

るだろう。ただし、現在は平均乖離率よりも低い医薬品は引き下げが(全額ないし一部)免除されているが、例えば費用対効果のよい医薬品は引き下げを軽減するような措置も可能かもしれない。

改定時の医療経済評価の活用方法としてまず考えられるのが、市販後のエビデンスの活用である。薬価収載時には治験等の限定されたエビデンスしか存在しない。現行の薬価制度にせよ、医療経済評価を活用した薬価制度にせよ、そのような状況下で医薬品の価値を十分に評価できているかといえ、必ずしもそうとは言えないだろう。例えばイギリスのPPRSでは、市販後によりエビデンスが出た場合、医療経済性に問題がなければ1回に限って30%までの上昇を認めるとの規定が2009年から盛り込まれた。オランダでは、市販後のエビデンスを用いて医薬品を4年後に再検討することを検討している。

製薬企業が市販後のエビデンスを用いて再算定を要求できるような仕組み、そして医療経済評価によりその是非を判断する仕組みは日本でも導入が検討されてよいように思われる。現行では、市販後に真の臨床的有用性が検証された既収載品については、薬価改定時に補正加算を求めることができるが、「真の」有用性が証明できていなくても、一定程度の有用性が示された医薬品については医療経済性がよいこと条件に同様の措置を要求できるようにする。それは医薬品の価値を価格に反映させることだけでなく、このような市販後のエビデンスを用いた薬価の積極的な再算定は、市販後の臨床試験を行うインセンティブともなりうる(よいエビデンスが出れば薬価が高くなる)。

また、イギリスのNICEやスウェーデンのTLVは医療費への影響の大きい「薬剤」ないしは「薬剤群」を再評価し、薬価の切り下げや償還対象からの除外、対象患者の絞り込み等を行っている(図1)。日本においても、医療費に与える影響の大きな治療薬群は、定期的にreviewを行い再評価することは選択肢として考えられる(薬価差による引き下げシステムとの整合性は要検討)。個別の医薬品ではなく治療薬群ごとに評価を行うため、治療戦略全体での整合性をとりながら検討できることもメリットの一つである。

しかし、薬価差に基づく改定と比べてどの程度の削減効果があるか事前に予測することは困難である。また、薬価差が拡大したとしても、そのことが医師や病院等の処方行動をゆがめないような仕組み(P4Pなど)の導入も必要かもしれない。

このような分析を製薬企業が行うことはあり得ないので、本格的な再評価を行うのであれば、諸外国のように医療経済評価を含めた医療技術評価の専門的な組織が必要になるだろう。

Medicines and substances for treating high blood pressure which either lose reimbursement or receive restricted reimbursement from the 1st of September 2008

Table 1: Three medicines lose reimbursement completely.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Lerkanidipine	Calcium channel blocker	Zanidip
Cilazapril	ACE inhibitor	Inhibace, Inhibace Comp
Trandolapril and verapamil	ACE inhibitor, combination	Tarka

Table 2: Medicines which have lost their reimbursement and where another product containing the active substance will be available within the benefits system.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Isradipine*	Calcium channel blocker	Lomir
Nifedipine, long-acting*	Calcium channel blocker	Adalat Oros
Kinapril**	ACE inhibitor	Accupro, Accupro Comp

* The substances will still be available in a reimbursed version, but on restriction (see Table 5).

** The substance will still be available on reimbursement, even though the original brand Accupro loses its reimbursement.

Table 3: All ARBs get limited reimbursement.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Losartan*	ARB	Cozaar, Cozaar Comp, Cozaar Comp Forte
Eprosartan*	ARB	Teveten, Teveten Comp
Valsartan*	ARB	Diovan, Diovan Comp
Irbesartan*	ARB	Aprovel, CoAprovel
Kandesartan*	ARB	Atacand, Atacand Plus
Telmisartan*	ARB	Micardis, Micardis Plus
Valsartan and amlodipin	ARB, combination	Exforge

Restriction: ARB is reimbursed only for patients who have tried but cannot use ACE inhibitors or as a complement to an ACE inhibitor.

* Also as fixed combinations containing hydrochlorotiazide.

Table 4 All beta blockers get limited reimbursement.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Pindolol	Beta blockers	Viskén
Propranolol	Beta blockers	Inderal, Inderal Retard
Metoprolol	Beta blockers	Seloken, Seloken Zoc
Atenolol	Beta blockers	Tenormin
Bisoprolol	Beta blockers	Emconcor
Karvedilol	Beta blockers	Kredex

Restriction: For newly commenced treatment of hypertension the above beta blockers are reimbursed only if patients have first tried other groups of medicines.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Labetalol	Beta blockers	Trandate

Restriction: Labetalol is reimbursed only for treatment of hypertension during pregnancy.

Table 5: Four calcium channel blockers get limited reimbursement.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Isradipine, long-acting	Calcium channel blocker	Lomir SRO

Restriction: Long-acting Isradipine (Lomir SRO) is reimbursed only for treatment of hypertension during pregnancy.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Nifedipine	Calcium channel blocker	Adalat

Restriction: Short-acting Nifedipine (Adalat) is reimbursed only for treatment of hypertension during pregnancy and for the treatment of Morbus Raynaud.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Verapamil	Calcium channel blocker	Isoptin, Isoptin Retard
Diltiazem	Calcium channel blocker	Cardizem, Cardizem Retard, Coramil, Unotard

Restriction: For treatment of hypertension, diltiazem and verapamil are reimbursed only if the patient cannot use vasodilating calcium channel blockers.

Table 6: One ACE inhibitor gets limited reimbursement.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Fosinopril	ACE inhibitor	Monopril

Restriction: Fosinopril is reimbursed only for patients with severe kidney function problems.

Table 7: One diuretic gets limited reimbursement.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Torsemide	Diuretic	Torem

Restriction: Torsemide is reimbursed only for patients needing loop-diuretics but who cannot use furosemide.

Table 8: Three antihypertensive agents get limited reimbursement.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Metyldopa	Antihypertensive agents	Aldomet

Restriction: Metyldopa is reimbursed only for treatment of hypertension during pregnancy.

Active substance	Therapeutic group	Original product
Moxonidine	Antihypertensive agents	Physiotens
Doxazozin	Antihypertensive agents	Alfadil

Restriction: For treatment of hypertension doxazozin and moxonidine are reimbursed only if the patient has first tried other groups of medicines.

図 1: スウェーデンにおける降圧剤の再評価結果

(<http://www.tlv.se/Upload/Genomgangen/summary-blood-pressure.pdf>)

(4) ガイダンスでの活用

表 5: ガイダンスで医療経済評価を用いる際のメリット・デメリット

【メリット】

- ・ 最終的な判断を現場の医師にゆだねるため、医療現場では受け入れられやすい。

【デメリット】

- ・ 遵守するインセンティブがなければ、ガイダンスの実効性が保てない。
-

諸外国では医療経済評価も含めた医療技術評価によって、医師や患者向けのガイダンス(学会の作成した臨床ガイドラインと区別するため「ガイダンス」と呼ぶこととする)を作成していることが多い。韓国の NECA やスウェーデンの SBU が今回の調査範囲では代表的な医療技術評価機関である。

このようなガイダンスでは有効性、安全性に加えて経済性も考慮されることが多い。医師の臨床ガイドラインが「患者にとってよりよい意思決定を行う」ことを目的とするのに対して、このようなガイダンスは「社会的な立場から最適な治療戦略を考える」という立場の違いがあるためだろう。ガイダンスの対象には医薬品だけではなく、政策決定に資するためのワクチンや検診の評価も含めることができる。

あくまで「ガイダンス」であるから給付範囲や薬価は変更せずに、最終的にこの情報をどのように扱うかは臨床家の判断となる。ただし、フランスのようにガイダンスにしたがっているかどうかを P4P (pay for performance) で評価し、何らかのインセンティブを付与するような仕組みも考えられる。

このようなガイダンスの形式で医療経済評価を活用することは、最終的な判断を現場の医師にゆだねるため、医師の裁量を損ねることなく柔軟な対応が可能であることが利点だろう。ただし、ガイダンスを遵守するインセンティブがなければ、ガイダンスの実効性が保てないことも予測される。

また、「費用対効果が悪い」技術の中には効果に比して価格が高いだけで、旧来の治療よりも有効性は高いものも少なくない。そのため、ガイダンスに従わない医師の方が臨床的によい成績を残せる可能性があり、ガイダンスに忠実な医師(とその患者)に不利益をもたらしかねない。これは医師にガイドダンスを遵守しないインセンティブを与えるだけでなく、医師の経済性に対するスタンスによって提供される医療の質が異なってしまうという公平性の観点からも難があるだろう。このような事態を避けるためにも、ガイダンスに従うことに対する何らかのインセンティブや、ガイダンスが骨抜きにならない措置もあわせて要求される。

このようなガイダンスの作成主体は、当然ながら製薬企業ではないので、市販後の再評価と同様に、実施する上では医療技術評価の専門的な組織が必要になるだろう。

3. 検討すべき組織

組織形態としては諸外国のように独立した医療技術評価機関を設立(ないしは公的な研究機関等の中に部門を設立)して評価を行う方法と組織を作らず研究者のネットワークを活用する方法が考えられる。また中医協の下部組織となるのか中医協から独立した形態なのかも議論が必要である。

もちろんどのような組織を設立するかは、その組織がどのような役割を担うかに依存する。組織を作らなければ、経費等も少なくすむだろうが、やはり専従スタッフ等がいなければ医薬品の再評価やガイドンス作成など負担の大きな作業は実施が厳しいだろう(前述のようにこれらを製薬企業が主体となって行うことは難しい)。また海外の多くの医療技術評価機関のFunding sourceは100%国や公的機関であることが多かった。製薬企業等から資金を受けるかどうかは要検討である。

例えば、医療経済評価を薬価の設定に用いる状況として、(3)の(b)(c)で提案された加算率や薬価の評価に用いることを考える。「類似薬効(加算あり)」ないし「原価計算方式」で薬価が算定された薬剤は2008年4月から2011年3月までの3年間で以下のような数となる。

表6: 2008年4月~2011年3月までに収載された薬剤の分類

類似薬効 (加算あり)		原価計算	
5%	15 (3)	-5%	5
10%	11	0%	22 (7)
15%	3 (3)	10%	7
20%	1	20%	10 (4)
25%	1	30%	3 (1)
30%	1		
35%	1 (1)		
40%	1 (1)		
計	34 (8)	計	47 (12)
うち 海外薬価調整	7 (2)		0
総計 81			

(): うちオーファンドラッグ

3年間の算定品目は81であり、うちオーファンドラッグが20、オーファン以外で患者数や売上げ金額の少ないもの(ピーク時売上げ予測が30億程度以下ないしは患者数が1000人以下)が16、合剤が1であるから、それらを除くと経済評価の対象となりうるものは44

成分(年間約 15 成分)となる。

独立した HTA の組織を作らず、製薬企業の出したデータを研究グループがレビューして評価する状況を考えれば、1 レビューあたり 500~1000 万円とすると年間 1~2 億円程度の費用が見込まれる。ちなみに NICE の場合は、実際に分析やレビューを行うアカデミックグループに、MTA 一本あたり £140,000~150,000、STA 一本あたり £50,000~60,000 程度の研究費を支給している。

第4章 EQ-5D-5L 日本語版の検証

1. 背景と目的

諸外国で医療経済評価研究を政策に用いている多くの国では、健康状態の評価指標として質調整生存年 (Quality Adjusted Life Years、以下 QALY) を用いている。QALY は生存年数を健康状態評価値で重み付けした指標で、ここで用いる健康状態評価値は 0 を死亡、1 を完全な健康と定義され、一般に効用値と呼ばれる。効用値の算出方法として EuroQol-5 Dimension (EQ-5D) と呼ばれる 5 項目の質問からなる調査票がある。EQ-5D は正式な日本語版もあり各項目を 3 段階 (3 Level) で回答するものであるが、回答が偏るいわゆる天井効果や医療介入による健康状態の変化をとらえる感度が低いといった指摘から、近年 5 項目それぞれについて 5 段階で回答する EuroQol-5 Dimension-5 Level (EQ-5D-5L) が開発され、日本語でも暫定版がある。

我が国で医療経済評価研究を活用するためには手法の標準化が重要な作業であるため、EQ-5D-5L 暫定日本語版の妥当性の検証を行った。

2. 検証方法

(1) 研究フィールド

調査機関はリハビリテーションを実施している病院とし、できるだけ地域や病期が分かれ、多様な疾患が集まるように配慮した。対象病院は竹田綜合病院 (会津若松市)、福島第一病院 (福島市)、小千谷さくら病院 (小千谷市)、澁野辺綜合病院 (相模原市)、浜松医科大学病院 (浜松市)、協立十全病院 (浜松市) の全国 4 つの県の 6 つの病院となった。

(2) 対象者

対象者はリハビリテーションを処方された患者であり、対象疾患は脳卒中をはじめ、整形疾患、心疾患、呼吸器疾患、神経難病などであった。

(3) 測定尺度

① EuroQol (EQ-5D)

既存の EuroQol-3 Dimension 日本語版 (EQ-5D-3L) と EuroQol-5 Dimension (EQ-5D-5L) 暫定日本語版を同時に本人回答 (Self) と代理人回答 (Proxy) で測定した。また EQ-5D に含まれる Visual Analogue Scale (VAS) については、1 回のみ測定した。

② Health Utilities Index (HUI)

Health Utilities Index (HUI) は McMaster 大学の Torrance らが開発した効用値測定尺度の一つであり、EQ-5D と並んで世界各国で使用されている。今回は HUI の代理人版を用いて、効用値の測定を行った。

(4) 測定方法

対象患者には、リハビリテーションを担当する作業療法士もしくは理学療法士が EQ-5D の調査票を手渡し、年齢や教育歴などの個人情報とともに直接記入してもらうように指示した。視力や上肢機能の低下した対象者には療法士が面接と代筆により回答した。また、担当療法士には患者の代理人として EQ-5D および HUI に回答することを依頼した。

(5) 統計手法

妥当性の検討には Pearson の相関係数を用いて、EQ-5D-5L と EQ-5D-3L の相関の程度を Self と Proxy のそれぞれで調べた。また Proxy のデータについては HUI との相関も調べた。さらに Self と Proxy の一致度について、級内相関 (ICC) を調べた。

(6) 倫理手続き

本研究については新潟医療福祉大学倫理委員会において倫理審査の承認を受けた (承認番号: 17230-110218)。

また、対象者には研究の目的や個人情報保護についての手続き等を説明した上で、書面による同意を得た。

3. 結果

(1) 対象者の個人特性

6つの病院から合計 205 名分のデータが集まった。対象者の個人特性を表 1 に示す。対象者の平均年齢は 68.8 ± 13.8 歳、性別は男性が 79 名、女性が 126 名であった。疾患の内訳は脳卒中が 65 名、整形疾患が 101 名、神経筋疾患 19 名などとなった。受診形態では約 3/4 が入院患者、1/4 が外来患者であった。

表 1. 対象者の個人特性 (n = 205)

年齢		68.8±13.8
性別	男性	79
	女性	126
婚姻状況	未婚	18
	既婚	122
	死別・離婚	65
喫煙状況	吸ったことがない	126
	昔, 吸っていた	67
	現在も吸っている	12
職業	会社員, 自営業者	54
	退職者	55
	家事	68
	求職中	4
	その他	24
教育歴	小学校	23
	中学校	57
	高校	87
	専門学校・短大	20
	大学	18
疾患	脳卒中	65
	整形疾患	101
	心疾患	5
	呼吸器疾患	9
	神経筋疾患	19
	その他	6
受診形態	入院	150
	通院	55

(2) 効用値

Self と Proxy それぞれについて、EQ-5D-3L、EQ-5D-5L、HUI で測定した効用値の結果を表 2 に示す。

まず対象者本人が直接回答した Self の結果では、EQ-5D-3L で測定した効用値の平均が 0.604 ± 0.224 (95%CI = $0.572 - 0.634$) となったのに対し、EQ-5D-5L では 0.571 ± 0.244 (95%CI = $0.537 - 0.605$) と低くなった。VAS は 62.4 ± 20.8 であった。

一方、対象者の担当療法士が代理人として回答した Proxy では、同様に EQ-5D-3L の平均が 0.602 ± 0.196 (95%CI= $0.575-0.629$)、EQ-5D-5L では 0.590 ± 0.189 (95%CI= $0.564-0.616$) と EQ-5D-5L で測定した方が低くなった。VAS は 66.5 ± 16.9 であった。

また Proxy のみで測定した HUI による効用値の平均は 0.405 ± 0.307 (95%CI= $0.363-0.447$) と EQ-5D の結果よりも低くなった。

(3) 妥当性と信頼性

各効用値尺度間の相関を調べた (表 3)。Self 回答の EQ-5D-3L と EQ-5D-5L の相関は 0.859、Proxy 回答でも 0.866 と高くなった。また Self 回答と Proxy 回答の相関も EQ-5D-3L で 0.786、EQ-5D-5L で 0.802 となった。一方、VAS との相関は Self 回答の EQ-5D-3L で 0.554、EQ-5D-5L で 0.488 となった。Proxy 回答でも同様に 0.646、0.633 となった。

HUI との相関については、EQ-5D の Self 回答とでは 0.677、0.667 であったのに対して、EQ-5D の Proxy 回答とでは 0.723、0.735 と Self 回答に比べて高くなった。

さらに EQ-5D-3L と EQ-5D-5L の一致度については、Self 回答の ICC が 0.856、Proxy でも 0.866 と高い値を示した (表 2)。

(4) 回答の分布

EQ-5D-3L の各領域の回答が EQ-5D-5L でどのように分布したかについて、Self 回答と Proxy 回答それぞれについて表 4 と表 5 にまとめた。

Self 回答と Proxy 回答ともに、3L のレベル 1 の回答が 5L ではレベル 1 とレベル 2 に、3L のレベル 3 の回答は 5L ではレベル 4 と 5 にほとんどが分布していた。その一方、3L のレベル 2 の回答が 5L へ分布した結果は Self 回答と Proxy 回答で異なり、Self 回答ではレベル 1～レベル 5 に広く分布したのに対して、Proxy 回答ではレベル 2～4 に分布した。さらに Self 回答と Proxy 回答に共通して、3L のレベル 2 は 5L のレベル 2 に強く分布する傾向が認められた。

また Self 回答では 3L のレベル 1 と回答したものが 5L のレベル 4 やレベル 5 に分布した例が確認されたが、Proxy 回答ではそのような分布は認められなかった。

表 2. 効用値の結果

		Mean	Median	SD	95%CI	ICC	
Self	EQ-5D-3L	0.604	0.628	0.224	0.572-0.634	0.856	
	EQ-5D-5L	0.571	0.608	0.244	0.537-0.605		
	VAS	62.4	65.0	20.8	59.6-65.3		—
Proxy	EQ-5D-3L	0.602	0.608	0.196	0.575-0.629	0.866	
	EQ-5D-5L	0.590	0.592	0.189	0.564-0.616		
	VAS	66.5	70.0	16.9	64.1-68.8		—
	HUI	0.405	0.380	0.307	0.363-0.447		—

*EQ-5D-3L と EQ-5D-5L の一致度の検定として ICC を調べた

表 3. 効用値尺度の相関

		Self			Proxy			
		3L	5L	VAS	3L	5L	VAS	HUI
Self	3L	1.000	.859**	.554**	.786**	.791**	.648**	.677**
	5L	.859**	1.000	.488**	.717**	.802**	.565**	.667**
	VAS	.554**	.488**	1.000	.509**	.469**	.654**	.381**
Proxy	3L	.786**	.717**	.509**	1.000	.866**	.646**	.723**
	5L	.791**	.802**	.469**	.866**	1.000	.633**	.735**
	VAS	.648**	.565**	.654**	.646**	.633**	1.000	.572**
	HUI	.677**	.667**	.381**	.723**	.735**	.572**	1.000

** . 相関係数は 1% 水準で有意 by Pearson の相関係数

表 4. 各領域の3Lと5Lの分布 (Self回答)

		5L					合計	
		1	2	3	4	5		
3L	移動	1	57	5	3	1	0	66
		2	7	46	27	25	16	121
		3	0	0	0	3	15	18
		合計	64	51	30	29	31	205
	身の回り	1	68	27	4	1	1	101
		2	1	36	27	12	9	85
		3	0	1	1	1	16	19
		合計	69	64	32	14	26	205
	活動	1	39	4	0	0	1	44
		2	6	54	31	22	4	117
		3	0	1	1	15	27	44
		合計	45	59	32	37	32	205
	痛み	1	45	18	2	0	1	66
		2	5	55	53	11	2	126
		3	0	0	3	8	2	13
		合計	50	73	58	19	5	205
	不安	1	87	21	0	1	0	109
		2	7	42	26	9	2	86
		3	0	0	1	7	2	10
		合計	94	63	27	17	4	205

表 5. 各領域の3Lと5Lの分布 (Proxy回答)

		5L					合計	
		1	2	3	4	5		
3L	移動	1	51	5	0	0	0	56
		2	1	58	43	27	7	136
		3	0	0	0	4	9	13
		合計	52	63	43	31	16	205
	身の回り	1	53	17	6	0	0	76
		2	2	47	44	20	0	113
		3	0	0	0	5	11	16
		合計	55	64	50	25	11	205
	活動	1	24	6	0	0	0	30
		2	0	65	59	20	0	144
		3	0	0	0	6	25	31
		合計	24	71	59	26	25	205
痛み	1	43	22	3	0	0	68	
	2	0	66	58	3	0	127	
	3	0	0	0	9	1	10	
	合計	43	88	61	12	1	205	
不安	1	81	27	0	0	0	108	
	2	1	53	35	3	0	92	
	3	0	0	1	4	0	5	
	合計	82	80	36	7	0	205	

(5) 疾患の違いによる効用値の分布

疾患の違いによる影響を確認するため、EQ-5D-3L と EQ-5D-5L の関係を散布図で示した (図 1、2)。Self 回答、Proxy 回答ともに疾患の違いによる分布の偏りは認められなかった。また脳卒中と整形疾患については、2次近似曲線を求めた。Self 回答の脳卒中では $y = -0.3867x^2 + 1.4641x - 0.1573$ 、整形疾患では $y = 0.055x^2 + 0.8403x + 0.0584$ となった。同様に Proxy でもそれぞれ $y = 0.0272x^2 + 0.9156x + 0.017$ 、 $y = -0.0197x^2 + 0.7924x + 0.1266$ となった。

また Self 回答および Proxy 回答における疾患ごとの EQ-5D-3L から EQ-5D-5L への分布を「移動」領域、「痛み」領域に関してそれぞれ表 6 から表 9 までに示した。しかしながら、脳卒中と整形疾患においてそれらの分布の偏りは確認できず、3L の

レベル2の回答は5Lにおいてレベル3よりもレベル2に分布する傾向が確認された。

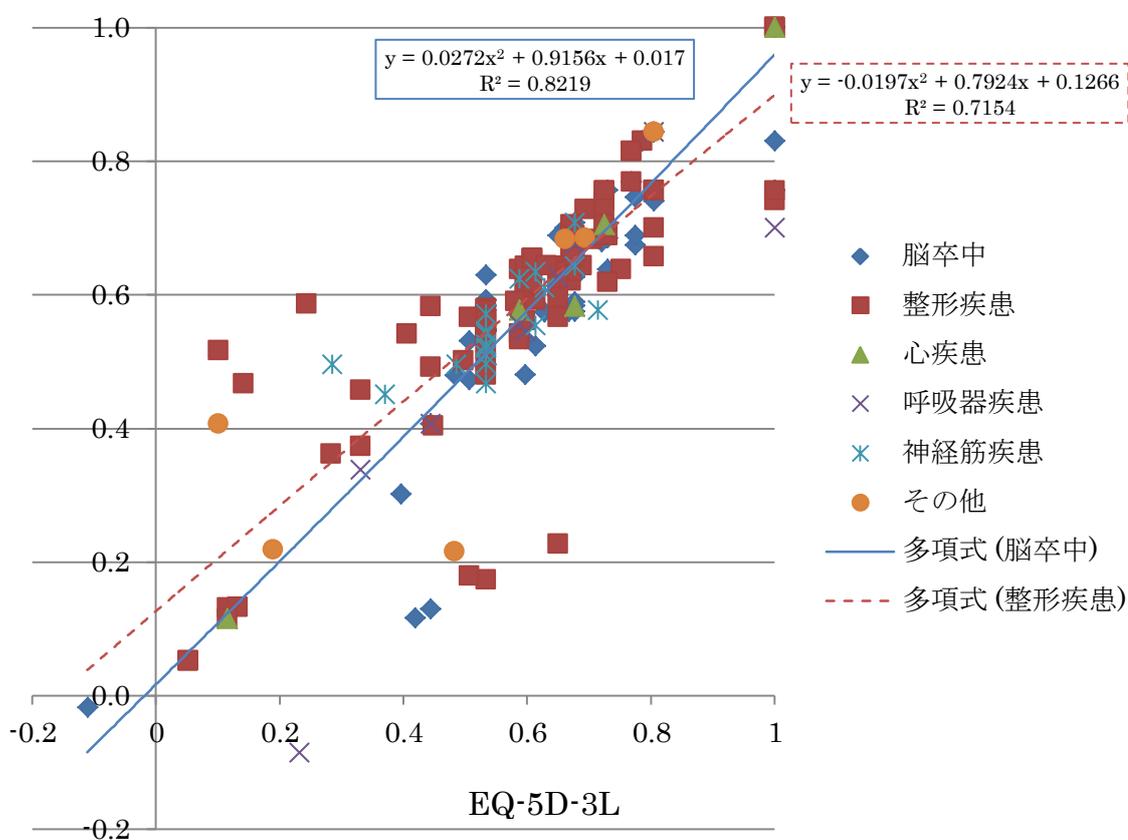


図1. Self 回答における 3L と 5L の分布