

## 審査の結果の要旨

氏名 唐文涛

日本では、約130~240万のC型肝炎ウイルス(HCV)のキャリア(持続感染者)がいると報告されている。慢性C型肝炎(CHC)を持つ患者のなかで、約15%~30%の人は肝硬変、肝細胞がん(HCC)、また他の重篤な末期肝疾患まで進行する。

GT1のCHCの治療として、ペグインターフェロン(PEG-IFN)とリバビリン(RBV)の併用は長い間で日本の標準治療であった。その後、テラプレビル(TVR)/シメプレビル(SMV)とPEG-IFNとRBVの三剤併用療法、またダクラタスビル(DCV)+アスナプレビル(ASV)のIFNフリー療法も承認されてきた。2015年で、レジパスビル(LDV)/ソホスブビル(SOF)の合剤によるIFNフリー療法が承認された。一方、GT2についてもPEG-IFNとRBVは長い間で標準治療であったが、2015年でSOFとRBVの併用は初めてのIFNフリー療法として承認された。

LDV/SOFとSOF+RBV療法の、日本の臨床試験では従前の治療法と比較して高いSVR率を示し、またこれまで治療法がなかったIFN不適格の患者にとっても重要な治療選択肢を提供した。著効を示す反面、LDV/SOFとSOF+RBVの薬剤費は他の治療法を大きく上回る。対象患者数も多いことから、LDV/SOFとSOF+RBV治療にともなう医療費のインパクトが、導入によって健康上の利益に見合うかどうかを評価するための効率性評価・費用対効果の評価が必要となる。

本研究では、日本のCHC臨床診療ガイドラインに基づき、LDV/SOFとSOF+RBVの費用対効果分析に適する患者サブ集団と比較対照を設定した。その後、各治療に関する臨床効果、QOLのデータ、コストとして薬剤コスト、入院コスト、また各健康状態関連のコストデータが収集された。それらのデータと、CHCの疾患経過を示したマルコフ状態推移モデルを用い、GT1とGT2別々での費用対効果分析を実施し、LDV/SOFとSOF+RBVの増分費用効果比(ICER)を算出した。分析結果の不確実性を評価し、頑健性を担保するために、感度分析(DSA)と確率論的感度分析(PSA)を実施した。さらに、既存の疫学データを用いて、モデルの妥当性評価も行った。さらに、LDV/SOFとSOF+RBVをすべてのGT1とGT2のCHC患者に導入する場合の財政インパクトが分析された。

本研究から、得られた知見は以下の通りである：

- 1) 日本の疫学データから得られた疾患状態間の移行確率などで調整されたCureモデルを用い、CHC治療の費用対効果を評価する可能性を示した。また、その調整されたモデルの妥当性は、無治療CHC患者の死亡率、HCC発症率に関するモデル推定と日本との疫学データの比較によって示された。モデル推定値と疫学データの差分は、5~15年死亡率で2.4~5.8%・5~15年HCC発症率は1~5.6%であった。
- 2) GT1 CHCに対するLDV/SOF治療は他の対照治療と比較し、すべてのサブ患者集団において、質調整生存年(QALYs)、生存年(LYs)、HCC発症などのアウトカムを改善した。各治療の総コストも分析され、それに基づき計算されたLDV/SOFのICERは、16組の比較のうち15組で、一般的な費用対効果の基準とされる500万円/QALY以下に収まった(未治療、非肝硬変患者集団で、SMV+PEGIFN+RBVと比較したICERは約600万円/QALY)。それらの結果の頑健性は感度分析で示された。GT1 CHCに対するLDV/SOF治療のアウトカム、また費用対効果が良いということが示された。

- 3) GT2 CHC に対する SOF+RBV 治療はすべてのサブ患者集団において、質調整生存年(QALYs)、生存年(LYs)、HCC 発症などのアウトカムを改善した。各治療の総コストも分析され、それに基づき計算された LDV/SOF の ICER は、IFN 適格患者集団で 500 万円/QALY 以下に収まった。一方、IFN 不適格集団で、無治療と比較し LDV/SOF が優位（コストがより少なく、効果がより高い）になった。GT2 CHC に対する SOF+RBV 治療のアウトカム、また費用対効果が良いことが示された。
- 4) 財政インパクトの分析結果として、LDV/SOF 治療をすべての日本の GT1 CHC 患者に導入する場合、必要な追加的治療コストは約 2.89 兆円で、長期的追加総コストは 2.37 兆円だと推測された。一方、SOF+RBV 治療をすべての日本の GT2 CHC 患者に導入する場合、必要な追加的治療コストは約 1.38 兆円で、長期的追加総コストは 0.14 兆円だと推測された。LDV/SOF と SOF+RBV の導入による財政インパクトが定量的に示されたと考える。

本研究で分析の対象とした LDV/SOF および SOF は、2016 年 4 月から試行的導入された費用対効果評価に関しても、対象品目として指定されている。それゆえ、本研究から得られた CHC 治療に対する LDV/SOF と SOF+RBV の費用対効果の分析結果は、今後日本の薬価改定、保険診療関連の意思決定に関しても、重要なエビデンスを提供できると考える。よって、本研究を実施した唐文涛は、博士（薬科学）の学位を得るに相応しいと判断した。