

アルツハイマー病の期待の新薬

臨床的意味とお金に見合う価値

夢の新薬？

アルツハイマー病の薬剤は、過去20年間、500を超える臨床試験で失敗を積み重ねていた¹⁾。近年、脳内のアミロイド β を原因と想定し、それと結合するモノクローナル抗体薬が開発された。そ

品名・レケンビ)である。

久繁 哲徳

医療テクノロジー・アセスメント研究所

臨床的な意味

認めし、これに次いで、翌月、日本でも厚生労働省の薬事・食品衛生審議会が、〈優先審査〉（審査期間を短縮）で承認した。これに反して、その他の国では、イギリス、カナダなどで、審査が継続されている段階である。

日本では、製造承認後、医療保険で利用するために、薬価（公定価格）が経済評価（お金に見合う価値）に基づき、年内にも決定される見込みである。

薬価を決める経済評価の前提は、レカネマブの臨床効果が真実

薬価を決める経済評価の前提は、レカネマブの臨床効果が真実かどうかということである。効果が不明であつたり有害であつたりするものを誰も望まない。それを無視すると、見せ掛けの経済評価により、有害・無益なものを、効率的に配布することになるため、やつてはならない³⁾。しかしながら、製造承認されたとはいえ、レカネマブの効果については、国際的に大きな疑問が投げかけられて

そこで、レカネマブの臨床試験の結果²⁾を見てみよう（表1）。

主要項目である認知機能（CDR・SB）の点数は、わずかに改善するのみであり（18点満点中の0・45点）、統計学的に有意であります。最も限の臨床的な意味がないのではないかと、疑問視されている^{4)・5)}。さらに問題なのは、一つの項目で、それぞれのレベルが間隔尺度ではないのに点数化し、しかも比較不能な6項目の別次元の点数を総計している。これらは理論的にも実際的にも誤りである（こうした連続量を用いるのは、標本数を多くすると有意差が出やすくなる、という有意差症候群のためである）。

表1 レカネマブの臨床試験の結果

項目	レカネマブ	プラセボ (偽薬)
認知機能 (CDR-SB、総合点数18点) (出発点からの悪化)	4.38点 1.21点	4.88点 1.66点)
脳出血 (ARIA-H)	14%	8%
脳浮腫 (ARIA-E)	13%	2%
試験中断 (有害事象)	7%	3%

CDR: 臨床的認知症尺度、ARIA: アミロイド関連画像、いずれの項目も統計学的に有意

表2 レカネマブの臨床試験の問題点

1. 臨床効果が微小
2. 有害事象が大
3. 脱落率が大
4. 目隠しの崩れ

果と脳の有害事象は、レカネマブを含むモノクローナル抗体薬のメタ分析で確認されており、共通した特徴と言えよう⁹⁾。

そもそも、この薬剤は、アルツハイマーの原因としてアミロイドβを想定しているが、それが低下しても認知機能は改善せず、原因としては疑問視されている¹⁰⁾。

一方、有害事象の原因により試験の追跡から脱落したもののが、レカネマブ群では7%もあり、その偏りを考慮すると、認知機能の差がなくなる可能性が高い。しかも試験終了時点で全数の追跡は行われていない（通常、全数を追跡すると効果は低下する）。

レカネマブは、アルツハイマーの原因としてアミロイドβを想定しているが、それが低下しても認知機能は改善せず、原因としては疑問視されている¹⁰⁾。

一方、有害事象の原因により試験の追跡から脱落したもののが、レカネマブ群では7%もあり、その偏りを考慮すると、認知機能の差がなくなる可能性が高い。

さらに、臨床試験では、治療群か対照群かをわからなくなる（目隠し）（ブラインディング）が必要である。ところが、薬を点滴する際に、アレルギー様の反応が、レカネマブ群では4倍近く多い。

また、PETの検査結果や有害事象などで、レカネマブ群と推測する、つまり「目隠し」が効いていない可能性が高い。そうすると、認知機能評価に大きな偏り（見せ掛けの効果）が生じる。

以上の事柄を要約したものが表2である。まず、臨床効果が微小であるが、それに反して有害事象が大である。また、脱落率の差が大であり、しかも目隠しの崩れの可能性が高いため、臨床試験そのものの質が疑問視される。そのため、レカネマブの健康利益は、危険を下回っている可能性が高いと考えられる。

こうして見ると、臨床試験の結果から、迅速に承認することには無理がある。承認の可否を検討するには、追加調査により疑問の点を解決しておくこと（エビデンスの開発）が強く求められる。

それが行われず、迅速な審査・

承認の問題はまだ検証されていない。ただ、従来、薬事審議会や中央社会保険医療協議会の委員の企業との利益相反が指摘されており¹³⁾、近年、それを報告するようになってきたが、厳密な第三者機関による、厳しい包括的なチェックが必要であろう¹⁴⁾。また、委員には、臨床や基礎の研究者だけではなく、医療評価の専門家の参加が不可欠である。

お金に見合う価値

いつたん承認されると引き返すことはできず、そのまま経済評価により薬価が決められる段階に進む。具体的には、行政との協議の下での企業分析結果（9ヶ月間）

承認が行われたことが問題である。その背景として、米国では、製薬企業の影響力（圧力）が強く、FDAは問題のある薬剤を数多く承認していることが指摘されている。というのも、一つにはFDAの薬剤部門の予算の75%が企業から出されており¹¹⁾、しかも企業と専門家、FDAの癒着も指摘されている¹²⁾からである。

一方、日本の薬剤の優先審査・承認の問題はまだ検証されていない。ただ、従来、薬事審議会や中央社会保険医療協議会の委員の企業との利益相反が指摘されており¹³⁾、近年、それを報告するようになってきたが、厳密な第三者機関による、厳しい包括的なチェックが必要であろう¹⁴⁾。また、委員には、臨床や基礎の研究者だけではなく、医療評価の専門家の参加が不可欠である。

を受けて、費用対効果専門組織による公的分析（3ヶ月間）が行われている。

現在の薬価制度の下では、画期

的な新薬の薬価は原価計算（開発・製造費、営業利益などの積み上げ）が基本となるであろう。ただ、その他の評価（類似薬効方式）を利用する可能性もある。それに加え、近年、国際的に「お金に見合う価値」、経済評価が不可欠となつてきているため¹⁵⁾、日本でも、試行期間を経て2019年より「費用対効果」の評価制度による調整が導入されている¹⁶⁾。簡単に言うと、1年健康で長生きさせる費用が500万円以下となるように調整するものである。なお、米国は、公的価格は無く自由薬価であるため、売り手の製薬企業が、年間一人当たり薬剤の価格を約390万円に設定している。

それと反対に、米国の非営利研究機関の「臨床・経済研究所」（C E R）の評価¹⁹⁾では、一年健康で長生きする（Q A L Y）費用は、約3千800万円と国際的にも上限を超える（日本は500万円）、費用対効果は良くない。「有望ではあるが、判断不能」としている。企業側の論文は、公正さを損なう利益相反があると批判されており^{20)~23)}、注意が必要である。

なお、評価の必須の項目となる、患者の最終的な生活の質、施設入所、介護者の負担など、臨床試験では未評価である。これに関連して、今回議論となっているのは、医療の立場を越えて、介護費用を含めた福祉の立場も組み入れるかどうか、という点であるが、国际的にも実例が無く、将来の検討課題とを考えられている。ただ、I C E Rの評価は、医療の立場だけではなく、社会の立場として、介護などの費用も含めて、費用対効果が良くなかつた（つまり、効果は増加するが、それに対しても費用は減少せず、限度を越えて増加した）

される」と報告されている（表3）。

（表3）。

経済評価の問題点

実は経済評価には基本的な難題がある。臨床試験の観察期間（レカネマブでは1年半）を遥かに超えた、生涯にわたる（平均寿命80歳ぐらいまで）費用や健康結果の推定が行われている。そのためには、多くの仮定を入れたモデル化やシミュレーションに、さまざまデータがつぎはぎされ挿入される。そのため、「フランケンシュタイン博士のモンスター」と呼ばれる²⁴⁾、明快な数値が算定されるものの、はたして現実的な世界に合うものかどうかは不確実となる。

実際、前記の製薬企業側の論文^{17)~18)}では、企業に有利となる強い仮定が置かれており、問題点が多い（表4）。

まず、効果の評価であるが、これまで詳細に述べたように不明確であるため、経済評価の対象とならない。仮に行つたとしても、信頼性や妥当性が乏しいため、それを明言する必要がある。これは感度分析で補える問題ではない。経

済評価では、実施者に有利に偏らないよう、保守的（不利）な条件を基礎とするのが常識である。実際に不可思議なことに、これらの論文では、疑問視されているアミロイド仮説を偏重し、前記の臨床的な意味、さらには関連する系統的評価について、全く触れていないのは、科学的とは言えない。

つぎに、長期にわたる効果推定に、シミュレーションを用いる際に認知機能改善が継続・拡大するとしている。しかしながら、教科書的には³⁾改善が減少するか（リバウンド）、改善が一時的である可能性がある。保守的な評価では、効果が不確定であるため、改善減少を基礎分析とすべきであろう。改善拡大は、企業有利の過大評価の危険性が高い。

第三に、1年半の短期データを、生涯（約80歳まで）まで延長、推定していることである。癌のように予後がある程度明確な場合は、そうした推定も一つの選択肢となるが、アルツハイマー病の場合には、不確定要素が多くすぎる。その意味では、まずは、観察した確實な1年半のデータに基づく経済評

表3 レカネマブの費用対効果

モデル 結果	製薬企業側 シミュレーション	非営利機関
		マルコフモデル
医療の立場	優勢	3,800万円/QALY
社会の立場	優勢	3,500万円/QALY

QALY：生命の質調整生存年（健康生存年）

表4 レカネマブの経済評価の問題点

1. 効果の不明確
2. 効果推定シナリオの過大設定
3. 短期観察に基づく長期推定
4. 費用と価格の混同

価を基礎分析とすべきである。そうすれば、それを基準として、生涯にわたる分析との対比が可能となる。

最後に、社会的立場の分析を行っているが、保険の支払者の立場と異なり、資源利用の費用をきちんと把握すべきである。保険料金は価格であり、費用とは異なるというのは常識である³⁾。また、介護者などの生産損失の評価については、他の人による補填、組織の摩擦費用、生活の質との二重計算など、多くの問題があり、単純に介護者の利用時間と平均賃金から推定すべきではない。

このような問題を抱えているレカネマブの経済評価について、どのような評価・判断を下すのか、費用対効果評価専門組織の見識が厳しく問われている。ちなみに、イギリスで経済評価を行っているNICE（国立健康・臨床評価研究所）では、基礎となる臨床効果について、提出資料に比べても、根本的にかなり厳しい評価を行った結果が認められる。

高価な負担を受容可能か

高薬価の薬剤が実際に利用されると、薬剤費全体の予算への影響が心配される。というのも、多くの新薬のように「効果は上がるが、費用も増加する」、しかもお金に見合う価値がある場合でも、限られた予算では負担できなくなる可能性があるからである²⁵⁾。

レカネマブの場合は、効果が明確であるため、より深刻である。日本では、軽度のアルツハイマー型認知症は約160万人であり、企業によると5万～6万人が投薬対象となる。かりに米国より安価な年300万円程度の薬価がついた場合、単純計算でも年1千500億～1千800億円となる。そうなれば、2022年度の国内売上高1位の薬剤を超える可能性がある。市場規模が大きい場

合、薬価の再算定で引き下げが行われるが、焼け石に水である。さらに、レカネマブの診療には、薬剤以外にも多額の費用がかかる。主なものでは、まず対象となるアミロイドβの蓄積の有無を把握する必要があり、そのためにはアミロイドPET検査を実施する必要がある。現在、保険適応外であり、費用は30万～90万円である。他にもFDG-PET検査などがあるが、これもアルツハイマー病には保険適応外であり、その費用は6万～11万円である。しかも、これらの費用は、適応だけでなく不適応となつた患者にも掛かるのである。今後、保険適用が行われる可能性があるが、それでも高額となる。さらに、有害事象の脳浮腫や脳出血を経過観察するためMRI（費用2万～3万円）による継続的な定期検査（最初6ヶ月間で3回、以降6ヶ月に1回）が追加される。また、有害事象の診療費用も無視できない。実は米国では、21万人の利用で、年間7千600億円の費用におよぶと推定され、メディケア（高齢者公的保険）を揺るがしている²⁶⁾。

現在の日本の医療費と薬剤費は、それぞれ約40兆円、10兆円であり、例外を除き、高薬価の薬剤の影響で、突然医療保険が破綻する可能性は少ない。しかしながら、多くの高薬価の薬剤は、医療費の高騰を確実に加速させる。

医療費の財源は、大まかに保険料50%、公費負担40%、患者負担10%となっている。そのため、保険料の増加、政府や地方の公費負担（補填）増加が行われるとしても限度がある。特に、国民負担率（税金+社会保険料）÷国民所得、47%）を見ると、医療保険を含む社会保険料（19%）であり（消費税の4倍近く）、家計を直撃している。税金の申告書や給料明細書をきちんと見れば、これで果たして生活できるのか、悩むことは間違いない。

国民の健康を第一に、また国民皆保険の存続を併せて考えれば、効果が不明確な薬剤は承認しないこと、さらに支払う価値に見合わない薬剤は利用しないことである。

薬剤の承認と薬価

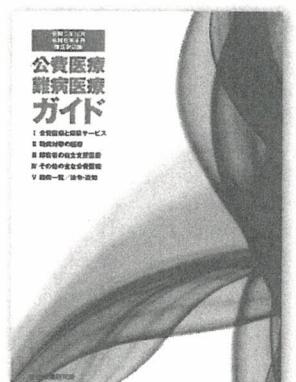
レカネマブの場合、効果が不十分であるにも拘わらず製造承認がなされるという、薬事審議に大きな問題があつた。そのため、薬価算定での経済評価にも影響がおよぶと考えられる。高薬価が推測され、最終的には医療費への影響も多大になる危険性が高い。

限られた医療費という大原則が蔑ろにされないよう、製造承認の厳密化適正化を進めるとともに、それに基づく経済評価を適確に行い、最適な薬剤の利用を図ることが重要である。

公費医療・難病医療ガイド

令和5年10月・令和6年4月改正対応版 ◎好評発売中

定価 本体 4,500 円+税 (税込 4,950 円) B5判 516頁 商品 No.160414



公費医療を保険との関係をふまえ解説。 新しい難病医療に完全対応！

- 平成27(2015)年からスタートした新しい難病対策の医療(難病法の医療、児童福祉法の小児慢性特定疾病医療支援)と軌を一にして発刊された「公費医療・難病医療ガイド」は、好評のうちに版を重ね、対象疾患の拡大や制度の見直しに対応してきました。
- 本書は、小児を含む難病医療制度のほか、障害者総合支援法にもとづく自立支援医療などについて、基本的な事項や、医療保険や介護保険との関係など、必要な情報を実務的な視点から整理・解説しています。
- 令和4年12月に公布された改正法により、令和5年10月から、難病法や児童福祉法にもとづく医療費助成について、助成開始の時期が申請日から重症化診断日へと前倒しされることとなり、患者に対する適切な医療の充実が図られることになりました。あわせて、療養生活の支援も強化されることになりました。
- これらに対応するため、また、前版(令和元年版)発刊後の対象疾患の拡大(令和3年11月)や、税制改正、地方分権改革、民法改正(成人到達年齢の引下げ)等に対応するため、このたび改訂版を発刊することにいたしました。さらに令和6年4月に実施予定の改正項目(対象疾患のさらなる拡大、「登録者証」の発行開始、データベースに関する規定の整備等)についても、できるだけ直近の資料を盛り込みました。

社会保険研究所
<https://shop.shaho.co.jp>

〒101-8522 東京都千代田区内神田2-15-9 The Kanda 282
TEL: 03-3252-7901 FAX: 03-3252-7977