

参考人提出資料②

25.12.25

# 医薬品 具体例 (乳癌に対する分子標的薬B)

(田倉参考人提出資料)

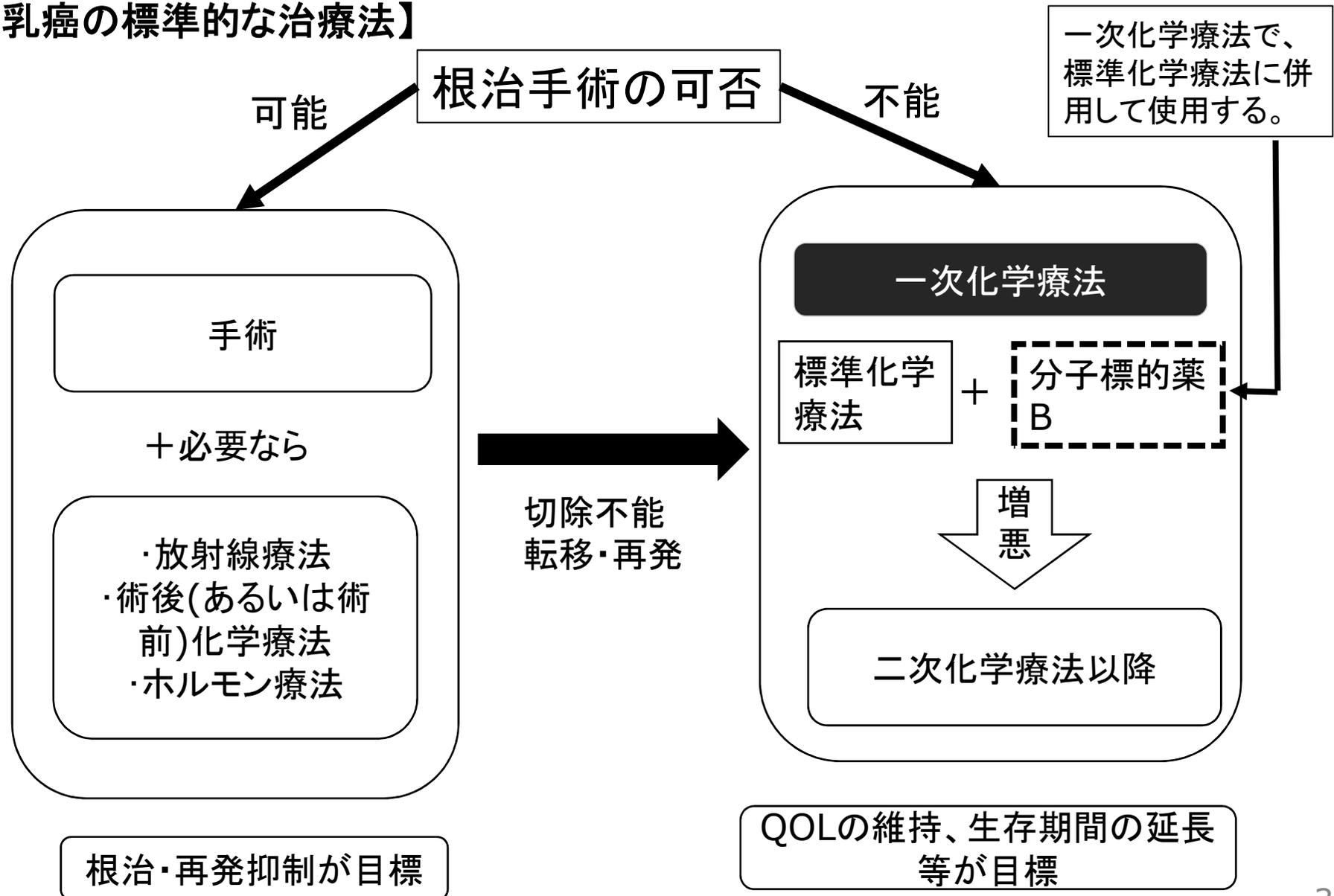
# 目次

1. 対象疾患と対象技術の背景
2. 費用対効果評価の方法
3. 費用対効果評価の結果
4. 効率性フロンティア

# **1. 対象疾患と対象技術の背景**

# 乳癌の標準的な治療における分子標的薬Bの位置づけ

## 【乳癌の標準的な治療法】



# 各治療法の意味合い

## ① 手術

手術により癌を取り除ければ根治可能だが、転移した場合、全身に癌細胞が存在すると考えられるので、手術ができない。

## ② いわゆる化学療法

全身投与可能なので、転移した癌にも対応できるが、正常な細胞も傷つけてしまうので、副作用等も大きい。

## ③ 分子標的薬

癌細胞が増殖するのに関係するタンパク質等にターゲットを定めて阻害する。副作用が少なく効果が大きいものもあるが、費用が高い。

延命効果等が証明されているものもあるが、根治は期待できない。

## **2. 費用対効果評価の方法**

# 費用効果分析の枠組み

---

|      |                    |
|------|--------------------|
| 対象患者 | 一次化学療法を行う手術不能乳癌患者  |
| 評価技術 | 分子標的薬B（標準化学療法への併用） |

---

---

|              |                                   |
|--------------|-----------------------------------|
| (1) データの取り扱い | システマティックレビューによりランダム化比較試験を同定。      |
| (2) 比較対照技術   | 標準化学療法のみ                          |
| (3) 効果指標     | 無増悪生存年（PFS）、全生存年（OS）、質調整生存年（QALY） |
| (4) 費用の範囲    | 公的医療費のみ                           |

---

## 2. 費用対効果評価の方法

### (1) データの取り扱い

#### ① 有効性:

分子標的薬Bの標準化学療法への併用効果を検証したランダム化比較試験をシステマティックレビューによって同定し、そのデータに基づき分析を行った。(N Engl J Med 2001)

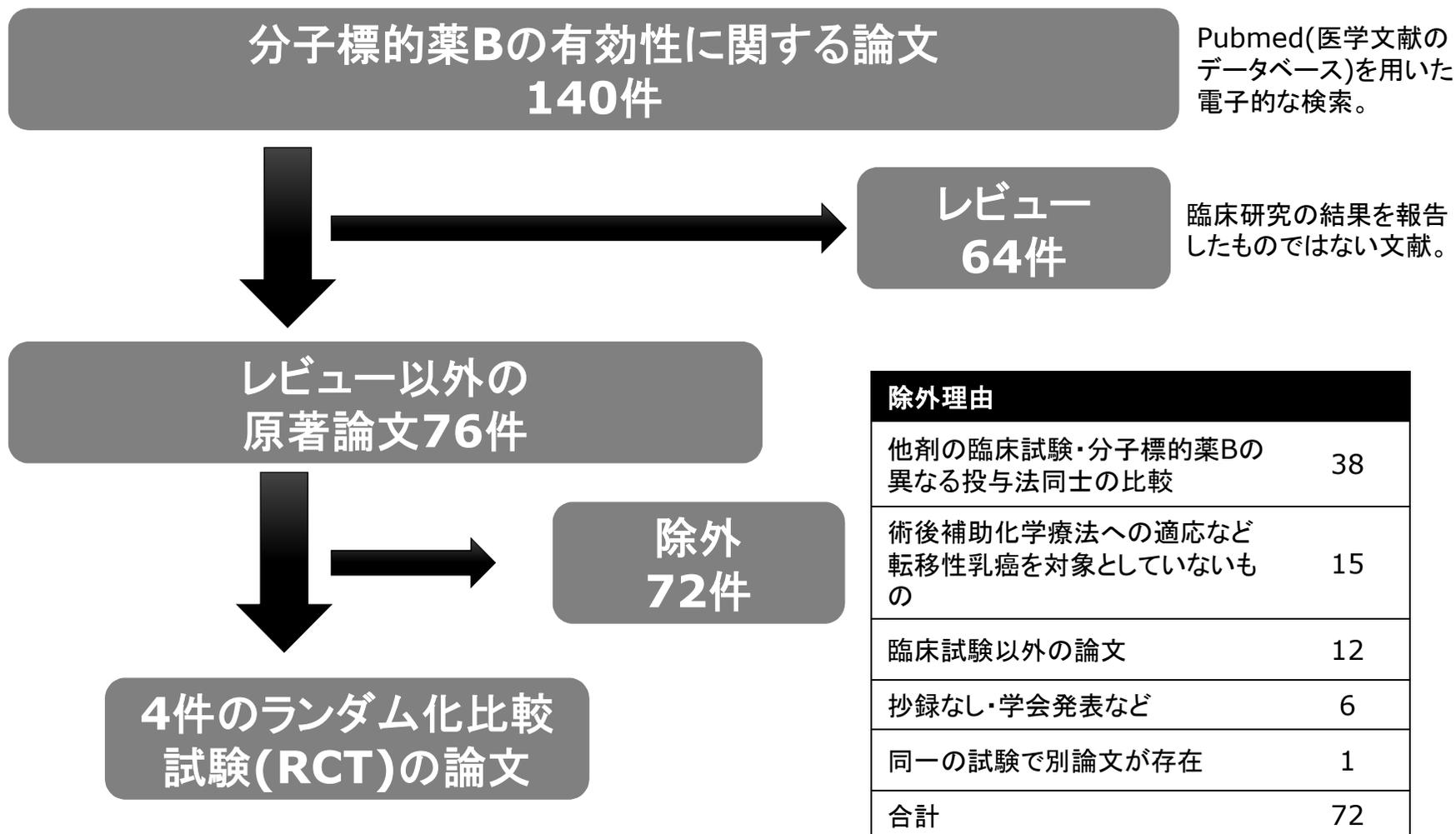
#### ② QOL:

国内で実測されたデータに基づき評価を行うことが望ましいが、今回の資料作成のために新たなQOLを測定することは困難であったことから、海外で使用された値を利用することとした。(Br J Cancer. 2006 ;95(6):683-90. Lloydら)

#### ③ 費用:

対象となる治療の費用は現時点における診療報酬点数表やDPC点数表、薬価基準表に基づき計算した。

# システマティックレビューのプロセス



# 4件のランダム化比較試験の概要

| 公表年  | 症例数 | 評価対象                | 比較対照    |
|------|-----|---------------------|---------|
| 2001 | 469 | 分子標的薬B+<br>標準的な化学療法 | 標準化学療法  |
| 2005 | 186 | 分子標的薬B+<br>抗癌剤2     | 抗癌剤2    |
| 2007 | 124 | 分子標的薬B+<br>抗癌剤1     | 抗癌剤1    |
| 2009 | 207 | 分子標的薬B+<br>ホルモン療法剤  | ホルモン療法剤 |

今回は症例数のもっとも多い**2001年のRCT**をデータソースとした

## 2. 費用対効果評価の方法

### (2) 比較対照技術

- 分子標的薬Bが導入された場合、『幅広く臨床現場等で使用されており、最も置き換わりうると想定されるもの』は既存の標準化学療法であるため、これを比較対照とした。

## 2. 費用対効果評価の方法

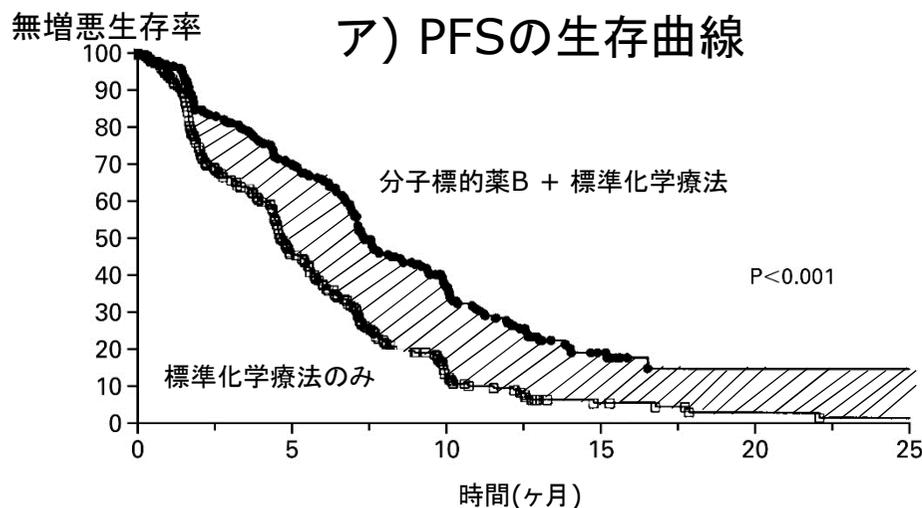
### (3) 効果指標

※ 以下、無増悪生存年=PFS、生存年=OSと略す

| 効果指標           | 内容                                | 考え方                                     | 採否 |
|----------------|-----------------------------------|---|----|
| ① 生存年 (OS)     | 生存期間                              | 生存期間の延長は治療の目標である。                       | ○  |
| ② 無増悪生存年 (PFS) | がんの拡大やの新たな転移 (骨・脳・肺)等により増悪するまでの期間 | 増悪後、患者の状態が悪化するため、増悪を遅らせることは患者にとって重要である。 | ○  |
| ③ QALY         | QOLを考慮した生存期間                      | 増悪などにより、QOLが悪化することの評価を行うことは重要である。       | ○  |
| ④ 腫瘍縮小率        | 腫瘍が縮小する割合                         | 分子標的薬Bは、腫瘍縮小効果がほとんどない。                  | ×  |
| ⑤ 有害事象発生率      | 有害事象の発生率                          | 分子標的薬Bを追加しても、有害事象はほとんど増えない。             | ×  |

# (3) 効果指標 ①生存年・②無増悪生存年 (ア)(一般的な計算方法)

- 一般的には、下記の手法で生存年、無増悪生存年を計算する
- 今回は、患者ごとのデータがなく下記手法は実施できない。(他の方法で計算した)

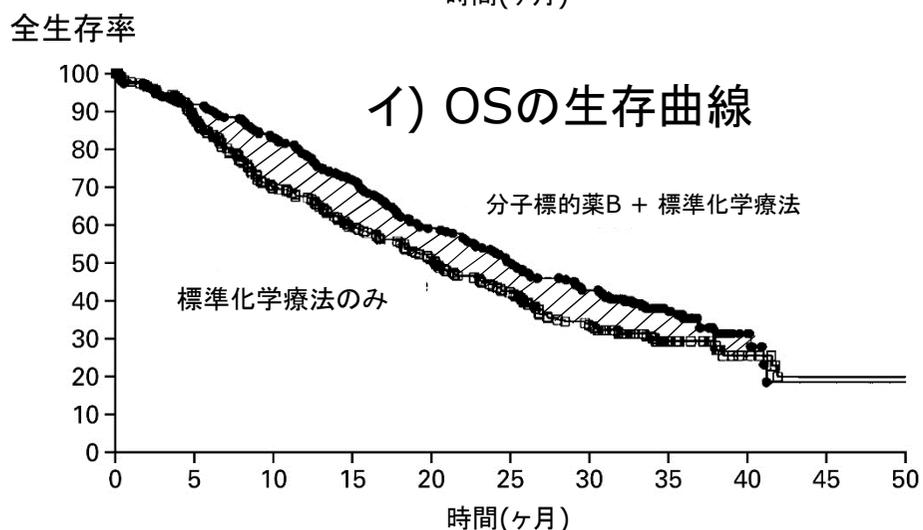


【一般的なPFS、OSの求め方】  
i) 患者ごとのデータに基づき、生存曲線を作成する。

i)' 必要があれば、統計学的手法により、生存曲線を延長する。

ii) 2つの生存曲線で挟まれる面積が両群の差である。(左図の斜線部)

(理由: 生存曲線の下面積が、平均のPFS、OSとなるため)



生存曲線...時間経過とともに生存率や無増悪生存率がどのように変化するかをあらわしたものの。

# (3) 効果指標 ①生存年・②無増悪生存年 (イ)入手可能なデータからの計算方法

※ 以下、無増悪生存年=PFS、生存年=OSと略す

A: データソース(スライド9)から引用したPFSとOSの中央値(=50%の被験者が増悪や死亡を起こすまでの期間)を抽出する。

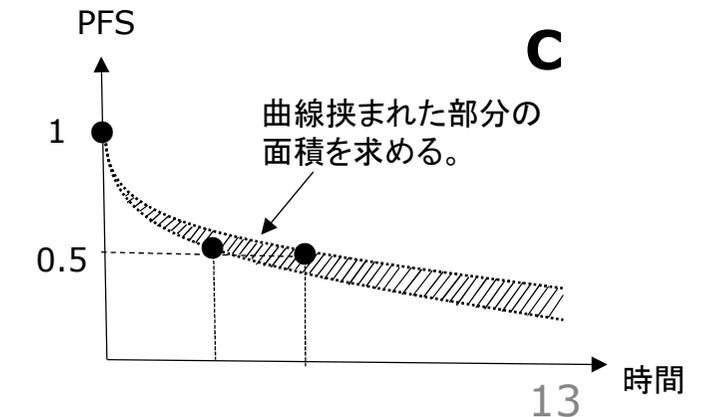
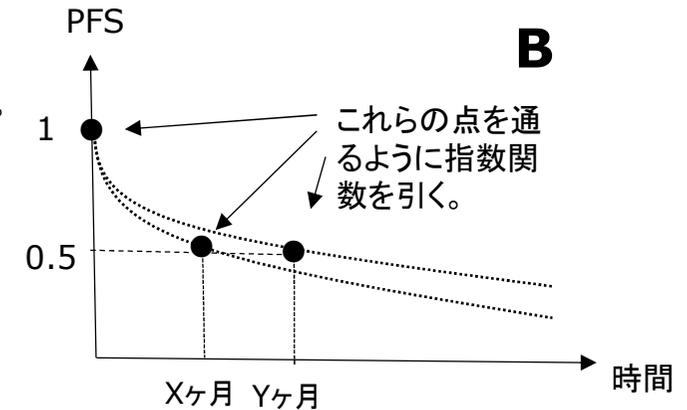
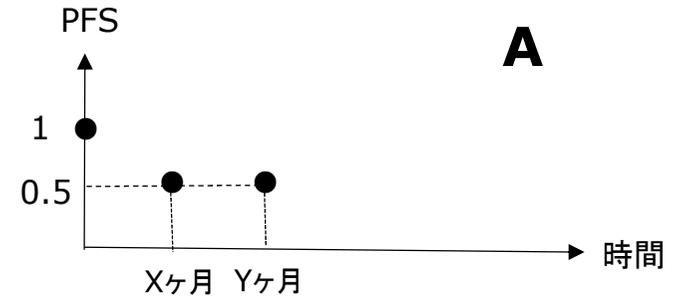
- 公表文献からは、PFSやOSの中央値のみが利用可能である。
- 患者ごとの死亡や増悪までの期間は通常公表されていないので、公表データからは生存曲線を書くことができない。

B: 今回は、指数関数による近似により、生存曲線を推計する。

(本来であれば、患者ごとのデータを利用して生存曲線を描くことが望ましい)

<諸外国における多くの医療技術評価機関ではデータを有する企業に分析結果を提出させるが多いため、推計が可能である>

C: 2つの生存曲線で挟まれた部分の面積を計算し、差の面積により平均PFSや平均OSを算出する。

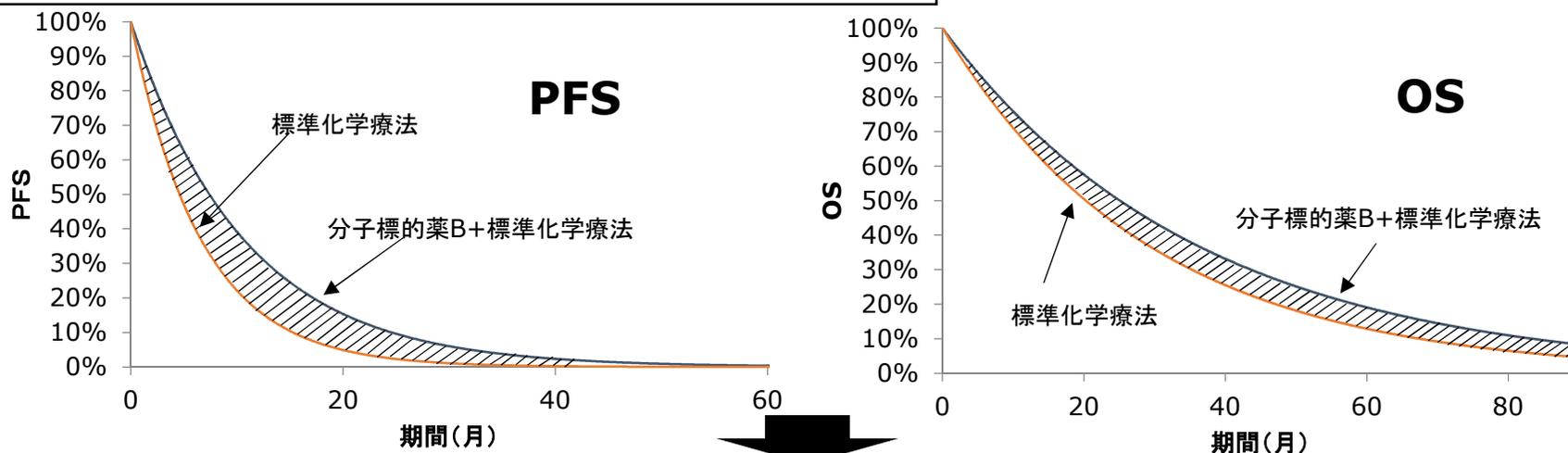


### (3) 効果指標 ①生存年・②無増悪生存年 (ウ)結果 (指数関数による近似と平均期間の算出)

A: データソース(スライド9)から引用したPFSとOSの中央値

|               | n   | PFS中央値(ヶ月) | OS中央値(ヶ月) |
|---------------|-----|------------|-----------|
| 分子標的薬B+標準化学療法 | 235 | 7.4        | 25.1      |
| 標準化学療法のみ      | 234 | 4.6        | 20.3      |

B: 指数関数による近似により、生存曲線を推計する。



C. PFS・OSそれぞれについて、2本の生存曲線で挟まれた面積から平均期間を求める。

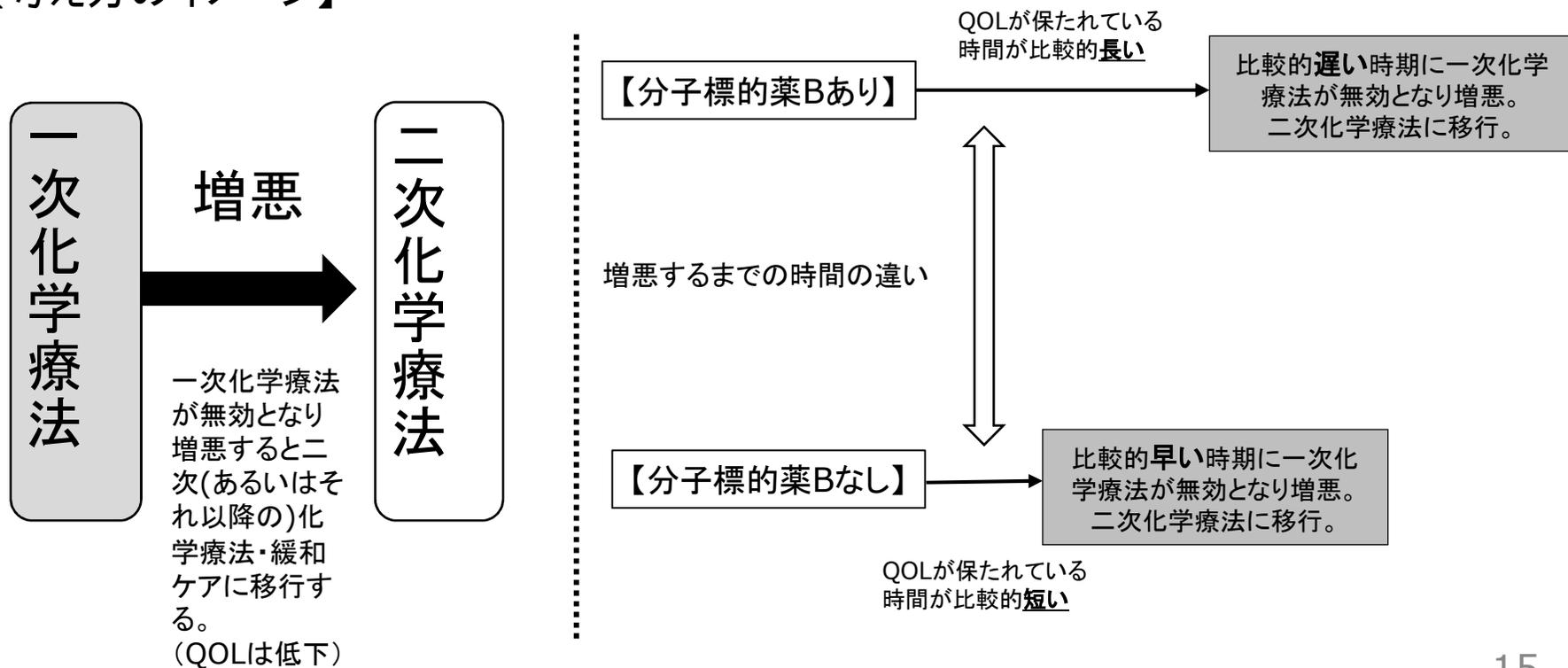
|                | 平均PFS(ヶ月)           | 平均OS(ヶ月)            |
|----------------|---------------------|---------------------|
| ①分子標的薬B+標準化学療法 | 10.7                | 35.3                |
| ② 標準化学療法のみ     | 6.7                 | 29.1                |
| 増分 (① - ②)     | <b>4.0 (=0.33年)</b> | <b>6.2 (=0.52年)</b> |

### (3) 効果指標 ③QALY (ア)増悪とQALYの関係

治療法による増悪するまでの時間の違い

- 増悪するとQOLが下がるため、長期で考慮すると、増悪までの時間が長い方が獲得されるQALYが大きくなる
- 増悪以外のQOL低下は考慮しない。

【考え方のイメージ】



### (3) 効果指標 ③QALY (イ) QOL値

- 本来であれば、国内で実測されたデータに基づき評価を行うことが望ましい。
- しかし、我が国にはデータは存在しておらず、また新たにQOLを測定するには、時間的に困難であった。



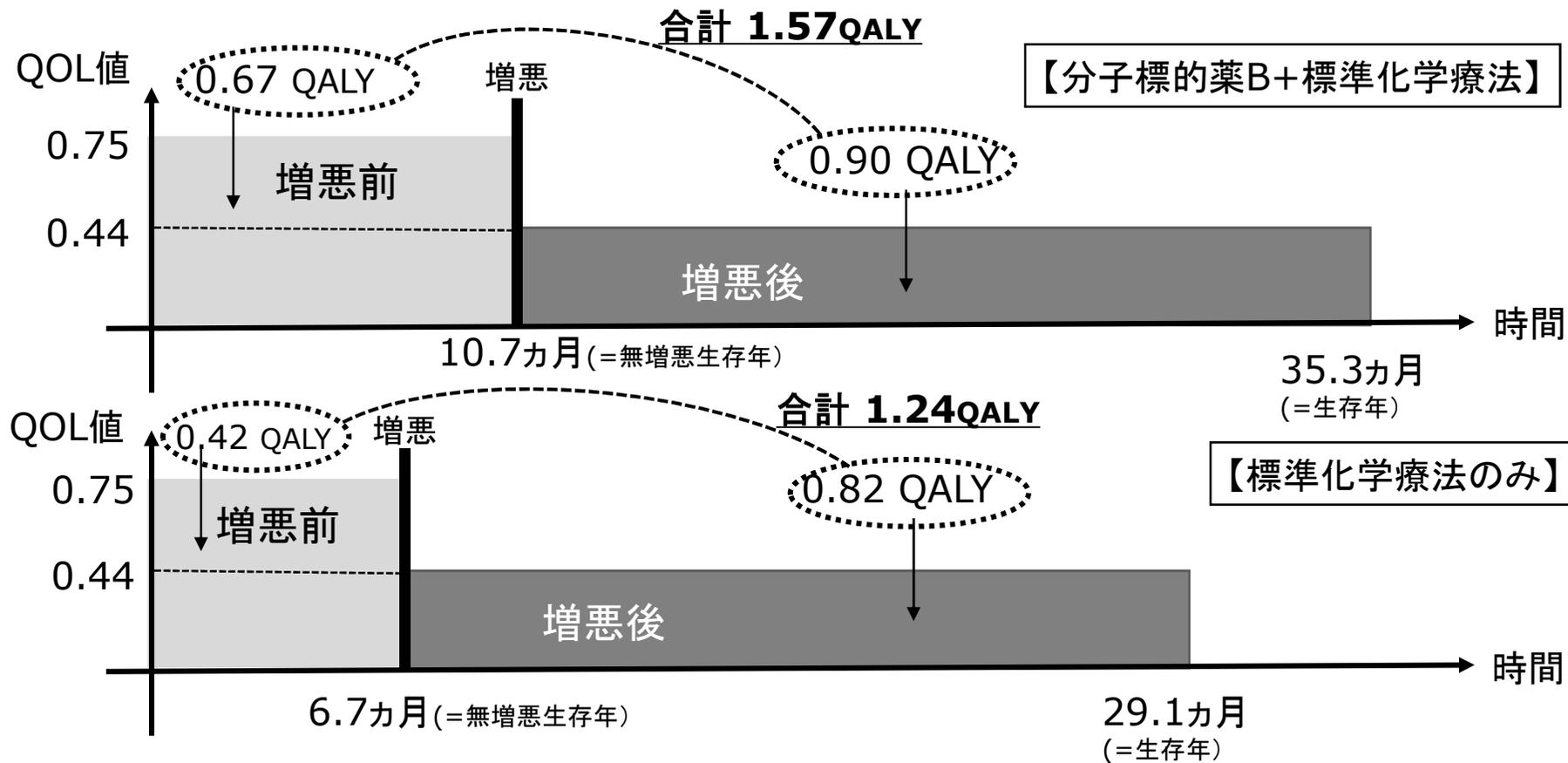
- 海外の調査※<sup>1</sup>を参考に、QOL値を求めた。
  - 増悪前の平均QOL値 ... 0.75
  - 増悪後※<sup>2</sup>の平均QOL値 ... 0.44

※<sup>1</sup> 100人を対象に乳癌の健康状態について実施  
(Br J Cancer. 2006 ;95(6):683-90. Lloydら)

※<sup>2</sup> 増悪後は転移の痛み等により全身状態が悪化

### (3) 効果指標 ③QALY

- 各群の無増悪生存年・生存年と、増悪前後の平均QOL値から、群ごとのQALYを算出。
- 2つの群の和(2つの長方形の面積の和)が獲得できるQALY。



|           | 分子標的薬B+<br>標準化学療法 | 標準化学療法<br>のみ | 増分               |
|-----------|-------------------|--------------|------------------|
| 獲得できるQALY | 1.57              | 1.24         | <b>0.33 QALY</b> |

## 2. 費用対効果評価の方法

### (4) 費用の範囲

#### ① 増悪前の費用

##### i) 分子標的薬B+標準化学療法の場合

| 金額                        | 内訳   | 備考                |
|---------------------------|--|-------------------|
| ①1ヶ月目 : 39万円              | 上記 i)と同様の費用がかかる。<br>加えて下記の費用がかかる               |                   |
| ②2ヶ月目～4.5ヶ月目 : 29万円/月     |  |                   |
| ③4.6ヶ月目～10.7※ヶ月目 : 18万円/月 | 分子標的薬B: 1ヵ月目 <b>24万円</b><br>2ヵ月目以降 <b>14万円</b> |                   |
| 合計: 252万円                 | 外来化学療法加算 <b>1.5万円</b>                          | (4.5ヶ月目以降も発生する部分) |

※ 増悪までの平均期間＝無増悪生存期間

##### ii) 標準化学療法のみの場合

| 金額                        | 内訳                      | 備考            |
|---------------------------|-------------------------|---------------|
| ①1ヶ月目～4.5ヶ月目 : 15万円/月     | 標準化学療法の薬剤費: <b>11万円</b> | (4.5ヶ月目までで終了) |
|                           | 外来化学療法加算: <b>1.5万円</b>  |               |
| ②4.6ヶ月目～6.7ヶ月目※ : 2.6万円/月 | 制吐剤: <b>0.1万円</b>       |               |
|                           | 血液検査費用: <b>0.7万円</b>    |               |
|                           | 画像診断費用: <b>1.9万円</b>    |               |
| 合計: 76万円                  |                         |               |

※ 増悪までの平均期間＝無増悪生存期間

#### ② 増悪後の費用

- 本来であれば、「二次化学療法以降の化学療法の費用」+「緩和ケアの費用」の2者を考慮する。
- 今回は、「二次化学療法以降の化学療法」は、両群で、単価・期間とも同じであり、増分費用が0になるため、計算を省略した

緩和ケアの費用のみ計算する。(両群で共通)

|         |                    |  |
|---------|--------------------|--|
| 4.5万円/月 | 緩和ケア: <b>4.5万円</b> |  |
|---------|--------------------|--|

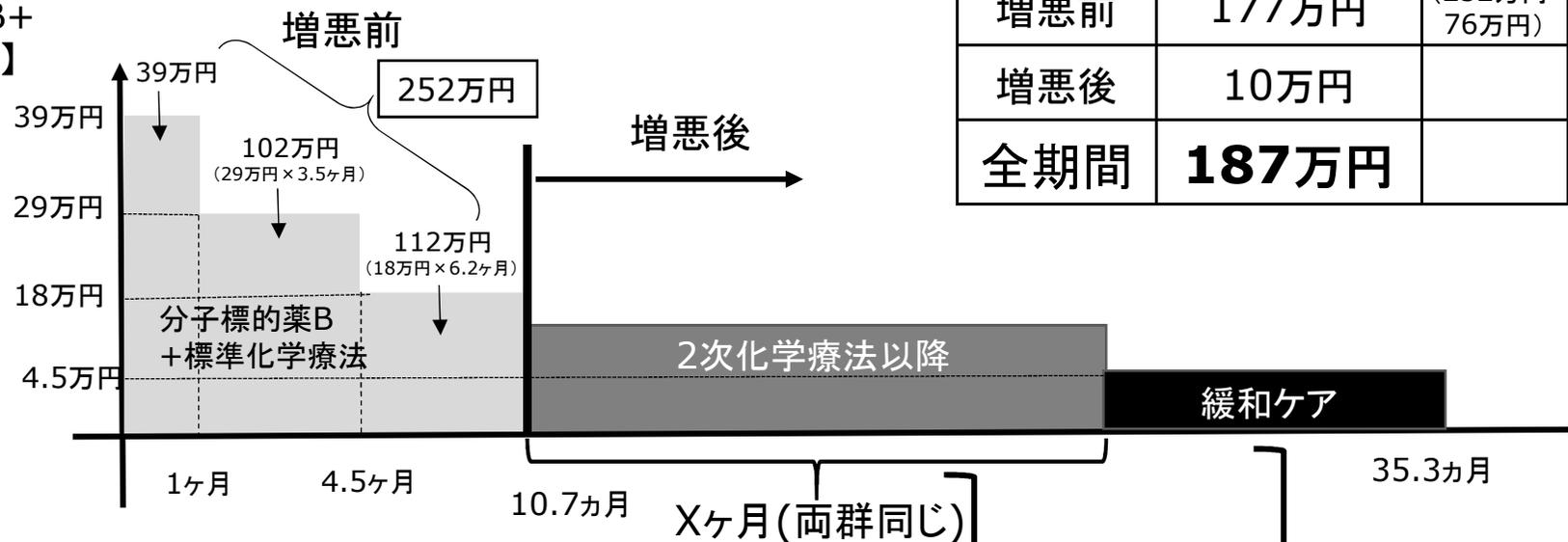
# 費用の計算方法(考え方)

## 増分費用

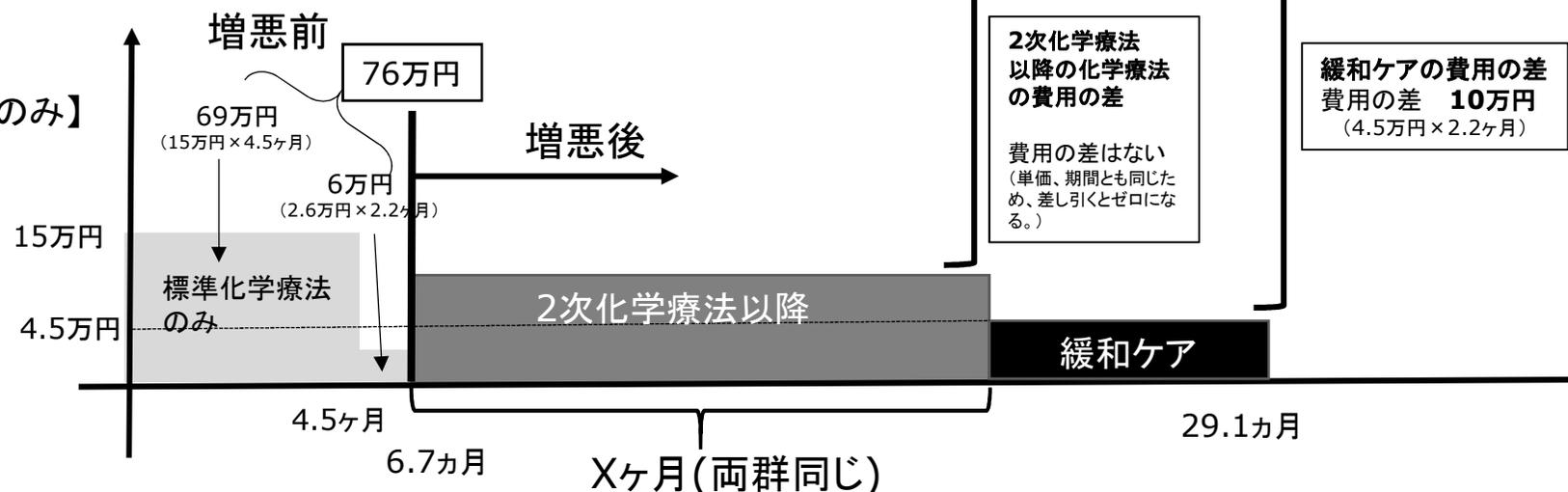
(分子標的薬Bあり群の費用-標準化学療法のみ群の費用)

|     |              |              |
|-----|--------------|--------------|
| 増悪前 | 177万円        | (252万円-76万円) |
| 増悪後 | 10万円         |              |
| 全期間 | <b>187万円</b> |              |

【分子標的薬B+標準化学療法】



【標準化学療法のみ】



### **3. 費用対効果評価の結果**

### 3. 結果 ② 無増悪生存年(PFS)を効果指標とした場合

- ICER(増分費用効果比)は535万円となった。

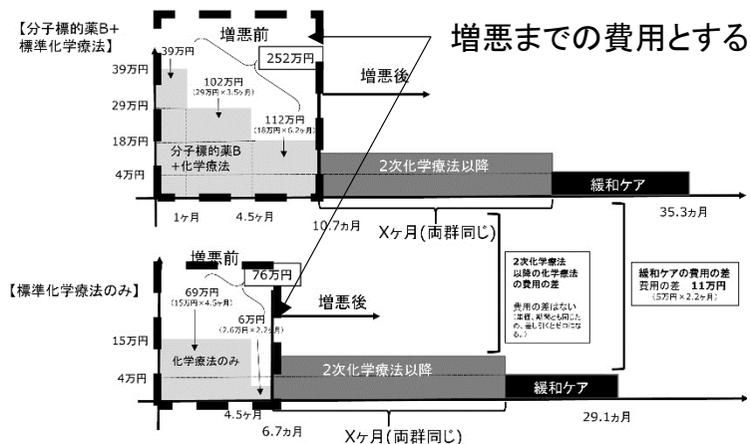
|    |                 | 分子標的薬<br>B+標準化学<br>療法 | 標準化学<br>療法のみ | 増分    |
|----|-----------------|-----------------------|--------------|-------|
| 費用 | 増悪まで<br>の費用     | 252万円                 | 76万円         | 177万円 |
| 効果 | 無増悪生存年<br>(PFS) | 0.89                  | 0.56         | 0.33年 |

**無増悪生存年を用いた結果**

$$\text{ICER (増分費用効果比)} = \frac{\text{増分費用(177万円)}}{\text{増分効果(0.33年)}} = 535\text{万円}$$

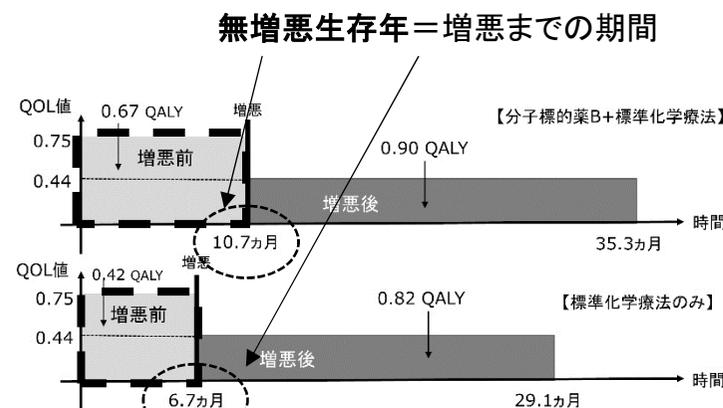
(無増悪生存1年延長あたり)

【費用の範囲】



(スライド19より)

【効果指標】



(スライド17より)

# 3. 結果 ①LY(生存年), ③ QALYを効果指標とした場合

○ ICER(増分費用効果比)は、下記の通り。

- ・ LY (生存年)を効果指標 → 361万円(1年延命あたり)
- ・ QALYを効果指標 → 565万円(1QALY獲得あたり)

|    |          | 分子標的薬B+<br>標準化学療法 | 標準化学<br>療法のみ | 増分        |
|----|----------|-------------------|--------------|-----------|
| 費用 | 全期間の費用   | - (※)             |              | 187万円     |
| 効果 | LY (生存年) | 2.94              | 2.43         | 0.52 年    |
|    | QALY     | 1.57              | 1.24         | 0.33 QALY |

(※) 差分のみ計算。

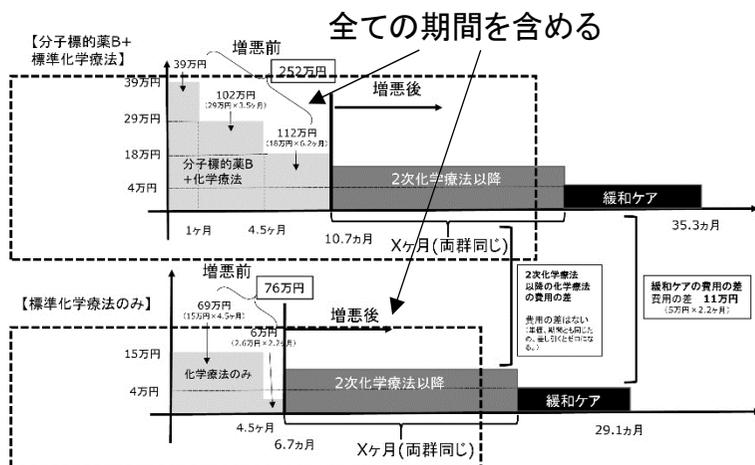
LY(生存年)を用いた結果

$$\begin{aligned} \text{ICER (増分費用効果比)} &= \frac{\text{増分費用(187万円)}}{\text{増分効果(0.52年)}} \\ &= \mathbf{361\text{万円}} \\ &\quad (\text{1年延命あたり}) \end{aligned}$$

QALYを用いた結果

$$\begin{aligned} \text{ICER (増分費用効果比)} &= \frac{\text{増分費用(187万円)}}{\text{増分効果(0.33QALY)}} \\ &= \mathbf{565\text{万円}} \\ &\quad (\text{1QALY獲得あたり}) \end{aligned}$$

## 【費用の範囲】



(スライド19より)

・ イギリスでは、1QALYあたり2万~3万ポンド(350万円から500万円)  
 ・ 欧州諸国では1QALYあたり4万~5万ユーロ (500万円から700万円)  
 が費用対効果の基準として参照されることがある。

## 4. 効率性フロンティア

# 効率性フロンティアによる分析

## 1. 分析の概要

|            |   |
|------------|---|
| (1) 評価対象   | 分子標的薬B+標準化学療法                               |
| (2) 比較対照技術 | ①「旧世代の化学療法のみ」<br>②「標準化学療法のみ」                |
| (3) 効果指標   | ①無増悪生存年 (PFS)<br>②生存年 (LY)<br>③質調整生存年(QALY) |
| (4) 費用の範囲  | 公的医療費のみ                                     |

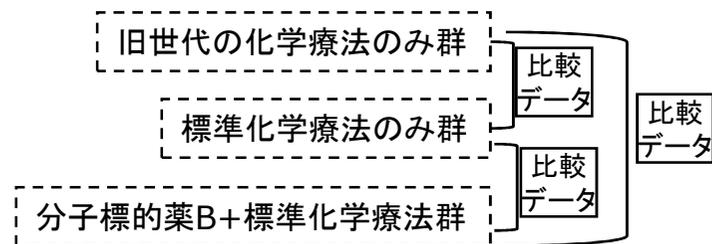
## 2. 今回、効率性フロンティアを実施する際の限界

○本来であれば、各群を比較した臨床試験のデータを用いるべき  
○しかし、今回は、比較した臨床試験のデータが入手できなかった。



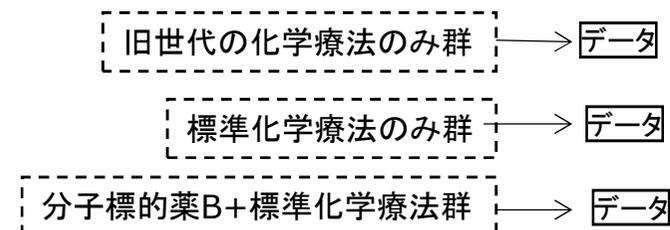
○比較試験ではない臨床試験から、便宜的にデータを引用した。  
○比較試験ではないため、真に差があるかはわからない。  
(参考のイメージとして提示しているものであり、真に効率性フロンティアを用いた場合の結果ではない。)

本来は、比較試験のデータを用いるべき

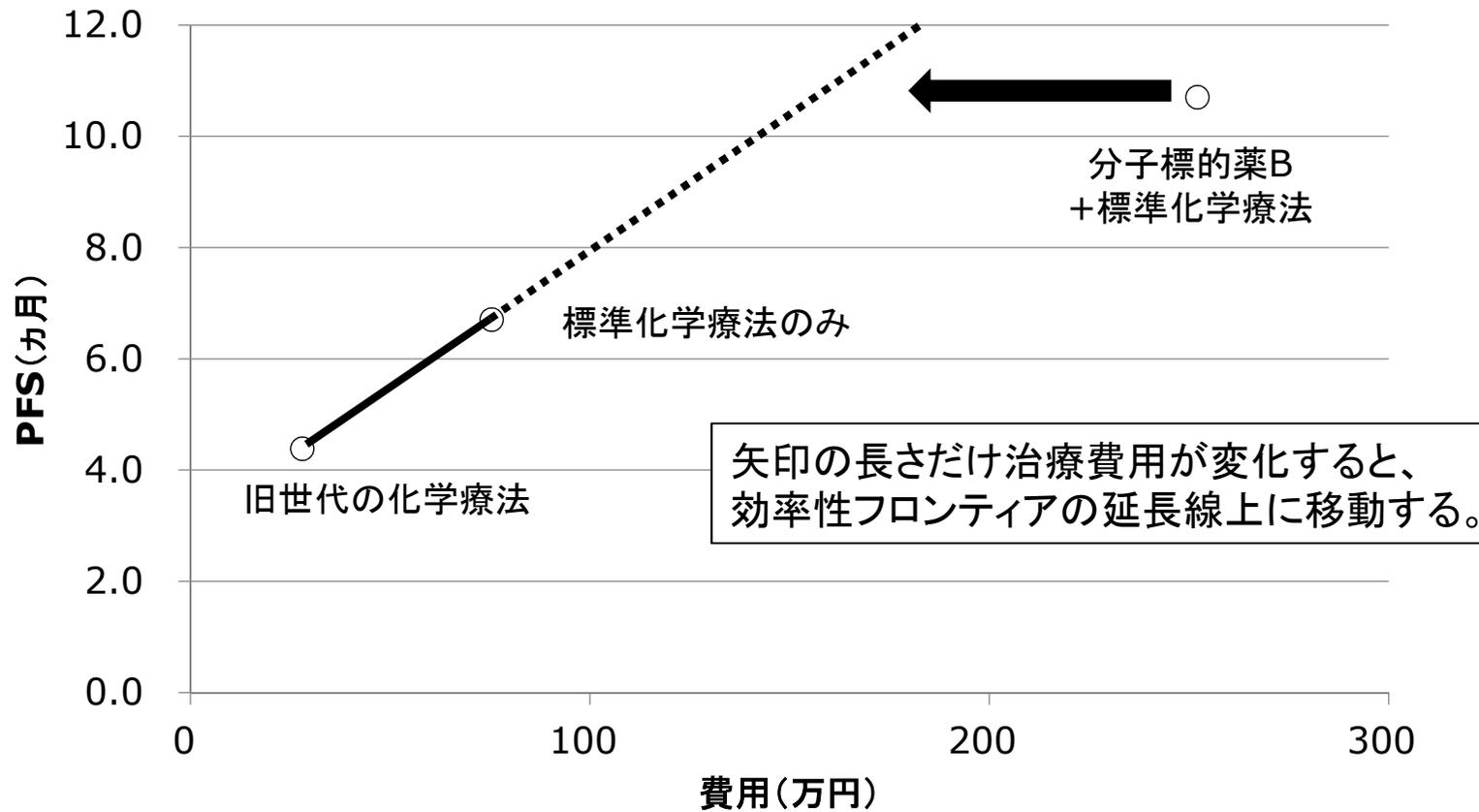


比較データは  
入手不能

比較されていないデータを参考として引用

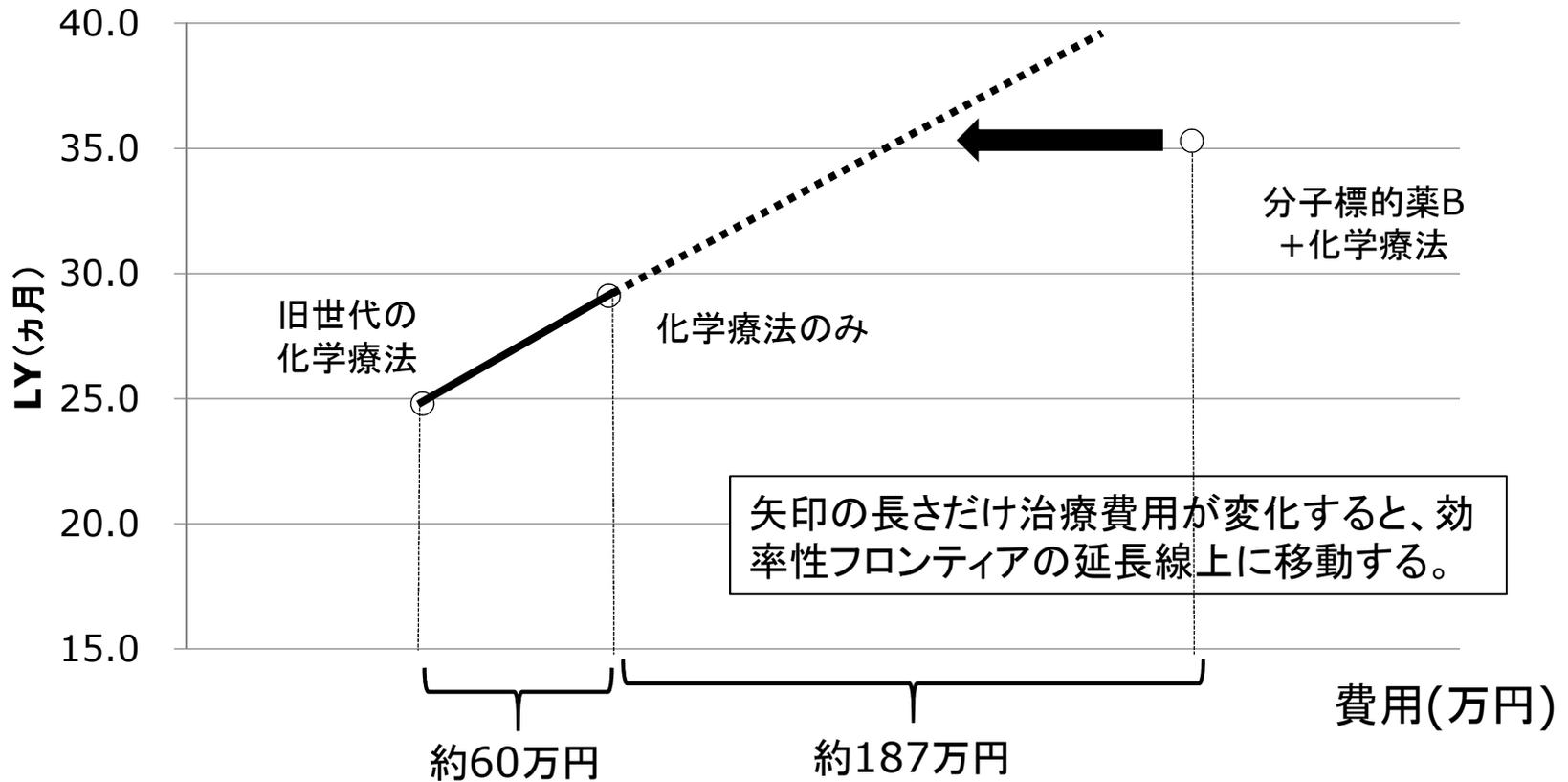


# 4. 効率性フロンティア (1) PFS



|          | 旧世代の<br>化学療法 | 標準化学療法のみ | 分子標的薬B<br>+標準化学療法 |
|----------|--------------|----------|-------------------|
| 費用       | 28万円         | 76万円     | 252万円             |
| PFS (ヶ月) | 4.4          | 6.7      | 10.7              |

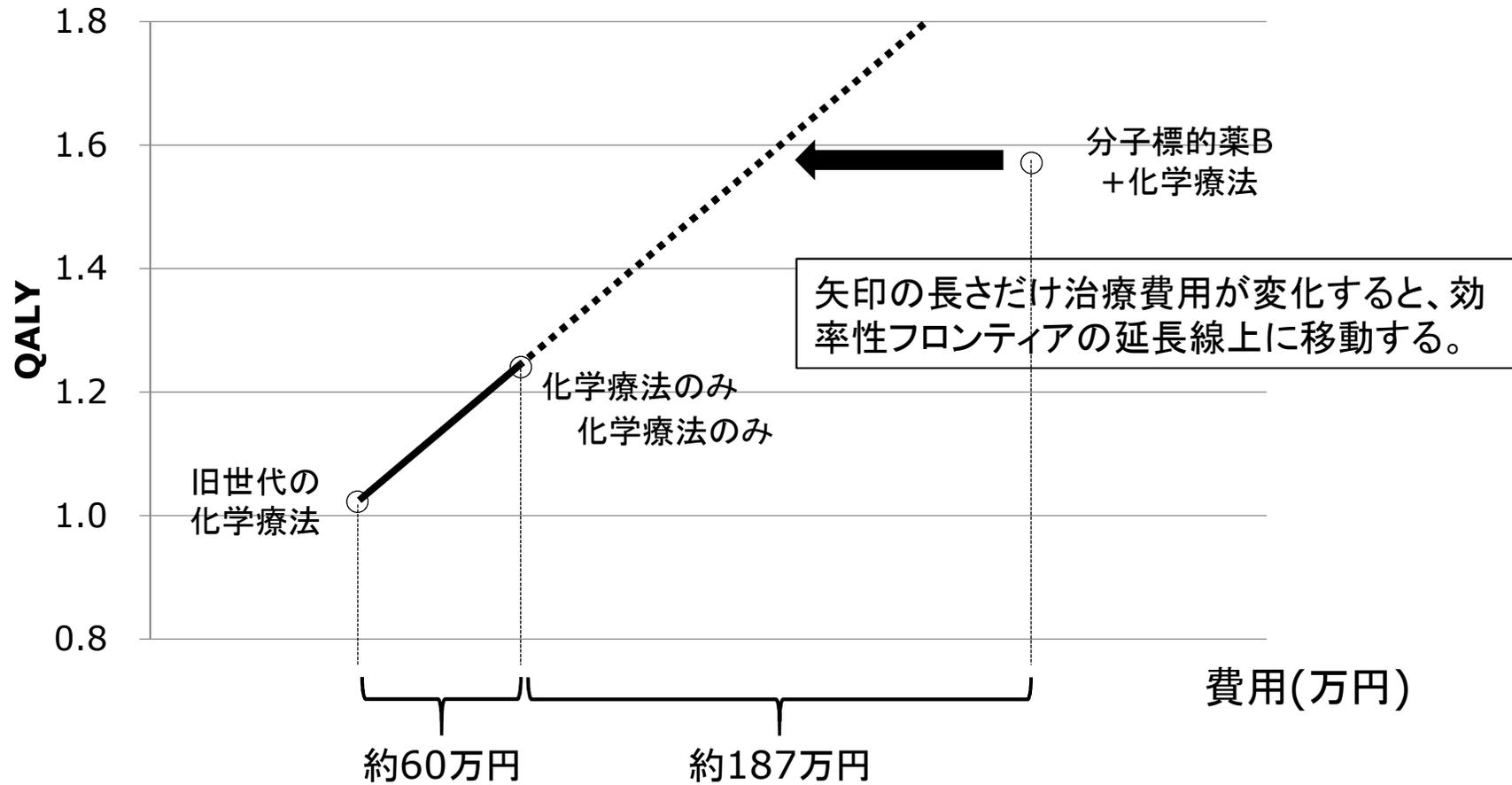
# 4. 効率性フロンティア (2) 生存年



|         | 旧世代の<br>化学療法 | 化学療法のみ | 分子標的薬B<br>+化学療法 |
|---------|--------------|--------|-----------------|
| 増分費用    | -            | 60万円   | 187万円           |
| OS (ヶ月) | 24.8         | 29.1   | 35.3            |

(※) LYを用いた分析では増分費用のみを考えているのでそのように表記した。(増分で考えても結果は変わらない)

# 4. 効率性フロンティア (3) QALY



|      | 旧世代の<br>化学療法 | 化学療法のみ | 分子標的薬B<br>+化学療法 |
|------|--------------|--------|-----------------|
| 増分費用 | -            | 60万円   | 187万円           |
| QALY | 1.02         | 1.24   | 1.57            |

(※) LYを用いた分析では増分費用のみを考えているのでそのように表記した。(増分で考えても結果は変わらない)