

論文の内容の要旨

論文題目: 抗癌剤の医療経済評価とその意思決定方法に関する研究

氏名: 白岩 健

0. 序論

抗癌剤は最もさかんに医薬品開発に取り組まれている分野のひとつである。治療技術の進歩により患者にとっては生命予後や Quality of Life (QoL)の改善も期待できるようになった反面で、分子標的治療薬など高額な薬剤も多く、その医療経済性が諸外国では大きな問題となってきている。そこでまず、(1)「医療経済評価の閾値に関する国際比較研究」によって、医療経済評価における閾値を多国間で測定しその比較を行うと同時に新たな意思決定の枠組みを提案する。次に、(2)「転移性大腸癌患者における XELOX 療法の費用効果分析」において、(1)によって得られた成果を応用しつつ日本においてはまれな臨床試験の個票レベルデータを用いた医療経済評価を行いその経済性を明らかにする。

1. 医療経済評価の閾値に関する国際比較研究

【背景】 医療経済評価においては ICER (Incremental Cost-Effectiveness Ratio: 増分費用効果比)と呼ばれる指標を用いて結果をあらわすのが一般的であるが、しかし ICER がいくら以下であれば費用対効果に優れるのかその基準(閾値)は日本国内においていまだコンセンサスが得られていない。また諸外国においてもイギリスでは £ 20,000 から £ 30,000、アメリカでは US\$50,000 から US\$100,000 がおよその基準としてしばしば参照されるが必ずしも明確な根拠のある値ではないことが知られている。そこで本研究においては支払い意思 (Willingness to Pay: WTP)法に基づき、1QALY (Quality Adjusted Life Year, 質調整生存年)あたりの支払い意思額を測定し日本において目安となる閾値と新たな意思決定方法を提案する。

【方法】 調査国は日本、韓国、台湾、イギリス、オーストラリア、アメリカの6カ国である。インターネットパネルを用いて年齢(10才刻み:20代から50代まで)と性別で層別無作為抽出された各国1000人(ただし台湾は500人)に、2段階2項選択法(double-bound dichotomous

国	通貨 単位	WTP _{sel} 95%CI	WTP _{med} 95%CI	WTP _{par} 95%CI	WTP _{ext} 95%CI
日本	JPY	5.0	3.1	5.8	7.7
	1 mil	[4.7-5.4]	[2.6-3.7]	[5.3-6.2]	[6.5-9.1]
韓国	KWN	68	46	67	117
	1 mil	[64-73]	[39-54]	[63-72]	[101-134]
台湾	NT\$	2.1	1.4	2	3.5
	1 mil	[1.9-2.3]	[1.1-1.8]	[1.8-2.2]	[2.9-4.3]
イギリス	£	23	12	23	39
	1,000	[22-25]	[11-15]	[22-25]	[33-45]
オーストラリア	AU\$	64	36	67	118
	1,000	[60-68]	[29-43]	[63-72]	[102-134]
アメリカ	USD	62	31	60	115
	1,000	[57-66]	[25-37]	[56-64]	[97-131]

choice)で1QALYあたりの支払い意思額を聞いた。2段階2項選択法で得られた結果から、ノンパラメトリック法を用いて支払い意思額の平均値 (WTP_{par})を推定したが、副次的な解析としてパラメトリック法によって(a) 支払い意思額の中央値 (WTP_{med})、(b) 支払い意思額の平均値 (WTP_{par})、(c) 支払い意思額の外挿値 (WTP_{ext})も算出した。

【結果】 各国ごとに得られた支払い意思額の結果を表 1 に、Purchasing Power Parity (PPP, 購買力平価)ベースの結果を図 1 にまとめた。PPP ベースの支払い意思額を国ごとにみると一人あたり GDP とは関係していなかったが、医療費に占める私的支出割合との相関は示唆された。また、WTP と回答者の背景要因との関係を分析すると、6 カ国で共通して「世帯収入」と「教育歴」が高いほど支払い意思額の値も大きくなること示された。

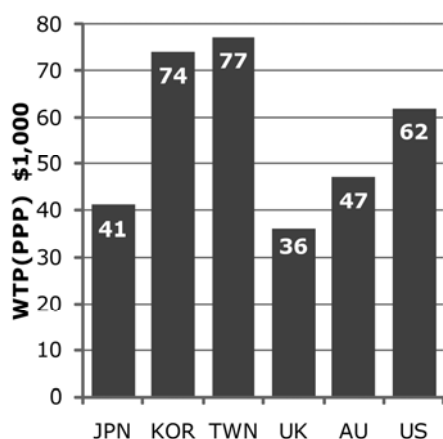


図 1: PPP ベースの支払い意思額 (WTP_{sel})

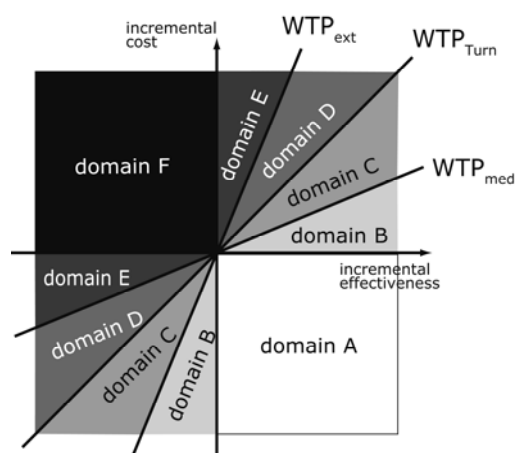


図 2: 多段階閾値法

【結論】 今回の調査結果によれば 1QALY あたりの支払い意思額はイギリスで£23,000、アメリカで US\$62,000 であり、慣習的に用いられている閾値にほぼ近い値を示した。これらの値を参照するならば日本の閾値は500万円から600万円と設定するのが適切と考えられた。

また、より明確な意思決定を行うためには今回得られた支払い意思額を用いて図 2 のように費用効果平面上を 6 区分し、その区分ごとに意思決定のルールを定める多段階閾値法を提案した。

2. 転移性大腸癌患者における XELOX 療法の費用効果分析

【背景】 転移性大腸癌治療における標準療法としては oxaliplatin を用いる FOLFOX (I-LV + 5-FU + oxaliplatin, every 2 weeks)療法が確立している。しかし 5-FU の持続静注が不要で通院回数も少ない XELOX (capecitabine + oxaliplatin every 3 weeks)療法がエビデンスの蓄積とともに注目を集めてきた。XELOX 療法は oxaliplatin に経口フッ化ピリミジン系の抗癌剤である Capecitabine を組み合わせたレジメンであり、NO16966 試験、

NO16967 試験などにより FOLFOX との非劣性が証明されている。医療費の増大が社会的な課題となっている中で薬剤選択に医療経済性を考慮することはその重要性を増してきており、本研究においては転移性大腸癌の first-line や second-line としての XELOX 療法の医療経済性を FOLFOX と比較検討することとした。

本研究の特徴として、NO16966 試験(2008 年)、NO16967 試験(2008 年)に基づいた個票レベルのアウトカムデータ、資源消費量データを用いた解析であり医療経済的モデル(マルコフモデルなど)を用いていないこと、また国内で本研究のために測定した効用値データを用いて医療経済評価を行ったことがあげられる。

【方法】 本研究は費用効果分析の枠組みで行い、結果は cost/QALY で提示する。分析の立場は医療費支払者であり、約 2 年と分析期間が短いため割引は行わなかった。原則として医療資源消費量は NO16966 試験, NO16967 試験データから、単価は診療報酬点数表と薬価基準を用いて費用を算定した。I-LV (Isovorin)は後発品が販売されており価格に与える影響が大きいので、後発品を用いた解析も同時に行った。一方のアウトカムは (1) 化学療法(XELOX) (2) 化学療法 (FOLFOX) (3) grade3/4 以上の 7 つの副作用 (発熱性好中球減少、悪心・嘔吐、下痢、手足症候群、疲労、末梢神経障害、口内炎) の合計 9 つの健康状態を考慮した。

各健康状態の効用値 (Utility score)は、1,500 人を対象として仮想的な健康状態を提示することにより Time Trade-Off (TTO 法)よって測定した。「1. 医療経済評価の閾値に関する国際比較研究」を参照し、閾値の値は 500 万円/QALY と設定した。

【結果】 XELOX の効用値は FOLFOX と比べて有意に大きく ($p < 0.0059$)、また多くの副作用は効用値を有意に低下させた(表 2)。この値を用いて費用効果分析を行った結果を表 3 にまとめた。

表 2: Utility score における水準間の差

factor	differecnce	estimate	p-value
化学療法	XELOX v.s. FOLFOX	0.0636	0.0059*
人工肛門	NO/YES	0.1099	<.0001*
発熱性好中球減少	NO/YES	0.0816	<.0001*
悪心嘔吐	NO/YES	0.0898	<.0001*
下痢	NO/YES	0.0538	0.0082*
手足症候群	NO/YES	0.0839	<.0001*
疲労	NO/YES	0.0269	0.1801
末梢神経障害	NO/YES	0.0257	0.2078
口内炎	NO/YES	0.0552	0.0061*
人工肛門	NO/YES	0.0404	<.0001*

*: significant difference ($p < 0.01$)

表 3: XELOX の費用効果分析の結果

(a) Cost (JPY 10,000)				
Chemotherapy	First-line therapy		Second-line	
	Cost	95% CI	Cost	95% CI
(1) XELOX	220	[215-224]	151	[146-157]
(2) FOLFOX (branded I-LV)	256	[250-262]	179	[172-186]
(3) FOLFOX (generic I-LV)	242	[236-247]	169	[163-176]
(1)-(2)	-36	[-43 - -29]	-28	[-36 - -19]
(1)-(3)	-22	[-30 - -14]	-18	[-26 - -10]
(b) Effectiveness (QALY)				
Chemotherapy	First-line therapy		Second-line	
	QAPFSD	95% CI	QAPFSD	95% CI
(1) XELOX	149.1	[141.9-156.2]	97.8	[91.2-105.3]
(2) FOLFOX	138.5	[132.3-144.6]	86.5	[80.5-92.6]
(1)-(2)	10.5	[1.0-20.2]	11.3	[2.2-20.8]

【結論】 表 3 に示したように転移性大腸癌治療における XELOX は FOLFOX と比べて first-line でも second-line 療法でも費用も安く、獲得できる QALY も大きい“dominant”(優位)であった。推計患者数年間 40,000 人が新規に再発しうち 25%ないし 50%が FOLFOX から XELOX に切り替わるとすると日本全体で budget impact は 36 億円ないし 72 億円の医療費削減効果となる。これらは臨床試験の個票レベルのデータを用いて、医療経済的モデルに依存しない解析を行うことにより得られた頑健な結果であると考えられた。

3. まとめ

日本において医療経済評価は諸外国ほどさかんには意志決定の場で用いられていない。その原因のひとつに日本では得られた結果をどのように解釈してよいかわからないという課題があると考えられる。本研究では、その解決のために日本における閾値と意志決定の方法を提案した。また、医療経済的モデルを用いずに経済評価も行うことも疾患領域によっては可能であり、意志決定のためにより頑健なデータを提供しうることを示した。

【参考文献 (peer review journal & books)】

1. [Shiroiwa T](#), Fukuda T, Tsutani K. *Clin Ther*. 2007; 29(10): 2256-67.
2. [Shiroiwa T](#), Fukuda T, Shimozuma K, Ohashi Y, Tsutani K. *Breast Cancer Res Treat*. 2008; 109(3): 559-66.
3. [Shiroiwa T](#), Fukuda T, Shimozuma K, Ohashi Y, Tsutani K. *Pharmacoeconomics*. 2009; 27(7): 597-608.
4. [Shiroiwa T](#), Fukuda T, Tsutani K. *Br J Cancer*. 2009; 101(1): 12-8.
5. [Shiroiwa T](#), Fukuda T, Tsutani K. *Qual Life Res*. 2009; 18(8): 1095-103.
6. [Shiroiwa T](#), Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. *Health Econ*. 2009 (in press). doi: 10.1002/hec.1481
7. [Shiroiwa T](#), Fukuda T, Tsutani K. *Int J Clin Oncol*. 2009 (in press).
8. 白岩 健, 福田 敬, 渡辺 茂, 津谷 喜一郎. *医療経済研究*. 2009; 21(2): 155-70.
9. 白岩 健. 費用効果分析. In: 丹後 俊郎, 小西 貞則 編. *医学統計学の辞典*. 朝倉書店. (in process)