

博士論文 平成 26 年度 (2014 年度)

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

慶應義塾大学大学院薬学研究科

内倉 健

(目次)

諸言.....	5
第1章 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	
1. 目的.....	6
2. 方法.....	6
3. 結果.....	6
3-1. 回答者.....	6
3-2. 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の臨床的重要性とその順位.....	6
4. 考察.....	9
第2章 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	
1. 背景.....	10
2. 目的.....	10
3. 方法.....	10
3-1. I度高血圧症.....	10
1)シナリオ.....	10
2)各ステートを構成する推移確率、効用値、及び費用データ	11
3-2. C型慢性肝炎.....	15
1)シナリオ.....	15
2)各ステートを構成する推移確率、効用値、及び費用データ	16
3-3. ステートの価値 (VAS) の評価方法.....	17
3-4. 割引.....	18
3-5. 疫学データとの一致性.....	18
3-6. 統計.....	18

4. 結果.....	19
4-1. I 度高血圧症.....	19
1)疫学データとの一致性.....	19
2)各モデルのステートの価値.....	19
3)推移確率の変動幅を考慮したステートの価値 (EVAS)	19
4-2. C 型慢性肝炎.....	19
1)疫学データとの一致性.....	19
2)各モデルのステートの価値.....	20
3)推移確率の変動幅を考慮したステートの価値 (EVAS)	20
5. 考察.....	20
第 3 章 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	
1. 目的.....	23
2. 方法.....	23
2-1. 分析モデル.....	23
2-2. C 型慢性肝炎の薬物療法.....	24
2-3. 費用対効用分析.....	24
3. 結果.....	25
3-1. 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.....	25
3-2. 複数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.....	25
4. 考察.....	26
総括.....	28
謝辞.....	29

Reference.....	30
Appendix1.....	37
Appendix2.....	39

## 略語

本論文では、以下の略語を用いた。(アルファベット順)

CHD	Coronary Heart Disease	冠動脈性心疾患
EVAS	Expected Value for Additional State	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
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio	増分費用効果比
mRS	Modified Rankin Scale	脳卒中概括予後評価尺度
PEG-IFN $\alpha$ -2a	Peginterferon alfa-2a	ペグインターフェロン $\alpha$ -2a
QALY	Quality Adjusted Life Year	質調整生存年
SVR	Sustained Virological Response	持続性ウイルス陰性化
VAS	Value for Additional State	追加ステートの価値

## 緒言

薬剤経済学における分析手法は、臨床試験に付随して経済的データを調査して実施する前向きのアウトカム研究と、過去の臨床試験データや費用データなどを収集しシミュレーションによって評価する後ろ向き研究の二つに大別される。後者はモデル分析と呼ばれ、繁用されているマルコフモデルでは、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てステート（状態）を構成し分析される。この場合の推移確率とは、ステートとして想定される疾患の発生率、死亡率、また同じ状態にとどまる確率などを意味する。分析モデルのステートをどのように構築するかは、その後の分析結果をも左右する重要な課題である。分析モデルの構築に関して厚生労働科学研究 福田班のガイドライン<sup>1)</sup>では、内的妥当性としては「なぜそのような構造のモデルを構築したのか、病態の自然経過を十分にとらえられているのか、使用しているパラメータは適切なものか等」を、また外的妥当性としては「その他の臨床データ等と比較して分析モデルから得られた推計が適切なものであるかどうか等」を適切に議論することとされている。

しかしながら、過去の研究報告<sup>2,3)</sup>では、糖尿病や上部消化器疾患のモデル分析において同一論文ごとに設定したステートに違いがあることが指摘され、また、関節リウマチのモデルでは、その構造とステートの違いが分析結果に大きな影響を与えていたと報告されている<sup>4)</sup>。実際、本研究に先立ち著者らが I 度高血圧症を対象とした降圧療法により薬剤経済分析を行った際に、遡及検索により得られた複数の論文の高血圧症分析モデルでも考慮されているステートに違いがあった。

一方、国際医薬経済・アウトカム研究学会（International Society For Pharmacoeconomics and Outcomes Research）と医学判断学学会（Society for Medical Decision Making）の共同のレポート<sup>5)</sup>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。通常、分析モデルのステートの設定では、過去の研究報告やその領域のエキスパート・オピニオン（臨床専門医からの意見）に基づく臨床的な重要性などにより取捨選択しているため<sup>6)</sup>、エキスパートの考え方に依存するところが大きいと考えられている。

## 第1章 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

### 1. 目的

本章では、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、その一致性と重要性の順位について検討することを目的とした。

### 2. 方法

アンケートは自記式アンケートで、対象者は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臨床医とした。アンケートの項目は、「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の列挙」と「列挙した疾患の臨床的重要性の順位」を設けた（アンケートの詳細は Appendix1 参照）。

### 3. 結果

#### 3-1. 回答者

23名の臨床医から回答を得て、未記載であった1名を除いて有効回答数は22名であった。回答者の臨床経験は平均18.2年（5年～30年）であり、いずれの臨床医も認定医もしくは専門医を有していた。

#### 3-2. 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の臨床的重

## 要性とその順位

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、1臨床医当たり平均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ついて Table 1 に示した。回答者の多い順で第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。

Table 1 C型慢性肝炎の予後において予防・コントロールが  
必要な疾患の臨床的重要性（上位5位まで）

疾患	臨床的重要性				
	1位	2位	3位	4位	5位
肝細胞癌	13	1	0	0	0
糖尿病	5	4	0	1	2
食道静脈瘤	0	6	4	0	0
肥満症	0	4	2	0	0
肝硬変	1	2	0	0	0
腹水	0	2	3	1	1
アルコール関連（肝障害、依存等）	1	0	3	0	1
肝性脳症	0	1	1	4	2
B型肝炎	1	0	0	0	0
脳梗塞	1	0	0	0	0
慢性腎不全	0	1	0	0	0
精神疾患	0	1	0	0	0
悪性リンパ腫	0	0	1	0	0
自己免疫性疾患（肝炎も含む）	0	0	1	1	0
脂肪肝	0	0	1	0	0
高血圧症	0	0	0	1	0
高アンモニア血症	0	0	0	1	0
感染症	0	0	0	0	2
血小板減少症	0	0	0	0	1
肝腎症候群	0	0	0	0	1
筋痙攣	0	0	0	0	1

（有効回答者数：22名）

#### 4. 考察

今回は、C型慢性肝炎とその経過に十分な知識がある臨床医から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について臨床的な重要性和その順位について調査した。その結果、臨床的重要性が高いと回答された疾患数は最小2から最大23と大きな開きがあった。臨床的重要性の順位の上位に挙げられた疾患を見ると第1位は肝細胞癌が13名、糖尿病が5名であり、第2位は、食道静脈瘤が6名、糖尿病と肥満症で各4名であった。これまでのC型慢性肝炎の薬剤経済分析モデル<sup>7,8)</sup>では、ステートとして糖尿病や肥満症は取り上げられてこなかったが、今回の調査で臨床医が上位に糖尿病を挙げた背景としては、糖尿病がC型慢性肝炎の患者において合併率が高いことが知られていること<sup>9)</sup>、またC型慢性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<sup>10)</sup>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、医療機関特性がアンケート結果にも影響することが考えられた。

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し、複数想定される合併症についてその臨床的重要性の差を明確に評価することが困難であると考えられることから、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。

## 第2章 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

### 1. 背景・目的

第1章の臨床医へのアンケート調査からは臨床医の意見は多様であり、分析モデルを構築するに際し、対象疾患で複数想定される合併症の重要性を明確に評価し取捨選択することは、困難となることが考えられた。そのため、モデル構築において最終的にそれらを統合していくためにはより客観的な評価方法を用いる必要性が考えられたが、これまで分析モデルを構築するための具体的な手法はほとんど検討されていない。

そこで我々は、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ことから、このステートに着目し、そ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評価方法を提案することで、重要なステートを客観的な根拠をもって選択でき、さらによりシンプルな分析モデルを構築するための一助となると考えた。

本章では、I度高血圧症とC型慢性肝炎のマルコフモデルを例として、ステートの価値を評価し定量化し、順位付けが可能となるかを検討することを目的とした。

### 2. 方法

今回の対象疾患は、慢性疾患であり経過において予防・コントロールが必要な疾患が発生することが知られているI度高血圧症とC型慢性肝炎とした。

#### 3-1. I度高血圧症

##### 1) シナリオ

過去に筆者らが報告したI度高血圧症のマルコフモデル<sup>11)</sup>を基本にした。シンプルな基本モデルは、日本人で最も発生率が高く、高血圧症との関連性が証明されている脳卒中を想定した<sup>12)</sup>。追加のステートとしては、脳卒中の再発、冠動脈性心疾患（以下、CHD）、末期腎不全とした。基本モデル及び追加ステ

ートを想定した各モデルの概略図を Fig.1 に示す(Fig.1)。

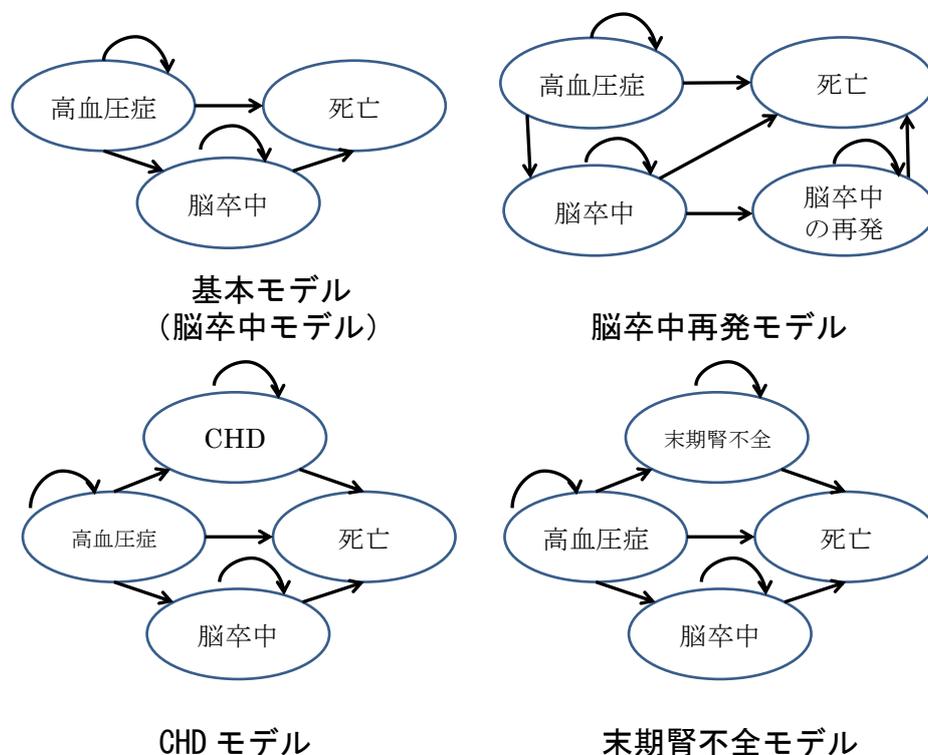


Fig.1 基本モデル（脳卒中モデル）と追加のステート（脳卒中の再発、CHD、末期腎不全）を想定した各モデルの概略図

CHD: 冠動脈性心疾患

→ : 推移確率に従い別のステートに移行。  
 ↷ : 同じステートに留まることを示す。

想定患者は、日本人高血圧症の疫学調査である JPHC study<sup>13)</sup>の参加男性の平均年齢（56.0 歳）と追跡期間(11.0 年)を参考に 55 歳男性とし分析期間は 10 年とした。

## 2) 各ステートを構成する推移確率、効用値、及び費用データ

各ステートの推移確率には、各合併症の罹患率、再発率、死亡率から算出した。I 度高血圧症における脳卒中年間罹患率と CHD 年間罹患率は JPHC study の男性患者の疫学データを用いた<sup>13)</sup>。末期腎不全の罹患率は日本人データを入

手できなかったため米国人の I 度高血圧症男性における罹患率を用いた<sup>14)</sup>。脳卒中発症後の再発率は久山町研究<sup>15)</sup>、脳卒中と CHD（心筋梗塞）、末期腎不全の死亡率は、それぞれ国内の疫学研究報告や学会集計データ<sup>16-19)</sup>を用いた（Table3）。ただし、CHD に関しては心筋梗塞による死亡率とした。合併症未発症の場合の死亡率は、簡易生命表の性別年齢別総死亡率から脳血管疾患による死亡率を除いたものを使用した<sup>20)</sup>。

Table 3. I 度高血圧症モデルの推移確率

	推移確率
脳卒中の罹患	0.0049
CHD の罹患	0.00117
末期腎不全の罹患率	0.00021
脳卒中の再発	
1 年目	0.129
2～5 年目	0.082
脳卒中発症後の死亡*†	
1 年目	0.207
2 年目	0.067
3 年目	0.058
4 年目	0.059
5 年目	0.059
CHD 発症後の死亡	
院内	0.07
1 年目	0.0204
末期腎不全発症の死亡	
1 年目	0.07

\*6 年目以降は、5 年目の値を用いた。

†脳卒中再発後の死亡率も同値を用いた。

CHD：冠動脈性心疾患

脳卒中発症後の効用値は、脳卒中概括予後尺度<sup>21,22)</sup>である modified RankinScale（以下、mRS）に応じた効用値<sup>23)</sup>を用いた（Table4）。ただし、報告されていなかった mRS 0 と死亡の効用値は、それぞれ 1 と 0 と仮定した。CHD の効用値は、急性心筋患者での研究報告<sup>24)</sup>から 1 年目 0.68 及び 2 年目以降 0.72 とした。また末期腎不全の効用値は、0.75 を用いた<sup>25)</sup>。

Table 4. 脳卒中発症後の効用値

	mRS 0*	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5	死亡*
脳卒中	1	0.83	0.67	0.45	0.24	0.09	0

\*本分析において仮定した。

mRS：脳卒中概括予後評価尺度

費用については、脳卒中の発症後は、入院による治療が行われると仮定し、病型別（脳梗塞、脳内出血、くも膜下出血）かつ mRS に応じた入院治療費用、介護費用、及び労働損失の費用を算定した。また、脳卒中再発時は、初発の場合と同じシナリオを仮定した。具体的には、障害状態の軽い mRS 0-1 は入院による急性期治療のみが行われるとし、障害状態がより重い mRS 2-5 は入院による急性期治療と回復期リハビリテーション病棟での治療が行われるとした。退院後はいずれも通院による薬物治療が死亡まで行われるとした。また、障害状態がより重い mRS 2-5 では退院後に生活援助もしくは介護が必要となるとし、介護費用を算定した (Table5)。さらに発症後 1 年目は全ての患者において、また 2 年目以降は障害状態がより重い mRS 2-5 の患者を復職困難と仮定して 65 歳までの労働損失を算定した。次に、CHD は、入院により急性期治療のみが行われるとし労働損失も合わせて算定した。ただし、比較的身体機能への影響が少ないと考えられることから入院期間を除く労働損失、また介護費用は考慮しなかった。また、発症 2 年目以降は、通院による受診料、薬剤費用、及び通院による労働損失を算定した。末期腎不全では、保存的治療の場合と透析治療の場合を想定し、併せて通院による労働損失を算定した (Table5)。

費用データとして脳卒中発症後の入院による急性期治療の費用は、診断群分類別包括評価 (DPC) の各病型における診断群分類番号の平均入院日数（脳梗塞：18 日、脳内出血：19 日、くも膜下出血：43 日）<sup>26)</sup>から、また回復期リハビリテーション病棟の費用は平均入院日数 88 日<sup>27)</sup>から算出した。介護費用は、mRS 2-5 の状態像に対応する要支援また要介護度の 1 ヶ月あたりの区分支

給限度額<sup>28)</sup>から年間費用を推定し死亡まで算定した。CHD 発症後の入院による急性期治療の費用は、心筋梗塞の実入院費用（入院期間 25 日）に関する報告<sup>29)</sup>を用いた。末期腎不全の費用は、透析治療の場合<sup>25)</sup>と保存的治療の場合<sup>30)</sup>の報告を用いた（各項目の詳細は Appendix2 を参照）。また、研究報告を除く費用データについては、平成 24 年度診断群分類点数表<sup>26)</sup>、平成 24 年度医科診療・調剤報酬点数表<sup>31)</sup>、平成 24 年 4 月版保険薬事典<sup>32)</sup>、及び労働損失は平成 19 年賃金構造基本統計調査における「正社員・正職員」の年代別年間平均賃金を用いた<sup>33)</sup>。診療報酬点数は、1 点 10 円とした。脳卒中の重症度は、国内の疫学データ<sup>34,35)</sup>に基づき脳卒中の病型割合と各病型の退院時重症度を一部改変したものを使用した。今回の分析では発症後 2 年目以降も障害状態の重症度は変化しないものと仮定した。

Table 5. 脳卒中、CHD、及び末期腎不全発症後の入院治療その他の費用の概要

		重症度	急性期入院 治療	回復期リハ ビリテーシ ョン治療	通院治療	介護	労働損失
脳卒中 発症後	1 年目	mRS0-1	●		●		●
		mRS2-5	●	●	●	●	●
	2 年目以 降	mRS0-1			●		● (診療所通院)
		mRS2-5			●	●	●
CHD 発症後	1 年目	-	●		●		● (入院)
	2 年目以 降	-			●		● (診療所通院)
末期腎不全 発症後	-	-			● (透析治療、もし くは保存的治療)		● (診療所通院)

CHD：冠動脈性心疾患 ●：費用を含めた項目であることを示す

### 3-2. C型慢性肝炎

#### 1) シナリオ

C型慢性肝炎の分析モデルは、過去の薬剤経済分析のマルコフモデル<sup>7,8)</sup>を参考とした。基本モデルは、C型慢性肝炎から肝硬変に移行し、さらに肝細胞癌によって死亡するとした。その上で、C型慢性肝炎において追加で想定するステータスは、特に死亡率が高い腹水、食道静脈瘤、及び肝性脳症とした (Fig.2)。なお、想定患者は日本人の疫学調査における平均年齢(51.7歳)<sup>36)</sup>を参考に50歳とし、分析期間は10年とした。

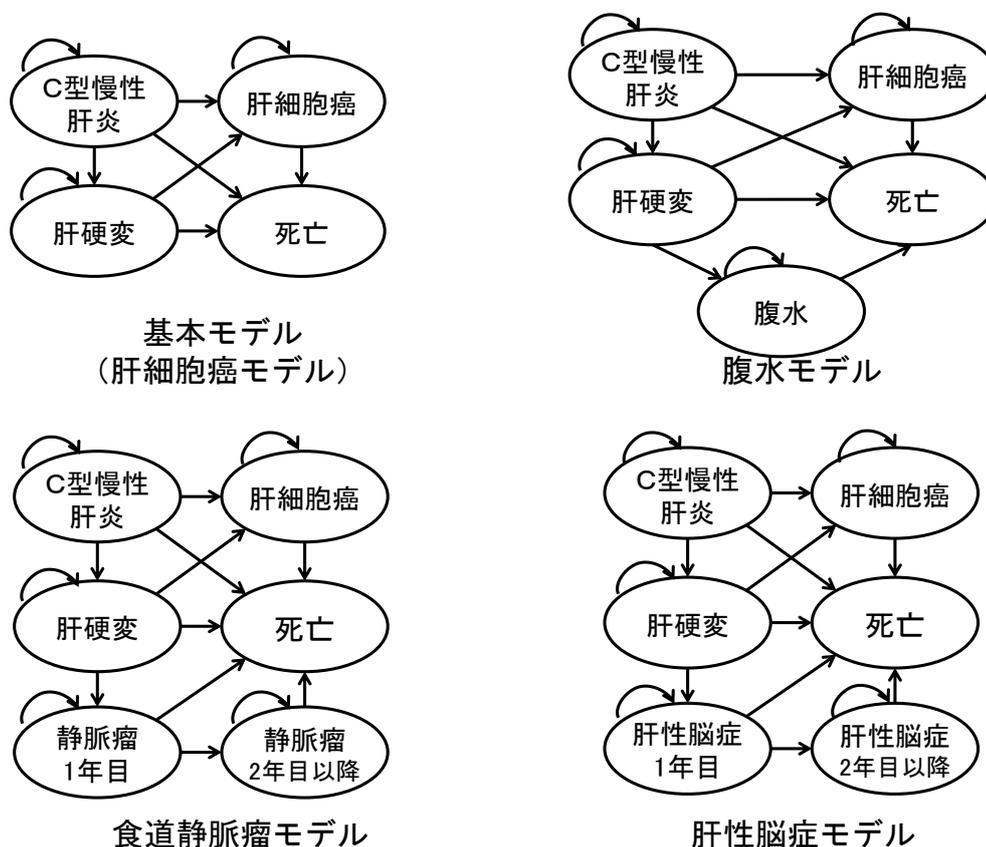


Fig. 2 C型慢性肝炎で想定した基本モデル（肝細胞癌モデルと追加のステータス（腹水、食道静脈瘤、肝性脳症）を想定した各モデルの概念図

## 2) 各ステートを構成する推移確率、効用値、及び費用データ

推移確率は、過去の薬剤経済分析の報告を参考に日本人データ<sup>37)</sup>を用いた。ただし、肝硬変から腹水、食道静脈瘤、または肝性脳症の発生率については、日本人データが得られなかったため外国人データを用いた<sup>38-41)</sup>。また、死亡については、合併症による死亡と合併症以外による死亡を考慮した。合併症以外による死亡は、平成24年簡易生命表<sup>42)</sup>に基づいた。費用データは、各ステートにおける我が国での診療費用を想定している石田らの報告<sup>8)</sup>を参考に、その後の診療報酬の改定を考慮し平成24年度現在として推定した。なお、C型慢性肝炎のステートの費用は、インターフェロン治療などの抗ウイルス療法は含まれていない<sup>43)</sup>。また、効用値については、石田らの報告<sup>8)</sup>に基づき設定した (Table6-7)。

Table 6 C型慢性肝炎モデルの推移確率

	推移確率
C型慢性肝炎からの発生	
肝硬変	0.068
肝細胞癌	0.014
肝硬変からの発生	
腹水	0.025
食道静脈瘤	0.011
肝性脳症	0.004
肝細胞癌	0.084
腹水による死亡	0.110
食道静脈瘤による死亡	
1年目	0.400
2年目以降	0.130
肝性脳症による死亡	
1年目	0.680
2年目以降	0.400
肝細胞癌による死亡	0.224

Table 7 各ステートにおける疾患関連治療費用(円/年)と効用値

ステート	費用 (円)	効用値
C型慢性肝炎	173,100	0.80
肝硬変	241,084	0.65
腹水	1,090,038	0.52
食道静脈瘤	1,468,157	0.33
肝性脳症	990,087	0.40
肝細胞癌	1,250,082	0.38
死亡	-	0.00

### 3-3. ステートの価値 (VAS) の評価方法

ステートの価値は、純便益 (Net Benefit) の式<sup>4)</sup>を応用し定量化した。純便益は、費用対効果の分析結果について介入の有無による効果と費用の差、すなわち増分費用 (純費用) と増分効果 (純健康) を同一尺度、例えば増分効果を金銭に換算し、介入の価値として評価する手法である。今回筆者は、この費用対効果分析の薬物療法 (介入) の有無を、介入なしを基本モデル A と介入有りステートを追加したモデル 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) を、純便益 (QALY) として算出した (式 (1))。

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

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±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<sub>simulated</sub>）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（式2）。

$$VAS_{\text{variable}} = \frac{\left(\sum_{k=1}^{10000} |VAS - VAS_{\text{simulated } k}| \right)}{10000} \quad \dots \text{式 (2)}$$

その上で、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、式（3）によりVASからVAS<sub>variable</sub>を減じてEVASを算出した。

$$EVAS = VAS - VAS_{\text{variable}} \quad \dots \text{式 (3)}$$

### 3-4. 割引

今回は、3%の割引を効果と費用ともに想定した。

### 3-5. 疫学データとの一致性

モデルと疫学データの一貫性は総死亡率で評価した。I度高血圧症モデルで、JPHC Study<sup>13)</sup>におけるI度高血圧症患者の総死亡率と各分析モデルの総死亡率を分析期間10年で比較した。また、C型慢性肝炎モデルでは、日本人のC型慢性肝炎患者における疫学研究<sup>36)</sup>の総死亡率と比較した。なお、C型慢性肝炎の疫学研究の調査期間が8年であったため、モデルを分析期間8年として比較した。

### 3-6. 統計

モンテカルロシミュレーションは1万回試行した。ステートの推移確率をβ分布するものとして、平均値の±6.25、12.5、25、及び50%の標準偏差（SD）の場合を想定した。

## 4. 結果

### 4-1. I 度高血圧症

#### 1) 疫学データとの一致性

JPHC Study における I 度高血圧症患者の総死亡率(1000 人/年)は 8.4 であり、各分析モデルの総死亡率(1000 人/年)は、それぞれ脳卒中モデル (基本モデル) 8.6、脳卒中再発モデル 8.7、CHD モデル 8.7、末期腎不全モデル 8.6 であり、JPHC Study とほぼ同じであった。

#### 2) 各モデルのステートの価値

ステートを追加した 3 種類のモデルのそれぞれの VAS は、それぞれ脳卒中再発モデル 0.0116、CHD モデル 0.0295、及び末期腎不全モデルの透析治療 0.0137、保存的治療 0.0053 となり、CHD モデルが最も大きかった。なお、割引かなかった場合においても傾向に違いはなかった。

#### 3) 推移確率の変動幅を考慮したステートの価値 (EVAS)

EVAS は、ステートの推移確率の変動幅が大きいほど小さくなる傾向となったが、CHD モデルの EVAS は、推移確率の SD の変動幅が±50%でも他のモデルのいずれの場合より大きく、その一方で末期腎不全の保存的治療では、ステートの推移確率の SD がいずれの場合であっても最も小さかった。

ただし、VAS で脳卒中再発より高い値であった末期腎不全の透析治療は、推移確率の SD が±50%の時に EVAS が 0.0084 となり、これは脳卒中再発の EVAS が推移確率の SD±25%の場合の 0.0089 より小さい結果となった。

### 4-2. C 型慢性肝炎

#### 1) 疫学データとの一致性

疫学研究における日本人 C 型慢性肝炎患者の総死亡率 (1000 人/年) は 14.8 であったが、各分析モデルの総死亡率 (1000 人/年) は、それぞれ基本 (肝細胞癌) モデル 15.0、腹水モデル 15.8、食道静脈瘤モデル 15.8、及び肝性脳症モデル 15.5 で、ほぼ同じであった。

## 2) 各モデルのステートの価値

C型慢性肝炎モデルにおいて、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。なお、割引がなかった場合においても傾向に違いはなかった。

## 3) 推移確率の変動幅を考慮したステートの価値 (EVAS)

EVASは、推移確率の変動幅が大きいほど小さくなる傾向であった。また、VASの順位は、EVASでもほぼ同様の傾向であったがVASの値が近い場合に変動幅によって一部逆転が見られた。具体的には、腹水モデルのEVASは、ステートの推移確率の変動幅を±25%SDにした時のEVASは0.0303に対し、食道静脈瘤モデルの変動幅を±6.25%SDとした時のEVASは0.0314となり変動幅によって一部逆転が見られた。その一方、VASが最も小さか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順位が低かった。

## 5. 考察

これまでの分析モデルの開発では、複数の分析モデルの内的妥当性や結果の違いを比較検討したり<sup>45,46)</sup>、The Mount Hood Challenge Meetingのように複数の研究グループにより作成されたモデルをコンペティション形式で評価したりしてきた<sup>47)</sup>。しかしながら、これらの検討では、どのようにシンプルな分析モデルを作成するかについての具体的な議論が行われていない。今回は、I度高血圧症と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想定される複数のステートの薬剤経済分析モデルにおける重要性を、ステートの価値(VAS)として評価し順位付けすることを試みた。またその価値について推移確率に一定の変動幅を考慮してEVASを算出して、VASの頑健性も比較検討した。

今回の対象疾患としたI度高血圧症では、VASはCHDモデル≫末期腎不全

モデルの透析治療>脳卒中再発モデル>末期腎不全モデルの保存的治療の順となった。末期腎不全では、VAS が透析治療 0.0137 と保存的治療 0.0053 となり 0.084 の違いがあった。これは透析及び保存的治療のそれぞれの治療費の差に起因していた。Drummond<sup>4)</sup>らも、同じステートで構成された分析モデルであっても、費用データが大きく異なる場合には分析結果に影響を与えたと報告しており、薬剤経済分析における分析モデルのステートを検討する際にはステートの推移確率や効用値に加えて費用データも重要となることが示唆された。

また、末期腎不全は、疾患の発生率が他の合併症と比較し特に低いことからこれまで報告された本態性高血圧症モデルでステートとして設定されていない<sup>48,49)</sup>。しかしながら今回の結果からは、末期腎不全のように発生率が低くてもその治療における費用が他の合併症と比べて著しく大きい場合には、ステートとして検討する必要がある。このことから、通常推移確率、効用値、及び費用データを個別で検討するよりも、それらを総合して VAS として評価することが有用であると考えられた。また、推移確率の一定の変動幅を考慮した EVAS では、基本的に VAS の順位と変わらなかった。ただし、モデル間の VAS に大きな差がない場合、例えば I 度高血圧症の末期腎不全モデルの透析治療と脳卒中再発モデルでは、推移確率の変動幅が大きくなると、EVAS の値が一部逆転する場合が見られた。そのためモデル間の VAS に大きな差がない場合は、推移確率の変動についても配慮する必要があると考えられた。

もう一つの対象疾患である C 型慢性肝炎では、VAS は、腹水モデル>食道静脈瘤モデル>肝性脳症モデルの順となった。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、それぞれ腹水 0.025、食道静脈瘤 0.011 と比較して、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、肝性脳症モデルが最も小さかったことから、保守的に想定した場合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<sup>7,8,37)</sup>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。しかしながら、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、第3章で具体的な薬剤経済学的評価における事例で検証することとした。

今回の限界の1点目は、I度高血圧症とC型慢性肝炎のみでの検討である点である。2点目は、I度高血圧症モデルのCHDステートでは、発生率以外の死亡率、費用データ、効用値についてCHDとしての報告がなかったため、心筋梗塞患者での研究報告を用いた点である。CHDには心筋梗塞とともに狭心症も含まれるが狭心症は心筋梗塞に比べて入院による治療の割合は低く、その予後は良好で効用値も高い。このため今回は本来のCHDの価値よりも過大評価した可能性がある。3点目は、C型慢性肝炎モデルの肝硬変から腹水、食道静脈瘤、及び肝性脳症の発生率については、日本人データが得られなかったため外国人データを用いたことである。今後我が国の臨床データが入手可能となった場合は、改めて検討する必要がある。最後に4点目は、今回の推移確率の変動幅は全ての推移確率が同じと仮定している。ただし、現実の推移確率は、それぞれ変動幅が異なることから、この点も今後現実の分析モデルで検討する必要がある。

### 第3章 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

#### 1. 目的

本章では、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果分析を行い、その結果とステートの価値（以下、VAS）の関連性を検討し、VASに基づいたモデル構築の妥当性を検証することを目的とした。

#### 2. 方法

##### 2-1. 分析モデル

C型慢性肝炎の分析モデルは、第2章の基本モデル、腹水モデル、食道静脈瘤モデル、肝性脳症モデル、及び Fig.3 に示す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。なお、各ステートの推移確率、効用値、費用データは、第2章 Table 4 及び 5 に掲載されている数値を用いた。ただし、本章では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  $\alpha$ -2a（以下、PEG-IFN  $\alpha$ -2a）（ペガシス®皮下注 180 $\mu$ g)<sup>50)</sup>による薬物療法を行う事を想定した。

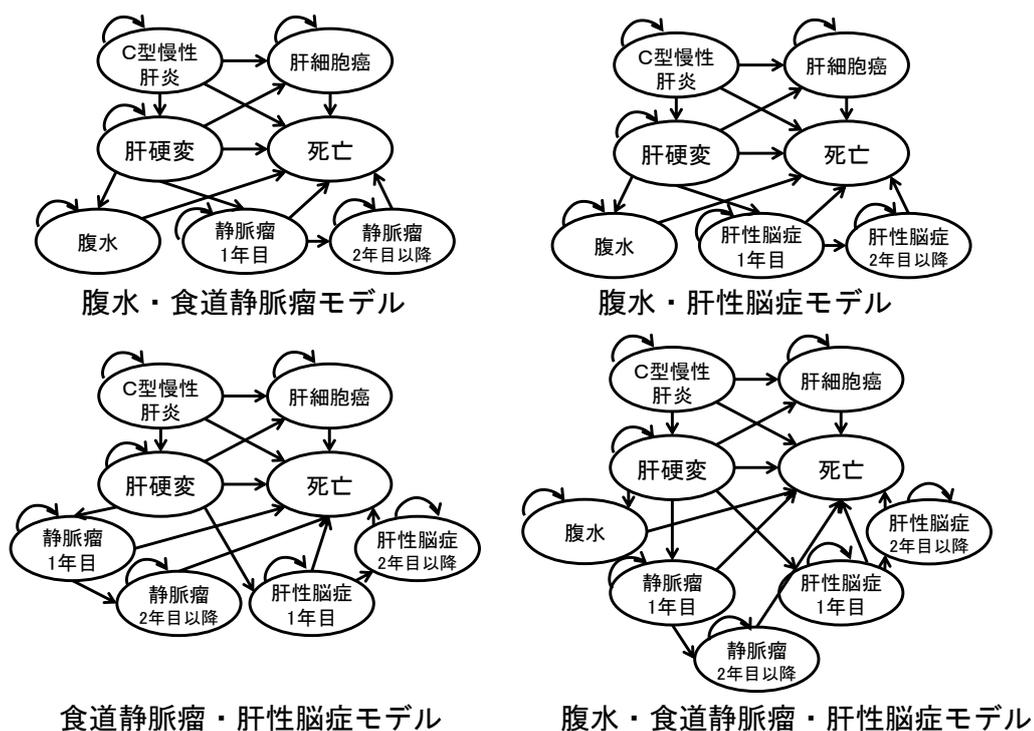


Fig. 3 複数の追加ステートを想定した各モデルの概念図

## 2-2. C型慢性肝炎の薬物療法

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 $\alpha$ -2a の有効性は過去に報告された臨床研究に基づき持続性ウイルス陰性化(以下 SVR)率を 65.6%とした<sup>51-53)</sup>。また、PEG-IFN $\alpha$ -2a による SVR が得られた患者はウイルス陰性のステートに移行するものとし、その後の肝炎の進行による肝硬変が起こらないものと想定した。陰性化しなかった場合は各モデルに従って推移することとした。薬物療法に関する費用は、PEG-IFN $\alpha$ -2a の薬剤費と、過去に報告されている C 型慢性肝炎患者における PEG-IFN 療法に関わる諸費用、すなわち診察費、CT 検査費、超音波検査費、RNA 検査費、その他一般臨床検査費を用いた<sup>32)</sup> (Table8)。なお、費用については、平成 24 年現在とした。

Table 8 PEG-IFN $\alpha$ -2a 療法に関連する費用の内訳

項目	年間費用 (円)
薬剤費	1,302,912
診察費	42,457
CT 検査費 (1 回/年)	34,366
超音波検査費 (1 回/年)	10,197
RNA 検査費 (2 回/年)	10,382
一般臨床検査費 (10 回/年)	42,457

項目の()は検査の頻度

## 2-3. 費用対効用分析

今回の費用対効用分析は、無治療の場合と PEG-IFN $\alpha$ -2a による治療を行った場合とを比較し、増分費用効果比 (Incremental cost-effectiveness ratio、以下 ICER) を式(4)求めた。また、基本モデルと各分析モデル間の ICER の差 (以下、 $\Delta$ ICER) は、式(5)から求めた。分析期間は 10 年間とし、割引率は 3%とした。

$$\text{ICER} = \frac{\text{費用}_{(\text{IFN 治療})} - \text{費用}_{(\text{無治療})}}{\text{効用}_{(\text{IFN 治療})} - \text{効用}_{(\text{無治療})}} \quad \cdot \cdot \text{式 (4)}$$

$$\Delta \text{ICER} = \text{ICER}_{(\text{基本モデル})} - \text{ICER}_{(\text{各分析モデル})} \quad \cdot \cdot \text{式 (5)}$$

### 3. 結果

#### 3-1. 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

PEG-IFN $\alpha$ -2a における薬物療法の介入を想定した際の各分析モデルにおける費用対効用分析の結果は、ICER において基本モデル 463,947 円、腹水モデル 402,788 円、食道静脈瘤モデル 430,734 円、肝性脳症モデル 460,070 円となり、基本モデルと各分析モデルの ICER の差（以下、 $\Delta$ ICER）は、それぞれ腹水モデル 61,159 円、食道静脈瘤モデル 33,213 円、肝性脳症モデル 3,877 円であった（Table9）。 $\Delta$ ICER における肝性脳症モデルとの比は、腹水モデルで 8.6、食道静脈瘤モデルで 15.8 であった。

Table 9 PEG-IFN $\alpha$ -2a における治療介入を想定した費用対効用分析

モデル	介入	費用（円）	効用 (QALY)	ICER(円)	$\Delta$ ICER*
基本モデル	無	2,329,499	6.628	463,947	—
	有	2,770,801	7.579		
腹水モデル	無	2,407,827	6.602	402,788	61,159
	有	2,797,746	7.570		
食道静脈瘤モデル	無	2,366,363	6.602	430,734	33,213
	有	2,783,482	7.570		
肝性脳症モデル	無	2,330,092	6.617	460,070	3,877
	有	2,771,005	7.575		

\*  $\Delta$ ICER：基本モデルと各分析モデルの ICER の差

ICER：増分費用効果比

#### 3-2. 複数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

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は、ICER において腹水・食道静脈瘤モデル 374,203 円、腹水・肝性脳症モデル 400,162 円、食道静脈瘤・肝性脳症モデル 427,566 円、腹水・食道静脈瘤・肝性脳症モデル 372,139 円となり、基本モデルと各分析モデルの  $\Delta$ ICER は、それぞれ腹水・食

食道静脈瘤モデル 89,744 円、腹水・肝性脳症モデル 63,785 円、食道静脈瘤・肝性脳症モデル 36,381 円、腹水・食道静脈瘤・肝性脳症モデル 91,808 円となった (Table11)。 $\Delta$ 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。

Table 11 複数のステートを想定した各モデルにおける費用対効用分析

モデル	介入	費用 (円)	効用 (QALY)	ICER (円/QALY)	$\Delta$ ICER*
基本モデル	無	2,329,499	6.628	463,947	—
	有	2,770,801	7.579		
腹水・食道静脈瘤 モデル	無	2,440,837	6.578	374,203	89,744
	有	2,809,101	7.562		
腹水・肝性脳症 モデル	無	2,407,602	6.592	400,162	63,785
	有	2,797,668	7.567		
食道静脈瘤・ 肝性脳症モデル	無	2,366,550	6.591	427,566	36,381
	有	2,783,546	7.566		
腹水・食道静脈瘤 ・肝性脳症モデル	無	2,440,262	6.568	372,139	91,808
	有	2,808,903	7.558		

\*  $\Delta$ ICER : 基本モデルと各分析モデルの ICER の差

ICER : 増分費用効果比

#### 4. 考察

本章では、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 VAS 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。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、各モデルの  $\Delta$ ICER の順位は、腹水モデル > 食道静脈瘤モデル ≧ 肝性脳症モデルであり、第 1 章の 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の大きさを推定できることが考えられた。

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、 $\Delta$ 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、 $\Delta ICER$  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  $\Delta ICER$  の比は 1.02 で、肝性脳症の有無で  $\Delta ICER$  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た、そのため、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。

今回の限界の 1 点目は、追加ステートとして検討した合併症の腹水、食道静脈瘤、肝性脳症における治療に伴う副作用などの発生と費用について、データが得られなかったため、考慮していないことである。2 点目は、費用対効用分析では、ステートの推移確率の不確実性を検討していないことである。

今回はマルコフモデルに基づく検討であり、Discrete event simulation など他のシミュレーション手法<sup>54)</sup>では検証していない。本評価方法は、算定式を構成する要素からシミュレーション手法に依存せずステートの定量化と順位化が可能であると考えられるが、マルコフモデルと異なるシミュレーション手法でも同様の検討を行ってみる必要はあると考える。また、今回の検討では、VAS の値に基づくステートの取捨選択の閾値が得られていない。C 型慢性肝炎の費用対効用分析の結果からは、肝性脳症のように他のステートの VAS との比が 3 倍以上であれば薬剤経済分析モデルのステートとして含めないことが支持されると考えられたが、閾値をどのように定めるかについては引き続き検討が必要である。

## 総括

筆者は、まず分析モデルの構築の際に通常行われているエキスパート・オピニオンのみからでは、対象疾患で複数想定される合併症において分析モデルにおける重要性を評価し取捨選択することが困難であることを明らかにした、そのため、より客観的は評価方法として薬剤経済分析における分析モデルの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検討した。その結果、今回提案した評価方法により各ステートの VAS を求めることで複数のステートの価値を定量し順位付け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推定することができた。以上より、今回提案した評価方法により VAS の評価を行うことで、より重要なステートを取捨選択することが可能となり、シンプルな分析モデルを構築できることが明らかとなった。

今後は、本評価方法は算定式を構成する要素からシミュレーション手法に依存せずステートの定量化と順位化が可能であると考えられるが、マルコフモデルと異なるシミュレーション手法でも同様の検討を行ってみる必要がある。また今回の検討では、VAS の値に基づくステートの取捨選択の閾値が得られていないため、どのように定めるかについては引き続き検討が必要である。

## 謝辞

本研究をまとめるにあたり、終始御懇篤な御指導、御校閲を賜りました、慶應大学薬学部医薬品情報学講座 望月眞弓教授、橋口正行准教授に心より感謝を申し上げます。

本研究を遂行するにあたり、多大な御指導と御協力を賜りました、クレコンメディカル アセスメント株式会社 取締役 最高業務責任者 小林 慎先生に謹んで感謝申し上げます。

本研究に関わり、多大な御協力を頂きました慶應大学薬学部医薬品情報学講座 北村奈津子氏、飯島花氏、福田太貴氏、東野祐眞氏に心より御礼申し上げます。

最後に私事ではありますが、博士号取得に際し、小生の研究生活を支え、理解し、常に暖かく見守ってくれた家族に心から感謝致します。

## Reference

1. Fukuda T. **Guidelines for analytical methods in health economics evaluation research.** In: *Health and Labor Sciences Research Grant: Research on the Health Benefit Plan Applying Health Economics Evaluation.* Tokyo 2013.
2. Mount Hood 4 Modeling Group. **Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fourth Mount Hood Challenge Meeting.** Diabetes Care. 2007, **30**: 1638-46.
3. Duggan AK. **Modelling different approaches to the management of upper gastrointestinal disease.** Pharmacoeconomics. 1998, **14**: 25-37.
4. Drummond MF, Barbieri M, Wong JB. **Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: What makes a difference?** Med Decis Making. 2005, **25**: 520-33.
5. Roberts M, Russell LB, Paltiel AD, Chambers M, McEwan P, Krahn M. **Conceptualizing a model: A report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-2.** Med Decis Making 2012, **32**: 678-89.
6. Caro JJ, Briggs AH, Siebert U, Kuntz KM. **Modeling Good Research Practices—Overview: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-1.** Med Decis Making 2012, **32**: 667-77.
7. Bennett WG, Inoue Y, Beck JR, Wong JB, et al. **Estimates of the cost-effectiveness of a single course of interferon-alpha 2b in patients with histologically mild chronic hepatitis C.** Ann Intern Med 1997, **10**: 855–865.
8. Ishida H, Inoue Y, Wong JB, et al. **Cost-effectiveness of ribavirin plus interferon alpha-2b for either interferon relapsers or non-responders in chronic hepatitis C: a Japanese trial.** Hepatol Res 2004 ,**28**: 125–136

9. 堤 武谷, 小池 和彦. (肝疾患の栄養療法) **C型肝炎と栄養療法 C型肝炎と糖尿病**. 臨床消化器内科. 2008, 23: 727-31.
10. Nkontchou G, Bastard JP, Ziol M et al. **Insulin resistance, serum leptin, and adiponectin levels and outcomes of viral hepatitis C cirrhosis**. J Hepatol 2010 ,53:827-33.
11. Uchikura T, Yokoi N, Hashiguchi M, Mochizuki M. **Pharmacoeconomic evaluation of hypothetical over-the-counter angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors for the prevention of stroke in patients with grade I hypertension**. Yakugaku Zasshi. 2011, 131: 571-80. [In Japanese]
12. Japanese Society of Hypertension: *Guidelines for the Management of Hypertension 2009*. Tokyo: Japanese Society of Hypertension; 2009. [In Japanese]
13. Ikeda A, Iso H, Yamagishi K, Inoue M, Tsugane S. **Blood pressure and the risk of stroke, cardiovascular disease, and all-cause mortality among Japanese: The JPHC study**. Am J Hypertens. 2009, 22: 273–80.
14. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, Ford CE, Shulman NB, Stamler J. **Blood pressure and end-stage renal disease in men**. N Engl J Med 1996, 334: 13-8.
15. Hata J, Tanizaki Y, Kiyohara Y, Kato I, Kubo M, Tanaka K, Okubo K, Nakamura H, Oishi Y, Ibayashi S, Iida M, **Ten year recurrence after first ever stroke in a Japanese community: The Hisayama study**. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005, 76: 368–72. [In Japanese]
16. Investigative Commission on Measures of Stroke. Interim report. Japanese Ministry of Health and Welfare, Health Service Bureau, Lifestyle-Related Disease Measure Office, Tokyo, 1999. [In Japanese]
17. Watanabe J, Iwabuchi K, Koseki Y, Fukuchi M, Shinozaki T, Miura M, Komaru T, Kagaya Y, Shirato K, Kitaoka S, Ishide N, Takishima T. **Declining trend in the in-hospital case-fatality rate from acute**

- myocardial infarction in miyagi prefecture from 1980 to 1999.** Jpn Circ J 2001, **65**: 941-6.
18. Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) Study Investigators. Current status of the background of patients with coronary artery disease in japan. Circ J 2006, **70**:1256-62.
  19. The Japanese society for dialysis therapy. The committee of Renal Data Registry, .An Overview of Regular Dialysis Treatment in Japan. , [http://docs.jsdt.or.jp/overview/]
  20. 2007 Abridged Life Table. Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Minister's Secretariat Statistics and Information Department, Tokyo[online]. [http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life07] [In Japanese]
  21. Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, Schouten HJ, van Gijn J. **Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients.** Stroke 1988, **19**: 604–7.
  22. Shinohara Y, Minematsu K, Amano T, Ohashi Y. **Reliability of modified Rankin scale—introduction of a guidance scheme and a questionnaire written in Japanese.** Jpn J Stroke 2007, **29**: 6–13. [In Japanese]
  23. Noto S, Yanagi H, Tomura S. **Measuring utilities for various functional outcomes after stroke, comparison of rating scale and time trade-off methods.** Nippon Koshu Eisei Zasshi 2002, **49**: 1205–16. [In Japanese]
  24. Lacey EA, Walters SJ. **Continuing inequality: Gender and social class influences on self perceived health after a heart attack.** J Epidemiol Community Health 2003, **57**: 622-7.
  25. Takura T, Kawanishi H, Minakuchi J, Nagake Y, Takahashi S: **Cost-effectiveness analysis of on-line hemodiafiltration in Japan.** Blood Purif 2013, **35**: 85-9.

26. 2012 DPC electronic score list [online].  
[<http://www.mhlw.go.jp/topics/2012/03/tp0305-02.html>] [In Japanese]
27. Koga M, Uehara T, Nagatsuka K, Yasui N, Hasegawa Y, Naritomi H, Okada Y, Minematsu K. **Current role of convalescent rehabilitation units in community-based referral systems for stroke patients in Japan.** *Jpn J Stroke* 2008, **30**: 735–43. [In Japanese]
28. Ministry of Health, Labor and Welfare. **Public Notice of no. 33 of 2000(No. 258 revision).** [In Japanese]
29. Fujimura Y. **Evaluation of the Diagnosis Procedure Combination Payment System : from the Viewpoint of Patients, Medical and Co-medical Workers, and Managements.** *Japanese Journal of the Political Economy of Health and Health Care* 2010, **29**: 29-40. [In Japanese]
30. Ikeda S, Kobayashi M. **Prediction of long-term prognosis for diabetes patients. Development of risk simulation soft for costs-effectiveness analysis.** *Bunshi touyoubyougaku no shinpo* 2003, 191-194. (in Japanese)
31. Ikashinryohosyu Tensuhyo 2012 April edition Shakai hoken kenkyujyo, Tokyo, 2012. [In Japanese]
32. “Hokenyaku jiten, 2012 April edition” Jiho,Inc., Tokyo, 2012. [In Japanese]
33. Ministry of Health, Labor and Welfare, Minister’s Secretariat Statistics and Information Department: **Basic Survey on Wage Structure, 2009.** Tokyo: Ministry of Health, Labor and Welfare; 2008. [<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/NewList.do?tid=000001011429>]
34. Kobayashi S, Editor. **Japanese Stroke Data Bank 2009.** Tokyo: Nakayama Shoten; 2009. [In Japanese]

35. Kobayashi S, Editor. **Japanese Stroke Data Bank 2005**. Tokyo: Nakayama Shoten; 2005. [In Japanese]
36. Tanaka H, Tsukuma H, Kasahara A, et al. **Effect of interferon therapy on the incidence of hepatocellular carcinoma and mortality of patients with chronic hepatitis C : a retrospective cohort study of 738 patients**. *Int J Cancer* 2000, **87**: 741-749
37. 手良向聡, 石田博, 井上裕二. 日本におけるジェノタイプ 1b・高ウイルス量の C 型慢性肝炎に対するコンセンサス・インターフェロンの費用対効果. *Jpn J Pharmacoepidemiol* 2002, **1**: 1-7
38. Fattovich G, Giustina G, Degos F, et al. **Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients**. *Gastroenterology*. 1997, **112**: 464-472.
39. Salerno F, Borroni G, Moser P, et al. **Survival and prognostic factors of cirrhotic patients with ascites: a study of 134 outpatients**. *Am J Gastroenterol*. 1993, **88**: 514-519.
40. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. **Sclerotherapy for male alcoholic cirrhotic patients who have bled from esophageal varices: results of a randomized, multicenter clinical trial**. *Hepatology*. 1994, **20**: 618-625.
41. Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, et al. **Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors**. *Scand J Gastroenterol*. 1989, **24**: 999-1006.
42. 2012 Abridged Life Table. Japanese Ministry of Health, Labor and Welfare, Minister's Secretariat Statistics and Information Department, Tokyo [online]. [<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/life/life12/>] [In Japanese]
43. 井上裕二, 石田博, 手良向聡, 他. **C 型慢性肝炎ウイルス感染症の各病態における年間医療費の推定**. 第 21 回医療情報学連合大会論文集 2001,

44. Claxton K, Neumann PJ, Araki S, Weinstein MC, **Bayesian value-of-information analysis. An application to a policy model of Alzheimer's disease.** *Int J Technol Assess Health Care* 2001, **17**: 38-55.
45. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. **Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis.** *J. Manag. Care. Pharm* 2006, **12**: 555-569.
46. Ramos GF, Kuiper S, Dompeling E, van Asselt AD, de Grauw WJ, Knottnerus JA, van Schayck OC, Schermer TR, Severens JL. **Structuring and validating a cost-effectiveness model of primary asthma prevention amongst children.** *BMC Med Res Methodol* 2011, **11**: 150,2288-11-150.
47. Palmer AJ, Mount Hood 5 Modeling Group, Clarke P, Gray A, Leal J, Lloyd A, Grant D, Palmer J, Foos V, Lamotte M, Hermann W, Barhak J, Willis M, Coleman R, Zhang P, McEwan P, Betz Brown J, Gerdtham U, Huang E, Briggs A, Carlsson KS, Valentine W. **Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting.** *Value Health* 2013, **16**: 670-685.
48. Ekman M, Bienfait-Beuzon C, Jackson J. **Cost-effectiveness of irbesartan/hydrochlorothiazide in patients with hypertension: an economic evaluation for Sweden.** *J Hum Hypertens* 2008, **22**: 845-855.
49. Maniadakis N, Ekman M, Fragoulakis V, Papagiannopoulou V, Yfantopoulos J. **Economic evaluation of irbesartan in combination with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension in Greece.** *Eur J Health Econ* 2011, **12**: 253-261.
50. ペガシス®皮下注 添付文書, 2013年11月改訂 (第16版)
51. Iwasaki Y, Shiratori Y, Hige S, et al. **A randomized trial of 24 versus 48 weeks of peginterferon alpha-2a in patients infected with chronic**

**hepatitis C virus genotype 2 or low viral load fenotype 1:a multicenter national study in Japan.** Hepatol Int 2009, **3**: 468-479

52. 堺隆弘,小俣政男,飯野四郎,他. **Ro25-8310(ペグインターフェロンアルファ-2a) の C型慢性肝炎に対する第 II 相臨床試験** 医学と薬学 2003, **50**: 655-672.
53. 入潮佳子,今井康陽,三田英治,他. **セロタイプ2型のC型慢性肝炎に対する PEG-IFN  $\alpha$  -2a単独療法の有効性に関する検討.** 肝臓 2011, **52**: 236-243
54. Stahl JE. **Modelling methods for pharmacoeconomics and health technology assessment: An overview and guide.** Pharmacoeconomics 2008, **26**: 131-48.

## C型慢性肝炎の予後において予防・コントロールが 必要な疾患と臨床的重要性に関するアンケート

現在、C型慢性肝炎の薬剤経済分析モデルの評価に関する研究を行うため、C型慢性肝炎の予後に関係する疾患について臨床的重要性を調査しております。本アンケートは、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（疾患の経過とは関係ない医薬品の副作用などは除く）とその臨床的重要性について、専門的なお立場からのご意見を頂くことを目的としております。

ご協力賜りたくお願い申し上げます。

1. 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について、思いつくものを記載下さい。（いくつでも記載下さい。）

2. 1.に記載頂いた疾患について、臨床的に重要性が高い順に記載下さい。

1位		6位	
2位		7位	
3位		8位	
4位		9位	
5位		10位	

回答方法：他の疾患と比較すると“より”臨床的重要と考えられる疾患を「1位」として下さい。1.に記載頂いた疾患についてはすべて順位を付けてください。

アンケートは裏へ続きます

3. C型慢性肝炎の予後における下記の疾患についての臨床的重要性について、順位（1～4位）を付けてください。

	順位
肝細胞癌	
腹水	
食道静脈瘤	
肝性脳症	

回答方法：他の疾患と比較すると“より”臨床的重要と考えられる疾患を「1」とし、1位から4位まで必ず順番を記載下さい。また同一順位はおやめ下さい。

#### 4. その他

臨床経験：（ ）年、

取得されている認定医・専門医の領域と資格をお教えてください。

[ ]

アンケートにご協力頂きありがとうございました。

本アンケートは、集計した上でC型慢性肝炎の薬剤経済分析モデルの評価に関する検討に使用させていただきます。また、今回の集計結果の一部もしくは全部を学会発表もしくは研究論文に使用させて頂く場合がございます。

問い合わせ先

昭和大学 薬学部 病院薬剤学講座 助教 内倉 健

e-mail : take-u@cmed.showa-u.ac.jp

(勤務地：昭和大学病院 臨床試験支援センター)

(所属研究室：慶應義塾大学 薬学部 医薬品情報学講座 共同研究員)

アンケートの返送先

FAX : 03-5400-2120 もしくは e-mail: take-u@cmed.showa-u.ac.jp

返送期限：9月24日（水）

Table 1. 発症した脳卒中の病型割合\*

	割合 (%)
くも膜下出血	6.8
脳出血	17.8
脳梗塞	75.4

\*脳卒中再発後の各病型の割合も同等とした

Table 2. 脳卒中各病型の mRS の割合 (一部改変)と各 mRS の状態説明

	mRS 0	mRS 1	mRS 2	mRS 3	mRS 4	mRS 5
脳梗塞 (%)	45.8	22.3	6.5	6.2	9.4	9.8
くも膜下出血 (%)	12.7	21.7	13.7	11.6	26.1	14.2
脳出血 (%)	19.0	30.8	15.5	9.4	15.7	9.5

## Modified Rankin scale

Score	Description
0	まったく症候がない
1	症候はあっても明らかな障害はない：日常の勤めや活動は行える
2	軽度の障害：発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える
3	中等度の障害：何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える
4	中等度から重度の障害：歩行や身体的要求には介助が必要である
5	重度の障害：寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

Table 3. 急性期入院治療

	費用 (円)
初診料	2,700
脳卒中ケアユニット (14 days)	799,540
くも膜下出血	
くも膜下出血 [010020x001x1xx] (43 日)	1,342,159
脳動脈瘤流入血管クリッピング(K176)	827,300
人工呼吸(J045) (1 day)	8,190
脳血管疾患等リハビリテーション料 I (1 単位: 245 点) (6.2 単位 × 43 日)	653,170
脳出血	
非外傷性頭蓋内血腫 ([010040x099x00x] (19 日)	424,860
脳血管疾患等リハビリテーション料 I (1 単位: 245 点) (6.2 単位 × 19 日)	288,610
脳梗塞	
脳梗塞 [010060x099030x] (18 日)	553,590
脳血管疾患等リハビリテーション料 I (1 単位: 245 点) (6.2 unit × 18 days)	273,420
CHD (心筋梗塞) (25 日)	3,053,000

Table 4. 回復期リハビリテーション病棟における費用

	費用 (円)
回復期リハビリテーション病棟入院料 I (1 日: 1,911 点 × 88 日)	1,681,680
脳血管疾患等リハビリテーション料 I (1 単位: 245 点) (6.2 単位 × 88 日)	1,336,720

Table 5. 脳卒中と CHD 発症後の外来治療における費用

	費用 (1 訪問あたり) (円)
<b>医科診療報酬</b>	
再診料	690
処方せん料	680
長期処方加算	650
特定疾患管理料	2,250
外来管理加算	520
<b>調剤報酬</b>	
調剤基本料	400
基準調剤加算	300
調剤料	890
薬剤服用歴管理指導料	410
くも膜下出血と脳出血における薬剤費	
降圧薬 (ディオバン <sup>®</sup> 錠 160 mg/day × 30 日)	6,600
脳梗塞における薬剤費	
降圧薬(ディオバン <sup>®</sup> 錠 160 mg/day × 30 日)	} 14,700
抗血小板薬(プラビックス <sup>®</sup> 錠 75 mg/day × 30 日)	
<b>CHD における薬剤費</b>	
1 年目	} 15,000
降圧薬(ディオバン <sup>®</sup> 錠 160 mg/day × 30 日)	
抗血小板薬(プラビックス <sup>®</sup> 錠 75 mg/day × 30 日)	
抗血小板薬 (アスピリン 100 mg/day × 30 日)	
2 年目以降	} 6,900
降圧薬(ディオバン <sup>®</sup> 錠 160 mg/day × 30 日)	
抗血小板薬 (アスピリン 100 mg/day × 30 日)	

Table 6. ESRD 発症後の外来治療における費用

	年間 (円)
透析治療	4,910,736
保存的治療	100,980

Table 7. 外来通院における労働損失 (4 時間/回)

	外来通院 1 回あたり (円)
年齢区分	
55-59	12,229
60-64	9,003

Table 8. 各 mRS の状態像から推定した年間介護費用 (円)

	年間 (円)
mRS 0	—
mRS 1	—
mRS 2	1,248,000 (要支援 2)
mRS 3	1,989,600 (要介護 1)
mRS 4	3,210,000 (要介護 3)
mRS 5	4,299,600 (要介護 5)