

早稲田大学大学院 先進理工学研究科

博士論文概要

論文題目

日本におけるヘルステクノロジーアセスメントと
分子標的薬剤の費用効果分析に関する研究

Study on Health Technology Assessment in
Japan and Cost-Effectiveness Analysis of
Molecular Targeting Agents

申請者

毛利	光子
Mitsuko	MOURI

共同先端生命医科学専攻 循環器医工学研究

2012年12月

日本では公的医療保険制度のもとで医療が提供され、2009年度国民医療費は36兆67億円、1人あたりの医療費は約28万円である。医療費増加の要因として新しい医療技術の普及もあげられ、保健衛生の向上に貢献する一方で、医療費財源の逼迫をもたらすと考えられる。全国一律かつ医療サービスの受容が容易な現行の医療制度の基本は維持しつつ、高齢化社会を見据えながら医療費を抑制する方策が模索されている。多くの諸外国では、増大する医療費が深刻な問題となる中で、医療制度自体の持続可能性を考え、医療技術の経済性を評価し保険政策立案に応用している。医薬品・医療機器に対して、有効性/安全性の評価だけでなく、経済性の評価をも含んだ総合的な技術評価を行い意思決定に応用する一連のプロセスは医療技術評価（Health Technology Assessment: HTA）と言われる。HTAは1992年オーストラリアが薬剤経済学研究ガイドラインを作成し承認申請時に経済評価データの添付を義務づけたことが端緒となり、1994年にカナダが経済評価データを活用した保険償還を開始した。1999年にはイギリスの医療技術評価機構（The National Institute for Clinical Excellence: NICE）が設立されている。NICE設立の目的は標準治療の整備と医療資源の効率的利用であり、承認された薬剤に対して経済性が優れないことを根拠に、公的医療サービスの利用に否定的な見解を発表して世界の注目を集めている。ドイツ、フランスなど欧州諸国、韓国、台湾に代表されるアジア諸国、また近年では経済発展の著しいラテンアメリカの国々においてもHTA組織が設立され、医療資源の効率配分の観点から、自国の医療制度に適したHTAを実施し意思決定に活用している。経済協力開発機構は、加盟30ヶ国のうち約1/3の国がHTAを医薬品の価格決定あるいは保険償還に応用していると報告している。我が国では医療経済的手法を用いた科学的根拠に基づく評価科学は欧米に比べ大きく遅れていたが、2011年8月の第4次科学技術基本計画において、ライフイノベーション推進のためのシステム改革として、レギュラトリーサイエンスの充実・強化とテクノロジーアセスメントの取り組み強化が謳われるに至り、HTA政策応用の検討が始まったところである。

本研究では、HTAの活用が先行している諸外国の実情を分析し、日本におけるHTAの現状を調査した。そして、高額な分子標的薬剤であるベバシズマブを日本で転移性乳癌の治療に用いた場合の費用効果分析を行い、欧米で示された経済性評価結果と比較し、日本のHTAの意義と課題について検討した。

本論文は5章で構成される。

第1章では、本研究の背景と目的を述べた。HTAは先進国のみならず経済発展途上にある国においても急速に普及しているが、日本においては具体的な政策応用への取り組みがないことが明らかになった。本研究の目的は、日本における

HTAの政策応用，並びに医療経済評価研究論文を分析し，分子標的薬剤ベバシズマブの経済性評価を行い，我が国のHTAの課題を明らかにすることである．

第2章では，諸外国のHTA組織を調査し，各国の医療制度との関連性を検討した．日本型の社会保険制度をとる国でもイギリス型の国営の医療サービスを持つ国でもHTAの活用が盛んであり，HTA組織の国際的なネットワークも設立されHTAは世界の潮流であることが明らかになった．

第3章では，行政側に起こったHTAの動きと医療経済評価研究論文について分析した．我が国ではHTAの政策応用はなられておらず，公的なHTA組織が存在しないことを示した．経済評価の導入を考えるにあたり，評価の対象とする医療技術や評価結果の活用に関する検討は，2010年11月の中央社会保険医療協議会での議論を機に，費用対効果部会で準備が進められていた．日本で実施された医療経済評価研究について，日本医療経済研究機構の医療経済研究論文データベースによる調査では，日本で年間約1,000報の医療経済評価論文が発表されているが，原著論文は2割に満たないこと，医療経済学あるいは臨床経済学分野の研究が少ないことを示した．海外研究のデータベースであるMEDLINEの調査では，日本の医療制度下で経済評価研究を行い，エンドポイントに増分費用効果比（ICER）を用いた，過去10年間の79の研究論文を調査した．年を追って急激に論文数が増加し，高薬価の薬剤を対象とした研究が実施されているが，医療機器を対象とした経済評価研究は少ないこと，研究論文のうち9割は費用対効果が優れると結論していたが，優劣の根拠が曖昧であることが明らかになった．日本のHTAの政策応用が遅れ，日本での医療経済評価研究の基盤が脆弱であると考えられた．

第4章は，分子標的薬剤のベバシズマブを転移性乳癌の治療に用いた場合の費用効果分析を行った．分子生物学的知見の蓄積により，抗癌剤は現在盛んに研究開発され，国内外で次々と新規薬剤が上市されている．生命予後の延長やQOLの改善が期待できる一方で薬価が高く，高額な治療費が問題とされている．本研究では経済分析で汎用されるマルコフモデルを用いて，ベバシズマブ治療の効果指標は生存年数にQOLを加味した質調整生存年（健康で生きる1年に相当する単位：QALY）を用い，費用は日本の支払い者側が払う直接医療費を診療報酬点数表から計算した．更に，乳腺外科医のアドバイスを基に日本での転移性乳癌治療のストラテジーが反映できるモデルを構築して一般化可能性を高め，ベバシズマブの乳癌領域適応承認の根拠となったランダム化比較試験から得られた生存曲線と，構築したモデルから得られた生存曲線の当てはまりが良くなるように，モデルに代入する推移確率を調整して分析の不確実性を補った．転移性乳癌治療にベバシズマブを現在の標準治療のパクリタキセルに併用すると，併用により追加

的に 0.26 QALY が得られるが，912 万円の追加費用がかかり，ICER は 1QALY あたり約 3,500 万円であった．我が国には経済性の優劣を判断する明らかな閾値は無いが，NICE が経済性の優劣を判断する閾値 2 万から 3 万ポンドを指標とすれば，費用対効果には優れない治療であると結論することができた．確率論的科感度分析の結果 ICER が 2,000 万円以下になる確率は 1.8% であり，ペバシズマブの価格を 80% 割り引くと NICE の閾値近くに収まることも明らかになった．ペバシズマブの乳癌治療での経済分析は，海外の先行研究や NICE の評価でも経済性には優れない結果であり，NICE は経済性の観点からペバシズマブの転移性乳癌での使用を推奨していないが，日本での経済性評価の位置づけについては課題があることも明確になった．

第 5 章では，本研究の成果と意義，課題及び展開についてまとめた．本研究により，世界では HTA が広く普及し制度として確立していること，日本では医療政策への HTA の取り組みが極めて遅れ，更に医療経済研究の基盤も脆弱であり，日本でも HTA の政策導入が喫緊の課題であることが明らかになった．また，分子標的薬剤ペバシズマブを用いた乳癌治療の経済評価では，日本においても経済性が優れないことが示され，日本の医療制度を反映した評価が必要であり，我が国における HTA 導入には医療経済評価法の確立が急務と考えられた．

本研究は，海外との比較において，我が国の HTA の政策応用，研究課題について体系的に分析した点で極めて意義深く，世界的に注目されている高薬価の分子標的薬剤であるペバシズマブについて，日本の費用データに基づき乳癌領域での費用効果分析を行った初めての研究である．今後，HTA の導入と発展により，有効性/安全性評価（リスク/ベネフィット）と費用対効果（コスト/ベネフィット）の関連性を明らかにすることが必要であり，本研究は，医療レギュラトリーサイエンスの発展に大きく貢献するものと考えられる．

早稲田大学 博士（生命医科学）学位申請 研究業績書

氏名 毛利 光子 印

(2013年2月)

種 類 別 (By Type)	題名, 発表・発行掲載誌名, 発表・発行年月, 連名者 (申請者含む) (theme, journal name, date & year of publication, name of authors inc. yourself)
論文	Cost-Effectiveness Analysis of Bevacizumab in Combined Chemotherapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer in Japan, 日本薬剤疫学会誌「薬剤疫学」, 2013年1月31日 Accepted, in press, <u>Mitsuko MOURI</u> , Takashi FUKUDA, Naruto TAIRA, Yasuo OHASHI, Hiroshi KASANUKI
講演	日本におけるコストベネフィット評価研究の現状－医薬品・医療技術の経済評価に関する論文の分析－, 日本生体医工学会第4回RS専門別研究会, 2012年9月29日(東京), <u>毛利光子</u> , 笠貫宏
講演	レギュラトリーサイエンスにおけるコストベネフィット評価－応用と課題－, 日本生体医工学会第2回RS専門別研究会, 2011年11月18日(東京), <u>毛利光子</u>
講演	転移性乳がん治療における bevacizumab の薬剤経済学的評価, 第29回日本臨床薬理学会学術集会, 2008年12月4日(東京), <u>毛利光子</u> , 千葉康司, 白岩健, 福田敬, 大橋靖雄, 諏訪俊男
講演	臨床試験における臨床研究コールセンターの役割と今後の課題, 日本臨床試験研究会第4回学術集会総会 2013年2月6日(札幌), 鄭迎芳, <u>毛利光子</u> , 塚原幹子, 鈴木俊子, 矢萩知子, 早瀬茂, 大橋靖雄
講演	慢性腎臓病の治療に関する費用分析, 第18回日本薬剤疫学会学術集会 2012年11月11日(東京), <u>毛利光子</u> , 福田敬, 神田英一郎, 吉田早織, 大橋靖雄, 渡辺毅, 新田孝作, 秋澤忠男, 松尾清一, 今井圓裕, 榎野博史, 菱田明, 日本CKDコホート研究会
講演	調剤処方箋データベースを用いた骨粗鬆症治療薬の使用実態調査, 第13回日本骨粗鬆症学会骨ドック・健診分科会, 2011年11月4日(神戸), 佐藤泉美, 宮川信明, <u>毛利光子</u> , 大橋靖雄, 白木正孝
講演	乳癌術後患者を対象とした心理社会的グループ療法の費用分析, 日本癌治療学会第48回学術集会総会, 2010年10月28日(京都), <u>毛利光子</u> , 下妻晃二郎, 白岩健, 相良吉厚, 戸畑利香, 上尾裕昭, 久保田陽子, 堀泰祐, 天野可奈子, 寺田佐代子, 矢嶋多美子, 倉橋一成, 保坂隆
講演	乳癌術後患者を対象とした心理・社会的グループ療法の効果検証, 日本癌治療学会第48回学術集会総会, 2010年10月28日(京都), 白岩健, 下妻晃二郎, <u>毛利光子</u> , 相良吉厚, 戸畑利香, 上尾裕昭, 久保田陽子, 堀泰祐, 天野可奈子, 寺田佐代子, 矢嶋多美子, 倉橋一成, 保坂隆

早稲田大学 博士（生命医科学）学位申請 研究業績書

種 類 別 By Type	題名, 発表・発行掲載誌名, 発表・発行年月, 連名者(申請者含む) (theme, journal name, date & year of publication, name of authors inc. yourself)
講演	COMPARISON OF EQ-5D SCORE BETWEEN TREATMENT WITH 4 CYCLES OF ANTHRACYCLINE FOLLOWED BY 4 CYCLES OF TAXANE AND 8 CYCLES OF TAXANE FOR NODE POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS AFTER SURGERY: N-SAS BC 02 TRIAL, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 13th Annual European Congress 2010年11月9日 (Czech Republic), Kojiro Shimozuma, Takeru Shiroyiwa, Takashi Fukuda, <u>Mitsuko Mouri</u> , Yasuo Ohashi, Toru Watanabe
講演	乳がん領域におけるジェネリック薬品使用の現状, 日本癌治療学会第45回日本癌治療学会学術集会総会, 2007年10月24日(京都), 斎藤信也, 下妻晃二郎, 福田敬, 大橋靖雄, 福井直人, <u>毛利光子</u>
講演	Basic Attitude to Use of Generic Anti-Cancer Drugs for Breast Cancer Treatment in Japan, International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 10th Annual European Congress 2007年10月23日, S. Saito, T Fukuda, Y Ohashi, K. Shimozuma, N. Fukui, <u>M. Mouri</u> , K. Kuroi
講演	医療経済評価を含むがん臨床試験におけるコストデータ収集方法の標準化, 第14回日本乳癌学会学術総会, 2006年7月8日(金沢), 下妻晃二郎, 福田敬, <u>毛利光子</u> , 廣瀬奈津子, 大住省三, 向井博文, 森田智視, 今井博久, 渡辺亨, 大橋靖雄
講演	METHODS OF COST DATA COLLECTION FOR PHARMACOECONOMIC STUDY ALONG WITH A CLINICAL TRIAL IN JAPAN, 2nd Asia-Pacific conference, 2006年3月7日(Shanghai China), Fukuda T, <u>Mouri M</u> , Hirose N, Ohsumi S, Mukai H, Morita S, Imai H, Watanabe T, Shimozuma K, Ohashi Y
講演	研究者主導がん臨床試験におけるコストデータ収集方法の検討, 第11回日本薬剤疫学会学術総会 2005年11月13日, <u>毛利光子</u> , 廣瀬奈津子, 福田敬, 大住省三, 向井博文, 森田智視, 今井博久, 渡辺亨, 下妻晃二郎, 大橋靖雄
論文	Fluorescent Product in the Determination of Aromatic Aldehyde with 4,5-Dimethoxy-1,2-diaminobenzene, Chem. Pharm. Bull., 31(8)2910-12(1983), MASARU NAKAMURA, <u>MITSUKO TODA</u> , KUNIHIDE MIHASHI, MASATOSHI YAMAGUCHI, YOSUKE OHKURA
論文	Fluorimetric Determination of Aromatic Aldehydes with 4,5-Dimethoxy-1,2-diaminobenzen, Analytica Chimica Acta, 134(1982), 39-45, Masaru Nakamura, <u>Mitsuko Toda</u> , Hiroko Saito, Yosuke Ohkura