

表8-7 B型慢性肝炎治療の医療経済評価結果一覧 (7)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER					
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY				
27	Dakin H	2010	lifetime	HBeAg(-)	Basic Support Care	18,042			QALY	9.180						
					Lamivudine→Basic Support Care	23,989				9.560			Basic Support Care	15,538		
					Lamivudine→Tenofovir	49,365				10.680			Lamivudine→Basic Support Care	22,678		
					Tenofovir→Lamivudine	64,362				11.170			Lamivudine→Tenofovir	30,773		
					Tenofovir→ Tenofovir+Lamivudine	65,484				11.190			Tenofovir→Lamivudine	40,300		
					Tenofovir→ Tenofovir+Lamivudine→ Entecavir	65,487				11.190			Tenofovir→ Tenofovir+Lamivudine	62,040		
29	Vanagas G	2010	lifetime		IFN-alpha	47,633	LY gained	0.658	QALY gaind	0.689						
					PegIFN alpha-2a	58,735							1.234	IFN alpha	20,379	
					Lamivudine (5 years)	51,541							1.104	IFN alpha	8,424	
30	Wu B	2010	lifetime	HBeAg(+)	no treatment	1,226			QALY	8.800						
					Lamivudine	4,993				10.500			no treatment	2,278		
					Adefovir	7,490				10.400			no treatment	3,971		
					Telbivudine	5,548				11.000			no treatment	2,088		
					Entecavir	6,804				11.800			no treatment	1,840		
				HBeAg(-)	no treatment	1,270			QALY	8.800						
					Lamivudine	4,833				10.900					no treatment	1,723
					Adefovir	6,862				11.000					no treatment	2,540
					Telbivudine	5,300				11.600					no treatment	1,387
					Entecavir	6,585				12.700					no treatment	1,329
31	Almeida AM	2011	40 years	HBeAg(+)	IFN-alpha(24W)	8,614	LY	14.25								
					Lamivudine(long-term)	8,902							13.58			
					PegIFN(48W)	21,094							14.46			
				HBeAg(-)	Lamivudine(long-term)	9,235								12.67		
					IFN-alpha(48W)	13,520								13.12		
					PegIFN	22,774								12.93		
32	Colombo GL	2011	10 years		No treatment	3,612			annual QALY	0.815						
					Tenofovir	7,183				0.896			No treatment	43,931		
					PegIFN→Tenofovir	7,407				0.897			No treatment	46,138		
					PegIFN→Entecavir	8,713				0.897			No treatment	62,115		
					Lamivudine(→add-on Tenofovir)	6,651				0.862			No treatment	63,898		
					Entecavir	8,848				0.895			No treatment	65,281		
					Telbivudine	9,786				0.885			No treatment	87,946		
					Adefovir	10,781				0.876			No treatment	117,195		

表8-8 B型慢性肝炎治療の医療経済評価結果一覧 (8)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER																																																													
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY																																																												
33	Dakin H	2011	33 years	Nucleos(t)ide-naïve pts with cirrhosis	Basic Support Care	57,331	QALY	4.590	QALY	4.590																																																														
					Lamivudine→Basic Support Care	60,585					5.180	Basic Support Care	5,521																																																											
					Lamivudine→Tenofovir	100,076					6.320	Lamivudine→Basic Support Care	34,464																																																											
					Tenofovir→Lamivudine	123,177					6.850	Lamivudine→Tenofovir	43,823																																																											
					Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine	124,618					6.870	Tenofovir→	62,228																																																											
					Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine→Entecavir	124,623					6.870	Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine	74,393																																																											
				Nucleos(t)ide-naïve pts without cirrhosis	Basic Support Care	32,257					QALY	7.960	QALY	7.960																																																										
					Lamivudine→Basic Support Care	36,455									8.260	Basic Support Care	14,344																																																							
					Lamivudine→Tenofovir	63,774									9.040	Lamivudine→Basic Support Care	35,049																																																							
					Tenofovir→Lamivudine	79,951									9.370	Lamivudine→Tenofovir	48,086																																																							
					Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine	81,002									9.390	Tenofovir→Lamivudine	65,506																																																							
					Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine→Entecavir	81,006									9.390	Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine	126,440																																																							
				Lamivudine-resistant pts with or without cirrhosis	Basic Support Care	37,596									QALY	7.250	QALY	7.250																																																						
					Tenofovir→Basic Support Care	83,537													8.600	Basic Support Care	34,039																																																			
					Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine	91,831													8.760	Tenofovir→Basic Support Care	49,868																																																			
Tenofovir+Lamivudine→Basic Support Care	104,126	8.770	Tenofovir→Tenofovir+Lamivudine	941,009																																																																				
34	Wiens A	2011	10 years	HBeAg(+)	Lamivudine	11,373	QALY	12.790	QALY	12.790																																																														
					Telbivudine	29,997													13.810	Lamivudine	18,240																																																			
				HBeAg(-)	Lamivudine	13,511													QALY	11.330	QALY	11.330																																																		
					Telbivudine	34,970																	11.330	Lamivudine	24,135																																															
				35	He J	2012																	lifetime	Base-Case	Lamivudine	111,465	LY	15.35	QALY	11.110																																										
											Telbivudine	136,568	QALY	11.450											QALY	11.450					Lamivudine	73,833																																								
Entecavir	123,758	QALY	11.570				QALY	11.570	Telbivudine	Dominated																																																														
Tenofovir	104,188								QALY	11.860	QALY	11.860																			Entecavir	Dominated																																								
Equal serologic durability	Lamivudine																		111,465	LY	15.35	QALY		11.110							QALY	11.110																																								
	Telbivudine																		142,895														LY	15.59	QALY	11.320	QALY	11.320	Lamivudine	149,669																																
	Entecavir																		131,236																				LY	15.71	QALY	11.560	QALY	11.560	Telbivudine	Dominated																										
	Tenofovir														110,283	LY	15.79	QALY	11.710																										QALY	11.710	Entecavir	Dominated																								
Sustained risk reduction of developing cirrhosis and HCC	Lamivudine														106,388																																LY	15.92	QALY	11.590	QALY	11.590																				
	Telbivudine														133,556																																						LY	16.44	QALY	12.100	QALY	12.100	Lamivudine	53,271												
	Entecavir														116,863																																												LY	16.76	QALY	12.540	QALY	12.540	Telbivudine	Dominated						
	Tenofovir														93,702																																																		LY	16.87	QALY	12.720	QALY	12.720	Entecavir	Dominated

表8-9 B型慢性肝炎治療の医療経済評価結果一覧 (9)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER	
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY
36	Lee KK	2012	10 years		Lumivudine(2 years)	5,561			QALY	5.190		
					Entecavir(2 years)	6,519				5.260	Lumivudine(2 years)	13,759
					Lumivudine(5 years)	11,661				5.220		
					Entecavir(5 years)	13,164				5.280	Lumivudine(5 years)	24,798
					Lumivudine(10 years)	20,989				5.245		
					Entecavir(10 years)	22,445				5.300	Lumivudine(10 years)	26,537
37	Toy M	2012	20 years	HBeAg(+)-CHB (no cirrhosis)	no treatment	16,585			QALY	14.000		
					Lamivudine	20,342				14.500	no treatment	7,126
					Lamivudine + Adefovir	47,292				17.000	no treatment	8,940
					Lamivudine + Tenofovir	35,242				17.500	no treatment	4,146
					PegIFN + Tenofovir	37,834				17.500	no treatment	5,053
					Entecavir	29,671				18.800	no treatment	1,944
					Tenofovir	22,415				19.000	no treatment	389
					HBeAg(-)-CHB (no cirrhosis)	no treatment	30,967			QALY	9.300	
				Lamivudine		46,774				9.900	no treatment	24,618
				Lamivudine + Adefovir		108,578				13.000	no treatment	20,731
				Lamivudine + Tenofovir		78,907				13.800	no treatment	10,495
				PegIFN + Tenofovir		103,784				14.900	no treatment	12,827
				Entecavir		140,581				16.600	no treatment	15,030
				Tenofovir		106,894				16.800	no treatment	10,106
				HBeAg(+)-Cirrhosis		no treatment	67,634			QALY	6.200	
					Lamivudine	82,535				8.100	no treatment	8,033
					Lamivudine + Adefovir	132,418				13.200	no treatment	9,329
					Lamivudine + Tenofovir	103,525				13.700	no treatment	4,794
					PegIFN + Tenofovir	104,950				14.600	no treatment	4,405
					Entecavir	140,840				16.900	no treatment	6,867
					Tenofovir	105,339				17.200	no treatment	3,369
					HBeAg(-)-Cirrhosis	no treatment	60,508			QALY	6.200	
				Lamivudine		26,043				7.400	no treatment	12,957
				Lamivudine + Adefovir		116,093				12.900	no treatment	8,292
Lamivudine + Tenofovir	99,638					13.500	no treatment	5,312				
PegIFN + Tenofovir	108,448					14.300	no treatment	5,960				
Entecavir	142,266					16.500	no treatment	7,904				
Tenofovir	105,209					16.700	no treatment	4,276				
38	Tsai N	2012	3 years			Adefovir	92,768 LY					
					Entecavir	91,878						

表 8-10 B 型慢性肝炎治療の医療経済評価結果一覧 (10)

No	Authors	Pub. Year	Time Horizon	Condition	Strategy	Cost (US\$)	Effect 1		Effect 2		ICER					
							Unit	Value	Unit	Value	(Comparison)	Cost(US\$)/QALY				
39	Wu B	2012	lifetime	HBeAg(+)	No treatment	1,486	LY	24	QALY	8.770						
					Aefovir	2,040							24.48	9.250	No treatment	1,154
					Entecavir	3,980							24.64	9.430	Aefovir	10,777
					Adfovir+Lumivudine	3,337							25.61	10.580	Entecavir	Dominated
					Tenofovir	4,320							25.88	11.170	Adfovir+Lumivudine	1,666
				HBeAg(-)	No treatment	2,053	LY	20.62	QALY	7.760						
					Entecavir	4,320							21.65	8.510	no treatment	3,022
					Aefovir	2,544							21.83	8.640	Entecavir	Dominated
					Tenofovir	5,059							23.69	10.360	Adefovir	1,462
					Adfovir+Lumivudine	4,006							24.14	10.480	Tenofovir	Dominated

表9 B型慢性肝炎治療の医療経済評価結果(主要薬剤の増分費用対効果比)

Strategy→Comparator (HBeAg status)	N	Mean(US\$)	SD	Min	Max
Interferon-alpha					
→No treatment/BSC					
Both	2	10,702	0	10,702	10,702
HBeAg(-)	2	4,478	2,525	1,953	7,003
HBeAg(+)	2	14,096	74	14,022	14,170
→1-year course of lamivudine					
HBeAg(+)	1	Dominated			
PEG-IFN					
→No treatment/BSC					
Both	1	10,925			
→Interferon alpha					
Both	1	10,925			
HBeAg(-)	1	3,860			
HBeAg(+)	1	28,864			
→1-year course of lamivudine					
HBeAg(-)	2			Dominated	10,690
HBeAg(+)	2	16,592	3,859	12,733	20,451
Lamivudine monotherapy					
→No treatment/BSC					
Both	1	6,580			
HBeAg(-)	2	9,588	2,212	7,376	11,800
HBeAg(+)	3	12,456	4,403	6,230	15,600
→PEG-IFN					
HBeAg(+)	1	5,471			
Entecavir monotherapy					
→No treatment/BSC					
HBeAg(-)	2	14,129	5,029	9,100	19,157
HBeAg(+)	2	18,434	5,834	12,600	24,269
→Lamivudine					
	2	29,292	1,151	28,140	30,443

文献

1. Wong JB. Cost-effectiveness of interferon-alpha 2b treatment for hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. 1995. *Ann Intern Med.* 122(9):664-75. [PMID:7702228]
2. Louis-Jacques O. Cost-benefit analysis of interferon therapy in children with chronic active hepatitis B. 1997. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 24(1):25-32. [PMID:9093982]
3. Crowley SJ. Cost-effectiveness analysis of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B. 2000. *Pharmacoeconomics.* 17(5):409-27. [PMID:10977384]
4. Brooks EA. Economic evaluation of lamivudine compared with interferon-alpha in the treatment of chronic hepatitis B in the United States. 2001. *Am J Manag Care.* 7(7):677-82. [PMID:11464426]
5. Aggarwal R. Treatment of chronic hepatitis B with interferon-alpha: cost-effectiveness in developing countries. 2002. *Natl Med J India.* 15(6):320-7. [PMID: 12540064]
6. Crowley S. Introduction of lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B: expected clinical and economic outcomes based on 4-year clinical trial data. 2002. *J Gastroenterol Hepatol.* 17(2):153-64. [PMID:11966945]
7. Orlewska E. The cost-effectiveness of alternative therapeutic strategies for the management of chronic hepatitis B in Poland. 2002. *Value Health.* 5(5):405-21. [PMID:12201858]
8. Pwu RF. Cost-effectiveness analysis of interferon-alpha therapy in the treatment of chronic hepatitis B in Taiwan. 2002. *J Formos Med Assoc.* 101(9):632-41. [PMID:12645191]
9. Kanwal F. Treatment alternatives for chronic hepatitis B virus infection: a cost-effectiveness analysis. 2005. *Ann Intern Med.* 142(10):821-31. [PMID:15897532]
10. Buti M. Cost-effectiveness analysis of lamivudine and adefovir dipivoxil in the treatment of patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. 2006. *Aliment Pharmacol Ther.* 23(3):409-19. [PMID:16423000]
11. Kanwal F. Treatment alternatives for hepatitis B cirrhosis: a cost-effectiveness analysis. 2006. *Am J Gastroenterol.* 101(9):2076-89. [PMID:16968510]
12. Shepherd J. Adefovir dipivoxil and pegylated interferon alfa-2a for the treatment of chronic hepatitis B: a systematic review and economic evaluation. 2006. *Health Technol Assess.* 10(28):iii-iv, xi-xiv, 1-183. [PMID:16904047]
13. Lacey LF. The cost-effectiveness of long-term antiviral therapy in the management of HBeAg-positive and HBeAg-negative chronic hepatitis B in Singapore. 2007. *J Viral Hepat.* 14(11):751-66. [PMID:17927611]
14. Sullivan SD. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared to lamivudine treatment in patients with hepatitis B e antigen positive chronic hepatitis B in Taiwan. 2007. *J Gastroenterol Hepatol.* 22(9):1494-9. [PMID:17716353]

15. Veenstra DL. Cost effectiveness of entecavir versus lamivudine with adefovir salvage in HBeAg-positive chronic hepatitis B. 2007. *Pharmacoeconomics*. 25(11):963-77. [PMID:17960954]
16. Veenstra DL. Cost-effectiveness of peginterferon alpha-2a compared with lamivudine treatment in patients with HBe-antigen-positive chronic hepatitis B in the United Kingdom. 2007. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 19(8):631-8. [PMID:17625431]
17. All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG). Tenofovir disoproxil fumarate (Viread) for the treatment of hepatitis B 2008. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC), secretariat of the All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG).
URL: <http://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/ShowRecord.asp?ID=32012000440>
18. Arnold E. Cost-effectiveness analysis of entecavir versus lamivudine in the first-line treatment of Australian patients with chronic hepatitis B. 2008. *Appl Health Econ Health Policy*. 6(4):231-46. [PMID:19382822]
19. Costa AM. Cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine for the suppression of viral replication in chronic hepatitis B patients in Brazil. 2008. *Braz J Infect Dis*. 12(5):368-73. [PMID:19219274]
20. Lacey L. Economic evaluation of chronic hepatitis B treatments in Taiwan. 2008. *J Gastroenterol Hepatol*. 23(4):571-9. [PMID:18397486]
21. Spackman DE. A cost-effectiveness analysis of currently approved treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B. 2008. *Pharmacoeconomics*. 26(11):937-49. [PMID:18850763]
22. Veenstra DL. Evaluating anti-viral drug selection and treatment duration in HBeAg-negative chronic hepatitis B: a cost-effectiveness analysis. 2008. *Aliment Pharmacol Ther*. 27(12):1240-52. [PMID:18373637]
23. Veenstra DL. HBeAg-negative chronic hepatitis B: cost-effectiveness of peginterferon alfa-2a compared to lamivudine in Taiwan. 2008. *Value Health*. 11(2):131-8. [PMID:18380625]
24. Yuan Y. Economic implications of entecavir treatment in suppressing viral replication in chronic hepatitis B (CHB) patients in China from a perspective of the Chinese Social Security program. 2008. *Value Health*. Suppl 1:S11-22. [PMID:18387054]
25. Yuan Y. Evaluation of the cost-effectiveness of entecavir versus lamivudine in hepatitis BeAg-positive chronic hepatitis B patients. 2008. *J Manag Care Pharm*. 14(1):21-33. [PMID:18240879]
26. Buti M. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. 2009. *J Hepatol*. 51(4):640-6. [PMID:19576651]

27. Dakin H. Cost-utility analysis of tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. 2010. *Value Health*. 13(8):922-33. [PMID:20825619]
28. Lui YY. Cost-effectiveness analysis of roadmap models in chronic hepatitis B using tenofovir as the rescue therapy. 2010. *Antivir Ther*. 15(2):145-55. [PMID:20386069]
29. Vanagas G. Cost-effectiveness and cost-utility of the treatment of chronic hepatitis B with peginterferon alfa-2a, interferon alfa, and lamivudine in Lithuania. 2010. *Medicina (Kaunas)*. 46(12):835-42. [PMID:21532288]
30. Wu B. Cost-effectiveness of nucleoside analog therapy for hepatitis B in China: a Markov analysis. 2010. *Value Health*. 13(5):592-600. [PMID:20561341]
31. Almeida AM. Chronic hepatitis B treatment: the cost-effectiveness of interferon compared to lamivudine. 2011. *Value Health*. 14(5 Suppl 1):S24-8. [PMID:21839893]
32. Colombo GL. A cost-effectiveness analysis of different therapies in patients with chronic hepatitis B in Italy. 2011. *Clinicoecon Outcomes Res*. 3:37-46. [PMID:21935331]
33. Dakin H. Cost effectiveness of tenofovir disoproxil fumarate for the treatment of chronic hepatitis B from a Canadian public payer perspective. 2011. *Pharmacoeconomics*. 29(12):1075-91. [PMID:22077579]
34. Wiens A. Cost-effectiveness of telbivudine versus lamivudine for chronic hepatitis B. 2011. *Braz J Infect Dis*. 15(3):225-30. [PMID:21670922]
35. He J. Cost-effectiveness analysis of antiviral treatments for HBeAg-positive chronic hepatitis B in Canada. 2012. *Value Health*. 15(6):894-906. [PMID:22999140]
36. Lee KK. Economic analysis between entecavir and lamivudine for the treatment of chronic hepatitis B in Hong Kong. 2012. *J Gastroenterol Hepatol*. 27(7):1167-74. [PMID:22141402]
37. Toy M. The cost-effectiveness of treating chronic hepatitis B patients in a median endemic and middle income country. 2012. *Eur J Health Econ*. 13(5):663-76. [PMID: 22815098]
38. Tsai N. Cost-effectiveness of entecavir versus adefovir for the treatment of chronic hepatitis B in patients with decompensated cirrhosis from a third-party US payer perspective. 2012. *Clinicoecon Outcomes Res*. 4:227-35. [PMID:22977309]
39. Wu B. Cost-effectiveness analysis of different rescue therapies in patients with lamivudine-resistant chronic hepatitis B in China. 2012. *BMC Health Serv Res*. 12:385. [PMID:23137013]

表 10 3剤併用(TT)と2剤併用(DT)の治療効果

	Kumada H. et. al. (J Hepatol 2012;56:78-84)*				Oze T (J. Gastroenterol 2011; 46:944-952)				Katz LH et.al The Cochrane Library 2012, Issue 9			
	DT(48W)		TT		DT(48W)		DT(72W)		DT (48W)		DT (72W)	
	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate
	63		126		81		81		194		217	
患者特性		FAS			LVR 例のみ(matched pair)				(5論文のメタ解析)			
平均年齢(範囲 or SD)	55	(20-65)	53	(20-65)	58.8	8.0**	59.4	8.4**				
男性	33	0.52	66	0.52	33	0.41	35	0.43				
ウイルス陰性化												
EVR (~12W)	29/58	0.50	116	0.92								
LVR (13~24W)	43/54	0.80 †	1	0.01	81	1.00	81	1.00	194	1.00	217	1.00
		‡(1~24週後)										
SVR(治療終了後24W)	31	0.49	92	0.73	22/57	0.39	34/54	0.63	52	0.268	71	0.327
SVRの相対効果		1.48 (95%CI: 1.13-1.95)					1.75			1.43 (95%CI 1.07-1.92)		

表 11—1 基本解析 モデル入力変数一覧-1

状態変遷	ベース値	感度分析	Ref.
慢性肝炎			
自然治癒	0.0001	(0~0.0005)	10
代償性肝硬変	0.019	(0.0095~0.038)	10
肝細胞癌	0.029	(0.015~0.044)	11,12
肝硬変症			
非代償性肝硬変	0.056	(0.025~0.098)	13
肝細胞癌	0.056	(0.034~0.084)	10
非代償性肝硬変			
肝細胞癌	0.056	(0.034~0.084)	10
肝移植	0.0035	(0.002~0.005)	2,15
死亡	0.151	(0.06~0.26)	14
肝細胞癌 Stage I & II			
肝移植	0.0034		15
死亡	0.118	(0.114~0.125)	15
肝細胞癌 Stage III & IV			
肝移植	0.0039		15
死亡	0.222	(0.216~0.228)	15
肝移植			
死亡(1年目)	0.209	(0.11~0.3)	2
死亡(2年目以降)	0.018	(0.009~0.027)	2
SVR状態			
肝細胞癌	0.0055	(0.001-0.01)	17,18,19
肝細胞癌発見時Stage割合			
Stage I & II	0.926	(0.7~0.95)	15
治療薬の効果			
SVR: DT48Wに対するrelative risk			
TT	1.48	(1.1~1.9)	4
LVRへのDT72Wの効果	1.43	(1.1~1.9)	7
副作用			
死亡			
TT	0.004	(0~0.01)	4,5
DT(48W)	0	(0~0.0017)	9
DT(72W)	0	(0~0.0017)	9
Grade3 皮疹			
TT	0.119	(0.05~0.15)	4
DT(48W)	0.048	(0.02~0.09)	4
DT(72W)	0.048	(0.02~0.10)	*
途中中止例			
TT	0.165	(0.08~0.2)	4
DT(48W)	0.222	(0.1~0.3)	4
DT(72W)	0.222	(0.1~0.3)	

*DT(48W)と同じ頻度と仮定

表 11-2 基本解析 モデル入力変数一覧-2

費用(円)	ベース値	感度分析	Ref.
検査・再診料			
DT48週間	159,660	(79,830~239,490)	モデル
DT72週間	161,670	(80,835~242,505)	モデル
TT	96,800	(48,400~145,100)	モデル
年間費用			
慢性肝炎	345,300	(172,700~518,000)	研究班
慢性肝炎(非活動性)	122,000	(61,000~182,900)	研究班
代償性肝硬変	478,600	(239,300~717,900)	研究班
非代償性代償性肝炎	706,600	(353,300~1,059,900)	研究班
肝細胞癌 Stage I & II	1,148,500	(574,300~1,722,800)	研究班
Stage III & IV	1,992,800	(996,400~2,989,300)	研究班
肝移植(1年目)	14,995,200	(7,497,600~22,492,800)	8
肝移植(2年目)以降	2,019,000	(1,009,500~3,028,500)	8
入院医療費			
TT(約2週間)	746,300	(373,200~1,119,500)	自院データ
薬疹	324,500	(162,200~486,700)	自院データ
効用値			
慢性肝炎(活動性)	0.821	(0.75~0.85)	研究班
(非活動性)	0.876	(0.83~0.95)	研究班
代償性肝硬変	0.737	(0.68~0.79)	研究班
非代償性肝硬変	0.671	(0.5~0.7)	研究班
肝細胞癌 Stage I & II	0.675	(0.5~0.7)	研究班
肝細胞癌 Stage III & IV	0.428	(0.3~0.5)	研究班
肝移植	0.651	(0.6~0.8)	研究班
自然治癒	1	(0.9~0.1)	AA*
抗ウイルス療法(治療期間のみ)	~5%	(0~10)	AA

*著者仮定

表 12 使用成績調査結果

	総数	イベント数	率
有効性			
初回治療例におけるSVR			
	957	877	0.916
死亡例			
	3553	6	0.0017
薬疹			
G2		730	0.205
G3		188	0.053

表 13 確率的感度分析での入力変数

変数	分布型	範囲
状態変遷		
慢性肝炎		
代償性肝硬変	β	(0.013~0.027)
肝細胞癌	β	(0.017~0.044)
肝硬変症		
非代償性肝硬変	β	(0.025~0.097)
肝細胞癌	β	(0.035~0.082)
非代償性肝硬変		
肝細胞癌	β	(0.035~0.082)
肝移植	β	(0.001~0.012)
死亡	β	(0.068~0.26)
肝細胞癌 Stage I & II		
肝移植	β	(0.003~0.004)
死亡	β	(0.114~0.122)
肝細胞癌 Stage III & IV		
肝移植	β	(0.003~0.005)
死亡	β	(0.216~0.228)
肝移植		
死亡(1年目)	β	(0.169~0.208)
死亡(2年目以降)	β	(0.013~0.025)
治療効果		
SVR: DT48Wに対する相対効果		
TT	Lognormal	(1.13~1.79)
LVRへのDT72W	Lognormal	(1.12~1.92)
費用		
慢性肝炎	γ	(4,190~1,373,780)
慢性肝炎(非活動性)	γ	(7,747~369,455)
代償性肝硬変	γ	(7,990~1,788,232)
非代償性代償性肝炎	γ	(51,034~2,112,281)
薬疹による入院	γ	(74,389~981,277)
肝細胞癌 Stage I & II	γ	(161,403~3,137,287)
肝細胞癌 Stage III & IV	γ	(219,539~5,608,243)
肝移植(1年目)	γ	(11,190,366~17,065,623)
肝移植(2年目)以降	γ	(1,252,450~2,471,993)
入院医療費		
TT(約2週間)	γ	(561,489~1,060,492)
効用値		
慢性肝炎(活動性)	β	(0.76~0.87)
(非活動性)	β	(0.82~0.93)
代償性肝硬変	β	(0.67~0.79)
非代償性肝硬変	β	(0.61~0.73)
肝細胞癌 Stage I & II	β	(0.62~0.73)
肝細胞癌 Stage III & IV	β	(0.37~0.49)
肝移植	β	(0.59~0.71)

表 14 基本解析結果

労働性 損失	割引率	治療	費用 (万円)	Δ費用 (万円)	LYs	ΔLYs	QALYs	ΔQALY	ICER* (/LY)	ICER* (/QALY)	
なし	0%	TT	880	-	30.6	0.0	26.2	0.0	-	-	
		DT48W	1,021	141	28.3	-2.4	23.5	-2.6	D**	D	
		DT72W	1,028	147	28.7	-1.9	24.0	-2.1	D	D	
		BSC	1,260	380	23.5	-7.1	18.3	-7.9	D	D	
	3%	TT	650	-	19.5	-	16.6	-	-	-	
		DT48W	721	72	18.4	-1.1	15.3	-1.3	D	D	
		DT72W	741	92	18.6	-0.9	15.5	-1.1	D	D	
		BSC	818	168	16.2	-3.3	12.7	-3.9	D	D	
	50%	0%	TT	1,475	-	30.6	-	26.2	-	-	-
			DT72W	1,968	492	28.7	-1.9	23.5	-2.1	D	D
DT48W			2,018	543	28.3	-2.4	24.0	-2.6	D	D	
BSC			3,076	1,601	23.5	-7.1	18.3	-7.9	D	D	
3%		TT	1,145	-	19.5	0.0	16.6	-	-	-	
		DT72W	1,520	376	18.6	-0.9	15.3	-1.1	D	D	
		DT48W	1,544	399	18.4	-1.1	15.5	-1.3	D	D	
		BSC	2,306	1,161	16.2	-3.3	12.7	-3.9	D	D	

* ICER: 増分費用対効果比 **Dominated

表 15 SVR 後に肝細胞癌発生を考慮した解析結果

労働性 損失	割引率	治療	費用 (万円)	Δ費用 (万円)	LYs	ΔLY	QALYs	ΔQALY	ICER* (/LY)	ICER* (/QALY)
なし	0%	TT	954	-	29.3	-	24.8	-	-	-
		DT48W	1,065	111	27.3	-1.9	22.6	-2.2	D	D
		DT72W	1,075	121	27.7	-1.5	23.1	-1.8	D	D
		BSC	1,251	297	23.4	-5.8	18.3	-6.5	D	D
	3%	TPR	693	-	18.9	-	16.0	-	-	-
		PR48W	747	54	18.0	-0.9	14.9	-1.1	D	D
		PR72W	768	75	18.2	-0.7	15.1	-0.9	D	D
		BSC	813	120	16.2	-2.7	12.7	-3.3	D	D
50%	0%	TT	1,593	-	29.3	-	26.2	-	-	-
		DT72W	2,043	451	27.7	-1.5	23.5	-1.8	D	D
		DT48W	2,092	500	27.3	-1.9	24.0	-2.2	D	D
		BSC	3,068	1,476	23.4	-5.8	18.3	-6.5	D	D
	3%	TT	1,222	-	18.9	-	16.6	-	-	-
		DT72W	1,569	347	18.2	-0.7	15.3	-0.9	D	D
		DT48W	1,593	371	18.0	-0.9	15.5	-1.1	D	D
		BSC	2,302	1,080	16.2	-2.7	12.7	-3.3	D	D

表 16 仕様調査成績による結果

労働性 損失	割引率	治療	費用 (万円)	Δ費用 (万円)	LYs	ΔLYs	QALYs	ΔQALY	ICER* (/LY)	ICER* (/QALY)
なし	0%	TT	704	-	32.4	0.0	28.1	0.0	-	-
		DT48	1,021	317	28.3	-4.1	23.5	-4.6	D	D
		DT72W	1,028	324	28.7	-3.7	24.0	-4.1	D	D
		BSC	1,260	556	23.5	-8.9	18.3	-9.8	D	D
	3%	TT	528	-	20.3	-	17.6	-	-	-
		DT48	721	193	18.4	-1.9	15.3	-2.3	D	D
		DT72W	741	213	18.6	-1.7	15.5	-2.1	D	D
		BSC	818	289	16.2	-4.2	12.7	-4.9	D	D

表 17 ワーストケースシナリオによる結果

労働性 損失	割引率	治療	費用(万円)	Δ費用	LYs	ΔLY	QALYs	ΔQALY	ICER* (/LY)	ICER* (/QALY)
なし	0%	DT48W	1,188	-	30.57	-	25.27	-	-	-
		TT	1,190	2	30.72	0.16	25.58	0.31	12	6
		DT72W	1,194	4	30.70	-0.03	25.48	-0.10	-158	-41
		BSC	1,427	237	29.28	-1.45	23.13	-2.45	-164	-97
	3%	PR48W	793	-	19.54	-	16.19	-	-	-
		PR72W	813	21	19.60	0.06	16.29	0.11	349	198
		TPR	817	25	19.60	0.00	16.35	0.16	-1429	153
		BSC	871	54	18.96	-0.64	15.08	-1.27	-91	-42

図2 TT と DT72W の費用対効果におけるトルネードダイアグラム

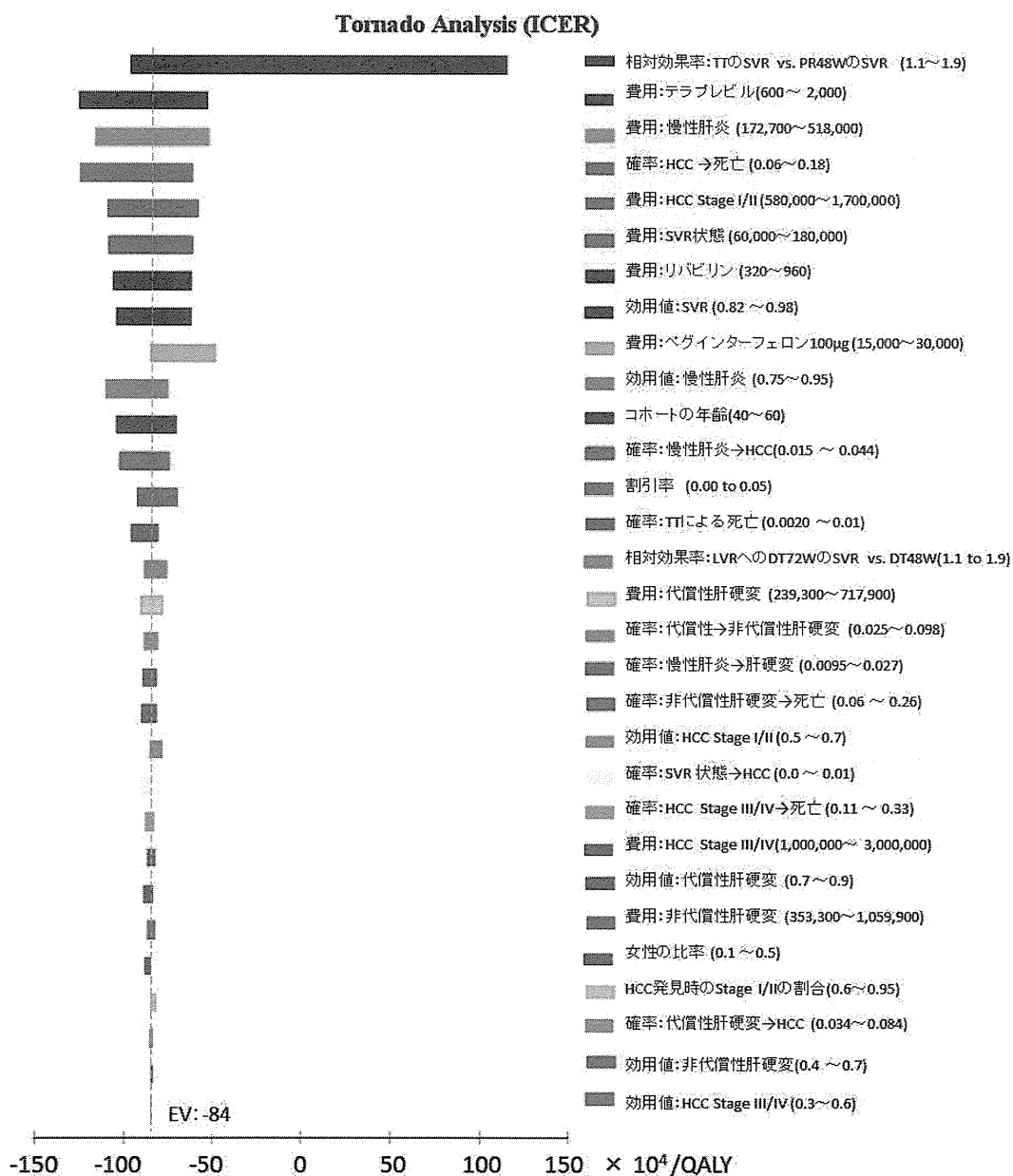


図3 確率的感度分析 TT vs. DT72W

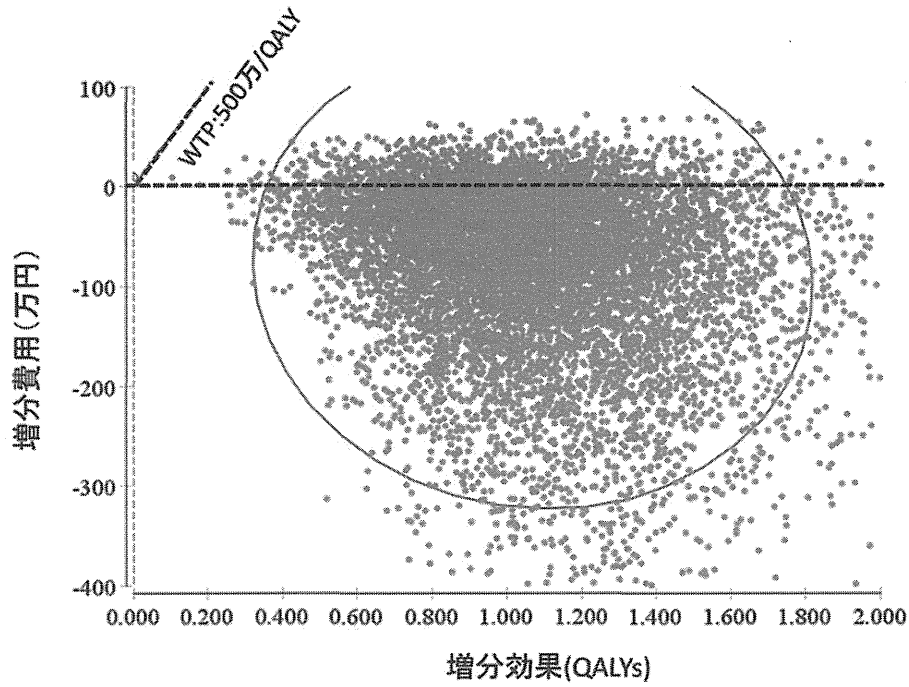
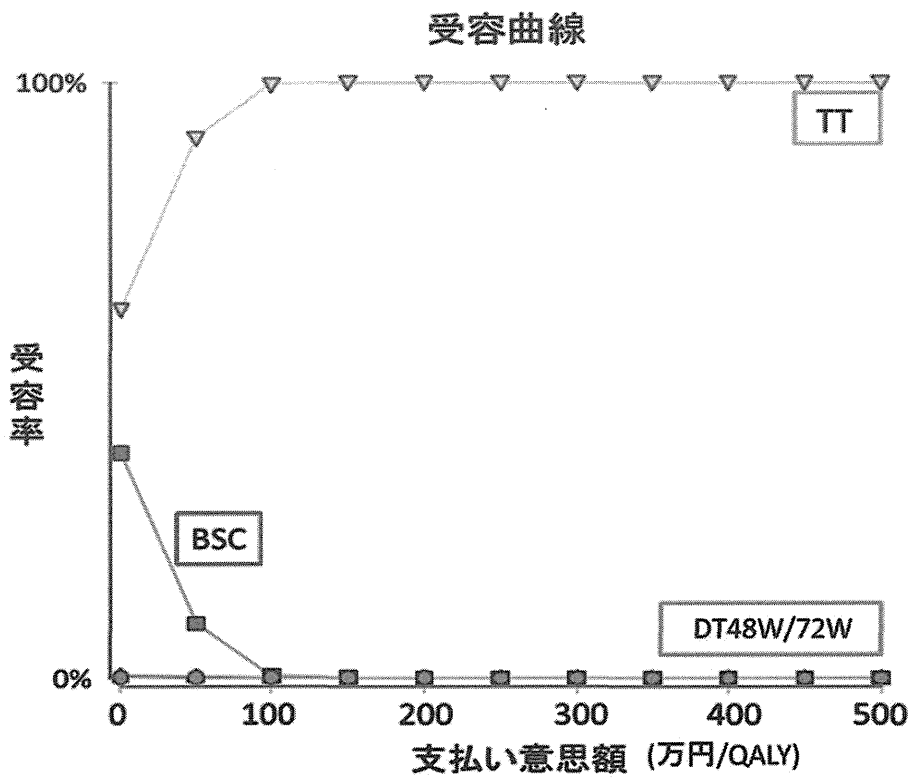


図4 受容曲線(Acceptability curve)



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」
平成 23～25 年度 分担研究総合報告書

「都道府県肝疾患診療連携拠点病院からのウイルス性肝疾患患者診療情報の収集について」

研究分担者 正木尚彦 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

研究要旨：研究代表者による各種肝疾患治療の費用対効果分析に必要な B 型、C 型肝炎患者の診療情報、診療報酬点数の収集を目的とし、研究分担者の所属する肝炎情報センターと都道府県肝疾患診療連携拠点病院網を活用することにより、2013 年 7 月時点で、計 4,657 例のデータを収集し、医療費算出に供した。しかし、病院調査であるが故に、院外処方分の算定漏れ、治療期間と調査期間との不一致、他疾患医療費の除外不可など限界のあることもやむを得ず、特に、抗ウイルス療法による治療介入例を除外せざるを得なかった。今後、レセプト情報・特定健診等情報データベース（NDB）の利用等も考慮されるべきである。

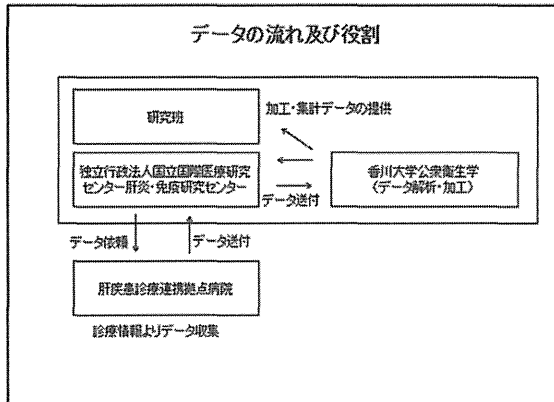
A. 研究の背景と目的

わが国の肝炎ウイルスキャリアは B 型肝炎 110-140 万人、C 型肝炎 190-230 万人と推定されており、国内最大級の感染症である。わが国においては、ワクチン接種、ウイルス検診、各種診療・治療ガイドラインが整備され、それぞれが期待される効果を収めていることは確かである。しかし、ガイドラインが目まぐるしく改訂され、抗ウイルス療法、分子標的治療薬剤等を始めとする肝疾患療法が急速に進歩している近年の現状を鑑みると、費用対効果に関するこれまでの検討結果は時宜に適っているとは言いがたい。そこで、本研究班では、全国の肝疾患診療連携拠点病院の協力を得て、B 型、C 型肝炎患者の各種治療法に関する診療情報、および、診療報酬情報を収集、解析することにより、実態把握を進めることとした。

・対象：都道府県肝疾患診療連携拠点病院（以下、拠点病院と略）および国立国際医療研究センター（センター病院、国府台病院）で通院・入院治療を受け、2010 年 12 月～2011 年 11 月の 1 年間における各種治療法に関する診療情報、および、診療報酬情報が入手可能な B 型・C 型肝炎患者。

・方法：多施設共同研究であるため、研究代表者（香川大学）の作成した倫理委員会申請書類を雛型として、全国拠点病院へ配布可能な様式に書き改めた。分担研究者所属施設（国立国際医療研究センター）倫理委員会の承認を得た後（2012 年 6 月 21 日付）、全国 70 拠点病院に対して研究協力の可否、提供可能症例数の問い合わせを実施した（2012 年 8 月）。最終的には全国 46 拠点病院の賛同を得、B 型 2,527 例、C 型 4,124 例の計 6,651 例の集計予定とした。

B. 研究方法



平成24年度分担研究 (NCGM正木尚彦)

- ・平成24年5月1日：NCGM倫理委員会へ必要書類を提出
倫理審査申請書、研究実施計画書、院内掲示用ポスター
- ・平成24年6月14日：NCGM倫理委員会開催
- ・平成24年6月21日：承認通知書を入力
- ・平成24年8月15日：全国70肝炎診療連携拠点病院へ必要書類を配布
- ・平成24年8月29日：拠点病院へ研究協力の可否、提供可能症例数を問い合わせ
- ・平成24年9月26日：上記集計取り纏め
研究協力可能施設 46拠点病院
B型肝炎 2,527例；C型肝炎 4,124例；総計 6,651例
- ・平成24年12月26日：拠点病院へQ&Aを配布
- ・平成25年1月5日：NCGM国府台病院管理課へレポート調査を依頼

図1 分担研究の進捗状況

・データ収集方法：本研究は後ろ向き研究として行なう。研究協力可能施設の診療担当部門（拠点病院事業担当者）から上記1年間の診療情報を、また、医事担当者（拠点病院事務担当者経由）から上記1年間の診療報酬点数の提供を依頼した。同時に、収集方法に関するQ&Aを作成し、別途通知を行った（2012年12月）。上記データは基本的には紙ベースの運用とし（一部拠点病院ではCD-Rベース）、研究分担者の所属する肝炎情報センターあてに郵送することとした。肝炎情報センターでは回答数を確認した後、研究代表者あてにその都度郵送し、以後の解析作業に供した（図1参照）。

・倫理面への配慮：上記患者情報は各拠点病院において連結可能匿名化されており、かつ、後ろ向き研究であることから、「疫学研究に関する倫理指針」に基づいて、院内掲示ポスターによる周知・徹底を図った。

C. 研究経過

2013年7月25日にて調査票回収を終了した。全国34拠点病院、および、国立国際医療研究センター国府台病院から計4,657例（B型1,400例、C型2,937例、重複42例、診断空欄40例、直接香川大学へ送付分238例）の患者診療情報が集積された。研究分担者（国際医療福祉大学薬学部薬学科池田俊也教授）により、B型、C型肝炎別、病態別（無症候性キャリア+慢性肝炎非活動性、慢性肝炎活動性、肝硬変代償性、肝硬変非代償性、肝細胞癌[ステージI+II、III+IV]）に平均医療費の算出作業が行われた。尚、本調査では2010年12月～2011年11月の1年間の診療報酬額を収集したが、特に、慢性肝炎症例に関しては、抗ウイルス療法による治療期間がさまざまであり、入院と外来とでは自ずと医療費に差が生ずるため、「入院症例除外、インターフェロン治療除外、さらに、95パーセントタイル超の症例を除外」した、アウトライヤー処理も併せて行った。詳細な数値については、池田班員の平成25年度分担研究報告書を

参照していただきたい。特に、慢性肝炎に対する抗ウイルス療法施行例においても、診療報酬早見表、薬価リスト等の資料を基に医療費の上乗せをすることにより、十分活用しうるデータであると考えられる。

D. 考察

各自治体で肝炎総合対策の中核を担っている拠点病院の積極的な協力を得ることで、精度の高い実地診療データを数千例規模で入手することが可能となった。肝疾患診療ネットワーク構築を目指して平成 19 年度以降継続されている拠点病院事業、および、これを支援するシステムとして国立国際医療研究センターに設置された肝炎情報センターとの連携を活用することによって、全国規模での臨床研究が可能となりつつある点は十分に評価されるべきである。しかし、治療介入症例に関する正確な診療報酬総額を算定するには、本研究において肝疾患非関連医療費も含まれていること、院外処方分のデータが欠損していること、高額なインターフェロン治療費が評価しえていないこと、等の限界があることも事実であり、今後、レセプト情報・特定健診等情報データベース (NDB) の利用も視野に入れるべきと思われる。

E. 結論

全国の拠点病院と肝炎情報センターとの連携を活用することにより、医療経済評価のための基礎資料作成をある程度遂行しえた。

F. 研究発表(本研究に関わるもの)

1. 論文発表

- 1) Saito H, Ito K, Sugiyama M, Matsui T, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Masaki N, Nomura H, Adachi H, Hige S, Enomoto N, Sakamoto N, Kurosaki M, Mizokami M, Watanabe S. Factors responsible for the discrepancy between IL28B polymorphism prediction and the viral response to peginterferon plus ribavirin therapy in Japanese chronic hepatitis C patients. *Hepatology Res.* 2012 Oct;42(10):958-965.
- 2) 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.* 2013 Jul 29. doi: 10.1002/hep.26635. [Epub ahead of print]
- 3) 正木尚彦. ウイルス肝炎検診と病診連携の重要性と進めかた. *Medical Practice* 28(8): 1453-1457, 2011.
- 4) 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. (3月24日号)
- 5) 正木尚彦. 急性肝炎サーベイランスの現状. わが国における急性肝炎の現状 全国調査 2008-2011 (山本和秀監修、考田雅彦・能祖一裕編集)、中外医学社、東京、pp20-25、2012.

- | | |
|---|-----------------------------------|
| <p>6) 村田一素、<u>正木尚彦</u>. C型肝炎の自然予後—無治療住民検診における長期予後の検討—. 肝胆膵 66(3): 417-422, 2013.</p> <p>7) <u>正木尚彦</u>. 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.</p> | <p>2. 実用新案登録 なし</p> <p>3. その他</p> |
|---|-----------------------------------|

2. 学会発表

- 1) Shimbo T, Miyaki K, Song Y, Masaki N, and the Study Group for the Development of a Nationwide Hepatitis Database in Japan. The effectiveness and tolerability of combined treatment with peginterferon alpha-2 or alpha-2b and ribavirin in the treatment of patients with chronic hepatitis C: Results based on the nationwide hepatitis registry in Japan. ISPOR 15th Annual European Congress, 5 November, 2012, Berlin.
- 2) Masaki N, Yamagiwa Y, Mizokami M. Regional differences should be considered for the more effective interferon treatment of chronic hepatitis C: Evidences on Japanese nation-wide database. APASL Liver Week 2013, Singapore, June 6-10, 2013.
- 3) 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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし