

20020060

厚生科学研究費補助金

政策科学推進研究事業

薬剤経済学的手法を利用した薬価算定に関する研究

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 白神 誠

平成 15(2003)年 4 月

目 次

I. 総括・分担研究報告

薬剤経済学的手法を利用した薬価算定に関する研究	1
-------------------------	---

II. 分担研究報告

1. 新薬の薬価算定における薬剤経済学の利用可能性に関する検討	7
－原価計算方式で算定された薬剤の場合－	
池田 俊也	
2. 新薬の薬価算定における薬剤経済学の利用可能性に関する検討	24
－類似薬効比較方式において画期性加算が算定された薬剤を対象として－	
池田 俊也	
3. 米国マネジドケアにおける薬剤経済学の活用状況に関する研究	29
池田 俊也	
4. 医薬品情報量を踏まえた薬価の算定	31
亀井 美和子	

厚生労働科学研究費補助金(政策科学推進研究事業)

平成14年度 総括・分担研究報告書

薬剤経済学的手法を利用した薬価算定に関する研究

主任研究者 白神 誠

平成15年(2003年)4月

研究要旨

平成13年2月から平成14年6月までに原価計算方式で算定された新薬15成分を対象として、国内外の薬剤経済評価論文・報告書を収集し、設定された薬価の妥当性を検証することが可能であるかを調査した。その結果、薬剤経済評価の利用は基本的には可能と考えられた。しかしながら、国内には公表された薬剤経済評価論文が少ないこと、分析の質や前提条件に関する吟味が求められること、判断ルールに関する検討が必要であること、などが課題と考えられた。次に、類似薬効比較方式で薬価算定され画期性加算が認められた薬剤を対象に、事後的(retrospective)に薬剤経済分析を実施し、画期性加算を得るための仮想的な条件を満たしているかどうかを検討した。その結果、効果指標、分析の期間、費用の範囲、加算の要件を変えることにより、妥当とみなされる薬価の上限額が大きく変化することが明らかとなった。

米国マネジドケア保険会社の保険給付医薬品リスト (Formulary) 作成における薬剤経済学データの活用状況について、現地調査を行った。その結果、米国では新規医薬品の保険償還の可否の判断の際に薬剤経済学データが活用されてきていること、全米各地の保険会社で共通の提出様式の採用が進んでいること、などが明らかとなった。

なお、研究の過程で薬価算定後の薬価のあり方についても検討が必要との認識にいたり、当初の計画にはなかったが、医薬品情報量を踏まえた薬価算定の可能性について試験的な検討を行った。製薬企業から提供される医薬品添付文書、インタビューフォームの情報を定量化し、薬価を基準として1単位あたりの情報量を算出した。さらに、先発医薬品を基準とする後発医薬品の情報の比率を算出した。その結果、後発医薬品は先発医薬品と比較して情報が不足しているが、これには製薬企業間の情報提供体制の差が関与していると考えられた。また、医薬品情報を医薬品の一つの価値とすると、現在の価格設定に見合った情報提供がされていない品目が存在することが示唆された。

A. 研究目的

1. 薬剤経済学は、ある医薬品の費用対効果を代替する治療薬(法)あるいは何もしない場合と比較して、その費用対効果の程度を研究するものであるが、この薬剤経済学的手法を医薬品の薬価算定へ適用することの可能性を研究する。
2. そのために、以下の点を明らかにする。
 - ・ 対照治療薬(法)をどう設定するか
 - ・ 何を費用として取り上げるか。またそれらの費用をどう算定するか。特に副作用に要する治療費等の費用をどう算定するか。
 - ・ 効果をどう測定するか。患者のQOLを考慮に入れるべきかどうか。
 - ・ 費用や効果の程度に幅がある時、感度分析を行うべきかどうか。それを行うとすればどう勘案すべきか。
 - ・ 市場価格をもとに行われる薬価改定後にどう適用するか。
3. 以上を踏まえ、薬価収載を希望する申請者に対する薬剤経済学的検討資料の作成に関するガイドライン案を策定し、薬価収載を希望する申請者から提出される薬剤経済学的検討資料の評価方法を検討する。

B. 研究計画・方法

初年度

1. 諸外国の薬剤経済学的研究ガイドラインを収集し、内容等の比較検討を行った。
2. 国内外の医薬品の費用対効果に関する研究報告を収集し、費用の算定的手法、効果の測定的手法など用いられている

手法を分析した。

3. 分担研究者が、国際学会に参加し、また医療保険における医薬品の価格設定等に費用対効果の考え方を取りいれているフランスを訪問してガイドラインの整備状況や政策決定における活用状況についての実態把握を行った。

2年度

1. 米国マネジドケアにおける薬剤経済学の活用状況に関する調査を行った。
2. 新薬の薬価算定における薬剤経済学の利用可能性に関する検討を原価計算方式で算定された薬剤と類似薬効比較方式において画期性加算が算定された薬剤を対象として行った。
3. 医薬品情報量を踏まえた薬価の算定の可能性を検討した。

3年度

1. これらを踏まえて、薬剤経済学的資料の作成に関するガイドライン案を策定し、また資料の評価方法を研究する。
2. 薬価の申請に際して、製薬企業が厚生労働省に提出した費用対効果の資料を、策定したガイドライン案に照らして評価を行い、その有効性を検証する。
3. また、費用対効果の検討から導かれる薬価と実際につけられた薬価との比較を通して、薬価算定への薬剤経済学手法の適用の妥当性を研究する。

倫理面への配慮

文献に基づく研究が主体で、新たに臨床試験・調査を実施することはないので、倫理面での問題はない。

C. 研究結果

1. 新薬の薬価算定における薬剤経済学の利用可能性に関する検討—原価計算方式で算定された薬剤の場合—

平成13年2月から平成14年6月までに原価計算方式で算定された新薬15成分を対象として、国内外の薬剤経済評価論文・報告書を収集し、設定された薬価の妥当性を検証することが可能であるかを調査した。新薬15成分のうち、国内の薬剤経済評価論文を収集し得たのは、リン酸オセルタミビル、ザナミビル水和物、シベレスタットナトリウム水和物の3成分であった。このほかの薬剤については国内論文を収集し得なかったため、MEDLINE ならびにNHSCRD のデータベースで海外文献の検索を行った。このうち、塩酸ロピバカイン水和物、メルファラン、塩酸セビメリン水和物、メシル酸イマチニブ、パリビズマブ（遺伝子組換え）については、薬剤経済分析の文献・報告書を収集し得なかったため、以下の検討からは除外した。（1）リン酸オセルタミビルについては、国内文献が1件収集され、実際に算定された一日薬価792.60円に対し、生産損失を含めた場合に投与群と非投与群の医療費が等しくなる一日薬価は1,319.8円であった。医療費のみの分析を行うと、両群の医療費が等しくなる一日薬価は約1,262.4円と算出される。（2）ザナミビル水和物については、国内文献が1件収集され薬価は実際に算定された一日薬価792.60円を使用しており、支払い者の立場では投与群で患者一人当たり181円削減、社会の立場では投与群で患者一人当たり10,734円削減される結果であった。薬価を変化させた場合、両群の医療費が等しくな

る一日薬価は、支払い者の立場では約809.8円、社会の立場では約2,920.4円と算出される。（3）シベレスタットナトリウム水和物については、国内文献が1件収集され、実際に算定された一日薬価は18,501円であるが両群の医療費が等しくなる一日薬価の閾値は35,235円との結果が記述されていた。（4）塩酸メフロキンについては、海外文献・報告書2件が収集されたが、本研究結果を費用/生存年または費用/質調整生存年に換算することは困難と考えられた。

（5）トラスツズマブについては、海外文献・報告書1件が収集されたが、本分析結果をわが国にどこまで適用できるかを評価することは不可能であった。（6）リツキシマブ（遺伝子組換え）については、海外文献・報告書2件が収集された。しかし、分析に用いた費用の詳細は示されていないため、本分析結果がわが国に適用可能であるかは不明である。（7）リバビリンについては、海外文献・報告書8件が収集された。我が国における推移確率、費用単価、効用値データを収集し、同様のモデルを利用することにより、薬剤経済分析を比較的容易に実施することが可能と考えられた。

2. 新薬の薬価算定における薬剤経済学の利用可能性に関する検討—類似薬効比較方式において画期性加算が算定された薬剤を対象として—

（1）薬剤経済分析の結果

類似薬効比較方式で薬価算定され画期性加算が認められた薬剤を対象に、事後的（retrospective）に薬剤経済分析を実施し、画期性加算を得るための仮想的な条件を満たしているかどうかを検討した。

(方法1) 入院中に発生した医療費および効果の比較

最終全般改善度(包括解析)における「著明改善」を効果指標とした場合、平均費用/効果比は、プラセボ群で94,117,530円、実薬群で14,090,864円であった。即ち、プラセボ群では著明改善の患者を1名得るために94,117,530円の医療費の投資を必要とするが、エダラボン投与群で著明改善の患者1名を得るのに14,090,864円の医療費の投資で済む、という計算結果であった。エダラボン(30ml)の薬価は実際には9,571円であるが、これが仮に553,970円であった場合、両群の平均費用/効果比が等しくなる。

(方法2) 入院中ならびに退院後1年以内に発生した医療費および効果の比較

プラセボ群の医療費は2,626,470円、質調整生存年は0.52QALYであり、平均費用/効果比は5,017,901円/QALYと算出された。一方、エダラボン投与群の医療費は2,897,174円、質調整生存年は0.75QALYであり、平均費用/効果比は3,887,572円/QALYと算出された。即ち、プラセボ群では1QALYの改善に対して5,017,901円の医療費の投資を必要とするが、エダラボン投与群では1QALYの改善に対して3,887,572円の医療費の投資で済む、という計算結果であった。エダラボン(30ml)の薬価は実際には9,571円であるが、これが仮に39,656円であったとした場合、両群の平均費用/効果比が等しくなる。

(方法3) 入院中ならびに退院後1年以内に発生した費用(医療費と介護費用)および効果の比較

プラセボ群における介護費用は1年間で平均1,598,889円、エダラボン投与群における介護費用は1年間で平均953,172円であった。プラセボ群の費用合計は4,225,359円、質調整生存年は0.52QALYであり、平均費用/効果比は8,072,598円/QALYと算出された。一方、エダラボン投与群の費用合計は3,850,346円、質調整生存年は0.75QALYであり、平均費用/効果比は

5,166,585円/QALYと算出された。即ち、プラセボ群では1QALYの改善に対して8,072,598円の費用の投資を必要とするが、エダラボン投与群では1QALYの改善に対して5,166,585円の費用の投資で済む、という計算結果であった。エダラボン(30ml)の薬価が仮に86,917円であったとすると、両群の平均費用/効果比が等しくなる。また、仮に薬価が22,964円であったとすると、プラセボ群とエダラボン投与群との一年間の費用が等しくなる。

3. 米国マネジドケアにおける薬剤経済学の活用状況に関する研究

米国マネジドケア保険会社の保険給付医薬品リスト(Formulary)作成における薬剤経済学データの活用状況について、現地調査を行った。1997年、Regence社は処方薬費用の適正化を目的として、新薬採用ガイドラインの修正を行い、翌年、新たなガイドラインが完成した。

本ガイドライン完成後の30ヶ月間(1998年1月~2000年6月)において、51件の申請があった。このうちRegence社保険給付医薬品リスト委員会は54%の薬剤を採用した。有用な経済評価モデルが添付されていたものに限定すると、採用率は75%であった。申請書類とアウトカム分析の質は全体的に向上した。製薬企業が自社の薬剤経済学部門に力を注いだために、Regence社はアウトカム分析とモデルの基準を徐々に高めることに成功している。当初、経済評価は入手費用と平均卸値をもとに計算した費用最小化分析も含まれていたが、現在ではアウトカムデータとモデルが日常的に提出されるようになった。

ガイドライン完成後、申請書類様式の標準化およびアウトカムデータと薬剤経済モデルの利用を全米の保険会社に広めることを意図して、他の保険会社にも、製薬企業に同様の情報提供を求めるよう働きかけた。この取り組みは2000年、マネジドケア薬局協会(AMCP)に引き継がれた。AMCPは

アウトカムデータ、モデル、申請書類の利用を広げる方策に着手し、2001年～2002年を通じて保険会社の薬剤部長を対象とした研修プログラムを実施した。

4. 医薬品情報量を踏まえた薬価の算定

医薬品の価値はそれに伴う情報によるとの主張があることから、本研究では、後発医薬品と先発医薬品の薬価の違いと、提供される情報量の相違との関連性について検討した。製薬企業から提供される医薬品添付文書、インタビューフォームの情報を定量化し、薬価を基準として1単位あたりの情報量を算出した。さらに、先発医薬品を基準とする後発医薬品の情報の比率を算出した。対象医薬品の医薬品情報量スコアを算出したところ、医薬品情報量は後発医薬品は先発医薬品に比して少ないことが示された。しかし、成分によるバラツキも大きく先発医薬品間でも成分の相違により約2倍の開きがみられた。また、後発医薬品企業の間でも情報の充実度は大きく異なった。

薬価を基準とした1円あたりの医薬品情報量を先発医薬品と比較したところ価格に対する情報量には後発医薬品の銘柄間だけでなく成分間においてもバラツキが大きかったが、一方で単位当たりの情報量において先発医薬品を上回る銘柄があることも示された。

D. 考察及び結論

1. 新薬の薬価算定における薬剤経済学の利用可能性に関する検討—原価計算方式で算定された薬剤の場合—

国内研究が存在する3成分については、原価計算方式で設定された薬価において費用削減をもたらすことが示唆され、薬剤経

済学の観点からも妥当な薬価であるものと考えられた。しかし、分析方法や結果の記述に、やや問題があると思われる文献も存在していた。さらに、企業が直接的に関与した研究も含まれていると考えられることから、当該製品に有利な結果が出るような前提条件が設定されている可能性も完全には否定できない。英国 NICE 等が実施しているように、行政当局あるいは中立的な機関が既存の薬剤経済分析を細部にわたって批判的に吟味し、必要に応じて再解析を行うことが必要と考えられる。

但し、原価計算方式で算定された薬価が妥当であるかどうか判断するためには、その判断ルールを定めておく必要がある。医療財源へのインパクトのみに関心があるのかあるいは医療費にとどまらず社会の立場からのコスト削減効果が重要であるのか、費用そのものの削減に関心があるのか費用増加となってもそれに見合った効果があれば適当なのか、短期的（例えば1年～2年）な経済的影響に関心があるのかあるいは将来的な経済的影響に関心があるのか、などについても方針を定める必要がある。また、適応症や病態によって費用対効果が異なる場合、どの値をもって薬価算定の参考にするのかも課題となる。

原価計算方式で薬価算定された薬剤について、薬剤経済評価により設定された薬価の妥当性の検証を行うことは、基本的には可能であると考えられた。しかしながら、国内には公表された薬剤経済評価論文が少ないこと、分析の質や前提条件に対する批判的吟味が求められること、判断ルールに関する検討が必要であること、などが課題と考えられた。

2. 新薬の薬価算定における薬剤経済学の利用可能性に関する検討—類似薬効比較方式において画期性加算が算定された薬剤を対象として—

画期性加算を得た薬剤について薬剤経済分析を実施したところ、算定された薬価は、費用対効果の観点から概ね妥当であると考えられた。しかし、効果指標、分析の期間、費用の範囲、加算の要件を変えることにより、妥当とみなされる薬価の上限額が大きく変化することが明らかとなった。薬剤経済学に基づいて画期性加算の可否を判断するためには、さらなる検討が必要と考えられた。

3. 米国マネジドケアにおける薬剤経済学の活用状況に関する研究

薬剤経済学データを保険政策立案に活用するためには、製薬企業が薬剤経済学データを所定の様式で提出するための提出様式を定めるとともに、その評価を行うための専門家を養成する必要があると考えられた。

なお、米国の経験を通じて新規医薬品の保険償還の可否の判断には有用であることが確認されたが、薬価設定への利用可能性については未知数であるため、今後さらに検討する必要がある。

4. 医薬品情報量を踏まえた薬価の算定

医薬品の価値とはさまざまな要素を総合的に評価された結果であり、医薬品の価格はその評価結果を反映したものとも考えられる。また、実際の医療を行う上で質的に同等な情報量が提供されると仮定すると、単位金額あたりに得られる情報量を比較することにより、情報量に関する費用対効果を比較することが可能である。そこで、情報量を薬価の評価指標にとらえ、単位（1円）あたりの医薬品情報量をジクロフェナク製剤について比較した。その結果、後発

医薬品の情報量に関する費用対効果は、多くは先発医薬品を下回ったものの、2製品は先発医薬品を上回った。この値が低い銘柄に関しては、医薬品の価格に見合うだけの医薬品情報が提供されていないと考えられる。現状では同一成分同一規格の後発医薬品間における薬価の差はほとんどないが、情報量に関する費用対効果を考慮した場合、格差は大きいことが示された。

新薬の薬価算定における薬剤経済学の利用可能性に関する検討

—原価計算方式で算定された薬剤の場合—

分担研究者 池田俊也 慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室 専任講師

研究要旨 平成13年2月から平成14年6月までに原価計算方式で算定された新薬15成分薬剤を対象として、国内外の薬剤経済評価論文・報告書を収集し、設定された薬価の妥当性を検証することが可能であるかを調査した。その結果、薬剤経済評価の利用は基本的には可能と考えられた。しかしながら、国内には公表された薬剤経済評価論文が少ないこと、分析の質や前提条件に関する吟味が求められること、判断ルールに関する検討が必要であること、などが課題と考えられた。

A. 研究目的

新薬の薬価算定における薬剤経済学データの活用可能性に関し、中医協などで議論が行われているが、具体的な算定ルールについては十分に検討されてきていない。そこで本研究では、原価計算方式で薬価算定された薬剤を対象に、既発表の薬剤経済評価論文・報告書を収集し、設定された薬価との関係を検討することが可能であるかを調査することとした。

B. 研究方法

平成13年2月から平成14年6月までに原価計算方式で算定された新薬15成分(表1)を検討対象とした。

まず、わが国における当該薬剤に関する薬剤経済評価文献を、医中誌データベースにより検索した。国内文献を収集し得なかった薬剤については、MEDLINE^{*}ならびにNHSCRD(The NHS Centre for Reviews and Dissemination)の3つのデータベース

(Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), NHS Economic Evaluation

Database (NHS EED), Health Technology Assessment (HTA) Database)にて、当該薬剤についてわが国と同一の適応症に対する薬剤経済評価の文献ならびに報告書を検索した。さらに、ハンドサーチにて文献・報告書を適宜追加した。

次に、これらの文献中で報告されている分析結果を用いて、わが国における薬価の同等性検証を実施しうるかを検討した。

(倫理面への配慮)

患者を対象とした新規調査は実施しておらず、倫理的問題はない。

C. 研究結果

新薬15成分のうち、国内の薬剤経済評価論文を収集し得たのは、リン酸オセルタミビル、ザナミビル水和物、シベレスタットナトリウム水和物の3成分であった。

このほかの薬剤については国内論文を収集し得なかったため、MEDLINEならびにNHSCRDのデータベースで海外文献の検索を行った。海外文献・報告書の検索結果を表2に示した。このうち、塩酸ロピバカイン水和物、メルファラン、塩酸セビメリン水

和物、メシル酸イマチニブ、パリビズマブ（遺伝子組換え）については、薬剤経済分析の文献・報告書を収集し得なかったため、以下の検討からは除外した。

なお、メシル酸イマチニブについては、英国 NICE より Technology Appraisal Guidance が公表され、薬剤経済分析の結果が記載されている。費用/効果比は chronic phase の場合 36,000～38,000 ポンド (6,696,000～7,068,000 円)/質調整生存年、accelerated-phase では 21,800～56,000 ポンド (4,054,800～10,416,000 円)/質調整生存年、blast-crisis-phase では 33,275～64,750 ポンド (6,189,150～12,043,500 円)/質調整生存年であった。但し、その根拠となった Assessment Report は現時点では未発表であり、算出手順の詳細は不明であるため、以下の検討からは除外している。

(1) リン酸オセルタミビル

国内文献が 1 件収集された（渡辺彰，小林慎．インフルエンザ治療における oseltamivir の医療経済学的有用性の分析．日本化学療法学会雑誌 2001;49:95-102.）。

比較対照は非投与群として、社会の立場から費用比較分析が実施されていた。費用としては医療費ならびに生産損失が算出されており、生産損失を除外した分析（医療費のみの推計）の結果もあわせて報告されていた。実際に算定された一日薬価は 792.60 円であるが、本分析では一日薬価は 1,200 円と設定しており、生産損失を含めた場合ではリン酸オセルタミビル投与群で 6,831 円の減少、医療費のみの分析ではリン酸オセルタミビル投与群で 312 円の減少

との結果であった。生産損失を含めた場合については薬価を変化させた場合の感度分析を実施しており、投与群と非投与群の医療費が等しくなる一日薬価は 1,319.8 円であった。医療費のみの分析で薬価を変化させた場合の感度分析は実施されていないが、論文中の数値をもとに計算を行うと、両群の医療費が等しくなる一日薬価は約 1,262.4 円と算出される。

なお、本分析では肺炎による休業時間に休日の影響を考慮しておらず、生産損失を過大評価している（即ちリン酸オセルタミビル投与群に有利な結果が得られている）可能性も考えられた。

(2) ザナミビル水和物

国内文献が 1 件収集された（松本慶蔵，下方薫，山本雅史，麻生憲史．インフルエンザウイルス感染症に対するザナミビルの医療経済学的検討．化学療法の領域 2001 Dec;18(1):99-109.）。

一般患者における分析とハイリスク患者における分析が実施されていた。一般患者における分析では、比較対照は「既存の治療」として、社会の立場ならびに支払い者の立場から費用/効果分析が行われていた。費用としては医療費（OTC 薬を除く）ならびに労働生産性費用が算出されていた。薬価は実際に算定された一日薬価 792.60 円を使用しており、支払い者の立場では投与群で患者一人当たり 181 円削減、社会の立場では投与群で患者一人当たり 10,734 円削減される結果であった。薬価を変化させた場合の感度分析は実施されていないが、論文中の数値をもとに計算を行うと、両群の医療費が等しくなる一日薬価は、支払い

者の立場では約 809.8 円、社会の立場では約 2,920.4 円と算出される。

なお、本文献では薬剤経済学に関する理解の不足や記述の誤りが散見されることから、適切な査読プロセスを経ていない可能性が考えられた。

(3) シベレスタットナトリウム水和物

国内文献が 1 件収集された(藤島清太郎, 相川直樹, 小林慎, 松岡昌三, 阿比留平. 全身性炎症反応症候群(SIRS)に伴う急性肺障害に対する ONO-5046·Na の費用分析. 臨床と研究 2002 Jul; 79(7):1251-8.)。

臨床試験における低用量群を比較対照として、支払い者の立場から医療費のみを対象とした費用比較分析が実施されていた。実際に算定された一日薬価は 18,501 円であるが、両群の医療費が等しくなる一日薬価の閾値は 35,235 円との結果が記述されていた。

(4) 塩酸メフロキン

国内文献は収集されなかった。海外文献・報告書を検索した結果、次の 2 件が収集された。

① Behrens RH, Roberts JA. Is travel prophylaxis worth while? Economic appraisal of prophylactic measures against malaria, hepatitis A, and typhoid in travellers. *BMJ* 1994 Oct 8;309(6959):918-22.

英国人の旅行者におけるメフロキン等の予防投与に関する費用/便益を実施していた。便益としては、死亡費用(死亡一例あたりの費用を 140 万ポンド(2億 6,040 万円)と設定)および生産性費用(マラリア罹患の場合 17.5 日の休業)を合計しており、メ

フロキンを含むレジメンでは費用/便益比が 0.57 と算出されている。本研究結果を費用/生存年または費用/質調整生存年に換算することは困難と考えられた。

② Cho-Min-Naing, Saul A. Treatment of uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria in Myanmar: a clinical decision analysis. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000 Jun;31(2):238-45.

ミャンマーにおける臨床成績と費用を用いて、マラリアの治療に関する費用/効果分析を実施している。比較対照は chloroquine (CQ) および sulphadoxine-pyrimethamine (SP) の 2 種類、費用は薬剤費のみ、効果指標は治癒ならびに死亡回避としている。メフロキンの薬剤費は 1 コースで 1.5 ドル(181.5 円)を設定されている。分析の結果、メフロキンの費用対効果は、1.69 ドル(204.5 円)/治癒、33.11 ドル(4,006.3 円)/死亡回避であり、CQ(0.14 ドル(16.94 円)/治癒、0.58 ドル(70.2 円)/死亡回避)、SP(0.12 ドル(14.5 円)/治癒、2.39 ドル(289.2 円)/死亡回避)よりも費用対効果は悪かった。本分析では、当該薬剤の薬剤費のみしか考慮されていないこと(例えば合併症発生時の治療費が含まれていない)、増分費用/効果比が算出されていないこと、費用/生存年あるいは費用/質調整生存年を単位として分析されていないことから、結果の解釈は困難と考えられた。

(5) トラスツズマブ

国内文献は収集されなかった。海外文献・報告書を検索した結果、次の 1 件が収集された。

The National Institute for Clinical

Excellence. A rapid and systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of trastuzumab for breast cancer. NHS Centre for Reviews and Dissemination.

本報告書では、文献検索を実施したところ既存の経済評価研究を見出すことはできず、製薬企業(Roche 社)より提出資料のみが唯一の情報源であったとし、企業提出資料の批判的吟味を行っている。

報告書によれば、企業提出資料では、2種類の分析が含まれていた。第一の分析は、セカンドライン治療として本剤を単剤投与した場合の費用/効果分析である。費用は医療費のみを対象とし、効果指標は生存年延長、比較対照は vinorelbine、分析期間は2年間であった。総薬剤費(overall drug cost)は 5,296 ポンド(985,056 円)、外来費用(NHS outpatient cost)は 900 ポンド(167,400 円)、有害事象に対する費用(cost for the management of adverse events)は 0 ポンドと報告されているが、その算出根拠については明示されていない。増分費用/効果比は 6,337.30 ポンド(1,178,737.8 円)/生存年と報告されている、また、検査費用を追加した分析結果として増分費用/効果比は 7,521 ポンド(1,398,906 円)/生存年と記されている。

第二の分析は、ファーストライン治療として本剤を paclitaxel と併用した場合の費用/効果分析ならびに費用/効用分析であり、費用は医療費のみを対象とし、効果指標は生存年延長ならびに質調整生存年、比較対照は paclitaxel 単剤投与、分析期間は5年間であった。費用ならびに分析方法に

関する詳細な情報は企業秘密との理由で NICE の報告書からは削除されている。増分費用/効果比は 13,400 ポンド(2,492,400 円)/生存年および 28,200 ポンド(5,245,200 円)/質調整生存年と報告されている。また、検査費用を追加した分析結果として増分費用/効果比は 14,069 ポンド(2,616,834 円)/生存年および 29,448 ポンド(5,477,328 円)/質調整生存年と記されている。

但し、費用算出根拠が企業提出資料に十分記載されていないことに加え、企業秘密との理由で NICE 報告書ではさらに情報が削除されていることから、分析の詳細は不明である。従って、本分析結果をわが国にどこまで適用できるかを評価することは不可能であった。

(6) リツキシマブ(遺伝子組換え)

国内文献は収集されなかった。海外文献・報告書を検索した結果、次の2件が収集された。

①Wake B, Hyde C, Bryan S, Barton P, Song F, Fry-Smith A, Davenport C. Rituximab as third-line treatment for refractory or recurrent Stage III or IV follicular non-Hodgkin's lymphoma: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess 2002;6(3):1-85.

本報告書では、製薬企業(Roche 社)より提出された資料について批判的吟味を行っている。報告書によれば、企業提出資料では、費用最小化分析ならびに費用/効用分析が実施されている。費用最小化分析では、費用は医療費のみを対象とし、比較対照は fludarabine および CHOP の2通り、分析期

間は6ヶ月であった。分析結果として、リツキシマブ群の平均費用は6,544ポンド(1,217,184円)、CHOP群の平均費用は8,744ポンド(1,626,384円)、fludarabineの平均費用は11,808ポンド(2,196,288円)と報告されている。しかし、薬価など分析に用いた費用の詳細は示されていないため、本分析結果がわが国に適用可能であるかは不明である。

費用/効用分析は、費用は医療費のみを対象とし、効果指標は質調整生存年、比較対照はfludarabineおよびCHOPの2通り、分析期間は6ヶ月であった。分析結果として、リツキシマブ群では費用削減、臨床効果同等、有害事象が減少のため、「優位」と記されている。しかし費用/効用分析の限界として、効用値データが早期乳がん患者から得られたものであり本剤の投与対象患者に適用できるか疑問であること、ならびに、QOLの低い治療期間およびQOLの高い寛解期間の設定が実態にあっていない可能性があることを指摘している。

なお、上記報告書を元に作成されたNICEのTechnology Appraisal Guidanceでは、本剤の臨床効果について信頼性の高い推計が存在しないため、費用対効果に関する結論を出すことは不可能であったと結論しており、費用/効果比については記載していない。

②Sweetenham J, Hieke K, Kerrigan M, Howard P, Smartt PF, McIntyre AM, Townshend S. Cost-minimization analysis of CHOP, fludarabine and rituximab for the treatment of relapsed indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma in the U.K.

Br J Haematol 1999 Jul;106(1):47-54.

本論文は、上記の企業提出報告書のベースとなったものであり、同様の方法で分析が実施されている。入院費、外来診療費、各種検査費、薬剤費などの単位コストが報告されており、リツキシマブの費用は、28日投与で5,141ポンド(956,226円)と報告されている。しかし、入院日数や各種検査の件数は報告されていないため、本分析結果において用いられた費用データをわが国の費用に置き換えて再計算を行うことは困難であると考えられた。

(7) リバビリン

比較対照をリバビリンを使用しない治療法あるいは無治療としている文献のみに限定して検索を行った。国内文献は収集されず、海外文献・報告書を検索した結果、8件の海外文献・報告書が収集された。これらのレビュー結果を表3に示した。全てが費用/効用分析であった。費用削減との結果は限られた条件や対象者の場合でしか得られておらず、概ね、170万円/QALYより良好な結果であった。薬価を変化させた場合の感度分析は実施されていなかった。

8件のうち6件では同一のマルコフモデルが用いられていた。我が国における推移確率、費用単価、効用値データを収集し、同様のモデルを利用することにより、薬剤経済分析を比較的容易に実施することが可能と考えられた。

(8) インフリキシマブ

国内文献は収集されず、海外文献・報告書を検索した結果、次の3件が収集された。

①Clark W, Song F, Barton P, Cummins C: Infliximab for the treatment of Crohn's

disease. Report commissioned by NHS HTA Programme on behalf of NICE, 2001.

英国 NICE の報告書では、製薬企業 (Shering-Plough 社) の提出書類について批判的吟味が行われている。企業の提出分析では 2 種類の病態(「chronic active」および「fistulising」)の各々について費用/効用分析が行われている。費用は医療費のみを検討し、薬価は 100mg バイアル 451.20 ポンド (83,923.2 円) と設定している。

「chronic active」の分析については企業の設定した前提条件が本剤に有利であるとしてこれを見直し、再計算を行った結果、分析期間 1 年で 64,000~72,000 ポンド (11,904,000~13,392,000 円)/質調整生存年と報告している。「fistulising」については企業の分析通りの値を採用しており、分析期間 1 年で、初期治療に限定すると 102,000~123,000 ポンド (18,972,000~22,878,000 円)/質調整生存年、再治療について楽観的な見積もりの場合には 82,000~96,000 ポンド (15,252,000~17,856,000 円)/質調整生存年と記している。

② Infliximab for the treatment of Crohn's disease: A systematic review and cost-utility analysis. Technology Report Issue 24, CCOHTA, 2002.

カナダ CCOHTA の報告書では、費用/効用分析を実施している。マルコフモデルを用い、分析期間は 52 週間 (約 1 年間) で、医療費のみを検討している。薬価は 100mg バイアル 1,150 カナダドル (89,700 円) と設定している。投与方法は①単回投与、②初回投与後、再発時に再投与、③初回投与後、維持投与の 3 種類、比較対照は通常治療で

ある。薬価を変化させた場合の感度分析の結果は表 4 のごとくであり、例えば現行の薬価を 25%まで下げた場合には、比較対照に比べ投与方法①は費用が安く効果が優れた「優位」な選択肢となる。

③ Arseneau KO, Cohn SM, Cominelli F, Connors Jr AF: Cost-utility of initial medical management for Crohn's disease perianal fistulae. *Gastroenterol* 2001;120(7):1460-56.

6-メルカプトプリンとメトロニダゾールの併用療法 (6MP/met) を基準として、①インフリキシマブ 3 回投与で非治癒例に 6MP/met、②インフリキシマブ 3 回投与と再発時再投与、③ 6MP/met で非治癒例にインフリキシマブ、の 3 通りの投与方法について費用/効用分析を行っている。費用は医療費のみ、分析期間は 1 年間である。標準設定による分析では、いずれの治療法についても増分費用/質調整生存年比も 35 万ドル (4,235 万円) を超えていた。薬価を変化させた場合の感度分析の結果は表 5 のごとくであり、例えば現行の薬価を 15%まで下げた場合には、比較対照を基準とした場合の投与方法②の増分費用/質調整生存年比が 54,050 ドル (6,540,050 円) まで減少する。

(9) パリズピマブ (遺伝子組換え)

国内文献は収集されず、10 件の海外文献・報告書が収集された。これらのレビュー結果を表 6 に示した。費用削減との結果は、「ICU 入院リスクの高い患者」に限定した場合、薬価を現状よりも安く設定した場合、入院や治療費について投与群に有利な条件を設定した場合に限られている。

わが国においても、諸外国における分析

に準じ、非投与群における罹患率と標準的な入院費用を調査し、臨床試験の結果を用いてシミュレーションを行うことにより、医療費比較ならびに「一入院回避あたりの増分費用」を算出することは比較的容易と考えられる。

D. 考察

国内研究が存在する 3 成分については、原価計算方式で設定された薬価において費用削減をもたらすことが示唆され、薬剤経済学の観点からも妥当な薬価であるものと考えられた。しかし、分析方法や結果の記述に、やや問題があると思われる文献も存在していた。さらに、企業が直接的に関与した研究も含まれていると考えられることから、当該製品に有利な結果が出るような前提条件が設定されている可能性も完全には否定できない。英国 NICE 等が実施しているように、行政当局あるいは中立的な機関が既存の薬剤経済分析を細部にわたって批判的に吟味し、必要に応じて再解析を行うことが必要と考えられる。

国内研究が見出せなかった 12 成分のうち 6 成分については、海外研究を収集することが可能であった。特に、リバピリンおよびパリビズマブについては、各国で共通の研究デザイン・分析モデルを用いて分析が行われていることから、これらの研究を参考に、我が国においても比較的容易に薬剤経済分析の実施が可能であると考えられる。また、インフリキシマブおよびパリスビマブの分析では、薬価を変化させた場合の感度分析では費用対効果の結果が大きく変動することが示されており、わが国にお

いても同様の分析に基づいて薬価の妥当性を検証することが必要であると思われる。

但し、原価計算方式で算定された薬価が妥当であるかどうか判断するためには、その判断ルールを定めておく必要がある。医療財源へのインパクトのみに関心があるのかあるいは医療費にとどまらず社会の立場からのコスト削減効果が重要であるのか、費用そのものの削減に関心があるのか費用増加となってもそれに見合った効果があれば適当なのか、短期的（例えば 1 年～2 年）な経済的影響に関心があるのかあるいは将来的な経済的影響に関心があるのか、などについても方針を定める必要がある。また、適応症や病態によって費用対効果が異なる場合、どの値をもって薬価算定の参考にするのかも課題となる。

E. 結論

原価計算方式で薬価算定された薬剤について、薬剤経済評価により設定された薬価の妥当性を検証を行うことは、基本的には可能であると考えられた。しかしながら、国内には公表された薬剤経済評価論文が少ないこと、分析の質や前提条件に対する批判的吟味が求められること、判断ルールに関する検討が必要であること、などが課題と考えられた。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定含）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 原価計算方式で薬価を算定された新薬一覧 (H13.2~H14.6)

成分名	リン酸オセルタミビル	ザナミビル水和物	リネゾリド	塩酸メフロキン	塩酸ロピバカイン水和物	メルファラン	トラスツズマブ(遺伝子組換え)
新薬収載希望者	日本ロシユ(株)	グラクソ・スミスクライン	ファルマシア(株)	エスエス製薬(株)	アストラゼネカ(株)	グラクソ・スミスクライン(株)	日本ロシユ(株)
販売名(規格単位)	タミフルカプセル75(75mg1カプセル)	リレンザ(5mg1ブリスター)	ザイボックス錠600mg(600mg1錠)	メファキン「エスエス」錠275 (275mg1錠)	アナペイン注2mg/ml(0.2%10ml1管、0.2%100ml1袋)アナペイン注7.5mg/ml(0.75%10ml1管、0.75%20ml1管)アナペイン注10mg/ml(1%10ml1管、1%20ml1管)	アルケラン静注用50mg(50mg1瓶(溶解液付))	ハーセプチン注射液150(150mg1瓶(溶解液、希釈液付))
効能・効果	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	A型又はB型インフルエンザウイルス感染症	バンコマイシン耐性Eutercoccus faeciumのうち本剤感受性菌による感染症(菌血症の併発を含む)	マラリア	(主たるもの)伝達麻酔(7.5mg/ml)(それ以外)術後麻酔(2mg/ml)硬膜外麻酔(7.5mg/ml、10mg/ml)	下記疾患における造血幹細胞移植時の前処置:白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、小児固形腫瘍	HER2過剰発現が確認された転移性乳癌
一日薬価	792.60円	773.60円	27,780.40円	3,486.00円	363円/1,834円/665円/1,229円/765円/1,340円	10,623円	80,879円
製造(輸入)承認日	H12.12.12	H11.12.27	H13.4.4	H13.4.4	H13.4.4	H13.4.4	H13.4.4
薬価基準収載予定日	H13.2.2	H13.2.2	H13.6.1	H13.6.1	H13.6.1	H13.6.1	H13.6.1

表1 原価計算方式で薬価を算定された新薬一覧 (H13.2～H14.6) (つづき)

成分名	塩酸セビメリン水和物	リツキシマブ(遺伝子組換え)	メシル酸イマチニブ	リバビリン	インフリキシマブ(遺伝子組換え)	パリビズマブ(遺伝子組換え)	アセチルシステイン
新薬収載希望者	雪印乳業(株)／日本化業(株)	全業工業(株)	日本チバガイギー(株)	シエリング・プラウ(株)	田辺製薬(株)	ダイナボット(株)	千寿製薬(株)
販売名(規格単位)	エボザックカプセル30mg／サリダレシカプセル30mg(30mg1カプセル)	リツキシマブ注10mg／ml(100mg10ml1瓶) (500mg50ml1瓶)	グリベックカプセル100mg 1カプセル)	レベトールカプセル200mg (200mg 1カプセル)	レミケード点滴静注用100 (100mg 1瓶)	シナジス筋注用50mg (50mg 1瓶(溶解液付) シナジス筋注用100mg (100mg1瓶(溶解液付))	アセチルシステイン内用液17.6%「セシジュ」(17.6% 1ml)
効能・効果	シェーグレン症候群患者の口腔乾燥症状の改善	CD20陽性の下記疾患 ・低悪性度又は高悪性度B細胞性非ホジキンリンパ腫・マントル細胞リンパ腫	慢性骨髄性白血病	インターフェロンアルファ2b(遺伝子組換え)との併用による次のいずれかのC型肝炎におけるウイルス血症の改善 1. 血中HCV RNA量が高値の患者 2. インターフェロン製剤単独療法で無効の患者又はインターフェロン製剤単独療法後再燃した患者	次のいずれかの状態を示すクローン病の治療(既存治療で効果不十分な場合に限る) ・中等度から重度の活動期にある患者 ・外瘻を有する患者	下記の新生児、乳児及び幼児におけるRSウイルス(Respiratory Syncytial Virus)感染による重篤な下気道疾患の発生抑制 RSウイルス感染流行初期において ・在胎期間28週以下 の早産で、12ヶ月齢以下の新生児および乳児 ・在胎期間29週～35週の早産で、6ヶ月齢以下の新生児および乳児 ・過去6ヶ月以内に気管支肺炎形成症(BPD)の処置を受けた24ヶ月齢以下の新生児、乳児および幼児	アセトアミノフェン過量摂取時の解毒
一日薬価	448.80円	54,424円／266,134円	13,897.60円	3866.40円	282,975円	83,196円／165,449円	112.40円
製造(輸入)承認日	H13.6.20	H13.6.20	H13.11.21	H13.11.21	H14.1.17	H14.1.17	H14.4.11
薬価基準収載予定日	H13.8.31	H13.8.31	H13.12.7	H13.12.7	H14.4.26	H14.4.26	H14.6.7

表2 海外文献・報告書の検索結果

	リネゾリド linezolid	塩酸メフロキン mefloquine	塩酸ロピバカイン 水和物 ropivacaine	メルファラン melphalan	トラスズマブ (遺伝子組換え) trastuzumab	塩酸セビメリン 水和物 cevimeline
Medlineによるヒット数	4	4	1	8	4	0
うち該当文献(A)	0	2	0	0	0	0
NHSCRDによるヒット数	3	8	2	12	7	1
うち該当文献(B)	0	2	0	0	1	0
AとBの重複文献数(C)	0	2	0	0	0	0
ハンドサーチによる収集文献数(D)	0	0	0	0	0	0
レビュー文献数(A+B+C+D)	0	2	0	0	1	0

	リツキシマブ (遺伝子組換え) rituximab	メシル酸 イマチニブ imatinib	リバビリン ribavirin	インフリキシマブ (遺伝子組換え) infliximab	パリビズマブ (遺伝子組換え) palivizumab	アセチルシステイン acetylcysteine
Medlineによるヒット数	2	1	37	9	27	3
うち該当文献(A)	2	0	8	0	8	0
NHSCRDによるヒット数	10	5	40	14	5	7
うち該当文献(B)	2	0	8	2	4	0
AとBの重複文献数(C)	2	0	8	0	2	0
ハンドサーチによる収集文献数(D)	0	0	0	1	0	0
レビュー文献数(A+B+C+D)	2	0	8	3	10	0

表3 リバビリンの薬剤経済評価レビュー結果

文献	Stein K, Rosenberg W, Wong J. Cost effectiveness of combination therapy for hepatitis C: a decision analytic model. Gut 2002 Feb;50(2):253-8.	Sennfalt K, Reichard O, Hultkrantz R, Wong JB, Jonsson D. Cost effectiveness of interferon alfa-2b with and without ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in Sweden. Scand J Gastroenterol 2001 Aug;36(8):870-6.	Sagmeister M, Wong JB, Mullahtaupt B, Renner EL, A pragmatic and cost-effective strategy of a combination therapy of interferon alpha-2b and ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001 May;13(5):483-8.	Shepherd J, Waugh N, Hewitson P. Combination therapy (interferon alfa and ribavirin) in the treatment of chronic hepatitis C: a rapid and systematic review. Health Technol Assess 2000;4(33):1-67.	Wong JB, Poynard T, Ling MH, Albrecht JK, Pauker SG. Cost-effectiveness of 24 or 48 weeks of interferon alpha-2b alone or with ribavirin as initial treatment of chronic hepatitis C. International Therapy Group. Am J Gastroenterol 2000
国	英国	スウェーデン	スイス	英国	米国
投与群	patients in one of several states of compensated chronic HGV infection defined by sustained abnormal liver function and histological status	C型慢性肝炎initial therapy	non-cirrhotic HCV infected patient	interferon-naive patient	C型慢性肝炎initial therapy
インターフェロンとリバビリンの併用療法の投与法	2-3型は24w、その他は48w (24wでウイルス陽性の場合は打ち切り)。	①24w ②48w (24wでウイルス陽性の場合は打ち切り)	①24w ②48w ③48w (24wでウイルス陽性の場合は打ち切り)	①24w ②48w	24wまたは48w (24wでウイルス陽性の場合は打ち切り)
比較対照	・無治療 ・インターフェロン単独療法 (2-3型は24w、その他は48w。ただし12wでウイルス陽性の場合は打ち切り)他	・無治療 ・インターフェロン単独療法48w (24wでウイルス陽性の場合は打ち切り)	・無治療 ・インターフェロン単独療法48w (12wでウイルス陽性の場合は打ち切り)	・無治療 ・インターフェロン単独療法48w	インターフェロン単独療法48w (12wでウイルス陽性の場合は打ち切り)
方法	シミュレーション (マルコフモデル)	シミュレーション (マルコフモデル)	シミュレーション (マルコフモデル)	シミュレーション (マルコフモデル)	シミュレーション (マルコフモデル)
薬価	656.58円/錠	不明	不明	100,998円/4週間	750.2円
費用 (C)	医療費のみ	医療費のみ	医療費のみ	医療費のみ	医療費のみ
効果指標 (E)	QALY	QALY	QALY	QALY	QALY
割引率	6%	3%	3%	6%	3%
費用/効果比	・無治療と比べ705,126円 (サブグループにより306,156~1,705,620円) ・インターフェロン単独療法と比べ648,210円; サブグループにより162,192~1,604,436円)	48w投与 無治療と比べ883,300円 インターフェロン単独療法と比べ726,000円 24w投与 無治療と比べ713,900円 インターフェロン単独療法と比べ169,400円	・1型以外では①が最も低コストで高効果 ・1型では①はインターフェロン単独療法と比べ1,602,216円、無治療と比べ1,179,766円	無治療と比較し併用療法24w投与1,409,508円 インターフェロン単独療法と比べ併用療法24w投与 1,272,054円 インターフェロン単独療法と比べ併用療法48w投与 3,009,480円	インターフェロン単独療法と比べ併用療法24w投与 653,400円 インターフェロン単独療法と比べ併用療法48w投与 931,700円
備考				分析期間30年間	