

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 東京大学大学院薬学系研究科医療政策・公衆衛生学
特任准教授

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、結果を大きく左右する介助者のQOLの評価法・とくに”Carer QALY Trap (延命効果をもたらす薬剤が、介助者の負担がより長期間になることにともない、介助者のQALYがかえって減少する)”の問題について、論点整理を行った。NICEが採用するIncremental Approachは、この問題に対して一定の解決策となりうるが、認知症での適用について問題点も残る。患者の延命をポジティブに評価する介助者の心理的側面と、実際に発生する介護負担のネガティブな側面の双方のバランスをとることが重要で、個々の事例を十分に考慮した上での評価が望まれる。

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、結果を大きく左右する介助者のQOLの評価法・とくに”Carer QALY Trap”の問題について、論点整理を行った。

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

いわゆるコスト (cost) と QALY 以外に治療の価値を構成する要素として、生産性損失や疾患の重篤度とともに活発に議論されているのが介助者（おもに家族）の健康状態への影響だ。多面的な価値として 12 の要素をまとめた ISPOR タスクフォースの Value flower でも、“Family Spillover (家族への波及効果)”として要素の1つを構成している。

もともと介助者や家族の影響は、古典的には「患者の介助をするために仕事を休む・辞める」という形で、生産性損失の一要素として扱われてきた。生産性損失として扱う場合、介助者へのインパクトは費用面に限定される。あわせて、患者本人であれ介助者であれ生産性損失を分析に算入できるか否かは、分析の立場によって変わりうる。医療費支払者の立場をとった場合には、その名の通り医療費のみを分析に含めるのが原則となるため、生産性損失は除外されることになる。より広い立場である社会の立場 (societal perspective) などならば組み込みは可能だが、就業率の考慮（老々介護など、介助者が仕事をしていない場合の組み込み方）や賃金単価の算出法など、設定次第で数値は大きく影響を受ける。とくに認知症患者のような高齢者・超高齢者が被介護者となる場合、介護担当者（多くの場合家族）がすでに高齢化しているケースは多い。令和 4 年度の国民生活基礎調査によれ

ば、要介護者からみた主たる介護者の続柄別の構成割合は、同居親族が46%・別居親族が12%を占めていた（残りは事業者が16%・不明が26%）。そして主たる介護者の年齢構成をみると、同居親族では7割・別居親族でも5割が、60歳以上となっていた。いわゆる老々介護の状況が多数を占める中で、従前の逸失賃金をベースにした考え方では、介助者の負担を十分に捕捉できない可能性が強い。

新たな概念である Family spillover は、介助者の負担を健康面（すなわち、費用対効果の「効果」面）で捉える手法である。（Family spillover は広義では、金銭面と健康面の『双方』から介助者の負担を捉えるものとして定義される。この場合は、前述の生産性損失部分も、Family spillover の一部分を構成することになる）健康面への影響として組み込むためには、当然「病気の進行によって、介助者の健康状態（おもに QOL）が低下する」ことの評価が必要になる。

小児の脊髄性筋萎縮症治療薬（スピンラザ・エブリスディ）では、小児が亡くなった後に介助者の QOL が元に戻る（結果として、余命を延ばす薬剤が介助者の QALY 損失をもたらす）外部評価グループの設定が、英国 NICE のアプレイザルで否定された。認知症の抗体薬では、米 ICER 組織の評価で、施設入所によって家族介助者の負担が減少することと、患者と同居ができなくなることの無形の価値をどう評価するかが議論された。介助期間中の QOL の低下ではなく、介助者の獲得 QALY をそのまま算入する手法についても、検討すべきと述べている。

図 1 は、エブリスディにおいて指摘された論点を簡略化して再描画したものである。患者 A がエブリスディ（余命 10 年）、患者 B が BSC（余命 5 年）である。介助者の QOL 値は、生存期間を通じて 0.6 で、健常人の 0.8 よりも 0.2 だけ低下する。

当初案での企業の算出法は、現時点から「患者の死亡時点」までの獲得 QALY の差を増分 QALY とみなすものだ。患者 A は余命 10 年なので、 $10 \times 0.6 = 6\text{QALY}$ 。患者 B は余命 5 年なので、 $5 \times 0.6 = 3\text{QALY}$ 。エブリスティ群からみた増分 QALY は、 $6 - 3 = \text{プラス } 3\text{QALY}$ となる。

ERG の算出法は、差分を求めることは共通しているが、介助者の獲得 QALY を直接比べるのではなく、それぞれの介助者について「健常人と比べた QALY の減少分」をまず求めて、減少分どうしを比較する。

健常人の QOL 値は 0.8、介助中の QOL 値は 0.6 なので、差分は 1 年間で -0.2QALY となる。患者 A は余命 10 年だから、減少分は $10 \times -0.2 = -$

2QALY 。患者 B は余命 5 年だから、減少分は $5 \times -0.2 = -1\text{QALY}$ 。この場合、エブリスディ群からみると「 2QALY 減少」vs「 1QALY 減少」だ。すなわち余命が延びたことで、介助が必要な期間も延び、それにもなつて 1QALY 分の損失が発生したことになる。

後者の手法をとると、余命が延びれば延びるだけ介助の手間が増えることで、介助者の QALY 損失は大きくなる。すなわち、延命効果が大きい介入ほど、その費用対効果は悪化する。前者の手法であればこの「矛盾」は解消されるが、この手法は実質的に「患者が死亡すると、介助者の QOL 値もゼロになる」ことを仮定しており、現実との乖離は大きくなる。企業はこの批判を受けて、計算手法をやや改めたものを再提出している。

最終的にアプレイザル委員会は、企業の計算手法での仮定はやや現実的でないとする一方、ERG の計算手法も「余命を延ばせる介入ほど介助者の QALY 損失が大きくなり、費用対効果が悪化するの直感に反する (counterintuitive)」として、どちらの評価手法も「理想的 (ideal)」なものではない、と判断した。

そして、「介助者の QOL 低下は、意思決定の際に考慮すべき要素だが、定量的に評価することは極めて難しい」と結論している。

上で述べた“延命効果をもたらす薬剤が、介助者の負担がより長期間になることにもない、介助者の QALY がかえって減少する”事象は、“Carer QALY Trap”と称されている。先に触れたエブリスディのケースで、外部評価グループ (ERG) のとった手法（患者が疾患に罹患している期間について介助者の QOL の低下を組み入れる）を“decrement(減少) approach”と呼ぶが、decrement approach をとった場合、患者の余命が延長されるほど介助者の QALY 損失は増大するため、必然的にこの問題が生じる。

一方で企業側がとった手法は、介助者の QOL を患者が生存している期間中についてのみ積算していくもので、“additive (加法) approach”と称される。Additive approach をとった場合、基本的には余命が伸びるほど獲得 QALY は増大するため、Carer QALY trap の問題は生じなくなる。

患者の死亡が介助者の QOL に与える影響に着目すると、従前の decrement approach は患者（被介助者）が死亡した時点で、介助者の QOL 低下はゼロになり、健常人と同等の数値まで「回復」する。Additive approach では、計算上は患者が死亡した時点で介助者の QOL もゼロになる設定である。Decrement approach の場合、介助が必要な健康状態での延命効果は、実質的に

は「介助者の負担を増やす」ことのみで解釈されるため、延命そのものの価値はマイナスになる。Additive approach では、延命効果は余命延長期間×その時点の介助者の QOL 値として評価されるため、延命によって患者・介助者双方ともに獲得 QALY は増大する。

Additive approach に対する批判として、患者の延命効果を、患者の QALY 獲得・介助者の QALY 獲得の「2人分」として二重計上しているという意見がある。しかし、もともと“Carer QALY Trap”が問題提起された趣旨は、「患者の延命が介助者（の QALY 獲得量）に対してネガティブに働くことは不合理である」点であり、これを反対解釈すれば「患者の延命により、（患者本人の獲得 QALY 増大につながることは当然として）介助者の QALY 獲得量に対してもポジティブ・増大方向に働くことが妥当な考え方である」ことに他ならない。もとより、「患者の病態悪化による介助者の QOL への影響」を議論している以上、「患者の延命による介助者の QOL への影響」のみが二重計上として排除されることは、むしろ一貫性を損ねると考える。もちろん、延命による QOL の改善効果が、直前の介助者の QOL 値と同一になる（例えば重症時の介助者 QOL 値が 0.6 ならば、0.6 がそのまま改善効果となる）仮定が、過大推計になっている可能性は否定できず、単純に Additive approach を適用することには留意が必要である。換言すれば、患者の延命を「患者の QALY 獲得」「介助者の QALY 獲得」の双方で計上すること自体は、延命が介助者にとってもポジティブに働くことを前提にする限りは合理性がある。ただし、改善量を見積もる際に介助者の QOL 値をそのまま当てはめることは、議論の余地があるといえる。

Carer QALY trap の存在は、英国 NICE のレカネマブの暫定ガイダンスでも指摘されている。2024 年 8 月に発出されたドラフト第一版で、認知症薬の評価の不確実性の一例として、carer QALY trap が明示された。あわせて 2024 年 10 月のドナネマブのドラフト第一報でも、介助者の QOL の低下の組み込み方について、介助者 QOL の低下を組み入れること自体には争いが無いが、データソースによって数値の下がり度合い（すなわち、重症化に伴ってどの程度 QOL が下がるか）や介助者の人数（主介助者のみ QOL が低下するのか、他の家族も低下するのか）など、量的・質的それぞれ多様な論点が提示されている。2025 年 3 月に公表されたレカネマブのドラフト第二版では、Carer QALY trap を解消するための第 3 の手法として、incremental approach が企業分析のアップデート版として

提案されている。Incremental approach は、Additive approach と Decrement approach の中間的な手法で、モデルで考慮している健康状態のなかで最も低い状態の QOL 値を reference として、その状態と残りの健康状態の差を足し合わせていくものである。図に、3つのアプローチの概要を示した。Incremental approach の場合、基本的には余命が長い方が獲得 QALY も大きくなるため、Carer QALY Trap の問題は一定程度解消される。

それぞれの手法について、「患者延命にともなう『介助者』の獲得 QALY」がどのように計算されるかを模式的に示したのが図である。簡単のため、介入によって軽症の期間のみが延長され、中等度・重症の期間はそのまま維持されると考える。

Decrement Approach では、軽症期間の延長がそのまま「軽症時の QOL 減少期間が『より長引く』」と解釈され、結果として獲得 QALY はマイナスになる。Additive approach では、軽症期間（延命がもたらされた期間）の QOL 値がそのまま組み込まれ、「延命期間の絶対値」×「延命に『貢献した』期間の QOL 値」の計算で、獲得 QALY はプラス（増加）する。Incremental approach では、延命期間の絶対値に「軽症時の介助者の QOL 値と、最重症時の介助者の QOL 値の差分」が掛け算され、こちらも獲得 QALY はプラスとなる。

計算結果としては、QALY の差分は Additive > Incremental > ゼロ > Decrement となる。Additive への批判としての「過大評価」を防ぎつつ、Decrement の「マイナス評価」を回避する…という観点からは、Incremental approach に一定の意義はあると考えられる。

考察

D. 考察

介助者の QOL の組み込み方について、延命がかえってマイナスに評価される (penalize) “Carer QALY Trap”の問題を中心に議論した。QOL の低下に着目する Decrement Approach では延命がマイナスに評価され、介助者の QOL を全期間にわたってそのまま積算する Additive Approach は過大評価の問題点が指摘される。NICE の評価で使用された Incremental Approach はこの二つの折衷案として機能するものだが、Incremental approach にもいくつかの限界がある。Incremental approach をとった場合、最も悪い状態からの差分を足し合わせていくため、最も悪い状態（重症）時の QOL は（低下分であれ絶対値であれ）全く算入されな

いことになる。そのため、重症状態での余命の増減が考慮されないことは問題の一つになり得る。加えて、仮に「新規介入によって軽症期間は1年延長されるが、重症の期間は1.5年短縮し、結果的に0.5年余命が短縮する」のようなケースの場合、新規介入は絶対値としての患者の生存年数を短縮させるものの、Incremental Approachでの介助者の獲得QALYは増加するという「逆QALY Trap」現象が発生する。また、段階的に症状が進行して、患者・介助者のQOLが低下することが前提のため、疾患あり・なしのような単一の健康状態で評価する場合、incremental approachによる計算は不可能になる。

incremental approachの派生形として、「最悪の健康状態との差分」ではなく「次の健康状態との差分」を積算していく手法も提案されている。しかしこの手法はincremental approachの限界に加えて、健康状態の悪化パターンが複数存在する（例えば、居宅と施設入所で同じ状態でもQOLの低下幅が異なるケース）場合や、QOLが単調減少せずに増加する場合などには対応できなくなるさらなる限界点がある。数値が小さくなることと、いったんCarer QALY Trapが回避できることのみをもってincremental approachを最良の方法と断定することは、やや早計であると考えられる。

介助者のQOLは、ともすれば「保守的な立場」「数値の不確実性」のみに焦点をあてて、過少推計に偏りがちな側面もある。しかし、Carer QALY Trapが論点となった背景を熟慮すれば、患者の延命をポジティブに評価する介助者の心理的側面と、実際に発生する介護負担のネガティブな側面の双方のバランスをとることが重要であることは自ずと導かれてくる。個々の事例を十分に考慮した上での評価が望まれる。筆者らはレカネマブにおいて、各アプローチでの獲得QALYを比較した研究を行っており、次年度に論文公表予定である（現在投稿済み）。

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、結果を大きく左右する介助者のQOLの評価法・とくに“Carer QALY Trap”の問題について、論点整理を行った。NICEが採用するIncremental Approachは、この問題に対して一定の解決策となりうるが、認知症での適用について問題点も残る。患者の延命をポジティブに評価する介助者の心理的側面と、実際に発生する介護負担のネガティブな側面の双方のバランスをとることが重要で、個々の事例を十分に考慮した上での評価が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Shoji A, Kudo K, Murashita K, Nakaji S, Igarashi A. Reduction in the incidence of cognitive impairment and related costs through an innovative health awareness programme in rural Japan. PLoS One. 2024 Oct 14;19(10):e0311826.

2. 学会発表（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. Shoji A, Kudo K, Murashita K, Nakaji S, Igarashi A. The Reduction in Medical and Care Costs for Diseases Associated with Being Bedridden in Rural Residents in Japan. ISPOR 2024, Atlanta, GA, USA. 15 May 2024.

2. Igarashi A, Finch A2, Yang Z, Sakata Y, Azuma MK, Tomita K, Ishii M, Ikeda M. Assessing the EQ-5D Cognition Bolt-Ons in the Japanese General Population for Estimating TTO Values: An Experimental Valuation Study. ISPOR Europe 2024, Barcelona, Spain. 11 Nov. 2024.

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

該当なし

図1 エブリスディの評価における介助者QOLの問題点

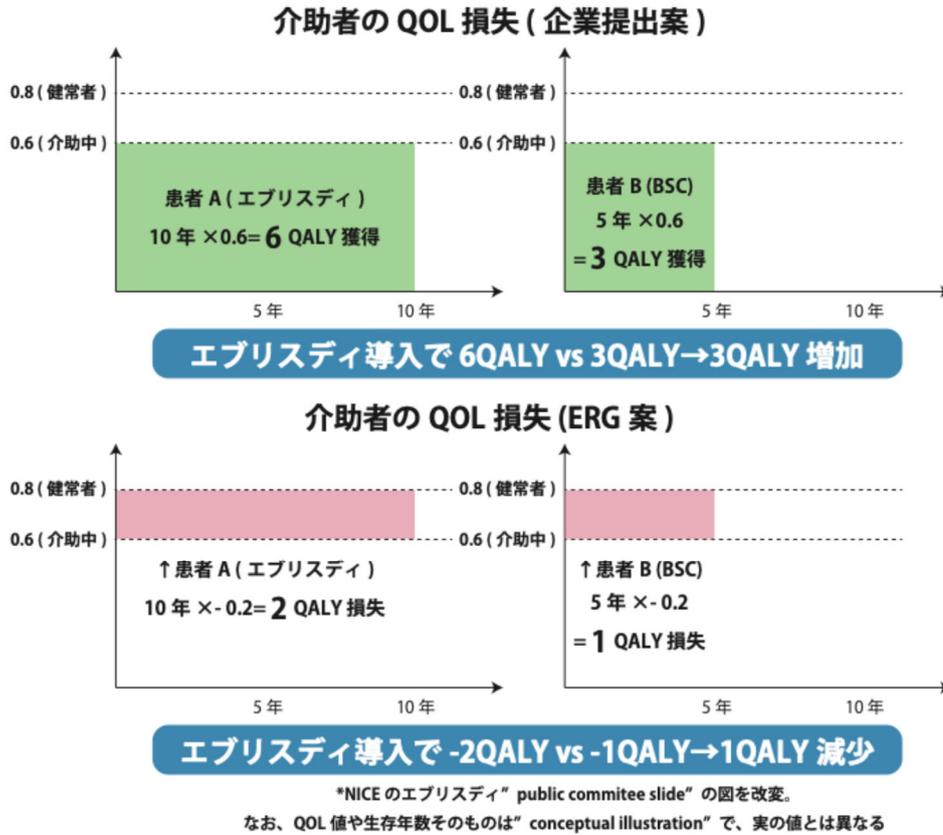


図2-1 Additive・Decrement・Incrementalアプローチの概念図
 (NICEの手法は Increment (2)に相当する)

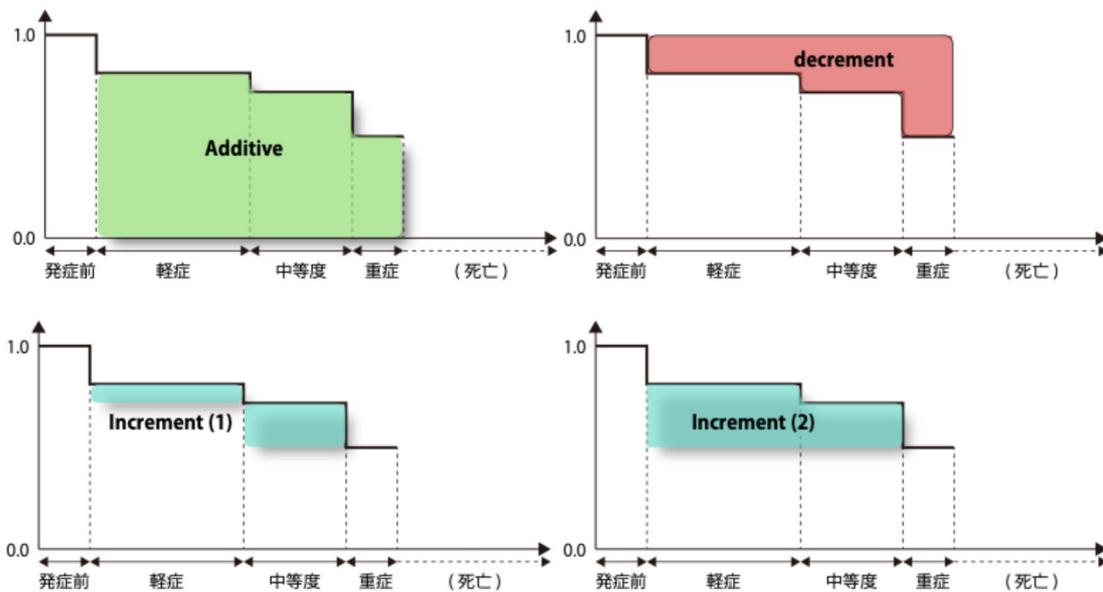


図2-2 延命の解釈

