Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.
ノート 32(4) 320—326 (2006)

HMG-CoA 還元酵素阻害剤の薬剤経済学的分析

高橋 努*[1,2]，亀井美和子[1]，三枝良安[2]，滝本至得[3]，白神 誠[1]
日本大学薬学部薬事管理学研究室[1]
駿河台日本大学病院薬剤部[2]
日本大学総合科学研究所[3]

Pharmacoeconomic Analysis of HMG-CoA Reductase Inhibitors

Tsutomu Takahashi*[1,2], Miwako Kamei[1], Yoshiyasu Saegusa[2], Yukie Takimoto[3] and Makoto Shiragami[1]
Social and Administrative Pharmacy Science, College of Pharmacy, Nihon University[1]
Department of Hospital Pharmacy, Surugadai Nihon University Hospital[2]
Advanced Research Institute for the Sciences and Humanities (ARISH), Nihon University Hospital[3]

Received August 5, 2005
Accepted January 24, 2006

Flat-sum payment systems for treatment costs, such as the Diagnosis Procedure Combination (DPC) system, are now being introduced in medical institutions. Owing to the introduction of such payment systems, hospital pharmacists are now required to be more actively involved in the selection of drugs through the provision of appropriate drug information including that on cost effectiveness. In Japan, however, very few pharmacoeconomic evaluations by hospital pharmacists have been reported to date. In view of this, we conducted a pharmacoeconomic evaluation of HMG-CoA reductase inhibitors using information that hospital pharmacists can obtain comparatively easily.

Referring to an analytical method reported in Britain, we investigated the amounts of four kinds of HMG-CoA reductase inhibitors, Pravastatin, Simvastatin, Fluvastatin, and Atorvastatin, used for each strength in the target medical institutions. Responders to treatment was defined as patients whose lipid values (low density lipoprotein cholesterol and total cholesterol) improved to the level suggested in the 2002 edition of the Japan Atherosclerosis Society Guidelines for Diagnosis and Treatment of Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. Based on this, we calculated response rates for the present investigation and other clinical studies conducted in Japan. Drug treatment costs were estimated based on the volume of the drugs administered and the drug prices listed in the National Health Insurance price list.

The results of the current investigation showed that cost effectiveness was highest for atorvastatin followed by simvastatin, fluvastatin, and pravastatin. In addition, they indicated that based on treatment data available in their hospitals, hospital pharmacists are able to make practical pharmacoeconomic evaluations of drugs that reflect the actual practice of treatment.

Key words —— pharmacoeconomics, HMG-CoA reductase inhibitors, cost effectiveness, target cholesterol levels

緒　言

わが国における医療保険制度の下での「出来高払い」を中心とした支払い制度と低い自己負担率などを要因として，医療機関における薬剤の選択に際して医療従事者および患者にとって経済的な関心は少なかった．しかし，わが国も先進各国の例に漏れず，医療費抑制が政策として打ち出され，現在，DPC(Diagnosis Procedure Combination)分類に基づいた急性期入院医療の包括評価・支払い方式が確実に医療機関へ適用されつつある．このような時勢の中，医療機関でも経済的関心をもち，経済効率を考慮に入れた診療を行う雰囲気が日増しに高まっている[1]．

医療機関の薬剤師も，医療費のうちの高い割合を占める薬剤費に対して関心を持ち，適切な手法で分析し，薬

* 千葉県船橋市習志野台7－7－1；7－7－1, Narasinodai, Funabashi-shi, Chiba, 274-8555 Japan

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

剤選択に関し効果のみならず費用も同時に考慮した提案を行い，また，その医療機関の診療内容に応じた提案を行うなど医療と経営の間に積極的に参画し，薬剤師の存在価値を高めていく必要がある．

動脈硬化性疾患は，致死的な疾病もしくはQOL(Quality of Life)を著しく低下させる疾患との結びつきが認識され，その予防への取り組みの必要性がさまざまな研究で明らかにされつつある[2,3]．特に，冠動脈疾患などに対する動脈硬化の予防はその一つに挙げられ，「動脈硬化疾患ガイドライン　2002年版」では，コレステロール値がその診断基準および管理目標に設定されている[4]．

高コレステロール血症の治療には，現在，HMG-CoA還元酵素阻害剤(以下，スタチン製剤と略す)がLDLコレステロール値(以下，LDL-Cと略す)および総コレステロール値(以下，TCと略す)を効果的に低下させることが証明され[5-11]，最も一般的に用いられている．また，このスタチン製剤の一部は，最近，開発会社の特許期間が終了し，後発医薬品が各製薬会社から発売され，医療機関では，処方の際コストも考慮した適切なスタチン製剤の選択に用いる指標の必要性が高まっている．

スタチン製剤については，多くの薬剤経済分析結果が報告されているが，K. Wilson等は，LDL-CおよびTCの治療目標値に到達した患者数をアウトカムとした分析[12]を行っている．そして，病院で実際に治療されている(処方されている)個々のスタチン製剤のそれぞれの用量におけるLDL-CおよびTC減少率の平均値と標準偏差を効果の指標として分析していることから，実際にスタチン製剤を処方する際の手助けとなるとしている．

この手法は，わが国において医療現場の薬剤師が，薬剤選択の提案を行うに当たって自ら分析を行う際に有用な方法となりうると思われることから，本研究ではわが国の医療機関から得られたデータを同手法により分析することを試みた．

方　法

英国で発表された論文の分析手法[12]を参考にした1,000人の患者での仮想コホート研究である．また，分析の視点は医療機関とした．

1. 効果

この分析では，大きく分けて次の4つの段階を経て各スタチン製剤の効果を算出した．

第一段階：臨床での治療効果を求めるために，わが国で行われたプラバスタチン，シンバスタチン，フルバスタチン，アトルバスタチンの治験の「用量設定試験」[5-11]における治療前の平均コレステロール値を基準として対象患者のコレステロール値の分布(以下，BASEと略す)を想定し，10mg/dL毎に階層化(以下，BANDと略す)した．ここで，医療機関を訪れる患者のLDL-CおよびTCが正規分布の母集団であると仮定した．具体的には，LDL-C：平均198.4mg/dL・標準偏差34.2，TC：平均283.6mg/dL・標準偏差31.6となった．

第二段階：治験の「用量設定試験」での各スタチン製剤の各用量におけるLDL-CおよびTC減少率(服用8週後)を求めた(表1)．ここで，すべてのBANDにおいてこの減少率が標準偏差10で分布して現れると仮定した．

第三段階：各BANDにおいて，治療目標に到達するために必要なLDL-CおよびTCの減少率を計算した(表2)．治療目標としては，「動脈硬化性診断ガイドライン2002年」における脂質管理目標値，TC：200mg/dL，LDL-C：120mg/dL[4]を用いた．

第四段階：各スタチン製剤がそれぞれ1,000人に投与されていた場合に治療目標に到達する患者数を各用量毎に推計した(表3)．推計は以下のように行った．まず，各スタチン製剤のそれぞれの用量を各BANDに投与したときの治療目標に到達できる患者数を各コレステロール減少率が正規分布していると仮定した上で求めた．次

表1．スタチン製剤服用後(8週後)のコレステロール減少率

医薬品名	用量	減少率(%)	
		LDL-C	TC
プラバスタチン	5mg	16.6	11.1
	10mg	23.9	16.1
	20mg	29.8	20.5
シンバスタチン	5mg	28.9	21.3
	10mg	41.7	29.6
	20mg	50.3	36.4
アトルバスタチン	5mg	31.0	24.0
	10mg	43.0	32.0
	20mg	48.0	35.0
フルバスタチン	10mg	16.4	12.6
	20mg	24.3	16.5
	30mg	24.5	18.4
	40mg	26.9	18.9
	60mg	36.5	26.9

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

表2. 治療目標に到達するのに必要なコレステロール減少率

LDL−C

目標値 :120(mg/dL)

LDL−C値(mg/dL)	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300
減少率	0%	8%	14%	20%	25%	29%	33%	37%	40%	43%	45%	48%	50%	52%	54%	56%	57%	59%	60%

TC

目標値 :200(mg/dL)

TC値(mg/dL)	200	210	220	230	240	250	260	270	280	290	300	310	320	330	340	350	360	370	380
減少率	0%	5%	9%	13%	17%	20%	23%	26%	29%	31%	33%	35%	38%	39%	41%	43%	44%	46%	47%

表3. 1,000人に投与されていた場合の治療目標に到達すると推計した患者数

医薬品名	用量	患者数(名)	
		LDL−C	TC
プラバスタチン	5mg	76	85
	10mg	161	159
	20mg	267	252
シンバスタチン	5mg	248	272
	10mg	569	514
	20mg	802	717
アトルバスタチン	5mg	293	345
	10mg	604	589
	20mg	731	678
フルバスタチン	10mg	74	104
	20mg	167	166
	30mg	170	204
	40mg	210	215
	60mg	428	430

に，各BANDの治療目標に到達できる患者数を合計し，各スタチン製剤のそれぞれの用量を投与したときの治療目標に到達できる患者数とした．

2. 費用

この治療に要する1人あたり年間費用は，薬剤費用のみが異なると考えられるため，薬剤費用のみを考慮することとし，各スタチン製剤のそれぞれの含量の平成14年4月改定薬価を用いて，それぞれの用量の1日あたりの薬剤費用×365日を1人あたりの年間薬剤費用とした(表4)．

3. 費用効果比

各スタチン製剤のそれぞれの用量で実際に治療されている(処方されている)患者割合を計算するため，駿河台日本大学病院の処方データベースから2003年1年間の処方実績を抽出して用いた．これを基に実際に各スタチン製剤が1,000人の患者に投与されたとした場合の投与量別の患者数も求めた(表5)．ここで，同時に2種類以上のスタチン製剤を服用している患者は除外し，変更のあった患者は変更後のスタチン製剤の用量とした．また，プラバスタチン30mg投与等の少数の患者集団(1%以下の患者集団)も除外した．

4. 感度分析

このモデルが入力データの多様さに頑健であるかを確認するため，以下のような感度分析を行った(LDL-Cのみ)

1) 治験は220mg/dL以上の患者が対象であったため，対象患者の基準コレステロール値をより小さな平均値180mg/dLまたは160mg/dLとして分析した．

2) 基本分析ではスタチン製剤の減少率の標準偏差を10と仮定したが，これをより大きな15または20として分析した．

3) すべての患者に対して，同じ割合で投与量が決定されると仮定したが，実際の医療現場では，コレステロールの値に応じて投与量が決定されると想定されるが，具体的な投与量を求めることが困難であるため，すべての

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

表4. スタチン製剤の1人あたりの年間薬剤費

医薬品名	用量	1日あたりの費用	1年間の費用(円)
プラバスタチン	5mg	84.80	30,867.20
	10mg	163.50	59,691.63
	20mg	327.00	119,059.09
シンバスタチン	5mg	182.50	66,430.00
	10mg	351.90	131,191.06
	20mg	678.50	239,241.69
アトルバスタチン	5mg	87.20	31,740.80
	10mg	168.00	61,168.31
	20mg	336.00	122,304.00
フルバスタチン	10mg	58.20	21,184.80
	20mg	107.10	39,234.90
	30mg	158.50	57,694.00
	40mg	214.20	77,968.80
	60mg	317.00	115,388.00

表5. スタチン製剤の処方割合と1,000人あたりの患者数

医薬品名	用量	人数(名)	割合	1,000人あたりの患者数(名)
プラバスタチン	5mg	385	20%	200
	10mg	1,237	65%	650
	20mg	285	15%	150
シンバスタチン	5mg	549	73%	730
	10mg	180	24%	240
	20mg	19	3%	30
アトルバスタチン	5mg	330	29%	290
	10mg	710	62%	620
	20mg	102	9%	90
フルバスタチン	10mg	18	12%	120
	20mg	81	54%	540
	30mg	37	25%	250
	40mg	7	5%	50
	60mg	8	5%	50

患者に対して，各スタチン製剤の最低用量のみまたは最高用量のみ投与されるとして分析した．

結　　果

1,000人の仮想コホート集団として，1年間にスタチン製剤で治療にかかる費用およびスタチン製剤で治療目標に到達した患者数を算出し，わが国で最も汎用されているプラバスタチンに対する他のスタチン製剤の増分費用効果比を求めた(表6)．また，費用対効果が最も優れていたアトルバスタチンについては，他のスタチンとの間の増分費用効果比も求めた(表7)．

プラバスタチンに対して，LDL-Cについては，アトルバスタチンおよびフルバスタチンはドミナントであり，シンバスタチンでは増分費用効果比は133,351円であった．

一方TCについては，プラバスタチンに対して，やはりアトルバスタチンおよびフルバスタチンはドミナントであり，シンバスタチンでは増分費用効果比は186,011円であった．

また，アトルバスタチンをその他のスタチン製剤と比較してみると，シンバスタチンに対してもドミナントであり，フルバスタチンに対する増分費用効果比は，LDL-Cの場合29,305円，TCの場合30,261円であった．

感度分析

LDL-Cの場合に限って値を方法のところで記述した条件で変動させたところ，すべてのスタチン製剤で治療目標に到達する患者数が増加したが，アトルバスタチンの優位性をはじめ，基本分析との結果と相違はなく，各スタチン製剤の費用効果比の順位に変化はなかった(表8)．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

表6. 増分費用効果比(結果)

医薬品名	用量	1,000人の仮想コホート集団における			プラバスタチンに対する増分費用効果比				
		各スタチン製剤の1年間の治療費用(円)(A)	治療目標に到達した患者数(名)(B)		1年間の費用(円)(C)	治療目標に到達した増分患者数(名)(D)		患者1人あたり治療に要する増分費用(円)(C÷D)	
			LDL−C	TC		LDL−C	TC	LDL−C	TC
プラバスタチン	5mg	6,173,440	15	17					
	10mg	38,799,561	104	103					
	20mg	17,858,863	40	38					
	合計	62,831,864	160	158					
シンバスタチン	5mg	48,493,900	181	198					
	10mg	31,485,854	136	70					
	20mg	7,177,251	24	21					
	合計	87,157,005	342	289	24,325,142	182	131	133,351	186,011
アトルバスタチン	5mg	9,204,832	85	100					
	10mg	37,924,350	374	365					
	20mg	11,007,360	66	61					
	合計	58,136,542	525	526	−4,695,321	366	368	dominant	dominant
フルバスタチン	10mg	2,542,176	9	12					
	20mg	21,186,849	90	90					
	30mg	14,423,500	42	51					
	40mg	3,898,440	11	11					
	60mg	5,769,400	21	22					
	合計	47,820,365	173	185	−15,011,499	14	27	dominant	dominant

表7. アトルバスタチンの他のスタチン製剤に対する増分費用効果比(結果)

医薬品名	1,000人の仮想コホート集団における				
	1年間の費用(円)(C)	治療目標に到達した増分患者数(名)(D)		患者1人あたり治療に要する増分費用(円)(C÷D)	
		LDL−C	TC	LDL−C	TC
プラバスタチンに対する	−4,695,321	366	368	dominant	dominant
シンバスタチンに対する	−29,020,463	183	238	dominant	dominant
フルバスタチンに対する	10,316,178	352	341	29,305	30,261

考　　察

本研究では，医療機関で実際に処方されている各スタチン製剤の処方量を基に計算し，実際の医療の現場での治療を反映させた薬剤経済分析を試みた．その結果，薬剤師が所属する医療機関で取り扱われている製剤について，比較的容易に入手できるその医療機関の使用成績を用いて薬剤経済分析を行うことにより，薬剤選択についてより現実的な提案ができる可能性を示すことができた．

しかし，本研究でいくつか考慮しなければならないことがある．第一に，通常の薬剤経済分析では真のエンドポイントである動脈硬化性疾患の発生と結びついた余命が用いられるのに対し，本研究では「動脈硬化性診断ガイドライン　2002年」おける脂質管理目標値(治療目標)に到達したことをエンドポイントとして用いていることである．しかし，実際の医療現場ではこれを目標に治療していることを考えると，治療現場での薬剤選択の提案のためという目的に沿っており，むしろより現実的な分析であるともいえる．

次に，コホート集団の基準のコレステロール値(BASE)および，各スタチン製剤のアウトカムに治験の「用量設定試験」での結果を用い，また減少率の標準偏差を10と仮定したことである．そのため，TCが220mg/dL以上の患者が選択されることになり，基本分析に用いた集団は一般的な患者集団より，その値が大きい可能性が高いと考えられた．また，スタチンの効果は，患者集団の多様さやコンプライアンスの低下により，より小さいことが予測される．これについては，感度分析を行い，より小さいコレステロール値の患者集団を想定した結果を示した．

今後，実際の医療機関における患者母集団および各スタチン製剤の効果を利用することにより，その医療機関において，より説得力ある結果としていく必要があろう．

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

表8. 感度分析(結果)

医薬品名	治療目標に到達した患者数(名)	プラバスタチンに対する増分費用効果比	
		治療目標に到達した増分患者数(名)	患者1人あたり治療に要する増分費用(円)
基本分析　治療前のLDL-C:198.4mg/dL　減少率の標準偏差:10			
プラバスタチン	160		
シンバスタチン	342	182	133,351
アトルバスタチン	525	366	dominant
フルバスタチン	173	14	dominant
感度分析(1)　治療前のLDL-C:180mg/dL			
プラバスタチン	254		
シンバスタチン	453	200	121,733
アトルバスタチン	626	373	dominant
フルバスタチン	271	18	dominant
感度分析(1)　治療前のLDL-C:160mg/dL			
プラバスタチン	338		
シンバスタチン	523	185	131,482
アトルバスタチン	659	321	−14,641
フルバスタチン	357	19	−774,675
感度分析(2)　各スタチン製剤のLDL-C減少率の標準偏差:15			
プラバスタチン	209		
シンバスタチン	372	164	148,772
アトルバスタチン	533	325	dominant
フルバスタチン	223	14	dominant
感度分析(2)　各スタチン製剤のLDL-C減少率の標準偏差:20			
プラバスタチン	252		
シンバスタチン	395	142	171,083
アトルバスタチン	539	287	dominant
フルバスタチン	266	14	dominant
感度分析(3)　各スタチン製剤の最低用量のみ			
プラバスタチン	76		
シンバスタチン	248	173	140,810
アトルバスタチン	293	217	dominant
フルバスタチン	74	−2	dominant
感度分析(3)　各スタチン製剤の最高用量のみ			
プラバスタチン	267		
シンバスタチン	802	535	45,452
アトルバスタチン	731	464	dominant
フルバスタチン	428	161	dominant

また，治療前の集団の全患者に同じように各スタチン製剤の用量が投与され，治療された患者数を求めているが，実際の治療では，コレステロール値に応じた投与量で治療されていると推量される．この点に関して，感度分析にも盛り込んだが，実際の医療現場の投与方法をより反映させた分析手法を盛り込むことを，今後，このモデルを使用していく上での課題としたい．

引用文献

1) 白神誠，特集　薬剤経済学入門—巻頭言，薬剤経済学とは—，薬局，**53**, 2311−2318 (2002).
2) M. Matsuzaki, T. Kita, H. Mabuchi, Y. Matsuzawa, N. Nakaya, S. Oikawa, Y. Saito, J. Sasaki, K. Shimamoto, H. Itakura ; J-LIT Study Group, Japan Lipid Intervention Trial, Large Scale Cohort Study of the Relationship Between Serum Cholesterol Concentration and Coronary Events With Low-Dose Simvastatin Therapy in Japanese Patients with Hypercholesterolemia-Primary Prevention Cohort Study of the Japan Lipid Intervention Trial. (J-LIT), *Circ. J.*, **66**, 1087−1095 (2002).
3) H. Mabuchi, T. Kita, M. Matsuzaki, Y. Matsuzawa, N. Nakaya, S. Oikawa, Y. Saito, J. Sasaki, K. Shimamoto, H. Itakura ; J-LIT Study Group, Japan Lipid Intervention Trial, Large Scale Cohort Study of the Relationship Between Serum Cholesterol Concentration and Coronary Events with Low-Dose Simvastatin Therapy in Japanese Patients With Hypercholesterolemia and coronary heart disease-Secondary Prevention Cohort Study of the Japan Lipid Intervention Trial. (J-LIT), *Circ. J.*, **66**, 1096−1100 (2002).
4) 日本動脈硬化学会，動脈硬化性疾患診療ガイドライン2002年版，(2002年9月30日).
5) 斎藤康，五島雄一郎，中谷矩章，秦葭哉，本間康彦，内藤周幸，林洋，伊藤博夫，山本実，竹内一郎，森皎祐，原勉，吉田尚，白井厚治，佐々木憲裕，篠宮正樹，村野俊一，森崎信尋，西出敏雄，神崎哲人，渡辺直子，石川俊次，高脂血症に対するCS−514の臨床効果－二重盲検三群比較試験による用量設定試験－，臨床医薬，**3**, 1445−1472 (1987).

NII-Electronic Library Service

Japanese Society of Pharmaceutical Health Care and Sciences

6) 板倉弘重，後藤由夫，及川眞一，秦葭哉，中谷矩章，八杉忠男，吉田尚，斎藤康，葛谷文男，吉峯徳，馬淵宏，河合忠一，北徹，山本章，荒川規矩男，MK-733 (Simvastatin) の臨床試験－第Ⅱ相用量検索試験－，臨床医薬，**5**, 2011–2040 (1989).
7) 中谷矩章，寺本民生，多田紀夫，佐々木淳，及川眞一，高橋希人，至高脂血症に対する MK-733 (Simvastatin) 20 mg の有効性と安全性の検討－5 mg, 10 mg を対照とした第Ⅲ相二重盲検比較試験－，臨床医薬，**11**, 1501–1547 (2001).
8) 板倉弘重，五島雄一郎，中村治雄，吉田尚，斎藤康，八杉忠男，黒川清，寺本民生，高久史麿，山田信博，秦葭哉，中谷矩章，葛谷文男，馬渕宏，北徹，垂井清一郎，松沢佑次，山本章，都島基夫，梶山梧朗，荒川規矩男，石岡忠夫，高脂血症に対する Fluvastatin (XU 62–320) の臨床効果—4群間二重盲検比較法による用量予備検討試験－，臨床医薬，**11**, 103–129 (1995).
9) 斎藤康，五島雄一郎，八杉忠男，秦葭哉，中谷矩章，中島光好，高脂血症に対する Fluvastatin (XU 62–320) の臨床効果—3群間二重盲検比較法による用量検討試験－，臨床医薬，**11**, 153–180 (1995).
10) 梅田文夫，高柳涼一，迫康博，柳瀬敏彦，橋本俊彦，岩重健一，廣重嘉一郎，大橋昌夫，田邊雄一，中尾隆介，小川滋，井口登与志，山下司，石津汪，松本雅裕，山内照章，原泰寛，土師正文，平松真裕，高橋朋子，井林博，石井英博，名和田新，高脂血症患者に対するフルバスタチンナトリウム (XU 62–320) の高用量における臨床効果，臨床医薬，**11**, 79–94 (1995).
11) Japan Cholesterol Lowering Atorvastatin Study (J-CLAS) Group，新規 HMG-CoA 還元酵素阻害薬 CI-981(アトルバスタチン)の臨床効果—二重盲検法による用量設定のための後期第Ⅱ相試験—，*Progress in Medicine*, **18**, 1690–1723 (1998).
12) K. Wilson, J. Marriott, S. Fulller, L. Lacey and D. Gillen, A Model to Assess the Cost Effectiveness of Statins in Achieving the UK National Service Framework Target Cholesterol Levels, *Pharmaeconomics*, **21** (Suppl. 1), 1–11 (2003).

NII-Electronic Library Service