

설사형 과민성 장 증후군 남성 환자에게 사용되는 ramosetron 의 경제성 평가

손현순^a · 이태진^{b*} · 김선^b

^a숙명여자대학교 약학대학, ^b서울대학교 보건대학원

(2010년 9월 27일 접수 · 2010년 10월 28일 수정 · 2010년 11월 11일 승인)

Economic Evaluation of Ramosetron in Male Patients with Diarrhea-predominant Irritable Bowel Syndrome in Korea

Hyun Soon Sohn^a, Tae-Jin Lee^{b*}, and Sun Kim^b

^aCollege of Pharmacy, Sookmyung Women's University, Seoul 140-742, Korea

^bSchool of Public Health, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

(Received September 27, 2010 · Revised October 28, 2010 · Accepted November 11, 2010)

This study was conducted to analyze the cost-utility of ramosetron monotherapy, trimebutine monotherapy and trimebutine+loperamide combination therapy in male diarrhea-predominant patients with irritable bowel syndrome (IBS) in Korean healthcare setting. We constructed a decision-analytical model to estimate both total costs for each state of health and outcomes such as IBS-symptoms improvement for 3 and 6 months time horizon. Base analysis found that for ramosetron treatment with the price of KW910 for 5 µg tablet, incremental cost effectiveness ratios (ICERs, cost per quality-adjusted life day) were KW85,000 and KW62,000 for 3 months and 6 months, respectively, compared with trimebutine. But ramosetron was a dominant strategy when compared with trimebutine+loperamide for both 3 months and 6 months. Sensitivity analyses showed robust results for drug acquisition costs till ramosetron price of KW950/tablet. In conclusion, ramosetron was a cost-effective regimen compared with trimebutine or trimebutine+loperamide from the societal perspective.

□ Key words - cost-utility, irritable bowel syndrome, ramosetron, trimebutine, loperamide

과민성 장 증후군 (irritable bowel syndrome, 이하 “IBS”라 함)은 배변 형태의 변화와 복통이나 복부 불편감을 특징으로 하는 만성 기능성 위장질환으로서¹⁾, 국제보건기구 (World Health Organization)의 질병분류체계인 International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10)에 따른 code K58에 해당된다.²⁾ IBS의 원인은 명확히 알려져 있지 않지만 장의 감각과 운동성을 조절하는 신경전달물질의 불균형에 의한 것으로 추정되고 있다.³⁾ IBS의 진단에는 임상 증상에 근거한 Rome 기준이 가장 널리 사용되는데, 2006년 Rome III 기준이 개정 발표되었기 때문에, 현 시점에서 주로 이용 가능한 유병률 자료나 IBS 치료제의 효과 관련 임상문헌 등에서는 대부분 Rome II를 따르고 있다. Rome II에서는 “지난 12개월 동안 12주 이상 복

부 불편감이나 복통이 있고 다음 3가지 증상 - (1) 배변 후 증상이 완화, (2) 배변 횟수의 변화와 함께 증상이 시작, (3) 대변 형태의 변화와 함께 증상이 시작 - 중 2가지 이상이 나타나는 경우를 IBS로 진단하지만, Rome III에서는 “지난 3개월 동안 3일 이상”으로 변경되어³⁾, IBS 진단기준이 Rome II에서보다 완화됨으로써 IBS로 진단되는 환자수가 점차 증가될 것으로 예상된다. 한편, IBS는 변비형 (constipation-predominant), 설사형 (diarrhea-predominant) 또는 교대형 (altering)으로도 구분한다.³⁾

우리나라에서는 소화기증상 때문에 내원한 환자의 27.8%가 IBS로 진단될 만큼 IBS가 흔하지만⁴⁾ IBS 유병률에 대한 정확한 자료는 많지 않다. 전국민 대상 표본 1,066명에게 전화 설문조사를 실시한 결과 Rome II 진단기준에 따른 IBS 유병률은 6.6%였고 여성보다 (6.0%) 남성에서 (7.1%) 다소 높고, 설사형, 변비형 및 교대형이 각각 30.8%, 24.6% 및 44.6%였다. 남성에서는 설사형이, 여성에서는 변비형이 더 많았고, IBS 증상을 갖고 있지만 의료기관 진료를 받는 경우는 28.6%에 불과하였다.⁵⁾ 한편, 건강검진센터 방문자 중

Correspondence to : 이태진
서울대학교 보건대학원
서울시 관악구 관악로 599
Tel: +82-2-880-2726, Fax: +82-2-745-9104
E-mail: tjlee@snu.ac.kr

1,124명을 무작위추출하여 설문조사한 결과, Rome II 진단기준에 따른 IBS 유병률은 16.8%이고, 남성보다 (14.2%) 여성에서 (19.3%) 더 높았는데⁶⁾, 기질적 이상을 가진 환자가 제외되지 않았고 건강검진 대상자에서의 유병률 (18.2%)이 일반 인구집단 (13.7%)에서 보다 높기 때문에 유병률이 과대 측정되었을 가능성을 배제하기 어렵다. 최근 2008년 건강보험자료에 근거한 과민성장증후군 유병률은 남자 2.8%, 여자 3.8%로 남성에 비해 여성에서 호발하였고 연령이 높을수록 증가하였으며, 의료이용의 97% 이상이 외래에서 이루어지고 있고, IBS 환자의 26.1%는 다른 기능성 위장관 질환과 중복되는 것을 확인하였다.⁷⁾ 이러한 우리나라의 IBS 유병률은 서구 3-22%, 아시아 지역 0.82-22.3%로 보고된 것과 유사하다.¹⁾ IBS의 증상은 시간이 지나면 사라지는 경향이 있지만⁸⁾ 일생동안 지속되면서 악화요인에 노출되면 증상이 나타나며, 생명을 위협하는 중대한 질환은 아니지만 활동기 성인에게 빈번히 나타나는 질환으로서 쉽게 완치되지 않아 증상이 지속될 경우 복부 불편감과 통증으로 사회생활에 제약을 받고 정신적 어려움과 삶의 질 저하를 가져온다.⁹⁾

우리나라에서 2008년 건강보험자료를 보면, 질병 소분류별 외래진료 다발성 순위별 요양급여실적상에 IBS가 34위를 차지하고 1년간 IBS로 진단되어 건강보험청구된 환자수가 총 1,485,078명이었으며 이들에 사용된 총 요양급여비용이 539억 원을 초과하여, 만성비염, 코인두염 및 인두염 (ICD-10 code J36)이나 기타 추간관 장애 (ICD-10 code M51)와 유사한 지출규모였고 방광염 (ICD-10 code N30)보다도 높았다.¹⁰⁾ IBS 진단기준이 완화되고 삶의 질에 대한 기대가 높아지면서 적절한 치료를 통한 증상 개선에 대한 수요가 증가하기 때문에 이는 의료비 증가로 이어질 전망이다.

현재 IBS 치료 가이드라인을 보면, 영국에서는 주 증상의 특성과 중증도에 따라 생활습관 개선과 함께 약물요법을 시행하도록 하고 있고 이 때 1차 약물요법은 진경제, 장관운동억제제, 하제 등을 단독 또는 병용투여하고, 2차 요법으로는 삼환계항우울제 (tricyclic antidepressants)나 선택적세로토닌 재흡수억제제 (selective serotonin reuptake inhibitors)를 권고하고 있고¹¹⁾ 우리나라에서는 설사형 IBS 환자에게 지사제, 평활근 이완제 및 5-HT₃ 수용체 길항제를 처방하도록 하고 있다.¹²⁾ 설사형 IBS의 약물치료에는 진경작용을 하는 약제와 지사작용을 하는 약제가 사용되고 있지만, 위에서 열거한 약제들은 대부분 진경 또는 지사효과 중 하나의 효과만을 나타내기 때문에 병용처방을 해야 하는 단점이 있어서, 사용이 편리하고 효과가 개선된 비용-효과적인 치료제가 필요하다. 최근 국내에서 “남성의 설사형 과민성 장증후군”에 대해 허가받은 세로토닌 길항제, 즉 5HT-3 수용체 길항제인 ramosetron (이리보®정 5μg)은 남성에게서 진경 및 지사 효과가 모두 나타내는 약제로서 IBS에 단일 처방이 가능하고 유효 용량이 낮아 부작용이 적고 1일 1회 사용이 가능한 경구제로서^{13,14)} 그 동안 적절한 단일 치료제가 없던 우리나라

IBS 치료제 시장에 등장하면서, ramosetron의 경제적 효용성에 대한 평가가 필요해졌다.

따라서, 본 연구는 현재 국내 임상에서 IBS 치료에 사용되는 약제들과 비교한 ramosetron의 비용-효과성을 평가하고자 하였다.

연구방법

본 연구는 성인 남성 설사형 IBS 환자에게 1년 동안 약물요법 대안을 시행할 경우의 총 비용과 총 효과를 비교한 경제성 평가 연구로서, 각 대안의 임상효과와 비용은 현재까지 이용 가능한 임상문헌과 통계자료원으로부터 추출하여 분석 모형에 적용하였다.

분석방법 및 관점

우리나라 성인 IBS 환자에서 사용되는 ramosetron을 trimebutine 단독요법 및 trimebutin+loperamide 병용요법과 비교하였다. IBS 치료제인 Ramosetron과 비교할 trimebutine은 IBS에 적응증을 갖고 있는 진경제이며, loperamide는 만성설사에 적응증을 갖고 있는 장운동억제제 (motility inhibitors)이다. 이들 비교대안 약물요법의 최종 목표는 임상 증상의 개선이고 임상적 효과를 동일단위로 측정할 수 있기 때문에 비용-효과 분석이 가능하다. 그러나, IBS는 생명을 지장을 주지는 않지만 삶의 질에 영향을 미치는 질환이기 때문에 약물요법으로 인한 건강상태의 개선이 건강관련 삶의 질 (Health-Related Quality of Life, HRQOL)의 개선으로 이어지므로, 본 연구에서는 HRQOL을 고려한 비용-효용 분석방법을 사용하였고, 사회적 관점에서 분석하였다.

분석모형, 분석기간 및 할인

임상문헌자료와 임상전문가의 의견을 근거로 하여, IBS 환자가코호트에서 질병경과 및 치료과정을 반영한 결정분석모형 (decision analytical model)을 구축하였다 (Fig. 1). 약물요법의 효과 (effectiveness)로서 증상 개선에 따른 건강상태를 정의하고, 증상 개선 측면에서 성공한 환자와 실패한 환자에서 서로 다른 삶의 질 효용값을 적용하였다. 건강상태간의 전이 확률과 각 건강상태별 효용값은 해당 문헌자료로부터 추출하고 건강상태별 비용은 적절한 자료원으로부터 추출하여 모형에 적용하여 각 비교대안별 비용과 효과를 산출하고, ramosetron 대안의 점증적 비용-효과비 (incremental cost-effectiveness ratio, ICER), 즉 질보정생존일 (quality-adjusted life day, QALD)당 추가 비용을 산출하여 제시하였다.

분석기간은 2가지로 하였다. 먼저 Period A (3개월)와 Period B (이후 3개월)로 구분하고, 3개월 (Period A) 및 6개월 (Period A+Period B)에 대하여 분석하였다. Period A는 ramosetron의 임상문헌에 근거한 투약기간일 뿐 아니라 현재 우리나라 IBS 환자에게 임상적으로 약물요법을 실시하는 연

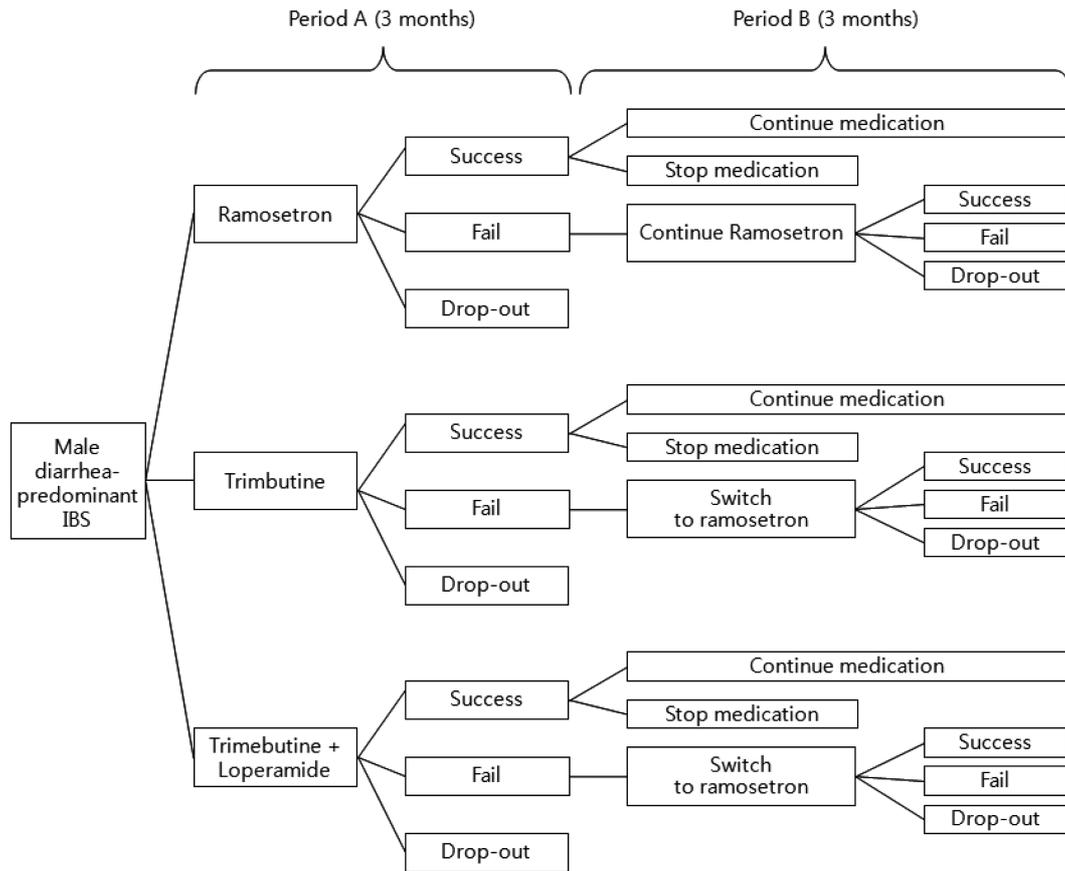


Fig. 1. Decision-analytical model (Period A is the initial treatment period; Period B is the following treatment period depending on the Period A treatment results).

간 평균기간¹⁵⁾이기도 하다. 이 기간에는 약물요법을 실시하고 증상개선 여부에 따라 성공 (success)과 실패 (fail), 그리고 중도탈락 (drop-out)으로 환자의 건강상태를 구분하였다. Period B는 Period A 이후 3개월간이며 이때는 Period A 약물요법에 따른 성공 여부에 따라 치료방법이 달라지는 것으로 하였다. 약물요법을 변경한 후의 건강상태 역시 성공, 실패, 또는 중도탈락으로 구분하였다. “성공”이란 IBS의 전반적인 증상이 개선 또는 현저히 개선된 경우를 말하며, “중도탈락”은 해당기간 동안 어떠한 이유로든 약물요법을 중단한 경우로 정의하였다. 분석기간이 1년 미만이기 때문에 효과나 비용 모두 할인율 적용하지는 않았고, 분석수행시점은 2009년 6월을 기준으로 하였다. 한편, 분석모형에 적용한 비교대안 약가를 변화시켜 최종 분석결과에 어떠한 영향을 미치는지 평가하고자 일원민감도분석 (one-way sensitivity analysis)을 수행하였다.

분석대상집단

본 결정분석모형에서의 분석대상은 ramosetron의 허가적용

중에 근거하여 성인 남성의 설사형 IBS 환자 코호트로 하였다. 본 연구에서 ramosetron의 효과를 추출한 임상문헌에서 모집된 환자의 인구학적 특성을 근거로 평균 연령 41세의 외래진료 환자 집단으로 가정하여 비교대안의 효과와 비용을 비교하였다.

비교대안

설사형 IBS의 복통과 설사 증상을 경감시킬 목적으로 진경제와 지사제를 병용하는 것이 국내 임상현실인 점을 반영하여¹⁵⁾ 이들 2가지 증상의 억제효과를 갖고 있는 ramosetron이 이들 약제들을 대체할 가능성이 높다고 보고 이들을 비교대안으로 하였다. IBS 적응증이 있는 보험급여대상 진경제인 trimebutine, octylonium, pinaverium, mebeverine 등의 최근 1년간 판매액은 278억원이었고 이들 중 연간 판매액 (61%)과 사용량 (67%)이 가장 높은 trimebutine (포리부틴® 정 (삼일제약) 외 총 42품목, 일반의약품)을 비교대안으로 선택하고 IBS 적응증이 있는 100 mg, 150 mg 및 200 mg 단위 용량제제만을 고려하였다.^{13,16)} 한편, 장운동억제제 (motility

inhibitors)로서 만성설사에 적응증을 갖고 있는 지사제인 loperamide와 lidamide 등의 연간 매출액은 약 15억원 규모이며 이 중 보험급여대상인 loperamide가 판매액 (96%)이나 사용량 (98%) 측면에서 대부분을 차지하기 때문에 이를 비교대안 지사제로 선택하였는데, loperamide는 oxide염 (아레스탈® 정 (한국안센) 외 총 1품목, 전문의약품)과 HCl염 (로프민® 캡셀 (영일제약) 외 총 6품목, 전문의약품) 형태 2가지가 있고 판매액은 loperamide oxide (약 77%)가 loperamide HCl(약 20%)보다 많고 사용량은 oxide염 (약 36%)이 HCl염 (약 62%)보다 적어서 이들 2가지 염형태 제제를 모두 고려하였다.^{13,16} 결과적으로, 본 연구에서는 현재 건강보험급여 목록에 등재되어 있고 IBS 치료목적으로 가장 처방빈도가 높은 trimebutin+loperamide 병용요법을 ramosetron과 비교하는 대안으로 선택하였고, 아울러, IBS 적응증을 갖고 있는 trimebutine 단독요법 또한 하나의 비교대안으로 추가하여 분석하였다.

분석모형의 가정

본 연구모형에서는 다음과 같은 가정을 적용하였다: Period A 약물요법에 성공한 경우 Period B 기간 동안 동일한 약물요법을 지속하거나 중단하고, 실패한 경우에는 Period B 기간 동안 ramosetron 대안에서는 ramosetron을 계속 투여하지만, trimebutine 단독요법이나 trimebutine+loperamide 병용요법 대안에서는 ramosetron 으로 변경하는 것으로 하였다. 치료 실패시에도 매우 위급하거나 심각한 상태로 질병이 악화되지는 않기 때문에 추가적인 의료이용은 없고, 중도탈락은 해당기간의 1/2시점에서 발생한다고 가정하였다. Period A에서 치료에 성공하여 투약을 중단한 경우, Period B에도 성공한 건강상태가 그대로 유지된다고 가정하였다. 반면, 치료에 성공하여 투약을 지속하는 경우에는 임상문헌¹⁷에 근거하여 증상 개선효과가 지속적으로 증가한다고 가정하였다. Period B에서의 약물요법의 효과는 Period A에서의 효과와 동일하고, 비교대안간 이상반응의 종류나 발생률 등에 차이가 없고 의료이용이 필요할 정도의 이상반응은 발생되지 않으며, 외국에서 수행된 임상시험에서의 효과가 우리나라 환자에서도 동일하게 나타난다고 가정하였다. IBS 환자가 외래 진료하는 의료기관은 병원과 의원이 50:50의 비율이라 가정하였고¹⁵, 1개월에 1차례씩 외래 방문할 때 주로 문진만 하고 특별한 실험실검사나 진단검사 등은 실시하지 않으며, 병원 이용시는 왕복 교통비가 발생하지만 의원은 비교적 가깝기 때문에 의원 이용 환자에서는 교통비가 발생하지 않는다고 가정하였다.

성과 추정을 위한 문헌 검색

IBS 치료제는 증상을 개선할 목적으로 투여되기 때문에, 일반적으로 약물의 임상적 효과는 주로 IBS의 대표 증상인 복부통증 (abdominal pain)과 복부불편감 (abdominal discomfort)

의 완화 효과, 배변습관 이상의 개선 효과, 변의 형태, 배변 횟수, 배변의 긴박성 유무 등을 종합적으로 평가한 전반적인 개선정도를 가지고 평가한다.¹¹ 따라서, 본 연구에서도 임상적 성과는 약물요법 후 IBS 증상의 전반적 개선에 근거하여 치료 성공과 실패로 평가하고 이들 상태별로 삶의질 효용을 다르게 적용하고자, Period A에서 각 비교대안별 임상적 효과에 따른 상태전이확률 (성공, 실패, 중도탈락), Period B에서 동일 약물요법을 지속할 때의 효과, 실패환자에서 타약제로 변경시의 임상적 효과, Period A에서 치료성공환자 중 투약지속 환자비율과 중단 환자비율, 그리고 건강상태별 효용값 등을 추정하고자 하였다. 비교대안의 효과를 추정하기 위해 임상연구 문헌자료를 국내외 데이터베이스로부터 다음과 같이 검색하였다: 국내자료는 의학학술지종합정보시스템 (MEDLIS)의 RISS4U, 한국의학논문데이터베이스 (KMBase), KoreaMed 및 국회도서관전자저널을, 국외자료는 미국립의학도서관 의학정보 검색엔진 PubMed와 Cochrane library database를 활용하였다 (검색일: 2009.10.9). 개개 데이터베이스별로 적절한 검색필드에서 질환명과 약제명 및 삶의질을 반영하는 효용 관련 검색어를 사용하고, 검색어간에 “AND” “OR” 등을 적절히 조합하고 제한어를 사용하였다 - 1) 임상효과: ((과민성 대장) OR (irritable bowel syndrome) OR IBS) AND (ramosetron OR trimebutine OR loperamide), 제한어: clinical trial, randomized controlled trial), 2) 효용: ((과민성 대장) OR (irritable bowel syndrome) OR IBS) AND (삶의질 OR QOL OR (quality of life)) AND (효용 OR utility OR utilities). 검색결과, 약물요법의 임상효과 관련 국내문헌이 9편, 국외문헌이 22편이었고, IBS의 효용 관련 국내문헌은 0편, 국외문헌은 11편이었다. 임상효과 문헌의 경우 다음의 문헌선정기준을 모두 만족하는 문헌을 최종 선정하였다: 성인 IBS 환자를 대상으로 약물요법의 효과 및 안전성을 평가할 목적으로, ramosetron, trimebutine 또는 loperamide의 단독 또는 병용요법을 통상 1일 허용량 범위 내로 12주 이상 투여하여 이들을 직접 비교 또는 위약 등과 간접 비교한 3상 임상시험이고, 치료 후 IBS 증상개선에 대한 종합적 평가 결과를 비율로 제시한 문헌일 것. 최종 선정된 임상효과 문헌은 국외 2편 (ramosetron 1편, trimebutine 1편)으로서 이들은 비교대안간 비교시험이 아닌 위약대조연구였다. 이들 문헌의 질 평가는 건강보험심사평가원의 경제성 평가지침 (2005) 부록 3의 연구설계별 자료의 질평가 항목 중 실험연구의 질평가요령에 따라 수행한 결과, ramosetron 효과자료인 Matsueda K (2008)의 연구¹⁷는 무작위배정 임상시험으로서 객관적이고 타당성이 확보된 연구이며, trimebutine 효과자료인 Fielding JF (1980)의 연구¹⁸는 무작위배정 임상시험이기는 하나 피험자수가 적고 결과값을 매우 단순하게 제시하는 등 문헌의 질적 수준이 좋지 않은 1980년대 연구였다. 한편, 효용 관련 문헌의 경우, 성인 IBS 환자에서 증상이 개선된 군과 개선되지 않은 군의 삶의질 관련 효용값을 제시

한 문헌으로서 국외문헌 1편이 선정되었다. 이처럼 최종 선정된 문헌들이 모두 외국문헌으로서 IBS 치료제의 효과와 부작용 양상, 그리고 삶의질에 대한 효용값도 한국인과 외국 인간에 차이가 없을 것이라는 가정 하에 이들 자료를 그대로 이용하였다. 한편, 이용가능한 임상문헌수가 충분하지 않았기 때문에 ramosetron 개발사로부터 미발표임상시험보고서¹⁹⁾를 제공받아 활용하였다.

성과값

Ramosetron의 임상효과 관련 최종 선정문헌인 Matsueda K 등(2008)의 연구¹⁷⁾는 Rome II 진단기준에 따른 설사형 IBS 일본인 환자를 대상으로 위약과 비교하여 ramosetron의 효과를 평가한 무작위배정 이중맹검시험이다. Ramosetron을 1일 1회 5 µg씩 12주간 투여한 후, IBS 증상완화에 대해 환자가 자기종합평가 (patient-reported global assessment)한 결과, 반응자 비율이 위약군에서는 26.8%, ramosetron군에서는 46.8%로서 두 군간 20.0%p의 유의성있는 차이가 있었다 ($p < 0.001$). Ramosetron군에서 증상의 개선효과는 1주일만에 도달되었고, 반응자 비율은 치료 1주 후 20% 이상, 12주 후에는 40% 이상이 되면서 해당기간 동안 지속적으로 유지되었다. 위약군과 비교시 ramosetron군에서 더 빈번한 이상반응은 hard stool이었다 (위약군 0.7%, ramosetron군 7.4%). 대부분의 이상반응은 경중이고 약물관련 이상반응은 복부불편감, 복부팽창, 변비, hard stool과 혈중빌리루빈상승이었고 이들 발생률은 위약군보다 ramosetron군에서 1% 더 높았다. Ramosetron군에서 이상반응으로 중도탈락한 환자들은 대부분 변비 (1.1%)와 hard stool (1.1%)이 원인이었다. 한편, ramosetron의 미발표문헌자료¹⁹⁾는 Rome II 진단기준에 따른 설사형 IBS 일본인 환자를 대상으로 한 비비교 공개시험으로서 32개 다기관에서 실시된 제3상 임상시험보고서이며, 이 연구에서는 429명의 환자에게 ramosetron 5 µg을 1일 1회씩 28주 이상 최장 52주 투여한 결과, 남성 환자에서 IBS 증상의 전반적인 개선효과는 1개월에 25.5% (95% 신뢰구간 20.4-31.1), 3개월에 44.0% (37.7-50.5), 6개월에 67.4% (60.1-73.5), 12개월에 95.7% (90.3-98.6) 를 나타내었다. Trimebutine의 성과 관련 선정문헌인 Fielding JF 등(1980)의 연구¹⁸⁾는 6개월 동안 trimebutine을 위약과 비교한 연구로서 임상효과는 증상개선에 대해 의사가 종합적으로 평가하고 군간 차이의 유의성을 평가하였다. 그러나 이 연구는 각 군당 환자수가 30명 이하이고 특히 남성 환자수가 trimebutine군과 위약군에서 각각 7명과 6명으로 매우 적었으며, trimebutine을 6개월 투약한 후의 임상효과가 위약과 비교해 유의한 차이가 없다고 보고되었다. 한편, 본 연구에서의 비교대안인 trimebutine+ loperamide 병용요법에 대한 임상문헌은 검색되지 않아 loperamide 단독요법의 효과 문헌이라도 평가하고자 하였으나 선정기준에 부합되는 문헌이 없어 loperamide의 효과자료는 선정하지 못하였다. 따라서, 비교대안인 trimebutine+ loperamide 병용요법의 효과는

trimebutine 단독요법보다는 우수한 ramosetron 과 동등한 것으로 가정하였다.

IBS 질환의 효용값 관련 선정된 문헌인 Brennan S 등(2009)의 연구²⁰⁾는 Rome III 기준을 만족하는 평균 나이 43세, 남성비율 21%인 IBS 환자 257명을 대상으로 EuroQOL, 장 증상 항목, IBS 중증도 점수, 기능성 장질환 중증도 지수, HRQOL 지수(IFS-QOL), 질병관리센터4 및 IBS에 대한 노동자 생산성 활동지수 등의 측정도구를 사용한 조사연구로서, 증상이 개선된 경우와 개선되지 않은 경우의 효용값을 각각 제시하였다. 위의 최종 선정문헌으로부터 추출한 임상적 성과 관련 상태전이확률과 효용값을 연구모형에 적용하였다 (Table 1).

Table 1. Outcome variables and Utility

Outcome variables	Base values	Sources
Transition probabilities		
Period A (3 months)		
Success		
Ramosetron	46.9%	[17]
Trimebutine	37.7%	[18,19]
Trimebutine+Loperamide	46.9%	[17] ^{a)}
Drop-out		
Ramosetron	15.2%	[17]
Trimebutine	15.2%	[17] ^{a)}
Trimebutine+Loperamide	15.2%	[17] ^{a)}
Period B (3 months after Period A)		
Stop medication	42.0%	[15]
Continue Ramosetron	46.9%	[17]
Switch to Ramosetron		
Success	46.9%	[17]
Drop-out	15.2%	[17]
Utility		
IBS responders	0.78	[20]
IBS non-responders	0.73	[20]

Success=responder=considerable relief of IBS symptom; Fail=non-responder=no considerable relief of IBS symptom

^{a)} Same value with ramosetron

비용

본 연구에서는 IBS 환자의 외래진료과정에서 발생하는 직접 의료비와 직접 비의료비를 고려하였다. 직접 의료비로는 약제비 (약품비 및 처방조제료)와 모니터링비용 (의사진찰료) 이, 직접 비의료비로는 의료기관 방문시의 교통비가 포함되었다. 비용 추정을 위한 자료원으로는 가장 최근에 발간된

Table 2. Cost variables

Cost variables	Base Values (KW)	Values for sensitivity analysis (KW)	Sources
Drug cost (per day)			
Ramosetron	910 ^{a)}	950, 1,000 ^{b)}	급여신청가
Trimebutine	486 ^{c)}	354 ^{d)}	[16,21]
Loperamide	504 ^{e)}	336 ^{f)}	[16,21]
Drug dispensing cost (per visit)	9,460		[22]
Physician visit cost (per visit)	6,597		[22]
Transportation cost (oneway, per visit)	8,796		[23,24]

a) Daily dose 5 µg(=5 µg*1)
 b) Random estimates
 c) Daily dose 450 mg(=150 mg*3)
 d) Daily dose 300 mg(=100 mg*3)
 e) Daily dose 3 mg(=1 mg*3)
 f) Daily dose 2 mg(=1 mg*2)

통계자료가 사용되었다. 본 연구는 2009년 6월을 분석시점으로 하였기 때문에 모든 비용은 2009년 화폐단위를 기준으로 하였고, 따라서, 2009년 측정값이 아닌 비용은 통계청의 소비자물가지수에 근거한 해당 분야별 연간 물가상승률을 반영하여 2009년도 화폐가치로 환산하였다. 약품비는 trimebutine 과 loperamide, 그리고 ramosetron의 단위비용과 1일 투여량을 근거로 1일 투약비용을 산출하였다 (Table 2). 기본분석에서는 ramosetron의 1일 투약비용을 1일 투여량 5 µg에 대한 급여신청가인 910원을 적용하였고, trimebutine의 경우 허가된 1일 용량이 300-600 mg이므로 1일 평균 투여량을 중간값인 450 mg (=150 mg*3)으로 하였고, 민감도분석에서는 1일 300 mg (=100 mg*3)을 적용하였다. Loperamide의 경우에는 성인 만성설사에 대해 loperamide oxide의 허가된 1일 용량 범위가 2-8mg이므로 1일 투여량을 3 mg(=1 mg*3정)으로 적용하였고, 민감도분석에서는 loperamide oxide의 1일 투여량 2 mg (=1 mg*2정)을 적용하였다 (Table 2). 현재 시판되고 있는 trimebutine과 loperamide의 약가는 기본분석에서는 IMS 자료¹⁶⁾에 근거하여 산출한 각 성분별 가중평균가를 적용하였고, 민감도분석에서는 건강보험심사평가원의 2009년 상반기 의약품주성분별 가중평균가격[주성분코드 (동일성분, 동일제형, 동일함량은 같은 주성분으로 산정)별 가중평균가격은 $\sum(\text{상한금액} \times \text{청구량}) / \sum \text{청구량}$ 으로 산출]자료²¹⁾를 근거로 하였다. 조제료는 IBS 환자가 1개월 간격으로 의료기관 외래진찰 후 30일분의 약을 처방받을 때 해당되는 지역약국 방문당 조제료를 적용하였고 (Table 2), 이는 경구약인 3가지 비교대안에 동일하게 적용하였다. 의사진찰료는 IBS 때문에 병의원을 1개월 간격으로 방문하는 재진 환자에 대한 의사진찰료로서 건강보험요양급여비용 (2009)²²⁾에 따른 의료기관 종별 가산율을 반영한 재진 비용은 의원 4,071원, 병원 9,122원, 종합병원 17,293원이고, 병원과 의원 이용비율이 50:50이라고 가정하였으므로 외래 방문당 평균 의사진찰료는

6,597원으로 산출되었다 (Table 2). 교통비는 국민건강영양조사(2006)자료²³⁾에 근거한 의료기관 외래 이용자당 평균 편도 교통비 8,600원을 2009년 6월 시점의 공공서비스 물가상승률 0.11% (통계청 소비자물가지수)²⁴⁾를 적용하여 2009년 화폐가치로 환산한 8,796원을 적용하였다 (Table 2).

연구결과

위에서 추정된 성과 및 비용 변수값들을 모형에 적용하여 TreeAge Pro2007 version software package (Williamstown, MA, USA)로 분석한 결과는 다음과 같다.

기본분석

분석기간 3개월 동안, IBS 환자 1명당 ramosetron의 경우 총 비용은 약 13만 2천원이고 QALDs가 67.8일이고, trimebutine은 약 9만 7천원 및 67.4일, trimebutine+ loperamide요법은 약 13만 9천원 및 67.8일이었다. 한편, 분석기간 6개월 동안에는, ramosetron의 경우 약 22만 2천원 및 136.4일, trimebutine은 약 18만 2천원 및 135.8일, trimebutine+loperamide요법은 약 23만 원 및 136.4일이었다. 즉, ramosetron은 trimebutine보다 비용이 높고 효과는 증가하는 대안으로서 3개월 및 6개월의 ICER (즉, 질보정생존일수 1일당 추가되는 비용)가 각각 약 85,000원과 약 62,000원이었다. 그러나, ramosetron을 trimebutine+loperamide병용요법과 비교할 때는 3개월 및 6개월 분석기간 모두에서 효과는 동일하지만 비용은 저렴한 우세대안, 즉 비용-최소화 대안이었다 (Table 3).

민감도분석

비교대안 약제들 (즉, ramosetron, trimebutine 및 loperamide)의 약가를 변화시키면서 일원민감도분석을 수행한 결과 (Table 4), 3개월 및 6개월 분석기간 모두 ramosetron의 가격이 950

Table 3. Base-case analysis

Analysis duration	Alternative	Cost		Effectiveness		ICER	
		KW	Difference ^{a)}	QALD	Difference ^{a)}	R vs. T	R vs. T+L
3 months	T	97,117	-35,260	67.40	-0.41		
	T+L	139,030	6,653	67.81	0.00		
	R	132,377		67.81		85,169	dominant
6 months	T	182,449	-39,070	135.79	-0.63		
	T+L	230,130	8,611	136.42	0.00		
	R	221,519		136.42		61,641	dominant

R=ramosetron; T=trimebutine; L=loperamide; QALD=quality-adjusted life day; ICER=Incremental cost effectiveness ratio

^{a)} Difference from R

원 정도까지 증가할 때는 trimebutine+loperamide 병용요법보다 여전히 우세한 대안이었으나 ramosetron이 1,000원으로 증가하거나 또는 비교대안인 trimebutine 이나 loperamide의 가격이 기본분석에서 적용한 값보다 낮아지는 경우에는 효과는 동일하지만 비용은 높은 열세 대안임을 알 수 있다. 한편, ramosetron 단독요법이나 trimebutine+loperamide 병용요법의 치료 성공률을 가장 보수적인 trimebutine 단독요법과 동일하다고 가정한 민감도분석 또한 실시하였다 (Table 4). 그 결과, 이들 3개 대안 모두 질보정생존일은 동일하지만 비용의 차이만 발생하였고, ramosetron 은 trimebutine 보다 상대적으로 비용이 많이 드는 열세대안이고, trimebutine+loperamide 병용요법보다는 비용이 적게 드는 우세대안으로 확인되었다.

고 찰

본 연구는 3개월이나 6개월 동안 IBS 치료를 위해 투여하는 ramosetron과 trimebutine, trimebutine+loperamide를 사회적 관점에서 비교하는 비용-효용 분석으로서, ramosetron 5 µg의 급여신청가 910원을 적용했을 때 trimebutine보다 효과도 좋고 비용도 높은 대안으로서 3개월 및 6개월 분석기간에서 질보정생존일 (QALD)당 추가 비용이 각각 8만 5천원과 6만 2천원이었고, trimebutine+loperamide 병용요법과 비교할 때는 해당기간 모두 효과는 동일하나 비용은 저렴한 우세대안임이 확인되었다. 일원민감도분석에서 약가변동에 따른 결과의 변화를 확인해 본 결과, 3개월 및 6개월 분석기간에서 모두 ramosetron 약가가 950원일 때는 trimebutine+loperamide 병용요법보다 우세한 대안이었으나 ramosetron 약가가 1,000원이 되면 효과는 동일하지만 비용은 높은 열세 대안임을 확인하였다. 결국 다른 추가적 비용발생요인이 없는 IBS 질환에서는 치료약제의 약가가 비용-효과성에 가장 큰 영향을 미치는 것을 알 수 있었고, 이로써 적절한 약가 책정이 중요함을 알 수 있다. 현재 건강보험에서 ramosetron 5 µg의 급여상한액이 420원으로 책정되어 있는데, 이를 기준

으로 할 경우 ramosetron이 본 연구의 결과에서 나타난 것보다 더욱 비용-효과적인 대안이 될 것으로 예상된다.

한편, IBS의 사회적 비용에 대한 연구를 살펴보면, Akehurst RL 등 (2002)이 Rome I 진단기준에 따른 영국인 IBS 환자에서의 직접비용 (진찰비, 처방약, 입원비, 응급진료비, 수술비)과 간접비용 (생산력 손실비용)을 추정 한 결과, 환자 1인당 직접비용은 £123.33, 생산력 손실일수는 1.53일이었고, 유병률이 5%이면 영국 National Health Service 연간 예산의 9%에 해당하는 약 £20억이, 유병률이 25%이면 연간 약 £60억의 사회적 비용이 드는 것으로 추정하였다.²⁵⁾ Brun-Strang C 등(2007)은 Rome II 기준에 따라 진단된 프랑스 IBS 환자당 연간 직접비용 (진찰비, 약제비, 입원비, 검사비)과 간접비용 (3.2일의 병가로 인한 생산력 손실비용)을 각각 €756.14와 €38로 추정하였다. 이러한 사회적 비용의 규모는 type 2 당뇨병의 사회적 비용과 비슷한 수준이고 IBS가 진단과 치료를 적절히 시행하지 않으면 상당한 사회적 비용이 발생될 수 있는 질환임을 강조하였다.²⁶⁾ 최근 한국보건의료연구원 (2010)에서 국민건강보험청구자료에 근거한 IBS의 질병부담을 추계한 연구결과에 따르면⁷⁾ 보건의료 서비스 비용과 약국비용을 합산한 직접 의료비는 약 4,581억원, 교통비를 포함한 직접비용은 5,690억원, 간접비용인 생산성 손실비용을 1,972억원으로 추계하여 IBS로 인한 총 질병부담을 7,662억원으로 밝힌 바 있다. 이러한 사회적 비용 측면을 고려한다면, ramosetron이 IBS에 다빈도로 처방되는 약제들보다 저비용으로 동등 이상의 성과를 나타내는 것으로 확인된 바 향후 IBS 치료에 있어 하나의 선택대안으로 고려될 수 있을 것으로 보여진다.

그러나, 본 연구는 다음과 같은 제한점을 가지고 수행되었기 때문에 결과를 해석할 때는 주의가 필요하다. 첫째, 비교대안의 임상성과에 대한 국내 문헌이 없어 모두 외국 문헌을 사용하였기 때문에 국내의 임상현실을 정확히 반영하는데 한계가 있었지만, 임상전문가를 대상으로 한 조사자료를 활용하는 등 문헌자료 미흡에 따른 한계를 극복하고자 하였다. 둘째, ramosetron 과 비교한 trimebutine 의 임상효과를

Table 4. One-way sensitivity analysis

Analysis duration	Variable	Range	Alternative	Cost		Effectiveness		ICER	
				KW	Difference ^{a)}	QALD	Difference ^{a)}	R vs. T	R vs. T+L
3 months	Ramosetron drug price	W910	T	97,117	-35,260	67.40	-0.41		
			T+L	139,030	6,653	67.81	0.00		
			R	132,377		67.81		85,169	dominant
		W950	T	97,117	-38,586	67.40	-0.41		
			T+L	139,030	3,326	67.81	0.00		
			R	135,703		67.81		93,203	dominant
		W1,000	T	97,117	-42,744	67.40	-0.41		
			T+L	139,030	-832	67.81	0.00		
			R	139,861		67.81		103,247	dominated
	Trimebutine drug price	W354	T	86,140	-46,237	67.40	-0.41		
			T+L	128,053	-4,324	67.81	0.00		
			R	132,377		67.81		111,683	dominated
	Loperamide drug price	W336	T	97,117	-35,260	67.40	-0.41		
			T+L	125,059	-7,318	67.81	0.00		
			R	132,377		67.81		85,169	dominated
Same success rate for 3 alternatives	37.7%	T	97,117	-35,260	67.40	0.00			
		T+L	139,030	6,653	67.40	0.00			
		R	132,377		67.40		dominated	dominant	
6 months	Ramosetron drug price	W910	T	182,449	-39,070	135.79	-0.63		
			T+L	230,130	8,611	136.42	0.00		
			R	221,519		136.42		61,641	dominant
		W950	T	184,016	-43,069	135.79	-0.63		
			T+L	231,391	4,306	136.42	0.00		
			R	227,085		136.42		67,951	dominant
		W1,000	T	185,974	-48,069	135.79	-0.63		
			T+L	232,967	-1,076	136.42	0.00		
			R	234,043		136.42		75,839	dominated
	Trimebutine drug price	W354	T	168,874	-52,645	135.79	-0.63		
			T+L	215,921	-5,597	136.42	0.00		
			R	221,519		136.42		83,057	dominated
	Loperamide drug price	W336	T	182,449	-39,070	135.79	-0.63		
			T+L	212,046	-9,472	136.42	0.00		
			R	221,519		136.42		61,641	dominated
Same success rate for 3 alternatives	37.7%	T	182,449	-43,604	135.59	0.00			
		T+L	234,280	8,227	135.59	0.00			
		R	226,053		135.59		dominated	dominant	

M=month; R=ramosetron; T=trimebutine; L=loperamide; QALD=quality-adjusted life day; ICER=Incremental cost effectiveness ratio

^{a)} Difference from R

추출한 임상시험 문헌이 직접 비교임상시험이 아닌 개별 연구로부터 간접비교한 효과값을 모형에 각각 적용하였고, 이들 임상시험에서의 대상환자군의 특성이 동질하지 않기 때문에 효과값 추정에 있어서 bias가 내재되어 있다. 셋째, IBS 약물치료시의 일반적인 처방경향을 반영하기 위하여 3개월 약물요법의 성공여부에 따라 약물투여 지속여부를 결정하는 연구모형을 확립하였으나 Period B기간의 건강상태에 따른 전이확률 중 일부는 적절한 임상문헌이 없어 임의추정치를 사용하였다. 넷째, 본 연구는 사회적 관점에서 수행되었지만, 비급여 해당 비용은 의료기관별로 차이가 많고 실제 비용의 범위와 수준 또한 측정이 어려워 분석에 포함되지 않았고, 따라서 본 연구에서 추정된 총 비용은 과소추정되었다고 볼 수 있다. 다섯째, IBS의 삶의 질에 근거한 건강상태별 효용값이 국내 환자가 아닌 외국 환자들에 대한 결과를 적용하였기 때문에 향후 국내 환자의 실제 효용값에 대한 추가연구가 요구된다. 다섯째, 임상효과 측면에서 비교대안간의 유의한 차이를 입증하기 어려운 경우라서 비용-최소화 분석법이 더 적절하다고 할 수도 있을 것이다.

결 론

증가추세에 있는 IBS 환자에게 사용될 약제로서 새로 개발된 ramosetron은 사회적 관점에서 기존에 다빈도로 처방되는 trimebutine+loperamide보다 비용-효과적인 약물요법임이 확인되었고, 이는 향후 IBS 증상개선을 위한 적절한 치료제 선택시 의미있는 정보로 활용될 수 있을 것이다.

감사의 글

본 연구는 한국아스텔라스제약의 연구비 지원으로 수행되었으며, 이에 감사드린다.

참고문헌

1. Kang JY. Systematic review: the influence of geography and ethnicity in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005; 21(6): 663-76.
2. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, Available at <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>. Accessed June 20, 2009.
3. Rome foundation, Rome criteria, Available at <http://www.romecriteria.org/>. Accessed October 23, 2009.
4. Choi H, Choi MG, Kim SW, *et al.*, Functional gastrointestinal disorders in patients with gastrointestinal symptoms. *Korean J Gastroenterol* 1999; 33: 741-48.
5. Han SH, Lee OY, Bae SC, *et al.*, Prevalence of irritable

6. Park KS, Ahn SH, Hwang JS, *et al.*, A survey about irritable bowel syndrome in South Korea: prevalence and observable organic abnormalities in IBS patients. *Dig Dis Sci.* 2008; 53(3): 704-11.
7. 한국보건의료연구원. 연구성과. Available at http://ktic.neca.re.kr/ktic/publication/disease_view.jsp?t=20100729203421952&runMode=boardView&seq=30&boardNo=GB&menuName=%C1%F8%C7%E0%C1%DF%C0%CE+%BF%AC%B1%B8&named=%C1%F8%C7%E0%C1%DF%C0%CE+%BF%AC%B1%B8. Accessed July 28, 2010.
8. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, *et al.*, *Harrison's Online Featuring the complete contents of Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17e.
9. Agrawal A, Whorwell PJ, Irritable bowel syndrome: diagnosis and management, *BMJ* 2006; 332: 280 - 83.
10. 건강보험심사평가원. 2008년 진료비 통계지표. Available at <http://www.hira.or.kr/common/dummy.jsp?pgmid=HIRAF010303000000>, Accessed October 16, 2009.
11. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Irritable bowel syndrome in adult. Diagnosis and management of irritable bowel syndrome in adults in primary care. London. 2008.
12. Park HJ. Evidence based guideline for diagnosis and treatment: therapeutic guideline for irritable bowel syndrome. *Korean J Neurogastroenterol Motil* 2005;11:36-43.
13. 의약품안전청. 의약품 정보. Available at <http://ezdrug.kfda.go.kr/kfda2>. Accessed October 23, 2009.
14. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, *et al.*, A phase II trial of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in Japanese male and female patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Digestion* 2008; 77(3-4): 225-35.
15. Pharmaxogilvy Healthworld. IBS Market Understanding Study Report. 2009. 6. 29.
16. IMS data MAT 06/2009.
17. Matsueda K, Harasawa S, Hongo M, *et al.*, A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the effectiveness of the novel serotonin type 3 receptor antagonist ramosetron in both male and female Japanese patients with diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol*, 2008; 43(10): 1202-11.
18. Fielding JF, Double blind trial of trimebutine in the irritable bowel syndrome. *Ir Med J*, 1980; 73(10): 377-79.
19. Astellas Report. YM060 - 장기투여시험 총괄보고서

- (Protocol No. 060-CL-203). 2006. 8. 23.
20. Brennan S, Lucinda H, Susan L, *et al.*, Developing valid and reliable health utilities in irritable bowel syndrome: Results from the IBS PROOF cohort. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104(8): 1984-91.
 21. 건강보험심사평가원. 의약품 주성분별 가중평균가격. 2009 상반기.
 22. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용. 2009.
 23. 보건복지부. 한국보건사회연구원. 국민건강영양조사 (2005). 2006. 7.
 24. 국가통계포털, 통계청. 소비자물가지수. Available at http://kosis.kr/nsportal/abroad/abroad_01List.jsp?parentId=C. Accessed October 16, 2010.
 25. Akehurst RL, Brazier JE, Mathers N, *et al.*, Health-related quality of life and cost impact of irritable bowel syndrome in a UK primary care setting. *Pharmacoeconomics.* 2002; 20(7): 455-62.
 26. Brun-Strang C, Dapoigny M, Lafuma A, *et al.*, Irritable bowel syndrome in France: quality of life, medical management, and costs: the Encoli study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19(12): 1097-103.