

9・6保団連記者会見(配布資料)

「薬価が、日本はイギリスの5倍、米の2.5倍」 ～オプジーボの日米英薬価を踏まえた薬剤費削減のための要望について～

会見の要旨

- 中央社会保険医療協議会で、オプジーボ(一般名:ニボルマブ)など高額薬剤について薬価引下げを視野に入れた緊急対応策が検討されている。この度、本会が、イギリスで高額医薬品の費用対効果評価を行うNICE(国立医療技術評価機構)の資料等を分析した結果、オプジーボについて日本の薬価がイギリスの約5倍、アメリカの約2.5倍など非常に高値で算定されていることなどが明らかになった(緊急要望・表参照)。
- 新薬の薬価については、厚労省に設置された薬価算定組織が原案を検討し、算定案を策定した上で、中医協の総会で了承を得る流れだが、薬価算定組織の議事録は依然として非公開で作成すらしていない。今回のオプジーボについて、有用性の加算率を5%ではなく10%にした根拠、60%の営業利益率加算をつけた根拠などは全くのブラックボックスである。
- 国民皆保険制度を維持しつつ、経済力に関わらず患者・国民に良質な医療を平等に保障するためにも、▽オプジーボについては緊急に期中改定を行い、英米独仏の実勢価格を踏まえた水準に引き下げること、▽新薬の薬価算定プロセスについて資料・議事録等について算定経過を公開することなどを求める(詳しくは、要望書をご参照)。

【主催】 全国保険医団体連合会(略称・保団連)

【日時】 9月6日(火) 14:00～15:00(予定)

【会場】 厚生労働省・厚生労働記者会見室(9F)

【テーマ】 オプジーボの日米英薬価を踏まえた薬剤費削減のための要望について

- 14:00～ 主催者あいさつ(住江憲勇・全国保険医団体連合会会長)
- 14:05～14:35 オプジーボの日米英薬価を踏まえた薬剤費削減のための緊急要望に関して
(小藪幹夫・大阪府保険医協会事務局・保団連政策部前事務局小委員)
- 14:35～15:00 質疑応答

関連資料

- 1 オプジーボの日米英薬価を踏まえた薬剤費削減のための要望について(記者会見のご案内)1
- 2 「高額薬剤」への対応と薬価制度改善を求める要望書(会長・住江憲勇)2
- 3 オプジーボの日米英薬価を踏まえた薬剤費削減のための緊急要望4
- 4 (資料)英国におけるオプジーボ(一般名:ニボルマブ)承認状況と薬価8
- 5 (参考資料) Single Technology Appraisal Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic squamous non-small-cell lung cancer, Committee Papers, NICE, 2015.11 ...15

【本件に関する問い合わせ先】

全国保険医団体連合会・政策部 松山洋、寺尾正之、工藤光輝
〒151-0053 渋谷区代々木2-5-5 新宿農協会館5F
TEL:03-3375-5121(代表)、03-3375-5124(直通)
FAX:03-3375-1862・1885 E-mail:hirosi-m@doc-net.or.jp

■本件は本日、厚生労働記者会、日比谷クラブにて配布しています。

「高額薬剤」への対応と薬価制度改善を求める要望書

前略 貴職が医療行政・国民生活に果たされます重責に敬意を申し上げます。

私ども、全国保険医団体連合会（会長：住江憲勇、略称：保団連、会員数 10 万 5 千人）は、全国の医師・歯科医師で構成する団体です。

本会は、かねてより日本の高薬価構造を指摘し、薬価算定過程の透明化など公正で透明な薬価制度の実施を求めてきました。現在、薬価の在り方に関わって、中央社会保険医療協議会において、オプジーボ（一般名：ニボルマブ）などの「高額薬剤」に対する緊急対応策が検討されています。

つきましては、本会としまして、国民皆保険制度を維持しつつ、経済力に関わらず患者・国民に良質な医療を平等に保障するためにも、現行の薬価算定制度について、下記の事項を要望いたします。

記

1、新薬の薬価算定プロセスについて

- (1) 厚労省担当部局の裁量的判断を排し、算定経過を公開すること。
- (2) PMDA及び薬価算定組織で議論された内容や資料については、個人のプライバシーに関する事項や特許関連の事項を除きすべて開示対象とし、ホームページ等で公表すること。

2、既収載品の市場拡大再算定ルール

- (1) 効能追加があった時点において、すべて市場拡大再算定の対象とすること。薬価の引き下げ幅は米英独仏の実勢価格を踏まえること。
- (2) 英国の 5 倍にもものぼるオプジーボの薬価を緊急に引き下げること。緊急性から期中改定とするが、前例としないこと。

3、「外国平均価格調整」ルール

欧州各国での薬価からそれぞれの国で定める薬局マージンを差し引いた金額、米国については薬価表に表示されている製薬企業希望小売価格（AWP）の 72%を基準に比較すること。

4、原価計算方式

- (1) 臨床試験で比較した薬が薬価収載後 10 年以上の場合でも、原価計算方式とはせず、類似薬効方式で薬価算定すること。
- (2) 使用される係数のうち、そもそも異常に高い営業利益率は引下げて計算すること。少なくとも、製造業平均との中間レベルの営業利益を確保する水準までベンチマー

クを引下げること。

(3) 製品総原価の内訳を公表すること。

5、市場での取引価格の高止まりの要因である「新薬創出等加算」と「建値（新仕切価）制度」を即時廃止し、医療機関と医薬品卸との間での自由な経済取引を保障すること。

※ 詳細については、『公正で透明な薬価制度改革』のための要望書（全国保険医団体連合会、2012年11月8日）を参照されたい。

オブジーボの日米英薬価を踏まえた薬剤費削減のための緊急要望

2016年9月6日

全国保険医団体連合会政策部

途方もない高薬価—オブジーボ

免疫チェックポイント阻害薬「オブジーボ」やC型肝炎治療薬「ソバルディ」とその配合剤である「ハーボニー配合錠」など桁違いに高い薬価は、現行の薬価算定制度の矛盾が極端な形で表出したものである。問題が表面化してから、厚労省は新薬の薬価算定に「費用対効果評価」の観点を導入（2018年度本格実施）したが、そもそも現行の薬価算定ルールにおいても、類似薬効比較方式に費用対効果の考え方は反映されている。

問題は、その価値評価を反映させる薬価算定において、比較対照薬の選定、加算の有無、営業利益率加算など薬価算定の中核をなす部分が、厚労省担当部局の裁量的な判断に委ねられていることである。薬価算定に至る経過がまったく公開されていないため、事後的に算定薬価の妥当性を検証することも困難にしている。

オブジーボは「根治切除不能な悪性黒色腫（3週に一回）」を適応として、2014年9月に薬価収載された。当時、申請企業は対象患者を470人、ピーク時売上を31億円と見込み、それを根拠として、薬価が算定された。一部報道¹では承認審査を所掌するPMDA（医薬品医療機器総合機構、厚生労働省所管の独立行政法人）担当者が「日本発の薬だから応援したい」と決めたとされている。事実とすれば、論外である。承認審査を所掌業務とするPMDAの担当者が薬価（案）を決める法的根拠は存在しない。

抗がん剤の薬価の算定は、最初は症例数の少ないがんを適応症に高い薬価を付けて、その後、適応拡大をしながら売上を伸ばすという方法が、常套手段となっている。オブジーボもこの流れを踏襲している。2015年12月、「非小細胞肺癌（2週に一回）」に適用が追加され、わずか一年余で対象者は一気に数万人のオーダーにまで拡大した。この時点で申請企業の16年度売上予想でも1260億円と上方修正されたので、申請者自身も相当薬価が下がるものと思われた。ところが、厚労省は「適応追加後、実際にどれだけの売上があるのかは薬価調査を挟んでいないので分からない」と、薬価を据え置いた。薬価が下がると考えていた申請者自身が驚いたと伝わっている。

新薬の薬事審査は、製薬企業がPMDAに相談した段階から、PMDAと製薬企業との折衝（面談・照会）で進められているが、2015年度PMDA予算の83.7%は製薬企業からの拠出金や手数料で賄われている。製薬企業に依存したPMDAの公平性・中立性について検証されるべきである。

オブジーボに関しては、抗がん剤の概念を変える薬で、本来の人間のがんに対する抵抗力を高める作用機序であることからオブジーボに反応すれば、基本的に全てのがん患者に有効となる可能性がある。悪性黒色腫でスタートしたとしても、いずれは全てのがんに使用されることは、誰もが予想していたはずである。それを見越した上で、厚労省は途方もない薬価を算定した。厚労省の不作為責任がきびしく問われる。

この算定薬価は国際的に適正だったのか。オブジーボのアメリカ及びイギリス価格は米ブリストル・マイヤーズスクイブ（BMS）²が提示したリストプライス（希望小売価格）である。しかもイギリスの保険償還価格は、BMSリストプライスから少なくとも半額程度まで下がる可能性が高い（付属論考参照）。我が国の算定薬価がいかに異常か、明白である。

現行の薬価算定ルールでは、今後上市される免疫チェックポイント阻害薬は、オブジーボを類似薬として、同等以上の薬価が算定される。社会保障予算が年々削減される中、医院経営は、ますます厳しくなっている。多剤・重複投薬の防止や残薬解消など、わずかな収入増のために懸命な経営努力をしている。費用対効果評価など高邁な議論以前に、国民負担で賄われている健康保険において、過剰すぎる利益を企業に拠出することは許されない。即刻、米英独仏の実勢価格まで引き下げるよ

¹ 開発に携わった本庶佑京大客員教授が「PMDAの人に『なんで高くしたの？』と聞いたら、『日本発の薬だから応援したい』と言っていました」（『文藝春秋』2016年5月号）

² 2011年9月、BMSはオブジーボを日本・韓国・台湾以外の全世界において独占的に開発・商業化する権利を小野薬品から取得している。

う強く求める。

日米英のオプジーボ薬価比較 (3mg/kg、体重 60kg、2 週に一回)

	承認日 (適応疾患)	100mg/10ml 薬価	年間薬剤費 (26 回)
日 本	2014 年 7 月 4 日 (悪性黒色腫) 2015 年 12 月 17 日 (肺がん)	729,849 円	34,596,874 円 (肺がん)
アメリカ	2014 年 12 月 22 日 (悪性黒色腫) 2015 年 10 月 9 日 (肺がん)	297,832 円 (\$2,877.60)	13,938,449 円 (\$134,671)
イギリス	2016 年 2 月 18 日 (悪性黒色腫)	150,234 円 (£1,097.00)	7,815,737 円 (£57,070)

* 1\$=103.50 円、1£=136.95 円³

* アメリカ薬価は AWP (製薬企業希望小売価格)。実際には約 20% 値引きした価格で小売されている。

* イギリス薬価：製薬企業 (ブリストル・マイヤーズ スクイブ：BMS) UK LIST PRICE

* イギリス薬剤費：NICE Committee Papers (Nov 2015) : Drug acquisition cost per dose⁴ に準拠し、40mg/4ml=£439.00 (BMS UK list price) × 5 バイアルとして薬剤費を算出。(詳細は付属資料参照)

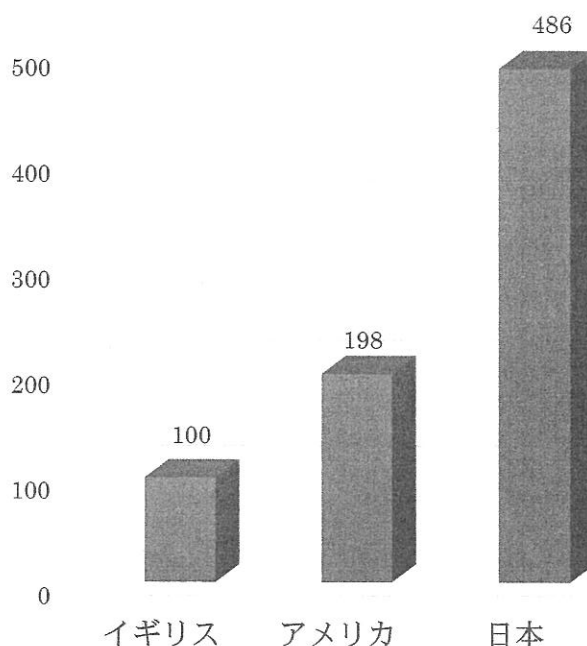
* 規格単位：日本 (20mg/2ml、100mg/10ml)、米英 (40mg/4ml、100mg/10ml)

* 用法・用量：日本の悪性黒色腫 (1 回 2 mg/kg、3 週に 1 回) を除き、1 回 3 mg/ kg、2 週に 1 回

³ 16 年 6 月～8 月平均 (三菱東京 UFJ 銀行：TTM)

⁴ The 4 ml vial (nivolumab) and 14ml vial (docetaxel) are used in the base case because these are the smallest and cheapest vial sizes, respectively

オプジーボ100mg/10ml薬価（英国＝100）



* 1\$ = 103.50円、1£ = 136.95円

* アメリカ：AWP（製薬企業希望小売価格）（米ブリストル・マイヤーズ スクイブ BMS）。実際には約20%値引きした価格で販売されている。

* イギリス：UK LIST PRICE (BMS)

全国保険医団体連合会（2016年9月6日）

高薬価が10年以上固定される

厚労省は、収載時は多少高い薬価が算定されても、2年ごとの薬価改定を経て「適正価格」に調整されると考えているが、まったくの間違いだ。

自由薬価制度で薬価水準が高い米国でさえ、C型肝炎薬ソバルディとその配合剤であるハーボニーは大幅に値引きされて販売されている⁵。ソバルディは1治療単位（12週間）、AWP収載価格（製薬企業希望小売価格）で8.4万ドルとなっているが、2015年2月、開発企業であるギリアド・サイエンシズ社が大手PBM（pharmacy benefit management company、保険給付管理会社）と合意した価格は共に平均46%もの値引きであった。このように、製薬企業希望小売価格は日本より高くても、市場価格は需要と供給の均衡するところで決定されている。ところが日本においては、以下2点の要因により、このメカニズムが全く働いていない。米国における実勢価格（連邦・州政府など公的セクター購入分）は、AWPの47～58%引きという調査研究⁶等を参照すれば、わが国の薬価水準は、きわめて高い⁷。

- ① 1992年に「建値（新仕切価）制度」が導入されて以降、医薬品卸が製薬企業から提示された仕切価格で医薬品を仕入れ、それに卸の利益を加えて医療機関に納入するシステムとされた。仕切価格は、次の薬価改定まで適用される。この結果、「製薬業者は、販売施策として、卸売業者に対する仕切価格を定め、薬価改定の告示直後に、これらを卸売業者に通知している。競合品

⁵ The New York Times 他

⁶ 「薬剤使用状況等に関する調査研究書」（医療経済研究機構、2012年3月）

⁷ 「薬価の国際比較調査にもとづく医療保険財政提案」（全国保険医団体連合会、2011年12月）

との価格競争で市場価格が値崩れを起こした場合等に 製薬業者が仕切価格を下方修正することがまれにあるが、一般的にはほとんど修正されず、両者の間で仕切価格や値引きについて交渉は行われなくなった⁸⁾。

卸業者が一定の価格以下で医薬品を医療機関に納入しないよう再販売価格に影響を及ぼす行為となる恐れが常にあるから、公取委による不断の監視と機動的な是正措置の発動が求められる。この建値制度の下では、供給側である製薬企業が医療機関納入価を実質的に決定することが可能となり、とりわけ新薬については、医薬品卸からの値引きはほとんどない。保管損耗料も考慮すれば医療機関にとって逆ザヤ（医薬品卸の税込納入価が薬価を上回る）となる。経済合理性の観点から、高薬価構造を流通面から下支えしている「建値（新仕切価）制度」を見直すべきである。

- ② さらに、革新的新薬の創出などを目的とした「新薬創出等加算」によって、後発品が上市されるまで薬価改定の対象から除外されている（後発品が上市される＜平均 12.4 年⁹⁾＞まで薬価が下がらない）。対象新薬の市場実勢価を一定以上に保つ（流通価格を限りなく薬価に近接させる）ことがその要件になっている。革新的新薬の創出とは全く関係ない仕組みで、理解不能なロジックである。新薬創出等加算対象品は総薬剤費の 34% を占めている（2014 年 4～9 月：厚労省）。

薬価算定はブラックボックス

そもそも新薬の薬価については、厚労省に設置された薬価算定組織が原案を検討し、算定案を策定した上で、中医協の総会で了承を得る流れとなっている。

薬価算定組織の「運営要綱」には「①新医薬品の薬価算定に関し、類似薬の有無、類似薬又は最類似薬選定の妥当性、補正加算適用の妥当性、製品製造原価の妥当性及び薬価算定案に対する製造販売業者の不服の妥当性について専門的な検討を行うこと。②既収載医薬品の市場拡大再算定、効能変化再算定及び用法用量変化再算定の要件該当性、補正加算適用の妥当性（中略）について専門的な検討を行うこと。」とある。薬価算定の根幹部分を議論していることが分かる。

ところが、閣議でさえ議事録を公開している中で、薬価算定組織の議事録は依然として非公開で作成すらしていない。新薬の薬価算定の意志決定に至る過程の記録としての議事録がないということは、その意志決定を検証するための基礎資料がないということである。しかも申請者は必要に応じて、薬価算定組織に参考人として意見陳述することが可能であり、算定案に不服請求することもできるのである。公正中立な審議を期待できる筈がない。有用性の加算率を 5%ではなく 10%にした根拠は何か、60%の営業利益率加算をつけた根拠は何か、全くのブラックボックスだ。

「薬価算定組織運営要綱第一条で『薬価算定過程の透明化を図るため』と薬価算定組織の所掌事務を定めている。しかもすでに薬事承認されている薬剤について、さらに知財保護する合理的な理由は何もない。第三者が薬価算定の解釈の妥当性について、評価し得るだけの資料を公開しなければならない。個人のプライバシーに関する事項や特許関連の事項を除けば、すべての資料は公開可能である。

⁸⁾ 「医療用医薬品の流通実態に関する調査報告書」（平成 18 年 9 月、公正取引委員会）

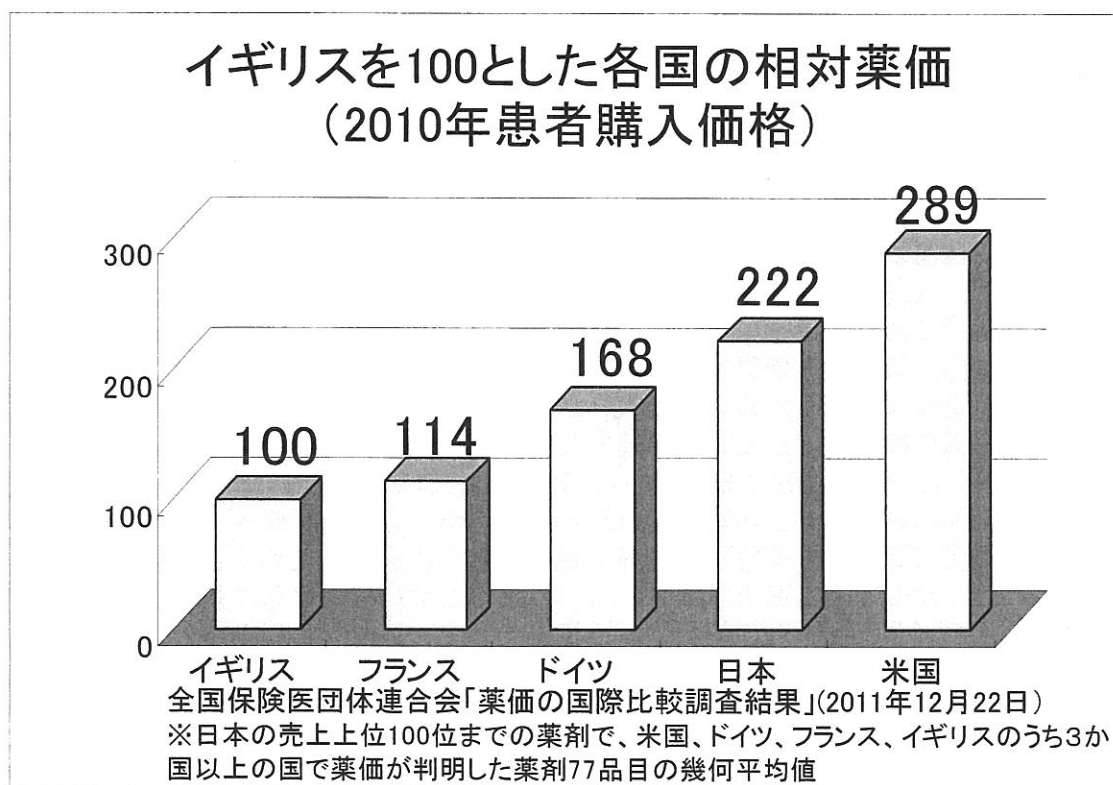
⁹⁾ 「論点案に関する専門委員意見」（中央社会保険医療協議会薬価専門部会、2009 年 9 月 18 日）

(資料) 英国におけるオブジーボ（一般名：ニボルマブ）承認状況と薬価

2016年9月6日 全国保険医団体連合会政策部

大阪府保険医協会 小藪幹夫

「費用に見合った価値」の観点から、とりわけ抗がん剤のような高額新薬についてもっともコストコンシャスな薬価規制を行っている英国（医療費に占める薬剤費比率は概ね1割程度を推移。日本は26.6%¹⁾）に着目し、オブジーボの承認状況やNHS償還価格の状況について、可能な限り規制当局より開示されている一次資料を参照して考察した。



1 英国におけるオブジーボ承認状況

(1) 高額薬剤の費用対効果評価はNICEが行っている

英国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE)

主として費用対効果の観点から新規診療技術や高額薬剤（全ての新たな有効成分を有する抗がん剤を含む）について、NHS償還の可否判断とNHS償還価格を勧奨し

¹ 包括医療に係る薬剤費を含む推計値（2011年）（保団連/厚生労働省保険課）

ている。NICE が NHS（国）に勧奨するのは処方者（医師・薬剤師）へのガイドラインも含まれる。

NICE が評価を行う対象となる治療等は、①NHS として最優先課題に基づくもの、②罹患率、死亡率の高い疾病、③提供される医療に地域格差があるもの、④医療費への影響に関わるもの、⑤時代の要望・必要性のあるもの一であり、これらを基準として提案されたものを保健省の承認を経て選定される²。

（２）悪性黒色腫への適応を承認

当初、NICE はオプジーボの悪性黒色腫に対する NHS 保険償還に関して、標準治療薬に比較した優位性を認めるも、薬価が高すぎると消極的だった。

しかし、2016 年 1 月 22 日、NICE は悪性黒色腫患者への適応に関する Final guidance において、ファーストライン治療として、以下レジメンの下で、NHS に対して NHS 保険償還を推奨した。

オプジーボ単独療法：3 mg/kg、2 週間間隔（維持期含む）、重篤な副作用が観察されるまで、60 分以上かけて点滴静注。

日米における肺がんへのレジメンと同様に、2 週間間隔としたのは、臨床的有益性/有害事象を早く観察するために頻回の点滴が必要と NICE Appraisal Committee が判断したためとしている。

結局、標準治療薬との費用対効果評価³と、悪性黒色腫患者という比較的小さい患者集団⁴に適応を限定していること（英国は予算制）が承認のポイントになったのではないかと推定できよう。ともあれ、承認の可否判断が遅すぎるとしばしば批判の対象になっている NICE にとって、EU 諸国に先駆けて、異例のスピード（約 6 ヶ月）で承認された。

（３）非小細胞肺がん（NSCLC）への適応拡大

肺がんへの適応については、2016 年 8 月現在、審議中である。NICE 評価委員会ドラフトでは、推奨とはなっていない。ポジティブと結論づけられない理由として、ファーストライン標準治療薬（ドセタキセル）との費用対効果（ICER⁵）が劣ると指摘している。

² 「健保連海外医療保障 No. 97」（2013 年 3 月）

³ ICER（増分費用対効果比）が£30,000 以下であったと公表されている。NICE が保健省に償還を推奨する ICER 閾値の目安は、£30,000 まで。

⁴ 2012 年に悪性黒色腫と診断された患者数＝13,348 人（cancerresearchuk.org）

⁵ Nice Committee Papers (April 2016) に依ると、£103,589 (Base-case Results)。

但し、肺がんは英国で2番目に多いがん疾患であり、毎年約 44,000 人（うち、6000 人は喫煙と無関係）が診断されている⁶こと、生存率がノルウェイ、オーストラリア、スウェーデン、カナダの後塵を拝していることから、患者団体からの強い圧力にさらされている。英メディアの報道も早期承認を求める論調が目立つ。

英国議会の情報に依ると、製薬企業による後述の「費用対効果に優れないと評価された医薬品の価格を調整（ディスカウント）することにより、患者のアクセスを確保するための措置⁷」‘patient access scheme : PAS’の対象として、2016 年 9 月に Final guidance を発表する見込みである⁸。

尚、‘Early Access to Medicines Scheme (EAMS)（2014 年 4 月に創設された未承認薬へのドラッグ・ラグ解消のためのアクセススキーム）⁹’によって、450 人の肺がん患者（2015 年 3 月～2015 年 12 月）が無料で治療を受けている。

2 英国におけるオプジーボ薬価

(1) 製薬企業 (Bristol-Myers Squibb : BMS¹⁰) 申告価格 (UK LIST PRICE)

4 ml (40 mg) vial	£439 (60,121 円)
10 ml (100 mg) vial	£1097 (150,234 円)
* 1 £ = 136.95 円	
* 日本薬価の 20.6% !	

通常は、製薬企業の申告価格（リストプライス）に基づいた価格で保険償還されるが、抗がん剤など高額薬については、①国（保健省）が許容する製薬企業の利益率の範囲で（PPRS:医薬品価格規制制度）、②かつ費用に見合った価値かどうかを NICE が精査した上で、償還価格が決められる。上市後は、製薬企業が新たな科学的根拠を提出した上で、保健省の合意を得ない限り、償還価格を引上げることは出来ない¹¹。

⁶ うち、非小細胞肺がん患者は 27,300 人 (Health and Social Care Information Centre 2014)

⁷ 「諸外国での費用対効果評価の活用方法」（中医協費－2 25 . 4 . 10）

⁸ <http://www.parliament.uk/business/publications/written-questions-answers-statements/written-question/Commons/2016-06-09/40151> (09 June 2016)

⁹ 2014 年 4 月から 2015 年 11 月までに 18 のプログラムを受理し、500 人以上の患者が参加した。

¹⁰ 2011 年 9 月、BMS はオプジーボを日本・韓国・台湾以外の全世界において独占的に開発・商業化する権利を小野薬品から取得している。

¹¹ The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014, 「健保連海外医療保障 No. 97」(2013 年 3 月)

日米英のオプジーボ薬価比較 (3mg/kg、体重 60kg、2 週に一回)

	承認日 (適応疾患)	10ml/100 mg 薬価	年間薬剤費 (26 回)
日 本	2014 年 7 月 4 日 (悪性黒色腫) 2015 年 12 月 17 日 (肺がん)	729,849 円	34,596,874 円 (肺がん)
アメリカ	2014 年 12 月 22 日 (悪性黒色腫) 2015 年 10 月 9 日 (肺がん)	297,832 円 (\$2,877.60)	13,938,449 円 (\$134,672)
イギリス	2016 年 2 月 18 日 (悪性黒色腫)	150,234 円 (£1,097.00)	7,815,737 円 (£57,070)

* 1 \$ = 103.50 円、1 £ = 136.95 円¹²

* アメリカ：AWP (製薬企業希望小売価格)。実際には約 20% 値引きした価格で小売されている。4ml/40mg 薬価 = \$1,151.04 (119,133 円)

* イギリス：製薬企業 (プリストル・マイヤーズ スクイブ：BMS) UK LIST PRICE

* イギリス年間薬剤費：通常、 $(1097 \times 1) + (439 \times 2) = \text{£}1975$ 、年間 £51,350 と算出するが、NICE Committee Papers (Nov 2015)¹³ : Drug acquisition cost per dose (November 2015) に準拠し、40mg/4ml = £439.00 * 5 バial (残量廃棄、no vial sharing) として薬剤費を算出した (イギリスでは、日本と同様、大半の抗がん剤に関して、バイアル廃棄分の請求は認めている。アメリカは使用分のみ)。

* 規格単位：日本 (20mg/2ml、100mg/10ml)、米英 (40mg/4ml、100mg/10ml)

* 用法・用量：日本の悪性黒色腫 (1 回 2 mg/kg、3 週に 1 回) を除き、1 回 3 mg/kg、2 週に 1 回



オプジーボを体重 70kg の患者に投与した場合 (210mg)、廃棄分 10mg の年間コスト £6890 万 (約 93 億円) が費消されることを問題視した論文より。

‘Overspending driven by oversized single dose vials of cancer drugs’
British Medical Journal : イギリス医師会雑誌 *BMJ* 2016; 352 doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i788>
(Published 01 March 2016)

¹² 16 年 6 月～8 月平均 (三菱東京 UFJ 銀行：TTM)

¹³ The 4 ml vial (nivolumab) and 14ml vial (docetaxel) are used in the base case because these are the smallest and cheapest vial sizes, respectively

(2) NICE は肺がん患者への適応拡大については依然として否定的、BMS と価格交渉中

NICE の費用対効果検証結果からすれば、「高すぎる薬価」がネックとなり、オブジーボ推奨のハードルはきわめて高いと思われる。しかし、製薬企業は提示したリスト プライスを下げずに NICE の推奨を獲得することを可能とする方法がある。

BMS is proposing a dose cap PAS to mitigate this financial uncertainty and allow Nivolumab to meet NICE cost-effectiveness criteria for England and Wales. The scheme will cover the cost of nivolumab therapy after 26 administrations. The cost of therapy post cap will be covered by BMS until disease progression or cessation of nivolumab therapy. As nivolumab is administered once every two weeks, the cap will be placed at one year. (Nice Committee Papers, April 2016)

BMS は、NICE に対して、26 サイクル（1 年）を終了した患者についての薬剤費用について、薬剤治療が中止されるまで、BMS が負担するという PAS (patient access scheme) を提案している。NICE のガイダンスに沿って治療しているすべての非小細胞肺がん患者に適用される。

なお、NHS 傘下の UKMI (Uk Medicines Information)¹⁴や一部報道では、NHS が最初の 26 サイクル（1 年）の費用として、£31,000（年間薬剤費のおよそ半分）を支払った後、引き続き治療を継続した肺がん患者の薬剤費用を BMS が負担する内容としている。

ディスカウントの詳細な内容については、ある程度の枠組みは公開されているが、最終合意事項については原則として非公開である¹⁵。他国が英国価格を参照する際に用いられると、メガファーマの世界戦略にとって好ましくない影響を与えるからである。保健省にとっても、製薬企業との価格交渉を有利に導くためには非公開が望ましいといえる。NHS と BMS が合意に達し次第、両者は特別なポータルサイトで相互検証/監査をうける。

詳細な内容は分からないとしても、NICE の費用対効果評価基準を満たせない高額薬が、どの程度ディスカウントをすれば推奨されるか、過去の事例から推測することは可能である。例えば、製薬企業の PAS 提案を受けて、悪性黒色腫治療薬を承認した時の ICER は、ヤーボイ（一般名：イピリムマブ）vs ゼルボラフ（一般名：ペムラフェニブ）；£31,418【2012 年 11 月】、ゼルボラフ vs ダカルバジン；£39,617【2012 年

¹⁴ http://www.ukmi.nhs.uk/applications/ndo/record_view_open.asp?newDrugID=5805

¹⁵ The Pharmaceutical Price Regulation Scheme 2014

6月】といずれもNICEが推奨する目安である£30,000より高くなったが、PAS条件付きで推奨された。

下表は、ドセタキセルとのICER値が50%低下（費用対効果が改善）するには、オブジーボの薬剤コストが56%削減されなければならないとしたNICEの2016年1月時点の試算である（Nice Committee Papers, April 2016: Details of the patient access scheme Table 4,5を一部改変。LYG；獲得生存年 QALY；質調整生存年 ICER：増分費用対効果比）。

Base-case incremental results (without PAS)

Treatment	Total cost (£)	Total LYG	Total QALYs	Incremental costs (£)	ICER (£)
Nivolumab	93,306	2.24	1.42		
Docetaxel	17,854	1.09	0.70	75,452	103,589.32

Base-case incremental results (with PAS)

Treatment	Total cost (£)	Total LYG	Total QALYs	Incremental costs (£)	ICER (£)
Nivolumab	55,588	2.24	1.42		
Docetaxel	17,854	1.09	0.70	37,733	51,804.99

ヤーボイ、ゼルボラフの事例も踏まえれば、リストプライスの少なくとも半額程度の値引きに相当するディスカウント条件付きで、或いは他の薬剤との併用療法でトータルコストを下げ、9月に予定されるFinal guidanceにおいて、NICEが保険償還を推奨する可能性は高いといえよう。当然ながら、日英の薬価差はさらに大幅に拡大する。

このように、製薬企業が提示したリストプライスを下げずに、政府と価格交渉をすることは、英国製薬産業協会（Association of the British Pharmaceutical Industry: ABPI）と保健省が合意したルール‘patient access scheme (PAS)’に基づいている。

PASの手法に関しては、いくつかのパターンがあるが、オブジーボの場合は、‘Dose cap scheme’（規定回数を超える部分を企業負担とする）に分類され、抗がん剤では一般的である。

尚、Scottish Medicines Consortiumに依ると、NHS スコットランドは、BMSからのPAS提案に沿って、2016年6月より、進行性または転移性非小細胞肺癌患者の治療を開始している¹⁶。スコットランドと北アイルランドのNHSは、ガイドラインや償還価格を独自に決定することができる。

¹⁶https://www.scottishmedicines.org.uk/SMCAdvice/Advice/1144_16_nivolumab_Opddivo_for_metastatic_squamous_NSCLC/nivolumab_Opddivo_for_metastatic_squamous_NSCLC

patient access scheme (PAS) について、亀井美和子日本大学薬学部教授が「健保連 海外医療保障No.97 (2013 年) : イギリスの薬剤政策」で詳細に解説されているので、以下、該当する部分を紹介する。なお、文中の強調文字ならびに下線については筆者の責任で追加した。

NICE が使用を推奨しないと勧告してもリスト価格を高く設定することは製薬企業にとって重要な戦略である。そこで、リストプライスを下げずに NHS の下で患者が薬剤にアクセスできる仕組みが設けられている。

抗がん剤などの高額薬剤については、NICE の推奨が得られない場合に、製薬企業が PAS (patient access scheme) を申請し、費用対効果が改善されれば PAS のスキームのもとで使用することが可能となる。PAS は、「費用対効果を改善し患者が画期的新薬へのアクセスを享受することを可能にすることを保健省との合意をもって製薬企業が提案したスキーム」であり、NICE において費用に見合った効果が認められないと評価され、NHS の下での使用が実質上できない医薬品について、患者が NHS の下でアクセスすることを容易にするために 2009 年 PPRS において設けられた制度である。このスキームは、その薬剤がコストエフェクティブになるように、NHS と製薬企業とで償還ルールを取り決めるものである。例えば、効果がみられなかった患者分の費用を製薬企業が NHS に返金する方法や、投与開始から一定期間分を NHS の償還対象とし、その後は製薬企業の負担とする方法などが採用されている。管理コストや薬剤費が許容できる範囲でないとスキームは認められない。

たとえ NICE が推奨しなかったとしても、国が法的にその医薬品や医療技術を医療機関が提供することを禁じることはできないが、NHS の各地域組織から、予算の管理上、医師に対して当該サービスを提供しないよう指示することはできる。医師が推奨されない医薬品を処方する場合は、通常、医師等から地域組織のエクセプション・パネルに申請をして、例外的使用として適切であると判断される必要がある。科学的根拠が認められずに例外的使用が適切ではないと判断された場合でも、病院が持つ財源から患者に薬剤を提供することは可能である。このような薬剤の対象には、NICE が推奨しなかった薬剤、NICE が推奨しない適応外使用、希少疾病に対する適応外使用も含まれている。いずれの場合でも患者の費用負担は発生しない。

Single Technology Appraisal

**Nivolumab for previously treated locally
advanced or metastatic squamous non-
small-cell lung cancer**

Committee Papers

Dosage and administration	3 mg/kg, intravenously over 60 minutes, every 2 weeks	75 mg/m ² , intravenously over 60 minutes, every 3 weeks	150 mg, orally, once daily
List price ¹	40-mg vial: £439.00	140-mg vial: £900	30 x 150-mg tablets: £1631.53
Estimated cost per month/per year ^{1,2}	£2634 per dose = £5268 per month, £68,484 per year	£900 per dose = £1200 per month, £15,600 per year	£1631.53 per month, £19,850 per year
¹ Source: company submission and British National Formulary online [accessed October 2015]. ² For a person weighing 73 kg, with a body surface area of 1.82 m ² .			

3 Comments from consultees

- 3.1 Consultees noted that relapsed squamous NSCLC is typically treated with docetaxel (usually 4–6 cycles), erlotinib or best supportive care. However, they noted that these treatments have limited effectiveness, and the prognosis is often poor. They also noted that docetaxel in particular is associated with significant adverse effects.
- 3.2 Patient groups emphasised the importance of improvements in survival, symptoms and quality of life for people with squamous NSCLC. They stated that even small gains in length of life (particularly near the end of life) would be highly valuable for this population and their families. The patient group also highlighted the debilitating and distressing symptoms of lung cancer. Consultees noted the promising results from clinical trials (see section 4); they considered that the trial conditions were consistent with current NHS practice, and that the trials had captured appropriate outcomes.
- 3.3 Consultees noted that nivolumab is generally well tolerated, although some specific immune-related side effects were noted. Clinical experts noted that additional training may be needed to support clinicians in identifying and managing these side effects, although this is already under way. Consultees stated that no other implementation issues were anticipated.

2.3 Administration and costs of the technology

Table 4: Costs of the technology being appraised

	Description	Cost	Source
Pharmaceutical formulation	Concentrate for solution for infusion (sterile concentrate)		SmPC
Acquisition cost (excluding VAT)*	-	£439.00 per 40mg vial (BMS List Price)	BMS
Method of administration	Intravenous infusion	£269.94	NHS reference cost 2013-2014
Doses	3mg/kg over 60 minutes	£2,634.00 (per dose)	SmPC
Dosing frequency	Every 2 weeks	-	SmPC
Average length of a course of treatment	Treatment should be continued as long as clinical benefit is observed or until treatment is no longer tolerated by the patient.	-	SmPC
Average cost of a course of treatment	Cost of the technology	£34,769	Treatment cost assumes a mean dose number of 13.2 from CheckMate 017
Anticipated average interval between courses of treatments	Not applicable		
Anticipated number of repeat courses of treatments	Not applicable		
Dose adjustments	Dose escalation or reduction is not recommended		SmPC
Anticipated care setting	Likely hospital or clinic setting		

Abbreviations: VAT = Value Added Tax; SmPC = Summary of Product Characteristics

*Based on an 73kg patient

2.4 Changes in service provision and management

Treatment with nivolumab must be initiated and supervised by physicians experienced in the treatment of cancer.

Hospital oncology units already have the staffing and infrastructure needed for the administration of cancer treatments. It is anticipated that the administration of nivolumab would utilise this existing NHS infrastructure.

The main additional resource use to the NHS is associated with the administration regimen of nivolumab. The 2-weekly dosing requirement represents a more frequent administration

Intervention and comparators' costs and resource use

The costs of drug acquisition, administration, monitoring, AEs, and health states are included in this section. The price year for all costs is 2015.

Drug acquisition costs – initial treatment

Drug acquisition costs by pack/vial size and per dose for the initial treatments are presented in Table 58 and Table 59, respectively. The unit costs of all comparators and subsequent treatments were sourced from the British National Formulary 2015.

The dosage for nivolumab is calculated based on body weight in kilograms (kg). The dosage for docetaxel is calculated based on body surface area (BSA). Data on the typical weight distribution of patients with lung cancer were not readily available for the UK, so an indirect calculation was applied using the average BSA of patients with lung cancer receiving chemotherapy in the UK to derive the average body weight (formula below). Height data used in the calculation were sourced from the Health and Social Care Information Centre (Health and Social Care Information Centre 2014a). The average weight used to calculate nivolumab dose was 73kg.

$$BSA = Weight (kg)^{0.425} \times Height (cm)^{0.725} \times 0.007184$$

Source: (Sacco 2010)

Abbreviations: BSA = Body Surface Area; cm = centimetres; kg: kilograms

Although BSA was captured in the CheckMate 017 trial, because of regional variations, the systematic anti-therapy (SACT) (www.chemodataset.nhs.uk/home) dataset was thought to be more representative of patients with squamous NSCLC seen in UK clinical practice. The average BSA used to calculate docetaxel dose was 1.82m².

Table 58: Drug acquisition costs (initial treatments)

Drug	Tablet dose/vial concentration	Pack size/vial volume	Cost per vial/pack	Source
Nivolumab	10 mg/ml	4 ml	£439.00 (£10.98/mg)	UK list price
		10 ml	£1,097.00 (£10.98/mg)	
Docetaxel	10 mg/ml	2 ml	£138.33 (£6.92/mg)	BNF 2015
		14 ml	£900.00 (£6.43/mg)	

Abbreviations: BNF = British National Formulary; BSC = Best supportive care; mg = milligram; ml = millilitre; N/A = not applicable

Note: All BNF prices were retrieved in June 2015

Table 59: Drug acquisition cost per dose (initial treatments)

Drug	Total dose per administration	No. of vials / packs	Method of administration	Total drug cost per dose	Frequency of administration
Nivolumab	3 mg/kg * 73 kg = 219 mg	6 x 4 ml vials*	IV; no vial sharing (i.e. round up to nearest full vials)	£2634	Every 2 weeks
Docetaxel	75 mg/ m ² * 1.82 m ² = 137 mg	1 x 14ml vials*	IV; no vial sharing (i.e. round up to nearest full vials)	£900.00	Every 3 weeks

Abbreviations: BSC = Best Supportive Care; IV = Intravenous; kg = kilogram; m² = metres squared; mg = milligram; ml = millilitre; N/A = not applicable

*The 4 ml vial (nivolumab) and 14ml vial (docetaxel) are used in the base case because these are the smallest and cheapest vial sizes, respectively

Drug acquisition costs - subsequent treatment

The model includes costs of subsequent treatment for patients with PD (Table 52) based on the distribution of subsequent therapy observed in the CheckMate 017 trial. Drug acquisition costs for these subsequent treatments are shown in Table 54.

Table 60: Drug acquisition costs (subsequent treatments)

Drug	Tablet dose/vial concentration	Pack size/vial volume	Cost per vial/pack	Source
Cisplatin	1 mg/ml	50 ml	£24.50	BNF 2015
		100 ml	£50.22	
Carboplatin	10 mg/ml	5 ml	£20.00	BNF 2015
		45 ml	£160.00	
Gemcitabine	1000 mg/vial	1000 mg	£154.62	BNF 2015
	2000 mg/vial	2000 mg	£324.00	
Vinorelbine	10 mg/ml	1 ml	£29.00	BNF 2015
		5 ml	£139.00	
Docetaxel	10 mg/ml	2 ml	£138.33	BNF 2015
		14 ml	£900.00	
Erlotinib	150 mg	30 tablets	£1,631.53	BNF 2015

Abbreviations: BNF = British National Formulary; BSC = Best supportive care; mg = milligram; ml = millilitre

The cost of each subsequent treatment per dose and the frequency of administration are shown in Table 61. The treatment duration of subsequent therapy is ■ days, based on RWD collected in the CA209-116 observational study, which investigated the treatment patterns, resource use, and outcomes of patients with advanced NSCLC in Europe (Bristol-

Single Technology Appraisal

**Nivolumab for previously treated locally
advanced or metastatic non-squamous
non-small-cell lung cancer**

Committee Papers

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE

SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL

Nivolumab for previously treated locally advanced or metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer [ID900]

Contents:

- 1. Pre-Meeting Briefing**
- 2. Final Scope and Final Matrix of Consultees and Commentators**
- 3. Company submission from Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals**
- 4. Clarification letters**
 - NICE request to the company for clarification on their submission
 - Company response to NICE's request for clarification and additional response
- 5. Patient group, professional group and NHS organisation submission from:**
 - Roy Castle Lung Cancer Foundation – endorsed by **patient expert Dr J Fox**
 - Association of Cancer Physicians, British Thoracic Oncology Group, Royal College of Physicians, Royal College of Radiologists and National Cancer Research Institute joint submission – endorsed by **Dr S Popat – clinical expert**
 - British Thoracic Society
 - Royal College of Pathologists
- 6. Evidence Review Group report prepared by Liverpool Reviews and Implementation Group**
- 7. Evidence Review Group report – factual accuracy check**
- 8. Evidence Review Group report - erratum**
- 9. Company PAS submission from Bristol-Myers Squibb Pharmaceuticals**
- 10. Evidence Review Group addendum - critique of company PAS submission**

Any information supplied to NICE which has been marked as confidential, has been redacted. All personal information has also been redacted.

**NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE
EXCELLENCE**

Premeeting briefing

**Nivolumab for previously treated locally
advanced or metastatic non-squamous non-
small-cell lung cancer [ID900]**

This premeeting briefing presents:

- the key evidence and views submitted by the company, the consultees and their nominated clinical experts and patient experts and
- the Evidence Review Group (ERG) report.

It highlights key issues for discussion at the first appraisal committee meeting and should be read with the full supporting documents for this appraisal.

Please note that this document includes information from the ERG before the company has checked the ERG report for factual inaccuracies.

Please note that this document does not include the results calculated using patient access schemes.

Key issues for consideration

- The company has not provided comparisons with all comparators listed in the scope. The ERG agrees that the data were not available to allow for these comparisons to be made. Is the committee satisfied that the comparators included in the submission (docetaxel, nintedanib plus docetaxel, best supportive care) reflect established clinical practice in the NHS?
- Are the results of CheckMate 057 generalisable for people with non-squamous NSCLC in clinical practice in England?

Drug acquisition costs – initial treatment

Drug acquisition costs by pack/vial size and per dose for the initial treatments are presented in Table 60 and Table 61, respectively. Based on the nivolumab in squamous NSCLC Evidence Review Group (ERG) report, the discounted costs of some comparators were made available. These unit costs were used where possible. All other unit costs of comparators and subsequent treatments were sourced from the British National Formulary 2015 (Joint Formulary Committee, 2015).

The cost per dose of nivolumab and comparators is based on the weight and body surface area calculator provided by the ERG during the review of the nivolumab in squamous NSCLC model. This calculator takes the distribution of weight and body surface area and estimates the vials required for each treatment to minimise wastage and cost. The net cost per dose is a weighted cost across the distribution of weight and body surface area (Sacco et al., 2010).

Table 60: Drug acquisition costs (initial treatments)

Drug	Tablet dose/vial concentration	Pack size/vial volume	Cost per vial/pack	Source
Nivolumab	10 mg/ml	4 ml	£439.00 (£10.98/mg)	UK list price
		10 ml	£1,097.00 (£10.98/mg)	
Docetaxel	10 mg/ml	2 ml	£7.45 (£0.37/mg)	NICE (2015d)
		8 ml	£25.73 (£0.32/mg)	
		16 ml	£35.35 (£0.22/mg)	
Dexamethasone	-	100 tablets	£5.16 cost per 21-day cycle	NICE (2015d)
Nintedanib	150 mg	60 tablets	£2,151.10	PharmaTimes (2015)

Source: Joint Formulary Committee (2015)

Abbreviations: BNF = British National Formulary

Note: All BNF prices were retrieved in June 2015.

5.8 Base-case results

5.8.1 Base-case incremental cost-effectiveness analysis results

Table 76 presents total costs, LYG, QALYs and incremental cost per QALY for nivolumab versus docetaxel and nintedanib plus docetaxel. The base-case analysis was based on the generalised gamma curves for all extrapolations (OS and TTD). Life-years were undiscounted. In comparison to docetaxel, nivolumab generated 0.73 incremental QALYs and 1.15 incremental life-years, and the nivolumab-treated cohort had higher total lifetime costs. The incremental cost-effectiveness ratio (ICER) was £103,589 per QALY gained. In comparison to nintedanib plus docetaxel, nivolumab generated 0.49 incremental QALYs and 0.80 incremental life-years, and the nivolumab-treated cohort had higher total lifetime costs. The ICER was £126,861 per QALY gained.

Table 76: Base-case results

Treatment	Total cost (£)	Total LYG	Total QALYs	Incremental costs (£)	Incremental LYG	Incremental QALYs	Incremental cost per QALY (£)
Nivolumab	93,306	2.24	1.42				
Docetaxel	17,854	1.09	0.70	75,452	1.15	0.73	103,589
Nintedanib plus docetaxel	30,708	1.44	0.93	62,598	0.80	0.49	126,861

Abbreviations: LYG = Life-Year Gained; QALY = Quality-Adjusted Life-Year

5.8.2 Clinical outcomes from the model

Table 77: Model predictions of median time to treatment discontinuation and overall survival compared with CheckMate 057

Outcome	Nivolumab		Docetaxel		Nintedanib plus docetaxel	
	Checkmate 057	Economic model	Checkmate 057	Economic model	LUME-Lung 1	Economic model
TTD, months (95% CI)						
OS, months (95% CI)						

Abbreviations: CI = Confidence Interval; OS = Overall Survival; TTD = Time to Treatment Discontinuation

Note: although median OS is longer for nintedanib than nivolumab, median OS is considerably longer for nivolumab, due to a small number of patients high OS.

Table 77 presents a comparison of TTD and OS observed in the CheckMate 057 and LUME-Lung 1 studies and model extrapolation. The difference in median TTD was 0.83 months and 0.54 months for nivolumab and docetaxel, respectively. The median TTD was not available for nintedanib plus docetaxel. The difference in median OS was 1.14 months for nivolumab, 0.55 months for nintedanib plus docetaxel and 0.14 months for docetaxel. The economic model overestimated median TTD for nivolumab and docetaxel compared with the study, resulting in high treatment costs. The economic model underestimated median OS for all

Table 2: Base-case cost-effectiveness results (without PAS)

	Nivolumab	Docetaxel	Nintedanib plus docetaxel
Intervention cost (£)	67,708.76	304.83	10,059.15
Treatment administration (£)	4,423.30	1,044.22	1,055.86
Treatment monitoring costs (£)	1,989.06	672.84	680.69
Subsequent treatment (£)	1,351.33	2,354.91	2,354.77
PF cost (£)	4,105.96	1,388.93	1,405.13
PD cost (£)	13,395.77	10,841.69	14,160.92
AE costs (£)	331.69	1,246.89	991.51
Total costs (£)	93,305.87	17,854.31	30,708.03
Difference in total costs (£; vs. nivolumab)		75,451.56	62,597.83
LYG	2.24	1.09	1.44
LYG difference (vs. nivolumab)		1.15	0.80
QALYs	1.42	0.70	0.93
QALY difference (vs. nivolumab)		0.73	0.49
ICER (£; vs. nivolumab)		103,589.32	126,861.39

LYG: life-year gained; PD: progressed disease; PF: progression-free; QALY: quality-adjusted life-year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio

Table 3: Base-case cost-effectiveness results (with PAS)

	Nivolumab	Docetaxel	Nintedanib plus docetaxel
Intervention cost (£)	29,990.50	304.83	10,059.15
Treatment administration (£)	4,423.30	1,044.22	1,055.86
Treatment monitoring costs (£)	1,989.06	672.84	680.69
Subsequent treatment (£)	1,351.33	2,354.91	2,354.77
PF cost (£)	4,105.96	1,388.93	1,405.13
PD cost (£)	13,395.77	10,841.69	14,160.92
AE costs (£)	331.69	1,246.89	991.51
Total costs (£)	55,587.61	17,854.31	30,708.03
Difference in total costs (£; vs. nivolumab)		37,733.30	24,879.58
LYG	2.24	1.09	1.44
LYG difference (vs. nivolumab)		1.15	0.80
QALYs	1.42	0.70	0.93
QALY difference (vs. nivolumab)		0.73	0.49
ICER (£; vs. nivolumab)		51,804.99	50,421.20

LYG: life-year gained; PD: progressed disease; PF: progression-free; QALY: quality-adjusted life-year; ICER: incremental cost-effectiveness ratio

4.8 Please present in separate tables the incremental results as follows.²

- the results for the intervention without the patient access scheme
- the results for the intervention with the patient access scheme.

² For outcome-based schemes, please see section 5.2.9 in appendix B.