

「具体的な評価の運用手法について」の概要

- 平成24年6月27日の本部会（第2回）において、当面の検討事項とされた「具体的な評価の運用手法」について、下記のような検討を行ってきている。

1. 評価手法

1) 費用の範囲や取り扱い

○概要（平成24年12月19日第6回、平成25年1月23日第7回）

- ・費用の種類には、(公的)医療費、(公的)介護費、その他(本人の生産性損失等)がある。
- ・医療費の場合、当該医療技術だけではなく、関連する医療費や経時的な費用も考慮する。
- ・諸外国においては、生産性損失を含めないことを推奨する場合と、含めることを推奨する場合があるが、いずれにせよ、生産性損失を含めない場合のデータも提出することとなっている。

2) 効果指標の取り扱い

○概要（平成24年8月22日第4回、平成24年10月31日第5回、平成25年2月27日第8回）

- ・効果指標には、生存期間に関連する指標（生存年(LY)、質調整生存年(QALY))、医療者による評価尺度(NYHA等)、臨床検査値等がある。
- ・諸外国においては、QALYを用いることを推奨している場合、QALYを含めたいいくつかの指標を推奨している場合等がある。
- ・QALYには、医療技術の効果指標として以下のような利点がある。
 - ①多くの疾患で使用できる。
 - ②複数の効果を同時に評価できる。
(トレードオフがあっても、一つの指標に統合して判断が可能)
 - ③結果の解釈がしやすい。
- ・QOLの評価については、信頼性、妥当性が確立した適切な尺度を用いた調査であることが重要である。また、日本国内での調査によるものである方がより望ましい。
- ・一方、その他の指標を用いた分析も、医療技術の特性に応じて考慮することが重要である。

3) 比較対照のあり方

○概要（平成24年12月19日第6回）

- ・費用対効果評価では、比較対照の取り方によって結果が変わることが多い。
- ・比較対照とする医療技術は、既に医療保険制度で利用されているものであることが必要である。(比較対照が「無治療」である場合を除く。)
- ・診療現場での使用実態を踏まえて検討する必要がある。
- ・諸外国では、多くの場合、「評価対象の医療技術が導入されることにより最も代替されうる医療技術（標準治療等）等を比較対照とする」ことを推奨している。

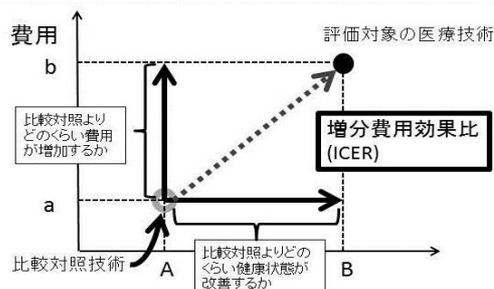
4) データの取り扱い

○概要（平成25年1月23日第7回）

- ・効果データのデータ源には、システマティックレビュー、介入研究（ランダム化比較試験（RCT）等）、観察研究（コホート研究等）等がある。
- ・エビデンスレベルが高いデータを優先するという原則は重要である。
- ・領域によっては、エビデンスレベルが高いデータが存在しないことがあり、留意が必要であるという意見があった。
- ・対象集団や診療実態の違い等についても留意してデータを分析することが必要である。(海外データの場合、医療技術の使用実態のわが国との違いに留意する等)
- ・費用の算定は、「単価」に「回数」をかけることにより得られる。
 - ✓ 単価データ源には、公定価格等実際に現場で使用されている価格を用いるのが一般的である。(日本の場合は、診療報酬点数表や薬価基準で定められた価格等)
 - ✓ 回数のデータ源には、「ガイドライン等に示された標準的な診療過程」や「実際の診療を分析したデータ」等に基づき計算することが多いが、いずれにせよ日本国内の診療実態を適切に反映している必要がある。

※増分費用効果比（ICER; incremental cost-effectiveness ratio）
費用対効果の分析結果は、通常、増分費用効果比で表す。

$$\text{増分費用効果比 (ICER)} = \frac{b-a \text{ (費用がどのくらい増加するか)}}{B-A \text{ (効果がどのくらい増加するか)}}$$



・費用対効果評価の結果はICERであらわすことが一般的
・ICERは「1単位の効果」(生存年、QALY等々)を獲得するのに必要な費用である

2. 具体的な評価の活用手法

○概要（平成 25 年 4 月 10 日第 9 回、平成 25 年 5 月 29 日第 10 回）

- ・評価のプロセスは、下記のような段階を踏む。
 - ① Assessment (分析)
(安全性、有効性等の評価を実行し、費用対効果評価を実行)
 - ② Appraisal (評価)
(分析結果の解釈、その他（臨床的、倫理的、社会的）影響の考慮)
 - ③ Decision (最終決定) (最終的な意思決定)
- ・諸外国の活用方法は下記の通り。

	1. スウェーデン	2. 英国	3. オーストラリア	4. フランス	5. ドイツ	6. オランダ
①償還の可否の判断材料	○	○	○	(活用せず)	(活用せず)	(現時点で活用せず) (※)
②償還価格への反映	(活用せず)	○	○	△ (実施予定)	○	(現時点で活用せず) (※)

(※) オランダでは、現在のところ償還の可否や償還価格等への反映は行っていないが、費用対効果評価結果の提出を求めており、反映方法を検討中である。

- ・償還の可否の判断材料に用いる場合は、医療技術を公的医療保障制度で給付するかどうかを検討し、費用対効果が劣る場合、償還を行わない（非推奨）等の対応を行う。
- ・償還価格への反映に用いる場合、費用対効果が優れるとされる範囲に償還予定価格が収まっているか確認し、収まらない場合、償還価格を調整する。

○論点（平成 25 年 5 月 29 日第 10 回 費-2 から抜粋）

- ・費用対効果評価の活用方法（大きく分けて下記の 2 つの方法がある。）について、どう考えるか。
 - ✓ 保険償還の可否の判断を行う。
 - ✓ 保険償還価格への反映を行う。
- ・下記のような様々な調整等により、患者のアクセスを確保することを行うことをどう考えるか。

(例)

 - ✓ 予め定めた患者数までは償還し、上回った部分は公的医療保険以外による提供とする。
 - ✓ 予め定めた投与量・投与期間までは償還し、上回った部分は公的医療保険以外による提供とする。
 - ✓ 治療効果が得られた症例は、償還とする。得られなかった症例は、公

的医療保険以外による提供とする。(いったん償還された費用を返還する。)

- 結果活用の時期はどのようにするか。

(例)

- ✓ 保険収載の前後
- ✓ 保険収載後、1～2年を経過した後
- ✓ 保険収載後、数年経過後(例えば5～7年後など)

- その他

わが国の医療保険制度において、費用対効果評価を用いた医療技術評価を検討する際に、上記以外にどのような検討を行うか。

「具体的な評価の運用手法」

- 平成24年6月27日の本部会（第2回）において、当面の検討事項とされた「具体的な評価の運用手法（下図（2）」は下記の通り。

当面の検討事項

（平成24年6月27日 費-3 より一部改変して抜粋）

（2）具体的な評価の運用手法

① 評価手法

- 1) 費用の範囲や取り扱い
- 2) 効果指標の取り扱い
- 3) 比較対照のあり方
- 4) データの取り扱い 等

② 具体的な評価の活用手法

費用対効果の評価結果を医療保険における医療技術の総合的な評価にどのように反映させるか

参考人提出資料①

25.6.26

評価の具体例について (医療機器の場合)

(池田参考人提出資料)

具体例の概要等

評価実施国: オーストラリア (2005年8月)

技術名: 両心室ペースメーカー

【対象患者】

既に薬物療法を受けている重症心不全患者

※ NYHA分類4段階のうちⅢ度以上

【比較対照】

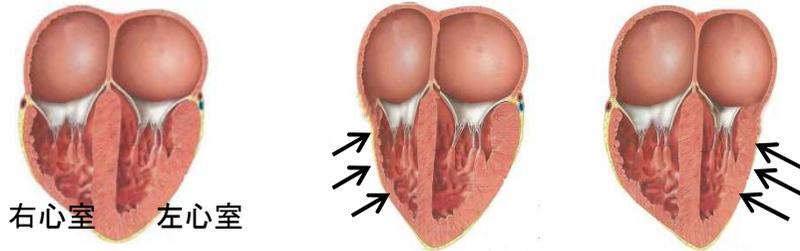
薬物療法のみを行う患者

心不全の重症度(NYHA分類)	
I度	心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では著しい疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
II度	軽度の身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動で疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
III度	高度な身体活動の制限がある。安静時には無症状。日常的な身体活動以下の労作で疲労, 動悸, 呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
IV度	心疾患のためいかなる身体活動も制限される。心不全症状や狭心痛が安静時にも存在する。わずかな労作でこれらの症状は増悪する。

両心室ペースメーカーとは

心不全

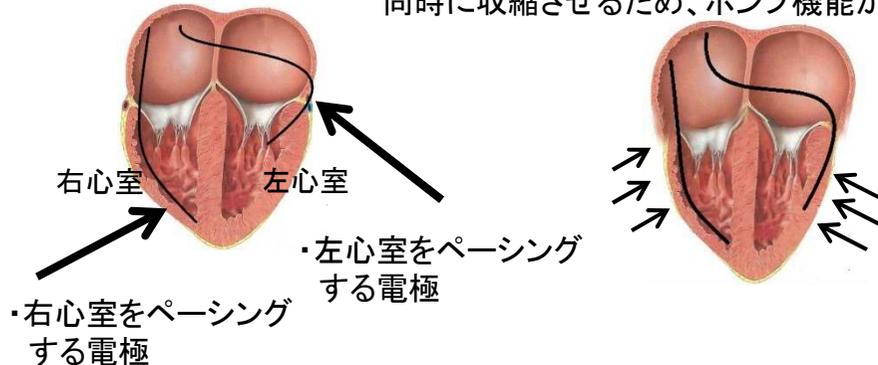
収縮がずれるとポンプ機能が下がる



○重度の心不全においては、右心室と左心室の収縮のタイミングがずれ、ポンプ機能の効率が悪化する。そのため、心臓の負荷が高まり、さらに心不全が悪化。

両心室ペースメーカー療法

同時に収縮させるため、ポンプ機能が戻る。



○右心室と左心室を同時に刺激・収縮させるペースメーカーを埋込むことにより、ポンプ機能を改善させ、心臓の負荷を軽減することで心不全自体も改善させる。

○両心室ペースメーカーによって収縮のタイミングのずれを再同期させるため、心臓再同期療法 (CRT: Cardiac Resynchronization Therapy) と呼ばれる。

目次

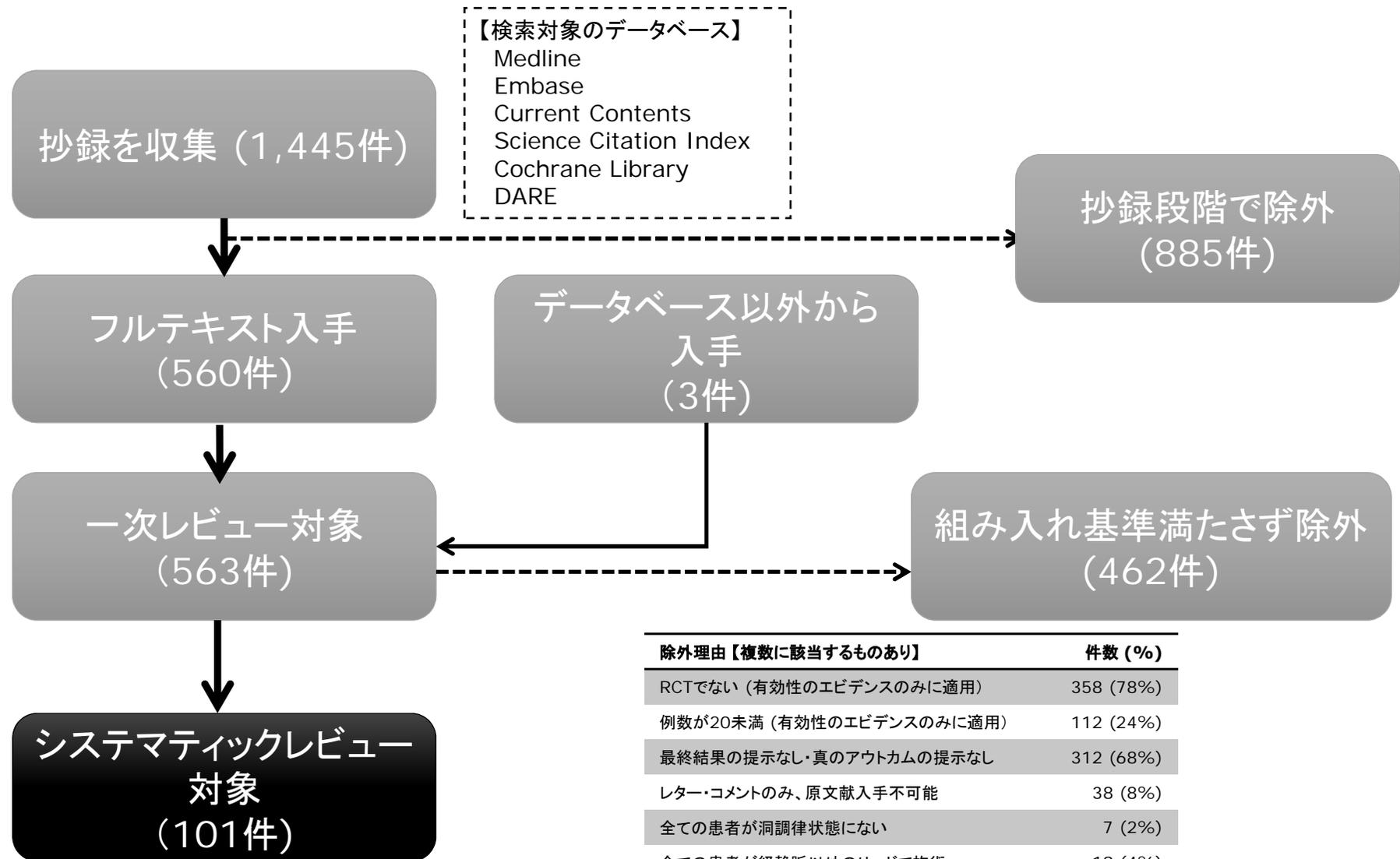
1. 比較対照の設定
2. 効果データ源の選定
3. 効果データ
 - (1)安全性データ
 - (2)有効性データ
4. 費用データ
5. 分析
6. 評価機関の結論と政策決定

1. 比較対照の選定

- 重症心不全に対しては、薬物療法、CRT以外に、いくつかの治療法があるが、下記の理由から、比較対照としては、不適とされ、薬物療法が比較対照とされた。
 - ✓ 心移植については、ドナー不足・コスト・有効性を考えると比較対照になじまない。
 - ✓ 補助人工心臓については、オーストラリアでの承認がないため、比較対照とはならない。
 - ✓ 外科的手術については、オーストラリアでの承認がないため、比較対照とはならない。

※ 右心室(単心室)ペースメーカーは、心不全の治療には用いられないため、比較対照とはならない。(右心室ペーシングは、不整脈の治療に用いられる。心不全は悪化させるリスクがある)

2. 効果データ源の選定 (システマティックレビューの実施)



除外理由【複数に該当するものあり】	件数 (%)
RCTでない (有効性のエビデンスのみに適用)	358 (78%)
例数が20未満 (有効性のエビデンスのみに適用)	112 (24%)
最終結果の提示なし・真のアウトカムの提示なし	312 (68%)
レター・コメントのみ、原文献入手不可能	38 (8%)
全ての患者が洞調律状態にない	7 (2%)
全ての患者が経静脈以外のリードで施術。	19 (4%)
全ての患者が除細動器を埋め込んでいる。	29 (6%)

3. 効果データ

(1) 安全性データ

- 治療にともなう死亡率: 0.2-0.8%^{*}
 - ✓ 埋込後の死亡は、多くは基礎疾患等の背景によるもの

※ 複数のランダム化比較試験(RCT)の結果を総合したもの
- 死亡以外の合併症の発症率
 - ✓ 埋込時: 重篤な冠静脈穿孔: 1-2%
 - ✓ 埋込後: 何らかの合併症発症: 7%
 - 多くは電線(リード)の移動

結論: 両心室ペースメーカーの安全性は、他の治療法と比較しても許容できるレベルにある

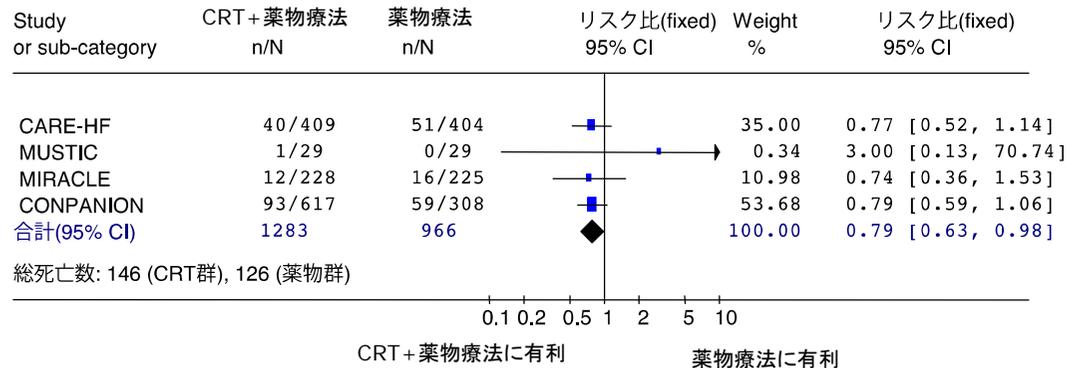
3. 効果データ

(2) 有効性データ

① 概要

- **死亡率** 4つのRCT (CARE-HF, MUSTIC, MIRACLE, COMPANION)の結果を統合
 ✓ 短期(6-12ヶ月)の死亡は有意に減少する。

6-12ヶ月の死亡率のメタアナリシス (CRT+薬物療法 vs. 薬物療法のみ)



- ✓ **長期 (平均29.4ヶ月)の死亡も有意に減少する。**
 上記のうち、最も観察期間の長いCARE-HFのデータを使用 (ハザード比0.64, 95%CI: 0.48 – 0.85)

- **QOL**

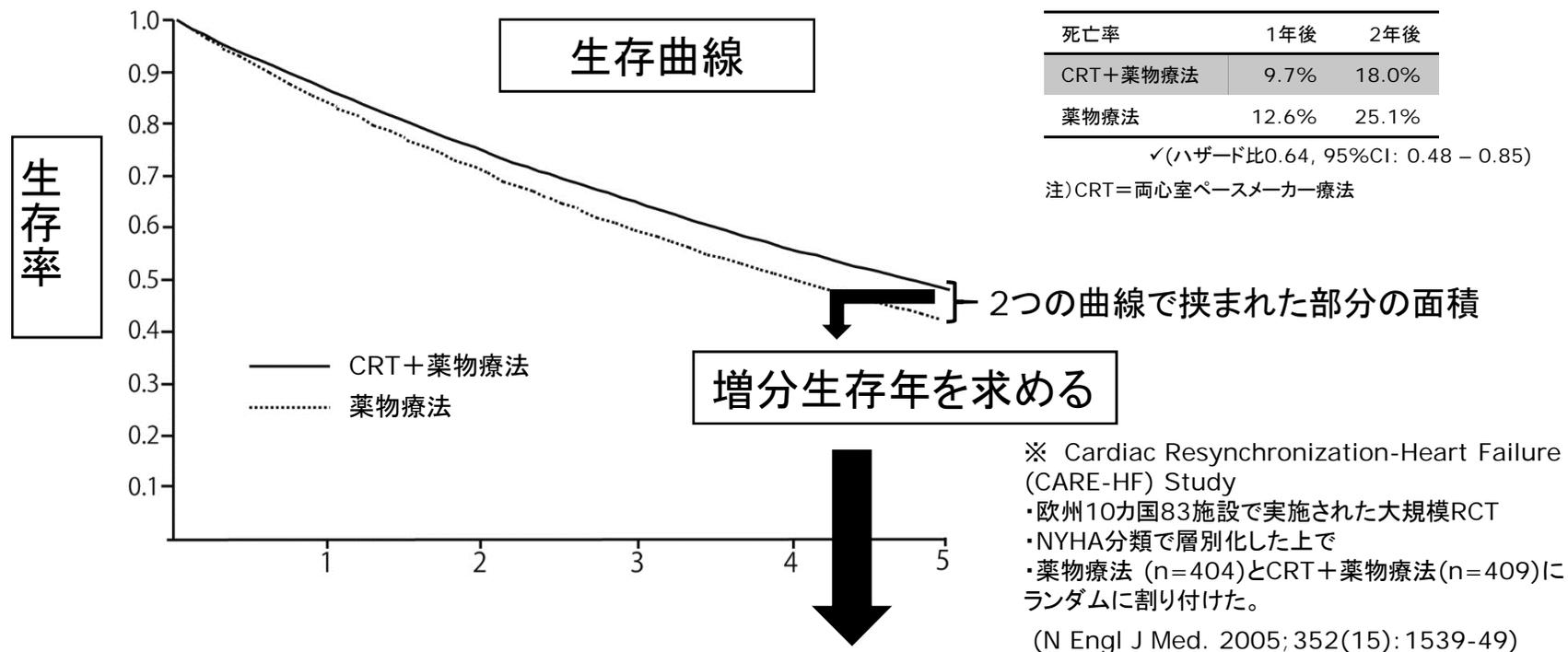
- ✓ 心不全の重症度 (NYHA分類) が改善する。
- ✓ 先行研究からNYHA分類に対応したQOL値を算出し、改善分を計算

3. 効果データ

(2) 有効性データ

① 死亡率の長期データ

- レビューされた臨床研究中、最も観察期間の長い研究のデータ*を使用して生存曲線を推計
→ 生存年の差(増分生存年)を求める



分析期間	2年	29.4ヶ月	5年	10年	生涯
追加的に獲得された生存年(LY)	0.07	0.10	0.33	0.79	1.52

2. 効果データ

(2) 有効性データ

② QALYの計算方法 (i)

手順(1)

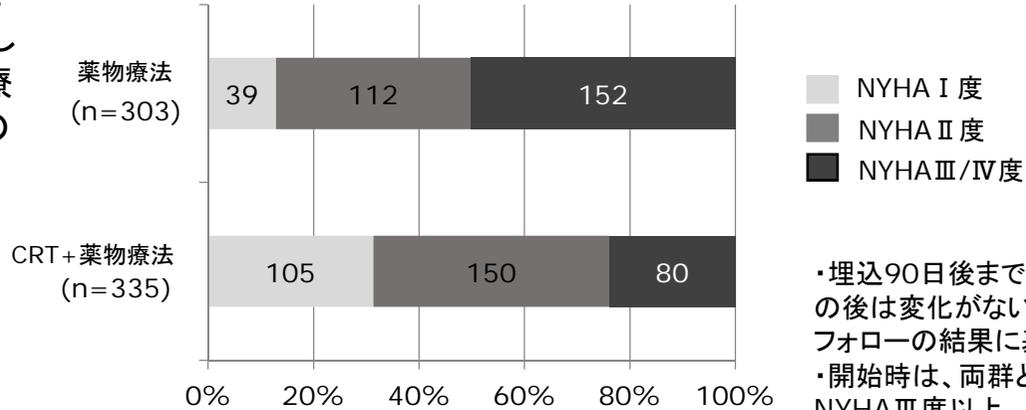
・レビューされた臨床研究中、最も観察期間の長い研究のデータ*を使用し、両心室ペースメーカー群と薬物療法のみ実施群それぞれの、心不全の重症度別の患者数の内訳を算出。

(右図)

・生存曲線と重ね合わせて、重症度別の生存率を算出。(下図)

※ Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study
 ・欧州10カ国83施設で実施された大規模RCT
 ・NYHA分類で層別化した上で
 ・薬物療法 (n=404)とCRT+薬物療法(n=409)にランダムに割り付けた。

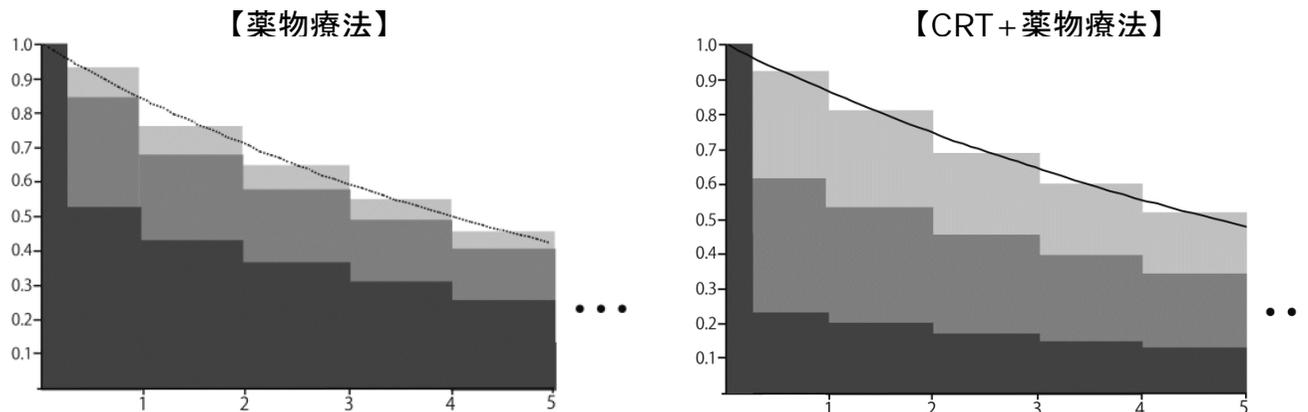
＜治療後の心不全重症度の内訳＞



・埋込90日後までに効果が現れ、その後は変化がないと仮定。(29.4ヶ月フォローの結果に基づく)
 ・開始時は、両群とも全ての患者がNYHA III度以上。(IV度 薬物療法 vs CRT+薬物療法=6% vs 7%)

スライド7の生存曲線と重合

＜生存曲線と心不全重症度を重ね合わせたもの＞



各期間ごとの心不全重症度の割合を算出

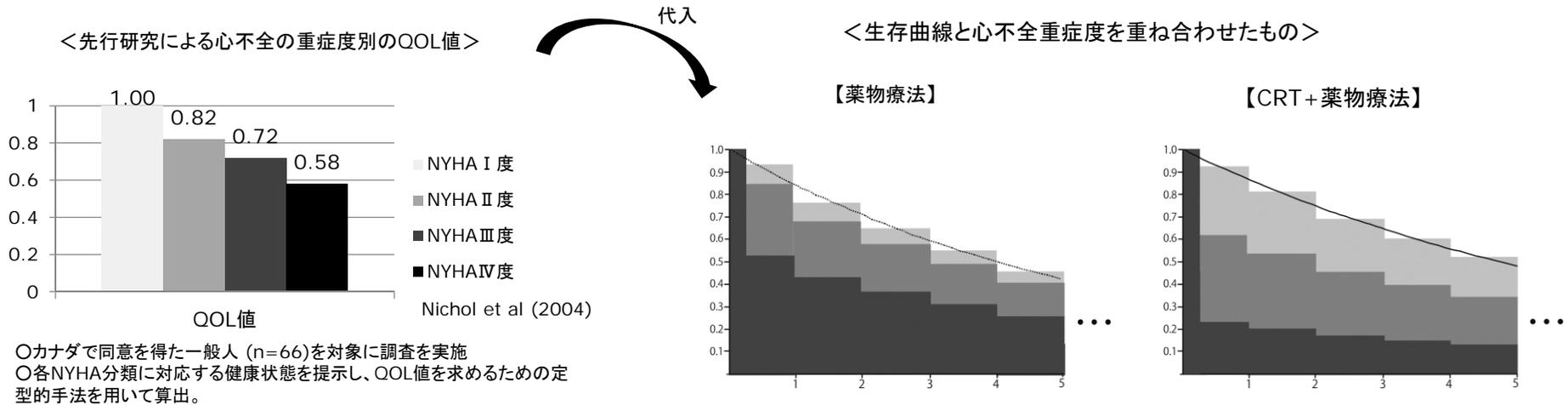
3. 効果データ

(2) 有効性データ

② QALYの計算方法 (ii)

手順(2)

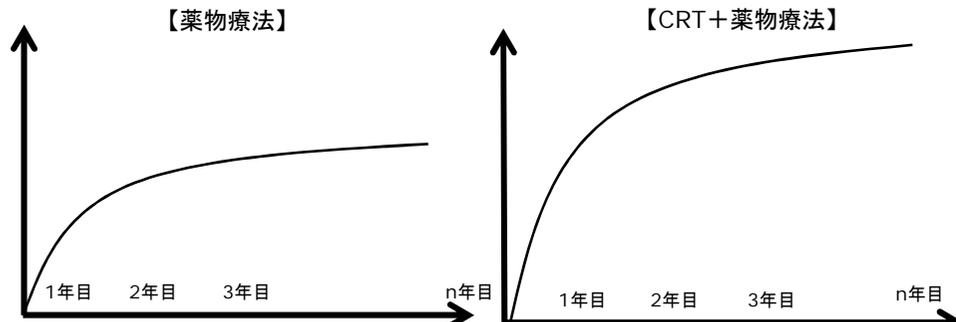
- ・先行研究で分かっている心不全の重症度別のQOL値を生存曲線と心不全重症度を重ね合わせたものに反映。



① QOL値を反映して QALYを算出

＜獲得したQALY＞

② 増分QALY値を算出



分析期間	2年	29.4ヶ月	5年	10年	生涯
追加的に獲得されたQALY	0.16	0.20	0.46	0.91	1.54

4. 費用データ

(1) 治療に関連する費用

単位: オーストラリアドル

費用項目	CRT+薬物療法 (公立病院)	CRT+薬物療法 (民間病院)	薬物療法 (公立病院)	薬物療法 (民間病院)
薬物療法(年間)	953	953	953	953
両心室ペースメーカー機器自体の費用/回 ^(※)	9,100	19,000		
機器以外の埋め込みに要する費用/回	7,635	5,892		
(うち、埋め込み入院の費用/回)	(7,226)	(5,483)		
(うち、埋め込みに付随する追加費用/回)	(409)	(409)		
小計(治療に関連する費用; 初年度)	17,688	25,845	953	953

1オーストラリアドルは82円(H24年2月～H25年1月の日銀による為替レート平均)

(※) オーストラリアにおける調査に基づく。オーストラリアの民間病院においては、自己負担分は自由に設定が可能である。

注) 上記はオーストラリアの報告から再現したものであり、実際の数値とは一部異なる可能性がある。

4. 費用データ

(2) 合併症等の費用

- CRT+薬物療法群は、
 - ・約15%が初回の埋込手術に失敗し、再埋込手術が必要となる。再埋込手術に失敗した場合には薬物療法のみとなる。
 - ・54%に入院が必要な心不全増悪が起こる。(平均在院日数4.5日)
 - ・そのうち15%に再埋込手術が必要となる。
 - ・5年に一度、電池交換が必要になる。
- 薬物療法群は、95%に入院が必要な心不全増悪が起こる。(平均在院日数10.7日)
 ※上記は29.4ヶ月までの入院率である。以降は、同じ入院率で推移するとして長期の入院率を推計している。

合併症等の費用 (29.4か月までの合計)

単位:オーストラリアドル

CRT+薬物療法

			確率	費用 (公立)	費用 (民間)	期待値 (公立)	期待値 (民間)	
埋め込み成功	心不全増悪入院あり	再埋め込みあり	6.9%	7,139	8,061	493	556	
		再埋め込みなし	39.0%	5,391	4,540	2,102	1,771	
	入院無し		39.1%	2,335	2,335	913	913	
埋め込み失敗	再埋め込み成功	心不全増悪入院あり	0.8%	14,774	13,304	118	106	
		再埋め込みなし	4.7%	13,026	9,783	612	460	
	入院無し		4.7%	9,970	7,578	469	356	
	再埋め込み失敗	心不全増悪入院あり (薬物療法群の値)		4.6%	24,870	18,064	1,144	831
		入院無し (薬物療法群の値)		0.2%	17,605	12,821	35	26

(小計100%)

薬物療法

心不全増悪入院あり	95%	9,600	7,578	9,120	7,199
入院無し	5%	2,335	2,335	117	117

(小計100%)

期待値 = 費用 × 確率

注) 上記はオーストラリアの報告から再現したものであり、実際の数値とは一部異なる可能性がある。

3. 費用データ

(3) 総計

① 総費用(29.4ヶ月分の例)

単位:オーストラリアドル

CRT+薬物療法 = 「治療に関連する費用」(機器・埋込費、薬物療法費)
+ 「合併症等の費用」(心不全増悪時入院費、再埋込費等)

薬物療法 = 「治療に関連する費用」(薬物療法費) + 「合併症等の費用」(心不全増悪時入院費)

	公立病院	民間病院
A: CRT+薬物療法	21,132	28,247
B: 薬物療法	7,358	5,827
増分費用 (A-B)	13,774	22,419

② 増分費用

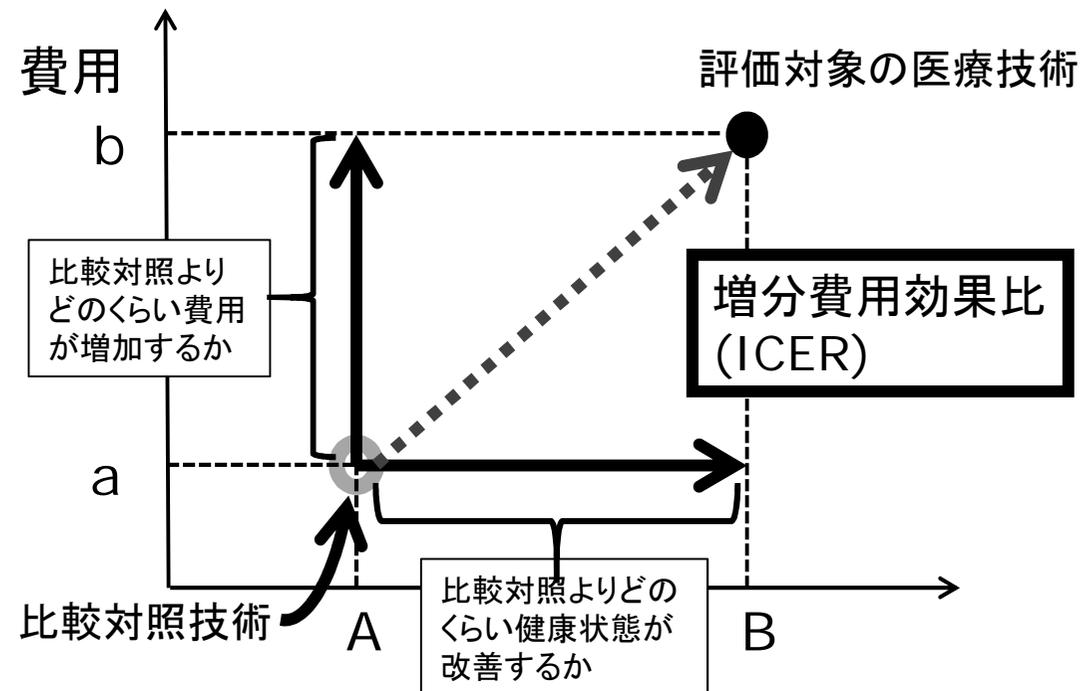
	29.4ヶ月	5年	10年	生涯
公立病院	13,774	11,694	14,783	18,888
民間病院	22,419	21,015	27,099	32,150

1オーストラリアドルは82円(H24年2月~H25年1月の日銀による為替レート平均)

5. 分析

費用対効果評価の一般的な考え方

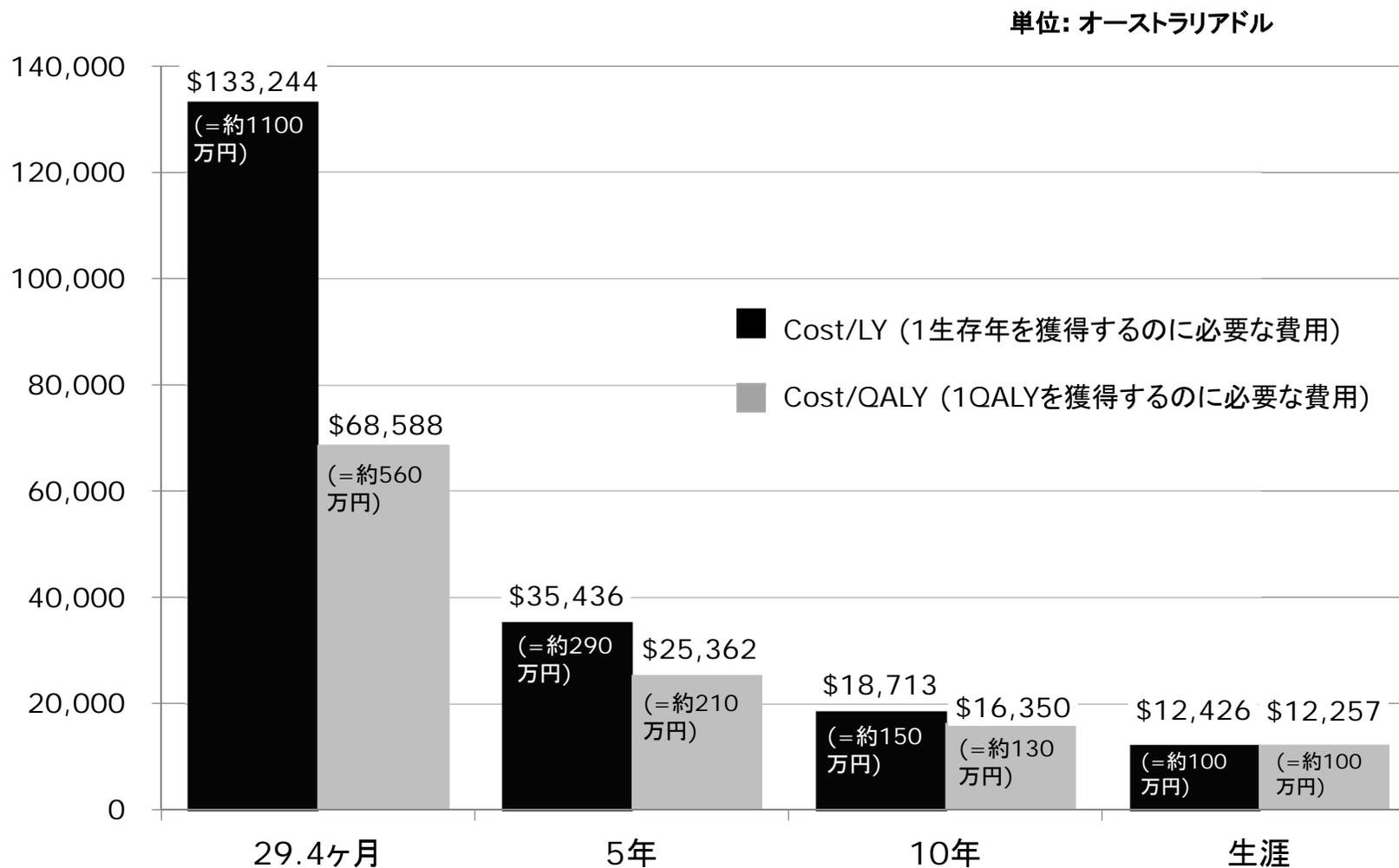
$$\text{増分費用効果比 (ICER)} = \frac{b-a \text{ (費用がどのくらい増加するか)}}{B-A \text{ (効果がどのくらい増加するか)}}$$



- ・ 費用対効果評価の結果はICERであらわすことが一般的
- ・ ICERは「1単位の効果」(生存年、QALY等々)を獲得するのに必要な費用である

4. 分析

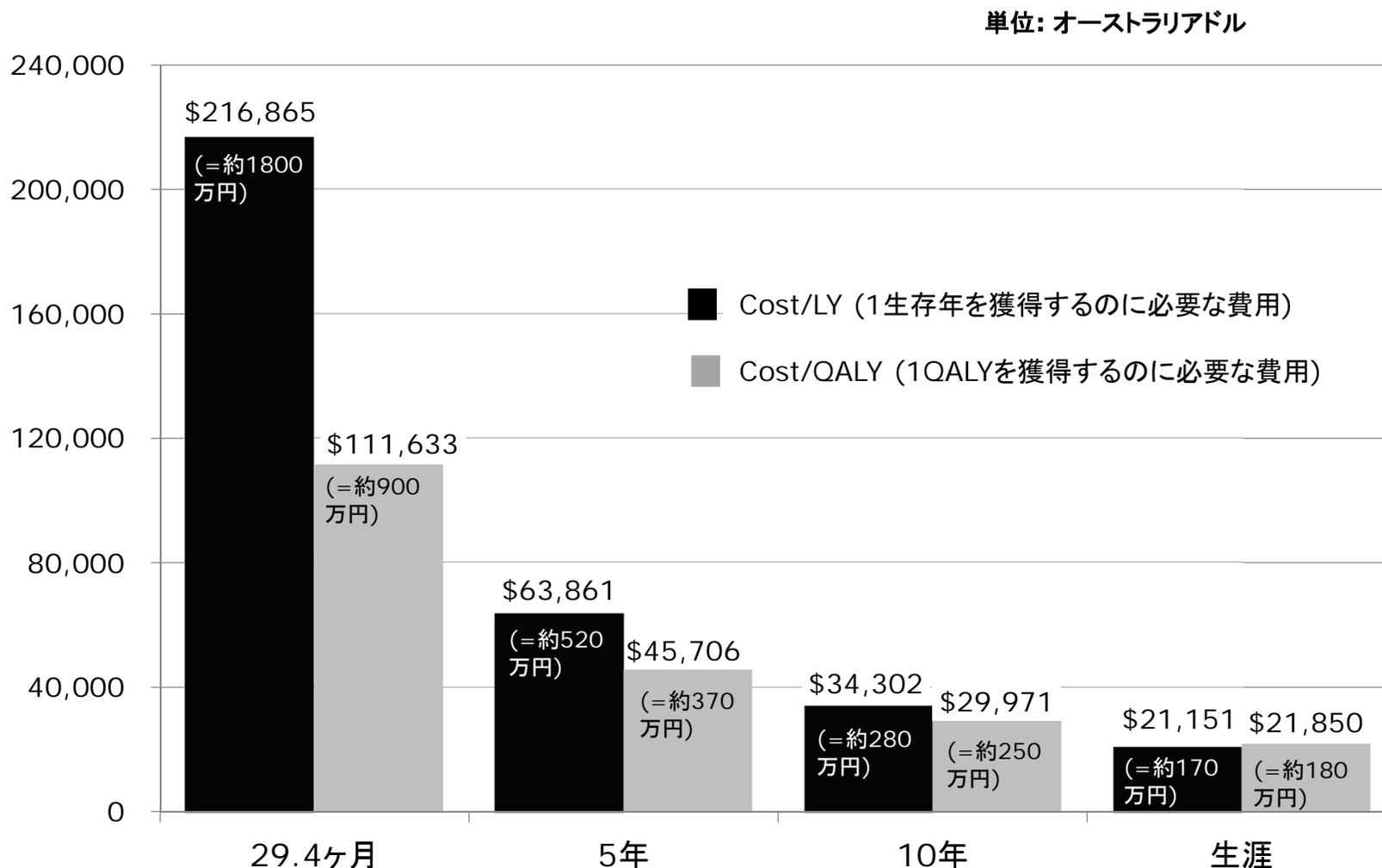
(1) 公立病院の費用から算出したICER



1オーストラリアドルは82円(H24年2月~H25年1月の日銀による為替レート平均)

4. 分析

(2) 民間病院の費用から算出したICER



1オーストラリアドルは82円(H24年2月~H25年1月の日銀による為替レート平均)

6. 評価機関の結論と政策決定

- 生存年(LY)を用いたときの増分費用効果比は\$12,426(約100万円)-\$21,151(約170万円) /LYであった。(生涯の分析結果を参照)
- 質調整生存年(QALY)を用いたときの増分費用効果比は\$ 12,257(約100万円)- \$21,850 (約180万円) /QALYであった。(生涯の分析結果を参照)
- これらの数値をもとに、重症心不全患者に対する両心室ペースメーカーは費用対効果がよいとされた。

(※ オーストラリアでは、基準となる値は明示的には定められていないが、増分費用効果比が\$40,000/QALYを超えると推奨される可能性が低下する傾向にある)

- 有効性や安全性、費用対効果等を総合的に勘案して、重症の心不全患者に対する両心室ペースメーカー療法の使用を推奨した。
- この推奨を受けて、両心室ペースメーカー埋め込み術が公費償還され、政府が管理するリストに両心室ペースメーカーが収載されている。

(参考)オーストラリアMSACのAppraisalで 考慮される要素

- 当該技術の医療上のニーズ
- 他の技術の存在
- 当該技術と類似技術を含めた、現状の償還状況
- 対照技術との相対的な安全性・有効性
- 対象技術との相対的な費用対効果
- 医療予算へのインパクト
- 推計の不確実性

(参考)オーストラリアにおけるAppraisalの例 (喘息治療薬の評価)

- 2009年11月初回申請: 非給付
 - 臨床上的有用性・費用対効果について、効果が高かったというデータ等に基づいた推計と効果が低かったというデータ等に基づいた推計の差が大きい。
 - そもそも増分費用効果比(ICER)が高い。(費用対効果が良くない)
- 2010年10月再申請:
 - ICERは1QALYあたり45,000 – 75,000オーストラリアドル
「他の治療が効かない患者のニーズは大きいので、
価格引き下げによって**ICERが45,000オーストラリアドル以下**になれば、給付を推奨」
- 提案に応じて企業が価格引き下げ案を提示し、
給付推奨