

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業
難治性炎症性腸管障害に関する調査研究
分担研究報告書

**炎症性腸疾患における生物学的製剤治療の医療経済学的効果に関する研究の結果解析と
今後の展望**

研究協力者 藤谷 幹浩 旭川医科大学 消化器血液腫瘍制御内科学 准教授

研究要旨：近年、活動期のクローン病（CD）や重症の潰瘍性大腸炎（UC）に対し生物学的製剤である抗 TNF 抗体（Infliximab や Adalimumab）が用いられるようになり、患者 QOL の改善に寄与している。一方、これらの生物学的製剤は高価であり、かつ本邦では生物学的製剤の使用率が 30 % と他国に比べて高いため医療費の高騰が問題となっている。しかし、現在まで炎症性腸疾患（IBD）治療における生物学的製剤の費用対効果についての研究は少なく、自国の QOL を独自に調査して費用対効果を算出した研究は行われていない。本研究は、本邦における IBD 患者の QOL を調査し、infliximab 治療の増分費用対効果を明らかにすることを目的とした。Preliminary な検討として、まず当科の IBD 患者を対象とした単施設後ろ向き研究を行った。その結果、CD 患者において infliximab の手術回避に対する増分費用対効果は 685 万円/手術 1 件回避/年であった。また、CD 患者における、QOL 向上に対する増分費用対効果は 750 万円/QALY/年であった。この結果を受けて、今年度は単施設前向き研究を行い、QOL 向上に対する増分費用対効果は、CD 患者で 868 万円/QALY/年、UC 患者で 760 万円/QALY/年であることを明らかにした。今後は多施設での前向き試験を行うとともに、これまで集積された IBD 患者の QOL 情報との比較から、生物学的製剤導入にともなう費用対効果を明らかにしていく予定である。

共同研究者

堂腰達矢¹、稲場勇平²、上野伸展¹、盛一健太郎¹、前本篤男³、蘆田知史^{4,5}、田倉智之⁶、高後 裕¹（旭川医科大学内科学講座 消化器・血液腫瘍制御内科学分野¹、市立旭川病院消化器病センター²、札幌東徳洲会病院 IBD センター³、旭川医科大学・消化管再生修復医学講座⁴、札幌徳洲会病院 IBD センター⁵、大阪大学大学院医学系研究科・医療経済産業政策学⁶）

A．研究目的

潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎症性腸疾患は未だに原因不明であり根治治療はなく、長期間にわたる対症療法や寛

解維持療法が必要となる。また、腸管病変の再燃のみならず、多様な腸管外合併症をきたす事もあり、社会生活を損なわれることが少なくない。そのため、IBD 患者の QOL をいかに保つかが治療上重要となっている。

近年、活動期の CD や重症の UC に対し生物学的製剤である抗 TNF 抗体（Infliximab や Adalimumab）が保険適応となり、QOL の改善に役立っている（Brian G, Am J Gastroenterol, 2003）。一方、これらの生物学的製剤は非常に高価であり、本邦ではこれらの薬剤の使用率がおよそ 30% と他国に比べて高くなっているため、生物学的製剤の導入以来医療費の高騰が問題となっている。

しかし、現在まで炎症性腸疾患治療における生物学的製剤の費用対効果についての報告は非常に少ない(Bodger K, Aliment Pharmacol Ther, 2009)(Lindsay J, Aliment Pharmacol Ther, 2008)。これらの研究では、他国の QOL データを疾患構造モデル(マルコフモデル)を用いてシミュレーションしたものであり、自国の QOL に関する独自の調査にもとづいた費用対効果の研究は非常に少ない。本邦においても炎症性腸疾患に対する生物学的製剤治療による費用対効果は明らかにされていない。まず、本研究では、当科における IBD 患者を対象に手術回避における生物学的製剤の増分費用対効果(ICER)(図 1)を後ろ向きに調査した。

図 1 増分費用対効果

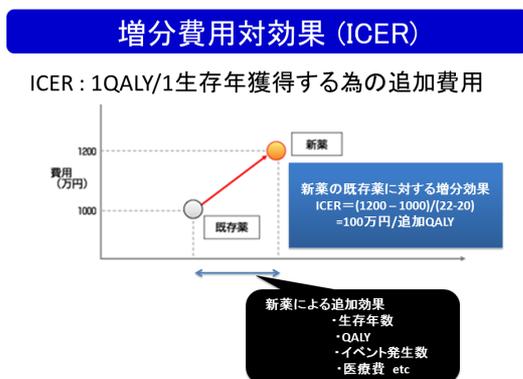


図 2 手術回避に対する増分費用対効果

	抗TNFα抗体 非投与群	抗TNFα抗体 投与群
一年以内の手術例	15 (25.8%)	1 (3.8%)
総手術症例数	58	26

抗TNFα抗体治療費 : 1508,085yen/year
(50kg, 5mg/kg/8w投与時)

手術回避に対する増分費用対効果
= 1508085 / (0.258 - 0.038)
= 685万円/手術1件回避/年

図 3 1QALY あたりの増分費用対効果

	平均医療費 (万円)	増分費用	平均 QALYs	増分効果	増分費用対 効果 (ICER) (万円)
Infliximab	182	139	2.145	0.186	750
Standard care	43		1.959		

* 平均QALYsは他の報告の数値を代用した。(Lindsay, Aliment Pharmacol Ther, 2008)

* 医療費は下記の計算式を用いた。
IFX投与群: 5-ASA製剤(4g/day) + IFX(5mg/kg/8w) + 平均手術費用 × 手術率(4%)
Standard care: 5-ASA製剤(4g/day) + 平均手術費用 × 手術率(25.8%)

その結果、infliximabの手術回避に対する増分費用対効果は685万円/手術1件回避/年であった。(図2)。また、1QALYあたりの増分費用対効果は750万円/QALY/年であった(図3)。

今年度はQOL向上における生物学的製剤の増分費用対効果(ICER)(図1)を後ろ向きに調査し、その成果をもとに本邦のIBD患者における生物学的製剤の増分費用対効果に関する多施設前向き研究を立案、実行する。

B. 研究方法

1. 対象

当大学に通院中の炎症性腸疾患患者を対象とする。

2. 目標症例数とその設定根拠

(1) 目標症例(部位)数

- ・ CD infliximab 投与例 100例
adalimumab 投与例 100例
standard 50例
- ・ UC infliximab 投与例 50例
standard 50例

(2) 症例設定の根拠

これまで報告されたコホートスタディにおける症例数と同等数を目標とした。

3. 研究の概要

病歴データ, 治療データを収集し、2ヶ月毎のQOLデータを一年間にわたって追跡調査する。治療効果とそれに関わる医療コストについて分析を行い生物学的製剤の費

用対効果を分析する。この際、iPad を用いた端末用のアンケート用紙を作成し、診察待ち時間を利用してデータを QOL 収集した (図 4)。

4 . エンドポイント

(1) 主要エンドポイント

生物学的製剤の投与群と非投与群における増分費用対効果を分析する。

(2) 副次エンドポイント

・生物学的製剤投与患者の疾患活動性と QOL との関係を明らかにする。

・ CD および UC のマルコフモデルを作成する。その際、本研究結果では不足がある場合は、必要に応じて既報の研究データを引用する。

・マルコフモデルを用いて生物学的製剤投与による長期的な社会経済効果について明らかにする。

・費用対効果の観点から生物学的製剤の投与推奨症例について検討する。

5 . 倫理的配慮

本臨床研究実施に先立ち、各実施医療機関の臨床研究審査委員会は、試験実施計画書、被検者への説明同意文書の記載内容および試験実施の適否等に関して審査を行う。

図 4 端末用のアンケート用紙

炎症性腸疾患QOL調査票 (IBDQ)

1) この2週間のうち、どのくらいひんぱんにお通じがありましたか。
次の中から、この2週間における便通の頻度を最も良く表しているもの一つを選んで下さい。

1、便通はこれまでで最も多かった

2、きわめてひんぱんにあった

3、とてもひんぱんにあった

4、いつもよりかなり多かった

5、いつもよりある程度多かった

6、いつもよりわずかに多かった

7、いつもと変わらなかった

前に戻る 次に進む

C . 研究結果

CD 患者 72 名、UC 患者 30 名がエントリーした。IBD-Q を用いた QOL の評価では、infliximab 投与中の CD 患者のスコアは 164 であり、これまで報告のある infliximab 未投与患者の QOL (122-128) よりも高かった。infliximab 投与群の増分費用は 139 万円/年であった。以上から、infliximab 投与による増分費用対効果は 868 万円/QALY/年であった。UC 患者においても同様に検討した結果、infliximab 投与による増分費用対効果は 760 万円/QALY/年であった。

D . 考察

今回の単施設前向き研究の結果から、CD 患者における、1QALYあたりの増分費用対効果は868万円/QALY/年であった。同様にUC 患者では760万円/QALY/年であった。増分費用対効果の適正值について、本邦では一定の見解が得られていないため、今回算出した infliximab 治療による増分費用対効果の

妥当性については明言できないが、英国では20,000 から30,000 ポンド(約360万円～540万円)、米国では50,000 から100,000 ドル(590万円～1180万円)とされており、この基準を当てはめると、今回算出した infliximab 治療による増分費用対効果は概ね妥当であると考えられる。

上述した単施設後ろ向き研究の結果を参考として、今後は多施設前向き試験を行うとともに、これまで集積された本邦における QOL データとの比較から、わが国の現状に即した infliximab 治療の増分費用対効果を明らかにしていく必要がある。

E . 結論

当科の IBD 患者を対象として infliximab 治療の増分費用対効果を算出した。本邦では増分費用対効果の適正基準がないため、欧米の基準を用いた場合、今回算出した infliximab の増分費用対効果は概ね妥当であると考えられた。この検討結果を参考に、多施設前向き試験および本邦における QOL データを用いた検討を行い、わが国の現状に即した infliximab 治療の増分費用対効果を明らかにしていきたい。

F . 健康危険情報 なし

G . 研究発表

1. 論文発表

1. Dokoshi T, Fujiya M, Tanaka T, Sakatani A, Inaba Y, Ueno N, Kashima S Goto T, Sasajima J, Tominaga M, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kohgo Y. A randomized study on the effectiveness of prophylactic clipping during endoscopic

resection of colon polyps for the prevention of delayed bleeding. Biomed Research International (in press)

2. Takahashi N, Yoshizaki T, Hiranaka N, Kumano O, Suzuki T, Akanuma M, Yui T, Kanazawa K, Yoshida M, Naito S, Fujiya M, Kohgo Y, Ieko M. The production of coagulation factor VII by adipocytes is enhanced by tumor necrosis factor- or isoproterenol. International Journal of Obesity (in press)
3. Fujiya M, Tanaka K, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. Efficacy and adverse events of endoscopic mucosal resection (EMR) and submucosal dissection (ESD) for the treatment of colon neoplasms: A meta-analysis of studies comparing EMR and ESD. Gastrointestinal Endoscopy (in press)
4. Fujiya M, Kashima S, Ikuta K, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Ando K, Ueno N, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Saitoh Y, Kohgo Y. Decreased vessel networks and irregular vessel on narrow band imaging are useful findings to distinguish intestinal lymphoma from lymphoid hyperplasia. Gastrointest Endosc 80(6):1064-71, 2014.

5. Ueno N, Hasebe T, Kaneko A, Yamamoto M, Wang Y, Fujiya M, Kohgo Y, Kono T, Musch MW, Chang EB. TU-100 (Daikenchuto) and Ginger Ameliorate Anti-CD3 Antibody Induced T Cell-Mediated Murine Enteritis: Microbe-Independent Effects Involving Akt and NF- B Suppression. PloS One 23;9(5):e97456, 2014.
2. 学会発表
1. Tanaka K, Fujiya M, Dokoshi T, Tominaga M, Ueno N, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Kohgo Y. Comparison of the efficacy and adverse events of endoscopic mucosal resection and submucosal dissection for the treatment of colon neoplasms -Based on the results of our institute experience and a meta-analysis of comparative studies. DDW 2014 (ASGE), Chicago, 2014.05.06.
 2. 藤谷幹造 . ゼロからわかるがん治療 なぜ大腸がんは増えているのか「大腸がんの検査と内科の治療」.第6回道北がん診療連携拠点病院 共同開催公開講座、旭川、2014.11.01.
 3. 稲場勇平、藤谷幹造、高後 裕 . シンポジウム3「難治性クローン病：病態から考えた治療アプローチ」難治性クローン病に対する生物学的製剤使用に関する検討 .JDDW2014(第56回日本消化器病学会、第88回日本消化器内視鏡学会、第12回日本消化器外科学会) 神戸、2014.10.23.
 4. 藤谷幹造 . 潰瘍性大腸炎における粘膜治癒の診断と臨床的意義 . 第3回IBDを学ぶ会、浜松、2014.09.26.
 5. 藤谷幹造 . 腸内細菌とIBD - 菌由来物質を用いた新規IBD治療薬の開発 . 第9回九州消化器GCAP療法研究会、福岡、2014.06.28.
 6. 堂腰達矢、田中一之、坂谷慧、藤林周吾、野村好紀、上野伸展、嘉島伸、後藤拓磨、笹島順平、稲場勇平、盛一健太郎、藤谷幹造、高後裕 . 当科における下部消化管緊急内視鏡についての検討 .第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014.05.15.
 7. 盛一健太郎、藤谷幹造、高後 裕 . シンポジウム2 IBDにおける粘膜治癒の判定基準とその臨床的意義「潰瘍性大腸炎の活動性評価における自家蛍光内視鏡検査の有用性」第87回日本消化器内視鏡学会総会、福岡、2014.05.15.
 8. 安藤勝祥、坂谷慧、堂腰達矢、田中一之、藤林周吾、上野伸展、嘉島伸、後藤拓磨、笹島順平、稲場勇平、伊藤貴博、盛一健太郎、田邊裕貴、藤谷幹造、高後裕 . 炎症性腸疾患における静脈血栓症の頻度・危険因子と発症リスクの階層化に関する検討 . 第100回日本消化器病学会総会、東京、2014.04.23.
 9. 稲場勇平、藤谷幹造、高後 裕 . レミケード増量を要するクローン病の予測因子の検討 . 第100回日本消化器病学

会総会、東京、2014.04.23.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし