

サ) Sun SX (2011)

書誌情報	Sun SX, Marynchenko M, Banerjee R et al. Cost-effectiveness analysis of roflumilast/tiotropium therapy versus tiotropium monotherapy for treating severe-to-very severe COPD. Journal of Medical Economics 2011;14(6):805-815.
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 US payer
3. 比較対象 (Comparator)	A. 最も代替される医療技術等 ロフルミラスト、チオトロピウムの併用療法とチオトロピウムの単独療法の費用対効果を比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 アウトカム指標に QALY を用いるため費用効用分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 5年間 (base case analysis) と 30年間 (lifetime horizon)
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT 健康状態間の移行確率は、同じ健康状態にある全ての患者は一秒量の平均初期レベルと平均減少率が同一であると仮定し、公表されている経済評価論文[1]に基づいて推定された Severe COPD 患者に対する相対リスク推定値は、M2-128 臨床試験[2]に基づき、Very Severe COPD 患者に対する相対リスク推定値は M2-124/125 臨床試験[3]からプールしたデータのサブグループ解析に基づいている
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	C. 両方 —
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY —
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	B. 間接法 EQ-5D により測定。先行研究[1]の結果を利用
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 [1]の結果を利用。283名の COPD 患者に EQ-5D 質問表を用いて推定
6.2.2.1. 効用値データの出所	B. 他国研究 [1]の結果を利用
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 Wholesale Acquisition Cost (WAC)
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	A. レセプト・DPC 等のデータベース 経済評価論文[4-5]より引用
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 —
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない —
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	Y. 該当しない
- 人的資本法の場合	—
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model GOLD guideline に基づいて分類した 5つの健康状態からなり、これらは重度の増悪が肺機能に及ぼす影響を含むように構成された。1 サイクルは 3ヶ月間 患者の開始時の健康状態は Severe か Very Severe のどちらかであり、Very Severe である患者の割合は公表されている経済評価論文[5-7]の平均値に基づいて 21%と仮定
9. 割引 (Discount)	A. 費用、アウトカムを同率で割引く 3%
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 C. 確率的感度分析 —
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし

- [1] Spencer M, Briggs AH, Grossman RF et al. Development of an economic model to assess the cost effectiveness of treatment interventions for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacoeconomics* 2005;23:619-637.
- [2] Fabbri LM, Calverley PMA, Izquierdo-Alonso JL et al. Roflumilast in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease treated with longacting bronchodilators: two randomised clinical trial. *Lancet* 2009;374:695-703.
- [3] Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomized clinical trials. *Lancet* 2009;374:685-694.
- [4] Yu AP, Yang H, Wu EQ et al. Incremental third-party costs associated with COPD exacerbations: a retrospective claims analysis. *J Med Econ* 2011;14:315-323.
- [5] Rutten-van Mólken MPMH, Oostenbrink JB et al. Modelling the 5-year cost effectiveness of tiotropium, salmeterol and ipratropium for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease in Spain. *Eur J Health Econ* 2007;8(2):123-135.
- [6] Hoogendoorn M, Rutten-van Mólken MP, Hoogenveen RT, van Genugten ML, Buist AS, Wouters EF, Feenstra TL. A dynamic population model of disease progression in COPD. *Eur Respir J*. 2005 Aug;26(2):223-33.
- [7] Dal Negro R, Eandi M, Pradelli L, Iannazzo S. Cost-effectiveness and healthcare budget impact in Italy of inhaled corticosteroids and bronchodilators for severe and very severe COPD patients. *International Journal of COPD* 2007; 2(2): 169-176.

シ) Chatterjee A (2012)

書誌情報	Chatterjee A, Shah M, D'Souza AO, Bechtel B, Crater G, Dalal AA. Observational study on the impact of initiating tiotropium alone versus tiotropium with fluticasone propionate/salmeterol combination therapy on outcomes and costs in chronic obstructive pulmonary disease. <i>Respiratory Research</i> 2012;13:15.
2. 分析の立場 (Perspective)	X. 記載なし 分析は米国にて行われた
3. 比較対象 (Comparator)	B. 臨床試験の比較対照 チオトロピウムの単独療法とチオトロピウム、フルチカゾン、サルメテロールの3剤併用療法を比較
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	C. その他 後向きコホート研究にて1年間観察の研究を行い、費用 (COPD-related pharmacy/medical costs)、効果 (Severe/Moderate exacerbation, COPD-related hospital/emergency room visit) を推定
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 チオトロピウム投与開始から1年間
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	C. 観察研究 後向きコホート研究を行い推定
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	A. 自国研究 -
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	B. QALY 以外の指標 COPD exacerbations, COPD-related costs
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	Y. 該当しない -
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	Y. 該当しない -
6.2.2.1. 効用値データの出所	Y. 該当しない -
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	Y. 該当しない 実際に使用された費用から測定されているため、単価は該当しない
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	A. レセプト・DPC等のデータベース IMS LifeLink Health Plans Claims Database
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 -
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない -
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	Y. 該当しない
- 人的資本法の場合	-
8. 分析モデル (Modeling)	Y. 該当しない -
9. 割引 (Discount)	Y. 該当しない -
11. 不確実性 (Uncertainty)	X. 記載なし -
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし

ス) Zaniolo O(2012)

書誌情報	Zaniolo O, Iannazzo S, Pradelli L, Miravittles M. Pharmacoeconomic evaluation of tiotropium bromide in the long-term treatment of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy European Journal of Health Economics 2012; 13(1): 71-80
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 Italian National Healthcare System : INHS
3. 比較対象 (Comparator)	A. 最も代替される医療技術等 チオトロピウムと RC(routine care)の比較。 ※RC: 短時間・長時間作用型の吸入β刺激薬、経口・吸入ステロイド、キササンチン誘導体、その他(ロイ トコリエン受容体遮断薬、去痰薬、酸素療法など)
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析 -
5. 分析期間 (Time Horizon)	A. 当該医療医療技術等に関連する影響を十分に捉えられる期間 生涯にわたる長期分析
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT 4年間のチオトロピウムの無作為化二重盲検試験(UPLIFT trail)の結果を用いた[1]
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所	C. 両方 ベーリンガーインゲルハイム社とファイザー社のスポンサーによる国際共同試験
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY -
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	B. 間接法 疾病特異的調査票である St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)を用いて測定[2]
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 -
6.2.2.1. 効用値データの出所	A. 自国研究 イタリア[2]
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 -
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	B. 臨床試験等における症例報告書 臨床論文[3]・[4]から得られた。費用には、UPLIFT trialで報告された副作用のうち、1%以上観測された ものの費用も含めた。(心筋梗塞、うっ血性心不全、呼吸困難、呼吸不全、COPDの悪化)
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 -
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない -
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	該当なし
- 人的資本法の場合	-
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model ステージ: Moderate, Severe, Very severe サイクル: 1年間
9. 割引 (Discount)	A. 費用、アウトカムを同率で割引く 3.5%
11. 不確実性 (Uncertainty)	C. 確率的感度分析 -
12. 財政的影響 (Financial impact)	-

[1] UPLIFT study : 4年間の無作為化二重盲検試験。チオトロピウム(18μg)とプラセボの比較。

チオトロピウムの投与により、肺機能・QOL・増悪率・死亡率の改善が見られた。

Tashkin, D.P., Celli, B., Senn, S., Burkhart, D., Kesten, S., Menjoge, S., Decramer, M.: A 4-year trial of tiotropium bromide in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med.* 359, 1543–1554 (2008)

[2] GOLD のステージ分類は、その健康状態を反映しているのかを評価した論文。患者に SGRQ を用いている。

Antonelli-Incalzi, R., Imperiale, C., Bellia, V., Catalano, F., Scichilone, N., Pistelli, R., Rengo, F.: Do GOLD

stages of COPD severity really correspond to differences in health status? *Eur.Respir. J.* 22, 444–449 (2003)

[3] イタリアの 11 の respiratory medicine department で行われた COPD のコホート研究。

Koleva, D., Motterlini, N., Banfi, P., Garattini, L.: Healthcare costs of COPD in Italian referral centres: a prospective study. *Respir. Med.* 101, 2312–2320 (2007)

[4] ICE study : COPD のコホート研究。増悪後の 6 ヶ月を追跡。

Lucioni, C., Donner, C., De Benedetto, F., Lusuardi, M., Mazzi, S., Paggiaro, P., Sanguinetti, C.: I costi della broncopneumopatia cronica ostruttiva: la fase prospettica dello Studio ICE (Italian Costs for Exacerbations in COPD). *PharmacoEconomics—Italian Research Articles* 7, 119–134 (2005)

エ. レビューのまとめと国内で実施することを想定した場合の考察

(ア) クリニカルエビデンスに関するデータ

アウトカムデータとしては、各ステージ間の移行確率、各ステージの効用値 (EQ-5D)、急性増悪 (薬剤使用、入院) のリスク、死亡リスク (自然死含む) が必要と考えられる。これらのデータに関しては、臨床試験結果として審査報告書^{6,7)}に記載されている国内治験データ並びに海外で行われた長期臨床試験の結果が利用できる。また、国内で実施された疫学研究として Nippon COPD Epidemiology Study²⁾ や北海道コホート研究⁸⁾ があり、COPD 有病率、重症度分布などに関する情報が得られる。

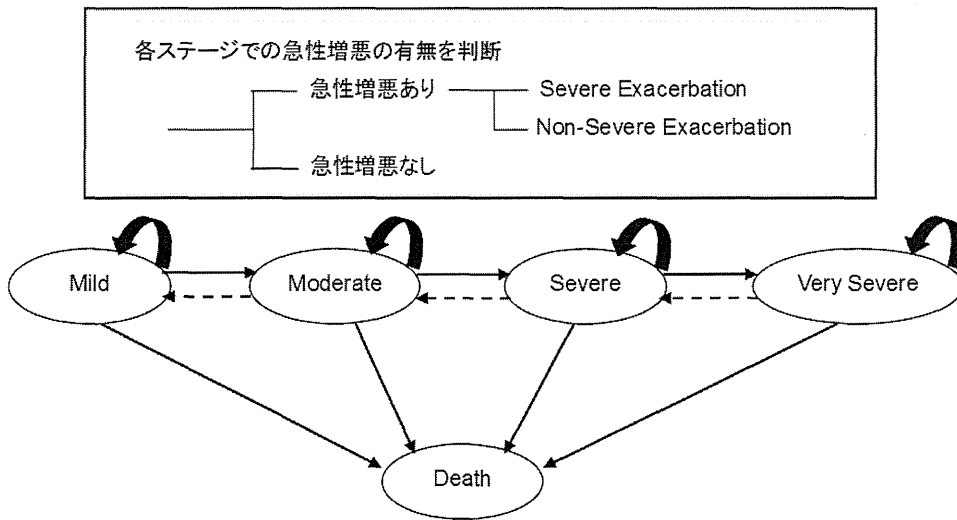
(イ) 費用に関するデータ

費用に関するデータとしては、薬剤費用、その他の医療資源、生産性費用、急性増悪にかかる費用 (入院、薬剤、病欠) が必要である。海外ではレセプトデータを用いて新薬承認前後の医療費や急性増悪にかかる費用を比較推定した報告もあり、医療資源の消費 (それにかかる費用) に関しては同様の方法が可能と考える。

(ウ) 利用可能なモデル (病態推移モデル等) の状況

GOLD の病期分類を用いた下記のマルコフモデルが一般的である。追跡期間の長さによって死亡ステージの有無が分かれている。日本でも下記のモデルが利用可能と考える。肺機能に関するデータが無い場合はステージ分類が難しいため、急性増悪 (軽度と重度) の発現割合を利用した判断樹分析も行われている。しかし、この場合は長期予後の推定は難しい。

図1 現在考えているマルコフモデルの概略図



GOLD criteria		condition
Stage 0	at risk	
Stage I	Mild	FEV1/FVC < 70% ; FEV1 ≥ 80% predicted
Stage II	Moderate	FEV1/FVC < 70% ; 50% ≤ FEV1 < 80% predicted
Stage III	Severe	FEV1/FVC < 70% ; 30% ≤ FEV1 < 50% predicted
Stage IV	Very Severe	FEV1/FVC < 70% ; FEV1 < 30% predicted or FEV1 < 50% predicted with chronic respiratory failure

(エ) その他の課題等

薬価算定時に経済評価を行う場合、次の課題が考えられる。

- ア) 国内の臨床試験では 12 週後の肺機能検査値（トラフ FEV₁）で評価しているため、短期間の試験結果を基に経済評価するしかない。
- イ) 承認用量が国によって異なるため、承認用量にあわせた移行確率もしくは急性増悪リスクを推定する必要がある。
- ウ) 日本における効用値や費用に関するデータは限られており、限定された疫学研究（北海道コホート等）を利用できるだけである。

参考文献

1. 厚生労働省 平成 20 年人口動態調査
2. Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, Adachi M, Nagai A, Kuriyama T, Takahashi K, Nishimura K, Ishioka S, Aizawa H, Zaher C. COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology*. 2004 Nov;9(4):458-65.

3. 厚生労働省 平成 19 年国民医療費
4. WHO WORLDHEALTH STATISTICS 2009
5. 日本呼吸器学会 COPD 診断と治療のためのガイドライン第 3 版
6. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査報告書 (スピリーバ吸入カプセル 18 μ g)
7. 独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 審査報告書 (オンプレス吸入カプセル 150 μ g)
8. 五十嵐中 日本における慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の医療経済評価モデルの構築と新規 COPD 治療薬チオトロピウムの費用効用分析 (<http://www.pfizer-zaidan.jp/>)

4) 多発性硬化症

ア. 各技術についての基本情報

(ア) 技術名

商品名：イムセラ®（田辺三菱製薬）、ジレニア®（ノバルティスファーマ）

一般名：フィンゴリモド塩酸塩、Fingolimod hydrochloride

(イ) 技術の概要

日本においては初の経口投与が可能な多発性硬化症治療薬。冬虫夏草由来の天然物マイリオシンをリードした構造変換によって見出された、世界初の S1P1 受動態機能的アンタゴニストであり、スフィンゴシンキナーゼによって活性本体であるリン酸化体に変換され、S1P 受容体 1 型に対して機能的アンタゴニストとして作用する。

http://www.mylifenote.net/014/111228_9.html

(ウ) 適応

効能・効果：多発性硬化症の再発予防、多発性硬化症の身体的障害の進行抑制

(エ) 国内での承認等の状況

承認日：平成 23 年 8 月 26 日

保険収載日：平成 23 年 11 月 25 日

診療報酬算定経緯：インターフェロンベータ-1a（遺伝子組換え）を比較薬とした類似薬効比較方式（I）にて薬価算定され、有用性加算（I）（A=40（%））市場性加算（I）（A=10（%））により 0.5mg 1 カプセル 8,172.00 円（1 日薬価 8,172.00 円）と算定された。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001v6v3-att/2r9852000001v6yr.pdf>

平成 24 年 4 月の薬価改定で 7922.30 円と改定された。

イ. 医療経済評価の実施状況

(ア) 海外の HTA 機関での評価

7 件の評価が確認されたが、そのうちオランダ CVZ では経済評価が実施されていなかった。

<オーストラリア PBAC (2011.3) >

比較対照は明記されていないがおそらく INF β -1a(Avonex)と思われる。ベースケース分析では 45,000-75,000 ドル/QALY。感度分析では、分析期間を生涯ではなく5年にすると 105,000-200,000 ドル/QALY。また、中断率を低くすると結果が悪くなる。

その他、ICER 推計が高くなる要因と低くなる要因とがあり、これらの不確実性を考慮すると、現状の価格では ICER 値が高く収載が不適切と考えられ、15,000-45,000 ドル/QALY の範囲まで下げられる必要があると結論づけている。

その結果、企業が価格引下げに応じ、収載推奨となった。

<アイルランド NCP (2011.9)>

Best Supportive Care (BSC)との比較では、すべての薬剤で€100,000/QALY 超。

INF β -1a(Avonex)との比較では、HSE の立場では 87,814~99,523 ユーロ/QALY。社会の立場では 58,572~65,754 ユーロ/QALY。PSA では ICER 閾値が€20,000/QALY ならびに€45,000/QALY での確率は0%。

Natalizumab との比較では、費用低下・QALY 低下となる。

これらの結果に基づき、現行価格では非推奨との判断が下された。

その後、薬剤価格の引下げにより、費用対効果の良い治療法であるとの判断となった

<カナダ CADTH CDR (2011.11)>

企業提出資料では、INF β -1a(Avonex)を比較対照としており、投与対象が active relapsing remitting MS の場合は 16,135 カナダドル/QALY、non-responders の場合は 44,136 カナダドル/QALY。

これに対し CDR では、モデルパラメータについてより保守的な仮定を行い、他の比較対照 (glatiramer や他の IFN)を用いた場合、100,000 カナダドル/QALY を超えることを指摘。

患者団体からの治療選択肢の必要性に対する意見などを考慮し、条件付き (他剤で治療不成功、前年に2回以上再発など) にて償還を推奨。

<ニュージーランド PTAC (2012.2)>

企業提出資料では、INF β -1a(Avonex)に比べて 125,000 ドル/QALY。これに対し、委員会の分析では Last line で使用するならばプラセボ比較が適切とし、プラセボに比べて 59,128 ポンド/QALY と推計。

その結果、判断延期とし、より多くの治療アルゴリズムについて費用対効果の算出を行うこととした。

<スコットランド SMC (2012.3)>

企業提出資料では、INF β -1a(Avonex)に対する分析では Base case は 59,901 ポンド/QALY、PAS での値下げ価格では 11736 ポンド/QALY。

TRANSFORMS study の結果を用いた追加分析では、PAS での値下げ価格では優位～9931 ポンド/QALY であるが、申請者の見解では、これは過小評価となっている。

BSC に対する分析では PAS での値下げ価格で 59128 ポンド/QALY。比較対照の重み付け平均に対する分析では PAS での値下げ価格で 20713 ポンド/QALY。

これに対し SMC は、比較対照が代わると結果が大きく変化すること等の理由から、申請者は SMC に受け入れられるだけの十分頑健な経済分析を提出しなかったとし、非推奨と判断した。

<NICE: TA254 (2012.4)>

当初の企業提出資料では、INF β -1a(Avonex)と比較して 55,634 ポンド/QALY との結果であった。

First appraisal consultation document では、費用設定の妥当性、効用値設定の妥当性、長期的な治療効果の仮定の妥当性など、さまざまな指摘があった。

First appraisal consultation document を受けて企業から再提出された経済評価は、基本的にはモデルには手を加えずに、費用設定の妥当性についての指摘については、企業は使用した費用の justification を記載し、若干の感度分析を行うとともに、PAS に基づいて薬剤価格を入れ替えたのみであった。PAS に基づいて薬剤価格を入れ替えた分析結果は £ 10,839/QALY であった。

Second appraisal consultation document においてもさまざまな指摘がなされており、企業は重要な 2 点についてモデルを修正し対応した。(1、効用値データについて、先行研究の文献データを使用していたところを、可能なものについては治験で収集された効用値データを使用した。2、治療効果が 5 年後に 50%まで漸減するものとした。)

また、企業はこの修正モデルを用いて、現状で行われている治療の重み付け平均を比較対照とした場合の分析結果も同時に提出している。この値は 27,820 ポンド/QALY であった。

Committee は、企業の感度分析や Evidence Review Group の感度分析の結果を踏まえ、1、現状治療において Best Supportive Care が 5%しか行われていないという仮定が低すぎること、2、障害の進行に関する自然経過に関する仮定や 5 年後の治療効果の漸減程度に仮定を変えると結果に大きな影響を与えること、の 2 点を考慮し、最も現状で行われている治療の重み付け平均を比較対照とした場合の分析結果は「25,000～35,000 ポンド/QALY」であると結論づけた。

最終的には、インフォーマルケアが考慮されていないこと、経口投与であることの革新性等、を考慮し、例外的事例として推奨と判断された。

(イ) 国内外の医療経済評価研究

上で概要を示した各国評価機関の研究6件、ならびに研究論文5件について、別紙にまとめた。

ウ. 医療経済評価研究のレビュー

(ア) 一覧

- Bergvall N, Tambour M, Henriksson F, Fredrikson S. Cost-minimization analysis of fingolimod compared with natalizumab for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis in Sweden. *J Med Econ.* 2013;16(3):349-57.
- Agashivala N, Kim E. Cost-effectiveness of early initiation of fingolimod versus delayed initiation after 1 year of intramuscular interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis. *Clin Ther.* 2012 Jul;34(7):1583-90.
- Heisen M, Treur MJ, van der Hel WS, Frequin ST, Groot MT, Verheggen BG. Fingolimod reduces direct medical costs compared to natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in The Netherlands. *J Med Econ.* 2012;15(6):1149-58.
- Lee S, Baxter DC, Limone B, Roberts MS, Coleman CI. Cost-effectiveness of fingolimod versus interferon beta-1a for relapsing remitting multiple sclerosis in the United States. *J Med Econ.* 2012;15(6):1088-96.
- O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *J Med Econ.* 2011;14(5):617-27.

(イ) 文献ごとのチェックフォーマット

ア) PBAC (2011)

書誌情報	PBAC (2011)
2. 分析の立場 (Perspective)	記載なし
3. 比較対象 (Comparator)	A. 最も代替される医療技術等 おそらく INF β-1a(Avonex)
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	A. 当該医療医療技術 生涯
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	記載なし
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所	記載なし
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	記載なし
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	記載なし
6.2.2.1. 効用値データの出所	記載なし
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	記載なし
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	記載なし
7.2.1. 医療資源消費データの出所	記載なし
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	記載なし
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	該当せず
- 人的資本法の場合	該当せず
8. 分析モデル (Modeling)	記載なし
9. 割引 (Discount)	A. 費用、アウトカムを同率で割引く おそらく A. ガイドラインによりおそらく 5%
11. 不確実性 (Uncertainty)	感度分析では、分析期間（時間地平）投与中断率、効用値に sensitive
12. 財政的影響 (Financial impact)	5年後に年間 3000 - 6000 万ドル
その他のコメント.	企業は価格引下げに応じ、収載推奨となった

イ) NCP (2011)

書誌情報	NCP (2011)
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 D. 社会の立場 HSE の立場ならびに社会の立場
3. 比較対象 (Comparator)	D. その他 (標準治療)
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	A. 当該医療医療技術 生涯
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	A. システマティックレビュー B. RCT C. 観察研究
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所	B. 他国研究 D. その他
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	C. その他 英国のデータによる (詳細不明)
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	D. その他 英国のデータによる (詳細不明)
6.2.2.1. 効用値データの出所	B. 他国研究 英国のデータによる (詳細不明)
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	英国のデータ(詳細不明)
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	英国のデータ(詳細不明)
7.2.1. 医療資源消費データの出所	B. 他国の研究や診療経過等 英国のデータ(詳細不明)
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	C. その他 英国のデータ(詳細不明)
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	おそらく含まれていないが、記載なし
- 人的資本法の場合	おそらく含まれていないが、記載なし
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model
9. 割引 (Discount)	記載なし
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 C. 確率的感度分析
12. 財政的影響 (Financial impact)	5年後に、約 300 万ユーロの増加
その他のコメント.	価格の引下げにより費用対効果良い

ウ) CADTH CDR (2011)

書誌情報	PBAC (2011)
2. 分析の立場 (Perspective)	記載なし
3. 比較対象 (Comparator)	INF B-α
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	A. 当該医療医療技術 25年
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	A. システマティックレビュー B. RCT C. 観察研究
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所	
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	C. その他 一つの UK study による (詳細不明)
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	D. その他 一つの UK study による (詳細不明)
6.2.2.1. 効用値データの出所	B. 他国研究 一つの UK study による (詳細不明)
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	G. 患者より収集
7.2.1. 医療資源消費データの出所	TRIBUNE study
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	詳細不明
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	A. 人的資本法
- 人的資本法の場合	B. 全平均賃金を用いる
8. 分析モデル (Modeling)	記載なし
9. 割引 (Discount)	A. 費用、アウトカムを同率で割引く 5%
11. 不確実性 (Uncertainty)	詳細な記載はないが、より保守的な前提条件の下で分析を行っている
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし
その他のコメント.	→適用制限のもと償還を推奨

エ) PTAC meeting (2012)

書誌情報	PTAC meeting (2012)
2. 分析の立場 (Perspective)	記載なし
3. 比較対象 (Comparator)	INF β-α(Avonex)
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	C. その他 (記載なし).
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	A. システマティックレビュー
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所	記載なし
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	記載なし
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	記載なし
6.2.2.1. 効用値データの出所	記載なし
7.1. 費用測定単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	記載なし
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	記載なし
7.2.1. 医療資源消費データの出所	記載なし
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	記載なし
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	記載なし
- 人的資本法の場合	記載なし
8. 分析モデル (Modeling)	記載なし
9. 割引 (Discount)	記載なし
11. 不確実性 (Uncertainty)	記載なし
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし
その他のコメント.	判断延期

オ) Scottish Medicines Consortium (2012)

書誌情報	PTAC meeting (2012)
2. 分析の立場 (Perspective)	記載なし
3. 比較対象 (Comparator)	INF 8-α(Avonex)
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	A. 当該医療医療技術 50年
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT C. 観察研究
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所	D. その他
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	文献による(詳細不明)
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	詳細不明
6.2.2.1. 効用値データの出所	記載なし
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	NICE natalizumab review
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	NICE natalizumab review
7.2.1. 医療資源消費データの出所	記載なし
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	詳細不明
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	記載なし
- 人的資本法の場合	記載なし
8. 分析モデル (Modeling)	記載なし
9. 割引 (Discount)	記載なし
11. 不確実性 (Uncertainty)	効用値について別のデータを使用
12. 財政的影響 (Financial impact)	1年目で31.9万ポンド、5年目で468万ポンドの増加
その他のコメント.	非推奨

カ) NICE: TA254 (2012)

書誌情報	NICE: TA254 (2012)
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 (NHS+PSS)
3. 比較対象 (Comparator)	B. 臨床試験の比較対照 INF β-α(Avonex)
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	A. 当該医療医療技術 50年
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	B. RCT C. 観察研究
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	C. 両方
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	A. QALY 申請者の分析では介護者の disutility も考慮
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	A. 直接法 B. 間接法 文献による
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	A. 患者 D. その他 文献による
6.2.2.1. 効用値データの出所	C. 両方 追加分析では交際共同治験データも用いている
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	引用文献を見ても記載がなく不明
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	詳細不明
7.2.1. 医療資源消費データの出所	詳細不明
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	記載なし
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	おそらく含まれていない
- 人的資本法の場合	記載なし
8. 分析モデル (Modeling)	B. Markov Model
9. 割引 (Discount)	A. 費用、アウトカムを同率で割引く 3.5%
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 C. 確率的感度分析
12. 財政的影響 (Financial impact)	記載なし
その他のコメント.	例外的事例として推奨となった。

キ) O'Day K (2011)

書誌情報	O'Day K, Meyer K, Miller RM, Agarwal S, Franklin M. Cost-effectiveness of natalizumab versus fingolimod for the treatment of relapsing multiple sclerosis. J Med Econ. 2011;14(5):617-27.
2. 分析の立場 (Perspective)	E. その他 (マネジドケア組織の立場) .
3. 比較対象 (Comparator)	A. 最も代替される医療技術等 natalizumab
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	A. 費用効果分析
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 2年(臨床試験期間)
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	各薬剤とプラセボとの RCT
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンス の出所	D. その他 国際協同治験
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	B. QALY 以外の指標→具体的に (relapse(再発) 回避率
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	該当せず
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	該当せず
6.2.2.1. 効用値データの出所	該当せず
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 C. その他 (薬剤の納入価格) .
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	C. 標準的な診療経過 F. 専門家の意見 添付文書等を参考とし、専門家意見による確認がなされた
7.2.1. 医療資源消費データの出所	A. 自国の研究や診療経過等 添付文書には国際共同治験の結果が含まれている可能性あり
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	該当なし
- 人的資本法の場合	該当なし
8. 分析モデル (Modeling)	A. Decision Tree
9. 割引 (Discount)	C: 割引を行わない(0%) 記載なしなのでおそらく 0%
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 C. 確率的感度分析
12. 財政的影響 (Financial impact)	なし
その他のコメント.	4つの研究の限界

ク) Heisen M (2012)

書誌情報	Heisen M, Treur MJ, van der Hel WS, Frequin ST, Groot MT, Verheggen BG. Fingolimod reduces direct medical costs compared to natalizumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in The Netherlands. J Med Econ. 2012;15(6):1149-58.
2. 分析の立場 (Perspective)	A. 公的医療費支払者の立場 オランダのヘルスケアの立場
3. 比較対象 (Comparator)	A. 最も代替される医療技術等 natalizumab
4. 分析手法 (Type of Evaluation)	C. その他
5. 分析期間 (Time Horizon)	B. 2年、5年、10年等の時間を区切った期間 Base case 2年 (1, 2, 5, 10年)
6.0. 臨床的アウトカムのエビデンス	各薬剤の RCT に基づき、効果は同等と仮定
6.0.1. 臨床的アウトカムのエビデンスの出所	記載なし
6.1. アウトカム指標の選択 (Selection of Outcome Measure)	C. 費用最小化分析
6.2.1. 効用値の測定方法 (Measurement of Utility)	費用最小化分析のため該当せず
6.2.2. 効用値の測定対象 (Target Sample of Utility Measurement)	該当せず
6.2.2.1. 効用値データの出所	該当せず
7.1. 費用測定の単価 (Unit cost for Measurement of Cost)	A. 公定価格 オランダのコスティングマニュアルに基づく
7.2. 医療資源消費量のデータソース (Data Source of Health Care Resource Consumption)	C. ガイドライン等
7.2.1. 医療資源消費データの出所	記載なし
7.3. 非関連医療費 (Unrelated Health Care Cost)	A. 非関連医療費を含めない
7.4. 生産性損失の推計方法 (Estimation of Productivity Loss)	該当せず
- 人的資本法の場合	該当せず
8. 分析モデル (Modeling)	C. その他
9. 割引 (Discount)	D. その他 費用のみ割引(4%)
11. 不確実性 (Uncertainty)	A. 1次元感度分析 C. 確率感度分析 D. その他 (シナリオ分析).
12. 財政的影響 (Financial impact)	なし