

日本における非ステロイド系抗炎症薬 (NSAID) 誘発性胃潰瘍に対する 消化性潰瘍治療薬の費用比較分析

橋口正行,^a 山内暢晃,^a 内倉 健,^a 望月眞弓^{*,b}

Cost Comparative Analysis of Drug Therapy for Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug (NSAID)-induced Gastric Ulcer in Japan

Masayuki HASHIGUCHI,^a Nobuaki YAMAUCHI,^a Takeshi UCHIKURA,^a and Mayumi MOCHIZUKI^{*,b}

^aDivision for Evaluation and Analysis of Drug Information, Center for Clinical Pharmacy and Clinical Sciences, Kitasato University School of Pharmacy, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan, and ^bDivision for Evaluation and Analysis of Drug Information, Kyoritsu University of Pharmacy, 1-5-30 Shibakoen, Minato-ku, Tokyo 105-8512, Japan

(Received May 14, 2007; Accepted January 7, 2008)

Drug selection for the treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcer was analyzed pharmaco-economically. Two patterns consisting of continuation of an NSAID plus administration of the prostaglandin (PG) preparation misoprostol (PG model) for 8 weeks and continuation of an NSAID plus administration of the proton-pump inhibitors omeprazole and lansoprazole (PPI model) for 8 weeks were examined. Decision analysis models were created on the basis of reports of clinical studies and epidemiologic studies relating to the drugs and gastric ulcer, and cost-comparative analyses were conducted based on the number of persons who had ulcer healing as health outcomes. Costs were estimated with respect to health expenditures from the third-party payer (public) perspective. In the case of continuation of an NSAID plus administration of the proton-pump inhibitor omeprazole for 8 weeks, the health outcomes improved and costs were reduced in comparison with continuation of an NSAID plus administration of misoprostol, thus making the administration of omeprazole the dominant choice. With continuation of an NSAID plus administration of lansoprazole for 8 weeks, the cost-savings of lansoprazole were inferior to those of misoprostol. The generic omeprazole product was the most cost-saving among the four drugs (misoprostol, original omeprazole product, generic omeprazole product, and lansoprazole) examined.

Key words—pharmaco-economics; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; gastric ulcer; proton-pump inhibitor; prostaglandin preparation

緒 言

近年のわが国での国民医療費は増加の一途を辿り、1999年(平成11年)以降は30兆円を超えるに至った。医療費の増加は人口の高齢化と無関係でなく、2002年の全国国民医療費に占める65歳以上の割合は約49%であり、65歳以上の人口が全人口の20%程度であることを考えると高いものとなっている。また、入院外における診療報酬明細書1件当たりの平均薬剤点数は、0-64歳が345点であるのに対して、65歳以上では699点と高齢者では2倍の薬剤費が掛かっていた。これらのことから、今後の高齢化に

より医療費、そして薬剤費は益々増加することが懸念される。

高齢者に多い代表的な疾患として、関節リウマチ(RA)や変形性関節症(OA)といった関節炎が挙げられる。厚生労働省の患者調査によると、2002年の日本におけるRAとOAの患者数は約120万人と報告されているが、その70%以上を65歳以上の高齢者が占めている。関節炎は、関節の破壊や変形による関節痛を主症状とする疾患であるが、長期の治療が必要とされ、その間の運動制限などQOLの低下が問題となっている。

非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)はその優れた抗炎症効果、鎮痛効果により、このような慢性的な関節痛に対して広く用いられている。その一方で、NSAIDによる消化器障害は長年に渡って大きな問

^a北里大学薬学部臨床薬学研究センター医薬品情報部門,

^b共立薬科大学医薬品情報学講座

*e-mail: mochizuki-my@kyoritsu-ph.ac.jp

題となっている。2002年のHuangら¹⁾による、消化性潰瘍に対する*H. pylori*とNSAIDの関連性を検討したメタ分析では、*H. pylori*陰性者においてNSAID服用者は非服用者に対して、消化性潰瘍発生のオッズ比が19.4とリスクが有意に高いことが示され、NSAIDの使用は*H. pylori*と並んで、消化性潰瘍の大きな危険因子であると考えられる。日本では、リウマチ財団によって1991年にNSAIDを3ヵ月以上服用している関節炎患者を対象に、上部消化器障害に関する大規模な疫学調査が行われ、その結果、内視鏡検査によって患者の15.5% (156例/1008例)に胃潰瘍があることが報告された。²⁾また、山中ら³⁾が1999年にNSAIDを服用中のRA患者を対象に質問用紙を用いて行った横断調査では、7.2%に胃潰瘍の既往があった。2002年には、松久ら⁴⁾がNSAIDを長期投与されているRA患者を対象としたケースコントロール研究において、内視鏡検査により15.3%の患者に胃潰瘍が認められたと報告している。これらの報告からも、NSAIDの継続的投与を必要とする関節炎患者においては、その副作用である消化器障害への対策の重要性が示唆される。

厚生労働省研究班の「EBMに基づく胃潰瘍診療ガイドライン⁵⁾」ではNSAID誘発性胃潰瘍の治療においては、NSAIDの中止が第一選択とされている。しかし、前述したように関節炎の患者の中には痛みのためにNSAIDを中止することが困難な患者もあり、その場合には海外ではプロトンポンプ阻害薬(PPI)やプロスタグランジン(PG)製剤であるミソプロストール(MPL)による治療が行われる。しかし、日本においてNSAIDの投与継続下における消化性潰瘍に対する治療薬として適応承認されている薬剤はMPLのみであり、PPIやH₂受容体拮抗薬(H₂RA)に関してはNSAIDの継続的な投与を認めていない。これは、エビデンスを重視した診療指針と現在の適応承認とにずれが生じていることを示している。Jonssonら⁶⁾は、NSAID誘発性胃潰瘍治療に関する、オメプラゾール(OPZ)、MPL、ラニチジン(RAN)の3剤間の費用-効果分析を行いOPZの費用-効果比が最も高かったと報告している。しかし、これはスウェーデンにおける報告であり、日本とは薬価や医療環境に相違がある。また、日本でも藤野ら⁷⁾が1993年にNSAID誘

発性胃潰瘍におけるMPLの費用-効果分析について報告しているが、MPLの比較対照が、H₂RAを含む様々な消化性潰瘍薬をまとめた当時の治療法を対照としており、薬価等医療事情も大きく異なっている。したがって、これらの結果をそのまま現在の日本に適用させることは難しい。

現在、NSAIDを使用している患者に発生した胃潰瘍について、NSAIDの継続投与の基に治療することが承認されている薬剤は、本邦ではMPLのみである。しかし、国内外のガイドラインではPPIも推奨されている。^{5,8-10)}そこで、本研究では、NSAID継続投与下におけるNSAID誘発性胃潰瘍について、エビデンスのある薬剤を明らかにし、その治療に関する各種診療ガイドラインの収集と判断分析モデルの構築を行った。そして、既に適応承認されているPG製剤のMPLを対照として、日本の医療体制下に導入した場合に得られる利益を検討するために、薬剤経済学的な観点からその評価を行った。

方 法

1. 分析フレームワーク

1-1. 仮想モデル 関節炎を原疾患とし、その疼痛管理を目的としたNSAID投与によって胃潰瘍(著しいびらんを含む)が誘発されたが、その治療中もNSAIDの継続投与の必要性がある患者を想定した。ただし、患者は内視鏡により胃潰瘍が確認され、外科的治療の対象となるような重篤な消化性潰瘍合併症はないものとする。

1-2. 判断分析モデル 過去10年以内に発表された国内外のNSAID誘発性潰瘍の診療ガイドライン^{5,8-10)}から抽出された情報を総合的に評価し、本判断分析モデルを構築した。また、最終的に消化器内科専門医の意見も反映させた。

本判断分析モデル(Fig. 1)では、NSAIDは継続投与され、最初に決断節でNSAID誘発性胃潰瘍に対する治療として、PG製剤又はPPIのいずれかを選択する。8週間の治療後、内視鏡により治癒が確認された患者は再発のリスクを減らすために*H. pylori*の感染診断を実施し、感染者には除菌を行い、その後、MPLによる維持療法を24週間継続する。

治癒しなかった場合には、NSAIDの投与を中止

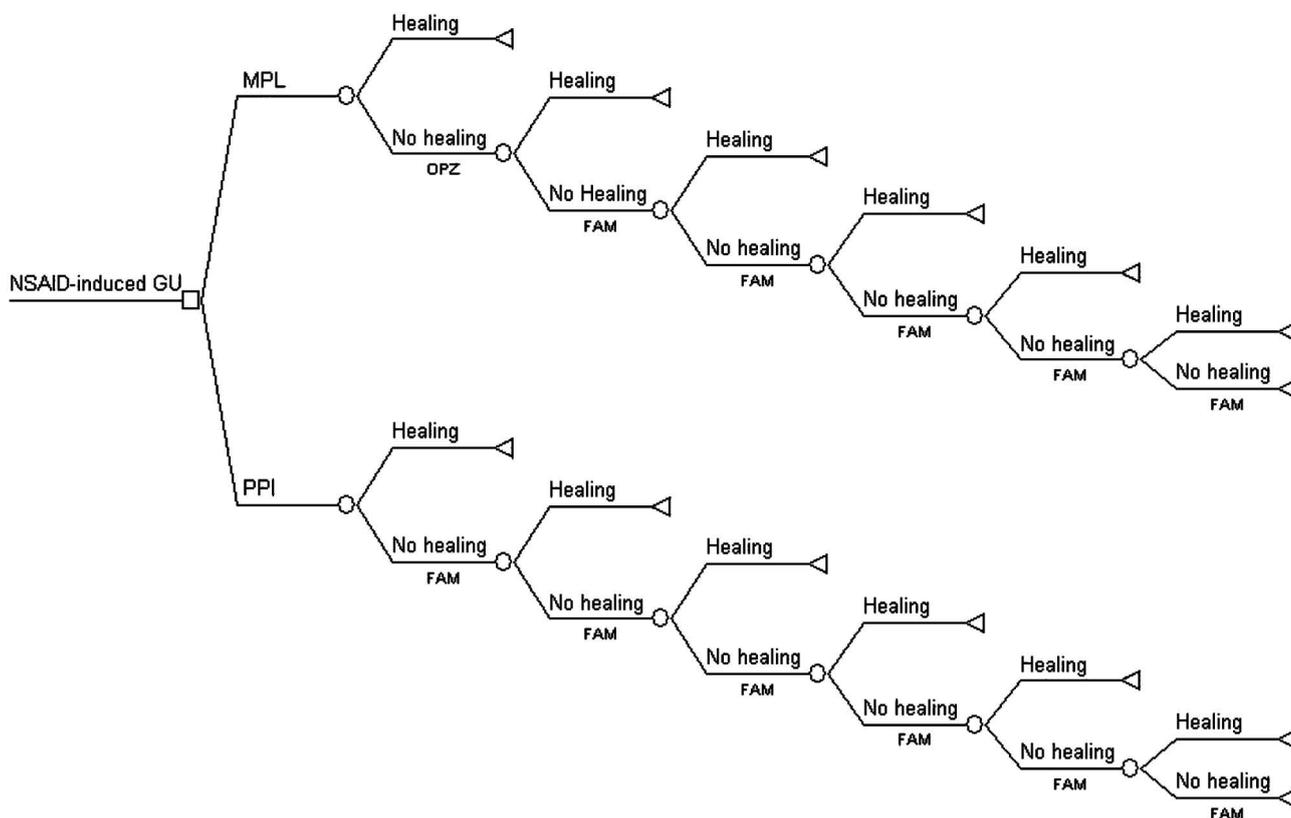


Fig. 1. Decision Analysis Model for Treatment of NSAID-induced Gastric Ulcer

MPL: Misoprostol, OPZ: Omeprazole, FAM: Famotidine, PPI: Omeprazole, Generic OPZ, Lansoprazole.

した上で通常の胃潰瘍治療に基づき、最初の治療に MPL を用いた場合は PPI による治療を、PPI を用いた場合は H_2RA による治療を 8 週間行う。治癒後は NSAID の再開とともに、前述したように *H. pylori* の除菌を含む維持療法を実施する。一方、未治癒の場合には累計治癒率が 99.9% に至るまで 8 週間毎に H_2RA による治療と内視鏡診断を繰り返す。

NSAID 誘発性胃潰瘍の治療薬については、無作為化比較試験 (RCT) により効果が検証されているものを選択した。NSAID 継続投与下では、PPI である OPZ と LPZ の 8 週後の内視鏡的治癒率が H_2RA である RAN に比べて有意に高いことが明らかになっており、^{11,12)} PG 製剤では MPL とエンプロスチルについてプラセボとの比較試験において有意にその治癒率が高いことが示されていた。^{13,14)} なお、Schoenfeld ら⁹⁾ のガイドラインでは PPI とともに高用量 H_2RA の使用が推奨されていたが、その根拠は示されていない。そのため、NSAID 誘発性胃潰瘍に対する高用量 H_2RA の治療効果を検討した論文を検索した結果、通常量と高用量のニザ

チジンの効果を比較した報告があったが、いずれの投与量でも治癒率は 90% 以上であり、通常量と高用量の間で有意な差はみられなかった。¹⁵⁾ 一方、上述したように OPZ 又は LPZ と、通常量 RAN を比較対照とした各 RCT においては、いずれの試験でも 8 週目の治癒率は PPI が有意に優れていた点を勘案すると、NSAID 誘発性胃潰瘍に対する高用量 H_2RA の治療効果に関しては十分なエビデンスがあるとは言えなかったため、今回の分析には含めなかった。

2. 費用比較分析 判断分析モデルを基に、NSAID 継続投与下における PG 製剤と PPI の胃潰瘍治癒率、NSAID 中止後の PPI と H_2RA の胃潰瘍治癒率、さらに後発医薬品も含めた費用データを用いて費用比較分析を実施した。効果は潰瘍が治癒した人の割合 (治癒率) とし、分析の視点は支払者の立場とした。なお、治癒後はいずれの経路でも MPL による維持療法が同様に行われると仮定しているため、今回の分析では潰瘍の再発に関しては考慮しなかった。

これらの解析には、TreeAge Pro 2007 (TreeAge

Software, Inc., Williamstown, Massachusetts) を使用した。

3. 臨床データ NSAID 継続投与下の胃潰瘍に対しては PG 製剤と PPI の治癒率を, NSAID 中止下については一般の胃潰瘍での PPI と H₂RA の治癒率を論文から収集した。なお, MPL 中止後の PPI については OPZ の使用とし, PPI 中止後の H₂RA はファモチジン (FAM) の使用で統一した。

3-1. NSAID 誘発性胃潰瘍治癒率 国内データベースとしては「医学中央雑誌 (1983-2007 年)」, 「JMEDPlus (1981-2007 年)」, 国外データベースとしては「MEDLINE (1950-2007 年)」, 「Cochrane Central Register of Controlled Trials (2nd Quarter 2007)」, 「Cochrane Database of Systematic Reviews (1st Quarter 2007)」を用いた。検索は 2007 年 5 月 10 日時点で行った。各データベースの検索語としては, 1) 医学中央雑誌: “非ステロイド系抗炎症剤,” “消化性潰瘍又は胃潰瘍又は十二指腸潰瘍,” “Proton Pump Inhibitor,” “Prostaglandins,” “消化性潰瘍治療剤,” 2) JMEDPlus: “潰瘍,” “非ステロイド系消炎薬,” “プロトンポンプ,” “プロスタグランジン,” “消化性潰瘍薬,” 3) MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews: “anti-inflammatory agents, non-steroidal”, “peptic ulcer 又は stomach ulcer 又は duodenal ulcer,” “Proton Pumps/antagonists and inhibitors,” “prostaglandins,” “anti-ulcer agents”, そして, PPI と PG 製剤の一般名の英語と日本語 (国内データベースのみ) を用いた。検索は NSAID に関する検索語と消化性潰瘍に関する検索語の論理積を取り, 一方で各薬剤に関する検索語の論理和をとったのち, 両者の論理積を得た。そして, 多くの報告があった場合には臨床試験で絞り込み, さらに RCT で絞り込んだ。検索には下位語を含め, 上記の統制語検索に合わせ, 同じ用語の text word 検索も行った。なお, 日本人を対象とした試験が報告されている場合には優先的に用いることとした。これらの検索から得られた論文から採択基準 (Table 1) を満たす論文を抽出した。以上の手順により得られた論文から, 脱落率が 20% 以下のものについて NSAID 誘発性胃潰瘍の per protocol (PP) 解析に基づく治癒率を抽出した。なお, 複数の報告がある薬剤に関しては平均

Table 1. Inclusion Criteria for the Articles about Treatment of NSAID-induced Gastric Ulcer

- Randomized controlled trial
- English or Japanese-language
- Patients who meet the following criteria
 - 1) RA or OA patients (mainly arthritis symptoms) who have gastric ulcer, ≥ 3 mm injury on surface of mucous membrane, after taking NSAIDs
 - 2) Patients who is difficulty in stopping the NSAID therapy
- Evaluation of treatment that meet the following criteria
 - 1) Ulcer elimination or completion of epithelialization of ulcer surface shown by endoscopy
 - 2) Evaluation 8 weeks after test drug administration
- Patients who is not taking glucocorticoids at a dose ≤ 10 mg of prednisolone (or its equivalent) per day
- No combination with PPI, H₂RA, or MPL excluding test drug

治癒率を算出した。

この結果, 英語論文 184 報, 日本語論文 294 報が検索され, これらのうち, 採択基準を満たした論文は重複報告の 1 報を除いた英語論文 5 報が得られた。薬剤毎では, MPL1 報, OPZ4 報, LPZ1 報であったが, 日本人を対象とした論文は得られなかった。抽出された各論文の患者背景を Table 2 に, 各薬剤の治癒率を Table 3 にまとめた。患者背景では, 総対象者の中に十二指腸潰瘍が含まれている論文もあり, それらの論文の患者背景については, 胃潰瘍と十二指腸潰瘍の両者をまとめたものとなっていた。治癒率については, 胃潰瘍を対象疾患としていることから, 胃潰瘍患者での治癒率を抽出した。ただし, Hawkey ら¹⁶⁾と Yeomans ら¹¹⁾の試験ではびらんを併発している患者, Agrawal ら¹²⁾の試験では十二指腸潰瘍を併発している患者がそれぞれ含まれていた。平均年齢と原疾患は試験間で類似していたが, Claar¹⁸⁾らの試験では女性の割合が低かった。また, *H. pylori* 感染率と消化性潰瘍既往歴は試験間で大きく異なっており, 特に Claar ら¹⁸⁾の試験と Agrawal ら¹²⁾の試験では消化性潰瘍既往歴を有する患者が 90% を超えていた。

3-2. NSAID 中止後の胃潰瘍治癒率 国内のガイドラインでは, NSAID 中止後の NSAID 誘発性胃潰瘍治療は一般の胃潰瘍の治療に準ずることが推奨されている。したがって, NSAID 誘発性でな

Table 2. Characteristics of the Patients Included in the Articles on the Treatment of NSAID-induced Gastric Ulcer

Reference	Treatment					
	MPL ^{a)}	OPZ ^{b)}				LPZ ^{c)}
	Hawkey <i>et al.</i> ¹⁶⁾	Hawkey <i>et al.</i> ¹⁶⁾	Yeomans <i>et al.</i> ¹¹⁾	Porro <i>et al.</i> ¹⁷⁾	Claar <i>et al.</i> ¹⁸⁾	Agrawal <i>et al.</i> ¹²⁾
Number	298	308	174	50	81	117
Patients of gastric ulcer	125	117	70	23	20	117
Mean age (yr)	59	58	56	56	54	60
Female sex (%)	65	65	72	72	40	66
H. pylori-positive (%)	43	34	48	—	—	29
Previous peptic ulcer (%)	33	27	29	—	95	90
Disease requiring NSAID (%)						
Rheumatoid arthritis (%)	37	38	45	86	46	—
Osteoarthritis (%)	48	46	34	14	40	—
Others (%)	15	16	21	—	15	—

a) Misoprostol 800 mcg/d q.i.d., b) Omeprazole 20 mg/d, c) Lansoprazole 30 mg/d.

Table 3. Healing Rate of NSAID-induced Gastric Ulcer

Treatment	No. of patients	No. of healed patients	Estimate (%)	95% CI	Reference
MPL ^{a)}	125	91	72.8	65.0–80.6	16)
OPZ ^{b)}	117	102	87.2	81.1–93.2	16)
	70	59	84.3	75.8–92.8	11)
	23	23	100.0	100.0–100.0	17)
	20	18	90.0	76.9–103.1	18)
LPZ ^{c)}	117	91	72.6	64.6–80.7	12)

a) Misoprostol 800 mcg/d q.i.d., b) Omeprazole 20 mg/d, c) Lansoprazole 30 mg/d.

い一般の胃潰瘍の治癒率を得るために前述のデータベースを用いて文献検索した。

検索語は、NSAID 誘発性胃潰瘍治癒率の検索式から NSAID と PG 製剤、PPI に関する検索語を除き、1) 医学中央雑誌：“famotidine,” 2) JMED-Plus：“ヒスタミン H₂ 受容体遮断薬”又は“ファモチジン,” 3) MEDLINE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews: “famotidine”を加えた。その他の検索語、検索方法は NSAID 誘発性胃潰瘍治癒率のときと同様とした。これらの検索から得られた論文から採択基準 (Table 4) を満たす論文を抽出した。以上の手順により得られた論文から、脱落率が 20% 以下のものについて、胃潰瘍の PP 解析に基づく治癒率を抽出した。なお、複数の報告がある薬剤に関しては平均治癒率を算出した。

PPI のうち、NSAID 継続投与下での胃潰瘍の治

Table 4. Inclusion Criteria for the Articles about Treatment of Gastric Ulcer

- Randomized controlled trial
- English or Japanese-language
- Study patients confirmed to have active gastric ulcer by endoscopy
- For evaluation of healing, ulcer elimination or completion of epithelialization on ulcer surface shown by endoscopy
- Patients who is not taking glucocorticoids at a dose ≤ 10 mg of prednisolone (or its equivalent) per day
- No combination with PPI, H₂RA, or MPL excluding test drug

癒率のデータを得ることができた OPZ と LPZ について、一般の胃潰瘍での治癒率を得ることとし、それらに関する文献検索を行った。その結果、英語論文 10 報、日本語論文 24 報が検索され、これらのうちで採択基準を満たし、かつ日本人を対象とした

Table 5. Healing Rate of Gastric Ulcer

Treatment	No. of patients	No. of healed patients	Estimate (%)	Reference
OPZ ^{a)}	159	133	83.6	19)
	53	47	88.7	20)
LPZ ^{b)}	158	142	89.9	21)
FAM ^{c)}	158	114	72.2	21)
	161	118	73.3	19)
	108	86	79.6	22)

a) Omeprazole 20 mg/d, b) Lansoprazole 30 mg/d, c) Famotidine 40 mg/d b.i.d.

Table 6. Clinical Probability Estimates

Variable	Estimate (%)	Range tested in sensitivity analysis (%)	Reference
Healing rate of NSAID-induced gastric ulcer with NSAID therapy (8 weeks)			
Misoprostol, 800 mcg/d	72.8	65.0–80.6	16)
Omeprazole, 20 mg/d	87.8	75.8–100	11, 16–18)
Lansoprazole, 30 mg/d	72.6	64.6–80.7	12)
Healing rate of gastric ulcer without NSAID therapy (8 weeks)			
Omeprazole, 20 mg/d	84.9	—	19, 20)
Lansoprazole, 30 mg/d	89.9	—	21)
Famotidine, 40 mg/d	74.5	—	19, 21, 22)

Table 7. Cost Estimates

Variable	Dosage form/ Unit dose	Daily dosage	Daily cost of drug	Cost estimate (Yen)
Medical diagnosis and treatment fee				
Endoscopy				11400
Prescription fee (per 1 department)				
In the case of including generic product				700
In the case of not including generic product				680
Dispensing fee				
Generic product dispensing fee (per 1 product)				20
Drug costs				
Misoprostol	Tablet/200 mcg	800 mcg/d q.i.d.	168.0	4760
Omeprazole	Tablet/20 mg	20 mg/d	200.1	5600
Generic OPZ	Tablet/20 mg	20 mg/d	108.7	3080
Lansoprazole	Capsule/30 mg	30 mg/d	208.9	5880
Famotidine	Tablet/20 mg	40 mg/d b.i.d.	125.0	3360

論文は3報であった。また、H₂RAのFAMに関する文献検索を行った結果、採択基準を満たし、かつ日本人を対象とした論文は3報であった。抽出された各論文の薬剤毎の治癒率をTable 5にまとめた。以上の結果より、Table 6にそれぞれの治癒率データとその感度分析の範囲を示した。

4. 費用 医科診療報酬のすべての項目及び調剤報酬のうち調剤料、後発医薬品加算については1回当たりの費用を、薬剤料については4週間分の費用を示した (Table 7)。今回は分析視点を支払者の立場とすることから、分析に含める費用はNSAID誘発性胃潰瘍の治療に関して保険給付の対象となる

直接医療費とし、医科診療報酬と調剤報酬のデータを2006年10月版診療報酬から収集した。

治療環境は、患者は胃潰瘍と関節炎に関して、同日に200床以上の病院を4週間毎に受診しているものとし、近年の医薬分業の推進を考慮して、院外処方と仮定した。処方せん料の算定は4週間毎の受診時に行うこととし、NSAID誘発性胃潰瘍の受診の1診療科分とした。

後発医薬品調剤加算は、消化性潰瘍治療薬について後発医薬品を調剤する場合に算定することとした。

薬価は2007年4月版保険薬事典から収集し、薬剤料は各薬剤の1日薬価から次式、

$$1 + \frac{(\text{薬価} - 15 \text{円})}{10 \text{円}} \text{点 (1円未満の端数切り上げ)}$$

を基に4週間分(28日分)の点数を求めた。複数の規格がある薬剤に関しては最も大きなものを採用し、後発医薬品については最小の薬価の製剤を用いた。費用は算定された点数の総計に10円を乗じて得た金額とした。

NSAID誘発性胃潰瘍はその治療状況が8週毎に確認されるため、診断に用いる胃・十二指腸ファイバースコピーの費用は、胃潰瘍が治癒するまで8週間毎に算定した。

なお、今回の判断分析モデルでは原疾患である関節炎のための外来診療料、NSAID等の関節炎治療の薬剤費、調剤基本料、調剤料、薬剤服用歴管理指導料、薬剤情報提供料、初回診断時の胃・十二指腸ファイバースコピーの費用、*H. pylori*の感染診断、及び治癒後の*H. pylori*の除菌を含む維持療法の費用については、どの患者でも共通なため、経済分析の範囲には含めなかった。

5. 感度分析 費用比較分析の結果の堅牢性を検証するために、一方向感度分析を実施した。なお、感度分析についてはNSAID誘発性胃潰瘍の治癒率を変化させることとし、その範囲は、各論文の95%信頼区間に基づいて設定した。ただし、複数の論文から平均治癒率を求めている薬剤に関しては、個別の論文の治癒率の95%信頼区間から、最小値と最大値を感度分析の範囲とした。

結 果

1. 費用比較分析 NSAID誘発性潰瘍に対するNSAID継続投与下でのMPL, OPZ, generic

Table 8. Results of Cost Comparative Analyses

Treatment	Duration (Week)	Cost (Yen)	Healing rate (%)	Expected cost (Yen/person)
MPL	8	22280	72.8	29845
	16	46240	23.1	
	24	65720	3.1	
	32	85200	0.8	
	40	104680	0.2	
OPZ	8	23960	87.8	27131
	16	43440	9.1	
	24	62920	2.3	
	32	82400	0.6	
	40	101880	0.2	
LPZ	8	24,520	72.6	31641
	16	44000	20.4	
	24	63480	5.2	
	32	82960	1.3	
	40	102440	0.4	
Generic OPZ	8	19000	87.8	22171
	16	38480	9.1	
	24	57960	2.3	
	32	77440	0.6	
	40	96920	0.2	
48	116400	0.0		

OPZ, LPZの費用比較分析の結果をTable 8に示した。各薬剤による期待費用(円/人)はMPLでは29845であり、一方、OPZでは27131で2714の減少、LPZでは31641で1796の増加となり、OPZの費用対効果比が優れていた。OPZに関してgeneric OPZを用いた同様の分析では期待費用は22171となり、MPLよりも7674の減少とその差はより大きなものとなった。

2. 感度分析 NSAID誘発性胃潰瘍に対するMPL, OPZ, generic OPZ, LPZの治癒率に関する一方向感度分析の結果をFig. 2に示す。

MPL治癒率を変化させた一方向感度分析では、MPLの期待費用(円/人)は32042-27691となり、MPL治癒率が66.6%より高くなったとき、期待費用はLPZと逆転し、MPLによる治療の方が優れていた。また、OPZとの比較では、その期待費用は常にOPZよりも高値を示した。

OPZ治癒率の一方向感度分析では、OPZの期待

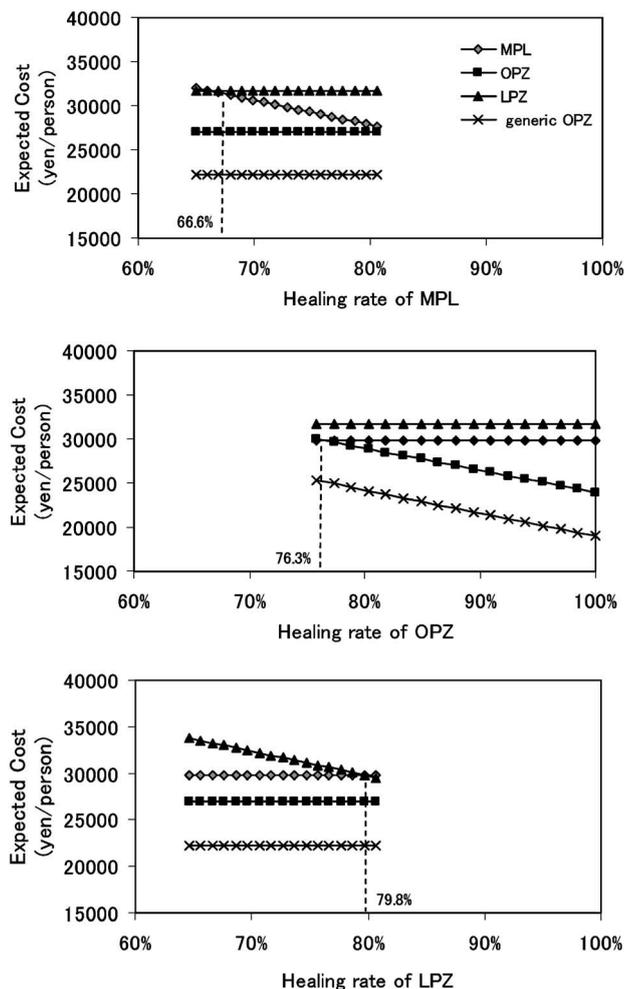


Fig. 2. Sensitivity Analysis for Healing Rate of Each Drug

費用 (円/人) は 30002~23960 となり、その治癒率が 76.3% を超えたときに MPL よりも優れていた。

LPZ 治癒率の一方感度分析では、LPZ の期待費用 (円/人) は 33766~29561 となり、その治癒率が 79.8% を超えたときに MPL よりも優れていた。

OPZ の治癒率の一方感度分析では、generic OPZ の期待費用は 25321-19000 となり、MPL の治癒率に関する一方感度分析とともに generic OPZ の期待費用は MPL と OPZ のそれよりも常に低い値となり、結果の堅牢性が示された。

考 察

NSAID 継続投与下での NSAID 誘発性胃潰瘍治療の判断分析モデルを構築するにあたり、抽出されたガイドラインは日本のものが 1 報、米国のものが 3 報、英国のものが 1 報であった。この内、米国の 2 報は The American College of Gastroenterology か

ら発表された年度の異なるものであり、実質的には全部で 4 報であった。抽出された各ガイドラインについて、日本のものを中心に総合的に評価し、判断分析モデルを構築した。

今回、各ガイドライン間で大きく異なっていた点として、*H. pylori* の除菌がある。国内のガイドラインでは、NSAID 継続投与下での治療においては、*H. pylori* の除菌は推奨されていなかったのに対して、国外のガイドラインではいずれにおいても治療前の *H. pylori* の診断と除菌が推奨されていた。しかし、Hawkey ら²³⁾は、現在若しくは過去に消化性潰瘍、消化不良症状がある NSAID 服用中の患者を対象に、*H. pylori* 除菌療法群と非除菌群での PPI による消化性潰瘍の治癒率を比較した試験において、非除菌群の方が 8 週間後の治癒率が有意に高かったことを報告している。そのため、今回の判断分析モデルでは、NSAID 誘発性胃潰瘍の治療に先立っての *H. pylori* の除菌は行わないこととした。

胃潰瘍の治癒後は NSAID 療法が継続されるため、除菌とは別に NSAID を原因とする再発を防止する目的で、維持療法を行う必要がある。したがって、ガイドラインで推奨されており、NSAID の継続投与下における使用が認められている MPL による治癒後の継続治療を 24 週間行うこととした。治療期間を 24 週間とした理由は、NSAID 継続投与下における潰瘍再発予防に関する臨床試験の多くが 24 週間で効果判定をしているものが多かったためである。なお、治癒後はいずれの経路でも同様に行われると仮定しているため、今回の分析では潰瘍の再発に関しては考慮しなかった。

次に、ほとんどのガイドラインから得ることができなかった情報として、NSAID 継続投与下での NSAID 誘発性胃潰瘍の治療期間がある。唯一記載のある Schoenfeld ら⁹⁾のガイドラインでは 4-6 週間の治療を継続するとされていた。しかし、NSAID 継続投与下での NSAID 誘発性胃潰瘍に対する治療効果に関する臨床試験では、4 週目と 8 週目で効果判定をしているものが多かった。また、日本で承認されている用法用量においても PPI は 8 週間投与であり、消化器内科専門医の意見も含め、今回の NSAID 誘発性胃潰瘍に対する治療は 8 週間を 1 クールとして行うこととした。

費用比較分析から、NSAID 継続投与下における

NSAID 誘発性胃潰瘍治療に関して、MPL の期待費用 (円/人) は 29845 であり、それと比べて OPZ は 27131 と MPL よりも優れていた。さらに感度分析の結果では、MPL の治癒率が 65.0–80.6% 又は OPZ の治癒率が 76.3–100% の範囲においては、OPZ が MPL よりも優れていることが確認された。したがって、OPZ は NSAID 誘発性胃潰瘍に対する治療効果が高かっただけでなく、経済的な面からも十分に利益のある薬剤であると考えられた。また、OPZ を後発品におきかえて同様の検討を行った結果、期待費用はさらに低下し、MPL との比較において、堅牢性が示された。一方、OPZ と同じ PPI である LPZ に関して同様の分析を行った結果、LPZ の期待費用は LPZ の治癒率が 79.8% 以下の範囲では MPL よりも常に高値となった。これは NSAID 継続投与下での NSAID 誘発性胃潰瘍に対する LPZ の治癒率が低かったことによるが、この原因としては今回 LPZ の治癒率として用いた Agrawal ら¹²⁾ の試験の効果判定が厳しかったことが考えられる。

以上の結果を踏まえて、日本の医療体制下において OPZ を導入することにより達成される医療費の削減について検討を行った。厚生労働省の患者調査によると、2002 年の RA 患者は 321000 人、OA 患者は 864000 人と推定されている。今回、RA と OA 患者 1185000 人のうち 30% が NSAID を服用していると仮定し、さらに、そのうち NSAID 服用者の 15.5% に胃潰瘍が認められたとの塩川ら²⁾ の報告から、NSAID 誘発性胃潰瘍の患者を推定すると 55103 人となった。これらの患者すべてが MPL から OPZ による治療に変更したと仮定すると、149549542 円の医療費が削減される可能性がある。

今回の分析においては考慮すべき限界として次の点がある。第 1 は、NSAID 継続投与下での、NSAID 誘発性胃潰瘍の治癒率のデータが、すべて国外の報告に基づいているという点である。日本人での結果を用いることが望ましいが、PPI の NSAID 投与下での胃潰瘍治療への適応は現在日本においては承認されておらず、日本人での治癒率を得ることは困難である。第 2 は、PPI にはその中心的な代謝酵素である CYP2C19 に遺伝的多型性の存在が知られていることである。日本人の CYP2C19 の遺伝子多型は、代謝速度が速い homozygous ex-

tensive metabolizer (EM) が 35.0%、中程度の heterozygous EM が 46.2%、そして代謝速度の遅い poor metabolizer (PM) が 18.8% との報告がある。²⁴⁾ また、日本人と外国人について PM の割合が異なり、白色人種で 2.7%、黒色人種 1.0% との報告がされている。²⁴⁾ PPI のうち、OPZ と LPZ は、EM に対する PM の血中薬物濃度時間曲線下面積の比がそれぞれ 6.3 と 4.7 であり、²⁴⁾ CYP2C19 の影響を受け易いことが考えられる。さらに、OPZ と LPZ の代謝物にはほとんど活性がないことと併せると、日本人に比較的多くみられる PM の患者では、OPZ や LPZ の投与量を減らすことができると考えられ、さらに費用を削減できる可能性がある。第 3 は、今回構築した判断分析モデルでは副作用や服薬コンプライアンスを考慮していないという点である。MPL については、副作用として下痢がよく知られており、Rostom ら²⁵⁾ によるメタ分析では、下痢による脱落に関して、MPL 800 mcg/日のプラセボに対する相対危険度が 2.48 (95% 信頼区間: 2.12–2.90) と有意に高かったことが報告されている。また、MPL は 1 日 4 回服用であり、1 日 1 回服用の PPI と比較すると、服薬コンプライアンスの不良が多くなる可能性もある。これらのことから、日常診療の中では治癒率の低下も考えられ、また、副作用の処置などを考慮すると、PPI の費用対効果比はさらに優れたものになった可能性がある。第 4 は、患者の *H. pylori* 感染率が考慮されていないという点である。日本人の *H. pylori* 感染率は高いといわれているが、年齢によって大きく異なるということが知られており、20–30 歳代では約 20% で、その後次第に増加し続け 70 歳以上で約 70% に至る。²⁶⁾ また、同じ年齢層でも調査した年代によって感染率は異なり、1990 年代では 1980 年代に比べて減少傾向にある。本研究では、胃潰瘍の治癒率として、一部 1980 年代のデータを用いており、10 年以上たった現在では、患者背景における *H. pylori* の感染率が変化していることが考えられる。前述したように、NSAID 誘発性胃潰瘍治療に対して、*H. pylori* の感染が影響を与えるとの報告があることから、今後、改めて *H. pylori* の感染率と被験者の年齢を考慮した各薬剤の試験が行われることが望まれる。

以上より、日本の医療制度下で NSAID 誘発性胃

潰瘍治療に PPI である OPZ を導入することは、経済的な面からも十分な利益を与えることが示唆された。また、後発医薬品の使用を推進することでさらなる経済的な利益が得られることが示唆された。

REFERENCES

- 1) Huang J. Q., Sridhar S., Hunt R. H., *Lancet*, **359**, 14–22 (2002).
- 2) Shiokawa U., Nobunaga M., Saito T., Asaki S., Ogawa N., *Ryumachi*, **31**, 96–111 (1991).
- 3) Yamanaka H., Gurkirpal S., Matsuda Y., Tanaka E., Urano K., Nakashima H., Taniguchi A., Hara M., Komatsu Y., Saito T., Kamatani N., *Inflamm. Regen.*, **22**, 61–66 (2002).
- 4) Matsuhisa T., Nakamura H., Yoshino S., Yamada N., *Dig. Med.*, **34**, 106–112 (2002).
- 5) The research group about decision of the gastric ulcer clinical practice guideline based on evidence, The gastric ulcer clinical practice guideline based on EBM, Jiho, 2003.
- 6) Jonsson B., Wahlqvist P., *Am. J. Med.*, **104**, 81S–88S (1998).
- 7) Fujino S., Imai H., Nakamura K., Sakita T., Shiokawa Y., Nanakawa Y., Kiashiwazaki S., *Clin. Rep.*, **27**, 2523–2539 (1993).
- 8) Lanza F. L., *Am. J. Gastroenterol.*, **93**, 2037–2046 (1998).
- 9) Schoenfeld P., Kimmey M. B., Scheiman J., Bjorkman D., Laine L., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **13**, 1273–1285 (1999).
- 10) PRODIGY.: <http://www.prodigy.nhs.uk/indexMain.asp>.
- 11) Yeomans N. D., Tulassay Z., Juhasz L., Racz I., Howard J. M., Rensburg C. J., Swannell A. J., Hawkey C. J., *N. Engl. J. Med.*, **338**, 719–726 (1998).
- 12) Agrawal N. M., Campbell D. R., Safdi M. A., Lukasik N. L., Huang B., Haber M. M., *Arch. Intern. Med.*, **160**, 1455–1461 (2000).
- 13) Roth S., Agrawal N., Mahowald M., Montoya H., Robbins D., Miller S., Nutting E., Woods E., Crager M., Nissen C., Swabb E., *Arch. Intern. Med.*, **149**, 775–779 (1989).
- 14) Sontag S. J., Schnell T. G., Budiman-Mak E., Adelman K., Fleischmann R., Cohen S., Roth S. H., Ipe D., Schwartz K. E., *Am. J. Gastroenterol.*, **89**, 1014–1020 (1994).
- 15) Simons B., Muller P., *Scand. J. Gastroenterol.*, **29**, S25–28 (1994).
- 16) Hawkey C. J., Karrasch J. A., Szczepanski L., Walker D. G., Barkun A., Swannell A. J., Yeomans N. D., *N. Engl. J. Med.*, **338**, 727–734 (1998).
- 17) Porro G. B., Lazzaroni M., Manzionna G., Petrillo M., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **12**, 355–360 (1998).
- 18) Claar G. M., Monaco S., Blanco C. D. V., Capurson L., Fusillo M., Annibale B., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **12**, 463–468 (1998).
- 19) Miyoshi A., Yachi A., Goto Y., Matsuo Y., Tsuneoka K., Okabe H., Miwa T., Nakazawa S., Miyake T., Kamata T., Takemoto T., Inoue M., Nakashima M., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **16**, 543–561 (1988).
- 20) Miyoshi A., Nakashima M., Yachi A., Goto Y., Matsuo Y., Tsuneoka K., Okabe H., Miwa T., Tani R., Nakazawa S., Miyake T., Kamata T., Takemoto T., Inoue M., *Jpn. Pharmacol. Ther.*, **16**, 517–541 (1988).
- 21) Takemoto T., Namiki T., Goto Y., Matsuo Y., Miya T., Takeuchi T., Kawai K., Kamata T., Ogawa N., *J. Adult Dis.*, **21**, 327–345 (1991).
- 22) Matsuo Y., Miyoshi A., Miwa T., Yachi A., Asaki S., Masamune O., Asakura H., Fukutomi H., Mori H., Saigenji K., Nakazawa S., Nakano T., Kobayashi K., Suyama T., Moriga M., Ohshiba S., Kajiyama G., Yamamoto Y., Misawa T., Hayakawa A., Nakashima M., *J. Clin. Ther. Med.*, **14**, 2085–2102 (1998).
- 23) Hawkey C. J., Tulassay Z., Szczepanski L., Rensburg C. J., Filipowicz-Sosnowska A., Lanas A., Wason C. M., Peacock R. A., Gillon K. R. W., *Lancet*, **352**, 1016–1021 (1998).
- 24) Ishizaki T., Horai Y., *Aliment. Pharmacol. Ther.*, **13**, 27–36 (1999).
- 25) Rostom A., Dube C., Wells G., Tugwell P., Welch V., Jolicoeur E., McGowan J., “Prevention of NSAID-induced Gastrointestinal Ulcers,” The Cochrane Library, 2004.
- 26) Fukuda Y., Tomita T., Hori K., Tamura K., Shimoyama T., *Nippon-Rinsho*, **59**, 234–238 (2001).