

原 著

## 重症喘息患者の生物学的製剤に対する選好調査

檜 谷 由 佳<sup>1</sup>  
山 中 洋 介<sup>1</sup>  
鼻 田 圭 吾<sup>2</sup>  
田 代 直 樹<sup>2</sup>  
辻 敏 永<sup>1</sup>

---

### 要 旨

重症喘息患者の生物学的製剤に対する選好および支払意思額 (willingness to pay : WTP) について離散選択実験 (discrete choice experiment : DCE) を用いて調査した。生物学的製剤の属性として有効性, 安全性に関するエビデンスの有無, 併用薬の減量, 投与頻度, 自己負担額を設定した。また, 各属性の重要度を直接順位付け・点数化した調査も実施し, 各結果を比較することでDCEにより定量化された患者の潜在的な選好を評価した。280例の重症喘息患者を対象とした調査の結果, DCEでは自己負担額に対する選好が最も高く, 続いて有効性に関する選好が高かった。一方, 患者が直接順位付け・点数化した場合, 有効性に関する属性の重要度が高く, 自己負担額に対しては低かった。患者のWTPは, せき症状頻度の改善に対しては21,616円, 症状悪化の改善に対しては10,210~14,205円であった。以上より, 重症喘息患者は生物学的製剤の選好において, 潜在的に自己負担額を最も重要視しており, 有効性に関する属性は潜在的かつ顕在的に重要視していた。WTPについては, 有効性に関する属性で高い傾向が確認された。

---

1 : ノバルティス ファーマ株式会社 イノベティブメディスン インターナショナル ジャパン メディカル・アフケアズ本部

2 : クレコンメディカルアセスメント株式会社

責任著者連絡先 : ノバルティス ファーマ株式会社 イノベティブメディスン インターナショナル ジャパン  
メディカル・アフケアズ本部 辻 敏永

〒560-0082 大阪府豊中市新千里東町1丁目5-3 千里朝日阪急ビル9階

## Patient Preference for Selection of Biologics in Japanese Patients with Severe Asthma

Yuka Kashitani<sup>1</sup>, Yosuke Yamanaka<sup>1</sup>, Keigo Hanada<sup>2</sup>,  
Naoki Tashiro<sup>2</sup> and Toshinaga Tsuji<sup>1</sup>

1 : Medical Affairs Division, Innovative Medicine International Japan, Novartis Pharma K.K.

2 : CRECON MEDICAL ASSESSMENT INC.

Corresponding author : Toshinaga Tsuji

Medical Affairs Division, Innovative Medicine International Japan, Novartis Pharma K.K.

Senri Asahi Hankyu Bldg. 9F, 1-5-3, Shinsenrihigashimachi, Toyonaka-shi, Osaka 560-0082, Japan

E-mail : toshinaga.tsuji@novartis.com

### はじめに

気管支喘息（以下、喘息）は「気道の慢性炎症を本態とし、変動性を持った気道狭窄による喘鳴、呼吸困難、胸苦しさや咳などの臨床症状で特徴付けられる疾患」と定義されている<sup>1)</sup>。日本における喘息の推計患者数は2017年時点で12.46万人であり<sup>2)</sup>、近年では特に成人における有症率の増加傾向が報告<sup>1)</sup>されている。喘息管理の目標は、気道炎症の原因となる危険因子の回避・除去、薬物治療による気道炎症の抑制と十分な気道拡張を達成し、発作や喘息症状がない状態を保つよう症状をコントロールすることで、将来のリスクを回避し、患者が健常人と変わらない日常を送ることができるようにすること、とされている<sup>1)</sup>。

日本アレルギー学会が作成している「喘息予防・管理ガイドライン2021」<sup>1)</sup>では、治療薬の強度に応じて喘息治療を4つの治療ステップに分類している。いずれの治療ステップにおいても吸入ステロイド薬による治療を基本とし、長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬、長時間作用性抗コリン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤等の気管支拡張薬を組み合わせることで治療強度を高め、喘息患者の症状に応じた適切な治療ステップによる治

療が推奨されている。しかし、コントロールに高用量吸入ステロイド薬および長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬、加えてロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、長時間作用性抗コリン薬、経口ステロイド薬、生物学的製剤の投与を要する喘息、またはこれらの治療を施してもコントロール不良な患者は存在し、このような患者は重症喘息（もしくは難治性喘息）として位置付けられ、日本における喘息患者の7.8%が重症喘息に該当すると推定されている<sup>3)</sup>。重症喘息は症状の増悪や呼吸機能の低下により救急外来や病院への頻繁な受診が必要になるため、身体的/精神的な負担だけでなく経済的な負担への影響<sup>4)</sup>も懸念されている。上述の既存治療によっても喘息症状がコントロールできない重症喘息患者には、2022年4月時点で4種類の生物学的製剤が本邦にて臨床使用可能である。しかしながら、これら4種の生物学的製剤は作用機序や有効性、安全性のみならず、推奨されている投与頻度や薬価の自己負担額等に差異がある。そのため、重症喘息患者に対する生物学的製剤の使い分けに関する報告はあるものの、未だ確定しているとはいえない<sup>5)</sup>。

近年、多くの疾患領域において、治療を受ける患者自身の日常診療における治療選好の重

要性が注目されており、喘息治療においても患者の治療選好を調査した研究が複数報告<sup>6)~8)</sup>されている。一方、生物学的製剤を対象とした患者の治療選好に関しては、関節リウマチ<sup>9)10)</sup>、強直性脊椎炎やクローン病<sup>11)</sup>において、質的研究や離散選択実験 (discrete choice experiment : DCE) などの方法を用いて調査されているが、重症喘息患者を対象にした研究はほとんどない。米国の重症喘息患者および生物学的製剤の処方経験のある医師を対象に生物学的製剤の治療選好をインタビューおよびアンケートにより調査した Gelhorn ら<sup>12)</sup>の研究では、重症喘息患者が生物学的製剤に対して最も重要視していた属性は自己負担額であったが、これは米国の医療保険制度下における調査であるため、日本人重症喘息患者の治療選好とは異なる可能性がある。そのため、日本における重症喘息患者の生物学的製剤の選択に対する選好が明らかになれば、患者が治療を開始する場合に、医師が患者の選好に従った最適な生物学的製剤を選択するための一助になることが期待される。

以上のことから、本研究では、これまでに報告のない日本の重症喘息患者における生物学的製剤の有効性、安全性、投与頻度、自己負担額などの属性に対する治療選好を明らかにすることを目的に、インターネットによるアンケート調査を実施した。

## I 方法

### 1. 調査概要

日本人重症喘息患者が生物学的製剤を選択する際の、有効性、安全性に関するエビデンスの有無、投与頻度、自己負担額等の属性に対する選好を調査することを目的に、インターネットによるアンケート調査を実施した (アンケート調査実施期間 : 2021年12月21日~2022年1月25日)。研究への参加者は株式会社インテージヘルスケアおよび楽天インサイ

ト株式会社が保有する患者パネルに登録されており、調査時点で何らかの治療を受けている喘息患者から選定した。調査に参加した回答者に対しては、株式会社インテージヘルスケアおよび楽天インサイト株式会社を通じて謝礼を提供した。

本研究はヘルシンキ宣言に従って実施され、特定非営利活動法人MINS研究倫理審査委員会の承認を得た (整理番号 : 210227, 承認日 : 2021年9月15日)。

本研究の実施に先立ちパイロット調査を実施し (n=18)、調査に必要なサンプル数の設定と質問票の理解度に問題ないことを確認した (パイロット調査実施期間 : 2021年10月25~29日)。パイロット調査に参加した喘息患者の回答は、本研究の解析に使用しなかった。

### 2. 調査対象患者

本研究では、アンケート調査の開始前に調査に関する説明文書を表示し、その後回答者から調査参加への同意を取得した。同意が得られた患者のうち、1) スクリーニング時点で20歳以上の患者、2) 調査期間中に日本語でアンケート調査に回答可能な患者、3) 本研究への参加時点から1年以上前に主治医により重症喘息 (コントロール不良を防ぐため高用量吸入ステロイド薬による治療が必要な喘息、または高用量吸入ステロイド薬による治療でコントロール不良な喘息) と診断された患者、4) 高用量吸入ステロイド薬および2種類以上の喘息治療薬 (長時間作用性 $\beta_2$ 刺激薬、長時間作用性抗コリン薬、ロイコトリエン受容体拮抗薬、テオフィリン徐放製剤、経口ステロイド薬) による治療を継続中の喘息患者、5) 生物学的製剤が適格となる喘息患者 (生物学的製剤以外の現治療では症状のコントロールが不良な喘息患者、または過去に医師から生物学的製剤を勧められたことはあるが、本研究への参加時点で生物学的製剤を未使用の喘息患者)、の5条件全てに合致した患者を選択した。また、同意は得られたが、1) 本研究へ

の参加時点から過去1年間における治療歴（喘息に限らない）について回答できない患者、2) 咳喘息、慢性閉塞性肺疾患を含む慢性肺疾患（喘息は除く）、サルコイドーシス、間質性肺炎、嚢胞性線維症、気管支拡張症、活動性結核の症状があり通院している患者、3) 過去に生物学的製剤による喘息治療を受けたことがあり、本研究への参加時点で2種類以上の生物学的製剤による喘息治療を受けた経験がある患者、4) 本研究への参加時点から遡って1年以内に生物学的製剤による喘息治療を受けた経験がある患者、のいずれかの条件に合致した場合は除外した。

喘息患者の生物学的製剤に対する選好を評価するにあたり、理想的な定量的研究のためには、少なくとも300例の有効な回答数が必要であると推奨されていることから<sup>13)</sup>、本研究においても300例以上の回答者を集積することを目標とした。

### 3. 調査デザイン

本研究では、重症喘息患者における生物学的製剤の各属性に対する治療選好、および各属性に設定した水準の改善に伴う支払意思額（willingness to pay : WTP）を明らかにするため、DCEによる選好調査を実施した。また、生物学的製剤の各属性に対する重要度を直接順位付けおよび点数化する選好調査についても併せて実施した。各属性を直接順位付けおよび点数化する選好調査で得られた顕在的な選好と、DCEによる選好調査で得られた結果を比較することで、DCEにより定量化された患者の潜在的な選好についても評価した。

本研究のDCEに用いた仮想的な選択シナリオは、喘息患者の生物学的製剤に対する選好を調査した先行研究を参考に、重症喘息患者の治療選択に影響を与えると考えられる以下の7つの属性、1) 日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状の頻度、2) 入院を必要とする喘息症状の急激な悪化の頻度、3) 風邪が流行しやすい秋から冬、または花粉症シーズ

ンのような特定の時期における喘息症状の悪化の頻度、4) 減量可能な経口ステロイド薬の用量、5) 日本人に対する安全性が確認されている状況、6) 生物学的製剤の投与頻度、7) 窓口での自己負担額、を組み合わせて作成した〔表1-(a)〕。DCEを実施する際、回答者の負担を軽減するため、Ngene software (Choice Metrics, Sydney, Australia) による直交表に基づき18問の仮想的な選択シナリオの組み合わせを作成した。各組み合わせは2つの仮想的な選択シナリオで構成されており、回答者は2つの選択肢からより好ましい選択シナリオを1つ選択した〔表1-(b)〕。なお、本研究では回答の一貫性を評価するため、19問目として1問目と同じ組み合わせを再度質問し、同一の回答を得られなかった患者は解析から除外した。解析では19問目の組み合わせに対する回答は使用しなかった。

順位付けおよび点数化による選好調査では、回答者はDCEで設定した生物学的製剤の7つの属性に対して重要だと思う順番に直接順位（1位=最も重要、7位=最も重要でない）付けし、さらに7つの属性の重要度の程度についてそれぞれ1点から10点の範囲で点数化（1点=最も重要でない、10点=最も重要）した。なお、順位付けおよび点数化による選好調査では、各属性に対して同じ順位および点数をつけられない仕様とした。

本研究では、DCEによる潜在的な選好調査が回答に影響を与えないように、DCEによる選好調査を実施する前に直接順位付けおよび点数化する選好調査を実施した。

また、回答者の社会的背景情報および臨床的背景情報の収集についても併せて実施し、全てのアンケート内容への回答に必要な時間は約30分を想定して作成した。

### 4. 統計解析

DCEによる選好調査では条件付きロジットモデルによる解析を実施し、患者の選好を importance weight と relative importance (RI)

表1-(a) 離散選択実験 (discrete choice experiment : DCE) に設定した生物学的製剤の属性と水準

属性		水準
有効性	日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状の頻度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・毎日ある*</li> <li>・週に1回以上 (毎日ではない) の頻度である</li> <li>・月に1回~4回程度ある</li> </ul>
	入院を必要とする喘息症状の急激な悪化の頻度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・1年に2回以上*</li> <li>・1年に1回程度</li> <li>・数年に1回程度</li> </ul>
	風邪が流行しやすい秋から冬, または花粉症シーズンのような特定の時期における喘息症状の悪化の頻度	<ul style="list-style-type: none"> <li>・喘息症状: 悪化する 鼻炎症状: ある*</li> <li>・喘息症状: 悪化しない 鼻炎症状: ある</li> <li>・喘息症状: 悪化しない 鼻炎症状: ない</li> </ul>
減量可能な経口ステロイド薬の用量		<ul style="list-style-type: none"> <li>・かなり (1日20mgが5mgになる程度)</li> <li>・半分くらい (1日20mgが10mgになる程度)</li> <li>・少し (1日20mgが15mgになる程度)*</li> </ul>
日本人に対する安全性が確認されている状況		<ul style="list-style-type: none"> <li>・1年間投与したデータがある*</li> <li>・5年間投与したデータがある</li> <li>・10年間投与したデータがある</li> </ul>
生物学的製剤の投与頻度		<ul style="list-style-type: none"> <li>・4週から8週に一度だけ, 病院で注射する</li> <li>・2週から4週に一度だけ, 自宅で注射する</li> <li>・2週から4週に一度だけ, 病院で注射する*</li> </ul>
窓口での自己負担額		<ul style="list-style-type: none"> <li>・5万円/月</li> <li>・2万円/月</li> <li>・1万円/月</li> </ul>

\* : 部分効用値を算出する際に reference とした水準

によって評価した。RIは、式1を用い、各属性のimportance weightの最大値と最小値の差を、全属性のimportance weightの差の合計で割り、100を乗算したパーセンテージとして算出した。

Importance weightは統計量として各属性の各水準における95%信頼区間の上限および下限を算出した。また、生物学的製剤の各属性において、referenceとした水準からその他の水準に置き換わる際のWTPは、条件付きロジットモデルにより算出した各水準の部分効用値を基に式2を用いて推計した。

順位付けによる選好調査では統計量として順位ごとに各属性が選択された例数と全体に対する割合を、点数化による選好調査では統計量として平均値、標準偏差、最小値、中央値、最大値を算出した。

本研究では、前述の19問目として1問目と同じ組み合わせを再度質問し、同一の回答を得られなかった患者および逸脱値と考えられる回答をした患者については解析から除外した。

統計解析ソフトウェアはSTATA® version 16.1 (College Station, TX, USA) を使用した。

## II 結果

### 1. 患者背景

回答が得られた318例のうち、繰り返しの質問に対して同一の回答が得られた重症喘息患者は281例であった。また、1例の患者において体重が0kgと逸脱値と考えられる回答が確認されたため、最終的に280例を解析対象とした(表2)。

解析対象者280例のうち、男性は112例

表 1-(b) 仮想的な選択シナリオの組み合わせ例

	治療法 A	治療法 B
日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状が	毎日ある	週に1回以上（毎日ではない）の頻度である
入院が必要なほどの喘息症状の急激な悪化の頻度が	1年に2回以上	1年に1回程度
風邪が流行しやすい秋から冬や花粉症シーズンのような特定の時期に	喘息症状：悪化する 鼻炎症状：ある	喘息症状：悪化しない 鼻炎症状：ある
減らすことのできる内服のステロイド薬の用量は	かなり (1日20mgが5mgになる程度)	半分くらい (1日20mgが10mgになる程度)
日本人に対する安全性が確認されている状況について	1年間投与したデータがある	5年間投与したデータがある
生物学的製剤の投与頻度は	4週から8週に一度だけ、 病院で注射する	2週から4週に一度だけ、 自宅で注射する
窓口での自己負担額が月に	5万円	2万円
どちらの治療法が好ましいですか？ どちらかを選択してください。	<input type="checkbox"/> 治療法 Aの方が好ましい	<input type="checkbox"/> 治療法 Bの方が好ましい

調査では各属性における水準の組み合わせを変更した18問（+繰り返しの質問1問）の質問を表示し、回答者は2つの選択肢からより好ましい選択シナリオを1つ選択した。

式1 Relative importance の計算式

$$Relative\ importance\ (\%) = \frac{\text{各属性における } importance\ weight\ \text{の最大値} - \text{最小値}}{(\text{各属性における } importance\ weight\ \text{の最大値} - \text{最小値})\ \text{の総和}} \times 100$$

式2 Willingness to pay の計算式

$$WTP_{level\ i} = - \frac{coefficient_{level\ i}}{coefficient_{cost\ per\ unit\ increase}}$$

(40.00%)であり、女性は168例(60.00%)であった。平均年齢は53.4歳で、50歳代が最も多く85例(30.36%)、続いて40歳代が79例(28.21%)、60歳代が59例(21.07%)であった。喘息発症時の平均年齢は30.2歳で、20歳以上で喘息を発症した患者は201例(71.79%)であった。日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状については、「症状はない」が174例(62.14%)、「月に1回以上ある（「毎日ある」、

「月に1回～4回程度ある」と回答した患者の合計）」が88例(31.43%)であった。入院を必要とする喘息症状の急激な悪化の頻度については、「喘息症状が急激に悪化した経験がない」が117例(41.79%)、「数年に1回以上の頻度で悪化する（「1年に2回以上」、

表2 患者背景

		N (例)	%
総数		280	100.00
性別	男性	112	40.00
	女性	168	60.00
年齢 (歳)	平均 (標準偏差)	53.4 (11.6)	
	中央値 (最小値-最大値)	53 (27-83)	
	20-29歳	6	2.14
	30-39歳	24	8.57
	40-49歳	79	28.21
	50-59歳	85	30.36
	60-69歳	59	21.07
	70-79歳	25	8.93
	80歳以上	2	0.71
体重 (kg) (近似値)	平均 (標準偏差)	63.6 (14.5)	
	中央値 (最小値-最大値)	62 (30-120)	
身長 (cm) (近似値)	平均 (標準偏差)	161.9 (7.9)	
	中央値 (最小値-最大値)	161 (143-183)	
合併症 (複数選択可能)	季節性アレルギー性鼻炎	69	24.64
	通年性アレルギー性鼻炎	108	38.57
	副鼻腔炎 (ちくのう症)	48	17.14
	骨粗しょう症	5	1.79
	うつ病や不安障害	40	14.29
	アトピー性皮膚炎	48	17.14
	上記の疾患を合併していない	80	28.57
	答えたくない	0	0.00
最終学歴	大学院修了	7	2.50
	4年制大学卒業	96	34.29
	6年制大学卒業	2	0.71
	短期大学卒業	30	10.71
	専門学校卒業	28	10.00
	高等学校卒業	100	35.71
	中学校卒業	13	4.64
	その他	0	0.00
	答えたくない	4	1.43

(表つづく)

(表のつづき)

		N (例)	%
就業状況	会社員 (正社員)	76	27.14
	自営業	19	6.79
	契約社員/派遣社員	15	5.36
	パート・アルバイト	46	16.43
	専業主婦/専業主夫	51	18.21
	無職	33	11.79
	定年退職後	29	10.36
	学生	1	0.36
	その他	10	3.57
婚姻状況	独身 (結婚経験なし)	70	25.00
	結婚, または同棲	158	56.43
	未亡人	13	4.64
	離婚	37	13.21
	別居	2	0.71
喫煙歴	現在も喫煙している	56	20.00
	以前は喫煙していたが今はしていない	90	32.14
	喫煙をしたことはない	131	46.79
	答えたくない	3	1.07
喘息発症時の年齢 (歳)	平均 (標準偏差)	30.2 (18.8)	
	中央値 (最小値-最大値)	32 (0-75)	
	1歳未満	3	1.07
	1歳以上6歳未満	40	14.29
	6歳以上11歳未満	21	7.50
	11歳以上20歳未満	15	5.36
20歳以上	201	71.79	
日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状	毎日ある	9	3.21
	週に1回~6回程度の頻度である	25	8.93
	月に1回~4回程度ある	54	19.29
	症状はない	174	62.14
	どれにも当てはまらない	18	6.43
日常生活が妨げられるようなせき症状が起りやすいタイミング (複数選択可能)	1日中	47	16.79
	朝	61	21.79
	夜間	134	47.86
	上記以外	76	27.14

(表つづく)



(表2 患者背景のつづき)

		N (例)	%
入院を必要とする喘息症状の急激な悪化の頻度	1年に2回以上	10	3.57
	1年に1回程度	14	5.00
	数年に1回程度	97	34.64
	喘息症状が急激に悪化した経験がない	117	41.79
	どれにも当てはまらない	42	15.00
医療機関の種類	クリニック	193	68.93
	一般病院	67	23.93
	大学病院	20	7.14
現在受けている喘息治療 (複数選択可能)	吸入薬	279	99.64
	飲み薬	235	83.93
	その他(貼り薬, ステロイド薬の注射, 等)	24	8.57
現在受けている喘息治療薬の 種類(種類)	平均(標準偏差)	3.3 (1.8)	
	中央値(最小値-最大値)	3 (1-12)	
過去に受けたことのある 喘息治療 (複数選択可能)	吸入薬	1	0.36
	飲み薬	33	11.79
	生物学的製剤(定期的に投与される注射薬)	17	6.07
	その他(貼り薬, ステロイド薬の注射, 等)	121	43.21
	現在の治療以外に過去に受けたことのある治療はない	140	50.00
喘息治療としての 経口ステロイド薬の服用頻度	毎日	137	48.93
	1週間に数回	7	2.50
	1カ月に数回	5	1.79
	1年間に数回	1	0.36
	症状が出たときだけ	60	21.43
	経口ステロイド薬は服用していない	70	25.00
年間世帯収入(円/年)	住民税の支払いが免除されている	56	20.00
	年収156万円以上370万円未満	71	25.36
	年収370万円以上770万円未満	73	26.07
	年収770万円以上1,160万円未満	25	8.93
	年収1,160万円以上	8	2.86
	答えたくない	47	16.79

ステロイド薬を毎日服用していた。また、過去に生物学的製剤による治療を受けたことがあると回答した患者は17例 (6.07%) であった。

## 2. 患者選好

### 1) DCEによる選好調査

生物学的製剤の属性に設定した各水準におけるimportance weightは、有効性が高く、安全性に関するエビデンスが豊富で、自己負担額が低くなるにつれて高かった。一方、「生物学的製剤の投与頻度」に関しては、同じ投与頻度の場合は、自宅で自己注射するよりも病院に受診して注射してもらう水準の選好の方が高かった (図1)。

各属性のうち最もRIが高かった属性は、「窓口での自己負担額 (RI: 39.50%)」であった。以下、順に「日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状の頻度 (RI: 20.80%)」、「風邪が流行しやすい秋から冬、または花粉症シーズンのような特定の時期における喘息症状の悪化の頻度 (RI: 13.71%)」、「入院を必要とする喘息症状の急激な悪化の頻度 (RI: 9.78%)」、「生物学的製剤の投与頻度 (RI: 7.07%)」、「日本人に対する安全性が確認されている状況 (RI: 4.58%)」、「減量可能な経口ステロイド薬の用量 (RI: 4.54%)」であった (図2)。

### 2) 生物学的製剤の各属性におけるWTP

生物学的製剤の各属性においてreferenceとした水準から、その他の水準に置き換わる際の部分効用値 (表3) から算出したWTPについては、「日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状の頻度」の属性におけるWTPが高く、「毎日ある」の水準から「月に1回~4回程度ある」の水準に置き換わった場合のWTPが各属性で最も高く21,616円であった。その他の各属性におけるWTPで最も高額であった水準は、「風邪が流行しやすい秋から冬、または花粉症シーズンのような特定の時期における喘息症状の悪化の頻度」においては「喘息症状: 悪化する、鼻炎症状: ある」の水準から「喘息症状: 悪化しない、鼻炎症状: な

い」の水準に置き換わった場合で14,205円、「入院を必要とする喘息症状の急激な悪化の頻度」においては「1年に2回以上」の水準から「数年に1回程度」の水準に置き換わった場合で10,210円、「日本人に対する安全性が確認されている状況」においては「1年間投与したデータがある」の水準から「10年間投与したデータがある」の水準に置き換わった場合で4,841円、「減量可能な経口ステロイド薬の用量」においては「少し (1日20mgが15mgになる程度)」の水準から「かなり (1日20mgが5mgになる程度)」の水準に置き換わった場合で4,749円であった。「生物学的製剤の投与頻度」に関しては「2週から4週に一度だけ、病院で注射する」の水準が「4週から8週に一度だけ、病院で注射する」の水準に置き換わった場合のWTPが最も高く4,353円であったが、「2週から4週に一度だけ、自宅で注射する」の水準に置き換わった場合のWTPは-2,613円と負の値であった (図3)。

### 3) 順位付けおよび点数化による選好調査

生物学的製剤の各属性に対する重要度を直接順位付けおよび点数化した結果、最も患者が重要と考えている属性は「入院を必要とする喘息症状の急激な悪化の頻度」であり、以下順に「日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状の頻度」、「風邪が流行しやすい秋から冬、または花粉症シーズンのような特定の時期における喘息症状の悪化の頻度」、「日本人に対する安全性が確認されている状況」、「減量可能な経口ステロイド薬の用量」、「窓口での自己負担額」、「生物学的製剤の投与頻度」であった (表4, 5)。順位付けおよび点数化による選好調査においては、DCEによる選好調査の結果と異なり (図2)、有効性に関する属性に対する重要度が高く、DCEで最もRIが高かった「窓口での自己負担額」の重要度は低い結果となった。

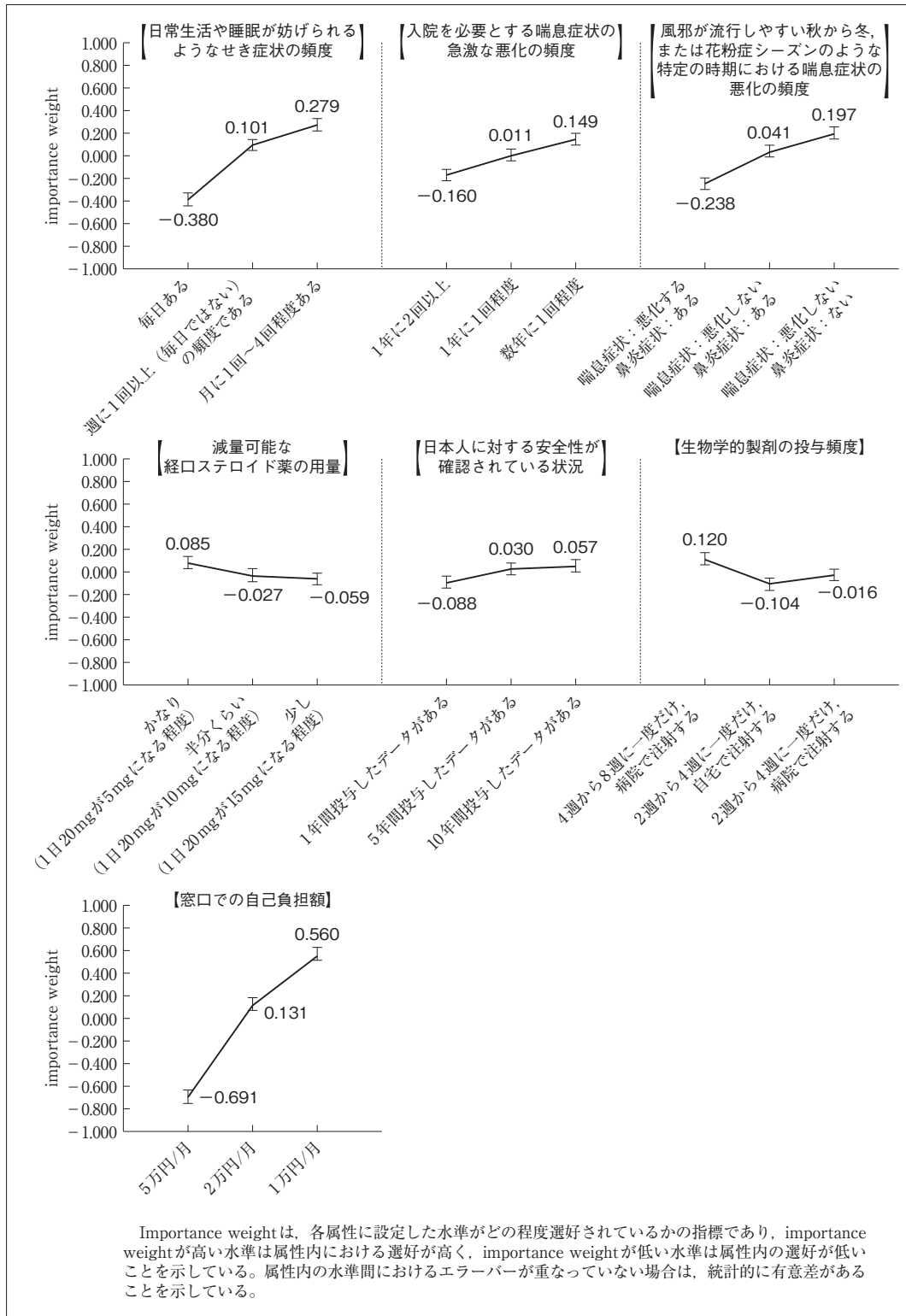


図1 各水準のimportance weight

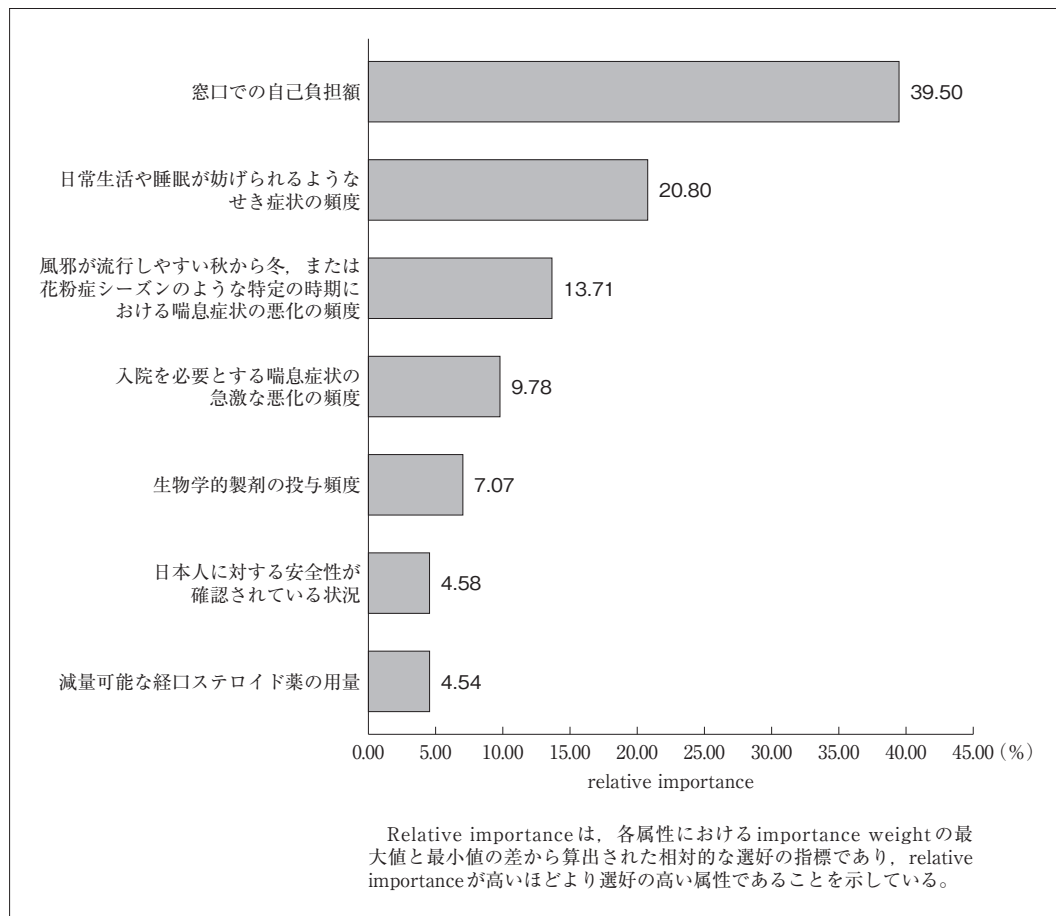


図2 各属性における relative importance

### Ⅲ 考 察

本研究では、280例の重症喘息患者を対象に生物学的製剤の選好を調査した結果、DCEによる調査においては自己負担額に対する選好が最も高く、次に有効性に関連する属性の選好が高いことが明らかとなった。一方、各属性の重要度を直接順位付けおよび点数化した調査においては、有効性に関連する属性の重要度が高く、DCEによる調査で選好が高かった自己負担額の重要度は低かった。

米国の重症喘息患者を対象に生物学的製剤の治療選好をインタビューおよびアンケートにより調査した先行研究<sup>12)</sup>において、重症喘

息患者が生物学的製剤に対して最も重要視していた属性は自己負担額であったとの報告は、本研究で得られた結果と同様であった。一方、重要度を直接順位付けおよび点数化した選好調査においては、自己負担額は重要視されていなかった。これらの結果より、既存の喘息治療に対して新たに生物学的製剤を追加する場合、患者は自己負担額を顕在的には重要視しないことから、患者から医師に対し、費用負担額に関する直接的な訴えがなかったとしても潜在的には重要視している可能性があると考えられた。

有効性に関する属性は、本研究のDCE、順位付けおよび点数化のいずれの選好調査にお

表3 各水準の部分効用値

属性	水準	部分効用値 (95%信頼区間)
日常生活や睡眠が妨げられる ようなせき症状の頻度	毎日ある (reference)	N/A
	週に1回以上 (毎日ではない) の頻度である	1.614 (1.474-1.768)
	月に1回~4回程度ある	1.925 (1.751-2.116)
入院を必要とする喘息症状の 急激な悪化の頻度	1年に2回以上 (reference)	N/A
	1年に1回程度	1.187 (1.087-1.297)
	数年に1回程度	1.363 (1.246-1.490)
風邪が流行しやすい秋から冬, または花粉症シーズンのような 特定の時期における喘息症状の 悪化の頻度	喘息症状: 悪化する 鼻炎症状: ある (reference)	N/A
	喘息症状: 悪化しない 鼻炎症状: ある	1.319 (1.209-1.440)
	喘息症状: 悪化しない 鼻炎症状: ない	1.538 (1.404-1.685)
減量可能な経口ステロイド薬の 用量	かなり (1日20mgが5mgになる程度)	1.155 (1.057-1.262)
	半分くらい (1日20mgが10mgになる程度)	1.049 (0.962-1.143)
	少し (1日20mgが15mgになる程度) (reference)	N/A
日本人に対する安全性が確認 されている状況	1年間投与したデータがある (reference)	N/A
	5年間投与したデータがある	1.133 (1.036-1.240)
	10年間投与したデータがある	1.158 (1.059-1.266)
生物学的製剤の投与頻度	4週から8週に一度だけ, 病院で注射する	1.141 (1.045-1.246)
	2週から4週に一度だけ, 自宅で注射する	0.924 (0.845-1.010)
	2週から4週に一度だけ, 病院で注射する (reference)	N/A
窓口での自己負担額	1万円あたりの自己負担増	0.739 (0.722-0.756)

N/A: Referenceとした水準のため, 部分効用値は算出されない

いても重要視されていた。米国で実施された重症喘息患者に対する生物学的製剤の選好を調査した研究<sup>12)</sup>においても, 有効性に対する属性が上位に挙げられていたが, 投与方法に対する選好の方が高い結果であった。その要因は, 米国で実施された研究では生物学的製剤の治療経験がある患者が対象者の半数を占めていたため, 患者自身が生物学的製剤の治療効果についてある程度把握していたことが影響したと考えられた。

生物学的製剤の各属性に設定した水準の改善に伴うWTPについては, 有効性に関する属性で高い傾向が確認された。喘息治療の各属

性に対するWTPを調査した先行研究<sup>14)</sup>においても, 有効性の属性におけるWTPが安全性よりも高いと報告されており, 本研究の結果と同様であった。中等症・重症の喘息患者を対象に, 喘息治療の各属性に対するWTPを調査した先行研究<sup>15)</sup>においては, 喘息症状の発現が改善される場合のWTPを160€/月(20,800円/月, 1€=130円で計算)と報告していた。また, 喘息患者を対象に喘息治療の各属性に対するWTPを調査した別の研究<sup>14)</sup>では, 喘息症状の発現が回避される場合のWTPを94€/月(12,220円/月, 1€=130円で計算)と報告していた。重症喘息患者を対象とした本研究に

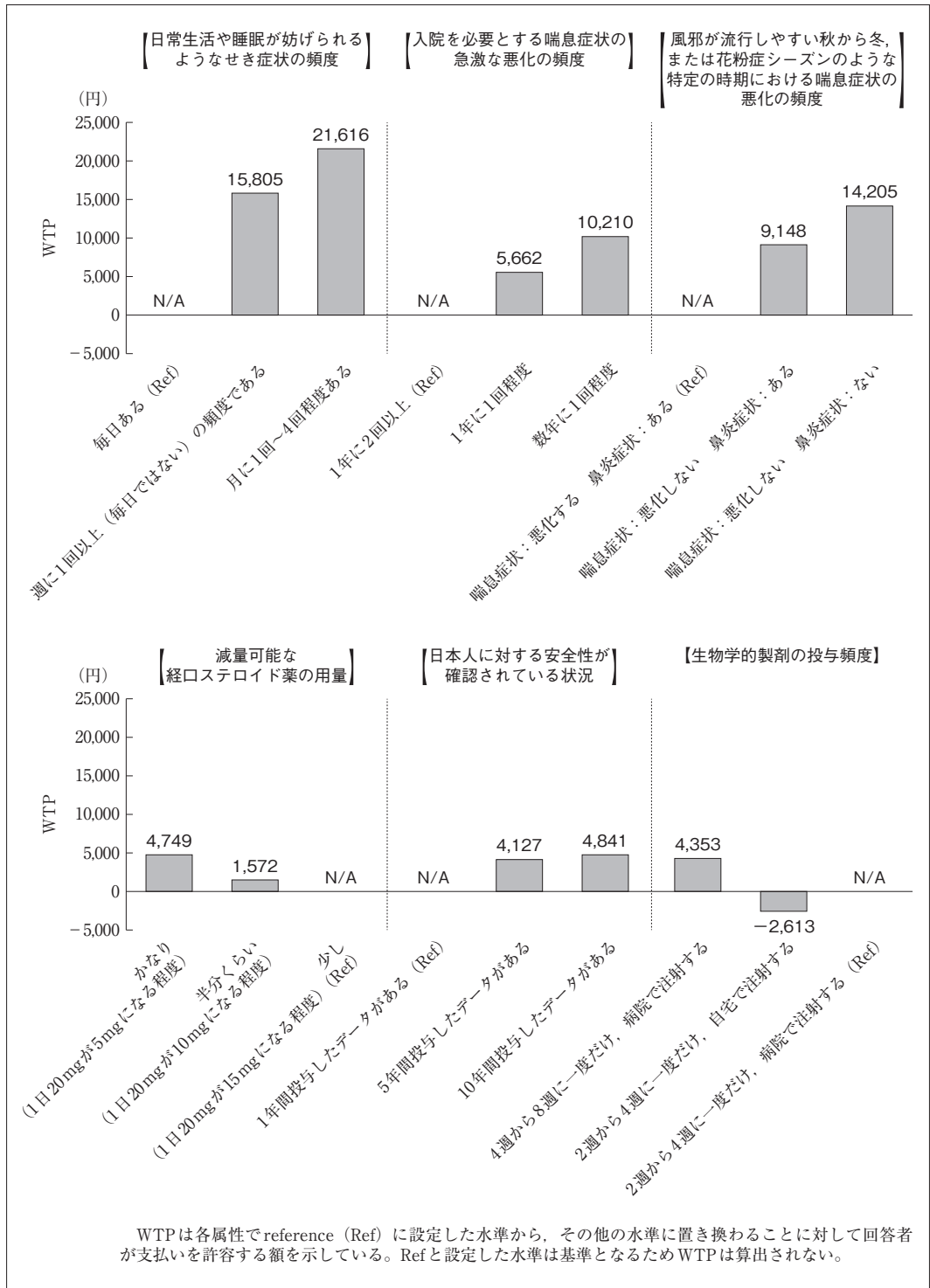


図3 各属性の支払意思額 (willingness to pay : WTP)

表4 各属性における重要度の順位

属性	1位		2位		3位		4位		5位		6位		7位	
	N (例)	%	N (例)	%	N (例)	%	N (例)	%	N (例)	%	N (例)	%	N (例)	%
日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状の頻度	59	21.07	64	22.86	48	17.14	30	10.71	30	10.71	29	10.36	20	7.14
入院を必要とする喘息症状の急激な悪化の頻度	75	26.79	54	19.29	44	15.71	28	10.00	48	17.14	17	6.07	14	5.00
風邪が流行しやすい秋から冬、または花粉症シーズンのような特定の時期における喘息症状の悪化の頻度	36	12.86	48	17.14	60	21.43	54	19.29	45	16.07	28	10.00	9	3.21
減量可能な経口ステロイド薬の用量	30	10.71	34	12.14	37	13.21	61	21.79	41	14.64	50	17.86	27	9.64
日本人に対する安全性が確認されている状況	42	15.00	36	12.86	28	10.00	44	15.71	58	20.71	48	17.14	24	8.57
生物学的製剤の投与頻度	11	3.93	14	5.00	27	9.64	20	7.14	30	10.71	79	28.21	99	35.36
窓口での自己負担額	27	9.64	30	10.71	36	12.86	43	15.36	28	10.00	29	10.36	87	31.07

表5 各属性における重要度の点数化に基づいた順位

順位	属性	平均 (標準偏差)	中央値 (最小値-最大値)
1位	入院を必要とする喘息症状の急激な悪化の頻度	7.1 (2.7)	8 (1-10)
2位	日常生活や睡眠が妨げられるようなせき症状の頻度	6.9 (2.7)	7 (1-10)
3位	風邪が流行しやすい秋から冬, または花粉症シーズンのような特定の時期における喘息症状の悪化の頻度	6.6 (2.4)	7 (1-10)
4位	日本人に対する安全性が確認されている状況	6.0 (2.8)	6 (1-10)
5位	減量可能な経口ステロイド薬の用量	5.7 (2.7)	6 (1-10)
6位	窓口での自己負担額	4.8 (3.2)	5 (1-10)
7位	生物学的製剤の投与頻度	3.7 (2.7)	3 (1-10)

においても、せき症状頻度の改善に対するWTPは21,616円、症状悪化の改善に対するWTPは10,210~14,205円という結果であり、先行研究で報告されていたWTPと大きな乖離はなかった。

本研究のDCEによる選好調査では、患者の選好が最も低い属性は経口ステロイド薬の投与量であった。英国で実施された治療選好調査研究<sup>16)</sup>では、中等症以上の喘息患者は吸入ステロイド薬の減量を重要視していたとの報告もある。経口ステロイド薬は重症喘息患者に用いられる治療薬であるが、骨粗鬆症や糖尿病などのリスク因子<sup>17)18)</sup>であることから、その使用には注意が必要であり、「喘息予防・管理ガイドライン2021」<sup>1)</sup>においても短期間の間欠投与が推奨されている。経口ステロイド薬の減量を喘息患者が選好しなかったという本研究の結果は、患者自身が経口ステロイド薬減量の重要性を十分認知していない可能性を示唆していることから、医療従事者は経口ステロイド薬の副作用や、減量・中止の選択肢について、より一層患者に啓発していくことが重要であると考えられた。

本研究のDCEによる選好調査では、投与頻度は有効性に関する属性よりも選好が低く、順位付けおよび点数化の選好調査においては

最も重要度が低かった。これは、米国の重症喘息患者を対象に生物学的製剤の治療選好を調査した研究<sup>12)</sup>と同様の傾向であった。また、投与頻度に設定した水準が「2週から4週に一度だけ、病院で注射する」から「2週から4週に一度だけ、自宅で注射する」の水準に置き換わった場合のWTPは-2,613円と負の値であった。自己注射に対する選好が病院で注射する水準よりも低く、WTPが負の値となったのは、自己注射に対する不安だけでなく、自分で注射をする分、費用負担を低く済ませたいという患者の意思も影響したと考えられる。日本人乾癬患者を対象に生物学的製剤の治療選好を調査した研究<sup>19)</sup>においても、自己注射より病院に通院して注射する投与方法に対する選好の方が高く、本研究と同様の結果であった。

本研究の限界として以下の点が挙げられる。

1) 株式会社インテージヘルスケアおよび楽天インサイト株式会社が保有する患者パネルを用いた研究であるため、患者パネルに登録のない重症喘息患者は本研究の結果に含まれない。2) 本研究では「重症喘息」を各喘息患者の治療歴や既往歴から定義しているが、これらの情報は研究参加者の自己申告によるものであるため、本研究に参加した喘息患者は、実臨床においては必ずしも生物学的製剤が適



格でない。3) 本研究はインターネットによるアンケート調査であり、インターネットを使用する機器を保有しないもしくは使用頻度が低い患者は調査対象外となる可能性が高くなるため、ITリテラシーによる選択バイアスが生じた可能性がある。

これらの限界はあるが、生物学的製剤による治療中の重症喘息患者を対象に患者選好を調査した先行研究<sup>12)</sup>においても自己負担額に対する選好が高いという結果は一致していることから、本研究で得られた結果は一般化可能であると考えられる。

## 結 論

重症喘息患者の生物学的製剤において、DCEによる選好調査の結果、窓口での自己負担額を最も潜在的に重要視していることが明らかとなった。一方、有効性に関する属性については潜在的かつ顕在的に患者は重要視しており、費用と有効性の両面が患者の選好性に合致していると考えられた。また、患者の生物学的製剤に対するWTPについては、有効性に関する属性で高い傾向が確認された。

## <謝辞>

本研究を行うにあたり、DCEに設定した生物学的製剤の属性と水準については、近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科学教室 主任教授 松本久子先生に多くの貴重なアドバイスをいただきました。この場をお借りして深く御礼申し上げます。

## 利益相反

本研究はノバルティス ファーマ株式会社の資金により、ノバルティス ファーマ株式会社がクレコンメディカルアセスメント株式会社に委託し実施した。

樫谷由佳、山中洋介はノバルティス ファーマ株式会社の社員である。辻 敏永は、ノバルティス ファーマ株式会社の社員であり、塩野義製薬株式会社および武田薬品工業株式会社の株主である。鼻田圭吾、

田代直樹はクレコンメディカルアセスメント株式会社の社員であり、本研究における解析作業および論文ドラフトの作成を担当し、ノバルティス ファーマ株式会社より報酬を得た。

## 参 考 文 献

- 1) 「喘息予防・管理ガイドライン2021」作成委員, 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会 (監修). 喘息予防・管理ガイドライン2021第1版. 協和企画: 2021.
- 2) 厚生労働省. 平成29年(2017)患者調査の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html> (最終閲覧日: 2022年5月16日)
- 3) Nagase H, Adachi M, Matsunaga K, et al. Prevalence, disease burden, and treatment reality of patients with severe, uncontrolled asthma in Japan. *Allergol Int.* 2020; **69**: 53-60.
- 4) Inoue H, Kozawa M, Milligan KL, et al. A retrospective cohort study evaluating healthcare resource utilization in patients with asthma in Japan. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2019; **29**: 13.
- 5) Nagase H, Ueki S, Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2020; **69**: 178-186.
- 6) Ayele Y, Engidawork E, Bayisa T. Assessment of inhaled corticosteroids use and associated factors among asthmatic patients attending Tikur Anbessa Specialized Hospital, Ethiopia. *BMC Res Notes.* 2017; **10**: 314.
- 7) Bousquet J, Winchester C, Papi A, et al. Inhaled corticosteroid/long-acting  $\beta_2$ -agonist combination therapy for asthma: attitudes of specialists in Europe. *Int Arch Allergy Immunol.* 2012; **157**: 303-310.
- 8) Collacott H, Zhang D, Heidenreich S, Tervonen T. A Systematic and Critical Review of Dis-

- crete Choice Experiments in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Patient*. 2022 ; **15** : 55-68.
- 9) Bolge SC, Goren A, Brown D, et al. Openness to and preference for attributes of biologic therapy prior to initiation among patients with rheumatoid arthritis : patient and rheumatologist perspectives and implications for decision making. *Patient Prefer Adherence*. 2016 ; **10** : 1079-1090.
  - 10) Poulos C, Hauber AB, González JM, Turpcu A. Patients' willingness to trade off between the duration and frequency of rheumatoid arthritis treatments. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014 ; **66** : 1008-1015.
  - 11) Bolge SC, Eldridge HM, Lofland JH, et al. Patient experience with intravenous biologic therapies for ankylosing spondylitis, Crohn's disease, psoriatic arthritis, psoriasis, rheumatoid arthritis, and ulcerative colitis. *Patient Prefer Adherence*. 2017 ; **11** : 661-669.
  - 12) Gelhorn HL, Balantac Z, Ambrose CS, et al. Patient and physician preferences for attributes of biologic medications for severe asthma. *Patient Prefer Adherence*. 2019 ; **13** : 1253-1268.
  - 13) Orme BK. *Getting Started with Conjoint Analysis : Strategies for Product Design and Pricing Research*. Madison, WI : Research Publishers ; 2006.
  - 14) Lloyd A, McIntosh E, Rabe KF, Williams A. Patient preferences for asthma therapy : a discrete choice experiment. *Prim Care Respir J*. 2007 ; **16** : 241-248.
  - 15) Lloyd A, Doyle S, Dewilde S, Turk F. Preferences and utilities for the symptoms of moderate to severe allergic asthma. *Eur J Health Econ*. 2008 ; **9** : 275-284.
  - 16) Haughney J, Fletcher M, Wolfe S, et al. Features of asthma management : quantifying the patient perspective. *BMC Pulm Med*. 2007 ; **7** : 16.
  - 17) Suzuki Y, Nawata H, Soen S, et al. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research : 2014 update. *J Bone Miner Metab*. 2014 ; **32** : 337-350.
  - 18) 日本糖尿病学会編・著. 糖尿病診療ガイドライン2019. 南江堂 : 2019.
  - 19) Bolt T, Kobayashi H, Mahlich J. Patient and Physician Preferences for Therapy Characteristics for Psoriasis : A Discrete Choice Experiment in Japan. *Pharmacoecoon Open*. 2019 ; **3** : 255-264.

(受理日 : 2022年8月30日)