

Nephrology & Urology

腎臓内科・泌尿器科®

Vol.8 No.6

(企画/田倉智之)

特集 腎泌尿器診療の医療経済

腎泌尿器の疾病対策の社会経済(政策・予防)

1) 本邦における腎不全関連の疾病対策の政策の潮流

厚生労働省健康局・難病対策課 福田誠一, ほか

2) 本邦における腎泌尿器関連の診療報酬制度の動向

厚生労働省保険局・医療課 長谷川正宇, ほか

3) 腎泌尿器関連の疾病予防(先制医療)の医療経済

筑波大学・保健医療政策学・医療経済学 大久保麗子, ほか

4) 腎泌尿器科疾患の行動経済学—人間の非合理性を逆手に取った疾病管理プログラム—

慶應義塾大学・経営管理研究科 後藤 励

腎泌尿器診療の医療経済的動向(診療・経営)

1) 血液透析療法の医療経済学(腎代替医療1)

土谷総合病院 川西秀樹

2) 腹膜透析療法の医療経済学(腎代替医療2)

埼玉医科大学・総合診療内科 中元秀友, ほか

3) 腎臓移植の費用対効果(腎代替医療3)

大阪大学・先端移植基盤医療学 市丸直嗣

4) 腎領域におけるチーム医療の経済

聖隷横浜病院・看護部 内田明子

腎泌尿器の技術等の費用対効果(技術・産業)

1) 前立腺がんに対するロボット支援下根治的前立腺全摘除術の医療経済的検討

国立病院機構東京医療センター・泌尿器科 小津兆一郎, ほか

2) 腎泌尿器分野の薬物療法(がん治療薬領域)の臨床経済

東京大学・医療経済政策学 田倉智之

3) 腎泌尿器分野の粒子線治療(重粒子線)の臨床経済

群馬大学・重粒子線医学センター 河村英将, ほか

話題

腎保護的介入に貢献するマーカーの経済的動向—今後の治療戦略を占う

京都大学・腎臓内科 石井 輝, ほか

解説

診療報酬制度の新たな潮流を読み解く—費用対効果評価の試行的導入

国立保健医療科学院・保健医療経済評価研究センター 福田 敬

Dec. 2018

科学評論社

特集

腎泌尿器診療の医療経済

腎泌尿器の技術等の費用対効果
(技術・産業)2) 腎泌尿器分野の薬物療法(がん
治療薬領域)の臨床経済*

田倉 智之**

Key Words : renal cell carcinoma, molecularly targeted drug, cancer immunotherapy, cost-effectiveness analysis, QALY

はじめに

近年、腎臓がんの領域は、薬物系治療を中心に医療技術の革新が大きく進んでいる。そこで本稿は、腎臓がんの薬物療法について、臨床経済評価にまつわる論点や報告などの動向を解説しつつ、本領域のさらなる発展に重要と考えられる医療経済的な視点を整理する。

腎臓がんの90%以上は、腎上皮由来のがんである腎細胞がん(renal cell carcinoma; RCC)が占める。腎臓がんの治療は、従来、手術療法が標準治療であるが、転移や合併症などのため手術が困難な場合は、薬物療法が第1選択となる。この薬物療法として、「免疫療法」と「分子標的治療」があげられる。腎臓がんは、過去において有効な抗がん剤がなく、手術療法以外の治療選択が少ないとされてきたが、最近新しい分子標的薬や免疫療法が数多く登場したことで治療戦略の幅が広がり、患者の状態に応じたきめ細かい診療介入も可能になってきている。その結果、患者の生命予後や生活の質(quality of life; QOL)の向上が進んでいると考えられる。一方で、新たな分子標的薬や免疫療法は、非常に高額なもの

が多く、財政負担などの医療経済学的な課題も散見する。

以上から、腎臓がんにかかわる医療技術の費用対効果などを検証しつつ、それらのエビデンスを治療選択の検討などに反映することは、当該領域の持続的な進歩を促すためにも重要と推察される。

治療選択と予後予測因子

RCCは、細胞の形やその集まり方などでいくつかの組織型に分けられるが、「淡明細胞型腎細胞がん(ccRCC)」はRCCの約70~85%と最も多く占める上、がん関連死の最大の原因になっている。このような臨床特性に対して、限局性RCCは手術療法によって十分に管理はできるものの、転移性RCCは難しく、さらに従来の化学療法に対して抵抗性がみられるのが一般的である。また、エピジェネティクス制御遺伝子の変異が同定された最近のがんゲノム研究などから、治療予後や効果予測などに関連すると考えられる腫瘍内多様性は、顕著であることも明らかになりつつある¹⁾。

以上のような背景のもと、がんの転移がみられたり広範囲に広がる症例の場合は、分子標的薬や免疫療法、放射線治療(局所療法)も検討される。特に、IV期のRCCに対する治療戦略においては、予後予測因子によるリスク評価を経た上

* Clinical economy of drug therapy (cancer treatment region) in the field of renal and urology.

** Tomoyuki TAKURA, Ph.D., M.Eng.: 東京大学大学院医学系研究科医療経済政策学[〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1]; Department of Healthcare Economics and Health Policy, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo 113-8655, JAPAN

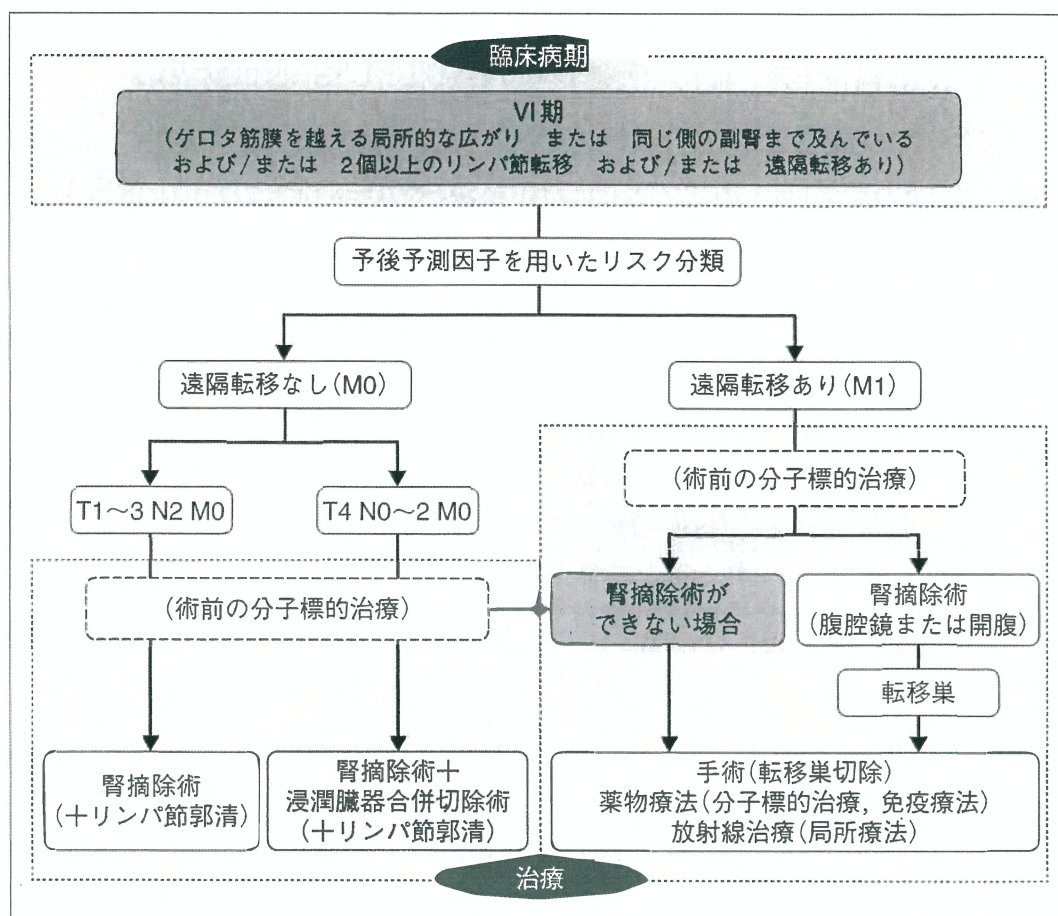


図1 腎臓診療のアルゴリズムと腎細胞がんに対する治療の選択 (IV期)

〔国立がん研究センターのホームページ (https://ganjoho.jp/public/cancer/renal_cell/treatment.html), 文献²⁾より引用改変〕

で、遠隔転移がみられる症例を中心に分子標的薬や免疫療法が選択される (図1)²⁾。なお、分子標的治療の予後予測指標として、IMDC (International mRCC Database Consortium) 分類があり、分子標的治療の研究ではリスクの層別化などにも応用される。たとえば、IMDC 中高リスクの未治療進行性群は、スーテントに比べニボルマブとイピリムマブの併用療法が全生存期間 (OS) など優れるという報告などが散見する³⁾。

ちなみに、後ろ向きの複数の報告によると、血管新生阻害薬 (VEGF 標的治療薬) の無増悪生存期間 (progression-free survival ; PFS) と関連があった因子は、VEGFR2 (VEGF receptor 2) 高発現、総腫瘍径 > 13 cm など多数があげられる⁴⁾⁵⁾。また、mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬に関しては、TSC1 や TSC2 のいずれかの遺伝子変異などが報告されている⁶⁾。ただし、分子標的薬間の薬剤選択のためのバイオ

マーカーについては、多くの報告があるもののエビデンスレベルが高い研究が総じて少ない状況である。さらに、免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブは、その薬理機序から PD-L1 発現の程度がバイオマーカーに期待されていたが、第 III 相臨床試験時の解析において可能性が低いとされている⁷⁾。

薬物系治療の変遷と費用

薬物療法の主流は、免疫療法であるサイトカイン療法が長らく担っていたが、現在は、分子標的治療が一次治療の標準選択となっている。また、二次・三次治療については、免疫チェックポイント阻害薬などが注目されている。

腎臓・泌尿器系のがんの罹患率が上昇する中、本邦における RCC の薬物療法は、インターフェロン α (INF- α) やインターロイキン 2 (IL-2) を中心としたサイトカイン療法が 1992 年に始ま

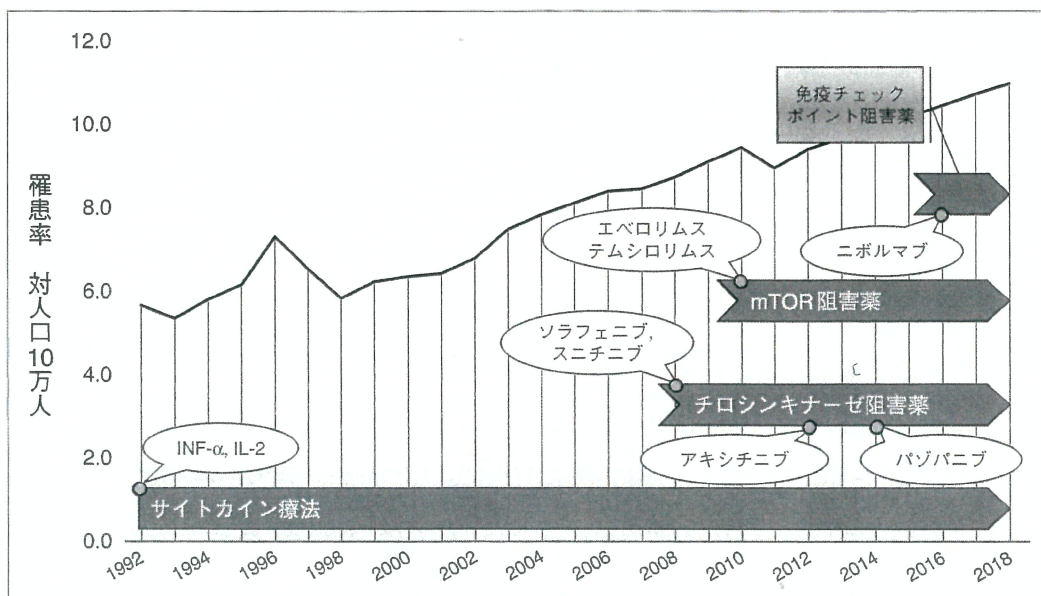


図2 腎細胞がんに対する薬物療法の変遷と罹患率(人; 対人口10万人)の年次推移
(資料) 国立がん研究センター・編, 「3県地域がん登録のがん罹患データ」, 山形, 福井, および長崎の3県(長期的に精度が高く安定している地域がん登録)の罹患データ実測値。
(備考) 罹患率は, 国際疾病分類ICD10コードのC64-C66 C68[腎・尿路(膀胱除く)]を対象としており, 年齢調整を行ったもの。

り, 2008年からはVEGFRなどを阻害して腫瘍成長を妨げる分子標的薬であるチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)のソラフェニブとスニチニブが相次いで承認された(図2)。その後, 2010年には細胞増殖にかかわる分子であるmTOR阻害薬のエベロリムス, およびテムシロリムスが承認された。2012年には, 新規VEGFR-TKIであるアキシチニブが, 2014年にはパゾパニブが承認された。そして2016年, 新たな免疫療法である免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブが, RCCの治療選択に加わった。さらに, ニボルマブとイピリムマブの併用療法が2018年に追加された。

これらの薬物療法の作用機序や臨床成績などの詳細は, 他の専門的な解説書に譲るとして, 本節では標準的な治療コスト(医薬品費の範囲, 2017年度分)について整理を行う。TKI製剤のソラフェニブは, 12か月間の薬価が約628万円であり, スニチニブのそれは約670万円である(表1)。一方, mTOR阻害薬のエベロリムスは, 12か月間の薬価が約910万円であり, テムシロリムスは約656万円である。新規VEGFR-TKIであるアキシチニブは約628万円で, パゾパニブが約556万円となる。免疫チェックポイント阻害薬であるニボルマブは約1,751万円と推計される。な

お, 参考までに肺転移のみの患者などで選択の余地があるサイトカイン療法も計算すると, INF-αの場合で約94万円となる。なお, これらの値はあくまでも推計であり, 各臨床試験などのPFSの期間とは若干異なる場合があることに留意願いたい(参考までに表1下段にPFSの期間例を記載)。

以上から, 新たな薬物療法が従来のサイトカイン療法などと比べて高額であることが理解できる。すなわち, 医療経済学的な論点としては, 上昇した薬価に見合う追加的な臨床成果などが期待できるのかどうか, 費用対効果的な評価が望まれるわけである。なお, 費用水準が特に高いニボルマブについては, 2018年度の後半にもさらなる引き下げが行われ, 薬価収載時から約24%(100 mg 1瓶で173,768円)まで価格が低下する予定である⁸⁾。

費用対効果評価の報告例

本節では, 腎細胞がんに対する薬物療法の費用対効果評価にかかわる報告を紹介する。

PubMedおよびMEDLINEを対象データベースとして, 過去20年間(1999~2018年)を対象期間に, 転移性のRCCに対する薬物療法の費用

表1 腎細胞がんの薬物系治療薬の薬価計算一覧(2017年度時点)

主分類	チロシンキナーゼ阻害薬		mTOR 阻害薬		チロシンキナーゼ阻害薬		免疫チェックポイント阻害薬	サイトカイン療法
	ソラフェニブ	スニチニブ	エベロリムス	テムシロリムス	アキシチニブ	バザパニブ		
一般名	2008年	2008年	2010年	2010年	2012年	2014年	2016年	1992年
販売開始年								
薬剤名	ネクサバール錠 200 mg	スーテンントカブセル 12.5 mg	アフィニートール錠 5 mg	トーリセル点滴 静注液 25 mg 1 ml	インライタ錠 1 mg/5 mg	ヴォトリエン 200 mg	オプジーボ点滴 静注 20 mg 2 ml/ 100 mg 10 ml	インターフェロ ンアルファ
主な作用機序 (標的分子等)	Raf, VEGFR-1, 2 PDGFR-β KIT, FLT-3	Raf, VEGFR-1, 2, 3 PDGFR-α, β KIT, RET, FLT-3	mTOR	mTOR	VEGFR-1, 2, 3	VEGFR-1, 2, 3 PDGFR-α, β KIT, FGFR-1, 3	抗PD-1抗体	スミフェロン注 DS 300 万 IU
投与方法	1日2回連日 経口	1日1回連日 4週投与2週休薬 経口	1日1回連日 経口	1週1回 注射	1日2回連日 経口	1日1回連日 経口	2週間1回 注射	免疫細胞を活性化 1日1回 週2~3回 注射
薬価(円; 1錠/1カ ブセル/1パイアル など)	4,677.1	7,482.4	13,547.8	136,713.0	5 mg ; 9,354.2	4,142.3	20 mg 2 ml ; 75,100.0 100 mg 10 ml ; 364,925.0	6,549.0
1日薬剂量 (mg) (注) 一部割戻推計	800 (400×2)	50	10	25	10 (5×2)	800	20	160
1日薬価 (円) (注) 2017年度時点	18,708.4	29,929.6	27,095.6	—	18,708.4	16,569.2	—	—
3か月薬価推計(円)	1,571,505.6	1,676,057.6	2,276,030.4	1,640,556.0	1,571,505.6	1,391,812.8	4,379,100.0	235,764.0
1か年薬価推計(円)	6,286,022.4	6,704,230.4	9,104,121.6	6,562,224.0	6,286,022.4	5,567,251.2	17,516,400.0	943,056.0

(参考) Pivotal試験のフェーズ III の結果によると、スニチニブの PFS は 11.0 か月、アキシチニブの PFS は 6.7 か月、テムシロリムスの PFS は 5.5 か月である(資料: Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007; 356: 125-134. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018; 378: 1277-1290 など)。

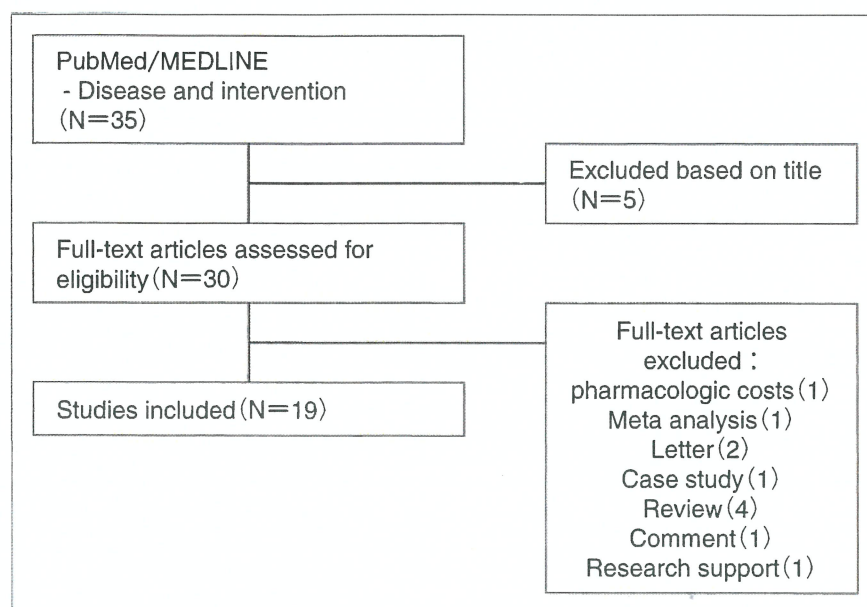


図3 腎細胞がんの薬物系治療の費用対効果分析の文献レビューの構造

対効果評価の研究報告をレビューした。介入する医療技術として、サイトカイン療法、mTOR阻害薬、TKI製剤、免疫チェックポイント阻害薬を対象とした。評価方法は、費用対効果分析(cost effectiveness analysis; CEA)を標榜し、増分費用効果比(incremental cost effectiveness ratio; ICER)を含むものとした。評価指標については、レビューの負担軽減や本邦の医療保険制度の動向(費用対効果評価の試行的導入)を考慮し、効果指標は患者アウトカム的一种である質調整生存年(quality adjusted life years; QALY)を、費用指標は直接医療費を中心に間接費用も含む範囲を選択した。なお、モデル推計を行う報告も対象にするため、エビデンスレベルなどによる制限を設けなかった。

薬剤の医療経済性を直接検証した報告の収集を目的にレビューを行った結果、35編の論文が一次選択され、研究内容や報告形態を精査した結果、19編の論文が最終的に整理された(図3)。その結果のうち、報告件数が最も多いTKI製剤間の費用対効果分析に着目すると、海外の成績ではあるものの、一次治療におけるパゾパニブはスニチニブに比べて医療経済性に優れる傾向にあった(アメリカ、カナダ、イタリア、イギリスからの4編がともにICERで優位となっていた)^{9)~12)}(表2)。

また、最近の研究報告として、免疫チェックポ

イント阻害薬の報告が3編^{13)~15)}あり、二次治療におけるエベロリムスに対するニボルマブのICERは、アメリカからの報告をまとめるとおおむね15万USドル/QALY前後となっていた。なお、他の2編と結果が大きく異なる論文¹⁵⁾は、投与方法が治験(CheckMate 025試験)で設定した3 mg/kg(2週)であり、さらに患者の平均体重が71.4 kgとアメリカにおいては低値で計算されたため、他の研究に比べてニボルマブの費用が小さくなったことが影響したと推察される[FDAは一律240 mg(2週)で処方するよう変更決定]。

一般に、QALYを単位とした費用対効果の分析結果は、米国においておおむね10万USドルを下回れば比較的良好と認識¹⁶⁾されるが、がん治療ではその判断基準がさらに緩やかになる場合¹⁷⁾¹⁸⁾もある。また、治療の費用対効果を改善させるには、副作用や再発に伴う医療資源の消費抑制や適用・介入の適正化(予後予測因子などによる療法選択の促進)が重要となる。すなわち、前述の薬剤をより積極的に選択するためにも、フォローアップの体制やバイオマーカーの開発をさらに推進させることが不可欠である。

おわりに

腎細胞がんの薬物療法は、技術革新などによりここ10年間で大きく様変わりを経て、結果として患者の生命予後やQOLは改善されてきたと推

表2 腎細胞がんの薬物系治療にかかわる費用対効果分析の報告のレビュー結果

No.	Author	Journal	Publication year	Country	Agent	Control	Treatment line	ICER
1	McCrea C, et al.	Exp Hematol Oncol	2018	US	Nivolumab	Everolimus	2 nd line	\$US51,714/QALY
2	Sarfaty M, et al.	Eur Urol	2018	US	Nivolumab	Everolimus/placebo	2 nd line	\$146,532/QALY, \$226,197/QALY
3*	Raphael J, et al.	Am J Clin Oncol	2018	CA	Nivolumab	Everolimus	2 nd line	\$8,138/QALM
4	Amdahl J, et al.	PLoS One	2017	UK	Pazopanib	Sunitinib	1 st line	Dominant
5	De Groot S, et al.	PLoS One	2017	NL	1 st line : sunitinib, temsirolimus, sorafenib, no targeted 2 nd line : everolimus, sorafenib, no targeted		1 st line 2 nd line	€105,011/QALY, etc
6	Wan XM, et al.	Cancer	2017	US	Nivolumab	Everolimus	2 nd line	\$151,676/QALY
7	Capri S, et al.	Clin Ther	2017	IT	Pazopanib	Sunitinib	1 st line	Dominant
8	Amdahl J, et al.	Curr Oncol	2016	CA	Pazopanib	Sunitinib	1 st line	Dominant
9	Petrou P	Expert Opin Pharmacother	2015	CY	Axitinib	Sorafenib	2 nd line	€87,936/QALY
10	Delea TE, et al.	J Manag Care Spec Pharm	2015	US	Pazopanib	Sunitinib	1 st line	Dominant
11	Petrou PK, et al.	Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res	2014	CY	Sorafenib	Best Supportive Care (BSC)	2 nd line	€102,059/QALY
12	Mihajlovic J, et al.	Clin Ther	2013	RS	Everolimus	BSC	3 rd line	€86,978/QALY
13	Wu B, et al.	PLoS One	2012	CN	Sunitinib	IFN- α IL-2 IL-2 + IFN- α bevacizumab + INF- α	1 st line	\$220,384/QALY without SPAP, \$16,993/QALY with SPAP
14	Casciano R, et al.	Value Health	2011	US	Everolimus	Sorafenib	3 rd line	\$89,160/QALY
15	Benedict A, et al.	BJU Int	2011	US SE	Sunitinib	Sorafenib	1 st line	Dominant
16	Hoyle M, et al.	Value Health	2010	UK	Sorafenib	BSC	2 nd line	£75,398/QALY
17	Hoyle M, et al.	Value Health	2010	UK	Temsirolimus	IFN- α	1 st line	£94,632/QALY
18	Remak E, et al.	J Clin Oncol	2008	US	Sunitinib	IFN- α IL-2	1 st line	\$52,593/QALY Dominated
19	Purmonen T, et al.	Clin Ther	2008	FI	Sunitinib	BSC	2 nd line	€43,698/QALY

* 補足：効果指標の単位が QALY でないが参考までに記載。

察される²⁾。一方で、新たな分子標的治療や免疫療法は、その作用機序や開発環境などから新たな問題も生じている。

臨床的な観点からは、血管新生阻害薬に共通した高血圧や手足皮膚症候群、下痢などの副作用があげられ、mTOR阻害薬では口内炎、発疹、高血糖が頻度の高い副作用といわれている¹⁹⁾。また、免疫チェックポイント阻害薬の副作用は、間質性肺疾患などが代表的であり、感染症にも注意を要する²⁰⁾。さらに、多彩な副作用以外にも、治療を予測するバイオマーカーがないことや耐性が生じることは、臨床面のみならず経済面からも懸念される。

経済的な側面からは、やはり医薬品の高額化が最も大きな課題といえる。この背景として、近年の新薬開発は、医薬品の種(シーズ)から承認に至る確率が低下する中、個別化した高精度医療(プレジジョンメディシン)が進み、結果として開発コストが肥大化したことがあげられる。一方で、医療分野を取り巻く社会経済に目を向けると、医療保険財政がひっ迫し生産性の向上などが不可欠な状況にあることも理解できる。

現在のわが国は、今後の国民皆保険制度の在り様を積極的に論じるためにも、医療分野を取り巻く経済環境との関係を整理しつつ、制度を支える国民負担の議論の深化や限られた医療資源を有効活用する仕組みの整備が望まれている。本領域においても、費用対効果や社会貢献に優れた医療技術を積極的に診療選択し、それらへの患者アクセスを促すことも重要と考えられる。

謝辞：費用対効果評価の報告例の整理にあたり、文献収集や内容精査に協力を賜り、また終始適切な助言を下さった細川貴史氏に感謝します。

文 献

- 1) Hsieh JJ, Purdue MP, Signoretti S, et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017 Mar 9. *Nature Reviews Disease Primers* Article number : 17009 (2017) doi : 10.1038/nrdp.2017.9.
- 2) 日本泌尿器科学会・編. 腎癌診療ガイドライン 2017年版. 大阪：メディカルレビュー社；2017.
- 3) Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018 ; 378 : 1277. doi : 10.1056/NEJMoa1712126.
- 4) You D, Song SH, Cho YM, et al. Predictive role of tissue-based molecular markers in patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *World J Urol* 2015 ; 33 : 111.
- 5) Basappa NS, Elson P, Golshayan AR, et al. The impact of tumor burden characteristics in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Cancer* 2011 ; 117 : 1183.
- 6) Kwiatkowski DJ, Choueiri TK, Fay AP, et al. Mutations in TSC1, TSC2, and MTOR are associated with response to rapalogs in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2016 ; 22 : 2445.
- 7) Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al ; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015 ; 373 : 1803.
- 8) 厚生労働省. 中央社会保険医療協議会 総会(第398回)資料. 2018.
- 9) Delea TE, Amdahl J, Diaz J, et al. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for renal cancer in the United States. *J Manag Care Spec Pharm* 2015 ; 21 : 46.
- 10) Amdahl J, Diaz J, Park J, et al. Cost-effectiveness of pazopanib compared with sunitinib in metastatic renal cell carcinoma in Canada. *Curr Oncol* 2016 ; 23 : e340. doi : 10.3747/co.23.2244.
- 11) Capri S, Porta C, Delea TE. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib as first-line treatment for locally advanced or metastatic renal cell carcinoma from an Italian National Health Service perspective. *Clin Ther* 2017 ; 39 : 567. doi : 10.1016/j.clinthera.2017.01.017.
- 12) Amdahl J, Diaz J, Sharma A, et al. Cost-effectiveness of pazopanib versus sunitinib for metastatic renal cell carcinoma in the United Kingdom. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0175920. doi : 10.1371/journal.pone.0175920.
- 13) Wan XM, Peng LB, Ma JA, Li YJ. Economic evaluation of nivolumab as a second-line treatment for

- advanced renal cell carcinoma from US and Chinese perspectives. *Cancer* 2017 ; 123 : 2634. doi : 10.1002/cncr.30666.
- 14) Sarfaty M, Leshno M, Gordon N, et al. Cost effectiveness of nivolumab in advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2018 ; 73 : 628. doi : 10.1016/j.eururo.2017.07.041.
- 15) McCrea C, Johal S, Yang S, Doan J. Cost-effectiveness of nivolumab in patients with advanced renal cell carcinoma treated in the United States. *Exp Hematol Oncol* 2018 ; 7 : 4. doi : 10.1186/s40164-018-0095-8.
- 16) 國頭英夫. 癌治療の cost and value. 第26回日本医療薬学会年会 ランチョンセミナー ; 2016年9月19日 ; 京都.
- 17) NICE announces measures on end of life medicines. NICE ; 2008.
- 18) Raftery JP. NICE's cost-effectiveness range : should it be lowered? *Pharmacoeconomics* 2014 ; 32 : 613.
- 19) 大家基嗣. 腎がん「腎細胞癌に対する分子標的治療の理論的根拠と治療の実際」. 第51回日本癌治療学会学術集会 第19回日本癌治療学会教育セミナー「分子標的治療の update とコンセンサス」 ; 2013年10月26日 ; 京都.
- 20) 抗悪性腫瘍剤. ヒト型抗ヒトPD-1モノクローナル抗体. 添付文書(改訂版). 小野薬品工業 ; 2017.

* * *