

学位論文

Cost-effectiveness of a “treat-all” strategy using Direct-Acting Antivirals (DAAs) for Japanese patients with chronic hepatitis C genotype 1 at different fibrosis stages.

(ジェノタイプ 1 型 C 型慢性肝炎の異なる線維化ステージ段階にあるすべての日本人患者に対し直接作用型抗ウイルス薬 (DAAs) による治療を行う “treat-all” 戦略の費用対効果)

氏名	末永 利一郎
所属	山口大学大学院医学系研究科 医療情報判断学講座

令和 6年 1月

目次

1.	要旨.....	1
2.	背景.....	1
3.	方法.....	3
	(1) CEA 評価のためのモデル	3
	(2) 遷移確率	5
	(3) SVR 後の線維化の進行と退縮について.....	8
	(4) 治療戦略	8
	(5) DAA とその効果	9
	(6) 疾患・治療費.....	9
	(7) 健康状態に関連した生活の質(QOL)	12
	(8) モデルの仮定	12
	(9) モデルシミュレーション	13
	(10) モデル母集団.....	13
	(11) モデルのアウトカム.....	13
	(12) 感度分析(SA)	13
4.	結果.....	15
	(1) 基本解析	15
	(2) 決定論的感度分析の結果.....	19
	(3) 確率的感度分析	21
5.	考察.....	22
6.	研究の限界.....	23
7.	結語.....	24
8.	謝辞.....	24
9.	参考文献	25

1. 要旨

目的:日本人のジェノタイプ1型C型慢性肝炎患者を対象に、異なる肝臓の線維化ステージで治療を開始する場合の、3種類の直接作用型抗ウイルス薬(DAA: sofosbuvir-ledipasvir (SL)、glecaprevir-pibrentasvir (GP)、elbasvir plus grazoprevir (E/G))における費用対効果の評価を行うことを目的とした。

方法:異なる線維化ステージで適用される治療戦略の費用対効果を評価するために、線維化ステージの進行を反映した判断モデルを作成した。すなわち、線維化ステージに関係なく全ての患者を治療する戦略(TA)、肝線維化進行の4つのステージ以上の患者を治療する戦略(F1S:ステージF0では治療を控え、ステージF1以上の患者に治療を開始、同様にF2S、F3S、F4Sではそれぞれのステージ以上の患者に治療を開始)、抗ウイルス剤治療を行わない(NoRx)の6つの治療戦略を比較した。費用対効果は、一生涯の時間水平で、日本における医療保険支払い者の視点で検討を行った。

結果:基本分析では、線維化が進行したステージF2の患者で治療開始する戦略(F2S)と比較して、全ての患者への治療を行う戦略(TA)において、SL、GP、E/Gそれぞれの質調整生存年(QALY)の増加分は0.32~0.33であった。また、QALYあたりの増分費用効果費(ICER)はそれぞれ、24,320米ドル、18,160米ドル、17,410米ドルであった。費用対効果許容度曲線では、50,000米ドルの支払意思閾値においてTAが最も費用対効果が高く、3つのDAAともその支払意思閾値以内であった。

結論:日本人のジェノタイプ1型C型慢性肝炎患者において、線維化ステージに関係なく、すべての患者へ直接作用型抗ウイルス薬治療を行うことが、通常の下では費用対効果に優れていることが示唆された。

2. 背景

C型肝炎ウイルス(HCV)感染症の負担は世界的な問題であり、現在、世界中で約8000万人がHCVに感染していると推定される[1]。2016年に開催された第69回世界保健総会で、公衆衛生上の脅威として2030年までにウイルス性肝炎を撲滅するために、初の「ウイルス性肝炎に関する世界保健セクター戦略」が採択された[2]。日本では、輸血時のHCVの検出率が向上したことにより新規感染者数が減少したため、HCV有病率は低下しているが、2011年時点で100~150万人が活動性ウイルス感染状態にあると報告されている[3]。さらに、患者の大半は20

年以上前に HCV に感染しており、持続的なウイルス血症による線維化の進行や進んだ肝疾患の状態にある。そのため、日本でも新たに承認された抗ウイルス剤を対象とした肝炎治療のための公的補助金制度など、肝炎対策に関する包括的な対策が実施されている。

慢性 C 型肝炎(CHC)に対する治療成績は、直接作用型抗ウイルス薬(DAA)により著しく改善され、これらの薬剤で治療されたほぼ全ての CHC 患者が持続的ウイルス学的奏効 (SVR)を達成することができるようになった。日本では DAA はまだ高価であるが、いくつかの研究により、CHC 患者ではその効果の高さから、費用対効果も高いと結論づけられている[4-7]。

さらに、CHC 患者の治療に関する日本のガイドラインの初版においては、著明な線維化(METAVIR スコア F2 または F3)または肝硬変(METAVIR スコア F4)を有する患者に対して、インターフェロンベースの抗ウイルス治療を優先的に適用することが推奨されていた。しかし、このガイドラインが発表された 2012 年においてはインターフェロンベースの抗ウイルス治療は有効性に限界があり副作用も大きかったことから、線維化の進行を伴わない肝細胞癌(HCC)低リスクの非高齢者患者群には、このような治療が積極的には推奨されなかった[8]。

より効果的で副作用の少ない新しい DAA が利用可能となり、2020 年 7 月に日本肝臓学会が発表した HCV 患者の臨床ガイドライン第 8 版では、非代償性肝硬変患者以外の全ての HCV 感染患者を抗ウイルス治療の対象とすることが記載されている。さらに、インターフェロンを含まない DAA の高い有効性と安全性から、前述の線維化が進行していない HCC 低リスクの非高齢者患者に対して、早期に治療を導入すべきである。同様に、米国肝疾患学会(AASLD)および欧州肝疾患学会(EASL)は、治療禁忌がなければ、HCV 感染による代償性または非代償性を含む慢性肝疾患で、治療歴の有無に関係なくすべての患者に対して、線維化の段階に関係なく DAA による治療を検討するよう勧告した[9, 10]。これらの対策の結果、ウイルス排除は順調に進んでいる[11, 12]。

一方、国民皆保険制度下での費用負担に直面している現状では、禁忌のない HCV 感染患者に対する DAA 治療の費用対効果を明らかにする必要がある[13]。

HCV 感染患者に対する DAA 治療の費用対効果を確かめたいいくつかの研究が、他の国で発表されている[14]。さらに、これまでの研究では、遺伝子型に関係なくすべての患者[15]、思春期の患者[16]、HIV 感染患者[17]、それぞれに対する DAA 治療や、一般集団および受刑者や注射薬使用者を含む亜集団に対する

HCV のユニバーサル スクリーニング プログラム(一般検診)とそれに続く DAA 治療の費用対効果が高いことが明らかにされている[18]。これらの結果は、AASLD と EASL による勧告につながり、医療政策立案者の判断の指針となるものである。特に、最新の DAA レジメンは有効性と安全性のプロファイルが類似しており、したがって、その費用の差が、費用対効果に大きく影響を与えることから、それらの結果は、特定の DAA 治療を選択するための根拠となりえる。

しかし、これまでのところ、日本人において、線維化が少ない、あるいは全くない患者を含めたすべての HCV 感染患者に対する DAA 治療の費用対効果を評価した研究は見当たらなかった。

そこで、本研究では、ジェノタイプ1型 C 型慢性肝炎を有する日本人患者に対する異なる線維化ステージで開始する治療法の影響を比較するために、費用対効果分析を行った。すなわち、すべての患者の線維化ステージに関係なく治療する戦略、および肝線維化が進むまで治療を待機し、特定のステージから治療を開始する戦略の比較である。2020 年時点で市販されている、インターフェロンを使わない 3 種類の直接作用型抗ウイルス薬 (sofosbuvir-ledipasvir (SL)、glecaprevir-pibrentasvir (GP)、elbasvir plus grazoprevir (E/G)) を治療薬として対象とした。

本研究の目的は、治療歴のないジェノタイプ1型 C 型慢性肝炎のすべての患者に対し線維化のステージに関係なく、DAA 治療を行うことの費用対効果を明らかにし、政策立案者に C 型肝炎撲滅に向けた施策の費用対効果の情報を提供することである。

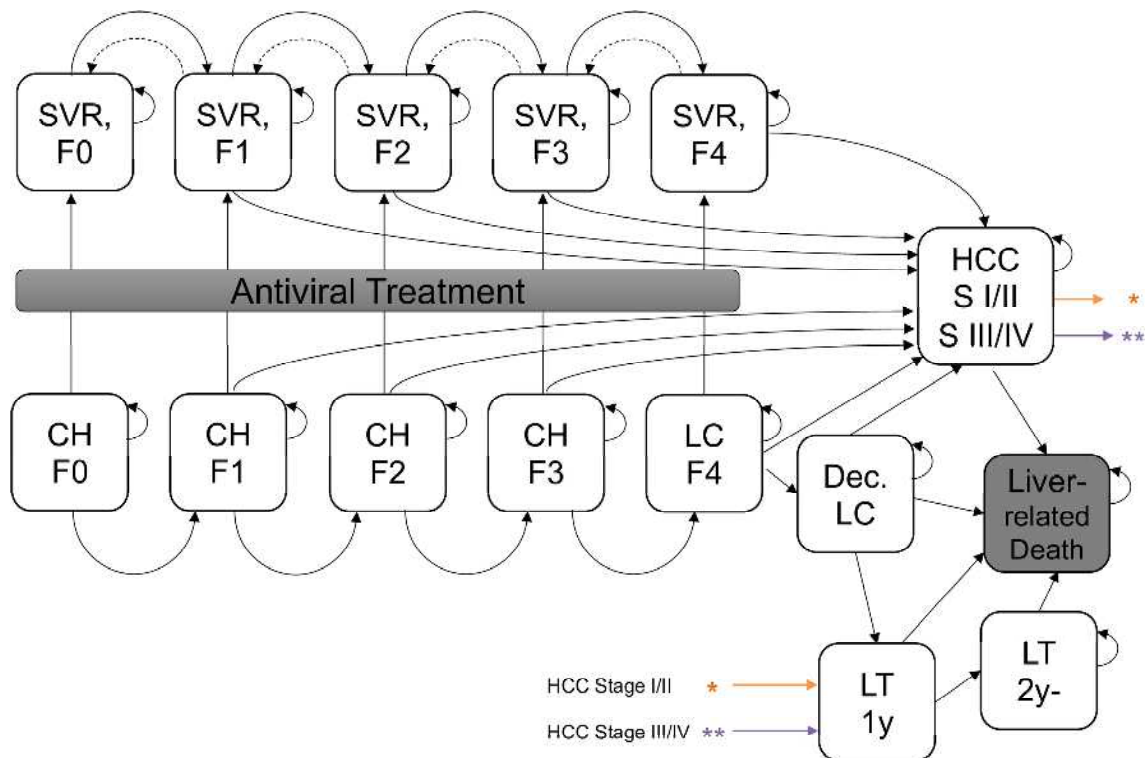
3. 方法

(1) 費用対効果分析 (CEA) 評価のためのモデル

C 型慢性肝炎の自然史モデルに基づいて、状態遷移マルコフモデルを構築した(図 1)。線維化段階の進行を反映する METAVIR 線維化スコアにより分類された以下の 5 つの慢性肝炎状態:F0(線維化なし)、F1(隔壁を伴わない門脈線維化)、F2(隔壁数の少ない門脈線維化)、F3(肝硬変のない多数の隔壁)、F4(肝硬変)、および、decLC (非代償性肝硬変)、HCC(肝細胞癌) から構成されている。さらに、これらの自然史上の遷移に抗ウイルス治療状態と抗ウイルス治療後の状態、および肝移植状態と肝移植後の状態を含む治療モデルと組み合わせた。厚生労働省が発行した 2017 年生命表から、各状態

ステージにおける年齢・性別ごとの一般人口死亡率を組み入れた。このモデルにより、各サイクル(年)の各健康状態に対応する費用と質調整生存年(QALY)を発生させることで、患者の生涯にわたる時間割引を考慮した総費用と総質調整生存年(QALYs)を出力するように設計した。

図1 C型慢性肝炎のモデル



CH:慢性肝炎; LC:肝硬変; Dec LC:非代償性肝硬変; HCC S I/II:肝細胞癌ステージ 1、2; HCC S III/IV:肝細胞癌ステージ 3、4; LT 1y:肝移植; LT 2y-:肝移植後; SVR: 持続的なウイルス学的奏効; Liver-related Death:肝硬変、肝移植、肝細胞癌のいずれかによる肝関連死亡
患者は線維化ステージ 0 から 4 のいずれかのステージで Markov モデルに入り、DAA 治療成功後に SVR ステージに移行する。破線の矢印は線維化の退縮(regression)を示す。本モデルでは、治療成功後 5 年間は退縮遷移が起こりえると仮定している。実線の矢印は、治療成功後の肝障害の継続、あるいは、進行を示す。

(2) 遷移確率

日本人を対象とした2つの研究を含む Thein らのメタアナリシスから得られた2種類の線維化進行率を適用した[19]。1つ目は彼らの分析において開発されたメタ回帰モデルを用いて推定された確率であり、2つ目は感染期間が20年以上の患者に対しランダム効果モデルによって推定された確率である。メタ回帰モデルのパラメータは、HCV感染期間(年)、研究デザイン、男性の割合、ジェノタイプ1型の割合、HCV感染時の年齢、過剰アルコール摂取の割合、HCV獲得リスクであった。(表1)

肝硬変の発症リスクを推定することで、これらのパラメータのキャリブレーションを行った。すなわち、日本の研究論文のコホートによる慢性肝炎から肝硬変への進行率に合うように、これらのパラメータの値を調整した[20]。調整の結果、メタ回帰モデルのパラメータは、感染期間、ジェノタイプ1のHCV患者の割合、輸血による感染割合、注射を伴う薬物習慣割合、アルコール多飲の割合がそれぞれ27.5年、0.8、0.395、0.05、0.181となり、F0からF1、F1からF2、F2からF3、F3からF4への年間線維化進行率はそれぞれ0.031、0.046、0.071、0.068と推定された。一方、ランダム効果モデルではそれぞれ0.077、0.074、0.089、0.088であった。メタ回帰モデルのパラメータにおいて、輸血による感染と注射を伴う薬物習慣の割合はそれぞれ0.35、0.06と報告されている疫学調査の結果との整合性を認めた(図2)。

F4から非代償性肝硬変までの確率、各線維化ステージおよび非代償性肝硬変での肝細胞癌の発生率、非代償性肝硬変および肝細胞癌の死亡率、肝移植などの確率は日本人を対象とした観察研究から取得した[24-27]。F0～F4期の死亡数は、生命表から得られた年齢や性別毎の一般集団の死亡数と同じであると仮定した[21]。また、日本の肝移植登録のデータを用いて、非代償性肝硬変や肝細胞癌から肝移植を受ける確率を想定した[22] (表2)。

この自然史モデルを検証するために、このモデルから予測される生存率を、慢性肝炎患者を対象とした日本の観察コホート研究で得られた生存率と比較したところ、予測された生存率と観察コホート研究で得られた生存率は、5年後がそれぞれ0.93と0.95、10年後がそれぞれ0.80と0.77であり、モデルによって予測された生存年数と元の生存曲線から計算された12年後までの生存年数は、それぞれ10.8と10.7であり、自然歴モデルとして適切であると考えられた。[23]。

表 1 メタ回帰モデル アルゴリズム

Fibrotic Stage	Meta-regression equations	Value Range of Factors in the meta-regression equation
F0 to F1	$\exp[-2.0124-(0.07589 \times \text{Duration of HCV infection})+(0.3247 \times \text{Study design})+(0.5063 \times \text{male proportion})+(0.4839 \times \text{genotype 1 proportion})]$	Duration of HCV infection (years) Study design: cross-sectional/retrospective = 1; retrospective-prospective = 0 Male proportion: 0 to 1 Genotype 1 proportion: 0 to 1 Age at HCV acquisition (years) Excess alcohol proportion: 0 to 1 Risk of HCV acquisition: IDU proportion, 0 to 1; blood transfusion proportion, 0 to 1
F1 to F2	$\exp[-1.5387-(0.06146 \times \text{Duration of HCV infection})+(0.8001 \times \text{excess alcohol proportion})]$	
F2 to F3	$\exp[-1.6038+(0.0172 \times \text{age at HCV acquisition})-(0.05939 \times \text{Duration of HCV infection})+(0.4539 \times \text{excess alcohol proportion})]$	
F3 to F4	$\exp[-2.2898+(0.01689 \times \text{age at HCV acquisition})-(0.03694 \times \text{Duration of HCV infection})+(0.5963 \times \text{IDU proportion})+(1.1682 \times \text{blood transfusion proportion})-(0.4652 \times \text{genotype 1 proportion})]$	

exp: 指数関数; HCV: C型肝炎ウイルス; IDU: 注射を伴う薬物習慣

図 2 肝硬変の累積発症率(実測とモデル推定発症率)

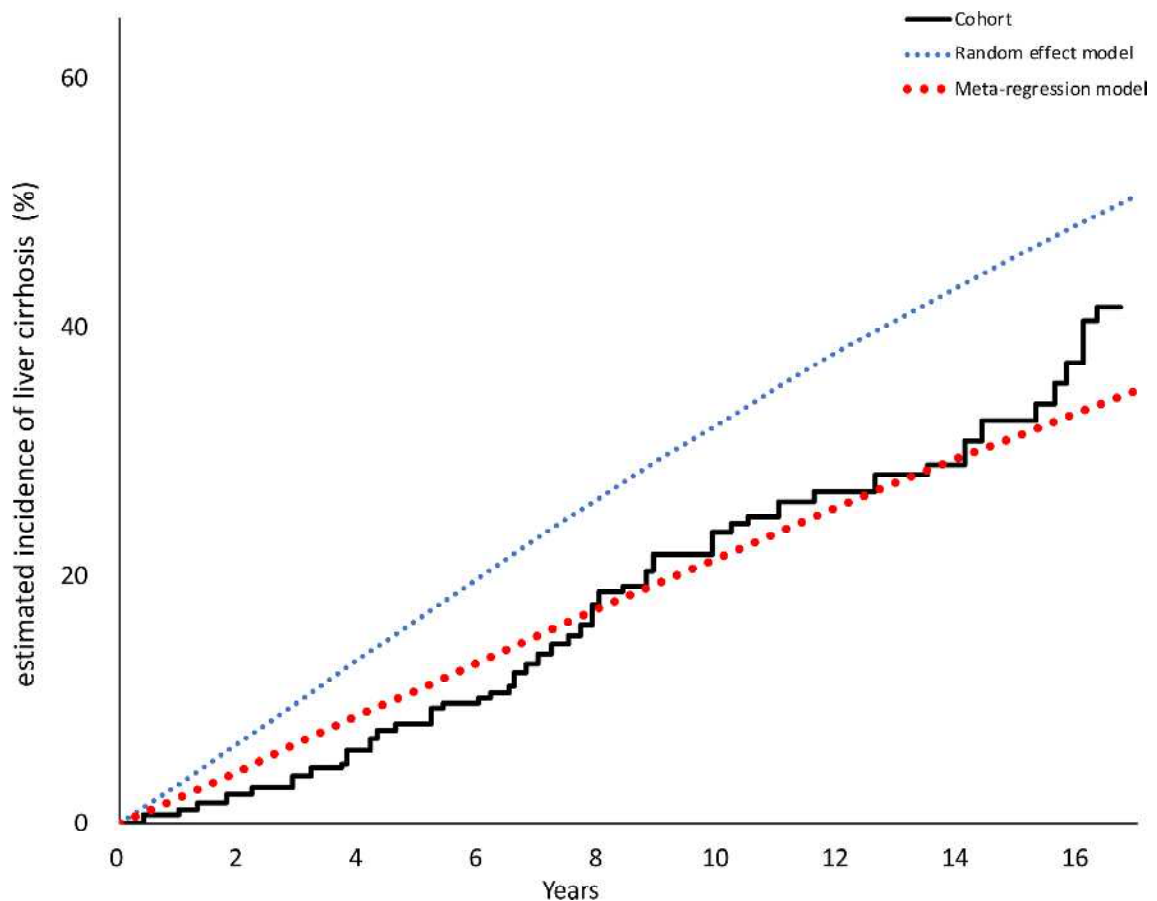


表 2 モデル変数(確率)

Source State	Target State	Base case	Lower limit	Upper limit	Reference
Natural History					
F0	F1 (Meta-regression model†)	0.031	0.010	0.100	19,20
	F1 (Random effects model‡)	0.077	0.067	0.088	19
	HCC	0.000	0.000	0.005	25
F1	F2 (Meta-regression model)	0.046	0.023	0.092	19,20
	F2 (Random effects model)	0.074	0.064	0.086	19
	HCC	0.005	0.002	0.010	25
F2	F3 (Meta-regression model)	0.071	0.036	0.142	19,20
	F3 (Random effects model)	0.089	0.077	0.103	19
	HCC	0.020	0.010	0.040	25
F3	F4 (Meta-regression model)	0.068	0.034	0.136	19,20
	F4 (Random effects model)	0.088	0.075	0.104	19
	HCC	0.053	0.030	0.080	25
F4	Decompensated cirrhosis	0.056	0.025	0.098	26
	HCC	0.076	0.051	0.100	25
Decompensated cirrhosis	HCC	0.076	0.051	0.100	25
	Liver transplantation	0.004	0.003	0.004	22
	Death	0.151	0.065	0.264	26
HCC Stage I/II	Liver transplantation	0.004	0.003	0.004	22
	Death	0.118	0.114	0.122	26
HCC Stage III/IV	Liver transplantation	0.004	0.003	0.005	22
	Death	0.222	0.216	0.228	26
Liver transplantation	Death (First year)	0.188	0.169	0.209	22
	Death (Succeeding years)	0.018	0.012	0.025	22
Fibrosis Progression Post-SVR					
F0	F1	Reduced by 91.4% of pre-SVR probability as listed above			27
F1	F2				27
F2	F3				27
F3	F4				27
Fibrosis Regression Post-SVR (Only for 5 years after acquiring SVR)					
F1	F0	0.083			27
F2	F1	0.159			27
F3	F2	0.116			27
F4	F3	0.048			27
Hazard ratio of hepatocellular carcinoma from SVR					
F0,F1,F2,F3	HCC	0.240	0.120	0.360	29
F4	HCC	0.230	0.120	0.350	29

HCC: 肝細胞癌; F4: 代償性肝硬変; SVR: 持続的ウイルス学的奏効

† これらの進行率は、Theinら[19]によるメタアナリシスにおける多変量解析アルゴリズムにより推定し、慢性肝炎から肝硬変への進行率に適合するように回帰モデル変数を調整し、発表された日本の研究[20]のコホートと比較した。

‡ Theinら[19]によるメタアナリシス研究で感染期間が20年以上の患者について報告された進行率。

(3) SVR 後の線維化の進行と退縮について

先行研究によると、SVR を達成した患者では線維化の進行確率が低く、これらの患者はより低い発生率で肝細胞癌を発症すると仮定している[28]。また、F2、F3、F4 のステージでは、SVR 達成後の 5 年間、肝臓の線維化ステージが退縮する患者も仮定した[29]。

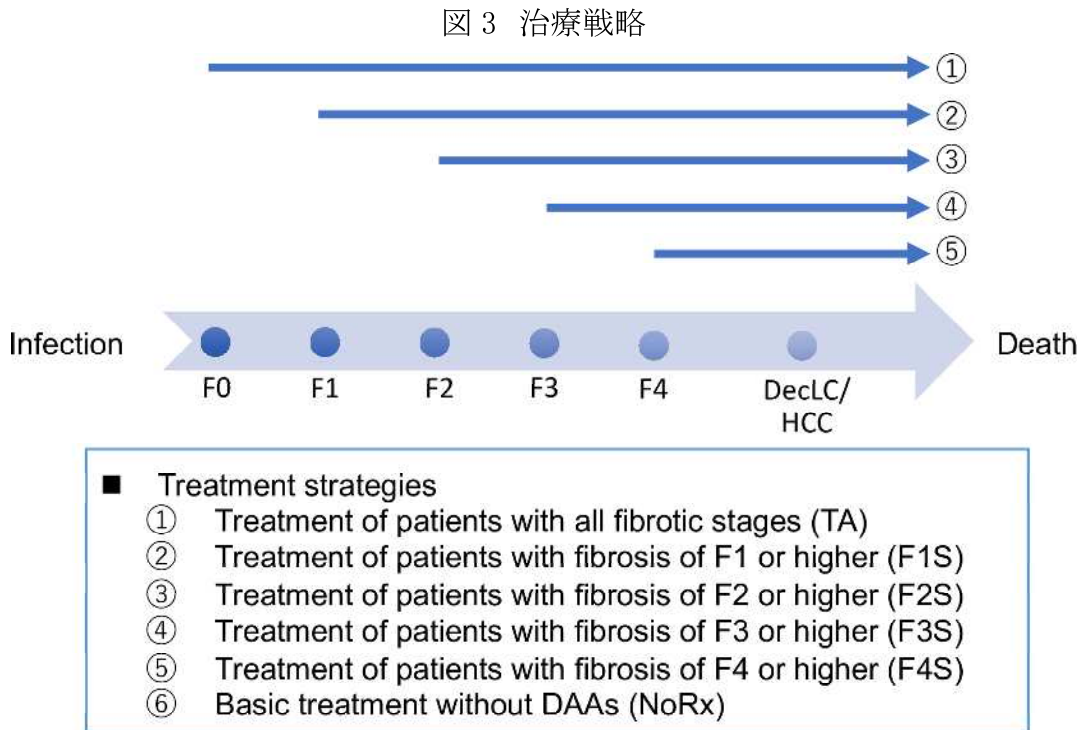
(4) 治療戦略

DAA 治療開始時期について、無治療戦略(NoRx)とともに、以下の 5 つの戦略を比較した(図 3)。

1) TA:線維化段階に関係なくすべての患者の治療を開始する。

2) F1S: F0 期の線維化患者には治療を差し控え、F1 期以降に進行した F1~F4 期の患者を対象として治療を開始する。

3-5) F2S~F4S: 上記の F1S 戦略と同様に、F2~F4 期の線維化患者(F2S)、F3~F4 期の線維化患者(F3S)、F4 期の線維化患者(F4S)において治療を開始し、線維化のより早期段階の患者には DAA 治療を差し控える。



感染から死亡までの HCV 自然史を矢印で示し、線維化ステージの進行、肝硬変および肝細胞癌の病態進行を点で示す。5 つの線維化ステージ時点による治療戦略と無治療戦略からなる 6 つの戦略で比較した。

(5) DAA とその効果

ソホスブビル・レディパスビル(SL)、グルカプレビル・ピブレンタスビル(GP)、エルバスビル(EBV)+グラゾプレビル(GZR) (E/G)の3種類のDAAを評価した。治療期間は、日本のガイドラインに準拠し、肝硬変を伴わない慢性肝炎患者のGP治療のみ8週間とし、その他は12週間とした[30]。日本で実施された第3相試験から、SVR達成率とともに副作用による中止率を取得した[31-33](表3)。

表3 DAA治療第3相試験の基本患者属性と主たる結果

	sofosbuvir-ledipasvir		glecaprevir-pibrentasvir		elbasvir-grazoprevir	
	Mizokami et al. 2015 ³¹		Chayama et al. 2018 ³²		Kumada et al. 2017 ³³	
	CH	LC	CH	LC	CH	LC
Treatment-naive patient	N=70	N=13	N=129	N=38	N=227	N=35
Baseline Characteristics						
Age, mean±SD, years	60±9.2†				61±12.5	64.8±9.2
Age, median (range), years			64 (21-86)	73 (48-85)		
Male, n (%)	69 (40)†		47 (36)	17 (45)	87 (38)	18 (51)
Virological response (SVR12 or SVR24)						
n (%)	70 (100)	13 (100)	128 (99)	38 (100)	219 (96)	34 (97)
CI, range, (%)	95-100	75-100	98-100	91-100	95-98	94-100
Discontinuation by side effect						
n (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (3)	3 (1)	0 (0)

CH: 慢性肝炎; LC: 肝硬変; SVR: 持続的なウイルス学的奏効, CI: 信頼区間

†N=171: 治療歴のない患者の年齢と男性比に関する分離したデータがないため、これらの値は治療歴のある患者を含む171人の平均値

(6) 疾患・治療費

医療保険の支払者の視点を採用し、患者一人当たりの直接的な医療費のみを対象とした。各健康状態に関連する年間コスト [34]、肝移植の初年度および2年目以降のコスト[24]を各々、日本の研究から入手し、2014年の購買力平価に従って調整した。特に、F0期およびF1期の治療の年間費用は非活動性慢性肝炎の治療と同じであり、F2期およびF3期の治療費用

は活動性慢性肝炎の治療と同じであると仮定した。

3 つの DAA の費用は、2018 年の診療報酬請求における薬価リストから取得した。各 DAA の価格に 1 日の投与量と通常治療期間(日)を乗じること
で、DAA 治療の総費用を算出した。DAA による副作用が重篤であることは
稀であり、副作用の治療コストに関する信頼できるデータを得ることができな
かったため、副作用によるコストを考慮しなかった。治療前、治療中、治療後
の HCV に関するモニタリング費用を、標準的な診察モデルに対する診療報
酬で推定した。2018 年における為替レートを用い日本円/米ドル 110 円とし
てすべての費用を日本円から米ドルに換算した (表 4)。

表 4 モデル変数(費用)

Variable (US dollars)		Base case	Lower limit	Upper limit	Reference
Annual healthcare costs by disease state					
Chronic hepatitis					
	F0, F1 state	1,110	550	1,660	20
	F2, F3 state	3,140	1,570	4,700	20
	SVR state	240	130	370	†
Compensated cirrhosis		4,350	2,180	6,530	20
	SVR state	490	240	720	†
Decompensated cirrhosis		6,420	3,210	9,640	20
Hepatocellular carcinoma					
	Stage I/II	10,440	5,220	15,670	20
	Stage III/IV	18,120	9,060	27,180	20
Liver Transplantation					
	First year	129,090	64,550	193,640	22
	Succeeding years	17,380	8,690	26,070	22
Cost of treatment modality					
sofosbuvir - ledipasvir					
	Daily SL cost	500	250	750	¶
	Total drug costs (12 weeks)	41,840	20,920	62,770	¶
	Treatment-related medical care costs ‡	740			§
glecaprevir - pibrentasvir					
	Daily GP cost	660	330	990	¶
CH					
	Total drug costs (8 weeks)	36,980	18,490	55,470	¶
	Treatment-related medical care costs ‡	530			§
LC					
	Total drug costs (12 weeks)	55,460	27,730	83,190	¶
	Treatment-related medical care costs ‡	740			§
elbasvir - grazoprevir					
	Daily Elbasvir cost	245	123	369	¶
	Daily Grazoprevir cost	175	88	263	¶
	Total drug costs (12 weeks)	35,220	17,610	52,830	¶
	Treatment-related medical care costs ‡	740			§

†推定 ‡受診と検査費用からなる § 専門家による意見による推定

¶2018年の診療報酬制度による薬価

(7) 健康状態に関連した効用値(生活の質:QOL)

日本人の患者と経験豊富な肝臓専門医に実施した調査結果から、各健康状態の効用値を適用した[35]。DAA 治療による SVR 後の効用値の増分は研究によって異なるが[36-39]、SF-6D を用いた日本人患者を対象とした研究[39]の結果を採用し、基本解析では 0.022 の増分と仮定した(表 5)。

表 5 モデル変数(各健康状態の効用値)

Health State	Base case	Lower limit	Upper limit	Reference
Chronic hepatitis	0.821	0.780	0.850	35
SVR state	0.843 †	0.832	0.854	39
Compensated cirrhosis	0.737	0.680	0.790	35
SVR state	0.759 †	0.748	0.770	39
Decompensated cirrhosis	0.671	0.610	0.730	35
Hepatocellular carcinoma				
Stage I/II	0.675	0.620	0.730	35
Stage III/IV	0.428	0.370	0.490	35
Liver Transplantation				
First year	0.651	0.590	0.700	35
Succeeding years	0.651	0.590	0.700	35

†DAA 治療により SVR が達成された後の有用性の増加は 0.022 と仮定

(8) モデル分析における仮定

本研究では、モデルを用いた分析を行うにあたり、以下の仮定を置いた。

1. DAA 治療が奏功しなかった患者では、追加の代替 DAA 治療を受けず、CHC の自然な進行と関連する合併症のリスク状態が継続する。
2. F0 から F3 までの線維化ステージの患者の効用については、線維化ステージ間の効用値を区別するために必要なデータが日本では得られないため、同一の値を適用する。
3. 非代償性肝硬変患者に対する DAA 治療は考慮しない。
4. 肝臓移植は、非代償性肝硬変と肝細胞癌の患者のみを対象とする。
5. 有害事象による費用と効用損失は、無治療の場合を除く治療戦略間で有意な差はないと想定されたため、考慮しない。

6. 突然変異の検査は、本研究時点での保険制度では対応しておらず、また、治療歴のない患者に対してルーチンに行われている状況から、考慮しない。

(9) モデルによるシミュレーション

モデルによる費用対効果の分析シミュレーションは、1年サイクルで生涯（治療開始から死亡まで）にわたり行った。また、日本の費用対効果分析ガイドラインに従い、費用と効果（期待生存年）を年率 2%で割引いた[40]。

(10) モデル解析の対象集団

各治療戦略の解析のためのコホートの患者の特徴は、ジェノタイプ1型 C 型慢性肝炎患者を対象とした第 3 相 DAA 治療試験のデータに基づいて定義した[41]。すなわち、被験者の平均年齢 57 歳、男性 44.3%、線維化ステージの患者分布は F0: 36.7%; F1: 20.9%; F2: 16.3%; F3: 17.2%; F4: 8.8 %とした。コホートの年齢と線維化ステージの割合については感度分析(SA)の対象とした。

(11) モデルの結果

本モデルは、患者別の生存年(LY)ごとに必要となる生涯費用と、QOL の質で調整された期待生存年(Quality Adjusted Life Year: QALY)を推定した。また、TA における他の治療タイミング戦略に対する増分費用対効果比 (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: ICER)も推定した。治療戦略の比較において、費用対効果の閾値(支払い意思額)は、費用対効果が次に最も良いと判断される戦略との ICER で増分 1QALY あたり 50,000 米ドルとした。

(12) 感度分析(SA)

ICER に影響を与えるモデル入力変数(パラメータ)の不確実性を明らかにするために、決定論的感度分析(DSA)と確率的感度分析(PSA)の両方を実施した。

DSA では、モデル集団間の線維化ステージの分布、遷移確率、非代償性肝硬変および肝細胞癌による死亡率、年間健康状態コスト、健康関連効用値、割引率を同時に変化させ、各変数がモデル結果に与える影響を示す

一元配置 SA であるトルネード分析を実施した。DSA の変数の範囲は、データが入手可能な場合は基本推定値の 95%信頼区間、データが入手できない場合は基本データの 50%から 150%の範囲に設定した。各変数の範囲は表 2～5 に示した通りである。

PSA では、各入力パラメータはある確率分布と関連していると仮定した。遷移確率、死亡率、SVR 率(一様分布に従うと仮定した SL を除く)、効用値(QOL 重み)は β 分布に従うと仮定した。また、費用は γ 分布に従うと仮定した。結果は、複数の費用対効果受容曲線(Cost-Effectiveness Acceptability Curves: CEACs)として示す。すなわち、横軸は支払い意思(WTP)閾値が 0 米ドルから 10 万米ドルの範囲で示し、縦軸は各戦略が最も効果的である確率を示したものである。PSA の各変数の変動範囲を表 6 に示す。

表 6 確率的感度分析の変数の範囲

Model parameters	Type	Range		Model parameters	Type	Range	
		2.5%	97.5%			2.5%	97.5%
Treatment efficacy				Distribution of fibrosis states			
sofosbuvir-ledipasvir				F0	Dirichlet	0.303	0.434
CH stage				F1	Dirichlet	0.157	0.267
LC stage				F2	Dirichlet	0.116	0.214
glecaprevir-pibrentasvir				F3	Dirichlet	0.125	0.226
CH stage				F4	Dirichlet	0.055	0.129
LC stage				Annual healthcare costs by disease state (US dollars)			
elbasvir-grazoprevir				Chronic hepatitis			
CH stage				F1, F2 state	Gamma	100	3,400
LC stage				F3 state	Gamma	0	13,200
CH stage				SVR state	Gamma	200	300
LC stage				Compensated cirrhosis	Gamma	100	17,700
CH stage				SVR state	Gamma	400	600
LC stage				Decompensated cirrhosis	Gamma	500	19,700
Transition probabilities				Hepatocellular carcinoma			
F0 to F1				Stage I/II	Gamma	1,400	28,800
Meta-regression model				Simulation†			
Random effect model				Beta			
F1 to F2				Stage III/IV	Gamma	2,200	49,900
Meta-regression model				Liver Transplantation			
Random effect model				Simulation†			
F2 to F3				First year	Gamma	99,100	162,900
Meta-regression model				Simulation†			
Random effect model				Beta			
F3 to LC				Succeeding years	Gamma	13,300	22,000
Meta-regression model				QOL weight			
Random effect model				Beta			
LC to decLC				Chronic hepatitis	Normal	0.757	0.876
F1 to HCC				Compensated cirrhosis	Normal	0.677	0.794
F2 to HCC				Decompensated cirrhosis	Normal	0.611	0.728
F3 to HCC				Hepatocellular carcinoma			
LC, decLC to HCC				Stage I/II	Normal	0.615	0.732
Proportion of Stage I/II				Stage III/IV	Normal	0.369	0.487
Death by decLC				Liver Transplantation	Normal	0.645	0.657
Death by HCC Stage I/II				Utility increments after SVR	Normal	0.013	0.034
Death by HCC Stage III/IV							
Death by LT (First year)							
Death by LT (Succeeding years)							

†メタ回帰モデルの範囲は、各変数の分布を入力パラメータとしたシミュレーション結果を示した。

4. 結果

(1) 基本分析

メタ回帰モデルによる線維化進行率のシミュレーションは、ランダム効果モデルによる結果と比較して、進行速度が遅く、より保守的な数値であったため、保守的な立場での分析を行うため、主にメタ回帰モデルによる基本分析結果を示した。

このモデルにおいて、治療を受けていない患者は、10%の確率で非代償性肝硬変、38%の確率で肝細胞癌に進行し、34%の確率で肝関連の原因で死亡すると予測された。一方、DAAを用いたTAでは非代償性肝硬変、肝細胞癌、肝関連死への進行を防ぎ、SLでは各々、0%、22.1%、17.7%、GPでは0.5%、22.8%、18.4%、E/Gでは3.3%、25.0%、20.9%の進行率になると予測された(図4)。

図5は費用対効果における基本解析の結果である。DAAに関係なくTAは質調整期待生存年(QALY)において最も効果的な戦略であり、F1S、F2S、F3S、F4Sがそれに続いた。TAでは、SL、GP、E/Gによる治療で、F1Sと比較して各々0.12、0.12、0.11、F2Sと比較して各々0.33、0.33、0.32のQALYの利得が得られた。生涯費用については、F2Sが最も低く、F1S、TAがそれに続いた。したがって、これらの戦略は、F3SやF4S、また無治療よりも望ましいものであった。その結果、F1Sに対するTAにおける増分1QALYあたり増分費用の比であるICERは、SLが39,780米ドル、GPが30,260米ドル、E/Gが29,490米ドルであった。同様にF2Sに対するF1の1QALYあたりのICERは、SLが15,960米ドル、GPが11,530米ドル、E/Gが11,050米ドルとなった。このように、すべてのDAAを用いたTAのICERは、他の戦略と比較して、費用対効果比(ICER)の閾値より低かった(表7)。

組織学的検査によってF0(線維化なし)とF1(軽度線維化)の段階を区別できるが、一般には組織学的検査を用いない可能性が高く、これらの状態を容易に区別できないため、この区別は臨床の間では有意義とは見なされない。そこで、以下では、これらの段階をF0/F1として組み合わせ、TAとF2Sの費用対効果の結果を提示した。

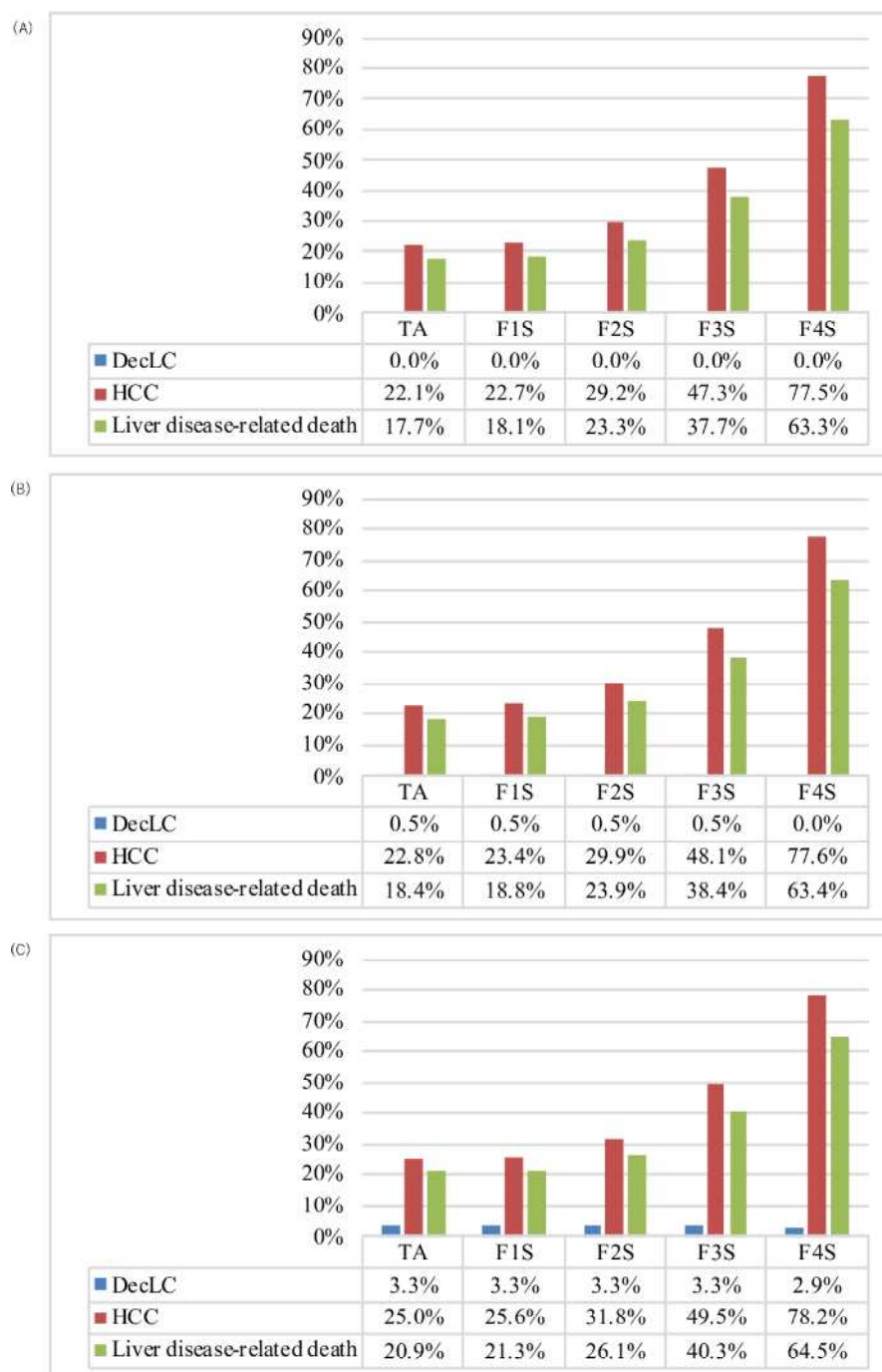
表 7 基本分析結果

Strategy	Lifetime Costs (\$)	Δcost (\$)	LY	ΔLY	QALYs	ΔQALY	ICER		
							/LY (\$)	/QALY (\$)	
Sofosbuvir - Ledipasvir									
Meta-regression model									
F2S	44,080		19.52		16.04		Ref	Ref	
F1S	47,530	3,450	19.66	0.14	16.25	0.21	24,500	15,960	
TA	52,100	4,570	19.67	0.01	16.37	0.12	552,020	39,780	
TA vs. F2S		8,020		0.15		0.33	53,470	24,300	
Random effects model									
F2S	48,210		19.48		16.03		Ref	Ref	
F1S	50,520	2,310	19.65	0.17	16.27	0.24	13,800	9,430	
TA	52,180	1,660	19.66	0.01	16.36	0.09	99,100	19,090	
TA vs. F2S		3,970		0.18		0.33	22,060	12,030	
Glecaprevir - Pibrentasvir									
Meta-regression model									
F2S	42,860		19.51		16.03		Ref	Ref	
F1S	45,350	2,490	19.65	0.14	16.24	0.21	17,820	11,530	
TA	48,850	3,500	19.66	0.01	16.36	0.12	425,910	30,260	
TA vs. F2S		5,990		0.15		0.33	39,930	18,150	
Random effects model									
F2S	46,450		19.46		16.01		Ref	Ref	
F1S	47,880	1,430	19.63	0.17	16.26	0.25	8,600	5,850	
TA	48,980	1,100	19.64	0.01	16.34	0.08	66,000	12,590	
TA vs. F2S		2,530		0.18		0.33	14,060	7,670	
Elbasvir - Grazoprevir									
Meta-regression model									
F2S	41,160		19.44		15.95		Ref	Ref	
F1S	43,460	2,300	19.57	0.13	16.16	0.21	16,950	11,050	
TA	46,730	3,270	19.58	0.01	16.27	0.11	408,810	29,490	
TA vs. F2S		5,570		0.14		0.32	39,790	17,410	
Random effects model									
F2S	44,720		19.38		15.93		Ref	Ref	
F1S	46,000	1,280	19.54	0.16	16.16	0.23	7,900	5,400	
TA	46,990	990	19.56	0.02	16.25	0.09	61,290	11,820	
TA vs. F2S		2,270		0.18		0.32	12,610	7,090	

LY: 期待余命; QALY: 質調整期待生存年; ICER: 増分費用効果比; Ref: 比較対照

† F3S, F4S, NoRx: F2S と比較し非優位な戦略

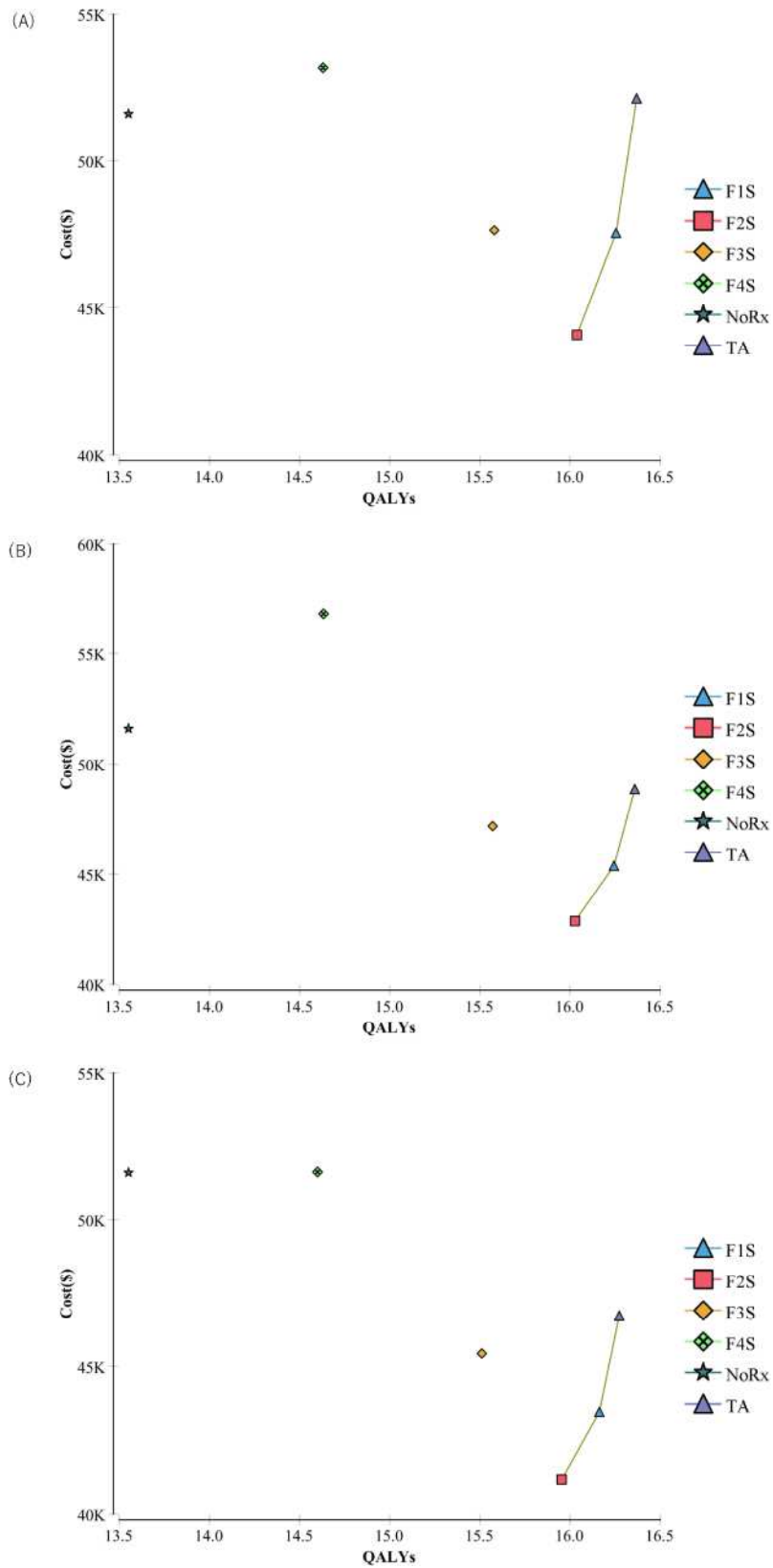
図 4 メタ回帰モデルでの各戦略間における肝関連疾患の推定相対リスク



Dec LC:代償性肝硬変;HCC:肝細胞癌; Liver disease-related Death:代償性肝硬変、肝移植、肝細胞癌に関連した死亡率

SL(A)、GP(B)、E/G(C)における5つの治療戦略における無治療戦略と比較した罹病率減少

図 5 メタ回帰モデルにおける基本解析結果

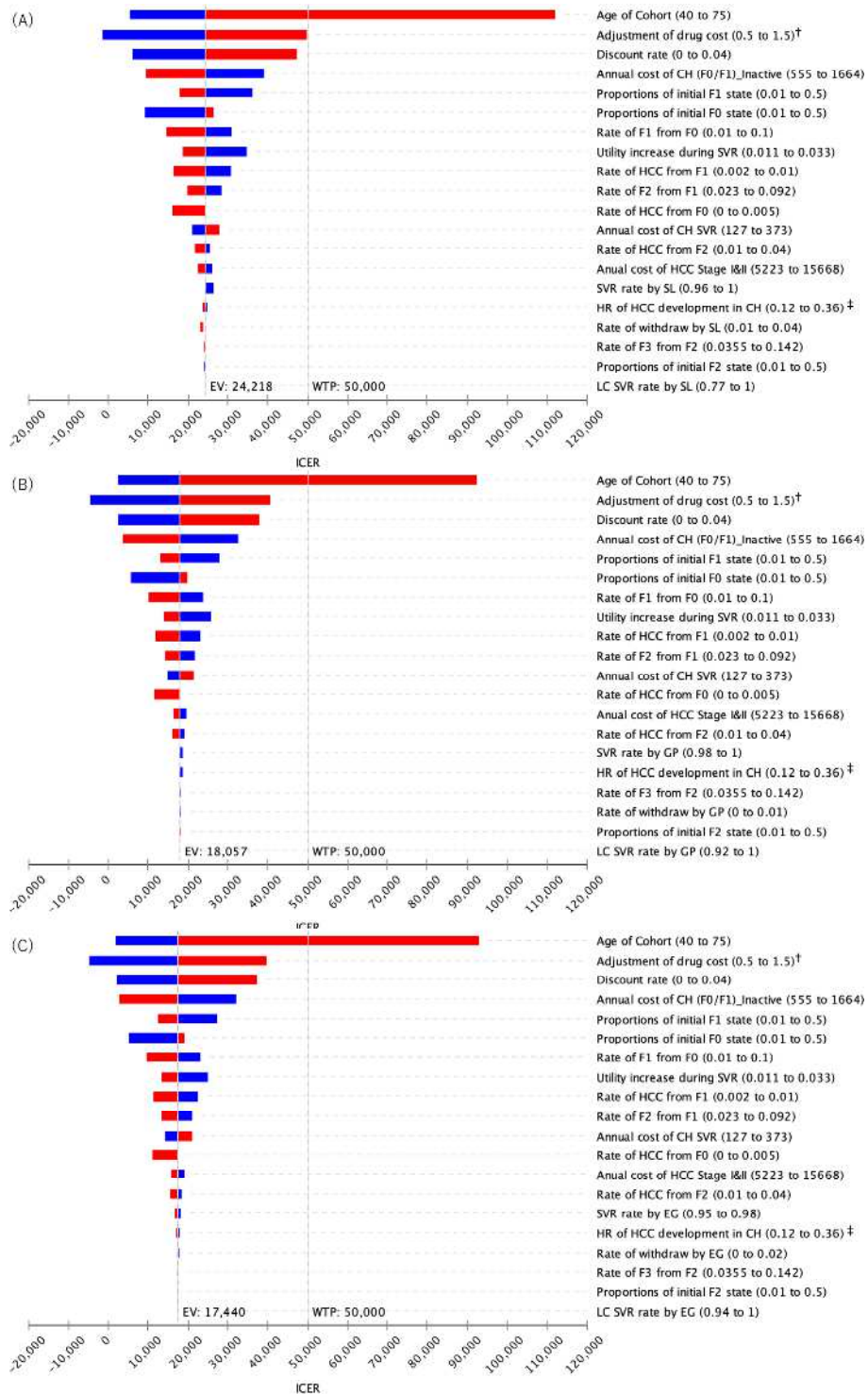


メタ回帰モデルを用いた(A)SL、(B)GP、(C)E/G による各治療戦略の基本解析結果

(2) 決定論的感度分析の結果

3つのDAA治療法のモデルにおける各入力の変動に対するF2Sに対するTAのICERに対する主なモデル変数毎の変動の影響を示したトルネード図を図6に示した。ICERが5万米ドル/QALYの閾値を超え、有意に影響した唯一の変数は、コホートの年齢であった。すなわち、DAA療法開始時の年齢は、F2Sに対するTAのICERに大きな影響を及ぼした。年齢が40歳未満の場合、TAの生涯コストはF2S以下となり、TAはコスト削減策となった。TAとF2Sの比較で年齢が65歳を超えた場合、各ICERは費用対効果比の受け入れ上限値(閾値)である5万米ドル/QALYをそれぞれ上回ると推定された。年齢閾値は、DAA毎に、SL、GP、E/Gでそれぞれ65歳、68歳、68歳と異なった。したがって、75歳の患者コホートを対象とした場合には、F2Sに対するTAのICERが費用対効果の閾値内となるためには、DAAの価格をSLの場合は59%、GPとE/Gの場合は67%下げる必要があると推測された。

図6 F2S に対する TA のトルネード図



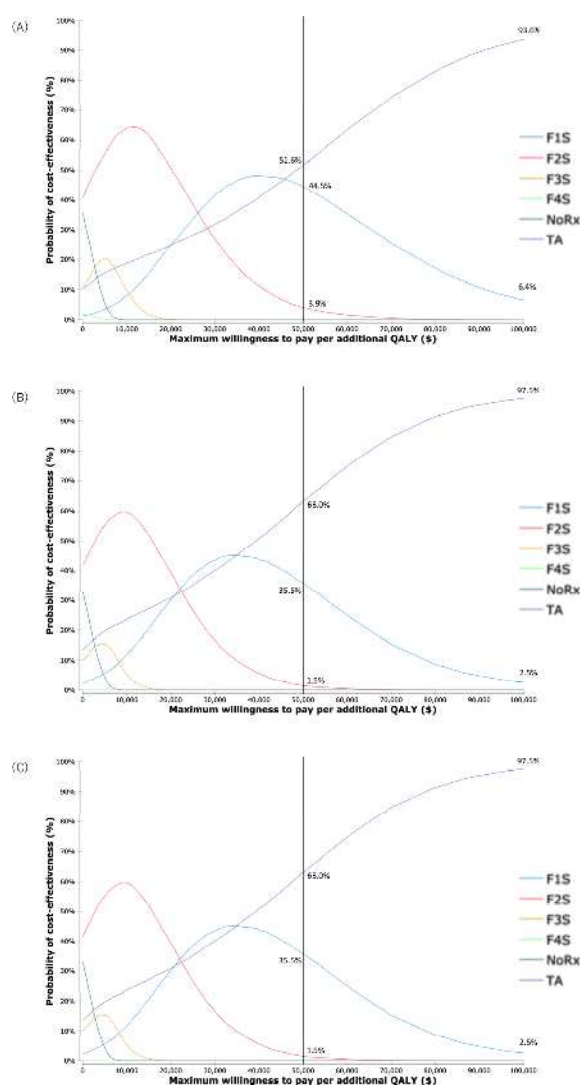
† 薬剤費の調整幅は基本費用の0.5~1.5倍とした。‡ CHにおけるSVRと非SVRを比較したHCC発症のハザード比。

(A)SL、(B)GP、(C)E/Gによる治療のメタ回帰モデルによるトルネード図。結果は治療コホートの年齢に最も影響されることを示す。

(3) 確率的感度分析

図7に示したセカンドオーダー モンテカルロ・シミュレーションの結果では、線維化の進行率の推定法にかかわらず、1QALYあたり最大5万米ドルの支払い意思(WTP)閾値で、1万回のPSA反復計算のうち少なくとも51.6%でTAは費用対効果が優ることが示された。3つのDAA選択肢のうち、ステージF2以上で治療を開始する戦略が受け入れられる確率(受容確率)は、メタ回帰モデルで推定した進行率で4%未満、ランダム効果モデルで推定した進行率で0.5%未満であった。

図7 メタ回帰モデルの費用対効果許容曲線



メタ回帰モデルによる(A)SL、(B)GP、(C)E/Gによる治療の費用対効果許容曲線。WTP閾値を5万ドル/QALYとした場合、TAが費用対効果に優れている確率は、SL、GP、E/Gによる治療でそれぞれ51.6%、63.0%、63.0%であった。

5. 考察

今回対象とした DAA は、ジェノタイプ1型 C 型肝炎患者において 95%以上の高い SVR 率を達成することができ、その副作用はインターフェロンやリバビリンなどの過去の治療と比較してはるかに低い[42-46]。ペグインターフェロンに基づく治療は全死因死亡率を低下させることが知られていたが、線維化が進行していない患者において DAA 治療が HCV 関連死亡率を低下させるというエビデンスは不足していた[47,48]。しかし、近年の研究で、DAA がそのような患者の死亡率を低下させることが明らかにされた[49]。さらに、WHO は、HCV 患者に対する“Treat All”政策の費用対効果を評価するレビュー研究を発表し、多くの国でその実現可能性と費用対効果を明らかにした[14]。

本研究でも同様に、日本人のジェノタイプ1型 C 型肝炎患者の中で、線維化がない、あるいは線維化が軽度の 65 歳以上の患者を除き、DAA 治療の費用対効果を日本の状況下で示した。

3 つの DAA の結果では、それぞれの若干の薬価と効果の違いが見られたが、線維化段階を考慮しない治療戦略において、費用対効果にそれほど大きな差は認められなかった。これらの結果は、ジェノタイプ1型 C 型肝炎患者の線維化を考慮しない早期治療に関する他国の先行費用対効果研究の結果[14,28,50]と一致し、ジェノタイプ1型 C 型肝炎患者全員を DAA 治療の対象とすべきという日本の現行ガイドラインの推奨方針[30]を支持するものである。

すなわち、禁忌がなければ、F2 以上と定義された進行した線維化ステージへの進行を待って治療するよりも、どの線維化ステージの患者に対しても DAA 治療を開始する方が、費用対効果が高いことが示唆された。したがって、費用対効果の観点からは、DAA 治療開始時の患者の正確な線維化段階を知る必要がなくなったが、DAA 治療で SVR 状態になっても HCC 発症の可能性を予測する上で患者の線維化段階を知ること自体は重要であることに変わりはない。

なお、肝線維化の段階を正確に確認するためには肝生検がゴールドスタンダードな方法だが、出血や腫瘍播種などの重篤な合併症のリスクを伴う侵襲的な方法でもある。現在では、血小板数、APRI スコア、Fib-4 スコアなどの検査所見や、US ベースや MRI エラストグラフィ[51]により、おおよそ推定することができるようになっている。

また、今回の費用対効果分析の結果、DAA 治療開始時のコホート年齢は、ICER に影響を与える重要な因子であり、若年で DAA 治療を開始することが望ま

しいことが示された。特に SL 治療においては、今回の線維化ステージ進行のメタ回帰モデルのもと、65 歳未満の患者が DAA 治療の適用対象となった。しかし、朝比奈らは、日本の高齢者患者の線維化進行速度が加速することを報告し、65 歳以上の高齢者では経時的な線維化進行速度が年 0.21 ± 0.10 ステージ、若年者では年 0.03 ± 0.21 ステージであることを指摘している[52]。65 歳以上の患者に対してこの高い状態遷移確率を適用したところ、TA と F2S の間の ICER が費用対効果の閾値範囲に収まったコホートの年齢の上限は、それぞれ 75 歳、76 歳、77 歳となった。

さらに、基本解析では、SVR 状態の非 SVR 状態からの効用増を 0.022 としたが、この値が結果に影響を与えた可能性は排除できない。これまでのところ、DAA によって得られる SVR による効用利得の程度に関する関連エビデンスは限られている。ある研究では、治療中および治療後の QOL に有意な改善が見られなかったが[36]、他の 3 つの研究では、以前の治療と比較して QOL に改善が見られた[37-39,53]。C 型慢性肝炎に対する抗ウイルス治療に関する他の費用対効果分析ではほとんどが SVR の状態について 0.05 以上の効用値増を使用している[53-57]。本研究では、ledipasvir と sofosbuvir で治療した日本人の集団から、SF-6D 測定を用いて SVR が 0.022 の効用値を獲得したという Younossi ZM らの値[39]を基本解析の QOL 改善として適用した。この調査は、日本人の HCV 感染患者を対象に、SVR 状態の健康効用を直接得た点で唯一のものであった。そこで、SVR 状態の効用値を 0.011 から 0.033 まで変化させて感度分析を行ったところ、ICER が WTP の閾値である 50,000 米ドルを超えるケースはないことが確認された。

6. 研究の限界

我々の研究にはいくつかの限界があった。

第一に、我々のモデルは主に日本の観察研究から得られた状態遷移確率を用いて構築しており、日本の医療保険制度に基づく直接費用のみを考慮したため、結果の一般化可能性は日本人患者に限定された。特記すべきは、Thein ら[19]のメタ回帰モデルによって推定された線維化の進行率を用い、日本の疫学研究に従って適切な範囲内でパラメータを調整していることである。日本のコホート研究による肝硬変の発症率と死亡率を用いてモデルの検証を行ったが、推定された進行速度は他の研究より遅かった。さらに、我々は、日本の疫学研究[25]からも得た、代償性肝硬変または非代償性肝硬変の患者における肝細胞癌のわず

かに高い発生確率を適用した。この高い確率は、軽度の線維化段階や線維化のない患者よりも、より進行した線維化段階で治療を開始する場合の死亡率と費用を高くするはずであるにも関わらず、感度分析において DAA 治療の早期開始がより良好な結果であることが確認された。また、これらに十分に低い値を適用しても、TA と F1S の間の ICER は閾値を超えなかった。

第二に、関連したデータがないため、我々のモデルでは C 型肝炎ウイルス感染に関連する年齢と性別で調整した死亡率を別々に考慮せず、肝炎による特異的死亡率の代わりに一般死亡率を適用した。

第三に、肝移植における遷移確率とコスト推定について、確実なエビデンスを得ることができなかった。しかし、日本では、非代償性肝硬変や肝細胞癌などの、様々な原因による肝移植の年間件数は約 500 件であり[28]、この件数は肝細胞癌の総患者数の数%に相当する。したがって、この不確実性は結果にほとんど影響を与えないと考えられる。

第四に、HCV 感染による肝以外の疾患の罹患率およびその予防への影響については考慮しなかった。もし、これらの効果をモデルに含めると、TA の費用対効果はほぼ確実に改善すると考えられた。

今後の研究では、これらの限界を克服するために、より正確なモデルが必要であるが、今回の結果は、ジェノタイプ1型 HCV 感染患者において、線維化ステージに関係なく DAA 治療を開始することの費用対効果の現時点での推定結果を示した。

7. 結語

今回の結果から、65歳未満のジェノタイプ1型 C 型慢性肝炎患者に対する DAA の治療は、肝線維化の段階に関係なく、費用対効果が高いことが示唆された。

8. 謝辞

本論文は厚生労働省科学研究費(No. K8026002)による助成を受けたものである。

著者に開示すべき利益相反に相当する事項はない。

9. 参考文献

1. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, Razavi H. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014;61(1 Suppl):S45–57. Epub 2014/08/03. doi: 10.1016/j.jhep.2014.07.027. PubMed PMID: 25086286.
2. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021: World Health Organization (WHO); 2016. Available from: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/246177/1/WHO-HIV-2016.06-eng.pdf?ua=1>.
3. Liakina V, Hamid S, Tanaka J, Olafsson S, Sharara AI, Alavian SM, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in select countries – volume 3. *J Viral Hepat.* 2015;22 Suppl 4:4–20. Epub 2015/10/30. doi: 10.1111/jvh.12475. PubMed PMID: 26513445.
4. Igarashi A, Tang W, Guerra I, Marie L, Cure S, Lopresti M. Cost–utility analysis of ledipasvir/sofosbuvir for the treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in Japan. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(1):11–21. Epub 2016/09/10. doi: 10.1080/03007995.2016.1222513. PubMed PMID: 27609424.
5. McEwan P, Ward T, Webster S, Yuan Y, Kalsekar A, Kamae I, et al. Estimating the cost–effectiveness of daclatasvir plus asunaprevir in difficult to treat Japanese patients chronically infected with hepatitis C genotype 1b. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology.* 2016;46(5):423–33. Epub 2015/10/07. doi: 10.1111/hepr.12570. PubMed PMID: 26440999.
6. Virabhak S, Yasui K, Yamazaki K, Johnson S, Mitchell D, Yuen C, et al. Cost–effectiveness of direct–acting antiviral regimen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir in treatment–naive and treatment–experienced patients infected with chronic hepatitis C virus genotype 1b in Japan. *Journal of medical economics.* 2016;19(12):1144–56. Epub 2016/06/28. doi: 10.1080/13696998.2016.1206908. PubMed PMID: 27348464.
7. Igarashi A, Tang W, Cure S, Guerra I, Marie L, Lopresti M, et al. Cost–

- utility analysis of sofosbuvir for the treatment of genotype 2 chronic hepatitis C in Japan. *Curr Med Res Opin.* 2017;33(1):1–10. Epub 2016/09/09. doi: 10.1080/03007995.2016.1222512. PubMed PMID: 27608157.
8. Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: First edition, May 2012, The Japan Society of Hepatology. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology.* 2013;43(1):1–34. Epub 2013/01/22. doi: 10.1111/hepr.12020. PubMed PMID: 23332085.
 9. Hepatitis C guidance: AASLD–IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015;62(3):932–54. Epub 2015/06/26. doi: 10.1002/hep.27950. PubMed PMID: 26111063.
 10. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015;63(1):199–236. Epub 2015/04/26. doi: 10.1016/j.jhep.2015.03.025. PubMed PMID: 25911336.
 11. Razavi H, Sanchez Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int.* 2020;40(3):522–9. Epub 2019/12/23. doi: 10.1111/liv.14324. PubMed PMID: 31815353.
 12. Oza N, Isoda H, Ono T, Kanto T. Current activities and future directions of comprehensive hepatitis control measures in Japan: The supportive role of the Hepatitis Information Center in building a solid foundation. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology.* 2017;47(6):487–96. Epub 2017/04/25. doi: 10.1111/hepr.12897. PubMed PMID: 28326651.
 13. Szilberhorn L, Kaló Z, Ágh T. Cost-effectiveness of second-generation direct-acting antiviral agents in chronic HCV infection: a systematic literature review. *Antivir Ther.* 2019;24(4):247–59. doi: 10.3851/IMP3290. PubMed PMID: 30652971.
 14. Cipriano LE, Goldhaber–Fiebert JD. Population Health and Cost–Effectiveness Implications of a “Treat All” Recommendation for HCV: A Review of the Model–Based Evidence. *MDM policy & practice.*

- 2018;3(1):2381468318776634. Epub 2018/10/06. doi:
10.1177/2381468318776634. PubMed PMID: 30288448; PubMed Central
PMCID: PMC6157435.
15. Kawaguchi I, Chayama K, Gonzalez YS, Virabhak S, Mitchell D, Yuen C, et al. A Cost-Effectiveness Analysis of Glecaprevir/Pibrentasvir Versus Existing Direct-Acting Antivirals to Treat Chronic Hepatitis C in Japan. *Adv Ther.* 2020;37(1):457-76. Epub 2019/12/05. doi: 10.1007/s12325-019-01166-3. PubMed PMID: 31808054.
 16. Nguyen J, Barritt AS, Jhaveri R. Cost Effectiveness of Early Treatment with Direct-Acting Antiviral Therapy in Adolescent Patients with Hepatitis C Virus Infection. *J Pediatr.* 2019;207:90-6. Epub 2019/02/06. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.12.012. PubMed PMID: 30738661.
 17. Popping S, Nichols B, Rijnders B, van Kampen J, Verbon A, Boucher C, et al. Targeted HCV core antigen monitoring among HIV-positive men who have sex with men is cost-saving. *J Virus Erad.* 2019;5(4):179-90. Epub 2019/11/04. PubMed PMID: 31754441; PubMed Central PMCID: PMC6844408.
 18. Ledesma F, Buti M, Domínguez-Hernández R, Casado MA, Esteban R. Is the universal population Hepatitis C virus screening a cost-effective strategy? A systematic review of the economic evidence. *Rev Esp Quimioter.* 2020;33(4):240-8. Epub 2020/06/08. doi: 10.37201/req/030.2020. PubMed PMID: 32510188; PubMed Central PMCID: PMC67374037.
 19. Thein HH, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Estimation of stage-specific fibrosis progression rates in chronic hepatitis C virus infection: a meta-analysis and meta-regression. *Hepatology.* 2008;48(2):418-31. Epub 2008/06/20. doi: 10.1002/hep.22375. PubMed PMID: 18563841.
 20. Ikeda K, Saitoh S, Suzuki Y, Kobayashi M, Tsubota A, Koida I, et al. Disease progression and hepatocellular carcinogenesis in patients with chronic viral hepatitis: a prospective observation of 2215 patients. *J Hepatol.* 1998;28(6):930-8. Epub 1998/07/22. PubMed PMID: 9672166.
 21. Abridged Life Tables for Japan 2017 [Internet]. Available from:

- <https://www.mhlw.go.jp/english/database/db-hw/lifetb17/index.html>.
22. The Japanese Liver Transplantation Society. Liver Transplantation in Japan –Registry by the Japanese Liver Transplantation Society–. *Ishoku*. 2011;46(6):524–36.
 23. Kasahara A, Tanaka H, Okanoue T, Imai Y, Tsubouchi H, Yoshioka K, et al. Interferon treatment improves survival in chronic hepatitis C patients showing biochemical as well as virological responses by preventing liver–related death. *J Viral Hepat*. 2004;11(2):148–56. Epub 2004/03/05. PubMed PMID: 14996350.
 24. Ishida K, Imai H, Ogasawara K, Hagiwara K, Furukawa H, Todo S, et al. Cost–utility of living donor liver transplantation in a single Japanese center. *Hepatogastroenterology*. 2006;53(70):588–91. Epub 2006/09/26. PubMed PMID: 16995468.
 25. Yoshida H, Shiratori Y, Moriyama M, Arakawa Y, Ide T, Sata M, et al. Interferon therapy reduces the risk for hepatocellular carcinoma: national surveillance program of cirrhotic and noncirrhotic patients with chronic hepatitis C in Japan. IHIT Study Group. Inhibition of Hepatocarcinogenesis by Interferon Therapy. *Ann Intern Med*. 1999;131(3):174–81. Epub 1999/07/31. PubMed PMID: 10428733.
 26. Suka M, Hirao T. Study of the cost–effectiveness of the standard treatment for chronic hepatitis C: Ministry of Health Labour and Welfare grants system; [cited 2015 11 May]. Available from: <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201333004B>.
 27. Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck–Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta–analysis of observational studies. *Ann Intern Med*. 2013;158(5 Pt 1):329–37. Epub 2013/03/06. doi: 10.7326/0003–4819–158–5–201303050–00005. PubMed PMID: 23460056.
 28. Chahal HS, Marseille EA, Tice JA, Pearson SD, Ollendorf DA, Fox RK, et al. Cost–effectiveness of Early Treatment of Hepatitis C Virus Genotype 1 by Stage of Liver Fibrosis in a US Treatment–Naive Population. *JAMA internal medicine*. 2016;176(1):65–73. Epub 2015/11/26. doi:

- 10.1001/jamainternmed.2015.6011. PubMed PMID: 26595724; PubMed Central PMCID: PMC5144154.
29. George SL, Bacon BR, Brunt EM, Mihindukulasuriya KL, Hoffmann J, Di Bisceglie AM. Clinical, virologic, histologic, and biochemical outcomes after successful HCV therapy: a 5-year follow-up of 150 patients. *Hepatology*. 2009;49(3):729–38. Epub 2008/12/17. doi: 10.1002/hep.22694. PubMed PMID: 19072828; PubMed Central PMCID: PMC5144154.
 30. Guidelines for the Management of Hepatitis C Virus Infection: version 6.2, October 2018 (Japanese): The Japan Society of Hepatology; 2018. Available from: https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HCV_GL_ver6.2_v1.1.pdf.
 31. Mizokami M, Yokosuka O, Takehara T, Sakamoto N, Korenaga M, Mochizuki H, et al. Ledipasvir and sofosbuvir fixed-dose combination with and without ribavirin for 12 weeks in treatment-naive and previously treated Japanese patients with genotype 1 hepatitis C: an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Infectious diseases*. 2015;15(6):645–53. Epub 2015/04/13. doi: 10.1016/s1473-3099(15)70099-x. PubMed PMID: 25863559.
 32. Chayama K, Suzuki F, Karino Y, Kawakami Y, Sato K, Atarashi T, et al. Efficacy and safety of glecaprevir/pibrentasvir in Japanese patients with chronic genotype 1 hepatitis C virus infection with and without cirrhosis. *J Gastroenterol*. 2018;53(4):557–65. Epub 2017/09/28. doi: 10.1007/s00535-017-1391-5. PubMed PMID: 28948366; PubMed Central PMCID: PMC5866824.
 33. Kumada H, Suzuki Y, Karino Y, Chayama K, Kawada N, Okanoue T, et al. The combination of elbasvir and grazoprevir for the treatment of chronic HCV infection in Japanese patients: a randomized phase II/III study. *J Gastroenterol*. 2017;52(4):520–33. Epub 2016/11/23. doi: 10.1007/s00535-016-1285-y. PubMed PMID: 27873094; PubMed Central PMCID: PMC5357479.
 34. Ikeda S, Kobayashi M, Shimoda S. Medical cost related to viral hepatitis: Ministry of Health Labour and Welfare grants system; 2014. Available from: [29](https://mhlw-</div><div data-bbox=)

- grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201333004B.
35. Sugimori H, Ikeda S, Hirao T, Yatsushashi H, Yoda T, Hayasaka S, et al. Study of utility for hepatitis: Ministry of Health Labour and Welfare grants system; 2014. Available from: <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/Download.do?nendo=2014&jigyoid=143141&bunkenNo=201422003A&pdf=201422003A0003.pdf>.
 36. Ichikawa T, Miyaaki H, Miuma S, Taura N, Motoyoshi Y, Akahoshi H, et al. Hepatitis C virus-related symptoms, but not quality of life, were improved by treatment with direct-acting antivirals. *Hepatology research : the official journal of the Japan Society of Hepatology*. 2018;48(3):E232-e9. Epub 2017/08/25. doi: 10.1111/hepr.12974. PubMed PMID: 28837746.
 37. Matsushita H, Ikeda F, Iwasaki Y, Seki H, Nanba S, Takeuchi Y, et al. Assessment of health-related quality of life and how it predicts the outcome of pegylated interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29(2):337-43. Epub 2013/07/23. doi: 10.1111/jgh.12337. PubMed PMID: 23869873.
 38. Suzuki M, Ishikawa T, Sakuma A, Abe S, Abe H, Koyama F, et al. Evaluation of the health-related quality of life using the 36-item short form health survey in patients with chronic hepatitis C receiving pegylated interferon/ribavirin/telaprevir triple treatment. *Experimental and therapeutic medicine*. 2016;12(5):3353-8. Epub 2016/11/25. doi: 10.3892/etm.2016.3785. PubMed PMID: 27882162; PubMed Central PMCID: PMC5103792.
 39. Younossi Z, Stepanova M, Omata M, Mizokami M, Walters M, Hunt S. Health utilities using SF-6D scores in Japanese patients with chronic hepatitis C treated with sofosbuvir-based regimens in clinical trials. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):25. Epub 2017/02/02. doi: 10.1186/s12955-017-0598-8. PubMed PMID: 28143559; PubMed Central PMCID: PMC5282717.
 40. Fukuda T.; Igarashi A; Shiroiwa T, et al. Guideline for economic evaluation of healthcare technologies in Japan. *J Natk Inst Publ Health*. 2013;62:625-40.

41. Kumada H, Suzuki F, Suzuki Y, Toyota J, Karino Y, Chayama K, et al. Randomized comparison of daclatasvir + asunaprevir versus telaprevir + peginterferon/ribavirin in Japanese hepatitis C virus patients. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(1):14–22. Epub 2015/08/08. doi: 10.1111/jgh.13073. PubMed PMID: 26252875.
42. Jakobsen JC, Nielsen EE, Feinberg J, Katakam KK, Fobian K, Hauser G, et al. Direct-acting antivirals for chronic hepatitis C. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;9:CD012143. Epub 2017/09/19. doi: 10.1002/14651858.CD012143.pub3. PubMed PMID: 28922704.
43. Jhaveri MA, Manne V, Kowdley KV. Chronic Hepatitis C in Elderly Patients: Current Evidence with Direct-Acting Antivirals. *Drugs & aging*. 2018;35(2):117–22. Epub 2018/02/09. doi: 10.1007/s40266-017-0515-1. PubMed PMID: 29417462.
44. Ji F, Wei B, Yeo YH, Ogawa E, Zou B, Stave CD, et al. Systematic review with meta-analysis: effectiveness and tolerability of interferon-free direct-acting antiviral regimens for chronic hepatitis C genotype 1 in routine clinical practice in Asia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(5):550–62. Epub 2018/01/13. doi: 10.1111/apt.14507. PubMed PMID: 29327780.
45. Spengler U. Direct antiviral agents (DAAs) – A new age in the treatment of hepatitis C virus infection. *Pharmacology & therapeutics*. 2018;183:118–26. Epub 2017/10/13. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.10.009. PubMed PMID: 29024739.
46. Westerhoff M, Ahn J. Chronic Hepatitis C and Direct Acting Antivirals. *Surgical pathology clinics*. 2018;11(2):287–96. Epub 2018/05/13. doi: 10.1016/j.path.2018.02.002. PubMed PMID: 29751875.
47. van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *Jama*. 2012;308(24):2584–93. Epub 2012/12/27. doi: 10.1001/jama.2012.144878. PubMed PMID: 23268517.
48. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients

- with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(6):509–16.e1. Epub 2011/03/15. doi: 10.1016/j.cgh.2011.03.004. PubMed PMID: 21397729.
49. Backus LI, Belperio PS, Shahoumian TA, Mole LA. Direct-acting antiviral sustained virologic response: Impact on mortality in patients without advanced liver disease. *Hepatology*. 2018;68(3):827–38. Epub 2018/01/30. doi: 10.1002/hep.29811. PubMed PMID: 29377196.
50. Leidner AJ, Chesson HW, Xu F, Ward JW, Spradling PR, Holmberg SD. Cost-effectiveness of hepatitis C treatment for patients in early stages of liver disease. *Hepatology*. 2015;61(6):1860–9. Epub 2015/02/14. doi: 10.1002/hep.27736. PubMed PMID: 25677072; PubMed Central PMCID: PMC5802336.
51. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *N Engl J Med*. 2001;344(7):495–500. doi: 10.1056/NEJM2001021534440706. PubMed PMID: 11172192.
52. Asahina Y, Tsuchiya K, Tamaki N, Hirayama I, Tanaka T, Sato M, et al. Effect of aging on risk for hepatocellular carcinoma in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*. 2010;52(2):518–27. Epub 2010/08/05. doi: 10.1002/hep.23691. PubMed PMID: 20683951.
53. Chidi AP, Rogal S, Bryce CL, Fine MJ, Good CB, Myaskovsky L, et al. Cost-effectiveness of new antiviral regimens for treatment-naïve U.S. veterans with hepatitis C. *Hepatology*. 2016;63(2):428–36. Epub 2015/11/03. doi: 10.1002/hep.28327. PubMed PMID: 26524695; PubMed Central PMCID: PMC4718749.
54. Corman S, Elbasha EH, Michalopoulos SN, Nwankwo C. Cost-Utility of Elbasvir/Grazoprevir in Patients with Chronic Hepatitis C Genotype 1 Infection. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2017;20(8):1110–20. Epub 2017/10/02. doi: 10.1016/j.jval.2017.05.003. PubMed PMID: 28964443.
55. Rattay T, Dumont IP, Heinzow HS, Hutton DW. Cost-Effectiveness of Access Expansion to Treatment of Hepatitis C Virus Infection Through Primary Care Providers. *Gastroenterology*. 2017;153(6):1531–43.e2. Epub 2017/10/28. doi: 10.1053/j.gastro.2017.10.016. PubMed PMID: 29074450.

56. Coffin PO, Scott JD, Golden MR, Sullivan SD. Cost-effectiveness and population outcomes of general population screening for hepatitis C. *Clin Infect Dis.* 2012;54(9):1259-71. Epub 2012/03/14. doi: 10.1093/cid/cis011. PubMed PMID: 22412061; PubMed Central PMCID: PMC3404694.
57. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas HC. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2006;10(21):1-113, iii. Epub 2006/06/06. PubMed PMID: 16750059.