

(原 著)

## 乳癌における抗HER2薬と医療経済

山口 由美 植嶋 千尋 多田陽一郎 高屋 誠吾  
山代 豊 柴田 俊輔 石黒 稔 西土井英昭

鳥取赤十字病院 外科

**Key words** : HER2陽性乳癌, 分子標的薬, 費用対効果

### はじめに

乳癌患者の治療成績は向上してきているが、その中でもHER2タンパク陽性乳癌の治療成績の改善は著しい<sup>1)</sup>。これは抗HER2薬という分子標的薬の開発と臨床への導入による効果であると考えられる。しかし、一方で分子標的薬の薬価は一般的に高価であり、効果と副作用のバランスのみならず、費用対効果、即ち抗がん剤から得られる延命効果と経済的負担とのバランスを考えることも必要である。今回、当院で経験したHER2陽性乳癌患者を対象として、分子標的薬の効果を医療経済の点から検討し、報告する。

### 背景

本邦における抗HER2薬は2001年にトラスツズマブ(ハーセプチン®)が発売され、当初、HER2陽性進行再発乳癌のみに適応であった。しかし、2007年より術後補助療法に使用可能となり、現在のガイドラインではHER2陽性原発乳癌に対する術後化学療法とトラスツズマブ1年間の投与は強く推奨されている<sup>2)</sup>。その後2009年にラパチニブ(タイケルブ®)が発売となり、2013年にペルツズマブ(パージェタ®)、2014年にトラスツズマブエムタンシン(以下T-DM1)(カドサイラ®)が発売となっている。それぞれの薬価は体重50kgの人が3週1回トラスツズマブの投与を受けると1回につき112,220円、ラパチニブの場合、1か月(30日)で250,050円、ペルツズマブ3週に1回の投与で238,491円、T-DM1は3週に1回投与で470,216円となる。トラスツズマブ以外の薬剤は、現在、進行再発乳癌のみに適応となっている。

### 対象と方法

2000年以降、HER2陽性乳癌と診断され、2016年3月までにトラスツズマブの術後補助療法を終了した患者84症例を対象とした。84例中、初診時すでにStageIVであった症例が5例、術後補助療法でトラスツズマブを使用した症例が37例、術後補助療法にトラスツズマブを使用しなかった症例が42例であった(図1)。これらの患者を対象に、トラスツズマブの薬価を計算し、再発予防、術後生存期間に関する費用対効果を検討した。また、再発時期と再発後生存期間に関しても検討を加えた。トラスツズマブ予防投与の生存への影響はCox比例ハザードモデルを用いて解析し、生存曲線はKaplan-Meierで求め、Logrank testで検定を行い $p < 0.05$ を有意差ありとした。

### 結 果

#### 1. 術後補助療法に用いたトラスツズマブの薬価

トラスツズマブを術後補助療法のため1年間使用した37症例のカルテより、トラスツズマブ使用量より薬価を計算したところ、1年間の費用は平均で2,065,974円であった。

#### 2. 術後補助療法の有無と無再発生存曲線(図2)

トラスツズマブによる術後補助療法施行群と非施行群で無再発生存期間の比較を行った。トラスツズマブを使用した患者では無再発生存期間は中央値に達していなかったが、使用していない患者では、術後2,016日で患者の約半数が再発しており、両群に有意差を認めた( $p = 0.01$ )。また、Cox比例ハザードモデルではトラスツズマブによる補助療法は再発リスクが0.323(95%信頼区

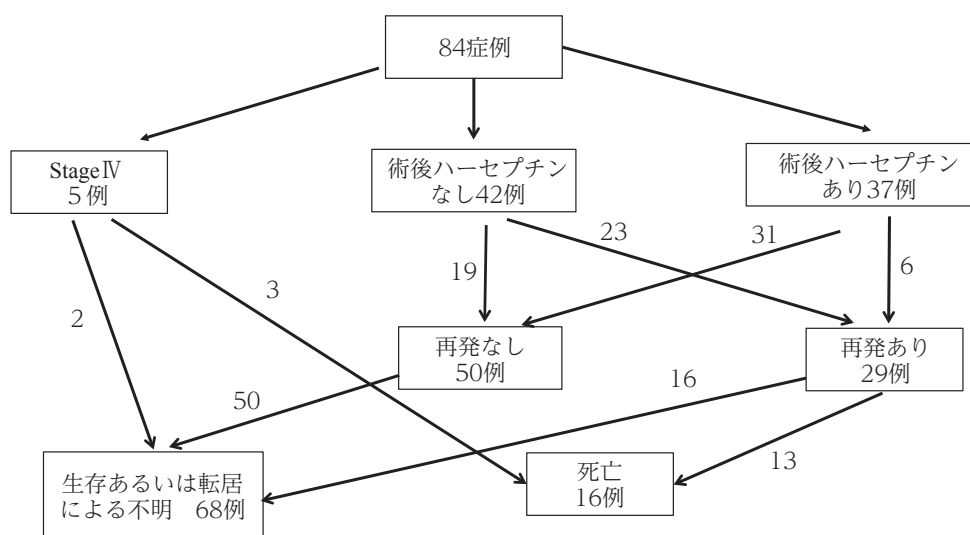


図1 対象症例の転帰

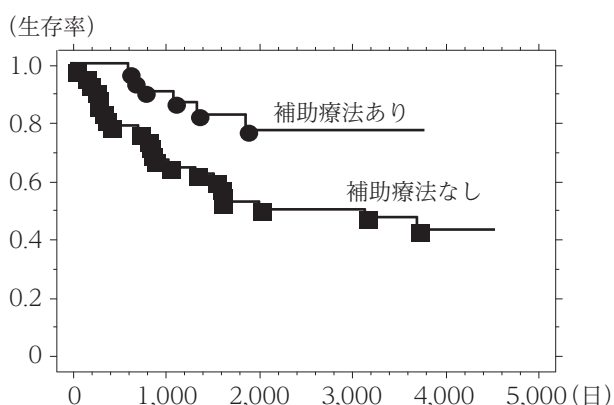


図2 トラスツズマブによる術後補助療法の有無と無再発生存曲線

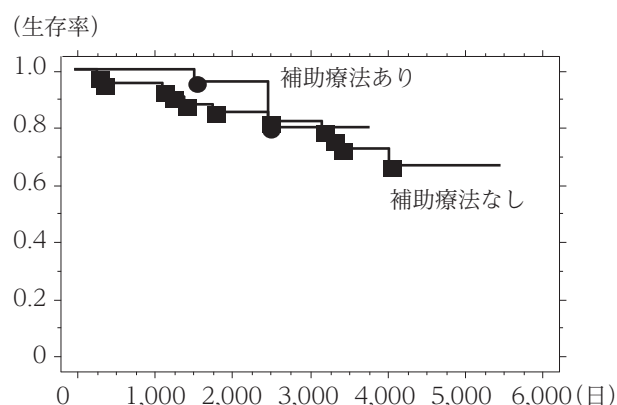


図3 トラスツズマブによる術後補助療法の有無と生存曲線

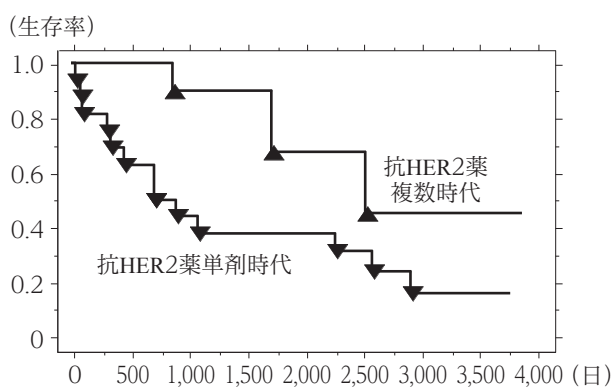


図4 HER2陽性乳癌の再発時期と再発後生存曲線

間 0.130~0.798) となり、約68%の再発risk減少となった。術後10年の無再発生存率は補助療法施行群で77.1%、非施行群で47.0%であった。

### 3. 術後補助療法の有無と術後生存曲線 (図3)

トラスツズマブによる術後補助療法施行群と非施行群で術後生存期間の比較を行った。術後補助療法施行群では術後5年生存率が95.8%、非施行群では82.9%であったが、両群に有意差は認めなかった。

### 4. 再発時期と再発後生存率 (図4)

トラスツズマブ単剤の時期に再発した患者群と複数の抗HER2薬の使用が可能な時期に再発した患者群との再発後生存期間を比較した。トラスツズマブ単剤時代の再発後生存期間中央値は702日、複数の抗HER2薬を使用できる時代の再発後生存期間中央値は2,521日で、複数の抗HER2薬を使用できる群で再発後生存期間が長い傾向であった ( $p < 0.1$ )。

## 考 察

日本の国民医療費は年々伸び続けており、平成25年度には40兆円を超えることが報告された<sup>3)</sup>。医療費の増加の原因としては主に、人口の高齢化と新規技術の登場と考えられている。一般的にがん治療における効果の指標は生存期間の延長であるが、医療経済を考慮した場合に用いられているのが質調整生存率 (quality adjusted life year: QALY) である。QALYは生存年数に健康状態評価で重みづけした指数で、健康状態評価値は

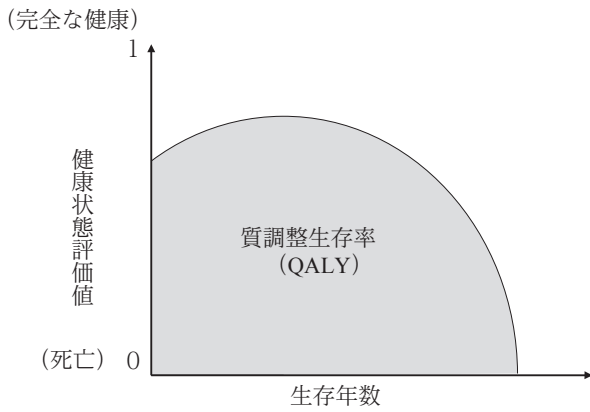


図5 質調整生存率 (QALY)  
文献4) より引用

死亡が0，健康が1とされている（図5）<sup>4)</sup>。従来の治療に新規薬剤を加えた場合に増分効果と増分費用の比率（Incremental Cost Effectiveness Ratio：ICER＝増分効果/増分費用）の閾値は英国のNICE（National Institute for Health and Clinical Excellence）では£20,000～30,000/QALY（約300～450万円/QALY），米国では\$50,000～100,000（約540～1,080万円/QALY）が望ましいとされているが，日本では明らかな合意がないのが現状である<sup>5)</sup>。

術後補助療法としてのトラスツズマブの費用対効果はHERA試験の結果では，260万円/1年延命とされている<sup>6)</sup>。

自験例では約206万円を要した術後補助療法施行群の方で無再発生存期間が有意に長いという結果であったが，全生存期間での有意差は認めなかった。全生存期間に有意差を認めなかったのは，再発後に使用できる抗HER2薬も複数あり，長期に病状の安定が得られる場合が多いことによると思われる。しかし，再発リスクを68%減少させることができ，海外での閾値から考えてもトラスツズマブは費用対効果にすぐれているものと評価できる。

再発時期と再発後生存期間との関係では複数の抗HER2薬が選択できる時期に再発した患者で生存期間が長い傾向にあった。進行再発乳癌に用いることができるラパチニブは10,000,000円～13,000,000円/QALY<sup>7)</sup>，ペルツズマブは\$713,200/QALY<sup>8)</sup>，T-DM1は€120,000/QALY以上<sup>9)</sup>と報告されている。即ち，トラスツズマブ以外の抗HER2薬は延命効果が証明されて

いるものの1年の健康寿命（1QALY）を伸ばすために10,000,000円以上の医療費を支払う必要があり，費用対効果の点ではトラスツズマブより劣っていると考えられる。

本邦ではがん治療の際の医療費，特に費用対効果に関して議論されることは少ない。しかし，増大する医療費の問題は大きな社会問題の一つであるともいえる。今後，薬物療法に費用対効果という視点を積極的に導入していくことも必要であると思われる。また，癌の早期発見によって医療費を減らすという点では，検診の受診率向上も課題の一つと考えられる。

## 文 献

- 1) Shigematu H. et al: Significant survival improvement of patients with recurrent breast cancer in the periods 2001–2008 vs.1992–2000. BMC cancer 11: 118, 2011.
- 2) 日本乳癌学会編：科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン1治療編. 51–54, 金原出版, 東京, 2015.
- 3) 厚生労働省：平成25年度国民医療費の概況  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/13/>
- 4) 福田 敬：乳がん分子標的薬剤の医療経済評価。Mebio 31: 58–61, 2014.
- 5) 田村研治：分子標的薬と医療経済。薬局 61: 274–280, 2010.
- 6) Shiroiwa T.et al: The model-based cost-effectiveness analysis of 1-year adjuvant trastuzumab treatment: based on 2-year follow up HERA trial data. Breast Cancer Res Treat 109: 559–566, 2008.
- 7) 稲毛俊介 他：がん治療と緩和ケア（4）分子標的治療薬の薬剤経済分析。日医大医会誌 8: 241–245, 2012.
- 8) Durkee B.Y. et al: Cost-effectiveness of pertuzumab in human epidermal growth factor receptor2-positive metastatic breast cancer. JCO 34: 902–909, 2016.
- 9) Miranda Romeo P. et al: Trastuzumab emtansine in locally advanced or metastatic HER2 positive breast cancer; GENESIS-SEFH drug evaluation report. Farm Hosp 39: 171–175, 2015.