

Cost, Value
and
Value trials

誰も考えようと
しなかった
癌の医療経済

[著]

日本赤十字社医療センター
化学療法科部長

國頭英夫

[監修]

京都大学大学院医学研究科
臨床統計学講座特定教授

田中司朗

中外医学社

はじめに

私は肺癌治療の専門家、ということになっていますが、実のところ肺癌に関する書籍を出したことはありません。医学系の出版社から出した本は、『誰も教えてくれなかった癌臨床試験の正しい解釈』（中外医学社、2011年）、『誰も教えてくれなかった癌臨床試験の正しい作法』（中外医学社、2016年）、『死にゆく患者（ひと）とどう話すか』（医学書院、2016年）などですが、それぞれ生物統計学・研究倫理・コミュニケーション論に関することで、臨床医の「素人芸」みたいなものです。「素人芸」なのですから、「本職」の先生方を共著や監修の形で引き込んでいます。

そして、今回の本もまた医療経済に関する「素人芸」で、「本職」の専門家である田中司朗先生に無理をお願いして監修していただきました。どうしてこういう「素人芸」をわざわざ世の中に出すのか、について多少とも言訳をしておきたいと思います。

臨床医が患者さんを診るにあたって、いくつかの「必修項目」があります。それは例えば、生物統計で、我々は最近の流行り言葉を使えば「エビデンスに基づいて」治療を行なっていくのですが、その「エビデンス」なるものはいかにして生まれたのか、その根拠となるデータは適切に作られたのかを知らねば、誤った治療をしてしまうことになりかねません。加えて、私自身、臨床研究に携ってきました。であれば、その方法論についての最低限の知識は必須で、全くの手ぶらで「本職」の生物統計家のおっしやる通り、では、自分のアイデアを伝えることすらできません。また、何をやってもいいのかいけないのか、という基本的な事項を倫理の専門家に一任して後は知らん顔、ではさすがにまずいでしょう。

また一方、癌を専門とする以上（そうでなくても、ですが）、患者さんは一定の割合で亡くなります。私自身、ターミナルケアが好きだという訳ではありませんが、自らが治療した患者さんの人生の終わりを見届け、不要な苦痛がないように取り計らうのは当然の義務だと考えています。その際、患者さんやご家族と「話」ができないと、それこそ話になりません。ですからコミュニケーションもまた「必修科目」なのです。

このような「必修科目」を、現代の医療は「専門科目」にしてしまって、一般の医者は「自分たちの仕事ではない」と専門家に丸投げしているのではないか、というのが私の抱く危機意識です。その結果、医学は、もしくは医療はどんどん断片化して、我々は人間を相手にするのではなくデータの切れっ端と悪戦苦闘しているように、私は思うのです。

そして今回の「素人芸」は、医療経済です。これこそ、臨床医が「自分たちには関係のないことで、考える必要はない、専門家に任せておくべきだ」と、ずっと忌避していた領域です。確かに、癌治療をはじめとして薬の値段は指数関数的に高くなり、医療費は天井知らずに上がっても、我々の給料に関係はしませんし、それどころか、高額療養費制度によって、患者さんの負担も変わりません。ならば我々は、今までと同じように、眼前の患者に全神経を集中すべきなのではないでしょうか？「命は地球よりも重い」のだから、「金の話なんて、卑しいからするな」で済ませていけばいいのでしょうか？

私にはどうしてもそうとは思えません。我々が今、その費用を負担していないのだとすれば、いずれいつかどこかで誰かが必ずそのツケを払わねばなりません。どう考えても、それは我々の子や孫の世代です。まさか皆さん、「コストはいずれどこかに消えてくれる」などとお考えではないでしょう。「お金のこと」を考えられず、ただひたすら使いまくる人間は、社会ではロクデナシもしくはただの阿呆とみなされます。どうして我々だけがその例外でいられるのでしょうか。「国がなんとかしてくれる」なんて、きょうび親の脛をかじるドラ息子でも言わないような能天気な台詞ではありませんか。

我々は、金のことを考えねばなりません。それを心配せねばなりません。そして、無駄を削らなければなりません。この「無駄」とは、国会議員の数を減らせなんて「他人の無駄」ではなく、我々自身の無駄です。そのためにも、何が無駄で何が必要かを知らねばなりません。「全部必要だ、みんな欲しい」なんて駄々っ子のようなことを言っている場合ではないのです。

本書は、2021年9月から2022年11月まで、医師向けポータルサイト「m3.com」に連載した“Cost, Value and Value trials”をまとめ、加筆修正したものです。この間に、私自身も所属する癌研究組織「日本臨床腫瘍研究グループ(JCOG)」では、2022年3月に医療経済評価小委員会が設立され、6月には第1回小委員会が開かれました。この第1回会議では、日本総合研究所主席研究員の西沢和彦先生に、日本の医療保険制度について講義していただきました。出席者からは「目から鱗」などと、非常に好評でしたが、喜んでいるわけではありません。我々は皆、保険医療を行っているはずなのに、その仕組みや、現況について全く無知だったのです。どころか、我々は、「医療費」とは何を指すのか、すらもこの時教えていただいて初めて知った有様です。

道は遠く、もう間に合わないかもしれません。日本の保険医療は破綻寸前で、財政そのものが崩壊の一手手前です。「一回潰れるまで分からないのだし、潰れたらみんな気がつくよ」などと達観したように「忠告」してくださる先輩もいますが、

「潰れた」時に我々が困るのは自業自得として、次の世代・次の次の世代を巻き込むのは避けねばなりません。我々にも、そのくらいの責任感や倫理観はあるはずで
す。

本書をまとめるにあたり、多くの方にご協力いただきました。エムスリー株式会社の高橋直純さんと橋本佳子さん、および中外医学社の岩松さんと小川さん、そして桑山さんに厚く御礼申し上げます。また、この場を借りて、西沢和彦先生に改めて深く感謝いたします。

そして、ご多忙のところ監修としてこの「素人芸」をまとめるのにご指導いただいた京都大学大学院医学研究科臨床統計学講座特定教授の田中司朗先生、誠にありがとうございました。

2023年4月

日本赤十字社医療センター化学療法科
國頭 英夫

医薬品の費用対効果分析 総論

“Value” を重視した治療開発のために医師が考えるべきこと

❖ 「命を金の問題にするのか」

私が医療費高騰の問題を指摘し、このままでは持続可能性が保てないと警鐘を鳴らし始めたのはもう10年以上前のことになります。その最初は、2011年に中外医学社から出版した『誰も教えてくれなかった癌臨床試験の正しい解釈』の最後の章を、「コストパフォーマンス」として記載したのですが、当時はまだ免疫チェックポイント阻害薬などは世に出ていませんでした。なので、コスト云々の話は世の中の注目を浴びることもなく、ほぼ無視されていたと言って良いと思います。これは「前半の5年」(2011～2016年)とでも言うべき時期でしょうか。

その後、Nivolumab (オプジーボ[®]) が悪性黒色腫に続いて非小細胞肺癌で承認されました。当初の薬価では体重60kgの人に1年使うと3,500万円かかり、しかも有効例ではいつまで使うべきかわからず、なおかつ“pseudo-progression” (実際には有効なのだが免疫反応のため画像上は一過性に増悪の所見が見られる) という現象のため無効例でも「無効」という判定をいつ下していいかわかりませんでした。すなわち「いつまで使ったらいいのかわからないから、際限なく使わざるを得ない」という状況でした。これでは金がいくらあっても足りない、と、2016年に新潮新書『医学の勝利が国家を滅ぼす』を上梓して、一般にこの問題を訴えましたが、「命を金の問題にするのか」との反発も受け、また医学界では「うるさいことを言う奴だ」と白眼視されました。日本は国民皆保険と高額療養費制度に守られ、一定以上の高額医療はどれだけコストが青天井になっても患者さんの自己負担は変わらず、みんな「自分の懐は痛まない」のです。これはいわば「後半の5年」(2016～2021年)に相当します。

しかしながらこの間に医療費高騰は世界的な問題となり、もちろん命は大事で“priceless”なのかも知れませんが、“affordability”すなわち実際にその薬剤がみんなにいき渡るのか、と、“sustainability”すなわちこの我々の医療システムは持続可能であるのか、が真剣に考えられるようになってきました。

Non-affordable で non-sustainable であれば、いかに「命は大事」と唱えようとも、ただの念仏に終わります。せめて、個々の治療について、無駄を省き、“value”を高めようという動きが活発になってきました。「命のためなら無限にコストを注ぎ込む」ことは現実には不可能であり、無理にそうすれば次世代を犠牲にするだけなのです。この“value”については、実地臨床でももちろんですが、研究の段階（我々医者が関与するものとしては臨床研究の段階）から重視して治療開発に当たるべきです。無視された5年と白眼視された5年を経て、私は自分のキャリアの、多分最後となる数年を費やして、もう一度この問題を提起しようと考え、2021年9月からポータルサイト「m3.com」に“Cost, Value and Value trials”と題した連載記事を書かせてもらいました。

❖ 医療の「費用対効果分析」は他と違う

ところで、そもそも“value”とは、具体的にどういうものか。2015年のAmerican Society of Clinical Oncology (ASCO)での plenary sessionにおいて、ニューヨークのLeonard B. Saltz博士が“Perspectives on Value”と題する講演を行い、その概念を提示しています。Saltz先生によると、 $value = \text{benefit} / (\text{cost} + \text{toxicity})$ で表されます。従来は“risk-benefitのバランス”というような言葉がよく使われ、治療効果と毒性が対比されていて、「あの薬は良く効くけど毒性が強い（から使いにくい）」とか、「この薬は大して効かないけど、ほとんど副作用がない（から使おう）」などという表現がされていました。ここに“cost”を導入することにより、「この薬は大して効かないけど、ほとんど副作用がない（から使いたい）が、やたら高い（からどうしよう）」ということまで考えないといけなくなります。

さて、この“value”の概念は理解できたとして、これを具体的な指標として、つまり数字として表すのが次の問題すなわち費用対効果分析ということになります。ここで留意すべきなのは、この「費用対効果分析」は他の分野でも使われる言葉ですが、医療のこれは他と少々違い、指標となる数字も異なることです。

例えば、ダムを建設する場合を考えます。ダム建設や維持にかかるコストに対して、「利益」の方は、水力発電で電気を作って儲けるという直接的な利益と、洪水を防いでその被害が出ないようにするという間接的な利益（損失の回避）の二つがあります。この直接・間接の利益の合計が建設や維持のコストを上回れば「ダム建設はトクになる」、つまり「費用対効果がいい」と判断されます。これを cost-benefit analysis（費用対利益分析）と称します。

ちなみに、こういう計算をする場合には、例えば洪水で失われる命はどのくらいの「損失」になるか、ということを勘定に入れないといけません。そうしないと、百兆円をかけて百年に一度の大洪水で一人の命が失われるのを防ぐのも正当化される、という理屈になってしまいます。そうしたことからアメリカ連邦政府の環境保護局（EPA）は一人の「値段」を約1,000万ドル、同じく食品医薬品局（Food and Drug Administration: FDA）は950万ドル、さらに農業省は890万ドルと見積もっているそうです（<https://www.bloomberg.com/graphics/2017-value-of-life/>）。改めて、「命の値段は priceless」という言葉にはスローガン以上の意味はないのが現実だと思い知らされます。

❖ 従来の治療に比べて一人余分に助けるコスト

さて、医療においても、例えば腎不全の治療法があって、透析を防止できれば、透析によるコストを回避し、かつ患者さんが透析で縛られていた時間に働いて稼ぐという利益を生み出す、というように cost-benefit analysis を行うこともできます。しかしながらこれだと、そもそも働くことのない引退した高齢者などは、いくらコストをかけても「利益」を生み出すことがないのでムダである、となりかねません。これは医療の目的を考えると不適切です。

医療の目的は、健康指標の改善（個々の患者さんにとっては、自分の健康状態の改善）そのものであって、それがその先「利益」を生むのかどうかは別の問題です。そして医療における費用対効果分析とは、健康指標を一定レベル改善するのにかかる費用を計算し、それが高いのか安いのか、を判断することになります。

その計算方法ですが、これもちょっとした工夫が必要です。以下、国立保健医療科学院の福田敬先生からご教示いただいた例をもとに記載します。例えばある疾患 Q を治療するのに、A 薬（従来の標準治療）と B 薬（新薬）があり、いずれも1年間使用しなければならないのですが、それに A 薬は100万円、B 薬は150万円かかります。そして有効性の指標は5年後の生存率で判定され、A 薬は100人中60人が助かる（治る）、B 薬は100人中80人が助かる（治る）とします。ここで、双方の薬とも、結果的に有効かどうかは投与期間中に分らず、いずれも1年間は全員が使うものと仮定します。

そうすると、A 薬は合計100万円×100人で1億円のコストをかけて60人を助けますから一人を助けるのに1億円/60人で167万円、B 薬は同様に1億5,000万円/80人で一人当たり188万円、A 薬の方が安く上がるから「費用対効果が良い」ので良い治療だ、と考える人はあまりいません。どう考えたって、

B薬の方が20人多く助けてくれるのですから「良い治療」に決まっています。この、「一人助けるのにどのくらい」のコストを費用効果比 (cost effectiveness ratio) と言いますが、上記の理由で医療ではあまり使われません。ちなみに、この「費用効果比」と、下に出てくる「増分費用効果比」は紛らわしいのでご注意ください。

問題は、B薬の方はその20人を助けるのに5,000万円余分にかかるので、標準治療 (A薬) に比べて、一人多く助けるのに (1億5,000万円-1億円) / (80人-60人) = 250万円余分にかかる、ということです。

「標準 (従来の治療) に比べて一人余分に助けるのにどのくらいかかるか」というコストのことを増分費用効果比 (incremental cost effectiveness ratio: ICER) と称し、こちらの方が医療 (医薬品) の費用対効果分析の指標として汎用されます。

上記の例では「一人助けるのに」であります、人間は全員、そのうちみんな死にますので、「治す」治療といえども本質は「延命」です。よって有効性の指標は「一人1年の延命」となるのですが、治療の毒性なども加味して、通常はQOL値で補正したQALY (quality-adjusted life year) が用いられま

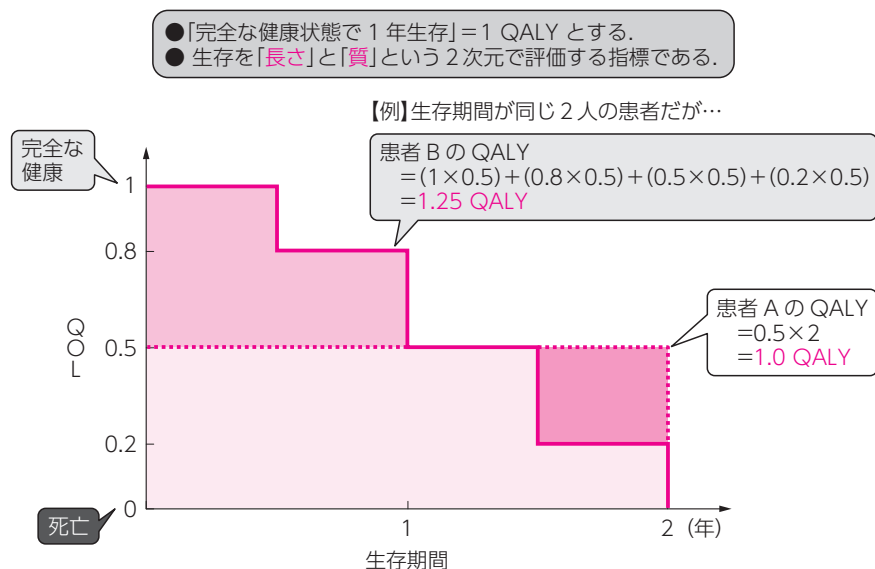


図1-1 腎調整生存率 (quality-adjusted life year: QALY)

(里見清一. 誰も教えてくれなかった癌臨床試験の正しい解釈. 中外医学社; 2011¹⁾ p.210 より)

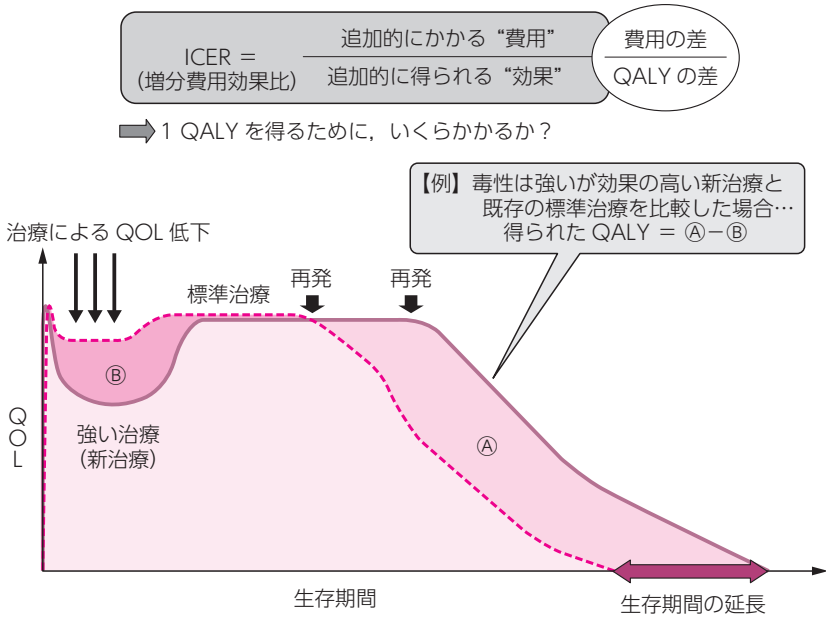


図1-2 質調整生存年 (quality-adjusted life year: QALY) と増分費用効果比 (incremental cost effectiveness ratio: ICER)

(里見清一. 誰も教えてくれなかった癌臨床試験の正しい解釈. 中外医学社; 2011¹⁾ p.211 より)

す **図1-1** (経済学では「QOL 値」ではなくて utility というようですが)。QALY は、治療開始後の生存を長さと言質という 2 次元で評価する指標です。生存期間を時間で区切って、それぞれの状況での QOL 値をかけた積分値と考えていただければよいと思います。そしてこれをもとに ICER を計算します **図1-2**。同じ 1 年でも、副作用を伴う薬の治療をしている間とか、その後遺症が残っている間は QOL が完全 (これを utility=1 とする) に比べてなにかが差し引いて考えることになります。もちろん、病気が再発して症状に苦しんでいるような場合はまた QOL が落ちますので、utility は低い値をとります。

この utility の値の決め方はなかなか難しく、異論も多いのですが、単に「一人 1 年」ではなくて QALY を導入することによって、例えばリウマチ薬で症状を改善させる時のように、生命予後を大きく変えることはないが「効果」が明らかな場合でも解析できる、という長所があります。

ICER の具体的な計算例としては、HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) 陽性の乳癌に対する trastuzumab 術後治療では 2 万ドル、進行非