

増悪・再燃因子の解析と対策プロジェクト
炎症性腸疾患の患者効用値からみた生物学的製剤治療の医療経済学的効果に関する研究
単施設試験の総括と今後の展開

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い。本研究では、本邦におけるIBD患者のQOLを調査票(SF36、IBDQ)を用いて定量化し、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。引き続き、CDおよびUC患者のIBDQを調査し、QOL向上に対する増分費用対効果に関する断面研究を行った。その結果、CDおよびUC患者の増分費用対効果はそれぞれ741万円/QALY/年、760万円/QALY/年であることを明らかにした。今後は、新規infliximab導入者を対象とした試験やバイオシミラーを用いた試験、さらには他の治療法の費用対効果についても検討し、医療経済効果からみたIBD患者における各種治療法の有用性を明らかにしていく予定である。

共同研究者

堂腰達矢(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)

稲場勇平(市立旭川病院消化器病センター)

上野伸展(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)

盛一健太郎(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)

前本篤男(札幌東徳洲会病院IBDセンター)

蘆田知史(札幌徳洲会病院IBDセンター)

田倉智之(大阪大学大学院医学系研究科・医療経済産業政策学)

高後裕⁶(国際医療福祉大学病院消化器内科)

炎症性腸疾患は未だに原因不明であり根治治療はない。また、多様な腸管・腸管外合併症をきたし、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。

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、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。また、費用対効果は各国の経

A. 研究目的

潰瘍性大腸炎やクローン病に代表される炎

済状況や医療制度によっても大きく異なることから、本邦でも独自の QOL データを用いた費用対効果は明らかにする必要がある。本研究では、まず当科における 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

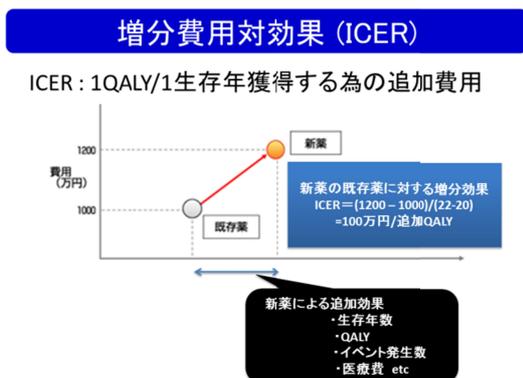


図 2 手術回避に対する増分費用対効果

	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

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)。そこで本研究では、CD および UC 患者の QOL について調査票(SF36, IBDQ)を用いて定量化し、QOL 向上における生物学的製剤の増分費用対効果を明らかにする。さらに、その成果をもとにバイオシミラーやその他の治療法の増分費用対効果に関しても明らかにし、IBD 治療全般における医療経済学的な効果を明確にすることを目的とする。

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

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

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。

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。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。

(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。

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。

C. 研究結果

infliximab 投与群 CD および UC 患者はそれぞれ 61 例、3 例であり、非投与群はそれぞれ 11 例、27 例であった。CD および UC 患者における infliximab 投与群の IBDQ の total score はそれぞれ 164.0、177.8 であった(図 3)。CD 患者の infliximab 投与群では非投与群に比べ IBDQ の total score が低かったが、これは infliximab 投与した群がより重症例であったことを示唆すると考えられた。

infliximab 投与による増分費用対効果を算出した結果、CD 患者では 741 万円/QALY/年、UC 患者では 760 万円/QALY/年であった。

図 3 IBD 患者の IBDQ スコア

		Total score (/224)	Bowel systems	Emotion health	Systemic systems	Social Function
CD	抗TNFα投与	164.0	5.8	5.4	4.9	5.8
	抗TNFα非投与	174.4	6.0	5.8	5.6	6.0
UC	抗TNFα投与	177.8	6.1	5.9	5.5	6.3
	抗TNFα非投与	173.8	6.0	5.7	5.2	6.2

図 4 IBD 患者における抗 TNF 投与の増分費用対効果

	治療法	IBDQ	
		導入前	現在
CD	抗TNFα投与	122*	164.0
UC	抗TNFα投与	136.7**	177.8

*: Lichtenstein GR, 2004
**: Irvine EJ, 1996

$$ICER(CD) = \frac{\text{増分費用}=182-43(\text{万円})}{\text{QOLの変化}=(164-122)/224} \cong 741 \text{万円/QALY}$$

$$ICER(UC) = \frac{\text{増分費用}=182-43(\text{万円})}{\text{QOLの変化}=(177.8-136.7)/224} \cong 760 \text{万円/QALY}$$

D. 考察

今回の単施設前向き研究の結果から、infliximabの増分費用対効果はCD患者で741万円/QALY/年、UC患者で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)とされている。今回算出したinfliximab治療による増分費用対効果は、欧米の基準内に収まっており概ね妥当であると考えられる。

一方、最近になって抗TNF 抗体のバイオシミラーが保険適応となり薬価の低減が可能となった。今後は、バイオシミラーの医療経済効果も明らかにし、これまでのinfliximab治療と比較検討していく必要がある。また、IBD治療は多様化していることから、生物学的製剤のみならず5-ASA製剤や免疫調節薬、白血球除去療

法、経腸栄養、内視鏡的バルーン拡張術などの費用対効果も明らかにしていく予定である。以上の研究成果を積み重ね、医療経済的効果からみたIBD治療全般の評価を行い、治療体系の構築に役立てていきたい。

E. 結論

infliximab の増分費用対効果は CD 患者で 741 万円/QALY/年、UC 患者で 760 万円/QALY/年であった。今後は、バイオシミラーや他の治療法(5-ASA 製剤や免疫調節薬、白血球除去療法、経腸栄養、内視鏡的バルーン拡張術)の費用対効果も明らかにすることで、IBD 治療全般の医療経済的評価を行い、治療体系の構築に役立てていきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- Iwama T, Sakatani A, Fujiya M, Tanaka K, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Gotoh T, Sasajima J, Moriichi K, Ikuta K. Increased dosage of infliximab is a potential cause of Pneumocystis carinii pneumonia. *Gut Pathogens* (in press)
- Hasebe T, Ueno N, Musch WM, Nadimpalli A, Kaneko A, Kaifuchi N, Watanabe J, Yamamoto M, Inaba Y, Kono T, Fujiya M, Kohgo Y, Chang EB. Daikenchuto (TU-100) shapes gut microbiota architecture and increases the production of ginsenoside metabolite compound K. *Pharmacology Research & Perspectives* (in press)
- Kono T, Fichera A, Maeda K, Sakai Y, Ohge H, Krane M, Katsuno H, Fujiya M. Kono-S anastomosis for surgical prophylaxis of anastomotic recurrence in Crohn's

- disease: an international multicenter study. *J Gastrointest Surg* (in press)
4. Takura T, Fujiya M, Shimada Y, Kohgo Y. Japanese Oncologists Perspectives for Health Economics on Innovative Cancer Treatments. *Int J Clin Oncol* (in press)
 5. Fujiya M, Sakatani A, Dokoshi T, Tanaka K, Ando K, Ueno N, Gotoh T, Kashima S, Tominaga M, Inaba Y, Ito T, Moriichi K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Yokota K, Watari J, Saitoh Y, Kohgo Y. A bamboo joint-like appearance is a characteristic finding in the upper GIT of Crohn's disease patients: A case-control study. *Medicine*, 94(37):e1500, 2015.
 6. Fujiya M. A randomized controlled study shows high-dose barium impaction therapy to be a practical option for preventing the recurrence of colonic diverticular bleeding. *Evidence-based Medicine* 20(4):131, 2015.
 7. Utsumi T, Sasajima J, Goto T, Fujibayashi S, Dokoshi T, Sakatani A, Tanaka K, Nomura Y, Ueno N, Kashima S, Inaba Y, Inamura J, Shindo M, Moriichi K, Fujiya M, Kohgo Y. The detection of pancreatic and retroperitoneal plasmacytoma helped to diagnose multiple myeloma: a case report. *Medicine* 94(27):e914, 2015.
 8. Konishi H, Fujiya M, Kohgo Y. Host-Microbe Interactions via Membrane Transport Systems. *Environ Microbiol* 17(4):931-7, 2015.
 9. 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* 39(5):747-54, 2015.
- 2.学会発表
1. Moriichi K, Fujiya M, Utsumi T, Ijiri M, Tanaka K, Sakatani A, Dokoshi T, Fujibayashi S, Nomura Y, Ueno N, Goto T, Kashima S, Sasajima J, Kohgo Y. Quantification of autofluorescence imaging is useful for objectively assessing the severity of ulcerative colitis. DDW 2015 (ASGE), Washington DC, 2015.05.17
 2. Sakatani A, Fujiya M, Sato H, Ijiri M, Kohgo Y. Administration of infliximab extends the duration until the first surgery in Crohn's disease. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015.06.19
 3. Ijiri M, Inaba Y, Fujiya M, Sato H, Sakatani A, Kohgo Y. Clinical factors influencing secondary failure of infliximab. The 3rd Annual Meeting of Asian Organization for Crohn's & Colitis, Beijing, 2015.06.19
- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
出願中 「抗腫瘍剤」特願 2016-9224