

それが結果に大きな影響を与える可能性がある場合、その影響については個別分析を考慮すること。

- f) 有給の仕事の損失時間を評価するために、摩擦費用を用いる。生産性損失の評価を行うために、摩擦期間および使用された単位費用を報告する。総賃金率と交替労働者の募集および訓練に係る費用を足したものは、長期欠勤を評価するときを使用することができる。摩擦期間を超えて発生した早死にによって生じた有給仕事の損失時間は除外すること。
- g) 患者とインフォーマルな介護者の損失時間を評価するには容認できる方法がいくつかあるが、より望ましい代替案はない。
- h) 患者とインフォーマルな介護者の損失時間を測定し、評価するために使用される方法、データおよび仮定を説明する。損失時間の量と単位費用は別個に提示し、その後で結合する。代替的方法と仮定を使って感度分析を行う。

2.11 割引

- 2.11.1 参考事例では、1年以上先に発生する費用および健康アウトカムは、(実質)年率5%で現在価値に割り引く。
- 2.11.2 0%および3%の(実質)割引率を使って、感度分析を行う。
- 2.11.3 推奨されているものとは異なる割引率を使用した場合には、感度分析の結果を提示し、その妥当性を説明する。

2.12 可変性と不確実性

2.12.1 可変性の取り扱い

- a) 可変性は、異なった地域や設定において多様な標準的治療法のパターンがある、あるいは患者母集団の中にある固有の可変性(すなわち、患者不均質性)が原因で生じることがある。慣行パターンにおける可変性は、さらに分析を行うことによって処理する。
- b) 患者母集団中の可変性については、ターゲット集団をより小規模な均質性が高いグループに層別することによって処理する。層別の基準を明確にする。できれば、計画の設計段階で下位集団を定義する。その理由は、強力な正当化を行わなければ、後知恵分析は受け入れられないおそれがあるからである。

2.12.2 不確実性の取り扱い

- a) 不確実性が生じる原因は、パラメーターとモデル(構造、方法および仮定)とい

う 2 つのタイプのモデル入力を行うからである。両方のタイプの不確実性は系統的かつ全面的に対処して、結果および結論に与える影響を完全に評価する。

- b) 参考事例では、少なくとも決定論的感度分析 (DSA) を行う。
- ・ 結果に与える影響を測定するため、すべてのモデル入力について分析を実施する。何らかのモデル入力について感度分析を実施しなかった場合には、その理由を説明する。
 - ・ 不確実性に最も寄与していると思われる主要なモデル入力については、それを特定し全面的な評価を行う。分析の選択については、1 種類の一元感度分析以上のものが含まれていなければならない。主要なモデル入力については、多元感度分析、限界値分析および極値解析 (最高のシナリオや最悪のシナリオなど) を実施する。
 - ・ 各パラメーターに関してはあらゆる信憑性のある値を、そして各仮定については信憑性のある代替案を評価する。選択した値の範囲、および使用した代替的仮定について述べ、それを選んだ理由を説明する。代替的仮定は対象読者の管轄区域間、あるいは設定間で可変性があることを考慮しなければならない。
- c) 確率的に規定することができるパラメーター値の確率論的感度分析 (PSA) は、より適切にパラメーターの不確実性を評価するために奨励される。
- ・ 分析はモンテカルロ・シミュレーションの形をとることになる。主要パラメーター値の範囲、確率分布の形態、およびモンテカルロ反復の回数に関する仮定について述べ、その理由を説明する。
 - ・ モデル不確実性は DSA およびモデル検証法により査定すべきであり、各代替的分析については個別に (確率的な) 結果を示す。
 - ・ パラメーター不確実性は DSA および PSA を使って査定することができる。
- d) PSA を使用した場合、各パラメーターが決定不確実性に寄与している度合いを定量化する。追加的情報の収集が意思決定にとって役に立つ可能性があるのはどういふ場合かを示すために、情報価値法を使うことができる。

2.13 公平

- 2.13.1 評価において立てられる黙示の公平仮定と明示の公平仮定について述べる。可能であれば、分析結果に対する仮定の影響について説明する。
- 2.13.2 介入の恩恵を受ける、あるいは悪影響を受ける可能性のある下位集団の公平に関連する特性を確認する。年齢、性別、民族性、地理的地域、社会経済的集団、あるいは健康状態といった人口特性は、公平という目的のためには関連するはずである。
- 2.13.3 分析者は、公平目的に関連する所定の下位集団について、介入の分布効果 (便益、損害、費用など) とその費用効果に関する情報を提供することが奨励されている。

2.13.4 参考事例ではすべてのアウトカムに対して同量の公平のウェイトを使用する。個別に平明な透明性のある方法で分析を提示し、意思決定者が分布効果、および公平と資源の効率的配分のトレードオフを査定できるようにする。

2.14 一般化可能性

2.14.1 評価の設計において、また評価結果の解説の中で一般化可能性の問題を取り扱う。取り扱うべき一般化可能性には3つの側面がある。

- ・ 介入の効力と効果の区別
- ・ 他の設定から引き出された費用と選好（効用）に関するデータの取り扱い
- ・ 意思決定者の出身国も含めて、数カ国が関わる試験のデータの取り扱い

2.14.2 カナダ国外から得られたいかなるデータも、これを正当化し、カナダの設定で検証する。データがカナダの設定に調整された場合、使用した方法を説明し、その理由を述べる。多国間試験の費用に関するデータを使用する場合、それを報告し、分析し、その正当性を示す。

2.14.3 臨床慣行または他のモデル・パラメーターにおいて地域的な差異がある場合、参考事例は、最も広く利用されている、あるいは利用可能な最善の慣行やデータを用いて、全国（あるいは集計的）レベルで実施することができる。感度分析は地域的または局所的な慣行やデータを用いて実施することができる。DSAを使用した場合、対象読者を代表する管轄区域内で適用されている値の全範囲について主要なモデル・パラメーターを検証する。

2.14.4 異なった設定下での結果の解釈が容易になるように、結果は個別に提示する。消費した資源の量と単位費用は別々に報告すること。

2.14.5 評価の結果を対象読者の管轄区域または環境に一般化することができる度合いを述べる。そのとき、評価結果の一般化可能性に影響を与える研究上の限界があれば、それについて説明する。

2.15 報告

2.15.1 詳細かつ透明性のある方法で評価結果を報告する。読者が分析の妥当性を批判的に評価することができるように、十分な情報を提示する。報告書はしっかりした構成のフォーマットを用いること（付録3）。

2.15.2 一般的な言葉で書かれ、対象読者にも分かりやすい評価の要約や結論を含める。

- 2.15.3 最初に個別の詳細な分析を提示し、介入と各コンパレーターに関しては別々に、総計の割引していない費用とアウトカムを示す。集計、付加的な結果および価値判断についてはできるだけ後で紹介する。
- 2.15.4 増分費用効果比（ICERs）として、代替策の予想費用と予想アウトカムの増分差異に基づいた最終結果を報告する。ICER の推定にあたっては、優位の代替策の排除を含む標準的意思決定規則に従う。理解を助けるため、分析者は分析結果を図表だけでなく、グラフ形式や視覚的形式で提示することが推奨される。
- 2.15.5 評価の資金供給・報告関係を説明し、利害の対立が生じているときには、当該対立を開示する。
- 2.15.6 評価の実施において品質保証を明示した文書を作成し、意思決定者が利用できるようにする。要望があれば、意思決定者がレビューできるように、コピーをとる。

3. ガイドラインの詳細

3.1 研究課題

3.1.1 決定関連課題の定義

評価に着手するにあたって、最初のステップは対象となる研究課題を策定することである。これにより、決定の参考となるのに最適な評価の範囲、設計および報告を決めることができ、評価を実施する際に徒労を回避することができる。課題の枠組みは、幅広い問題で構成してはならない。

研究課題は、分析を促す、意思決定問題に関連したものになる。研究課題の枠組み作成にあたって、分析者は患者母集団、介入それに適切なコンパレーターを定義しなければならない。研究の視点（公的支払機関など）も課題の中で明示してもよい。評価の中に 2 つ以上の視点が含まれている場合、主要な視点を使用すべきである。こうした要素は、対象読者に十分関連するように正確に定義する（これにより、焦点の定まらない調査を行うという無駄骨を折ることが回避できる）ことと、評価結果の関連性や一般化可能性が欠如してしまうので細くなり過ぎないこととのバランスをとることが必要である。

患者または母集団は症状（重症度、進行度、リスクレベルなど）、人口統計的特性（年齢、性別、民族性や健康状態など）あるいは設定（地域社会、外来患者、入院患者など）によって定義することができる。介入とコンパレーターは投与量や治療の強度、設定（プライマリケア、医療センター、自宅など）、共同介入、提供方法（薬剤の静脈内投与、経口投与など）などによって定義することができる。介入およびコンパレーターは、製品というより治療戦略となるかもしれない。

例えば、研究課題は次のようなものになるであろう：「カナダの公的支払機関の視点から、ある設定下にある特定の集団にとって、介入の費用効果は、『通常ケア』と比べてどのようなものであるか？」

評価には主たる研究課題に関連した 2 次的な課題を含むこともできる。この場合には、下位集団（高リスクの患者ではなく平均的リスクの患者、など）に対する介入の影響、あるいは治療の変化による影響（単独療法対併用治療など）を含めてもよい。

3.1.2 対象読者

研究課題は対象となる意思決定者のニーズに関連したものでなければならない。何に関連があるかということは、意思決定者が答える必要のある問題によって決まってくる。これ

により、意思決定者は当該介入について1つの決定を下すことができる。ある1つの評価の対象読者は1人以上の意思決定者であるかもしれないが、評価はある特定の決定の参考となるという目的に合致しなければならない。さらに、研究課題によって導かれる結果が、対象とする読者や管轄区域の状況を越えて一般化できる可能性もある。適切な場合には、分析者は解決策を必要としている問題について十分な知識を持っている人々（臨床専門家、医療サービス管理者など）に相談をして、研究課題の枠組みを明確かつ適切なものにする手助けをしてもらい、下すべき決定を取り巻く状況を幅広く理解するようにすべきである。

主要対象読者は評価の設計や分析のためのデータ選択に影響力を持つことになる。したがって、研究の主要対象読者はどのような人なのかをはっきりさせる必要がある。カナダではある評価に対する主要対象読者は、複数の意思決定者あるいは複数の管轄区域になることが多い。そのため、評価はこうした設定や管轄区域間の有意義な変化を説明するものでなければならない。例えば、対象読者は普通薬審査会¹⁶のような1つの団体であるかもしれないが、ひいては、この評価プロセスはカナダの連邦、州、準州レベルの管轄区域における医薬品に対する資金供給の決定に影響を与えることになる。2次的な対象読者には評価に関する情報を利用する利害関係者が含まれるかもしれない（学者、医療専門家グループ、医療提供者、患者、患者の権利擁護団体、製薬会社、メディア、一般の人々など）。

3.2 評価の種類

経済的評価を行う方法には5つのタイプがある（すなわちCUA、CEA、CMA、CBA、およびCCA¹⁷）。適切な評価方法の選択は、研究課題、対象とする症状、アウトカムに関するデータの入手可能性によって違ってくる。分析者はアウトカムの選択および選んだ評価の方法が正当なものであることを証明する必要がある。

3.2.1 アウトカムの種類

介入の健康への作用を測定するのに使用されるアウトカムは、3つの種類に分類することができる。このアウトカムは、患者の健康に対する重要度および関連度順にランク付けされている。

最終アウトカムは寿命や生活の質に直接関係するものである。例としては回避された死、獲得余命年数、獲得QALY数などが含まれる。

重要な臨床アウトカムは患者の健康にとって重要な有効アウトカムである。これには脳卒中や心筋梗塞といった疾病固有の事象が含まれる。最終アウトカムと生活の質に関する症状特異的尺度および包括的尺度は、このアウトカムからは除外される。

代用アウトカムは「患者の感覚や機能、あるいは存命度を直接測定する臨床的に有意義なエンドポイントの代用として用いられる検査測定や身体的徴候」¹⁸のことである。心疾患を例にとると、血圧やコレステロール値が含まれる。

- ・ 正当性が確認された代用アウトカムは、重要な患者アウトカムを予示することが分かっている。代用アウトカムは、重要な患者アウトカムと「単独で、強力かつ一貫した関係」があり、「無作為臨床試験において……代用エンドポイントの改善が一貫してターゲット・アウトカムにおける改善を引き起こしていることを示す証拠」がある場合にのみ、有効となる¹⁸ (Prentice の論文参照)¹⁹。
- ・ 未確認（未証明）の代用アウトカムは重要な患者アウトカム予示することが証明されていないものである。

「最終アウトカム」と「重要な臨床アウトカム」は、経済ガイドラインの中ではまとめて「重要な患者アウトカム」と呼ばれている。これらのカテゴリーは相互に排他的なものではなく、介入によって発症率が減少または増加するかどうかによって、これらのアウトカムは便益もしくは損害を反映することがある。

分析者に奨励されているのは、それぞれの代替策についてアウトカムに関するデータが入手できる場合には、該当する症状に最も妥当で最も適したアウトカム指標を選ぶことである。選ばれたアウトカムは正確に測定され、比較対象の各代替策に共通のものでなければならない。重点を置くべきことは、患者の健康に関連する最も重要で有効なアウトカムを使用することである。心疾患に関して言えば、これに含まれるのは全原因死亡率、致死的な心筋梗塞や脳卒中のような心血管系疾患死亡率、非致死的な心筋梗塞や脳卒中のような全原因重篤罹患率や心血管系疾患罹患率などである。効果を判断するときには、最終アウトカム（獲得余命年数など）の証拠のほうが、確認済み代用アウトカムの証拠より望ましい。患者に対する妥当性や関連性が明確でないアウトカムも、適切な場合には、説明をしておかなければならない。臨床試験で得られた主要な効力に関するアウトカムで、プロトコルで定義されたものを使用しない場合は、新しくアウトカムを選択した理由を説明しなくてはならない。

3.2.2 経済的評価の種類

費用効用分析（CUA）では、アウトカムは健康関連の選好として測定され、ほとんどの場合、獲得 QALY（すなわち、最終アウトカム）で表される。このタイプの評価は、介入が HRQL や寿命に影響を与える場合、有用である。

CUA では包括的なアウトカム測定基準を使用するので、意思決定者は種々の症状や介入に

ついて幅広く比較をすることができる。この特徴のおかげで、健康利得上の最大化に基づいた資源の配分を容易にすることができる。CUA を用いることにまったく問題がないわけではない。例えば、選好を測定するための方法や手段によって、同じ健康状態でも異なったスコアになってしまうことがよくある。場合によっては、一般の人々あるいは意思決定者が、QALY をすべての症状について全面的に比較することができないこともある（慢性疾患対急性疾患、軽症対重症など）²⁰。

介入と代替策との間の HRQL に関する有意義な違いが実証されている場合、また適切な選好（効用）のデータが入手できる場合には、CUA を参考事例で使用しなければならない。選好は有効な方法を使用して引き出さなければならない。

文献では、「費用効果分析（CEA）」という用語は一般的な経済的評価を指すために使われることが多い。経済ガイドラインでは、この CEA は獲得余命年数や救命人数、あるいは回避された臨床事象や達成された臨床事象といった、自然（健康）単位でアウトカムが測定される特定タイプの経済的評価を指している。

CEA は、CUA が選択として不適切である場合、参考事例として使用しなければならない。CEA は、（獲得 QALY 以外の）重要な患者アウトカムの測定基準の使用が正当化できる場合には、そのようなアウトカムを他の代替策と比べたときに有意義な違いがあるという証拠があることを条件に、2 次的な分析として使用することができる。

アウトカム測定基準は最終アウトカム（余命年数など）、あるいはそれが不可能な場合には重要な臨床アウトカムであることが望ましい。一般的には、代用アウトカムは、重要な患者アウトカムとの結びつきが確認済みで確定的である場合にのみ、アウトカム測定基準として使うことができる。こうした分析は感度分析を通して適切に検証しなければならない。他のアウトカムとの結びつきをモデル化することができる。

CEA は CUA や CBA よりも実施するのが簡単である。CEA のデメリットは、その結果を同じ（あるいは非常に似通った）アウトカム測定基準を使って表された他の技術の結果と比べることしかできないということである。健康に関する 1 つの自然的測定基準に依存しているため、簡単に技術の比較や異なった症状間での資源の配分を行うことはできない。さらに、アウトカムの 1 つの測定基準を使用して、ある介入によるあらゆる重要な患者アウトカムを説明することができないときには、CEA は適切ではないかもしれない⁴。

CEA や CUA の結果は増分費用効果比（ICER）として表記しなければならない。具体的な支払意志額限界値が仮定されていた場合、純便益指標は ICER の（代替的ではなく）追加的

な測定基準として使用してもよい。支払意志額限界値と対応する ICER は、それぞれの純便益推定のために記載しなければならない。

費用最小化分析（CMA）の場合、代替策は決定に関する（費用以外の）要因について同等であるとみなされている。そのため、最も低い費用の代替策が選ばれる。CMA を実施するという決定は評価の開始のときに行ってはならない。決定できるのは、介入と適切な代替策に関する臨床証拠の評価が終わった後だけである。CMA はアウトカムが同等であると実証される CEA や CUA の延長とみなすことができる。したがって代替策の費用のみが比較される。

CMA の適切な使用に関する大事な問題は、介入と代替策の間に（重要な有害事象を含む）重要な患者アウトカムについて有意義な違いがあるかどうかということである。この決定は、介入の高品質な査定に基づいて正当化する必要がある。何らかの重要な患者アウトカムにおいて有意義な違いがあるという証拠がある場合、CMA は不適切ということになる。

介入と代替策の重要な患者アウトカムが基本的に同等なものであることを示す証拠がある場合には、CMA は参考事例として使用するのが妥当である。CMA を実施する明確な理由が提示されなければならない。これが生じるのは、2 種類の状況の中である。

- ・ 証拠全体を見ると、重要な患者アウトカムに関して介入の優位性が示されているという問題があることが分かる。そこでコンパレーターについて有意義な違いが存在しないと判断するのが妥当である。例えば、メタ分析を行うには高品質な試験が不足しているかもしれない。あるいは多数の参加者が主要な試験から脱落してしまったかもしれない。
- ・ しっかりと設計され、適切な検出力のある試験（あるいは試験のメタ分析）を通して、同等である証拠が示される。薬剤の CMA では同じ治療効果を得ることが求められる各コンパレーターの投与量を使う必要があり、投与量が同じであることを正当化しなくてはならない。Briggs *et al.*²¹ は、CMA が不適切に使用されることが多いと主張しており、その理由は、治療の効力・効果において差がないという証拠は、統計的検出力が不十分な臨床試験に基づいたものであるからかもしれないとしている。これはしばしば等価の証拠として誤って解釈されてきた（すなわちタイプ 2 のエラーを犯すこと）。

治療効果の他に、代替策は遵守や使用の利便性（薬物投与の頻度の低さによる、など）といった他の要因についても異なってくるおそれがある。こうした相違は、重要な患者アウトカムにおける変化としっかり結びついている場合には、もっぱら CMA を除外するのに妥当なだけであると考えべきである。そのようなアウトカムに対して影響が起こりうるかもしれないという証拠は、CEA や CUA あるいは CBA における感度分析（限界値分析など）

を通して調査することができる。

費用便益分析（CBA）は費用とアウトカムを金銭的価値で評価する。その値は通常、仮想評価や結合分析といった支払意志額法を使用することにより得られる。CBAは配分効率（すなわち、部門間での資源配分）に直接対応する唯一の経済的評価方法であるが、ヘルスケアに関する意思決定でCBAを使うことは限られてきた。医療技術の評価でCBAを使用する際の難しさは、健康アウトカムを金銭ベースで測定する際の方法論上の難しさと、金銭的価値を健康アウトカムに適用することから生じる倫理的な問題に関係している²²。とりわけ支払意志額法が使えるかどうかは、個人の所得能力にかかっている。

以下のような状況では、CBAを使用するのが適切かもしれない。

- ・ 介入の結果をQALYで評価するのが難しいとき（短期の症状軽減、検査からくる患者の安堵や不安など）。
- ・ 健康アウトカムを使って評価する際、介入のせいにするのが難しいとき（短期または頻度の低い治療、より便利な投与形態など）。
- ・ 介入を分析するうえで、プロセス・アウトカムが主要因であるとき（ケアへのアクセス、ケアに対する満足など）。

後者の状況でCBAを適用した例としては、Ryan *et al.*²³による文献を参照されたい。またO'Brien および Viramontes²⁴による文献には、健康状態選好を測定するために支払意志額法を使った例が提示してある。CBAを使用するとき、評価の中でアウトカムを金銭的価値に換算するために用いたステップを説明しなければならない。主要な仮定は感度分析を通して徹底的に検証する必要がある。

費用結果分析（CCA）では、代替策の費用とアウトカムがそれぞれ個別に列挙されている（介入の費用、病院の費用、臨床上の便益、有害事象など）。この種の評価は介入の影響を理解するのに役に立つ。しかし、研究を利用する人に構成要素を総合し、比較検討し、評価するという重荷を背負わせることになる。

一般的には、CCAは参考事例にとって望ましいものではないが、場合によっては役に立つこともある。特に、ある介入が健康に及ぼすすべての効果を考慮するのではない単一の便益指標（すなわち、CEA）を使う場合、あるいはCUAのQALYに関して1つの介入から出てきた多数のアウトカムを混合するのが難しい、あるいは混合すると誤解を招くおそれがある場合、意思決定者は個別に提示された情報を評価することができる。例えば、ある集団において健康増進活動の結果生じた行動変化にだけ焦点を当てる場合、意識向上といった活動のその他の便益は過小評価することができる。また、重要な患者アウトカムに「有

意義な違い」があると結論づけるほど明白な証拠がない場合、この CCA を使うのが無難である。代用アウトカムの妥当性が確認されていないとき、そのため重要な患者アウトカムに効果的に外挿することができない場合、こうした状況が起こることがある。さらに、CCA を中間的なステップとして使用して、個別に提示されたアウトカムや費用を用いて分析を報告し、その後でそれらを他の評価方法でまとめると、他のタイプの経済的評価の透明性が高まる。

3.3 ターゲット集団

3.3.1 解説

新しい介入の費用効果は評価の対象となる母集団によって決まってくる。研究課題では介入のターゲット集団を特定しなければならない。これにはカナダ保健省により認定されている適応症の患者集団の記述も含まれる。評価が償還払いのために使われることになっている場合には、償還払い状況および代替策になりうるものの限定的利用基準に言及することにより、介入の潜在的償還払い状況を導くことができる。

評価では研究課題で定義された全ターゲット集団の分析を行う必要がある。ターゲット集団は基準の人口統計的特性を使って定義することができるが、これは特定の症状を持つ患者の種類（年齢、性別、社会経済的地位など）を重症度や進行度、併存疾患や危険因子のあるなしで分けたものである。さらに、母集団は設定（地域社会、病院など）や地理的位置、通常遵守度、あるいは治療の典型的パターンなどによって定義することもできる。分析者はまた、治療におけるその介入の予想される使用または場所について説明する必要がある（現在の治療法の代わりに使用、現在の治療法と併用、無回答者のみに使用、禁忌者あるいは現在の治療法の不耐性者のみに使用など）。分析で使用される効力・効果に関するデータはターゲット集団に関連性のあるものでなければならない。

ターゲット集団の中に可変性（不均質性）がある場合、より小規模な均質性が高い下位集団の層別分析を行うのが適切かもしれない。可変性は下位集団の患者における健康アウトカムの差や、患者の選好（効用）、および介入の費用に関連するものである。

対象となる介入が不適切に、次善の策として、あるいは意図的でなく使用されることが予想される場合には、状況の費用効果を評価するため層別分析または感度分析を使うことができる。こうした状況はターゲット集団の中あるいは外部のグループに起こる可能性がある。

- ・ 医療費支払機関は介入の償還払いを、カナダ保健省が認定した患者よりも限られた下位集団の患者に限定することが多い。しかし、経験から分かることだが、臨床医は償

還払いの基準や利用条件を遵守せず、その介入を臨床・人口統計的基準または条件に合致しない患者にまで拡大適用する場合がある（ただし、それでも患者は認定された適応症の範囲内にあることがある）。このため介入の過剰な処方や無制限の利用を引き起こす可能性がある。評価には、医療費償還払い当局が意図したものより大きいこの集団における介入の予想される使用の分析が含まれることがある。患者が拡大適用されなければそうした治療を受けなかったような場合、こうした状況はコンパレーターの選択に影響を与えるおそれがある。Coyle. *et al.*²⁵ は、効率的な限定的利用基準を作り上げるために、層別分析をどのように実施したらいいかという例を提示している。

- ・ 処方集で第2選択として記載してある薬剤が、第1選択薬として使用されることがある。
- ・ 介入に適している患者の候補者を正確に判断することは難しいかもしれない。こうした困難さは臨床試験では明白にならないかもしれないが、臨床診療でははっきりする。適切であれば、誤診された患者が意図しない介入を受けることになっても、何の影響も出ないと仮定できるかもしれない。例えば、Husereau *et al.*²⁶ が行った研究では、感度分析を使用して、誤診され、（別々に）後で症状が出た患者がインフルエンザの抗ウイルス薬を処方されるという仮定の影響を示している。示したように、加重平均 ICER は、適切使用から不適切使用の変動率を使って、計算することができる。
- ・ カナダ保健省が（まだ）承認していない適応症に関する臨床試験データが入手できるため、あるいは製品が市販されている管轄区域から情報が入るため、介入の未承認の適応外使用が起こる可能性がある。可能であれば、分析者はこうした適応外使用が行われる様子を知らせなければならない。
- ・ 償還払い状況や使用に関する変化については、公的資金が出されている技術は、起こりうる変化について評価を行うことになっている（規制や、リストからの削除など）。

こうした分析を行うには、対象となる特定の母集団やグループに関する臨床データが必要になる（平均的リスクの患者対高リスクの患者など）。状況によっては、当該介入を利用することができる管轄区域から利用データを入手したり、すでに市場に参入している類似の介入の利用データを検査すると役に立つかもしれない。場合によっては、間接的な比較が必要かもしれない。

3.4 コンパレーター

3.4.1 全般的な考慮事項

分析のために適切なコンパレーターを選ぶことは極めて重要である。というのも、何を選ぶかということが、介入の費用効果や、その研究が意思決定者にとって関連性があるかどうかを判断するのに重要になってくるからである。原則として、コンパレーターは、その

介入が採用された場合、臨床慣行において代用される可能性が最も高い代替策である。

- ・ まず、研究課題、介入の適応症あるいは目的、そして研究の対象読者を考える。また、認可され、受容されており、技術的にも実行可能な代替策で、コンパレーターとして当該の症状に適応されるものをすべて考える。とはいえ、必ずしもそうした代替策全部を分析の中でコンパレーターとして使用するというわけではない。不要なものを削除しながら選択する。代替策として妥当なものを特定していくプロセスの中で、臨床専門家や研究内容の専門家に意見を求めると参考になるかもしれない。
- ・ コンパレーターの選択は、同じ適応症について認可された代替策が数多くある場合、あるいは管轄区域や患者の下位集団の間で臨床慣行に差異がある場合（老人ホームにいる患者対一般大衆など）、簡単ではないかもしれない。実際には、分析者は少数の最も適切なコンパレーターを分析のために特定しなければならないかもしれない。それをする際には、科学的精密さを持って、データの入手可能性、時間の制約、および多数のコンパレーターの分析可能性とのバランスをとることが必要である。
- ・ 対象となる介入と関連するコンパレーターを直接比較した臨床試験がない場合、分析者は適切な手法に基づいて間接的な比較を行ってもよい。間接的な比較を統合するために使用する方法については、説明をして、それを選んだ理由を述べなければならない。用いた方法に何らかの限界があり、パラメーター推定値に潜在的な偏りがあり、結果の解釈に警告をつける場合には、それらを報告しなければならない。コンパレーターに関する仮定の影響を評価するとき、感度分析も使用することができる。

3.4.2 「通常ケア」

参考事例ではコンパレーターは「通常ケア」となるが、これは症状に対する臨床慣行の中で最も一般的に、あるいは最も広く用いられている治療のことである。これはまた、「既存の慣行」、「現在の慣行」、「典型的ケア」あるいは「現状」とも呼ばれる。介入が取って代わろうと意図している最も一般的に使用されている治療は、おそらく利用データや臨床専門家の意見に基づいて、最も多くの患者に使用されているものになるはずである。さらに、臨床慣行の中で優位を占めている最も一般的なタイプのケアがあるかもしれず、あるいは2つか3つの優勢な代替策があるかもしれない。その場合、すべての代替策は研究対象の介入と個別に比較する必要がある。

3.4.3 追加的考慮事項

通常ケアは必ずしも推奨される、あるいは臨床的に最も効果的なレベルのケアであるとは限らない。こうした状況下では、それが実行可能で適切な選択肢であると考えられる場合には、「推奨される」あるいは「適正な」ケアを（通常ケアの他に）含めるべきである。科学的根拠に基づく標準的治療法のガイドラインや臨床専門家の推奨を参考にして、高品質

で臨床的に適正なケアを決定することができる。こうした場合、代替策に関する証拠の強度を示さなければならない。望ましい治療がはっきりしない場合には、複数の代替策が適切かもしれない。

介入によっては、個別の製品を比べるというより、治療戦略を比較することになるかもしれない。こうした場合、それぞれの状況を、技術が戦略の付加的な要素である場合、異なった治療シーケンスである場合、あるいは、当該介入が採用されたら、戦略の他の要素に取って代わるような代替策の場合を区別する。例えば、ある研究においては、ある尿失禁の薬物治療の費用効果が、その薬物治療を行う場合によって変わってくるということが証明された（第1選択療法または第2選択療法として使用、既存の薬物治療が失敗したら使用など）²⁷。組織的な（多くの要素で構成されている）ケアの代替モデルや代替パッケージも比較することができる。例を挙げると、一般内科病棟での脳卒中のリハビリと脳卒中専門治療室でのリハビリ、および自宅で支援を受けながら行うケアを比較した研究がある²⁸。戦略は説明を行い（行う時期、行う状況、対象者など）、代替的な戦略の要素を定義しなければならない。

将来のコンパレーター、特に、分析に関連する時間枠内に市場に参入してくると思われる低価の技術を予想することは良い慣行である。それをしないと、新しい介入のICERを過小評価することになるおそれがある。一例としては、ある医薬品の特許がこの先切れることが分かっている場合、競合するジェネリック薬の登場を予想することである²⁹。また、低価の技術の市場参入を予想することも、非薬剤技術にとって社会的に意味のあることである（外科用器具で再利用できるもの対低価格の使い捨てタイプなど）。こうした分析は、ジェネリックテクノロジーの市場参入の時期や価格に関して新たな不確実性の原因を提起することになる。こうした状況は、実行可能などときにはいつでも、感度分析や競合技術の低価格を使って処理することができる。

その他にも、妥当と思われる代替策を考える。場合によっては「何もしないこと」や「注意深く見守って待つ」ことが適切なコンパレーターになるかもしれない。

3.4.4 コンパレーターになる薬剤

- ・ コンパレーターは当該管轄区域の処方集に載っている代替薬でなくてもよい。出発点としては、同じ薬効分類の代替薬（適応症が同じ薬剤など）を考えるのが好都合かもしれない。これには新薬と同じ化学成分や作用機序を持つ薬剤を含めてもよい。例えば、ニューキノロン系抗生物質のコンパレーターとしては、他のキノロン系薬剤だけに限定しないで（すべてのキノロン系薬剤が同じ適応症を認められているわけではないので）、むしろニューキノロン系薬剤の用途である感染症の治療に臨床的に用いら

れている他のすべての抗菌薬を考えるほうがよい。新薬が新しい薬効分類に入るものである場合には、コンパレーターになるのは通常ケア（および、適切な場合は推奨ケア）であり、これには、利用可能な場合には、他の化学分類の薬剤を使用した治療や、非薬剤治療を含むことができる。

- ・ コンパレーターとしては、低価で同じ適応症にしばしば用いられている入手可能な代替薬を選択する。この選択は、症状を治療するための薬剤の全推奨用量の費用と、薬剤の投与にかかる費用に基づいて行う（それぞれの費用を別個に報告する）。
- ・ 費用計算のために使用する投薬計画は、評価で使用される薬剤の効力または効果に関するデータを支持する投与量と投与期間を反映したものでなければならない。臨床的に用いられている投与計画が効力を調べる臨床試験で用いられる投与計画と違うかどうかを明示すること。実際の（推奨されるのではなく）投与は、文献のレビュー、利用データの調査、あるいは臨床専門家を対象とした調査などによって決めることができる。適切な場合には、同じ治療効果をあげるためにそれぞれのコンパレーターが必要とする用量を使い、使用した線量当量の理由を説明する。
- ・ 報告書には、薬剤の一般名と商品名、薬効分類、投与形態、投与経路、推奨される 1 日の投与量、治療期間、1 日薬価、および（薬剤およびその他のコンパレーターの）通常の治療単位費用を明示しなければならない。適応症や禁忌、使用上の注意、警告、および副作用に関して違いがある場合は、それを報告しなければならない。

3.5 視点

評価のために選ぶ視点は、対象読者のニーズに合致するものでなければならない³⁰。参考事例の視点は公的医療制度の視点となる。管轄区域によっては、この視点に長期ケアや社会福祉サービス、あるいは地域ベースサービスの費用が含まれる。

幅広い視点を採用したことに伴う費用は、分析結果に影響を及ぼす可能性がある場合には、別個に報告しなければならない。こうした費用が生じるのは、その介入を使うと他の方法を使うよりも早く患者が職場に復帰できる、介入により費用が患者および患者の家族に転嫁される（病院ベースのケア対在宅ケア）、あるいは節約ができるようになる、他の公的部門の機関に追加費用が発生する（学習障害のある子どものための特別教育など）といった場合である。こうした費用は可能な場合、個別に定量化し、感度分析を行う必要がある。費用を定量化することが難しい場合は、考えるそれらの費用の大きさや、それらが分析結果に及ぼす影響について考慮すべきである。

個々の視点に関連する費用の種類の詳細を表 2 に示す。資源は特定し、測定し、評価しなければならない。

表 2：経済的評価の視点と関連費用			
視点		費用の種類	例
社会的視点	公的支払機関	公的資金で行われている（ヘルスケア以外の）サービスにかかる直接費	ホームヘルパーや食事の宅配サービスなどの社会福祉サービス* 支払った所得移転支出（障害給付など） 特別教育
		公的医療制度への直接費	薬剤、医療機器 装置、場所、施設、および関連する間接費 政府が費用を支払う補助機械器具 医療提供者およびその他のスタッフ 処置を含む医療サービス 病院の諸サービス 救急外来 救急車サービス 診察、治療、検診 施設または自宅でのリハビリ* 在宅ケアや社会的支援などの地域ベースのサービス* 老人ホームでの長期ケア*
	公的医療制度	患者およびその家族にかかる直接費	薬剤、歯科治療、歩行器に関する現金支出費（自己負担を含む） 治療を受けるための旅費、有償介護者 民間保険会社への支払済み保険料と保険会社から受け取った給付金† 受け取った所得移転支払（障害給付など）
		患者およびその家族にかかる時間費用‡	患者が移動および治療を受けるために使った時間 患者および患者を介護する家族の無給労働（家事など）による損失時間
		生産性費用	低下した就業能力、あるいは短期または長期の欠勤（摩擦期間中）に起因する生産性損失 雇用者が患者に代わる労働者を雇用し、訓練するための経費

*これらの費用の一部は、その正確な性質や当該管轄区域により、公的医療制度が被ることがある。

†民間保険会社への費用（すなわち、患者から支払われた保険料や患者に支払われた給付金）は、患者の直接費として含まれている。これらの金額は、別な方法で行うもっともな理由がない限り、通常は相殺されるとみなすことができる。雇用者が従業員に対する給与の一部として支払う民間保険会社の保険料は、生産性損失費用の一部として含むことができる。

‡表中の分類システムでは患者および患者の介護をする家族に対する一部の（間接的な）時間費用を除外している。有給労働（摩擦期間を越えた）での損失時間の価値は、私的費用とみなされ、社会的視点の中では取り上げない。失われた余暇時間は QALY が健康アウトカム指標として使われる場合、少なくとも一部は選好測定基準の中で捕捉されるので、費用とはみなされない。

3.6 効果

3.6.1 効力対効果

効力指標と効果指標には違いがある。効力は管理された環境下、たいていの場合ランダム化比較試験（RCT）という状況下での医療技術の能力をいう。研究志向の臨床医によって厳密に書かれたプロトコルに従って管理される試験の参加者は、限定的な試験対象・除外基準に従って選ばれることが多く、その後治療に従うよう励まされ、注意深く監視される。こうした試験は、大学付属病院のような専門的施設で実施することができる。これに対して、効果は「現実」（すなわち、臨床慣行での日常的な使用）における技術の能力をいう。ここでは多様な医療提供者が、広く不均質な患者の集団に対して、適当であるとみなす技術を使っており、対象となる患者は通常あまり十分な説明を受けておらず、検査や診断が正確に行われる可能性が低く、患者の遵守度が低く、併存疾患や本来の効力試験では排除されている治療にさらされる。加えて、医療提供者のコンプライアンスと技能（一部の外科的処置の症例数とアウトカムの関係）、および対象者集団の規模（ワクチンなど）が一部の技術については低いいため、アウトカムに悪影響を及ぼすおそれがある。概して「現実」の患者は、RCTの参加者と比べると、治療に応じる可能性が低いことが多い³¹。

意思決定者は主として、当該介入が日常的臨床慣行において治療を受ける患者に対してもたらず「実生活」での影響に関心を持っている。重要な問題は、RCTで得られた効力に関するデータが「現実」の設定下で実現できる可能性のある効果を反映するかどうかということである（すなわち、臨床試験の外的妥当性）。実行可能な場合、経済的評価におけるアウトカムと費用は、評価が管轄区域に関連したものであるべきことから、その介入の効力よりむしろ効果に基づいたものにすべきである²。

3.6.2 最良の証拠の収集

介入の信頼できる臨床的検討が評価の基盤となるべきである。そのためには介入の効力および効果に関して入手できる証拠を系統的にレビューしなければならない。介入の効力および効果に関する系統的なレビューをしなかった場合には、その理由を説明する必要がある。

分析者は、系統的レビューに含まれる研究と、レビューを行うときに使用する方法について説明しなければならない。レビューにはさまざまな設計の研究が含まれることになり、それは多様なレベルの内的および外的妥当性を反映したものになる。個々の研究の実施および報告は重要である。なぜなら実施方法や報告がいい加減な研究（欠測値のある小規模な研究で、参加者の配置についても細かい説明がないなど）では多くの証拠を提示することはできないからである。各形態の証拠によって提示される補足的な情報は、感度分析を

使ってさらに深く分析することができる。データの分析または組み合わせに使用する方法（メタ分析、間接的比較など）については説明をして、選んだ理由を述べ、分析結果は報告しなければならない（ガイドラインステートメント 8.10 参照）。

非薬剤技術はしばしば経済的評価に難題をもたらすことがある。こうした技術の多くはあまり厳密でない臨床試験を受けただけで認可されており、市販の認可や市販後のサーベイランスでも薬剤と比べると余り厳しくない規制の対象になることが多い。臨床研究は設計が貧弱であり（ランダム化比較試験の欠如など）、また研究参加者に対し長期の追跡調査を行っていない可能性がある。したがって、効力の科学的根拠は、薬剤に比べると低い基準のものになりうる³²。最良の証拠を入手するためには、観察研究をもっと行ったり、レジストリーデータベースをもっと利用することが必要になるであろう。

内科的・外科的処置のアウトカム（および時には費用）や診断技術は、技術施行者の技能や経験によって決まってくる可能性がある。アウトカムに与える影響を測定することは難しいかもしれない。医療機器の評価をする場合、その機器の技術的な能力だけでなく、むしろそれを使ったケア全体のエピソードに焦点を当てるべきである。例えば、診断用機器の評価には、機器の感度や特異性がフォローアップケアや健康アウトカムに与える影響を査定することが含まれるかもしれない。効力や効果の証拠が弱い状況を評価するために、大々的に感度分析を行うことになる。こうした分析の推論的性質については、適切な警告を載せるべきである。

介入に関連する有害事象は、その介入と代替策との間の有意義な違いに基づいて、それが臨床的あるいは経済的に重要である場合、評価に盛り込むべきである。分析者はそうした判断をする前に、その性質、頻度、持続期間、および重症度について考慮する必要がある。有害事象は以下のようなものに影響を与える可能性がある。

- ・ 治療の継続や持続（治療の切り替え、投薬量の削減、あるいは中断など）
- ・ 患者の治療に対するコンプライアンス
- ・ 死亡率
- ・ 罹患率
- ・ HRQL（効用）
- ・ 資源利用（受診、入院、あるいは入院の延長など）

こうした事象は、経済ガイドラインに示されている原則に沿った形で評価しなければならない。改善した有害事象や副作用の特徴を表す証拠は、臨床試験で得られた 2 次的なアウトカムではなく、1 次的なアウトカムに基づいていることが望ましい。臨床試験で 2 次的なアウトカムとして現れた軽微な副作用に見られる重要でない違いは、臨床的には関連性が

ない。多くの軽微な副作用を同時に体験し、効果に影響を及ぼすおそれがある場合には、分析者は、それらが治療の遵守と関係があるかどうかについて論評しなくてはならない。さらに、ある介入に関連する最大の潜在的損害が、市場導入前の臨床試験では出てこないこともある。したがって、通常、事例の自発報告や市販後の臨床試験といった他の研究設計を使用する必要がある。

薬剤については、有害事象はその薬剤を使っている患者の予想投与量の範囲に関連するものでなければならない。すべての研究について、有害事象による薬剤の全面的使用中止（理由が内訳けされているもの）、および薬剤不耐性のために用量の削減を要する患者数は、当該薬剤に対する患者の耐性指標と考えるべきである。これは感度分析を通して調査することができる。

3.6.3 モデリング

参考事例は、感度分析を用いて行った推定に不確実性があったとしても、「現実」の効果に関して最良の量的推定に基づいたものにすることが望ましい。介入が市場で使われる前に「現実」の良好な証拠が入手できることはほとんどないため、分析者は、実行可能で科学的に信頼できる場合には、入手できる最良の証拠と適切なモデリング手法を使って、効力のデータを効果の推定値に変換することが奨励される。

効力のデータを効果の推定値に変換するときに使用した方法や仮定については、その説明とそれを用いた理由を述べなければならない。患者の健康にとって最も実現可能で（データがある場合）、最も重要なアウトカムを特定し、評価する。該当する場合、分析者はデータを外挿、または調整する理由となった証拠の強さについて説明しなければならない。これには、代用アウトカムに関する試験データを最終アウトカムへ外挿する、あるいは短期のアウトカムに関するデータを臨床試験期間を超えて外挿するといったことが含まれる。また、臨床試験の治療作用を修飾して、効力の臨床試験の因子とは違う「現実」の因子を説明することも、これに含まれる（患者の治療に対する遵守など）。

入手できるデータの性質にもよるが、モデリングをするには観察されたデータを適切なアウトカムに変換させる必要がある。アウトカムに関する短期のデータしか手に入らない場合には、そのデータを長期のアウトカムに外挿するのも適切であろう。データを外挿する理由となった証拠の強さについて説明し、使用するモデリング方法や仮定についてそれを用いた理由を述べる。

短期のデータを外挿するのに時々使用される方法の 1 つは、ベースライン・アウトカムの推定値を重ね合わせるというものである（臨床試験の治療効果の推定値に関する観察研究

により引き出された自然な生長による生存確率など)³³。外挿が妥当であるかどうかは、疫学的データの質、および介入によって修飾可能な危険因子と長期のアウトカムとの因果関係によって決まることが多い。臨床試験後の臨床上の便益の持続期間と大きさは、しばしば外挿に関して行う重要な判断となる。

分析者は代用アウトカムをより重要な患者アウトカムに結びつけるためにモデリングを使うことが奨励される。代用アウトカムを使用した研究の場合、その代用アウトカムは重要な患者アウトカムを大いに予示するものでなければならない。例を挙げると、心疾患の場合、血圧やコレステロールレベルといった代用エンドポイントを臨床エンドポイント（冠状動脈性心臓病の発症など）や、その後の最終アウトカム（全原因心血管系疾患死亡率および罹患率など）と結びつけるためにモデリングが使われるが、こうした結びつきの証拠があるかどうかによって決まってくる。こうした分析は感度分析をすることによって適切に検証しなければならない。

効力のデータを使って効果を推定するとき、いくつかの要素が考慮されることが多い。

- ・ 診断や検診の精度
- ・ 患者の治療に対する遵守
- ・ 医療提供者のコンプライアンスや技能
- ・ 併存疾患のための治療と研究では許可されない併用治療の使用に対する、下位集団の反応に見られる有意義な違い

著者によっては「遵守」と「コンプライアンス」を同義語として使用している人もいる。「遵守」という用語は経済ガイドラインにおいては、治療を受ける患者に関して 3 つの構成要素を包含するために使われている。すなわち、受容（治療を受けることを決めた患者の最初の決断）、持続（治療を長期間継続する）、およびコンプライアンス（患者が推奨された治療計画に従うときの一貫性と正確さ）である³⁴。患者がこの 3 つの構成要素を満たしたとき、遵守が達成される。

正確な診断（または検査選択）、患者の遵守、それに医療提供者のコンプライアンスや技能は、RCT においてよりも「実生活」で低いことが多い。医療機器や外科的処置といった技術に関していえば、そのアウトカムは技術施行者の経験や技能により決まってくる。患者の不遵守により、治療効果が臨床検査で観察されたものよりも低くなり、治療費用は高くなり、患者の職場での生産性が低下し、介護者の負担が大きくなり、薬剤耐性が生じる可能性がある。不遵守原因は患者が薬剤に対する有害作用を経験したから、あるいは薬剤投与の回数または容易さといったその他の要因である。