

(a) 各種の供給資源について、自然単位数に現行『資源項目とその関連費用に関するマニュアル』で推奨される単位価格を乗じる（したがって社会の視点に立つ）。消費資源量ではなく、供給資源量（例えば薬物調剂量）が適切な経済基準である。単位価格は、可能な限り申請日現在の最新価格に近いものにすべきである。特に差し迫った理由があつて異なる単位価格を利用する場合は、それぞれの単位価格の正当性を証明し、その出所を示すか、算出方法を説明する。すべての単位価格が、社会の視点に沿って本文書の残りの部分と『資源項目とその関連費用に関するマニュアル』に確実に従うようにしなければならない。

少なくとも、下記の事項を明確に示す表を掲げる。

(i) 評価の対象となる各種の資源

(ii) その測定 of 自然単位

(iii) 評価に当たって当該資源の見積りに利用した単位費用

(iv) 単位費用の出所

評価担当者に、すべての費用計算手順を明確に示すべきである。完全に提示すれば提出書類本文が長大になりすぎる可能性がある場合は、技術文書に計算過程を示し、必要に応じて、詳しい計算を収録したコンピュータ・ディスクを提出する。これらの計算と提出書類本文とを明確に相互参照できるようにすること。セクション 3.2 で説明したように、これらの文書やディスクは評価担当者の査定を受けるが、常に委員に転送されるわけではない。

(b) 将来費用を現行価格で評価する。これは評価で不変価格を利用することと矛盾しない。したがって、これらの計算では将来のインフレを見込んではいならない。その論拠の検討については、『背景文書』第 6 章を参照されたい。

(c) 将来費用の現在価値も推定すべきである。つまり、費用が多く of 期間（1 年超）にまたがる場合は割り引かなければならない。将来の費用と便益の割引は、経済評価の標準的な特徴である。費用または便益は年率 5% で割り引く。その論拠の検討については、『背景文書』第 6 章を参照されたい。

セクション 2.8 および 3.5 の要求に従って、推定費用は個別形式で、すなわち各種の供給資源ごとに分けて示す。

(d) それぞれの療法の純直接費を計算する。純費用は、資源利用の増加に係る費用から、

アウトカムの改善に起因する節約を差し引いて得られる。したがって、例えば、高価な薬物によって入院件数が減り、費用の安い競合する療法より純直接費が安くなる場合もある。

### 間接的な経済的アウトカム（間接便益）の現在価値を推定するための手続き

一般に、治療の結果としての生産能力の変化はPBACへの提出書類では奨励されない。これは患者のQOLを高める場合があり、QOL尺度に盛り込むことが理にかなっていることもあるだろうが、患者の生産能力回復が社会に経済的便益を与えると仮定してはならない。

その理由は以下のとおりである。

- (a) 短期的な欠勤の場合は、職場復帰時に生産が埋め合わせられる。
- (b) 使用者は一般に、欠勤をカバーするために余分な労働力を抱えている。
- (c) 長期欠勤の場合は、そのような欠勤がなければ失業していた代替労働者によって生産が埋め合わせられる。

オーストラリアでは、健康な労働者の不足よりもマクロ経済要因によって経済が制約を受けている。生産性の推定値は、経済のアウトプットが増えれば追加的な薬物消費の費用をまかなうことができるという、誤解を招く印象を与える。そのような間接便益の検討が正当であることを提出書類で証明できる場合は、以下の標準的な経済慣行を採用すべきである。

- (a) 間接的な便益と費用を含めたアウトカムと含めないアウトカムとを提示する。
- (b) 時間単位で表した潜在的労働時間の増減の推定値に金銭的価値を割り当てるに当たっては、基礎となる仮定を明確にしなければならない。例えば、病気によって失われた生産が回復することを主張するには、以下の点を証明しなければならない。

- (i) 当該労働者が職場に復帰する。
- (ii) 当該労働者が生産的に活動する。
- (iii) 失われた労働は、社内の他の場所で別の労働者によって埋め合わせられず、当該労働者によって職場復帰後に埋め合わせられてもいない（注意：当該労働者の生産性が高ければ、その労働者の穴を埋めようというインセンティブが強くなる）。

(iv)外部から臨時代替要員を雇用していない（すなわち、完全雇用状態である）。

結果として、労働者が取り戻した時間に当該労働者の労働市場価値（一般に賃金で推定される）を乗じるだけでは、健康な労働者の職場復帰によるわずかな生産増が過大評価される。必ずしも効果がゼロとは限らないが、それに近い値に落ち着くだろう。この評価に当たっては、確実なエビデンスに基づいて真の値を推定しなければならない。

#### **健康アウトカムの現在価値を推定するための手続き**

試験によって測定したかモデルに基づいて推定した将来の健康アウトカムの現在価値も計算すべきである。つまり、多くの期間（1年超）にわたって健康アウトカムが予想される場合は、やはり割り引かなければならない。将来の費用と便益の割引は、経済評価の標準的な特徴である。費用または便益は年率5%で割り引く。その論拠の検討については、『背景文書』第6章を参照されたい。経済評価で割引が重要な場合は、異なる割引率を利用して感度分析で検証すべきである（セクション3.7を参照）。

## 付録 J～L

### 連邦保健・高齢者介護省アクセス・資金供給部

## 付録 J

### モデル化の必要性を示唆する可能性のある不確実性

参照：セクション 3.1；付録 K、L および 0

セクション 2.8 で示したランダム化試験のエビデンスに基づく予備的経済評価の限界に対処するために、モデル化が必要になるかもしれない。以下のモデル用途リストの目的は、それぞれの提出書類に関してモデルが必要かどうかをスポンサーが判断するのを手助けすることである。

(a) 試験で測定された代理アウトカムを最終アウトカムと関連づけ、アウトカムの範囲を拡張すること（例えば、最終的に手術が必要な治癒していない消化性潰瘍の患者数）。そのような場合、非ランダム化研究、疫学データ、市場調査データ、専門家の合意から得られた推定値によって、試験の結果を補足することができる。特に、疫学的に受け入れられる臨床上の差異の推定が、試験でより適切な最終アウトカムとして証明された場合、役に立つ可能性がある。出所にかかわらず、これらの推定値の妥当性に関する情報を提供しなければならない（非ランダム化研究データについては付録 L を、専門家の意見については付録 0 を参照）。

(b) 試験期間や試験の治療期間を超えて測定したアウトカムから、予想される利用期間を推定すること。これは上に列挙した第一のモデル化の理由と重複する。多くの提出書類では、試験で測定されたアウトカムが長期的に維持されることが暗黙のうちに仮定されている。そのような仮定に明白に検討を加えるべきである。

(c) 試験に参加した被験者と PBS に基づいて当該薬物の投与を受けるであろう患者との差異、試験環境とオーストラリア社会の PBS 環境との差異の影響を検証すること。どちらの差異も、試験を一般化して PBS に適用できるかどうかに影響を及ぼす。アウトカムを左右する可能性のある重要な患者関連要因は、付録 C (c) に明記されている。PBS に基づいて当該薬物の投与を受ける患者の間にも、重要な差異があるかもしれない。ここで、PBAC に関する二つの問題は、ランダム化試験に参加した被験者よりも軽い病気にかかっている患者が地域にいるかもしれないことである。また地域には、主要比較対照が試験よりも効果を上げると予想できる患者もいるかもしれない。どちらも申請薬剤と主要比較対照との効

果面での差異を小さくし、したがって増分費用／効果比を高める可能性がある。環境関連要因として、病院で実施された試験の結果に基づく院外利用の推定や、より厳密なフォローアップの効果が挙げられ、これは代替治療と比較した当該薬物の利便性・許容性の重要な差異を抑え、その結果、患者の服薬遵守に、したがって治療への反応に影響を及ぼす可能性がある。

(d) 試験で測定された資源利用パターンを修正し、オーストラリアでの利用パターンをより厳密に反映させること（あるいは、試験で測定されなかった資源利用パターンの予想される変化を付け加えること）。海外で実施されたランダム化試験は、オーストラリアの慣行に適した経済評価の基礎として受け入れることができる。最終アウトカムや代理アウトカムの変化の全体的推定はオーストラリアに適用できるかもしれないが、供給資源（薬物やその他の介入、例えば調査、処置、手術）に係る費用の推定は、そのままでは適用できない場合が多い。一般に単位費用が大いに異なることは明白である。それほど明白ではないが、やはり重要なのは、医療面の大きな差異や異なる経済・医療システムのインセンティブの違いが原因で、資源利用の頻度やパターンがオーストラリアに当てはまらない場合があることである。ときには、海外のランダム化試験を調整するに当たって、オーストラリアの状況に適したモデル経済評価を創出するための仮定を立てなければならないこともあるだろう。これは特に、主要比較対照が薬物療法ではない場合に重要である。

(e) 試験で測定されていない資源供給の関連する差異を盛り込み、「実験計画プロトコルに由来した」資源供給を除外すること。一方で、試験はすべての関連資源の供給を測定するとは限らず、これらをモデルで追加する必要があるかもしれない。また他方で、試験は当該症状の通常管理で一般的に利用される量を超える資源の供給（安全性や効果を証明するための追加血液検査など）を必要とすることがあり、実際の治療で供給または節約される資源だけをモデルに含める必要がある。「実験計画プロトコルに由来した」資源供給をモデルで除外する場合は、これらの追加資源が試験の結果にどの程度の影響を与えた可能性があるか検討すべきである（例えば、通常治療よりも肺動脈塞栓症の発生率が低い試験で、静脈血栓症の精密検査を実施する場合）。

## 付録 K

### 代理アウトカムと最終アウトカムとの関係

参照：セクション 2.7、2.8 および 3.4；付録 D (a)、E および F

#### ランダム化試験で利用したアウトカム指標

付録 D は、ランダム化試験で利用したアウトカム指標の定義を求めている。「代理」アウトカム指標のある場合が多い（以下を参照）。明らかに、代理アウトカム指標は最終アウトカム（以下を参照）に近いほど有用だが、一般に正確に測定するのが難しくなる。

#### 治療の最終アウトカム

セクション 3.4 は、治療によって変化すると予想される意図された主要な最終アウトカムの定義を求めている。一般的な言葉で言えば、これは治療に起因する健康増進である。例えば、新しい降圧療法の場合、これは「代理」アウトカム指標である血圧低下ではなく「死亡と脳卒中の回避」だろう（以下を参照）。もっと簡単な「最終」アウトカムの例として、抗生物質の場合における「合併症のない尿路感染症の治療」が挙げられるだろう。多くの薬物について、意図された最終アウトカムは苦痛の軽減による QOL の改善である。薬物療法の最終アウトカムが QOL の変化である場合は、QOL 測定を考慮に入れるべきである（付録 E を参照）。QOL 測定で測定される主要な治療上の便益は、健康状態の変化である。したがって、症状の軽減による正常な日常的機能への回復は、妥当な結果である。しかし、関連する「経済的」利益を伴う正常な生産能力の回復は、最終アウトカムとみなしてはならない（間接便益の分析に関する詳しい検討については付録 F および I を参照）。

#### 代理アウトカム指標を利用して最終アウトカム指標を推定

セクション 3.4 は、モデルによって代理指標の変化から最終アウトカムの予想される変化を推定するよう求めている。したがって付録 J で示唆されるように、申請者は治療によってもたらされる健康状態の最終的な変化の点から、申請薬剤の意図された最終的な効果を検討すべきである。例えば、軽度の高血圧を下げる最終的な目的は、脳卒中や（場合によっては）心筋梗塞による死亡と QOL の低下を回避することである。重症の喘息患者を治療する最終的な目的は、死亡や入院を回避し、患者を正常な機能レベルに回復させることである。しかし、最終アウトカムの変化を十分に測定できるほど規模の大きい薬物療法試験は、ほとんどない。一般的に、ある薬物の販売承認や薬剤給付リスト掲載を検討する際、比較的規模の小さい試験しか利用できない。これらの試験に利用される反応測定基準は、通常は簡単に測定された生理学的変数である。上で示した二つの例で言えば、これは血圧

と肺活量測定だろう。これらは「代理」アウトカム指標である。いくつかの例では、代理アウトカム指標と最終アウトカム指標との関係が確立あるいは提案されている。例えば、心筋梗塞後の左室駆出分画と生存、あるいは肝臓血清機能試験とウイルス性肝炎の治療が挙げられる。これらの変数の間に確立された関係の種類は、関連データが縦断的研究から引き出されたか、ランダム化試験から引き出されたかによって異なる場合がある。ごく少数のリスク要因（例えば血圧や血中コレステロール）については、予測モデルを利用して、これらの変数の特定の減少によって防止された事象（死亡など）を推定することができる。

ほとんどの薬物について、治療の最終的なアウトカムは QOL の改善や生存であり、理論上は、すべてのアウトカムを質調整生存年 (QALY) で表すことができるだろう。実際には、薬物療法が QALY に及ぼす影響を測定した試験はほとんどなく、大部分の経済評価で代理アウトカム指標を利用する必要があるだろう。残念ながら、経済評価に利用するための一連の代理臨床アウトカム指標に関して合意しようとする試みはない。この状況はいずれ改められると期待される。添付の表は、推奨されるアウトカム指標のリストではなく、講じることのできる措置を示すための事例を挙げているにすぎない。それぞれの臨床適応症について、指標のヒエラルキーを考案することができる。左側の欄には意図された最終アウトカムを、右側には、議論の余地はあるが妥当性の高い順に、その他の考えられる代理アウトカム指標を示してある。ここでも、これらが限られた臨床適応症に関する例として示したものにすぎないことを強調しておかなければならない。しかし、比率（例えば、血圧が「抑制」された患者の比率）として表されるアウトカムは、生理学的変数の平均値の差異よりも簡単に経済評価に組み入れることができる。

現時点では、明確な説明を与えるのは難しい。スポンサーには、利用可能なデータに基づいて、どのアウトカム指標が最も適切で実行可能であるかを検討するよう勧める。アウトカム指標の臨床的妥当性を確認し、必要があればデータによって裏付けるべきである。可能な場合は、ランダム化試験のアウトカムを当該群の変数の平均的变化ではなく、特定の目標（例えば、目標血圧、目標ハミルトン鬱病評価尺度）の達成比率として分析すべきである。そのために何らかの再分析が必要になるかもしれないが、一般にスポンサーはデータを入手することができる。モデルを利用する場合は、その出所（例えば縦断的人口研究）を明確にすべきである。オーストラリア国民に適合する推定値を示すために、どの程度モデルを修正したか説明し、利用したモデルの外部妥当性を強化するであろうデータを提示する。技術文書や提出書類付属資料を添付して、利用した方法の詳細を示すことを検討し、薬剤評価部から要求があった場合にコンピュータ・モデルを示せるようにしておかなければならない。

## 付録 L

### 非ランダム化研究データの利用

参照：セクション 2.2 および 3.4；付録 J、M および N

非ランダム化試験には、コホート研究（同時期の比較対照による）や症例－対照研究といった古典的な観察デザインが含まれる。また、「前後比較」研究、歴史的対照によるケース・シリーズ、複数の単一群研究の結果比較、といった疑似実験デザインも含まれる。

ランダム化試験データを利用できない場合には、非ランダム化研究データを利用して比較臨床実績を推定（セクション 2.2）

ランダム化試験を利用できない場合は、比較コホート研究や症例－対照研究といった古典的な地域中心の疫学的デザインを利用して、治療の比較臨床実績を推定することができる。しかし、そのような研究はさまざまなバイアスの影響を受け、介入群が得る真の治療便益を過大評価することになる場合の多いことが、繰り返し証明されている。したがって、そのような情報源からのデータだけに基づく比較臨床実績に関する主張は、ある程度の疑念を持って取り扱われる。

他の種類の疑似実験的な非ランダム化デザイン、例えば「前後比較」研究、歴史的対照によるケース・シリーズ、複数の非比較ケース・シリーズの結果比較から得られたデータは、大きな（しばしば）数量化できないバイアスの影響を受ける。この主題は付録 N で取り扱う。したがって、このような種類の分析によるデータだけに基づく比較臨床実績に関する主張は、ある程度の疑念を持って取り扱われる。

非ランダム化研究の科学的な厳密さを評価するために利用すべき基準を、付録 N にいくつか示す。ただし、これらは一般的手引きのために掲げたものにすぎず、個々の状況に合わせて調整しなければならないだろう。そのような研究の結果を解釈するのは難しく、この種のデータが提出書類の中心となっている場合は、専門家による疫学的指導が役に立つ。

非ランダム化研究に基づくデータを利用して比較臨床実績を推定しなければならない場合は、研究の方法・成果の提示方法に関する付録 M の説明に従うこと。提出書類の本文で研究を提示し、提示した各研究の報告書を提出書類の本文に添付する。研究の提示と報告書を明確に相互参照できるようにしなければならない。

付録 M に対する回答に示した結果に基づき、セクション 2.7 のカテゴリーのうち、申請薬剤を最も適切に説明しているものを明記する。この付録と付録 N で検討しているように、



これらの結果はバイアスがある可能性があるため、控えめに解釈しなければならない。カテゴリーを選んだら、セクション 3 に戻ってモデル経済評価を提示する。

モデル経済評価において非ランダム化研究データを利用してランダム化試験のエビデンスを修正または推定（セクション 3.4、付録 J を参照）

非ランダム化研究に基づく比較臨床実績の推定は疑問の余地がある作業だが、ランダム化試験の結果以上のことを推定するためには非ランダム化研究データを利用しなければならない場合のあることが認められている。これは、その試験の規模や期間が不十分で、治療が病気のアウトカムに及ぼす影響を完全には把握できなかったり、オーストラリアで観察される利用パターンを反映させるために海外の試験で測定された典型的な資源供給を調整する必要が生じたりするからである（これは特に、主要比較対照が薬物療法ではない場合の資源推定にとって重要である）。非ランダム化研究データがバイアスの影響を受けることを踏まえて、モデル化の際にこれらのデータに基づいて立てる仮定は、控えめなものにするべきである。

モデル経済評価で非ランダム化研究データを利用して、ランダム化試験のエビデンスを修正したり、そのエビデンス以上のことを推定したりする場合は、研究の方法・結果の提示方法に関する付録 M の説明に従うこと。技術文書か提出書類付属資料で研究を提示する。研究の提示と提出資料の本文とを明確に相互参照できるようにしなければならない。技術文書を利用する場合は、この文書に各研究の報告書を添付する。付属資料を利用する場合は、各研究の報告書を他の補足的参考資料とともに個別に提出する。

セクション 3.4 の要求に従って、ランダム化試験のエビデンスに基づくどの結果を修正または推定しているか示す。モデルによって、どのように修正・推定したかについて説明する。特に、非比較データを利用する場合は、比較対照群の変化の仕方について仮定をおく必要がある。反証となる経験的エビデンスがない場合、通常の慣行では、比較対照群はランダム化試験で測定した 2 群間の相対的比率が一定を保つように変化すると仮定する。提出書類の中で、提示したモデルにおけるこの（あるいは別の）仮定の利用が正当であることを証明しなければならない。

## 付録 M および O

### 連邦保健・高齢者介護省アクセス・資金供給部

## 付録 M

### 非ランダム化研究の提示

#### 参照：付録 L および N

それぞれの研究を付録 N に定義する研究種別に分類する。次に、付録 N の該当する研究種別に列挙される各方法論的主題について、それぞれの研究に最も適合する説明を選ぶ。提出書類に同種の研究が数多く含まれている場合は、回答を一覧表で表す。

各研究の以下の特徴を提示する（複数の研究がある場合は一覧表で表す）。

- (a) 被験者と PBS に基づいて当該薬物の投与を受けると予想される患者との比較可能性
- (b) 当該薬物の投与計画
- (c) 測定した患者関連アウトカムとその測定の自然単位に関する定義

注：上記の特徴の定義については付録 C を参照されたい。

測定したすべての患者関連アウトカムに関する結果（付録 D (a) を参照）を、それぞれの 95%信頼区間とともに示す。一般に、結果は比率、比率の差異、オッズ比、相対的リスク、ハザード率として示される。他の何らかの反応変数（例えば努力呼気肺活量）の差異として示される場合もあるだろう。

## 付録 O

### 専門家の意見

参照：セクション 1.2、1.5 および 3.4、3.7；付録 J

### 専門家の意見の利用

専門家の意見は、信頼できる科学的エビデンスに代わるものではない。したがって、専門家の意見を求めることを検討するのは、その問題に焦点を当てるランダム化試験や非ランダム化研究がない場合だけである。しかし、これらのデータを入手できない場合や、近い将来に入手できる見込みがない場合は、PBAC への提出書類作成に当たって、以下のようないくつかの面で専門家の意見が役立つことが分かっている。

(a) 治療における申請薬剤の位置づけを定義して、経済評価の状況を設定しやすくすること（主要適応症と主要比較対照については、それぞれセクション 1.2、1.5 を参照）。

(b) 資源利用パターンや（ごくまれだが）異なる環境（他国など）で実施されたランダム化試験で測定された臨床アウトカムを修正しやすくすること（セクション 3.4 と付録 J (d) および (e) を参照）。

(c) ランダム化試験で報告されたがフォローアップされていないアウトカムを管理するために、どの資源を利用するか、それぞれの資源をどのくらいの頻度で利用するか予測しやすくすること（セクション 3.4 と付録 J (e) を参照）。

### **専門家の意見の提示**

提出書類で専門家の意見を利用する場合は、技術文書か主要提出書類付属資料で提示し、提出書類の本文と明確に相互参照できるようにしなければならない。

提示の冒頭セクションで、専門家の意見が必要とされる正当な理由を示す。以下に示す構造的アプローチに従って、意見を求めて順序正しくまとめるために利用した方法を説明する。次に、得られた意見を要約するとともに、意見のばらつきの度合いを示す。提出書類の本文で意見をどのように利用したか述べる。得られた意見のばらつき具合を反映させるための感度分析（セクション 3.7 を参照）に利用したアプローチが正当であることを証明する。

### **専門家の意見の収集・整理に関する説明**

以下の詳細を示すべきである。

(a) 専門家の選択基準

(b) 接触した専門家の人数

(c) 参加した専門家の人数

(d) 潜在的な利害の対立に関する申告を、専門家全員あるいは意見を聞いた医療専門集団に求めたか。

(e) 提供された背景情報と、その情報と提出書類で示したエビデンス全体との一貫性

(f) 意見を集めるために利用した方法

(g) 意見を集めるために利用したメディア

(h) 尋ねた質問

(i) 意見の整理に反復を利用したか、利用した場合は、どのように利用したか。

(j) それぞれの質問に対する回答数

(k) 専門家全員が、それぞれの回答に同意したか。しなかった場合は：

(i) 推定値を確定するために利用したアプローチ

(ii) 意見のばらつきを示すために利用したアプローチ

**注：**

(b) (c) および (j) への回答を一覧表で表すこと。(a) については、申請薬剤を処方するであろうランダム化または包括的な一組の処方者か、適切な医療専門集団への接触が望ましい。少人数の専門家に接触しなければならない場合は、それぞれの専門家に、提示された意見の論拠を説明するよう求めれば役に立つかもしれない。専門家の権威に頼るだけでなく、これらの説明を技術文書か付属資料に盛り込めば、基礎となる論拠に基づいて意見を評価することができるだろう。

(d) それぞれの専門家や専門集団の署名入り声明を添付し、潜在的な利害の対立を明らかにするとともに、契約上の取り決めの性質（授受した金額など）を明記する。専門家の意見の収集を外注した場合は、請負業者がこの声明を提出し、スポンサーと請負業者との取り決め、請負業者と意見を求めた相手との取り決めの両方について報告しなければならない。

(e) 技術文書や付属資料で提供した背景情報の写しを収録する。背景情報を提出した場合

は、この情報に基づいて申請薬剤と主要比較対照の相対的な臨床上の位置づけを定義するよう専門家に求めれば役に立つかもしれない。技術文書や添付書類に専門家の意見を盛り込めば、背景情報と提出書類で示したエビデンスとの一貫性を評価することができるだろう。

(f) 例えば、専門家に個別に接触したか、それとも会合を開いたか？

(g) 例えば、情報は直接話を聞いて収集したか、電話インタビューで収集したか、それとも自己管理型アンケートで収集したか？

(h) 質問の仕方は、専門家に意見を聞くに当たって潜在的なバイアスを生む重要な原因だが、アンケートやインタビューのデザイン方法は十分に発達しておらず、一般的・記述的の手引きを示すことはできない。その代わりに、個々の質問ごとに以下の二つの問題を評価する必要がある。

(i) それぞれの質問はどの程度中立的か、あるいはバイアスがあるか。

(ii) それぞれの質問はどの程度オープン（自由回答）あるいはクローズド（Yes, No 回答）か。

評価を実施できるようにするために、技術文書や付属資料にインタビューの質問の概略かアンケートの写しを収録する。

(i) 例えば、デルファイ法は反復方式を利用している。

(k) (i) 例えば、デルファイ法を適用することができる。あるいは、多数意見、中央値、平均値を示せるだろう。

(k) (ii) 例えば、分布範囲や分散を示すことができる。

## 付録 N

### 連邦保健・高齢者介護省アクセス・資金供給部

## 付録 N

### 非ランダム化研究のバイアスを最小限に抑えるために調査者が講じた措置

#### 参照：付録 L および M

それぞれの研究を以下に定義する研究種別に分類する。次に、該当する研究種別に列挙される各方法論的テーマについて、それぞれの研究に最も適合する説明を選ぶ。提出書類に同種の研究が数多く含まれている場合は、回答を一覧表で表す。

付録 B のランダム化試験の評価については、これらの評価の目的は、スポンサーと PBAC に、どの研究が科学的により厳密であるかを明確に示すことである。最低基準はないが、PBAC は科学的に最も厳密なデータを重視するだろう。したがって提出書類では、科学的により厳密な試験ではなく、厳密性の低い研究の結果を経済評価に利用した正当な理由を示すよう特に注意すべきである。

そのほかにも、特定の非ランダム化研究のいくつかの側面が、そのような研究の結果に、また同種の異なる研究との比較可能性に影響を及ぼすかもしれない。これらの側面が重要と考えられる場合は、それらも明確にしなければならない。

## 古典的な観察デザイン

### 比較コホート研究

この種の研究では、各群への治療の割当はランダムではない。しかし、最初の曝露から、申請薬剤の投与を受ける個人と対照群の個人を追跡する。コホート研究は並行して、あるいは歴史的に実施することができる。前者の場合は、将来を見越して研究をデザイン・実施する。後者の場合は、既存の記録を利用して治療状態を定義し、結果を決定する。

交絡の可能性：研究対象のアウトカムに影響を与える可能性のある要因に関して、治療群と対照群の基準値の間に大きな差異がないようにすることが重要である。以下の記述のうち、基本的要因の差異を最も適切に説明しているものはどれか？

1. 治療群と対照群の基準要因に重要な差異があり、それが研究アウトカムに影響を及ぼしたことが分かっているが、主要分析で調整しなかった。
2. 治療群と対照群の基準要因に重要な差異があり、それが研究アウトカムに影響を及ぼした可能性があるが、主要分析で調整しなかった。
3. 治療群と対照群の基準要因に、研究アウトカムに影響を及ぼした可能性のある差異がなかったか、差異があったが主要分析で調整した。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*フォローアップの適切性*：研究対象の被験者全員について研究アウトカムの要約を試みることが重要である。以下の記述のうち、研究のフォローアップの適切性を最も適切に説明しているものはどれか？

1. 多数のドロップアウトが発生したが、ドロップアウトした被験者の研究アウトカムを評価しなかった。治療群と対照群のドロップアウト率は異なっていた。
2. 何件かのドロップアウトが発生したが、ドロップアウトした被験者の研究アウトカムを評価しなかった。治療群と対照群のドロップアウト率は（ほぼ）同じだった。
3. 治療群・対照群の被験者の全員か、ほぼ全員について研究アウトカムを評価した。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*アウトカム評価の盲検化*：研究アウトカムの測定を担当する観察者に、当該被験者が治療群に属するか対照群に属するか分からないようにすることが重要である。以下の記述のうち、アウトカム評価の盲検化を最も適切に説明しているものはどれか？

1. 被験者の治療・管理状態を観察者に伏せておこうと試みなかったか、被験者の治療・管理状態を観察者に完全に伏せておくための試みが不十分だった。
2. 被験者の治療・管理状態を観察者に完全に伏せておいた。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

## 症例－対照研究

この種の研究では、研究アウトカムがある（症例）かない（対照）かによって被験者を定義し、過去の申請薬剤の利用状況を比較する。

*症例の選択*: 患者は治療状態に関係なく選ぶことが非常に重要である。以下の記述のうち、症例の選択を最も適切に説明しているものはどれか？

1. 症例の照会・選択プロセスは、被験者の過去の薬物利用や、当該薬物利用と研究アウトカムとの関連性に関する知識（例えば、脚がむくんで痛む出産年齢の女性が経口避妊薬を使っていれば、調査で照会される可能性が高い）の影響を受けた可能性がある。
2. 症例の照会・選択プロセスは、被験者の過去の薬物利用や、当該薬物利用と研究アウトカムとの関連性に関する知識の影響を受けなかった。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*対照の選択*: 対照群の目的は、母集団で問題の病気にかかっていない被験者の曝露率を推定することである。以下の記述のうち、対照の選択を最も適切に説明しているものはどれか？

1. 対照は症例と同じ母集団から抽出しなかった。
2. 対照は症例と同じ母集団から抽出した（地域対照）。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*交絡の可能性*: 研究対象のアウトカムに影響を及ぼす可能性のある要因（当該薬物への曝露リスクを除く）に関して、症例と対照との間に大きな違いがないようにすることが重要である。以下の説明のうち、症例と対照の比較可能性を最も適切に説明しているものはどれか？

1. 症例と対照の要因に重要な差異があり、それが研究アウトカムに影響を及ぼしたことが分かっているが、主要分析で調整しなかった。
2. 症例と対照の要因に差異があり、それが研究アウトカムに影響を及ぼした可能性があるが、主要分析で調整しなかった。



3. 症例と対照の要因に、研究アウトカムに影響を及ぼした可能性のある差異がなかったか、差異があったが主要分析で調整した。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*測定バイアスの可能性*：治療状態（または曝露）の評価は、バイアスのない方法で行うことが重要である。以下の説明のうち、治療状態の評価を最も適切に説明しているものはどれか？

1. 過去の薬物利用（または曝露）の測定は、被験者が症例であるか対照であるかを知っている観察者が、指示のないインタビューやアンケートを利用して実施した。
2. 過去の薬物利用（または曝露）の測定は、被験者が症例であるか対照であるかを知っている観察者が、指示のあるインタビューやアンケートを利用して実施した。
3. 過去の薬物利用（または曝露）の測定は、被験者が症例であるか対照であるかを知らない観察者が、指示のあるインタビューやアンケートを利用して実施したか、アウトカムが出る前に（例えば、もっと規模の大きいコホートを対象とする「枝分かれ」した症例－対照研究の場合のように、コンピュータ化された処方記録に基づいて）曝露が定義されていた。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

## 疑似実験デザイン

### 「前後比較」研究

この種の研究では、介入（例えば新薬）の導入前後に被験者を観察する。実際には、このデザインを利用できるのは、治療対象の病気の発現が慢性的かつ可逆的である場合に限られる。一般的に、これは計画的研究ではなく機会主義的研究である。この種の研究は、先に挙げた観察デザインに影響を及ぼすバイアスの原因に加えて、時間（または順序）効果に関係のある特定の問題を抱えている。この問題の原因は、一定期間にわたって被験者を観察することと、同時期の比較対照群がないことである。治療と無関係に病気の程度や総体的症状、資源利用が変化する場合もあり、同時期の比較対照群がなければ、これらを適正に評価することは不可能である。被験者は古い療法に効果がないから新しい療法に切り替える可能性が高いので、被験者の症状は切り替え時点で最も重くなっている傾向がある。平均への回帰によって、新薬は見かけの治療反応でも資源供給でも古い療法より有効であるように見えるだろう。

*被験者の選択：*

1. 被験者は症例記録から過去にさかのぼって選んだ。調査者が、選択時に古い治療への反応を知っていた可能性が高い。
2. 研究は計画的で、両研究期間に予測的データ収集を行い、治療反応を知らずに被験者を選んだ。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*交絡の可能性：*

1. 両研究期間の被験者の要因に差異があり、研究アウトカムに影響を及ぼす可能性があったが、主要分析で調整しなかった。
2. 両研究期間の被験者の要因に、研究アウトカムに影響を及ぼす可能性のある差異がなかったか、差異があったが主要分析で調整した。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*フォローアップの適切性：*

1. 「前」の研究期間と「後」の研究期間のドロップアウト率が異なり、ドロップアウトした被験者については研究アウトカムを評価しなかった。
2. どちらの研究期間にもドロップアウトがなかった（これは両期間に予測的データ収集が行われたことを意味する）か、治療を開始した被験者全員について研究アウトカムを評価した。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*アウトカム評価の盲検化：*

1. アウトカムの評価を担当する観察者は、被験者がどの治療を受けているか知っていた。
2. アウトカムの評価を担当する観察者に、被験者が受けている治療を完全に伏せておいた。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

### **歴史的対照によるケース・シリーズ**

一般的に、この種の研究を実施するのは、新しい管理手続きを導入した臨床部門が、その結果を、古い管理手順を利用して部内で過去に治療した患者の結果と比較したいと考える場合である。したがって、この種の研究は「前後比較」研究と同様の順序効果に関する問題を抱えているが、両部門で同一の個人を取り扱うわけではない。

#### *被験者の選択：*

1. 被験者は症例記録から過去にさかのぼって選んだ。調査者が選択時に古い治療への反応を知っていた可能性が高い。
2. 研究は計画的で、両研究期間に予測的データ収集を行い、治療反応を知らずに被験者を選んだ。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

#### *交絡の可能性：*

1. 両研究期間の被験者の要因に差異があり、それが研究アウトカムに影響を及ぼす可能性があったが、主要分析で調整しなかった。
2. 両研究期間の被験者の要因に、研究アウトカムに影響を及ぼす可能性のある差異がなかったか、差異があったが主要分析で調整した。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

#### *フォローアップの適切性：*

1. 二つの研究期間のドロップアウト率が異なり、ドロップアウトした被験者については研究アウトカムを評価しなかった。
2. どちらの研究期間にもドロップアウトがなかったか、治療を開始した被験者全員について研究アウトカムを評価した。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*アウトカム評価の盲検化：*

1. アウトカムの評価を担当する観察者は、被験者がどの治療を受けているか知っていた。
2. アウトカムの評価を担当する観察者に、被験者が受けている治療を完全に伏せておいた。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

### **複数の単一群研究の結果の比較**

「前後比較」研究や歴史的対照によるケース・シリーズですでに指摘したあらゆる問題に加えて、このアプローチには、異なる環境で異なる調査者がアウトカムを評価したという短所もある。そのような研究の結果は確信を持って比較することができない。

*被験者の選択：*

1. 一方または両方の治療選択肢に関する研究で、被験者は症例記録から過去にさかのぼって選んだ。調査者は、おそらく選択時に古い治療への反応を知っていた可能性が高い。
2. どちらの治療選択肢に関する研究も計画的で、研究期間に継続的的患者全員について予測的データ収集を行い、治療反応を知らずに被験者を選んだ。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*交絡の可能性：*

1. 両治療選択肢の研究母集団の被験者の要因に差異があり、それが研究アウトカムに影響を及ぼす可能性があったが、主要分析で調整しなかった。
2. 両治療選択肢の研究母集団の被験者の要因に、研究アウトカムに影響を及ぼす可能性のある差異がなかったか、差異があったが主要分析で調整した。

注：情報不足のために研究を分類できない場合は、最初のカテゴリーに割り当てる。

*フォローアップの適切性：*