

表5 オーストラリアにおける1991～1996年、355件の分析手法の内訳

費用-効果分析	125件 (35%)
費用-効用分析	9件 (3%)
費用最小化分析	98件 (28%)
費用-効果分析「もどき」	86件 (24%)
費用-便益分析	1件 (0%)
未提出 (1992年、1992年)	36件 (10%)

表6 オーストラリアにおける増分費用／生存年比の一覧

番号	増分費用／生存年比 (95～96年オーストラリアドル)	PBACの決定
1	5,050	希望価格通り
2	7,665	希望価格通り
3	8,000	希望価格通り
4	15,915	希望価格通り
5	17,174	希望価格通り
6	17,376	希望価格通り
7	18,130	希望より低い価格
8	20,371	希望価格通り
9	24,531	希望価格通り
10	35,000	希望価格通り
11	36,450	希望価格通り
12	39,083	拒否
13	39,864	拒否
14	39,864	延期
15	39,864	希望価格通り
16	51,420	拒否
17	53,000	希望価格通り
18	58,311	拒否
19	65,523	希望価格通り
20	68,913	希望価格通り
21	78,157	希望より低い価格
22	81,343	拒否
23	90,000	拒否
24	209,674	希望より低い価格
25	212,041	拒否
26	235,200	拒否

表7 オーストラリアにおける増分費用／質調整生存年比の一覧

番号	増分費用／質調整生存年比 (95～96年オーストラリアドル)	PBACの決定
1	4,293	希望価格通り
2	4,800	希望価格通り
3	7,845	希望価格通り
4	9,639	希望価格通り
5	12,010	希望価格通り
6	16,419	希望より低い価格
7	19,428	希望価格通り
8	22,282	希望価格通り
9	122,050	拒否

表8 英国 NICE における評価結果

指針 No.	内容	増分費用/ 効果比(£)
39	ニコチン代替療法とブプロピオン投与による禁煙	430
28	進行卵巣がんの topecetan 療法	1,000
5 (非推奨)	子宮がんスクリーニングにおける細胞診	1,100
38	慢性喘息の 5-15 歳児への吸入器によるルーチン治療	5,000
3	卵巣がんの taxane 療法	8,271
12	糖タンパク IIb/IIIa 阻害薬	9,250
26a	非小細胞肺癌の docetaxel、paclitaxel、gemcitabine、vinorelbine 療法(一次治療)	9,475
13	注意欠陥過活動性障害(ADHD)のメチルフェニデート (Ritalin、Equasym) 療法	12,500
25	膵臓がんの gemcitabine 療法(一次治療)	12,950
26b	非小細胞肺癌の docetaxel、paclitaxel、gemcitabine、vinorelbine 療法(一次治療以外)	14,000
19	アルツハイマー型痴呆症(AD)の donepezil、galantamine、rivastigmine 療法	15,000
30a	乳がんの taxane 療法(二次治療) [再評価]	15,250
6	乳がんの taxane 療法	15,500
30b (非推奨)	乳がんの taxane 療法(一次治療) [再評価]	19,000
34	転移性乳がん患者の HER2 タンパク過剰発現への trastuzumab 療法 (単剤)	19,000
15a	成人リスク者への zanamivir (Relenza) 療法	20,400
14	C型肝炎のインターフェロン α -2b、ribavirin 療法	20,500
33a	進行大腸がんの irinotecan、oxaliplatin、raltitrex 療法	22,500
31	肥満症の sibutramine 療法	22,500
35	若年者の特発性関節炎の etanercept 療法	22,500
18a	鼠径ヘルニアの腹腔鏡下手術 (再発時)	25,000
4	冠動脈ステント	25,000
11	植込み型除細動器	28,500
33b (非推奨)	進行大腸がんの irinotecan、oxaliplatin、raltitrex 療法	29,000
36	関節リウマチの etanercept、infliximab 療法	31,000
23	脳腫瘍への temozolomide 療法 (二次治療)	35,000
34	転移性乳がん患者の HER2 タンパク過剰発現への trastuzumab 療法 (paclitaxel との併用)	37,500
15b (非推奨)	成人への zanamivir (Relenza) 療法	38,000
20	運動ニューロン疾患の riluzole 療法	38,750

22	成人肥満症の orlistat 療法	46,000
18b (非推奨)	鼠径ヘルニアの腹腔鏡下手術 (初診時)	50,000
27b (非推奨)	変形性関節炎および関節リウマチのシクロオキシゲナーゼ (COX) II 選択的阻害剤 (celecoxib、rofecoxib、meloxicam、etodolac) 療法 (ルーチン療法)	150,000
32 (非推奨)	多発性硬化症の β -インターフェロン、酢酸グラチラマー療法	187,000

※非推奨との標記のないものについては、「推奨」と判断されたものである

表9 ニュージーランド PHARMAC における費用/効果比の推定状況

2000/2001年	NZ\$20,700	本年の節約により、NZ\$40,000/QALY の喘息用長時間作用型 β_2 アゴニストの利用が進んだ
1999/2000年	-NZ\$1,800	Risperidone が無効な患者に対し、olanzapine を広く利用可能にしたため、NZ\$5748/QALY の節約となるはずであった。しかし、費用対効果が悪い β -インターフェロン (NZ\$ 80,000/QALY 超) が政治介入の末に導入されたために、平均費用/効果比はやや悪化した。
1998/1999年	NZ\$16,100	統合失調症に対する risperidone、clozapine、olanzapine の導入 (NZ\$43,000/QALY) の一部影響による

厚生労働科学研究費補助金（政策科学推進研究事業）

分担研究報告書

薬剤経済学研究ガイドラインに関する研究

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

諸外国でこれまでに作成された公的な研究ガイドラインの項目や内容を参考として、わが国において薬剤経済学研究を薬価算定の際の参考資料として用いるための「学問的な見地から理想的な」ガイドライン案を検討した。その結果、分析の立場は社会の立場、分析手法は費用-効果分析、効果指標は生存年または質調整生存年を用いることが望ましいと考えられた。今回作成した研究ガイドライン案は、薬価算定の際の判断根拠となりうる薬剤経済学研究を実施するための指針として有用であると考えられた。

A. 研究目的

先進諸国では、薬物療法の費用と効果の両面を検討することにより、薬剤の費用対効果を定量的に評価する「薬剤経済学（ファーマコエコノミクス）」の研究が進展している。保健政策立案に際しての活用も進んでおり、その先駆けとなったオーストラリアでは、薬剤経済学研究を保険償還の可否の判断および薬価算定の参考とするため、1992年に研究ガイドラインを公表し、1993年より製薬企業に対し薬剤経済学資料の提出を義務付けた。その後、カナダ・オンタリオ州、フィンランド、オランダ、ポルトガル、ノルウェーなども独自の研究ガイドラインを公表し、主に新薬の保険償還の可否の判断に際して薬剤経済学資料の提出を義務付けている。また、英国では、国民医療サービス（NHS）における医療技術諮問機関として設立された NICE（National Institute for Clinical Excellence）が、主に新薬や高額医療技術を対象として、臨床的エビデンスならびに経済的エビデンスの評価結果に基づいて診療指針の作成を進めている。診療指針作成の参考資料として企業や研究者が経済評価研究を実施する際には、NICEの公表した研究ガイドラインを遵守する必要がある。

わが国でも、薬価算定における薬剤経済学研究の活用可能性が検討されてきており、中医協

でも「費用対効果の評価法の確立とその適用のルール」がたびたび検討課題として取り上げられている。また1992年からは、新薬の薬価申請時に参考として「医療経済学的評価資料」の提出が認められている。しかし、現時点では、新薬の価格決定における薬剤経済学研究の取り扱いルールは明示されておらず、研究ガイドラインも定められていない。

そこで本研究では、諸外国でこれまでに作成された公的な研究ガイドラインの項目や内容を参考として、わが国において薬剤経済学研究を薬価算定の際の参考資料として用いるための「学問的な見地から理想的な」ガイドライン案を示すことを目的とした。

B. 研究方法

平成13年度研究において実施した経済評価ガイドラインの国際比較研究をもとに、各国のガイドラインで共通して扱われている項目について、わが国で薬価算定の際の参考資料として用いるための「学問的な見地から理想的な」ガイドライン案を作成した。

（倫理面への配慮）

患者を対象とした調査は実施しておらず、倫理的問題はない。

C. 研究結果

1. 「分析の立場」

教科書的には、分析の立場は、誰が支出するかにかかわらず発生するすべての費用を捉える「社会の立場」が適切とされており、ほとんどの国の研究ガイドラインにおいても「社会の立場」を推奨していた。「社会の立場」を採用することにより、家族介護の軽減や、通院のための交通費といった、国民医療費では捉えられないさまざまなコストを見落とすことがなくなることから、当該薬剤の真の経済性を評価するためことが可能となる。

但し、仮に社会的立場からの分析で費用対効果が優れるとの結果が得られたとしても、投与対象患者数が多い薬剤であれば、医療財源へのインパクトが莫大となり、医療財政の逼迫につながる可能性もある。そこで、新薬導入による医療財源への影響についての推計も（「費用対効果」としてではなく「総額」について）あわせて報告されることが望ましいと考えられる。実際、オーストラリア、カナダ、英国の各研究ガイドラインでは、新薬を導入した場合の財政的影響についての推計も別途要求している。

そこで、わが国における研究ガイドラインとしては、社会の立場での費用対効果に関する分析を実施するとともに、財政的影響として、例えば新薬導入後2年間の国民医療費（および介護保険財政）への影響についての推計をあわせて行うことが望ましいと考える。

2. 「分析手法」

分析手法としては、健康結果を金銭価値で評価する「費用-便益分析」よりも、生存年などの非金銭的単位で捕らえる「費用-効果分析」の方が国際的には一般的であり、わが国でも本手法を基本とすることに問題はないと思われる。

費用-効果分析においては、健康結果をいかなる非金銭的単位で捉えることも教科書的には可能であるが、薬価算定を目的とした分析においては「疾病の再発回数」や「検査値の低下率」といった疾病特有の単位を用いることは極力避けるべきである。なぜなら、「新薬は既存薬に比べて、血圧を1mmHg分多く下げのために5万円の追加投資となる」と言われたとしても、これが高いのか安いのか、すなわち費用対効果がよい薬剤なのか悪い薬剤なのか、判断がつかないからである。費用-効果分析の効果尺度とし

て「生存年」を採用するならば、「1年の延命にいくら投資してもよいか」、という基準を定めることにより、結果の解釈は容易となる。

近年、「費用-効果分析」における効果指標としてQOL値と生存年の両者を統合した「質調整生存年」を用いる方法が注目されている。この方法は、特に「費用-効用分析」と呼ぶことがある。この手法では、様々な健康状態に対するQOLの重み付け値を設定することにより、健康状態や障害の推移を総合的に捉えることができるというメリットがあり、諸外国のガイドラインでも推奨されてきていることから、わが国でも積極的に取り組むべき方法であると思われる。なお、海外における価値付け値をわが国にそのまま適用できるとは限らないことから、QOL値の測定に際しては、わが国において妥当性検証済みの質問票を用いるなどして、わが国における一般的な価値観を反映させることが重要である。

但し、「新薬のほうが既存薬よりも費用が安くなるうえ、健康結果も向上する」といった「新薬優位(dominant)」のケースに限っては、当該薬剤の有効性を捉えるのに適切な疾病特異的な単位を用いたとしても、結果の解釈に迷うことはないので、必ずしも効果尺度として「生存年」を用いる必要はないと思われる。

3. 「比較対照」

分析の比較対照は、類似薬効比較方式の薬価算定においては、薬価算定における対照薬（類似薬）とすべきである。一方、原価計算方式の薬価算定においては、類似薬が存在しないことから、現状でもっとも利用されている標準的治療法（それが無い場合には無治療）が適当と考えられる。

4. 「費用の算出」

算出対象となる費用は、社会的立場での分析を基本として、医療費および医療費以外の直接費用をすべて含めることが望ましい。間接費用（休職などの生産性費用）は、これを含めると過大評価になる恐れがあることなどから、オーストラリア、フィンランド、ノルウェーでは、間接費用を含めることは推奨されていない。わが国においても、基本分析としては間接費用を除外して算出し、必要があれば感度分析として

これを含めて算出することが適当と考えられる。

医療費の推計は、海外データは医療環境や医療費単価の異なるわが国には基本的に適用できないため、わが国における価格を利用する必要がある。そこで、当面は、診療報酬点数表を基本とすることが現実的な対応であると思われる。しかし、特定機能病院等に包括評価(DPC)が導入されるなど、定額制の拡大が予想されていることから、オーストラリアやカナダで提供されているような標準的原価リストをわが国でも作成することが望ましい。

5. 「海外データの利用」

海外の臨床試験データ・疫学データ・QOLデータなどを参考にする場合には、わが国への適合性について吟味する必要がある。適合性の根拠となる資料（ない場合は専門家意見）を示すとともに、必要に応じて感度分析を試みるべきである。

6. 「分析期間」

治験期間内に発生する費用のみを算出し、既存治療群（あるいはプラセボ群）との費用比較を行うことは、急性疾患であれば意味があるかもしれないが、慢性疾患の場合には意味をなさない場合も多い。たとえば、糖尿病に対する新薬による薬物治療は、短期的にみれば追加の薬剤費が発生することになるが、長期的には合併症が予防できるので、費用削減につながる可能性がある。したがって、薬物療法の臨床的・経済的影響を把握するのに十分な期間を分析期間として定める必要がある。

7. 「病態推移モデル」

薬剤経済学研究では、薬剤の長期予後や長期にわたる医療費推計を行う場合がしばしばある。しかし、新薬の薬価交渉の時点では当該薬剤に関するデータは治験データあるいは海外データしか存在しないので、病態推移に関するシミュレーションモデルを作成する必要がある場合が少なくない。モデルの構造如何で結果が大きく変わることも考えられるので、分析に用いたモデルの構造を詳述するとともに、モデル作成に際しては、専門家の校閲を経るなどして、その妥当性を確保することが重要である。

8. 「将来発生する費用と健康結果の割引」

一般に、将来発生する費用や健康結果は現在価値に割引く必要があると考えられているが、その値についてはさまざまな値が用いられてきており、各国のガイドライン間でも違いが見られる。近年、学術雑誌に掲載される薬剤経済学研究論文では、米国ワシントンパネルのガイドラインに従って年率3%としていることが多いことから、これらの研究との比較可能性を考え、基本分析では3%、感度分析では0~6%とすることが適当と考えられる。

9. 「要旨」

分析手法の要旨は、分析内容と結果を利用者に理解しやすくするため、定型様式に記載することが望ましい。

以上の結果を、研究ガイドライン案として表1にまとめた。

D. 考察

薬剤経済学は発展途上の学問であり、方法論をさらに成熟させるためには、さまざまな実験的な研究方法を認めるべきである。しかしながら、薬剤経済学の研究結果を薬価算定などの政策決定に活用する場面においては、研究の質を確保し、複数の研究結果の相互比較を可能とするために、何らかのルールを作成することが必要である。今回作成した研究ガイドライン案は、薬価算定の際の判断根拠となりうる薬剤経済学研究を実施するための指針として有用であると考えられる。

しかし、現状ではこれらの条件を満足した分析を実施することは困難な場合も少なくない。たとえば、質調整生存年の設定に用いるためのQOLの重み付け値がわが国の治験において計測されていることはまれであるため、治験データのみを用いて費用・効用分析を実施することはきわめて困難な状況にある。今後、上記研究ガイドライン案に即した薬剤経済学研究を実施可能とするための環境を整備していくことが課題である。

E. 結論

諸外国でこれまでに作成された公的な研究

ガイドラインの項目や内容を参考として、わが国において薬剤経済学研究を薬価算定の際の参考資料として用いるための「学問的な見地から理想的な」ガイドライン案を検討した。その結果、分析の立場は社会の立場、分析手法は費用-効果分析、効果指標は生存年または質調整生存年を用いることが望ましいと考えられた。今回作成した研究ガイドライン案は、薬価算定の際の判断根拠となりうる薬剤経済学研究を実施するための指針として有用と考えられるが、現状ではこれらの条件を満足した分析を実施することは困難な場合も少なくないため、今後、薬剤経済学研究の実施環境を整備していくことが課題である。

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 薬価算定のための薬剤経済学研究ガイドライン（案）

- | | |
|--------------------|---|
| ① 分析の立場 | 社会の立場 |
| ② 分析手法 | 費用・効果分析（効果指標は原則として生存年）または費用・効用分析（効果指標は質調整生存年）
※ 質調整生存年における QOL 値は、国内で妥当性検証済み質問表を用いるなど、わが国の価値観を反映させたものとする
※ 新薬が優位（費用減少かつ効果増加）となる場合には、効果指標として薬剤の有効性を適切に表す疾病特異的指標を用いてもよい
※ さらに、今後2年間に「医療保険および介護保険財源に与える影響」についても推計すること |
| ③ 比較対照 | 類似薬効比較方式による算定の場合には、薬価算定における対照薬
原価計算方式による算定の場合には、現状における標準的治療法（または無治療） |
| ④ 費用の算出 | 直接費用（医療費および非医療費）
感度分析として、間接費用（生産性費用）を検討してもよい |
| ⑤ 海外データの利用 | わが国への適合性の根拠となる資料を示すとともに、必要に応じて感度分析を試みる |
| ⑥ 分析期間 | 薬物療法の臨床的・経済的影響を把握するのに十分な長さ |
| ⑦ 病態推移モデル | モデルの詳細を記述する。モデル作成の際に臨床家の校閲を経ることが望ましい |
| ⑧ 将来発生する費用と健康結果の割引 | 費用・効果ともに年率3%、0~5%で感度分析 |
| ⑨ 要旨 | 定型様式に記載する |

分担研究報告書

新医薬品薬価算定のための薬剤経済分析ガイドライン（案）の作成に関する研究

主任研究者 白神 誠 日本大学薬学部 教授

研究要旨 現行の薬価算定ルールを念頭に新医薬品薬価算定のための薬剤経済分析ガイドライン私案を提案し、利用する立場の製薬企業等の意見を聴取した。これらの意見を踏まえガイドライン私案を修正し、新たに私案を作成した。

A. 研究目的

医療費の抑制が緊急の課題として議論される中、新医薬品の薬価を決定するに際して費用対効果を考慮することは、中央社会保険医療協議会（中医協）においても確認されていることである。しかし、欧米で行われている薬剤経済分析の手法は現行の新薬の薬価算定方式の考え方と乖離が大きく、そのまま導入することは困難である。そこで、本研究では、初年度、2年度に得られた諸外国での薬剤経済分析の利用状況やわが国での薬価算定の現状等を踏まえて、現行の薬価算定ルールを念頭に採用可能な現実的な新医薬品薬価算定のための薬剤経済分析ガイドライン私案を提案する。

B. 研究方法

これまでの研究で得られた成果を踏まえ、厚生労働省に受け入れられやすい薬剤経済分析ガイドライン私案を作成し、利用する立場の製薬企業等の意見を聴取し、今後の課題等を併記する形でガイドライン私案を提案した。

（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

これまでの研究で得られた成果をふまえ「新医薬品薬価算定のための薬剤経済分析ガイドライン私案」（別添1）を作成した。現状では、薬剤経済分析のみでの薬価算定は考えにくいことから、現行の薬価算定ルールを念頭に置き、採用可能な現実的な方法として提案した。そのために、いくつかの点で、欧米諸国で利用されているガイドラインや共同研究

者の池田が発表したガイドラインと異なっている（表1）。

このガイドライン私案を利用する立場の製薬企業の代表に示し意見を聴取したところ表2のような意見が得られた。

これらの意見を踏まえガイドライン私案を修正し、新たに私案を作成した（表3）。

D. 考察

わが国は国民皆保険であり、医薬品もほとんどが保険医療の中で使用される。保険医療では出来高払いの下、医薬品の価格は薬価として公定化されている。限られた医療財源の下で新薬の価値が正しく評価されるためには、薬剤経済分析に基づく薬価の算定が必要である。

中医協も平成11年12月17日に「費用対効果の研究を進め、その結論が得られれば、ルールの見直しを図り、それ以降に上市される新医薬品等に適用する」という了解事項を公表しているが、その前提として、「類似薬効比較方式も一種の費用対効果を勘案した仕組み」との認識がある。これは、おそらく、類似薬効比較方式では市場で置き換わるとされる類似薬と価格を一致させること、及び類似薬より優れた点があればこれを加算という形で評価することを指しているものと思われる。つまり、基本的には新薬の導入により医療費が増えない範囲で薬価を決めることを意味している。原価計算方式の場合はこの原則からはずれるが、薬の価値に関係なく製造（輸入）原価を基に価格を決めるという考え方は、極力価格を抑えようとする方針の表れと思われる。すなわち、全体として優れた薬であれば結果的に医療費が増えてもかまわないという考えには消極的である。したがって薬剤経済分析でしばしば行われる増分費用／効果比を用いた分析は現段階では採用されにく

いと考えられた。

そこで、これらの背景や薬事法に基づく製造承認審査の現状を踏まえ、まず現行の医療保険の中で採用可能と思われる薬剤経済分析のためのガイドライン私案を作成することを試みた。これは、とりあえず薬剤経済分析の考え方が薬価算定の中に取り入れられることが重要だと判断したからである。次いで、この私案を利用する立場の製薬企業に提示し、その意見を聴取した。特に大きな議論があった部分について以下のとおり考察した。

目的 このガイドラインは、新医薬品の薬価算定に薬剤経済分析を用いようとする者を対象に作成した。現状では、薬剤経済分析のみでの薬価算定は考えにくいことから、現行の薬価算定ルールを念頭に当局に受け入れやすい現実的な方法として提案している。将来、薬剤経済分析の薬価算定への利用が定着した段階では、本ガイドラインの改定が考慮されるべきであろう。

製薬企業の感想としては、現状で薬価算定に薬剤経済分析結果が採用される可能性については、否定的であった。現状で採用される可能性を高めるためには、医療費が増えない範囲で薬価を決めるという原則に則ることが必要である。その意味から、現行では類似薬効比較方式で算定される薬剤に利用されるケースがまず考えられる。また、薬剤経済分析を薬価算定に利用すれば、これまで補正加算として考慮されていた比較対照薬に対する有用性も含めて評価される。さらに、薬剤経済分析が薬価算定に採用されれば比較対照の選定に際して、最も標準的と思われる治療法が選定されること、対照治療法は薬剤に限定されないこと、費用として薬剤費以外のものも考慮されることなどの点で現行の類似薬効比較方式に比べてより正確に費用対効果を比較することができる。しかし、現在類似薬効比較方式が定着していることを考えると、薬剤経済分析は、採用されたとしても類似薬効比較方式で算定された薬価の経済的な妥当性を示すために利用することにとどめられるかもしれない。

一方、原価算定方式で算定される薬剤の薬価算定へ薬剤経済分析を利用する場合は、優れた薬であれば結果的に医療費が増えてもかまわないという考えが受け入れられる必要がある。しかし、現行の原価計算方式は中医協、製薬企業双方に不満があり、また薬の価値に関係なく原価が同じならば同じ価格になってしまう仕組みが不合理であることを考えると、受け入れ可能な閾値についてコンセンサスを醸成することが急がれる。なお、これまでは適切な比較対

照薬がないために原価計算方式となっていた薬剤の中には、比較対照の治療法を薬剤に限定しないという薬剤経済分析の考え方を採用することで医療費が増えない範囲で薬価を決めるという原則に則ることも可能なものもあるはずである。

また、仮に薬剤経済分析による薬価算定が採用されたとしてもその分析結果の信頼性に不安があるという意見があった。中立的な審査機関の必要性が指摘されている。

比較対照 当該薬剤が上市された場合に使用が想定される患者群に対して、実際の医療の現場で使用されている標準的な治療法を、比較対照とする。標準的な治療法は薬物療法に限定する必要はなく、手術などの非薬物療法や、対症療法・無治療の場合もある。

...

一方、原価計算方式で算定される薬剤については、類似薬がないわけであるから、対症療法あるいは無治療が比較対照となる。

いずれの場合も、選択した治療法が標準的な治療法と判断した理由を説明する必要がある。

対照薬の適用に縛りがあり新薬と投与対象が一致しない場合の分析対象とする症例の捉え方に対して疑問が出された。承認取得のための臨床試験での症例の捉え方が念頭にあるものと思われる。また、原価計算方式で算定される薬剤について、対症療法や無治療を比較対照とすることにも疑問が出されている。費用対効果の考え方を既存の薬剤に置き換わるという限定的な意味にとると、目的の異なる薬剤の薬価を対照とすることに抵抗があるのであろう。薬剤経済分析の考え方からいえば、現に患者さんがいて何らかの対応がとられているのであるから、その対応を対照とすることでよいと思われる。確かに、現在の対応ではほとんど費用が生じておらずそれに見合う範囲で低い薬価にされてはたまらないという意見もあろう。これは、最初に述べたように優れた薬であれば結果的に医療費が増えてもかまわないという考えが受け入れられるかどうかの問題である。まったく治療法がない薬剤については、現行でもこのような考え方が結果的に採用されている。

アウトカムとデータ源 一定の分析期間内に治療目標に達した患者の割合をアウトカムとする。治療目標は臨床試験の評価のエンドポイントと一致することが多いと思われるが、それに限定されるものではなく、実際の医療の現場の評価を踏まえて適切に設定する。

私案では、承認取得のために行われている臨床試験では短期間の効果しか見ていない現状を踏まえ、分析期間内に治療目標に達した患者の割合をアウトカムとすることを提案した。承認審査における評価がそのような短期間のサロゲートエンドポイントを用いて行われており、薬価がその結果を踏まえて算定されている現状を考えればそれほど不自然なことではないように思われる。しかし、これについては慢性疾患についてはプライマリーエンドポイントをアウトカムにすべきではないかとの意見が強い。短期間の臨床試験成績から長期間の効果が推定できるのかという疑問は残るが、少なくともそのような効果が推定できているケースにおいては、分析可能な十分な期間の効果をアウトカムに加える必要があるかもしれない。なお、アウトカムは臨床評価の方法と一致すべきである、承認審査の基準とは違う基準で決めると恣意的になるのではないかとの指摘があった。

QOL の改善をアウトカムとすることを排除するものではないが、これまで QOL の改善が承認や薬価の評価に使われたことがほとんどないこと、多くの場合追加の臨床試験が必要となることから、実際上困難であると考えられる。

要介護状態への進行の遅延など退院後の状態の改善を特徴とする薬剤についても、退院時の治療目標を高く設定することにより、退院後の状態を分析にある程度反映させることが可能と思われる。

たとえば安全性の面での改善など現行の算定法の下で加算の対象となる状況が評価されるのかという懸念が示された。薬剤経済分析を利用して薬価を算定しようということは、費用対効果の観点に立って適正な薬価を決めようということなので、費用や効果に影響しない状況については評価の対象にはなりえないと考えられる。

データ源はわが国における臨床試験成績を基本とする。これを実際の医療における効果に置き換える必要があり、そのためにわが国での疫学調査やカルテ等に基づくレトロスペクティブな調査を利用する。対照とする治療法と直接比較されていない場合は、複数の臨床試験成績を組み合わせて効果を推定する。効果を求めるために用いた仮定に関して感度分析を行う。

承認審査の際に採用されるデータ、採用されないデータの取り扱いについてのコメントが多くあった。

現行の薬価算定においては基本として承認審査の際の評価が中心となっていることを背景としている。私案ではこのあたりの取り扱いについてはかなり柔軟に考えている。柔軟に考えることで、モデル化やアウトカムの評価における検討材料が得られると考えたからである。その妥当性については、感度分析を行うことで、対応できるのではないかと考えたからである。

分析手法 アウトカムを臨床効果とするので費用効果分析 (CEA) が原則となる。対照とした治療法でも効果が期待できる場合には、1 効果当りの費用で比較する。対照とした治療法がプラセボ効果しか期待できない場合は 1 増分効果当りの増分費用を求める。ただし後者の場合、1 増分効果あたりの増分費用がいくらまでであれば採用をすべきかについてはさらに検討を要する。なおアウトカムに質調整生存年 (QALY) を利用する場合には費用効用分析 (CUA) を用いる。

私案で費用対効果比の比較を中心においたのは、現行の薬価算定の医療費が増えない範囲で薬価を決めるという原則に沿うことを考えたからである。しかしこの原則は、製薬企業側にとっては多くの場合希望よりも低い価格設定になる。優れた薬であれば結果的に医療費が増えてもかまわないという考えが受け入れられるのであれば増分費用効果比で表すことも考えられるが、先に述べたようにどの水準まで受け入れられるかの閾値に関し合意が必要である。この場合、意見にもあるようにアウトカムが死亡とか QALY のように共通していればよいが疾患ごとに異なるとすると、閾値の設定は困難であろう。

E. 結論

これまでの研究で得られた成果をふまえ「新医薬品薬価算定のための薬剤経済分析ガイドライン私案」を作成した。現在の薬価算定に際しての基本的な考え方は、医療費が増加しない範囲で薬価算定するというものと思われたので、現行の薬価算定ルールを念頭に置き、採用可能な現実的な方法として提案した。このガイドライン私案について利用する立場の製薬企業の代表から意見を聴取した。これらの意見を踏まえガイドライン私案を修正し、新たに私案を作成した。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 各種ガイドラインとの比較

	CCOHTA	オーストラリア	NICE	池田案	ガイドライン案
目的	分析の利用者に対して標準化され信頼しうる情報を提供するために、分析実施者の補助をする	製薬企業が、薬剤給付助言委員会 (The Pharmaceutical Benefit Advisory Committee, PBAC) への申請書を準備するためのガイドライン。臨床的効果のデータの提示と最適な経済評価の形式について指示を与える。	製造者やスポンサーに提出物準備の基準を与える。	新薬の薬価算定	新薬の薬価算定
分析の立場	社会の立場、財務的影響は州政府の立場	RCTの結果に基づく予備分析およびモデル分析の両者とも、社会の立場。財務的影響の分析は薬剤予算および政府医療費の立場。	国営医療サービス(National Health Service, NHS)と個人的社会サービス(Personal Social Services, PSS)の意志決定者の立場。	社会の立場	保険者の立場
分析手法	当該薬剤が比較対照と効果の差がない場合は、CMA。差がある場合は、CCAに加え、CEA、CUA、CBAのうち一つ以上。CUAとCBAが好ましい。	CMA、CEA、CUA	CEAまたはCUA。	CEA、CUA	CEA。アウトカムにQALYを用いた場合はCUA。
比較対照	現在の治療法(最も利用される治療法または市場シェアで重み付けした現状治療)、および最低限の治療法(最も廉価な治療法または無治療)。	(同じ治療分野に属する)最も多くの患者に処方された治療法。	最も頻繁に使用される治療法と比較。	類似薬効比較方式においては標準的治療法(それがない場合には無治療)	実際の医療現場で使用されている標準的な治療法(手術などの非薬物療法や対症療法・無治療も含む)。類似薬効比較方式で算定される薬剤は類似薬、

					ただし標準的な治療法が別に存在する場合には、それも追加。原価計算方式で算定される薬剤は対症療法や無治療。選択した治療法が標準的な治療法と判断した理由を説明。
費用	当該治療に関連しうるすべての関連費用（直接費用および間接費用）を含めること。「費用計算のためのガイドライン」が準備されている。	直接医療費。間接費用を含めることは推奨しないが、算出した場合は分けて示すこと。「費用マニキュアル」（機会費用）が準備されている。代替的にDRGリスト使用可。	当該疾患に関連する医療資源消費。無関係の状態の治療に要する医療資源は含まない。患者が利用する資源（時間・交通など）は、別に記録する。各治療ごとに要する資源を個別に提示する。単価はNHSとPSSの平均費用を用いる。	医療費及び医療費以外の直接費用。間接費用は除外して必要があれば感度分析として考慮。わが国における価格を利用する必要。診療報酬点数表を基本。標準的原価リストの作成が今後必要。	医療保険の対象となる費用について患者負担部を含めすべて。薬価は希望薬価。介護に要する費用などは基本分析からは除外。必要に応じ追加。
アウトカム	効能ではなく効果が理想的。CUAの効果単位はQALYが推奨される。CBAでのアウトカムへの価値付けには仮想市場法が好ましい。	予備分析では、比較対照との相対的な臨床効果を最も反映するアウトカム。モデル分析では、最終アウトカム。選択されたQOL尺度は有効で、信頼でき、個人間の健康状態の相違に対応できるものでなくてはならない。	長期の臨床効果（罹病率と死亡率）に、各病態の患者による健康状態の自己評価を組み合わせたことが推奨される。CUAにおける効用値は、英国の一般集団の価値付けが最適。社会生産性への影響を評価してもよい。	生存年を用いる。代理指標は用いるべきではない。dominantの場合は疾病特異的な単位でもよい。QALYを用いるのが国際的には一般的でわが国でも積極的に取り組むべきだが、QOL測定において一般的な価値観を反映させることが重要。	一定の分析期間内に治療目標に達した患者の割合をアウトカム。治療目標は実際の医療現場での評価を踏まえて設定。QOLの改善をアウトカムとすることは実際上困難。追従後の状態の改善を特徴とする薬剤については、追従時の治療目標を高く設定することに対応。
データ源	データ収集は正しく定めら	比較対照との直接比較のRCT	効能よりも臨床効果と費用	海外の臨床データ・疫学データ	わが国における臨床試験

	れた方法に従う。		が理想的。RCTまたはメタ分析のデータをもとに、予備分析を実施。	対効果に関心がある。自然なデザインで行われたRCTが望ましい。	一タ・QOLデータなどを参考とする場合には、わが国への適合性について吟味する必要がある。適合性の根拠資料(ない場合は専門家意見)を示すとともに必要に応じて感度分析。	成績を基本。一切の医療における効果に置き換えるために疫学調査やレトロスペクティブな調査を利用。対照とする治療法と直接比較されていない場合はメタアナリシスを利用。
モデル化	効果データが入手できない場合に使用。モデルの構造と性質を記述する。	①中間アウトカムを最終アウトカムに変換、②試験期間終了後のアウトカムを推定、③試験対象患者と上市後に投与される患者の違いを補正、④他国の資源利用パターンをオーストラリアの状況に補正、⑤試験で観察された資源利用パターンを補正。	①中間アウトカムを最終アウトカムに変換、②試験期間終了後のアウトカムを推定、③試験対象患者と上市後に投与される患者の違いを補正、④他国の資源利用パターンをオーストラリアの状況に補正、⑤試験で観察された資源利用パターンを補正。	効能データを効果に変換するためが必要。どんなモデルでも利用するときにはその性質を詳説すること。	病態推移に関するシミュレーションモデルを作成する場合には、モデルの構造を詳述するとともに、専門家の校閲を経るなど妥当性を確保する	費用・アウトカムへの影響が小さいものは無視してできるだけ単純化。疾患の専門家の意見を十分に反映させる。
時間範囲	すべての関連アウトカムを把握するのに十分な長さが必要。	モデル分析では、経過観察に相当な期間。	主な健康上の効果と医療資源の利用が発生すると見込まれる期間を対象とする。		薬物療法の臨床的・経済的影響を把握するのに十分な期間	2年を基本。急性疾患についてはは治療までの期間。長期にわたる分析を追加することも有用。
割引	ペースは年率5%、感度分析に0%、3%を含める。	ペースは年率5%、感度分析は0%を含む。	ペースは、費用を年率6%、便益を年率1.5%。感度分析では、①費用と便益は6%、②費用6%、便益0%。		基本分析では8%、感度分析では0~6%	費用・効果とも3%、感度分析では0~6%。
結果の報告	増分費用/効果を報告。結果は順序だてて、最後に集計様式で示すこと。関連する代替案ごとに、臨床アウトカムの確	増分費用/効果比と、各代替案の総費用と総効果を示す。結果は分解した様式(たとえばQALYは生存年とQOLに分	増分費用/効果比と、各代替案の総費用と総効果を示す。結果は分解した様式(たとえばQALYは生存年とQOLに分			

	率樹を記載。	然単位、資源利用の金銭単 位)、合計様式(資源利用とア ウトカム、割引ありとなし で)、増分比で示す。	解)でも示す。費用も、量と 単価とを別に示す。		
感度分析	不確実性の問題に明瞭に対 応する必要がある。モンテカ ルシミュレーション等の 使用が奨められる。	予備分析：両者のアウトカム の差の95%信頼区間で、感度 分析。 増分費用/効果比の95%信頼 区間を示す。(臨床試験をもと にした)予備分析の主なアウ トカム変数すべてと、モデル の主な仮定を変化させる。	可能な場合は実施する。臨床 試験からデータが得られた 場合には、95%信頼区間を算 出。さまざまにデータ源によ る場合、probabilistic 感度分 析が推奨される。	必要があれば間接費用を 感度分析として考慮。海外 の臨床データ・疫学デー タ・QOL データなどを参 考とする場合には、必要に 応じて感度分析。割引率に ついては、感度分析で0～ 6%	モデル化に当たって用い た仮定のうち分析結果に 影響を与えようと思われ るもの及び割引率を変化。臨 床試験の成績などは信頼 限界などを踏まえて分析。 薬価を変動させて、新薬の 方が費用対効果のよい限 界の薬価を算出する。
財務的影 響	意志決定によりおもしろもに影響 を受ける組織の立場(州政府 府)での財務分析を実施すべ きである。	薬剤予算および政府医療費に 対する財務的影響を推定する こと。	NHS 予算に与える影響を記 す。新しい技術に関しては、 3～5 年単位で与える影響を 検討。	新薬導入後 2 年間の国民 医療費(及び介護保険財 政)への影響について推計 を行う	新薬導入後の国民医療費 への影響を推計(その他の 社会福祉関係費を含めた 追加の分析を行った場合 はこれらも含める)。
報告様式	標準報告様式。		標準報告書式が添付されて いる。	定型様式を利用	定められた様式に従い分 析内容を一覧表。
その他	公平性、移転可能性、スポン サーとの関係の明示につい て言及。		普遍性(結果が NHS に当て はまるか)、公平性について 言及。		

表2 ガイドライン案とそれに対する製薬企業等の意見

新医薬品薬価算定のための薬剤経済分析ガイドライン（案）	製薬企業等の意見
<p>目的</p> <p>このガイドラインは、新医薬品の薬価算定に薬剤経済分析を用いようとする者を対象に作成した。現状では、薬剤経済分析のみでの薬価算定は考えにくいことから、現行の薬価算定ルールを念頭に当局に受け入れやすい現実的な方法として提案している。将来、薬剤経済分析の薬価算定への利用が定着した段階では、本ガイドラインの改定が考慮されるべきであろう。</p> <p>分析の立場</p> <p>保険者（支払者）の立場を基本とする。</p> <p>比較対照</p> <p>当該薬剤が上市された場合に使用が想定される患者群に対して、実際の医療の現場で使用されている標準的な治療法を、比較対照とする。標準的な治療法は薬物療法に限定する必要はなく、手術などの非薬物療法や、対症療法・無治療の場合もある。</p> <p>現行の薬価算定ルールに従えば類似薬効比較方式で薬価算定される薬剤については、効能・効果、薬理作用等の観点から類似薬が選定されたものを対照に薬価が算定されていることから、類似薬を比較対照とした分析を実施する。しかし、医療の現場でより採用されている標準的な治療法が別に存在する場合には、その治療法を比較対照とした分析も追加する。</p>	<p>○ PE を現状でどう利用するのか。導入は困難ではないか。</p> <p>○ 分析結果の信頼性をどう確保するのか。中立的な審査機関が必要。</p> <p>○ 保険者の立場では少しでも安いものをとってしまいうのではないか。</p> <p>○ 現在は、類似薬がないとき手術などとの比較は認められず原価計算となすことに不満。</p> <p>○ まず治療法の標準化が必要ではないか。少なくとも同じ領域の薬剤については共通でないとおかしい。</p> <p>○ 典型的な類似薬効比較方式の薬剤にはこのように分析は不要ではないか。類似薬がない場合のみ利用されるのではないか。</p> <p>○ 対照薬の適用に縛りがある場合、どのような症例を対象とするのか。例えばこれまで禁忌であった</p>