

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：32684

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19H03874

研究課題名（和文）進行膵癌に対するがん化学療法の費用対効果に関する検討

研究課題名（英文）Cost-effectiveness Analysis of Cancer Chemotherapy for Unresectable Pancreatic Cancer in Japan

研究代表者

赤沢 学（Akazawa, Manabu）

明治薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：80565135

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では進行性膵がんの全身化学療法の費用対効果を明らかにすべく、まず、ネットワークメタアナリシス及び国立がん研究センター東病院の電子カルテ調査を行い、臨床試験及び実臨床由来の有効性パラメータを算出した。次に、本邦のQoL値及び直接医療費のパラメータを算出するため、一般人及び医師を対象としたQoL調査研究及びレセプトデータベースを用いた医療費の推計研究を実施した。最後に収集したパラメータを統合し、進行性膵がんの本邦で使用される一次化学療法の費用効果分析を臨床試験及び実臨床データそれぞれの側面で行い、本邦で使用される治療レジメンの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。

研究成果の学術的意義や社会的意義

進行性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、必ずしも有効性の優位性のみで治療レジメンが選択されているわけではなく、安全性及び利便性を加味した治療選択がなされている。本研究では、本邦で推奨される進行性膵がんにおける一次化学療法の費用効果分析を実施することで、患者のQoLに与える定量的な影響及び経済性への影響を包括的に評価した。本研究成実は査読付きの英文雑誌への投稿を3報実施済み（更に2報が査読中）であり、国内及び国外の学会発表をそれぞれ5件及び2件実施し、本研究の成果を広く発表できた。

研究成果の概要（英文）：To clarify the cost-effectiveness of chemotherapy for advanced pancreatic cancer, this study first conducted a network meta-analysis and an electronic medical record survey at the National Cancer Centre East Hospital to calculate efficacy parameters derived from clinical trials and actual clinical practice. Next, to calculate the parameters of QoL values and direct medical costs in Japan, a QoL survey study of the general public and physicians and a medical cost estimation study using the receipt database were conducted. Finally, the collected parameters were integrated, and a cost-effectiveness analysis of primary chemotherapy used in Japan for advanced pancreatic cancer was conducted on the respective aspects of clinical trials and actual clinical data, which revealed the position of the treatment regimens used in Japan, considering the impact of QoL and economic efficiency.

研究分野：医療経済学

キーワード：進行性膵がん 転移性膵がん 一次化学療法 費用対効果分析 QoL値 直接医療費推計

1. 研究開始当初の背景

膵がんは先進国におけるがん死亡の主要な原因の1つであり、世界で最も致命的ながん種の1つである[1-2]。本邦でも膵がんの部位別がん死亡率は第4位である [3]。本邦の膵癌診療ガイドラインによると、進行性膵がんに対しては幾つかの全身化学療法が提案もしくは推奨されているものの、これらの化学療法の延命効果は数ヶ月程度と余り高くなく、副作用等の発現によるQOL低下などの理由から、第一選択薬として優劣を付けることが難しい[4]。そこで進行性膵がんに対する化学療法は何を選択すべきか、臨床効果、安全性、経済性の観点から、我が国の実情を反映する実臨床データを用いて費用対効果を明らかにする必要がある。

2. 研究の目的

(1) 治療効果

本邦の膵癌診療ガイドライン 2019 で提案される 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) 、ゲムシタピン + ナブパクリタキセル併用療法 (GnP) 、ゲムシタピン単独療法 (GEM) 、S-1 単独療法 (テガフル + ギメラシル + オテラシル: S-1) 及びゲムシタピン + エルロチニブ併用療法 (GEM+ERLO) の有効性を包括的に比較した研究は存在しない。そこで、進行性膵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し、費用効果分析に活用可能な治療レジメン毎のは全生存期間 (OS) 曲線及び無増悪生存期間 (PFS) 曲線を推定することにした。

(2) 費用推計

進行性膵がんに対する全身化学療法を実施する患者の医療費を本邦の大規模データベースを用いて調査及び推計した研究は存在しない。そこで本研究では、本邦の DPC 対象病院で治療を受けた入院患者及び外来患者の保険請求データを使用し、本邦における全身化学療法を用いた進行性膵がん患者の直接医療費の推定することにした。

(3) QOL 調査

本邦における進行性膵がんの QOL 値及び関連する副作用に伴う QOL 値の減弱の程度について、定量的に評価した研究のエビデンスは殆ど無い。そこで、進行性膵がんの疾患シナリオの調査票を開発すると共に、本邦の一般人及び医師を対象に QoL 調査研究を実施することにした。

(4) 費用対効果分析 : 医師グループ

進行性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、進行性膵がんの一次化学療法として推奨される治療選択肢について、臨床試験の結果を踏まえた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することにした。

(5) 費用対効果分析 : 薬剤師グループ

GnP と modified FOLFIRINOX (mFFX) は、日本では膵がんに対する一次治療として推奨されるものの、mFFX と GnP のどちらの治療がより費用対効果が高いかは不明である。そこで、日本の臨床現場での進行性膵がん患者における mFFX と GnP の費用対効果を評価することにした。

3. 研究の方法

(1) 治療効果

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 PRISMA に準じてシステムティックレビューを実施した[5]。選択基準として、進行性膵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。ネットワークメタアナリシス (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[6-7]。

(2) 費用推計

本研究は保険請求データベースを用いた後ろ向き観察研究であり、Medical Data Vision Co. Ltd (MDV; Tokyo, Japan) が所有するデータベースを使用して実施した。データの分析期間は 2008

年4月1日から2018年12月31日までとし、追跡期間は病院での初回診断日から死亡日または入手データにおける観察期間の終了日までとした。対象患者は膵がんの確定診断後に膵がんに対する手術もしくは放射線療法を一度も実施していない膵がん患者とし、一次化学療法で使用されたレジメンの種類は、確定診断から6ヵ月以内に処方が開始され、本邦の膵癌診療ガイドラインで全身化学療法として推奨・提案される治療レジメン（FFX、GnP、GEM+ERLO、GEM、S-1）とした。分析期間として、膵がんに適応を有する全身化学療法の治療レジメンを初めて処方した日から同一の治療レジメンの最終処方日までの期間を一次化学療法の無増悪生存期間（1stPFS）と定義し、1stPFSの最終日から二次化学療法の初回処方日またはデータの最終追跡日のいずれか早い方をそれぞれ一次化学療法の増悪期間（Progressive disease: PD）および終末期医療期間（Terminal Care: TC）と定義した。これらの分析期間毎に月毎の直接医療費の記述統計を行った。

(3) QOL 調査

Matza LS らによる Vignette based method の方法論に関する先行研究等に準じて、進行性膵がんの疾患シナリオの開発を行うと共に、作成した疾患シナリオを用いて Composite Time Trade-Off (cTTO)、EQ-5D-5L による一般人及び医師対象の QOL 調査を実施した[8-10]。シナリオ開発は文献検索、探索的インタビュー、シナリオ検証の3プロセスで実施した。QOL 値調査では一般人を対象に1つの疾患シナリオにつき100名程度のデータ収集が得られるようにサンプルサイズの確保を行い、医師は一般人よりも QOL 値のばらつきが小さくなることを想定し、20名程度のデータ収集を目標とし、各調査手法で得られた回答結果から疾患シナリオ毎に QOL 値の要約統計量の算出を行った。

(4) 費用対効果分析 : 医師グループ

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（Stable disease, SD, Progressive disease, PD, Death）を持つ分割構造時間モデルを作成した(図1)[11]。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。主要評価項目は質調整生存年（Quality-adjusted life year, QALY）に基づく増分費用効果比（Cost/QALY）とした。外挿する各種パラメータ（有効性、QOL 値、費用）は前述した調査研究の結果から外挿し、安全性パラメータは臨床試験由来の発生割合を考慮した。

(5) 費用対効果分析 : 薬剤師グループ

国立がん研究センター東病院で2013年12月から2017年2月までに mFFX または GnP による治療を受けた進行性膵臓がん患者を比較した。5つの疾患状態である 1st line stable disease (1stSD)、1st progressive disease (1stPD)、2nd line stable disease (2ndSD)、2nd progressive disease (2ndPD)、および Death を持つ分割構造時間モデルを作成した(図2)[11]。投与量は観察された有害事象に基づいて調整され、分析の立場、分析期間及び主要評価項目は前述した医師グループの費用効果分析と同様とした。

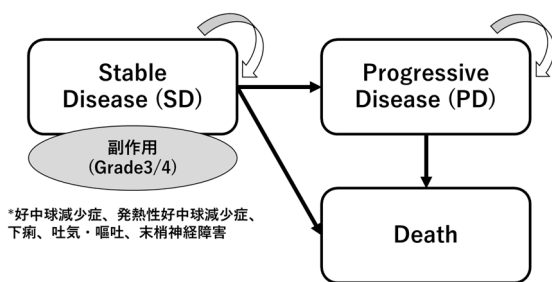


図1, 分析モデル(医師グループ)

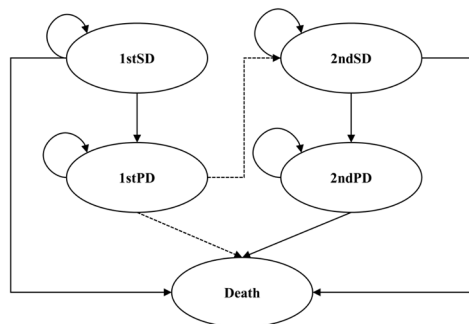


図2, 分析モデル (薬剤師グループ)

4. 研究成果

(1) 治療効果

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。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。この結果は、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り、そこで示される論拠をより強固なものとした。

(2) 費用推計

1stPFS では、1 ヶ月目の医療費が全治療レジメン共通で最も高く、その順番は GnP、FFX、GEM、S-1 の順で、それぞれ中央値で 780,653 円、701,842 円、347,391 円、137,026 円であった。1stPFS における月当たりの医療費の推移は 2 ヶ月目以降徐々に減少するものの、治療レジメン間の順は変わらず、GnP が最も高く、S-1 が最も安価であった。この傾向は TC、1stPD 及び 2ndPFS の期間に移行しても大きくは変化せず、月毎の推移も 1 ヶ月目が最も高く、GnP 群が最も高い傾向を推移した。また、1stPFS 終了後に 2ndPFS に移行しない集団である TC は 2ndPFS に移行する 1stPD よりも、中央値として医療費が高い傾向にあった。治療レジメン毎に医療費及びその区分には治療レジメンの有効性及び安全性と対象となる患者層に関連した特徴があることが示唆された。

(3) QOL 調査

cTTO について一般人が評価した QOL 値は「SD + 副作用無し」で 0.634 だった。一方で、副作用の発生により QOL 値は減弱し、最も低い値は「SD + 吐気・嘔吐 G3/4」で 0.242 だった。医師が評価した QOL 値はいずれの疾患シナリオでも一般人よりも高い QOL 値を示す結果となった。化学療法の効果が患者の疾患状態だけでなく、副作用が与える Disutility を含めて、患者の QOL に与える影響を評価する際に活用することができると考えられる。

(4) 費用対効果分析 : 医師グループ

S-1 は原点に対する傾きが最も小さかった(図3)。次に、S-1 に対して傾きの最も小さな治療レジメンは FFX (12,351,858 円/QALY) だった。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。

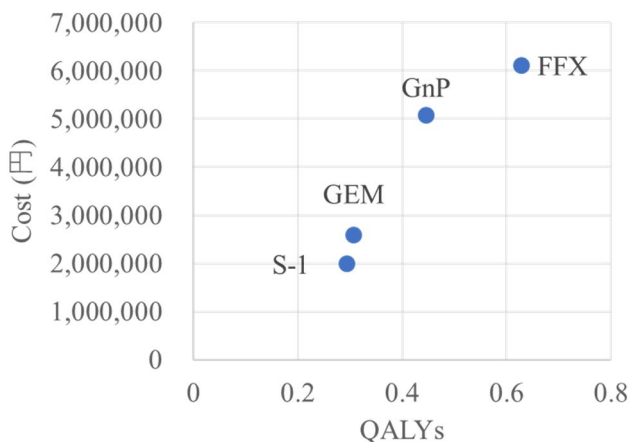


図 3, Cost-QALYs の平面図

(5) 費用対効果分析 : 薬剤師グループ

mFFX 群および GnP 群の総費用は、それぞれ 3,193,597 円および 3,913,171 円であった。GnP 群では mFFX 群に比べて 719,574 円の費用増加が認められた。総 QALY は mFFX 群で 0.427、GnP 群で 0.435 であった。日本の臨床現場において、GnP は mFFX よりもわずかに高い QALY と関連しており、日本の医療現場においては転移性膵がんの第一選択治療とする妥当性が示された。

< 引用文献 >

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R., Eser S., Mathers C., Rebelo M., Parkin DM., Forman D., Bray F., Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int. J. Cancer*, 136, E359-386 (2015).
2. Noone AM., Howlander N., Krapcho M., Miller D., Brest A., Yu M., Ruhl J., Tatalovich Z., Mariotto A., Lewis DR., Chen HS., Feuer EJ., Cronin KA., SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, National Cancer Institute. (2018).
3. Cancer registry and statistics., Cancer information service, National Cancer Center, Japan. Cohort life table. https://ganjoho.jp/reg_stat/index.html
4. Okusaka T., Nakamura M., Yoshida M., Kitano M., Uesaka K., Ito Y., Furuse J., Hanada K., Okazaki K., Clinical practice guidelines for pancreas cancer 2019 From the Japan pancreas society: A synopsis,

- Pancreas, 49, 326-335 (2020).
5. Hutton B., Salanti G., Caldwell D. M., Chaimani A., Schmid C. H., Cameron C., Ioannidis J. P., Straus S., Thorlund K., Jansen J. P., Mulrow C., Catalá-López F., Gøtzsche P. C., Dickersin K., Boutron I., Altman D. G., Moher D. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: checklist and explanations, *Ann. Intern. Med.*, 162, 777-84 (2015).
 6. Latimer N. R., Survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials—extrapolation with patient-level data: inconsistencies, limitations, and a practical guide. *Med. Decis. Making*, 33, 743-754 (2013).
 7. Woods B. S., Sideris E., Palmer S. J., Latimer N Soares M., NICE DSU technical support document 19. partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review, (2017).
 8. Matza L. S., Stewart K. D., Lloyd A. J., Rowen D., Brazier J. E., Vignette-Based Utilities: Usefulness, limitations, and methodological recommendations, *Value Health*, 24, 812-821 (2021).
 9. Janssen B. M., Oppe M., Versteegh M. M., Stolk E. A., Introducing the composite time trade-off: a test of feasibility and face validity, *Eur. J. Health Econ.*, 14, S5-13 (2013).
 10. Herdman M., Gudex C., Lloyd A., Janssen M., Kind P., Parkin D.,onsel G., Badia X., Development and preliminary testing of the new five-level version of EQ-5D (EQ-5D-5L), *Qual. Life Res.*, 20, 1727-1736 (2011).
 11. Woods B. S., Sideris E., Palmer S. J., Latimer N Soares M., NICE DSU technical support document 19. partitioned survival analysis for decision modelling in health care: a critical review, (2017).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Takumoto Yuki, Sasahara Yuriko, Narimatsu Hiroto, Murata Tatsunori, Akazawa Manabu	4. 巻 12
2. 論文標題 Health state utility values for metastatic pancreatic cancer using a composite time trade-off based on the vignette-based approach in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Health Economics Review	6. 最初と最後の頁 63
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s13561-022-00413-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takumoto Yuki, Sasahara Yuriko, Narimatsu Hiroto, Akazawa Manabu	4. 巻 5
2. 論文標題 Comparative Outcomes of First-Line Chemotherapy for Metastatic Pancreatic Cancer Among the Regimens Used in Japan	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e2145515
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1001/jamanetworkopen.2021.45515	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Takumoto Yuki, Shibahara Ryotaro, Asami Hajime, Akazawa Manabu	4. 巻 12
2. 論文標題 Treatment patterns and cost estimations of systemic chemotherapy for pancreatic cancer in Japan: A retrospective database study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 14742 ~ 14755
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/cam4.6100	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 1件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takumoto Y, Koizumi M, Akazawa M
2. 発表標題 Estimation of healthcare costs among Japanese patients with terminal cancer using the national database sampling dataset:
3. 学会等名 14th Asian Conference on Pharmacoepidemiology（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤沢学、宅本悠希
2. 発表標題 臨床薬理学と費用対効果：臨床に費用対効果をどう活用するか？医師・薬剤師と共同で行う費用対効果研究：進行性膵がんの化学療法の選択から
3. 学会等名 第43回臨床薬理学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 柴原遼太郎、浅見新、宅本悠希、赤沢学
2. 発表標題 日本の切除不能膵臓癌に対する全身化学療法の治療実態調査
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会 JASPO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 浅見新、柴原遼太郎、宅本悠希、赤沢学
2. 発表標題 リアルワールドデータを用いた 切除不能膵癌における 全身化学療法の費用推計
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学会 JASPO2022
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takumoto Y, Narimatsu H, Sasahara Y, Murata T, Shiroiwa T, Akazawa M
2. 発表標題 Health State Utility Values for Metastatic Pancreatic Cancer in Japan, Based on the Vignette-Based Approach
3. 学会等名 ISPOR Europe 2021（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 高橋優美、森下滉己、田内淳子、篠原旭、川崎敏克、宅本悠希、浅見新、田中文介、赤沢学
2. 発表標題 実臨床データを用いた遠隔転移膵がんに対するゲムシタピン アブラキサン併用療法及びMODIFIED FOLFIRINOX 療法の費用対効果分析
3. 学会等名 日本アブライド・セラピューティクス(実践薬物治療)学会第11回学術大会 日本社会薬学会第39年会合同大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田内 淳子, 篠原 旭, 川崎 敏克
2. 発表標題 切除不能膵癌の化学療法における効用値の測定と職種間効用値測定の評価
3. 学会等名 日本臨床腫瘍薬学学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川崎 敏克 (Kawasaki Toshikatsu) (20505408)	国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・薬剤部長 (82606)	
研究分担者	成松 宏人 (Narimatsu Hiroto) (50524419)	地方独立行政法人神奈川県立病院機構神奈川県立がんセンター(臨床研究所)・その他部局等・部長 (82713)	

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	宅本 悠希 (Takumoto Yuki)		

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	笹原 由理子 (Sasahara Yuriko)		
研究協力者	篠原 旭 (Shinohara Akira)		
研究協力者	田内 淳子 (Tauchi Junko)		
研究協力者	森下 滉己 (Morishita Kohki)		
研究協力者	村田 達教 (Murata Tatsunori)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関