

## 脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性に対するラニビズマブ、 光線力学療法、ペガプタニブナトリウムの対費用効用解析

柳 靖雄<sup>1)</sup>, 相原由季子<sup>1)</sup>, 福田 敬<sup>2)</sup>, 橋本 英樹<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>東京大学大学院医学系研究科感覚・運動機能医学講座眼科学

<sup>2)</sup>東京大学大学院医学系研究科公共健康医学専攻臨床疫学・経済学

### 要 約

**目 的**：中心窩下に脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性(AMD)に対するラニビズマブ、光線力学療法、ペガプタニブナトリウムの対費用効用解析を行う。

**対象と方法**：75歳で治療眼が僚眼より視力が良く矯正視力が Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 換算 50 文字の男性症例について、1年モデルもしくは死亡時まで継続治療を行った場合の11年モデルで解析を行った。対象疾患に対する治療は大規模臨床試験で視力変化が明らかとなっているラニビズマブ、光線力学療法、ペガプタニブナトリウムのいずれかの単独治療とし、積極的な治療は行わず定期的な眼科検査のみを行う支持療法と比較した。費用は直接医療費用に加えて社会的費用を算出し、質調整生存年の計算には time-trade off 法によって得られた効用値を用いた。評価者は社会全体の立場とした。

**結 果**：1年モデルでは、どの治療群でも費用の多くを薬剤費および手技料が占めた。一方で、支持療法では社会的費用が費用の多くを占めた。11年モデルでは、1年モデル同様、費用の多くを薬剤費および手技料が占め

たが、治療を行わない支持療法では社会的費用が多くなった。特記すべきことに、11年間の費用は支持療法に比較し、ラニビズマブと光線力学療法での費用は低く算出された。また、質調整生存年は支持療法より治療群の方が高く算出された。一方、ペガプタニブナトリウムはラニビズマブと光線力学療法に比べ質調整生存年は低く、費用は高いという結果であった。さまざまなパラメーターを変化させた感度分析では結論は変わらず、結果の頑強性が示された。

**結 論**：今回用いたモデルでは生涯にわたって治療を行った場合、ラニビズマブ、光線力学療法は患者の効用を改善させる一方、費用が減少した。一方、ペガプタニブナトリウムは対費用効用が低いという結果が得られた。生涯にわたる AMD 治療としてラニビズマブ、光線力学療法は高い対費用効用が得られることが示唆された。(日眼会誌 115: 825-831, 2011)

**キーワード**：加齢黄斑変性、対費用効用解析

## Cost-effectiveness of Ranibizumab, Photodynamic Therapy and Pegaptanib Sodium in the Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration in Japanese

Yasuo Yanagi<sup>1)</sup>, Yukiko Aihara<sup>1)</sup>, Takashi Fukuda<sup>2)</sup> and Hideki Hashimoto<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine,

<sup>2)</sup>Department of Health Economics and Epidemiology Research, School of Public Health, University of Tokyo

### Abstract

**Purpose**: To perform cost-utility analysis of ranibizumab, photodynamic therapy (PDT) and pegaptanib sodium treatment of neovascular age-related macular degeneration (AMD) with subfoveal choroidal neovascularization.

**Materials and Methods**: The analyses were performed on a 75-year old man with the starting visual acuity of letter score of 50 on an Early Treatment of

Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart, with the affected eye having better sight than the contralateral eye, for the time horizons of 1 and 11 year (s). Visual acuity data from the large controlled studies for ranibizumab, photodynamic therapy and pegaptanib sodium, were applied. The results were compared with best supportive care (BSC) data. Cost indications included direct medical costs and costs related with

別刷請求先：113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学病院眼科 柳 靖雄 E-mail: yanagi-ky@umin.ac.jp  
(平成 23 年 1 月 17 日受付, 平成 23 年 3 月 22 日改訂受理)

Reprint requests to: Yasuo Yanagi, M. D. Department of Ophthalmology, University of Tokyo School of Medicine, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan

(Received January 17, 2011 and accepted in revised form March 22, 2011)

social blindness. Utility values were estimated from the time trade off method. This analysis was performed from a societal perspective.

**Results :** In the 1-year model, cost of treatment was dominant in the treatment groups, whereas the cost of blindness was dominant in the BSC. In the 11-year model, influence of cost of blindness resulted in the increasing costs for BSC. Of note, ranibizumab and PDT were less costly and showed an increase in utility compared to the BSC. Pegaptanib sodium was found to be costly. Sensitivity analysis found that the results were robust to changes in various model parameters.

**Conclusion :** In the current model, ranibizumab and PDT confer quality-adjusted life years (QALY) gains and are less costly compared to BSC in the lifetime treatment. In contrast, pegaptanib sodium treatment could be considered to be of minimal cost-effectiveness. Ranibizumab and PDT confer excellent value in the models of the lifetime treatment.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115 : 825–831, 2011)

**Key words :** Age-related macular degeneration, Cost-utility analysis

## I 緒 言

脈絡膜新生血管 (choroidal neovascularization : CNV) を伴う加齢黄斑変性 (age-related macular degeneration : AMD) は欧米の先進国では以前より失明原因の第 1 位である。本邦でも患者数の増大が推定されており、今後急激に進行する高齢化社会の到来とともに患者数のさらなる増大が考えられている疾患である。滲出型 AMD では疾患の負担だけでなく治療の経済的な影響も大きく、その対費用効用を解析することは患者個人だけではなく社会にとっても重要な課題である。滲出型 AMD の治療には最先端の技術が使用されているが、その治療に際しては医療の臨床的有効性の根拠を評価するとともに経済的評価に基づき適切な治療を行うことが求められる。

これまで滲出型 AMD に対する治療として、中心窩下に CNV を有する症例に対しては光線力学療法が臨床応用され、薬物療法としてラニビズマブ、ペガプタニブナトリウムの硝子体内投与などが広く行われてきた。光線力学療法は光感受性物質バルテポルフィンと非発熱性レーザー照射を組み合わせた治療法であり、本邦の滲出型 AMD に対して有用性が認められており広く行われている。本邦においては JAT study group が日本人の治療成績を報告している<sup>1)</sup>。2007 年以降は、ヒト血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor : VEGF) に対するモノクローナル抗体の Fab 断片であるラニビズマブが臨床使用されている。ラニビズマブは大規模臨床試験において有用性が高く評価されており、研究が先行する欧米では MARINA study<sup>2)</sup>、ANCHOR study<sup>3)</sup> で、また、本邦からは EXTEND-I study で治療成績が報告されている<sup>4)</sup>。また、抗 VEGF 作用を有する RNA アプタマー製剤であるペガプタニブナトリウムは病的血管新生に強く関与している VEGF 165 アイソフォームに高い親和性を示すとされ、欧米では大規模臨床試験 VISION study で 6 週ごとにペガプタニブナトリウムを

硝子体内に投与すると sham 群と比較して視力維持効果があることが証明された<sup>5)</sup>。本邦ではペガプタニブナトリウム共同試験グループにより日本人の治療成績が報告されている<sup>6)</sup>。ラニビズマブと比較すると新生血管抑制効果は弱いことが懸念されるが、VEGF 165 に特異的に作用することからラニビズマブと比較して副作用が少ない可能性が期待されている<sup>7)</sup>。

医療資源の効率的な活用の観点から AMD の医療経済学的評価はきわめて重要かつ有益であり、研究が先行する海外では多くの報告がある<sup>8)–17)</sup>。しかし、本邦滲出型 AMD 患者におけるこれらの治療の対費用効用解析の報告はない。このような状況に鑑み、中心窩下に脈絡膜新生血管を伴う滲出型 AMD に対するラニビズマブ、光線力学療法、ペガプタニブナトリウムの対費用効用解析を行った。医療経済評価の手法として用いられる対費用効用解析とは特定の介入に要する費用と、その介入によって得られる個人の全体的な生命の質の尺度 : quality-adjusted life years (QALYs : 質調整生存年) を算出することで 1 質調整生存年を増加させるために要する費用を (増分) 費用効用比 : (incremental) cost/質調整生存年として求め、その介入の経済的な評価を試みるものである。すなわち、個人の瞬間の QOL を効用値という尺度で表現し、質調整生存年を一定期間の効用値の積算で表現できると考え、質調整生存年の増加にかかる費用を算出するものである。今回の調査に先立ち、本邦滲出型 AMD 患者効用値測定を行い、質調整生存年の算定に time-trade off (TTO) 法の測定に基づいた効用値を使用するのがよいと報告した<sup>18)</sup>。今回は先行研究で得られた効用値、ならびに日本人を対象に行われた大規模臨床試験の結果を用いて滲出型 AMD の対費用効用解析を行った。

## II 対象と方法

### 1. モデル

大規模臨床試験結果および疫学的データをもとに滲出

型 AMD 患者に対するモデルを構築した。モデルケースとして治療眼の矯正視力が Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) 換算 50 文字で僚眼より視力が良い 75 歳の男性例を想定し、観察期間は 1 年間もしくは死亡時まで継続治療を行った場合を想定した。75 歳での余命は簡易生命表(厚生労働省平成 20 年度版)から 11 年とし、死亡時までのモデルは 11 年モデルとして検討を行った。対象疾患に対する治療は大規模臨床試験で治療効果が明らかとなっているラニビズマブ、光線力学療法、ベガブタニブナトリウムのいずれかの単独治療とし、積極的な治療は行わず定期的な眼科検査のみを行う支持療法と比較した。既報にならって<sup>8)12)~15)</sup>いずれの場合も支持療法を除いて 2 年目以降は継続治療によって視力が維持されると仮定し、支持療法を選択した場合には、視力低下が進行すると仮定した。支持療法における視力低下は VIP study の対照群<sup>19)</sup>のデータをもとに計算した。評価者は社会全体の立場とした。費用は直接医療費用(保険診療点数に基づいた検査費用、薬剤費、手技料)に加えて、Vancouver Economic Burden of Vision Loss Group<sup>20)</sup>によって提唱されている視機能障害に起因する費用の算出方法にならって視力低下に伴う社会的費用、すなわち aids/adaptation の費用、介護者の費用も社会的費用として算出した。11 年モデルにおける総費用、QALY の算出における割引率は 3% とした。

## 2. 直接医療費用の算出

表 1 に直接医療費用の算出根拠とした保険点数ならびに薬剤費および手技料について示す。支持療法について

表 1 直接医療費用の算出根拠 1

直接医療費(平成 22 年度の保険点数に基づく)(円)	
初診料	2,700
再診料	690
検査料	
(矯正視力検査/細隙灯顕微鏡検査/眼底検査)	1,730
光干渉断層計検査	2,000
蛍光眼底造影検査	4,500
ラニビズマブ薬剤費および手技料	182,035
光線力学療法薬剤費および手技料	363,450
ベガブタニブ薬剤費および手技料	129,257

は年 4 回の診察、光干渉断層計検査を行い、蛍光眼底造影検査を年 2 回行うこととした。各種治療については表 2 に示したとおりの検査を 1 年間に行うとして直接費用を算出した。光線力学療法の治療回数は JAT study group からの報告に基づいて初年度は平均 2.85 回であり、2 年目以降は年に 0.9 回治療を行うと仮定した。ベガブタニブナトリウムは標準的な投与方法とされる 6 週ごとの投与を行ったと仮定し、初年度に 8 回、以降は年 8 回の治療を行ったと仮定した。また、ラニビズマブは、初年度 5.7 回、2 年目以降は 3.4 回の治療を仮定した。ラニビズマブの治療回数は EXTEND-I study では毎月投与がなされているが実際の使用には毎月来院、検査のうえで病状によって投与を行うフレキシブル用法が推奨、実施されているため、投与回数についてはフレキシブル用法が毎月投与と比較して同様の視力予後が得られるとするエビデンスを与えた米国からの PrONTO study<sup>21)</sup>の報告をもとに算出した。

## 3. 社会的費用の算出

Aids/adaptation の費用としての訓練費用や時間を含む医療費以外の福祉用具・障害訓練の費用などについては、患者のうち視力が 0.1 以下の症例で、33% がロービジョンエイドを必要とし、11% が障害訓練を必要とするという海外からの文献をもとに算定した<sup>22)</sup>。介護費用については、厚生労働省の障害者実態調査に基づき、その中での視覚障害者全般についてのデータをもとに計算した。具体的には厚生労働省の平成 18 年度身体障害児・者実態調査結果(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/shintai/06/index.html>; 2010 年 12 月 3 日にアクセス)として公表されている表 23 をもとに視覚障害者における障害の種類・日常生活動作別にみた介助の必要度について介護者を雇用し家族外で行っている割合、家族が行っている割合を参考にし、家族介助と家族外介助の比率を算出した。家族介助と家族外介助の比率算出のために、各日常生活動作において全部介助の負担を 1、一部介助の負担を 0.5 とし、家族介助の合計と家族外介助の合計を算出することで両者の比を概算した。その結果、家族介助と家族外介助の比は 3.9 と算出された。さらに、第 25 表に介助にかかる費用負担の状況と

表 2 直接医療費用の算出根拠 2

	支持療法	ラニビズマブ	光線力学療法	ベガブタニブ
再診料 <sup>*1</sup>	4 回	12 回	4 回	8 回
検査	4 回	12 回	4 回	8 回
光干渉断層計検査	4 回	12 回	4 回	8 回
蛍光眼底造影検査	2 回	2 回	4 回	2 回
治療(1 年目)	なし	5.7 回 <sup>*3</sup>	2.85 回 <sup>*2</sup>	8 回
治療(2~11 年目)	なし	3.4 回	0.9 回	8 回

<sup>\*1</sup>: 初回のみ初診料, <sup>\*2</sup>: JAT study に基づき光線力学療法 1 年目は、3 か月時 70%/6 か月時 63%/12 か月時 52% 必要とした, <sup>\*3</sup>: PrONTO study に基づく。

表 3 1 年モデルにおけるモデルケースの対費用効用

	支持療法	ラニビズマブ	光線力学療法	ペガブタニブ
薬剤費および手技料(円)	0	1,019,396	1,035,832	1,034,056
全体に占める割合(%)	0%	94%	86%	81%
薬剤費, 手技料以外の医療費(円)	28,690	66,370	37,690	46,370
全体に占める割合(%)	5%	6%	3%	4%
社会的費用(円)	563,985	0	126,535	192,514
全体に占める割合(%)	95%	0%	11%	15%
費用合計(円)	592,675	1,085,766	1,200,058	1,272,940
QALY(年)	0.553	0.599	0.582	0.568
$\Delta\text{Cost}/\Delta\text{QALY}$ (円/QALY)	—	10,719,370	20,944,241	45,351,000

QALY : quality adjusted life year (質調整生存年).

表 4 11 年モデルにおけるモデルケースの対費用効用

	支持療法	ラニビズマブ	光線力学療法	ペガブタニブ
薬剤費および手技料(円)	0	6,317,104	3,826,104	9,854,763
全体に占める割合(%)	0%	91%	72%	81%
薬剤費, 手技料以外の医療費(円)	256,647	594,397	342,419	425,522
全体に占める割合(%)	3%	9%	7%	4%
社会的費用(円)	7,606,818	0	1,128,808	1,834,700
全体に占める割合(%)	97%	0%	22%	15%
費用合計(円)	7,863,465	6,911,501	5,297,331	12,114,985
QALY(年)	5.19	5.706	5.504	5.409
$\Delta\text{Cost}/\Delta\text{QALY}$ (円/QALY)	—	Dominant*	Dominant*	19,413,333

\* : 増分費用がマイナスと算出される.

して家族外での介護費用が公表されているため, これらをもとに月間の家族外の介護費用の概算を行うと月間家族外介助費用は 15,049 円と算出され, 家族にも家族外と同様の費用を払うと仮定し, 介護費用を算出すると介助費用は月間総額で 74,196 円, 年間 903,822 円と算出された. その費用を米国で社会的失明とされる小数視力 0.1 以下, すなわち ETDRS 換算 35 文字以下の症例でかかる介護費用とした.

#### 4. 効用値の算出

支持療法と 3 通りの治療による年ごとの良い方の眼の視力をもとにした効用値に基づき質調整生存年を算出した. 治療群における視力は本邦での大規模臨床試験で報告されている初年度の視力変化の移行確率に基づいて計算した. 効用値には既報の TTO 法による効用値を使用した<sup>18)</sup>.

#### 5. 感度分析

感度分析は一元感度分析とし, 治療前視力が ETDRS 換算 40 文字の場合, 60 文字の場合について検討した. さらに, 介護費用について, 介護を必要とする視力を小数視力 0.2 すなわち ETDRS 換算 50 文字と引き上げた場合, また, 介護費用を 35~50 文字の視力では全介護の半分の費用がかかると仮定した場合について検討した.

### III 結 果

#### 1. モデルケース解析

モデルケースの 1 年モデルでの直接医療費用, 社会的費用の合計と内訳, また, 質調整生存年, 増分費用効用比を表 3 に示す. 1 年モデルでは, 治療群では費用の多くを薬剤費ならびに手技料が占めた. 一方で, 支持療法では社会的費用が費用の多くを占めた. また, 11 年モデルでの解析結果を表 4 に示す. 11 年モデルでは, 1 年モデル同様, 費用の多くを薬剤費および手技料が占めたが, 一方で治療を行わない支持療法では社会的費用が多くなった. 特記すべきことに, 11 年間の費用は支持療法に比較し, ラニビズマブと光線力学療法での費用は低く算出された. また, 質調整生存年は支持療法より治療群の方が高く算出された. 一方, ペガブタニブナトリウムはラニビズマブと光線力学療法に比べ質調整生存年は低く, 費用は高いという結果であった.

#### 2. 感度分析

感度分析には 11 年モデルを用いた. 感度分析の結果を表 5, 表 6 に示す. いずれの検討においても光線力学療法, ラニビズマブは支持療法と比較して費用が低く算出され, ペガブタニブナトリウムはラニビズマブと光線力学療法に比べ質調整生存年は低く, 費用は高いという

表 5 感度分析 1：治療前視力を 40 文字，60 文字とした場合

		支持療法	ラニビズマブ	光線力学療法	ベガブタニブ
40 文字	Cost	7,867,697	6,911,501	6,725,493	14,888,079
	QALY(年)	5.195	5.530	5.361	5.291
	ΔCost/ΔQALY (円/QALY)		Dominant*	Dominant*	73,128,979
60 文字	Cost	6,910,590	6,911,501	4,889,519	10,650,671
	QALY(年)	5.218	5.906	5.703	5.594
	ΔCost/ΔQALY (円/QALY)		1,324	Dominant*	9,947,023

\*：増分費用がマイナスと算出される

表 6 感度分析 2：介護を必要とする対象の視力

		支持療法	ラニビズマブ	光線力学療法	ベガブタニブ
ETDRS 換算 50 文字で介護費用 がかかるとした場合	Cost	8,680,922	8,487,793	7,908,530	14,862,728
	QALY(年)	5.189	5.706	5.504	5.409
	ΔCost/ΔQALY (円/QALY)	—	Dominant*	Dominant*	28,099,118
ETDRS 換算 35~50 文字では介 護費用が半額かかるとした場合	Cost	8,272,193	7,699,647	6,602,931	13,488,857
	QALY(年)	5.189	5.706	5.504	5.409
	ΔCost/ΔQALY (円/QALY)	—	Dominant*	Dominant*	23,712,109

\*：増分費用がマイナスと算出される

結果であった。治療前視力 40 文字の場合では費用はラニビズマブと光線力学療法において支持療法と比べ低くなり、費用/質調整生存年もラニビズマブと光線力学療法では良い結果となった(表 5)。治療前視力を 60 文字と仮定した場合も光線力学療法では同様であった(表 5)。ラニビズマブでは支持療法と比較して費用は高く算出されるものの費用/質調整生存年は 1,324 円と費用対効用は良好であった。さらにいずれの治療も視力良好な症例に対しては視力不良例と比較すると対費用効用が高いことが判明した。さらに、介護を必要とする視力を ETDRS 換算 50 文字とした場合も同様に、ラニビズマブと光線力学療法において支持療法と比べ費用が低くなり、費用/質調整生存年もラニビズマブと光線力学療法では良い結果となり、同様に、介護が必要な対象を 50 文字とするが、介護費用を 35~50 文字の視力では全介護の半分の費用がかかると仮定した場合も費用、費用/質調整生存年ともに支持療法よりもラニビズマブ、光線力学療法で良い結果となった(表 6)。

#### IV 考 按

対費用効用の解析では生命の質を含めて総合的に検討する指標として効用値に基づく質調整生存年を用いている。滲出型 AMD の場合、多くの臨床試験では視力をアウトカムとして用いており、また、視力が生活の質の改善との結びつきが明確になっているために今回は視力を最終的な健康改善の指標として用いた。そして、視力値をもとに質調整生存年を算出した。我々の検討では既報

のように視力と質調整生存年には関連があるものの、滲出型 AMD 症例の効用値は既報と本邦の症例では値に乖離があるために<sup>18)23)</sup>、質調整生存年算出において米国からの既報の効用値を使用した場合、獲得される質調整生存年は高く算出され対費用効用が良好に算定されるため、今回は我々が既報で報告した TTO 法によって得られた値を用いた。これまでの AMD の先行研究や他の領域の対費用効用解析においては、一般的には治療群で支持療法と比較して費用が高く算出され、同時に質調整生存年も増加する報告がほとんどである。1 質調整生存年獲得に対して社会的に許容される金額について、線引きの目安として、英国では National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) から 2 万~3 万ポンドとされている<sup>24)</sup>。また、公的な目安は示されていないが、社会調査による検討により日本、英国、米国における妥当な金額はそれぞれ 500 万円、2.3 万ポンド、6.2 万ドルと報告されている<sup>25)</sup>。

今回の検討では、1 年間の評価ではいずれの治療も効率性は低く算出されたが、11 年モデルでは効率性の上昇が認められた。これらの結果は短期間ではいずれの治療も対費用効用が悪く、長期の治療を仮定した場合に効率性が高いという米国での結果ともよく一致している<sup>11)</sup>。このように、これまでの西欧諸国の先行研究と同様に生涯で見ると効率性が高かったのは、滲出型 AMD の治療は初期治療にかかわる費用と比較して維持治療にかかわる費用が少ないことが原因であると考えられた。実際の滲出型 AMD の治療は、長期の治療を要する慢性疾患で

あること、11年の経過観察期間を設定した方が1年の経過観察を設定するよりも対費用効用が比較的妥当な値であると考えられたこと、さらに先行研究では2年～11年の観察期間が設定されていることなどから11年の観察期間を分析に用いるのは妥当であると考えた<sup>8)~17)</sup>。特筆すべきことに、11年モデルでは支持療法と比較するとラニビズマブ、光線力学療法の費用は低く抑えられた。支持療法における費用の大部分は社会的費用であり、ラニビズマブ、光線力学療法では直接医療費であるので、社会的失明によって生じる社会的負担、主に介護費用などの社会的費用を含めて考えると、無治療のAMD患者の社会的費用が、ラニビズマブおよび光線力学療法にかかる直接医療費よりも高いと考えられ、医療経済学的な立場から考えるとラニビズマブ、光線力学療法の対費用効用は非常に高いものと考えられる。感度分析の結果、いずれの場合も支持療法がラニビズマブ、光線力学療法と比較して費用がかかり効用値が低いという結論は変わらず、結果の頑強性が示された。すなわち、生涯にわたるAMDの治療を社会全体の立場で考えた場合、無治療の支持療法と比較して、費用、効用の両面でラニビズマブ、光線力学療法は優れている治療であると結論づけられる。一方で1年モデル、11年モデルのいずれにおいてもペガブタニブナトリウムは対費用効用が低いと考えられた。ただし、この結果の判断には臨床成績も含め、基本的には意思決定を行う者の価値判断が重要である。

本検討は、本邦の滲出型AMD患者に対する対費用効用を検討した初めての報告であるが、いくつかの問題点がある。本研究では11年モデルの解析において、2年目以降は継続的治療により視力が維持され、支持療法では視力が低下するという仮定に基づいて解析を行っている。実地診療において、滲出型AMDの治療はほぼ生涯にわたって継続していくと想定されるが、エビデンスとして採用した大規模臨床試験では我が国も1年もしくは2年、海外の試験でも2年程度で治療の有効性を評価している。2年目以降、10年以上にわたり治療を継続した場合の視力変化は大規模臨床試験の結果と異なる可能性がある。先行する海外からの対費用効用解析の報告でも本研究と同様に継続治療による視力維持の仮定がおかれている<sup>8)12)~15)</sup>。しかしながら長期間にわたる治療成績については不明であり、特に、光線力学療法の長期成績は最近になって散見されるが、短期的に認められた視力維持効果が長期的には失われたとする報告も存在する<sup>26)</sup>。今後、滲出型AMDの長期治療成績に関する新たな知見が得られた場合には、新しい大規模臨床試験の成績を反映させた対費用効用解析をその都度実施し解析結果の信頼性を高めることが必要であろう。また、採用した大規模臨床試験は、研究対象、方法、信頼性、視力変化の報告の方法など多くの点でばらつきが認められる。ま

た、これまでの大規模臨床試験では、多くは矯正視力が小数視力換算で0.5あるいは0.6以下の症例を対象としており、それ以上の視力良好例は含まれていない。したがって、特に、対費用効用が高いと考えられる視力良好の滲出型AMD患者における対費用効用解析を行うことは難しい。また、無治療例の視力予後に海外の大規模臨床試験の対照群の成績を用いたが、これは、日本における滲出型AMDの自然経過のデータが充実していないためである。また、今回の検討においては、視力を指標として効用値を算出しているが、コントラスト感度や、中心視野の評価も合わせて重要であり、このことも重要な課題といえよう。さらに、今回は滲出型AMDを対象に解析を行ったが、本邦では滲出型AMDの特殊型にポリープ状脈絡膜血管症、ならびに、網膜血管腫状増殖が含まれる<sup>27)</sup>。しかしながら、本研究で用いた日本人を対象に行われた大規模臨床試験においてはこれらのAMDの特殊型の扱いについては記されていない。実際の臨床現場においてはそれぞれの病態に応じた治療が行われていると考えられるが、滲出型AMDの特殊病型の自然経過、治療成績について現時点では日本からのデータは充実しておらず、対費用効用解析を行うことは難しい。したがって、本研究の結果からは単純に順位や治療の有益性を決定することは危険であるが、個々の治療法がどのような位置を占めているかを概観するうえで役立つと考えられた。

本研究はファイザーヘルスリサーチ振興財団の研究助成を受けた。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

## 文 献

- 1) **JAT study Group** : Japanese age-related macular degeneration trial : 1-year results of photodynamic therapy with verteporfin in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 136 : 1049—1061, 2003.
- 2) **Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al** : Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 : 1419—1431, 2006.
- 3) **Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al** : Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 355 : 1432—1444, 2006.
- 4) **Tano Y, Ohji M** : EXTEND-I : safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*

- 88 : 309—316, 2010.
- 5) **Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR, Group VISIONCT** : Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 351 : 2805—2816, 2004.
  - 6) **ベガプタニブナトリウム共同試験グループ** : 脈絡膜新生血管を伴う加齢黄斑変性を対象としたベガプタニブナトリウム 1 年間投与試験. *日眼会誌* 112 : 590—600, 2008.
  - 7) **Friberg TR, Tolentino M** : Pegaptanib sodium as maintenance therapy in neovascular age-related macular degeneration : the LEVEL study. *Br J Ophthalmol* 94 : 1611—1617, 2010.
  - 8) **Patel JJ, Mendes MA, Bounthavong M, Christopher ML, Boggie D, Morreale AP** : Cost-utility analysis of bevacizumab versus ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration using a Markov model. *J Eval Clin Pract* 2010 : doi : 10.1111/j.1365-2753.2010.01546.x.
  - 9) **Neubauer AS, Holz FG, Sauer S, Wasmuth T, Hirneiss C, Kampik A, et al** : Cost-effectiveness of ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in germany : Model analysis from the perspective of germany's statutory health insurance system. *Clin Ther* 32 : 1343—1356, 2010.
  - 10) **Fletcher EC, Lade RJ, Adewoyin T, Chong NV** : Computerized model of cost-utility analysis for treatment of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 115 : 2192—2198, 2008.
  - 11) **Brown MM, Brown GC, Brown HC, Peet J** : A value-based medicine analysis of ranibizumab for the treatment of subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 115 : 1039—1045. e5, 2008.
  - 12) **Brown MM, Brown GC, Brown HC, Irwin B, Brown KS** : The comparative effectiveness and cost-effectiveness of vitreoretinal interventions. *Curr Opin Ophthalmol* 19 : 202—207, 2008.
  - 13) **Brown GC, Brown MM, Brown HC, Kindermann S, Sharma S** : A value-based medicine comparison of interventions for subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* 114 : 1170—1178, 2007.
  - 14) **Bansback N, Davis S, Brazier J** : Using contrast sensitivity to estimate the cost-effectiveness of verteporfin in patients with predominantly classic age-related macular degeneration. *Eye* 21 : 1455—1463, 2007.
  - 15) **Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al** : The burden of age-related macular degeneration : a value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 103 : 173—184 : discussion 184—186, 2005.
  - 16) **Meads C, Salas C, Roberts T, Moore D, Fry-Smith A, Hyde C** : Clinical effectiveness and cost-utility of photodynamic therapy for wet age-related macular degeneration : a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 7 : v—vi, 1—98, 2003.
  - 17) **Sharma S, Brown GC, Brown MM, Hollands H, Shah GK** : The cost-effectiveness of photodynamic therapy for fellow eyes with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 108 : 2051—2059, 2001.
  - 18) **Yanagi Y, Ueta T, Obata R, Iriyama A, Fukuda T, Hashimoto H** : Utility values in Japanese patients with exudative age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol* 55 : 35—38, 2011.
  - 19) **Barbazetto I, Burdan A, Bressler NM, Bressler SB, Haynes L, Kapetanios AD, et al ; Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy Study Group ; Verteporfin in Photodynamic Therapy Study Group** : Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization with verteporfin : fluorescein angiographic guidelines for evaluation and treatment—TAP and VIP report No. 2. *Arch Ophthalmol* 121 : 1253—1268, 2003.
  - 20) **Frick KD, Kymes SM, Lee PP, Matchar DB, Pezzullo ML, Rein DB, et al** : The cost of visual impairment : purposes, perspectives, and guidance. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 51 : 1801—1805, 2010.
  - 21) **Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al** : A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration : year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 148 : 43—58. e1, 2009.
  - 22) **Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A** : Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration : a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 12 : iii—iv, ix—201, 2008.
  - 23) **Brown GC, Sharma S, Brown MM, Kistler J** : Utility values and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 118 : 47—51, 2000.
  - 24) **Earnshaw J, Lewis G** : NICE Guide to the Methods of Technology Appraisal : pharmaceutical industry perspective. *Pharmacoeconomics* 26 : 725—727, 2008.
  - 25) **Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K** : International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained : what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ* 19 : 422—437, 2010.
  - 26) **Tsuchiya D, Yamamoto T, Kawasaki R, Yamashita H** : Two-year visual outcomes after photodynamic therapy in age-related macular degeneration patients with or without polypoidal choroidal vasculopathy lesions. *Retina* 29 : 960—965, 2009.
  - 27) **高橋寛二, 石橋達朗, 小椋祐一郎, 湯澤美都子, 厚生労働省網膜脈絡膜・視神経萎縮症調査研究班加齢黄斑変性診断基準作成ワーキンググループ** : 加齢黄斑変性の分類と診断基準. *日眼会誌* 112 : 1076—1084, 2008.