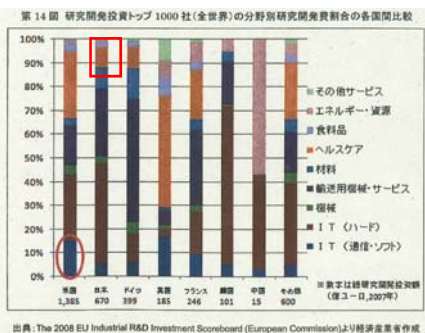


資料用 禁・無断転載、転用

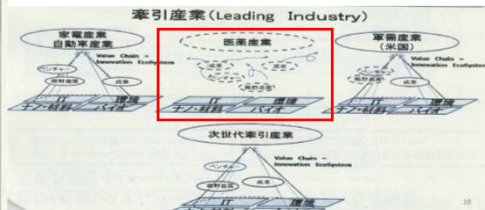
イノベーション評価におけるHTAの政策、研究の動向

京都大学医学研究科
川上浩司

医薬品・医療機器の開発は重要である。しかし、研究開発投資はまったくバリューチェーンにつながっていない。

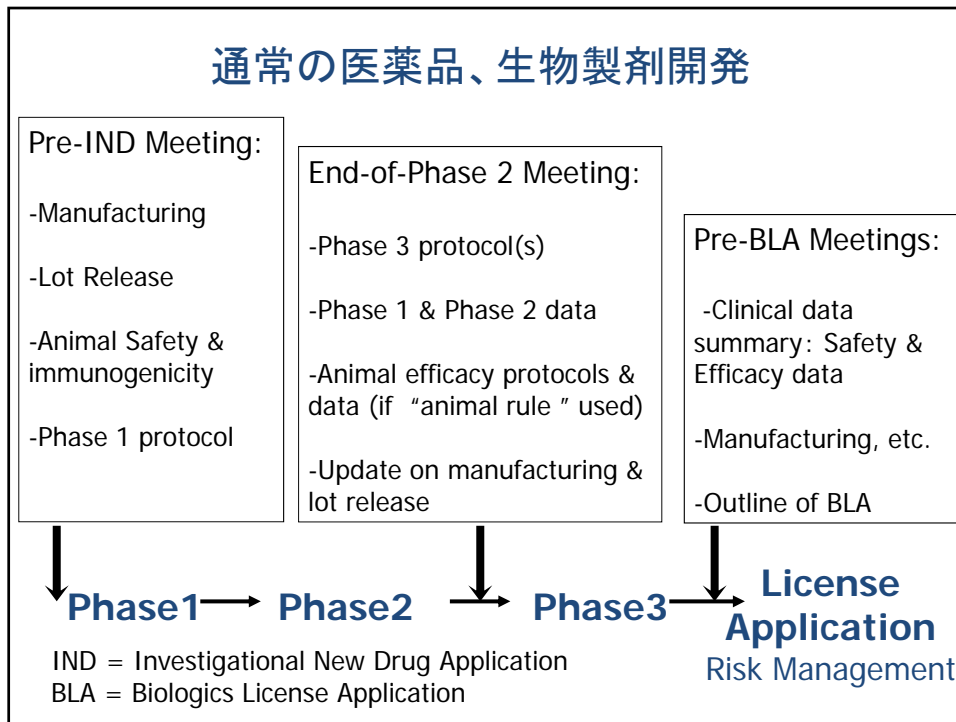


イノベーション・エコシステムが乖離している



出展: 経済産業省産業構造審議会・
第3回基本問題小委員会 (2009年2月2日)
第25回研究開発小委員会 (2009年2月6日)

→システム研究と規制・制度改革は不可避である



疫学研究の基盤の重要性

- 日本の重要疾病領域における正確な疫学情報は弱い
- 久山コホートは高齢化
- 住民台帳番号の重要性(納税、社会保障、**健康管理、疫学研究**)

臨床疫学研究の推進

- アウトカムリサーチ、EBMのための研究、「トランスレーショナルリサーチ(TR)2」
- 「**エビデンスー診療ギャップ**」
- しかし実際には日本の医療を支える28万人の医師では手をつける余裕はない? 教員不足、支援不足

薬剤疫学研究の重要性

- 米国では2007年、連邦政府議会決議によりFDAにおける市販後臨床研究、安全性対策強化を決定→FDA行政当局が疫学システム導入、保険組合と大規模連携スタート

PHARMACOEPIDEMIOLOGY AND DRUG SAFETY 2007, 16: 1275–1284
 Published online 22 October 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/pds.1509

ORIGINAL REPORT

Early detection of adverse drug events within population-based health networks: application of sequential testing methods^{1,2}

Jeffrey S. Brown PhD^{2,3*}, Martin Kulldorff PhD², K. Arnold Chan MD, MPH, ScD^{1,4}, Robert L. Davis MD, MPH², David Graham MD², Parker T. Pettus MS^{1,2}, Susan E. Andrade ScD², Marsha A. Raebel PharmD^{2,5}, Lisa Herrinton PhD^{2,6}, Douglas Roblin PhD^{2,10}, Denise Boudreau PhD¹¹, David Smith PhD^{1,2}, Jerry H. Gurwitz MD^{2,7}, Margaret J. Ganter PhD^{1,2} and Richard Platt MD, MSc^{1,2}

¹Department of Ambulatory Care and Prevention, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care, Boston, MA, USA

²The HMO Research Network, Center for Education and Research in Therapeutics, Boston, MA, USA

³Harvard School of Public Health, Boston, MA, USA

⁴Drug Safety, Boston, MA, USA

⁵Immunization Safety Office, Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA

⁶Office of Drug Safety, Food and Drug Administration, Rockville, MD, USA

⁷Meyers Primary Care Institute (University of Massachusetts Medical School, the Fallon Foundation, and Fallon Community Health Plan), Worcester, MA, USA

⁸Kaiser Permanente Colorado, Denver, CO, USA

⁹Kaiser Permanente Northern California, Oakland, CA, USA

¹⁰Kaiser Permanente Georgia, Atlanta, GA, USA

¹¹Center for Health Studies, Group Health Cooperative, Seattle, WA, USA

¹²Kaiser Permanente Northwest, Portland, OR, USA

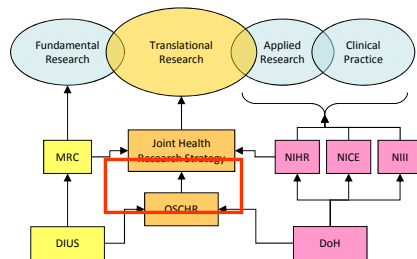


Figure 1. Observed and expected outcomes for rofecoxib users compared to naproxen users: 2000–2005. Outcome: acute myocardial infarction. Adjusted for age, sex and health plan

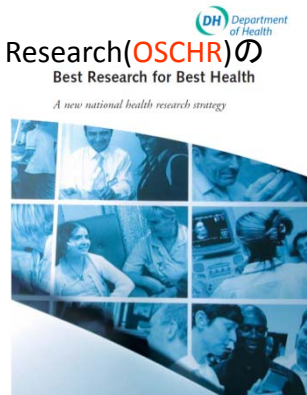
副作用の早期発見、安全性の確保

英国保健省による健康研究司令塔の設立

- 2006年には内閣主導でDHより「Best Research For Best Health」と題する戦略提言が出され、そのなかで臨床研究の管理とガバナンスの整備・徹底が強く求められた
- 当初、財務省は国立ヘルスリサーチ研究所 (NIHR)、医学研究会議 (MRC) との両方の予算を統合し NIH 型の単一の助成機関を作ろうとした→MRCによる基礎研究上位の支配が懸念され、棄却された
- Office for Strategic Coordination of Health Research (OSCHR) の設立

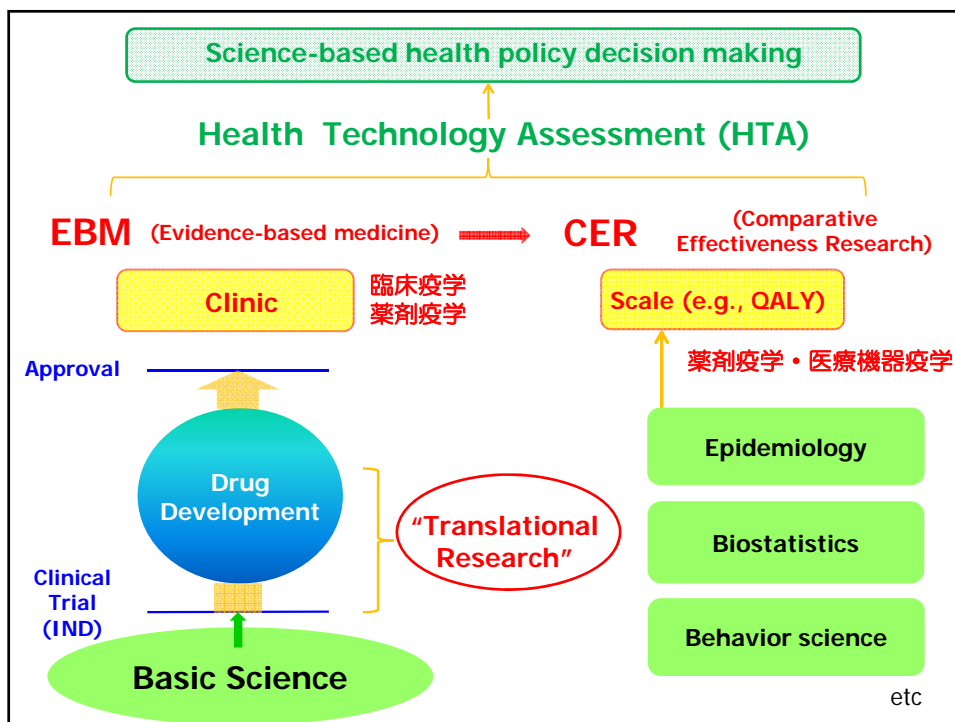


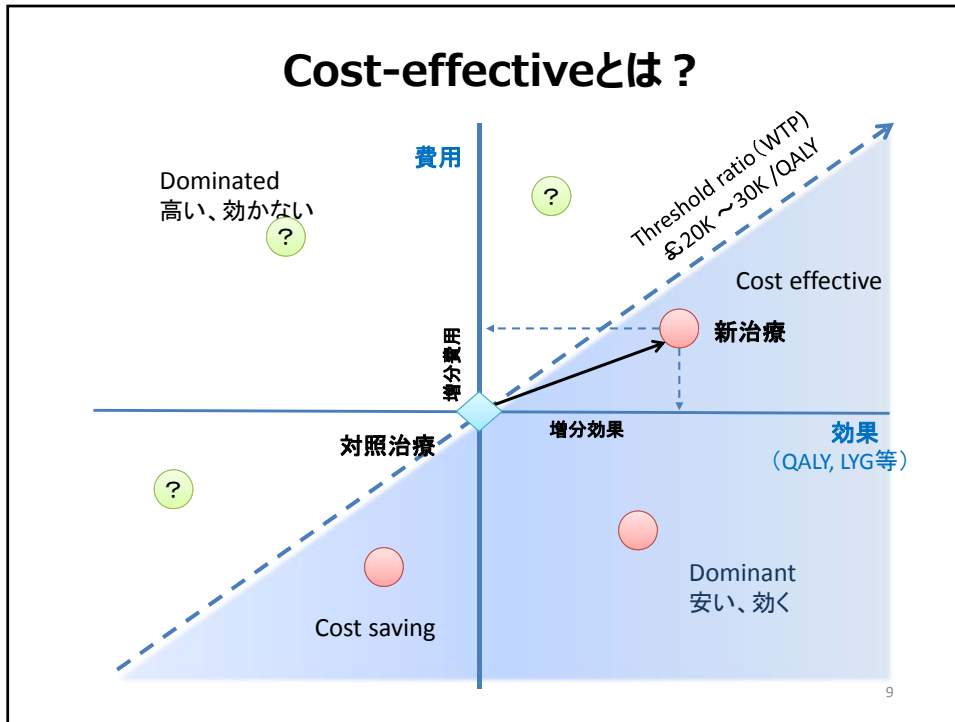
財務省への予算要求、順位付け、進捗管理



OSCHRの役割

- 国立ヘルスリサーチ研究所(NIHR)、医学研究会議(MRC)、国民健康保険サービス(NHS)による**助言、ニーズ**をもとに、**政府のヘルスリサーチ全般にわたる統合的戦略を立案**
 - 従来、保健省の予算、DIUSの科学予算がばらばらだったものを一本化→ただし配分は従来同様各省庁へ
 - 研究進捗を国会に報告
 - 産学官、チャリティー組織の間のパートナーシップ促進
 - 別途、トランスレーショナルメディシン助成委員会(TMFB)が設置された（英国版NIH設置案は棄却！）
- 医療分野においては、シーズからニーズではなく、ニーズからシーズへ！**





Health Technology Assessment

ライフイノベーションと社会経済効果の関連

がん治療薬の世界市場 売上Best 15 2009年5月 英国NICEによる勧告

Comarcial	Generic name	2006	2007
MabThera/Rituxan	rituximab	6034	6166
Herceptin	trastuzumab	4453	5581
Avastin	bevacizumab	2428	3634
Glivec/Gleevec	imatinib	2554	3050
Arimidex	anastrozole	1508	1730
Tarceva	erlotinib	1068	1357
Casodex	bicalutamide	1206	1335
Zoladex	goserelin	1008	1104
Sandostatin	octreotide	915	1027
Xeloda	capecitabine	796	1019
Camptosar	irinotecan	903	969
Erlbitux	cetuximab	652	692
Sutont	sunitinib	219	581
Xolair	omalizumab	425	472
Taxol	paclitaxel	563	422

がん治療薬の世界市場は2006年には350億ドルに達した。その大半は分子標的薬の売上増加によるもので、130億ドルに到達した。世界的にみてもがん治療薬の世界市場は毎年21%の成長がみられている。

単位: 100万ドル
赤字文字はmAbを示す

*New Engl. J. Med.*誌 2010年8月19日号

米国のGDPと社会保障費用

世界を席巻するHTAの時代、脱生活習慣病創薬を意識した創薬が不可欠

NICE technology appraisal guidance 118

Bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer

アービタックス (Cetuximab)
・大腸癌
・イリリテカンのみの療法では継続効果が期待できなくなった患者のセカンドライン療法や次の治療法として、irinotecanとcetuximabの併用療法は推奨できない(2006/08/21)
ネクザバル (sorafenib)
・腎臓癌
・ファーストライン、セカンドライン共に推奨できない(2009/04/22)
スーテント (sunitinib)
・腎臓癌
・EOGスコアが0もしくは1の患者ファーストライン療法において推奨できる(2009/02/04)
・セカンドライン療法には推奨できない(2009/04/22)

医療政策で薬剤経済学的評価を利用している代表的な国

年	国名	内容
1992	オーストラリア	承認申請時に経済評価データの添付を義務化
1994	カナダ	保険償還の可否等の意思決定に経済評価データを利用
1999	イギリス	NICE (National Institute of Clinical Excellence) が設立され、医療技術の経済評価を政府レベルで推進
2004	フランス	HAS (Haute Autorité de santé) 設立
2005	ドイツ	IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen) 設立
2008	韓国	HIRA (Health Insurance Review Agency) が薬剤経済学的評価を義務化

イギリスにおけるHTA

- NICE
- National Institute for Clinical and Health Excellence
 - 1999年に設置、2005年に健康開発庁と統合
 - NHS長官および健康省大臣に直接所属し、EnglandおよびWalesにフォーカスするがUKの他の地域にも影響を与える
 - 15~20人のチームによって12~18ヶ月の評価
 - 新規かつ単独の医薬品、医療機器、手技、一つの適応のみ持つ場合、STA (single technology appraisal) を行う
 - 複数の技術がある場合、MTA (multiple technology appraisal) を行う
 - かつては英国は自由薬価だったが、今はNICEの評価は最重要視される (必ず遵守されるわけではない)

イギリスNICEのHTA方法論（1）

1. NICEのワーキンググループ（Evidence Review Group; ERG）が評価、アカデミア研究グループ、NHSからの専門家と患者団体もデータ提供
2. EBMおよびCERの2つの総意で、OKか部分的にOKかを検討、委員会の検討は公開
3. 検討結果をACD（Appraisal consultation document）かFAD（Final appraisal document）としてNICEに提出、パブコメ実施
4. NICEがガイドライン案をNHSに提出

イギリスNICEのHTA方法論（2）

- 特定の医薬品の導入によって患者のQOLが向上したかどうかを基本的な評価におく（QALY）
 - 痛み、活動性、気分なども評価に入る。QOLは0（negative）から1（best possible health）の間で評価される
 - Standard treatment: 1（one year's extra life） $\times 0.4=0.4\text{QALY}$
 - New treatment: 1.25（one year,three months extra life） $\times 0.6=0.75\text{QALY}$
- Therefore, the new treatment would result in 0.35 additional QALYs
($0.75-0.4=0.35\text{QALYs}$)
- 一般的に、20000—30000£/QALYを越える場合はcost effectiveとはみなされない

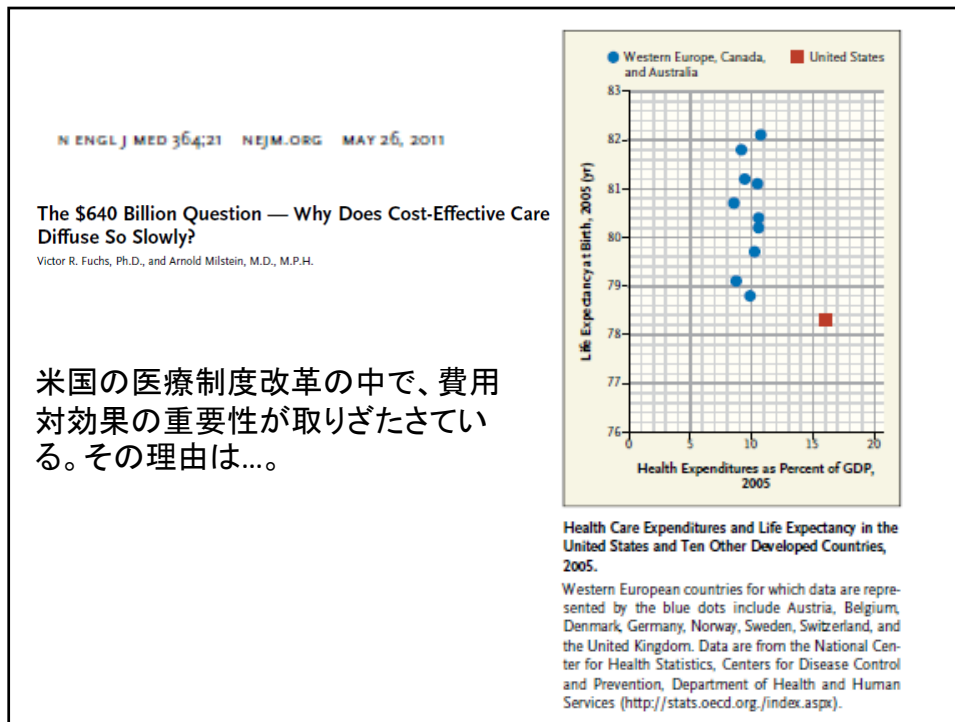
フランスにおけるHTA

- HAS
- Haute Autorité de santé
 - フランス国立の健康当局として2004年8月に設立
 - 法的権限に基づいて、評価指案を政府と議会に報告する義務
 - 国民保険、健康行政、研究機関、医師会、患者団体と密接に連携
 - 医薬品の承認の後、保険収載について検討
 - QALY指摘は使用せず、柔軟な判断、大変強い影響力を持つ



フランスHASのHTA方法論 (2)

- 検討のポイント
- (i) パブリックヘルス上の有用性
 - (ii) 実診療上の多様性
 - (iii) 疾患の頻度
 - (iv) 患者層の特徴
 - (v) データの質量
 - (vi) 当該技術のイノベーション要素
 - (vii) 政策および臨床上の諸問題
- HASの委員会は経済評価（CER）は臨床試験結果の評価時点では義務づけられていない
 - 国民保険でのカバーは35%、65%、100%が最終的に決定される（35%が最多）



政府機関としてのHTA実施のために、AHRQは4つのプログラムを提供している。

- Centers for Education and Research on Therapeutics (CERT) : 医薬品や医療機器の利用により発生するリスク、ベネフィット、経済性等を比較する。
- Developing Evidence to Inform Decisions about effectiveness (DECIDE) : コスト評価は実施しないが、医療用品の使用における適正性に特化して評価を実施している。
- Evidence-Based Practice Centers (EPCs) : 米国内14施設のアカデミア (EPCs) と連携してHTAの実施を依頼している。
- The Research Initiative on Clinical Economics (RICE) : 英国におけるNICEと同様の役割を有し、医療介入による費用対効果、便益についての研究を実施している。

京大・薬剤疫学研究室における主なデータベース研究の例（2012年5月現在）

1. 新生児の呼吸管理におけるメタアナリシス(臨床疫学研究)
2. スタチン製剤の心血管イベント予防における費用対効果分析(医薬経済研究)
3. 抗うつ薬のわが国における使用状況研究(薬剤疫学研究)
4. 睡眠薬臨床試験のプラセボデータを用いた患者背景要因の研究(薬剤疫学研究)
5. 抗菌薬のPK/PDプロファイルに応じた適正使用サイクル(薬剤疫学研究)
6. 消化管内視鏡の診断精度に関するメタアナリシス、疫学研究(医療機器疫学研究)
7. 関節リウマチに対する抗体医薬使用の副作用および患者アドヒアランス研究(薬剤疫学研究)
8. 呼吸器感染症における原因菌に関する研究(臨床疫学研究)
9. 抗癌剤による副作用に対する医薬品の予防的投与に関する研究(臨床研究)
10. 特許切れ後の先発医薬品の適正薬価にかかるモデル研究(医薬経済研究)
11. 脳卒中におけるt-PAの効果と経済評価(医薬経済、薬剤疫学研究)
12. 医薬品開発における薬事申請にかかるランザクション・コストの研究(薬事研究)
13. 日本における臨床試験制度と医療現場における受容にかかる研究(行政制度研究)

XXX 医薬品政策・行政

後期前半 MPH コア (選択必修)

授業日時: 水曜日2課
担当分野: 薬剤疫学分野
担当教員: (科目責任者)川上浩司(薬剤疫学・教授)、新川浩嗣(財務学)、佐藤大作(薬学労働学)、Christen Elze(Catemon)、西嶋康弘(薬学労働学)
教員: G 棟 232 セミナー室(A)
主担当教員連絡先: 川上浩司 G 棟 3 階・内線: 9459 (代表)

予定・内容

第1回	10月3日	日本の財政状況と医療・福祉 (新川)
第2回	10月10日	医薬品政策、行政の概論 (川上)
第3回	10月17日	日本における医薬行政と最近の動向 (佐藤)
第4回	10月24日	米連邦政府における医薬行政 (川上)
第5回	10月31日	欧州の医療制度と経済 (Elze)
第6回	11月7日	食品衛生行政 (西嶋)
第7回	11月14日	タイサイエンス研究の臨床応用、薬剤疫学序論 (川上)

XX 医薬品・医療機器の開発計画、薬事と審査

後期 MPH 選択 (実習を含む)

授業日時: 水曜日3-4 課
担当分野: 薬剤疫学分野
担当教員: (科目責任者)川上浩司(薬剤疫学・教授)、伊藤達也(京都大学附属病院・疫学医療センター)、佐藤真由(大塚製薬株式会社・顧問)、村田京子(薬剤疫学・助教)、新美三由紀(京都大学附属病院・疫学医療センター)、山本雅一郎(国立がん研究センター・がん統計解析室長)、Christen Elze(Catemon)、小村純子(医薬品医療機器総合機構)、堀井郁夫(ケンブリッジ大学・客員教授)、藤原達弘(国立がん研究センター・副機関長)、高川達夫(慶應義塾大学薬学部・教授、元・厚生労働省大臣官房審議官)、西川典子(先端医療開発財団)、久津見弘(医薬品医療機器総合機構)、藤原尚巳(薬剤疫学・助教)、Edward Wong(バイエル薬品・医薬経済統括)
教員: G 棟 3 階実習室
主担当教員連絡先: 川上浩司 G 棟 3 階・内線: 9459 (代表)

予定・内容

第1回	10月3日	アジアにおける医薬品開発、トランスレーショナルリサーチ (伊藤)
第2回	10月10日	医薬品開発の実際: 医薬品、プロセス・マネジメントの基礎 (村田)
第3回	10月17日	臨床試験におけるワシントン・メソッドの実際 (新美)
第4回	10月24日	臨床試験の基礎知識: 現場と課題 (山本)
第5回	10月31日	医薬品開発の国際化: 国際標準の動向 (Elze)
第6回	11月7日	臨床試験: 開発と審査: GMP (川上)
第7回	11月14日	臨床試験: 開発と審査: 国際標準 (小村)
第8回	11月21日	医薬品開発と審査の実際: 現場 (堀井)
第9回	11月28日	臨床試験: 開発と審査: 臨床評価 (藤原)
第10回	12月5日	臨床試験: 開発と審査: 半導体医薬品開発 (藤原)
第11回	12月12日	医療機器の開発と審査(1) (西川)
第12回	12月19日	医療機器の開発と審査(2) (久津見)
第13回	12月26日	臨床試験: 開発と審査: 医薬品開発 (藤原)
第14回	1月9日	ヘルスケア・プロセス・システム (川上)
第15回	1月16日	医薬品開発プロセス研究: 基礎的考え方 (Wong)
第16回	1月23日	神戸医療産業都市構想の展望 (川上、藤之津)

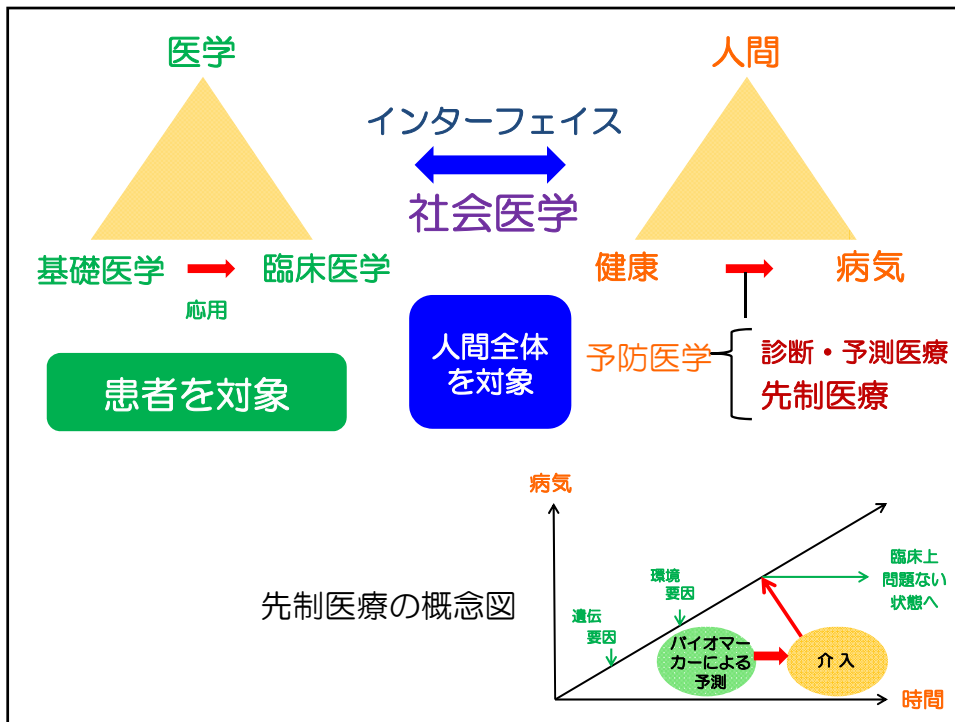
XXX 医薬品の開発と評価

後期 MPH 選択

授業日時: 水曜日2課
担当分野: 薬剤疫学分野
担当教員: (科目責任者)川上浩司(薬剤疫学・教授)、堀井郁夫(ケンブリッジ大学・客員教授)、村上雅嗣(先端医療開発財団・専務理事)、藤之津尚巳(薬剤疫学・助教)、Christen Elze(Catemon)、西嶋康弘(薬学労働学)、Edward Wong(バイエル薬品・医薬経済統括)
教員: G 棟 232 セミナー室(A)
主担当教員連絡先: 川上浩司 G 棟 3 階・内線: 9459 (代表)

予定・内容

第1回	11月21日	医薬品の創製、毒性と安全性 (堀井)
第2回	11月28日	トランスレーショナルリサーチと神戸医療産業都市構想 (村上)
第3回	12月5日	臨床試験と薬剤疫学研究の実際 (藤之津)
第4回	12月12日	医療機器の研究開発と課題 (川上)
第5回	12月19日	グローバル医薬品企業の動向と開発戦略 (松森)
第6回	12月26日	市販後調査、市販後臨床試験 (藤原)
第7回	1月9日	バイオ医薬品(生物製剤)の研究開発と課題 (川上)
第8回	1月16日	製剤科医薬品と製剤の考え方 (Wong)
第9回	1月23日	神戸医療産業都市構想の展望 (川上、藤之津)



京都大学大学院医学研究科・社会健康医学系専攻 (SPH)薬剤疫学教室では、大学院生(社会人枠あります)、研究生を募集しています。ご興味のある方はHPをご覧ください。

