

3. 総合的評価（アプライザル）のあり方

1) 費用対効果の閾値の考え方について

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)。

(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 2)、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 3)、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 4)5)6)。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。また設定として、自分の健康状態の改善に対して全額自己負担で支払う場合を想定した調査や、自分や家族以外の第

三者の健康状態の改善に対して公的な医療保険制度等で負担する場合を想定した調査が実施されている。

(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。

これらの方法のうち、支払意思額（WTP）については、国内で調査を実施することを想定して、調査方法の検討を行った 7)8)。

支払意思額は一般に仮想評価法（contingent valuation method）と呼ばれる仮想状況下での支払いの意思を調査する方法で把握される。仮想的な状況としては、現在、健康状態が悪化しており、その改善のためにいくら支払っても良いと考えるかというものである。ただし、この仮想的な状況として、自分自身の健康状態が悪化しその改善に対して全額自己負担で調査する方法と、自分や家族以外の第三者の健康状態が悪化しその改善に対して公的医療保険制度等での支払意思を調査する方法が行われている。前者の全額自己負担による方法は、環境経済学分野等の調査でも一般に行われている方法である。ただし日本のような公的医療保険制度を有する国においては、全額自己負担により医療を受けることは想定しにくいいため、回答しにくい可能性がある。一方、後者の公的医療保険制度等での支払意思を調査する方法では、公的制度下での給付のあり方を考える上では有用な調査である。ただし、この場合には一部自己負担についての取扱いが課題となる。日本のような制度を想定すると、健康状態の悪化した第三者はその属性によって自己負担の程度が異なることがあり得るため、公的医療保険部分からの支出のみを尋ねると自己負担分を含む医療費全体の支出が不明となる。そこで、仮想的に全額が公的医療保険制度から支出されるしくみを想定するか、自己負担分までまとめた金額を尋ねることが必要となる。

質問の方法として、(1)自由回答法、(2)支払カード法、(3)競りゲーム法、(4)二項選択法といった方法が用いられている。(1)自由回答法は「いくらまで払っても良いか」という最大の支払意思額を直接回答者に尋ねるものである。また(2)支払カード法は複数の金額を提示し、最大の支払意思額に近いものを 1 つ選択してもらう形式である。自由回答法や支払カード法は回答者ごとの最大の支払意思額の値が得られるものの、一般に財やサービスを購入する際に最大の支払意思額を払

って購入することはほとんど無く、回答がしにくいとされている。また支払カード法は予め複数の金額を提示するため、その提示する金額の範囲に回答が影響される範囲バイアス (range bias) が指摘されている。(3)競りゲーム法は最初に1つ金額を提示し、その金額を払うことに賛成か反対かを尋ね、賛成の場合にはより高い金額を、反対の場合にはより低い金額を提示して、その金額を払うことに賛成か反対かを尋ねる。これを繰り返すことによって、最大の支払意思額を調査するものである。自由回答法や支払いカード法と異なり、ある財やサービスに対して提示された金額を払う意思があるかどうかを尋ねるため、一般の消費の行動と近く、回答者が判断しやすいと考えられている。ただし、これを繰り返していくことにより、1人あたりの回答時間が長くなるのが課題であり、また最初に提示する金額により最終的な支払意思額が影響を受ける開始地点バイアス (starting point bias) の存在も知られている。さらにこれを自記式の調査票形式で行う場合には、最終的な選択肢の範囲がわかってしまうため、支払カード法と同様に範囲バイアスが生じる可能性がある。

(4)二項選択法はある財やサービスに対して1つだけ金額を提示し、支払う意思があるかどうかを尋ねるものである。提示する金額は回答者によって無作為に割り当てるのが一般的である。一般に消費者が財やサービスを購入する際には、金額が提示されており、これを購入するかどうかの判断をするため、その状況に近い二項選択法は最も回答がしやすいと考えられる。そのため、米国海洋大気庁 (National Oceanic and Atmospheric Administration: NOAA) の環境評価に関する仮想評価法のガイドライン 9)や日本の国土交通省の仮想的市場評価法 (CVM) 適用の指針 10)でも二項選択法が推奨されている。ただし、この方法では回答者ごとの最大支払意思額のデータは得られないため、回答者集団の中央値や平均値といった値を統計学的に推定する必要がある。また、このような推定を行うためには、多数の回答者が必要となるため、調査に手間がかかるという課題がある。近年では回答の効率を上げるため、二項選択法の回答に応じて、提示する金額を上下させてもう一度だけ同様の質問をする二段階二項選択法も多く用いられるようになってきている。

他の課題として、回答の手がかりとなる情報によるバイアスが指摘されている。これは仮想している財やサービスに類するものが実際に提供されている場合に、現在のその財やサービスの金額を提示することにより、回答がその値に近くなるといったバイアスである。そのため仮想的な状況の説明には金額提示をしないといった対応がとられている 7)。また、回答者が自分に有利となる回答をする戦略バイアス (strategic bias) の存在も指摘されている。これは回答結果が何に用いられるかが回答者に分かっている場合に (例えばその回答に基づいて財やサービスの価格を設定するなど) わざと高いまたは低い値を回答するといったものである。自由回答法、支払カー

ド法、競りゲーム法においては、戦略バイアスが生じる可能性がある。二項選択法では回答が1回（二段階の場合には2回）であるため、戦略バイアスは生じにくい。

また調査の方法としては、対面の面接形式かインターネットを用いた調査形式が多くなっている8)。これは例えば二段階二項選択法といった調査方法を用いる場合に、最初の回答結果に応じて、次の提示金額を上下させなくてはならないため、対面あるいはインターネットによるインタラクティブな質問が求められるためと考えられる。

諸外国においても費用効果分析の結果からどこまでが効率的と判断する閾値を明示している例は少なく、明示している場合でもその根拠は必ずしも明確でない。日本において費用対効果評価の制度への応用を検討するにあたっては、閾値をどう設定するかを議論する必要がある。

参考文献

- 1) Eichler HG, Kong SX, Gerth WC, Mavros P, Jonsson B. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness threshold expected to emerge? *Value in Health* 2004; 7(5): 518-528
- 2) National Institute for Health and Care Excellence. Guide to the methods of technology appraisal 2013. NICE 2013.
- 3) Claxton K, Martin S, Soares M, Rice N, Spackman E, Hinde S, Devlin N, Smith PC, Sculpher M. Methods for the estimation of the National Institute for Health and Care Excellence cost-effectiveness threshold. *Health Technology Assessment* 2015; 19(14): 1-503.
- 4) 大日康史. QALY あたりの社会負担の上限に関する調査研究. *医療と社会* 2003; 13(3): 121-130.
- 5) 大日康史, 菅原民枝. 1QALY 獲得に対する最大支払い意思額に関する研究. *医療と社会* 2006; 16(2): 157-165.
- 6) Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Economics* 2010; 19(4): 422-437.
- 7) 康永秀生, 井出博生, 今村知明, 大江和彦. 保健医療サービスに対する仮想評価法. *日本公衆衛生雑誌* 2006; 53(11): 818-830.
- 8) Nimdet K, Chaiyakunapruk N, Vichansavakul K, Ngorsuraches S. A systematic review of studies eliciting willingness-to-pay per quality-adjusted life year: does it justify CE threshold? *PLOS ONE* 2015; 10(4): e0122760.

- 9) Arrow K, Solow R, Portney PR, Leamer EE, Radner R, Schuman H. Report of the NOAA panel on contingent valuation. 1993.
- 10) 国土交通省. 仮想的市場評価法 (CVM) 適用の指針. 2009

2) 複数の適応を持つ医薬品の評価について

1. 背景と目的

平成 28 年度に中央社会保険医療協議会（中医協）において開始された医薬品・医療機器の費用対効果評価の試行的導入では、分析方法を標準化するために、原則として「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン」（分析ガイドライン）に沿った分析が行われるようになっている。

分析ガイドラインでは、「3. 評価対象技術」について以下のように規定されている。

3.1 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。

3.2 対象となる主要な集団や使用法が複数ありうる場合は、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。

つまり、評価対象技術である医薬品や医療機器が複数の疾患や症状等に対する適応を有する場合には、それぞれについて分析をすることが求められている。分析はそれぞれの適応や患者集団について実施されるため、費用対効果の結果も適応ごとに異なる場合が想定される。

また、試行的導入においては、基本的に費用対効果の評価結果を保険償還価格の設定に反映させる方針となっている。そのため、適応や患者集団の違いにより費用対効果の結果が異なる場合の価格設定のあり方については今後の検討が必要である。

そこで本研究では、複数の適応を持ち、費用対効果等の価値が異なる可能性がある場合の価格設定の考え方について、文献や諸外国での対応事例等を整理し、今後の議論に役立てることを目的とする。

2. 研究の方法

複数の適応を持つ医薬品の価格設定に関する文献を検索し、諸外国での事例を含めて整理する。

3. 結果と考察

1) 日本の薬価算定における複数適応がある場合の対応

現行の薬価基準制度では、新規医薬品の薬価算定に際して、類似薬効比較方式または原価計算方式が用いられている。類似薬効比較方式の場合には、主たる適応についての類似薬を選定し、これと比較して加算等を検討する。一方、原価計算方式の場合には、企業から提出される原価資料に基づくため、適応が複数あることとは直接関連しないと考えられる。

また、新規の効能が追加される場合には、基本的に薬価の変更は行われないため、適応ごとに

価値が異なることは反映されないしくみとなっている。ただし、効能追加に伴い、市場規模が大幅に拡大する場合には、市場拡大再算定の対象となるため、薬価が変更される可能性がある。この場合にも新規の効能に関する価値の評価に基づくものではなく、市場規模による再算定のしくみである。

2) 複数の適応を持つ医薬品の価格算定について

複数の適応を持つ医薬品の価格算定の考え方については、いくつかの文献で整理されている。一般には **Indication-Specific Pricing** (適応特異的な価格設定: **ISP**) と呼ばれている。

米国において検査や治療、医療提供システム等の評価を行う非営利団体である **ICER (Institute for Clinical and Economic Review)** では、**ISP** の考え方について整理している。この中で、基本的には(1)別商品、(2)適応別リベート、(3)重み付け平均、の3つの考え方があるとしている。

(1)別商品

これは同じ成分の医薬品であっても適応ごとに商品名を変えて、別の製品として承認を受け、価格設定を行うものである。例えばアフリベルセプト (**aflibercept**) を成分とする医薬品として、加齢黄斑変性等の眼科用の注射薬であるアイリーア (**Eylea**) と進行性大腸癌の治療薬であるザルトラップ (**Zaltrap**) があり、アイリーアは **1mg** あたり **\$250** なのに対し、ザルトラップは **1mg** あたり **\$4** となっている。これらの医薬品は販売業者が異なり、別々の医薬品として承認を受け、別の商品として異なる価格設定がされている。日本では、**2012** 年にアイリーアが承認されており、ザルトラップについてはやはり別の商品として **2017** 年 **2** 月に承認が得られている。ザルトラップに関する審議結果報告書では、特に「なお、本邦においてアフリベルセプト (遺伝子組換え) を含有する「アイリーア 硝子体内注射液」が製造販売承認されており、医療現場において本薬と混同される恐れがあることから、本薬を硝子体内に投与しない旨を用法・用量に関連する使用上の注意の項で注意喚起する。」という注釈が付けられている。

国内で同一成分に対して別商品として販売されている例としては、ゾニサミドを主成分とするエクセグランとトレリーフがある。エクセグランは抗てんかん薬として **1989** 年に承認された医薬品であり、トレリーフは **2009** 年にパーキンソン病治療薬として承認された医薬品である。現在の薬価はエクセグラン錠 **100mg** が **29.80** 円、トレリーフ錠 **25mg** が **1115.90** 円となっている。このように別商品として承認を受けている理由としては、「既存製剤と効能・効果、用量が異なり、医療事故防止等のため」と説明されている。実際にトレリーフの添付文書においては、用法・用量に関連する使用上の注意として「ゾニサミドをてんかん (本剤の承認外効能・効果) の治療目的で投与する場合には、てんかんの効能・効果を有する製剤 (エクセグラン等) を用法・用量

どおりに投与すること」という注釈が付けられている。ただし、薬価としては、適応によって類似薬が異なることから、成分 1mg あたりでは 100 倍以上の価格差があることになる。

このように同一成分でも別の商品として承認を受け、異なる薬価が設定されている例は日本でもこれ以外にいくつか見られる。このような設定は全く異なる適応の場合には良いかもしれないが、同じような適応（例えば様々な癌種ごとなど）に異なる商品を設定していくと臨床現場での混乱を招くことが懸念される。

(2)適応別リベート

これはいくつかの国で実際に応用されている制度であるが、適応ごとに費用の割り戻し（リベート）を設定し、実質的に価格を変えるという方法である。例えば、イタリアではベバシズマブ（bevacizumab）を使用する場合に、進行性大腸癌に用いる場合のみ追加的に 7%の割り戻しをするしくみになっている。同様にセツキシマブ（cetuximab）の場合には転移性大腸癌に使用する場合には追加で 5%の割り戻しをするしくみである。

このように、適応ごとにリスト価格を変えるのではなく、割り戻しの設定を変更するしくみは、考え方としてはシンプルで、別の商品として承認するといった手続きも不要であるため、価値に応じて実質的な価格を設定することが可能である。ただし、日本ではそもそも医薬品の価格の一部を割り戻すというしくみがないため困難であろう。また、仮にこのような方式を実施する場合には、処方時の疾患を正確に把握・検証するしくみが必要となり、現実的には実施が困難な面がある。

(3)重み付け平均

適応ごとに費用対効果等に基づいて適切な価格を設定し、事前に予測される適応ごとの使用割合で重み付けした平均価格を算出し、その医薬品の価格とするしくみである。事前に予測される使用割合と実際の使用割合は異なる可能性もあるため、その場合には事後的に実際の使用割合を用いて算出し直し、差額は割り戻し等で対応する。

オーストラリアでは医薬品の保険収載の決定に際して、費用対効果の評価が行われているが、複数の適応で費用対効果が異なる場合に、予測される使用割合で重み付けした平均価格を設定するしくみが用いられている。

このような方法は比較的实施しやすく、また適応ごとの価値の違いを考慮しつつも一つの薬価を設定することになるため、実施可能性が高いと考えられる。単一適応内でも患者の特性等によりサブグループごとに費用対効果が異なる場合もあるが、この場合にも全てのサブグループを含

む全体の費用対効果を算出する場合には、サブグループごとの患者数で重み付けをして費用対効果を算出することになる。これを異なる適応について応用するような考え方と捉えられる。ただし、もし事後的に実際の使用割合を用いて割り戻し等の対応をするためには、(2)の時と同様に、処方時の疾患等の正確な把握やそもそも割り戻しのしくみが必要となる。

3) 日本への示唆

諸外国における適応が複数ある場合の価格設定の考え方を基に日本への応用を考えてみる。まず、(1)の適応ごとに別商品として承認し、価格を設定する方法については、日本でもそのような事例はあるものの、課題としても指摘されている通り、同じような適応に異なる商品を設定していくと臨床現場での混乱を招くことが懸念され、また承認や薬価算定等の手続きも別に必要となる。特に投与時の用法・用量が似ている場合には、適応によって価格が異なると特に混乱の要因になり得る。そのため日本では投与時の安全性を確保するなどの特別の理由がない限り、積極的に推進すべきものではないと考えられる。

(2)の適応ごとの割り戻しについては、そもそも日本には事後的に割り戻すようなしくみがないため、困難であると考えられる。特に医療保険制度上、多くの保険者が存在する日本では、仮に企業から割り戻しを受けたとしてもこれを保険者に分けるようなしくみは相当複雑になると考えられ、現実的には難しいと思われる。

日本で複数の適応に関する費用対効果等の価値を価格に反映するしくみとしては、オーストラリアのような(3)の重み付け平均を用いる方法が考えられる。ただし、適応ごとの患者数による重み付けは、事前に予想される割合を用いて対応し、実際の投与がこれと異なる場合には、その差額を割り戻しのしくみではなく、次回の薬価改定時に反映するなどの方策が必要ではないかと考えられる。その場合にも実際の適応ごとの使用割合の正確な把握が必要となるため、例えばレセプトのナショナルデータベース (NDB) を活用するなどの方法で確認するなどの方法が考えられる。

平成 28 年度から日本で開始された医薬品・医療機器の費用対効果評価の試行的導入においては、複数の適応を有する品目の場合にはそれぞれについて分析を行うことが求められている。そのため、適応ごとの費用対効果が算出され、これを基に価格調整の議論がされることになる。対応方法として以下のような方法が考えられる。

①主たる適応のみの増分費用効果比を算出する。この方法は現在の分析ガイドラインとは異なり、適応を1つに選択する方法である。これにより費用対効果の算出値は一つとなり、価格調整の際には議論しやすい。しかし、もともと複数の適応を持つ場合には、評価する適応をどのように1

つに選択するかが課題となる。適応ごとに費用対効果等の価値が異なる可能性は大いに考えられるため、分析対象を1つに絞ることは無理があることも想定される。

②それぞれの適応について増分費用効果比を算出し、統合しない。これは複数の適応について費用対効果を算出するものの、1つの統合した値としては集約しない方法である。この場合には適応ごとに異なる費用対効果を総合的に判断し、価格調整をしていくことになる。この際に患者数が多い適応を中心的に考えるか、あるいは相対的に費用対効果が悪い適応を中心的に考えるかなど、総合的に検討する際に特に注目すべき点について考える必要がある。

③想定される患者割合によって、費用、効果双方について、重み付け平均を算出し、統合した増分費用効果比を算出する。これは適応ごとの費用対効果等の価値に基づいた異なる価格設定を患者数の割合で重み付け平均をする方法の応用である。増分費用効果比の算出にあたっては、分子を増分費用、分母を増分効果とすることが一般的であるが、それぞれの算出の際に、適応ごとの患者数で重み付けした増分費用および増分効果を算出し、これを分子、分母に用いることで統合した増分費用効果比を算出するものである。同一適応でのサブグループ別の解析を統合する際の考え方と一貫性があり、費用対効果の算出値も1つに集約できることから、価格調整の判断がしやすくなるものと考えられる。また患者数で重み付けをすることから、仮に全ての適応についての評価を実施しない場合にも患者数が比較的多い適応についての分析を行えば、統合した値が大きく変わることはない想定される。

実際の制度への応用にあたっては、試行的導入等で複数の方法を検討した上で、合理的で納得の得られる方法を用いることが重要であると思われる。

参考文献

Pearrson SD, Dreitlein B, Henshell C. Indication-specific pricing of pharmaceuticals in the United States health care system. A report from the 2015 ICER Membership Policy Summit. 2016, Institute for Clinical and Economic Review.

Mestre-Ferrandiz J, Towse A, Dellamano R, Pistollato M. Multi-indication pricing: pros, cons and applicability to the UK. OHE Seminar Briefing 56, 2015, Office of Health Economics OECD. Value in pharmaceutical pricing. Country profile: Australia, 2014.

Birkett DJ, Mitchell AS, McManus P. A cost-effectiveness approach to drug subsidy and pricing in Australia. Health Affairs 2001; 20(3): 104-114.

廣田憲威. 薬価基準について(その3). 新しい薬学をめざして 2015; 44: 125-134.