

博士論文

リアルワールドデータを用いたC型肝炎治療の  
医療経済評価及び安全性プロファイルの検討

2020年9月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬科学専攻

博士課程 医薬品情報解析学講座

大澤 麻衣子

博士論文

リアルワールドデータを用いたC型肝炎治療の  
医療経済評価及び安全性プロファイルの検討

本論文は静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府博士論文である

2020年9月

静岡県立大学大学院 薬食生命科学総合学府 薬科学専攻

博士課程 医薬品情報解析学講座

大澤 麻衣子

Cost-outcome evaluation and safety profile assessment  
of hepatitis C virus treatment using real world data

September, 2020

Maiko Osawa

本論文では以下の略語を用いた

Adjusted ORs	Adjusted odds ratios
ALT	Alanine aminotransferase
AST	Aspartate aminotransferase
BMI	Body Mass Index
CH	Chronic hepatitis
CI	Confidence intervals
Comp-LC	Compensated cirrhosis of the liver
DAAs	Direct-acting anti-viral agents
Decomp-LC	Decompensated cirrhosis of the liver
EHRs	Electronic health records
HARVONI	HARVONI® Combination Tablets
HBV	Hepatitis B virus
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C virus
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio
IFN	Interferon
ISPOR	The International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
ITPA	Inosine triphosphatase
MID-NET	Medical Information Database NETwork
MONARCH	Modeling the natural history and cost-effectiveness of hepatitis
NS5A	Nonstructural protein 5A
PEG-IFN	Pegylated interferon
PEG-IFN- $\alpha$ 2b	Pegylated interferon- $\alpha$ 2b
PEGINTRON	PEGINTRON® powder for injection
PMDA	Pharmaceutical and Medical Devices Agency
PR	Pegylated interferon- $\alpha$ 2b and ribavirin
PS	Propensity score
PSM	Propensity score matching
QALY	Quality Adjusted Life Year
QOL	Quality of Life
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial
REBETOL	REBETOL® capsules 200 mg

RNA	Ribonucleic acid
RWD	Real World Data
SVR	Sustained virological response
T/PR	Telaprevir-based triple therapy
TERAVIC	TELAVIC® Tablets 250 mg
TPV	Telaprevir
WTP	Willingness to Pay

## 目次

緒論.....	4
本論.....	6
第1章 日本人のC型肝炎自然史を考慮したモデルシミュレーションによる医療経済評価： Real World Data による検討.....	6
1-1 緒言 .....	6
1-2 方法 .....	7
1-3 結果 .....	1 2
1-4 考察 .....	1 5
1-5 小括 .....	1 6
第2章 C型肝炎治療におけるテラプレビル3剤療法の費用対効果 .....	1 7
2-1 緒言 .....	1 7
2-2 方法 .....	1 8
2-3 結果 .....	2 4
2-4 考察 .....	3 0
2-5 小括 .....	3 2
第3章 高齢C型肝炎患者におけるテラプレビル3剤療法の安全性プロファイル評価 .....	3 3
3-1 緒言 .....	3 3
3-2 方法 .....	3 4
3-3 結果 .....	3 6
3-4 考察 .....	4 3
3-5 小括 .....	4 4
総括.....	4 5
謝辞.....	4 7
引用文献.....	4 8

## 緒論

21世紀に入り、Real World Data (RWD) の利活用が薬剤疫学的手法として行われるようになってきた。RWD とは、実臨床或いは実社会における患者の健康状態や治療の状況を、電子レコードやモバイルデバイスから収集したデータである<sup>1)</sup>。臨床試験におけるランダム化比較試験 (Randomized controlled trial, RCT) はデザインし、コントロールされた条件下での結果を示すのに対し、RWD は情報が収集される患者適応範囲が広く、ヘルスケアシステムを含む実臨床が反映されているとされ、科学、医療や政策の意思決定への利用が期待されている<sup>1-4)</sup>。しかし、この RWD を用いた新たなデータソースの利活用の方法論、解析方法は未だ確立されていない<sup>4)</sup>。わが国の薬学領域においては、厚生労働省と独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (Pharmaceutical and Medical Devices Agency, PMDA) によって、医療情報データベース MID-NET (Medical Information Database NETwork) が構築され、2018年から運用が開始された<sup>5)</sup>。RWD は製造販売後調査などの安全性評価、アンメットメディカルニーズの探索、エンドポイントの妥当性検討、患者層の特定といった開発段階での活用や、医療経済評価やアウトカム研究に応用することが期待されているが<sup>6)</sup>、こちらも方法論の構築には至っていない。

C型肝炎は、C型肝炎ウイルス (Hepatitis C virus, HCV) の感染によって引き起こされる疾患である。HCV キャリアは、世界で1億3000~7000万人<sup>7)</sup>、わが国では150~200万人<sup>8)</sup>と推定されている。HCV 感染による炎症の持続により肝線維化が惹起され、肝硬変や肝細胞癌へと進展する<sup>9)</sup>。肝癌は部位別癌のうち2番目に死亡率が高い<sup>10)</sup>ことから、C型肝炎は世界的に重大な疾患の一つと言える。

C型肝炎治療の目標は、抗ウイルス療法を行い HCV の排除を目指すことであるが、抗ウイルス療法に用いられる医薬品は近年多様な開発がなされ、その効果は大きく進化している<sup>8)</sup>。抗ウイルス療法は欧米で1991年、わが国では1992年、インターフェロン (Interferon, IFN) を用いる療法から開始された<sup>8)</sup>。その後、IFN 療法はリバビリン (Ribavirin, RBV) 併用、IFN はペグインターフェロン (Pegylated interferon, PEG-IFN) と変遷した<sup>8)</sup>。そして近年、直接作用型抗ウイルス薬 (Direct-acting anti-viral agents, DAAs) が開発された。2011年から従来の IFN 治療にプロテアーゼ阻害薬の DAAs を併用する療法が開始され、2014年からは IFN 或いは RBV フリーで、Nonstructural protein 5A (NS5A) 阻害薬やポリメラーゼ阻害薬の DAAs を用いる療法が開始された<sup>11,12)</sup>。2019年3月時点、我が国において以下の7種類の DAAs が臨床で用いられている。プロテアーゼ阻害薬はグラゾプレビル、グレカプレビル。NS5A 阻害薬はレジパスビル、エルバスビル、ピブレンタスビル、ポリメラーゼ阻害薬は核酸型のソホスブビル、非核酸型のベクラブビルである<sup>8)</sup>。

わが国では、抗ウイルス療法の HCV 排除を評価する指標として、日本人に多く見られるジェノタイプ1型<sup>13-15)</sup>に対するウイルス学的著効 (Sustained virological response, SVR) が広く用いられている。日本人 HCV 患者の SVR は、IFN 療法が40

～50%<sup>16,17)</sup>と報告されているのに対し、DAAs 療法では 70～90%以上と向上している<sup>16-23)</sup>。このように DAAs の開発により、HCV の治療成績は飛躍的に向上した。さらに IFN 療法に比べて治療期間は短縮され、治療適応も拡大された<sup>12)</sup>。しかし、その一方で、一部薬剤では有害事象の発生が指摘されている。例えば、第 1 世代プロテアーゼ阻害薬のテラプレビル(Telaprevir, TPV) は IFN 療法に比べ、発疹、掻痒、貧血、下痢の発生が増えたとの報告がある<sup>19,24)</sup>。また、SVR 後の発癌抑制効果についても、検証が必要とされている<sup>8,11,12)</sup>。

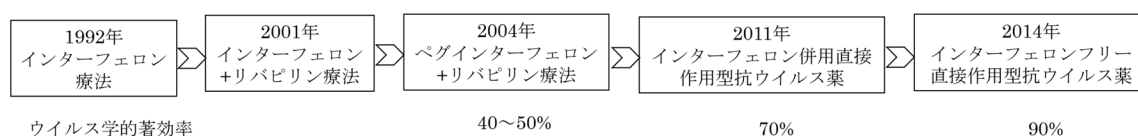


Figure 1. History of HCV drug development

薬剤経済学的観点からは、DAAs は近年の新規医薬品と比べてもその薬価の高さが指摘されている。2016 年から医薬品の保険適用に対して費用対効果評価することが試験導入されているが<sup>25)</sup>、その対象医薬品として最初に選定された 6 品目のうち 4 品目が DAAs であった<sup>25)</sup>。以上の背景から、適正な C 型肝炎治療を考える場合、過去治療から最新治療までを比較し、治療の効果、予後、医療経済的視点などを勘案した包括的な評価が必要と考える。

これらの背景に基づき、本論文は RWD の医療政策における意思決定への利活用を目的に、全国規模の C 型肝炎データベースを用いて、C 型肝炎治療の医療経済評価及び安全性プロファイルの評価を行った。

第 1 章では、C 型肝炎治療の医療経済評価を行うことを目的に、Peg-IFN-alfa-2b / RBV (PR) 療法の費用と効果を検討するためのモデルシミュレーションを行った。C 型肝炎の自然史モデルを構築し、データベースより選択基準を満たした 7,371 例をモデルの初期コホートに設定し、費用と効果を算出した。

第 2 章では、C 型肝炎治療の費用対効果の検討として、PR 療法と、テラプレビル (Telaprevir, TPV) と PR の 3 剤併用 (T/PR) 療法との費用対効果を検討した。モデルシミュレーションとして C 型肝炎の自然史モデルを構築し、データベースより選択基準を満たした 5,281 例をモデルの初期コホートに設定し、それぞれの療法について費用と効果を算出し、療法間を比較した。

第 3 章では、高齢者における T/PR 療法の安全性プロファイルが明らかでないことに着目し、第 2 章で用いたデータベースより対象者を抽出し、傾向スコアマッチング (Propensity score matching, PSM) 法にて療法間のマッチングを行った後、治療中止割合についてロジスティック回帰分析を行い評価した。



## 第1章 日本人の C 型肝炎自然史を考慮したモデルシミュレーションによる医療経済評価：Real World Data による検討

### 1-1 緒言

医薬品の経済評価はヨーロッパやアメリカを中心に、医療や公共政策の意思決定に適用されている<sup>26,27)</sup>。日本では欧米に遅れ、2016年に薬価調整に対して費用対効果評価が試験導入され、本格導入に向けた議論が進んでいる<sup>25)</sup>。

経済評価の手法として、臨床試験や論文のデータを用いて、将来にわたる累積費用と累積効果シミュレーションを行うことが一般的である<sup>28)</sup>。しかし、臨床試験と経済評価では、エンドポイントが異なる。臨床試験はその試験期間内でのアウトカムがエンドポイントとなるが、経済評価では薬物療法の影響を長期的な視点で捉える必要があり、実診療におけるデータが望ましいと考えられている<sup>27,29)</sup>。実診療における RWD として診断群分類別包括評価 (DPC)、レセプト、電子カルテデータといった様々な情報源の利活用が叫ばれているが、その試用は端緒にすぎたばかりである。

本章で用いた全国規模の C 型肝炎データベースとは、疾患登録に分類される RWD の一つである。疾患登録とは、特定の疾患、病態や暴露のアウトカムを評価するために、臨床その他の定型データを収集した観察研究のシステムである<sup>2)</sup>。疾患登録の活用については、以下の利点が挙げられる<sup>30)</sup>。まず、長期間情報を収集することによって、医薬品が実臨床でどのように使われているかを知ることができる。さらに、疾患登録を他のデータベースや大規模な患者データと統合することで、希少疾患やオーファンドラッグの研究に役立つことも期待できる。

シミュレーションを行う際に留意すべき点としては、そのモデルが実臨床を忠実に反映しているかにある。しかし、今までの C 型肝炎に関する費用対効果の論文を渉猟した限り、海外における患者背景を利用したシミュレーションがほとんどであり、そのまま日本人の C 型肝炎患者の評価に適用できるとは考えにくい。

そこで本章は、C 型肝炎治療の医療経済評価を行うことを目的に、RWD として全国規模の C 型肝炎データベースを用い、PEG-IFN-alfa-2b / RBV (PR) 療法の費用と効果を検討するための、日本人の C 型肝炎の自然史モデルを構築し、モデルシミュレーションによる評価を行った。C 型肝炎の自然史モデルを構築するにあたっては、McEwan ら<sup>31,32)</sup>の“modeling the natural history and cost-effectiveness of hepatitis” (MONARCH) を参照した。これは、2000年から2011年の間に公開された C 型肝炎に関する費用対効果の論文をレビューし、スタンダードモデルとして開発されたものである<sup>33)</sup>。さらに、日本の患者に適用する際に改変すべきと提起されている点を考慮した。

## 1-2 方法

### 1-2-1 データベース

モデルにおけるコホートの初期値の設定に対し、わが国の肝炎疾患登録を用いた。このデータベースは、国立研究開発法人国立国際医療研究センター肝炎情報センター（千葉県）によって収集され、37 都道府県が参画している。本章では 2009 年 12 月から 2015 年 8 月の間に収集された 25,989 例を対象とした。データベースには、患者の背景情報（都道府県、年齢、性別、ジェノタイプなど）や治療の情報（治療開始・終了日、使用薬、副作用など）が記録されている。尚、本研究は、基となる登録のプロトコルを、国立研究開発法人国立国際医療研究センター肝炎情報センター倫理審査委員会の承認を得て実施した (#738; October 1, 2009)<sup>34)</sup>。

データベースから抽出した対象患者の選択基準は、1) HCV のみに感染していること、2) HCV ジェノタイプ 1 型であること、3) PR 療法を受けていることとした。

### 1-2-2 薬の費用

本研究における費用とは、公的医療の立場で算出した。使用薬は日本肝臓学会による C 型肝炎治療ガイドライン（第 7 版）<sup>8)</sup>を参照した。費用は、薬の費用と治療費用を合算した。薬の費用は PEG-IFN- $\alpha$ 2b, RBV それぞれの薬価と服用量から算出した。薬価はわが国の公定薬価、投与量はわが国の C 型肝炎治療ガイドライン及び医薬品添付文書を参照した。また、投与量を決定する際、患者の体重は 60kg と仮定し（日本人の成人男女の平均体重がそれぞれ 67.7kg, 51.2kg であるため <sup>35)</sup>）、慢性肝炎（Chronic hepatitis, CH）と代償性肝硬変（Compensated cirrhosis of the liver, Comp-LC）それぞれの患者における 48 週間治療を仮定した。

### 1-2-3 モデルとパラメータ

シミュレーションにはマルコフモデルシミュレーションを用いた。モデル及びパラメータは、McEwan ら <sup>31,32)</sup>の“modeling the natural history and cost-effectiveness of hepatitis” (MONARCH) を参照した。MONARCH を日本の患者に適用する際には以下 4 点を改変すべきと提起している <sup>36)</sup>。「1) 日本では海外とは異なり非代償性肝硬変 (Decompensated cirrhosis of the liver, Decomp-LC) 患者に対する肝移植の実施は極めて稀であるため、肝移植の実施は考慮しない。2) 日本人を対象とした臨床研究では、CH の状態から Comp-LC 及び Decomp-LC の状態を経ることなく、直接肝細胞癌 (Hepatocellular carcinoma, HCC) へ進行するケースも複数報告されている。従って、日本版では CH の状態から HCC への移行を考慮する。3) SVR が得られた Comp-LC 患者には HCC への進行が認められるケースも報告されているため、SVR が得られた

Comp-LC 患者が HCC を発症する場合も考慮する。4) CH の Comp-LC の移行確率に関する日本人対象のエビデンスは得られないため、日本版では CH の状態を線維化ステージで区分せず CH の状態として定義する。」以上を踏まえ構築した、本研究のシミュレーションモデルを **Figure 2** に示す。

パラメータは日本における C 型肝炎の費用対効果研究に用いられたものを参照した。**Table 1, 2** に示す<sup>37-44</sup>。効用値は質調整生存年 (Quality Adjusted Life Year, QALY) を用いた。QALY とは、生存年数と QOL (Quality of Life) を掛け合わせた指標であり、QOL を考慮した延命効果を表すことができ、また、共通指標化することによって、他の治療や疾患と比較することが可能となる<sup>45</sup>。本研究でのステートコストにおけるモニタリングは外来、入院費と検査費用を含めた。ケアは投薬に係る費用、栄養指導を含めた。

シミュレーション期間は 10 年とした。その理由は以下の通りである。医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン<sup>46</sup>は、対象となる医療技術評価の価値を評価するのに十分長い分析期間を用いることを推奨している。C 型肝炎の繊維化ステージは、5~10 年の間に 1 段階上昇し<sup>15)47)48</sup>、Decomp-LC における 10 年間の推定発癌率は 60 ~70%とされている<sup>49</sup>。割引率は考慮しない。

シミュレーションソフトウェアは、Tree Age Pro Healthcare 2016 v2.1 (Tree Age Software, Inc., Williamstown, MA, USA) を使用した。

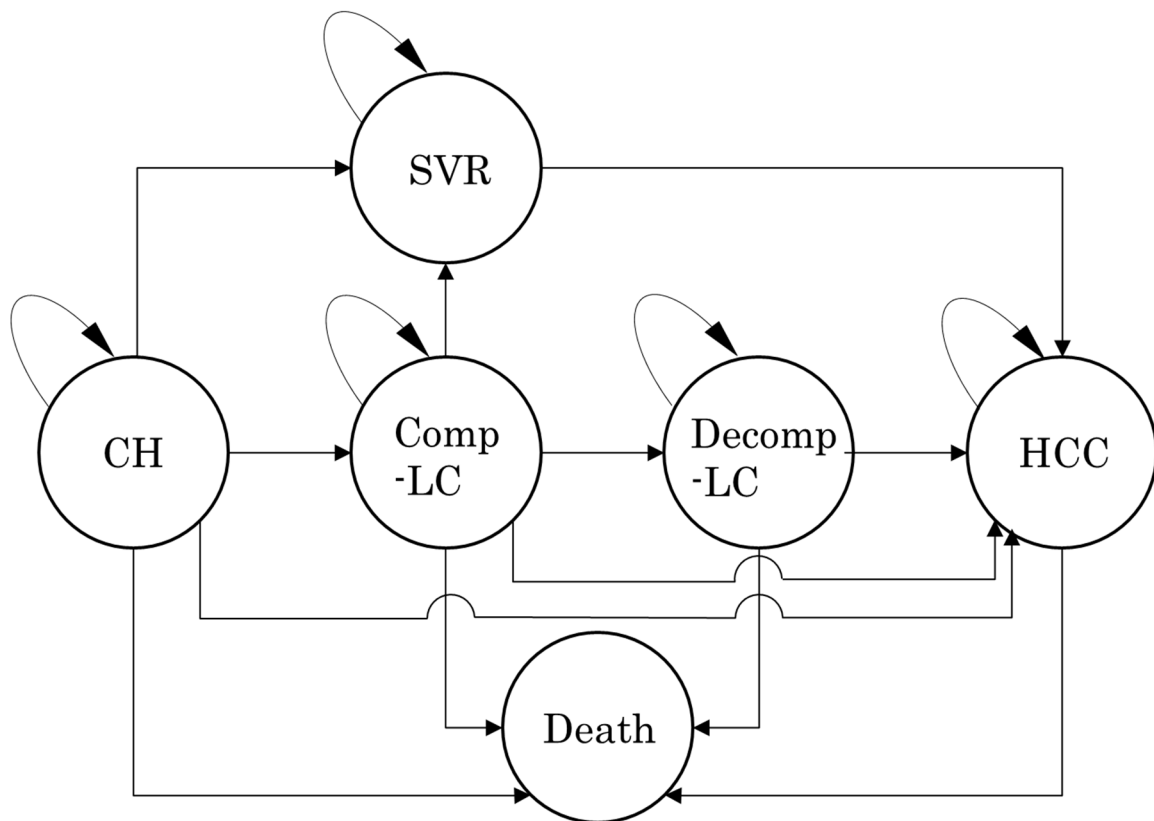


Figure 2. Modeling the natural history and cost-effectiveness of hepatitis (MONARCH) simulation model

Table 1. Disease transition rates in the simulation model

Transition	Rate
CH to Comp-LC	0.065
CH to HCC	0.016
Comp-LC to Decomp-LC	0.021
Comp-LC to HCC	0.043
Decomp-LC to HCC	0.083
Decomp-LC to Death	0.153
HCC to Death	0.200
Comp-LC SVR to HCC	0.018
CH/Comp-LC to SVR	0.080

**Table 2. Health state costs and utilities in the simulation model**

Health state	Cost (JPY)	Utility (QALY)
SVR CH (first year only)	57,224	0.960
SVR comp-LC (first year only)	122,873	0.960
CH monitoring	119,576	0.920
CH care	97,610	
Comp-LC monitoring	171,090	0.860
Comp-LC care	174,177	
Decomp-LC	1,561,085	0.670
HCC	2,086,469	0.380
Death	0	0.000

### 1-3 結果

#### 1-3-1 解析対象集団

データベースより選択基準を満たす 7,371 例 (CH: 7,101 例, Comp-LC: 270 例) を抽出し、これをモデルに投入した。抽出された集団の背景情報を **Table 3** に示す。CH 患者の 77.07%、Comp-LC 患者の 64.18%が初回治療と大半を占めた。また、最も多い繊維化ステージは CH 患者で F1 (42.17%)、Comp-LC 患者で F4 (84.92%) であった。

**Table 3. Demographics of first cohort in the simulation model**

		CH (N=7101)		Comp-LC (N=270)	
		N	%	N	%
Treatment	First time	5,407	77.07	172	64.18
	Retreatment	1,609	22.93	96	35.82
	N/A	85	—	2	—
Fibrosis	0	107	4.31	—	—
	1	1,047	42.17	3	2.38
	2	790	31.82	6	4.76
	3	539	21.71	10	7.94
	4	—	—	107	84.92
	N/A	4,618	—	144	—

Note: When proportion is calculated, the denominator is the number of patients excluded N/A.

### 1-3-2 薬剤費の算出

使用薬の投与量と費用を **Table 4** に示す。日本肝臓学会による C 型肝炎治療ガイドライン (第 7 版)<sup>8)</sup>に基づき、PEG-IFN- $\alpha$ 2b 製剤として ペグイントロン<sup>®</sup>皮下注用 (PEGINTRON<sup>®</sup> powder for injection, PEGINTRON)、RBV 製剤として レベトール<sup>®</sup>カプセル 200 mg (REBETOL<sup>®</sup> capsules 200 mg, REBETOL)の使用を仮定した。各々の投与量は医薬品添付文書より、PEGINTRON は 1 バイアル/週 (CH; 100  $\mu$ g/0.5 mL, Comp-LC; 50  $\mu$ g/0.5 mL) (2015 年 5 月改訂<sup>50)</sup>、REBETOL は 3 カプセル/日 (2016 年 7 月改訂<sup>51)</sup>) である。薬剤費は 2016 年 4 月現在の薬価基準<sup>52)</sup>より、PEGINTRON の 100  $\mu$ g/0.5 mL は 1 バイアルあたり 30,607 円、50  $\mu$ g/0.5 mL は 15,924 円、REBETOL は 1 カプセルあたり 580.10 円である。以上より、48 週間の治療期間における薬の費用は、CH 患者で 2,053,877 円、Comp-LC 患者で 1,349,093 円と算出した。

**Table 4. Drug dose and cost in the simulation model**

	Drug	Duration	Cycle	Dose	Cost
PEG-IFN	CH			100 $\mu$ g /0.5mL	30,607JPY /vial
	PEGINTRON	48weeks	1time /week		
Comp-LC				50 $\mu$ g /0.5mL	15,924JPY /vial
RBV	REBETOL	48weeks	every- day	3capsules	580.10JPY /capsule

Scenario: weight=60 kg



### 1-3-3 医療経済評価

PR療法 の 10年間における費用と効果を推計した。結果、累積費用は 16,002,929 円、累積効果は 6.42 QALY と推計された。従って、1QALY あたりの費用は 2,492,671 円であった。

## 1-4 考察

本章では、C型肝炎治療の医療経済評価を行うことを目的に、RWDとして全国規模のC型肝炎データベースを活用し、日本人のC型肝炎の自然史を基に構築したモデルシミュレーションによるPR療法の費用と効果を検討した。その結果、C型肝炎患者に対するPR療法のコストは1QALYあたり約250万円と推計された。この結果は、下記に示す日本におけるC型肝炎治療の経済評価研究と比較し、矛盾のない結果であると考えられる。手良向ら<sup>53)</sup>はインターフェロンαCon-1 (Consensus interferon, CIFN) 治療について、非CIFN治療群と比較し、増分費用効果比 (Incremental cost-effectiveness ratio, ICER) は132~247万円/QALYであったと報告している。Ishidaら<sup>44)</sup>はPEG-IFN-α2b + RBV 24週治療は、IFN治療に比べて1.6QALY延伸し、121,000円コストを下げたと報告した。これらの先行研究によるシミュレーションでは、病態別の人数は設定されていなかった。本研究ではデータベースより病態別の人数を取得しコホートに設定したことにより、より日本の実臨床を反映した結果を得ることができたと考えられる。

しかしながら、ジェノタイプの観点から見ると、データベースに登録された患者は国内の母集団とは異なっている可能性がある。日本では70~80%のCH患者がジェノタイプ1であるのに対し<sup>13)14)15)</sup>、本データベース内では56%であった。一方、本データベース内のジェノタイプ2又は3の患者において、CH状態の患者の95%、comp-LC状態の患者の85%が高ウイルスレベル ( $\geq 5.0 \log IU/mL$  or  $\geq 100 \text{ KIU/mL}$ ) であった。わが国では、ジェノタイプ2で高ウイルスレベルである患者に対するペグインターフェロンα2a + RBV治療が推奨されていない。そのため、相対的にPEG-IFN-α2b + RBV治療群内のジェノタイプ1患者の割合が低くなったのではないかと考えられる。

本研究の結果を解釈するうえで一定の限界があることに留意する必要がある。一点目は、シミュレーションを行うシナリオにおいて恣意的に仮定した部分があることである。例えば、投与量は体重を60kgと一意の値に設定して算出した。しかしながら、投与量を算出する際のシナリオを体重60kg以上とした場合でも、1QALY当たりの費用は270万円であり、大きな変化は見られなかった。二点目は、シミュレーションモデルにおいて、副作用による減薬や治療中止を考慮しなかった点である。この点を考慮した場合、効果や費用が変化する可能性がある。三点目は、今回は単一治療の経済評価であり、対照の治療を設定しなかったことである。

## 1-5 小括

本章では、C型肝炎治療の医療経済評価を行うことを目的に、RWDとして全国規模のC型肝炎データベースを活用し、日本人のC型肝炎の自然史を基に構築したモデルシミュレーションによるPR療法の費用と効果を検討した。その結果、C型肝炎患者に対するPR療法のコストは1QALYあたり約250万円と推計され、従来の日本におけるC型肝炎治療の経済評価研究と矛盾しない結果を示した。本研究では、日本人の病態推移の特徴と治療環境を考慮したモデルを作成し、RWDの情報を反映することにより、日本の実臨床におけるPR療法の有効性と病態ごとの患者統計を反映した結果を得ることができたと考える。従って、RWDにおける医療経済評価への応用可能性が示唆された。しかしながら、本研究の結果を解釈するうえでは、シミュレーションモデルにおいて副作用による減薬や治療中止を考慮しなかった点、さらに対照の治療を設定しなかった点といった限界が存在する。今後、副作用を考慮した医療経済評価や安全性プロファイルの評価を行うことや、対照治療を設定した費用対効果研究への展開が必要と考える。

## 第2章 C型肝炎治療におけるテラプレビル3剤療法の費用対効果

### 2-1 緒言

第1章では、日本人のC型肝炎の自然史を基に構築したモデルを作成し、シミュレーションに全国規模のC型肝炎データベースの情報を反映することにより、日本の実臨床に則したPR療法の有効性と病態ごとの患者統計を反映した費用と効果を推計する薬剤経済学的方法論を示すことができた。

本章では、RWDを活用してC型肝炎治療の費用対効果の検討をすることを目的に、第1章で作成したモデルを拡張し、T/PR療法の費用対効果を検討した。第1章の医療経済評価が1つの治療法（PR療法）における費用と効果を算定したのに対し、本章では費用対効果評価により、PR療法を比較対照に設定して、効率性を評価する。

T/PR療法とPR療法を比較した費用対効果は既にいくつかの先行研究がある。アメリカ<sup>54)</sup>、オーストラリア<sup>55)</sup>でのセッティングではT/PR療法の方がアウトカムは向上し、費用は減少するという結果が示された。ドイツ<sup>56)</sup>、トルコ<sup>57)</sup>のセッティングではアウトカムは向上するが、費用も増加するとされたが、総合的評価（アプレイザル）として優れていると結論づけられている。しかしながら、これらは第Ⅲ相試験（ADVANCE, REALIZE）の結果を用いており、RWDを適用した例は見られなかった。費用対効果研究では、その国の医療環境によって状況が異なるため、日本人のエビデンス、日本の診療環境や費用を反映した分析が必要である。そこで本章は、日本のデータベースを用いてC型肝炎治療の費用対効果を評価することを目的に、PR療法とT/PR療法との費用対効果を検討した。

## 2-2 方法

### 2-2-1 データベース

モデルにおけるコホートの初期値の設定に対し、第1章 1-2 のデータベースを用いた。

対象患者の選択基準は、1) HCV 感染者、2) HCV ジェノタイプ 1 型、3) T/PR 療法または PR 療法を受けた者、4) 標準治療期間 (T/PR 療法 : 24 週, PR 療法 : 48 週) 以内に治療を終えた者とした。

### 2-2-2 薬の費用

本章における費用とは、公的医療の立場で算出した。使用薬剤は日本肝臓学会による C 型肝炎治療ガイドライン(第 7 版)<sup>8)</sup>を参照した。費用として、PEG-IFN- $\alpha$ 2b, RBV 及び TPV の薬価と服用量から算出した薬の費用と治療費用を合算した。薬の費用のうち、薬価はわが国の公定薬価、治療期間は国内第Ⅲ相臨床試験、投与量は医薬品添付文書を参照した。また、投与量を決定する際、患者の体重は 60kg と仮定した (日本人の成人男女の平均体重がそれぞれ 67.7kg, 51.2kg であるため<sup>35)</sup>)。治療費用は Kuwabara ら<sup>58)</sup>を参照した。治療費用とは、モニタリング費用と治療前入院費用とした。Table 5 に示す。

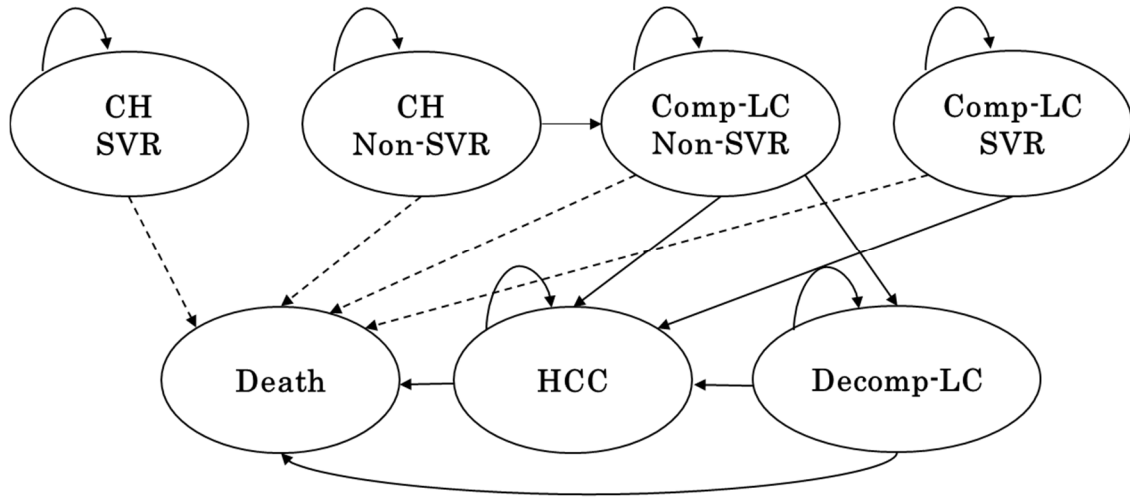
**Table 5.** Medical costs in the simulation model

	T/PR	PR
Monitoring costs (JPY)	90,690	156,190
Hospitalization costs (JPY)	314,370	214,900
Total (JPY)	405,060	371,090

### 2-2-3 モデルとパラメータ

本研究のシミュレーションモデルを Figure 3 に示す。複数の先行研究<sup>31,55,58-61)</sup>をもとに日本人の HCV 疾患移行を仮定した、マルコフモデルを構築した。初期コホー

トを病態 (CH, Comp-LC) と治療結果 (SVR, Non-SVR) を掛け合わせ、4つのステートに分けて定義した。さらにその後の病態である Decomp-LC, HCC, Death の3ステートを設定した。



—→: Disease transition rates, - - - →: Mortality other than HCV disease

**Figure 3. Markov simulation model for HCV treatment**

病態の移行率は McEwan P ら<sup>31)</sup>を参照した。当該疾患以外での死亡率は、厚生労働省の平成 28 年人口動態統計月報年計<sup>62)</sup>における総死亡率を適用した。全移行率を **Table 6** に示す。

**Table 6. Disease transition rates in the simulation model**

Transition	Rate
CH & Non-SVR to Comp-LC & Non-SVR	0.065
Comp-LC & Non-SVR to Decomp-LC	0.021
Comp-LC & Non-SVR to HCC	0.043
Comp-LC & SVR to HCC	0.018
Decomp-LC to HCC	0.083
Decomp-LC to Death	0.153
HCC to Death	0.200
CH & SVR to Death	0.105
CH & Non-SVR to Death	0.105
Comp-LC & Non-SVR to Death	0.105
Comp-LC & SVR to Death	0.105

ステートコスト、効用値は Igarashi A ら<sup>59)</sup>と、厚生労働科学研究「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」<sup>60)</sup>を参照した。**Table 7** に示す。ここでのステートコストは、健康状態での年間医療費と、病態に関する外来受診や検査費用を含んでおり、抗ウイルス療法に関する薬の費用とそれに付随する治療費用は含まれていない。これらは、都道府県肝疾患診療連携拠点病院から収集されたウイルス性肝疾患患者の診療情報から算出している。効用値には QALY を用いた。QALY とは、生存年数と QOL を掛け合わせた指標である<sup>45)</sup>。QOL のデータは、国立国際病院機構と国立国際医療研究センターを合わせた 34 施設に通院中の肝炎患者に対して行った EuroQol (EQ-5D) の結果を用いている<sup>60)</sup>。EQ-5D とは、QOL を評価するための質問票であり、QALY を算出するための QOL 値を提供できると評価されており<sup>61)</sup>、わが国の医薬品を対象とした医療経済評価研究に用いられた QOL 値は

EQ-5D で算出されたものが最も多い<sup>63)</sup>。

**Table 7. Health state costs and utilities in the simulation model**

Health state	Cost (JPY)	Utility (QALY)
CH & SVR	60,000	0.861
Comp-LC & SVR	60,000	0.777
CH & Non-SVR	171,101	0.821
Comp-LC & Non-SVR	478,613	0.737
Decomp-LC	706,585	0.671
HCC	1,517,641	0.566
Death	0	0

#### 2-2-4 ベースケース解析

ベースケース解析では、以上のモデルとパラメータを用いて、シミュレーション期間は60年とした。この期間は、T/PR療法を対象とした先行研究と同様とした<sup>55)</sup>。割引率は年率2%を適用した。これは医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン<sup>46)</sup>にて推奨されている割引率である。分析期間が長期間にわたる場合、将来に発生する費用と効果は割引を行い現在価値に換算することが原則とされている。

シミュレーションソフトウェアは、Tree Age Pro Healthcare 2016 v2.1 (Tree Age Software, Inc., Williamstown, MA, USA) を使用した。

#### 2-2-5 感度分析

パラメータの不確実性に対応するため、感度分析を行った。本研究で用いたパラメータには、引用元の異なるものや、割引率やシミュレーション年数等、恣意的に仮定したものも含まれるためである。感度分析とは、パラメータをとり得る範囲で変化させて計算を行い、結果に及ぼす影響の大きいパラメータを同定したり、分析結果が変化するパラメータの閾値を明らかにする<sup>64)</sup>。また、パラメータ変化が結果に影響を及ぼ



さない場合は、得られた結果が頑健であることが示され、モデルの妥当性を検証するのに役立つ<sup>64)</sup>。感度分析の手法のうち、一元感度分析を採用した。一元感度分析とは、1つのパラメータを変動させる<sup>64)</sup>。対象とした変数は割引率、シミュレーション年数、移行率、効用値、ステートコストである。移行率、効用値、ステートコストについては、先行研究<sup>59)</sup>の範囲を適用した。割引率、シミュレーション年数は一定範囲の変動を設定した。パラメータの値を **Table 8** に示す。

**Table 8. Fluctuating parameters of sensitive analysis**

Parameters	Min	Max
Discount rates	0	0.04
Cycles of simulation	30	50
Transition rates		
CH to Comp-LC	0.054	0.076
Comp-LC to Decomp-LC	0.015	0.027
Comp-LC to HCC	0.035	0.051
Decomp-LC to HCC	0.061	0.105
Decomp-LC to Death	0.136	0.170
HCC to Death	0.188	0.212
Comp-LC & SVR to Death	0.007	0.029
Utilities		
CH & SVR	0.689	1
Comp-LC & SVR	0.622	1
CH & Non-SVR	0.657	0.985
Comp-LC & Non-SVR	0.590	0.884
Decomp-LC	0.537	0.805
HCC	0.453	0.680
State costs		
CH & SVR	300,000	90,000
Comp-LC & SVR	300,000	90,000
CH & Non-SVR	128,236	213,877
Comp-LC & Non-SVR	358,960	598,266
Decomp-LC	529,939	883,231
HCC	1,138,231	1,897,052

## 2-3 結果

### 2-3-1 解析対象集団

データベースより選択基準を満たす 5,281 名を抽出し、これをモデルに投入した。**Table 9** に示すように、治療群ごとに、病態・治療効果ごとの人数の割合を算出し、マルコフモデルの初期ステートの値に適用した。

**Table 9. Number of first cohort in the simulation model**

Treatment	Stage	Status	N (%)
T/PR	CH	SVR	1,096 (79.4)
		non-SVR	257 (18.6)
	Comp-LC	SVR	26 (1.9)
		non-SVR	1 (0.1)
PR	CH	SVR	1,783 (45.7)
		non-SVR	1,968 (50.4)
	Comp-LC	SVR	33 (0.9)
		non-SVR	117 (3.0)

### 2-3-2 薬の費用

使用薬の投与量と費用を **Table 10** に示す。日本肝臓学会による C 型肝炎治療ガイドライン(第 7 版)<sup>8)</sup>に基づき、PEG-IFN- $\alpha$ 2b 製剤としてペグイントロン<sup>®</sup>皮下注用 (PEGINTRON<sup>®</sup> powder for injection, PEGINTRON)、RBV 製剤としてレベトール<sup>®</sup>カプセル 200 mg (REBETOL<sup>®</sup> capsules 200 mg, REBETOL)、TPV 製剤としてテラビック<sup>®</sup>錠 250 mg (TELAVIC<sup>®</sup> Tablets 250 mg, TERAVIC) の使用を仮定した。治療期間は国内第Ⅲ相臨床試験<sup>65)</sup>より、PR は 48 週、T/PR は 24 週を想定した。各々の投与量は医薬品添付文書より、PEGINTRON は 1 バイアル/週 (CH; 100  $\mu$ g/0.5 mL, comp-LC; 50  $\mu$ g/0.5 mL) (2015 年 5 月改訂<sup>50)</sup>)、REBETOL は 3 カプセル/日 (2016 年 7 月改訂<sup>51)</sup>)、TERAVIC は 3 タブレット/週 (2016 年 5 月改訂<sup>66)</sup>)である。薬価は 2016 年 4 月現在の薬価基準<sup>52)</sup>より、PEGINTRON の 100  $\mu$ g/0.5 mL は 1 バイアルあたり 30,607 円、50  $\mu$ g/0.5 mL は 15,924 円、REBETOL は 1 カプセルあたり 580.10 円、TERAVIC は 1 タブレットあたり 1429.60 円である。以上より、PR

療法の 48 週間の治療期間における薬の費用は、CH 患者で 2,053,877 円、Comp-LC 患者で 1,349,093 円、T/PR 療法の 24 週間の治療期間における薬の費用は、1,755,324 円と算出した。

**Table 10. Drug dose and cost in the simulation model**

	Drug	Duration	Cycle	Dose	Cost
TVR	TERAVIC	24weeks	1time /week	3tablets	1429.6JPY /tablet
	CH			100µg /0.5mL	30,607JPY /vial
PEG- IFN	PEGINTRON	48weeks	1time /week		
Comp- LC				50µg /0.5mL	15,924JPY /vial
RBV	REBETOL	48weeks	every- day	3capsules	580.10JPY /capsule

Scenario: weight=60 kg

### 2-3-3 ベースケース解析

60年のシミュレーションは結果を **Table 11** に示す。T/PR療法はPR療法と比較し、0.33QALYの延長に対し、累積費用で636,472円の減少が見込まれた。

**Table 11. Result of base case analysis**

	Cumulative costs (JPY)	Cumulative effectiveness (QALY)
T/PR	3,356,544	6.40
PR	3,993,016	6.07
Delta (T/PR vs PR)	-636,472	+0.33

1 サイクル終了時（1 年目）には T/PR 療法が PR 療法と比較し累積費用が高いと予測されたが、2 サイクル目以降からは低い結果となった。その差分は 542,609 円/QALY であった。また、両群ともにシミュレーション開始から 30 年（30 サイクル目）の時点で 95%以上のコホートが死亡（Death）ステートへと推移しており、60 年目では Death ステートのコホート割合は限りなく 100%であった。

#### 2-3-4 感度分析

**Table 12,13** にパラメータの変動範囲とそれに伴う増分費用、効果の変化を示す。多くの入力パラメータにおいて、T/PR 療法は PR 療法と比較し、QALY の延長に対し、累積費用の減少が見込まれる結果となった。特に、費用に関して効用値、効果に関してステートコストの変動では結果が変わらなかった。CH & SVR ステートの効用値が最小値の 0.689 に設定した時、T/PR 療法が PR 療法と比較し、累積 QALY が低くなり、逆転する結果となった。

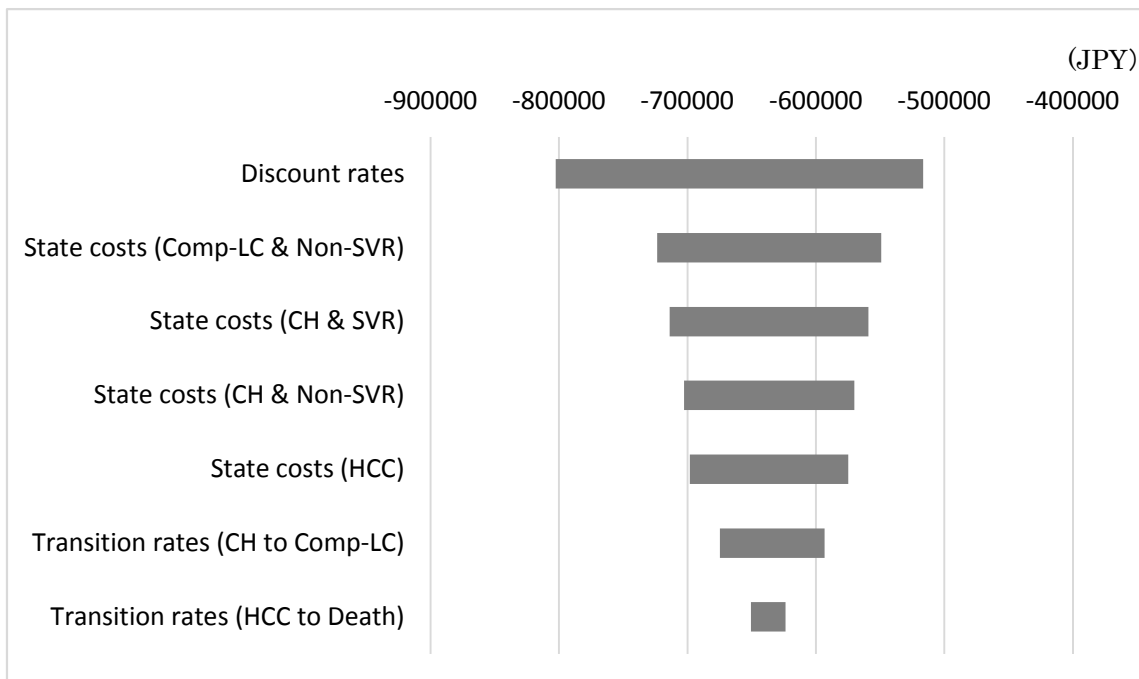
**Table 12. Fluctuation of incremental costs (T/PR vs PR)**

Parameters	Min	Incremental costs	Max	Incremental costs
Discount rates	0	-802,605	0.04	-516,666
Cycles of simulation	30	-621,820	50	-636,167
Transition rates				
CH to Comp-LC	0.054	-593,334	0.076	-674,886
Comp-LC to Decomp-LC	0.015	-634,896	0.027	-637,950
Comp-LC to HCC	0.035	-622,532	0.051	-649,277
Decomp-LC to HCC	0.061	633,679	0.105	-638,823
Decomp-LC to Death	0.136	-642,016	0.170	-631,617
HCC to Death	0.188	-650,686	0.212	-623,726
Comp-LC & SVR to Death	0.007	-641,241	0.029	-632,384
Utilities				
CH & SVR	0.689	-636,472	1	-636,472
Comp-LC & SVR	0.622	-636,472	1	-636,472
CH & Non-SVR	0.657	-636,472	0.985	-636,472
Comp-LC & Non-SVR	0.590	-636,472	0.884	-636,472
Decomp-LC	0.537	-636,472	0.805	-636,472
HCC	0.453	-636,472	0.680	-636,472
State costs				
CH & SVR	300,000	-713,884	90,000	-559,060
Comp-LC & SVR	300,000	-638,462	90,000	-634,483
CH & Non-SVR	128,236	-570,111	213,877	-702,696
Comp-LC & Non-SVR	358,960	-549,234	598,266	-723,710
Decomp-LC	529,939	-625,698	883,231	-47,246
HCC	1,138,231	-574,826	1,897,052	-698,119

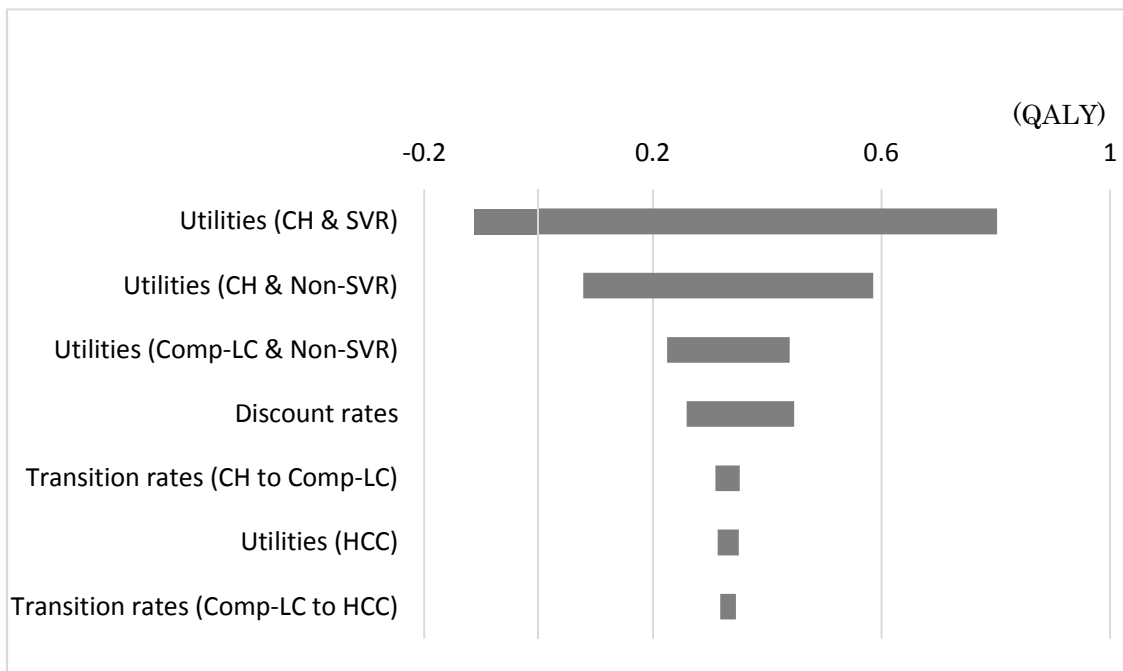
**Table 13. Fluctuation of incremental effectiveness (T/PR vs PR)**

Parameters	Min	Incremental costs	Max	Incremental costs
Discount rates	0	0.447	0.04	0.259
Cycles of simulation	30	0.303	50	0.330
Transition rates				
CH to Comp-LC	0.054	0.310	0.076	0.352
Comp-LC to Decomp-LC	0.015	0.325	0.027	0.338
Comp-LC to HCC	0.035	0.318	0.051	0.345
Decomp-LC to HCC	0.061	0.331	0.105	0.333
Decomp-LC to Death	0.136	0.328	0.170	0.335
HCC to Death	0.188	0.327	0.212	0.337
Comp-LC & SVR to HCC	0.007	0.335	0.029	0.330
Utilities				
CH & SVR	0.689	-0.112	1	0.691
Comp-LC & SVR	0.622	0.322	1	0.347
CH & Non-SVR	0.657	0.586	0.985	0.078
Comp-LC & Non-SVR	0.590	0.439	0.884	0.225
Decomp-LC	0.537	0.340	0.805	0.324
HCC	0.453	0.350	0.680	0.313
State costs				
CH & SVR	300,000	0.330	90,000	0.330
Comp-LC & SVR	300,000	0.330	90,000	0.330
CH & Non-SVR	128,236	0.330	213,877	0.330
Comp-LC & Non-SVR	358,960	0.330	598,266	0.330
Decomp-LC	529,939	0.330	883,231	0.330
HCC	1,138,231	0.330	1,897,052	0.330

**Figure 3,4** は、一元感度分析の結果を示すトルネードダイアグラムである。トルネードダイアグラムは、各パラメータについて範囲を棒グラフに示すもので、インパクトの大きい（範囲の広い）パラメータから順に示す。



**Figure 3. Tornado diagram of incremental costs (T/PR vs PR)**



**Figure 4. Tornado diagram of incremental effectiveness (T/PR vs PR)**



## 2-4 考察

シミュレーションの結果、T/PR 療法が以前の標準治療である PR 療法と比較して、約 0.33QALY 延長し、累積費用で約 64 万円の減少が予測された。従って、T/PR 療法は、PR 療法より効果的かつコストを削減する治療法であることが示唆された。この結果は、日本人を対象とした既存の報告<sup>60)</sup>とも一致していることから、T/PR 療法は PR 療法と比較して薬剤経済学的に優位と言える。

ここでシミュレーションの過程について考察する。1 サイクル終了時（1 年目）には T/PR が PR と比較し累積費用が高いと逆転した状態であった。その差分は 542,609 円/QALY であった。Willingness to Pay (WTP) と言う、薬剤経済においては 1 QALY 獲得に対していくら支払う意思があるかという考え方がある。日本における社会負担としての WTP は 500~600 万円/QALY と考えられている<sup>67-69)</sup>。この観点から、1 年目の逆転状態であったとしても、T/PR 療法はアプレイザルとして優位と判断できると考える。また、最終的にほとんどのコホートが Death ステートに移行しており、シミュレーション期間は十分であったと考える。

感度分析の結果、T/PR 療法が優位であるという結果は概ね保たれた。すなわち今回の結果は、頑健性があると示唆された。累積費用に対しては割引率が大きな影響を与えた。割引率は社会情勢を勘案して決定するものだが、慎重な議論が必要なことが示唆された。累積効果に対しては CH & SVR と CH & Non-SVR のステートの効用値が大きな影響を与えた。

日本人を対象とした既存の費用対効果研究の報告<sup>60)</sup>では、難治性のジェノタイプ I 型・高ウイルス量患者において、T/PR 療法は PR 療法に対し累積効果で 1.3QALY の延長、累積費用で 72 万円の減少が見込まれたと報告している。T/PR 療法が PR 療法に対して優位であるという結果は一致し、増分費用に大きな差が出なかったものの、増分効果は大きく推計されている。本研究とのシミュレーションモデルの差異は、CH & SVR の効用値を 0.876 と、本研究より高く設定している。感度分析同様、この点のセッティングの違いが累積効果の差分に繋がったと考察する。

本章のモデルセッティングにおいては、複数の先行研究をもとに日本人のデータをベースとしたシミュレーションモデルを構築した。また、全国規模のデータベースの情報を反映することにより、日本の実臨床における T/PR 療法、PR 療法の有効性と病態ごとの患者統計を反映したシミュレーション結果を得ることができたと考える。

しかしながら、本研究の結果を解釈するうえで一定の限界があることに留意する必要がある。一つ目に、本研究のモデルは、抗ウイルス療法のみを焦点を当てた点である。今回はマルコフモデルの複雑化を避けるため、その他の治療を考慮しなかった。C 型肝炎治療には、肝庇護療法や肝移植手術も存在する<sup>28)</sup>。本研究のモデルに当該治療をステートとして含めた場合、患者の生存年数および費用が増加することが考えられる。二つ目は、治療による副作用や脱落を考慮していない点である。TPV は第三相試験や市販後調査において、従来の治療法に比べ、高度な貧血の進行、重篤な皮膚病変の

出現、腎機能低下が報告されている<sup>16-18,70,71)</sup>。本研究でを使用した肝炎データベースにも、副作用に関する情報が含まれていたが、副作用発現時のQOLの変動や処置費用に関する国内エビデンスが不足していたため、考慮しなかった。

## 2-5 小括

本章では、C型肝炎治療の費用対効果の評価を行うことを目的に、RWDを活用して、PR療法とT/PR療法との費用対効果を検討した。結果、T/PR療法はPR療法と比較して、効果は約0.33QALY延長し、費用は約64万円減少すると推計された。従って、T/PR療法はPR療法に比べて費用対効果の点で優れていると判断された。

本章のモデルセッティングにおいては、複数の先行研究をもとに日本人のデータをベースとしたシミュレーションモデルを構築した。また、全国規模のデータベースの情報を反映することにより、日本の実臨床におけるT/PR療法、PR療法の有効性と病態ごとの患者統計を反映したシミュレーション結果を得ることができたと考える。

しかしながら、本研究の結果を解釈するうえでは、シミュレーションモデルにおいて抗ウイルス療法以外の治療を考慮しなかった点、副作用や治療中止を考慮しなかった点といった限界が存在する。今後、データの充実に伴って、より信頼性の高いモデルにアップデートしていく必要があると考える。

本章では、日本のエビデンスをベースとしたモデルに肝炎データベースの情報を当てはめて、T/PR療法の費用対効果を検討することができた。なお、TERAVIC®は2018年に製造中止となった<sup>72)</sup>。近年はDAAsがC型肝炎治療の主流になっている。今後、DAAsの治療成績を加味したモデルを構築し、費用対効果を検証していく必要がある。その薬剤史から言えば、PR2剤からT/PR3剤へと歩んだ本邦のIFN治療は極めて短期間かつ限定的な治療法ではあったものの、費用対効果の観点からは意義があったと考えられた。

## 第3章 高齢 C 型肝炎患者におけるテラプレビル 3 剤療法の安全性プロファイル評価

### 3-1 緒言

第 2 章において、日本人の C 型肝炎の自然史を基に構築したモデルと RWD を活用して、日本の実臨床に則した T/PR 療法の費用対効果を検討した。結果、T/PR 療法は PR 療法に比べて費用対効果の点で優れていることが示された。一方で、シミュレーションモデルでの副作用による減薬や治療中止といった安全性評価が不十分といった課題が残され、それを考慮した医療経済評価や安全性プロファイルの検討が必要と考えられた。

T/PR 療法と PR 療法に関する今までの臨床試験においては、T/PR 療法の方が PR 療法に比べて、有害事象による治療中止が多いと指摘されている<sup>19,24)</sup>。しかしながら、実臨床の疾患登録による研究結果では、T/PR 療法の方が PR 療法よりも中止する割合が低かったとの報告がある<sup>73)</sup>。その解離の一因としては、臨床試験の対象者と、実臨床の患者の構成（年齢や研究実施国）が異なっていることが挙げられる<sup>74)</sup>。例えば、C 型肝炎治療の成否には年齢の影響が考えられる<sup>75)</sup>が、臨床試験では高齢者は除外されている。さらに、日本はアメリカやヨーロッパ諸国に比べ、HCV ジェノタイプ 1 型患者における高齢者の割合が高い<sup>76)</sup>。

そこで本章では、高齢者における T/PR 療法の安全性プロファイルを明らかにすることを目的に、RWD のデータベースを用い、65 歳以上の患者における T/PR 療法と PR 療法の有害事象による治療中止割合を PSM にて療法間のマッチングを行った後、ロジスティック回帰分析を行い比較した。PSM は非ランダム化試験におけるセレクションバイアスを補正するものであり<sup>77,78)</sup>、RWD を用いて治療群間を比較するにおいて有用な手法と考える。

## 3-2 方法

### 3-2-1 研究デザイン

本章のデザインは、第1、2章と同様、国内37都道府県が参画している肝炎データベースを用いた、後ろ向き調査である。データベースには、性別、生年月日、治療開始・終了日、治療歴、既往歴、治療法、HCVセロタイプ・ジェノタイプ、Ribonucleic acid (RNA)、SVR、有害事象、臨床検査値（アラニンアミノトランスフェラーゼ (Alanine aminotransferase, ALT)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (Aspartate aminotransferase, AST)、血小板数)などが記録されている。HCVのRNAの定量にはCobas® Amplicor HCV Monitor (version 2.0, Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA) または Cobas® TaqMan HCV Test (Roche Molecular Systems) を用いた。SVRの判定には治療終了後24週のRNA値を用いた。

### 3-2-2 対象集団

対象者は、65歳以上のHCVジェノタイプ1型患者で、T/PR若しくはPR療法を受けている者である。除外基準は、1) ジェノタイプ1型以外の者、2) B型肝炎ウイルス (Hepatitis B virus, HBV) のみに感染している者、3) Decomp-LCの者、4) T/PRとPR療法以外を受けている者、5) 65歳未満の者、6) 標準治療期間 (T/PR療法, 24週; PR療法, 48週) を越えて治療を受けている者、7) 有害事象以外の原因で治療を中止した者、8) 解析に必要な情報が欠損の者、とした。

### 3-2-3 評価項目

主要評価項目は、T/PR及びPR療法における有害事象による治療中止割合とした。副次評価項目は、両療法における有害事象の種類と割合の評価とした。

### 3-2-4 解析方法

連続変数は平均±標準偏差、離散変数は度数とパーセンテージ (%) で表した。主要評価項目である有害事象による治療中止割合を比較する解析において、T/PR療法群とPR療法群をPSM法にて症例をマッチングした。PSMは非ランダム化試験におけるセレクションバイアスを補正するものである<sup>77,78)</sup>。傾向スコア (Propensity score, PS) は、T/PR群に割り付けられる確率であり、治療群 (T/PR versus PR) を目的変数とした多重ロジスティック回帰分析によって算出した。共変量は性別 (男性 versus 女性)、ウイルス量 (high [ $\geq 5.0 \log IU/mL$  or  $\geq 100 \text{ KIU/mL}$ ] versus low [ $< 5.0 \log IU/mL$  or  $< 100 \text{ KIU/mL}$ ])、血小板数 ( $< 15 \times 10^4/\mu\text{L}$  versus  $\geq 15 \times 10^4/\mu\text{L}$ )、治療歴 (初回治

療 versus 再治療)とした。以下に式を示す。

$$\log\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) = \beta_0 + \beta_1\chi_{1i} + \beta_2\chi_{2i} + \beta_3\chi_{3i} + \beta_4\chi_{4i}$$

$p_i$ , probability of being assigned T/PR therapy;  $\chi_{1i}$ , sex;  $\chi_{2i}$ , HCV viral load;  $\chi_{3i}$ , platelet count; and  $\chi_{4i}$ , treatment experience.

ウイルス量、血小板数の層別は日本肝臓学会による C 型肝炎治療ガイドライン<sup>8)</sup>を参照した。これらの共変量は、先行研究<sup>73)</sup>においても T/PR 療法、PR 療法における治療中止割合との関連が指摘されている。また、治療歴に関しては、日本肝臓学会作成の治療フローチャート<sup>79)</sup>においても考慮されている。モデルの評価には C 統計量を参照した。C 統計量は、割付の正判別率を評価し、PS に用いる場合、0.8 以上であることが推奨されている<sup>80)</sup>。PS に基づき、1 対 1 のマッチングを行った。マッチングアルゴリズムは Lanehart ら<sup>81)</sup>を参照し、次の通りである。マッチング方法は最近隣法 (Nearest neighbor method) であり、T/PR 療法群をベースに、PR 療法群から最も PS が近い症例をマッチングさせる。その際、症例のオーダーはランダムにし、一度マッチングされた症例はサンプルから除外し、二度マッチングされないようにした。また、PS の差は 0.1 以内とした。マッチング後の集団を用いて、有害事象による治療中止割合のオッズ比 (Adjusted odds ratios, adjusted ORs) と 95% 信頼区間 (95% confidence intervals, 95% CI) をロジスティック回帰分析にて算出した。ロジスティック回帰分析においては、PS に用いた共変量を投入したモデルと、感度分析として条件付ロジスティック回帰分析を行った。副次評価項目の解析においては、いずれかの群で 2 例以上ある有害事象を対象とした。全ての統計解析には SAS software, version 9.4 for Windows (SAS institute Inc., Cary, NC, USA) を用いた。

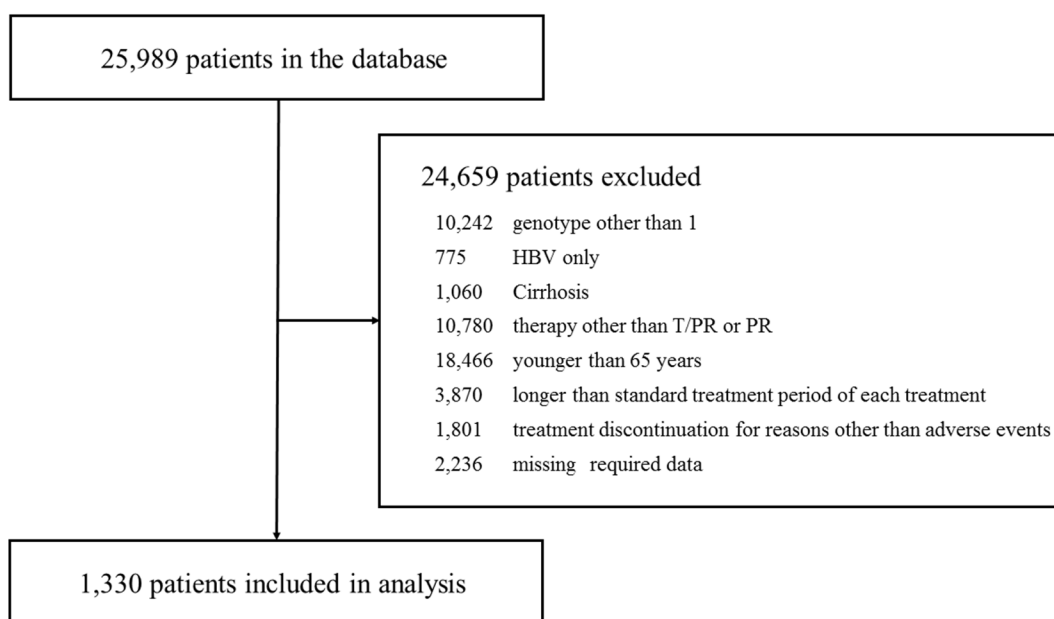
### 3-2-5 倫理的配慮

本研究は、基となる登録のプロトコルを、国立研究開発法人国立国際医療研究センター肝炎情報センター倫理審査委員会の承認を得て実施した (#738; October 1, 2009)<sup>34)</sup>。

### 3-3 結果

#### 3-3-1 解析対象集団の背景情報

解析対象集団の選択、除外については **Figure 1** に示す。データベースに登録された 25,989 例のうち、24,659 例が除外された。基準毎の対象症例数は次の通りである。1) ジェノタイプ 1 型以外の者は 10,242 例、2) HBV のみに感染している者は 1,775 例、3) Decomp-LC の者は 1,060 例、4) T/PR 療法と PR 療法以外を受けている者は 10,780 例、5) 65 歳未満の者は 18,466 例、6) 標準治療期間 (T/PR 療法, 24 週; PR 療法, 48 週) を越えて治療を受けている者は 3,870 例、7) 有害事象以外の原因で治療を中止した者は 1,801 例、8) 解析に必要な情報が欠損の者 2,236 例。結果、1,330 例が解析対象集団として特定された。解析対象集団におけるベースラインの患者背景は **Table 1** に示す。治療歴について有意差が見られた ( $p < 0.01$ )。また、T/PR 療法は 2011 年に薬価収載された<sup>66)</sup>ため、それ以前に治療された症例は少ない。



**Figure 1. Flow diagram of the study**

**Table 1. Baseline demographics of study population**

	T/PR (N=328)	PR (N=1002)
Age (years), mean $\pm$ SD	68.31 $\pm$ 3.02	68.84 $\pm$ 3.24
Sex, N (%)		
Male	175 (53.35)	518 (51.70)
Female	153 (46.65)	484 (48.30)
Treatment duration (weeks), mean $\pm$ SD	19.85 $\pm$ 7.01	36.52 $\pm$ 15.16
AST (IU/L), mean $\pm$ SD	53.14 $\pm$ 34.68	57.97 $\pm$ 36.50
ALT (IU/L), mean $\pm$ SD	57.09 $\pm$ 44.94	64.31 $\pm$ 50.22
Platelet count ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ), mean $\pm$ SD	15.63 $\pm$ 4.79	15.41 $\pm$ 4.89
Platelet count ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ), N (%)		
$\geq 15$	163 (49.70)	478 (47.70)
$< 15$	165 (50.30)	524 (52.30)
HCV viral load, N (%)		
Low, $< 5.0$ logIU/mL or $< 100$ KIU/mL	10 (3.05)	58 (5.79)
High, $\geq 5.0$ logIU/mL or $\geq 100$ KIU/mL	318 (96.95)	944 (94.21)
Treatment experience, N (%)		
Initial	132 (40.24)	762 (76.05)
Re-treatment	196 (59.76)	240 (23.95)

The serum HCV RNA level was quantitated using the Cobas® Amplicor HCV Monitor, version 2.0 (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA) or Cobas® TaqMan HCV Test (Roche Molecular Systems). T/PR, telaprevir + pegylated interferon-alfa-2b + rivabirin; PR, pegylated interferon-alfa-2b + rivabirin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus; SD, standard deviation



### 3-3-2 マッチング

PS を算出するための多重ロジスティック回帰式の係数は次の通り算出された。 $\hat{\beta}_0$ : 1.373,  $\hat{\beta}_1$ : -0.001,  $\hat{\beta}_2$ : -0.436,  $\hat{\beta}_3$ : 0.042,  $\hat{\beta}_4$ : -0.785 (C 統計量, 0.686)。328 例の T/PR 療法群に対し、1,002 例の PR 療法群の中からマッチングが行われ、328 例全てがマッチングされた。マッチング前後の患者背景は **Table 2** に示す。

**Table 2. Baseline demographics of before and after matching**

	T/PR (N=328)	After PSM PR (N=328)	Before PSM PR (N=1002)
Age (years), mean $\pm$ SD	68.31 $\pm$ 3.02	68.70 $\pm$ 3.14	68.84 $\pm$ 3.24
Sex, N (%)			
Male	175 (53.35)	188 (57.32)	518 (51.70)
Female	153 (46.65)	140 (42.68)	484 (48.30)
Treatment duration (weeks), mean $\pm$ SD	19.85 $\pm$ 7.01	36.66 $\pm$ 14.99	36.52 $\pm$ 15.16
AST (IU/L), mean $\pm$ SD	53.14 $\pm$ 34.68	55.54 $\pm$ 31.72	57.97 $\pm$ 36.50
ALT (IU/L), mean $\pm$ SD	57.09 $\pm$ 44.94	64.48 $\pm$ 50.22	64.31 $\pm$ 50.22
Platelet count ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ), mean $\pm$ SD	15.63 $\pm$ 4.79	15.27 $\pm$ 4.41	15.41 $\pm$ 4.89
Platelet count ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ), N (%)			
$\geq 15$	163 (49.70)	163 (49.70)	478 (47.70)
$< 15$	165 (50.30)	165 (50.30)	524 (52.30)
HCV viral load, N (%)			
Low, $< 5.0$ logIU/mL or $< 100$ KIU/mL	10 (3.05)	10 (3.05)	58 (5.79)
High, $\geq 5.0$ logIU/mL or $\geq 100$ KIU/mL	318 (96.95)	318 (96.95)	944 (94.21)
Treatment experience, N (%)			
Initial	132 (40.24)	132 (40.24)	762 (76.05)
Re-treatment	196 (59.76)	196 (59.76)	240 (23.95)

PSM, propensity score matching; The serum HCV RNA level was quantitated using the Cobas® Amplicor HCV Monitor, version 2.0 (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA) or Cobas® TaqMan HCV Test (Roche Molecular Systems). T/PR, telaprevir + pegylated interferon-alfa-2b + rivabirin; PR, pegylated interferon-alfa-2b + rivabirin; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HCV, hepatitis C virus; SD, standard deviation

### 3-3-3 有害事象による治療中止割合

主要評価項目及び感度分析の結果は **Table 3** に示す。PR療法群 (35.98%) に比べ、T/PR療法群 (19.82%) の方が治療中止に至る割合が有意に低いことが示された (Adjusted OR, 0.418; 95% CI, 0.292-0.599;  $p < 0.01$ )。共変量における結果は次の通りである。性別 (Adjusted OR, 1.998; 95% CI, 1.403-2.847;  $p < 0.01$ )、ウイルス量 (Adjusted OR, 2.351; 95% CI, 0.661-8.365;  $p = 0.19$ )、血小板数 (Adjusted OR, 1.151; 95% CI, 0.809-1.637;  $p = 0.43$ )、治療歴 (Adjusted OR, 0.967; 95% CI, 0.675-1.386;  $p = 0.86$ )。また、感度分析の結果も本解析の結果を支持した (Adjusted OR, 0.436; 95% CI, 0.302-0.629;  $p < 0.01$ )。

**Table 3. Logistic regression analysis for the study outcomes**

Covariate	Multivariate logistic regression		Conditional logistic regression	
	Adjusted OR for covariate (95% CI)	p-value	Adjusted OR for covariate (95% CI)	p-value
Therapy group (T/PR vs. PR)	0.418 (0.292-0.599)	<.01	0.436 (0.302-0.629)	<.01
Sex (Female vs. Male)	1.998 (1.403-2.847)	<.01		
HCV viral load (High vs. Low)	2.351 (0.661-8.365)	0.19		
Platelet count (< 15×10 <sup>4</sup> /μL vs. ≥ 15×10 <sup>4</sup> /μL)	1.151 (0.809-1.637)	0.43		
Treatment experience (Initial vs. Re-treatment)	0.967 (0.675-1.386)	0.86		

The serum HCV RNA level was quantitated using the Cobas® Amplicor HCV Monitor, version 2.0 (Roche Molecular Systems, Pleasanton, CA, USA) or Cobas® TaqMan HCV Test (Roche Molecular Systems). T/PR, telaprevir + pegylated interferon-alfa-2b + rivabirin; PR, pegylated interferon-alfa-2b + rivabirin; HCV, hepatitis C virus

### 3-3-4 有害事象の種類と割合

両療法における有害事象の種類と割合は **Table 4** に示す。倦怠感が両群で最も多い有害事象であった (T/PR 療法, 30.77%; PR 療法, 42.37%)。その他の有害事象の項目には、発疹、眩暈、腎障害といったものが見られた。

**Table 4. The number of adverse events leading treatment discontinuation**

	T/PR (N=328)	PR (N=328)
Treatment discontinuation	65/328 (19.82)	118/328 (35.98)
Anemia	10/65 (15.38)	17/118 (14.41)
Anorexia	15/65 (23.08)	32/118 (27.12)
Interstitial pneumonia	1/65 (1.54)	5/118 (4.24)
Malaise	20/65 (30.77)	50/118 (42.37)
Psychoneurosis	9/65 (13.85)	25/118 (21.19)
Retinopathy	3/65 (4.62)	7/118 (5.93)
Thrombocytopenia	1/65 (1.54)	8/118 (6.78)
Other reason	41/65 (63.08)	47/118 (39.83)

If patients had two or more adverse events, we counted each adverse event. T/PR, telaprevir + pegylated interferon-alfa-2b + rivabirin; PR, pegylated interferon-alfa-2b + rivabirin

### 3-4 考察

本研究の結果、65歳以上の患者では、T/PR療法の方がPR療法に比べ、有害事象による治療中止割合が低いことが示された。これは、Iketaniら<sup>73)</sup>の同データベースを用いた16歳以上の結果並びに、Furusyo et al.<sup>76)</sup>による日本のRWDを用いた60歳以上の結果を支持するものであった。この結果は、臨床試験でのT/PR療法の方が有害事象の発生が多いという結果と矛盾するが、その要因として調査が行われた実臨床においては、T/PR療法の方がより有害事象に至らない、或いは治療中止に至らないよう医療機関において治療が適切にマネジメントされていた可能性が考えられる。実際、厚生労働省<sup>82)</sup>より、T/PR療法の実施は、日本皮膚科学会皮膚科専門医と連携し、日本肝臓学会肝臓専門医が常勤する医療機関に限定すると勧告されている。

次に、具体的な個別の有害事象の観点から考察する。貧血はRBVの重大な有害事象として知られており<sup>8)</sup>、PR療法における最も多い有害事象として報告されている<sup>83,84)</sup>。そして、T/PR療法は2剤療法に比べ、メタアナリシスの結果、1.39倍貧血のリスクが高いと報告されている<sup>85)</sup>。さらに、T/PR療法において、高齢者は貧血のリスクが高くなることが指摘されている<sup>16,86)</sup>。しかしながら、本研究での貧血の発生は、T/PR療法とPR療法の間で有意な差は見られなかった。貧血においても、治療中止に至る有害事象とならないようマネジメントされた可能性がある。T/PR療法では、投与量を減らすことで貧血の発生を抑制できる一方、効果は維持されると報告されている<sup>87-89)</sup>。本研究の対象者におけるSVRはT/PR療法で75.91%、PR療法で39.02%と、臨床試験での結果<sup>17)</sup>と変わらない結果であったが、投与量との関連は解析していない。今後投与量も加味することによって、本メカニズムを明らかにして行きたいと考える。

方法としてのPSMについて考察する。PSを算出するモデルの評価にはC統計量を参照した。C統計量は、割付の正判別率を評価し、PSに用いる場合、0.8以上であることが推奨されている<sup>80)</sup>が、本研究でのモデルは0.686と基準を満たさないものであった。その後マッチングにおいては、0.1以内のPS差という設定基準内で全症例をマッチングすることができた。サンプルサイズを増やすことによって、マッチングの精度が向上すると考えられる。

最後に、本研究において採用した因子以外の治療の成否に関わる情報が不十分であった点が本研究の限界である。先行研究では、治療中止のリスク要因として他にBody Mass Index (BMI)、ビリルビン値<sup>90)</sup>、貧血のリスク因子として糖尿病<sup>91)</sup>、イノシントリホスファターゼ (Inosine triphosphatase, ITPA) 遺伝子<sup>92)</sup>などが指摘されている。

### 3-5 小括

本章では、高齢の C 型肝炎患者における T/PR 療法の安全性プロファイルを明らかにすることを目的に、RWD を活用して、T/PR 療法と PR 療法との有害事象による治療中止割合を PSM にて療法間のマッチングを行った後、比較した。結果、65 歳以上の患者では、T/PR 療法の方が PR 療法に比べ、有害事象による治療中止割合が低いことが示された。これは実臨床からの報告を支持するが、臨床試験での報告と相反する結果である。その要因として、実臨床下において、治療が適切にマネジメントされた可能性が考えられた。

本研究の限界として、まず、サンプルサイズが小さいことが挙げられる。次に、本研究において採用した因子以外の治療の成否に関わる情報が不十分であった点が挙げられる。しかしながら、RWD を用いて実臨床下での治療情報を加味した T/PR 療法の安全性プロファイルを明らかにしたという点で有用であったと考える。

## 総括

本論文は、RWD の医療政策における意思決定への利活用を目的に、全国規模の C 型肝炎データベースを用いて、C 型肝炎治療の医療経済評価及び安全性プロファイルの評価を行った。RWD は情報が収集される患者適応範囲が広く、ヘルスケアシステムを含む実臨床が反映されているとされ、科学、医療や政策の意思決定への利用が期待されている<sup>1-4)</sup>。わが国の薬学領域においても MID-NET 等において運用され始めている<sup>5)</sup>が、活用方法は未だ確立されていない。一方、C 型肝炎の薬物治療に関し、近年その効果の向上と費用の高騰が注目されており、治療の効果、予後、生活の質を医療経済的視点から勘案した包括的な評価が必要と考えた。

第 1 章では、C 型肝炎治療の医療経済評価を行うことを目的に、PR 療法の費用と効果を検討するためのモデルシミュレーションを行った。C 型肝炎の自然史モデルを構築し、データベースより選択基準を満たした 7,371 例をモデルの初期コホートに設定し、費用と効果を算出した。結果、PR 療法のコストは 1QALY あたり約 250 万円と推計された。

第 2 章では、C 型肝炎治療の費用対効果の検討として、PR 療法と T/PR 療法との費用対効果を検討した。モデルシミュレーションとして C 型肝炎の自然史モデルを構築し、データベースより選択基準を満たした 5,281 例をモデルの初期コホートに設定し、それぞれの療法について費用と効果を算出し、療法間を比較した。結果、T/PR 療法は PR 療法と比較して、効果は約 0.33QALY 延長し、費用は約 64 万円減少すると推計された。すなわち、T/PR 療法は、PR 療法より効果的かつコストを削減する治療法であることが示された。なお、近年は DAAs が C 型肝炎治療の主流になっている。今後、DAAs の治療成績を加味したモデルを構築し、費用対効果を検証していく必要がある。その薬剤史から言えば、PR2 剤から T/PR3 剤へと歩んだ本邦の IFN 治療は極めて短期間かつ限定的な治療法ではあったものの、費用対効果の観点からは意義があったと考える。

第 3 章では、高齢者における T/PR 療法の安全性プロファイルが明らかでないことに着目し、PSM 法にて療法間のマッチングを行った後、治療中止割合についてロジスティック回帰分析を行い評価した。結果、65 歳以上の患者では、T/PR 療法の方が PR 療法に比べ、有害事象による治療中止割合が低いことが示された。臨床試験では高齢者は除外されるためその実態把握は不十分であったが、RWD を活用することによって高齢者における実態を明らかにすることができた。また、本章では方法論として非ランダム化試験におけるセレクションバイアスを補正する PSM を用いた点も RWD 活用における方法論としての一提言になったと考える。

以上より、本論文は RWD の活用により、実臨床を反映した C 型肝炎の薬物治療の医療経済評価及び安全性プロファイルを、限定的ではあるが示すことができた。研究を行った 2016 年時点では厚生労働省がレセプトデータを公開していたが、副作用や検査値の情報を取得するには不十分であった。さらに 2018 年より MID-NET と呼ばれ



る電子カルテ、レセプトデータ、DPCデータを含んだオープンデータが整備されているが、収集されているのは大学病院を中心とした10拠点のデータであり、慢性期の患者を対象とするには限界があるとされている<sup>93)</sup>。その点で、37都道府県から収集されている本データベースはC型肝炎治療において日本の網羅的な患者情報と言える。本論文に用いたデータベースは、現行我が国におけるC型肝炎の治療情報を網羅的に収集しているものであり、公共政策の意思決定への活用という点で有用なデータであったと考えている。また、本論文で用いた日本人の病態推移の特徴と治療環境を考慮したモデルの構築とRWDの利活用は、C型肝炎治療に留まらず、薬剤疫学的方法論として、日本の実臨床における適正な薬物治療に貢献する可能性を持つと考える。

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導、ご鞭撻を賜りました静岡県立大学薬学研究院 医薬品情報解析学講座 教授 山田 浩 博士、同 医薬品情報解析学講座 助教 古島 大資 博士に厚く御礼申し上げます。また、本論文の作成にあたり、ご高覧とご助言を賜りました静岡県立大学薬学研究院 臨床薬剤学講座 教授 賀川 義之 博士、同 臨床薬効解析学講座 教授 伊藤 邦彦 博士、同 実践薬学講座 准教授 内田 信也 博士に深く謝意を表します。

本研究にご協力頂きました、日本赤十字看護大学看護学部 准教授 川崎 洋平 博士、京都大学 iPS 細胞研究所上廣倫理研究部門 特定助教 井出 和希 博士、国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院中央検査部門 臨床検査科診療科長 正木 尚彦 博士、中外製薬株式会社 臨床開発情報部 統計解析第2グループ 川崎 温子 さん、第一三共株式会社 DX 推進本部データインテリジェンス部臨床疫学グループ 山中 美絵 さん、国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター 池谷 怜 さんに心より感謝致します。

私事にて種々ご配慮を頂きながらの研究活動でしたが、いつも気にかけてくださり、懇切丁寧な御指導を頂きました先生方はじめ、医薬品情報解析学講座の皆様に感謝致します。

最後に研究活動を支えてくれた家族（両親、夫、研究活動中に産まれた娘）、友人に感謝致します。

## 引用文献

- 1) Staff G for I and F and DA. “Use of Real-World Evidence to Support Regulatory Decision-Making for Medical Devices”.:  
<<https://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/realworldevidence/default.htm>>, cited 3 November, 2018.
- 2) “Registries for Evaluating Patient Outcomes□: A User ’ s Guide Third Edition”.:  
<[https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related\\_files/registries-guide-3rd-edition-vol-2-140430.pdf](https://effectivehealthcare.ahrq.gov/sites/default/files/related_files/registries-guide-3rd-edition-vol-2-140430.pdf)>, cited 17 April, 2018.
- 3) Garrison LP, Neumann PJ, Erickson P, Marshall D, Mullins CD. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data Task Force report. *Value Heal.*, **10**, 326–335 (2007).
- 4) Sherman RE, Anderson SA, Pan GJD, Gray GW, Gross T, Hunter NL, Lavange L, Dabic DM, Temple R, Woodcock J, Yue LQ, Califf RM. Real-World Evidence — What Is It and What Can It Tell Us□? *N. Engl. J. Med.*, **375**, 2293–2297 (2016).
- 5) 医療情報データベース 「MID-NET」について. 医薬品・医療機器等安全性情報, **351**, 3–9 (2018).
- 6) 達也兼山, 元伸, 阪口, 章博, 中島, 事成, 青木, 智生, 白ヶ澤, 新平丹羽, 泰之, 松下, 真, 宮崎, 卓成, 吉永, 友美, 木村. リアルワールドデータ ( RWD ) の活用と課題 — 製薬業界での取り組み. レギュラトリーサイエンス学会誌, **7**, 225–236 (2017).
- 7) Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int.*, **29**, 74–81 (2009).
- 8) “C型肝炎治療ガイドライン (第7版) ”.:  
<[https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV\\_GL\\_ver5.3\\_Mar08.pdf](https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver5.3_Mar08.pdf)>, cited 31 May, 2020.
- 9) KIYOSAWA K, SODEYAMA T, TANAKA E, GIBO Y, YOSHIZAWA K, NAKANO Y, FURUTA S, AKAHANE Y, NISHIOKA K, PURCELL RH, ALTER HJ. Interrelationship of Blood Transfusion , Non-A , Non-B Hepatitis and Hepatocellular Carcinoma□: Analysis by Detection of Antibody to Hepatitis C Virus. *Hepatology*, **12**, 671–675 (1990).
- 10) “GLOBOCAN2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012”.:  
<[http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_population.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx)>, cited 7 March, 2017.
- 11) 坂本直哉. Direct acting antivirals ( DAA ) で変わるC型肝炎治療. 日本内科学会雑誌, **105**, 424–428 (2015).

- 12) 竹原徹郎. C型慢性肝炎治療の進歩. 日本内科学会雑誌, **105**, 112–118 (2016).
- 13) Shiratori Y, Kato N, Yoshida H, Nakata R, Ihori M, Imazeki F, Yokosuka O, Kawase T, Katamoto T, Unuma T, Nakamura A, Ikegami F, Hirota K, Omata M. Sustained Viral Response Is Rarely Achieved in Patients with High Viral Load of HCV RNA by Excessive Interferon Therapy. *Dig. Dis. Sci.*, **45**, 565–574 (2000).
- 14) Yoshizawa K, Ota M, Saito S, Maruyama A, Yamaura T, Rokuhara A, Orii K, Ichijo T, Matsumoto A, Tanaka E, Kiyosawa K, Yoshizawa K. Long - term follow - up of hepatitis C virus infection: HLA class II loci influences the natural history of the disease. *Tissue Antigens*, **61**, 159–65 (2003).
- 15) 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.*, **7**, 265–85 (2000).
- 16) McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N. Engl. J. Med.*, **360**, 1827–1838 (2009).
- 17) Kumada H, Joji T, Okanoue T, Kazuaki C, Hirohito T, Norio H. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment - naive patients chronically infected with HCV of genotype 1 in Japan. *J. Hepatol.*, **56**, 78–84 (2012).
- 18) Hayashi N, Okanoue T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir , a new protease inhibitor , for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J. viral Hepat.*, **19**, 134–142 (2012).
- 19) Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Gooser T, Bronowicki J-P, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, McNair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky J-M, Zeuzem S. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N. Engl. J. Med.*, **360**, 1839–1850 (2009).
- 20) Hayashi N, Izumi N, Kumada H, Okanoue T, Tsubouchi H, Yatsushashi H, Kato M, Rito K, Yuji K, Chiharu S, Shoichiro G. Simeprevir with peginterferon / ribavirin for treatment- naïve hepatitis C genotype 1 patients in Japan : CONCERTO-1 , a phase III trial. *J. Hepatol.*, **61**, 219–227 (2014).
- 21) Namiki I, Hayashi N, Kumada H, Okanoue T, Yatsushashi H, Kato M, Ki R, Komada Y, Seto C, Goto S. 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.*, **49**, 941–953 (2014).
- 22) Kumada H, Hayashi N, Izumi N, Okanou T, Tsubouchi H, Yatsunami H, Kato M, Rito K, Komada Y, Seto C, Goto S. Simeprevir (TMC435) once daily with peginterferon- $\alpha$ -2b and ribavirin in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection: The CONCERTO-4 study Hiromitsu. *Hepatol. Res.*, **45**, 501–513 (2014).
- 23) Kumada H, Suzuki Y, Ikeda K, Toyota J, Karino Y, Chayama K, Kawakami Y, Ido A, Yamamoto K, Takaguchi K, Izumi N, Koike K, Takehara T, Kawada N, Sata M, Miyagoshi H, Eley T, McPhee F, Damokosh A, Ishikawa H, Hughes E. Daclatasvir Plus Asunaprevir for Chronic HCV Genotype 1b Infection. *Hepatology*, **59**, 2083–2091 (2014).
- 24) Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Bisceglie AM Di, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S. Telaprevir for Previously Untreated Chronic Hepatitis C Virus Infection. *new Engl. J. of Med.*, **364**, 2405–2416 (2011).
- 25) 厚生労働省. “費用対効果評価の試行的導入における取組及び 制度化に向けた主な課題について (案) ”.: <<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi2/0000188708.html>>, cited 27 February, 2018.
- 26) 五十嵐中. 医薬品の経済評価事例と活用の可能性. *保健医療科学*, **62**, 605–612 (2013).
- 27) Weinstein MC, O’Brien B, Hornberger J, Jackson J, Johannesson M, McCabe C, Luce BR, ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. Principles of good practice for decision analytic modeling in health-care evaluation: report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices--Modeling Studies. *Value Heal.*, **6**, 9–17 (2003).
- 28) “National Institute for Health and Clinical Excellence”.: <<https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/assessing-cost-effectiveness#modelling-approaches>>, cited 27 February, 2018.
- 29) 池田俊也. 薬剤疫学と医療データベース. *薬剤疫学*, **17**, 67–71 (2012).
- 30) Dang A, Angle VS. Utilizing Patient Registries as Health Technology Assessment (HTA) tool. *Sys Rev Pharm*, **6**, 5–8 (2015).
- 31) McEwan P, Ward T, Webster S, Yuan Y, Kalsekar A, Broglio K, Kamae I, Quintana M, Berry SM, Kobayashi M, Inoue S, Tang A, Kumada H. 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 Heal. Reg. Issues*, **3**, 136–145 (2014).
- 32) Mcewan P, Ward T, Webster S, Yuan Y, Kalsekar A, Kamae I, Kobayashi M, Tang A, Kumada H. Estimating the cost-effectiveness of daclatasvir plus asunaprevir in difficult to treat Japanese patients chronically infected with hepatitis C genotype 1b. *Hepatol. Res.*, **46**, 423–433 (2016).
  - 33) Townsend R, McEwan P, Kim R, Yuan Y. Structural frameworks and key model parameters in cost-effectiveness analyses for current and future treatments of chronic hepatitis C. *Value Heal.*, **14**, 1068–1077 (2011).
  - 34) Masaki N, Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, Korenaga M, Kanto T, Mizokami M. Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study. *BMC Public Health*, **15**, 566 (2015).
  - 35) “厚生労働省”.: <<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/eiyou/dl/h25-houkoku-05.pdf>>, cited 6 February, 2016.
  - 36) 鎌江伊三夫, 博光熊田., 小林正宏, Thomas W, Samantha W, Yong Y, Anupama K, 井上幸恵, 鄭珠, Phill M. 日本におけるC型肝炎の疫学、治療および医療経済. *肝臓*, **55**, 589–603 (2014).
  - 37) Nakamura J, Terajima K, Aoyagi Y, Akazawa K. Cost-effectiveness of the national screening program for hepatitis C virus in the general population and the high-risk groups. *Tohoku J. Exp. Med.*, **215**, 33–42 (2008).
  - 38) Imazeki F, Yokosuka O, Fukai K, Kawai S, Kanda T, Kojima H, Saisho H, Imazeki F, City C. Lower incidence of hepatic failure than hepatocellular carcinoma in Japanese patients with chronic Hepatitis C. *Liver Int.*, **25**, 772–8 (2005).
  - 39) Hayashida K, Nagasue I, Fukuda T, Gunji A. The natural history model of hepatitis C virus infection and the economic evaluation of alpha interferon treatment. *J. Epidemiol.*, **12**, 22–32 (2002).
  - 40) Arase Y, Kobayashi M, Suzuki F, Suzuki Y, Kawamura Y, Akuta N, Kobayashi M, Sezaki H, Saito S, Hosaka T, Ikeda K, Kumada H, Kobayashi T. Effect of type 2 diabetes on risk for malignancies includes hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C. *Hepatology*, **57**, 964–973 (2013).
  - 41) Broglio KR, Daar ES. A meta-analysis platform methodology for determining the comparative effectiveness of antihepatitis C virus regimens. *J. Comp. Eff. Res.*, **4**, 101–114 (2015).
  - 42) Ishida H, Terai S, Sakaida I, Inoue Y. Cost-effectiveness of telaprevir with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve patients chronically infected

- with HCV of genotype1 in Japan. *Value Heal.*, **15**, A328 (2012).
- 43) Okita K. Cost Effectiveness of Hepatocellular Carcinoma Treatment by Disease Stage: Life Expectancy and Cost-Effectiveness of Single Tumor by Markov Model: Report of MHLW Urgent Measures Against Hepatitis Research Grant, Tokyo, Japan, 2007.
- 44) Ishida H, Inoue Y, Wong JB, Okita K. Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial. *Hepatol. Res.*, **28**, 125–136 (2004).
- 45) 福田敬. 医療経済評価手法の概要. 保険医療科学, **62**, 584–589 (2013).
- 46) 福田敬, 白岩健, 池田俊也, 五十嵐中, 赤沢学, 石田博, 能登真一, 齋藤信也, 坂巻弘之, 下妻晃二郎, 田倉智之, 福田治久, 森脇健介, 富田奈穂子, 小林慎. 医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン. 保健医療科学, **62**, 625–640 (2013).
- 47) Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, Yasui Y, Hosokawa T, Ueda K, Kuzuya T, Nakanishi H, Itakura J, Takahashi Y, Kurosaki M, Enomoto N, Izumi N. Effect of Aging on Risk for Hepatocellular Carcinoma in Chronic Hepatitis C Virus Infection. *Hepatogastroenterology.*, **52**, 518–527 (2010).
- 48) Kurosaki M, Matsunaga K, Hirayama I, Tanaka T, Sato M. The presence of steatosis and elevation of alanine aminotransferase levels are associated with fibrosis progression in chronic hepatitis C with non-response to interferon therapy. *J. Hepatol.*, **48**, 736–742 (2008).
- 49) 日本肝臓学会一般社団法人. *C型肝炎に起因する肝がんの撲滅を目指して*. (2007).
- 50) “ペグイントロン®皮下注用添付文書”.:  
<<http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00050436.pdf>>, cited 21 October, 2016.
- 51) “レベトール®カプセル200 mg添付文書”.:  
<<http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00048359.pdf>>, cited 21 October, 2016.
- 52) 厚生労働省. “薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について”.:  
<<http://www.mhlw.go.jp/topics/2016/04/tp20160401-01.html>>, cited 21 October, 2016.
- 53) 聡手良向, 博石田, 裕二井上. 日本におけるジェノタイプ1b・高ウイルス量のC型慢性肝炎に対するコンセンサス・インターフェロンの費用対効果. 薬剤疫学, **7**, 1–11 (2002).
- 54) Brogan AJ, Talbird SE, Thompson JR, Miller JD, Rubin J, Deniz B. Cost-effectiveness of Telaprevir Combination Therapy for Chronic Hepatitis C.

- PLoS One*, **9**, 1–11 (2014).
- 55) Warren E, Econ MA, Wright A, Hons BMS, Economics H, Jones B, Sci BM, Sci MM. Cost-Effectiveness of Telaprevir in Patients with Genotype 1 Hepatitis C in Australia. *Value Heal.*, **17**, 792–800 (2014).
  - 56) Stahmeyer JT, Schauer S, Rossol S, Wedemeyer HH, Wirth DF, Bianic CKA. Cost-effectiveness of Triple Therapy with Telaprevir for Chronic Hepatitis C Virus Patients in Germany. *J. Heal. Econ. Outcomes Res.*, **1**, 239–53 (2013).
  - 57) Ozdemir O. The Cost-Effectiveness of Telaprevir Triple Therapy in Treatment-Experienced Chronic Hepatitis C Patients in Turkey. *Value Heal.*, **17**, A670 (2014).
  - 58) Kuwabara H, Westerhout K, Treur M, Cerri K, Mahlich J, Yatsushashi H. Cost-effectiveness analysis of simeprevir in combination with peginterferon and ribavirin for treatment-naïve chronic hepatitis C genotype 1 patients in Japan. *J. Med. Econ.*, **18**, 502–511 (2015).
  - 59) Igarashi A, Tang W, Guerra I, Marié L, Cure S, Lopresti M. Cost–utility analysis of sofosbuvir for the treatment of genotype 2 chronic hepatitis C in Japan. *Curr. Med. Res. Opin.*, **33**, 11–21 (2017).
  - 60) “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”:  
<<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201333004B>>, cited 8 December, 2018.
  - 61) 池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, 能登真一, 福田敬, 齋藤信也, 下妻晃二郎. 日本語版EQ-5D-5Lにおけるスコアリング法の開発. *保健医療科学*, **64**, 47–55 (2015).
  - 62) 厚生労働省. “平成28年人口動態統計月報年計（概数）の概況”:  
<<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai16/index.html>>, cited 8 December, 2018.
  - 63) Azuma MK, Ikeda S. Investigation of evidence sources for health-related quality of life in cost-utility analysis of pharmaceuticals in Japan. *Value Heal. Reg. Issues*, **3**, 190–196 (2014).
  - 64) 鎌江伊三夫. 医薬経済学的手法による医療技術評価を考える<6> –データの不確実性をどう取り扱うか–. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*, **44**, 47–53 (2013).
  - 65) Shiraishi M, Umebayashi I, Matsuda H, Sawamura K, Okada A, Karino M, Nogami Y. Postmarketing surveillance of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol. Res.*, **45**, 1267–1275 (2015).
  - 66) “テラビック®錠250 mg添付文書”:  
<<http://database.japic.or.jp/pdf/newPINS/00059795.pdf>>, cited 28 May, 2017.
  - 67) Fukuda T, Tsutani K. International survey on willingness - to - pay (WTP)



- for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ.*, **19**, 422–37 (2010).
- 68) 康史大日. QALYあたりの社会負担の上限に関する調査研究. *医療と社会*, **13**, 121–130 (2003).
- 69) 康史大日, 民枝菅原. 1 QALY獲得に対する最大支払い意思額に関する研究. *医療と社会*, **16**, 157–165 (2006).
- 70) Shiraishi M, Umebayashi I, Matsuda H, Sawamura K, Okada A, Karino M, Nogami Y. Postmarketing surveillance of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in Japan. *Hepatol. Res.*, **45**, 1267–1275 (2015).
- 71) Christophe H, Nicole F, Geoffrey D, Ferenci P, Pol S, Goeser T, Bronowicki J, Bourlière M, Gharakhanian S, Bengtsson L, Mcnair L, George S, Kieffer T, Kwong A, Kauffman RS, Alam J, Pawlotsky J, Zeuzem S. Telaprevir and Peginterferon with or without Ribavirin for Chronic HCV Infection. *N. Engl. J. Med.*, **360**, 1839–1850 (2009).
- 72) 田辺三菱製薬. “販売中止のご案内”.: <[https://di.mt-pharma.co.jp/file/info/ifn\\_5193\\_P20092.pdf](https://di.mt-pharma.co.jp/file/info/ifn_5193_P20092.pdf)>, cited 29 April, 2020.
- 73) Iketani R, Ide K, Yamada H, Kawasaki Y, Masaki N. The safety profile of telaprevir-based triple therapy in clinical practice: a retrospective cohort study. *Biol. Pharm. Bull.*, (2017).
- 74) Gordon SC, Muir AJ, Lim JK, Pearlman B, Argo CK, Ramani A, Maliakkal B, Alam I, Stewart TG, Peter J, Nelson DR, Fried MW, Reddy KR. Safety profile of boceprevir and telaprevir in chronic hepatitis C: real world experience from HCV-TARGET. *J. Hepatol.*, **62**, 286–293 (2016).
- 75) Miyamura T, Kanda T, Nakamoto S, Wu S, Jiang X, Arai M, Fujiwara K, Imazeki F, Yokosuka O. Roles of ITPA and IL28B genotypes in chronic hepatitis C patients treated with peginterferon plus ribavirin. *Viruses*, **4**, 1264–1278 (2012).
- 76) Furusyo N, Ogawa E, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A. Telaprevir can be successfully and safely used to treat older patients with genotype 1b chronic hepatitis C. *J. Hepatol.*, **59**, 205–212 (2013).
- 77) Austin PC. An introduction to propensity score methods for reducing the effects of confounding in observational studies. *Multivariate Behav. Res.*, **46**, 399–424 (2011).
- 78) Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika*, **70**, 41–55 (1983).
- 79) 日本肝炎学会. “C型慢性肝疾患（ゲノタイプ1型・2型）に対する治療フローチャート”.: <[https://www.jsh.or.jp/files/uploads/R1\\_\\_4.pdf](https://www.jsh.or.jp/files/uploads/R1__4.pdf)>, cited 17 March,

- 2017.
- 80) 星野崇宏, 岡田謙介. 傾向スコアを用いた共変量調整による因果効果の推定と臨床医学・疫学・薬学・公衆衛生分野での応用について. *保健医療科学*, **55**, 230–243 (2006).
  - 81) Lanehart RE, Gil PR De, Kim ES, Bellara AP, Jeffrey D, Lee RS, Florida S. Propensity score analysis and assessment of propensity score approaches using SAS® procedures. *SAS Glob. Forum 2012*, 314–325.
  - 82) 肝炎治療戦略会議報告書. “C型慢性肝炎に対するテラプレビルを含む3剤併用療法の有効性、安全性等について”:  
<<http://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/pdf/houkoku-h231128.pdf>>, cited 17 March, 2017.
  - 83) Kawaguchi Y, Iwane S, Kumagai T, Yanagita K. Efficacy and safety of telaprevir, pegylated interferon  $\alpha$ -2b and ribavirin triple therapy in Japanese patients infected with hepatitis C virus genotype 1b. *Intern. Med.*, **54**, 2551–2560 (2015).
  - 84) Rubin RA, Russo MW, Brown KA, Fontana RJ, Levitsky J, Vargas H, Yoshida EM, Brown RS. Twice-daily telaprevir for posttransplant genotype 1 hepatitis C virus: a prospective safety, efficacy, and pharmacokinetics study. *Exp. Clin. Transplant.*, (2016).
  - 85) Dang S, Wang W, Wang X, Li Y, Li M. Telaprevir for chronic hepatitis C with genotype 1: a meta-analysis. *Hepatogastroenterology.*, **59**, 461–468 (2012).
  - 86) Zeuzem S, Demasi R, Baldini A, Coate B, Luo D, Mrus J. Risk factors predictive of anemia development during telaprevir plus peginterferon/ribavirin therapy in treatment-experienced patients. *J. Hepatol.*, **60**, 1112–1117 (2014).
  - 87) Tamori A, Kioka K, Sakaguchi H, Enomoto M, Hai H, Kawamura E. Effects on anemia of drug adjustment in patients with chronic hepatitis C during telaprevir-combined therapy. *Ann. Hepatol.*, **14**, 28–35 (2015).
  - 88) Romero-gómez M, Berenguer M, Molina E, Calleja JL. Management of anemia induced by triple therapy in patients with chronic hepatitis C: Challenges, opportunities and recommendations. *J. Epidemiol.*, **59**, 1323–1330 (2013).
  - 89) Sezaki H, Suzuki F, Hosaka T, Akuta N, Fukushima T, Hara T, Kawamura Y, Kobayashi M, Suzuki Y, Saitoh S, Arase Y, Ikeda K, Kumada H. Effectiveness and safety of reduced-dose telaprevir-based triple therapy in chronic hepatitis C patients. *Hepatol. Res.*, **44**, 163–171 (2014).
  - 90) Miotto N, Mendes LC, Zanaga LP, Goncales ESL, Lazarini MSK, Pedro MN,

- Jr FLG, Stucchi RSB, Vigani AG. Predictors of early treatment discontinuation and severe anemia in a Brazilian cohort of hepatitis C patients treated with first-generation protease inhibitors. *49*, 1–9 (2016).
- 91) Crismale JF, Martel-laferrière V, Bichoupan K, Schonfeld E. Diabetes Mellitus and Advanced Liver Fibrosis Are Risk Factors for Severe Anemia During Telaprevir-based Triple Therapy. *Live*, **34**, 1018–1024 (2014).
- 92) Ogawa E, Furusyo N, Nakamuta M, Kajiwara E, Nomura H, Dohmen K, Takahashi K, Satoh T, Azuma K, Kawano A. Clinical milestones for the prediction of severe anemia by chronic hepatitis C patients receiving telaprevir-based triple therapy. *J. Hepatol.*, **59**, 667–674 (2013).
- 93) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構. “MID-NETの利活用を検討している方及び利活用を行う方向け情報”. : <<https://www.pmda.go.jp/safety/mid-net/0002.html>>, cited 30 June, 2020.