

日本経済大学

大学院紀要

JAPAN UNIVERSITY OF ECONOMICS

第11巻

論文

- 非小細胞肺癌化学療法における薬剤費とEGFR遺伝子変異の影響に関する症例集積研究
..... 岡本 敬久、濃沼 政美、入内島 麗子、嘉屋 道裕、赤瀬 朋秀 (1)
- 我が国エネルギー環境分野におけるリニエンシー（課徴金減免）制度
..... 辻本 政雄 (13)

2023年(令和5年)3月

日本経済大学大学院

非小細胞肺癌化学療法における薬剤費とEGFR遺伝子変異の影響に関する症例集積研究

岡本 敬久*1、濃沼 政美*1、入内島 麗子*1、嘉屋 道裕*1、赤瀬 朋秀*1 *2

*1 日本経済大学大学院 ファーマシーマネジメント研究所

*2 日本経済大学大学院 経営学研究科

【はじめに】

近年、切除不能非小細胞肺癌 (unresectable non-small cell lung cancer; NSCLC) に使用できる薬剤が次々
に開発され、これらは主に分子標的薬や免疫チェックポイント阻害薬となっているが非常に高額なものとなっている。今回我々は非小細胞肺癌化学療法においてEGFR遺伝子変異の有無が化学療法費ならびに生存期間に与える影響について症例集積研究を行った。

治療ガイドラインをベースとしたシミュレーションではEGFR変異陽性群では陰性群に比較して化学療法費が大きくなることが想定されたが、これは我々の今回の症例集積研究からも同様の結果が得られた。(p<0.05)

しかしながら、変異陰性群で高額薬剤でもあるBevacizumab (BV) やPemetrexed (PEM) の1次レジメンでの使用の有無を加味して比較すると、変異陽性群に対する有意差は陰性群の中でも1次レジメンにBVやPEMが含まれていないものに対してのみとなっていた(p<0.05)。さらに我々はさらに時間的な要素を加味したうえで、EGFR遺伝子変異と化学療法費ならびに生存期間がどのように関係しているかを共分散分析を用いることによりモデル化し、陽性群および陰性群の2群間で比較した。

EGFR遺伝子変異による交互作用については確認できなかったが、生存期間と化学療法費には正の関連性があり、

陽性群で費用が高額となる傾向を認めた。また期間あたりの化学療法費は1,300日を超えると陽性群が陰性群より逆に低くなる傾向にあった。2群間を比較したモデルの検出力は24.4%となっており、これを80%にするには81例以上の症例数が必要であることが確認された。

今回は限定された症例数での集積研究であったため、今後症例数を拡大した研究が必要と考えられた。

【キーワード】

EGFR、遺伝子変異、非小細胞肺癌、化学療法、費用

【研究の背景】

本邦では切除不能非小細胞肺癌(Non Small Cell Lung Cancer; 以下NSCLC)に適応を持つ新規抗がん剤が次々に登場し、治療レジメンの選択肢拡大に大きく寄与している。特に使用頻度の高い上皮増殖因子受容体阻害薬 (Epidermal Growth Factor Receptor -Tyrosine Kinase Inhibitor; 以下EGFR、EGFR-TKI) は代表的な分子標的薬であり、その効果はEGFR遺伝子変異の有無と相関することが明らかにされており¹⁾、これらの薬剤により生存期間の延長が期待される。

一方でこれらの薬剤は高額であり、また治療により生存

日数が延長されることで必要な薬剤費（化学療法費）が比例して増加することから、医療財政に与えるインパクトは大きく、費用対効果をどのように考えるかは喫緊の課題となっている。最近では免疫チェックポイント阻害薬の登場以降さらにはがん治療費の高額化が顕著となっており、米国ではすでに大きな社会問題となっている²⁾。

以上より、医療資源をどのように配分するかを考えるためにも、特に高額な薬剤の費用とその効用を把握・確認することは、薬剤を医学的な側面だけでなく経済的にどの程度受け入れることが可能か、支払い者（患者ならびに保険者）が必要とする重要な論拠となる。

このような状況を鑑み、これらの薬剤の使用について患者が受ける利益が最大となりうるよう一定の指針を与えるガイドラインも登場している。米国臨床腫瘍学会もEGFR遺伝子変異陽性、未分化リンパ腫キナーゼ（Anaplastic Lymphoma Kinase: ALK）融合遺伝子陽性またはROS-1（ROS proto-oncogene 1）融合遺伝子陽性の患者の場合、1次治療は2015年ガイドラインの推奨と同様に分子標的療法を推奨する³⁾としており、本邦におけるガイドラインでも、EGFR-TKIは進行性EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌患者のための標準的な一次治療として推奨されている⁴⁾。

また遺伝子診断は治療方針を決めるための重要な実施項目として記載されており、EGFR変異を確認することでGefitinib使用例では無増悪生存期間（Progression-Free Survival: PFS）や客観的奏効率（Overall Response Rate: ORR）、QOLの向上が中程度のevidenceとして示されたとする報告もある⁵⁾。しかしながら、遺伝子変異の有無が薬剤選択と関連してコスト面（化学療法費）に実際にどの程度影響を及ぼしているのかを検討した報告は本邦ではほとんど見当たらないのが現状である⁶⁾⁷⁾。

前述のようにドライバー遺伝子変異をターゲットにした分子標的薬の価格が高額であればあるほど、治療により生存日数が延長されることで薬剤費（化学療法費）が高額化し

やすくなる一方、変異が見られないケースでは分子標的薬の使用がベースとはならないため化学療法費が高額になりにくいことが想定されるが、このような点について明確にした報告はない。

今回我々は先行研究である寺田ら⁸⁾の報告をベースとして、EGFR遺伝子変異検査が定着しつつあった2011年度の患者群にフォーカスし、EGFR遺伝子変異の有無を踏まえつつ化学療法費と生存期間の関係を確認し、さらに時系列の要素を取り入れる形でモデルとして可視化できるかどうかを検討した。

方法①；データの取得および症例の集積について

1. 解析のための症例データ取得

2011年1-12月に静岡県立総合病院に受診した切除不能NSCLC（腺がん）に対し1次治療でプラチナ製剤を併用した腺がん患者（先行研究で対象）でEGFR遺伝子変異が確認された25例を対象とし、さらにEGFR変異（+）かつEGFR-TKI使用例ならびにEGFR変異（-）かつEGFR-TKI非使用例を研究対象として抽出した。調査項目としては性別・年齢・体表面積・癌種・診断時のStage・EGFR遺伝子変異の有無・入院日数・死亡日・化学療法開始日から死亡日（最長4年間）までに行った化学療法レジメンと時期および投与量・化学療法費ならびに関連薬剤費とした。

2. EGFR変異陰性の場合の想定費用

標準的な治療を実施した場合の化学療法費を確認し、本症例集積研究と同様の現象が起こりうるかどうかの参考とするため、肺癌診療ガイドライン（金原出版；2018年度版）に準拠し、EGFR遺伝子変異が陽性・陰性であったそれぞれの場合の選択可能な化学療法レジメンに対して想定費用を算出した。各レジメンにおける費用は静岡県立総合病院で2016年2月時点で呼吸器内科で登録されているも

のを使用し、総化学療法費を各レジメンで必要とした補液等を含めて試算した。費用については170cm/60kg, BSA 1.7m², Ccr80mL/minとして試算し、薬価は前研究と整合性を図るため2015年度薬価基準を適用した。

3. 実費用

先行研究における実費用（2015年度薬価基準）を適応し、先発品薬価として算出した。レジメンは静岡県立総合病院で2016年2月現在に呼吸器内科で登録されているものを使用し、実際の総化学療法費を各レジメンで必要とした補液等を含めて患者毎に算出している。患者の状態により減量が生じた場合、化学療法費は減量時の投与量で計算した。

4. 生存期間

生存期間については、調査時期が2017年であり4年が調査期間の限界であったため、予後の長い患者・当時生存していた患者も含め最長生存期間は4年間とした。また対象期間以前から化学療法を開始していた患者、治療開始後の転院により経過が追えない患者、病期から手術適応があるが併存疾患（循環器疾患）により手術が行えない患者は対象から除外した。

方法②；補足的データ分析について

1. 化学療法費データをヒストグラム化し、正規化できるよ
うに指数化・対数化など各種変換して近似した。
2. 近似した（またはそのまま）データを用いて化学療法費を
目的変数、生存日数を説明変数とし、3つのグループ群に
て以下の検討を行った。
 - ① EGFR変異 (+) 群；EGFR-TKI使用群（以下 (+) 群）
 - ② EGFR変異 (-) 群；（以下 (-) 群）

EGFR-TKI同様に高額であるPEM/BVの使用の有無
が、化学療法費に与える影響を考慮し、(-) 群を以下

二群に分けた。

- (a) 1次レジメンでPEM (Pemtrexed；以下PEM) もし
くはBV (bevacizumab；以下BV) を使用しなかつ
た群
（以下 (-) 非BP群）
- (b) 1次レジメンでPEMもしくはBVを使用した群
（以下 (-) BP群）

- (1) 化学療法費に関連する治療法比較（単変量解析）
2群比較：(+) 群と (-) 群の比較には検定を用いた。
3群比較：(+) 群、(-) 非BP群ならびに (-) BP群の
比較には一元配置分散分析し、有意であった場合には
Tukey-kramer法 (honestly significant difference:
HSD)を用いて多重比較検定を行った。
- (2) 化学療法費に関連する治療法比較（共分散分析）目的
変数を化学療法費、説明変数を治療法として、生存
期間で調整した共分散分析を行った。なお治療法に
関しては、前述した2群および3群として、それぞれに
対して回帰プロットを作成した。統計学的処理はJMP
pro®15 ver.1.0 (SAS, North Carolina, USA) を用
い、解析においてはP < 0.05を有意とした。

【結果】

対象症例の内訳を表1で示す。対象症例群をEGFR遺伝子変異陽性群 (+) 群；EGFR-TKI使用群と陰性群 (-) 群；EGFR-TKI非使用群) に分け、陰性群はさらに高額薬剤となるPEMやBVを一次レジメンで使用した群 (-) BP群と非使用群 (-) 非BP群) に分類し、それぞれの実際の生存日数と化学療法費を記載した。

また表2、3に各症例の詳細レジメンを、表4に各レジメンにおける抗がん剤の標準投与量を、表5ではEGFR遺伝子変異が (+) (-) であった場合に選択される一次レジメンと其々で想定される化学療法費（レジメンベース）を示す。

表1. 症例概要

EGFR変異	グループ分類	症例.No	治療開始時 年齢	性別	Stage	1次レジメン	治療 line数	EGFR-TKI 使用時期	EGFR-TKI 使用期間	生存期間 (日)	総化学療法費 (円)
(+)	EGFR-TKI使用群	1	58	女	4	PEM+CBDCA	8	201	82	905	5,617,530
		2	76	男	4	PTX+CBDCA	3	135	1,053	1,419	9,146,911
		3	70	女	4	PTX+CBDCA	3	461	1,181	1,460	13,033,870
		4	61	女	4	PTX+CBDCA	2	7	444	464	4,378,972
		5	59	男	4	PTX+CBDCA	2	14	289	301	3,184,363
(-)	EGFR-TKI非使用群 (一次レジメン PEM/BV非使用群)	6	62	男	4	PTX+CBDCA	3			639	2,260,342
		7	71	男	4	PTX+CBDCA	2			133	655,197
		8	70	男	4	PTX+CBDCA	1			101	2,206,730
		9	69	男	4	PTX+CBDCA	2			77	1,117,685
		10	65	男	4	PTX+CBDCA	2			131	14,473,047
		11	75	女	4	PTX+CBDCA	1			60	2,248,342
		12	74	男	4	PTX+CBDCA	5			451	3,265,882
	13	66	男	3	PTX+CBDCA	3			1,089	661,158	
	EGFR-TKI非使用群 (一次レジメン PEM/BV使用群)	14	41	男	4	PEM+CDDP	3			170	839,088
		15	56	男	4	PTX+CBDCA+BV	1			140	829,779
		16	65	女	3.b	PEM+CBDCA+BV	1			74	107,001
		17	76	男	4	PTX+CBDCA+BV	4			1,460	1,415,583
		18	63	男	4	PTX+CBDCA+BV	1			140	5,336,508
		19	57	男	4	PTX+CBDCA+BV	2			335	576,251
		20	77	男	4	PTX+CBDCA+BV	1			8	3,733,879

表2. 症例詳細① (EGFR変異 (+) 群 (= EGFR-TKI使用群))

症例No.	治療line	レジメン	コース数	投与開始日	投与終了日	投与日数	化学療法費
症例1	1st	3w PEM+CBDCA	5	2011/7/28	2011/11/22	117	1,877,789
	2nd	3w PEM	4	2012/1/11	2012/4/3	83	1,275,236
	3rd	erlotinib	—	2012/4/11	2012/7/2	82	915,264
	4th	3w DOC	8	2012/7/11	2012/12/25	167	548,296
	5th	1w GEM	5	2013/1/16	2013/3/5	48	105,423
	6th	3w AMR	7	2013/3/13	2014/8/6	511	435,442
	7th	1w CPT-11	8	2013/8/13	2013/12/4	113	141,271
	8th	3w PEM	1	2013/12/16	2014/1/5	20	318,809
症例2	1st	4w PTX+CBDCA	5	2011/6/7	2011/10/19	134	812,044
	2nd	gefitinib	—	2012/11/8	2015/2/11	825	7,665,903
	3rd	erlotinib	—	2014/7/24	2015/3/9	228	668,964
症例3	1st	1w PTX+CBDCA	22	2011/11/9	2012/5/1	174	1,195,172
	2nd	3w BV	12	2011/11/16	2012/8/28	286	5,973,048
	3rd	erlotinib	—	2012/8/14	2015/11/8	1181	5,865,650
症例4	1st	1w PTX+CBDCA	1	2011/4/21	2011/4/27	6	45,291
	2nd	erlotinib	—	2011/4/28	2012/7/15	444	4,333,681
症例5	1st	1w PTX+CBDCA	2	2011/3/25	2011/4/7	13	108,652
	2nd	erlotinib	—	2011/4/6	2012/1/20	289	3,075,711

表3. 症例詳細② (EGFR変異 (-) 群 (= EGFR-TKI非使用群))

薬剤使用分類	治療No.	治療line	レジメン	コース数	投与開始日	投与終了日	投与日数	化学療法費
1次レジメンPEM/BV 非使用群	症例6	1st	1w PTX+CBDCA	12	2011/11/1	2012/1/25	85	651,912
		2nd	3w DOC	10	2012/1/26	2012/5/9	104	917,200
		3rd	3w PEM	2	2013/7/5	2013/8/15	41	637,618
	症例7	1st	1w PTX+CBDCA	17	2011/1/28	2011/5/30	122	841,738
		2nd	3w BV	6	2011/2/4	2011/6/13	129	2,424,144
	症例8	1st	1w PTX+CBDCA	10	2011/3/15	2011/6/13	90	661,158
	症例9	1st	1w PTX+CBDCA	2	2011/8/17	2011/9/6	20	99,028
		2nd	3w PEM+CBDCA	2	2011/9/7	2011/10/20	43	740,060
	症例10	1st	1w PTX+CBDCA	11	2011/11/17	2012/2/13	88	510,970
		2nd	3w PEM	2	2012/2/29	2012/3/20	20	318,809
	症例11	1st	1w PTX+CBDCA	3	2011/8/17	2011/9/6	20	107,001
		1st	1w PTX+CBDCA	14	2011/1/25	2011/5/23	118	566,706
		2nd	3w DOC	2	2011/5/27	2011/7/7	41	119,752
		3rd	1w CPT-11	3	2011/7/12	2011/8/8	27	63,453
		4th	1w PTX+CBDCA	15	2011/8/30	2013/3/12	560	607,185
症例12	5th	3w TS-1+CBDCA	1	2012/3/6	2012/3/26	20	58,487	
	1st	1w PTX+CBDCA	6	2011/1/19	2011/3/1	41	242,874	
	2nd	4w PTX+CBDCA	4	2011/3/30	2011/8/23	146	621,724	
	3rd	3w PEM	9	2013/6/4	2012/12/26	205	2,869,281	
1次レジメンPEM/BV 使用群	症例14	1st	3w PEM+CDDP	4	2011/11/30	2012/3/7	98	1,699,863
		2nd	3w PEM	1	2012/3/9	2012/3/29	20	371,439
		3rd	3w DOC	2	2012/4/3	2012/5/15	42	189,040
	症例15	1st	PTX+CBDCA+BV	1	2011/5/18	2011/6/7	20	655,197
	症例16	1st	PEM+CBDCA+BV	2	2011/11/16	2011/12/27	41	1,117,685
	症例17	1st	PTX+CBDCA+BV	3	2011/11/28	2012/1/31	64	398,118
		2nd	3w BV	6	2012/2/1	2012/6/5	125	4,479,786
		3rd	3w PEM	28	2012/6/13	2014/2/18	615	8,926,652
		4th	1w NVR	39	2014/7/23	2015/11/28	493	668,491
	症例18	1st	3w PTX+CBDCA+BV	12	2011/9/27	2012/1/9	104	2,248,342
症例19	1st	PTX+CBDCA+BV	4	2011/7/13	2011/10/11	90	2,432,052	
	2nd	3w PEM	8	2011/11/15	2012/6/3	201	2,904,456	
症例20	1st	3w PTX+CBDCA+BV	1	2011/1/27	2011/2/16	20	576,251	

表4. 各レジメンにおける抗がん剤の標準投与量

レジメン	標準投与量
3w-CDDP+Gemcitabine (GEM)	CDDP : 80mg/m ² , GEM : 1000mg/m ²
3w-CDDP+Pemetrexed (以下PEM)	CDDP : 75mg/m ² , PEM : 500mg/m ²
5w-CDDP+Tegafur/Gimeracil/Oteracil (以下S1)	CDDP : 60mg/m ² , S1 : 80mg/m ² /day day1-14
3w-CBDCA+S1	CBDCA : AUC 5, S1 : S1 : 80mg/m ² /day day1-14
3w-CBDCA+Paclitaxel (以下PTX)	CBDCA : AUC 6, PTX : 200mg/m ²
1w-CBDCA+PTX	CBDCA : AUC 2, PTX : 80mg/m ²
3w-CBDCA+PEM	CBDCA : AUC 6, PEM : 500mg/m ²
2w-CBDCA+Irinotecan (以下CPT-11)	CBDCA : AUC 3, CPT-11 : 100mg/m ²
3w-Amrubicin (以下AMR)	45mg/m ² day1-3
3w-Bevacizumab	15mg/kg
3w-Docetaxel (以下DOC)	60mg/m ²
3w-PEM	500mg/m ²
1w-CPT-11	100mg/m ²
1w-DOC	40mg/m ²
1w-GEM	1000mg/m ²
1w-Vinorelbine (NVR)	25mg/m ²
1w-PTX	80mg/m ²
nab-PTX	100mg/m ²
エルロチニブ	150mg/body/day
ゲフィチニブ	250mg/body/day
S1	80mg/m ² /day ; day1-28

表5. シミュレーション (6か月間で必要となる化学療法費)

EGFR変異	使用レジメン	使用薬剤	レジメン当たり費用	頻 度	回数(日数)	総費用
(+)	EGFR-TKI	Gefitinib	¥6,712.7	daily	180	¥1,208,286
		Erlotinib	¥10,642.6	daily	180	¥1,915,668
(-)	PEM/BV 非使用群	CBDC+PTX	¥157,124	q3w	6コース	¥942,744
		DTX	¥52,686	q3w	8コース	¥421,488
		PTX	¥28,628	q3w	8コース	¥229,024
		S-1	¥3,631	q6w	4コース	¥406,627
		GEM	¥35,499	q3w	6コース	¥638,982
	PEM/BV 使用群	PEM	¥363,057	q3w	8コース	¥2,178,342
		CBDC+PTX+BV	¥572,983	q3w	6コース	¥4,583,864

※ 170cm/60kg、BSA 1.7、Ccr 80として試算
 ※ 2015年薬価ベース

各症例の化学療法費用と生存期間を表1で示しているが、(+) 群では症例2、3のように生存日数が1,000日を超える症例が存在し、これに比例して化学療法費も増大する傾向にあった。また (+) 群ではEGFR-TKIの使用期間が生存日数に占める割合が大きく、それ故費用が増大する傾向にあったと考えられたが、使用のタイミング自体が特にEGFR-TKI使用期間に大きく影響したとは考えにくい状況であった。(-) 群でも同じく生存日数が1,000日を超える症例13、17のようなケースが存在したが、必ずしも化学療法費が同群の他症例に比し大きくなっていただけではなかった。また (+) 群で同様の生存日数であっても比較的化学療法費が抑えられているケースもあり (症例5と12)、この逆も存在した (症例5と19)。

したがって生存日数と化学療法費の関係は症例によりばらつきが大きいことが確認されたが、今回の症例集積研究では例数も限定されており、遺伝子変異の有無による群間の特定の傾向を確認するには至らなかった。

一方で、この結果はレジメンから想定されるそもそもの費用傾向とどの程度合致するものなのか、また結果を単に一元的に比較するのではなく、生存日数の延長に関連して

化学療法費の増大が遺伝子変異の有無によってどのように変化する可能性があるのか、時系列の要素を取り入れる形で費用をシミュレーションできるかどうかを、今回併せて確認することとした。

ガイドラインをベースとしたシミュレーションでは、6か月で必要とされる想定費用はEGFR変異 (-) で高額であるPEMやBVが一次レジメンで使用されない場合にはEGFR-TKI使用例 (EGFR変異 (+)) に比し費用が少額となり、PEMやBVが一次レジメンで使用された場合にはEGFR-TKI使用例よりも高額となることが想定された。

しかしながら、実際の費用については図1で示すように、(+) 群が (-) 群全体と比較した場合に費用がより高額になっており ($P < 0.05$)、これをPEM,BVの使用の有無を含めた3群で比較した場合にはPEMやBVが一次レジメンで使用されなかった群 ((-) 非BP群) とのみ差が認められる結果となった ($P < 0.05$)。

さらに時系列的要素を加味する形で、モデルとして化学療法費と生存日数の関係を遺伝子変異の有無との関連で確認したところ、図2、3で示すように二者間の関係に対して遺伝子変異の有無による交互作用は2群間、3群間のい

図1 EGFR遺伝子変異と各レジメン別に見た実症例での化学療法費分布

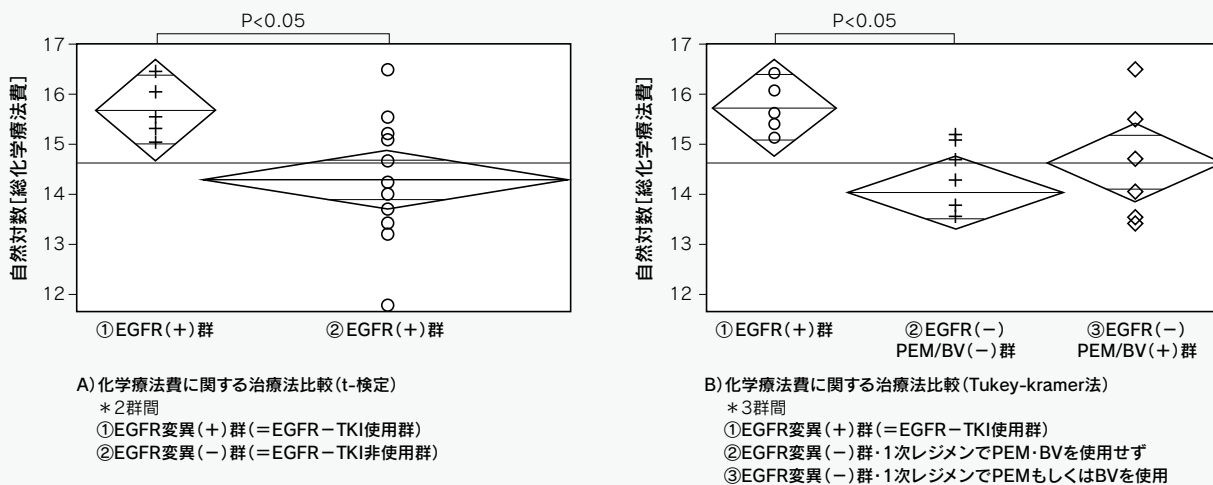
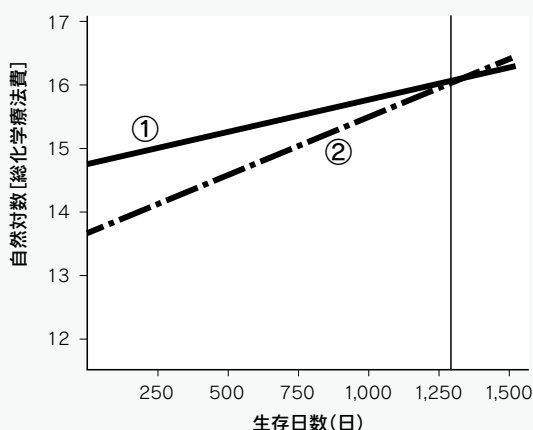


図2 生存期間を考慮した化学療法費と治療レジメンの関連性 (1)

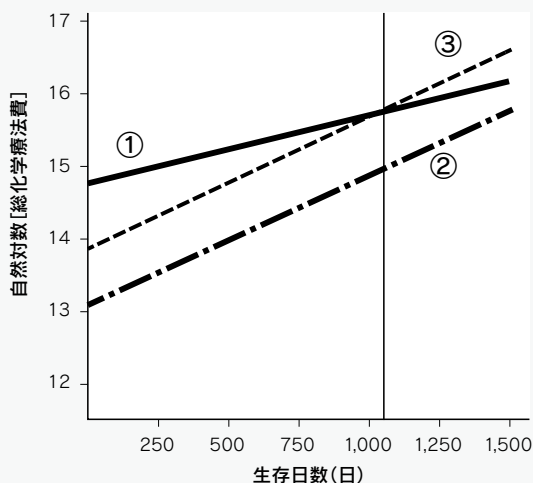


化学療法費に関する治療法比較 (共分散分析)
 * 2群間
 ①EGFR変異(+)群 (=EGFR-TKI使用群)
 ②EGFR変異(-)群 (=EGFR-TKI非使用群)

パラメーター推定値

項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	14.1317	0.395325	37.75	<.0001*
EGFR(+)/EGFR(-)	-0.3621	0.2567	-1.41	0.1776
生存期間(日)	0.0015	0.0004	3.36	0.0040*
EGFR(+)/EGFR(-)* (生存期間(日)-477.85)	0.0004	0.0004	1.01	0.3292

図3 生存期間を考慮した化学療法費と治療レジメンの関連性 (2)



化学療法費に関する治療法比較 (共分散分析)
 * 3群間
 ①EGFR変異(+)群 (=EGFR-TKI使用群)
 ②EGFR変異(-)群1次レジメンでPEM・BVを使用せず
 ③EGFR変異(-)群1次レジメンでPEMもしくはBVを使用

パラメーター推定値

項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	13.9546	0.2966	47.05	<.0001*
生存期間(日)	0.0016	0.0004	4.01	0.0013*
EGFR(+)	0.4679	0.3341	1.4	0.1832
EGFR(-)PEM/BV(-)	-0.5621	0.2648	-2.12	0.0521
EGFR(-)PEM/BV(+)	0.0942	0.2684	0.35	0.7308
EGFR(+) *(生存期間(日)-477.85)	-0.0006	0.0006	-1.03	0.3224
EGFR(-)PEM/BV(-) *(生存期間(日)-477.85)	0.0003	0.0006	0.49	0.6309
EGFR(-)PEM/BV(+) *(生存期間(日)-477.85)	0.0003	0.0005	0.55	0.5906

れにおいても認められなかったが ($P > 0.1$)、生存期間と化学療法費の間には正の関連性があることが認められた ($P=0.0013$)。

2群間では、1300日付近で (+) 群が (-) 群に比較して、生存期間あたりの費用が低くなることが確認されたが、3群間の比較では上記の生存期間あたりの費用について (-) BP群で (+) 群とのbreak-even pointがさらに短期間 (900日付近) となる傾向にあった。

【考 察】

近年での非小細胞肺がんに対する薬物療法の進展は目覚ましいものがあり、新規EGFR-TKIに加えて抗PD-1抗体であるニボルマブが2015年12月に適応追加となり、それ以降PD-1/PD-L1を阻害する免疫チェックポイント阻害薬も順次臨床で使用されるに至っている。これらの薬剤は遺伝子異常を持つ細胞 (がん細胞) から作り出されるたんぱく質分子を薬剤の作用点としていることから、使用にあたってはEGFR、ALK融合遺伝子の変異や転座、PD-L1発現を調べる検査が推奨されており、2018年版肺癌診療ガイドラインでは、組織・病期診断と併せて 1) ドライバー遺伝子変異/転座陽性例 2) ドライバー遺伝子変異/転座陰性のPD-L1陽性細胞50%以上 3) それ以外のいずれのサブグループに属するのかを診断することが、薬剤を適切なタイミングで使用するために重要としている。

EGFR遺伝子変異陽性例ではEGFR-TKIは細胞障害性抗がん剤に比して有効であることが確認されており^{9)~14)}、薬剤別の効果をみたもの^{15)~17)}や投与順序¹⁸⁾、細胞障害性抗癌剤との組み合わせ^{19)~21)}、経済性に関するもの^{22)~25)}、遺伝子変異検査のタイミング^{26) 27)}や遺伝子変異と耐性の相関^{28)~32)}をみたという報告は多い。しかし、EGFR変異が多くみられるとされるアジア地域³³⁾において遺伝子変異の有無が薬剤の有効性とコストの関係にどのような影

響を与えているのかということについて報告した例はそれほど多くはないのが現状である³⁴⁾。

生存期間が延長すればそれに伴い薬剤費 (化学療法費) が増大するのが一般的な事象ではあるが、本研究ではこの比例する関係が遺伝子変異の有無によって実際にどのような影響を受けるのかを確認・可視化することを目的とした。

結果としては、今回の研究では化学療法費と生存日数の関係には遺伝子変異による交互作用があることが残念ながら認められなかったが、化学療法費は生存期間と強い正の関連があり、EGFR変異陽性群で費用が高額になる傾向を認めた。

またEGFR-TKI使用群で高額となっている生存期間あたりの費用について1,300日付近を境に陰性群との逆転現象が確認され、さらにPEM/BV使用群とではさらに短期間となる事象が確認された。

今回のモデル分析において化学療法費について有意差を見出すには至らなかった理由については、上述のように症例数の不足による検出力不足と考えているが、時系列でみた場合の生存期間あたりの費用の逆転現象がなぜ起こったのかを3つの視点、すなわち有効性と費用、遺伝子変異別使用薬剤とコストの違い、有効性と遺伝子変異の関係、のそれぞれの観点から再度考察してみたい。

一つ目のポイントは有効性と費用の関係であるが、上述のように化学療法費と生存日数には強い正の関連がみられており、費用の増大には生存日数が大きく関与している。特に費用対生存期間の優位性が途中で逆転する可能性のある場合では、時系列的な要素を加味してこれらの関係を検討する必要があることを示唆している。

二つ目の遺伝子変異別使用薬剤とコストの違い (レジメンと化学療法費の関係) については本研究では明確な知見は得られていない。しかしガイドラインをベースとしたレジメンで化学療法費を想定した場合、PEM・BVが1次レジメンに含まれる症例が一番高額となることが予想されたが、実際はそれとは異なる現象が確認されている。本研究の対

象時期は2011年であり、当時EGFR遺伝子変異のみが薬剤使用の際の分類基準であり、陰性例においては細胞障害性抗がん剤（プラチナ製剤併用療法）が推奨されていたが、PEM, BVは臓器機能温存の観点からプラチナ製剤とともに初期より使用される傾向にあり、使用例では化学療法費が高額となる可能性が高い（図1）。

PEM, BVといった高額薬剤の割合が大きく初期より使用された例も存在したにもかかわらず、結果的に変異陽性例と比較して化学療法費が少なくなっていたのは、実際の薬剤の使用期間（生存日数）が影響したとも考えられる。もしEGFR変異陰性群でPEM、BVの早期での使用頻度が高くなり生存日数に変わりがないと仮定すると生存期間あたりの費用はより高額になる。この場合、EGFR変異陽性群（＝EGFR-TKI使用群）の変異陰性群に対する生存期間あたり費用のbreakeven point（損益分岐が優位となる時期）は早まることとなるが、実際に図2、3のような結果が得られており、どの時点で評価するかが費用対効果において重要であるかを示唆している。

したがって、高額薬剤が使用されるケースで費用対効果を考慮する際には、他の薬剤が使用されるケースと比較してどの程度の余命が期待されるか、すなわち時系列的要素を常に加味する必要があり、これは一つ目のポイントでも挙げたものと一致する。

また三つ目の有効性と遺伝子変異の関係であるが、これは今後取り上げるべき重要な研究テーマであると考えられる。一般にはEGFR 遺伝子変異がおこった後、腫瘍の進展により遺伝子増幅がおこると考えられており、CappuzzoらはEGFR変異自体よりもFluorescent in situ hybridization (FISH)によって検索されたEGFR遺伝子のコピー数の増加（増幅）の方がゲフィチニブの有効性の予測により有効であると報告している³⁵⁾。さらに、EGFR変異陽性進行NSCLCの1次治療において、EGFR-TKIを投与すると約1年で多くの患者に耐性の獲得が認められるとされている^{36)~38)}。

すなわち、遺伝子変異の検査が行われた時期（病期）によっても変異の状況が変わってくるのが想定され、さらに投薬そのものが薬剤の有効性に影響（耐性）を与えている可能性がある。本研究ではEGFR-TKI使用例において使用期間と使用開始時期の関係を明確に確認できていないがEGFR-TKIの使用開始時期が遅くなっていた症例（症例3；461日目投与開始）についても生存日数が長くなっている事象（1,181日継続投与）が確認されている。また5例中4例がEGFR-TKI使用期間が生存期間に対して70%以上を占めていたが、投薬期間中に薬剤による耐性が起こっていたかどうかは不明である。OsimertinibがEGFRの耐性を未然に防ぐとも言われているが³⁹⁾、今後はこのような投薬期間中の遺伝子変異による要素が化学療法費にどのような影響を与えるのかについても明らかにしていく必要があると思われる。

ドライバー遺伝子変異の確認は、分子標的薬使用時の有効性を予測することだけでなく、費用対効果を評価するための重要な指標となりうる事が示唆されたが、遺伝子変異の時期や頻度も効果や費用に影響を与える可能性があることから、時系列的要素を取り入れて評価することが重要であると考えられた。

今回は少数例での preliminary な検討でありその必要性を吟味するにとどまったが、今後はサンプル数を拡大し実施する予定である。

実際には2群間（EGFR陽性群、陰性群）による化学療法費の差を確認する検出力は24.21%となっていたが、有意差の検出力を80%以上と仮定した場合は81例以上が必要であることが確認された。また副次解析的に3群間の比較を行った結果を図4に示すが、上記2群間の差は陽性群と陰性群のうちBV/PEM非使用群との差が大きいことに由来すると考えられた。

実際の臨床での遺伝子変異状況と薬剤の投薬期間ならびに効果の相関がより精緻にわかるようになれば、費用や予後の予測もできる可能性が十分あると考えられる。

図4 生存期間を考慮した化学療法費と治療レジメンの関連性 (3)

3群比較検定

水準	-水準	差	差の標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	p値
EGFR(+)	EGFR(-) PEM/BV(-)	1.0300	0.5399	-0.38307	2.4430	0.1731
EGFR(-) PEM/BV(+)	EGFR(-) PEM/BV(-)	0.6563	0.4156	-0.43133	1.7440	0.2865
EGFR(+)	EGFR(-) PEM/BV(+)	0.3737	0.5453	-1.05342	1.8007	0.7757

【結 後】

種々の新規分子標的薬の登場により、非小細胞肺癌の領域のみならず生存期間の延長とともに薬剤費も 高額化が顕著となっている。実臨床において、これらの薬剤の費用を把握し費用対効果 (Cost efficacy) を評価することは、医療従事者のみならず支払い者 (患者ならびに保険者) にとっても重要な論拠となる。

今回一つのモデルとして化学療法費と生存期間の関係を遺伝子変異ならびに時系列的要素を取り入れる形で可視化を試みたが、その可能性があることが示された。

参考) 化学療法費以外の費用について

調査対象とした支持療法に対する薬剤費 (G-CSF、麻薬、骨代謝薬) の化学療法費に対する割合はEGFR遺伝子変異陽性例・陰性例においてそれぞれで2.5%,3.9%であり、中央値は45,497円、42,319円であり、有意差は見られなかった (P>0.05)。

また入院日数に関しても、化学療法に関する入院日数の中央値はそれぞれで11日と28日となっており、放射線治療等による入院を含めた場合でも75日と64日であり、いずれも有意差を認めなかった。(P > 0.05; いずれもMann-WhitneyのU検定による)

《謝 辞》

本研究の実施にあたり、ご協力・ご指導いただきました静岡県立総合病院薬剤部・木村緑先生 (現・(株) ケアホープ勤務)、同・中條倫成先生、静岡市立病院薬剤部・浅利亜規代先生、静岡県立こども病院薬剤部・鈴木裕香先生、静岡県立総合病院呼吸器内科・朝田和博先生に感謝いたします。

《利益相反》

開示すべき利益相反はない。

《倫理的配慮》

本研究は日本経済大学研究倫理委員会の承認を得て、個人情報保護に配慮し行った。(承認番号:2021-0917-01) なお、本研究を遂行するにあたり「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を遵守した。

本研究においては、研究対象者への新たな侵襲はなく、本研究への参加する場合であっても患者の自己負担となる費用が発生しないこと、先行研究において既に静岡県立総合病院倫理委員会の承認を得て個人情報保護に配慮し行われている (受付番号:SGHIRB#2016042) ことを踏まえ、新たなインフォームドコンセントは不要と判断された。

[引用文献]

- 1) Kris MG et al. [2014] "Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs" JAMA, 311, 19, 1998-2006.
- 2) Prasad V et al. [2017] "The high price of anticancer drugs: origins, implications, barriers, solutions" Nat Rev Clin Oncol, Jun, 14, 6, 381-390.
- 3) Hanna N et al. [2017] "Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer, American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update" J Clin Oncol, 35, 30, 3484-3515.
- 4) 日本肺癌学会, "肺癌診療ガイドライン2018年版", 金原出版, 東京.
- 5) Carlson JJ et al. [2009] "The potential clinical and economic outcomes of pharmacogenomic approaches to EGFR-tyrosine kinase inhibitor therapy in non-small-cell lung cancer" Value Health, 12, 1, 20-27.
- 6) Wen F et al. [2018] "OPTIMAL and ENSURE trials-based combined cost-effectiveness analysis of erlotinib versus chemotherapy for the first-line treatment of Asian patients with non-squamous non-small-cell lung cancer" BMJ Open, Apr 13, 8, 4, e020128. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020128.
- 7) Kimura M et al. [2018] "Cost-effectiveness and safety of the molecular targeted drugs afatinib, gefitinib and erlotinib as first-line treatments for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer" Mol Clin Oncol, Aug, 9, 2, 201-206. doi: 10.3892/mco.2018.1640. Epub 2018 May 30.
- 8) 寺田亜規代, 木村緑, 岡本敬久, 嘉屋道裕, 中條倫成, 朝田和博, 赤瀬朋秀, 切除不能非小細胞肺がんにおける化学療法の費用対効果に関する研究- pemetrexed・bevacizumabの承認前後を比較して, 医療薬学, 45, 7, 386-395, 2019.
- 9) Medical Advisory Secretariat [2010] "Epidermal Growth Factor Receptor Mutation (EGFR) Testing for Prediction of Response to EGFR Targeting Tyrosine Kinase Inhibitor (TKI) Drugs in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer -An Evidence-Based Analysis" Ontario Health Technology Assessment Series, 10, 24.
- 10) Mitsudomi T et al. [2010] "West Japan Oncology Group, Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial" Lancet Oncol, Feb, 11, 2, 121-128.
- 11) Maemondo M et al. [2010] "North-East Japan Study Group, Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR" N Engl J Med, Jun 24, 362, 25, 2380-2388. doi: 10.1056/NEJMoa0909530.
- 12) Zhou C et al. [2011] "Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802) ,a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial" Lancet Oncol., 2011, 12, 8, 735-742.
- 13) Rosell R et al. [2012] "Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial" Lancet Oncol, Mar, 13, 3, 239-246.
- 14) Wu YL et al. [2014] "Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial" Lancet Oncol. Feb, 15, 2, 213-222.
- 15) Yang JC et al. [2015] "Afatinib versus Cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomized phase 3 trials" Lancet Oncol, 16, 2, 141-151.
- 16) Inoue A et al. [2009] "First line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR mutations without indication for chemotherapy" J Clin Oncol, 27, 9, 1394-1400.
- 17) Goto K et al. [2013] "A prospective, phase II, open-label study (JO22903) of first-line erlotinib in Japanese patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer(NSCLC)" Lung cancer, 82, 1, 109-114
- 18) Soria JC et al. [2018] "FLAURA Investigators, Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer" N Engl J Med, Jan 11, 378, 2, 113-125.
- 19) Rosell R et al. [2009] "Screening for EGFR mutations in lung cancer" N Engl J Med, 361, 10,

958-967.

20) Yang JC et al. [2013] “a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations” *J Clin Oncol*, Sep 20, 31, 27, 3342-3350.

21) Seto T et al. [2014] “Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (JO25567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study” *Lancet Oncol*. Oct, 15, 11,1236-1244.

22) Saito H et al. [2019] “Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial” *Lancet Oncol*. May, 20, 5, 625-635.

23) Pasello G et al. [2019] “A Multicenter Prospective Study on Upfront Treatment for EGFR-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (MOST Study)” *Oncologist*. Jun, 24, 6, e318-e326, doi: 10, 1634/theoncologist.2018-0712, Epub 2019 Mar 7.

24) Ezeife DA et al. [2018] “Economic analysis of osimertinib in previously untreated EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer in Canada” *Lung Cancer*., 2018 Nov, 125, 1-7.

25) Aguiar PN Jr et al. [2018] “Cost-effectiveness of Osimertinib in the First-Line Treatment of Patients With EGFR-Mutated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer” *JAMA Oncol*, Aug 1, 4, 8, 1080-1084.

26) Wen F et al. [2018] “OPTIMAL and ENSURE trials-based combined cost-effectiveness analysis of erlotinib versus chemotherapy for the first-line treatment of Asian patients with non-squamous non-small-cell lung cancer” *BMJ Open*, Apr 13, 8,4, e020128, doi: 10, 1136/bmjopen-2017-020128.

27) Kalemkerian GP et al. [2018] “Molecular testing guideline for the selection of patients with lung cancer for treatment with targeted tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists /International Association for the Study of Lung Cancer/Association for molecular pathology clinical practice guideline update” *J Clin Oncol*, 36, 911-919.

28) Yu HA et al. [2013] “Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to

EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers” *Clin Cancer Res*, 19, 2240-2247.

29) Lynch TJ et al. [2004] “Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib” *N Engl J Med*, 350, 2129-2139.

30) Paez JG et al. [2004] “EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy” *Science*, 304, 1497-1500.

31) Saito M et al. [2016] “Gene aberrations for precision medicine against lung adenocarcinoma” *Cancer Sci*, 107, 713-720.

32) Fogli S et al. [2018] “EGFR-TKIs in non-small-cell lung cancer: focus on clinical pharmacology and mechanisms of resistance” *Pharmacogenomics*, Jun 1, 19, 8, 727-740.

33) Li T et al. [2013] “Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies” *J Clin Oncol*. Mar 10, 31, 8, 1039-1049.

34) Gu X et al. [2019] “Cost-effectiveness of afatinib, gefitinib, erlotinib and pemetrexed-based chemotherapy as first-line treatments for advanced non-small cell lung cancer in China” *Lung Cancer*, Jan, 127, 84-89.

35) Cappuzzo F et al. [2005] “Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in nonsmall-cell lung cancer” *J Natl Cancer Inst*, 97, 643-655.

36) Yu HA et al. [2013] “Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers” *Clin Cancer Res*, 19, 2240-2247.

37) Campo M et al. [2016] “Acquired Resistance to First-Line Afatinib and the Challenges of Prearranged Progression Biopsies” *J Thorac Oncol*, 11, 2022-2026.

38) Sequist LV et al. [2011] “Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors” *Sci Transl Med*, 3, 75ra26.

39) Jean-Charles Soria et al. [2018] “Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer” *NEJM*. 01 11;378(2);113-125.

『日本経済大学大学院紀要』投稿規程

平成24年4月1日制定

平成27年5月1日改正

1. 『日本経済大学大学院紀要』(以下、本誌と略記する)は、日本経済大学大学院における研究成果を広く内外に公表するために発行する。
2. 本誌は、原則として年1回発行される。
3. 本誌への投稿資格を有する者は、次に示す通りである。
 - (1) 本大学院に所属する教授、准教授、専任講師
 - (2) 本大学院に付属する研究所において研究業務に従事する特任教授／准教授、研究員
 - (3) 上記以外の投稿者で、大学院紀要編集委員会が、投稿の資格と必要性を認めた者
4. 論文の投稿要領は、次に示す通りである。
 - (1) 投稿者は、所定の「執筆要領」に基づき原稿を作成し、編集委員会が定めた期日までに、本大学院研究委員会内の紀要編集委員会に原稿を提出しなければならない。
 - (2) 投稿原稿は、「執筆要領」に則った様式により、ワープロソフトのWordにて作成されたもので、その電子ファイルを紀要編集委員会に送付するものとする。
これとは別に、出力原稿も3部提出しなければならない。なお、投稿された原稿は、掲載の可否にかかわらず原則として返却しない。
5. 投稿論文の審査および掲載可否の決定は、次に示す通りである。
 - (1) 投稿された原稿の審査は、別に定める査読規程に従い、編集委員会が選定した査読委員により行う。
 - (2) 投稿された論文の掲載可否は、査読委員による審査の結果に基づいて、編集委員会が決定する。
6. 著作権については、次に示す通りである。
 - (1) 本誌に掲載された論文及び研究ノートの著作権は、日本経済大学大学院に帰属する。
 - (2) 執筆者は、本誌に掲載された論文を他の刊行物に転載する場合、事前に編集委員会に連絡し、許可を得る必要がある。

〒150-0031 東京都渋谷区桜丘町25番17号
日本経済大学大学院経営学研究科 研究委員会内
紀要編集委員会

JAPAN UNIVERSITY OF ECONOMICS

The Bulletin of the Graduate School of Business

Vol.11 March 2023

A r t i c l e s

A case-series research of EGFR mutation and its effect on the cost of chemotherapy in non-small cell lung cancer (NSCLC) .

... YOSHIHISA OKAMOTO, MASAYOSHI KOINUMA, REIKO IRIUCHIJIMA, MICHIIRO KAYA, TOMOHIDE AKASE (1)

Leniency Programs in the Energy and Environment Sectors in Japan

..... MASAO TSUJIMOTO(13)