

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  
平成26～28年度 総合研究報告

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

研究代表者 平尾智広（香川大学医学部公衆衛生学 教授）

研究要旨

本研究の目的は、ウイルス性肝炎に係る医療経済評価の研究過程で、新たに生じてきた問題群、さらなる精緻化が必要な問題群について明らかにすることである。研究項目は、1 既存モデルの精緻化（1-1 モデルのパラメータ更新、1-2 B型肝炎再活性化の最新知見を反映させた医療経済評価、1-3 生産性損失における Presenteeism の推定、1-4 コストの精緻化）、2 新たな課題（2-1 C型肝炎の新規導入薬剤の医療経済評価、2-2 ウイルス性肝炎治療における効用値の時系列変化、2-3 C型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング、2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収集と吟味、2-5 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価である。

モデルのパラメータについて、内外の追加的知見について情報収集を行った。パラメータの更新に資する情報を得ることはできず基本モデルの変更は行っていない。前回推定から診療報酬改定、一部制度の変更があったものにつき、最新のものに更新を行った。B型肝炎の再活性化について、年間発生率は約 2/100 人年と推定され（3 人/159.8 年＝0.0188）、先行する報告（J Gastroenterol 2016）と同程度であった。生産性損失について、WPAI を用いた調査により、慢性肝炎（活動性）6.3%、慢性肝炎（非活動性）15.2%、肝硬変（代償性）15.2%、肝硬変（非代償性）36.5%、肝臓がん 36.5%と推定された。また、損失の 80%がプレゼンティズム、20%がアブセンティズムであった。コストの精緻化について、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った。

C型肝炎の標準的治療について、早期の線維化ステージを含む全ての線維化ステージにおいて治療を開始する方が、F2 や F3 といった線維化ステージの進んだ段階から治療を開始するよりも費用対効果の面からも妥当性のあるものと考えられた。また新薬の財政負担について推定を行った。

C型肝炎に治療中における効用値の時系列変化について、IFN フリー等による抗ウイルス療法を受けている HCV 肝炎患者では、疲れや不安感などが有意に向上していることにより、身体的にも精神的にも QOL が改善していることが示唆された。

C型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニングについて、積極的スクリーニング実施に伴う ICER は閾値である 5,000,000 円を超えず、費用対効果に優れていると考えられた。

ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価について、肝硬変の COI は減少傾向であり、その傾向は将来も続くと考えられた。

研究分担者  
 正木尚彦 国立国際医療研究センター病院 中央検査部門  
 八橋 弘 国立病院機構長崎医療センター・臨床研究センター  
 長谷川友紀 東邦大学医学部  
 池田俊也 国際医療福祉大学薬学部  
 石田 博 山口大学医学部  
 杉森裕樹 大東文化大学・スポーツ・健康科学部  
 須賀万智 東京慈恵会医科大学環境保健医学講座  
 赤沢 学 明治薬科大学公衆衛生・疫学

研究協力者  
 佐藤敏彦 青山学院大学  
 四柳 宏 東京大学医学部大学院研究科 生体防御感染症  
 五十嵐中 東京大学大学院薬学研究科  
 北澤健文 東邦大学医学部  
 松本邦愛 東邦大学医学部  
 田倉智之 大阪大学大学院医療経済産業政策学  
 田中 篤 帝京大学医学部内科学講座  
 小田嶋剛 日本赤十字社関東甲信越ブロック血液センター  
 牛山蓮美 大東文化大学スポーツ健康科学部健康科学科  
 米澤敦子 NPO 法人 東京肝臓友の会  
 依田健志 香川大学医学部公衆衛生学  
 右田清志 福島県立医科大学  
 今井志乃ぶ 国立病院機構本部総合研究センター  
 山名隼人 東京大学  
 木村 恭輔 明治薬科大学  
 小林公三郎 明治薬科大学  
 此村恵子 明治薬科大学  
 小林美亜 千葉大学医学部附属病院  
 末永利一郎 山口赤十字病院

#### A. 研究目的

B 型・C 型ウイルス性肝炎は、国内最大級の感染症である。先行研究「ウイルス性

肝炎に関する各種介入の医療経済評価 (H23-実用化-肝炎-一般-008)」では、B 型肝炎ワクチン接種のユニバーサル化の費用対効果、C 型肝炎検診の費用対効果、C 型肝炎の標準的治療の費用対効果を明らかにした。また研究の過程で、B 型、C 型肝炎に関するマルコフモデルの作成、各病態におけるコスト、効用値、生産性損失を明らかにし、今後の医療技術評価、医療経済評価の基盤の整備を行うことができた<sup>1,2)</sup>。

本研究は、これまでの研究過程のなかから新たに生じてきた問題群、さらなる精緻化が必要な問題群について明らかにすることを目的とする。研究項目は以下のとおりである。

#### 1 既存モデルの精緻化

- 1-1 モデルの疫学パラメータ更新
- 1-2 B 型肝炎の再活性化について最新の知見を反映させた医療経済評価
- 1-3 生産性損失 Absenteeism (欠勤) のみならず Presenteeism (出勤中の生産性低下) の推定
- 1-4 コストの精緻化

#### 2 新たな課題

- 2-1 C 型肝炎の標準的治療：新規導入薬剤と従来薬との比較をした費用対効果分析
- 2-2 ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化
- 2-3 C 型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング
- 2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収集と吟味
- 2-5 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価

#### B. 研究方法

##### 1) 既存モデルの精緻化

- 1-1 モデルの疫学パラメータ更新  
他研究班の研究成果、文献等により新知見を収集しモデルへの組み込みについて吟

味を行った。(平尾)

## 1-2 B型肝炎の再活性化(赤沢)

関節リウマチ患者におけるB型肝炎の再活性化対策の費用対効果を検討するために、既存の情報源を使った予備的検討を行った。具体的には、(1)日本人を対象にした関節リウマチ治療とHBV再活性化に関する文献レビュー、(2)独立行政法人医薬品医療機器総合機構「医薬品副作用データベース」(PMDA/JADER)を用いた症例検討、(3)レセプト情報を用いたリウマチ患者における劇症肝炎の同定を行った。

国立病院機構(143病院)の診療情報データベース(2011/04~2015/03)を用いて、リウマチの診断がある(ICD-10 codes: M059\$, M060\$, M068\$, and M069\$)、生物学的製剤(leflunomide, Tofacitinib, Tacrolimus, Mizoribine, Azathioprine, Infliximab, Etanercept, Tocilizumab, Adalimumab, Abatacept, Golimumab, Certolizumab, Pegol, Rituximab, Ustekinumab, Secukinumab)and/or MTX (Methotrexate) (週1回製剤)の投与がある、HBV-DNA検査が定期的に複数回行われている(1年に4回以上)、エンテカビルorテノホビルの投与があるという条件を使って対象患者を抽出した。更に、長崎医療センターでカルテ調査を実施して、B型肝炎の再活性化対策のガイドラインと照らし合わせて、再活性化の発生頻度を算出した。

予防対策の実施状況については、診療情報データベースを使って、MTX並びに生物学的製剤の開始時をそれぞれインデクスとして、HBs抗原検査、HBc抗体検査、HBV-DNA検査、核酸アナログ製剤(エンテカビル)の投与並びに肝炎による入院について調査した。

1-3 生産性損失 Absenteeism(欠勤)のみならず Presenteeism(出勤中の生産性低下)の推定(平尾、杉森、佐藤)

これまでの研究では、生産性損失として Absenteeism(欠勤、休業)の推定を行ったが、Presenteeism(出勤しているが体調不良等で十分働けない状況)については測定してない。本年度は評価尺度 WPAI(Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire)を用いて Presenteeismを含む生産性損失の推定を行った。

調査は、日本肝臓病患者団体協議会に加盟する患者会のうち、本研究の趣旨を説明し賛同を得た17団体の協力を得、無記名自記式の質問紙を用いた郵送法による調査を行った。不足するB型肝炎のサンプル数を補うために、患者パネルを用いたウェブ調査を併用した。最終年度はこれらのデータをもとに、病態別の生産性損失推定値を確定させた。

## 1-4 コストの精緻化(池田)

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、診療報酬改定をまたがない2014年4月~2016年3月とした。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。

各病態は、一定のルールにより、11種類の病態と肝炎治療後に一ヶ月あたりの医療費を算出した。各病態における肝炎の関連する診療以外の費用(非関連医療費)は、厚生労働省「平成26年度国民医療費」における性・年齢階級別平均医療費を用いて病態ごとに推計した。これらを減ずることにより、各病態における「増分費用」を算出することとした。

## 2) 新たな課題

### 2-1 C型肝炎の標準的治療(石田、須賀)

- ・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。

#### ・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。治療モデルにおける病態毎の費用、QOL 値については先行研究のデータを用いた。

これらのモデルについて、妥当性と影響の検証を行った。

#### ・費用対効果の分析

METAVIR 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)と遷移するモデルを構築し、それをもとにシミュレーションを行った。分析の視点は保険支払者の立場とし直接の医療費のみを費用対象とし、割引率を年 2%、シミュレーション期間は生涯とした。費用対効果の良悪の増分費用対効果比 (ICER) の閾値は 500 万/QALY とした。

・ C 型肝炎新薬の財政負担の推定 (平尾、五十嵐、依田)

C 型肝炎に対する高額の新薬について財政負担の推定を行った。従来の治療薬として PegINF+RBV を、新薬として GT1 では、SOF+LDV、OBV/PTV/r、DCV/ASV を、GT2 では SOF+RBV を対象とした。

2-2 ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化 (杉森、正木、八橋、池田)

C 型肝炎患者を respondent として、EQ-5D、CLDQ、SF8 等により治療介入前後における効用値の調査を行った。

・実施期間：平成 27 年 6 月 1 日～平成 29

年 3 月 31 日

・実施場所：国内の 20 施設

・対象・目標症例数

上記医療機関に通院中で抗ウイルス療法を受ける前後の成人 C 型肝炎患者 500 名 (肝硬変、肝臓がん患者を含む)

除外基準：未成年者、抗ウイルス療法の適応外者、意思表示が示せない者

・評価項目 (方法)：

EQ-5D-5L、CLDQ、SF-8、基本属性からなるアンケート調査を治療前 (baseline)、治療開始 12 週後、24 週後、36 週後、48 週後の 5 ポイントで依頼した。

スコア化した健康関連 QOL 指標

(EQ5D-5L、SF-8、CLDQ) の改善の評価について、反復測定分散分析とその後の検定の Tukey-Kramer 法 (Repeated measures ANOVA with post-hoc Tukey-Kramer test) による単変量解析を行った (有意水準  $p < 0.05$ )。さらにデータマイニング手法を用いて、性別や IFN の時期などを説明 (独立) 変数、EQ5D-5L、SF-8、CLDQ スコアの増減を目的 (従属) 変数としてデータマイニングの二分岐方式を用いて決定木作成による解析を行った。

2-3 C 型肝炎慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング (長谷川)

C 型肝炎慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニングの医療経済評価に関する文献調査を実施した。さらに、研究班のこれまでの研究成果と、日本肝臓学会の肝臓診療ガイドライン 2013 年版を参照した。また、スクリーニング単価の算定には診療報酬点数表 (平成 26 年度改定) を用い、スクリーニング検査項目は、ウイルス性肝炎患者等重症化予防推進事業実施要領に基づいた。

積極的スクリーニング群の肝炎ステージの患者には年 2 回分の積極的スクリーニング費用、代償性肝硬変、非代償性肝硬変ス

テージの患者には年4回分の積極的スクリーニング費用をそれぞれ計上した。積極的スクリーニング群の肝臓死亡率は、非実施群に比して37%低下し、積極的スクリーニング群の肝臓発症率は、非実施群に比して1.37倍になるとそれぞれ仮定した。割引率は3%とした。なお、割引率を2%~5%に変化させた感度分析と、積極的スクリーニング群における肝臓死亡率を10%~90%に変化させた感度分析をそれぞれ実施した。

#### 2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収集と吟味（正木、八橋）

今後、医療経済評価が必要な領域と考えられる、B型肝炎、C型肝炎に対する抗ウイルス療法の合併症抑制効果について、B型肝炎に対する研究開発中の治療戦略について、C型肝炎に対するDAAs治療後の肝臓発症について整理を行った。

#### 2-5 ウイルス肝炎に起因する肝臓発症に関する医療経済評価（長谷川）

1996年~2014年における患者調査実施年(3年間隔)のCOIを算出するとともに、将来推計を行った。将来推計値は固定型推計と変動型推計(線形型推計、対数型推計、混合型推計)により求めた。固定型推計では、健康関連指標(死亡率、人口あたり外来回数、人口あたり入院回数、平均在院日数)を2014年の値に固定し、人口、年齢構成のみが変化すると仮定した。変動型推計では、人口および年齢構成の変化に加え、健康関連指標の推移が現状のペースで今後も継続すると仮定した。1996年から2014年における各健康関連指標の推移から、項目毎に近似曲線を作成し、2017年以降の各健康関連指標値を推計してCOIを算出した。

### C. 研究結果

#### 1) 既存モデルの精緻化

##### 1-1 モデルの疫学パラメータ更新

内外の追加的知見について情報収集を行った。パラメータの更新に資する情報を得

ることはできず基本モデルの変更は行っていない。前回推定から診療報酬改定、一部制度の変更があったものにつき、最新のものに更新を行った。

#### 1-2 B型肝炎の再活性化

国立病院機構143施設では、対象期間にリウマチの診断がある患者は173,925症例であった。そのうち年4回以上のBV-DNA検査がある、もしくは年4回未満でもエンテカテノホビルの投与がある患者は2,154症例であった。また、長崎医療センターでは、リウマチの診断がある患者3,454症例のうち年4回以上の検査がある患者は95症例、年4回未満でもエンテカテノホビルの投与がある患者は8症例であった。カルテ調査は、この103例を対象に実施した。

生物学的製剤等の投与がありかつ、年4回以上のHBV-DNA検査がある症例を「既往感染でモニタリング中」の症例と想定した場合、診療情報データベースからは47症例が抽出されたが、実際にはキャリア9症例(19%)その他3症例(6%)が含まれ、既往感染は35症例(74.5%、95%CL: 59.7~86.1%)であった。また、再活性化の判断はDNA検査だけでなく医師の診断をもとに評価した結果、3例が再活性化ありと認められ、全例において核酸アナログが投与されていた。カルテに記載されている投与期間を追跡期間とした場合、その年間発生率は約2/100人年と推定された(3人/159.8年=0.0188)。これは、Mochidaらの報告(J Gastroenterol 2016)と同程度であった。

予防対策の実態について、MTX使用は6,379症例(内、がん診断なしが5,539症例、がん診断ありが840症例)、生物学的製剤使用は6,126症例(内、がん診断なしが5,667症例、がん診断ありが459症例)であった。HBs抗原検査、HBc抗体検査、HBV-DNA検査の実施頻度、核酸アナログ製剤(エンテカビル)投与、肝炎による入院は生物学的製剤使用、がん診断ありの患

者に多い傾向であった。

更に、それらの検査等の実情を反映させて、予防対策（検査や核酸アナログ製剤）にかかる費用と肝炎による入院の費用を比較した。実際にかかった費用（単価に実施回数を掛け合わせた費用）を実施者数で割った1人あたりの医療費は、10.1万円～10.8万円であった。一方、実際に肝炎が契機で入院した場合の医療費は1人あたり9.3万円～15.2万円であり、予防にかかる費用は治療にかかる費用と比べ安価～同程度であった。

### 1-3 生産性損失 Absenteeism（欠勤）のみならず Presenteeism（出勤中の生産性低下）の推定

調査結果を吟味し、以下のように推定値を決定した。

慢性肝炎（活動性）6.3%

慢性肝炎（非活動性）15.2%

肝硬変（代償性）15.2%

肝硬変（非代償性）36.5%

肝臓がん 36.5%

また、慢性肝炎による生産性損失のうち、80%がプレゼンティズム、20%がアブセンティズムであった。

### 1-4 コストの精緻化

「慢性肝炎（その他・不明）」の患者数が最も多く22,596名であり、ひと月あたりの医療費は非関連医療費を含む場合は51990.7円、非関連医療費を除く場合は37754.8円であった。B型劇症肝炎を以外で1か月当たりの医療費が最も高額であったのは、肝移植の1864913.0円（非関連医療費を除く場合は1849831.1円）であった。

## 2) 新たな課題

### 2-1 C型肝炎の標準的治療

#### ・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。

#### ・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。治療モデルにおける病態毎の費用、QOL値については先行研究のデータを用いた。

これらのモデルについて、妥当性と影響の検証を行った。

#### ・費用対効果の分析

SOF/LDV療法の基本解析では、全ての患者を治療するTAでは、無治療(NoRx)と比較し、肝細胞癌の発症、および、肝細胞癌での死亡を83%抑制し、以下、F1S～F4Sでの肝細胞癌発症の抑制率は各々、81%、74%、61%、29%と推定された。それによる死亡率は各々、82%、76%、63%、30%と抑制され、費用対効果は、TAが最も高かった。TAとF1SのICERはMVで151万円/QALY、D20yで23万円/QALYであった。NoRx、F4S、F3SはF2Sに比べ効果が低く、生涯医療費が高い結果（劣位）であった。

OPR療法ではTAにより肝細胞癌の発症およびそれによる死亡が78%抑制され、F1S～F4Sでの発症抑制率は、それぞれ、78%、71%、58%、26%と推定された。

MVでTAとF1SのICERは135万円/QALY、D20yではF1SはF2Sに対しextended dominated（拡張劣位）であり、TAとF2SとのICERは15万円/QALYであった。

DA療法では、肝細胞癌の発症およびそれによる死亡がTAで73%抑制され、F1S～F4Sでの発症抑制率は、それぞれ、73%、67%、55%、26%と推定された。MVではTAとF1S間のICERは78万円/QALY、

D20y では F1S は他のいずれの治療戦略よりも生涯費用が安価(superior)であった。

モンテカルロシミュレーションによる確率的感度分析の結果、今回の検討対象とした線維化ステージ別の治療開始戦略の中で費用対効果が良いとされる ICER が 500 万/QALY 以下となる確率は、MV では TA が SOF/LDV 療法、OPR 療法、DA 療法で各々、0.803、0.805、0.829 といずれも 0.8 以上と推定された。また、D20y では、各々、0.915、0.909、0.905 といずれも 0.9 以上と推定された。

#### ・C 型肝炎新薬の財政負担の推定

C 型肝炎に対する高額の新薬に関する財政負担について、GT1 では慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者数の抑制効果は、SOF+LDV が最も大きく、OBV/PTV/r、DCV+ASV が続いた。PegINF+RBV も抑制はするが、前二者に比べて効果は小さい。また導入患者数が多いほど抑制効果は大きい。単年度の医療費は SOF+LDV、OBV/PTV/r、PegINF+RBV、DCV+ASV の順位に多く、DCV+ASV が最も少なかった。SOF+LDV、OBV/PTV/r、と PegINF+RBV は、2023 年～25 年ころ逆転すると考えられた。

GT2 では慢性肝炎、肝硬変、肝がんの患者数の抑制効果は、SOF+RBV が大きい。また導入患者数が多いほど抑制効果は大きい。単年度の医療費は SOF+RBV が上回るが、その後逆転する。逆転する時期は導入する患者が多いほど早くなる。累積では SOF+RBV の方が高い状態が続くと考えられた。

## 2-2 ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化

SF-8 の General health perceptions、Vitality、Mental Health、CLDQ の Fatigue、Emotional Function、Worry、Total score で有意に高い結果を示した。「ソフブビル」では CLDQ の Worry で 1 回目と比較して有意に高い結果を示した。「レジバ

ビル」では、1 回目と比較して、SF-8 の General health perceptions、Mental Health、CLDQ の Fatigue、Emotional Function、Worry、Activity、Total score で有意に高い結果を示した。

## 2-3 C 型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング

増分費用効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER) は 1QALY あたり 1,932,539 円 (生産性損失を含めない)、3,546,891 円 (生産性損失を含める) であった。割引率を変化させた感度分析の結果、ICER は生産性損失を含めない場合、1,931,361 円 (割引率 2%) ~1,935,148 円 (割引率 5%) であり、生産性損失を含めた場合、3,401,322 円 (割引率 2%) ~3,828,047 円 (割引率 5%) であった。

## 2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収集と吟味

B 型肝炎について、様々な作用機序を有する新規薬剤の開発が進められているが、実地への導入にはさらなる検討が必要である。C 型肝炎における DAAs 治療導入後の肝がん発生について、文献では、IFN 治療時よりも発癌率が 2 倍以上上昇するという報告や腫瘍血管増殖因子である VEGF の濃度が DAAs 治療中に 4 倍上昇するという報告が見られたが、エビデンスが少なく、注意深い観察が必要である。

## 2-5 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価

1996 年～2014 年において、肝硬変による死亡数、総外来回数、総入院日数はいずれも減少していた。平均死亡年齢は男性、女性共に上昇していた。

COI 推計額は、4,437 億円 (1996 年)、3,973 億円 (1999 年)、3,715 億円 (2002 年)、3,008 億円 (2005 年)、2,721 億円 (2008 年)、2,375 億円 (2011 年)、2,081 億円 (2014 年) であり、減少傾向であった。また、将来推計では、固定型推計では横ばいに推移、

対数型推計、線形型推計、混合型推計ではいずれも減少傾向となることが示唆された。

#### D. 考察

本研究では、1) 既存モデルの精緻化 (1-1 先行研究で作成したモデルのパラメータ更新、1-2B 型肝炎の再活性化について最新の知見を反映させた医療経済評価、1-3 生産性損失 Absenteeism (欠勤) のみならず Presenteeism (出勤中の生産性低下) の推定、1-4 コストの精緻化)、及び、2) .新たな課題 (2-1C 型肝炎の標準的治療：新規導入薬剤と従来薬との比較をした費用対効果分析、2-2 ウイルス性肝炎に関する各種治療中における効用値の時系列変化、2-3C 慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニング、2-4 医療経済評価が必要と考えられる介入に関する情報収集と吟味、2-5 ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価) を行った。

B 型肝炎の再活性化について、国立病院機構の診療情報データベースは、国内で使用可能な他のデータベースと比較した場合、連結可能という特徴を持つため、診療録に戻って内容を確認することが可能であった。しかし、HBV-DNA 検査や核酸アナログ製剤の投与が、予防対策として実施されているのか、再活性化による治療として実施されているのかは区別出来ないため、この結果の解釈には注意が必要である。また院外で調剤された場合が把握できず、保険者もつレセプト情報などと比較することで、外部妥当性の評価を行いのが望ましい。

生産性の損失について、Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) による調査結果を検討し生産性損失の推定を行った。実際のデータはバラツキが大きく、経済分析には感度分析が必要であると考えられた。

医療費について、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。ただし、レセプト上から病態を把握

できないケースも多く、診療録等の情報を併用した検証が必要と考えられた。

C 型肝炎の標準的治療について、慢性肝炎の線維化ステージによる治療開始のタイミングに関する費用対効果については、海外での検討はあるものの、我が国における検討はこれまで見られていない。今回の検討で、早期の線維化ステージを含む全ての線維化ステージにおいて治療を開始する方が、F2 や F3 といった線維化ステージの進んだ段階から治療を開始するよりも費用対効果の面からも妥当性のあるものと考えられた。特に SOF/LDV 治療のような高額な治療薬であっても、費用対効果は良好であり、進展速度の速い条件 (D20y) によっては費用削減につながることを示唆された。

C 型肝炎に治療中における効用値の時系列変化について、本調査は、IFN フリー等による抗ウイルス療法を受けている HCV 肝炎患者を対象とした、わが国はじめての検討である。時系列比較解析結果より疲れや不安感などが有意に向上していることにより、身体的にも精神的にも QOL が改善していることが示唆された。

C 型慢性肝炎、肝硬変患者における高リスク群に対する積極的スクリーニングについて、積極的スクリーニング実施に伴う ICER は閾値である 5,000,000 円を超えず、費用対効果に優れていると考えられた。

ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価について、肝硬変の COI は減少傾向であり、その傾向は将来も続くと考えられた。

#### E. 参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費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 (肝炎関係研究分野) 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 年度 総括・分担研究報告書
- 2) 厚生労働科学研究費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（肝炎関係研究分野）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24年度 総括・分担研究報告書

F. 健康危機情報

なし

G. 研究発表

論文発表

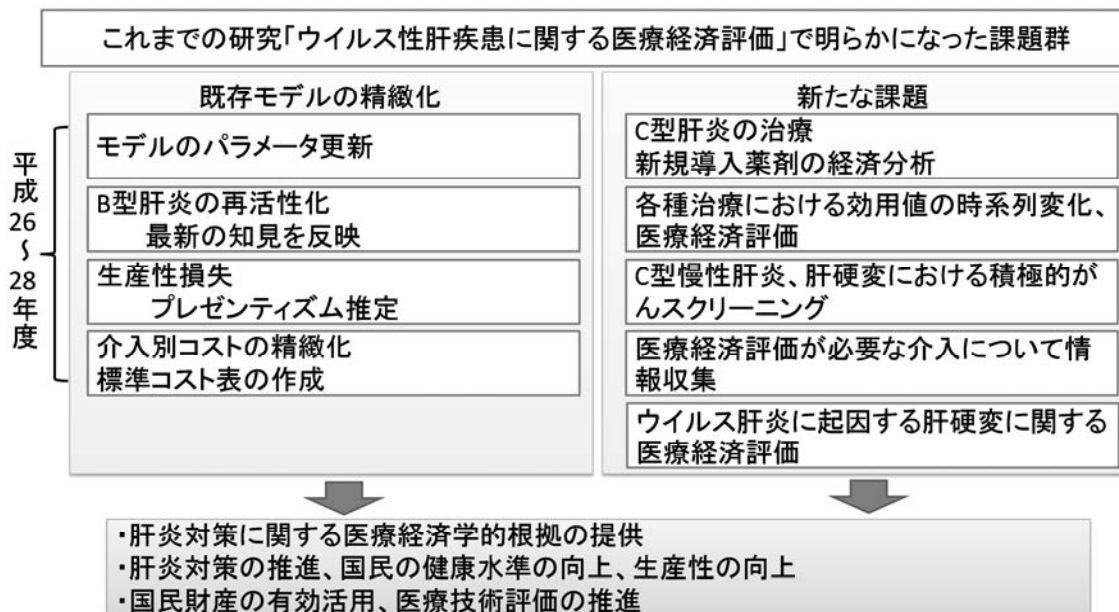
- 1) Bae SK, Yatsushashi H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. *Hepatol Res* Oct;44(10):E267-72.2014
- 2) Omata M, Nishiguchi S, Ueno Y, Mochizuki H, Izumi N, Ikeda F, Toyoda H, Yokosuka O, Nirei K, Genda T, Umemura T, Takehara T, Sakamoto N, Nishigaki Y, Nakane K, Toda N, Ide T, Yanase M, Hino K, Gao B, Garrison KL, Dvory-Sobol H, Ishizaki A, Omote M, Brainard D, Knox S, Symonds WT, McHutchison JG, Yatsushashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat*. Nov;21(11):762-8 2014
- 3) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. 2014. *Hepatol Res* Jun 24. PMID: 24961662 2014
- 4) Yamasaki K, Tateyama M, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Sasaki R, Bekki S, Kugiyama Y, Miyazoe Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Yatsushashi H. Elevated serum levels of WFA+  $\alpha$ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology*. Nov;60(5):1563-70 2014
- 5) Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsushashi H, Fujiyama S, Imawari M. Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study. *Mol Clin Oncol*. May;2(3) 349-355 2014
- 6) S K Bae, S Abiru, Y Kamohara, S Hashimoto, M Otani, A Saeki, S Nagaoka, K Yamasaki, A Komori, M Ito, H Fujioka, H Yatsushashi. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma: a case report. *Internal Medicine*. Vol. 54 No. 7 771-775 2015
- 7) Yatsushashi H, Kodani N, Ugai H, Omata M. Open-label phase 2 study of faldaprevir, deleobuvir and ribavirin in Japanese treatment-naive patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatol Res*. May 20. (in press) 2015
- 8) Nagaoka S, Abiru S, Komori A, Sasaki R, Bekki S, Hashimoto S, Saeki A, Yamasaki K, Migita K, Nakamura M, Ezaki H, Yatsushashi H. Hepatic flares promote rapid

- decline of serum hepatitis B surface antigen (HBsAg) in patients with HBsAg seroclearance: A long-term follow-up study. *Hepatol Res.* May 7. (in press)2015
- 9) Matsumoto A, Yatsushashi H, Nagaoka S, Suzuki Y, Hosaka T, Tsuge M, Chayama K, Kanda T, Yokosuka O, Nishiguchi S, Saito M, Miyase S, Kang JH, Shinkai N, Tanaka Y, Umemura T, Tanaka E. Factors associated with the effect of interferon- $\alpha$  sequential therapy in order to discontinue nucleos(t)ide analogue treatment in patients with chronic hepatitis B. *Hepatol Res.* Dec;45(12) 1195-202 2015
- 10) Bae SK, Abiru S, Kamohara Y, Hashimoto S, Otani M, Saeki A, Nagaoka S, Yamasaki K, Komori A, Ito M, Fujioka H, Yatsushashi H. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma. *Intern Med.* 54(7) 771-5 2015
- 11) Sasaki R, Yamasaki K, Abiru S, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Hashimoto S, Bekki S, Kugiyama Y, Kuno A, Korenaga M, Togayachi A, Ocho M, Mizokami M, Narimatsu H, Ichikawa T, Nakao K, Yatsushashi H. Serum Wisteria Floribunda Agglutinin-Positive Mac-2 Binding Protein Values Predict the Development of Hepatocellular Carcinoma among Patients with Chronic Hepatitis C after Sustained Virological Response. *PLoS One.* 10(6):e0129053 2015
- 12) 平尾智広. ウイルス性肝炎の医療経済評価. *産業医学ジャーナル* 39(6):49-52, 2016.
- 13) Hashimoto S, Yatsushashi H, Abiru S, Yamasaki K, Komori A, Nagaoka S, Saeki A, Uchida S, Bekki S, Kugiyama Y, Nagata K, Nakamura M, Migita K, Nakao K. Rapid Increase in Serum Low-Density Lipoprotein Cholesterol Concentration during Hepatitis C Interferon-Free Treatment. *PLoS One.* 2016 Sep 8;11(9):e0163644
- 学会発表
- 1) Akazawa M, Igarashi A, Yotsuyanagi H, Hirao T. Cost Analysis for Management and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation. 17th ISPOR Amsterdam 2014
- 2) 依田健志、五十嵐中、小林美亜、池田俊也、平尾智広. 我が国のウイルス性肝炎関連疾患にかかる医療費の分析. 第52回日本医療・病院管理学会 東京 2014
- 3) 依田健志、横山勝教、頼木麻里絵、鈴木裕美、平尾智広 肝疾患診療連携拠点病院におけるB型肝炎診療の実際について. 第73回日本公衆衛生学会総会 宇都宮 2014
- 4) 木村恭輔、赤沢学. 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. 日本薬学会第135年会 神戸 2015
- 5) 依田健志、平尾智広 我が国のウイルス性肝炎における各病態間の年間移行確率と医療費の分析. 第85回日本衛生学会学術総会 和歌山 2015
- 6) Ishida Haku, Ikai Hiroshi, Suenaga Riichiro, Suka Machi, Hirao Tomohiro. The impact of the difference in natural history models on the cost-effectiveness of antiviral agents for patients with genotype 1 chronic hepatitis C ISPOR 19th Annual European Congress Vienna, Austria October, 2016.10.29~11.02
- 7) C型慢性肝炎の抗ウイルス療法の費用対効果

- に対する自然歴モデルの違いによる影響についての検討. 第 20 回日本医療情報学会春季学術大会 (松江, 2016)
- 8) Impact of the difference in natural history models on the cost-effectiveness of antiviral agents for patients with genotype 1 chronic hepatitis C. ISPOR 19th Annual European Congress (Vienna, Austria, 2016)
- 9) 北澤健文、松本邦愛、藤田茂、瀬戸加奈子、平尾智広、長谷川友紀：肝硬変の疾病費用 (Cost of Illness) の推計. 第 18 回日本医療マネジメント学会学術総会. 福岡. 2016. 04.
- 10) Kitazawa T, Matsumoto K, Hirao T, Hasegawa T: Cost of illness of liver cirrhosis in Japan -a time trend and future projections-. 33rd International scientific meeting on quality and safety in health care (ISQua). Tokyo. JAPAN. 2016. 10

知的所有権の取得など  
特許許可なし  
実用新案登録なし

研究の流れ



本年度（最終年次）の成果

1. 既存モデルの精緻化	1年次(H26年度)	2年次(H27年度)	最終年次(H28年度) 3. 費用効果分析
<ul style="list-style-type: none"> <li>モデルのパラメータ更新</li> <li>B型肝炎の再活性化 最新の知見を反映</li> <li>生産性損失 プレゼンティズム推定</li> <li>介入別コストの精緻化 標準コスト表の作成</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>パラメータ更新のための情報収集</li> <li>最新データによる分析</li> <li>調査準備(調査票作成、対象選定、倫理委員会)</li> <li>各種介入の医療費の推定</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>医療経済モデルの構築と推計</li> <li>B型肝炎再活性化のデータ</li> <li>生産性損失(プレゼンティズム)の算出</li> <li>介入コストの精緻化</li> </ul>	
2. 新たな課題			<ul style="list-style-type: none"> <li>費用効果分析</li> <li>成果の公表</li> <li>肝炎対策に関する医療経済学的根拠の提供</li> </ul>
C型肝炎の治療 新規導入薬剤の経済分析	情報収集と初期分析	<ul style="list-style-type: none"> <li>C型肝炎新規導入薬の費用対効果分析</li> <li>C型肝炎治療におけるQOLの時系列変化の調査分析の実施</li> <li>スクリーニングの費用対効果分析の実施</li> </ul>	
各種治療における効用値の時系列変化、医療経済評価	調査準備(調査票作成、施設選定、倫理委員会)		
C型慢性肝炎、肝硬変における積極的がんスクリーニング	情報収集		
医療経済評価が必要な介入について情報収集	情報収集と吟味		
ウイルス肝炎に起因する肝硬変に関する医療経済評価	2年次(27年度)より追加	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝硬変に関する疫学情報の収集、COIの推定</li> </ul>	