

日本における医薬品の価値情報文書の作成及びその活用 ～Value Dossierのモックアップ～

鎌江 伊三夫*¹, 古山 直樹*^{2, #}, Jovelle L. FERNANDEZ *²

(受付：令和3年12月28日, 受理：令和4年5月27日)

Creation and Utilization of the Pharmaceutical Value Information Document in Japan ～Mock-up of Value Dossier～

Isao KAMAE *¹, Naoki FURUYAMA *^{2, #} and Jovelle L. FERNANDEZ *²

Summary

Cost-effectiveness is an important indicator of the value of medicines, and is helpful when considering the acceptability of reimbursement decisions, or to set or adjust the prices of medicines in various countries. However, a multifaceted approach is needed to assess the value of medicines, and suitable criteria have so far been discussed mainly by international academic societies, taking into account the policies of individual countries. Here, we propose and explain the contents, composition, and preparation of the Pharmaceutical Value Information Document (abbreviated as value dossier), which has not yet been fully recognized in Japan. We take the case of a proton pump inhibitor as an example. The value dossier is expected to be a useful tool to clarify the value of medicines in actual clinical practice based on real-world evidence.

Key words

Value dossier, Value-based medicine, Evidence-based medicine, Formulary, Health technology assessment, Cost-effectiveness

1. はじめに

科学技術の進展に伴い、疾患に関する基礎的な知見、疾患の早期で確実な診断を可能にする技術、治療のための新しい手法、最新技術を駆使した治療薬など、医療の進歩は急速に高度化して選択肢が増えるとともに、医療関連費は高額化している。

医療・医薬品を取り巻くこのような環境変化の中で、1990年代末に科学的根拠に基づく医療 (evidence-based medicine : EBM)¹⁾ が臨床における意思決定の世界標準となり、「経験に基づく医療」からのパラダイムシフトが起こった。EBMは、患者や医師による意思決定に援用されるエビデンスの合成と意思決定のプロセスであり²⁾、医師の専門的

- * 1 東京大学公共政策大学院 医療政策・技術評価 東京都文京区本郷7-3-1 (〒113-0033)
Health Policy and Technology Assessment (HPTA) Project, Graduate School of Public Policy, The University of Tokyo, 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan
- * 2 武田薬品工業株式会社 ジャパンメディカルオフィス 東京都中央区日本橋本町2-1-1 (〒103-8668)
Japan Medical Office, Takeda Pharmaceutical Company Limited, 2-1-1 Nihonbashi-Honcho, Chuo-ku, Tokyo 103-8668, Japan
- # 責任著者 Corresponding author

知見を踏まえつつ³⁾、患者にとっての価値を目指す。そこでは、個別の患者が重要と感じる「価値」を踏まえた意思決定に着目する^{1,2)}。患者個別のニーズに対応した意思決定は、「現在の状況を理解し、最良の方法を決めるために、医療者と患者本人が協働すること」(shared decision making : SDM)として重視される⁴⁾。SDMのないEBMはエビデンスによる圧政 (evidence tyranny) に転ずると指摘されており⁵⁾、日本の医療においても、パターンリズム (医者にお任せの医療) は過去のものとなりつつあり、個々の患者が自ら選択できる治療方針 (治療目的や、治療過程において重要と考える効用など) が示されることが基本となってきた⁶⁾。

医療利用者と提供者の意思決定を支援する文書である診療ガイドラインの作成にあたっては、EBMの考え方が導入され、医療技術の品質、患者にとっての安全性、及び臨床的な有効性が重要視されてきた。21世紀に入ると、新たな観点としての医療技術の費用対効果や、更に広範な価値の重要性が欧米で唱えられるようになった²⁾。価値に基づく医療 (value-based medicine : VBM) への考え方の変化である⁷⁾。米国医師会は、実臨床の現場にて薬剤が患者に適用された場合の効果 (effectiveness) を価値と位置づけた⁸⁾。

臨床上の価値は、承認申請に必要な治験で証明される効能にとどまらず、実臨床上のアウトカムが問われるようになり²⁾、治療により得られる延命年数や患者の質調整生存年 (quality-adjusted life years : QALYs) などが代表的な指標として確立された。

医療技術の経済的な価値の評価 (医療経済評価) は、医療技術評価 (Health Technology Assessment : HTA) の中でも主要な位置を占め、医薬品の保険償還や価格設定などにその解析結果が活用されている。日本では、2019年4月より、厚生労働省中央社会保険医療協議会 (中医協) による費用対効果評価が制度化され、世界初の増分費用効果比 (incremental cost-effectiveness ratio : ICER) に基づく価格決定 (調整) 制度として運用されている⁹⁾。

費用対効果を評価する際、一般的には算出されたICERが意思決定の基準 (閾値) として用いられる。例えば、英国の国立医療技術評価機構 (National Institute for Health and Care Excellence : NICE) ではICERの1 QALYあたり2万~3万ポンドが、

償還可否判断の閾値の目安とされている¹⁰⁾。しかし、これを超える値であっても償還の対象とされる場合もある¹¹⁾。これは、費用対効果評価のレビュー後に実施される総合的評価 (アプレイザル) において、ICERだけでなく広範な価値を包括する総合的な判断がなされるためである。日本においては、ICERの値と価格調整幅を一対一に対応させる方法が採用されたため、アプレイザルの役割も極めて限られるが、一応、品目に応じて (希少疾病やがん等) 社会的、倫理的配慮がなされる⁹⁾。

薬剤の費用対効果を評価する際はICERが重要な指標となるが、ICERでは把握できない価値も存在するため、ICER以外の多様な価値に対しても目を向けることが必要であると提案されている¹²⁾。この多様な価値については、国際医薬経済・アウトカム研究学会 (ISPOR, 正式にはThe Professional Society for Health Economics and Outcomes Research) によって、12個の価値要素が同定・提示されている^{12,13)}。

価値を考える際には、治療目的の多様性に対する理解が不可欠である¹⁴⁾。経済協力開発機構 (Organization for Economic Co-operation and Development : OECD) による国際評価において、日本は、乳児死亡率、平均寿命、がん死亡、精神疾患による自殺等、ほとんどの項目で最高レベルである一方、「自分が健康でない」と感じている点では、日本だけが著しく低いレベルであるとの報告がある¹⁵⁾。医薬品の価値を評価する上で、多様性のある患者の望む価値を理解し、明確にすることが不可欠であり、VBMの概念のもとでは、エビデンスの高いデータ、患者にとっての価値、費やされる資源など、いずれもが薬剤に関わる価値とみなされる¹⁶⁾。欧州でのHTAにおいては、通常、患者のQOLや倫理的因子、経済的因子を含め、広範な因子を薬剤関連の価値とみなし、解釈・評価がなされている¹⁷⁾。日本においても、今後、多様な価値に関する更なる議論が進むことが想定される。

そこで本稿では、日本ではまだ、その重要性が十分に認識されていない医薬品の価値を医学的だけでなく、社会経済的側面も含めて記述する価値情報文書 (Value Dossier : VD) について提案・解説し、プロトンポンプ阻害薬 (proton pump inhibitor : PPI) であるボノプラザンのデータを基に、医薬品Aに

ついでに記事事例を紹介する。今後、リアルワールドエビデンス (real world evidence: RWE) の観点から、VDは医薬品の価値情報を記述する文書としてだけでなく、実臨床における医薬品の価値を明確にする有用なツールになりうると考えられる。そのため、その利用法の意義についても論考した。

2. Value Dossier作成提案の背景と意義

2.1 Value Dossierとは何か

診療ガイドラインは、一般に、信頼度の高い複数のエビデンスを比較考量して総合的に評価し、最適と考えられる推奨を提示する文書として作成される。しかし、医薬品ごとのエビデンスの記載は必ずしも網羅的ではない。そこで欧米主要国においては、各医薬品のエビデンスを網羅的に収集し、エビデンスに基づき当該医薬品の疾患治療における位置付けを記載した公的な文書が製薬企業により作成されている。それらの文書を世界保健機関 (World Health Organization: WHO) は Product Dossier¹⁸⁾、米国では Global / Core Value Dossierと総称されることが多い。米国においては、マネージドケア薬学会 (Academy of Managed Care Pharmacy: AMCP) が、該当の文書を「Dossier」と表記し、以下のように定義している。

「Dossier」とは、「製造業者が作成する、臨床的・経済的エビデンスも含む医薬品情報の包括的な報告書である。医療選択の意思決定者 (Health care decision-makers: HCDMs) に伝えるためのものであり、薬剤リスト (フォーミュラリー) への収載や保険償還の可否等に関する意思決定の際の参考」とされる¹⁹⁾。本稿では、価値の記述文書という点が明確になるように、単に Dossierではなく VD (価値情報文書) という用語を採用した。

それは基本的には、医師、患者、医療制度など、複数の側面から医薬品の価値に関するエビデンスを体系的に記述した文書であり、医薬品の臨床的、社会的、経済的価値を示すエビデンスに加えて、疾病に関する情報が盛り込まれている。この文書 (情報) は、医薬品の価格設定や保険償還の決定に関する議論において、HCDMsに対して製品の価値を説明するために提出・利用される。

例えば米国では、製薬企業側から、保険償還に関

しては民間会社である HMO (Health Management Organizations) に対して提出される。英国では、NICE指定のフォーマットに従って、製薬企業側から VDの情報を NICEに提出し、HTA 審査に利用される。

一方、日本では、医薬品の承認申請に必要な治験データなどの指定されたデータセットが、「添付文書」あるいは「インタビューフォーム」として作成される。また、市販後に実臨床で得られたアウトカムを包含した情報として「再審査報告書」も作られるが、それらには、通常、医療経済的なエビデンスをはじめ多面的な価値情報が網羅的には含まれていない。更に、「医療用医薬品製品情報概要」が製薬企業により作成されているが²⁰⁾、プロモーション資材としての位置付けにあり、学術的な見地からの疾患の疫学情報や医療経済学的内容、RWEは網羅的に含まれていないことがほとんどである。

OECDは、日本では、医療機関でアウトカムが十分収集されておらず、アウトカムベースのエビデンスが少ないことを指摘している¹⁵⁾。したがって、アウトカムの収集や分析を促進するためにも、エビデンスに基づいて日本における医薬品の価値を記述する VDの普及が求められる。先に述べた英国の事例のように、将来的には日本においても、指定医薬品の費用対効果分析に関する資料 (後述) 作成のために、VDの作成が製薬企業に求められるようになることも考えられる。

2.2 Value Dossierの活用

医薬品の価値には、実臨床におけるアウトカムが反映されることが重要である。例えば、高齢化に伴い複数の病態を有する患者が多数を占める現状においては、多様な患者背景を反映した日常診療の結果としてのデータが不可欠である。そのため VDでは、実臨床におけるアウトカムに基づく医薬品の多様な価値及び位置付けを明確にし、患者個人が重視する価値を実現するための意思決定の根拠となるエビデンスを記載する。

日本における VDの活用としては、主に以下の三点が想定される。

- ① フォーミュラリー (日本では、フォーミュラリーについて、厳密な定義はなく、一般的には「医療機関等において医学的妥当性や経済性等

を踏まえて作成された医薬品の使用方針」とされている)²¹⁾への採否：医薬品の価値を評価する際の資料として

- ② 患者と医師の情報共有：治療薬をSDMにより選択する際の資料として
- ③ エビデンスの更なる理解：医療上のニーズや臨床実地とエビデンスのギャップの把握，明らかにすべきエビデンスの可視化など

日本においてもフォーミュラリーが導入されつつある。その際には，包括的にエビデンスに基づいて医薬品の価値を記述したVDは，意思決定の支援資料になると想定される。

なお，日本の医療制度では，医薬品として承認されると原則として薬価収載され，同時に保険償還されることから，保険償還の可否にVDが活用されることは想定されない。それに対し，例えば米国では，承認審査は政府機関であるFDAが，また保険償還は民間会社であるHMOが行うというように，明確に役割分担がなされている。その際，先に述べた通り，VDはHMOによる保険償還の決定のための参考資料として活用される。したがって，日本におけるVDの活用は，米国とは異なってくる可能性がある。

VDは，患者と医師が情報を共有しながら治療薬を選択する際においても利用できる。価値に基づく医療実践を提唱する英国Warwick大学のグループは，次のような価値に基づく意思決定の二つの原則を提示している¹⁴⁾：1) 患者にとって最善となる意思決定を行う上での根拠は，医学的なものだけでなく，患者自身の嗜好も含めた，様々な患者の状況に基づくべきであること。2) 患者ケアを行うチームの多職種メンバーが多様な価値を提示し合い，独善的な価値に支配されないこと，である。VDが，そのような多様な価値に応えるための情報を提供する資料として役立ち，意思決定に寄与することが期待される。

VDの内容の専門性や用語の難解さを考えると，そのものが患者に提示されることは現実的でないが，VDを活用して，患者の意思決定ガイドの作成に援用することが考えられる^{22, 23)}。意思決定ガイドの使用の効果を検討したレビューでは，意思決定ガイドを使用した人は，通常のケアの場合よりも多くの知識や情報を得ており，自分の価値観が明確にな

ること，また，意思決定に積極的な役割を果たせるようになること，更に，より正確なリスク認知に基づいて各自の価値観にあった選択ができること，総じて健康アウトカムや満足度への悪影響は見られなかったことが示唆されている²⁴⁾。

また，VDは，患者にとって最善となる医療を模索する過程で，患者のニーズと既存のエビデンスの間に存在するギャップを顕在化することにも寄与する。ギャップが明らかになれば，それを埋めるためにはどのようなエビデンスが必要であるかが同定できる。このようなギャップを埋める役割を通して，VDは更に価値ある医薬品の開発に貢献できることになろう。

エビデンスは広く認知されることも重要である。実際，エビデンスの低認知度により，アメリカでは救急医が推奨治療を正しく選択できないとの結果が報告されている¹⁵⁾。信頼性の高い最新のエビデンスを網羅的に記載したVDは，医療者のエビデンスへのアクセスの向上に貢献する点にも期待がもたれる。

2.3 Value Dossierの背景となる情報

VDには，疾患に関する疫学，現在の疾患治療と解決されていないニーズ，医薬品に関する臨床的，社会的，経済的価値に関する情報，医薬品の治療における位置づけ，ステークホルダーに対する影響等が含まれる。日本では，VD作成に関するガイド等は今まで存在していない。そのため，VDの内容・構成を提起するに当たっては，AMCPフォーマットを原型として用いた。AMCPフォーマットでは，米国における医薬品の価値を記述する文書である「Dossier」の項目と内容が具体的に説明され，定期的に更新されている。また，日本における医薬品の費用対効果に関する分析において記述すべき情報を理解するために，中医協における費用対効果評価の分析ガイドライン²⁶⁾も参考にした。

AMCPフォーマットに従い作成される「Dossier」には，医薬品あるいは開発中の医薬品候補化合物を対象に，①未承認化合物のDossier，②承認製品のDossier，③適応外使用のDossierの3種類がある。承認製品のDossierは，フォーミュラリーへの収載や保険償還の可否の決定などに際して活用される。未承認化合物のDossier及び適応外使用のDossier

は、開発中の製品に関連する情報収集に活用され、有効性及び安全性に関する判断には用いられないが、経済学的及び科学的なエビデンスとして、将来の保険償還の予算建ての参考等にされる。承認製品のDossierは、承認された用法及び用量に基づくエビデンスだけではなく、エビデンスに基づく適応外情報も記載することが明記されている。承認製品のDossierには、疾患に関する情報（疾患の特徴、疫学、負荷、解決されていないニーズなど）、医薬品の価値（実臨床におけるエビデンス、患者満足度、経済評価）等が記載される¹⁹⁾。

欧州主要8か国においては、製薬企業に対して、HTAのために臨床試験成績、国内統計データ、診療ガイドライン関連事項、レジストリ研究データ、各種サーベイ結果、専門家の意見、その他のエビデンス等の提出が求められる²⁷⁾。それらのエビデンスを基に、各指標の重み付け等（各国の医療制度等に依存することから異なる）を踏まえて、①疾患による患者負担、②疾患治療に与える影響・安全性、③イノベーション（革新性）レベル、④社会経済的影響、⑤有効性の面から評価が行われる²⁷⁾。

日本において製薬企業は、指定医薬品の費用対効果分析に関する資料を国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター（CORE2HEALTH、又はC2H）に提出し、分析前協議²⁸⁾を行うと規定される。そのため、「中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第3版」²⁶⁾が制定されている。分析前協議に際して、製造販売業者は主に以下の資料を提出する²⁸⁾。

- ① 対象疾患や対象品目の概要（疾患の概要や疫学的情報、標準治療、対象品目の効能効果、用法用量、作用メカニズムなど）

- ② 主な臨床試験の概要とその結果
- ③ 諸外国の医療技術評価機関における評価概要

中医協のガイドラインでは、海外における評価概要が提出資料とされているため、本項で提案するVDには海外における費用対効果などに関するメタアナリシス論文などの結果も含めて記載することとした。また、医薬品の治療上のリスク等に関しては、海外データが参考になることが報告されており²⁹⁾、VDにはそれらをエビデンスとして記載するものとした。

3. Value Dossierの構成及び作成手順

VDは、AMCPフォーマットをベースとし、C2Hに提出する資料の内容も加味した上で、Fig. 1に示されるように、三つの大項目と、各四つの小項目から構成することを提案し、各項目の記載概要を以下に説明する。

3.1 項目の記載内容

大項目1の「疾患の疫学と治療」では、疾患の説明・疫学の概略を記載するとともに、疾患がどのような負担を患者に強いているかを説明し、診療ガイドラインで推奨されている治療（治療薬）を記載する。また、推奨されている治療（治療薬）により解決されていないニーズがどこにあるかも記載する。これらの内容は、VDの記載対象となる新しい医薬品が、既存の治療（治療薬）のどのような解決されていないニーズに応えようとしているかを把握するために必要となる。小項目1.1の「疾患の疫学と特徴」では、当該の医薬品の適応疾患に関する疫学と疾患の特徴を記載する。小項目1.2の「疾患による

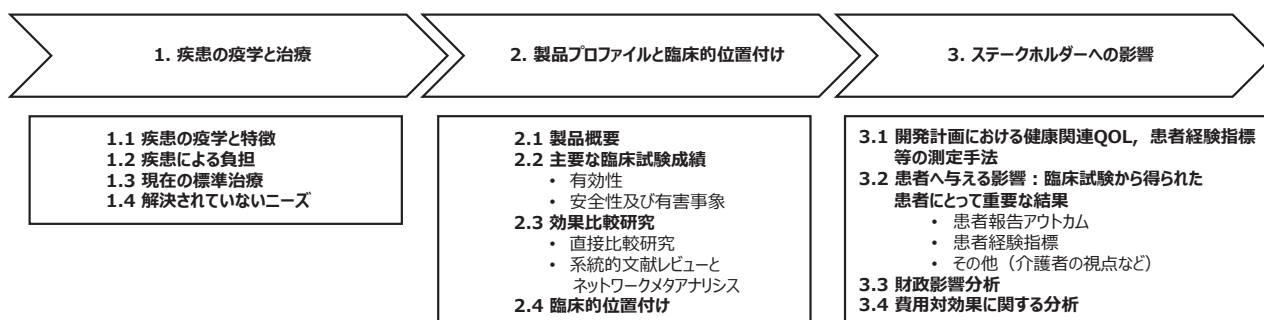


Fig. 1 Value Dossierの構成

負担」では、疾患による患者負担に関する内容を、経済的な負担も含めて記載する。小項目1.3の「現在の標準治療」では、診療ガイドラインに記載されている、適応疾患に対して推奨されている標準治療を記載する。小項目1.4の「解決されていないニーズ」では、適応疾患の解決されていないニーズを記載し、当該の医薬品がどのようなニーズを解決しようとしているのかを記載する。

大項目2の「製品プロフィールと臨床的位置付け」は、治験等から得られた有効性及び安全性の効能に加えて、実臨床での有効性又は安全性のアウトカムを含む。これはVDでの内容の中核となる。最新のエビデンスに基づき、現在の治療選択肢における解決されていないニーズの解決に対し、対象となる製品がどのように貢献するかについて記載する。小項目2.1の「製品概要」では、医薬品の承認された効能・効果、用法及び用量を記載し、医薬品の作用機序及び関連する基本情報も記載する。小項目2.2の「主要な臨床試験成績」では、主な臨床試験の結果及び、有効性及び安全性に関するエビデンスを、必要に応じてサブグループ解析を含めて記載する。有効性データの記載の際には、日本製薬工業協会のコード・オブ・プラクティスに従い、安全性データも同様に記載する³⁰⁾。そこでは、有利なエビデンスだけではなく不利なエビデンスも含め、偏りのない全てのエビデンスを網羅することが必須となる。当該医薬品が、小項目1.4で示した解決されていないニーズにどのように貢献できるかについても記載する。小項目2.3の「効果比較研究」では、医薬品の有効性・安全性等に関する比較試験の結果に関して、直接比較試験、メタアナリシス及び間接的な治療比較などのデータを記載する。小項目2.4の「臨床的位置付け」では、解決されていないニーズ及び、医薬品の有効性及び安全性等に関するアウトカムデータに基づき、医薬品の疾患治療における臨床的な位置付けを記載する。

大項目3の「ステークホルダーへの影響」では、QOLや費用対効果などに関するアウトカムデータに基づき、医薬品の疾患治療における多様な価値を明確にすることで、患者のニーズにどのように応え、財政等にどのような影響を与えるかを記載する。新しい治療法の効果は、患者とその介護者、医師、医療機関、保険医療当局など、広範なステーク

ホルダーの視点を反映したものとする。また、影響の及ぶ局面は、多様な価値を踏まえて考慮し、患者の健康や日常生活の改善、疾患ケアの役割の変更、治療の提供方法の改善による医療資源の有効活用、更に財政への影響など多岐にわたる。小項目3.1の「開発計画における健康関連QOL（Health-related QOL：HRQOL）、患者経験指標（Patient-Reported Experience Measure：PREM）等の測定手法」では、医薬品開発計画の策定に際しての指針となる等、医薬品開発の早い段階で創出すべき、主に患者に対する影響の大きいエビデンスを特定する。例えば、第Ⅲ相試験で患者報告アウトカム（Patient-Reported Outcome：PRO）に関するデータを取得するための測定手法の概要を説明する。小項目3.2の「患者へ与える影響：臨床試験から得られた患者にとって重要な結果」では、小項目3.1で説明した手法等を用いて、患者QOLに対する新しい治療の影響が主要な記載事項となる。PROを記述する際には、測定に用いた手段、適応疾患との関連性と妥当性、規制当局や意思決定者にどの程度受け入れられるかを説明する。海外で実施されている場合は、得られた結果の妥当性、及びその海外の結果が日本人集団にどのように外挿されるかに関して記載する。小項目3.3の「財政影響分析」では、医療技術の導入が及ぼす財政上の影響を記載する。財政的影響は、医療技術の導入によって増加する公的医療費（増分医療費）を、公的医療費支払者の立場で分析することが基本である³¹⁾。各国において財政影響分析に関するガイドラインが制定されており、財政影響分析に関する論文も多数報告されている³²⁾。小項目3.4の「費用対効果に関する分析」では、医療経済評価の主要な分析法である、①効果を同等とにおいて費用のみを検討する「費用最小化分析」、②QALY以外の種々の効果指標を用いる「費用効果分析」、③QALYを用いる「費用効用分析」、④効果を金銭化して評価する「費用便益分析」³³⁾の結果を記載する。

3.2 作成手順

上記のエビデンスは、以下の手順に従い網羅的に収集し、エビデンスレベル（GRADEにて記載された研究デザイン）³⁴⁾に応じて選択した上で、VDの内容に反映していく。企業の場合、企業内で規定される審査体制に基づき、内容の正確性、中立性等を

レビューし、審査部門における承認を受けてVDとして完成させる。

① エビデンス検索

- データベース：EMBASE 及びMEDLINE (PubMedを含む), JMEDPlus (JDream III)
- 検索条件：企業内にてあらかじめ固定した検索式を利用
- 検索期間：当該医薬品の開発状況に応じて設定
- 論文の除外基準：
 - ✓ 論文（論文要旨）が入手不可
 - ✓ 非臨床データ
 - ✓ Letter, Review, Opinion
 - ✓ タイトル等に製品名の記載があるが、試験に使用が確認できない報告

② 研究デザインに基づいたエビデンスレベルの判定

③ 最も高いエビデンスレベルを有する論文の選択

- 症例報告は記載しない（症例数の少ない稀少疾患等に関しては別途検討が必要）
- エビデンスレベルが低い情報はエビデンステーブルのみに記載

④ VDの作成及びレビュー

- VD作成部門：臨床のアウトカムデータに関わる部門。企業の場合、例えばメディカルアフェアーズ部門（MA）
- 審査体制：
 - ✓ 作成部門に所属の担当疾患領域の医師による審査（*）及び部門長による承認
 - ✓ 企業の場合、その公式審査機関による審査（*）及び承認
- （*）審査員
 - ✓ MA所属の担当疾患領域の医師：メディカルサイエンスとしての妥当性確認
 - ✓ エシックス&コンプライアンス担当者：業界ガイドライン・コンプライアンスの遵守確認
 - ✓ 開発担当者：添付文書との整合性確認
 - ✓ 法務担当者：全般的なロジック・法規の遵守確認

検索結果は、研究デザインに基づいてエビデンスレベルの高い順に、本文に詳細情報を記載する。日本と海外両方の報告があり、エビデンスレベルが同一の場合は、日本の試験を優先する。エビデンスレベルが低い情報は、構造化抄録³⁵⁾を参考に作成したエビデンステーブル³⁴⁾に掲載し、症例報告は除くほうが良い。その理由として、推奨の根拠にエビデンスレベルの低い症例集積研究やエディトリアルが最高レベルのエビデンスとして引用され誤解を招きやすい場合があることや³⁶⁾、信頼できるエビデンスに基づいていない推奨は、医師の行動変容に影響を及ぼさない原因となることが示唆される²⁵⁾、などが挙げられる。不採用論文のリストも作成することが望ましい³⁷⁾との意見もあるが、症例報告を記載しないとの基準を設定すれば作成の必要はなくなる。

なお、VDの作成に当たっては、医薬品の製造販売業者により作成される「医療用医薬品製品情報概要」等に関する作成要領²⁰⁾を参考にして、遵守すべき基準を判断するべきであろう。また、医薬品情報の提供は、「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」³⁸⁾に従って行うものとする。

4. 医薬品Aの事例

本項では、Fig. 1で示した構成に従い、医薬品A（事例薬）を例に、別表に具体的な記載内容を示すとともに、各項目の記載例に関して説明した。なお、各項目に引用したVDの記載事例は、実際に作成された全文ではなく、主に冒頭箇所の抜粋であり、参考文献番号は、本稿の参考文献番号とは一致していない。

原則、VDでの医薬品の呼称は、医薬品の商品名ではなく一般名で記載される。しかし、本論ではあくまでも、提案するVDのイメージが伝わりやすくなることを目的として事例を示すために、別表では事例薬を一般名ではなく医薬品Aと記載した。同様に、その他の対照薬等は医薬品B、医薬品Cなどとし、異なるアルファベットを用いて記載した。なお、別表に示す事例の元となったVDは、3.2 作成手順に記載した内容に沿って、既に企業内で審査済のものである。

4.1 疾患の疫学と治療

4.1.1 疾患の疫学と特徴

本項目では、事例薬の適用となり、解決されていないニーズのある胃食道逆流症 (Gastro Esophageal Reflux Disease: GERD) 等に関する疫学と疾患の特徴を記載し、別表の小項目 1.1 に記載内容の一部を示した。

VD 本文には、GERD に関する詳細を含め、消化性潰瘍、*H. pylori* 感染症、薬剤性潰瘍である Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) 潰瘍と Low Dose Aspirin (LDA) 潰瘍に関して記載した。

4.1.2 疾患による負担

GERD による患者負担に関する内容を記載し、別表の小項目 1.2 に記載内容の一部を示した。

GERD に伴う胸やけ症状は日常生活に様々な影響を及ぼし、QOL に著しい低下をまねき、労働生産性にも影響を与えることが示されていることから、症状の改善が治療の目的となることが多い。また、重症びらん性 GERD に伴う合併症は、患者の負担となることを記載した。

4.1.3 現在の標準治療

日本消化器病学会の「胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン」の内容に従い標準治療の概要を記載する。オリジナルの VD では、本邦において上市されている PPI の薬剤情報の概略が、各製品の添付文書及びインタビューフォームをもとに記載されている。現在、最新の「胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 2021 (改訂第 3 版)」³⁹⁾ の内容に従い改訂中のため、別表では記載を省略した。

4.1.4 解決されていないニーズ

上記ガイドラインでは、GERD に関する解決されていないニーズに言及されており、事例薬に関連するニーズ (事例薬の VD 作成開始時点における) に関する内容を記載した。別表の小項目 1.4 に記載内容の一部を示した。

4.2 製品プロファイルと臨床的位置付け

4.2.1 製品概要

事例薬の承認された効能・効果、用法及び用量、並びに、事例薬の作用機序及び関連する基本情報を記載した。作用機序及び関連する基本情報として、事例薬に関しては、酵素阻害活性 (*in vitro*)、胃内

pH に対する作用 (健常人における胃内 pH モニタリング試験)、薬物代謝酵素 (*CYP2C19*) の遺伝子多型と薬物動態の関係、食事による影響、薬物相互作用などを記載した。別表の小項目 2.1 に記載内容の一部を示した。

4.2.2 主要な臨床試験成績

事例薬が、解決されていないニーズにどのように貢献できるかを示す有効性に関するエビデンスを記載した。別表の小項目 2.2 (有効性) に記載内容の一部を示した。

臨床試験でみられた安全性及び有害事象に関する情報や、上市後に明らかになった安全性の問題など、安全性に関するエビデンスも同様に記載した。別表の小項目 2.2 (安全性及び有害事象) に記載内容の一部を示した。

エビデンスレベルの高い情報は本文中に記載し、それ以外の情報は、除外基準に該当しない結果の概要をエビデンステーブルに記載した。

4.2.3 効果比較研究

事例薬の有効性・安全性等に関する比較試験の結果に関して、直接比較試験、メタアナリシス及び間接的な治療比較などのデータの概要を VD に記載した。事例薬の結果に関して、別表の小項目 2.3 に記載内容の一部を示した。

4.2.4 臨床的位置付け

解決されていないニーズ及び、医薬品の有効性及び安全性等に関するアウトカムデータに基づき、事例薬の疾患治療における位置付けを記載した。

4.3 ステークホルダーへの影響

4.3.1 開発計画における健康関連 QOL、患者経験指標等の測定手法

医療の領域で用いる HRQOL は、「身体機能」「メンタルヘルス」「社会生活・役割機能」の基本要素で構成される。この HRQOL に関するエビデンスを取得するための手法を記載する⁴⁰⁾。別表の小項目 3.1 に事例薬に関する記載内容の一部を示した。

オリジナルの VD 本文中には、下記のような、具体的な測定手法に関しての説明があるが、別表内では省略した。

すなわち、PREM は、受療中に遭遇した具体的事象を尋ねることにより、質向上のための課題の発見、他との比較、経時的な質の変化の把握を可能にする⁴¹⁾。

測定ツールには、GP Patient Survey (GPPS)⁴²⁾、Consumer Assessment of Healthcare Providers and Systems (CAHPS)⁴³⁾、Japanese version of Primary Care Assessment Tool (JPCAT)⁴¹⁾ などがある。

4.3.2 患者へ与える影響：臨床試験から得られた患者にとって重要な結果

臨床現場での経験から得られる実臨床データとして、症状尺度、患者の治療満足度などのPROや、新しい治療に対する患者の服薬コンプライアンス、又はアドヒアランス等のデータが記載される。事例薬について、別表の小項目3.2に記載内容の一部を示した。

4.3.3 財政影響分析

事例薬に関しては、医療技術の導入が及ぼす財政上の影響を検討した報告が見いだされなかったため、未記載とした。

一般に、財政影響分析に関する論文は多数報告される一方で、論文結果には課題が多いことも、システマティック・レビューにより報告されている³²⁾。それによると、データ・情報源の信頼性への疑義、製薬企業の研究支援による利益相反、感度分析やバリデーションの未実施など解析手法上の不備などが指摘されている。VDへの財政影響分析のエビデンス記載に際しては、これらの観点からのエビデンスレベルの検証が重要である。

4.3.4 費用対効果に関する分析

事例薬を用いたGERD治療に関する医療経済評価として実施された費用効用分析や費用効果分析の概要と結果を別表の小項目3.4に記載した(一部を省略)。

5. 考察

VDは、RWEも反映しながら医薬品の価値付けを明確にすることを目指す文書として、本邦初の取り組みとなる。治療における医薬品の選択という意味決定に役立てることができるという点で、患者医師間のコミュニケーションのための情報源やフォーミュラリー等での活用が想定される。そのためには、記載されるエビデンスは、質が高く、透明性があり、網羅的かつ科学的な観点からバランスがとれていることが望まれる。また、最新の情報に適宜更新される必要がある。

現時点ではVDの利用は、医療関係者からの問い合わせを受けた際の対応など、受動的なケースに限定されると想定される。しかし、更に一層の有効活用を進めるためには、今後、診療ガイドラインの場合を参考にして以下のような3点に関する議論が望まれる。

第1は、いかにバイアスを排除するかである。診療ガイドラインでは、エビデンスのバイアス等を慎重に見極め、真のエビデンスとして採用されるべきかを検討し、推奨を記載する。同様にVDでも、研究デザインに基づいてエビデンスレベルの高い情報に基づく治療薬の位置付けを記載する際に、バイアスに関する検討を十分行う必要がある。特定の状況に偏ったエビデンスにならないか科学的な吟味が求められる。

第2は、作成プロセスをどのように評価するかである。作成プロセスに関しては、例えば、診療ガイドラインでは、適正な方法により作成されているかを、客観性・透明性等の観点から第三者が検証することを可能にするフレームが提案されている³⁷⁾。代表的なものとしてAGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation, 現在はAGREE II)⁴⁴⁾ 調査票があり、一定の評価項目(チェックリスト)⁴⁵⁾により評価・スコアリングを行い評価する。AGREE IIは、診療ガイドラインの作成過程を六つのドメインに分け、23の項目を1-7の7段階によって充足率で評価し、ドメインごとの充足率を0-100%で算出する。この診療ガイドラインに見られるような類似の評価方式の開発が、VDの作成プロセスを検証するために必要となるものと考えられる。

第3に、VDの導入で得られる効果をどのように評価するかである。評価によるフィードバックができれば、VDの改善に役立てることができる。診療ガイドラインでは、その導入が医療の質に及ぼす変化を、臨床指標の設定によりモニタリングすることによって導入効果を検証しようとする試みがある。例えば、治療結果(予後)、在院日数、医療費等の臨床指標の改善を分析した研究が報告されている⁴⁶⁾。また、「患者アウトカムの改善」の視点で評価した報告では、59 論文中55 論文で臨床行為の改善が認められ、また、患者アウトカムへの影響を検討した11 論文中では、9 論文でアウトカムの改善が報告

されている⁴⁷⁾。

VDでもその導入効果を評価しようとするれば、診療ガイドラインの例でみられるように、測定すべき指標をあらかじめ設定する必要がある。どのような測定指標が適切なのかなど、まだ検討すべき課題は多い。まずは、医療現場でのVDの活用を促進することから出発することが望まれる。その過程で医療現場から得られるフィードバックを反映させながら、継続してVDの周知と改善を図る取り組みが求められる。

6. まとめ

EBMからVBMへの移行に伴い、医薬品の価値は多様な指標で示すべきとの認識が拡大している。その変化において、患者目線で医薬品の価値を捉え

なおす重要性がますます大きくなっている。本稿では、医薬品の「価値」をVBMの考えに基づいて記載する文書としてのVDについて提案・解説した。わが国でのVDに対する認知はまだ十分でないが、医療関係者が医薬品の価値をより深く理解し、患者にとって最善の治療を行うためには、VDの考え方が今後必須となる。

フォーミュラリー等での薬剤選択の際には、医薬品の価値情報が必須となる。その点で、VDは価値の情報提供に欠かせない存在である。今後、そのようなVDへの認知が高まるかどうかは、VDが治療の意思決定に必要となる信頼性の高い情報を提供できるか否かに係っている。すなわち、関係者からのニーズに応える「価値に基づく医療」を実現していくためには、質の高いVDの作成とその活用を継続していくことが求められる。

別表 医薬品Aについての実例

1. 疾患の疫学と治療

1.1 疾患の疫学と特徴

胃食道逆流症 (GERD)

日本におけるGERDの有病率は、西洋諸国よりも低いと考えられていた(5)。しかし、近年、食生活の欧米化による肥満、衛生環境の改善による*H. pylori*感染率の低下、高齢化に伴う食道裂孔ヘルニアの増加に伴って増えている(19-21)。また、逆流が生じやすくなる要因には、体重増加、脂肪分の多い食べもの、カフェイン入り飲料や炭酸飲料、アルコール、喫煙、ある種の薬(キサンチン製剤、 β 刺激剤、カルシウム拮抗薬、硝酸薬)、*H. pylori*感染率の低下などがある(3)。GERDは、典型的症状である胸やけや呑酸などの臨床症状や、X線検査、内視鏡検査などの所見を参考に診断されている(3)。

(略)

1.2 疾患による負担

GERDは、逆流症状(胸やけ、呑酸など)、上腹部症状(心窩部痛、胃もたれなど)、胃内容物の逆流に伴う食道外症状(喘息、慢性咳嗽、咽頭痛、副鼻腔炎、睡眠障害など)などを引き起こす(28)。これらは日常生活に様々な影響を及ぼし、食事が楽しめない、熟睡できない等QOLに著しい影響を与える。また本症状のために仕事に集中できない等、労働生産性への影響が示されている(29)。

逆流性食道炎の食道粘膜傷害の治療および寛解維持は、合併症を予防するために重要である。特に重症逆流性食道炎は、合併症として出血、食道狭窄、バレット食道、食道腺癌の発生が挙げられることから(30)、食道粘膜治癒は重要な治療目的となる。

(略)

1.3 現在の標準治療

(略)

1.4 解決されていないニーズ

胃食道逆流症（GERD）

（ア）重症びらん性GERD患者の粘膜治癒率

治療前の内視鏡的重症例では、軽症例と比べてPPI常用量8週間投与では治りにくい傾向が有ることが示されている(40)。

（イ）PPI抵抗性GERD

PPI抵抗性GERDは、2015年の胃食道逆流症診療ガイドラインでは標準量PPI(医薬品B 20mg, 医薬品C 30mg, 医薬品D 10mg, 医薬品E 20mg)を8週間内服しても食道粘膜傷害が治癒しない、または逆流症状が十分に改善しない状態と定義されている(19)。PPI抵抗性GERDは30%程度存在するとされている(41)。PPI抵抗性の病態は、酸分泌抑制が不十分、非酸逆流に対する内臓知覚過敏、機能的胸痛やけの3群に分けられる(22)。内視鏡検査で残存する粘膜傷害の有無を確認することにより、酸分泌抑制が不十分であると判断されるケースではPPIの増量などが検討されるが、保険診療では8週間までの投与のみ認められおり、8週を過ぎた場合には通常量に戻すため再発の問題がある(42)。

（ウ）軽症患者における早期症状改善

PPIは最大薬効が得られるまでに複数日必要であるために、初回投与で3分の2の患者が十分な症状改善が得られておらず、3日後においても半数において症状が残存すると報告されている(41,43)。

また患者調査においても、半数が早期のGERD症状改善を求めていることが示されている(41,44)。

(略)

2. 製品プロファイルと臨床的位置付け

2.1 製品概要

作用機序

医薬品Aは、胃酸分泌機構の最終段階である、プロトンポンプ(H⁺,K⁺-ATPase)を阻害し、胃酸分泌を抑制する。医薬品Aは構造的に従来のPPIと異なっている。従来型PPIは、酸性条件下で活性化され、プロトンポンプと化学的に結合するのに対し、医薬品Aは酸による活性化を必要とせず、酵素を直接的に阻害する事が可能である。よって、酸条件下に安定に存在することが可能である。また、従来のPPIはプロトンポンプを不可逆的に阻害するのに対し、医薬品Aは可逆的に阻害する。さらに、医薬品AはPPIに比べて酸乖離定数(pKa)の値がおよそ9.3と高く、酸性領域である分泌細管に長時間蓄積できることが最大の特徴である(Figure 3.1.1-1)。

医薬品Aの*in vitro*酵素阻害活性

医薬品Aの*in vitro*酵素阻害活性IC₅₀は、pH 6.5で0.019 μMであった。PPIの一つである医薬品Cは、同条件下で6.8 μMであり、医薬品Aは医薬品Cと比較して、pH 6.5では約360倍強力な阻害活性を示すことがわかる。

(略)

2.2 主要な臨床試験成績

以下の項では、既存の報告に基づき医薬品Aの臨床エビデンスがまとめられているが、同じアウトカムを検討した報告が複数ある場合は、下記に定めた基準に従い、優先順位の最も高い報告を参照した。また、日本と海外両方の報告があり、エビデンスレベルが同一の場合は、日本の試験を優先した。

有効性

胃潰瘍・十二指腸潰瘍初期治療における医薬品Aの成績

胃潰瘍・十二指腸潰瘍の治癒率について、医薬品Aの医薬品Cに対する非劣性を検証する目的で、胃潰瘍・十二指腸患者を対象に、無作為割付、二重盲検下、胃潰瘍は8週間、十二指腸潰瘍は6週間、医薬品A 20mg

又は医薬品C 30mgの投与を行い、内視鏡的治癒率を調べた(52)。

(略)

Figure 3.3.1-1に示されるように、8週目の医薬品A群の胃潰瘍治癒率は93.5%であり、医薬品C群93.8%に対して非劣性が検証された ($p = 0.0011$)。

(略)

Figure 3.3.1-2に示されるように、6週目の医薬品A群の十二指腸潰瘍治癒率は95.5%であり、医薬品C群の内視鏡的治癒率は98.3%であった。胃潰瘍と異なり、非劣性は検証されなかったが ($p = 0.0654$)、効果は同様であると結論付けられている。医薬品A群と医薬品C群の2.8%の治癒率の差は、治療早期の脱落率の差ではないかと推察されている。医薬品A群では7例、医薬品C群では2例が早期に脱落しており、いずれも未治癒として解析されているためと考えられた。

(略)

内視鏡的治癒率に加えて、消化器症状の消失率についても検証されている。心窩部痛、腹部膨満感、悪心・嘔気、胸やけ、食欲不振いずれの症状についても80%以上の消失率が認められた。

治療期間中に発生した有害事象 (TEAE) については、胃潰瘍治療では医薬品A群の方が医薬品C群よりも発生率がやや低く、十二指腸潰瘍治療では医薬品A群の方がやや高かった。十二指腸潰瘍治療の試験中に、1例がくも膜下出血で死亡しているが、薬剤との因果関係はなしと結論付けられている。

(略)

以上のデータから、医薬品Aによる胃潰瘍・十二指腸潰瘍の治療成績は医薬品Cと比較して同等であり、忍容性も問題が無かったと考察されている。

安全性及び有害事象

副作用の概要

<副作用>

胃潰瘍、十二指腸潰瘍、逆流性食道炎：承認時までの試験で1日1回医薬品Aとして10mg又は20mgを投与された2,271例中186例(8.2%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は便秘(0.7%)であった。

低用量アスピリン投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で1日1回医薬品Aとして10mg又は20mgを投与された431例中73例(16.9%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は便秘(1.9%)であった。

非ステロイド性抗炎症薬投与時における胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の再発抑制：承認時までの試験で1日1回医薬品Aとして10mg又は20mgを投与された460例中78例(17.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は便秘(1.5%)であった。

胃潰瘍又は十二指腸潰瘍におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：医薬品A、医薬品F及び医薬品Gの3剤投与については、承認時までの試験で329例中67例(20.4%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められており、主な副作用は下痢(10.6%)であった。医薬品A、医薬品F及び医薬品Hの3剤投与については、承認時までの試験で50例中8例(16.0%)に臨床検査値の異常を含む副作用が認められている。

胃MALTリンパ腫、特発性血小板減少性紫斑病、早期胃癌に対する内視鏡的治療後胃、ヘリコバクター・ピロリ感染胃炎におけるヘリコバクター・ピロリの除菌の補助：医薬品A、医薬品F及び医薬品G又は医薬品Hの3剤投与については、臨床試験等の副作用発現頻度が明確となる試験を実施していない。

(略)

2.3 効果比較研究

系統的文献レビューとネットワークメタアナリシス

逆流性食道炎の治療療法および維持療法のそれぞれにおいて、ネットワークメタアナリシスの手法を用いて医薬品Aと他のPPIの効果の間接比較した2つの研究が報告されている(89, 90)。

逆流性食道炎の治癒効果における医薬品Aと他のPPIの比較：ネットワークメタアナリシスによる検討

背景と目的：逆流性食道炎の治癒療法において、ネットワークメタアナリシスの手法を用いて医薬品Aと他のPPIの効果の間接比較を行った(89)。

方法：MEDLINEおよびCochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)を用いて、逆流性食道炎の成人患者を対象とし、医薬品A又はPPIの効果了他薬剤と比較した二重盲検ランダム化比較試験の論文(英語又は日本語)の系統的検索を行った。その中から、日本での承認用量・用法にしたがって8週間以上の治癒療法を行った試験で、内視鏡的検査に基づく治癒率が記載された論文を抽出した。各論文より、解析対象となった患者数および8週間後において治癒を達成した患者数を抽出し、階層バイズモデルに基づくネットワークメタアナリシスを行った。

結果：文献検索で特定された4,001報から、選択基準に適合する42報を抽出し、ハンドサーチの1報を追加した計43報を解析の対象とした(Figure 3.5.1-1)。ネットワークメタアナリシスの結果、他のPPIに対する医薬品A 20mgの治癒効果のオッズ比(95%信用区間)は、医薬品E 20mg:2.29 (0.79-7.06)、医薬品D 20mg:3.94 (1.15-14.03)、医薬品C 30mg:2.40 (0.90-6.77)、医薬品B 20mg:2.71 (0.98-7.90)であった(Figure 3.5.1-2)。

(略)

2.4 臨床的位置付け

医薬品Aは効果発現までの時間が短く(速効性)、強力な酸分泌抑制効果と持続性を示す。また、酸に安定であり、*CYP2C19*を主代謝酵素としないことから、個人による効果のバラツキが少ない薬剤である。臨床試験の結果から、重症逆流性食道炎患者の食道粘膜治癒に対し医薬品Aは有効であることが示されている。また、軽症逆流性食道炎についても、早期の症状改善効果が見られることから、医薬品Aの軽症逆流性食道炎患者への有用性が示されている。

*H. pylori*除菌治療は、医薬品A3剤併用療法により高い除菌効果が示されていることから、医薬品Aにより一次除菌を行なう事が望ましいと考えられる。

3. ステークホルダーへの影響

3.1 開発計画における健康関連QOL、患者経験指標等の測定手法

医療を評価する際に、医師や医療関係者による客観的な評価だけではなく、患者自身による評価を取り入れることが重要視されるようになってきた(91)。このように医師・医療関係者を介さずに患者が直接報告してデータになるアウトカムをPatient-Reported Outcome (PRO)という。症状尺度、患者満足度などはPROであるが、Quality of Life (QOL)はその中の重要な一つとして位置づけられている(92)。ただし、医療技術を評価する目的でQOLを用いる場合、本人の健康状態や医療介入以外の外的要因に大きく影響される「満足度」や、外的要因そのものである「居住状態」「経済状態」などはQOLの要素に含めるべきではない。本人の健康状態に主に由来し、医療介入によって改善できる可能性のある領域に限定して測定を行う必要がある(93)。このように医療の領域で用いるQOLをHealth-related QOL (HRQOL)と分類することで、国際的なコンセンサスが得られるようになった(94)。HRQOLを構成する基本的要素は「身体機能」「メンタルヘルス」「社会生活・役割機能」である。以下、QOLはHRQOLを指す。

(略)

3.2 患者へ与える影響：臨床試験から得られた患者にとって重要な結果

Patient-reported outcomeの結果

QOLを評価した研究は、GERDあるいは逆流性食道炎患者を対象とした4つの研究がMizunoらおよびShinozakiらから報告されている(101-103, 114)。ここでは目的の重複する研究を除いた3報を取り上げる。

PPI抵抗性の逆流性食道炎に対する維持療法における医薬品Aの有効性の検討

背景と目的：PPIは逆流性食道炎の治療に広く使われているが、症状が残存する患者の存在が指摘されてい

る。本研究では、PPI抵抗性の逆流性食道炎患者に対する維持療法における医薬品Aの症状およびQOL改善効果を検討した(101)。

方法：単一施設でのオープンラベル前向き研究で、2015年3月から2017年1月までにPPI抵抗性逆流性食道炎と診断した60例を対象に、常用量のPPIを医薬品A 20mgに変更し4週間の投与を行った。PPI抵抗性の診断は、常用量のPPIを少なくとも8週間服用しても症状尺度であるFスケールスコアが8点以上と定義した。医薬品A 20mgの投与4週後以降に内視鏡的所見のなかった52例を対象に、医薬品A 10mgによる24週間の維持療法を行った。評価項目は、24週維持療法後の内視鏡的治癒が維持された割合およびFスケールとGSRSによる評価で症状が再発しなかった割合であった。

結果：24週間の維持療法後、内視鏡検査を行い、37/43例(86.0%)の患者で内視鏡的な食道炎治癒が維持された。症状の再発を訴えた患者は4週後に1例、8週後に4例だった。脱落は4例であった。維持期24週終了時点でのFスケールによる評価で酸逆流関連症状および運動障害症状が再発しなかった割合は、86.5%および80.8%であった。GSRSによる評価で逆流、腹痛、消化不良、下痢、便秘が再発しなかった割合は、それぞれ86.5%、80.8%、75.0%、71.2%、76.9%であった。試験中に重篤な有害事象は報告されず、平均ガストリン値は1059pg/mLであった。

結論：医薬品A 10mgはPPI抵抗性逆流性食道炎における24週間の維持療法に有効であった。

3.3 財政影響分析

(略)

3.4 費用対効果に関する分析

逆流性食道炎の治癒および維持における“医薬品A-1st”治療と“PPI-1st”治療の費用対効果 分析方法とフレームワーク

GERD治療において2015年の診療ガイドラインではPPIが第一選択薬として推奨されている(19)。しかし、医薬品A上市後、医薬品Aから治療を開始する“医薬品A-1st”治療戦略も臨床現場で広く採用されている。本研究では費用対効果分析の手法を用いて、逆流性食道炎の治癒および維持における“医薬品A-1st”治療と“PPI-1st”治療の費用対効果を明らかにすることを目的とした(117)。

データソース

逆流性食道炎患者を対象とし、最初に医薬品Aを使いその後に医薬品Eあるいは医薬品Dを使う“医薬品A-1st”治療戦略、比較対照として最初に第二世代のPPI(医薬品E、医薬品D)を使いその後に医薬品Aを使う“PPI-1st”治療戦略を想定しマルコフモデルを構築した。1サイクルを4週として5年間の分析期間を設定し公的医療の立場から分析を行った。治療法はリアルワールドの処方実態に基づき、両戦略とも標準用量から開始し内視鏡的治癒が認められなかった場合に①医薬品Aは期間延長(Figure 5.3.1-1(a))、②医薬品Dは増量の後医薬品Aへ切り替え(Figure 5.3.1-1(b))、③医薬品Eは医薬品Aへ切り替えることとし(Figure 5.3.1-1(c))、内視鏡的治癒が認められた場合に維持療法へ移行するものとした。

(略)

結果

5年間で、医薬品A-1st、医薬品E-1stおよび医薬品D-1st治療戦略の予想費用(Cost)はそれぞれ36,194円、76,719円、41,105円であった。医薬品E-1stおよび医薬品D-1st治療に対する医薬品A-1st治療の獲得QALYsは戦略に対してそれぞれ0.014、0.003であり、増分費用効果比(ICER)は両治療に対して医薬品A-1st治療の方が優位(Dominant)であった(Table 5.3.1-4)。

(略)

研究の限界

本研究の限界は第一に、各状態の遷移確率が長期間にわたってどのように変化するかを示す利用可能なデータがないため、各治療戦略を通して治癒率および維持率について同じ値を用いた点である。また第二に、定期的な外来受診および再発の診断(主に胃内視鏡検査)に関連する薬剤費と医療費のみを考慮したが、他に追加

の医療費が発生している可能性がある点である(例えば、再発時のさらなる検査に関連する費用)。しかし、感度分析によって結果は頑健であることが示された。第三に、1日1回医薬品D 10mgの治癒率および1日2回医薬品D 10mgの維持率のデータが利用できなかったため、代わりに1日1回医薬品D 20mgの治癒率および1日1回医薬品D 20mgの維持率を用いて、保守的な推定を算出した点である。第四に、本研究に含まれる3つの薬は、現在の臨床診療で使用されている先発薬に限定された点である。3つのうち、医薬品Dのみジェネリック品が存在するが、各製品で薬価が異なり全てのジェネリック品の選択肢を網羅するモデル構築が困難であること、今回用いたパラメータは先発品のみ含まれるNetwork meta-analysisの結果であることから、ジェネリック品は除外した。最後に、GERD症状の重症度別の分析は、報告された試験の数が不十分でパラメータが利用できなかったため、実施されなかった点である。

(略)

利益相反

鎌江の所属する東京大学は、HTAに関する研究支援を武田薬品工業株式会社から受けている。

古山及びJL Fernandezは武田薬品工業株式会社の社員である。

謝辞

Rob Thwaites (Albion House Consulting, UK)からは、海外関連の情報提供を頂いたことに感謝いたします。

文献

- 1) Evidence-based medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA*. 1992, 268 (17), p.2420-2425.
- 2) 鎌江伊三夫. 診療ガイドラインQ&A - 診療ガイドラインの作り方. EBM以外で考慮されること - VBM/HTAの新展開. *小児内科*. 2018, 50 (5), p.779-781.
- 3) Straus, SE.; Glasziou, P.; Richardson, WS.; Haynes, RB. Evidence-Based Medicine. How to practice and teach EBM. Fifth Edition. London, *Elsevier*, 2018, p.22-420.
- 4) Kunneman, M.; Montori, VM.; Castaneda-Guarderas, A.; Hess, EP. What Is Shared Decision Making? (and What It Is Not). *Academic Emergency Medicine*. 2016, 23, p.1320-1324.
- 5) Hoffmann, TC.; Montori, VM.; Mar, CD. The connection between evidence-based medicine and shared decision making. *JAMA*. 2014, 312 (13), p.1295-1296.
- 6) 田村浩司. 「医薬品の価値」をあらためて考える. 日本製薬工業協会 医薬産業政策研究所, リサーチペーパー・シリーズ. 2019, 73, p.1-49.
- 7) 鎌江伊三夫, 林 良造, 城山英明監修. 医療技術の経済評価と公共政策—海外の事情と日本の針路. (株)じほう, 2013, p.1-440.
- 8) Brown MM.; Brown GC.; Sharma S. Evidence-based to Value-based Medicine. Chicago, *AMA Press*, 2005, p.1-

339.

- 9) 鎌江伊三夫. 厚生労働省新HTA制度 第8回 費用対効果評価・本格導入の概要と論点. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. 2019, 50 (7), p.390-397.
- 10) 迫井正深. 費用対効果評価 - 制度化の背景と課題 -. 2019年12月3日東京大学公共政策大学院 医療技術評価国際シンポジウム. <http://www.pp.u-tokyo.ac.jp/HPTA/events/data/191203/document04.pdf>, (accessed 2022-04-14).
- 11) Dakin, H.; Devlin, N.; Yan Feng, Y.; Rice, N.; Phill O'Neill, P.; Parkin, D. The Influence of Cost-Effectiveness and Other Factors on Nice Decisions. *Health Econ*. 2015, 24 (10), p.1256-1271.
- 12) 鎌江伊三夫. 厚生労働省新HTA制度 第7回 続・医療経済学から見た価値と価格の関係 - 財政インパクト, 不確実性, そしてVBPの国際標準にどう対処するか -. *医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス*. 2019, 50 (3), p.135-141.
- 13) Lakdawalla, DN.; Doshi, JA.; Garrison, LP.; Phelps, CE.; Basu, A.; Danzon, PM. Defining Elements of Value in Health Care - A Health Economics Approach: An ISPOR Special Task Force Report [3]. *Value in Health*. 2018, 21 (2), p.131-139.
- 14) 尾藤誠司. 医療の多様性と“価値に基づく医療”. *日本内科学雑誌*. 2014, 103 (11), p.2829-2834.
- 15) HGPI (Health and Global Policy Institute). 医療システムの持続可能性とイノベーションの両立 タスクフォース有識者報告書. https://hgpi.org/wp-content/uploads/TaskforceReport-RebalancingInnovationAndSustainability_JPN.pdf, (accessed 2021-07-14).
- 16) Sampaio, SGSM.; Motta, LB.; Caldas, CP. Value-based medicine and palliative care: how do they converge?. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res*. 2019, 19 (5), p.509-515.
- 17) 鎌江伊三夫 編集・執筆. 医療技術評価ワークブック—臨

- 床・政策・ビジネスへの応用. (株) じほう, 2016, p.1-232.
- 18) World Health Organization. SAMPLE PRODUCT DOSSIER for WHO Prequalification. https://www.who.int/diagnostics_laboratory/13046_simu_doc_cd4_feb27th.pdf, (accessed 2021-07-12).
- 19) Academy of Managed Care Pharmacy. AMCP Format for Formulary Submissions – Guidance on Submission of Pre-approval and Post-approval Clinical and Economic Information and Evidence, Version 4.1. <https://www.amcp.org/Resource-Center/format-formulary-submissions/AMCP-Format-for-Formulary-Submissions-4.1>, (accessed 2021-07-14).
- 20) 日本製薬工業協会 医療用医薬品製品情報概要審査会. 医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領. http://www.jpma.or.jp/about/basis/drug_info/, (accessed 2012-07-14).
- 21) 中央社会保険医療協議会. 「医薬品の効率的かつ有効・安全な使用について」(中医協, 総-4-1, 2019年6月26日). <https://www.mhlw.go.jp/content/12404000/000522373.pdf>, (accessed 2021-10-26).
- 22) International Patient Decision Aid Standards (IPDAS) Collaboration. <http://ipdas.ohri.ca/using.html>, (accessed 2022-04-14).
- 23) The Ottawa Hospital. Patient Decision Aid. <https://decisionaid.ohri.ca/decguide.html>, (accessed 2022-04-14).
- 24) Stacey, D.; Légaré, F.; Lewis, K.; Barry, M.J.; Bennett, C.L.; Eden, K.B.; Holmes-Rovner, M.; Llewellyn-Thomas, H.; Lyddiatt, A.; Thomson, R.; Trevena, L. Decision Aids for People Facing Health Treatment or Screening Decisions. *The Cochrane Database Sys. Rev.* 2017, 4 (4), p.1-284.
- 25) Atkinson, P.; Lang, E.; Mackenzie, M.; Hiranandani, R.; Lys, R.; Laupacis, M.; Murray, H. CJEM Debate Series: #ChoosingWisely – The Choosing Wisely campaign will not impact physician behaviour and choices. *CJEM.* 2018, 20 (2), p.170-175.
- 26) 政策科学総合研究事業 (政策科学推進研究事業)「医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの確立と評価体制の整備に関する研究」班. 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第3版. 2022年1月19日 中医協総会了承. https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf, (accessed 2022-05-06).
- 27) Angelis, A.; Lange, A.; Kanavos, P. Using health technology assessment to assess the value of new medicines: results of a systematic review and expert consultation across eight European countries. *Eur. J. Health. Econ.* 2018, 19, p.123-152.
- 28) 国立保健医療科学院 保健医療経済評価研究センター. 医薬品・医療機器及び再生医療等製品の費用対効果評価における分析前協議について. 2022年3月15日. https://c2h.niph.go.jp/tools/system/preliminary_consultation.pdf, (accessed 2022-05-06).
- 29) Barbieri, M.; Drummond, M.; Rutten, F.; Cook, J.; Glick, H.A.; Lis, J.; Reed, S.D.; Sculpher, M.; Severens, J.L. What do international pharmacoeconomic guidelines say about economic data transferability? *Value Health.* 2010, 13 (8), p.1028-1037.
- 30) 日本製薬工業協会. 製薬協コード・オブ・プラクティス, I-2. 医療用医薬品プロモーションコード, 3. プロモーション用資材等の作成と使用 (3). <http://www.jpma.or.jp/about/basis/code/pdf/code2.pdf>, (accessed 2021-07-15).
- 31) 中央社会保険医療協議会. 医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン ver 1.0. 厚生労働科学研究費補助金 (政策科学総合研究事業)「医療経済評価を応用した医療給付制度のあり方に関する研究」. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000033418.pdf>, (accessed 2021-08-11).
- 32) Faleiros, D.R.; Álvares, J.; Almeida, A.M.; de Araújo, V.E.; Andrade, E.G.; Godman, B.B.; Francisco A. Acurcio, F.A.; Guerra Júnior, A.A. Budget impact analysis of medicines: updated systematic review and implications. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2016, 16 (2), p.257-266.
- 33) 白岩健. 「医療経済評価研究における分析手法に関するガイドライン」の解説. 保健医療科学. 2013, 62 (6), p.590-598.
- 34) Schünemann, H.; Brozek, J.; Guyatt, G.; Oxman, A. GRADE Handbook, Introduction to GRADE Handbook. <https://gdt.grade.pro.org/app/handbook/handbook.html>, (accessed 2021-07-14).
- 35) 日本集中治療医学会. 構造化抄録の書き方. <https://www.jsicm.org/meeting/jsicm48/pdf/structured-abstracts.pdf>, (accessed 2021-07-14).
- 36) Admon, A.J.; Gupta, A.; Williams, M.; Valley, T.S.; Sjoding, M.W.; Wiener, R.S.; Cooke, C.R. Appraising the Evidence Supporting Choosing Wisely® Recommendations. *J. Hosp. Med.* 2018, 13 (10), p.688-691.
- 37) 長谷川友紀. 公式な診療ガイドラインとは. 心臓. 2016, 48 (1), p.4-10.
- 38) 厚生労働省. 医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン. 医薬品・医療機器等安全性情報. 2019, 362. p.3-6. <https://www.mhlw.go.jp/content/11120000/000501927.pdf>, (accessed 2021-07-14).

- 39) 日本消化器病学会. 胃食道逆流症 (GERD) 診療ガイドライン 2021 改訂第3版 2021.
- 40) Guyatt, GH.; Feeny, DH.; Patrick, DL. Measuring health-related quality of life. *Ann. Intern. Med.* 1993, 118 (8), p.622-629.
- 41) Patient Experience (ペイシェント・エクスペリエンス). net. <https://www.patient-experience.net/>, (accessed 2021-11-18).
- 42) NHS. GP Patient Survey. <https://www.gp-patient.co.uk/>, (accessed 2021-11-18).
- 43) Agency for Healthcare Research and Quality. Surveys and Tools to Advance Patient-Centered Care. <https://www.ahrq.gov/cahps/index.html>, (accessed 2021-11-18).
- 44) AGREE. Advancing the science of practice guidelines. <https://www.agreetrust.org/>, (accessed 2021-07-14).
- 45) Brouwers, MC.; Kerkvliet, K.; Spithoff, K.; AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016, **352**: i1152.
- 46) Hasegawa, T. Evaluation of Clinical Practice Guidelines. In : Oshima, S.; Hirao, Y. eds. *Clinical Guidelines in Urological Management*. Tokyo, Springer, 2003, p.13-22.
- 47) Grimshaw, JM.; Russell, IT. Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*, 1993, **342** (8883), p.1317-1322.