

氏 名	横矢 悠太
(ふりがな)	(よこや ゆうた)
学位の種類	博士(医学)
学位授与番号	甲 第 1141 号
学位審査年月日	令和2年1月15日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Cost-utility analysis of ‘vonoprazan-first’ strategy versus ‘esomeprazole- or rabeprazole-first’ strategy in GERD (胃食道逆流症の治療におけるボノプラザンを第一選択とした Top-down 治療とエソメプラゾールまたはラベプラゾールを第一選択薬とした Step-up 治療の費用対効果の比較検討)
論文審査委員	(主) 教授 玉置 淳子 教授 田中 慶太郎 教授 朝日 通雄

### 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《諸 言》

胃食道逆流症(Gastroesophageal reflux disease: GERD)患者に対し、現在のガイドラインでは胃酸分泌を抑制するプロトンポンプ阻害薬(proton-pump inhibitor: PPI)が第一選択薬である。そのなかで、近年新たな胃酸分泌抑制薬として、胃内 pH に依存せずに H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATPase を阻害するカリウムイオン競合型酸分泌抑制薬(Potassium-Competitive Acid Blocker: P-CAB)であるボノプラザン(Vonoprazan: VPZ)が上市された。VPZ は従来の PPI より急速かつ持続的に胃酸分泌を抑制し、PPI とは異なる代謝経路のため薬効に個人差が少ない薬剤である。我々は、VPZ と従来の PPI での GERD に対する粘膜治療効果を

ネットワークメタ解析で検討し、PPI より治療効果が高いことを報告した。しかし、GERD に対して VPZ か従来の PPI か、どちらの治療を優先すべきかエビデンスは乏しい。一方で、GERD は投薬を中止すると高頻度に再燃再発をきたす慢性疾患であり、長期の内服による酸分泌抑制を必要とするため、治療に要するコスト抑制が重要な課題となっている。そこで、今回の研究では費用対効果の観点から、GERD 患者に対して VPZ を第一選択とした Top-down 治療と、PPI であるエソメプラゾール(Esomeprazole: EPZ)・ラベプラゾール(Rabeprazole: RPZ)を第一選択とした Step-up 治療とを医療経済学的に比較検討した。

## 《方 法》

4 週間サイクルの治療・維持療法を比較するマルコフシミュレーションモデルを作成し、5 年間での Top-down 治療と Step-up 治療との費用対効果を比較した。モデルは、過去の文献、GERD 診療ガイドライン、薬剤添付文書、通常の実臨床経験に基づいて作成した。

GERD が治癒した症例には治癒した際と同量または減量して維持療法を行った。維持期に再発した際には治療時の用量に戻した。治癒が得られない場合、VPZ は同用量を継続、RPZ は用量増量、VPZ へ変更(EPZ からの直接変更、RPZ 増量後の変更)を行った。各状態への推移率はネットワークメタ解析の結果を用い、本邦の薬価を用いて計算し、薬価の年次割引率を本邦の費用対効果分析におけるガイドラインにのっとり 2%/年(95%信頼区間 0-4%)とした。また、追加の医療費用として月一回の外来再診料、疾患再燃の診断費用として内視鏡検査施行料を算定した。効果指標は生存年を 1 点満点(1 点が完全な健康、0 点が死亡を指す)の生活の質(Quality of life: QOL)値で重み付けした質調整生存年(quality-adjusted life year: QALY)として定義し、増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)にて評価した。既報より有症状の GERD の QALY は 0.56/年、無症状の GERD の QALY は 0.72/年とし、算定を行った。ICER は厚生労働省の基準に基づき、500 万円/QALY 以下を費用対効果に優れると定義した。

## 《結 果》

5 年間の VPZ(a)、EPZ(b)、RPZ(c)の各治療戦略の期待費用はそれぞれ 36,194 円、76,719 円、41,105 円であった。Top-down 治療(a)の Step-up 治療(b)(c)に対する獲得 QALY の増加量は、それぞれ(b)では 0.014 および(c)では 0.003 であった。どちらの薬剤に対しても、VPZ(a)の方が予想費用は低く QALY も増加しており優位であった。1 方向感度分析でも Top-down 治療は Step-up 治療と比較し頑健であった。確率論的感度分析においても Top-down 治療は Step-up 治療と比較してそれぞれ(b)では 84.3%および(c)では 73.5%で優位であり、費用対効果が良好であった。

### 《考 察》

本邦では急速な高齢化や医療の高度化に伴い医療費は増大傾向を認めている。そこで、平成31年4月より ICER での分析を基準とした費用対効果評価に基づく薬価調整が運用開始となっている。本邦では ICER が 500 万円/QALY 以下であれば費用対効果に優れ、750 万円/QALY 以上であれば劣ると判断し、適宜価格調整を行う方針となっている。

今回の研究で、GERD 患者に VPZ を使用する Top-down 治療は、従来の PPI である EPZ・RPZ では効果不十分であった患者に対し VPZ へと変更する Step-up 治療と比較して、予想費用も低く QALY も増加しており、より費用対効果に優れていることが明らかになった。また、既報において費用対効果の比較は、費用と疾患特異的なアウトカム(治癒日数など)を用いることが多かった。疾患特異的なアウトカムは比較的データ収集は容易であるものの、異なる疾患群との直接比較は困難で、QOL を加味した評価は行えなかった。今回我々の行った研究では QALY をアウトカムとし ICER を計算する費用効用分析を用いて費用と QOL の双方を評価する事ができ、異なる疾患群との直接比較も容易となった。

本研究の limitation としては、第一に各薬剤の治癒率・維持率の推移値はデータ不足のため一次治療と二次治療以下において同じ予想率を用いている。第二に薬価と追加医療費(外来診察料、再発診断費として内視鏡検査費)のみが算定されており、再発時の追加検査で実際は医療費が増大する可能性がある。第三に RPZ10mgOD 投与と、RPZ10mgTD 投与の治癒率・維持率は十分なデータがなく、RPZ20mgOD の治癒率と維持率が使用された。

第四にこの研究に用いられた薬剤は現在の医療研究で用いられている先発品に限定した。後発品を含むさらなる検討が GERD 治療における実世界での費用対効果を示すには必要である。

しかし、GERD に対する異なった治療戦略間の臨床比較研究は多数報告されているものの、費用対効果を比較する医療経済学的研究は殆どない。VPZ を使用する Top-down 治療は、従来の PPI である EPZ・RPZ では効果不十分の患者に対し VPZ へと変更する Step-up 治療と比較して費用対効果に優れているという本研究の結果は、GERD 診療において新たなエビデンスを構築し、従来のガイドラインを刷新する可能性があると考えられる重要な新知見と考える。

#### 《結 論》

GERD 患者に対し初期治療から VPZ を使用する Top-down 治療は、従来の PPI である EPZ・RPZ では効果不十分の患者に対し VPZ へと変更する Step-up 治療と比較し、より費用対効果に優れていることが明らかになった。

## 論文審査結果の要旨

胃食道逆流症(Gastroesophageal reflux disease: GERD)患者に対し、現在のガイドラインではプロトンポンプ阻害薬(proton-pump inhibitor: PPI)が第一選択薬であるが、近年、新規の胃酸分泌抑制薬としてボノプラザン(Vonoprazan: VPZ)が上市された。VPZは胃内 pH に依存せずに H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, ATPase を阻害するカリウムイオン競合型酸分泌抑制薬であり、従来の PPI より急速かつ持続的に胃酸分泌を抑制することが期待されている。また、PPI と代謝経路が異なり薬効に個人差が出にくいいため、PPI では効果不十分であった GERD 患者にも有効であることが示唆されている。しかし、GERD 患者への費用対効果という点では、VPZ と従来の PPI とを比較した検討はない。申請者は GERD 患者に対して VPZ を第一選択とした Top-down 治療と、PPI であるエソメプラゾール(Esomeprazole: EPZ)・ラベプラゾール(Rabeprazole: RPZ)を第一選択とした Step-up 治療とを医療経済的に比較検討した。

解析には、4 週間サイクル 5 年間の治療・維持療法を比較するマルコフシミュレーションモデルを用いた。GERD が治癒した症例は治癒した際と同量または減量して維持療法を行い、維持期に再発した際には治療時の用量に戻した。治癒が得られない場合、VPZ は同用量を継続、RPZ は用量増量、VPZ へ変更(EPZ からの直接変更、RPZ 増量後の変更)した。各状態への推移率はネットワークメタ解析及び日本人を対象とした RCT の結果を用い、本邦の薬価、外来管理加算、内視鏡検査費を用いて計算した。効果指標は生存年を 1 点満点の QOL 値で重み付けした質調整生存年(quality-adjusted life year: QALY)として定義し、増分費用効果比(incremental cost-effectiveness ratio: ICER)にて評価を行った。

5 年間で VPZ、EPZ、RPZ の各治療戦略の期待費用はそれぞれ 36,194 円、76,719 円、41,105 円であった。Top-down 治療の Step-up 治療に対する獲得 QALY の増加分は、EPZ 群に対して 0.014 および RPZ 群に対して 0.003 であり、いずれと比較しても Top-down 治療が優位であった。

Top-down 治療は Step-up 治療と比較して医療経済学的に有効であり、重症度に関わらず費用対効果に優れることが示された。この成果は今後の実臨床の指針に資するエビデンス

スとして重要な知見と思われる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Gastroenterology 54(12): 1083-1095, 2019 Dec in press

doi: 10.1007/s00535-019-01609-2.