



# Regression analysis of indicating multiple incremental cost-effectiveness ratios for non-small cell lung cancer treatment

Nakahara, Naohiro

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2014-08-04

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

乙第3253号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D2003253>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(論文博士関係)

## 学 位 論 文 の 内 容 要 旨

### Regression analysis of indicating multiple incremental cost-effectiveness ratios for non-small cell lung cancer treatment

非小細胞肺癌治療における多様な増分費用対効果比の指標化に関する回帰分析

(指導教員：神戸大学大学院医学研究科医学統計学分野 鎌江伊三夫 客員教授)

中 原 直 博

はじめに：

日本のがん死亡は全数調査である人口動態調査により把握され、2011 年のがん死亡数は約 35 万 7 千人と報告されている。部位別の死亡数は、男性では肺が最も多くがん死亡全体の 23.8%を占めている。一方、厚生労働省発表の平成 22 年度の日本の国民医療費は 37 兆 4,202 億円、前年度の 36 兆 67 億円の比 1 兆 4,135 億円、3.9%の増加となり、過去最高を更新している。傷病別では、高血圧症や心筋梗塞といった循環器系の疾患が 5 兆 6,601 億円で最も多く、次いでがんなどの新生物が 3 兆 4,750 億円となっている。特にがんなどの新生物の医療費の中で気管、気管支及び肺の悪性新生物の医療費は前年比 8.2 パーセント増の 3,811 億円（前年度 3,498 億円）で、313 億円の増加となっている。

このような状況の中、我が国の医療システムは、高齢化社会に向けて、医療のあり方に大きな転換期を迎えている。しかも、高騰する医療費に対する対応が緊急な課題となっている。すなわち、医療資源は無限ではないため限られた資源の中で、医療技術の価値を評価し、費用対効果に優れた医療を実現することが求められるようになった。

そのような社会的要請に呼応し、過去約 10 年間にわたり、英国 NICE(National Institute for Care Excellence)は IQALY (Quality Adjusted Life Year：質調整生存年)あたりの費用を費用対効果の指標として用いる手法を国際的に確立した。NICE によれば IQALY あたり 2〜3 万ポンドが費用対効果判定の目安とされるが、対象疾患（例えば、がん治療）によっては、費用対効果比に大きな幅があり、それらを体系的に説明できる手法が存在しないことが従来から問題視されてきた。

目的：

非小細胞肺癌のファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の費用効果分析における Cost 及び QALYs の相関性及び回帰性について定量的に解析することを目的として、本論文では、関数モデルを使った回帰分析の手法を用いて、非小細胞肺癌治療における治療ステージ毎の Cost と QALY の 2 変量間の相関関係について分析し、さらにその関係を定式化した。

方法：

第 1 に、タフツメディカルセンターのデータベースである CEA Registry の 2000-2011 年に公表された非小細胞肺癌のファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の公表論文を検索し、文献に報告された費用効果分析の推定値 (Cost 及び QALYs) を抽出した。次に、得られた非小細胞肺癌の治療ステージ毎の Cost 及び QALYs のペアデータを、Cost 及び QALYs を X、Y 軸とする 2 次元平面上にプロットして散布図を作成した。そして、非小細胞肺癌のファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の治療ステージ毎に層別して相関及び回帰分析を行った。最終的に、対数関数モデルと無理関数モデルを用いた回帰式を求めた。

結果：

タフズメディカルセンター-CEA Registryにおいて、非小細胞肺がんのファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療に関する文献において、44件のQALY-cost ratioが抽出された。そして、QALYとlog(Cost)のratioの散布図を作成した。その結果、非小細胞肺がんのファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の3つの治療ステージによってクラスターを形成することが見出された。

観測された各クラスターのファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療、それぞれにおいてQALYとlog(Cost)の2変数間の相関係数に統計学的有意差が認められた。一方、QALY<sup>2</sup>とCostについての相関係数においては統計学的な有意差は認められなかった。そこで、QALYとlog(Cost)に基づいて、ファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療のクラスターに対する対数関数モデルによる回帰式を求めた。その結果、以下の回帰式が得られた：

- 1) ファーストライン治療 QALY= -1.12 + 0.16 log(Cost)
- 2) 維持治療 QALY= -1.99 + 0.28 log(Cost)
- 3) セカンドライン治療 QALY= -0.69 + 0.10 log(Cost)

なお、Costの通貨単位は2008年米国ドルを用いた。

考察：

本論文は、非小細胞肺がんのファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療においてこれまで未知であったCostとQALYの関連について、一定の定式化を試みた点に学術的意義があると考えられる。その定式化によって、新しい形でのICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio: 増分費用対効果比) の体系的な解釈が可能となる。また、そのアプローチは実際に行政レベルで、医療価格決定や償還決定への応用への道を開くものとも考えられる。

費用対効果の指標としてのICERは、通常、医療技術の新旧2点間の費用と効果の差によって定義される。しかし、それは固定された点推定値に過ぎないが、本論文で用いた対数関数モデルによる回帰分析によれば、変化する多様なICERを体系的に解釈することが可能となる。また、新薬が上市された後、比較対照薬になった時に、さらに次の新薬の費用対効果やICERについて定量的に予測することも可能となる。

このようなICERの多様性を理論的に包含する本論文の手法は、英国NICE流の単一ICERによる閾値判定方式に一石を投じるものであると考えられる。英国NICEはその評価対象とした医療技術の償還可否を決定する判断基準として、IQALYあたり何ポンドが閾値となるかを公開していないが、IQALYあたり2~3万ポンドを目安とする単一閾値による判断が行われ、疾患領域、治療ステージの違いを考慮できる理論的根拠は知られていない。しかし、臨床の実践においては、疾患領域、治療ステージにおいて、それぞれの閾値レベルの違いの必要性が示

唆されている。特にがん治療においては、他の治療とは異なる費用対効果の閾値が必要であるとがん患者グループから指摘されている。実際、英国NICEはそのような社会的声を受けて、がん治療の費用対効果の推定方式に政策的微調整を行っている。本論文の手法は、そのようなNICEの政策的微調整を必要とせず、治療ステージの違い、臨床治療法別に複数の費用と効果の関係式を設定することによって、現在の高額なICERの議論に資することができることを示唆している。

結論：

本論文では、非小細胞肺がんのファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の費用と効果(QALYs)の相関性及び回帰性について定量的に解析することを目的とした。まず、関数モデルによる回帰分析の手法を用いて、非小細胞肺がん治療における治療ステージ毎の費用と効果の2変数間の相関関係について分析し、さらにその関係を定式化した。

その結果、非小細胞肺がんのファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の3つの治療ステージによって費用対効果についてクラスターを形成することが見出された。また、観測されたファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の各クラスターにおいてQALYとlog(Cost)の2変数間の相関係数に統計学的有意差を認めた。さらに、QALYとlog(Cost)に基づいて、ファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の各クラスターに対する対数関数モデルによる回帰式を求めた。

従来行われたことのなかった非小細胞肺がんの治療の経済評価への本論文のアプローチは、QALYとlog(Cost)の2変数に基づく治療ステージ毎の相関と回帰分析を可能にし、多様なICERを体系的に説明する重要な手がかりを得たものと考えられる。さらにこの手法は、分子標的薬によるがん治療のような高額な医療技術の費用対効果の評価をめぐる可否の議論に科学的指標を提供することが期待される。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	乙 第 2131 号	氏 名	中原 直博
論文題目 Title of Dissertation	Regression analysis of indicating multiple incremental cost-effectiveness ratios for non-small cell lung cancer treatment  非小細胞肺癌治療における多様な増分費用対効果比の指標化に関する回帰分析		
審査委員 Examiner	主 査 平井 みどり Chief Examiner 副 査 久津見 弘 Vice-examiner 副 査 前田 英一 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

日本のがん死亡は全数調査である人口動態調査により把握され、2011 年のがん死亡数は約 35 万 7 千人と報告されている。部位別の死亡数は、男性では肺が最も多くがん死亡全体の 23.8%を占めている。

一方、我が国の医療システムは、高齢化社会に向けて、医療のあり方に大きな転換期を迎えている。しかも、高騰する医療費に対する対応が緊急な課題となっている。

そのような社会的要請に呼応し、過去約 10 年間にわたり、英国 NICE(National Institute for Care Excellence)は 1QALY (Quality Adjusted Life Year : 質調整生存年) あたりの費用を費用対効果の指標として用いる手法を国際的に確立した。NICE によれば 1QALY あたり 2 ～3 万ポンドが費用対効果判定の目安とされるが、対象疾患 (例えば、がん治療) によっては、費用対効果比に大きな幅があり、それらを体系的に説明できる手法が存在しないことが従来から問題視されてきた。

このような背景から、本研究では非小細胞肺癌のファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の費用効果分析における Cost 及び QALYs の相関性及び回帰性について定量的に解析することを目的として、関数モデルを使った回帰分析の手法を用いて、治療ステージ毎の Cost と QALY の 2 変量間の相関関係について分析し、さらにその関係を定式化した。

方法：

タフツメディカルセンターのデータベースである CEA Registry の 2000-2011 年に公表された非小細胞肺癌のファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の公表論文を検索し、文献に報告された費用効果分析の推定値 (Cost 及び QALYs) を抽出した。次に、得られた非小細胞肺癌の治療ステージ毎の Cost 及び QALYs のペアデータを、Cost 及び QALYs を X、Y 軸とする 2 次元平面上にプロットして散布図を作成した。そして、非小細胞肺癌のファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の治療ステージ毎に層別して相関及び回帰分析を行った。最終的に、対数関数モデルと無理関数モデルを用いた回帰式を求めた。

結果：

CEA Registry において、非小細胞肺癌のファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療に関する文献において、44 件の QALY-cost ratio が抽出された。そして、QALY と log (Cost) の ratio の散布図を作成した。その結果、非小細胞肺癌のファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療の 3 つの治療ステージによってクラスターを形成することが見出された。

観測された各クラスターのファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療、それぞれにおいて QALY と log(Cost) の 2 変数間の相関係数に統計学的有意差が認められた。一方、QALY2 と Cost についての相関係数においては統計学的な有意差は認められなかった。

そこで、QALY と  $\log(\text{Cost})$  に基づいて、ファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療のクラスターに対する対数関数モデルによる回帰式を求めた。その結果、以下の回帰式が得られた：

1) ファーストライン治療  $\text{QALY} = -1.12 + 0.16 \log(\text{Cost})$

2) 維持治療  $\text{QALY} = -1.99 + 0.28 \log(\text{Cost})$

3) セカンドライン治療  $\text{QALY} = -0.69 + 0.10 \log(\text{Cost})$

なお、Cost の通貨単位は 2008 年米国ドルを用いた。

考察：

本研究は、非小細胞肺がんのファーストライン治療、維持治療及びセカンドライン治療においてこれまで未知であった Cost と QALY の関連について、一定の定式化を試みた点に学術的意義があると考ええる。その定式化によって、新しい形での ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio：増分費用対効果比) の体系的な解釈が可能となる。

費用対効果の指標としての ICER は、通常、医療技術の新旧 2 点間の費用と効果の差によって定義される。しかし、それは固定された点推定値に過ぎないが、本論文で用いた対数関数モデルによる回帰分析によれば、変化する多様な ICER を体系的に解釈することが可能となる。また、新薬が上市された後、比較対照薬になった時に、さらに次の新薬の費用対効果や ICER について定量的に予測することも可能となる。

このような ICER の多様性を理論的に包含する本研究の手法は、英国 NICE 流の単一 ICER による閾値判定方式に一石を投じるものであると考えられる。英国 NICE はその評価対象とした医療技術の償還可否を決定する判断基準として、1QALY あたり何ポンドが閾値となるかを公開していないが、1QALY あたり 2～3 万ポンドを目安とする単一閾値による判断が行われ、疾患領域、治療ステージの違いを考慮できる理論的根拠は知られていない。しかし、臨床の実践においては、疾患領域、治療ステージにおいて、それぞれの閾値レベルの違いの必要性が示唆されている。特にがん治療においては、他の治療とは異なる費用対効果の閾値が必要であるとがん患者グループから指摘されている。本研究では治療ステージの違い、臨床治療法別に複数の費用と効果の関係式を設定することによって、現在の高額な ICER の議論に資することができることを示唆している。

本研究では従来行われたことのなかった非小細胞肺がんの治療の経済評価への本論文のアプローチは、QALY と  $\log(\text{Cost})$  の 2 変数に基づく治療ステージ毎の相関と回帰分析を可能にし、多様な ICER を体系的に説明する重要な手がかりを得たものと考えられる。さらにこの手法は、分子標的薬によるがん治療のような高額な医療技術の費用対効果の評価をめぐる可否の議論に科学的指標を提供することが期待される。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。