【企画セッション】
データサイエンス担当のための費用対効果評価講座

セッション2:「費用対効果評価のSASによる実装の紹介」

田口　奈緒子
旭化成ファーマ株式会社

帝人ファーマ株式会社	中島 章博
MSD株式会社	奥山 ことば
中外製薬株式会社	荒西 利彦
中外製薬株式会社	河田 祐一
トーアエイヨー株式会社	岸 佳伸
田辺三菱製薬株式会社	酒井 弘憲

Cost-Effectiveness Analysis Methods for Medical Technology and the Implementation by SAS

Contents

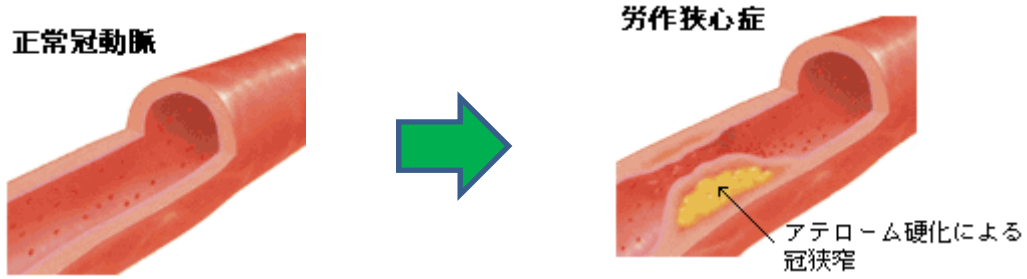
- 仮想事例に基づく医療経済評価
  - 仮想事例
  - 費用対効果評価のフレームワークに基づく具体的手順
  - 仮想事例の結果・解釈
- その他の方法論とSASによる実装
  - マルコフモデル, モンテカルロシミュレーション (概略のみ)
  - Bootstrap法（論文参照）
- まとめ

Contents

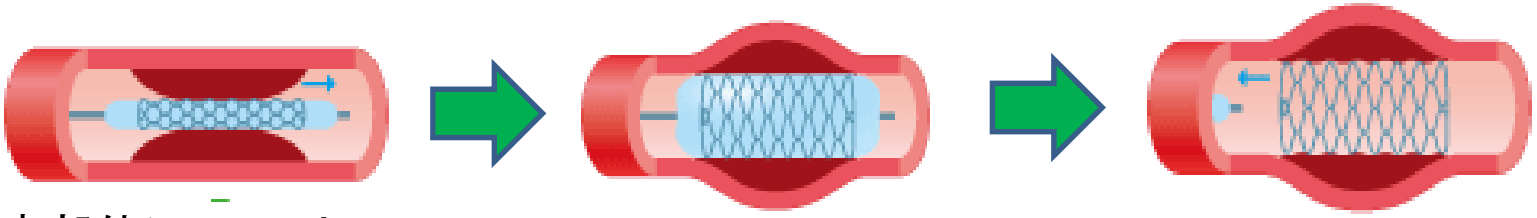
- 仮想事例に基づく医療経済評価
  - 仮想事例
  - 費用対効果評価のフレームワークに基づく具体的手順
  - 仮想事例の結果・解釈
- その他の方法論とSASによる実装
  - マルコフモデル, モンテカルロシミュレーション (概略のみ)
  - Bootstrap法（論文参照）
- まとめ

仮想事例: 狭心症に対するステント留置術

- 狭心症とは？
  - 冠動脈が狭まり，心筋に十分な血液が行き渡らなくなる疾患



- 狭心症に対する治療：経皮的冠動脈ステント留置術



狭窄部位にステント
（網目上の金属筒）を挿入

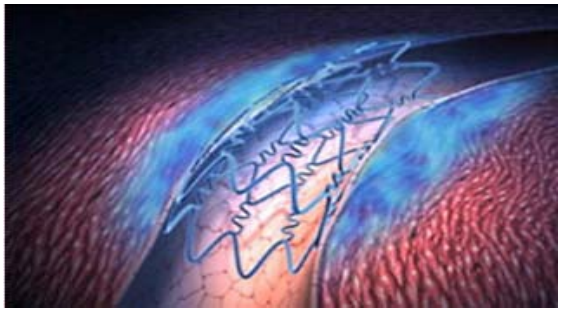
風船を膨らませ、血管を拡張.

ステントを留置し、
再狭窄を防止

平成25年12月25日中医協・池田参考人提出資料「医療機器 具体例）」

- 狭心症治療における医療技術の経済評価

ベアメタルステント（BMS）



薬剤溶出ステント（DES）

– 効果：再狭窄抑制率（10.1% vs 20.0%）
– ステント留置術1回当たりの治療費
  - DESの方が約24万円高い

公的医療費の支払者（国）の立場として、
DESの効果はコストに見合うと判断できるか？

費用対効果評価のフレームワーク

Step 1	分析の目的，比較対照の決定
Step 2	分析の立場と費用の範囲の決定
Step 3	効果指標と分析方法の決定
Step 4	モデルの構築とパラメータの推定
Step 5	費用と効果の比較（ICERなどの算出）
Step 6	分析結果の解釈・報告

費用対効果評価のフレームワーク

Step 1	分析の目的，比較対照の決定
Step 2	分析の立場と費用の範囲の決定
Step 3	効果指標と分析方法の決定
Step 4	モデルの構築とパラメータの推定
Step 5	費用と効果の比較（ICERなどの算出）
Step 6	分析結果の解釈・報告

Step 1 分析の目的，比較対照の決定

- 分析の目的
  - 狭心症に対するステント留置術の医療費を考えたとき、DESの費用対効果があるかどうかを検討

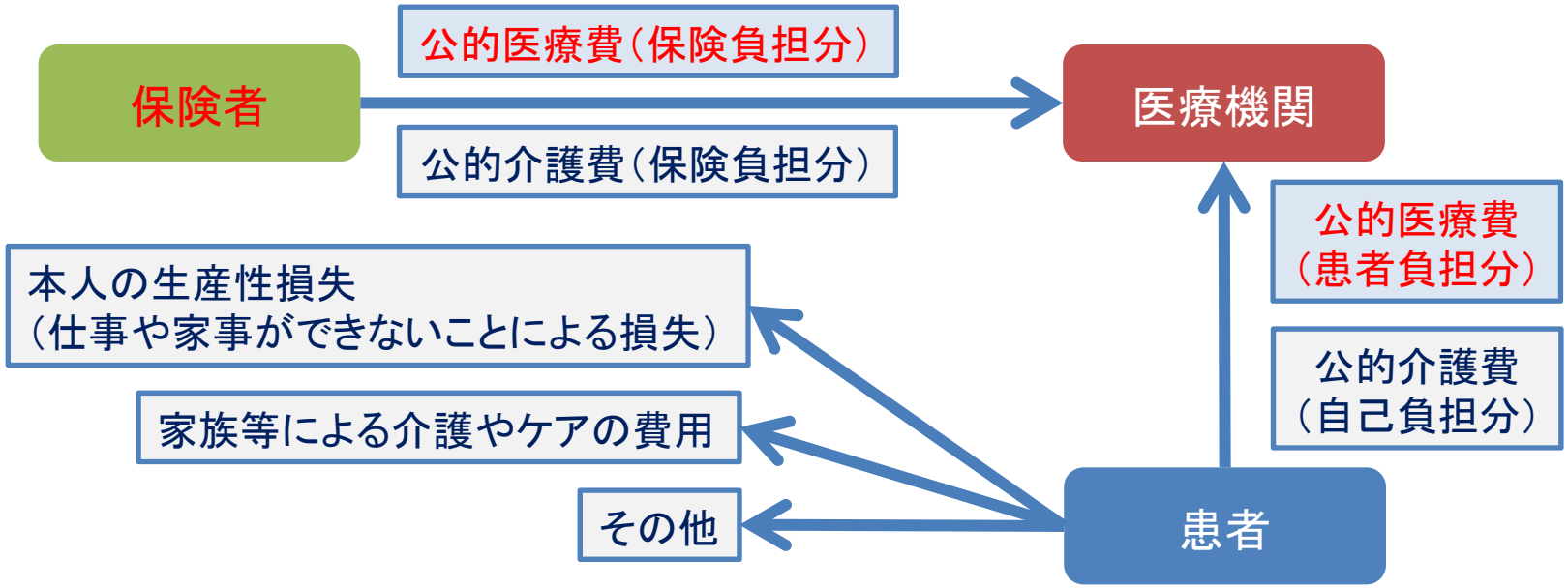
- DESの比較対照の決定
  - ステント留置術で通常用いられているBMSを設定

費用対効果評価のフレームワーク

Step 1	分析の目的，比較対照の決定
Step 2	分析の立場と費用の範囲の決定
Step 3	効果指標と分析方法の決定
Step 4	モデルの構築とパラメータの推定
Step 5	費用と効果の比較（ICERなどの算出）
Step 6	分析結果の解釈・報告

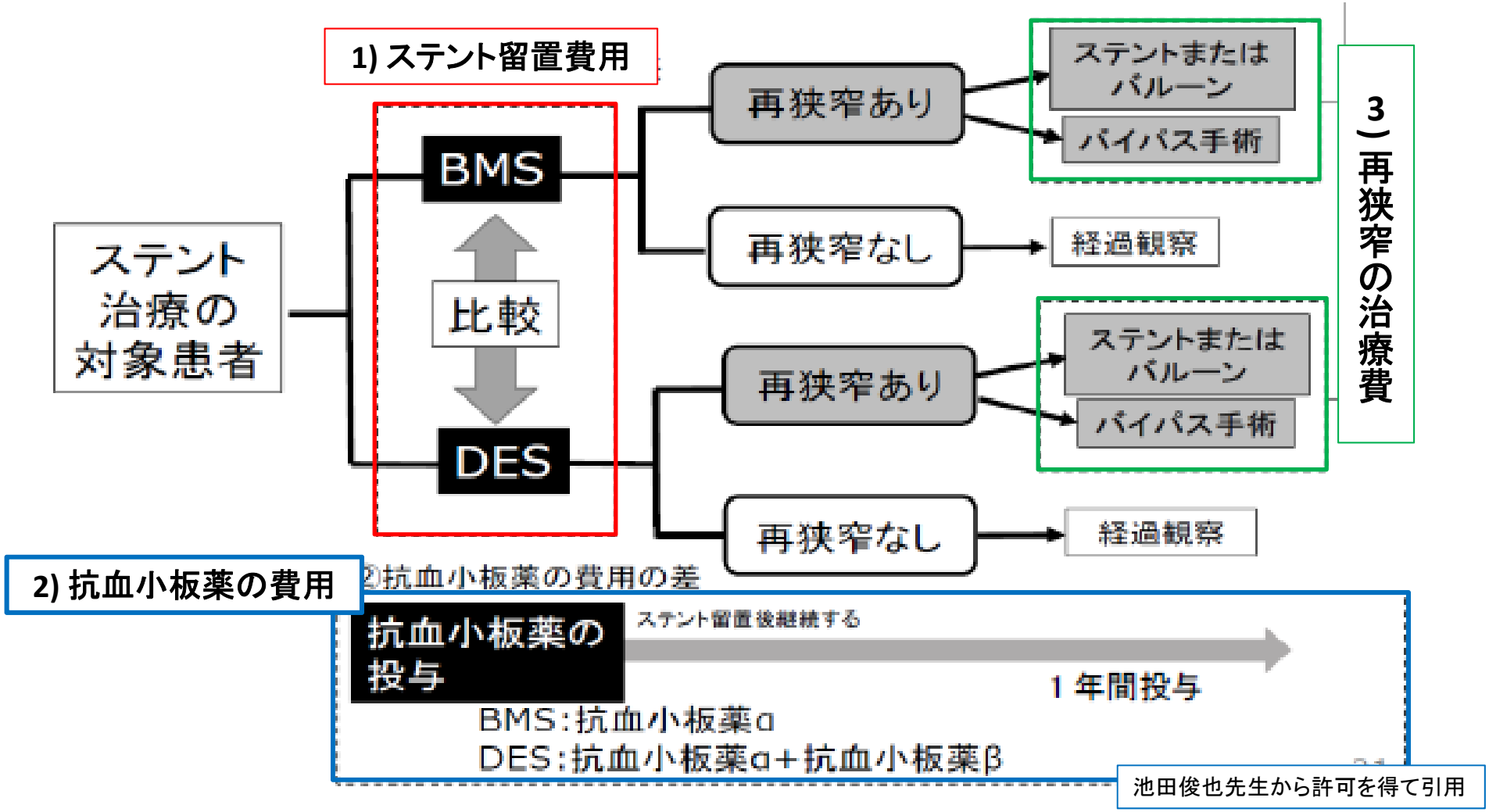
Step 2 分析の立場と費用の範囲の決定

- 分析の立場：公的医療費支払者



公的医療費支払者の立場	• 公的医療費のみを含める
（限定された）社会の立場	• 全ての費用を含める
患者の立場	• 患者・家族が負担する医療費，介護費用，生産性損失など

Step 2 分析の立場と費用の範囲の決定



池田俊也先生から許可を得て引用

Step 2 分析の立場と費用の範囲の決定

- 費用の範囲の決定

	項目	単価(円)
①	BMS	184,000円/1個
	DES	295,000円/1個
②	抗血小板薬β※	275円/1日
③	再狭窄治療費	1,440,000円/1件

※抗血小板薬αは、いずれのステント治療でも必要であるため、計算に含めていない.

費用対効果評価のフレームワーク

Step 1	分析の目的，比較対照の決定
Step 2	分析の立場と費用の範囲の決定
Step 3	効果指標と分析方法の決定
Step 4	モデルの構築とパラメータの推定
Step 5	費用と効果の比較（ICERなどの算出）
Step 6	分析結果の解釈・報告

Step 3 効果指標と分析方法の決定

- 効果指標の選択
  - BMSとDESを比較した研究を系統的にレビュー
    - **再狭窄率**
    - ステント血栓症発生率
    - 生存期間
    - QALY

有意差を示すエビデンスが不十分

- 費用効果分析(Cost Effective Analysis)
  - 再狭窄抑制を効果指標とした場合，分析方法は費用効果分析となる.

費用対効果評価のフレームワーク

Step 1	分析の目的，比較対照の決定
Step 2	分析の立場と費用の範囲の決定
Step 3	効果指標と分析方法の決定
Step 4	モデルの構築とパラメータの推定
Step 5	費用と効果の比較（ICERなどの算出）
Step 6	分析結果の解釈・報告

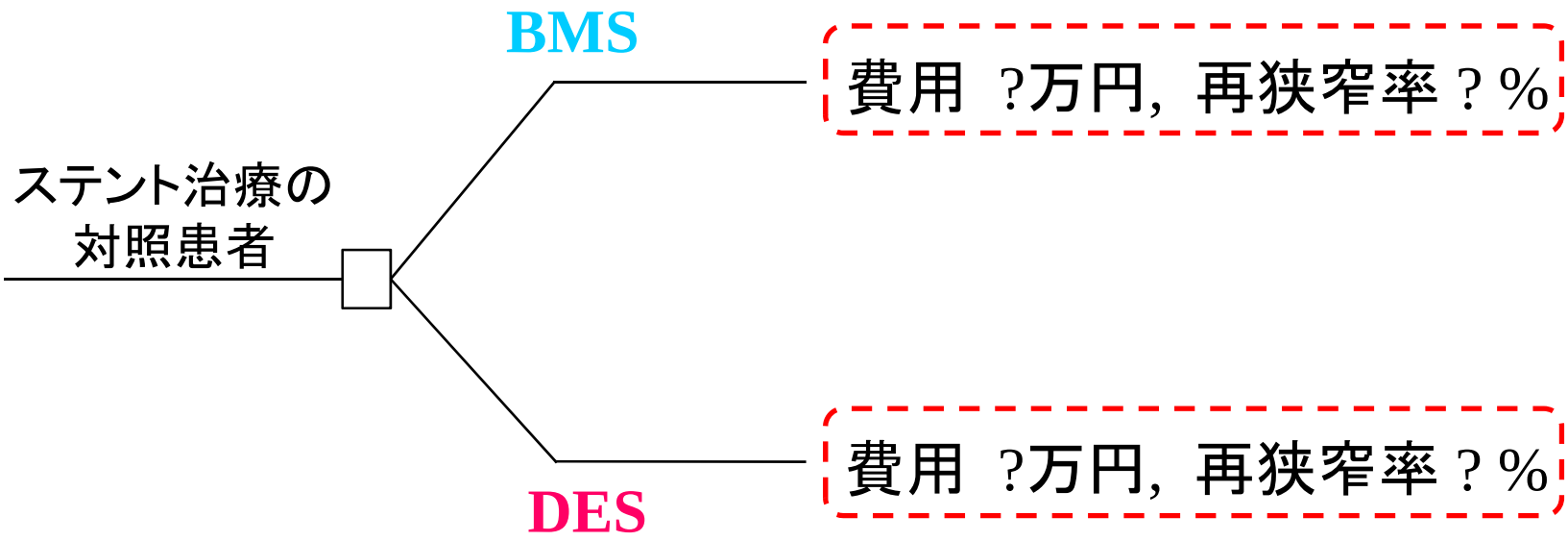
Step 4 モデルの構築とパラメータの推定

- モデルの構築
  - 決定樹(Decision Tree)モデル

- パラメータの推定
  - 費用
  - 効果（再狭窄率）

Step 4 モデルの構築とパラメータの推定

- 決定樹モデル



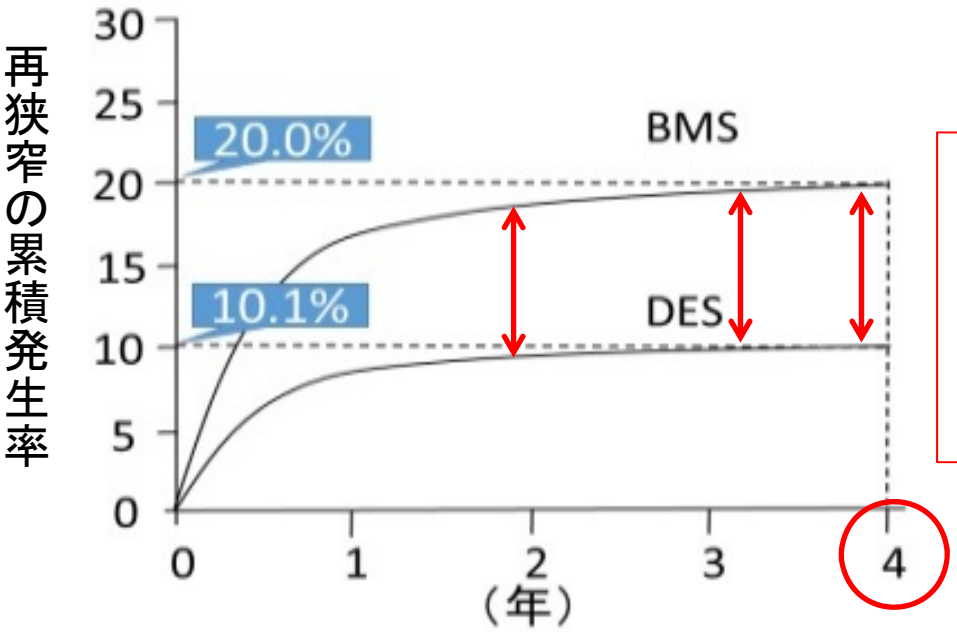
- BMS,DESそれぞれで治療した場合の費用と再狭窄率を推定して、モデルに組み込む

Step 4 モデルの構築とパラメータの推定

- 費用の推定
  - ステントの個数：BMSとDESともに1.25個
  - 抗血小板薬β治療：DESのみ1年間治療が必要
  - 効果指標を再狭窄率としたので,再狭窄費用（144万円）は含めない
  - BMSの費用
    - 184,000円×1.25個=230,000円
  - DESの費用
    - 295,000円×1.25個+275円×365日= 469,125円

Step 4 モデルの構築とパラメータの推定

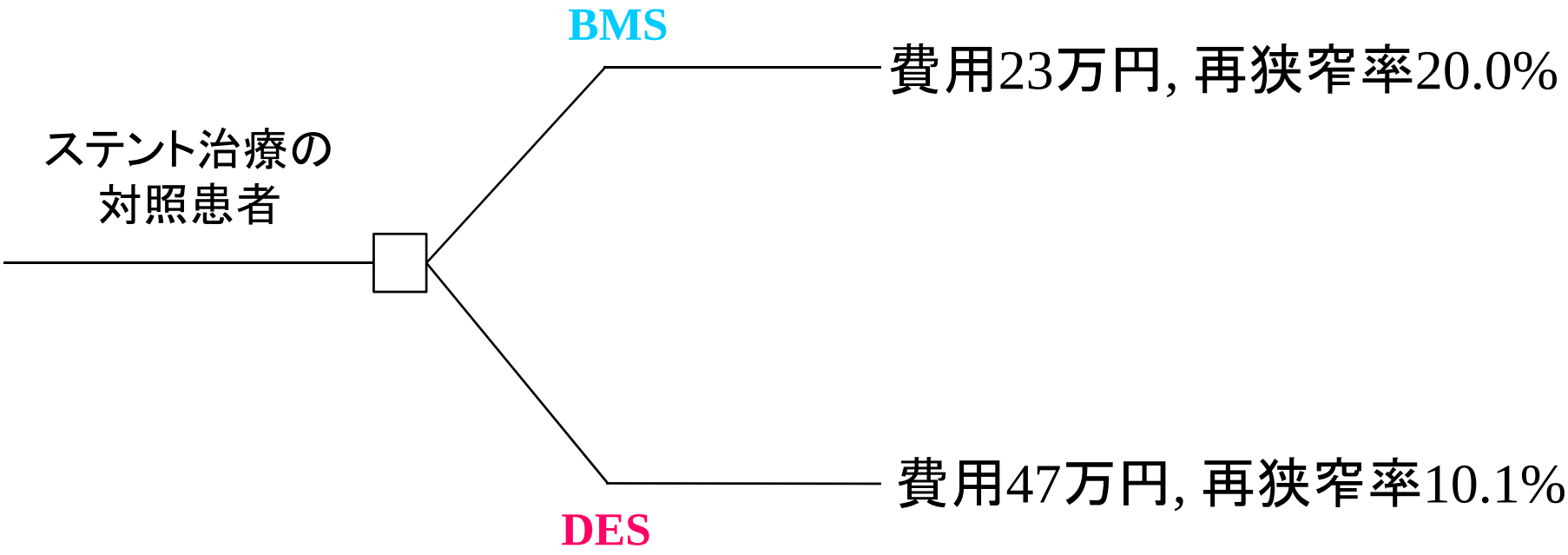
- 再狭窄率の推定
  - BMSとDESを比較した5件のランダム化比較試験を統合した海外のメタアナリシス（n=3513）



4年間の累積発生率を使用.
2年後以降でBMS, DESの累積発生率の差が変わらないため、**時間地平を4年**と設定.

Step 4 モデルの構築とパラメータの推定

- 構築された決定樹モデル



費用対効果評価のフレームワーク

Step 1	分析の目的，比較対照の決定
Step 2	分析の立場と費用の範囲の決定
Step 3	効果指標と分析方法の決定
Step 4	モデルの構築とパラメータの推定
Step 5	費用と効果の比較（ICERなどの算出）
Step 6	分析結果の解釈・報告

Step 5 費用と効果の比較（ICERなどの算出）

$$\mathrm{ICER} = \frac{\text{費用の増分}}{\text{効果の増分}}$$

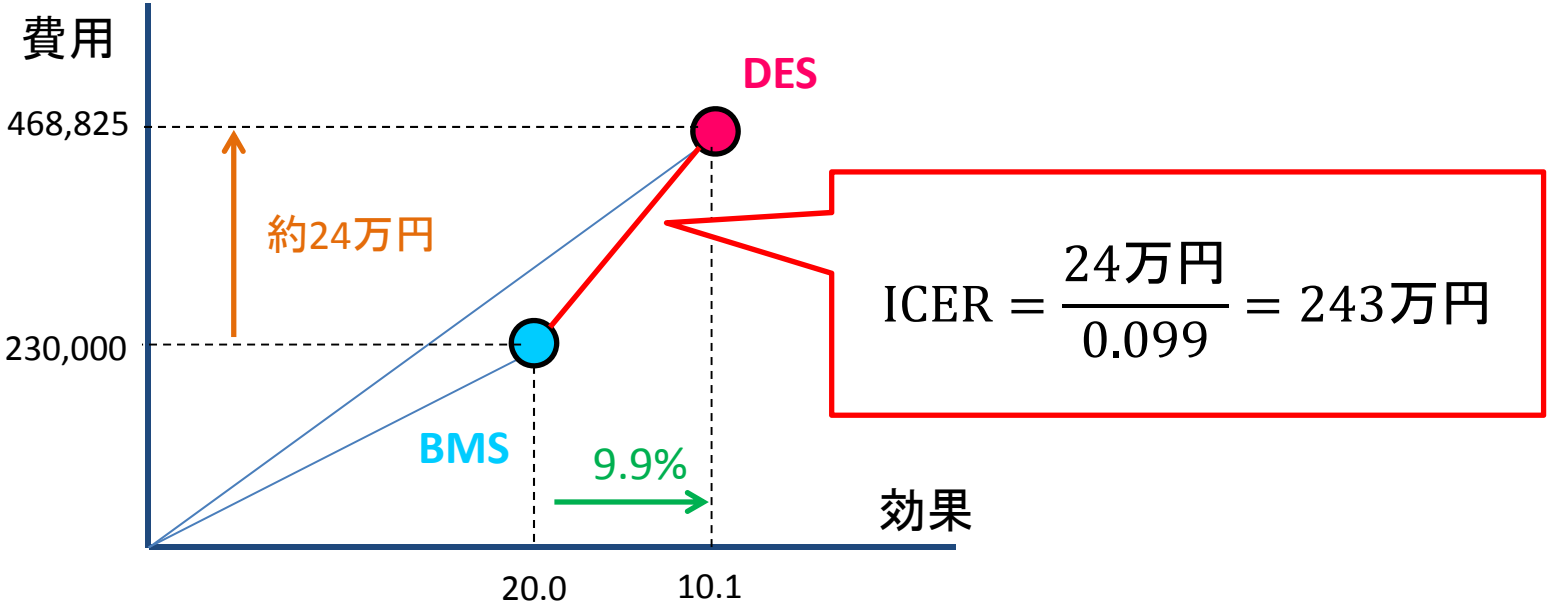
- 費用の増分

項目	医療技術	単価(円)	個数	小計	増分 (DES-BMS)
ステント費用	DES	295,000	1.25	368,750	
	BMS	184,000	1.25	230,000	**138,750**
抗血小板薬β	DES	275	365	100,375	
	BMS	275	0	0	**100,375**

増分費用合計:
約24万円

- 効果の増分
  - 再狭窄率における差分:20.0%-10.1%=9.9%

Step 5 費用と効果の比較（ICERなどの算出）



$$\text{ICER} = \frac{\text{費用増分[万円/例]}}{\text{リスク差}} = \text{NNT[例/イベント]} \times \text{費用増分[万円/例]} = 243\text{[万円/イベント]}$$

- **再狭窄1件を抑制するためにDES は243万円追加で必要**
  - **再狭窄1件抑制するための例数（NNT）は約10例(1/0.099)**

費用対効果評価のフレームワーク

Step 1	分析の目的，比較対照の決定
Step 2	分析の立場と費用の範囲の決定
Step 3	効果指標と分析方法の決定
Step 4	モデルの構築とパラメータの推定
Step 5	費用と効果の比較（ICERなどの算出）
Step 6	分析結果の解釈・報告

Step 6 分析結果の解釈・報告

- 感度分析の実施

  得られたICERの不確実性を評価

  – 1次元感度分析
    - 特定のパラメータを変化させたときのICERの変化

    ⇒トルネードダイアグラム

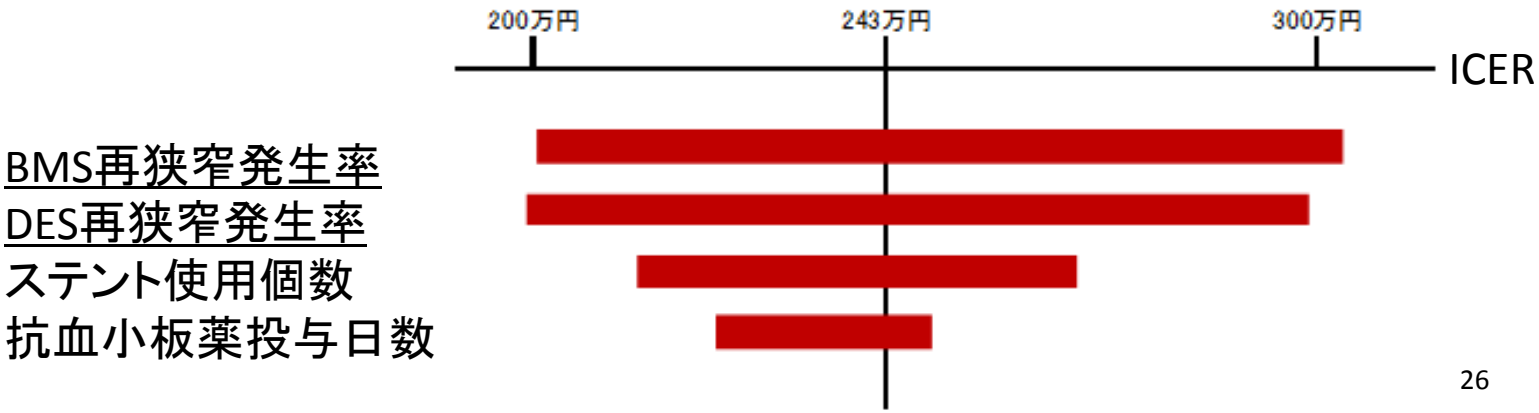
  – 確率的感度分析（PSA：Probability Sensitivity Analysis）
    - 複数のパラメータ間に確率分布・相関関係（同時分布）を考慮

    ⇒費用効果平面・費用効果受容曲線

1次元感度分析 (1/2)

項目	パラメータの変動範囲			対応するICER		
	点推定値	下限	上限	点推定値	下限	上限
ステント個数	1.25個	1.0個	1.5個	243万円	214万円	270万円
β薬投与日数	365日	300日	400日		223万円	251万円
DES再狭窄率	0.101	0.080	0.120		199万円	299万円
BMS再狭窄率	0.200	0.180	0.220		303万円	201万円

トルネードダイアグラム



1次元感度分析 (2/2)

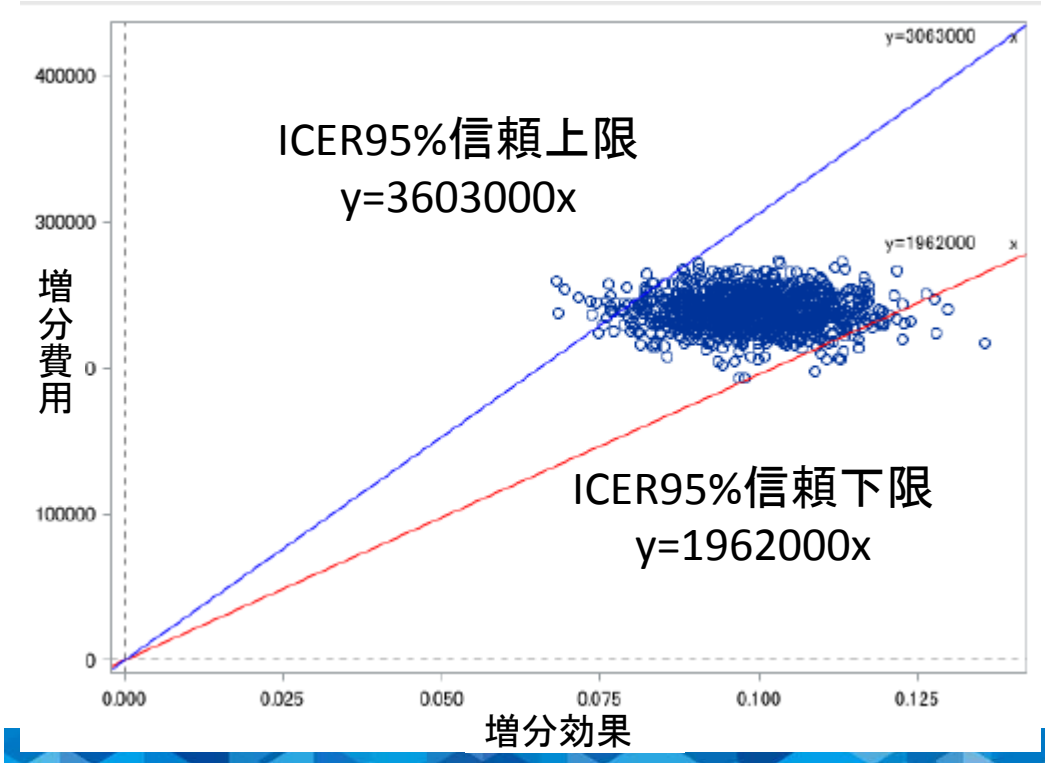
- どのパラメータを変化させても、
  ICERは**200万~300万円**の範囲にとどまる

- もし「再狭窄の抑制1件当たり**400万円**まで追加の支払いが認められる」場合、**DES**<u>**の使用による追加の支払いが許容される**</u>のは確実

確率的感度分析（PSA）(1/2)

項目	点推定値	分布
ステント使用個数	1.25個	正規分布(1.25, 0.1^2)
抗血小板薬投与日数	365日	正規分布(365, 20^2)
DES再狭窄率	0.101	二変量正規分布 (0.101, 0.2, 0.01^2, 0.01^2, 0.5)
BMS再狭窄率	0.200	

各分布に従うデータを発生させ、シミュレーション回数分のICERを算出, **費用効果平面（X軸:増分効果, Y軸:増分費用）**にプロット.



各データと原点を通る直線の傾きがICER

全体の95%のデータが含まれる
2つの直線の傾き

||

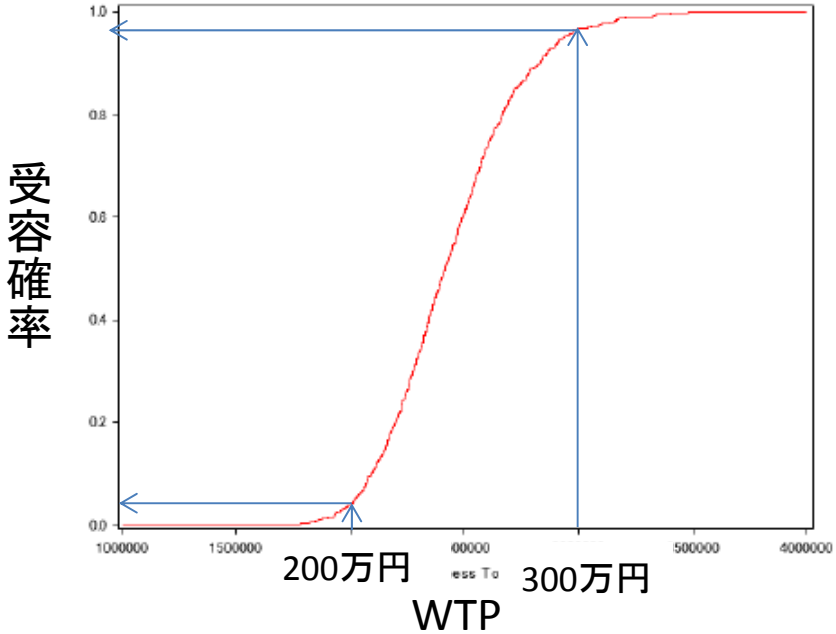
ICERの95%信頼下限・信頼上限
196万円～360万円

確率的感度分析（PSA）(2/2)

- 得られたICERを<u>増分効果あたりに支払ってもよい金額</u>と比較

WTP: willingness to pay

- 費用効果受容曲線（CEAE:Cost-Effectiveness Acceptability Curve）



WTPの値を変化させ、全体のICERのうち、所与のWTPを下回る確率（＝受容確率）をプロット

- WTPが200万円以下の場合はICERの受容確率は10%未満
- WTPが300万円超の場合はICERの受容確率が90%以上

仮想事例のまとめ

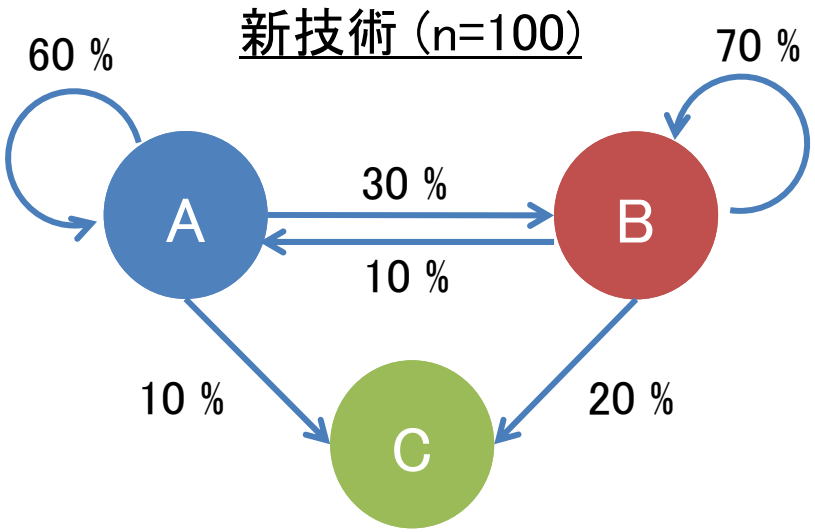
- 目的
  - 狭心症に対するステント留置術の医療費を考えたとき、DESの費用対効果があるかどうかを検討
    - 効果指標は再狭窄抑制, 公的医療費支払者の立場
- 結果
  - 増分費用は24万円，再狭窄発生率のリスク差は9.9%, ICERは243万円となった
  - 1次元感度分析の結果
    - WTPが400万円ならDESの費用対効果は高い
  - 確率的感度分析の結果
    - ICERの95%信頼上限は306万円
    - WTPが300万円なら、ICERの受容確率は90%以上

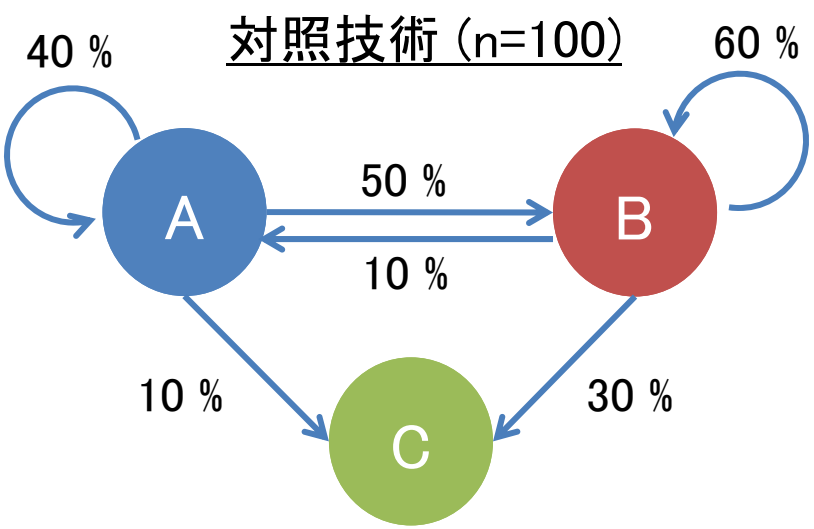
Contents

- 仮想事例に基づく医療経済評価
  - 仮想事例
  - 費用対効果評価のフレームワークに基づく具体的手順
  - 仮想事例の結果・解釈
- その他の方法論とSASによる実装
  - マルコフモデル, モンテカルロシミュレーション (概略のみ)
  - Bootstrap法（論文参照）
- まとめ

マルコフモデル：別の仮想事例

- ステーツ（疾患のある状態）としてA,B,Cの3つを想定
- 効果指標はQALY, 各群100例,時間地平:30年, 割引率2%





A

効果：0.9 QALY
費用
- 新技術 = 36 万円
- 対照技術 = 20 万円

B

効果：0.8 QALY
費用
- 新技術 = 86 万円
- 対照技術 = 70 万円

C

効果： 0 QALY
費用： 0 万円

マルコフモデルの計算過程（新技術）

コホートの計算

それぞれのステーツへ移行する確率

各コホート人数

$$(A\text{の人数}\quad B\text{の人数}\quad C\text{の人数})\times\begin{pmatrix} A\to A & A\to B & A\to C \\ B\to A & B\to B & B\to C \\ C\to A & C\to B & C\to C \end{pmatrix}$$

費用・QALYの計算

30年目

$$(100\quad 0\quad 0)\begin{pmatrix} 0.6 & 0.3 & 0.1 \\ 0.1 & 0.7 & 0.2 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}^{30}\begin{pmatrix} 36 \\ 86 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} \text{ステーツAの費用} \\ \text{ステーツBの費用} \\ \text{ステーツCの費用} \end{pmatrix}$$

QALYを計算する場合は、ベクトルの要素をQALYに変える.

対照技術でも同様に30年分の費用・QALYを算出、
期待値を計算して、ICERを算出.

SAS IMLを用いたマクロプログラムを論文集で公開

マルコフモデルの計算過程（新技術）

コホートの計算

30年目

$$\begin{pmatrix} 100 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0.6 & 0.3 & 0.1 \\ 0.1 & 0.7 & 0.2 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}^{30}$$

実際の計算には、割引率2%を適用（≒複利計算）

費用・QALYの計算

30年目

$$\begin{pmatrix} 100 & 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 0.6 & 0.3 & 0.1 \\ 0.1 & 0.7 & 0.2 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}^{30} \begin{pmatrix} 36 \\ 86 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} \text{ステーツAの費用} \\ \text{ステーツBの費用} \\ \text{ステーツCの費用} \end{pmatrix}$$

QALYを計算する場合は、ベクトルの要素をQALYに変える.

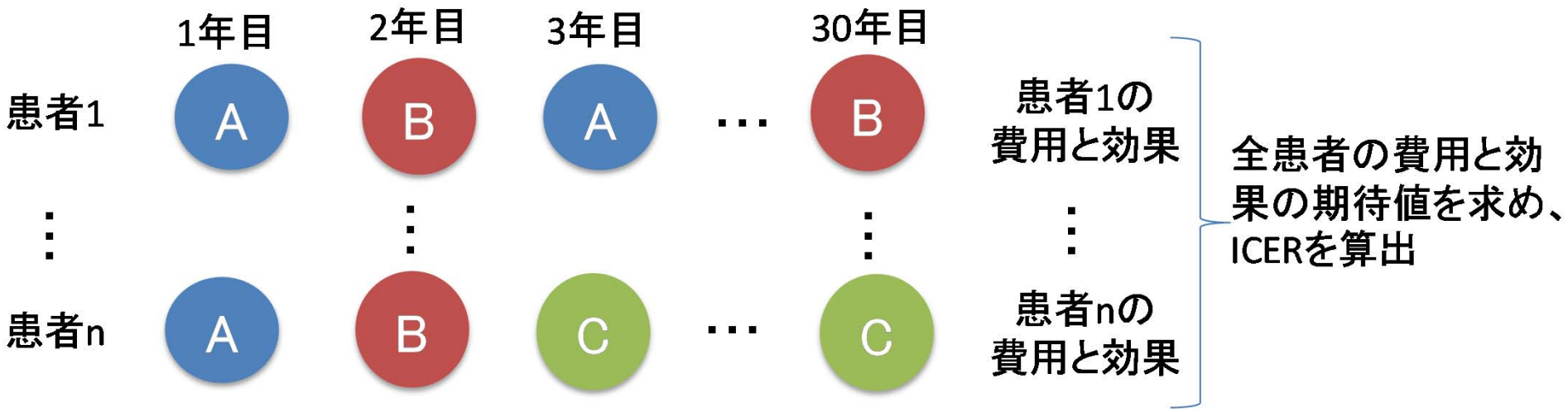
対照技術でも同様に30年分の費用・QALYを算出、
期待値を計算して、ICERを算出.

SAS IMLを用いたマクロプログラムを論文集で公開

モンテカルロ・シミュレーション

- マルコフモデルには<u>メモリーレスの問題</u>がある
  - 2時点より前の情報を費用・効用値の計算に使われない
    - 例えばステーツBが「再発」だとして、初回再発と2回目以降の再発では費用・効用値・推移確率が異なる可能性がある

- メモリーレスを避ける方法
  - 推移の全過程を各個人ごとにフォローすればよい
    - Cf. マルコフモデルの場合はコホート単位でフォローしている
  - ステーツの推移を個人レベルでシミュレートする
    - 一様乱数を発生させ、推移確率を下回れば指定ステートへ推移させる
    - 例えばステーツB（再発）を2回経験した場合はステーツC（死亡）への推移確率が定数倍になるような規定をおいたもとでシミュレーションを実施
    - 各時点で費用・効用値を計算して、その期待値を計算する



- 論文集でのSASプログラム
  - メモリーレスでない状況を想定
    - 「ステーツBを3回経験するごとに，ステーツCへの移行確率が＋5%/年ずつ大きくなる」
  - 設定次第ではより柔軟な状況を想定できる

Contents

- 仮想事例に基づく医療経済評価
  - 仮想事例
  - 費用対効果評価のフレームワークに基づく具体的手順
  - 仮想事例の結果・解釈
- その他の方法論とSASによる実装
  - マルコフモデル, モンテカルロシミュレーション (概略のみ)
  - Bootstrap法（論文参照）
- まとめ

まとめ

- 仮想事例を用いて医療経済評価をSASにより実装する手順を紹介

- マルコフモデル、モンテカルロ・シミュレーションの実施手順についても簡単に紹介

参考文献 (1/2)

[1] National Institute for Health and Care Excellence. Guidance List. https://www.nice.org.uk/guidance/published

[2] 厚生労働省. 中央社会保険医療協議会 (中央社会保険医療協議会費用対効果評価専門部会) 議事録・資料 http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/shingi-chuo.html?tid=128159

[3] 福田敬. 特集 医薬経済, 費用対効果研究とヘルステクノロジーアセスメント（HTA）2. 日本における医薬経済評価の検討状況と今後. 医薬ジャーナル2014. 50；2629-2631.

[4] 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: 590-598.

[5] 厚生労働省. 中央社会保険医療協議会 費用対効果評価専門部会（第15回）議事次第. 参考人提出資料1 2013.12.25 http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000033419.html

[6] 福田敬, 白岩健, 池田俊也, 他. 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2013; 62: 625-640.

[7] 坂巻弘之. やさしく学ぶ薬剤経済. 2003. じほう.

[8] 五十嵐中, 佐條麻里.「薬剤経済」わかりません!！2014. 東京図書.

[9] 池上直己. 西村周三. 医療技術・医薬品 . 2005. 勁草書房.

[10] 厚生労働省. 中央社会保険医療協議会 費用対効果評価専門部会（第14回）議事次第. 議論の中間的な整理について（その2） 2013.11.6（http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000028604.html ）

[11] Drummond FM, Stoddart LG, O'Brien JB 他 久重哲徳 岡敏弘 監訳. 保健医療の経済的評価—その方法と適用. 2003. じほう.

[12] Drummond FM, Sculpher JM, Torrance WG et al. Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programs. 2005. Oxford University Press.

[13] Stone GW, Moses JW, Ellis SG, et al. Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. N Engl J Med 2007; 356: 998-1008.

[14] 池田俊也, 白岩健, 五十嵐中, 他. 日本語版EQ-5D-5Lにおけるスコアリング法の開発. 保健医療科学2015；64：47-55.

[15] Igarashi A, Fujito K, Hirano M, Fukuda T. Cost minimization analysis of beta-blocker at the time of CT imaging for suspected of coronary heart disease in Japan. J Med Econ 2014; 17: 142-147.

[16] Mouri M, Fukuda T, Taira N, Ohashi Y, Kasanuki H. Cost-Effectiveness Analysis of Bevacizumab in Combined Chemotherapy for Human epidermal growth factor receptor 2-negative Metastatic Breast Cancer in Japan. Jpn J Pharmacoepidemiol 2013; 18: 1-12.

[17] Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. Lancet 2009; 373: 746-758.

[18] Jansen JP,Fleurence R, Devine B, et al. Interpreting indirect treatment comparisons and network meta-analysis for health-care decision making: Report of the ISPOR Task Force on Indirect Treatment Comparisons Good Research Practices: Part 1. Value in Health 2011; 14: 417-428.

参考文献 (2/2)

[19] Eddy DM, Hollingworth W, Caro JJ, Tsevat J, McDonald KM, Wong JB; ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force.Model transparency and validation: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-7. Med Decis Making 2012; 32: 733-743.

[20] Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N, et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes.Cochrane Database Syst Rev 2010; 5: CD004587.

[21] 白岩健，葛西美恵，池田俊也，下妻晃二郎．医療経済評価における割引率をどのように設定すべきか？薬剤疫学2012；17：33-38.

[22] 白岩健，福田敬，渡辺茂，津谷喜一郎．イギリスNICEにおける医療技術評価の現状と医療技術ガイダンスのレビュー．医療経済研究2009；21：155-170.

[23] Shiroiwa T, Sung YK, Fukuda T, Lang HC, Bae SC, Tsutani K. International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? Health Econ 2010; 19: 422-437.

[24] 大日康史，菅原民枝．1QALY獲得に対する最大支払い意思額に関する研究．医療と社会 2006; 16: 157-165.

[25] Gray AM, Clarke PM, Wolstenholme JL. Applied Methods of Cost-Effectiveness Analysis in Health Care (Handbooks in Health Economic Evaluation Series) Oxford University Press, UK, 2010.

[26] 鎌江伊佐夫．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2013；44： 47-53.

[27] 荒西利彦，池田俊也．医療経済評価における確率感度分析の手法とその利用状況の調査．薬剤疫学．2014; 19(2): 91-99.

[28] 奥山ことば．SAS/IMLによる医療経済評価（モデル分析）．SASユーザー総会論文集．2014; 401-428.

[29] 小林慎．薬剤経済学の真髄～価値に見合った価格とは～．Monthly ミクス 2014; 42: 84-87

[30] Barber JA1, Thompson SG. Analysis of cost data in randomized trials: an application of the non-parametric bootstrap. Stat Med. 2000 Dec 15; 19(23): 3219-36.

[31] Willan AR1, O'Brien BJ. Confidence intervals for cost-effectiveness ratios: an application of Fieller's theorem. Health Econ. 1996 Jul-Aug; 5(4): 297-305.

（URL閲覧日2015年7月10日）