

本資料は、新時代戦略研究所（INES）肝炎撲滅プロジェクトが2020年11月17日に発表した白書を日本語に翻訳し、皆さまのご参考として供するものです。本資料の正式言語は英語であり、その内容および解釈については英語が優先します。本資料（英文）については、肝炎撲滅プロジェクトのWebサイト（www.stopkanen.net）をご覧ください。

日本は、臨床的にも経済的にも大きな利益をもたらす、WHOの2030年C型肝炎撲滅目標達成に向けた対策を加速すべきである

新時代戦略研究所（INES）、肝炎撲滅プロジェクト

エグゼクティブ・サマリー

- 2030年までにウイルス性肝炎を撲滅するための戦略が2016年のWHO総会で採択された。
- これまでのモデル推計では、日本がWHOの撲滅目標の達成に向けて順調に進んでいることが示されていたが、最近の治療データによると年間の治療患者数は減少し続けており、その結果、目標達成が予想以上に困難になる可能性がある。
- 日本がWHOの撲滅目標を達成するためには、C型肝炎の検査を拡大し、より多くの陽性患者を治療につなげる必要がある。
- 我々のモデルによる推計では、WHOの撲滅目標の達成に必要な水準まで検査率と治療率を上げることで99,799人の肝疾患関連死を防ぎ、2020年から2040年の間に医療費を1.3兆円削減できることが示された。

これらの目標を達成するための主要戦略は、効果の高い直接作用型抗ウイルス薬（DAA）治療へのアクセスを拡大することである。DAA治療は、C型肝炎の治療に有効で²、費用対効果の高い治療法であることが証明されている³。DAA治療により、治療期間が短く、より効果的で、より迅速かつ確実にHCVを撲滅することが可能になった。

日本では、2000年時点のHCV感染者は190万人から230万人と推定されている⁴。この数は、新しいHCV治療法、特に2014年のDAA治療の導入により減少した。日本は、世界的に見てもDAA治療をほぼ制限を受けることなく利用できる数少ない国のひとつである。また日本は肝炎対策基本法により、国や地方公共団体が検査や治療にかかる費用の財政的支援を行っており、患者自己負担額の上限は、月額約1万円から2万円となっている⁵。

背景

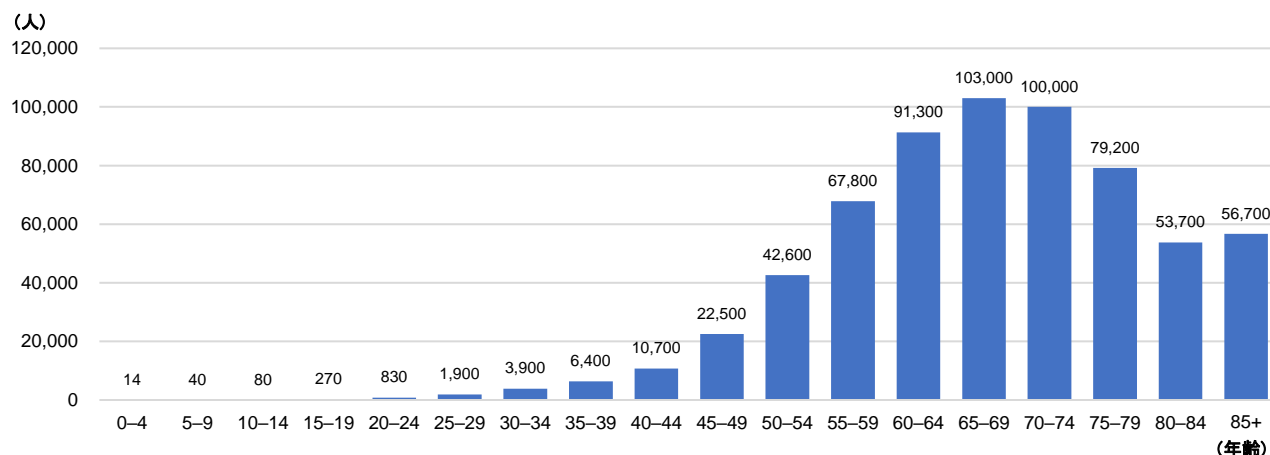
2016年5月、世界保健機関（WHO）総会は、2030年までにウイルス性肝炎を撲滅するための戦略を全会一致で採択し、全世界的に肝炎を抑制するための政策措置を積極的に実施する必要性を宣言した。WHOはC型肝炎ウイルス（HCV）感染の患者発生数を80%削減、C型肝炎関連の死者数を65%削減、ウイルス性C型肝炎の90%を診断、C型肝炎慢性肝炎の治療対象者の80%を治療するというC型肝炎の全世界的な撲滅に向けた進捗状況を評価するための具体的な目標を設定した（表1）¹。

表1) WHOが2030年までに肝炎を撲滅するために設定した目標（C型肝炎）

目標内容	2030年目標
患者発生数： C型肝炎慢性肝炎の新規症例数	80%削減
死者数： ウイルス性C型肝炎関連の死者数	65%削減
検査数： ウイルス性C型肝炎の診断数	90%
治療： ウイルス性C型肝炎の治療	80%

*2015年の水準と比較

図 1) 2020 年現在の年齢層別 HCV 感染者数の推定値 (モデル推計)



これまでのモデルによる推計では、日本は 2027 年の WHO の撲滅目標の達成に向けて軌道に乗っていることが示されているが、これは検査と治療の水準を維持し続けることを前提としている⁶。最近の治療

データを見ると、日本では治療患者数が年間 17%減少していることがわかる⁷。その結果、日本が 2030 年までに WHO の撲滅目標を達成することは、当初の予想以上に困難である可能性がある。

表 2) 診断と治療に関連する医療費

種類	項目	費用 (円)	出典
診断	抗体検査	2,520	診療報酬点数表 (2020 年 4 月)
診断	RNA 検査	5,870	
診断	遺伝子型判定	3,710	
診断	ステージ判別/肝生検/ファイブスキャン	**	
治療着効 (SVR)前	肝繊維化ステージ F0 ~ F3*	345,300	石田・四柳 ⁸
治療着効 (SVR)前	代償性肝硬変*	478,600	
治療着効 (SVR)前	非償性肝硬変*	706,600	
治療着効 (SVR)前	肝細胞癌*	1,992,800	
治療着効 (SVR)前	肝臓移植(初年度)*	14,995,200	
治療着効 (SVR)前	肝臓移植(次年度以降)*	2,019,000	
治療着効 (SVR)後	F0 ~ F3 の病歴あり*	57,186	McEwan et al. ⁹
治療着効 (SVR)後	代償性肝硬変の病歴あり*	124,439	

*患者 1 人あたりの年間医療費

**日本における肝炎のステージ判別の平均費用を決定する十分な根拠がなかった

DAA 治療費	費用 (円)
利用可能な治療法の加重平均 [#]	3,930,891

[#]市場シェアが 0.5% 未満の DAA 治療は、全体的に利用率が低いため、この分析から除外した。

[#]治療期間が 1 つに定まっていない製品の場合、実際の治療期間は MDV 診療データベースから抽出したデータをもとに試算した。

治療期間が 1 つに定まっている製品の場合、承認された治療期間を用いた。

[#]患者の利用率は、2019 年 7 月から 2019 年 12 月までの 6 ヶ月間の市場シェアデータをもとに試算した。

本研究では、日本における様々な C 型肝炎の検査と治療に関する最近のデータを参照してモデルを作成した。次に、数理モデルを適用して、2030 年の WHO の撲滅目標に対する進捗状況を把握し、国レベルで撲滅に向けた取り組みを加速することによる臨床的・経済的影響を評価した。

方法

C 型肝炎の有病者数

2000 年時点の日本における C 型肝炎の感染者数は 190 万人から 230 万人と推定されている⁴。これらの感染者の多くは、ディスポーザブル注射筒の使用が普及していなかった 1980 年以前に行われた医療行為や、C 型肝炎の定期検査が実施される前に行われた汚染された血液の輸血によるものである。その結果、C 型肝炎の有病率は、60 歳以上の年齢帯において最も高い。

現在の日本の人口動態、過去の C 型肝炎感染者数の推定値、および最近の治療動向をもとに、年齢層別の HCV 感染者総数をモデル化した (モデル予測のセクションを参照)¹¹。過去 10 年間で HCV 感染者総数に大幅な減少が見られたが、2020 年時点でも約 64 万人が HCV に感染している。

これらの症例のうち、60歳未満が約16万人、80歳未満が約53万人となっており（図1）、さらにモデルによる推計ではこれら患者の70%以上、つまりおよそ49万人がすでに診断されている¹¹。

スクリーニング検査および治療関連医療費

C型肝炎のスクリーニング検査および治療に関連する医療費は、治療著効（SVR）前⁸および、SVR後の治療⁹について過去に発表された文献と、最新の診療報酬点数表に基づいて推定した。DAA治療による医療費の概算は、利用可能な治療選択肢の加重平均として試算した。この試算は、利用可能なDAA治療の2020年4月現在の薬価および、2019年7月から12月までの6ヶ月間の平均市場シェアに基づいて算出した（表2）。

肝外病変（EHM）の医療費

C型慢性肝炎が肝硬変や肝細胞がんに進展することはよく知られているが、慢性肝炎は肝臓の病変そのものよりも大きな健康被害をもたらす全身疾患や疾病を引き起こす。これらの疾患は肝外病変（EHM）と呼ばれ、腎障害から糖尿病、さらには神経精神障害、心血管合併症の増加など、多様な疾患が含まれ

る。本研究では、2019年の研究においてメディカルデータビジョン（MDV）の保険請求データベースの分析に基づいて推定されたEHMの医療費を使用した。EHMの年間医療費は、SVR前の患者で1,405,787円、SVR後の患者で421,624円と試算された¹⁰。

日本におけるWHO肝炎撲滅目標

WHOは非常に具体的な撲滅目標を設定している（表1）。日本ではC型肝炎感染者の高齢化率に起因して全死因死亡率と肝疾患関連死亡率が高い。したがって、今回の試算では過去の論文に合わせ、WHO目標のうち、診断と治療に関する項目を含めなかった⁶。新規患者発生数と肝疾患関連の死亡者数を評価するだけでも、患者にとっては臨床的に意味がある転帰を表している。

モデル予測

この研究では、集団におけるHCV感染の診断と抗ウイルス治療の拡大による臨床的および経済的影響を測定するために考案されたマルコフモデル（IOI; Impact of Inaction ツール）を利用している¹¹。このモデルには人口統計学および疫学的な情報が含まれており、日本で報告されたC型慢性肝炎の有病者数に合わせて過去の罹患者数が調整されている。このIOIツールを用いた試算はフランス¹²、ドイツ¹³などの国や、カナダの4つの州を含む国や州レベルで公開されている。

将来的な罹患者数は、有病者総数の一次関数となることが前提となっている。将来的な診断および治療水準は、最近の診断および治療の傾向に基づいて推定された。また、例えばHCVに感染している40-49歳の患者が30-39歳の患者よりも多い場合、その割合分だけ多くの40-49歳の患者が治療されるというように治療を比例配分している。様々な政策措置の影響をモデル化するために、21年（2020年～2040年）の期間を通して4つのシナリオを作成し、将来的な診断および治療水準の臨床的および経済的影響を評価できるようにした（表3）。提案された政策措置の経済的影響を推定するにあたってこのモデルでは2.0%の割引率を前提とした。

表3) 数理モデルでシミュレーションしたシナリオ

シナリオ	診断者数	治療者数
[1] 現状維持 (最近の治療傾向に基づく)	2020年には 10,074人、その後 毎年14.3% 減少	2020年には 21,063人、その後 毎年17%減少*
[2] 治療なし (DAAまたはインターフェロン療法によるHCVの治療の中止など)	2020年には 10,074人、その後 毎年14.3%減少	治療なし**
[3] 2030年までに撲滅目標を達成	19,765人**	46,422人** (全患者の治療完了後は0になる)
[4] 中程度の診断数と治療数	10,074人 (2020年の水準を維持)	24,945人** (2019年および2020年に治療を受けた平均患者数)

*この減少率は、2019年から2020年にかけて治療を受けた患者数の減少数と臨床専門家の意見をもとに、アブヴィ（AbbVie）が推定したもの。

**新たな検査と治療の水準は2021年から適用した。

図 2) 診断数と治療数を変化させたシナリオ毎に臨床転帰を数理モデルで算出

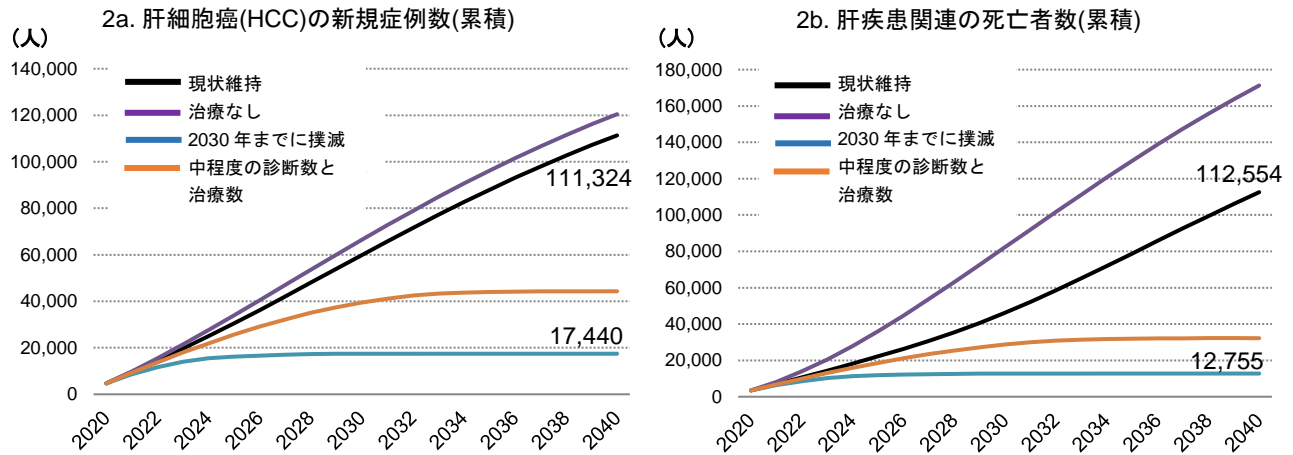
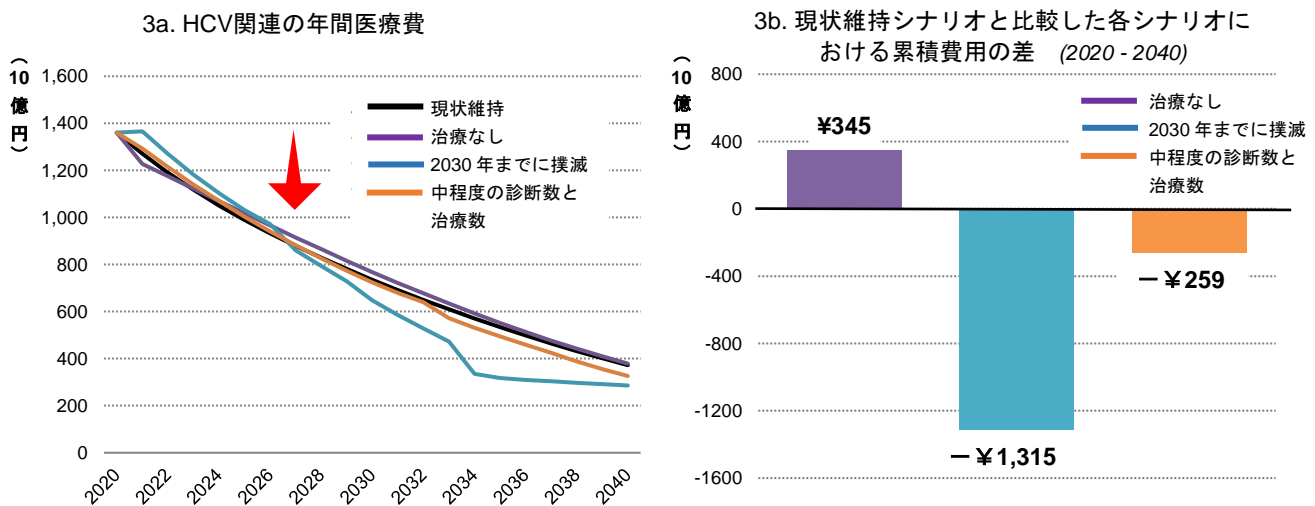


図 3) 診断数と治療数を変化させたシナリオ毎に経済的インパクトを数理モデルで算出



結果

作成した4つのシナリオ(表3)を数理モデルに適用し、2030年のWHOの撲滅目標達成に向けた取り組みの加速または減速が及ぼす臨床的および経済的影響を評価した。

臨床的意味

2020年から2040年の間に診断と治療の水準を引き上げることで撲滅を加速させることは、臨床的に大

きな意味がある。現状維持シナリオと2030年までに撲滅目標を達成するシナリオを比較すると、肝細胞がん(HCC)の新規症例数は93,884人減、肝疾患関連の死亡者数は99,799人減となっている(図2)。

経済的影響

撲滅を加速させることによる直接的な経済効果もある。HCVに関連する医療コストの総額は、患者数が全体的に減少していることにより減少傾向にあるが、診断と治療の水準を上げることで、さらなるコスト

削減につながる可能性がある。図 3a に示すように、スクリーニング検査と治療の拡大に伴い年間医療費は当初は増加しているが、2030 年までに撲滅目標を達成するシナリオと、中程度の診断と治療水準のシナリオでは、それぞれ 2027 年と 2028 年に年間治療費が現状維持シナリオを下回る。さらにこれら 2 つのシナリオは 2032 年と 2034 年にそれぞれ累積ベースで損益分岐点に達し、累積コストを削減する介入となる。2030 年までに撲滅するというより積極的なシナリオは 2027 年から 2040 年の間の C 型肝炎関連医療費の削減に最も貢献する。

WHO の 2030 年の撲滅目標の達成に向けた取り組みを加速させることで 2020 年から 2040 年の間に最大 1.3 兆円の医療費の削減が可能になるが、これは労働生産性向上による経済効果を含んでいない。また、中程度の診断および治療水準を維持する場合であっても医療費用を約 2,590 億円削減することができる。

反対に治療を行わないと医療費は 3,450 億円増加する。撲滅の加速には明らかな経済的メリットがあり、このメリットは今後数十年間にわたって実現され続けるであろう（図 3）。

考察および政策提言

C 型肝炎の診断率と治療率が低下し続ける場合、日本は 2030 年に WHO の撲滅目標を達成できない可能性が我々のモデルにより示されている。撲滅に向けた取り組みの加速は直接的および間接的なメリットをもたらし、日本の国民皆保険制度の持続可能性に貢献するであろう。

日本政府は、今後数年以内に「肝炎対策の推進に関する基本的な指針」を改正する予定である。直近の改正は、DAA 治療導入直後の 2016 年に行われた。次回の改正は WHO の 2030 年撲滅目標達成に向けた日本の進捗状況を再評価し、DAA 治療がもたらした C 型肝炎治療のパラダイムシフトを反映させる重要な機会となるが、撲滅に向けた取り組みを加速させるために、導入・拡大すべき重要な施策がいくつかある。日本が WHO の C 型肝炎撲滅目標の達成に向けて世界をリードするために今が重要な局面である。

スクリーニング検査

- 日本政府は、適切な指針の改正により毎年の健康診断または、40 歳以上の人々を対象とした特定健康診断の一環として、肝炎スクリーニング検査を必須の検査として実施する必要がある。
- 日本政府は、WHO の肝炎撲滅に関する枠組みを参考に薬物常用者や服役囚などのリスクの高い集団を効果的に特定するためのプロセスを確立し、これら的高リスクの人々に対して包括的な HCV スクリーニング検査および治療プログラムを実施して感染拡大リスクを低減する必要がある。
- 日本政府は、特にスクリーニング検査において、速やかに患者の発見から治療につなげる方法を模索する必要がある。特に、以下の検討が望まれる。
 - 専門医のみではなく一般診療医による RNA 検査の実施
 - 医療現場における RNA 検査の選択肢の拡大
 - 高リスク集団に対する RNA 検査による初期スクリーニングの実施、それ以外の患者に対する抗体/RNA 検査の同時実施
 - 多数の患者を同時にスクリーニングできるプール方式の RNA 検査の実施

治療と医療連携

- 日本政府は、HCV を効果的かつ効率的に撲滅するために、各都道府県と協力して肝炎スクリーニング検査で陽性が判明した HCV 感染者がその地域で利用可能な最新の治療法に関する情報にアクセスできるシステムを整備する必要がある。
- 日本政府は、主治医だけでなく地方公共団体や、肝疾患診療連携拠点病院と連携することにより機能する医療体制を構築することで、肝炎ウイルス検査の促進や、肝炎の治癒を可能とする治療へのアクセスの拡大という目標を達成する必要がある。
- 毎年の健康診断の際に多くの患者が C 型肝炎の検査を受けるが、その多くは治療に結びつけられていない。日本政府は、毎年の健康診断後の適切なフォローアップ検査で陽性となった患者を治療に結びつける取り組みを強化するよう奨励する必要がある。

財源

- 日本政府は、HCV撲滅に向けた包括的なアプローチを実施するための十分な予算を確保し続ける必要がある。
- 日本政府は、速やかな患者の発見から治療までの流れをさらに簡素化し、十分に治療を受けられない地域では専門家の壁を超えて、肝炎治療医療費助成制度へのアクセスを拡大することを検討する必要がある。

¹ World Health Organization. Global health sector strategy on viral hepatitis 2016–2021. Towards ending viral hepatitis. Geneva: WHO, 2016. <https://www.who.int/hepatitis/strategy2016-2021/ghss-hep/en/> (アクセス: 2020年6月).

² Lamb, Y.N. Glecaprevir/Pibrentasvir: First Global Approval. *Drugs* 77, 1797–1804 (2017). <https://doi.org/10.1007/s40265-017-0817-y>

³ Kawaguchi I, Chayama K, Gonzalez YS, 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):457–476. doi:10.1007/s12325-019-01166-3

⁴ 2004年度厚生労働科学研究費補助金「肝炎等克服緊急対策」研究報告書(吉澤班)より推計
https://www.kanen.org/about/kensa/#nav_subcategory (アクセス: 2020年10月26日)

⁵ 肝炎対策の推進に関する基本的な指針 厚生労働省
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/kekkaku-kansenshou09/pdf/hourei-27.pdf> (アクセス: 2020年6月)

⁶ Razavi H, Gonzalez Y, Yuen C, Cornberg M. Global timing of hepatitis C virus elimination in high-income countries. *Liver Int.* 2020;40(3):522–529. doi:10.1111/liv.14324.

⁷ 削減率は、2019年から2020年の間に実際に治療を受けた患者数の減少と臨床の専門家の意見をもとに、アツヴィ(AbbVie)が試算したもの。

⁸ 石田博・四柳宏. C型慢性肝炎に対する標準治療の費用対効果分析 [日本語のみ]. ウイルス性肝疾患に係る各種対策の医療経済評価に関する研究: 厚生労働省(2014). 報告書番号: 20133004B: Cat No.: 20133004B007-20133004B0010: Pages: 127–192. <https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201333004B>. (アクセス: 2019年11月3日)

⁹ McEwan P, Ward T, Webster S, et al. Estimating the long-term clinical and economic outcomes of daclatasvir plus asunaprevir in difficult-to-treat Japanese patients chronically infected with hepatitis C genotype 1b. *Value Health Reg Issues.* 2014;3(Supplement C):136–45.

¹⁰ Yamazaki, K., Macaulay, D., Song, Y. et al. Clinical and Economic Burden of Patients with Chronic Hepatitis C with Versus Without Antiviral Treatment in Japan: An Observational Cohort Study Using Hospital Claims Data. *Infect Dis Ther.* 2019;8(2):285–299. doi:10.1007/s40121-019-0234-5.

¹¹ Impact of Inaction ツールは AbbVie 合同会社から INES に提供された。

¹² De Ledinghen V, et al. SAT-259-Achieving accelerated elimination of hepatitis C virus infection by 2025: A case study in France. 2019. doi:10.1016/S0618-8278(19)31492-6

¹³ Cornberg M, et al. A tool to measure the impact of inaction towards elimination of hepatitis C virus: A case study in Germany. 2018. doi:10.1016/S0168-8278(18)30560-9