

並びに治療薬との関係を記述的にまとめた。また、肝炎の重症度を評価するために、治療薬の継続有無、抗ウイルス剤使用、転帰、検査実施状況などもできるだけ詳細にまとめた。

C. 研究結果

1) 文献レビュー

文献検索によって13の論文が得られた。また、そのうちの2報のレビュー論文から、関連する論文を追加した。要旨もしくは論文の内容から、日本人を対象にした関節リウマチ患者におけるB型肝炎の再活性化に関する報告論文8報を評価対象とした。その内訳は、症例報告2報、前向き調査3報、後向き調査3報（アメリカ副作用報告データベースFDA AERSを使った症例対照研究を含む）であった。リウマチ治療開始時のHBs抗原は陰性で、治療中にHBV DNA量が増加した再活性化によるB型肝炎と考えられる症例は15例ほど報告があった。そのうち抗ウイルス剤（エンテカビル）が投与された例は9例であった。また、劇症化して死亡した例は2例のみであった。リウマチ治療薬としては、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、メトトレキサート、タクロリムス、プレドニゾロンが使用されていた。その他詳細を表1にまとめた。

2) 副作用情報データベース（DB）解析

JADERの2015年1月公開分のデータベースによると、関節リウマチ治療中に有害事象として「劇症肝炎」の報告がある事例は26例あった（重複報告、癌による死亡例は除いた）。その結果、7例は「B型肝炎」によるものと判断できた。また、被疑薬としてDMARDs（メトトレキサートもしくはタクロリムス）投与例は15例、生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ）投与例は9例であった。詳細は表2参照のこと。

3) レセプトDB解析

関節リウマチ患者3359例のうち治療後にB型肝炎の診断（ICD-10疾病分類コードB16もしくはB181）が新たに発生したものは320例であった（発生率9.5%）。また、そのうち複数回のHBV DNA検査実施者は105例（3.1%）であった。更に、再活性化によって抗ウイルス剤（エンテカビル、ラミブジン）を投与されたと考えられる患者は7例（0.2%）であった。これらの患者におけるリウマチ治療薬の内訳はメトトレキサート5例、タクロリムス2例、アダリムマブ、エタネルセプト、アバタセプト各1例であった。再活性化（疑い）によるB型肝炎発症によってリウマチ治療薬を中止した事例並びに急性肝炎による入院はなかったことから劇症化した患者はなかったものと推測された。ただし、1例は保険期間終了（理由不明）で追跡不能となっていたため死亡した可能性も否定できなかった。詳細は表3参照のこと。

D. 考察

リウマチ治療によるB型肝炎の再活性化は、論文レビュー、副作用報告データベース、レセプト研究いずれも事例報告レベルの内容であり、発生率並びにリウマチ治療薬との関連性を定量的に評価するのは難しいことが確認された。なお、予備的検討の結果、各種データベースを用いた場合の利点と欠点について下表のようにまとめた。

その他、評価に活用できそうな情報源としては、患者登録制度（Patient Registry）がある。日本には関節リウマチ患者の研究コホートが複数あり、情報データベースを構築している（下表参照）。登録症例数や追跡期間等は様々であるが、登録患者（母集団）や症状発症者（ケース）の数並びに臨床症状は正確である。一方、各コホートに登録される患者数は限られているが、それらを統合して検討することも可能である。Yamanakaら（2014）は、健康保険組合のデータ（JMDC）並びにリウマチ患者登録

制度 (IORRA) の結果を比較することで、日本における関節リウマチ患者有病率は 0.6~1.0%、そのうち 79%が薬物治療を実施している (メトトレキサート使用率 27%、

生物学的製剤使用率 8%) と推定。このように日本における治療実態を反映する一般か可能性の高い研究報告事例もあるので参考にしていきたい。

B型肝炎の再活性化を評価するための各種データベースの利点と欠点

データベース種類	特色 (利点)	欠点
副作用情報 DB (PMDA、FDA)	副作用の詳細と被検薬の情報がある	自発報告に基づくため全ての症例が報告されているわけではない 重複報告、情報の欠損も少なくない
レセプト DB (JMDC、NDB)	多くの患者数を含む リウマチ治療を受けた患者の全体像がわかる	劇症肝炎の定義が曖昧 特に、HBV 再活性化による劇症肝炎の判別ができない 連結不可能匿名化されており患者の診療記録の精査不能
医療情報 DB (電子カルテ等)	リウマチ治療の内容や劇症肝炎の経過など詳細な医療情報が分かる (検査値など) 個人が識別できるため必要に応じて追加調査が可能	標準化、検索機能が不十分 (SS-MIX システムの導入が必要) 他施設からの医療情報が不完全 (リウマチ治療と肝炎治療を別々に受けている場合で追跡不可)

リウマチ患者登録制度

データベース	特徴
IORRA (イオラ)	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターの外来患者コホート研究。2000年に J-ARAMIS として開始、途中より IORRA と改称、現在まで続く。 http://www.twmu.ac.jp/IOR/diagnosis/ra/iorra.html
REAL (リアル)	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科の管理、生物学的製剤の安全性を調べるためにリウマチ専門施設が共同して開始した研究事業、2004年から17施設参加。 http://plaza.umin.ac.jp/~real/doctor/doctor_index.html
NinJa (ニンジャ)	独立行政法人国立病院機構相模原病院が中心の共同コホート研究、2004年に約8000人規模の日本最大の関節リウマチデータベースを構築。 http://www.ninja-ra.jp/

E. 参考文献

- [1] 一般社団法人日本リウマチ学会 B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言（平成 26 年 4 月 23 日改訂）
<http://www.ryumachi.jp.com/info/news140423.pdf>
- [2] Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):527-31.
- [3] Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Hepatol Res.* 2012;42(4):333-9.
- [4] Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, Sugino-shita Y, Inokuma T. Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int* 2010; 30:1241-2.
- [5] Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, Enomoto M, Inaba M, Nakatani T, Hino M, Kawada N. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):556-64.
- [6] Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):621-7.
- [7] Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2011;21(1):16-23.
- [8] Watanabe K, Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Nozaki A, Ishigatsubo Y. Reactivation of hepatitis B virus in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2012;22(3):470-3.
- [9] Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol.* 2013;23(4):694-704.
- [10] Watanabe R, Ishii T, Kobayashi H, Asahina I, Takemori H, Izumiyama T, Oguchi Y, Urata Y, Nishimaki T, Chiba K, Komatsuda A, Chiba N, Miyata M, Takagi M, Kawamura O, Kanno T, Hirabayashi Y, Konta T, Ninomiya Y, Abe Y, Murata Y, Saito Y, Ohira H, Harigae H, Sasaki T. Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases in Tohoku area: a retrospective multicenter survey. *Tohoku J Exp Med.* 2014;233(2):129-33.
- [11] Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis.* 2014. [Epub ahead of print]
- [12] Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates

of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). *Mod Rheumatol.* 2014;24(1):33-40.

F. 知的財産権の出願・登録状況
なし

E. 研究発表

- [1] Cost Analysis for Management and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation : Akazawa M, Igarashi A, Yotsuyanagi H, Hirao T. 17th ISPOR, 2014/11, Amsterdam, The Netherlands.
- [2] リウマチ治療における肝機能増悪リスクの薬剤疫学的検討：木村恭輔、赤沢学. 日本薬学会第 135 年会、2015/3、神戸

<参考>

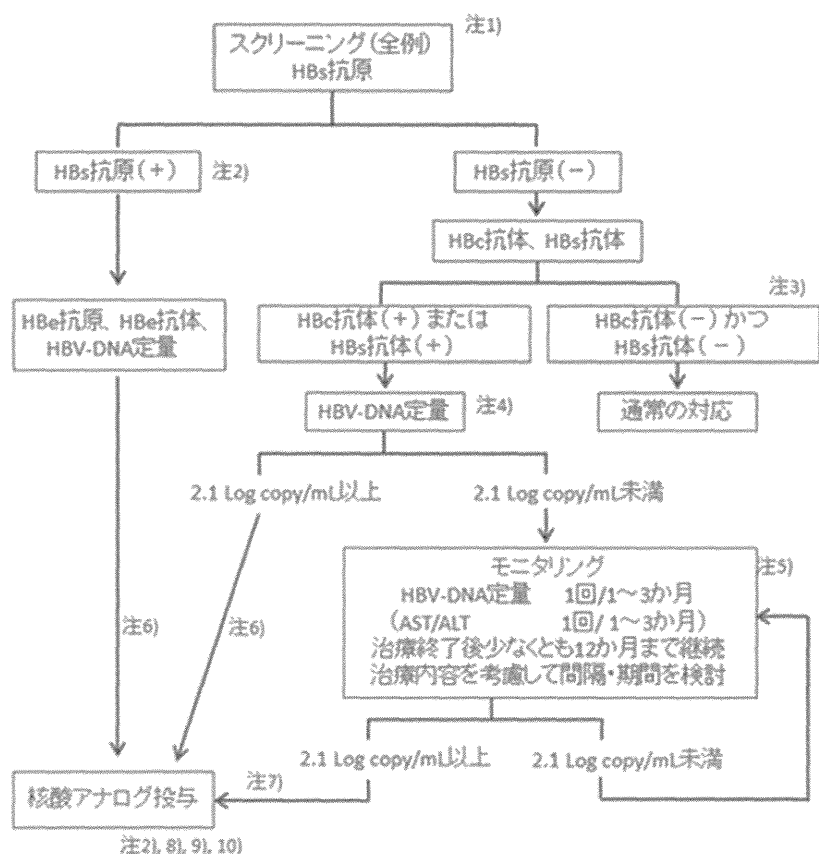


図 免疫抑制療法を受けるHBVキャリアおよび既往感染リウマチ性疾患患者に対する対応（日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインの第1.2版より引用、一部改変）

注1) まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうかを確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうかを確認する。HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体の測定は、高感度の測定法（化学発光酵素免疫法）を用いて検査することが望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回免疫抑制療法時にHBc抗体、HBs抗体未測定例の再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) リアルタイムPCR法（TaqMan PCR）により実施する。

注5) a. リツキシマブ・副腎皮質ステロイド併用例、造血細胞移植例は既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および

治療内容の変更後少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。6か月以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。

注6) 免疫抑制療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注7) 免疫抑制療法中はHBV DNAが2.1 Log copies /mL以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制作用を有する薬剤は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

注8) 核酸アナログはエンテカピルの使用を推奨する。

注9) 核酸アナログ投与の終了条件については、本文を参照のこと。

注10) 核酸アナログ投与終了後12か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は、本文を参照のこと。経過観察中にHBV DNAが2.1 Log copies /mL以上になった時点で直ちに投与を再開する。

表1 関節リウマチ患者におけるB型肝炎の再活性化に関する文献レビュー結果

論文	研究手法	情報源	対象者	再活性化管理	使用薬剤	転帰
Matsumoto (2010)	症例報告	病院 (神戸)	1例: HBs抗原(-) HBc抗体(+)	再活性化(DNA 9 log copies/ml)を認めインターフェロンβとエンテカビル投与	インフリキシマブ、アダリムマブ、メトトレキサート、プレドニゾン	死亡 (8日目)
Tamori (2011)	前向き調査	病院 (大阪)	5例: HBs抗原(+) うち5例: HBc抗体(+)	3例はリウマチ治療前からDNA > 2.1 log copies/ml、その他2例は投与中にDNA上昇、エンテカビルによる予防投与	インフリキシマブ(1)、エタネルセプト(1)、メトトレキサート(4)、プレドニゾン(3)	リウマチ治療継続可
			45例: HBs抗原(-) うち45例: HBc抗体(+)、 36例: HBs抗体(+)	1例に再活性化(DNA 4.7 log copies/ml)を認めた、直ちにエンテカビル投与	メトトレキサート	肝機能正常化
Mori (2011)	前向き調査	病院 (熊本)	2例: HBs抗原(+)	2例ともエンテカビル投与	メトトレキサート(2)、タクロリムス(1)	肝機能異常なし
			237例: HBs抗原(-) うち60例: HBc抗体(+)	1例に再活性化(DNA 2.8 log copies/ml)を認め、エンテカビル投与。もう1例はDNA上昇したが自然に消失	メトトレキサート、タクロリムス、プレドニゾン	肝機能異常なし
Urata (2011)	前向き調査	病院 (青森)	6例: HBs抗原(+) うち3例: HBc抗体(+)	—	—	—
			135例: HBs抗原(-) うち123例: HBc抗体(+) 97例: HBs抗体(+)	7例に再活性化(DNA 3.64 log copies/ml)を認め、5例にエンテカビル投与、もう2例は自然消失	エタネルセプト(5)、トシリズマブ(1)、タクロリムス(1)、メトトレキサート(4)、プレドニゾ	肝機能異常なし
Watanabe (2012)	症例報告	病院 (神奈川)	1例: HBs抗原(-)	再活性化(DNA > 9.0 log copies/ml)を認めエンテカビル投与	メトトレキサート、プレドニゾン	肝機能正常化
Oshima (2013)	症例対照	アメリカ副作用報告	92例のB型肝炎患者	27例の死亡報告あり(そのうち6例が劇症化による)	インフリキシマブ(4)、エタネルセプト(4)、アダリムマブ(4)、メトトレキサート(23)、タクロリムス(3)、プレドニゾン(18)	-
Watanabe (2014)	後向き調査	他施設 (アンケート)	HBs抗原(+): 50/7650 (0.7%)、 Bc抗体(+): 214/837 (25.6%)、 HBs抗体(+): 245/1295 (18.9%)	劇症肝炎1例、HBV DNA検査なし	メトトレキサート、プレドニゾン	死亡
Nakamura (2014)	後向き調査	病院 (栃木)	57例: HBs抗原(-) うち49例: HBc抗体(+)、 46例: HBs抗体(+)	3例に再活性化(2.1 log copies/ml以下)を認めた、ウイルス治療なし、DNA自然消失	エタネルセプト(3)、アダリムマブ(1)、トシリズマブ(2)、メトトレキサート(2)、プレドニゾン(3)	肝機能異常なし

HBs 抗原(-)患者における B 型肝炎の発生 (再活性化によると思われる事例) を黄色で示した。

表2 関節リウマチ治療中に有害事象として「劇症肝炎」の報告がある事例
(2004年～2014年)

症例番号	性別	年齢	報告年度	B型肝炎	発現日	転帰	被疑薬
1	男性	70歳代	2004. 1期	なし	2004.6	死亡	メトトレキサート
2	男性	70歳代	2004. 4期	なし	2005.5	死亡	アクタリット
3	女性	70歳代	2005. 2期	なし	2005.5	死亡	メトトレキサート インフリキシマブ
4	男性	70歳代	2005. 2期	なし	2004.6	回復	サラゾスルファピリジン
5	女性	50歳代	2006. 1期	なし	2006.3	軽快	オーラノフィン
6	女性	50歳代	2006. 4期	なし	2007.1	死亡	メトトレキサート
7	女性	60歳代	2008. 3期	なし	記載なし	死亡	メトトレキサート
8	女性	50歳代	2008. 3期	なし	2008.11	死亡	サラゾスルファピリジン
9	女性	70歳代	2009. 2期	あり	2009.7	死亡	メトトレキサート アダリムマブ
10	女性	50歳代	2009. 4期	なし	2009.11	死亡	アクタリット
11	男性	50歳代	2010. 1期	なし	2010.4	死亡	メトトレキサート プレドニゾン タクロリムス アダリムマブ
12	女性	不明	2010. 2期	あり	2010.7	不明	メトトレキサート エタネルセプト
13	男性	60歳代	2010. 3期	なし	2010.6	死亡	メトトレキサート インフリキシマブ
14	女性	70歳代	2010. 3期	あり	記載なし	死亡	メトトレキサート プレドニゾン アダリムマブ
15	男性	50歳代	2010. 3期	なし	2010.11	軽快	サラゾスルファピリジン
16	女性	70歳代	2011. 2期	なし	2008.2	死亡	タクロリムス
17	男性	50歳代	2011. 3期	なし	記載なし	死亡	タクロリムス
18	女性	30歳代	2011. 3期	なし	2011.1	回復	トシリズマブ
19	男性	80歳代	2012. 3期	なし	2012.6	死亡	エタネルセプト
20	男性	80歳代	2013. 1期	なし	記載なし	死亡	メトトレキサート プレドニゾン
21	男性	80歳代	2013. 3期	あり	2010.7	死亡	メトトレキサート プレドニゾン
22	男性	80歳代	2013. 3期	あり	2010.7	死亡	プレドニゾン
23	女性	50歳代	2013. 3期	あり	2012.1	死亡	メトトレキサート
24	女性	40歳代	2013. 3期	なし	2014.2	軽快	サラゾスルファピリジン
25	男性	60歳代	2014. 1期	あり	2014.5	死亡	メトトレキサート トシリズマブ
26	女性	70歳代	2014. 2期	なし	記載なし	死亡	メトトレキサート

B型肝炎による劇症肝炎は黄色で示した。

表3 レセプトDB解析により確認されたB型肝炎再活性化(疑い)の7例

症例	性別	年齢	関節リウマチ (治療期間)	関節リウマチ治療薬 (投与期間)	B型肝炎 (診断月)	B型肝炎 (検査回数)	B型肝炎 治療薬	急性肝炎 入院	転帰
1	女性	54	2010/1~2013/6	メトレキサート (2010/2~2013/6) アダリムマブ (2011/5~2013/5)	2012/06	HBs抗原(1) HBs抗体(1) HBc抗体(1) HBV DNA(7)	エンテカビル (2012/6~2013/6)	なし	治療継続
2	女性	64	2012/4~2012/10	メトレキサート (2012/4~2012/10) エタネルセプト (2012/4~2012/10)	2012/04	HBs抗原(1) HBs抗体(1) HBe抗原(1) HBe抗体(1) HBV DNA(2)	エンテカビル (2012/4~2012/9)	なし	保険期間 終了 (2012/10)
3	女性	66	2009/1~2013/6	メトレキサート (2009/1~2013/6)	2011/03	HBs抗原(3) HBs抗体(1) HBc抗体(9) HBe抗原(1) HBe抗体(9) HBV DNA(2)	エンテカビル (2011/10~2013/4)	なし	治療継続
4	男性	67	2012/11~2013/6	タクロリムス (2013/6)	2013/6	HBs抗原(2) HBs抗体(1) HBc抗体(2) HBe抗原(1) HBe抗体(1)	エンテカビル (2013/6)	なし	治療継続
5	女性	66	2012/2~2013/6	タクロリムス (2012/2~2013/6)	2012/02	HBs抗原(1) HBe抗原(2) HBe抗体(2) HBV DNA(6)	エンテカビル (2012/7~2013/6)	なし	治療継続
6	男性	60	2012/1~2013/6	メトレキサート (2012/1~2013/6)	2012/03	HBe抗原(1) HBe抗体(1)	ラミブジン (2012/3~2013/6)	なし	治療継続
7	女性	52	2011/4~2013/6	メトレキサート (2011/4~2013/6) アバタセプト (2011/4~2013/3)	2011/04	HBs抗原(8) HBs抗体(1) HBc抗体(1) HBe抗原(5) HBe抗体(5) HBV DNA(23)	エンテカビル (2011/4~2011/6)	なし	治療継続

症例3は眼科入院あり(2011/2)、症例4は骨髄異形成症候群で入院あり(2012/12~2013/6)、
症例5は大腿骨骨折で入院あり(2012/1)

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究
研究分担報告書

肝炎診療のコスト算出に関する研究

研究分担者 池田俊也（国際医療福祉大学薬学部教授）

研究要旨

本研究では、保険者から収集されたレセプトデータを用い、実診療を反映した医療費の算出を試みた。

研究方法

株式会社日本医療データセンター(JMDC)が健康保険組合より収集し構築したレセプトデータベースを用いて、レセプトに記載された疾患名、治療行為、薬剤名等より、肝炎に関連する9種類の病態を把握し、その医療費を算出把握することを目的とした。

結果

9種類の病態について、1か月当たりの医療費が把握された。1か月当たりのレセプト点数が最も高額であったのは肝移植の275820.7点、もっとも低かったのは慢性肝炎の5362.6点であった。しかし、代償性肝硬変等のいくつかの病態については症例数が少なく、他の情報源等を用いたさらなる検証が必要と考えられた。

まとめ

保険者から収集されたレセプトを用いることにより、実診療を反映した医療費の算出を行うことが可能であった。算出方法等に一定の限界はあるものの、この結果は、肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果を推計するために有用な情報となりうるものと考えられた。

A. 研究目的

肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果を推計するためには、その基礎的情報として、各病態に対応した医療費を算出する必要がある。

先行研究では、標準的な診療のモデルを作成し各診療行為の価格を積み上げたものや、1医療機関におけるレセプト調査を行ったものなどがみられるが、実診療とのかい離の可能性や、特定の医療機関における診療の特性などが反映されている可能性がある。

そこで今回は、保険者から収集されたレセプトデータを用い、実診療を反映した医療費の算出を行うことを目的とした。

B. 研究方法

株式会社日本医療データセンター(JMDC)が健康保険組合より収集し構築したレセプトデータベースを用いて分析を行った。レセプトデータベースに含まれるレセプトの期間は、2008年1月～2014年6月である。

これらのレセプトに記載された疾患名、治療行為、薬剤名等より、肝炎に関連する各病態を把握し、その医療費を算出把握することを目的とした。具体的には、表1に示したルールに従い、9種類の病態について一ヶ月あたりの医療費を算出した。ある患者について同一月に複数の病態に該当する場合には、あてはまる病態の中で表1の最も上位のもののみ該当するものとした。

例えば、(3)肝移植と(4)肝がんの両方に該当する場合には(3)肝移植のみに該当するものとした。

(倫理面への配慮)

提供されたレセプトデータは匿名化処理がなされており、受診した医療機関名についても提供を受けていない。さらに、集計値のみについて公表を行うこととし、個人情報やプライバシーの保護に関して万全の配慮を行った。

C. 研究結果

分析結果を表2に示した。慢性肝炎の患者数が最も多く27801名であり、1か月当たりのレセプト枚数は1.5枚、レセプト点数は5362.6点であった。1か月当たりのレセプト点数が最も高額であったのは肝移植の275820.7点であった。

なお、代償性肝硬変の患者は17名しか該当しなかったことから、肝不全と病態が重複している可能性を考え、肝不全の病態を除いて同様の解析を行った。しかし表3のように代償性肝硬変の患者は18名に留まり、1か月あたりのレセプト点数に大きな違いは認められなかった。

D. 考察

保険者から収集されたレセプトは、患者が複数施設を受診した場合であってもすべての受診情報が把握可能であり、より網羅的な情報源になりうる。しかし、肝炎の関連する診療以外の費用も含まれることとなり、これらの費用をどのように扱うかが課題となる。今回はすべての医療費について集計を行ったが、肝炎とは明らかに関連のない疾患については除外すべきとの考え方もあることから、今後、その取り扱いについてさらに検討が必要である。

また、代償性肝硬変や肝移植については症例数がきわめて少なかったことから、他の情報源等を用いたさらなる検証が必要と考えられた

また、レセプトに付与された病名が実際

の病態を正確に反映していない可能性もあることから、今後、集計の方法について再検証の必要があると考えられる。

E. 結論

保険者から収集されたレセプトを用いることにより、実診療を反映した医療費の算出を行うことが可能であった。算出方法等に一定の限界はあるものの、この結果は、肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果を推計するために有用な情報となりうるものと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

- 1) 論文発表 なし
- 2) 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 肝炎に関連する各病態の把握方法

病態	傷病	医薬品	診療行為
(1) B型肝炎で抗ウイルス療法実施中	ICD10 小分類 B16 または細分類 B181	インターフェロン、エンテカビル、ラミブジン、アデホビルのいずれか	
(2) C型肝炎で抗ウイルス療法実施中	ICD10 細分類 B171、B182	インターフェロン、リバビリンのいずれか	
(3) 肝移植（肝移植を受けて1年以内）			診療点数早見表区分コード K697-5、K697-7
(4) 肝不全	ICD10 小分類 K72		
(5) 肝がん	ICD10 小分類 C22 または細分類 B787		
(6) 肝移植後（肝移植を受けてから1年以上以降）	ICD10 細分類 T864、Z944		
(7) 代償性肝硬変	標準傷病名 代償性肝硬変		
(8) 非代償性肝硬変（黄疸、腹水、脳症等）	標準傷病名 非代償性肝硬変		
(9) 慢性肝炎の患者	K73		

表2 集計結果

病態	患者数	平均年齢	一ヶ月あたりの レセプト枚数	一ヶ月あたりの レセプト点数
(1) B型肝炎で抗 ウイルス療法実施中	1608	44.7	1.5	18355.4
(2) C型肝炎で抗 ウイルス療法実施中	968	48.7	1.6	27169.9
(3) 肝移植	20	25.4	1.7	275820.7
(4) 肝不全	4935	39.6	1.8	19112.5
(5) 肝がん	3607	53.9	1.9	31622.3
(6) 肝移植後	103	19.7	1.6	21780.9
(7) 代償性肝硬変	17	51.8	1.5	8708.5
(8) 非代償性肝硬 変(黄疸、腹水、脳 症等)	180	54.4	1.7	21465.3
(9) 慢性肝炎の患 者	27801	45.1	1.5	5362.6

表3 集計結果（肝不全に関する集計を除いた場合）

病態	患者数	平均年齢	一ヶ月あたりの レセプト枚数	一ヶ月あたりの レセプト点数
(1) B型肝炎 で抗ウイルス療 法実施中	1608	44.7	1.5	18355.4
(2) C型肝炎 で抗ウイルス療 法実施中	968	48.7	1.6	27169.9
(3) 肝移植	20	25.4	1.7	275820.7
(4) 肝不全	N/A	N/A	N/A	N/A
(5) 肝がん	3715	54.0	1.9	31654.7
(6) 肝移植後	109	20.4	1.5	21424.6
(7) 代償性肝 硬変	18	52.2	1.6	9116.3
(8) 非代償性 肝硬変（黄疸、 腹水、脳症等）	242	54.5	1.8	23058.2
(9) 慢性肝炎 の患者	27903	45.1	1.6	5426.6

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究
分担研究報告書

C型肝炎ウイルス治療の医療経済評価
～ジェノタイプ1型 HCV 肝炎に対する新薬の医療経済評価～

研究分担者 石田 博（山口大学大学院医学研究科医療情報判断学 教授）
研究協力者 須賀万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）

研究要旨：従来の抗ウイルス療法に対して治療抵抗性であったジェノタイプ1型慢性C型肝炎に対し、近年、治療効果の高い薬剤が臨床導入されている。今回、1.未治療患者に対する第2世代プロテアーゼ阻害薬である simeprevir と peginterferon、ribavirin の3者併用療法と既存薬との費用対効果比較、および、2.前回治療で効果の見られなかった患者（無反応：null-response、あるいは、部分反応：partial response）を示した既治療患者に対する経口抗ウイルス薬である daclatasvir と asunaprevir の2剤併用療法と既存薬との費用対効果比較を公的保険支払い者の立場で検討した。その結果、いずれも従来薬と比較し cost-saving の結果となり費用対効果に優れた治療法であることが示唆された。

A. 研究目的

C型慢性(HCV)肝炎は輸血による新規の感染はほぼ皆無となり新たな感染は激減しているとされるが、高齢者を中心に多くの患者が残されている。

HCV 肝炎に対する抗ウイルス療法は、インターフェロン治療に始まり、しばらくは peginterferon、ribavirin 併用治療が標準治療とされてきたが、難治性のジェノタイプ1型 HCV 肝炎ではその持続的ウイルス陰性率(SVR)は5割弱とその効果は十分ではなかった。しかし、近年、新たにプロテアーゼ阻害薬として telaprevir が導入された後、simeprevir、daclatasvir、asunaprevir と次々に新薬が導入され、難治性であるジェノタイプ1型 HCV 肝炎においても高い治療効果が得られるようになってきた。

本研究班では、昨年までにジェノタイプ1型 HCV 肝炎に対する第一世代のプロテアーゼ阻害薬である telaprevir と peginterferon、ribavirin の3剤併用療法

(TPR)と peginterferon、ribavirin の併用療法(PR)との比較における費用対効果について報告してきた[1]。今年度は、そのモデルをもとに、1. 未治療患者に対する第2世代プロテアーゼ阻害薬である simeprevir と peginterferon、ribavirin の3者併用療法、(SPR)、および、2. 前回治療で無反応(null-response)、あるいは部分反応(partial response)の治療抵抗性既治療患者に対する経口抗ウイルス薬の daclatasvir と asunaprevir の2剤併用療法(DA)の費用対効果を検討したので報告する。

B. 研究方法

昨年度までに構築、報告した HCV 肝炎自然歴モデルを用い、日本で行われた臨床研究の結果をもとに検討を行った。いずれも分析は公的医療費支払い者の立場で行い、分析の時間水平は生涯、そして割引率は年間3%とした。

自然歴モデルの推移確率、病態別の費用

と効用値については昨年度報告のデータを用いた[1]。

1) 治療歴のないジェノタイプ1型 HCV 肝炎患者に対する SPR と従来薬の TPR、および、PR の費用対効果

SPR(simeprevir 100mg/日 12 週間+PR24 週間)の比較対照は、TPR (telaprevir 2250mg/日 12 週間+PR24 週間)、および、PR48 週間とした。対象とするコホートは、年齢性別は、SPR の検討を行った研究における対象の属性にあわせ、年齢 55 才、男性 35%とした [2]。

モデルおよび分析の前提は以下の通りとした。

1. 治療による効果は持続的ウイルス陰性、すなわち、抗ウイルス療法治療終了後 24 週における HCVRNA の陰性化率 (SVR) とした。SVR となった患者では、その後の肝硬変、肝細胞癌への移行はないものとした。また、非 SVR 例の予後は未治療と同じとした。

2. 治療における副作用は、副作用による全薬剤の中止、および、重症の薬疹のみを対象とした。また、副作用による薬剤中止は治療期間の半分の期間で起こるとした。

3. 治療により SVR に至った場合の効用、費用は非活動性慢性肝炎と同様とし、自然寛解による場合には健康人と同様とした。

これらの薬剤間で直接比較を行った研究は見いだせず、日本で行われた臨床研究の 3 結果 [2-4] をもとにその効果を間接比較するため、network meta-analysis を行った[11]。その結果を表 2 に示す。

2) 過去のインターフェロン製剤を主体とした抗ウイルス治療に無反応であったジェノタイプ 1 型 HCV 肝炎患者に対する DA と従来薬の PR および、TPR の費用対効果

DA (daclatasvir 60mg/日 + asunaprevir 200mg/日 24 週間) との比較対照は、TPR、PR、抗ウイルス療法なし (無治療) とし、1) と同じ自然歴モデル、病態費用と効用値を用いて分析を行った。対象コホートは、DA における Phase 3 研究の患者属性に合

わせ年齢 60 才、男性 50%とした [5]。

日本における治療効果についての臨床研究概要を表 3 に示すが、いずれも単一治療の効果を見たもので直接比較ができなかったことから McEvan P らの分析で採用された Broglio らの network meta-analysis の結果を用いた [9]。すなわち、DA、TPR、PR の SVR (SD) は各々、0.74 (0.097)、0.420(0.074)、0.080(0.026)とした。

C. 結果

1) 治療歴のないジェノタイプ 1 型 HCV 肝炎患者に対する SPR と従来薬の PR および、TPR の費用対効果

基本分析 (表 4) では、SPR は無治療、PR、TPR と比較し、各々 3.3 年、1.5 年、0.4 年の期待余命の延長、および、各々 4.0、1.8、0.5 QALYs の延長となった。それにもなう生涯費用は、SPR は各々と比較し、170 万、145 万、58 万円の減額となり、いずれに対しても cost-saving の結果であった。

感受性分析においても SPR の他の治療法に対する費用対効果の優位性は、SPR、TPR の治療効果で PR に対する SVR のオッズ比の 95%信用区間の重なり範囲の一部を除いてロバストであった。確率的感受性分析においては、500 万円/QALY の支払い閾値条件下で SPR は 82%の確率で費用対効果の面から選択される結果であった。

2) 過去のインターフェロン製剤を主体とした抗ウイルス治療に無反応であったジェノタイプ 1 型 HCV 肝炎患者に対する DA と従来薬の PR および、TPR の費用対効果

基本分析 (表 5) では、DA は無治療、PR、TPR に比較し、各々、2.1 年、1.9 年、1.0 年の期待余命の延長、また、各々 2.6、2.5、1.3 QALYs の延長となった。それにもなう生涯費用については、SPR は各々と比較し、76 万、281 万、150 万円の減額となりいずれに対しても cost-saving の結果であった。

感受性分析においても DA の他の治療法

に対する費用対効果の優位性は変わらず確率的感受性分析においては、500万円/QALYの支払い閾値の条件下で99%の確率において費用対効果の面から選択される結果であった。

D. 考察

2011年のプロテアーゼ阻害薬 telaprevir の臨床導入以後、第2世代プロテアーゼ阻害薬の simeprevir、そして、経口薬の daclatsvir、asunaprevir (DA) と次々に効果の高い新薬が導入されている。その中で従来の peginterferon、ribavirin 2剤併用 (PR) に telaprevir を加えた3剤併用療法 (TPR) は、ウイルス陰性化率が高い一方で、副作用、特に重篤な皮疹や腎機能、貧血等の頻度が高いことが問題であった。その後、さらに効果が高く副作用の少ない simeprevir の導入、さらに2014年にはインターフェロン注射が不要な経口抗ウイルス薬である DA が導入されたことから今回の分析を行った。

今回の結果を費用面からみると、抗ウイルス薬のみのフルコースにおける治療費は、表4のように PR、TRP、SPR、DA で各々、230万、223万、225万、265万円である。DA 以外では加えて入院医療費、および、週1度の注射のための外来受診が加算されることから、抗ウイルス療法総額の差異はそれほど大きくはない。そのため、効果がより高いものは、抗ウイルス療法総費用の差額以上に疾患の進展による医療費の増加を減少させることで相殺され、いずれの分析でも cost-saving の結果となったと考えられる。

今回の分析には、その方法にいくつかの問題がある。まず、今回の分析は昨年までの自然歴モデルをもとに行ったものであるが、それには年齢や線維化率の違いによる病態進展の違いが反映されていない [10]。すなわち、高齢者になるほど線維化の進展が遅くなることから、より高齢者に適用するほど疾患進展阻止による効果が過大評価

される結果となる。今後、副作用の少ない新薬がより高齢者にも適用されることが予想されることから、それらに応じられる自然歴モデルの精緻化は重要な課題である。

次に、今回の既治療に対する治療効果のなかった患者への DA など抗ウイルス療法の効果については、日本においては、2剤以上の薬剤の比較研究はなく、海外の network meta-analysis の結果 [9] を用いた。また、未治療患者では SPR、TPR の PR 治療に対する SVR のオッズ比の推定を network meta-analysis により行った [11]。しかし、論文数が少なかったため SVR のオッズ比の信用区間が広くなり、未治療患者における SPR と TPR における感受性分析では 95%信用区間の一部の重なり部分で結果に影響が見られた。直接比較の論文がない場合には network meta-analysis を用いた間接比較が必須となるが、比較する薬剤の組み合わせやその論文数によって大きく影響を受けるため、その結果の解釈には注意が必要である。

今後、HCV 肝炎に対する費用対効果モデルの精緻化、および、海外の論文に日本の論文を加え、共変量に日本と海外を組み入れた network meta-analysis を加えて、さらに精度の高い分析を行っていく必要がある。

E. 参考文献

- [1] 石田 博、四柳 宏 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 厚労科研費「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25年度総合報告書。
- [2] Hayashi N, Izumi N, Kumada H, et al. Simeprevir with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan: CONCERTO-1, a phase III trial. *J Hepatol.* 2014;61:219-27 PMID: 24727123
- [3] Kumada H, Toyota J, Okanoue T. et.

- al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan *J Hepatol.* 2012;56:78-84 PMID: 21827730
- [4] Hayashi N1, Seto C, Kato M, Komada Y, Goto S. Once-daily simeprevir (TMC435) with peginterferon/ribavirin for treatment-naïve hepatitis C genotype 1-infected patients in Japan: the DRAGON study. *J Gastroenterol.* 2014 ;49:138-47 PMID: 24005956
- [5] Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et. al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology.* 2014;59:2083-91. PMID: 24604476
- [6] Izumi N, Hayashi N, Kumada H, et. al. Once-daily simeprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-experienced HCV genotype 1-infected patients in Japan: the CONCERTO-2 and CONCERTO-3 studies. *J Gastroenterol.* 2014;49:941-53. PMID: 24626851
- [7] Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, et. al. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2012;19:e134-42. PMID: 22239511
- [8] Oze T, Hiramatsu N, Mita E, et. al. A multicenter survey of re-treatment with pegylated interferon plus ribavirin combination therapy for patients with chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol Res.* 2013;43:35-43. PMID: 23332086
- [9] McEwan P, Ward T, Webster S, et. Al. Estimating the long-term clinical and economic outcomes of daclatasvir plus asunaprevir in difficult-to-treat Japanese patients chronically infected with hepatitis C genotype 1b. *Value Health regional issue 3C 2014:* 136-145
- [10] Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology* 2008; 48(2): 418-31 PMID: 18563841
- [11] Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, Graphical tools for network meta-analysis in STATA. *PLoS One.* 2013;8:e76654 PMID: 24098547

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的所有権の取得など

1. 特許許可 なし
2. 実用新案登録 なし

表 1 : 治療効果比較 : TPR vs. SPR (CONCERTO-1, DRAGON) (未治療患者)

	Kumada H. et. al. (<i>J Hepatol</i> 2012;56:78-84) PMID: 21827730		Hayashi N CONCERTO-1 (<i>J.Hapatology</i> 2014;61:219-227) PMID:24727123				Hayashi N, DRAGON (<i>J Gastroenterol.</i> 2014;49:138-47) PMID: 24005956					
	PR(48W)		Telaprevir12W +PR(24W)		PR(48W)		Simeprevir 12W +PR(24W)		PR(48W)		Simeprevir 12W +PR(24W)	
	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate
患者特性	63		126		60		123		13		26	
平均年齢 (範囲 or SD)	55	(20-65)	53	(20-65)	54.5	(30-69)	56	(23-69)	54	(20-66)	56	(22-69)
男性	33	0.52	66	0.52	24	0.40	39	0.32	7	0.54	10	0.39
効果												
SVR (治療終了後24W)	31	0.49	92	0.73	34	0.57	109	0.89	6	0.46	20	0.77
PRを基準とした Odds比(95%CI)	-		2.79(1.49-5.25)		-		5.95(2.80-12.67)		-		3.89(0.94-16.1)	
副作用による全薬剤中止	14	0.22	21	0.17	5	0.08	6	0.05	2	0.15	3	0.12
PRを基準とした Odds比(95%CI)	-		0.70(0.33-1.49)		-		0.56(0.16-1.93)		-		0.71(0.10-4.93)	
重症皮疹	0	0.00	4	0.03	0	0.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

表 2 : 治療効果 (Network meta-analysis) : TPR vs. SPR (CONCERTO-1, DRAGON)

	SVR24*	投与中止*
SPR	5.13 (1.92-13.72)	0.58 (0.20-1.68)
TPR	2.79 (0.92-8.5)	0.70(0.21-2.37)
PR	0.522(0.509-0.611)	0.153(0.067-0.239)

*SPR,TPRはPRに対するOdds比 PRはプール値(率)

表 3 : 治療効果比較 : DA vs. SPR vs. TPR vs. PR (既治療にて無反応の患者)

Treatment Study PMID	DCV+ASV Kumada H. 24604476 Daclatasvir 60mg+ Asunaprevir 100mg 24W	Simeprevir+PR24W Izumi N. (CONCERTO2 &3) 24626851 Simeprevir 100mg 12W+ P(α2a)R 24W/48W	Telaprevir+PR24W Hayashi N. 22239511 Telaprevir 2250mg 12W+ P(α2b)R 24W	PR48W Oze T. 23332086 PR(α2a/2b)48W				
	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate
Baseline Characteristics	87		53		32		32	(≥5log IU/ml)
Age, Mean (range or SD)	60	(42-74)	60	(30-70)	57.5	(40-65)	59.6	18.8(SD)
Male	39	0.448	27	0.509	17	0.531	18	0.563
HCV RNA	6.8	(4.7)	6.4	(4.6-7.3)	6.78	(6.0-7.7)	5.90	
Cirrhosis	11	0.126	excluded		ND			
Viral Negative								
Early Viral Response(~12W)	77	0.885	44	0.830	-			
SVR: original value	70	0.805	27	0.509	11	0.344	3	0.11*
Network Metaanalysis (SD) (From McEwan P et.al.)		0.74(0.097)				0.42(0.074)		0.08(0.026)
Safety								
Withdraw due to adverse event	2	0.023	2	0.038	4	0.125	-	0.140**
Death	0		0		0	0.000		
Severe Eruption(>G3)	0		1	0.010	2	0.063		

†1/104 :(All CONCERTO-2)

*≥5log IU/ml

**From McHutchinson data

表 4 : 基本結果 未治療患者における SPR と従来薬との費用対効果

Strategy	Cost	Δ Cost	LY	ΔLY(Years)	QALY	ΔQALY	ICER	
							/LY	/QALY
SPR	5,787,000	0	18.4	0.0	15.8	0.0	-	-
TPR	6,363,000	576,000	18.0	-0.4	15.3	-0.5	D*	D
PR	7,241,000	1,454,000	16.9	-1.5	14.0	-1.8	D	D
No treatment	7,494,000	1,707,000	15.1	-3.3	11.9	-4.0	D	D

*Dominated

表 5 : 基本結果 既治療 (無反応) 患者における DA と従来薬との費用対効果

Strategy	Cost	Δ Cost	LYs	ΔLYs	QALYs	ΔQALYs	ICER	
							/LYs	/QALYs
DA	5,943,000	0	15.8	0.0	13.5	0.0		
NoRx	6,701,000	758,000	13.8	-2.1	10.8	-2.6	D	D
TPR	7,444,000	1,500,000	14.8	-1.0	12.2	-1.3	D	D
PR	8,752,000	2,809,000	13.9	-1.9	11.0	-2.5	D	D

表 6 : 薬剤単価と期間全体における総額

治療薬剤	単価	期間全体	総額
PR48 PegIFN α 2b	1.5 μ g/Kg/W		
ペグイントロン100 μ g/W	30,332	1,455,936	2,299,968
Ribavirin	800mg/日		
レベトールカプセル200mg	628	844,032	
TPR Telaprevir	2250mg/日		
テラピック250mg	1,430	1,080,778	2,230,762
PegIFN α 2b + Ribavirin		1,149,984	
SPR Simeprevir	100mg/日		
ソブリアード100mg	13122.8	1,102,315	2,252,299
PegIFN α 2b + Ribavirin		1,149,984	
OCD, Daclatasivir	60mg/day		2,645,563
ダクルインザ60mg	9186	1,543,248	
Asunaprevir	200mg/日		
スンベペラ100mg	3280.7	1,102,315	

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
我が国のウイルス性肝炎対策に資する医療経済評価に関する研究
分担研究報告書

C型肝炎ウイルス治療の医療経済評価
～最新のエビデンスに基づくモデルの精緻化の検討～

研究分担者 須賀万智（東京慈恵会医科大学 環境保健医学講座 准教授）

研究要旨

C型肝炎ウイルス（HCV）治療は数年内で大きく変わり、インターフェロン（IFN）以外の新規治療薬の開発導入により、抗ウイルス療法を高齢者にも適用できる可能性が出て来た。平成 23～25 年度厚労科研費「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」において構築した HCV 対策の医療経済評価に用いる統計モデル（マルコフモデル）について、病態推移確率を年齢別に改め、モデルの精緻化を検討した。また、最近の抗ウイルス療法（3 剤併用療法、経口薬治療）に関してシミュレーションに必要なデータを得るため、国内臨床試験の報告を調べた。

A. 研究目的

肝炎ウイルスは持続感染により肝硬変や肝細胞癌を引き起こす。日本には、持続感染者が B 型（HBV）110～140 万人、C 型（HCV）190～230 万人存在すると推定され、国内最大の感染症として、肝炎ウイルス検査、医療費助成、診療体制の整備拡充などの総合的な対策が進められている。

肝炎ウイルス治療は、近年、急速に進歩し、特に HCV は抗ウイルス療法でウイルス排除に至る割合が飛躍的に向上している。その一方、抗ウイルス療法には、高額な医療費が掛かり、医療（保険）財政への負担が大きい。今後の医療政策の方針を考える基本データとして、費用と効果のバランスを推計する医療経済評価が求められる。

平成 23～25 年度厚労科研費「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」において HCV 対策の医療経済評価に用いる統計モデル（マルコフモデル）を構築した[1]。HCV 感染が判明してから死亡するまでの病態推移を確率論的にシミュレーションするもので、文献レビューを

行い、当時の最新のエビデンスを組み入れ、モデルとしての妥当性を確認した。しかし、前述のとおり、肝炎ウイルス治療は数年内で大きく変わり、インターフェロン（IFN）以外の新規治療薬の開発導入により、抗ウイルス療法を高齢者にも適用できる可能性が出て来た。そのため、年齢別の病態推移の違いを検討して、モデルの精緻化を図る必要がある。本研究では、最近の HCV 研究の文献を調べ、既存モデルのアップデートを検討した。

B. 研究方法

平成 23～25 年度厚労科研費「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」において構築した HCV 感染者のマルコフモデルを図 1 に示した。今回のアップデートの検討は、モデルの構造は既存モデルの 9 ステージのながれを踏襲するものとして、表 1 の病態推移確率を年齢別に設定することを目指した。

PubMed と医中誌を用いて、HCV 感染者のマルコフモデルを示した文献、HCV 感染