

# SAS/IMLによる医療経済評価 (モデル分析)

奥山ことば

MSD株式会社

グローバル研究開発本部 臨床研究統計部

## Health Technology Assessment (Model Analysis) by Using SAS/IML

Kotoba Okuyama

Biostatistics & Research Decision Sciences (BARDS)

Japan Development, MSD K.K.

## 要旨：

医療費の高騰から、医療経済学評価を用い、限られた財源を医療資源へ最適配分することも注目されている。そのモデル分析（決定樹、マルコフモデル等）の基礎的概念と、計算過程でIMLを利用する方法を紹介する。

キーワード：医療経済学、HTA、決定樹、マルコフモデル、費用対効果、ICER

## 発表内容

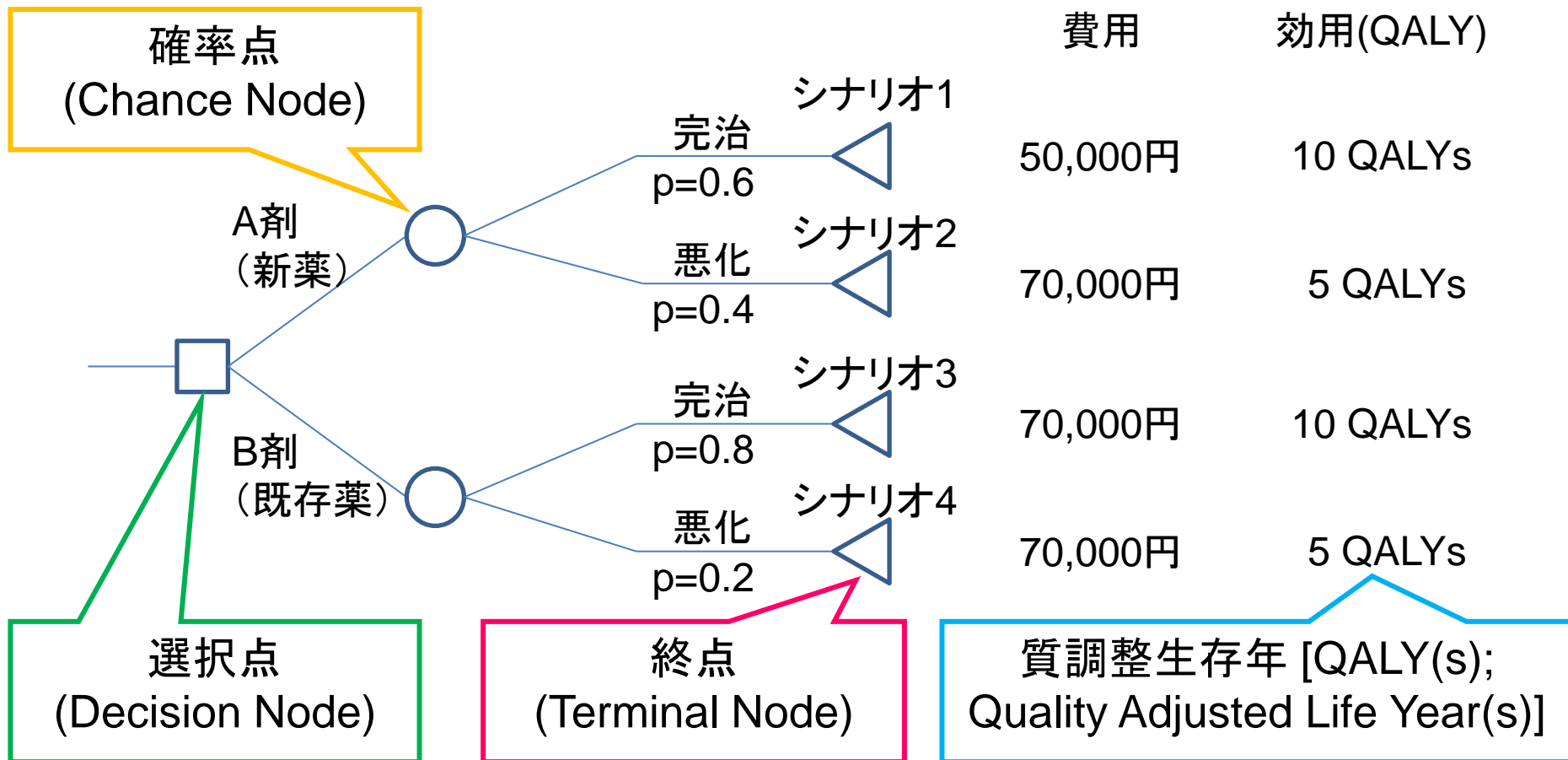
1. はじめに
2. 判断分析モデル  
決定樹、QALY、費用
3. マルコフモデル  
状態推移図、割引、結果解釈 (ICER)、  
不確実性の考慮
4. マルコフモデル (シミュレーション)
5. 海外での医療経済評価
6. おわりに

## はじめに

- 我が国の医療費は増加の一途
  - 平成24年度の国民医療費は38.4兆円(毎年、約1兆円増のペース)
  - 限られた財源の医療資源への最適配分又は効率的配分の重要性
- 業界の動き
  - 中医協の専門部会では、費用対効果評価を薬価や診療報酬に反映することについて検討を重ねている。
  - 昨年、厚生労働省研究班(福田班)から「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」が明らかにされた。  
→遠くない将来、既収載の薬価の見直し等を皮切りに、費用対効果評価が薬価収載時に求められる可能性がある。
- 医療経済学評価でのモデル分析手法:  
決定樹、マルコフモデル、シミュレーション(マルコフモデル)等
- 本発表では、手法の基礎的概念と、計算にSAS/IMLを利用する方法を紹介する。

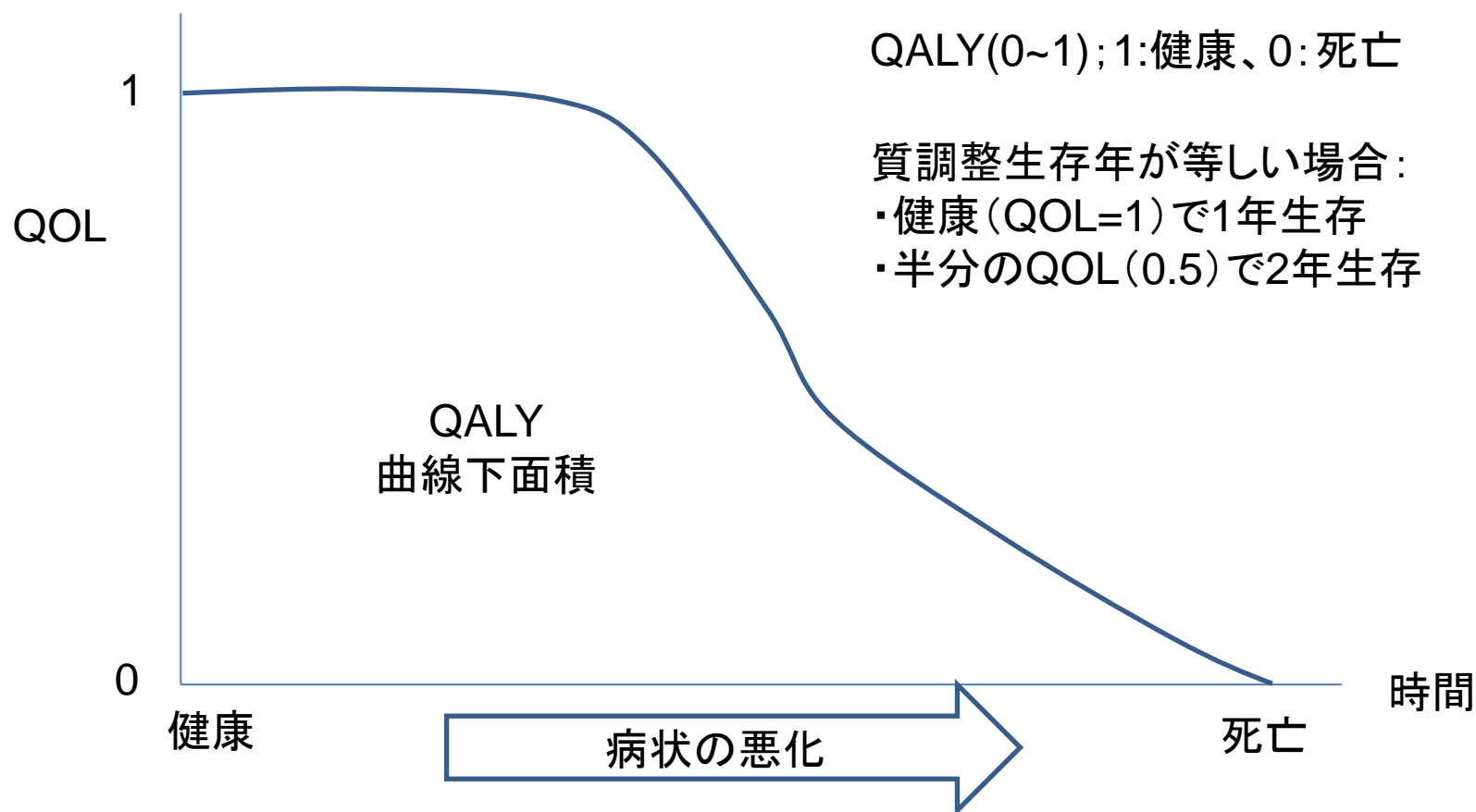
# 判断分析モデル (Decision Analysis Model)

## ・判断樹/決断樹/決定樹 (Decision Tree)



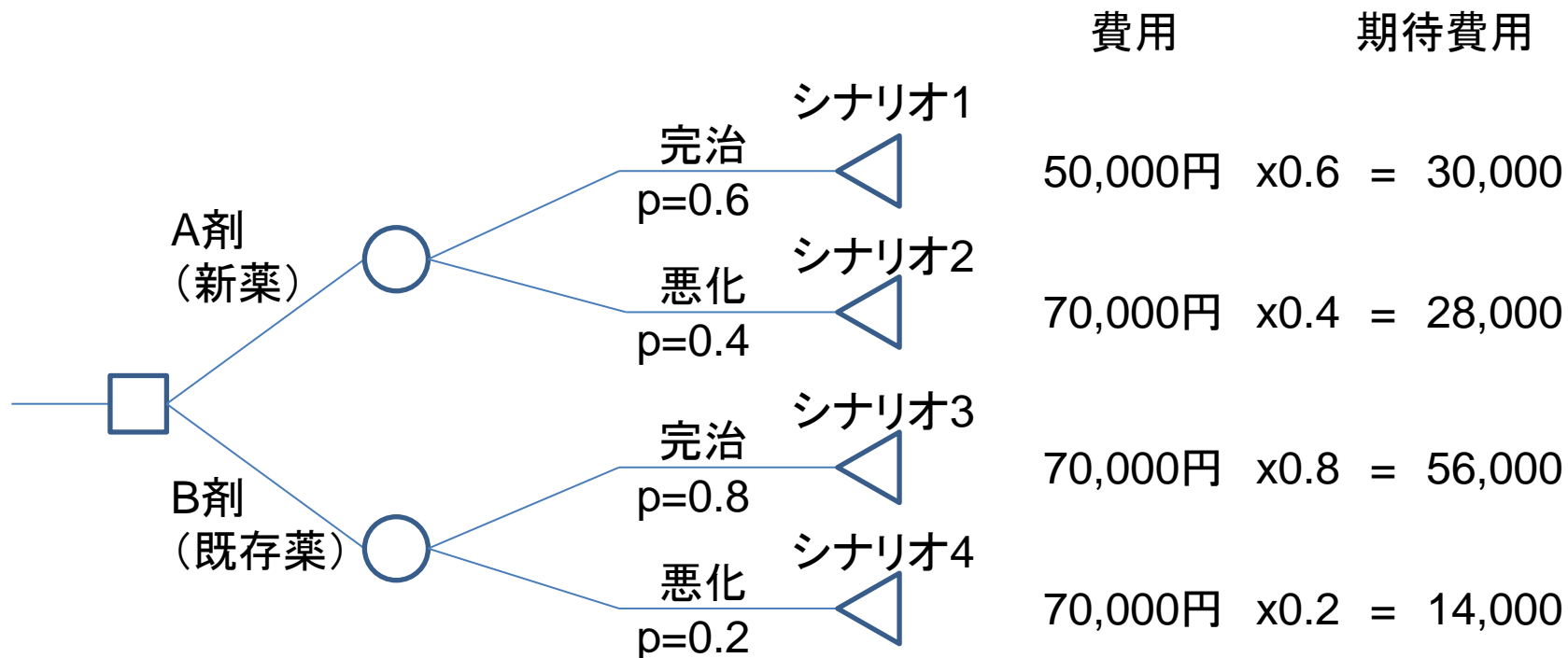
# 質調整生存年 ; QALY(s)[Quality Adjusted Life Year(s)]

- 生存期間にQOLを乗じた指標





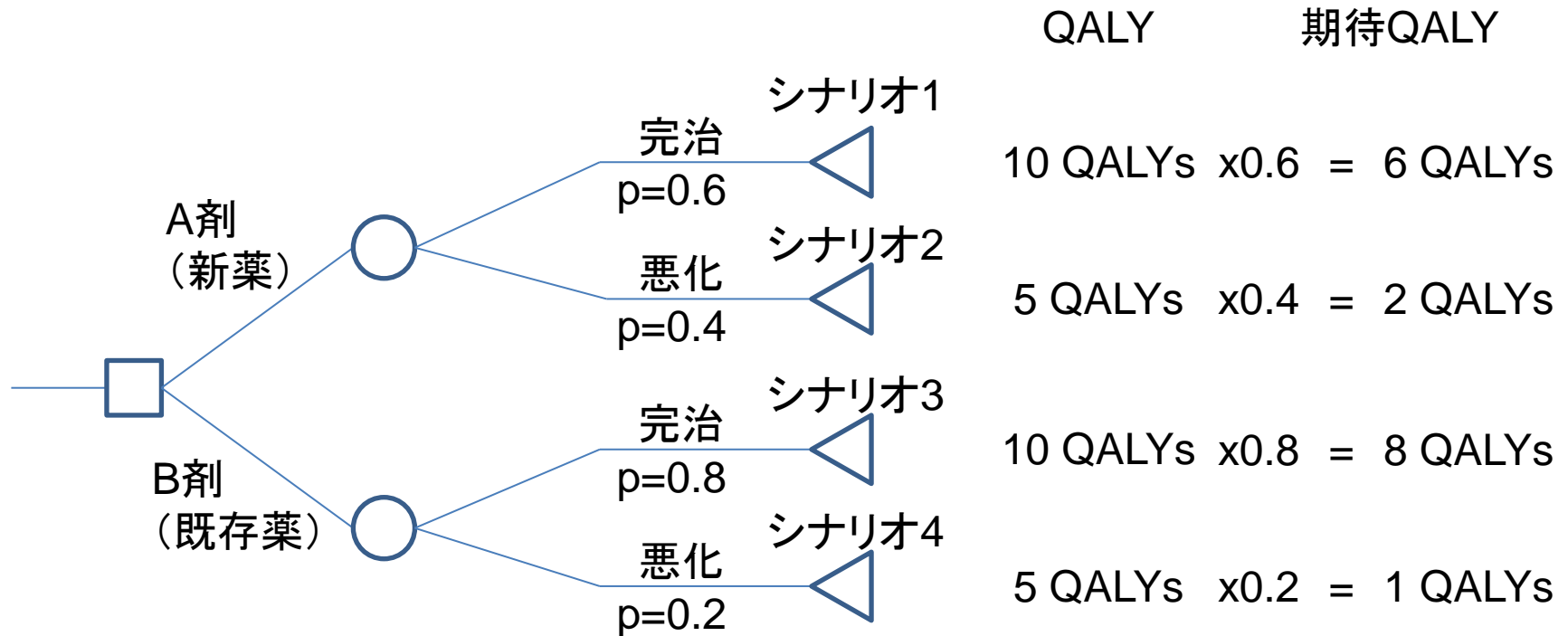
# 各薬剤の平均費用



$$\text{A剤の平均費用} = 30,000 + 28,000 = 58,000\text{円}$$

$$\text{B剤の平均費用} = 56,000 + 14,000 = 70,000\text{円}$$

# 各薬剤の平均QALY



$$\text{A剤の平均QALY} = 6 + 2 = 8 \text{ QALYs}$$

$$\text{B剤の平均QALY} = 8 + 1 = 9 \text{ QALYs}$$



# 各薬剤の費用対効果 及び増分費用対効果比(ICER; Incremental Cost-Effectiveness Ratio)

	費用 (円)	QALY	効果1単位 あたりの費用 (円/QALY)	費用差 (B-A)	QALY差 (B-A)	ICER 費用差/QALY差 (円/QALY)
A剤 (新薬)	58,000	8	7,250			
B剤 (既存薬)	70,000	9	7,778	12,000	1	12,000

QALYあたりの費用

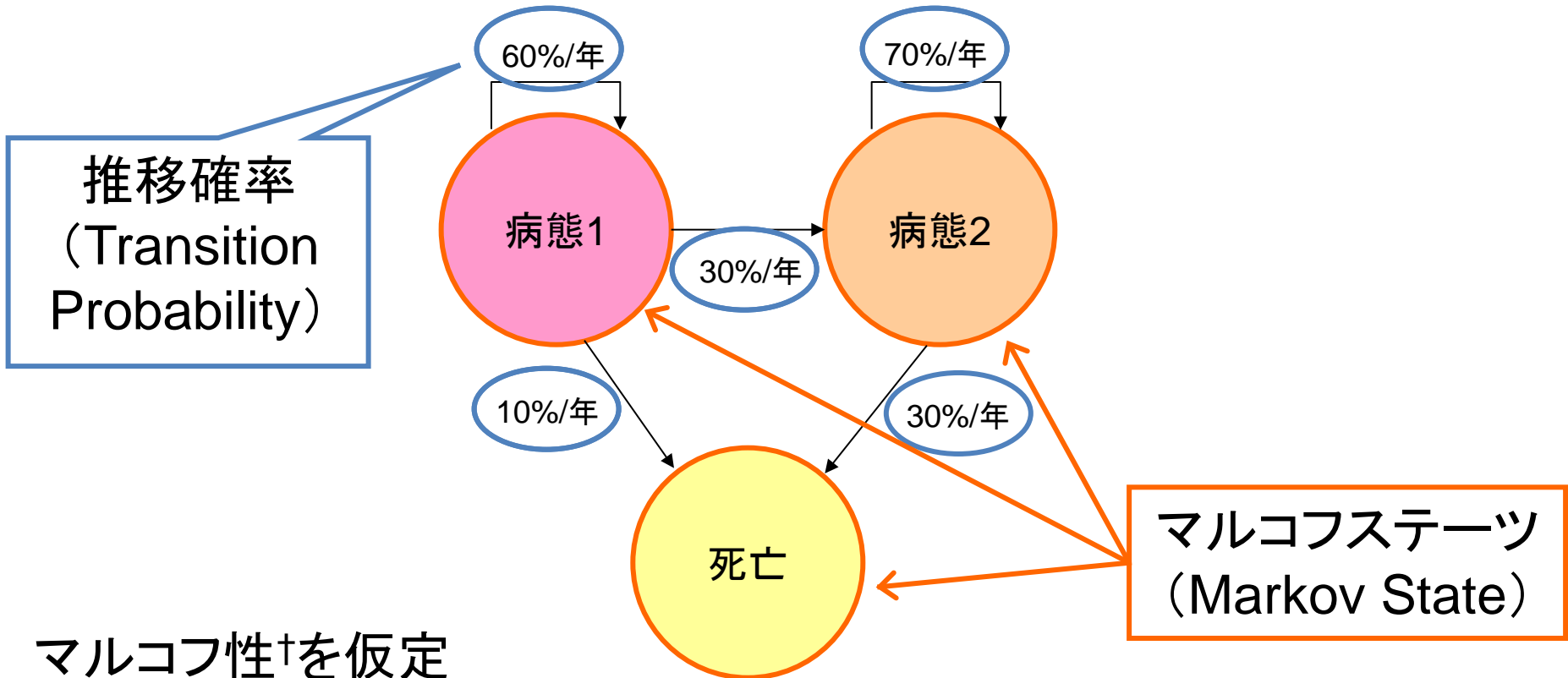
B剤を投与し、1QALY  
増やすのに必要な費用

プログラム (decision\_tree.sas) で出力 (テキスト出力) する内容。

# マルコフモデル

## 状態推移図 (State Transition Diagram)

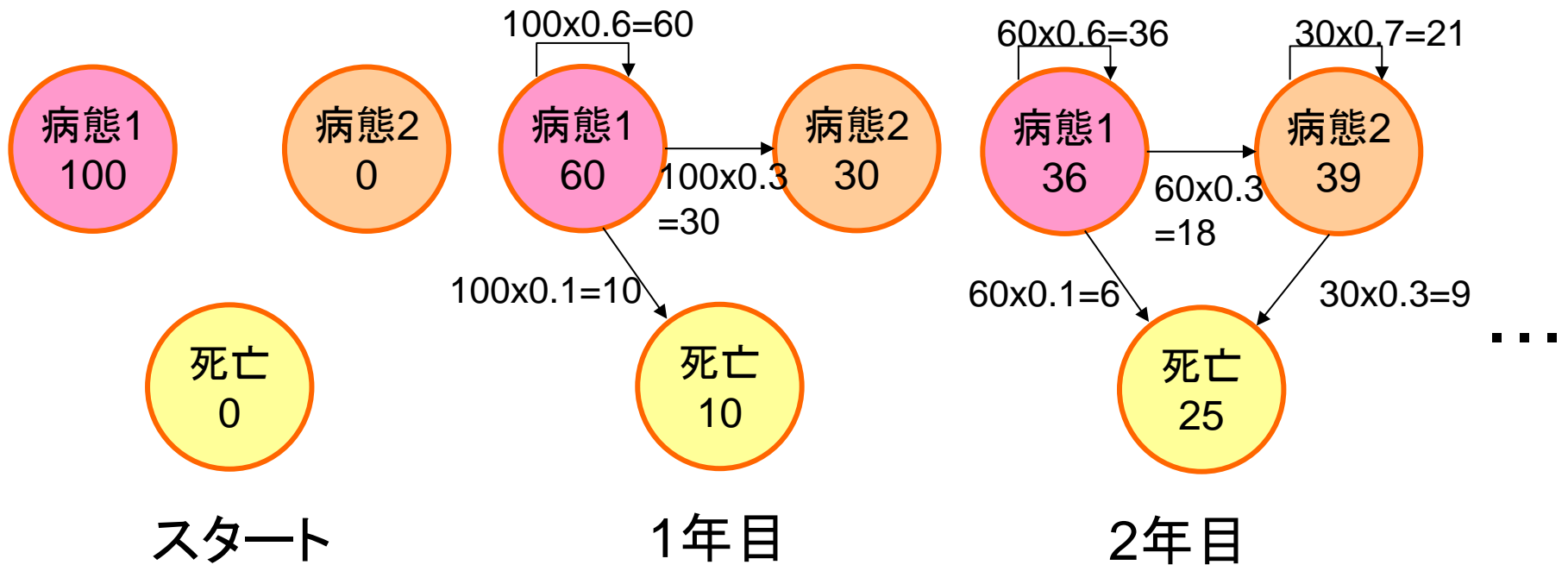
## 要因相関図 (influence diagram)



マルコフ性<sup>†</sup>を仮定

<sup>†</sup> 現在の状態のみに依存して、将来の状態が確率的に決定

# 状態推移図のフロー



## 推移確率行列

- 推移確率を行列形式にまとめたもの。
- 群の数だけ推移確率行列も存在する。

		推移後		
		病態1	病態2	死亡
推 移 前	病態1	0.6	0.3	0.1
	病態2	0	0.7	0.3
	死亡	0	0	1

## コホート分布の計算

$$\begin{array}{l}
 \text{1年目:} \\
 \text{(病態1, 病態2, 死亡)}
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 (100 \quad 0 \quad 0) \\
 \text{初期コホート分布}
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \begin{pmatrix} 0.6 & 0.3 & 0.1 \\ 0 & 0.7 & 0.3 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \\
 \vdots
 \end{array}
 = (60 \quad 30 \quad 10)$$

$$\begin{array}{l}
 \text{2年目:} \\
 \vdots
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 (60 \quad 30 \quad 10) \\
 \vdots
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \begin{pmatrix} 0.6 & 0.3 & 0.1 \\ 0 & 0.7 & 0.3 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \\
 \vdots
 \end{array}
 = (36 \quad 39 \quad 25)$$

$$\begin{array}{l}
 \vdots \\
 \text{n年目:}
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 (100 \quad 0 \quad 0) \\
 \vdots
 \end{array}
 \begin{array}{c}
 \begin{pmatrix} 0.6 & 0.3 & 0.1 \\ 0 & 0.7 & 0.3 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}^n \\
 \vdots
 \end{array}$$

## 費用・効果/効用ベクトル

	費用 (万円/年)	効果/効用 (QALYs)
病態1	5	0.9
病態2	10	0.5
死亡	0	0

新たな死亡のみ費用が発生する場合があります。

費用ベクトル

効果/効用ベクトル



## 費用の計算

$$\begin{array}{l} \text{開始年:} \\ \text{1年目:} \\ \text{2年目:} \\ \vdots \\ \text{\textit{n}年目:} \end{array} \quad \begin{array}{l} (100 \quad 0 \quad 0) \\ (60 \quad 30 \quad 10) \\ (36 \quad 39 \quad 25) \\ \vdots \\ (100 \quad 0 \quad 0) \end{array} \begin{array}{l} \begin{pmatrix} 5 \\ 10 \\ 0 \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 5 \\ 10 \\ 0 \end{pmatrix} \\ \begin{pmatrix} 5 \\ 10 \\ 0 \end{pmatrix} \\ \vdots \\ \begin{pmatrix} 0.6 & 0.3 & 0.1 \\ 0 & 0.7 & 0.3 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}^n \begin{pmatrix} 5 \\ 10 \\ 0 \end{pmatrix} \end{array} = \begin{array}{l} 500 \\ 600 \\ 570 \\ \vdots \\ \end{array}$$

} 合計費用

## 割引計算

- ◆ インフレの考慮、時間選好等の考え方
- ◆ 将来の費用及び効用の両方を、現在の価値に換算する。  
 $t$ 年目の費用及び効用を  $(1+\text{割引率})^t$  で割る。
- ◆ ガイダンスでは日本の経済実情を反映(2%)。
- ◆ 割引率を変化させた感度分析が必要(0~4%)。

	費用	現在の価値 (割引率2%)
開始年	100万円	100万円
1年目	100万円	$100/1.02=98$ 万円
2年目	100万円	$100/1.02^2=96$ 万円
合計	300万円	294万円

# 数式表現

- ◆  $x_i$ :  $i$ 年目のコホート分布のベクトル
- ◆  $T$ : 推移確率行列
- ◆  $c$ : 費用/効果ベクトル
- ◆  $c_i$ :  $i$ 年目の費用
- ◆  $d$ : 割引率
- ◆ 各年の費用 = 各年のコホート分布ベクトル × 費用ベクトル

$$c_0 = x_0^T c$$

$$c_1 = x_1^T c = x_0^T T c / (1 + d)$$

$$c_2 = x_2^T c = x_0^T T^2 c / (1 + d)^2$$

⋮

$$c_n = x_n^T c = x_0^T T^n c / (1 + d)^n$$

## 数式表現(つづき)

### ◆ 費用の合計

$$\begin{aligned}\sum_{i=0}^n c_i &= \sum_{i=0}^n x_0^T T^i c / (1+d)^i \\ &= x_0^T \left\{ I + \frac{1}{(1+d)} T + \frac{1}{(1+d)^2} T^2 + \dots + \frac{1}{(1+d)^n} T^n \right\} c\end{aligned}$$

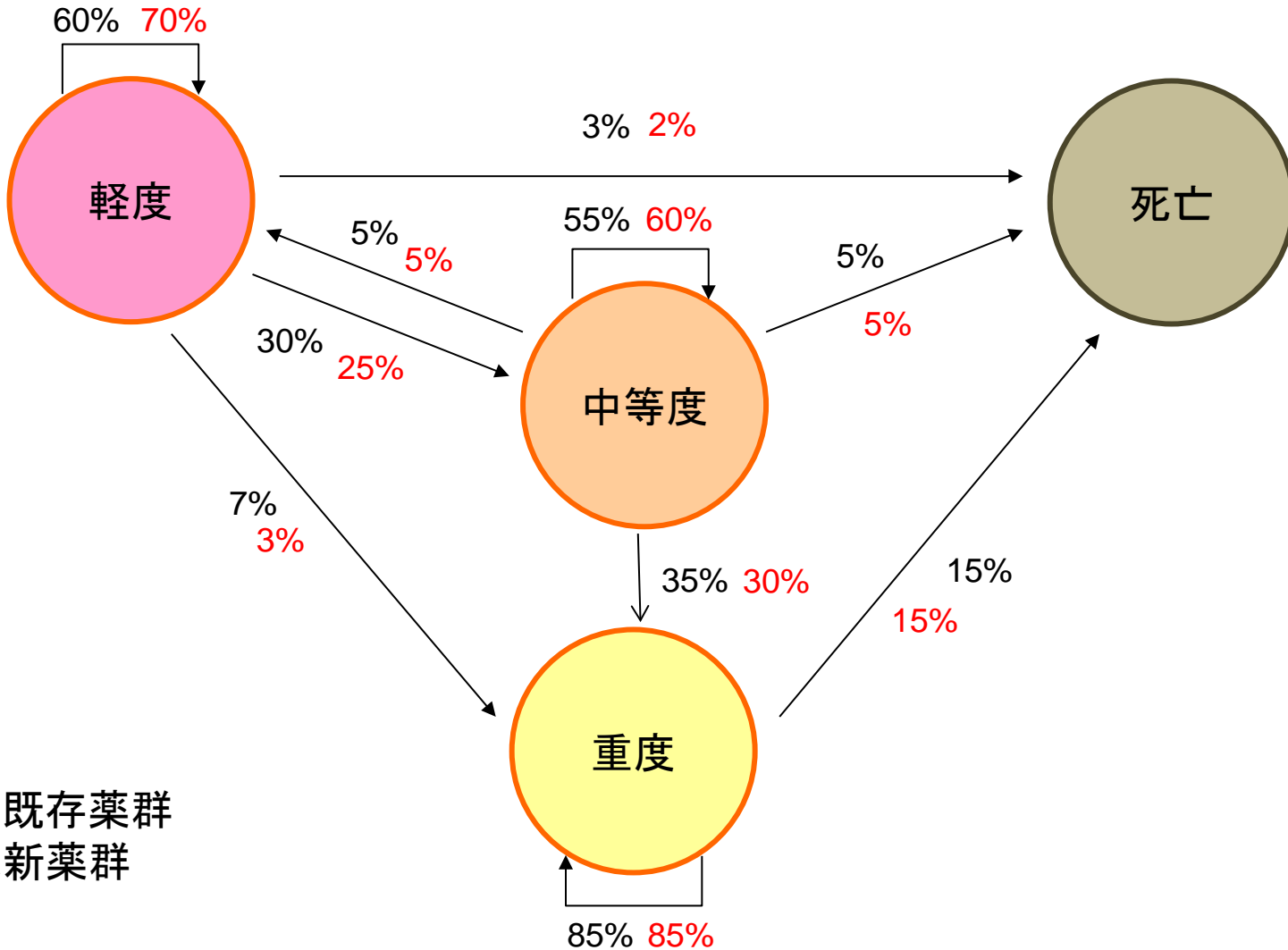
## QALYの計算も全く同様→IMLで実行可能

(注)  $S=T/(1+d)$  とし、以下のようにも変形できるが、逆行列が一意に求まらないことが生じうるため、上記の計算式を使用する(そうすることで、経時的変化がトレース可能となる)。

$$\begin{aligned}\sum_{i=0}^n c_i &= x_0^T \{ I + S + S^2 + \dots + S^n \} c \\ &= x_0^T (I - S^{n+1})(I - S)^{-1} c\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\because (I - A)^{-1} &= I + A + A^2 + \dots \text{より} \\ &I + A + A^2 + \dots + A^n \\ &= (I - A)^{-1} - (A^{n+1} + A^{n+2} + \dots) \\ &= (I - A)^{-1} - A^{n+1}(I + A + A^2 + \dots) \\ &= (I - A)^{-1} - A^{n+1}(I - A)^{-1} \\ &= (I - A^{n+1})(I - A)^{-1}\end{aligned}$$

# 例：状態推移図



黒字は既存薬群  
赤字は新薬群

## 例：推移確率行列

		推移後			
		上段：A剤（新薬） 下段：B剤（既存薬）			
		軽度	中等度	重度	死亡
推移前	軽度	0.70 0.60	0.25 0.30	0.03 0.07	0.02 0.03
	中等度	0.05 0.05	0.60 0.55	0.30 0.35	0.05 0.05
	重度	0.0 0.0	0.0 0.0	0.85 0.85	0.15 0.15
	死亡	0.0 0.0	0.0 0.0	0.0 0.0	1.0 1.0



# 費用・効果/効用ベクトル

分析の期間(時間地平):20年

割引率:2%/年

開始時のコホート分布{100,0,0,0}

	費用(万円/年) 上段:A剤(新薬) 下段:B剤(既存薬)	QALYs
軽度	100 70	0.8
中等度	130 100	0.5
重度	180 150	0.1
死亡	0※ 0※	0.0

※新たな死に対する費用も考慮する場合がある。

# 計算結果 (Markov.sas)

## Cost-Effectiveness Assessment Markov Model

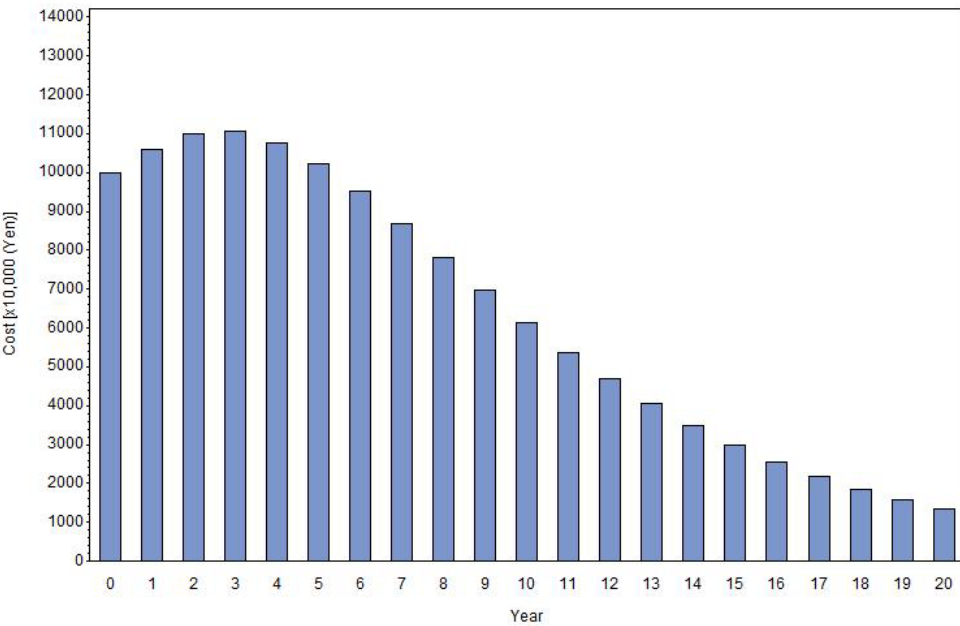
Total Cost for Drug A	Total QALY for Drug A	Total Cost for Drug B	Total QALY for Drug B	Cost-Benefit for Drug A	Cost-Benefit for Drug B
132871.57	423.773	99144.11	336.677	313.544	294.478
Difference in Cost (Drug A - B)		Difference in QALY (Drug A - B)		ICER	
33727.46		87.0957		387.246	

1QALYあたり388万円の費用増加だが、B剤(既存薬)からA剤(新薬)に変更することは、基準となる閾値の500万円/QALY※より小さいので、費用対効果が良いことになる。

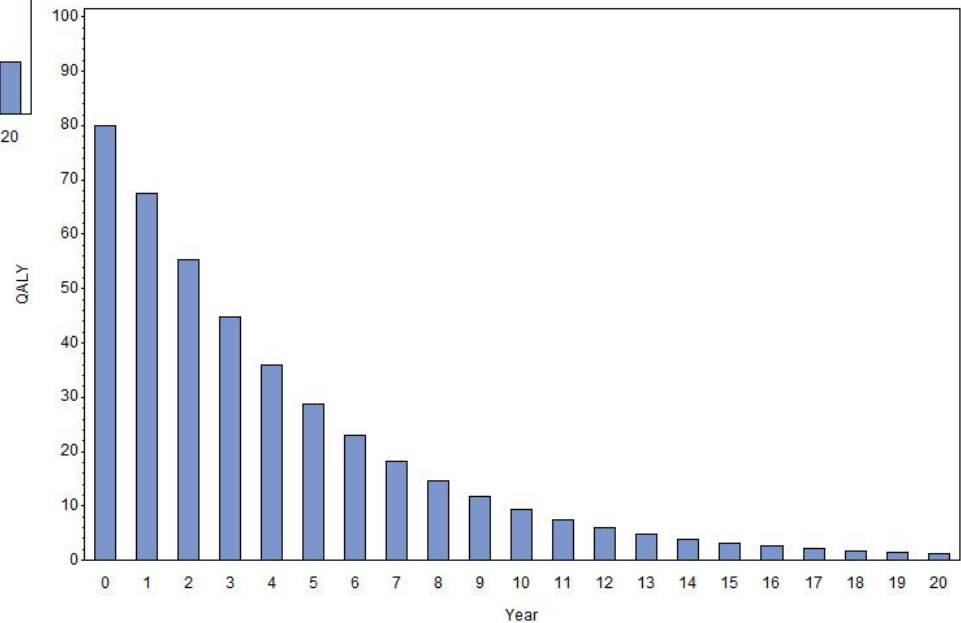
※日本では500~600万円/QALYが目安とされている。

# 計算結果 (Markov.sas) 一つづき

Time Course of Cost  
Drug=Drug A



Time Course of QALY  
Drug=Drug A



# 結果の解釈

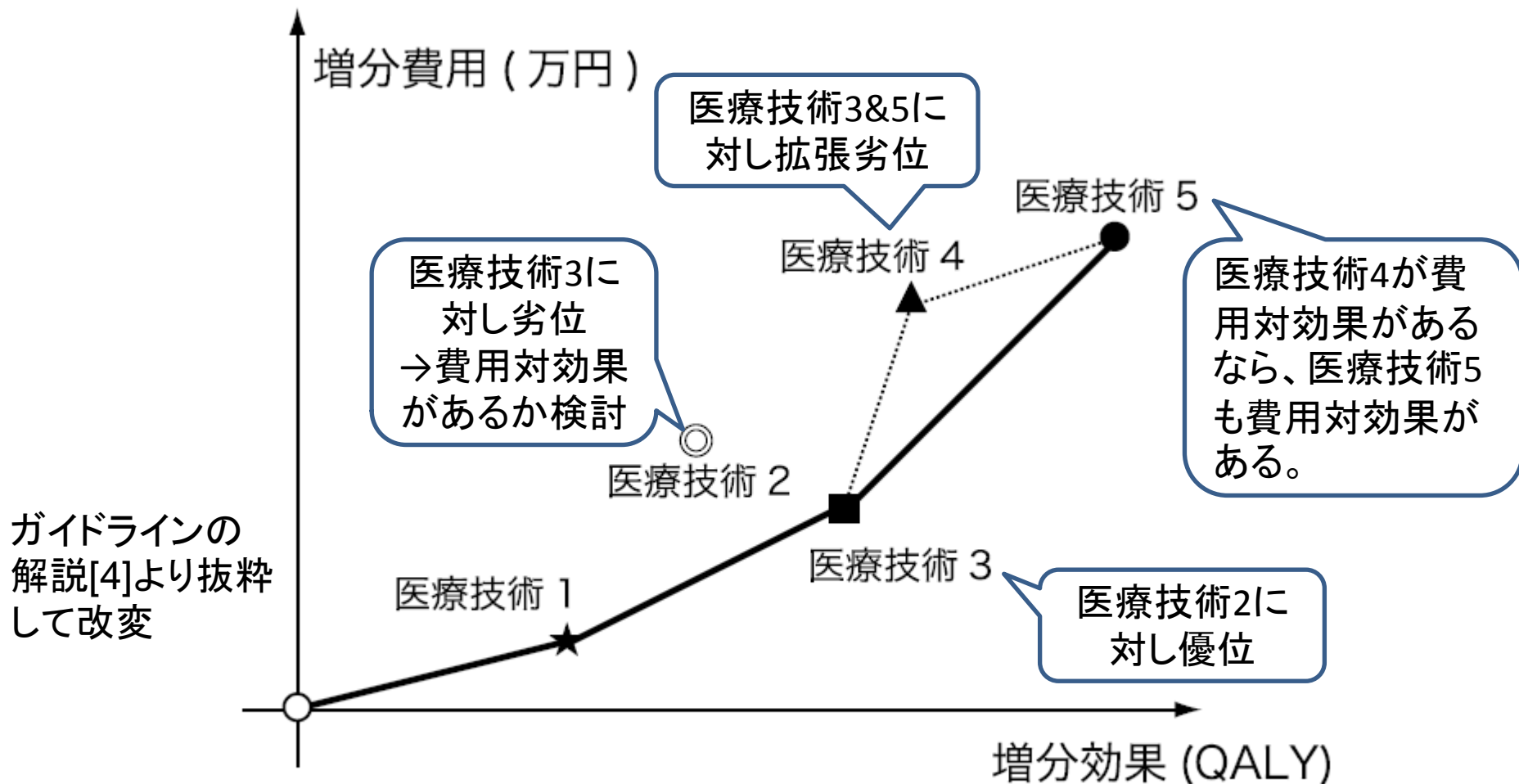
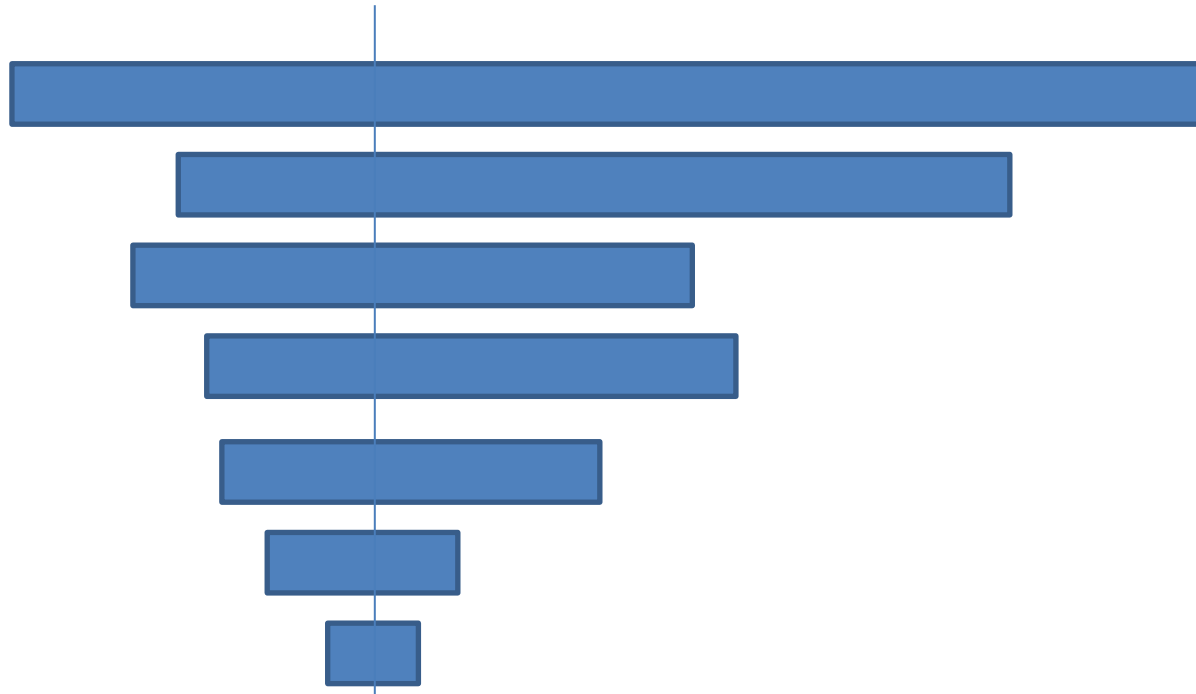


図4.1 劣位 (医療技術 2) と拡張劣位 (医療技術 4)

# 不確実性の考慮(一元感度分析) トルネードチャート(竜巻図)

影響力の大きいパラメータから  
順番にプロット



薬剤の中止10%~50%

状態1から状態2への  
推移確率

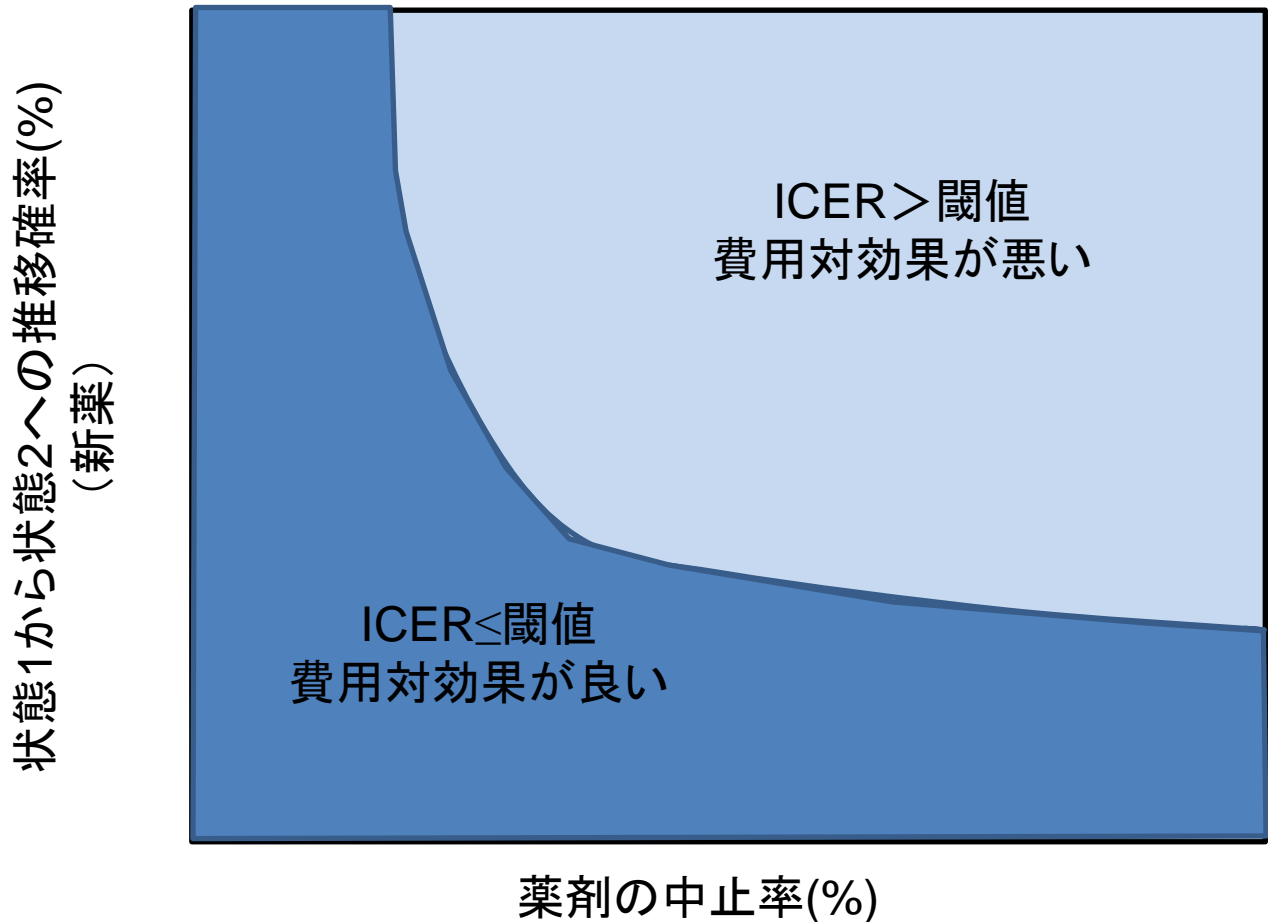
状態3から状態4への  
推移確率

...

割引率 etc.

費用の増分/QALYの増分(実薬群-プラセボ群)

# 不確実性の考慮(二元感度分析)





# コホート分布 vs モンテカルロシミュレーション

## コホート分布

- 実行が可能で、パラメータ設定が明快。
- マルコフ性(メモリーレス)により、各患者が直前にどのステーツにいたのかが判別不能。
  - 複数のステーツが並行する場合(ステーツの履歴が重要)
  - ステーツ滞在時間より、推移確率が変わる場合
- 感度分析はパラメータの低次元(1~2次元)のみの評価で、ICER値は範囲で示され、尤度のような定量的に評価した値は算出できない。

## モンテカルロシミュレーション(コホートではなく、患者単位でシミュレート)

- マルコフ性を超えた柔軟性を実現できる。
- 増分費用、増分効果、ICERを1つの値ではなく、分布として得るため、閾値を超える確率などを定量的に評価可能(=繰り返しが必要)。
- 確率的感度分析(PSA; Probabilistic sensitivity analysis)※に対応可能
  - ※全パラメータに不確実性を導入する方法
- NICEがPSAを推奨したこともあり、シミュレーションが増加している。

## モンテカルロシミュレーション

- 疾患の進展を1例ずつ確率的にシミュレート
  - 前例で、実薬群で、現在の状態が「軽度」の場合  
一様乱数 $U(0,1)$ を発生し、次年の状態を決定し、死亡または分析の期間に達するまで繰り返す。  
軽度に留まる確率: 70%/年 ( $0 \leq U(0,1) < 0.70$ )  
中等度に進展確率: 25%/年 ( $0.70 \leq U(0,1) < 0.95$ )  
重度に進展確率: 3%/年 ( $0.95 \leq U(0,1) < 0.98$ )  
死亡に進展確率: 2%/年 ( $0.98 \leq U(0,1) \leq 1$ )
- 当該患者の疾患進展における費用及び効用を算出(各年度で割引も考慮)。
- 所与の例数分の合計により、ICER等を算出する。
- これを多数回繰り返し(例: 10,000回)、平均値を推定値として用いる(10,000個のICERの平均値)

# 計算結果 (Markov\_patient\_level.sas)

## Cost-Effectiveness Assessment Markov Model (Patient Level)

Total Cost for Drug A	Total QALY for Drug A	Total Cost for Drug B	Total QALY for Drug B	Cost-Benefit for Drug A	Cost-Benefit for Drug B
132841592.24	424034.70	99071545.78	336791.04	313.280	294.163
Difference in Cost (Drug A - B)		Difference in QALY (Drug A - B)		ICER	
33770046.45		87243.67		387.077	

上記は100,000例を1回だけシミュレートした結果で、コホート分布を利用したICER (387.246) とほぼ同じ。

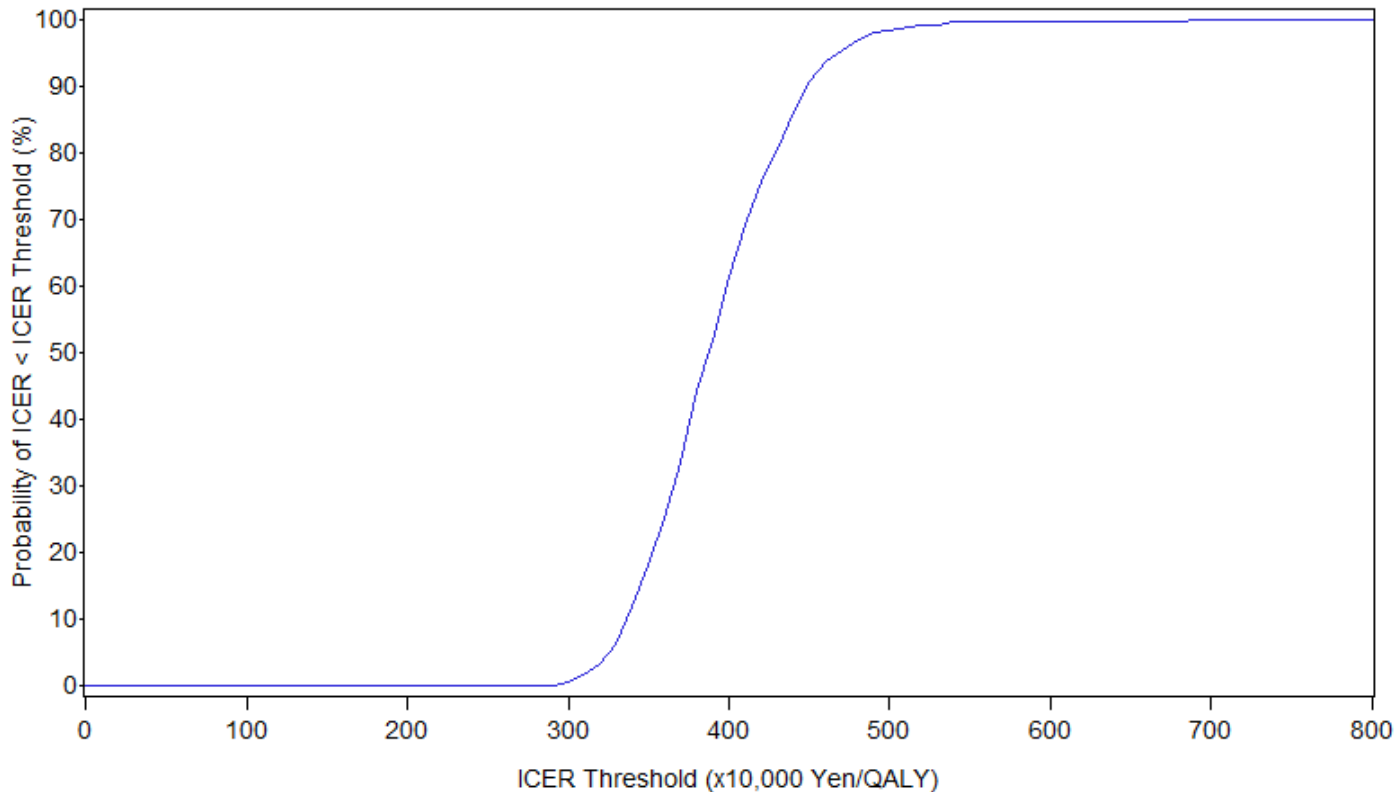
100例を10,000回シミュレーション (平均ICER=417.830) : バラツキ大

1000例を1000回シミュレーション (平均ICER=390.960)

より複雑なモデルは、繰り返し回数の増加が必要になる (上記の単純な例でも、1000例を10,000回シミュレーションは実行に90分弱)。

# 計算結果 (Markov\_patient\_level.sas) つづき 許容可能性曲線 (acceptability curve)

Cost-Effectiveness Assessment  
Markov Model (Patient Level)  
Cost-Effectiveness Acceptability Curve  
Excluding Inferior Scenario [Incremental Cost>0 And Incremental QALY<0]



QALYが減少し、  
且つ費用も増大  
する(劣位)のシ  
ナリオは除いて  
作成する。

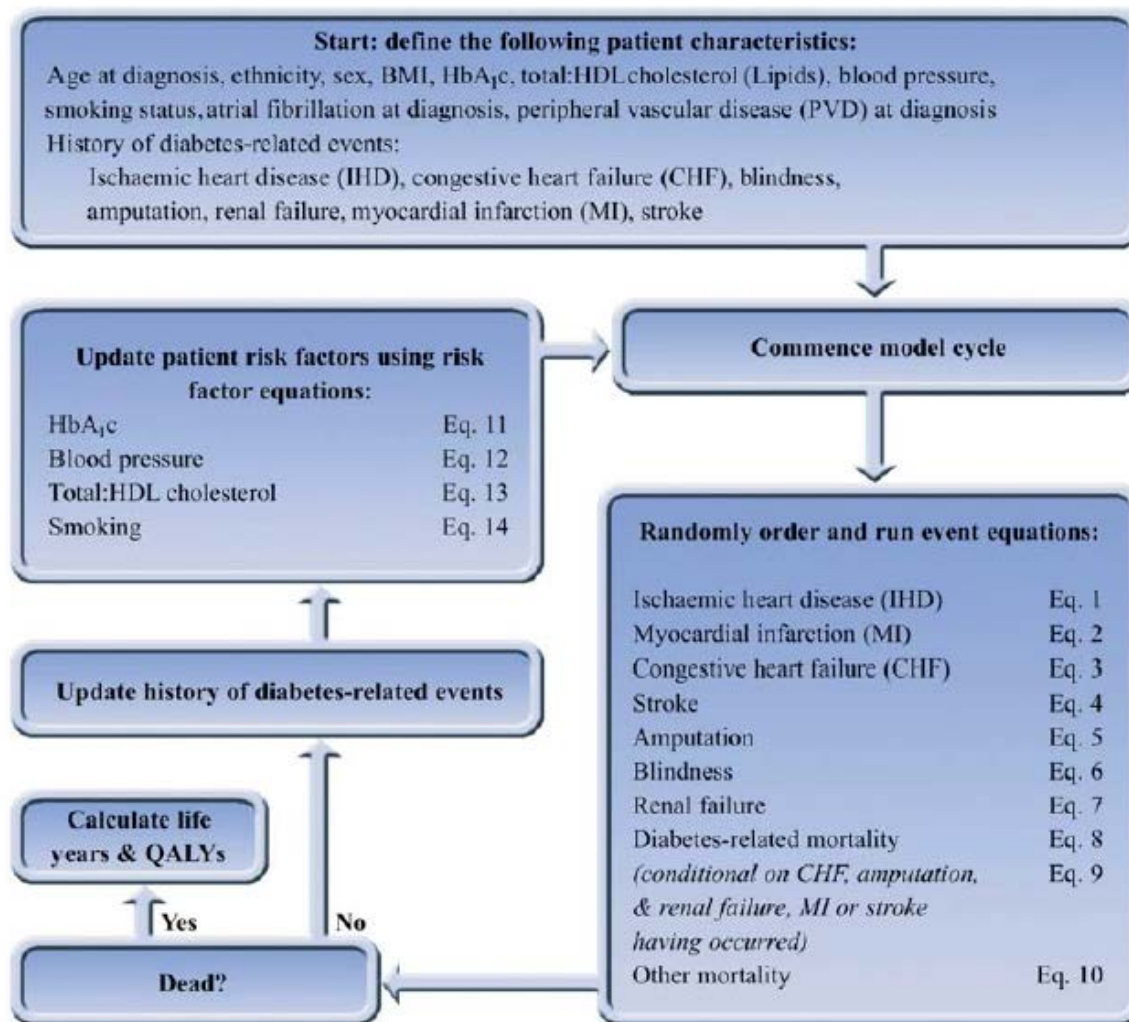
## モンテカルロシミュレーションーつづき

- 症例の背景因子の違い、現在の状態、時間依存的に推移確率を変更することも対応可能
  - － 背景の分布、時間依存的な推移確率等の追加情報が必要となるが、十分なエビデンスが存在しないかも。
  - － 複雑なモデルでは計算時間が増大し、十分な感度分析の弊害となる可能性がある。
- コホート分布用いたモデルとの比較
  - － 結果が同様であれば、コホート分布で十分かもしれない。
  - － 比較した研究が少ないため、どちらが優れているか結論にまでは至っていない[11]



# 海外の医療経済学評価

Fig. 1. Algorithm for model simulation



UKPDS Outcomes Model [12]  
(Clarke et al. 2004)より抜粋



## おわりに

- 医療経済評価を通じて、限られた医療財源の効率的配分に寄与することも期待され、今後、医療経済評価が求められる可能性がある。
- 本発表では分析手法の基礎的概念と、SAS/IML等を利用して計算する方法を紹介した。
  - コホート分布かシミュレーションかは、取り組む問題の性質や複雑性などに依存する。
  - モンテカルロシミュレーションは柔軟性はあるが、実行時間が長い、追加情報の必要性の問題などがある。

## 参考文献

- [1]平成24年厚生労働科学研究費補助金 福田班, 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, 2013.
- [2]白岩健, 福田敬, 五十嵐中, 池田俊也, CHEERS声明－医療経済評価における報告様式のガイダンス－, 保健医療科学, Vol.62, No.6, 641-666, 2013.
- [3]白岩健, <総説>「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, Vol.62, No.6, 590-98, 2013.
- [4]福田敬, 白岩健, 池田俊也 他, <解説>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, 保健医療科学, Vol.62, No.6, 625-40, 2013.
- [5]白岩健, 福田敬, 五十嵐中, 池田俊也 訳, <解説>CHEERS声明－医療経済評価における報告様式のガイダンス－, 保健医療科学, Vol.62, No.6, 641-66, 2013.
- [6]坂巻弘之, やさしく学ぶ 薬剤経済学, じほう, 2003.
- [7]池上直己, 西村周三編著, 医療技術・医薬品, 勁草書房, 2005.
- [8]鎌江伊三夫, 医薬経済学的手法による医療技術評価を考える<6>－データの不確実性をどう取り扱うか－, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, 44(1), 47-53, 2013.
- [9]飯野四郎, 安田清美, 小林慎, 藤野志朗, 小川京子, C型慢性肝炎に対するIFN療法の費用効用分析－活動性投与と非活動性投与の比較, 日本医事新報, 3870, 10-15, 1998.
- [10]池田俊也, 山田ゆかり, 池上直己, 抗痴呆薬ドネペジルの経済評価, 医療と社会, Vol.10, No.3, 2000.
- [11]Briggs A, Claxton K, Sculpher M, Decision modeling for health economic evaluation, Oxford: Oxford University Press, 2006.
- [12]Clarke P M, Gray A M, Briggs A, Farmer A J, Fenn P, Stevens R J, et al., A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model', Diabetologia, 47, 1747-59, 2004.
- [13]小久保欣哉, 山田謙次, 医療技術評価 (HTA: Health Technology Assessment) の政策動向と製薬企業における薬剤経済学の活用, 知的資産創造, 2012.