

令和5年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金（厚生労働科学特別研究事業）
分担研究報告書

医療経済学的検討

研究分担者

五十嵐 中 横浜市立大学・医学部公衆衛生学・准教授

研究要旨

認知症治療の価値評価および医療経済評価について、海外の機関での評価状況などを整理するとともに、国内のエビデンスの整理と価値評価基準の提案を試みた。

多様な側面をもつ認知症介入の評価は、単なる医療費およびQALYの評価では全く不足しており、より広い観点からの評価が必要であることが、海外諸機関の評価結果からも明らかになった。MCDAなどの定量化手法を援用しつつ、認知症領域に特化した価値評価基準の策定など、幅広い研究が今後望まれる。

A. 研究目的

認知症の抗体薬は、その有効性や安全性のみならず、価格や財政影響が大きな問題となっている。保険財政とイノベーション双方の持続可能性を担保する観点から、「安全性や有効性さらには経済性など、多面的な価値の要素を価格に反映させる」Value Based Pricingの考え方が提唱されている。価値の要素として医療経済性（財政影響や費用対効果）は当然重要なものではある。しかし、医療経済性あるいは医療費は価値の一要素をなすに過ぎず、有効性・安全性・経済性以外に、どのような要素が含まれるのかを吟味する必要がある。

本年度は、認知症治療の価値評価および医療経済評価について、海外の機関での評価状況などを整理するとともに、国内のエビデンスの整理と価値評価基準の提案を行うことを目的とした。なお、単に金額その他の結果に着目するのではなく、分析に組み込まれた要素を中心に評価しつつ、認知症治療の価値評価の俯瞰を試みたものである。

B. 研究方法

既存研究に関するレビューと、現在進行中の研究結果から、認知症治療の医療経済的な側面を中心とした価値評価に関する課題抽出を試みた。

（倫理面への配慮）

既存研究の文献レビューならびに匿名化されたデータベースを用いた研究であり、倫理面の問題は無い。

C. 研究結果

海外機関での評価状況について
（US-ICERの評価について）

レカネマブでは、米国の非営利組織・ICER組織が、迅速承認直前の昨年12月22日にエビデンスレポートのドラフト版・3月1日に最終版を発表した。ICER組織は、さまざまな薬剤について同様の評価を行い、ある程度の幅を持たせつつ適正と考える価格（ベンチマーク価格、HBPB）を提示している。ICER組織の分析も、医療費だけでなくより幅広い視点を組み込んだ分析を実施している。ICER組織は「支払者（Payer）の立場」と「修正された社会（societal）の立場」の二つの立場からの分析を実施している。後者の立場で加わる中心的な要素は、介助者のさまざまな負担である。認知症の治療で、本人だけでなく介助者にもさまざまな形で負担が生じることはほぼ自明とも言える。興味深いのは、介助そのものにとまなう金銭負担だけでなく、言わば「介助疲れ」に伴って介助者の健康状態そのものが悪化することも評価している点である。"Family Spillover（家族への波及効果）"と定義されるこの要素は、認知症以外の領域、例えば小児の遺伝子疾患や感染症などでも、定量的な研究が進んでいる。実際にICER組織の分析・エーザイの分析とともに、認知症の進行にとまなう、介助者自身の医療費支出が増加し、QOLが低下する（disutility）ことを分析に組み込んでいる。本人の負担のみを評価する支払者の立場からの分析と、より広く負担を捉える社会の立場からの分析、ICER組織がど

ちらの立場を優先するかは対象薬剤によって変わるが、今回の分析では二つを"co-base-case analysis"として同格に扱っている。

MCIから重症ADまで進行するのに従って、医療費や介護者のインフォーマルケア時間・施設入所割合は増加する。レカネマブの治療効果はMCIと軽度ADの患者の進行遅延効果（ハザード比0.69）として組み込まれ、中程度AD以降は投与が終了し、遅延効果もなくなる。あわせて、認知症の悪化による患者・介護者のQOL低下のみならず、死亡のリスクの増加も考慮されている。

ICER組織のレポートや、同時期に企業から出されたレカネマブの価値に基づく価格（Value Based Price, VBP）推計の論文では、表面上は"介護費（Caregiving cost）"に相当する項目はない。しかし医療費（medical cost）の中に、ICER組織レポートであればLong-term care cost、企業研究であれば"indirect medical cost"として、施設ケアの費用が含まれている。項目名のみでの比較ではなく、中身まで踏み込んだ検討が必要である。

米ICER組織の最終レポートでは、さまざまな利害関係者に向けた提言（recommendation）がなされている。保険者（payer）への提言の中では、「仮にFDAのフル承認が得られたとしても、長期の有効性・安全性が確立していないことから、レカネマブの使用について各保険者が事前認証を課すことも妥当である（最終レポートの公開は2023年4月で、その後2023年7月にFDAのフル承認が得られた）」とした上で、臨床的なエビデンスをもとに認証基準を定めること、臨床家や患者団体の意見を組み入れることを求めている。事前認証基準以外の患者絞り込みについては、臨床試験の組み入れ基準（MCIもしくは軽度のADを組み入れ）や除外基準（脳出血のリスクが高い患者や、ApoE ε4遺伝子を2つもつ患者は除外）を正しく適用することを提案している。事前のApoE ε4検査を条件にすることも可能とする一方で、遺伝子検査を必須にすることの倫理的問題にも配慮すべきと注意喚起している。

投与前の基準設定に加えて、中程度以降の認知症にはレカネマブのエビデンスが存在しないため、投与可能な状態（MCIもしくは軽度のAD）を維持できているかを6-12ヶ月ごとに検査することや、ARIAの有無を評価するためのMRI検査を課すことを求めている。

レカネマブの治療効果と有害事象のバランスを見極めつつ投与を続けていくためには、ARIAのモニタリングや治療効果の判定に長けた専門医の関与が不可欠であるが、地域によっ

ては専門医へのアクセスが難しいことも多い。治療へのアクセスの地域格差を低減するために、オンラインでの専門医の診療も保険給付すべきと提言している。

企業に対する提言では、以前紹介した「企業側からの価値に基づいた価格（VBP）推計」が論文として事前に公表されたことを評価し、

「（企業側から価格設定モデルを公表するような）透明性を高め、価格の妥当性を証明する試みは、今後のスタンダードとなるべき取り組みである。今後（認知症の）薬を開発するすべての企業は、今回の例にならうべきである」と表明している。もっとも、企業主導の分析にはある程度バイアスがあることも指摘し、「独立した立場からの評価にもとづいた、患者本位の治療の価値の基づいた価格設定」を提言している。いわゆるHTA機関とは異なり、ICER組織は保険者や国などの意思決定機関と完全に「独立した立場」にある。そのような立場だからこそその提言とも考えられる部分である。

（英国NICEのDMDT評価基準の提言について）

前述の通り、米国ICER組織以外の（主に欧州の）HTA機関は、その国において該当品目がすでに承認されていることが評価の前提となる。レカネマブは現時点では欧州で未承認のため、具体的な評価事例はICER組織以外に存在しない。ただ、インパクトの大きさなどを考慮しつつ、具体的な評価の前段階の論点抽出として「疾患修飾性認知症治療薬（DMT）の評価に関する課題」を2023年11月に公表し、新規認知症薬の評価手法にまつわる13の論点を提示した。13の論点のうち、いわゆるHTAや値付けの議論にとって重要な3点（DMDTの患者数・QOLの取扱い・広汎な社会的インパクトの取扱い）について、概要を紹介する。

i) DMDTの対象患者数（論点1）

公的医療制度の中でのDMDTの位置付けを考える際には、単価（Price）だけでなく投与対象患者数（Quantity）と投与期間（Time）の考慮が不可欠である。レポート内で引用されているシェフィールド大学のWailooらの研究では、1)MCIと認知症の罹患者数 2)罹患者のうち、医療機関を受診する人数 3)アルツハイマー病（AD）疑いの患者数 4)アミロイドβの沈着が認められた患者数の4ステップに分けて対象患者数を推計している。各ステップの患者数は、1)が287万人・2)で57.2万人・3)で28.3万人・最後の4)で16.1万人（MCI9.9万人・認知症6.1万人）となった。NICEの別の推計では、新規にADと診断される患者数（ステップ3に相当）が年間8万人となっている。

もっとも既往症や副作用の危険性、さらにはPET検査・CSF検査のアドヒアランスの問題などで、患者数は大きく下振れしうる。一方で、DMDTが大きく注目を集めているなかで、検査を求める患者が医療機関に「殺到」する可能性も指摘しており、認知症治療のインフラ（施設およびスタッフ）を拡充することを求めている。

ii) QOLの経済評価モデルへの組み込み（論点7）

DMDTの経済評価モデルをつくる際には、病態ごとのQOL値の収集が必須となる。しかしMCIや症状発現前（prodromal）の患者のQOLのデータは限られている。あわせて、患者本人には病識がなく、さらに症状が進行すればQOLの質問票に回答すること自体が難しくなるため、患者自身が回答したQOL値と介助者（代理回答者・Proxy）が回答したQOL値との間に大きなズレが出ることも問題になる（一般的には、認知症が重症化すると患者自身の値>>代理回答者の値となる）。ICER組織のレポートでは、代理回答者の数値を使ったNeumannらの研究の値が採用されている。

介助者のQOL低下（いわゆるfamily spillover）に関しては、NICEがレビューした文献のうちおよそ半数（7文献）で考慮されている。影響を受ける介助者の人数は1名に設定されているが、「1名」の人数そのものに根拠を示しているのはICER組織のレポートのみであった。

現行のNICEの評価マニュアルも、疾患が介助者（carer）のQOLに大きく影響することと、その影響の大小が介入によって変化することとのエビデンスが示されていることを前提に、介助者のQOL変化の組み入れを認めている。QOL値の推計手法その他について、可能ならば複数のシナリオをおいて評価することをレポートでも推奨している。

iii) 患者・介助者の社会的インパクトの組み込み（論点8）

認知症とMCIは患者・介助者の生産性にも大きく影響することから、生産性損失を組み込んだ広い立場からの分析がより適しているという見方もある。ただ、「あらかじめ固定されたNHS+PSSの予算をどのように配分するか？」を主題とするNICEの分析としては、ベースケースの分析としてはNHS+PSSの立場をとることになる。ただしNICEのガイドラインにおいては、ヘルスケア以外の領域へのインパクト（non-Health Benefit）や、その他の公的セクターのコストも、結果への影響が大きいと考えられるときには組み込みを許容している。NICE

自身、ベースケースの分析を社会の立場に転換することの是非を2022年に検討している。その中では、生産性損失を組み込んだ分析を行う場合には、仕事をしていない人々（子供や長期療養者・失業者・定年退職者）に対して、差別的な取扱いにならないような配慮が必要であることを指摘し、「公式にベースケースの立場を転換する場合には、さまざまな領域の追加の研究が不可欠である」と述べている。

なお、昨今日本で話題になっている介護費・とくに公的介護費については、そもそも「含める含めない」の議論はなく、NHS+PSSの立場として当然に組み入れ対象となる。インフォーマルケアの部分は、QOLと同様NICEの現行評価マニュアルにおいて、「家族（や友人）のインフォーマルケアの費用は、NHS+PSSの立場を保持したとしても、ベースケース以外の分析結果として示すことができる」と規定されている。

多面的な評価のあり方について

多面的な価値評価の際に考慮すべき要素の例示としてもっとも一般的な指標は、Lakdawalla et al.が2018年のISPORタスクフォースレポートで提示した"Value Flower"の12要素がある。12要素そのものにもある程度流動的な側面があり、2021年にGarrison et al.が提示したもので以降では"Adherence Improvement Factor（アドヒアランスの向上）"が"Family Spillover（家族への波及効果）"に入れ替わるなど、価値要素の「確定」ではなく「例示」であることには、注意が必要である。

定量評価の可能性について、Lakdawallaの12要素でも、生産性損失や（広汎な）コスト計算など定量化が容易なものと、科学的波及効果（Scientific Spillover、ある技術の開発にともなう技術革新が、別の技術の開発につながる）や希望の価値（Value of Hope、極めて小さい確率でも、治癒の可能性が得られる）など、定量評価が困難なものとが併存している。後者の定量化が困難・不可能な要素について、いわゆる支払意思法などの計量経済学的手法を用いて、金銭化・数値化を行う試みも進んでいる。

定性的な要素と定量的な要素が混在している場合、「支払意思法などによって定量化しなければ、定性的な要素は組み込むことはできない」のように誤解されることは多い。しかし、現行の薬価制度における有用性加算も有用性改善の度合いを、何らかの根拠のある計量的手法によって「数値化」して5%・10%が得られたわけではない。過去事例その他を参考にしつつ、デジタルな5%・10%という加算率がアナログ

に付与されている。加算の定量化（すなわち、ポイント制）システムも整備されているが、こちらも「過去に付与された加算」を将来へ敷衍するためのシステムであり、加算率そのものに対する定量的な根拠付け、例えば「有効性の〇%改善は、価格のX%引き上げに相当する」はもちろん得られない。

英国・オランダ・ノルウェーなどのHTA機関は、疾患の重篤度その他によって基準値を上げ下げするルールをあらかじめ設定している。英国の場合、本則では2万～3万ポンド/QALYの基準値が、重篤な疾患であれば最大5万ポンド/QALYまで、超希少疾患であれば10万～30万ポンドまで引き上げられるが、引き上げ幅そのものについての定量的な理由付けは存在しない。「重視すべき疾患・患者」についてある程度質的なコンセンサスをつかった上で、「どの程度意思決定上の優先順位を上げるか（具体的には、基準値を引き上げるか）」については、人為的に定めている、いわば擬似的定量化が通常行われている評価法である。疾患の優先順位について人々のリスク選好を組み込む拡張版の費用対効果評価法として、GRACE (Generalized Risk-Adjusted Cost-Effectiveness) ApproachがLakdawalla et al.によって提案されている。GRACEの中では、認知症は相対的に優先順位を上げるべき疾患として位置付けられている。

ICER組織は2023年10月に発出したValue Assessment Frameworkにおいて、「現時点でのアンメットニーズの大きさ」「介助者のQOLや、社会参加の機会への影響」「社会的弱者 (disadvantaged community)へのインパクト」「投与方法などの改善を通じた、治療へのアクセス可能性の向上」の4点を重点的な定性評価要素と定めた。4点の要素それぞれの（段階的な）評価結果に基づき、高評価の場合は高めの基準値 (1QALY・1evLYあたり15万ドル)が、低評価の場合は低めの基準値 (10万ドル)がメインに用いられる。質的評価の量的評価への援用法を明示することで、評価の形骸化を未然に防ぐことが目的である。このほか、“non-Zeroアプローチ”と称し、患者と介助者の生産性損失についてデータが存在しないときにも一般的な推計式を用いて、QOL・QALYの改善幅から間接的に生産性損失の金額（改善幅）を推計することを打ち出している。

定性的な評価指標を意思決定に組み込む際にはさまざまな手法があるが、もっとも広汎かつ包括的な手法がMCDA (Multi Criteria Decision Analysis)である。MCDAでは、さまざまな要素を列挙した上で、各要素の重みをス

コア化し、重みをつけて合計することでさまざまな介入の優先順位付けを行う。多次元の要素を統合した評価ができる反面、要素のスコア化手法が課題になり、実際の適用例は極めて限られていた。しかしGauvreauらは、小児科領域の介入の価値評価に含むべき要素について、Delphi法に基づいて10の基準を選定し、“CATCH (Comprehensive Assessment of Technologies for Child Health)”として定量的な重みを含めた推計を行っている。有効性やQOLのような従前からある指標に加え、「家族へのインパクト」「衡平性」「ライフコースの充実」「疾患の希少性」「フェアインゲルル」のような多様性を反映した指標5つについて、全体100点満点のうち26点分の数値を割り当てている。多面的な価値評価の質的・量的統合の事例として、他の領域（認知症領域も含めて）への展開が期待される取り組みと言える。

D. 考察

認知症治療の財政影響について

財政影響という点で薬剤を見る場合、単価 (Price)と数量＝患者数 (Quantity)を掛け算した数値の大小が出発点となる。オプジーボに代表される免疫チェックポイント阻害剤が、患者数のごく少ない (Qが小さい)メラノーマで承認された際には問題視されず、患者数の多い肺癌に適応拡大された際に論議を呼んだことは、ある意味理にかなっている。認知症の抗体薬は、免疫チェックポイント阻害剤のように価格Pが年間1,000万円を超えることは考えがたい (米国の価格でも2万-3万ドル程度)。しかし、患者数が非常に多い認知症をターゲットにしている分、さまざまな絞り込みがかかったとしても、Qは数万人単位となる。あわせて、P,Q以外の要素として、一人の患者の投与期間 T (Time)も見逃せない。オプジーボの議論のときは、「1年間の薬価が3,500万円」の数字がよく引き合いに出た。しかし、転移再発後が適応のがん治療薬が、年単位で使われることは一般的ではない。多くは数ヶ月で増悪・投与終了となるため、Tはやや短期間となる分、PxQxTの財政影響はある程度圧縮される。一方で認知症抗体薬は、投与が年単位になることは十分にありうる。現行のエビデンス (と添付文書)では、中等度以上に進行したら投与終了となるが、この条件の元で実施されたレカネマブのモデル分析では、投与期間の平均は3.77年となり、がん治療薬に比してTはより大きな値になることが想定される。” T”にある程度の制限をかけるべく、レカネマブの薬価収載と同時に発出された最適使用ガイドラインでは、投与期

間を原則18ヶ月までとし、それ以降も投与を続ける場合には「18ヶ月時点での有効性や安全性の評価を行いつつ、投与継続の要否を判断すること」という条件が付与されている。

β アミロイド阻害薬を含む認知症ケアの価値評価について

諸外国の評価実態からも、認知症治療の評価について最低限「介護関連費用の組み込み」

「介助者の負担のさまざまな観点からの組み込み」は不可欠と言える。また、NICEが提唱するQOL評価指標の整備について、筆者らはEQ-5D-5L質問票にCognition（認知機能）の項を加えたbolt-on versionの質問票（EQ-5D-5L+C）を開発している。日本語版の質問票は完成し、現在他の複数のバージョンを含めて換算表（value set）を構築中である。今後、さまざまなフィールドでの活用が期待される。

多様な側面をもつ認知症介入の評価は、単なる医療費およびQALYの評価では全く不足しており、より広い観点からの評価が必要であることは、ICER組織およびNICEの提言とも軌を一にするものである。レカネマブの臨床応用が本格化する次年度以降、

i) 投与開始に向けた現行の検査フローの改善と、それに対する選好の測定

ii) 認知症領域に特化した価値評価基準の策定など、幅広い研究が望まれる。

E. 結論

認知症治療の価値評価および医療経済評価について、海外の機関での評価状況などを整理するとともに、国内のエビデンスの整理と価値評価基準の提案を試みた。

多様な側面をもつ認知症介入の評価は、単なる医療費およびQALYの評価では全く不足していることが、海外諸機関の評価結果からも明らかになった。MCDAなどの定量化手法を援用しつつ、認知症領域に特化した価値評価基準の策定など、幅広い研究が今後望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Igarashi A, Sakata Y, Azuma-Kasai M, Kamiyama H, Kawaguchi M, Tomita K, Ishii M, Ikeda M. Linguistic and Psychometric Validation of the Cognition Bolt-On Version of the Japanese EQ-5D-5L for the Elderly. *J Alzheimers Dis.* 2023;91(4):1447-58.
2. Igarashi A, Azuma MK, Zhang Q, Ye W, Sardesai A, Folse H, Chavan A, Tomita K, Tahami Monfared AA. Predicting the Societal Value of Lecanemab in Early Alzheimer's Disease in Japan: A Patient-Level Simulation. *Neurol Ther.* 2023 Aug;12(4):1133-57.
3. Takami A, Kato M, Deguchi H, Igarashi A. Value elements and methods of value-based pricing for drugs in Japan: a systematic review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2023 Jul-Dec;23(7):749-59.
4. Shoji A, Kudo K, Murashita K, Nakaji S, Igarashi A. Reduction in all-cause medical and caregiving costs through innovative health awareness projects in a rural area in Japan: a retrospective cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2024 Mar 25;24(1):370.
5. 五十嵐中. くすりの費用対効果・価値評価-認知症抗体薬の評価とともに. *医学のあゆみ* 2024; 288 (7): 598-606.
6. 五十嵐中. 認知症ケアの価値評価-抗体薬の評価とともに. *Progress in medicine* 2023; 43(1): 19-24.

2. 学会発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

令和6年4月10日

厚生労働大臣
—(国立医薬品食品衛生研究所長) 殿
(国立保健医療科学院長)—

機関名 横浜市立大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 石川 義弘

次の職員の令和6年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 令和5年度 厚生労働行政推進調査事業費補助金(厚生労働科学特別研究事業)
- 研究課題名 認知症医療の進展に伴う社会的課題の検討のための研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部 公衆衛生学・准教授
(氏名・フリガナ) 五十嵐 中・イガラシ アタル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/> 有 <input checked="" type="checkbox"/> 無	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。