

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、Directly-acting antivirals、Regional disparity

研究成果 :

1) C型肝疾患に対する経口剤治療効果判定報告書の収集は2017年6月現在14自治体から9,682例分と急増している。これは2017年2月に厚生労働省医政局医療経営支援課と健康局がん・疾病対策課肝炎対策推進室から都道府県肝炎対策担当者あてに本研究への協力依頼に係る事務連絡を発出していただいたことのプラス効果と考えられる。主任研究者の正木は2016年10月に国府台から戸山のセンター病院中央検査部門へ異動し、本研究に係る自動読み取りシステムおよびサーバーの移設を行った(センター病院情報センター内)。現在データクレンジング作業を鋭意進めているところである(約5,200例終了)。うち、2,487例についてはすでに解析を終了している。男女比=2:3、60歳代/70歳代/80歳代=32.1%/39.6%/10.5%で80%以上(中央値70歳)、慢性肝炎:肝硬変=73.3%/25.4%。IFN治療歴あり/なし=45.2%/54.4%。肝がん既往あり:11.9%。HCV遺伝子型内訳は1型/2型=80.4%(1,999例)/19.6%。1型で薬剤耐性遺伝子測定が1448例(72.4%)に実施され、NS3/4A変異を12.2%、NS5A変異を21.3%に認めた。経口剤内訳はDCV+ASV/SOF+RBV/SOF+LDV=65.2%/19.6%/15.2%と前年度にくらべてSOF-basedのレジメが増加し、各製剤による著効率は88.3%/94.9%/95.8%であった。80%の症例に日本肝臓学会専門医が関与していた。DCV+ASV 1,621例での検討では、80.5%で薬剤耐性変異の測定が行われていたが、担当医の専門性によって測定実施率が異なる傾向を認めた(肝臓専門医81.5% vs 消化器病専門医のみ77.9%、自治体研修のみ71.0%;  $P = 0.069$ )。著効率は薬剤耐性変異測定実施の有無で有意差を認め(89.4% vs 84.0%;  $P = 0.010$ )、NS5A変異ありで有意に低下した(91.4% vs 80.7%;  $P < 0.001$ )。少なくともDCV+ASV治療においては肝臓専門医の果たす役割がきわめて重要であることが明らかとなった。今年度以降はこのデータベースに登録された患者群を対象とした肝がん発症状況を追跡調査する予定であり、特に著効例における肝がん抑制効果の検証を行うこととする。

2) さらに2016年度は、センター病院・国府台病院でSOF+LDV(1型110例)、SOF+RBV(2型24例)治療を実施した患者を対象として、治療導入早期に認められる脂質代謝異常に関するあらたな臨床研究を実施した。SOF+LDV治療では開始4週目に総コレステロール値、LDLコレステロール値が有意に上昇すること、これらの現象は各々のベースライン値が低いほどむしろ顕著であり、HCV RNAの消失とは乖離していること、等を見出しており、2016年11月に開催された第67回米国肝臓学会(ボストン)で発表した。治療終了後48週間までのデータ収集を終了しており、早期に論文を刊行する。

3) 分担研究者の川崎は研究代表者がこれまで構築した全国規模データベースの二次利用として、ウイルス性肝疾患治療の有効性・安全性、および費用対効果に関する検討を行い、以下の知見を得た。①慢性C型肝炎治療(P/R療法)の安全性について地域を加味した解析を行い、ペグインターフェロンの種類による安全性の差は認められないことを示した。②慢性C型肝炎治療(P/R療法)の有効性についてゲノタイプ1型、2型のいずれにおいても地域差が存在している可能性を示唆した。③慢性C型肝炎ゲノタイプ1型患者へのペグインターフェロン $\alpha$ 2b+リバビリン2剤併用治療(48週間)は1 QALY(質調整生存年)あたり約250万円であることを示した。④慢性C型肝炎ゲノタイプ1型患者へのペグインターフェロン $\alpha$ 2b+リバビリン2剤併用治療とペグインターフェロン+リバビリン+テラプレビル3剤併用療法とを比較し、予想に反して後者の方で治療からの脱落が少ないことを見出したが、これには肝臓専門医の関与などが寄与した可能性が示唆された。

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, Directly-acting antivirals, Regional disparity

Abstract :

1. We have now constructed nation-wide database of interferon-free treatment with directly-acting antivirals (DAAs) for chronic hepatitis C. Up to June, 2017, as many as 9,682 reports were collected from 14 prefectures, being accelerated after the Government notifications in February, 2017. Among of them, the primary analysis was done for 2,487 reports. 1) The demographic features were as follows: male-to-female ratio = 2:3; median age 70 y.o. (in sixties/in seventies/in eighties = 32%/40%/11%); chronic hepatitis/liver cirrhosis = 73.3%/25.4%; IFN therapy experienced, 54.4%; History of HCC, 11.9%; HCV Gt 1/Gt 2 = 80.4% (1,999 patients [pts])/19.6%; HCV mutations were measured in 1,448 pts among Gt 1-infected pts (72.4%), and NS3/4A and NS5A mutations were detected in 12.2% and 21.3%, respectively. 2) The treatment regimens: DCV+ASV/SOF+RBV/SOF+LDV = 65.2%/19.6%/15.2%. Eighty percent of the pts were treated by the hepatologists designated by the Japan Society of Hepatology. As for 1,621 pts treated with DCV+ASV, HCV mutations were measured in 80.5%, whose proportions tended to be different according to doctors' specialty (81.5%, 77.9% and 71.0%, in designated hepatologists, designated gastroenterologists and others, respectively ( $P = 0.069$ )). Presence of NS5A mutations significantly decreased SVR rates (91.4% vs 80.7%,  $P < 0.001$ ). The long-term effect of DAAs on hepatocarcinogenesis, especially in the pts with SVR, would be investigated from now on. (*Submitted to Annual Meeting of American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD), 2017*)

2. In the fiscal year 2016, we have investigated the effects of interferon-free treatment on serum cholesterol levels and found that those were different between the two SOF-based regimens. With SOF+LDV regimen, serum levels of total cholesterol and LDL cholesterol were significantly increased within as early as 4 weeks of treatment, especially in pts whose baseline levels of them were relatively lower. These phenomena were perfectly dissociated with the disappearance of serum HCV RNA. These results were reported in 67<sup>th</sup> Annual Meeting of AASLD in Boston last November.

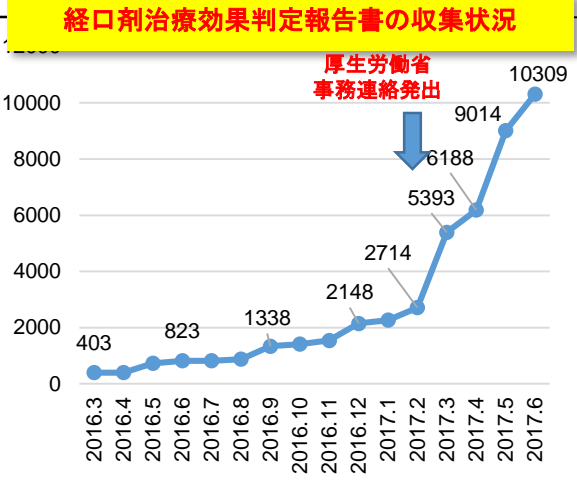
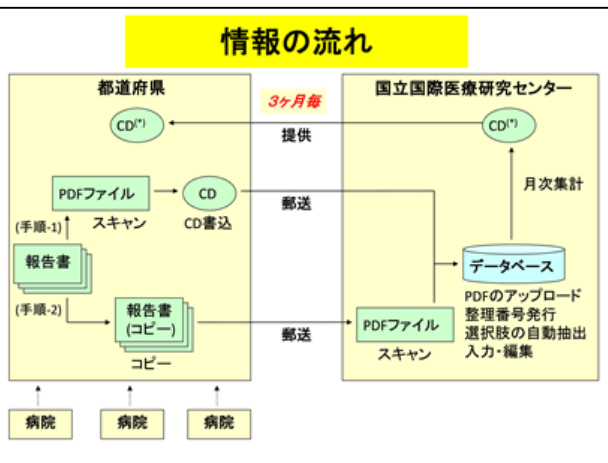
3. The collaborator, Dr. Kawasaki (University of Shizuoka, then Kyoto University) evaluated the cost-outcome description of peginterferon plus ribavirin (PEG-IFN- $\alpha$ 2b+RBV) treatment in HCV-infected pts, using our previously constructed IFN database. Simulations were based on a Markov model. They estimated 2.5 millions JPY per Quality Adjusted Life Year (QALY) in 48-week PEG-IFN- $\alpha$ 2b+RBV treatment for a period of 10 years. Usefulness of our real-world data could be confirmed by their precise and instructive way of statistical analyses (*Published in Biol Pharm Bull 40:594-597, 2017*).

# (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)

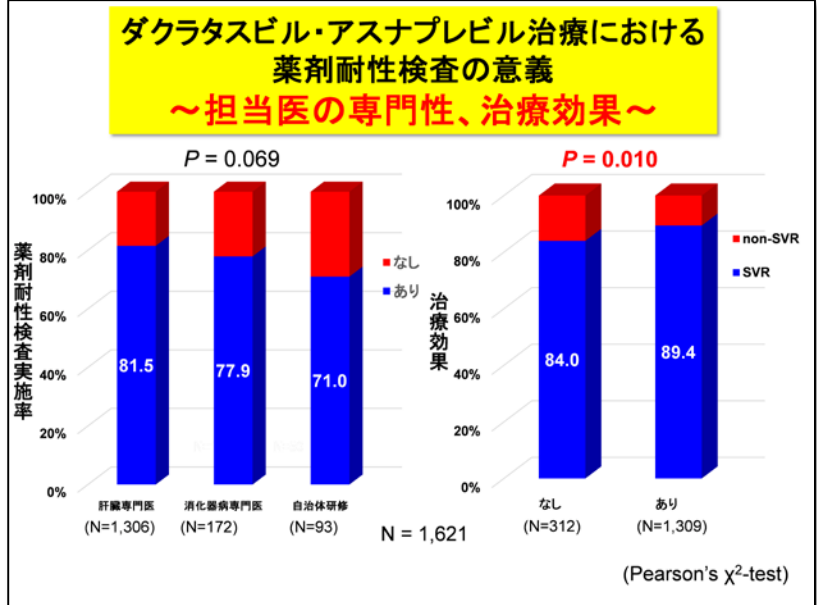
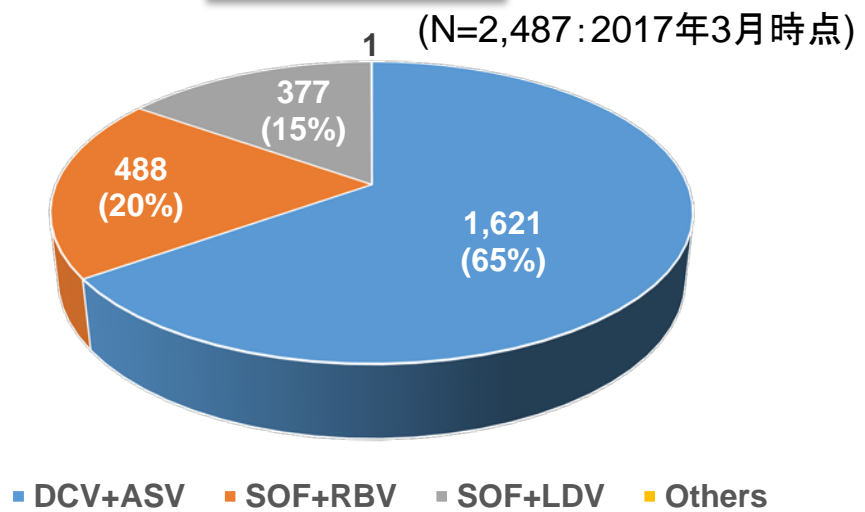
## 【背景・目的】

- 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。

あらかたデータベース構築と長期予後の検証が必要



## 経口剤の種類



## 【平成28年度の研究成果(主任 正木)】

1. 経口剤治療効果判定報告書の収集は順調に進んでおり、すでに1万例を超えた。
2. 予備解析(2,487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88.3%であったが、薬剤耐性変異測定の有無により差を認め(測定あり89.4% vs 測定なし84.0%;  $P = 0.010$ )、NS5A変異ありで有意に低下した(91.4% vs 80.7%;  $P < 0.001$ )。薬剤耐性変異測定の有無は担当医の専門性と関連する傾向を認めた(肝臓専門医81.5% vs 消化器病専門医のみ77.9%、自治体研修のみ71.0%;  $P = 0.069$ )。

Masaki N, Yanase M, Nozaki Y, Mikami S, Korenaga M, Kanto T. Roles of designated hepatologists on treatment of chronic hepatitis C patients with directly-acting antivirals: Evidences based on nation-wide, real-world database in Japan. (*Submitted*)

## (27指1301) 全国規模肝炎データベースの二次利用に関する研究(分担 川崎)

### 【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。

## 【平成28年度の研究成果(分担 川崎)】

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、費用対効果は高いといえる。
2. 従来の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。

Akutagawa M, Kawasaki Y, Kawasaki A, Ide K, Yamada H, Masaki N. Cost-outcome description of PEG-IFN- $\alpha$ 2b+RBV for hepatitis C: Results based on the interferon database. *Biological and Pharmaceutical Bulletin* 40(5): 594-597, 2017.

# (27指1301) ①肝疾患診療における地域差の要因に関する研究(分担研究者:正木尚彦)

## 【背景】

- 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いるが、同様の状況が生じていないかの検証は未だ行われていない。

## 【目的】

- 現在構築を進めている経口剤治療データベースを用いて、治療効果における自治体間差の有無、薬剤耐性変異測定の有無の影響等について検討する。

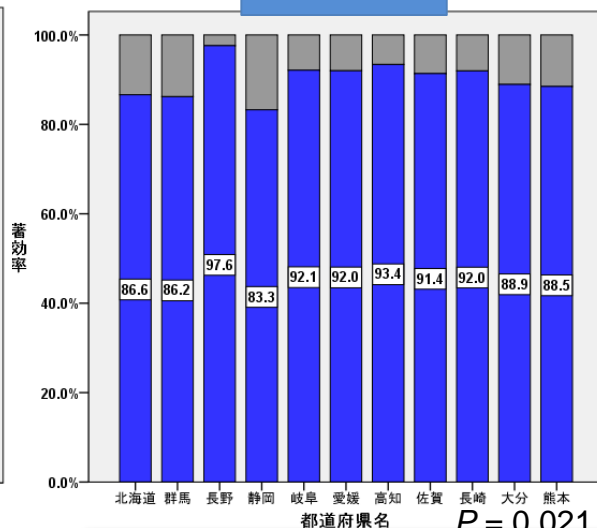
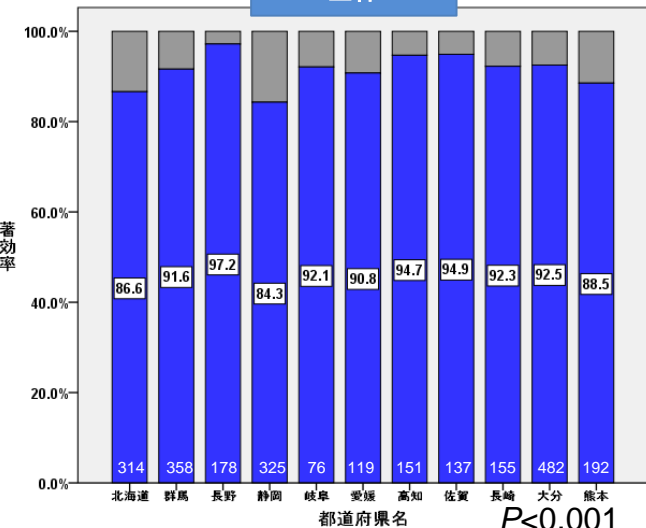
結果:2017年3月時点で解析し得た11自治体2,487件、特に第1世代のDCV+ASV治療について検討。

各自治体における著効率

全体

DCV+ASV

DCV+ASV治療の非著効に關与する因子



因子	P値	Odd's ratio	95% C.I.
1. 都道府県	0.082		
北海道	reference		
静岡	0.016	2.068	1.145 – 3.735
2. IFN治療歴			
あり(vs なし)	0.033	1.514	1.034 – 2.216
3. NS5A変異			
あり(vs なし)	<0.001	2.592	1.712 – 3.924

ロジスティック回帰分析(N=1,241)

著効率に自治体間差あり

著効率に自治体間差あり; SOF+RBV/  
SOF+LDVでは自治体間差なし

多変量解析の結果、IFN治療歴のないこと、NS5A変異のないことはDCV+ASV治療による著効に寄与し、さらに自治体間差も影響する可能性が示唆された。

# (27指1301) ②C型肝炎に対する経口剤治療時における高コレステロール血症発症メカニズムの解明(分担研究者:正木尚彦)

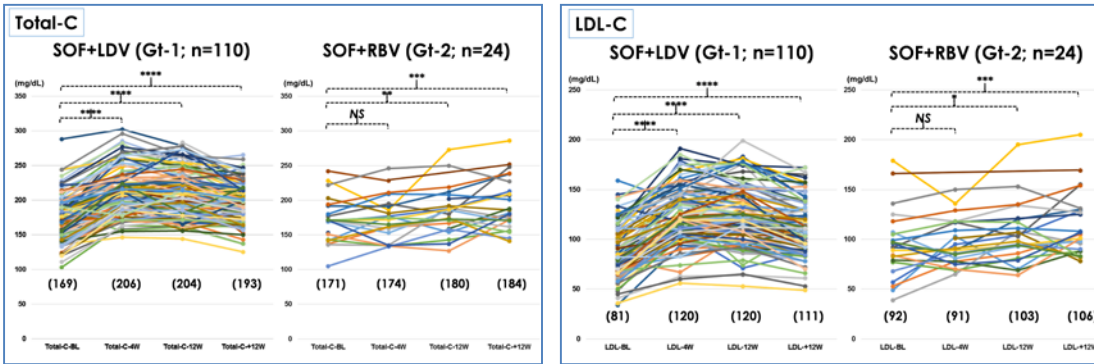
**背景と目的:** ソホスブビル+リバビリン(SOF+RBV)治療が開始4週目に血清LDL-C値を有意に上昇させることが報告され、その機序としてC型肝炎ウイルス(HCV)による脂質代謝異常がウイルス排除に伴い解除された可能性が示唆されている。  
SOF市販後の期間が短いわが国における実態は明らかではない。

**対象:** センター病院・国府台病院でSOFを含む経口剤治療を受けたC型肝炎患者

**方法:** ソホスブビル+レジパスビル(SOF+LDV: 1型、110例)、ソホスブビル+リバビリン(SOF+RBV: 2型、24例)治療の導入時、4週目、12週目(終了時)、終了後12週目(効果判定時)における総コレステロール値、LDL-C値、HDL-C値等を測定し、その動態を検討した。

## 結果:

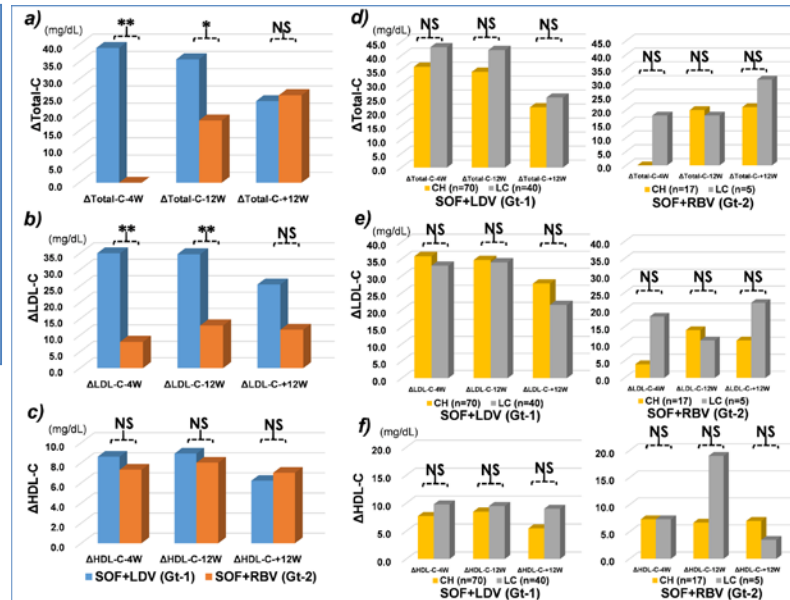
Total-C/LDL-Cの推移



**SOF+LDVはSOF+RBVに比べてTotal-C/LDL-C値を有意に早くかつ大きく上昇させた。尚、血清HCV量は開始4週目に大部分の症例で消失していた(84.5%、91.7%)。**

**開始4、12週目の変化量はSOF+LDVにおいて有意に大きかった。その反応性には臨床病期(慢性肝炎 vs 肝硬変)による差を認めなかった。**

ΔTotal-C/ΔLDL-Cの推移(治療薬剤別、肝病態別)



(2016.11. 第67回米国肝臓学会にて発表)

## 研究の背景・目的:

- 慢性C型肝炎治療におけるテラプレビル3剤併用療法(T/PR)について、実臨床での安全性に関するアウトカムの評価は十分になされていない
- 有害事象による治療からの脱落を指標として従来の2剤併用療法(PR)との比較を行う他に、脱落のリスクファクターの探索を行うことで、実臨床でのT/PRの安全性を評価することを目的とした

## 研究成果:

1. PRに比較してT/PRで治療から脱落しにくいことが示唆されたが、専門医の関与など未知の因子が影響している可能性がある<sup>1)</sup>
2. 脱落のリスクファクターとして、性別(女性)、年齢(62歳以上)、AST(59 IU/L以上)、血小板数(14.8万 / $\mu$ L未満)が抽出された<sup>2)</sup>
3. 保有するリスクファクター数が増えるほど脱落しやすく、また早期に脱落する傾向が認められた<sup>2)</sup>

## 今後の課題:

T/PRについては有効性や各アウトカムの地域差について検討し、IFNフリー療法についても症例の集積に合わせ同様の解析を行う

論文発表: 1) Iketani R, Ide K, Yamada H, Kawasaki Y, Masaki N. *Biol Pharm Bull.* 2017; 1: 687-692.

2) Ide K, Kawasaki Y, Iketani R, Masaki N. *Biol Pharm Bull.* 2017; 1: 645-649.

## 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、費用対効果は高いといえる
2. 従来の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:

IFNフリー療法についても症例の集積に合わせ、比較治療群を設定した費用対効果の検討を行う

## 論文発表:

• Akutagawa M, Kawasaki Y, Kawasaki A, Ide K, Yamada H, Masaki N. Biol Pharm Bull. 2017; 1: 594-597



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 in both genotype 1 and genotype 2: A retrospective cohort study.	K. Ide, Y. Kawasaki, K. Iketani, N Masaki	Biological and Pharmaceutical Bulletin	39(9)	2016
Comparison of the safety profile of pegylated interferon $\alpha$ -2a and $\alpha$ -2b administered in combination with ribavirin for chronic hepatitis C infection: A real-world retrospective cohort study.	K. Ide, I. Sato, T. Imai, H. Phil, H. Yamada, Y. Kawasaki, N. Masaki	Biological and Pharmaceutical Bulletin	39(12)	2016
Cost-outcome description of PEG-IFN- $\alpha$ 2b+RBV for hepatitis C: Results based on the interferon database.	M. Akutagawa, Y. Kawasaki, A. Kawasaki, K. Ide, H. Yamada, N. Masaki	Biological and Pharmaceutical Bulletin	40(5)	2017
The safety profile of telaprevir-based triple therapy in clinical practice: a retrospective cohort study.	K. Iketani, K. Ide, H. Yamada, Y. Kawasaki, N Masaki	Biological and Pharmaceutical Bulletin	40(5)	2017
Risk factors for treatment discontinuation caused by adverse events when using telaprevir, peginterferon, and ribavirin to treat chronic hepatitis C: A real-world retrospective cohort study.	K. Ide, Y. Kawasaki, K. Iketani, N. Masaki	Biological and Pharmaceutical Bulletin	40(5)	2017
肝疾患相談・支援センター相談員研修会のプログラム開発に向けて-研修会参加者の課題より-	北山裕子、正木尚彦	肝臓	58(5)	2017

研究発表及び特許取得報告について

学会発表

タイトル	発表者	学会名	場所	年月
Effects of interferon-free treatment on serum cholesterol levels are different between the two sofosbuvir-based regimens in chronic HCV-infected patients.	Masaki N, Korenaga M, Yanase M, Nozaki Y, Mikami S, Aoki Y, Imamura M, Murata K, Kanto T, Mizokami M	The 67th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases	Boston	2016年11月
C型肝炎インターフェロン治療の完遂率・著効率における地域間差に関する検討.	正木尚彦、川崎洋平、考藤達哉、溝上雅史	第20回日本肝臓学会大会 (JDDW2016)	神戸	2016年11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) (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