トピックス ▶▶▶Ⅲ. がん薬物療法における費用対効果

がん薬物療法における費用対効果

要 旨

開発費の高騰化は、医薬品が高額となる主な理由となっている。日本では薬剤費が医療費全体に占める割合も大きくなり、社会保障の根幹を揺るがす可能性すら指摘されている。諸外国では高額な薬剤は保険承認されても償還されないために患者のもとに届かないという問題が生じている。医薬品の高額化は世界中の問題である。日本ではいかにして医薬品などのコストを削減しつつ、医療レベルを保ち、開発も促進できるかが課題である。

後藤 遼

〔日内会誌 106：1125～1131, 2017〕

Key words 抗癌薬, 費用対効果, 医療保険制度

はじめに

2016年は薬価を巡る話題が、医療ニュースを席巻した。C型肝炎の治療薬であるソバルディ[®]、ハーモニー[®]にはじまり、年末にはニボルマブの値下げが再三にわたり、一般紙を賑わせた。本稿では高額な医薬品の問題点、保険償還の在り方、海外の動向について概説する。

1. 日本の薬価制度

米国では薬価が市場価格などによって比較的自由に設定されるのに対し、日本では規定のルールによって国が公定価格を決める（図1）。類似薬のあるものは、新規性に応じて画期性、有用性、小児などの加算がされ、外国平均価格調整を経て、規格間調整が行われる。類似薬の

ないものは原価算定方式にて製造原価、営業利益などと外国平均価格調整を行って決定される。世間を賑わせたニボルマブは2014年に薬価が算定されたが、その100 mg規格の内訳は製品総原価459,778円、営業利益170,055円、流通経費45,953円、消費税54,063円であった。営業利益、流通経費、消費税は製造原価に対しての割合で決定される（ニボルマブは画期的新薬として営業利益率にも60%が加算され27.0%）。製造原価が薬価算定の肝心である。行政改革推進会議に提出された日本製薬工業協会の資料によれば、製造総原価のうち、研究開発費が30%、販売費・一般管理費が30%、そして製造原価が40%とされている。

注目すべきは研究開発費である。新薬が基礎研究から発売されるまでには9～17年にわたる研究が必要であり、1つの新薬を開発するため

国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院呼吸器内科

Recent advances in the treatment for lung cancer. Topics : III. Cost-effectiveness of medical oncology.

Yasushi Goto : Department of Thoracic Oncology, National Cancer Center Hospital, Japan.

図1 薬価制度（厚生労働省保険局医療課：平成28年度薬価制度改革についてより引用）

の費用は数百億円から1,000億円以上である。費用は年々上昇しており、9年ごとに倍増しているとも算出されている¹⁾。PD-1（programmed cell death 1）は1992年に発見され、ニボルマブの登場までに10年以上の開発の時間を要した。その間に、候補となったものの、世に出なかった薬剤もたくさんある。これらの費用を回収するために、高額となる薬価を算定することは、医薬品の開発を推進することにもつながる。医薬品産業の研究開発に対する投資は、他の産業と比べても圧倒的に高い。

それでも開発に費用がかかることは医薬品の専売特許ではない。医薬品が他の産業と大きく異なるのは、開発したもののうち、規制当局によって有効性が承認されたものだけを市場に出せることである。候補の化合物が新薬として世に出る成功確率は3万591分の1という難しさ（日本製薬工業協会：てきすとぶっく製薬産業2011）であり、このことが開発コストのさらなる上昇の原因である。有効かつ安全な薬剤のみ

を社会に提供するという規制が、医薬品が高額化する主因といえる²⁾。

2. 医療費・社会保障費

日本の医療費は増加の一途にある。厚生労働省の発表による2015年度の概算医療費は41.5兆円であり、13年連続で過去最高を更新している。伸び率3.8%（1.5兆円）は過去5年で最大であり、1.4%は薬剤費による。年金・介護を含めた社会保障費に至っては100兆円を超えている。2020年に予定されている東京オリンピックの予算が数兆円に及ぶというニュースからも、医療費の予算の規模がいかに大きいか分かる。

社会保障費のうち、保険料は約60兆円であり、国庫負担は30兆円、地方税負担は12兆円と公的資金が40%を占めている。医療費においても、「平成26年度 国民医療費の概況」（厚生労働省）によると、総額40.8兆円のうち、医療保険料19.9兆円、患者負担4.8兆円、公費15.8

EQ-5D-5L ver.1.0

各項目において、あなたの今日の健康状態を最もよく表している四角に1つに✓印をつけてください。

移動の程度	
歩き回るのに問題はない	☐
歩き回るのに少し問題がある	☐
歩き回るのに中程度の問題がある	☐
歩き回るのにかなり問題がある	☐
歩き回ることができない	☐
身の回りの管理	
自分で身体を洗ったり着替えるのに問題はない	☐
自分で身体を洗ったり着替えるのに少し問題がある	☐
自分で身体を洗ったり着替えるのに中程度の問題がある	☐
自分で身体を洗ったり着替えるのにかなり問題がある	☐
自分で身体を洗ったり着替えることができない	☐
ふだんの活動（例：仕事、勉強、家事、家族・余暇活動）	
ふだんの活動を行うのに問題はない	☐
ふだんの活動を行うのに少し問題がある	☐
ふだんの活動を行うのに中程度の問題がある	☐
ふだんの活動を行うのにかなり問題がある	☐
ふだんの活動を行うことができない	☐
痛み／不快感	
痛みや不快感はない	☐
少し痛みや不快感がある	☐
中程度の痛みや不快感がある	☐
かなりの痛みや不快感がある	☐
極度の痛みや不快感がある	☐
不安／ふさぎ込み	
不安でもふさぎ込んでいない	☐
少し不安あるいはふさぎ込んでいる	☐
中程度に不安あるいはふさぎ込んでいる	☐
かなり不安あるいはふさぎ込んでいる	☐
極度に不安あるいはふさぎ込んでいる	☐

ver.1.0

あなたの今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを数えてください。

このものさしには0から100までの目盛がふつてあります。

100はあなたの想像できる最も良い健康状態を、0はあなたの想像できる最も悪い健康状態を表しています。

今日の健康状態がどのくらい良いか悪いかを、このものさし上にX印をつけて表してください。

ものさし上にX印をつけたところの目盛を下の四角に記入してください。

あなたの今日の健康状態 =

想像できる最も良い健康状態

100

95

90

85

80

75

70

65

60

55

50

45

40

35

30

25

20

15

10

5

0

想像できる最も悪い健康状態

Japan (Japanese) © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

Japan (Japanese) © 2009 EuroQol Group. EQ-5D™ is a trade mark of the EuroQol Group

図2 EQ-5D-5L（日本語版）

兆円であり、公費の全体に占める割合は社会保障費全体とほぼ同じ40%である。一般会計の社会保障関係費は税収と公債金収入を財源としている。平成26年度の公債発行高は36兆円であり、これは医療費の総額とほぼ同じである。

社会保障の給付に公債金収入を使うのは将来世代への負担の先送りであり、根本的な問題である。肝要なのは消費者である国民が、この医療費を支払う価値があると判断しているかである。

3. 医療の価値と支払い意思額

医療の価値を評価する指標として、医療による寿命、健康寿命、QOL（quality of life）の改善がある。これらに優越をつけるのは難しく、相容れないこともあるであろう。がん領域では、多くの薬剤が寿命を延ばすことが証明されてお

り、臨床試験でも最もハードな生存期間がエンドポイントとされている。しかしながら、他疾患では必ずしも生存期間が適切なエンドポイントとはいえない。

質調整生存年（quality-adjusted life year：QALY）は生存期間と生活の質を評価する方法である。効用値は完全な健康を1、死亡を0とする。効用値を得るために、QOLを数値化する尺度としてEQ-5Dなどが頻用されている（図2）。調査票は5項目（移動の程度、身の回りの管理、ふだんの生活、痛み・不快感、不安・ふさぎ込み）からなる5段階選択式回答法とVAS（visual analogue scale）による健康状態の自己評価からなる。回答の組み合わせがスコア化（効用値）され、1が最上の健康状態、0が死の状態を表す。各疾患で開発されたQOLの調査と比べて、疾患横断的に評価できるというメリットがある。

1QALYあたりの支払い意思額について各国で研究されている。日本では2005年にアンケートが行われ、1QALYあたりの支払い意思額が635～670万円と試算された³⁾。このアンケートでは、治療法を「全て税金でまかなう」とされており、自己負担だった場合はもっと低いことが予想される。実際に2009年1月4日に日本経済新聞に掲載されたアンケート調査によれば、余命が1年と宣告され、健康な状態で余命を1年延ばすことに支払うことができる金額は、「支払わない」が32.8%、100万未満が24.3%、100～500万が27.2%で、500万以下で8割強を占めていた。

4. 医薬品の値段

ニボルマブは免疫チェックポイント阻害薬に分類される抗PD-1抗体である。PD-1は京都大学の本庶佑先生により1992年に発見された⁴⁾。抗体薬のニボルマブの固形腫瘍への効果が2010年に示され、日本が世界に先駆けて2014年に悪性黒色腫に対する治療薬として承認した。続いて、2015年に肺癌、2016年には腎癌、Hodgkinリンパ腫、2017年には頭頸部癌と適応を広げている。今後も他のがん種へと次々に対象を広げることが予想される。悪性黒色腫は希少がんに分類され、市場原理に任せると新規の薬剤が開発されにくい。世界的にも希少疾患に対しては、企業に開発のインセンティブが高まるように工夫をするという機運が高まっている。これらを受けてか、ニボルマブの悪性黒色腫に対する開発は世界、日本で高く評価された。

ニボルマブの薬価は2014年に決定されたが、年間の予測投与患者は470人と予定され、予測販売額は31億円であった。2016年には肺癌で承認され、予測投与患者が12,000人となり、用量は3 mg/kg (体重) 2週間ごとに増えたこともあり、2017年3月期の売上予想高は1,260億円(いずれも発売元の小野薬品工業の推測)と25

倍以上に膨れあがった。50 kgの患者が1年間投与すると薬価だけで3,000万円の費用がかかることがセンセーショナルに報道され、世間の注目を一挙に浴びることになり、2017年2月に異例の50%の値下げとなることが決定している。1年間のコストでみると、悪性黒色腫で承認されたときには1,300万円、肺癌では当初3,000万円、2月からは1,500万円となる。最近の肺癌診療で使われている薬剤の1カ月あたりの値段を図3に示す。近年発売された薬剤ではニボルマブ以外でも1カ月あたり100万円近いものばかりである。

世間では絶対額ばかりが注目されているが、ものの値段はその価値に応じて決まる。肺癌のニボルマブとドセタキセルを比較した第Ⅲ相試験は2つあり、いずれも約3カ月の生存期間の延長がみられた^{5,6)}。薬剤の価値を評価することの難しさは、この3カ月の延長が、投与された全患者に適応されるわけではないことである。簡略化のため、奏効した患者のみに効果があると仮定すると、ニボルマブの効果は投与を受けた患者の約20%にある。80%の患者は4回程度投与されて無効と判断されるが、これらの患者にも1人あたり300万円(2017年2月以後の薬価で概算、以下同じ)がかかることになる。有効であった20%の患者は効果の続く限り投与される。奏効した患者では1年以上投与されるので、1,500万円/年の費用がかかることになる。

科学的に薬剤の費用対効果を算出するには、いくつかのモデルに当てはめる。費用対効果は効果÷費用であるが、分析のためには従来の治療との比較をすることで、新治療が従来の治療と比べて追加で支払われる費用に対して効果がどれだけ増えるかを算出する。2剤の比較は増分費用効果比(incremental cost effectiveness ratio: ICER)が使われる。ICERは(新治療の効果－旧治療の効果)÷(新治療の費用－旧治療の費用)で算出される。効果をQALYで評価すれ

図3 日本の抗癌薬治療の薬価（1カ月あたり）

CDDP：シスプラチン，CBDCA：カルボプラチン，IRI：イリノテカン，GEM：ゲムシタビン，VNR：ビノレルビン，PTX：パクリタキセル，nabPTX：ナブパクリタキセル，PEM：ペメトレキセド，Bev：ベバシズマブ

ば、ICERは1QALYあたりに投資される費用と言い換えることができる。ニボルマブは、QOLのデータが出たばかりでQALYの計算などに必要なデータが不十分である。

現在の肺癌診療で最も効果が高い治療としてALK遺伝子転座に対するALK阻害薬がある。癌遺伝子として2007年に日本で発見され、MET阻害薬として開発されていたクリゾチニブが有効であったために、歴史的な速さで2012年に日本でも承認された。クリゾチニブの費用対効果費はカナダから報告されている。クリゾチニブの費用を81万/月、QALYはクリゾチニブ治療で0.681、抗癌薬（プラチナ併用ペメトレキセド）治療で0.302と設定すると、クリゾチニブの1QALYあたりの費用は1,340万円、ICERは2,155万円となる。QOLではなく、生存期間で計算してもICERは1,270万円である⁷⁾。これらは到底、日本人の支払い意思額に見合わない。細胞障害抗癌薬についても1QALYあたりのコスト

は高い。非扁平上皮肺癌の一次治療であるシスプラチン+ペメトレキセドのシスプラチン+ゲムシタビンと比較したICERは1,600万円である。1QALYあたりのコストはシスプラチン+ゲムシタビンが1,600万円、カルボプラチン+パクリタキセルが1,400万円、シスプラチン+ペメトレキセドが1,600万円、カルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブが2,100万円程度と計算されている（いずれも報告時の現地の薬剤費で算出）⁸⁾。

高額なのは肺癌の治療薬だけではない。進行期乳癌で無増悪生存期間を6カ月も延長し、生存期間は1.5年以上延ばすのではないかと推測されているペルツズマブのICERは8,738万円/QALYと算出されている⁹⁾。

5. 保険承認・償還と高額療養費制度

医薬品が高額化しているものの、患者にして

図4 高額療養費制度の概要

(厚生労働省保険局：高額療養費制度を利用される皆さまへ（平成27年1月）より）

みれば、命には千金の価値がある。有効な治療薬が使えないことは、患者、そして医療者にとって希望が断たれる思いであろう。2000年代に社会問題となったドラッグラグは、海外で承認されている薬剤が日本では使えないというものであった。しかし、外国と日本では承認の意味が大きく異なる。日本では承認と償還は時期のずれが多少あるものの、ほとんど同義である。しかしながら、海外では承認されても、保険償還されるとは限らない。例えば、ニボルマブは韓国、台湾、中国のいずれでも承認されているものの、保険償還されない。すなわち、医療機関での使用が許可されても、患者は全額自費でないと治療を受けることができないのである。日本が誇るべきは国民皆保険制度だけではなく、この承認と償還をセットにして包括的に薬剤を患者に届ける体制である。

したがって、医薬品の高額化をもって国民皆保険制度の危機であるとするのは正しくないであろう。イギリス、韓国、台湾といった国々では皆保険制度が施行されているが、医療行為を費用対効果で制限している。例えば、イギリスではALK阻害薬は何一つ償還されない。ペムブロリズマブの一次治療が償還される可能性が発表されたが、大幅に減額するという条件がつけられた。ペムブロリズマブの額は公表されていないが、悪性黒色腫に対するニボルマブは、日

本の改定前の20%の価格でも非小細胞肺癌の二次治療としては費用対効果が低いと償還に至っていない。

医療の自己負担は一般的には1～3割である。薬剤が高額化すれば、患者にとっては大きな負担となる。これを解消するために、日本では高額療養費制度がある（図4）。医療機関や薬局の窓口で支払った額が、月単位で一定額を超えた場合に、その超えた金額を支給する制度である。さらに「世帯合算」や「多数回該当」といった仕組みにより自己負担額が軽減されるようになっている。例えば、オプジーボ®を3カ月以上使った場合には、70歳以上で年収370万円以上などの窓口負担3割の場合は多数回該当になり、上限が44,400円（2017年8月からは57,600円）、中所得者（住民税の課税対象で年収370万円未満）は外来であれば12,000円（2017年8月からは14,000円）が上限となる。高額療養費の支給額は、2013年度には2.2兆円と10年間で約1.65倍に増えており、今後も増加の一途であろう。

高額療養費制度は患者負担の軽減には得策であるが、医療者と患者のモラルハザードが生じるリスクがある。医療費が一定額を超えれば、患者の支払い額は同じであり、医療費を抑制しようとする動機が生まれない。図3に示したように、細胞障害抗癌薬の費用はレジメンによっ

て大きく異なるが、患者の支払い額はほとんど同じである。新しい高価な薬剤には有害事象が少ない、奏効割合が高いなどのメリットはあるであろうが、それが支払うに値するかは現場では議論されない。

おわりに

がん薬物療法は副作用も少なく、かつ有効な薬剤が登場して確実に進歩している。その開発には多大な費用を要し、医薬品の高騰化の原因となっている。すでに先進国と称される諸外国においても、新規の抗癌薬が承認されても、保険償還されずに患者に届けることができないという問題が生じている。これからは無駄な医療を探したり、そのような医療を防ぐような科学

的なデータを臨床研究でつくっていく必要があるであろう。このような研究は、生存を延ばすわけでも、QOLを改善させるわけでもない。しかしながら、医療者が医療の必要性を常に吟味して、無駄を排除していく努力は続けなくてはならない。日本の社会保障は医薬品の制限で改善できるレベルにはないかもしれないが、現実の医療が後世に負担をかけていること、その改善の策は担い手である医療者にも委ねられていることを自覚する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：後藤 悌；研究費・助成金（アステラス製薬，アストラゼネカ，エーザイ，小野薬品工業，クインタイルズ・トランスナショナル・ジャパン，大鵬薬品工業，第一三共，中外製薬，日本イーライリリー，日本ベーリンガーインゲルハイム， Bristol・マイヤーズ，ヤクルト本社）

文献

- 1) Scannell JW, et al : Diagnosing the decline in pharmaceutical R&D efficiency. Nat Rev Drug Discov 11 : 191–200, 2012.
- 2) Butler D : Translational research : crossing the valley of death. Nature 453 : 840–842, 2008.
- 3) 大日康史：1QALY獲得に対する最大支払い意思額に関する研究。医療と社会 16 : 157–165, 2006.
- 4) Ishida Y, et al : Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J 11 : 3887–3895, 1992.
- 5) Borghaei H, et al : Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 373 : 1627–1639, 2015.
- 6) Brahmer J, et al : Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 373 : 123–135, 2015.
- 7) Djalalov S, et al : Cost effectiveness of EML4-ALK fusion testing and first-line crizotinib treatment for patients with advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 32 : 1012–1019, 2014.
- 8) Klein R, et al : Cost-effectiveness of pemetrexed plus cisplatin as first-line therapy for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer. J Thorac Oncol 4 : 1404–1414, 2009.
- 9) Durkee BY, et al : Cost-Effectiveness of Pertuzumab in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 34 : 902–909, 2016.