

氏名・（本籍）	うちくら たけし 内倉 健（愛知県）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博士甲第 4193 号
学位授与の日付	平成 27 年 2 月 19 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	薬剤経済分析におけるモデル構築のシンプル化に関する研究
論文審査委員	（主査）教授 望月 眞弓（医学博士） （副査）教授 中島 恵美（薬学博士） 教授 齋藤 英胤（医学博士） 東京理科大学教授 坂巻 弘之（博士（医学））

論文内容の要旨

【本研究の背景】

薬剤経済分析の代表的な手法であるマルコフモデルによる分析では、対象疾患の予後において予防・コントロールが必要な疾患の推移確率と費用データや効用値を組み合わせ、ステート（状態）を構成し分析される。

この分析モデルについては、国際医薬経済・アウトカム研究学会と医学判断学学会の共同のレポートでは、分析モデルはシンプルである方が、透明性、及び分析・検証・説明のしやすさの観点からみて望ましいとされている。しかしながら、よりシンプルな分析モデルを構築するための具体的な手法はこれまでほとんど検討されてこなかった。一般に、分析モデルの構築においては、対象とする疾患に対して、疾患の転帰に伴い起こりうる様々なステートを想定し、設定して分析する。ステートは、エキスパート・オピニオンによる臨床的な重要性などにより取捨選択されるため、エキスパートの考え方に依存するところが多い。そのため、薬剤経済分析における複数のステートの価値を定量的に推定し、ステートの順位付けが可能となる新たな評価法を提案することは、現実にも即しながらもシンプルな分析モデルを構築するための一助となることを目指した。

検討 1. C 型慢性肝炎の予後における予防・コントロールが必要な疾患に対する臨床医の評価

検討 1 では、C 型慢性肝炎の予後における予防・コントロールが必要な疾患とその臨床的な重要性の評価を複数のエキスパートから調査した。対象は 5 つの医療機関の C 型慢性肝炎とその経過に十分な知識がある消化器内科医とした。

有効回答者数は、22 名であった。C 型慢性肝炎の予後において予防・コントロールが必要な疾患として、平均 6 疾患が挙げられたが、回答者によって最小 2 疾患から最大

23 疾患と大きな開きが見られた。それらの疾患の臨床的重要性に基づいた順位に基づいて解析した。第 1 位は肝細胞癌 13 名、糖尿病 5 名、肝硬変、アルコール関連（肝障害、依存等）、B 型肝炎及び脳疾患の各 1 名となった。第 2 位は食道静脈瘤 6 名、糖尿病と肥満症で各 4 名、腹水と肝硬変で各 2 名、肝細胞癌、肝性脳症、慢性腎疾患、及び精神疾患で各 1 名、第 3 位は食道静脈瘤 4 名、アルコール関連（肝障害、依存等）と腹水で各 3 名及び肥満症 2 名、肝性脳症、悪性リンパ腫、自己免疫疾患、及び脂肪肝で各 1 名、第 4 位は肝性脳症と糖尿病で各 4 名、腹水、消化管出血、高血圧症、高アンモニア血症、自己免疫疾患の各 1 名、第 5 位は肝性脳症、感染症、及び糖尿病の各 2 名、腹水、血小板減少症、アルコール関連（肝障害、依存等）、肝腎症候群、筋痙攣の各 1 名となり、臨床医の見解は多様であった。

今回の結果でこれまでの C 型慢性肝炎の経済分析モデルでは無かった傾向として、糖尿病が上位に挙げられた点がある。これは糖尿病が C 型慢性肝炎の患者での合併率が高いことが知られていること、また C 型慢性肝炎ウイルスによるインスリン抵抗性の誘導と発がんリスクについても指摘されていることが影響していると推測される。なお、糖尿病を第 1 位に挙げた 5 名の臨床医は同一医療機関に所属しており、医療機関の特性も結果に影響したと考えられた。

以上より、臨床医のエキスパート・オピニオンは様々で、所属医療機関による特徴が影響することから、モデル構築では複数の医療機関と複数のエキスパートからの意見を反映することが必要であると考えられた。しかし、これはモデルをシンプル化することと逆行することになる可能性があり、臨床的重要性を客観的に評価し、疾患を取捨選択できるような指標を見出すことが必要である。

検討 2. 分析モデルにおけるステートの設定とその評価方法に関する検討

検討 2 では、薬剤経済分析における C 型慢性肝炎モデルについて、疾患・推移確率・費用・効用値から構成されるステートの価値の定量化と順位付けを目的とした。

C 型慢性肝炎を対象に、それぞれの疾患の基本モデルのシナリオを作成し、追加するステートを検討し、各モデルを構築した（Fig. 1）。

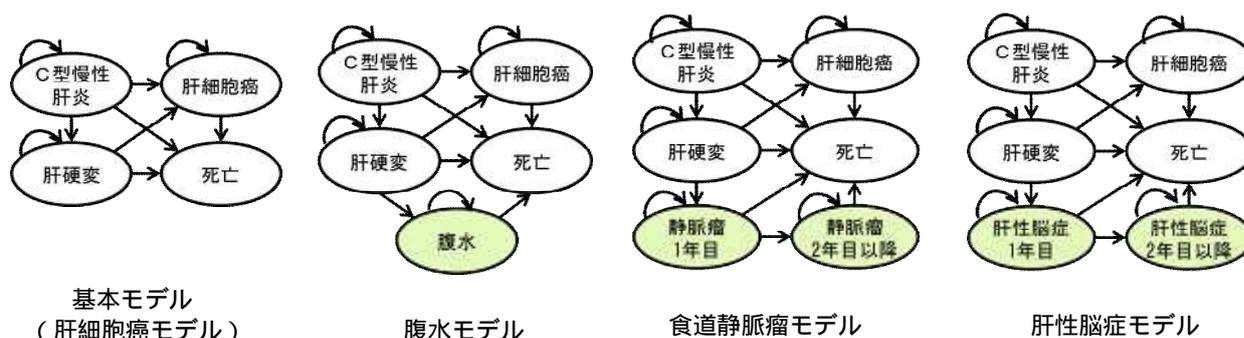


Fig. 1 C 型慢性肝炎で想定した基本モデルと追加のステートを想定した各モデルの概念図

それぞれの疾患の各ステートを構成する推移確率、効用値、及び費用データは論文や疫学調査からのデータを用いた。ステートの価値の評価方法は、純便益 (Net Benefit) の式を応用し、費用対効用分析における薬物療法 (介入) の有無を、基本モデル (モデル A) とステートを追加した分析モデル (モデル B) に置き換えて、2つのモデル間の価値の差 (追加ステートの価値: Value for Additional State、以下、VAS) として式 (1) より算出した。

$$VAS = (Eb - Ea) - (Cb - Ca) / 500 \text{ 万円 } (\lambda) \quad \dots \text{式 (1)}$$

VAS = Value for Additional State、Ca = 分析モデル A の費用 (円)、Cb = 分析モデル B の費用 (円)、Ea = 分析モデル A の QALY、Eb = 分析モデル B の QALY、 $\lambda = 500$ 万円 (変換係数: 1QALY の価値)

また、ステートの推移確率を一定の範囲で変動させた場合の VAS の累積変動平均値 (以下、VAS_{variable}) を、推移確率を平均値の $\pm 6.25\%$ 、 $\pm 12.5\%$ 、 $\pm 25\%$ 、及び $\pm 50\%$ の標準偏差 (SD) でそれぞれ変動させたモンテカルロシミュレーションの 1 回の試行値 (以下、VAS_{simulated}) と VAS の差の絶対値を算出し、これを 1 万回施行し累積変動値として算出し、その平均値を求めた。また、ステートの推移確率の変動幅を考慮した最も保守的なステートの価値を Expected Value for Additional State (以下、EVAS) と定義し、VAS から VAS_{variable} を減じて EVAS を算出した。

その結果、C 型慢性肝炎においてステートを追加した 3 種類のモデルのそれぞれの VAS は、腹水モデル 0.0414、食道静脈瘤モデル 0.0336、肝性脳症モデル 0.0110 となり、腹水モデルが最も大きかった (Table 1)。また、それぞれのモデルの EVAS は、推移確率の変動幅が大きいくほど小さくなり、EVAS の順位はモデル間の VAS が近い場合、推移確率の変動幅が異なると、変動幅 $\pm 25\text{SD}\%$ の腹水モデル (0.0303) と変動幅 $\pm 6.25\text{SD}\%$ の食道静脈瘤モデル (0.0314) のように一部逆転が見られた。その一方で VAS が他のモデルの 1/3 以下であった肝性脳症モデルの EVAS は、推移確率の変動幅がいずれの場合であっても他のモデルよりも小さかった。

Table 1 C 型慢性肝炎の各モデルの VAS と EVAS の結果

	VAS	EVAS _($\pm 6.25\%$ SD)	EVAS _($\pm 12.5\%$ SD)	EVAS _($\pm 25\%$ SD)	EVAS _($\pm 50\%$ SD)
腹水モデル	0.0414	0.0385	0.0358	0.0303	0.0196
食道静脈瘤モデル	0.0336	0.0314	0.0291	0.0248	0.0162
肝性脳症モデル	0.0110	0.0103	0.0095	0.0081	0.0053

VAS : Value for Additional State、EVAS : Expected Value for Additional State

C 型慢性肝炎の各モデルにおける VAS は、腹水 > 食道静脈瘤 > 肝性脳症の順となった。肝性脳症の VAS が最も小さかった理由としては、肝硬変からの推移確率が、腹水

0.025、食道静脈瘤 0.011 と比較し、肝性脳症 0.004 と小さいためと考えられた。また、推移確率の一定の変動幅を考慮した EVAS では、推移確率の変動幅がいずれの場合であっても、肝性脳症モデルが小さかったことから、最も保守的に想定した場合でも肝性脳症ステートの価値は他のモデルと比べて特に小さいと考えられた。

これまで報告されている C 型慢性肝炎の分析モデルでは、腹水、食道静脈瘤、肝性脳症のステートはいずれも考慮されているが、今回の結果からは肝性脳症のステートを含めないよりシンプルな分析モデルを構築できると考えられた。これについては、検討 3 で具体的な薬剤経済学的評価における事例で検討することとした。

検討 3. ステートの価値と薬剤経済学的評価との関連性に基づくモデル構築の検証

検討 3 では、C 型慢性肝炎のマルコフモデルを例として、インターフェロン療法の費用対効用分析を行い、その結果とステートの価値を数値化した VAS との関連を検討し、VAS に基づいたモデル構築の妥当性を検証した。

C 型慢性肝炎の分析モデルは、検討 2 の 4 つのモデルとそれらに複数の追加ステートを想定した腹水・食道静脈瘤モデル、腹水・肝性脳症モデル、食道静脈瘤・肝性脳症モデル、腹水・食道静脈瘤・肝性脳症モデルとした。

C 型慢性肝炎については、本邦で市販されて十分な臨床経験があるペグインターフェロン -2a (以下、PEG-IFN -2a) (ペガシス®皮下注 180 μ g)による薬物療法を行うことを想定した。対象患者は、症例数が多い中等度 C 型慢性肝炎患者とし、PEG-IFN -2a の有効性は過去に報告された臨床研究に基づいた。

今回の費用対効用分析は、無治療の場合と PEG-IFN -2a による治療を行った場合とを比較し、増分費用効果比(円/QALY) (以下、ICER) を求め、さらに、本モデルと各分析モデル間の ICER の差 (以下、 Δ ICER) を求めた。

その結果、PEG-IFN -2a を用いた薬物療法の介入で単一ステートを想定した各分析モデルにおける費用対効用分析の結果は、ICER において腹水モデルが最も費用対効用に優れていた。また、 Δ ICER は、腹水モデル > 食道静脈瘤モデル > 肝性脳症モデルの順であった。さらに、複数の追加ステートを想定した各モデルの費用対効用分析の結果からは、 Δ ICER における肝性脳症ステートの有無による比は、腹水モデルと腹水・肝性脳症モデルで 1.04、食道静脈瘤モデルと食道静脈瘤・肝性脳症モデルで 1.10、腹水・食道静脈瘤モデルと腹水・食道静脈瘤・肝性脳症モデルで 1.02 となった。

今回の結果から、単一の追加ステートを想定したモデルにおける費用対効用分析の結果は、VAS の順位と同様であった。このことから、単一の追加ステートを想定したモデルの場合、VAS の順位で費用対効用分析の結果への影響を推定できることが考えられた。また、複数の追加ステートを想定した分析モデルにおける費用対効用分析の結果、ICER は単一の追加ステートを想定したモデルの結果を相加した結果とほぼ一致し

た。そのため、 ICER が大きい2つのステートを想定した腹水・食道静脈瘤モデルに VAS が小さい肝性脳症ステートを加えても ICER の比は 1.02 で、肝性脳症の有無で ICER は変わらなかった。

以上より、実際の薬剤経済分析において VAS の値が特に小さい合併症ステート、今回は肝性脳症ステートを加えない場合でも結果にほぼ影響がないことが確認され、VAS を考慮して分析モデルを構築することにより、費用対効用分析の結果に影響がなくシンプルな分析モデルを構築することが可能となることが検証された。

【総括】

薬剤経済分析におけるモデル構築において、分析モデルにおけるステートの価値に着目し、これを定量し順位化することでよりシンプルな分析モデルの構築の一助となりえるかを検討した。その結果、今回提案した評価法により複数のステートの価値を定量化することができることを明らかにした。また、各ステートの VAS の順位とそれぞれのステートを考慮した費用対効用分析の結果は一致し、結果への影響についても検証することができた。

論文審査結果の要旨

論文発表の後、副査3名と研究科委員からの試問ならびに質疑応答を行った。薬剤経済分析の領域は日本ではまだ発展途上であり専門家が少なく専門家でない者にとっては理解しにくい領域である。発表者は研究の背景、薬剤経済分析の手法の基本の説明から始まり、研究目的を適切に説明し、専門外の研究科委員に対して分かり易く説明した。予備審査での不明点などへの対応も適切になされていた。

主な質問として、1) 1QALYを500万円としているが、これは変化しないか。2) 他国で検討する場合は、今回の結果をそのまま使用できるか。3) C型慢性肝炎の合併症の評価において、肝性脳症の価値が低いのは推移確率のみに依存しているように聞こえるが、今回の評価方法はそれ以外も評価しているのではないか。4) ステートの価値が同じ合併症があった場合、分布の大きさ(広がり)が違っている場合、同じ価値と判断できないと思うがその場合の合併症の選択はどのようにするのか。などの質問が出された。これに対して発表者は自己のデータとともに他研究者の情報も引用しつつ、明快に説明し的確に回答した。

発表者は薬剤経済分析の手法について深い理解を持ち、その手法の科学性を高めるために、これまで経験的に行われて来たステートの設定に対してデータに基づいて行うための新たな手法を提案した。今後、取り組むべき課題や当該研究の限界も認識しており、今後研究者としての発展が期待される。その後の判定会議で、本論文の内容は本学の博士(薬学)の学位に十分値するものと判定された。

論文目録

【主論文に関する原著論文】

Uchikura Takeshi, Kobayashi Makoto, Hashiguchi Masayuki, Mochizuki Mayumi, The expected value of the additional state (EVAS) for the evaluation method of quantification and uncertainty of additional states in the analytical model of grade I hypertension. *J Pharm Health Care Sci.* 2015;1:3.

【参考論文】

- 1) **内倉健**, 横井伸至, 橋口正行 et al. I度高血圧患者の脳卒中予防におけるアンジオテンシン変換酵素阻害薬のOver-the-counter(OTC)薬化を想定した薬剤経済学的評価. *薬学雑誌*. 2011;131(4):571-80.
- 2) 橋口正行, 山内暢晃, **内倉健** et al. 日本における非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)誘発性胃潰瘍に対する消化性潰瘍治療薬の費用比較分析. *薬学雑誌*. 2008;128(4):585-94.