

図2 NHS R&DプログラムとNICEの関係

HTAプログラムとそれを形づくったNHS R&Dプログラムの力は、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 Appraisal Committee (臨床効果、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。Appraisal Committee (評価委員会)の仕事をサポートするエビデンスはNICEにより、医薬品業界、医師、その他の団体から得られるものである。

R&D ProgramとNHSの幹部らは、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反映される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確認し、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バーミンガム、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までの迅速評価を行うことになっている (<http://www.ncchta.org/nice.htm>参照)。これらの迅速評価は、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の業務予定に応じ、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

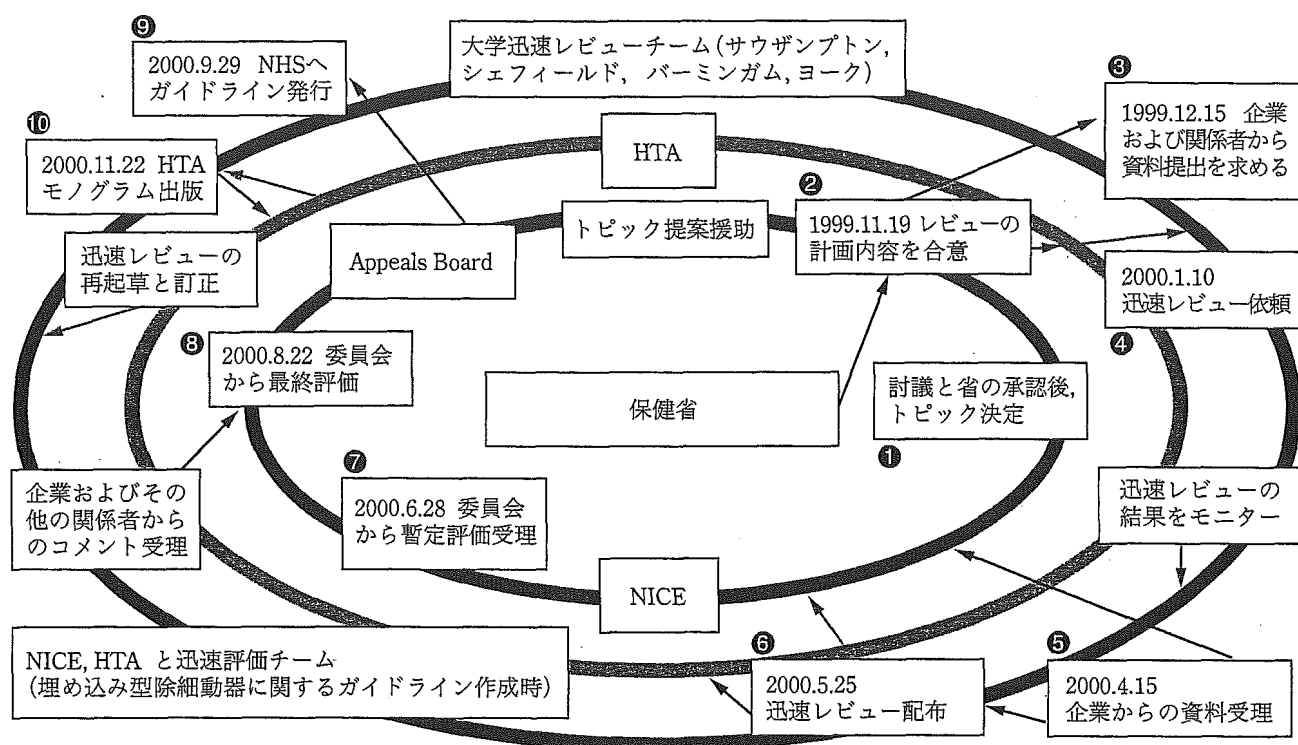


図3 大学、HTAプログラムとNICEのリンク

テーゼ法、卵巣がんや乳がんに対するtaxanes、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IIb/IIIa受容体、多発性硬化症に対するβインターフェロン、アルツハイマー症に対するドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンについて、関節炎に対するCOX II阻害薬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モノグラムシリーズに発表する。これらの報告は、関連するNICEガイドラ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。大学により担われているHTAは、意思決定の根拠としてNICE評価委員会に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、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

は、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、発表の機会が増えない限り研究者はHTAプログラムに継続して参加し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。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ために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は、まとめると・客観性：政治的影響のないことが明らかな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、同時にかれらに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。
- ・臨床開発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：追加的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。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と活動資金に充てられている。

NICE 会長である 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 はこれを実行するのに 3 つの手段を用いる。つまり、NHS において新薬と技術に対する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⁷⁾。保健長官 Frank Dobson は、より簡単に、NICE は“もみがらから小麦を拾い上げるのと同じようなもので、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。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 Work⁸⁾”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⁹⁾。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 3 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、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、再発一緩解性多発性硬化症の患者に対するβ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。承認の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。

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¹⁰⁾。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”⁸⁾ において認められている迅速評価の使用は、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の無い健康な個人において中等度ほどの効果、必要とするコストは明らかでないうえで症状を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提起した。事実、NICEの勧告には法的な根拠はない。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。

保健長官とウエールズ議会大臣は、NICEの助言に同意し、NHSの医師らにガイダンスを発行するよう要請した。これは処方を禁止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。2000年初秋からGPが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、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に対して高リスク患者に対するザナミビル（Zanamivir）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は少数が新しい評価委員会に任じられたのみで、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”したのである。2回目の会議では評価委員会はバ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要素を含む改訂版ガイダ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、この治療の医療効果と、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ダンスは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ダンスを望んでいた。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⁵⁾。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⁹⁾。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)

評価は順調に進むと考えた製薬企業の Glaxo Wellecome 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よせられた。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の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であるが、ザナミビルのケース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る。

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、ガイダ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 の代議員はガイダ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できない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ガイドラ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ガイドラ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掲載できないことは、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。それは、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ガイドラ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。ガイドラインは義務ではなく、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る。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。

ガイドランス開始の際の、医薬品業界(評価のためのコストを負担する部分である)の影響を軽視してはならない。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にはガイドラ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”、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。これは医薬品部門が、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。

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理解を企業が得ることはなかった。

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の評価プログラムが、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。

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、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粋に審査された。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出に等しく、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対して要求さ

れていること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。

- ・価格でまかなえるものか(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。
- ・意思決定のプロセスの中に機密性を守ることは重要である。報道関係や一般社会への“リーク”とそれに続く政治的な操作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(β 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な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、ガイドラインが記述していることではない。

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。結局は、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に対しインターフェロンの処方をするに反対する勧告は、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、最終決定は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が、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分配することに失敗していると批判した¹¹⁾。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その他の影響を与えた。NICEの行った活動の意欲的な計画は、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への提案にはリスクを伴う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: 国民医療サービス。文中では基本的に NHS を用いた。

NICE

National Institute for Clinical Excellence: 国立最適医療研究所。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

イダグ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。ガイドランスは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日で治まる。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）を処方する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るべきである。

.....

6.8

NICEのガイドランスは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。新しいガイドランスは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 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 (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である。この文書は、保健大臣とウェールズの議会に提出された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、対象療法と臥床である。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る。それは細胞膜糖鎖のシアル酸からのウイルスの脱出を抑制する。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 20 mg 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)

研究は、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ものを採用した。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、(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 解析、(4) 脱落症例に関する記述、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検索されたが、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 つのザナミビルの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た。3 つのプール分析については、医薬品業界からも提出された。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。またそれ以外の結果は、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、評価を行う者は、薬剤割付が盲検化されており、解析は ITT 分析であった。

3.5 医学的効果 (Clinical Effectiveness)

結果は ITT 解析により評価され、解析対象グループは (ランダム化されたすべての患者と臨床的効果を評価可能例) インフルエンザ陽性群と、高リスク

表1 検討した試験のサマリー

	NAIB3001 南半球	NAIA3002 北アメリカ	NAIB3002 ヨーロッパ	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°C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°C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°C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)

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併発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

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) p	n	プラセボ 中央値	実率 中央値	差 (95% CI) p	n	プラセボ 中央値	中央値 実率	差 (95% CI) p
NAIB3001 SH	455	6.5	5.0	1.5 (0.5 to 2.25) p = 0.011	321	6.0	4.5	1.5 (0.5 to 2.25) p = 0.004	76	8.0	5.5	2.5 (-1.0 to 8.0) p = 0.048
NAIA3002 NA	777	6.0	5.5	0.5 (-0.5 to 1.0) p = 0.228	569	6.0	5.0	1.0 (0.5 to 1.5) p = 0.078	109	6.5	7.5	+1 (CI not given) p = 0.710
NAIB3002 EUR	356	7.5	5.0	2.5 (0.75 to 3.5) p < 0.0001	277	7.5	5.0	2.5 (1.0 to 4.0) p	32	11.5	9.0	2.5 (CI not given) p = 0.178
Total	1588	6.0	5.0	1.0 (0.5 to 1.5) p < 0.001	1167	6.5	5.0	1.5 (1.0 to 2.0) p < 0.001	217	8.0	6.0	2 (95% CI-0.5 to 4.25) p = 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) p	プラセボ (%)	実率 (%)	差の絶対値 (95% CI) p	プラセボ (%)	実率 (%)	差の絶対値 (95% CI) p
NAIB3001 SH	64/228(28%) (28%)	49/227 (22%)	6% (-2% to 15%) p = 0.135	48/160 (30%)	38/161 (24%)	6% (-4% to 17%) p = 0.243	18/39 (46%)	5/37 (14%)	32% (11% to 54%) p = 0.004
NAIA3002 NA	86/365 (24%)	74/412 (18%)	6% (0% to 12%) p = 0.066	57/257 (22%)	48/312 (15%)	7% (0% to 14%) p = 0.049	17/60 (28%)	17/49 (35%)	+6% (CI not given) p = 0.612
NAIB3002 EUR	61/182 (34%)	40/174 (23%)	11% (1% to 20%) p = 0.037	47/141 (33%)	33/136 (24%)	9% (-2% to 20%) p = 0.125	11/19 (58%)	4/13 (31%)	27% (CI not given) p = 0.250
Total	211/775 (27%)	163/813 (20%)	7% (3% to 11%) p < 0.001	152/558 (27%)	119/609 (20%)	8% (3% to 13%) p = 0.002	46/118 (39%)	26/99 (26%)	13% (CI -1% to 26%) p = 0.065

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Ⅲ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 コストの効果とコストの有用性

(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のためのザナミビルは、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。最も大きな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咳に対する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ザナミビルによる治療の4つのランダム化二重盲検プラセボ対照試験について、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、早くて2000年の10月としている。

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)

VI. 南アフリカ共和国における HIV 母子感染の抑止

Reducing Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in South Africa

Jimmy Volmink¹⁾ Patrice Matchaba²⁾ Merrick Zwarenstein³⁾

訳

川上 純一

富山医科薬科大学附属病院 薬剤部

エグゼクティブ・サマリー (Executive Summary)

南アフリカ政府は、多くの関係者から、HIVに感染またはエイズを発症している妊婦から胎児への感染(Mother-to-child transmission: MTCT)を減少させるための抗レトロウイルス薬の使用に関する国家ポ

リシーを考案するように強く要請されていた。政府の考え方として、抗レトロウイルス薬の有効性(efficacy)が低いことと有害性(toxicity)に関する懸念があることを繰り返し説明していた。しかし、科

1) Jimmy Volmink: 2001年5月より、Washington, D.C.にある世界保健協議会(Global Health Council, <http://www.globalhealth.org/>)の研究分析部門長。それ以前には、南アフリカ・コクランセンター(SACC)の所長としてヘルスケア介入の効果に関するシステムティックレビューの実施と普及に携わり、主に結核やHIV/AIDSなど南アフリカにおける保健上の重要な問題に取り組んだ。南アフリカ政府機関である医薬品協議会(Medicine Control Council: MCC)の臨床試験委員会メンバーを務め、Mbeki大統領のAIDS諮問調査団での活動に参加した。結核に関するWHOアドバイザーも務めた。公衆衛生で修士号、疫学で博士号を取得、内科医。

2) Patrice Matchaba: ノバルティス南アフリカ社取締役。1998年、南アフリカ医学研究協議会(Medical Research Council: MRC)のSACCに参加し、ヘルスケア介入の効果についてのシステムティックレビューを実施した。1992~1998年、南アフリカ東部のダーバンにて産科医と婦人科医の資格を得るとともに、クワズールーナタール州でのHIVの初期発生状況を観察した。1989~1992年、ボツワナにて鉱山医師としてAIDS治療管理を行った。1986年、ジンバブエにて医学部を卒業。

3) Merrick Zwarenstein: 内科医、疫学者。MRCのヘルスシステム研究ユニット長。複合的ヘルスケア介入の展開研究(喘息患児ケアのための医師向け健康管理プログラムの企画など)と、それら介入に関するランダム化試験等の定量的研究を行っている。政府関連では、アパルトヘイト後の初代保健相Nkosazana Zumaの下での医療制度の財源と構造に関する諮問委員会や、地域や州レベルでのヘルスマネジメント委員会に参加している。

学的なエビデンスとしては、抗レトロウイルス薬は胎児へのHIV感染の抑止に高い効果があり、少なくとも短期間ではこれらの薬剤の利益(benefit)はリスクを上回ることが示唆されていた。また、母子感染を抑止するために抗レトロウイルス薬を使用する政策は、医療行政にかかるコストの削減にもつながる費用対効果のよい政策であるという明確なエビデンスも存在している。

1999年11月、医学研究協議会(Medical Research Council:MRC)に所属する南アフリカ・コ克蘭センターは、同国保健相Manto Tshabalala-Msimangから、HIV母子感染抑止のための介入に関するリスクと利益のプロファイル(risk-benefit profile)についての調査・報告を委任された。保健相は特に抗レトロウイルス薬の情報を必要としており、中でもジドブジン(zidovudine, AZT, ZDV, Retrovir)には最も関心を寄せていた。

研究者(著者のJ.V.とP.M.)は報告書の基礎となった文献のレビューを行った。その結果、集中的な治療法であるAIDS Clinical Trial GroupのACTG 076プロトコールとジドブジンの短期間投与の双方とも感染リスクを減らす効果があり、この効果は授乳婦群でも有効であるとの有力なエビデンスが見出された。最も重大な副作用は、特にACTG 076プロトコールの初期において見られる貧血であったが、これは治療中止により回復可能であった。出生前後の時期にジドブジンを投与された子供における長期間での影響に関するエビデンスは見出されなかったが、nevirapine (Viramune)は比較的安価な薬剤であり、有効で安全であるとの限定的なエビデンスが得られた。

この知見は1999年12月に保健相に報告されたが、政府は妊娠期間中に抗レトロウイルス薬を投与する方針をすぐに変更しなかった。研究者は報告書の内容について保健省の職員と議論したいと文書で要求したが、保健相はそれに対して回答しなかった。さらに、この問題に関して研究者らは保健相に何度も電話をかけたが連絡をとることはできなかった。

本研究では、MTCT抑止のための抗レトロウイルス治療に関する研究者とポリシーメーカーとの関わりについて調査し、その背景にある政治的および疫学的な情報を提供とするとともに、ポリシーメーカー

と研究者との間でのコミュニケーションについて習得した内容を要約した。妊娠中の抗レトロウイルス薬の投与についての科学的エビデンスは、南アフリカ政府が方針を決定する際の主たる要因ではないようである。それは、政治的な問題や過去の不確かな意見にもとづく固定化した見解によって妨げられているようである。ポリシーメーカーは、自分達の活動を正当化するためには、自分達の公的立場と反するエビデンスを提供する者を無視したり、彼らの公的立場を悪くしなければならないことがある。またエビデンスの作成者は、彼らの結論が既存のポリシーを支持しないことがひとたび明らかになれば、それ以降の政策研究からは外されてしまう。われわれは、エビデンスの詳細な要約を作成する前には、利害関係者(stakeholder)に関する徹底的な分析を行うことを推奨する。

ある地域レベルのポリシーメーカーは、当初は政策研究の共同事業に参加すると同意したが、後に本報告書の内容に関してコメントせず、研究者による初原稿を読んだ後に理由を述べずに彼の名前を共著者から除外するように要請した。また、彼は多忙を理由に報告内容について討論されるワークショップにも参加しなかった。われわれの推測として、南アフリカのポリシーメーカーは、彼らの上司に批判的であると解釈されることを恐れて、政治的な問題に関わる内容には個人的な意見を述べないようにしていると思われる。したがって、この報告書は研究者のみの意見を反映している。

障害要因 (Barriers)

- ・医療に関する意思決定に影響を与える問題を取り扱う研究者の困難さに対する理解の不足。
- ・研究者によって行われた作業に対して最高レベルの国家のポリシーメーカーがフィードバックを提供しなかったこと。
- ・最高レベルの国家のポリシーメーカーが、彼らの望まない研究結果が発表された後に、研究者との共同事業に意欲を示さなかったこと。
- ・高い次元での政治的なトピックスに対して、中間レベルにある地域のポリシーメーカーが政策研究の共同事業に意欲を示さなかったこと。

推進要因 (Facilitators)

- ・プロジェクトの早期段階における、最高レベルのポリシーメーカーと研究者との間の個人的なコミュニケーション。
- ・南アフリカ政府が行っている、特許のあるエイズ治療薬のジェネリック薬の輸入差し止めを訴える訴訟。

学んだレッスン (Lessons Learned)

- ・南アフリカ政府における医療問題への意思決定に対しては、エビデンスはまだ強力な要素ではない。エビデンスは政治的議論や過去の見解によって妨げられているとみられる。
- ・実質のない意見が政府のポリシーと一致し、科学的に強力なエビデンスが政府のポリシーに沿わな

い場合には、前者がより影響力をもつとみられる。

- ・ポリシーメーカーは、彼らが受け取るエビデンスを予測して、コントロールすることは不可能である。また、彼ら自身の活動を正当化するためには、エビデンスを提供する者を無視したり、彼らの公的立場を悪くしなければならないこともある。
- ・科学的エビデンスを作成する者は、彼らの結論が既存のポリシーを支持しないことがひとたび明らかになれば、ポリシーメーカーによってそれ以降の活動からは外されてしまう。
- ・研究者は、エビデンスが使用される可能性に応じて、研究計画を立てることが重要である。当初にエビデンスの評価が望ましくない結果を生む可能性がある場合には、研究が継続される可能性はごくわずかである。
- ・詳細なエビデンスの要約を作成する前に、利害関係者に関する徹底的な分析を行うべきである。

序 論 (Introduction)

南アフリカにおけるヘルスケア (Health Care in South Africa)

南アフリカは、サハラ以南に位置する、経済的には中程度の人口約4,000万人の国である。350年間続いた植民地時代から、世界的に祝福された民主主義国家へと変化した。人種と階級による世界でも最も不平等な社会体制が残っている。近年、政府により民間企業や市場経済が強化されたことに伴い、国家のGDPへの寄与は減少し、むしろ利用する立場になってきている。ヘルスシステムでは、支出額に見合う効果が得られておらず、WHOが近年発表した健康状態の評価では191か国中180位であり、ヘルスシステムの効率性 (performance) でも175位である¹⁾。これらのランクは、さらに貧しい多くの国よりも下位である。

南アフリカには民間と公共の医療制度がある。民間の医療制度は国内の医療制度全体の支出の約70%を占めている。4,000万の国民のうち、わずか700万人しか民間の健康保険に加入しておらず、残りは政

府の援助に頼っている。1999年まで、民間の健康保険機能者は保険プランへの申込者や加入者を選択することが許可されていた。その結果、彼らは明らかに健康でリスクの低い人々を選び、リスクが認められた際には高額な保険料を請求した。非就労者や病気の人々など、増加する保険料を支払うことができない人は公的健康保険にまわされた。しかし、リスクと医療経費は公平に負担されるべきであるとの政府見解により、この不当な選択制は1999年の議会法令により廃止された。

薬剤の費用は国家の医療予算の大きな割合を占めるため、必須医薬品リストに掲載されている薬剤のみが国により支払われ、コストを下げるためにジェネリック薬の処方が奨励されている。現在の危機的な状況の一例として、安価なジェネリックの抗レトロウイルス薬をインドのCipla社から並行輸入する提案と、製薬企業の特許は守られるべきであるとの主張がなされている。ジェネリック薬が入手不可な場合には、政府は薬剤を製薬企業に入札システムを通じてオーダーし、薬価は、通常、民間市場より少

なくとも20%低くなる。

国連エイズ合同計画 (Joint United Nations Programme on HIV/AIDS: UNAIDS) の資料では、1999年において新たに540万人(うち子供が62万人)がHIVに感染し、HIV/AIDSを有する人の数は3,430万人(うち子供が130万人)である²⁾。また、流行開始時からの累計では、推定で約1,880万人(うち子供が380万人)がエイズによってすでに死亡している。

サハラ以南のアフリカには、世界中の感染者のうち2,450万人(70%以上)が集中しており、HIV/AIDSの患者に関わる不均衡な負担を負っている。UNAIDSの統計では、南アフリカはHIV/AIDSを有する人々が世界で最も多く、この国ではHIVに感染した成人は急激に増加しており、1997年の12.9%から1999年には19.9%に上昇している²⁾。エイズはサハラ以南のアフリカにおいて戦争よりも多くの人命を奪っており、1998年の統計ではエイズと戦争による死亡数はそれぞれ200万人と20万人である²⁾。

本地域におけるエイズ疾患による健康問題や、社会、経済への影響は深刻である。特に懸念されることとして、エイズ孤児の増加とその影響は、単に孤児数が増えたことだけでなく、国家にとって社会的および経済的負担が求められる。さらに、将来エイズを発病する感染乳児の治療は頻繁な入院治療が必要であるため高額となる。

これらの結果、エイズはアフリカにおける安全保

障上の問題であると考えられるようになり、2000年には国連安全保証理事会の議題として取り上げられた (<http://www.hivnet.ch:8000/grobal/intaids/viewR?562>)。アフリカ大陸に著しく集中しているエイズ流行を抑止するための緊急対策が必要であることは万人が認めるところであろう。

HIV 母子感染の抑止 (Reducing Mother-to-Child Transmission of HIV Infection)

エイズのMTCTは、主に妊娠後期、分娩時または授乳時に起こる³⁾。アフリカでは、全体のMTCTのリスクは25~35%と推定されている⁴⁾。これは相当高い値であり、出生率が高いことも関与して、小児における感染の90%以上がサハラ以南のアフリカで発生している要因となっている²⁾。したがって、この地域ではMTCTの抑止のために、効果的で費用対効果のよい医療介入を大規模に行おうとしている。逆に、このような対策に失敗した場合は、医療、社会および経済的なコストは莫大なものになる可能性がある。以上のような状況から、本報告書の作成に携わった研究者は、抗レトロウィルス薬の情報に関する南アフリカ政府からの要求には積極的に対応した。

政治的背景 (Political Context)

南アフリカには、現在のところHIV/AIDSに対処するためのエビデンスにもとづく包括的な国家ポリシーは存在しない。どのような介入を行うか否かについての方針決定は、エビデンスにもとづく組織的なアプローチのレベルには達していない。英国の国立最適医療研究所 (National Institute for Clinical Excellence: NICE) のようなシステムは南アフリカでは有益であり、特に限られた情報源しかない状況において適していると考えられる。

エイズの流行に対する政府の対応 (Governmental Response to the Epidemic)

以前の国民党 (National Party) 政権の下では、

HIV/AIDSは主に同性愛者や黒人のみに感染すると考えられて優先事項として考慮されなかったため、その政策に大きな成果はみられなかった。エイズが広まりつつあった1990年代初頭、南アフリカは政治的な転換期にあり、この問題に対処するための効果的な政府が存在しなかった。しかし、1994年にアフリカ民族会議 (African National Congress: ANC) が政権の座に就き、HIV/AIDSに対する合理的なアプローチが考案された。

新政府は、HIV/AIDSに対する政府内のタスクフォース (当時副大統領であったThabo Mbeki大統領が初代議長を務めた) を任命し、この問題に対して迅速かつ決断力を伴った活動を行った。広報キャ

ンペーンとHIVワクチンのための政府援助をただちに実施した。しかし不運にも、これらの取り組みは感染制御のための活動を妨げる論争に発展することとなった。このような状況の中で、エイズ感染は急速に広まっていった。以下の内容は、公表されている保健省からの回答である。

Sarafina II

*Sarafina II*は、アフリカの若者の間でのHIV感染拡大を抑止する教育のために制作された演劇である。作品は、1,400万ランド(約1億6000万円)で契約を結んだ南アフリカの人気劇作家によって制作された。しかし、これは費用対効果のよい対策ではないとの反感が高まり、すぐに世間から強い反発が起こった。また、プロジェクトの資金に対する不正行為も疑われた。寄付金(寄付は欧州連合EUから)を誤用したとの保健省に対する批判の中で、*Sarafina II*は、途中で廃止となった。このスキャンダルは政府やエイズのための活動家、寄付者らの間の援助や信用を失うこととなった。

Virodene

1997年、南アフリカのプレトリア大学の研究チームが、エイズのための薬物治療法を発見したと発表した。Virodeneと名づけられたこの薬剤には、工業用溶媒として使用されたジメチルホルムアミドが含まれていた。何人かの政治家は、科学的なエビデンスによる説明が不足していたにもかかわらず、この薬剤がHIV治療のための安価な代用手段であると発表した。その後、間もなく、有効性に関するエビデンスが不足しており、動物実験とヒトでの初期の研究から毒性(toxicity)も疑われたため、政府は臨床試験を許可しなかった規制当局である医薬品協議会(Medicines Control Council: MCC)との紛糾に巻き込まれることになった。この論争の後にMCCの会長は解雇された。

その後、南アフリカ医学研究協議会(South African Medical Research Council)による独自のレビュー委員団が、Virodeneの有効性を高く評価した予備的試験の結果は明らかな不正であったと発表し、政府の立場は悪くなった。後になって、Virodeneの開発を支援した政府の決定の裏には収賄があったと

反対派は主張した⁵⁾。

SANAC

三度目の論争はエイズ諮問協議会(AIDS Advisory Council)を南アフリカ政府エイズ協議会(South African National AIDS Council: SANAC)に交代させることから起こった。そして、HIV/AIDSに関連する問題について政府に助言を与えるために設立された新体制から、国内の多数のHIV専門家と主な非政府組織(nongovernmental organization: NGO)が除外されることとなった。この動きは政府に批判的な者を除外する試みであると考えられたため、大きな反発が起きたのであった。

AIDSに関する異論者(AIDS Dissidents)

近年、Mbeki大統領が米国のClinton大統領をはじめ各国の代表に対して、アフリカにおけるAIDS問題に関するHIV感染以外の要因の関与とその解決策を求める公開書状を出したことから、国際的な議論が起こった。この問題へのアドバイスを求めて、Mbeki大統領は、カリフォルニア大学バークレー校の分子生物学者のPeter Duesberg教授が率いる多数のAIDSに関する異論者を含め、エイズ専門家の国際委員会を開催した。Duesberg氏のエイズ問題に対する非科学的な考えは以前に科学誌上でも取り上げられたことがある⁶⁾。大統領によるエイズ委員会は2000年5月と7月に開催され、その討論の報告書は大統領に提出された。この報告書には、一般論者と異論者の2つの意見が述べられているだけであり、解決法は示されなかった。

政府とHIV母子感染の抑止 (Government and the Reduction of Mother-to-Child Transmission of HIV)

南アフリカの保健省は、HIV/AIDSを有する妊婦に対して抗レトロウイルス治療を提供することを国家ポリシーとしてはまだ採用していない。しかし、国内外の研究から、抗レトロウイルス薬はウイルスのMTCTの抑止に有効で費用対効果があるというエビデンスが得られたことから、政府の立場は変わらざるを得なくなっている。批判的な人々は、こ