

厚生労働行政推進調査事業費補助金（政策科学総合研究事業（政策科学推進研究事業））
総括研究報告書

医療経済評価の政策への応用に向けた標準的手法およびデータの確立と評価体制の整備に関する研究

研究代表者 福田 敬 国立保健医療科学院 医療・福祉サービス研究部 部長

研究要旨

平成 28 年度から医薬品・医療機器に関して費用対効果評価の試行的導入が実施され、その後本格的な導入を目指す予定となっている。そこで本研究では、費用対効果評価の制度への応用が着実に進むようにするための諸課題に関する研究を実施する。具体的には、費用対効果の適切な分析手法の開発とその標準化に向けた研究、費用対効果評価のための標準的ツールおよびデータソースの確立に向けた研究、総合的評価（アプライザル）のあり方に関する研究、さらに、安価で且つ医療に必須な基礎的医薬品（費用対効果にも優れた医薬品）の確保に関する研究、の各課題に取り組んだ。

その結果、特に NDB を用いた疾患別費用分析の手順の確立と健康状態別医療費テーブルの開発、有効性・安全性のシステマティックレビューの方法、QOL 評価ツールの検証と QOL 値データベースの開発、費用対効果に優れる範囲（閾値）の検討等を行い成果を得た。

研究分担者

赤沢 学 明治薬科大学薬学部 教授
五十嵐 中 東京大学大学院薬学系研究科 特任
准教授
石田 博 山口大学大学院医学系研究科 教授
池田 俊也 国際医療福祉大学薬学部 教授
齋藤 信也 岡山大学大学院保健学研究科 教授
坂巻 弘之 東京理科大学経営学部 教授
下妻 晃二郎 立命館大学生命科学部 教授
白岩 健 国立保健医療科学院 医療・福祉サ
ービス研究部 主任研究官
田倉 智之 受療者医療保険学術連合会 理事
能登 真一 新潟医療福祉大学医療技術学部
教授
福田 治久 九州大学大学院医学研究院
准教授
森脇 健介 神戸薬科大学 講師
長瀬 隆英 東京大学大学院医学系研究科
教授

研究協力者

富田 奈穂子 国立保健医療科学院 国際協力研

究部 主任研究官

森山 葉子 国立保健医療科学院 医療・福祉サ
ービス研究部 主任研究官
佐々木 美絵 国立保健医療科学院 政策技術評
価研究部 主任研究官
此村 恵子 明治薬科大学大学院 博士課程

A.研究目的

わが国の医療保険財政が年々厳しさを増す中、効率的な医療提供が求められている。医療技術や医薬品、医療材料等の保険収載や償還価格設定にあたっては、その有効性・安全性だけではなく費用対効果を勘案して判断すべきであるという指摘が中央社会保険医療協議会（中医協）においてもあり、平成 24 年 4 月に中医協の下に「費用対効果評価専門部会」が設置され、経済評価の手法や活用方法等に関する議論されてきた。平成 28 年度からは医薬品・医療機器に関して費用対効果評価の試行的導入が実施され、その後本格的な導入を目指す予定となっている。そこで本研究では、費用対効果評価の制度への応用が着実に進むようにするための諸課題に関する研究

を実施する。具体的には、費用対効果の適切な分析手法の開発とその標準化に向けた研究、費用対効果評価のための標準的ツールおよびデータソースの確立に向けた研究、総合的評価（アプレイザル）のあり方に関する研究、さらに、安価で且つ医療に必須な基礎的医薬品（費用対効果にも優れた医薬品）の確保に関する研究、の各課題に取り組む。本研究により、医薬品・医療機器等の費用対効果評価の政策への応用の推進に貢献できると考えられる。

B. 研究方法

本研究では、研究目的を達成するために以下の各研究を行う。

1) 費用対効果の適切な分析手法の開発

平成 28 年度からの医薬品・医療機器の費用対効果評価のための分析ガイドラインは既に提示されているが、これを具体的に実施するための課題として、有効性・安全性のシステムティックレビューの標準的な手順、間接比較の方法、複数の適応を持つ医薬品等についての評価方法について検討を行い、標準的な手順を提案する。特に有効性・安全性のシステムティックレビューに関しては、国内の専門家に研究協力を依頼し、具体的な手順について議論し、まとめた。

2) 費用対効果評価のための標準的ツールおよびデータソースの確立に向けた研究

費用対効果の分析で用いる費用とアウトカムのデータについて標準的なツールの開発を行う。費用については、レセプトショナルデータベース（NDB）を用いて分析者が共通して使えるような疾患別医療費等のデータの整備を行うための方法論の確立を行った。具体的には NDB データを用いて、同一患者の同定方法、疾患や治療技術の抽出方法、複数月のレセプトデータの統合低順等について、集計に要する時間も考慮して実際のデータで検討した。

アウトカムのデータの中でも、特に質調整生存年（QALY）といった指標を用いる場合には、様々な疾患や状態に関する QOL 値が必要となる。国内で

はこれに用いる QOL 値のデータが少ないため、QOL 値評価のための標準的ツールの開発を行う。特に、以前の研究において日本で利用可能なツールとして日本語版と日本人の重み付け係数を算出している EQ-5D について、小児（小・中学生程度）向けの EQ-5D-Youth、および対象者が健康状態等の理由で回答が困難な場合の代理回答者向けの EQ-5D-Proxy について検討した。また、QALY の算出に用いる QOL 値については生活様式や健康に関する価値観等が反映されるため、なるべく日本国内で調査された値を用いるべきであると考えられる。そこで、日本国内で調査された QOL 値データをレビューし、データベース化して提供するしくみを構築した。

3) 総合的評価（アプレイザル）のあり方に関する研究

医薬品・医療機器等の費用対効果の評価と政策への応用については、分析結果をもとに費用対効果に優れるかどうかの判断や、経済性以外の要素として倫理的な側面等の検討といった総合的評価（アプレイザル）が必要である。本研究では諸外国での取り組みを参考とし、総合的評価を行う際に必要となる閾値の考え方や測定方法を整理し、制度への応用に向けた方法の確立を行った。

4) 安価で且つ医療に必須な基礎的医薬品の確保に関する研究

平成 28 年度薬価制度改革において、基礎的医薬品について、試行的に対象を抗菌剤や麻薬等に限定した上で、薬価が維持される制度が導入された。本研究では、その他の領域の医薬品についても、諸外国の状況や我が国の医療ニーズ等を踏まえた基礎的医薬品の安定的な提供確保のための、あるべき姿を提案する。

（倫理面への配慮）

本研究は、わが国でのこれまでの公表資料や諸外国の医療経済評価の取り組みを参考に、我が国での費用効果分析の手法及びデータの標準化を検討する

ものであり、倫理面での問題はないと考えられる。

また、標準的な費用データソースの確立に向けて、レセプトデータベースを扱うが、定められたセキュリティ要件を満たすとともに、取り扱いに向けた体制を整備し、データの扱いには特に留意するものとする。

C.研究結果

1) 費用対効果の適切な分析手法の開発

費用効果分析の前提となる有効性・安全性の評価に関するシステムティックレビューの標準的な手順を作成した。国内外の研究からエビデンスレベルの高い研究を網羅的にレビューするため、具体的には以下のような点がポイントとして挙げられた。(1) データベースとしては、PubMed、EMBASE、Cochrane Library(SR,CENTRAL)、医学中央雑誌を含むこと、(2)検索語としては、評価対象技術、比較対照技術、疾患、研究デザイン(RCT等)を基本とし、個別の技術に応じて変更すること、(3)抽出された論文については2人以上のレビューアーが独立してチェックしレビューに含めるものであるかどうか判断すること。特に(1)に関しては、国内研究機関でEMBASEが利用可能なところは必ずしも多くない状況ではあるが、医薬品に関しては多くの研究が網羅されていることから、特に医薬品・医療機器の費用対効果評価においては含めるべきと考えられた。また、研究デザインに関しては、エビデンスレベルの観点から、ランダム化比較試験(RCT)を優先して選択すべきであると考えられるが、品目によっては適切にデザインされたRCTが存在しない場合もあり、その場合には観察研究にも範囲を広げて抽出するなど、個別の品目に応じた対応が必要であることが示唆された。適切にデザインされたRCTが存在しない場合には、単群の臨床試験や観察研究を利用した間接比較を行う必要が生じるため、その妥当性の検証方法についてさらに検討が必要であると考えられた。システムティックレビューに関して議論した方法は、医薬品・医療機器の費用対効果評価の試行的導入における分析に応用されている。

2) 費用対効果評価のための標準的ツールおよびデータソースの確立に向けた研究

NDBを用いて疾患・患者状態別の分析用データセットを作成する手順を検討し、実際のデータを用いて検証した。これによりNDBを用いた疾患別費用分析の標準的な方法を示した。具体的には以下のような手順が適切と考えられた。(1)匿名化処理されたレセプトID(ハッシュ値)に基づく同一患者の同定(ID1又はID2の一致による突合)と新規患者番号の割振、(2)医科・DPC・薬剤の各レセプトに分析に必要な判別可能情報(総括区分、疑い、主傷病等のフラグ)を付加、(3)傷病情報、医療行為情報等の検索・選択用のデータセットを作成、(4)解析対象となる疾患等を定義し、対象患者を特定、(5)患者IDを用いて対象患者データと複数レセプト(医療機関、請求月)の結合、(6)疾患別レセプト結合データを用いた統計処理。特に(1)についてはID1が異なりID2のみで同定する場合、同氏名、同生年月日の可能性を排除できないため、ID1の変更前後で同一医療機関に受診している者などを選択することも考えられた。(3)については、対象患者の抽出作業を効率的に行うために、検索・選択用に項目数が限られたデータベースを作成し、そこで対象患者を特定した上で、当該患者の詳細なデータを抽出して結合する方が良いと考えられた。また、(5)については特に治療の開始・終了等の定義が必要であると考えられた。

患者の健康状態別の医療費データについては、DPC(Diagnosis Procedure Combination)を用いて健康状態を定義し、各DPCにおける入院前後の医療費、入院医療費、退院後の外来医療費の医療費テーブル(Healthcare Expenditure Table:HET)を開発した。

また、NDBを用いた分析の別の課題として、診療報酬改定があった場合に医療行為や医薬品の価格が変更される場合があるため、この調整方法について検討した。医薬品においては改定前のマスターテーブルを用いて価格の変更を個別に反映することも可能であるが、医療行為については、診療行為の単位や含まれる範囲などが変更になる場合があり、必ずしも改定前後での価格を割り振ることが困難である場合もあった。このような際には、診療報酬改定率等を基準に全体として

の価格変化を当てはめるなど、別の方法による費用推計についても検討すべきであると考えられた。

QOL評価については、既に標準的な方法として確立しているEQ-5Dのの小児版(EQ-5D-Youth)と代理回答者版(EQ-5D-Proxy)について検討した。特に現在のEQ-5D-5Lでは、用いている漢字や表現の難しさから小児の回答が困難であると考えられることから、EQ-5D-Yを優先的に開発すべきと考えられた。そこで、EQ-5D-5Yの日本語版の開発を行い、表現等について理解できるかどうかの調査を行い妥当性を検証した。例として、EQ-5D-5Lでは「痛み／不快感」について「痛みや不快感はない」といった表現がされているが、「不快感」という表現は理解しにくいと判断し、EQ-5D-Yでは「^{からだ}の^{いた}みやつらさはない」という表現にした。また「不安／ふさぎ込み」についても「不安でもふさぎ込んでもいない」という表現を「^{しんぱい}な^き気もちや、^{かな}しい^き気もちや、^{おち}こむ^き気もちはない」とし、いずれもふりがなを付けた。今後、EQ-5D-Yについても重み付け係数を作成することにより、小児(小・中学生程度)のQOL評価に用いることができるようになることが期待される。

EQ-5D-Proxyについては、代理人の意見として対象者の健康関連QOLを評価するよう尋ねるversion 1と、もし対象者がそれを伝えることができるとしたならば、対象者自身の健康関連QOLをどの程度に判定するかを考慮して評価するよう尋ねるversion 2があるが、それぞれについて日本語版表現の検討を行った上で、呼吸器疾患、循環器疾患、頸椎症でそれぞれ入院する患者およびその患者を担当する作業療法士・理学療法士に対する調査において、妥当性・信頼性を検討した。

国内で調査されたQOL値については、「QOLデータベース」としてデータベース化し、web上で公開した。2015年度までに調査されたQOL値について論文化されているものを網羅して、データを更新しており、和文48本、英文45本の研究のデータが含まれている。疾患やQOL値の測定法などで検索できるようになっており、検索結果として各研究論文の書誌情報の他、疾患名や患者の状態分類、QOL値の測定方法、QOL値などが簡単にわかるようになっている。このようなデータベースを更新し、国内のQOL値データを参照しやす

くすることにより、分析ガイドラインで推奨されているようにQALYをアウトカム指標とする費用効果分析の実施が進むものと期待される。

3) 総合的評価(アプレイザル)のあり方に関する研究

質調整生存年(QALY)をアウトカムとして用いた場合の増分費用効果比(ICER)を用いて費用対効果に優れると判断される目安(閾値)の考え方について整理した。諸外国の医療技術評価機関で用いられている考え方や医療経済評価論文で参照されている考え方としては以下のようなものが挙げられた。(1)一般的に広く受け入れられている既存の医療にかかる費用を目安とする。これは社会保障制度により医療を提供している国においては、従来から公的な資金(税金や公的保険料)を用いて医療が提供されているため、少なくともこれまで許容されてきたレベルの医療費負担は社会的に容認されるべきであるという考え方である。1999年から医薬品等の費用対効果評価により公的医療保障制度での給付の推奨を決めている英国のNICE(National Institute for Health and Care Excellence)においては、1QALY増加に対して許容される追加費用として2~3万ポンドを目安として示しており、明確な根拠は示されていないものの、基本的にはこのような過去の医療に基づく閾値であると考えられる。また最近、英国では、研究者からの提案として、過去の医療提供においてどの程度の効果が得られ、どの程度の費用がかかっているかを実際のデータを用いて推計し、1QALY増加相当にかけられている費用を用いて閾値を検討するという機会費用の考え方(つまりそれ以上の費用をかけて1QALYを得るのであれば従来の医療に用いた方が効率的であるという発想)が提示され、議論されている。英国の研究では1QALY増加に対する機会費用は13000ポンド程度とされており、NICEの閾値よりも低い値となっている。これは基本的に公的な医療保障制度の枠組みの中で、医療を提供する側からの効率的な閾値を検討するものと考えられる。日本でも過去の医療費およびその成果データを用いて同様の推計が可能かどうか検討すべきであると考えられる。(2)国民がいくらまでなら支払っても良

いと考えるかという支払意思額（Willingness to Pay:WTP）を目安とする。これは医療を受ける側（厳密には受ける可能性がある側）から1QALY増加に対して最大支払っても良いと考える費用を調査することにより、健康状態の改善に対する価値を定量的に評価するものである。実際に日本でも同様の調査が複数実施されており、1QALY増加に対する支払意思額の上限は5～6百万程度と推計されている。ただし、支払意思額は支払可能額（所得）の影響を受けることが一般的であるため注意が必要である。(3) 1人当たり国内総生産（GDP）等の経済指標を目安とする。これはWHOでも以前に費用対効果の閾値の目安として提示されたもので、WHOでは費用対効果に優れるとされる上限として1人当たりGDPの1～3倍程度としている。WHOという国際機関の視点からは国の経済状態に応じて閾値を判断すべきという視点と考えられるが、主に想定しているのは今後このような手法を取り入れて医療保障制度を確立しようとしている開発途上国を意識していると思われ、例えば既に制度として取り入れている英国の場合はNICEが示している2～3万ポンドという基準は1人当たりGDPの0.8～1.2倍程度であり、先進国においては3倍まで許容範囲の目安とすることは妥当ではない可能性がある。

総合的評価のうち、費用対効果以外の要素として、諸外国では疾患の重症度や公平性などの観点が挙げられているが、日本でも特に現行の薬価制度や保健医療材料価格制度で考慮されている点などを参考に検討すべきであると考えられた。

また、平成28年度から実施された医薬品・医療機器の費用対効果評価の試行的導入においては、分析ガイドラインの中で、評価対象品目について「分析時点において、評価対象技術の適応となる患者を分析対象集団とする」とされており、また「対象となる主要な集団や使用法が複数ありうる場合には、それらについてそれぞれ分析を実施することを原則とする」とされていることから、複数の適応がある場合には原則として全てを対象とし、それぞれの適応について評価するものと理解できる。英国のNICEにおいては、同じ品目でも複数の適応がある場合には、それぞれの適応ごとに評価を行い、それぞれの適応ごとに給付の推奨の可

否を判断している。日本での試行的導入においては、原則として評価結果を価格に反映する方針とされており、適応ごとに評価が異なる場合の判断が必要となる。分析手法としては適応ごとの患者数等で重みを付けて統合することも考えられるが、適応ごとに比較対照が異なる可能性があることから、費用対効果が大きく異なることもあり得るため、総合的評価でどう扱うべきかの議論が必要である。

4) 安価で且つ医療に必須な基礎的医薬品の確保に関する研究

基礎的医薬品について、諸外国の状況や我が国の医療ニーズ等を踏まえた基礎的医薬品の安定的な提供確保のための、あるべき姿について議論し、とりまとめた。

D. 考察

本研究で検討した有効性・安全性のシステマティックレビューの標準的手順については、医薬品・医療機器の費用対効果評価の試行的導入における分析において応用されている。またNDBを用いた疾患別医療費の算出を効率的に行う方法を確立することにより、医薬品・医療機器の費用対効果に応用可能である。

また開発されたQOL評価ツールの小児版および代理回答版は今後、国内で様々な疾患におけるQOL値を調査する際に有用になるものと期待される。さらに国内で調査されたQOL値をまとめたQOLデータベースについても、今後QALYをアウトカムとする費用効果分析を実施する場合には、データソースとして参照され、国内のQOL値を用いた分析が実施しやすくなるものと思われる。

E. 結論

平成 28 年度から開始された医薬品・医療機器の費用対効果評価の試行的導入を踏まえて、費用効果分析を適切に実施するために、標準的な分析方法やツールを検討した。特に NDB を用いた疾患別費用分析の手順や有効性・安全性のシステマティックレビューの方法、QOL 評価ツールの検証と QOL 値データベースの開発、費用対効果に優れる範囲(閾値)

の検討等を行い成果を得た。

F. 研究発表

1. 論文発表

Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Takura T, Moriwaki K. Development of an Official Guideline for the Economic Evaluation of Drugs/Medical Devices in Japan. *Value Health* 2017; 20(3): 372-378.

Shiroiwa T, Ikeda S, Noto S, Igarashi A, Fukuda T, Saito S, Shimozuma K. Comparison of Value Set Based on DCE and/or TTO Data: Scoring for EQ-5D-5L Health States in Japan. *Value Health* 2016; 19(5): 648-54.

Fukuda H, Ikeda S, Shiroiwa T, Fukuda T. The Effects of Diagnostic Definitions in Claims Data on Healthcare Cost Estimates: Evidence from a Large-Scale Panel Data Analysis of Diabetes Care in Japan. *Pharmacoeconomics* 2016; 34(10): 1005-14.

Shiroiwa T, Saito S, Shimozuma K, Kodama S, Noto S, Fukuda T. Societal Preferences for Interventions with the Same Efficiency: Assessment and Application to Decision Making. *Appl Health Econ Health Policy* 2016; 14(3): 375-85.

Shiroiwa T, Fukuda T, Ikeda S, Igarashi A, Noto S, Saito S, Shimozuma K. Japanese population norms for preference-based measures: EQ-5D-3L, EQ-5D-5L, and SF-6D. *Qual Life Res* 2016; 25(3): 707-19.

2. 学会発表

Fukuda T, Igarashi A, Ishida H, Ikeda S, Saito S, Sakamaki H, Shimozuma K, Shiroiwa T, Takura T, Tomita N, Noto S, Fukuda H, Moriwaki K, Moriyama Y, Akazawa M. Economic evaluation guideline for pharmaceuticals and medical devices in Japan. 7th Asia-Pacific Conference of International Society for Pharmacoeconomics and

Outcomes Research; 2016 Sep; Singapore

Noto S, Izumi R, Moriwaki K, Shiroiwa T, Igarashi A, Fukuda T, Ikeda S, Saito S, Shimozuma K, Ishida H, Kobayashi M. Comparison between EQ-5D and HUI in Japanese population norms. 19th Annual European Congress of International Society of Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2016.10.29-11.2; Vienna, Austria

G. 知的財産権の出願・登録
なし