



## 白金系製剤を含む癌化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する制吐療法の医薬経済に関する後ろ向き調査研究

京都大学大学院医学研究科 教授

川上 浩司

### 【スライド-1】

この研究に助成いただきましたファイザーヘルスリサーチ振興財団ならびに選考委員長の永井教授に深く御礼を申し上げます。

### 【スライド-2】

昨今エビデンスに基づいた医療というものが定着する中、大きな枠組みでのヘルステクノロジーアセスメント (HTA) の中で、EBMだけではなくて費用対効果、比較効用等、様々な観点から、同じような効果があるAというものとBというものの費用を考えるとということが、世界中の社会福祉における医療の在り方の議論となってきました。

こういった中、日本においては医療や薬、あるいは手術療法で、費用対効果、比較効用分析というものが、まだ多くの分野でされているというわけではありません。

一方、抗悪性腫瘍剤（これは特に白金系の製剤ですが）の投与におい

て、悪心や嘔吐が多いということが知られております。これはCINVと言って、特に発生頻度が高く、患者の苦痛が大きく、急性期、遅発期にも起こるものですが、このCINVに対する治療がどのくらいの費用がかかっているのかという研究に関しては、日本ではまだされていないということが分かりました。ドイツでは、例えば患者1人・化学療法1コースあたり、CINVの治療にかかる費用は48ユーロ、カナダではCINV発現「無し」に比べて「有り」のコースが61カナダドル、イタリアでは136ユーロ高いというように、それぞれの国におけるそれぞれの医療の提供体制あるいは医療費の中で、こういった結果が出て

### スライド-1

## 白金系製剤を含む癌化学療法に伴う悪心・嘔吐に対する制吐療法の医薬経済に関する後ろ向き調査研究

京都大学医学研究科 薬剤疫学  
川上 浩司

2011年11月5日(土) ファイザーヘルスリサーチフォーラム

1

### スライド-2

#### 背景

- 抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐 (CINV)
  - 発現頻度が高い、患者の苦痛が大きい
  - 急性期：抗悪性腫瘍剤投与後、24時間以内に発現
  - 遅発期：24時間後以降に発現
- 海外では、CINVにかかる費用が比較的高額であることが示されている。

CINVにかかる費用 (患者1人、化学療法1コースあたり)

ドイツ <sup>1)</sup>	医療機関の立場：48ユーロ
カナダ <sup>2)</sup>	CINV発現ありのコースで、61カナダドル高い
イタリア <sup>3)</sup>	CINV発現ありのコースで、36ユーロ高い

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting

1) Ann Oncol, 2004 2) Support Cancer Ther, 2005 3) Support Care Cancer, 2007

2

きています。

【スライド-3】

そこで今回の研究の目的として、日本の日常診療における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐に対する制吐療法の費用を算出することを目的としました。

【スライド-4】

研究デザインは診療録を用いた後ろ向き研究です。

施設は、浜松医科大学附属病院の泌尿器科、薬剤部および医療情報部、筑波大学附属病院の泌尿器科のご協力をいただきました。

患者さんの主な適格基準としては、膀胱癌または精巣腫瘍で白金系製剤を含む高度催吐性化学療法を受けた患者さんです。

抗悪性腫瘍剤を1日で投与する場合、あるいは5日間で分割投与する場合がありますが、これについても区別して解析を行いました。

患者さんは2005年～2007年に入院加療を受けた方々です。

【スライド-5】

CINVの発現の割合ですが、本研究では、抗悪性腫瘍剤の投与日から4日後までに発現した悪心・嘔吐をCINVと定義しております。

急性期、遅発期、全期間別の3つに分けての算出としました。

費用に関しましては、1コースあたりで、薬剤費、各種の医療材料費、そして人件費です。後者の2つに関しては、先行研究からの数字を代入しております。

「標準予防投与」と「追加投与」に分類して、それぞれの費用を算出しました。発現ありのコースと発現なしのコースで比較し、分析の立場は医療機関です。

スライド-3

目的

- 日本の日常診療における抗悪性腫瘍剤投与に伴う悪心・嘔吐（CINV）に対する制吐療法の費用を算出する。

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting

3

スライド-4

方法1

- 研究デザイン
  - 診療録を用いた後ろ向き調査
- 施設
  - 浜松医科大学附属病院、筑波大学附属病院
- 患者（主な適格基準）
  - 膀胱癌又は精巣腫瘍
  - 白金系製剤を含む高度催吐性化学療法
    - 抗悪性腫瘍剤を1日で投与（SDC）
    - 5日間で分割投与（MDC）
  - 2005年～2007年に入院加療

SDC: single-day chemotherapy MDC: multiple-day chemotherapy

4

スライド-5

方法2

- CINVの発現割合（コースごと）
  - 抗悪性腫瘍剤投与日から4日後までに発現した悪心・嘔吐をCINVと定義
  - 急性期、遅発期、全期間別に算出
- CINVの費用（1コースあたり）
  - 薬剤費、医療材料費<sup>4)</sup>、人件費<sup>4)</sup>
  - 「標準予防投与」と「追加投与」に分類し、それぞれの費用を算出
  - CINV発現ありのコースと発現なしのコースで比較
  - 分析の立場：医療機関

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting  
4) 癌と化学療法 2008

5

【スライド-6】

患者の背景ですが、患者数は全症例54例で、膀胱癌、精巣腫瘍がそれぞれスライドに示す数字となっています。

年齢は57.5歳が中央値で、化学療法のコースとしては延べ169コース。特に1回の投与の場合には141コースで、分割投与が28コースという数字です。

スライド-6

患者背景	
項目	頻度、分布
患者数	54例
膀胱癌	31例
精巣腫瘍	23例
年齢（中央値、範囲）	57.5歳（22～70歳）
転移あり	19例（35%）
化学療法の実験あり	17例（31%）
化学療法コース数	169コース
SDC	141コース
MDC	28コース

SDC: single-day chemotherapy MDC: multiple-day chemotherapy 6

【スライド-7】

制吐剤の使用実態ですが、それぞれ1回投与、あるいは分割投与に分けて記載しておりますが、セロトニン受容体の拮抗剤が多く使われているということです。

その他、ここに記載されているような制吐剤がCINVの予防あるいは治療として使われております。

スライド-7

制吐剤の使用実態				
分類	SDC (n=141)		MDC (n=28)	
	D1	D2以降	D1~5	D6以降
5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗剤	100%	57%	100%	25%
副腎皮質ステロイド剤	70%	25%	4%	0%
メトクロプラミド	19%	53%	54%	36%
ドパミンD2受容体拮抗剤	2%	5%	11%	25%
抗ヒスタミン剤	1%	12%	0%	0%

SDC: single-day chemotherapy MDC: multiple-day chemotherapy 7

【スライド-8】

発現の割合です。

悪心のみ、嘔吐のみ、悪心・嘔吐と分けて記載されていますが、全期間を通じて、悪心だけであった患者さんだけでも32%はいらっしゃる。悪心・嘔吐ともにあった患者さんは、全期間を通じては、1回の投与の場合には35%、分割投与された患者さんでは54%に上る方々が、こういったエピソードを持つことが分かりました。

スライド-8

CINVの発現割合						
エピソード	SDC (n=141)			MDC (n=28)		
	急性期	遅発期	全期間	急性期	遅発期	全期間
悪心のみ	13%	31%	32%	43%	21%	32%
嘔吐のみ	3%	6%	4%	0%	14%	4%
悪心・嘔吐	1%	33%	35%	39%	25%	54%
なし	83%	30%	29%	18%	39%	11%

● 費用の比較

1度以上の悪心・嘔吐があったコース

vs

1度も悪心・嘔吐がなかったコース

SDC: single-day chemotherapy MDC: multiple-day chemotherapy 8

【スライド-9】

費用の比較ですが、一度以上の悪心・嘔吐があったコースと一度も悪心・嘔吐がなかったコースを、化学療法のコース対コースで比較するという事で、費用を出してみました。そうしますと、制吐療法の費用としては、標準予防投与と追加投与（CINVが発現されたことによる追加投与が中心となります）を行った場合で、CINVがな

かったコースとCINVがあった化学療法のコースを比較しますと、合計額が36,045円と54,838円ということで、実際にCINVの発現があった場合の方が化学療法1コース当たり19,000円多く費用がかかっているということが分かりました。

【スライド-10】

この19,000円の差が、本邦における白金系製剤の化学療法の治療を受けた患者さんのCINVの治療費用ということになるわけですが、他の国々で行われた先行研究の48ユーロや61カナダドルという数字と比較しますと、明らかに、海外に比べて日本の方がCINVの治療にかかる費用が高くなっていることが分かります。

この考察として、特に日本の抗癌治療を行うような医療機関においては先発医薬品が多く使われているということ、また2点目として、先行研究から遅発期にはセロトニン受容体拮抗剤は費用対効果には優れないということが分かっているにもかかわらず、この薬剤が多く用いられ、その使用頻度が高いということが、金額が多くなってしまっている原因であると考えられました。

【スライド-11】

後ろ向き調査・研究でカルテレビューを行いました。本研究の限界として、記録漏れ、記載漏れによるCINV発現を過小評価している可能性や、患者さんのQOLや不快感というものは考慮できていない可能性、あるいは直接費用の一部や間接費用を含められていないという可能性等が考えられました。

この研究の対象は2005年～2007年に入院加療された患者さんとお話ししましたが、その後、2010年（昨年）には制吐剤の適正使用のガイドラインが発表されています。

スライド-9

CINVに対する制吐療法の費用		
	CINVなし (n=44)	CINVあり (n=125)
標準予防投与	17,419円	20,046円
追加投与	18,626円	34,794円
合計	36,045円	54,838円

平均値を示した。

- CINVが実際に発現したことが、CINVの発現あり/なしの費用の差（約19,000円）となって表れた可能性

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting 9

スライド-10

海外の研究結果との比較		
CINVにかかる費用（患者1人、化学療法1コースあたり）		
本研究	CINV発現あり：約55,000円 CINV発現なし：約36,000円	} 約19,000円の差
ドイツ	医療機関の立場：48ユーロ	
カナダ	CINV発現ありのコースで、61カナダドル高い	
イタリア	CINV発現ありのコースで、36ユーロ高い	

- 海外の結果よりも高額であった理由
  - 先発医薬品のみが使用されていた。
  - 遅発期には5-HT<sub>3</sub>受容体拮抗剤は費用対効果に優れない<sup>5)</sup>、使用頻度が高かった。

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting  
5) J Clin Oncol, 2005 10

スライド-11

本研究の限界と今後の期待
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 後ろ向き調査であったことによる限界                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 記録漏れによるCINV発現の過小評価</li> <li>● 患者のQOLや不快感を考慮できていない。</li> <li>● 直接費用の一部や間接費用を含められていない。</li> </ul> </li> <li>● その他の限界                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 対象患者が限定的</li> </ul> </li> <li>● 現在の医療環境での再検討の必要性                             <ul style="list-style-type: none"> <li>● 制吐薬適正使用ガイドラインの発表（2010年）</li> <li>● 新薬の発売：アプレピタント、パロノセトロン</li> </ul> </li> </ul>

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting 11

さらに、スライドの一番下の段に書いてありますように、新薬としてアプレピタントやパロノセトロンが制吐剤として承認を受けて販売されています。こういったガイドラインが新しくなったことや、新薬が追加されたことが、CINVの治療の実態あるいは費用にも今後変化をもたらすということを、我々は考えております。

### 【スライド-12】

本研究自体のまとめ・結論です。

日本の日常診療におけるCINVに対する制吐療法の費用は高額でありました。

実際に発現するとその費用は増大されるということから、医薬経済学的な観点をよく考えて、予防的な投与というものをしっかりと行うことで、CINVが起きることを防ぐことが重要ではないかと考えています。

### スライド-12

**まとめ・結論**

- 日本の日常診療におけるCINVに対する制吐療法の費用は高額であった。
- CINVが実際に発現することによって、その費用が増大する可能性

↓

適切な制吐療法を実施し、**CINV**の発現を未然に防ぐことは、医薬経済学的な観点から有用

CINV: chemotherapy-induced nausea and vomiting 12

### 【スライド-13】

この研究は『サポーターティブ・ケア・イン・キャンサー』に今年（2011年）掲載されました。

現在、我々はこの研究の結果を用いて、京都大学、筑波大学、東北大学の泌尿器科学のご支援をいただき、前向き研究の臨床研究を行っております。

「シスプラチンを連日分割投与する化学療法によるCINVを予防するための制吐療法の有効性・安全性評価」として、ご覧の番号でUMINに登録されており、多施設共同の単一治療群の前向き研究としてパロノセトロン、デキサメタゾン、アプレピタントの、このようなレジメンでの投与がどのような安全性と有効性に対する影響をもたらすかという研究をしているところです。

ここに名前を書いてある先生方に謝辞を申し上げることをもちまして、本研究の発表とさせていただきます。

### スライド-13

**現在の取り組み、謝辞**

- シスプラチンを連日分割投与する化学療法によるCINVを予防するための制吐療法の有効性・安全性評価（UMIN試験ID：UMIN000005506）
- 多施設共同、単一治療群の前向き研究

Day	1	2	3	4	5	6	7	8
パロノセトロン (mg, iv)	0.75	—	—	—	—	—	—	—
デキサメタゾン (mg, iv)	9.9	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6	6.6
アプレピタント (mg, 経口)	125	80	80	80	80	—	—	—

京都大学(薬剤疫学) 浜田将太、樋之津史郎  
 浜松医科大学(薬剤部) 堀 雄史、川上純一 (泌尿器科学) 古瀬 洋、大園誠一郎  
 筑波大学(泌尿器科学) 及川剛宏  
 東京大学(先端科学研究センター) 赤座英之

13

## 質疑応答

**伊賀：** CINV発現ありとなしのコースの比較ということが最初に出てきたのですが、これは、同じ療法でもかなり個人差・個体差があるということですね。そして発現がある場合における比較をされたのですが、それに対して最後の方で、「制吐療法を実施して発現を未然に防ぐ」とお書きになっているのですが、具体的にはどのような方法が未然に防ぐことになるのか、あるいは最初に患者さんを選別されるのですか？

**川上：** まず、白金製剤においてCINVが出るかどうかということの個別化に関しては、我々の研究とは少し違うのですが、別途そのような研究がされていて、いくつかの因子があるようです。日本の場合は、途中で数字が出てきているのですが、30ないし50%の患者さんで悪心・嘔吐が出ることになります。ですので、その患者さんを最初に選別することが臨床的に難しいとなれば、レジメンに組み込んでしまって制吐をかける方が、結局は、医療費もそうですが患者さんの負担も軽減されることが分かってまいりました。

**伊賀：** 制吐剤を初期から投与して防ぐということですね。

**会場：** 最初のご説明で、CINVの発現についての費用対効果が、ドイツなどでは行われていたけれども、日本ではほとんど行われていないというお話があったのですが、この発現する可能性は国によって違うのでしょうか。もし違うのであれば、何故違うのかということをご説明いただきたいのですが。

**川上：** 海外と日本において抗癌剤のレジメンが少し違います。癌治療のレジメンは同じなのですが、使われる抗ガン剤の量が違うのです。ですので、日本と欧米人の体格云々の以前の問題として、一概にそれを単純比較してよいかという、なかなか難しい問題があります。更に、なぜメカニズム的に日本人の方が出やすい、あるいは出にくいということについては、ちょっと難しいと思います。機会があれば勉強しておきます。