

学位論文内容要旨

北里大学大学院 薬学研究科 臨床医学 (医薬開発学)

高田 俊介

【題目】

Improvement measures based on the actual operation of health technology assessment: focusing on the evaluation period and conformity with guidelines

(医療技術評価の運用実態とその改善に関する研究 ー評価期間と指針の遵守に着目してー)

【背景・目的】

本邦を含む先進国で医療費は増大傾向にあり、医療の持続可能性に対するリスクと捉えられている。このリスクに対して、限られた財源の中でより効率的な医療を提供する方策として、医薬品の経済的側面からの価値評価、即ち医療技術評価 (health technology assessment: HTA) が各国で導入された。英国の HTA 機関である National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) は、医薬品の費用対効果の評価等を通じて保険償還の可否に関する推奨を示す役割を担い、HTA の実績が豊富なことで知られる。

本邦では 2019 年より、一部の医薬品等を対象とした費用対効果評価制度の運用が開始された。本制度では、まず医薬品等の製造販売を担う企業が本邦の HTA 機関と協議の上で、対象の費用対効果を分析する。次いで、大学所属の研究者等からなる公的分析班が、その妥当性等を吟味する。両者の成果物を基に評価が定まり、医薬品等の価格が調整される。

本制度に対して幾つかの課題が指摘されている。1 つ目は評価のタイムラインに関する課題である。本邦の制度では企業及び公的分析班が分析等にあてられる期間は一律に定められている。しかし、医薬品等の性質に依存して、費用対効果の分析やその吟味等に時間を要する場合、タイムラインの遵守を意識するがあまり、両者の成果物の質への影響が懸念される。

2 つ目は分析ガイドライン (guideline: GL) の遵守に関する課題である。本邦の分析 GL では、分析対象となる集団の quality-of-life (QOL) 値は、国内で相当する集団に対して EQ-5D (EuroQoL 5 dimensions) の手法で測定した値を優先すると定められている。これを満たす選択肢として、評価対象の医薬品の臨床試験で測定された EQ-5D が挙げられる。しかし、企業が分析を実施する時点では、当該情報が十分には得られない状況が想定される。この場合、どのような情報を用いることが適切かは明らかでない。

本研究は、NICE での HTA (アプレイザル) に着目し、以下の問いへの回答を通じて、本邦の費用対効果評価制度に対する課題の克服に向けた示唆を得ることを目的とした。

問 1 : アプレイザル終了までの期間に影響を与える医薬品の性質は存在するか。

問 2 : 分析 GL の遵守は企業が提案する QOL 値への評価に偏りをもたらすか。

【方法】

研究 1 : アプレイザル終了までの期間に影響を与える医薬品の性質

2016 年 8 月から 2020 年 7 月までに終了した 116 の単一技術評価 (single technology appraisal: STA) を

分析対象とし、NICE 等のウェブサイトでの公開資料より情報を収集した。

医薬品の性質として、アプライザルの終了年、申請の種類（新規医薬品／適応拡大）、過去の同一の疾患領域でのアプライザルの数、希少疾病用医薬品（orphan medicinal product: OMP）または抗がん剤への該当、及び欧州医薬品庁による迅速審査品目への指定に関する情報を収集した。これらの医薬品の性質が、薬事承認（marketing authorization: MA）から NICE での最終ガイダンス（final appraisal determination document: FAD）発行までの期間（MA to FAD）に及ぼす影響を評価した。

また、MA to FAD への影響の背景を調べる目的で、これらの医薬品の性質がアプライザルのプロセス、即ち当該医薬品の承認申請の欧州医薬品庁による受理（validation: VAL）から費用効果分析の枠組み（final scope: FS）の最終化までの期間（VAL to FS）、及び FS の最終化から FAD 発行までの期間（FS to FAD）に与える影響を評価した（図 1）。

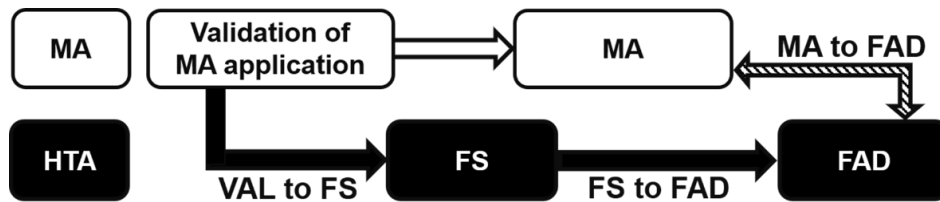


図 1 研究 1 で着目した 3 つの期間の関係

研究 2：企業が提案した QOL 値の情報源とアプライザル委員会の受入可否の関係

2011 年 1 月から 2020 年 12 月までに終了した 136 の抗がん薬の STA を分析対象とし、NICE のウェブサイトでの公開資料より情報を収集した。

企業が実施した費用効果分析より、主な臨床試験で行われた QOL 評価及び企業が提案した QOL 値（企業提案 QOL 値）の情報源を整理した。FAD より、NICE 内組織であるアプライザル委員会による企業提案 QOL 値の受入可否に関する情報を収集した。企業提案 QOL 値の分析 GL の遵守（主な臨床試験で測定した EQ-5D を QOL 値の情報源とすること）と当該委員会による受入可否との関連を評価した。

また、企業提案 QOL 値がアプライザル委員会に受け入れられなかった事例を抽出し、受入不可の理由を英国での医療実態との乖離、不適切なデータ処理、またはデータの信頼性への懸念のいずれかに分類した。そして、企業提案 QOL 値の分析 GL の遵守と受入不可の理由との関連を評価した。

【結果】

研究 1：アプライザル終了までの期間に影響を与える医薬品の性質

OMP のアプライザルでは、他のアプライザルと比較して MA to FAD が延長した。他の医薬品の性質は MA to FAD の延長または短縮との関連は認められなかった（表 1）。

適応拡大品目または抗がん剤のアプライザルでは、他のアプライザルと比較して、VAL to FS が短縮した。一方、抗がん剤または OMP のアプライザルでは、他のアプライザルと比較して、FS to FAD が延長した（表 1）。

FS to FAD に影響を与える要素の探索的評価において、アプライザルの対象となる医薬品の主な臨床試験が無作為化二重盲検比較試験でないこと、及び当該臨床試験と費用効果分析との比較対照が一致して

いないことが、FS to FAD の延長に関連する要素として同定された。OMP のアプレイザルでは、他のアプレイザルと比較して、これらの要素により多く該当した。

表 1 医薬品の性質とアプレイザルに関する 3 つの期間との関連

医薬品の性質 (n)		MA to FAD	VAL to FS [#]	FS to FAD
		重回帰分析における偏回帰係数 (95%信頼区間)、単位：月		
アプレイザルの 終了年	2016-18 年 (74)	参照	参照	参照
	2019-20 年 (42)	0.194 (-1.365, 1.753)	-0.850 (-3.402, 1.702)	1.202 (-0.489, 2.893)
申請の種類	新規医薬品 (69)	参照	参照	参照
	適応拡大 (47)	-0.572 (-2.150, 1.005)	-5.908* (-8.564, -3.252)	-0.049 (-1.759, 1.662)
過去の同一疾患領域に対する アプレイザル (1 件増加毎)		-0.015 (-0.077, 0.047)	-0.005 (-0.105, 0.095)	-0.033 (-0.100, 0.035)
抗がん剤	非該当 (44)	参照	参照	参照
	該当 (72)	0.302 (-1.453, 2.056)	-3.405* (-6.343, -0.467)	2.366* (0.464, 4.268)
希少疾病用 医薬品	非該当 (91)	参照	参照	参照
	該当 (25)	3.042* (1.100, 4.984)	-0.242 (-3.352, 2.868)	2.833* (0.727, 4.940)
迅速審査品目	非該当 (110)	参照	参照	参照
	該当 (6)	2.478 (-0.877, 5.833)	-4.019 (-9.390, 1.351)	-1.202 (-4.840, 2.436)

* 偏回帰係数は 0 であるという帰無仮説に基づく検定に対して p 値 < 0.05

承認申請が欧州医薬品庁に受理された年月の情報が一部で利用不可であったため n=109

研究 2：企業が提案した QOL 値の情報源とアプレイザル委員会の受入可否の関係

主な臨床試験で EQ-5D を測定したアプレイザルは、2011 年から 2020 年の期間で漸増した。企業提案 QOL 値の情報源が EQ-5D であるアプレイザルは、当該期間でがん増悪前後の状態と共に漸増した。

企業提案 QOL 値が分析 GL を遵守していたか否かで、アプレイザル委員会による企業提案 QOL 値の受入可否に偏りはなかった (表 2)。一方、同委員会が当該 QOL 値を受入不可とした理由は、企業が分析 GL を遵守していたか否かで異なっていた。

企業提案 QOL 値が分析 GL を遵守していたアプレイザルで、当該 QOL 値がアプレイザル委員会に受け入れられた要因の探索的評価において、費用効果分析実施時における主な臨床試験での被験者の追跡期間が長いこと、及び当該臨床試験での EQ-5D の測定頻度が多いことが当該委員会による受入と関連する要因として同定された。

表 2 企業が提案した QOL 値に対するアプレイザル委員会の判断

企業による QOL 値に関する分析 GL の遵守		合計 n (%)	アプレイザル委員会の判断 n (%)		p 値*
			受入可	受入不可	
がん増悪前	遵守	87 (100)	58 (67)	29 (33)	0.458
	不遵守	49 (100)	29 (59)	20 (41)	
がん増悪後	遵守	62 (100)	35 (56)	27 (44)	1.000
	不遵守	74 (100)	42 (57)	32 (43)	

*分析 GL の遵守は委員会の判断に偏りをもたらさないという帰無仮説に基づくフィッシャーの正確検定の結果

【考察・結論】

研究 1 では、OMP（希少疾病用医薬品）のアプレイザルで MA to FAD（薬事承認から NICE での最終ガイドンス発行までの期間）が延長し、その背景には当該アプレイザルでの FS to FAD（費用効果分析の枠組み最終化から NICE での最終ガイドンス発行までの期間）の延長があると考えられた。一方、抗がん剤のアプレイザルでは OMP と同様に FS to FAD が延長したが、同時に VAL to FS（欧州医薬品庁による申請受理から費用効果分析の枠組み最終化までの期間）が短縮したため MA to FAD は延長しなかったと考えられた。NICE では抗がん剤の薬事承認後の速やかな保険償還を行うために、当該アプレイザルでの分析枠組みの確定等をより早期に行う制度がある。これが抗がん剤のアプレイザルでの VAL to FS の短縮に反映されたと考えられた。

本邦と英国では HTA の目的は異なるが、企業が実施した分析を HTA 機関等が吟味及び議論する過程は同様に存在する。故に、本邦の費用対効果評価制度においても、OMP を対象とした場合には、これらにより多くの時間を要する可能性がある。既定のタイムラインの中で十分な議論を行うためには、NICE での抗がん剤のアプレイザルにあるような仕組みが必要と考えられた。

研究 2 では、企業提案 QOL 値が分析 GL を遵守していたか否かで、アプレイザル委員会による当該 QOL 値の受入可否に偏りはなかった。その背景には、分析 GL 遵守例の 30%以上で当該 QOL 値が受入不可と判断されたこと、一方、不遵守例の多くで、企業が過去のアプレイザルでの事例を引用したことがあると考えられた。企業提案 QOL 値が当該委員会に受入不可と判断された主な理由は、分析 GL 遵守例では英国での医療実態との乖離または不適切なデータ処理であり、不遵守例とは異なった。分析 GL を遵守することで新たな問題が生じることが示唆された。

本邦の費用対効果評価制度では、QOL 値に関して NICE と同様の GL が定められている。故に、今後の評価で企業提案 QOL 値の妥当性が議論の対象となる可能性がある。企業が本制度での活用を意図して臨床試験で EQ-5D を測定する場合には、得られるデータの量や質を予め想定し、それが最終的な意思決定に資するか否かを試験の計画段階から議論する必要があると考えられた。

本邦の費用対効果評価制度に関する課題を克服するための方策として、企業に対して、承認申請の根拠となる主な臨床試験の計画作成に、その結果の一部を費用対効果評価制度で活用する観点から、医療経済の専門家を参画させること等を提案する。また、HTA 機関を含む行政機関に対して、医薬品の開発段階から医療技術評価を見据えた企業との議論の場を設けること等を提案する。

本研究で注目した、本邦での費用対効果評価制度に関する課題は互いに異なるものである。しかし、これらの克服に向けた方向性は同様であり、費用対効果評価を将来的に実施することを見据えて、医薬品の開発段階から企業と行政機関が連携し、準備に着手することにある。評価実施の有無は当該医薬品の薬価算定時まで明らかではないが、適時的確に意思決定を行うためには、前段階からの戦略的な準備が求められる。

以上