

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名	齋藤 翔太
学位	博士 (医学)
学位記番号	新大院博 (医) 第 826 号
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
博士論文名	Cost-Effectiveness of Paclitaxel + Ramucirumab Combination Therapy for Advanced Gastric Cancer Progressing After First-Line Chemotherapy in Japan (日本における進行胃がんに対するパクリタキセルとラムシルマブ併用療法の費用対効果分析)
論文審査委員	主査 教授 若井 俊文 副査 准教授 石川 卓 副査 教授 赤澤 宏平

博士論文の要旨

背景と目的

切除不能進行・再発胃がん（進行胃がん）に対する一次治療として S-1 療法を中心とした化学療法が行われている。一次治療で奏功が得られても多くの症例は増悪・再発後に二次治療が必要となる。従来の進行胃がんの二次治療はパクリタキセル、ドセタキセル、イリノテカンの単剤療法が標準治療として位置づけられていた。近年、パクリタキセルにラムシルマブを上乗せすることで全生存期間と無増悪生存期間が有意に改善することが報告され、2015 年の日本胃癌学会ガイドライン委員会でパクリタキセルとラムシルマブによる併用療法が進行胃がんに対する二次治療の第一選択療法として推奨された。ラムシルマブはがんの増殖に必要な毛細血管の成長に関わる血管内皮細胞増殖因子受容体を阻害することで抗がん作用を示す分子標的薬である。正常細胞への影響を抑えながら治療効果をあげられることで期待を集めているが、従来の抗がん剤を遥かに上回る高額な薬価が医療経済的な問題として指摘されている。本研究の目的は本邦における進行胃がんに対するパクリタキセルとラムシルマブによる併用療法の費用対効果を明らかにすることである。

方法

進行胃がん治療を受ける患者の病勢遷移を反映したマルコフモデルを構築し、パクリタキセル単剤療法に対するパクリタキセル・ラムシルマブ併用療法の費用対効果を推定した。マルコフモデルの各病態間の遷移確率にはワイブル分布を仮定したハザードを用いた。各治療法において 1 サイクル 1 ヶ月として 3 年間の患者予後のシミュレーションを行い、各治療法の期待費用と期待効果を求めた。効果は生存年と質調整生存年(QALY)とし、費用は治療に関連する直接医療費のみを対象とした。マルコフモデルに定義した病態の効用値は文献から引用した。費用対効果の評価には増分費用効果比を用いた。増分費用効果比の閾値は WHO の推奨する基準を採用し、本邦の GDP の 3 倍の値とした。費用と効果は本邦の医療経済評価ガイドラインに従い、年率 2% で割り引いた。マルコフモデルに設定したパラメータが結果に与える不確実性を評価するために一元感度分析と確率的感度分析を行った。

結果

基本分析の結果、パクリタキセル単剤療法に対する期待費用は 621,913 円、期待質調整生存年は 0.60QALYs であった。それに対してパクリタキセル・ラムシルマブ併用療法の期待費用は 4,491,989 円、期待質調整生存年が 0.69QALYs であった。したがって、増分期待費用が 3,870,077 円、増分期待生存年が 0.09QALYs であることからパクリタキセル単剤療法に対するパクリタキセル・ラムシルマブ併用療法の増分費用効果比は 43,010,248 円/QALY と算出された。設定した支払意思額を超過することからパクリタキセル・ラムシルマブ併用療法の費用対効果は良いとは言えなかった。一元感度分析の結果、ラムシルマブの薬価と無増悪生存状態の効用値が費用対効果に影響が大きいパラメータであった。また、閾値分析の結果、ラムシルマブ 100mg あたりの薬価を 22,866 円まで引き下げると費用対効果が改善された。

考察

パクリタキセル単剤療法に対するパクリタキセルとラムシルマブによる併用療法の増分費用効果比は閾値と比較して極めて高い数値であった。分子標的薬であるラムシルマブは従来の抗がん剤と比較して毒性が少ない利点はあるものの、僅かな延命効果に対する高額な薬価は医療経済的な観点から無視できない。閾値分析の結果から費用対効果が良好となる薬価は現在の価格の半額程度と考えられた。英国では費用対効果の悪さの面から進行胃がんに対するラムシルマブは保険の適用外とされている。これまで日本では医薬品の保険適用についてその価格が効果と見合うかどうかは十分に考慮されてこなかった。進行胃がんに対する化学療法の延命効果は僅かなものであり、高額な薬価を考慮すれば割高な治療である。効果の見込める患者を絞り込み、効率的な薬剤の使用をすることによって無駄な医療費を抑えることが必須である。本邦は諸外国と比較して胃がんの罹患率が高く、パクリタキセルとラムシルマブの併用療法は薬剤の費用対効果が他の臨床指標と同じように重要な指標となる。医療経済面を踏まえた薬剤の適切な使用基準や薬価設定の制度設計が必要であり、そこに社会がいくら費用をかけることができるのか本邦においても議論が必要である。

結論

進行胃がんに対するパクリタキセルとラムシルマブによる併用療法はパクリタキセル単剤療法に対して費用対効果の面では受容し難い治療である。

審査結果の要旨

本研究の目的は本邦における進行胃がんに対するパクリタキセルとラムシルマブによる併用療法の費用対効果を明らかにすることである。進行胃がん治療を受ける患者の病勢遷移を反映したマルコフモデルを構築し、パクリタキセル単剤療法に対するパクリタキセル・ラムシルマブ併用療法の費用対効果を推定した。マルコフモデルの各病態間の遷移確率にはワイブル分布を用いた。各治療法において 1 サイクル 1 ヶ月として 3 年間の患者予後のシミュレーションを行い、各治療法の期待費用と期待効果を求めた。効果は生存年と質調整生存年(QALY)とし、費用は治療に関連する直接医療費のみを対象とした。基本分析の結果、パクリタキセル単剤療法に対する期待費用は 621,913 円、期待質調整生存年は 0.60QALYs であった。それに対してパクリタキセル・ラムシルマブ併用療法の期待費用は 4,491,989 円、期待質調整生存年が 0.69QALYs であった。

したがって、増分期待費用が 37,322,767 円、増分期待生存年が 0.09QALYs であることからパクリタキセル単剤療法に対するパクリタキセル・ラムシルマブ併用療法の増分費用効果比は 43,010,248 円/QALY と算出された。設定した支払意思額を超過することからパクリタキセル・ラムシルマブ併用療法の費用対効果は良いとは言えなかった。一元感度分析の結果、ラムシルマブの薬価と無増悪生存状態の効用値が費用対効果に影響が大きいパラメータであった。また、閾値分析の結果、ラムシルマブ 100mg あたりの薬価を 22,866 円まで引き下げると費用対効果が改善された。進行胃がんに対するパクリタキセルとラムシルマブによる併用療法はパクリタキセル単剤療法に対して費用対効果の面では受容し難い治療である。

医療経済における費用対効果を算出するマルコフモデルの研究は学術的が高く、本研究成果を *Clinical Therapeutics* に誌上発表しており、学位論文として価値のある研究成果であると判断しました。