

H28年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金

(慢性の痛み政策研究事業)

慢性の痛み診療・教育の基盤となるシステム構築に関する研究

分担研究報告書

慢性関節疼痛の薬物療法の費用対効果の動向

分担研究者 田倉智之 一般社団法人受療者医療保険学術連合会 理事

研究要旨

慢性関節疼痛の薬物療法の費用対効果の分析手法の検討のため、痛風領域の薬剤による疼痛管理の医療経済学の動向を整理し、疼痛に関わる社会経済評価の参考資料とした。方法は、システマティック・レビューを用いて、費用対効果の文献を収集し、経済性に関する評価の概要をまとめ、複数の成果指標の有用性を検証した。結果は、5文献の報告より、フェブキソスタットがアロプリノールより費用対効果に優れる可能性を示した。一方で、疼痛を含む病態の社会経済的な評価には、より精緻な判断を行うために患者アウトカム、特に効用分析による評価が望まれると示唆された。得られた結果は、疼痛の経済評価の手法開発に資すると考えられる。

A. 研究目的

一般に関節痛は、慢性疼痛の最も多い種別の一つである。関節痛の主な原因は、外傷や急性および慢性の関節炎である。通常、関節痛は動作の制限から身体障害に至るまで、関節の機能障害に関連している。高齢者に多発する変形性関節症(OA)のうち、一般にリウマチや痛風の発生率は、1%未満といわれている。

一方で、米国内科医師会(ACP)によると、米国で主に痛風の治療薬および処方薬に使われている外来医療費は、年間で10億ドルに達すると推定され、医療経済的に大きな関心を呼んでいる。そのため、急性痛風関節炎が対象ではあるが、疾患管理および診断のガイドラインも発行されている(2016年)。

急性期の病態印象が強い痛風であるが、症状を放置し続けると慢性痛風期に進展

し、痛風結節が体のあちこちの関節にでき、持続的にひどい関節炎もみられるようになる。尿酸値が基準値をこえた状態となり、痛風腎や動脈硬化症の予防や治療も始めなければならないケースが増える。

高尿酸値のコントロールが普及し、慢性結節性痛風期に至る症例は、抑制されているが、潜在的な需要は大きいともいえる。予防としては、日常生活による食べ物の自己管理が主になるが、高尿酸血症においては薬物療法の適応となる。最近、優れた薬が普及し、当該領域の疼痛負担の軽減に貢献していると推察される。

耳目を集める難治性疼痛の疾病機序や治療介入とやや趣を異にするが、慢性疼痛の社会負担の軽減および医療費財源の効果的運用の観点から、予防的介入も含め、痛風治療の費用対効果の動向を整理することは、大きな意義があると推察される。

以上から、本研究では、痛風の薬物療法の医療経済的動向についての整理を目的とする。

B. 研究方法

痛風症例（慢性破壊性関節疾患）に対する薬物療法の費用対効果の傾向をメタ解析にて評価を行う。なお、予防的な介入の医療経済性を論じるため、無症候性高尿酸血症（Asymptomatic hyperuricemia）への治療も含んだ検討とする。研究の論点を、アロプリノール（Allopurinol）代替と位置付けられるフェブキソスタット（Febuxostat）の医療経済性はどの程度か、またその結果に影響を与える要因は何か、と設定したうえで、文献レビューによる探索的な評価を試行する。

対象患者像は、以下のとおりとする。

(1) 第一水準

- ・高尿酸血症で痛風性関節炎を呈する症例
- ・血清尿酸値 ≥ 7.0 mg/dl

(2) 第二水準

- ・尿酸生産過剰型（および混合型）の症例
- ・尿中尿酸排泄量 ≥ 0.51 mg/kg/h および尿酸クリアランス ≥ 7.3 /m

(3) 第三水準

- ・中等度以上（クレアチンクリアランス、推算糸球体濾過量 30mL/分/1.73m² 以下、または血清クレアチニン値 2.0mg/dL 以上）の腎機能障害症例や、尿路結石の既往ないし合併がある症例
 - ・事前スクリーニングにて HLA-B*5801 の有無により層別化を実施
 - ・重度痛風疾患患者で PEG 化尿酸オキシダーゼのペグロチカーゼなどの投与群は除外
 - ・家族歴に関わる報告があればそれも考慮
- 対象の技術は、対象薬をフェブキソスタット（Febuxostat）、対照薬をアロプリノール（Allopurinol）とする。

評価の手法は、ベースラインを費用対効果分析（CEA）、比較の検証法を増分費用効果分析（ICER）とする。

評価の指標は、以下のとおりとする。

(1) 第一エンドポイント

- ・効果系：血清尿酸値、他検査値
- ・費用系：医療費（保険者等の負担）

(2) 第二エンドポイント

- ・効果系：健康関連 QOL（HRQOL）の痛みスコア、質調整生存年（QALY）
- ・費用系：社会負担（労働生産性など）⇒ 論文間の統一性に配慮して利用

条件の指標は、以下のとおりとする。

- ・処方量、処方頻度
- ・他介入：他の尿酸降下薬－尿酸排泄促進薬、疼痛薬（NSAIDs など）、患者教育（栄養・運動の指導プログラム）
- ・再発の有無
- ・性、年齢、飲酒歴、BMI
- ・併発症：腎不全、尿石症、循環器疾患（高血圧）

システマティック・レビューは、以下のとおりとする。

(1) 対象データベース

- ・PubMed
- ・Medline
- ・コクラン共同計画

(2) 検索の基本的構造

- ・「対象病名」and「対象技術」and「評価手法」

(3) 検索のキーワード

- ・対象病名：gout [gouty]
- ・対象技術：febuxostat
- ・評価手法：

cost-effectiveness [economic evaluation]

(4) 収集の期間

- ・概ね過去 10 か年（対象技術の動向にそって）

(5) 論文の選定条件

・レビュー、RCT およびコホート（高水準レベル）、およびそれに準じるもの

・英語による報告

考慮すべきガイドラインは、American College of Rheumatology (ACR)、British Society for Rheumatology、European League Against Rheumatism、日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン、とする。

(倫理面への配慮)

本研究では登録された公開データを用いた。人権擁護については厚生労働省の「疫学研究における倫理指針」「臨床研究に関する倫理指針」に準拠しており、プライバシーの保護についても厳守した。

C. 研究結果

データベースをレビューした結果、16 報が選択された(うち 1 報はレビュー論文のため、他の 1 報を含む内容であった)。うち 3 報は、薬物療法の比較研究でなかったため、除外された。さらに、3 報は費用対効果分析の研究デザインでなかったため、除外された。その他、エビデンスレベルや分析手法の観点から 7 報が除外された。本研究における検討対象として 5 報が採用された(図 1、表 1)。なお、費用対効果分析の要件から除外した 2 報は、医療経済指標の要素を含む報告のため、補完情報の収集を目的に、参考文献として整理を行った。

収集した文献の費用対効果の分析結果を俯瞰すると、以下のような整理となった。費用については、直接医療費を整理しているが、すべてアロプリノール (Allopurinol) がフェブキソスタット (Febuxostat) に比べて低い傾向にあった。効果については、治療成績

(treatment success; achieve sUA target <6.0) を整理しているが、総じてフェブキソ

スタットが良い結果となっていた (表 2)。

D. 考察

フェブキソスタット (Febuxostat) は当該疾病領域においては比較的、臨床導入の新しい薬剤であるが、本研究の結果、医療経済学、特に費用対効果に関わる報告が少ないことが明らかとなった。この背景として、薬価水準や普及率、または保険行政やその他の社会経済的な動向が挙げられる。一方で、前述のとおり米国などでは医療費財源への負担も議論となっており、今後、関わる研究が増加する可能性もある。

収集した文献の費用対効果の分析結果を俯瞰すると、フェブキソスタットがアロプリノールに比べて高い傾向にあった。この背景として、臨床導入からの期間や処方量が影響していると推察された。効果については、総じてフェブキソスタットが良い結果となっていた。その背景として、キサンチンオキシダーゼ (XO) を阻害する作用機序などが挙げられると考えられた。

以上から、本薬剤の費用対効果の整理を行うと、いわゆる「有効象限 (効果も改善するが費用も増加する分類)」に位置づけられる。本来は、増分費用効果比 (ICER) などの報告が望まれるが、十分な情報提供がなされていなかった。疼痛負担の軽減については、フェブキソスタットの優位性が示唆されるが、経済的なバランスとの観点からは、検討に資するデータが少ないと推察される。

1 報 (No. 1、スペイン) のみ費用対効果分析による解析を行っていたので、痛みスコアを包含する質調整生存年 (QALY) の成績を中心に、フェブキソスタットの費用対効果の医療経済的な判断を試みる。アロプリノールに対するフェブキソスタットの増分費用効果比 (ICUR) は、9,737 (€/QALY) となっており、

論文中では3万 (€/QALY) を下回るので、費用効果に優れると論述されていた。

E. 結論

関節疼痛の薬物療法の費用対効果について、痛風領域を参考に研究実績とともに整理を行った。その結果、費用対効果に関わる報告が少ないものの、新薬が「有効象限（効果も改善するが費用も増加する分類）」に位置づけられることが理解された。さらに、ケーススタディの域を出ないが、QALYを用いた報告では、経済的な有用性までも論じられた。以上から、疼痛関連の費用対効果の研究においては、臨床と経済のバランスを適切に論じるために、患者アウトカム、例えば効用値などの観察が重要であると示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・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

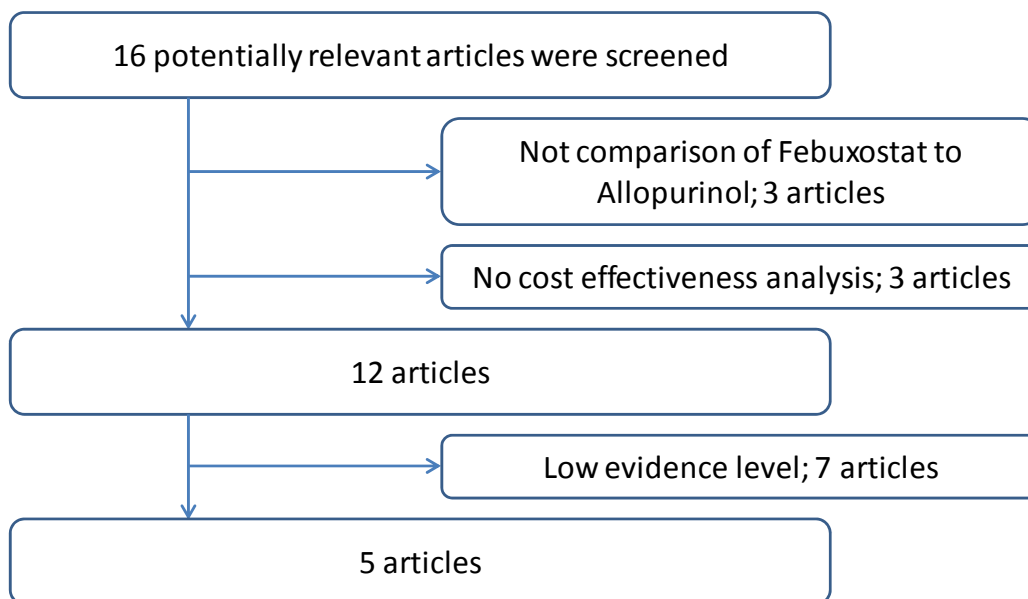


図 1. 文献の検索のフロー

表 1. 抽出された報告の概要

No.	Article	Publish date	Trial design	Sample criteria (-: not specified)	Comparison	Target	Control
1	PMID: 26855041 Cost-effectiveness analysis of febuxostat in patients with gout in Spain.	2016/2/22	simulation	not specified	Febuxostat vs Allopurinol	Febux	Allo
2	PMID: 26535593 Febuxostat in the management of gout: a cost-effectiveness analysis.	2015/11/23	simulation	-	Febuxostat vs Allopurinol	Febux	Allo
3	PMID: 25615006 Cost-effectiveness analysis of allopurinol versus febuxostat in chronic gout patients: a U.S. payer perspective.	2015/2/21	simulation	long history of gout(average 11.9 years)	Febuxostat vs Allopurinol	Febux	Allo
4	PMID: 25180126 Urate-lowering therapy for the management of gout: a summary of 2 Cochrane reviews.	2014 September	systematic review (network meta-analysis?)	unknown	Febuxostat, Allopurinol, probenecid, bezbromarone	Febux	Allo
5	PMID: 22345034 Payer decision-making with limited comparative and cost effectiveness data: the case of new pharmacological treatments for gout.	2012/8/17	systematic review (network meta-analysis?)	unknown	Febuxostat vs Allopurinol	Febux	Allo
*1	PMID: 27023686 Cost Comparison of Urate-Lowering Therapies in Patients with Gout and Moderate-to-Severe Chronic Kidney Disease.	2016/4/22	retrospective cohort study	moderate-to-severe CKD, receive drugs for treatment for gout flare prevention	Febuxostat vs Allopurinol	Febux	Allo
*2	PMID: 25963969 Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: analyses from large U.S. managed care cohort.	2015/5/12	retrospective cohort study	patient took Febuxostat or Allopurinol 2009/2/1-2012/3/31 in US	Febuxostat vs Allopurinol	Febux	Allo

表 2. 費用対効果の分析結果の一覧

No.	Efficacy			Cost			CEA
	Febuxostat	Allopurinol	<i>p value</i>	Febuxostat	Allopurinol	<i>p value</i>	
	treatment success(achieve sUA target <6.0)			treatment cost			
4,5	80mg 32% 120mg 42% 240mg 53% more to Allo	38% more to placebo	<i>not shown</i>	2077 \$ /year Febux 80mg	1698 \$ /year Allo 300mg	<i>not shown</i>	1185 \$ per year per 1% more patients treatment success
1	80mg 73.3%	37.6%	<i>not shown</i>	2944€/871days treatment success	1877€/366days treatment success	<i>not shown</i>	Febuxostat is dominant in first year treatment success
2	66.8%	43.3%	<i>not shown</i>	35390 \$	34126 \$	<i>not shown</i>	5379 \$ per 1% more patients treatment success
3	72%	42%	<i>not shown</i>	50295 \$	48413 \$	<i>not shown</i>	6322 \$ per 1% more patients treatment success
*1	<i>not shown</i>	<i>not shown</i>	<i>not shown</i>	1525 \$ /month	1490 \$ /month	0.809	-
*2	58.5%	47.1%	<0.001	<i>not shown</i>	<i>not shown</i>	<i>not shown</i>	-