

課題番号 : 27指1301

研究課題名 : ウイルス性肝疾患に関する全国規模のデータベース構築および肝炎治療の均てん化に資する研究

主任研究者名 : 正木尚彦

分担研究者名 : 川崎洋平、正木尚彦

キーワード : Hepatitis C、Interferon-free、Direct Acting Antivirals、Regional disparity

研究成果 : C型肝疾患に対するインターフェロン・フリー経口剤治療としては、遺伝子型1型に対して2014年9月以降、「ダクラタスビル (DCV: NS5A 阻害剤) +アスナプレビル (ASV: NS3 阻害剤)」、2015年9月に「ソホスブビル (SOF: NS5B 阻害剤) +レジパスビル (LDV: NS5A 阻害剤)」、同年11月に「オムビタスビル (NS5A 阻害剤) +パリタプレビル (NS3 阻害剤) +リトナビル配合剤」が承認され、また、遺伝子型2型に対して2015年6月に「ソホスブビル (SOF: NS5B 阻害剤) +リバビリン (RBV)」が承認されたことから、我が国において急速に経口剤治療が実施されているところである。これらの新規薬剤は有害事象が少ないことから治療対象がさらに高齢層へシフトしているが、耐性ウイルス出現に関する正確な知識が普及しているとは言えず、また、長期的な治療効果として肝発癌抑制がどの程度得られるかについても明らかではない。そこで、本研究では、あらたに経口剤治療に関する全国規模のデータベース構築を図ると同時に、これら抗ウイルス治療が均てん化されているか、さらに、長期的アウトカムとしての肝発癌抑制効果について、客観的検証を行うこととした。本研究を遂行するために、「IFN-free 経口抗HCV 剤治療に係る公費助成を受けたC型肝疾患患者に関する全国規模のデータベース構築」として研究代表者が所属する国立国際医療研究センター倫理委員会での承認を得た(2015年4月24日付)。その後、自治体への協力依頼を進めており、2015年10月時点で14自治体が参加表明、6自治体が検討中となっている。治療効果判定報告書の収集は2016年3月から徐々に始まっており、すでに5自治体から732例が入力されたところである。うち4自治体394例の内訳は男性144例/女性250例(63.5%)、年齢69±10歳(1型70±9歳;2型64±13歳)、慢性肝炎256例(65.0%) /肝硬変131例(33.2%)、治療薬剤はDCV/ASV384例(97.5%) /SOF/RBV10例であった。担当医の専門性については、肝臓専門医あり329例(83.5%) /消化器病専門医のみ58例(14.7%) /自治体主催研修会のみ5例で、大部分で肝臓専門医が関与していた。医療連携の有無については、連携あり33例(8.4%) /連携なし306例(77.7%) /記載なし55例(14.0%)で、「記載なし」は恐らくは「連携なし」の消極的意思表示と考えられることから、90%以上は単独医療機関で治療されているものと考えられた。最終的なウイルス学的効果は著効343(87.1%;1型86.7%、2型100%) /再燃19例(4.8%) /無効13例(3.3%) /viral breakthrough17例(4.3%) /判定不能2例であった。1型に対する経口剤治療では投与前における薬剤耐性変異の存在が治療効果に影響を与えることから、1型DCV/ASV384例について、薬剤耐性変異測定の有無と治療効果を対比したところ、著効率は測定ありの患者で89.3%、測定なしの患者で80.5%と後者で低下する傾向を認めた( $P=0.055$ )。測定の有無は担当医の専門性と関連しており、肝臓専門医では74.1%が測定していたが、消化器病専門医のみで51.0%、自治体研修のみで40.0%と有意に低下していた( $P=0.003$ )。今回の検討では医療連携の有無でウイルス学的効果に差異を認めなかった。分担研究者の川崎は先行研究で構築済みのインターフェロン・データベース(26,000例以上)の二次利用により、ペグインターフェロン・リバビリン併用療法の治療効果に都道府県差が存在する可能性を見出し、報告した(Ide K, Kawasaki Y, et al. Drug Design Development and Therapy 2016)。

Subject No. : 27A1301

Title : Construction of nation-wide database of hepatitis viruses-related liver diseases for standardization of the treatment levels in Japan

Researchers : Naohiko Masaki, Youhei Kawasaki

Key word : Hepatitis C、 Interferon-free、 Direct Acting Antivirals、 Regional disparity

Abstract : Since September 2014, several kinds of interferon-free, oral only, direct acting antivirals (DAAs) such as Daclatasvir/Asunaprevir (DCV/ASV), Sofosbuvir/Ledipasvir (SOF/LDV) and Ombitasvir/ Paritaprevir/ritonavir for genotype 1 HCV, and Sofosbuvir/Ribavirin (SOF/RBV) for genotype 2 HCV have been approved by Japanese Government. Many patients, even elderly, were eager to receive these regimens despite extremely expensive drug costs, probably due to few adverse events and short-term treatment duration. However, little informations have been accumulated, concerning long-term protective effects of hepatocarcinogenesis as well as the extents of awareness of DAAs-resistant HCV by medical staffs. The aims of this study are to construct nation-wide database of hepatitis viruses-related liver diseases, especially in DAAs-treated HCV-infected patients, and to carry out the follow-ups in view point of hepatocarcinogenesis. This study was approved by NCGM Ethical Committee on April 24, 2015 (NCGM-G-001692-01). As of October 2015, 14 local governments agreed to participate in this study, and other 6 local governments were under consideration. Since March 2016, the reports started to be sent from 5 local governments and reached 732 in number. The preliminary analysis of 394 patients showed the following results: male/female = 144/250 (63.5%); Age =  $69 \pm 10$  y.o. (genotype 1,  $70 \pm 9$  y.o.; genotype 2,  $64 \pm 13$  y.o.); chronic hepatitis/liver cirrhosis = 256 (65.0%)/131 (33.2%). The DAAs regimens were DCV/ASV and SOF/RBV, in 384 (97.5%) and 10 patients, respectively. The designated specialities of the doctors in charge were Hepatology, Gastroenterology alone, and qualified doctors by local governments in 329 (83.5%), 58 (14.7%), and 5, respectively. Medical collaboration was found to be presumably present in over 90% of the patients. Final virologic reponses were as follows: SVR/TR/NVR/viral breakthrough/undetermined = 343 (87.1%)/19 (4.8%)/13 (3.3%)/17 (4.3%)/2. In patients treated with DCV/ASV, SVR rates were 89.3% in whom HCV RNA mutations were determined at pretreatment, while 80.5% without its predetermination ( $P= 0.055$ ). Seventy-four percentage of the specialists in Hepatology performed pretreatment determinations of HCV RNA mutations, while 51.0% and 40.0%, in the specialists in Gastroenterology alone and qualified doctors by local governments, respectively ( $P= 0.003$ ).

Taken together, with respect to the first-generation DAAs regimens for genotype 1, the speciality of the doctors in charge affected the frequency of pretreatment determinations of HCV RNA mutations, that might cause the difference in final virologic response. The co-researcher, Dr. Kawasaki Y, demonstrated the possibility of the prefectural differences in virologic response to peginterferon-alpha and ribavirin, and published it in Drug Design Development and Therapy (2016), by secondary use of our established nation-wide interferon database.

Researchers には、分担研究者を記載する。

# (27指1301) ウイルス性肝疾患に関する全国規模のデータベース構築および肝炎治療の均てん化に資する研究(主任研究者:正木尚彦、分担研究者:川崎洋平)

## 【背景・目的】

- C型慢性肝疾患に対するインターフェロン治療に関する全国規模データベースを構築し、受療状況・治療効果に地域差がみられ、近年ほどその差がさらに拡大していることを見出した。
- 2014年以降、C型肝炎治療はインターフェロン・フリーの経口剤治療にシフトしており、多額の公費が投入されている。肝発癌抑制に関する長期効果も含めた検証が必要である。

### ペグ・リバ2剤併用療法の非著効に關与する因子

| 因子                           | B      | P値     | オッズ比  | 95%信頼区間     |
|------------------------------|--------|--------|-------|-------------|
| 女性(vs 男性)                    | -0.314 | <0.001 | 0.731 | 0.679-0.787 |
| 高齢(vs 65歳未満)                 | -0.288 | <0.001 | 0.750 | 0.689-0.815 |
| 再治療(vs 初回治療)                 | -0.454 | <0.001 | 0.635 | 0.585-0.690 |
| HCV遺伝子型1型(vs 2+3型)           | -1.169 | <0.001 | 0.311 | 0.286-0.338 |
| HCV高ウイルス量(vs 低ウイルス量)         | -1.535 | <0.001 | 0.215 | 0.179-0.259 |
| 前AST (U/L)                   | -0.001 | 0.320  | 0.999 | 0.996-1.001 |
| 前ALT低値(U/L)                  | 0.006  | <0.001 | 1.006 | 1.004-1.007 |
| 前PLT低値(x10 <sup>9</sup> /μL) | 0.020  | <0.001 | 1.020 | 1.010-1.030 |
| FIB-4 index高値                | -0.154 | <0.001 | 0.857 | 0.822-0.894 |

オッズ比: 四国<北海道<東北<関東<東海<近畿の順

地域差の拡大が示唆: 診療アクセスの問題+α?

| 地域  | B      | P値     | オッズ比  | 95%信頼区間     |
|-----|--------|--------|-------|-------------|
| 北海道 | -0.279 | 0.023  | 0.757 | 0.595-0.963 |
| 東北  | -0.216 | 0.002  | 0.805 | 0.703-0.923 |
| 関東  | -0.202 | 0.009  | 0.817 | 0.702-0.951 |
| 信越  | -0.076 | 0.440  | 0.927 | 0.764-1.124 |
| 北陸  | -0.075 | 0.392  | 0.928 | 0.783-1.101 |
| 東海  | -0.163 | 0.026  | 0.849 | 0.736-0.980 |
| 近畿  | -0.139 | 0.016  | 0.870 | 0.777-0.974 |
| 中国  | -0.113 | 0.089  | 0.893 | 0.791-1.009 |
| 四国  | -0.384 | <0.001 | 0.695 | 0.574-0.841 |
| 九州  |        |        |       |             |

(N=17,237; ロジスティック回帰分析)

経口剤治療へシフト



（様式）  
C型肝炎に対する経口ウイルス剤の治療効果判定報告書(第2版)

報告書作成日: 年 月 日  
記入日: 年 月 日

患者情報  
氏名: 性別: 年齢: 性別: 治療開始日: 年 月 日  
報告書作成日: 年 月 日

治療情報  
治療開始日: 年 月 日  
治療終了日: 年 月 日  
治療期間: 年 月 日

治療薬  
1. 経口剤:  ソフィブシール/ダクラタスビル  ソフィブシール/レディンビル  
2. 経口剤:  ソフィブシール/ダクラタスビル  ソフィブシール/レディンビル  
3. 経口剤:  ソフィブシール/ダクラタスビル  ソフィブシール/レディンビル  
4. 経口剤:  ソフィブシール/ダクラタスビル  ソフィブシール/レディンビル

治療効果判定  
1. 完全治癒:  2. 持続的ウイルス学的寛解:  3. 持続的ウイルス学的寛解なし:  4. 治療失敗:  5. 不明:

副作用  
1. 副作用あり:  2. 副作用なし:

その他  
1. その他:  2. その他:

（様式）  
C型肝炎に対する経口ウイルス剤治療の長期予後調査(第1版)

報告書作成日: 年 月 日  
記入日: 年 月 日

患者情報  
氏名: 性別: 年齢: 性別: 治療開始日: 年 月 日  
報告書作成日: 年 月 日

治療情報  
治療開始日: 年 月 日  
治療終了日: 年 月 日  
治療期間: 年 月 日

治療薬  
1. 経口剤:  ソフィブシール/ダクラタスビル  ソフィブシール/レディンビル  
2. 経口剤:  ソフィブシール/ダクラタスビル  ソフィブシール/レディンビル  
3. 経口剤:  ソフィブシール/ダクラタスビル  ソフィブシール/レディンビル  
4. 経口剤:  ソフィブシール/ダクラタスビル  ソフィブシール/レディンビル

治療効果判定  
1. 完全治癒:  2. 持続的ウイルス学的寛解:  3. 持続的ウイルス学的寛解なし:  4. 治療失敗:  5. 不明:

副作用  
1. 副作用あり:  2. 副作用なし:

その他  
1. その他:  2. その他:

あらたなデータベース構築と長期予後の検証が必要

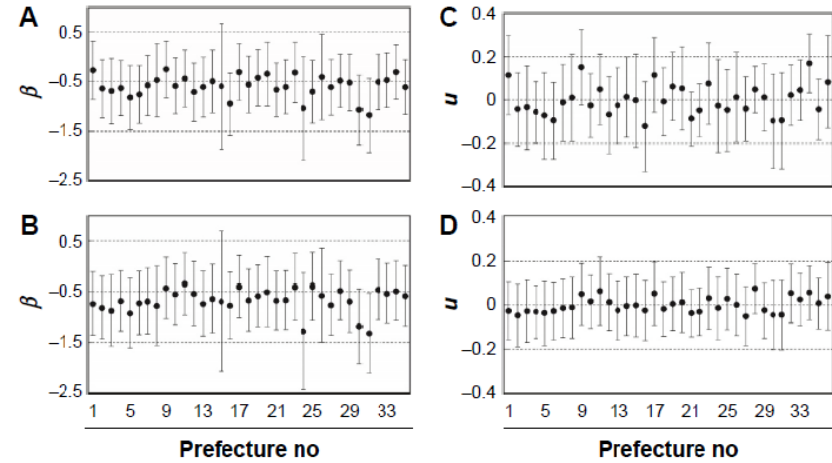
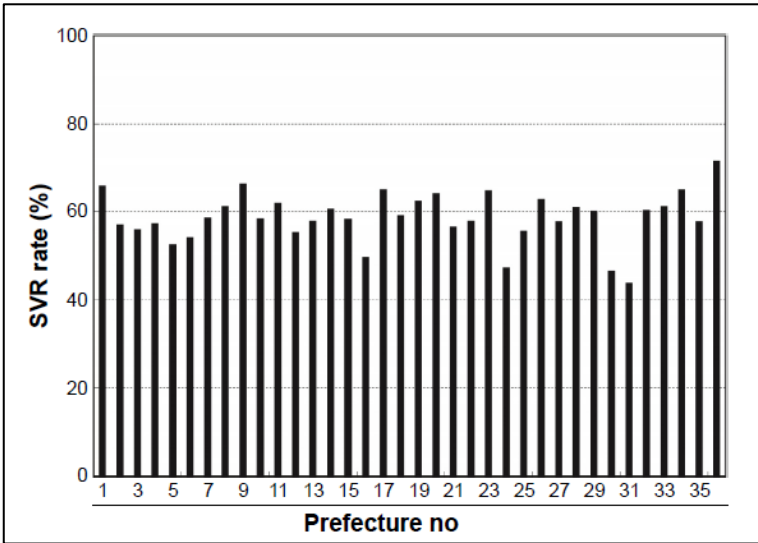
## 【平成27年度の研究成果】

1. 2016年3月以降、経口剤治療効果判定報告書の収集が開始された。
2. 予備解析(394例)の結果、遺伝子型1型に対する第一世代ダクラタスビル・アスナプレビル療法の著効率は86.7%であったが、薬剤耐性変異測定の有無により差を認めた(測定あり89.3% vs 測定なし80.5%; P= 0.055)。薬剤耐性変異測定の有無は担当医の専門性と関連していた(肝臓専門医74.1% vs 消化器病専門医のみ51.0%、自治体研修のみ40.0%; P= 0.003)。

(分担研究者: 静岡県立大学 川崎洋平)

## 【背景・目的】

- ❑ 慢性C型肝炎治療の地域差について、都道府県単位での詳細な報告はない。
- ❑ 都道府県単位の地域差を明らかにすると共に、地域差の解析において適切な統計学的モデルについて検討を行うことを目的に研究を実施した。



| Fixed-effect                     | Random-effect | AIC       | BIC       |
|----------------------------------|---------------|-----------|-----------|
| Prefecture                       | -             | 15,721.68 | 15,986.82 |
| Prefecture/confounding variables | -             | 13,845.30 | 14,161.99 |
| -                                | Prefecture    | 15,716.27 | 15,719.43 |
| Confounding variables            | Prefecture    | 13,830.92 | 13,845.17 |

Figure 2 Parameters of sustained virologic response (SVR) dispersion and quality of model fit.

Notes: (A) Model including prefecture as a fixed effect. (B) Model including prefecture and other confounding variables as fixed effects. (C) Model including prefecture as a random effect. (D) Model including prefecture as a random effect and other confounding variables as fixed effects.  $\beta$  is the fixed-effect parameter, and  $u$  is the random-effect parameter.

Abbreviations: AIC, akaike information criterion; BIC, bayesian information criterion.

## 【平成27年度の研究成果】

慢性C型肝炎治療の都道府県単位の地域差が存在する可能性を示唆した。

1. Genotype毎の解析においても同様の地域差の存在が示唆された。
2. 一般化線形混合効果モデルによる解析では、影響を及ぼす因子を考慮した際に最も当てはまりのよいモデルを提唱した。

課題番号 : 27指1301  
研究課題名 : 肝疾患診療における地域差の要因に関する研究  
主任研究者名 : 正木尚彦  
分担研究者名 : 正木尚彦

キーワード : Hepatitis C、Interferon-free、Direct Acting Antivirals、Regional disparity  
研究成果 : 本研究を遂行するために、「IFN-free 経口抗 HCV 剤治療に係る公費助成を受けた C 型肝疾患患者に関する全国規模のデータベース構築」として研究代表者が所属する国立国際医療研究センター倫理委員会での承認を得た(2015年4月24日付)。その後、自治体への協力依頼を進めており、2015年10月時点で14自治体が参加表明、6自治体が検討中となっている。治療効果判定報告書の収集は2016年3月から徐々に始まっており、すでに5自治体から732例が入力されたところである。うち4自治体394例について、平成27年度に予備解析を行った。内訳は男性144例/女性250例(63.5%)、年齢69±10歳(1型70±9歳;2型64±13歳)、慢性肝炎256例(65.0%)/肝硬変131例(33.2%)、治療薬剤はDCV/ASV 384例(97.5%)/SOF/RBV 10例であった。担当医の専門性については、肝臓専門医あり329例(83.5%)/消化器病専門医のみ58例(14.7%)/自治体主催研修会のみ5例で、大部分で肝臓専門医が関与していた。治療を受けた主たる医療機関は、肝疾患診療連携拠点病院54例/肝疾患専門医療機関(二次医療圏)190例/かかりつけ診療所(クリニック)32例/その他の医療機関(一般病院など)110例であった。医療連携の有無については、連携あり33例(8.4%)/連携なし306例(77.7%)/記載なし55例(14.0%)で、「記載なし」は恐らくは「連携なし」の消極的意思表示と考えられることから、90%以上は単独医療機関で治療されているものと考えられた。主たる医療機関と医療連携の有無には相関を認めず、医療連携の有無でウイルス学的効果に差異を認めなかった。最終的なウイルス学的効果は著効343(87.1%;1型86.7%、2型100%)/再燃19例(4.8%)/無効13例(3.3%)/viral breakthrough 17例(4.3%)/判定不能2例であった。1型に対する経口剤治療では投与前における薬剤耐性変異の存在が治療効果に影響を与えることから、1型DCV/ASV 384例について、薬剤耐性変異測定の有無と治療効果を対比したところ、著効率は測定ありの患者で89.3%、測定なしの患者で80.5%と後者で低下する傾向を認めた(P=0.055)。測定の有無は担当医の専門性と関連しており、肝臓専門医では74.1%が測定していたが、消化器病専門医のみで51.0%、自治体研修のみで40.0%と有意に低下していた(P=0.003)。肝臓専門医の占める比率は、肝疾患診療連携拠点病院、肝疾患専門医療機関、かかりつけ診療所(クリニック)、その他の医療機関で各々、83.3%、82.4%、74.1%、89.1%で、特にかかりつけ診療所(クリニック)で低率であった。

以上から、1型に対する第一世代の経口剤治療については、担当医の専門性により薬剤耐性変異測定の頻度が有意に異なっており、その結果として治療効果に差異を生じている可能性が示唆された。特に、かかりつけ診療所(クリニック)、その他の医療機関における医療連携の実施が伸び悩んでいる現状については今後の改善が望まれる。

## 研究の背景・目的:

- 慢性C型肝炎治療の地域差について、都道府県単位での詳細な報告はない
- 都道府県単位の地域差を明らかにすると共に、地域差の解析において適切な統計学的モデルについて検討を行うことを目的に研究を実施した

## 研究成果:

1. 慢性C型肝炎治療の都道府県単位の地域差が存在する可能性を示唆した
2. Genotype毎の解析においても同様の地域差の存在が示唆された
3. 一般化線形混合効果モデルによる解析では、影響を及ぼす因子を考慮した際に最も当てはまりのよいモデルを提唱した

## 今後の課題:

P/R療法以降の3剤併用療法や現在の肝炎治療の中核を為すIFNフリー療法についても症例の集積に合わせ解析を行う

論文発表: Ide K, Kawasaki Y, Yamada H, Masaki N. *Drug Des Devel Ther.* 2016; 10: 1217-1223.

学会発表: Ide K, Kawasaki Y, Yamada H, Masaki N. APASL 2016, Tokyo, February 2016.

## 研究の背景・目的:

- ❑ 慢性C型肝炎治療の費用対効果について、日本において患者データを適用した研究は行われていない
- ❑ 全国規模の患者データを費用対効果研究に適用することで、より医療現場の実情を反映した費用対効果の検討を行うことを目的に研究を実施した

## 研究成果:

1. C型肝炎患者に対するペグインターフェロン・リバビリン $\alpha$ -2b併用療法の1QALY当たりのコストは250万円と推計された
2. 従来 of 臨床試験の情報とシナリオによってパラメータを設定する方法に比べ、現在の疾患動態を反映したモデルに基づいて推計できた

## 今後の課題:

比較治療群を設定し、費用対効果の比較を行う  
患者データに含まれる他の情報の活用を行う

## 学会発表:

- Kawasaki A, Akutagawa M, Ide K, Kawasaki Y, Yamada H, Masaki N. 第36回臨床薬理学会, Tokyo, December 2016
- Akutagawa M, Kawasaki Y, Kawasaki A, Ide K, Yamada H, Masaki N. APASL 2016, Tokyo, February 2016.

研究発表及び特許取得報告について

課題番号：27A1301

研究課題名：ウイルス性肝疾患に関する全国規模のデータベース構築および肝炎治療の均てん化に資する研究

主任研究者名：正木尚彦

論文発表

| 論文タイトル   | 著者   | 掲載誌                                 | 掲載号        | 年     |
|--|--|-------------------------------------|------------|-------|
| Regional differences in hepatitis C treatment with peginterferon and ribavirin in Japan: a retrospective cohort study. | Ide K, <u>Kawasaki Y</u> , Yamada H, <u>Masaki N</u> | Drug Design Development and Therapy | 10:1217-23 | 2016年 |

学会発表

| タイトル   | 発表者  | 学会名   | 場所         | 年月       |
|--|--|---|------------|----------|
| Cost-effectiveness of IFN $\alpha$ 2b + RBV for hepatitis C: results based on the interferon database.   | Akutagawa M, <u>Kawasaki Y</u> , Kawasaki A, Ide K, Yamada H, <u>Masaki N</u>                | 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver                           | Tokyo      | 2016年2月  |
| Regional differences of hepatitis C treatment in Japan: A study using nationwide database  | Ide K, <u>Kawasaki Y</u> , Akutagawa M, Yamada H, <u>Masaki N</u>                            | 25th Asian Pacific Association for the Study of the Liver                           | Tokyo      | 2016年2月  |
| The safety of pegylated interferon $\alpha$ -2a and $\alpha$ -2b combined with ribavirin in patients with chronic hepatitis C based on the Japanese Interferon Database. | Sato I, <u>Kawasaki Y</u> , Imai T, Tanaka S, Miyaoka E, Yamada H, Shimbo T, <u>Masaki N</u> | 31st International Conference on Pharmacoepidemiology & Therapeutic Risk Management | Boston, MA | 2015年8月  |
| 慢性C型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリン併用療法の奏効率：地域差を考慮した解析.   | 井出和希、 <u>川崎洋平</u> 、内田麻貴、山田 浩、 <u>正木尚彦</u>  | 第36回日本臨床薬理学会  | 東京         | 2015年12月 |
| 慢性C型肝炎に対するペグインターフェロン・リバビリンの費用対効果.  | 芥川麻衣子、 <u>川崎洋平</u> 、川崎温子、井出和希、山田 浩、 <u>正木尚彦</u>  | 第36回日本臨床薬理学会  | 東京         | 2015年12月 |
| 慢性C型肝炎治療の地域差：全国規模のデータベースによるゲノタイプ毎の解析.  | 井出和希、 <u>川崎洋平</u> 、山田 浩、 <u>正木尚彦</u>   | 日本薬学会第136年会   | 横浜         | 2016年3月  |

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

| タイトル | 発表者 | 発表先 | 場所 | 年月日 |
|------|-----|-----|----|-----|
| 該当なし |     |     |    |     |

特許取得状況について ※出願申請中のものは( )記載のこと。

| 発明名称 | 登録番号 | 特許権者(申請者)<br>(共願は全記載) | 登録日(申請日) | 出願国 |
|------|------|-----------------------|----------|-----|
| 該当なし |      |                       |          |     |

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。