

SERIES ● インフォーミング・ジャッジメント  
(6カ国におけるヘルスポリシーと研究のケーススタディ)

## IV. ブループリスクリプション (転換期におけるプログラム)



### Blue Prescriptions: A Program in Transition

Mari Trommald<sup>1)</sup> Einar Skancke<sup>2)</sup> Arild Bjørndal<sup>3)</sup>  
Audun Hågå<sup>4)</sup> Andrew D. Oxman<sup>5)</sup>

訳

渡邊 裕司

浜松医科大学 臨床薬理学

#### エグゼクティブ・サマリー (Executive Summary)

本報告書は、ノルウェーにおいて、新薬をヘルスケア保険償還に向け審査する過程で行われた研究者とポリシーメーカーとの共同作業、およびエビデンスの活用についての記述である。承認された薬剤は青

色の用紙に記載されるため「ブループリスクリプション」と呼ばれている。著者は Ministry of Health and Social Affairs (保健省) で取り上げられた5つの論点について、入手可能な資料の検索、さまざまな程度で

- 1) Mari Trommald: ノルウェー国立公衆衛生院 (National Institute of Public Health) の Population Health Science 部門の研究者。ヘルスケアの優先順位決定、政策立案における有効性データの利用、政策立案者と研究者の共同研究事業に関する研究を行う。医学位とともに、学習と記憶をテーマとしたニューロサイエンスの博士号を取得。
- 2) Einar Skancke: ノルウェーの財務省予算部門次官。1999年から2000年10月まで保健省健康局次官。現在は4省庁の予算案作成の調整にあたる。これまでいくつかの政府委員会のメンバーを勤め、健康政策の主要課題について深くかかわってきた。
- 3) Arild Bjørndal: オスロ大学公衆衛生学教授、兼国立公衆衛生院 Population Health Science 部門長。ノルウェーのヘルスケアシステムの再構築を目的とし、臨床医学および公衆衛生分野で、信頼できるエビデンスの有効活用と患者の選択権を尊重することにより、健康に関するよりよい意志決定を導こうとしている。
- 4) Audun Hågå: 1998年よりノルウェー医学エージェンシーにおいて医薬経済学部門ディレクター。“ブループリスクリプション”プログラムを通じた薬剤償還に関して企業からの申請を審査。それ以前は、スウェーデン、ウプサラの Pharmacia & Upjohn の緑内障治療領域の戦略的プランニングマネジャーであった。医薬経済学と新製品の国際価格戦略の開発と実施を担ってきた。
- 5) Andy Oxman: ノルウェー国立公衆衛生院健康サービス研究ユニットのディレクター。1979年ミシガン大学で医学教育を終了。1984年から1994年まで、カナダ、マサチューセッツ大学の家庭医学、臨床疫学部門と生物統計学の部門に所属。1993年以来、コクランコラボレーション (Cochrane Collaboration) において広範な活動を行っている。研究者としてポリシーメーカーとともに仕事をしてきたが、ポリシーメーカーとしての経験はない。

この決定に加わった著者らの討論を通じて、また本報告書の草案段階での参加者や、二人の外部評価委員によるレビューなどを通じて検討を加えた。本研究の目的は、方針決定の手続きの理解を深め、改善しう領域を同定し、最終的には優先課題を決定するためのより合理的で明確なプロセスの構築をめざしている。

薬剤償還プログラムはノルウェーの福祉政策であり、さまざまな規定により構成されている。1990年代のプログラムの改正は、費用対効果をことさら重

要視するものであったが、それでもなお薬剤審査の多くはインフォーマルなものであり、場合に応じて外部の専門家の意見が求められるのみであった。この組織化されていない手続きによって、専門家や医薬品業界の代表者らによるロビー活動が、保健省のポリシーメーカーと議会の政治家に対して影響を及ぼしやすい環境を生じ、結果として、これから総括する事例での方針決定に大きなインパクトを与えた。

## 序 論 (Introduction)

### ノルウェーのヘルスケアシステム

#### (The Norwegian Health Care System)

ノルウェーのヘルスケアシステムは、クオリティとその正当性が重視される背景の中で開発された。すべての人々は住居、職場、居住環境、健康保険や社会サービスにおいて、居住区や経済状況にかかわらず適切な水準が与えられなければならない。

この福祉政策にもとづいたヘルスケアシステムの重要な要素は、税金による資金供給である。病院と主なヘルスケアシステムは主として、中央当局からの包括的補助金と州による National Insurance Scheme からの償還により資金提供を受けている。このプログラムの会員になることは必須であり、すべての人を対象とし、従業員と雇用主の支払い義務により財政がまかなわれている。National Insurance Schemeは退職年金、障害者給付金、疾患給付金、失業給付金、薬剤を含むヘルスケアを保障している。

患者による自己負担(コペイメント)には救急治療に対するものと、償還薬剤に対するものがある。患者による自己負担の上限は、年間1,450ノルウェークローネ(NOK)( $\$U.S.160$ )である。〔2001年3月のレートを用い1NOKを0.11USドルに換算。〕この金額を超える費用は(償還の薬剤と救急治療のための費用)、保険プログラムにより補填される。

ノルウェーのヘルスケアの全体的なプランは連邦政府によって作成され、遠隔地においても必要なサービスを提供するという目的で、ほとんどのサービス提供の責任は、プライマリーケアについてはカ

ウンティ(郡)、補助的なケアについては自治体に委ねられる。分娩時死亡率などの健康状態指数によるとノルウェーの国民は、他のOECD(Organisation for Economic Co-operation and Development)の国々に比べると比較的良好である<sup>1)</sup>。しかしヘルスケアシステムは、ヘルスケア専門家の不足などの問題を抱えている。この問題に対する対応の一つは、Diagnosis-Related Groups(DRGs)の使用の普及など病院と医師の活動に応じて支払われるアウトプット方式への変更である。またこれら以外の変更も現在検討中である。現在政府は、各病院が連邦政府の下で組織されるよう、病院の所有権を再編成するよう提案している。プライマリーケアについてはサービスに対する請求を基本に、部分的な均等割料金制度が今年度(2001年)実施されている。新しいシステムにもとづき、一般開業医はリストに掲載された患者について契約を結び、それらの患者のためにサービスを提供するよう特定の義務を果たさなければならない。この改革は一般開業医の役割を強化し、サービスの行われていない地域への医師の再配置を目的としている。

#### ノルウェーにおける薬剤経費 (Drug Expenditures in Norway)

ノルウェーの国家保険プログラムは、薬剤経費の約半分を補填している。患者は3分の1を直接支払い、病院と高齢者施設が残りを支払う。ノルウェー

表1 ヘルスケアと薬剤に対する公的支出, 1988-1998

Year	GNP Million NOK	ヘルスケアへの支出		薬剤支出		1人 あたりの 公的薬剤 支出
		Million NOK	% of GNP	Million NOK	% of Health Care Expenditures	
1988	639,591	42,351	6.6	2,573	6.1	610
1989	682,347	43,105	6.3	2,806	6.5	663
1990	722,071	45,675	6.3	3,191	7.0	751
1991	762,774	50,352	6.6	3,582	7.1	838
1992	784,296	52,550	6.7	3,953	7.5	919
1993	823,339	54,036	6.6	4,277	7.9	969
1994	869,742	56,145	6.5	4,585	8.2	1,054
1995	925,866	60,390	6.5	5,053	8.5	1,156
1996	1,017,794	65,850	6.5	5,454	8.3	1,242
1997	1,084,788	71,985	6.6	6,014	8.5	1,383
1998	1,107,082	79,843	7.2	6,715	8.4	1,520

Source : Norwegian Board of Health

の4,500万人の人口に対し, 1999年には90億NOK(約9億9千万ドル)が処方箋に対して費やされた。過去12年において, 償還に対する経費は年間10~13%の割合で増加した(固定金額の約8%)。1988年の薬剤の請求額は26億NOK(約2億8千300万ドル)であり, これはGNPの0.4%にあたり, 1人あたり610NOK(67ドル)であった。1998年の金額は67億NOK(約7億3千9百万ドル)であり, GNPの0.6%, また1人あたり1,520NOK(167ドル)であった(表1参照)。

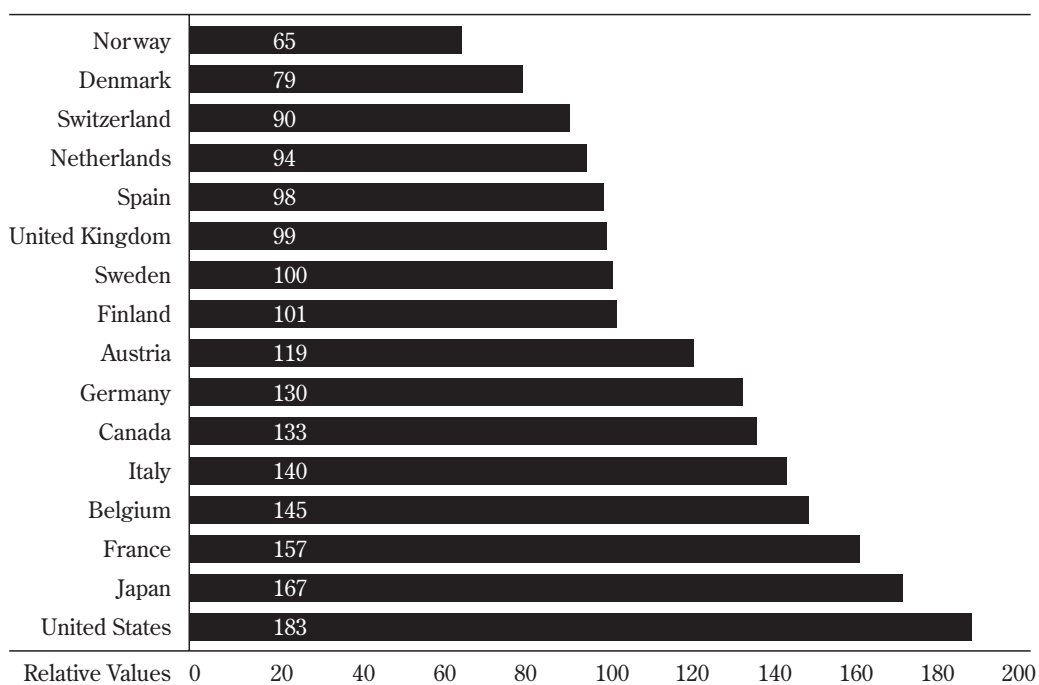
この増加には2つの理由があげられる。それは薬剤使用の増加と, 新薬や高額な薬剤処方の増加である。薬剤経費の上昇の背景として, 薬剤価格の上昇は重要な要因ではない。

薬剤経費上昇を抑制するためのいくつかの対策が実施されている。1992年に, 16歳から67歳までの患者に対し, 各処方箋につき, 自己負担率が20%から30%に引き上げられた。1993年に参照価格システムが導入され, 償還を比較可能な薬剤(たとえば一般薬または類似の輸入薬剤など)の最低価格に制限した。より高額な薬剤が処方された場合には, 償還は最低価格である比較薬剤の70%のみが補填される(比較参照システムは多くの批判を受け2001年1月に廃止された<sup>2)</sup>)。

薬剤経費の増加はあるが, ノルウェーでの薬剤支

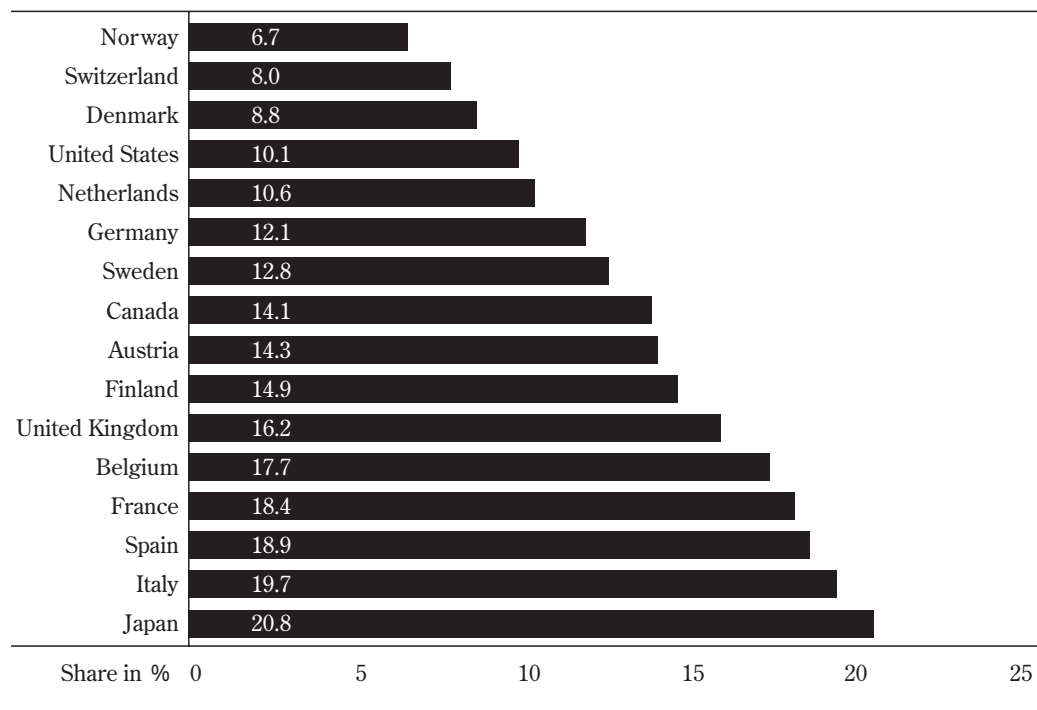
出額はなお他のOECDの国々より低額である。図1は薬剤消費の相対値を表している。OECDのデータは, 1997年に英国はGNPの6.8%をヘルスケアに, また1.1%を薬剤に費やしたことを示している。また米国は, GNPの13.9%をヘルスケアに, 1.4%を薬剤に費やした。一方ノルウェーは, GNPの7.5%をヘルスケアに, また0.5%を薬剤に費やした(計算方法の違いにより, OECDの数値はNorwegian Board of Healthの数値と多少異なる)。1997年のヘルスケアとしての薬剤支出のパーセンテージは, ノルウェーの6.7%から日本の20.8%などさまざまである(図2参照)。

薬剤支出の多くがブループリスクリプションにより補填されることから, 製薬会社にはノルウェーの償還リストに新薬を記載するための経済的なインセンティブがある。新薬を償還リストに記載するための審議プロセスは, ほとんどがインフォーマルに行われる。新薬のリスト掲載への否認は, マスメディア, 専門家, 議会のロビー活動などを介した製薬会社からの激しい批判にさらされてきた。



Source:OECD 1998.

図1 OECD加盟国における1人あたりの相対的薬剤消費量, 1997



Source:OECD 1998.

図2 公的ヘルスケア支出における薬剤支出の割合, 1997

**BOX 1** 薬剤が補填されるための方法

- A. 医師が承認リストにある特定の薬剤を処方すること。薬剤は疾患リストに掲載された特定の診断名に対して処方されなければならない。例：骨粗鬆症のためのalendronate (Fosamax), 高コレステロール血症のためのスタチン。
- B. 専門家による個別の申込書。患者が最初に選択された薬剤により効果が得られない場合や, その他の理由により使用できない場合に, 関係する専門医のみが償還の申請をすることができる。また診断リストにないものでも高額な薬剤の場合は, 治療のために償還が認められることがある。例：喘息のためのmontelukast (Singulair), 多発性硬化症のためのインターフェロンB (ベータフェロン)。
- C. 特定の性行為感染症のための全額償還。例：梅毒, 結核, HIV/AIDSのための薬剤。
- D. 高額費用の際の患者による申請。これはブループリSCRIPTIONで補填されない多額の薬剤費を補填する。

**薬剤償還プログラムの概要 (Overview of the Drug Reimbursement Program)**

最初の薬剤償還プログラムは1953年に開始された。その主な目的は、パブリックヘルスに重要とされる薬剤に対し、ブループリSCRIPTIONとして無料の処方箋を提供することである。他の既存のプログラムとともにブループリSCRIPTIONプログラムは、National Insurance Administrationにより監督されるNational Insurance Schemeの一つとして作成された。1981年に議会は患者の自己負担制度を発表した。自己負担率は現在、各処方箋の36%であり最低自己負担額を年間360NOK(\$40), 上限を1,450NOK(\$160)としている。

償還は、年間3ヵ月以上の長期の薬物治療が必要な慢性疾患のための薬剤に対してのみ提供される。一般に償還プログラムは短期治療(たとえば肺炎のための抗生物質)には適用されない。プログラムが発展する中で、いくつかの方策を用意して、社会福祉の目的や平等性が達成されることを確実にしている。薬剤費が補填されるための方法は主に4つある(BOX 1参照)。アイテムAとCは、薬剤が償還のために承認されていることが必要である。グループAとCに属する薬剤は、承認されれば自動的に償還が行われるが、グループBとDの薬剤は各患者の正式な申込書が必要である。

National Insurance Administrationは2つのリストを調整している。一方は承認された疾患群に対して

のものであり、もう一方は承認された薬剤群に相当するコンディションである。薬剤リストのグループはさまざまに定義されている。あるケースでは、化学化合物の詳細記述が指定されている(例：硝酸塩化合物)、他のものは非常に大まかである(例：抗うつ剤など)。一般の償還が承認された薬剤(グループA)は、リストにあげられた疾患群の一つを治療することが認可されなければならない、また認可された薬剤群に属さなければならない。償還経費の90%以上がグループAからのものである。薬剤がリストにあげられた診断名と一致しない場合や、償還対象の薬剤のリストに含まれない場合でも、個人の申請により償還が認められることがある(グループB)。グループCは感染性の疾患(主に性感染)を根絶するために作成されたポリシーの名残りであり、近年改訂された。グループDはプログラムの社会的な目的を満たすものである。このグループでは、疾患の重症度や罹病期間、また薬剤の治療有効性などを、薬剤費償還のために報告することは要求されていない。グループDの償還のための費用は他のグループの薬剤よりもはるかに高額である。



## ブループリスクリプションの審査手続き (Procedures for Assessing Blue Prescription Application)

Medicines Control Authority が薬剤の承認を行っているが、近年まで National Insurance Administration が償還対象の薬剤の認可を行ってきた。薬剤を販売する認可を得るために、製薬会社は薬剤についての有効性、安全性、品質を文書で証明しなければならない。Medicines Control Authority はこの文書を審査し、臨床試験によるデータをもとに承認に関する決定を行う。販売の認可を得るためには、その薬剤の有効性が、標準治療薬(標準治療薬が存在しない場合にはプラセボ)と比較して同等、あるいはそれ以上でなければならない。販売が許可された後、製薬会社はドイツ、英国、アイルランド、オランダ、ベルギー、オーストリア、デンマーク、スウェーデン、フィンランドの最も低い3つの販売価格の平均をもとに、上限価格を Medicines Control Authority に提出しなければならない。この段階では薬剤の費用対効果は審査されない。

製薬会社はこれまで National Insurance Administration に対して、償還プログラムへの薬剤の記載を申請してきた。しかし最近、新薬の記載の承認は、Norwegian Medicines Agency に名称が変更された Medicines Control Authority においてなされることになった(しかし本書で報告される多くの事例の後に、管理体制と名称が変更されたため、この報告書では Medicines Control Authority に呼称を統一する)。ここからは現在までの組織の役割を記述する。

申請時に製薬会社は、通常、関連する出版物と、場合により経済分析を準備しなければならない。最近まで National Insurance Administration は、薬剤の法的また管理に関する問題とともに、有効性と償還のコストに関する独自の評価を行っていた。有効性の証明は文書でなされるが、どのように行うかの正式な手続きは決められていないし、またエビデンスについてのシステムティックレビューが必要であるかも決められていない。必要とされるときに、当該専門家が助言を求められる。

Medicines Control Authority は薬剤の承認を主にを行うと同時に、その助言を求められることも多く、

費用対効果の改善に対応するために、新たに経済分析と償還に関する情報を提供する医薬経済学ユニットを 1996 年に設立した。新薬の償還が検討される際、このユニットは薬剤の費用と効果に関し、代替品との比較を行う。製薬会社は、経済分析を償還申請書とともに提出するよう勧告されている。これは 2002 年には必須条件となり、正式なガイドラインに記載される予定である。医療経済学者らは、保健省や製薬業界とともに、主に経済問題に焦点を当てたガイドライン作成に向けて共同作業を行ってきた。ガイドラインでは適正と考えられる場合、新薬の費用対効果は、非薬物治療と比較されることになっている。

これらの比較の目的は、償還費用の適切な概算、償還が行われない場合のコスト、また治療効果についての情報を提供することである。これにより、償還に関するリサーチエビデンスの活用への改善へ向けた一層の努力がなされている。内容が承認されたときに薬剤価格が決定される。つまり Medicine Control Authority が製造コスト、類似品の価格、他国での価格に応じて価格を決定する。

### 償還の決定

#### (Making Decision on Reimbursement)

新薬が治療のために承認され、償還グループに属するとされれば、National Insurance Administration は、新薬を償還の対象と決定する権限を持っている。保健省は、診断リストと承認された薬剤グループのリスト両方の変更を認めなければならない。償還のための予算は、承認された薬剤の維持費に応じて支給される。

新しいクラスの抗うつ剤である selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) は、「抗うつ剤グループ」として償還が決定された後に、予想外に多額の経費を生じた。この事例は、多額の費用が予想される場合には、疾患のリストや薬剤グループリストの変更が必要なくても保健省に連絡するべきであるとの変更をもたらした。保健省は、新薬を次回の予算案に添付して議会にはかることもできるし、自ら決定を下すことも可能である。

要約すると、最終決定は異なる3つの段階によっ

て行われる National Insurance Administration, 保健省そして議会である。後述されるように, 新薬のリスト記載は議会によって提案されることもある。このやや不明確なプロセスによって, 製薬企業らは議会のメンバーに影響力を行使し, これにより National Insurance Administration によりなされる通常の審査を迂回することも可能となる。

Norwegian Medical Association や患者組織などのグループの意見は, プロセスの中に含まれていない。National Insurance Administration から Medicines Control Authority へ管理責任が移行してもこの方法を変更する予定はない。

### プログラム変更の理論 (Rationale for Changes in the Program)

ブループリSCRIPTIONプログラムの変更は, 薬剤経費の上昇を示したデータを契機に着手されることになった。プログラムの目的を達成する間, 別の方法によるコスト削減の効果についてのリサーチエビデンスは考慮されなかった。政府はブループリSCRIPTIONを評価するための委員会を1995年に設置し, その報告書はホワイトペーパーとして発行された<sup>3)</sup>。委員会はさまざまな組織や団体から構成され, 償還プラン全体の目標を詳細に決定したり, 関心の高まるヘルスケアに対するアドバイスを発行したりする権限を与えられた。明確に記述はされていないが, 上昇し続けるプログラムのコストは評価に際し, 重要な要因であることは明確であった。委員会は薬物治療への公平なアクセスだけでなく, 補填に関する基本的な優先順位を設定することを要請された。ノルウェーには製薬企業がほとんどないため, 新薬の開発に関する業界の問題を取り入れる試みは行われなかった。

委員会は, 償還プログラムがノルウェーの福祉システムの基本的な目的の達成に合致するものであるとの結論を下した。国際的な比較からも, プログラムは, 患者にとって非常に寛容なものと考えられた。

委員会のプログラム改善に対しての助言は, ヘルスケアの優先事項決定の原則を変更することを含んでおり, 政府の以前の文書から取り上げられたものである<sup>4)</sup>。それは, 新薬償還は疾患の重症度と治療

の費用対効果を優先して決定されるべきであるとし, 薬剤ポリシーには明確に適用されてこなかった原則を示した。疾患の重症度は, 慢性疾患をリストに加える際のやや曖昧な基準として使用され, 認可された薬剤でその疾患治療のために使用された薬物は償還リストに加えられていた。委員会は新薬のリスト記載に関する審議に経済的評価も行われるべきだとした。

また委員会は, 処方行動を監視またはコントロールするために, 処方箋の登録を行うべきだとした。さらに, 専門家グループとの相談やコンピュータによるガイドラインによって, 費用対効果の優れた処方行動の実行を強化することを勧めた。それまでにリストに記載されなかったまれな疾患や, 重篤な短期疾患を含めるなどプログラムを拡大するために具体的なアドバイスが加えられた。

さまざまな団体や施設が報告書のレビューに加わった。プログラムの目的に関してはほぼ一致した意見が得られ, ほとんどの報告書はレビューを行った者すべてに支持された。寄せられた意見は主に, どのようにプログラムが組織されるかについての細部についてのものであった。報告書にもとづきその後保健省から提出された法令では, 優先事項の設定は完全に定められなかった。議会は償還の方針決定の, より明確なプロセスを求めたが, 優先事項の決定についての明確なポリシーは指示しなかった。経済評価は, リスト掲載の際の新薬の審査に加えられべきだとしたが, 一方, これらの経済評価は慎重に用いられるべきであり, 思慮深い判断に代わるものではないとも述べられている。この見解は議会で繰り返され, 何人かの政治家はこれらの問題に費用対効果を適用することに積極的ではなかった<sup>5)</sup>。これらの政治家は, 方針の決定は必要性のみによるべきだとした。最終的には, 費用対効果と疾患の重症度が優先事項の決定基準とされたが, その後の法令や規制には明確に加えられなかった。しかしこれらの基準はNational Insurance Administration と保健省によって採用され, 彼らの助言内容の基礎となっている。

## プログラム変更の実施：5つの事例 (Implementation of Changes in the Program: Five examples)

Medicines Control Authority に属する医薬経済学ユニットは1998年以降、19の報告書を作成した (Box 2 参照)。ここでわれわれは、これらの中の2つの薬剤に関する決定と他の3つの事例について検証する。主な焦点は、償還を決定する際のリサーチの利用法について検討することであり、決定内容の実施や患者への効果ではない。ここでの事例は多額の予算が予測される薬剤の決定の具体例であり、当初は反対されるなどさまざまな議論を呼んだ。また経費を削減するための法令を整備する発端ともなった (sildenafilのケースなど)。これらは必ずしも低額の薬剤や議論なく承認された薬剤の代表ではない。

記述は文書のレビュー、保健省による償還に関す

る文書、国家予算の改訂版、予算案に対する議会の反応、著者や主要な資料提供者の会議などによるものである。前述のように、決定の一部が保健省によって下された。ここに記述されるサンプルは保健省によって近年審査された問題の約半分である。

償還の決定における経済分析の使用は、ノルウェーで近年急速に進んできたものである。償還された薬剤に対して費用対効果を考慮した処方針の促進対策は、さらに新しい試みである。この試みは、新薬が償還リストに掲載された後、(製薬企業からの販売促進用の図表などをもとに) 医師が処方を変更し、それらの変更がしばしば費用対効果に劣るものであるか、プログラムの目的に適さないものであるという認識によって促進された。

多数のリサーチは、その時々National Insurance Administration, 医薬経済学ユニット、保健省によって助言を受けている。これらにはオスロ大学薬物治療研究所、またノルウェーの他大学の研究者、臨床医、国際コンサルタント、Department of Population Health Sciences at the National Institute of Public Healthが含まれる。これらの接触は、定期的なものではなく時に応じてなされている。リサーチグループと研究機関の間に、薬剤の償還を審査する正式な共同作業は存在しない。この報告で焦点をあてるのは、保健省、医薬経済学部門のポリシーメーカーと、Department of Population Health Sciences at the National Institute of Public Health の研究者との、薬剤の有効性や価格の評価における共同作業である。さらに保健省に登録されている研究者(医師、統計学者など)との作業も報告されている。

### 高コレステロール血症のための Lovastatin (Mevacor) (1988)

#### (Lovastatin (Mevacor) for Hypercholesterolemia (1988))

Lovastatin は、コレステロールを低下させる薬剤であり、ノルウェーで最初に使用されたスタチンである。Merck Sharp & Dome (MSD) は、1988年の

**BOX2** Norwegian medicines control authorityの医薬経済学ユニットによって1998-2000に作成された特定薬品に関する報告書

#### Year 1998

Valsartan (Diovan)  
Testosterone (Atmos Depot)  
Donepezil (Aricept)  
Felbamate (Toloxa)  
Sildenafil (Viagra)

#### Year 1999

Montelukast (Singulair)  
Donepezil (Aricept)  
Pramipexole (Sifrol)  
Megestrol (Megace)  
Acamprosate (Campral)  
Repaglinid (Novonorm)  
Palivizumab (Synagis)

#### Year 2000

Moxonidine (Physiotens)  
Clopidogrel (Plavix)  
Omeprazole (Losec MUPS)  
Raloxifen (Evista)  
Cisapride (Prepulsid)  
Rofecoxib (Vioxx)



承認に先立ち、lovastatinが常に償還の対象となるよう申請した。しかし、薬剤は症例ごとの償還のみが承諾された。1989年に薬剤が承認された後、当初の有効性についての報告とともに費用対効果に関する報告が添えられ、新しい申請が提出された。LovastatinはグループAの償還には承認されなかったが、特定のリスクをもつ患者のために個々の申請により償還が認められた(グループB)。National Insurance Administrationは、これらの薬剤への容易なアクセスは、(リスクを伴わない患者に対しての)処方への過剰を招き、多額の経費を生じると抗議した。

償還の決定には医療経済分析も加味されるべきであるという近年の見解に従い、National Insurance Administrationは、National Institute of Public Healthにlovastatinの経済評価を行うよう要請した。評価が終了する前に、議会の政治家らはコレステロールを低下させるすべての薬剤を、償還対象の薬剤リストに加えるかどうかについて問題提起した。政治家、患者組織、MSD、医師らは、それらの薬剤を償還対象リストに掲載する手続きを早急に進めるよう政府に要請した。

National Insurance Administrationの最終的な勧告は、National Institute of Public Healthの報告書を基に作成された。それには、処方規制を緩和するよりも、より限定する必要があるとの結論が記されている。しかし、この段階で個々のすべての申請書が承認されていたことから、報告書は、lovastatinを承認リスト(Box 1, グループA)に掲載し、それにかかわる事務作業の負担を軽減するよう勧告した。報告書では、その処方(費用効果分析レポートにより示された)3つの特定のリスクファクターをもつ患者に限定し、適切な使用の確立のため専門家のみが処方を許可されるよう勧告している。政府はこの勧告に従ったが、医師、薬剤師、患者組織らから提出された数々の陳情により、結果的には処方制限を改訂することとなった。現在では、ひとたび専門医により処方された場合には、その後すべての医師が、コレステロール低下薬を再び処方することが可能となっている。

この評価を基に他のスタチンも償還リストに加えられた。6年後には、スタチンの償還費は年間約8億NOK(約9000万ドル)に達し、ブループリスクリプ

ションプログラムのおよそ20%を占めている。National Insurance Administrationはこの状況を予測し、たびたび政府にコレステロール低下薬は心血管疾患の低リスク者を含む、多数の患者に処方される可能性があると通告してきた。しかし、現実には低い費用対効果と総コストの上昇をもたらす結果となった。

薬剤経費の削減方法は、これまでは主に薬剤へのアクセスを制限することであった。この方法が不成功である場合(ここでの政治的な圧力などにより)、適切な使用を確立するための他の方策はほとんどない。この経験は、新薬の保険補償に関する方針決定の根拠として、優先事項の決定と経済評価の必要性を強く認識させる大きなインパクトとなった。保健省は、スタチンと降圧療法に対する多額の出費を認め、また高コレステロール血症と高血圧の薬物管理をエビデンスにもとづくガイドラインに則り実施することにより、ケアの質の向上やコスト削減の可能性のあることを認識した。保健省は、National Institute of Public Healthと契約を結び、費用対効果の優れた薬剤処方に対して障害となるものへの介入を行いながら処方ガイドラインを作成し、実施していくこと、またランダム化比較試験により実施した方策の効果を評価することとした。このプロジェクトは、薬剤処方の改善に向けた活動を方針決定する根拠となるものであり、さらに、ポリシーメーカーと研究者の間で現在進行中の共同作業のモデルとして、政策に関連した研究を実施したり、政策決定において研究内容が正しく利用されることを確実にするために適用されるものである。

#### 骨粗鬆症と骨折予防のための Alendronate ( Fosamax ) ( 1996 ) ( Alendronate ( Fosamax ) for Osteoporosis and the Prevention of Fractures ( 1996 ) )

購入者の関心事は依然費用であるが、より広範囲の償還に関する審査に先立ち、Medicines Control Authorityとalendronate(MSD)の製造者との間で意見の対立が生じた。Medicines Control Authorityは、申請された骨粗鬆症という適応よりも、骨折を伴う骨粗鬆症というさらに厳格な適応を課してalendronateを承認したが、それについて製造者が

ら激しい反対が寄せられた。これは価格設定の問題に続いて生じた。薬剤の価格設定は治療効果との関連により設定されることになっているが Medicines Control Authorityは、alendronateが他の承認されている薬剤( didronate など)より優れているという十分な証拠がないため、価格は同等であるべきだとの結論を出した。これによりalendronateの価格は他のヨーロッパの国々よりはるかに低い金額となりMSDには受け入れ難いものとなった。

再びMSDは抗議し、保健省に新価格の設定の申請を提出した。その後の論議は、alendronateとdidronateの直接的な比較なしの両薬剤の有効性評価に関連したものであった。MSDは、MSDの資金援助によってNational Institute of Public Healthの研究者らによりなされた経済分析をもとに主張をする一方、新規に設立された医薬経済学ユニットは独自の分析を行った。保健省は彼らの結論を補足するための3つの報告書を提出することを求めた。それらは、National Institute of Public Healthによるノルウェーにおける骨粗鬆症のコストについての報告、オスロ大学による統計分析、National Hospitalの専門家による報告である。さらにMedicines Control Authorityは外部の2人の専門家に意見を求めた。

製造者側は早期の段階から弁護士を参加させ、適応拡大と価格引き上げのためにMedicines Control Authorityと保健省に圧力を加えた。どのグループが有益であるか、また異なるアウトカム評価法の重要性についても大きな議論となり、意見の不一致が認められた。議会のメンバーも議論を取り上げ、多数の専門家が保健省に対し製造者の主張する高めの価格を決定し議論の終結をはかり、患者にとって入手可能になるよう要請した。要請の文面からは、MSDがこれらの専門家に要請を促したことが示唆される。議会は保健省にMedicines Control Authorityの主張を退けるよう指示した。さらに保健省は、正式な申請手続きを経ずにalendronateを承認薬剤のリストに追加するよう指示を受けた。

Medicines Control Authorityは定期刊行誌に経済評価を掲載することを企画した。これに対し、MSDは掲載の停止を求めて訴えを起こした。この件は裁判となり、Medicines Control Authorityは報告書の掲載を認められた。これに続き、National Institute of

Public Healthの研究者ら(MSDの資金援助による経済分析に携わらなかった者)はalendronateの有効性に関するエビデンスを厳格にレビューするよう保健省から要請を受けた。その結果、Medicines Control Authorityと類似した結果が出され、彼らの評価はJournal of the Norwegian Medical Associationに掲載された<sup>6)</sup>。しかしこの結果は、ロビー活動や、弁護士、マスメディアのさまざまな影響を受け、政治的レベルで決着をみた当該薬剤に関する方針決定にはなんの影響を及ぼすこともなかった。

#### 多発性硬化症のためのインターフェロン

##### Beta-1B (ベータフェロン)

#### (Interferon Beta-1b (Betaferon) for Multiple Sclerosis (1997))

Schering AGにより製造されるベータフェロンは、認可され2年以上後に承認を受けるまで、数回にわたり審査を受けた。National Insurance AdministrationとMedicines Control Authorityは薬剤について異なる評価を出した。Medicines Control Authorityは、すでに出版された無作為化比較試験の評価にもとづく独自の分析を行い、この薬剤が医学的に重要な効果があるかどうかは疑問の余地があるとの結論を出した。

疾患の重篤さや代わりうる治療がないにもかかわらず、Medicines Control Authorityは償還を勧告しなかった。National Insurance Administrationは多発性硬化症について専門家に相談し、インターフェロンは臨床的に重要な効果があるため、償還の対象になるべきだとの意見を得た(この専門家は多数の参考資料を提示した)。この2つの報告書には、これらの意見の不一致の根拠を示す詳細が不足していた(たとえば同じ研究が異なって解釈されているのか、あるいは異なる研究報告にもとづき結論が得られているのか、など)。しかし解釈の相違の多くは、臨床的に重要なアウトカムと代替のアウトカム評価法の関連に対する見解の相違に起因していた(代替のアウトカム評価は、生理的または生物学的マーカーなどのように、それ自身は直接実質的な重要性がないものの、重要なアウトカムを反映すると考えられている。たとえば血圧は、患者に直接重要ではないが、

脳卒中や心臓発作などの危険因子となることから、しばしば臨床試験のアウトカムとして使用されている)。

保健省は償還対象としての申請を退けた。これは患者、患者組織、政治家、医師、マスメディアからの多くの反響を呼んだ。議会のメンバーはインターフェロンの償還についての問題を取り上げ、政府に対し、これを改訂された国家予算に含めるよう要請した。政治家らは、多発性硬化症に関する専門家の意見を提出し、一般的に慢性疾患を抱える患者には手厚く対処すべきであり、特に多発性硬化症の患者にはこれまで以上に対処すべき点があることを主張した。

政治家らはまた、慢性疾患の治療のために Medicines Control Authorityにより登録された薬剤がただちに償還の対象として承認されないことは不当であるとした。この主張は、インターフェロンは疾患の進行に対して統計学的に有意な効果があり、効果的な治療は、費用対効果にかかわらず償還の対象として認められるべきであるという見解からであった。

議会からの指導に従い、保健省は専門家からの個々の申請によりベータフェロンの償還を行う決定をした(グループB)。National Institute Public Health や他の研究機関に対してこの評価に関する意見聴取はなかった。

**勃起不全 (Erectile Dysfunction: ED) のための  
Sildenafil (パイアグラ) (1998)  
(Sildenafil (Viagra) for Erectile Dysfunction  
(1998))**

Sildenafil は ED 治療のために 1998 年 11 月に認可された。製造者のファイザーは、償還対象リストに掲載されるための申請を行わなかった。しかし、すでに認可前から National Insurance Administration は、ブループリスクリプションにより補填されない多額の費用について、患者個人からこの薬剤に対する補填の申請を受けていた (Box 1, グループ D)。Medicines Control Authority は、ED との診断を受けたすべての患者が仮に償還の申請を提出した場合の経済分析を行った。この分析は患者数の予測のみから行われたものであり、生活の質の向上などの期待

される作用については考慮されなかった。National Institute of Public Health や他の研究者はこの評価に参加しなかった。

この薬剤が効果的であるとされる患者はノルウェーに 10 万人存在するとの推測を基に、Medicines Control Authority は sildenafil の費用を償還プログラムによって補填するべきではないとし、特に個人による申請も補填するべきではないと指示した。

National Insurance Administration はこれに同意した。費用対効果分析は行われなかったが、健康増進のために償還費用を割くべきではないとの結論が出された。この見解に対しファイザーは、特定の薬剤を補填の対象から除外することは法的に適切ではないと反論した。これは法令の改定をもたらす結果となり、National Insurance Administration は、「経済的または医学的な理由で」、高額な費用に対する個人からの補填申請の対象から特定の薬剤を除外することが可能となった。

これは高額な薬剤を補填するための選択肢をさらに狭めるものであり、sildenafil が償還の対象とされた場合の莫大な費用に対する懸念から生じた。ED は一般的には重篤な疾患ではなく、それゆえ償還の対象となる資格がないという議論もあったかもしれないが、この薬剤に関する方針は、潜在的なコストへの懸念によって決定されたものである。

**喘息のための Montelukast (Singulair) (1999)  
(Montelukast (Singulair) for Asthma (1999))**

Montelukast は MSD により製造され、1998 年 11 月に認可された。Medicines Control Authority は、その有効性評価を認可段階の必須要素としたが、それは現在標準となっている EU による認可制度に準拠したものである。償還対象リストへの montelukast 掲載申請後、医薬経済ユニットが経済分析を行った。Medicines Control Authority はこの分析の背景となるデータが十分ではなかったため、この分析から明確な結論を下すことに積極的ではなかった。治療効果がわずかであり、喘息管理における本薬剤の位置づけが不明瞭であったために、Medicines Control Authority は、適切な本薬剤使用のために、専門家により治療が始められたときのみ montelukast を償還



の対象とすべきだとしたが、MSDはこの規制に対し再審査を請求した。

新しい研究が発表され、MSDは、montelukastの効果は過少評価され、またコストは過大評価されていると主張した。Medicines Control AuthorityとNational Institute Administrationは、有効性と経済的データに関して新しいエビデンスを批判的に吟味したが、前回の結論を変更しなかった。National Institute of Public Healthは独自に評価することを求められ、適応に関して、規制を緩やかにするよりもむしろより制限すべきであるとの結論を下した。有効性と研究の質の評価については見解が一致したが、より高額で効果が明確でない他の治療方法に対して代わりうる価値があるかについては意見が分かれた。さらに、処方専門家に限定することは、地方の患者に対して薬剤の使用機会を制限することにつながるから、薬剤への平等なアクセスの重要性についても意見の不一致が生じた。

保健省は、議会に対し償還はコストに応じた治療効果があるのかを基盤として制限されるべきであると提案した。MSDと多数の呼吸器専門医は再び議会メンバーに陳情し、政府により提出されたエビデンスに疑問があること、専門家の意見が含まれていないことを訴えた。また患者組織は保健省に繰り返し接触し、必要性和治療効果がともに大きいことを主張した。その他の情報は医師と患者の逸話的な経験談が主であった。他の関係者らはノルディックコンセンサスガイドラインを取り上げ、montelukastが喘息の薬剤治療に重要な役割を担っていることを示した。何人かの議会メンバーの活発な活動にもかかわらず、保健省の意見が支持されることになった。

Montelukastの有効性に関するその後の研究は、そのたびに評価や申請のほとんどすべての段階で利用されたが、これらの研究結果により新しい情報が生じたわけではなかった。MSDは活発にさまざまな関係団体に連絡を取り、ロビー活動に参加させた。MSDは議会に対し、審理プロセスのスピードと文書の秘密性保持に関する抗議を行った。最も深く関

わった呼吸器専門医の一人は、montelukastに関する臨床試験の研究代表者であり、関係者の多くが取り上げた喘息管理に関するノルディックコンセンサスレポートの編集者であった。

Montelukastは現在、個人申請の後に償還が行われ、専門家による処方が義務付けられている。National Insurance Administration, Medicines Control Authority, 保健省, National Institute of Public Healthと呼吸器専門医らの代表で構成されるワーキンググループは、どのようにこれが実行されるべきかについてのクライテリアを作成した。何人かの呼吸器専門医はこの活動への参加に積極的ではなかったが、それはMSDからの一層の資金援助と、それによるMSDからの潜在的圧力からであった。

グループは、出版された主要な研究の一つが、患者の3分の1がmontelukast治療による効果が得られていないと報告したことから、N of 1 trial (N of 1 trialはsingle-subject randomized controlled trialで薬物の有効性を一人の患者で、薬物投与期間とプラセボ投与期間を交互させることにより検証する試験方法)を推奨し、これによりmontelukast投与中の患者の有効性を確認することを提案した。N of 1 trialはそれまで大規模には利用されていなかったことから、グループはこのコンセプトを小規模な範囲で検証し、患者のアウトカムとコストを、(専門家による処方による)通常の診療方法と比較することを勧めた。報告書は意見を得るために、MSDとNorwegian Medical Associationに送付された。両者は報告書の科学的根拠について疑問を持ち、償還とN of 1 trialにより証明された個々への影響の関連を支持しなかった。

この報告書が終了される前に、montelukastへの一般的な償還に関するNational Institute of Public Healthの評価を批判する記事がメディアに登場し、議会は新しいエビデンスが利用可能であるならば、証拠文書をもとに新しい評価を行うよう要請をした。これに関しては現在まだ解決されていない。



## プログラム変更の評価 (Evaluation of Changes in the Program)

National Insurance Administrationは大規模な管理組織である。評価への関心は部門により異なり、また雇用された時期で個人の関心も左右される。前述したブループリスクリプションの変化は最近のものであり、現在もなお開発途中にある。新薬を償還対象リストに加えるための申請書に経済評価を添付することは、2002年までは義務化されないだろう。参照価格システムのレビューを除き、方針決定などのプロセスにおける経済評価の利用や、プロセスの変更の際に外部の正式な評価はこれまでにない<sup>2)</sup>、現時点では予定もされていない。

### リサーチと評価の資金 (Funds for Research and Evaluation)

Medicines Control Authorityの医薬経済学ユニットには、事例ごとに雇う外部のコンサルタントに対する資金に制限がある(8万 NOKまたは2000年の時点で9000ドル)。コンサルタントは非常に重要とされるケースに関して契約をかわす。国際的な専門家を雇う問題点の一つは、文書や報告書のほとんどがノルウェー語で記載されている点である。その一方で、適切な技術と専門知識をもつコンサルタントをノルウェー国内で見つけることは困難である。必要な場合により広範に国際的な専門家を要請できるよう、英語で文書や報告書を作成することが検討されている。

保健省は、ブループリスクリプションプログラムに関連する研究や評価のための特定の資金を定めていないが、使用可能な一般的な財源は保有している。たとえば、2000年には200万 NOK(22万ドル)がコレステロール低下薬や降圧薬の処方改善に効果的な対策の開発のために割り当てられた。National Institute of Public Healthは、ブループリスクリプションプログラムに関する研究や評価を行う特定の役職は

設けていないが、必要な時期にはスタッフを調整することが可能である。

### プログラムの現状 (Current Status of the Program)

保健省の中では、新薬を償還リストに追加するための方針決定に関して、優先項目の決定と経済評価の必要性が十分理解されており、この方向へ変革するために強固な支持が得られている。現在、決定の根拠となる明確なクライテリアの作成に焦点が当てられている。Medicines Control Authorityは経済評価のためのガイドラインを作成したが、これらは利用するエビデンスの内容やそれらをどのように統合するか、などのルールは含んでいない。このような手続き上の方針は、既存の法律や規制などにも特に定められていない。また意見や判定の不一致にどのように対処するかについてもガイドラインはなく、利害関係者、専門家、研究者などへの諮問のプロセスも定められていない。コレステロール低下薬や降圧薬などすでに償還が認められている薬剤の処方改善、また montelukast などリストに追加される新薬の適正使用の確立への努力は近年始まったばかりであり、少数のプロジェクトに限られている。

医薬品業界は申請手続きに関して非常に批判的であり、申請過程での透明性と意思疎通の欠如に対して抗議を行ってきた。最も批判が寄せられた内容は、償還の薬剤、特に画期的な新薬の申請に対する評価に長時間を要していることである。Norwegian Association of Pharmaceutical Manufacturesはこの件に関し、1998年にEuropean Free Trade Association Surveillance Authority (ESA)に抗議した。2000年10月の報告書では、過去2年間にわずか45%の申請が、EUが定める90日の基準を満たしているにすぎないと結論づけた。

## 反省と一般化 (Reflection and Generalization)

### 障壁 (Barriers)

新薬をノルウェーのブループリスクリプションプログラムに掲載する方針決定の際に、エビデンスのよりよい活用を妨げる重要な因子として次のものがある。

- ・臨床疫学、ヘルス経済、臨床薬理の分野で適切な訓練を受けた人材の不足
- ・政治的レベルでのロビー活動や干渉、特に営利目的の企業によりなされるもの
- ・法律や規制の不備
- ・方針決定の明確なクライテリアがないこと

### 促進要因 (Facilitators)

上記の要因に加えて、(たとえば人材の雇用、育成など)方針決定においてエビデンスの活用を向上させる要因として次のものがある。

- ・ポリシーメーカーと政治家の間のよりよいコミュニケーション
- ・処方行動をモニターするための処方データ収集システムの設立
- ・治療目標(臨床的に重要なエンドポイント)を審査過程の早期に設定し、その後の分析とディスカッションの的をこの治療目標に絞ること
- ・透明性が確保され、明確な審査過程
- ・独立した第三者的機関の参加と、利害関係者による政治的なロビー活動を通じた審査への干渉行為の排除

### 学び得たもの (Lessons Learned)

ノルウェーでの新薬の認可は現在、主にヨーロッパでの評価にもとづいている。一方、償還に関する評価と決定は国家レベルで行われる。ノルウェーのブループリスクリプションプログラムの変更は主にヨーロッパや他の国々での変化を反映しており、コストの上昇、優先項目決定の必要性、保険保障の決定伝達における経済評価の役割の向上などにより進められる。他の国でも見られるように、経済分析に

おけるエビデンスの活用は、利用可能なデータの不足と、臨床疫学、ヘルス経済、臨床薬理の知識をもつ人材の不足により限局されている。

この結果、薬剤償還の申請に対する評価の質はさまざまなものとなった。評価の正当性は医師、患者組織、政治家らの間でさまざまに解釈された。この報告書で紹介されたケースでは、すべての専門家や医師が、接触がはじまっているにもかかわらず、問題となっている薬剤に関して支持的であった。わずか1人の専門家が利害の相反を宣言したにすぎない。

薬剤の償還の決定を導く過程での、さまざまな利害関係者の役割は明確に決められていなかった。この結果、償還の申請に対する審査全体への不信を生み、最終的な決断に意見が取り入れられるようメディアを利用したり議会のメンバーに要請したりするなどの他の回路を利用することにつながった。

この他の重要な課題は、いったん決定された内容の実行に関してである。この報告書で取り上げた事例における専門家からの批判は、助言や決定に対する正当性への疑問であった。これは、医師の処方行動の監視システムがほとんど存在せず、かつ薬剤処方に関するガイドラインを作成し実行する責任の所在が明確でない状況で、必要不可欠である効果的な運用を阻害するものである。

エビデンス、批判的吟味および経済評価は現在、保健省、Medicine Control Authority, National Insurance Administrationのポリシーメーカーやアドバイザーにその価値が認められるようになった。しかし、政治家はこれらに重きをおかず、この報告書で紹介されたケースのように、単なる伝聞や、専門家の意見、マスメディアの報道、そしてロビー活動によって影響されることが大きいとみられる。この報告のケースのいくつかには、新薬を償還リストに掲載する際、政治家が決定的な役割を担っている。

ノルウェーの薬剤償還プログラムは、「適切な薬剤を適切な患者へ」を目標に、費用対効果のある処方を行う可能性を提案している。しかし、実行とそれをコントロールする戦略に欠けるため、この目標は達成されていない。処方に関する国内データ収集のシステムは現在作成中であるが、これにより個々

の処方情報が得られることになっている。この報告書で示された2事例、コレステロール低下薬と降圧薬に関する事例と montelukast の事例は、費用対効果の高い処方を促進するために利用しうるアプローチの例である。

過去5年間、官僚の変化は遅々としたものであり、保健省、Medicines Control Authority, National Insurance Administration に所属する何人かの働きかけに依存している現状である。薬剤の償還に関する方針決定の審査過程は、組織と調整の不足により、過去批判されつづけてきたが、近年の改善によって、よりシステム化された明確なアプローチをもたらすことが期待される。この報告書の事例が、そのいくつかの試みを示している。薬剤償還の申請を審査し、さらにブループリスクリプションの適切な利用を確実にするための、より透明性が高く明確なプロセスを構築する必要がある。さらに、一般社会や政治家に、この領域で何を優先事項とすべきかをよりよく理解してもらうことが、決定内容を正当と評価し、受け入れてもらうために役立つものと思われる。

## 文 献

- 1) OECD.1998. Economic Surveys. Paris: OECD Publications.
- 2) Evaluation of the Reference-Price System for Drugs [Evaluering av referanseprissystemet for legemidler]. 2000. ECON-rapport 44. Oslo: ECON.
- 3) Ministry of Health and Social Affairs [Sosial- og helsedepartementet]. 1997a. Pills, Priority Setting and Politics [Piller, prioritering og politikk]. Official Norwegian report [Norges Offentlige Utredninger] 7. Oslo.
- 4) Ministry of Health and Social Affairs [Sosial- og helsedepartementet]. 1997b. Priority Setting Again. [Prioritering pa ny]. Official Norwegian report [Norges Offentlige Utredninger] 18. Oslo.
- 5) Ministry of Health and Social Affairs [Sosial- og helsedepartementet]. 1999-2000. Position paper to the larger division of the Parliament. Innst.O.nr 52. Oslo: Government Publications.
- 6) Kopjar B, Bjorndal A. Prevention of Osteoporosis-Related Fractures with Alendronate. [Forebygging av osteoporoserelaterte brudd med alendronat]. Journal of the Norwegian Medical Association [Tidsskr Nor Laegeforen] 1998;118:518-9.

## 用語集 (Glossary)

### EFTA

European Free Trade Association : 欧州自由貿易連合

### ESA

EFTA Surveillance Authority : 欧州自由貿易連合監視機構

### GNP

gross national product : 国民総生産

### MEDICINES CONTROL ORTHORITY

ノルウェーにおける薬剤認可を担当する政府組織。近年、National Insurance Administration により償還される医薬品の選択についても助言する役割が与えられている。なお現在は、Norwegian Medicines Agency と呼ばれ、さらに責務が増している。

### MINISTRY OF HEALTH AND SOCIAL AFFAIRS

健康維持と人的サービスを担当する省庁であり、しばしば MINISTRY OF HEALTH (本章では保健省) と呼ばれる。

### MSD

Merck Sharp & Dome, 製薬企業

### NATIONAL INSURANCE ADMINISTRATION

公的保険システムを管轄する政府組織で、年金生活者、障害給付、疾病給付、失業給付と薬剤を含めたヘルスケアを担当する。

### NOK

Norwegian kroner: ノルウェークローネ、ノルウェーの通貨。

### NORWEGIAN MEDICINES AGENCY

責務の増大に伴い2000年後半から Medicines Control Authority に与えられた新名称。

### OECD

Organization for Economic Co-operation and Development: 経済協力開発機構

### SSRI

selective serotonin reuptake inhibitors: 選択的セロトニン再取り込み阻害薬