



European Federation of Pharmaceutical
Industries and Associations

医薬品の費用対効果評価に対する基本的見解 ～科学的妥当性を巡る課題～

欧州製薬団体連合会

2021年8月



医薬品の費用対効果評価制度

～科学的妥当性を巡る課題～

緒言

医療技術評価（Health technology assessment: HTA）は、医薬品や医療機器、そして医療手技などの新しい医療技術の評価し、政策決定を行うための科学的プロセスである。日本で2019年4月に正式導入された「費用対効果評価」と呼ばれる仕組みは、HTAの科学的プロセスのひとつである。

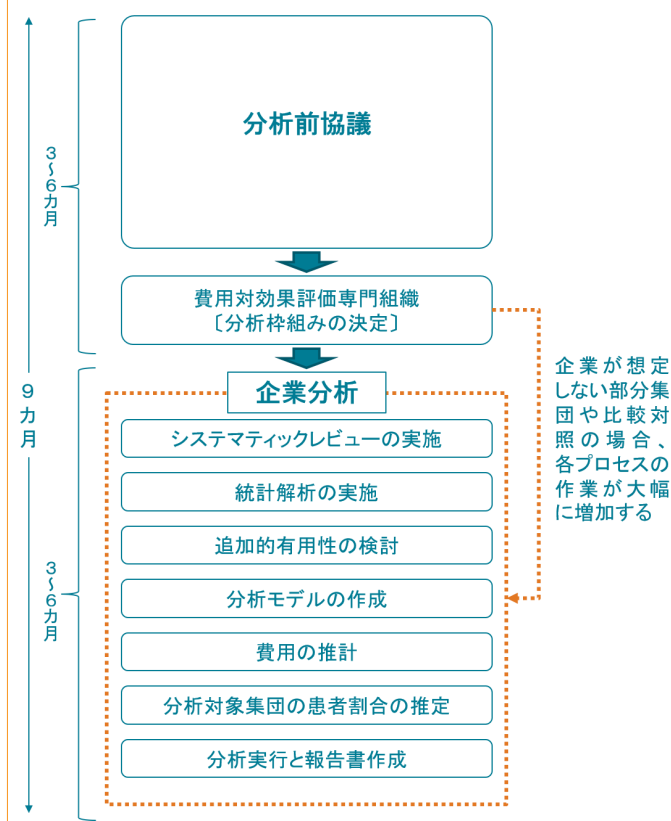
費用対効果評価は、すべての過程が科学的に遂行されてはじめて、評価対象技術の価値を適切に評価可能である。しかしながら、2019年の正式導入以降、既に多くの運用上及び科学的な課題に直面している。それぞれの課題に対して、改善に向けた方策を提案し進めることが日本のHTAの目的達成（適切な価格調整）に向けて不可欠である。本稿においては、科学的課題と解決の方向性を議論する。

費用対効果評価の科学的アプローチ

費用効果分析におけるIncremental cost-effectiveness ratio（以下、ICER）の算出には、評価対象技術（以下、対象品目）または比較対照技術（以下、比較対照）を受けた場合の対象疾患患者におけるそれぞれの長期に亘る予後の臨床情報や将来の費用に関する情報が必要となる。しかし、企業分析を実施するタイミングでは、対象品目の臨床データ（特に長期有効性・安全性データ）や費用データは極めて限られるため、仮定に基づいて推計することとなる。具体的には、多くのプロセスからなるモデルを用いたシミュレーションにより長期の効果（通常はQuality-adjusted life year: QALY）と費用を推計している。

以下に、各工程（図1）の作業の概要や一定以上の時間を要する理由を説明する。

図1. 分析前協議から企業分析までの流れ（EFPIA作成）



1. システムティックレビューの実施

分析枠組み決定後、対象品目と比較対照に関する有効性、安全性、QOL、費用等のソースデータを、部分集団別に調査、収集する。恣意性を排除するため、厳格な指針（PRISMA声明）[1]に則ったプロセスに基づき、数百報の文献から適切なデータを客観的に抽出する。

2. 統計解析の実施

分析枠組みで設定された部分集団ごとにデータが必要となる。さらに、対象品目と比較対照との間に直接比較データが存在しない場合、間接比較分析が必要となる。また、臨床試験データの追跡期間が分析期間より短い場合には、生存時間解析により不足している長期データを推計することとなる。結果、部分集団、間接比較の組み合わせ、必要な長期データの種類等の数を掛け合わせた数の解析データセットが必要となり、追加の統計解析作業は大幅に増加することとなる。

3. 追加的有用性の検討

システムティックレビューと統計解析で得られたデータから、比較対照に対する対象品目の追加的有用性の有無を検討する。通常は、製造販売承認プロセスのために実施される治験で検討された評価指標（エンドポイント）や部分集団に基づいて検討することになる。しかし、治験とは異なった評価指標や部分集団での評価が求められた場合には、それらの臨床的意義からデータの解釈まで、社外専門家とも相談しながら一から検討する必要がある、相当の期間が必要となる。

4. 分析モデルの作成

分析モデルの新たな開発は、対象疾患の病態や健康状態の洗い出しとその推移を具体化することから始まり、分析に合ったシミュレーション方法の検討と選択、プログラム化まで、多くの工程と時間を要する。外資系企業では、海外本社で分析モデルの基本骨格が準備されていることもあるが、海外と本邦で診療内容が異なっている場合や分析前協議で想定外の分析枠組みが設定された場合、モデルのプログラムの変更や臨床的仮定の再設定等を余儀なくされる。

5. 費用の推計

「費用対効果評価の分析ガイドライン」（以下、分

析ガイドライン）[2]ではレセプトデータベースによる費用の推計を推奨しているが、同データベースは保険請求を主目的とすることから臨床情報が不足しており、単純に集計することは出来ない。分析モデルの臨床状態とそれに対応する推計費用に一貫性を持たせるための綿密な解析計画の策定が必要となり、その後の解析実行と併せて多くの時間を要する。

6. 分析対象集団の患者割合の推定

基本的にはシステムティックレビューで患者割合の情報を検索するが、情報がない場合はレセプトデータベース等を参考として対象品目が使用される患者割合を推定する。想定外の細かい部分集団や一般的に臨床的意義が認知されていない部分集団が設定された場合は、市場調査や臨床医へのインタビュー調査など新たな調査が必要となり、その計画、実施、解析で数カ月を要することになる。

7. 分析の実行と報告書の作成

主たるデータに基づいた基本分析に加え、ソースデータや臨床実態の不確実性に伴って、感度分析や数多くのシナリオ分析を実施する。企業が国へ提出する「分析結果報告書」では、上述のプロセスの詳細や結果の解釈の記載にとどまらず、対象品目の臨床データの記載や他国のHTA評価結果まで含めることが求められており、結果として数百ページに亘る膨大な資料の作成が必要となる。

【解決に向けて】

妥当性が高いICERを求めるためには、以上の科学的かつ厳格な多くのプロセスを経る必要があり、3～6カ月（9カ月から分析前協議を引いた期間）では非常に短期間での作業を強いられる。品目指定から企業分析結果提出までの期間は、分析前協議を含めて一律9カ月とするのではなく、分析枠組みが決定した時点で合意し、もし追加適応の費用対効果データも必要な場合はその分析期間も加えることが現実的なプロセスと考える。

また、臨床実態とかけ離れた部分集団や比較対照等、企業が想定しない分析枠組みが設定されれば、十分なエビデンスが無い状況下でのデータ検索や追加解析などが必要となる。このため、分析前協議において臨床的観点から十分議論し合意に至ることが、分析期間の視点からも大切となる。

加えて、これらの多大な作業と時間を費やしたとしても、様々なデータや仮定に基づくモデルから求めたICERは必然的に不確実性を内包していることから、推計されたICER値の解釈を含めて、慎重な制度利用が求められる。

費用対効果評価の枠組み設定及び分析過程での科学的課題

費用対効果評価における分析枠組みの設定と、枠組みに基づく分析はすべての過程において科学的妥当性が求められる。一方で、現状の分析枠組みの設定及び公的分析の分析過程には、科学的妥当性に疑問を持たざるを得ない事例が散見される。事例を踏まえて課題を以下に記述する。

部分集団の設定における課題

分析ガイドラインでは、「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」に部分集団を設定するとしている。「主要な集団」を部分集団に設定するとしているにもかかわらず、費用対効果評価専門組織（以下、専門組織）にて、治験の全体集団の5%以下の症例数の部分集団が複数設定された実例がある[3]。治験での有効性判断のための必要症例数は全体集団に対して設定されているため、部分集団解析の結果は統計学的な不確実性を伴う。部分集団解析では、治験で実施される無作為割り付けが成立せず、交絡因子が影響することも結果の不確実性を増大させる。特に全体集団の5%以下など極端に少ない症例数での解析結果は不確実性が極めて高いものとなり、そのような解析を実施すること自体が科学的に妥当でないと考える。

追加的有用性の判断基準の設定における課題

費用対効果評価では、分析に先立って、追加的有用性の有無を判断する。追加的有用性の判断基準の設定には臨床的観点、すなわち、医師が治療を選択する際に、また、治療の効果を評価する際にどのような臨床指標を用いているかの考慮が不可欠である。しかし、日常臨床では複数の効果指標を用いて判断しているところを、費用対効果評価においては単一の効果指標で追加的有用性を判断することが、専門組織で決定された実例がある[3]。この事例では、日常臨床での効果指標を踏まえて追加的有用性の判断基準をどのように設定するかについて、分析前協議においても、専門組織においても、企業を交えた双方向の科学的な議論がなされずに結論づけられた。[*]

追加的有用性判断における課題

追加的有用性の判断には、評価対象技術（対象品目）そのものの有効性データを用いるのが学術的な原則である。分析ガイドラインでは「評価対象技術とアウトカムが同等であると考えられる同一作用機序あるいは同一機能区分等の類似技術について、協議の上で適切と判断されれば」類似技術の有効性データを参照可能としている。しかしながら、公的分析において、評価対象技術そのものの有効性データが利用できるにも関わらず、別の技術の有効性データを参照した実例があった[3]。この事例では、評価対象技術とアウトカムが同等であることを科学的に示すことなく、協議の上で適切と判断された形跡もなく、別の技術の有効性データを参照して追加的有用性を判断しており、科学的妥当性に欠け、また、分析ガイドラインの要件を満たしていないと考えられる。

【解決に向けて】

日本の費用対効果評価制度は、医薬品の価格（薬価）調整を目的に科学的な分析結果に基づき実施されるものであり、分析の枠組み設定と分析がすべて科学的に遂行されてはじめて成立する。特に、追加的有用性の判断基準の設定及び部分集団の設定の必要性の有無と、必要であると判断されたときの設定方法には、臨床的観点の考慮が必須である。分析の枠組みを検討する分析前協議の段階から、国立保健医療科学院と企業側の双方が臨床の専門家を参画させ、臨床的観点に

関する科学的かつ専門的な議論が成立できるようにするべきである。

ICERの限界

新薬に対するイノベーション等、 ICERに反映されない重要な価値が評価されていない

現在、費用対効果評価を用いた意思決定プロセスは、費用対効果評価を実行する「アセスメント（分析）」と分析結果の解釈を行う「アプレイザル（総合的評価）」とに区分されて最終決定に至るという構成になっている[4]。このプロセスにおいて費用対効果の評価はICERに基づいて行われている[2]が、この弊害としてICERを算出するのに必要なQALYや医療費という基本的な要素のみが考慮され、それ以外の重要な要素が考慮されていないという問題が生じている。具体的には新薬のイノベーションに対する評価などが挙げられる。このようなICERには直接反映されない重要な社会的・倫理的要素は総合的評価の過程で評価すべきであると考えられる。実際、英国NICEでは、新技術の持つイノベーションの大きさをアプレイザルの段階で詳細に検討している[5]。

ICERに反映されない多様な価値は アプレイザルで評価すべきである

医療の評価に関しては、「根拠に基づく医療（EBM：Evidence-based Medicine）」から「価値に基づく医療[6]（VBM：Value-based Medicine）」への転換が世界的な広がりを見せている。ここで言う「価値」の中にはICERに反映することのできない社会的・倫理的な側面を持った多様な価値が含まれている。多様な価値を形成する要素を図2に示した[7]。この図の中には現在の費用対効果評価に用いられている「QALY増加」や「正味費用」というような基本要素の他、「不確実性低下」「疾患重症度」というようなICERに反映するのが難しい多くの潜在的な新規の価値が含まれている。また、諸外国においては投与頻度の減少[8]や患者数の少ない疾患を対象にした治療[9]というアンメット・メディカル・ニーズに対してもその価値をアプレイザルの過程で評価することが実際に行われている。

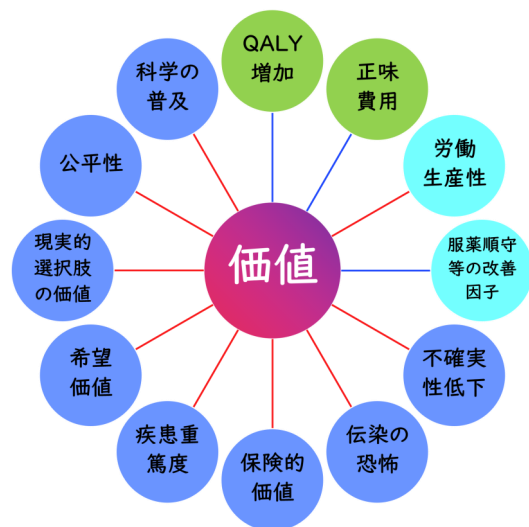
【解決に向けて】

日本においても、諸外国を参考にICERへの反映が難しい医薬品の多様な価値をいかに総合的評価で適切に考慮するかの真剣な議論が今後ますます必要になると考えられる。

結語

費用対効果評価の科学的妥当性をめぐる課題として以下の3点を概説した。1)費用対効果評価は多岐に亘るプロセスの構成要素を、科学的妥当性を担保して遂行することによって成立する。2)分析の枠組み設定及び分析過程に現状、科学的な課題が散見され、臨床専門家が参画しての双方向の科学的な議論が成立するようにすべきである。3)ICERの限界に基づく科学的課題が存在し、諸外国の実例を参考に多様な価値評価方法を議論する必要性がある。

図2. 価値の構成要素：緑円：基本要素；薄青円：一般的な要素ではあるが、使われ方として一貫性を持たない要素；青円：潜在的に新規な要素；青線：保険者、医療費支払者の立場から組み込まれる価値；赤線：社会の立場から組み込まれる価値（Lakdawalla D, et al. Value Health 2018; 21: 131-139から改変）



【引用文献】

1. Moher D, et al. J Clin Epidemiol 2009; 62: 1006-1012
2. 中央社会保険協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン
3. 中医協 第477回総会資料 中医協 総-4 3.3.24
4. 齊藤信也：薬剤疫学2018：23(1)：29-39
5. 中医協 費用対効果評価専門部会資料。平成25年4月10日
6. 尾藤誠司：日本内科学会雑誌 第103巻 第11号・平成26年22月10日
7. Lakdawalla D, et al. Value Health 2018; 21: 131-139
8. NICE Guidance: Technical appraisal guidance [TA294]
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta294/chapter/4-Consideration-of-the-evidence>
9. PBAC: Public Summary Document for Pazopanib
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/pazopanib>

欧州製薬団体連合会 (EFPIA Japan)

EFPIA Japanは2002年に設立され、日本市場で事業を展開する研究開発に基盤を置く20の欧州製薬企業で構成されています。私たちは日本で事業展開する革新的な欧州製薬企業の意見を表明してきました。私たちの使命は、革新的な医薬品・ワクチンの早期導入を通じて日本の医療と患者さんに貢献することです。

事務局問い合わせ先: info@efpia.jp



<http://efpia.jp>