumadaらの論

文の患者特性をもとに50歳の慢性肝炎患者(男女比1:1)とした。また、マルコフサイクルは1年で時間水平は生涯とし、年間3%の割引のもとで行った。さらに、基本解析では労働性損失を含むもの、SVR後の肝細胞癌を考慮したものを追加した。

2. 感度分析は、入力パラメータによる1次元感度分析、トルネード分析、および、確率的感度分析を行った。モデルに入力した変数を表 13 に示す。確率感度分析では、効用値について $\beta$ 分布を適用したが、SDが比較的大きく、各健康状態の効用値の重なりが大きくなり逆転することも多かったために、SDを0.003に限定し、上位の健康状態の効用値の下限が下位の健康状態の上限と大きく重ならないように調整した上で行った。

## C. 結果

### 1) 基本解析(表 14)

TTの慢性肝炎から肝硬変、肝細胞癌、肝疾患で死亡に至るリスクのDT48W、および、DT72Wに対する相対危険率は、それぞれ0.51~0.54、0.56~0.58であった。割引なしの条件でTTはBSC、DT48WおよびDT72Wに対しそれぞれ、7.1年、2.4年、1.9年の期待余命の延長、3.9、1.3、1.1QALYs(生活の質で調整された生存年)の延長に対して、生涯費用で380万、141万、147万円の減少が見込まれ、3%の割引下ではそれぞれ3.3年、1.1年、0.9年の期待余命、3.9、1.3、1.1QALYsの改善が見込まれるのに対し、生涯費用で168万、72万、92万円の減少が見込まれた。

労働性損失を含んだ解析では、疾患により「仕事に影響があった」と回答した場合の影響の度合いが50%とした場合の損失を考慮するとTTはBSC、DT48W、DT72Wに比較して費用が同様に削減する結果であったが、

DT72W は DT48W に比べ、より費用削減となった。

また、治療により SVR になった後に肝細胞癌を発症する確率を 0.0055 とした場合には TT は他者との効果差は減少するものの、LY、QALY とともに DT48W、DT72 を上回り、費用削減につながる結果は同様であった。(表 15)

## 2) シナリオ解析

### 1. 使用調査成績による解析結果

割引 3%の条件で TT は BSC、DT48W および DT72W に対しそれぞれ、4.2 年、1.9 年、1.7 年の期待余命の延長、4.9、2.3、2.1QALYs の延長に対して、生涯費用で 289 万、193 万、213 万円の減少が見込まれた。(表 16)

### 2. ワorstケースシナリオ

割引 3%の条件下で TT は、DT48W、BSC に対しそれぞれ、0.06 年、0.6 年の期待余命、0.16 年、1.37 年の QALYs の延長を認めた。一方、DT72W に対しては 0.1 年の QALYs の延長を認めたが、期待余命では DT72 週間とわずかに逆転(0.003 年)が生じる結果であった。(表 17) 割引なしでは、TT は DT72W 含め、費用対効果に優れた結果であった。

## 3) 感度分析

1 次元感度分析では、多くの入力パラメータにおいて、TT の DT48W、DT72W に対する優位性は、感受性分析上、ロバストであった。最も影響したのは、TT による SVR 率の DT48W の SVR 率に対する比率であったが 95%CI 下限値でも 500 万円/QALY を超える事はなかった。また、ワorstケースにおいても TT の DT48 週に対する相対効果比が 1.17 以上 (SVR : 0.57) では、期待余命も含め TT が有意、費用削減となった。割引率 3%でのトルネードダイアグラムを図 2 に示

す。

また、確率的感度分析においても基本モデル (割引 3%、労働性損失なし) においては、想定されるパラメータの範囲で TT は、DT48W、DT72W に比較しても QALY での増分費用効果比はすべての点で 500 万円/QALY 以下とロバスト (図 4) であり、受容曲線からは支払い意思額 (WTP) が約 100 万円以上では、TT が 99%の確率で受容される結果であった。また、ワorstケースシナリオにおいては、500 万/QALY を費用対効果の閾値とした場合には、約 55%の受容確率となった。(図 5)

## D. 考察

本研究班で得られた自然歴モデル、C 型慢性肝炎における各病態における年間費用、効用値を用いて Genotype 1 型 C 型慢性肝炎の治療歴のない患者における標準治療の費用対効果の解析を行った。2013 年 8 月のガイドラインでの第 I 選択であるテラプレビル+PegIFN+RBV の 3 者併用療法 (TT) と、以前の標準治療薬である PegIFN+RBV の併用療法 (DT) との比較では、DT48W だけでなく DT48W における LVR への 24 週の治療追加を含む DT72W よりも期待余命、QALY といった効果が勝り、かつ、生涯医療費が削減される結果であった。TT における SVR 率が高いことに加え、治療における総薬剤費用が DT48W とほぼ同額であったことからそのような結果が得られたと考えられた。しかし、TT は重篤な副作用が DT よりも多く報告されその高い効果が相殺されることが予想されたが、国内第三相試験で得られた TT の SVR から重篤な薬疹および死亡率を考慮しても費用対効果の優れた治療であると示唆された。最近、イギリスの Cure S から TT と DT48W の比較で同様に費用対効果がよかったことが報告された [21] が、増分費用対効果比で £ 12733/QALY と生涯費用削減には至っていない。その検討では軽症肝炎が年齢によって多く含まれること、また、一部、治療効果の悪い肝硬変を含むこと、