

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  
総合研究報告書

C型肝炎ウイルス治療の医療経済評価  
～線維化ステージによる自然歴モデルの構築とモデル構造の違いによる費用対効果分析結果への影響、および、治療開始タイミングの費用対効果の検討～

研究分担者 石田 博（山口大学大学院医学系研究科 医療情報判断学 教授）  
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 末永 利一郎（山口赤十字病院）

研究要旨：慢性肝炎を一つの病態とした従来の慢性肝炎の自然歴モデルから線維化ステージ（F0～F4）を考慮した自然歴モデルを構築し、以下の検討を行った。

- (1) 線維化ステージを考慮した自然歴モデルの妥当性の検証  
Thin HH らの線維化進展モデルを基盤に国内のコホート研究により線維化ステージの遷移確率を調整したモデルで国内のコホート研究の生存曲線について検討を行ったところ、線維化進展の遷移確率を感染からの期間、Genotype 1 型の割合、輸血歴、飲酒歴、薬物静注静注歴の割合からなる多変量遷移確率モデルで近似した結果が得られた。
- (2) 線維化進展モデルと従来モデルとの比較における費用対効果分析結果への影響の評価  
線維化進展モデルと従来の慢性肝炎を一つの病態としてのみ考慮するモデルとの2つの効果と費用の異なる抗ウイルス療法に対する費用対効果分析の比較で、効果（SVR）差が小さく、また、費用差が大きくなるほど、影響は大きいことが示された。
- (3) 線維化ステージでの治療開始のタイミングにおける費用対効果の検討  
線維化ステージの異なる治療開始タイミングにおける費用対効果を3種の抗ウイルス薬：Sofosbuvir/ Ledipasvir (SOF/LDV) 療法、Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir (OPR) 療法、Daclatasvir/ Asunaprevir (DA) 療法の国内第3相試験の結果をもとに検討を行った。その結果、(1)で用いた多変量遷移確率モデルと感染後20年以上における遷移確率モデルのいずれでも3つの抗ウイルス療法において、線維化の進展していない早期からの治療開始が費用対効果に優れた戦略であることが示唆された。

A. 研究目的

C型肝炎ウイルス（HCV）治療の進展はめざましく、従来から難治性と言われていた Genotype 1 型にもほぼ 100%の持続的

ウイルス陰性反応（SVR）が得られる薬剤が導入されている。しかし、これらの薬剤の費用は高額であることからその費用対効果についての検討は重要であり、また、様々な視点での検討を行うためにはより精緻な

汎用的なモデルが求められる。すなわち、線維化ステージにより肝細胞癌の発症率が異なり、また、治療による線維化の退縮などの効果が反映されるモデルが重要と考えられる。

そこで、平成 26 年～28 年の研究においては、線維化進展モデルを構築し、その妥当性を検証するとともに、慢性肝炎の線維化ステージを考慮せずに一つの健康状態として扱った従来モデル（CH モデル）と線維化進展モデル（F モデル）の費用対効果分析結果への影響を確認し、また、線維化モデルの活用事例として線維化ステージ別の治療開始タイミングによる費用対効果の検討を行った。

#### (1) 線維化ステージを考慮した自然歴モデルの妥当性の検証

##### B. 研究方法

##### 1. 線維化モデルの構築

慢性肝炎の線維化進展ステージについて METAVIR による F0～F4（肝硬変）の分類をもとにし、F0 から F1 への進展（F01）、以下、F1 から F2（F12）、F2 から F3（F23）、F3 から F4（F34）への進展に分離した自然歴モデル（F モデル）を構築した。（図 1）これらの線維化ステージ間の遷移確率には、Thein HH らのメタ解析による結果<sup>(1)</sup>をもとに、その中の固定値および、多変量モデル値での検討を行った。（表 1）また、慢性肝炎、肝硬変（非代償性肝硬変を含む）から肝細胞癌発症率については、線維化ステージ別の遷移確率を得るため、Yoshida H らの研究結果<sup>(2)</sup>を用いた。そのほかの自然歴モデルにおける病態の遷移確率（非代償性肝硬変、肝細胞癌の死亡率等）について

は、平成 23～25 年度厚労科研費研究<sup>(3)</sup>における確率を採用した。

##### 2. 自然歴モデルの調整と妥当性の検証

1 で構築したモデルについての慢性肝炎の線維化ステージの進展速度は 1 年間の進展確率（遷移確率）として、Thein HH らのメタ解析により求めたが、固定値は全ての研究報告における統合値であり、適用するコホートの特性（感染期間や Genotype、感染源など）が大きく異なる場合には、適正とは言えない。そのため、同様に Thein らが提案した多変量モデルにより、より適切なコホート特性に合致させたモデルの構築が可能かを検討した。すなわち、Ikeda K. らの国内のコホート研究<sup>(4)</sup>のうち、初期コホート状態(平均年齢: 49 才、男性率: 66%、線維化ステージ割合 F0 : 0%、F1: 11.0%、F2: 53.7%、F3: 35.3%、輸血歴: 39.5%、過量飲酒者: 18%)から肝硬変（F4）の累積発症率をもとに多変量モデルの HCV 感染期間、genotype1 型、薬物静脈注射歴の割合など、未知の変数についてある一定の範囲内で調整して、最も近似した発症率となるように探索的に求めた。

その多変量モデルで得られた遷移確率を用いた F モデルにより Kasahara A. らのコホート(平均年齢: 54 才 男性割合: 61%、線維化ステージ割合: F0: 3.5%、F1: 32.8%、F2: 15.6%、F3: 36.3%、F4: 11.8%)の生存率<sup>(5)</sup>について類似した結果が得られるかの検証を固定値の F モデル、および、従来の CH モデルと比較することで行った。

##### C. 研究結果

Ikeda K らのコホート<sup>(4)</sup>研究をもとにした多変量モデルを構築するために、未知の HCV 感染期間、genotype 1 型の割合、薬物

静脈注射 (IDU) の割合の順で調整を行い、HCC 感染機間 : 27.5 年、Genotype 1 型 : 0.8、IDU の割合 : 0.05 とした場合に多変量モデルの遷移確率による F モデルは、オリジナルのコホート曲線と曲線下面積が最も近似したが、固定値の遷移確率による F モデルは大きくずれていた。また、同様に従来の CH モデルでは慢性肝炎による肝硬変の発症率を 0.024 とした場合に最も近似したことから、これらを CH モデルの慢性肝炎→肝硬変の遷移確率として用いた。(図 2)

それらのモデルを Kasahara A らのコホートの生存曲線に適用した結果を図 3 に示す。CH モデルでは肝細胞癌の慢性肝炎からの年間発症率を適用するコホートの線維化ステージの割合で調整した場合と、Yoshida H らの研究における年間発症率をそのまま既定値として適用したもので 12 年間の曲線下面積を比較した。(表 2)

多変量モデルによる遷移確率を用いた F モデルは、CH モデルに比較して、10 年生存率および 12 年間の生存曲線下面積が最も近似した結果であった。また、CH モデルでは、HCC の発症率をコホートの F ステージの割合で調整したものがより近似した結果となった。

#### D. 考察

慢性肝炎の自然歴モデルについては、従来、慢性肝炎をひとくくりとした CH モデルを用いてきたが、長期の炎症により線維化が進行すること、線維化ステージによって肝細胞癌の発症率が異なるなど、対象集団の線維化ステージの構成比率の違いにより集団全体の予後が異なることが考えられ、それらを反映する F モデルは臨床的に受け

入れ易いと考えられる。一方、その線維化の進展速度 (遷移確率) については、Theirらの研究から、感染からの期間や輸血歴、飲酒歴、Genotype I 型などの割合によって異なることが示され、それらを反映することでより正確な予後予測が得られるかの妥当性の検証は重要と考えられる<sup>(6)</sup>。

今回、慢性肝炎から肝硬変の遷移を多変量モデルにより推定した進展速度 (遷移確率) を用いた F モデルにより異なる集団の生存曲線を推定し、従来の CH モデルよりも近似した結果が得られたことは、集団の特性を加味できる多変量モデルによる F モデルの有用性を示唆したものと考えられた。

現状では線維化ステージを決めるための肝生検は肝障害の成因の判断など限定的な活用になっており、全ての患者の線維化ステージを把握することは困難と考えられるが、線維化ステージの評価は AST to platelet ratio index (APRI)<sup>(7)</sup>や FIB-4<sup>(8)</sup>などにより、ある程度の精度で類推することかは可能でありそれらをもとに今回のモデルは活用可能と考えられた。

(2) 従来モデルと線維化進展モデルの違いにおける費用対効果分析における結果への影響の検討

#### B. 研究方法

##### 1. 費用対効果モデルの構築

(1)で構築した自然歴モデルを基盤として抗ウイルス薬による効果を重畳した費用対効果モデルを構築した。(図 4) その際に、モデルの前提として、治療効果は持続的ウイルス陰性反応 (SVR) 獲得によりその後の線維化の進展はなく、肝細胞癌の発症が抑制されることとした。また、SVR による

F4→F3、F3→F2 の線維化退縮が一定の確率で生じるとした<sup>9)</sup>。また、非 SVR の患者の予後は、無治療と同じ予後とした。

## 2. モデルパラメータ

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。(表 3)

## 3. 費用対効果分析結果への影響の検討

前述の Ikeda K らの研究における患者特性を用いて、効果の異なる 2 つの抗ウイルス療法薬 A (効果高、費用高) と B (効果低、費用低) について、効果差、1 日あたりの費用差と費用対効果における増分費用対効果比 (ICER) への影響の度合いを検討した。

尚、薬剤投与は 12 週間を想定した。また、分析の視点は保険支払者の立場とし、割引率を年 2%、分析期間は生涯とした。

## C. 研究結果

図 5 に 2 つの薬剤の効果 (SVR) 差 (X 軸) および、2 薬剤の 1 日あたりの薬価差毎の CH モデルの ICER と F モデルの ICER の絶対差を Y 軸に示した。

SVR 差が小さくなるほど、また、薬価差が大きくなるほど、ICER の差が大きくなることが示された。また、この差は HCC の発症率の仮定が大きく影響し、HCC 発症率が線維化ステージの割合によって調整された場合 (HCC 発症率 F 依存)、ICER 差が小さくなり、CH モデルと F モデルの違いによる ICER 影響の一つの大きな要因と考えられた。

図 6 に 2 薬剤の SVR 差が 0.05、および価格差が 2 万円である場合の確率的感度分析における各々のモデル別の増分費用 (Y 軸: 万円) と増分効果 (X 軸: QALY) の 1 試行毎のプロット (各 1 万回の試行) を散布図

として示す。ICER が 500 万円/QALY を費用対効果の善し悪しの閾値とした場合、その中に入る割合は F モデルでは 69.5% に対して、CH モデルでは HCC 発症率が線維化ステージによって調整された場合に 54.2%、非調整の場合に 36.7% と影響が大きいことが示された。

## D. 考察

従来の CH モデルと F モデルにもとづく費用対効果モデルの結果に与える影響を、異なる効果および費用の 2 つの仮想薬剤を想定し検証した。その結果、SVR 差が小さくなるほど、また、価格差が大きくなるほど、2 つの薬剤の増分費用対効果比 (ICER) の差が大きくなった。すなわち、効果差の比較的少ない状況では、モデル構造の選択は重要であり、適切な精緻化が重要と考えられた<sup>10)</sup>。

その際、同じ CH モデルで対象コホートの線維化ステージの割合で調整した肝細胞癌発症率と既定の発症率とを有するモデルを比較すると前者と F モデルの ICER の差が後者と F モデルの ICER の差よりも小さくなることから、肝細胞癌の線維化ステージ別の発症率の扱いが C 型肝炎治療モデルにおいては重要な事項と考えられた。

## (3) 線維化ステージでの治療開始のタイミングにおける費用対効果の検討

## B. 研究方法

### 1. 比較する治療戦略

線維化ステージによる治療開始のタイミングを F0 から全て治療 (TA)、F1 以上で治療 (F1S)、以下、F2、F3、F4 となったタイミングで治療開始とするものを各々、F2S、F3S、F4S とした。それに無治療

(NoRx) も加え検討を行った。(図 7)

## 2. 費用対効果モデル

(2)で構築した費用対効果モデルで、自然歴モデルでの線維化の進展速度(遷移確率)を求めた多変量モデルと Thein HH らの HCV 感染から 20 年以上の患者での研究の統合値 (D20y) によるものを用いた。(表 1)

## 3. モデルの前提

・慢性肝炎の線維化ステージについては、肝生検や超音波検査、検査結果などから既知とした。

・F0~F1 および F2~F3 における年間費用は非活動性肝炎、および、慢性肝炎と同等とし、QOL 値は F0~F4 全て慢性肝炎と同等とした。

・副作用についてはそれぞれの合併症に対する具体的な治療費用、および、効用値の減少が得られなかったため、感度分析の対象とした。

## 4. 抗ウイルス療法の効果と薬剤費用

薬剤費については平成 28 年度薬価をもとにし、抗ウイルス療法の効果については、国内第 3 相試験の結果を用いた。(表 3)<sup>(11-14)</sup>

## 5. モデルシミュレーション

患者コホートは、DA 治療についての国内第 3 相試験の対象患者(年齢:57 歳、女性:55.7%、線維化ステージ割合:F0 36.7%, F1 20.9%, F2 16.3%, F3 17.2%, F4 8.8%)を対象とした<sup>(13)</sup>。分析の視点は保険支払者の立場とし、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) 閾値は 500 万円/QALY とした。

## C. 研究結果

### 1) 基本解析結果

### 1) 基本解析結果

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。(図 8)それによる死亡率は各々、82%、76%、63%、30%と抑制され、それらの結果、費用対効果では、TA が最も QALY が高く効果的となった。(図 9) TA と F1S 間の 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。(図 9(2))

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。(図 9(3))

### 2) 感度分析

SOF/LDV 療法での TA と F1S を比較したトルネード分析の結果(図 10)では、最も影響しているのは慢性肝炎の SVR 時の効

用値で、以下、コホートの年齢、割引率などが影響する結果となった。OPR 療法では同様の結果、DA もほぼ同様の結果だが、CH の年間費用も影響する結果となった。

副作用については治療時に最大 2 万円（5%の頻度の仮定では、副作用あたり 40 万円）まで付加しても最も ICER の高い SOF/LDV 療法においても ICER が 152 万円/QALY、また、治療中の効用値が副作用により全体で 0.1 下がると仮定しても、ICER は 161 万円/QALY になる程度であり、結果への影響は少ないと考えられた。

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。

#### D. 考察

慢性肝炎の線維化ステージでの治療開始のタイミングについての費用対効果については海外での検討はあるものの<sup>(15)</sup>、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）では費用削減につながることを示唆さ

れた。

今回の検討では、いくつか、モデルにおける限界（limitation）があり、結果の解釈時に考慮が必要である。

1. F ステージ毎の治療効果、効用値はステージにかかわらず、一定に慢性肝炎として扱い、また、医療費について F0 ~ F1 と F2~F3 とで区別したことについては前者が後者に比べ低額であり、いずれも、より早期から始める戦略には費用対効果の面で不利に働くため、その上で費用対効果がよければ、その前提は受け入れられると考えられた。
2. 副作用については、生じえる合併症毎の費用の増加、効用値の減少の具体的な値が得られなかったことから、感度分析の対象としたが、その結果から TA の優位性における影響は少ないと考えられた。
3. 薬剤費用は発売からの期間が長くなれば、費用そのものが低化することが予想され、その場合には、早期での治療開始選択は今回の解析よりも費用対効果が悪くなる可能性がある。

以上のような前提や解析における限界はあるものの、今回の結果から治療開始の線維化ステージがどのようなものであっても治療を開始することは費用対効果の面から妥当なものと示唆された。

#### E. 参考文献

- [1] 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.

- [2] Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata 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. *Annals of internal medicine*. 1999;131(3):174-81.
- [3].平尾智宏. 厚生労働省科学研究補助金 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) . 2014.
- [4] Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *Journal of hepatology*. 1998;28(6):930-8.
- [5] Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, et al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver-related death. *Journal of viral hepatitis*. 2004;11(2):148-56.
- [6] Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB. Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--7. *Value in health* 2012;15(6):843-50.
- [7] Loaeza-del-Castillo A, Paz-Pineda F, Oviedo-Cardenas E, Sanchez-Avila F, Vargas-Vorackova F. AST to platelet ratio index (APRI) for the noninvasive evaluation of liver fibrosis. *Annals of hepatology*. 2008;7(4):350-7.
- [8] Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. *Hepatology*. 2007;46(1):32-6.
- [9] Younossi ZM, Park H, Saab S, Ahmed A, Dieterich D, Gordon SC. Cost-effectiveness of all-oral ledipasvir/sofosbuvir regimens in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2015;41(6):544-63.
- [10] Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force--2. *Value in health* 2012;15(6):804-11.
- [11] Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(6):645-53.
- [12] Kumada H, Chayama K, Rodrigues L, Jr., Suzuki F, Ikeda K, Toyoda H, et al. Randomized phase 3 trial of ombitasvir/paritaprevir/ritonavir for hepatitis C virus genotype 1b-infected

Japanese patients with or without cirrhosis. *Hepatology* 2015;62(4):1037-46.

[13] Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Randomized comparison of daclatasvir + asunaprevir versus telaprevir + peginterferon/ribavirin in Japanese hepatitis C virus patients. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(1):14-22.

[14] Kao JH, Jensen DM, Manns MP, Jacobson I, Kumada H, Toyota J, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for HCV genotype 1b infection in patients with or without compensated cirrhosis: a pooled analysis. *Liver international*. 2016;36(7):954-62.

[15] Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, Pearson SD, Ollendorf DA, Fox RK, et al. Cost-effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment-Naive Population. *JAMA internal medicine*. 2016;176(1):65-73.

[16] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a

meta-analysis of observational studies. *Annals of internal medicine*. 2013;158(5 Pt 1):329-37.

[17] Ishida K, Imai H, Ogasawara K, Hagiwara K, Furukawa H, Todo S, et al. Cost-utility of living donor liver transplantation in a single Japanese center. *Hepato-gastroenterology*. 2006;53(70):588-91.

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1) 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)

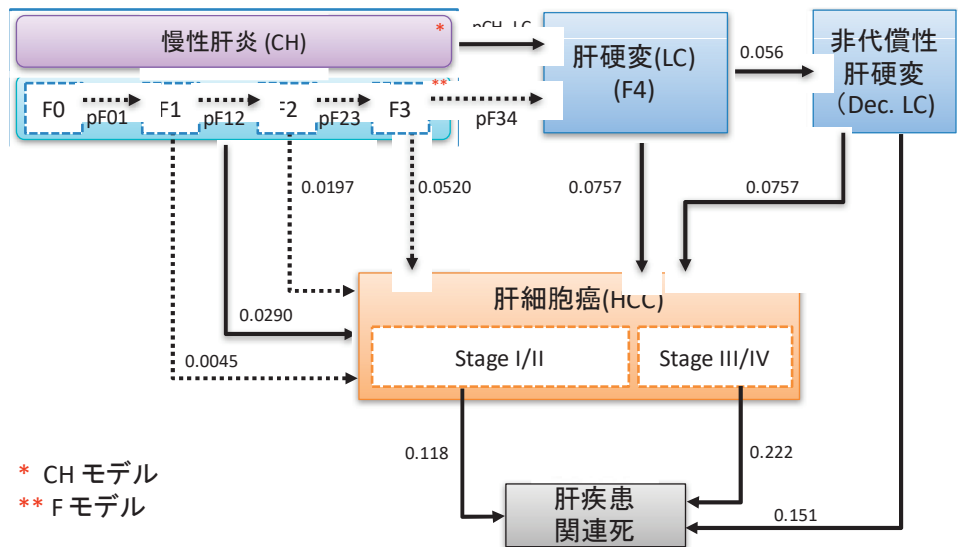
2) Impact of the difference in natural history models on the cost-effectiveness of antiviral agents for patients with genotype 1 chronic hepatitis C. ISPOR 19th Annual European Congress (Vienna, Austria, 2016)

#### 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 線維化進展モデル



CH モデル：慢性肝炎を一つの病態とした従来モデル F モデル：慢性肝炎の線維化進展を入れたモデル  
矢印の数値は、遷移確率を示す。肝細胞癌の発症率については Yoshida H(Ref. 2)らの無治療患者の発症率を適用している。

表1 線維化進展の遷移確率

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	0.077	$\exp[-2.0124-(0.07589 \times \text{感染期間}^*) + (0.3247 \times \text{研究デザイン}^{**}) + (0.5063 \times \text{男性割合}) + (0.4839 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$
F1→F2	0.085	0.074	$\exp[-1.5387-(0.06146 \times \text{感染期間}) + (0.8001 \times \text{大量飲酒者割合})]$
F2→F3	0.12	0.089	$\exp[-1.6038 + (0.0172 \times \text{HCV感染年齢}) - (0.05939 \times \text{感染期間}) + (0.4539 \times \text{大量飲酒者割合})]$
F3→F4	0.116	0.088	$\exp[-2.2898 + (0.01689 \times \text{HCV感染年齢}) - (0.03694 \times \text{感染期間}) + (0.5963 \times \text{薬物注射割合}) + (1.1682 \times \text{輸血感染割合}) - (0.4652 \times \text{ジェノタイプ1型割合})]$

\*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 慢性肝炎の線維化ステージ (F0~F3) の構成割合が既知のコホートにおける肝硬変の累積発症率から見たモデル比較

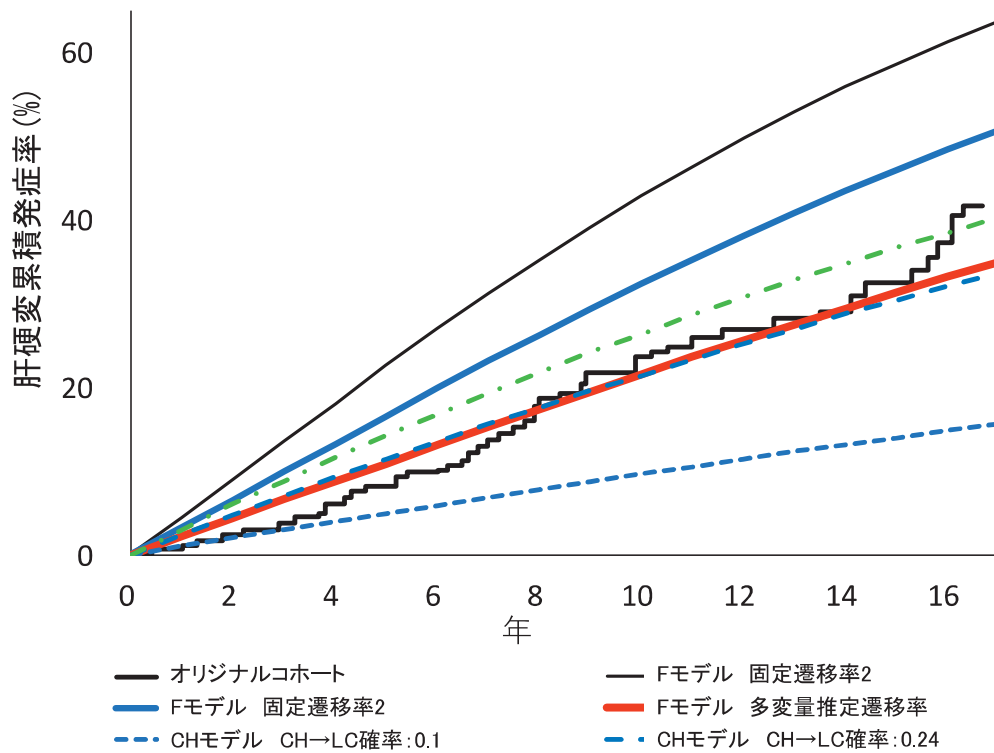


図3 自然歴モデルの妥当性検証：生存曲線への適用

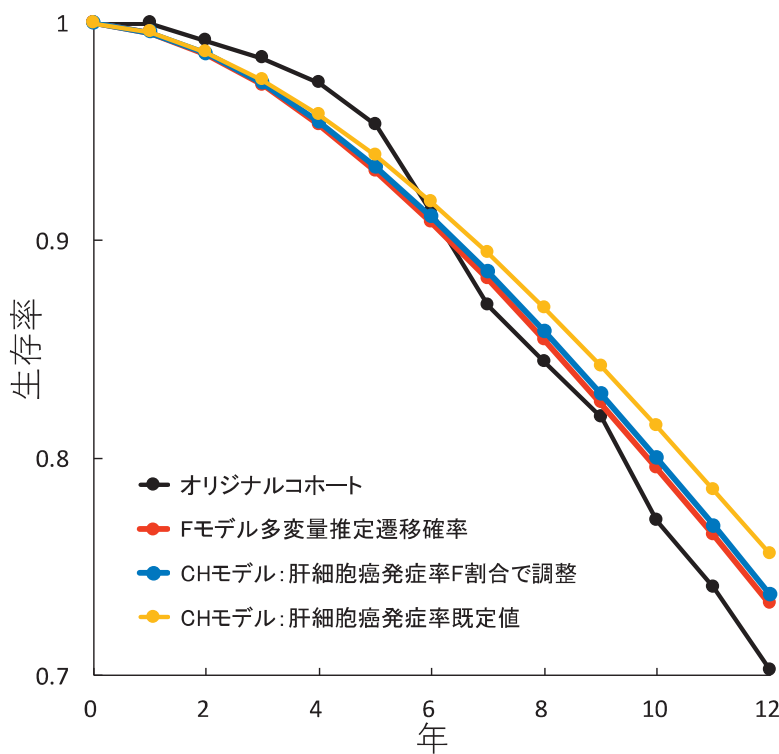


表2 モデルによる生存曲線下面積の比較

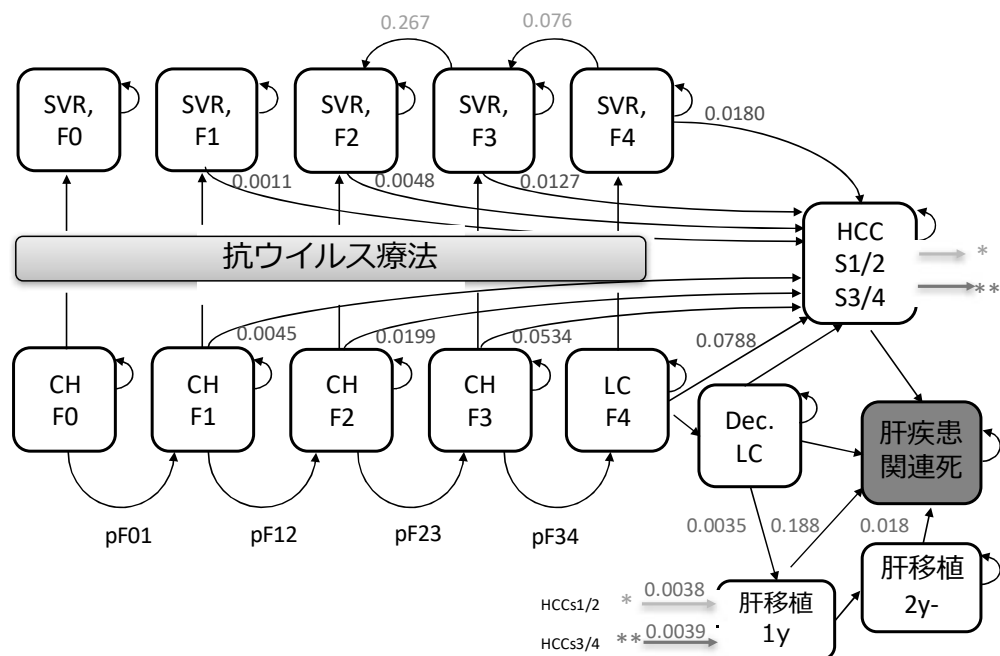
生存率	オリジナル コホート	F モデル	CH モデル HCC 発生率 規定値*	CHモデル HCC発症率 F 分布 で調整**
5年	0.953	0.932	0.939	0.934
10年	0.771	0.795	0.814	0.800
曲線下面積***	<b>10.71</b>	<b>10.73</b>	<b>10.85</b>	<b>10.76</b>

\* Yoshida H らの論文(PMID: 10428733)の慢性肝炎全体の肝細胞癌発症率/年を適用

\*\*上記の Yoshida H らの論文を基にコホートの線維化ステージの構成割合から肝細胞癌発症率/年を調整

\*\*\* 追跡開始～12 年間における生存曲線の曲線下面積.

図4 治療効果モデル



SVR, F1～SVR,F4 までの肝細胞癌発症率は、非 SVR に於ける肝細胞癌発症率に対して、SVR の抑制効果を加えた数値を示す。移植に関連した数値は、平成 23～25 年度の研究報告による。

表3 費用対効果モデルパラメータ

	値	範囲	Source		値	範囲	Source
自然歴 (遷移確率/年)				費用 (万円)			
慢性肝炎				病態別年間医療費			
→ 代償性肝硬変	0.024	(0.018 - 0.030)	1	慢性肝炎			*
→ 肝細胞癌	0.029	(0.016- 0.044)	*	F0~F1	12.2	(6.1-18.30)	
代償性肝硬変				F2~F3	34.5	(17.3-51.8)	
→ 非代償性肝硬変	0.056	(0.025 - 0.098)	*	慢性肝炎 (SVR)	2.7	(1.4 - 4.1)	**
→ 肝細胞癌	0.076	(0.051 - 0.100)	2	代償性肝硬変	47.9	(24- 72)	
非代償性肝硬変				代償性肝硬変 (SVR)	5.3	(2.6 - 8.0)	**
→ 肝細胞癌	0.076	(0.051 - 0.100)	2	非代償性肝硬変	70.7	(35 - 106)	*
→ 肝移植	0.0035	(0.0028 - 0.0043)	*	肝細胞癌 (Stage I & II)	114.9	(58 - 172)	*
→ 死亡	0.151	(0.065- 0.264)	*	肝細胞癌 (Stage III & IV)	199.3	(100 - 299)	*
肝細胞癌 (Stage I & II)				肝移植 (初年度)	1,420.0	(710- 2130)	5
→ 肝移植	0.0038	(0.0027 - 0.0042)	*	肝移植 (2年目以降)	191.2	(95- 287)	5
→ 死亡	0.118	(0.114 - 0.122)	*	治療関連費用 (H28年薬価)			
肝細胞癌 (Stage III & IV)				SOF/LDV (12週)	468.5		
→ 肝移植	0.0039	(0.0032 - 0.0047)	*	薬剤費	460.3		
→ 死亡	0.222	(0.216 - 0.228)	*	受診+検査費用	8.2		
肝移植				OPR(12週)	395.6		
→ 死亡 (初年度)	0.188	(0.169- 0.209)	*	薬剤費	387.4		
→ 死亡 (2年目以降)	0.0181	(0.012 - 0.025)	*	受診+検査費用	8.2		
				DA(24週)	242.1		
SVR状態からの肝細胞癌発症のハザード比				薬剤費	228.4		
慢性肝炎 (F0 ~F3)	0.24	(0.12-0.36)	3	受診+検査費用	13.7		
肝硬変 (F4)	0.23	(0.12-0.36)	3				
線維化退縮率				効用値*			
F4→F3	0.076	(0.05-0.10)	4	慢性肝炎(CH)	0.821	(0.78 - 0.85)	*
F3→F2	0.267	(0.1-0.4)	4	慢性肝炎 (SVR)	0.876	(0.83-0.90)	*
				代償性肝硬変	0.737	(0.68- 0.79)	*
				代償性肝硬変 (SVR)	0.821	(0.78 - 0.85)	CHと同等と仮定
				非代償性肝硬変	0.671	(0.61- 0.73)	*
				肝細胞癌 (Stage I & II)	0.675	(0.62 - 0.73)	*
				肝細胞癌 (Stage III & IV)	0.428	(0.37 - 0.49)	*
				肝移植 (初年度)	0.651	(0.59- 0.70)	*
				肝移植 (2年目以降)	0.651	(0.59- 0.70)	*

\*厚生労働省科学研究補助金 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)

\*\*標準的診療モデル

1. Ikeda K. (PMID: 9672166 Ref.4)
2. Yoshida H.(PMID:10428733 Ref. 2)
3. Morgan RL(PMID:23460056 Ref.16)
4. Younossi ZM(PMID:25619871 Ref.9)
5. Ishida K (PMID:16995468 Ref.17)

図5 モデルの違いによる ICER への影響

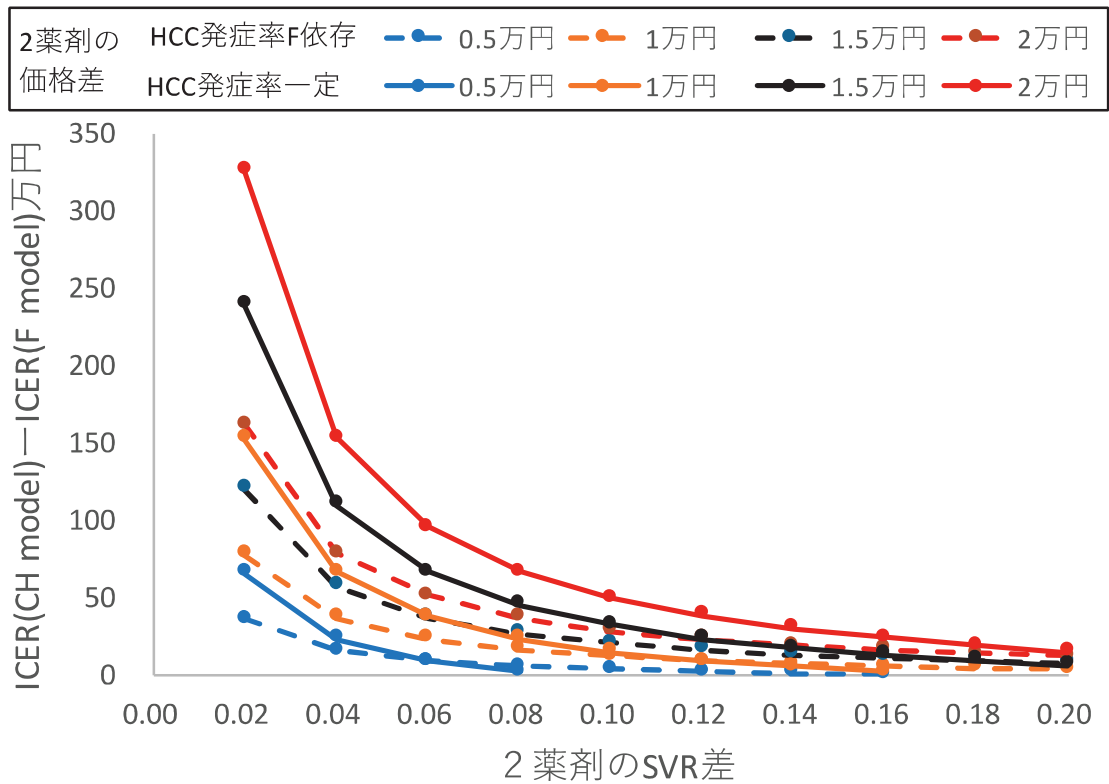


図6 SVR 差 0.05 + 薬価差 2 万円/日における費用対効果分布のモデル差

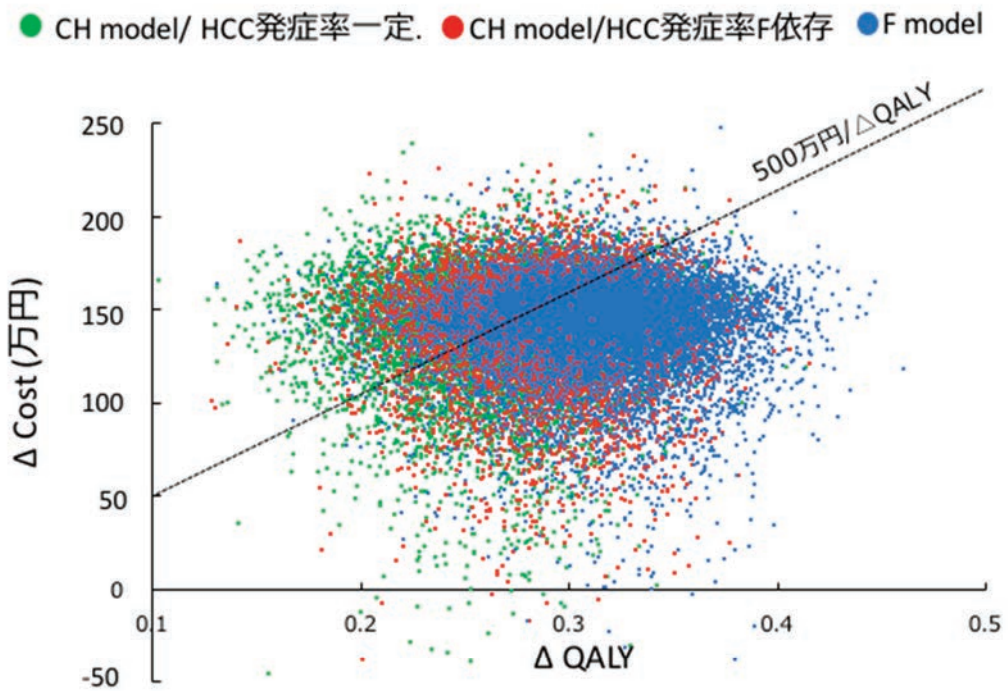


図 7 遷移ステージ化別治療戦略

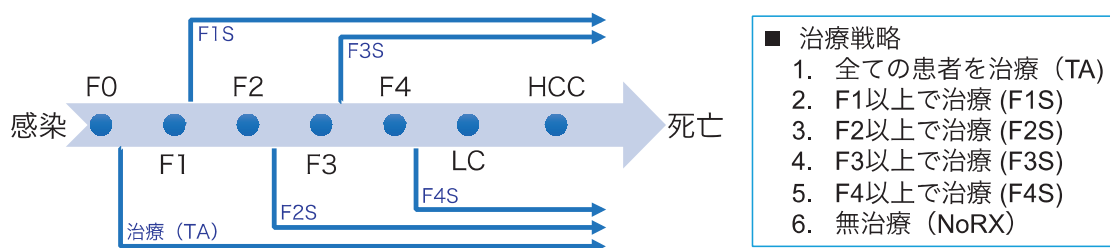
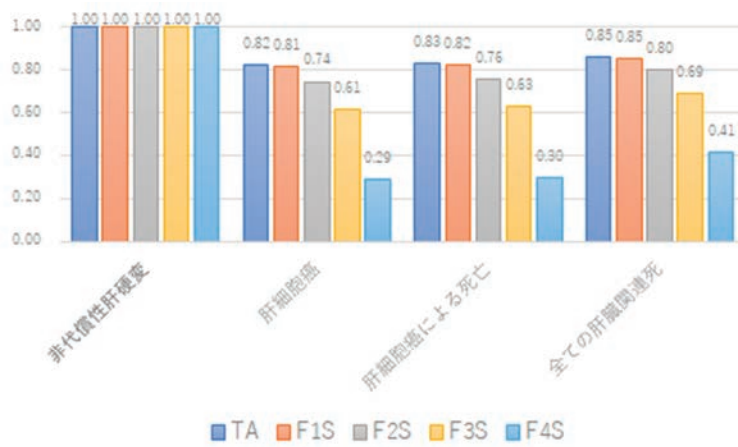


表 4 治療薬剤の国内第3相試験の概略

	SOF/LDV				OBV+PTV+r						DCV+ASV			
	Mizokami M (Lancet Infect Dis. 2015;15:645-53) PMID : 25863559				Kumada H GIFT-I (Hepatology. 2015;62:1037-46) PMID : 26147154						Kumada H Kao JH (Liver (J Gastroenterol Int. 2016 ;3):954 Hepatol. 62. 2016;31:14-22) PMID:26683763 PMID : 26252875 Global Phase 3			
	CH		LC		CH (Double-Blind)		CH (Open-Label)		LC (Open-Label)		CH		LC	
	N	rate	N	rate	N	rate	N	rate	N	Rate	N	rate	N	rate
患者数	70		13		139		68		42		119		32	
患者特性	(N=171 include LC)				(N=215)		(N=106)				(N=119)		(N=207)	
平均年齢 (範囲 or SD)	60	(9.2)			61.1*	(9.6)	61.5	(9.3)	61.8	(8.3)	57	(20-70)	59	
男性	69	0.99			80*	0.37	47	0.69	20	0.48	48	0.40	55	1.72
効果														
SVR12/24	70	1.00	13	1.00	131	0.94	67	0.99	38	0.90	106	0.89	29	0.91
SD		0		0.000		0.020		0.0146				0.029		0.052
副作用による 全薬剤中止	0	0	2	0.15	2	0.01	0	0	1	0.02	6	0.05	3/229	0.01

図 8. 治療効果による病態進展率の抑制率

(1) SOF/LDV 治療



(2) OPR 療法



(3) DA 療法

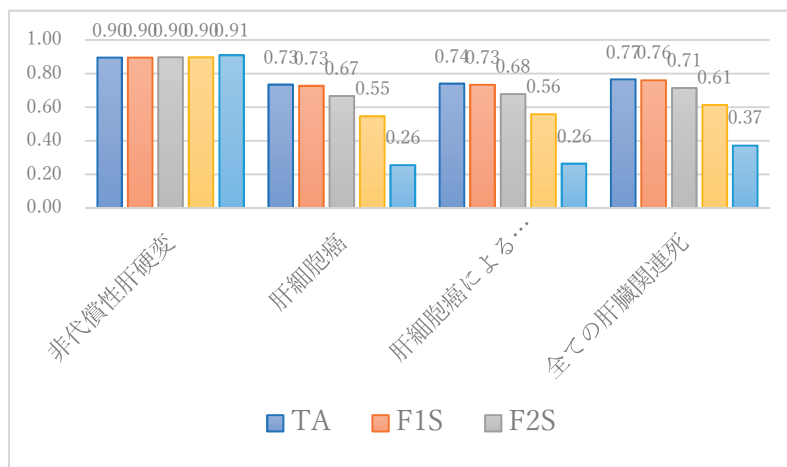
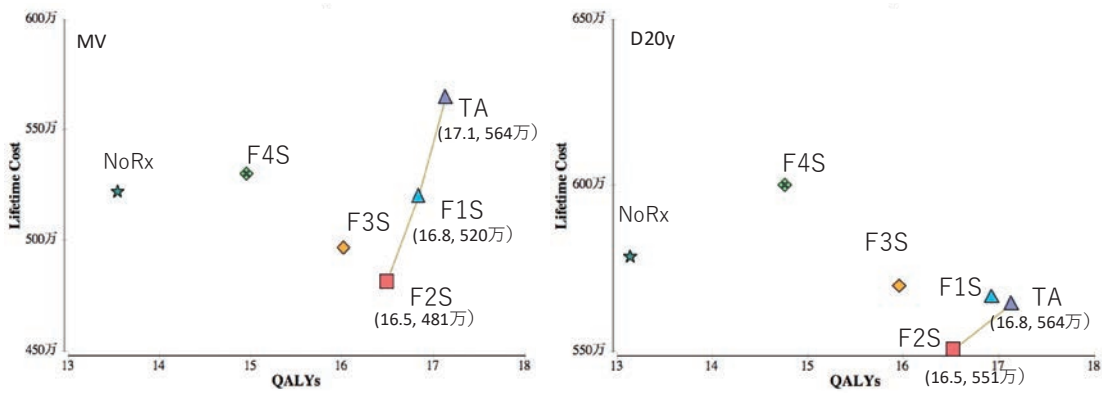
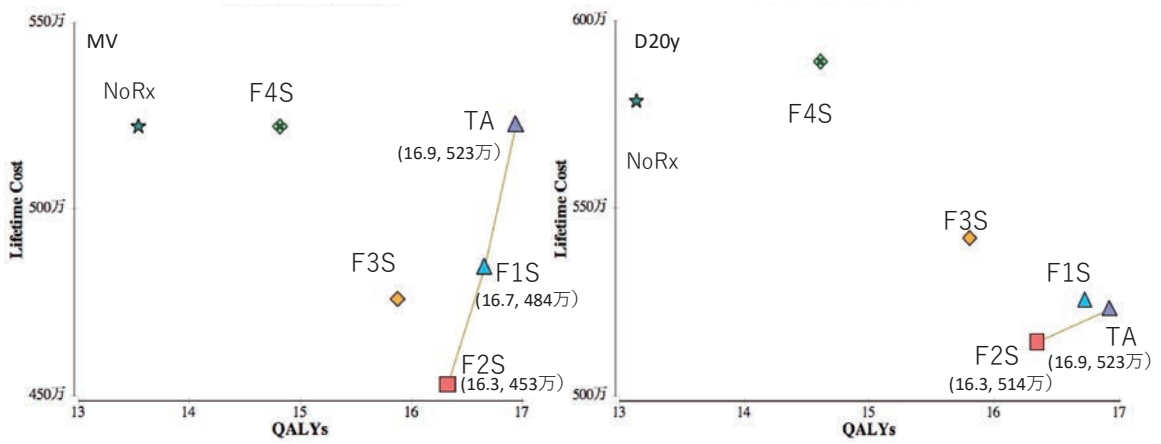


図9 線維化進展モデル、治療法別の費用対効果

(1) SOF/LDV 療法



(2) OPR 療法



(3) DA 療法

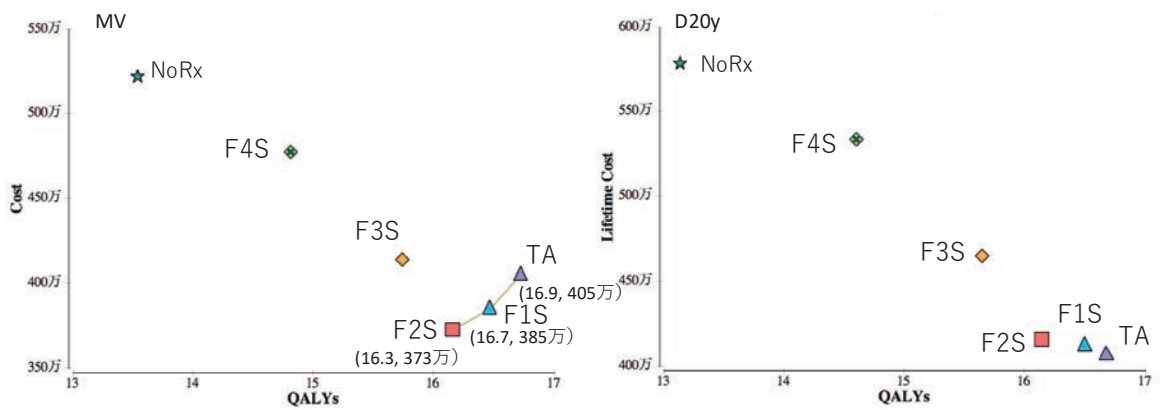




図 10 TA および F1S 間のトルネード分析 (SOF/LDV)

