

— 論 説 —

がん治療と緩和ケア (4)

分子標的治療薬の薬剤経済分析

稲毛 俊介 伊勢 雄也 片山 志郎

日本医科大学付属病院薬剤部

Treatment of Cancer and Palliative Care (4)
Cost-effectiveness Analysis of Molecularly Targeted Drugs

Shunsuke Inage, Yuya Ise and Shirou Katayama

Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School

Abstract

Various molecularly targeted drugs are now in clinical use in Japan. These agents are generally more effective than previous drugs but are more expensive. Several recent studies have examined the cost-effectiveness of using molecularly targeted drugs in cancer treatment. Herein, we discuss reports about the use of trastuzumab for early-stage breast cancer, lapatinib for advanced breast cancer, and bevacizumab for advanced non-small cell lung cancer.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 241-245)

Key words: cost-effectiveness analysis, pharmacoeconomics, molecularly targeted drugs, treatment of cancer

はじめに

近年、先進諸国では医療費の高騰が大きな社会問題として認識され、政策レベルにおいても医療の効率化が課題となっている。わが国でも国民医療費は平成21年度において36兆67億円となっており、年々増加傾向にある。

そのような状況の中、本邦では2003年より診断群分類 (Diagnosis Procedure Combination: 以下DPC) に基づく包括支払い制度が開始された。こうした医療体制の変化に伴い、医療従事者は患者に対して最良の医療を限られた医療資源の中で提供することが求められるようになってきており、成果と費用を同時に計測

し比較する薬剤経済学への関心が高まっている。

このような経済性の評価が最も重要だと思われる分野の一つとして、入院1件当たりの費用が多いがん治療が挙げられる¹⁾。平成23年のがんによる死亡数は35万8,000人を超え、第2位の心疾患や第3位の脳血管疾患をおさえて日本人の死亡原因の第1位となっている。がん治療に用いられる薬剤の中でも、「分子標的治療薬」は高額のものも多く、治療期間中に1剤あたり数百万円の費用を必要とする場合が少なくない (表1)。また、ある治療薬が無効となった場合はほかの治療薬に切り替えて治療が継続されることが一般的であり、治療に要する費用が与える医療費全体への影響や患者への自己負担増大が問題となっている。今後、医療費削減の観点からも薬剤経済学の概念が重要になっ

Correspondence to Shunsuke Inage, Department of Pharmaceutical Service, Nippon Medical School Hospital, 1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8603, Japan

E-mail: shunsukeinage@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

表1 主な分子標的治療薬の薬価一覧

商品名	一般名	薬効分類	薬価 (円)
タルセバ錠 25 mg 同錠 100 mg 同錠 150 mg	エルロチニブ塩酸塩錠	抗悪性腫瘍剤/上皮増殖因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤	1,923.30 7,070.50 10,347.00
イレッサ錠 250	ゲフィチニブ錠	抗悪性腫瘍剤/上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤	6,526.20
マイロターグ点滴静注用 5 mg	ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え) 製剤	抗悪性腫瘍剤/抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 モノクローナル抗体	241,096.00
スーテントカプセル 12.5 mg	スニチニブリンゴ酸塩カプセル	抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤	8,546.30
アービタックス注射液 100 mg	セツキシマブ(遺伝子組換え) 製剤	抗悪性腫瘍剤/抗ヒト EGFR モノクローナル抗体	35,894.00
ネキサバル錠 200 mg	ソラフェニブトシル酸塩錠	抗悪性腫瘍剤/キナーゼ阻害剤	5,426.20
スプリセル錠 20 mg 同錠 50 mg	ダサチニブ錠	抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤	3,897.30 9,214.20
アムノレイク錠 2 mg	タミバロテン製剤	再発・難治性急性前骨髄球性白血病治療剤	3,824.40
ハーセプチン注射用 60 同注射用 150	トラスツズマブ (遺伝子組換え) 製剤	抗悪性腫瘍剤 抗 HER2 ヒトモノクローナル抗体	23,992.00 56,110.00
アバスタチン点滴静注用 100 mg/4 mL 同点滴静注用 400 mg/16 mL	ベバシズマブ(遺伝子組換え) 注	抗悪性腫瘍剤 抗 VEGF ヒトモノクローナル抗体	49,959.00 190,253.00
ベルケイド注射用 3 mg	注射用ボルテゾミブ	抗悪性腫瘍剤/プロテアソーム阻害剤	164,934.00
リツキサン注 10 mg/mL (100 mg/10 mL) 同注 10 mg/mL (500 mg/50 mL)	リツキシマブ(遺伝子組換え) 製剤	抗悪性腫瘍剤 抗 CD20 モノクローナル抗体	42,832.00 209,585.00
タシグナカプセル 150 mg 同カプセル 200 mg	ニロチニブ塩酸塩水和物カプセル	抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤	3,516.50 4,607.20
タイケルブ錠 250 mg	ラパチニブトシル酸塩水和物	抗悪性腫瘍剤/チロシンキナーゼ阻害剤	1,620.70
ベクティビックス点滴静注 100 mg	パニツムマブ(遺伝子組換え)	抗悪性腫瘍剤/ヒト型抗 EGFR モノクローナル抗体	75,567.00
マイロターグ点滴静注用 5 mg	ゲムツズマブオゾガマイシン (遺伝子組換え)	抗悪性腫瘍剤 抗腫瘍性抗生物質結合抗 CD33 モノクローナル抗体	241,096.00
アフィニトール錠 5 mg	エベロリムス	mTOR 阻害剤	12,711.10
トーリセル点滴静注液 25 mg	テムシロリムス	mTOR 阻害剤	132,915.00

てくるものと思われる。

本稿ではがん治療に用いられる「分子標的治療薬」に関する経済分析の論文を取り上げ、近年の経済性評価の傾向について考察していきたい。

経済性評価の指標

一般的に新規の治療法を導入する際には既存の治療法に対してより高い効果が得られるが、多くの費用を

必要とする場合がほとんどである。そのような場合に新規の治療法が経済的に優れた治療法か否かを判断する手法としてよく用いられているのが費用効果分析あるいは費用効用分析である。費用効果分析および費用効用分析は新規の治療法と既存の治療法の費用の差を効果の差で除した値を求め、結果としてまとめる。これは増分費用対効果比 (incremental cost-effectiveness ratio : ICER) とよばれ、以下の式で求められる。

ICER = {(新規の治療法に関わる費用) - (既存の治

表2 早期乳がん術後補助療法におけるトラスツズマブの経済評価の報告

報告	治療	対象治療	ICER/QALY (日本円に換算した場合*)	国
de Lima Lopes G Jr (2011)	trastuzumab	standard care	\$19,174 (157 万円)	Southeast Asia
Purmonen TT (2011)	trastuzumab	standard care	€12,000 (131 万円)	Finland
Macedo A (2010)	trastuzumab	standard care	€7,789 (85 万円)	Portugal
Chen W (2009)	trastuzumab	standard care	\$7,676 (63 万円)	China
Van Vlaenderen I (2009)	trastuzumab	standard care	€10,315 (112 万円)	Belgium

* \$1=82.3 円 £1=131.1 円 €1=109.3 円として計算した

ICER : incremental cost effectiveness ratio QALY : quality adjusted life year

療法に関わる費用) / (効果の差)

例えば既存の治療法 A に対して新規の治療法 B を導入することで生存期間を 2 年間延長させることができるが、500 万円の追加費用が発生する場合、治療法 B の治療法 A に対する 1 生存年あたりの ICER は 500 万円 ÷ 2 生存年 = 250 万円となる。

費用効果分析における効果は生存年の延長を用いるのが一般的であり、費用効用分析ではさらに生存年を生活の質 (quality of life ; QOL) で調整した値である質調整生存年 (quality adjusted life years ; QALYs) という単位を用いることで QOL の低下を加味した分析を行う。すなわち費用効果分析における ICER は新規の治療法で 1 人の生存を 1 年延長させるためにいくら上乗せの費用が必要なのか? ということを表す値として解釈できる。医療経済評価を積極的に政策上の意思決定に用いる英国では、NICE (The National Institute for Health and Clinical Excellence) により ICER が 3 万ポンド (約 390 万円) を超える治療法に関しては「費用対効果が悪いため使用を推奨しない」というガイダンスが出され、公的医療制度 NHS (National Health Service) での使用が難しくなる仕組みがあり、多くの論文でこの基準を用いて結果の評価を行っている。米国においては ICER を用いた経済性評価は 5~10 万ドル (約 400~800 万円) を基準に議論されることが多く²、本邦においては 600 万円程度を費用対効果の閾値とし、ICER が閾値を上回る場合は経済性に優れた治療法とみなすべきだとの報告³があるが、必ずしも明確な基準が定まっているわけではなく、今後さらなる議論が必要とされることが考えられる。

早期乳がん術後補助療法におけるトラスツズマブの費用対効果

トラスツズマブ (商品名 : ハーセプチン) は 2001

年に HER2 過剰発現の転移性乳がんに対する適応が承認されて以来、本邦においても広く用いられている薬剤である。また、2005 年の ASCO (American Society of Clinical Oncology) にて、HER2 過剰発現の早期乳がん患者に対するトラスツズマブの術後補助療法としての有効性が発表された。この発表のもととなる大規模な臨床試験 (HERA 試験) では術後 1 年間のトラスツズマブ投与により 2 年後の再発リスクを 36% 低下させると報告している⁴。これらの報告に基づき、本邦においても 2008 年に術後補助療法に対する適応が追加され、今後使用患者数の増加が予想される。

本稿では近年急速に関心が高まる早期乳がんに対する術後補助療法としてのトラスツズマブの経済性についてとりまとめを行った (表 2)。東南アジア⁵、フィンランド⁶、ポルトガル⁷、中国⁸、ベルギー⁹など多くの国で分析が行われているが、すべての論文でトラスツズマブの使用は費用対効果に優れていると結論づけられた。また、白石らは本邦におけるトラスツズマブの ICER は 1 生存年あたり 220 万円から 330 万円程度であると報告しており、費用対効果に優れるという結果は変わらないであろうと結論づけている¹⁰。英国の NICE では 2006 年に出されたガイダンスで、術後補助療法に対する使用を推奨している¹¹。これらの報告からも早期乳がん術後療法に対するトラスツズマブの使用は費用対効果に優れることが示唆されている。

進行・再発乳がんに対するラパチニブの費用対効果

トラスツズマブと同様に HER2 を標的とする薬剤として進行・再発乳がん用いられるラパチニブ (商品名 : タイケルブ) に関しても経済性評価の関心が高まっている。

EGF100151 試験などの大規模臨床試験において、HER2 過剰発現の再発乳がん患者に対してラパチニブとカペシタビンを併用した群はカペシタビン単独群に

表3 進行・再発乳がんにおけるラパチニブの経済性評価の報告

報告	治療	対象治療	ICER/QALY (日本円に換算した場合*)	国
Delea TE (2011)	lapatinib + capecitabine	capecitabine	£ 77,993 (1,022 万円)	UK
Le QA (2009)	lapatinib + capecitabine	capecitabine	\$ 166,113 (1,367 万円)	USA

* \$ 1 = 82.3 円 £ 1 = 131.1 円 € 1 = 109.3 円として計算した

ICER : incremental cost effectiveness ratio QALY : quality adjusted life year

表4 進行非小細胞肺癌におけるペバシズマブの経済性評価の報告

報告	治療	対象治療	ICER/QALY (日本円に換算した場合*)	国
Goulart B (2011)	bevacizumab + chemotherapy	chemotherapy alone	\$560,000 (4,608 万円)	USA
Klein R (2009)	bevacizumab + CBDCA/PTX	CDDP/PEM	more than \$300,000 (2 億 4,690 万円以上)	USA

* \$ 1 = 82.3 円 £ 1 = 131.1 円 € 1 = 109.3 円として計算した

ICER : incremental cost effectiveness ratio QALY : quality adjusted life year CBDCA : carboplatin PTX : paclitaxel CDDP : cisplatin PEM : pemetrexed

比べ優位に無増悪生存期間を延長すると報告され¹², 本邦においても適応承認されている。しかし, Dalea らは同試験におけるラパチニブの追加による ICER は 7 万ポンドを超えており費用対効果に優れるとは言えないと結論付けた¹³。また, 米国においても分析が行われており, 同様の結果となったことを報告している¹⁴ (表 3)。英国の NICE もラパチニブの進行乳がんに対する使用は費用対効果の面から推奨できないと発表した¹⁵。

わが国において進行・再発乳がんに対するラパチニブの経済性に関する報告はないが, 日本人を対象に行われた臨床試験においても海外と同様の無増悪生存期間が報告されており, 海外における否定的な報告はわが国においてもそのままあてはまると考えられる。

進行非小細胞肺癌に対するペバシズマブの費用対効果

ペバシズマブ (商品名: アバステン) は当初, 切除不能の進行直腸・結腸がんに対してのみ適応承認された薬剤であったが, 米国で行われた非小細胞肺癌患者を対象とした E4599 試験における標準化学療法に対する全生存期間の上乗せ効果の報告を受け¹⁶, 本邦においても扁平上皮がんを除く非小細胞肺癌への適応追加が承認され, 現在広く用いられている。

非小細胞肺癌に対するペバシズマブの経済性評価も近年注目を集めており, 本稿では 2 つの論文を紹介する (表 4)。米国の Goulart らは標準的な化学療法

に対してペバシズマブを追加した場合, ICER は 56 万ドル以上となり, 費用対効果に優れるとは言えないと結論づけた¹⁷。また, Klein らは標準的な化学療法にペバシズマブを追加した群と比較的高価であるといわれるベメトレキセドを含む化学療法群を比較する費用効果分析を行った。その結果, ペバシズマブを含む化学療法群の ICER は 30 万ドル以上となり, Goulart らと同様に費用対効果に優れるとは言えないと結論づけた¹⁸。

非小細胞肺癌に対するペバシズマブは, わが国で行われたランダム化比較試験においても奏効割合や無増悪生存期間は良好だったものの, 全生存期間には差を認めていない。したがって, 進行・再発乳がんに対するラパチニブと同様に海外での否定的な結果はわが国でもあてはまると考えられる。

ペバシズマブに関する経済性評価は進行大腸がん¹⁹ や進行乳がん²⁰, 卵巣がん²¹ などに関しても多くの否定的な報告がなされており, NICE においても大腸がんへの使用を推奨しないとのガイダンスをまとめている²²。ペバシズマブについては有効な集団を特定するバイオマーカーが存在せず, 病態から推奨される集団を特定するなどの努力が必要であると考えられる。

おわりに

近年, 海外ではがん治療に関わる医療費の問題は大きな社会問題として認識され, 多くの学術論文が発表されている。また, オーストラリアやイギリスなどで

は経済性評価が実際に薬剤の保険償還に反映されるといふ政策を実施しており、薬剤経済学を社会的な判断基準として用いることが浸透している。しかし、本邦においては社会的な立場からがん治療の医療費が語られることは少なく、経済性評価の報告もまだまだ限られたものである。限られた社会全体の医療費をどのように効率よく分配するのかという医療適正化の観点から考えれば、わが国においても今後経済性評価の重要性が増していくことが考えられる。

本稿で取りまとめを行った早期乳がん患者に対する術後補助療法としてのトラスツズマブなど、費用対効果の良いものに関しては積極的に使用していくことが推奨されるであろう。また、費用対効果の悪い治療法に関しては費用対効果を良くするために薬価の再検討や治療対象患者の細分化などさらなる議論が必要になるものと考えられる。これらのネガティブな報告は新規治療の導入を妨げるものではないが、限りある医療資源を効率よく分配するために、わが国においても費用対効果の詳細な解析を基にした議論が行われるべきである。

文 献

1. 田中克己, 嘉悦 勉, 鈴木恵史ほか: 胃がん治療における化学療法の薬剤経済学的検討. 癌と化学療法 2003; 30: 73-80.
2. 坂巻博之: やさしく学ぶ薬剤経済学入門. 2003; じほう 東京.
3. 大日康史: QALY あたりの社会負担の上限に関する調査研究. 医療と社会 2003; 13: 121-130.
4. Smith I, Procter M, Gelber RD et al: 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 29-36.
5. de Lima Lopes G Jr: Societal costs and benefits of treatment with trastuzumab in patients with early HER2neu-overexpressing breast cancer in Singapore. *BMC Cancer* 2011; 18: 178.
6. Purmonen TT, Pankalainen E, Turunen JH et al: Short-course adjuvant trastuzumab therapy in early stage breast cancer in Finland: cost-effectiveness and value of information analysis based on 5-year follow-up results of FinHer Trial. *Acta Oncol* 2011; 50: 344-352.
7. Macedo A, Monteiro I, Andrade S et al: Cost-effectiveness of trastuzumab in the treatment of early stages breast cancer patients, in Portugal. *Acta Med Port* 2010; 23: 475-482.
8. Chen W, Jiang Z, Shao Q et al: An economic evaluation of adjuvant trastuzumab therapy in HER2-positive early breast cancer. *Value Health* 2009; 12: 82-84.
9. Van Vlaenderen I, Canon JL, Cocquyt V et al: Trastuzumab treatment of early stage breast cancer is cost-effective from the perspective of the Belgian health care authorities. *Acta Clin Belg* 2009; 64: 100-112.
10. 白岩 健: 抗がん剤における薬剤経済学的分析. 月刊薬事 2011; 53: 183-188.
11. Ward S, Pilgrim H, Hind D: Trastuzumab for the treatment of primary breast cancer in HER2-positive women: a single technology appraisal. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-6.
12. Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al: Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-2743.
13. Delea TE, Tappenden P, Sofrygin O et al: Cost-effectiveness of lapatinib plus capecitabine in women with HER2+ metastatic breast cancer who have received prior therapy with trastuzumab. *Eur J Health Econ* 2012; 13: 589-603.
14. Le QA, Hay JW: Cost-effectiveness analysis of lapatinib in HER-2-positive advanced breast cancer. *Cancer* 2009; 115: 489-498.
15. Jones J, Takeda A, Picot J et al: Lapatinib for the treatment of HER2-overexpressing breast cancer. *Health Technol Assess* 2009; 13: 1-6.
16. Sandler A, Gray R, Perry MC et al: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2542-2550.
17. Goulart B, Ramsey S: A Trial-Based Assessment of the Cost-Utility of Bevacizumab and Chemotherapy versus Chemotherapy Alone for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value Health* 2011; 14: 836-845.
18. Klein R, Muehlenbein C, Liepa AM et al: Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1404-1414.
19. Tappenden P, Jones R, Paisley S et al: The cost-effectiveness of bevacizumab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in England and Wales. *Eur J Cancer* 2007; 43: 2487-2494.
20. Dedes KJ, Matter-Walstra K, Schwenkglenks M et al: Bevacizumab in combination with paclitaxel for HER-2 negative metastatic breast cancer: an economic evaluation. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1397-1406.
21. Cohn DE, Kim KH, Resnick KE et al: At what cost does a potential survival advantage of bevacizumab make sense for the primary treatment of ovarian cancer? A cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1247-1251.
22. White C: NICE is likely to reject bevacizumab for bowel cancer. *BMJ* 2010; 341: c4728.

(受付: 2012年4月6日)

(受理: 2012年7月24日)