

岐阜薬科大学博士（薬学）学位論文

がん薬物療法および支持療法に用いる

薬剤の費用対効果に関する研究

近藤 有

目 次

序論	1
第1章 進行・再発食道がんの二次治療を受ける日本人患者における nivolumab の費用対効果	
第1節 緒言	4
第2節 方法	6
第3節 結果	13
第4節 考察	16
第2章 Cisplatin 含有高度催吐性化学療法を受ける日本人患者に対する4剤併用 制吐療法における olanzapine の費用対効果	
第1節 緒言	20
第2節 方法	22
第3節 結果	29
第4節 考察	32
第3章 Ramucirumab、docetaxel 併用療法を受ける日本人非小細胞肺癌患者に おける pegfilgrastim の費用対効果	
第1節 緒言	37
第2節 方法	40
第3節 結果	47
第4節 考察	50

総括	53
謝辞	56
引用文献	57
略語	74

序 論

日本の悪性新生物による死亡数は 1981 年から現在まで、第 2 位の心疾患を超えて第 1 位であり続けており、2019 年の死亡数は 37 万 6,425 人、全死亡者数の 27.3%を占めている¹⁾。2006 年にはがん対策を総合的かつ計画的に推進することを目的として「がん対策基本法」が施行され、治療法・予防法の開発、早期発見対策など様々な分野でがん医療の発展が遂げられた。

がん薬物療法の分野では、治療薬の積極的な開発が進められており、2000 年以降は個々の疾患の特性に合わせた様々な分子標的薬が承認され、がん患者の生存期間を大幅に延長したことが報告されている^{2, 3)}。さらに、2014 年に nivolumab が保険承認されて以降、複数の免疫チェックポイント阻害薬が承認されており、現在では様々ながん種で分子標的薬および免疫チェックポイント阻害薬が広く使用されている。また、がん薬物療法は高い治療効果を示す一方で、様々な副作用を引き起こすことが知られている⁴⁾。がん薬物療法による副作用は患者の生活の質 (quality of life: QOL) を低下させるだけでなく、治療関連死亡を引き起こす可能性があり、副作用を軽減するための支持療法に用いる薬剤も数多く開発されている。このようにがん薬物療法が高度化・複雑化する中で、非常に高額な薬剤が次々に登場している。近年では、2019 年に chimeric antigen receptor T 細胞治療に用いられる再生医療等製品である tisagenlecleucel の患者 1 人あたりの治療費に 3 千万円を超える価格がつけられ、大きな注目を集めた⁵⁾。

日本の国民医療費は高齢化および高額な医薬品・医療技術の登場により増加を続けている。2019 年度の国民医療費は 44 兆円に達し⁶⁾、次々に登場する高額な医薬品・医療技術が日本の財政を圧迫することが懸念されている。日本の医療保険制度では、従来から医薬品・医療技術の有効性・安全性を中心に評価が行われ

てきたが、費用対効果については十分な検討が行われず、保険償還価格が決定されてきた。一方、欧州諸国では従来から費用対効果が検討されており、費用対効果の情報が医療における意思決定に反映されている。一例として、イギリスで1999年に設立された the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) では、費用対効果が低いと判断された場合は、公的医療での使用が推奨されない場合がある。日本では高額な医薬品・医療技術が増加した背景から、医薬品・医療技術の価格を適切に評価することを目的に、2012年に厚生労働省の中央社会保険医療協議会に費用対効果評価専門部会が設置され、薬価の決定に費用対効果を利用する議論が始まった。その後、2019年に本格的導入が開始されているものの、評価対象となっている薬剤は著しく薬価が高いものやピーク時予測売上高が高い薬剤など、一部に限定されている。このような背景から、がん薬物療法および支持療法で用いる薬剤の費用対効果を明らかにするため、研究に着手した。

第1章では、日本の進行・再発食道がんの二次治療における nivolumab の費用対効果分析を行い、docetaxel に対する nivolumab の増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio: ICER) が 1,245 万円/質調整生存年 (quality-adjusted life year: QALY) であり、nivolumab の費用対効果が低いことを明らかにした。第2章では、cisplatin 含有の高度催吐性化学療法 (highly emetogenic chemotherapy: HEC) を受ける患者に対する制吐療法において、aprepitant、palonosetron、dexamethasone の3剤に対する olanzapine を上乗せした4剤併用制吐療法の ICER は 143 万円/QALY であり、4剤併用制吐療法における olanzapine の費用対効果が高いことを明らかにした。第3章では、非小細胞肺癌患者に対する ramucirumab、docetaxel 併用療法において、持続型 granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) である pegfilgrastim (Peg-G) の費用対効果について検討し、G-CSF 予防投与なしに対する Peg-G の ICER は 97,519 United States Dollars (USD) であり、Peg-G の費用対効果

が低いことを明らかにした。

以上の結果について、本論文では3章にわたり詳述する。

第1章 進行・再発食道がんの二次治療を受ける日本人患者における nivolumab の費用対効果

第1節 緒言

日本の食道がん患者の5年相対生存率は限局期では80.4%と報告されているが、遠隔転移を有する例では10%と低く、進行・再発期における薬物治療の主な目的は腫瘍増悪の抑制あるいはQOLの改善・維持である^{7,8)}。進行・再発食道がんの一次治療では5-fluorouracil + cisplatin、二次治療ではdocetaxel や paclitaxel などの taxane 系薬剤が単独で用いられてきた⁸⁾。Nivolumab は免疫チェックポイント阻害薬の一つであり、日本では2014年7月に悪性黒色腫に対して承認されて以降、非小細胞肺癌、腎細胞がん、胃がんなど、様々ながん種で保険承認されている。食道がんに対しては、fluoropyrimidine 系薬剤および platinum 系薬剤を含む併用療法に不応または不耐となった切除不能な進行または再発食道がん患者を対象とした国際第III相臨床試験 (ATTRACTION-3 試験) において、nivolumab 群は化学療法群 (docetaxel または paclitaxel) と比較して全生存期間 (overall survival: OS) の有意な延長を示したことから2020年2月に承認され、進行・再発食道がん二次治療の標準治療の一つになっている^{9,10)}。

Nivolumab は複数のがん種で高い有効性を示している一方で、高額であったことから様々な議論を呼んできた。日本における nivolumab 発売当初の薬価は100 mg あたり 729,849 円と極めて高額であったが、その理由として、稀少疾患である悪性黒色腫の効能で承認を取得したため、小規模市場を前提とした薬価設定となっていたことが挙げられる¹¹⁾。しかし、非小細胞肺癌や腎細胞がんの保険適応を取得する等して急速に市場規模を拡大させ、医療保険財政に対する影響が極め

て大きくなったことから、緊急的対応として従来の2年に1度の薬価改定を待つことなく、2017年2月に薬価が50%引き下げられた。また、中央社会保険医療協議会の費用対効果評価専門部会では nivolumab の費用対効果の評価結果が公表されているが、検討対象となった疾患は非扁平上皮非小細胞肺癌、扁平上皮非小細胞肺癌、腎細胞がん、悪性黒色腫のみであり、食道がんに対する費用対効果は検討されていない。また、評価結果が公表された4疾患のいずれにおいても、費用対効果を測定する指標である ICER は 1,125 万円/QALY を超えており、費用対効果に疑問が残る結果となっている¹²⁾。Nivolumab のような医療保険財政に与える影響の大きい薬剤の費用対効果を適切に評価することは、我が国の医療保険制度を維持していくうえで極めて重要である。そこで、本研究では、切除不能の進行・再発食道がん二次治療における nivolumab の費用対効果について明らかにすることを目的とし、費用対効果シミュレーションを行った。

第2節 方法

1. 分析モデル

費用対効果分析の手法は「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第2版(案)」¹³⁾を参考に、効果指標を QALY とする費用対効果分析とし、nivolumab の docetaxel に対する ICER を算出した。QALY は QOL を 0 (死亡) ~1 (完全な健康) の数値に換算した効用値に生存期間を乗ずることで算出され、1 QALY は完全に健康な 1 年間に相当する。ICER の基準値は疾患の重症度やイノベーションの大きさに左右されるため、画一的な基準を定めることは困難であるが、中央社会保険医療協議会の費用対効果評価専門部会の検討資料において、価格調整を行う基準値は通常 500 万円/QALY 以上に設定されている¹⁴⁾。抗がん剤など配慮が必要とされる品目については通常よりも高い 750 万円/QALY 以上が価格調整の基準値とされていることから、本研究における基準値も 750 万円/QALY に設定した。

モデル患者は fluoropyrimidine 系薬剤および platinum 系薬剤を含む併用療法に不応または不耐となり、二次治療を受ける切除不能の進行・再発食道がん患者とした。Nivolumab の比較対照は、進行・再発食道がん患者の二次治療で標準的に使用される docetaxel とした。Nivolumab は 240 mg/body を 2 週間毎、docetaxel は 75 mg/m² を 3 週間毎に投与するものとした¹⁵⁾。モデル患者の体表面積は、日本人の glomerular filtration rate 推算式¹⁶⁾において体表面積補正に用いられる 1.73 m² とし、docetaxel は 1 回あたり 129.75 mg/body が投与されるものとした。分析モデルとして、**Fig. 1** に示すマルコフモデル¹⁷⁾を作成した。モデル患者は progress free、progressive state、death の三つの状態を取ると仮定し、progress free の状態で nivolumab または docetaxel による治療が開始され、一定の確率で progressive state

または death に移行する。1 サイクルあたりの日数は progress free、progressive state のいずれも 14 日間に設定した。分析期間については、海外の非小細胞肺癌患者を対象とした nivolumab と docetaxel の費用対効果を比較した先行研究では分析期間を 10 年と長期間に設定しているが^{18, 19)}、分析期間として長すぎる可能性が指摘されていることから²⁰⁾、検証対象とする治療法の OS が本研究の検討条件に類似している、進行胆道がんにおける gemcitabine、cisplatin 併用療法の費用対効果を評価した Tsukiyama らの報告²¹⁾を参考に 3 年とし、後述する感度分析において 3 年から 10 年の範囲で変動させた。分析の立場は保険支払者の立場とし、解析には TreeAge[®] Pro 2019 (TreeAge Software Inc. Williamstown, MA, USA)を使用した。

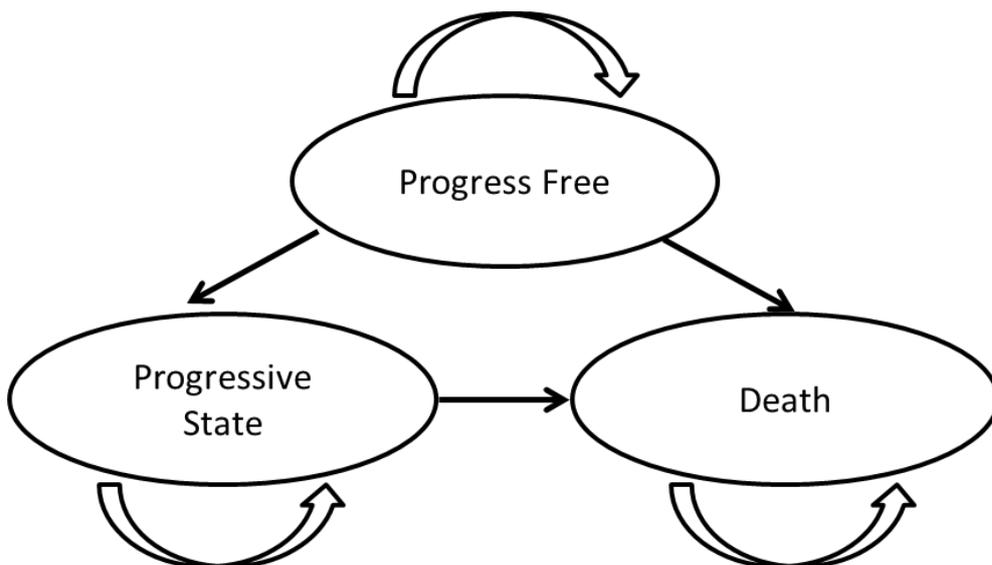


Fig. 1 Markov model

2. 効用値、移行確率、費用

モデルに含めた効用値、移行確率を算出するために必要な nivolumab、docetaxel の OS、無増悪生存期間 (progressive free survival: PFS) の値は臨床試験等の既報から引用した (Table 1)^{9, 21-24)}。効用値は EuroQol 5 Dimension (EQ-5D) と呼ばれる自

記式の質問票より算出可能である。EQ-5D の一つである EQ-5D-3L の質問項目は「移動の程度」、「身の回りの管理」、「ふだんの活動」、「痛み／不快感」、「不安／ふさぎ込み」の 5 項目で構成され、対象者は「問題なし」、「やや問題あり」、「ひどく問題あり」の 3 段階で各質問項目に回答し、回答結果をタリフと呼ばれる換算表を用いて効用値に変換できる²⁵⁾。ATTRACTION-3 試験では EQ-5D-3L による QOL 評価が行われており、docetaxel 群の効用値の平均は、nivolumab 群に比べ 0.076 低かったことが報告されているため⁹⁾、本研究における docetaxel の効用値の設定は、nivolumab の効用値 (ベースラインの効用値) から 0.076 低下するものとした。Progressive state では両群に効用値の差は設けず、食道がん患者の QOL を評価した報告における、何らかの対症療法を受けている患者の効用値低下を参考に、ベースラインの効用値から 0.133 低下するものとした²²⁾。

移行確率は Zhou らの報告²⁶⁾を参考に、 $P = 1 - e^{-R}$ 、 $R = -\ln[0.5]/(\text{time to event}/\text{number of treatment cycles})$ の二つの式に基づき、 $P(14 \text{ days}) = 1 - (0.5)^{(14 \text{ days}/\text{median time to event})}$ の式により算出した。Progress free から progressive state への移行確率は PFS の値を、progress free から death、progressive state から death への移行確率は OS の値を式中の「median time to event」に代入することで算出される。

Nivolumab、docetaxel の薬価は薬価基準点数早見表 (令和元年 10 月版)²³⁾を基に設定した。Docetaxel 製剤は先発品の taxotere[®] (サノフィ (株)、東京) の薬価を採用した。先述の通りモデル患者は docetaxel を 1 回あたり 129.75 mg/body で投与すると仮定したことから、80 mg/瓶の製剤を 1 瓶、20 mg/瓶の製剤を 3 瓶使用するものとした。なお、nivolumab は 1 コースあたり 2 週間、docetaxel は 1 コースあたり 3 週間と投与スケジュールが両薬剤間で異なるため、docetaxel 1 コースあたりの費用は 2 週間あたりの費用に換算してモデルに投入した。また、有害事象発症時に掛かる費用として、発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) 発症時に

掛かる費用および Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.0 (CTCAE v4.0) における grade3 以上の貧血に掛かる費用を含めた。FN 発症時に掛かる費用については、diagnosis procedure combination (DPC) 点数早見表における、「白血球疾患 (その他)、手術なし、手術・処置料等 2 なし」(診断群分類番号: 130070xx99x0xx) の入院期間 II の診療点数 2,215 点に、平均在院日数である期間 II の 8 日間を乗ずることで、177,200 円の費用が掛かるものとした²⁷⁾。Grade3 以上の貧血発症時に掛かる費用については、照射赤血球液-LR2 単位 (血液 400 mL に由来する赤血球) を輸血したと仮定し、18,054 円が掛かるものとした。これら有害事象に掛かる費用に ATTRACTION-3 試験における各有害事象の発症率を乗ずることで、1 コースあたりの有害事象に掛かる費用を算出した (Table 2)。

Progressive state で掛かる費用は、Tsukiyama らの報告²¹⁾で設定されている 1 ヶ月あたりの外来通院費用 35,148 円、および日本で終末期がん患者に掛かる費用を調査した Morishima らの報告²⁴⁾で最後の 3 ヶ月に 13,030 USD の費用が掛かるという報告を基に、1 USD = 110 円で換算して算出した。具体的には、nivolumab または docetaxel の OS から PFS を差し引いた期間のうち、最後の 3 ヶ月間は両群とも 13,030 USD (= 1,433,300 円) の費用が掛かり、残りの期間は 1 ヶ月あたり 35,148 円の費用が掛かるものとした。

Table 1 Parameters for the Markov model (utility values and cost of non-adverse events)

Parameters	Base case	Range for sensitivity analysis	Reference
① Utility value of NIVO (baseline)	0.660	0.462 ~ 0.858	Liu Q, et al. ²²⁾
② Disutility due to DTX	-0.076	-0.099 ~ -0.053	ATTRACTION-3 study ⁹⁾
③ Disutility in progressive state	-0.133	-0.173 ~ -0.093	Liu Q, et al. ²²⁾
④ OS of NIVO (months)	10.9	7.6 ~ 14.2	ATTRACTION-3 study ⁹⁾
⑤ Difference of OS between NIVO and DTX (months)	2.50	1.75 ~ 3.25	ATTRACTION-3 study ⁹⁾
⑥ PFS of NIVO (months)	1.70	1.19 ~ 2.21	ATTRACTION-3 study ⁹⁾
⑦ Difference of PFS between NIVO and DTX (months)	-1.70	-2.21 ~ -1.19	ATTRACTION-3 study ⁹⁾
⑧ Cost of NIVO per 240 mg (JPY)	413,990	289,793 ~ 538,187	NHI price list in 2019 ²³⁾
⑨ Cost of DTX per 14 days (JPY)	51,091	35,764 ~ 66,418	NHI price list in 2019 ²³⁾
⑩ Cost of monthly outpatient cost for the progressive state excluding the last 3 months (JPY)	35,148	-	Tsukiyama, et al. ²¹⁾
⑪ Cost of palliative care cost for the last 3 months (JPY)	1,433,300	-	Morishima, et al. ²⁴⁾
⑫ Total cost of NIVO in progressive state (JPY)	1,756,662	1,229,663 ~ 2,283,660	⑩ × (④ - ⑥) + ⑪
⑬ Total cost of DTX in progressive state (JPY)	1,609,040	1,126,328 ~ 2,091,752	⑩ × ((④ - ⑤) - (⑥ - ⑦)) + ⑪
⑭ Time horizon (years)	3	3 ~ 10	Tsukiyama, et al. ²¹⁾

DTX: docetaxel, JPY: Japanese Yen, NIVO: nivolumab, OS: overall survival, PFS: progress free survival

Table 2 Parameters for the Markov model (cost and risk of adverse events)

Parameters	Base case	Range for sensitivity analysis	Reference
①Total cost for FN treatment per episode (JPY)	177,200	-	DPC electronic score sheet in 2018 ²⁷⁾
②Cost for grade 3 or higher anemia (JPY)	18,054	-	NHI price list in 2019 ²³⁾
③FN risk of NIVO	0.00	-	ATTRACTION-3 study ⁹⁾
④FN risk of DTX	0.11	-	ATTRACTION-3 study ⁹⁾
⑤Risk of grade 3 or higher anemia of NIVO	0.02	-	ATTRACTION-3 study ⁹⁾
⑥Risk of grade 3 or higher anemia of DTX	0.09	-	ATTRACTION-3 study ⁹⁾
⑦Cost for adverse events of NIVO per 14 days (JPY)	361	0 ~ 10,000	(① × ③) + (② × ⑤)
⑧Cost for adverse events of DTX per 14 days (JPY)	21,117	14,782 ~ 27,452	(① × ④) + (② × ⑥)

DTX: docetaxel, FN: febrile neutropenia, JPY: Japanese Yen, NIVO: nivolumab

3. 費用効用分析

Nivolumab、docetaxel の期待費用、獲得 QALYs を求めたのち、下式から nivolumab の docetaxel に対する ICER を算出した。

$$\text{ICER (円/QALY)} = \frac{\text{nivolumab の期待費用} - \text{docetaxel の期待費用}}{\text{nivolumab の獲得 QALYs} - \text{docetaxel の獲得 QALYs}}$$

各サイクルにおける獲得 QALYs は、各サイクルにおいて **progress free** または **progressive state** の遷移状態を取っている確率に、各遷移状態における効用値および 1 サイクルあたりの期間 (= 14 日間) を乗ずることで求められる。分析期間に達するまでマルコフモデルの反復を繰り返したのち、各サイクルにおける獲得 QALYs の総和を求めることにより、各群の獲得 QALYs を算出した。獲得費用については、**progress free** の状態で掛かる費用は獲得 QALYs の算出と同様、各サイクルにおいて **progress free** の遷移状態を取っている確率に、nivolumab または docetaxel 1 サイクルあたりの費用を乗じ、各サイクルにおける獲得費用の総和を求めることで算出した。これに先述した **progressive state** で掛かる費用を加えるこ

とで、各群の期待費用を算出した。また、将来に発生する費用と効果は現在価値に換算するため、費用、効用値とも年率3%の割引率を適用した。

4. 感度分析

マルコフモデルを構成する効用値、移行確率、費用は臨床試験等の結果を基に設定しているが、これらの値を一意に定めることは困難であり、分析結果は不確実性を有している。そのため、ベースケース分析における値から一定の範囲でパラメータを変動させる感度分析により結果の頑健性を評価する必要があり、一元感度分析および確率的感度分析により感度分析を行った。一元感度分析では任意の一つのパラメータを変動させた場合の ICER の変動を確認した。ベースケース分析で ICER が基準値である 750 万円/QALY を上回った場合は、750 万円/QALY を下回るための nivolumab の薬価および nivolumab と docetaxel の OS の差を算出するものとした。OS の差を算出する理由については、nivolumab の治療効果が高い特定の患者集団では、現在の nivolumab 薬価でも費用対効果が高い可能性があるためである。確率的感度分析では、モデルに組み込んだ複数のパラメータについて、設定した範囲内でランダムにサンプリングするモンテカルロシミュレーションにより、結果の頑健性が保たれる確率を算出した。モンテカルロシミュレーションによるサンプリングの回数は、杉本らの報告²⁸⁾を参考に 1,000 回とした。パラメータの変動範囲は Zhou らの報告²⁶⁾を参考にベースの値から±30%に設定した。ただし、nivolumab 1 コースあたりの有害事象の対応費用についてはベースの値が 361 円と小さいため、0~10,000 円の範囲で変動させた。

第3節 結果

1. ベースケース分析

Nivolumab、docetaxel の期待費用、獲得 QALYs、費用効用分析で算出された ICER の値を **Table 3** に示す。期待費用は nivolumab で 3,586,887 円、docetaxel で 2,130,617 円であった。獲得 QALYs は nivolumab 0.620 QALYs、docetaxel 0.503 QALYs であった。Nivolumab の docetaxel に対する増分費用は 1,456,270 円で、増分 QALYs は 0.117 QALYs であり、ICER は 1,245 万円/QALY と算出された。この値は閾値として設定した 750 万円/QALY を上回っており、ベースケース分析において、nivolumab は docetaxel に比べて費用対効果が低かった。

Table 3 Results of cost-utility analysis

	Expected cost (JPY) (95% CI)	Incremental cost (JPY) (95% CI)	Effectiveness (QALYs) (95% CI)	Incremental effectiveness (QALYs) (95% CI)	ICER (JPY/QALY) (95% CI)
NIVO	3,586,887 (2,882,611 ~ 4,344,630)	1,456,270 (718,017 ~ 2,335,264)	0.620 (0.436 ~ 0.897)	0.117 (0.077 ~ 0.175)	12,446,749 (4,613,369 ~ 19,553,679)
DTX	2,130,617 (1,723,704 ~ 2,527,359)	Reference	0.503 (0.316 ~ 0.739)	Reference	Reference

CI: confidence interval, DTX: docetaxel, ICER: incremental cost-effectiveness ratio, JPY: Japanese Yen, NIVO: nivolumab, QALY: quality-adjusted life year

2. 一元感度分析

一元感度分析の結果として、ICER に与える影響度の高いものから順に並べたトルネードダイアグラムを **Fig. 2** に示す。最も ICER に与える影響の大きいパラメータは nivolumab の効用値であり、続いて nivolumab 240 mg あたりの薬価であった。以下、nivolumab の progressive state で掛かる費用、docetaxel の progressive state

で掛かる費用、nivolumab と docetaxel の OS の差、nivolumab の PFS、nivolumab の OS、分析期間、progressive state の効用値低下、docetaxel 1 サイクルあたりの薬剤費、docetaxel の効用値低下、docetaxel の有害事象対応費用、nivolumab と docetaxel の PFS の差、nivolumab の有害事象対応費用であった。ベースケース分析において ICER が 750 万円/QALY を上回ったため、750 万円/QALY を下回るための nivolumab の薬価および nivolumab と docetaxel の OS 差を算出したところ、それぞれ 282,817 円以下、4.1 ヶ月以上と算出された。

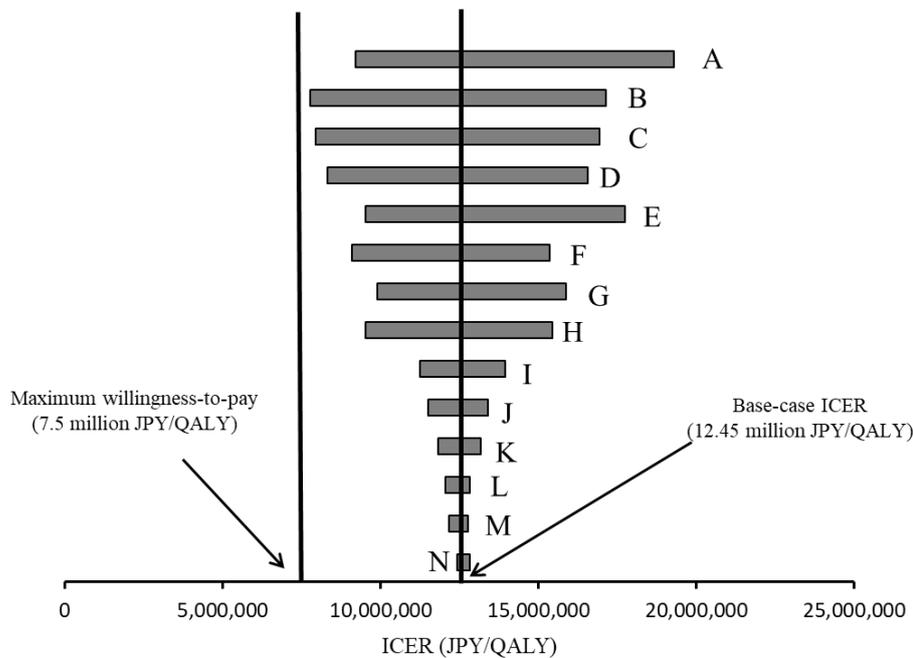


Fig. 2 One-way sensitivity analysis with tornado diagram

A: Utility value of NIVO (baseline) (0.462 ~ 0.858) , B: Cost of NIVO per 240 mg (JPY) (289,793 ~ 538,187) , C: Total cost of NIVO in progressive state (JPY) (1,229,663 ~ 2,283,660) , D: Total cost of DTX in progressive state (JPY) (1,126,328 ~ 2,091,752) , E: Difference of OS between NIVO and DTX (months) (1.75 ~ 3.25) , F: PFS of NIVO (months) (1.19 ~ 2.21) , G: OS of NIVO (months) (7.6 ~ 14.2) , H: Time horizon (years) (3 ~ 10) , I: Disutility in progressive State (-0.173 ~ -0.093) , J: Cost of DTX per 14 days (JPY) (35,764 ~ 66,418) , K: Disutility due to DTX (-0.099 ~ -0.053) , L: Cost for adverse events of DTX per 14 days (JPY) (14,782 ~ 27,452) , M: Difference of PFS between NIVO and DTX (months) (-2.21 ~ -1.19) , N: Cost for adverse events of NIVO per 14 days (JPY) (0 ~ 10,000). DTX: docetaxel, JPY: Japanese Yen, NIVO: nivolumab, OS: overall survival, PFS: progressive free survival, QALY: quality-adjusted life year, ICER: incremental cost-effective ratio

3. 確率的感度分析

確率的感度分析の結果を Fig. 3 の scatter plot に示す。Scatter plot では、ランダムサンプリングにより得られた点について、増分 QALY (横軸) がプラスの値を取り、支払い意思額の上限を示す直線 (750 万円/QALY) より下方に存在する場合には、nivolumab が docetaxel より費用対効果が高いと判断される。モンテカルロ法による 1,000 回のランダムサンプリングを行った結果、docetaxel に対して nivolumab の費用対効果が高い部分にプロットされる確率は 17.6%であった。

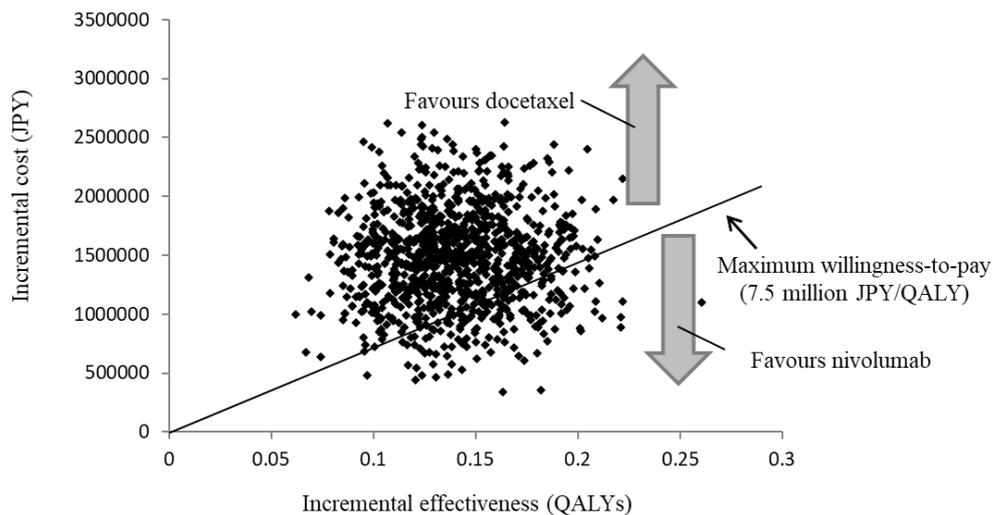


Fig. 3 Probabilistic sensitivity analysis with scatter plot

JPY: Japanese Yen, QALY: quality-adjusted life year

第4節 考 察

本研究は、食道がんにおける docetaxel に対する nivolumab の費用対効果を初めて評価した報告である。ベースケース分析における nivolumab の docetaxel に対する ICER は 1,245 万円/QALY であり、設定した閾値を上回っていたことから、進行・再発食道がん患者の二次治療において、nivolumab の費用対効果は低いと考える。中央社会保険医療協議会の費用対効果評価専門部会は食道がん以外で nivolumab の費用対効果を検討しており、非扁平上皮非小細胞肺癌、扁平上皮非小細胞肺癌、腎細胞がん、悪性黒色腫を対象とした分析では、いずれも ICER が 1,125 万円/QALY 以上であることが報告されているが、分析条件の詳細は公表されていない¹²⁾。海外では非小細胞肺癌を対象とした報告であるが、本研究と同様に比較対照を docetaxel とした nivolumab の費用対効果研究が存在する。Matter-Walstra らの報告は、スイスの保険支払者の立場から非扁平上皮非小細胞肺癌における nivolumab の費用対効果を評価しているが、nivolumab の docetaxel に対する ICER は 177,478 スイスフラン/QALY (≒ 1,988 万円/QALY、1 スイスフラン = 112 円で換算) と報告している¹⁹⁾。Goeree らの報告はカナダの保険支払者の立場から扁平上皮非小細胞肺癌における nivolumab の費用対効果を評価しているが、ICER は 151,560 カナダドル/QALY (≒ 1,258 万円/QALY、1 カナダドル = 83 円で換算) と報告している¹⁸⁾。本研究はこれらの先行研究と同様に、nivolumab が docetaxel と比べて費用対効果が低いという結果であった。また、本研究では有害事象発症時に掛かる費用として、FN 発症時に掛かる費用と grade3 以上の貧血発症時に掛かる費用をモデルに加えているが、下痢、皮疹など他の有害事象に伴う費用が発生することが考えられる。しかし、ATTRACTION-3 試験における grade3 以上の下痢、皮疹の発症頻度はいずれも 1%以下であり重篤化する頻度が

低く⁹⁾、小細胞肺癌における atezolizumab の費用対効果を検討した Zhou らは、atezolizumab 併用群における有害事象発生時に掛かる費用が ICER に与える影響が小さいことを報告しており²⁶⁾、本研究では nivolumab の有害事象に掛かる費用は最も ICER に与える影響の小さいパラメータであった。以上の点から、下痢、皮疹など他の有害事象に掛かる費用が本研究の結果に与える影響は小さいと考えられる。なお、有害事象に伴う効用値低下については、ATTRACTION-3 試験における EQ-5D-3L を用いて直接算出された効用値の差をモデルに組み込んでおり、この効用値の差は主に docetaxel の有害事象による効用値低下に起因すると考えられる。

また、一元感度分析において ICER 750 万円/QALY 以下を達成するためには、nivolumab 240 mg あたりの薬価を 413,990 円から 282,817 円以下に下げることが示された。中央社会保険医療協議会の費用対効果評価専門部会では、ICER で費用対効果が低いとみなされた場合でも、当該医薬品へのアクセスを制限せず、価格調整に用いることを原則としている。食道がんの二次治療において費用対効果の面からも nivolumab の使用を推奨するためには、薬価を 282,817 円以下に設定することが望ましいと考えられる。また、OS は docetaxel の 8.4 ヶ月から、4.1 ヶ月以上延長させることができれば、現在の薬価でも費用対効果が高い可能性が示された。ATTRACTION-3 試験ではサブグループ解析の結果が示されており、PD-L1 発現量 1%以上、65 歳未満、Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG-PS) が 1、喫煙者でハザード比の 95%信頼区間 (confidence interval: CI) の上限が 1 を下回っており⁹⁾、これらの患者集団ではより nivolumab の治療効果が高い可能性が考えられる。しかし、各サブグループの OS、PFS の中央値が示されていないこと、あくまでサブグループ解析の結果であること、これらの患者集団で全集団よりも高い治療効果を有するかは明らかでないこ

とから、本研究ではこれらの患者集団におけるサブグループ解析を行わなかった。ハザード比と OS の比が等しいと仮定した時、OS を 4.1 ヶ月以上延長させると費用対効果が高いという結果からは、ハザード比が 0.67 以下の患者集団であれば、現在の nivolumab の薬価であっても費用対効果が高い可能性が示唆される。ATTRACTON-3 試験でハザード比の 95% CI の上限が 1 を下回っており、かつハザード比が 0.67 を下回るのは 65 歳未満、ECOG-PS が 1、喫煙者であり、これらの集団では現在の薬価でも費用対効果が高い可能性があるが、解析に必要な情報が不足しているため、現段階で結論付けることは困難である。その他の ICER に与える影響が大きいパラメータは、nivolumab (ベースライン) の効用値、nivolumab および docetaxel の progressive state で掛かる費用であった。Nivolumab (ベースライン) の効用値が ICER に与える影響が大きい点は、非小細胞肺癌における Goeree ら、Matter-Walstra らの報告と同様である^{18, 19)}。ベースラインの効用値は ICER の分母を構成する増分 QALYs に直結するパラメータであるため、ICER に与える影響が大きくなると考えられる。

確率的感度分析では nivolumab の費用対効果が高い確率は 17.6%、すなわち本研究の結論である nivolumab の費用対効果が低い結果が導かれる確率が 82.4% であり、結果の頑健性が高いことが示された。Matter-Walstra らは 14.1% の確率で nivolumab が docetaxel に比べて費用対効果が高いことを報告している¹⁹⁾。Matter-Walstra らの検討条件は、nivolumab の OS を 12.3 ヶ月、nivolumab の効用値を 0.756 に設定されており、我々の検討条件と近い値である。また、nivolumab は後発品が発売されていない点を考慮し、docetaxel は先発品の薬価を基に ICER を算出したが、docetaxel は既に約 50% 価格が抑えられた後発品が発売されている。仮に docetaxel の後発品を比較対照とした場合、ICER がより高値となるため、本研究の結果の頑健性を高める形となる。

本研究の限界として、感度分析の結果からも分かるように ICER による費用対効果分析が不確実性を有していること、常に一定のハザードで病状進行あるいは死亡することを仮定しているため、nivolumab の長期生存に対する有効性を過小評価している可能性があることが挙げられる。しかし、免疫チェックポイント阻害薬は従来考えられていたよりも長期生存に対する有効性を示さない可能性が報告されていること²⁹⁾、ATTRACTION-3 試験における nivolumab の長期治療成績については未だ示されていないことから、nivolumab の長期生存に対する有効性を過小評価している可能性は低いと考えている。

本研究では進行・再発食道がんの二次治療における nivolumab の費用対効果が低いことが示されたが、nivolumab は生存期間の延長だけでなく、化学療法群に比べて高い QOL を維持できることが示されており⁹⁾、患者に対するメリットが大きい薬剤であることは明らかである。我々は費用対効果が低いことを理由に nivolumab の使用が制限されることは避けられるべきであると考えている。

本章の結論として、進行・再発食道がんの二次治療を受ける日本人患者における nivolumab の費用対効果が低く、nivolumab 240 mg あたりの薬価が 282,817 円以下であれば、nivolumab の費用対効果が高いことが明らかになった。今後は他のがん種における費用対効果を考慮し、nivolumab の薬価を見直す必要があると考えられる。

第2章 Cisplatin 含有高度催吐性化学療法を受ける日本人患者に対する4剤併用制吐療法における olanzapine の費用対効果

第1節 緒言

悪心・嘔吐はがん化学療法を受ける患者の QOL を低下させるため、化学療法誘発性悪心嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) の制御は治療継続のために非常に重要である³⁰⁾。American Society of Clinical Oncology (ASCO) 、Multinational Association of Supportive Care in Cancer/European Society of Medical Oncology (MASCC/ESMO) 、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の各ガイドラインでは、抗がん薬の催吐性を4段階に分類しており³¹⁻³³⁾、日本国内のガイドラインでも同様に、催吐性を最小度リスク (10%未満) 、軽度リスク (10~30%) 、中等度リスク (30~90%) 、高度リスク (90%以上) に分類している³⁴⁾。数ある抗がん薬の中でも cisplatin は最も催吐性の高い抗がん薬の一つであり、すべてのガイドラインで高度リスクに分類されている。Cisplatin 等の HEC を受ける患者に対して十分な予防的制吐療法を行うことは、QOL を維持するために不可欠である。

Olanzapine は複数の受容体 (dopamine D₁、D₂、D₃ 受容体、5-hydroxytryptamine (5-HT) type 2a、5-HT_{2c}、5-HT₃、5-HT₆ 受容体、alpha1-adrenaline 受容体、muscarine 受容体、histamine type 1 受容体) を阻害する作用があり、統合失調症の治療薬として使用されてきたが³⁵⁾、近年、がん化学療法における制吐薬として広く使用されるようになった³⁶⁻⁴⁰⁾。日本で実施された第 III 相試験では、cisplatin を含む化学療法を受ける患者を対象に、標準的な3剤併用制吐療法 (neurokinin-1 (NK₁) 受容体拮抗薬、5-HT₃ 受容体拮抗薬、dexamethasone) に olanzapine を上乗せすることで、

CINV を有意に抑制することが示された³⁷⁾。このような背景から、ASCO のガイドラインでは、olanzapine を含む 4 剤併用制吐療法を推奨しており、NCCN や MASCC/ESMO のガイドラインでも、4 剤併用制吐療法が推奨療法の一つとなっている³¹⁻³³⁾。

NK₁ 受容体拮抗薬や 5-HT₃ 拮抗薬は、従来使用されていた制吐薬と比較して高額であったことから、国内外で費用対効果を検討した報告が複数ある⁴¹⁻⁴⁵⁾。日本では、NK₁ 受容体拮抗薬の aprepitant が外来診療では費用対効果が高いが、入院下では費用対効果が低いと報告されている⁴⁵⁾。第二世代の 5-HT₃ 受容体拮抗薬である palonosetron については、第一世代の 5-HT₃ 拮抗薬と比較して費用対効果が低いと報告されている⁴³⁾。一方、2021 年の時点で olanzapine 5 mg あたりの薬価は 150.4 円であり、aprepitant や palonosetron と比較して低い。Olanzapine は薬価が低く、十分な制吐効果が示されていることから、費用対効果の面からも使用を推奨できると考えられるが、制吐療法における olanzapine の費用対効果を検証した報告は限られている。海外では HEC に対する olanzapine の費用対効果を検証した報告はあるものの^{46,47)}、日本からの報告はない。また、海外と日本では医療費や保険制度が異なるため、海外の分析結果をそのまま日本に適用することは困難である。このような背景から、本研究は、cisplatin 含有 HEC を受ける日本人患者に対する 4 剤併用制吐療法における olanzapine の費用対効果を明らかにすることを目的として、費用対効果分析を行った。

第2節 方法

1. 分析モデル

モデル患者は cisplatin を含む HEC を受ける日本人患者を対象とし、**Fig. 4** に示す判断分析モデルを作成し、各治療における期待費用と獲得 QALYs を算出した。日本で実施された第 III 相臨床試験 (J-FORCE 試験) の結果に基づき、モデル患者は入院下で 4 剤併用制吐療法 (olanzapine レジメン) または 3 剤併用制吐療法 (非 olanzapine レジメン) のいずれかを受ける。J-FORCE 試験³⁷⁾の主な組み入れ条件は、初めて cisplatin 50 mg/m²以上を投与予定であること、年齢 20 歳以上 75 歳以下、ECOG-PS が 0-2、であり、合計 710 名の患者が参加し、356 名が olanzapine レジメン、354 名が非 olanzapine レジメンに割り当てられた。非 olanzapine レジメンは dexamethasone (1 日目 12 mg、2-4 日目 8 mg)、palonosetron (1 日目 0.75 mg)、aprepitant (1 日目 125 mg、2-3 日目 80 mg) であり、olanzapine レジメンは非 olanzapine レジメンに olanzapine (1-4 日目 5 mg) を追加したレジメンである。判断分析モデルは急性期 (1 日目) と遅発期 (2-5 日目) の二つの時期に分けられ、各期に一定の確率で complete control または incomplete control の状態に移行する。Complete control は嘔吐・空嘔吐なし、救済治療薬使用なし、悪心軽度以下 (4 段階のカテゴリースケールで 0 または 1) のすべてを満たすものとし、complete control を達成できなかった場合を incomplete control と定義した。

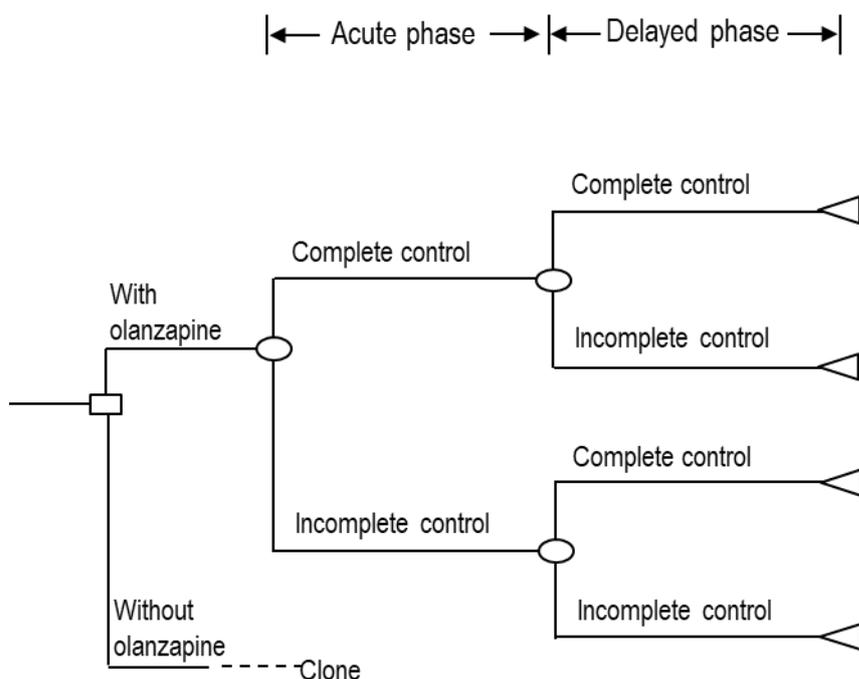


Fig. 4 Decision-analytic model for cost-utility analysis

The decision tree shows the four possible health states that a model patient can experience after receiving an antiemetic regimen. Olanzapine-containing regimen comprised dexamethasone, palonosetron, aprepitant, and olanzapine.

2. 効用値、移行確率

健康状態の効果指標には QALY を用いた。モデルに含めた効用値および健康状態を取る確率を **Table 4** に示す。各レジメンにおける獲得 QALYs は、急性期と遅発期の健康状態の確率を基に積算した。日本において費用対効果分析を行う場合、効用値は選考に基づく尺度 (preference-based measure: PBM) により測定したものをを用いることが原則とされており¹³⁾、イギリスの NICE では EQ-5D により測定された効用値を用いることが推奨されている^{48, 49)}。これらの理由から、日本で EQ-5D により効用値を測定した Hirose らの報告を基に、complete control の効用値を 0.827、incomplete control の効用値を 0.605 に設定した⁵⁰⁾。Hirose らは外来化学療法を受ける患者を対象に、EQ-5D-5L を用いて効用値を測定しており、外来化学療法を受ける患者の効用値は 0.827 であり、grade2 以上の悪心が出現した場合

の効用値は0.605であったことを報告している。眠気が出現した場合は、Hashimotoらの報告に基づき、効用値が0.090低下するものとした⁵¹⁾。Hashimotoらは、2型糖尿病患者を対象に、睡眠障害とQOLの関連をEQ-5D-5Lを用いて評価しており、日中の眠気がある患者の効用値は0.73、日中の眠気がない患者の効用値は0.82と報告している。2型糖尿病患者を対象にしたHashimotoらの報告の効用値を引用した理由は、がん患者の眠気とQOLの関連をEQ-5Dで評価した報告がなかったためである。J-FORCE試験ではolanzapine群で有意に眠気の発現率が高かったものの、日中の眠気の発現率が高かったのは1日目のみであると報告されているため³⁷⁾、眠気により効用値が低下するのは1日目のみとした。各健康状態を取る確率および眠気の発現率は、J-FORCE試験の結果を基に設定し、各レジメンにおける5日間のQALYの総和は、以下の式で算出した。

$$QALY = ([PCA * UCC + (1 - PCA) * UIC]) * 1d + [PCD * UCC + (1 - PCD) * UIC] * 4d - PD * DUD * 1d / 365d$$

DUD: disutility due to drowsiness; PCA: the probability of complete control in the acute phase; PCD: the probability of complete control in delayed phase; PD: the probability of drowsiness; UCC: utility value of complete control; UIC: utility value of incomplete control; d: Day.

Table 4 Utility values for model patient's outcomes and health state probabilities in the model

Parameters	Base case (Range for one-way sensitivity analysis)	Distribution type for PSA	Reference
Utility weight			
Complete control	0.827 (0.816 - 0.837)	Beta (Mean = 0.827, SE = 0.006)	Hirose et al. ⁵⁰⁾
Incomplete control	0.605 (0.454 - 0.756)	Beta (Mean = 0.222, SE = 0.077)	Hirose et al. ⁵⁰⁾
Disutility due to drowsiness	0.090 (0.050 - 0.120)	Beta (Mean = 0.090, SE = 20% of base case)	Hashimoto et al. ⁵¹⁾
Probabilities			
Complete control in acute phase in olanzapine regimen	0.941 (0.911 - 0.963)	Beta ($\alpha = 333, \beta = 21$)	J-FORCE study ³⁷⁾
Complete control in acute phase in non-olanzapine regimen	0.880 (0.842 - 0.912)	Beta ($\alpha = 309, \beta = 42$)	J-FORCE study ³⁷⁾
Complete control in delayed phase in olanzapine regimen	0.780 (0.733 - 0.822)	Beta ($\alpha = 276, \beta = 78$)	J-FORCE study ³⁷⁾
Complete control in delayed phase in non-olanzapine regimen	0.635 (0.583 - 0.686)	Beta ($\alpha = 223, \beta = 128$)	J-FORCE study ³⁷⁾
Drowsiness in olanzapine regimen	0.430 (0.380 - 0.480)	Beta ($\alpha = 153, \beta = 202$)	J-FORCE study ³⁷⁾
Drowsiness in non-olanzapine regimen	0.330 (0.280 - 0.380)	Beta ($\alpha = 116, \beta = 235$)	J-FORCE study ³⁷⁾

PSA: probabilistic sensitivity analysis

3. 費用

モデルに含めた費用は、予防的制吐療法および救済治療に用いる薬剤費である。後述の通り日本の保険支払者の立場から分析を行っているため、間接費用はモデルに含めなかった。薬価は2021年の薬価を採用し、aprepitantとpalonosetronは後発品が発売されているため、後発品の薬価を設定した (Table 5)。Olanzapineも後発品が発売されているが、先発品で費用対効果が高いことを明らかにするため、ベースケース分析におけるolanzapineの薬価は先発品の薬価に設定し、併せて後発品の薬価でも分析を行った。救済治療の費用は急性期でincomplete controlの場合、遅発期の状態にかかわらず833.8円に設定した。急性期でcomplete controlを達成したが、遅発期でincomplete controlの場合は、286.5円に設定した。これらの

救済治療費用は、palonosetron と granisetron の制吐効果を比較した TRIPLE 試験⁵²⁾において、palonosetron の費用対効果を検証した Shimizu らの報告⁵³⁾に基づき設定した。なお、J-FORCE 試験は入院下で実施された試験であり、さらに本研究の分析期間は 5 日間と短いため、追加の入院費用はモデルに含めなかった。各レジメンの 5 日間の費用の合計は以下の式により算出した。

$$\text{Cost} = \text{CAR} + (1 - \text{PCA}) * \text{CRA} + \text{PCA} * (1 - \text{PCD}) * \text{CRD}$$

CAR: Cost of prophylactic antiemetic regimen; CRA: Cost of rescue treatments in complete control in the acute phase; CRD: Cost of rescue treatments complete control in the acute phase but incomplete control in the delayed phase.

Table 5 Costs of drugs and rescue treatment

Study drug costs	Cost (JPY) (Range for one-way sensitivity analysis)	Distribution type for PSA	Reference
Olanzapine 5.0 mg (oral)	150.4 (28.9 - 150.4)	Did not vary	NHI price list in 2021
Aprepitant 125 mg (oral)	1,659.4	Did not vary	NHI price list in 2021
Aprepitant 80 mg (oral)	1,125.0	Did not vary	NHI price list in 2021
Palonosetron 0.75 mg (intravenous)	5,349.0	Did not vary	NHI price list in 2021
Dexamethasone 4.0 mg (oral)	29.9	Did not vary	NHI price list in 2021
Non-olanzapine regimen (APR + PALO + DEX)	9,527.5	Did not vary	NHI price list in 2021
Olanzapine regimen (OLA + APR + PALO + DEX)	10,129.1 (9643.1 - 10129.1)	Did not vary	NHI price list in 2021
Rescue treatments (IC for acute phase)	833.8 (167.1 - 1500.5)	Normal (Mean = 833.8, SE = 340.1)	Shimizu et al. ⁵³⁾
Rescue treatments (CC for acute phase, IC for delayed phase)	286.5 (97.3 - 475.7)	Normal (Mean = 286.5, SE = 96.5)	Shimizu et al. ⁵³⁾

Non-olanzapine regimen comprised 12 mg Dexamethasone on Day 1 and 8 mg on Days 2-4, 0.75 mg palonosetron on Day 1, 125 mg aprepitant on Day 1 and 80 mg on Days 2 and 3. APR: aprepitant; CC: complete control; CI: confidence interval; DEX: dexamethasone; IC: incomplete control; JPY: Japanese Yen; NHI: National Health Insurance; OLA: olanzapine; PALO: palonosetron; PSA: probabilistic sensitivity analysis

3. ベースケース分析

主要評価項目は各群の期待費用と獲得 QALY とし、日本の保険支払者の立場で費用効用分析を行った。分析期間は 5 日間に設定し、分析期間が 1 年未満であるため、割引は適用しなかった。解析には、TreeAge[®] Pro 2019 (TreeAge Software Inc. Williamstown, MA, USA) を使用し、以下の式により ICER を算出した。

$$\text{ICER (円/QALY)} = (\text{cost of olanzapine regimen} - \text{cost of non-olanzapine regimen}) / (\text{the QALYs of olanzapine regimen} - \text{the QALYs of non-olanzapine regimen})$$

支払い意思額の上限 (willingness-to-pay: WTP) は Shiroiwa らの報告⁵⁴⁾を基に、500 万円/QALY に設定した。ベースケース分析では、olanzapine は先発品の薬価で ICER を算出するとともに、後発品の薬価でも ICER を算出した。

4. 一元感度分析

各パラメータが結果に与える影響の大きさを評価するため、一元感度分析を行った。Olanlanzapine の薬価は後発品の薬価である 28.9 円から、先発品の薬価である 150.4 円の範囲で変動させた。救済治療に掛かる費用は正規分布を仮定し、Shimizu らが報告⁵³⁾した費用を基に、以下の式で算出した 95% CI の範囲で変動させた。

$$95\% \text{ CI} = \text{Mean} \pm 1.96 \times \frac{\text{SD}}{\sqrt{n}} \quad (\text{SD: standard deviation; n: sample size})$$

各健康状態を取る確率、眠気の発現率、眠気による効用値低下は 95% CI の範囲で変動させた。Complete control と incomplete control の効用値については、ベータ分布を仮定した時の 95% CI の範囲で変動させた。ベータ分布の 95% CI は以下の式で標準誤差 (standard error: SE) を算出したのち、EZR⁵⁵⁾により算出した。EZR は R および R コマンダーの機能を拡張した統計ソフトウェアである。

$$\text{SE} = \sqrt{\text{Mean}(1 - \text{Mean})/n} \quad (\text{SE: standard error; n: sample size})$$

効用値にベータ分布を適用した理由は、効用値が 0 から 1 の値を取ること（理論的には 0 未満の値も取りうるが、ほとんど取りえない）、医療経済分析において効用値の分布に広く用いられているためである⁵⁶⁾。さらに、ICER と WTP が等しくなる olanzapine の薬価を算出するため、閾値分析を行った。一元感度分析で ICER が WTP を上回ったパラメータについても、ICER が WTP と等しくなる値を算出した。

5. 確率的感度分析

ベースケース分析で得られた結果の頑健性を評価するため、モンテカルロシミュレーションによる 10,000 回のサンプリングを行い、確率的感度分析を行った。各パラメータの分布の種類は **Table 4, 5** に示した。効用値と各健康状態を取る確率はベータ分布を適用した。ベータ分布は 0 から 1 の値を取りうる分布の一つであり、平均値と標準偏差 (standard deviation: SD) は以下の式により算出される。

$$\text{Mean} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}, \text{SD} = \sqrt{\frac{\alpha\beta}{(\alpha + \beta)^2 (\alpha + \beta + 1)}} \quad (\alpha: \text{number of events}; \beta: \text{number of non-events})$$

効用値については、母集団平均を変動させるため、SE をベータ分布の SD に代入した。眠気による効用値低下の SE は、既報⁵¹⁾で SD と SE が報告されていないため、ベースケースの 20%と仮定した。

第3節 結果

1. ベースケース分析

ベースケース分析における期待費用は、olanzapine レジメンで 10,238 円、非 olanzapine レジメンで 9,719 円であった。獲得 QALYs は olanzapine レジメンで 0.01065 QALYs、非 olanzapine レジメンで 0.01029 QALYs であった。非 olanzapine レジメンに対する olanzapine レジメンの増分費用は 519 円、増分 QALYs は 0.00036 QALYs であり、ICER は 1,428,675 円/QALY と算出された。この値は WTP を下回っており、ベースケース分析において、olanzapine レジメンは非 olanzapine レジメンと比較して費用対効果が高かった。後発品の olanzapine を使用した場合、olanzapine レジメンの期待費用は 9,752 円、ICER は 90,059 円/QALY と算出された。

2. 一元感度分析

一元感度分析の結果として、ICER に与える影響度の高いものから順に並べたトルネードダイアグラムを **Fig. 5** に示す。最も ICER に与える影響の大きいパラメータは incomplete control の効用値であり、次いで olanzapine の薬価、非 olanzapine レジメンの遅発期の complete control 率、olanzapine レジメンの遅発期の complete control 率、の順であった。閾値分析では、ICER と WTP が等しくなる olanzapine 5 mg あたりの薬価は 475 円であった。一元感度分析の変動範囲内で ICER が WTP を上回ったパラメータは incomplete control の効用値であり、この値が 0.754 の時に ICER と WTP が等しくなった。

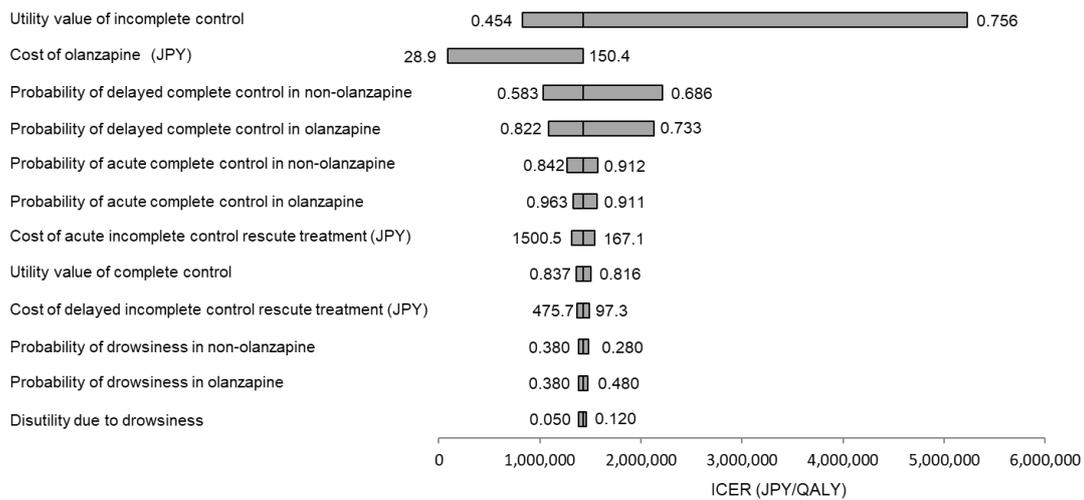


Fig. 5. The result of one-way sensitivity analysis

One-way sensitivity analysis represents the influence of each parameter on the model. ICER, incremental cost-effectiveness ratio; JPY: Japanese Yen; QALY, quality-adjusted life-year.

3. 確率的感度分析

確率的感度分析の結果を **Fig. 6** の scatter plot に示す。Scatter plot では、ICER が WTP の直線を下回り、かつ増分 QALYs が正の値を取る部分にプロットされる確率は 96.2%であった。費用対効果受容曲線 (**Fig. 7**) でこの確率は、WTP の閾値を 150 万円に設定した場合に、olanzapine と非 olanzapine レジメンでほぼ等しくなった。

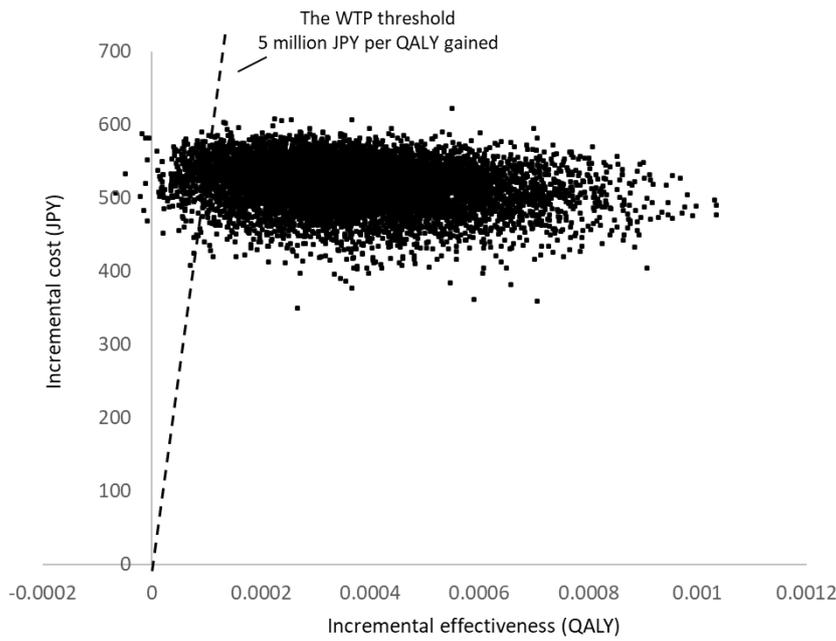


Fig. 6 Scatter plot showing results of probabilistic sensitivity analysis

In the Scatter plot, a point that exists to the lower right of the WTP threshold and has positive incremental effectiveness is cost-effective. ICER, incremental cost-effectiveness ratio; JPY, Japanese Yen, QALY, quality-adjusted life year; WTP, willingness-to-pay

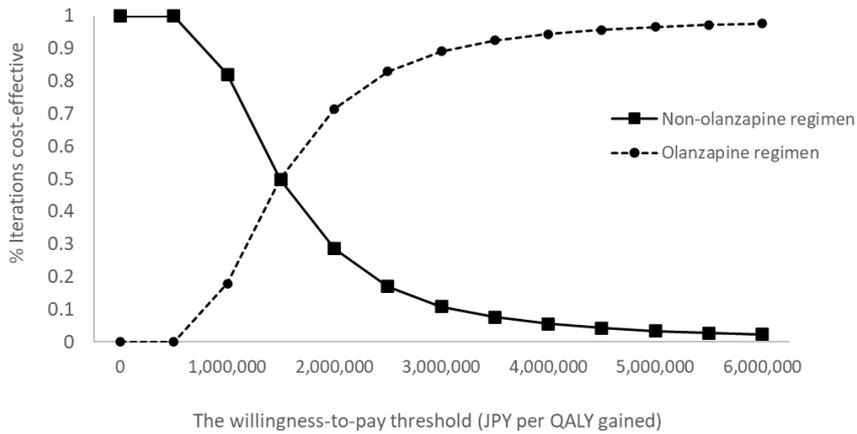


Fig. 7 Cost-effectiveness acceptability curve

JPY, Japanese Yen, QALY, quality-adjusted life year; WTP, willingness-to-pay

第4節 考 察

本研究は、4 剤併用制吐療法における olanzapine の費用対効果を初めて評価した報告である。olanzapine の薬価は先発品、後発品にかかわらず高い費用対効果が示されたことから、4 剤併用制吐療法における olanzapine の費用対効果は高いと考えられる。過去の報告と最も大きな違いは、効用値が日本人集団の EQ-5D に基づいていることである。そのため、ベースケース分析における incomplete control の効用値は 0.605 に設定されており、過去の多くの研究で設定された効用値 (0.20 または 0.27) と比較して高い値である⁴¹⁻⁴⁶⁾。効用値は、国、疾患、測定に用いる尺度によって大きく異なることが報告されている^{57,58)}。過去の報告で使用された 0.20 や 0.27 という値は、悪心のみの visual analogue scale (VAS) で評価されており、複数の項目で総合的に QOL を評価する EQ-5D、Health Utilities Index-8 (HUI-8)、Short form 6 dimension (SF-6D) 等と評価方法が大きく異なる。そのため、VAS で評価した効用値を用いて解析した場合、incomplete control の効用値が過小評価され、増分 QALYs が過大評価される可能性がある。Chanthawong らは、2 剤併用制吐療法 (dexamethasone、第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬) と比較して、olanzapine 追加により QALY が 0.0022-0.0026 増加したと報告するとともに、シンガポールでは、3 剤併用制吐療法 (dexamethasone、第一世代 5-HT₃ 受容体拮抗薬、aprepitant) において、aprepitant を olanzapine に変更した場合、増分 QALYs は 0.0005 QALYs と報告している⁴⁶⁾。日本では、aprepitant と palonosetron の費用対効果を検討した報告が複数ある⁴³⁻⁴⁵⁾。Kashiwa らは、日本で実施された TRIPLE 試験⁵²⁾の結果に基づき、cisplatin を含む HEC レジメンにおける palonosetron の費用対効果を報告しており、palonosetron の増分 QALYs は 0.000645 QALYs と報告している⁴³⁾。Tsukiyama らは aprepitant の増分 QALYs は 0.016 QALYs と報告している⁴⁵⁾。これ

らの先行研究と比較して、本研究の増分 QALYs は 0.00036 QALYs と小さかった。これは incomplete control の効用値を高く設定していることに起因すると考えられる。イギリスの NICE では、費用対効果分析時の効用値の測定に、多くの患者で検証された指標である EQ-5D を用いることを推奨している^{48, 49)}。日本の中央社会保険医療協議会のガイドラインでは、費用対効果分析は EQ-5D、HUI-8、SF-6D 等の PBM を用いて測定された効用値を使用することを推奨している¹³⁾。また、EQ-5D は、日本で効用値にスコア化するアルゴリズムが開発されている指標の一つである。これらの理由から、本研究で日本人を対象に EQ-5D で測定された効用値を用いたことは妥当であると考えられる。

Chow らは、アメリカの薬価に基づき、olanzapine レジメンが非 olanzapine と比較して dominant (費用が安く、効果が高い) ことを報告している⁴⁷⁾。Chow らは 1997 年から 2002 年にかけてアメリカで実施された Shih らの報告⁵⁹⁾に基づき、制御不能な CINV の費用を 1,883 USD に設定したが、この費用は本研究の救済治療費と大きく異なっている。Shih らの報告は、1997 年から 2002 年の Medstat MarketScan Health and Productivity Management のデータベース (アメリカの約 45 の大企業と 100 以上の保険者から収集した全米規模のデータベース) に基づいて、1 ヶ月あたりの救済治療に掛かる費用を算出している。費用の詳細は記載されていないが、日本とアメリカで医療費が大きく異なること、アメリカで aprepitant と palonosetron が発売される前のデータであることが、日本の費用と大きく異なる理由と考えられる。日本において Hamada らは、CINV を経験した患者 1 コースあたり 170 USD の追加費用が掛かると報告している⁶⁰⁾。しかし、Hamada らの報告は aprepitant や palonosetron が日本で発売される前の 2005 年から 2007 年のデータであること、追加費用の大半が薬剤費であり、当時と使用される制吐薬が大きく異なること、追加費用は cisplatin 1 コースあたりの費用であり、本研究の分析期

間である5日間と異なることから、本研究では Hamada らが報告した費用を引用しなかった。本研究の救済治療費は Shimizu らの報告⁵³⁾を基に設定したが、TRIPLE 試験の実施時期は2011年から2012年であり、granisetron、palonosetron、olanzapine、aprepitant の後発品が発売されている現在では、Shimizu らの報告に比べ救済治療費が低くなっていることが予想される。しかし、一元感度分析において救済治療費の影響は小さく、ベースケース分析では救済治療費が小さい場合でも、ICER は WTP を十分に下回っていることから、救済治療費が結果に与える影響は小さいと考えられる。

Chanthawong らと Chow らの報告^{46,47)}では、olanzapine の有害事象をモデルに含めておらず、本研究では眠気による効用値低下の影響を考慮したが、結果に与える影響は小さかった。また、本研究における眠気の効用値はがん患者ではなく、日本人の2型糖尿病患者の効用値に基づいている。しかし、一元感度分析で眠気の発現率と眠気による効用値低下が結果に与える影響は小さかったため、2型糖尿病患者の効用値を引用したことが本研究に与える影響も小さいと考えられる。また、J-FORCE 試験において最も頻度の高い有害事象である眠気が結果に与える影響が小さかったことから、眠気以外の有害事象が結果に与える影響も小さいと考えられる。制吐薬の使用は、麻痺性イレウスなどの薬剤性有害事象による入院を引き起こす可能性があり、J-FORCE 試験では、355例中1例に grade3 の便秘が報告されている³⁷⁾。しかし、その頻度は非常に低く、本研究は入院条件で解析を行っているため、有害事象による追加の入院費を含めていないことの影響は小さいと考えられる。

本研究の限界として以下の点が挙げられる。はじめに、効用値は J-FORCE 試験で測定された値でないことが挙げられる。また、J-FORCE 試験は入院患者を対象としているが、本研究で引用した Hirose らの報告は外来患者を対象としている。

しかし、効用値の設定は、先行研究のような海外の VAS で測定された値ではなく、国内外のガイドラインで推奨されている日本で測定された EQ-5D に基づいていることから、得られた結果の信頼性は高いと考えている。また、J-FORCE 試験に参加した患者の 95%以上は ECOG-PS が 0 または 1 であり、全身状態は良好であった。J-FORCE 試験を入院下で実施した理由は、有効性と安全性を評価するためであると考えられる。効用値が ICER に大きな影響を与えるという本研究の知見からは、臨床試験で直接評価された効用値を設定することが理想的であるものの、外来患者から得られた効用値を引用したことは、一定の妥当性があると考えられる。二つ目に、感度分析における complete control の効用値の変動幅が狭い可能性がある。変動幅が狭い理由は、Hirose らの研究が患者数 1,008 名、QOL 調査数 4,695 件 (grade2 以上の悪心出現は 40 件) の大規模調査であり、95% CI が狭い範囲で算出されているためである。しかし、効用値はがんの種類や人種によって異なることが報告されており⁵⁷⁾、単一の研究を基に効用値を変動させた場合、不確実性が過小評価される可能性がある。しかし、ICER に影響を与えるのは complete control と incomplete control の効用値の差であり、incomplete control の効用値は十分に広い範囲に設定されていたと考えられる。さらに、確率的感度分析では、incomplete control の効用値の変動幅が広いにもかかわらず、ICER が WTP を下回る確率は 96.2%と高いことが示された。したがって、complete control の効用値の変動幅が小さいことが、本研究の結論に与える影響は小さいと考えられる。三つ目に、本研究は入院条件での分析であることが挙げられる。外来で CINV が発現した場合、追加の通院・入院費用が発生する可能性がある。実際、これらの影響を考慮した Tsukiyama らの報告では、aprepitant の費用対効果は入院より外来で高いと報告している⁴⁴⁾。さらに、CINV の制御により追加の通院機会を減らすことができれば、欠勤による生産性の低下や通院費用の削減など、間接費用の面でも

メリットがある。これらの観点から、入院条件で優れた費用対効果を示した **olanzapine** は、外来ではさらに費用対効果が高いと考えられる。四つ目に、分析期間が 5 日間と短いことが挙げられる。分析期間を 5 日間とした理由は、予防的制吐療法が長期的な QOL 改善や生存期間の延長につながるということが証明されていないことに加えて、J-FORCE 試験を含む臨床試験における **olanzapine** の有効性は、最初のコースの 5 日間のみで評価されているためである³⁶⁻⁴⁰⁾。CINV 予防により長期的な QOL が改善されるのであれば、獲得 QALYs は本研究の結果よりも大きくなるが、**olanzapine** の費用対効果が高いという結論に変わりはない。今後、CINV が長期的な QOL に与える影響が明らかになることが期待される。

本章の結論として、cisplatin 含有 HEC を受ける日本人患者に対する 4 剤併用制吐療法において、**olanzapine** の費用対効果が高く、**olanzapine 5 mg** あたりの薬価が 475 円以下であれば、費用対効果が高いことを明らかにした。したがって、4 剤併用制吐療法における **olanzapine** は制吐効果のみならず、医療経済学的にも優れた薬剤であると考えられる。

第3章 Ramucirumab、docetaxel 併用療法を受ける日本人非小細胞肺がん患者における pegfilgrastim の費用対効果

第1節 緒言

FN はがん化学療法における最も深刻な有害事象の一つであり、致命的となりうるため、可能な限り回避する必要がある。G-CSF は感染および FN リスクを軽減させることが示されており^{61,62}、FN リスクの高いレジメンでは G-CSF の予防投与が推奨されている。FN のリスク因子は、患者関連因子と治療関連因子に大別され、患者関連因子には、高齢 (65 歳以上)、performance status の低下、進行がん等がある⁶³⁻⁶⁵。治療関連因子は、レジメン毎の FN 発症率で評価される。ASCO⁶³、NCCN⁶⁴、ESMO⁶⁵のガイドラインでは、FN リスクが 20%以上のレジメンでは G-CSF による FN の一次予防を推奨しており、日本癌治療学会のガイドライン⁶⁶でも同様である。Peg-G は filgrastim の N 末端を polyethylene glycol 化した製剤であり、長い消失半減期を有する。Peg-G と filgrastim の有効性を比較した試験のメタアナリシスでは、Peg-G の方が有効性が高い可能性が示されている⁶¹。Peg-G は、日本では 3.6 mg の用量で承認されており、単回投与で済む利便性から、FN リスクが高いレジメンの一次予防に広く使用されている。

進行期の非小細胞肺がん (non-small cell lung cancer: NSCLC) において、ramucirumab、docetaxel 併用療法 (RAM+DTX) は、platinum 抵抗性患者に対する有効性が示されている⁶⁷⁻⁶⁹。日本では、NSCLC 患者に対する ramucirumab は、docetaxel との併用で保険適用が認められており、日本肺癌学会は、ramucirumab の適応となる ECOG-PS が 0 または 1 の患者に対する二次化学療法として、RAM+DTX を推奨している⁷⁰。一方、FN は RAM+DTX における用量制限毒性の

一つであり、国際第 III 相試験 (REVEL 試験)⁶⁷⁾ では、docetaxel の投与量は 75 mg/m² に設定されたが、サブグループ解析で東アジア人における FN 発症率は 43.8%と高いことが報告された⁶⁹⁾。このため、日本で実施された第 II 相試験⁶⁸⁾では、docetaxel の投与量は 60 mg/m²に減量されたものの、FN 発症率は 34.2%と高い点は変わらなかった。以上のことから、日本で RAM+DTX を行う場合は、Peg-G による一次予防が広く行われている。RAM+DTX のような FN リスクの高いレジメンにおいて、G-CSF による FN 予防は非常に重要であるが、費用対効果を考慮して使用する必要がある。

G-CSF は高額な薬剤であるため、FN リスクの低いレジメンでの一律投与は推奨されていない⁶⁶⁾。Peg-G は G-CSF の中でも特に高額であり、日本での薬価は 108,635 円 (1,017 USD) である。近年、Peg-G の費用対効果については複数報告されているが、結果はがん種や検討条件によって異なっている⁷¹⁻⁷⁸⁾。Peg-G の費用対効果に関する研究の多くは、悪性リンパ腫や早期乳がんなど治癒を見込める可能性が高いがん種を対象としており、これらの研究では、G-CSF が治療強度を維持することによって生存期間を延長させるという仮定に基づいている。一方、進行・再発期の緩和的化学療法における Peg-G の費用対効果について検討した報告はほとんどない。Ichimura らは、食道がん患者に対する docetaxel、cisplatin、5-fluorouracil 併用療法において、Peg-G による FN 一次予防は、予防投与を行わない場合と比較して費用対効果が低いと報告している⁷⁵⁾。しかし、この報告では FN 関連死亡の影響を考慮しておらず、分析期間は 28 日間と短期間であった。一方、近年、複数の研究で G-CSF による FN 予防が感染関連死亡を減少させることが報告されている。13 の研究を対象とした Clark らのメタアナリシスでは、G-CSF の予防投与により、感染関連死亡率を有意に低下 (オッズ比 0.51、95% CI 0.26-1.00) させることが報告されている⁶²⁾。さらに、固形がんおよびリンパ腫患者 3,493 人

を含む 17 のランダム化比較試験のシステマティック・レビューでは、G-CSF の一次予防により、感染関連死亡 (相対リスク 0.55、95% CI 0.30-0.90) および化学療法中の早期死亡 (相対リスク 0.60、95% CI 0.43-0.83) のリスクが減少することが報告されている⁷⁹⁾。これらの背景から、FN 関連死亡を考慮し、かつ長期間の分析が望ましいと考えられる。そこで、日本において RAM+DTX を受ける NSCLC 患者に対する Peg-G の費用対効果について、FN 関連死亡を含めた長期間のモデル分析を実施した。

第2節 方法

1. 分析モデル

分析モデルは、TreeAge[®] Pro 2020 (TreeAge Software Inc. Williamstown, MA, USA) を用いて、**Fig. 8** に示す判断分析モデルを作成した。分析期間は生涯とし、日本の保険支払者の立場から費用効用分析を行った。モデル患者は platinum 抵抗性となり、外来で RAM+DTX を受ける NSCLC 患者とし、Peg-G による FN 一次予防を行う場合 (Peg-G 群) と、G-CSF による予防投与を行わない場合 (予防投与なし群) の二つの治療戦略について、期待費用および獲得 QALYs を算出した。比較対象として予防投与なしを選択した根拠は、日本では RAM+DTX の大半が外来で実施されるため、連日投与が必要な G-CSF を使用する機会がほとんどないためである。モデル患者はまず、JVCG 試験⁶⁸⁾で実施された施行サイクル数の中央値である、4 サイクルの RAM+DTX を投与される。JVCG 試験は日本で実施された第 II 相試験であり、主な適格基準は、platinum 不耐または抵抗性、tyrosine kinase 阻害薬の投与歴なし、年齢 20 歳以上、ECOG-PS が 0 または 1、である。RAM+DTX の投与量は ramucirumab 10 mg/kg、docetaxel 60 mg/m² であり、1 サイクルの長さは 21 日間である。モデル患者は必ずしも JVCG 試験の適格基準を満たさないが、同等の有効性が得られると仮定した。判断分析モデルの最初の分岐点では、Peg-G による FN 一次予防投与、または G-CSF による予防投与なしが選択される。各群において一定の確率で FN を発症し、FN を発症した患者は、一定の確率で FN 関連入院および FN 関連死亡を起こす。各サイクルで生存した患者は次のサイクルに進み、最大 4 サイクルの化学療法を繰り返したのち、1 年間進行期の状態で生存すると仮定する。進行期の生存期間を 1 年間とした根拠は、JVCG 試験および REVEL 試験における RAM+DTX 群の OS 中央値がそれぞれ 15.15 ヶ月および 15.44

ヶ月であり^{67,68)}、RAM+DTX を4 サイクル施行後の生存期間が約1年間と予想されたためである。

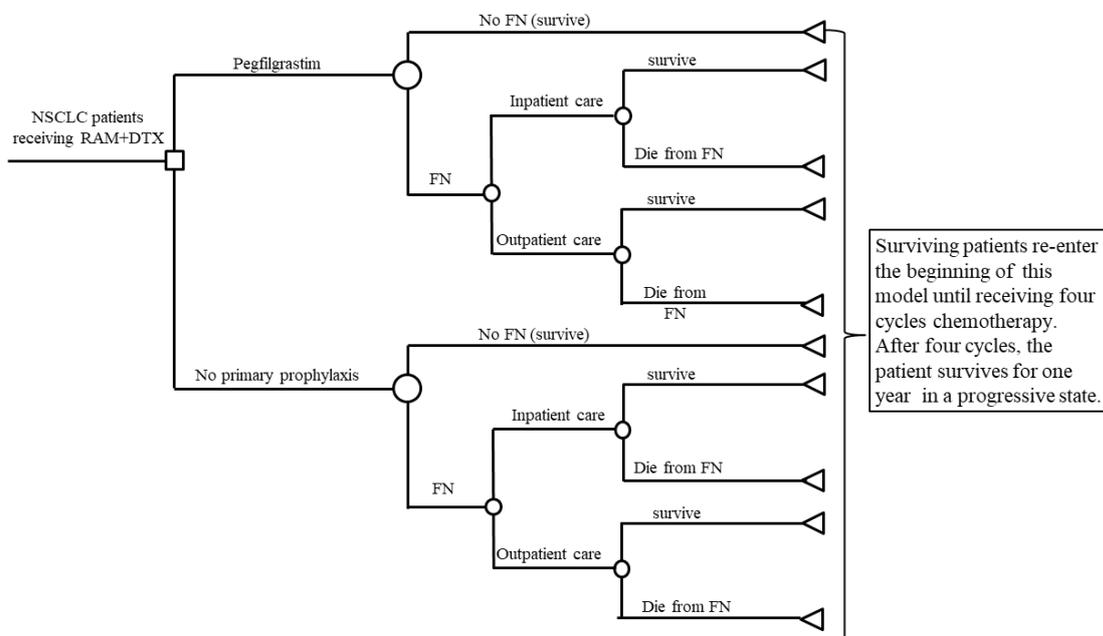


Fig. 8 Decision-analytic model for cost-utility analysis

DTX, docetaxel; FN, febrile neutropenia; NSCLC, non-small cell lung cancer; RAM, ramucirumab

2. FN、FN 関連入院、FN 関連死亡リスク

モデルに含めた確率は、Peg-G 群および予防投与なし群の FN 発症率、FN 関連入院および FN 関連死亡の確率である (Table 6)。JVCG 試験⁶⁸⁾に基づき、予防投与なし群の FN 発症率は 34.2% (26/76 例) とし、Peg-G 群の FN 発症率は、日本で実施された第 II 相試験に基づき、5.0% (1/20 例) に設定した⁸⁰⁾。FN の定義はガイドラインによって若干異なるが、これらの試験では、日本臨床腫瘍学会の定義に基づき、腋窩温 37.5°C 以上 (または口腔内温 38.0°C 以上) であり、かつ好中球数が 500 / μ L 未満または 48 時間以内に 500 / μ L 未満に減少すると予想される場合を FN と定義した⁸¹⁾。FN 発症時に入院する確率は、Weycker らの報告に基づき、Peg-G 群、予防投与なし群ともに 88.2% に設定した⁸²⁾。また、FN 関連死亡の確率

は、入院を要するか否かにかかわらず、Peg-G 使用群、予防投与なし群ともに 2.4% に設定した。Chan らは、固形がんやリンパ腫の患者に対して、FN 治療のために G-CSF を治療的に投与した場合の死亡率が 2.4%であると報告している⁸³⁾。予防投与なし群でも、FN を発症した場合は G-CSF を治療的に投与することが予想されるため、両群とも G-CSF を治療的に投与した場合の死亡率を設定した。

Table 6 Variables, DSA range, and distribution type for probabilistic analysis in the model

Parameters	Base case (DSA range)	Distribution type for probabilistic analysis	Reference
Utility weight			
Baseline utility	0.72 (0.70 - 0.74)	Beta (SE = 0.02)	Yang et al. ⁸⁴⁾
Disutility due to FN	0.47 (0.05 - 0.50)	Beta (SE = 20% of base-case)	Nafees et al. ⁸⁵⁾ Lathia et al. ⁷⁶⁾
Disutility in the progressive state	0.18 (0.14 - 0.22)	Beta (SE = 0.022)	Nafees et al. ⁸⁶⁾
Probabilities			
FN risk with no primary prophylaxis	0.342 (0.237 - 0.460)	Beta ($\alpha = 26, \beta = 50$)	Yoh et al. ⁶⁸⁾
FN risk with Peg-G	0.050 (0.001 - 0.249)	Beta ($\alpha = 1, \beta = 19$)	Kasahara et al. ⁸⁰⁾
Hospitalization risk at the incidence of FN	0.882 (0.782 - 0.991)	Beta (SE = 0.05)	Weycker et al. ⁸²⁾
FN related mortality risk	0.024 (0 - 0.112)	Triangular (Minimum = 0, Most likely = 0.024, Maximum = 0.112)	Fust et al. ⁷³⁾ Cupp et al. ⁸⁷⁾
Costs (USD)			
Pegfilgrastim 3.6 mg (per injection/cycle)	1,017 (712 - 1017)	Did not vary	NHI price list
FN hospitalization cost (per day)	207 (166 - 249)	Gamma (Mean = 207, SD = 20% of base-case)	DPC electronic score sheet
FN treatment cost for outpatient (per FN episode)	265 (212 - 318)	Gamma (Mean = 265, SD = 20% of base-case)	Weycker et al. ⁸²⁾
Monthly outpatient cost for the progressive state (Excluding the last three months)	329 (263 - 395)	Gamma (Mean = 329, SD = 20% of base-case)	Tsukiyama et al. ²¹⁾
Palliative care cost for the last three months	13,030 (8,120 - 18,970)	Gamma (Mean = 13,030, SD = 20% of base-case)	Morishima et al. ²⁴⁾
Others			
Treatment cycles of RAM+DTX	4.0 (2.0 - 8.0)	Gamma (Mean = 4.0, SD = 20% of base-case)	Yoh et al. ⁶⁸⁾
Length of stay in hospital for FN (days)	8.0 (6.4 - 9.6)	Gamma (Mean = 8.0, SD = 20% of base-case)	DPC electronic score sheet

DPC: diagnostic procedure combination, DSA: deterministic sensitivity analysis, DTX: docetaxel, FN: febrile neutropenia, NHI: National Health Insurance, Peg-G: pegfilgrastim, RAM: ramucirumab, SD: standard deviation, SE: standard error

3. 費用

モデルに含めた費用は、Peg-G の薬価、FN 治療費、進行期 1 ヶ月あたりの外来診療費 (死亡前 3 ヶ月を除く)、死亡前 3 ヶ月の緩和ケアに掛かる費用である。

化学療法期における Peg-G 以外の化学療法および支持療法に掛かる費用は、両群でほぼ同等と考えられるため、費用に含めなかった。また、死亡前 3 ヶ月の緩和ケアに掛かる費用は高額であることが報告されている²⁴⁾。そこで、RAM+DTX 終了後の進行期における 1 年間の生存期間において、最初の 9 ヶ月は 1 ヶ月あたり 329 USD、最後の 3 ヶ月は 13,030 USD の費用が掛かると仮定した。Peg-G の薬価は、2021 年の薬価に基づき、1 回 (1 サイクル) あたり 1,017 USD に設定した。FN 治療費は、DPC 点数表²⁷⁾から 1 日あたり 22,150 円に設定し、平均入院期間の 8 日間を乗じて、FN 1 エピソードあたり 177,200 円とした。DPC 点数表は、日本の厚生労働省が収集した臨床データに基づいて作成されており、対象となる疾患 1 日あたりの医療費および平均入院日数等を確認することができる。日本円で算出された費用は、経済協力開発機構が 2020 年に報告した為替レート (1 USD = 106.78 円) に基づいて USD に換算した。

4. 効用値

ベースラインの効用値は、日本人 NSCLC 患者で QOL を直接評価した研究がなかったため、二次化学療法を受ける NSCLC 患者の QOL を EQ-5D で評価した Yang らの報告に基づき 0.72 に設定した⁸⁴⁾。FN 発症時および進行期におけるベースラインからの効用値低下は、Nafees らの報告^{85, 86)}に基づき、FN 発症時は 0.47、進行期は 0.18 低下するものとした。Nafees らは、がん専門医またはがん専門看護師に対するインタビューにより、NSCLC 患者の QOL に対する健康状態や有害事象の影響を算出している。

5. ベースケース分析

Peg-G の費用対効果を評価するため、Peg-G 群の予防投与なし群に対する ICER を下記の式により算出した。

$$\text{ICER (USD/QALY)} = (\text{expected cost with Peg-G} - \text{expected cost without primary prophylaxis}) / (\text{the QALYs with Peg-G} - \text{the QALYs without primary prophylaxis})$$

WTP の閾値は Shiroiwa らの報告⁵⁴⁾に基づき、45,867 USD/QALY (500 万円/QALY) に設定した。分析期間が約 1 年間であるため、割引は適用しなかった。

6. 一元感度分析

モデルに投入した各パラメータを設定した範囲で変動させる一元感度分析により、各パラメータが結果に与える影響を評価した。パラメータの変動幅は、95% CI、SD、過去の報告を基に設定した。RAM+DTX の治療サイクル数は、95% CI を算出するための統計情報が不足していたため、2 サイクルから 8 サイクルの範囲で変動させた。Peg-G の薬価は、70%から 100%の範囲で変動させた。設定根拠は、日本では Peg-G のバイオシミラーは承認されていないが、日本におけるバイオシミラーの薬価は、一般的に先発品の約 70%に設定されるためである。FN 治療費、進行期 1 ヶ月あたりの外来診療費、FN の入院期間は、95% CI を算出するための統計情報が不足していたため、±20%の範囲で変動させた。死亡前 3 ヶ月の緩和ケアに掛かる費用は、四分位範囲のみ報告されていたため²⁴⁾、四分位範囲内で変動させた。FN 発症時の効用値低下の最大値は 0.50、最小値は 0.05 に設定した。最大値は複数の国の効用値を調査した Nafees らの報告において、効用値低下が最も大きかったイギリスの値に基づいており⁸⁵⁾、最小値は Lathia らが報告した変動範囲の下限值に基づいている⁷⁶⁾。ベースラインの効用値、進行期の効用値低下、FN 発症率、FN 発症時の入院率については、過去の報告^{68, 80, 82, 84, 86)}に基づき、95% CI を算出した。FN 関連死亡率については、Cupp らの報告⁸⁷⁾に基づき、最大値を 11.2%

とし、最小値は0%に設定した。一元感度分析の設定範囲内で ICER が WTP の閾値を下回るパラメータについては、ICER が WTP の閾値と等しくなる値を算出するため、閾値分析を行った。Peg-G の薬価、Peg-G 群および予防投与なし群の FN 発症率については、一元感度分析の結果にかかわらず、閾値分析を実施した。

7. 確率的感度分析

ベースケース分析で得られた結果の頑健性を評価するため、Table 6 に示す条件で各パラメータをサンプリングするモンテカルロシミュレーションにより、確率的感度分析を行った。サンプリング回数は 1,000 回とした。パラメータの変動範囲および確率分布は、過去の報告を参考にするか、信頼区間が示されていない場合は、妥当と考えられる値を設定した。FN 関連死亡率については、文献毎に値が大きく異なっており、結果に与える影響が大きいことが予想されたため、一元感度分析の変動範囲で三角分布により変動させた。

第3節 結果

1. ベースケース分析

ベースケース分析の結果を **Table 7** に示す。化学療法期間中に FN により死亡した患者は、Peg-G 群で 0.5%、予防投与なし群で 3.2%であった。期待費用は Peg-G 群で 20,275 USD、予防投与なし群で 17,493 USD であり、獲得 QALYs は Peg-G 群で 0.701 QALYs、予防投与なし群で 0.672 QALYs であった。Peg-G 群の予防投与なし群に対する増分費用は 2,782 USD、増分 QALYs は 0.029 QALYs であり、ICER は 97,519 USD/QALY と算出され、WTP の閾値を上回っていた。

Table 7 Base-case results

Strategy	Cost of chemotherapy phase (USD)	Cost of progressive state phase (USD)	Effectiveness of chemotherapy phase (QALYs)	Effectiveness of progressive state phase (QALYs)	Total cost (USD)	Total effectiveness (QALYs)	Incremental cost (USD)	Incremental effectiveness (QALYs)	ICER (USD/QALY)
No primary prophylaxis	2,021	15,472	0.150	0.522	17,493	0.672	Reference	Reference	Reference
Pegfilgrastim	4,361	15,914	0.163	0.538	20,275	0.701	2,758	0.029	97,519

The cost of chemotherapy and supportive care other than Peg-G during the chemotherapy phase were not included because they were considered equal in both groups. ICER: incremental cost-effectiveness ratio, QALY: quality-adjusted life year

2. 一元感度分析

ICER に与える影響の大きいパラメータから順に並べたトルネードダイアグラムの結果を **Fig. 9** に示す。ICER に与える影響が最も大きかったパラメータは Peg-G 群の FN 発症率であり、次いで FN 関連死亡率、予防投与なし群の FN 発症率、FN 発症時の効用値低下、Peg-G の薬価、FN 発症時の入院期間、1 日あたり

の FN 入院費用、FN 発症時の入院率、死亡前 3 ヶ月の緩和ケアに掛かる費用、進行期の効用値低下、RAM+DTX の治療サイクル数、ベースラインの効用値、進行期 1 ヶ月あたりの外来診療費、外来における FN 治療費用となった。一元感度分析の範囲内で ICER が WTP の閾値を下回るパラメータはなかった。閾値分析では、予防投与なし群の FN 発症率が 51%以上、Peg-G の薬価が 649 USD 以下の場合に、ICER が WTP の閾値を下回っていた。Peg-G 群の FN 発症率は 0%の場合でも、WTP の閾値を下回らなかった。

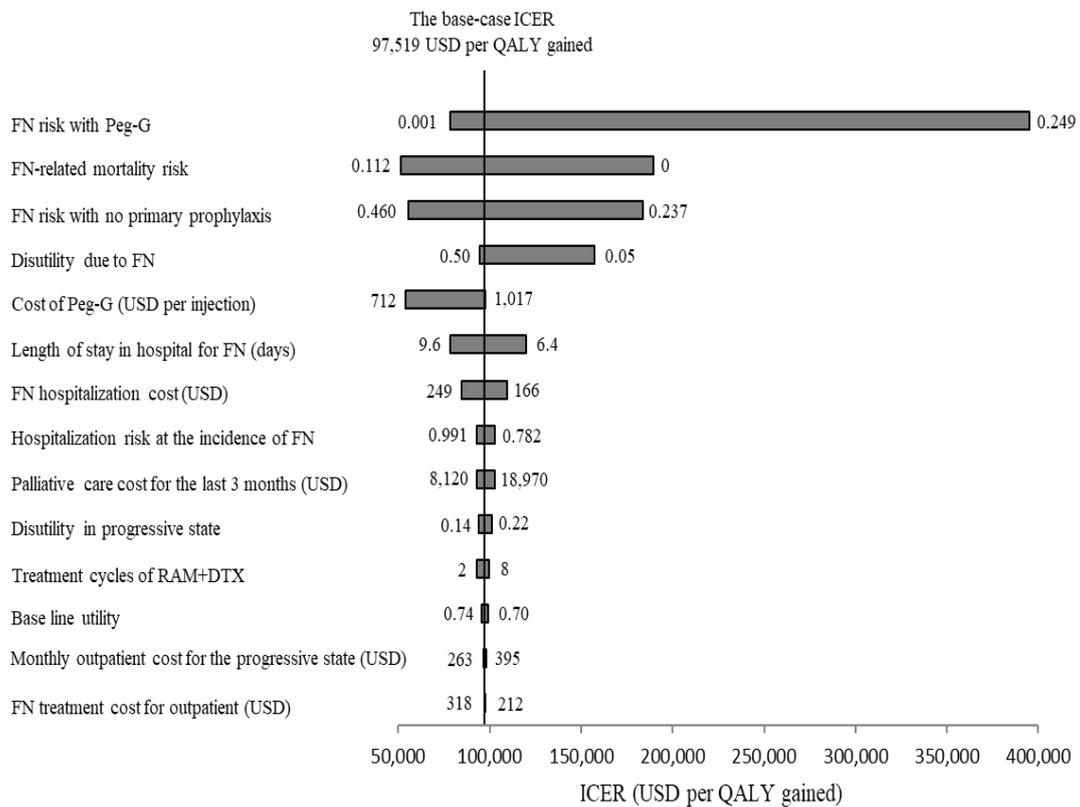


Fig. 9 Results of deterministic sensitivity analysis

DTX, docetaxel; FN, febrile neutropenia; ICER, incremental cost-effectiveness ratio; Peg-G, pegfilgrastim; QALY, quality-adjusted life year; RAM, ramucirumab; WTP, willingness to pay. The vertical axis represents the base-case ICER, horizontal bars represent the difference between the base-case ICER and ICER generated when the model was run using the high and low values of the plausible range, and the entire length of each horizontal bar represents the magnitude of variation in the cost-effectiveness results.

3. 確率的感度分析

確率的感度分析の結果、ICER が WTP の閾値を下回る確率は 9.1%であった。また、費用対効果受容曲線 (Fig. 10) より、WTP の閾値を 75,200 USD に設定した場合、Peg-G 群と予防投与なし群の費用対効果がほぼ等しくなった。

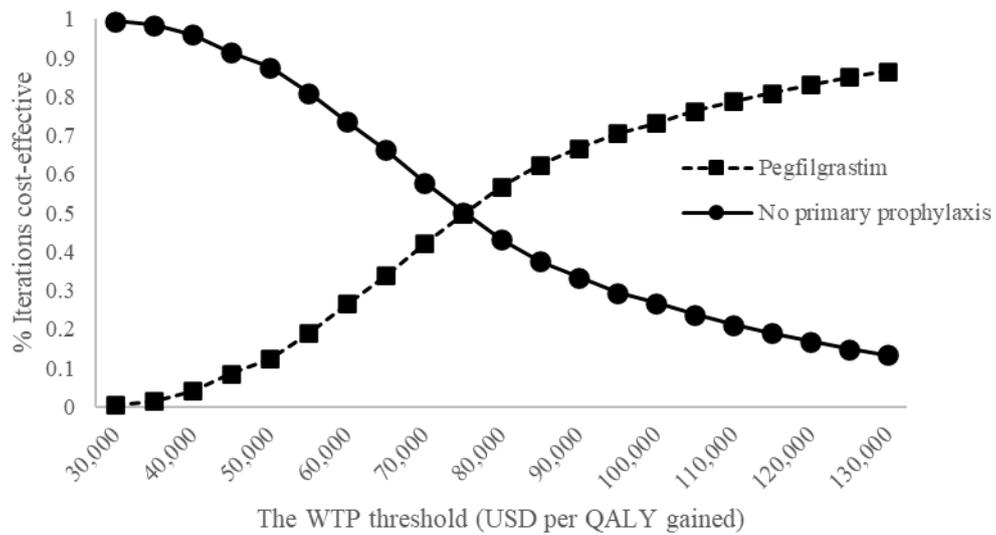


Fig. 10 Cost-effectiveness acceptability curve

QALY, quality-adjusted life year; WTP, willingness-to-pay

第4節 考 察

本研究は、RAM+DTX を受ける NSCLC 患者における Peg-G の費用対効果を初めて評価した報告である。FN 関連死亡の影響を考慮し、さらに分析期間を生涯に設定したにもかかわらず、ICER が設定した WTP の閾値 (45,867 USD/QALY) を上回ったことから、RAM+DTX を受ける日本人 NSCLC 患者における Peg-G の費用対効果が低い可能性が示された。Peg-G の費用対効果を評価した過去の報告には、FN 関連死亡の影響を評価していないものもあったが^{75, 76)}、近年では、複数の研究で G-CSF の一次予防投与が死亡率を減少させることが報告されているため^{62, 79)}、我々が FN 関連死亡の影響を分析モデルに含めたことは妥当であると考ええる。仮に FN 関連死亡をモデルに含めなかった場合、ICER の値はベースケース分析の結果より高く算出されるため、Peg-G の費用対効果が低いという結論は変わらない。

一元感度分析では、Peg-G 群の FN 発症率が ICER に最も影響を与えるパラメータであり、予防投与なし群の FN 発症率も ICER に与える影響が大きいことが示された。これは、絶対的な FN 発症リスクをどの程度減少させるかが、ICER に与える影響が大きいことを示している。閾値分析では、予防投与なし群の FN 発症率が 51% 以上の場合に ICER が WTP の閾値を下回っていたことから、FN 発症率を約 45% 軽減することができれば、現在の Peg-G の薬価でも費用対効果が高い可能性が示された。日本では未承認ではあるが、アメリカでは複数のバイオシミラーが食品医薬品局により承認されている。Peg-G-jmbd、Peg-G-cbqv、Peg-G-bmez は、先発品と同等の薬物動態および薬力学的特性を示し、同等の安全性と有効性を有することが示されている⁸⁸⁻⁹⁴⁾。日本では、一般的にバイオシミラーの価格は先発品の約 70% に設定される。したがって、Peg-G のバイオシミラーが承認され

た場合、Peg-G 1 本あたりの薬価は約 712 USD になると予想される。この薬価は、閾値分析で算出した 649 USD より高いため、仮にバイオシミラーを使用した場合でも、費用対効果が低いと予想される。

確率的感度分析では、WTP を 45,867 USD/QALY に設定した場合、Peg-G 群が予防投与なし群と比較して費用対効果が高い確率は 9.1%であった。また、Peg-G 群と予防投与なし群の費用対効果受容曲線が交差する WTP の閾値は 75,200 USD であった。WTP の閾値は各国の経済状況や保険制度に影響を受けるため、一律の値を設定することは困難である。アメリカにおける WTP の閾値は、一般的に 50,000 USD/QALY に設定されている⁹⁵⁾。イギリスの NICE では、国民保険制度で使用される WTP の閾値は 20,000 から 30,000 £/QALY とし、抗がん剤など一部の薬剤では 50,000 £/QALY に設定している^{48, 49)}。日本では、稀少疾患や抗がん剤については、1 QALY あたり 750 万円/QALY を閾値とすべきと考えられている¹²⁾。また、Peg-G は様々なレジメンで使用されるため、複数の疾患やレジメンに対する費用対効果を総合的に評価する必要がある。

本研究は複数の限界を有している。はじめに、効用値は RAM+DTX を投与された日本人患者を対象とした調査を基に設定していない。効用値は国、人種によって異なることが報告されており、複数の国で NSCLC 患者の効用値を調査した Nafees らによれば、FN により効用値は全体集団で 0.47、台湾で 0.36、イギリスで 0.50 低下したと報告している⁸⁵⁾。日本人を対象とした適切な QOL 関連研究がなかったため、ベースケース分析では、Nafees らの報告における全体集団の効用値低下の値を採用した。しかし、一元感度分析で効用値低下の下限値を 0.05 に設定した場合でも、ICER は WTP の閾値を上回っていたため、効用値の設定が結果に与える影響は小さいと考えられる。同様に、進行期における効用値低下は、イギリスにおけるがん専門医またはがん専門看護師へのインタビューに基づいて推

定されており、日本人患者における効用値と異なる可能性がある。しかし、進行期における効用値低下は、一元感度分析で ICER に与える影響の小さいパラメータであったことから、進行期の効用値低下にイギリスで得られた値を設定したことも、結果に与える影響は小さいと考えられる。二つ目に、保険支払者の立場で分析を行っているため、患者および家族の生産性低下や賃金減少などの間接費用は考慮されていない。連日の通院が不要な Peg-G は、間接費用に関するメリットも大きいと考えられるため、費用対効果が過小評価された可能性があり、今後は間接費用を含めた評価が必要である。三つ目に、FN 関連死亡率は、肺癌患者を対象とした報告に基づいていない。肺癌患者が好中球減少症で入院した場合の死亡率は、固形がん全体の死亡率より高い可能性が報告されており、いくつかの報告では 10%を超えている^{79,96)}。しかし、これらの報告の患者背景は JVCG 試験⁶⁸⁾と異なっており、治療的な G-CSF の使用状況も不明である。さらに、JVCG 試験では 76 例中 1 例 (1.3%)、REVEL 試験⁶⁷⁾では 624 例中 30 例 (4.8%) が治療関連有害事象で死亡しているが、仮に FN 関連死亡率を 10%と仮定すると、予防投与なし群の RAM+DTX 4 サイクル終了時の死亡率は 13.0%と算出される (data not shown)。したがって、10%を超える FN 関連死亡率を設定した場合、死亡率を過大評価する可能性が高いと考えられる。一方、我々が設定した死亡率 2.4%の場合、予防投与なし群の RAM+DTX 終了時の死亡率は 3.2%となる。これらのことから、死亡率を 2.4%に設定したことは、一定の妥当性があると考えられる。

本章の結論として、RAM+DTX を受ける日本人 NSCLC 患者における Peg-G の費用対効果は低く、Peg-G 3.6 mg あたりの薬価が 649 USD 以下であれば、費用対効果が高いことが明らかになった。分析期間を生涯とした長期間の分析でも、Peg-G の費用対効果が低いことを明らかにした点で、Peg-G の薬価を見直すための重要なエビデンスになると考える。

総括

がん薬物療法の分野では、がん種横断的に様々な分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬が使用されるようになっており、治療の高額化が進んでいる。日本は国民皆保険制度を有しており、すべての国民が高水準の医療を受けることを可能にしている。一方、少子高齢化が進み、国民医療費が増加し続けている日本において、国民皆保険制度を維持していくためには、薬剤の費用対効果を評価したうえで、適切な保険償還価格を設定する必要がある。

本研究では、がん薬物療法および支持療法で用いる薬剤の費用対効果を明らかにすることを目的とし、免疫チェックポイント阻害薬の nivolumab、予防的制吐療法で使用される olanzapine、FN 予防で使用される Peg-G に焦点を当て、マルコフモデル、あるいは判断分析モデルを構築して費用対効果シミュレーションを行うことにより、重要な知見を得た。

第1章では、進行・再発食道がんの二次治療における nivolumab の費用対効果を評価した。マルコフモデルを構築して費用対効果シミュレーションを行ったところ、docetaxel に対する nivolumab の ICER は 1,245 万円/QALY であり、設定した閾値である 750 万円/QALY を上回っていた。さらに、nivolumab 240 mg あたりの薬価が 282,817 円以下の場合に、ICER は 750 万円/QALY を下回っていた。以上より、進行・再発食道がんの二次治療を受ける日本人患者における nivolumab の費用対効果は低く、nivolumab 240 mg あたりの薬価が 282,817 円以下であれば、費用対効果が高いことを明らかにした。

第2章では、cisplatin 含有 HEC を受ける患者に対する4剤制吐療法における olanzapine の費用対効果を評価した。3剤併用制吐療法または4剤併用制吐療法を受ける患者の判断分析モデルを構築し、費用対効果シミュレーションを行った。3

剤併用制吐療法に対する 4 剤併用制吐療法の ICER は 143 万円/QALY であり、設定した閾値である 500 万円/QALY を下回っていた。Olanzapine 5 mg あたりの薬価は 475 円以下であれば、ICER は 500 万円/QALY を下回っていた。確率的感度分析では、ICER が 500 万円/QALY を下回る確率は 96.2%であり、ベースケース分析で得られた結果の頑健性は高かった。以上より、cisplatin 含有 HEC を受ける患者における olanzapine の費用対効果が高いことを明らかにした。本研究では olanzapine が高い制吐効果を有するだけでなく、医療経済学的にも優れた薬剤であることを明らかにした。

第 3 章では、RAM+DTX を受ける NSCLC 患者における Peg-G の費用対効果を評価した。G-CSF の予防投与なしを比較対照とし、platinum 抵抗性となった NSCLC 患者の判断分析モデルを構築し、費用対効果シミュレーションを行った。予防投与なしに対する Peg-G の ICER は 97,519 USD/QALY であり、設定した閾値である 45,867 USD/QALY を上回っていた。Peg-G 3.6 mg あたりの薬価が 649 USD 以下であれば、ICER は 45,867 USD/QALY を下回っていた。以上より、RAM+DTX を受ける NSCLC 患者における Peg-G の費用対効果が低く、Peg-G 3.6 mg あたりの薬価が 649 USD 以下であれば、費用対効果が高いことを明らかにした。これまでに緩和的化学療法における Peg-G の費用対効果について、長期間の分析期間で検討した報告はなく、FN 関連死亡の影響を考慮し、かつ分析期間を生涯とした分析でも Peg-G の費用対効果が低いことを明らかにした点で、重要なエビデンスになると考える。

ここに報告する第 1 章から 3 章までの研究では、免疫チェックポイント阻害薬である nivolumab、予防的制吐療法で高い制吐効果が示されている olanzapine、FN 発症予防に用いられる Peg-G の費用対効果について明らかにし、重要な知見を得た。Nivolumab は既に様々ながん種で広く使用されていること、悪心・嘔吐はが

ん患者が苦痛に感じる代表的な副作用であること、FN は致命的となりうる副作用であることから、本研究で対象とした薬剤の費用対効果の評価結果はいずれも重要である。さらに、本研究では、各薬剤の費用対効果について、国内外のガイドラインで推奨されている費用対効果の分析手法に則って定量的に評価することができた。

以上、本研究で得られた結果は、nivolumab、Peg-G の薬価を見直すうえで重要な知見になるとともに、制吐療法において医療経済学的にも優れた薬剤である olanzapine の使用を推奨するための貴重なエビデンスになると考える。

謝 辞

本研究を遂行するにあたり、多大なご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室教授 寺町ひとみ先生に深甚なる謝意を表します。

本論文の審査にあたり、有益なご助言を賜りました岐阜薬科大学医療薬剤学大講座薬物動態学研究室教授 北市清幸先生、岐阜薬科大学医療薬剤学大講座臨床薬剤学研究室 原宏和先生ならびに岐阜薬科大学実践薬学大講座薬局薬学研究室教授 井口和弘先生に深く感謝します。

本研究に際し、ご指導とご鞭撻を賜りました岐阜薬科大学実践薬学大講座病院薬学研究室准教授 舘知也先生ならびに講師 野口義紘先生に深く感謝します。

本研究を実施する機会を与えていただき、ご理解とご協力を賜りました豊田厚生病院薬剤部長 三宅芳男先生、多岐に渡るご協力を賜りました豊田厚生病院薬剤部の皆様に心より感謝いたします。

引用文献

- 1) 2021年9月17日, 厚生労働省, 令和元年(2019)人口動態統計(確定数)の概況, (2021). (https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei19/dl/15_all.pdf, 2022/6/5).
- 2) Goss G. D., Spaans J. N., Epidermal Growth Factor Receptor Inhibition in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Lung, *Oncologist*, 2016, **21**, 205-213.
- 3) Jabbour E. J., Cortes J. E., Kantarjian H. M., Tyrosine kinase inhibition: a therapeutic target for the management of chronic-phase chronic myeloid leukemia, *Expert Rev Anticancer Ther*, 2013, **13**, 1433-1452.
- 4) Basak D., Arrighi S., Darwiche Y., Deb S., Comparison of Anticancer Drug Toxicities: Paradigm Shift in Adverse Effect Profile, *Life (Basel)*, 2021, **12**.
- 5) 池田 俊也, 【いま、本格化する遺伝子治療 遺伝性疾患・がんと戦う新たな一手】(第6章) 規制・知財・医療経済的視点 高額医療に対する医療経済的視点, *実験医学*, 2020, **38**, 332-336.
- 6) 2021年11月9日, 厚生労働省, 令和元(2019)年度 国民医療費の概況, (2021). (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/19/dl/data.pdf>, 2022/5/29).
- 7) Ito Y., Miyashiro I., Ito H., Hosono S., Chihara D., Nakata-Yamada K., Nakayama M., Matsuzaka M., Hattori M., Sugiyama H., Oze I., Tanaka R., Nomura E., Nishino Y., Matsuda T., Ioka A., Tsukuma H., Nakayama T., Long-term survival and conditional survival of cancer patients in Japan using population-based cancer registry data, *Cancer Sci*, 2014, **105**, 1480-1486.

- 8) 日本食道学会, “食道がん診療ガイドライン 2017年版 第4版”, 東京, 金原出版, 2017.
- 9) Kato K., Cho B. C., Takahashi M., Okada M., Lin C. Y., Chin K., Kadowaki S., Ahn M. J., Hamamoto Y., Doki Y., Yen C. C., Kubota Y., Kim S. B., Hsu C. H., Holtved E., Xynos I., Kodani M., Kitagawa Y., Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 2019, **20**, 1506-1517.
- 10) 2020年3月13日, 日本食道学会ガイドライン委員会, 【速報】 ATTRACTION-3試験の概要ならびに進行食道癌治療におけるニボルマブに関する日本食道学会ガイドライン委員会のコメント, (2020). (https://www.esophagus.jp/files/attraction3_nivolumab_comment.pdf, 2022/6/5).
- 11) 2016年10月5日, 薬価専門部会(第119回) 中央社会保険医療協議会, 高額な薬剤への対応について, (2016). (<https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000138871.pdf>, 2022/6/5).
- 12) 2019年3月27日, 費用対効果評価専門部会・薬価専門部会・保険医療材料専門部会合同部会(第19回) 中央社会保険医療協議会, 検討対象品目の価格調整について(案), (2019). (<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000494007.pdf>, 2022/6/5).
- 13) 2019年1月23日, 中央社会保険医療協議会, 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン 第2版(案), (2019). (<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000472480.pdf>, 2022/6/5).
- 14) 2019年1月23日, 費用対効果評価専門部会・薬価専門部会・保険医療材

- 料専門部会合同部会（第15回） 中央社会保険医療協議会，費用対効果評価に関する検討について，(2019). (<https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000472481.pdf>, 2022/6/5).
- 15) 国立がん研究センター内科レジデント編，“がん診療レジデントマニュアル”，第7版，東京，医学書院，2016，pp110-118.
 - 16) Matsuo S., Imai E., Horio M., Yasuda Y., Tomita K., Nitta K., Yamagata K., Tomino Y., Yokoyama H., Hishida A., Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan, *Am J Kidney Dis*, 2009, **53**, 982-992.
 - 17) Beck J. R., Pauker S. G., The Markov process in medical prognosis, *Med Decis Making*, 1983, **3**, 419-458.
 - 18) Goeree R., Villeneuve J., Goeree J., Penrod J. R., Orsini L., Tahami Monfared A. A., Economic evaluation of nivolumab for the treatment of second-line advanced squamous NSCLC in Canada: a comparison of modeling approaches to estimate and extrapolate survival outcomes, *J Med Econ*, 2016, **19**, 630-644.
 - 19) Matter-Walstra K., Schwenkglenks M., Aebi S., Dedes K., Diebold J., Pietrini M., Klingbiel D., von Moos R., Gautschi O., A Cost-Effectiveness Analysis of Nivolumab versus Docetaxel for Advanced Nonsquamous NSCLC Including PD-L1 Testing, *J Thorac Oncol*, 2016, **11**, 1846-1855.
 - 20) Verma V., Sprave T., Haque W., Simone C. B., 2nd, Chang J. Y., Welsh J. W., Thomas C. R., Jr., A systematic review of the cost and cost-effectiveness studies of immune checkpoint inhibitors, *J Immunother Cancer*, 2018, **6**, 128.
 - 21) Tsukiyama I., Ejiri M., Yamamoto Y., Nakao H., Yoneda M., Matsuura K., Arakawa I., Saito H., Inoue T., A Cost-Effectiveness Analysis of Gemcitabine plus Cisplatin Versus Gemcitabine Alone for Treatment of Advanced Biliary Tract

- Cancer in Japan, *J Gastrointest Cancer*, 2017, **48**, 326-332.
- 22) Liu Q., Zeng H., Xia R., Chen G., Liu S., Zhang Z., Liu Y., Guo G., Song G., Zhu Y., Wu X., Song B., Liao X., Chen Y., Wei W., Chen W., Zhuang G., Health-related quality of life of esophageal cancer patients in daily life after treatment: A multicenter cross-sectional study in China, *Cancer Med*, 2018, **7**, 5803-5811.
- 23) 社会保険研究所調査室, “薬価基準点数早見表”, 令和元年10月, 東京, 社会保険研究所, 2019, pp448-517.
- 24) Morishima T., Lee J., Otsubo T., Imanaka Y., Association of healthcare expenditures with aggressive versus palliative care for cancer patients at the end of life: a cross-sectional study using claims data in Japan, *Int J Qual Health Care*, 2014, **26**, 79-86.
- 25) 池田 俊也, 白岩 健, 五十嵐 中, 能登 真一, 福田 敬, 齋藤 信也, 下妻 晃二郎, 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発, *保健医療科学*, 2015, **64**, 47-55.
- 26) Zhou K., Zhou J., Huang J., Zhang N., Bai L., Yang Y., Li Q., Cost-effectiveness analysis of atezolizumab plus chemotherapy in the first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer, *Lung Cancer*, 2019, **130**, 1-4.
- 27) 医学通信社編集部, “DPC 点数早見表: 診断群分類樹形図と包括点数・対象疾患一覧”, 2018年4月版, 東京, 医学通信社, 2018, pp306-317.
- 28) 杉本 智哉, 近藤 有, 一木 万奈美, 荒川 裕貴, 間瀬 広樹, 牛腸 沙織, 佐久間 昌基, 小山 佐知子, 大島 有美子, 宮崎 雅之, 築山 郁人, 佐藤 由美子, 久田 達也, 板倉 由縁, 山田 清文, 愛知県病院薬剤師会がん部会, 非ホジキンリンパ腫患者に対する CHOP 療法に伴う発熱性好中球減少症の

- 1 次予防におけるペグフィルグラスチムの費用対効果, 医療薬学, 2018, **44**, 441-448.
- 29) Everest L., Shah M., Chan K. K. W., Comparison of Long-term Survival Benefits in Trials of Immune Checkpoint Inhibitor vs Non-Immune Checkpoint Inhibitor Anticancer Agents Using ASCO Value Framework and ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale, *JAMA Netw Open*, 2019, **2**, e196803.
- 30) Bloechl-Daum B., Deuson R. R., Mavros P., Hansen M., Herrstedt J., Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment, *J Clin Oncol*, 2006, **24**, 4472-4478.
- 31) Hesketh P. J., Kris M. G., Basch E., Bohlke K., Barbour S. Y., Clark-Snow R. A., Danso M. A., Dennis K., Dupuis L. L., Dusetzina S. B., Eng C., Feyer P. C., Jordan K., Noonan K., Sparacio D., Lyman G. H., Antiemetics: ASCO Guideline Update, *J Clin Oncol*, 2020, **38**, 2782-2797.
- 32) Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R. J., Bruera E., Clark-Snow R. A., Dupuis L. L., Einhorn L. H., Feyer P., Hesketh P. J., Jordan K., Olver I., Rapoport B. L., Roscoe J., Ruhlmann C. H., Walsh D., Warr D., van der Wetering M., participants of the Mascc Esmo Consensus Conference Copenhagen, 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients, *Ann Oncol*, 2016, **27**, v119-v133.
- 33) May 2021, NCCN, NCCN practice guidelines in oncology. Antiemesis 2021 ver. 1, (2021). (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf 2021/Oct 22).

- 34) Aogi K., Takeuchi H., Saeki T., Aiba K., Tamura K., Iino K., Imamura C. K., Okita K., Kagami Y., Tanaka R., Nakagawa K., Fujii H., Boku N., Wada M., Akechi T., Iihara H., Ohtani S., Okuyama A., Ozawa K., Kim Y. I., Sasaki H., Shima Y., Takeda M., Nagasaki E., Nishidate T., Higashi T., Hirata K., Optimizing antiemetic treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Japan: Update summary of the 2015 Japan Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines for Antiemesis, *Int J Clin Oncol*, 2021, **26**, 1-17.
- 35) Bymaster F. P., Calligaro D. O., Falcone J. F., Marsh R. D., Moore N. A., Tye N. C., Seeman P., Wong D. T., Radioreceptor binding profile of the atypical antipsychotic olanzapine, *Neuropsychopharmacology*, 1996, **14**, 87-96.
- 36) Clemmons A. B., Orr J., Andrick B., Gandhi A., Sportes C., DeRemer D., Randomized, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Fosaprepitant, Ondansetron, Dexamethasone (FOND) Versus FOND Plus Olanzapine (FOND-O) for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients with Hematologic Malignancies Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy and Hematopoietic Cell Transplantation Regimens: The FOND-O Trial, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, **24**, 2065-2071.
- 37) Hashimoto H, Abe M, Tokuyama O, Mizutani H, Uchitomi Y, Yamaguchi T, Hoshina Y, Sakata Y, Takahashi T, Nakashima K, Nakao M, Takei D, Zenda S, Mizukami K, Iwasa S, Sakurai M, Yamamoto N, Ohe Y, Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, *The Lancet Oncology*, 2020, **21**, 242-249.
- 38) Navari R. M., Gray S. E., Kerr A. C., Olanzapine versus aprepitant for the

- prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial, *J Support Oncol*, 2011, **9**, 188-195.
- 39) Navari R. M., Qin R., Ruddy K. J., Liu H., Powell S. F., Bajaj M., Dietrich L., Biggs D., Lafky J. M., Loprinzi C. L., Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, *N Engl J Med*, 2016, **375**, 134-142.
- 40) Tienchaiananda P. , Nipondhkit W. , Maneenil K. , Sa-Nguansai S. , Payapwattanawong S., Laohavinij S., Maneechavakajorn J., A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of combination olanzapine, ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving doxorubicin plus cyclophosphamide, *Ann Palliat Med*, 2019, **8**, 372-380.
- 41) Humphreys S., Pellissier J., Jones A., Cost-effectiveness of an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer in the UK, *Cancer Manag Res*, 2013, **5**, 215-224.
- 42) Kashiwa M. , Matsushita R. , Comparative Cost-utility Analysis Between Aprepitant- and Fosaprepitant-containing Regimens To Prevent Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy in Japan, *Clin Ther*, 2019, **41**, 929-942.
- 43) Kashiwa M., Matsushita R., Cost-utility analysis of palonosetron in the antiemetic regimen for cisplatin-containing highly emetogenic chemotherapy in Japan, *BMC Health Serv Res*, 2019, **19**, 438.
- 44) Tsukiyama I., Ando M., Tsukiyama S., Takeuchi M., Ejiri M., Kurose Y., Saito H., Arakawa I., Inoue T., Yamaguchi E., Kubo A., Cost-utility analysis of aprepitant for patients who truly need it in Japan, *Support Care Cancer*, 2019,

- 27, 3749-3758.
- 45) Tsukiyama I., Hasegawa S., Ikeda Y., Takeuchi M., Tsukiyama S., Kurose Y., Ejiri M., Sakuma M., Saito H., Arakawa I., Inoue T., Yamaguchi E., Kubo A., Cost-effectiveness of aprepitant in Japanese patients treated with cisplatin-containing highly emetogenic chemotherapy, *Cancer Sci*, 2018, **109**, 2881-2888.
 - 46) Chanthawong S., Lim Y. H., Subongkot S., Chan A., Andalusia R., Ahmad Bustamam R. S. , Chaiyakunapruk N. , Cost-effectiveness analysis of olanzapine-containing antiemetic therapy for managing highly emetogenic chemotherapy in Southeast Asia: a multinational study, *Support Care Cancer*, 2019, **27**, 1109-1119.
 - 47) Chow R., Chiu L., Herrstedt J., Aapro M., Lock M., DeAngelis C., Navari R. M., Cost-effectiveness analysis of olanzapine-containing antiemetic therapy for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in highly emetogenic chemotherapy (HEC) patients, *Support Care Cancer*, 2021, **29**, 4269-4275.
 - 48) April 2004, NICE, Guide to the methods of technological appraisal. Ref: N0514, (2004) .
(https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/191504/NICE_guide_to_the_methods_of_technology_appraisal.pdf, 2022/Jan 16).
 - 49) Jun 2008, NICE, Guide to the methods of technological appraisal. Ref: N1618, (2008) .
(<https://heatinformatics.com/sites/default/files/images-videosFileContent/UK%20>

NHS_NICE%20HTA%202008.pdf, 2022/Jan 16).

- 50) Hirose C., Fujii H., Iihara H., Ishihara M., Nawa-Nishigaki M., Kato-Hayashi H., Ohata K., Sekiya K., Kitahora M., Matsushashi N., Takahashi T., Okuda K., Naruse M., Ishihara T., Sugiyama T., Yoshida K., Suzuki A., Real-world data of the association between quality of life using the EuroQol 5 Dimension 5 Level utility value and adverse events for outpatient cancer chemotherapy, *Support Care Cancer*, 2020, **28**, 5943-5952.
- 51) Hashimoto Y., Sakai R., Ikeda K., Fukui M., Association between sleep disorder and quality of life in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study, *BMC Endocr Disord*, 2020, **20**, 98.
- 52) Suzuki K., Yamanaka T., Hashimoto H., Shimada Y., Arata K., Matsui R., Goto K., Takiguchi T., Ohyanagi F., Kogure Y., Nogami N., Nakao M., Takeda K., Azuma K., Nagase S., Hayashi T., Fujiwara K., Shimada T., Seki N., Yamamoto N., Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study, *Ann Oncol*, 2016, **27**, 1601-1606.
- 53) Shimizu H., Suzuki K., Uchikura T., Tsuji D., Yamanaka T., Hashimoto H., Goto K., Matsui R., Seki N., Shimada T., Ikeda S., Ikegami N., Hama T., Yamamoto N., Sasaki T., Economic analysis of palonosetron versus granisetron in the standard triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy in Japan (TRIPLE phase III trial), *J Pharm Health Care Sci*, 2018, **4**, 31.
- 54) Shiroyiwa T., Sung Y. K., Fukuda T., Lang H. C., Bae S. C., Tsutani K.,

- International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness?, *Health Econ*, 2010, **19**, 422-437.
- 55) Kanda Y., Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics, *Bone Marrow Transplant*, 2013, **48**, 452-458.
- 56) Briggs Andrew Claxton Karl Sculpher Mark, "Decision modelling for health economic evaluation", New Delhi, Oxford University Press, 2018.
- 57) Gavin A. T., Donnelly D., Donnelly C., Drummond F. J., Morgan E., Gormley G. J., Sharp L., Effect of investigation intensity and treatment differences on prostate cancer survivor's physical symptoms, psychological well-being and health-related quality of life: a two country cross-sectional study, *BMJ Open*, 2016, **6**, e012952.
- 58) Huang W., Yang J., Liu Y., Liu C., Zhang X., Fu W., Shi L., Liu G., Assessing health-related quality of life of patients with colorectal cancer using EQ-5D-5L: a cross-sectional study in Heilongjiang of China, *BMJ Open*, 2018, **8**, e022711.
- 59) Tina Shih Y. C., Xu Y., Elting L. S., Costs of uncontrolled chemotherapy-induced nausea and vomiting among working-age cancer patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy, *Cancer*, 2007, **110**, 678-685.
- 60) Hamada S., Hinotsu S., Hori K., Furuse H., Oikawa T., Kawakami J., Ozono S., Akaza H., Kawakami K., The cost of antiemetic therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving platinum-containing regimens in daily practice in Japan: a retrospective study, *Support Care Cancer*, 2012, **20**, 813-820.
- 61) Cooper K. L., Madan J., Whyte S., Stevenson M. D., Akehurst R. L., Granulocyte

- colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis, *BMC Cancer*, 2011, **11**, 404.
- 62) Clark O. A., Lyman G. H., Castro A. A., Clark L. G., Djulbegovic B., Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials, *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 4198-4214.
- 63) Smith T. J., Bohlke K., Lyman G. H., Carson K. R., Crawford J., Cross S. J., Goldberg J. M., Khatcheressian J. L., Leigh N. B., Perkins C. L., Somlo G., Wade J. L., Wozniak A. J., Armitage J. O., American Society of Clinical Oncology, Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update, *J Clin Oncol*, 2015, **33**, 3199-3212.
- 64) May 2021, NCCN, NCCN practice guidelines in oncology. Hematopoietic Growth Factors 2021 ver. 4, (2021). (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/growthfactors.pdf, 2022/Jan 15).
- 65) Klastersky J., de Naurois J., Rolston K., Rapoport B., Maschmeyer G., Aapro M., Herrstedt J., Committee Esmo Guidelines, Management of febrile neutropaenia: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Ann Oncol*, 2016, **27**, v111-v118.
- 66) 2018年3月29日, 日本癌治療学会, G-CSF 適正使用ガイドライン 2013年版 ver.5, (2018). (<http://www.jSCO-cpg.jp/item/30/index.html>, 2022/4/1).
- 67) Garon E. B., Ciuleanu T. E., Arrieta O., Prabhaskar K., Syrigos K. N., Goksel T., Park K., Gorbunova V., Kowalyszyn R. D., Pikiel J., Czyzewicz G., Orlov S.

- V., Lewanski C. R., Thomas M., Bidoli P., Dakhil S., Gans S., Kim J. H., Grigorescu A., Karaseva N., Reck M., Cappuzzo F., Alexandris E., Sashegyi A., Yurasov S., Pérol M., Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial, *Lancet*, 2014, **384**, 665-673.
- 68) Yoh K., Hosomi Y., Kasahara K., Yamada K., Takahashi T., Yamamoto N., Nishio M., Ohe Y., Koue T., Nakamura T., Enatsu S., Lee P., Ferry D., Tamura T., Nakagawa K., A randomized, double-blind, phase II study of ramucirumab plus docetaxel vs placebo plus docetaxel in Japanese patients with stage IV non-small cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy, *Lung Cancer*, 2016, **99**, 186-193.
- 69) Park K., Kim J. H., Cho E. K., Kang J. H., Shih J. Y., Zimmermann A. H., Lee P., Alexandris E., Puri T., Orlando M., East Asian Subgroup Analysis of a Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of Docetaxel and Ramucirumab Versus Docetaxel and Placebo in the Treatment of Stage IV Non-small Cell Lung Cancer Following Disease Progression after One Prior Platinum-Based Therapy (REVEL), *Cancer Res Treat*, 2016, **48**, 1177-1186.
- 70) 日本肺癌学会, “肺癌診療ガイドライン 2021 年版”, 東京, 金原出版, 2021.
- 71) Aarts M. J., Grutters J. P., Peters F. P., Mandigers C. M., Dercksen M. W., Stouthard J. M., Nortier H. J., van Laarhoven H. W., van Warmerdam L. J., van de Wouw A. J., Jacobs E. M., Mattijssen V., van der Rijt C. C., Smilde T. J., van der Velden A. W., Temizkan M., Batman E., Muller E. W., van Gastel S. M., Joore M. A., Borm G. F., Tjan-Heijnen V. C., Cost effectiveness of primary

- pegfilgrastim prophylaxis in patients with breast cancer at risk of febrile neutropenia, *J Clin Oncol*, 2013, **31**, 4283-4289.
- 72) Danova M., Chirolì S., Rosti G., Doan Q. V., Cost-effectiveness of pegfilgrastim versus six days of filgrastim for preventing febrile neutropenia in breast cancer patients, *Tumori*, 2009, **95**, 219-226.
- 73) Fust K., Li X., Maschio M., Villa G., Parthan A., Barron R., Weinstein M. C., Somers L., Hoefkens C., Lyman G. H., Cost-Effectiveness Analysis of Prophylaxis Treatment Strategies to Reduce the Incidence of Febrile Neutropenia in Patients with Early-Stage Breast Cancer or Non-Hodgkin Lymphoma, *Pharmacoeconomics*, 2017, **35**, 425-438.
- 74) Hill G., Barron R., Fust K., Skornicki M. E., Taylor D. C., Weinstein M. C., Lyman G. H., Primary vs secondary prophylaxis with pegfilgrastim for the reduction of febrile neutropenia risk in patients receiving chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma: cost-effectiveness analyses, *J Med Econ*, 2014, **17**, 32-42.
- 75) Ichimura T., Nomura H., Shimizu H., Machida Y., Suzuki K., Cost-effectiveness of primary prophylaxis of febrile neutropenia with pegfilgrastim in docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil therapy for esophageal cancer, *Pharmazie*, 2021, **76**, 450-454.
- 76) Lathia N., Isogai P. K., De Angelis C., Smith T. J., Cheung M., Mittmann N., Hoch J. S., Walker S., Cost-effectiveness of filgrastim and pegfilgrastim as primary prophylaxis against febrile neutropenia in lymphoma patients, *J Natl Cancer Inst*, 2013, **105**, 1078-1085.
- 77) Lyman G., Lalla A., Barron R., Dubois R. W., Cost-effectiveness of pegfilgrastim

- versus 6-day filgrastim primary prophylaxis in patients with non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP-21 in United States, *Curr Med Res Opin*, 2009, **25**, 401-411.
- 78) Wang X. J., Tang T., Farid M., Quek R., Tao M., Lim S. T., Wee H. L., Chan A., Routine Primary Prophylaxis for Febrile Neutropenia with Biosimilar Granulocyte Colony-Stimulating Factor (Nivestim) or Pegfilgrastim Is Cost Effective in Non-Hodgkin Lymphoma Patients undergoing Curative-Intent R-CHOP Chemotherapy, *PLoS One*, 2016, **11**, e0148901.
- 79) Kuderer N. M., Dale D. C., Crawford J., Lyman G. H., Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review, *J Clin Oncol*, 2007, **25**, 3158-3167.
- 80) Kasahara N., Sunaga N., Kuwako T., Naruse I., Imai H., Jingu A., Tsukagoshi Y., Masuda T., Kitahara S., Tsurumaki H., Yatomi M., Hara K., Koga Y., Sakurai R., Mori K., Kaira K., Maeno T., Asao T., Hisada T., Administration of docetaxel plus ramucirumab with primary prophylactic pegylated-granulocyte colony-stimulating factor for pretreated non-small cell lung cancer: a phase II study, *Support Care Cancer*, 2020, **28**, 4825-4831.
- 81) 日本臨床腫瘍学会, “発熱性好中球減少症 (FN) 診療ガイドライン (改訂第2版)”, 東京, 南江堂, 2017.
- 82) Weycker D., Edelsberg J., Kartashov A., Barron R., Lyman G., Risk and healthcare costs of chemotherapy-induced neutropenic complications in women with metastatic breast cancer, *Chemotherapy*, 2012, **58**, 8-18.
- 83) Chan A., Wong Q. X., Ali M. K., Wong M., Hsu L. Y., Clinical efficacy of

- adjunctive G-CSF on solid tumor and lymphoma patients with established febrile neutropenia, *Support Care Cancer*, 2014, **22**, 1105-1112.
- 84) Yang S. C., Kuo C. W., Lai W. W., Lin C. C., Su W. C., Chang S. M., Wang J. D., Dynamic Changes of Health Utility in Lung Cancer Patients Receiving Different Treatments: A 7-Year Follow-up, *J Thorac Oncol*, 2019, **14**, 1892-1900.
- 85) Nafees B., Lloyd A. J., Dewilde S., Rajan N., Lorenzo M., Health state utilities in non-small cell lung cancer: An international study, *Asia Pac J Clin Oncol*, 2017, **13**, e195-e203.
- 86) Nafees B., Stafford M., Gavriel S., Bhalla S., Watkins J., Health state utilities for non small cell lung cancer, *Health Qual Life Outcomes*, 2008, **6**, 84.
- 87) Cupp J., Culakova E., Poniewierski M. S., Dale D. C., Lyman G. H., Crawford J., Analysis of Factors Associated With In-hospital Mortality in Lung Cancer Chemotherapy Patients With Neutropenia, *Clin Lung Cancer*, 2018, **19**, e163-e169.
- 88) Harbeck N., Wang J., Otto G. P., Gattu S., Krendyukov A., Safety analysis of proposed pegfilgrastim biosimilar in Phase I and Phase III studies, *Future Oncol*, 2019, **15**, 1313-1322.
- 89) Harbeck N., Lipatov O., Frolova M., Udovitsa D., Topuzov E., Ganea-Motan D. E., Nakov R., Singh P., Rudy A., Blackwell K., Randomized, double-blind study comparing proposed biosimilar LA-EP2006 with reference pegfilgrastim in breast cancer, *Future Oncol*, 2016, **12**, 1359-1367.
- 90) Blackwell K., Donskih R., Jones C. M., Nixon A., Vidal M. J., Nakov R., Singh P., Schaffar G., Gascón P., Harbeck N., A Comparison of Proposed Biosimilar LA-EP2006 and Reference Pegfilgrastim for the Prevention of

Neutropenia in Patients With Early-Stage Breast Cancer Receiving Myelosuppressive Adjuvant or Neoadjuvant Chemotherapy: Pegfilgrastim Randomized Oncology (Supportive Care) Trial to Evaluate Comparative Treatment (PROTECT-2), a Phase III, Randomized, Double-Blind Trial, *Oncologist*, 2016, **21**, 789-794.

- 91) Nakov R., Gattu S., Wang J., Velinova M., Schaffar G., Skerjanec A., Proposed biosimilar pegfilgrastim shows similarity in pharmacokinetics and pharmacodynamics to reference pegfilgrastim in healthy subjects, *Br J Clin Pharmacol*, 2018, **84**, 2790-2801.
- 92) Waller C. F., Ranganna G. M., Pennella E. J., Blakeley C., Bronchud M. H., Mattano L. A., Jr., Berzoy O., Voitko N., Shparyk Y., Lytvyn I., Rusyn A., Popov V., Láng I., Beckmann K., Sharma R., Baczkowski M., Kothekar M., Barve A., Randomized phase 3 efficacy and safety trial of proposed pegfilgrastim biosimilar MYL-1401H in the prophylactic treatment of chemotherapy-induced neutropenia, *Ann Hematol*, 2019, **98**, 1217-1224.
- 93) Waller C. F., Tiessen R. G., Lawrence T. E., Shaw A., Liu M. S., Sharma R., Baczkowski M., Kothekar M. A., Micales C. E., Barve A., Ranganna G. M., Pennella E. J., A pharmacokinetics and pharmacodynamics equivalence trial of the proposed pegfilgrastim biosimilar, MYL-1401H, versus reference pegfilgrastim, *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, **144**, 1087-1095.
- 94) Waller C, Ranganna Gopinath M., Pennella Eduardo, Mattano Leonard A., Loa Chien Chang, Donnelly Charles, Liu Mark Shiyao, Watson Heather, St-Jean Julien, Chatterjee Sanjukta, Nayak Vivek, Sengupta Nilanjan, Kothekar Mudgal A., Barve Abhijit, Comparison of Immunogenicity between the Proposed

Pegfilgrastim Biosimilar MYL-1401H and Reference Pegfilgrastim, *Blood*, 2017, **130**, 3568.

- 95) Grosse S. D., Assessing cost-effectiveness in healthcare: history of the \$50,000 per QALY threshold, *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*, 2008, **8**, 165-178.
- 96) Caggiano V., Weiss R. V., Rickert T. S., Linde-Zwirble W. T., Incidence, cost, and mortality of neutropenia hospitalization associated with chemotherapy, *Cancer*, 2005, **103**, 1916-1924.

略 語

ASCO	American Society of Clinical Oncology
CI	confidence interval
CINV	chemotherapy-induced nausea and vomiting
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DPC	diagnosis procedure combination
DTX	docetaxel
ECOG-PS	Eastern Cooperative Oncology Group performance status
EQ-5D	EuroQol 5 Dimension
ESMO	European Society of Medical Oncology
FN	febrile neutropenia
G-CSF	granulocyte-colony stimulating factor
HEC	highly emetogenic chemotherapy
HT	hydroxytryptamine
HUI-8	Health Utilities Index-8
ICER	incremental cost-effectiveness ratio
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NICE	the National Institute for Health and Care Excellence
NK ₁	neurokinin-1
NSCLC	non-small cell lung cancer
OS	overall survival
PBM	preference-based measure

Peg-G	pegfilgrastim
PFS	progressive free survival
RAM	ramucirumab
SD	standard deviation
SE	standard error
SF-6D	Short form 6 dimension
QALY	quality-adjusted life year
QOL	quality of life
USD	United States Dollars
VAS	visual analogue scale
WTP	willingness-to-pay