

沈みゆく船の上で

日本赤十字社医療センター化学療法科
国頭英夫

Disclaimer (お断り)

これから申し上げることは、国頭個人の見解であり、私がかつて所属した、もしくは現在所属している、いかなる団体のものを代表もしくは反映しているものでもありません。

Cost of New Cancer Treatments in Relation to their Effectiveness

Ian F Tannock MD, PhD, DSc
Daniel E. Bergsagel Professor of Medical Oncology,
Princess Margaret Hospital and University of Toronto

6/3/2012

ASCO



The Price Tag on Progress — Chemotherapy for Colorectal Cancer

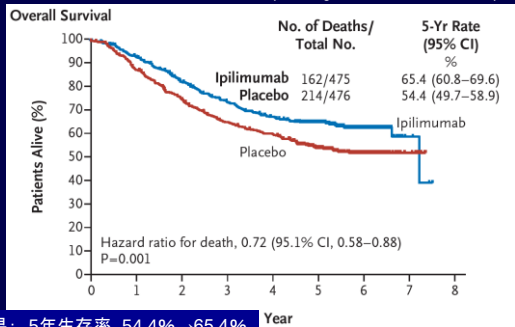
Deborah Schrag, M.D., M.P.H.

N ENGL J MED 371:4 www.n engl j med 2014; 371:4

Regimen	Drugs and Schedule of Administration	Drug Costs*
Regimens containing fluorouracil		
Mayo Clinic	Monthly bolus of fluorouracil plus leucovorin	63
Rowell Park	Weekly bolus of fluorouracil plus leucovorin	304
USFQ2	Biweekly fluorouracil plus leucovorin in a 48-hr infusion	263
Regimens containing irinotecan or oxaliplatin		
Irinotecan alone	Weekly bolus	6,487
IFL	Weekly bolus of fluorouracil plus irinotecan	9,539
FOLFIRI	IV5FU2 with biweekly irinotecan	9,383
FOLFOX	IV5FU2 with biweekly oxaliplatin	11,839
Regimens containing bevacizumab or cetuximab		
FOLFIRI with bevacizumab	FOLFIRI with fortnightly bevacizumab	21,399
FOLFOX with bevacizumab	FOLFOX with biweekly bevacizumab	21,033
Irinotecan with cetuximab	Weekly irinotecan plus cetuximab	30,790
FOLFIRI with cetuximab	FOLFIRI and weekly cetuximab	30,675

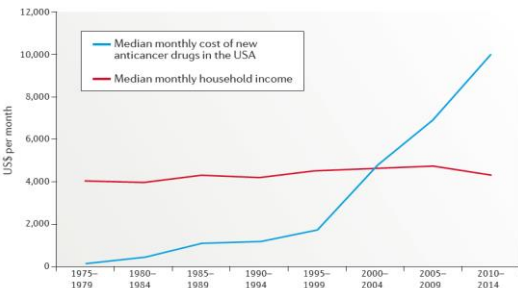
The near doubling of median survival has been accompanied by a 340-fold increase in drug costs

III期悪性黒色腫に対する術後免疫療法の効果 (New Engl J Med 2016; 375: 1845-55)



効果：5年生存率 54.4%→65.4%
治療期間：3年
トータルコスト：180万ドル

新薬の薬価



Prasad V, et al. Nat Rev Clin Oncol 2017; 14: 381-9

アメリカの現状

- ◆「いい医療」を受けようと思えば自分で民間の保険に入らねばならないが、医療費高騰のため保険料は急増
 - ・保険料と自己負担分で、通常の勤め人の収入の半分がもっていける
 - ・2028年には、この割合が「100%」になる
- ◆家族の一人が肺癌になると、5年間で7.7%(13家庭に1家庭)が破産する

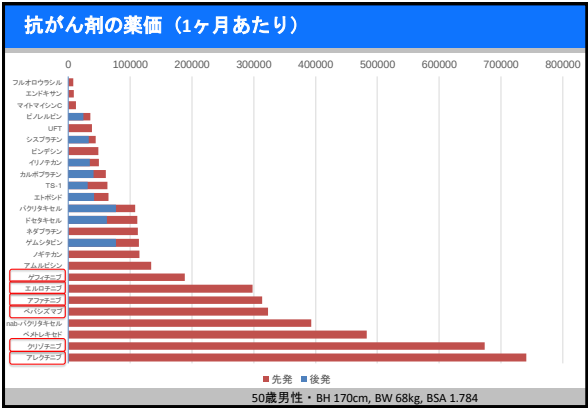
Highlights from the 2017 Trending Now in Cancer Care Survey

A joint survey of the Association of Community Cancer Centers (ACCC) and the Advisory Board Oncology Roundtable.
ACCC Members can access full survey results at: acc-cancer.org/trends
This resource is a benefit of membership

Top Threats to Future Cancer Program Growth

(Percentage of respondents that ranked threat in top 5)

- 68% Cost of drugs and/or new treatment modalities
- 47% Physician alignment around services and program goals
- 46% Changes in healthcare coverage
- 44% Cuts to fee-for-service reimbursement
- 43% Shifting reimbursement from fee for service to value-based care
- 35% Marketplace competition



医薬品の費用対効果

既存薬 (A) と新薬 (B) はどちらが効率的か？

条件：薬はどちらも 1 年間投与

年間費用は A薬：100万円／人
B薬：150万円／人

効果は5年後生存数

100人中 A薬：60人生存
B薬：80人生存

National Institute of Public Health, Japan

医薬品の費用対効果分析

既存薬(A)と新薬(B)はどちらが効率的か？

	費用	効果	費用効果比
A薬	1億円	／ 60人	= 167万円／Life Saved
B薬	1.5億円	／ 80人	= 188万円／Life Saved

・B薬はA薬よりも効率が低いので従来通りA薬を使う？

・B薬の効果が95人 (CE比=158万円/LS) だとしたらB薬を使う？

→医療としてはより効果の高い薬を求めるのは当然
重要なのは追加の5千万円を払う価値があるかどうか

National Institute of Public Health, Japan

CERとICER

A:対照薬、B:新薬

Cost Effectiveness Ratio (CER):費用効果比

$$= \frac{\text{費用(B)}}{\text{効果(B)}}$$

Incremental Cost Effectiveness Ratio (ICER):増分費用効果比

$$= \frac{\text{費用(B)} - \text{費用(A)}}{\text{効果(B)} - \text{効果(A)}}$$

National Institute of Public Health, Japan

医薬品の費用対効果分析

既存薬(A)と新薬(B)はどちらが効率的か？

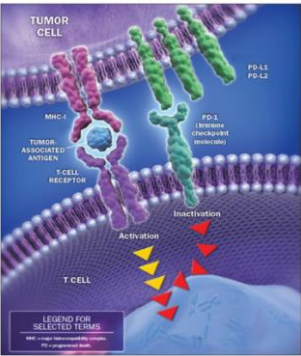
	費用	効果	費用効果比
A薬	1億円	／ 60人	= 167万円／Life Saved
B薬	1.5億円	／ 80人	= 188万円／Life Saved

増分費用効果比 = $\frac{1.5\text{億円} - 1\text{億円}}{80\text{人} - 60\text{人}}$ = 250万円／Life Saved

National Institute of Public Health, Japan

どのくらいまで払うのか？
Willingness to pay (WTP)

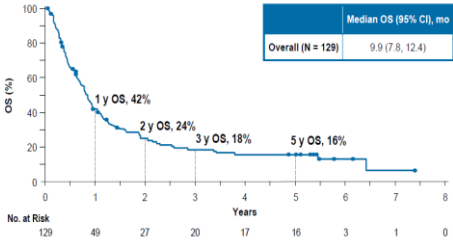
- 誰が決めるか？ 払う人
- 公的な支払いの基準として
 - ICER per QALYが
 - 従来のアメリカ: 一人1年5万ドル
 - 最近のアメリカ: 同10~20万ドル
 - イギリス: 同じく3~5万ポンド
- 日本: 議論もされてこなかった
 - 「人命は地球より重い」



PD-1抗体およびPD-L1抗体の作用機序

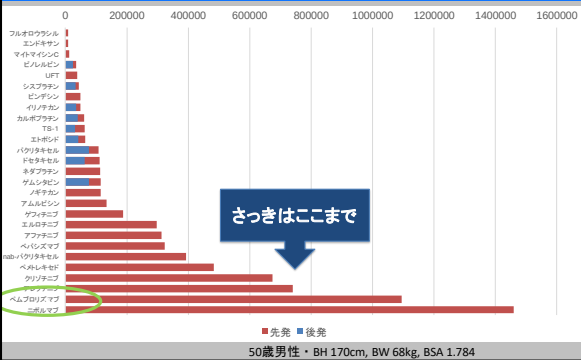
- 抗腫瘍活性をもつTリンパ球に表面にはPD-1分子が発現しており、これが腫瘍表面のPD-L1もしくはPD-L2と結びつくと、活性が落ちる。
- PD-1受容体などを抗体でブロックすることにより、このnegative signalingを遮断し、Tリンパ球の抗腫瘍活性を回復させる。

5-Year Estimates of OS*
CA209-003 5-Year Update: Phase 1 Nivolumab in Advanced NSCLC

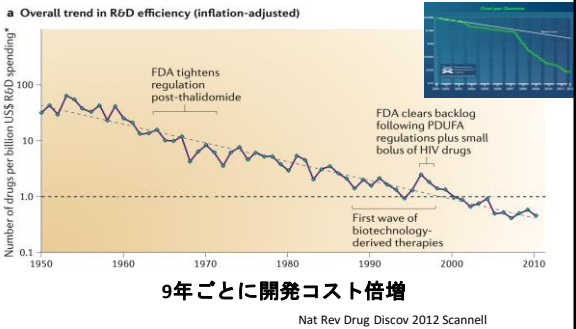


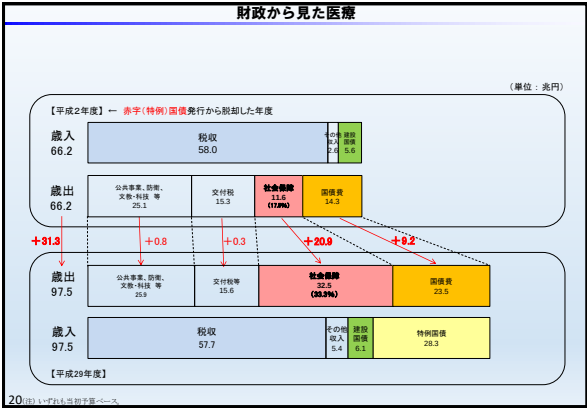
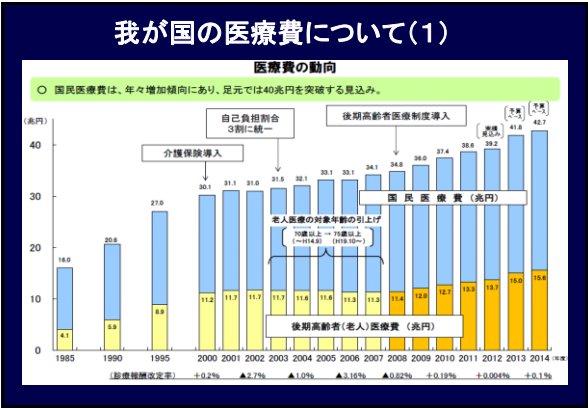
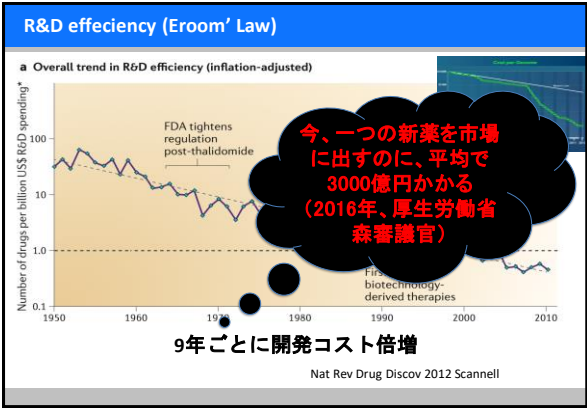
There were 3 deaths between 3 and 5 years, all due to disease progression; 1 surviving patient was censored for OS prior to 5 years(OS: 58.2+ months)

抗がん剤の薬価（1ヶ月あたり）：2017年2月改定



R&D efficiency (Eroom's Law)





費用対効果: どのくらいまで払うのか?

Willingness to pay (WTP)

- これはすなわち、いわば「命の値段」である
- 日本: 議論もされてこなかった
 - 「人命は地球より重い」
- 非常に不愉快だが、我々は直視せねばならない
 - 費用対効果を考えねばならない
 - ついては、いくぐらいが適正か
 - 厚生労働省はようやくICER: 一人一年500万円とかいう基準を出したそうだが...

ニボルマブの費用対効果 (スイス)

・ スイス (2016年3月)			・ 日本 (2017年2月)		
– 1mg	2,075円		– 1mg	3,755円	
– 20mg	41,500円		– 20mg	75,100円	
– 100mg	207,500円		– 100mg	364,925円	

	費用中央値 (万円)	効果中央値 (月)	QALY 中央値	費用 (万円) /QALY	コスト増 (万円)	ICER (万円)
Docetaxel	428.8	11.0	0.5	809.1		
Nivo	1365.9	15.4	0.7	2577.1	589.8	3661.3
PD-L1≥1%	1546.5	17.3	0.8	2918.0	732.9	2749.2
PD-L1≥10%	1441.9	16.8	0.8	2140.6	665.8	2576.6
Nivo 1mg	978.1	15.4	0.7	2177.2	202.0	1254.1
Nivo 3か月	1153.8	15.4	0.7	2200.7	366.6	2276.5

Matter-Walstra J Thorac Oncol 2016

HTA(Health Technology Assessment)後進国日本

1. HTA研究が他国と比べて後れている

	フランス	カナダ	英国	豪州	韓国	日本
組織名	HAS	CADTH	NICE	PBAC	HIRA	厚労省
予算規模	700万ユーロ (7億円)	2,200万ドル (20億円)	6,600万ドル (78億円)	1,400万ドル (12億円)	1,700億ウォン (120億円)	?
HTA 開始時期	2013	2002	1999	1993	2007	2016

● 日本は諸外国と比べ、HTA開始時期が遅く、かつ正確な予算規模も明らかにされていない

Source: 書籍「薬事経済」 わかりません, 東京図書, 2014年一部改題

HTAはなぜ進まないのか？
研究・人材不足

2. HTA研究に用いる国内知見の少なさ

- HTA実施にあたり、作成したモデルに併せ、その根拠となるデータを先行研究をもとにあてはめるが、国内知見の少なさから適切なデータをモデルにあてはめることができないケースがみられる

3. HTA研究養成機関の少なさ

- 養成機関が限られている

大学	大学以外の研究機関
- 東京大学 - 京都大学 - など	- 国立保健医療科学院 - など

日本でどうしてHTAが根付かないか？

- 患者・医師・政策決定者の誰も損していない
 - 患者：世界で最低の自己負担で投与可能
 - 医師：世界で唯一のEBM（evidenced economy based medicine）が実施可能な国
 - 政策決定者：医療を成長産業という幻想を捨てられない。喫緊の課題を乗り越えるので精一杯

だがしかし：費用対効果の解析では不十分

New Math on Drug Cost-Effectiveness

Peter B. Bach, M.D., M.A.P.P.

Nowadays, the reality of exorbitant drug pricing overshadows even the most exceptional stories of drug efficacy. It's true that we're making huge biomedical strides, yet it's also true that prices for new drugs are rising, as are prices of existing treatments.

A case in point is nivolumab, which, as Motzer et al. report in

patients with cancer in the United States. For nivolumab, a drug categorized as physician-administered and thus insured under Medicare's Part B benefit, Medicare assigns 20% of the cost to the patient. Although most Medicare beneficiaries have extra insurance to cover this expense — through Medicaid, an employer-based plan, or a private-market

New Engl J Med 2015; 373: 1797

従来の費用対効果分析では不十分な理由

Bach PB. New Engl J Med 2015; 373: 1797など

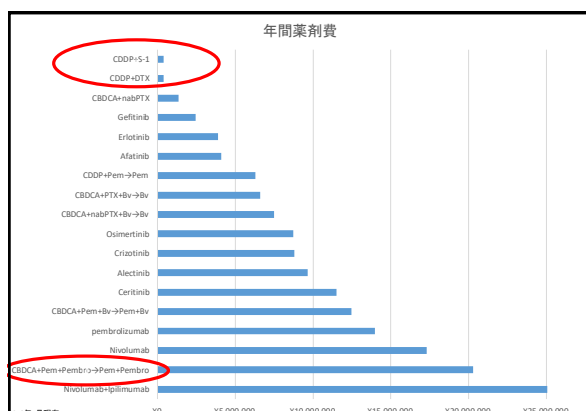
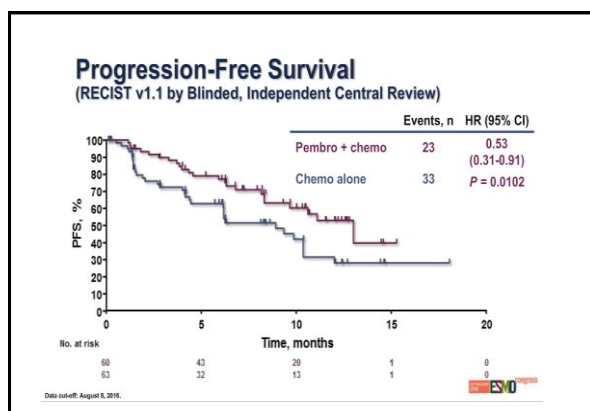
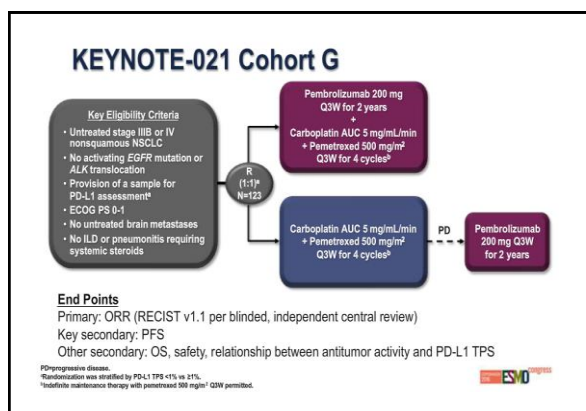
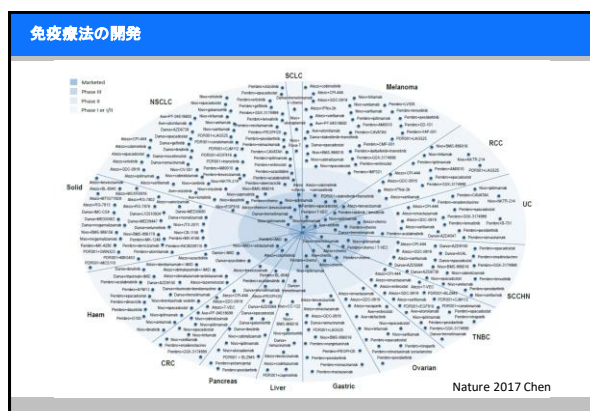
- 対照群（標準治療）のコストも高くなるから、「それに比べて」だと本当のコストがマスクされてしまう。
- 「高い薬」はどんどん出て来る。しかもrare diseases（千人単位）ではなくcommon diseases（百万人単位）に対して出て来る。途端にコストは千倍になる。
- 多くの疾患で予後が改善したが、「治っている」わけではなく、治療は継続する必要がある。年間500万かかるのなら、10年間で5000万円、20年で一億円。

慢性骨髄性白血病(CML)と「特効薬」グリベック

- 従来、CMLは治療法ナシ
 - 唯一の「治療法」は骨髄移植
 - 10年生存率は20%
- グリベックの登場にて10年生存率は80%に向上
 - 薬価は高いまま；アメリカでは吊り上げ
 - その後も治療薬は進歩；グリベックよりさらに高い
- 現在、CML患者の予後は一般人口と同じ(Bower H, J Clin Oncol 2016; 34: 2851-7)
 - 患者は（死なないから）どんどん増える、薬はずっと飲み続ける

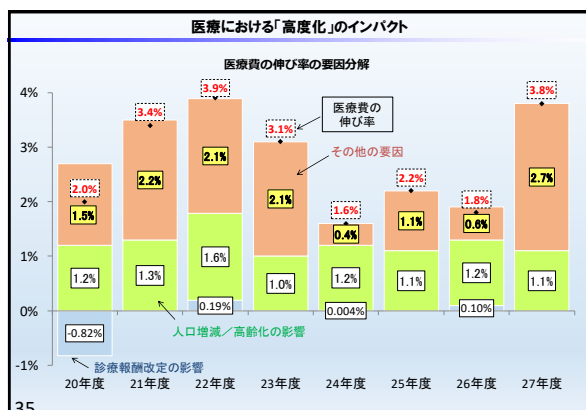
Too late?

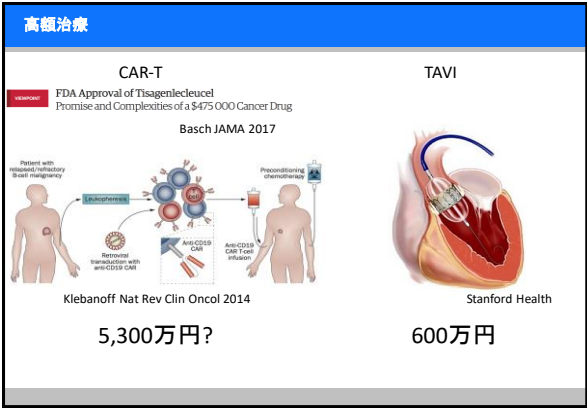
- ニボルマブの薬価は2017.2月に半減された
 - 今年はまだもう少し下げられる予定
- 「肺癌にたいするニボルマブ」なんて、「一つの疾患に対する一つの薬」に過ぎない
 - 新規薬剤は次々と開発、開発コストは上昇
 - ジェネリックが出るころにはすでに次に交代
 - 併用でさらに成績向上（すべて高額な薬剤）
 - 併用によりバイオマーカーでの選択はできにくくなる（振り出しに戻る）



なぜ医療費は爆発的に増えるか

- 医療の高度化
 - (=医学の進歩)
- 人口の高齢化





Optimum vs Minimum

•すべて国民は、健康で文化的な**最低限度の生活**を営む権利を有する。

—(日本国憲法25条1項)

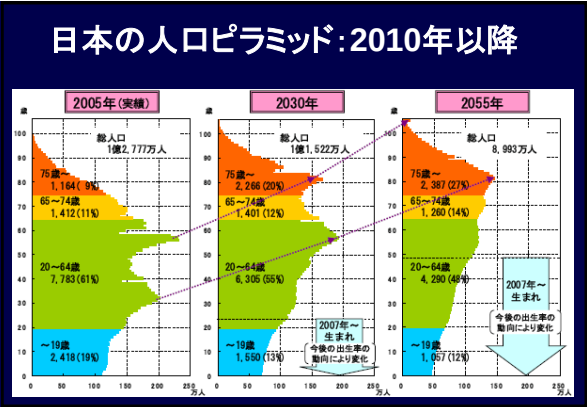
破滅の回避: Too Late?

- 「適正」薬価
- 「適正」使用
- 負担を増やす

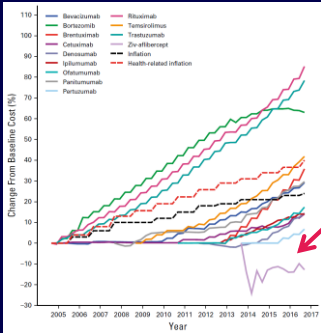


破滅の回避: Too Late?

- 「適正」薬価
- 「適正」使用
- 負担を増やす
- 総量規制(全員に“optimum”は不可能)
 - 高額療養費見直し?
 - 体重制限?(科学的には最も妥当)
 - 籤引き?(1940年代のストレプトマイシン)
 - 先着順?(臓器移植)
 - 年齢制限?(現時点で、ニボルマブ投与最高齢は100歳)

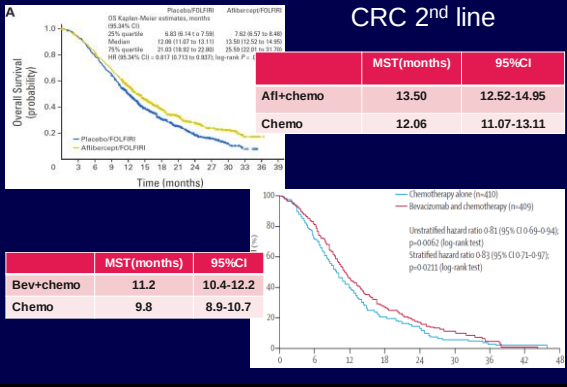


医者に何ができるか



Aflibercept

CRC 2nd line



The Opinion Pages

In Cancer Care, Cost Matters

By PETER B. BACH, LEONARD B. SALTZ and ROBERT E. WITTES

Published Online 14, 2012

AT Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, we recently made a decision that should have been a no-brainer: we are not going to give a phenomenally expensive new cancer drug to our patients.

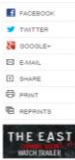
Related in Opinion
Times Topic: Health Care

Connect With Us on Twitter
For Op-Ed, follow @nytimes and to hear from the editorial page editor, Andrew Rosenthal, follow @andros77.

The reasons are simple: The drug, Zaltrap, has proved to be no better than a similar medicine we already have for advanced colorectal cancer, while its price—at \$1,063 on average for a month of treatment—is more than twice as high.

In most industries something that offers no advantage over its competitors and yet sells for twice the price would never even get on the market. But that is not how things work for drugs. The Food and Drug Administration approves drugs if they are shown to be “safe and effective.” It does not consider what the relative costs might be once the new medicine is marketed.

By law, Medicare must cover every cancer drug the F.D.A. approves. (A 2003 law, moreover, mandates payment at the price the manufacturers charge, plus a 6 percent cushion.) In most states private insurers are held to this same standard. Physicians’ guideline-setting organizations likewise focus on whether or not a treatment is effective, and rarely factor in cost in their determinations.



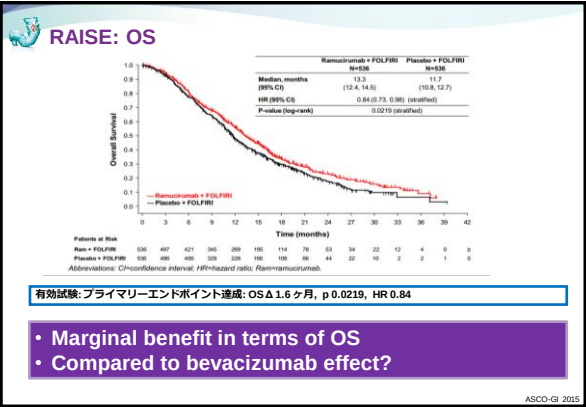
誰の責務か

- But if no one else will act, **leading cancer centers and other research hospitals should.** The future of our health care system, and of cancer care, depends on our using our limited resources wisely.

Bach PB, Saltz LB, Wittes RE:
In cancer care, cost matters.
The New York Times, Oct. 15, 2012

誰の責務か

- 医学・医療では、コストの議論は異端であった
 - 「カネの話は卑しい」
 - 「コストは国が考えるべきだ」
 - 「医療経済は、現場の問題ではない」
 - 「臨床医のお前が考えることではない。眼前の患者に専念しろ」



米国におけるCost		
	ペバシズマブ (アバスチン)	ラムシルマブ (サイラムザ)
1ヶ月あたりの平均Cost (米国の平均体重82kgで換算)	\$6,081	\$15,338
6ヶ月あたりの平均Cost	\$36,486	\$92,028

日本におけるCost		
	ペバシズマブ (アバスチン)	ラムシルマブ (サイラムザ)
1ヶ月あたりのCost (体重60kgで薬価換算)	250,428円	710,900円
6ヶ月あたりのCost	1,502,568円	4,265,400円

Daniel A. et al. The Oncologist 2015;20:981-982

米国におけるCost		
	ペバシズマブ (アバスチン)	ラムシルマブ (サイラムザ)
1ヶ月あたりの平均Cost (米国の平均体重82kgで換算)	\$6,081	\$15,338
6ヶ月あたりの平均Cost	\$36,486	\$92,028

日本におけるCost		
	ペバシズマブ (アバスチン)	ラムシルマブ (サイラムザ)
1ヶ月あたりのCost (体重60kgで薬価換算)	250,428円	710,900円
6ヶ月あたりのCost	1,502,568円	4,265,400円

Daniel A. et al. The Oncologist 2015;20:981-982

効果同じ
副作用同じ
値段2.8倍
意味ないだろ

アメリカの現状と日本の将来

- ◆アメリカでは医療費および保険料急騰、dropoutやbankruptcyが急増
 - ・基本的に個人の問題
 - ・医者は変化を認識できる
- ◆日本では手厚いシステムに守られて「個人の問題」は顕在化しにくい
 - ・医者は変化を認識できない
 - ・潰れるときは全体が(ある日)潰れる

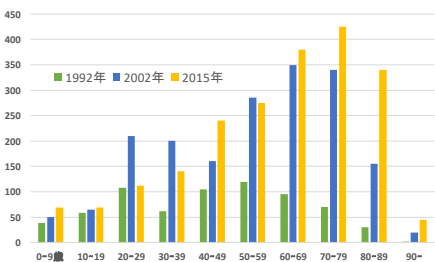
いつ「諦めがつく」のか？

- ◆我々は、莫大な金を投じて、医療における宝くじ配布組織ともいうべきものを作った。しかし、「そんなものはまず当たらないだよ」と患者に覚悟させるシステムの方は、まだ緒についたばかりである。(アウール・ガワンデ「死すべき定め」)
- ◆医療の進歩によって病状は流動化し、予後の推定は不確実となった。もうダメだと思われた病態が大きく改善する可能性が出て来た。それはむしろ良いことなのだが、医療者も患者も、この「不確実性」という新たな難題に立ち向かわなければならない。(ジェニファー・S・テメル、他. J Clin Oncol 2016)

Too late?

- ・「肺癌にたいするニボルマブ」なんて、「一つの疾患に対する一つの薬」に過ぎない
- ・「死」をタブーにしたまま、医学は「進歩」し続ける
 - 「寿命100年時代、寿命120年時代」
- ・超高齢社会では癌を含め病人は増える
 - 救命センターも高齢者ばかり

高度救命センター収容患者の年齢構成



(出典) 東京都立墨東病院 2016. 9. 24 週刊東洋経済

いつ「諦めがつく」のか？

- ◆「高齢だから」では諦めがつかない。
- ◆進行癌でも、治るかも知れない。
- ◆いよいよになって、救命センターに担ぎ込まれる(重症だから！)。ここまで「希望をもって」やってきたのに、いまさら諦められない。人工呼吸管理、血液透析...
- ◆我々はいつまで生きる権利があり、いつまで生きる義務があり、いつまで生かされる義務があり、いつまで生かされる権利があるのか。

Summary so far

- 日本はHTA後進国である
- そのHTAの方法論はすでに時代遅れである
- 医学は進歩し、人々は「死ぬこと」を拒否している
- 医者は「人が死ぬこと」を認めていない

解決策

そんなものあるのか？

やってはならないこと

- 犯人捜し
- 責任転嫁・各論反対
- 「中立性」
- カタストロフ願望**

カタストロフ願望

- 福島原発なんて、もう爆発してしまったほうがスッキリするだろ
- 核戦争でもなんでも起こして、北朝鮮を潰してしまえよ
- 保険医療制度なんて、一度なくなってしまうわなければ、みんな分らないんだよ
- 財政なんて、破綻してしまえばいいじゃないか。すぐに死にはしないんだろう？

やるべきこと

- 地道な適正使用研究
- 「希望(だけ)の治療」の断念
- 「幻の権利」の放棄
- 「飲まない薬」の中止
- 過剰な報道の(自主)規制
- 死の教育、死の準備教育**

实际的な目標

- 次の世代までに解決させることは無理
- 時間稼ぎをして、「次の世代」に、「次の次の世代」には間に合うように頼む

誰が主導するか

- 政治家：選挙にさわることは言えない
- 官僚：責任をとりたくない
- メディア：批判を浴びたくない、世論を刺激したくない
- 医学部教授・医学会：「命を救うこと」の方策しか教えない、教えられる
- 医学生：試験に出ないことは勉強しない
- 宗教家：「死んでから」しか出て来ない
- ナース？