

氏名	吉沢 知宏		
学位の種類	博士（医学）		
学位記番号	博甲第 9201 号		
学位授与年月	平成 31年 3月 25日		
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当		
審査研究科	人間総合科学研究科		
学位論文題目	数理モデル分析を用いた高齢高リスク骨粗鬆症日本人女性に対する骨粗鬆症治療の臨床経済学的分析		
主査	筑波大学教授	博士（医学）	山縣 邦弘
副査	筑波大学准教授	医学博士	柳 久子
副査	筑波大学講師	博士（医学）	近藤 裕也
副査	筑波大学講師	博士（医学）	濱野 淳

## 論文の内容の要旨

吉沢 知宏氏の博士學位論文は、高齢女性の骨粗鬆症に対し、週 1 回経口製剤アレンドロネート投与と半年 1 回皮下注射製剤デノスマブの費用効果分析により医療経済学的に検討したものである。その要旨は以下のとおりである。

【目的】実臨床における骨粗鬆症治療の臨床経済学的分析の基礎となるデータを自験例から検討し、骨粗鬆症治療のガイドラインで大腿骨近位部骨折に対するエビデンスが示されている薬剤のうち、週一回経口製剤アレンドロネートに対して、新規薬剤である半年一回皮下注射剤デノスマブが、費用対効果に優れるかを過去の臨床研究論文を元に検討し、臨床経済学的分析の手法の一つである費用効用分析により検証すること。

### 【方法】

県北医療センター高萩協同病院に入院した骨粗鬆症性脊椎椎体骨折患者の生活の質（quality of life: QOL）の推移を健康関連 QOL スコアの一つである日本語版 EQ-5D で調査し解析した。日本語版 EQ-5D から効用値を算出した。

筑波大学附属病院におけるデノスマブによる骨粗鬆症治療の薬剤継続率を診療録データから調査し解析した。

本研究の基準集団を椎体骨折の既往のある 75 歳女性で、骨密度が若年成人平均値（young adult

mean: YAM) 65%と設定した。数理モデルとしてマルコフモデルを適用し、自験例による基礎データならびに既存の論文から得られた費用や疫学データを用い、1年毎のサイクルで5年間アレンドロネート治療、デノスマブ治療での治療を行い、その後無治療群を移動して100歳になるか、死亡するまでモデルを回した。アレンドロネート治療に対するデノスマブ治療の増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) を求め、その数値を日本の支払い意思額と比較した。更に、本モデルの頑健性を見るために決定論的感度分析と確率論的感度分析を行った。

【結果】骨粗鬆症性椎体骨折を受傷した患者の受傷時の効用値は、平均  $0.30 \pm 0.26$  と低値であったが、入院治療により受傷後1か月で有意に改善した。その後は、有意差がないものの徐々に改善し、1年で平均  $0.73 \pm 0.20$  まで改善した。

筑波大学附属病院における、デノスマブの累積継続率は1年 88.3%、2年 72.5%、3年 62.6%と比較的高い値であった。

以上のデータと既存の論文から得られたデータをもとに費用効用分析を行った結果、アレンドロネート治療に対してデノスマブ治療では、US\$1,846 余剰コストを生じる一方で、一生涯において 0.05QALY 高い効果を生じた。ここから計算された、アレンドロネート治療に対するデノスマブ治療 ICER は US\$36,156/QALY であった。

支払い意思額を 1QALY あたり US\$50,000 に設定した場合、YAM 値 65%で脊椎椎体骨折の既往のある 75 歳の日本人女性に対する、5年間のデノスマブ治療はアレンドロネート治療に対して、費用対効果に優れていた。

感度分析の結果からは、デノスマブの大腿骨近位部骨折の抑制効果、コンプライアンスが費用効用分析結果に対する影響として上位にあげられた。ICER が US\$50,000 を下回る確率はデノスマブ 52.3%、アレンドロネート 47.7%であった。

【考察】基準集団の年齢や骨密度値を様々な組み合わせで設定し各患者群の ICER がどのように変化するかを明らかにしたところ、75 歳、80 歳、85 歳の各年代においては、骨密度が YAM65%よりも低値である場合には、いずれも ICER は 1QALY あたり US\$50,000 を下回った。また、同じ骨密度値においては、80 歳の患者群に対する治療がもっとも ICER が低い結果であった。これまで、海外においてはデノスマブとアレンドロネートを比較した費用効果分析がいくつか行われてきており、いずれの研究も、デノスマブがアレンドロネートに対して費用対効果が優れると結論付けられていたが、本研究においても同様の結果となった。日本では、2017 年にデノスマブとアレンドロネートの費用対効果を検証した先行研究があり、椎体骨骨折の受傷回数の設定ならびに加齢による骨折確率の計算法以外は基本的に同様の設定であった。著者らの検討は年齢と骨密度値の変化を勘案しての評価が可能な点などの優位性がある。

本研究結果は、患者個人に対する薬剤の適応を決定するためのデータではないが、骨粗鬆症治療における治療方針決定や医療政策決定に対する一つの参考となるエビデンスである。

#### 【結論】

脊椎椎体骨折を受傷すると著しい QOL の低下をきたし、適切な治療が行われても、1年後に健常人の QOL まで改善しないことが示された。さらに新規薬剤である骨粗鬆症治療薬デノスマブは、これまで骨粗鬆症治療において問題であった薬剤継続率が、アレンドロネートに比較して高く維持されていることが示された。

以上の研究結果ならびに海外国内での臨床研究報告をもとに、デノスマブとアレンドロネートの骨粗鬆症治療の費用効用分析を行った。骨粗鬆症治療において特に予防すべき大腿骨近位部骨折と脊椎椎体骨折を考慮して、数理モデルによるシミュレーション分析を行ったところ、脊椎椎体骨折の既往のある YAM 値が 65%以下の 75 歳以上の高齢骨粗鬆症日本人女性に対するデノスマブ治療は、アレンドロネート治療に対して費用対効果に優れていた。

## 審査の結果の要旨

### 【批評】

本研究では骨粗鬆症治療、特に大腿骨近位部骨折と椎体骨骨折について、自験例と既存論文データをもとに、デノスマブ治療とアレンドロネート治療の医療経済学的検討をマルコフモデルを用いて実施した研究である。中高齢者の骨粗鬆症による骨折は QOL を著しく低下させ、その治療過程での効用値の有意な改善と、デノスマブ治療がアレンドロネート治療に比較し、治療コンプライアンスが高いことを自験例で確認し、文献的に両治療の臨床効果、医療費をも検討し、デノスマブ治療はアレンドロネート治療に対して、費用対効果に優れていたことを示した。臨床医学のみならず、医療経済学的にも有益な研究が実施されたことを確認した。

平成 31 年 1 月 7 日、学位論文審査委員会において、審査委員全員出席のもと論文について説明を求め、関連事項について質疑応答を行い、最終試験を行った。その結果、審査委員全員が合格と判定した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認める。