

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

者の病態推移を年齢別に示した文献を検索した。また、最近の抗ウイルス療法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。

図1 HCV感染者のマルコフモデル [1]

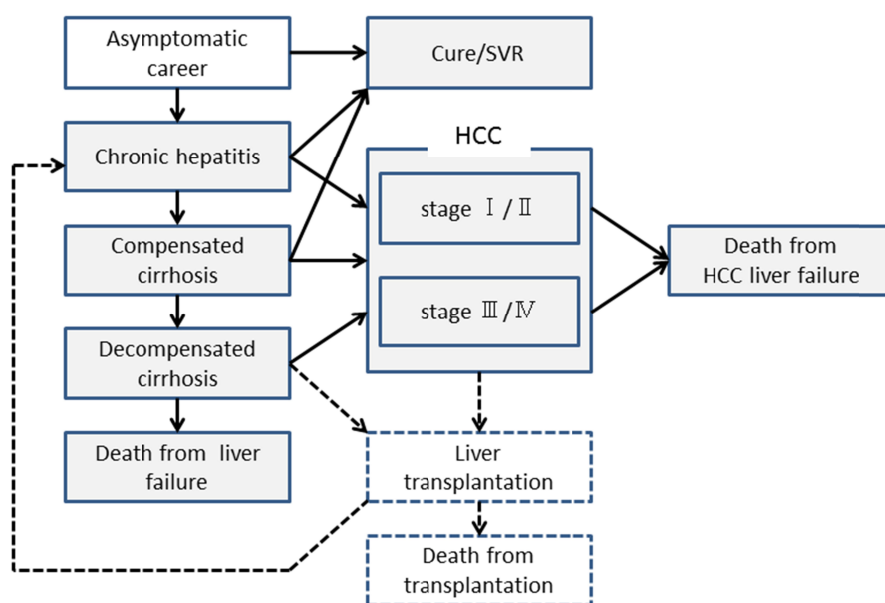


表1 抗ウイルス療法非実施条件下の年間推移確率 [1]

From	To	Base case
Asymptomatic career (AC)	Cure	0.005
	CH	0.0605
Chronic hepatitis (CH)	Cure	0.00001
	CLC	0.019
	HCC	0.029
Compensated cirrhosis (CLC)	Cure	0
	DLC	0.056
	HCC	0.056
Decompensated cirrhosis (DLC)	HCC	0.056
	Death	0.151
Hepatocellular carcinoma (HCC) stage / stage /	Death	0.118
	Death	0.222
Percentage of stage /		0.074

## C. 研究結果

### 1) 年齢別の病態推移確率に関する検討

C型慢性肝炎の自然経過において高齢が進展のリスクになると指摘されているのは肝線維化（慢性肝炎 CH から肝硬変 LC への移行）と肝発癌（慢性肝炎・肝硬変から肝細胞癌 HCC への移行）である[2]。今回のアップデートの検討はこれらの過程の推移確率を対象とした。

HCV 感染者のマルコフモデルを示した

先行研究において病態推移確率を年齢別に設定したものが7研究あった（表2）。いずれも自然経過のモデル化を目的とした研究であり、肝線維化の推移確率を性・年齢別か年齢別に設定していた。肝発癌の推移確率を年齢別に設定したものは見当たらなかった。医療経済評価（例えば、抗ウイルス療法の費用対効果の推計など）を目的とした研究には、病態推移確率を年齢別に設定したものは見当たらなかった。

表2 HCV 感染者のマルコフモデルで年間推移確率を年齢別に設定した研究

筆頭著者, 雑誌 発行年 PubMed Index	設定部分 設定区分
Pokorski R, J Insur Med 2000 PMID: 16104370	慢性肝炎から肝硬変への移行 性×年齢(20/30/40/50歳以上)
Pokorski R, J Insur Med 2001 PMID: 11317876	慢性肝炎から肝硬変への移行 性×年齢(50歳未満/50歳以上)
Salomon J, Am J Epidemiol 2002 PMID: 12370165	線維化の進展 性×年齢(<20 /20/30/40/50/60/70歳以上)
Sypsa V, J Viral Hepat 2004 PMID: 15230860	線維化の進展 性×年齢(<20/20/30/40/50/50歳以上)
Deuffic-Burban S, J Hepatol 2008 PMID: 18538441	線維化の進展 性×年齢(<40/40/50/60/70歳以上)
Lehman E, J Viral Hepatol 2009 PMID: 19413698	慢性肝炎から肝硬変への移行 年齢(40歳未満/40歳以上)
Davis G, Gastroenterology 2010 PMID: 19861128	線維化の進展 性×年齢(50歳未満/50歳以上)

日本の HCV 感染者の調査研究のうち、年齢別の病態推移確率を示したものが2研究あった（表3）。Matsumura らの研究は1大学病院を受診した患者をレトロスペクティブに分析したもので、推移確率の計算方法が適当でなかった[3]。Yatsunami らの研究は1国立病院を受診した CH 患者を追

跡したもので、IFN 治療を受けた者が対象に含まれていた[4]。

このほか、Thein らが線維化の進展に関するメタアナリシス(日本のデータを含む)を行い、ステージ間の推移確率を感染時年齢(<20/20-29/30歳以上)や感染期間(<10/10-19/20年以上)別に比較していた[5]。

表3 日本の HCV 感染者の疫学調査で年間推移確率を年齢別に計算した研究

筆頭著者, 雑誌 発行年 PubMed Index	設定部分 設定区分
Matsumura H, J Viral Hepat 2000 PMID: 10886535	線維化の進展 性×輸血時年齢(30歳未満/30歳以上)
Yatsunami H, J Gastroenterol Hepatol 2000 PMID: 10921392	肝細胞癌の発症 年齢(50歳未満/50歳以上)

2) 最近の抗ウイルス療法に関する検討  
 ウイルス排除の有効性が期待される  
 HCVの抗ウイルス療法として、ペグインターフェロン(PegIFN)とリバビリン(RBV)を基盤とする3剤併用療法とIFN非使用の経口薬治療が注目されている[6]。3剤併用療法は3剤目としてテラプレビル(TVR)

またはシメプレビル(SMV)を追加する(表4)。経口薬治療はダクラタスビル(DCV)とアスナプレビル(ASV)の併用による(表5)。いずれも従来の治療を上まわる効果が示された。特に経口薬治療は、重大な有害事象を認めず、有効性・安全性ともに優れるという結果であった。

表4 3剤併用療法の国内臨床試験

筆頭著者, 雑誌 発行年 PubMed Index	臨床試験 対象患者 治療内容
Kumada H, J Hepatol 2012 PMID: 21827730	open-label phase 3 study Genotype 1, IFN 未治療 (n=126) TVR 2250mg,12weeks, PegIFN+RBV 24weeks
Oze T, J Gastroenterol 2014 PMID: 24806033	multicenter randomized controlled trial Genotype 1, IFN 治療歴を問わず (n=81) TVR 2250/1500mg,12weeks, PegIFN+RBV 24weeks
Hayashi N, J Gastroenterol 2014 PMID: 24005956	open-label phase 2 study (DRAGON study) Genotype 1, IFN 未治療 (n=92) SMV 50/100mg,12/24weeks, PegIFN+RBV 24/48weeks
Hayashi N, J Hepatol 2014 PMID: 24727123	open-label phase 3 study (CONCERTO-1 study) Genotype 1, IFN 未治療 (n=123) SMV 100mg,12weeks, PegIFN+RBV 24/48weeks
Izumi N, J Gastroenterol 2014 PMID: 24626851	open-label phase 3 study (CONCERTO-2,3 study) Genotype 1, IFN 無効/再発 (n=106/49) SMV 100mg,12/24weeks, PegIFN+RBV 24/48weeks
Kumada H Hepatol Res 2014 PMID: 24961662	open-label phase 3 study (CONCERTO-4 study) Genotype 1, IFN 未治療/無効/再発 (n=24/26/29) SMV 100mg,12weeks, PegIFN+RBV 24/48weeks

表5 経口治療薬の国内臨床試験

筆頭著者, 雑誌 発行年 PubMed Index	臨床試験 対象患者 治療内容
Chayama K, Hepatology 2012 PMID: 21987462	open-label phase 2a study Genotype 1b, IFN 無効 (n=10) DCV 60mg, ASV 1200-200mg, 24weeks
Suzuki Y, J Hepatol 2013 PMID: 23183526	open-label phase 2a study Genotype 1b, IFN 無効/適用外 (n=43) DCV 60mg, ASV 400mg, 24weeks
Kumada H, Hepatology 2014 PMID: 24604476	open-label phase 3 study Genotype 1b, IFN 無効/適用外 (n=222) DCV 60mg, ASV 200mg, 24weeks

#### D . 考察

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。

年齢別の病態推移確率に関する検討より、肝線維化の推移確率を年齢別に設定したマルコフモデルが 7 研究で示されていたが、日本の研究はなかった。日本の HCV 感染者の調査研究で、モデルに適用可能な推移確率を示した報告は見つからず、現時点において Thein らのメタアナリシスの結果が唯一のデータと考えられた。肝発癌の年齢差については、年齢が上がり感染持続期間が長くなるほど肝線維化が進行するため、線維化の進行度を反映して高齢者の HCC 発症率が高い値を示した可能性が考えられる。年齢が肝発癌速度に独立して関係することを裏付ける十分なエビデンスが見つからなかったことから、今回のアップデートの検討で、肝発癌の推移確率をあえて年齢別に設定する必要はないだろうと判断した。

最近の抗ウイルス療法に関する検討より、3 剤併用療法（2 種類）と経口薬治療（1 種類）の国内臨床試験の報告をまとめた。TVR（2011 年 11 月）、SMV（2013 年 12 月）に引き続き、2014 年 7 月、経口薬 2 剤（DCV、ASV）の製造販売が承認された。有効性・安全性ともに優れた経口薬治療が今後ひろく普及すると予想される。ただし、経口薬は高価であり、医療（保険）財政への負担を知るために、医療経済評価が必要である。現在の適応は IFN を含む治療法に不適格、不耐容、無効であった患者に限られるが、将来的に適応範囲を拡大された場合を含めて、経口薬治療を導入した場合と IFN を含む治療法（IFN + RBV、IFN + RBV + TVR、IFN + RBV + SMV）のみを実施した場合の

費用対効果を検討したい。

#### E . 参考文献

- [1] 須賀万智. C 型肝炎ウイルスの基本モデルの作成. 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] 日本肝臓学会. 慢性肝炎・肝硬変の診療ガイド 2013. 文光堂, 2013.
- [3] Matsumura H, Moriyama M, Goto I, Tanaka N, Okubo H, Arakawa Y. Natural course of progression of liver fibrosis in Japanese patients with chronic liver disease type C: a study of 527 patients at one establishment. *J Viral Hepat* 2000; 7(4): 268-75.
- [4] Yatsushashi H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15 Suppl: E111-6.
- [5] 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.
- [6] 今村道雄, 茶山一彰. C 型慢性肝炎の最新治療. *日本内科学会雑誌* 2014; 103(3): 625-9.

#### 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