

喘息の治療と管理におけるサルメテロール／フルチカゾン製剤の費用対効果  
—プロピオン酸フルチカゾンとの比較検討—

東田有智,<sup>a,e</sup> 西間三馨,<sup>b,e</sup> 荒川一郎,<sup>\*,c</sup> 白神 誠,<sup>c</sup> 宮本昭正<sup>d,e</sup>

**Cost-effectiveness of Salmeterol/Fluticasone Combination Therapy vs.  
Fluticasone Propionate in Japanese Asthmatic Patients**

Yuji TOHDA,<sup>a,e</sup> Sankei NISHIMA,<sup>b,e</sup> Ichiro ARAKAWA,<sup>\*,c</sup>  
Makoto SHIRAGAMI,<sup>c</sup> and Terumasa MIYAMOTO<sup>d,e</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory and Allergology, Kinki University, School of Medicine, 377-2 Ohno-Higashi, Osakasayama, Osaka 589-8511, Japan, <sup>b</sup>National Hospital Organization, Fukuoka National Hospital, 4-39-1 Yakatabaru, Minami-ku, Fukuoka 811-1394, Japan, <sup>c</sup>Unit of Social and Administrative Pharmacy Sciences, College of Pharmacy, Nihon University, 7-7-1 Narashino-dai, Funabashi, Chiba 274-8555, Japan, <sup>d</sup>Japan Clinical Allergy Research Institute, New Shimbashi Bldg 318, 2-16-1 Shimbashi, Minato-ku, Tokyo 105-0004, Japan, and <sup>e</sup>NPO Japan Asthma and COPD Forum (JASCOM), c/o PRAP Japan Inc., Kasuya Bldg, 2-9 Sakuragaoka-cho, Shibuya-ku, Tokyo 150-0031, Japan

(Received April 25, 2009; Accepted November 29, 2009)

We commenced to estimate the economic impact of salmeterol/fluticasone combination (SFC) therapy compared to fluticasone propionate (FP) therapy for asthma control in Japanese patients. A Markov model with five health states, developed by Price in 2002, was used. 1-week transition probabilities among status of asthma management were obtained from literature and epidemiological data from public data base. Direct cost for treatment was estimated from Japan medical fee schedule. Cost and effectiveness were not discounted due to 12-week simulation by the model. Univariate sensitivity analyses were undertaken to examine the main variables affecting cost-effectiveness. Probabilistic analysis was also undertaken to discuss statistical argument and to provide information for decision-making. In this analysis, the model was run over a 12-week period of time using transition probabilities. The results showed that treatment with SFC resulted in a higher proportion of totally controlled weeks per patient than treatment with FP (65.0 vs. 49.5%; incremental effectiveness by 15.5%), and lower mean direct asthma management costs (¥168 702 vs. ¥227 820). Probabilistic sensitivity analysis, conducted to assess robustness of the above base case result, showed that in the 95% of cases SFC was dominant (more effective and less costly) to FP. It suggested that SFC will be the most cost-effective therapy for asthma control. It would, however, be required to further evaluate cost-effectiveness of SFC in long-term observation.

**Key words**—asthma; economics; salmeterol/fluticasone; fluticasone propionate; total control

緒 言

吸入ステロイド薬 (ICS) であるフルチカゾンプロピオン酸エステル (FP) と長時間作用性  $\beta_2$  刺激薬 (LABA) であるサルメテロールキシナホ酸塩 (SLM) の配合剤 (salmeterol/fluticasone combina-

tion; SFC) が、本邦においても成人気管支喘息治療の場で使用できるようになった。SFC は単に気道炎症を抑える ICS と気管支を長時間拡張させる LABA それぞれ単独の相加作用だけではなく、FP と SLM は FP の抗炎症作用の増強や  $\beta_2$  受容体、Gタンパク合成の増加という相乗作用を示す。その結果、SLM と FP を併用することによって ICS を増量するよりも呼吸機能、喘息症状あるいは気道炎症や気道リモデリングに対する改善効果が更に高くなるというユニークな臨床効果を有する。<sup>1-3)</sup> しかも、FP 及び SLM を別々に吸入するより、SFC 1 剤で

<sup>a</sup>近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科, <sup>b</sup>国立病院機構福岡病院, <sup>c</sup>日本大学薬学部薬事管理学ユニット, <sup>d</sup>日本臨床アレルギー研究所, <sup>e</sup>NPO 法人 Japan Asthma and COPD Forum (JASCOM)

\*e-mail: uhi09701@nifty.com

吸入することにより FP 及び SLM が同一部位に到達する確率が高くなり、相乗作用がより高まることが示唆されている。<sup>4)</sup> SFC はまた、ICS にロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTRA) やテオフィリン徐放製剤を併用した場合に比べ、呼吸機能や喘息コントロールなど臨床症状改善効果が高いことが報告されている。<sup>5,6)</sup> さらに SFC 1 剤による治療は ICS 単剤若しくは ICS に他剤を併用する治療よりもアドヒアランスの向上が期待でき、<sup>7)</sup> SFC による喘息コントロールのメリットは患者にとって大きいと考えられる。日本アレルギー学会の「アレルギー疾患診断・治療ガイドライン 2007 (JGL2007)」<sup>8)</sup> では、軽症持続型から SFC の使用が記載され、また国際ガイドラインである Global Initiative for Asthma (GINA)<sup>9)</sup> では 6 歳以上の喘息患者の第一選択薬 (治療ステップ 3 以上) として、米国のガイドライン (Expert Panel Report 3; EPR3)<sup>10)</sup> では、低用量 ICS のみでは不十分な 5 歳以上の喘息患者 (ステップ 3 以上) に対して推奨されている。

近年 EBM (evidence-based medicine) という概念が重要視される中、臨床効果だけではなく、「メタ分析」、「決断分析」、「費用効果分析」という統合型研究<sup>11)</sup> による同剤の評価は、患者個人に対してどのような治療を行うか臨床の場での意思決定には欠かせない要素である。しかし、国内では同剤に関する日本独自の情報を統合した EBM の情報は十分とは言えず、特に費用効果分析による評価は日本では行われていない。費用効果分析は、限られた医療資源の中で医療費だけでなく治療効果も加味し、EBM

の評価を行う手法として有用である。喘息治療のためにかかった医療費は、厚生労働省の国民医療費 (1995 年から 2004 年の統計)<sup>12)</sup> によると、近年微減傾向にあるものの、年約 4000 から 4500 億円の間を推移しているとされている。33 兆円強と言われている医療財政に占める割合は少ないものの、喘息は呼吸器系疾患の中で最も高額な医療費を支出する疾患の一つとなっている。喘息治療において 4000 億円の医療費支出があるという実態を背景に、費用対効果のバランスを考えた医療資源の適切な配分が求められる中、同剤が医療財政に与える影響を検討する必要があると考えた。

今回、われわれは日本における SFC の経済性評価の一環として、ICS に対する費用効果分析を試みたので報告する。

## 分析 方 法

**1. 分析モデルと対象** 本分析では、サルメテロール/フルチカゾン製剤 (50/100  $\mu\text{g}$  製剤, SFC) の経済評価を行うため、2002 年 Price らが報告<sup>13)</sup> した喘息の治療・管理に関する臨床モデル (通称 Markov model) を使用した (Fig. 1)。このモデルは、喘息の国際的なガイドラインである GINA ガイドライン<sup>9)</sup> で示されている喘息の状態を参考に、“Total control (successfully control<sup>13)</sup>: 管理成功; TC)”, “Well control (sub-optimal control<sup>13)</sup>: 準管理成功; WeC)”, “Hospital-managed exacerbation: 要入院加療 (HP)”, “Primary care managed exacerbation: 要予定外受診 (PC)”, 及び “Treat-

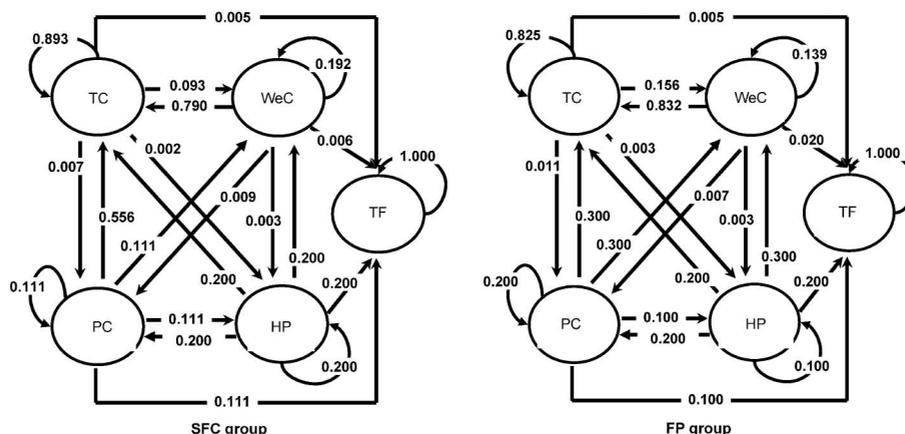


Fig. 1. Markov Model for Treatment and Management of Asthma<sup>13)</sup> and Transition Probabilities in Each Group

FP; fluticasone propionate, SFC; salmeterol/fluticasone combination, TC; total control (represents successfully control), WeC; well control (represents sub-optimal control), HP; hospital-managed exacerbation, PC; primary care managed exacerbation, TF; treatment failure.

ment failure : 不成功 (TF)” の 5 つの健康状態の間を 1 週間毎に推移するように設計されている。“Total control” 及び “Well control” の定義は、Table 1 に示す通りである。なお、JGL で重症度分類の判定をする際、臨床所見が GINA ガイドラインの定義と同じであり、“Total control” 及び “Well control” の考え方は日本のガイドラインにも取り入れられている。したがって、Price らのモデルは日本における喘息治療薬の経済評価へも応用が可能である。

このモデルにおける分析の対象は、15 歳以上で中等度持続型以上 (Step 3, 4) の喘息患者を想定した。

## 2. 移行確率 (transition probability) モデル

Table 1. Definitions Used to Determine Level of Asthma Control Achieved in a 1-week Period

Total control (represents successfully control; TC)	Well control (represents sub-optimal control; WeC)
<ul style="list-style-type: none"> <li>喘息のために夜間に起きることがない</li> <li>救急外来への受診がない</li> <li>急性増悪がない</li> <li>喘息治療を変更するほどの治療関連有害事象がない</li> </ul> さらに、次のすべての条件に該当： <ul style="list-style-type: none"> <li>症状がない</li> <li>緊急措置としての気管支拡張薬の使用がない</li> <li>早朝 PEF が期待値の 80% 以上</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>喘息のために夜間に起きることがない</li> <li>救急外来への受診がない</li> <li>急性増悪がない</li> <li>喘息治療を変更するほどの治療関連有害事象がない</li> </ul> さらに、次の中で少なくとも 2 つの条件に該当： <ul style="list-style-type: none"> <li>有症状日数が 2 日以下、あるいは症状スコアが 1 を超えている</li> <li>緊急措置として気管支拡張薬の使用が 2 日以下、あるいは 1 週間の総使用回数が 8 吸入以下 (4 回程度)</li> <li>早朝 PEF が期待値の 80% 以上</li> </ul>

PEF; peak expiratory flow.

に組み込む移行確率を得るために、国内のランダム化比較試験 (RCT) 成績を精査した。国内では SFC の RCT は 2 試験ある。1 試験は SFC と SLM との比較<sup>14)</sup> もう 1 試験は SFC と、FP と徐放性テオフィリンの併用との比較<sup>6)</sup>である。前者は本分析の趣旨と異なるため、対象から除外した。後者は公表論文と新薬の申請資料概要<sup>14)</sup>を閲覧しても、モデルに組み込む妥当は変数を入手できなかった。

そのため、Price らの報告に記載されている変数を使用する検討を行った (Fig. 1)。JGL2007 は、近年 GINA を踏まえた標準治療を推奨している。Price らの分析の元になった Kavuru ら<sup>15)</sup>の RCT では、ICS の投与量が BDP 換算で 250–420  $\mu\text{g}/\text{day}$ 、SLM 42  $\mu\text{g}/\text{day}$  と国内の投与量と異ならなかった。したがって、Kavuru らの報告に基づいて推定された Price らの移行確率は、日本向けの分析にも応用が可能であると考えた。

3. 費用パラメーター (cost parameter) 本分析では、「主の喘息治療薬 (SFC あるいはフルチカゾン : FP) 費用」、「併用薬剤費用」、「入院費用」、「救急外来受診費用」、及び「予定外受診費用」を費用パラメーターとしてモデルに組み込んだ。また、各費用パラメーターの設定条件は以下の通りである。

SFC 及び FP の費用は 2007 年の薬価を使用した。

併用薬剤の費用については、SFC の臨床研究である FIRST study (6 ヶ月間観察)<sup>16)</sup>で報告されている 277 名の併用薬使用状況を、2007 年の薬価で金銭価値に置き換えた後集計し、6 ヶ月当たりの平均費用及び 95% 信頼区間 (confidence interval; CI) を計算した (Table 2)。さらに、それを 1 週間当たりに換算した。

Table 2. Co-medication Costs Input into the Model

	Mean	95% lower limit	95% upper limit
Per 6 months	46904	15135	98731
Per a week	1954	631	4114

Controllers	Name	Dosage	NHIP	Daily price	Duration	Cost (JPY)
Oral theophylline	Teofurmate 400 mg	400 mg, UID	9.9	9.9	180 d	1782
Systemic $\beta_2$ agonist	Cateptin tab 0.05 mg	50 $\mu\text{g}$ , UID	7.2	7.2	180 d	1296
Oral allergic	Ketoten 1 g	1 Cap BID	10.2	20.4	180 d	3672
LTRA	Kipres/Singulair 10 mg	1 Tab, UID	306.8	306.8	180 d	55224

LTRA; leukotrien receptor antagonist, NHIP; national health insurance price, UID; once a day, BID; twice a day.

入院費用については、急性期入院医療における診断群分類包括評価 Diagnosis Procedure Combination (DPC) の診断群分類点数表 [喘息 (15 歳以上) / 手術・処置 2 なし (喘息 0401003099x0xx)] に平均在院日数 (12.5 日間)<sup>17)</sup> をかけて総点数を計算し、それを 1 週間当たりの費用に換算した。したが

って、SFC などの喘息治療薬の費用はこの中に包括化されている。なお、医療機関毎に設定されている医療機関係数は、計算に含めていない。

救急外来受診費用については、JGL2007<sup>8)</sup> を参考に喘息の急性増悪 (中発作) における初期及び追加治療レジメンを仮定し、それを診療報酬点数で置き

Table 3. Regimen for Estimate of Emergency Room Visit

Item 1	Category	Condition	Point	Freq	Total
Chap 1 visit fee	Initial visit fee	Once	270	1	270
Chap 1 visit fee	Extra fee for visit at night	Visit at 22:00	480	1	480
Chap 1 instruction fee	Drug information	Once a month for outpatients	10	1	10
Chap 1 instruction fee	Asthma instruction	Once a month	25	1	25
Chap 5 medication	Prescription filled	A medicine for external application (per prescription)	6	1	6
Chap 5 medication	Prescription	Per prescription	42	1	42
Chap 5 medication	Drug	See Appendix 1*	102	1	102
Chap 5 medication	Prescription skill	Once a month	8	1	8
Chap 6 laboratory	SpO2	Percutaneous oxygen saturation	30	1	30
Chap 7 image diagnosis	x-ray	Chest simple film (once)	159	1	159
Chap 8 injection	Injection	Subcutaneous injection 500 ml or less (for outpatient)	18	1	18
Chap 8 injection	Injection	Intravenous drip (for outpatient)	47	1	47
Chap 8 injection	Drug	See Appendix 2**	120	1	120
Chap 8 others	NIPPV therapy	Nasal-intermittent Positive Pressure Ventilation	65	1	65
Chap 9 others	Oxygen (addition)	Oxygen: in case that 1 l/min perform for 30 min, Small bombe is ¥ 2.25/l, ¥ 67.5 × coefficient 1.3 = ¥ 87.7 ⇒ 9 points	9	1	9
			Cost per visit		13910

Assumption to calculate the cost, ① use NHIP revised in 2006, ② assume that a patient visits a medical institution with 200 beds due to moderate attack at 22:00, ③ initial visit.

\* Appendix 1.

Name	NHIP	Dosage	Unit	Cost	Point	
Atrovent aerosol	1021	1	Bottle	1021	⇒	102
				Total		102

\*\* Appendix 2.

Name	NHIP	Dosage	Unit	Cost	Point	
Epinephrine (subcutaneous injection)	97	1	Vial	97	⇒	10
Aminophyllin (intravenous drip)	226	1	Vial	226	⇒	23
Solu-Cortef 100 mg	369	1	Vial	369	⇒	37
Solita T3G	500	1	Bag	500	⇒	50
				Total		120

NHIP; national health insurance price.

換えることで試算した。また患者は、医療機関における標榜時間外の夜間 10 時に受診したと仮定した (Table 3)。なお、SFC などの喘息治療薬の費用は含めていない。

予定外受診費用については、救急外来受診と同様の初期及び追加治療レジメンを仮定し、それを診療報酬点数で置き換えることで試算した。また患者は、医療機関に標榜時間内に受診し、救急外来で行われる検査、画像診断、及び処置は行わないと仮定した (Table 4)。なお、SFC などの喘息治療薬の費用は含めていない。

以上の費用パラメーターを使用して、それぞれの健康状態において消費する資源を仮定した (Table 5)。なお、モデルは 1 週間の健康状態を推移するように設計されているため、費用も 1 週間当たりの費用で表示してある。

- ① Total control：主の喘息治療薬 (SFC あるいは FP) 費用のみ
- ② Well control：主の喘息治療薬 (SFC あるいは FP) と併用薬剤の費用
- ③ 要入院加療：入院費用
- ④ 要予定外受診：予定外受診費用

Table 4. Regimen for Estimate of Unscheduled Visit

Item 1	Category	Condition	Point	Freq	Total
Chap 1 visit fee	Follow-up visit fee	Once	70	1	70
Chap 1 instruction fee	Drug information	Once a month for outpatient	10	1	10
Chap 1 instruction fee	Asthma instruction	Once a month	25	1	25
Chap 5 medication	Prescription filled	A medicine for external application (per prescription)	6	1	6
Chap 5 medication	Prescription	Per prescription	42	1	42
Chap 5 medication	Drug	See Appendix 1*	102	1	102
Chap 5 medication	Prescription slip	Prescription slip	68	1	68
Chap 5 medication	Prescription skill	Prescription skill	8	1	8
Chap 8 injection	Injection	Subcutaneous injection (for outpatient)	18	1	18
Chap 8 injection	Injection	Intravenous drip (for outpatient)	47	1	47
Chap 8 injection	Drug	See Appendix 2**	120	1	120
			Cost per visit		5160

Assumption to calculate the cost, ① use NHIP revised in 2006, ② assume that a patient visits a medical institution with 200 beds due to moderate attack at daytime, ③ follow-up visit.

\* Appendix 1.

Name	NHIP	Dosage	Unit	Cost	Point
Atrovent aerosol	1021	1	Bottle	1021	⇒ 102
				Total	Total 102

\*\* Appendix 2.

Name	NHIP	Dosage	Unit	Cost	Point
Epinephrine (subcutaneous injection)	97	1	Vial	97	⇒ 10
Aminophyllin (intravenous drip)	226	1	Vial	226	⇒ 23
Solu-Cortef 100 mg	369	1	Vial	369	⇒ 37
Solita T3G	500	1	Bag	500	⇒ 50
				Total	Total 1192
					Total 120

NHIP; national health insurance price.

Table 5. Resource Use and Costs Associated with the Model Health States

Health state	Resource costed	Weekly cost (JPY) per patient	
		SFC group	FP group
Totally controlled	The cost of SFC or FP	1533 (50/100 µg diskus)	553 (100 µg diskus)
Well controlled	The costs of SFC or FP and co-medication	1533 + 1954	553 + 1954
Hospital-managed exacerbation	Hospitalisation cost	268450	268450
Primary-managed exacerbation	Unscheduled visit cost	5160	5160
Treatment failure*	Hospitalisation and emergency room cost	268450 + 13910	268450 + 13910

\* For treatment failure state, it was assumed that resource costed at initial five cycles only and no resource consumed at remaining cycles due to asthma death. SFC; salmeterol/fluticasone combination, FP; fluticasone propionate.

### ⑤ 不成功：入院及び救急外来受診費用

なお、Total 及び Well control においては、外来受診費用が薬剤費用よりも分析に与える影響は少なく、1 週間当たりに換算できる平均費用のデータも入手できなかったため、不確実性を増大させる対応は避ける必要があると考え、分析に含めなかった。

また、不成功の場合、Price らは薬剤費用や入院費用などを確率的に割り当てたと説明しているが、日本の喘息治療の実態を考慮して、不成功の状態に移行した初回のみ救急外来を受診し、観察期間中は入院加療を継続すると仮定した。

**4. 基本ケース分析** 上述の費用パラメーターや1 週間毎の移行確率をモデルに組み込み、12 週間観察における期待効果及び期待費用を計算した。期待効果（主要評価指標として）は、12 週間のうち total control 状態にある週の割合（患者一人当たり）で示した。FP 群 (f) に対する SFC 群 (s) の経済評価を費用効果分析により行った。その際、Eq.(1)から、FP 群に対する SFC 群の増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) を計算した。

$$ICER = \frac{C_s - C_f}{E_s - E_f} \quad (1)$$

C：費用，E：効果

s：SFC 群，f：FP 群

また、副次的評価指標として、期待入院率及び期待不成功率を計算した。

本分析は、EBM における意思決定のための判断材料を提供するため、労働損失などの間接費用は考慮せず直接費用のみを分析に組み込む医療費支払い者（保険者）の立場で行った。

**5. 感度分析 (sensitivity analysis)** Markov model による費用効果分析では多くの仮定条件を設定したため、基本ケース分析結果には不確実な要素が含まれている。上述の費用パラメーターや移行確率の中で、基本ケース分析の結果に影響を及ぼすと考えられる因子を特定するために、トルネード分析 (1 変数が基本ケース分析に与える影響因子を画像として示す手法) を試みた。そして、トルネード分析の結果から基本ケース分析に影響を与えると考えられる因子 1 つあるいは複数を変化させる感度分析を試み、頑健性 (robustness: 分析結果の確からしさ) を検討した。なお、トルネード分析の結果は SFC 群の期待費用で示した。

さらに、あらゆる変数を包括的に捉え、複数ある不確実な変数を同時に変化させることができ、使用者の意思決定の判断材料として最も有効である統計学手法、Monte Carlo 法 (コンピューターによる 10000 回の自動ランダムサンプリング) による確率論的感度分析 (Probabilistic sensitivity analysis) を実施した。<sup>18)</sup> なお、移行確率については、Eq.(2)により標準誤差 (S.E.) を計算し、基本ケースの移行確率を平均とする確率分布 (正規分布と仮定) としてモデルに組み込んだ。

$$\text{標準誤差 S.E.} = \sqrt{p(1-p)/n} \quad (2)$$

**6. 分析ソフト** 本分析では、決断分析プログラム TreeAge Pro 2006 (TreeAge Software Inc., Williston, MA) を使用した。

## 結 果

### 1. 費用効果分析 (cost-effectiveness analysis)

SFC 群及び FP 群における期待効果 (主要及び副

Table 6. Base Case Analysis on Cost-effectiveness of SFC vs. FP

		SFC	FP	Diff	ICER
Expected cost (JPY)		160702	227820	67118 ↓ (29.8% ↓)	Dominant*
Expected effectiveness	%Totally controlled weeks	65.0	49.5	15.5% (1.85 wks)	
	%Hospitalisation rate	1.0	2.0	1.0 ↓ (50.0% ↓)	
	%Proportion of treatment failure	7.4	14.0	6.6 ↓ (47.1% ↓)	

ICER; incremental cost-effectiveness ratio, SFC; salmeterol/fluticasone combination, FP; fluticasone propionate. \* Situation that SFC is more effective and less costly than FP.

次的評価指標について) 及び期待費用をそれぞれ計算し、費用対効果を検討した (Table 6)。

**1-1. SFC 群における期待値** Markov model によるシミュレーションの結果、SFC 群における期待効果については、12 週間のうち total control である週の割合は 65.0%、期待入院率は 1.0%、及び期待治療不成功率は 7.4%であった。また、期待費用は 160 702 円 (基本値) であった。

**1-2. FP 群における期待値** Markov model によるシミュレーションの結果、FP 群における期待効果については、12 週間のうち total control である週の割合は 49.5%、期待入院率は 2.0%、及び期待治療不成功率は 14.0%であった。また、期待費用は 227 820 円 (基本値) であった。

**1-3. 基本ケース分析** SFC 群及び FP 群における期待効果 (主要評価指標について) 及び期待費用から、FP 群に対する SFC 群の増分効果は 15.5% (1.85 週増) で、増分費用は -67 188 円 (29.5% 減) であった。そのため、ICER は計算せず、増分効果及び増分費用のみを表示した。

## 2. 感度分析 (sensitivity analysis)

**2-1. トルネード分析による影響因子の特定** 下記の因子を変化させた場合のトルネード分析 (tornado diagram) を試みた結果、Total control から要入院加療へと Total control から要予定外受診への移行確率が基本ケース分析結果に影響を与えると推測された (Fig. 2)。

1) Total control から要予定外受診の移行確率を S.E. の範囲で変化させたところ、SFC 群の期待費用は約 85 000 円から 228 000 円の範囲で変化した。

2) Total control から要入院加療の移行確率を S.E. (なお、低値は -0.001 であったため、0 と仮定した) の範囲で変化させたところ、SFC 群の期待費用は約 131 000 円から 180 000 円の範囲で変化した。

3) 予定外受診費用を ±25% で変化させたところ、SFC 群の期待費用は約 160 000 円から 161 000 円の範囲で変化した。

4) 入院費用を ±25% の範囲で変化させたところ、SFC 群の期待費用は基本値 (160 702 円) とほとんど変わらなかった。

5) 救急外来受診費用を ±25% の範囲で変化させたところ、SFC 群の期待費用は基本値 (160 702 円) とほとんど変わらなかった。

6) 併用薬剤費用を 631-4 114 円 (すなわち、95% CI) の範囲で変化させたところ、SFC 群の期待費用は基本値 (160 702 円) とほとんど変わらなかった。

**2-2. 二元感度分析 (two-way multivariate sensitivity analysis)** による基本ケース分析の頑健性の検討 トルネード分析で特定した Total control から要入院加療へ、及び Total control から要予定外受診への移行確率について、二元感度分析 (上記の範囲で同時に変化、なお「要予定外受診への移行確率」は 0.008 とした) を実施したところ、それぞれの移行確率が 0% 及び 0.35% のとき SFC 群の増分費用は約 4 000 円、増分効果が 1.70 週であったが、基本ケース分析結果の頑健性が示された。

**2-3. 確率論的感度分析による統計学的検討** Monte Carlo 法による 10000 回のランダムサンプリングを行い、FP 群に対する SFC 群の増分効果

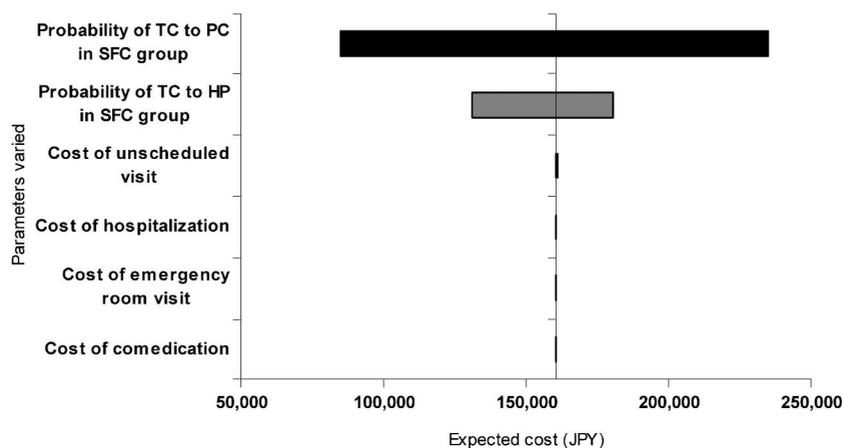


Fig. 2. Tornado Diagram for Identification of Parameters Affecting the Base Case in SFC Group  
SFC; salmeterol/fluticasone combination, TC; total control HP; hospital-managed exacerbation, PC; primary care managed exacerbation.

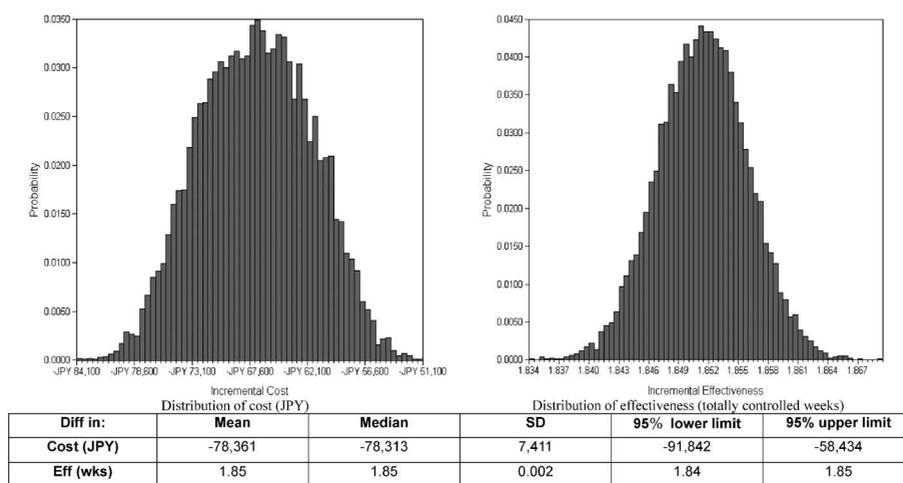


Fig. 3. Distribution of Cost and Effectiveness on SFC vs. FP Using Statistical Approach by 10 000-time Random Sampling  
SFC; salmeterol/fluticasone combination, FP; fluticasone propionate.

及び増分費用の度数分布をプロットした。増分効果では95%CIが0を挟んでいないことから、SFC群はFP群が優れた効果を持っており、増分費用でも95%CIが0を挟んでいないことからSFC群がFP群に対して費用削減的である結果に変わりはなく、基本ケース分析結果の頑健性が示唆された (Fig. 3)。さらに、横軸を増分費用、縦軸を増分効果とした費用対効果図 (Fig. 4を参照) 上に二次元的にプロットしたところ、95%CIはすべて増分効果かつ費用削減的であるという相対的優位な位置に集中していた (Fig. 5)。

### 考 察

今回、筆者らは日本においてSFCの費用対効果

を検討するため、Step 3以上の喘息患者におけるFPに対する費用効果分析を試みた。その結果、SFC群ではFP群に対して観察期間中にtotal controlの状態を長く維持することができ、かつ医療費の節減効果がみられ、FP群と比べ費用対効果に優れていた。そのため、本分析ではICERは計算しなかった。その理由としては、増分費用と増分効果はFig. 4に示すとおり比較対照をx軸、y軸の交点とした4領域 (quadrant) で示され (費用対効果平面図: cost-effectiveness plane)、効果と費用いずれかのみで負の整数を取ることによって費用対効果の判断が明白なためである。例えば、効果が負の整数の場合は比較対照より費用対効果が劣っていること (dominated) を示し、逆に費用のみが負の整数の場合は

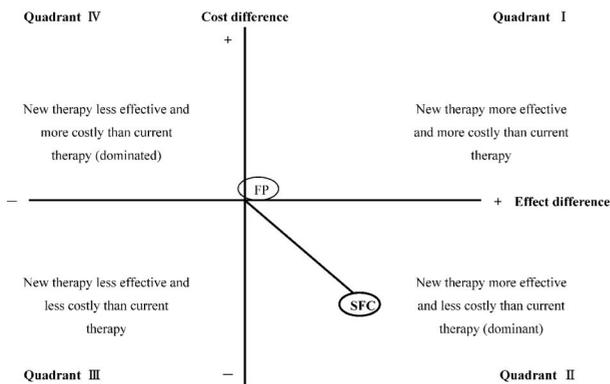


Fig. 4. Definition of Cost-effectiveness and the Cost-effectiveness Plane

In the diagram the horizontal axis represents the effect difference between SFC and FP for example, and the vertical axis represents the cost difference. The alternative (FP) could be the status quo or a competing programme. If point is in quadrants II or IV the choice between the programmes is clear. In quadrant II SFC is both more effective and less costly than FP. That is, it dominates FP. In quadrant IV the opposite is true. In quadrants I and III the choice depends upon the maximum cost-effectiveness ratio one is willing to accept (willingness to pay; WTP).<sup>27)</sup>

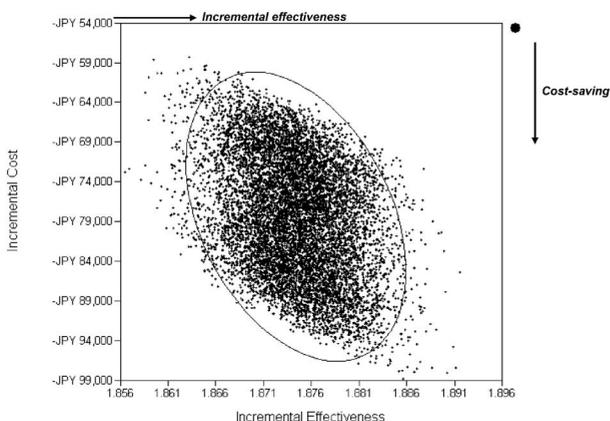


Fig. 5. Probabilistic Sensitivity Analysis on SFC vs. FP Using Statistical Approach by 10 000-time Random Sampling

Dots indicate cost-effectiveness for individual. An ellipse indicates 95% confidence surface. SFC; salmeterol/fluticasone, FP; fluticasone propionat.

比較対照より高い効果と費用節減効果 (dominant) を持つことを示す。

また、確率論的感度分析の結果から SFC 群は FP 群に対して統計学的有意に費用対効果に優れているという頑健性が得られた。なお、宮川ら<sup>19)</sup>は、ICS に SLM を併用することによる費用節減効果を小規模な遡及的調査で報告しており、喘息治療に対して日本でも臨床的かつ経済的に良好な影響を与えると結論づけていることから、本研究結果は支持されるものであると考える。

本分析は、Price らが報告した Markov model

に、日本独自の費用パラメーターを組み込んで、SFC 群の FP 群に対する費用対効果を検討した。研究に当たり、海外の先行研究について精査を行った。先行研究に関しては、次のような特徴がみられた。

- 1) 臨床試験に付随した費用効果分析 (cost-effectiveness analysis alongside clinical trial) である。
- 2) 効果指標は、主に、Symptom-free/episode-free days や FEV<sub>1</sub> と言った中間的な指標と、AQLQ (Asthma Quality of Life Questionnaire) という QOL 指標を用いている。
- 3) 時間地平が主に 1 年未満の短期間であり、1 年以上の長期間における費用効用分析 (CUA) の報告がわずかである。

これらのことから、日本における研究も短期間での技術の評価と長期間での評価が必要ではないかと考えられた。海外の先行研究に関する総括を見ても、日本では経済評価に利用可能な効果指標を持つ臨床研究はなく、代替としてモデルを用いた分析が妥当と考えた。

数ある先行研究の中で、SFC の評価を CUA で検討した報告が 2 報ある。Briggs ら<sup>20)</sup>は欧州で実施された大規模臨床試験 GOAL (The Gaining Optimal Asthma control) study の生データに遡って経済評価に発展させている。GOAL study では、3 つの SFC あるいは FP による治療計画について 1 年間における有効性と安全性を検討しているが、いずれの治療計画も ICER (cost per QALY gained) が英国 NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) の定める意思決定の閾値より低かったため、費用対効果的と結論づけている。しかし、この研究では効用値を GOAL study の中で直接測定しておらず、臨床指標に効用値を割り当てて間接的に QALY を計算している点が問題である。また、Doull ら<sup>21)</sup>の報告では、FP に対する SFC (低用量、中用量) の評価は、dominant-£6852/QALY gained と SFC 群は費用対効果的であると結論づけているが、Briggs ら<sup>20)</sup>と同様、間接的に QALY の計算をしている。このように、海外においても長期にわたる経済評価は十分ではなく、今後日本で進めていく上でも検討課題である。

仮に先の基本ケース分析結果を外挿して年間の医

療費に与える影響を検討すると、医療費全体に与える影響は少ないが、19から38億円の医療費削減が期待される。なお、医療財政への影響の推計方法を下記に示す。

厚生労働省の平成17年患者調査<sup>22)</sup>から、成人(統計上の問題から15歳以上とした)患者64万人( $a$ )を対象とした。さらにAIR-J2005<sup>23)</sup>からStep 3以上の割合を27%( $b$ )とした。また、ICSの浸透率を20%( $c$ )と仮定し、直接費用の差 $\Delta$ を67188円( $d$ )とした。そして、すべてのStep 3, 4患者がSFCを使用した場合と、その半分の場合を想定した場合の計算は次のとおりである。

- すべてのStep 3-4患者がSFCを使用した場合  
年間医療費削減 $=a \times b \times c \times d = 2\,322\,017\,200$ 円
- Step 3, 4の半分の患者が使用した場合はその1/2  
 $= 1\,161\,008\,600$ 円

上述のようにSFC導入による医療財政への影響はわずかであるが、筆者らが別に報告したとおりICSを使用していない患者にFP導入することにより半年間で約155-310億円の経済効果が期待され、<sup>19)</sup>また分析対象患者がStep 3, 4に絞られているため、FPからSFCへの切り替えによる費用削減幅がわずかになったのではないかと考える。しかし、本稿ではこれまで直接医療費のみに焦点を当てて議論しているが、喘息患者が急性増悪に起因して就労につけず労働損失を被ることになると、Step 3-4の喘息患者にとってSFCによって得られる経済効果は計り知れない。

本研究でモデルに組み込んだ変数は海外の臨床成績を出所としているため、基本ケース分析や感度分析結果の解釈に若干制約がある。例えば、臨床現場への直接的な一般化(transferability)が難しく、いわゆる外的妥当性(すなわち、得られた統計学的推論が、興味のある母集団にも一般化することが可能かどうか)の問題が指摘されている。<sup>24)</sup>実際、喘息治療では12週間だけで治療結果の評価を行うわけではなく、長期間観察における臨床評価は必須である。臨床試験のデザイン上の問題から両群間に差が最も認められ易い短期間での観察が行われ、長期間での観察では臨床効果について差が認められないのではないかという見解もある。<sup>25)</sup>しかしながら、長期間観察において臨床効果の側面では同等であった場合、医療従事者や医療政策者などが治療選択を

意思決定するためにはどんな判断材料が必要であろうか。幸い、経済学の領域では時間選好(time preference)という考え方があり、将来得られる便益よりも現在得られる便益の方が好まれるという考え方がある。すなわち、喘息治療の場合もSFCによって早期にtotal controlに達成することは、長時間かけてtotal controlに達する場合に比べてより短期間で得られる医療費削減の方が重要で、それは治療選択の意思決定上、十分に判断材料となると考える。

## 結 論

SFCはFPに対して費用対効果に優れている可能性が示唆されたことから、喘息の治療と管理においてSFC使用は臨床的かつ経済的にも意義がある治療法であると考えられた。しかし、今後は本研究で利用したMarkov modelを用いて長期間の費用対効果を評価していく必要があると考える。

## REFERENCES

- 1) Inagaki N., *Allergology & Immunology*, **14**, 658-674 (2007). (in Japanese)
- 2) Usmani O. S., Maneechotesuwan K., Ito M., Johnson M., Barnes P. J., Adcock I. M., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **172**, 704-712 (2005).
- 3) Jenkins C., Woolcock A. J., Saarelainen P., Lundback B., James M. H., *Respir. Med.*, **94**, 715-723 (2000).
- 4) Theophilus A., Moore A., Prime D., Rosomanno S., Whitcher B., Chrystyn H., *Int. J. Pharm.*, **313**, 14-22 (2006).
- 5) Nelson H. S., Busse W. W., Kerwin E., Church N., Emmett A., Rickard K., Knobler K., *J. Allergy. Clin. Immunol.*, **106**, 1088-1095 (2000).
- 6) Adachi M., Ohta K., Sano Y., Taniguchi H., Ishihara K., Aizawa H., Nakajima M., *Allergology & Immunology*, **12**, 922-935 (2005). (in Japanese)
- 7) Stoloff S. W., Stempel D. A., Meyer J., Stanford R. H., Carranza Rosenzweig J. R., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **113**, 245-251 (2004).
- 8) Japanese Society of Allergology, "Japanese Guideline for the Diagnosis and Treatment of Allergic Diseases 2007," ed. by Nishima S.,

- Kyowa Kikaku, Tokyo, 2007. (in Japanese)
- 9) Global Initiative for Asthma (GINA), "Global Strategy for Asthma Management and Prevention," (<http://www.ginasthma.org>), cited 24 April, 2009.
  - 10) US Department of Health and Human Services, "Expert Panel Report 3 (EPR3): Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Full Report 2007," (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.htm>), cited 24 April, 2009.
  - 11) Petitti D. B., "Overview of the methods, Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-effectiveness Analysis: Methods for Quantitative Synthesis in Medicine," ed. by Petitti D. B., Oxford University Press, New York, 2000, pp. 13–32.
  - 12) Statistics & Information Department, Ministry's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare, "Survey of Medical Care Activities in Public Health Insurance 2006," (<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/index.html>), cited 24 April, 2009. (in Japanese)
  - 13) Price M., Briggs A. H., *Pharmacoeconomics*, **23**, 183–194 (2002).
  - 14) Pharmaceuticals and Medical Devices Agency, "Approval Application forms of Adair 100, 250, 500 Diskus (approved in April 2007), Chapter 2 of CTD summary," (<http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/g070403/index.html?>), cited 24 April, 2009. (in Japanese)
  - 15) Kavuru M., Gross G., LaForce C., House K., Prillaman B., Baitinger L., Woodring A., Shah T., Melamed J., *J. Allergy Clin. Immunol.*, **105**, 1108–1116 (2000).
  - 16) Miyamoto T., Morita H., Tamura G., Tohda Y., Arakawa I., Shiragami M., *Allergy*, **55**, 542–553 (2006). (in Japanese)
  - 17) Central Social Insurance Medical Council, Committee Material for DPC Evaluation, "Average Duration of Hospitalization for Asthma Treatment in the 2005 Fiscal Year," (<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2006/04/dl/s0427-3d53.pdf>), cited 24 April, 2009. (in Japanese)
  - 18) Briggs A. H., "Handling Uncertainty in Economic Evaluation and Presenting the Results, Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice," eds by Drummond M., McGuire A., Oxford University Press, New York, 2001, pp. 172–214.
  - 19) Miyagawa T., Arakawa I., Shiragami M., Nishimura S., *Yakugaku Zasshi*, **126**, 51–59 (2006).
  - 20) Briggs A. H., Bousquet J., Wallace M. V., *Allergy*, **61**, 531–536 (2006).
  - 21) Doull I., Price D., Thomas M., Hawkins N., Stamuli E., Tabberer M., Gosden T., Rudge H., *Curr. Med. Res. Opin.*, **23**, 1147–1159 (2007).
  - 22) Statistics & Information Department, Ministry's Secretariat, Ministry of Health, Labour and Welfare, "Patient Survey 2005," (<http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/index.html>), cited 24 April, 2009. (in Japanese)
  - 23) Adachi M., Ohta K., Morikawa A., Nishima S., Tokunaga S., DiSanostefano R. L., *Allergy*, **57**, 107–120 (2007). (in Japanese)
  - 24) Drummond M., Pang F., "Transferability of Economic Evaluation Results, Economic Evaluation in Health Care: Merging Theory with Practice," eds. by Drummond M., McGuire A., Oxford University Press, New York, 2001, pp. 256–276.
  - 25) Bjermer L., Bisgaard H., Bousquet J., Fabbri L. M., Greening A. P., Haahtela S. T., Holgate S. T., Picado C., Menten J., Dass S. B., Leff J. A., Polos P. G., *BMJ*, **327**, 891–895 (2003).