

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：12102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460610

研究課題名(和文) 乳がん個別化医療における治療方針決定支援技術の経済評価研究

研究課題名(英文) Economic evaluation of diagnostic technologies supporting tailor-made decision in breast cancer treatment

研究代表者

近藤 正英 (Kondo, Masahide)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号：70334068

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：乳がん個別化医療における治療方針支援技術の経済評価研究として、わが国で開発が進んでいて実用期に入りつつある治療方針決定支援技術95遺伝子診断について、保険診療への導入の文脈での費用効果分析を行った。開発症例データに基づいた診断の使用による術後化学療法の使用に関する治療方針の変更を、乳癌治療のマルコフ経済モデルに適用し、95遺伝子診断の保険診療導入に伴う増分費用効果比、1質調整生存年獲得当たり4,754,269円という結果を得た。これは新医療の普及に対する社会的な支払意思額の目安としての500万円を下回り、95遺伝子診断の保険診療への導入が正当化出来ることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：As an economic evaluation of tailor-made diagnostic technologies for breast cancer care, a cost-effectiveness study was conducted regarding an introduction of the 95-gene assay for the primary breast cancer into the benefit package of the National Health Insurance. The assay was targeted because it had been developed to the stage of diffusion in Japan. Changes of the treatment decision whether undergoing adjuvant chemotherapy or not according to validation case series for the development of the assay were applied for an economic Markov model of breast cancer care. An incremental cost-effectiveness ratio of including the assay into the benefit package was estimated at ¥4,754,269 in order to gain 1 quality adjusted life year. It was less than the threshold of social willingness-to-pay for new health care, ¥5,000,000, which suggested that making the assay available under the National Health Insurance was justifiable.

研究分野：医療経済学

キーワード：乳がん 個別化医療 診断技術 経済評価

1. 研究開始当初の背景

高度医療においては、臨床試験から得られたエビデンスに基づいた治療方針の決定に加えて、個々の患者の多様な病理に基づいた個別化を進めることによって、無効な治療の回避に加えて有効な治療の選択を実現し、効率的なサービス提供が目指されてきている。なかでも、がん医療においては、腫瘍の性質に関する生物学的診断によって、化学療法の使用やレジメンを個別化していくことが進んでいる。このような文脈のなかで、乳がん治療では、腫瘍の多遺伝子診断による補助化学療法の治療方針決定支援技術がいち早く開発され、国際的なコンセンサスガイドラインに組み込まれるようになってきていた。

具体的には、21 遺伝子診断や 70 遺伝子診断が欧米では開発・普及されてきていた。

これらの診断技術の先端医療としての特徴のひとつに高価なことが挙げられる。21 遺伝子診断や 70 遺伝子診断の費用は 30 万円～40 万円程度と、せいぜい数万円の従来の病理学的診断の費用と大きく違っている。しかし、多遺伝子診断を使用することで治療方針を決定することによって、同じく 40 万円程度以上と高価な補助化学療法を、メリットの少ない症例において回避し、メリットの多い症例に加えることができる。このためこのような治療方針決定支援技術に対しては、患者の延命や QOL を高める観点のみではなく、限りある医療資源の適正使用という観点からも、評価が求められ、行われてきていた。

研究代表者は、これらの 21 遺伝子診断や 70 遺伝子診断を、国際標準に準じて、日本の乳がん治療で普及するという観点からの経済評価としての費用効果分析を行ってきた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、既存の 21 遺伝子診断や 70 遺伝子診断に取って代わりうる治療方針決定支援技術の日本の乳がん治療への普及、つまり、保険収載することに関する経済評価を行うことである。

具体的には、多遺伝子診断、その他のバイオマーカー等に加えて、欧米で 21 遺伝子診断や 70 遺伝子診断と同様の治療方針の決定支援として使われている Adjuvant! Online(<https://www.adjuvantonline.com/>)のような診療情報に基づいた数理モデルなどの技術のうち、開発が進み日本で実用期に至っているものを選定して経済評価することである。

該当する技術の探索とスクリーニングの結果、日本で開発されて来ており、実用期に入ってきている 95 遺伝子診断(Naoi Y, et al. Development of 95-gene classifier as a powerful predictor of recurrences in node-negative and ER-positive breast cancer patients. Breast Cancer Res Treat. 2011 Aug;128(3):633-41.)の費用対効果を行

うことに至った。

3. 研究の方法

(1) 保健医療プログラムの経済評価での標準的な手法である決定樹 - マルコフモデリングによって経済モデルを構築し、95 遺伝子診断の標準診療化の費用効果分析を行った。95 遺伝子診断の使用に伴う補助化学療法の使用の変化を開発研究での検討症例から推定し、経済モデルを介して増分費用、増分効果、増分費用効果比を推定した。得られた増分費用効果比を新しい医療の普及に対する社会的支払価値の閾値と比較し、費用対効果に優れるか否かを判断し、保険収載することが社会的に受け入れられるか否かを明らかにした。

(2) 対象となる治療方針決定のシナリオは、ホルモン陽性、リンパ節転移陰性、HER2 陰性原発性乳がん術後補助化学療法を加えるか否かである。このシナリオは、国際的なコンセンサスガイドラインで多遺伝子診断の使用が記述されているものであるが、ホルモン陰性やリンパ節転移陽性乳がんは、もともと再発リスクが高く、補助化学療法の使用が薦められているために除外し、また、HER2 陽性乳がんに対してはトラスツズマブ等の分子標的治療が補助療法としての第一選択になることから除外したものである。

この患者群では、再発リスクと補助化学療法によるリスク低減というバランスと、化学療法の副作用による QOL の低下という要因が治療方針の決定を難しくしているために、多遺伝子診断によって個別に化学療法の使用不使用が判断できることが期待されている。

(3) 開発研究での症例のうちシナリオに合致するホルモン陽性、リンパ節転移陰性、HER2 陰性では、95 遺伝子診断を使うことによって補助化学療法の使用割合が、29%下がっていた。つまり、多遺伝子診断に依らない旧来の治療方針決定法に従うと、化学療法が過剰に使用されていた。また、細かく見ると、95 遺伝子診断を使うことによって、旧来の治療方針決定法では化学療法を使用しなかった症例の中にも遺伝子診断によって化学療法を使用するメリットがはっきりし、使用することになった症例もあった。

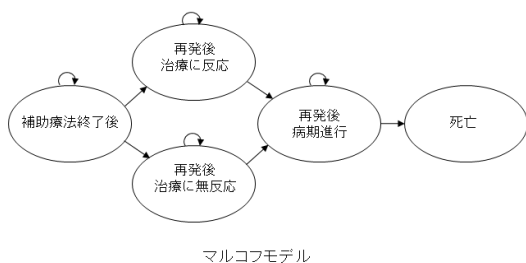
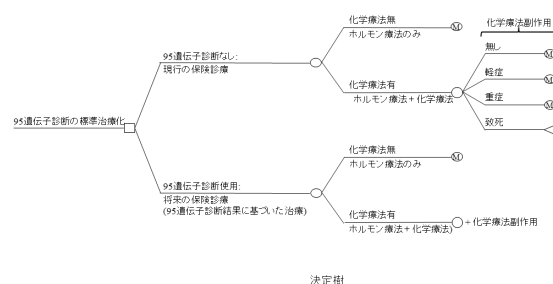
(4) 決定樹とマルコフモデルは次頁の通りである。これらは、研究代表者が先行研究として行ってきた 21 遺伝子診断や 70 遺伝子診断の費用効果分析のモデルを最新の知見に基づいてアップデートしたものである。

95 遺伝子診断の標準治療化とはすべての症例にこの遺伝子診断を行うということである。現行の保険診療ではこの遺伝子診断は行われず多遺伝子診断以外の腫瘍のサイズなどの情報から再発リスクを考慮して補助

化学療法を加えるか否かが決定されている。再発リスクが低いと判断されると化学療法は回避され、高いと判断されると加えられる。化学療法を加えると再発リスクが抑制されるが副作用を伴うことが有り、患者のQOLを損なう。

本研究の文脈では、ホルモン陽性症例が対象なので補助療法としてホルモン療法は全例に施される。

で表した 95 遺伝子診断の標準治療化の決定ノードで、この診断技術が保険収載されれば適応のある患者で広く使用されるだろうということを仮定している。



マルコフモデルは補助療法終了後のステージから始まる。決定樹からマルコフモデルに入り、再発と再発時の治療への反応を考慮して、病期の進行を組み込んだ。1 サイクル 1 年で、乳がん再発リスク期間を考慮して 15 年間モデルを回した。

(5) 経済モデルに投入する数値として、検査費用は 20 万円をベースケースとして仮定した。その他、遷移確率、費用、効用値(効果を質調整生存年:QALY で推定するため)を、文献等から仮定した。主な数値として、補助化学療法の費用は 56 万円と仮定した。

(6) 費用と効果の両方に対して 3%の割引を行った。

(7) 経済モデルの実行には、TreeAge Pro Healthcare(R) (TreeAge Software, Inc. MA, USA) を使用した。

4. 研究成果

費用効果分析の結果を次表に示す。
現行の保険診療をモデル化した 95 遺伝子

診断なしの場合の費用の現在価値換算は、4,513,244 円と推定されたのに対して、95 遺伝子診断を保険収載した場合は、4,664,270 円と推定された。それに伴う効果の現在価値換算は、15.140QALY と 15.171QALY と推定された。

費用効果分析の結果

| | 費用 (¥) | 効果 (QALY) | 費用効果比 (¥/QALY) |
|------------|-----------|--------------|-------------------|
| 95 遺伝子診断なし | 4,513,244 | 15.140 | |
| 95 遺伝子診断使用 | 4,664,270 | 15.171 | |
| 増分 | 151,026 | 0.032 | 4,754,269 |

したがって、増分費用効果比の推定値は 1 質調整生存年獲得当たり 4,754,269 円になった。これは新医療の普及に対する社会的な支払意思額の閾値としての 500 万円を下回り、費用対効果に優れると判断できる。つまり、この経済評価の結果からは、保険収載することが社会的に受け入れられるということが明らかになった。

以上が、本研究の主な成果であるが、この成果によって、21 遺伝子診断や 70 遺伝子診断以降諸国で開発が進んでいる多遺伝子診断のひとつで、日本で開発されている 95 遺伝子診断は医療経済学的にも好ましいものであることが明らかになった。これは、今後の日本の乳がん治療の個別化への道程における重要な知見のひとつである。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani S, Kawabata H, Yanagita Y, Hozumi Y, Shimizu C, Takao S, Sato N, Kosaka Y, Sagara Y, Iwata H, Ohno S, Kuroi K, Masuda N, Yamashiro H, Sugimoto M, Kondo M, Naito Y, Sasano H, Inamoto T, Morita S, Toi M, Survival of HER2-positive primary breast cancer patients treated by neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab: a

multicenter retrospective
observational study (JBCRG-C03 study),
Breast Cancer Research and Treatment,
査読有, 45 巻 2014, 143-153
DOI: 10.1007/s10549-014-2907-9.

近藤正英、医療経済 多遺伝子アッセイ
の経済評価例、乳癌の臨床、査読無、
28 巻、2013、365-373
DOI:なし

〔学会発表〕(計 1 件)

Takada M, Ishiguro H, Nagai S, Ohtani
S, Kawabata H, Yanagita Y, Hozumi Y,
Shimizu C, Takao S, Sato N, Kosaka Y,
Sagara Y, Iwata H, Ohno S, Kuroi K,
Masuda N, Yamashiro H, Sugimoto M,
Kondo M, Naito Y, Sasano H, Inamoto T,
Morita S, Toi M, Predictive factors
for pathologic complete response and
disease-free survival after
neoadjuvant chemotherapy with
trastuzumab: a multicenter
retrospective observational study in
patients with HER2-positive primary
breast cancer (JBCRG-C03 study), The
2013 San Antonio Breast Cancer
Symposium, San Antonio, TX, USA, 2013
年 12 月 14 日

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

近藤 正英 (KONDO, Masahide)

筑波大学・医学医療系・准教授

研究者番号: 7 0 3 3 4 0 6 8

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし