

切除不能膵がんに対する癌化学療法のコスト効果分析

Cost-effectiveness Analysis of Cancer Chemotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer in Japan

平成 31 年度入学 宅本 悠希 (Takumoto, Yuki)

切除不能膵がんは先進国で最も死亡率の高い癌腫の 1 つであり、幾つかの全身化学療法における治療選択肢が存在するものの、その生存率は低く、治療の主たる目的は延命及び Quality of life(QOL)の向上とされている。本邦の膵がん診療ガイドライン 2019 では、切除不能膵がんに対する全身化学療法の一次療法として、有効性が最も高いものの毒性が強い FOLFIRINOX 療法 (5-FU+レボホリナート+イリノテカン+オキサリプラチン: FFX) 及びゲムシタビン+ナブパクリタキセル併用療法(GnP)が推奨される。全身状態や年齢等から、一次療法の実施が不可能な患者に対しては、安全性の面で優れるゲムシタビン単独療法(GEM)、S-1 単独療法(テガフル+ギメラシル+オテラシル: S-1)もしくはゲムシタビン+エルロチニブ併用療法(GEM+ERLO)が推奨される。これらの推奨の根拠は、各治療レジメンの有効性及び安全性に基づく考え方である。実臨床における一次療法は、必ずしも有効性の優位性で FFX や GnP が選択されているわけではなく、安価かつ安全性の高い GEM や S-1 等の選択も少なくない。このような実態により、医療従事者から、有効性及び安全性だけでなく、副作用が患者の QOL に与える影響や、医療資源の消費が経済性に与える影響を踏まえた経済的な情報が求められている。本研究では、本邦で推奨される切除不能膵がんにおける一次化学療法が、患者の QOL に与える定量的な影響(QOL 値)及び経済性への影響を包括的に評価するため、①ネ

ットワークメタアナリシス(NMA)による有効性比較と、②別途実施の QOL 値及び費用の推計結果を用いた費用効果分析を実施することで、QOL 及び経済性に与える影響も考慮した治療レジメン選択の一助とすることが出来ると考えた。

① 切除不能膀胱がんにおける一次化学療法の NMA¹⁾

費用効果分析では有効性の包括的かつ定量的な評価が必要であるものの、本邦でよく使用される S-1 を含めて実施した研究は存在しない。そこで、切除不能膀胱がんの一次化学療法として、国内外で使用される治療レジメンの有効性を相対的に比較すると共に、関数モデルを用いた生存曲線の推定を行った。

代表的なデータベース(PubMed、Cochrane Library、Web of Science)を用いて、2002 年 1 月 1 日から 2018 年 12 月 31 日までの期間に出版された論文を対象にシステマティックレビューを実施した。選択基準として、切除不能膀胱がん患者を対象とした一次化学療法のランダム化比較試験で、各群の対象患者数が 50 人以上であることを設定し、除外基準として、手術の術前及び術後補助化学療法・放射線療法の併用化学療法による介入を設定した。文献の質的評価は SIGN 50 Quality Assessment Instrument のチェックリストを用いて実施した。また、NMA の評価項目は全生存期間(OS)及び無増悪生存期間(PFS)とし、ベイズ流 NMA を用いて治療レジメン間の OS 及び PFS におけるハザード比(HR)及び 95% 信用区間の算出を行った。加えて、NMA の結果から算出した治療レジメン間の HR を用いて、OS 及び PFS の曲線推定を実施した。まず、治療レジメン毎の代表的なランダム化比較試験の論文から抽出した GEM 群のカプランマイヤー曲線(KM 曲線)を 1 つに統合した。次に、曲線の推定に最適な関数モデルを、赤池情報量規準及びベイズ情報量規準に基づい

て 7 つの関数モデルから選択した。最終的に、選択した関数モデルで推定した GEM 群の OS 曲線及び PFS 曲線に治療レジメン毎の OS 及び PFS の HR を外挿し治療レジメン毎の曲線及び曲線下面積(AUC)を算出した。

代表的なデータベース及びその他の文献検索から 8680 報の論文を特定し、最終的に 25 報の論文を抽出した。NMA から GEM に対する FFX 及び GnP は、それぞれ有意に死亡及び増悪のリスクを低下させた(図 1)。

OS-HR [95%CI]				
FFX				
0.79 [0.52 - 1.21]	GnP			
0.69 [0.45 - 1.06]	1.14 [0.77 - 1.68]	GEM+ERLO		
0.59 [0.38 - 0.92]	0.75 [0.50 - 1.12]	0.85 [0.56 - 1.29]	S-1	
0.57 [0.41 - 0.79]	0.72 [0.55 - 0.95]	0.82 [0.62 - 1.09]	0.96 [0.71 - 1.30]	GEM
PFS-HR [95%CI]				
FFX				
0.68 [0.43 - 1.08]	GnP			
0.61 [0.39 - 0.97]	0.90 [0.58 - 1.38]	GEM+ERLO		
0.43 [0.27 - 0.68]	0.63 [0.41 - 0.98]	0.71 [0.46 - 1.09]	S-1	
0.47 [0.33 - 0.66]	0.69 [0.51 - 0.93]	0.77 [0.57 - 1.04]	1.09 [0.80 - 1.49]	GEM

その他の治療レジメンは GEM に対して有意な差が無かった。曲線推定の結果から、推定に最も適切な関数モデルは対数ロジスティックス分布であった。治療レジメン毎の OS 曲線及び PFS 曲線の AUC は、FFX(OS: 15.5 か月、PFS: 11.6 か月)が最も長く、S-1(OS: 8.4 か月、PFS: 5.2 か月)と GEM(OS: 8.1 か月、PFS: 5.4 か月)は同様の結果であった。

一連の文献検索、NMA 及び曲線推定により、切除不能膵がんの一次化学療法について、本邦の膵がん診療ガイドライン 2019 で推奨される治療レジメンの相対的な有効性の位置づけが明らかとなった。全身化学療法の一次療法として推奨される FFX 及び GnP がその他の治療レジメンに比べて相対的に高く、S-1 は GEM と OS 及び PFS の双方で同等程度であることが定量的に明らかとなり、膵がん診療ガイドライン 2019 で示す論拠をより強固なものとした。

② 切除不能膵がんの一次化学療法における費用効果分析

切除不能膵がんの一次化学療法について、本邦で使用が推奨され、経口投与が可能で利便性に優れる S-1 を含めて、その費用対効果を包括的に比較した研究は存在しない。そこで、切除不能膵がんにおける一次化学療法として本邦の膵がん診療ガイドライン 2019 で推奨される治療選択肢について、費用効果分析を実施し、各治療レジメンにおける経済的な位置づけを明らかにした。

費用と効果の両面から介入の効率性を評価する費用効果分析を実施するため、3つの疾患状態(化学療法の施行にて、膵がんが安定している状態：Stable disease, SD、腫瘍径の拡大等が認められ、膵がんが増悪した状態：Progressive disease, PD、死亡している状態：Death)を持つ分割構造時間モデルを作成した(図 2)。

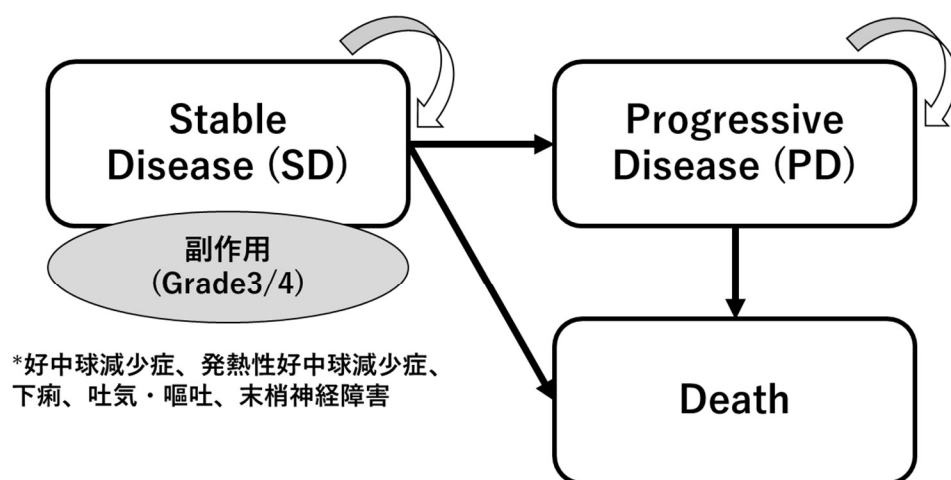


図2：分析モデル

また、SD では化学療法による副作用が一定の確率で発現すると仮定した。比較薬は FFX、GnP、GEM 及び S-1 とした。分析モデルは月毎に集計を行い、分析の立場は医療費支払者の立場、分析期間は一次化学療法の初回投与日から生涯までとした。分析の主要評価項目は生存年数を QOL 値で重み付けした質調整生存年(Quality-adjusted life year, QALY)に基づく増分費用効果比(Cost/QALY)とし、副次評価項目として生存年(Life year,

LY)に基づく増分費用効果比(Cost/ LY)を設定した。経済モデルにおける疾患状態の“有効性パラメータ”、“QOL パラメータ”及び“費用パラメータ”の算出は、以下の方法で実施した。これらのパラメータを分析モデルに外挿して費用効果分析を実施した。また、感度分析として SD 及び PD の直接費用、QOL 値を±10%変更した一元感度分析を実施した。

- 有効性パラメータ：研究①NMA の曲線推定から算出した。
- QOL パラメータ²⁾：膵がん患者の疾患状態を示すシナリオを使い、分析モデルにおける SD の状態(発熱性好中球減少症、好中球減少症、下痢、悪心・嘔吐、末梢神経障害の発現の有無を含む)及び PD の状態の QOL 値を一般人及び医師を対象に調査した。また、臨床試験で報告された副作用の内容及び頻度から算出した QOL 値の重み付けを行った。
- 費用パラメータ： Medical data vision 社の提供するレセプトデータベースを用いて治療レジメン毎の月当たりの平均医療費を算出した。

費用効果分析の結果、S-1 は Cost/QALY と Cost/LY の平面図の双方で、原点に対する傾きが最も小さかった。次に、S-1 に対して傾きの最も小さな治療レジメンは FFX であり、 Cost/QALY 及び Cost/LY は、それぞれ 12,351,858 円/QALY、7,326,641 円/LY であった。(図 3)。

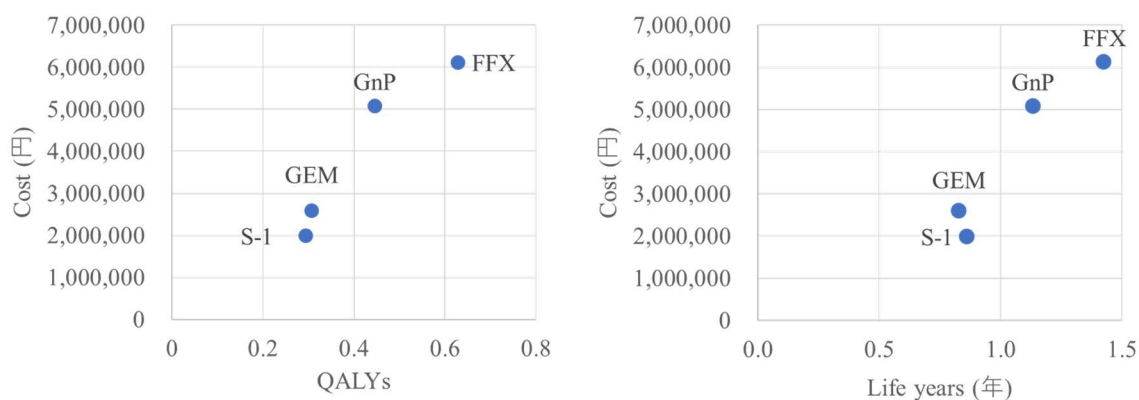


図3：Cost-QALYs及びCost-Life yearの平面図

一元感度分析から、評価項目を大きく変動させるパラメータは無かった。

費用対効果の観点から最も効率性に優れる治療レジメンは S-1 であり、

次にこの S-1 を代替しうる治療レジメンとして、他の治療レジメンと比べて費用対効果に優れるものは FFX であることが明らかとなった。FFX の Cost/QALY は本邦の癌領域の費用効果分析における閾値の目安である 750 万円/QALYs を上回っているものの、FFX の投与に伴う副作用の軽減による QOL の改善及び医療費の削減等により、FFX の Cost/QALY は資源分配の観点から許容可能な値になる可能性が示唆された。また、Cost/LY には明確な閾値は無いものの、本邦における免疫チェックポイント阻害薬の年間薬剤費が 1000 万円超であることを考慮すると、切除不能膀胱がんにおける FFX の Cost/LY は許容可能な値である可能性が示唆される。

これにより、切除不能膀胱がんにおける一次化学療法レジメンの位置づけが明らかとなった。特に、安全性及び利便性の観点から利点があるとされていた S-1 に、QOL や費用の面でも優位性があることが明らかとなった。

総括

本研究では、本邦で推奨される治療レジメンについて、有効性、安全性及び利便性に加えて、QOL 及び経済性が与える影響を加味した位置づけが明らかとなった。特に、FFX は副作用及び費用対効果で劣るものの、有効性を特段重視する場合には第一選択肢として考えられた。S-1 は安全性及び利便性に優れるだけでなく、経済的な負担感も少ない治療レジメンであると考えられた。本研究結果は、切除不能膀胱がんの一次化学療法について、QOL 及び経済性の観点から治療選択の一助となることが期待される。

<<参考文献>>

- 1) Takumoto Y., Sasahara Y., Narimatsu H., Akazawa M., *JAMA Netw. Open*, **5**, e2145515 (2022).
- 2) Takumoto Y., Sasahara Y., Narimatsu H., Murata T., Akazawa M., *Health Econ. Rev.*, **12**, 63 (2022).