

[原著論文]

オピオイドローテーションの薬剤経済学的分析 —モルヒネ徐放錠からフェンタニル貼付剤またはオキシコドン徐放錠へ ローテーションした際の費用最小化分析—

伊勢 雄也^{*1} 輪湖 哲也^{*1} 三浦 義彦^{*1}
片山 志郎^{*1} 原田 知彦^{*2} 赤瀬 朋秀^{*2}

^{*1} 日本医科大学付属病院薬剤部

^{*2} 済生会横浜市東部病院薬剤センター

(2008年4月14日受理)

【要旨】 オピオイドローテーション (モルヒネ徐放錠からフェンタニル貼付剤またはオキシコドン徐放錠へのローテーション) の薬剤経済学的分析を行った。判断樹によるシミュレーションモデルを作成し、費用最小化分析を行った。なお、分析は支払い者の立場により行った。その結果、患者1人あたり塩酸オキシコドン徐放錠 39,409円、フェンタニル貼付剤 57,106円と、フェンタニル貼付剤と比較してオキシコドン徐放錠の費用が 17,697円少なかった。しかしながら、感度分析を行った結果、この結果は確実性が高いとはいいきれず、疼痛改善率に左右される可能性が考えられるため、実際に臨床現場において切り替えを行う場合、その製剤の疼痛改善率も予測したうえで薬剤をローテーションしたほうがより経済的な治療法となる可能性が考えられた。

キーワード: 薬剤経済学、費用最小化分析、オピオイドローテーション、フェンタニル貼付剤、オキシコドン徐放錠

緒 言

米国では1983年より Medicare の入院医療費の支払い方法として診断群別定額支払い制度 (DRG/PPS) が導入されているが、我が国でも2003年より診断群分類 (DPC) に基づく包括支払い制度が特定機能病院 82 施設での入院医療において開始された。このシステム導入に代表されるように近年、医療費の高騰が大きな社会問題として認識されている。そのため、医療従事者は患者に対して最良の医療を限られたコスト内で提供することが求められるようになってきており、今後は日本でも薬剤経済学の重要性がさらに増すと考える。

我々は、これまで日常の病棟業務を薬剤経済学的に解析することにより、将来発生する可能性のある医療費増を未然に回避している可能性を報告している¹⁾。また、薬剤師の立場からクリニカルパス (パス) に用いられる術後感染発症阻止薬の費用対効果分析を行い、他の医療スタッフに情報を提供することでパスのさらなる標準化/効率化につながり、結果として病院収益の向上につながることも報告している^{2,3)}。

2006年6月に「がん対策基本法」が制定され、国家的視野で診療格差是正等を目的としたがん医療に関する種々問合先: 伊勢雄也 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5 日本医科大学付属病院薬剤部
E-mail: yuyaise@nms.ac.jp

の政策が打ち出されている。しかしながら、抗がん剤等、がん治療に用いる薬剤は高価なものが多いため、がん医療の推進は国の保険財政を圧迫しかねない。そのためがん医療を薬剤経済学的な見地から分析を行うことは、今後さらに価値のあるものになってくると考えられる。

これまで、がん化学療法を薬剤経済学的な見地から分析した論文は数多く報告されているもの⁴⁻⁷⁾、緩和医療に用いる薬剤の経済性を検討した報告は本邦ではまだない。

そこで本研究では、日常臨床においてよく行われるオピオイドローテーションの薬剤経済学的分析を行い、知見を得たので報告する。

対象および方法

1. 対象分析薬剤

当院で疼痛緩和に用いられているフェンタニル貼付剤および塩酸オキシコドン徐放錠を分析対象薬剤とした。

2. 費用分析の方法

判断樹によるシミュレーションモデル⁸⁾を作成し、分析を行った。なお、分析は、臨床的にフェンタニル貼付剤または塩酸オキシコドン徐放錠の臨床効果がほぼ同等との仮定のもとに、費用のみの比較を行う費用最小化分析を行った。臨床効果 (疼痛改善率) や副作用 (嘔気・嘔吐および便秘) のパラメータ (表1) は各製剤の添付文書を参考とした。

表1 塩酸オキシコドン徐放錠ならびにフェンタニル貼付剤の臨床効果

薬剤名	疼痛改善率 (95%信頼区間)	便秘	嘔気/嘔吐
塩酸オキシコドン徐放錠	82.5% (74.2 ~ 90.8)	38.4%	56.9%
フェンタニル貼付剤	68.9% (64.9 ~ 76.8)	52.5%	68.9%

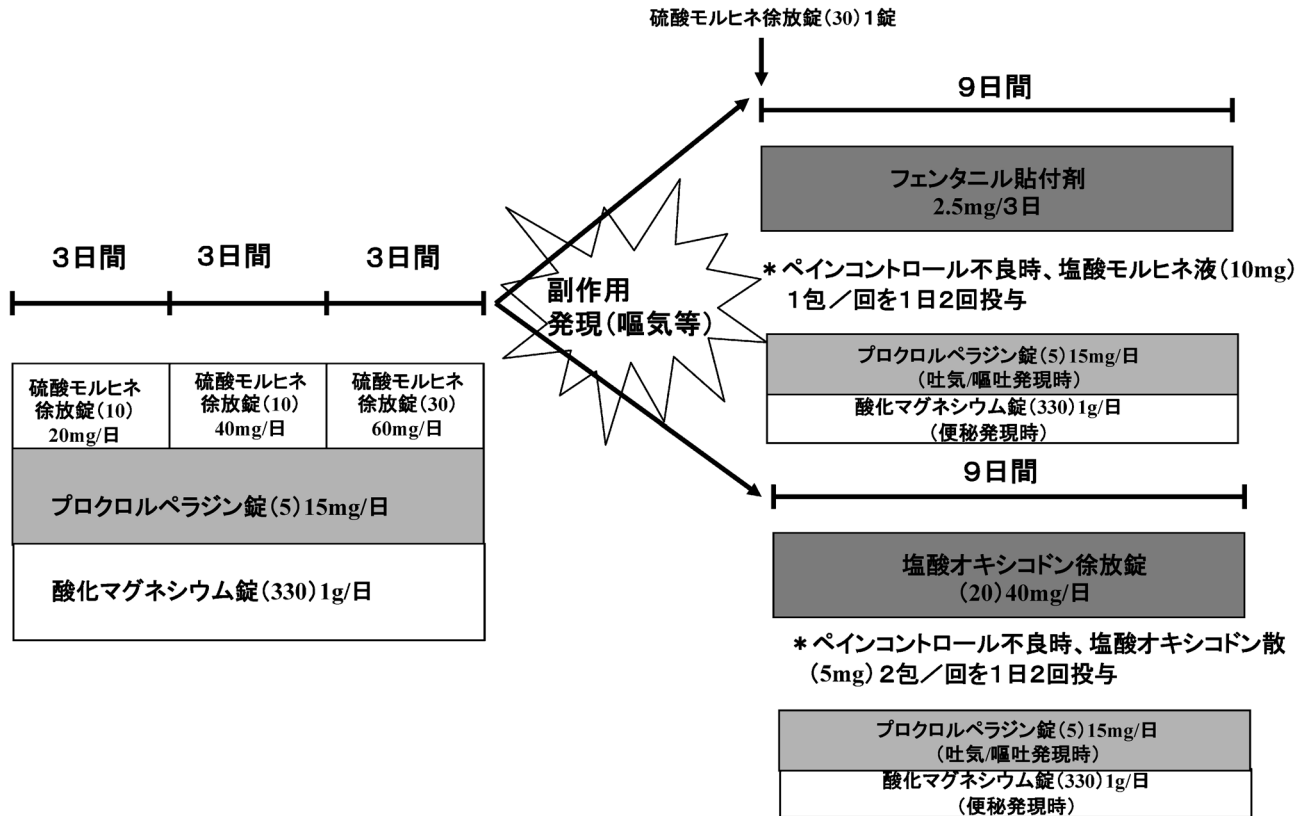


図1 オピオイドローテーションのシミュレーションスケジュール

3. シミュレーションスケジュール

外来患者における強オピオイド製剤導入初期段階のシミュレーションを行った(図1)。患者が硫酸モルヒネ徐放錠を3日おきに増量していき(20mg/日3日間, 40mg/日3日間, 60mg/日3日間, 合計9日間服用), 痛みはコントロールされたものの, 副作用が発現したためフェンタニル貼付剤2.5mgまたは塩酸オキシコドン徐放錠20mg(40mg/日)へローテーションを行い, 9日間経過した際のそれぞれの製剤の費用最小化分析を行った。なお, フェンタニル貼付剤へローテーションする際には添付文書に従い貼付開始と同時に硫酸モルヒネ徐放錠の1回量を投与するとした。ローテーション後, ペインコントロール不良時には, フェンタニル貼付剤を使用した場合には, 塩酸モルヒネ液10mg/包を1回1包, 1日2回服用することとし, 塩酸オキシコドン徐放錠を使用した場合, 塩酸オキシコドン散5mg/包を1回2包, 1日2回服用するとした。

また, 硫酸モルヒネ徐放錠服用時には嘔気・嘔吐の予防にプロクロルペラジン錠5mg(15mg/日)を, 便秘の予防には酸化マグネシウム錠330mg(1g/日)を服用するとした。なお, ローテーション後はこれらの製剤は副作用が発現した際のみに服用することとした。なお, 本スケジュールは, 日常臨床で行われているタイトレーション(患者の痛みに合わせて, 30~50%ずつ増量), ローテーション(副作用回避を目的として他の製剤へ変更する), レスキュー(ベースのオピオイドの1/6~1/8量), 副作用対策(プロクロルペラジンおよび酸化マグネシウムはそれぞれオピオイドによる嘔気・嘔吐時および便秘時の第一選択薬)の方法を参考にシミュレーションを行った⁹⁾。

4. 分析の立場と費用

直接費用として疼痛コントロールならびに副作用対策に用いられる薬剤費(平成18年度の保険薬辞典より算出), 間接費用としてペインコントロール不良の場合はその日は労働できないと仮定し, 労働時間の損失費用を算出(労働

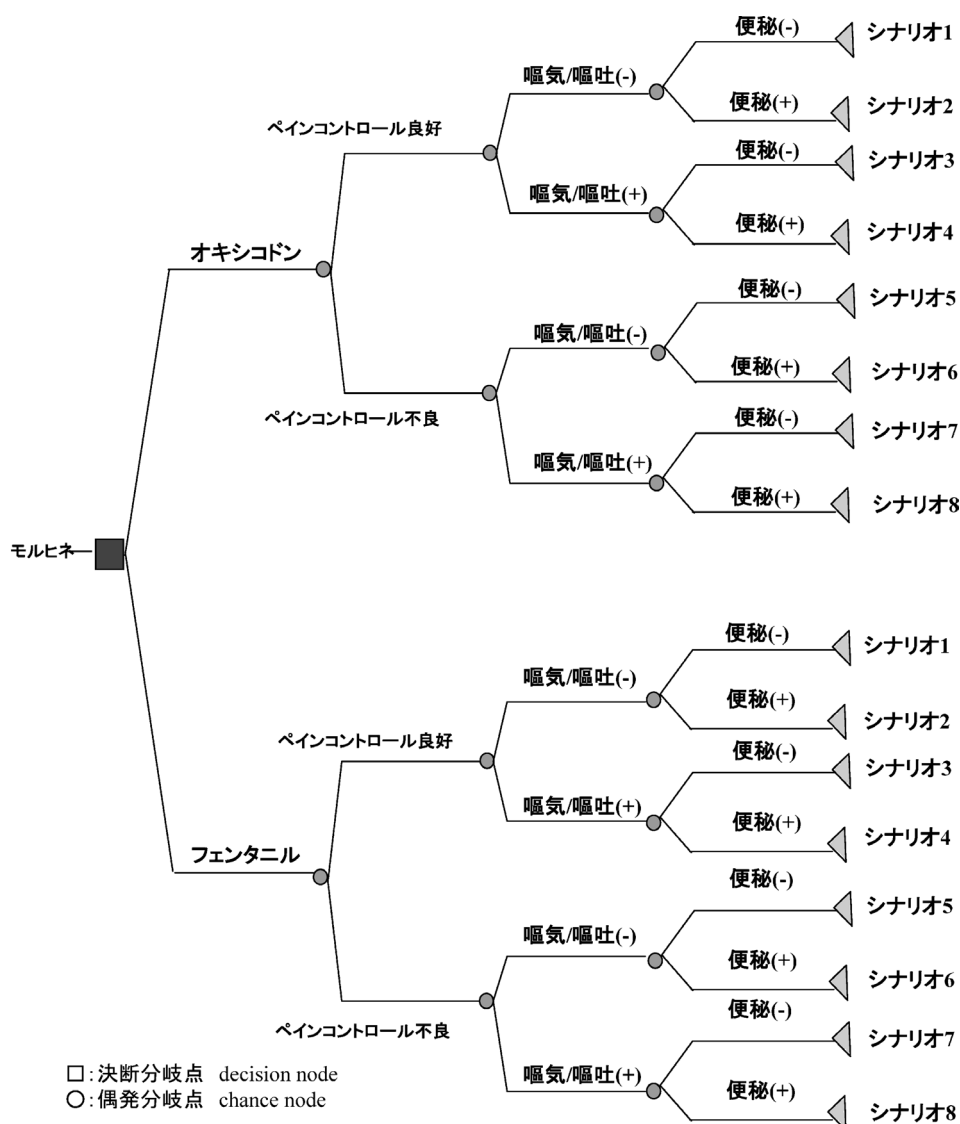


図2 判断樹モデル

者の平均年収を日割りして算出) し、分析に用いた。以前までは、がんの治療を行った後、緩和ケアが導入されるのが一般的であったが(ギアチェンジ)、現在ではがんの治療開始と同時に緩和ケアが導入される、いわゆる“初期からの緩和ケア”の概念(シームレス)が定着されつつある¹⁰⁾。そのため、現在では強オピオイド製剤を服用しながら仕事に携わっている患者も少なくない。以上の理由より、本研究ではペインコントロール不良時の労働時間の損失費用をモデルに組み入れた。なお、労働者の平均年収は平成18年度の労働統計を参考とした。また、本研究の分析は支払い者の立場により行った。

5. 判断樹モデル

各製剤の臨床効果をもとに、図2のような判断樹モデルを作成した。判断樹の分岐は、ローテーションする薬剤として塩酸オキシコドン徐放錠またはフェンタニル貼付剤

のどちらを用いるかを選択点とし、続いて疼痛改善および副作用の有無による確率点を設定した。なお、各シナリオへの移行確率は添付文書をもとに、それぞれの製剤の臨床試験の結果より算出した。

6. 費用の計算

Microsoft Excel (Version X for Mac, Microsoft Corporation) を用いて、おのおのの製剤の費用を算出した。

7. 感度分析

直接比較を実施していない臨床効果の数値が費用最小化分析の結果に影響すると考えられたため、各製剤の疼痛改善率について感度分析を行った(感度分析とは、方法論上や、データの不確実性に関して、条件を変えて分析をしておいて結果がどのように変化するかを検討する方法)。最も保守的な場合として塩酸オキシコドン徐放錠の疼痛改善

率の95%信頼区間の下限値(74.2%)とフェンタニル貼付剤の疼痛改善率の上限値(76.8%)を、最も保守的ではない場合として塩酸オキシコドン徐放錠の疼痛改善率の95%信頼区間の上限値(90.8%)とフェンタニル貼付剤の疼痛改善率の下限値(64.9%)を、それぞれ用いて検討を行った。

結 果

1. 分析に用いた費用の内訳

疼痛緩和および副作用に用いられる薬剤費ならびに患者の労働時間の損失費用を表2に示す。硫酸モルヒネ徐放錠の総費用は9,200.4円/9日であった。また、塩酸オキシコドン徐放錠およびフェンタニル貼付剤の総費用はそれぞれ9,200.4円/9日、9,957.5円/9日であった。レスキューに用いられる塩酸モルヒネ液ならびに塩酸オキシコドン散の費用はそれぞれ235.1円/回、265.2円/回であった。副作用対策に用いられるプロクロルペラジン錠ならびに酸化マグネシウム錠の費用はそれぞれ29.1円/日、19.2円/日であった。患者の労働時間の損失費用は12,519円/日であった。

2. 費用最小化分析結果

表3に判断分析に用いた各シナリオの総費用(患者が判断樹通りのシチュエーションとなった場合の費用、例え

ば、塩酸オキシコドン徐放錠のシナリオ1の費用は、副作用が発現していないため、硫酸モルヒネ徐放錠とその際に副作用の予防として処方された薬剤の費用ならびに塩酸オキシコドン徐放錠の費用の和となる)ならびに費用最小化分析の結果を示す。患者1人あたり塩酸オキシコドン徐放錠39,409円、フェンタニル貼付剤57,106円(各シナリオの患者1人あたりの期待費用の和)と、フェンタニル貼付剤と比較して塩酸オキシコドン徐放錠の費用が17,697円少なかった。なお、患者1人あたりの期待費用は、患者1人あたりの費用に移行確率を掛けることにより算出された。また、移行確率とは、そのシナリオに移行する確率、例えば、塩酸オキシコドン徐放錠のシナリオ4の移行確率はオキシコドン徐放錠の疼痛改善率(0.825)×嘔気/嘔吐の発現率(0.569)×便秘の発現率(0.384)で算出された。

3. 感度分析結果

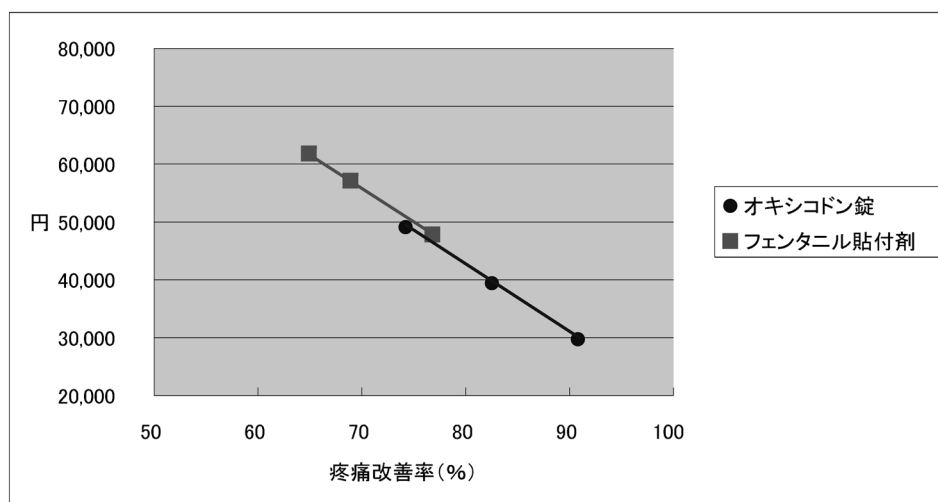
図3に示す通り、期待される結果に対して最も保守的な条件では、患者1人あたり塩酸オキシコドン徐放錠が49,110円(塩酸オキシコドン徐放錠のベースラインの疼痛改善率(82.5%)の代わりに95%信頼区間の下限値(74.2%)を用いて算出)、フェンタニル貼付剤47,871円と(フェンタニル貼付剤のベースラインの疼痛改善率(68.9%)の代わりに95%信頼区間の上限値(76.8%)を

表2 分析に用いた費用の内訳

	項 目	単 位	費用(円)
直接費用	硫酸モルヒネ徐放錠(10mg)2錠/日	3日分	1,552.8
	硫酸モルヒネ徐放錠(20mg)2錠/日	3日分	3,105.6
	硫酸モルヒネ徐放錠(30mg)2錠/日	3日分	4,542.0
	硫酸モルヒネ徐放錠(30mg)1錠	1回分	757.1
	フェンタニル貼付剤(2.5mg)/3日	9日分	9,957.5
	塩酸オキシコドン徐放錠(20mg)2錠/日	9日分	9,200.4
	塩酸モルヒネ液(10mg)1包/回	1回分	235.1
	塩酸オキシコドン散(5mg)1包/回	1回分	265.2
	プロクロルペラジン錠(5mg)15mg/日	1日分	29.1
	酸化マグネシウム錠(330mg)1g/日	1日分	19.2
間接費用	ペインコントロール不良時の労働時間の損失	1日分	12,519

表3 シナリオ別費用ならびに費用最小化分析の結果

シナリオ	塩酸オキシコドン徐放錠			フェンタニル貼付剤		
	移行確率(%)	患者1人あたり費用	患者1人あたり期待費用	移行確率(%)	患者1人あたり費用	患者1人あたり期待費用
1	21.9	18,740	4,104	10.2	20,479	2,085
2	13.7	18,913	2,582	11.3	20,651	2,323
3	28.9	19,002	5,495	22.6	20,740	4,677
4	18.0	19,175	3,457	24.9	20,913	5,212
5	4.7	136,185	6,333	4.6	137,381	6,306
6	2.9	136,358	3,954	5.1	137,554	6,988
7	6.1	134,827	8,265	10.2	137,643	14,012
8	3.8	136,620	5,219	11.3	137,816	15,504
期待費用合計(円):			39,409	57,106		



	最も保守的	ベースライン	最も保守的でない
オキシコドン錠の疼痛改善度	74.2%	82.5%	90.8%
フェンタニル貼付剤の疼痛改善度	76.8%	68.9%	64.9%
削減額(円)	1,239	-17,697	-32,075

図3 感度分析の結果

用いて算出)とフェンタニル貼付剤の費用がオキシコドン徐放錠と比較して少なくなっており、結果の確実性は確認されなかった。

考 察

近年、国家財政の逼迫化に伴い、さまざまな医療費政策が出されている。これに対し、クリニカルパスを導入し医療の効率化を図るとともに在院期間短縮化を進める施設が多くなってきている。また、医療行為に伴う費用を意識し、医療の経済評価を行う施設も出てきている。

医薬品に関しても院内採用品を先発品から後発品へ切り替える施設が多くなってきているが、今後は単に薬価の比較だけでなく、その薬物治療を行うことにより全体の医療費への影響を評価することが重要と考える。

本研究では、日常臨床で行われているモルヒネ徐放錠で嘔気や眠気等の副作用が発現した際のオピオイドローテーションの仮想モデルを構築し、その経済性を評価した。この際、ローテーションの経済性をオキシコドン徐放錠とフェンタニル貼付剤の薬価を単に比較するだけでなく、レスキューの副作用の予防・治療に用いる費用、ペインコントロール時の患者の労働時間の損失費用等も含めて分析を行った。また、添付文書上、塩酸オキシコドン徐放錠およびフェンタニル貼付剤のベースラインの疼痛改善率それぞれ82.5%および68.9%と臨床効果に差があったが、日常臨床においてどちらの製剤も臨床効果に差がないものとして使用されているため、本研究では分析手法として費用最小

化分析を選択した。その結果、オキシコドン徐放錠はフェンタニル貼付剤と比較し費用削減効果に優れた薬剤であると考えられた。Neighborsら¹¹⁾もまた、フェンタニル貼付剤とオキシコドン徐放錠との費用対効用分析を行い、オキシコドン徐放錠のほうが経済的に優れた薬剤であることを報告している。しかしながら、感度分析を行った結果、最も保守的な場合において結果は逆転した。したがって、得られた結論は確実性が高いとはいえず、疼痛改善率に左右される可能性が考えられた。すなわち、フェンタニル貼付剤により良好な疼痛改善効果が得られる症例においては、フェンタニル貼付剤を使用したほうがオキシコドン徐放錠よりも経済的に優れている可能性が考えられた。この結果は、意思決定者(本研究の場合は患者ならびに処方医師)がどちらの製剤を選択するかの貴重な判断材料となると考えられる。しかしながら、Neighborsら¹¹⁾は、感度分析を行ってもオキシコドン徐放錠の優位性は変わらず、結果を逆転させるためにはフェンタニル貼付剤の薬価を25%低下させる必要があると報告している。この結果の差はシミュレーションの期間や分析手法に起因しているものと考えられる。

なお、本研究は支払い者の立場より分析しているため、介護にかかる費用や病院へ通う交通費も含めて分析する必要があると考えられたが、本研究では主たる介護者は家族とし、また患者は病院の徒歩圏内に居住することと仮定したため、これらの要因で特に費用は発生しないとした。

以上、モルヒネ徐放錠よりオピオイドローテーションを

行う場合、オキシコドン徐放錠に切り替えたほうがフェンタニル貼付剤と比較し、より経済的である可能性が考えられた。しかしながら、感度分析結果よりこの結果は確実性が高いとはいいきれず、疼痛改善率に左右される可能性が考えられるため、実際に臨床現場において経済性をふまえた切り替えを行う場合、その製剤の疼痛改善率も予測したうえで薬剤をローテーションすべきであると考えられた。

文 献

- 1) Ise Y, Onda M, Miura Y, et al. Contributions of pharmacists through the promotion of proper drug use. *Yakugaku Zasshi* 2007; 127: 1021-1025.
- 2) 伊勢雄也, 萩原 研, 齋藤節生, 他. クリニカルパス適用胃切除患者における Cefazolin (CEZ) と Ampicillin/Sulbactam (SBT/ABPC) の術後感染発症阻止効果ならびに費用対効果の比較. *Yakugaku Zasshi* 2004; 124: 815-824.
- 3) Ise Y, Hagiwara K, Onda M, et al. Pharmaceutical cost comparison analysis of antimicrobial use for surgical prophylaxis on gastrectomy patients in a tertiary care hospital. *Chemotherapy* 2005; 51: 384-386.
- 4) 井上忠夫, 石丸博雅, 中村清吾, 他. がん化学療法と薬剤経済学—5-HT₃ 受容体拮抗剤の薬剤経済学的検討—. *日病薬師会誌* 2004; 40: 1157-1161.
- 5) 成川仁之, 濃沼政美, 亀井美和子, 他. 進行非小細胞肺癌における初回化学療法 Carboplatin and Monthly Paclitaxel 療法と Carboplatin and Weekly Paclitaxel 療法の薬剤経済学的検討. *医薬品情報* 2006; 8: 25-34.
- 6) 高山慎司, 石丸博雅, 井上忠夫, 他. DPC を考慮した癌領域における次世代クリニカルパスの検討. *日クリニカルパス会誌* 2007; 9: 557-561.
- 7) 戸村和希, 向後麻里, 木内祐二, 他. 食道癌患者における化学放射線療法 Cisplatin/Fluorouracil および Nedaplatin/Fluorouracil のマルコフモデルを用いた薬剤経済学的検討. *癌と化療* 2007; 34: 1807-1813.
- 8) 坂巻弘之. やさしく学ぶ薬剤経済学, じほう, 東京, 2003.
- 9) 国立がんセンター中央病院薬剤部. モルヒネによるがん疼痛緩和, エルゼビア・サイエンス・ミクス, 東京, 2001.
- 10) 林 章敏. 痛みの評価法とオピオイド製剤投与開始のタイミング. *実験治療* 2006; 681: 64-68.
- 11) Neighbors DM, Timothy JBA, and Wilson J. Economic evaluation of the fentanyl transdermal system for the treatment of chronic moderate to severe pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2001; 21: 129-143.

Pharmacoeconomic Analysis of Opioid Rotation —Cost-Minimization Analysis of Rotation from Sustained-Release Morphine Tablets to Transdermal Fentanyl or Sustained-Release Oxycodone Tablets—

Yuya ISE^{*1}, Tetsuya WACO^{*1}, Yoshihiko MIURA^{*1}, Shirou KATAYAMA^{*1},
Tomohiko HARADA^{*2}, and Tomohide AKASE^{*2}

^{*1}Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital,
Sendagi 1-1-5, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

^{*2}Department of Pharmacy, Saiseikai Yokohamashi Tobu Hospital,
Shimo-Sueyoshi 3-6-1, Tsurumi-ku, Yokohama 230-0012, Japan

Abstract: The present study was to determine the pharmacoeconomics of switching from sustained-release morphine tablets to transdermal fentanyl or sustained-release oxycodone tablets. Cost-minimization analysis was performed using a simulation model along with decision analysis. The analysis was done from the payer's perspective. The average expense per patient was 39,409 yen for sustained-release oxycodone tablets and 57,106 yen for transdermal fentanyl. Thus, compared to transdermal fentanyl, sustained-release oxycodone tablets were much less expensive. However, the sensitivity analysis strongly suggested that this finding was not robust, since the result depended on the pain improvement rate for each drug. Therefore, it appears that, from the pharmacoeconomic perspective, the choice of opioid depends on the predicted pain improvement rate of the drugs.

Key words: pharmacoeconomics, cost minimization analysis, opioid rotation, transdermal fentanyl, sustained-release oxycodone tablets