

## 研究資料

# イギリスNICEにおける医療技術評価の現状と医療技術ガイドンスのレビュー

白岩 健\*<sup>1</sup> 福田 敬\*<sup>2, \*3</sup> 渡辺 茂\*<sup>4</sup> 津谷 喜一郎\*<sup>1</sup>

## 抄 録

イギリスのThe National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) は1999年に設立され、今年で10年目を迎える。NICEの発行する技術評価のガイドンスでは医薬品の有効性、安全性に加えて医療経済評価も積極的に用いており、世界的な注目を集めてきた。このような特徴を持つNICEの技術評価ガイドンスについて、関係者へのインタビュー調査とその後の文献調査からNICEガイドンスの10年間にわたるいくつかの大きな変化をまとめた。また、2000年から2008年度末までの9年間に発行されたガイドンスについて分析を行い、どのような意思決定を行っているかについて調査した。

本稿ではイギリスNICEの10年にわたる医療技術評価の実践とその課題、そして医療技術評価がNHSで使用すべきかどうかの判断に利用されていた段階から、(実質的な)償還価格の設定にも影響を与えるようになってきた状況をまとめた。そして、9年間のNICEガイドンスの変遷を追うことにより、費用対効果の情報が年とともに意志決定に大きな影響を与えるようになっていることを明らかにした。

イギリスのような医薬品価格を原則自由価格で市場メカニズムに価格をゆだねている国でも医薬品の価値と価格が必ずしも対応していない、すなわち「価値に基づく価格」(Value-based pricing)が実現していないという批判が起こっている。日本においても革新的な製品の適切な評価を行うための薬価制度改革が議論されているが、そもそも医療経済評価は医薬品の「価値」とその「価格」との関係を定量的に議論する手段のひとつであり、世界的には多くの国で意思決定に用いられている。適切な医療技術評価によって医薬品の価値が価格に反映されるような「価値に基づく価格」の仕組みについて日本でも議論が進んでいくことが期待される。

キーワード：医療技術評価、費用効果分析、価値に基づく価格 (Value-based pricing)、The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)、Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)

## 背景

イギリスのThe National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) は1999年にNational Health Service (NHS) のSpecial Health Authorityの一つとして設立された。2005年にはHealth Development

Agencyの機能が統合され、新しくThe National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) となり現在に至っている。2009年はNICE設立から10年目の節目の年にあたる。

NICE設立の背景にはNHSが提供する医療サービスの地域差が大きいことへの不満があった。例えば住所地の郵便番号によって受けられる医療サービスの内容や質が大きく異なることは“postcode lottery” (郵便番号によるくじ) と揶揄されるほどであった。そこでブレア政権におけるNHS改革の中で、医療への平等なアクセスを保障するこ

\* 1 東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学  
 \* 2 東京大学大学院医学系研究科 公共健康医学専攻 臨床疫学・経済学分野  
 \* 3 医療経済研究機構  
 \* 4 前・医療経済研究機構研究員

と、同時に限りある医療資源の効率的利用を促進することを目的として設立されたのがNICEである。

NICEは主に①公衆衛生 (public health)、②診療 (clinical practice)、③医療技術 (health technologies) に関するガイダンス (guidance) を作成する責任を負っており、それに応じて3つの部門 (Centre for Public Health Excellence, Centre for Clinical Practice, Centre for Health Technology Evaluation) にわかれて活動している。③医療技術のガイダンスには、③-1) 技術評価 (technology appraisal: TA) と③-2) 治療 (interventional procedures: 手術や診断など) の2種類があるが、本稿では技術評価ガイダンスについて取り扱う。

NICEの予算規模は2008年度で約3,500万ポンド (約55億円: 1ポンド=150円)、その財源のほとんどはイギリス保健省からの予算であり、支出のうち約9%が医療技術ガイダンスにあてられている (診療ガイダンスが24%、公衆衛生ガイダンスが12%)。2009年度には予算が約6,000万ポンド (約90億円) に増加する予定である。

NICEの発行する技術評価ガイダンスは医療技術の有効性・安全性に加えて、医療経済性 (費用対効果) も子細に検討されるその先進的内容から世界的な注目を集めてきた。これらNICEのガイダンスの特徴として、臨床的な意義が認められないものや、費用対効果の悪いものについて使用を推奨しないネガティブリスト方式であることがあげられる。世界的にはオーストラリア、カナダ、韓国などポジティブリスト方式 (費用対効果のよい医療技術のみを償還対象とする) をとる国も多い。ただし、イギリスNHSの医療は慢性的な予算不足に直面しているため、高価な新薬が承認されても迅速に使用されることはまれである。そのためNICEのガイダンスは、推奨されれば使用するというポジティブリスト的な側面を持っている点も見逃せない。

このような取り組みを行っているNICEは好意的な評価とともに当然のことながらいくつかの大きな反発も招いている。特にガイダンスにおいて否定的な勧告がなされた場合は、実質的にNHSでの使用ができなくなるおそれがあるため、製薬企業、患者団体等からの不満が顕在化しやすい。例えば2006年11月に出されたTA111では軽度アルツハイマー型認知症患者に対してドネベジル等のコリンエステラーゼ阻害薬使用が認められなかったため、製薬企業と患者団体からNICEが提訴される事態にも発展している<sup>1,2)</sup>。

本稿ではこのような特徴を持つNICEの技術評価ガイダンスについて、関係者へのインタビュー調査とその後の文献調査からNICEガイダンスの10年間におけるいくつかの大きな変化をまとめた。そして2000年から2008年度末までの9年間に発行されたガイダンスについて系統的にレビューした。最後に、イギリスをはじめ多くの国で意思決定に取り入れられている医療技術評価について日本での適応可能性について論じる。

## 方法

### I. インタビュー調査/文献調査

2007年10月から11月にかけて、イギリスでのインタビュー調査を行った。対象はNICEと製薬企業であるグラクソ・スミスクライン、アストラゼネカ、The Association of the British Pharmaceutical Industry (ABPI: イギリス製薬協) であり、①公的医療保障制度および医療保険における薬剤給付制度と新薬の薬剤経済評価の活用の実態、②市販後臨床試験による薬剤経済評価の反映、③医療費の包括支払いにおける薬剤経済評価の活用、④薬剤経済評価の活用による製薬産業への影響、⑤薬剤経済評価の活用による医療への影響、の5点について半構造化されたインタビューを行った。

インタビュー時間は2時間程度、各団体ともインタビューは同時に1～2名程度であり、3名の質問者の日本語による質問を通訳が英訳し、回答もその場で日本語訳する形式をとった。インタビュー結果はICレコーダーによって記録し、本研究では音声をテキスト化したものの中から、NICEに関係する部分だけを用いて結果をまとめた。また、2007年11月以降の動きについては主に文献調査によっている。

## II. 技術評価ガイダンスのレビュー

2000年から2008年度末までの9年間に発行されたNICEの技術評価ガイダンス169本を対象とした。まずガイダンス中でどのような意思決定がなされているかを検討するため、ガイダンスを①原則として使用が推奨されているもの、②限定された集団に対して使用が推奨されているもの、③一部の医療技術について使用が推奨されないと明記されているもの、④原則使用が推奨されないもの、⑤価格を下げる等の特殊条件が満たされれば推奨されるとしているもの、の5つに分類しその経時変化をおった。

ガイダンスの中では使用を推奨するかしらないかについて“recommend”か“not recommend”かが記載されているが、その表現を単純に追うだけでは実態がつかめない場合がある。例えば「既存治療が禁忌の患者に推奨する」と記述された場合、既存治療が禁忌でないほとんどの患者には使用を推奨しないことを意味するからである。よって、以下のような基準に基づきガイダンスを分類した。

①「原則として使用が推奨されるもの」には、専門医・専門病院での使用、エビデンス不足等による長期投与の制限、無効例への継続不可等の制約があるものも含んでいる。添付文書とほぼ同一の縛りや、添付文書条件の明確化（例えば重症患

者のみ対象となっている場合、その重症度の定義）がなされているだけのものも①に区分した。②の「限定された集団に対して使用が推奨されるもの」は、添付文書上の適応よりも狭い特定のサブ集団に対してのみ使用が推奨されている医療技術である。特定の集団に対してのみ使用を推奨するとされたものに加えて、一部の集団に対しては使用を推奨しないと明記されている場合も②に含めた。ガイダンス中で複数の医療技術が取り上げられており、少なくともそのうちの一つが推奨されないと明記されているものは③「一部の医療技術について使用が推奨されないもの」とした。②と③が重なる場合、すなわち一部の医療技術については使用を推奨せずかつ他の技術についても特定の集団のみに推奨しているガイダンスも③に含めた。また、ごく一部の特殊な患者にのみ使用が推奨されている場合（例えば、吸入型のインスリンにおいて注射が使用できない患者にのみ推奨するなど）や既存治療が禁忌（contraindication）ないし忍容性の悪い（intolerance）例にのみ推奨される場合は④「原則使用が推奨されないもの」に分類した。

また、使用に何らかの制約がついた②から⑤までの医療技術に対して費用対効果上の問題がその一因となっているのか、それ以外の理由（臨床的なエビデンスがないなど）によるものなのかも分析した。費用対効果上の問題によると分類されたものには、既存薬に対して治療上の優位性が示されていないのに価格が高いという判断も含んでいる。

## 結果

### I. NICEの技術評価ガイダンスの変遷について (1) 各地域での医療技術評価機関の設立

イギリスは、イングランド、ウェールズ、スコットランド、北アイルランドの4つの地方（国）か

表1 各地域のNHSにおいて適応となるガイドランスの種類

	① 公衆衛生	② 診療	③-1) 技術評価	③-2) 治療
イングランド	○	○	○	○
ウェールズ		○	○	○
スコットランド			MTAのみ	○
北アイルランド		○	○	○

ら構成される連合王国であり、それぞれの独立性が高い。そのため、NICEの技術評価ガイドランスは自動的にイギリス全土のNHSに適応されるわけではない。イングランドとウェールズのNHSでは原則としてすべてのガイドランスが適用されるのに対して、スコットランドではMulti Technology Appraisal (MTA) のみを採用している (NICEの技術評価ガイドランスには後述のようにMTAと審査期間の短い簡易なSingle Technology Appraisal (STA) の2種類が存在する)。2006年6月には北アイルランド地方もNICEと契約を交わし、北アイルランド政府のDepartment of Health, Social Services and Public Safety (DHSSPNI) による助言のもとで、NICEのガイドランスが適用されるようになった。

また、各地方で独自に医療技術評価を行う公的機関が存在することも特徴的である。スコットランドでは2001年よりScottish Medicines Consortium (SMC) が設置され、NICEとは独立した形での経済評価を行っている<sup>3)</sup>。SMCはNICEと異なりポジティブリスト方式を採用しているため、すべての医薬品が経済評価の対象となっている。またSMCの分析はNICEよりも早い段階で短期間のうちに出されることが多く、NICEでの決定と異なることもしばしばある。ウェールズではAll Wales Medicine Strategy Group (AWMSG) と呼ばれる機関が2005年に設置されNICEガイドランスの普及等を行うと同時に、独自の評価を行っている。

ただし、AWMSGの場合は費用の高い医薬品のみが対象でありかつNICEの技術評価ガイドランスが発行されればそちらが優越する。

## (2) ガイドランス施行の義務化とNICE blightの顕在化

イギリスNHSの医療は厳しい予算制であるため、NICEが使用を推奨するガイドランスを提出しても、予算不足から実際には使用できないこともしばしば起こっていた。特にNICEが推奨する医療技術は高価なものが多く、予算が増えなければその医療技術を使用するために他の技術の使用が犠牲になってしまう (もしかしたらそれはより費用対効果のよい技術かもしれない)。このような状況を改善する目的で、2003年7月からイギリス保健省はガイドランスを施行するための追加的予算を支出するかわりに、原則3ヶ月以内にガイドランスを施行しなければならないという決定を行った<sup>4)</sup>。

しかし予算制約に直面している多くの医療機関ではNICEが結論を出してから新薬を使用するという態度を取るようになり、結果としてNICEの技術評価ガイドランスで結論が出ていない薬については処方されることが少なくなってしまった。このように医薬品自体は承認されているにもかかわらずNICEガイドランスの判断待ちのために、実質的に新薬にアクセスできない状況は「NICEの害」(NICE blight) と呼ばれ、問題視されるようになってきていた。

## (3) Single Technology Appraisal (STA)の導入

NICEの技術評価ガイドランス作成には約1年から2年程度の期間を要する。その間医療機関は新薬の処方を見送ることが多いため、新薬へのアクセスが実質的に阻害されてしまうことが先述のように問題となっていた。また未承認薬へのアクセ



スをめぐっても、例えば早期乳癌のトラスツズマブ（ハーセプチン<sup>®</sup>）療法は、再発リスクを約半分に落とすという臨床試験結果<sup>5,6)</sup>が2005年に公表されたため耳目を集めることになり、患者グループなどがその早期承認を求めて政治問題となっていた。

そのため、承認申請と並行してNICEで審査を行い、承認から間をおくことなくガイダンスを発効することを目的としてSTAのプロセスが導入された<sup>7)</sup>。旧来のMTAでは単一ないし複数の医薬品を対象として、複雑なプロセスにより1～2年かけて詳細な検討がなされるのに対し、STAではそれより短期間に単一適応症に対する単一医薬品の評価を行う。はじめてSTAが適応された早期乳癌におけるトラスツズマブでは2006年5月にEU承認がおりた後、ほとんど間を空けずに同年の8月にはSTAのプロセスによるガイダンスが出され、NHSでの使用が推奨されることになった。現在では新規に作成されるガイダンスのほとんどがSTAになってきている。

しかし、このSTAをめぐっては思わぬ問題も起こってきている。STAは作成期間の短縮のためアカデミックグループによる経済評価は行わず、企業の提出した医療経済的データに基づいて議論している。そのため企業がデータを提出しなければガイダンスを作成することができない。2008年にはTA147からTA150までのガイダンスが公表されたが企業側がデータを提出しないため、評価できず使用が推奨できないというものであった（ベバシズマブ〔乳癌、肺癌〕（TA147、TA148）、カルムスチン〔神経膠腫〕（TA149）、セツキシマブ〔大腸癌〕（TA150））。NICEの評価はネガティブリスト方式であるため、費用対効果が悪いことが予想される場合、費用対効果が悪いゆえ推奨しないという結論を出されるよりは、データそのものを提出しない戦略を企業側は取りうる。このよ

うな事態に、今後どのような対処がなされるかが注目される<sup>8)</sup>。

#### （4）高額な抗癌剤に対するNICEの意思決定

NICEの技術評価ガイダンスの中でも抗癌剤に関するものは飛び抜けて多く、2008年度末までに公表された169のガイダンスのうち44（約26%）をしめている。特に分子標的治療薬と呼ばれる高額な抗癌剤が次々と上市されるようになると、それらの費用対効果が大きな問題となってきた。抗癌剤としては転移性大腸癌に対するベバシズマブ・セツキシマブ（TA118）、非小細胞性肺癌へのペメトレキセド（TA124）、頭頸部癌におけるセツキシマブ（TA145, TA172）転移性腎細胞癌に対するソラフェニブ（first-line, second-line）・スニチニブ（second-line）・ベバシズマブ（first-line）・テムシロリムス（first-line）（TA178）など否定的な勧告が出た、ないしは転移性乳癌に対するラパチニブなど否定的な勧告が予想される（2009年8月時点）ものも少なくない。このような事態はNICEが抗癌剤のアクセスを阻害しているとの批判を浴びる原因ともなっている<sup>9)</sup>。

ただし、NICEは薬剤価格を実質的に低下させることにより費用対効果を改善し、NHSでの使用を推奨するとの判断を下している医薬品もあることは注目される。例えば多発性骨髄腫に対するボルテゾミブ（TA129）では投与された患者がCR（完全寛解）ないしPR（部分寛解）に至らない場合はその費用をNHSに払い戻し（rebate）するとの条件付きで、非小細胞性肺癌へのエルロチニブ（TA163）では対照薬であるドセタキセルと同等の価格であれば推奨するとの結論を出している。また、多発性骨髄腫に対するレナリドマイドでは26サイクル以上の費用はメーカーが負担すること（TA171）、転移性大腸癌（first-line）におけるセツキシマブでは患者一人当たり価格の16

%を払い戻すこと (TA176) が使用を推奨する条件としてあげられている。このような取り組みは後述するように2009年のPharmaceutical Price Regulation System (PPRS) 改革でも「患者アクセス保障」(Patient Access Scheme) として正式に位置づけられることになった。

また、高額な抗癌剤のアクセス改善をめざす動きとして、2009年の1月に公表されたGuide to the Methods of Technology Appraisal<sup>10)</sup> への補遺 (supplement) では、余命が24ヶ月以内の患者に対しては以下の要件を満たす場合に限りQuality adjusted life year (QALY: 質調整生存年) を算出する際に用いる効用値を健常人と同じ値を用いて計算できるという特例が認められるようになった<sup>11)</sup>。当然ながら終末期のQOLは健常人より低くなる傾向があるが、死の直前の生存にも健常人と同じ価値を (すなわち、終末期の生存には実際の効用値以上の重い価値を) 与えて経済評価を行うという取り決めである。この特例が適応される条件は、①余命が24ヶ月以内であること、②既存治療と比べて明確な延命効果、通常は3ヶ月以上の延命効果が認められる、③代替となる治療が存在しない、④適応となる患者数が少ない、の4点とされている。

この特例は上記のように条件が厳しいため、救済される医療技術はほとんどないとの見込みもあったが、実際にこの特例を用いて再計算することにより、転移性腎細胞癌に対するスニチニブ (first-line) の使用が2009年3月に推奨されている<sup>12)</sup>。

### (5) OFTレポートと「価値に基づいた価格」の提案<sup>13~18)</sup>

イギリスにおいて薬価は原則自由価格であり、PPRSという仕組みによって医薬品の価格を決めている。このPPRSは主に以下の3つの特徴を持つ。  
①利益率規制 (profit control) : NHSに対して新

薬は自由に価格をつけることができるが、利益率の上限が規制されている、②価格規制 (price control) : 最初の価格は自由だが値上げに関しては規制がある、③価格削減 (price cut) : NHSが再交渉することによって価格を下げることもある。2005年には一律7%の削減が行われた。

しかし、2007年に出された公正取引委員会 (the Office of Fair Trading : OFT) のレポートでは2010年までにPPRSを価値に基づいた (Value-basedな) 価格システムに改革することを推奨した。現行のPPRSでは医薬品の「価格に見合う価値」(Value for money) が提供されておらず、同時に製薬会社が安定した投資を将来にわたって確保するためにも、もっと柔軟で価値に基づいた価格体系に転換すべきだと提言している。

このレポートの中でOFTは「価値に基づいた価格」(Value-based pricing) を実現するための仕組みとして、2つのアプローチ、すなわち事前評価方式 (Ex-ante value-based approach) と事後評価方式 (Ex-post value-based approach) を提案した。事前評価方式は医薬品の承認審査と並行して、迅速審査によって費用対効果が検討され、十分な費用効果分析のデータが存在する場合は1 QALYあたりの増分費用効果比 (Incremental Cost-effectiveness Ratio : ICER) が閾値 (現行のNICEの基準であれば2万~3万ポンド<sup>10)</sup>) と等しくなるよう価格が設定される。現行の価格システムでは、1 QALYという等しい「価値」を生み出す費用が医療技術間でばらついていて不公平であるため、追加的に1 QALYを算出する費用が等しくなるよう医薬品価格を定めるという考え方である。

一方の事後評価方式は現行のPPRSに近く、初期価格は製薬会社が自由に設定できるが、市販後試験の結果等に対応して価格を調整していく方式である。OFTは「価値に基づいた価格」を実現す

るために事前評価方式がより望ましいと考えているようである。

いずれの方式にせよ、「価値に基づいた価格」を実現するために医療経済評価を薬価にまで反映させようという提案であり、NICEの医療経済評価はこれまで以上に大きな役割を果たすことになる。実際にこのOFTレポートを受けて登場してきたのが次節で述べる2009年のPPRS改革である。

## (6) 2009年のPPRS改革

「価値に基づいた価格」を導入すべきとのOFT提案を受けて、イギリス保健省とイギリス製薬協会は、新たなPPRSの枠組みについて協議を続けていた。そして2008年12月に合意文書が公表され、2009年1月より新たなPPRSの仕組みが開始された。中でも注目されるのが「弾力価格制」(Flexible Pricing)と「患者アクセス保障」(Patient Access Scheme)と呼ばれる新たな仕組みが導入されたことである<sup>19, 20)</sup>。

弾力価格制はOFT提案における事後評価方式に近く、市販後の新しいエビデンスや適応の拡大によって薬価を上下することを可能にするものである。NICEによって評価され費用対効果上の問題をクリアすれば、1回に限り最大30%まで薬価の上昇が認められる。また同様に適応拡大の際にも、価格上昇が認められる可能性もある。よいエビデンスが出れば、それに応じて医薬品の価値も高くなるはずであり、その増加した価値に対してもきちんと対価を支払おうという考え方は「価値に見合う価格」の点からも合理的と考えられる。

一方の患者アクセス保障は費用対効果上の問題によって、ガイダンスで使用が推奨されないおそれがある際に、患者のアクセスを確保するための措置であり、大きく「支払調整方式」(Financially-based Schemes)と「アウトカム調整方式」(Outcome-based Schemes)に分かれる。多くの

場合、NICEのガイダンスで非推奨とされると実質的にその医薬品に対して患者のアクセスができなくなるため、患者や医師からの大きな反発を招く。実際に費用対効果の悪い高額な抗癌剤の使用制限はメディア上でも問題になっており、アルツハイマー型認知症患者におけるドネペジルの使用制限は製薬会社や患者団体との訴訟にまで発展している。費用対効果のよい医薬品を使用するという原則と、患者アクセスを確保するという両者の条件をみたすための措置である。

前者の支払調整方式では薬価はそのままに値引き(discount)やNHSへの払い戻し(rebate)を行うことにより、実質的な価格を下げてNHS内での使用を可能にしようという仕組みである。I.(4)で述べたようにボルテゾミブやエルロチニブなど高額な抗癌剤において行われてきた取り組みを一般化したものと考えられる。また、後者のアウトカム調整方式には①NICEと合意したエビデンスが出されれば価格を上げる(Proven value: price increase)、②NICEと合意したエビデンスが出なければ価格を下げる(Expected value: rebate)、③リスク・シェアリング(Risk sharing)の3つの方式が明記されている。リスク・シェアリングは多発性硬化症における4種の治療薬に対してすでに類似の仕組みがとられており、NICEのガイダンスでは使用を推奨しなかったが、NHSでの使用を認める代わりに患者はモニタリングされ、期待されたベネフィットが得られたかどうかに応じて価格を調整する方式<sup>21, 22)</sup>が導入されている。支払調整方式が現時点でのエビデンスに基づいて評価されるのに対して、これらアウトカム調整方式はいずれも将来明らかになるであろう臨床試験や観察研究の結果等に応じて、医薬品価格を調整する方式であり、実際の適応にはかなりの手間がかかる(特にリスク・シェアリング)ことが予想されるので患者アクセス保

表2 NICEガイドンスにおける意志決定の経時変化

年度	使用を推奨	限定集団に 使用を推奨	一部の医療技術 は非推奨	原則非推奨	特殊な条件付き で推奨	Total
2000*	8 (36%)	9 (41%)	1 (5%)	4 (18%)	0 (0%)	22
2001	9 (53%)	5 (29%)	1 (6%)	2 (12%)	0 (0%)	17
2002	10 (56%)	7 (39%)	0 (0%)	1 (6%)	0 (0%)	18
2003	7 (37%)	8 (42%)	2 (11%)	2 (11%)	0 (0%)	19
2004	4 (33%)	7 (58%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	12
2005	1 (10%)	4 (40%)	3 (30%)	2 (20%)	0 (0%)	10
2006	9 (43%)	4 (19%)	3 (14%)	5 (24%)	0 (0%)	21
2007	8 (40%)	9 (45%)	0 (0%)	2 (10%)	1 (5%)	20
2008	4 (13%)	7 (23%)	5 (17%)	11 (37%)	3 (10%)	30
Total	60 (36%)	60 (36%)	16 (9%)	29 (17%)	4 (2%)	169

\*TA1は2000年2月に発行されているが、ここでは2000年度に含めた。

障の中心になるのは支払調整方式であろうと予測されている<sup>19)</sup>。

## II. 技術評価ガイドンスの分析

2008年度末までに発行された技術評価ガイドンス169のうち、122 (72%) が医薬品、47 (28%) がそれ以外の医療機器や手術などであった。医薬品に関するガイドンスの中では、前述のように抗癌剤が44 (36%) で最も多く、次いで関節リウマチなどの生物学的製剤が14 (11%)、となっていた。これら2つの領域で医薬品を扱ったガイドンスの約半分を占める。そのほか中枢神経系薬剤10 (8%)、循環器系薬剤8 (7%)、ウイルス性肝炎治療薬6 (5%) などであった。

技術評価ガイドンスにおける意志決定と年次推移の関係を(表2、図1)に示した。年間10~20程度のガイドンスが出され(2008年度は数が多く30)、その多くが①原則として使用が推奨されているもの②限定された集団に対して使用が推奨されているものである。④原則使用が推奨されないものは29 (17% : うち4本はI. (3) で述べたように企業側が未提出) にすぎず、必ずしも多くはない。2008年度は否定的なガイドンスの数が他の

年より多いが、この傾向が今後も続くかどうかは不明である。特殊な条件がついた4本のガイドンスとはI. (4) でふれたボルテゾミブ [TA129 : 多発性骨髄腫] とエルロチニブ [TA163 : 非小細胞性肺癌] にくわえて、薬剤放出性ステント [冠動脈疾患 : TA 152] (ベアメタルステントとの差が $\leq$ 300以内であれば推奨する) とラニビズマブ [加齢性黄斑変性症 : TA 155] (14サイクル以降はメーカーが費用負担すれば推奨する) であった。

また、ガイドンスにおいて同種の医療技術が複数ありそれらの差異が明確でない場合は、それらの中から最も安価なものの使用が推奨されると明記されることもある。医薬品の中で該当するガイドンスとしてはTA7 (プロトンポンプ阻害剤)、TA77 (不眠症における睡眠導入剤)、TA81 (アトピー性皮膚炎におけるステロイド軟膏)、TA85 (腎移植におけるバシリキシマブとダクリズマブ)、TA98 (ADHD治療における薬剤)、TA99・TA132 (一次予防のためのスタチン剤)、TA130 (関節リウマチにおけるTNF- $\alpha$ 抗体)、TA131・TA138 (喘息の吸入ステロイド)、TA142 (癌性貧血のエリスロポエチンアナログ)、TA160・



表3 原則として使用が推奨されなかった医薬品（新しい技術評価ガイダンスに置き換えられたものは除く）

NO	年	一般名	商品名	対象疾患	
32	2001	インターフェロン ベータ1a グラチラマー	アボネックス (日本未承認)	多発性硬化症	
63	2003	グリタゾン系	アクトスなど	2型糖尿病	メトフォルミン+SU剤併用療法が禁忌ないし忍容性の悪い患者のみ推奨
72	2003	アナキンラ	(日本未承認)	リウマチ	
90	2005	クロピドグレル	ブラビックス	血管の閉塞性イベント	アスピリンが禁忌ないし忍容性の悪い患者のみ推奨
93	2005	ラルチトレキセド	(日本未承認)	転移性大腸癌	
99	2005	ミコフェノール酸 モフェチル シロリムス	セルセプト (日本未承認)	腎臓移植	シクロスポリン・タクロリムスが禁忌ないし忍容性の悪い患者のみ推奨
104	2005	インフリキシマブ	レミケード	乾癬性関節炎	エタネルセプトが禁忌ないし忍容性の悪い患者のみ推奨
108	2006	パクリタキセル	タキソール	早期乳癌	ドセタキセルは推奨
111	2006	メマンチン	(日本未承認)	アルツハイマー型認知症	
113	2006	吸入インスリン	(開発中止)	糖尿病	自己注射できない患者のみ推奨
117	2007	シナカルセット	レグバラ	副甲状腺機能亢進症	手術が禁忌かつ既存治療でコントロールの悪い患者のみ推奨
118	2007	ベバシズマブ セツキシマブ	アバスチン アービタックス	転移性大腸癌	
119	2007	フルダラビン	フルダラ	リンパ性白血病	(単剤治療の評価)
124	2007	ベメトレキセド	アリムタ	非小細胞性肺癌	
140	2008	インフリキシマブ	レミケード	潰瘍性大腸炎	
141	2008	アバタセプト	(日本未承認)	リウマチ	
142	2008	エリスロポエチン ダルベポエチン	エスポー/エボジン ネスプ	癌性貧血	白金系抗癌剤で治療中の卵巣癌患者ないしは輸血のできない重症患者には推奨
143	2008	インフリキシマブ	レミケード	強直性脊椎炎	
145	2008	セツキシマブ	アービタックス	頭頸部癌	PSがよく白金系抗癌剤が禁忌の患者のみ推奨
147	2008	ベバシズマブ	アバスチン	転移性乳癌	企業がデータを未提出
148	2008	ベバシズマブ	アバスチン	非小細胞性肺癌	企業がデータを未提出
149	2008	カルムスチン	(日本未承認)	神経腫	企業がデータを未提出
150	2008	セツキシマブ	アービタックス	転移性大腸癌	企業がデータを未提出
154	2008	テルビピジン	(日本未承認)	B型肝炎	
155	2008	ペガブタニブ	マクジェン	加齢性黄斑変性症	
158	2008	アマンタジン	シンメトレル	インフルエンザ (予防)	
160	2008	骨粗鬆症治療薬		骨粗鬆症 (一次予防)	アレンドロン酸が使用できない場合のみ
161	2008	(アレンドロン酸以外)		骨粗鬆症 (二次予防)	
163	2008	インフリキシマブ	レミケード	急性潰瘍性大腸炎	シクロスポリンが禁忌ないし忍容性の悪い患者のみ推奨
164	2008	フェブキソスタット	(日本未承認)	高尿酸血症	アロプリノールが禁忌ないし忍容性の悪い患者のみ推奨
168	2009	アマンタジン	シンメトレル	インフルエンザ	

表4 費用対効果上の理由もあり制限つきで推奨されている医薬品（新しい技術評価ガイダンスに置き換えられたものは除く）

NO	年	一般名	商品名	対象疾患	
7	2000	プロトンポンプ阻害薬	タケプロンなど	胃腸障害など	非潰瘍性の胃腸障害は使用を推奨しない
22	2001	オルリスタット	(日本未承認)	肥満	開始基準と中止基準の明確化
27	2001	COX2阻害薬	セレコックスなど	変形性関節炎/リウマチ	消化管障害のリスクが高い患者のみ推奨
40	2002	インフリキシマブ	レミケード	クローン病	瘻管が生じている場合は推奨しない
53	2002	インスリングルルギン	ランタス	糖尿病	2型糖尿病患者は推奨しない
64	2003	成長ホルモン	ノルディトロピンなど	成長ホルモン欠乏(成人)	QOLの低い患者には推奨しない
76	2004	新規抗てんかん薬	ガバペン、ラミクタール など	てんかん	旧来の抗てんかん薬で効果不十分な場合に推奨
79	2004			てんかん(小児)	
82	2004	タクロリムス軟膏	プロトピック	アトピー性皮膚炎	first-lineでの使用は推奨しない
86	2004	イマチニブ	グリベック	消化管間質腫瘍	増量は推奨しない
94	2005	スタチン系薬剤	リピトールなど	心血管系障害(予防)	高リスク患者のみに使用を制限
96	2005	アデホビル	ヘプセラ	B型肝炎	ラミブジン投与後に使用すべき
103	2005	エファリズマブ	(日本未承認)	乾癬	QOLの低い患者には推奨しない
		エタネルセプト	エンブレル		QOLの低い患者には推奨しない
111	2005	コリンエステラーゼ阻害薬	アリセプトなど	アルツハイマー型認知症	軽度の患者には使用を推奨しない
116	2006	ゲムシタピン	ジェムサール	転移性乳癌	ドセタキセルの投与が適切な患者のみ
121	2006	カルムスチン	(日本未承認)	神経腫	90%以上切除可能な患者のみ推奨
132	2007	エゼチミブ	ゼチーア	高脂血症	スタチンを増量しても無効な患者のみ推奨
133	2007	オマリズマブ	ゾレア	気管支喘息	重度の患者に使用を限定
134	2008	インフリキシマブ	レミケード	乾癬	QOLの低い患者には推奨しない
135	2008	ベメトレキサド	アリムタ	悪性中皮腫	PSのよい患者のみに推奨
144	2008	リモナバント	(欧州で販売中止)	肥満	その他の抗肥満薬で効果不十分な場合のみ
146	2008	アダリムマブ	ヒュミラ	乾癬	QOLの低い患者には推奨しない
158	2008	オセルタミビル	タミフル	インフルエンザ(予防)	ハイリスク患者のみ推奨
		ザナミビル	リレンザ		
168	2008	オセルタミビル	タミフル	インフルエンザ	ハイリスク患者のみ推奨
		ザナミビル	リレンザ		

TA161(骨粗鬆症におけるアレンドロン酸)などがあげられる。

技術評価ガイダンスにおいて使用が推奨されないとされた医薬品の一覧(医療機器等とすでに更新されたガイダンスは除く)を表3に、費用対効果上の理由から制限がついた上で使用が推奨されたものを表4にまとめた。

一方、ガイダンスにおいて何らかの制約があった②から⑤のガイダンスのうち、費用対効果上の

問題も一因となっているものとそれ以外のものを年ごとにまとめたものが(図2)である。②から⑤の109のガイダンスの中で、費用対効果上の理由で制約がついたものは58(53%)であった。年を経るにつれ費用対効果上の理由で使用の制約を受けているものが多くなる傾向が見取れ、特に2006年度から2008年度の間はそれ以前よりも割合が大きい。これはNICEの意志決定が費用対効果を重視するようになったのか、費用対効果が悪い

と予想される医薬品を選んでガイダンスを作成するようになったのかは不明であるが、いずれにしろ薬剤選択における経済評価の影響力は大きくなっていると考えられる。

### おわりに

本稿ではイギリスNICEの10年にわたる医療技術評価の実践とその課題、そして医療技術評価がNHSで使用すべきかどうかの判断に利用されていた段階から、(実質的な)償還価格の設定にも

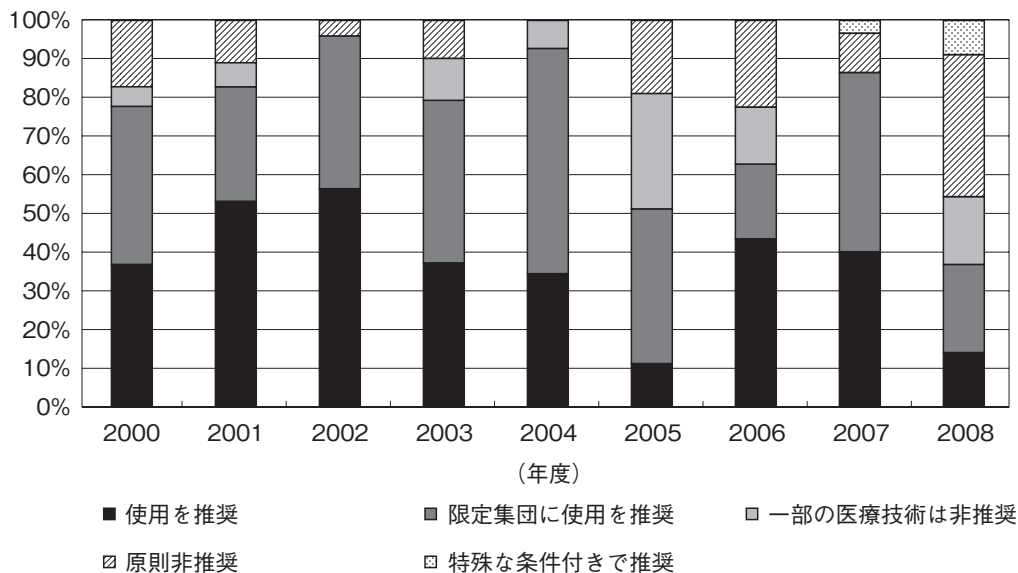


図1 NICEガイダンスにおける意志決定の経時変化

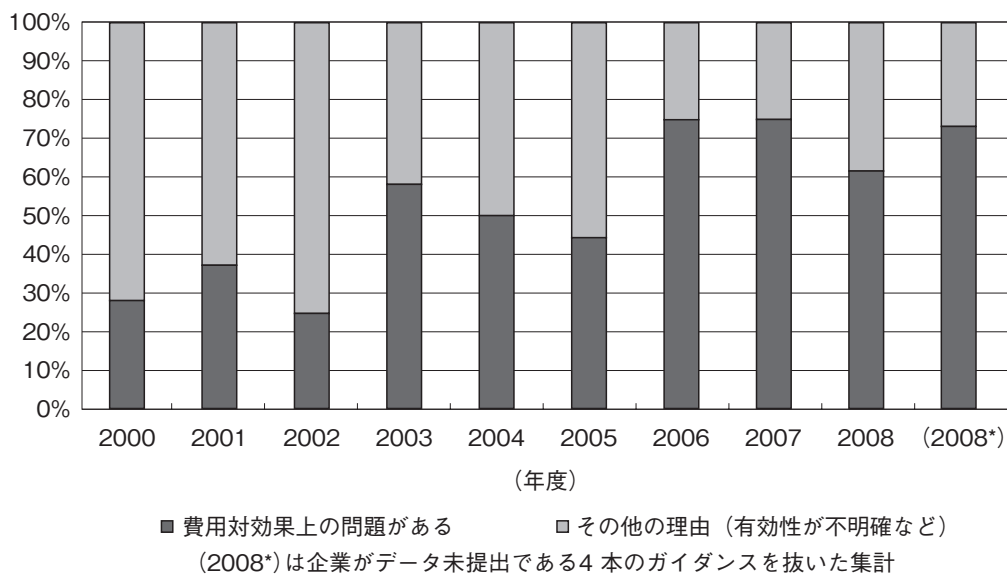


図2 ガイダンスで使用に制限がついた際の理由

影響を与えるようになってきた状況をまとめた。そして、9年間の技術評価ガイダンスの変遷を追うことにより、費用対効果の情報が年々意志決定に大きな影響を与えるようになってきていることを明らかにした。医療技術評価を償還の是非に用いる場合、どうしても患者の医薬品アクセスが問題になってしまう。価格設定において医療技術評価を利用する場合は直接的にはアクセス阻害が問題とならないため、医療技術評価の用い方としてより受け入れられやすいと考えられる。この点は日本においても状況は変わらないだろう<sup>21)</sup>。

イギリスのような原則自由価格で市場メカニズムに価格決定をゆだねている国でも医薬品の価値と価格が必ずしも対応していない、すなわち「価値に基づいた価格」が実現していないという批判が起こっていることは注目に値する。医薬品価格を市場にゆだねて自由価格にすれば、医薬品の価値が適切に価格に反映されるわけでもなく、一方で日本のような公定価格でも医薬品の価値と価格が必ずしも対応しているわけではない。医薬品の価格とドラックラグ<sup>23, 24)</sup>との関係が示唆されていることはよく知られており<sup>25)</sup>、価値のある医薬品にそれに応じた価格をつけることは、日本におけるドラックラグ解消の観点からも重要である。また価格は消費者が購入する際に支払う金額であると同時に、生産者が製品を販売するときに得られる金額でもあることを考え合わせれば、薬価の設定は企業に対するインセンティブであり、我々がどのような医薬品の開発を望んでいるのかに依存するはずである。我々が製薬企業に費用対効果も考慮した医薬品を開発してほしいと考えるのであれば、適切な医療技術評価にもとづいて、医薬品の価値が価格に反映されるような「価値に基づいた価格」の仕組みの導入が日本においても検討されてしかるべきである。

日本において医療技術評価に基づく価格設定を

用いるとしたらどのような仕組みがあり得るだろうか<sup>26)</sup>。一つには2009年のPPRS改革で取り入れられた「弾力価格制」の導入が考えられる。すなわち市販後に主として日本人を対象とした臨床試験において、新たな有効性・安全性上のエビデンスを製薬メーカーが明らかにした場合、費用対効果上の問題がなければ上限“〇〇%”までの薬価上昇を認めるものである。この仕組みは医薬品の「価値に応じた価格」の実現に寄与するだけでなく、今後国際共同治験が進展していく中で日本人症例数が減少し、日本人集団での有効性・安全性情報が承認前の治験では必ずしも十分に得られなくなる恐れがある中で、市販後の臨床試験を企業が積極的に行うインセンティブを与えることにもなるだろう。

また、革新的な製品の適切な評価を行うための薬価制度改革が議論されている中で、薬価算定時に「価値に応じた価格」の仕組みの導入することも検討に値するだろう。そもそも、医療経済評価は医薬品の「価値」とその「価格」との関係を定量的に議論する重要な手段のひとつである。例えば比較対照となる医薬品がない「原価計算方式」の場合、医療経済的な条件を満たす（費用対効果が悪くならない）限りにおいて、一定の制限下でメーカーの届け出価格を尊重するような柔軟な薬価設定の仕組みは考え得る。例えばオランダでは費用対効果を含めた革新的な新薬と認められうるいくつかの条件をクリアすれば、自由価格で販売できる仕組みを持っている<sup>27)</sup>。また、「類似薬効比較方式」の場合でも有用性加算・画期性加算の要件に医療経済評価（例えば「費用対効果に優れること」）を加えること、ないしは費用対効果のよいものの価格を上げる「医療経済加算」や費用対効果の悪い医薬品の価格を下げる「医療経済減算」（「患者アクセス保障」と対応する仕組み）を設けることも「価値に基づいた価格」を実現する



ための一つの方法と考えられる<sup>26)</sup>。

医療費抑制による医療崩壊の経験においてイギリスは日本より一歩進んだ状況にある。イギリスではサッチャー政権下の医療費抑制政策による医療崩壊に苦しんだ結果、1997年以降のブレア政権下では医療費の増加政策がとられた。しかし重要な点はブレア政権の医療費増加政策は単なる社会保障の「ばらまき」ではなく、NICEのような評価機関を設立し「有効」で「安全」でそして「費用対効果」のよい医療技術に対して、重点的に医療資源を投入したことである。日本でも医療崩壊と呼ばれる現状から、医療費抑制政策の転換が議論の俎上に上っている。しかし、右肩上がりの高度成長がもはやあり得ない以上、医療資源配分における透明性の確保、そして本当に有用な技術に対する優先付けが少なくとも不可欠であり、単なる「ばらまき」に終わらぬための制度作りも忘れてはならない。イギリスNICEにおける医療技術評価10年間の経験は、そのような点で日本にも大きな示唆を与えている。

## 謝 辞

本研究は一部、平成18年度(財)ファイザーヘルスリサーチ振興財団国際共同研究「新薬への薬剤経済評価の活用方法に関する国際比較研究」(研究代表:福田敬)の助成を受けた。

## 注

- 1 医療経済評価をNICEのように日本の診療ガイドラインの中で用いたらどうなるであろうか。その場合、NICEの技術評価ガイダンスと日本の診療ガイドラインでは、その強制力に大きな違いがあることに注意を要する。NICEの技術評価ガイダンスは、表面的にはあくまで自主的に従うガイダンスであるとされているものの、予算制約に直面している医療機関としてはその決定に従わざるを得ない。対して日本の診療ガイドラインにおいては、それに従うべきかどうかは現場の裁量に任されて

いる。このような拘束力のない日本の診療ガイドラインの中で、医療経済評価に基づいて医薬品使用の推奨/非推奨を勧告することは以下のような問題をはらむと考えられる。

1点目は、ガイドラインに従わない医師の方が臨床的によい成績を残せる可能性があり、ガイドラインに忠実な医師(とその患者)に不利益をもたらしかねない点である。医療経済性が問題となる医薬品は、臨床的な効果は既存治療より大きいものの価格が高すぎる場合が多い。その場合あくまでも有効性は高いのであるから、当然ながら経済性を無視して高価な新しい医薬品を投与した方が患者のアウトカムはよくなるであろう。これは医師にガイドラインを遵守しないインセンティブを与えるだけでなく、医師の経済性に対するスタンスによって提供される医療の質が異なってしまうという公平性の観点からも難がある。

もう1点は、はたして医療経済的な意思決定を現場の医療従事者にゆだねるべきかという問題である。それは医療経済評価がそもそも社会的な合意としての意思決定を志向するという理念的な問題のみならず、多くの人々は現場の医師には経済性など考慮せずに、自らにとって最善の治療をしてほしいと望んでいるのではないだろうか。「A」という新しく発売された医薬品はあなたの寿命を2ヶ月ほど延長しますが、価格が高すぎて費用対効果が悪いので投与しません」というようなコミュニケーションが臨床現場で成り立つとは思えないし、患者もまた受け入れないだろう。一方の医療従事者の側も与えられた環境の中で経済性よりも目の前の患者を救うために最善を尽くしたいと考えるのは自然であると同時に、経済性を理由に最善の有効な治療を行わないことには医療倫理的な問題もはらんでくることも無視できない。

このように医療経済評価に基づいた意志決定を現場の医療従事者に任せてもそもそもうまく機能しないであろうし、仮に機能したとしてもそれが望ましいことかどうかは大いに議論のあるところであることから、やはり政府なり保険者なりの公的組織が社会的な合意を調達しながら責任を持って取り組むべき課題のように思われる。NICEのガイダンスのように公的な合意を調達して何らかの強制力をともなうものを発行できない限り、日本

の現行の診療ガイドラインにおいて医薬品使用の推奨／非推奨を勧告するということは様々な困難をともなうことが懸念される。

## 参考文献

- 1) Horton R. NICE vindicated in UK's High Court. *Lancet* 2007 ; 370 : 547-8
- 2) Hoey R. Experts disagree over NICE's approach for assessing drugs. *Lancet*. 2007 ; 370 : 643-4
- 3) Cairns J. Providing guidance to the NHS : The Scottish Medicines Consortium and the National Institute for Clinical Excellence compared. *Health Policy* 2006 ; 76 (2) : 134-43
- 4) Department of Health. Directions to Primary Care Trusts and NHS trusts in England concerning Arrangements for the Funding of Technology Appraisal Guidance from the National Institute for Clinical Excellence (NICE) . 2003
- 5) Piccart-Gebhart MJ, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005 ; 353 (16) : 1659-72
- 6) Romond EH, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *New England Journal of Medicine* 2005 ; 353 (16) : 1673-84
- 7) NICE. Guide to the Single Technology Appraisal (STA) process. 2008
- 8) Drummond M, et al. Rationing new medicines in the UK. *British Medical Journal* 2009 ; 338 : a3182
- 9) Jönsson B, et al. A global comparison regarding patient access to cancer drugs. *Annals of Oncology* 2007 ; 18 Suppl3 : iii1-iii77
- 10) NICE. Guide to the methods of technology appraisal. 2008
- 11) NICE. Appraising life-extending, end of life treatments. 2009
- 12) Mayor S. NICE recommends kidney cancer drug it previously rejected on cost grounds. *British Medical Journal* 2009 ; 338 : b499
- 13) Office of Fair Trading. The Pharmaceutical Price Regulation Scheme An OFT market study. 2007
- 14) Claxton K. OFT, VBP : QED?. *Health Economics* 2007 ; 16 (6) : 545-58
- 15) Towse A. If it ain't broke, don't price fix it : the OFT and the PPRS. *Health Economics* 2007 ; 16 (7) : 653-65
- 16) Thornton S. Drug price reform in the UK : debunking the myths. *Health Economics* 2007 ; 16 (10) : 981-92
- 17) Webb DJ, et al. Value-based pricing of drugs in the UK. *Lancet* 2007 ; 369 : 1415-6
- 18) Claxton K, et al. Value based pricing for NHS drugs : an opportunity not to be missed? *British Medical Journal* 2008 ; 336 : 251-4
- 19) Department of Health. The pharmaceutical price regulation scheme. 2008
- 20) Collier J. Changes to the regulation of drug prices in the UK. *British Medical Journal* 2008 ; 337 : a2735
- 21) Department of Health. 'Payment by results' breakthrough ends years of uncertainty for MS patients. 2002
- 22) Sudlow CL, et al. Problems with UK government's risk sharing scheme for assessing drugs for multiple sclerosis. *British Medical Journal* 2003 ; 326 : 388-92
- 23) Tsuji K, Tsutani K. Approval of new biopharmaceuticals 1999-2006 : comparison of the US, EU and Japan situations. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceuticals*. 2008 ; 68 (3) : 496-502
- 24) Tsuji K, Tsutani K. Personal imports of drugs to Japan in 2005--an analysis of import certificates. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2008 ; 33 (5) : 545-52
- 25) Danzon PM, et al. The impact of price regulation on the launch delay of new drugs--evidence from twenty-five major markets in the 1990s. *Health Economics* 2005 ; 14 (3) : 269-92
- 26) 白岩 健, 福田 敬. イギリスPPRS改革と薬価制度への医療経済評価の適応可能性. *社会保険旬報* 2009 ; 2389 : 6-11
- 27) Garattini L, et al. Pricing and reimbursement of in-patent drugs in seven European countries : a

comparative analysis. Health Policy. 2007;82 (3) :  
330-9.

**著者連絡先**

東京大学大学院薬学系研究科 医薬政策学

白岩 健

〒113-0033 文京区本郷7-3-1

TEL : 03-5841-4828

FAX : 03-5841-4829

E-Mail : t.shiroiwa@gmail.com

# A review of technology appraisal guidances and health technology assessment by the National Institute for Health and Clinical Excellence in the UK

Takeru Shirowa\*<sup>1</sup>, Takashi Fukuda\*<sup>2\*3</sup>  
Shigeru Watanabe\*<sup>4</sup>, Kiichiro Tsutani\*<sup>1</sup>

## Abstract

The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), established in the UK in 1999, marks its 10th anniversary this year. NICE, which publishes guidances on technology appraisals, has attracted widespread international attention for its evaluations of medications and interventions based on safety and efficacy information and cost-effectiveness. We surveyed the current climate of NICE and changes in its technology appraisal policies over the past 10 years using literature reviews and interviews with regulatory agencies and pharmaceutical companies in the UK. In addition, we analyzed 169 technology appraisal guidances published by NICE between 2000 and the end of March 2009 to examine changes in the organization's decision making over time.

In this paper, we describe changes in NICE's technology appraisal guidances over the past 10 years and discuss several controversies that have emerged from these guidances. NICE has used economic evaluations to determine whether a technology is recommended to the National Health Service (NHS). However, as a result of the 2009 Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS) reform, NICE will soon begin to use such evaluations to adjust drug reimbursement prices as well. We demonstrate that economic evaluations have been more influential in recent NICE guidances. Although PPRS in the UK is based primarily on the free pricing system, it has been criticized for not reflecting the actual value of medications in drug prices (i.e., PPRS is not a "value-based" pricing system). Economic evaluation is a method used to assess the relationship between the value of a medication and its price, and the UK is currently attempting to utilize economic evaluation to achieve the goal of "value-based pricing." As of September 2009, the new drug pricing system in Japan is deliberated by the Central Social Insurance Medical Council to reflect the value of innovative medications. We believe that the application of health technology assessment, including economic evaluation, should be discussed more seriously in order to shift the drug pricing system in Japan to a more "value-based" system.

**[Key words]** health technology assessment, cost-effectiveness analysis, value-based pricing, the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Pharmaceutical Price Regulation Scheme (PPRS)

---

\*1 Department of Drug Policy and Management, Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

\*2 Department of Health Economics and Epidemiology Research, School of Public Health, The University of Tokyo

\*3 Institute for Health Economics and Policy

\*4 Former researcher, Institute for Health Economics and Policy