



日本における慢性閉塞性肺疾患（COPD）の医療経済評価モデルの構築と新規 COPD 治療薬チオトロピウムの費用効用分析

東京大学大学院薬学系研究科・医薬政策学 特任助教/
一般社団法人医療経済評価総合研究所 代表

五十嵐 中

前の2つのテーマとはがらっと変わりますが、「日本における慢性閉塞性肺疾患（COPD）の医療経済評価モデルの構築と新規 COPD 治療薬チオトロピウムの費用効用分析」というテーマで発表させていただきます。

【ポスター 1】

まず COPD（慢性閉塞性肺疾患）ですが、大きな問題点としては、実際に診断されている患者さんの数（これは患者調査ベースの値です）と疫学調査（日本のゴールドスタディというものです）の潜在的な患者数の間で大きな乖離があり、この間の470万人は言ってみれば埋もれてしまっているという状態です。

そして疾病負担は今後増大していくであろう。WHOの推計では2025年には世界の死因のワースト5にCOPDが入ってくるだろうということがあります。

そして、このCOPDに関して、日本の医療経済評価研究がこれまでに1件ありましたが、基本的にはすべて海外のデータを外挿して評価を行っている。そうすると、費用面におきましても、効果面におきましても、本当に国内の状況に合致しているのかどうか。特に、効果ではなくてコストに関しては、やはり海外データを外挿して費用データにするのは相当無理を伴いますので、可能な限り国内データを活用した分析を実施いたしました。

【ポスター 2】

目的としては、まず COPD に関してオリジナルの医療経済評価モデルを構築すること、そして、構築したモデルをもとにした新規治療薬（tiotropium：スピリーバ）の医療経済評価を実施すること、この2つです。

ポスター 1

<h3>背景</h3> <ul style="list-style-type: none">• COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断患者数 (22万) << 潜在患者数 (500万)• 疾病負担は今後増大• 日本のCOPDの医療経済評価研究<ul style="list-style-type: none">◦ 基本は海外データの外挿

ポスター 2

<h3>目的</h3> <ul style="list-style-type: none">• COPD に関し、日本オリジナルの医療経済評価モデル構築• 構築したモデルをもとにした新規 COPD 治療薬 (tiotropium: スピリーバ®) の医療経済評価の実施

【ポスター 3】

方法ですが、北海道 COPD コホートというコホートがあります。これは 2003 年から動いているコホートでして、基本的には北海道大学病院を中心に北海道の周辺施設を合わせて、およそ 300 人程度の患者さんを半年ごとに追跡しているコホートです。そちらのコホートのデータを基本的には利用して、必要に応じてコホートに入っている参加者の方々に、改めて経済評価に関するアンケート（例えば後で出てくる QOL スコアとか、医療費に関する調査）を行うという形で、データをとりました。

そしてまず、COPD 患者の重症度ごとの効用値評価を実施しました。ここでの効用値というものは完全に健康を 1、死亡 0 とする一次元のスコアです。そして COPD の患者さんについて Stage ごとに「0 から 1 のどの位置にいるか？」の効用値を算出します。

そして、その重症度ごとに今度は薬剤費を推計しました。

さらに構築したモデルによって tiotropium の経済評価を行いました。

ポスター 3

方法 (研究の流れ)

- 北海道 COPD コホート (2003-) のデータ利用
- 1. COPD 患者の重症度ごとの効用値評価
- 2. COPD 患者の重症度ごとの薬剤費推計
- 3. 構築した医療経済評価モデルによるチオトロピウムの薬剤経済評価 (対照: イプラトロピウム)

【ポスター 4】

具体的なモデルですが、もちろん費用効用分析ですから、当然 COPD の医療費は評価に入ってきますが、分析するのは医療費だけではありません。あくまで、コストだけではなく健康上のメリットも合わせて評価して初めて医療経済評価と言えます。

ここではコストと急性増悪の発症回数を比較する費用効果分析と、コストと質調整生存年 (QALY) を比較する費用効用分析を実施しました。QALY は、先ほどの効用値で重み付けした生存年ということになります。例えば、COPD の Stage IV の方の効用値が 0.7 であるとすれば、Stage IV の COPD で 10 年生きるというものは、もちろん何年生きたかという評価基準では当然 10 年になりますけれども、質で調整した QALY (Quality Adjusted Life Years) で計ると 10×0.7 で 7QALY、すなわち完全に健康な 10 年と COPD で生きる 10 年では 3QALY 分の損失が生じているという、そうした評価法になります。

分析対象は Stage II から Stage IV の COPD 患者さんでありまして、マルコフモデルというモデルを構築して解析を行いました。

ポスター 4

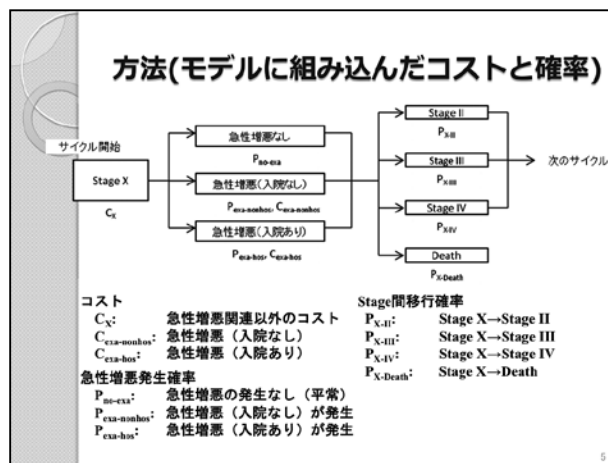
方法 (モデルの構築と経済評価の実際)

- 分析手法:
費用効果分析 (アウトカム: 急性増悪発症)
費用効用分析 (アウトカム: QALY)
- 分析対象: Stage II~IV の COPD 患者
- マルコフモデルの構築
 - Stage II~IV および死亡の 4 状態
 - 1 サイクル 1 か月、5 年間の推計

【ポスター 5】

実際のモデルの構造は非常に複雑になりますので、ここでは示していませんけれども、基本的には Stage II の COPD、Stage III の COPD、Stage IV の COPD、そして死亡の4つの状態がある。最初は患者さんは皆 Stage II の状態にいる。そして1カ月ごとに、言ってみればくじ引きを行いまして、ある人はそのまま Stage II に残る。別の人は Stage III に行く。別の人は Stage II から何らかの呼吸器の疾患で亡くなっ

ポスター 5



てしまう。そういうようなことを繰り返して、5年間でtiotropiumを投与した場合と、それから既存薬のipratropiumを投与した場合に平均の医療費がいくらかかるか、そして急性増悪の回数が何回起こるか、もしくは全体として質で調整した生存年が何年になるか、というものを評価したということになります。

具体的な方法ですけれども、まずあるサイクルにあります。あるサイクルにおりますと当然 Stage ごとのコストがかかってきます。この Stage ごとのコストというのは薬剤費推計などで得られたコストになります。

そして、1カ月の間に急性増悪を発症するか、しない人、あるいは入院には至らないのだけでも急性増悪を発症してしまった人、それから急性増悪を発症して入院してしまった人に関しては、それぞれのコストがかかってきます。まず、急性増悪を発症するかしないかの抽選を行った後に、では次の Stage でどこに行くかという計算を改めて行います。つまり、Stage X にいた人が、まずはその月の間に急性増悪を起こすか否か、そして起こったとしたら当然その医療費がかかってくる。起こったにせよ、起こらなかったにせよ、では、次の1カ月に Stage II にいるのか、Stage III にいるのか、Stage IV にいるのか、もしくは亡くなってしまふのか。つまり、1カ月に1人あたり2回のくじ引きを行うということになります。そして、例えば Stage II にいたら1カ月あたりいくらの医療費がかかる。Stage III にいたらもう少したくさん医療費がかかって、QOL が少し低下していく。このようなことを5年間繰り返した時に、平均の医療費あるいは平均の健康アウトカムがどう動くかということの評価いたしました。

【ポスター 6】

そして結果です。

まず重症度ごとの効用値評価です。すなわち完全な健康を1、死亡を0とした時に COPD の患者さんがどの程度のレベルにあるかということなのですが、Stage I、II、III /IV がそれぞれ 0.92、0.87、0.68 と、Stage (病態) が進んでいく (COPD の Stage は数が増えるほど悪化していきます) ほど明瞭に QOL が下がっていくことが明らかになりました。そして、重症度ごとの薬剤費推計 (1日あたり) ですが、重症になればなるほど QOL

は下がって行くし、薬剤費は上がって行くということが、実データを用いて明らかになりました。

【ポスター 7】

そしてさらに、こちらは薬剤費なのですけれども、通常診療のどんな検査を行うかとか、どんな画像診断を行うかのようなコストも、Stageが進行するごとに上がっていく。あるいは、急性増悪を起こした時に一体いくらの医療費がかかるか。入院しないと大体1万円くらい（これはほとんど抗菌薬の投与のコストです）、入院すると60万円程度というデータをモデルに算出して5年間解析を行いますと、tiotropiumを投与した群に関しては平均のコストが245万円、そして急性増悪の回数がそれぞれ、入院なし3回、入院あり0.5回、先ほどの質で調整した生存年数が3.3QALYです。

一方で、既存薬 ipratropium に関しては319万円、4回、1回、3.04QALYということで、どのアウトカム指標をとりましても、tiotropiumがコストは安くなって、そして健康アウトカムは改善する。コストが安くなってアウトカムが改善する状態を dominant と呼びますが、そういう状態になりました。

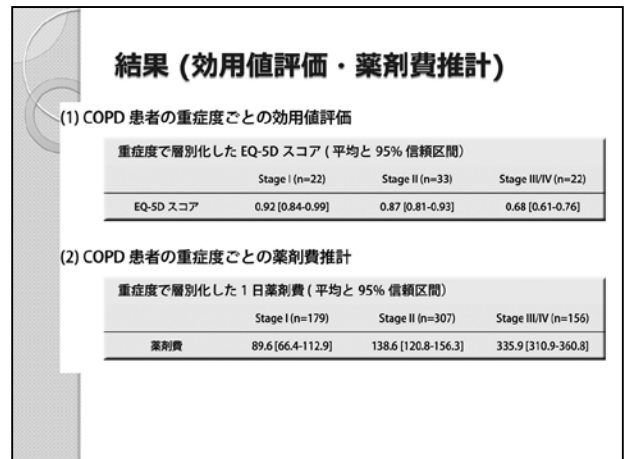
繰り返しますが、経済評価というもの、dominant にならなければいけない、すなわち医療費が削減されなければならないということではございません。あくまで仮に医療費が上がったとしても、それに見合った健康上のアウトカムの改善があれば良いということになるのですが、tiotropium の場合は、安くなって効果も改善する dominant になりました。

【ポスター 8】

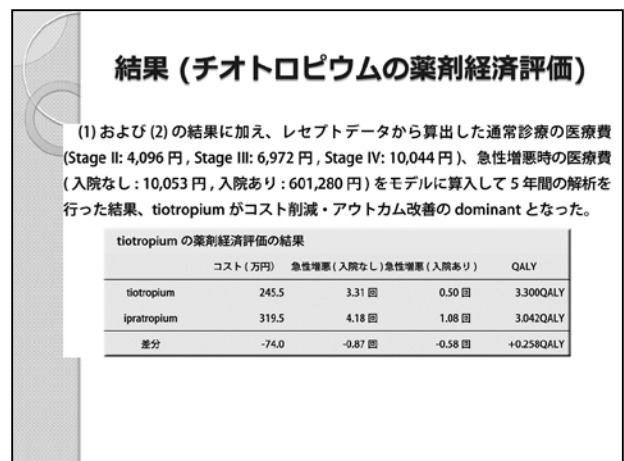
これを患者さん全体に関して考えます。一応控えめな推計で診断患者数22万人としているのですが、介入自体のコストは ipratropium と tiotropium でおよそ650億円増えていく。ところが、その他の医療費は4,700億円対7,000億円でおおよそ2,300億円削減できて、トータルでは1,650億円の削減になるというデータが示されました。

ただし、ここまでの推計はあくまで全ての平均値を使った値です。もちろん全ての患者さんが平均の値になることはありえないわけでして、ある程度の不確定性、すなわち例えばコストが10%変動したらどうなるのか、あるいは tiotropium の有効率が少し変動したら

ポスター 6



ポスター 7



どうなるのか、という分析を行う必要があります。そうした不確実性を考慮した感度分析でも、実は医療費削減そして健康アウトカムの改善になる確率が90%程度になるということで、tiotropiumの費用対効果に関する頑健性が示されたと言えます。

【ポスター 9】

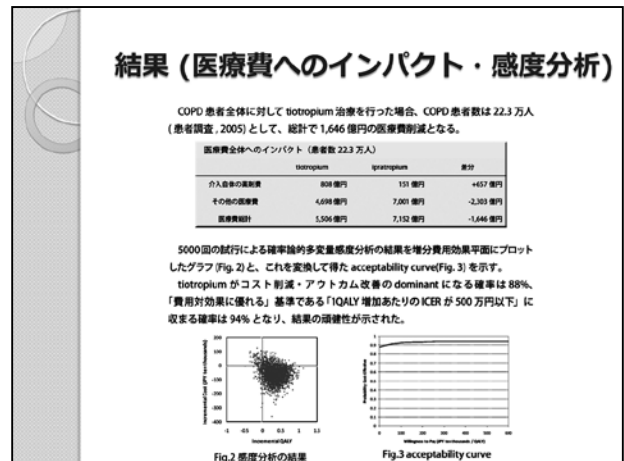
まとめです。

まずはCOPDの重症化に伴ってQOLは下がるし、また医療費も増大していく。

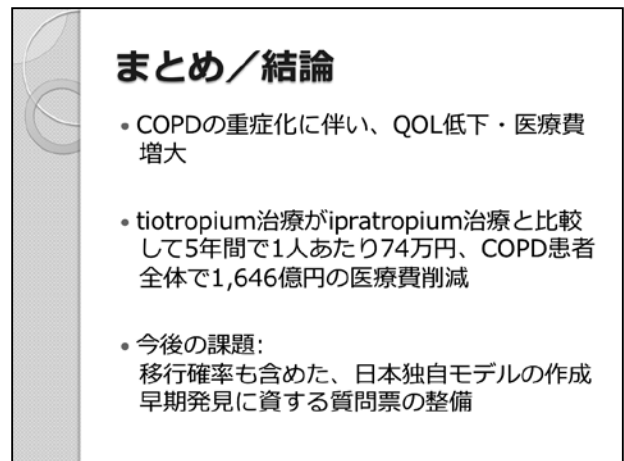
そしてtiotropiumを導入した場合は既存薬と比べて1人あたり74万円、全体では1,650億円ほどの医療費削減が見込めるという結果になりました。

そして今後の課題ですが、こちらのモデルの構築とtiotropiumを分けた理由は、今、肺年齢ですとか、あるいは様々なプライマリケア向けの自己診断票の構築など、啓発活動が色々進んでいます。そして、早期発見、早期介入をした時の医療経済的メリットというものをこのモデルを使って評価していく、そして実際に患者の啓蒙につなげていく、ということは今、色々なアプローチでやらせていただいております。

ポスター 8



ポスター 9



質疑応答

会場： 先生の研究と同様の研究が海外でやられているかどうかと、海外のCOPDの治療法と本邦との違いという点について医療経済観点から何かご助言がありますでしょうか。

五十嵐： 海外でももちろんCOPD薬の医療経済評価はいくつかありまして、今回構築したモデルは基本的には海外で発表されたモデルをモディファイした形で使用しております。いくつかの国でこのtiotropiumに関する経済評価が行われています。

れども、おおむね費用対効果に優れているという結果が出ております。ただ、例えば海外の研究では tiotropium に対してこういう対照薬を使っているけれども、日本ではあまり使われていないというものもあります。日本では使われていない薬を対照にした試験を持ってきて有効性を評価しても困難を伴いますので、コスト面だけではなくて有効性に関しても、今後日本のデータを使って、なおかつ日本で汎用されている薬を用いて評価を行うことが大事だと思います。

会場： その場合、本邦と海外と比較をする際に、1人あたりのコストがどのくらいだったら・・・

五十嵐： それは1QALYあたりということですか？

会場： そうということです。そういう比較はできるのでしょうか？

五十嵐： tiotropium はたまたま今回 dominant になったわけですがけれども、仮に費用が増えた時には当然 QALY の改善に見合っているかどうかということです。当然例えば 0.258QALY 変わった時に、+1万円くらいであれば妥当だろうけれども、ここが+1億円であれば、誰が見ても費用対効果は悪いだろうということで、その閾値の設定が重要になります。私の研究室で昨年度、一昨年度にこの助成でやらせていただいた研究で、ほぼ海外と同等の500万円から600万円程度という結果が出ております。さらに大日先生の先行研究でもやはり600万円程度というものが出ておりますので、明確な閾値ではないのですけれども、500～600万円程度、少し前のレートですと5万ドル程度という海外の閾値とそれほど乖離はないのではないのかと考えます。

会場： 今回目新しいとされている点は日本のデータが使われたということですが、北海道のCOPDのコホートで使われたのは遷移確率の点ですか？

五十嵐： 今回は重症度ごとのQOLと、それからコストになっています。ただ、実はこの先の研究がありまして、推移確率に関してもCOPDコホートのデータを全て今いただいていますので、そうすると完全に日本オリジナルができることになります。

会場： オリジナルモデルと書かれていますが、全部100%日本ではないということですね。その遷移確率と薬の効果はどういうデータをお使いになっていますか？

五十嵐： 推移確率が逆に薬剤別に海外のデータで出ております。効果としてもそういうことになります。現在、遷移確率と効果についても日本のデータを入れた再解析を実施中です。

会場： では、遷移確率と薬剤効果は海外のデータを使い、他は日本のデータということですね。分かりました。