

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 型肝炎の医療経済評価モデル

～慢性肝炎の線維化ステージを考慮した自然歴モデルの構築と妥当性の検証～

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）
研究協力者 猪飼 宏（山口大学大学院医学研究科医療情報判断学 准教授）
研究協力者 末永利一郎（山口大学大学院医学研究科医療情報判断学）

研究要旨： C 型慢性肝炎についての抗ウイルス療法の費用対効果を行う際に基盤となる自然歴モデルについて、慢性肝炎を 1 ステージとしたモデル（CH モデル）と線維化の進展を考慮したモデル（F モデル）による費用対効果に与える影響について検討を行った。自然歴モデルは Markov モデルを用い、前者では慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、死亡、後者では、慢性肝炎をその線維化により F0、F1、F2、F3 のステージに分類して構築した。また、その推移確率は、文献データに基づいて適用した。既存のコホート研究を元にした自然歴モデルの外的妥当性の検証を行い、F モデルで多変量推定による F ステージ間の遷移確率を適用することで最も既存のコホート研究結果に近似した結果を得る事ができ、日本の患者集団にも F モデルが適用可能と考えられた。それらのモデルを 2 つの抗ウイルス療法の国内第 3 相試験の結果を直接用いて比較した費用対効果分析の試行に適用すると CH モデルでは増分費用対効果比（ICER）で 550 万円/QALY であったが、F モデルでは 370～430 万/QALY であった。自然歴モデル構造による違いで ICER の一般に期待される閾値（500 万/QALY）をまたぐ結果となり、その適切な選択の重要性が示唆された。

A . 研究目的

C 型慢性肝炎（CHC）に対する抗ウイルス療法では難治性の 1 型でも近年の治療薬の進歩により 90～100%の持続的ウイルス反応（SVR）が得られるようになった。しかし、高い治療効果とともに治療薬は非常に高額であり、その費用対効果の検討は重要である。

CHC のような長期経過の費用対効果の推定では、一般に病態推移を考慮した Markov モデルによる自然歴モデルを基に行われることが多い。そのモデルは、臨床的な妥当性の検討から病態の進展を健康病態（health state）として表し、遷移確率を適用して構築した後、既存のコホート研究等と比較することで、モデルの外的妥当性を

検証することが行われる。

一方、CHC の自然歴モデルでは、従来、慢性肝炎を一つの病態ステージとして、肝硬変（LC）や肝細胞癌（HCC）などの進行病態への遷移を考慮したモデルとなっていたが [1] CHC は、線維化の進展により、肝細胞癌の発症率が異なり、また、治療効果で SVR になった場合には、線維化の退縮も期待されることから、近年、その線維化の病態推移を考慮したモデルによる費用対効果の検討が報告されることが多くなった。 [2]

そこで、今回、従来の慢性肝炎を一つの病態ステートとした自然歴モデル（CH モデル）と、線維化ステージの進展を考慮した自然歴モデル（F モデル）を構築し、そ

の外的妥当性の検証と抗ウイルス療法の費用対効果分析に対する影響について報告する。

B. 研究方法

1) 自然歴モデルの再構築

自然歴モデルとして従来、構築した CHC モデルでは、その推移病態を慢性肝炎、代償性肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、死亡とした。一方、線維化ステージを考慮した F モデルでは、METAVIR 等による慢性肝炎の線維化ステージに基づき、慢性肝炎を F0→F1→F2→F3 と遷移する病態とし、F3 から肝硬変(F4)と遷移するモデルとした。(図 1)

モデルにおける線維化ステージの遷移以外の遷移確率は、国内の文献データ、および、全国肝癌追跡データを適用したが、今回、F ステージ、および肝硬変からの肝細胞癌の発症率は Yoshida H らのコホート研究の結果を用いた。[3]

線維化ステージの遷移確率は、Thein HH らのシステマティックレビューの結果を適用した。[4] すなわち、遷移確率を全体でメタ解析を行った結果(全研究からの結果：固定値 1、感染期間が 20 年以上の結果：固定値 2)と多変量回帰モデルでの推定値(多変量推定値)を用いた。(表 1)

2) 治療モデルの構築

自然歴モデルを基にした治療モデルでは、効果指標を SVR として、それによりその後の線維化の進展はなく、また、肝細胞癌の発症が抑制されることとした。[5] また、F モデルにおいては F4→F3、F3→F2 と線維化の退縮を考慮した。[6] その病態遷移図を図 2 に示す。

治療モデルにおける病態毎の費用、QOL 値については厚生労働省研究班のデータを用いた。[7,8] なお、F0～F3 における、効果、年間費用と QOL 値は慢性肝炎と同等とした。モデルは TreeAge Pro 2015(TreeAge software,inc.) 上で構築を行った。

3) モデル構造の妥当性の検証

今回構築した自然歴モデルの妥当性について、次の 4 群での比較を行った。すなわち、従来の研究班の自然歴モデルで肝細胞癌への移行確率のみ修正したもの(CH モデル)、線維化ステージモデルで固定の遷移確率によるもの(F-固定値 1 モデルと F- 固定値 2 モデル)、線維化ステージモデルで多変量アルゴリズムによる遷移確率によるもの(F-多変量モデル)である。

内的妥当性の検証後に既存のコホート研究との比較による外的妥当性の検証を行った。外的妥当性については Kasahara A. らの生存率[9]、Ikeda K らの肝硬変の累積発症率[10]、Yatsushashi H らの肝細胞癌の累積発症率[11]との比較を行った。それぞれの検証では、モデルのパラメータに各々の論文のコホートの年齢、性比、F ステージ比を当てはめた。さらに多変量モデルでは、Ikeda K らのコホートのように輸血歴、大量飲酒者の割合がわかっている場合はその値を用い、それ以外のパラメータについては、それぞれのパラメータの取り得る範囲を予め設定して、最も良いものを採用した。

また、生存率ではマルコフコホート解析、累積発症率については試行毎のランダムウォークのマイクロシミュレーション(1,000,000 回の試行)を行い検討した。

結果は、論文内に記載された 5,10,15 年での率、および、それぞれの論文の図(グラフ) を Grab it!(Datatrend Software, Inc.)を用いて読みとり再現したものと比較した。

4) モデル構造の違いによる影響の検証

本研究ではモデル構造の違いがそれを用いた抗ウイルス療法等の費用対効果分析の結果にどの程度影響するかを検証する目的で、Simeprevir + Peginterferon + Ribavirin(SPR)と Sofosbuvir + Ledipasvir (SOF/LDV) の費用対効果を検討した。その効果について、この両薬剤については、直接比較をした無作為化比較試験は国内外ともに報告を見いだせなかったこと、両剤

の純粋な費用対効果ではなくモデルの違いによる影響の度合いを確認する目的であることから、国内第3相試験の結果 [12,13] を直接用いて、モデル構造の違いの影響を確認することにした。(表2)

治療対象のコホートは、上記の Ikeda K らの論文のコホートと同じく設定し、SPR においては投与初期に入院医療費を含めた。[14] また、年間の割引は2%とした。

C. 結果

1) 自然歴モデルの妥当性の検証

内的妥当性の検証として、Thein HH らの研究と同様に F-固定値モデルで F0 のコホートを20年、30年間フォローした後の肝硬変の累積発症率は20年で18.1%、30年で41.9%と推定され、Thein らの推定の16% (95%信頼区間: 14~19%)、41%(36-45%)と類似した結果を得た。

Kasahara A. らの研究のコホートの生存率とモデルで推定された生存率の比較を図3に示す。論文における5年後および10年後の生存率は各々、0.953、0.771であったが、F-固定値1および2モデルでは各々、0.930、0.780、および、0.931、0.787に対し、F-多変量モデルでは感染期間25年、輸血歴割合0.7、ジェノタイプ1型0.6、大量飲酒者割合0.4、薬物注射割合0とした際に0.929、0.777となり、6~12年でコホートとほぼ類似の生存率が得られた。一方、CHモデルでは各々、0.939、0.818と6年目以降で生存率が高く推定される結果であった。

Ikeda K. らの研究による肝硬変の累積発症率の結果を図4に示す。コホートの5年、10年、15年の発症率は、各々、0.076、0.217、0.322であったが、F-固定値モデル1および2モデルでは、各々、0.226、0.428、0.586、および、0.166、0.323、0.459と高値となったのに対し、F-多変量モデルでは、感染期間27.5年、ジェノタイプ1型0.8、薬物注射割合0.05とした場合に、各々、0.109、0.215、0.313と10年、15年の発症率はほぼ同率となった。一方、CHモデルでは各々、

0.09、0.173、0.248と8年目以降、低値に乖離した。

Yatsuhashi H. らの累積肝細胞癌発生率の結果を図5に示す。コホートの5年、10年、15年の発症率は各々、0.04、0.18、0.45であったが、CHモデルでは、各々、0.10、0.21、0.31、F-固定値1および2モデルでは、各々、0.08、0.18、0.30および、0.08、0.17、0.26であったのに対し、F-多変量モデルでは15年の発症率を目標に感染期間10年、輸血歴割合0.7、ジェノタイプ1型0.7、大量飲酒者割合0.3、薬物注射割合0とした場合に各々0.10、0.24、0.39となった。いずれも5年目で高値、15年で低値であったが、F-多変量モデルでは、13年目以降で最もコホートに近似した結果となった。

2) 治療歴モデルによる費用対効果への影響

治療効果について、国内第3相試験のSVRをそのまま用いた結果であるが、SPRとSOF/LDVの肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌の進展に対する抑制について表3に示す。肝硬変や非代償性肝硬変への進展はモデルの違いなく、ほぼ、SPRとSF/LDVのSVRの割合で発症が抑制されているが、肝細胞癌および肝臓病関連死はモデルの違いによって抑制率が異なる結果であった。

費用対効果の基本解析結果を表4に示す。SOF/LDVのSPRに対する増分費用対効果比(ICER)は、CHモデルで550万/QALYとICERの一般的な閾値(500万/QALY)を超えたが、Fモデルでは366万~432万/QALYであった。

D. 考察

長期にわたる費用対効果分析では将来の予測を行うモデルを用いる事が多いが、そのモデルには構造やパラメータ、及びその前提などの透明性と、そのモデルがいかに正確に予測できるかの妥当性が求められる。[15]

CHCは慢性炎症により、感染期間が長期化とともに線維化が進展し、また、線維化

の進行とともに肝細胞癌の発生率が高くなる。そのため、より正確なモデルとするには、線維化ステージの進展をモデルの中に組み入れることは face validity(外観妥当性)の点で臨床的に受け入れやすく、最近の欧米の CHC の費用対効果などで多く用いられている [2] また、これにより線維化退縮等の治療効果も考慮することが可能となり、従来 CH を一つの病態としたモデルよりも有用と考えられる。

なお、構築した CHC 線維化モデルにおいては、欧米のものよりも高い肝細胞癌発症率を採用しているが、Yatsushashi H らの研究結果との比較結果や従来のガイドライン等のコンセンサス [16] に合致していることから妥当なものと考えられた。

今回、国内のコホート研究との比較により構築したモデルの external validity(外的妥当性)の検証を行ったところ、特に多変量モデルは、HCV 感染期間などのパラメータの調整によりコホートと近似した結果が得られることが示され、今回構築したモデルが、我が国の費用対効果解析の基盤となる自然歴モデルとして活用可能と考えられた。

一方、費用対効果などの個々の問題にモデルを適用する際に、対象とするコホート集団の線維化ステージ構成を初めとする特性を得る事は容易ではないと考えられ、既存の疫学的な研究等からそれらを推測することが今後の課題である。特に今後の C 型慢性肝炎に対する治療等の介入の費用対効果を検討する場合、対象とする患者集団の高齢化にともない、コホートの線維化ステージの構成割合の推測や感染からの期間などの F ステージ遷移確率に関連した要因の考慮が重要と考えられる。

今回の SPR と SOF/LDV を比較した費用対効果の結果から自然歴モデルの構造の違いにより費用対効果の解釈が変わる可能性が示唆され、モデル構造の適切な選択の重要性を示す結果であった。

最近、昨年までに検討を行った Teraprevir あるいは Simpervir + Pegylatedinterferon

+ Ribavirin、および、Daclatsvir + Asunaprevir に加え、Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir, Sofosbuvir + Ledipasvir といったインターフェロンを使用しない抗ウイルス薬が続々と保険収載されたが、従来薬と直接比較した RCT がなく、その費用対効果についての解析は今後の課題とした。今回の検討の結果から、その基盤となる自然歴モデルでの違いの費用対効果分析への影響が大きいことから、より妥当性の高いモデルをもとに検討することが重要と考えられた。

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 厚生労働科学研究費補助金「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 総合研究報告書
- [2] McEwan P, Kim R, Yuan Y. Assessing the cost utility of response guided therapy in patients with chronic hepatitis C genotype 1 in the UK using the MONARCH model. *Appl Health Econ Health Policy* 2013;11:53-63. PMID: 23329380
- [3] Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, et. al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. *Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. Ann Intern Med.* 1999; 131:174-81. PMID:10428733
- [4] 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
- [5] Morgan RL, Baack B, Smith BD, et. al. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. *Ann Intern Med.* 2013;158(5Pt 1):329-37. PMID: 23460056
- [6] Dienstag JL, Ghany MG, Morgan TR,

- et. al. A prospective study of the rate of progression in compensated, histologically advanced chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2011; 54: 396-405. PMID: 21520194
- [7] 池田俊也、小林美庫、下回俊二 ウイルス性肝疾患に係る医療費 厚生労働科学研究費補助金「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 総合研究報告書
- [8] 杉森裕樹、池田俊也、平尾智広、他 肝炎の効用値に関する研究 厚生労働科学研究費補助金「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 総合研究報告書
- [9] Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, et. al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *J Viral Hepat*. 2004 Mar;11(2):148-56. PMID: 14996350
- [10] Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, et. al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol*. 1998;28(6): 930-8. PMID: 9672166
- [11] Yatsunami H, Yano M. Natural history of chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000 ;15 Suppl: E111-6. PMID: 10921392
- [12] 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
- [13] Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, et. al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naïve and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:645-53. PMID: 25863559
- [14] 石田 博、須賀万智 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～ 厚生労働科学研究費補助金「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」平成 26 年度報告書
- [15] Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ et. al. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. *Med Decis Making*. 2012 ; 32(5): 733-43. PMID: 22990088
- [16] 日本肝臓学会 C 型肝炎に起因する肝がんの撲滅を目指して <https://www.jsh.or.jp/doc/guidelines/boook04.pdf> (H28 年 3 月確認)

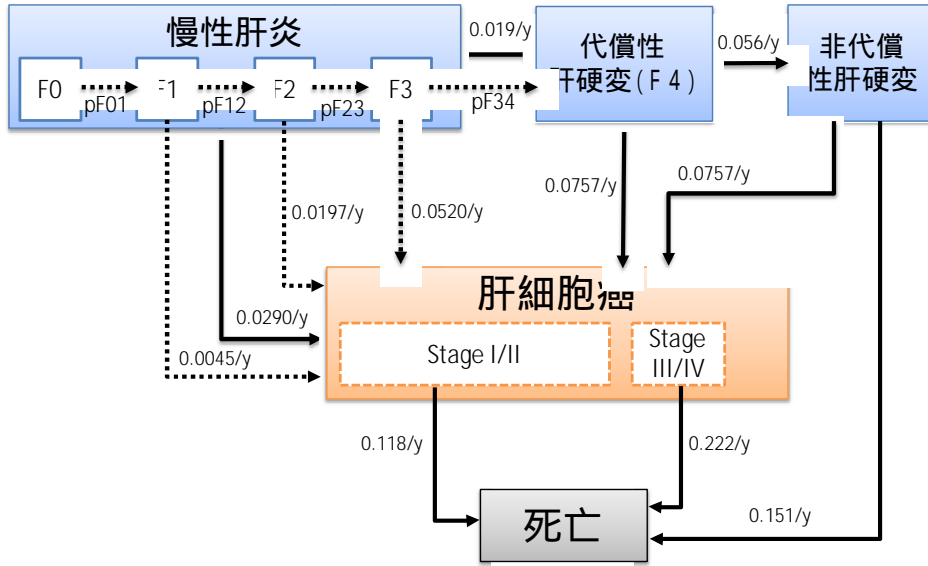
F . 研究発表

- 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

図 1. 自然歴モデルの病態遷移図と年間移行確率



pF01, pF12, pF23, pF34 : 各々、表 1 の F0→F1, F1→F2, F2→F3, F3→F4(肝硬変)の推移確率を示す。肝細胞癌は stage I/II、stage III/IV に分類している。

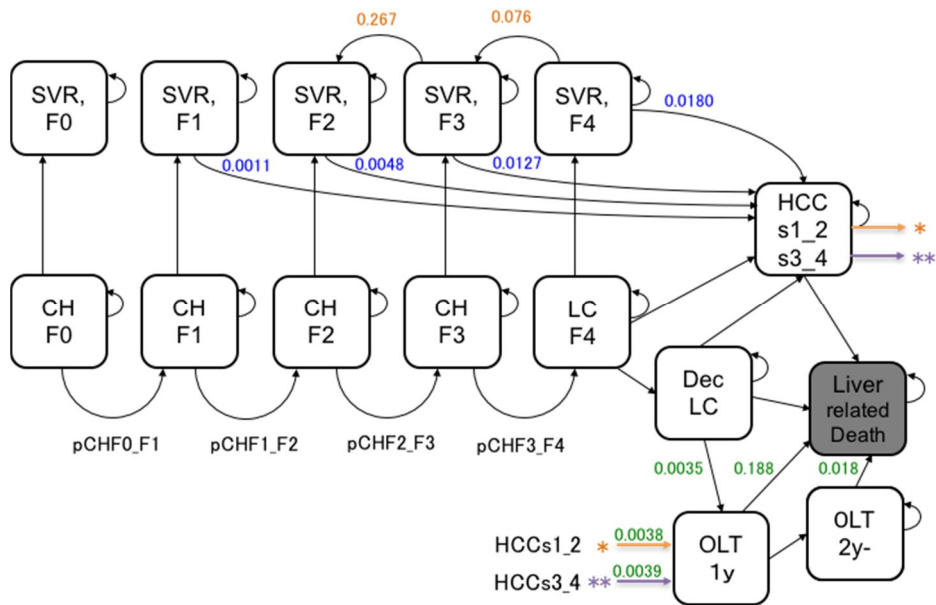
表 1 線維化ステージ年間遷移確率 (Thein HH ら [3])

線維化ステージ	固定値1モデル (全研究)	固定値2モデル (HCV感染期間>20年)	多変量モデル
F0→F1	0.117 (0.104, 0, 130)	0.077 (0.067, 0.88)	$\exp[-2.0124-(0.07589 \times \text{感染期間}^*) + (0.3247 \times \text{研究デザイン}^{**}) + (0.5063 \times \text{男性割合}) + (0.4839 \times \text{ジェノタイプ割合})]$
F1→F2	0.085 (0.075, 0.096)	0.074 (0.064, 0.086)	$\exp[-1.5387-(0.06146 \times \text{感染期間}) + (0.8001 \times \text{大量飲酒割合})]$
F2→F3	0.120 (0.109, 0.133)	0.089 (0.077, 0.103)	$\exp[-1.6038 + (0.0172 \times \text{HCV感染年齢}) - (0.05939 \times \text{感染期間}) + (0.4539 \times \text{大量飲酒者割合})]$
F3→F4	0.116 (0.104, 0.129)	0.088 (0.075, 0.104)	$\exp[-2.2898 + (0.01689 \times \text{HCV感染年齢}) - (0.03694 \times \text{感染期間}) + (0.5963 \times \text{薬物注射割合}) + (1.1682 \times \text{輸血感染割合}) - (0.4652 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$

*感染期間 (年) **研究デザイン: 横断研究/後ろ向き研究=1、後ろ向き研究-前向き研究=0

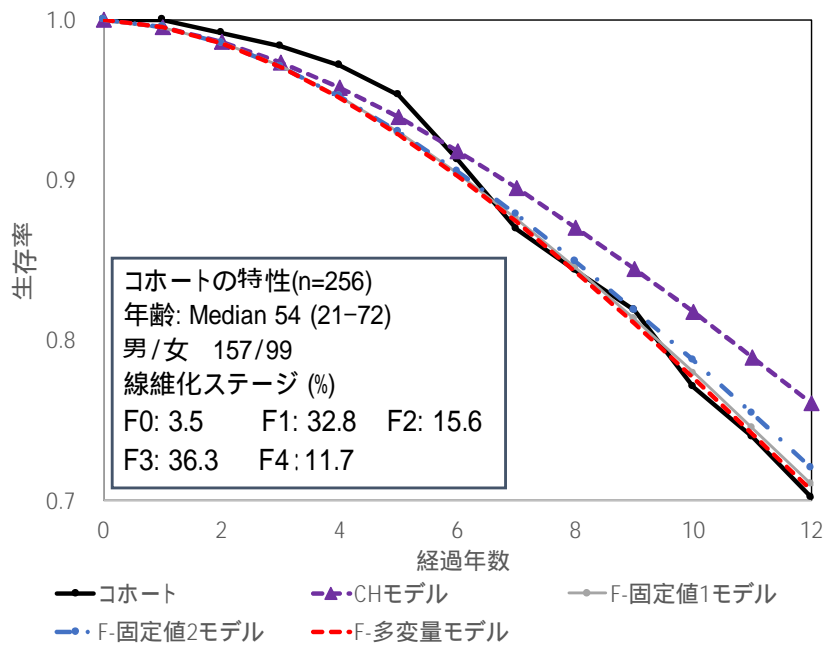
割合: 0~1

図 2：治療モデルにおける病態遷移図



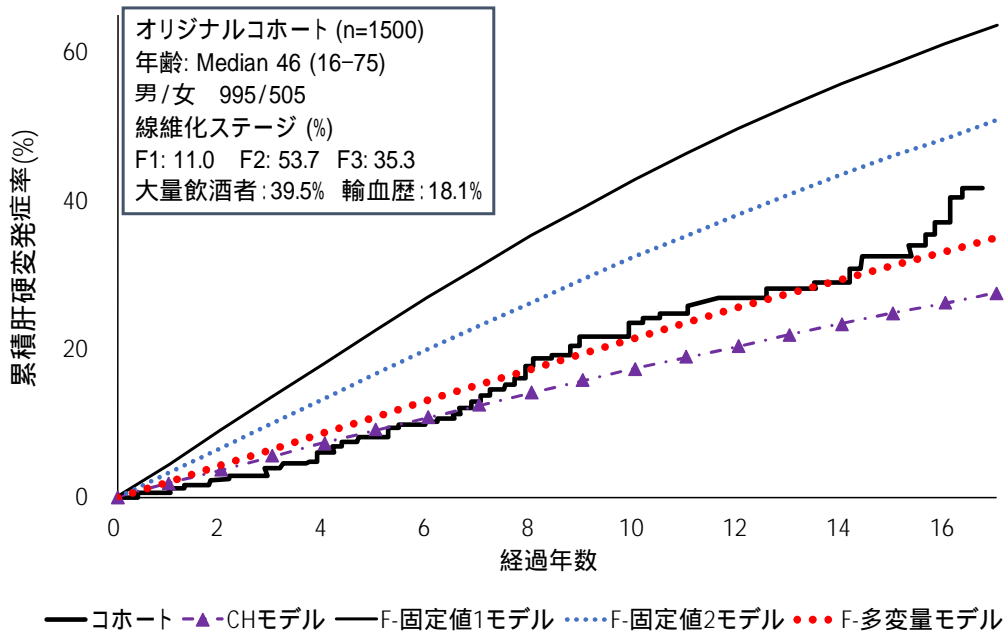
自然歴モデルに SVR 状態を追加し、また、肝移植を追加している。SVR では、F3、F4(肝硬変)で線維化の退縮を想定し、また、肝細胞癌の発生率は線維化ステージ毎に自然歴における発症率をもとに推定した値を用いている。

図 3. モデルによる生存率比較



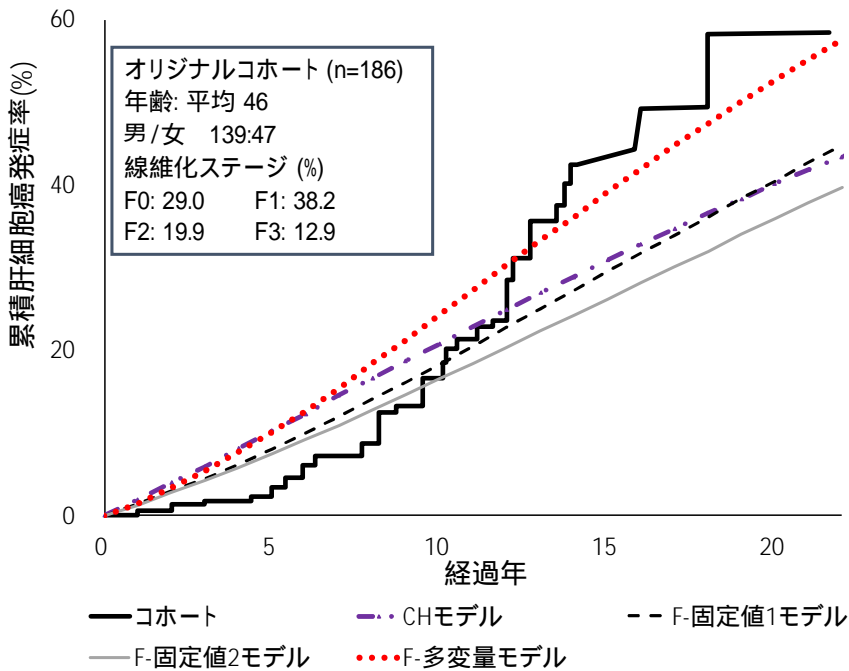
コホートの曲線は、Kasahara K らの論文の図を Grab it! を用いて作成した。

図 4. モデルによる累積肝硬変発症率の推定



コホートの曲線は、Ikeda K らの論文の図を Grab it! を用いて作成した。

図 5. モデルによる累積肝細胞癌発症率の推定



コホートの曲線は、Yatsuhahi H らの論文の図を Grab it! を用いて作成した。

表2 治療効果比較 SPR(Simeprevir+PegInterferon+ Ribavirin) vs. SOF/LDV(Sofosbuvir+Ledipasvir)

	Hayashi N CONCERTO-1 (J.Hapatology 2014;61:219-227) PMID:24727123				Mizokami M (Lancet Infect Dis. 2015;15:645-53) PMID : 25863559			
	PR* 48W		Simeprevir12W+ PR 24W		Ledipasvir- sofosbuvir 12 w		Ledipasvir- sofosbuvir plus ribavirin 12 w	
	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate
患者数	60		123		171		170	
患者特性								
平均年齢 (範囲 or SD)	54.5	(30-69)	56	(23-69)	60	(9.2)	59	(9.5)
男性	24	0.40	39	0.32	69	0.40	73	0.43
効果								
SVR12/24	34	0.57	109	0.89	171	1.00	167	0.98
副作用による 全薬剤中止	5	0.08	6	0.05	0	0	2	0.01

* Peginterferon (P) + Ribavirin (R)

表3 モデル別の肝硬変、非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝臓関連死の割合(コホート:1万人のジェノタイプ1型C型慢性肝炎患者)

モデル & 治療	肝硬変	非代償性肝硬変	肝細胞癌	肝臓病関連死
CHモデル				
No treatment	3450	1232	5342	4893
SPR	394 (0.89)	127 (0.90)	1739 (0.67)	1382 (0.72)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1284 (0.76)	960 (0.80)
F-固定値1モデル				
No treatment	5592	2069	6905	6943
SPR	649 (0.88)	210 (0.90)	1972 (0.71)	1670 (0.76)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1339 (0.81)	1005 (0.86)
F-固定値2モデル				
No treatment	4770	1744	6920	6673
SPR	581 (0.88)	194 (0.89)	1957 (0.72)	1611 (0.76)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1320 (0.81)	963 (0.86)
F-多変量モデル				
No treatment	3662	1374	6620	6077
SPR	414 (0.89)	149 (0.89)	1953 (0.70)	1602 (0.74)
Sof/LDV	0 (1.00)	0 (1.00)	1275 (0.81)	944 (0.84)

括弧内は、それぞれの No treatment と比較した抑制率を示す。

表 4 モデル別の費用対効果結果（割引率 2%/年）

モデル 治療薬	費用	Δ 費用	期待 余命年	Δ期待 余命年	QALYs	Δ QALYs	ICER (/期待余命年)	ICER (/QALY)
CH モデル								
No treat	8,896,000		18.30		14.45			
SPR	6,849,000	(2,047,000)	21.81	3.52	18.75	4.31	Base	
SOF/LDV	10,043,000	3,194,000	22.26	0.45	19.34	0.58	7,082,000	5,497,000
F-固定値1モデル								
No treat	9,300,000		15.54		11.86			
SPR	6,946,000	(2,354,000)	21.40	5.87	18.37	6.51		
SOF/LDV	10,100,000	3,154,000	22.15	0.75	19.23	0.86	4,189,000	3,651,000
F-固定値2モデル								
No treat	9,258,000		16.05		12.37			
SPR	6,941,000	(2,317,000)	21.46	5.41	18.42	6.06	Base	
SOF/LDV	10,100,000	3,159,000	22.15	0.69	19.23	0.81	4,553,000	3,915,000
F-多変量モデル								
No treat	9,176,000		16.70		13.00			
SPR	6,932,000	(2,244,000)	21.53	4.84	18.50	5.50	Base	
SOF/LDV	10,100,000	3,168,000	22.15	0.62	19.23	0.74	5,103,000	4,311,000

対象コホートは Ikeda K.らの論文のコホートの特性に基づき、年齢、性比、繊維化ステージ割合を設定した。