

SERIES ● インフォーミング・ジャッジメント  
(6カ国におけるヘルスポリシーと研究のケーススタディ)

## V. NICE と NHS によるリレンザの保険給付



### The National Institute for Clinical Excellence and Coverage of Relenza by the NHS

Andrew Dillon<sup>1)</sup> Trevor G. Gibbs<sup>2)</sup> Tim Riley<sup>3)</sup> Trevor A. Sheldon<sup>4)</sup>

訳

熊谷 雄治

北里大学東病院 治験管理センター

#### エグゼクティブ・サマリー (Executive Summary)

国立クリニカルエクセレンス研究所 (National Institute for Clinical Excellence, 以下NICE) は、患者にとって最良で、しかも費用対効果的である治療法について医師に助言し、最善の医療を確立することを目的

として、1999年4月に英国政府により設立された。NICEは30人の専任スタッフと、初年度は約1千万ポンド(1,430万ドル)の予算を有しており、年間30~50のテクノロジーを評価する計画である。

- 1) Andrew Dillon: 1997年7月 NICE の初代 chief executive。前職は学部生教育病院 St.Georges Health Care のチーフエグゼクティブであった。NHS の種々の管理ポスト、王立ロンドン、王立自由病院を歴任、マンチェスター大学 1975 年卒、地理学学士。
- 2) Trevor Gibbs: グラクソウエルカム社国際メディカルオペレーション部長として全世界の臨床薬理、医学データ学、ファーマコビジネス、ヘルスアウトカムを担当。エドワード・ジェンナーワクチン研究所および NICE 評価委員会のメンバー。1995年に現職。1981年ウエルカムに肺/麻酔部門の senior physician として入社。1992年国際臨床研究部長。1975年に King's 医科大学にて医師免許取得。
- 3) Tim Riley: 北トラッフォード・プライマリケア NHS トラスト chief executive。前保健省公衆衛生およびサービス戦略担当の責任者で、NICE 設立チームを率いた。1991年保健省に入省し、NICE R&D プログラム、HTA を作成した。これ以前は UK・アフリカの医学研究委員会 HIV/AIDS 臨床研究/疫学プログラム責任者。1987年 MRC 実験・分子生物学研究所およびケンブリッジ大学キングスカレッジより分子生物学博士号授与。
- 4) Trevor Sheldon: UK ヨーク大学ヘルススタディ講座教授兼部長、講座にレビューおよび配布の NHS センターを設置。医学、経済学、統計学を専攻。イギリス規制当局の資源分配プログラムのための新しい基準を作成した。また、ヘルスケア領域のデモンstrationにエビデンスを用いることを積極的に推進しており、Effective Health Care Bulletin の編集、癌治療のガイドの作成に携わっている。サービス実施および R&D プログラム委員会の副委員長。

政府はNICEにより、全患者が最新の治療を平等に受けられる体制が確立されることを望んでおり、一般に“郵便番号による配給の違い”と批判されている地域ごとの医療格差の現状を改善するためにNICEは設立された。国民保健サービス(The National Health Service: NHS)が、包括的で良質のサービスをすべての人に無料で提供することは不可能である。配給(rationing)は避けられないことであるが、政府はこれを避けられないと認めること、および意味をもった配給をすることに困難を感じてきた。

このケーススタディーでは、NICEがどのように機能しているのか、および研究者とポリシーメーカーが政策立案の際に用いる研究エビデンスを増やすことについて、NICEがどの程度寄与したかを検討する。この検討では、特に新しい抗インフルエンザ薬として注目されているザナミビル(リレンザ)について、NICEが最初に行った評価に焦点を当てる。

1999年10月、NICEは、ザナミビルがインフルエンザ症状以外は健常である人に対して中等度の効果しか得られなかった、という臨床試験から得られたエビデンスにもとづき、NHSに対しザナミビルの使用を反対する決定を行った。高リスク患者に対するザナミビルの効果については明確なエビデンスが得られないことから、NICEは一般開業医(general practitioner: GP)に対し、1999～2000年のインフルエンザの時期にザナミビルを処方しないように勧告した。この決定は、その後2000年11月に高リスクグループに関するいくつかの新しいエビデンスにもとづいて変更された。

NICEによるこれら最初の決定は、方針決定の基準、費用、NICEの決定や保健長官(secretary of state)の決定が臨床医をどれだけ拘束(bind)するかについて、重要な問題を提起した。

それ以来、NICEは薬剤、医療器具やその他のヘルステクノロジーについて勧告(recommendation)を行ってきた。これらは、契約を結んだ学者によりレビューされ、その内容は研究者、医師、政策立案者(ポリシーメーカー)、一般の代表者から構成されるNICE委員会が評価(appraisal)を作成する際の資料になる。このピアレビューと協議(cosultation)の後、最終評価(final appraisal)が作成され、それにもとづき、薬の保険給付と適応症に関してNHSへの勧告がなさ

れる。

このケーススタディーではNICEが英国内外に与える影響の潜在的な大きさを述べる。この結果、関係者に何が求められているのかを示すために、NICEは“ゲームのルール(rule of the game)”を明確にすることに力を注ぐこととなった。レビューと評価のプロセスには、高度に科学的な厳密性が必要であり、その過程においてユーザーも含めた利害関係者とのピアレビューと協議も行うべきである。

医薬品業界は、通常の第Ⅰ相試験ではNICEの要求を満たさず、経済性に関する情報とそれを扱う方法論について理解が必要であるとの認識に至った。また、経済的に実現可能(affordability)であることがNICEの方針決定の要因になることは明白であった。

患者団体が組織されている疾患における治療ガイドラインの場合、NICEによる薬剤選択のガイダンスは受け入れられることが難しいであろう。明確なエビデンスが存在する場合、それにもとづいてNICEが周囲から支持されない不人気な勧告を作成できるか、あるいは作成する意志はあるかは明らかではない。これはNICEの信頼性と、研究者との協力関係に影響を与えることになる。

NICEの設立により、NHS Research and Development(R&D)プログラム、とくにヘルステクノロジー評価プログラムは医療の実践へ影響を与えることのできる手段を手にした。この意味でNICEは規制手段としてのみでなく、知識とその運用の手段であるということができる。

#### 障害要因 (Barriers)

- ・異なる目的: 研究者は、知識と学問的な評価を得ることを目的としている。ポリシーメーカーは情報提供や、決定が正当化されることを目的としている。したがって、アカデミックにみても有用な成果が得られなければ、ヘルステクノロジー評価を行う研究者を集めることは困難となる。
- ・疑問の違いとリサーチエビデンスの利用方法: ポリシーメーカーは比較的特定の疑問をもち、そして主に活動の影響(implicaton)について関心をもつ一方、研究者は、エビデンスが何であるかに関心をもっている。研究エビデンスは、それだけ

で十分となることはまれである。ポリシーは、価値、情報、政策方針によって変動する不確実な状況下での判断を必要とする。研究者は、研究そのものに従事しており、データから何かを外挿することには積極的ではなく、確実性、エビデンスについてより厳密である。

- ・異なるタイムフレーム: 英国のポリシーメーカーは、非常に短いタイムフレームで仕事を行うようになってきているが、研究者はもっと長いタイムフレームで仕事をするを好む。研究者はテクノロジー評価を行うのに望まれている時間的なペース、それによって起こる誤りの可能性、低水準のエビデンスにもとづく決定の質などについて懸念を有している。またこれらに関連する問題として、NICEの代表であるNHS Health Technology Assessment Programから委託された大量の評価作業を正確に、かつ迅速に行うこと、およびNICEへ提出する各症例データを企業のために作成するにあたって必要な研究能力の不足があげられる。
- ・公開性(*publicity*) vs 機密性(*confidentiality*): 研究者は新しいアイデアをお互いに共有することを好むが、ポリシーにおいて研究は機密であり、容易に公表されてはならない。NICEでは、検討を行う者が企業の科学者と直接連絡を取ることを制限しており、これは研究の質を低下させる要因となりうる。

#### 推進要因 (Facilitators)

- ・疑問に答えるために研究を使うことに対する共通の関心: NICEの設立により、研究者はポリシーに直接影響を与える機会や、研究を実践する機会を得た。自分の研究アイデアが影響を与えている、と

いう事実が大きな励みとなっている研究者もいる。英国では、National Service Frameworks という国家的戦略の一要素であるNICEと、NHS R&D Programとの連携が、研究者とポリシーメーカーとの間の協力関係という、独自の組織構造を打ち出した。しかし、自分の仕事が“正しい方法”で用いられないかもしれない、という不信感は協力に対する意欲を低下させかねない。

- ・資源: ポリシーにかかわる研究は、研究者達に対して、比較的保護された重要な収入源となった。また、研究の潜在的価値と影響力は大臣や他に対してアピールするために役立っている。
- ・参加のための明確なルール: 協力関係はあらかじめ明確に合議されたフレームにより向上した。

#### 学んだレッスン (Lessons Learned)

- ・NICEに対しては、医薬品製造業界や、医療技術業界から疑問の声が挙がっている。この原因の1つには、未知のものに対する恐れもあったが、これらはNICEが決定内容を明確にしていく過程で減少していくものと考えられる。
- ・すべての関係者が基本的なルールを知るためには、明確で透明な意思決定のプロセスが必要不可欠である。
- ・すべての関係者がコミュニケーションをとることは、常に必要である。
- ・プロセスが立証される過程において、アイデアの機密を保つことは、ほぼ不可能であることがわかり、現在は放棄された。
- ・NICEの評価の影響は、(少なくとも医薬品業界においては)国内外で多大であろう。

## 序 論 (Introduction)

### 英国のヘルスケアシステム (The UK Health Care System)

英国は、中央政府の権限を、独自の議会をもつウェールズ、北アイルランド、スコットランドに、程

度に差はあるが、それぞれ権限を譲渡した議院制民主主義国家である。

国民保健サービス(National Health Service: NHS)は、労働党(中央よりやや左より)政府により1948年に設立された。その後、NHSは国民へのヘルスケア

アサービスの財政提供部門となり、いくつかの例外を除き一般治療を無料で提供してきた。英国の財源は主に一般税収と国家の保険負担金である。残りの部分は、歯科、眼科サービス利用者がNHSに対して支払う自己一部負担金、処方箋のような品目に対する定額請求 (flatrate charge) である (しかし利用者の多くは、処方箋に対する定額請求の免除が認められている)。

一般的なヘルスケアは税収に依存していることが好ましいという点に関しては、政治的にも意見は一致しているが、サービスをどのように組み立てるのか、および民間保険による給付について対立する意見がある (基本的には左よりの政党と右よりの政党間の対立)。英国において民間保険の占める割合は小さく、人口の約11%が民間保険を購入あるいは何らかの形で利用している程度である。民間保険の支出は、英国の全ヘルスケア支出の約15%を占めており、2次治療の際に、主に緊急時に行われる治療に利用されている。

1998年～1999年にかけて、370億ポンド以上の予算を保有した保健省 (The Department of Health: DoH) は、公衆衛生と安全を含む、全ヘルスケアサービスと個人への社会サービスに関するポリシー全般を担当している。1999年7月以降のヘルスケアサービスや予算決定については国民投票の結果、ウェールズ議会とスコットランド議会に権限が委譲された。

NHSは利用者の要求と期待に応えるために、すみやかな進歩の必要があるという点について全政党が合意している。現在の政府 (労働党) は、“ヘルスサービスは近代的で、かつ頼りがいがなくてはならない”と指摘している。また、現状はどちらかという患者ではなくスタッフのニーズにあわせて組織されており、患者/提供者関係を迅速に再構築すべきであるとした。2000年には、NHSに対する支出の割合を今後5年間で国内総生産の6.5%から8%に引き上げるという重要なプログラムを今後3年間のうちに開始すると発表がなされた。

英国でのプライマリーケアは、NHSと契約を結んだ一般開業医 (GP) が行っている。彼らの収入は、主に登録患者の数をもとにした人頭割料金 (capitation) である。95%以上の住民が個人もしくはグループで開業しているGPに登録されている。GPの収入には、

そのほか基礎診療手当、ワクチンやスクリーニングおよび処置ごとに治療請求されるものなども含まれる。

病院での治療は、NHS基金により提供されている。医師を含むスタッフの収入は月給制である。病院の予算は、必要に応じて中央ヘルスサービス (Central Health Service) の資金が割り当てられている、Health Authorities や Primary Care Groups, Primary Care Trusts から支払われている。すべてのヘルスケアは処方箋料を除き無料である。

英国における医師の治療方針は、伝統的に政府や地方自治体にもコントロールされていない。その代わり強力な臨床上的オートノミー (裁量, autonomy) が伝統的に存在している。これは、この2,3年で徐々に変化しているが、NICEが診療 (clinical practice) と国全体へのヘルステクノロジーの普及を調整しようとする初めての試みである。

#### 財政と費用の問題

#### (Financing and Cost Issues)

他のヘルスケアシステムと同様に、NHSは新しいヘルステクノロジー、特に高額な薬剤が開発されてきたことにより、必要な資金の増大に直面している<sup>1)</sup>。NHSで処方される薬剤に対して、病院で処方を受けるか、または患者が1つないし複数の免除を適用 (たとえば、雇用状態、年齢、特定の病状、特定の社会保障など) されない限り、患者は処方箋1枚につき約6ポンドの定額負担金を薬局で直接支払う。大多数の患者はこれらの免除により自己負担をする必要がない。NHSは毎年、薬剤に予算の12%以上を費やしている。ヨーロッパの水準では、これは高い数字ではないが、近年上昇を続けており、ポリシーメーカーの関心の種となっている。NHSの会計上の危機感により、政府によって上昇幅が設定されている。予算要求額の増大と財源の確保の必要性が生じている。

英国における処方薬の価格は薬剤価格調節計画 (Pharmaceutical Price Regulation Scheme: PPRS) により影響されている。PPRSはイギリス保健省と、イギリス製薬協の合意にもとづくものであり、これによりNHSへ販売する際の利益率 (研究開発費用の約17~21%) が決められている。プログラムの目的は、

NHSに対して安全で効果のある薬剤を適切な価格で確実に提供すること、英国に強力な医薬品業界を築くこと、および効率的で競争力のある薬剤開発と、世界への薬剤供給を促すことなどである。プログラムは、経済的にも科学的にも研究開発の基盤としても重要な英国の医薬品業界の維持に成功しているが、プログラムの目的は他のヘルスケアポリシーの目的と時に対立することもある。

特に、NHSの支出を管理しようとする保健省(DoH)と研究開発のために業界に対して助成金を支払うプログラムとの間に対立が生じている。英国における薬価は他の国々に比べて高額である。もし、ジェネリック薬の使用の促進や、処方箋のためのデータ提供、GPの処方に関するその他の政策などのような費用削減政策が利益を減少させることになるなら、価格を規制するプログラムは企業が薬剤の価格を上げることを認めるであろう。結局、処方と費用対効果をリンクさせる試みは行われず、費用対効果のある薬品とそうでないものが同等に使用されている状況である<sup>2)</sup>。

薬剤支出が増加したことから、オーストラリアや

カナダの一部で行われているように、NHSは新薬や他のヘルステクノロジーに対して支払いを同意する前に費用対効果がある製品である、という証明をすべきだという声があがった<sup>3)</sup>。これは、薬剤が認可されるための段階としてフェーズI試験、フェーズII試験、フェーズIII試験に加え、ヘルステクノロジーが認可を受けるために必要な、いわゆる「第4番目のハードル」(fourth hurdle)となった。

「このような体系の下で、製品が代価に値する価値(value for money)をもつか否かを判定するために、増分費用対効果(incremental cost effectiveness)の評価は必要不可欠となるだろう。英国において、このような段階を定め、実行するためには償還される薬物をポジティブリストにより、制限する必要がある。現在、英国では除外の決定が行われない限り、承認(license)された薬剤は公に処方を受けることが可能である(ネガティブリスト)。これは国家が定める薬物治療の優先順位付けを容易にすることに加え、新薬への(差別的)アクセス(differential access)の問題を減少させることにつながる」<sup>2)</sup>。

## 国立クリニカルエクセレンス研究所 (NICE) (National Institute for Clinical Excellence (NICE))

### ポリシーの論拠 (Rationale for the Policy)

NICEを設立するためのポリシーは、3つの圧力から生じたものである。すなわち、費用に対する圧力増加、過去においてヘルスケアの提供決定が不平等であったこと、治療の質が向上することに対する期待である。さらに国内的にはNHS R&Dプログラムによって、国際的にはヘルステクノロジーの評価によってもたらされたエビデンスをさらに有効利用すべきだという圧力もあった。これらの詳細は、次章にて述べる。

ポリシーの面からみて第1の要因、おそらく最も重要な要因は、前述のように特に薬剤など新しく、そしておそらくは高価な(価格、量的にも)ヘルステクノロジーによってもたらされる費用による(継続的な)圧力であった。

第2の要因は、どのように新薬に対し給付されるかについて、「配給(rationing)の決定に関し不満が生じていることである。そのような意思決定は地域のHealth Authoritiesに委託されているが、患者の新薬へのアクセスには地域格差が生じ、NHSの大原則である平等性(equity)に反することとなった。これは「郵便番号による配給の違い(postcode rationing)」と呼ばれている。中央政府で決定が行われる場合には、その決定プロセスの場当たり的な部分や不透明性に不安があった。これらの問題は多発性硬化症の治療に対するインターフェロンと勃起不全に対するバイアグラの使用に関するケーススタディーで別に述べる(ケーススタディー1, 2参照)。

第3の要因は、NHSが治療の質を向上させることにいっそう力を注ぐ必要があることから生じた。政府は、NHSによる治療の向上を政府の方針の最優

#### ケーススタディ1．郵便番号による配給の違い( Postcode Rationing )

英国では、インターフェロンベータ1b( インターフェロン )は再発寛解型多発性硬化症( relapsing-remitting multiple sclerosis: MS )の患者のために1995年12月に認可された。NHS執行部( The NHS Executive )は、処方に関する特定のガイダンスを発行する初めての薬剤として1995年に インターフェロンを選定し、神経内科医によって適切であると判断された場合にのみ、治療が行われるべきであると勧告した。ガイダンスの目的は処方に関する方針を決定することではなく、医療関係者に意思決定のプロセスについてより多くの情報を提供するためであったため、このガイダンスに関する解釈は関係者の間で大きく異なっていた。

このガイドラインの結果として、MS患者が インターフェロン治療費用の給付を地域当局に不公平( unfairly )に拒否されたとし( 神経内科医はその適切性を評価している )、最高裁判所で争われることになった。裁判官は裁判の中で「全面的に禁止( blanket ban )することは、治療によって最大限の利益を得られる患者に対し薬剤を提供するという国家のポリシーに反する」とした<sup>6)</sup>。それにもかかわらず、インターフェロンは郵便番号による配給の違いの典型例であり、要求は証明されておらず、費用対効果のよい治療ではないとして、ある地域当局は給付を拒否した。

インターフェロンの使用に関する最初のガイダンスでは、費用対効果に関する情報( 当時、情報は限られていた )の必要性を考慮していなかった。治療は高額であり、1人の患者につき年間約1万ポンドである。1995年の時点で、英国の約8万5千人のMS患者のうち、もしも45%が再発寛解型MSであり、インターフェロンの治療を受けるとすると、コストは約3億8千万ポンド、いかにすれば薬剤予算の10%を占めることになる。しかし、インターフェロンの需要に関する状況は複雑であり、医療関係当局者に臨床試験以外での処方を拒んでいるところもある。

結果として、インターフェロンは、評価の対象としてNICEに提出された。当初の勧告ではNHSによってカバーされるべきではないとしたが、異議申し立てを受け、さらに研究が進められ現時点では決定は延期されている。

#### ケーススタディ2．中央政府による配給への不十分なアプローチ( Poor Approach to Central Rationing )

バイアグラ( シルデナフィル )は、勃起不全のために欧州医薬評価局( European Medicines Evaluation Agency: GMEA )によって1998年9月にヨーロッパで認可された。発売に対する高い関心、乱用や要するコストへの懸念の中で、DoHは最終的なガイダンスが準備されるまでバイアグラを処方しないよう英国の医師らに伝えた。これはDoHのStanding Medical Advisory Committeeによって決定された。多数の人々に利益をもたらすことから医薬品としては承認されたもののNHSにより、コストを主たる理由に給付が認められなかった初めてのケースであった。これに対する批判は、バイアグラの処方者や使用を希望する者からのみではなく、配給の原則には全体として支持的であるが、閉じたドアの向こうであいまいな基準で決定するようなことに懸念を抱く人達からでもあった。

その後( 1999年6月 )に、最高裁判所は、NHSの給付に対する拒否は「医師らの臨床的な判断( clinical judgment )にもとづく義務遂行を妨げる」ため、英国の法律に反するとした。またヨーロッパ法( European law )においても、EU参加国で使用されている薬剤を各国がブラックリストに掲載する決定にあたっては、「客観的で検証可能な基準にもとづいて」その理由を述べなければならないとする、いわゆる医薬品の透明性に関するEU指令に反するとされた。

その後1999年1月に発表されたガイドラインの試案は、1つまたはそれ以上の狭い範囲での適応症に限定にして患者に処方することを認めた。これは明らかな配給を指向するものであった。しかし、ガイダンスは明確な論理に欠けるとして厳しく批判された。たとえば、勃起障害の異なる原因疾患の鑑別は明らかに恣意的であった( たとえば、前立腺切除が原因とされる際には処方されることがあるが、動脈疾患が原因と考えられる場合には処方されないことがあった )。1999年5月、長期間にわたる審議の後、適応症の範囲をわずかに広めた最終的なガイドラインが発表された。

バイアグラの問題は、配給がいまや公の課題であるという、大きな変革をもたらしたが、その問題に対する不十分な対処は、1999年4月に設立されるNICEに大きな影響を与えることになった。

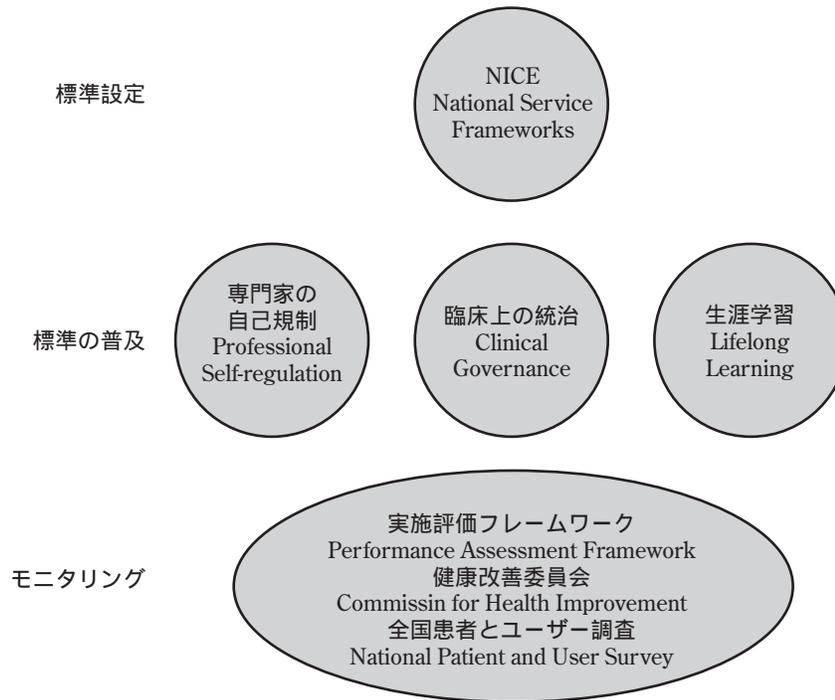


図1 ヘルスケアの質のためのフレームワーク

先事項とするとしている。この政策はプリストルでの小児心臓手術事件をはじめとする一連の医療上の不祥事により、強化促進されることになった<sup>4)</sup>。

この方針は、「一等席のサービス: 質と新NHS (A First Class Service: Quality and the New NHS)<sup>5)</sup>」に示されており、個別だが関連しあった項から構成されている。

その内容は

- ・患者と一般市民の参加(調査を含む)
- ・NICE
- ・国家サービスのフレームワーク
- ・臨床統治( clinical governance )
- ・継続教育と生涯学習
- ・専門家による自己規制( professional self-regulation )
- ・健康改善委員会( Commission for Health Improvement )
- ・実施評価フレームワーク( Performance Assessment Framework, 高度な運用指標と臨床上の評価指標)

これらは、つぎの3つの独立した、しかし関連しあう機能を達成するための一連のメカニズムであるとみなすことができる。すなわち基準の設定、その基準の普及と実施、およびその実施と質の効果をモニターすることである( 図1参照)。これらの機能は

外部の活動( 標準設定と外部評価など。ヘルスケア組織に要求される )と、より地域管理される内部活動( 地域組織や個々の臨床家のいずれかのレベルで品質の文化を作ることとを目的とする )とを組み合わせられて実行されている。臨床統治( clinical governance )のような品質向上を志向するものは、これまで英国では行われてこなかった新しい試みである。このような質向上に関する一連の介入は、おそらく世界で唯一のものである。

品質向上に関する戦略の鍵となるのは、「臨床統治」のシステムにより、提供者側がそれに達しようとする明確な基準の作成を政府が NHS に対し望んでいることにある。専門家の自己規制はまだ存在しているが、質の劣る医療に対し、より効果的に対応するようにという圧力下であり、NHSの組織は定期的に査察をされることになっている。1999年4月に設立されたNICEは、最善の医療について医療専門家と患者へのガイダンスとして、臨床的なエビデンスと費用対効果に関するエビデンスを用いている。NICEの重要な作業の1つに、新薬やその他の医療技術に対する迅速な評価がある。新製品はNHSの償還を承認されることも、却下されることもあり、また「継続研究が必要( continuing research )という保留

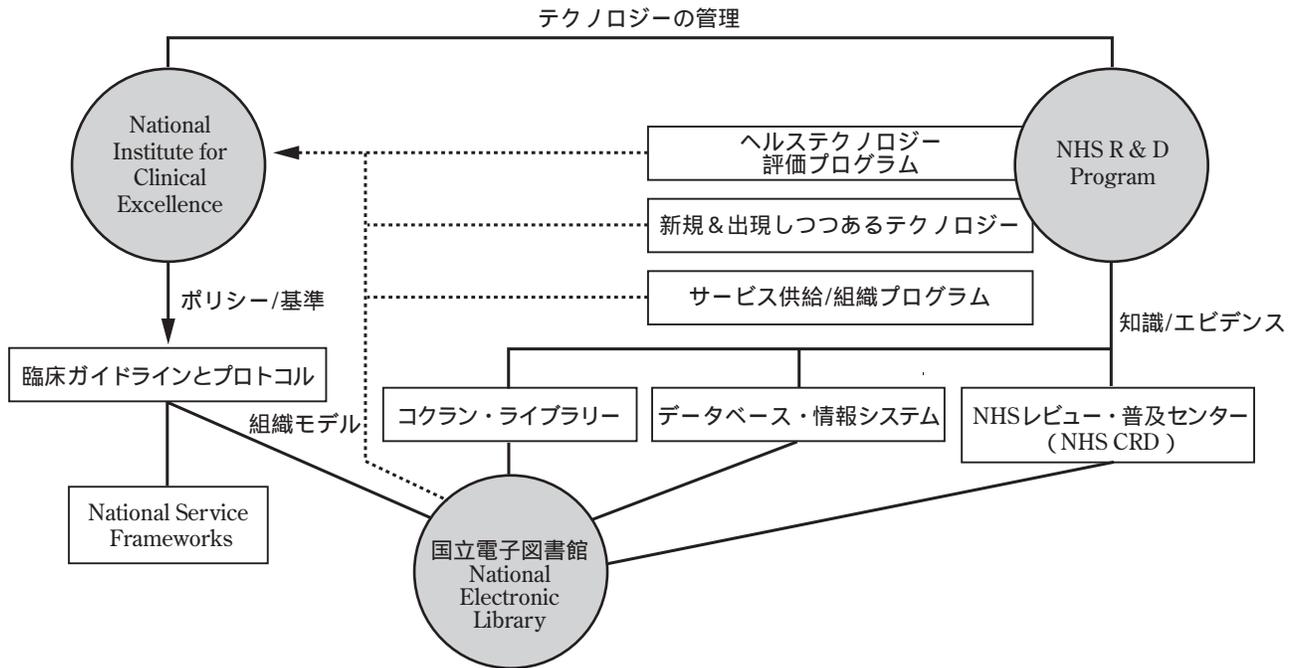


図2 NHS R&D プログラムとNICEの関係

の状態となることもある。

知識ベースのヘルスサービス - 研究者との共同作業の確立と強化

**(A Knowledge-Based Health Service-Building on and Extending Collaboration with Researchers)**

NICE が設立されたもう一つの理由、もしくは少なくともその設立の促進要因となったのは、前述のように NHS R&D プログラムの存在と影響である。意思決定を支援するために、質の高い研究を基にしたエビデンスを得ることが、近年ではNHSの重要な役割となっている。1988年の House of Lord Select Committee on Science and Technologyの報告に続き、1999年 DoHはNHSの研究と開発に関する戦略を発表した。その目的は研究成果と科学の進歩に関する健全な情報にもとづいて、臨床的、管理的、かつ政策的な決定を行うことのできる、知識にもとづいたヘルスサービスを支えることである。したがって、NHS R&D プログラムは、ヘルスサービスの必要性に焦点を当てている。

NHS の R&D 戦略の重要なものとして医療技術評価 (Health Technology Assessment: HTA) プログラムがある。その目的はヘルスケアを使用し、管理し、

供給する NHS 要員に対し、医療技術に関する費用、効果、そのさらに広い影響に関する高い品質の研究成果の利用を確保することである。毎年、HTA プログラムとその委員会は、NHSとそのユーザーによる提案の中からどの研究を優先させるかを決定する。その中のテーマから生じる疑問点に答える研究計画を公募し研究を委託する。リサーチの結果は、HTA モノグラフシリーズとして公表されている。( <http://www.ncchta.org/htapubs.htm> )

HTA プログラムの存在と NHS R&D プログラムの力と文化は、NICEの構成、運用方針とくに医療技術に関する情報をとりまとめる手法について重要な役割を果たした。NICEはHTAプログラムに評価作業を委託しており、それらは NICE 評価委員会 (Appraisal Committee、臨床的有効性と、費用対効果のエビデンスのレビューに責任を有している)により活用されている。言い換えると、HTAプログラムは何よりも、NHSに助言するためにNICEが必要とするエビデンス、知識、方法が入手できる手段を確保しなければならない。評価委員会 (Appraisal Committee)の仕事をサポートする他のエビデンスは、NICEにより、医薬品業界、保健専門家、その他の関心ある団体から得られるものである。

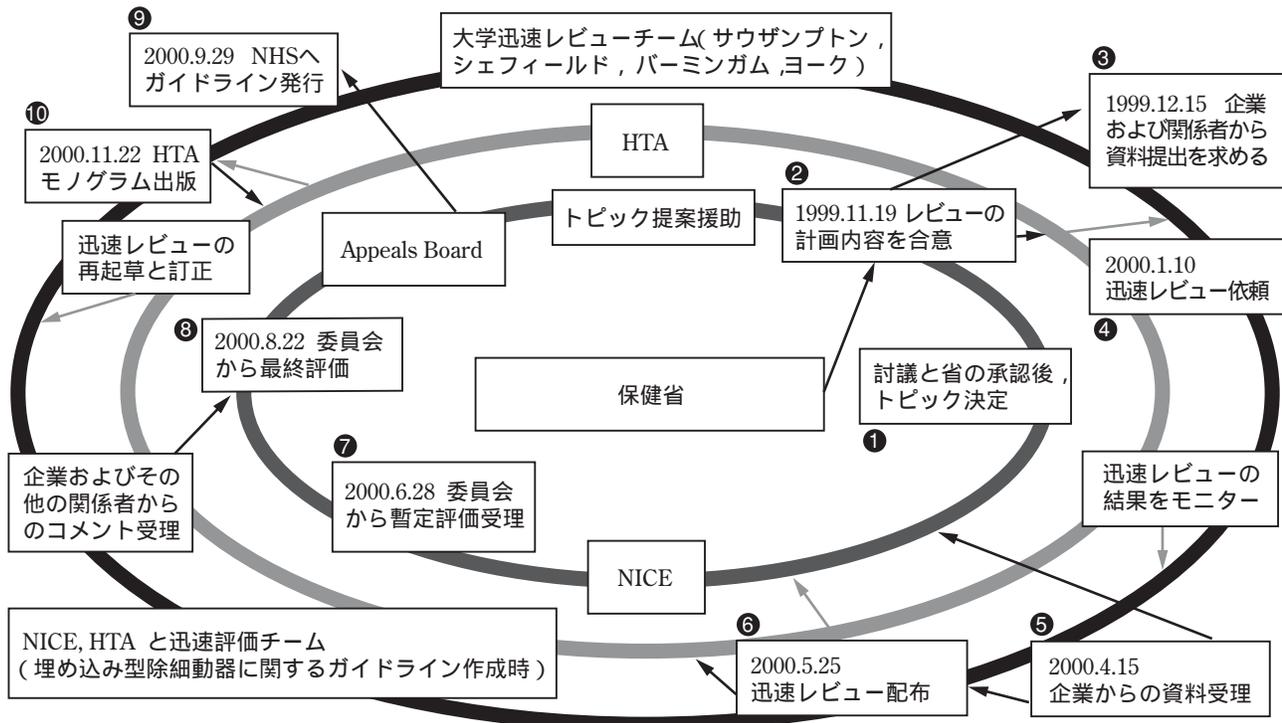


図3 大学、HTA プログラムとNICEのリンク

R&D プログラムとNHSの執行部は、研究結果が国家の勧告やガイドラインとして明確に反映されることにより、研究成果が実地臨床に伝えられる (inform) 可能性が増えるだろうと考えた。特にヘルスケア研究とNHS R&Dプログラムの緊密な連携や、NICEの活動と他の質向上のための部門、たとえば National Service Frameworksは、ポリシーと研究の間に強力な新しい関係を築く可能性を与えている (図2参照)。

NICEが評価すべき医療技術を同定し、ガイドライン発行までの時間的スケジュールに同意したのち、HTAプログラムはNICEと契約を結んだ評価報告書作成グループの間の仲介役となる。HTAプログラムは、下記の点につきNICEおよびレビューグループとのリエゾン (liaison) 役を行う。

- ・評価報告書 (Assessment report) を作成するのに最も適したグループを決定する。
- ・NICEに代わり正式に作業を依頼する。
- ・グループの有する利害関係 (conflict of interest) を明らかにするために、書類作成、レビューを行う。

初年度に、全国的な学術センターネットワークがパーミンガム、シェフィールド、サウザンプトン、

ヨークの各大学により設立された。これらは正式な契約のもとにNHSの中で優先順位が高い医療技術について年間40までの至急評価を行うことになっている (<http://www.nchta.org/nice.htm>参照)。これらの迅速評価 (rapid review) は、同意されたフォーマットで、3ヵ月～6ヵ月という短期枠 (ほとんどのヘルステクノロジーに関する評価より短い) に作成される。図3は、埋め込み型電気細動除去器の評価に関して、大学との共同作業がどのように行われたかを示している。

NICEの業務予定に対応するには、年間約40の「迅速レビュー」が必要である。これらの例としては、以下のものが含まれる。智歯の抜歯の適応、臀部プロテゼ法、卵巣がんや乳がんに対する taxanes 療法、子宮頸部スクリーニングのための体液による細胞診、運動ニューロン疾患に対するリルゾール治療について、自家軟骨移植、不安定狭心症や冠動脈疾患とグリコプロテインⅢb/Ⅲa受容体作用薬、多発性硬化症に対する インターフェロン治療、アルツハイマー症に対するドネペジル、リバスタチミン、ガランタミン治療について、関節炎に対するCOX II阻害薬治療についてなどがある。NICEへの提出に続き、HTA

プログラムは、レビューグループによる評価報告をHTAモジュールシリーズに発表する。これらの報告は、関連するNICEガイダンスが発表される前に発行されてはならない。

NICEの設立により、研究者とポリシーメーカーが共同作業をする機会が増えた。大学により運営されているHTAは、NICE評価委員会の意思決定の根拠として直接的に利用されている。研究とポリシーの直接的な連携は極めてまれである。しかし、いくつかの問題もある。第一に、NICEにより求められている過密なスケジュールは、自らの報告の質に関する不安を研究者に与えることになる。第二に過密なスケジュールや機密性を保持しながら、状態への介入よりもむしろ、独立したテクノロジーに焦点をおくことで、研究結果を高レベルの雑誌に掲載する機会が減ることになる。研究内容を発表することは、研究者の学術的功績の生命線であり、発表の機会が増加しない限り、研究者はHTAプログラムに継続して参加しようとしなないことが予想される。最後に、ヘルステクノロジーの評価を高い水準で行うのに必要な訓練を受け、十分な能力をもつ研究者の数は少ないことがあげられる。NICEによる迅速評価の要求は急速に増加している。それとともに、製薬会社が、NICEへ症例を提出する準備を行う能力のある研究者を必要としている状況もあり、研究者の不足が明らかになっている。これは早急に対応できるものではなく、すでに多忙である研究者の作業量を一層増すことになった。研究能力の限界は、NICE設立時には予想されていなかったが、対処が必要である。

NICEを設立したポリシー上の理由をまとめると、

- ・客観性: 政治的影響のないことが明らかにわかる方針決定が必要である。このことによりポリシーメーカーを、相反する面のある困難な決定の場から“隔離”し、同時に彼らにも医師のサポートと尊敬をもたらすことになる。
- ・実行の統一性: 臨床効果のみでなく費用対効果も考慮に入れ、最新のエビデンスにもとづいたテクノロジーの合理的使用に関するNICEの意思決定は医療関係者とNHSにより受け入れられた。
- ・R&Dプログラムとの連携: これは、現状のHTAの最重要課題であり、HTAは今まで普及のための明

確な戦略および政治と医療間の具体的な連携手段を有していなかったことによる。NICEのガイドラインと勧告は、National Service Frameworkのガイダンスとともに、リサーチエビデンスを医療の実践に導入するひとつの方法と考えられている。

- ・NHSのためのより多くの財源確保: あらたな資金が医療効果と費用対効果のある方法のために利用されていると示すことができれば、公共資金に関する政府の各部門間の競争でも強いカードをもっていることになる。NICEのための財源(テクノロジー評価のために用意されたもの、すなわちレビューと経済評価のための費用の約半分を含む)は、すでに確保されている。NICEは、投資以上に大きな効果が期待できる機関であるとみなされている。

#### NICEの政策確立と実施方法

##### (Establishing NICE Policy and Mode of Operation)

NICEは、イングランドとウェールズのNHSのために活動しており、1999年4月1日にヘルスケアの公共機関として設立され、1999年から2000年にわたり1060万ポンドの予算を確保した。この予算は2001年から2002年には1260万ポンドに増額される予定であるが、これは勧告とガイダンス普及およびヘルステクノロジー評価と医療ガイドラインプログラム拡大のために必要とされる資金も考慮したものである。NICEの役割は、イングランドおよびウェールズのNHSの医師に対して、疾患の管理、新規または既存のテクノロジー利用に関するガイダンスを提供することにある。またNICEは、患者と介護者向けのガイドラインを作成することも要請されている。

わずかな予算(約100万ポンド)が英国全体の新規テクノロジーに対する評価費用に充てられており、残りは他のガイダンス作成と活動資金に充てられている。

NICE会長(chairman)であるMichael Pawlinsは「NICEはNHSによる医療サービスの質向上を目的とする。NICEはこれを実行するために3つの手段を用いる。つまり、NHSにおいて新薬と技術が費用対効果をもっているかという評価を行うこと、医師、介護者、患者のためにガイドラインを作成し普及させること、医療監査の発展と促進に努めること、で

ある」と述べた<sup>7)</sup>。当時の保健長官Frank Dobsonは、端的に、「(NICEは) ちみながら小麦をより分ける作業を行う、つまり旧式で非効率的な処置から患者を守り、NHSが患者によりよい仕事を行うことを可能にする」と述べた。この際に示されたNICEのもう一つの目標は、質と価格に対する異なる解釈から生じた、ヘルスケアの地域格差を減少させることである。

“Faster Access to Modern Treatment: How NICE Appraisal Work<sup>8)</sup>”には、臨床効果と、費用対効果に関するガイダンス作成と技術の評価をどのように行うかについて詳述されている。NICEのガイドラインでは、企業/製造者が目的、価格、臨床効果と費用対効果の詳細についてNICEの要請後12週間以内に提出するよう求めている。現在、新薬の評価は特に難しい。なぜなら新薬は比較的少数の臨床効果をみる試験により評価が行われており、患者に対する有効性については不明確な点がしばしば認められるからである<sup>9)</sup>。試験結果は、薬剤が発売された後に発表されることもあり、すべてのアウトカムについてデータが十分でないこともある。したがって、製薬会社に未発表のデータの提出を求めることは重要である。

レビューのためのデータは、製薬会社から入手する場合と同様に公的(public domain)にも入手可能である。NICEは製薬会社に関連するすべてのデータの提出を要求する。NICEは製薬会社にデータを提出したことを文書として残すことを勧めており、その対応としてNICEは企業秘密を第三者に漏らすことがないことを確約する。NICEは評価、ガイドライン作成いずれの場合にも製薬会社に関連データを提出するよう強制する法的権限はもっていない。この点が新薬の安全性、効果、質を判断するために、関係するすべてのデータの提出を法的に強制できるMedical Control Agency(医薬調整局)と異なっている。

ほとんどの評価においてこれまでNICEは、必要とするデータにアクセスすることは可能であった(とはいえ、すべてのデータを使用できていたかは知りようがないが.....)。1, 2件のケースでNICEが匿名の症例データ提出を要請しても、拒否されたこともあった。しかしNICEは、製薬会社に情報提供を

するように法的手段を行使することはない。

NICEによる審査結果が保健長官、あるいはウエールズ議会により最終決定されるということは、NICEの独立性を損ない、NHSおよび社会からの信頼性に影響するかもしれない。これまでに22件がNICEによる審査が必要であると発表されたが、そのうちの11件は薬剤であり、インフルエンザに対する新薬や、再発 緩解性多発性硬化症の患者に対する インターフェロンを含んでいた。最初の評価は抗インフルエンザ薬であるザナミビルに対するものであった。

NICEによって行われる評価は、一般的に医薬安全委員会(Committee of Safety in Medicines)による承認後に行われ、承認とは異なるものであることは強調されるべきである。医薬品の承認決定は一般に安全性と効果にもとづいて行われる。しかし薬剤に対して公的資金を用いるか否かの判断は、臨床効果や費用対効果など、患者の生活の質に与える影響や、入手可能な同効薬の価格との関連で決定されるのである。

#### 政策開始の理由：リレンザの評価 (Why Was the Policy Initiated? The Relenza Appraisal)

リレンザはNICEに提出された最初のヘルステクノロジーである。ザナミビル(リレンザ)は、インフルエンザの症状を抑え、回復を早める薬剤として認可された<sup>10)</sup>。冬期およびインフルエンザが流行するシーズンの前にNHSにおいて準備を行う必要性があることから、NICEは特別にファスト・トラック(fast-track appraisal)による評価を行い、報告書を保健大臣に提出するように要請された。約3ヵ月を要するファスト・トラックによる評価はアプローチと時間的な面で通常の評価手順と異なっていた(ファスト・トラックのプロセスに関する詳細は <http://www.nice.org.uk/nice-web/Cat.asp?c=426>参照)。通常評価は終了するまでに10ヵ月から12ヵ月を要する(詳細は <http://www.nice.org.uk/>参照)。

“Faster Access to Modern Treatment<sup>8)</sup>”において認められている迅速評価(rapid appraisal)の使用は、NICEのオプションとして受け入れられている。リ

レンザの評価は、NHSにとって有意義であると同時に、NICEにとっても技術の評価や組織を構築する原則を試みるよい機会であった。

NICEはその最高責任者であるAndrew Dillonを議長に、秋冬のインフルエンザ流行前に薬剤についての予備的なガイダンスを作成するために、短期の迅速評価委員会を設けた。委員会は1999年9月に2回開催され、2回目の委員会には製造者であるGlaxo Wellcomeの代表も招いた。1999年10月、NICEはNHSのリレンザ使用に反対する決定を下した。NICEは企業による臨床試験結果からは、インフルエンザ以外には病気がない健康な個人において必要とするコストは明らかでなく、中等度ほどの効果、症状を1日間短縮する程度のエビデンスしか存在しないと判断した。ザナミビルに関する議論の中心は、高齢者、喘息患者、慢性呼吸器疾患患者のような高リスク患者に対しても薬剤が効果的であるか、生命を救うことができるかということが、臨床試験で証明されているか否かであった。高リスク患者に対する効果に明確なエビデンスが存在しないため、NICEはGPに対して、1999年～2000年のインフルエンザの流行時期にザナミビルを処方しないよう勧告した(付録1, 2参照)。

NICEの決定に関し評価を受けた製薬会社には、中間ガイダンスが保健長官に提出される前に委員会へ異議を申し立てる権利がある。Glaxo Wellcomeは異議を申し立てたが、決定を覆すことはできなかった。

これが、NICEによる初めての勧告であり、意思決定の基準、コストの役目、NICEと保健長官の方針決定に医師がどの程度従うべきなのか、などの重要な問題を喚起した。現実的には、NICEの勧告に法的な根拠はない。しかし、NICEの倫理性、学問上の権威、さらにひきつづいて保健長官により決定される保険の給付は、法律的なものであることから、専門家はこれらの勧告に従うことが望まれている。

保健長官とウェールズ議会大臣は、NICEの助言を受け入れ、NHSの医師向けのガイダンスを発行するよう要請した。これは処方を禁止(ban)することを意味するものではない。なぜなら医師らは患者個人の状態に応じて、自分自身の医学的判断を下す責任があるからである。しかし医学的判断を行う際に

は、NICEのガイダンスを考慮することが求められている。NICEはインフルエンザの予防接種が合併症予防に最も効果があるということを勧告した。ワクチン接種率は、今もなお低いが、2000年初秋から65歳以上の人や、高リスクの患者に対して接種を行う場合には、GPは1回の接種ごとに料金を受け取れるようになった。

NICEはGlaxo Wellcomeが行う高リスク患者に対するザナミビルの臨床的効果および費用対効果のエビデンスを得るための試験に、NHSが実践的協力をすることを提案した。NHSはGPのリサーチネットワークとインフラをGlaxo Wellcomeに提供するという方法で、援助することに同意した。

NICEは2000年～2001年の冬期のインフルエンザ流行の前に、ガイダンスの見直しを行った。これは1999年10月の迅速評価終了時に、NICE自身が行うことを決めていたもので、製薬企業がさらに臨床試験を追加し、また薬剤がプライマリ・ケアの仕事量にどのように影響するかを検討する試験を行いたいとしたことを受けたものである。

既存データの見直しおよび新しい試験結果を含む改訂報告書が製薬会社から提出され、NICEはこれらを全く新しい評価としてレビューを行った。この新しい試験は、リスクを有する患者に対する薬剤の効果を検討している(trial reference NAI30008)。

この新しい試験データはリレンザを審議する最初のミーティング終了時までには評価委員会に提出されなかった。製薬会社と、患者、専門家グループが含まれたミーティングでの仮決議では、既存のガイダンス(1999年10月)の変更は提案されなかった。このことは重要である、なぜならば前回の迅速評価委員会のメンバーの少数が新しい評価委員会に重任していたのみで、両者の構成が異なっていたにもかかわらず結論が同じだったからである。すなわち今回の評価委員会は前回の迅速評価委員会の結論を「認証(validate)したのである。2回目の会議では評価委員会はパーミンガム大学の学術研究チームによって作成されたNAI30008トライアルのレビューと既存の試験における高リスク群をプールした解析結果を評価資料として用いることができた。このレビューでは、リレンザは、統計学上はボーダーラインの有意性であるものの、高リスクグループ患者の

合併症を減少させることにより、入院数や死亡数を減少させるエビデンスがあると結論していた。評価委員会は下記の重要な点を含む改訂版ガイドンスを発行するようにNICEに勧告した。

- ・インフルエンザの症状を有する以外には健康である人へのザナミビルの使用はすすめられない。
- ・ザナミビルの使用はインフルエンザが地域的に流行している場合に、危険因子を有する成人患者のうちインフルエンザ様症状 (ILI) が現れてから36時間以内で、ILIが現れてから48時間以内に治療を開始できる場合に推奨される。

危険因子をもつ成人患者とは下記のうち、1つ以上の項目が該当する者を指す。

- ・65歳以上
- ・定期的薬物治療を要する慢性呼吸器疾患 (COPD, 喘息を含む) 患者
- ・重篤な心血管疾患患者 (高血圧は除く)
- ・免疫不全
- ・糖尿病

地域的にインフルエンザが流行していることを示すには、その地域のウイルス調査プログラムが使用されることが望ましい。

インフルエンザに罹患する可能性が高い危険因子をもつ成人患者に限定してザナミビルを使用することが、この治療の臨床効果と、費用対効果を最大限にするために必要不可欠である。

この改訂されたガイドンスはNICEにより2000年11月に発行され、2002年11月に再び改訂される予定である。

#### ポリシーに対する支持者と批判者 (Who Was for the Policy, and Who Opposed It?)

##### ポリシーとしてのNICE (NICE as Policy)

全体的にNICE設立に対する批判はわずかである。NHSの多くのものは、ヘルステクノロジーの使用に関する国家レベルでのリーダーシップとガイドンスを望んでいた。またその期待はNHSが質に関する問題に取り組むためのより大きな戦略の一部でもあることから支持されていた<sup>5)</sup>。特にヘルステクノロジー評価に関する研究分野の人々も、評価作業、ポリシー、実地医療を相互に結びつける手段となる、と

いう観点から、NICEを支持している。しかし、研究者らは、評価の方法論と評価プロセスの質について懸念を表明している<sup>9)</sup>。医薬品業界は、NICEの役割、意思決定の方法、NICEの勧告内容の位置づけに対して少なからぬ疑問を抱いていた。製造者側の専門家と研究者らはNICEをヘルスケアの取り組みにおける合理性を増すための手段というよりは、単に費用コントロールのメカニズムと考えていた。

##### リレンザのポリシー (Relenza as Policy)

評価はいずれにせよ順調に進むであろうと考えた製薬企業のGlaxo Wellcomeと、DoHは評価に同意した。製薬会社は、ファスト・トラックによる評価に限界があることから、この申請に対する評価も現実的な視野から行われると確信していた。

##### リレンザのポリシー実行の過程

##### (History of Implementing the Policy on Relenza)

当初からポリシーはGPや議員から支持されていた。処方価格評議会 (prescription pricing authority, PPA) の1999年から2000年冬期のリレンザ処方に関するデータからも、リレンザの処方数が少ないことが明らかで、勧告が守られたことがわかった。しかし、以下の点に関して、製造会社から強い批判が寄せられた。

- ・審査過程と異議申し立てのスピード
- ・審査を行う専門家の場当たりの (ad hoc) 選択方法
- ・評価委員会に提出される情報に対するガイドラインの欠如
- ・社会的利益に対する関心の明らかな欠如。たとえば、追加作業により増加する仕事量や新しい技術がNHSにもたらす費用面での利益など
- ・当初からプログラムで検討するようにデザインされていなかったサブグループ解析への関心

これらのうち、最後の問題については特に関心が高められた。なぜなら、ザナミビルの保険給付についてNHSの議論は、高齢者や慢性呼吸器疾患のような高リスク患者における薬剤効果に集中していたためである。しかし、試験データには高リスク患者は、少数例しか含まれていなかった。一般に試験は、できる限り広い範囲から患者を集めて行われることが

理想とされるが、ザナミビルの場合では高リスク患者群が必要とされた。それは、この群で効果があるのならば NHS にとって最も費用対効果と価値の高いものとなるからである。これは薬剤の評価にあたり、方針決定をどのように行うべきかについて問題を提起することとなった。また、R&D とマーケティングにかかわっている者が、エビデンスにもとづくアプローチを行っているヘルスサービス側と規制側が必要とする情報について十分な意識をもっていない可能性がある。NICE および他の国々での NICE に類する機関のプロセスにより費用対効果、経済性、対象集団の重要性が増大し、これらは第Ⅲ相試験のデザインにも影響を与えることになろう。

薬剤の不評は英国外でのリレンザの販売に悪影響を与えることから、製造会社の懸念は高まっていた。世界各地、たとえば米国のマネージメントケアグループや、日本の規制当局などから関心を示されていた。強い関心が集まる中で、製薬会社は NICE の英国における研究開発に関する評価が長期的に及ぼす影響、たとえば医薬品業界が英国ではなく外国で新薬を開発、申請を行うようになることなどについて懸念を示した。これらの懸念は、総理大臣が Pharmaceutical Industry Competitive Taskforce の設立に資金提供を決定する際の重要な要因となった。しかしながら、1年後のリレンザの改訂ガイドラインの発行は、逆の反応を引き起こした。製薬会社は、ガイドランスには満足であり、異議申し立てをしなかった。しかし、処方を行う側の GP の反応は異なっていた。GP の代議員 (national representative) はガイドランスに対して異議申し立てをしなかったものの、評価委員会の新しい試験にもとづくエビデンスの解釈は不十分である、との疑問を示した。しかし GP の主な懸念は、冬期の緊急時の対応が時間的に不十分なままに終わってしまうことにあった。これらの懸念に対応するために、保健省は health authority に Patient Group Direction, PGD を使うように求めた。PGD とは地域看護師や地域薬剤師が指定された薬剤を、特定の患者グループに処方することを認めるものである。この場合、特定の患者グループとは NICE のガイドラインで示されたリスクをもつとされるカテゴリーに属する人である。それにもかかわらず、GP は改訂ガイドランスを以前版よりも歓迎していない。

## 実行された政策の評価

### (Evaluation of the Policy as Implemented)

#### NICE

NHS 自身の質の評価は、これまで行われていない。しかし NICE ガイダンスの普及とその影響に関する研究は 2001 年 6 月に募集が開始された。Commission for Health Improvement と Medical Royal Colleges は NICE ガイダンスの実行を監督するように命じられたが、今のところまだデータは作成されていない。

#### リレンザ (Relenza)

リレンザのガイドランス評価はこれまでに、発表されていないが、冬期のリレンザの処方率は低く、NHS での処方数は合計で 212、合計コストはわずか 5,544 ポンドであった。医療関係者らの批判の一つに、NICE の決定には法的権限が与えられるべきであった、というものがある。薬剤を「ブラックリスト」に収載できないことは、患者の要求から GP を保護できないことになると考えられる。NICE の勧告が他のガイドラインよりも大きな影響をもつためにはどうすればよいか、スコットランドと北アイルランドの NHS ガイダンスとの矛盾にどう対応するかについては今後の状況をみる必要がある。ガイドラインは強制ではなく、個々の裁量でヘルスケアサービスへの最終的な決定を行うことになろう。医学的裁量が批判を受けることはないが、ガイドランスはすべての人に受け入れられることが望まれる。相反する問題がどのように解決されるかに関してはまだ不明確である。

ガイドランスが示された後の、医薬品業界(評価のためのコストを負担する部分である)の影響は無視できない。特に市場へのアクセスが厳格に制限される場合には、ガイドランスは法的に提訴される可能性がある。パイアグラのケースでもみられるように、提訴が成功に終わった場合、DoH によって法令が下されることもありうる。提訴が不成功に終わっても長期的にはガイドランスが不確実なものとなり、NICE の有用性を損なう可能性がある。この新しい評価プロセスは製品の商品価値を減じ、医薬品業界に英国で製品を評価申請することに意義はないと思わせる

可能性がある。これは、EUレベルでNICEのような組織を構築する一つの理由となる。

ポリシーメーカーと研究者のコミュニケーションについて( **Issues of Communication between Policymakers and Researchers** )

Glaxo WellcomeとNICEの間のコミュニケーションは良好なものであった。Glaxo WellcomeはNICEにすべてのデータを提供し、それは会社にとっても最も大きな利益となった。Glaxo Wellcomeは、評価のプロセスに関し、特に時間的な制限と異議申し立てのために与えられた時間の短さについて懸念をもっていた。そのため、Glaxo Wellcomeにはガイダンスの草案が提供され、迅速評価委員会( Rapid Appraisal Committee )に意見を述べるための機会が与えられた。

しかし、それは製薬会社にとり「裏切られ( let down )」、見せかけの再評価を与えられたように感じさせるものであった。これは医薬品分野が、ゲームのルールが変わったことをはっきりと認識していなかったことと、ドアの向こうでのこっそりとした交渉によって決定されるような体制のプロセスではなかったことが原因である。たとえば、Glaxo Wellcomeは、ファスト・トラックに提出する資料内容についてNICEのメンバーと議論のうえ同意したが、評価委員会の側では最終的な分析にあたり、企業の全体的な作業姿勢と、事前に同意を得たはずのプロセスが企業に対して特別な影響力をもっていなかったことに大きな懸念をもっていた。

## 考察と概括 ( Reflection and Generalization )

### 目標 ( What was Expected? )

NICE はリレンザのアウトカムについて一切偏見をもっていない。その効力と迅速評価委員会の満場一致の結論は印象的なものであった。NICEは、ガイダンスが確固としたものであるとの確信をもっていたが、製薬会社は結果について驚き、不満を感じていた。なぜなら決定内容は現実的なものになるだろうし、またファスト・トラックでの申請であることも考慮に入れられるだろうと Glaxo Wellcome は、

第二に、ファスト・トラック評価プロセスのスピードは双方にとって非常に困難をもたらした。たとえば、与えられた短時間の枠の中で、評価委員会が入手したすべての情報を使用しているのかすら確かではなかった。

また、Glaxo Wellcomeは十分な説明のないまま、追加情報を提出するよう求められ、個々の社員に大きなプレッシャーが与えられた。しかも、その情報がプロセスに必要な不可欠なものであるかどうかは不明であった。Glaxo Wellcomeは評価委員会に対して意見を直接述べる機会(以降のレビューでは許可されなかった)を与えられたが、レビューのうえで問題になっている重要な部分について企業に理解を与えるものではなかった。

### 資金源 ( Sources of Funds )

最初の研究およびその後の研究は、製造会社から資金提供を受けている。NICEは評価や審査に関する資金を提供し、NICEはDoHおよびウエールズ議会から直接資金を受けている。

### NICE の現状 ( Current Status of NICE )

NICEの評価プログラムは完成した( 詳細は <http://www.nice.org.uk/> )。2000年1月現在、9種の評価が終了し、年間50種の評価を18項目のクリニカルガイドラインとともに作成することを目的にしている。

NICEとの会談で保証されたように感じていた。しかし実際には、Glaxo Wellcomeの提出資料は、現在入手可能な薬剤の情報にもとづいて純粹に審査された。これは研究者の見解や「第四のハードル」タイプの規制を行っている国からすると当然のことであるが、英国ではそれまでのアプローチからの脱脚に等しく、企業を驚かせるものであった。Glaxo Wellcomeは、NICEのプロセスの最初の「試験運転( test-run )」であり、NICEはそのプロセスについて Glaxo Wellcome と率直に意見交換を行ってきたた

め、Glaxo Wellcomeにとっては容易な「ひとつ走り (easy ride)」であると感じていたように思われる。おそらくNICEは、力こぶを作ってその力を見せつけ、また医療関係者や市民に対し大した役に立ちそうもない薬とともに、NICEが登場したと高らかに宣言するよい機会だと考えたのだろう。NICEとGlaxo Wellcomeの目的は明らかに異なっていた。

医薬品業界は、NICE自体およびコストとプライマリーケアにかかる負担に関するNICEの関心は、現在十分な治療法が存在しない分野での新薬の出現を妨げるとの懸念をもった。新たな開発を妨げることなく、適切な規制を設けることは、これまで以上の検討を要する困難な問題であった。

### 学んだレッスン (What was Learned?)

NICEは、審査、評価、ガイダンスの普及のプロセスに関して、医薬品業界と直接接触することにより、多くを学んだ。NICEは自身の潜在的な可能性と、英国内外において与える影響の大きさに驚いたことであろう。NICEはメディアと政治の監視に直面することになった。これらすべてはNICEに雇用された全人員の4人にとり、有益な経験であった。結果としてNICEは、関係者すべてに何が求められているのかを周知させるために、「ゲームのルール」を明確なものにすることに全力を注ぐことになった。NICEは、短期間に行うプロセスは望ましいものではなく、より広範囲で徹底した評価プロセスが採用されるべきであるとの結論に達した。

またNICEとの最初の共同作業は、医薬品業界にとっても大きな学習経験となった。プロセスに関し、医薬品業界が学んだ最も重要な学んだレッスンは下記のものである。

- ・現在の第Ⅲ相試験ではNICEの要求を満たさない。すなわち、特定のサブグループに関する検討、症例のプール解析、比較試験が必要であるが、このことにより薬剤開発のコストは増大する。
- ・医薬品業界は、経済的情報や手法に関する要求を理解すべきであり、特にサービス自体へ影響を及ぼす分野では、不確実性をどのように扱うかについての理解も必要である。
- ・価格面でまかなえるものが (affordability) について

はレビューの目的とされていなかったが、意思決定の際の一つの要因であることは明確だった。

- ・意思決定 (decision-making) のプロセスでは機密の保持が重要である。報道関係や一般社会への「リーク」とそれに続く政治的な画策およびメディアの報道はNICEとの議論とその後の異議申し立てを困難にした。これは少なくとも一つの評価作業 (インターフェロン) 中に実際に起こったことである。

### ポリシーの成功要因と失敗理由

#### (What Has Made the Policy Succeed or Fail?)

NICEは、作成したガイダンスが広く支持され実施されたことからリレンザのポリシーは成功だったと判断している。ガイダンスは必要とされ、望まれ、適切な時期に作成され、また効果的に普及した。これがNHSの見方でもあろう。しかし医薬品業界の間では、この成功がガイダンスの正当性によるものなのか、またはNICEをとりまくメディアによるものかは議論の余地があると考えられている。リレンザは効果がないため禁止されたと考える人々がいるが、それは真実ではないし、ガイドラインにもそのような記述はない。

より明確で一般からの関心が高い、たとえばMSや癌のように組織化された患者団体があるような疾患のNICEガイドラインが容易に受け入れられ、認められるということは考えにくい。つまるところ、インフルエンザに患者のロビー活動はほとんどないのである。NICEには、卵巣がんや乳がんの治療にtaxanesなどの抗がん剤の使用を進める傾向があった。しかしMSに対するインターフェロン処方に対する勧告は、報道機関での議論、異議申し立てを引き起こし、その結果エビデンスと費用対効果モデルのレビューに時間を要し、最終決定が遅れることになった。

この報告書が準備されている時点では、NICEは、強いエビデンスを有していたとしても、どの程度まで人気のない勧告を行う意思があり、またそれを実行できるかは明確ではない。British Medical Journalの最近のエディトリアルでは、NICEは審議されたほとんどのテクノロジーに関して否認を行わないた

め、ヘルスケアを効果的に配給することに失敗していると批判した<sup>11)</sup>。この否定的なコメントは、NICEの信用と、研究者との将来の共同作業に影響を与えることになるであろう。

NICEの設立とそのプロセスは、英国における研究活動に少なからぬ影響を与えた。NICEの大胆なタイムテーブルに基づいた評価は、研究のアクティビティを大きく増加させ、それによって英国の研究能力の必要性が高まることとなった。NICEは1999年から2000年にかけて約1千万ポンドの予算を有しているが、今後は研究のシステマティックレビュー、経済分析、またそのモデル化に対する要求を厳しくする予定である。この要求はNICEのみによるものではなく、製薬会社からのものでもある。会社はNICEに支持される案を提出するためには、高度な方法論が必要であることを認識しはじめている。

もし英国の比較的限られた研究能力が、NICEへの提出にはリスクが高いと考えられるような革新的な研究から遠ざかり、NICEに関する活動に投入されるとすれば、この部門で増加する研究者の需要は短期的にはマイナスである。またこの状況は、NHS & RD プログラムに悪影響を与えることにもなる。しかし長期的には費用対効果と新しいテクノロジーを評価するための、より強固でフレキシブルな手法の構築を促すものと考えられる。

## 文 献

- 1) Stevens A, Milne R, Lilford R, Gabbay J. Keeping Pace with New Technologies: systems Needed to Identify and Evaluate Them. Br Med J 1999;319:1291-3.
- 2) Maynard A, Bloor K. Regulating the Pharmaceutical Industry. Br Med J 1997;315:200-1.
- 3) Bloor K, Maynard A, Freemantle N. Lessons from International Experience in Controlling Pharmaceutical Expenditure III: regulating Industry. Br Med J 1996; 313:33-5.
- 4) Smith R. All Changed, Changed Utterly. Br Med J 1998;316:1917-8.
- 5) NHS Executive. A First-Class Service: Quality and the New NHS. London: Stationery Office. 1998.
- 6) Dyer C. Ruling on Beta Interferon Beta Will Hit All Health Authorities. Br Med J 1997;315:143-4.
- 7) Rawlins M. National Health Service: In Pursuit of Quality: The National Institute of Clinical Excellence. Lancet 1999;353:1079-82.
- 8) NHS Executive. Faster Access to Modern Treatment: How NICE

Appraisal Will Work ( discussion paper ). London.1999 ( January ) .

- 9) Freemantle N, Mason J. Not Playing with a Full DEC: Why Development and Evaluation Committee Methods for Appraising New Drugs May Not Be Adequate. Br Med J 1999;318:148-2.
- 10) Wenzel RP. Expanding the Treatment Options for Influenza. J Am Med Assoc 2000;283:1057-8.
- 11) Smith R. The Failings of NICE. Br Med J 2000;321:1363-4.

## 用語集 ( Glossary )

### DoH

Department of Health: 保健省

### GDP

Gross Domestic Product: 国内総生産

### GP

General practitioner: 一般開業医。日本とは制度が異なるため GP のままが望ましい。

### HTA

Health technology assessment: 医療技術評価

### ILI

Influenza-like illness: インフルエンザ様症状

### MS

Multiple sclerosis: 多発性硬化症

### NHS

National Health Service: 国民保健サービス。文中では基本的に NHS を用いた。

### NICE

National Institute for Clinical Excellence: 国立クリニカルエクセレンス研究所。文中では基本的に NICE を用いた。

### NSF

National Service Framework

( 訳注 : 健康政策の枠組みで NICE もこの政策により設立された )

### PES

Public Expenditure Survey: 公共資金研究

### PGD

Patient Group Directions

( 訳注 : ある患者群における治療法の指示。本章では医師以外にも処方権を与えるものであった )

### PPA

Prescription Pricing Authority: 処方価格評議会

### PPRS

Pharmaceutical Price Regulation Scheme

(訳注: あえて訳すならば, 薬剤価格規制要項)

R&D

research and development: 研究と開発

## 付録 1. 初回ガイダンスからの抜粋: ザナミビル (Appendix 1. Extract of First Guidance: Zanamivir)

発行: 1999年10月

改訂: 2000年09月

### 1.

NICEは、保健省およびウェールズの議会から、NHSのインフルエンザ治療におけるザナミビル(リレンザ)のガイダンスを、きたる冬期までに準備するよう要請された。このガイダンスは2000年から2001年にかけてのインフルエンザの時期の前に再レビューが行われる。新しいガイダンスは、ザナミビル(リレンザ)と来年認可されると予測されるオセルタミビル(タミフル)をカバーするために発行される予定である。

### 2. ガイダンスのステータス

#### (The Status of This Guidance)

#### 2.1

ザナミビル(リレンザ)は、インフルエンザが地域で流行している時期に、インフルエンザの典型的な症状をもつ12歳以上の青年期および成人の患者におけるインフルエンザAとBの治療のために、処方箋による投与のみが英国で承認された薬剤である。

#### 2.2

ザナミビル(リレンザ)はNHSにおいて処方が可能である。個々の専門家は、インフルエンザの症状をもつ患者に、どの治療が適切でまた必要であるかを決める臨床的な判断に責任を有している。このガイダンスは個人の裁量権を損なうものでない。現在の最善の治療とともに、ザナミビル(リレンザ)の適切な使用についてアドバイスを与えようとするものである。ガイダンスはNICEの迅速評価委員会の意見の要約であり、入手可能なエビデンスに基づく慎重な審査の結果である。専門家は、個人の臨床的な判断を行う際にこのガイドラインも考慮に入れることが求められている。

### 3. サマリー (Summary)

#### 3.1

インフルエンザは、インフルエンザウイルスA、B、またはCの感染による呼吸器の急性疾患である。

主な初期感染の部位は明確ではないが、ウイルスは気道を通じて複製する。インフルエンザでは全身痛、食欲不振、嘔気、嘔吐、激しい乾性の咳などを伴う急な発熱がみられる。ほとんどの患者は、合併症を伴わず、急性症状は3日から5日でおさまる。基礎疾患を有する患者は合併症を起こすことがあり、重篤な疾患や死に至ることがある。

#### 3.2

適切な複数の臨床試験からのエビデンスによれば、ザナミビル(リレンザ)を、症状が現れてから48時間以内に使用することで有病期間を1日程度短縮し、中央値で6日間から5日間に減少させる。

#### 3.3

臨床試験においてザナミビル(リレンザ)で治療された、危険度の高リスク患者(高齢者、心臓血管疾患患者、喘息、慢性呼吸器疾患、または免疫不全状態の数は限られており、NICEは、薬剤が重篤な二次的合併症の頻度を減らすという結論を下すことはできない。

#### 3.4

NICEは知見と結論にもとづき専門家に1999年と2000年のインフルエンザの時期にはザナミビル(リレンザ)を処方すべきではないと助言する。NHSは製薬会社に対し、現在進行している4つの追加の臨床試験を促進すべきである。

.....

#### 6.8

NICEのガイダンスは1999年と2000年のインフルエンザの時期のみに適用される。ザナミビル(リレ

ンザ)は来年のNICEによる追加評価となるだろう。新しいガイダンスは2000年と2001年のインフルエンザの時期に配布される予定である。

#### 7. その他の情報 (Further Information)

Rapid Assessment Committee に使用されたエビデ

ンスのサマリーは, NICE のウェブサイト [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) で入手が可能である。

Andrew Dillon  
Chief Executive  
12 October 1999

## 付録2. 2001年エビデンスのサマリー: ザナミビル (リレンザ) のファスト・トラック評価 (APPENDIX 2. Summary of Evidence 2000: Fast-Track Appraisal of Zanamivir (Relenza))

これは, NICEによって行われたザナミビル(リレンザ)の迅速評価に利用されたエビデンスの要約からの抜粋である。この文書は, 保健大臣とウェールズ議会に提出されたInterim Guidanceをサポートするものである。

### 1.0 イントロダクション (Introduction)

#### 1.1 背景 (Background)

#### 1.2 疫学 (Epidemiology)

#### 1.3 現在のサービスの状況

##### (Current service provision)

現在のインフルエンザの管理の主な内容は, 対症療法と臥床安静である。インフルエンザに罹患した患者の多くは, 不快な症状に対する薬剤治療に頼っている。これは風邪やインフルエンザの市販薬 (OTC) である。

インフルエンザに対し, NHSではワクチンによる予防注射と, アマンタジンをを用いた抗ウイルス予防法/治療法といった2つの一般的な対策が行われている。

#### 1.4 ザナミビル (Zanamivir)

ザナミビルは, 選択的インフルエンザウイルスノイラミダーゼ阻害薬という新しい薬効群の最初の薬剤である。それはリレンザという商品名で Glaxo Wellcome から発売された。ザナミビルはウイルス複製に必須であるインフルエンザA, Bのウイルスのノイラミダーゼに選択的な阻害薬であり, 細胞膜糖鎖のシアル酸からのウイルス脱出を抑制する。続いて, 感染した細胞の表面から新しく形成されたウイルスの拡散を防止することにより感染を予防し, また呼吸器の粘液へのウイルスの拡散を防止する。ザナミビルはEuropean Licensing Authoritiesにより承認され, 英国では1999年9月に承認された。承認

された適応症は, 地域においてインフルエンザが流行している時期に, インフルエンザの症状をもつ成人と12歳以上の青年期 (adolescents) のインフルエンザAとBの治療である。薬剤の形は, 吸入器 (Diskhaler) により服用される粉末の製剤である。1日2回の吸入を5日間, 1日あたり合計20mgが投与される。治療は症状が現れてから48時間以内に開始されるべきであるとしている。

### 2.0 方法 (Methods)

#### 2.1 エビデンスの内容 (Identification of Evidence)

コンピュータによる文献検索 (Cochrane Library, HealthStar, PharmLine, Medline, Embase, National Research Register) を, インフルエンザの治療としてのザナミビルの臨床効果と費用対効果の研究を収集するために用いた。ファスト・トラック評価の手続きの一つとして, NICEは製薬会社とスポンサーらに対するガイダンスのフォーマットにのっとり, 製薬会社の Glaxo Wellcome にザナミビルの内容について正式に提出するよう求めた。これは企業提出物としてこの報告書の他の部分で言及されている。

#### 2.2 エビデンスの選択 (Selection of Evidence)

ランダム化比較試験を用いて, ザナミビルとプラセボあるいは成人のインフルエンザAかBに感染した患者の通常治療法と比較している研究を採用した。研究が(1)ザナミビルをインフルエンザの予防に使用している場合と(2)ザナミビルの承認された用法・用量でないものは除外された。

#### 2.3 エビデンスのクオリティの評価 (Assessment of the Quality of Evidence)

ザナミビルの研究のクオリティは, (1)ランダム化の手法が明確であること, (2)盲検の完全性, (3)ITT (intention to treat) 解析, (4)脱落症例に関する

表1 検討した試験のサマリー

	NAIB3001 南半球 (SH)	NAIA3002 北アメリカ (NA)	NAIB3002 ヨーロッパ (EUR)	Total
治療 (プラセボ対照)	10 mg IH 2 × /日 5日間	10 mg IH 2 × /日 5日間	10 mg IH 2 × /日 5日間	
試験期間	28日	208日	28日	
男性被験者数 (%)	241 (53)	374 (4B)	165 (46)	780 (49)
平均年齢 (範囲)	37 (12-82)	35 (12-84)	37.5 (12-81)	
症状発現時期	<=36時間	1-2日	1-2日	
選択基準	1. 発熱 (i.e., 体温 37.8 以上) and/or 2. 熱感 3. 頭痛, 筋肉痛, 咳, 咽頭痛のうち 少なくとも2つ	1. 発熱 (i.e., 体温 37.8 以上) 2. 頭痛, 筋肉痛, 咳, 咽頭痛のうち 少なくとも2つ	1. 発熱 (i.e., 体温 37.8 以上) 2. 頭痛, 筋肉痛, 咳, 咽頭痛のうち 少なくとも2つ	
全患者数	455 プラセボ = 228 実薬 = 227	777 プラセボ = 365 実薬 = 412	356 プラセボ = 182 実薬 = 174	1588 プラセボ = 775 実薬 = 813
高リスク患者数 (%)	76 (16.7)	109 (14.0)	32 (9.0)	217 (13.7)
65歳以上の患者数 (%)	14 (3.0)	44 (5.7)	13 (3.7)	71 (4.5)
その他	62 (13.6)	65 (8.4)	19 (5.3)	146 (9.2)
主要なアウトカム	症状軽減までの時間	症状軽減までの時間	症状軽減までの時間	
インフルエンザ診断法	培養 蛍光抗体迅速診断	培養 PCR	培養 PCR	
インフルエンザ 陽性者数 (%)	321 (71)	569 (73)	277 (78)	1167 (73)

記述の明確性, などをもとに評価された。

### 3.0 結果 (Results)

#### 3.1 除外された試験 (Excluded Trials)

11のランダム化比較試験が見出されたが, そのうちの1つは未発表であった。このうち, 7つの試験は除外された。4つは用法・用量が異なることが理由であり, 3つは予防法に関する研究であったことによる。このうち1つは実験的に誘発されたインフルエンザを対象にしていた。

#### 3.2 使用された試験 (Included Trials)

3つのザナミビル試験がこのレビューのための条件を満たしていた。これらはすべて Glaxo Wellcome による第III相試験であり, それぞれが異

なる3つの大陸で行われた。

(1)NAIB3001 - 南半球, (2)NAIA3002 - 北アメリカ, (3)NAIB3002 - ヨーロッパである。すべての試験はランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験であった。南半球での試験(NAIB3001)の内容のすべては発表され, 北アメリカ(NAIA3002)とヨーロッパ(NAIB3002)の試験は学会のアブストラクトとして発表されていた。3つの試験をプールした(integrated)分析については, 企業からも提出された。またプール分析の結果については論文がすでにアクセプトされているが, この報告書の時点では未刊行である。これらの試験の主要評価項目は, 症状が緩和する時期である。またそれ以外のアウトカム

表2 結果: 症状軽減までの時間

	ITT 解析群				インフルエンザ陽性者群				高リスク群			
	n	プラセボ 中央値	実薬 中央値	差 (95% CI)	n	プラセボ 中央値	実率 中央値	差 (95% CI)	n	プラセボ 中央値	中央値 実率	差 (95% CI)
NAIB3001 SH	455	6.5	5.0	1.5 (0.5 to 2.25) <i>p</i> = 0.011	321	6.0	4.5	1.5 (0.5 to 2.25) <i>p</i> = 0.004	76	8.0	5.5	2.5 ( - 1.0 to 8.0) <i>p</i> = 0.048
NAIA3002 NA	777	6.0	5.5	0.5 ( - 0.5 to 1.0) <i>p</i> = 0.228	569	6.0	5.0	1.0 (0.5 to 1.5) <i>p</i> = 0.078	109	6.5	7.5	+ 1 (CI not given) <i>p</i> = 0.710
NAIB3002 EUR	356	7.5	5.0	2.5 (0.75 to 3.5) <i>p</i> < 0.0001	277	7.5	5.0	2.5 (1.0 to 4.0) <i>p</i>	32	11.5	9.0	2.5 (CI not given) <i>p</i> = 0.178
Total	1588	6.0	5.0	1.0 (0.5 to 1.5) <i>p</i> < 0.001	1167	6.5	5.0	1.5 (1.0 to 2.0) <i>p</i> < 0.001	217	8.0	6.0	2 (95% CI-0.5 to 4.25) <i>p</i> = 0.127

表3 結果: 合併症

	ITT 解析群			インフルエンザ陽性者群			高リスク群		
	プラセボ (%)	実薬 (%)	差の絶対値 (95% CI)	プラセボ (%)	実率 (%)	差の絶対値 (95% CI)	プラセボ (%)	実率 (%)	差の絶対値 (95% CI)
NAIB3001 SH	64/228(28%) (28%)	49/227 (22%)	6% ( - 2% to 15%) <i>p</i> = 0.135	48/160 (30%)	38/161 (24%)	6% ( - 4% to 17%) <i>p</i> = 0.243	18/39 (46%)	5/37 (14%)	32% (11% to 54%) <i>p</i> = 0.004
NAIA3002 NA	86/365 (24%)	74/412 (18%)	6% (0% to 12%) <i>p</i> = 0.066	57/257 (22%)	48/312 (15%)	7% (0% to 14%) <i>p</i> = 0.049	17/60 (28%)	17/49 (35%)	+ 6% (CI not given) <i>p</i> = 0.612
NAIB3002 EUR	61/182 (34%)	40/174 (23%)	11% (1% to 20%) <i>p</i> = 0.037	47/141 (33%)	33/136 (24%)	9% ( - 2% to 20%) <i>p</i> = 0.125	11/19 (58%)	4/13 (31%)	27% (CI not given) <i>p</i> = 0.250
Total	211/775 (27%)	163/813 (20%)	7% (3% to 11%) <i>p</i> < 0.001	152/558 (27%)	119/609 (20%)	8% (3% to 13%) <i>p</i> = 0.002	46/118 (39%)	26/99 (26%)	13% (CI - 1% to 26%) <i>p</i> = 0.065

には、合併症、抗生物質の使用、また通常の生活に戻る時期などを含んでいた。

### 3.3 経済評価 (Economic Evaluation)

ザナミビルの経済分析は見出されなかった。ザナミビルの費用対効果のモデルと予算の影響は、医薬品業界からの提出資料に示されている。

### 3.4 研究の詳細 (Details of Selected Studies)

この報告書に含まれた3つの試験の詳細は、表1

に示す。すべての研究はランダム化の方法が明確で、患者、医師らスタッフ、評価者は、薬剤割付が盲検化されており、解析はITTであった。

### 3.5 医学的効果 (Clinical Effectiveness)

結果はITT解析により評価され、解析対象群は(ランダム化されたすべての患者と臨床的效果を評価可能例)インフルエンザ陽性群と、高リスク群(慢性呼吸器疾患、高血圧を除く心血管疾患、代謝疾患、ま

た免疫不全患者、および65歳以上の高齢者)などである。

### 3.5.1 症状の緩和 (Symptom Relief)

ザナミビルは症状を中央値で1日(95%CI:0.5から1.5日)短縮していた(表2参照)。

ITT解析では、インフルエンザ陽性群と高リスク群におけるザナミビルの症状の緩和の程度は、試験により異なっていた。北アメリカにおける試験では、有意な症状の緩和はみられなかった。

### 3.5.2 合併症 (Complications)

全体では、ザナミビルを用いた場合に合併症の発生に明らかな減少がみられた(7%, 95%CI:3%から11%) (表3参照)。高リスク群では合併症は13%の減少がみられたが、北米での試験では9%の増大がみられた。インフルエンザ陽性群と高リスク群での抗生物質の使用減少, [4%(0%から8%), 5%(0%から9%,  $p = 0.037$ ), 7%(CIは不明,  $p = 0.33$ )]からも合併症の減少がうかがわれた。

### 3.5.3 コストとその削減 (Cost and Savings)

英国におけるザナミビルの予測されるコストは、5日間の治療で24ポンドである。企業からの提出資料は詳細な経済分析を示しており、ザナミビルのヘルスサービスへの直接コストはこの数字より低いものとされる(18.52ポンド)。この企業から提出されたコストの減少は抗生物質にかかるコスト、GPの診療コスト、また再入院に伴う入院患者のコストの減少の結果であった。この分析は多数の仮定を用いた経済モデルにもとづいている。たとえば、再入院は第 相試験により直接観察したものでなく合併症の割合から予測したものである。早期に通常の生活に戻る場合の間接的なコストもモデル化された。ザナミビルにより、社会に対し、各患者につき21.51ポンドが削減されると報告された。

### 3.5.4 費用対効果と費用対有用性

#### (Cost Effectiveness and Cost Utility)

医薬品業界からの提出資料では、ザナミビルに対する直接的なコストは18.52ポンドで、インフルエンザの有症状期間を1日減少するとしている。費用対効果の割合は、ザナミビルによる症状緩和の18.

52ポンド(1日あたり)の増加であった。ザナミビルの直接的なコストが24ポンドならば、このコストは24ポンドまで上昇する。

## 4.0 ディスカッション (Discussion)

### 4.1 結論 (Conclusion)

インフルエンザ治療におけるザナミビルは、約1500人を対象とした、3つのランダム化二重盲検多施設試験により評価された。現在これらの試験のうちの1つに関して完全なデータが入手可能である。

3つの試験結果から、ザナミビルが症状の緩和までに要する時間と合併症の減少に関して有効であるというエビデンスが認められた。最も大規模の試験であった北アメリカの研究では、症状の緩和までの時間の有意な短縮はみられなかった。パラセタモール錠と鎮咳配合剤使用の平均値は北アメリカの試験が他の2つの試験より高かったというエビデンスが報告された。しかし北アメリカの試験で、ザナミビルとプラセボ群を比較した際には、対症療法に用いられる薬剤使用に差があるというエビデンスはほとんどなかった。これらの結果は、英国においても、インフルエンザ患者の管理に対症療法薬を使用していることを考慮に入れる必要がある。

費用対効果の割合は(ザナミビルによって短縮された症状のある日数に要するコスト)企業の提出資料で示されているが、症状の緩和までの時間やコストの計算の多くは仮定にもとづくものであるなど矛盾があるため、そのような分析は疑わしいものであるとされた。

### 4.2 .NHSのための考察 (Implication for the NHS)

#### 4.4 現在と将来の研究

##### (Current and Planned Research)

Glaxo Wellcomeは現在行われているもの、または今後着手される予定のものを含めてザナミビル治療の4つのランダム化二重盲検プラセボ対照試験の存在を把握している。これらは高リスク患者、高齢者、小児患者グループへの効果と影響を検討するデザインである。Glaxo Wellcomeは、これらの試験における症例登録は遅れており、最終結果が発表されるのは、早くも2000年の10月としている。