

題目：経口血糖降下薬の費用効果分析と日本の糖尿病診療ガイドラインへの提言

医療・生命薬学専攻

学籍番号：16R3001 氏名：兼安（星野）貴子

研究指導教員：池田 俊也 副指導教員：山田 治美

キーワード：経口血糖降下薬、費用対効果、診療ガイドライン

## 研究の背景と目的

日本をはじめとする世界の糖尿病患者は増加の一途を辿り、国家財政や保健だけでなく患者の経済的な負担増大が指摘されている。そのため各国の糖尿病診療ガイドラインには、夫々の国の医療技術評価(HTA)体制に合わせた費用対効果に関する言及がみられる。英国では HTA 実施機関である National Institute for Health and Care Excellence がそのガイドラインで示すように、United Kingdom Prospective Diabetes Study Outcome Model version 1(UKPDS-OM1)を元に各種試算を行い、介入法と推奨薬剤を決定している。一方、米国には公的な HTA 実施機関はなく、2016 年までは American Diabetes Association は費用効果分析レビューより介入法と推奨薬剤を決定、その知見を Standard of Medical Care in Diabetes に明示していた。

糖尿病の合併症が糖尿病患者の QoL を低下させ治療費を高騰させるにも関わらず、これまで日本の糖尿病診療ガイドラインには、費用対効果に基づく介入法や推奨薬剤などへの言及はなかった。しかし、費用対効果評価の薬価算定への利用が制度化されたこと(医政発 0329 第 43 号通知)に伴い、費用効果分析の検討からの知見をその中に示すことが求められる。

本研究は、日本における経口血糖降下薬(OADs)の費用効果分析を実施し、糖尿病診療ガイドラインへの提言を行うことを目的としている。

## 研究の方法

本研究では先ず糖尿病の医療経済評価モデル、アジアにおける費用対効果分析の現状を概観し、分析対象を決定した。分析では先ず Japan Diabetes Optimal Treatment Study for 3 Major Risk Factors of Cardiovascular Diseases(J-DOIT3)の患者背景と、Qian ら(2018)による 6 つ OADs(SGLT2-阻害薬、DPP-4 阻害薬、 $\alpha$ -GI、SU 薬、高用量メトホルミン)の追加投与における治療効果のレビュー報告を中心に合併症発症率を UKPDSOM1 で試算した。日本と諸外国の心血管系イベント発生率の相違は、J-DOIT3 のイベント発生率にて調整し、40 年に渡る治療の費用対効果を公的医療の立場から検討した。その他の必要なパラメーターも公表論文や公開資料より入手した。分析モデルの構築と解析には TreeAge Pro を用いた。得られた効果と費用は年率 2%で割引し、それらの増分費用効果比(ICER)にて評価した。モデルの妥当性は一元、シナリオ、及び、確率的感度分析(PSA)にて評価し、どの OAD が追加投与(second line)に最適であるかを ICER の閾値を 500 万円/QALY と設定し、検討した。

## 倫理的配慮

本研究は公表論文および公開資料、シミュレーションに基づく研究であり、倫理審査の必要

性には該当しない。

### 研究の結果

Qian らのレビュー報告では HbA1c や体重の低下の群間差は概ね有意であったが、UKPDS-OM1 で得られたイベント発生率には大きな群間差はみられなかった。マルコフコホートモデルによる推計により、女性の 2 型糖尿病患者の生涯に渡る治療効果は、SU 薬が最も低く 19.59 (95% CI 16.24-22.94) QALYs であり、SGLT-2 阻害薬が最も高い 19.69 (95% CI 16.33-23.05) QALYs であることが明らかとなった。これに対する費用は 9,087,531 円(95% CI 8,129,402-10,260,221)と 10,206,438 円(95% CI 9,306,232-11,230,005)であった。同様に、男性の 2 型糖尿病患者の生涯に渡る治療効果は SU 薬で最も低く 17.35 (95% CI 14.94-19.78) QALYs であり、SGLT-2 阻害薬で最も高い 17.39 (95% CI 14.97-19.82) QALYs であることが確認された。対する費用は、6,549,277 円(95% CI 5,812,097-7,395,558)と 7,473,087 円(95% CI 6,752,028-8,296,497)であった。DPP-4 阻害薬や SGLT-2 阻害薬に対する薬剤費の調整は、医政発 0329 第 43 号通知にある程度(10%の薬価引き下げ)を行っても、ICER の閾値を下回ることにはなかった。薬剤費を後発医薬品と同程度まで引き下げた場合には、日本における治療効果を反映した DPP-4 阻害薬の ICER が、男女共に 500 万円/QALY を下回ることが確認された。

### 研究の考察

本研究の分析において SU 薬に比して費用対効果に優れる薬剤は、ICER の閾値を 500 万円/QALY と考えると女性ではメトホルミンである可能性が示されたが、PSA の結果からはその頑健性が否定された。一方、男性では ICER の閾値を 500 万円/QALY と考えると、SU 薬に比して費用対効果に優れる薬剤はなかったが、PSA の結果から閾値を僅かに上回る  $\alpha$ -GI の受容確率が SU 薬と僅差であったことが明らかとなった。これらから低用量メトホルミンが効果不十分な場合の追加薬剤には、OAD の薬価が現行基準にある場合、費用対効果の観点からは女性では SU 薬、男性では SU 薬と  $\alpha$ -GI が推奨されるとの結果となった。

本研究には他の研究と同様いくつかの制約がある。まず、心血管系イベントの発生率に関しては、調整を行っているもののその推計には UKPDS-OM1 を用いた。また生涯に渡る治療効果と費用の推計には、集団を対象としたマルコフコホートモデルを用いた。糖尿病性腎症に対する治療費用は、本研究では腎機能低下などの経過を加味せず、透析導入・維持透析のみを考慮している。今後の研究では J-DOIT3 のような日本人を対象とした大規模臨床試験からの心血管系イベント発生を直接推計するモデルの構築活用や、個人を対象としたマイクロシミュレーションによる推計、腎機能低下の過程などを加味したモデル構築が望まれる。

### 研究の結語

本研究の結果、日本における OADs の内 second line に相応しい薬剤が明らかとなった。今後のガイドライン作成にあたっては、費用効果分析の観点から、介入法や推奨薬剤に関する知見を示すことが望まれる。