

1. 評価の一般事項

1-1. 観点

医薬品に対する経済性評価を遂行することにおいて基本的には社会的観点を取り、費用と結果を評価する。但し、保険収載と関連した意思決定者の判断に役立てるため、保険者観点到に立脚した分析結果を追加提示することは望ましい。費用と結果にどのような項目が含まれる必要があるかと関連する具体的な事項は2. 評価方法で提示する指針を参照するようにする。

経済性評価を遂行することにおいて保険者観点到で接近することもでき、患者観点到で評価を遂行することもできる。どのような観点を取ったかにより費用と結果に含まれる項目が変わり得る。本指針は医薬品経済性評価をすることにおいて基本的に社会全体の観点をとることを推奨するが、保険者観点到に立脚した分析結果も社会的観点到に立脚した分析結果に追加して提示されれば意思決定者により多い情報を提供するという点で望ましいことと評価する。

しかし、社会的観点をとりながらも資料の限界などで完全に社会的観点下の費用と結果を測定できない場合もあるため、具体的な事項は以下で提示される評価方法に対する指針に従うようにする。もうひとつ、肝要なことは社会的観点を取ろうが保険者観点を取ろうが費用と結果、共に同一な観点が適用されなければならない。分析全般にかけて一定の観点を維持することが大事である。

1-2. 分析期間

分析期間は主要な臨床結果が確認できるほど充分長いほうがいい。場合によってモデル構築が必要になる時もあるため、この場合、モデルが必要な理由とモデルの構造などに対する詳細な説明を分析結果と一緒に提示するようにする。

一般的に経済性評価のための分析期間は主要な臨床結果等を確認できるほど充分長いほうがいい。疾病の発生と進行、終結が短い期間に成される急性期疾病の場合には最終結果を臨床試験期間内に確認できるが、そうでない疾病の場合には普通、臨床試験期間内に疾病の経過が完了されない場合が多い。この場合、モデル構築を通じ、臨床試験期間以降の経過を推定したりするが、疾病によっては患者の生存期間中継続して経過を追跡すべき場合もある。しかし、分析期間を拡張すればするほど不確実性も共に大きくなる問題点があるところ、観察期間を超えて分析する時にはこの点もまた考慮すべきである。

1-3. 分析対象人口集団

経済性評価結果を提示する時には費用と結果が導出された人口集団を明示することによって分析対象人口集団と実際研究結果を適用する人口集団（給付対象人口集団）が一致するか可否が確認できるようにする。

一般的にどんな人口集団を対象にしたかにより該当医薬品の費用、効果が変わり得るため、経済性評価結果を提示する時にはどんな集団を対象にした結果であるかを一緒に記述しなければならない。例えば、同一な適応症であっても重症度が高い患者に投与したときには費用-効果的なことと評価されるが、重症度が低い患者に投与する時には費用-効果的でないことと現れ得るところ、この場合、1次薬剤への承認は妥当ではない可能性もある。

対象人口集団は患者の疫学的特性（例：性、年齢、社会経済的状態など）、Co-morbidities や危険要因（risk factors）を持っているかの可否、疾病の危重度（severity）等を利用し定義できる。

1-4. 分析技法

比較対象薬物と収載申請薬物の効果が同一であることが証明できれば費用最小化分析を実施し、比較対象薬物と収載申請薬物の効果が異なる場合は費用-効果分析あるいは費用-効用分析を実施する。

費用-便益分析は費用最小化分析や費用-効果分析、費用-効用分析結果を提示した後、追加的に実施することはできるが、費用-便益分析だけ実施し、その結果を提出することは望ましくない。

医薬品を対象とした経済性評価の種類では費用最小化分析（Cost Minimization Analysis）、費用-効果分析（Cost-Effectiveness Analysis）、費用-効用分析（Cost-Utility Analysis）、費用-便益分析（Cost-Benefit Analysis）がある。CCOHTA(1997)で発刊した指針には費用-結果分析（Cost-Consequence Analysis）に対する紹介もあるが、費用-結果分析は費用と結果の項目と測定値を並べるだけで各項目に対する相対的価値判断は意思決定者に任せる方法であり、本格的な経済性評価の前段階としては意味があるが、それ自体を完全な経済性評価としてみるには無理がある。（CCOHTA,1997:Drummond, et al.,1997）

比較しようとする代案の臨床的効果が同一であれば費用の比較だけで十分な評価が可能であるため

用最小化分析を実施する。しかし、費用-最小化分析を実施するためには比較代案らの効果が同一であることが立証されなければならない。同一成分の医薬品を比較する時や効果の差がほぼない類似改良薬を比較しようとする時、費用最小化分析で十分な場合もある。

比較しようとする代案らの効果が異なる場合なら費用-効果分析、あるいは費用-効用分析を実施する。費用-効果分析では結果 (outcome) が血圧減少率、無症状日、発生件数の減少、生存年数の増加のように自然単位 (natural unit) で測定されるという点が費用-効用分析や費用-便益分析と異なる点である。費用-効果分析のためには比較対象になる代案の効果が同一な種類の物であり、同一な自然単位で表現されるべきである。臨床的效果が様々に現れるとしてこれらを全部反映できず、一番重要な臨床的效果だけを考慮することになる。即ち、高血圧治療薬物が血圧降下効果と共に他の付随的效果を現すとして全ての効果を考慮できず、血圧降下効果一つにつき、効果の変化量と費用の変化量を考慮することになる。勿論、生存年数の変化のように様々な臨床的経過を合わせられる最終的指標が使用できれば多様な臨床的效果等がこの指標に反映され得る。

費用-効用分析では QALYs のようにライフの量とともに質を一緒に反映する結果指標を使用する。費用-効果分析では投薬の最終結果でない中間結果を効果指標として使用したりするが、費用-効用分析では各健康状態に対する選好が死と完全な健康の間の一つの尺度として表現され、こういう選好を加重値にした寿命延長効果が最終指標を形成することになるので中間結果が使用できない。ライフの質改善効果が著しい治療方法があったら費用-効果分析に比べ、費用-効用分析がもっと適切な場合もある。しかし、研究者により、費用-効果分析と費用-効用分析をあえて概念区分せず、費用-効果分析と包括し称したりもする。

費用-便益分析は費用だけでなく、結果も貨幣単位で示して比較する方法である。費用と結果を全部貨幣単位で示すので単独代案についても経済性評価が可能である。しかし、この方法は人の生命を貨幣単位で表示することに対する倫理的危惧、そして所得水準が高い人の生存年の価値をもっと大きく置くことになり、衡平性側面の問題と結果を貨幣単位で測定する方法論がまだ脆弱である点などを理由に医薬品を含めた保険医療技術の経済性を評価する時にはあまり使用されていない。

よって、本指針でも費用-効果分析や費用-効用分析を実施した後、追加的に費用-便益分析を実施することは積極推奨するが、費用-便益分析だけ実施することは現在では望ましくないことと勧告する。

どのような分析方法を取ろうが、分析は透明な方式で提示され、読者がその過程についていけるようにすべきである。

1-5. 分析結果提示

費用-効果分析、費用-効用分析の最終結果は漸増的費用-効果比 (ICER) で提示する。ICER は比較代案に比べ増加される効果 1 単位当たりどれぐらいの費用が追加に所要されるかを示す指標である。

尚、ICER とともに各代案の総費用と総効果 (あるいは効用) を別途に提示し、意思決定者が費用と効果の全般的規模を確認できるようにし、以降、他の代案との比較も可能にする。

費用-効果分析、費用-効用分析の結果は漸増的費用-効果比 (Incremental Cost Effectiveness Ratio; 以下 ICER) で提示する。ICER は比較代案に比べ、増加された効果一単位当たりどれぐらいの費用が追加所要されるかを示す指標であり、下の式のように比較代案と比較した費用の増分 (ΔC) を効果の増分 (ΔE) に分けて求める。ICER と関連する詳しい論議は「医薬品保険給付制度で経済性評価の活用方案及び試行指針開発」(健康保険審査評価院、2005) を参照してほしい。

一方結果報告書には ICER とともに比較する 2 つの代案の総費用と総効果 (あるいは効用) も提示することにより意思決定者が費用と効果の絶対的大きさを予測できるようにする。ICER を求める過程で既に総費用と総効果が提示されたかもしれないが、分析結果にもう一度要約提示することにより読者が容易にこれを確認できるようにする。総費用と総効果は評価代案の費用と効果の絶対的規模を予測するためにも必要であり、以降、他の代案と比較する時にも有用に使用できる。

1-6. 報告

医薬品経済性評価の結果報告書は検討者が分析の全段階を十分に検討できるよう具体的に作成されるべきであり、分析結果だけ総合的に提示するのではなく、最終結果に至るまでの段階別結果と分析に含まれた資料も具体的に提示することにより検討者が分析過程をそのまま繰り返せるようにしなければならない。

尚、構造化された報告様式により結果報告書を作成、提示することにより検討者と評価研究者間の円滑な意思疎通は勿論、他の研究結果との比較も円滑にする。

結果報告書は読む人が評価研究の進行過程と背景を理解し、評価過程をそのまま反復することができるよう具体的に記述されなければならない。このため、全ての資料源と資料源の選定事由などが透明に提示されなければならない。最終結果値だけでなく、段階別結果、そして計算過程に含まれた全資料値が提示され、検討者が与えられた資料を利用し評価研究者が提示した方向通り分析をした時、同一な結果が得られるようすべきである。例えば、新しい薬物を投与することにより、在院期間が10日短縮され、在院一日当り費用が10万 won だとすると結果報告書に在院費用100万 won が減ったと記述するのではなく、在院10日減少×一日当たり費用10万 won = 合計100万 won の形態で記述し、検討者が各々の項目を点検し計算過程の正確性を検討できるようすべきである。

一方、結果報告書は評価研究遂行者と検討者の間の円滑な意思疎通ができるよう構造化された報告様式に拠るべきである。構造化された様式は研究の透明性を増加させ、研究らの比較も容易にし、経済性評価の質が向上できる。(Drummond1997)。

具体的な報告様式 (reporting format) は今後別途提示する計画である。

2. 評価方法

2. 1. 比較対象選定

比較対象を選定することにおいて比較できる収載医薬品がある場合はこれらの中、一番多く使用される物を比較対象とする。場合によって1つの医薬品だけでなく複数の医薬品と比較することもでき、比較できる医薬品がない場合は手術等他の治療方法も比較対象になれる。

どんな比較対象を選定しようが、選定事由については報告書で充分言及すべきである。即ち、該当疾病あるいは症状に使用できる医薬品や治療法の中、申請薬に代わって使用できる物とはどんな物があり、なぜその中で特定医薬品(あるいは治療法)を比較対象に選定したか等を詳細に記述すべきである。比較対象に選定した薬品については用法、用量、剤形、適応症、副作用、治療期間、その他1次製薬への使用が認定されるか可否等を記述する。

比較対象として選定された薬の単位費用と関連し、同一成分の他の医薬品が収載されていない単独品目である場合は該当薬品の価格を、同一成分の医薬品が多数ある場合は市場占有率を利用した加重平均価格を比較薬物の単位費用で利用する。

費用-効果分析や費用-効用分析を実施することにおいて何を比較対象に選定するかは非常に重要な問題である。特に分析結果をICERで示す場合、比較対象が何かにより結果数値が大きく変わる。

例えば、既存にAとBという二つの薬物が存在する市場に新たにNという薬物が進入する場合を考えてみよう。A薬は寿命が約1年程度延長される効果がある反面、費用が1,000万 won 程度かかり、B薬は1.5年の寿命延長効果に費用は6,000万 won、N薬は2年程度の寿命延長効果に費用7,000万 won がかかると仮定しよう。参考にAとB、Nは全部同一な効能群に分類され、お互い切替え可能な薬物である。この場合、N薬をAとBの中、どの薬物と比較するかにより費用-効果分析の結果は大きく変わり得る。例えば、A薬を比較対象にしN薬の費用-効果分析を実施するとN薬は寿命を追加的に1年延長させる代わり費用は6,000万 won (A薬と比較したN薬のICER) が更にかかることと計算される。もし、収載可否を決定する機関でICERの臨界値を暫定的に3,000万 won/年程度にしていたらNは費用-効果的でないことと看做される。しかし、AではないBを比較対象にし費用-効果分析を実施すると追加的1年の寿命を延長させるのに必要な費用は2,000万 won でNが費用-効果的であることと現れる。これは比較代案の選定がどんなに重要であることを示す例である。

原則的にICERを計算する時には他の代案に比べ非効率的なものと評価された代案は除外し、与えられた臨界値下で費用-効果的な物と看做される代案と比較することが望ましいが、(Weinstein,1995;Johannesson,1996;CCOHTA,1997) (付録1参照)実際には既収載薬物の中、どの物が費用-効果的な薬物であるか知らない場合が大半である。よって、大半のGuidelineでは比較可能な既収載医薬品の中、現在広く使用される物を比較対象として勧告している。(Commonwealth Department of Health and Again, 2002;CCOHTA.1997;NICE,2001;Hjelmgren,et al.,2001)

現在広く使用される医薬品とは比較対象で適切な医薬品の中、市場占有率が一番高い物をいうが、場合によって市場占有率が高い一つの医薬品を選定することが困難な場合がある。例えば、同一効能群に含まれる10個の薬物の中、割合市場占有率が高い3つの薬品X,Y,Zの市場占有率が各々20%、25%、23%である場合、この中、市場占有率が一番高いのはYであるが、XやZも市場占有率面でYと大差ない。従い、この場合にはYとだけ比較するよりX,Y,Zと全部比較することが適切であると考え得る。比較対象薬物を選定することにおいて市場占有率よりもっと重要なのは比較対象として適切なのかに対する判断である。たとえ市場占有率が高いとはいえ対象患者群が申請薬と異なる場合なら比較対象として選定するのが不適切な可能性も有り得る。

もし、比較できる医薬品がない場合には手術やその他の治療方法も代案になれるが、どんな比較対象を選定しようが選定過程と選択の事由については報告書で充分言及すべきである。即ち、既記載医薬品の中、申請薬と比較可能な医薬品あるいは治療方法ではどんな物があるかを具体的に並べ、その中、特定医薬品、特定治療方法を比較対象に選定した事由を記述する。例えば、申請薬が目標とする適応症に使用できる薬物で A,B,C,D,E5 つの物があるが、その中、A の売り上げ占有率が一番高く A を選択したといった叙述が必要である。

ここで比較可能な医薬品というのは申請薬が目標とする対象疾患あるいは症状を治療、管理する目的で今まで使用されてきた物で申請薬が給付されることにより切替えが起こり得る医薬品を称するが、比較可能ということが必ず作用機転の同一を意味するのではない。比較対象として選定された医薬品に対しては用法、用量、剤形、適応症、副作用、治療期間、その他 1 次薬への使用が認定されるか可否等の事項を記述する。

一応、比較対象薬物が決まると該当薬物の費用と効果が推定されるべきであるが、大半の医薬品経済性評価研究では理論的論難^りにも関わらず、薬品費の計算の時、該当薬の価格を単位費用に利用する。しかし、問題となるのは同一な薬物の市場価格が色々ある時、どんな価格を選択するかという点である。ここで同一な薬物というのは同一な成分と含量、剤形を持つ医薬品をいう。後発医薬品が記載されていない単独品目である場合はその製品の価格が即ち比較薬の単位費用になるが、後発医薬品が既に進入しており、その価格が先発医薬品より低いと比較薬の単位費用で何を利用すべきであるか。原則的に後発医薬品は先発医薬品と同一な物質であり、同一な効果を持つ相互切替えが可能な医薬品なので既記載薬物の中、費用-効果的な薬物と比較するという費用-効果分析の原則を基準にみると同一成分医薬品の中一番価格が低い製品と比較するのが適切であろう。

しかし、本指針では同一成分医薬品の中、低価医薬品の品質に対する不信が存在する状況を勘案し、最低価格より市場占有率を利用した加重平均価格を利用することを勧告する(付録 1 参照)これは新しい薬物が進入する場合、実際切替えが起こる薬の価格を反映するという点でもそれなりの根拠を持つ値と言えよう。

2. 2. 資料源

記載申請医薬品及び比較対象の費用と効果を推定する資料源では歪みの可能性が低い資料源(例。RCTs)を優先的に選択する。尚、記載申請医薬品と比較対象を直接比較した資料源(head to head trials)を選択し、2つの代案を直接比較した資料源がない場合には他の第3の治療方法や偽薬を参照代案とし、記載申請薬と参照代案、比較対象と参照代案を比較した資料源が利用できる。資料を検索し選定する全ての過程は透明に提示されるべきである。

比較対象(医薬品や治療方法等)が選定されれば記載申請医薬品と比較対象医薬品(あるいは他の治療方法)の費用と効果を推定する資料源を選定しなければならない。

資料源を選択する時は分析範囲に照らし対象人口集団や他の治療(intervention)条件等が一致するかを考慮すべきである。例えば A という血圧降下剤(40歳以上成人対象で B という薬物と併用する場合)に対する資料源を選択する時、A 薬剤に対する資料ではあるが、対象人口集団が異なったり併用した薬物形態が異なる場合には利用するに無理がある。

尚、歪みの可能性が低い資料源を選択すべきである。歪みの可能性が低い研究設計では実験研究である無作為比較試験(Randomized controlled trials;以下 RCTs)があげられるが、本指針では RCTs 資料を使用することを推奨する。しかし、RCTs 資料が不足であるとかない場合は観察研究(例。Cohort 研究、患者対照群研究等)等の資料が利用できる。RCTs でない他の研究形態を資料源に使用しようとする場合には外国の根拠中心医学関連機関(例。英国の SIGN,NICE 米国の AHRQ 等)で提示する‘根拠の水準(level of evidence)を参照してほしい。

これら機関では研究設計(study design)及び研究の質(quality)を一緒に考慮し、根拠の水準(等級)を分けているが、根拠の水準が高いほど歪みの可能性が低いと言える。

尚、主要臨床効果(主要適応症)に対し、記載申請医薬品と比較対象を直接比較した資料源(head-to-head trial)を選択することが一番望ましい。もし、直接比較した資料がない場合には偽薬や他の第3の治療代案を参照対象にし記載申請医薬品と参照対象、参照対象と比較対象を比較した資料が利用できる。資料源選定過程は透明に提示されるべきであり、可能なかぎり体系的文献考察(systematic review)方法²⁾を従うことを推奨する。体系的文献考察を通じ資料源を検索及び選択、統合する場合、透明な接近方法を使用することにより、歪みを最小化し信頼できる資料源が選択できるようになる。資料源を探し選定する過程は予め計画された protocol を通じ実施することが望ましい。

2-2-1. 資料検索

評価しようとする医薬品と関連する既存研究結果を可能な範囲内で全部検索すべきである。尚、可能な全ての資料を検索したか分かるようにどんな方法で資料検索をしたか (search strategy)、即ち、資料検索に使用した database 及び検索用語 (search terms) は何かを詳細に記述する。

評価しようとする医薬品と関連する既存研究結果を検索する時は検索戦略 (search strategy) が非常に重要である。適切な検索戦略を使用しなければ適切な文献 (資料源) が探せないからである。結果報告書ではどんな database を使用しどんな検索用語で資料を検索したか等の事項を詳細に明示すべきである。

検索用語を決定する時は検討しようとする内容 (review question) に根拠し対象人口集団、処置及び治療方法、結果 (outcome)、研究設計などに関連する用語を提示する。尚、検索に出版年度や言語等の制限を設けた場合これを明らかにする。

検索戦略と共に検索に使用した database も提示すべきである。海外医学関連 database では MEDLINE, EMBASE, Cochrane library 等があり、検討主題により関連専門 database を利用することもできる。国内資料を検索する時には未だ国内に統合された database が不足であるため、色々の database を一緒に使用したほうがよく、場合によって直接関連論文の参考文献を確認したり関連学術誌の内容を一々確認する必要もある。国内関連 database には医学学術誌 DB である KoreaMed, MedRIC, 各種学会誌 DB である KISS(韓国学術情報)、国内保健学/看護学分野の学術誌 DB である RICHIS(保健研究情報センター) 等がある。

2-2-2. 資料選定

2-2-1. で検索した文献の中で分析に最終的に包含する資料源を選定する。この時、どんな文献を包含し、どんな文献を除外するかを決定する基準 (inclusion and exclusion criteria) は資料選定作業が始まる前に既に定立されなければならない、報告書にその内容を詳細に記述すべきである。選択された文献だけでなく、除外された文献についてもその list を列挙し、排除された根拠を提示する。

2-2-1. 段階で検索した文献に対しこれを分析に包含するかの可否は事前に決定された明確な選択基準 (inclusion criteria) を持って判断すべきである。検索された文献を包含するか除外するかを決定する時、予め定められた選択基準を持っていない場合、文献を選択するのにおいて歪みが発生する可能性が高いからである。最終文献を選択するのにおいて検索した文献の抄録だけで選択基準に符号するかが不明瞭である場合は全文 (full-text) を探し判断する。〈付録 2〉に選択基準を定めた例を収録した。資料選定で除外された文献に対してもその list と除外された理由を提示する。

2-2-3. 資料抽出及び評価

最終選定された資料については一定の様式で各資料の特徴及び結果を要約 (data extration) 提示する。これと一緒に各資料に対する質評価結果も提示する。

一定の様式で資料を要約する理由は要約過程での正確性と一貫性を確保するためである。即ち、資料を要約する過程で要約する人の主観的判断 (human error) が入りやすいので資料を要約する指針と様式が重要である。(NHS Center for Reviews and Dissemination,2001)

資料を要約する一般的な抽出変数は下記のようにあり、研究の性格により具体的な抽出変数は変わり得る。

- ・ 基本的情報：論文題目、著者、Journal 名、出版年度等
- ・ 研究特性：対象人口集団、治療方法 (interventions)、研究設計 (study design)、標本大きさ等
- ・ 研究結果：追跡期間、中間脱落、結果 (連続型結果である場合、点推定値、標準誤差、95%信頼区間、離散型結果である場合は点推定値、発生件数 (case)、標本数) 等

資料を要約する時には資料に対する質評価 (quality assessment) 結果も一緒に提示する。資料源に対する質評価結果は意思決定者に費用と結果の源泉になる資料の質に対する情報を提供することにより意思決定に役立てる。〈付録 3〉に英国の CRD で提示した研究設計別質評価項目が提示されており、オーストラリア Guideline の付録にも研究設計別質評価項目が提示されているので(Commonwealth Department of Health and Aging, 2002)参考してほしい。尚、資料源自体が Meta 分析である場合には QUOROM(Quality of Reporting of Meta Analyses)group で RCTs の Meta 分析結果を報告する時に設けた check-list を参考してほしい。(Moher,D.,ET AL.,2000)

2-2-4. Meta 分析

最終選定された資料に対し Meta 分析を実施することもある。Meta 分析を実施する場合には無条件結果を統合するのではなく、臨床的及び統計的異質性 (heterogeneity) を考慮し量的統合 (quantitative synthesis) が望ましいかを先ず探るべきである。

Meta 分析は推定値に対する正確性を増加させ、資料間の結果が矛盾する時にも有用である。しかし、研究間の異質性が大きい場合や出版偏向 (publication bias) がある場合や根拠の水準が低い文献らを引用した Meta 分析の場合には推定値の信頼度が落ちることになるので注意して使用すべきである。例えば RCTs 資料が 2 つ以上であっても資料の質の差が大きい場合には質が優秀な RCTs 資料を利用するのが適切であり、類似の質を持つ RCTs 資料が 2 つ以上である場合は Meta 分析を通じ結果を統合する必要がある。

Meta 分析で結果を統合する方法としては固定効果モデル (fixed effect model) と変量効果モデル (random effect model) がある。固定効果モデルは研究らの中の異質性 (between-study heterogeneity) がないと仮定することであり、変量効果モデルは研究らの中の異質性を仮定 (between and within study variance) するモデルでもっと保守的な (conservative) 立場をとる。2 つのモデルがもつ仮定の差により研究の間に異質性がほぼない場合はどのモデルを取ろうが信頼区間値に大差ないが、研究の間に異質性が相当存在する場合には変量効果モデルの信頼区間がもっと広く現れる (Sutton et al., 2000) 即ち、異質性が存在する場合には固定効果モデルを適用した結果と変量効果モデルを適用した結果が変わり得る。一般的に異質性検証を通じ、異質性が存在することと判断される場合には変量効果モデルを利用し結果を提示することがより安全であると判断される。しかし、変量効果モデルを使用したとして異質性の問題が解決されるのではない。細部集団分析 (subgroup analysis) や回帰分析 (regression) 等を通じ異質性が発生した原因を探究する等の努力が必要である。

2-3. 費用

費用算出過程は医薬品治療と関連する適切な費用項目を列挙し、列挙した項目に対し資源消費量を自然単位 (例。在院日数、訪問回数等) で測定した後、各項目の資源消費量に単位費用をかけて最終費用を算出する式で成される。

2-3-1. 費用項目

どんな項目を費用に包含させるかは分析観点により変わる。社会的観点を取ると費用支払い主体が誰かと関係なく医薬品治療と関わる全ての適切な費用を分析に包含する。社会的費用に包含する項目には直接保健医療費用、患者及び家族 (あるいは看病人) 費用、その他社会他の部門に発生する費用などがある。

しかし、罹患及び死亡による生産性損失費用 (productivity cost) は基本分析には包含せず、該当項目を別途提示する。関連されていない未来医療費用 (unrelated future medical cost) も包含可否と関連し論難の素地があるが、基本分析では包含しないこととする。

臨床試験自体に所要された費用で実際診療過程では発生しない費用や移転費用等は概念上でも社会的費用に包含されないところ、分析から除く。

医薬品治療と関連する費用でどういう項目を包含するかは分析観点により決定される。例えば病院訪問の時、所要される交通費用は患者や社会全体の観点でみると費用に該当するが、保険者観点では費用に包含されない。社会的観点をとる研究である場合はだれが究極的に費用を支払うかと関係なく社会全般にかけ資源消費が起こったらこれを費用に包含することになる。

本指針で費用に包含する項目では直接保健医療費用と患者及び家族 (あるいは看病人) 費用、その他社会他の部門で発生する費用等がある。一部では直接費用と間接費用に費用項目を区分したりするが、直接と間接への分類が研究者毎に差があり、混乱を招く素地があるので (Luce, et al., 1996) 本指針では直接-間接の分類の代わりに直接保健医療費用、患者及び家族費用、保健医療部門外他の社会部門で発生する費用に区分して説明しようとする。

直接保健医療費用では医薬品 (治療薬及び副作用治療)、診療サービス、病院 (入院) サービス、診断及び検査、その他保健医療費用等が包含され、患者及び家族 (あるいは看病人) 費用には治療を受けるために医療機関を訪問する過程で患者や保護者が支出する交通費、訪問及び治療待機時間の時間費用、家族や看病人の看病と関連する時間費用等が包含される。他の社会部門で発生する費用は社会福祉サービス等保健医療部門外他の部門で発生する費用を意味する。

罹患及び死亡による生産性損失費用 (productivity cost) は概念上では社会的費用に該当するが、二重計算の問題、正確な規模を測定しにくいという問題等で実際分析に包含させるか可否は論難になる項目である。ここで生産性損失費用というのは疾病により労働能力が損傷、あるいは喪失されたり、余暇

活動に影響を受けることと関連した費用と死亡による生産性損失分を通称する概念である。Luce 等 (1996) はこれを *productivity cost* と表現したが、これを翻訳した生産性費用という用語の場合、意味伝達があいまいであるため本指針では生産性損失費用という表現を使用する。

生産性損失費用を包含するのに反対する理由の一つは費用-効用分析をする場合、既に健康状態を反映する効用加重値 (*utility weights*) に生産性損失に対する価値が反映されているとみられるのでこれをまた費用計算に包含すると同一な価値が分母、分子で共に集計される二重計算の問題が発生し得るからである。(Luce, et al., 1996; Garber, et al., 1996) 勿論先で患者及び家族費用で分類した時間費用(診療待機時間、交通時間、看病時間) の場合は該当時間が健康状態とは関係ない時間その自体の損失に該当するので該当項目を費用に包含しても二重計算の問題は発生しない。

尚、生産性損失費用を包含するとしても測定する方法が不完全であるという問題がある。伝統的に人的資本接近法 (*human capital approach*) を通じ生産性損失費用を測定する場合が多かったが、これは社会全体が完全雇用状態でない場合、過大推定の問題が発生する。例えば、人的資本接近法によれば1人の個人が疾病で1ヶ月間欠勤したと仮定した時、これによる生産性損失はその個人の月平均賃金×1ヶ月に該当するが、この期間の間、他の同僚が欠勤した人の仕事を代わりにやった場合や本人が業務に復帰した後、たまった仕事を処理すると生産性損失は0ではないが、人的資本接近法により計算したものよりは少ないだろう。長期欠勤の場合にも社会が完全雇用状態でない限り、他の経済部門に影響を及ぼさなくても振替え人力の確保が可能であり、他の職員に追加業務を割り当てることにより問題が解決できる。従い、社会的観点でみると実際生産性損失は人的資本接近法によるものより更になくなる。人的資本接近法に対する代案として *Koopmanschap* 等は (1995) 摩擦費用 (*Friction cost*) 方法を提案したが、この方法の基本的 *Idea* は疾病による生産性損失分の大きさは初期生産水準を回復するのにかかる時間に依存するということである。即ち、1人の個人が疾病で仕事ができなくなり他の人を雇用しその仕事をさせた場合、新規人力が採用され正常的業務を担当するようになる前までの生産性損失分、新規新力の教育、訓練に所要された費用等が社会全体とみて生産性損失費用に該当するということである。しかし、摩擦費用方法の場合、疾病による欠勤期間等に対する資料を必要とするため摩擦費用がどれぐらいかを正確に測定するのが難しいという問題点がある。

生産性損失費用を求めるのにおいて人的資本接近法と摩擦費用方法を比較した研究によると摩擦費用方法により求めた生産性損失費用は人的資本接近法により求めた生産性損失費用の 10% - 44% に過ぎないことと現れた。(Koopmanschap, 1995; Hutubessy, et al., 1999; Andersson, et al., 2002; Boonen, et al., 2002)

本指針では概念上では生産性損失費用が社会的費用に該当するとしても先で挙げた理由のため基本分析には包含せず、生産性損失費用の内容と大きさを別途に提示したり、敏感度分析結果の一つとして提示することを提案する。尚、生産性損失費用を測定し提示する場合は人的資本接近法よりは摩擦費用方法を利用することを推奨する。

分析対象疾病や治療と直接関連のない未来医療費用 (*unrelated future health care costs*) の場合も包含可否が論難となる項目である。即ち、疾病治療で延長された生存期間の間、現在の疾病治療と関係ない疾病が発生し、これにより保健医療資源を消費することになった時、この部分を分析に包含すべきであるかという問題である。例えば現在敗血症を患う人が回復され 20 年後に癌に罹患されたとした時、癌を治療する過程で所要される費用を敗血症治療の費用としてみるべきであるか。この問題に対しても理論的には該当疾病治療と関連のない費用であるため分析から除外すべきであるという見方から未来の保健医療費用だけでなく、未来に発生する他の消費支出に対するものも費用に包含すべきであるという見方まで多様である。(Garber and Phelps, 1997; Meltzer, 1997; Nyman, 2004) 理論的には未来の医療的支出を包含することが妥当であるという意見が優勢であるように思われるが、実際費用-効果分析で現在の疾病、治療法と関係ない未来の医療的支出を包含することは減多になく、実際経済性評価研究の指針になる各種 *guideline* でもこの項目は除外することを明示している場合が多い。但し、費用効果に対する米国の公共保健サービス panel (*US Public Health Service Panel on Cost Effectiveness*; 以下 *PCE*) では関連されていない未来医療費用を基本分析に包含させるかについては研究者が慎重に判断し、もし費用が大きい場合は敏感度分析を実施することを推奨した。(Luce, et al., 1996) Drummond 等 (1997) も未来費用を包含するのが研究結果に大きい影響を及ぼすかを敏感度分析を通じ探ることを勧告した。本指針ではたとえ理論的には論難が続いている事案ではあるが大半の研究でこの部分を分析から除外しており、他の経済性評価指針でも対象費用の *category* から除外していることを勘案し、関連されていない未来医療費用は一応基本分析から除外することを提案する。

最後に臨床試験自体に所要される費用で実際診療環境では発生しない費用と移転費用等も費用項目から除外することにする。臨床試験自体に所要される費用というのは臨床試験の間に資源の消費がある

ことはあったが、日常的な診療環境では同じ費用が発生しない場合で臨床 protocol により成された monitoring 費用等がこれに該当する。経済性評価に包含する費用と結果は実験実績環境でない日常的診療環境の中で発生する費用と結果等である。従い、資料の制限のため、臨床試験資料を利用することになったとしてもこの時測定された費用と結果が実際診療環境でも発生するかを確認すべきである。失業手当やその他各種社会保障給付提供等を包含する移転費用は個別経済主体の観点では費用になることもあるが、社会的観点でみる時はある経済主体から他の経済主体に費用が単純移転されたものとみて社会的観点を基本とする経済性評価では除外する。但し、衡平性に及ぼす影響を評価したり保険者負担、患者負担を別途に評価する目的で追加分析を実施する場合には移転費用も包含することができる。

2-3-2. 費用算出 (measurement and valuation)

費用は費用として列挙した各項目の使用量（自然単位）に単位費用をかけて算出することになる。各項目の使用量をどんな単位で測定したか、そして単位費用をどう算出したかにつき詳細に記述すべきである。費用算出の具体的な方法については本指針と一緒に発刊される予定である‘標準費用算出基準’を参考する。

費用を算出する場合には各項目の使用量をどんな単位で測定するか、そして単位当たり費用ではどんな値を使用するかを決定すべきである。一般的に経済学で資源の費用というのは機会費用を意味するが機会費用は選択を放棄した他の代案らの中、最上の代案が与える価値あるいは便益として定義される。市場価格が機会費用を適切に反映することとみてよく市場価格を単位費用に使用するが、独占の存在等で市場が不完全な場合にはこれをそのまま使用するのが不適切な場合もある³⁾。

同一な項目の費用を測定する場合にも測定単位は多様で、例えば入院費用を測定することにおいて測定単位を在院日当にすることもでき、入院サービスを提供するのに投与される人力（医師、看護師等）やサービス投入量で測定することもできる。医療機関を往復するのににかかった所要時間の場合も分単位で測定することもでき、時間単位で測定することもできる。単位費用の場合においても時間費用を測定する場合なら生産人口全体の時間当平均賃金を利用することもでき、年齢区間別平均賃金を利用することもできる。このように同一な項目の費用を測定するとしても測定単位と単位費用が多様であるため、各項目の使用量をどんな単位で測定したか、そして単位費用をどう算出したかにつき詳細に記述すべきである。

市場賃金資料がない人に対する時間費用（家族が患者を看病する場合）の処理には機会費用方法（該当人力が労働市場に投入された時受けられる賃金水準を基礎にする。）と振替え費用方法（提供するサービスの市場価値に根拠）がある。例えば家庭主婦の看病に対する時間費用を算定する時、振替え費用方法によれば家事サービスの市場価値を派出婦賃金を利用し算定し、機会費用方法では家庭主婦が家事の代わりに労働市場に投入されれば受けられることと期待される女性平均賃金を使用することになる。本指針では機会費用方法を使用することを提案する。

費用を算出する時、同じ項目に同じ使用量としても単位費用をいくりにするかにより費用算出値が変わり得る。よって健康保険審査評価院では本指針と一緒に費用算定に対する指針（仮称‘標準費用算出基準’を別途に提示する計画である。これは費用算出過程を標準化し、お互い異なる研究の間の比較可能性を高めるためであるが、費用算出指針では項目別費用算定方法とともに資源使用量の評価単位及び単位費用に対する細部指針を提示する計画である。

2-4. 結果 (outcome)

2-4-1. 結果指標

費用-効果分析を実施することにおいて結果指標では最終結果 (final outcome) を使用することを勧告する。

中間結果 (intermediate outcome) は最終結果に近いほど有用であり、これを使用する場合にはこの指標と最終結果の間に強い連関関係があることが立証されたか適切な結果指標として公認された物でなければならない。結果報告書ではこの点を論証すべきである。

尚、中間結果を結果指標として使用する場合には効果 1 単位の増加がどんな臨床的、経済的含意を持つかを充分叙述する。

医薬品を対象とした費用-効果分析では医薬品を使用することにより究極的に期待する治療効果が適切な結果指標になる。死亡率や再発率を低めるとか、痛みをなくすことなどがそういう例であるが、究極的に期待する効果という点で最終結果という。よく延長された寿命 (Life Years Gained; 以下 LYG) や質補正寿命 (QALYs) といった指標を最終結果として多く使用する。

しかし発病と経過が短期間に成される急性疾患の場合を除外しては臨床試験終了時点で最終結果が確認できない場合が多い。この場合、モデル構築を通じ最終結果を推定した後、これを分析に使用したりもするが、中間結果を分析に直接使用することも可能である。

中間結果で使用できる指標には色々ある。単純な生理学的指標の変化から一定の臨床的变化を見せた患者数まで多様である。重要なのは分析に使用される中間結果は必ず最終結果との連関性が定立された物でなければならないという点である。最終結果との線形的関係が立証された物とかそれとも少なくとも該当疾患の改善程度を現す適切な結果指標として公認された物でなければならない。どういう指標を選択しようがその妥当性につき結果報告書で充分論証すべきである。

オーストラリア政府(2002)で発刊した guideline では割合で表現された結果(例、血圧が調節された患者の割合)が変数の差(例、血圧の差)より経済性評価に使用することにもっと適切であると指摘した。実際にある程度生理学的変数に変化があったとしても変化の大きさが一定量以下であれば臨床的に意味がない場合もあるので疾病により変数の差でない割合で表現された結果を使用することがもっと適切な場合もある。中間結果指標を設定することにおいてはこの点も考慮すべきである。

尚、中間結果を結果指標と使用する場合、最終分析結果として導出された ICER に対し、どういう解釈ができるか、即ち、効果 1 単位の増加がどんな臨床的価値、経済的価値を持つかに対しても充分記述する。

2-4-2. 健康関連ライフの質 (Health related Quality of Life)

ライフの質が治療の主要結果である場合、健康関連ライフの質 (HRQOL) 尺度を効果単位で使用することができる。HRQOL 測定ツールには特定対象、特定疾病を対象とした特殊ツールと全ての集団、全ての疾病に適用できる一般ツールがあるが、各々ライフの質の変化を反映することにおいて長/短所があるので2つのツールを全部利用しライフの質の変化を測定することを勧告する。どんなツールを利用しようがそのツールは信頼度、妥当度が検証されたものでなければならず、外国で開発されたツールを使用する時には言語的/文化的差に留意し国内で妥当度検証されたツールを使用する。

健康関連ライフの質 (Health Related Quality of Life;以下 HRQOL と命名) を測定するツールには色々開発されている。これらを大きく適用範囲により分類すると特定疾病や特定対象、特定機能を対象とした特殊ツールと全ての疾患、全ての人口集団に共通的に適用できる一般ツールに分けられる。一般ツールはまた選好を反映した点数に転換できるかにより健康 profile と健康指数に区分される。(Fletcher, et al. 1992;Coons, 2002)

特殊道具は特定の対象が持っているライフの質問題を適切に評価できる項目を中心に構成される。例えば西部 Ontario-Mcmaster 骨関節炎指標の場合、骨関節炎患者の状態及び痛みを評価するため開発された物で痛みを問う問項、強直を問う問項、身体的機能を問う問項に構成されている。特殊ツールは特定疾患、機能、あるいは人口集団が直面した特異な問題に焦点を合わせているため小さな変化にもよく反応し、該当疾患と関連のある領域 (dimension) だけ包含するので調査に対する受容性が高いという長所がある。しかし、骨関節炎指標を癌患者のライフの質測定に適用しにくく、よって、比較可能な範囲が制限されるという問題点を持っている。尚、

問項に包含されない領域で現れ得る改善効果を逃す可能性もあるという問題点もある (Fletcher, et al.,1992)。上記で例と挙げた西部 Ontario-Mcmaster 骨関節炎指標 (Bellamy, et al., 1988) 意外にもライフの質ツール database (<http://www.QOLID.org/>) には多様な種類の特殊ツールが並べられている。

一般ツールは特殊ツールに比べ反応性が低いという短所があるが、特殊ツールでは予想できなかった効果が探せるし、尚、お互い異なる疾病群の間の比較を可能にするという等の長所がある。(Fletcher, et al.,1992) 一般ツールの中、健康 profile は健康関連ライフの質をいくつかの領域 (dimension あるいは domain) に区分し、領域別に各々点数を付与する。場合によって合計点数を計算したりするが、この時、各領域が持つ相対的重要性は領域別評価項目 (item あるいは question) の数に反映される。(Fletcher, et al., 1992; Gold, et al., 1996) しかし、合計点数を計算したとってこれを費用-効用分析の質加重値として使用することはできない。費用-効用分析に使用される質加重値は選好を反映した物でなければならず、完全な健康と死を両極端とする区間尺度上で評価された物でなければならない。健康 profile に属する指標では SF-36, Nottingham Health Profile(NHP),Sickness Impact Profile(SIP),Dartmouth COOP Charts 等がある。(Gold,1996;Coons,2000)

健康指数は連続線上の単一点数で健康状態を記述する。この方法は特定の健康状態に対する個人や人口集団の選好を調査し、各状態に対する点数あるいは加重値を割り当てる。大概是死を 0、健康を 1 にした時の相対的選好度を調査する。健康指数は前の特殊ツールや健康 profile とは違って選好を反映し、死と比較した相対的価値を評価した物であるため費用-効用分析に使用することができる。選好

を測定することにおいては Visual Analogue Scale や Standard Gamble, Time Trade-Off 技法等を利用し直接測定する方法と各領域(dimension)の各状態に対し、既決定された選好体系を利用し間接的に測定する方法 2 つがある。既決定された選好体系では QWB, EQ-5D, HUI, SF-6D 等がある。しかし、同じ健康指数といってもどんな方法を使用したかにより測定結果に差が出るという実証分析結果があるので (Kopec, et al., 2003; Conner-Spady, et al., 2003; O'Brien, et al., 2003, Longworth, et al., 2003)、お互い異なるツールを利用し分析された結果の解釈と比較に注意すべきである。尚、直接選好度を評価する時にはだれを対象にし選好度を評価したかを明示するようにし、調査方法に対しても詳細に記述する。

以上、健康関連ライフの質を測定するツールにはいろいろな物があるということを探ってみた。特殊ツールと一般ツール、そして健康 profile と健康指数はその使い道が異なり、各ツールの長短所も異なる。よって状況に適切なツールを選択すべきである。尚、このツールらは大半国外で開発された物だけに開発された所と異なる文化的背景を持つ環境で使用するとき、注意を注ぐべきである。顔面妥当度 (face validity) , 内容妥当度 (content validity) だけでなく、翻訳の妥当度 (validity of the translations) とツール内で各項目(item)が持つ相対的重要性が問題になり得るからである。そして年齢、性、社会経済的状態等により結果が変わり得るため、分析結果の解釈においても注意を注ぐべきである。

既に国際的に通用されているツールの中、一部は韓国語で翻訳され妥当度検証が成されたことと知られており、韓国型 HRQOL ツール (KoQoLS) も開発され現在信頼度、妥当度検証を終えた状態である。もうすぐもっと多いツールに対する韓国語翻訳と妥当度検証が成されることと予想される。(朴ヘザ等、2002; シンゼヨン等、1999; 金スヨン等、2000; 文ホソン等、1993; 李ソンヒ等、1995; プホンジュン等、1996; <http://www.QOLID.org/>)

2-4-3. 効用

費用-効用分析の結果指標では QALYs を使用する。QALYs を提示する時には質加重値と延長された生存期間を別途に提示し、2 つの値の結合方法も具体的に記述する。QALYs 計算に必要な質加重値は選好を反映した物で死と完全な健康状態を基準とした区間尺度上で測定された値でなければならない。

現在質加重値を測定する様々な方法が紹介されているが、どんな方法で選好を測定したかによりその値が少しずつ違って計算されるので研究者は自分が選択した方法を正当化するとともに敏感度分析を通じ質加重値の不確実性が結果に及ぼす影響を検討する。

費用-効用分析の結果指標でよく QALYs を使用する。QALYs はライフの量的な側面と質的な側面を統合した指標で保健医療分野の様々な代案的 program をまんべんなく比較できる包括的指標である。QALYs は疾病治療により延長された生存期間に該当期間の間の健康状態の質を補正し計算されるが、計算結果を提示する時には質加重値と延長された生存期間を別途に表示し 2 つの値の結合方法も透明に提示する。

QALYs 計算に使用される質加重値は各健康状態が個人に与える効用の程度を測定した物で選好を反映した物でなければならない。死と完全な健康状態を基準とした区間尺度上で測定された値でなければならない。特殊ツールや一般ツールの中、健康 profile からは QALYs 計算に適用される質加重値を導出できない。

QALYs の質加重値を測定するのも多様な方法がある。QWB, HUI, E1-5D, SF-6D 等既存の HRQOL ツール (健康指数) を利用し間接的に測定する方法もあり、visual analogue sale, standard gamble, time trade-off 等の方法を通じ直接測定する場合もある。しかし、どんな方法で選好を測定するかにより点数は変わる。一般的に standard gamble 方法で求めた点数が time trade-off 方法で求めた点数よりもっと大きく、この点数は visual analogue scale よりもっと高いとの研究結果がある。質加重値を間接的に測定できる QWB, HUI, EQ-5D, SF-6D システムの場合もどのシステムを選択するかにより結果点数が変わるが、これは各ツールが包括している領域の範囲、選好測定方法、点数計算関数等が全部異なるからである。従い、使い道に照らし適切であり、妥当度が立証されたツールを選択するものの、加重値をめぐった不確実性を敏感度分析を通じもう一度検討する。

尚、他の研究で測定した質加重値を利用する場合には一つの文献にだけ依存するのではなく、既に発表された質加重値を全て考慮することを勧告する。即ち、該当疾患に対する質加重値を全て並べた後、測定方法や測定対象人口集団を比較し一番適切な一つの値を選択し、他の加重値の分布や専門家意見等を考慮し敏感度分析範囲を定めることを提案する。現在 Harvard 大学

保健大学院では web site を通じ既存研究で測定した選好点数を疾病別に整理し、提示しているが、(<http://www.hsph.harvard.edu/cearegistry/>)、この database には疾病別選好点数とその範囲、選好測定方法、選好測定対象等に対する情報が収録されている。

費用-効用分析に使用する結果指標で最近では QALYs (Quality Adjusted Life Years) 以外にも

DALY(Disability Adjusted Life Years)⁴⁾、HYEs(Health Years Equivalents)、SAVEs(Saved Young Life Equivalents)等の指標が開発されている。しかし、こういう代案的方法是未だ検討中であり、費用-効果分析の結果指標として伝統的に QALYs を主に利用している。(Gold, et al., 1996)

2-5. 割引率

未来に発生する費用と結果を現在価値に評価するため費用と結果とも年間 5%の率で割引する。(基本分析) 尚、費用、結果とも割引しない場合 (0%) と 3%、7.5%割引率を適用した場合を敏感度分析を通じ提示する。

比較代案の費用と効果あるいは便益が発生する時点は同一でない。同一な代案の中でも費用と便益の発生時点が同一でなく、代案の間にも費用-便益の発生時点が同一でない。お互い異なる時点で発生する費用と便益は現在時点で評価した時、異なる価値を持つ。即ち、1年後の 1 won と 5年後の 1won, 10年後の 1won は現在時点で評価した時各々異なる価値を持つことと評価する。これは大半の人達が 1年後の 1 won より現在の 1 won をもっと選好するとの事実のためである。従い、お互い異なる時点で発生した費用と便益を比較する時には一定時点を基準にその時点で各費用と便益が持つ価値を評価し、これを比較すべきである。これが割引 (discounting) 過程である。

一般的に未来に発生する費用を割引するとのことには異議がないが、未来に発生する結果も割引すべきであるということには異見が存在する。⁵⁾

しかし、実際には大半の既発刊 guideline で費用だけでなく結果も割引するよう提示しており、割引率も同一に適用している。従い、本指針では便益を割引すべきではないとか、あるいはより低い率で割引すべきであるとの理論的根拠が明白でない限り、一般的趨勢に合わせ費用と結果を同一な率で割引することを提案する。

但し、割引率 (discount rate) の水準と関連しては国別に若干の差があるが、これは各国の経済現実、そして公共投資部門の経済性分析に使用する公示された割引率値が存在するか、その値がいくらかにより変わる。そして割引が結果に及ぼす影響を探るため、そして後で異なる割引率を適用した場合と比較する時に備え、割引をしない場合と 3%の割引率を適用した場合を敏感度分析するようしている。我が国の場合、公共投資部門の妥当度分析には 7-13%の割引率が使用されてきた。しかし、限界生産性と消費利息率の下落で最近にはより適正割引率が低くなっているところ、李ギュバン等 (2001) の研究によると 1999 年と 2000 年の平均社会的割引率は 7.3%水準であって今後数年の間は 7-8%の水準を適用することが望ましいという。これに先立って金ゼヒョン等 (2000) が企画予算処の依頼で遂行した「予備妥当性遂行のための一般指針研究」でも 7.5%の実質社会的割引率を適用することが適切であると提案した。しかし、このような割引率は一般公共投資事業の妥当性評価に適用する割引率であり、水資源開発事業、環境施設事業、立ち後れた地域開発事業等間接的便益が大きいことや政策的配慮が必要な事業に対しては他の割引率が適用できる。李ギュバン等(2001)はこの場合、一般公共投資事業の妥当性評価に適用する割引率より 2%低い割引率を適用することが望ましいと指摘した。

問題は保健分野を政策的配慮が必要である事業とみて適正社会的割引率で提示された値より低い割引率を適用することかそれとも他の公共事業部門に適用する割引率と同一な割引率を適用することかである。

本指針では他の国でもその他公共部門に適用する割引率は 6-10%になるが保健分野の経済性評価を実施する時、適用する割引率は 5%、3%水準であることを勘案し、5%割引率を基本に適用するものの割引をしない場合、3%、7.5%割引率を適用する場合に対し別途に敏感度分析をしその結果を提示することを提案する。

2-6. モデル構築

各治療代案の最終結果を直接観察できない時、モデルを構築しこれを推定することになる。モデルを利用する場合、モデルが必要な理由につき叙述し、モデルの構造と関連した次の事項に対し具体的に詳述する。

- モデルが適用される人口集団
- モデルの種類
- モデルに使用された仮定

- －モデルの構造（疾病状態、分析期間、周期の長さ）
- －移転確率等モデルの母数（parameter）
- －費用/結果

尚、検討者がモデルの構造と分析過程を一目で分かるように表あるいはグラフでモデル構築結果を提示し、各段階毎に該当疾病状態にある人達の数（Cohort Simulation の場合）費用等を記述する。

モデル構築過程で使用した資料源については透明に記述し、他の国で開発されたモデルを利用する場合に該当モデルを国内状況でも適用できるか検討し報告書に記述する。

一般的に臨床試験期間が制限的であるため臨床試験資料だけでは最終治療結果が分からない場合が多い。そして臨床試験が成された環境と実際診療環境が異なるため費用、結果の差もあり得る。モデルはこのような問題を解決するための手段として使用される。結果報告書ではどんな理由でモデルを使用することになったかを具体的に叙述しモデル構築を正当化する。次はモデル構築が必要な場合の例である。（Buxton, et al.,1997; Brennan, et al., 2000; Commonwealth Department of Health and Aging,2002）

-) 臨床試験で観察されたもの以上で資料を外挿する必要がある時（extrapolation）
-) 中間臨床指標を最終結果に連結しようとする時
-) 他の保健医療環境で遂行された研究結果を一般化しようとする時
-) 比較対象になる薬物（あるいは治療法）と現在評価しようとする薬物（あるいは治療法）を直接比較した臨床試験結果がなく、第3の薬物（あるいは治療法）と比較した臨床試験結果を合成しようとする時

モデルの種類

保健医療分野の経済性評価でよく使用されるモデルでは decision tree と Markov モデルが挙げられるが、場合によってこの2つを結合したモデルもよく使用される。Decision tree は decision analysis で問題を構造化するため構築されるが、意思決定が必要な問題の構成要素と経路、そして経路選択による結果を絵で見せる。しかし、意思決定過程が単純でなく、反復される性格の物である時には枝の数が幾何級数的に増加しモデルが複雑になる短所がある。

Markov モデルの基本骨格は decision tree と似ているが、健康状態（health state）の間の反復される転移（transition）や時間の経過により危険率が変化するなどの複雑な過程を比較的よく反映する。Markov モデルの評価方法には Cohort Simulation と Monte carlo Simulation があるが、Cohort Simulation は一定の規模の人口集団（Cohort）を移転確率により各 Markov 状態に割り当てる方式で最終的に費用と効果の規模を1つの値で解き明かす方法である。一方 Monte carlo Simulation は一人、一人をモデルにより Simulation する方法で結果値を平均と分散の形で持つことになる。普通 Cohort Simulation による結果と Monte carlo Simulation による結果の間に若干の差が出るが、simulation の数が多くなるとその差が徐々に減ることになる。（Mandelblatt, et al., 1996; Kuntz, et al., 2001）

いいモデルの条件

意思決定に必要なである充分な資料が不足である状態ではモデルを通じ意思決定に必要な情報を導出することになる。しかし、根拠資料が不足である状況ではモデル構築過程で相当部分仮定に依存するしかないのもモデルもやはり多くの限界を持つことになる。疾病の過程や資料の拡張、危険要因と臨床的結果の間の相関関係や中間結果と最終結果の間の関係等に対する仮定がそれに該当する。

モデルを利用しようとする事自体が活用できる直接的資料の不足のためであるのでモデルの妥当度を厳密に評価することは難しい。しかし、多くの研究者達はいいいモデルの条件、あるいはモデルの質確保との次元で次のいくつかの事項を勧告している。（Mandelblatt, et al., 1996; Manning, et al., 1996; Buxton, et al., 1997; McCabe, et al., 2000; Sculpher, et al., 2000; Concensus Conference on Guidelines on Economic Modelling in Health Technology Assessment, 2000; Weinstein, et al., 2003）

-) 先ず良いモデルは現実をよく反映する物でなければならない。全ての臨床的に、また経済的に関連された事件を模型内に包含すべきである。
-) しかし現実世界の重要な側面を逃さない前提の下に模型はできる限り単純な物がいい。モデルが複雑すぎる場合、正確性を評価しにくいからである。結果に影響を与えない範囲内でモデルは単純になる必要がある。
-) モデルの内的一貫性を保障するため資料統合方法やモデル分析のための program を組む過程で間違いはないか点検し間違いがあったらこれを修正すべきである。
-) モデルに使用される全ての資料はモデルの目的に照らし適切性が評価されるべきであり、与えられた費用、時間の範囲内で十分な資料源が検索されたとのことを明らかにすべきである。
-) モデルの正確性を他の人が確認できるようにするにはモデルの構造と利用された資料に対し具体的に記述すべきである。

④) モデルが実際現実を正確に反映しているかを確認するためにはモデルで算出された中間、あるいは最終結果が実際疫学資料や臨床事例等に照らし類似であるかを確認すべきである。モデルの結果がこれら資料と異なる時にはモデルの構造と資料、内的一貫性を再評価する必要があり、差が発生した原因につき論証すべきである。

結果報告書に詳述する内容

いくら広範囲な資料を基に精密に構築された模型であっても他の人がその過程を評価できないなら一種の‘Black box’みたいな物になる。従い、モデルが適用される人口集団、モデルの種類、構造、仮定、関連変数等に対する次の項目につき結果報告書に具体的に示す必要がある。

－モデルが適用される人口集団

- ・モデルが適用される人口集団と実際評価が成されている薬物（あるいは治療技術）を利用することになる人口集団が一致するかを論議する。
- ・モデルに包含された各母数値やはり同一である人口集団から由来した物であることを明らかにする。

－モデルの種類

- ・ decision tree、 Markov モデル等分析に使用したモデルの種類を明らかにする。

－モデルに使用された仮定

- ・モデルに使用された仮定を全部提示することにより結果がどんな仮定に根拠し導出されたかを意思決定者が確認できるようにする。

－モデルの構造

- ・健康状態：モデルで区分した健康状態はどんなものか、そして健康状態をこのように区分することになった根拠は何かを明らかにする。現実の反映という側面とモデルの単純性の間でどんな考慮をしたかを記述する。
- ・周期の長さ：モデルの周期の長さ（Cycle length）を明らかにする。

－モデルが適用される期間（分析期間）

- ・モデルが適用される期間を明らかにする。例えば死亡に至るまで一生を追跡したものかそれとも 5 年、10 年を追跡したものであるかを明らかにする。

－費用と結果の提示

- ・費用と結果を自然単位（natural unit）形態で提示する。

－モデルの母数（parameter）

- ・モデルに包含された各母数（移転確率、特定段階での資源所要量、各健康状態のライフの質あるいは効用等）値が導出された資料源を具体的に示し、該当資料源を選択するようになった背景を説明する。

その外モデルを包含した結果報告書では模型の構造と分析過程を一目で分かるように表あるいはグラフでモデルの結果を提示し、各段階毎に該当疾病状態に該当する人数（ Cohort Simulation である場合）、費用などを記述する。

一般化

我が国で行われた模型を利用した経済性評価研究の中、相当数が外国で既に開発されたモデルを借用している。これは今後も同様であることと思われ特に他国的販売網を持っている製薬企業で経済性評価資料を提出する場合、本社あるいは他の支社で遂行した経済性評価方法を借用する機会が多く、モデルも他の研究で構築された物を活用する可能性が高い。

疾病に関し自然死や治療後反応の様態が国別に大きな差があるとは言えないが、一部疾患、治療法の場合、国別診療形態の差が大きい可能性もあり、これによりモデルの母数が変わり得るところ他の国で開発された模型を利用する場合にはこれを国内で一般化できるということを論証すべきである。

2-7. 不確実性

経済性評価は利用できる資料の不足と単一な方法論の不在等によりある程度の不確実性を内包することになる。よって経済性評価を遂行する時には不確実性の問題を綿密に検討し意思決定者が評価結果がどれぐらい安定的かを確認できるようすべきである。

不確実性を検討する一番基本的手段は敏感度分析である。経済性評価過程で使用した全ての仮定とその他不確実性を招く源泉につき単変量（一元）敏感度分析を実施する。単変量敏感度分析結果、結果指標に敏感な影響を及ぼす変数については多変量（多元）敏感度分析を実施することを推奨する。そして敏感度分析を実施した全ての変数と敏感度分析の結果を表やグラフで総合提示することにより意思決定者が不確実性の程度と様相を検討できるようすべきである。

最近では費用-効果比推定の時、点推定値だけでなく 95%信頼区間を一緒に提示しており、モデルに使用された母数の不確実性を検討する手段で確率的敏感度分析を実施しているところ、こういう接近方法も試みてみることを推奨する。

尚、費用-効果分析の結果を費用-効果受容曲線（cost-effectiveness acceptability curve）で提示することも推奨する。

敏感度分析は経済性評価で不確実性の問題を検討する一番伝統的な方法として不確実な母数の変化に結果がどれぐらい安定的に維持されるかを確認することにより結果の確固さを立証する方法である。国内文献等を見るとよく割引率に対し敏感度分析を実施するケースが多いが、効果費用等不確実な全ての変数に対し敏感度分析を実施することができ、またそうすべきである。費用-効用分析が行われた研究文献を対象に敏感度分析の件数を集計し、敏感度分析が結果に及ぼす影響を調査した Schackman 等(2004)の研究によれば全体研究対象文献の 51%が HRQOL に対する敏感度分析をしており、41%は費用に対し、33%は割引率に対し敏感度分析をしたことと現れた。そしてこの中の相当数で敏感度分析結果が臨界値を超過することと現れ（HRQOL に対し敏感度分析をした件の場合 31%、費用の場合 20%、割引率は 15%）意思決定において敏感度分析が持つ重要性をもう一度考えさせる。

敏感度分析で各変数が持つ上限と下限値は臨床的、政策的に有意な範囲の値であるべきだ。

即ち、実際臨床環境で現れにくい値は排除し現実的に発生する可能性がある状況を対象に敏感度分析を実施すべきである。

敏感度分析は1度に変数だけを検討するかそれともいくつの変数を同時に変化させ結果に及ぼす影響を探ってみるかにより単変量敏感度分析と多変量敏感度分析に分けられる。単変量敏感度分析は各変数の不確実性が持つ相対的重要性を把握できるという長所があるが、結果の不確実性はいろいろの不確実な変数が同時に作用し現れるものなので1変数だけ変化させる単変量敏感度分析では全体的不確実性を過小評価することになるという問題点がある。尚、研究者がどんな変数を敏感度分析することか、上限値と下限値のカテゴリーをどう設定することかを直接決定すべきであるという点で主観的判断に依存することになる問題点もある。（Manning, et al.,1996; Briggs,2001）

一方多変量敏感度分析は不確実な変数がある場合、これらが及ぼす影響を一気に検討するため実施する。多変量敏感度分析の一つである二変量敏感度分析は二つの変数を同時に変化させた時、結果がどう変わるかを分析することになる。一般的に多変量敏感度分析をした場合、単変量敏感度分析の場合より結果の範囲が更に広く現れる。しかし、多変量敏感度分析を実施することにおいて各母数の極端値を単純結合することは変数の間の相関関係を無視し不確実性を誇張する可能性があるので注意する。（Manning, et al.,1996）

本指針では経済性評価過程で使用した全ての仮定とその他不確実性を招く源泉に対し単変量敏感度分析を優先的に実施することを提案する。そして単変量敏感度分析結果、結果指標に敏感な影響を及ぼすことと確認された変数に対しては多変量敏感度分析をすることを推奨する。尚、敏感度分析を実施した全ての変数と敏感度分析の結果を表やグラフ（tornado diagram）で総合提示することにより意思決定者が不確実性の程度と様相を検討できるようする。評価過程で使用した主要仮定については具体的内容と推論根拠を一目瞭然に整理提示し、各仮定が最終結果に及ぼす影響についても叙述すれば意思決定に大きく寄与する。（これについては Maezet 等(2002 参照)

敏感度分析が持つ主観性の限界を克服するため最近では統計的方法論を活用するケースが増えている。合計資料でない個別患者水準の資料を得られる場合、そして不確実性の原因が標集変動（sampling variation）による場合 95%信頼区間計算が可能である。ICER の 95%信頼区間を測定する方法では Delta method(Taylor Series expansion),confidence ellipse, Fieller's method,Non-parametric bootstrapping 方法などがある。（Briggs,2002）

確率的敏感度分析（probabilistic sensitivity analysis）はモデルに使用される母数（parameter）の不確実性を検討するための手段で基本的に Bayes 的接近である。（Briggs,2001）即ち、不確実な全ての母数

(parameter) の分布 (prior distribution) を仮定しこの分布から母数値を無作為抽出し、その結果を持って費用-効果分析を実施する。モデルを使用する理由が資料の不足のためなのでモデル構築に使用された母数も不確実な値と見做し確率的感度分析を実施する。(Briggs,2001;Manning,et al.,1996)

本指針では資料がもっぱら臨床試験から出たもので個別患者水準の資料を得られれば費用-効果比を推定する時、点推定値だけでなく 95%信頼区間を一緒に提示することを推奨する。尚、モデルに使用された母数の不確実性を検討するためには確率的感度分析の実施を推奨する。一方、費用-効果分析、費用-効用分析の結果を ICER で表現する場合、費用も増加し効果あるいは効用も増加する場合でない限り ICER 値だけでは代案の費用-効果性に対する判断ができないという問題がある。例えば費用は減少し効果は増加する代案があるとしたらこの代案の ICER は陰の値を持つ。この場合、費用節減度も大幅で成されるのがよく、効果改善も大幅で成されるのがいい。しかし、分子と分母の絶大値が大きくなるにつれ ICER は正反対の影響を受ける。即ち費用の減少幅が大きくなる場合は ICER の絶大値が大きくなるが、分母即ち効果が大幅に改善される場合は ICER の絶大値が 0 に近くなる。よって分子や分母の大きさに対する考慮無しに ICER の大きさだけでは意味ある解釈はできない。(Stinnett, et al.,1998; Briggs,2000) こういう問題に対する解決策として 2 つが提示されているが、費用-効果受容曲線と純健康便益値の提示である。

費用-効果受容曲線は費用-効果比の臨界 (threshold) 値が x 軸より変化するにつれ新しい処置代案が費用-効果的になる確率を y 軸により図示することで前で言及した ICER の解釈問題を克服し、臨界値自体が不確実な問題まで考慮するようにし意思決定に有用な情報を提供してくれる。

(Briggs,2000;van Hout,1994)

純健康便益 (net health benefit) は (λ : ICER の臨界値、 μ_{hi} : 効果の平均、 μ_{ci} : 費用の平均) に表現され得るが、これは資源を他の限界的 program (marginally cost-effective programme) に投資しないで該当 program に投資することにより得られる純便益で健康単位で測定される。

純健康便益が 0 より大きければ与えられた λ の下で新しい処置代案が費用-効果的であると言えるし、反対に純健康便益が 0 より小さければ費用-効果的でないと言える。(Stinnett, et al.,1998; Briggs,2001) 純健康便益も前で言及した ICER の解釈問題を避けることができ、分母が 0 に近接した時現れ得る統計学的問題点でも自由である。

純健康便益は λ (ICER の臨界値) の関数であるため純健康便益を解釈する時には必ず λ を前提にすべきであり、これは費用-効果受容曲線と同様に臨界値の不確実性まで考慮するようになる長所がある。

(Stinnett, et al.,1998; Briggs,2001)

最近では費用-効果分析や費用-効用分析の結果を費用-効果受容曲線や純健康便益の形態で提示する文献が増えているところ、本指針でもこれを推奨する。

2-8.一般化

他の国で行われた研究結果を活用するとしても医療利用 (utilization) 及び価格 (price) は国内資料を利用する。臨床的結果に対しては国内の疫学的環境、臨床診療様態、遺伝学的背景等を考慮し結果の国内適用が妥当であるかを検討し、その結果を報告書に記述する。

もし、国内有病率や診療パターンが他の国と差が大きく、その結果の国内適用が問題される場合は国内資料を元に感度分析を実施し、その結果を臨床試験資料に基づいた分析結果と一緒に提示する。

多国家臨床試験 (multi-national trial) 資料を活用する場合は内国人被験者数が統計的に意味ある結論を出せるほど充分であれば内国人被験者の試験結果を利用し基本分析を遂行する。しかし、そうでない大半の場合は全体被験者の臨床試験結果を使用し内国人被験者の臨床試験結果は感度分析を通じ反映する。

他の国で遂行された経済性評価結果を国内意思決定過程で直接活用してもいいか。例えば米国で 1QALY 増加に US \$ 10,000 が所要されることと評価された薬物があるとしたら国内でも同一な結果を得られることと予想し意思決定をしても無理がないか。

これは費用と効果側面で 2 つの国の間に大差がないということが前提されるべきである。もし、2 つの国の間に薬物の価格は勿論その他医療サービスの相対的価格も同一であり、医療利用量側面や疫学的特性、遺伝的特性、診療形態が同一であれば費用と効果面で 2 つの国の間に大差ない。しかし、実際には国別に医療サービスの価格も異なり、その他費用項目の価格も異なり、医療体系及び医療利用様相も異なる。よって医療環境が全く異なる国で測定した結果をそのまま意思決定過程に活用するのは無理である。

他の国で行われた経済性評価結果を活用できる限界はどこまでなのか。

経済性評価に包含される要素を費用と結果に分け、また費用を価格に対する情報と使用量に対する

情報、そして結果を効能に対する資料と効果に対する資料に分けて探してみると大半の研究で価格は自国（評価結果活用国）の物に振り替えて使用している。国別に該当資源の絶対価格に差があり、他の資源と比較した相対価格にも差があるからである。資源利用量と関連しても国別資源利用様相に差があるという実証研究結果（Wilke,1998）がある。これは国別に資源利用に影響を及ぼす保健医療供給者に対する incentive や規制等保健医療システムの内容が異なるからである。よって多くの経済性評価指針で価格と共に資源使用量に対する資料も自国の物を使用するよう勧告している。

（Commonwealth Department of Health and Aging,2002; CCOHTA,1997; NICE,2001; Pang,2002）

臨床的結果の場合は費用側面に比べ他の国へ一般化する余地が大きいことと知られているが、未だこれを裏付ける実証的研究が不足である。既存の文献では主にヨーロッパと米州地域、オーストラリア等を比較し効果の差は大きくないと提示しているが（Wilke, et al.,1998）これら国の場合経済的水準や、人種的、文化的差が大きいので我が国でも同一な結論を出せるかについては未だ留保的である。臨床的結果を効能と効果に区分すれば効能の場合、主に遺伝的要因の影響を受ける可能性があり、効果の場合には疾病疫学、患者特性、保健医療体系の差から発生する患者診療形態の差等の影響を受ける可能性がある。（Pang,2002; CCOHTA,1997）特にライフの質を効果の一つの側面として測定する場合には文化的差により選好体系も異なり得るという点が考慮されるべきである。

（O'Brien,1997; CCOHTA,1997; Fletcher,1992; NICE,2001; Pang,2002）

一般的に効果資料よりは効能資料が他の国に一般化できる余地が大きく、効果資料は経済的情報より一般化できる余地が大きい。即ち、経済的資料の場合、効能資料や効果資料に比べ他の環境で遂行された研究結果を持つてくることにおいてもっと厳格な証拠に基づくべきである。（O'Brien, et al 1997; CCOHTA,1997）

よってこの指針では他の国で行われた研究結果を活用する時には医療利用（utilization）及び価格（price）は必ず国内資料を利用することを提案する。効果の場合は国内臨床資料や疫学資料、専門家意見等を元に国内でも同一な結果が予想できるか、即ち効果資料の一般化が可能であるかを多角的に検討し、検討した結果を報告書に提示する。疾病の種類によっては国内有病率や診療パターンが他の国のものと大きな差が出るものもある。このような場合は国内資料を元に敏感度分析を実施し、その結果を臨床試験資料に基づいた分析結果と一緒に提示する。専門家意見調査が必要である場合もあるが、このような場合専門家意見調査は delphi pannel のように構造化された設問によるべきである

最近では多くの国が共同で臨床試験に参加する多国家臨床試験(multi-national trial)も頻繁に行われている。多国家臨床試験結果を効果推定の根拠に使用する場合には内国人被験者数が統計的に意義ある結論を出せるよう充分であれば内国人被験者の臨床試験結果を使用するが、そうでない場合には全体被験者の臨床試験結果を使用するもの内国人被験者の臨床試験結果は敏感度分析を通じ反映する。

2-9. 衡平性

分析過程で衡平性と関連しどんな仮定をしたかを記述する。尚、申請薬の給付決定で恩恵を受けることになる集団を具体的に記述する。

資源分配と関わる意思決定で必ず考慮すべき要素の一つが衡平性である。経済性評価もやはり資源配分に必要な情報を生産するため行われるだけに評価過程でも衡平性に対する考慮が必要である。

まず、申請薬を給付することにより一次的恩恵を受けることになる集団はどの集団なのかを記述する。これは給付対象集団の人口学的、社会経済的特性に対する記述を意味する。

尚、分析過程上で選択した方法が衡平性と関連しどのような含意があるかも叙述する。現在本指針で推奨している分析方法によると全ての人の健康便益が同一に取り扱われる。即ち、疾病状態や年齢、社会経済的状态を問わず、全ての人の1 QALY、あるいは1年寿命延長は同一に評価される。これは衡平性と関連し、明白な一つの立場を取ることで分析方法が変わるにつれこの立場は変わり得る。例えば費用－便益分析をし、便益の大きさの支払い意思（willingness to pay）を通じ測定すると同一な健康増進程度に対し所得階層により異なる評価をできるので所得の高い人を対象にした program に更に高い加重値を与える結果を出し得る。Norway guideline で言及しているように疾病の重篤度に対する社会的優先順位を反映した費用－価値分析（cost-value analysis）結果を提示すればこれは QALYs を結果指標とする場合とはまた異なる衡平性に対する仮定をすることである。以上の例を始めとして分析過程で衡平性と関わるある仮定をしたならこれを明らかにする。

2-10. 財政影響分析 (Budget Impact Analysis)

申請する医薬品の利用程度を考慮し導入後 3—5 年間保険財政に及ぼす影響がわかる資料を提示すべきである。保険財政に及ぼす影響では申請医薬品の薬剤費だけでなく、併用投与される医薬品や施術がある場合これの費用も包含すべきであり、既存薬剤を切り替える場合にはこれに対する情報も提示すべきである。

財政影響分析は申請医薬品の導入により発生する健康保険財政上の変化を総量的に推定するためのものである。現在大半の国家で財政影響評価を遂行しており、申請医薬品の費用効果性ととも財政影響評価は価格及び収載決定に大きな影響を及ぼす。

財政影響分析の時、考慮すべき要素は申請医薬品の使用量、既存医薬品の切替え程度である。

申請医薬品の使用量は発生率、有病率といった疫学的根拠に基づいて推定されるべきであり、推定値は申請医薬品の市場占有率や全般的な市場の期待成長率を予測し調整するのが望ましい。申請医薬品と併用投与される医薬品や併行される検査あるいは施術がある場合、この費用が包含されるべきであり、申請医薬品の副作用治療にかかる医療費用も考慮されるべきである。既存医薬品や施術を切り替える場合、これにより節減される財政分が推定されるべきである。よって財政影響分析では総薬剤費変化量だけでなく、全体健康保険財政に及ぼす影響を記述するのが要求される。

分析期間は申請医薬品の拡散速度により変わり得るが、最小限 3 年間の分析が要求される。分析方法は具体的に勧告しなく、現在の申請書式を借用したり経済性評価の時使用した模型を通じ遂行することもできる。資料提出者は分析方法に対し適切な説明を提示しなければならない。

【付録 1】 比較対象薬物選定

□ ICER計算

一般的に相互切替え関係にある代案の費用-効果分析を実施する時には先ず効果の順で案を並べた後、順番に ICER を求める。次に劣等代案を除外するが（劣等程度の強、弱区分なく）ある代案が劣等なものとして排除される場合は該当代案より効果は大きいながら費用はもっと少ない代案が存在する時、（この場合 strongly dominated されたという）あるいは該当代案より効果ももっと大きく ICER 値はもっと少なくなる代案が存在する時である。（この場合、weakly dominated されたという）一応、劣等な代案を除外したら、残った案を中心にまた ICER を求めて ICER が昇順（ascending order）に整列されるようする。

本文で例に挙げた N の ICER を求める過程を探ってみると先ず A,B,N を効果の順に並べた後、隣接代案との ICER を比較し、隣接代案に比べ効果と費用とも小さいが、ICER の大きさがもっと大きい B を劣等代案とみて排除する。（weakly dominated）B を排除した状態で新に求めた ICER が意思決定で考慮すべき N の ICER（6,000 万 won/年）になる。詳細な過程は下記の＜付表 1＞の通りである。

＜付表 1＞ICER 計算過程

代案	費用 (1 万 won)	効果 (年)	□C	□E	ICER (□C/□E)	ICER (劣等代案除外)
NO Tx	0	0	-	-	-	-
A	1,000	1	1,000	1	1,000	1,000
B	6,000	1.5	5,000	0.5	10,000	Weakly dominated
N	7,000	2	1,000(6,000*)	0.5(1*)	2,000	6,000*

*：劣等代案は除外した状態でまた計算した値

□ 占有率を基にした比較対象薬物の選定

次は N という新規薬物の費用-効果分析（あるいは費用-効用分析）を実施しようとする時、比較対象薬物をどう選定するかに対する事例である。

事前情報：N と効能が同一な薬物として N が市場に進入することにより切替えが起こることと予想される薬物で A と B,C がある。A には先発製品である a₁ を含め、a₂、a₃、a₄、a₅ の五つの製品が収載されており、B には先発製品である b₁ を含め、b₂、b₃ の 3 つの製品が収載されており、C には c₁ 単独製品が収載されている。A の市場占有率は 50%、B の市場占有率が 20%、C の市場占有率が 30% である。

比較対象薬物選択：先ず、一番広く使われる薬を比較対象とするという本指針の基準によれば、N の比較対象薬物では A が選択される。A の市場占有率が一番高いからである。

価格選択：しかし、A 薬物内にも製造会社が異なる五つの製品があり、この 5 つの製品の市場価格が各々異なるので本指針では市場占有率を利用し次のように A 薬物の市場価格を定めるようする。

製品	価格	A 薬物内占有率
a ₁	100	50%
a ₂	90	30%
a ₃	80	10%
a ₄	70	5%
a ₅	60	5%

□A 薬物の市場価格 = $100\text{won} \times 50/100 + 90\text{won} \times 30/100 + 80\text{won} \times 10/100 + 70\text{won} \times 5/100 + 60\text{won} \times 5/100 = 91.5\text{won}$

結論：N 薬は成分基準で一番市場占有率の高い A と比較するものの A 薬の価格は 91.5won を適用する。

【付録2】文献選択基準提示

第2型糖尿病治療において rosiglitazone と pioglitazone (insulin 作用増強剤) 薬物の効果を推定しようとする場合、次のように文献選択基準を提示できるだろう。研究設計に対する選択は根拠の水準 (evidence level) を考慮し決定すべきである。

- ・治療方法：他の血糖降下剤と一緒に rosiglitazone や pioglitazone 投与
- ・比較対象薬物：他の糖尿病治療剤
- ・研究対象：第2型糖尿病患者
- ・結果 (outcome) 測定：次の中、一つを包含する場合
血糖調節 (血糖や HbA1c) / 心血管危険要因、飲酒、体重/副作用
- ・研究設計：次の中の1つを包含
RCTs/体系的文献考察/経済性評価
- ・研究期間：少なくとも12週以上薬物投与した場合

資料源：Czoski-Murray C. et al,2004

【付録3】

研究設計別資料の質評価項目⁶⁾

□実験研究の質評価

- ・治療集団割り当てを無作為にしたか
- ・治療群割り当てを知られないようにしたか (concealment)
- ・予後因子側面で group の間に基底状態 (baseline) が類似であるか
- ・詳細に記述された適合基準 (eligibility criteria) があるか
- ・治療効果 (outcome) を評価する人が治療群割り当てについて知らないか
- ・治療提供者が治療群割り当てについて知らないか
- ・患者が治療群割り当てについて知らないか
- ・結果 (outcome) の点推定値と変動 (variability) が提示されているか
- ・割当てられた通り分析 (intention to treat analysis) 結果が包含されたか

□観察研究の質評価

< Cohort 研究 >

- ・cohort 集団及び予後因子 (prognostic factor) の分布に対する技術が充分であるか
- ・疾患の進行過程上類似である時点で集めた cohort なのか
- ・暴露要因 (intervention/treatment) を確実に定義 (確定) したか
- ・全ての重要な攪乱変数の分布が cohort (暴露群/非暴露群) の間にお互い類似しているか
- ・攪乱変数による効果に対し充分補正したか
- ・暴露 (治療) と結果の間に量-反応関係があるか
- ・結果評価 (outcome assessment) は暴露状態を知らないまま (blinded) されたか
- ・結果を測定できるほど追跡期間が充分であったか
- ・追跡された cohort 割合はどれぐらいか
- ・暴露群と非暴露群の間に脱落率とその理由が類似であるか

< 患者-対照群研究 >

- ・患者 (case) の定義が明確であるか
- ・患者の疾病状態が適切に評価されたか
- ・対照群を患者が属した母集団から無作為に選択したか
- ・潜在的攪乱要因に対し患者群と対照群がどれほど類似であるか
- ・患者群及び対照群で同じ方式に暴露要因 (interventions and other exposure) を評価したか
- ・応答率 (response rate) をどう定義したか
- ・2つの集団の間に無応答率はどれほどで無応答の理由が同一であるか
- ・危険要因 (暴露要因) と関連し患者群と対照群を matching する時、over-matching の可能性があるか
- ・適切な統計方法を使用したか

< 患者群研究 >

- ・適切な人口集団から抽出された代表的な標本研究であるか
- ・包含基準は明白であるか
- ・全ての患者が疾患進行において同じ時点で調査に包含されたか
- ・重要な事件 (疾病) が発生できる程十分な追跡期間であったか
- ・結果測定を客観的基準を使用してしたか、盲検法を使用したか
- ・細部症例 (sub-series) を比較した場合、該当細部症例及び予後因子の分布に対する記述が充分であったか