

博士論文

論文題目 Near the End of Life における抗がん剤治療状況調査
 および婦人科腫瘍患者の経済毒性に関する研究

氏 名 梶本 裕介

目次

1. 図表目次.....	- 3 -
2. 略号	- 5 -
3. 投稿論文.....	- 7 -
4. 序論	- 8 -
4.1. 抗がん剤の発展と高額化.....	- 8 -
4.2. 保険医療財政への影響	- 11 -
4.3. 抗がん治療におけるコスト削減とケアの改善の提言	- 11 -
4.4. Near the End of Life における抗がん剤治療.....	- 12 -
4.5. 経済毒性（Financial Toxicity）	- 13 -
4.6. 経済毒性の測定方法	- 17 -
4.7. 経済毒性の患者への影響.....	- 21 -
4.8. 経済毒性のリスクファクター	- 22 -
4.9. 経済毒性の軽減方法	- 25 -
4.10. 婦人科腫瘍患者における経済毒性.....	- 28 -
4.11. 本研究の目的と位置づけ	- 29 -
5. Near the End of Life における抗がん剤治療状況調査.....	- 31 -
5.1. 方法.....	- 31 -

5.2.	結果.....	- 33 -
5.3.	考察.....	- 44 -
5.4.	小括.....	- 47 -
6.	婦人科腫瘍患者の経済毒性に関する研究.....	- 48 -
6.1.	方法.....	- 48 -
6.2.	結果.....	- 52 -
6.3.	考察.....	- 77 -
6.4.	小括.....	- 84 -
7.	総括と今後の展望	- 85 -
8.	参考文献.....	- 88 -
9.	付録	- 104 -
10.	謝辞.....	- 110 -

1. 図表目次

- 表 1 抗がん剤の薬剤費用	10
- 表 2 がん患者の経済的負担への対処方法	16
- 表 3 COST 質問紙日本語版	19
- 表 4 COST 質問紙を用いた研究のスコア一覧	20
- 表 5 経済毒性のリスクファクター	24
- 表 6 経済毒性を軽減する提案（米国）	27
- 表 7 Near the End of Life の抗がん剤調査における患者背景	35
- 表 8 死亡 14 日以内に抗がん剤が使用された患者の傷病名	40
- 表 9 各抗がん剤を投与された患者人数と割合	41
- 表 10 経済毒性に関する研究の被験者背景	55
- 表 11 COST スコア、グレード、内的整合性および正規性検定	59
- 表 12 COST 質問紙の再現性および各質問項目と COST スコアの相関	60
- 表 13 Health-related quality of life スコアのサマリー	64
- 表 14 COST スコアと関連因子の単変量解析および多変量解析	73
- 表 15 医療費相談の経験および期待と COST スコア	76
- 図 1 Near the End of Life の抗がん剤調査におけるデータ抽出フロー	34
- 図 2 死亡から 14-180 日以内に抗がん剤を使用した患者割合	38

- 図3 死亡14日以内に使用された抗がん剤関連費用の感度分析	43
- 図4 経済毒性に関する研究の被験者組入状況.....	54
- 図5 COST スコアの散布図	62
- 図6 COST スコアと HRQoL スコアの相関.....	67

2. 略号

ADC	Antibody-drug conjugates
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CI	Confidence interval
COST	COmprehensive Score for financial Toxicity
CT	Computed Tomography
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EOL	End-of-Life
EORTC-QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30 question
EORTC-QLQ-OV28	EORTC-QLQ-Ovarian Cancer Module
EORTC-QLQ-CX24	EORTC-QLQ-Cervical Cancer Module
EORTC-QLQ-EN24	EORTC-QLQ-Endometrial Cancer Module
EQ-5D-5L	The 5-level EQ-5D version
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics
GHS	Global Health Status

HRQoL	Health-Related Quality of Life
ICC	intraclass correlation coefficient
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision
ICI	Immune checkpoint inhibitor
PD	progressive disease
PD-1	Programmed death ligand 1
PET	Positron Emission Tomography
PS	Performance status
PRO	Patient-reported outcome
PROFFIT	The Patient-Reported Outcome for Fighting Financial Toxicity
QoL	Quality of Life
SD	Standard deviation
SGO	Society of Gynecologic Oncology
VAS	Visual analog scale

3. 投稿論文

本博士論文は以下の投稿論文を元に作成した。(1)の論文は Near the End-of-Life における抗がん剤治療に関する研究に、(2)および(3)の論文は婦人科腫瘍患者の経済毒性に関する研究に相当している。

(1) Kajimoto Y, Honda K, Nozawa K, Mukai M, Teng L, Igarashi A. Use of Anticancer Therapies and Economic Burden Near the End of Life in Japan: Results From Claims Database. JCO Glob Oncol. 8:e2200227 (2022)

(2) Kajimoto Y, Shibutani T, Nagao S, Yamaguchi S, Suzuki S, et al. Validity of the COmprehensive Score for financial Toxicity (COST) in patients with gynecologic cancer. Int J Gynecol Cancer. 32:1189–1195 (2022)

(3) Kajimoto Y, Honda K, Suzuki S, Mori M, Tsubouchi H, et al. Association between financial toxicity and health-related quality of life of patients with gynecologic cancer. Int J Clin Oncol. (2023). <https://doi.org/10.1007/s10147-023-02294-1>

4. 序論

4.1. 抗がん剤の発展と高額化

抗がん剤は、1946年にニトロジェンマスタードの論文が公表されたのを皮切りに悪性腫瘍患者の治療に用いられ始めた[1,2]。それ以降、抗がん剤の研究開発は発展し、1950年代にはニトロジェンマスタードの骨格を元にしたアルキル化薬のシクロホスファミド、代謝拮抗薬のフルオロウラシルやメトトレキサート、1960年代にはビンカアルカロイド系微小管阻害剤のビンクリスチン、ホルモン製剤のタモキシフェン、1970年代には抗腫瘍性抗生物質のアドリアマイシン、白金製剤のシスプラチンが開発された。1980年代にはタキサン系微小管阻害薬のパクリタキセル、トポイソメラーゼ阻害剤のイリノテカン塩酸塩水和物が開発され、現在のがん治療の主流となる化学療法の薬剤が出揃った[3-11]。1990年代に分子標的薬としてリツキシマブが欧米で承認され[12]、京都大学の本庶佑氏がノーベル医学・生理学賞を受賞した Programmed death ligand 1 (PD-1) に関する免疫チェックポイント阻害剤であるニボルマブは2014年に承認された[13]。以降、数多くの分子標的薬が承認され、様々な癌腫にて使用が可能となった。さらに新規技術が発展し、2019年には再生医療等製品であるチサゲンレクルユーセルが承認された[14]。時代と共に新しい治療薬および治療方法が開発され、がん患者の生存年および quality of life (QoL) の改善さらには治癒する患者も増加し、抗がん剤の発展は患者に健康上の大きな利益をもたらした。

抗がん剤の発展の一方で、特に分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤および再生医療

製品において薬剤価格が非常に高額となった（表 1）[15,16]。殺細胞性抗がん剤の価格に比べて、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害剤、再生医療等製品の薬剤費用は高額である。新しい分子標的薬や再生医療等製品、それらの併用治療の研究開発も進んでおり、薬剤費用はさらに高額化していくことが予想される。

開発年	薬剤商品名（一般名）	単位	薬価
-1970	5-FU (フルオロウラシル)	1000mg 注	1,095
1971- 1980	アドリアシン (ドキシソルビシン)	10mg 注	1,567
1981- 1990	ランダ (シスプラチン)	50mg	7,104
1991- 1995	カンプト (イリノテカン)	40mg	2,819
1996- 2000	タキソール (パクリタキセル)	150mg 注	9,544
2001	ハーセプチン (トラスツズマブ)	150mg 注	42,543
2007	アバスチン (ベバシズマブ)	400mg 注	136,293
2010	トーリセル (テムシロリムス)	25mg 注	139,245
2014	オプジーボ (ニボルマブ)	240mg 注	413,990
2015	ヤーボイ (イピリムマブ)	50mg 注	493,621
2019	キムリア (チサゲンレクルユーセル)	注	34,113,655
2020	エンハーツ (トラスツズマブデルクステカン)	100mg 注	165,074

表1 抗がん剤の薬剤費用 [17,18]

4.2. 保険医療財政への影響

国民医療費は年々増加している。2019 年（令和元年）には 44 兆 3895 億円となり、2018 年度から 9946 億円増加した[18,19]。近年の増加率は国内総生産や国民所得を上回っており、相対的にも財源を圧迫している。2019 年度の国民医療費の構成は患者負担 11.7%、公費 38.3%、保険料 49.4%であった。新生物（腫瘍）の医科診療医療費構成割合は 14.9%であり、循環器系の疾患（19.2%）に次いで 2 番目に多い割合となっている。対前年度からの増加率は上位 5 位の中で最も高い 4.9%だった。

医療費増加の主な要因は、高齢化と新規薬剤を含む新規医療技術である[20]。高額な新規薬剤による抗がん剤治療は、高額療養費制度の患者の自己負担額上限を超え、大部分が公的保険でカバーされる。高額療養費の支給金額は 2016 年度では 2 兆 2930 億円であったが、2019 年度には 2 兆 7038 億円となり、3 年で 4108 億円（18%）増加した[21]。この増加率は国民医療費の増加率を大きく上回っており、高額療養費制度が今後さらに財源を圧迫していくことが予想される。高額療養費制度は 1973 年に創設されて以降、見直しは度々実施されており、最近では 2018 年に限度額引き上げが行われている[22]。日本のユニバーサルヘルスカバレッジを担保しつつ国民の保険料負担を軽減していくことは、高齢化社会での持続可能な社会のために重要な課題である。

4.3. 抗がん治療におけるコスト削減とケアの改善の提言

米国においてもがん治療のコスト増加が懸念されている。The Congressional Budget Office は医療資源の 30%が不要なケアであると推計した[23]。米国臨床腫瘍学会（American Society of Clinical Oncology, ASCO）は、エビデンスが十分ではないが一般的に利用されている検査や治療を下記の 5 つのカテゴリーを挙げ、それらを削減することの重要性を提言した[23]。

- 1) 以下の特徴をもつ固形がんの患者に対しての直接的ながん治療；Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (PS) 3 または 4、ベネフィットが得られなかったエビデンスに基づく前治療、臨床試験に不適格、臨床的価値が強いエビデンスで支持されないがん治療
- 2) 転移リスクが低い早期前立腺がんへの Positron Emission Tomography (PET)、Computed Tomography (CT) および骨シンチグラフィー
- 3) 転移リスクが低い早期乳がんへの PET、CT および骨シンチグラフィー
- 4) 治癒目的の治療を実施した無症状の乳がん患者へのバイオマーカー検査および画像検査 (PET、CT、骨シンチグラフィー)
- 5) 合併症リスクが 20%未満の患者に対する、発熱性好中球減少症予防目的の White cell stimulating factor の使用

4.4. Near the End of Life における抗がん剤治療

上記 ASCO の提言のうち、1)に関しては死亡から 14 日以内を目安として抗がん剤使用を最小化し、医療費削減および患者の Near the end-of-life (EOL) における QoL 低下を避けることが提案されている[24,25]。進行がんの患者は、生存期間延長、QoL 改善および治癒を期待して抗がん剤治療を受ける[26]。しかし ECOG PS の悪い患者において、抗がん剤治療は効果の期待が弱まり、副作用により QoL が低下することがある[23,27,28]。近年は以前より多くの治療ラインが実施され、Near the EOL での治療を受ける患者の増加が懸念される[29,30]。さらに、薬剤費用は非常に高価になっているため、Near the EOL における抗がん剤治療は保健医療システムのみならず、患者やその家族の経済的負担となる[31,32]。Near the EOL における抗がん剤治療の使用割合については、カナダ、中国、米国および日本で報告がある[24,33-37]。日本の報告に関しては、解析対象の症例数が少数であること、単施設のデータであることが研究の限界となっている。

4.5. 経済毒性 (Financial Toxicity)

薬剤の高額化に伴い、患者が医療費支払いのため経済的に困窮し、うつ症状、認知機能障害、疲労や疼痛等の精神・身体症状、さらには QoL 減少や生存期間短縮が報告されている[38,39]。このような経済的負担による健康への悪影響を経済毒性 (Financial Toxicity) と呼ぶ。経済毒性はがん治療の副作用や有害事象にも含まれる。米国の患者では医療費支払いによる経済的負担は大きく、自己負担額は加入している保険に影響される [40]。その他に

は通院のための非医療費（交通費、食費、宿泊費）がある。経済負担が大きくなると治療選択やアドヒアランスに影響し、破産や貧困による生活への影響や精神的な負担も発生する[40]。

日本のヘルスケアシステムは米国と異なっている。日本では全ての人が公的健康保険制度に加入でき、医療費の自己負担割合は 10-30%である[41]。あわせて高額療養費制度により、医療費の患者自己負担額の上限が定められている。自己負担割合や自己負担額上限は年齢と収入によって決められ、月額給与が 260,000 円未満の患者ではひと月当たり 57,600 円が上限となる。日本ではこの公的保険制度により医療費自己負担額が軽減されているものの、医療費や非医療費の自己負担は依然として患者や患者家族にとって経済的負担となることが報告されている[42-45]。直接的な費用以外にも、がんによる退職や休職による収入減少も経済的負担となる。経済的負担による治療選択への影響は米国よりも割合は少ないものの、日本においても患者が処方された薬剤を受けとらない（3%）、勧められた抗がん剤治療を受けないまたは変更する（2-9%）ことがある（表 2）[42,46,47]。このような場合に経済的負担が原因で最適な治療ができず、生存期間等のアウトカム最大化が困難となる。がん治療の経済的負担のために、食費や医療費を減らした（22-30%）、預貯金を切り崩した（35-63%）患者は多く、資産売却（3-5%）や借金をした（2-12%）患者もいる。日本の医療保険制度においても患者の経済的負担は大きく、治療選択や経済活動の制限による身体的・精神的な影響による経済毒性の発現が懸念される。

抗がん治療における経済的負担は、食費や衣服等の生活費の支出減少のみならず、医師から勧められた治療や検査の拒否等によりアドヒアランスに影響するため、患者の健康状態への負の影響がある[42,46]。複数の研究にて、医療費による経済的負担は身体的および精神的な QoL スコアを悪化させることが示されている[38,39,48-53]。患者に医療費自己負担がない場合でも、収入減少や直接非医療費により経済毒性が発現することが言われている[49,54]。

項目	米国 (N=254)	日本 (N=153)	日本 (N=510)
処方された薬の量を減らして使用した	48 (19%)	4 (3%)	
処方箋を受け取ったが、薬を受け取らなかった	62 (24%)	1 (1%)	31 (6%)
診察や抗がん剤治療の回数を減らした	19 (7%)	4 (3%)	
勧められた検査を受けなかった (CT 検査など)	23 (9%)	0 (0%)	-
勧められた抗がん剤治療を受けなかった、あるいは変更した	17 (7%)	3 (2%)	45 (9%)
食費や衣料費を減らした	118 (46%)	42 (28%)	105 (22%)/ 144 (30%)
レジャー (旅行、外食、映画など) を減らした	173 (68%)	67 (44%)	114 (24%)
預貯金を切り崩した	117 (46%)	95 (63%)	166 (35%)
資産を売却した	42 (17%)	5 (3%)	23 (5%)
借金をした	90 (35%)	3 (2%)	59 (12%)
自分の仕事の時間を増やした	30 (12%)		30 (6%)
家族が仕事の時間を増やした	37 (15%)	12 (8%)	-
保険金を得るために入院期間を延長した	6 (2%)	1 (1%)	-

表 2 がん患者の経済的負担への対処方法 [42,46,47]

4.6. 経済毒性の測定方法

経済毒性はこれまで様々な方法で評価されてきた。客観的かつ定量的な評価には医療費自己負担額、定性的な評価には破産記録、医療費支払いのための借金・破産・医療費支払不能、医療費自己負担額が収入の 10%または 20%を占めること、を基準とした方法があった[42,50,55]。しかし経済毒性は患者の収入のみならず、貯蓄や資産、家族の経済状況、社会環境等の幅広い要因に影響されるため、これらの客観的な評価指標は感度の良い評価方法とはならなかった。その課題を解決すべく、患者の主観的な経済毒性の評価方法として複数の Patient-reported outcomes (PROs)が開発されている[56-58]。経済毒性を定量的に測定するツールとして、2014 年に“Comprehensive Score for Financial Toxicity measure (COST 質問紙)”が開発された[59]。Cronbach’s alpha=0.92、Interclass correlation (ICC)=0.80 と良好な validity を示した。質問紙は 11 問からなり、それぞれの質問に対して「0: まったく思わない」「1: 少しそう思う」「2: そう思う」「3: かなりそう思う」「4: とてもそう思う」の 5 つの選択肢から回答を選ぶ。スコアは 0 (強い経済毒性) - 44 (弱い経済毒性) の範囲をとる。スコアに応じて Grade 0 (26-44)、Grade 1 (14-25)、Grade 2 (1-13) および Grade 3 (0) の 4 段階が定められており、スコアの低い方が強い経済毒性を示す。2018 年に日本語版の COST 質問紙が開発され、Cronbach alpha=0.87 と良好な内的整合性を示した (表 3) [60,61]。これにより日本の保険医療制度でも COST 質問紙により経済毒性を評価可能であることが証明された。課題として、少ない症例数であること、再現性の評価がされてい

ないことが挙げられる。韓国においても COST 質問紙の validity 評価がされており、Cronbach's alpha=0.81、ICC=0.78 とそれぞれ良好、許容可能な成績であった[48]。

治療中や治療後の患者等、研究により対象とする被験者集団が異なるものの COST スコアの中央値は 20 前後を示すことが多い（表 4）。COST 質問紙に 1 問追加した FACIT-COST が FACIT.org に登録され、使用ライセンスが管理されている[62]。FACIT-COST は英語の他、中国語、フランス語、スペイン語等の複数の言語に翻訳されている。追加された 1 問は「My illness has been a financial hardship to my family and me」であるが COST スコアの計算に含まれないため、従来の 11 問と同様に COST スコアを解釈することができる。

#	COST 質問紙 質問項目
1	治療にかかるお金を支払うのに十分な貯蓄、年金や資産を持っていると思う。
2	治療にかかるお金は予想していたよりも多い。
3	病気や治療による、将来の経済的な問題を心配している。
4	治療などにかかる金額に仕方がないと思う。
5	以前のように会社や家庭で働けないことにながっかりしている。
6	現在の経済状態に納得している。
7	毎月の出費に対処することができる。
8	経済的に苦しいと感じている。
9	自分の仕事や収入、あるいは家庭での役割が維持できるか、気にかかる。
10	病気や治療のせいで、自分の経済状況に対する満足度が減った。
11	自分の経済状態をコントロールできていると思う

質問 2～5、8～10 はスコアを逆にする。

表 3 COST 質問紙日本語版 [61]

	日本[46]	米国[59]	米国[48]	中国[63]	チュニジア[64]	韓国[48]
症例数	156	233	100	166	179	4,297
年齢中央値 (year)	67	59	64.1 (mean)	52	52	50
男性 (%)	53%	41.6%	62%	0%	29.1%	0%
COST スコア 範囲	0-41	0-44	-	0-40	17-24 (Q1-Q3)	0-44
COST スコア 中央値	21	23	23.5	22.5	20.8	27
COST スコア 平均値	21.1	22.23	23	21.2	-	27.1
COST スコア 標準偏差	8.45	11.89	11.1	8.1	-	7.5

表 4 COST 質問紙を用いた研究のスコア一覧

4.7. 経済毒性の患者への影響

がん診断時には今後の収入や支払う医療費に見通しが立たないことが多く、経済的な心配が強い[65]、乳がん患者では脱毛や乳房切除よりも経済的困難が辛いとの声もあり、経済的問題が患者個人の大きな問題となることが知られている[43]。European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core30 question (EORTC-QLQ-C30)の Financial Difficulties (Q28) を用いた量的研究において、ベースライン時に経済上の問題を「少しある」「多い」「とても多い」いずれかの回答をした患者は「まったくない」と回答した患者と比べて QoL スコア悪化のオッズ比 1.35(95%CI: 1.08-1.70, $p=0.009$)と統計的に有意であった[49]。また、治療途中で Financial Difficulties のスコアが悪化した患者は悪化していない患者と比較して死亡のハザード比 1.20 (95%CI: 1.05-1.37, $p=0.007$)と統計的に有意であり、QoL および生存期間ともに financial difficulties との関連が示された。新規に診断された stage II-IV の 1 次治療中の肺がん患者における COST スコアと FACT-L スコアに中等度の相関 ($r=0.41$) が見られ、COST スコアを用いた評価においても経済毒性と HRQoL の関連が示されている[66]。既治療の乳がん患者においても COST スコアと HRQoL の関連について報告がされており、相関が見られたのは EORTC-QLQ-C30 Global Health Status (GHS) ($r=0.36$)、Physical functioning ($r=0.30$)、Role functioning ($r=0.32$)、Emotional functioning ($r=0.37$)、Cognitive functioning ($r=0.30$)、Fatigue ($r=-0.30$)および Financial difficulties ($r=-0.60$)であった[48]。

4.8. 経済毒性のリスクファクター

研究の対象患者や実施地域により、経済毒性のリスクファクターが異なっている。他国の研究でリスクファクターとされているのは若年者、低学歴（最終学歴が中学校卒、高校卒）、非正規雇用・無職、低収入、高額の治療費自己負担額であった（表 5）[48,56,63,64,67-69]。

配偶者の有無、保険の種類、診断からの期間は研究によって結果が分かれており、性別、がんの部位、扶養家族の有無は関連が認められていない。年齢、学歴、雇用状況、保険の種類は収入とそれぞれ相互関係がある。治療費の自己負担額も含めて患者の経済状況に関する項目がリスクファクターとなる可能性があることが示唆されている。肺癌患者における研究では、「①生活費に余裕がない」、「②貯蓄が 1 ヶ月分未満」、「③仕事の病気のために休んでいる」を 3 つのリスクファクターとして。そのリスクファクターが多いほど経済毒性が強いことが示された [66]。

日本での経済毒性の研究において、若年者、治療費への対処行動（推奨された検査や治療を受けない等）、非正規雇用やがんによる退職、貯蓄の少ない患者が経済毒性のリスクの高い集団であった[46]。他国の結果と同様に患者の経済状況に関する項目がリスクファクターとされている。

米国では低所得者、長期の障がい者、高齢者をカバーする Medicaid と Medicare の公的保険制度がある[70]。公的保険以外では、民間保険を利用するか未保険となる。米国と異な

り、日本では日本人および在留カードを持つ外国人は公的保険に加入する[41]。年齢、文化、医療保険制度等により経済毒性やリスクファクターの特徴が異なる可能性がある。

因子	米国 [67]	米国 [68]	米国 [69]	イタリア [56]	中国 [63]	チュニジア [64]	韓国 [48]	日本 [46]
若年者	○	○	×	○	○	×	○	○
性別	-	-	-	×	-	×	×	×
中・高校卒	○	○	×	○	○	×	○	×
非正規・ 無職	○	○	○	×	○	○	○	○
人種 (非白人)	○	○	×	-	-	-	-	-
低収入	○	○	×	-	○	×	○	×
低貯蓄	-	-	-	-	-	-	-	○
未婚	×	○	○	×	×	×	-	×
保険の種類	○	○	×	-	○	×	-	×
診断から短期間	○	-	×	×	-	-	-	×
薬物療法	○	-	×	×	×	-	-	-
がんの部位	×	-	-	-	-	×	-	×
自己負担額	-	○	○	-	-	○	-	×
扶養家族有	-	-	×	×	-	×	-	-

表5 経済毒性のリスクファクター

4.9. 経済毒性の軽減方法

米国での調査において、患者が期待する経済毒性軽減の政策に関するアンケート調査がされた [71]。最も期待している患者の割合が多かったのは交通費補助であり、次点に医療費の事前通知（医療費の見積り）であった。医療費は保険によってカバーされるが、ガソリン代等の交通費や駐車場代にも費用がかかり不安になっていることが述べられている。また、医療を受ける際にその医療行為の費用がわからないことが不安の原因になると指摘されている。経済毒性の軽減策は医療提供者、クリニック、病院、保険制度それぞれの視点における提案がされている（表 6） [72]。経済毒性は医療保険制度、医療費や経済状況に影響するため、各国や医療制度ごとに詳細を検討していく必要がある。

経済毒性への介入試験も米国にて複数実施されている。患者に直接介入する研究として、患者教育、カウンセリング、サポートプログラムの紹介が実施され、COST スコアが 1 点改善された研究があるものの、統計的に有意に改善は示されていない [73-75]。COST スコア以外では、6 ヶ月間のプログラムで Anxiety が強い患者割合が 47%から 33%に改善が示されており、ある程度の効果が認められている [73]。来院の距離や困難さによると考えられるが、対面より電話の方が介入を成功しやすいことが示されている [75]。他の介入の方法としてスタッフ教育による研究も実施されている [76]。これは Financial navigator を教育し、自己負担への補助やケアのアクセス向上を目的としている。教育内容は、無料の医療、新しい保険への加入、利益の最大化、自己負担分補助、交通費補助、および病院プログラムに關す

る内容である。結果は、薬剤補助等により患者一人当たり年間\$33,265 の医療費を節約し、患者と病院の両者とも Cost-saving であった。収入減少に対しては、不要な離職防止や就労支援が期待されている[77]。がんの診断前から診断時に退職する「びっくり退職」、治療終了後に退職する「燃え尽き退職」が多い。がん患者では再就職が困難な場合もあり、職場の理解を得つつ可能な範囲での就労を継続することは短期的のみならず長期的にも患者の経済的問題を軽減すると考えられている。

レベル	経済毒性軽減方法
医療提供者	スクリーニングツールにより患者に経済負担を聞く
	同様の効果の治療選択肢において、副作用として費用を考慮する
	がん治療費用を患者に提供する
	Low-value care を避けるため学会の推奨などを利用する
	介入が意味のある改善を期待できるかを考慮する
	静注と経口の薬剤で別の保険でカバーされることを理解する
	早期から supportive oncology service（緩和ケア、医療費カウンセラー、ソーシャルワーカー）に相談する
クリニック	臨床のワークフローに経済毒性スクリーニングを行う（COST tool など）
	Financial navigator を雇用する
	保険について患者教育をする
	supportive oncology service への経済的負担相談時の事務的負担を軽減する
病院	病院内の標準治療を徹底する
	Supportive oncology service を充実させる
	入院患者による緩和ケア相談に対する best-practice alert を実施する
	フェロー研修に経済毒性のスクリーニングとマネジメントを組み込む
保険制度	法律整備により製薬企業による競争を活性化する
	公的および民間保険の保険価格交渉を拡大する
	異なる価格支払いモデルの評価を継続する

表 6 経済毒性を軽減する提案（米国）[72]

4.10. 婦人科腫瘍患者における経済毒性

婦人科腫瘍においても複数の分子標的薬および免疫チェックポイント阻害剤が承認されている。分子標的薬の治験や周術期薬物治療の研究開発が進んでおり、高額薬剤の使用機会は増加していくと予想される。分子標的薬の投与は長期にわたることがあり、患者の経済負担も長期間継続する。Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement では、婦人科腫瘍における社会的ニーズとして、経済毒性のスクリーニングと Shared decision-making model の一部として医療費をオープンに話し合うことを提案した[78]。多くの病院はソーシャルワーカーを含む医療費相談の機能を持っている。日本においてもスクリーニングや医療費相談による経済毒性軽減の役割を持つことが期待される。婦人科腫瘍患者は全て女性であり、経済毒性に影響を与える要因である経済状況、年齢分布において多くの他のがん患者と異なる特性を持つ[46,59,79,80]。治療の長期副作用による就労への影響も大きく、経済毒性は長期生存者の重要なケアの対象の一つとして認識されている[81]。

米国において経済毒性が強い婦人科腫瘍患者は、抗がん治療の拒否や遅延、アドヒアランス低下により HRQoL が悪いことが示された[82-84]。また、他癌腫と同様に COST スコアは年齢、収入に影響が見られた[83]。当該研究では卵巣がん患者において COST スコアが良かったが、患者背景において卵巣がん患者の収入が比較的高かったためと考察されている。米国ではインターネットを利用した調査が実施され、COST スコアが悪い患者は QoL も悪く、借金、生活必需品の節約、経済的補助の申請の割合が高かった[82,84]。このように婦

人科腫瘍患者においても経済毒性は発現しており、日常生活のみならず治療に対しても負の影響が示されている。婦人科腫瘍患者における COST 質問紙の validation のデータはなく、HRQoL への影響等のさらなるエビデンスが期待されている。

4.11. 本研究の目的と位置づけ

以上、医療費の問題が起因となる、抗がん治療におけるコスト削減とケア改善の課題、および婦人科腫瘍における経済毒性を詳述した。これらの課題解決に向け、本研究では第一研究「Near the End-of-Life における抗がん剤治療状況調査」と第二研究「婦人科腫瘍患者の経済毒性に関する研究」を実施した。

第一研究では、Near the EOL の治療最適化のため、より多くの症例数でより精度の高い実態の解明、経済負担の推計を目的とした。Near the EOL にて抗がん剤治療を受けた患者割合、リスクファクターを解析した。さらに死亡から 14 日以内の抗がん剤に関連する費用を推計した。これにより、EOL における抗がん剤治療のベンチマークとなり適切な EOL care の検討、「不要」な抗がん剤治療の削減に寄与できることが期待される。また、医療経済的に Near the EOL における抗がん剤使用のインパクトを明らかにすることができる。

第二研究の経済毒性については、婦人科腫瘍患者を対象として経済毒性を測定する COST 質問紙の Validation、および COST スコアと HRQoL との相関、リスクファクターの検討

を実施した。Validation part では、女性および比較的若年者である婦人科腫瘍患者において COST スコアが適切に測定可能かを内部妥当性および再現性によって評価した。

HRQoL との相関では、EORTC-QLQ-C30 および The 5-level EQ-5D version (EQ-5D-5L)、ならびに疾患特異的な調査票である EORTC-QLQ-Ovarian Cancer Module (OV28, 卵巣がん)、EORTC-QLQ-Cervical cancer module (CX24, 子宮頸がん)、EORTC-QLQ-Endometrial module (EN24, 子宮体がん) の各 domains/scales との相関を評価した。リスクファクターは患者の臨床的および社会経済的な因子を用いて解析した。さらに医療費相談の経験と期待についてもアンケートを実施した。本研究により、経済毒性の問題の明確化、スクリーニングの開発に寄与することができ、経済毒性の影響を受ける患者の一助になることが期待される。

5. Near the End of Life における抗がん剤治療状況調査

5.1. 方法

本研究は商用レセプトデータベース「Medi-Scope®（現 Cross Fact）」（INTAGE Real World, Inc., Tokyo, Japan）を用いて、後ろ向き研究を実施した。Medi-Scope®は各社会保険組合のレセプトデータベースであり、主に被雇用者とその扶養家族で構成される[85]。2020年8月時点のMedi-Scope®のデータから、傷病名が疑いフラグのない悪性新生物（造血器腫瘍を含む）であり、死亡の転帰が記録されている患者を抽出した。悪性新生物の傷病名コード（International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, ICD-10）はC00-C97を対象とした[86]。疑いフラグは診断前の検査時等に付与される仮の傷病名であるため除外した。解析に必要なデータが欠測しているサンプルは解析から除外した。死亡月は死亡の転帰が記録されているレセプト月とし、死亡日は医療行為が記録されている最終日とした。なお、死亡理由はMedi-Scope®のデータには含まれていない。

抗がん剤は”Targeted therapy”と”Non-targeted therapy”の2つのカテゴリーに分類して解析した。Targeted therapyは、免疫チェックポイント阻害剤、抗体免疫複合体、モノクローナル抗体、チロシンキナーゼ等の小分子化合物、ホルモン製剤、レチノイド、ヒストン脱アセチル化酵素阻害薬、vascular endothelial growth factor 阻害剤（アフリベルセプトベータ）とした。Non-targeted therapyは殺細胞薬等のTargeted therapy以外の薬剤とし

た。Targeted therapy と Non-targeted therapy の両方を合わせた全ての抗がん剤を”Any anti-cancer therapy”と定義した。

Targeted therapy、Non-targeted therapy、Any anti-cancer therapy それぞれについて、死亡から 14、30、60、90、120、150、180 日以内に抗がん剤治療を受けた患者の割合を算出した。2018 年の悪性腫瘍による死亡数を元に、40 歳未満、40-49 歳、50-59 歳、60-69 歳、70 歳以上の年齢カテゴリを用いて年齢調整による解析を実施した。死亡から 14 日以内に抗がん剤治療を受けた患者とそれ以外の患者について、年齢、性別、死亡年、地域、病床数、病院の組織体制（民間、公立）、抗がん剤の種類、がんの部位による差を解析し、死亡 14 日以内の抗がん剤治療を受けた患者に頻度が高い因子を特定した。また、死亡 14 日以内に抗がん剤治療を受けた患者の背景や使用された薬剤を集計した。

抗がん剤の薬剤費用と関連費用をレセプトデータから抽出し、公的医療費支払者の立場

（Healthcare payer’s perspective）にて患者一人当たりの費用、および日本における年間の経済負担を推計した。年間の費用推計において、2018 年のがんによる死亡数および年齢の調整を行った。抗がん剤関連費用はコンパニオン診断用検査、抗悪性腫瘍剤処方管理加算、外来化学療法加算、抗悪性腫瘍剤静脈内持続注入用植込カテーテル設置等を含む。有害事象の対処に関する費用はレセプトデータからは特定できないため含めないこととした。年間のがんによる死亡数は 2014 年から 2019 年のがん統計から引用した[87]。その他の変数については、本研究の結果から得られた値を用いた。不確実性の評価のため、抗が

ん剤費用、抗がん剤関連費用、死亡 14 日以内の抗がん剤を受けた患者の割合、年間のがんによる死亡数の変数を用いて一元感度分析を実施した。それぞれの変数の範囲は 95% confidence interval (CI)を用いた。

死亡 14 日以内の抗がん剤治療実施に影響する因子の特定には、単変量解析として Pearson's chi-squared test を実施した。単変量解析にて統計的有意となった因子に対して多変量解析を実施した。有意水準は両側 5%とした。統計パッケージは R version 3.5.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を使用した。

5.2. 結果

Medi-Scope®には 2013 年 12 月から 2020 年 8 月に 7,423,105 例のデータが含まれていた (図 1)。215,872 例に疑いフラグなしの悪性新生物 (C00-C97) のコードが含まれ、そのうち 5,774 例が死亡の転帰データを持っていた。15 名はデータの欠測により解析から除外され、5,759 例が解析対象となった。死亡時の年齢中央値は 57 歳 (range: 0-75 歳) だった。解析対象のうち 3,946 例 (68.5%) が抗がん剤を使用していた。被験者背景は表 7 に記す。

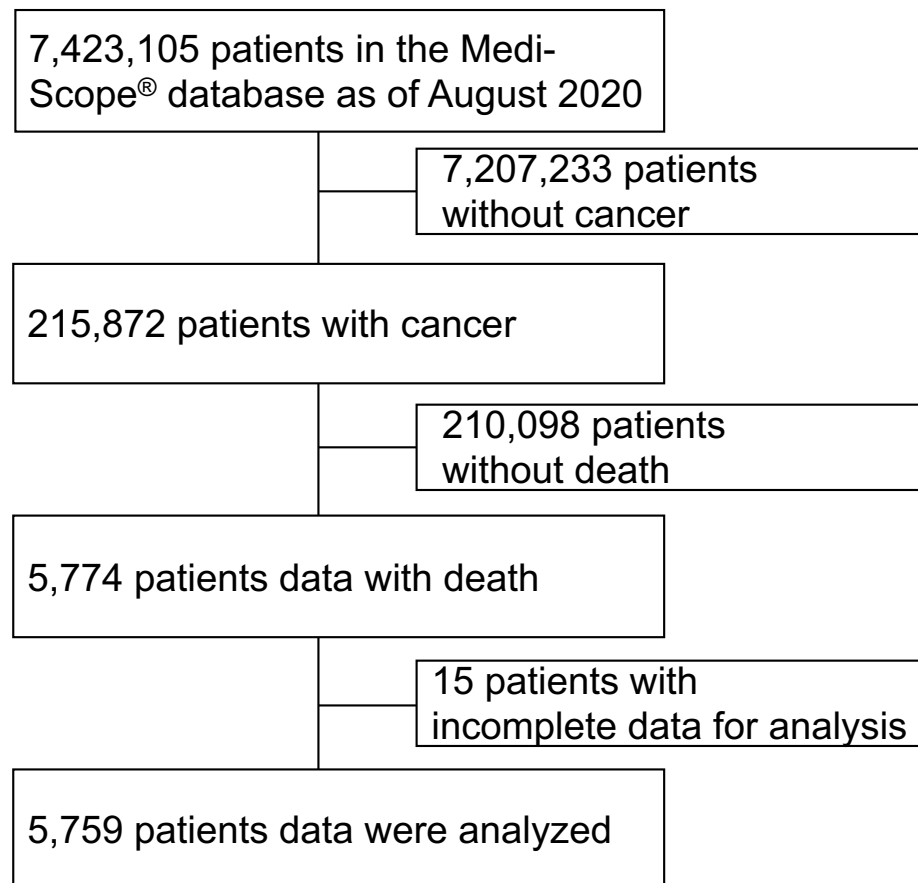


図1 Near the End of Life の抗がん剤調査におけるデータ抽出フロー

		Anti-cancer therapy within 14	
Characteristic		Total number	days of death
Number of dead patients		5,759	278 (4.8%)
Age	<40	353	27 (7.6%)
	40-49	821	58 (7.1%)
	50-59	2,368	122 (5.2%)
	60-69	1,756	53 (3.0%)
	>70	461	18 (3.9%)
Sex	Male	2,994	123 (4.1%)
	Female	2,765	155 (5.6%)
Year of death	2014	102	6 (5.9%)
	(from December)		
	2015	933	50 (5.4%)
	2016	965	48 (5.0%)
	2017	973	51 (5.2%)
	2018	908	44 (4.8%)
	2019	846	33 (3.9%)
	2020	757	33 (4.4%)
	(Until August)		
Region	Hokkaido, Tohoku	710	35 (2.2%)
	Kanto	2,204	83 (5.9%)
	Chubu	943	56 (3.8%)
	Kinki	927	51 (5.9%)
	Chugoku, Shikoku	442	28 (5.5%)
	Kyushu, Okinawa	533	25 (5.6%)
Number of beds per hospital	<20	282	14 (5.0%)
	20-49	25	1 (4.0%)
	50-99	89	7 (7.9%)
	100-199	326	17 (5.2%)
	200-299	379	12 (3.2%)
	300-399	747	35 (4.7%)
	400-699	2,435	120 (4.9%)
	>700	1,345	65 (4.8%)
Hospital organization	No data	131	7 (5.3%)
Hospital organization	Public	148	3,110 (4.8%)
	Private	123	2,518 (4.9%)

No data	7	131 (5.3%)
---------	---	------------

表 7 Near the End of Life の抗がん剤調査における患者背景

Percentage: Anti-cancer therapy within 14 days of death/ Total number*100

死亡 14 日以内の Targeted therapy、Non-targeted therapy、Any anti-cancer therapy を受けた患者の割合はそれぞれ 2.5%、3.0%、4.8%だった（図 2）。年齢調整した割合はそれぞれ 1.8%、2.4%、3.9%だった。死亡 30、60、90、120、150、180 日以内に Any anti-cancer therapy を受けた患者の割合それぞれ 15.3%、33.8%、46.4%、53.4%、58.0%および 60.9%だった。年齢調整をした割合はそれぞれ 10.1%、24.1%、34.9%、41.7%、46.4%および 49.8%だった。

死亡 14 日以内の抗がん剤治療の割合が高かった悪性新生物のカテゴリは、C73-C75（甲状腺およびその他の内分泌腺の悪性新生物）が 11.3%、C50-C50（乳房の悪性新生物）が 9.1%、C81-C96（リンパ組織、造血組織および関連組織の悪性新生物）が 8.6%だった（表 8）。

表 9 では、死亡 14 日以内に使用された抗がん剤のカテゴリを示す。Target therapy では Other Targeted therapy（11.4%）の使用割合が高く、免疫チェックポイント阻害剤（6.4%）、小分子化合物（6.4%）ホルモン製剤（5.9%）、抗体薬物複合体（4.6%）と続いた。Non-targeted therapy では Other non-targeted therapy（arsenic trioxide, lenalidomide hydrate, OK-432, pomalidomide, talaporfin sodium, thalidomide, trabectedin, and ubenimex）の使用割合（8.7%）が高かった。

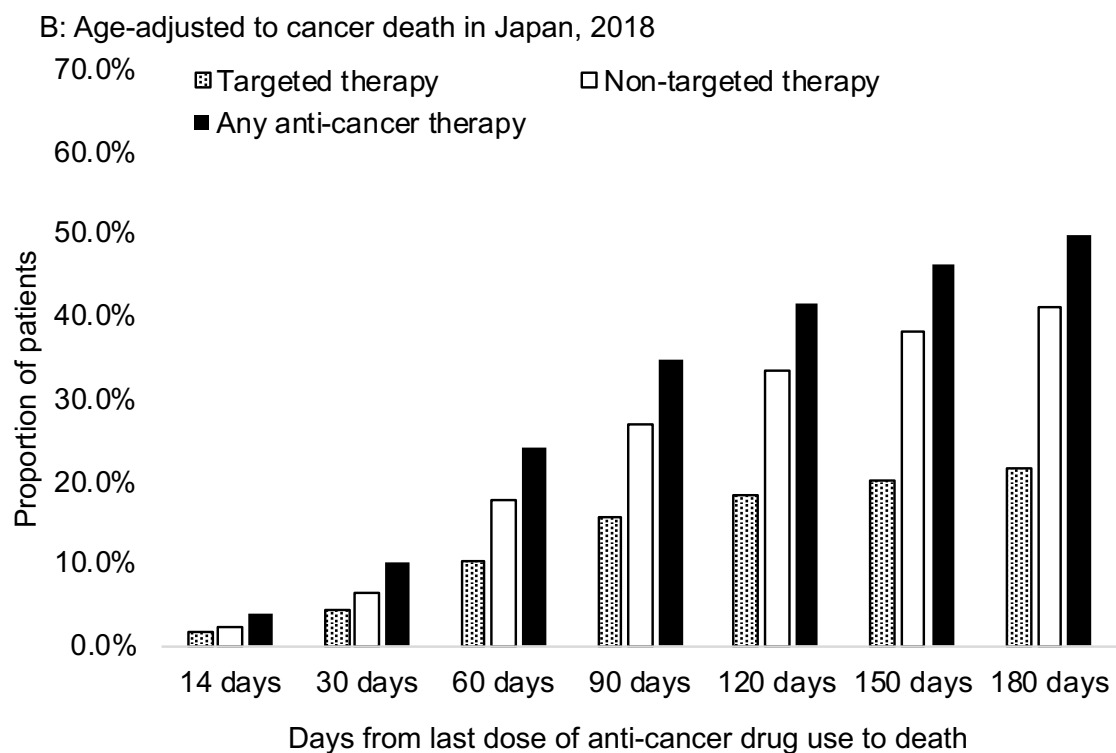
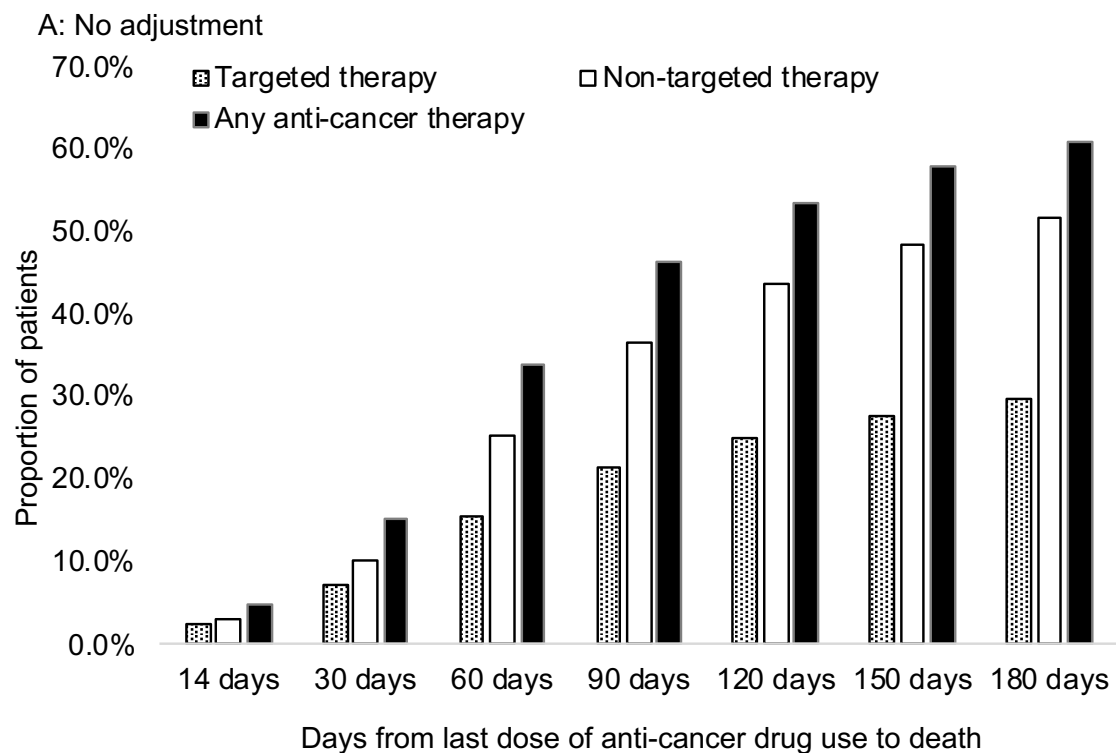


図2 死亡から14-180日以内に抗がん剤を使用した患者割合

A: 調整なし B: 日本における 2018 年がん死亡者数の年齢に調整.

Targeted therapies: immune checkpoint inhibitors, antibody-drug conjugates, other targeted therapies.

Non-targeted therapies: other anti-cancer therapies such as cytotoxic and hormone therapies.

Any anti-cancer therapy: “targeted therapies”, “non-targeted therapies”

Cancer lesion	Anti-cancer therapy within 14 days of death	Total number	Percentage
Lip, Oral cavity and pharynx (C00-C14)	5	110	4.5%
Digestive organs (C15-C26)	89	2603	3.4%
Respiratory and intrathoracic organs (C30-C39)	41	865	4.7%
Bone and articular cartilage (C40-C41)	2	35	5.7%
Melanoma and other malignant neoplasms of skin (C43-C44)	2	33	6.1%
Mesothelial and soft tissue (C45-C49)	1	92	1.1%
Breast (C50)	66	723	9.1%
Female genital organs (C51-C58)	10	483	2.1%
Male genital organs (C60-C63)	4	89	4.5%
Urinary tract (C64-C68)	9	189	4.8%
Eye, brain and other parts of central nervous system (C69-C72)	7	128	5.5%
Thyroid and other endocrine glands (C73-C75)	8	71	11.3%
Ill-defined, secondary and unspecified sites (C76-C80)	119	2402	5.0%
Lymphoid, haematopoietic and related tissue (C81-C96)	45	526	8.6%
Independent (primary) multiple sites (C97)	0	0	N/A

表 8 死亡 14 日以内に抗がん剤が使用された患者の傷病名

がんの部位は International Classification of Diseases (ICD-10) コードを使用.

Percentages: Anti-cancer therapy within 14 days of death/ Total number*100.

Anti-cancer therapy	Total number	Last anti-cancer therapy within 14 days of death
Any anti-cancer therapy	3,946	278 (7.0%)
Targeted therapy	2181	142 (6.5%)
ICI	295	19 (6.4%)
ADC	65	3 (4.6%)
Monoclonal antibody	1345	47 (3.5%)
Small molecule	719	46 (6.4%)
Hormone therapy	440	26 (5.9%)
Other targeted therapy	35	4 (11.4%)
Non-targeted therapy	3582	171 (4.8%)
Alkylating agent	556	19 (3.4%)
Topoisomerase I/II inhibitor	868	19 (2.2%)
Anti-tumor antibiotics	560	13 (2.3%)
Anti-metabolite	2,578	96 (3.7%)
Tubulin inhibitor	1,726	55 (3.2%)
Platinum-based drug	1,431	16 (1.1%)
Other non-targeted therapy	69	6 (8.7%)
Administration		
Oral	2,476	121 (4.9%)
Intravenous	3,401	167 (4.9%)

表 9 各抗がん剤を投与された患者人数と割合

Percentages: Last anti-cancer therapy within 14 days of death/ Total number*100.

Abbreviations: ADC, Antibody-drug conjugates; ICI, Immune checkpoint inhibitor

死亡前 14 日以内に抗がん剤治療を受けた患者に関連する因子について、単変量解析では 60 歳未満 ($P<0.001$)、男性 ($P=0.010$) にて統計的に有意に治療を受けた患者が多かった。多変量解析では、60 歳未満 ($P<0.001$) のみが統計的に有意となった。

26 名の患者が死亡 14 日以内に抗がん剤を開始しており、年齢の中央値は 59 歳 (range: 23-74 years)、男性 18 例、女性 8 例だった。そのうち、10 例は造血器腫瘍患者であり、残りの 16 例は固形がん患者だった。造血器腫瘍患者に使用された抗がん剤は、cytarabine を含む併用治療 4 例、その他の併用治療 (rituximab、ponatinib hydrochloride、brentuximab vedotin) が 3 例、残りの 3 例は単剤治療だった。固形がん患者については、platinum-doublet、ifosfamide または etoposide を用いた併用治療が 4 例、残りの 12 例は単剤治療だった。

死亡前 14 日以内の抗がん剤を受けた患者 1 人あたりの抗がん剤関連費用は 81,499 円 (抗がん剤費用：78,207 円、関連費用：3,292 円) だった。日本における年間の費用は 13.0 億円であり、内訳は target therapy 11.3 億円、non-target therapy 1.3 億円、関連費用 0.4 億円だった。感度分析で最も影響の大きい因子は、死亡前 14 以内に抗がん剤治療を受ける患者の割合であり、次いで薬剤費用、がんによる死亡人数、抗がん剤関連費用であった (図 3)。全ての因子が最大値を取った場合には 22.3 億円となり、最小値の場合は 5.3 億円だった。

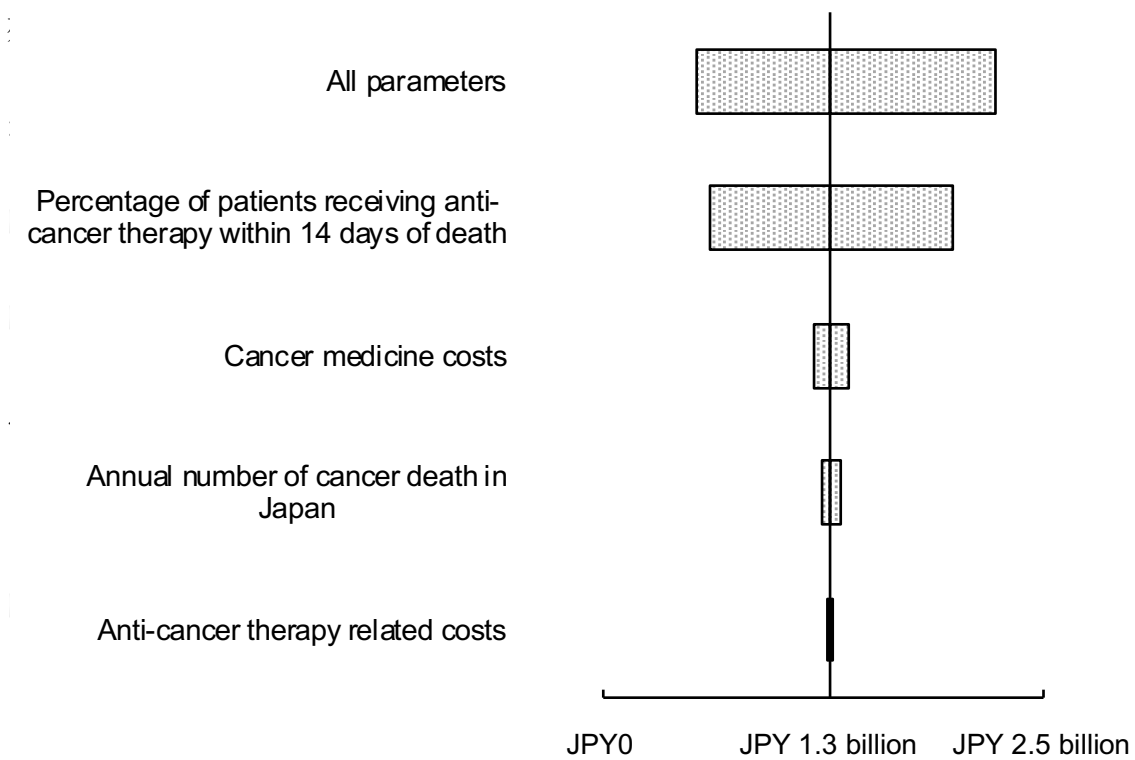


図3 死亡14日以内に使用された抗がん剤関連費用の感度分析

5.3. 考察

本研究では、がんで死亡した患者のうち 4.8%が死亡 14 日以内に抗がん剤治療を受けており、年齢調整した結果では 3.9%だった。終末期で余命も短く QoL が大きく低下しており、治療によるベネフィットの期待値が小さい患者に対しての治療を最小化することは重要なチャレンジである。日本の先行研究では死亡 14 日以内の抗がん剤使用は 3.1%と 3.3%であり、比較すると本研究の結果はやや使用割合が高かった[36,37]。本研究では年次推移で増加や減少傾向は見られておらず、先行研究はそれぞれ 8 例、41 例と小さい症例数であったため偶然誤差による差が考えられる。他国の結果では、米国は 5.8%-15.7%[24,25,33]、カナダは 2.02-2.88[34]、中国は 5.3%-9%だった[35]。がんの部位、国や文化、使用したデータベース、調査対象の医療機関、対象集団の違いが研究ごとの差の要因と考えられる。これらの結果をベンチマークとして、最適な割合を導く更なる研究が期待される。

薬剤ごとの結果について、プラチナ系薬剤の治療は 1 次治療に多く使用されることが多く、死亡 14 日以内の使用頻度が少なかったと考えられる[30,31]。一方で、ホルモン製剤は Near the EOL で使用される割合が多かった。ホルモン製剤はルミナルタイプの乳がんが主に使用されるため、乳がんでも死亡 14 日以内の抗がん剤使用が多かった理由であると推察される[88]。Near the EOL における Targeted therapy の使用割合が Non-targeted therapy よりも高かった理由として、副作用の観点から状態が悪くなってきた患者にも継続しやすい薬剤が多いことに加え、サバクコスト効果のように高額な薬剤を中止する判断

ができず継続している可能性も考えられる。ホルモン製剤を含む Targeted therapy が near the EOL の患者にベネフィットがあるかは明らかになっておらず、さらなる研究が必要である。抗がん剤によっては 21 日サイクルなど 14 日以上の間隔で投与される薬剤があるため、死亡 14 日以内に含まれていない患者でも積極的に抗がん剤を投与する予定だった患者がいると考えられる。抗がん剤によっては投与間隔も結果に影響する可能性がある。癌腫別では造血器腫瘍の患者も Near the EOL での抗がん剤使用が多かった。これは米国、カナダ、日本の先行研究と一致する [25,34,89]。本研究では死亡 14 日以内に抗がん剤治療を開始した患者で、シタラビンのような強力な併用治療を受けていた患者がいた。この治療は、重度な症状のある患者においても造血器腫瘍の完全寛解を期待して使われる [90]。またこのような治療は治療関連死が起こることがある [91]。このように造血器腫瘍患者では、Near the EOL であっても抗がん剤治療はリスクとベネフィットを考慮した上で実施されることは適切であると考えられる。

年齢は死亡 14 日以内の抗がん剤使用に関連する因子であった。この結果は多くの先行研究の結果と一致する [25,33-35,37]。若年のがん患者は高齢の患者より臨床的に良好な状態のことが多いが、QoL 低下や治療関連死を避けるためにも臨床的な状態は注意深く評価する必要がある [92]。患者が 14 日以内に死亡するかを判定することはできないが、PS 不良などの患者への抗がん剤投与を避ける、早めの緩和ケア移行等の対応により Near the EOL での抗がん剤使用の削減することは可能と考えられる。緩和ケアや Shared decision

making が終末期での積極的治療の削減やアウトカム向上をサポートできる可能性がある [93,94]。

本研究では、死亡 14 日以内に使用された抗がん剤費用は年間で 13.0 億円だった。日本における 2018 年の医療費支出は 43.7 兆円であり、がん治療のみで 4.5 兆円だった[95]。

Near the EOL における抗がん剤治療の費用は感度分析での最大値を用いても、がん治療全体の 0.05% である。これは日本の保険医療費に対して影響は小さい。患者の医療費自己負担額の少ない日本において、死亡から 14 日以内の抗がん剤使用は他国と比べて大きい割合ではなく 13 億円に抑えられていることは評価されるべきである。一方で、QOL を損なう「不要」な治療は削減されるべきであり、患者や患者家族の視点では少なからず経済的な負担になる。患者や患者家族への説明と理解のもとに「不要」な治療は可能な限り削減されることが望まれる。

本研究の強みは、大きなサンプルサイズかつレセプトデータによる費用も含めた解析ができたことである。しかしレセプトデータによる研究の限界も存在する。被験者背景に示すように、使用したデータベースは被雇用者とその扶養家族が主な構成であるため高齢者が少なく、日本の年齢分布を反映していない。そのため解析では年齢調整により年齢分布の偏りを対処したが、70 歳以上の割合が少ないことを考慮すると本研究結果の一般化には課題が残る。厚生労働省が提供する国民健康保険のレセプトデータも含むレセプト情報・特定健診等情報データベースを使用することが可能であれば高齢者のデータも解析すること

が可能である。レセプトデータは保険償還されない医療行為が含まれないため、自費診療や治験等の情報が含まれない。レセプトデータは臨床検査値や死亡理由といった臨床情報が含まれず、表 8 では複数の臓器にがんが記録されているが詳細データが不明である。臨床情報を使用したさらなる研究により本研究の解釈、バイアスや不確実性を補完することができる。

5.4. 小括

本研究パートでは、日本で死亡したがん患者のうち 3.9%が死亡 14 日以内に抗がん剤治療を受けていたことが明らかとなった。この結果は、EOL ケアの最適化に関するさらなる研究のベンチマークとなる。Near the EOL における抗がん剤治療の医療費は、日本の保険医療財政への影響としては小さかったが、患者や患者家族への負担となり得る。特に若年者において Near the EOL の抗がん剤投与は慎重にされるべきであり、「不要」な治療が削減されることが期待される。

6. 婦人科腫瘍患者の経済毒性に関する研究

6.1. 方法

本研究のプロトコルは研究代表機関である東京大学大学院薬学系研究科（30-16）、ならびに研究協力機関である愛知県がんセンター（2018-1-324）、自治医科大学（第臨大 18-166 号）、群馬大学（HS2018-282）、兵庫県立がんセンター（2020 年 1 月 8 日付）および埼玉医科大学国際医療センター（19-296）の倫理審査委員会にて承認された。本研究は、プロトコルおよび「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（現「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する 倫理指針」）に従い実施された。全ての被験者は書面による同意後、本研究に参加した。臨床試験登録は UMIN-CTR に登録され、登録番号は UMIN000034953 である。

被験者

被験者の選択基準は、20 歳以上；化学療法対象となる卵巣がん（卵管がん、腹膜がんを含む International Federation of Gynecology and Obstetrics [FIGO] stage I-IV または再発）、子宮頸がん（FIGO stage III-IV または再発）、および子宮体がん（癌肉腫を含む FIGO stage I-IV または再発）[96,97]；抗がん剤治療を 2 ヶ月以上継続中かつさらに 1 ヶ月以上継続予定の患者とした。QoL に大きな影響を及ぼす悪性腫瘍以外の疾患、質問票回答困難、同意能力の欠如、生活保護等により医療費自己負担の無い患者は除外した。

研究デザイン

本研究は、大学病院およびがんセンターによる5施設での多施設共同研究として実施した。全ての被験者は書面による同意取得後に本研究に参加した。被験者は日本語版 COST 質問紙（付録1）、EORTC-QLQ-C30 (Japanese version 3)、EORTC-QLQ-OV28（卵巣がん患者のみ）、EORTC-QLQ-CX24（子宮頸がん患者のみ）、EORTC-QLQ-EN24（子宮体がん患者のみ）、EQ-5D-5L (Japanese version for Japan, 2009)および社会経済状況に関する質問紙に回答した（付録2）。COST 質問紙は、再現性評価のため初回と Retest の2回の回答を行った。Retest は初回の回答から2-14日に回答することとした。被験者は、回答した質問紙を封筒に入れデータセンターに送付した。プライバシー保護のため、医療機関の研究者およびスタッフは個別の被験者の回答を確認できないこととした。臨床的情報は研究者が調査票を記入しデータセンターに送付した（付録3-5）。内的整合性、COST スコアの分布、正規性、COST スコアと各項目の相関、COST スコアの関連因子は初回の回答で評価した。再現性は初回と Retest の結果から評価した。散布図は Test-Retest の信頼性確認のために作成した。COST スコアは4つの Grade に分類した[60]；Grade0: ≥ 26 , Grade1: 14-25, Grade2: 1-13, Grade3: 0.

COST スコアと HRQoL スコアの相関解析について、HRQoL スコアは EORTC-QLQ 質問紙の function scales、Symptom scales および GHS/QoL、ならびに EQ-5D-5L の Visual

analog scale (VAS)スコア、index スコアおよび各質問項目（mobility、self-care、usual activities、pain/discomfort および anxiety/depression）のスコアを用いた。function scales、GHS/QoL、VAS スコアおよび index スコアは高いスコアが良い HRQoL であり、Symptom scales および EQ-5D-5L の各質問項目は低いスコアが良い HRQoL である。

COST スコアとの関連因子について、被験者の年齢、がんの部位、病期、ECOG PS、手術、高額薬剤の使用（オラパリブ、ペムブロリズマブ、ベバシズマブ）、1 ヶ月あたりの医療費自己負担額（直近 2 ヶ月）、1 ヶ月あたりのその他健康関連支出（交通費、サプリメント等）、入院、治療終了予定日の有無、初回診断日からの期間、抗がん剤治療開始からの期間、就労状況、世帯収入、貯蓄、主たる生計者、扶養の子供の有無、要介護の家族の有無、および民間保険加入の有無の項目を評価した。

病院における医療費相談の経験と期待について、次の 4 項目を用いて被験者から回答を得た；「1. 説明があり、十分に相談できた」「2. 説明があったが、もっと相談できるとよい」「3. 説明がなかったので、説明があるとよい」「4. 説明も相談もいない」

統計解析

内的整合性、overlap を調整した COST スコアと各質問のスコアの相関、および COST スコアの分布は、初回の COST 質問紙の全ての質問を回答した患者を解析対象とした。再現

性については、初回の回答から Retest の回答までの期間が 2 日から 14 日であった患者を解析対象とした。

内的整合性は Cronbach's alpha を用いて評価した。 $\alpha \geq 0.7$ を "Acceptable"、 $\alpha \geq 0.8$

を "Good" の整合性とした。COST スコアと各質問のスコアの相関は overlap を調整した

Pearson product-moment correlation にて解析した。相関係数 ≥ 0.40 を "有効 (Valid)" とし

た。COST スコア分布は、Shapiro-Wilk test による正規性の両側検定を実施した。COST

スコアの再現性は、二元配置変量モデル (two-way random effects model) を用いて ICC

にて評価した。ICC ≥ 0.7 を "Acceptable"、ICC ≥ 0.8 を "Highly reliable" とした。統計的な条

件として、 α error=0.05、 β error=0.1、null hypothesis=0 において、必要最小症例数は

内的整合性にて 18 例、再現性は 15 例であった。

COST スコアと HRQoL スコアとの相関は Spearman rank correlation coefficients にて解

析し、年齢を調整変数とした偏相関分析も行った。相関係数により $0 \leq |r| < 0.2$ を "no

correlation"、 $0.2 \leq |r| < 0.4$ を "weak correlation"、 $0.4 \leq |r| < 0.6$ を "moderate

correlation"、 $0.6 \leq |r| < 0.8$ を "strong correlation"、 $0.8 \leq |r| < 1.0$ を "very strong

correlation" と定義した。症例数設計は、全ての被験者が回答する EORTC-QLQ-C30 と

EQ-5D-5L の weak correlation を検出可能な 97 例と必要最小症例数した。卵巣がん、子宮

頸がん、子宮体がんでは moderate correlation を検出するため、それぞれ 25 例を必要最小

症例数とした。

COST スコアとの関連因子の評価のため、単変量解析にて各因子を検定した。そのうち統計的有意となった因子について多変量解析を実施した。各項目にて無回答の被験者は解析から除外した。統計学的検定は両側、 p 値 5%未満を統計学的有意とした。データ解析には R version 3.5.2 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)を使用した。

6.2. 結果

本研究には 118 名の被験者が登録され、初回の COST 質問紙が渡された。112 名が初回の質問票をデータセンターに返送し、うち 109 名が COST 質問紙の全ての質問に回答した。初回の質問票を返送した 112 名のうち、99 名が Retest を返送した。この 99 名のうち 10 名が初回の調査票回答から 2 日未満または 15 日以降での回答だったため、解析から除外された。初回の調査票回答から 2-14 日後に Retest を実施した 89 名のうち、85 名が初回調査票および Retest の調査票の全ての質問項目を回答した (図 4)。

年齢の中央値は 58 歳 (range, 28-78)だった。原疾患の初回診断日から初回の調査票回答日までの期間の中央値は 391.5 日 (range, 75-5304)であり、抗がん剤治療開始日から初回の調査票回答日は 107.5 日 (range, 61-2813)だった。過去 2 ヶ月平均の直接医療費自己負担額の中央値は 52,150 円/月 (range, 45-550,000)($n=97$)、通院に係る交通費は 3,000 円/月 (range, 0-30,000)($n=99$)、その他の健康関連支出は 1,000 円/月 (range, 0-

290,000) (n=89)だった。その他の各癌種における臨床的、社会経済的な被験者背景を表 10 に示す。

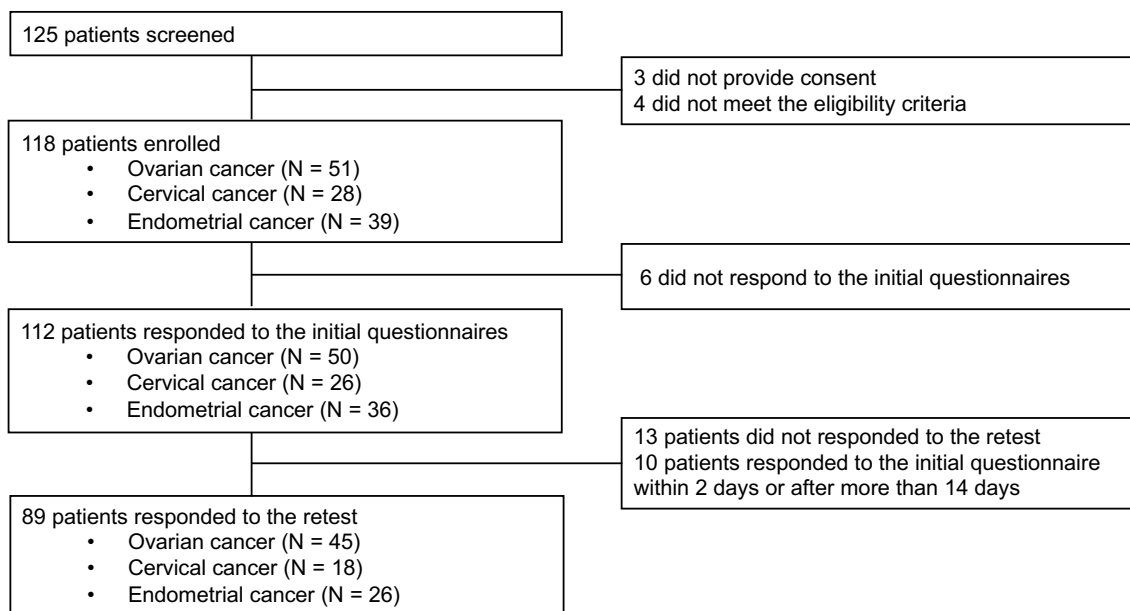


図 4 経済毒性に関する研究の被験者組入状況

Characteristic	Ovarian (n=50)		Cervical (n=26)		Endometrial (n=36)	
Clinical characteristic						
Median age, year (range)	59.5	(41–76)	49	(28–73)	59	(40–78)
FIGO staging, no. (%)						
I	2	(4%)	–	–	15	(42%)
II	2	(4%)	–	–	2	(6%)
III	14	(28%)	–	–	9	(25%)
IV	12	(22%)	13	(50%)	2	(6%)
Recurrence	21	(42%)	13	(50%)	8	(22%)
ECOG performance status, no. (%)						
0	40	(80%)	20	(77%)	31	(86%)
1	10	(20%)	5	(19%)	5	(14%)
2	0	(0%)	1	(4%)	0	(0%)
High-price drugs*, no. (%)						
Yes	29	(58%)	15	(58%)	7	(19%)
No	21	(42%)	11	(42%)	29	(81%)
Surgery						
Yes	15	(30%)	1	(4%)	8	(22%)
No	35	(70%)	25	(96%)	28	(78%)
Inpatient during anti-cancer therapy, no. (%)						
Yes	33	(66%)	15	(58%)	24	(67%)
No	17	(34%)	11	(42%)	12	(33%)
Median days from initial diagnosis to reporting (range)	677	(93–5304)	456.5	(75–2832)	148	(82–1883)
Median days from starting anti-cancer drug to reporting (range)	177	(62–1303)	100.5	(63–2813)	84.5	(61–313)
Scheduled treatment completion date						
Yes	22	(44%)	8	(31%)	25	(69%)
No/Until PD	28	(56%)	18	(69%)	11	(31%)
Socioeconomic characteristic						
Employment, no. (%)						
Full-time employee	8	(16%)	0	(0%)	0	(0%)
Part-time employee	5	(10%)	4	(15%)	2	(6%)
Executive/Self-employed	3	(6%)	3	(12%)	4	(11%)
Temporally leaving work	6	(12%)	4	(15%)	9	(25%)

Retirement/resignation owing to cancer	13 (26%)	3 (12%)	6 (17%)
Retirement/resignation not owing to cancer	8 (16%)	8 (31%)	8 (22%)
No work experience	4 (8%)	1 (4%)	3 (8%)
Not answered	3 (6%)	3 (12%)	4 (11%)
Household annual income†, no. (%)			
<JPY 2,000,000 (USD 19,447)	8 (16%)	1 (4%)	4 (11%)
JPY 2,000,000–4,000,000 (USD 19,447–38,895)	13 (26%)	4 (15%)	11 (31%)
JPY 4,000,000–6,000,000 (USD 38,895–58,343)	9 (18%)	4 (15%)	7 (19%)
JPY 6,000,000–8,000,000 (USD 58,343–77,791)	8 (16%)	8 (31%)	8 (22%)
JPY 8,000,000–10,000,000 (USD 77,791–97,238)	6 (12%)	4 (15%)	1 (3%)
≥JPY 10,000,000 (USD 97,238)	2 (4%)	2 (8%)	2 (6%)
Not answered	4 (8%)	3 (12%)	3 (9%)
Household saving†, no. (%)			
<JPY 2,000,000 (USD 19,447)	7 (14%)	8 (31%)	5 (14%)
JPY 2,000,000–4,000,000 (USD 19,447–38,895)	11 (22%)	1 (4%)	4 (11%)
JPY 4,000,000–6,000,000 (USD 38,895–58,343)	4 (8%)	2 (8%)	1 (3%)
JPY 6,000,000–8,000,000 (USD 58,343–77,791)	0 (0%)	2 (8%)	3 (8%)
JPY 8,000,000–10,000,000 (USD 77,791–97,238)	6 (12%)	3 (12%)	5 (14%)
JPY 10,000,000–15,000,000 (USD 97,238–145,858)	4 (8%)	3 (12%)	6 (17%)
≥JPY 15,000,000 (USD 145,858)	13 (26%)	4 (15%)	6 (17%)
Not answered	5 (10%)	3 (12%)	6 (17%)
Major income of the family			
Yes	9 (18%)	3 (12%)	6 (17%)
No (other family)	39 (78%)	20 (77%)	27 (75%)
Not answered	2 (4%)	3 (12%)	3 (8%)
Having a dependent child/children			
Yes	8 (16%)	6 (23%)	4 (11%)

No	40 (80%)	17 (65%)	29 (81%)
Not answered	2 (4%)	3 (12%)	3 (8%)
Having family member requiring nursing care			
Yes	10 (20%)	3 (12%)	4 (11%)
No	37 (74%)	20 (77%)	30 (83%)
Not answered	3 (6%)	3 (12%)	2 (6%)
Private insurance			
Yes	37 (74%)	20 (77%)	28 (78%)
No	11 (22%)	3 (12%)	6 (17%)
Not answered	2 (4%)	3 (12%)	2 (6%)

表 10 経済毒性に関する研究の被験者背景

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group performance status (scores ranged from 0 to 5, with higher scores indicating greater disability); FIGO, International Federation of Gynecology and Obstetrics staging [96,97].

* High-priced drugs: bevacizumab, olaparib, and pembrolizumab.

† USD 1 = JPY 102.84, Purchasing Power Parities in 2020

COST 質問紙の validity 評価

内的整合性について、被験者全体、卵巣がんおよび子宮頸がんにおいて”Good”であった。

子宮体がんについては”Acceptable”の結果となった。Shapiro-Wilk test による正規性検定は子宮体がんでのみ $p < 0.05$ であった（表 11）。COST スコアの最頻値は 18、各サブグループにおいては卵巣がん 17、子宮頸がん 16、子宮体がん 18 であった。

Test-Retest について、初回の調査票回答から Retest までの期間の中央値は 5 日 (range, 2-10) だった。COST スコアの再現性は”highly reliable”であった（表 12）。各サブグループでは卵巣がん ICC=0.843 (n=43; 95%CI 0.724 to 0.913)、子宮頸がん ICC=0.957 (n=17; 95% CI 0.885 to 0.984)、および子宮体がん ICC=0.757 (n=25; 95% CI 0.522 to 0.885) であった。各質問項目における ICC の範囲は 0.520–0.798 であり、COST スコアとの相関において 9 項目は $r \geq 0.40$ だったが、質問 4 と 5 では $r < 0.40$ だった。

散布図ではバイアスは認められなかった（図 5）。COST スコアと医療費自己負担額の相関係数は 0.112 ($p=0.283$)、偏相関係数は 0.169 ($p=0.106$)、ならびにその他医療費関連支出との相関はそれぞれ 0.050 ($p=0.654$) と 0.090 ($p=0.419$) だった。相関はいずれも統計的に有意ではなかった。

	Ovarian	Cervical	Endometrial	Overall
Number of patients	48	26	35	109
COST Score,				
Median (Range)	18 (3-38)	20 (6-43)	20 (10-36)	19 (3-43)
Average (SD)	19.1 (8.34)	20.5 (7.45)	20.3 (5.48)	19.8 (7.28)
Financial toxicity grade, n (%)				
Grade 0	10	5	3	18
Grade 1	24	18	28	70
Grade 2	14	3	4	21
Grade 3	0	0	0	0
Cronbach's alpha (95%CI)	0.86 (0.81-0.91)	0.83 (0.74-0.92)	0.70 (0.57-0.83)	0.83 (0.78-0.87)
Shapiro–Wilk test	$p = 0.6761$	$p = 0.0975$	$p = 0.0458$	$p = 0.0849$

表 11 COST スコア、グレード、内的整合性および正規性検定

Abbreviations: CI, confidence interval; COST, COmprehensive score for financial Toxicity;

SD, standard deviation

Correlation with total score* (correction for overlap)					
#	COST 質問紙の項目	n		n	ICC (95%CI)
1	治療にかかるお金を支払うのに十分な貯蓄、年金や資産を持っていると思う	112	0.410	89	0.798 (0.707-0.862)
2	治療にかかるお金は予想していたよりも多い	112	0.454	89	0.614 (0.466-0.728)
3	病気や治療による、将来の経済的な問題を心配している	112	0.715	89	0.676 (0.545-0.775)
4	治療などにかかる金額に仕方がないと思う	112	-0.198	88	0.520 (0.349-0.657)
5	以前のように会社や家庭で働けないことがっかりしている	111	0.365	87	0.688 (0.559-0.784)
6	現在の経済状態に納得している	111	0.578	89	0.553 (0.390-0.683)
7	毎月の出費に対処することができる	112	0.543	88	0.609 (0.458-0.725)
8	経済的に苦しいと感じている	112	0.599	89	0.606 (0.456-0.723)
9	自分の仕事や収入、あるいは家庭での役割が維持できるか、気にかかる	110	0.664	89	0.598 (0.444-0.718)
10	病気や治療のせいで、自分の経済状態に対する満足度が減った	112	0.704	89	0.740 (0.630-0.822)
11	自分の経済状態をコントロールできていると思う	112	0.553	89	0.536 (0.370-0.669)
COST スコア			NA	85	0.850 (0.777-0.900)

表 12 COST 質問紙の再現性および各質問項目と COST スコアの相関

Abbreviations: CI, confidence interval; COST, COmprehensive Score for financial Toxicity;

ICC, intraclass correlation coefficient; NA, not applicable

*Pearson's product-moment correlation.

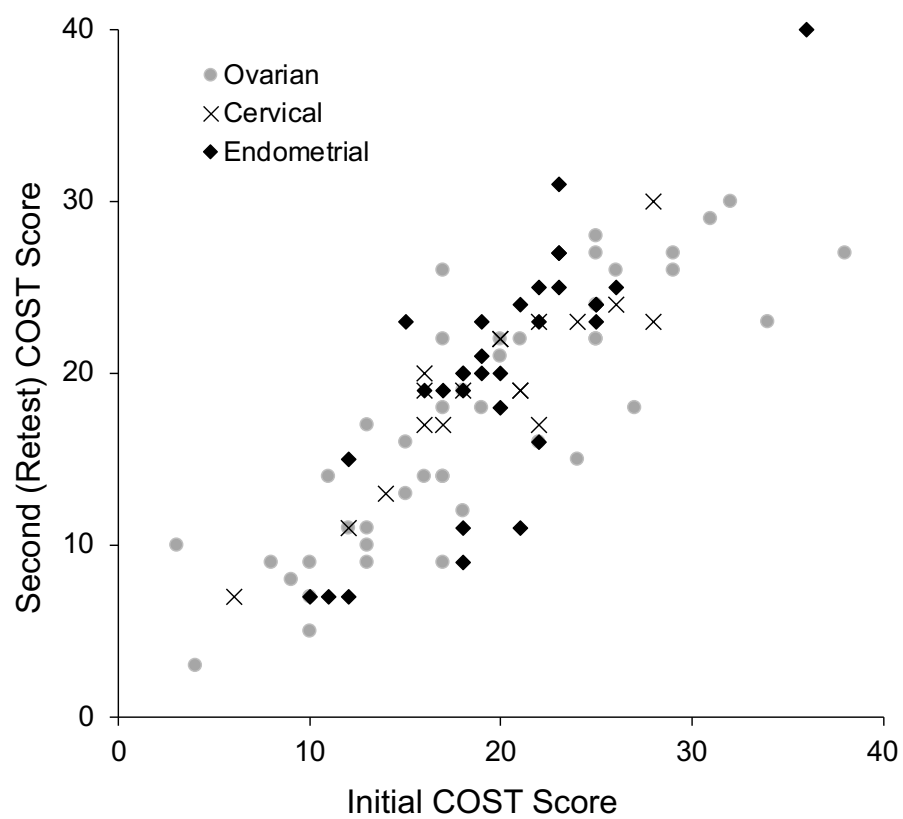


図5 COSTスコアの散布図

COST スコアと HRQoL スコアの相関解析

HRQoL スコアのサマリーを表 13 に示す。COST スコアとの strong correlations は EORTC-QLQ-C30 の financial difficulties ($r=-0.616$, $p<0.001$)、EORTC-QLQ-CX24 の body image ($r=0.738$, $p<0.001$)に見られた (図 6)。Weak correlations は、EORTC-QLQ-C30 の GHS/QoL ($r=0.207$, $p=0.036$)、role functioning ($r=0.215$, $p=0.025$)、emotional functioning ($r=0.249$, $p=0.012$)、social functioning ($r=0.250$, $p=0.011$)、fatigue ($r=-0.310$, $p=0.001$)、pain ($r=-0.253$, $p=0.008$)および dyspnea ($r=-0.248$, $p=0.009$)、EORTC-QLQ-OV28 の hormonal/menopausal symptoms ($r=-0.345$, $p=0.016$)、EORTC-QLQ-EN24 の poor body image ($r=-0.400$, $p=0.017$)、ならびに EQ-5D-5L の usual activities ($r=-0.217$, $p=0.030$)、pain/discomfort ($r=-0.328$, $p<0.001$) および EQ-5D-5L index score ($r=0.252$, $p=0.012$) に見られた。これらの相関は年齢を調整変数とした偏相関解析でも同様の結果が得られた。EORTC-QLQ-OV28 の body image ($r=0.288$, $p=0.058$) および attitude to disease/treatment ($r=0.235$, $p=0.129$)、EORTC-QLQ-CX24 の sexual/vaginal functioning ($r=0.205$, $p=0.741$)、symptom experience ($r=-0.225$, $p=0.269$)、menopausal symptoms ($r=-0.310$, $p=0.123$)および sexual worry ($r=-0.224$, $p=0.293$)、ならびに EORTC-QLQ-EN24 の sexual interest ($r=-0.247$, $p=0.152$) および muscular pain ($r=-0.211$, $p=0.231$) は weak correlation を示したが、回答数が少ないため統計的に有意ではなかった。

Tool/Domain	N	Range	Mean	SD
COST score	109	3–43	19.8	7.3
EORTC-QLQ-C30				
Global health status / QoL	102	16.7–100	58.6	19.2
Physical functioning	109	6.7–100	74.9	18.4
Role functioning	109	0–100	67.1	27.5
Emotional functioning	101	25.0–100	77.7	17.9
Cognitive functioning	102	0–100	75.0	23.3
Social functioning	102	0–100	72.2	23.5
Fatigue*	109	0–100	41.7	20.4
Nausea and vomiting*	109	0–100	9.0	16.7
Pain*	109	0–100	22.5	23.4
Dyspnea*	109	0–100	22.0	22.3
Insomnia*	108	0–100	27.5	27.3
Appetite loss*	108	0–100	19.4	25.0
Constipation*	109	0–100	25.7	26.7
Diarrhea*	102	0–100	12.1	18.0
Financial difficulties*	102	0–100	35.6	29.8
EORTC-QLQ-OV28				
Body image	44	0–100	52.7	29.4
Sexuality	42	0–50.0	3.4	10.6
Attitude to disease/treatment	43	0–88.9	38.2	23.5
Abdominal/GI symptoms*	48	0–90.5	21.7	18.5
Peripheral neuropathy*	48	0–100	27.9	23.0
Hormonal/menopausal symptoms*	48	0–66.7	19.1	19.1
Taste change*	48	0–100	17.4	23.8
Muscle aches/pains*	48	0–66.7	22.2	26.0
Hearing problem*	48	0–100	6.3	17.7
Urinary frequency*	45	0–100	23.0	25.4
Skin problem*	48	0–100	29.9	25.9
Hair loss*	48	0–100	30.2	34.8
EORTC-QLQ-CX24				
Body image	26	0–100	58.6	29.7
Sexual activity	25	0–66.7	8.0	17.4
Sexual enjoyment	5	33.3–66.7	40.0	14.9
Sexual/vaginal functioning	5	33.3–75.0	60.0	18.1

Symptom experience*	26	0–33.3	14.7	9.9
Lymphedema*	26	0–100	15.4	25.4
Peripheral neuropathy*	26	0–100	41.0	33.1
Menopausal symptoms*	26	0–100	21.8	32.6
Sexual worry*	24	0–66.7	15.3	24.0
EORTC-QLQ-EN24				
Sexual interest	35	0–33.3	1.0	5.6
Sexual activity	35	0	0.0	0.0
Sexual enjoyment	0	NA	NA	NA
Lymphedema*	35	0–66.7	19.1	18.6
Urological symptoms*	35	0–58.3	10.5	14.6
Gastrointestinal symptoms*	35	0–26.7	8.6	8.3
Poor body image*	35	0–100	52.4	33.4
Sexual/vaginal problems*	0	NA	NA	NA
Pain in back and pelvis*	35	0–66.7	16.2	20.4
Tingling/numbness*	34	0–100	41.2	29.7
Muscular pain*	34	0–66.7	18.6	23.5
Hair loss*	34	0–100	42.2	37.9
Taste change*	35	0–100	18.1	29.5
EQ-5D-5L				
EQ-5D-5L index score	100	0.332–1	0.773	0.15
EQ Visual analogue scale	104	10–100	68.1	18.8
Mobility*	100	1–5	1.74	0.91
Self-care*	100	1–3	1.13	0.37
Usual activities*	100	1–5	1.83	0.96
Pain/Discomfort*	100	2–4	1.87	0.80
Anxiety/depression*	100	2–5	1.72	0.81

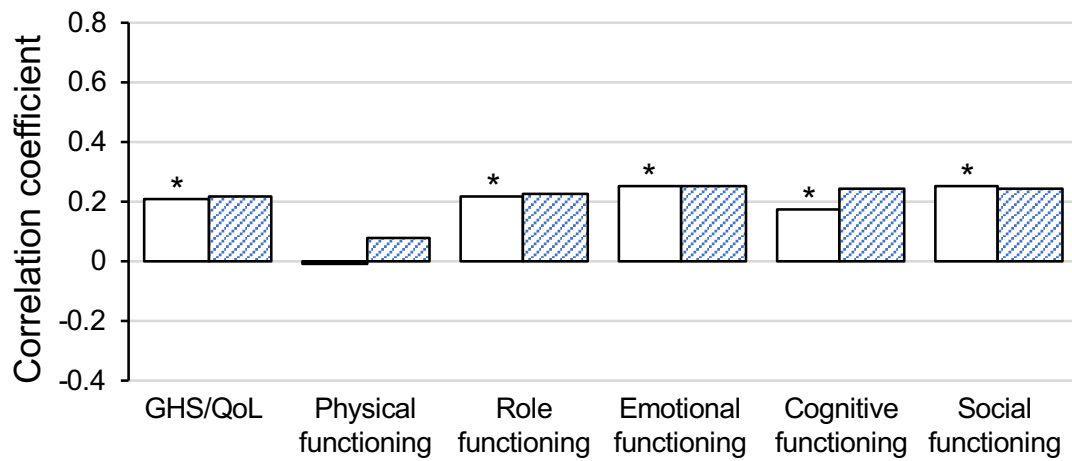
表 13 Health-related quality of life スコアのサマリー

*高スコアが Health-related Quality of Life の悪い状態: symptom scales of the EORTC-QLQ, and EQ-5D-5L items (mobility, self-care, usual activities, pain/discomfort, and anxiety/depression). それ以外のスケールについては、高スコアが良い Health-related Quality of Life。

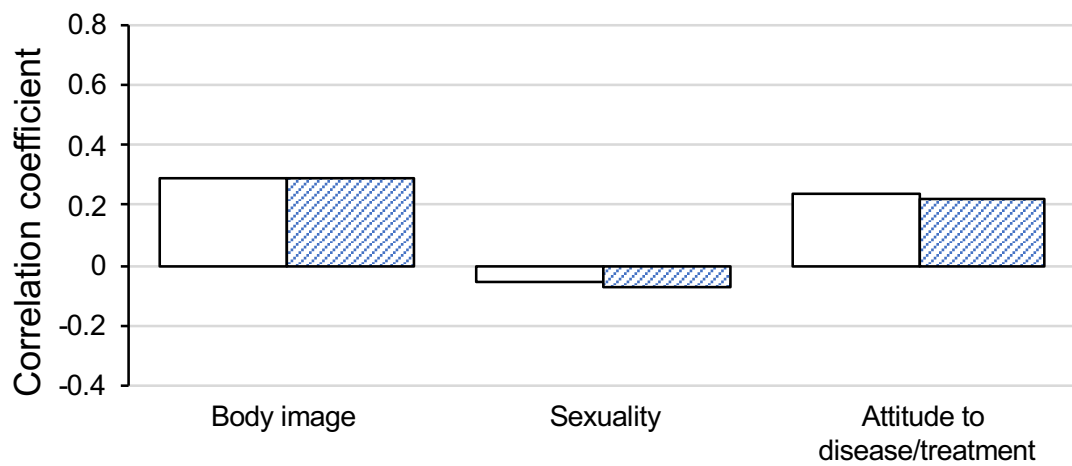
Abbreviations: COST, Comprehensive Score for financial toxicity; CX24, Cervical Cancer Module; C30, Core30 question (Japanese version 3); EN24, Endometrial cancer Module; EORTC-QLQ, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire; EQ-5D-5L, The 5-level EQ-5D version (Japanese version for Japan, 2009); OV28, Ovarian Cancer Module; SD, standard deviation; QoL, quality of life.

□ Correlation coefficient ▨ Partial correlation coefficient

A, Function scales of EORTC-QLQ-C30



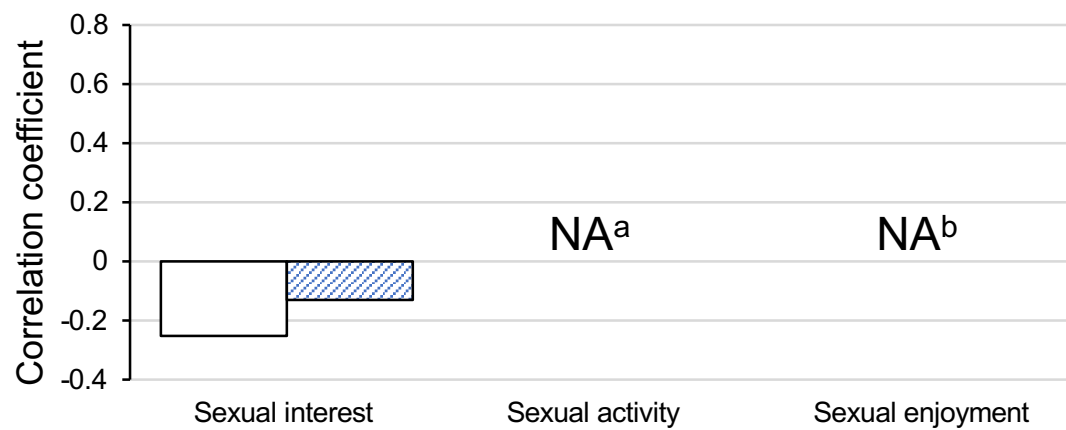
B, Function scales of EORTC-QLQ-OV28 (Ovarian)



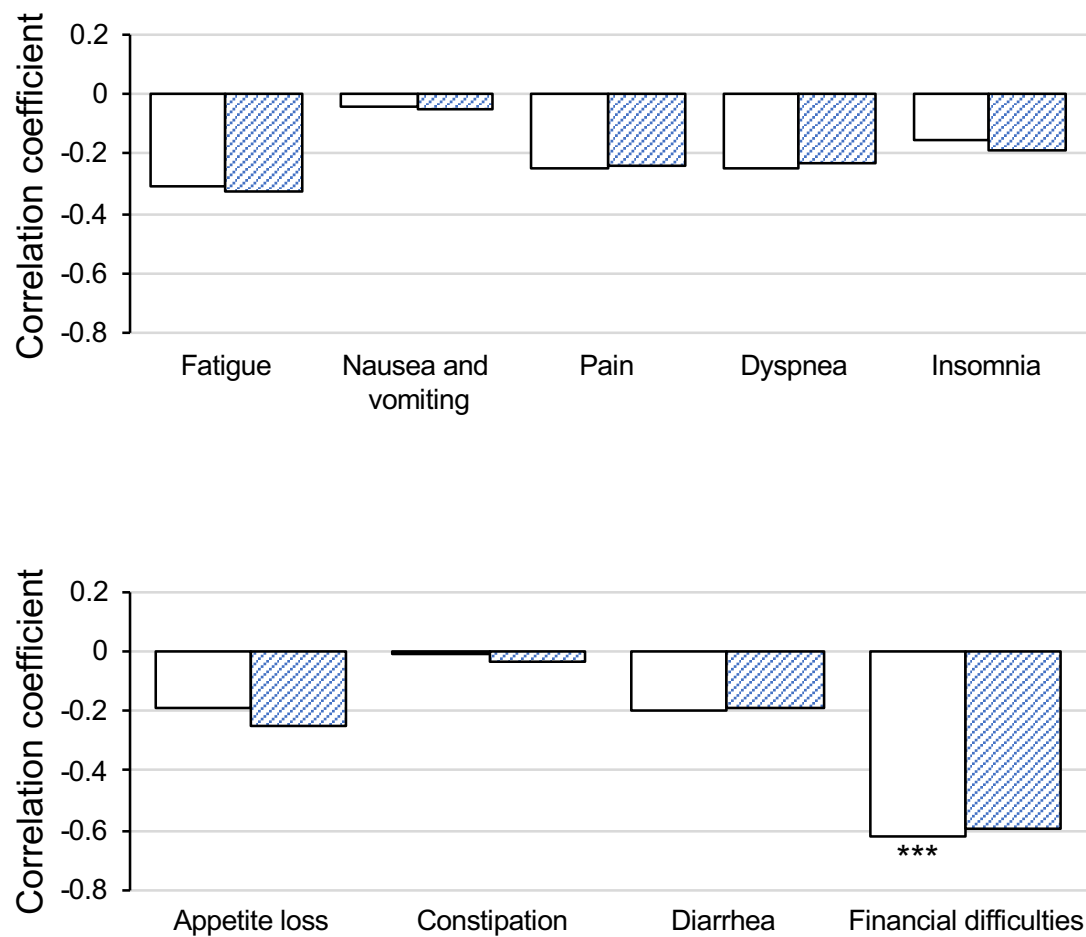
C, Function scales of EORTC-QLQ-CX24 (Cervical)



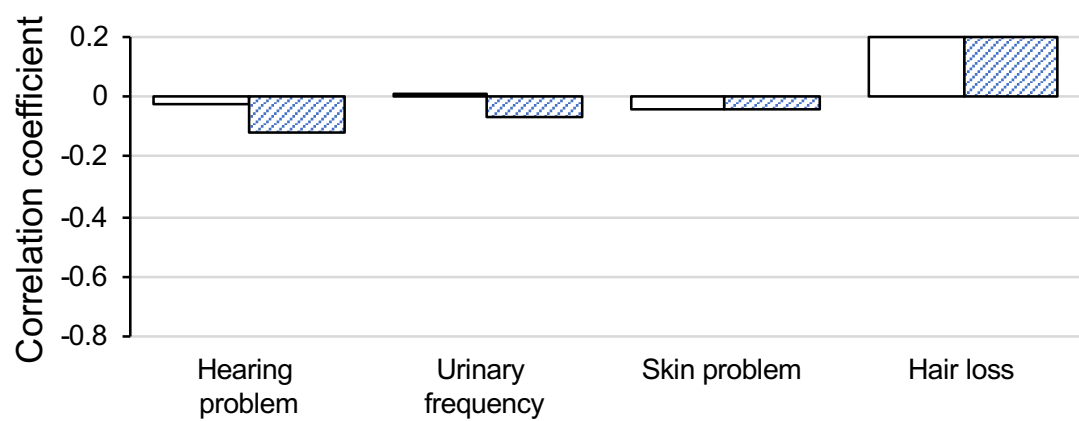
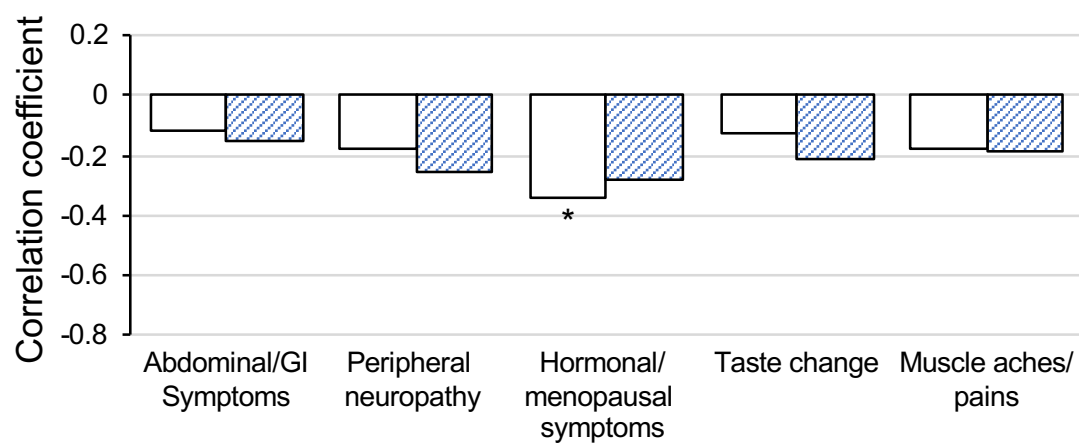
D, Function scales of EORTC-QLQ-EN24 (Endometrial)



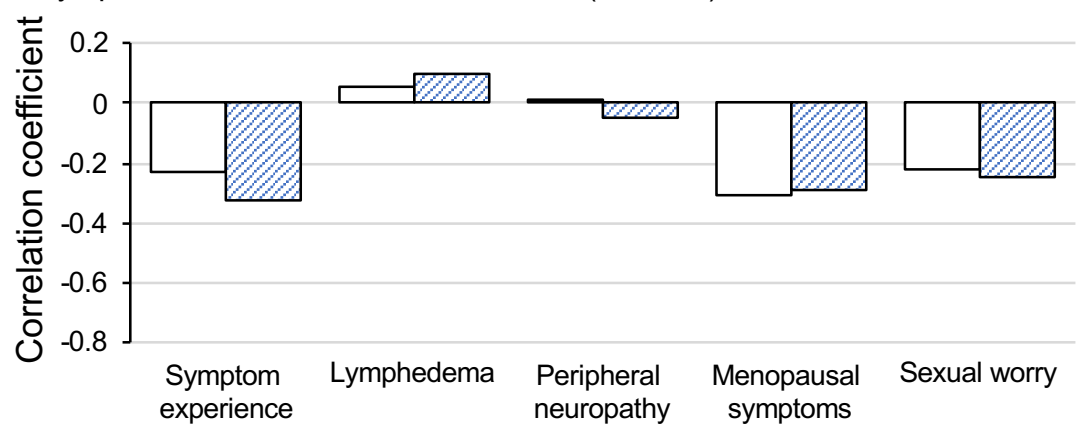
E, Symptom scales of EORTC-QLQ-C30



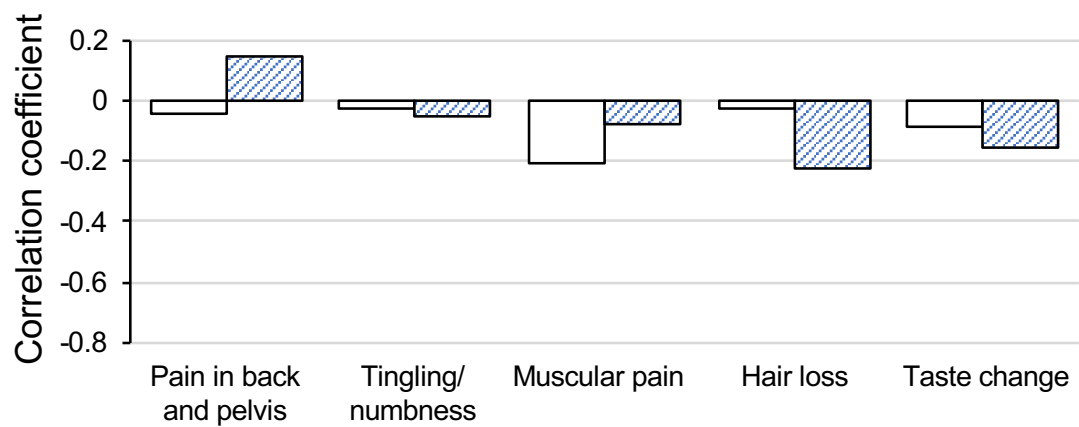
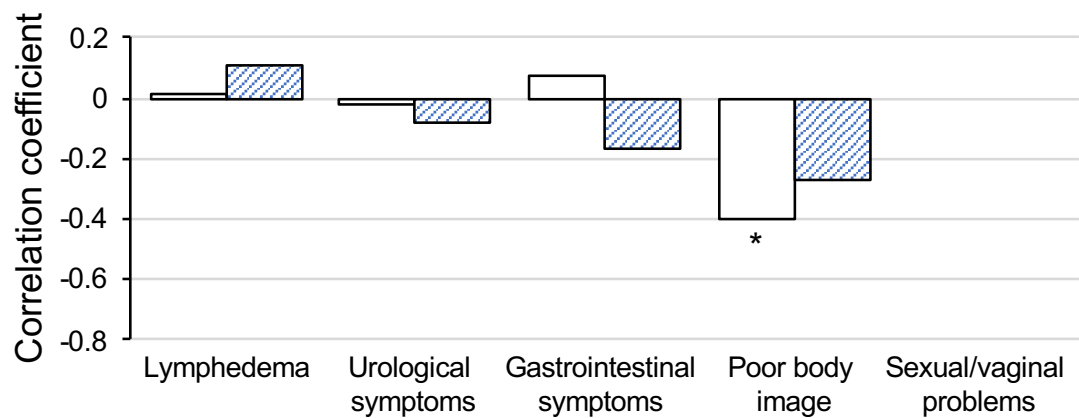
F, Symptom scales of EORTC-QLQ-OV28 (Ovarian)



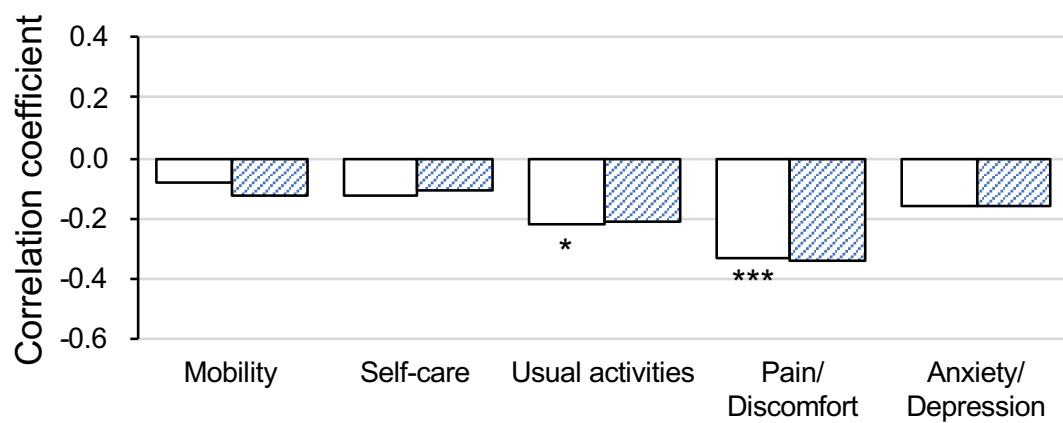
G, Symptom scales of EORTC-QLQ-CX24 (Cervical)



H, Symptom scales of EORTC-QLQ-EN24 (Endometrial)



I, EQ-5D-5L



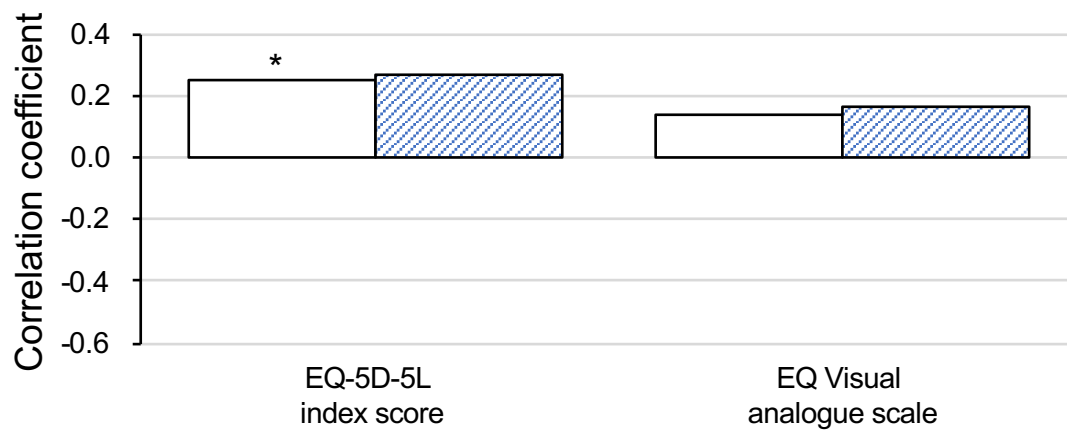


図6 COSTスコアとHRQoLスコアの相関

Abbreviations: COST, Comprehensive Score for financial toxicity; CX24, Cervical Cancer

Module; C30, Core30 question (Japanese version 3); EN24, Endometrial cancer Module;

EORTC-QLQ, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of

Life Questionnaire; EQ-5D-5L, The 5-level EQ-5D version (Japanese version for Japan,

2009); GHS, Global Health Status; OV28, Ovarian Cancer Module; QoL, Quality of Life

*, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$, ***, $P < 0.001$; a, 全ての回答がスコア 0; b, 回答した被験者 0 例. 偏

相関解析は検定を実施していない

COST スコアとの関連因子

単変量解析において、若年者、治療終了日未定、低収入および低貯蓄が悪い COST スコアに関連していた（表 14）。そのうち若年者、治療終了日未定、低貯蓄は多変量解析でも統計学的有意だった。がんの部位、病期、ECOG PS、手術、高額薬剤の使用、入院、初回診断からの期間、抗がん剤治療の期間、雇用状況、主たる生計者、扶養の子供、要介護の家族、民間保険は単変量解析にて統計学的に有意ではなかった。

Factor	Mean COST score (SD)	Univariate analysis	Multivariate analysis	
		<i>P</i> value	Regression coefficient	<i>P</i> value
Age	NA*	<0.001	0.115	0.003
Cancer lesion				
Ovarian	19.10 (8.34)	Reference		
Cervix	20.50 (7.45)	0.464		
Endometrial	20.29 (5.48)	0.439		
FIGO staging				
I, II	22.50 (7.00)	Reference		
III, IV, Recurrent	19.21 (7.25)	0.068		
ECOG performance status				
0	20.01 (6.92)	Reference		
≥1	18.95 (8.87)	0.558		
Surgery				
Yes	18.52 (7.85)	Reference		
No	20.12 (7.15)	0.368		
High-price drugs†				
Yes	19.44 (7.49)	Reference		
No	20.14 (7.15)	0.622		
Inpatient during anti-cancer therapy				
Yes	19.24 (6.88)	Reference		
No	20.85 (7.95)	0.273		
Scheduled treatment completion date				
Yes	21.26 (7.97)	Reference	Reference	
Not scheduled/until PD	18.40 (6.29)	0.040	-3.615	0.010
Duration from initial diagnosis to reporting	NA*	0.103		
Duration from starting anti-cancer drug to reporting	NA*	0.630		
Monthly out-of-pocket medical cost	NA*	0.283		
Monthly other health-related cost	NA*	0.654		
Employment				
Full-time employee	20.29 (4.89)	Reference		
Part-time employee	17.27 (6.44)	0.307		
Executive/Self-employed	22.20 (5.02)	0.447		

Temporally leaving from work	16.89 (4.74)	0.121		
Retirement/resignation due to cancer	18.90 (8.64)	0.693		
Retirement/resignation due to not cancer	20.83 (7.08)	0.850		
No work experience	24.88 (8.72)	0.241		
Household annual income‡	NA*	0.034	0.035	0.105
Household saving‡	NA*	<0.001	0.053	0.014
Major income of the family				
Yes	20.19 (7.17)	Reference		
No	19.79 (7.25)	0.840		
Having a dependent child/children				
Yes	19.65 (8.90)	Reference		
No	19.89 (6.88)	0.899		
Having family members requiring nursing care				
Yes	17.00 (6.27)	Reference		
No	20.42 (7.24)	0.080		
Private insurance				
Yes	20.04 (6.83)	Reference		
No	19.17 (8.80)	0.643		

表 14 COST スコアと関連因子の単変量解析および多変量解析

各項目において回答無しの被験者は解析から除外した

Abbreviations: COST, COmprehensive Score for financial Toxicity; ECOG, Eastern

Cooperative Oncology Group performance status; FIGO, International Federation of

Gynecology and Obstetrics staging; PD, progressive disease; SD, standard deviation.

*順位相関係数による解析のため Not available

† High-price drugs: bevacizumab, olaparib, pembrolizumab.

‡ USD 1 =JPY 102.84, Purchasing Power Parities in 2020

医療機関における医療費相談の経験と期待

少なくとも 27.5%の患者が医療費の説明を受けていなかった（表 15）。より説明や相談を求める回答である「説明があったが、もっと相談できるとよい」と「説明がなかったの
で、説明があるとよい」を合わせると 56.9%だった。年収 800 万円以上（76.5%）にて医療費の相談または説明を希望する割合が最も高かった。次いで、就業経験なし（75.0%）、要介護の家族がいる（75.0%）、貯蓄 200 万円以下（75.0%）にて割合が高かった。

回答	n (%)	COST score, mean (SD)
説明があり、十分に相談できた	34 (31.2%)	20.74 (7.16)
説明があつたが、もっと相談できるとよい	28 (25.7%)	18.07 (7.21)
説明がなかったので、説明があるとよい	30 (27.5%)	18.93 (6.81)
説明も相談もいない	4 (3.7%)	27.00 (6.93)
回答なし	13 (11.9%)	21.00 (8.70)

表 15 医療費相談の経験および期待と COST スコア

Abbreviations: COST, COmprehensive Score for financial Toxicity; SD, standard deviation

6.3. 考察

COST 質問紙の validity 評価

本研究では、COST 質問紙の内的整合性は”Good”、再現性は”Highly reliable”の結果が示された。先行研究である COST 質問紙 validation study と一貫した内的整合性であり、未評価であった再現性のデータを得ることができた[60]。経済毒性の概念が広がるにつれて COST 質問紙を用いた研究結果が公表されてきており、本結果はそれらの信頼性の補強となる。年齢の中央値は、日本における卵巣がん、子宮頸がん、子宮体癌患者の統計データと同等であった[98]。世帯収入および貯蓄においても、2019 年国民生活基礎調査の結果と同等だった[79]。内的整合性は男性も含む先行研究（米国、オーストラリア、韓国、日本）と同様の結果だった[48,51,59,60]。COST 質問紙の多くの質問項目は COST スコアと正の相関を示した。しかし、4 番目と 5 番目の項目は相関係数が 0.4 以下であり、米国の validation study と結果が異なった[99]。4 番目の項目「治療などにかかる金額に仕方がないと思う。」に関しては、保険システムが主な理由と考えられる。日本では少なくとも 70%の医療費が保険償還され、高額療養費制度により支払いの上限が決まっている[41]。支払いができない患者にも傷病手当金や生活保護の社会保障制度が整備されていることで、経済毒性が軽減されていると考えられる。この社会保障制度が質問文の「仕方がない」の回答にばらつきが出た可能性がある。5 番目の項目「以前のように会社や家庭で働けないことがっかりしている。」は、相関係数が 0.400 に少し及ばなかった

($r=0.365$)。日本 (2020 年) では、男性の 22.1%、女性の 54.4%が非正規雇用である [80]。また、正規雇用と比較して給与が男性で 71.8%、女性で 55.1%である [100]。女性において非正規雇用が多いことや収入が低いことが、疾患罹患以前の就業形態に影響し、「以前のように働けない」旨の 5 番目の質問項目の相関係数が低かった理由である可能性がある。4 番目と 5 番目の相関係数が低かったものの、Cronbach's alpha では良好な内的整合性を示しており、他研究との比較可能性の観点からも COST 質問紙の使用が推奨される。

被験者全体の COST スコアの ICC は他研究 (米国、オーストラリア、韓国) よりも高かった [48,51,59]。散布図では各がん腫の患者とも偏りは見られず、ICC は "Acceptable" と "Highly reliable" の結果が得られた。この再現性の結果より、COST 質問紙は経済毒性の変化も測定可能であり、今後の経済毒性軽減の介入研究での使用が期待される。

ヒストグラムと正規性検定により被験者全体の COST スコアは正規分布であることが示された。しかし、子宮体がん患者のスコアは正規性が棄却された。子宮体がん患者は

Cronbach's alpha や ICC でも他のがん腫の患者より低い COST スコアが観測されていた。明確な理由は本結果からは不明だが、子宮体がん患者のみのサブグループ解析のため少ない症例数だったことが原因の可能性がある。なお、チュニジアでの研究においても COST スコアは正規性を示している [64]。卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がんそれぞれの患者の COST スコアは同様の最頻値を示しており、日本の他の研究とも一貫した結果と

なった[46]。本研究および他の COST 質問紙の validation study の結果から、COST スコアを統計的に正規分布として扱うことは適切と考えられる。

本研究の COST スコアの中央値は日本の先行研究より悪い経済毒性を示すスコアだった

(19 vs 21) [46]。その先行研究において、若年は COST スコアのリスクファクターと示されている。本研究の被験者は、婦人科腫瘍患者の罹患年齢を反映しており若年者が多く、そのため悪い COST スコアが示されたと考えられる。しかし、他国の婦人科腫瘍患者の研究と比較すると、本試験にてより悪い COST スコアが示された[82-84]。本研究では医療費の自己負担額は COST スコアに影響しなかったものの、日本での公的保険やユニバーサルヘルスカバレッジにも関わらず、日本の患者は経済毒性を強く受けているかもしれない。その背景として、文化、生活様式および社会経済的な違いの影響が考えられる。各国間の COST スコアの比較可能性は明らかになっておらず、注意深く結果を見る必要がある。例えば、QoL 測定に頻繁に用いられる Patient-reported outcome (PRO) 調査票である EQ-5D は、各言語においてスコアリングアルゴリズムが作成されている[101]。つまり、同じ回答をしても国によってスコアが変わる。COST 質問紙においても同様の手法が必要かもしれない。世界中の COST 質問紙を使用した研究結果の理解のために、さらなる研究が求められる。

COST スコアと HRQoL スコアの相関解析

本研究にて、経済毒性は悪い EORTC-QLQ-C30 の financial difficulties および EORTC-QLQ-CX24 の body image と強い相関、GHS/QoL や EQ-5D-5L index score、複数の function および symptom scales と弱い相関を示した。Financial difficulties は COST スコアと同様に経済的負担に関する質問項目のため、強い相関を示すのは妥当である。COST 質問紙は 11 問の質問で、経済負担に関する様々な切り口でスコア化する。一方で EORTC-QLQ-C30 では 1 問によりスコア化される。この質問の違いが”very strong correlation”ではなく”strong correlation”となった理由と考えられる。EORTC-QLQ-CX24 の body image と強い相関だったことに加えて、EORTC-QLQ-OV28 の body image と EORTC-QLQ-EN24 の poor body image も他の項目に比べて比較的強い相関が見られている。がん患者の行動として、衣服や余暇活動を節約して経済的負担に対応することが知られている[46,47]。経済毒性の強い患者は衣服や化粧品を節約することで医療費等の経済負担を対処していることが考えられる。容姿に関連する症状は、特に女性患者で強いストレスとなる[102]。経済毒性と body image の強い関連は婦人科がん患者の QoL に重要な知見であると考えられる。米国や韓国の先行研究では GHS/QoL に関して同様の結果を示した[48,59]。この一貫性は、様々な医療保険システムやがんの種類に関わらず経済毒性が HRQoL と関連することを支持する。経済毒性と function scales や symptom scales との相関も同様に韓国の乳がんサバイバーの結果と一貫している[48]。これらの結果より、がん治療における経済毒性は世界的な課題であり、経済毒性の軽減によりがん患者の QoL を

改善することが示唆される。経済負担により治療の拒否や変更は米国より日本の方が少ないが、本研究では COST スコアが複数の HRQoL スコアと相関した[47]。HRQoL は治療拒否や変更によってのみで悪化するのではなく、経済毒性による身体的および精神的な負担によっても引き起こされると考えられる。偏相関解析の結果より、年齢に関わらず経済毒性と HRQoL の相関があることが示された。

COST スコアの関連因子

強い経済毒性に関連するリスクファクターは、若年者、低貯蓄、および治療終了日未定の被験者だった。リスクファクターを特定することは、経済毒性にハイリスクの患者のスクリーニングに重要となる。本結果は低貯蓄がリスクファクターであったが、多くの患者は診察時に病院スタッフに貯蓄額を伝えるのに抵抗がある可能性がある。若年者はリスクファクターであり、年齢は貯蓄と強い相関がある[79]。先行研究においても若年者はリスクファクターとして特定されている[46,48,84]。そのため、年齢による経済毒性スクリーニングは有用と考えられる。腫瘍増悪まで使用する終了日未定の治療がリスクファクターであった。このような治療を受けている患者はいつまで医療費を支払続けるかの見通しが立たない。経済的な不確実性は患者の不安や負担となる[103]。そのため経済毒性が強くなると考えられる。この経済的な不安感を軽減することは経済毒性の軽減になる可能性がある。本研究では民間保険は経済毒性と関連せず、北米の研究では関連していた

[42,104,105]。日本の公的保険は日本国民全てをカバーしており、高額な薬剤を使用して
も経済毒性を軽減していると考えられる。若年者や維持療法を受けている患者において経
済毒性が発現しやすいことを、医療従事者が認識することが経済毒性の対処に必要なとな
る。

医療機関における医療費相談の経験と期待

少なくとも 56.9%の被験者が医療費の説明を受けていたが、それでも 53.2%の被験者は医
療費相談を希望しており、その被験者集団は COST スコアが悪い傾向があった。この結果
から、医療費相談は介入方法の一つとなり得ることが示唆される。米国の研究では、事前
に医療費を知らせることが経済毒性を軽減した[71]。治療にかかる医療費を可能な限り明
確にし、継続的に医療費相談をしていくことが shared decision-making の重要な役割とな
る。特に経済毒性のリスクの高い若年者や維持療法を受けている被験者ではさらに医療費
相談は重要なアプローチとなるだろう。経済毒性へのいくつかの介入研究があるが、異な
る保険医療制度や文化により実現可能性や効果は不明である[73-75]。経済毒性の問題解決
のための介入研究が期待される。

研究の限界

本試験の強みとして、多施設で実施したことにより単施設よりも一般化された結果として解釈することができる点である。また、主な婦人科腫瘍の卵巣がん、子宮頸がん、子宮体がん患者それぞれのデータを解析して示すことができた。研究の限界としては、本研究では医療費負担がない患者を組み入れておらず、そのような集団の経済毒性のデータが得られていない。医療費負担がない患者を組み入れなかった理由は、COST 質問紙では医療費自己負担に関する質問や、仕事に関する質問があるためである。自己負担のない患者には生活保護の患者も含まれ、これらの質問が適切に COST スコアに反映されない可能性が高い。医療費自己負担のない患者への質問票として、The Patient-Reported Outcome for Fighting Financial Toxicity (PROFFIT) 質問紙が開発されている[57]。COST 質問紙を用いた研究は米国、チュニジア、中国、オーストラリア、韓国で行われている。本研究では少し低い COST スコアであったが、それぞれの結果は似た傾向であり、医療費自己負担が少しでも発生する場合には COST 質問紙によって経済毒性を定量化できることが示された。収入や貯蓄等の因子が COST スコアに影響しており、医療費自己負担額では経済毒性を測定できない[46,59,82,84]。患者が収入等の経済状況を主治医等の医療従事者に伝えるのは抵抗があることが予想される。COST 質問紙は患者報告アウトカムのツールとして患者の主観的な感情を直接聞き出すことができる。

HRQoL との相関について、疾患特異的な調査票では weak correlation の検出力は不十分であった。それでもなお、様々な項目における相関解析の結果は経済毒性の理解に役立

つ。一方で多くの項目での解析を実施することで多重性による結果への影響の可能性がある。前向き研究による変化量や変化率の解析等さらなる研究により本結果の頑健性確認が期待される。また、年齢は偏相関解析により調整して一貫した結果となったが、研究デザインそのものがランダム化比較試験では無いことから、交絡因子の影響がある程度残置することは否定できない。

6.4. 小括

COST 質問紙は、日本の婦人科腫瘍患者において良好な内的妥当性、信頼性のある再現性を示した。COST スコアは正規性を示し、統計解析において正規分布として扱うことができる。日本の医療保険制度下での医療費自己負担額においても、COST 質問紙は経済毒性を定量化することができた。本結果は婦人科腫瘍患者における COST 質問紙を用いた研究の信頼性の補強となる。経済毒性は financial difficulties や子宮頸がん患者の body image の HRQoL スコアと強く相関しており、その他の複数の HRQoL 項目とは弱い相関を示した。また、若年者、低貯蓄、腫瘍増悪まで使用する治療終了日未定の治療を受けている被験者において強い経済毒性を示した。

7. 総括と今後の展望

医療費と HRQoL に関する課題である「Near the EOL における抗がん剤治療」と「経済毒性」に焦点を当てて本研究を実施した。保険医療費については、社会的な経済負担増加がよく取り上げられるが、本研究では医療費と患者の健康関連アウトカムに関連する課題を取り上げた。

第一研究では、民間レセプトデータベースである Medi-Scope®を用いて、同データベースに含まれる 5,759 名のがん死亡者のうち 3.9%が、死亡 14 日以内に抗がん剤治療を受けていたことを明らかにした。Near the EOL の抗がん剤投与は若年者で多く実施されていることが示され、若年者においてより慎重に抗がん剤が投与されるべきであることが考察された。Near the EOL における抗がん剤治療による保険医療システムへの経済負担は限定的であるものの、副作用による HRQoL 低下や家族への経済負担が懸念された。

第二研究では、婦人科腫瘍患者における COST 質問紙の内的妥当性、再現性の Validity を証明した。その結果により COST スコアと HRQoL の相関解析の信頼性を補強することができた。相関解析では、経済毒性は financial difficulties や子宮頸がん患者の body image の HRQoL スコアと強く相関しており、そのほかの複数の HRQoL 項目とは弱い相関を示した。これにより日本の医療保険制度においても経済毒性が発現することを示した。若年者、低貯蓄、治療終了日未定の治療を受けている患者では強い経済毒性を示す傾向があった。経済毒性の強い患者では医療費相談の希望する割合が高く、医療費相談による介入が効果的

である可能性が示唆された。

一部の治療ガイドラインは、ECOG PS が不良な患者に対して薬物療法を避ける治療アルゴリズムを推奨している[106]。これは Near the EOL における積極的な治療を避けることにつながる。本結果にて造血器腫瘍での Near the EOL における抗がん剤治療が多かったことから、領域ごとにエビデンスを創出し、より良い治療選択を検討していくことが重要となる。乳がん診療ガイドラインでは、患者個々における経済的負担（ミクロ）に大きな差がある場合に、患者の経済負担、医療経済に関する扱いを因子に入れることができるとしている[107]。経済毒性についても、増悪まで長期投与する可能性のある分子標的薬や免疫チェックポイント阻害剤の使用、若年や低貯蓄の高リスク患者への注意喚起としてガイドラインに含めることも一案と考えられる。ガイドラインへの影響のためには、Near the EOL および経済毒性に関する患者個々への影響について、よりエビデンスを積み重ねる必要がある。本研究結果がその一助になることが期待される。

本研究において、Near the EOL における抗がん剤による社会全体の経済負担（マクロ）は小さかったが、社会全体としての負担の軽重にかかわらず、「不要」な医療は削減されるべきである。医療費問題への対処は、今後の日本の保険医療制度の維持に重要であり、Near the EOL における抗がん剤の使用も削減を検討すべき 1 つの項目とすることが考えられる。経済毒性は直接的にマクロの経済負担とはならない。しかし本研究にて HRQoL との相関が示され、absenteeism および presenteeism による生産性損失を引き起こす可能

性が示唆される。不要な退職防止や就労支援により離職率・休業率を下げることであれば absenteeism の改善に繋がり、「社会の立場」として経済的負担を改善し、さらには経済毒性の改善になる可能性がある。医療費カウンセリング等の経済的な不安感を取り除くような介入により経済毒性を軽減し QoL を改善することができれば presenteeism の改善につながる可能性がある。今後、就労支援やカウンセリングを含む介入研究のエビデンスが積み重なり、経済毒性およびミクロとマクロ両方の経済負担が改善できるプログラムが開発されることが期待される。

8. 参考文献

- [1] DeVita VT Jr, Chu E. A history of cancer chemotherapy. Cancer Res. 2008;68:8643-53.
- [2] 大野 吉史. 抗がん剤創製研究の歴史とプロセス -探索から開発まで-. 千葉医学 92:193
~ 196, 2016.
- [3] 塩野義製薬株式会社. 注射用エンドキサインインタビューフォーム. 改訂第 8 版. 2013 年
4 月.
- [4] 協和キリン株式会社. 5-FU 注インタビューフォーム. 改訂第 7 版. 2019 年 7 月.
- [5] ファイザー株式会社. メソトレキセート点滴静注液インタビューフォーム. 第 18 版.
2018 年 12 月.
- [6] 日本化薬株式会社. オンコビン注射用インタビューフォーム. 改訂第 10 版. 2015 年 9
月.
- [7] Meiji Seika ファルマ株式会社. タモキシフェン錠インタビューフォーム. 改訂題 11 版.
2017 年 1 月.
- [8] アスペンジャパン株式会社. アドリアシン注用インタビューフォーム. 改訂第 18 版.
2017 年 9 月.
- [9] Masako Uemura, Seiji Komeda. The Present and the Future of Platinum-based
Anticancer Drugs. Biomedical Research on Trace Elements. 2015;26:157-165.
- [10] ブリストル・マイヤーズスクイブ株式会社. タキソール注射液インタビューフォーム.

改訂第 10 版. 2018 年 2 月.

[11] ファイザー株式会社. イリノテカン塩酸塩点滴静注液「ホスピーラ」インタビューフォーム. 改訂第 10 版. 2020 年 4 月.

[12] 中外株式会社. リツキサン点滴静注インタビューフォーム. 改訂第 23 版. 2020 年 6 月

[13] 小野薬品工業株式会社. オプジーボ点滴静注インタビューフォーム. 改訂第 22 版. 2019 年 7 月.

[14] ノバルティスファーマ株式会社. キムリア点滴静注インタビューフォーム. 改訂第 2 版. 2019 年 5 月.

[15] 厚生労働省. 薬価基準収載品目リスト及び後発医薬品に関する情報について（令和 2 年 8 月 26 日適用）. 2020. Available: <https://www.mhlw.go.jp/topics/2020/04/tp20200401-01.html> (Accessed Sep 22, 2020).

[16] 中央社会保険医療協議会. キムリア点滴静注 再生医療等製品の保険償還価格の算定について. 2019 年 5 月 15 日.

[17] 浦部晶夫, 島田和幸, 川合眞一, 伊豆津宏二. 今日の治療薬 解説と便覧. 南江堂. (2021)

[18] 前田英紀. 黒川達雄. 日本における抗癌剤開発とガイドラインの歴史. 薬史学雑誌. 2014;49:196-204.

- [19] 厚生労働省．令和（2019）元年度 国民医療費の概況． Available: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/19/dl/kekka.pdf> (Accessed December 10, 2022)
- [20] 西村周三．薬科改革制度と国民皆保険の維持．医薬ジャーナル．Vol.54,s-1,2018:436-439.
- [21] 厚生労働省．医療保険に関する基礎資料～令和元年度の医療費等の状況～．（令和4年1月）． Available: https://www.mhlw.go.jp/content/kiso_r01.pdf (Accessed December 10, 2022)
- [22] 遠藤久夫．公的医療保険制度における自己負担をめぐる諸問題．医療と社会．Vol.31. No1. 2021.
- [23] Schnipper LE, Smith TJ, Raghavan D, et al. American Society of Clinical Oncology identifies five key opportunities to improve care and reduce costs: the top five list for oncology. J Clin Oncol. 2012;30:1715-24.
- [24] Earle CC, Neville BA, Landrum MB, et al. Trends in the aggressiveness of cancer care near the end of life. J Clin Oncol. 2004;22:315-21.
- [25] Rodriguez MA, DeJesus AY, Cheng L. Use of chemotherapy within the last 14 days of life in patients treated at a comprehensive cancer center. JAMA Intern Med. 2014;174:989-91.

- [26] Weeks JC, Catalano PJ, Cronin A, et al. Patients' Expectations about Effects of Chemotherapy for Advanced Cancer. *N Engl J Med*. 2012;367:1616-1625.
- [27] Prigerson HG, Bao Y, Shah MA, et al. Chemotherapy Use, Performance Status, and Quality of Life at the End of Life. *JAMA Oncol*. 2015;1:778-784.
- [28] Accordino MK, Wright JD, Vasan S, et al. Association between survival time with metastatic breast cancer and aggressive end-of-life care. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;166:549-558.
- [29] Watanabe T, Itabashi M, Shimada Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2010 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2012;17:1-29.
- [30] Hashiguchi Y, Muro K, Saito Y, et al. Japanese Society for Cancer of the Colon and Rectum (JSCCR) guidelines 2019 for the treatment of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2020;25:1-42.
- [31] American Society of Clinical Oncology. Cancer Progress Timeline. Available: <https://www.asco.org/research-guidelines/cancer-progress-timeline> (Accessed December 10, 2022).

[32] Ministry of Health, Labour and Welfare. Drug Price List and information on Generic Drugs (Until March 31, 2021). Available:

<https://www.mhlw.go.jp/topics/2020/04/tp20200401-01.html> (Accessed Aug 30, 2022).

[33] Fang P, Jagsi R, He W, et al. Rising and Falling Trends in the Use of Chemotherapy and Targeted Therapy Near the End of Life in Older Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2019;37:1721-1731.

[34] Ho TH, Barbera L, Saskin R, Lu H, Neville BA, Earle CC. Trends in the Aggressiveness of End-of-Life Cancer Care in the Universal Health Care System of Ontario, Canada. *J Clin Oncol*. 2011;29:1587-1591.

[35] Sheng J, Zhang YX, He XB, et al. Chemotherapy Near the End of Life for Chinese Patients with Solid Malignancies. *The Oncologist*. 2017;22:53-60.

[36] Sato Y, Fujimori K, Ishikawa KB, Sato K, Ishioka C, Miyashita M. A. A Preliminary Survey to Measure the Quality Indicators of End-of-life Cancer Care Using the Japanese National Database. *Palliat Care Res*. 2016;11:156-165.

[37] Hashimoto K, Yonemori K, Katsumata N, et al. Factors that Affect the Duration of the Interval Between the Completion of Palliative Chemotherapy and Death. *The Oncologist*. 2009;14:752-759.

[38] Ramsey SD, Bansal A, Fedorenko CR, et al. Financial Insolvency as a Risk Factor for

Early Mortality Among Patients With Cancer. *J Clin Oncol*. 2016;20;34:980-6.

[39] Delgado-Guay M, Ferrer J, Rieber AG, et al. Financial Distress and Its Associations With Physical and Emotional Symptoms and Quality of Life Among Advanced Cancer Patients. *Oncologist*. 2015;20:1092-8.

[40] National Cancer Institute. Financial Toxicity and Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version. Available: <https://www.cancer.gov/about-cancer/managing-care/track-care-costs/financial-toxicity-hp-pdq> (Accessed May 8, 2022).

[41] Ebi H, Bando H. Precision oncology and the universal health coverage system in Japan. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO.19.00291:1–12.

[42] Zafar SY, Peppercorn JM, Schrag D, et al. The financial toxicity of cancer treatment: a pilot study assessing out-of-pocket expenses and the insured cancer patient's experience. *Oncologist*. 2013;18:381-90.

[43] Gharzai LA, Ryan KA, Szczygiel L, et al. Financial Toxicity During Breast Cancer Treatment: A Qualitative Analysis to Inform Strategies for Mitigation. *JCO Oncol Pract*. 2021;17:e1413-e1423.

[44] Zafar SY, Abernethy AP. Financial toxicity, part I: a new name for a growing problem. *Oncology* 2013;27:80–1.

- [45] Zafar SY, McNeil RB, Thomas CM, et al. Population-based assessment of cancer survivors' financial burden and quality of life: a prospective cohort study. *J Oncol Pract*. 2015;11:145–150.
- [46] Honda K, Gyawali B, Ando M, et al. Prospective Survey of Financial Toxicity Measured by the Comprehensive Score for Financial Toxicity in Japanese Patients With Cancer. *J Glob Oncol*. 2019;5:1-8.
- [47] Sasaki T, Aoyama M, Igarashi N, Morita T, Shima Y, Miyashita M. Influence of financial burden on withdrawal or change of cancer treatment in Japan: results of a bereavement survey. *Support Care Cancer*. 2022;30:5115-5123.
- [48] Shim S, Kang D, Kim N, et al. Validation of Korean Version of the COmprehensive Score for financial Toxicity (COST) Among Breast Cancer Survivors. *Cancer Res Treat. Cancer Res Treat*. 2022;54:834-841.
- [49] Perrone F, Jommi C, Di Maio M, et al. The association of financial difficulties with clinical outcomes in cancer patients: secondary analysis of 16 academic prospective clinical trials conducted in Italy. *Ann Oncol*. 2016;27:2224-2229.
- [50] Kale HP, Carroll NV. Self-reported financial burden of cancer care and its effect on physical and mental health-related quality of life among US cancer survivors. *Cancer*. 2016;122:283-9.

[51] Durber K, Halkett GKB, McMullen M, et al. Measuring financial toxicity in Australian cancer patients – validation of the COmprehensive Score for financial Toxicity (FACT COST) measuring financial toxicity in Australian cancer patients. *Asia Pac J Clin Oncol* 2021;17:377–87.

[52] Lenze NR, Bensen JT, Farnan L, et al. Association of self-reported financial burden with quality of life and oncologic outcomes in head and neck cancer. *Head Neck*. 2022;44:412-419.

[53] Arastu A, Patel A, Mohile SG, et al. Assessment of financial toxicity among older adults with advanced cancer. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e2025810.

[54] Kajimoto Y, Shibutani T, Nagao S, et al. Validity of the COmprehensive Score for Financial Toxicity (COST) in patients with gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2022;32:1189-1195.

[55] Banthin JS, Bernard DM. Changes in financial burdens for health care: national estimates for the population younger than 65 years, 1996 to 2003. *JAMA*. 2006.13;296:2712-9.

[56] Riva S, Arenare L, Di Maio M, et al. Cross-sectional study to develop and describe psychometric characteristics of a patient-reported instrument (PROFFIT) for measuring financial toxicity of cancer within a public healthcare system. *BMJ Open*. 2021;11:e049128.

- [57] Hueniken K, Douglas CM, Jethwa AR, et al. Measuring financial toxicity incurred after treatment of head and neck cancer: Development and validation of the Financial Index of Toxicity questionnaire. *Cancer*. 2020;126:4042-4050.
- [58] Dar MA, Chauhan R, Murti K, Trivedi V, Dhingra S. Development and Validation of Subjective Financial Distress Questionnaire (SFDQ): A Patient Reported Outcome Measure for Assessment of Financial Toxicity Among Radiation Oncology Patients. *Front Oncol*. 2022;11:819313.
- [59] de Souza JA, Yap BJ, Wroblewski K, et al. Measuring financial toxicity as a clinically relevant patient-reported outcome: The validation of the COmprehensive Score for financial Toxicity (COST). *Cancer*. 2017;123:476-484.
- [60] Honda K, Gyawali B, Ando M, et al. A prospective survey of comprehensive score for financial toxicity in Japanese cancer patients: report on a pilot study. *Ecancermedicalscience*. 2018;12:847.
- [61] Honda K. [Measuring financial toxicity in Japanese cancer patients]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2018;45:785–8.
- [62] FACIT.org. FACIT-COST. Available: <https://www.facit.org/measures/FACIT-COST> (Accessed May 15, 2022).
- [63] Jing J, Feng R, Zhang X, Li M, Gao J. Financial toxicity and its associated patient and

cancer factors among women with breast cancer: a single-center analysis of low-middle income region in China. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;181:435-443.

[64] Mejri N, Berrazega Y, Boujnah R, et al. Assessing the financial toxicity in Tunisian cancer patients using the Comprehensive Score for Financial Toxicity (COST). *Support Care Cancer.* 2021;29:4105-4111.

[65] Carlson MA, Fradgley EA, Bridge P, et al. The dynamic relationship between cancer and employment-related financial toxicity: an in-depth qualitative study of 21 Australian cancer survivor experiences and preferences for support. *Support Care Cancer.* 2022;30:3093-3103.

[66] Hazell SZ, Fu W, Hu C, et al. Financial toxicity in lung cancer: an assessment of magnitude, perception, and impact on quality of life. *Ann Oncol.* 2020;31:96-102.

[67] Esselen KM, Gompers A, Hacker MR, et al. Evaluating meaningful levels of financial toxicity in gynecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer.* 2021;31:801-806.

[68] Offodile AC, Asaad M, Boukovalas S, et al. Financial Toxicity Following Surgical Treatment for Breast Cancer: A Cross-sectional Pilot Study. *Ann Surg Oncol.* 2021;28:2451-2462.

- [69] Yusuf M, Pan J, Rai SN, Eldredge-Hindy H. Financial Toxicity in Women With Breast Cancer Receiving Radiation Therapy: Final Results of a Prospective Observational Study. *Pract Radiat Oncol*. 2022;12:e79-e89.
- [70] Dickman SL, Himmelstein DU, Woolhandler S. Inequality and the health-care system in the USA. *Lancet*. 2017;389:1431–1441.
- [71] Aviki EM, Thom B, Braxton K, et al. Patient-reported benefit from proposed interventions to reduce financial toxicity during cancer treatment. *Support Care Cancer*. 2022;30:2713-2721.
- [72] Lentz R, Benson AB, Kircher S. Financial toxicity in cancer care: Prevalence, causes, consequences, and reduction strategies. *J Surg Oncol*. 2019;120:85-92.
- [73] Shankaran V, Leahy T, Steelquist J, et al. Pilot Feasibility Study of an Oncology Financial Navigation Program. *J Oncol Pract*. 2018;14:e122-e129.
- [74] Sadigh G, Gallagher K, Obenchain J, et al. Pilot Feasibility Study of an Oncology Financial Navigation Program in Brain Cancer Patients. *J Am Coll Radiol*. 2019;16:1420-1424.
- [75] Kircher SM, Yarber J, Rutsohn J, et al. Piloting a Financial Counseling Intervention for Patients With Cancer Receiving Chemotherapy. *J Oncol Pract*. 2019;15:e202-e210.

[76] Yezefski T, Steelquist J, Watabayashi K, Sherman D, Shankaran V. Impact of trained oncology financial navigators on patient out-of-pocket spending. *Am J Manag Care*. 2018;24:S74-S79.

[77] 桜井なおみ. がん患者の就労を含めた社会的な問題に関する意見書. 第 58 回がん対策推進協議会. Available: <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10904750-Kenkoukyoku-Gantaisakukenkouzoushinka/0000129853.pdf> (Accessed July 10, 2022).

[78] Esselen K, Sinno AK, Varughese J, Wethington SL, Prendergast E, Chu CS. Social needs in gynecologic oncology: A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical practice statement. *Gynecol Oncol*. 2020;158:521-525.

[79] National Cancer Registry, Ministry of Health, Labour and Welfare. Summary report 2019, comprehensive survey of living conditions. Available: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/ktyosa19/dl/03.pdf> (Accessed November 11, 2021).

[80] Statics Bureau of Japan. Labour force survey in 2020. Available: <https://www.stat.go.jp/data/roudou/sokuhou/nen/ft/pdf/index.pdf> (Accessed November 14, 2021).

- [81] Woopen H, Sehouli J, Davis A, et al. GCIIG-Consensus guideline for Long-term survivorship in gynecologic Cancer: A position paper from the gynecologic cancer Intergroup (GCIIG) symptom benefit committee. *Cancer Treat Rev.* 2022;107:102396.
- [82] Zeybek B, Webster E, Pogolian N, et al. Financial toxicity in patients with gynecologic malignancies: a cross sectional study. *J Gynecol Oncol.* 2021;32:e87.
- [83] Bouberrhan S, Shea M, Kennedy A, et al. Financial toxicity in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol.* 2019;154:8–12.
- [84] Esselen KM, Stack-Dunbar H, Gompers A, et al. Crowdsourcing to measure financial toxicity in gynecologic oncology. *Gynecol Oncol.* 2021;161:595–600.
- [85] 株式会社インテグリアルワールド. Cross Fact. Available: https://www.intage-realworld.co.jp/service/cross_fact/ (Accessed December 12, 2022).
- [86] World Health Organization. ICD-10 Version 2019. Available: <https://icd.who.int/browse10/2019/en> (Accessed September 30, 2021).
- [87] Foundation for Promotion of Cancer Research. Cancer statistics in Japan 2019. Available: https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html#mortality (Accessed September 30, 2022).
- [88] Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375:1925-1936.

- [89] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2018 (5th edition). *Gastric Cancer*. 2021;24:1-21.
- [90] Ohtake S, Miyawaki S, Fujita H, et al. Randomized study of induction therapy comparing standard-dose idarubicin with high-dose daunorubicin in adult patients with previously untreated acute myeloid leukemia: the JALSG AML201 Study. *Blood*. 2011;117:2358-65.
- [91] Fernandez HF, Sun Z, Yao X, et al. Anthracycline dose intensification in acute myeloid leukemia. *N Engl J Med*. 2009;361:1249-59.
- [92] Boland JW, Allgar V, Boland EG, et al. Predictors and trajectory of performance status in patients with advanced cancer: A secondary data analysis of the international European Palliative Care Cancer Symptom study. *Palliat Med*. 2019;33:206-212.
- [93] Kassianos AP, Ioannou M, Koutsantoni M, Charalambous H. The impact of specialized palliative care on cancer patients' health-related quality of life: a systematic review and meta-analysis. *Support Care in Cancer*. 2018;26:61-79.
- [94] Gomes B, Calanzani N, Curiale V, McCrone P, Higginson IJ. Effectiveness and cost-effectiveness of home palliative care services for adults with advanced illness and their caregivers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6.

- [95] Ministry of Health, Labour and Welfare. Outline of Result, Estimates of National Medical Care Expenditure, FY 2018. Available:
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/18/dl/kekka.pdf>. (Accessed September 30, 2022).
- [96] Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:401–4.
- [97] FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;125:97–8.
- [98] Cancer Information Service, National Cancer Center, Japan (National Cancer Registry, Ministry of Health, Labour and Welfare). Cancer statistics. Available:
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/index.html (Accessed November 22, 2021).
- [99] de Souza JA, Yap BJ, Hlubocky FJ, et al. The development of a financial toxicity patient-reported outcome in cancer: the cost measure. *Cancer* 2014;120:3245–53.
- [100] Wage and Labour Welfare Statistics Office, Ministry of Health, Labour and Welfare. Basic survey on wage structure, 2020. Available:
<https://www.mhlw.go.jp/toukei/itiran/roudou/chingin/kouzou/z2020/dl/06.pdf> (Accessed November 14, 2021).

- [101] Shiroiwa T, Ikeda S, Noto S, et al. Comparison of value set based on DCE and/or TTO data: scoring for EQ-5D-5L health states in Japan. *Value Health* 2016;19:648–54.
- [102] Nozawa K, Shimizu C, Kakimoto M, et al. Quantitative assessment of appearance changes and related distress in cancer patients. *Psychooncology*. 2013;22:2140–2147.
- [103] Oshima SM, Tait SD, Rushing C, et al. Patient perspectives on the financial costs and burdens of breast cancer surgery. *JCO Oncol Pract*. 2021;17:872–881.
- [104] Aviki EM, Manning-Geist BL, Sokolowski SS, et al. Risk factors for financial toxicity in gynecologic cancer patients. *Am J Obstet Gynecol*. 2022;226:817.e1-817.e9.
- [105] Ezeife DA, Morganstein BJ, Lau S, et al. Financial burden among patients with lung cancer in a publicly funded health care system. *Clin Lung Cancer*. 2019;20:231–236.
- [106] 日本食道学会 食道癌診療ガイドライン検討委員会. 食道癌診療ガイドライン. 2022年版. 金原出版株式会社. 東京. 2022.
- [107] 日本乳癌学会 診療ガイドライン委員会. 乳癌診療ガイドライン. ①治療編. 2022年版. 金原出版株式会社. 東京. 2022.

9. 付録

付録 1：COST 質問紙

	ここ 7 日間に当てはまるものを一つ選んで ください	全く 思わない	少し そう思う	そう思う	かなり そう思う	とても そう思う
1	治療にかかるお金を支払うのに十分な貯蓄、 年金や資産を持っていると思う。	0	1	2	3	4
2	治療にかかるお金は予想していたよりも多 い。	0	1	2	3	4
3	病気や治療による、将来の経済的な問題を心 配している。	0	1	2	3	4
4	治療などにかかる金額に仕方がないと思う。	0	1	2	3	4
5	以前のように会社や家庭で働けないことにな がっかりしている。	0	1	2	3	4
6	現在の経済状態に納得している。	0	1	2	3	4
7	毎月の出費に対処することができる。	0	1	2	3	4
8	経済的に苦しいと感じている。	0	1	2	3	4
9	自分の仕事や収入、あるいは家庭での役割が 維持できるか、気にかかる。	0	1	2	3	4
10	病気や治療のせいで、自分の経済状態に対す る満足度が減った。	0	1	2	3	4
11	自分の経済状態をコントロールできていると 思う。	0	1	2	3	4

付録2：がん治療による経済的負担を調査するためのアンケート (Patient report)

Q1. 現在の就労状況を教えてください

1. 働いている（正社員）
2. 働いている（非正社員）
3. 働いている（自営業／経営者）
4. 休職中
5. 退職した（がんが理由で）
6. 退職した（定年など、がん以外の理由）
7. 就職経験なし

Q2. 世帯の主たる生計者はどなたですか？

1. 自分
2. 自分以外

Q3. 扶養している、あるいは育児中のお子さんはいますか？

1. いる
(お子さんの年齢：1人目： 才、2人目： 才、3人目： 才、4人目： 才)
2. いない

Q4. 介護が必要な家族がいますか？

1. いる
2. いない

Q5. 世帯収入（ご自身を含む同居家族の収入の合計）は年間いくらですか？

1. 200万円未満
2. 200～400万円
3. 400～600万円
4. 600～800万円
5. 800～1000万円
6. 1000万円以上

Q6. 現在、民間の医療保険に加入していますか？

1. はい
2. いいえ

Q7. 高額療養費制度（医療費が安くなる制度）を利用していますか？

1. 利用している／利用する予定
2. 利用していない
3. 制度をよく知らない

Q8. 貯蓄額（ご自身を含む同居家族の預貯金や株式などの資産の合計額。ただし、車や不動産は除く）をわかる範囲で教えてください

1. 200 万円未満
2. 200～400 万円
3. 400～600 万円
4. 600～800 万円
5. 800～1000 万円
6. 1000～1500 万円
7. 1500 万以上

Q9. 先月、先々月に病院で支払った自己負担額はいくらですか？

* 可能な限り領収書を参照してください

先月 _____ 円

先々月 _____ 円

医療費の自己負担は何割ですか？

・ 1 割 ・ 2 割 ・ 3 割

Q10. 先月の自己負担以外に治療にかかった費用のおおよそを教えてください。

※出費がなかった場合は 0 円と記載してください。

交通費（電車、バス、ガソリン代など）（月額） _____ 円

その他（サプリメント、健康食品、健康器具など） _____ 円

Q11. 医療者（医師、看護師、薬剤師、相談窓口など）から医療費に関する説明がありましたか？また、医療費について十分に相談できましたか？

1. 説明があり、十分に相談できた
2. 説明があつたが、もっと相談できるとよい
3. 説明がなかったので、説明があるとよい
4. 説明も相談もない

付録3：【卵巣がん】開始時調査用 CRF (Researcher Report)

<背景情報>

1. 患者生年月：西暦 年 月
2. 初発診断日：西暦 年 月 日
3. 直近の再発診断日 (2nd line 以降の場合)：西暦 年 月 日
4. 組織型：☐上皮性 (☐漿液性 ☐粘液性 ☐明細胞 ☐類内膜)、
☐胚細胞性 ☐性索間質性 ☐その他 ()
5. Stage：☐I 期 ☐II 期 ☐III 期 ☐IV 期 ☐再発

<初回調査時点>

1. PS (初回調査時)：☐ 0 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4
2. 現在の治療ライン：☐ 1st line ☐ 2nd line、☐ 3rd line 以降
3. 治療開始 (再発の場合は再開) から現在までの治療 (該当する治療全てにチェック)：
☐ 白金製剤 (☐カルボプラチン、☐シスプラチン、☐ネダプラチン)
☐ 微小管阻害剤 (☐パクリタキセル、☐ドセタキセル、☐ビンブラスチン)
☐ 抗癌剤抗生物質 (☐リボソーマルドキソルビシン、☐ブレオマイシン、
☐ドキシソルビシン、☐エピルビシン)
☐ トポイソメラーゼ阻害剤 (☐エトポシド、☐イリノテカン、☐トポテカン)
☐ アルキル化剤 (☐シクロホスファミド、☐ダカルバジン)
☐ 代謝拮抗剤 (☐ゲムシタビン)
☐ 分子標的薬 (☐ベバシズマブ、☐オラパリブ)
☐ 放射線療法
☐ 手術
☐ その他 ()
4. 治療開始 (再発の場合は再開) 日：西暦 年 月 日
5. 現在の治療終了予定日：西暦 年 月 日
6. 治療開始 (再発の場合は再開) から現在までの入院の有無：
☐ 入院有り (入院日数 日) ☐ 入院無し

<開始時調査実施状況>

1. Patient Report の実施：☐ 実施済み ☐ 未実施
2. 初回質問票、Test-Retest 用調査票および封筒を被験者に提供：
☐ 提供済み ☐ 未提供

記載日：西暦 年 月 日

記載者： _____

<背景情報>

- ＜初回調査時点＞

- ＜開始時調査実施状況＞

- 記載者：

<背景情報>

- ＜初回調査時点＞

- ＜開始時調査実施状況＞

- 記載者：

10. 謝辞

本論文に関する研究は、東京大学大学院薬学系研究科医薬政策学教室において実施したものです。

本研究を遂行し、本論文の執筆にあたり、ご指導ご鞭撻を賜りました東京大学大学院薬学系研究科長三浦正幸教授、同研究科医薬政策学教室五十嵐中客員准教授、同教室膝麗達特任助教および教室員の皆様に感謝の意を表します。

本論文をご精読頂き、多くのご教示を賜りました、東京大学大学院薬学系研究科分子薬物動態学教室楠原洋之教授、および同研究科薬品作用学教室池谷裕二教授、同研究科医薬品評価科学教室小野俊介准教授、ならびに同研究科医療薬学教育センター山本武人講師に心より感謝申し上げます。

Near the End-of-Life における抗がん剤治療状況調査では、Medi-Scope®のデータご提供を頂きました株式会社インテージリアルワールド様、研究のご指導を賜りました愛知県立がんセンター本多和典先生、能澤一樹先生および向井未年子先生に深く御礼を申し上げます。

婦人科腫瘍患者の経済毒性に関する研究では、ご協力頂きました患者さんご家族、愛知県がんセンター本多和典先生、兵庫県立がんセンター澁谷剛志先生、群馬大学医学部岩瀬明先生、自治医科大学小柳貴裕先生、埼玉医科大学国際医療センター玉木秀子先生および藤原恵一先生をはじめ、研究実施やご指導を賜った皆様に心より感謝申し上げます。