

Yet, combined therapy is sometimes used with other agents, such as trastuzumab, for HER2-overexpressing disease or oral FUs for non-HER2-overexpressing disease. The latter regimen may be a notable difference between Japanese and Western practice. Although there is no sufficient high-level evidence, there is a consensus that the regimen is effective based on Japanese long-term experiences of using oral FUs. (e.g., effectiveness of tamoxifen, uracil and tegafur [UFT] [19] or tamoxifen, cyclophosphamide and 5'-deoxy-5-fluorouridine [DFUR] [20] in adjuvant therapy has been demonstrated).

The choice of agent in hormonal therapy is highly dependent on agents used in adjuvant therapy. Recently, there has been a remarkable shift in the choice of agents used in adjuvant therapy, which is quite similar to that in NCCN guidelines. Combined therapies with a LH-RH analog and tamoxifen for premenopausal disease, and aromatase inhibitors for postmenopausal disease, have quickly become the first choices in adjuvant therapy. Increasing numbers of patients are expected to receive these regimens as adjuvant therapy. Consequently, another anti-estrogen agent such as toremifene (40–120 mg/body) is used as first-line hormonal therapy for recurrent breast cancer after adjuvant therapy with a LH-RH analog and tamoxifen if the patient is still premenopausal. Toremifene was officially approved for postmenopausal disease, but its use for premenopausal disease has become common practice. If the patient is postmenopausal, aromatase inhibitors are used. Aromatase inhibitors, such as anastrozole (1 mg/body) or exemestane (2.5 mg/body), are chosen as letrozole has not

yet been made available in Japan. Medroxyprogesterone acetate (MPA) is not chosen in first-line therapy and only used after second-line therapy.

For primary postmenopausal disease, the aromatase inhibitor most frequently used as an agent for adjuvant therapy is anastrozole. This is probably due to an appreciation of results from the arimidex, tamoxifen and combination therapy (ATAC) trial [21]. Exemestane is often used as a replacement for tamoxifen, and less frequently used as the very first agent. Once letrozole becomes available it may be used for node-positive disease more preferably, acknowledging the results from Breast International Group (BIG)-1 trial [22]. There are some specialists who view three aromatase inhibitors as almost similar, and primarily use exemestane. It is expected that the choice among aromatase inhibitors could become more individualized according to the bone or vascular toxicity, in the near future. Consequently, aromatase inhibitors are used in first-line hormonal therapy if tamoxifen was used in the adjuvant setting. The choice of agents is controversial if one of

the aromatase inhibitors was already used in adjuvant therapy. Occasionally, another aromatase inhibitor is chosen, since there is low-level evidence of effectiveness for this regimen [23]. However, antiestrogen agents, such as tamoxifen, are more frequently chosen, although there is no sufficient evidence for the benefit of this regimen. There remains a wide variation in choice by specialists. MPA is not chosen in first-line therapy and only used after second-line therapy. Fulvestrant or pure antiestrogen is not used in Japan, since it has not been made available.

For HER2-overexpressing disease, chemotherapy, including trastuzumab (4 mg/kg loading dose; 2 mg/kg weekly), is usually applied regardless of life-threatening status. Trastuzumab monotherapy is also used for patients with relatively small burden of metastatic tumors, such as local lymph node recurrence and small-size lung metastases. A combined therapy with taxanes (e.g., weekly paclitaxel 80–100 mg/m² or docetaxel 60–70 mg/m² three-times weekly) is used for most patients, while single-agent therapy with trastuzumab is sometimes used for patients with only minor metastasis. For HER2-overexpressing and hormone-responsive disease, trastuzumab is sometimes combined with tamoxifen or aromatase inhibitors, although there is little supportive evidence for the use of these regimens. Combined use with other agents, such as vinorelbine or capecitabine, is still very limited. It is worth noting that, in Japanese practice, once trastuzumab is administered to a patient, it is usually continued through to supportive care coupled with various regimens. National Health Insurance reimburses accompanying costs. Trastuzumab is even used in patients for whom an individualized strategy is

applied. For example, it is often reused for patients with brain metastasis after appropriate local treatment, such as radiation or surgery, even though many remain controversial.

The chemotherapy regimen is also highly dependent on agents used in adjuvant therapy. In practice, risk categorization is often made according to St Gallen-based consensus [22], and the choice of agents is often made according to NCCN-based guidelines [15,101]. Anthracycline is quite often used for high-risk cases, such as node-positive disease. It is also used for most intermediate-risk cases. Yet, it is less often used for hormone-responsive and node-negative cases in Japan. Taxanes are used mostly for node-positive and hormone-unresponsive disease. There is a notable variation among specialists in the usage of taxanes for node-positive and hormone-responsive disease, although the choice of this regimen is limited. The choice of taxane for node-negative disease is even more limited (node negative disease consists of 50–60% of primary breast cancer; hormone-responsive disease 60–70% in Japan). The choice of anthracycline or taxanes is becoming less frequent for those aged 60 years and over, and frequency is minimized for 70 years and over. With regards to dosage, there are two types of practices: experts in highly-specialized hospitals usually administer a dose comparable to NCCN guidelines, and a number of physicians in community hospitals tend to administer lower (-20 to -30%) doses. Consequently, the choice in first-line therapy is anthracycline, if anthracycline was not used in adjuvant therapy; taxanes, if anthracycline was used in adjuvant therapy; or an alternative taxane agent, capecitabine, UFT or other oral FUs, if taxane was already used with anthracycline in adjuvant therapy. In using taxanes, regimens that avoid toxicity are generally preferred: weekly paclitaxel, for example, docetaxel is usually used in q3 regimen with 60–70 mg/m². Although the officially

approved regimen of capecitabine in Japan is slightly different from that in Western countries, total dose is almost the same and Western regimen is also used in common practice. There are wider variations in the following therapies.

Cost-effectiveness

Concern regarding the economic aspect of cancer care has been increasing in Japan [24], along with the growing interest in providing evidence-based care. The former, however, seems to have less impact on treatment strategy or options for breast cancer. There is no explicit statement of consideration on efficiency of interventions in the development of the above mentioned guidelines. They are developed solely based on clinical evidence of effectiveness. There is no evidence that clinical options in practice, described previously, are influenced by any concern for resources.

There are at least two types of obstacles when discussing cost-effective options in the healthcare system, including breast cancer treatment. One is a supply side problem, that is: deficiency of economic evidence based on decent evaluation or cost-effectiveness analysis. Another is a demand side problem, that is: utilization of economic evidence on cost-effectiveness of interventions, which will be discussed later.

Economic evidence of intervention is deficient in a number of areas, including breast cancer, in Japan. With regards to the cost-effectiveness of options in therapy for breast cancer, there are currently only two referable economic evaluations, both of which describe options in first-line therapy for advanced postmenopausal disease, as summarized in TABLE 1.

Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen was evaluated and the incremental cost-effectiveness ratio of choosing letrozole as first-line, instead of tamoxifen, was found to be

Table 1. Economic evidence on first-line therapy for advanced breast cancer in Japan.

	Okubo and colleagues [25]	Inoue and colleagues [26]
Comparison	Letrozole vs tamoxifen as first-line hormonal therapy in treating postmenopausal women with advanced breast cancer	Anastrozole vs fadrozole as first-line hormonal therapy in treating postmenopausal women with advanced breast cancer
Type of analysis	Cost-effectiveness analysis	Cost-effectiveness analysis
Perspective and year of costing	Payer's (insurers and patients) perspective in 2003	Payer's (insurers and patients) perspective in 2002
Model used	Markov lifetime treatment pathways	Markov lifetime treatment pathways
Time period	Lifetime	Lifetime
Source of clinical data	Mouridsen and colleagues [27]	Systematic review of published trials [28-34]
Resources accounted for	Direct medical cost born by health insurance and patient	Direct medical cost born by health insurance and patient
Discounting	3% annually for life years and resources	5% annually for resources
(ICER)	US\$4969 per life-year gained (letrozole over tamoxifen)	US\$1900 per life-year gained (anastrozole over fadrozole)
Sensitivity analysis?	Yes. Fifth percentile ICER = letrozole dominant; 95th percentile ICER = US\$21,005	Yes. One-way and two-way: results robust

ICER: Incremental cost-effectiveness ratio.

US\$4969 per life-year gained [24]. Although there is no established criteria of a favorable level of cost-effectiveness ratio in Japan, that is, how much extra money the nation is willing to pay for gaining extra improvement in outcome, a study suggested that US\$50,000 (6 million yen) per quality-adjusted life year gained is the social maximum willingness-to-pay for a new therapy [35]. With this criterion, the use of letrozole as first-line therapy can be judged as a favorable option. Cost-effectiveness of anastrozole versus fadrozole was also evaluated and the incremental cost-effectiveness ratio of choosing anastrozole as first-line therapy was found to be approximately US\$1900 per life-year gained [26]. This can also be judged as a favorable option. Both economic evidences, coincidentally, suggest the same choice as recommended in the guidelines or chosen in practice. The former demonstrates cost-effectiveness of the use of letrozole in first-line therapy for postmenopausal disease recommended in the guidelines. The latter demonstrates cost-effectiveness of the preferred use of anastrozole among aromatase inhibitors in practice. Therefore, it can be said that cost-effective options are recommended and practiced in first-line hormonal therapy for postmenopausal disease. However, the cost-effectiveness of options in hormonal therapy for premenopausal disease, or chemotherapy with and without trastuzumab remains unknown.

Trastuzumab is routinely administered to advanced HER2-overexpressing disease, which accounts for approximately 20–30% of all cases in first-line therapy, as described previously. Although trastuzumab has been proven effective for advanced breast cancer [36], it is remarkably expensive as an agent used in first-line therapy. One dose (150 mg) is priced as high as US\$700 in Japan, and the standard regimen requires huge amounts of extra healthcare expenditure, approximately US\$40,000 per patient per year, in addition to the cost of conventional endocrine therapy and chemotherapy. Therefore, from a viewpoint of economic evaluation, it is interesting to evaluate the cost-effectiveness of the use of trastuzumab for advanced breast cancer. However, thus far, no economic evidence has been reported in Japan. Recently, the use of trastuzumab in the treatment of advanced breast cancer was found to not be cost-effective in economic evaluations carried out in Norway [37] and Belgium [38]. Although due caution is needed in transferring these findings into the Japanese context [39], these findings at least imply that the use of trastuzumab as first-line therapy might not be cost-effective in Japan following economic evaluation. If this is the case, the option suggested by the economic evaluation would contradict the option in current guidelines and practices based on clinical evidence. Japanese practice of prolonged administration of trastuzumab supported by National Health Insurance, for example, might need reconsideration. However, currently there is no sign of opening explicit discussion about these issues. This is probably not a problem unique to Japan. The problem of how to utilize trastuzumab in a treatment strategy taking cost-effectiveness into account would also be emerging in other industrialized countries.

Summary & conclusions

In general, there are few differences in the therapeutic strategy for breast cancer, either primary disease or advanced disease, between Western countries and Japan. In common practice, however, a minor difference might exist as lower dosages of chemotherapy tend to be applied, particularly for anthracyclines, and oral FUs are used more frequently in Japan compared with other countries. Practice of less toxic agents, such as hormonal therapy and trastuzumab treatment, is more or less the same, as suggested by international guidelines or consensus.

Evidence of cost-effectiveness regarding options in first-line therapy for advanced breast cancer in Japan is very limited. Available evidence suggests that cost-effective options are recommended and practiced in hormonal therapy for postmenopausal disease. Cost-effectiveness of the other options in first-line therapy remains unclear. The cost of trastuzumab and the recent report on cost-effectiveness of trastuzumab used in first-line therapy in Western countries imply that current options in Japan might not be cost-effective. However, cost-effectiveness of options as a whole would be quite similar to those in Western countries.

Expert commentary & five-year view

In the long term, increasing numbers of molecular-targeting agents will be developed and incorporated into clinical practice of breast cancer treatment in Japan, as well as in other countries. The public and media are paying close attention to this field. For example, the remarkable effect of trastuzumab in preventing recurrence in primary breast cancer patients was introduced very quickly to the public through the media after the information was released in a scientific congress [40]. Many investigators expect that trastuzumab will be approved for primary breast cancer treatment in a short while and it could change the practice of breast cancer treatment dramatically, as its therapeutic impact is huge. Although the HER2-positive subgroup is not large (only approximately 15–20% of primary breast cancer), investigators or physicians may take into consideration its status, as with hormone receptor status in hormonal therapy, when determining primary breast cancer treatment. It certainly influenced the treatment strategy of non-HER2-overexpressing cancers, and it also elicits a significant change in the treatment algorithm of advanced or metastatic diseases. Although other new molecular-targeting agents have not yet been approved for breast cancer in Japan, it is not difficult to imagine that a similar or greater impact to trastuzumab will be made by these new agents.

As mentioned earlier, there is a demand-side problem in realizing cost-effective options in the healthcare system in Japan. Less appreciation of pharmacoeconomics compared with so-called 'evidence-based medicine' in Japan's medical arena may be accountable, since there is no explicit regulation on drugs, in terms of cost-effectiveness, in Japan. Drugs are approved and listed for National Health Insurance in terms of safety and efficacy, and even price is set based on efficacy and international comparison only. There is no institution similar to the National Institute for Health and Clinical Evidence in the UK, which produces influential recommendations on physician's decision

making based on economic evidence as well as clinical evidence, in Japan's healthcare system. Even health policy makers have not given cost-effectiveness any clear role in the health system, nor do leading breast cancer specialists who formulate guidelines. Thus, it is quite natural for a breast cancer specialist who actually faces a patient to make clinical decisions based solely on clinical evidence and to pay little concerns to societal resource problems. The voice of the suffering patients saying that they should have better access to the latest treatment supports this practice.

However, imminent extension of the indication of trastuzumab to primary breast cancer will have the greatest implication for healthcare resources in Japan. Treating approximately 20% of incident cases – 7300 per year – would add an extra US\$292 million per year to national healthcare expenditure, which is equivalent to 0.1% of the total healthcare expenditure. This is a huge amount for the impact of a single agent. Additionally, it is predictable that similar, extremely expensive, new drugs will be developed in succession. We believe explicit discussion on value for money of these new drugs will be unavoidable in the near future, not only among health policy makers but also among leading specialists developing guidelines.

Key issues

- Breast cancer is rapidly increasing in Japan.
- Healthcare expenditure for cancer care is increasing.
- Not only, effective but also efficient, treatment options in breast cancer care are required.
- Japanese practice has become similar to the global standard in the context of evidence-based medicine; pharmacoeconomics is less appreciated.
- Limited economic evidence suggests current practice is cost-effective.
- Resource-consuming trastuzumab seems to not be cost-effective in first-line therapy.
- New molecular-targeting agents will drastically change treatment options.
- Extension of the indication of trastuzumab for primary breast cancer will make explicit discussion about cost-effectiveness unavoidable.

References

Papers of special note have been highlighted as:

- of interest
- of considerable interest

- 1 Foundation for Promotion of Cancer Research. *Cancer Statistics in Japan 03*. FPCR, Tokyo, Japan (2003).
- 2 Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2002: In: *Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide IARC CancerBase No. 5, version 2.0*. IARC Press, Lyon, France (2004).
- 3 The Research Group for Population-based Cancer Registration in Japan. *Cancer incidence in Japan. Gann Monograph on Cancer Research No. 51* Tajima K, Kuroishi T, Oshima A (Eds). Karger, Tokyo, Japan, 95–130 (2004).
- 4 Tsukuma H, Ajiki W. Breast cancer incidence in Japan and the world, In: *Breast Diseases - state of arts*. Ito Y, Toi M (Eds). Ishiyaku Publishers, Tokyo, Japan, 553–559 (2004).
- 5 Osaka Prefecural Department of Public Health and Welfare, Osaka Medical Association, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases. *Annual report of Osaka Cancer Registry No. 68 – Cancer incidence and medical care in Osaka 2001 and the survival in 1997*. OPDPHW, Osaka, Japan (2005).
- 6 Ministry of Health, Labor, and Welfare. *National Healthcare Expenditure 2002*. Health and Welfare Statistics Association, Tokyo, Japan, (2005).
- 7 Koinuma N. Economic evaluation for breast cancer treatment. In: *Breast Diseases – State of Arts*. Ito Y, Toi M (Eds). Ishiyaku Publishers, Tokyo, Japan, 538–542 (2004).
- 8 Saeki T, Takashima S. What is the Japanese consensus on adjuvant chemotherapy in breast cancer? *Breast Cancer* 10(1), 15–20 (2003).
- **Consensus of following global standard has been formulated.**
- 9 Yokota T, Kojima S, Yamauchi H, Hatori M. Evidence-based medicine in Japan, *Lancet* 366(9480), 122 (2005).
- 10 Saeki T, Toi M, Toge T *et al.* Current practices in breast cancer endocrinotherapy in Japan – a questionnaire survey. *Jpn J. Breast Cancer* 18(5), 457–469 (2003).
- 11 Saeki T, Toi M, Toge T *et al.* Current practices in breast cancer chemotherapy in Japan – a questionnaire survey. *Jpn J. Breast Cancer* 18(5), 470–479 (2003).
- 12 Takashima S. *Structured abstracts: report of study group for developing evidence-based guideline for breast cancer treatment*. Ministry of Health, Labor, and Welfare Research Grant (H14-Iryo-064) (2003).
- 13 Japanese breast cancer society. *Evidence-based guideline for breast cancer treatment part I: drug therapy*. Kanehara Shuppan, Tokyo, Japan (2004).
- 14 Japan Society of Clinical Oncology. *Guideline of appropriate drug use in treatment for breast cancer*. *Int. J. Clin. Oncol.* (Suppl. 10), 15–55 (2005).
- **The latest Japanese guidelines.**
- 15 Carlson RW, Anderson BO, Burstein HJ *et al.* Breast cancer. *J. Natl Compr. Canc. Netw.* 3(3), 238–289 (2005).
- 16 Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 339(14), 974–984 (1998).
- 17 Montemurro F, Valabrega G, Aglietta M. Trastuzumab-based combination therapy for breast cancer. *Expert Opin. Pharmacother.* 5(1), 81–96 (2004).
- 18 Pathology Committee of Trastuzumab. *HER2 Testing Guide, 2nd Edition*. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd., Tokyo, Japan (2003).
- 19 Noguchi S, Koyama H, Uchino J *et al.* Postoperative adjuvant therapy with tamoxifen, tegafur plus uracil, or both in women with node-negative breast cancer: a pooled analysis of six randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 23(10), 2172–2184 (2005).
- 20 Tominaga T, Koyama H, Toge T *et al.* Randomized controlled trial comparing oral doxifluridine plus oral cyclophosphamide with doxifluridine alone in women with node-positive breast cancer after primary surgery. *J. Clin. Oncol.* 21(6), 991–998 (2003).
- 21 Coombes RC, Hall E, Gibson LJ *et al.* A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N. Engl. J. Med.* 350(11), 1081–1092 (2004).
- 22 Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, Coates AS, Thurlimann B, Senn HJ. Meeting highlights: international expert

- consensus on the primary therapy of early breast cancer 2005. *Ann. Oncol.* 16(10), 1569–1583 (2005).
- 23 Saji S, Toi M. Aromatase inhibitors and other novel agents in breast cancer treatment. *Expert Opin. Emerg. Drugs* 7(2), 303–319 (2002).
- 24 Hisashige A, Katayama T, Mikasa H. Health economics of care for patients with cancer and intractable disease in Japan. *Support Care Cancer* 6(6), 503–510 (1998).
- 25 Okubo I, Kondo M, Toi M, Ochiai T, Miki S. Cost-effectiveness of letrozole versus tamoxifen as first-line hormonal therapy in treating postmenopausal women with advanced breast cancer in Japan. *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* 32(3), 351–363 (2005).
- Economic evidence supporting Japanese practice in first-line therapy.
- 26 Inoue T, Uetsuka Y, Nakamura S. Cost-effective analysis of anastrozole versus fadrozole for the treatment of postmenopausal advanced recurrent breast cancer in Japan. *Jpn J. Drug Inform.* 6(1), 51–58 (2004).
- 27 Mouridsen H, Sun Y, Gershnovich M *et al.* Final survival analysis of the double-blind, randomized, multinational Phase III trial of letrozole (Femera[®]) compared to tamoxifen as first-line hormonal therapy for advanced breast cancer. Presented at *24th San Antonio Breast Cancer Symposium*, TX, USA, December 10–13 (2001).
- 28 Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M *et al.* Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. *J. Clin. Oncol.* 18(22), 3758–3767 (2000).
- 29 Bonnetterre J, Thurlimann B, Robertson JF *et al.* Anastrozole versus tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in 668 postmenopausal women: results of the Tamoxifen or Arimidex Randomized Group Efficacy and Tolerability study. *J. Clin. Oncol.* 18(22), 3748–3757 (2000).
- 30 Thurlimann B, Beretta K, Bacchi M *et al.* First-line fadrozole HCl (CGS 16949A) versus tamoxifen in postmenopausal women with advanced breast cancer. Prospective randomised trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK 20/88. *Ann. Oncol.* 7(5), 471–479 (1996).
- 31 Falkson CI, Falkson HC. A randomised study of CGS 16949A (fadrozole) versus tamoxifen in previously untreated postmenopausal patients with metastatic breast cancer. *Ann. Oncol.* 7(5), 465–469 (1996).
- 32 Byrne MJ, Gebbski V, Forbes J *et al.* Medroxyprogesterone acetate addition or substitution for tamoxifen in advanced tamoxifen-resistant breast cancer: a Phase III randomized trial. Australian–New Zealand Breast Cancer Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 15(9), 3141–3148 (1997).
- 33 Garcia-Giralto E, Ayme Y, Carton M *et al.* Second and third line hormone therapy in advanced postmenopausal breast cancer: a multicenter randomized trial comparing medroxyprogesterone acetate with aminoglutethimide in patients who have become resistant to tamoxifen. *Breast Cancer Res. Treat.* 24(2), 139–145 (1993).
- 34 Kimura M, Koida T, Yanagita Y. Weekly administration of paclitaxel for advanced or metastatic breast cancer-short-course premedications for outpatient. *Gan. To. Kagaku. Ryoho.* 27(11), 1703–1708 (2000).
- 35 Ohkusa Y. Empirical research for the critical value of expenditure per QALY. *Iryou to Shakai* 13(3), 121–130 (2003).
- 36 Leyland-Jones B. Trastuzumab: hopes and realities. *Lancet Oncol.* 3(3), 137–144 (2002).
- 37 Norum J, Risberg T, Olsen JA. A monoclonal antibody against HER-2 (trastuzumab) for metastatic breast cancer: a model-based cost-effectiveness analysis. *Ann. Oncol.* 16(6), 909–14 (2005).
- Economic evidence that implies global standard practices are not cost-effective.
- 38 Neyt MJ, Albrecht JA, Clarysse B, Cocquyt VF. Cost-effectiveness of Herceptin: a standard cost model for breast-cancer treatment in a Belgian university hospital. *Int. J. Technol. Assess. Healthcare* 21(1), 132–137 (2005).
- Economic evidence that implies global standard practice are not cost-effective.
- 39 Drummond M, Pang F. Transferability of economic evaluation results. In: *Economic evaluation in healthcare: merging theory with practice*. Drummond M, McGuire A (Eds). Oxford University Press, Oxford, UK. (2001).
- 40 Tuma RS. Trastuzumab trials steal show at ASCO meeting. *J. Natl Cancer Inst.* 97(12), 870–871 (2005).
- Breaking news of effectiveness of trastuzumab for primary breast cancer.

Website

- 101 National Comprehensive Cancer Network www.nccn.org/

Affiliations

- Masahide Kondo, MD
Assistant Professor, University of Tsukuba,
Department of Healthcare Policy and
Management, Graduate School of
Comprehensive Human Sciences, University of
Tsukuba, 1-1-1, Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki
3058577 Japan
Tel.: +81 298 535 904
Fax: +81 298 535 904
mkondo@md.tsukuba.ac.jp
- Masakazu Toi, MD
Director, Tokyo Metropolitan Cancer and
Infectious Disease Center Komagome Hospital,
Department of Clinical Trials and Research,
Department of Surgery and Breast Cancer
Research Program, Komagome Hospital,
3-18-22, Honkomagome, Bunkyo, Tokyo
1138677 Japan
Tel.: +81 338 232 101
Fax: +81 338 241 552
maktoi77@wa2.so-net.ne.jp

トラスツズマブの経済評価—薬剤経済学入門—

Economic evaluations of trastuzumab with an introduction to pharmacoeconomics

近藤 正英 Masahide Kondo

筑波大学大学院人間総合科学研究科保健医療政策学分野講師
東京都立駒込病院臨床試験科

はじめに

日本経済の成長率を上回る国民医療費の増大が続くなかで、医療費適正化が医療行政の目標の1つとして掲げられ、医療費の伸びの抑制が図られてきている。こうした流れのもとで、国民に医療サービスを提供するために限りある医療費をどのように使っていけばよいかということが模索され、そのなかで経済学の担う役割が期待されている。一方で、代表的な分子標的治療薬であるトラスツズマブ(ハーセプチン®)による薬物療法は、適正な使用によって大きな効果が期待されるものの、薬価が比較的高く、医療保険者や患者が負担する費用が医療費に及ぼす影響も懸念されている。トラスツズマブを用いる薬物療法に関してはすでにいくつかの経済評価が行われてきており、本稿ではこうした評価の結果をまとめる。トラスツズマブは、今後開発が進み、高価な薬剤として臨床へ導入されることが予想されるさまざまな分子標的治療薬の先駆けとみなすことができるものであり、このタイミングで医療費を巡る問題へのその含意を考えてみることは、本誌の中核的読者であるがん専門医にとってもがん医療の今後のあり方を考えるうえで有用であると思われる¹⁾。ただし、がん専門医にとって経済評価は比較的近い薄いものであるとも想像されるので、本稿ではまず「薬剤経済学入門」として薬物療法の経済評価の結果の解釈の仕方を中心に簡単な解説を行い、これ

を踏まえた形でトラスツズマブの経済評価をまとめる。

薬剤経済学入門

1. 医療費適正化と経済学

医療費適正化という流れのもとで経済学の担う役割が期待されている理由としては、医学が主として病気や健康を扱う学問であるように、経済学が主として金銭や景気を扱う学問であるためであると理解されることが多い。医療費とはすなわち金銭であり、経済学の出番となるのだという解釈である。これは、経済学が社会科学として社会現象の解明を図る際に、物やサービスの生産や取引に着目することが多く、生産や取引の裏面には、自給自足や物々交換がほとんど行われないう現代社会では、大抵の場合金銭の流れが伴うという事実のためであろうと思われる。しかし、この解釈は誤りではないものの、捉えなおすことができるものである。

経済学は一般的に、「さまざまな有用な商品を生産するために、社会がどのように稀少性のある資源を使い、異なる集団のあいだにそれらの商品を配分するかについての研究である」と定義される²⁾。したがって、経済学の医療への応用とは「薬剤を含むさまざまな医療サービスを提供するために、社会が限りある国民医療費をどのように使い、さまざまな病気の患者にそれらの医療サービスを受けてもらうかについての研究で

ある」と解することができる。つまり、物やサービスの流れに焦点を合わせれば、無尽蔵ではない医療費を使って、医療が国民にいき渡るようにするためにはどうすればよいのかということが問題であるからこそ、経済学の出番となるのだとも解釈できる。このように捉え直すと、医療すなわち人の命の問題を金銭の問題と結びつけようとするときに抱かれやすい、直感的な倫理性への懸念を整理して考えることにも役立つと思われる。

2. 薬剤経済学での経済評価法

薬剤経済学とは、薬剤を対象とした経済学の応用分野であり、経済学の幅広い理論と多種多様な分析手法の応用が考えられる研究領域であるが、実践的には、新薬の導入や効能追加に関する費用効果分析、費用効用分析、費用便益分析などの分析手法を用いた薬物療法の経済評価というスタイルの研究が主に行われてきている⁴⁶⁾。また、費用効用分析は費用効果分析のなかの1つのタイプと分類されることもある⁴⁷⁾。これらの分析手法のなかでは、広義の費用効果分析が比較的広く用いられてきている。以下ではこの費用効果分析(費用効用分析)の結果の解釈の仕方を簡単に解説する。

3. 費用効果分析(費用効用分析)のエンドポイント

費用効果分析とは、文字通り費用と効果を同時に分析する手法である。がん専門医にとっては、効果を分析する臨床試験の分析手法はなじみが深いと思われる。ここでは、臨床試験との比較からスタートして、費用効果分析の結果の読み方の基本を説明していく。

単純な新薬の臨床試験では、ある病態の患者を集め、偏りがないように2群に分け、各群に対して既存の薬物療法と新薬を用いた薬物療法を施し、それぞれの効果を測定し、両群の効果の差をとって、今後同様の病態の患者に新薬を使用することの可否が判断される。つまり、

$$\text{増分効果} = \text{効果(新薬)} - \text{効果(既存薬)}$$

が結果のエンドポイントであり、増分効果が正であれば、新薬が医療に導入されるべきであり、負であれば導入されるべきではないと判断されることになる。

費用効果分析での効果の分析においても、臨床試験の場合と同じように増分効果が求められる。また同様に費用の分析においても、既存の薬物療法に伴う費用と新薬を用いた薬物療法に伴う費用を測定し、両群の費用の差がとられる。つまり、

$$\text{増分費用} = \text{費用(新薬)} - \text{費用(既存薬)}$$

である。この増分費用が正であれば、新薬を使うと既存の薬物療法に比べて費用がかさむことになり、負であれば安上がりになることになる。ただし、効果の大小を無視して増分費用の符号のみから導入の可否を判断することはできない。

費用効果分析では、費用と効果を同時に評価するために、さらに、増分効果と増分費用の比をとって結果としてまとめられる。これは増分費用効果比(incremental cost effectiveness ratio; ICER)と呼ばれる。つまり、

$$\text{ICER} = \frac{\text{増分費用}}{\text{増分効果}} = \frac{\text{費用(新薬)} - \text{費用(既存薬)}}{\text{効果(新薬)} - \text{効果(既存薬)}}$$

であり、これが費用効果分析のプライマリ・エンドポイントともいうことができる指標である。

4. 増分効果、増分費用、ICERの意義

ここで、これらの増分効果、増分費用、ICERをみてどのような判断を下すことができるのかということが問題になるが、まず、図1をみていただきたい。

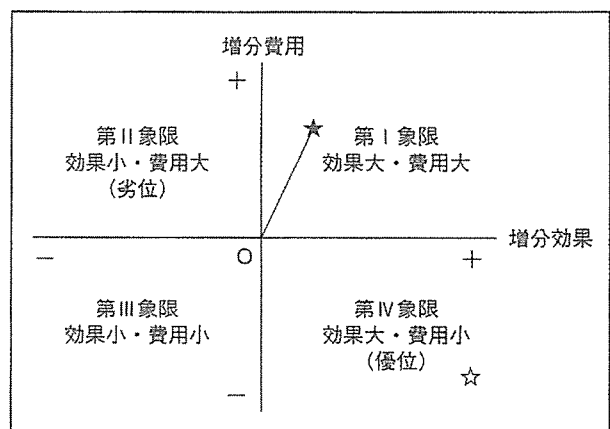


図1 費用効果平面

これは、費用効果平面と呼ばれる図で、増分効果と増分費用をプロットすることができる2次元の平面である。ここでは例として第Ⅳ象限に☆印が示してある。これは“増分効果が正、つまり新薬の効果が既存薬を上回っている”ということであり、臨床試験すなわち効果の分析のみの結果からはこの新薬は医療に導入されるべきであると判断されるであろう。一方で、“増分費用は負、つまり新薬を使うほうが安上がりになる”ということでもあり、費用の分析のみの結果からも、国民の罹るさまざまな病気の治療を限りある医療費で負担しなければならないという前提に立てば、新薬の導入によって節約された医療費を他に回すことができるなどとも考えられ、新薬を導入するべきではないかと示唆されるであろう。このように考えると、増分効果と増分費用とが第Ⅳ象限にプロットされるような結果が得られた場合は、費用と効果を同時に評価した結果として、新薬が導入されるべきであるという判断が得られる。このような場合には、新薬は既存薬に対して優位であると表現される。

次に、増分効果と増分費用が第Ⅱ象限にプロットされるような結果が得られた場合について考えてみよう。この場合は、新薬では“既存薬を上回るような効果は得られないうえに費用もかさむ”ということになる。費用効果分析の結果として、費用と効果の両面から新薬を導入するべきではないという判断が得られる。このような場合には、新薬は既存薬に対して劣位であると表現される。

以上のように優位あるいは劣位の結果が得られた場合には、費用効果分析の結果について増分費用と増分効果の符号を考えるだけで、新薬導入の可否の判断を下すことができる。しかし、第Ⅰ象限や第Ⅲ象限にプロットされるような結果が得られた場合には、増分費用と増分効果の符号を考えるだけでは判断を下すことができない。

実は、われわれが考えてきている新薬の導入の可否を検討する文脈では、図1に★印で示したように第Ⅰ象限に結果がプロットされるとき、つまり、新薬の“効果は大きく(増分効果正)費用もかさむ(増分費用正)”ときに、これを導入するべきか否かを考えなければな

らない場合が多い。効果が大きいにもかかわらず新薬の普及を控えるという選択が考慮される理由は、多種多様な新薬すべてを普及する費用を負担することは難しく、小さな費用で大きな効果を得ることができる新薬を選び出して優先すべきではないのであろうか、また、費用がかさむ新薬を普及させると、保健医療システムのなかで巡り巡って医療費が回ってこないために、効果が大きく安上がりな治療があるにもかかわらず受けることができない患者が生じてしまわないだろうかというような懸念などを考えることができるであろう。こうした場合の結果の解釈は、増分費用効果比の大きさ、つまり、原点Oと★印を結んだ線分の傾きの大きさによることになる。

図1をみれば容易に想像がつくように、この線分の傾きは費用と効果の測定単位に依存して変わるものである。しかし、費用効果分析では費用の測定単位には金銭つまり円、効果の測定単位には生存の延長年数つまり年が広く用いられている。さらに後者に関しては生存期間の生活の質(quality of life; QOL)の調整を加えて測定したほうが望ましいとされており、質調整生存年(quality adjusted life years; QALYs)という単位で延長年数が測られることがある。QALYsとは、完全な健康状態に“1”，死亡状態に“0”，病気によってQOLが損なわれた状態に“1よりも小さい”ウェイトを付けて生存の延長年数に生活の質の低下を加味するもので、図2の●部の面積として示すことができ

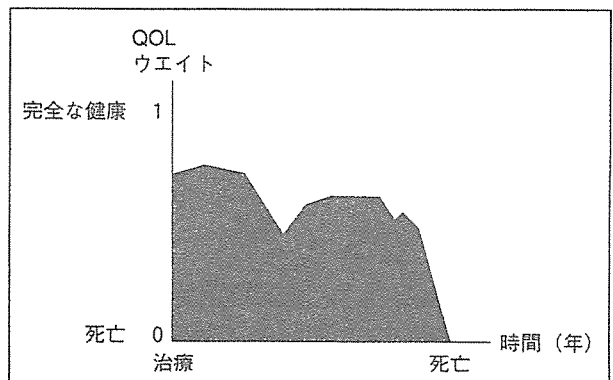


図2 QALYsの概念

る概念である。このときに使われるウエイトは、特定の健康状態で過ごす生活に対する個人や社会の好みに応じて決められるものであり、こうした好みは経済学では効用とも呼ばれる。このためにQOLの調整を加えずに効果の測定を行った経済評価を狭義の費用効果分析とし、QOLの調整を加えて測定を行ったものを費用効用分析と区別することがある。

このように円と年という測定単位が用いられると、図1の線分の傾きすなわちICERは、新薬を使って1人の生存を1年(QALYs)で測られた場合は完全な健康で過ごす1年換算)延ばすためにはいくらこれまで以上に支払わなければならないのかを表したものとして解釈することができる。この値の評価の仕方は人によってさまざまであろう。この新薬を待ち望んでいた患者、他の病気の患者、健常者などのなかには、喜んで支払いたいと思う者もいれば、とても支払う気持ちになれないと思う者もいるだろう。しかし、費用効果分析の結果の解釈の仕方としては、新薬や新しい治療法の医療への導入によって1人の生存を1年延ばすために、社会が追加的にいくらまで支払う意思があるのかという基準を立てて、ICERと比較することによって、新薬の導入の可否が判断される。この基準の値については、諸国の社会のありようによって異なるが、わが国では、600万円程度であろうという報告がある⁹⁾。先進諸国での研究報告事例や医療行政上の判断もほぼ同じような値が基準とされてきているが、必ずしも明確に定まっているわけではない⁹⁾。

結果の解釈としては600万円程度を目安として、ICERが600万円を下回った場合は新薬を用いた薬物療法は費用対効果に優れ、医療費の使い方として効率がよく、医療に導入するべきだと示唆されると解され、逆に、600万円を上回った場合は費用対効果の観点からは導入されるべきだとは示唆されないと解される。

最後に第Ⅲ象限に結果がプロットされる、つまり“効果は小さい(増分効果負)が費用は安上がり(増分費用負)”という場合に関しては、既存薬の効果のほうが優れているにもかかわらずその使用を控えるべきであるというような判断は現実的にありえないという理

由から、結果の解釈の仕方にはコンセンサスがない。このような結果が意義をもつと考えられるのは、たとえば集団検診でのスクリーニング方法を定めるために費用効果分析を行った場合などだろう。

5. 注意点

費用効果分析の結果として得られた増分効果、増分費用、ICERを上述のように解釈して新薬や効能追加の可否を判断することができるのは、そのような判断を正当化するために経済学の理論基盤から要請される正しい方法で分析が行われていることが前提となる。この前提を確認するためには、理論と方法論の正しい理解に基づいて分析全体の批判的吟味を行い、個別の報告の質を評価することが必須である。たとえば、ここまでの簡単な説明では費用の測定は単純に医療費を合計することのように解されるかもしれないが、本来は医療制度によって規定された金銭の流れの合計ではなく、対象となる医療を提供するために社会全体のあらゆる個人や組織が割いた全資源の最大価値という意味での社会的機会費用を測定してはじめて判断を下すことが正当化できるのである。したがって、近似として医療費の合計をとることに伴う問題を理解したうえで判断を下すことが重要である。この他にも留意しなければならないポイントはいくつもあるが、入門からさらに一步踏み込もうという方には文献4)や文献5)をお奨めする。

6. 医療政策との関わり

このようなICERの解釈に基づいてオーストラリア、イギリス、カナダの一部の州などでは、新薬や効能追加に際する承認や保険適用、公的に提供される医療のなかでの使用の推奨などに関する政策決定が行われてきているが、わが国の薬事行政には経済評価の結果を活用する仕組みは組み込まれていない⁹⁾。

トラスツズマブの経済評価

トラスツズマブの医療への導入に関しては、新薬として導入されすでに普及している転移性乳がんへの使

用と、近年の国際臨床試験の結果を受けて効能追加として欧米諸国で導入され、わが国でも今後導入が予想される早期乳がんへの術後補助療法としての使用の2つの文脈での経済評価が行われてきている。

本稿でのとりまとめの対象としては、転移性乳がんの文脈では Medline による検索により学術誌に発表されている論文2編¹⁰⁾¹¹⁾、イギリスでの政策決定¹²⁾の基礎データとされた成績1編¹³⁾を採用する。術後補助療法の文脈では、2006年に国内外で開催された主要学会で報告された成績¹⁴⁾¹⁷⁾およびイギリスでの政策文書¹⁶⁾を採用する。術後補助療法に関しては現在までにきちんとした経済評価の論文として発表されているものはない¹⁹⁾。

本来は、各報告での分析が妥当な方法で行われており、ICERが信頼に足るものであるか否かを逐一議論しなければならないが、本稿前半での薬剤経済学入門でふれることができた範囲を鑑み、ここでは技術的な議論には踏み込まず、ICERの観点に絞って簡潔にと

りまとめる。ただし、一般論としては、ピアレビューを受け、学術誌に発表された文献¹⁰⁾および文献¹¹⁾の報告の質が高いとみなすことができるであろう。表1がトラスツズマブに関するICERの報告をまとめたものである。

まず、この表には医療システムのコラムが加えられているが、経済評価は医療制度に大きく依存するので、結果の違いには地域や施設の違いを反映した部分があることに留意しなければならない。この意味で日本ではただ1つの学会発表によって、術後補助療法の効能追加の文脈で600万円を下回るICERが推定されており、費用対効果の観点からもこれを導入すべきであろうと示唆されていると解釈できる。また、評価結果の違いには、各評価で効果の根拠としている臨床試験でのレジメンや臨床試験の結果の違いによる部分があることはいうまでもない。術後補助療法の結果は臨床試験の追跡初期の結果に依拠しており、解釈にあたってはこの点についても留意する必要があるであろう。表

表1 乳がんに対するトラスツズマブを使った薬物療法に関するICERの報告

文脈	報告	医療システム	ICER	
			現地通貨	日本円換算
転移性乳がん	Hornberger J, et al(2002) ¹⁰⁾	イギリス	QALYあたり 37500ポンド	833万円
	Neyt MJ, et al(2005) ¹⁰⁾	ベルギー	生存年あたり 47777ユーロ	717万円
	Norum J, et al(2005) ¹¹⁾	ノルウェー	生存年あたり 63137~162417ユーロ	947~2436万円
術後補助療法	Norum J, et al(2006) ¹⁴⁾	ノルウェー	生存年あたり 5571~32616ユーロ	84~489万円
	Garrison LP, et al(2006) ¹⁵⁾	アメリカ	QALYあたり 17900~39100ドル	211~461万円
	白岩, 他(2006) ¹⁶⁾	日本	生存年あたり 500万円以下	500万円以下
	Wardley AM, et al(2006) ¹⁷⁾	イギリス	QALYあたり 2396ポンド	53万円
	NICE(2006) ¹⁸⁾	イギリス	QALYあたり 33000ポンド	733万円

1ポンド=222円, 1ユーロ=150円, 1ドル=118円, インフレーション調整なし。

1を概観すると、術後補助療法のほうで費用対効果に優れた結果を得ることができる傾向が伺われる。このように解釈すれば、新薬として登場して以来トラスツズマブが医療費に及ぼす影響に対して抱かれてきた懸念は、少なくとも効能追加の文脈での費用対効果の観点からは社会的に容認できる範囲に落ち着くかのように思われる。イギリスでは3万ポンド(≒600万円)程度を基準に公的医療での使用を推奨するか否かが政策決定されるが、新薬としての転移性乳がんの治療では3万7500ポンド、効能追加の術後補助療法の適応では3万3000ポンドと若干大きめの評価結果に基づいて、最終的には使用が推奨されてきている。いずれにしても、トラスツズマブを分子標的治療薬の先駆けとみなす立場からは、臨床試験の長期の結果などに基づいたさらなる経済評価の積み重ねが期待される。

おわりに

本稿をここまで読み進めていただいたがん専門医の皆様の中には、次のような2つの感想をおもになる方もいるのではないかと想像する。これらを簡単に論じることで結びとしたい。

まず、「600万円という基準がピンとこない」という感想である。この値は国民の平均的な価値判断を推定したものである。しかし、すでにふれたようにがん患者に対してがんの新薬の価値を尋ねれば、600万円よりもずっと大きな値が得られるであろう。患者の気持ちのわかるがん専門医なら同様に大きな値を思い浮かべるであろう。実際、アメリカのがん専門医にICERの判断基準値を聞いたある研究では、広く使われている5万ドル(≒600万円)に対して30万ドルという結果が得られたと報告されている²⁰⁾。しかし、費用のかさむ新しい医療が次々と生み出されるなかで、患者と医師が一緒になって請求書を無制限に医療保険につけ回し続けられれば、国民全体から集めた保険料では支払いきれなくなってしまうだろう。この悪循環を断ち切るために薬剤経済学の立場からは、患者ではなく医師のほうで専門家として、眼前の患者の背後にいる別の患者や、いつ病気になるかわからない健常者たちも抱いて

いる医療の安定的な提供への願いを考慮に入れて、請求書の内容を厳選する判断を下すことが、医師の社会的な役割の1つだと期待されるわけである。

もう1つは、「医療費適正化というきわめて複雑で多様な側面をもつ問題を考えるうえで、新薬や効能追加のICERだけをみていて解決につながるのか？」という感想である。確かに、本稿で解説した薬剤経済学は薬物療法の効率性のみを検討するものである。しかし、最初にふれたように「さまざまな医療サービスを提供するために、社会が限りある国民医療費を使い、さまざまな病気の患者にそれらの医療サービスを受けってもらうかについての研究」としての医療への経済学の応用には、薬剤経済学を超えた広がりがある。こうした点に関心をもたれる方には、文献3)をお奨めする。

文 献

- 1) Kondo M, Toi M: Cost-effective treatment options in first-line therapy for advanced breast cancer in Japan. *Expert Rev Anticancer Ther* 6: 197-204, 2006
- 2) Samuelson P, Nordhaus W: 都留重人 訳, サムエルソン経済学(上). 東京, 岩波書店, 1992
- 3) McPake B, Kumaranayake L, Normand C: 大日康史, 近藤正英 訳, 国際的視点から学ぶ医療経済学入門. 東京, 東京大学出版会, 2004
- 4) 坂巻弘之: やさしく学ぶ薬剤経済学. 東京, じほう, 2003
- 5) 白神 誠: 使える薬剤経済学入門. 東京, エルゼビア・ジャパン, 2003
- 6) Gold M, Siegel J, Russell L, et al: 池上直巳, 池田俊也, 土屋有紀 監訳, 医療の経済評価. 東京, 医学書院, 1999
- 7) Drummond M, O'Brien B, Stoddart G, et al: 久繁哲徳, 岡 敏弘 監訳, 保健医療の経済的評価—その方法と適用—. 東京, じほう, 2003
- 8) 大日康史: QALYあたりの社会負担の上限に関する調査研究. *医療と社会* 13: 121-130, 2003
- 9) 池上直巳, 西村周三 編著: 医療技術・医薬品. 東京, 勁草書房, 2005
- 10) Neyt MJ, Albrecht JA, Clarysse B, et al: Cost-effectiveness of Herceptin; a standard cost model for breast-cancer treatment in a Belgian university hospital. *Int J Technol Assess Health Care* 21: 132-137, 2005

- 11) Norum J, Risberg T, Olsen JA : A monoclonal antibody against HER-2 (trastuzumab) for metastatic breast cancer ; a model-based cost-effectiveness analysis. *Ann Oncol* 16 : 909-914, 2005
- 12) National Institute for Clinical Excellence : Guidance on the use of trastuzumab for the treatment of advanced breast cancer. London, National Institute for Clinical Excellence, 2002
- 13) Hornberger J, Kerrigan M, Foutel V : Cost-effectiveness of trastuzumab(Herceptin®) for treatment of metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 13 (Suppl. 5) : 52, 2002
- 14) Norum J, Olsen JA : Trastuzumab in adjuvant breast cancer therapy ; a model based cost-effectiveness analysis. *J Clin Oncol* 24 (Suppl. 18) : 628, 2006
- 15) Garrison LP, Perez EA, Dueck A, et al : Cost-effectiveness analysis of trastuzumab in the adjuvant setting for treatment of HER2+ breast cancer. *J Clin Oncol* 24 (Suppl. 18) : 6023, 2006
- 16) 白岩 建, 福田 敬, 下妻晃二郎, 他 : 乳癌術後補助療法における trastuzumab の薬剤経済学的分析. 第14回日本乳癌学会学術総会, 金沢, 2006
- 17) Wardley AM, Cameron DA, Bell R, et al : Cost-effectiveness analysis of adjuvant therapy with trastuzumab(Herceptin®) for early breast cancer. *Ann Oncol* 17(Suppl. 9) : ix95, 2006
- 18) National Institute for Health and Clinical Excellence : Trastuzumab for the adjuvant treatment of early-stage HER2- positive breast cancer. London, National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006
- 19) Norum J : The cost-effectiveness issue of adjuvant trastuzumab in early breast cancer. *Expert Opin Pharmacother* 7 : 1617-1625, 2006
- 20) Nadler E, Eckert B, Neumann PJ : Do oncologists believe new cancer drugs offer good value? *Oncologist* 11 : 90-95, 2006

P07-039

乳癌高リスク者によるタモキシフェン予防内服の費用効果分析

○近藤 正英^{1,2)}、星 淑玲³⁾、戸井 雅和⁴⁾

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 保健医療政策学分野¹⁾、東京都立駒込病院 臨床試験科²⁾、筑波大学大学院 人間総合科学研究科 ヒューマン・ケア科学専攻³⁾、東京都立駒込病院 外科・臨床試験科⁴⁾

【目的】乳癌の高リスク者に対して代表的なホルモン療法剤であるタモキシフェンを予防的に投与することによって、発生率を低下させることができることが、いくつかの臨床試験で明らかになっており、欧米では、この予防内服が臨床の場で行われてきている。我が国の癌医療を巡っては欧米で利用可能な選択肢を時機を失することなく国民に利用可能にすることを求める声が高まっているが、現行の日本の医療・公衆衛生制度の下では、薬剤内服による癌予防を行うことはできない。このような化学予防による癌対策の実現を検討するためには、そういったプログラムの効率性を考えることも重要であると考えられる。そこで、本研究では、乳癌高リスク者によるタモキシフェン予防内服の費用対効果を明らかにすることを目的とした。

【方法】National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study (JNatl Cancer Inst. 2005 Nov 16;97(22):1652-62.)における乳癌発生率の低下と有害事象の発生状況に全国乳がん患者登録調査報告や人口動態統計のデータを組み合わせてタモキシフェン予防内服による予後モデルを作成し、さらに東京都立駒込病院での乳癌患者医療費調査や国民医療費のデータを組み合わせて経済モデルを作成し、乳癌の高リスクグループごとに、余命延長と増分費用効果費 (ICER: Cost per YOLS) を推定した。

【結果】1)異型過形成が見られる者が、35歳より5年間予防内服した場合、余命延長は40.9日、ICERはdominate, 50歳より内服した場合、28.7日、368,490円、60歳より内服した場合、16.2日、6,716,801円。2)ゲイルモデルによる5年間5%以上の高リスク者では、35歳、32.5日、dominate, 50歳、22.8日、1,380,937円、60歳、12.5日、9,136,659円。3)上皮内小葉癌が見られる者では、35歳、22.8日、dominate, 50歳、15.4日、3,781,630円、60歳、7.8日、15,699,275円。4)一親等に複数の乳癌患者を持つ者では、35歳、5.3日、13,970,558円、50歳、2.6日、41,711,768円、60歳、-0.4日、dominatedであった。

【考察】比較的若年の高リスクの者に対するタモキシフェンの予防的な投与は、費用対効果に優れた介入であることが示唆された。本研究に関連しては、我が国では効用値のウェイトが明らかになっていないので、Cost per QALYは推定しなかった。

P07-040

乳がん検診の精度管理：地域がん登録との照合による中間期がんの把握

○本荘 哲¹⁾、市村 みゆき²⁾、渡辺 晃紀³⁾

栃木県立がんセンター研究所疫学研究室¹⁾、栃木県保健衛生事業団²⁾、栃木県 健康増進課³⁾

【背景】乳がん検診は乳がん死亡を予防するために有効であると考えられている一方、過剰診断の可能性や中間期がんの存在にも検診実施関係者は目を向けなければならない。わが国における同検診は、平成16年4月の「がん予防重点健康教育及び検診実施のための指針」により、40歳以上を対象としたマンモグラフィと視触診の併用が標準的なものと考えられるようになった。栃木県では、平成11年度に厚生労働省からの事業費により市町村及びがん集検協議会の協力を得て、それまで県内で広く実施されてきた視触診及び超音波検査による検診に、新たにマンモグラフィを追加した研究事業を実施した。その結果、5,049名の参加者から乳がん12例が発見され、要精密検査率とがん発見率が、従来より上昇した。がん検診の感度と特異度を計算するためには検診受診者ファイルと地域がん登録との照合を行わなければならないが、本県の地域がん登録では登録からデータ利用まで4年間の経過が必要である。そこで12年度には、11年度研究事業参加者ファイルと市町村が把握する12年度検診受診者ファイルとの照合、及び参加者への郵便による問い合わせに基づく方法で中間期がんの把握を試みた。しかし、2町の協力が得られず、平均追跡期間は9.8ヶ月、何らかの情報が得られた者は対象者の48%に過ぎず、中間期がんは1例も同定されなかった。

【目的】11年度研究事業参加者ファイルと地域がん登録と照合によって感度・特異度を計算し、今後の本県におけるがん検診精度管理のモデル作りを試みた。

【方法】栃木県立がんセンター臨床研究審査委員会(倫理委員会)での審査・承認後に、県内全市町村から11年度研究事業参加者名簿の提出を受け、地域がん登録1999年-2001年診断症例との照合を行なった。

【結果】11年度研究事業で精密検査必要と判定されその後の経過観察中に乳がんと診断された1例、正常と判定され2年後の検診を契機に診断された1例、精密検査不要と判定されていた参加者からの2例、合計4がん症例が新たに同定された。一方、地域がん登録との照合を行わない方法で把握されていた12症例のうち5例が地域がん登録に届けられていなかった。

【考察】がん検診事業の精度管理を適切に行うことは、検診実施関係者の責務である。そのためにも、地域がん登録の量的精度向上は緊急かつ重要な課題である。

【共同研究者】安藤二郎、月岡健雄、児玉哲郎、小山靖夫(栃木県がせ); 森久保寛、富永慶晤、笹川道三(栃木保健事); 砂川正勝(独協医・第1外); 長谷川壽彦(国病機栃木病)