

# 医療技術評価(HTA)の諸外国での利用状況と課題

## 主要な新薬創出国(米国、英国、ドイツ、フランス)におけるHTA/費用対効果評価の利用について

### 解説

産業政策委員会 産業振興部会・国際委員会 欧米部会

東 美恵

医療技術評価 (HTA) の諸外国での利用状況と課題については、2012年8月24日に開催された製薬協メディアフォーラム開催記事として、すでに報告されていますが(製薬協ニューズレター152号<2012年11月発刊>)、今回はより詳しく、現在の状況を解説します。

### 医療技術評価と費用対効果評価の定義

医療技術評価(Health Technology Assessment, HTA)は、費用対効果(cost-effectiveness)評価と混同して理解されている傾向にあります。実際には、HTAは費用対効果よりもずっと幅広い分野です。HTAについては複数の団体が定義していますが、その1つであるEU諸国のHTA機関のネットワーク「EUnetHTA」<sup>1)</sup>の定義が示すように、HTAは、政策決定を行うための科学的な研究であり、その利用は多岐にわたっています。たとえばHTAは、保健医療技術の系統的な評価により、その導入の決定や診療ガイドラインの作成などにも利用されており、経済性を評価しない場合も含まれます。費用対効果評価は、むしろHTAの広い応用のうえに成り立っている<sup>2)</sup>といえます。

#### HTAの定義(EUnetHTA)

HTAとは、医療技術の利用に関する医学的・社会的・経済的・倫理的な問題についての情報を、システムティックに、透明性を持って、偏見なく、着実にまとめていく学際的なプロセスである。その目的は、患者中心の安全で効率的な医療政策を作るために情報を提供し、最良の価値を達成しようとするものである。

一方、費用対効果評価は、費用と効果を同時に評価し、代替案間で比較することが基本となります<sup>3)</sup>。その結果は、増分費用効果比(ICER)で表現し、閾値(閾値については英国の段落参照)と比較することで費用対効果に優れるかを判断します。費用対効果評価を公的医療提供の意思決定に用いる国はいくつかありますが、主要な新薬創出国である米国、英国、ドイツ、フランスの4カ国の中では、現時点では英国のみに限定されているといえるでしょう。英国では、国民医療サービス(NHS)で提示する医薬品を含む医療技術の償還の可否を決定する際に、費用対効果評価を活用しています。一方、ドイツ、フランスにおいては、医薬品の償還価格を交渉し算定する際に、相対的な有用性、あるいは相対的な有効性の評価を参考にしています。これは広い意味でHTAが利用されているといえるかもしれませんが、費用対効果評価は用いられていません。米国では、費用対効果の学術研究は進んでいるものの、公的医療提供の意思決定においては、費用対効果評価は用いないことになっています。表1・表2は、日本も含めたこれら5カ国における費用対効果

表1 費用対効果が利用されるプロセス

	薬事承認の審査	新薬の償還決定	新薬の償還価格	既存薬の再評価	診療ガイドライン(医師の処方)
英国	—	○	—	△※	○
ドイツ	—	—	—※	—	—
フランス	—	—	—	—	—
米国	—	—	—	—	—
日本	—	—	—	—	—

※英国では、一度ガイダンスが発行されれば、約3年ごとにガイダンスが見直される。  
 ※ドイツでは、仲裁機関での価格決定に異議のある場合(上市15ヵ月後)、その後費用対効果評価を実施することが求められるが、まだ実施の実績なし。  
 医薬品開発主要5カ国で費用対効果評価は英国以外では利用されていない。

表2 広義のHTAが利用されるプロセス

	薬事承認の審査	新薬の償還決定	新薬の償還価格	既存薬の再評価	診療ガイドライン(医師の処方)
英国	—	○	—	○	○
ドイツ	—	—	○	—	—
フランス	—	—	○	○	—
米国	—	—	—	—	—
日本	—	—	○	△※	—

※市販後に真の臨床的有用性が検証された既収載品の薬価改定の特例など  
 日本、ドイツ、フランスでは、費用対効果評価は利用しないが、有用性の相対比較(広義のHTA)は利用している。

- 1) European Network for Health Technology Assessment [http://www.eunetha.net/Public/About\_EUnetHTA/HTA/]
- 2) 詳しくは、医療科学研究所第22回シンポジウム「医療技術評価 (HTA) の政策利用：諸外国の状況とわが国における課題」(2012年9月18日)、濱島ちさと先生ご講演参照[http://www.iken.org/activity/symposium/past/2012/index.html]
- 3) 坂巻弘之「やさしく学ぶ薬剤経済学」2003年、じほう

表3 NICEの医療技術評価ガイドンスにおける評価結果(2008年1月~2012年10月)

NICEの評価結果	全評価技術(数)	医薬品以外	医薬品	抗がん剤
推奨	97	7	90	28
一部推奨	40	5	35	5
研究のみ使用	5	2	3	2
非推奨	48	2	46	30
評価中止(未提出による)	11	1	10	6
計	201	17	184	71

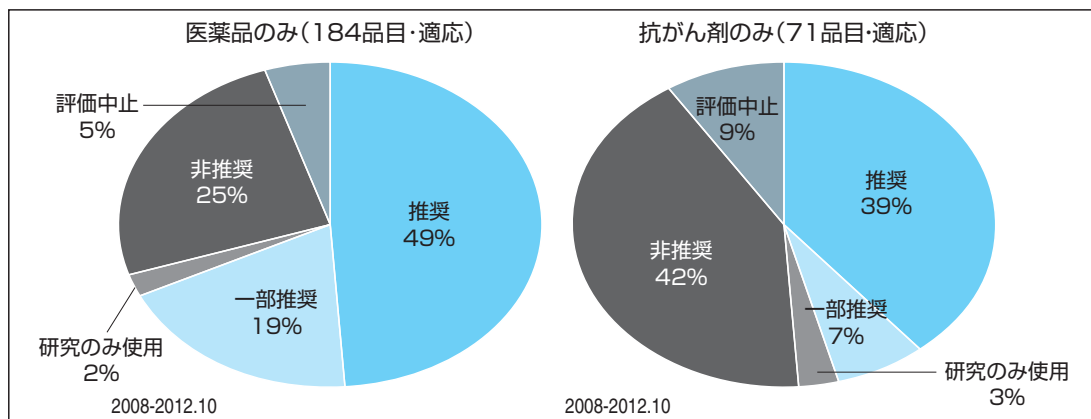


図1 NICEの評価結果

評価およびHTAの利用について、プロセス別にまとめました。

## 英国

### 【評価機関の役割と位置づけ】

英国では、医薬品を含む医療技術の評価に費用対効果を導入し、国立医療技術評価機構(NICE、1999年設立)という公的機関が、標準的な治療や処方提言するガイドンスを発行しています。中でも臨床効果および費用対効果評価に基づくガイドンスは「医療技術評価(Technology Appraisal, TA)」と呼ばれ、医薬品を含む当該医療技術に関しNHSで支払うべきかを提言します。

NICEが評価する費用対効果は、質調整生存年(Quality Adjusted Life Year, QALY)あたりの費用に基づき、1 QALY追加で得るのに追加で支払う費用の上限(これを閾値と呼ぶ)を3万ポンド(1ポンド120円換算で約360万円)を目安として意思決定します。たとえば、ある医療技術の費用対効果が閾値以下(すなわち3万ポンド/QALY以下)であれば、費用対効果に優れると判断され、NICEガイドンスがNHSにおける当該医療技術の使用を推奨する可能性が高くなります(費用対効果は、値が小さいほど費用対効果に優れます)。逆に費用対効果が3万ポンド/QALY以

上であれば、費用対効果に優れないとしてNICEガイドンスは使用を推奨しない可能性が高くなります。このNICEガイドンスの提言を遵守する義務は医師にはありませんが、NICEの評価結果は医師の処方に大きな影響をおよぼします。なぜなら英国の医師は元来、予算管理の厳しいNHSにおいて、高価な新薬の処方に積極的ではないため、NICEガイドンスの推奨(お墨付き)によって、支払いが保証される安心感から積極的に処方するようになるからです。逆にNICEガイドンスが推奨しない処方は、限られた予算の中では優先順位が低くなり、実質的に処方されにくくなります。

NICEの評価は薬事承認の一連のプロセスからは切り離されています。従ってNICEがすべての医薬品や医療技術の評価するわけではなく、評価数は年間約20ガイドンスです。評価対象は、医薬品であれば薬事承認を得ていることが前提となり、使用に地域差がある治療薬や、国の医療財源に大きく影響をおよぼす治療薬などで、保健省がその対象品を絞り込みます。

### 【評価結果とその影響】

2008年~2012年10月の約5年間にNICEがTAガイドンスとして評価した医薬品184品目・適応の評価結果を集計しました(表3、図1)<sup>4)</sup>。その結果、NICEガイドンスがNHSにおける使用を薬事承認時の適応どおりに推奨した数は90品目・適応(約49%)、

4) NICEウェブサイトより東が集計。単位が「品目・適応」となっているのは、ガイドンスの提言は、品目と適応別であり、同じ品目であっても適応が異なる場合は複数でカウントされているため。

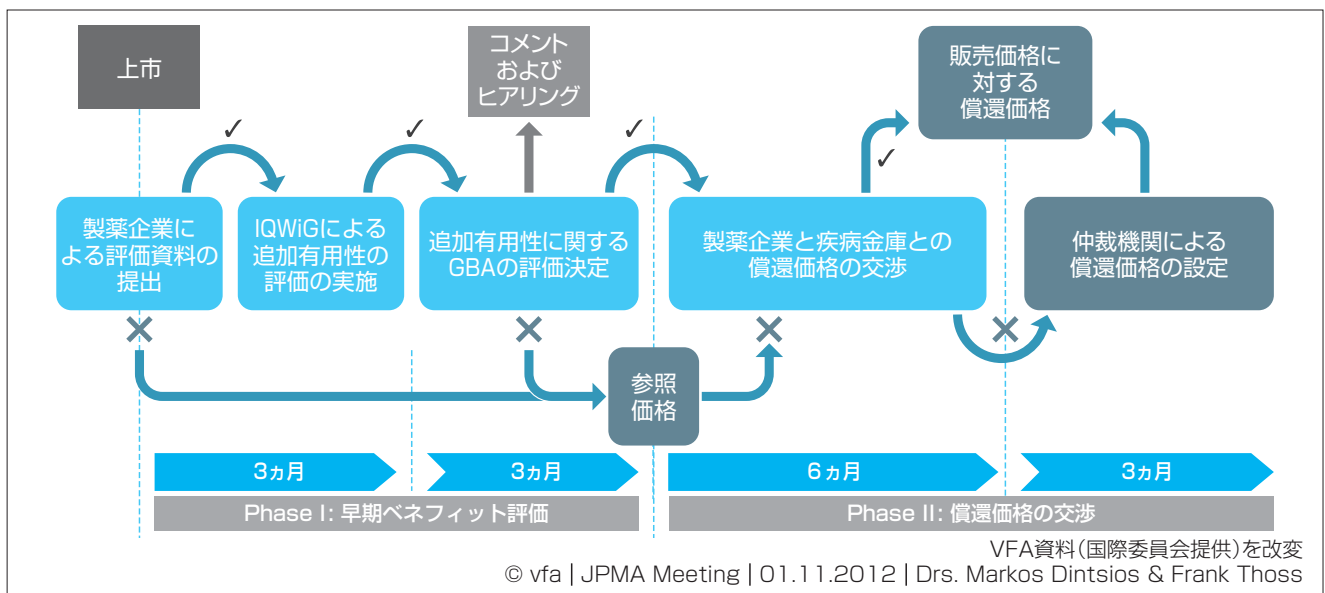


図2 AMNOCの評価スケジュール

対象患者を限定するなどその一部を推奨した数は35品目・適応(約19%)、非推奨および研究のみに使用が限定された品目・適応は49品目・適応(約27%)でした。これを抗がん剤に限定した場合、抗がん剤71品目・適応中、非推奨および研究のみに使用が限定される品目・適応は32品目・適応(約45%)と4割以上にのぼっています。これは推奨および一部推奨の合計(33品目、約46%)に匹敵し、抗がん剤のアクセスがより厳しい現状が集計結果から示されました。

2008年前後から、このような医薬品アクセスの悪化に反発した患者団体などにより、大規模デモ行進が盛んに行われました。この対応に苦慮した保健省は、NICEガイダンスが使用を制限した抗がん剤を公費で助成する抗がん剤特別基金「Cancer Drug Fund」を暫定的に設置、他にも一定の延命効果の認められる医薬品に対し閾値を緩和する政策「End of Life medicines」など、医薬品アクセスを改善する政策を矢継ぎ早に導入し対応に迫られました。

#### 【最近の動向】

2010年5月に誕生したキャメロン政権により、医薬品の価格は、従来の自由薬価(PPRS制度)から「価値に基づく価格づけ(value based pricing, VBP)」に移行・導入が発表されました。VBPでは、費用対効果評価を基本として①患者にとって負荷の高い疾患、あるいはアンメット・メディカル・ニーズの高い疾患に対応する医薬品、②治療上の革新性

と進歩がみられる医薬品、③社会的便益が認められる医薬品に対し、より高い閾値(すなわちより高い上限価格)に調整するとしています<sup>5)</sup>。2014年より実施が予定されているVBPですが、現在になってもその全容は見え、2012年9月の内閣改造で保健大臣が交代したこともあり、今後の動向が注目されます。

## ドイツ

### 【評価機関の役割と位置づけ】

ドイツでは2011年1月、薬剤関連支出の持続的な伸びを抑制する目的で、医療品市場再編法(AMNOC)が施行されました。ドイツの新薬は、これまで自由価格で販売され、保険償還されていましたが、AMNOCの施行により様変わりしました。それは、2011年1月以降、上市あるいは適応追加された医薬品に対し、早期ベネフィット評価(early benefit assessment)として比較対照治療に対する新薬の追加有用性の評価を実施し、その結果に基づき、疾病金庫との交渉で合意された価格を償還価格とする仕組みに改められたのでした。

この追加有用性の評価機関は、医療の質・効率研究所(IQWiG)であり、IQWiGの評価レポートを参考に、最終的には連邦共同委員会(GBA)が評価・判断し結果を公表します。このGBAの評価結果が、その後の疾病金庫との償還価格の交渉に進めるかどうか、さらには償還価格に加算がつかうか、あるいは参照価格で算定されるかを決定する根拠となります。この、IQWiG

5) Department of Health. A New Value-based Approach to the Pricing of Branded Medicines: A Consultation. 2010 [http://www.dh.gov.uk/en/Consultations/Liveconsultations/DH\_122760]

表4 早期ベネフィット評価の結果(27製品)

有用性評価(6段階)	GBAの評価結果	評価結果に伴う価格設定のルール
I : remarkable (大いにある)	0	価格交渉に進み、加算が得られる。参照価格による価格設定よりも高価格が設定
II : considerable (かなりある)	5	
III : minor (少しある)	9	
IV : not quantifiable (あるが定量化なし)	3	価格交渉には進めるが加算なし
V : none (ない)	10	価格交渉に進めず、参照価格で価格が決定
内訳：		
有用性なし	(3)	
未完成書類の提出	(7)	
VI : less benefit (劣る)	0	
計	27	

VFA資料より抜粋、翻訳作成(国際委員会提供)

同様の結果がSCRIP記事で掲載 "50% of drugs fail to impress Germany" (13/Sep/2012)

による追加有用性の評価実施、GBAによる評価決定、疾病金庫との償還価格の交渉、そして交渉決裂時の仲裁機関による調停というAMNOGの一連の評価プロセスとタイムラインを図2に示しました。

IQWiG および GBA が評価を行う追加有用性とは、比較対照治療に対して付加的な治療上の有用性（死亡率、罹患率、QOL、副作用を含む）であり、そのエビデンスの提出は上市後企業に求められます。GBA が新薬に追加有用性があると判断した場合は、企業は疾病金庫との価格交渉に進むことができ、価格も加算が検討されます。しかし追加有用性がないあるいは劣ると判断された場合は、新薬であっても参照価格になります。

疾病金庫との価格交渉で価格が合意できなかった場合は、仲裁機関に不服申し立てをし、調停を求めることができます。しかし仲裁機関で裁決されても異議がある場合は、その後最長3年間、企業が費用対効果評価を実施し、その結果を提出することが義務付けられます。その間の販売価格は、仲裁機関で裁決されたEU15カ国を参考とした価格が適用されます。

#### 【評価結果とその影響】

AMNOG施行後、2012年9月までにGBAは27製品について早期ベネフィット評価を実施しています。その結果は6段階で評価され、27製品について「I. 大いにある」が皆無、「II. かなりある」が5製品、「III. 少しある」が9製品、「IV. あるが定量化なし」が3製品、「V. ない」が10製品、「VI. 劣る」が皆無でした(表4)。また、追加有用性があると評価(すなわちI~IIIに評価)された14製品のうち、償還価格の交渉妥結が8製品、償還価格の交渉を断念(opt-out)が4製品、調停プロセスに入ったものが2製品でした。なお、追加有用性があるとの評価を得たこれらの14製品のうち、企業から

示されたデータが不十分、あるいは不完全といった理由から、償還期間が限定された6製品については、指定の期限に改めて価格交渉が必要となりました(製品により期間は1~6年)。

#### 【最近の動向】

AMNOG施行から約2年が経過し、AMNOG導入の功罪がメディア等でも取り上げられています。企業からは、GBAの意思決定の過程が不透明であり、ネガティブな結果であるケースが多いことから、歓迎されていません(SCRIP記事05/09/2012)。特に批判されている点は、薬価算定上の比較薬について、GBAが一方向的に指定していることです。そのため企業が異なる比較薬での追加有用性のエビデンスを提出した場合、「V. (追加有用性) ない」に評価されたケースがあることです。GBAが指定した比較薬がジェネリック薬であった場合、追加有用性が認められても企業の想定した価格には到底見合わず、採算が取れないことから、ドイツでの販売を見合わせている製品はすでに2製品出てきています。また、IQWiGの評価(3ヵ月)、GBAの評価・決定(3ヵ月)の結果、追加有用性があると評価された場合であっても疾病金庫との価格交渉(6ヵ月)があり、さらに企業の不服申し立て(3ヵ月)のすべてのプロセス終了には上市後1年以上が経過してしまう点もあります。

比較薬の選択については2012年6月のAMNOGの改革により、より柔軟に対応することが決定しました。これにより、比較薬の選択の違いのため追加有用性なしと評価されていた製品について、企業が選択した比較薬に対するエビデンスを再度提出できることとなりました(SCRIP記事28/06/2012)。柔軟な対応が結果に結びつくか今後注目されます。

## フランス

### 【評価機関の役割と位置づけ】

フランスでは、医薬品が公的保険による償還を受けるためには、薬事承認の後、償還リストへの登録・収載が要件となっており、その過程で償還率と償還価格が決定されます。償還率は、疾患の重篤度などを踏まえ医療上の有用性を I：重要、II：中等度、III：軽度、IV：償還には不十分 の4段階で評価 (SMR 評価) し、償還率はそれぞれ65%、30%、15%、償還不可と設定されています。その他、100%の償還率が適用される領域もあり、抗がん剤、抗HIV薬、血液製剤の他、30種類の特定慢性疾患の治療薬などになります。

償還価格はCEPSにより決定され、メーカーはCEPSと価格交渉を行います。この際に有効性と安全性の観点から、既存治療(薬)と比較した医薬品の医療上の貢献度の5段階評価 (ASMR評価) が指標とされます。5段階とは、I：治療上顕著な改善が認められる、II：有効性および/または副作用の低減において高度の改善がある、III：(同) 中度の改善がある、IV：(同) 軽度の改善がある、V：改善なしです。ASMR評価と価格とを関連づける明確なルールはありませんが、ASMRがI~IIIの場合は、欧州とほぼ同じ価格が保証されたうえで償還価格が交渉されます。

SMRおよびASMRの評価を担うのは高等保健衛生機構 (HAS) であり、医薬品および医療行為の有用性評価の不足を是正する目的で2005年創設されました。SMRおよびASMRの評価には、現時点では経済的な側面は含まれていませんが、2008年、HASは改組され、経済性評価の役割が追加、さらに2011年12月の薬事規制制度改革法では、HASの権限強化が盛り込まれています。

### 【最近の動向】

費用対効果評価をこれまで公的医療提供の意思決定に利用してこなかったフランスですが、2012年10月、HASによる経済評価の実施が決定しました<sup>6)</sup>。経済評価の詳細は、今後HASがCEPSやフランス製薬工業協会 (LEEM) と協議しながら具体的な評価システムを作成する予定ですが、閾値は設定しない、あるいは設定しても疾患別に設定するなど、幅をもたせて閾値を設けることになる模様です。

HASは、他にも、ASMRおよびSMRによる評価を

廃止し、代わりに医療上のニーズの充足度を表す相対的治療指標 (Relative Therapeutic Index, ITR) による評価を検討しており、試験的に評価を開始する予定です。ITRでは、忍容性の改善など、患者にもたらす有用性を考慮に入れることが目的です (SCRIP記事 20/09/2012)。

## 米国

2009年2月、オバマ政権の経済刺激策である米国再生・再投資法 (ARRA) の一部として、医療改革を促進する比較効果研究 (CER) の開発と促進が決定されました。CER研究に対し2年間で11億ドルの資金提供が決まり、2010年には、患者中心のアウトカム研究所 (PCORI) が設立され、CERの中心的な役割を担うことが期待されています。その一方で、CER研究には費用対効果の概念は含まれておらず、その結果は、中立の立場から情報提供を行うにとどめ、公的医療の意思決定に直接関与しないことが合意されています。従って、公的保険であるメディケア・メディケイドの償還可否を決定するCMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) は、HTAや、費用面を考慮する法的権限はありません。また、PCORIと保健福祉省は、QALYやこれに類する手法を償還の推奨に用いてはならないとされています<sup>7)</sup>。

### 費用対効果評価がもたらす影響

費用対効果評価の導入がもたらす影響については、まだ十分な研究がなされているとはいえません。しかし、諸外国の例から負の影響としてまず挙げられるのは、患者さんの医薬品へのアクセスの制限です。承認されても償還されない、あるいは償還決定まで時間がかかるということなどから、革新的な新薬の利用が遅れ、医薬品へのアクセスの制限や遅れをもたらします。特に、費用対効果評価を導入している英国の医薬品アクセスは、国立がん研究所の所長 Mike Richards教授の報告によれば、欧米14か国中、英国の医薬品アクセスは総合8位であり、特に医薬品アクセスの悪い疾患領域として、5年前および10年前に上市された抗がん剤、認知症治療薬、抗リウマチ薬などが報告されています。同教授は、NICEガイダンスによる非推奨が医薬品アクセス悪化の主な要因であると指摘しています。

6) Décret no 2012-1116 relatif aux missions médico-économiques de la Haute Autorité de santé (02/10/2012)

7) [http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/index.cfm/submit-a-suggestion-for-research/how-are-research-topics-chosen/]