

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扱うか—

鎌江 伊三夫*

Perspective on Pharmacoeconomic Approaches to Health Technology Assessment <6>
— How to Manage Uncertainty of Data —

Isao KAMAE*

はじめに

平成24年度より開始された中医協費用対効果評価専門部会¹⁾での討議に関連して、本誌において過去5回にわたり²⁾、医療の経済評価のポイントを解説してきた。具体的には、新興の海外事情(ラテンアメリカ)をはじめとして、EBM(根拠に基づく医療)、VBM(価値に基づく医療)、HTA(医療技術評価)などの基本概念の整理や、QALY(質調整生存年)、ICER(増分費用対効果比)など基本用語の定義と誤解に対する解説、更にイノベーション評価の基本手法など、すべて医療経済評価を議論する際の共通認識として欠かせない事項を取り上げてきた。

第6回の本稿では、共通認識の更に基礎部分に相当するデータの不確実性の問題を考える。この問題は、いかなる学問分野においても、データに基づく科学的推論を行う際には避けられないものであるが、特に医薬経済学がどのような手法を用いて不確実性に対処するのかを解説する。

避けられないデータの不確実性

標本抽出によって得られたデータには必ずばらつきが存在する。統計学的なランダムエラーだけでなく、さまざま

なバイアスにより引き起こされる現象である。そのため、標本データから母集団のパラメータ(例えば平均)を推定しようとする場合、その推定は不確実性を伴うものとなる。したがって、分析対象とする母集団のパラメータの真の値は誰にもわからない、とするのが統計学的研究の前提である。標本データに依拠するヘルスケア研究においても、不確実性の問題は不可避である。例えば、全国の糖尿病患者の有病率を知りたい場合、特定の町を対象に標本調査を行って有病率を算出しても、その標本平均をそのまま全国平均として用いるのは正しいとは言えない。

医療の経済評価分析においても、不確実性にどのように対処すればよいか問題となる。例えば、通常、データベース検索や文献調査により疾患の罹患率を推定することがよく行われる。しかしその場合、推定の統計学的な限界に加え、罹患率の季節変動がバイアスにならないかなど、推定値のばらつきの範囲について慎重な判断が求められる。

統計学的には標本データによる点推定値だけでなく、95%信頼区間による区間推定が推奨されている。また、モデル分析は様々な仮定に基づくことが多いため、それらに伴う不確実性が、分析結果にどのような複合的影響を及ぼすかについても評価する必要がある。

* 東京大学公共政策大学院 東京都文京区本郷7-3-1(〒113-0033)

キヤノングローバル戦略研究所 東京都千代田区丸の内1-5-1 新丸ビル(〒100-6511)

Graduate School of Public Policy, The University Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033, Japan

The Canon Institute for Global Studies, 11F, ShinMarunouchi Bld., 1-5-1, Marunouchi, Chiyoda-ku, Tokyo 100-6511, Japan

感度分析によるアプローチ

不確実性に対処するアプローチとして、医療の経済評価では感度分析 (sensitivity analysis) が行われる。それにより、パラメータのもつ不確実性が分析結果に及ぼす影響を、数値的に解析することがある程度可能になる。具体的には、分析上の1つ、又はそれ以上のパラメータをとり得る範囲で変化させて計算を行い、結果に及ぼす影響の大きいパラメータを同定する。また、分析結果が変化するパラメータの閾値を明らかにしたり、あるいは、想定されるパラメータ変化が結果に影響を及ぼさない場合は、得られた結果が頑健 (robust) であることを示す役割を果たしたりする。この頑健性チェックは、感度分析による期待値の変動が予測されるものであるかどうかを調べ、モデルの妥当性を検証するのに役立つと言える。

経済評価で用いられる感度分析は Table 1 のように分類される。数値を変化させるパラメータの数に応じて、一元 (one-way)、二元 (two-way)、多元 (multi-way) の感度分析と呼ばれる。Fig. 1 は、あるモデル分析に基づくインフルエンザ類似疾患の罹患可能性と期待費用の関係を示す。この場合、1つのパラメータ (疾患にかかる確率) を1%から100%まで変動させて、その期待費用への影響を検証している。

このような分析を通して、罹患の可能性が13%程度であれば、ワクチンとオセルタミビル投与の期待費用が同じになることや、30%程度ではワクチン接種と支持療法の期待費用が同程度になる、といったパラメータ変動の閾値に関する情報を得ることができる。この一元感度分析を、いく

つかのパラメータで個別に実行して、その結果を表示するのが竜巻図 (トルネード図; tornado diagram) である (Fig. 2)。この図は、分析結果に及ぼす影響の度合いを複数のパラメータ間で比較し、影響の大きいものから順番に上から並べて表示する。たとえば Fig. 2 では、罹患率の22~60%

Table 1 感度分析の種類

1. パラメータの数値変化に限定 (決定論的感度分析)
 - ・ 一元感度分析 (one-way sensitivity analysis)
 - ・ 二元感度分析 (two-way sensitivity analysis)
 - ・ 多元感度分析 (multi-way sensitivity analysis)
2. 確率的感度分析 (Probabilistic Sensitivity Analysis: PSA)
 - ・ モンテカルロ・シミュレーション (Monte-Carlo simulation) 法
 - ・ ブートストラップ (Bootstrap) 法

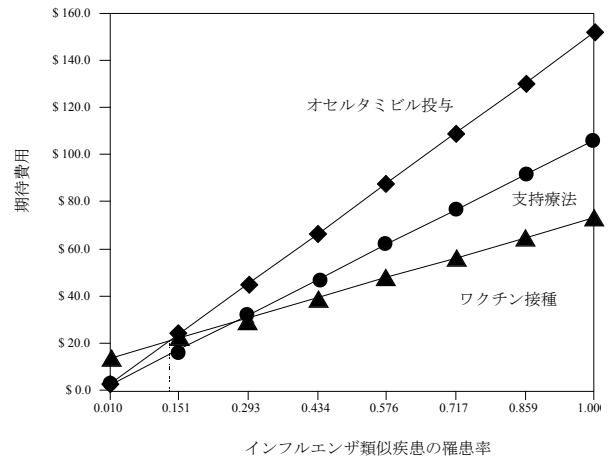


Fig. 1 一元感度分析の例

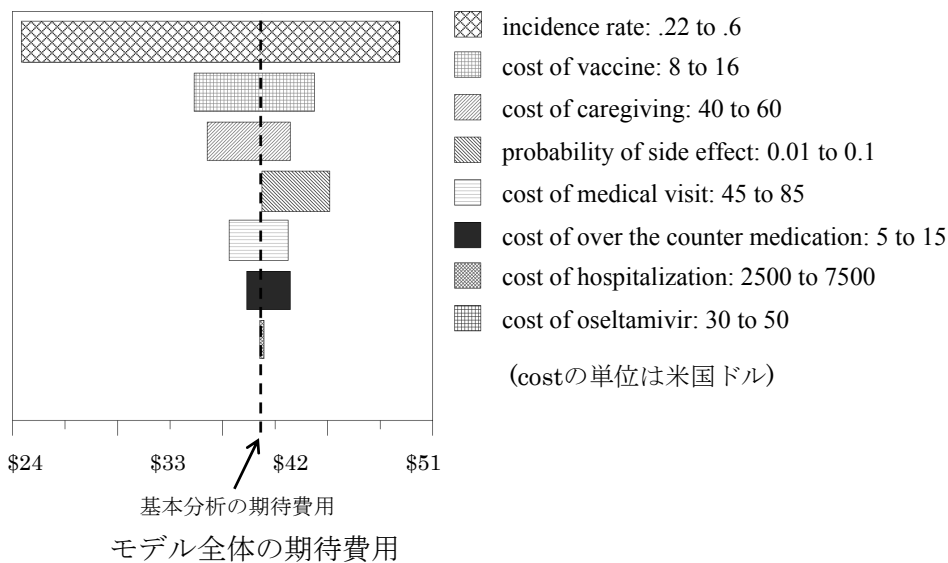


Fig.2 竜巻図

の変化が想定されているが、それが期待費用の変化に与える影響は8つのパラメータの中で最も大きいことが読みとれる。この竜巻図は、個別のパラメータの影響の目安を与える利点があるが、いくつかのパラメータが、同時に変化する場合の影響は反映されていないことに注意が必要である。

そこで、2つのパラメータの変化が結果に与える影響を同時に検証するのが二元感度分析である。Fig. 3にその1例を示す。インフルエンザ類似疾患の罹患率をX軸に、ワクチンの有効率をY軸にとり、それらの組み合わせの変動が期待費用(Z軸；この場合、表示されていない)に影響する平面領域を図示している。例えば、図中の曲線の右上斜線領域はFig. 1での3群中でワクチン投与が費用最少となる領域を示し、左下領域は支持療法が費用最少となることを示す。その結果、例えば罹患率、有効率ともに40%の場合はワクチン投与が費用最少であるとか、ともに30%に下がれば、支持療法のほうが費用最小に転じるといった判断が可能となる。

2元感度分析の考え方を、3つのパラメータ以上に適用するのが多元感度分析である。しかし、多元感度分析は、図示することが容易でないため、かえって直観的にはわかりにくくなるのが欠点である。

感度分析は研究目的と直接関係しない2次的な臨床・政策上の問題を検討する意義も有している。例えば、Fig. 1のような設定においては、費用範囲の感度分析を参考にして職場、学校などの保健プログラムとしてインフルエンザ類似疾患対策が実施可能かどうかを検討したり、オセルタミビル費用の感度分析の結果を、薬価算定のための1つの指標として用いるといった応用も考えられる。

一般に感度分析では、変動範囲をどのように設定すべきかが問題となる。これに対する絶対的な基準は存在しない

が、いくつかの原則は存在する。まず、基本分析として専門家の意見に基づくパラメータ値を用いた場合、専門家バイアスによる不確実性が大きいために、広範囲での感度分析を実施し影響を検討することが必要である。ランダムサンプリングでの観測データが利用可能な場合は、95%信頼区間を利用する。複数の推定値が利用可能な場合、メタアナリシスによる統合を行い、その95%信頼区間を利用することも可である。データベース検索により得られたデータに基づく場合は、データ源が提供するエラーに関する記述に注意して、データの不確実性の範囲を想定することも必要となる。

1つのパラメータの変動が、分析結果に与える影響の程度をあらかじめ想定することは必ずしも容易でないが、主として考慮すべき要因として、

1. そのパラメータがもつ現実での総合的な重要性
2. 基本分析におけるベースライン推定値の不確実性
3. 分析モデルでそのパラメータが配置される相対的な位置
4. 分析モデルでそのパラメータが繰り返し設定される数

がある。

増分費用対効果比(ICER)の不確実性の取り扱いについては、費用と効果に関する2変数の関数としてのアプローチが必要となる。費用と効果それぞれがもつ不確実性がICERに反映されるため、点推定値に基づく感度分析だけでは必ずしも十分ではない。そこで統計学的分析として、パラメトリック手法による費用と効果の2次元平面上でICERの95%信頼区間を推定する方法がいくつか開発されたが、最近では次節で述べるコンピュータ・シミュレーションによる手法が広く行われるようになった。

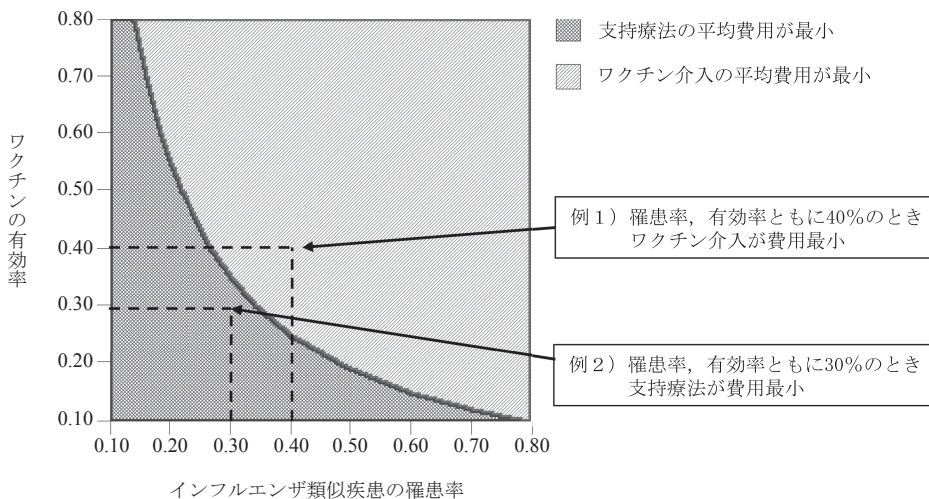


Fig. 3 二元感度分析の例

確率的感度分析

Table 1 に示される確率的感度分析 (Probabilistic Sensitivity Analysis; PSA) は、最近の医療経済分析では標準的な手法として確立し、広く用いられている。

コンピュータの繰り返し計算を用いた手法としてモンテカルロ・シミュレーション (Monte-Carlo simulation) 法がある。これは乱数を用いる数値シミュレーションの総称であり、考慮の対象となるパラメータに一定値を割り当てるのではなく、そのパラメータの確率分布を設定する。どのような確率分布を用いるかはケースバイケースであるが、文献から得られた推定値の場合、多くは正規分布で、95%信頼区間や標準偏差がわかる。電子データの場合、統計ソフトを使って近似した分布を得ることができる。仮定や専門家の意見などに基づく場合、分布の形状やばらつきに関して十分な事前の検討が必要である。

Fig. 4 にシミュレーションの一例を示す。仮想コホート集団から模擬患者が一人ずつ、分析の決定モデルに投入される。模擬患者は各確率分岐点にてパラメータに設定された確率分布に従った確率値を付与され、分析モデルを横断する。例えば、Fig. 4 では支持療法を受けた模擬患者が疾患 X に罹患する確率を pX とする場合、想定された確率分布 (最大値 0.7, 最小値 0.2, 平均 0.45 の三角分布を設定) をもとに、仮に $pX=0.35$ が割り当てられて次の段階に進む。同様に、医師を受診する確率 pMD の数値に 0.8 が与えられ、最後に、分析モデルの末端にて、模擬患者 1 人に生じた費用と効果が記録される。同様な手順で、全員のシ

ミュレーションを繰り返し、各代替案の費用と効果、費用対効果比の実験的な分布を得る。

ここで問題となるのが繰り返しの計算回数 (想定コホート集団の模擬患者数) である。何回行えばよいかの絶対的な基準は存在しない。必ずしも分析対象の患者数である必要はない。5～10 の末端を持つ決定モデルのシミュレーションの場合、10,000 人程度とされる。統計学的検定を行うのも 1 つの目安となる。

この手法の利点は、モデル中の確率分布を設定したパラメータ全ての変動が結果に及ぼす影響を、同時に検証できることにある。また、支持療法、オセルタミビル投与、ワクチン接種などのような代替案を比較する場合、各代替案の期待値の平均値・標準偏差を得ることができる。そのため、パラメータの変動を考慮した上で、1 つの代替案が他の案と比べて優位になる頻度を明らかにすることが可能となる。例えば、インフルエンザ類似疾患への 3 つの措置 (支持療法、オセルタミビル投与、ワクチン接種) を 1 万回のモンテカルロ・シミュレーション法で分析し、各措置が費用対効果の点で他の 2 つよりも優れていた頻度を集計したところ、支持療法 10%、オセルタミビル投与 5%、ワクチン接種 85% との結果を得た場合、複雑なシミュレーションのプロセスはさておき、最終的に高い確率 (85%) で最善の費用対効果を実現できるのはワクチン投与であると結論することができる。この手法は、戦略選択分析 (Strategy selection analysis ; SSA) と呼ばれる。この SSA は、意思決定者に対して、わかりやすい総括情報を提供することができる。

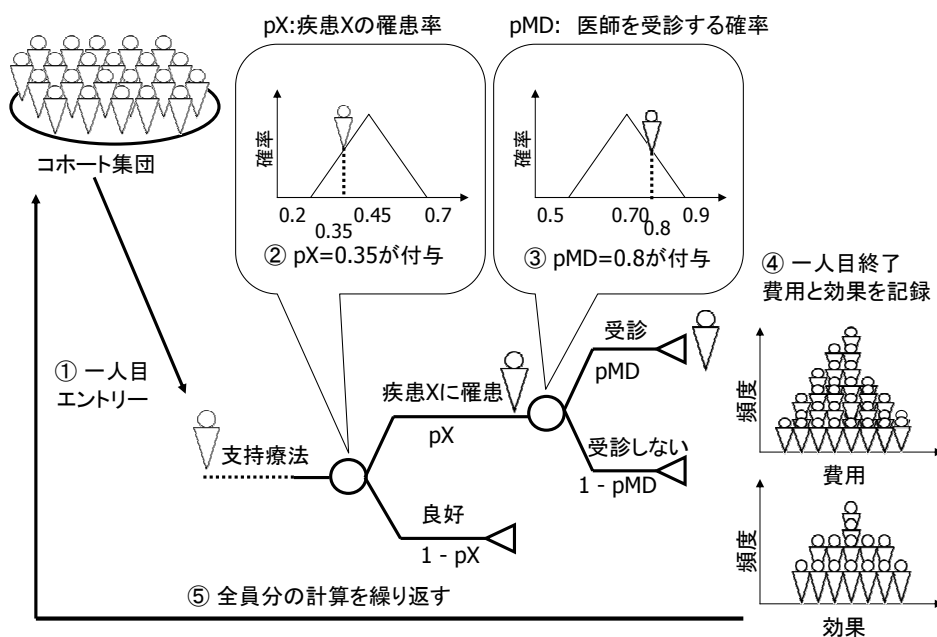


Fig. 4 モンテカルロ・シミュレーション法の流れ

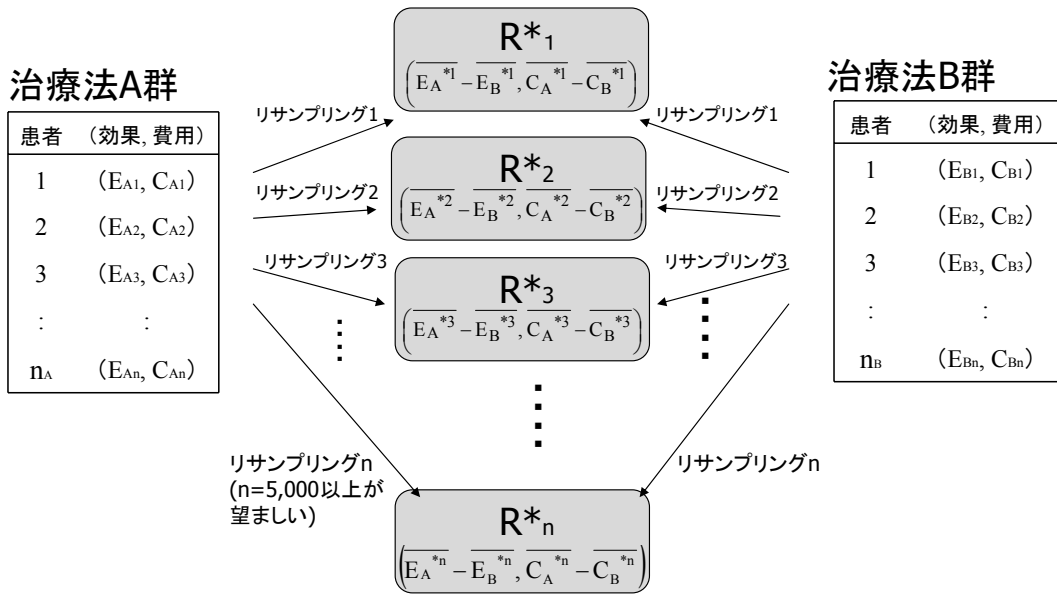


Fig.5 ICERのブートストラップ推定

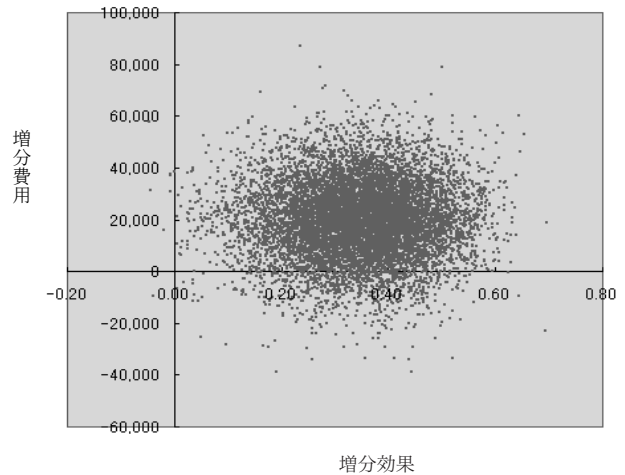
また、モンテカルロ法の1つとしてブートストラップがある。これは臨床試験に基づく費用効果分析の場合によく用いられる。観察されたデータから重複を許して再サンプリングを行い、それらの統計量を用いてICERの分布を実験的に形成する手法である。したがって、統計学上のサンプリング理論に基づいて分析することができ、95%信頼区間も推定可能となる。例えば、5000回のブートストラップの結果、平均ICERは350万円/QALY、その95%信頼区間は(120万円/QALY, 550万円/QALY)である、といった不確実性を加味した推定値が得られる。

具体的なブートストラップの手順は以下の通りである (Fig.5 参照)。

1. 治療法A群の観察データ(効果と費用のペア)から重複を許してn_A個のサンプルを抽出(リサンプリング)し、効果と費用それぞれの平均値(E_A^{*}, C_A^{*})を計算
2. 治療法B群も同様に観察データからn_B個のサンプルを抽出、平均値(E_B^{*}, C_B^{*})を計算
3. 上記1, 2の結果により、増分費用(C_A^{*} - C_B^{*})と増分効果(E_A^{*} - E_B^{*})を用いてICERのブートストラップ推定値R^{*}を計算

$$R^* = (C_A^* - C_B^*) / (E_A^* - E_B^*)$$
4. 上記ステップ1~3をn回繰り返す(n=5,000が目安)

以上の手順に従ってブートストラップを5000回繰り返せば、増分効果と増分費用の5000組のデータが得られることになる。そこで、それらを増分効果と増分費用をそれ



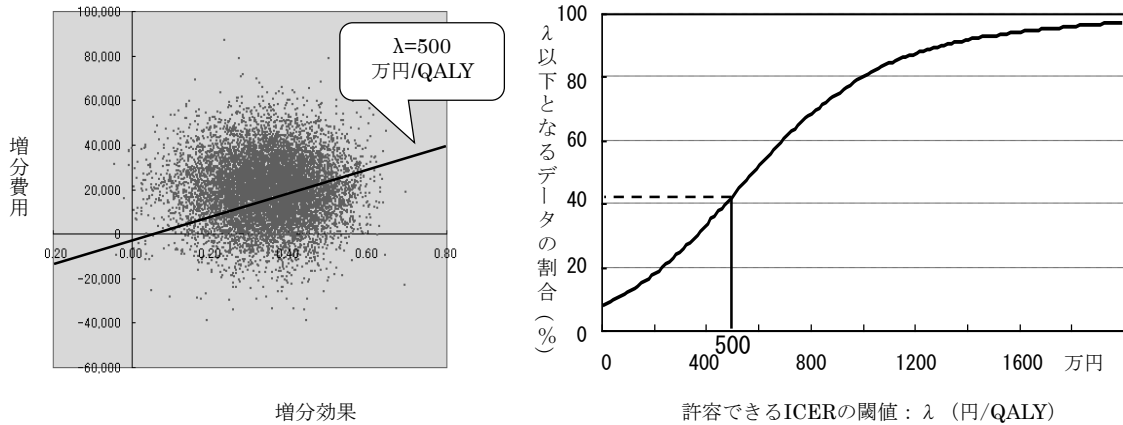
増分効果と増分費用のペアを点描する

Fig.6 散布図(scatter-plot)の例

ぞれX軸、Y軸とする2次元平面上の点(E_A^{*} - E_B^{*}, C_A^{*} - C_B^{*})と見なせば、5000個の点についての散布図が得られる。

Fig.6にその一例を示す。この散布図は、標準治療の効果と費用を座標の原点として設定し、その標準治療に対する実験(新)治療の増分費用と増分効果の2次元分布を、視覚的に表現することができる。また、散布された点が平面の4つの象限の各々を占める割合を数値化することも行われる。

すなわち、第1象限(効果も費用も増加)、第2象限(効果は減少、費用は増加)、第3象限(効果も費用も減少)、第4象限(効果は増加、費用は減少)の特性があるため、



分析対象の新治療の ICER が 500 万円/QALY 以下となる確率：約 43%

Fig.7 散布図の閾値と費用対効果受容曲線

それぞれの象限の割合(特に、効果の増加する第1, 4象限の割合)は意思決定者から関心が寄せられるところである。例えば Fig. 6 の場合、各象限の割合は順に 86%, 0.2%, 0.8%, 13%で与えられる。これにより、効果が減少する可能性はわずか1%程度であることがわかる。近年、世界の代表的な医療技術評価庁では、PSA の結果を散布図として提示することを推奨している。

費用対効果受容曲線

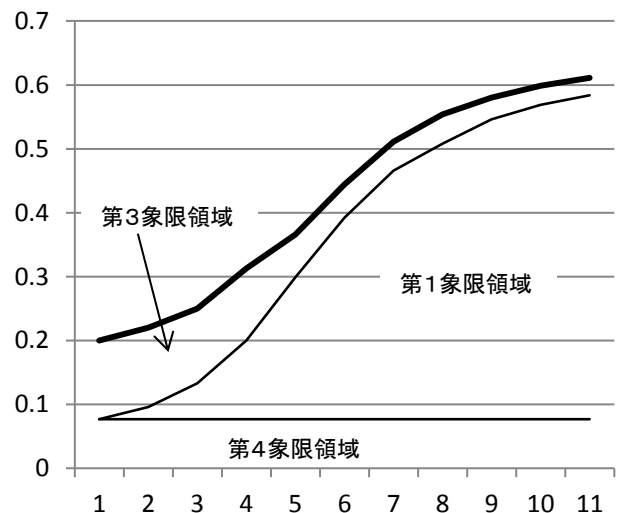
PSA の結果得られた散布図は、データの不確実性についての有用な情報を提供する。しかし、英国 NICE の評価に見られるような ICER の閾値の考え方と散布図との関係は、散布図そのままでは視覚的に示されているとは言えない。そこで、実験(新)治療の ICER が許容される閾値を満たす確率を評価するためのツールとして、費用対効果受容曲線 (Cost-Effectiveness Acceptability Curve; CEAC) が開発された^{3~5)}。

与えられた散布図からの描出過程は次の通りである。

1. Fig. 7 に示されるように、許容される閾値は原点を通る傾き λ の直線で表現される。そこで、原点を固定して、その直線を反時計回りに傾き 0 (水平位置) から ∞ (垂直位置) まで変化させて、描出された点をスキャンする。
2. 適当な λ の一定間隔ごとに (例えば、 $\lambda = 0, 50, 100, 150, \dots$)、直線 λ の下側又は右側に位置する散布点数の全散布点数に対する割合を算出し、Fig. 7 に示されるようにその算出された割合を Y 座標、 λ を X 座標としてプロットする。
3. プロットされたすべての点を結んで曲線を描き、CEAC とする。

こうして得られた CEAC は、分析の対象である実験(新)治療の ICER が許容される費用対効果の閾値か、又はそれ以下になる確率を示す。与えられた許容閾値よりも費用対効果に優れる確率を示しているとも言える。例えば Fig. 7 の例では、新治療法の費用対効果が、500 万円/QALY 以下となる確率が約 43%であると読み取ることができる。500 万円レベルが支払い可能な上限とすれば、Fig. 7 の新治療は、あまり費用対効果に優れるとは言えないと結論される。確率値に絶対基準は存在しないが、およそ 80%程度が目安となる。

この CEAC を用いれば、様々な患者層について複数の CEAC による不確実性に関する結果を提示したり、割引率等のパラメータ変化の影響を表示したりなど、更に複雑



下から第4象限部分、第1象限部分、第3象限部分の割合を積み上げて3本の曲線を構成する。第4象限部分は必ず直線となる。

Fig.8 費用対効果受容曲線のゾーン分けの例

な不確実性に対する分析と表示も可能となる。

CEAC についての留意点

CEAC からは様々な有用な情報を得ることができるが、反面、注意すべき点もある。まず、CEAC の描出過程には、第2象限のスキャンが含まれないため、第2象限に散布する点のデータはCEAC 上に反映されない。効果が減少し費用が増加する第2象限内の点は、通常、費用対効果の観点からは考慮に値しない。しかし、何らかの理由で第2象限への検討を行う場合、CEAC 上にその情報は含まれないことを認識しておく必要がある。

逆に、第4象限の点は、CEAC 描出のスキャンの過程で常に入直線の右下領域に含まれている。したがって、CEAC の曲線下領域は、第1, 第3, 第4象限に含まれるデータからなる3つの領域で構成される (Fig. 8 参照)⁶⁾。第4象限部分は常に一定値となるため、X 軸と平行な長方形の領域を形成する。第4象限では、効果は増加するのに費用が減少するので、この領域は意思決定者に最も歓迎される。いわば、費用対効果に優れる可能性のベースラインを形成しており、この部分の一定割合がどの程度あるのかの見積りは、できるだけ不確実性のリスクを避けたい意思決定者にとって重要な情報となる。

その他、以下のような CEAC の問題点が指摘されている⁷⁾。

- 1) 異なる形状の分布を明確に区別できない,
 - 2) 不確実性に対して中立的な立場をとるなら CEAC は不要。一方、リスクを回避したいとき、必ずしも CEAC からそれが分かるとは限らない,
 - 3) 精度 (precision) がわからない,
 - 4) 不確実性の重要度が反映されない,
 - 5) 医学的な重要性や緊急性を反映しない,
- などである。これらの問題は、必要に応じ個別に検討されなければならない。いずれにせよ、散布図と CEAC は常にペアで表示されることが望ましい。

おわりに

本稿では、医薬経済学的手法による医療技術評価に対

する共通理解の基礎部分に相当する、データの不確実性の問題を概説した。この問題が、いかなる学問分野においても、データに基づく科学的推論を行う際には避けられないものであるとの認識から出発し、感度分析の考え方を解説した。特に、最近の医薬経済学でよく用いられるようになった手法であるモンテカルロ法や、ブートストラップ法を応用したシミュレーションの具体的手順を説明し、その利点と問題点について述べた。

データの不確実性の問題とその対処法について、医薬経済学の研究者が手法の詳細を理解することは当然であるが、医療の経済評価に係わる関係者は誰であれ、多かれ少なかれ、不確実性の問題の本質と対策についての基本的理解をもつことが望まれる。2012年5月に始まった厚生労働省での費用対効果評価専門部会での、医療技術に対する経済評価手法の導入をめぐる討議においても、本稿に示されたような不確実性問題の解説が、今後の討論に役立つことを期待したい。

文 献

- 1) 平成24年度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1回。議事次第 <http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002a7mj.html> [最新アクセス 2012年6月10日]
- 2) 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<5>、医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス、43(11)、1005-1009(2012); <4>、同、43(8)、686-692(2012); <3>、同、43(6)、509-513(2012); <2>、同、43(4)、319-324(2012); <1>、同、43(1)、39-44(2012)。
- 3) van Hout B.A., Al M.J., Gordon G.S., Rutten F.F.: Costs, effects and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ.* 3(5), 309-319(1994)。
- 4) Briggs A., Claxton K., Sculpher M.: Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press Inc., New York, 2007。
- 5) Meckly L.M., Greenberg D., Cohen J.T., Neumann P.J.: The adoption of cost-effectiveness acceptability curves in cost-utility analyses. *Med Decis Making*, 30(3), 314-319(2010)。
- 6) Kamae I., Araki D., Kamae M.S.: The Extension of the Cost-Effectiveness Acceptability Curve-How to make it more informative? ISPOR 16th Annual International Meeting, Baltimore, USA, May 25, 2011。
- 7) Groot Koerkamp B., Hunink M.G., Stijnen T., Hammit J.K., Kuntz K.M., Weinstein M.C.: Limitations of Acceptability Curves for Presenting Uncertainty in Cost-Effectiveness Analysis. *Med Decis Making*, 27(2), 101-111(2007)。