

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医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  
キーワード : C型肝炎、インターフェロン・フリー、経口剤治療、均てん化、地域差  
研究目的 : わが国の肝炎ウイルスキャリアは約 210~280 万人と推定されている。これまで肝疾患領域における全国規模データベースと言えるものは、日本肝癌研究会による全国原発性肝癌追跡調査を除いてきわめて少数である。その理由として、全国規模で患者情報を収集かつ集約するシステムが存在せず、かつ、人的・財政的資源の問題から継続的維持がきわめて困難であったことが挙げられる。申請者らは、2009 年度から 3 年間厚生労働科学研究「肝炎に関する全国規模のデータベース構築に関する研究」を、さらに 2012 年度から 3 年間「肝炎に関する全国規模のデータベースを用いた肝炎治療の評価及び肝炎医療の水準の向上に資する研究」を遂行し、全国 38 都道府県肝炎対策担当部署の協力を得て I F N 医療費助成を受けた B 型・C 型肝炎患者の治療効果判定報告書の収集・解析を行った (2016 年 7 月時点で計 29,386 例)。これまでの検討では、I F N 治療を受ける C 型肝炎患者の一層の高齢化とともに、高齢者での著効率低下・副作用中止率の上昇が確認された。さらに、高齢患者の比率、再治療導入の比率、投与完遂率、ウイルス学的治療効果等に明らかな地域差が認められ、その要因として診療アクセス面での課題の存在が示唆された。

ところで、2014 年 9 月から経口剤のみの I F N フリー治療が C 型肝炎疾患に対して開始されているが、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と推定される。しかし、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、I F N に加えて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について、専門医関与の是非も含めてより詳細な検討を進めることとする。

研究成果 (3 年間) :

1. 分担正木 (国立国際医療研究センター) :

1) I F N フリー経口剤治療が 2014 年 9 月から導入されたことを受けて、全国自治体に協力依頼をして治療効果判定報告書の収集・解析事業 (一次調査) を 2015 年度から開始した。2016 年度初頭は協力自治体数も一桁で収集数はきわめて緩やかに増加する程度であったが、2017 年 2 月に厚生労働省医政局および健康局から、自治体肝炎対策担当部署あてに本研究への協力依頼に関する事務連絡を發出していただいたところ急速に増加し、2017 年 6 月には 1 万例を超え、2018 年 3 月には 13,655 例に達した。協力自治体数も 17 自治体に伸びている。尚、経口剤治療は著効率が 95% 前後に上昇しているため、短期的効果の検討のみではインパクトに乏しいため、著効後の肝発がん抑制効果に関する二次調査を 2017 年 12 月から並行して実施している。現時点で 2,236 件を回収済みで解析中である。

2) 一次調査の解析結果 :

①背景因子 : 経口剤の保険承認時期はダクラタスビル/アスナプレビル (DCV/ASV : 1 型、24 週) が 2014 年 7 月、ソホスブビル/リバビリン (SOF/RBV : 2 型、12 週) が 2015 年 3 月、ソホスブビル/レジパスビル (SOF/LDV : 1 型、12 週) が 2015 年 7 月と続いたことから、治療効果判定時期 (治療終了 12~24 週目) を迎えた患者に関する報告書の回収は 2015 年度以降に本格化した。本研究終了時点 (2018 年 3 月末) までに DCV/ASV 6,007 例、SOF/RBV 3,126 例、SOF/LDV 4,242 例のデータベースを構築している。各経口剤治療における肝硬変患者の頻度は順に 24.5%、12.4%、14.9%、IFN 治療歴は順に 45.8%、

28.8%、36.9%、肝臓癌の既往は順に12.1%、5.3%、8.1%で、いずれもDCV/ASV治療における頻度が最も高かった。

登録患者の背景を肝病態で2群に分けて検討すると、慢性肝炎10,868例、肝硬変2,524例であった。両群ともに女性が多く(55%)、年齢は後者で4.0歳高齢であった。IFN治療歴は前者で37.6%、後者で44.5%、また肝臓癌の既往は前者で4.7%、後者で28.8%と、いずれも後者で有意に高率であった。FIB-4 indexは前者で3.32、後者で7.44( $P < 0.001$ )。HCVゲノタイプは後者で1型の比率が高かった(75.2%対84.4%、 $P < 0.001$ )。経口剤の種類はDCV/ASVの頻度が前者41.0%、後者58.4%と肝硬変に多く用いられていたが、これはDCV/ASVが最も早く(2014年7月)保険承認されたことから、より病態の進んだ肝硬変患者が多く待機しDCV/ASV治療を受けたためと考えられる。

②肝病態がウイルス学的効果に与える影響(経口剤種類別) :

DCV/ASV、SOF/RBV、SOF/LDVの著効率は順に87.9%、93.7%、96.0%であった。慢性肝炎と肝硬変で層別すると順に、88.0%対87.6%(有意差なし)、94.4%対88.9%( $P < 0.001$ )、96.4%対93.8%( $P < 0.001$ )で、SOF-basedの治療では肝硬変で有意に著効率の低下を認めた。

③HCV NS5A領域遺伝子変異測定の意義: 1型HCVのNS5A領域(L31、Y93)には経口剤未治療例の約20%において遺伝子変異が存在し、NS5A抑制剤に対して抵抗性を示すことが知られている。特に、第1世代経口剤DCV/ASVでは遺伝子変異ありの症例で著効率が有意に低下することが臨床試験で確認されたことから、日本肝臓学会C型肝炎治療ガイドラインではDCV/ASV承認後速やかに治療開始前のNS5A遺伝子変異測定を必須とした経緯がある。そこで、実臨床における診療プラクティスでどの程度遵守されていたかの検証はきわめて重要と考えられる。NS5A遺伝子変異測定あり4,527例(DCV/ASV全体の75.9%)のうち、変異なし(野生型)3,710例(82.0%)、変異あり817例(18.0%)で既報どおりであった。これにNS5A遺伝子変異測定なし1,444例(DCV/ASV全体の24.1%)を加え、各々の著効率をみると90.8%、79.8%、84.9%で、有意差を認めた( $P < 0.001$ )。さらに、NS5A遺伝子変異測定率について、担当医の専門性で層別してみると、肝臓専門医では78.0%、消化器病専門医では64.4%、自治体認定医では60.1%と後2者では有意に低下していた。従って、肝臓専門医はより積極的に測定することにより、DCV/ASV治療を回避していたものと想定された。同様の結果はSOF/LDV治療においても認められた(データ割愛)。

④経口剤治療における肝臓専門医の関与:2014年1,269例、2015年8,580例、2016年3,261例のうち、担当医が肝臓専門医であった比率は順に87.4%、84.0%、76.1%で、経年的に有意に低下していた( $P < 0.001$ )。

⑤経口剤治療効果における地域差の有無:ロジスティック回帰分析による予備検討では、DCV/ASV治療に関して著効率の劣る自治体の存在が示唆される結果を得たが、今後症例数の増加を待って再解析する予定である。

2. 分担川崎(静岡県立大学→京都大学→千葉大学と所属先が変更):「全国規模肝炎データベースの二次利用に関する研究」を分担研究テーマとし、研究代表者が構築したIFN治療に係るデータベースのうち、特に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(T/PR)について以下の検討を行った。

1) 65歳以上の患者におけるT/PR治療の治療中止率:ペグインターフェロン/リバビリン(PR)治療と比較した結果、T/PR治療ではより治療から脱落しにくいことが示唆されたが、T/PR治療では全例で肝臓専門医が関与した、等の未知の因子が影響している可能性が示唆された。

2) T/PR 治療中止率における自治体間差の有無：T/PR の脱落割合について、都道府県間でばらつきが認められた。また、このばらつきを評価するために有用なモデルを作成し、論文発表した。

3) テラプレビル3剤併用療法(T/PR)の費用対効果:T/PRはPRと比較し、約0.27QALY(Quality Adjusted Life years)の延長に対し、生涯費用で約50万円の減少が見込まれ、PR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。

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ことは、これらの新手法の発展性・将来性を裏付ける研究成果であると評価している。

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 :

**【Aim】** At present, the numbers of hepatitis virus carriers in Japan are estimated to be around 2.1 to 2.8 millions. So far, there are few nation-wide databases in the field of liver diseases, except for the nationwide follow-up survey of primary liver cancer in Japan conducted by Liver Cancer Study Group of Japan. We have been constructing a nation-wide database of interferon-free treatment with directly-acting antivirals (DAAs) for chronic hepatitis C, supported by the grant-in-aid of National Center for Global Health and Medicine (27A1301), in real-world clinical settings. The main purposes of our study are as follows: 1) To clarify the short-term outcome of DAAs therapy in Japan, 2) To investigate how much extents of inhibitory effects on hepatocarcinogenesis, as the long-term outcome of DAAs therapy, and 3) To evaluate the present status of contributions of hepatologists designated by Japan Society of Hepatology as well as that of standardization regarding DAAs therapy.

**【Results】**

1. Achievements of Dr. Naohiko Masaki (Laboratory Testing Department, National Center for Global Health and Medicine)

1) We started the project to collect the reports which are filled up by doctors and linkably anonymized at the local governments office since the fiscal year 2015, and to analyze the short-term outcome of DAAs therapy in clinical settings. Thanks to the administrative circular by Health Policy Bureau and Health Service Bureau of Ministry of Health, Labour and Welfare in February 2017, the collection of the reports has been dramatically accelerated. The numbers of the reports reached over 10 thousands in June 2017, and 13,655 in March 2018, the end of the fiscal year 2017. The numbers of the cooperation municipality are now 17. We also started the secondary survey concerning the inhibitory effects on hepatocarcinogenesis after sustained virologic response (SVR) to DAAs therapy, since December 2017. At present, as many as 2,236 secondary questionnaires have already been collected (*in progress*).

2) The results of the primary survey:

①Demographic features: At the end of the fiscal year 2017, the details of the DAAs regimens were as follows: daclatasvir and asunaprevir (DCV/ASV for genotype 1, 24 weeks), 6,007 cases; sofosbuvir and ribavirin (SOF/RBV for genotype 2, 12 weeks), 3,126 cases; sofosbuvir and ledipasvir (SOF/LDV for genotype 1, 12 weeks), 4,242 cases. The prevalence of liver cirrhosis in each DAAs regimen was 24.5%, 12.4%, and 14.9%, respectively. The past history of interferon therapy and hepatocellular carcinoma (HCC) treatment were demonstrated at 45.8% and 12.1% in DCV/ASV; 28.8% and 5.3% in SOF/RBV; 36.9% and 8.1% in SOF/LDV.

As for the comparison between chronic hepatitis (CH, n = 10,868) and liver cirrhosis (LC, n = 2,524), the median age was 4.0 years older in LC group; the proportions of experienced interferon

therapy were higher in LC group (37.6% vs 44.5%), and the incidence of HCC was also higher in LC group (4.7% vs 28.8%). The rates of genotype 1 HCV infection were 75.2% and 84.4%, in CH and LC group, respectively ( $P < 0.001$ ). The use of DCV/ASV regimen was preferred in LC group (41.0% vs 58.4%), suggesting many patients with more advanced liver diseases had waited for this first-generation of DAAs therapy.

②The effects of the liver fibrosis stages on virologic response to each DAAs therapy:

The SVR rates were 87.9%, 93.7%, and 96.0%, in DCV/ASV, SOF/RBV and SOF/LDV, respectively. After the stratification by liver fibrosis stages, CH or LC, the SVR rates were 88.0% and 87.6% in DCV/ASV (*NS*), 94.4% and 88.9% in SOF/RBV ( $P < 0.001$ ), and 96.4% and 93.8% in SOF/LDV ( $P < 0.001$ ). Hence, it was suggested that SVR rates of SOF-based DAAs therapy might be decreased in patients with LC.

③The clinical utility to measure HCV NS5A mutations:

It is well known that around 20% of the patients infected with genotype 1 HCV have the viral mutations in NS5A region (L31, Y93), resulting in resistance to NS5A inhibitors. Especially in DCV/ASV regimen, these mutations significantly decreased the SVR rates in the phase III clinical trial performed in Japan. Under these circumstances, Japan Society of Hepatology urged the doctors-in-charge to measure these mutations before use of DCV/ASV regimen. We attempted to evaluate how faithfully this recommendation was protected in real-world clinical settings. Among 6,007 cases treated with DCV/ASV regimen, NS5A mutations measurement was done in 4,527 cases (75.9%), and mutated HCV was found in 817 cases (18.0%). The SVR rates were 90.8%, 79.8% and 84.9%, in the cases with negative mutations, positive mutations and no measurement, respectively ( $P < 0.001$ ). It was of interest that such faithfulness was perfectly dependent on the speciality of the doctors-in-charge. The rates of NS5A mutations measurement were 78.0%, 64.4% and 60.1%, in designated hepatologists, designated gastroenterologists, and local government certified physicians ( $P < 0.001$ ). It can be speculated that the designated hepatologists might have the more favorable clinical practice to avoid DCV/ASV regimen by actively measuring NS5A mutations. The similar tendency was also confirmed in SOF/LDV regimen in this cohort (data not shown).

④The contributions of designated hepatologists in DAAs therapy:

The rates of the designated hepatologists among the doctors-in-charge in the fiscal year 2014 ( $n = 1,269$ ), 2015 ( $n = 8,580$ ) and 2016 ( $n = 3,261$ ) were 87.4%, 84.0%, and 76.1%, respectively, demonstrating significant decline over time ( $P < 0.001$ ).

2. Achievements of Dr. Youhei Kawasaki (Department of Pharmacoepidemiology, Graduate School of Medicine and Public Health, Kyoto University, then Chiba University, School of Medicine)

The main subjects of his study were “Secondary use of nation-wide database”, and in this research project, he had analyzed the utility and adverse events of pegylated interferon/ribavirin/telaprevir (T/PR) triple therapy ( $n = 1,334$ ), using our previously constructed nation-wide database regarding interferon therapy ( $n = 25,989$ ; December 2009~August 2015).

1) To compare the rate of treatment discontinuation due to adverse events for T/PR and pegylated interferon-alfa-2b and ribavirin (PR) therapy for the treatment of HCV infection in patients over the age of 65 years, in Japan. Retrospective analysis of the health data of patients over the age of 65 years treated for a HCV infection genotype 1 using T/PR or PR therapy, from 38 prefectures in Japan. The primary outcome was the rate of treatment discontinuation due to adverse events for T/PR and PR. The secondary outcome was to evaluate the prevalence and type of adverse events during the treatment period that resulted in treatment discontinuation for both therapies. For comparison, the T/PR and PR populations were matched using the propensity score method, and adjusted odds ratios (ORs) for treatment discontinuation calculated by multivariate logistic regression analysis. The study group included 1,330 patients, 328 in the T/PR group and 1,002 in the PR group. The rate of treatment discontinuation due to adverse events in the matched population was lower for T/PR (19.82%) than PR (35.98%) therapy (adjusted OR, 0.418; 95% confidence interval, 0.292–0.599;  $p < 0.01$ ). Malaise was the principal cause of treatment discontinuation in both groups (T/PR, 30.77%, and PR, 42.37%). Using real-world health data of elderly individuals in Japan, we identified a lower rate of treatment discontinuation for T/PR than PR. Our outcomes provide information for a segment of the population that is generally excluded for clinical trials.

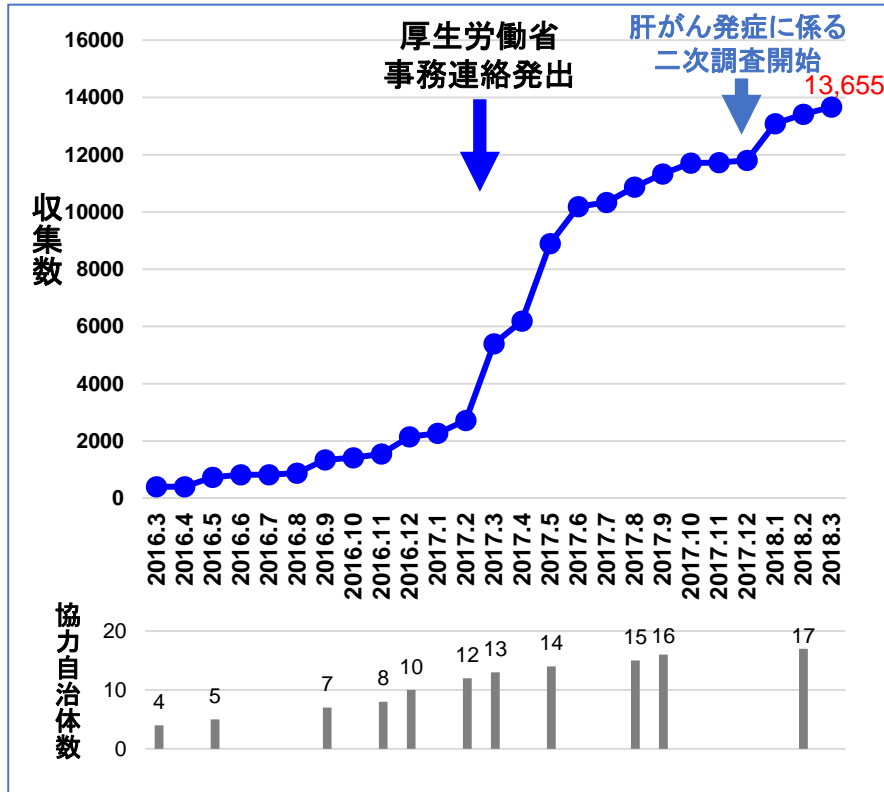
2) To assess regional differences in the safety outcomes of T/PR therapy in Japan and evaluate a suitable generalized linear mixed model for estimating regional differences. Among the registered 25,989 patients, 1,591 from 18 prefectures were included as the study population. The dropout rate ranged from 7.0 to 23.1% among 17 prefectures. The model considering prefecture as a random-effect and identifies confounding factors as fixed-effects showed the best-fit for the data based on both the Akaike information criterion (AIC: 1,108.06) and Bayesian information criterion (BIC: 1,113.41).

3) We evaluated the cost-outcome description of T/PR therapy in HCV-infected patients. Simulations were based on a Markov model. The cohorts were set using data from the registry and we assumed a societal perspective for the calculation of costs. The dose and drug cost were chosen based on the Japanese Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection or package inserts. The simulations were performed for a period of 60 years with 2% discount rate. We estimated cumulative cost reduction of 0.5 million JPY for prolongation of 0.27 Quality Adjusted Life Year (QALY) with T/PR, as compared with PR. The results of this study more closely reflect a real-world clinical situation compared to the widely used randomized clinical trial method, which estimates clinical trial results and scenarios.

# 「C型肝炎患者に対するIFN-free経口剤治療の抗ウイルス効果および肝発癌抑制効果に関する研究」(27指1301 分担正木)

正木班

## 1. 経口剤治療効果判定報告書の収集状況



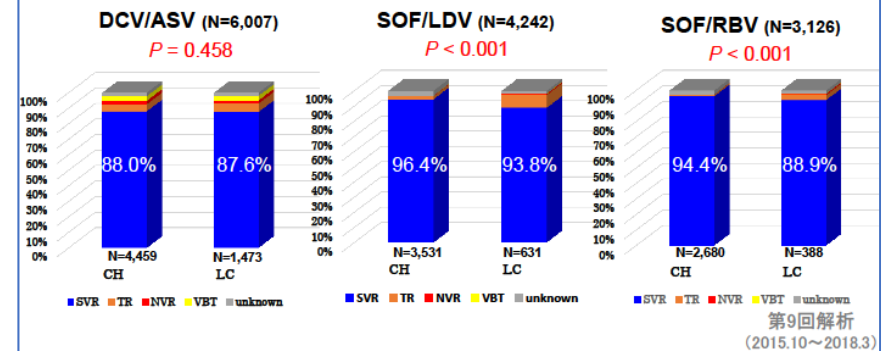
- ・2017年2月に厚生労働省から自治体肝炎対策担当部署あてに本研究への協力依頼に関する事務連絡を発出していただき、収集数は急増した。
- ・2017年12月からは「著効後の肝がん発症状況に係る二次調査(治療終了後2年毎に実施予定)」を開始し、11自治体から2,236件回収済みで現在解析中である(2018年5月時点)。

## 2. 登録患者の背景(慢性肝炎と肝硬変の比較)

因子	慢性肝炎 (N=10,868)	肝硬変 (N=2,524)	P値
1. 性別(男:女)	4,939:5,927 [54.5%]	1,127:1,395 [55.3%]	N.S.
2. 年齢(歳:平均±標準偏差)	65.5±11.4	69.5±9.4	<0.001
3. IFN治療歴(あり:なし)	4,085 [37.6%]:6,734	1,123 [44.5%]:1,388	<0.001
4. HCC既往(あり:なし)	508 [4.7%]:10,215	726 [28.8%]:1,765	<0.001
5. 開始時AST(U/L)	48.4±33.3	63.0±33.9	<0.001
6. 開始時ALT(U/L)	50.8±46.3	54.4±36.1	<0.001
7. 開始時PLT(万/μL)	16.5±6.2	9.7±4.2	<0.001
8. FIB-4 index	3.32±2.62	7.44±5.06	<0.001
9. HCV genotype (1型:2型:判別不能:不明)	8,168:2,669:16:8 [75.2%:24.6%]	2,219:388:5:2 [84.4%:15.4%]	<0.001
10. HCVウイルス量 (LogIU/mL)	5.95±0.86	5.83±0.86	<0.001
11. DAAs (DCV/ASV:SOF/LDV:SOF/RBV:OMV/PPV/r)	4,459:3,531:2,680:163 [41.0%:32.5%:24.7%]	1,473:631:388:29 [58.4%:25.0%:15.4%]	<0.001

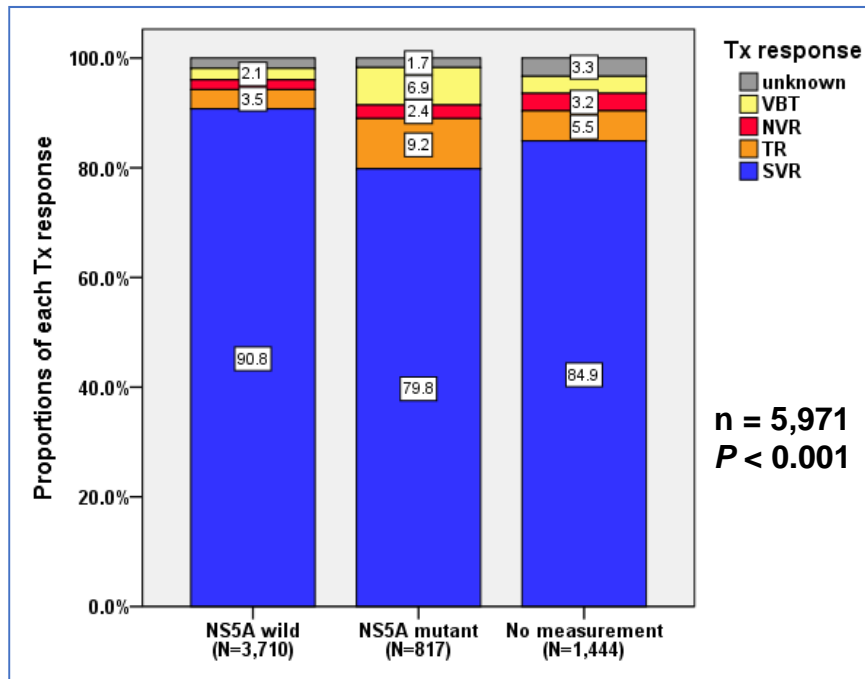
第9回解析 (2015.10~2018.3)

### 肝病態がウイルス学的効果に与える影響(DAAs別)



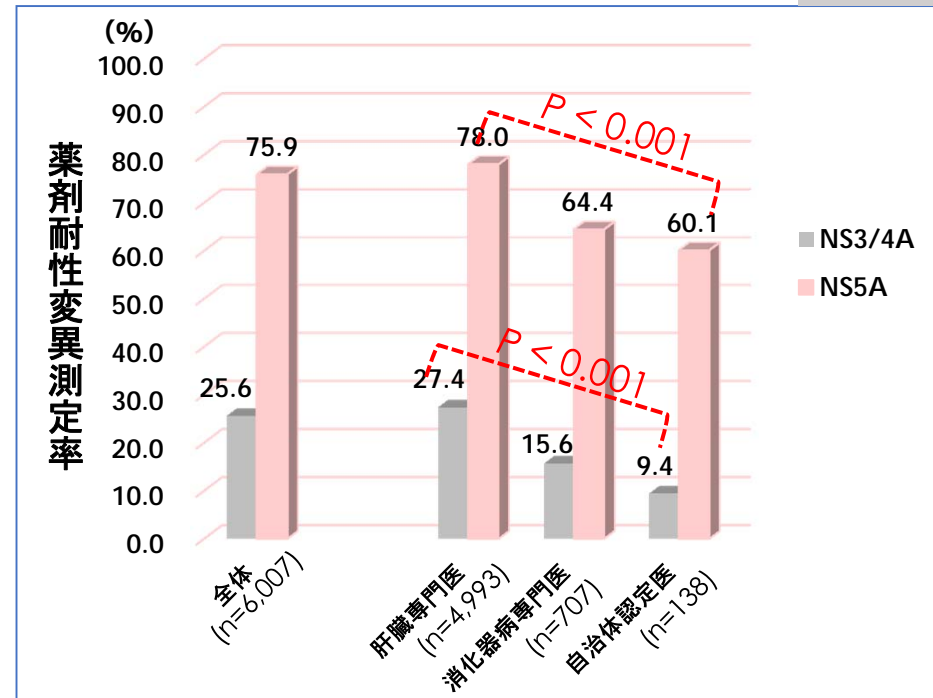
- ・SOF-basedレジメの著効率は肝病変の進展とともに低下する可能性がある。

### 3. 経口剤治療におけるNS5A遺伝子変異測定の有無、および変異の存在が著効率に及ぼす影響 (DCV/ASV治療)



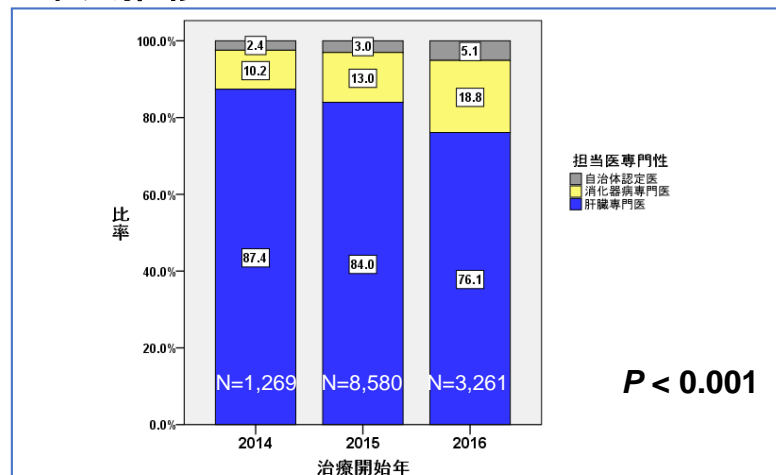
### 4. 薬剤耐性変異測定率と担当医専門性との関連 (DCV/ASV治療 : n=6,007)

正木班



第9回解析  
(2015.10~2018.3)

### 5. 経口剤治療における担当医専門性の年次推移



- ・DCV/ASV治療ではNS5A遺伝子変異測定の未実施、および変異の存在が治療効果に強く影響した。
- ・薬剤耐性変異測定の実施率は担当医専門性で有意な差異を認めた。肝臓専門医は積極的に測定することにより、DCV/ASV治療を回避したことが示唆された。
- ・経口剤治療への肝臓専門医のさらなる関与が望ましい。
- ・実臨床に基づいた全国規模データベースの活用により肝疾患診療のあり方への提言が可能になる。



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、本邦の患者を対象とした治験では安全性に課題が残る結果が示されており、特に65歳以上の高齢者に関する評価が不足している。
- また、これまでにインターフェロン+リバビリン併用療法(PR)の治療成績に関する地域差の存在が示唆されているが、T/PRについては明らかではない。

全国規模のインターフェロンデータベースを用いて、実臨床に基づく評価を行っ

た  
研究成果:

1. 65歳以上の患者におけるT/PRの治療からの脱落割合を、PRと比較し、評価した結果、T/PRはより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. T/PRの脱落割合について、都道府県間でばらつきが認められた。また、このばらつきを評価するために有用なモデルを作成した<sup>2)</sup>。

今後の課題:

現在のC型肝炎治療の主流であるインターフェロンフリー療法についても、同様に、安全性や有効性、さらにこれらの地域差について評価を行う必要がある。

論文発表: 1) Akutagawa M, Ide K, Kawasaki Y, Yamanaka M, Iketani R, Yamada H, Masaki N. *Biol Pharm Bull.* 2017; 1: 1525-1529

2) Iketani R, Ide K, Yamada H, Kawasaki Y, Masaki N. *JPN J DRUG INFOM.* in press.

## 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)の費用対効果について、本邦の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. T/PRはPRと比較し、約0.27QALY(Quality Adjusted Life years)の延長に対し、生涯費用で約50万円の減少が見込まれ、PR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<sup>1)</sup>
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

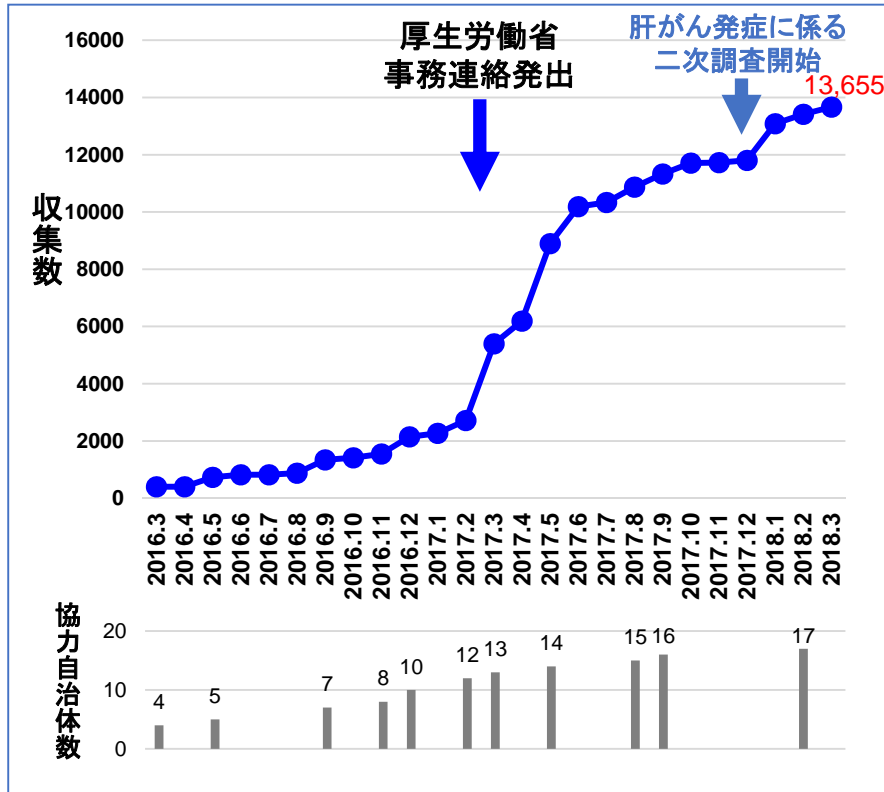
## 今後の課題:

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

学会発表: 1)山中美絵, 芥川麻衣子, 井出和希, 古島大資, 川崎洋平, 正木尚彦, 山田浩.慢性C型肝炎患者におけるテラプレビル3剤併用療法の費用対効果: 全国規模のデータベースを用いた検討. 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議. 7月1~6日, 2018. 発表予定

# 「C型肝炎患者に対するIFN-free経口剤治療の抗ウイルス効果および肝発癌抑制効果に関する研究」(27指1301 分担正木)

## 1. 経口剤治療効果判定報告書の収集状況



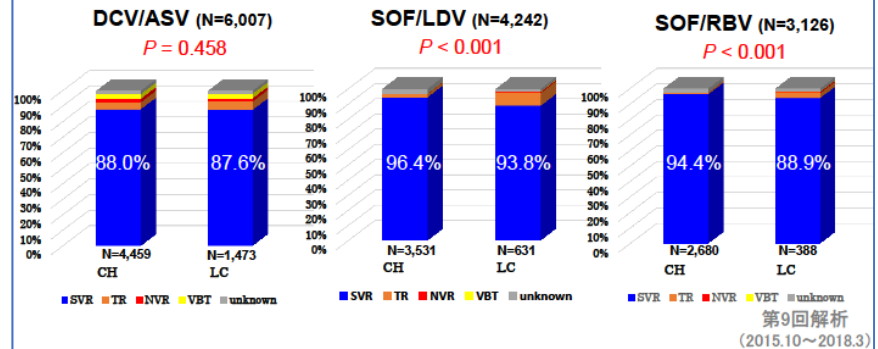
- ・2017年2月に厚生労働省から自治体肝炎対策担当部署あてに本研究への協力依頼に関する事務連絡を発出していただき、収集数は急増した。
- ・2017年12月からは「著効後の肝がん発症状況に係る二次調査(治療終了後2年毎に実施予定)」を開始し、11自治体から2,236件回収済みで現在解析中である(2018年5月時点)。

## 2. 登録患者の背景(慢性肝炎と肝硬変の比較)

因子	慢性肝炎 (N=10,868)	肝硬変 (N=2,524)	P値
1. 性別(男:女)	4,939:5,927 [54.5%]	1,127:1,395 [55.3%]	N.S.
2. 年齢(歳:平均±標準偏差)	65.5±11.4	69.5±9.4	<0.001
3. IFN治療歴(あり:なし)	4,085 [37.6%]:6,734	1,123 [44.5%]:1,388	<0.001
4. HCC既往(あり:なし)	508 [4.7%]:10,215	726 [28.8%]:1,765	<0.001
5. 開始時AST(U/L)	48.4±33.3	63.0±33.9	<0.001
6. 開始時ALT(U/L)	50.8±46.3	54.4±36.1	<0.001
7. 開始時PLT(万/μL)	16.5±6.2	9.7±4.2	<0.001
8. FIB-4 index	3.32±2.62	7.44±5.06	<0.001
9. HCV genotype (1型:2型:判別不能:不明)	8,168:2,669:16:8 [75.2%:24.6%]	2,219:388:5:2 [84.4%:15.4%]	<0.001
10. HCVウイルス量 (LogIU/mL)	5.95±0.86	5.83±0.86	<0.001
11. DAAs (DCV/ASV:SOF/LDV:SOF/RBV:OMV/PPV/r)	4,459:3,531:2,680:163 [41.0%:32.5%:24.7%]	1,473:631:388:29 [58.4%:25.0%:15.4%]	<0.001

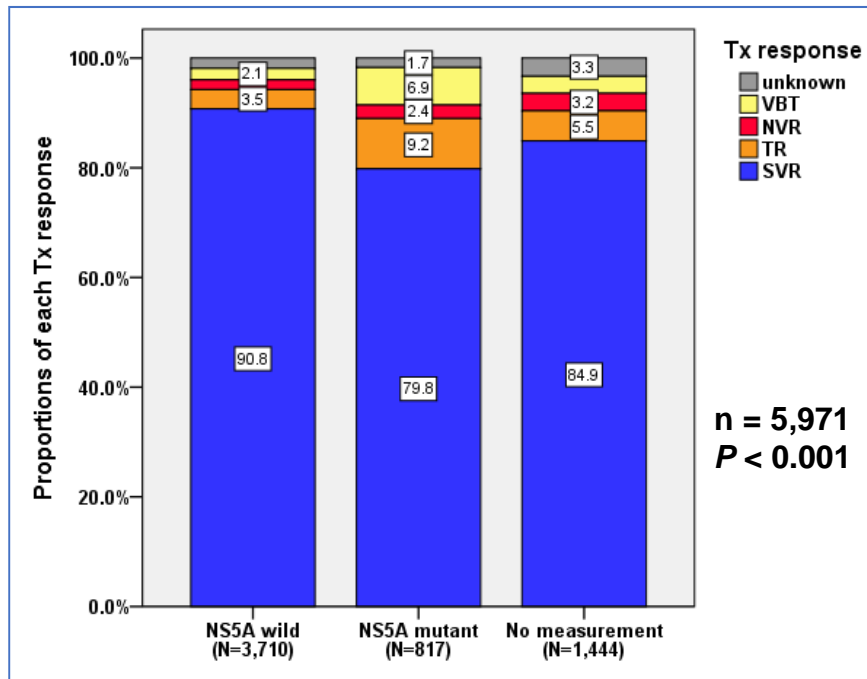
第9回解析 (2015.10~2018.3)

### 肝病態がウイルス学的効果に与える影響(DAAs別)

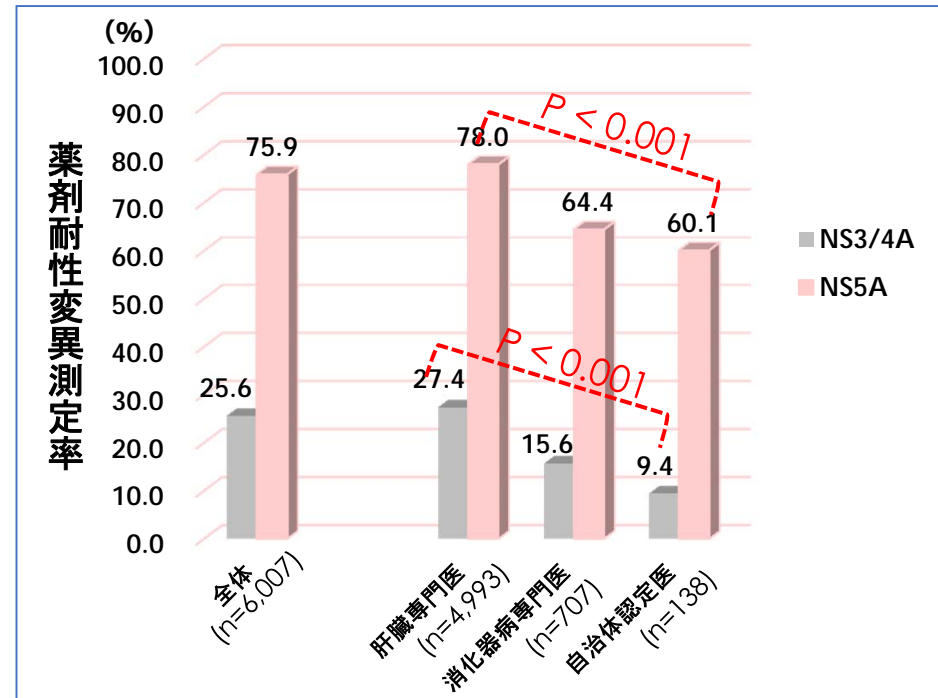


- ・SOF-basedレジムの著効率は肝病変の進展とともに低下する可能性がある。

### 3. 経口剤治療におけるNS5A遺伝子変異測定の有無、および変異の存在が著効率に及ぼす影響 (DCV/ASV治療)

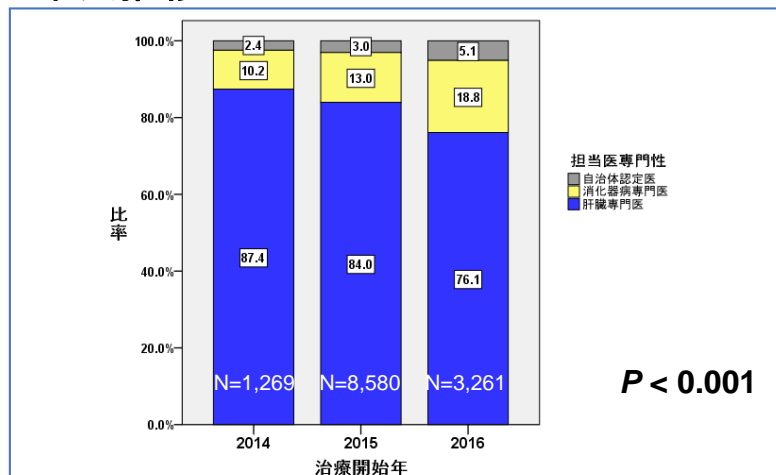


### 4. 薬剤耐性変異測定率と担当医専門性との関連 (DCV/ASV治療 : n=6,007)



第9回解析  
(2015.10~2018.3)

### 5. 経口剤治療における担当医専門性の年次推移



- ・DCV/ASV治療ではNS5A遺伝子変異測定の未実施、および変異の存在が治療効果に強く影響した。
- ・薬剤耐性変異測定の実施率は担当医専門性で有意な差異を認めた。肝臓専門医は積極的に測定することにより、DCV/ASV治療を回避したことが示唆された。
- ・経口剤治療への肝臓専門医のさらなる関与が望ましい。
- ・実臨床に基づいた全国規模データベースの活用により肝疾患診療のあり方への提言が可能になる。

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

### 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、本邦の患者を対象とした治験では安全性に課題が残る結果が示されており、特に65歳以上の高齢者に関する評価が不足している。
- また、これまでにインターフェロン+リバビリン併用療法(PR)の治療成績に関する地域差の存在が示唆されているが、T/PRについては明らかではない。

全国規模のインターフェロンデータベースを用いて、実臨床に基づく評価を行った。

### 研究成果:

1. 65歳以上の患者におけるT/PRの治療からの脱落割合を、PRと比較し、評価した結果、T/PRはより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. T/PRの脱落割合について、都道府県間でばらつきが認められた。また、このばらつきを評価するために有用なモデルを作成した<sup>2)</sup>。

### 今後の課題:

現在のC型肝炎治療の主流であるインターフェロンフリー療法についても、同様に、安全性や有効性、さらにこれらの地域差について評価を行う必要がある。

論文発表: 1) Akutagawa M, Ide K, Kawasaki Y, Yamanaka M, Iketani R, Yamada H, Masaki N. *Biol Pharm Bull.* 2017; 1: 1525-1529

2) Iketani R, Ide K, Yamada H, Kawasaki Y, Masaki N. *JPN J DRUG INFOM.* in press.

## 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)の費用対効果について、本邦の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. T/PRはPRと比較し、約0.27QALY(Quality Adjusted Life years)の延長に対し、生涯費用で約50万円の減少が見込まれ、PR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<sup>1)</sup>
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

学会発表: 1)山中美絵, 芥川麻衣子, 井出和希, 古島大資, 川崎洋平, 正木尚彦, 山田浩.慢性C型肝炎患者におけるテラプレビル3剤併用療法の費用対効果: 全国規模のデータベースを用いた検討. 第18回国際薬理学・臨床薬理学会議. 7月1~6日, 2018. 発表予定

## 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
Efficacy and safety of interferon treatment in elderly patients with chronic hepatitis C in Japan: A retrospective study using the Japanese Interferon Database.	Sato I, Shimbo T, <a href="#">Kawasaki Y</a> , Mizokami M, <a href="#">Masaki N</a>	Hepatol Res	45(8)	2015
Regional disparities in interferon therapy for chronic hepatitis C in Japan: a nationwide retrospective cohort study.	<a href="#">Masaki N</a> , Yamagiwa Y, Shimbo T, Murata K, Korenaga M, Kanto T, Mizokami M, prefectural members contributing to the Japanese Interferon Database	BMC Public Health	19:15:566	2015
Regional differences in hepatitis C treatment with peginterferon and ribavirin in Japan: a retrospective cohort study.	Ide K, <a href="#">Kawasaki Y</a> , Yamada H, <a href="#">Masaki N</a>	Drug Design Development and Therapy	10	2016
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, <a href="#">Y. Kawasaki</a> , K. Iketani, <a href="#">N Masaki</a>	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, <a href="#">Y. Kawasaki</a> , <a href="#">N. Masaki</a>	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, <a href="#">Y. Kawasaki</a> , A. Kawasaki, K. Ide, H. Yamada, <a href="#">N. Masaki</a>	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, <a href="#">Y. Kawasaki</a> , <a href="#">N Masaki</a>	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, <a href="#">Y. Kawasaki</a> , K. Iketani, <a href="#">N. Masaki</a>	Biological and Pharmaceutical Bulletin	40(5)	2017
Safety profile of telaprevir-based triple therapy in elderly patients: A real-world retrospective cohort study.	Akutagawa M, Ide K, <a href="#">Kawasaki Y</a> , Yamanaka M, Iketani R, Yamada H, <a href="#">Masaki N</a>	Biological and Pharmaceutical Bulletin	40(9)	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、 <a href="#">正木尚彦</a>	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
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、川崎洋平、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、川崎洋平、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、川崎洋平、山田浩、 <u>正木尚彦</u>	日本薬学会第136年会	横浜	2016年3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
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
Effects of interferon-free treatment on serum cholesterol levels are different between the two sofosbuvir-based regimens in chronic HCV-infected patients.	<u>Masaki N</u> , 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
Roles of designated hepatologists on treatment of chronic hepatitis C patients with directly-acting antivirals: Evidences based on nationwide, real-world database in Japan.	<u>Masaki N</u> , Yanase M, Nozaki, Y, Mikami S, Korenaga M, Kanto T	The 68th Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases	Washington DC	2017年10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と