

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型肝炎(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のみ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. (J Hepatol 2012;56:78-84) PMID: 21827730				Hayashi N CONCERTO-1 (J.Hapatology 2014;61:219-227) PMID:24727123				Hayashi N, DRAGON (J Gastroenterol. 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												
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 Cdds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 Cdds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	DCV+ASV		Simeprevir+PR24W		Telaprevir+PR24W		PR48W	
Study	Kumada H.		Izumi N. (CONCERTO 2 &3)		Hayashi N.		Oze T.	
PMID	24604476		24626851		22239511		23332086	
	Daclatasvir 60mg+ Asunaprevir 100mg 24W		Simeprevir 100mg 12W+ P(α2a)R 24W/48W		Telaprevir 2250mg 12W+ P(α2b)R 24W		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	Δ LYs	QALYs	Δ QALYs	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		
レボートルカプセル200mg	628	844,032	
TPR Telaprevir	2250mg/日		
テラビック250mg	1,430	1,080,778	2,230,762
PegIFN α 2b + Ribavirin		1,149,984	
SPR Simeprevir	100mg/日		
ソプリアード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	