

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

医薬品・医療機器等の費用対効果評価における公的分析と公的意思決定方法に関する研究

研究代表者 福田 敬 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター センター長

研究要旨

医薬品・医療機器の費用対効果評価制度で用いられている分析ガイドラインについて、制度の見直しの方針を踏まえた改定版の作成を行った。また NDB を用いた疾患別費用分析の手順や対象品目の選定のための活用、さらに QOL 評価ツールの開発等に取り組み、国内で費用効果分析を実施するための手法を示した。また、意思決定を行う際の基準値の考え方等についても検討を行った。これらを活用することにより、費用対効果評価が適切に実施できるようになると期待される。

分析ガイドラインについては、研究班において作成した改訂版を中医協に提案し、次年度からの分析に用いられるようになると見込まれる。NDB を用いた疾患別医療費の分析方法や QOL 値の測定ツールについては、実際に費用対効果評価の分析において用いることができるものであり、これら標準的な手法の確立により、費用対効果評価制度の推進に貢献するものと期待される。

研究分担者

赤沢 学 明治薬科大学薬学部 教授
石田 博 山口大学大学院医学系研究科 教授
池田 俊也 国際医療福祉大学医学部 教授
後藤 励 慶應義塾大学大学院経営管理研究科 教授
齋藤 信也 岡山大学大学院保健学研究科 教授
佐藤 大介 千葉大学医学部付属病院 特任准教授
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保健医療経済評価研究センター 上席主任研究官
田倉 智之 東京大学大学院医学系研究科 特任教授
能登 真一 新潟医療福祉大学リハビリテーション学部 教授
森脇 健介 立命館大学総合科学技術研究機構 准教授

医薬品・医療機器の費用対効果評価については中医協等の議論の結果、令和元年度から制度的に導入された。新規に承認された品目について評価が進められている。費用対効果評価の制度的導入にあたっては、中医協において対象となる品目が指定された後に、製造販売業者における分析が提出され、それを中立的な公的分析によりレビュー、再分析が実施されるという流れとなっており、このプロセスにおいては、国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センターが調整・統括することとなっている。

我が国では、このような公的分析のプロセスが、諸外国と比べて未整備の状態であり、人員等を含めた体制整備、分析方法や報告様式の標準化、公的分析の質の確保、使用できるデータソースの確保、公的分析に従事する人材の確保など学術的に検討すべき課題が多く存在している。本研究では、費用対効果評価に関するこのような状況下で、諸外国を参照するなどして体制整備や、公的分析プロセスの明確化・標準化、質の確保のための方策等について検討を行う。

一方で、費用対効果評価の分析プロセスは進んでおり、分析結果については、令和2年度中に少

A. 研究目的

なくとも数品目が、令和3年度中にはさらなる分析結果が公開等される予定となっている。これら公開された結果に基づき、学術的な議論や修正すべき課題について検討が可能な状況となる。令和3年度末には診療報酬改定にともない、費用対効果評価制度の改正も検討されており、それにあわせて費用対効果評価の分析ガイドライン等の改定が必要となる。分析ガイドラインは諸外国においても、分析者からのフィードバックや学術的進歩の影響を受けて、定期的に見直されるべきものである。特に公的分析の観点からの分析ガイドラインのあり方の検討や、さらなる詳細な手順の標準化等が必要である。

費用対効果評価のためのデータについては、嗜好する諸外国と比べて我が国は蓄積が乏しく、特にQALYを算出するためのQOLデータ、費用データ等の収集方法やレセプトデータベース等の既存データベースの活用方法についても検討を行う必要がある。

公的分析を用いた意思決定のあり方については、中医協等で議論がなされているものであるが、このようなアプレイザル(総合的評価)については、学術的なレベルでは様々な提案などがなされており、公的分析を用いた今後の意思決定のあり方として、どのような方法がありうるか具体的な検討を行う。

諸外国における医療技術評価、費用対効果評価の応用は保険(公費)償還の可否に用いられている場合はほとんどであり、我が国のように公的保険償還価格の調整に明示的ルールをもって活用する例はない。そのため、諸外国の方法論や実施プロセスをそのまま我が国に適応することは困難であり、費用対効果評価を理論のみならず実践的に我が国の制度にどう適用させるかという方法論について検討を行うことが本研究の特色である。

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) 費用対効果評価における公的分析の分析方法

の標準化に関する研究

平成30年度研究において、「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」の改定案が作成された。次期制度改正に向けて、費用対効果評価に関する我が国の状況を踏まえながら、分析ガイドラインの改訂作業を実施する。まずは、国立保健医療科学院あるいは公的分析を実施したアカデミアを対照として聞き取り調査を行い、ガイドライン上課題となっている箇所について明確にする。各国医療技術評価機関のガイドライン状況について系統的にレビューし、研究班に参加している専門家で検討を行い、改訂に関する合意を目指す。具体的には、公的分析の実施過程で課題として生じている、異質性の取り扱いや複数の比較対照技術を設定した場合の対応方法、費用推計の方法、系統的レビューの実施手法などがあげられる。

2) 諸外国の費用対効果評価制度の実態等に関する研究

費用対効果評価については我が国でも制度化されたが、一方で、高額な医療機器を用いた医療技術の評価のあり方や、体外診断用医薬品を対象とする必要性等について、課題がある。先行する諸外国においてはこれらの経験の蓄積が進んでいることを踏まえ、次期制度改正に向けた基礎資料とすべく、諸外国における費用対効果評価(医療技術に係る評価を含む。)の最新の状況について、各種の文献調査、必要に応じて電話会議によるインタビュー調査や訪問調査をあわせて実施する。特に、我が国ではあまり知られていない医療技術(医師等による手技など)における費用対効果評価の活用状況について、その歴史的経緯や背景となる医療システム等を含めて調査検討を行う。

3) 公的分析の体制整備、プロセスや質の標準化に関する研究

費用対効果評価の制度化にあたっては、多くの品目を対象として適切な評価が実施できるような公的分析の体制を整備する必要がある。日本ではまだ本領域を専門とする研究者が限られており、人材育成が強く望まれている状況である。国立保

健医療科学院からの委託事業として、令和2年度から慶應義塾大学健康マネジメント研究科に、医療技術評価の専門家を育成するための修士課程コースが設置されるなど、人材育成体制が進んでいる状況にある。一方でその教育内容や体制のあり方については、先行する諸外国から学べる部分も大きい。そこで、本研究班においては、海外で医療経済評価の教育コースを持つヨーク大学等の最新の教育内容やカリキュラム、プログラム等について系統的に検討を行い、我が国における人材育成のあり方について検討を行う。

4) 公的分析における標準的ツールおよびデータソースの確立に向けた研究

(a) ナショナルデータベース

費用については、公的分析においてはレセプト情報・特定健診等情報データベース (National Database: NDB) を活用することが想定されている。これまでの研究において疾患別・患者状態別・治療法別等の費用分析をするための方法について検討を行った。国立保健医療科学院では、すでに費用対効果評価に活用する目的で一部情報が削除された全 NDB データを保有している。令和3年度においては、引き続き費用対効果評価の対象となりうる疾患や健康状態について、(a) レセプトデータを用いた健康状態の定義方法、(b) 解析にあたっての統計的手法、(c) 得られた結果の妥当性の検討方法、について学術的に妥当な手法を探索する。

(b) QOL データ

アウトカムのデータの中でも、特に国内では QOL 値のデータが少ない。これまでの研究では、国内で調査された QOL 値のデータベースについてレビューに基づく情報を web 上で公開した。しかしながら国内の QOL 値のデータは近年増加傾向であるものの、海外に比べるとまだ十分とはいえず、疾患領域に偏りがあることが明らかとなり、令和3年度研究では引き続き、日本における様々な疾患及び状態での QOL 値の調査研究や QOL 質問票の開発を実施することとする。特に諸外国においても開発が進められている、選好に基づく尺度 (preference-based measure: PBM) については、

EORTC QLU-C10D や FACT 8D などの解析等を実施し、value set を作成することや、EQ-5D-5L や HUI、EQ-5D-Y についてはすでに収集した大規模データを用いて国民標準値の集計や、それらに影響を与える要因等について明らかにする。

5) 公的意思決定(総合的評価:アプレイザル)のあり方に関する研究

公的分析を用いた意思決定のあり方については、中医協等で議論がなされているものであるが、このようなアプレイザル(総合的評価)については、学術的なレベルでは様々な提案などがなされており、公的分析を用いた今後の意思決定のあり方として、基礎的な検討を行う。例えば、多基準意思決定分析 (Multi-Criteria Decision Analysis: MCDA) については学会レベルでもガイドラインなどが提出され研究方法等について整備が進んでいる。令和元年度から実施されている制度下においては、透明性の確保の観点からこれらの要素については具体的な判断基準が必要とされ、今回の採用されなかった要素については引き続き検討していくこととされた。そのため令和3年度研究では、MCDA といった方法や諸外国の考え方を参考にしつつ、多要素を定量的に評価する方法について引き続き検討する。

(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. 研究結果及び考察

1) 費用対効果評価における公的分析の分析方法の標準化に関する研究

平成30年度研究において作成された「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 ver. 2」をもとに、令和4年度からの制度見直しの議論を踏まえて、必要な改訂作業を実施した。「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 ver. 3」とした。主要な改訂のポイント以下の通りである。1) 分析対象とする集団を設定する時点について、基本的に中医協における品目指定時点での適応症とし、適応症の追加については分析枠組み決定までの間であれば分析対象とし、その後の追加であれば当初の評価終了後に評価することを原則とする。2) 分析対象となる集団が複数ある場合に、その患者割合は最新の臨床実態に基づくことを原則とする。3) 追加的有用性の評価に際して、間接比較を実施する場合には、患者背景の違いなど適切な補正を行うか複数のRCTを用いたadjusted indirect comparisonあるいはネットワークメタアナリシスなどに基づくことを推奨する。4) 新たに日本国内でQOL値を収集する際には、EQ-5D-5Lを第一選択として推奨する。その他、制度開始後に分析された事例を踏まえて必要な改訂を行った。研究班で作成した分析ガイドラインver. 3は中医協に提案し承認されれば次年度からの制度で用いられる見込みである。

2) 諸外国の費用対効果評価制度の実態等に関する研究

諸外国での費用対効果評価制度の最近の動向について情報収集を行った。特に費用対効果評価に優れるとする目安となる基準値については、様々な議論が行われており、疾病負担にに応じていくつかの値を用いるなどの案が検討されていた。

また、日本でも医薬品・医療機器の費用対効果評価制度が開始され、いくつかの品目については今年度中医協において結果が確定し、分析内容も公表された。分析結果の公表の方法について、諸外国での取り組みをまとめた。国により、企業から提出された分析や公的分析として実施された詳細な分析を公表しているところや概要のみのところなど様々であった。

医薬品、医療機器以外の技術の評価については、諸外国の取り組みについて整理した。いずれの国においても高額な医療機器を用いる医療技術の評価は主に有効性・安全性の観点から実施されている。イギリスのNICE

においては、以前はTAのプログラムで外科的処置についても費用対効果を含む評価が試みられていたものの、近年では有効性・安全性を評価するIPGでの評価に移行している。フランスでも有効性・安全性の評価に留まっている。この中で、オーストラリアのMSACにおいては、費用対効果を含む評価を実施しており、興味深い。いずれの国においてもまず有効性・安全性についてのエビデンスレビューを実施しているが、ここで議論されているのが、このような医療技術に関して従来の方法と比較する臨床試験が限られている点である。医薬品の場合と異なり、RCTのような比較試験が実施しにくい(特にblind下で行うことができない) ことなどが影響しているものと考えられる。そのため、どの国においても今後明確なエビデンスを示す研究が実施されることを求めているが具体的な方法などは示されていない。また、これも医薬品の場合と異なり、医療技術においては習熟カーブ (learning curve) の影響も議論されている。特に手術のような手技の場合にはこの点は大きく影響するものと考えられる。従来の方法との比較が適切に行われることとともに、実際の臨床の場面を想定して、習熟カーブがどう影響するかを検討することも重要である。

さらに、特に高額な医療機器を用いる技術の場合には、機器の設置に係る費用をどう扱うかも課題となる。設置に係る費用の位置づけは国によって違いがあるが、仮に機器の設置自体は特別な財源で行い、通常診療においては運営費用だけの負担であれば、機器そのものの費用は考える必要がないが、設置するための費用まで考慮すると、手技を1件実施するための平均費用は年間の実施件数に依存することになるため、これにより費用対効果も影響されることになると考えられる。わが国においても今後このような点を考慮した評価の実施および活用方法の議論が必要と思われる。

3) 公的分析の体制整備、プロセスや質の標準化に関する研究

医療経済評価の教育に関して中心的な役割を担っている英国ヨーク大学の教育プログラムについて検討した。また、国内で実施されている医療経済評価の人材育成プログラムについて、教育方法およびその課題等を整理した。

4) 公的 analysis における標準的ツールおよびデータソースの確立に向けた研究

(a) ナショナルデータベース

NDBを用いて疾患別医療費の分析方法を検討するとともに、医薬品・医療機器等の年間売り上げ金額の推定方法を検討した。レセプトをベースに集計する場合には公費による医療の扱いが課題となり、これを補正する方法やより早期に年間の売り上げを予測するための方法などを主に検討した。

(b) QOLデータ

QALYを算出するためのQOL値評価ツールとして、EQ-5D-5LやHUI (Health Utilities Index) 等があり、日本における費用効果分析でも用いられているが、これらは基本的に大人を対象とする調査票である。これを小児に適用する場合には、言語や概念の難しさなどがあり回答が困難であると考えられるため、小児向けのQOL値評価ツールが開発されている。代表的なツールがEQ-5D-3Lをベースに小児でも理解できるような質問に変更したEQ-5D-Y (Youth) であり、その日本語版が作成されている。そこで、これを用いた調査結果を0を死亡、1を完全な健康とするQOL値に換算するためのvalue setを開発した。また、これに基づいて日本の100地点3600名の8-15才の対象者から得られた回答を用いて、小児のQOL値の国民標準値を算出した。結果としていずれの年齢層でも標準値は0.90-0.95の間であり、1(完全な健康)と回答した割合は40-60%であった。また疾患の保有状況によるQOL値の低下も測定しており、今後の小児領域の治療における費用対効果評価において活用できるものと考えられる。

QOL値の測定における患者の選好の扱いについて整理した。医療に対する価値のとらえ方は立場によって異なると考えられ、例えば患者の立場からは治療法単体ではなくケアパス全体を捉える傾向がある。一方で社会の立場からは公益を最大化する必要がある。また医療システムの立場から様々な治療法への資源配分といった点が重要となる。評価の目的に応じて考える必要があると思われた。

QOL値の評価の一つの方法として、DCE (Discrete Choice Experiment : 離散選択実験) による選好の測定がある。そこでDCEを用いて健康状態の価値を評価する調査を実施した。またDCEを用いた選好調査の結果の医

療経済評価における取り扱いについて調べた。英国NICEでは、薬剤の投与形態の違いによる効用の低下をDCEを用いた研究をもとに設定した分析結果を製造販売業者が提出している例があった。しかしERG (Evidence Review Group) ではこのようなデータの扱いについて課題も提示していた。

国内で調査が実施され論文として公開されているQOL値のデータベースを更新した。

これ以外の領域についての分析手法の標準化として、モデルを用いた分析を実施する場合のツールについて検討した。分析モデルの開発方法の1つとしてTreeAge等の専用ソフトを用いることがある。これは医療経済評価でも頻繁に用いられる決定樹モデルやマルコフモデル等を画面上で作成していくことが可能だが、分析のためには専用のソフトが必要となり、これがないとファイルを開くことができない。汎用的なソフトを用いる場合にはEXCELを使う方法があり、マクロを組み込むことにより自動計算も可能となる。ただしEXCELで作成された分析モデルを他者が理解することにはしばしば困難を伴う。そこで別の方法として統計分析のフリーソフトであるRを利用してモデル分析を行う方法がある。これによりモデル分析の効率性、透明性、再現性、共有性の促進が期待できるが、まだ医療経済評価では多く用いられていないツールであり、学習機会などの提供が重要である。このような活動を推進しようとしている組織としてDARTH (Decision Analysis in R for Technologies in Health) がある。DARTHは、医療意思決定分析の透明性とオープンソースのソリューションに関心を持つ研究者で構成された、複数の機関と複数の大学の共同作業を行う組織であり、Rを用いた意思決定分析の知識を広め、Rベースの意思決定モデルを構築できるような教材を開発することを目的としている。年に5回程度のワークショップを実施しており、Rのコードやチュートリアル教材を公開している。またR for Health Technology Assessmentという費用効果分析において表計算ソフトの代わりにRの使用を検討することを主な目的とした学術コンソーシアムも設立されており、オープンで透明性の高い分析ツールの確立にむけた議論が進んでいる。わが国でも今後検討すべき領域である。

5) 公的意思決定(総合的評価:アプレイザル)のあり方に関する研究

中医協における費用対効果評価制度においては、増分費用効果比の結果から500万円/QALY (一部の品目については750万円/QALY) を基準値としてそれを超える場合に価格調整を行う仕組みとなっているが、諸外国においてもこのような基準額をどのように考えるべきか議論されている。英国のNICEにおいては、QALYの損失量 (absolute shortfall) や損失率 (proportional shortfall) の程度に応じて基準値を変えるような考え方も議論されている。

D. 結論

医薬品・医療機器の費用対効果評価制度で用いられている分析ガイドラインについて、制度の見直しの方針を踏まえた改定版の作成を行った。またNDBを用いた疾患別費用分析の手順や対象品目の選定のための活用、さらにQOL評価ツールの開発等に取り組み、国内で費用効果分析を実施するための手法を示した。また、意思決定を行う際の基準値の考え方等についても検討を行った。これらを活用することにより、費用対効果評価が適切に実施できるようになると期待される。

E. 研究発表

1. 論文発表

Shiroiwa T, Noto S, Fukuda T. Japanese

Population Norms of EQ-5D-5L and Health Utilities Index Mark 3: Disutility Catalog by Disease and Symptom in Community Settings. *Value Health*. 2021; 24(8): 1193-1202.

Shiroiwa T, Fukuda T. EQ-5D-Y Population Norms for Japanese Children and Adolescents. *Pharmacoeconomics* 2021; 39(11): 1299-1308.

Shiroiwa T, Hagiwara Y, Taira N, Kawahara T, Konomura K, Iwamoto T, Noto S, Fukuda T, Shimozuma K. Randomized Controlled Trial of Paper-Based at a Hospital versus Continual Electronic Patient-Reported Outcomes at Home for Metastatic Cancer Patients: Does Electronic Measurement at Home Detect Patients' Health Status in Greater Detail? *Med Decis Making*. 2022; 42(1): 60-67.

Shiroiwa T, Ikeda S, Noto S, Fukuda T, Stolk E. Valuation Survey of EQ-5D-Y Based on the International Common Protocol: Development of a Value Set in Japan. *Med Decis Making*. 2021; 41(5): 597-606.

2. 学会発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録

なし