

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。我が国の密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投与は、費用対効果が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。

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²⁾

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²⁾

【背景】乳がん検診は乳がん死亡を予防するためには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検診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、従来の値より上昇した。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(栃木県がセ)、森久保寛、富永慶晴、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)

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 *Musahide 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の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ものの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³²⁾。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³³⁾。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。

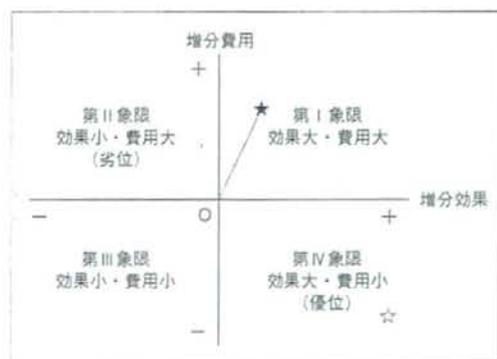


図1 費用効果平面

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時、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

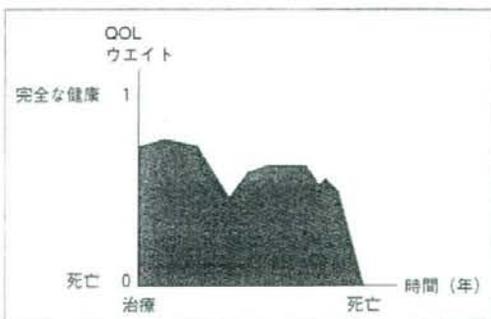


図2 QALYsの概念

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⁶⁾。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⁷⁾。

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性が高く、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は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があるが、入門からさらに一歩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⁸⁾。

トラスツマブの経済評価

トラスツマブの医療への導入に関しては、新薬として導入されず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^{14,15}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¹⁶。

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) ¹¹	ベルギー	生存年あたり 47777ユーロ	717万円
	Norum J, et al(2005) ¹²	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) ¹³	イギリス	QALYあたり 2396ポンド	53万円
	NICE(2006) ¹⁶	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を既設すると、術後補助療法のほうが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つの感想をおもち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²⁷。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返し続けられれば、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が専門家として、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康者たちも抱いて

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、最初にもふれたように「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

A Nonfucosylated Anti-HER2 Antibody Augments Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity in Breast Cancer Patients

Eiji Suzuki,¹ Rinpei Niwa,² Shigehira Saji,¹ Mariko Muta,¹ Makiko Hirose,¹ Shigeru Iida,² Yukimasa Shiotsu,² Mitsuo Satoh,² Kenya Shitara,² Masahide Kondo,³ and Masakazu Toi¹

Abstract Purpose: Removal of fucose residues from the oligosaccharides of human antibody is a powerful approach to enhance antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC), a potential important antitumor mechanism of therapeutic antibodies. To provide clinically relevant evidence of this mechanism, we investigated ADCC of a fucose-negative version of trastuzumab [anti-human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) humanized antibody] using peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from breast cancer patients as effector cells.

Experimental Design: Thirty volunteers, including 20 breast cancer patients and 10 normal healthy control donors, were recruited randomly, and aliquots of peripheral blood were collected. ADCC of commercial trastuzumab (fucosylated) and its fucose-negative version were measured using PBMCs drawn from the volunteers as effector cells and two breast cancer cell lines with different HER2 expression levels as target cells. Relationships between cytotoxicity and characteristics of the patients, such as content of natural killer cells in PBMCs, type of therapy, *FCGR3A* genotypes, etc. were also analyzed.

Results: ADCC was significantly enhanced with the fucose-negative antibody compared with the fucose-positive antibody using PBMCs from either normal donors or breast cancer patients. Enhancement of ADCC was observed irrespective of the various clinical backgrounds of the patients, even in the chemotherapy cohort that presented with a reduced number of natural killer cells and weaker ADCC.

Conclusions: This preliminary study suggests that the use of fucose-negative antibodies may improve the therapeutic effects of anti-HER2 therapy for patients independent of clinical backgrounds.

Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) is a key contributor to normal cell growth and differentiation (1). However, when overexpressed, it is associated with neoplastic transformation of cells. Approximately 15% to 20% of breast cancers show HER2 overexpression and/or *HER2* gene amplification. Clinical benefit has been shown either as monotherapy with trastuzumab (Herceptin), a humanized anti-HER2 monoclonal antibody of human IgG1/ κ isotype, or in combination with chemotherapy (2–8). Trastuzumab is known to show

efficacy only in breast cancer patients with tumors strongly overexpressing HER2, graded 3+ by immunohistochemistry, or graded 2+ with *HER2* gene amplification as determined by fluorescence *in situ* hybridization (9); however, even in those HER2 overexpressors, some of the patients do not achieve clinical benefits with trastuzumab. Therefore, search for the prediction marker, which can select patients who would have better clinical benefits by trastuzumab, is important. On the other hand, to achieve better clinical outcome on HER2 overexpressors but with less efficacy, improvement of potential efficacy of conventional trastuzumab could be one of the important options.

Trastuzumab has been shown to have multiple mechanisms of action based on *in vitro* studies: antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and direct growth inhibition of tumor cells (10–15). ADCC, a lytic attack on antibody-targeted cells, is triggered following binding of the Fc region of an antibody to the Fc γ receptor IIIa expressed on natural killer (NK) cells. The clinical importance of ADCC was first shown with rituximab (Rituxan), an anti-CD20 chimeric antibody approved for non-Hodgkin's lymphoma treatment in 1998 (16–18). These studies have focused on the relationships between the clinical response and Fc γ receptor IIIa gene (*FCGR3A*) functional polymorphism that generates either phenylalanine (F) or valine (V) at amino acid position 158, with significantly better clinical responses for patients having

Authors' Affiliations: ¹Breast Group, Komagome Hospital, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center; ²Pharmaceutical Research Center, Kyowa Hakko Kogyo Co. Ltd.; and ³Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tokyo, Japan

Received 6/5/06; revised 12/26/06; accepted 1/3/07.

Grant support: A grant for optimization of new anticancer drugs from the Health and Labor Science Research Grants of Third Term Comprehensive Control Research for cancer from the Ministry of Health, Labor, and Welfare.

The costs of publication of this article were defrayed in part by the payment of page charges. This article must therefore be hereby marked *advertisement* in accordance with 18 U.S.C. Section 1734 solely to indicate this fact.

Requests for reprints: Masakazu Toi, Breast Group, Komagome Hospital, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center, 3-18-22 Honkomagome, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8677, Japan. Phone: 81-3-3823-2101. Fax: 81-3-3824-1552; E-mail: makt077@wa2.so-net.ne.jp.

© 2007 American Association for Cancer Research.
doi:10.1158/1078-0432.CCR-06-1335

FCGR3A-158V allele associated with strong IgG binding to the receptor and ADCC activation (19, 20). More recently, ADCC involvement in the clinical response was also suggested for trastuzumab therapy with methods seemingly more direct than FCGR3A genotyping. Gennari et al. (21) showed a significant correlation between clinical responses and ADCC-mediated killing by patients' peripheral blood mononuclear cells (PBMC). Furthermore, Arnould et al. (22) showed an increased infiltration of NK cells into tumor tissue of trastuzumab-responding patients. These reports support an *in vivo* role of ADCC in trastuzumab therapy and imply that ADCC enhancement could be a potential approach to improve its efficacy.

We and others reported that removal of fucose from antibody oligosaccharides attached to Asn²⁹⁷ of the heavy chain (defucosylation) significantly enhanced ADCC compared with that of conventional antibody (23–27). Thus, this modulation of antibody could be one of the most powerful approaches to improve efficacy in antibody therapy. One possible problem is that all these studies used PBMCs from normal healthy donors as effector cells. It is unclear whether this activity is also functioning for PBMCs from cancer patients whose immune system could be impaired either by the therapeutic agent used or by the immunosuppressing activity of tumor cells.

In this study, using PBMCs from breast cancer patients as effector cells, we evaluated ADCC of a defucosylated trastuzumab compared with commercial trastuzumab, which contained highly fucosylated oligosaccharides. In addition, relationships between ADCC and various clinical backgrounds of the patients were also analyzed.

Materials and Methods

Blood samples. From April to October 2005, blood samples were randomly collected from both breast cancer patients ($n = 20$) who underwent various types of treatment, including surgery, chemotherapy, radiotherapy, hormonal therapy, and antibody treatment trastuzumab, and healthy volunteers ($n = 10$) registered at Breast Group, Komagome Hospital, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center (Tokyo, Japan). The numbers of patients composing each classification are shown in Table 1. The protocol of this study was approved by Institutional Review Board. All patients and healthy volunteers signed written informed consent statements before samples were taken and analyzed.

Cell lines. Human breast adenocarcinoma cell lines MCF-7 and SK-BR-3 were purchased from the American Type Culture Collection (Manassas, VA).

Anti-HER2 humanized antibodies. Trastuzumab (Herceptin) IgG1/ κ -type anti-HER2 humanized antibody was purchased from Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. (Tokyo, Japan). For the generation of the nonfucosylated version of trastuzumab, the cDNA sequences of the VL and VH region were designed as the same with that of trastuzumab (2) and constructed by PCR-based method. The expression plasmid was constructed using humanized IgG1 expression plasmid pKANTX93 (28) by joining the VL and VH cDNAs with human κ and $\gamma 1$ constant region cDNAs, respectively. The expression vector was then introduced into α -1,6 fucosyltransferase gene knockout Chinese hamster ovary cells (29) via electroporation, and transfectant clones were selected in medium lacking hypoxanthine and thymidine as described previously (29). High-producing clones were selected by comparing IgG amounts in culture supernatants using an IgG-detecting ELISA method (28).

Table 1. Patients' characteristics

Patients' characteristics	
Age (median), y	37-73 (55)
Total no. patients	20
HER2 status	
IHC 3+	4
IHC 0, 1+	14
Unknown	2
Hormone receptor status	
ER ⁺ and/or PgR ⁺	12
Disease progression status	
Recurrence	12
Primary	8
Metastatic site	
Lung	5
Liver	3
Bone	6
Lymph nodes	2
Brain	1
Soft tissue	2
Treatment status	
Chemotherapy	
EC, AC	2
FEC	2
Paclitaxel	5
Docetaxel	2
MMC + MTX	1
Capecitabine	2
Hormonal therapy	
Tamoxifen	3
Aromatase inhibitor	4
Medroxyprogesterone	1
Trastuzumab	2

Abbreviations: IHC, immunohistochemistry; ER, estrogen receptor; PgR, progesterone receptor; EC, epirubicin + cyclophosphamide; AC, doxorubicin + cyclophosphamide; FEC, 5-FU + epirubicin + cyclophosphamide; MMC, mitomycin C; MTX, methotrexate.

Antibody was then purified from supernatant of confluent transfectant clone cultured in Excell 301 Medium (JRH Biosciences, Lenexa, KS) using protein A-Sepharose (Millipore, Billerica, MS).

Oligosaccharide analysis of anti-HER2 humanized antibodies. N-linked oligosaccharides were released by digestion of the antibodies with N-glycosidase F (Takara, Shiga, Japan). The released carbohydrates were analyzed by matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry with positive ion mode as described previously (30).

Analysis of HER2 expression in breast tumor cell lines. Expression of cell surface HER2 molecules was determined by flow cytometry. Tumor cells (2×10^6) were stained with 10 μ g/mL trastuzumab for 1 h on ice in the presence of 250 μ g/mL human IgG (Welfide, Osaka, Japan) as blocking reagent. FITC-conjugated anti-human IgG (H+L; R&D Systems, Minneapolis, MN) was used as the secondary reagent. The stained cells were analyzed using an EPICS XL-MCL flow cytometer (Beckman Coulter, Tokyo, Japan).

ADCC assay. Cytotoxicity was determined by the lactate dehydrogenase release assay as described previously (29), using human PBMCs as effector cells and either MCF-7 cells or SK-BR-3 cells as target cells at an E:T ratio of 15:1. Briefly, target cells (1×10^4) and effector cells (1.5×10^5) were distributed into 96-well U-bottomed plates and incubated with serial dilutions of antibodies for 4 h at 37°C. PBMCs were purified from peripheral blood using Lymphoprep (Axis-Shield, Dundee, United Kingdom). The supernatant lactate dehydrogenase activity was measured using a nonradioactive cytotoxicity assay kit (Promega, Madison, WI). Percentage cytotoxicity was calculated

according to the formula: cytotoxicity (%) = $100 \times (E - S_E - S_T) / (M - S_E)$, where E is the experimental release, S_E is the spontaneous release of effector cells, S_T is the spontaneous release of target cells, and M is the maximum release of target cells lysed with 9% Triton X-100. ADCC was calculated according to the formula: ADCC (%) = cytotoxicity (%) - antigen-independent cellular cytotoxicity (AICC; %), where AICC is the nonspecific cytotoxicity in the absence of antibody. In some experiments, ADCC was normalized to the number of NK cells (10^4 cells) by the following equation: ADCC/ 10^4 NK (%) = ADCC (%) $\times 10^4$ / [E:T ratio \times target cell number in an experimental well (10^4) \times NK percentage in PBMC].

Fc γ receptor IIIa-158F/V genotyping. Genotyping of the Fc γ receptor IIIa (FCGR3A)-158V/F polymorphism was done by PCR-based allele-specific restriction analysis using genomic DNA prepared from aliquots of peripheral blood as described previously (19).

Quantitation of effector cell proportions in PBMC. Quantitation of the NK cells in PBMCs were determined by flow cytometric analysis as follows: PBMCs (1×10^6) were incubated on ice for 30 min with both FITC-labeled anti-CD3 antibody and PE-labeled anti-CD56 antibody (Beckman Coulter) in the presence of 3.8 mg/mL human IgG as blocking reagent. After incubation, cells were washed twice with PBS and analyzed using FACSCalibur flow cytometer (Beckton Dickinson, Mountain View, CA). The CD56⁺CD3⁻ cells were defined as NK cells.

Statistical analysis. Data comparing differences between two groups and three groups were assessed using unpaired Student's *t* test and two-way ANOVA, respectively. Multivariate analysis of patient clinicopathologic factors affecting the ADCC activity was done using a stepwise linear regression model. Differences were considered significant when $P < 0.05$. Statistical analysis was conducted using the StatView 5.0 for Windows program.

Results

Generation and characterization of humanized anti-HER2 antibodies. A fucose-negative variant of trastuzumab was produced with α -1,6 fucosyltransferase gene (*FUT8*)-knockout Chinese hamster ovary cells (*FUT8*^{-/-}; Chinese hamster ovary cells) transfected with the expression plasmid encoding heavy and light chain sequences identical to those of trastuzumab (2). The antibody purified from the culture supernatant, designated dFu- α -HER2, has an identical amino acid sequence to commercially available trastuzumab. Consequently, the two antibodies showed similar binding activities to the surface of HER2⁺ tumor cell lines confirmed by flow cytometry (data not shown).

Oligosaccharide analysis revealed that Asn²⁹⁷-linked oligosaccharides of dFu- α -HER2 were of a complex-biantennary type and completely defucosylated (100% nonfucosylated), whereas a large fraction of oligosaccharides of trastuzumab were fucosylated (90.0% fucosylated).

FCGR3A genotyping of the patients. It has been known that FCGR3A gene allelic polymorphism correlates with ADCC intensity, with higher activity for individuals having FCGR3A-158V allele via strong binding of this variant on NK cells to the antibody Fc region (19, 20, 27). Hence, FCGR3A-158F/158V genotyping was conducted for the 20 patients recruited in this study. The number of patients with F/F genotype was 11, 7 patients had F/V genotype, and 2 patients had V/V genotype. The allelic frequency calculated was 0.725 for FCGR3A-158F allele and 0.275 for FCGR3A-158V allele. The distribution observed was similar to that in previous reports of the Japanese population (allelic frequency of FCGR3A-158F was 0.72-0.74; refs. 31, 32). The distribution of FCGR3A genotype among various subgroups based on clinical backgrounds is shown in Fig. 1. The chemotherapy cohort ($n = 14$) included 12 patients with recurrent disease and their profile was composed of six F/F, four F/V, and two V/V genotypes of FCGR3A gene. The remaining two patients, without recurrent tumor, underwent neoadjuvant chemotherapy and were shown to possess the F/V genotype. The nonchemotherapy cohort ($n = 6$) included four patients that had received hormonal therapy all having F/F genotype and two patients (one F/F and one F/V) that had undergone trastuzumab monotherapy.

Enhanced cytotoxicity of fucose-negative variant of trastuzumab mediated by patient's PBMCs. We compared the cytotoxic activities mediated by either commercial trastuzumab or its fucose-negative counterpart, using PBMCs derived from the 20 cancer patients as effector cells (Fig. 1). Two breast cancer cell lines were chosen as the target cells: MCF-7 with low HER2 expression ($\sim 2 \times 10^4$ molecules per cell; ref. 33) and SK-BR-3 with high HER2 expression ($\sim 1 \times 10^6$ molecules per cell; Fig. 2A; ref. 33). Cytotoxicity was measured by adding effector cells, target cells (E:T ratio, 15:1), and either anti-HER2 antibody at various concentrations or medium alone. AICC is mainly triggered by interaction of NK receptors expressed on NK cells and MHC-like ligands on tumor cells (34, 35). AICC is experimentally determined as percentage tumor lysis in the presence of tumor cells and PBMCs (without antibody). ADCC

Disease status	Recurrent				Primary	
	12				NAC*	Adjuvant
Therapeutic type						
	Chemotherapy**				Others	
	14				Hormone	Trast***
FCGR3A genotype	FF	FV	VV	FV	FF	FV
	6	4	2	2	5	1

Fig. 1. Diagram of distribution of FCGR3A genotypes among patients. Distributions of disease status, therapeutic type, and FCGR3A genotype among the 20 patients recruited in this study. These classifications correspond vertically with dashed lines, for example, 14 patients undergoing chemotherapy include 12 patients with recurrent disease composed of six F/F, four F/V, and two V/V genotypes of FCGR3A gene. Numerals indicate number of patients in each group. *, neoadjuvant chemotherapy; **, including combination with hormone therapy (four recurrent patients); and ***, trastuzumab monotherapy.

was calculated by subtracting AICC from cytotoxicity in the presence of antibody. Tumor lysis was calculated by a lactate dehydrogenase release method (29). As shown in Fig. 2B, augmentation of ADCC by fucose-negative antibody (dFu- α HER2) was detected in 18 patients for MCF-7 and in all patients for SK-BR-3 at the concentration of 1 ng/mL as representative data. Overall, the use of fucose-negative antibody showed significant enhancement of cytotoxicity in most of the cancer patients tested. This was seen previously using healthy donors (23–27). In both breast cancer group and healthy donors, augmentation of ADCC by dFu- α HER2 was more pronounced against MCF-7 target cells than against SK-BR-3 target cells. In this regard, the fucose-negative antibody always exhibited enhanced ADCC on MCF-7 at all concentrations; however, enhancement of ADCC with the fucose-negative antibody on SK-BR-3 was evident at the lower concentrations, but not at the higher levels of antibody tested (Fig. 2C).

Comparison of antibody-independent and antibody-dependent cytotoxicity according to various characteristics and backgrounds of the patients. Unlike healthy blood donors, the immune effector cells might be augmented or inhibited by the various types of therapy. Therefore, we reanalyzed the data obtained above to investigate whether various variables (normal or patient, type of therapy, NK percentage in PBMCs, recurrence or primary, HER2 index of the primary tumor tissues, FCGR3A genotype, and age) affect the ADCC of each cohort. The results of ADCC and AICC in each cohort are summarized in Table 2. Values of ADCC at the concentration of 1 ng/mL of either fucose variant antibodies were chosen as representative data. Fourteen patients who had undergone chemotherapy (including 4 patients of combination with hormone

therapy) showed lower AICC in MCF-7 as target cells and ADCC (for both two fucose variants) in SK-BR-3 as target cells than those in 6 patients who had received other types of therapy (4 for hormone therapy and 2 for trastuzumab monotherapy). These data suggested that the type of treatment might modulate cytotoxic activity, including AICC and ADCC. NK cells are thought to be principle mediators in ADCC; thus, activity or the number of NK cells and FCGR3A genotype on the cells possibly affect ADCC activity (27). Multivariate stepwise linear regression analyses showed that ADCC activity significantly depended on the NK percentage in PBMCs, which also significantly depended on the therapy type, such as hormonal treatment or chemotherapy (Table 3).

To provide additional evidence of the effect of treatment type on ADCC, we further compared 10 patients who received chemotherapeutic agent alone and 4 patients who received hormonal treatment alone, each extracted from chemotherapy cohort and other therapy cohort, respectively. Consequently, ADCCs of chemotherapy alone cohort were significantly lower than those of hormone therapy cohort and normal cohort, indicating that the type of therapeutic agent could be an important factor that affects ADCC (Fig. 3). Interestingly, the degree of ADCC enhancement by fucose removal in this case seemed to compensate for the ADCC impairment by chemotherapy; percentage ADCC with dFu- α HER2 by PBMCs of chemotherapy alone was comparable with that with trastuzumab by PBMCs of hormone therapy for SK-BR-3 targets ($35 \pm 12\%$ and $38 \pm 16\%$, respectively) or even higher for MCF-7 targets ($16 \pm 11\%$ and $6.8 \pm 5.2\%$, respectively; Table 2).

Inconsistent with earlier reports using healthy PBMC donors (23–27), no apparent difference on ADCC was found in any

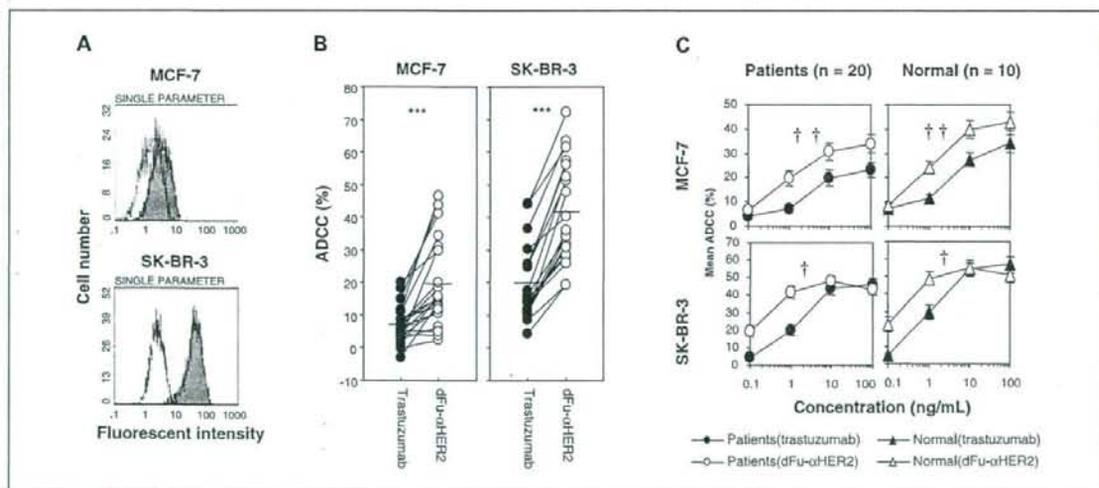


Fig. 2. ADCC of anti-HER2 antibodies against breast cancer cell lines mediated by PBMCs from patients. **A**, HER2 expression in MCF-7 cells (top) and SK-BR-3 cells (bottom) as shown by trastuzumab binding using flow cytometer. **B**, ADCC of trastuzumab and dFu- α HER2 (1 ng/mL each) in the presence of patient PBMCs as effector cells determined by 4-h lactate dehydrogenase release assay. Target cell lines used are shown above each panel. The plots of the same donor are connected with solid lines. **C**, mean ADCC of patients ($n = 20$; left) and that of healthy normal donors ($n = 10$; right). Target cell lines used (left). ***, $P < 0.0001$, statistically significant differences between ADCC of the two antibodies, as determined by two-tailed paired t test (**B** and **C**). †, $P < 0.001$; ††, $P < 0.0001$, the enhancement of cytotoxicity found by two-way ANOVA (**C**).

Table 2. Percentage of NK cells and cytotoxicity separated by various clinical variables

Index	Cohort	n	NK%	% Cytotoxicity (target: MCF-7)			% Cytotoxicity (target: SK-BR-3)		
				AICC	ADCC(+fuc) ^a	ADCC(-fuc) ^b	AICC	ADCC(+fuc) ^a	ADCC(-fuc) ^b
Status	Patient	20	11 ± 7.4 ^c	7.0 ± 15	7.1 ± 5.9 ^c	20 ± 14 ^c	3.2 ± 8.3 ^c	21 ± 14 ^c	43 ± 18 ^c
	Normal	10	13 ± 4.8	5.5 ± 14	12 ± 4.6	24 ± 8.0	4.4 ± 8.9	30 ± 12	49 ± 22
Therapy type ^d	Chemotherapy	14	9.0 ± 6.2 ^c	-1.0 ± 7.1 ^l	6.5 ± 5.8 ^c	17 ± 11 ^c	1.0 ± 7.9 ^c	16 ± 10 ^g	36 ± 12 ^g
	Others	6	15 ± 8.8	25 ± 13	8.4 ± 6.3	26 ± 17	8.2 ± 7.4	32 ± 16	58 ± 20
Chemo or hormone ^e	Chemo alone	10	8.0 ± 4.3 ^f	-3.4 ± 4.7 ^l	6.4 ± 4.6 ^c	16 ± 11 ^c	-1.8 ± 5.3 ^c	15 ± 11 ^g	35 ± 12 ^g
	Hormone alone	4	18 ± 9.5	23 ± 16	6.8 ± 5.2	27 ± 16	11 ± 3.7	38 ± 16	68 ± 14
Disease status ^h	Primary	8	13 ± 9.0 ^f	18 ± 17 ^g	7.4 ± 5.7 ^c	22 ± 17 ^c	5.0 ± 8.7 ^c	26 ± 17 ^c	50 ± 23 ^c
	Recurrent	12	10 ± 6.3	-0.2 ± 7.6	6.8 ± 6.2	19 ± 23	0.9 ± 8.2	17 ± 11	38 ± 12
HER2 index ⁱ **	Negative (0 or 1+)	14	10 ± 7.3 ^f	3.2 ± 14 ^l	6.9 ± 5.8 ^c	19 ± 13 ^c	1.5 ± 7.3 ^c	21 ± 16 ^c	43 ± 19 ^c
	Positive (3+)	4	15 ± 7.6	19 ± 12	7.6 ± 7.2	23 ± 16	6.4 ± 12	19 ± 5.8	43 ± 15
FCGR3A genotype ^j	F/F	11	12 ± 7.8 ^f	13 ± 16 ^l	5.0 ± 4.5 ^c	17 ± 13 ^c	5.6 ± 8.7 ^c	22 ± 17 ^c	47 ± 21 ^c
	V/V + F/V	9	10 ± 7.1	-0.2 ± 9.4	10 ± 6.5	23 ± 14	0.2 ± 7.1	20 ± 12	39 ± 14
Age ^k	Under 55	10	11 ± 6.6 ^f	1.3 ± 11 ^l	9.2 ± 7.1 ^c	23 ± 13 ^c	3.7 ± 10 ^c	24 ± 18 ^c	45 ± 20 ^c
	Over 55	10	11 ± 8.4	13 ± 17	4.9 ± 3.5	16 ± 14	2.6 ± 6.0	19 ± 10	41 ± 17

NOTE: Percentage ADCC was calculated by subtracting AICC from experimental cytotoxicity in the presence of antibody.

Abbreviation: fuc, fucose.

^aPercentage ADCC of 1 ng/mL trastuzumab.

^bPercentage ADCC of 1 ng/mL dFu-aHER2.

^cNot significant.

^dIndexes for patients.

^e*P* < 0.001 (two-tailed unpaired *t* test).

^f*P* < 0.05.

^g*P* < 0.01.

^hDetermined by immunohistochemistry.

genotypes of *FCGR3A* in the current study. Heterogeneous background of the patients might mask the potential effect of *FCGR3A* genotype on ADCC; for example, 158Val carriers (F/V or V/V) associated with the strong ADCC induction were apparently biased toward chemotherapy cohort, which was shown to be associated with weak ADCC in this study, although it is not clear whether this deflection was related or

not. Age of the patients and HER2 expression in primary tumor tissues determined by immunohistochemistry did not affect NK percentage, AICC, and ADCC.

Type of therapeutic agents might affect NK cell number in PBMCs and thus affects ADCC. The type of therapeutic agent seemed to have influence on NK cell number and ADCC. To understand whether the change in NK cell number was the

Table 3. Multivariate analysis revealed the factor affecting ADCC activity

(A) Stepwise linear regression to ADCC					
Step	Variable added	Coefficient	SE	F	Adjusted R ²
1	Fucose (+ = 1; - = 0)	-16.2	3.52	21.3	0.227
2	NK%	1.07	0.20	27.7	0.445
3	Target cell (MCF-7 = 1; SK-BR-3 = 0)	-16.0	2.27	49.8	0.679
(B) Stepwise linear regression to NK%					
Step	Variable added	Coefficient	SE	F	Adjusted R ²
1	Hormone alone (yes = 1; others = 0)	13.1	1.73	57.4	0.443
2	HER2 index (positive = 1; negative = 0)	8.51	1.24	46.9	0.633
3	Therapy type (chemotherapy = 1; others = 0)	10.9	1.69	41.1	0.787

NOTE: A: *N* = 70, forward selection method, critical *F* = 4.0. Other variables considered: therapy type (chemotherapy = 1; others = 0), chemo alone (yes = 1; others = 0), hormone alone (yes = 1; others = 0), disease status (recurrent = 1; primary = 0), HER2 index (positive = 1; negative = 0), *FCGR3A* genotype (V/V+F/V = 1; FF = 0), and age. B: *N* = 72, forward selection method, critical *F* = 4.0. Other variables considered: Chemo alone (yes = 1; others = 0), disease status (recurrent = 1; primary = 0), *FCGR3A* genotype (V/V+F/V = 1; FF = 0), age, fucose (+ = 1; - = 0), and target cell (MCF-7 = 1; SK-BR-3 = 0).

major cause of modulation of cytotoxicity by therapeutic agents, we first analyzed the relationships between NK percentage in PBMC and AICC or ADCC for all patients (Fig. 4A). Although the relationship between AICC and NK percentage was unclear with no significant correlation for MCF-7 target and weak correlation for SK-BR-3 target ($P < 0.05$), ADCC mediated by the two antibodies was strongly correlated with NK percentage for both targets, suggesting that the change in NK cell number by therapeutic agents might be one of factors in the modulation of ADCC.

To further confirm this hypothesis, ADCC values were recalculated by normalizing to a fixed number of NK cells (10^4 cells). No significant difference on ADCC between chemotherapy alone and hormonal therapy alone groups (especially for SK-BR-3 target) was found after the normalization (Fig. 4B). This may support the hypothesis that the major cause of the impaired ADCC in chemotherapy cohort was the reduced number of NK cells.

Discussion

The current study indicates that enhancement of ADCC by fucose removal from the structure of antibody molecules is shown using PBMCs from both healthy donors and cancer patients. Importantly, the defucosylated anti-HER2 antibody required roughly 10-fold less amount of antibody to achieve the comparable ADCC mediated by trastuzumab, as estimated from mean percentage cytotoxicity of all 20 patients (Fig. 2C). In particular, the difference in the efficacy was

more pronounced for MCF-7 cells with less HER2 expression, with higher maximal (saturating) cytotoxicity for defucosylated antibody. Although the experimental *in vitro* data on augmentation of ADCC with fucose-negative trastuzumab may have no relevance in clinical setting, these data suggest that fucose-negative version of trastuzumab might show better clinical outcome in HER2-overexpressing breast cancer patients.

The second interesting finding is that the type of therapeutic agent might modulate ADCC. Patients who received chemotherapy alone ($n = 10$) showed reduced NK cell number and this might consequently have impaired AICC and ADCC. Fucose removal from trastuzumab could compensate for this ADCC impairment by elevating ADCC of chemotherapy cohort to the similar or higher level compared with that of hormonal therapy cohort. Enhancement of ADCC by fucose removal from the antibody structure may have some clinical importance because trastuzumab therapy is universally used in combination with chemotherapy and has been shown to exert clinical benefit (4–8).

Using two target cell lines, it was shown that ADCC of patients or healthy donors consistently showed higher level against the HER2-overexpressing SK-BR-3 cells than for MCF-7 cells, which express less HER2. Interestingly, ADCC activity in MCF-7 treated with dFu- α HER2 was comparable with that in SK-BR-3 treated with conventional trastuzumab, and this tendency was seen for any grouping of the patients as shown in Table 2. It is surprising because the difference in HER2 expression between both targets has been estimated to be two orders of magnitude ($\sim 2 \times 10^4$ and $\sim 1 \times 10^6$ molecules per cell for MCF-7 and SK-BR-3, respectively; ref. 33). These data might suggest that dFu- α HER2 could overcome heterogeneous efficacy of antibody therapy for breast cancer depending on HER2 expression level, although it is unclear whether the antigen expression level is the sole factor that determines ADCC, and the use of target cell lines of different origins may not be an adequate system to investigate the quantitative relationships between antigen expression and ADCC (36). The reduction of antigen amount necessary for ADCC induction by fucose removal can be analyzed more quantitatively by using experimental target cell clones with different expression levels of exogenously transfected antigen (36).

As for effect of FCGR3A genotype on ADCC, in contrast to previous reports, in this study, variant of FCGR3A on PBMC did not affect ADCC activity. This could be explained by unexpected distribution of V carrier that is apparently biased toward chemotherapy that would decrease ADCC activity. Supporting this, after being normalized to NK cell number, ADCC showed a tendency of V carrier > F/F (data not shown) that is consistent with the fact that the presence of V allele is associated with higher ADCC (19, 20).

In conclusion, removal of a fucose from the antibody structure enhanced ADCC activity *in vitro* against two breast cancer cell lines with different HER2 expression levels as target cells. This may result in an improvement in the clinical effectiveness for therapeutic antibodies, although other effector functions of antibodies, such as complement-mediated cytotoxicity and apoptosis induction, should be taken into account to fully predict the clinical benefits. It is also suggested that nonfucosylated antibodies are more potent in ADCC compared

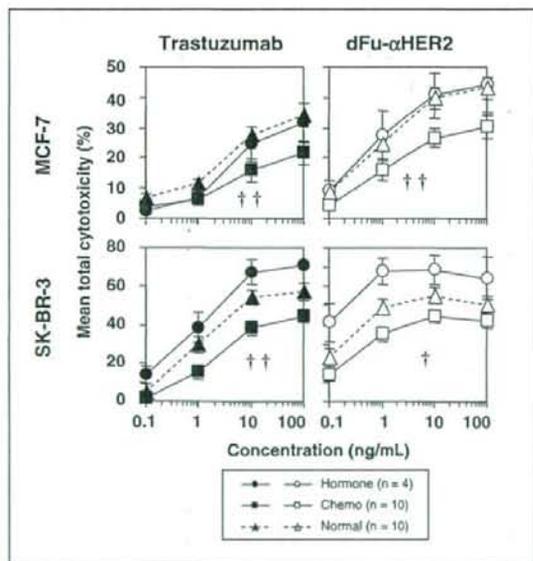


Fig. 3. Cytotoxicity according to the therapeutic types. Mean value of the ADCC of patients receiving hormone agent alone (*Hormone*), patients receiving chemotherapeutic agent alone (*Chemo*), and healthy normal donors (*Normal*) are separately plotted. Anti-HER2 antibodies and target cell lines used are shown above and left side of each panel, respectively. †, $P < 0.01$; ††, $P < 0.001$, statistically significant differences of ADCC versus chemotherapy cohort found by two-way ANOVA.

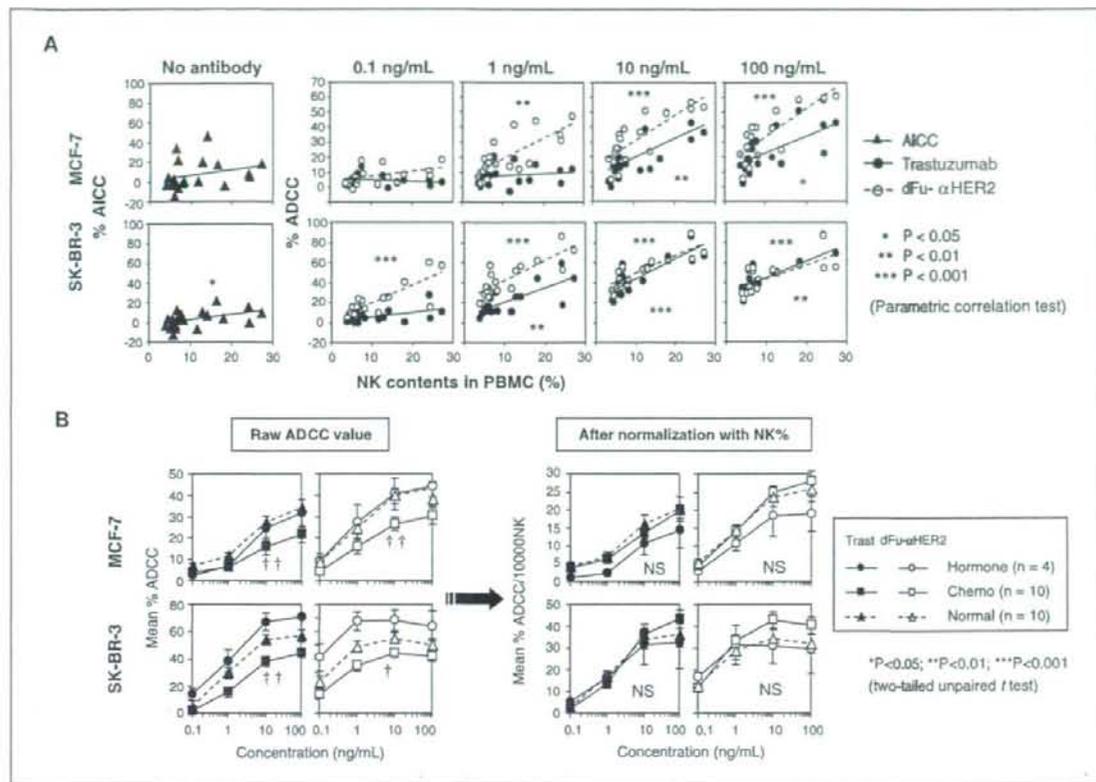


Fig. 4. Analyses on the effect of NK cell content on cytotoxicity. **A**, correlation between cytotoxicity and the percentage of NK cells in PBMCs. Cytotoxicity of all 20 patients recruited in the present study in the absence (AICC; left) or presence of antibodies (ADCC; right) and the regression lines. Concentrations of each antibody and target cell lines used are shown above and left side of each panel, respectively. *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$, statistically significant correlations, as determined by parametric correlation test. **B**, ADCC normalized to a fixed number (10^4) of NK cells. Mean values of ADCC of each cohort (left) were recalculated to normalize the individual heterogeneity of NK cell content (right). Differences of cytotoxicity found by two-way ANOVA (left) are diminished after the normalization (right).

with conventional fucosylated antibodies; therefore, the less amount of antibody compared with conventional trastuzumab may be required for treatment. Future clinical studies should be investigated to address these questions.

Acknowledgments

We thank Dr. George Spitalny for helpful suggestions and critical reading of the manuscript.

References

- Hynes NE, Stern DF. The biology of erbB-2/neu/HER-2 and its role in cancer. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1198:165-84.
- Carter P, Presta L, Gorman CM, et al. Humanization of an anti-p185HER2 antibody for human cancer therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:4285-9.
- Vogel CL, Cobleigh MA, Tripathy D, et al. Efficacy and safety of trastuzumab as a single agent in first-line treatment of HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:719-26.
- Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92.
- Marty M, Cognetti F, Maraninchi D, et al. Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol* 2005;23:4265-74.
- Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
- Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1659-72.
- Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:3676-85.
- Pauletti G, Dandekar S, Rong H, et al. Assessment of methods for tissue-based detection of the HER-2/neu alteration in human breast cancer: a direct comparison of fluorescence *in situ* hybridization and immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2000;18:3651-64.
- Molina MA, Codony-Servat J, Albanell J, Rojo F, Arribas J, Baselga J. Trastuzumab (Herceptin), a humanized anti-Her2 receptor monoclonal antibody, inhibits basal and activated Her2 ectodomain cleavage in breast cancer cells. *Cancer Res* 2001;61: 4744-9.
- Le XF, Claret FX, Lammayot A, et al. The role of cyclin-dependent kinase inhibitor p27Kip1 in anti-HER2 antibody-induced G₁ cell cycle arrest and tumour growth inhibition. *J Biol Chem* 2003;278: 23441-50.
- Jackson JG, St Clair P, Sliwkowski MX, Brattain MG. Blockade of epidermal growth factor- or heregulin-dependent ErbB2 activation with the anti-ErbB2 monoclonal antibody 2C4 has divergent downstream

- signaling and growth effects. *Cancer Res* 2004;64:2601–9.
13. Yakes FM, Chiratanalab W, Ritter CA, King W, Seelig S, Arteaga CL. Herceptin-induced inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase and Akt is required for antibody-mediated effects on p27, cyclin D1, and anti-tumor action. *Cancer Res* 2002;62:4132–41.
 14. Mohsin SK, Weiss HL, Gutierrez MC, et al. Neoadjuvant trastuzumab induces apoptosis in primary breast cancers. *J Clin Oncol* 2005;23:2460–8.
 15. Lewis GD, Figari I, Fendly B, et al. Differential responses of human tumor cell lines to anti-p185HER2 monoclonal antibodies. *Cancer Immunol Immunother* 1993;37:255–63.
 16. Leget GA, Czuczman MS. Use of rituximab, the new FDA-approved antibody. *Curr Opin Oncol* 1998;10:548–51.
 17. Gopal AK, Press OW. Clinical applications of anti-CD20 antibodies. *J Lab Clin Med* 1999;134:445–50.
 18. Smith MR. Rituximab (monoclonal anti-CD20 antibody): mechanisms of action and resistance. *Oncogene* 2003;22:7359–68.
 19. Koene HR, Kleijer M, Algra J, von Roos D, dem Born AE, de Haas M. FcγRIIIa-158V/F polymorphism influences the binding of IgG by natural killer cell FcγRIIIa, independently of the FcγRIIIa-48L/R/H phenotype. *Blood* 1997;90:1109–14.
 20. Wu J, Edberg JC, Redecha PB, et al. A novel polymorphism of FcγRIIIa (CD16) alters receptor function and predisposes to autoimmune disease. *J Clin Invest* 1997;100:1059–70.
 21. Gennari R, Menard S, Fagnoni F, et al. Pilot study of the mechanism of action of preoperative trastuzumab in patients with primary operable breast tumours overexpressing HER2. *Clin Cancer Res* 2004;10:5650–5.
 22. Arnould L, Gelly M, Penault-Llorca F, et al. Trastuzumab-based treatment of HER2-positive breast cancer: an antibody-dependent cellular cytotoxicity mechanism? *Br J Cancer* 2006;94:259–67.
 23. Shields RL, Lai J, Keck R, et al. Lack of fucose on human IgG1 N-linked oligosaccharide improves binding to human FcγRIII and antibody-dependent cellular toxicity. *J Biol Chem* 2002;277:26733–40.
 24. Shinkawa T, Nakamura K, Yamane N, et al. The absence of fucose but not the presence of galactose or bisecting N-acetylglucosamine of human IgG1 complex-type oligosaccharides shows the critical role of enhancing antibody-dependent cellular cytotoxicity. *J Biol Chem* 2003;278:3466–73.
 25. Niwa R, Shoji-Hosaka E, Sakurada M, et al. Defucosylated anti-CC chemokine receptor 4 IgG1 with enhanced antibody-dependent cellular cytotoxicity shows potent therapeutic activity to T cell leukemia and lymphoma. *Cancer Res* 2004;64:2127–33.
 26. Okazaki A, Shoji-Hosaka E, Nakamura K, et al. Fucose depletion from human IgG1 oligosaccharide enhances binding enthalpy and association rate between IgG1 and FcγRIIIa. *J Mol Biol* 2004;336:1239–49.
 27. Niwa R, Hatanaka S, Shoji-Hosaka E, et al. Enhancement of the antibody-dependent cellular cytotoxicity of low-fucose IgG1 is independent of FcγRIIIa functional polymorphism. *Clin Cancer Res* 2004;10:6248–55.
 28. Nakamura K, Tanaka Y, Fujino I, Hirayama N, Shitara K, Hansai N. Dissection and optimization of immune effector functions of humanized anti-ganglioside GM2 monoclonal antibody. *Mol Immunol* 2000;37:1035–46.
 29. Yamane-Ohtsuki N, Kinoshita S, Inoue-Urakubo M, et al. Establishment of FUT8 knock-out CHO cells; an ideal host cell line for producing completely defucosylated antibodies with enhanced ADCC. *Biotechnol Bioeng* 2004;87:614–22.
 30. Kanda Y, Yamane-Ohtsuki N, Sakai N, et al. Comparison of cell lines for stable production of fucose-negative antibodies with enhanced ADCC. *Biotechnol Bioeng* 2006;94:680–8.
 31. Leppers-van de Straat FGJ, van der Pol WL, Jansen MD, et al. A novel PCR-based method for direct Fcγ receptor IIIa (CD16) allotyping. *J Immunol Methods* 2000;242:127–32.
 32. Kobayashi T, Sugita N, van der Pol WL, et al. The Fcγ receptor genotype as a risk factor for generalized early-onset periodontitis in Japanese patients. *J Periodontol* 2000;71:1425–32.
 33. Prang N, Preitner S, Brischwein K, et al. Cellular and complement-dependent cytotoxicity of Ep-CAM-specific monoclonal antibody MT201 against breast cancer cell lines. *Br J Cancer* 2005;92:342–9.
 34. Moretta A, Bottino C, Vitale M, et al. Activating receptors and coreceptors involved in human natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Annu Rev Immunol* 2001;19:197–223.
 35. Moretta A, Bottino C, Mingari MC, Biassoni R, Moretta L. What is a natural killer cell? *Nat Immunol* 2002;3:6–8.
 36. Niwa R, Sakurada M, Kobayashi Y, et al. Enhanced natural killer cell binding and activation by low-fucose IgG1 antibody results in potent antibody-dependent cellular cytotoxicity induction at lower antigen density. *Clin Cancer Res* 2005;11:2327–36.

乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服の費用効果分析

○近藤 正英^{1,2}, 星 淑希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, 京都大学医学部付属病院 外科 (乳腺外科)⁴

【目的】乳癌の高リスク者によるホルモン療法剤タモキシフェン(TAM)の予防内服が発生率を低下させると複数の臨床試験で示され、欧米では予防内服が臨床で行われていた。またラロキシフェン(RAL)の有効性も臨床試験で示された。我が国の癌医療を巡っては欧米で利用可能な選択剤を時期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・公衆衛生制度のもとでは薬物内服による癌予防を行うことはできない。予防内服という選択剤の導入を考えるには効率性を検討することも重要であると考えられる。本研究はTAMおよびRAL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】NSABP P-1 study (J Natl Cancer Inst. 2005; 97(22):1652-62.) および NSABP P-2 study (JAMA. 2006; 295(23):2727-41.)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調査報告や人口動態統計のデータを組み合わせて、ホルモン療法剤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、高リスクグループごとに余命延長と費用対効果を検討した。【結果】1)ゲイルモデルによる5年間2.01-3.0%の高リスク者が、35歳より5年間予防内服した場合、余命延長と増分費用対効果(ICER: Cost per YOLS)は、TAMで0.3日、3.341万円、RALで11.0日、403万円。50歳より内服した場合は、TAMで-1.0日、劣位、RALで7.7日、936万円。60歳より内服した場合は、TAMで-2.7日、劣位、RALで4.3日、2,309万円。2)同様に、3.01-5.0%の高リスク者が、35歳より内服した場合、余命延長とICERは、TAMで-2.9日、劣位、RALで7.8日、758万円。50歳より内服した場合は、TAMで-3.4日、劣位、RALで5.3日、1,519万円。60歳より内服した場合は、TAMで-4.2日、劣位、RALで2.8日、3,645万円。3)5.0%以上の高リスク者が、35歳より内服した場合、余命延長とICERは、TAMで32.8日、優位、RALで43.7日、優位。50歳より内服した場合は、TAMで22.8日、優位、RALで31.7日、優位。60歳より内服した場合は、TAMで12.5日、242万円、RALで19.7日、348万円であった。

【考察】ゲイルモデルによる5.0%以上の高リスク者では、TAMおよびRALの両剤で予防内服が開始年齢にかかわらず費用対効果に優れており、両剤の比較では、効用はRALの方が優れているが費用対効果はTAMの方が優れていると示唆された。さらに、RALでは2.01-3.0%の高リスク者でも35歳より内服した場合に費用対効果に優れていることが示唆された。

C型肝炎感染が成人血液透析患者の予後に与える影響についての検討

○大澤 正樹¹, 加藤 香濃², 板井 一好³, 丹野 高三⁴, 小野田 敏行⁵, 坂田 清美⁶, 岡山 明⁷岩手医科大学 医学部 衛生学公衆衛生学講座¹, 岩手医科大学 医学部 泌尿器科講座², 国立循環器病センター 透析診療科³

【目的】透析患者は輸血や観血の手技などにより、C型肝炎感染のリスクが高いことが示されている。しかし、C型肝炎感染が、透析患者の予後に影響しているかについては、多数例の透析患者を対象とした前向き研究によって解明はされていない。本研究では、C型肝炎抗体陽性者の死亡率が陰性者と比較して高いかを検討した。【方法】対象は平成15年当時岩手県北部地域に在住していた成人血液透析患者1,506名中、同意の得られた1,214名(81%)である。患者診療録を閲覧し、C型肝炎抗体陽性の有無を調査した。毎年透析施設を直轄訪問して全ての透析患者診療記録を閲覧して、生存・死亡の確認を行った。過去2年間の透析患者で、転院先病院での詳細情報を入手していない69名を除いた、1145名で Kaplan-Meier 法 (KM法) による死亡率の比較と Cox 比例ハザード法 (Cox法) を用いた多変量調整死亡率の比較を行った。調整死亡率の説明変数としては、年齢、心臓血管既往、脳卒中既往、悪性新生物疾患の既往、糖尿病合併、脂質異常症合併、男性、血圧高値 (収縮期血圧>168mmHg、血圧4分位の最高位グループ)、血圧低値 (収縮期血圧<140mmHg、血圧4分位の最低位グループ)を用いた。【結果】2年間の透析患者 (透析施設合計2215人年、平均透析期間2.5年) で1145名中189名の死亡を確認した。C型肝炎抗体陽性者123名中27名が死亡し、陰性者1022名中162名が死亡していた。KM法による死亡率の比較ではC型肝炎抗体陽性者の死亡率が高い傾向にあった (Log rank test, $p=0.06$)。Cox法による死亡へ影響する多変量調整ハザード比をみると、C型肝炎抗体陽性のハザード比は1.77 (95%信頼区間: 1.17-2.68, $p=0.007$) でC型肝炎感染は有意に死亡率に独立して影響していた。【結論】透析患者のC型肝炎感染は、年齢、合併疾患などの影響を調整しても独立して死亡のリスクを高めていた。

H pylori 非感染者における胃癌リスクの推定

○林 櫻松, 菊地 正悟

愛知医科大学 医学部 公衆衛生学

【目的】H pylori 感染が胃癌リスクを高めることは明らかになっている。胃癌の検診を効率的に実施するために、H pylori 非感染者 (never infected individuals) の胃癌リスクを明らかにする必要があると思われる。しかし、H pylori 非感染者における胃癌リスクについての報告は少なく、不明な点が多いのが現状である。そこで、既存データに基づいて0-70歳の間にH pylori 感染者と非感染者が胃癌にかかる確率を推定した。【方法】0-70歳の間にH pylori 感染者と非感染者が胃癌にかかる確率を推定するためには、以下のデータを用いた。(1)文献検索から得られた非感染者に対する感染者の胃癌罹患リスク (オッズ比=20)。(2)1998年の10歳階級別人口と胃癌罹患数。(3)一般健康人を対象とした10歳階級別H pylori 感染率。【成績】全体的に、1998年におけるH pylori 感染者の胃癌罹患率 (人口10万人対) は男で148.9、女で65.1であったのに対し、H pylori 非感染者の胃癌罹患率は男で7.4、女で3.3であった。男では、10歳階級別非感染者の胃癌罹患率 (人口10万人対) は、20-29歳で0.2、30-39歳で1.1、40-49歳で4.1、50-59歳で8.7、60-69歳で17.8であった。一方女では、10歳階級別非感染者の胃癌罹患率は、20-29歳で0.2、30-39歳で1.0、40-49歳で2.9、50-59歳で3.2、60-69歳で6.7であった。これらのデータから、0-70歳の間にH pylori 感染者と非感染者が胃癌にかかる確率が男でそれぞれ16分の1と320分の1、女で35分の1と700分の1と推定した。【結論】既存データによる推定では、0-70歳の間にH pylori 非感染者の胃癌にかかる確率は男で320分の1、女で700分の1と非常に低いことが分かった。Cost-benefitという観点からも胃癌検診の対象者からH pylori 非感染者を除外していいと考えられる。

「膵がん」と膵がん患者家族歴との関連

○谷内 佳代, 田中 政宏, 田中 英夫

大阪府立成人病センター 調査部

【目的】膵がん患者は、膵がんの家族歴を持つ者の割合が高いと海外で報告されているが、東洋人では明らかでない。そこで、日本人においては同様の傾向が見られるかどうか、当センターにおける入院患者を対象に膵がん患者の家族歴について解析を行った。【対象・方法】当センターでは、2004年4月より初入院患者を対象として「健康と生活習慣調査」を実施している。入院申し込み時点で配布した自己アンケートを入院時に回収し、記載不十分や内容不明な点は看護師による聞き取り調査を行っている。2004年4月以降に入院し、2006年12月までに退院した初入院患者の中で、「健康と生活習慣調査票」に回答した、4,038人のうち、35歳から69歳の2,885人を対象とした。退院時の主病名から、対象を(1)膵がん(80人)、(2)その他のがん(1,132人)、(3)良性腫瘍(296人)、(4)その他の病気(377人)の4疾患に分類した。(1)を症例、(2)-(4)をそれぞれ対照として、膵がんの症例対照研究を行い、多重ロジスティック回帰分析により調整オッズ比を算出した。【結果】症例群の平均年齢は60.5歳、対照群の平均年齢は、その他のがん57.5歳、良性腫瘍53.2歳、その他の病気57.4歳であった。男女比は、症例群で6:4、対照群でも同様の傾向にあったが、良性腫瘍のみ4:6で逆転していた。喫煙率は、症例群で35.0%、対照群ではそれぞれ31.0%、24.8%、27.0%であった。膵がんの家族歴を有する者の割合は、症例群で10.0%、対照群でそれぞれ2.5%、2.0%、3.5%であった。性、年齢、糖尿病の既往歴、喫煙歴を補正して、膵がん患者が膵がんの家族歴を有する確率が他疾患の患者と比べてどのくらい高いかを、調整オッズ比を計算すると、その他のがんでは4.73倍(2.10-10.51)、良性腫瘍では6.25倍(1.80-21.65)、その他の疾患では3.78倍(1.45-9.81)といずれも有意に高くなった。同様に膵がんの家族歴のオッズ比をみると、その他のがん0.98倍(0.53-1.81)、良性腫瘍1.22倍(0.58-2.57)、その他の病気0.92倍(0.47-1.82)であり、膵がんの家族歴を持つものの特異的に多いことがわかった。【考察】日本人においても膵がん患者は膵がんの家族歴を持つ者の割合が高いことが示唆された。今後、膵がん検診の対象者の絞り込みなどに使えるかを検討を重ねたい。

I帯における睡眠に関する実態調査 第1報 一性・年齢からみた傾向

○伊藤 香世子, 浅野 祐子, 糸嶺 一郎, 川野 道宏, 中村 麻紀, 黒木 淳子, 市村 久美子, 堀内 ふき
茨城県立医科大学 保健医療学 看護学科

【目的・方法】I帯内在住の成・老年期の人の睡眠の実態を明らかにするこ

JAPANESE JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

日本公衆衛生雑誌

第55巻・第10号 特別附録 平成20年10月

第67回日本公衆衛生学会総会抄録集

福 岡

日本公衛誌
Jpn J Public Health

日本公衆衛生学会

Japanese Society of Public Health

10

特別附録

乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服のバジェット・インパクト

○近藤 正英¹⁾、星 淑玲¹⁾、戸井 雅和²⁾

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⁾、京都大学付属病院 外科 (乳癌外科)³⁾

【目的】我々は、乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服の費用効果分析を行い、異型過形成及び上皮内小葉癌の既往者では、予防内服は費用節約的あるいは費用対効果に優れるという結果を示し、閉経前ではタモキシフェン、閉経後ではラロキシフェンの使用が資源の効率的な使用につながる可能性があることを発表してきた(第65、66回日本公衆衛生学会総会及び論文投稿中)。本研究では、この経済モデルを用いて予防内服がわが国で導入された場合のバジェット・インパクトを推定する。【方法】乳がん検診等における異型過形成と上皮内小葉癌の全国年間発見数および予防内服率を経済モデルに当てはめる。【結果】異型過形成の全国年間発見数は、マンモグラフィ検診受診者数270万人(平成18年度地域保健・老人保健事業報告及び2006年人間ドックの現況)、要精検率5%(日本対がん協会)、異型過形成診断率6%(日本放射線技術学会東北部会誌2003 12:65-7)ただしこれは石灰化によるものに関するデータであり要精検のうち石灰化は25%(日本乳癌検診学会誌1997 6(1):43-50)を鑑みると、約2千-8千例。上皮内小葉癌は、年間乳がん罹患数4万(がんの統計'07)、上皮内小葉癌診断率0.3%(全国乳がん患者登録調査報告-確定版-第34号)から、約120例。症例の年齢分布を40歳まで8%、40歳から55歳で閉経前26%、40歳から55歳で閉経後10%、55歳以上は56%(全国乳がん患者登録調査報告-確定版-第34号)。予防内服率を43%(日本医事新報1998No.3865:43-7)。直接医療費の70%をバジェット・インパクトとすると、1年目0.7~2.6億円、2年目0.9~3.3億円、3年目1.0~3.9億円、4年目1.2~4.3億円、5年目1.3~4.8億円、6年目1.2~4.5億円、7年目1.1~4.0億円、8年目0.9~3.4億円、9年目0.8~2.8億円、10年目0.7~2.4億円、11年目0.5~1.9億円、12年目0.4~1.4億円、13年目-2.7~-10.3億円、14年目-8.0~-30.3億円、15年目-9.7~-36.7億円と推定された。【考察】バジェット・インパクトは予防内服薬の費用が前面に出る数年間は増えるが、13年目以降には減となる。累積でも14年目以降には減になる。乳癌罹患率とマンモグラフィ検診の普及を考慮に入れると推計値は過小になっている可能性がある。乳癌高リスク者によるホルモン療法剤予防内服は医療費適正化にも寄与できることが示唆され、わが国での臨床試験の実施が期待される。

Economic evaluation of 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay in lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer in Japan

Masahide Kondo · Shu Ling Hoshi ·
Hiroshi Ishiguro · Hiroshi Yoshibayashi ·
Masakazu Toi

Received: 27 November 2007 / Accepted: 27 November 2007 / Published online: 13 December 2007
© Springer Science+Business Media, LLC. 2007

Abstract The 21-gene reverse transcriptase-polymerase chain reaction assay with a patented algorithm is validated as a good predictor of prognosis and potential benefit from adjuvant chemotherapy for lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer, while its high cost raises concern about how to finance it. Cost-effectiveness analysis comparing prevalent National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline/St Gallen recommendation-guided treatment with the assay-guided treatment is carried out with budget impact estimation in the context of Japan's health care system. Incremental cost-effectiveness ratios are estimated as 2,997,495 ¥/QALY (26,065 US\$/QALY) in the comparison between NCCN guided-treatment vs. the assay-guided treatment, and as 1,239,055 ¥/QALY (10,774 US\$/QALY) in the comparison between St Gallen

guided-treatment vs. the assay-guided treatment. Budget impact is estimated as ¥2,638 million (US\$23 million) to ¥3,225 million (US\$28 million) per year. The routine use of the assay is indicated as cost-effective. And the budget impact could be judged as within fundable level.

Keywords Breast cancer · Budget impact · Cost-effectiveness · Gene diagnosis · 21-gene signature · Tailor-made medicine

Introduction

In recent years, the medical profession as well as the general public have become to have high hopes for the future of "tailor-made medicine", which means individualised treatment according to each patient's pathology, especially using gene diagnoses or biomarkers [1]. And this is the case with cancer care in Japan, as well [2].

Regarding breast cancer care, the role of adjuvant chemotherapy for lymph-node-negative, estrogen-receptor-positive, early-stage breast cancer (LN-, ER+, ESBC) in order to prevent or delay distant recurrence after primary surgery has been debated [3–6], while the use of hormonal therapy with tamoxifen or aromatase inhibitors in those cases is established by several large randomised clinical trials [7, 8]. Efforts to aggregate available evidences have been made in order to best guide the clinical decision of whether to add chemotherapy or not, which result in the development of consensus guidelines, such as National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guideline [9, 10] or St Gallen recommendation [5]. These guidelines evaluate patient's risk of recurrence based on factors such as age, tumour size and histology, and then suggest the indication for adjuvant chemotherapy to higher risk patients

M. Kondo (✉)
Department of Health Care Policy and Management, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Tennoudai, Tsukuba, Ibaraki 305-8577, Japan
e-mail: mkondo@md.tsukuba.ac.jp

M. Kondo
Clinical Research Division, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Disease Center, Komagome Hospital, Tokyo, Japan

S. L. Hoshi
Doctoral Program in Human-Care Sciences, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Tsukuba, Ibaraki, Japan

H. Ishiguro
Department of Translational Clinical Oncology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan

H. Yoshibayashi · M. Toi
Department of Surgery, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, Japan