

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 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 平尾 智広

平成 27 (2015) 年 3 月

目次

・総括研究報告書

- 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 1
平尾 智広

・分担研究報告書

1. ウイルス性肝疾患に関する生産性損失の評価 9
平尾 智広、杉森 裕樹、佐藤 敏彦、米澤 敦子
2. 関節リウマチ患者における B 型肝炎リスクと再活性化対策の
費用対効果に関する予備的検討 14
赤沢 学、此村 恵子、木村 恭輔
3. 肝炎診療のコスト算出に関する研究 24
池田 俊也
4. 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～ 29
石田 博、須賀 万智
5. 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～ 35
須賀 万智
6. 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と
医療経済評価 40
杉森 裕樹、八橋 弘、正木尚彦、池田 俊也、四柳 宏、田中 篤、
五十嵐 中、依田 健志、田倉 智之、小田嶋 剛、鈴木 里穂
7. 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
スクリーニングの医療経済評価に関する先行研究のレビュー 43
長谷川 友紀、北澤 健文、松本 邦愛

8. B型肝炎治療の現状と今後の課題 正木 尚彦	52
9. C型肝炎治療法の変遷 八橋 弘	55
. 研究成果の刊行に関する一覧	60
資料	62

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
総括研究報告書

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）である。

モデルのパラメータについて、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が、モデルの変更は行っていない。B型肝炎の再活性化について、既存の情報源を使った予備的検討を行った。今後は再活性化の分析を行っている他研究班の成果を反映させた分析を進める予定である。生産性損失について、評価尺度 WPAI を用いた調査を行った。平成 27 年 3 月 31 日で調査票調査 1,967 名、ウェブ調査 533 名より回答を得た。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試みた。慢性肝炎の患者数が最も多く 27,801 名であり、1 か月当たりのレセプト枚数は 1.5 枚、レセプト点数は 5362.6 点であった。1 か月当たりのレセプト点数が最も高額であったのは肝移植の 275820.7 点であった。

C型肝炎の標準的治療について、simeprevir（SPR）と peginterferon、ribavirin の 3 者併用療法と既存薬との費用対効果比較を行い、SPR は 82%の確率で費用対効果の面から選択された。また daclatasvir（DA）と asunaprevir の 2 剤併用療法と既存薬との費用対効果比較では、DA は 99%の確率で費用対効果の面から選択された。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について、調査票の開発及び研究デザインの構築を行った。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、文献調査を実施した。医療経済評価が必要と考えられる介入について、我が国の B 型、C 型肝炎治療の現状と課題について整理を行った。

研究分担者	池田俊也	国際医療福祉大学薬学部
正木尚彦	独立行政法人国立国際医療 研究センター	石田 博 山口大学医学部
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	杉森裕樹 大東文化大学・スポーツ・健 康科学部
長谷川友紀	東邦大学医学部	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 日本赤十字社東京都血液セン
ター

鈴木里穂 永翠会さくらクリニック

依田健志 香川大学医学部公衆衛生学

此村恵子 明治薬科大学公衆衛生・疫学

木村恭輔 明治薬科大学公衆衛生・疫学

- 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

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、特にB型肝炎ワクチンについては、「厚生労働省、ワクチン評価に関する小委員」に情報を提供するなど、厚生労働行政へ貢献することができた。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^{1,2)}。

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。

B . 研究方法

- 1) 既存モデルの精緻化
 - 1-1 モデルのパラメータ更新
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、須賀)
 - 1-2 B型肝炎の再活性化
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。(赤沢)
 - 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
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。（平尾、杉森）

1-4 コストの精緻化

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試みた。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、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 9 種類の病態を把握し、その医療費の算出を試みた。（池田）

2) .新たな課題

2-1 C 型肝炎の標準的治療

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を行った。（石田、須賀）

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

インタ - フェロン療法を含む治療介入前後における、C 型肝炎患者を respondent とする EQ-5D、CLDQ、SF8 等による、効用値の時系列変化を評価するために、調査票の開発及び研究デザインの構築を行った。（杉森、正木、八橋、池田）

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

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の医療経済評価に関する文献調査を実施した。

PubMed を用いた検索では、検索式を(("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh]) AND ("Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh])とした。また、医中誌 web を用いた検索では、検索式を((((肝炎-C 型/TH) or (肝硬変/TH)) and (集団検診/TH) and (費用効果分析/TH or 費用効用分析/TH))) and (DT=2010:2015))) and (PT=原著論文)とした。（長谷川）

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

医療経済評価が必要と考えられるために、我が国の B 型、C 型肝炎治療の現状と課題について整理を行った。（正木、八橋）

C . 研究結果

1) 既存モデルの精緻化

1-1 モデルのパラメータ更新

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モデルの変更は行っていない。今後も情報収集を行うが、他の研究項目で上げた、B 型肝炎の再活性化、及び乳幼児、小児期の水平感染について特に注目して情報収集を行う。

1-2 B型肝炎の再活性化

(1) 文献レビュー

検索によって13の論文が得られた。そのうちの2報のレビュー論文から、関連する論文を追加した。要旨もしくは論文の内容から、日本人を対象にした関節リウマチ患者におけるB型肝炎の再活性化に関する報告論文8報を評価対象とした。

その内訳は、症例報告2報、前向き調査3報、後向き調査3報（アメリカ副作用報告データベースFDA AERSを使った症例対照研究を含む）であった。リウマチ治療開始時のHBs抗原は陰性で、治療中にHBV DNA量が増加した再活性化によるB型肝炎と考えられる症例は15例ほど報告があった。そのうち抗ウイルス剤（エンテカビル）が投与された例は9例であった。また、劇症化して死亡した例は2例のみであった。リウマチ治療薬としては、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、メトトレキサート、タクロリムス、プレドニゾロンが使用されていた。

(2) 副作用情報データベース（DB）解析

JADERの2015年1月公開分のデータベースによると、関節リウマチ治療中に有害事象として「劇症肝炎」の報告がある事例は26例あった（重複報告、癌による死亡例は除いた）。その結果、7例は「B型肝炎」によるものと判断できた。また、被疑薬としてDMARDs（メトトレキサートもしくはタクロリムス）投与例は15例、生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ）投与例は9例であった。

(3) レセプトDB解析

関節リウマチ患者3359例のうち治療後にB型肝炎の診断（ICD-10疾病分類コードB16もしくはB181）が新たに発生したものは320例であった（発生率9.5%）。また、そのうち複数回のHBV DNA検査実施者は105例（3.1%）であった。更に、再活

性化によって抗ウイルス剤（エンテカビル、タクロリムス）を投与されたと考えられる患者は7例（0.2%）であった。これらの患者におけるリウマチ治療薬の内訳はメトトレキサート5例、タクロリムス2例、アダリムマブ、エタネルセプト、アバタセプト各1例であった。再活性化（疑い）によるB型肝炎発症によってリウマチ治療薬を中止した事例並びに急性肝炎による入院はなかったことから劇症化した患者はなかったものと推測された。ただし、1例は保険期間終了（理由不明）で追跡不能となっていたため死亡した可能性も否定できなかった。

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

自記式無記名の調査票を用いた患者会会員を対象とした調査は、平成27年2月10日～平成27年3月31日の期間に行い、4,475名に送付し、3月末日時点で1,967名（44%）より回答を得た。また平成27年3月に、A社の患者パネル（2014年7月）のうち「最近1年以内にB型肝炎で受診した人」を対象としたウェブ調査を行い、997名に依頼し533名（53.5%）から回答を得た。

平成26年度末日時点で調査票回収の途中である。

1-4 コストの精緻化

慢性肝炎の患者数が最も多く27,801名であり、1か月当たりのレセプト枚数は1.5枚、レセプト点数は5362.6点であった。1か月当たりのレセプト点数が最も高額であったのは肝移植の275820.7点であった。なお、代償性肝硬変の患者は17名しか該当しなかったことから、肝不全と病態が重複している可能性を考え、肝不全の病態を除いて同様の解析を行った。しかし代償性肝硬変の患者は18名に留まり、1か月あたりのレセプト点数に大きな違いは認められなかった。

2) 新たな課題

2-1 C型肝炎の標準的治療

(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

調査設計は以下のとおりである。

(1) 実施予定期間

平成27年4月1日～平成28年3月31日

(2) 実施場所 (調査フィールド選定)

大東文化大学スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域予防医学、国立病院機構長崎医療センター、国立病院機構東広島医療センター、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構信州上田医療センター、国立病院機構九州がんセンター、国立病院機構名古屋医療センター、国立病院機構東名古屋病院、国立病院機構嬉野医療センター、国立病院機構愛媛医療センター、国立病院機構東京病院、国立病院機構岩国医療センター、国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター、国立病院機構熊本医療センター、国立病院機構別府医療センター、国立病院機構まつもと医療センター松本病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療研究センター病院、国立国際医療研究センター国府台病院、東京大学附属病院、帝京大学附属病院

(3) 対象・目標症例数

上記機関に通院中で抗ウイルス療法を受ける予定の成人C型慢性肝炎、肝硬変患者

< Serogroup 1 >

ペグインターフェロン+リバビリン+DAA療法 20例

DAA (経口薬) 併用療法 300例

< Serogroup 2 >

ペグインターフェロン+リバビリン療法 10例

DAA (経口薬) 併用療法 40例

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

(4) 評価項目

Euro-QOL 5D5L (EQ5D5L)、CLDQ、SF8 等からなるアンケート調査を治療前、治療開始12週後、24週後、36週後、48週後の5ポイントで行う (調査票は別添参照)

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

PubMedにおいて44文献がヒットし、タイトルと抄録の内容から6文献を選択し、分析した。AFPによるスクリーニングが費用効果的とする研究の他、CTとAFPによるスクリーニングが費用効果的であるとする研究結果もみられた。

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

我が国のB型肝炎治療はインターフェロン治療、核酸アナログ治療を2本柱として進められてきたが、抗ウイルス効果はいまだ不十分であり、最終的なHBs抗原排除は非常に困難な状況にある。現在、新規薬剤の開発を目指した創薬研究事業が我が国で進行中であるが、海外からもcccDNA排除、あるいは自然免疫調節の活性化などの試みの報告が成されつつある。臨床応用への今後の展開が大いに期待される。

C型肝炎治療について、アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスビル併用療法の国内第3相臨床試験結果について、論文および国際学会発表データ、製薬企業の公開データをもとに記述をおこなった。

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)を行った。

B型肝炎の再活性化について、既存の情報をもとに推定を行ったが、今後は再活性化の分析を行っている他研究班の成果を反映させた分析を進める予定である。生産性の損失については、今年度に調査が終了しており Absenteeism 及び Presenteeism を含めた損失の推定を行う。コストの精緻化についてはレセプトデータベースを中心とした解析を進めるとともに、先行研究で行った患者調査を用いた介入別コスト推定を行う。

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については、調査設計が終了しており、本調査に着手する予定である。

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

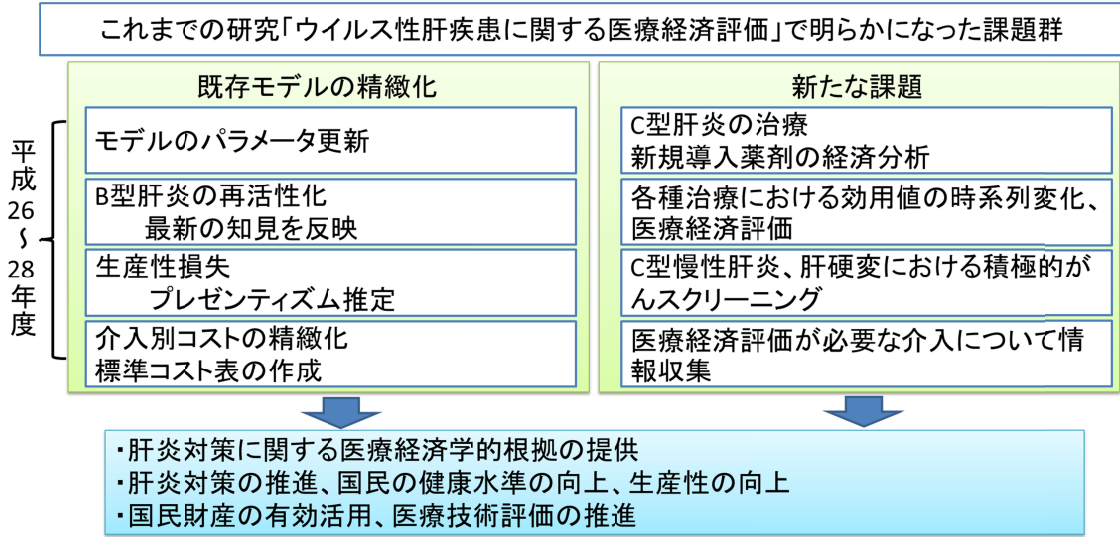
G．研究発表

論文発表

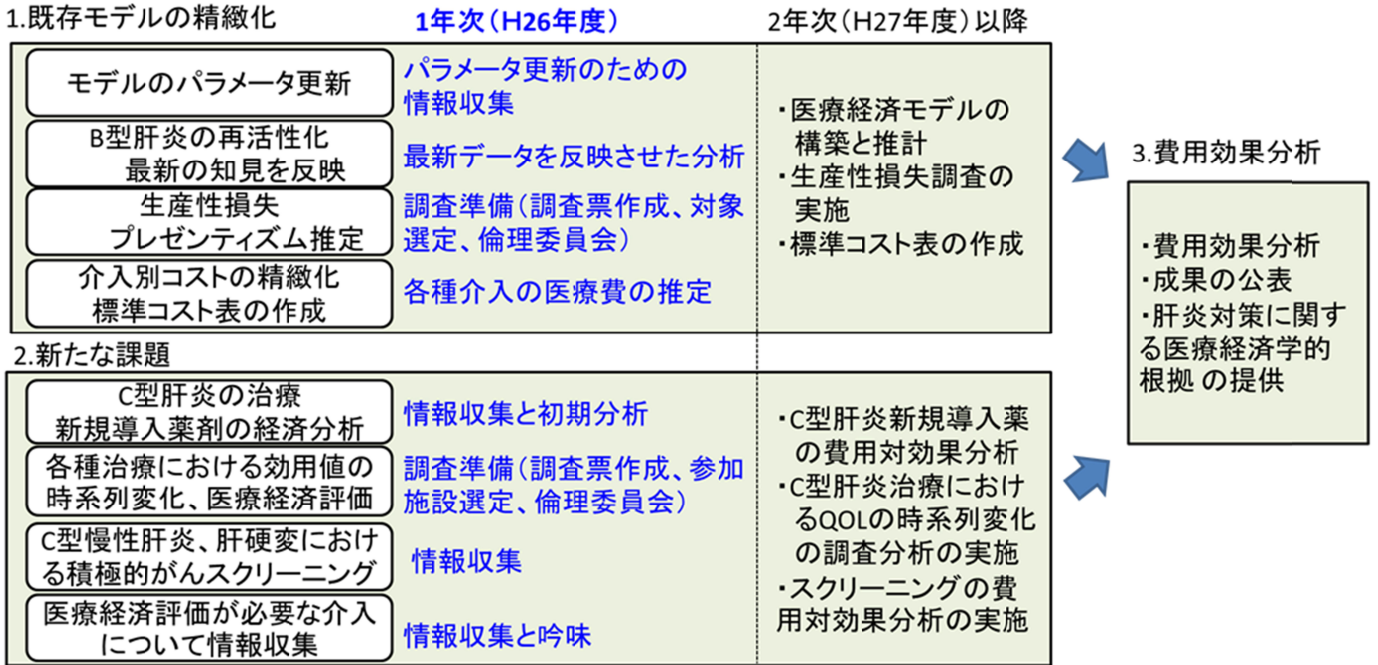
- 1) Bae SK, Yatsunami H, Takahara I, Tamada Y, Hashimoto S, Motoyoshi Y, Ozawa E, Nagaoka S, Yanagi K, Abiru S, Komori A, Ishibashi H. Sequential occurrence of acute hepatitis B among members of a high school Sumo wrestling club. Hepatol

- 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- α -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+ -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
- 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 肝炎患診療連携拠点病院におけるB型肝炎診療の実態について. 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
- 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（初年次）の成果



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

ウイルス性肝疾患に関する生産性損失の評価

研究代表者 平尾智広（香川大学医学部公衆衛生学 教授）
分担研究者 杉森裕樹（大東文化大学 教授）
研究協力者 佐藤敏彦（青山学院大学 教授）
研究協力者 米澤敦子（NPO 法人 東京肝臓友の会）

研究要旨

医療経済評価において生産性損失を評価の対象に加えることは重要である。本研究では、評価尺度 WPAI 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。平成 27 年 3 月 31 日時点で調査票による調査 1,967 名、ウェブによる患者パネル調査 533 名より回答があった。今年度はデータの回収中であり分析に至っていないが、これらの情報により、ウイルス性肝炎に関する生産性損失を明らかにすることが可能になる。

行う。

A．研究目的

医療経済評価において生産性損失を評価の対象に加えることは重要である。先行研究「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」では、様々な生産性損失算出方法をレビューし、利用しうるデータを使用し、最も適切と思われる方法を用いて、各種病態における性・年齢別の年間あたりの生産性損失を推定した。

生産性損失には、就業中の患者が、障害が原因で休業をすることにより生じる生産性の損失である Absenteeism と、就業中の患者が、就業はしているものの、障害がない状態と比較して生産性が落ちていることによってもたらされる Presenteeism とがあるが、先行研究ではデータの制約から Presenteeism の評価が不十分であった。

本研究では、評価尺度 WPAI を用いて Presenteeism を含む生産性損失の推定を

B．研究方法

1) 測定ツール Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire (WPAI) について

Absenteeism は、休業により休んだ日数分を労働損失とみなすために客観的評価が可能であるが、Presenteeism は客観的に測定することが困難なで、患者本人に主観的に評価してもらう方法が一般にとられている。Presenteeism を測定するためのツールの開発は米国を中心に行われており、信頼性・妥当性が報告されている質問票として WPAI¹⁾、Work Limitations Questionnaire (WLQ)^{2),3)}、Stanford Presenteeism Scale (SPS)⁴⁻⁶⁾ などがある。これらは全て自己申告により健常の場合を 100% (または 10) とした場合の労働遂行能力を数値化する主観的尺度である。

WPAI は、疾病等の健康が損なわれている状態が、仕事の生産性にどのような影響を及ぼしているかを測定するツールとして開発されたもので、既存の関連評価指標をレビューした上で、6つの設問を設定し、インタビューにより試行することにより作成されたものである。WPAI はあらゆる健康状態に用いられるもの(WPAI-GH)とある疾病に対して用いられるものとは大別され、後者は現在のところ頭痛、喘息/アレルギー、肝炎等、42の疾病について存在しているが、設問内容に大きな違いはなく、設問中の「健康上の問題が」という文言が、「頭痛が」等、対象となる疾病に置き換えられたものである。

WPAI - GH は別添のような6つの設問からなるが、これらの設問が設定されたのは以下のような理由がある。

1 「報酬を伴う仕事をしている」という付記をした理由

設問1で「現在、お勤めしていますか？」という文の後に「報酬を伴う仕事をしている」という括弧書きを付け加えている。これはインタビューの結果、自営業の人は「employed」とすると戸惑うことがわかったためということからのようである。

2 「過去7日間」とされた理由

SF-36では「過去1ヶ月間」の問題を聞いているが、WPAIでは過去7日間の影響を聞いている。これはインタビューの結果、1週間以上前の状態は正確性が著しく低下するという理由からのようである。

3 休業した時間と仕事のできた時間の両者を聞いている理由

Absenteeismを計算する場合、休業した時間のみを聞き、分母は1日7時間乃至8時間の労働時間を分母とすることが多いが、実際は個人によって労働時間が異なるので、実際の働いている時間を分母にするほ

うがより正しいだろうということから両者を聞き、両者の合計を分母としている。

4 設問5,6で詳細な注意書きがされている理由

WPAIでは量的な評価をできるだけ正確に行うために、先行のNHSやSF-36を参考の上、詳細な注意書きを設定したようである¹⁾。

上述してきたように、WPAIは疾病による労働者の生産性損失について測定するツールとしてこれまで多数の実績があり、また、6つの設問により評価できるため実施しやすいという利点があり本研究にて採用した。

2) 対象及び調査方法

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。

具体的手順は、調査への参加について了承を頂いた患者会に、無記名自記式の調査票を会員数分郵送した。各患者会は、会員個人向けの住所ラベルを添付し、患者会から会員向けに発送した。調査票を受け取った会員個人は、調査票に含まれている説明文、依頼文を読み、調査に同意した場合には回答を行い、香川大学医学部公衆衛生学宛に返送してもらった。これにより研究者は会員個人の住所情報を取り扱わず個人の同定は不可能となった。

調査票は基本属性、WPAIの他に、効用値との比較も行うため、EQ5D、SF6、CLDQ(Chronic Liver Disease Questionnaire)⁹⁾等を含めた。

調査は平成27年2月10日～平成27年3月31日の期間に行い、4,475名に送付し、3月末日時点で1,967名(44%)より回答を得た。

3) ウェブによる患者パネル調査

今回調査とした対象が比較的高齢者が多いこと、またウイルス種ではC型が多くB型の患者数が不足するため、患者パネルを用いたウェブ調査を併用した。調査対象はA社の患者パネル(2014年7月)のうち「最近1年以内にB型肝炎で受診した人」とした。調査は平成27年3月行い、997名に依頼し533名(53.5%)から回答を得た。

4) 倫理的配慮

本研究の実施に当たり香川大学医学部倫理委員会の審査承認を得た(平成26-141)。

C. 研究結果

1) 調査票による調査

平成27年3月31日時点で1,967名から回答があった。その内訳はB型肝炎414名、C型肝炎1,457名、混合感染12名、その他84名であった。まだ調査票の回収が続いており、集計及び生産性損失の推定は次年度以降に行う予定である。

2) ウェブによる患者パネル調査

533名より回答があり、B型396名、C型9名、その他128名であった。調査票による調査と併せて集計、生産性の損失の推定を行う予定である。

D. 考察

本年度の研究では、Absenteeism、Presenteeismを含めた生産性損失に関する調査を実施した。平成26年度末日時点でデータの回収中であり分析に至っていない。これらの情報により、ウイルス性肝炎に関する生産性損失を明らかにすることが可能になると考えられた。

E. 参考文献

- [1] Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 353-65.

- [2] Lerner D, Reed JI, Massarotti E, et al. The Work Limitations Questionnaire's validity and reliability among patients with osteoarthritis. *J Clin Epidemiol* 2002; 55: 197-208.
- [3] Lerner D, Amick BC 3rd, Rogers WH, et al. The Work Limitations Questionnaire. *Med Care* 2001; 39:72-85.
- [4] Koopman C, Pelletier KR, Murray JF, et al. Stanford presenteeism scale: health status and employee productivity. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 14-20.
- [5] Turpin RS, Ozminkowski RJ, Sharda CE, et al. Reliability and validity of the Stanford Presenteeism Scale. *J Occup Environ Med* 2004; 46: 1123-33.
- [6] Collins JJ, Baase CM, Sharda CE, et al. The assessment of chronic health conditions on work performance, absence, and total economic impact for employers. *J Occup Environ Med* 2005; 47: 547-57.
- [7] Reilly MC, Zbrozek AS, Dukes EM. The validity and reproducibility of a work productivity and activity impairment instrument. *Pharmacoeconomics* 1993; 4: 353-65.
- [8] http://www.reillyassociates.net/WPAI_References.html (2015年3月5日ダウンロード) *Pharmacoeconomics*. 2004;22(4):225-44.
- [9] Younossi ZM1, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*. 1999 Aug;45(2):295-300.

F. 健康危機情報

なし

特許許可なし
実用新案登録なし

G．研究発表

論文発表

なし

学会発表

なし

知的所有権の取得など

資料 WPAI-GH 設問

1. 現在、お勤めしていますか？（報酬を伴う仕事をしている）___ いいえ ___ はい
（「いいえ」の場合は、「いいえ」に✓をつけ、質問6にお進みください。）

以下の質問は過去7日間について問う質問です。今日を含めずにお考えください。

2. 過去7日間、健康上の問題により、何時間ぐらい仕事を休みましたか？健康上の問題が原因で体調が悪くて休んだ時間、遅刻・早退をした時間などは全て含めてください。
この調査に参加するために休んだ時間は含めません。

_____時間

3. 過去7日間、休日や祝日、またこの調査に参加するために休んだ時間など、健康上の問題以外の理由で何時間ぐらい仕事を休みましたか？

_____時間

4. 過去7日間、実際に働いたのは何時間ですか？

_____時間（「0時間」の場合は、質問6にお進みください。）

5. 過去7日間、仕事をしている間、健康上の問題がどれくらい生産性に影響を及ぼしましたか？

仕事の量や種類が制限されたり、やりたかった仕事思ったほど達成できなかったり、普段通り注意深く仕事ができなかったりした日の事などを思い出してください。もし、仕事に対する健康上の問題の影響が少ししかなかった場合は、小さい数字をお選びください。影響がひどかった場合は、大きい数字をお選びください。

仕事をしている間、健康上の問題がどれくらい生産性に影響を及ぼしたかのみお考えください。

健康上の問題は仕事に影響を及ぼさなかった	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	健康上の問題は完全に仕事の妨げになった
----------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	---------------------

数字を で囲む

6. 過去7日間、健康上の問題がどれくらい、仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしましたか？

日常の諸活動とはあなたが普段こなしている家事、買い物、育児、運動、勉強などの活動を指します。活動の量や種類が制限されたり、やりたかった事が思ったほどできなかったりした日の事などを思い出してください。もし、日常の諸活動に対する健康上の問題の影響が少ししかなかった場合は、小さい数字をお選びください。影響がひどかった場合は、大きい数字をお選びください。

健康上の問題がどれくらい、仕事以外の日常の色々な活動に影響を及ぼしたかのみお考えください。

健康上の問題は日常の諸活動に影響を及ぼさなかった	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	健康上の問題は完全に日常の諸活動の妨げになった
--------------------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----	-------------------------

数字を で囲む

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 年度分担研究報告書

関節リウマチ患者における B 型肝炎リスクと再活性化対策の費用対効果に
関する予備的検討

分担研究者 赤沢 学 明治薬科大学公衆衛生・疫学
研究協力者 此村恵子 明治薬科大学公衆衛生・疫学
木村恭輔 明治薬科大学公衆衛生・疫学

研究要旨

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。文献検索では関連論文 8 報を評価して、再活性化による B 型肝炎と思われる報告事例を 15 例同定した。副作用自発報告データベースを用いた検討では 7 例の B 型肝炎による劇症肝炎例を同定した。レセプトを用いた解析では、同様に 7 例を同定した。更に、患者が使用していたリウマチ治療薬についてもまとめた。いずれのデータベースを用いた検討においても、B 型肝炎による再活性化の疑い例も数多く含まれること、リウマチ治療を行った患者集団の定義が難しいことなどから、再活性化の発症頻度並びにリウマチ治療薬との関連性評価など定量的解析は困難であった。今回評価対象としたデータベースによる量的解析には多くの限界があるため、関節リウマチ患者の登録制度（コホート研究）の情報を集積した大規模データベースの活用も視野に、更なる検討が必要と考えられた。

A．研究目的

HBV キャリアまたは HBV 既往感染例において、免疫抑制・化学療法を施行すると HBV DNA 量が検出・上昇し、致死的な重症肝炎を発症する場合がある（これを HBV 再活性化と呼ぶ）。このような肝炎の場合、劇症化しやすく、症状が出現してから薬物治療を開始しても生命予後が不良である。そのため、免疫抑制療法開始前の検査（HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体）、定期的な HBV のモニタリング（HBV DNA 量）、核酸アナログ製剤による予防投与がガイドラインによって推奨されている（別紙：B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言、参照）。

しかし、免疫抑制療法や化学療法を必要

とする患者も多く、HBV 検査、予防投与を実施するために必要な費用は膨大である。仮に、50 万人の患者が HBV 検査を受け、そのうち 20% の患者が核酸アナログ製剤による予防投与を受けるとすると年間 700 億円程度必要と試算されている。特に、関節リウマチ患者においては治療期間が長いことが、重症肝炎を発生する頻度が比較的低いことから、医療経済的な負担が足かせとなって、ガイドライン通りの HBV 検査、予防投与の実施率が低い原因の一因となっている。

劇症肝炎を発症しやすい HBV 感染を識別できれば、ハイリスク患者のみに定期的な HBV 検査を実施すれば良いが、識別可能な診断法は開発途中である。そのため、

再活性化対策の対象となりうるリウマチ治療薬（DMARDs もしくは生物学製剤）を使用している関節リウマチ患者が何人いるか（母集団）また、そのうち再活性化によって劇症肝炎を引き起こす患者が何人いるか（発症リスク）を精度良く推定し、B型肝炎対策としてHBV検査や予防投与に係る費用対効果を評価することが急務な課題である。

肝炎等克服緊急対策研究事業（厚生労働省）の研究として、次年度以降に全国規模の電子カルテ調査により、関節リウマチ患者における劇症肝炎のリスク評価を行う計画がある。しかしながら、発現頻度が比較的低いHBV再活性化による劇症肝炎を効果的に見つけ出すためには、レセプトやDPCなど大規模医療情報データベースの活用が効果的である。しかし、そのようなデータベースに含まれる医療情報には限りがあるため、診断名や診療行為内容だけではHBV劇症肝炎を判別することは難しい。また、仮に患者を特定できたとしても、連結不可能匿名化されているため電子カルテなど診療情報に戻って確認することも現状では認められていない。更に、同一医療機関内だけのデータのみを活用すると、関節リウマチ治療と肝炎治療を異なる医療機関で実施している患者の追跡調査ができない。そこで本研究では、次年度の大規模調査実施を念頭に、関節リウマチ患者におけるHBV再活性化に関する文献調査並びに各種データベースを用いた評価について、その可能性や限界について予備的に検討することにした。

B. 研究方法

本研究では、以下の3つと手順で実施した。

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

PubMedにて以下の検索式で該当する論文を探した。

```
("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]
OR ("arthritis"[All Fields] AND
"rheumatoid"[All Fields]) OR
"rheumatoid arthritis"[All Fields] OR
("rheumatoid"[All Fields] AND
"arthritis"[All Fields]) AND ("hepatitis
b"[MeSH Terms] OR "hepatitis b"[All
Fields]) AND reactivation[All Fields]
AND ("japan"[MeSH Terms] OR
"japan"[All Fields])
```

また、レビュー論文から関連する情報を追加した。各論文を精査して、情報源、対象患者、再活性化管理（HBV DNA量、抗ウイルス薬予防投与など）リウマチ治療薬、転帰などについて記述的にまとめた。

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

PMDAのホームページ

(<http://www.info.pmda.go.jp/fukusayoudb/CsvDownload.jsp>)から2015年1月29日公開分(2004年第一四半期から2014年第三四半期までの情報含む)のデータを用いて、有害事象名として「劇症肝炎」、医薬品の使用理由として「関節リウマチ」を含む症例を検索した。その結果を、報告年度、性別、年齢、有害事象として「B型肝炎」の報告の有無、有害事象発現日、転帰、有害事象の原因として疑われる医薬品(被疑薬)について記述的にまとめた。

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

株式会社日本医療情報データセンター(JMDC)が所有するレセプトデータから関節リウマチの確定診断を受けた患者(2005年1月~2013年6月)8015例を抽出した。そのうちリウマチ治療薬(DMARDs もしくは生物学製剤)を使用かつB型肝炎未治療の患者3359例を評価対象者とした。再活性化によるB型肝炎発症と考えられる症例を定義し、その発生頻度

並びに治療薬との関係を記述的にまとめた。また、肝炎の重症度を評価するために、治療薬の継続有無、抗ウイルス剤使用、転帰、検査実施状況などもできるだけ詳細にまとめた。

C . 研究結果

1) 文献レビュー

文献検索によって13の論文が得られた。また、そのうちの2報のレビュー論文から、関連する論文を追加した。要旨もしくは論文の内容から、日本人を対象にした関節リウマチ患者におけるB型肝炎の再活性化に関する報告論文8報を評価対象とした。その内訳は、症例報告2報、前向き調査3報、後向き調査3報(アメリカ副作用報告データベースFDA AERSを使った症例対照研究を含む)であった。リウマチ治療開始時のHBs抗原は陰性で、治療中にHBV DNA量が増加した再活性化によるB型肝炎と考えられる症例は15例ほど報告があった。そのうち抗ウイルス剤(エンテカビル)が投与された例は9例であった。また、劇症化して死亡した例は2例のみであった。リウマチ治療薬としては、インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ、メトトレキサート、タクロリムス、プレドニゾロンが使用されていた。その他詳細を表1にまとめた。

2) 副作用情報データベース(DB)解析

JADERの2015年1月公開分のデータベースによると、関節リウマチ治療中に有害事象として「劇症肝炎」の報告がある事例は26例あった(重複報告、癌による死亡例は除いた)。その結果、7例は「B型肝炎」によるものと判断できた。また、被疑薬としてDMARDs(メトトレキサートもしくはタクロリムス)投与例は15例、生物学的製剤(インフリキシマブ、エタネルセプト、アダリムマブ、トシリズマブ)投与例は9例であった。詳細は表2参照のこと。

3) レセプトDB解析

関節リウマチ患者3359例のうち治療後にB型肝炎の診断(ICD-10疾病分類コードB16もしくはB181)が新たに発生したものは320例であった(発生率9.5%)。また、そのうち複数回のHBV DNA検査実施者は105例(3.1%)であった。更に、再活性化によって抗ウイルス剤(エンテカビル、ラミブジン)を投与されたと考えられる患者は7例(0.2%)であった。これらの患者におけるリウマチ治療薬の内訳はメトトレキサート5例、タクロリムス2例、アダリムマブ、エタネルセプト、アバタセプト各1例であった。再活性化(疑い)によるB型肝炎発症によってリウマチ治療薬を中止した事例並びに急性肝炎による入院はなかったことから劇症化した患者はなかったものと推測された。ただし、1例は保険期間終了(理由不明)で追跡不能となっていたため死亡した可能性も否定できなかった。詳細は表3参照のこと。

D . 考察

リウマチ治療によるB型肝炎の再活性化は、論文レビュー、副作用報告データベース、レセプト研究いずれも事例報告レベルの内容であり、発生率並びにリウマチ治療薬との関連性を定量的に評価するのは難しいことが確認された。なお、予備的検討の結果、各種データベースを用いた場合の利点と欠点について下表のようにまとめた。

その他、評価に活用できそうな情報源としては、患者登録制度(Patient Registry)がある。日本には関節リウマチ患者の研究コホートが複数あり、情報データベースを構築している(下表参照)。登録症例数や追跡期間等は様々であるが、登録患者(母集団)や症状発症者(ケース)の数並びに臨床症状は正確である。一方、各コホートに登録される患者数は限られているが、それらを統合して検討することも可能である。Yamanakaら(2014)は、健康保険組合のデータ(JMDC)並びにリウマチ患者登録

制度（IORRA）の結果を比較することで、生物学的製剤使用率 8%）と推定。このように日本における治療実態を反映する一般が可能性の高い研究報告事例もあるので参考にしていきたい。

B型肝炎の再活性化を評価するための各種データベースの利点と欠点

データベース種類	特色（利点）	欠点
副作用情報 DB （PMDA、FDA）	副作用の詳細と被検薬の情報がある	自発報告に基づくため全ての症例が報告されているわけではない 重複報告、情報の欠損も少なくない
レセプト DB （JMDC、NDB）	多くの患者数を含む リウマチ治療を受けた患者の全体像がわかる	劇症肝炎の定義が曖昧 特に、HBV 再活性化による劇症肝炎の判別ができない 連結不可能匿名化されており患者の診療記録の精査不能
医療情報 DB （電子カルテ等）	リウマチ治療の内容や劇症肝炎の経過など詳細な医療情報が分かる（検査値など） 個人が識別できるため必要に応じて追加調査が可能	標準化、検索機能が不十分（SS-MIX システムの導入が必要） 他施設からの医療情報が不完全（リウマチ治療と肝炎治療を別々に受けている場合で追跡不可）

リウマチ患者登録制度

データベース	特徴
IORRA （イオラ）	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターの外来患者コホート研究。2000年に J-ARAMIS として開始、途中より IORRA と改称、現在まで続く。 http://www.twmu.ac.jp/IOR/diagnosis/ra/iorra.html
REAL （リアル）	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科の管理、生物学的製剤の安全性を調べるためにリウマチ専門施設が共同して開始した研究事業、2004年から17施設参加。 http://plaza.umin.ac.jp/~real/doctor/doctor_index.html
NinJa （ニンジャ）	独立行政法人国立病院機構相模原病院が中心の共同コホート研究、2004年に約8000人規模の日本最大の関節リウマチデータベースを構築。 http://www.ninja-ra.jp/

E . 参考文献

- [1] 一般社団法人日本リウマチ学会 B 型肝炎ウイルス感染リウマチ性疾患患者への免疫抑制療法に関する提言 (平成 26 年 4 月 23 日改訂) <http://www.ryumachi-jp.com/info/news140423.pdf>
- [2] Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis.* 2013;16(5):527-31.
- [3] Tanaka E, Urata Y. Risk of hepatitis B reactivation in patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors. *Hepatol Res.* 2012;42(4):333-9.
- [4] Matsumoto T, Marusawa H, Dogaki M, Suginosita Y, Inokuma T. Adalimumab-induced lethal hepatitis B virus reactivation in an HBsAg-negative patient with clinically resolved hepatitis B virus infection. *Liver Int* 2010; 30:1241-2.
- [5] Tamori A, Koike T, Goto H, Wakitani S, Tada M, Morikawa H, Enomoto M, Inaba M, Nakatani T, Hino M, Kawada N. Prospective study of reactivation of hepatitis B virus in patients with rheumatoid arthritis who received immunosuppressive therapy: evaluation of both HBsAg-positive and HBsAg-negative cohorts. *J Gastroenterol.* 2011;46(4):556-64.
- [6] Mori S. Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients receiving biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol.* 2011;21(6):621-7.
- [7] Urata Y, Uesato R, Tanaka D, Kowatari K, Nitobe T, Nakamura Y, Motomura S. Prevalence of reactivation of hepatitis B virus replication in rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol.* 2011;21(1):16-23.
- [8] Watanabe K, Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Nozaki A, Ishigatsubo Y. Reactivation of hepatitis B virus in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Mod Rheumatol.* 2012;22(3):470-3.
- [9] Oshima Y, Tsukamoto H, Tojo A. Association of hepatitis B with antirheumatic drugs: a case-control study. *Mod Rheumatol.* 2013;23(4):694-704.
- [10] Watanabe R, Ishii T, Kobayashi H, Asahina I, Takemori H, Izumiyama T, Oguchi Y, Urata Y, Nishimaki T, Chiba K, Komatsuda A, Chiba N, Miyata M, Takagi M, Kawamura O, Kanno T, Hirabayashi Y, Konta T, Ninomiya Y, Abe Y, Murata Y, Saito Y, Ohira H, Harigae H, Sasaki T. Prevalence of hepatitis B virus infection in patients with rheumatic diseases in Tohoku area: a retrospective multicenter survey. *Tohoku J Exp Med.* 2014;233(2):129-33.
- [11] Nakamura J, Nagashima T, Nagatani K, Yoshio T, Iwamoto M, Minota S. Reactivation of hepatitis B virus in rheumatoid arthritis patients treated with biological disease-modifying antirheumatic drugs. *Int J Rheum Dis.* 2014. [Epub ahead of print]
- [12] Yamanaka H, Sugiyama N, Inoue E, Taniguchi A, Momohara S. Estimates

of the prevalence of and current treatment practices for rheumatoid arthritis in Japan using reimbursement data from health insurance societies and the IORRA cohort (I). Mod Rheumatol. 2014;24(1):33-40.

F . 知的財産権の出願・登録状況
なし

E . 研究発表

- [1] Cost Analysis for Management and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation : Akazawa M, Igarashi A, Yotsuyanagi H, Hirao T. 17th ISPOR, 2014/11, Amsterdam, The Netherlands.
- [2] 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：木村恭輔、赤沢学．日本薬学会第 135 年会、2015/3、神戸

< 参考 >

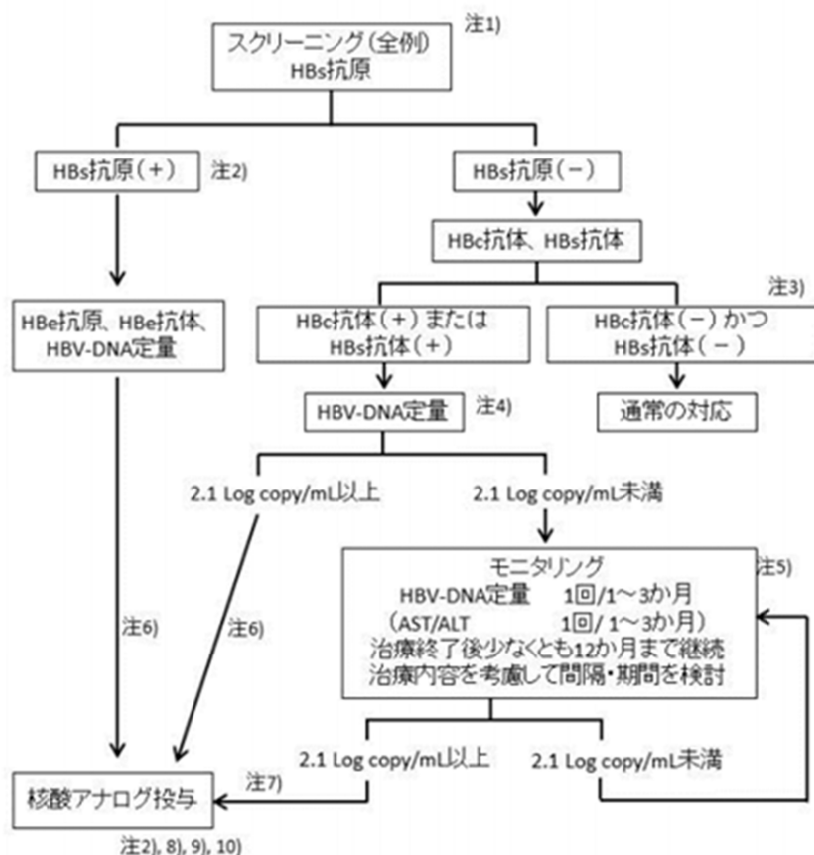


図 免疫抑制療法を受けるHBVキャリアおよび既往感染リウマチ性疾患患者に対する対応（日本肝臓学会B型肝炎治療ガイドラインの第1.2版より引用、一部改変）

注1) まずHBs抗原を測定して、HBVキャリアかどうかを確認する。HBs抗原陰性の場合には、HBc抗体およびHBs抗体を測定して、既往感染者かどうかを確認する。HBs抗原・HBc抗体・HBs抗体の測定は、高感度の測定法（化学発光酵素免疫法）を用いて検査することが望ましい。

注2) HBs抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。

注3) 初回免疫抑制療法時にHBc抗体、HBs抗体未測定のリウマチ性疾患患者および既に免疫抑制療法が開始されている例では抗体価が低下している場合があり、HBV DNA定量検査などによる精査が望ましい。

注4) リアルタイムPCR法（TaqMan PCR）により実施する。

注5) a. リツキシマブ・副腎皮質ステロイド併用例、造血細胞移植例は既往感染者からのHBV再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも12か月の間、HBV DNAを月1回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。

b. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においてもHBV再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および

治療内容の変更後少なくとも6か月間は、月1回のHBV DNA量のモニタリングが望ましい。6か月以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。

注6) 免疫抑制療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。

注7) 免疫抑制療法中はHBV DNAが2.1 Log copies/mL以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制作用を有する薬剤は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。

注8) 核酸アナログはエンテカピルの使用を推奨する。

注9) 核酸アナログ投与の終了条件については、本文を参照のこと。

注10) 核酸アナログ投与終了後12か月間は厳重に経過観察する。経過観察方法は、本文を参照のこと。経過観察中にHBV DNAが2.1 Log copies/mL以上になった時点で直ちに投与を再開する。

表 1 関節リウマチ患者における B 型肝炎の再活性化に関する文献レビュー結果

論文	研究手法	情報源	対象者	再活性化管理	使用薬剤	転帰
Matsumoto (2010)	症例報告	病院 (神戸)	1例: HBs抗原(-) HBc抗体(+)	再活性化 (DNA 9 log copies/ml) を認めインターフェロンβとエンテカビル投与	インフリキシマブ、アダリムマブ、メトトレキサート、プレドニゾン	死亡 (8日目)
Tamori (2011)	前向き調査	病院 (大阪)	5例: HBs抗原(+) うち5例: HBc抗体(+)	3例はリウマチ治療前から DNA > 2.1 log copies/ml、その他2例は投与中にDNA上昇、エンテカビルによる予防投与	インフリキシマブ(1)、エタネルセプト(1)、メトトレキサート(4)、プレドニゾン(3)	リウマチ治療継続可
			45例: HBs抗原(-) うち45例: HBc抗体(+) 36例: HBs抗体(+)	1例に再活性化 (DNA 4.7 log copies/ml) を認めた、直ちにエンテカビル投与	メトトレキサート	肝機能正常化
Mori (2011)	前向き調査	病院 (熊本)	2例: HBs抗原(+)	2例ともエンテカビル投与	メトトレキサート(2)、タクロリムス(1)	肝機能異常なし
			237例: HBs抗原(-) うち60例: HBc抗体(+)	1例に再活性化 (DNA 2.8 log copies/ml) を認め、エンテカビル投与。もう1例はDNA上昇したが自然に消失	メトトレキサート、タクロリムス、プレドニゾン	肝機能異常なし
Urata (2011)	前向き調査	病院 (青森)	6例: HBs抗原(+) うち3例: HBs抗体(+)	-	-	-
			135例: HBs抗原(-) うち123例: HBc抗体(+) 97例: HBs抗体(+)	7例に再活性化 (DNA 3.64 log copies/ml) を認め、5例にエンテカビル投与、もう2例は自然消失	エタネルセプト(5)、トシリズマブ(1)、タクロリムス(1)、メトトレキサート(4)、プレドニゾン	肝機能異常なし
Watanabe (2012)	症例報告	病院 (神奈川)	1例: HBs抗原(-)	再活性化 (DNA > 9.0 log copies/ml) を認めエンテカビル投与	メトトレキサート、プレドニゾン	肝機能正常化
Oshima (2013)	症例対照	アメリカ副作用報告	92例のB型肝炎患者	27例の死亡報告あり (そのうち6例が劇症化による)	インフリキシマブ(4)、エタネルセプト(4)、アダリムマブ(4)、メトトレキサート(23)、タクロリムス(3)、プレドニゾン(18)	-
Watanabe (2014)	後向き調査	他施設 (アンケート)	HBs抗原(+): 50/7650 (0.7%)、Bc抗体(+): 214/837 (25.6%)、HBs抗体(+): 245/1295 (18.9%)	劇症肝炎1例、HBV DNA検査なし	メトトレキサート、プレドニゾン	死亡
Nakamura (2014)	後向き調査	病院 (栃木)	57例: HBs抗原(-) うち49例: HBc抗体(+) 46例: HBs抗体(+)	3例に再活性化 (2.1 log copies/ml以下) を認めた、ウイルス治療なし、DNA自然消失	エタネルセプト(3)、アダリムマブ(1)、トシリズマブ(2)、メトトレキサート(2)、プレドニゾン(3)	肝機能異常なし

HBs 抗原(-)患者における B 型肝炎の発生 (再活性化によると思われる事例) を黄色で示した。

表2 関節リウマチ治療中に有害事象として「劇症肝炎」の報告がある事例
(2004年～2014年)

症例番号	性別	年齢	報告年度	B型肝炎	発現日	転帰	被疑薬
1	男性	70歳代	2004.1期	なし	2004.6	死亡	メトトレキサート
2	男性	70歳代	2004.4期	なし	2005.5	死亡	アクタリット
3	女性	70歳代	2005.2期	なし	2005.5	死亡	メトトレキサート インフリキシマブ
4	男性	70歳代	2005.2期	なし	2004.6	回復	サラゾスルファピリジン
5	女性	50歳代	2006.1期	なし	2006.3	軽快	オーラノフィン
6	女性	50歳代	2006.4期	なし	2007.1	死亡	メトトレキサート
7	女性	60歳代	2008.3期	なし	記載なし	死亡	メトトレキサート
8	女性	50歳代	2008.3期	なし	2008.11	死亡	サラゾスルファピリジン
9	女性	70歳代	2009.2期	あり	2009.7	死亡	メトトレキサート アダリムマブ
10	女性	50歳代	2009.4期	なし	2009.11	死亡	アクタリット
11	男性	50歳代	2010.1期	なし	2010.4	死亡	メトトレキサート プレドニゾロン タクロリムス アダリムマブ
12	女性	不明	2010.2期	あり	2010.7	不明	メトトレキサート エタネルセプト
13	男性	60歳代	2010.3期	なし	2010.6	死亡	メトトレキサート インフリキシマブ
14	女性	70歳代	2010.3期	あり	記載なし	死亡	メトトレキサート プレドニゾロン アダリムマブ
15	男性	50歳代	2010.3期	なし	2010.11	軽快	サラゾスルファピリジン
16	女性	70歳代	2011.2期	なし	2008.2	死亡	タクロリムス
17	男性	50歳代	2011.3期	なし	記載なし	死亡	タクロリムス
18	女性	30歳代	2011.3期	なし	2011.1	回復	トシリズマブ
19	男性	80歳代	2012.3期	なし	2012.6	死亡	エタネルセプト
20	男性	80歳代	2013.1期	なし	記載なし	死亡	メトトレキサート プレドニゾロン
21	男性	80歳代	2013.3期	あり	2010.7	死亡	メトトレキサート プレドニゾロン
22	男性	80歳代	2013.3期	あり	2010.7	死亡	プレドニゾロン
23	女性	50歳代	2013.3期	あり	2012.1	死亡	メトトレキサート
24	女性	40歳代	2013.3期	なし	2014.2	軽快	サラゾスルファピリジン
25	男性	60歳代	2014.1期	あり	2014.5	死亡	メトトレキサート トシリズマブ
26	女性	70歳代	2014.2期	なし	記載なし	死亡	メトトレキサート

B型肝炎による劇症肝炎は黄色で示した。

表 3 レセプト DB 解析により確認された B 型肝炎再活性化 (疑い) の 7 例

症例	性別	年齢	関節リウマチ (治療期間)	関節リウマチ治療薬 (投与期間)	B型肝炎 (診断月)	B型肝炎 (検査回数)	B型肝炎 治療薬	急性肝炎 入院	転帰
1	女性	54	2010/1 ~ 2013/6	メトレキサート (2010/2 ~ 2013/6) アダリムマブ (2011/5 ~ 2013/5)	2012/06	HBs抗原(1) HBs抗体(1) HBc抗体(1) HBV DNA(7)	エンテカビル (2012/6 ~ 2013/6)	なし	治療継続
2	女性	64	2012/4 ~ 2012/10	メトレキサート (2012/4 ~ 2012/10) エタネルセプト (2012/4 ~ 2012/10)	2012/04	HBs抗原(1) HBs抗体(1) HBe抗原(1) HBe抗体(1) HBV DNA(2)	エンテカビル (2012/4 ~ 2012/9)	なし	保険期間 終了 (2012/10)
3	女性	66	2009/1 ~ 2013/6	メトレキサート (2009/1 ~ 2013/6)	2011/03	HBs抗原(3) HBs抗体(1) HBc抗体(9) HBe抗原(1) HBe抗体(9) HBV DNA(2)	エンテカビル (2011/10 ~ 2013/4)	なし	治療継続
4	男性	67	2012/11 ~ 2013/6	タクロリムス (2013/6)	2013/6	HBs抗原(2) HBs抗体(1) HBc抗体(2) HBe抗原(1) HBe抗体(1)	エンテカビル (2013/6)	なし	治療継続
5	女性	66	2012/2 ~ 2013/6	タクロリムス (2012/2 ~ 2013/6)	2012/02	HBs抗原(1) HBe抗原(2) HBe抗体(2) HBV DNA(6)	エンテカビル (2012/7 ~ 2013/6)	なし	治療継続
6	男性	60	2012/1 ~ 2013/6	メトレキサート (2012/1 ~ 2013/6)	2012/03	HBe抗原(1) HBe抗体(1)	ラミブジン (2012/3 ~ 2013/6)	なし	治療継続
7	女性	52	2011/4 ~ 2013/6	メトレキサート (2011/4 ~ 2013/6) アバタセプト (2011/4 ~ 2013/3)	2011/04	HBs抗原(8) HBs抗体(1) HBc抗体(1) HBe抗原(5) HBe抗体(5) HBV DNA(23)	エンテカビル (2011/4 ~ 2011/6)	なし	治療継続

症例 3 は眼科入院あり(2011/2) 症例 4 は骨髄異形成症候群で入院あり(2012/12 ~ 2013/6)
症例 5 は大腿骨骨折で入院あり (2012/1)

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
研究分担報告書

肝炎診療のコスト算出に関する研究

研究分担者 池田俊也（国際医療福祉大学薬学部教授）

研究要旨

本研究では、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試みた。

研究方法

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、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9種類の病態を把握し、その医療費を算出把握することを目的とした。

結果

9種類の病態について、1か月当たりの医療費が把握された。1か月当たりのレセプト点数が最も高額であったのは肝移植の275820.7点、もっとも低かったのは慢性肝炎の5362.6点であった。しかし、代償性肝硬変等のいくつかの病態については症例数が少なく、他の情報源等を用いたさらなる検証が必要と考えられた。

まとめ

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。算出方法等に一定の限界はあるものの、この結果は、肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果を推計するために有用な情報となりうるものと考えられた。

A．研究目的

肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果を推計するためには、その基礎的情報として、各病態に対応した医療費を算出する必要がある。

先行研究では、標準的な診療のモデルを作成し各診療行為の価格を積み上げたものや、1医療機関におけるレセプト調査を行ったものなどがみられるが、実診療とのかい離の可能性や、特定の医療機関における診療の特性などが反映されている可能性がある。

そこで今回は、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うことを目的とした。

B．研究方法

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、2008年1月～2014年6月である。

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。具体的には、表1に示したルールに従い、9種類の病態について1ヶ月あたりの医療費を算出した。ある患者について同一月に複数の病態に該当する場合には、あてはまる病態の中で表1の最も上位のもののみ該当するものとした。

例えば、(3)肝移植と(4)肝がんの両方に該当する場合には(3)肝移植のみに該当するものとした。

(倫理面への配慮)

提供されたレセプトデータは匿名化処理がなされており、受診した医療機関名についても提供を受けていない。さらに、集計値のみについて公表を行うこととし、個人情報やプライバシーの保護に関して万全の配慮を行った。

C．研究結果

分析結果を表2に示した。慢性肝炎の患者数が最も多く27801名であり、1か月当たりのレセプト枚数は1.5枚、レセプト点数は5362.6点であった。1か月当たりのレセプト点数が最も高額であったのは肝移植の275820.7点であった。

なお、代償性肝硬変の患者は17名しか該当しなかったことから、肝不全と病態が重複している可能性を考え、肝不全の病態を除いて同様の解析を行った。しかし表3のように代償性肝硬変の患者は18名に留まり、1か月あたりのレセプト点数に大きな違いは認められなかった。

D．考察

保険者から収集されたレセプトは、患者が複数施設を受診した場合であってもすべての受診情報が把握可能であり、より網羅的な情報源になりうる。しかし、肝炎の関連する診療以外の費用も含まれることとなり、これらの費用をどのように扱うかが課題となる。今回はすべての医療費について集計を行ったが、肝炎とは明らかに関連のない疾患については除外すべきとの考え方もあることから、今後、その取り扱いについてさらに検討が必要である。

また、代償性肝硬変や肝移植については症例数がきわめて少なかったことから、他の情報源等を用いたさらなる検証が必要と考えられた

また、レセプトに付与された病名が実際

の病態を正確に反映していない可能性もあることから、今後、集計の方法について再検証の必要があると考えられる。

E．結論

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。算出方法等に一定の限界はあるものの、この結果は、肝炎の予防行為や治療に関わる費用対効果を推計するために有用な情報となりうるものと考えられた。

F．健康危険情報

なし

G．研究発表

- 1) 論文発表 なし
- 2) 学会発表 なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 肝炎に関連する各病態の把握方法

病態	傷病	医薬品	診療行為
(1) B型肝炎で抗ウイルス療法実施中	ICD10 小分類 B16 または細分類 B181	インターフェロン、エンテカビル、ラミブジン、アデホビルのいずれか	
(2) C型肝炎で抗ウイルス療法実施中	ICD10 細分類 B171、B182	インターフェロン、リバビリンのいずれか	
(3) 肝移植（肝移植を受けて1年以内）			診療点数早見表区分コード K697-5、K697-7
(4) 肝不全	ICD10 小分類 K72		
(5) 肝がん	ICD10 小分類 C22 または細分類 B787		
(6) 肝移植後（肝移植を受けてから1年以上以降）	ICD10 細分類 T864、Z944		
(7) 代償性肝硬変	標準傷病名 代償性肝硬変		
(8) 非代償性肝硬変（黄疸、腹水、脳症等）	標準傷病名 非代償性肝硬変		
(9) 慢性肝炎の患者	K73		

表2 集計結果

病態	患者数	平均年齢	一ヶ月あたりの レセプト枚数	一ヶ月あたりの レセプト点数
(1) B型肝炎で抗 ウイルス療法実施中	1608	44.7	1.5	18355.4
(2) C型肝炎で抗 ウイルス療法実施中	968	48.7	1.6	27169.9
(3) 肝移植	20	25.4	1.7	275820.7
(4) 肝不全	4935	39.6	1.8	19112.5
(5) 肝がん	3607	53.9	1.9	31622.3
(6) 肝移植後	103	19.7	1.6	21780.9
(7) 代償性肝硬変	17	51.8	1.5	8708.5
(8) 非代償性肝硬 変(黄疸、腹水、脳 症等)	180	54.4	1.7	21465.3
(9) 慢性肝炎の患 者	27801	45.1	1.5	5362.6

表3 集計結果（肝不全に関する集計を除いた場合）

病態	患者数	平均年齢	一ヶ月あたりの レセプト枚数	一ヶ月あたりの レセプト点数
(1) B型肝炎 で抗ウイルス療 法実施中	1608	44.7	1.5	18355.4
(2) C型肝炎 で抗ウイルス療 法実施中	968	48.7	1.6	27169.9
(3) 肝移植	20	25.4	1.7	275820.7
(4) 肝不全	N/A	N/A	N/A	N/A
(5) 肝がん	3715	54.0	1.9	31654.7
(6) 肝移植後	109	20.4	1.5	21424.6
(7) 代償性肝 硬変	18	52.2	1.6	9116.3
(8) 非代償性 肝硬変（黄疸、 腹水、脳症等）	242	54.5	1.8	23058.2
(9) 慢性肝炎 の患者	27903	45.1	1.6	5426.6

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を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		
レベトールカプセル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	

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取得するため、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]

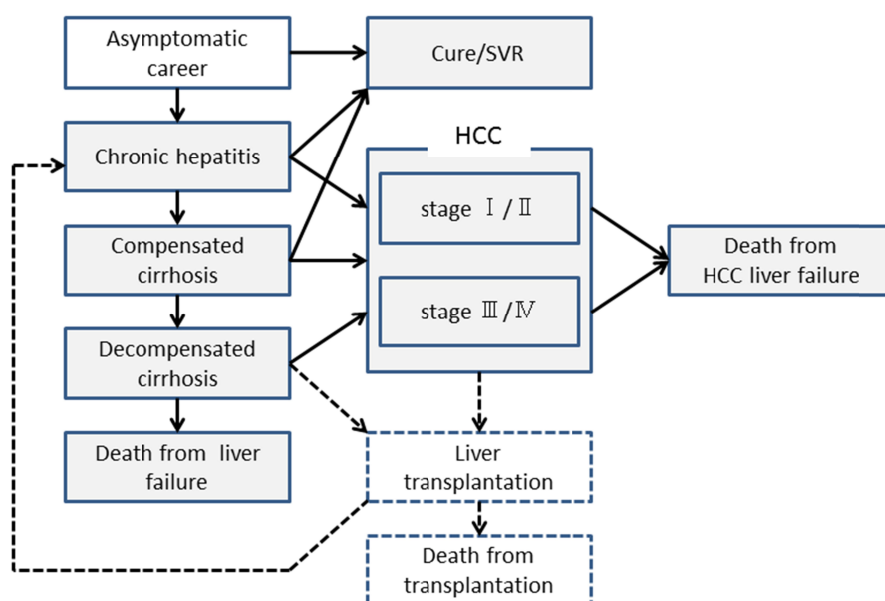


表1 抗ウイルス療法非実施条件下の年間推移確率 [1]

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、抗ウイルス療法のコスト対効果の推計など）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

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
研究分担報告書

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と医療経済評価

研究要旨

本年度は、インタ - フェロン療法を含む治療介入前後における、C 型肝炎患者を respondent とする EQ-5D、CLDQ、SF8 等による、効用値の時系列変化を評価するために、調査票を作成した。(EQ5D5L、CLDQ、SF8 等からなるアンケート調査票；治療前、治療開始 12 週後、24 週後、36 週後、48 週後の 5 ポイント)。また、調査フィールド選定や倫理審査委員会承認等の調査準備（協力体制の構築）を行った。

主任研究者

平尾智広 香川大学医学部公衆衛生学
教授

田倉智之 大阪大学大学院医学研究科医
療経済・産業政策学 教授

小田嶋剛 日本赤十字社関東血液センター
鈴木里穂 永翠会さくらクリニック

分担研究者

杉森裕樹 大東文化大学スポーツ健康科
学部健康科学科 教授

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 治療
研究部長

正木尚彦 国立国際医療研究センター肝
炎・免疫研究センター 肝炎
情報センター長国際医療福祉
大学薬学部

池田俊也 国際医療福祉大学薬学部薬学
科 教授

研究協力者

四柳 宏 東京大学医学部感染症内科
准教授

田中 篤 帝京大学医学部内科学講座
教授

五十嵐中 東京大学大学院 薬学系研究
科・薬学部 医薬政策学 助教

依田健志 香川大学医学部公衆衛生学
講師

A. 研究目的

わが国においては、ウイルス性肝炎は国内最大級の感染症である。HTA (Health Technology Assessment) 等による医療経済的な検討はマクロ的な経済評価では十分ではあるが、個々の肝炎治療介入の評価には不向きである。

本研究班の前身である平成 22～24 年度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）「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」（研究代表者 平尾智広）では、英国 NICE のガイドラインルールに準拠しながら、EQ-5D5L による肝炎病態ステージごとの効用値を推計した。病態のうち、外来患者から得難い重症ステージ（肝細胞がん（I/II）、肝細胞がん（III/IV）、肝移植後）の病態では肝炎専門医を respondent とする推計値を得た。しかしながら、同ガイドラインで「健康関連 QOL

や、その変化は、患者から直接測定する必要」(G 5.3.3)があり、精緻な病態ステージごとの効用値の推計には、原則的に患者本人を respondent とすべきである。

また、近年、肝炎治療法の大きな進歩があり、「C型肝炎治療ガイドライン第3.2版」では、第一選択治療としては、ペグインターフェロン・リバビリン+シメプレビル3剤治療 または、ペグインターフェロン・リバビリン+パシプレビル3剤治療が推奨されているが、平成25年12月より第二世代3剤治療法が適用され、平成26年9月よりインターフェロン「フリー」療法として、経口薬ダクラタスビルとアスナプレビルが新しい保険適用治療薬として加わった。これらは内服薬のみで治療ができ副作用が少ないとされ、患者負担も軽減され、従来のインターフェロンを中心とする肝炎治療法とは健康関連 QOL が異なる可能性が指摘されている。(Kinder M 2009; Marcellin P et al 2011)したがって、肝炎の病態ステージごとの効用値の推計も治療法の変遷に合わせて、適宜、再検討し精緻化する必要がある。

さらに、同一の病態ステージの中でも、治療過程で患者個人の QOL は経時的に変化するものであり、より精緻化した効用値推計を行うには、cross-sectional design だけでなく、prospective design による縦断的情報が肝要である。

本年度は、インターフェロン療法を含む治療介入前後における、患者を respondent とする Euro-QOL5D5L(EQ-5D)、Chronic liver disease questionnaires(CLDQ)、SF8 等にもとづく医療経済的評価を来年度以降に時系列的に行うために、調査票を作成した。また、付随する調査フィールド選定や倫理審査委員会承認等の調査準備を行った。

B . 研究方法

C . 研究結果

D . 結果と考察

来年度の調査概要は以下の通りである。

本年度は事前準備を進め、協力体制を構築した。

1) 実施予定期間

アンケート実施予定期間：平成27年4月1日 ~ 平成28年3月31日

2) 実施場所(調査フィールド選定)

2-1) 調査責任施設

大東文化大学スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域予防医学

2-2) 調査協力施設

国立病院機構長崎医療センター、国立病院機構東広島医療センター、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構信州上田医療センター、国立病院機構九州がんセンター、国立病院機構名古屋医療センター、国立病院機構東名古屋病院、国立病院機構嬉野医療センター、国立病院機構愛媛医療センター、国立病院機構東京病院、国立病院機構岩国医療センター、国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター、国立病院機構熊本医療センター、国立病院機構別府医療センター、国立病院機構まつもと医療センター松本病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療研究センター病院、国立国際医療研究センター国府台病院、東京大学附属病院、帝京大学附属病院

3) 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予定の成人C型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とする成人。

3-1) 全体目標症例数

< Serogroup 1 >

ペグインターフェロン+リバビリン+DAA療法	20例
DAA(経口薬)併用療法	300例

< Serogroup 2 >

ペグインターフェロン+リバビリン療法	10例
DAA(経口薬)併用療法	40例

3-2) 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

4) 評価項目 (方法)

Euro-QOL 5D5L (EQ5D5L)、CLDQ、SF8 等からなるアンケート調査を治療前、治療開始 12 週後、24 週後、36 週後、48 週後の 5 ポイントで行う。(調査票は別添参照)

(倫理面への配慮)

本分担研究は、大東文化大学スポーツ・健康科学研究科研究倫理審査委員会の承認 (K14 - 010) を得た。なお本研究全体は香川大学倫理委員会にて包括的に承認を得ている。

本研究では、EQ5D5L に加え、包括的 QOL 尺度である SF8 および慢性肝疾患に限定した疾患特異的 QOL 尺度である CLDQ (Younossi 1999; 同日本語版: 柿坂・田中ら 2007) を含めた調査票を作成した。包括的な SF8 に比べ、CLDQ は肝炎患者が治療中に経験する繊細 (sensitive) であるが臨床的に重要な効用値の時系列的变化の検知に対応可能である。(Bayliss MS, 1998) なお、肝炎治療群の誤分類 (misclassification) を避けるため、主治医には C 型肝炎に対する治療の薬剤名、予定の治療期間等を確認する調査票も準備した。

E. 研究発表

- 1) 論文発表 なし。今後投稿予定
- 2) 学会発表 なし。今後発表予定

F. 知的財産権の出願・登録状況

- 1) 特許取得 なし
- 2) 実用新案登録 なし
- 3) その他 なし

厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）
（分担）研究報告書

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の医療経済評価に関する先行研究のレビュー

研究分担者 長谷川友紀（東邦大学医学部社会医学講座）
研究協力者 北澤健文（東邦大学医学部社会医学講座）
研究協力者 松本邦愛
（東邦大学医学部社会医学講座）

研究要旨

【目的】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の医療経済評価に関する文献調査を実施した。

【方法】PubMed を用いた検索では、検索式を(("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Liver Cirrhosis"[Mesh]) AND ("Mass Screening"[Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh])とした。また、医中誌 web を用いた検索では、検索式を((((肝炎-C型/TH) or (肝硬変/TH)) and (集団検診/TH) and (費用効果分析/TH or 費用効用分析/TH))) and (DT=2010:2015))) and (PT=原著論文)とした。

【結果】PubMed において 44 文献がヒットし、タイトルと抄録の内容から 6 文献を選択し、分析した。AFP によるスクリーニングが費用効果的とする研究の他、CT と AFP によるスクリーニングが費用効果的であるとする研究結果もみられた。

【考察・まとめ】先行研究ではマルコフモデルが多く用いられていた。今後、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の経済評価を進めるにあたって、AFP の他、超音波検査や CT、MRI 等といった検査毎の特性を考慮する必要がある。

A．研究目的

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の医療経済評価に関する文献調査を実施し、先行研究で用いられている分析モデルやパラメータの他、各研究で報告されている増分費用効果比（Incremental Cost-Effectiveness Ratio : ICER）等を明らかにした。

B．研究方法

PubMed を用いた検索では、検索式を、(("Hepatitis C, Chronic"[Mesh] OR "Liver

Cirrhosis"[Mesh]) AND ("Mass Screening" [Mesh] OR "Early Detection of Cancer"[Mesh]) AND "Costs and Cost Analysis"[Mesh])、検索対象期間は 1995 年から 2014 年とした。また、医中誌 web を用いた検索では、検索式を((((肝炎-C型/TH) or (肝硬変/TH)) and (集団検診/TH) and (費用効果分析/TH or 費用効用分析/TH))) and (DT=2010:2015))) and (PT=原著論文)とした。

高リスク群に対する積極的スクリーニングの経済評価に関する先行研究のうち、特にC型慢性肝炎、肝硬変患者を対象とした

スクリーニングの費用効果分析に関する研究論文を中心に挙げた。

C . 研究結果

PubMed を用いた検索では 44 文献がヒットし、タイトル、抄録の内容から 6 文献を選択し、分析を行った。なお、医中誌 web による検索では、ヒットがなかった。

【文献 1】

マルコフモデルを用いて、70 歳以下の代償性肝硬変患者集団を対象とした肝細胞癌サーベイランスの有効性と費用対効果を評価。肝硬変患者をその原因に基づいてアルコール性肝疾患、HBV、HCV とそれらの混合に区分。スクリーニング方法として、血清 α -フェトプロテイン (AFP) と超音波検査 (Ultrasound: US) を設定、実施間隔を 6 ヶ月あるいは 12 ヶ月としたパターン別にシミュレーションを実施。モデルのサイクルは 1 ヶ月、割引率は年 3.5%。分析の視点は UKNHS。

肝硬変患者に対する肝細胞癌スクリーニングは効果的であり、特に半年毎の超音波検査と AFP 検査の効果が高い。費用を考慮した場合、1QALY あたり 30,000 ポンドを閾値とすると半年毎の AFP 検査が最も費用効果的と結論。

【文献 2】

40 歳の慢性 C 型肝炎患者と代償性肝硬変患者に対して、腹部超音波検査あるいは CT と血清 α -フェトプロテイン (AFP) によるスクリーニングを実施するモデルを用いて解析。モデルのサイクルは 1 ヶ月、割引率は年 3%。

ICER が 50,000\$/QALY 未満となったなかでは、AFP を半年毎+US を毎年実施 (US12AFP6) する方法で、質調整生存年数の延長が最も得られると推計。AFP を半年毎+CT を毎年実施 (CT12AFP6) は費用効果的かもしれないと結論。

【文献 3】

マルコフモデルを用いて、50 歳の肝硬変患者集団を想定し、スクリーニングの効果

を評価。スクリーニングパターンとして、(1)1 年毎 US、(2)半年毎 US、(3)半年毎 US + AFP、(4)1 年毎 CT、(5)半年毎 CT、(6)1 年毎 MRI を設定。分析の視点は health system。

肝硬変患者に対する半年毎の超音波検査による肝細胞癌サーベイランスの実施は、臨床上のアウトカムを向上させ、費用もリーズナブルであると結論。

【文献 4】

マルコフモデルを使用。慢性 C 型肝炎患者 10,000 人のコホートを設定。既存のサーベイランス手法の他、複数の比較対象手法を想定して分析。

132 人に 1 年毎のフィブロスキャンを実施することで、1 人の肝細胞癌患者を診断することができ、1QALY 獲得あたりの ICER は 6,557.06 ポンドと推計。

【文献 5】

マルコフモデルを用いて、HCV に関連した肝硬変患者を対象とした複数の戦略の臨床上の効果と、費用対効果を検討。45 歳の代償性肝硬変患者のコホートを設定。ストラテジーとして、(1)小～中程度の肝細胞癌を切除した後のサーベイランス、(2)死体肝移植後のサーベイランス、(3)生体肝移植後のサーベイランスを設定。サーベイランスとして、半年毎の AFP 測定と超音波検査の実施を想定。

自然史に比して、いずれのストラテジーでも余命の延長が見込まれ、またいずれもコストは 1QALY 獲得あたり 51,000 ドルを下回った。

【文献 6】

50 歳の慢性 C 型肝炎による肝硬変患者の集団を設定したマルコフモデルを使用。スクリーニングストラテジーとして、(1)半年毎 AFP、(2)US + AFP、(3)CT + AFP、(4)MRI + AFP を設定。

CT と AFP によるスクリーニングが最も費用効果的であると結論。

D . 考察

先行研究ではマルコフモデルが多く用いられていたが、モデルで設定されているステージは一定ではなかった。また、スクリーニングで実施する検査としてAFPの他、超音波検査やCT、MRIなどが想定されていた。

我が国における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の医療経済評価にあたっては、こうした先行研究で用いられた分析モデルを踏まえ、検査毎の特性を考慮する必要がある。

参考文献

- [1] Thompson CJ et al.: Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. *Br J Cancer*. 8; 98(7): 1166-1175. 2008
- [2] Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther*. 19(11):1159-1172. 2004.
- [3] Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT : Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 6(12): 1418-1424. 2008.
- [4] Canavan C, Eisenburg J, Meng L, Corey K, Hur C : Ultrasound elastography for fibrosis surveillance is cost effective in patients with chronic hepatitis C virus in the UK.. *Dig Dis Sci*. 58(9):2691- 2704. 2013.
- [5] Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U.: Cost-effectiveness of hepatocellular

carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 3(1): 75-84. 2005.

- [6] Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB.: Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol*. 98(3): 679- 690. 2003.

E . 研究発表

- 1) 論文発表 なし
- 2) 学会発表 なし

F . 知的財産権の出願・登録状況 なし

(参考文献1)

Thompson Coon J et al.: Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: a cost-utility analysis. Br J Cancer. 8; 98(7): 1166-1175. 2008.

分析対象	70歳以下の代償性肝硬変患者集団				
群の設定	1) アルコール性肝疾患 2) HBV 3) HCV 4) 上記の混合				
分析モデル	マルコフモデル				
対象コスト	検査費、医療費				
検診	AFP、超音波検査				
結果					
	Cost	QALYs	Incremental analysis		
HCV	(pounds)		Cost	QALYs	ICER
No surveillance	27,600	8.087			
Annual AFP	29,500	8.172	1,900	0.085	22,200
Annual US	29,700	8.172			Extendedly dominated
Annual US+US	30,300	8.193			Extendedly dominated
6-month AFP	30,600	8.212	1,100	0.040	27,600
6-month US	31,000	8.213			Extendedly dominated
6-month AFP+US	31,600	8.232	1,000	0.020	50,400

(参考文献 2)

Lin OS, Keeffe EB, Sanders GD, Owens DK: Cost-effectiveness of screening for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis due to chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther.* 19(11):1159-1172. 2004

Cost-effectiveness of strategies for hepatocellular carcinoma screening in patients with compensated cirrhosis

Strategy	Lifetime cost (\$)	Additional cost (\$)	Expected QALY	QALY gained	Expected LY	LY gained	Incremental CE ratio (\$/QALY)	Incremental CE ratio (\$/LY)
Base case								
No screen	46,232	0	6.269	0.000	8.634	0.000	–	–
US12AFP12	53,145	6913	6.569	0.300	8.965	0.331	23,043	20,885
US12AFP6	54,733	1588	6.617	0.048	9.021	0.056	33,083	28,357
US6AFP6	57,168	2435	6.650	0.033	9.080	0.036	73,789	67,639
After inclusion of CT screening strategies ²								
No screen	46,232	0	6.269	0.000	8.634	0.000	–	–
US12AFP12	53,145	6913	6.569	0.300	8.965	0.331	23,043	20,885
CT12AFP12	53,655	510	6.583	0.014	8.983	0.018	36,429	28,333
US12AFP6	54,733	1078	6.617	0.034	9.021	0.038	31,706	28,368
CT12AFP6	55,147	414	6.625	0.008	9.031	0.010	51,750	41,400
US6AFP6	57,168	2021	6.650	0.025	9.080	0.026	80,840	77,731
CT6AFP6	58,232	1064	6.610	0.011	9.093	0.013	96,727	81,846

¹Incremental CE ratios are calculated by dividing incremental cost (\$) over incremental outcome (QALYs). Each incremental value is determined by subtracting the value of the strategy of the next less effective strategy (as measured by QALYs gained) from that of the strategy under consideration. The incremental CE ratio of the least efficacious screening strategy (US and AFP every 12months) is calculated against the no screening strategy.

²CT screening: screening strategies with triphasic abdominal CT and AFP and compared against each other as well as against strategies using US.

US12AFP6, US at 12-month intervals and AFP levels at 6-month intervals; US6AFP6, US and AFP levels at 6-month intervals; US12AFP12, US and AFP levels at 12-month intervals; QALY, quality-adjusted life-year; US, abdominal ultrasonography; AFP, serum alpha-foetoprotein level.

(参考文献3)

Andersson KL, Salomon JA, Goldie SJ, Chung RT : Cost effectiveness of alternative surveillance strategies for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 6(12): 1418- 1424. 2008.

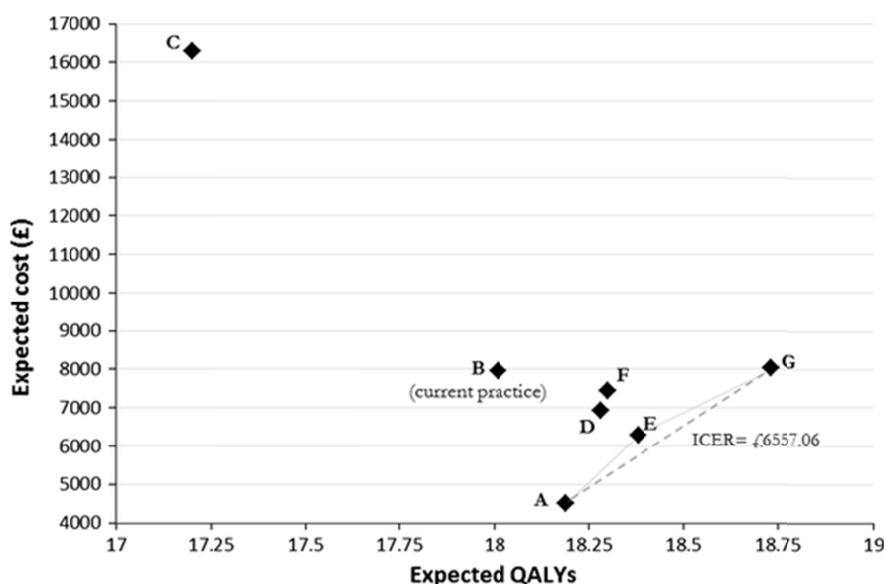
分析対象	50歳の肝硬変患者集団		
群の設定	1) 1年毎 US 2) 半年毎 US 3) 半年毎 US + AFP 4) 1年毎 CT 5) 半年毎 CT 6) 1年毎 MRI		
分析モデル	マルコフモデル		
対象コスト	検査費、医療費		
検診	AFP、超音波検査、CT、MRI		
結果			
	QALE	Cost (USD)	ICER
No Surveillance	5.97	26,170	
Annual US	6.35	34,161	21,200
Annual CT	6.41	39,087	a
Annual MRI	6.42	45,830	a
Semiannual US	6.45	37,272	30,700
Semiannual AFP/US	6.48	39,552	73,500
Semiannual CT	6.50	45,185	331,800

a: Annual CT and MRI are dominated by semiannual US, which is both a more effective and less costly strategy.

(参考文献 4)

Canavan C, Eisenburg J, Meng L, Corey K, Hur C : Ultrasound elastography for fibrosis surveillance is cost effective in patients with chronic hepatitis C virus in the UK.. Dig Dis Sci. 58(9):2691- 2704. 2013.

A	Natural history: investigations only conducted after patients have become symptomatic; no biopsy surveillance of fibrosis stage or HCC screening.
B	Current UK surveillance and screening: intermittent biopsy of patients with chronic HCV without cirrhosis to monitor fibrosis stage, followed by USS and AFP screening for HCC at 6-month intervals once cirrhosis has been diagnosed.
C	Annual biopsy of patients with chronic HCV without cirrhosis as surveillance of fibrosis stage, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis has been diagnosed.
D	Management pattern following current UK surveillance and screening, replacing intermittent biopsy with fibroscan surveillance of fibrosis stage. Biopsy is used to confirm any diagnosis of cirrhosis, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is confirmed.
E	Management pattern following current UK surveillance and screening, replacing intermittent biopsy with fibroscan. Fibroscan is considered to be the definitive investigation with HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is diagnosed.
F	Annual fibroscan of patients with chronic HCV without cirrhosis as surveillance of fibrosis stage, with confirmation biopsy for a cirrhosis diagnosis, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is confirmed.
G	Annual fibroscan as a definitive investigation for surveillance of patients with chronic HCV for development of cirrhosis, followed by HCC screening at 6-month intervals once cirrhosis is diagnosed.



Cost-effectiveness plane measuring benefit in terms of quality-adjusted life years (QALYs) for all strategies (A–G) comparing fibroscan and biopsy for monitoring fibrosis progression in patients with chronic HCV. Dominated strategies are B, C, D, F; E is an extendedly dominated strategy; strategies A and G are on the cost-effective frontier.

(参考文献 5)

Patel D, Terrault NA, Yao FY, Bass NM, Ladabaum U.: Cost-effectiveness of hepatocellular carcinoma surveillance in patients with hepatitis C virus-related cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol. 3(1): 75-84. 2005.

分析対象	45歳の代償性肝硬変患者集団			
分析モデル	マルコフモデル			
対象コスト	検査費、医療費			
検診	AFP、超音波検査、CT			
結果				
	Natural history	Surveillance / Resection	Surveillance / CLT	Surveillance / LDLT
QALYs / person	14.754	15.243	17.334	18.561
Cost / person	\$53,200	\$63,500	\$173,500	\$245,400
Incremental QALYs / person compared to				
Natural History		0.489	2.579	3.807
Surveillance / Resection			2.091	-
Surveillance / CLT				1.227
Incremental cost / QALYs compared to				
Natural History		\$26,100	\$46,700	\$50,400
Surveillance / Resection			\$51,400	-
Surveillance / CLT				\$58,400

1) Surveillance/Resection: Surveillance followed by resection of small or medium HCC in patients with compensated cirrhosis.

2) Surveillance/CLT: Surveillance followed by CLT listing for small or medium HCC and compensated or decompensated cirrhosis, as well as decompensated cirrhosis without HCC.

3) Surveillance/LDLT: Surveillance followed by LDLT for small or medium HCC and compensated or decompensated cirrhosis, as well as decompensated cirrhosis without HCC.

CLT: cadaveric liver transplantation

LDLT: living donor liver transplantation

(参考文献6)

Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB.: Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. Am J Gastroenterol. 98(3): 679- 690. 2003.

分析対象	50歳の肝硬変患者集団				
分析モデル	マルコフモデル				
対象コスト	検査費、医療費				
検診	AFP、超音波検査、CT、MRI				
結果					
	Total Cost	Total Effectiveness	Incremental Cost	Incremental Effectiveness	ICER
No Screening	190,655	5.268			
US + AFP	196,660	5.493	6,005	0.225	26,689
AFP	196,709	5.481	49	-0.012	Dominated
CT + AFP	197,291	5.531	631	0.038	16,605
MRI + AFP	198,707	5.543	1, 416	0.012	118,000

Costs (2000 U.S. dollars) and effectiveness (QALYs) are reported per patients.

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 年度分担研究報告書
B 型肝炎治療の現状と今後の課題

研究分担者：正木尚彦 国立国際医療研究センター 肝炎・免疫研究センター
肝炎情報センター長

研究要旨

我が国の B 型肝炎治療はインターフェロン治療、核酸アナログ治療を 2 本柱として進められてきたが、抗ウイルス効果はいまだ不十分であり、最終的な HBs 抗原排除は非常に困難な状況にある。現在、新規薬剤の開発を目指した創薬研究事業が我が国で進行中であるが、海外からも cccDNA 排除、あるいは自然免疫調節の活性化などの試みの報告が成されつつある。臨床応用への今後の展開が大いに期待される。

はじめに

我が国における B 型肝炎ウイルス（HBV）、C 型肝炎ウイルス（HCV）キャリア数は各々 110～125 万人、100～150 万人と推定され（厚生労働科学研究疫学班：研究代表者 広島大学田中純子教授、2011 年時点）、国内最大の感染症であることは疑問の余地はない。RNA ウイルスである HCV は近年の direct-acting antiviral agents（DAAs）の急速な進歩により 95% 以上の著効率も現実のものとなりつつあるが、一方、DNA ウイルスである HBV はいまだに体内からの完全排除は不可能な状況にあり、抗ウイルス療法の反復を必要とする症例も数多く存在する。本稿では、本研究班のテーマである医療経済評価に資するべく、現行治療の実態と限界についての知見をまとめることとする。

1. B 型肝炎治療の変遷

B 型肝炎治療薬は注射薬のインターフェロン製剤と、内服薬の核酸アナログ製剤に大別される（表 1）。インターフェロン製剤

は主に若年齢層（35 歳未満）に使われ、一方、核酸アナログ製剤は半永久的な投与が原則であることから、35 歳以上の中～高齢層に使われることが多い。週 3 回以上投与する従来型インターフェロン製剤は 1986 年以降使用されていたが、投与期間が 24 週間までに制限されており、抗ウイルス効果には限界がみられた。2011 年以降は週 1 回投与のペグ化製剤が主流となっている。一方、核酸アナログ製剤は DNA を構成する塩基 A、G、C、T の光学異性体として HBV DNA 複製時に取り込まれる結果 DNA の伸長を停止させる。2000 年にラミブジンが上市され、きわめて高率なラミブジン耐性ウイルスの出現が問題となったが、2004 年に承認されたアデホビル併用で対処可能であった。その後、2006 年にはエンテカビルが上市され、B 型肝炎経口剤治療のファーストラインとなり、さらに、2014 年 5 月に第 4 番目のテノホビルが承認され、海外成績では 7 年間耐性ウイルスが出現せず、妊産婦への催奇形性も非常に低率で安全であること、等から今後のキードラッグ

となることが期待されている。現在、テノホビルのプロドラッグである TAF がグローバル治験に入っているところである。

表1 わが国の主なB型慢性肝炎治療薬

1. インターフェロン製剤(主に35歳未満)	
・β-IFN	1986年～
・α-IFN	1988年、2002年～
・ペグインターフェロン	2011年～
2. 核酸アナログ製剤(主に35歳以上)	
・ラミブジン	2000年～
・アデホビル	2004年、2008年～
・エンテカビル	2006年～
・テノホビル	2014年5月～
・TAF (Gilead)	グローバル治験中

2. B型肝炎治療の目標研究方法

従来、B型肝炎治療の目標として、血清 ALT 値正常化、HBe 抗原陰性化(可能ならセロコンバージョン)、HBV DNA 陰性化(<2.1 logcopy/mL)の3つで十分とされていた。しかし、HBe 抗原陰性かつ HBV DNA 量が少なくても(<4.0 logcopy/mL)、HBs 抗原量が 1,000 IU/mL 以上と未滿とを比較すると前者において肝発癌率が 13 倍高いとの報告(台湾)1)等があり、日本肝臓学会の B 型肝炎治療ガイドラインにおいても、HBs 抗原の陰性化を目指すべきことが明記されている。2)

しかし、HBs 抗原の陰性化がそう容易ではないことは HBV の生活環(図1:文献3を改変)を考えれば明らかであろう。すなわち、HBV はヒト肝細胞膜上に存在する受容体(近年、NTCP の可能性が示唆されている4))を介して細胞質中に入り、不完全二重鎖の HBV DNA はそのまま核内へ移行し cccDNA (closed circular covalently) と呼ばれる閉環構造となり、Pre-S1 mRNA、Pre-S2/S mRNA、Precore mRNA、Pregenomic RNA 産生のための鋳型として存在する。

核酸アナログの作用点は X で示した reverse transcription の部位であることから、HBV DNA 複製が効率的に抑制されることになる。一方、HBs 抗原は赤色破線で

囲んだ経路、すなわち、Pre-S1/Pre-S2/S mRNA を経由して産生されるため、HBs 抗原を陰性化させるためには鋳型となる cccDNA を完全排除する必要がある。

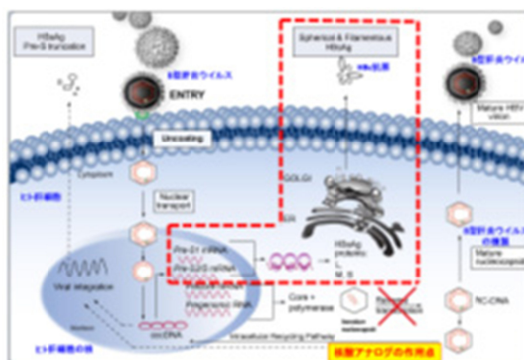


図1 B型肝炎ウイルスの生活環

3. B型肝炎ウイルスの完全排除を目指す 試み B型肝炎治療の目標研究方法

我が国では「B型肝炎予防接種禍事件」として2008年に集団提訴が行われ、2011年6月に国が和解したという政治的背景を受けて、2012年度からB型肝炎創薬実用化等研究事業が立ち上がっている。年間約28億円の研究費が投ぜられ、我が国発のB型肝炎抗ウイルス薬の開発が大いに期待されている。すでに海外からもいくつかの先行研究の成果が報告されつつある。

1) cccDNA を破壊する試み

核内に存在する cccDNA を特異的に認識するプライマーを設計し、それに DNA 切断酵素を結合させた transcription activator-like effector nucleases (TALEN) を用いる試みである。ドイツのグループは S 領域、Core 領域、Polymerase 領域についての検討を Huh7、HepG2.2.15 細胞を用いて行い、S 領域に設定した TALEN で有意に HBs 抗原産生が抑制されること、この TALEN を HBV 感染 NMR1 マウスの尾静脈から投与すると血中 HBs 抗原量が著明に抑制されることを報告した。5)

2) 自然免疫調節を活性化する試み

主として RNA ウイルス感染時に作働す

る Toll-like receptor-7 (TLR-7) を標的とした試みである。TLR-7 刺激は plasmacytoid dendritic cell (pDC) における IFN- γ カスケードの活性化、各種サイトカイン産生亢進をきたすことが知られている。経口 TLR-7 アゴニスト (GS-9620) がチンパンジー感染モデルにおいて肝炎を惹起し、HBe 抗原量、HBV DNA 量の著減、肝内における HBc 抗原発現の消失をもたらすことが報告されている。6) 現在、第相試験が米国で進行中である。

おわりに

我が国では新規肝細胞癌の成因として C 型肝炎の比率が漸減しているにもかかわらず、B 型肝炎の比率はこの 20 年間 15% 程度と全く変化していない。先に述べたように、HBV の体内からの完全排除がきわめて困難であることがその主たる原因と考えられており、さらなる研究の進歩が囑望される。

参考文献

- [1] Tseng TC, Liu CJ, Yang HC, et al. High levels of hepatitis B surface antigen increase risk of hepatocellular carcinoma in patients with low HBV load. *Gastroenterology* 2012;142:1140-9.
- [2] B 型肝炎治療ガイドライン (第 2 版). 日本肝臓学会編、2014 年 6 月. http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b
- [3] Chan HJ-Y, Thompson A, Martinot-Peignoux M, et al. Hepatitis B surface antigen quantification: Why and how to use it in 2011 - A core group report. *J Hepatol* 2011;55: 1121-31.
- [4] Yan H, Zhong G, Xu G,m et al. Sodium taurocholate cotransporting poly-peptide is a functional receptor for human hepatitis B and D virus.

eLife 2012;1:e00049.

- [5] Bloom K, Ely A, Mussolino C, et al. Inactivation of hepatitis B virus replication in cultured cells and in vivo with engineered transcription activator-like effector nucleases. *Molecular Therapy* 2013;21(10):1889-97.
- [6] Lanford RE, Guerra B, Chavez D, et al. GS-9620, an oral agonist of Toll-like receptor-7, induces prolonged suppression of hepatitis B virus in chronically infected chimpanzees. *Gastroenterology* 2013; 144(7):1508-17.

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 年度分担研究報告書

C 型肝炎治療法の変遷

研究分担者 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

研究要旨

今までの C 型肝炎治療法の変遷を概説するとともに、IFN フリー治療法の代表的なものとしてアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスブビル併用療法について国内第 3 相臨床試験結果について文献的な考察をおこなった。

A . 研究目的

今までの C 型肝炎治療法の変遷を概説するとともに、IFN フリー治療法の代表的なものとしてアスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスブビル併用療法について国内第 3 相臨床試験結果について文献的な考察をおこなう。

B . 研究方法

アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスブビル併用療法の国内第 3 相臨床試験結果について、論文および国際学会発表データ、製薬企業の公開データをもとに記述をおこなった。

C . 研究結果と考察

1) C 型肝炎の治療法の種類

C 型肝炎の治療法は大きく、進展抑止療法とウイルス駆除療法に大別される。表 1 進展抑止療法としては、ALT 値の低下と正常化を目指したウルソの内服治療、強力ミノファゲンの静注治療法、瀉血療法、IFN 少量長期投与方法などがある。瀉血療法は血中フェチリン値の高い症例で有効であり、ALT 値の低下とともに長期的には肝発癌抑止効果もあることが報告されている。IFN 少量長期投与方法とは、ALT 値と AFP

値の低下を指標として肝発癌の抑制を目指した治療法であり、主に高齢の C 型慢性肝炎患者等でウイルス駆除が難しい症例に対しておこなわれている。

一方、B 型肝炎ウイルスとは異なり、C 型肝炎ウイルスは抗ウイルス治療法により体内からのウイルス排除、駆除が可能である。1989 年に C 型肝炎ウイルスが発見され、1992 年以後わが国でも C 型肝炎の治療法として抗ウイルス剤であるインターフェロン (IFN) 治療が広くおこなわれてきた。その当時の C 型肝炎に対する IFN 治療は従来型 IFN であり、HCV 感染者全体の約 30% と限定的であったが、その後、HCV 遺伝子型、ウイルス量などのウイルス要因、また年齢、性差、肝線維化 stage などの宿主要因により治療効果が大きくなるのが 1990 年代後半には明らかとなった。

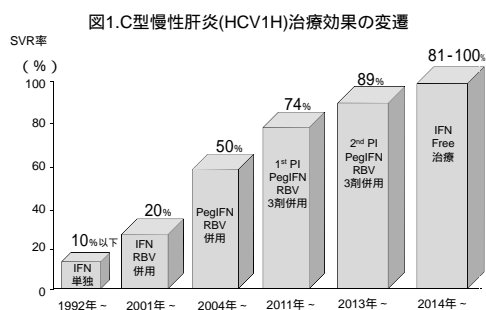
2000 年代には週 1 回の持続型のペグインターフェロン (PegIFN) と抗ウイルス剤であるリバビリン (RBV) を併用することで難治例に対しても、ある程度の治療効果が得られることが明らかとなり、2004 年以後は PegIFN/RBV 併用療法が C 型肝炎治療の主流となった。いわゆる難治例と言われている HCV1 型高ウイルス例での各種 C 型慢性肝炎治療法での著効 (Sustained

Viral Responder:SVR)率いわゆるウイルス駆除率を図1に示す。1992年当時のSVR率は10%以下であったが、2001年から抗ウイルス剤であるリバビリン(RBV)との併用で20%、2004年以後はPegIFNとRBVの併用で50%、HCVに特異的な第一世代の抗ウイルス剤(Direct acting Antiviral Agents :DAA s)であるテラプレビル(TVR)とPegIFNとRBVの3剤併用で74%、第二世代のシメプレビル(SMV)とPegIFNとRBVの3剤併用で89%にまで上昇し、

さらにIFNを用いない内服薬(DAA s)を組み合わせたIFNフリー治療法で80%から100%のSVR率が期待されるまでにC型肝炎の治療法は進歩してきた。今後のC型肝炎の治療法は、副作用が軽く有効性の高いIFNフリー治療法が主流となる。IFNフリー治療法の代表的なものとして、アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法とレジパスビル/ソホスビル併用療法について概説する。

表1.C型肝炎治療法の変遷

- 1.進展抑制療法
 - 1-1.ウルソ
1957年- 150mg, 2007年- 600-900mg
 - 1-2.強力ミノファゼン(SMMC)
1948年、1979年 慢性肝疾患に40cc、1994年-100cc
 - 1-3.瀉血療法(2006年)
 - 1-4.IFN少量長期療法
- 2.ウイルス駆除療法
 - 2-1.従来型のインターフェロン
(IFN α : スミフェロンなど、IFN β : フェロン、1992年)
 - 2-2.ペグインターフェロン
ペガシス(40kD) 2003年、ペグイネトン(12kD) 2004年-
 - 2-3.リバビリン(RBV)
(レボール 2001年、コペガス 2007年)
 - 2-4.ペグインターフェロン(PegIFN)+リバビリン(RBV)併用療法
ペグイネトン(12kD) /レボール併用療法 2004年-
ペガシス(40kD) /コペガス併用療法 2007年-
 - 2-5.DAA治療
 - 2-5-1.DAA+IFNベース
 - 2-5-1-1.テラプレビル(TVR)+ペグイネトン+レボール3剤併用療法 2011年(HCV1型に対して)、2014年(HCV2型に対して)
 - 2-5-1-2.シメプレビル(SMV)+ペグインターフェロン+リバビリン3剤併用療法 2013年(HCV1型に対して)
 - 2-5-1-3.パニプレビル(VPV)+ペグイネトン+レボール3剤併用療法 2014年(HCV1型に対して)
 - 2-5-2.DAA+IFNフリー
 - 2-5-2-1.ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法 2014年(HCV1型に対して)
 - 2-5-2-2.ソホスビル/リバビリン併用療法 2015年(HCV2型に対して)
 - 2-5-2-3.レジパスビル/ソホスビル併用療法 2015年予定(HCV1型に対して)



ダクラタスビルは、C型肝炎ウイルスの抗ウイルス剤として初めて開発され臨床応用された HCV-NS5A 阻害剤で 1 回 60mg を 1 日 1 回経口投与する。一方、アスナプレビルはテラプレビルやシメプレビルと同様、HCV-NS3-4A 領域をターゲットとしたプロテアーゼ阻害剤であり、成人にはアスナプレビルとして 1 回 100mg を 1 日 2 回経口投与する。(図2)

2) アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法の治療成績とその特徴

IFN を含む治療法に不適格の未治療あるいは不耐容の患者、ならびに IFN を含む治療法で無効となった患者を対象としたダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の国

内第3相臨床試験が先行して行われ、その結果を受け2014年7月に保険認可、同年9月から使用可能となった。引き続きIFN適格の未治療患者ならびにIFNを含む治療法で再燃となった患者を対象とした国内第3相臨床試験も終了し、2015年3月にはダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の適応拡大される予定である。

国内第3相臨床試験によると、アスナプレビル/ダクラタスビル併用療法24週治療でのIFN(+RBV)療法不耐容または不適格例群それぞれのSVR24(治療終了24週目のウイルス陰性化率)は80.5%(70/87)、87.4%(118/135)、初回治療例のSVR12は89.1%(106/119)、前治療再燃例では95.5%(21/22)と報告されている。(図2)(文献1)(文献2) また、IFN(+RBV)療法不耐容または不適格例群を対象として背景因子別に治療成績をみると、まずIFNの治療効果に大きく影響を与えるIL28B遺伝子多型では、TT群とTG/GG群におけるSVR24はそれぞれ84.8%、84.3%で治療効果に差はみられなかった。また、年齢層別でも65歳未満は81.2%(108/133)、65歳以上は89.9%(80/89)、性別でも男性83.1%(64/77)、女性85.5%(124/145)、開始時のHCV RNA量別でも800K未満では93.9%(31/33)、800K以上では83.1%(157/189)と差がなく、肝硬変無し(慢性肝炎)では84.0%(168/200)、肝硬変90.9%(20/22)など治療効果は同等であった(図3)(文献1)。なお、海外の臨床試験によるとGenotype 1aでは治療効果が減弱することが確認されSVRは22.2%(2/9)と報告されている(文献3)。

ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の副作用として、最も多いのは鼻咽頭炎で、次いでALT上昇、頭痛、AST上昇、発熱、下痢と報告されている。Grade 3/4のAST上昇、ALT上昇は、それぞれ7.2%(16例)、5.4%(12例)に見られ、その為の投与中止例は10例(4.5%)と報告されており、本併用療法中は注意深くAST、ALT

値をモニタリングする必要がある(文献1)。また、非代償性肝硬変を対象とした臨床試験は行われておらず、その安全性も確認されていない。ChildB,Cの肝硬変患者に対する薬物動態検査では、アスナプレビルの血中濃度が著明に上昇することが確認されており(文献4)、安全性の観点からも非代償性肝硬変症例では本併用療法を行うべきではない。

ダクラタスビル、アスナプレビルは、CYP3A4の誘導薬または阻害薬、OATPの阻害薬、治療域の狭いCYP2D6の基質との併用によってダクラタスビル、アスナプレビルまたは併用薬の血中濃度が低下ないし上昇する可能性があり、これらの薬剤は併用禁忌とされている。ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の適応を考える上で、併用禁忌薬、併用注意薬を事前に確認する必要がある(文献4)(文献5)。

図2.ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療法と治療成績(国内開発試験)

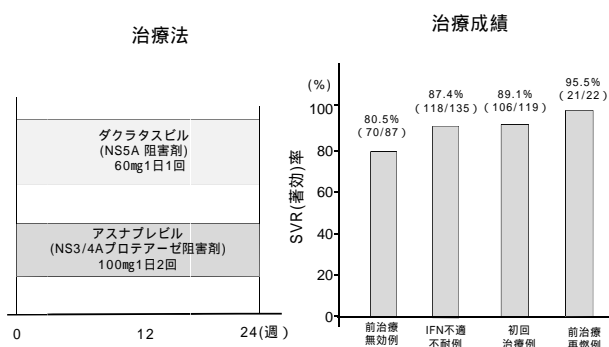
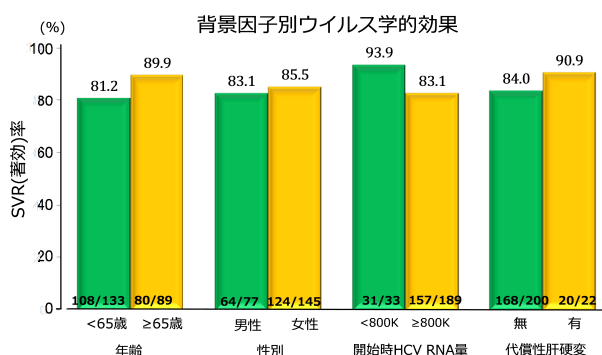


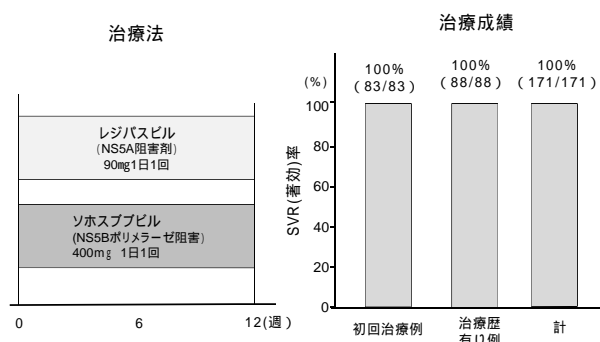
図3.ダクラタスビル/アスナプレビル併用療法の治療成績(国内開発試験)



3) レジパスビル/ソホスブビル併用療法の治療成績とその特徴

ソホスブビル (SOF) は核酸型ポリメラーゼ阻害薬で 1 日 1 回 400 mg、レジパスビル (LDV) はダクラタスビルと同様の NS5A 阻害薬で 1 日 1 回 90mg 投与をおこなう。(図 4) 海外では既に HCV ジェノタイプ 1 型の C 型慢性肝炎治療として、レジパスビル 90mg とソホスブビル 400mg を含有した配合薬であるレジパスビル/ソホスブビルが既に承認され使用されており、わが国でも、2015 年の後半にその配合剤の承認が予定されている。レジパスビル/ソホスブビル併用療法のジェノタイプ 1 型患者 341 例による国内第 3 相臨床試験では、未治療患者の 100% (n=83/83) が、また治療歴のある患者の 100% (n=88/88) が SVR12 を示し、合わせて 171 例中 171 例全員で HCV が排除されたことが報告された。(図 4) 文献 6) また レジパスビル/ソホスブビルにリバビリンを併用した患者では、未治療患者の 96% (n=80/83) および治療歴のある患者の 100% (n=87/87) が SVR12 を示したと報告している。また、上記の患者のうち、スクリーニング時に肝硬変のあった患者での SVR12 は 99% (n=75/76) であったという。主な有害事象は鼻咽頭炎 24.9%、頭痛 6.3%、倦怠感 5.3% などの軽度なものであったと報告されている (文献 6)。

図4. レジパスビル/ソホスブビル併用療法の国内開発試験成績
C型肝炎ジェノタイプ1 (肝硬変含む)



参考文献

- [1] Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, et al. Daclatasvir plus asunaprevir for chronic HCV genotype 1b infection. *Hepatology*. 2014; 59: 2083-91.
- [2] Chayama K, Suzuki F, Suzuki F et al. All-oral Dual Combination of Daclatasvir plus Asunaprevir Compared with Telaprevir plus Peginterferon Alfa/Ribavirin in Treatment-naive Japanese Patients Chronically infected with HCV Genotype 1b: Results from a Phase 3 Study. *Hepatology* 2014 ; 60: 1135A
- [3] Lok AS, Gardiner DF, Lawitz E, et al. Preliminary study of two antiviral agents for hepatitis C genotype 1. *N Engl J Med*. 2012; 366: 216-24.
- [4] スンベプラカプセル インタビューフォーム. プリストルマイヤーズ株式会社, 2014.
- [5] ダクルインザ錠 インタビューフォーム. プリストルマイヤーズ株式会社, 2014.
- [6] Mizokami M, Takehara T, Yokosuka O, et al. 100% SVR12 in Japanese Patients With Chronic Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection Receiving Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination for 12 Weeks: Results From a Multicenter Phase 3 Study. *Hepatology* 2014; 60: 1130A.

D. 研究発表

論文発表

- [1] Bae SK, Yatsunashi 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*. 2014 Oct;44(10):E267-72.

- [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, Yatsuhashi H, Mizokami M. Sofosbuvir plus ribavirin in Japanese patients with chronic genotype 2 HCV infection: an open-label, phase 3 trial. *J Viral Hepat.* 2014 Nov;21(11):762-8.
- [3] Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsuhashi H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. *Hepatol Res.* 2014 Jun 24. PMID: 24961662
- [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, Yatsuhashi H. Elevated serum levels of WFA+ -M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients. *Hepatology.* 2014 Nov;60(5):1563-70.
- [5] Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y, Yatsuhashi 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.* 2014 May;2(3):349-355.
- [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 Yatsuhashi. Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma: a case report. *Internal Medicine.* accept: 2014.7.27.

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Bae SK, <u>Yatsushashi H</u> , 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.	Hepato Res	Oct;44(10):E	267-72	2014
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, <u>Yatsushashi H</u> , 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
Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanoue T, Tsubouchi H, <u>Yatsushashi H</u> , Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S.	Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- α -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study. 2014.	Hepato Res	Jun 24.	PMI D: 2496-1662	2014
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, <u>Yatsushashi H</u> .	Elevated serum levels of WFA+M2BP predict the development of hepatocellular carcinoma in hepatitis C patients.	Hepatology	Nov;60(5)	1563-70	2014
Nakamura T, Sata M, Hiroishi K, Masaki N, Moriwaki H, Murawaki Y,	Contribution of diuretic therapy with human serum albumin to the management	Mol Clin Oncol	May;2(3)	349-355	2014

<u>Yatsuhashi H</u> , Fujiyama S, Imawari M.	of ascites in patients with advanced liver cirrhosis: A prospective cohort study.				
S K Bae, S Abiru, Y Kamohara, S Hashimoto, M Otani, A Saeki, S Nagaoka, K Yamasaki, A Komori, M Ito, H Fujioka, <u>H Yatsuhashi</u> .	Hepatic inflammatory pseudotumor associated with xanthogranulomatous cholangitis mimicking cholangiocarcinoma: a case report.	Internal Medicine	Vol. 54 No. 7	771-775	2015
<u>Akazawa M</u> , Igarashi A, Yotsuyanagi H, <u>Hirao T</u> .	Cost Analysis for Management and Prevention of Hepatitis B Virus Reactivation	17th ISPOR	Amsterdam		2014
依田健志、五十嵐中、小林美亜、 <u>池田俊也</u> 、 <u>平尾智広</u>	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
依田健志、横山勝教、頼木麻里絵、鈴木裕美、 <u>平尾智広</u>	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
木村恭輔、 <u>赤沢学</u>	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
依田健志、 <u>平尾智広</u>	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

主治医の先生方へのお願い

本アンケート調査にご協力いただける患者さんの、C型肝炎に対する治療の薬剤名、予定の治療期間について本用紙への記入をお願いします。該当する薬剤名の番号、予定の治療期間の番号に○の記入をお願いします。

治療法の薬剤名

1. ソホスブビル/リバビリン
2. レジパスビル/ソホスブビル
3. ダクラタスビル/アスナプレビル
4. バニプレビル/ペグインターフェロン+リバビリン
5. シメプレビル/ペグインターフェロン+リバビリン
6. テラプレビル/ペグインターフェロン+リバビリン
7. ペグインターフェロン+リバビリン
8. ペグインターフェロン単独
9. 従来型 IFN 治療
10. その他（具体的に_____）

予定の治療期間

1. 12 週間
2. 24 週間
3. 48 週間
4. その他（具体的に_____）

記入済の本用紙は、アンケート用紙、封筒などともに患者さんにお渡しく下さい。
本用紙は、患者さんが記入されたアンケートの 1 回目か 2 回目の用紙とともに回収させていただきます。

C型肝炎患者さんの 病態と生活に関するアンケート調査

研究事業名：厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

研究課題名：「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
（H26-肝政-一般-03）」（平尾班）

研究代表者 国立大学法人香川大学医学部人間社会環境医学講座公衆衛生学
教授 平尾 智広

お問合せ先（代表）

厚労科研平尾班分担研究者 調査担当：大東文化大学大学院スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域予防医学専攻 教授 杉森 裕樹 電話(代表)：
0493 - 31 - 1558

（アンケート受取代行 バイオコミュニケーションズ㈱ 電話：045-470-0005（担当：柴山・加部・待寺））

はじめに、今回の私たちの研究にご協力していただけることを深く感謝申し上げます。この研究では、C型肝炎を患っておられる患者さんに、病気の状態と生活の状況をお尋ねした上で、その結果をまとめて集計、分析を行い、C型肝炎患者さんが、治療によりどのように生活が改善されるのかを明らかにしたいと考えています。C型肝炎の治療は長期間を要し、治療が終わった後も長期の観察が必要とされます。治療期間と、経過観察期間の患者さんの状況を詳しく把握するため、本アンケートは治療前と治療を開始してから12, 24, 36, 48週後にご回答していただく必要があり、ご負担をおかけすることを大変心苦しく思っております。しかし、一人ひとりのC型肝炎患者さんが、このアンケートにお答えいただくことで、今まであまり注目されていなかった、治療による体調や精神的な状態の変化を少しでも明らかにしたいと思っております。

本アンケート調査結果を国としてのC型肝炎対策に反映させることで、C型肝炎患者さんには、今よりもより良い毎日を送っていただくことを切に願っております。

平尾 智広

杉森 裕樹

本アンケート全般に関する説明

- ・本アンケート調査は、C型肝炎の患者さんに、ご協力をお願いしております。
- ・本アンケートは、いつでも中断・撤回することができます。
- ・本アンケートは無記名（名前を書かない）アンケート調査です。封筒とアンケート用紙には番号を振っておりますが、これは5回の時期に分けて繰り返しお答えいただいたアンケートを同一の方のものと認識するためのものであり、決して個人を特定するものではありません。
- ・秘密の保護には万全を期していますので、ありのままを記入してください。
- ・分からない質問や、答えにくい質問には、お答えいただく必要はありません。
- ・記入に当たっては特に説明がない限り、あてはまるもの1つに をつけてください。正解や誤答はありませんので、あなたの個人的な体験や経験、感想に基づいてお答えください。
- ・本アンケートを記入するにあたって、質問事項を一読されてから記入されるようお願いします。
- ・本アンケートにお答えいただきましたら、返送用封筒にお入れいただき、大東文化大学 杉森裕樹までご返送ください。
(アンケート受取代行はバイオコミュニケーションズ(株)を指定しております。)

研究事業名：厚生労働省 厚生労働科学研究費補助金（肝炎等克服政策研究事業）

研究課題名：「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
（H26-肝政-一般-03）」

分 担 研
究：

「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と医療経済評価」

調査責任施設：大東文化大学スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域予防医学

調査協力施設：国立病院機構長崎医療センター、国立病院機構東広島医療センター、国立病院機構仙台医療センター、国立病院機構信州上田医療センター、国立病院機構九州がんセンター、国立病院機構名古屋医療センター、国立病院機構東名古屋病院、国立病院機構嬉野医療センター、国立病院機構愛媛医療センター、国立病院機構東京病院、国立病院機構岩国医療センター、国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター、国立病院機構熊本医療センター、国立病院機構別府医療センター、国立病院機構まつもと医療センター松本病院、国立病院機構岡山医療センター、国立国際医療研究センター病院、国立国際医療研究センター国府台病院、東京大学附属病院、帝京大学附属病院

調査責任者：杉森 裕樹

お問合せ先：担当 杉森 裕樹 電話(代表)：0493-31-1558

（大東文化大学大学院スポーツ・健康科学研究科健康情報科学領域 予
防医学専攻 教授）

解析担当：杉森 裕樹

調査期間：平成27年4月（承認日）～平成28年3月 調査票回収方法：すべての調査票のご記入後、同封の返信用封筒にて郵送をお願いします。

質問票に関する説明

質問票は下記の5回分が入っています。それぞれのタイミング（治療前と治療を開始してから12, 24, 36, 48週後）で質問票を記入し、同封の封筒にてポストに投函くださいますようお願いいたします。

	アンケートの名称	アンケート用紙
1回目	治療開始前	白色
2回目	治療開始から12週後（約3ヵ月後）	緑色
3回目	治療開始から24週後（約6ヵ月後）	黄色
4回目	治療開始から36週後（約9ヵ月後）	ピンク色
5回目	治療開始から48週後（約1年後）	水色

アンケート回答スケジュール

2015 年(平成 27 年)

4月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

5月

日	月	火	水	木	金	土
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

6月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

7月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

8月

日	月	火	水	木	金	土
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

9月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

10月

日	月	火	水	木	金	土
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

11月

日	月	火	水	木	金	土
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

12月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

2016 年(平成 28 年)

1月

日	月	火	水	木	金	土
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

2月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

3月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

4月

日	月	火	水	木	金	土
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

5月

日	月	火	水	木	金	土
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

6月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

7月

日	月	火	水	木	金	土
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

8月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30	31	

9月

日	月	火	水	木	金	土
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30

10月

日	月	火	水	木	金	土
						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30	31					

11月

日	月	火	水	木	金	土
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

12月

日	月	火	水	木	金	土
					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22	23
24	25	26	27	28	29	30
31						

アンケート 1 回目

治療開始前にお答えください

A あなた自身、及び肝臓の病気について、お尋ねします。

以下の質問について、当てはまるものに をつけてください。

問 A-1 . あなたの性別を教えてください

- 1. 男性
- 2. 女性

問 A-2 . あなたの年齢を教えてください

- 1. 20代
- 2. 30代
- 3. 40代
- 4. 50代
- 5. 60代
- 6. 70代
- 7. 80代
- 8. 90代以上

問 A-3 . あなたの職業を教えてください

- 1. 会社員
- 2. 会社役員
- 3. 自営業
- 4. パート・アルバイト
- 5. 専業主婦・主夫
- 6. 学生
- 7. 無職
- 8. 定年後
- 9. その他

問 A-4 . C型肝炎のあなたの病名を教えてください

- 1.慢性肝炎
- 2. 肝硬変
- 3.わからない

問 A-5 . 肝細胞癌と診断されたことがありますか

- 1. ある
- 2. ない
- 3.わからない

問 A-6 . 肝臓病以外の病気で、定期通院を必要とするような病気やお薬が必要な病気がある場合、その主な病名をカッコの中に 3 つまで記入してください [例えば、糖尿病、高血圧、脳梗塞、など]

病名 ()

問 A-7 . C型肝炎に対する今までの治療状況についてお尋ねします

(現在 C型肝炎治療で入院されている方は、入院前の状況についてお答えください。)

問 A-7-1 .過去 1 年間以内に C型肝炎の検査や治療の目的で入院したことがありますか

- 1. 入院したことがある
- 2. 入院していない

次ページへ続きます

問 A-7-2 . 過去 1 年以内の C 型肝炎の検査や治療の為の通院頻度はどのくらいですか

- | | |
|-------------------|----------------|
| 1. 1 週間に 1 回かそれ以上 | 2. 2 週間に 1 回程度 |
| 3. 1 か月に 1 回程度 | 4. 2 か月に 1 回程度 |
| 5. 3 か月に 1 回程度 | 6. 半年に 1 回程度 |
| 7. 1 年に 1 回程度 | 8. 通院していない |

問 A-7-3 . あなたは今までに C 型肝炎に対するインターフェロン治療を受けたことがありますか

1. インターフェロン治療を受けたことがある
2. インターフェロン治療を受けたことがない
3. わからない

問 A-7-4 . 問 A-7-3 でインターフェロン治療を受けたことがあると答えた方にお尋ねします

問 A-7-4-1 . 今まで受けたインターフェロン治療の治療回数を教えてください

- | | | |
|----------|--------|----------|
| 1. 1 回 | 2. 2 回 | 3. 3 回以上 |
| 4. わからない | | |

問 A-7-4-2 . 最後の (直近の) インターフェロン治療はいつ受けましたか

- | | | |
|--------------|-------------|-------------|
| 1. 1 年以内 | 2. 1 ~ 3 年前 | 3. 3 ~ 5 年前 |
| 4. 5 ~ 10 年前 | 5. 10 年以上前 | 6. わからない |

問 A-7-4-3 . 最後の (直近の) インターフェロン治療の治療期間を教えてください

- | | | |
|-----------|---------------|------------|
| 1. 6 か月以内 | 2. 6 か月 ~ 1 年 | 3. 1 ~ 2 年 |
| 4. 2 年以上 | 5. わからない | |

次ページへ続きます

問 A-8 . 各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角 () 1 つに✓印をつけてください。

問 A-8-1 . 移動の程度

1. 歩き回るのに問題はない
2. 歩き回るのに少し問題がある
3. 歩き回るのに中程度の問題がある
4. 歩き回るのにかなり問題がある
5. 歩き回ることができない

問 A-8-2 . 身の回りの管理

1. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
2. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
3. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
4. 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
5. 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

問 A-8-3 . ふだんの活動 (例 : 仕事、勉強、家族・余暇活動)

1. ふだんの活動を行うのに問題はない
2. ふだんの活動を行うのに少し問題がある
3. ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
4. ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
5. ふだんの活動を行うことができない

問 A-8-4 . 痛み / 不快感

1. 痛みや不快感はない
2. 少し痛みや不快感がある
3. 中程度の痛みや不快感がある
4. かなりの痛みや不快感がある
5. 極度の痛みや不快感がある

問 A-8-5 . 不安 / ふさぎ込み

1. 不安でもふさぎ込んでもいない
2. 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
3. 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
4. かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
5. 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

問 A-8-6 . 自由記載欄 (ご自由にご記入ください)

[]

次ページへ続きます

B あなたの健康状態について、お尋ねします。

このアンケートはあなたがご自分の健康をどのように考えているかをおうかがいするものです。あなたが毎日をどのように感じ、日常の活動をどのくらい自由にできるかを知るうえで参考になります。お手数をおかけしますが、何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

問 B-1 以下のそれぞれの質問について、いちばんよくあてはまるものに 印をつけてください。

問 B-1-1 . 全体的にみて、過去 1 ヶ月間のあなたの健康状態はいかがでしたか。

最高に 良い	とても 良い	良い	あまり 良くない	良くない	ぜんぜん 良くない
1	2	3	4	5	6

問 B-1-2 . 過去 1 ヶ月間に、^{のほ}体を使う日常活動（歩いたり階段を昇ったりなど）をすることが身体的な理由でどのくらい妨げられましたか。

ぜんぜん、 妨げられなかった	わずかに 妨げられた	少し 妨げられた	かなり、 妨げられた	体を使う日常活動が できなかった
1	2	3	4	5

問 B-1-3 . 過去 1 ヶ月間に、いつもの仕事（家事も含みます）をすることが、身体的な理由でどのくらい妨げられましたか。

ぜんぜん、 妨げられなかった	わずかに 妨げられた	少し 妨げられた	かなり、 妨げられた	いつもの仕事が できなかった
1	2	3	4	5

問 B-1-4 . 過去 1 ヶ月間に、体の痛みはどのくらいありましたか。

ぜんぜん なかった	かすかな 痛み	軽い痛み	中くらいの 痛み	強い痛み	非常に 激しい痛み
1	2	3	4	5	6

問 B-1-5 . 過去 1 ヶ月間、どのくらい元気でしたか。

非常に 元気だった	かなり 元気だった	少し元 気だった	わずかに 元気だった	ぜんぜん元 気でなかった
1	2	3	4	5

問 B-1-6 . 過去 1 ヶ月間に、家族や友人とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。

ぜんぜん、 妨げられなかった	わずかに 妨げられた	少し 妨げられた	かなり、 妨げられた	つきあいが できなかった
1	2	3	4	5

問 B-1-7 . 過去 1 ヶ月間に、心理的な問題（不安を感じたり、気分が落ち込んだり、イライラしたり）に、どのくらい悩まされましたか。

ぜんぜん 悩まなかった	わずかに 悩まされた	少し 悩まされた	かなり、 悩まされた	非常に 悩まされた
1	2	3	4	5

問 B-1-8 . 過去 1 ヶ月間に、日常行う活動（仕事、学校、家事などのふだんの行動）が、心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。

ぜんぜん、 妨げられなかった	わずかに、 妨げられた	少し、 妨げられた	かなり、 妨げられた	日常行う活動が できなかった
1	2	3	4	5

次ページへ続きます

問 B-2 . 過去 2 週間の間に、以下のようなことがどのくらいありましたか？

当てはまるものを一つ選んで をつけてください。

(記入例)	常に あった	ほとんど 常に あった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
例．新しくなった病院の受付はわかりにくいと思うことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

	常に あった	ほとんど 常に あった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
1 おなかが張った感じがして困ったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
2 疲労感やだるさを感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
3 身体の痛みを感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
4 日中に眠気を覚えたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
5 おなかの痛みを感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
6 日常活動の中で息切れがひどかったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
7 思うように食べられなかったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
8 力が出なくて困ったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
9 重いものを持ち運ぶのが大変だったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
10 不安な気持ちになったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
11 元気がないと感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
12 幸せではないと感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
13 頭がぼやっとしていたと感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

		常に あった	ほとんど 常にあっ た	しばし ばあっ た	ときど きあっ た	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
14	食事制限でうんざりしたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
15	イライラしたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
16	夜眠れずに困ったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
17	おなかの不快感で悩まされたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
18	自分の肝臓病のため家族に迷惑がかかっているのではと気になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
19	気分の浮き沈みがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
20	夜寝つきにくかったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
21	手や足がつって痛かったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
22	今の症状がこの先悪化するのではと心配になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
23	唾が出にくいため口の中が渴いたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
24	憂鬱になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
25	自分の状態がもっと悪くなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
26	集中するのに苦労したことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
27	身体のかゆみで悩まされたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
28	病気がこれ以上よくなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
29	もし肝移植をしなければならなくなった場合肝臓がもらえないのでは、と不安になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

ご協力ありがとうございました。

本調査票は同封の返信用封筒に入れて、本調査用紙および返信用封筒にも無記名の状態でご郵送ください。

アンケート 2 回目

治療開始から 12 週後にお答えください
(平成 年 月 日にお答えください)

本アンケート全般に関する説明

- ・本アンケート調査は、C型肝炎の患者さんに、ご協力をお願いしております。
- ・本アンケートは、いつでも中断・撤回することができます。
- ・本アンケートは無記名（名前を書かない）アンケート調査です。封筒とアンケート用紙には番号を振っておりますが、これは 5 回の時期に分けて繰り返しお答えいただいたアンケートを同一の方のものと認識するためのものであり、決して個人を特定するものではありません。
- ・秘密の保護には万全を期していますので、ありのままを記入してください。
- ・分からない質問や、答えにくい質問には、お答えいただく必要はありません。
- ・記入に当たっては特に説明がない限り、あてはまるもの 1 つに をつけてください。正解や誤答はありませんので、あなたの個人的な体験や経験、感想に基づいてお答えください。
- ・本アンケートを記入するにあたって、質問事項を一読されてから記入されるようお願いします。
- ・本アンケートにお答えいただきましたら、返送用封筒にお入れいただき、大東文化大学 杉森裕樹までご返送ください。
(アンケート受取代行はバイオコミュニケーションズ㈱を指定しております。)

次の質問について当てはまるものに をつけてください。

問 1 . 今回の C 型肝炎治療を開始してから今日 (12 週間) までの治療状況についてお尋ねします。

問 1 - 1 . 今回の C 型肝炎の治療法を教えてください

1. インターフェロンと経口薬を合わせた治療法 (リバビリンあり)
2. インターフェロンと経口薬を合わせた治療法 (リバビリンなし)
3. 経口薬だけの治療法 (インターフェロンを用いない治療法)
4. その他 ()

問 1 - 2 . 今回の C 型肝炎の治療法の予定の治療期間を教えてください

1. 約 3 か月
2. 約 6 か月
3. 約 1 年
4. その他

問 1 - 3 . 今回の C 型肝炎治療は入院してから開始されましたか、入院することなく外来に通院しながら開始されましたか

1. 入院で開始した
2. 外来に通院しながら開始した
3. その他

問 1 - 4 . 今回の C 型肝炎治療を開始して今日 (12 週間) までの通院頻度は平均すると

どのくらいですか (専門病院以外にかかりつけ医にも通院されている方は、両方を合わせての外来通院の頻度をお答えください。)

1. 1 週間に 2 回以上
2. 1 週間に 1 回程度
3. 2 週間に 1 回程度
4. その他

問 1 - 5 . 治療開始から 1 2 週が経過した今の時点で今回の C 型肝炎治療に満足していますか

1. 満足している
2. 満足していない
3. 満足でも不満でもない
4. その他 ()

問 1 - 6 . 治療開始から 1 2 週が経過した今の時点での今回の C 型肝炎治療の副作用についてお尋ねします

1. 副作用がきつい
2. 副作用はそれほどでもない
3. どちらともいえない
4. その他 ()

次ページへ続きます

問 1 - 7 .治療開始から 1 2 週が経過した今の時点での血液中の C 型肝炎ウイルスの状態について、どのように主治医から説明を受けているかお尋ねします（複数回答可）

1. 治療開始 4 週以内に血液中にウイルスが検出されなくなった
2. 治療開始 5 - 8 週の期間内にウイルスが検出されなくなった
3. 治療開始 9 - 12 週の期間内に血液中にウイルスが検出されなくなった
4. 現在も血液中にウイルスが残っている
5. わからない、説明を受けていない

問 1 - 8 . 今回の C 型肝炎治療を開始して今日（12 週間）までに、C 型肝炎治療の副作用や検査治療を必要とする新たな病気が見つかるなどして、予定外に入院するような出来事がありましたか

1. 予定外に入院した
2. そのようなことはない

問 1 - 9 . 問 1 - 8 で予定外に入院した方にお尋ねします。その理由を教えてください。

1. C 型肝炎の副作用
2. 検査治療を必要とする新たな病気が見つかった
（例：肝癌が見つかった。胃がんが見つかったなど）
3. その他（例：交通事故など偶発的な出来事で）

次ページへ続きます

問2 . 各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角 () 1つに✓印をつけてください。

問2 - 1 . 移動の程度

1. 歩き回るのに問題はない
2. 歩き回るのに少し問題がある
3. 歩き回るのに中程度の問題がある
4. 歩き回るのにかなり問題がある
5. 歩き回ることができない

問2 - 2 . 身の回りの管理

1. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに問題はない
2. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに少し問題がある
3. 自分で身体を洗ったり着替えをするのに中程度の問題がある
4. 自分で身体を洗ったり着替えをするのにかなり問題がある
5. 自分で身体を洗ったり着替えをすることができない

問2 - 3 . ふだんの活動 (例 : 仕事、勉強、家族・余暇活動)

1. ふだんの活動を行うのに問題はない
2. ふだんの活動を行うのに少し問題がある
3. ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある
4. ふだんの活動を行うのにかなり問題がある
5. ふだんの活動を行うことができない

問2 - 4 . 痛み / 不快感

1. 痛みや不快感はない
2. 少し痛みや不快感がある
3. 中程度の痛みや不快感がある
4. かなりの痛みや不快感がある
5. 極度の痛みや不快感がある

問2 - 5 . 不安 / ふさぎ込み

1. 不安でもふさぎ込んでもいない
2. 少し不安あるいはふさぎ込んでいる
3. 中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる
4. かなり不安あるいはふさぎ込んでいる
5. 極度に不安あるいはふさぎ込んでいる

次ページへ続きます

問3．あなたの健康状態について、お尋ねします。

このアンケートはあなたがご自分の健康をどのように考えているかをおうかがいするものです。あなたが毎日をどのように感じ、日常の活動をどのくらい自由にできるかを知るうえで参考になります。お手数をおかけしますが、何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

問3-1．以下のそれぞれの質問について、いちばんよくあてはまるものに 印 をつけてください。

問3-1-1．全体的にみて、過去1ヶ月間のあなたの健康状態はいかがでしたか。

最高に 良い	とても 良い	良い	あまり 良くない	良くない	ぜんぜん 良くない
1	2	3	4	5	6

問3-1-2．過去1ヶ月間に、^{のほ}体を使う日常活動（歩いたり階段を昇ったりなど）をすることが身体的な理由でどのくらい妨げられましたか。

ぜんぜん、 妨げられなかった	わずかに 妨げられた	少し 妨げられた	かなり、 妨げられた	体を使う日常活動が できなかった
1	2	3	4	5

問3-1-3．過去1ヶ月間に、いつもの仕事（家事も含みます）をすることが、身体的な理由でどのくらい妨げられましたか。

ぜんぜん、 妨げられなかった	わずかに 妨げられた	少し 妨げられた	かなり、 妨げられた	いつもの仕事が できなかった
1	2	3	4	5

問3-1-4．過去1ヶ月間に、体の痛みはどのくらいありましたか。

ぜんぜん なかった	かすかな 痛み	軽い痛み	中くらいの 痛み	強い痛み	非常に 激しい痛み
1	2	3	4	5	6

問3-1-5．過去1ヶ月間、どのくらい元気でしたか。

非常に 元気だった	かなり 元気だった	少し元 気だった	わずかに 元気だった	ぜんぜん元 気でなかった
1	2	3	4	5

問3-1-6．過去1ヶ月間に、家族や友人とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。

ぜんぜん、 妨げられなかった	わずかに 妨げられた	少し 妨げられた	かなり、 妨げられた	つきあいが できなかった
1	2	3	4	5

問3-1-7．過去1ヶ月間に、心理的な問題（不安を感じたり、気分が落ち込んだり、イライラしたり）に、どのくらい悩まされましたか。

ぜんぜん 悩まなかった	わずかに 悩まされた	少し悩 まされた	かなり、 悩まされた	非常に 悩まされた
1	2	3	4	5

問3-1-8．過去1ヶ月間に、日常行う活動（仕事、学校、家事などのふだんの行動）が、心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。

ぜんぜん、 妨げられなかった	わずかに、 妨げられた	少し、 妨げられた	かなり、 妨げられた	日常行う活動が できなかった
1	2	3	4	5

次ページへ続きます

問 3 - 2 . 過去 2 週間の間に、以下のようなことがどのくらいありましたか？

当てはまるものを一つ選んで をつけてください。

(記入例)	常に あった	ほとんど 常に あった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
例 . 新しくなった病院の受付はわかりにくいと思うことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

	常に あった	ほとんど 常に あった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
1 おなかが張った感じがして困ったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
2 疲労感やだるさを感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
3 身体の痛みを感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
4 日中に眠気を覚えたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
5 おなかの痛みを感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
6 日常活動の中で息切れがひどかったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
7 思うように食べられなかったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
8 力が出なくて困ったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
9 重いものを持ち運ぶのが大変だったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
10 不安な気持ちになったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
11 元気がないと感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
12 幸せではないと感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
13 頭がぼやっとしていると感じたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

		常に あった	ほとんど 常に あった	しばしば あった	ときどき あった	たまに あった	ほとんど なかった	まったく なかった
14	食事制限でうんざりしたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
15	イライラしたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
16	夜眠れずに困ったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
17	おなかの不快感で悩まされたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
18	自分の肝臓病のため家族に迷惑がかかっているのではと気になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
19	気分の浮き沈みがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
20	夜寝つきにくかったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
21	手や足がつって痛かったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
22	今の症状がこの先悪化するのではと心配になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
23	唾が出にくいいため口の中が渴いたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
24	憂鬱になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
25	自分の状態がもっと悪くなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
26	集中するのに苦労したことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
27	身体のかゆみで悩まされたことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
28	病気がこれ以上よくなるのではと心配になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7
29	もし肝移植をしなければならなくなった場合肝臓がもらえないのでは、と不安になったことがどのくらいありましたか？	1	2	3	4	5	6	7

ご協力ありがとうございました。

本調査票は同封の返信用封筒に入れて、本調査用紙および返信用封筒にも無記名の状態でご郵送ください。

3回目(24週)、4回目(36週)、5回目(48週)は、2回目(12週)と同じ内容