

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)）  
総合研究報告書

医薬品・医療機器等の費用対効果評価における分析ガイドラインの改定に資する研究

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

本研究は、中央社会保険医療協議会（中医協）において医薬品・医療機器等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、諸外国における分析ガイドラインの動向を調査し、我が国の分析ガイドライン改定にあたっての学術的事項あるいは評価を実施するにあたっての基盤を整備し、もって次期ガイドライン改定を実施することを目的とする。

そのために、分析ガイドラインにおいて検討すべき点を挙げ、諸外国における実態調査、既存文献のレビュー等を行い、専門家間のコンセンサスを確立して、分析ガイドラインの改定版（第4版）を作成した。

本研究で作成した分析ガイドライン（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 2024年度版(第4版)）については、令和6年1月に開催された中央社会保険医療協議会において了承され、令和6年度より使用される予定である。費用対効果評価における分析ガイドラインは、今後も社会情勢の変化や最新の学術的動向によって、適時改定されていくことが望ましい。

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 千葉大学医学部附属病院 特任准教授

下妻 晃二郎 立命館大学生命科学部 特任教授

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

研究協力者

大寺 祥佑 国立長寿医療研究センター研究所 老年学・社会科学研究センター 副部長

高士 直己 国立長寿医療研究センター 研究所 老年学・社会科学センター 医療経済研究部

岩本 哲哉 国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター 主任研究官

A. 研究目的

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。2022年1月の段階で29品目が対象品目として指定され、うちH5品目を除くと医薬品18品目、医療機器2品目の計20品目が分析対象となっている。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

これらの流れの中で、企業側の分析、公的分析ともに費用対効果に関する分析ガイドライン(「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」)に基づいて分析を実施することとなっている。分析ガイドラインは企業分析・公的分析ともに従うべき、分析に関する共通手法をまとめたものであり、学術的な見解に基づいて作成されるのが原則である。費用対効果評価あるいは医療技術評価を政策応用している諸外国においても、通常はこのような分析ガイドラインが作成されており、それに従って分析が進められるのが通例である。我が国においても2016年の費用対効果評価における試行的導入を実施した際に第1版が作成され、現在第3版を数えている。これらは2年に一度の診療報酬改定の際に、分析者からのフォードバックや学術的進歩の影響を受けて、定期的に見直されているところである。

分析ガイドラインは、現在のところ「1 ガイドラインの目的」「2 分析の立場」「3 分析対象集団」「4 比較対照技術」「5 追加的有用性」「6 分析手法」「7 分析期間」「8 効果指標の選択」「9 データソース(費用を除く)」「10 費用の算出」「11 公的介護費用費・生産性損失の取り扱い」「12 割引」「13 モデル分析」「14 不確実性の取り扱い」の14章からなっている。本研究においては、これらの項目それぞれについて諸外国における分析ガイドラインの動向を調査し、我が国の分析ガイドライン改定にあたっての学術的事項あるいは評価を実施するにあたっての基盤を整備し、もって次期ガイドライン改定を実施することを目的とする。

医薬品・医療機器の費用対効果評価については令和元年度から制度化され、指定された品目についてその分析が進められている。このような状況の中で、費用対効果評価ガイドラインのあり方について検討が必要な課題に対して、学術的なレベルでの議論を行い、一定の解決策を提供すること

が重要である。本研究班は、費用対効果評価のプロセスにおいて、公的分析を担う者、あるいは公的意思決定を担う者など、本プロセスに関与する主要メンバーを網羅しており、本研究班で提示した研究成果は、研究者間のコンセンサスとして、費用対効果評価において生じうる種々の問題を解決のために活用されることが期待される。

このような分析ガイドラインにおける諸課題の解決に取り組むことにより、標準的な分析手法がより確立することとなれば、企業分析・公的分析もよりスムーズに実施することが可能になり、また科学的により妥当な手法をもって評価を進めていくことができる。このような整備によって、分析ガイドラインが費用対効果に基づく意思決定にさらに貢献するものと期待できる。

## B. 研究方法

本研究では、研究目的を達成するために、分析ガイドラインにおける以下の点について、諸外国における実態調査、既存文献のレビュー、必要に応じて定量的調査を行うことにより、専門家間のコンセンサスを確立し、それらの課題や解決策を明らかにしていく。

### 1) 分析の立場

分析ガイドライン第3版では、公的医療保険制度の範囲で実施する「公的医療の立場」を基本としている。その他の立場は、「公的医療の立場」の基本分析に追加するオプション的なものとして取り扱われている。特に介護費用を含む立場については、中医協において、令和5年12月にレカネマブが費用対効果評価の対象として選定された事に伴い、介護費用の扱いについて研究が必要とされたことから、介護費用を分析に用いる際の検討課題等についてまとめる。

### 2) 分析対象集団

分析ガイドライン第3版では、分析対象集団については、「複数の適応がある場合、あるいは同一疾患内においても治療成績や使用方法・用法用量、比較対照技術が異なる主要な集団がある場合は、各集団についてそれぞれ分析を実施すること

を原則とする」とされているが、各集団の構成比をどのように推計するかについては必ずしも明確になっていない。昨年度の検討に基づき第4版で推奨すべき方法について検討する。

### 3) 比較対照技術

分析ガイドライン第3版では、費用対効果評価における比較対照技術のあり方については議論の多いところである。本研究班における議論をもとに、現行のガイドラインでは、「臨床的に幅広く使用されており、評価対象技術によって代替されると想定されるもののうち、治療効果がより高いもの」、すなわち cost-effectiveness frontier の先端の技術を比較対照技術として取り扱うことを原則としている。しかし、ガイドラインの意図が分かりにくいという指摘があることから、第4版での記載の見直しを行う。

### 4) 追加的有用性

費用対効果評価においては head-to-head の臨床試験が存在しない場合においても、評価が必要な場合があり、その際には間接比較を用いることが多い。具体的には MAIC (Matched adjusted indirect comparison: マッチング調整された間接比較)、adjusted indirect comparison (調整された間接比較) あるいはネットワークメタアナリシスなどの手法がしばしば用いられるが、昨年度の研究班では、これらの手法の統計的性質等を明らかにし、アンカーが存在しないため不確実性の大きな naïve indirect comparison (単純な間接比較) の取り扱いについても検討を行った。今年度は Target Trial Emulation の手法についても検討し、これらの成果を踏まえてガイドライン上の取り扱いについて検討する。

### 5) 効果指標の選択

アウトカムのデータの中でも、特に国内では QOL 値のデータあるいは開発された質問票が少ない。令和2年度研究では、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。また本研究班により EQ-5D-5L や HUI などの日本語版尺度が開発されて

きたが、昨年度の研究班でも ASCOT や EORTC、FACT などの開発に取り組んできた。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っている。今年度の研究では、QOL 値のデータベースの更新作業を行うと同時に、これまでの日本の費用対効果評価制度において用いられていた QOL 値の評価方法について検証する。その上で、費用対効果評価で用いべき QOL 値の評価方法についてガイドラインで推奨する方法をまとめる。

### 6) 費用の算出

分析ガイドライン第3版において、各健康状態における費用などは出来高あるいはレセプト等のデータベースから推計することを推奨している。NDB に基づく推計においては、分析手法が必ずしも統一化されておらず、課題がある。そこで、今年度の研究班ではレセプトデータを用いた費用算出に際して、チェックすべき項目を検討し、まとめる。

### 7) その他

・ 諸外国の費用対効果評価制度の実態: 本研究班では継続して各国における費用対効果評価制度の最新状況について調査を行ってきており、その成果は中医協等でも活用されている。分析ガイドラインの検討においては、諸外国における費用対効果評価あるいは医療技術評価の最新の状況について明らかにする必要がある。そこで今年度は各国における最新の分析ガイドラインについてまとめる。

・ 人材育成に関する研究: 分析ガイドラインの実装においては、それを担う人材の育成が不可欠である。その教育内容や体制のあり方については、我が国と諸外国における体系的な教育コースについてその内容を調査し、我が国における人材育成のあり方について検討を行う。

・ アプレイザルのあり方: 費用対効果評価において、アウトカムの評価指標として QALY 以外の尺度について、特性や課題等の検討を行う。

(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) 分析の立場

分析の立場については、公的介護費を考慮する「公的医療・介護の立場」について、介護データベース等を用いた推計可能性について検討を行った。介護データベースなどを活用することで認知症患者の公的介護費用を推計できる可能性はあるが、その妥当性や重症度ごとの介護費用の推計、軽度の認知障害患者の特定、関連費用の推計には課題がある。また、公的医療よりも幅広い費用を医療経済評価に含める場合、その範囲をどこまでとすべきか、どのように推計するか、その際にどのような問題が生じるかについては十分に検討が必要であることが示された。

### 2) 分析対象集団

分析対象集団については、同一疾患内でも異なる集団が存在する場合、その集団ごとに評価を実施するのがガイドライン上の原則である。しかし、あくまで対象集団の線引きは外生的な要因(例えば先ほどの遺伝情報など臨床的なもの)によるわけであり、医療経済学の立場から操作しうるものではない。医療技術にはそれが有効な人も、有効でない人もいるわけであるが、そういうばらつきに基づいて集団を分割して分析することは通常しない。就中、医療技術の有効性や比較対照技術等が異なるわけではないのに、性別や年齢、所得など人々の属性によって異なる集団に分けることは、全く適切ではない。実際にそのような評価は行われていない。また、費用対効果評価は、リサーチ

クエスション(分析枠組み)が先立つものであり、データの利用可能性によってそのような分析の枠組みが影響を受けるのは好ましくない。

分析ガイドライン第4版においては、評価対象品目に関する現在の臨床実態や使用実績等を考慮して、長期的な観点からの患者割合(特許期間の累積患者数に基づく患者割合等)を推計することを原則とすることとした。これは評価対象技術の導入期における待機患者の影響などは一時的なものであるためである。また、長期的な観点からの推計が困難である場合には、上市から一定期間後の安定した状態における断面の患者割合を用いてもよいという考え方を示した。

### 3) 比較対照技術

「比較対照技術」については、文献調査等の結果から、ガイドラインにおける考え方をまとめた文書等を作成した。

我が国における費用対効果評価の制度応用状況を鑑みるに、比較対照技術を「置き換えるもの」と考えるのは必ずしも適切ではない。また、個々の評価については様々な議論があろうが、少なくともサブグループ解析の解釈は、その限界、例えば $\alpha$ エラーや $\beta$ エラーがインフレーションすること等について十分な配慮を行っており、P値等により一律に判断するようなことはされていなく、臨床的観点等を十分に踏まえた総合的評価に基づいている。比較対照技術を費用対効果フロンティア(cost-effectiveness frontier)(効率性フロンティア(efficiency frontier)とも呼ぶ)に基づいて検討している国々もある。

また、記載がわかりにくいという指摘があり、明確に示す方針が中医協においても示されたことから、これまでの選定方法と趣旨は変わらないようにしつつ、記載の見直しを行った。

### 4) 追加的有用性

「追加的有用性の検討」については、HTA(Health Technology Assessment)の文脈におけるTTE(Target Trial Emulation)をはじめとする非ランダム化研究の利用状況と課題を整理した。また、これを踏まえて、分析ガイドライン第4版におい

て、非 RCT の扱いやネットワークメタアナリシス実施の際の注意点（ネットワークの広さ、投与量等）を記載することとした。

#### 5) 効果指標の選択

「効果指標の選択」については、2023 年度末までに費用対効果評価制度において分析結果が公表されている 27 品目について、健康効用値（Health State Utility Values: HSUV）の状況をまとめた。企業は 37% の品目で EQ-5D を使用し、うち日本人対象の測定データが存在したのは 50% であった。海外で測定された EQ-5D のレスポンススコアの 80% は、日本人のアルゴリズムで変換し分析に用いられていた。また、企業は 30% の品目で mapping を使用していたが、公的分析ではそのうちの多くで、利用可能な EQ-5D のデータを用いて再分析を行っていた。企業が mapping を用いた 1 品目で、公的分析では状態特異的選好型尺度（condition-specific preference-based measure (PBM)）を変則的に用いて再分析を行っていた。

これらの検討を踏まえて、分析ガイドライン第 4 版で推奨する QOL 値の測定方法について、推奨順位および利用する際の留意点を記載する形で提案することとした。

日本における QOL 値データベースのアップデートを行い、2023 年に新たに公表された 62 論文を加えて累計で 527 本の論文を含むデータベースとなった。

#### 6) 費用の算出

「費用の算出」については、レセプトデータベースで健康状態の定義や推計方法を巡る指針の策定に向けたチェック項目を抽出し整理した結果、レセプトデータが臨床試験と異なり二次利用を目的としたデータソースであるために、解析方法や手順についての詳細な定義が不可欠であることが明らかとなった。

#### 7) その他

・費用対効果評価に関する諸外国の取り組みについては、オーストラリア、カナダ、イギリス（イングランド）、フランス、ドイツ、オランダ、ノル

ウェー、スウェーデンの最新の分析ガイドラインを検討した。イギリスでは 2022 年にガイドラインの大幅改訂があり、重症度により閾値を緩和する方法が新たに導入された。ドイツでは 2023 年のガイドラインの改訂により効率性フロンティアの利用をやめて各国で一般的な ICER を利用することとなった。オランダでは割引率の見直しなどいくつかの改訂がなされていた。また、特にイギリスおよびカナダにおける評価において RWE (Real World Evidence) に関するガイドラインをレビューし、日本でも参考となるようなチェックリストを検討した。

・評価終了後の再評価プロセス等について情報収集した。多くの国では効能追加時に改めて評価を実施し直すのが一般的であり、イギリス等では追加された効能について評価がなされた場合、すべての効能が最も安価な価格（すべての適応において費用対効果がよくなる水準）で設定されるしくみとなっている。また評価終了後の新規エビデンスを用いた再評価についても、国によって対応がとられており、日本でのあり方について検討する必要があると考えられた。

・総合的評価のあり方については、いくつかの国で議論されている QALY shortfall を用いた閾値設定について検討した。ノルウェーでは QALY 不足量（absolute shortfall, AS）を重症度の指標としていたが、オランダでは QALY 不足割合（proportional shortfall, PS）を重症度の指標としていた。英国では従来の end-of-life の特例を廃止し、AS と PS の両方を用いて ICER を調整していた。AS と PS のいずれの指標も若年者および予後不良者が優遇される傾向があるが、ASの方が若年者が優先される傾向が強かった。このような取り組みを参考に、わが国における費用対効果評価において重症度を反映させる方法について検討すべきと考えられた。また、費用対効果評価を含む医療技術評価において、患者や市民の参画についても諸外国の取り組み等を調査した。

・人材育成については、修士課程レベルの HTA（医療技術評価）コースでの人材育成により、5 年間で 80 名を超える人材が医療経済評価に関する講義、実習により基礎的な分析能力を取得した。う

ち12名が公的分析にも参加し、医療経済評価の実務を担っている。

・総合手評価のあり方については、QALYの代替となりうる5つの手法は、①Equal Value of Life Years Gained (evLYG) (獲得生存年等価値法)、②Health Years in Total (HYT) (合計健康年)、③The Efficiency Frontier (EF) (効率性フロンティア)、④Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness (GRACE) (一般化リスクにより調整された費用対効果) ⑤Burden Augmented by Deadliness and Impact (BADI) (致命性と影響性によって強化された負担) であるが、それぞれに利点・欠点がある一方で、現状で使用可能なものはevLYGであり、また学問的に検討対象とすべきは、GRACEであると考えられた。

・新たな領域として、近年各国で取り組みが進んでいるデジタルヘルス技術に対する医療技術評価の現状について文献調査を行った。MEDLINE 検索と先行論文を参考に適切と考えられた30論文の内容を調査した結果、費用分析を検討した研究は全てDTx群で費用削減を認め、費用対効果論文の論文では22件中、2件のみ増分効果が得られなかったが残りの費用対効果の結果は良好であった。今後の検討の課題として論文の質とともに、DTxの効果の持続性や利用の離脱などの課題が考慮された。

・費用対効果評価と臨床試験報告の整合性に関して、遺伝情報に基づく心血管疾患治療の費用対効果に関する研究を概観し、心臓遺伝学の経済的影響を評価する方法を検討した。特定の分野では研究結果が蓄積され始めているものの、正確な意思決定とメタ分析をさらに促進するためには、質の高い臨床研究が不足している状況にある。

・医療経済評価の報告ガイダンスとして、国際医薬経済・アウトカム研究学会 (ISPOR) から公表さ

れているCHEERS (Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards) 声明の2022年版を検討し、日本語訳を作成した。

#### D. 結論

本研究では、費用効果分析手法の最新動向や諸外国での分析ガイドライン等の検討、さらにこれまで日本で実施された費用対効果評価の結果等を踏まえて、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、第4版の作成を行った。本研究で作成した分析ガイドライン案については、令和6年1月27日に開催された中央社会保険医療協議会において了承され、令和6年度より使用される予定である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

森脇 健介. 医療経済評価におけるリアルワールドデータの活用と課題. 第28回日本薬剤疫学会学術総会 シンポジウム5. (2023/11/18)

森脇 健介. 費用対効果評価の論点 - 比較対照技術・外部対照選択の考え方-. 臨床統計シンポジウム. (2023/10/13)

池田俊也. 費用対効果評価の最新動向 2023 欧州3か国の新たな試みと日本の将来、第61回日本医療・病院管理学会学術総会シンポジウム (2023年11月4日)

齋藤信也. 我が国における医薬品の費用対効果評価制度について. 第44回日本臨床薬理学会学術総会 (神戸市) 2023年12月

#### G. 知的財産権の出願・登録

なし