

抗痴呆薬ドネペジルの経済評価

池田俊也*†

山田ゆかり*

池上直己*

抗痴呆薬ドネペジルの経済的価値を評価するため、マルコフモデルを用いて、軽度・中等度アルツハイマー型痴呆患者に対するドネペジル治療の費用-効果分析を実施した。分析の立場は支払い者の立場とし、費用は診療報酬点数および介護保険における在宅の給付限度額を参考に推計した。薬剤の有効性データは国内臨床第Ⅲ相試験の成績を基にしたが、わが国における自然予後のデータは入手できなかったため米国の疫学データを用いた。薬剤の有効性、自然予後ならびに各病態における平均QOLスコアを組み合わせることで質調整生存年（QALY）を算出し、効果指標とした。

2年間を時間地平とした分析では、軽度・中等度アルツハイマー型痴呆患者に対するドネペジルの投与により、既存治療に比べて患者の健康結果が向上するとともに、医療・介護費用が節減されることが明らかとなった。但し、ドネペジルの長期的効果やわが国におけるアルツハイマー型痴呆患者の予後に関するデータが不十分であることから、今後、これらのデータが蓄積された際には本分析結果の再評価を行うことが望ましいと考えられる。

キーワード アルツハイマー型痴呆, 抗痴呆薬, 経済評価, 効用値, 質調整生存年

1. はじめに

アルツハイマー型痴呆（Alzheimer's disease, 以下ADと略）は脳神経細胞の変性によって生じる病気で、その症状は、記憶障害、抽象的思考や判断力の障害と、周辺症状としての意欲低下、感情障害、幻覚・妄想などに大別される（小野寺・山田・鍋島, 2000）。発症はおおむね45歳以降で、早発性は45～60歳、晩発性は70歳前後に発症するものが多い（一宮, 1999）。

1991年3月に集計した65歳以上の年齢段階別・性別痴呆性老人有病率と厚生省人口問題研究所における日本の将来推計人口を基礎に算出したデータによると、2000年におけるわが国の老年期痴呆

の有病率は7.2%で約156万人にのぼり、2035年にはピークに達し有病率は10.5%、約300万人と予測されている（大塚, 1994）。ADは脳血管性痴呆（vascular dementia, 以下VDと略）とともに老年期痴呆の主要疾患で、両者で老年期痴呆の70～90%を占めるとされる（斎藤・中野・斎藤, 2000）。かつてはVDの有病率がADを上回っていたが、近年、診断技術が向上し特定困難な痴呆が減少したこと（今井・北村, 1999）、ならびにADの有病率が高い80歳以上の女性高齢者人口の増加によりADの有病率が増加し（今井・北村, 2000）、1990年以降はADの有病率がVDを上回るとの報告が増えてきている（本間, 1999）。

ドネペジル（商品名アリセプト、エーザイ株式会社）は、軽度および中等度のADにおける痴呆症状の進行抑制効果を有する薬剤である。本剤はADにおける記憶障害、抽象的思考や判断力の障

* 慶應義塾大学医学部医療政策・管理学教室

† 財団法人医療科学研究所

害に効果を示すことが臨床試験において確認された本邦で唯一の薬剤であり、本剤の登場によりAD治療のあり方が大きく変わったとの高い臨床的評価がなされている(河野, 2000)。しかしその一方で、投与対象となる患者数が増加しつつあり、しかも根治をもたらす薬剤ではないことから、医療経済の観点からの検討が重要と考えられる。

そこで今回は、ドネペジルの経済的価値を評価するため、従来治療を対照とした場合のドネペジル治療の費用 - 効果分析を実施した。

2. 方法

(1) 分析手法

医療技術の経済評価における分析手法としては、費用 - 効果分析、費用 - 便益分析等が用いられる(池田, 1998)。今回分析対象とするドネペジルは痴呆症状の進行抑制効果を有する薬剤でありQOLの評価が必須であると考えられることから、質調整生存年(Quality-adjusted Life Year, QALY)(Gold *et al.*, 1996)¹⁾を効果指標とする費用 - 効果分析を計画した。分析の立場は、支払者の立場(payer's perspective)とした。分析の期間(時間地平)は2年間、割引率は費用・効果ともに年率3%とした。

(2) AD病態の進行のモデル化

前述のようにADは進行性の病態を有する。その重症度の評価には、CDR(Clinical Dementia Rating)(Hughes, 1982)、FAST(Functional Assessment Staging)(Reisberg *et al.*, 1984)などが用いられる。本研究では、国内外で広く使用され、国内の臨床試験でもエンドポイントとされたCDR²⁾をもとにADの病態を分類し、病態の進行をマルコフモデル(Beck and Pauker, 1983)を用いてモデル化することとした。

従来治療群におけるADの病態推移を把握するための国内データは、文献検索および専門家への

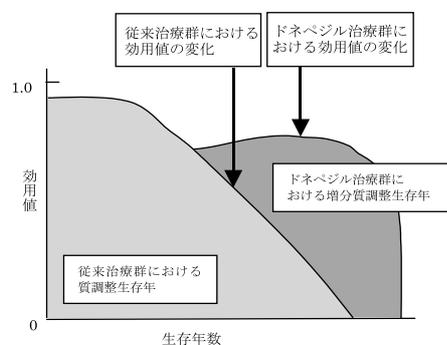
照会を試みたが、入手できなかった。そこで、米国における患者データベースCERAD(The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease)³⁾(Morris *et al.*, 1989)からNeumannら(1999)が推計した年間推移確率を用いた。

病態推移モデルおよび従来治療群の年間推移確率を図1に示した。

(3) ドネペジルの効果

わが国における臨床第 相試験(161試験)(Homma *et al.*, 2000)⁴⁾では、ドネペジル投与群の軽度痴呆 中等度痴呆の4週間あたりの推移

¹⁾「質調整生存年」(QALY: Quality-adjusted life year)は、完全に健康な状態のスコアを1、死亡を0としたスケールにおいて、半身不随の状態のスコアは0.5である、といった具合に、各健康状態におけるQOLを「効用値」としてスコア化し、これと生存年数とを掛け合わせることで、QOLと生存期間の両方を総合評価した単位である。例えば、効用値=0.5の健康状態で10年間生存した場合には、 $0.5 \times 10 = 5$ 質調整生存年ということになる。



²⁾ Clinical Dementia Rating (CDR) は、診察および介護者からの情報をもとに、6項目(記憶、見当識、判断力、社会適応、家族状況と趣味、介護状況)を評価し、これらを総合して、健康(CDR=0)、痴呆の疑い(CDR=0.5)、軽度痴呆(CDR=1)、中等度痴呆(CDR=2)、高度痴呆(CDR=3)に評定する。

³⁾ The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD) は、1986年から1995年まで、米国における22施設において計1,145名の痴呆患者の経過を1年ごとに医師が診察し登録を行ったデータベースである。

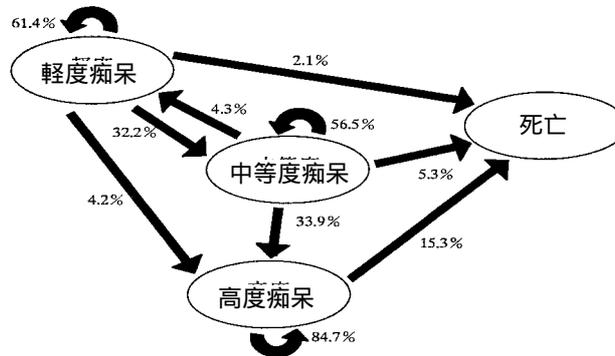


図1 ADの病態推移モデルと年間推移確率

確率は、プラセボ投与群の0.597倍（95%信頼区間：0.230～1.554）であった。また、中等度痴呆軽度痴呆の4週間あたりの推移確率は同じく6.899倍（95%信頼区間：0.791～60.207）であった⁵⁾。

そこで、今回の分析では、ドネペジル治療群の病態推移確率は従来治療群の病態推移確率に上記リスク比を乗じた値とした。

なお、わが国における臨床第 相試験（161試験）におけるドネペジル投与期間は24週間（約6か月間）でありそれ以降の薬剤の有効性は必ずしも明らかではないため、感度分析として、24週（約6か月）後、52週（約1年）後、76週（約1年6か月）後にドネペジル治療群が従来治療群（臨床試験におけるプラセボ投与群）と同等の病態推移確率になるとの想定でも分析を行った。

(4)費用の算出

ドネペジル投与対象患者は軽度痴呆患者または

中等度痴呆患者とし、治療開始後1週間は一日3mg投与、それ以降は一日5mg投与とした。薬剤費は平成12年4月改訂の薬価（3mg1錠338.20円、5mg1錠518.70円）を用いた。服薬遵守（コンプライアンス）は100%と仮定し、患者が高度痴呆に進行した場合にはその時点で薬剤投与を中止することとした。

費用は、医療費および介護費用を算出した。外来受診は、ドネペジル投与患者は2週間に1回、それ以外は4週間に1回の外来受診とし、200床以上の病院に受診、応需薬局は面分業・処方箋枚数月4,000枚以下として算出した⁶⁾。介護費用は、介護保険における在宅の給付限度額（基準単価）

⁵⁾ エーザイ株式会社より提供された臨床第 相試験（161試験）における4週間の病態推移は以下のとおりである。「プラセボ投与群」には、プラセボ投与群の全経過ならびにドネペジル投与群の投与4週間前から投与開始時の経過の累計患者数が、「ドネペジル投与群」には、ドネペジル投与群の投与開始後からの経過の累計患者数が示されている。

プラセボ投与群

	4週後軽度	4週後中等度	4週後高度
軽度	505	17	0
中等度	6	321	1

ドネペジル投与群

	4週後軽度	4週後中等度	4週後高度
軽度	411	11	0
中等度	13	202	0

⁴⁾ 国内で実施されたドネペジルの臨床第 相試験（161試験）では、軽度および中等度のADを対象に、プラセボまたはドネペジルを一日一回、24週間投与している。但し、ドネペジルの急激な血漿中濃度の上昇による消化器症状（嘔気、嘔吐等）の副作用を軽減させるため、ドネペジル投与群では3mg/日を1週間投与した後、5mg/日に増量している。CDRは投与開始4週間前、投与開始時、さらにその後4週間ごとに評価されている。

表1 各要介護度の目安と給付限度額

要介護度	認定の目安	給付限度額 (月額基準額)
要支援	介護が必要な状態ではないが、リハビリなど支援が必要。あるいは家事など日常生活で一部介助が必要	61,500 円
要介護 1	基本的な動作が不安定で、食事、入浴、排泄、着替えなど、日常生活の一部に部分的な介助が必要	165,800 円
要介護 2	立つ、歩くなど基本的な動作にできないことが多く、食事、入浴、排泄、着替えなど、日常生活の一部または全般に介助が必要	194,800 円
要介護 3	日常生活の基本動作が自力でできず、日常の生活全般に介助が必要	267,500 円
要介護 4	重度の痴呆状態で、日常生活の全般に全面的な介助が必要	306,000 円
要介護 5	意志の伝達も難しく、寝たきりの状態で、日常生活に全面的な介助が必要	358,300 円

資料：「給付基準額」2000年2月10日官報告示

[表1] をもとに4週間あたりの費用を算出した。要介護度は痴呆、特に在宅における介護負担を適切に反映していないが(池上 他, 2000)、現行制度下での費用を算定するために、認定プロセスに詳しい精神神経科医の意見に基づき、軽度痴呆患者では要支援の限度額、中等度痴呆患者では要介護1と要介護2の限度額の平均、高度痴呆患者では要介護3・要介護4・要介護5の限度額の平均とした。

さらに、東京都における要介護度ごとの介護サービスの利用状況を加味した介護費用を用いて、感度分析を試みた⁷⁾。

(5) QOLスコア

費用 - 効果分析における効果指標として質調整生存年 (QALY) を用いる場合には、完全な健

康を1、死亡を0とするQOLスコア(効用値)を各病態について割り当てる必要がある。本研究では、在宅AD患者に対するHealth Utilities Index Mark (HUI:) (Torrance *et al.*, 1995)を用いた調査結果より、軽度痴呆患者では0.33、中等度患者では0.16、高度痴呆患者では0.02とした(国際QOL学会, 2000)⁸⁾。

3. 結果

軽度痴呆患者ならびに中等度痴呆患者における4週間ごとの期待費用の推移を表2に示した。軽

⁶⁾ 医療費は、以下の前提に基づき平成12年4月改定の医科診療報酬点数表より算出した。

受診医療機関は、200床以上の病院とした。

外来診療料：70点

処方料：81点

応需薬局は、その専門病院より処方箋を受ける率を70%以下とし、一か月に4,000枚以下の調剤の場合とした。

調剤基本料：49点

調剤料：6点×7+4点×7=70点

⁷⁾ 東京都が、都内の3区7市2町で、要介護認定を受けた約900人(在宅生活者のみ)を対象として平成12年4月に調査した結果によると、要介護度ごとの平均利用率は、要支援61%、要介護1 40%、要介護2 47%、要介護3 49%、要介護4 51%、要介護5 55%であった(「介護サービスの利用率、限度額の半分東京都調査」平成12年7月20日朝日新聞朝刊)。

⁸⁾ HUI: は、8領域(視覚、聴覚、発話、意欲、痛み、移動、手先の使用、認知)12設問からなる健康関連QOL質問票である。選好に基づく尺度(preference-based measure)であり、回答結果をもとに換算式(scoring function)を用いて完全な健康=1、死亡=0とするQOLスコア(効用値)を求めることができる。HUI: の換算式はカナダの一般住民における調査をもとに作成されている。

表2 期待費用の推移 (円)

	軽度痴呆患者					中等度痴呆患者				
	従来治療群		ドネペジル治療群			従来治療群		ドネペジル治療群		
	介護費用	診療費	薬剤費	介護費用	診療費	介護費用	診療費	薬剤費	介護費用	診療費
1~4週	56,769	700	17,260	56,769	1,400	166,431	700	17,260	166,431	1,400
5~8週	60,770	699	18,505	59,135	1,399	170,000	699	17,801	166,765	1,371
9~12週	64,751	699	18,471	61,453	1,397	173,294	697	17,131	167,019	1,344
13~16週	68,702	698	18,423	63,723	1,394	176,327	695	16,509	167,198	1,319
17~20週	72,615	697	18,362	65,945	1,391	179,112	693	15,931	167,308	1,295
21~24週	76,483	696	18,290	68,118	1,387	181,661	690	15,394	167,353	1,272
25~28週	80,298	695	18,208	70,242	1,384	183,987	688	14,894	167,340	1,251
29~32週	84,054	694	18,117	72,317	1,379	186,100	685	14,427	167,271	1,231
33~36週	87,746	693	18,017	74,342	1,375	188,012	682	13,992	167,152	1,211
37~40週	91,368	692	17,910	76,318	1,370	189,732	679	13,585	166,986	1,193
41~44週	94,916	691	17,797	78,244	1,364	191,270	675	13,204	166,775	1,176
45~48週	98,386	690	17,677	80,122	1,359	192,636	672	12,848	166,524	1,159
49~52週	101,775	688	17,553	81,950	1,353	193,838	668	12,513	166,235	1,143
53~56週	105,080	687	17,424	83,730	1,347	194,885	664	12,199	165,911	1,128
57~60週	108,298	685	17,291	85,461	1,341	195,784	660	11,903	165,555	1,113
61~64週	111,426	684	17,155	87,145	1,334	196,543	656	11,625	165,168	1,099
65~68週	114,464	682	17,016	88,781	1,328	197,170	652	11,362	164,752	1,086
69~72週	117,410	680	16,874	90,371	1,321	197,671	648	11,114	164,311	1,073
73~76週	120,262	678	16,730	91,914	1,314	198,053	643	10,880	163,845	1,060
77~80週	123,020	676	16,584	93,411	1,308	198,322	639	10,657	163,355	1,048
81~84週	125,683	674	16,436	94,862	1,301	198,484	634	10,446	162,845	1,037
85~88週	128,251	672	16,287	96,269	1,293	198,545	630	10,245	162,314	1,025
89~92週	130,724	670	16,138	97,632	1,286	198,510	625	10,054	161,765	1,014
93~96週	133,101	668	15,987	98,951	1,279	198,383	620	9,872	161,199	1,003
97~100週	135,383	665	15,836	100,227	1,272	198,171	616	9,698	160,616	993
101~104週	137,571	663	15,685	101,460	1,264	197,878	611	9,531	160,018	983
104~108週	139,665	660	15,533	102,652	1,257	197,507	606	9,372	159,406	973

注：薬剤費には、処方箋料および調剤料を含む。

度痴呆患者では、従来治療群一人あたりの期待費用は2年間で260万円、期待QALYは0.51であった。一方、ドネペジル治療群一人あたりの期待費用は2年間で256万円、期待QALYは0.58であり、ドネペジル治療群は費用が安く効果が高い「優位 (dominant)」な結果であった。

中等度痴呆患者では、従来治療群一人あたりの期待費用は2年間で488万円、期待QALYは0.23であった。ドネペジル治療群一人あたりの期待費用は2年間で459万円、期待QALYは0.31であり、やはりドネペジル治療群は費用が安く効果が高い「優位 (dominant)」な結果であった。

感度分析として、ドネペジルの初期の有効性が一定期間 (24週, 52週, 76週) に限られると想定した結果を表3に示した。例えばドネペジルの初期の有効性が52週 (約1年) に限られると仮定した場合には、中等度痴呆患者ではやはり「優位 (dominant)」な結果であったが、軽度痴呆患者ではドネペジル治療群の費用が従来治療群の費用を上回り、費用/効果比は146万円/QALYであっ

た。なお、従来治療群、ドネペジル治療群、ドネペジルの初期の有効性が52週 (約1年) に限られる場合、の3通りについて、4週間ごとの期待費用の推移を図2に、期待効用値の推移を図3に示した。

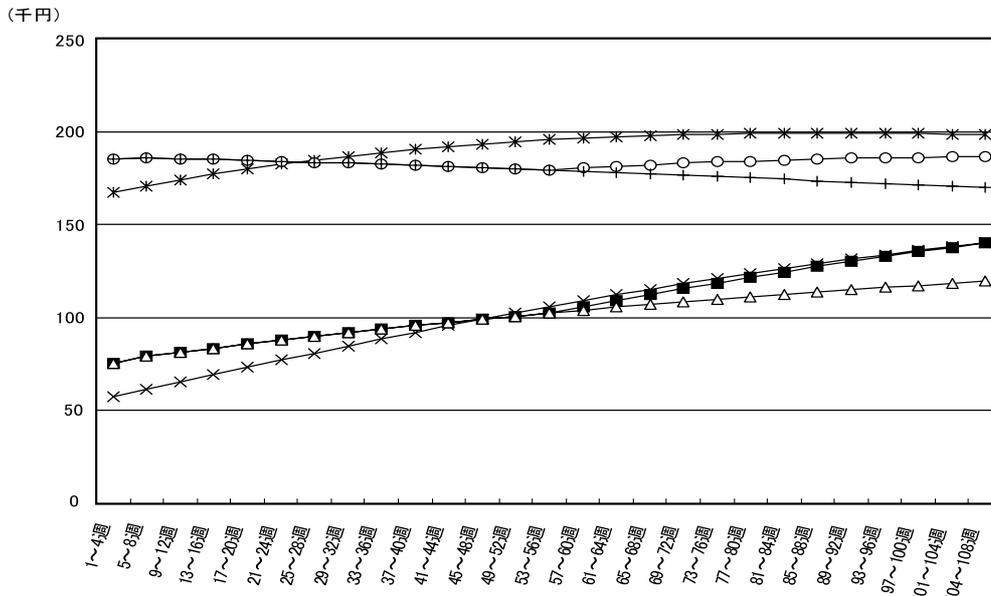
また、介護費用に介護サービスの利用状況を加味した感度分析の結果を表4に示した。軽度痴呆患者と中等度痴呆患者の両者において、ドネペジル治療群の費用が従来治療群の費用を上回った。費用/効果比はそれぞれ329万円/QALY, 95万円/QALYであった。

4. 考察

かつて、医療分野において経済性を語ることは非倫理的と考える風潮があった。また、医師は日常診療において現在の患者に対し最高の医療を提供することに目標を置き、社会の立場から医療の経済的効率性を考慮する機会はほとんどなかった。しかしながら近年、先進諸国において医療費の高

表3 ドネペジルの効果持続期間に関する感度分析の結果

軽度痴呆患者		費用 (円)	効果 (QALY)	増分費用/効果比 (円/QALY)
従来治療群		2,600,541	0.50597	(基準)
ドネペジル治療群	効果2年	2,561,844	0.58439	優位
	効果1年6ヶ月	2,596,668	0.57889	優位
	効果1年	2,689,299	0.56665	1,462,658
	効果6ヶ月	2,860,425	0.54443	6,756,958
中等度痴呆患者		費用 (円)	効果 (QALY)	増分費用/効果比 (円/QALY)
従来治療群		4,882,970	0.22709	(基準)
ドネペジル治療群	効果2年	4,590,858	0.31375	優位
	効果1年6ヶ月	4,617,426	0.30958	優位
	効果1年	4,699,742	0.29871	優位
	効果6ヶ月	4,897,024	0.27309	305,476



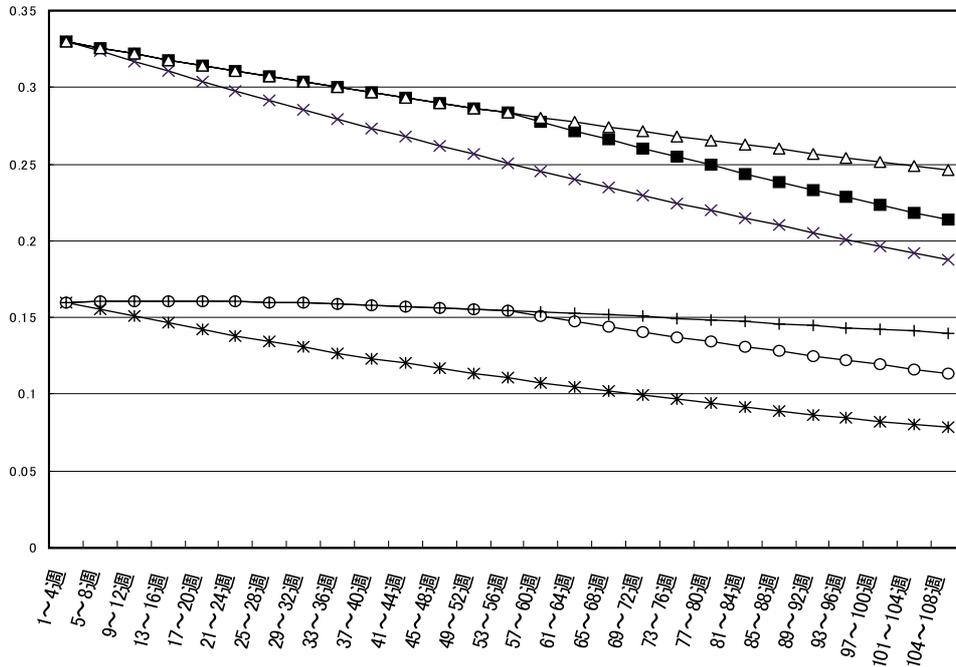
軽度痴呆患者への投与 —○— 従来治療群 —□— ドネペジル治療群 (効果1年) —△— ドネペジル治療群 (効果2年)
 中等度痴呆患者への投与 —×— 従来治療群 —●— ドネペジル治療群 (効果1年) —+— ドネペジル治療群 (効果2年)
 効果1年: ドネペジルの臨床試験で観察された効果が52週持続し、その後は従来治療群と同等の推移確率になると想定した場合
 効果2年: ドネペジルの臨床試験で観察された効果が108週持続すると想定した場合

図2 4週間ごとの期待費用

騰が社会問題化し医療費適正化が重要な政策課題とされる中で、効率的な医療の実践が必要とされてきた。こうした状況の中で、医療技術の経済評価が世界的に注目を集めている(池田, 1998)。特に、薬剤を対象とした分析は「薬剤経済学」(pharmacoeconomics)と呼ばれ、進展がめざま

しい(池田・池上, 1998)。実際、欧米の臨床雑誌においても、近年、薬剤経済学の論文が頻りに掲載されており、個々の患者に対する臨床判断や、診療ガイドラインの策定などにおいて、薬剤経済学は重要な情報源となっている。

また、先進諸国では、薬剤経済学の分析結果を



軽度痴呆患者への投与 × 従来治療群 — ドネペジル治療群 (効果1年) - - ドネペジル治療群 (効果2年)
 中等度痴呆患者への投与 * 従来治療群 - - ドネペジル治療群 (効果1年) + + ドネペジル治療群 (効果2年)

効果1年：ドネペジルの臨床試験で観察された効果が52週持続し、その後は従来治療群と同等の推移確率になると想定した場合
 効果2年：ドネペジルの臨床試験で観察された効果が108週持続すると想定した場合

図3 4週間ごとの期待効果値

表4 介護費用に関する感度分析の結果

軽度痴呆患者	費用 (円)	効果 (QALY)	増分費用/効果比 (円/QALY)
従来治療群	1,360,116	0.50597	(基準)
ドネペジル治療群	1,617,851	0.58439	3,286,544
中等度痴呆患者	費用 (円)	効果 (QALY)	増分費用/効果比 (円/QALY)
従来治療群	2,335,552	0.22709	(基準)
ドネペジル治療群	2,418,135	0.31375	952,940

行政当局が薬価の決定や保険償還の可否といった政策決定に利用する動きが見られる (Torrance *et al.*, 1996 ; Langley, 1995 ; Anis and Gagnon, 2000)。わが国における最近の薬価制度改革の議論の中でも、厚生省の「薬価基準制度の見直しに関する作業チーム」報告書 (平成 10年 10月) (厚生省, 1998), 日本医師会による薬価制度構造改

革の提案 (平成 11年 7月) (日本医師会, 1998), 中央社会保険医療協議会に対する日本製薬団体連合会の意見書 (平成 11年 8月) (薬事日報, 1999) 等で画期的新薬の価格設定に薬剤経済学を活用する案が示されており, さまざまな立場から薬剤経済学に関心が寄せられている。

抗痴呆薬ドネペジルは, 医療・介護費用に与え

る影響が大きいと考えられることから、欧米諸国で薬剤経済学的分析が相次いで報告されている。英国のStewartら（1998）は、簡易認知機能検査法であるMMSE（Mini-Mental State Examination）によりAD患者の重症度を4段階に分類し、米国における臨床第 相試験（A001 - 302試験）（Rogers *et al.*, 1998）の結果を用いて、ドネペジル一日10mg投与群、一日5 mg投与群、およびプラセボ投与群の費用対効果を分析している。効果指標は高度痴呆（MMSE < 10）に至るまでの年数とし、ドネペジルの初期の有効性は24週間（約6か月間）限りであると仮定し、5年間の時間地平で分析した場合、プラセボに比ベドネペジル一日5 mg投与群の増分費用/効果比は、軽度痴呆患者では7,048ポンド/年、中等度痴呆患者では1,210ポンド/年であった。

カナダのO'Brianら（1999）は、MMSEによりAD患者の重症度を5段階に分類し、A001 - 302試験の結果を用いて、ドネペジル一日5 mg投与群とプラセボ投与群の費用対効果を分析している。英国における分析と同様に効果指標は高度痴呆（MMSE < 10）に至るまでの年数とし、ドネペジルの初期の有効性は24週間（約6か月間）限りであると仮定し、5年間の時間地平で分析した場合、プラセボ投与群に比ベドネペジル一日5 mg投与群は優位（dominant）であった。ただし、上記の分析では患者の重症度分類にMMSEを用いており、効果指標も異なることから、われわれの結果と単純な比較はできない。

今回の分析と同様に効果指標にQALYを用いた分析も行われている。米国のNeumannら（1999）は、CDRによりAD患者の重症度を3段階に分類し、A001 - 302試験の結果を用いて、ドネペジル一日10mg投与群、一日5 mg投与群、およびプラセボ群の費用対効果を分析している。効果指標は質調整生存年（QALY）とし、2年間の時間地平で分析した場合、プラセボに比ベドネペジル一日5 mg投与群は軽度痴呆患者では優位

（dominant）、中等度痴呆患者では47,000ドル/q QALYであった。

Laupacisら（1992）は、新技術導入・適正利用に関する基準を提案している [表5]。これによれば今回の結果は、軽度痴呆患者に対しても中等度痴呆患者に対しても「導入・適正利用の確固たる根拠」と判断される。なお、Neumannら（1999）の結果では、軽度痴呆患者に対しては「導入・適正利用の確固たる根拠」とするが、中等度痴呆患者に対しては「導入・適正利用の中等度の根拠」となる。今回の結果とNeumannらの結果とが異なった理由として、米国のA001 - 302試験に比ベ日本の161試験の方が中等度痴呆軽度痴呆のリスク比が高かったこと、およびNeumannらは服薬中止の可能性（投薬開始6か月以降年率30%）を考慮していることなどが考えられる。

本分析における限界として、第一に、介護費用に関して介護保険の利用上限額を用いた点があげられる。現状では利用者の求める介護サービスを用意できるケアマネジャーの不足や1割の自己負担のため、在宅では給付限度額まで利用されていないことから（日本経済新聞、2000）、費用算出に際し介護保険の利用上限額を用いた場合には、費用を過大に推計している可能性がある。そこで今回は感度分析として東京都における介護サービス利用状況の調査結果を参考にしたが、本調査は介護保険導入直後に実施されているため、その後状況が変化している可能性もあり、さらなる調査が必要である。また、今回は家族介護のコストについては検討しなかったが、家族等によるインフォーマルケアの状況も患者の痴呆重症度により異なることが考えられるため、今後、インフォーマルケアのコスト算出についても明らかにすることが望ましいと考えられる。

第二に、ドネペジルの長期的な有効性に関するエビデンスが十分に得られていないため、ドネペジル投与群の病態推移モデルの設定が困難であっ

表5 新技術導入・適正利用に関する基準

1. 導入・適正利用の確固たる根拠 新技術が既存技術と同様以上の効果を有し、しかもより安価である。
2. 導入・適正利用の強い根拠 新技術が既存技術を上回る効果を有し、増分費用/効果は1 QALYあたり20,000ドル未満である 新技術は既存技術を下回る効果だが、増分費用/効果は1 QALYあたり100,000ドル超である。
3. 導入・適正利用の中等度の根拠 新技術が既存技術を上回る効果を有し、増分費用/効果は1 QALYあたり20,000ドル~100,000ドルである 新技術は既存技術を下回る効果だが、増分費用/効果は1 QALYあたり20,000ドル~100,000である。
4. 導入・適正利用の弱い根拠 新技術が既存技術を上回る効果を有し、増分費用/効果は1 QALYあたり100,000ドル超である 新技術は既存技術を下回る効果だが、増分費用/効果は1 QALYあたり20,000ドル未満である。
5. 拒否の確固たる根拠 新技術が既存技術を下回る効果を有し、しかもより高価である。

(Laupacis *et al.*, 1992)

た点である。プラセボ対照の長期投与試験は倫理上の問題があることから、国内外の臨床第 相試験では最長24週間の時点で投薬が打ち切られている。したがって、24週間以降の薬剤の効果については十分なデータが存在しない。今回は、ドネペジルの初期の効果が2年間持続するものとして基本分析を実施したが、今後、ドネペジルの長期的効果に関するデータが得られた際には、再検討を行う必要がある。

第三に、従来治療におけるAD患者の予後について、わが国では利用可能な疫学データが存在しなかったため、米国CERADのデータを用いた点である。

第四に、QOLスコアの測定をHUI： を用いて行った点である。HUI： はカナダで開発されたQOL調査票であり、QOLスコアへの換算表(scoring function)はカナダ住民の価値観が反映されている。今回の分析結果を臨床判断や政策決定に用いる際には、日本人の価値観と相違する可能性があることに留意しなければならない。

5. 結論

現状で入手可能なデータ (best available data) に基づく分析により、軽度・中等度AD患者に対するドネペジルの投与は、患者の健康結果が向上するとともに、医療・介護費用が節減されることが明らかとなった。但し、今後ドネペジルの長期的効果やわが国におけるAD患者の予後に関するデータが蓄積された際には、本分析結果の再評価を行うことが望ましいと考えられる。

謝辞

査読の先生方よりの確かつ有益なコメントをいただいたことを感謝致します。また、病態推移確率の算出に関しご指導いただいたハーバード大学公衆衛生大学院のSally Araki氏、図表作成等にご協力いただいた財団法人医療科学研究所の五十嵐裕子氏に深謝します。

参考文献

- Anis, A. H., and Y. Gagnon (2000) Using Economic Evaluations to Make Formulary Coverage Decisions: So Much for Guidelines," *Pharmacoeconomics*. 18: 55-62.
- Beck, J. R., and S. G. Pauker (1983) The Markov Process in Medical Prognosis," *Medical Decision Making*. 3: 419-458.
- Gold, M. R., J. E. Siegel, L. B. Russell, and M. C. Weinstein, eds (1996) *Cost-Effectiveness in Health and Medicine*. New York : Oxford University Press. (池上直己, 池田俊也, 土屋有紀監訳 (1999) 『医療の経済評価』医学書院)
- ISOQOL (2000) 7th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research", (October 29-31, 2000, Vancouver, Canada)
- Homma, A., M. Takeda, Y. Imai, F. Udaka, K. Hasegawa, M. Kameyama, T. Nishimura and E2000 Study Group (2000) Clinical Efficacy and Safety of Donepezil on Cognitive and Global Function in Patients with Alzheimer's Disease" *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 11: 299-313.
- Hughes, C. P., L. Berg, W. L. Danziger, L. A. Coben, and R. L. Martin (1982) A New Clinical Scale for the Staging of Dementia," *British Journal of Psychiatry*. 140: 566-572.
- ISOQOL (2000) 7th Annual Conference of the International Society for Quality of Life Research", (October 29-31, 2000, Vancouver, Canada)
- Langley, P. C. (1996) The November 1995 Revised Australian Guidelines for the Economic Evaluation of Pharmaceuticals," *Pharmacoeconomics*. 9: 341-352.
- Laupacis, A., D. Feeny, A. S. Detsky, P. X. Tugwell (1992) How Attractive does a New Technology Have to be to Warrant Adoption and Utilization? : Tentative Guidelines for Using Clinical and Economic Evaluations." *Canadian Medical Association Journal*. 146: 473-481.
- Morris, J. C., A. Heyman, R. C. Mohs, J. P. Hughe, G. van Belle, G. Fillenbaum, E. D. Mellits, and C. Clark (1989) The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): Part I. Clinical and Neuropsychological Assessment of Alzheimer's Disease," *Neurology*. 39: 1159-1165.
- Neumann, P. J., R. C. Hermann, K. M. Kuntz, S. S. Araki, S. B. Duff, J. Leon, P. A. Berenbaum, P. A. Goldman, L. W. Williams, and M. C. Weinstein (1999) Cost-effectiveness of Donepezil in the Treatment of Mild or Moderate Alzheimer's Disease," *Neurology*. 52: 1138-1145.
- O'Brien, B. J., R. Goeree, M. Hux, M. Iskedjian, G. Blackhouse, M. Gagnon, and S. Gauthier (1999) Economic Evaluation of Donepezil for the Treatment of Alzheimer's Disease in Canada," *Journal of American Geriatric Society*. 47: 570-578.
- Reisberg, B., S. H. Ferris, R. Anand, M. J. De Leon, M. K. Schneck, C. Buttinger, and J. Borenstein (1984) Functional Staging of the Alzheimer Type," *Annals New York Academy of Science*. 435: 481-483.
- Rogers, S. L., M. R. Farlow, R. S. Doody, R. Mohs, and L. T. Friedhoff (1998) A 24-week, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Donepezil in Patients with Alzheimer's Disease," *Neurology*. 50: 136-145.
- Stewart, A., R. Phillips, and G. Dempsey (1998) Pharmacotherapy for People with Alzheimer's Disease : A Markov-cycle Evaluation of Five Years' Therapy Using Donepezil," *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 13: 445-453.
- Torrance, G. W., D. Blaker, A. Detsky, W. Kennedy, F. Shubert, D. Menon, P. Tugwell, R. Konchak, E. Hubbard, and T. Firestone (1996) Canadian Guidelines for Economic Evaluation of Pharmaceuticals," *Pharmacoeconomics*. 9: 535-559.
- Torrance, G. W., W. Furlong, D. Feeny, and M. Boyle (1995) Multi-attribute Preference Functions : Health Utilities Index," *Pharmacoeconomics*. 7: 503-520
- 池上直己, 山内慶太, 川越雅弘, 高木安雄 (2000) 「介護保険における要介護度の分類方法に関する研究 : 「要介護度総合分類」による現行方式の検証」『病院管理』37: 35-43
- 池田俊也 (1998) 「医療技術の経済評価手法」『診断と治療』86: 1884-1890
- 池田俊也, 池上直己 (1998) 「わが国における薬剤経済学研究の現状と展望」『医療と社会』8 (1) : 1-9
- 一宮洋介 (1999) 「アルツハイマー病」『精神科治療学』14増刊号「痴呆の治療ガイドライン」: 75-82
- 今井幸充, 北村世都 (1999) 「アルツハイマー病の疫学」『臨床精神医学』28: 951-962

- 今井幸充, 北村世都 (2000) 「アルツハイマー病の疫学」 『CURRENT THERAPY』 18 (4) : 11-16
- 大塚俊男 (1994) 「老年期痴呆の疫学：最近の知見」 『老年期痴呆』 8 : 283-289
- 小野寺憲治, 山田清文, 鍋島俊隆 (2000) 「アルツハイマー病治療薬の開発動向と21世紀の痴呆の薬物療法」 『臨床と薬物治療』 19: 10-11
- 河野和彦 (2000) 「シンポジウム「アルツハイマー病」(診断)：新薬で重要性増す早期診断記憶低下以外の症状に注目」 『日経メディカル』 29 (7) : 105-109
- 厚生省 (1998) 「薬価基準制度の見直しに関する作業チーム報告書」平成10年10月23日
- 斎藤諭, 中野倫仁, 斎藤利和 (2000) 「痴呆の分類診断と病態生理」 『臨床と薬物治療』 19: 2-5
- 日本医師会 (1998) 「医療構造改革構想の具体化に向けて 中間報告」平成11年7月
- 日本経済新聞 (2000) 「介護保険の誤算 なぜ利用低迷？」平成12年8月13日朝刊
- 本間昭 (1999) 「老年期痴呆の疫学」 『老年精神医学雑誌』 10: 895-900
- 薬事日報 (1999) 「薬価制度に関する日薬連, 薬卸連の意見書」平成11年9月3日号
- (2000年8月28日受付, 2000年10月10日採用)

Economic Evaluation of Donepezil Treatment for Alzheimer's Disease in Japan

Shunya Ikeda*†, MD, MSc, DrMedSci

Yukari Yamada*, RN, MHSc

Naoki Ikegami*, MD, MA, DrMedSci

Abstract

To demonstrate the economic impact of donepezil treatment for patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease (AD) in Japanese clinical settings, we conducted a cost-effective analysis using the Markov model.

This analysis was made from the societal viewpoint, and the cost was estimated based on the fee schedule of the Japanese national health insurance and the entitled amount of the long-term care insurance. The results of the phase clinical trial of donepezil on AD in Japan were used to estimate the drug efficacy. However, the epidemiological data on the natural history in the U.S. was used because they were unavailable in Japan. Based on the quality of life survey, quality-adjusted life years (QALYs) were calculated as an effectiveness measure.

Under the base-case analysis with a 2-year time horizon, donepezil treatment for patients with mild-to-moderate AD was an economically dominant option compared to the conventional treatment ; i.e. improved health outcomes and decreased costs. Further study will be needed when the data on the long-term effects of donepezil and the natural history data of AD patients become available.

Keyword : Alzheimer's disease, Antidementia drug, Economic evaluation, Utility, Quality-adjusted life year

* Department of Health Policy and Management, Keio University School of Medicine

† Health Care Science Institute