

## 患者レベルのモデルを用いた費用効果分析

日本製薬工業協会

医薬品評価委員会 データサイエンス部会

2019 年度継続タスクフォース 5

「医療経済評価に関連する統計的手法の整理と紹介」

Ver 1.0

2019 年 12 月

本報告書の中で **Technical Support Document 15 (Decision Support Unit, National Institute for Health and Care Excellence)** を引用/参考にした記載は、本タスクフォースの解釈であり、NICE には一切の責任はない。また TSD 15 のすべてを紹介したわけではなく、一部を抜粋し紹介している。それらの紹介にあたり、タスクフォースでの追加の解釈、及び SAS プログラムを作成し、紹介している。これらは本タスクが独自にまとめたものであり、NICE から見解を得たものではない。

# 目次

はじめに .....	3
<b>1. コホートレベルのモデルと患者レベルのモデル .....</b>	<b>4</b>
1.1 コホートレベルのモデル .....	4
1.1.1 決定樹モデル .....	4
1.1.2 状態推移モデル (“マルコフ”モデル) .....	4
1.2 患者レベルのモデル .....	4
1.2.1 離散イベントシミュレーション (DES) モデル .....	4
1.2.2 モデル上の時間の取り扱い .....	5
1.2.3 患者レベルのモデルが適した状況 .....	5
1.3 まとめ .....	8
<b>2. 離散イベントシミュレーション (DES) モデルの実装手順 .....</b>	<b>9</b>
2.1 イベントの系列を定義する .....	9
2.2 患者特性とグローバル変数を定義する .....	9
2.3 イベント時間分布からのサンプリング .....	9
2.4 生命表からの生存時間のサンプリング .....	10
2.5 同一の患者を介入群と対照群の両方で分析する .....	10
2.6 連続的な割引き .....	11
2.7 ソフトウェア .....	11
2.8 留意点と推奨事項 .....	12
<b>3. 骨粗鬆症モデルの実装例 .....</b>	<b>15</b>
3.1 モデルの概略 .....	15
3.2 SASでの実装 .....	17
3.2.1 基本分析 .....	17
3.2.2 決定論的感度分析 .....	22
<b>4. 患者レベルのモデルを用いた費用効果分析の例 .....</b>	<b>24</b>
おわりに .....	24
付録 SASコードの実行方法 .....	27

## はじめに

“ どれほど費用がかかろうともその生命が危機にある特定の人物を助けようと試みる強力な人間の衝動が存在する。これは、「救助原則 (rule of rescue)」として知られている。保健医療のために限られた資源しか存在しない場合、「救助原則」を適用すれば、必要とするケアや治療をそれ以外の人々が受けられなくなることを意味する可能性がある。 ” [1]

本邦では令和元年より医薬品及び医療機器の価格調整を目的として、費用対効果評価制度が本格導入された [2]。英国では約 20 年前より NICE (National Institute for Health and Care Excellence) が医療技術等の保険償還の可否、及び新薬の薬価に関連した費用対効果評価及び総合的評価 (アプレイザル) を実施しており、制度のみならず、評価の事例や技術的側面についても参考になるものが多い [3]。NICE の DSU (Decision Support Unit) は、様々な技術的文書 (Technical Support Document, TSD) を作成しており、現在までに 19 の TSD が発行されている [4]。本タスクフォースでは NICE の TSD で扱われるトピックスを整理して、国内で費用対効果評価を実践する際に有用と思われる情報を提供する活動を行ってきた。

医療経済分析に用いられる経済モデルには、コホートレベルのモデルと患者レベルのモデルに分類できる。コホートレベルのモデルでは、個々の患者の疾患推移やアウトカムはモデル化せず、集団全体としての費用 (直接医療費など) と有効性 (質調整生存年など) を直接計算する。他方、患者レベルのモデルでは、個々の患者のついての疾患推移とアウトカムを繰り返しシミュレートし、シミュレートされた患者集団について費用と有効性の平均を求めるという違いがある。いわゆるマルコフモデルや決定樹モデル等のコホートレベルのモデルと比べて、患者レベルのモデルについて解説した日本語の教科書や資料は少なく、患者レベルのモデルは、企業の医療経済担当者にとってなじみの少ないモデルと思われる。TSD 15 では、患者レベルのモデルの一種である離散イベントシミュレーション (Discrete Event Simulation, DES) の Excel、R、TreeAge Pro、SIMUL8 での骨粗鬆症モデルの実装例が示されており、プログラム等も NICE のサイトから入手できる。患者レベルのモデルについては、International Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR) のタスクフォースレポートも併せて参照いただきたい [5] [6]。

本報告書では、2014 年に公開された TSD 15 「患者レベルのシミュレーションによる費用効果モデル」 (図 1) が扱う患者レベルのモデルについて、コホートレベルのモデルと対比することでその特徴や利点、注意点を示す [7]。また、TSD 15 に含まれる骨粗鬆症の仮想事例について、DES の枠組みによる SAS での実装を示す。

なお、本報告書は医療経済分析の基本的な知識を前提にしている。背景や費用効果分析の基本的な考え方等については、保健医療経済評価研究センター (CORE 2 Health) のサイト、中医協ガイドライン第 2 版、日本製薬工業協会の過去の報告書、成書等を参照されたい [8] [9] [10] [11] [12] [13] [14]。

## 1. コホートレベルのモデルと患者レベルのモデル

2014年にDSUが公開したTSD 15「患者レベルのシミュレーションによる費用効果モデル」の目的は以下である。

- ✓ 患者レベルのモデルとコホートレベルのモデルの主要な違いを明らかにする
- ✓ 患者レベルのモデルの認知を高める
- ✓ 患者レベルのモデルがより適切と考えられる場合についてガイダンスを提供する
- ✓ 患者レベルのモデルを用いた分析をNICE TAに提出する際のベストプラクティスについてのガイダンスを提供する
- ✓ 骨粗鬆症の仮想事例を用いて患者レベルのモデルの実装について説明する

### 1.1 コホートレベルのモデル

コホートレベルのモデルは、個々の患者を扱うことなく集団としてのアウトカムを求めるモデルである。集団内のサブグループごとにモデルの計算を行うことにより、初期状態の特徴が異なる対象集団を扱うことができる。例えば、男女で死亡率が異なる（同時に男女比に偏りがある）場合、特定の二次治療に不耐の集団が存在する場合などが想定される。

#### 1.1.1 決定樹モデル

決定樹モデルは、健康状態の推移を確率的に記述するモデルである。ただし、推移イベントがいつ起こるかについてモデルに含めない [13]。

#### 1.1.2 状態推移モデル（“マルコフ”モデル）

状態推移モデルは、疾患の経過を重ねりのない健康状態で定義し、一定の時間ごとに各健康状態に属する患者の割合をシミュレートする。患者推移はサイクル毎の推移確率からなる推移行列 (transition matrix) で規定される。推移行列が時間に依存するように拡張されたモデルもある。医療経済分析でこうしたコホートモデル (cohort model) が頻繁に用いられており、状態推移モデル (state transition model) の同義語としてマルコフモデル (Markov model) という用語が使用されている (以降、マルコフモデル)。厳密な意味でのマルコフ性は、状態推移が、過去の経路やイベント、その状態にいた時間の長さ等によらず、現時点の状態のみに依存することであり、これを無記憶性 (memoryless property) という [13]。

### 1.2 患者レベルのモデル

患者レベルのモデルは、個々の患者についての疾患推移とアウトカム（費用、有効性など）を繰り返しシミュレートし、シミュレートされた患者集団について費用と有効性（生存年、QOL値など）の期待値を求めるものである。コホートレベルのモデルを、コホートサイズを1として計算を繰り返すことにより、患者レベルのシミュレーションとすることもできる [13]。

#### 1.2.1 離散イベントシミュレーション (DES) モデル

離散イベントシミュレーション (discrete event simulation, DES) は、集団ではなくひとりの患者

に生涯又はモデルで決められた期間の中で、連続的な時間の中で起きる離散的なイベントをシミュレートする、本質的に患者レベルのモデルである。費用や効果の集団の期待値（平均値）は十分に多くの患者をシミュレートすることによって求める。

具体的には、患者ごとに起こり得るイベントまでの時間が確率分布（生存時間分布）からサンプリングされ、イベント時間のリストが作られる。実際に生じたイベントまでシミュレーション上の時間が進み、更に次のイベントへと進んでいく。モデルの主たるインプットはイベントまでの時間分布であり、各イベントまでの時間は与えられた時間分布からサンプリングされる。よって、イベント間の時間は連続値となる。シミュレーションでは、患者ループ内で保持される変数（患者特性変数、*patient attributes*）とグローバルに保持される費用の集団合計、*QALY* の集団合計などの変数があり、イベントが発生するたびに更新される。年齢のように一定の時間ごとに更新される変数もある。患者は同じイベントを複数回経験するように設定することもでき、マルコフモデルとは異なり、イベントまでの時間を患者特性変数に応じて生成することもできる。DES のフローチャートの例は、後述の図 3 を参照されたい。

DES の利点の一つは表面的妥当性（*face validity*；モデルや仮定、モデルの適用が現在の科学と証拠にサポートされる程度、課題の専門家が判断する [15]）であり、医師や患者等の非専門家への説明が比較的容易である。個々の患者が経験するイベントや費用の経過を実際に見せることができる。しかしながら、こうした表面的妥当性によって、モデル自体の信頼性を向上させられないため、モデルを必要以上に複雑にするべきではない。

また、DES の枠組みは、患者間の相互作用（人から人への感染など）や患者と他のリソース（医療機関や検査機器の予約など）との制約のある関係を扱うといった広範な拡張性を有する。しかしながら相互作用をモデル化した DES は、医薬品の通常の経済性分析で必要となる場面は限定的であるため本報告書では、TSD 15 にならい 1.2.3 章(5) で簡単にふれるにとどめる。

### 1.2.2 モデル上の時間の取り扱い

決定樹モデルは、時間を明示的には扱わないことから、短い分析期間の中で生起するイベントを扱うモデルや分析においてイベントの発生時期が重要ではない場合に用いられる。一方、マルコフモデルは時間を離散的に扱う。サイクル時間の短縮や半サイクル補正（*half-cycle correction*）によって、連続時間への近似をよくすることができる（初歩的な数値積分の技法で、区分求積法の区間幅の縮小や台形公式に相当する工夫）。これ以上サイクルを短くしても結果が変化しなくなるまでサイクルを短くすることが推奨される（半サイクル補正をすることでより長いサイクル時間で達成可能）。DES モデルでは、時間は連続的であり、イベントはいつでも生起し得る。連続的又は離散的な時間分布からサンプルリングすることによってシミュレートされる。

### 1.2.3 患者レベルのモデルが適した状況

#### (1) 経済モデルのアウトカムが患者の特性変数に対して直線的な関係にない場合

患者の特性値（例えば、開始時年齢）が費用や *QALYs* などのモデルのアウトカムに対して直線

的な関係がない場合（例えば、開始時年齢を 50 歳、60 歳、70 歳としたときの ICER がそれぞれ 1,000、800、300 万円/QALY であるような場合）、患者特性の平均値（開始時年齢の平均値）のみを用いたアウトカムの推定値は誤差（モデルの仮定に基づく理論値からの乖離）を含む。そうした場合、均質とみなせる大きさにカテゴリー化した患者サブグループ（年齢 5 歳刻み）ごとに費用や QALYs を計算し、それぞれの重み付き平均として集団全体の推定値を求めることもある。サブグループの数が少なければ、コホートレベルのモデルをサブグループごとに計算することも可能であるが、サブグループの数が多くなると、コホートレベルのモデルのサブグループごとの解析は困難になる。そのような場合には、患者レベルのシミュレーションが適している。患者特性間の相関も考慮して十分に多くのサンプリングを行うことで、対象集団全体での平均費用と平均ベネフィットを精度よく推定することができる。

構築するモデルを決定する際に、患者間でばらつきのある因子とアウトカムとの関係がどのようなものであるかを検討する。実際にモデルを構築する前に、想定するモデル構造の下で因子とアウトカムの間に非線形な関係があるかどうかを予想できる場合もある。モデルを構築した上で、非線形な関係の有無の検討が必要な場合もある。患者特性の因子とアウトカムに非線形な関係がある又は予想される場合、理論値からの乖離のない推定値を得るためには、適切なサブグループによる解析か、患者の不均一性を反映した患者レベルのシミュレーションが必要になる。

## (2) 将来のイベントが直近のイベントからの経過時間や経験したイベントに依存する場合

医療経済分析で用いられるいわゆるマルコフモデルはしばしばマルコフ性を仮定する（1.1.2 参照）。マルコフ性の仮定は、未来の状態推移が現在の状態に滞在する時間（例えば、現在の治療を受けている期間）や過去に経験したイベント（例えば、過去の骨折が将来の骨折リスクを高める）に依存するようなモデルの構築の妨げとなる。非マルコフ性をモデル化するアプローチの例を以下に示す。

### a) コホートレベルのマルコフモデルの「状態」の数を増やす

マルコフモデルの「状態」の数を増やすことで、過去に経験したイベントや滞在時間をモデルに組み入れることができる。過去のイベントに基づいて状態を定義（初回骨折後と再骨折後は異なる状態）するモデルやある状態に留まる最大時間を表現するために複製された健康状態（他の状態への推移確率、費用、QOL 値等は同一で、トンネルステート（tunnel states）と呼ばれる）をサイクルごとに強制的に経過するモデルの構成手法がある（図 1）。状態の数が非常に多くなるようなモデルは実装が難しくなる場合もある。

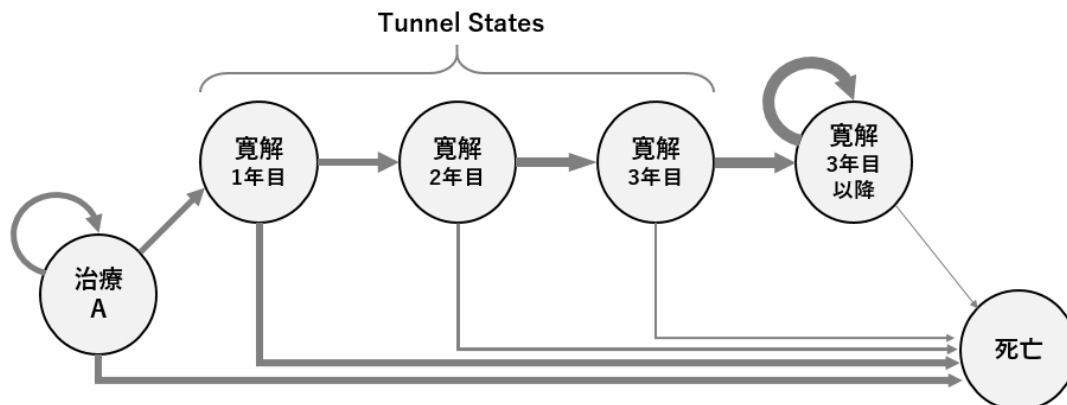


図 2 トンネルステート

- b) マルコフモデルを患者一人ずつシミュレートする  
 コホートレベルのマルコフモデルのコホートサイズを 1 にして、患者一人ずつシミュレートする。状態推移行列を個々の患者の滞在時間や過去のイベントに依存して書き換えることで、追加で定義する状態を最小限（ほぼ不要）とする。一方で、状態の数の増加による複雑さと推移確率の評価に関するルールの複雑さのトレードオフでもあり、プログラミングエラーやその検出の困難さを含めて、他のアプローチと比較検討する必要がある。
- c) コホートレベルで多次元配列によるマルコフモデルを用いる  
 コホート推移モデルの推移行列を、滞在時間や過去のイベントにより定まる多次元配列に拡張するアプローチが提案されている。通常、追加の次元は滞在時間であり、状態の推移は現在の状態、移行先の状態、現在の状態での滞在時間の 3 次元配列で表現される。例えば、Hawkins らは、治療失敗の確率が時間とともに減衰するてんかんのモデルを構築し、多次元の配列をサポートする R 言語にて実装した。推移確率の経過による更新が不要で、更に複雑な状況にも応用が可能と考えられるが、複雑な推移確率の配列の実装とバリデーションは、患者レベルでのシミュレーションより困難かもしれない [16]。
- d) 患者レベルのシミュレーションを用いる  
 患者レベルのシミュレーションのひとつである DES は、推移確率が現在の状態のみに依存しない性質をもつモデルを容易に実装することができる。個々の患者が経験したイベントを保持し、将来のイベントリスクを更新することができる。また、時間の経過によりリスクを変更可変することも容易で、非指数分布のイベント時間分布からのサンプリングにより効率的 (efficient) に実装できる。以降では、患者レベルのシミュレーションモデルの中で、DES を主に扱うが、他のモデル（マルコフモデルの患者レベルの実行）を用いる場合にも参考になる点がある。

### (3) 疾患全体の柔軟なモデルを作成する場合

DES は柔軟なモデルであり、イベントや患者特性の追加が容易であり、再利用もしやすい。決定樹モデルやマルコフモデルの改変には時間を要し、スプレッドシートで実装されている場合

はそれが顕著である。また、医療技術評価のプロセスの中での追加の要求に応じることが困難な場合もある。また、疾患全体のモデルの構築にも DES は適している。予防、スクリーニング、治療に関する決定を含む疾患全体のモデルは、構築に労力を要するものの、複数の経済性分析を同一のモデルを用いて行うことにより医療技術評価の一貫性の向上が期待できる。疾患全体の柔軟なモデルは、モデルが扱う疾患領域で一連の仮定を一貫して用いることで、治療ガイドラインの作成にも貢献できる可能性がある。

#### (4) 離散時間に由来する制約の回避が必要な場合

通常、マルコフモデルは時間を離散的に取り扱っており、離散時間による近似によって誤差が生じる可能性がある。例えば、サイクル内で複数の推移が起こり得る事実を反映させるために、直接には起こりえない推移に正の確率を与えることがある（注、 $A \rightarrow B \rightarrow C$  の推移を表現するために  $A \rightarrow C$  に正の推移確率を与えるが、現実には  $B$  を経由せず  $A \rightarrow C$  は起こらない）。この種の誤差はサイクル時間を短くすることで原理的には回避することができる。しかし、イベントが起こり易い短い期間とイベントが起こりにくい長い期間が組み合わさるような疾患の場合には、モデル（総サイクル数）が非常に大きくなる。DES は、時間を連続のまま取り扱うため時間の離散的な取扱いに由来する誤差は生じない。

#### (5) 患者間の相互作用やリソース制約を含むシステムのモデルを構築する場合

DES は、患者間の相互作用（感染など）やリソースの制約を含めたモデルを構築することができる。制約のあるリソースには、医療従事者、検査機器等の利用などがある。ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practice Taskforce は、患者間の相互作用を含むのものとして動的伝染モデル（いわゆる数理モデル）をとりあげ、DES 及び集団内の人と人の相互作用を記述するモデル（agent-based model [17] [18]）で実装可能であるとした [5]。いずれも患者レベルのモデルである（既存の動的伝染モデルはコホートレベルで動的システムを扱うモデルであった）。なお、TreeAge Pro では、マルコフモデルを患者レベルで実行することにより、患者間の相互作用や制約のあるリソース利用を扱うことができる。

### 1.3 まとめ

医療経済分析では疾患推移を記述したモデルが用いられる。コホートレベルのモデルは、個々の患者を扱うことなく集団としてのアウトカムを求めるモデルである。患者レベルのモデルは、個々の患者についての疾患推移を繰り返しシミュレートするモデルである。コホートレベルのモデルを、コホートサイズを 1 として計算を繰り返すことにより、患者レベルのシミュレーションとすることもできる。患者レベルのモデルが適した状況には、経済モデルのアウトカムが患者の特性変数に対して非線形性である場合、将来のイベントが直近のイベントからの経過時間や経験したイベントに依存する場合、疾患全体の柔軟なモデルを作成する場合などがある。患者レベルのモデルの一つである DES は、時間を連続的に取り扱うため、離散時間に由来する制約の回避が必要な場合や任意のイベント時間分布を与える場合（後述）に特に適している。



## 2. 離散イベントシミュレーション (DES) モデルの実装手順

### 2.1 イベントの系列を定義する

DES の枠組みで、イベントは患者の状態更新のトリガーとなる。DES モデルの構築では、臨床的な経過をイベントの系列に置き換えて定義する。イベントは患者の状態を変更し、これはマルコフモデルでの状態間の移行に相当する。イベントによって、患者の QOL 値や費用、将来のイベントの生起確率が変化する。イベント系列を定義する際は、競合リスクを適切に考慮する。

### 2.2 患者特性とグローバル変数を定義する

患者特性 (attributes) は、シミュレーション中に、患者の QOL 値や過去に経験したイベントの系列などを保持する変数である。グローバル変数 (global variables) は、共通の変数である。シミュレーション全体を通じて一定な変数 (例えば、大腿骨頸部骨折の費用) やシミュレーション中に更新されるアウトプット変数 (例えば、費用の集団合計や QALYs の集団合計) がある。イベントは患者特性とグローバル変数の両方を更新する。例えば、イベントは費用の集団合計と QALYs の集団合計を更新し、患者の状態や QOL 値を更新する。

### 2.3 イベント時間分布からのサンプリング

経済モデルで用いられる主な確率分布には、取り扱う変数の性質により一様分布、正規分布、対数正規分布、ガンマ分布、ベータ分布、三角分布、指数分布、ワイブル分布がある。DES において、患者レベルの主な変動は、イベントまでの時間であり、指数分布とワイブル分布が使われることがある。他のイベント時間分布には、ガンマ分布、ゴンペルツ分布、対数ロジスティック分布などがある。分布の選択においては、実際のデータへの当てはまり及び臨床的なもつともらしさ (plausible) を考慮する。ここでは、指数分布とワイブル分布、また、比例ハザード性と加速故障時間モデルの関係について説明する。

#### (1) 指数分布

指数分布はハザードが一定のイベント時間分布として用いられる。これは、推移確率が一定である二つの状態を持つマルコフモデルに近似する。生存関数は、ある時点までの生存する確率

(likelihood) を表し、指数分布の生存関数は  $S(t) = \exp\left(-\frac{t}{\beta}\right)$  である。位置母数  $\beta$  の逆数 ( $1/\beta$ )

がハザード率である。指数分布からのイベント時間のサンプリングは、逆関数法により、一様分布  $[0, 1)$  からサンプリングした乱数  $U$  を用いて、指数分布の累積分布関数の逆関数、すなわち  $\beta \cdot [-\ln(U)]$  で得られる。ここで、 $\ln$  は自然対数である。

#### (2) ワイブル分布

ワイブル分布はハザードが時間とともに減少又は増加するイベント時間分布として用いることができる。

ワイブル分布の生存関数は  $S(t) = \exp\left\{-\left(\frac{t}{\beta}\right)^\alpha\right\}$  である。形状母数  $\alpha$  が 1 よりも大きければ

ればハザードは時間とともに減少し、1 よりも小さければ増加する。 $\alpha = 1$ のとき指数分布に一致する。ワイブル分布からのイベント時間のサンプリングは、指数分布と同様に、 $\beta \cdot [\ln(U)]^{\frac{1}{\alpha}}$ で得られる。

### (3) 加速故障時間モデル(accelerated failure time model)

各治療のイベント時間分布に形状母数  $\alpha$  の等しい (すなわち、ハザード比が一定の) ワイブル分布が仮定できる特別な場合 (指数分布も該当) には、比例ハザードモデルのハザード比の推定値  $HR$  を次式により、加速係数 (acceleration factor,  $\gamma$ ) に換算することができる。

$$\gamma = \exp \left[ -\frac{\ln(HR)}{\alpha} \right]$$

シミュレーションのサンプリングは、 $U$  を一様乱数 $[0, 1)$ として、次式で得られる。

$$\text{Weibull time to event sample} = \beta \left[ \frac{\ln(U)}{HR} \right]^{\frac{1}{\alpha}}$$

後述の骨粗鬆症のモデルでは、介入は骨折までの時間を 2 倍にすると仮定するが、これは加速故障時間モデルに相当する。臨床試験の報告では、加速故障時間モデルを用いた推定はまれであり、治療間のハザード比 ( $HR$ ) が時間に対して一定であることを仮定した比例ハザードモデルによる推定が多い。また、形状母数  $\alpha$  が等しい (すなわち、ハザード比が一定) と仮定できない場合は、別の方法を用いる必要がある。例えば、患者個別データを用いて、治療群ごとに  $\alpha$ 、 $\beta$  を推定する (個別患者データを用いた生存時間曲線の当てはめの詳細は、TSD 13 を参照) [19]。

## 2.4 生命表からの生存時間のサンプリング

経済モデルではしばしば、自然死亡すなわち分析対象の疾患によらない死亡をモデリングする。そうすることで費用と効果の過大な推計を避けることができる。一般集団の平均余命は各国の政府統計をデータソースに用いることができる。DES では、生命表 (life-table) から、個々の患者の生存時間をサンプリングする。あるいは、生命表の数値にワイブル分布やゴンペルツ分布等をあてはめて予測及びサンプリングを行う。

## 2.5 同一の患者を介入群と対照群の両方で分析する

ここで同一の患者は、乱数により生成したひとりの患者であり、同じ患者特性と各イベントまでの時間分布 (治療による違いはハザード比や加速時間パラメータにより与える) を持つ。同一の患者を介入治療と対照治療の両方で分析することで、推定値の分散を小さくできる。そうすることで、シミュレーションで生成する患者数の削減が可能となる。専用のシミュレーションパッケージはそのための機能 (生成した乱数列の保持やそれによる制御) を有しているが、汎用プログラミング言語を用いる場合でも、プログラミングの工夫により実現可能である。

## 2.6 連続的な割引き

ごく短期間の経済性分析を除いて、費用と効果について将来価値を現時点での価値に割引いて計算することが一般的である。公的な医療技術評価ではガイドライン等にて割引率が指定されており、日本では年率 2% である [9]。

イベント生起時などある時点で発生する費用の割引きは、離散時間モデルの場合と同様に計算する。すなわち、時点  $t$  (単位: 年) の割引き前の費用を  $C_t$ 、割引率 (年率) を  $r$  として、時点  $t$  での費用  $C_t$  の割引き現在価値  $C'_t$  は、

$$C'_t = \frac{C_t}{(1+r)^t}$$

である。生存年、質調整生存年等の効果についても同様に計算する。

持続的に発生する費用や生存時間の割引きは、時間を連続的に扱って求める。具体的には、時点  $a$  から時点  $b$  までの単位時間当たりの費用 (期間内では一定) を  $V_{ab}$  として、割引後の費用  $C''_{ab}$  は、

$$C''_{ab} = V_{ab} \frac{\exp(-b \cdot r') - \exp(-a \cdot r')}{-r'}$$

となる。ここで、 $r'$  は、年間の割引率に相当する瞬間割引率 (instantaneous equivalent of the annual discount rate) =  $\ln(1+r)$  である。なお、実装においては、割引なしの場合、すなわち  $r = 0$  のとき、上式では計算できないことに注意する。

## 2.7 ソフトウェア

患者レベルのモデルの構築には、専用のシミュレーションパッケージを利用する方法と汎用プログラミング言語により実装する方法がある。専用のパッケージには、ARENA (Rockwell Automation, Inc, Wexford, PA, USA)、SIMUL8 (Simul8 Corporation, Boston, MA, USA) があり、TreeAge Pro 2014 以降は DES をサポートしている。専用パッケージには、生存時間分布として汎用されるイベントまでの時間分布 (例えば、ワイブル分布、指数分布) からのサンプリングが用意されていたり、デバッグとバリデーションが容易であったり、シミュレーションの結果のグラフィカルな表示機能も組み込まれている。

汎用プログラミング言語としては、Visual Basic、C++、R などが用いられるが、モンテカルロシミュレーションが記述可能であれば、どんな言語でも基本的には実装可能である。モデル作成者の技量や過去に作成したモデル等の資産に応じて選択すればよい。ここでは、Excel のスプレッドシートを用いた実装で注意ないし工夫すべき点を挙げる。循環参照が生じないように注意する。モデルの健康状態の数が多くなったり、シートを複製してサブグループ解析を行うなど、ファイルが大きくなるにつれ扱いが困難になることがある。再現性の担保やデバックのために保持する乱数列の管理がモデルの複雑さに応じて困難になることがある。

## 2.8 留意点と推奨事項

一般の読者にとって価値があると思われる留意点

### (1) 患者レベルのシミュレーションの構造について

患者の独立を仮定した場合、ひとりの患者のシミュレーションを繰り返せば良いため、計算時間はシミュレーション回数に比例するが、患者間の相互作用やリソースの競合をモデル化した場合は、同時に複数のシミュレーション対象（相互作用をもつ複数の患者、キャパシティのある医師、医療機器など）を扱うためモデルの複雑さに応じて計算時間が指数関数的に増加することがあるため、モデルの設計及び実装に工夫を要する。

### (2) シミュレーションを行う患者数の決定について

患者レベルでのシミュレーションにより得られる推定値は、患者ごとの個々のイベント時間を確率分布からサンプリングすることによる変動が含まれており、これは一次の不確実性と呼ばれる。一次の不確実性は、シミュレーションを行う患者数を増加させることにより減少するが、計算時間が増加する。ここで、サンプリング回数増加あたりの推定精度の向上の程度は、シミュレーション回数の増加とともに減少する（効率が低下する）。つまり、10万番目の患者を追加することによる推定値の変化は、100番目の患者を追加したときの変化よりも小さい。一般には、シミュレーション回数はモデル作成者の裁量に委ねられる。横軸にシミュレーション回数、縦軸に累積データに対する推定値とその標準誤差をプロットした図が手助けとなる [5]。

### (3) 確率的感度分析の実施について

医療経済分析で用いる感度分析には、パラメータの確率的な変動（バラツキ）を考慮しない分析的評価（analytic evaluation）とモデルの変数を特定された分布に従い確率的に変動させ、モデルの多数回の反復計算により平均を求めることにより評価する確率的評価（stochastic evaluation）がある。前者は、決定論的感度分析（deterministic sensitivity analysis, DSA）とも呼ばれ、一元感度分析などの手法で評価される。後者は、通常のマルコフモデル等での確率的感度分析（probabilistic sensitivity analysis, PSA）よりもやや広い概念を含み、患者特性の不均一性（patient heterogeneity）や、個々の患者推移の確率的変動（stochastic uncertainty）、モデルを規定するパラメータレベルでの確率的変動（parameter uncertainty）を扱う。パラメータレベルでの確率的変動は、確率的感度分析の手法で評価する。

PSA は、確率的な手法を用いてパラメータの不確実性を同時に評価することで、モデルが非線形である場合に費用と効果の期待値のより良い推定を与える [5][20][21]。NICE も、確率的感度分析の実施を推奨している。患者レベルのモデルの PSA の実施方法は、コホートレベルのモデルの場合と基本的には同じであり、各パラメータに適切な確率分布や相関を与えて実現値の組をサンプリングし、モデルから費用と効果（QALY など）の推定値を得る。これを所定の回数繰り返して推定値の分布を得る。唯一の違いは、コホートレベルのモデルではモデルから推定値を直接計算で得るのに対し、患者レベルのモデルでは所定の数の患者を確率的にシミュレー

トしてひとつの推定値を得ることである。PSA の繰り返し数に特に規定はないが、ICER が閾値付近の場合にはより多い回数で評価することが適切である。ジャックナイフ法を用いるアプローチも提案されている[22][23]。

#### (4) 一次と二次の不確実性の相対的重要性について

一次の不確実性は、患者レベルの不確実性（個々の患者の生存時間に関する確率的変動）であり、二次の不確実性は、生存時間分布を規定するパラメータの不確実性である。患者間の相互作用がないモデルで、PSA の目的が費用と効果の平均値や費用対効果指標である場合、PSA の繰り返し内の患者数を 1 とし、PSA の繰り返し数を可能な限り多くすることが最適である[24]。しかしながら、費用効果受容曲線を描く場合には、費用効果平面上の散布図の各点がサンプリングした 1 組のパラメータセットに対応する費用と効果の推定値となるため、これら推定値の推定精度を確保できる程度の患者数が必要になる。

#### (5) 患者レベルのシミュレーションの透明なレポートイングについて

モデルの構造を明確に記述し、その構造とパラメータに関するエビデンスを示し、仮定についてはその必要性和適切性を説明することが、分析の限界を踏まえた結果の評価や解釈に重要である。報告の形式については、Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards, CHEERS など既存のガイダンスが参考になる[25][26]。また、モデル構築のアプローチについては、TSD 13 も参照のこと[27]。

#### (6) モデルのバリデーションについて

保健医療に関する意思決定は、妥当で、エビデンスに基づいたもので、透明性が確保されたものであるべきである。経済モデルに含まれるエラーは経済分析に対する信頼性を損ない、発見されないエラーは必ずしも最適ではない意思決定につながる可能性もある。そうしたことからモデルの構築において、バリデーションとベリフィケーションは重要である。概念的には、ベリフィケーションは、モデルが意図したとおりに動作するか (is the model right?) を確認することであり、バリデーションはモデルが目的にかなったものか (is it the right model?) を広く確認することであり、ベリフィケーションはバリデーションに包含される。

残念なことにモデルの妥当性を確認するためのガイダンスは存在しない。全てのモデルはそれぞれユニークであるため、包括的で網羅的なガイダンスを作成することは不可能ではないにしても非常に困難である。さらに、バリデーションは単にプログラミングや技術的なエラーを検出し解決することだけでなく、すなわち意思決定の課題をどのように定義するかといった、どちらかというソフトな論点について評価し対処することも含まれる。すなわち、客観的に何が間違いで何が正しいかは常に明確とは限らず、主観的な判断の問題とされるものもある。

とはいうものの、モデルに意図した動作をさせるためにエラーを修正したり、エラーを発見することは、モデルによる計算結果に信頼を置くために重要である。ソフトウェアパッケージにエラーの発見を手助けする機能がある場合はそれを活用することもできる。患者レベルのモデルを構築する場合には、乱数列を再現できるソフトウェアを用いる（あるいはプログラミング

により実現する) ことを推奨する。それによって、エラーを再現させたり、意図した修正が行われたかの確認が容易になる。

表 1 にモデルのエラーの回避とエラーの発見のためのチェックリストを示した。このリストは基本的なもので、網羅的ではないことに留意して使用すること (クロスバリデーションについては、製薬協報告書、ISPOR タスクフォースレポートを参照のこと [13] [15])。

**表 1 モデルのエラーの回避方法とエラーの検出方法**

エラーの回避方法

<b>モデル作成者と意思決定の課題設定者の相互理解</b>
✓ 対象となる疾患、評価する治療法及び比較対照治療、意思決定者の目的を理解する
✓ 当該疾患治療の臨床専門家の意見を踏まえた治療パスウェイを含む概念的な疾患モデルを検討する
✓ 概念的な疾患モデルに何が必要で何が可能かについて、モデル作成者と意思決定者がよく協議する
<b>モデルの表面的妥当性 (face validity)</b>
✓ 当該疾患と治療を知る関係者が持続的に関与できる体制を確立する
✓ 概念的な疾患モデルのピアレビューを行う
✓ データソースに関して、臨床専門家と議論する
✓ モデル化された疾患進行や治療経過に関して、臨床専門家と議論する
✓ モデルの実行結果と臨床専門家が事前に予想した結果との一致性を検討する (乖離があれば、モデリングのエラー又は事前の予想の誤りが示唆される)
<b>方法論と仮定に関する透明性</b>
✓ 概念的モデルを記述し、ダイアグラムを作成する
✓ 意思決定の課題に対して構成する疾患の概念モデル (problem-oriented conceptual model) について合意した後に、プログラミングによる実装のためのデザイン主導的な概念モデル (design-oriented conceptual model) を設計する
✓ デザイン主導的な概念モデルを記述し、コンサルテーションを受ける
✓ デザイン主導的な概念モデルの実装では、疾患の概念モデルとの比較を繰り返し、透明性をもって行う
<b>一般的な推奨</b>
✓ 標準的なモデルレイアウトを用いる
✓ 一貫したプログラムロジックを用いる
✓ モデルの入力値はひとつのワークシート、インプットファイル等にまとめる
✓ 変数名やラベルに一貫した命名規則を用いる

## エラーの検出方法

モデルのテスト
✓ 生成したモデルパラメータの平均値と理論的な平均値を比較する
✓ 分布や関数をグラフィカルに確認する
✓ 患者レベルの中間又は最終結果に対する論理的な整合性を確認する
✓ モデルに入力するデータをソースと照合する
✓ 予測能力を含めたモデルの完全性をモデルの構築前に確認する
✓ 評価の難しい部分について Microsoft Excel でモックアップを作成する
✓ プログラムコーディングに注釈をつける
✓ 生成した個々の患者の経過をたどりモデルのロジックを確認する
✓ モデルの処理能力を確認する
✓ 中間的なアウトプット（イベント数やイベント時間分布）が意図通りか確認する
✓ モデルの結果が予想の範囲内かどうかを確認する。予期しない結果であった場合、それは説明可能か
✓ モデルの結果と PSA の結果を比較する
モデルのピアレビュー
✓ 内部ピアレビュー（モデル構築に関わっている）
✓ 内部ピアレビュー（モデル構築に関わっていない）
✓ 外部ピアレビュー（臨床専門家及びモデリング専門家）
✓ モデルに入力したデータをソースと照合する（QC チェック）

### 3. 骨粗鬆症モデルの実装例

#### 3.1 モデルの概略

骨粗鬆症のモデルを通じて、患者レベルのモデルの実装を具体的に紹介する。なお、モデルは DES の紹介を念頭にしたものであり、実際の分析のためのモデルではない。仮定が現実的かどうかといった疾患モデルとしての妥当性は不問としていただきたい。患者は骨折なしの状態モデルを開始し、QOL 値の低下や一時費用を伴う大腿部頸部骨折、椎体骨骨折（最大 2 回）を経験する。大腿部頸部骨折は付随する死亡リスクがあり、それ以外の自然死亡もモデル化する。治療介入の効果は骨折リスクの低減であり、介入は生涯継続する。分析期間は生涯（30 年）、割引率は年率 3.5%とする。主要な仮定及びモデルで使用する変数を表 2 に示す。

表 2 主要な仮定

イベント 時間分布 治療効果	骨折の種類	大腿骨頸部骨折 (hip fracture) と椎体骨骨折 (vertebral fracture) のみ
	骨折回数	大腿骨頸部骨折：最大 1 回、椎体骨骨折：最大 2 回
	大腿骨頸部骨折の時間分布*	ワイブル分布 (形状母数=1.25、位置母数=10) に従う。 時間単位は年
	椎体骨骨折の時間分布*	ワイブル分布 (形状母数=1.25、位置母数=8) に従う。 時間単位は年
	大腿骨頸部骨折からの死亡	確率 0.05 で死亡につながる (骨折と同時に死亡する) なお、椎体骨骨折からの追加死亡リスクはないと仮定
	死亡の時間分布*	ワイブル分布 (形状母数=1.3、位置母数=16) に従う
	治療介入の効果	大腿骨頸部骨折までの時間及び 1 回目の椎体骨骨折までの時間を 2 倍にする (ハザード比 0.5 に相当) が、2 回目の椎体骨骨折には影響しない
	副作用	モデル化しない
	介入治療の中止	モデル化しない
QOL 値	ベースラインの QOL 値	0.7 モデル開始時までには骨折はないとする
	骨折による QOL 値の低下	骨折前の QOL 値の大腿骨頸部骨折：0.75 倍、椎体骨骨折 1 回目：0.90 倍、椎体骨骨折 2 回目：1.0 倍
費用	対照治療群の費用	骨折以外に費用はない
	治療介入群の費用*	死亡まで毎日定額の治療費用 (GBP 1,000/年に相当)
	骨折時の一時費用	大腿骨頸部骨折：GBP 7,000、椎体骨骨折：GBP 3,000
その他	割引き	費用と効果を年率 3.5% で割引く
	分析期間	生涯 (30 年)

\* TSD 15 を改変。オリジナルは、大腿骨頸部骨折=Weibull(4, 10)、椎体骨骨折=Weibull(2, 8)、死亡=正規分布 (平均=12、標準偏差=3)、治療費用=GBP 500



### 3.2 SAS での実装

本報告では、SAS データステップでの実装例を紹介する。なお、実装にあたり TSD 15 のモデルを若干変更した（変更点は表 2 の脚注）。また、TSD 15 では実装されていない決定論的感度分析（一次元）の実施例を加えた。以下では、プログラムコード上のデータセット名、変数名等で説明しているので、SAS プログラムを適宜参照いただきたい。DES 実装のフローチャートは、図 3 のようになる。

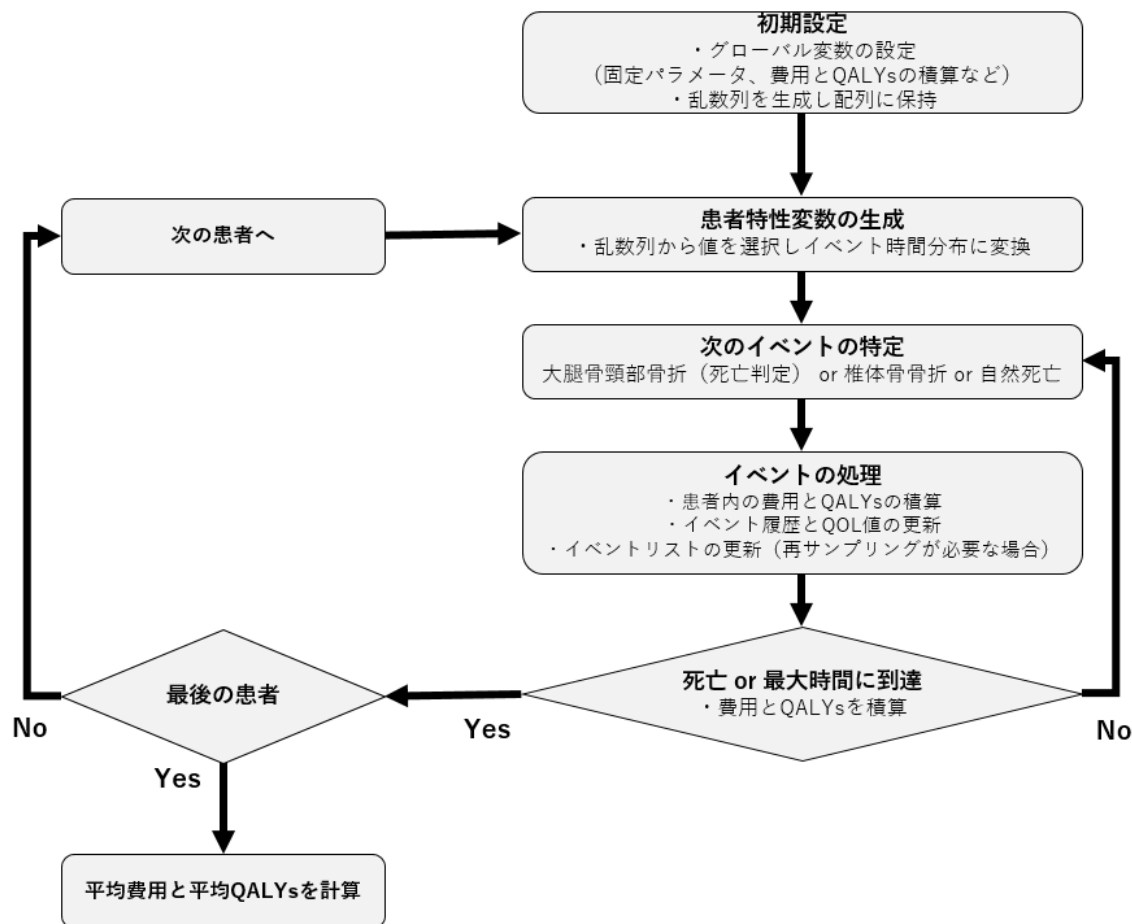


図 3 骨粗鬆症モデルの実装フローチャート

#### 3.2.1 基本分析

##### (1) コーディングの概略

分析パラメータを横持ちにした 1 レコードのみのデータセット (parms) 作成し、それを読み込みメインのシミュレーションを行う。対照治療群の患者ひとりについて指定されたイベント時間分布に従う乱数を生成し、同一の乱数値を用いて治療効果（骨折のハザード比を乗じる）を加味した上で介入治療群の患者データとする。つまり、一組の乱数からひとりの患者が対照治療を受けた場合と介入治療を受けた場合をシミュレートすることが TSD 15 の推奨である。実装に用いた主な変数を表 3 に、モデルパラメータの値を表 4 に示した。

## (2) イベント時間分布

本モデルのイベント時間分布の仮定について簡単に説明する。モデルの開始から大腿骨頸部骨折及び1回目の椎体骨骨折までの時間はワイブル分布、骨折によらない死亡までの時間はワイブル分布に従うと仮定する。TSD 15 に準じて、これらのイベント時間分布は独立と仮定する。最大2回の椎体骨骨折をモデル化するが、開始から1回目の椎体骨骨折までの時間と1回目から2回目の椎体骨骨折までの時間は同一分布に従うと仮定する。つまり、開始から2回目の椎体骨骨折までの時間はふたつの乱数の和となる。また、今回のモデルでは、全てのイベント時間分布はモデルの開始からそれぞれのイベント発現までの時間分布としてモデル化している。よって、生じたイベントによってその後のイベント時間分布は変化しないので、患者データの生成は各患者ループの最初の一回のみである。

## (3) 患者ループ

患者ごとに生成されたイベント時間分布から、最初に起こるイベントを特定し、イベントごとの処理を行う。具体的には、イベント数のカウント、イベントまでの生存時間 (LYs)、質調整生存年 (QALYs) の積算、イベント費用 (骨折費用) の積算、骨折による QOL 値の低下を計算する。イベントが大腿骨頸部骨折であればそれが死亡につながるかどうか判定する (骨折費用は計上)。イベントが死亡であればその時点で患者内ループを終了する。また、分析期間が終了するか死亡まで、次のイベント特定及びイベント処理を継続する。患者内ループを終了したのちに、介入費用を計算する。これは死亡あるいは分析期間の終了まで、一定の治療費と仮定しているからである。LYs、QALYs、介入費用については、連続的な割引き (2.5 章) を適用する。骨折費用については、一点で費用が発生するため通常の割引きの計算 (時間はサイクルではなく実時間) でよい。個々の患者のイベント系列の確認やプログラミングロジックの確認等を行う際には、患者個別データを出力する指定 (outIdv=1) をして、若干の加工を施してデータセット (individual) に出力する。計算された患者ごとのイベント系列 (介入治療、対照治療のペア 20 例分) の例を図 4 に示した。

## (4) 費用と効果の積算と ICER の算出

患者ループをシミュレーション回数 (nPts) 繰り返し、患者/治療ごとに積算された LYs、QALYs の平均値 (mean\_QALY など)、同様に費用の平均値 (mean\_Cost など) を計算する。介入間の差から増分効果 (inc\_QALY など)、増分費用 (inc\_Cost など) を計算し、いずれも正であれば費用/QALY として ICER を算出し、データセット (summary) に出力する。基本分析の結果は 1 レコードとなる。シミュレーション回数 (患者ペアの数) を 1,000,000 回として実施した基本分析の結果を表 5 に示した。

プログラムの確認:今回、TSD 15 から死亡時間分布の仮定など一部変更してモデルを作成した。プログラムの確認のため、TSD 15 と同一の設定でも計算を行い、TSD 15 に添付された EXCEL 及び R の実行結果と比較した (表 6)。計算された QALY はほぼ一致した。薬剤費用を GBP 500/年とした場合は、新しい介入治療の薬剤費用と対照治療の骨折関連費用が相殺し総費用の差が 0 付近となったため、GBP 2,000/年として結果を比較したところ、総費用の推計はほぼ一致した。

表 3 主なモデル変数

患者変数	患者番号	i
	治療方針 (1: 対照治療、2: 治療介入)	j
	開始から骨折によらない死亡までの時間 (確率分布からのサンプリング)	tte{j, 1}
	開始から大腿部頸部骨折までの時間 (〃)	tte{j, 2}
	開始から 1 回目の椎体骨骨折までの時間 (〃)	tte{j, 3}
	開始から 2 回目の椎体骨骨折までの時間 (開始から 1 回目までの時間+1 回目から 2 回目までの時間)	tte{j, 4}
	大腿部頸部骨折による死亡有無 (〃)	tte{j, 5}
	死亡フラグ	Death
	大腿部頸部骨折の履歴 (回数: 0, 1)	Hfrac
	椎体骨骨折の履歴 (回数: 0, 1, 2)	Vfrac
	現在の QOL 値	Utility
	現在の経過時間	Current
	次のイベント (1: 死亡、2: 大腿部頸部骨折、3: 椎体骨骨折 1 回目、4: 椎体骨骨折 2 回目)	Next
	患者内の骨折関連費用積算 (割引なし、割引あり)	CostF, dCostF
	治療介入費用の合計 (割引なし、割引あり)	CostI, dCostI
患者内の LYs、QALYs の積算 (割引なし、割引あり)	LY, QALY, dLY, dQALY	
グローバル変数 (パラメータ)	対照治療の骨折までの時間分布のパラメータ (ワイブル分布、形状母数 $\alpha$ は共通、尺度母数 $\beta$ は 1 回目、2 回目の椎体骨骨折で共通)	wshape, wscaleH, wscaleV
	治療介入の効果	rrH, rrV1, rrV2
	大腿骨頸部骨折後の死亡確率 (二項分布、介入によらず共通)	pDthH
	骨折によらない死亡までの時間分布のパラメータ (ワイブル分布)	wshapeM, wscaleM
	ベースラインの QOL 値	uBL
	骨折タイプごとの QOL 値の低下倍率	disuH, disuV1, disuV2
	骨折タイプごとの費用	cHfrac, cVfrac
	薬剤費用、治療介入の費用	cDrug, cInt{j}
	費用及び効果で共通の割引率/年、瞬間割引率	Disc, iDisc
	分析期間	Hrzn
シミュレーション患者数 (群ごと)	nPts	
グローバル変数	分析のタイプ (基本分析: Base、決定論的感度分析: DSA)	type

(結果の保持)	平均 LYs (割引なし、割引あり)	mean_LY{j}, meanDLY{j}
	平均 QALYs (割引なし、割引あり)	mean_QALY{j}, meanDQALY{j}
	平均積算 (割引なし、割引あり)	mean_Cost{j}, meanDCost{j}
	増分 LY (割引なし、割引あり)	inc_LY, inc_DLY
	増分 QALY (割引なし、割引あり)	inc_QALY, incDQALY
	CE 平面上の象限 (割引なし、割引あり)	Quadrant, dQuadrant
	ICER (割引なし、割引あり)	ICERqaly, dICERqaly
	平均骨折数 (大腿骨頸部、椎体骨)、モデル時間内に死亡する患者の割合	meanHfrac{j}, meanVfrac{j}, Mortality{j}
個別患者データ (出力する場合)	個別患者データの出力有無	outIdv
	開始から死亡までの時間 (他のイベント時間を考慮 (欠損であれば実現せず))	tt_death, actual_tt_death
	開始から大腿部頸部骨折までの時間 (//)	tt_Hfrac, actual_tt_Hfrac
	開始から 1 回目の椎体骨骨折までの時間 (//)	tt_Vfrac1, actual_tt_Vfrac1
	開始から 2 回目の椎体骨骨折までの時間 (//)	tt_Vfrac2, actual_tt_Vfrac2
	大腿部頸部骨折による死亡有無 (//)	death_Hfrac

表 4 モデルパラメータ (基本分析、DSA)

対照治療の骨折までの時間分布 (ワイブル分布) のパラメータ (形状母数 $\alpha$ は共通、尺度母数 $\beta$ は 1 回目、2 回目の椎体骨骨折で共通) サンプリング (SAS コード) : rand("weibull", wshape, wscaleH(V))	wshape = 1.25 (1, 3) wscaleH = 10 wscaleV = 8
治療介入の効果	rrH = .5 (.3, .75), rrV1 = .5 (.3, .75) rrV2 = 1
大腿骨頸部骨折後の死亡確率 (二項分布、介入によらず共通) サンプリング (SAS コード) : rand("binomial", pDthH, 1)	pDthH = .05 (.01, .1)
骨折によらない死亡までの時間分布 (ワイブル分布) のパラメータ サンプリング (SAS コード) : rand("weibull", wshapeM, wscaleM)	wshapeM = 1.3 (1, 1.5) wscaleM = 16 (12, 20)
ベースラインの QOL 値	uBL = .7 (.6, .8)

骨折タイプごとの QOL 値の低下倍率	disuH = .75 (.65, .85) disuV1 = .9 (.8, .95) disuV2 = 1
骨折タイプごとの費用 (GBP)	cHfrac = 7000 (4000, 10000), cVfrac = 3000 (2000, 5000)
薬剤費用、治療介入の費用 (GBP) (cInt{1}=0, cInt{2}=cDrug)	cDrug = 1000
費用及び効果で共通の割引率/年、瞬間割引率 iDisc = log(1+Disc)	Disc = .035
分析期間	Hrzn = 30 (years)

括弧内の値は、DSA のパラメータ範囲

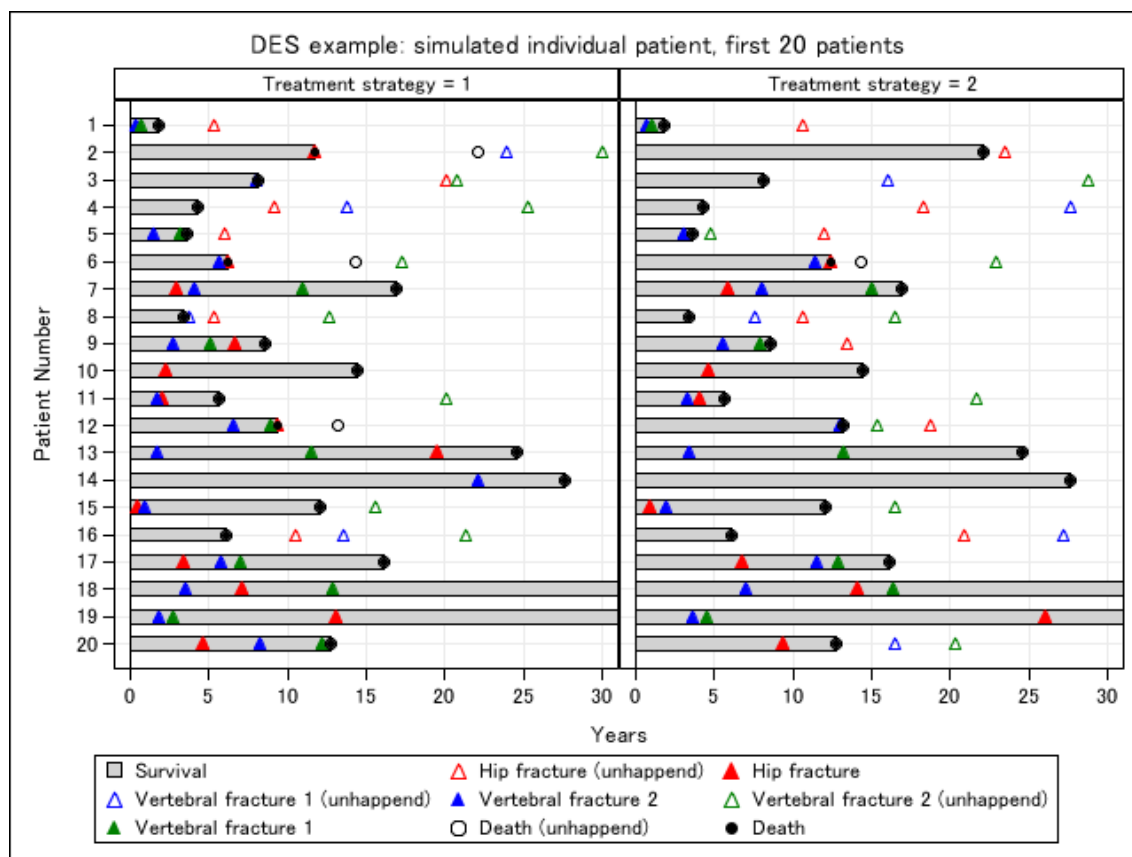


図 4 患者ごとのイベント系列

患者1 が治療1 を受けたとき、死亡までに2 回の椎体骨骨折が実現する。同じ患者1 が治療2 を受けたときも、2 回の椎体骨骨折 (治療効果を反映して骨折までの時間は延長) の後に死亡する。患者2 が治療1 を受けたとき、大腿骨骨折が原因で死亡する (○で示した自然死亡は実現しなかった)。同じ患者2 が治療2 を受けたとき、治療効果により自然死亡まで骨折は起こらない。死亡後の赤△は実現しなかった大腿骨骨折の生起時間 (生成されたイベント時間分布より算出) を表す。

表 5 基本分析の結果

	割引なし		割引あり	
	対照治療	治療介入	対照治療	治療介入
平均大腿骨頸部骨折回数	0.647	0.425		
平均椎体骨骨折回数	1.142	0.792		
死亡確率	0.902	0.901		
平均生存年 (LY)	13.44	13.58	9.90	9.99
平均質調整生存年 (QALY)	7.75	8.46	5.87	6.36
平均費用 (計)	7,954	18,932	6,371	13,449
平均費用 (骨折関連)	7,954	5,349	6,371	3,981
平均費用 (治療介入)	0	13,583	0	9,469
増分 QALY	0.71		0.49	
増分 Cost	10,978		7,078	
ICER (cost/QALY)	15,372		14,489	

乱数シード：2340、シミュレーション回数（患者ペアの数）：1,000,000、費用単位は GBP

表 6 TSD 15 の設定（表 2 及び脚注の変更点）での基本分析

	割引なし				割引あり					
	SAS		TSD15 Excel*		SAS		TSD15 Excel*		TSD15 R	
	対照	介入	対照	介入	対照	介入	対照	介入	対照	介入
QALY	7.39	8.16	7.38	8.15	6.09	6.64	6.09	6.64	6.09	6.64
Cost	9,010	8,781 (26,745)	8,999	8,751 (17,691)	6,890	6,877 (14,556)	6,880	6,868 (14,531)	6,859	6,878 (14,587)
$\Delta$ QALY	0.77		0.77		0.55		0.55		0.55	
$\Delta$ Cost	229 (17,735)		247 (17,691)		-13 (14,556)		-22 (14,531)		19 (14,587)	
ICER	297 (22,960)		321 (22,975)		NA (26,465)		NA (26,420)		35 (26,522)	

大腿骨頸部骨折=Weibull(4, 10)、椎体骨骨折=Weibull(2, 8)、死亡=正規分布（平均=12、標準偏差=3）、治療費用=GBP 500（括弧内は、薬剤費用を GBP 2,000/年とした場合。同一の乱数シード値）

\* Excel\_DSU\_VBA\_DES.xlsm シミュレーション回数、SAS は 1,000,000 回、Excel と R は 50,000 回

### 3.2.2 決定論的感度分析

#### (1) 決定論的感度分析 (deterministic sensitivity analysis, DSA)

DSA はモデルパラメータの不確実性を検討する手法で一元感度分析とも呼ばれる。モデルパラメータのひとつひとつを動かして、ICER の値がどのように変動するかを検討する方法である。詳細は 2017 年度の報告書をご参照いただきたい [14]。

#### (2) DSA パラメータ値

基本分析のパラメータ（下限、上限）から、大腿骨頸部骨折（GBP 4,000、10,000）及び椎体骨骨折（GBP 2,000、5,000）の費用、ベースラインの QOL 値（0.6、0.8）、大腿骨頸部骨折（0.65、0.85）及び 1 回目の椎体骨骨折（0.8、0.95）に伴う QOL 値の低下倍率、共通の骨折時間分布に形状パラメータ（1、3）、大腿骨頸部骨折時の死亡確率（0.01、0.1）、生存時間分布の形状パラ

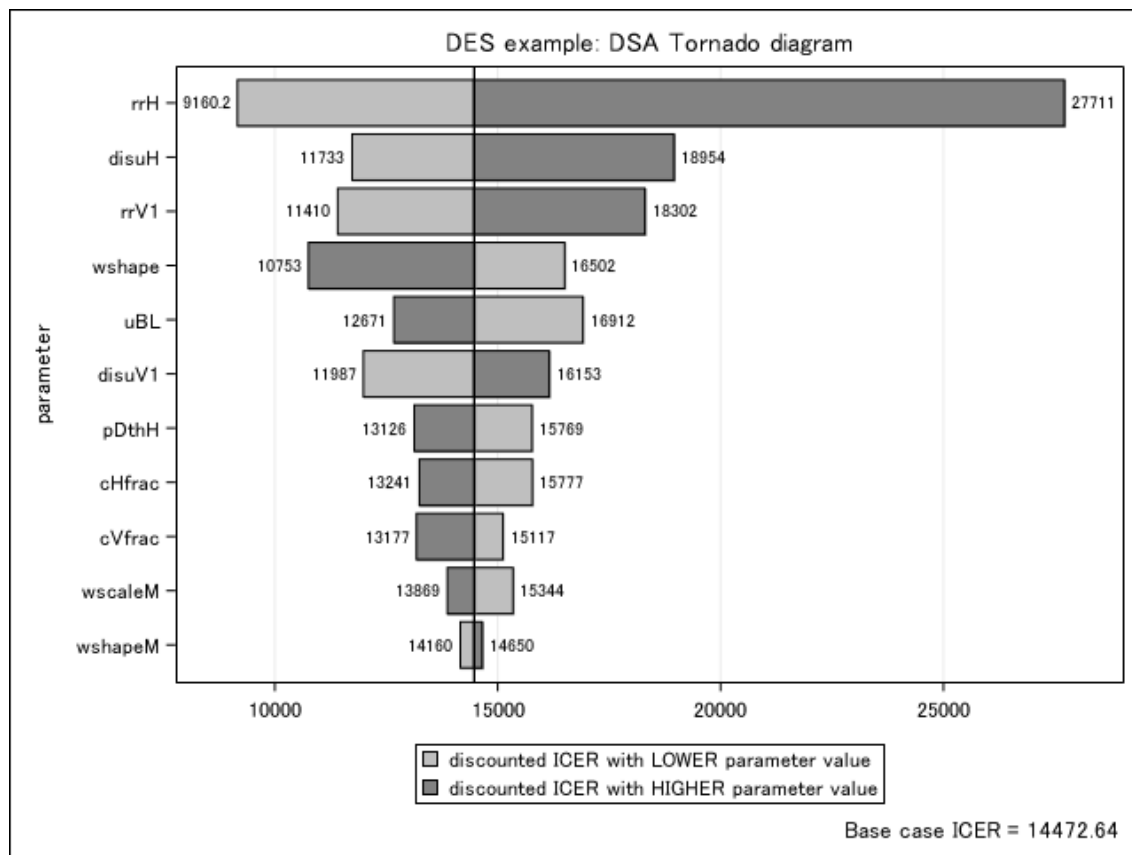
メータ (1.0、1.5) と尺度パラメータ (12、20)、大腿骨頸部骨折 (0.3、0.75) 及び 1 回目の椎体骨骨折 (0.3、0.75) に対する治療介入の効果の 11 つのパラメータについて、一元感度分析により評価することとした。

### (3) DSA の実装

基本分析のモデルパラメータのデータセット (parm) を読み込み、上記のパラメータ値を上限值及び下限値に変更してそれぞれ出力する (基本分析を含め計 23 レコード)。同名のデータセットとして出力し、基本分析と同じシミュレーションのコードを実行する (summary/individual)。すなわち、図 3 のフローチャートを 11 パラメータ×2 (上限値、下限値) 回 (と基本分析 1 回)、繰り返し、計 23 個の ICER を計算する。

### (4) トルネードプロット(tornado diagram)

計算結果を若干の加工の後、トルネードプロットを描画する (図 5)。



乱数シード : 4538、シミュレーション回数 (患者ペアの数) : それぞれ 1,000,000

図 5 トルネードプロット

なお、TSD 15 には、専用ソフトウェアである SIMUL8、TreeAge Pro、汎用ソフトウェアである Excel/Visual Basic、R での DES の実装サンプルが付属しているので、興味のある読者は参照いただきたい [5]。

#### 4. 患者レベルのモデルを用いた費用効果分析の例

米国タフツ大学の CEA registry（費用効果分析の文献データベース）を Method='discrete event simulation'で検索したところ 42 報がヒットし、DES の登場は 2002 年のタモキシフェンの術後補助療法の経済分析で、2010 年以降増加する傾向があった[28][29]。疾患領域は、癌、多発性硬化症、リウマチ、骨粗鬆症、糖尿病、抗血栓剤、統合失調症、うつ病、認知症など、多岐にわたっていた。疾患の再発を扱う場合や治療シークエンスの比較をするような場合に DES が採用されていた。

日本での患者レベルのモデルを用いた研究は多くはないが、禁煙介入の費用効果分析や糖尿病治療薬の費用効果分析に DES モデルが採用されている[30][31]。DES ではないが骨粗鬆症の患者レベルのシミュレーションモデルを用いた分析もある[32][33]。

#### おわりに

本報告書では、NICE DSU が 2014 年に公開した TSD 15「患者レベルのシミュレーションによる費用効果モデル」が扱う患者レベルのモデルについて、コホートレベルのモデルと対比し、その特徴、利点や注意点を示した。また、骨粗鬆症の仮想事例について、SAS による DES の実装を示した。DES はもともとオペレーショナルリサーチの分野で開発された手法で、近年、医療経済分析に応用されるようになった。TSD 15 では扱われていないが、コンピュータ科学の一分野である分散システムの研究で用いられるオートマタ（コンピュータ上で生成される自動機械で複数のインスタンスがあり相互作用を行うモデルを記述する）の応用も検討されている[34]。

医療経済分析には、多様なデータソースやエビデンス、種々の方法論を駆使し、どうにかこうにか経済モデルを組み立て、医療の意思決定に資するべく情報を提供することが期待されている。医療の意思決定の問題の多くは、その時点で結論を出すべき課題であり、エビデンスの蓄積を待ち、精度の高い推論を待つ余裕はないこともある。本報告書がそのような医療の意思決定の問題にわずかでもお役に立てれば幸いである。

“医療経済分析の目的は、将来の費用と結果を予測することではない。医療経済分析は、ある時点で必ずなさねばならない医療に関する意思決定をより良くする手段のひとつとして行われる。すなわち、分析時点で入手可能なエビデンスを統合し、その時点での疾患に関する理解や医療システム等を踏まえて分析が行われる。その後、時が経つにつれエビデンスが集積し、疾患の解明が進むことにより、基本的には予測されたものは全て誤りとなるだろう。ゆえに、医療経済分析の評価は、将来の費用と結果を正確に予測したかどうかではなく、その分析はその時点で有用であったか、それはより良い決定につながったか、という観点からなされるべきである\*。”

Michel F. Drummond [35]

\* 報告書作成者が引用文献の 2.3.6 Does this type of analysis lead to better decisions? を要約した



## 引用文献

- [1] 齋藤信也ら.(2013) 英国国立保健医療研究所 (NICE) における社会的価値判断—NICE ガイダンス作成のための諸原則 (第二版) —. 保健医療科学, 62(6), 667-78
- [2] 医薬品、医療機器及び再生医療等製品の費用対効果評価に関する取扱いについて. (2019).  
Available: [https://c2h.niph.go.jp/tools/system/notification\\_cost-effectiveness.pdf](https://c2h.niph.go.jp/tools/system/notification_cost-effectiveness.pdf)
- [3] National Institute for Health and Care Excellence. Available: <https://www.nice.org.uk/>
- [4] NICE Decision Support Unit. Available: <http://nicedsu.org.uk/>
- [5] Davis, S., Stevenson, M., Tappenden, P., Wailoo, A.J. NICE DSU Technical Support Document 15: Cost-effectiveness modelling using patient-level simulation. (2014).  
Available: <http://www.nicedsu.org.uk>
- [6] Karnon, J., Stahl, J., Brennan, A., Caro, J. J., Mar, J., & Möller, J. (2012). Modeling using Discrete Event Simulation: A Report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force-4. Value in Health, 15(6), 821-827. doi:10.1016/j.jval.2012.04.013
- [7] NICE. (2012). The guidelines manual. Process and methods [PMG6].  
Available: <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/assessing-cost-effectiveness>.
- [8] 保健医療経済評価研究センター. Available: <https://c2h.niph.go.jp/>
- [9] 中央社会保険医療協議会における費用対効果評価の分析ガイドライン第2版 (2019).  
Available: [https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline\\_ja.pdf](https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf).
- [10] 鎌江伊三夫. (2016). 医療技術評価ワークブック. じほう
- [11] 五十嵐中, 佐條麻里. (2014). 「薬剤経済」わかりません!! . 東京図書
- [12] Drummond, M., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., Torrance, G.W., (監訳) 久繁哲徳, 橋本英樹. (2017). 保健医療の経済評価 第4版. 篠原出版新社
- [13] 日本製薬工業協会. (2016). 医薬品の価値の科学的な評価—データサイエンス担当者のための費用対効果評価の現状と手法解説—.  
Available: [http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/2014ds\\_tf3.html](http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/2014ds_tf3.html)
- [14] 日本製薬工業協会. (2018). 費用対効果評価の実践—NICE 技術評価ガイダンスの事例から分析モデルのバリエーションを学ぶ—.  
Available: <http://www.jpma.or.jp/medicine/shinyaku/tiken/allotment/cost-effectiveness.html>
- [15] 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.
- [16] Hawkins, N., Sculpher, M., & Epstein, D. (2005). Cost-Effectiveness Analysis of Treatments for Chronic Disease: Using R to Incorporate Time Dependency of Treatment Response. Medical Decision Making, 25(5), 511-519. doi:10.1177/0272989x05280562
- [17] 不動翔太郎, 市川学, 中井豊翔. (2016). エージェントベースモデルによる夜間二次救急体制の検討. 保健医療科学, 65(1), 78-89.

- [18] Monteiro, J. F., Escudero, D. J., Weinreb, C., Flanigan, T., Galea, S., Friedman, S. R., & Marshall, B. D. (2016). Understanding the effects of different HIV transmission models in individual-based microsimulation of HIV epidemic dynamics in people who inject drugs. *Epidemiology and Infection*, 144(8), 1683-1700. doi:10.1017/s0950268815003180
- [19] Latimer, N. NICE DSU Technical Support Document 14: Undertaking survival analysis for economic evaluations alongside clinical trials - extrapolation with patient-level data. 2011. Available: <http://www.nicedsu.org.uk>
- [20] Adalsteinsson, E., & Toumi, M. (2013). Benefits of probabilistic sensitivity analysis – a review of NICE decisions. *Journal of Market Access & Health Policy*, 1(1), 21240. doi:10.3402/jmahp.v1i0.21240
- [21] Degeling, K., IJzerman, M. J., Koopman, M., & Koffijberg, H. (2017). Accounting for parameter uncertainty in the definition of parametric distributions used to describe individual patient variation in health economic models. *BMC Medical Research Methodology*, 17(1). doi:10.1186/s12874-017-0437-y
- [22] Law, A. M. (2006). *Simulation modeling and analysis*. Fourth ed., McGraw Hill Higher Education
- [23] Iglehart, D. L. (1975). Simulating stable stochastic systems, V: Comparison of ratio estimators. *Naval Research Logistics Quarterly*, 22(3), 553-565. doi:10.1002/nav.3800220311
- [24] O'Hagan, A., Stevenson, M., & Madan, J. (2007). Monte Carlo probabilistic sensitivity analysis for patient level simulation models: efficient estimation of mean and variance using ANOVA. *Health Economics*, 16(10), 1009-1023. doi:10.1002/hec.1199
- [25] Husereau, D., Drummond, M., Petrou, S., Carswell, C., Moher, D., & Greenberg, D. (2013). Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) statement. *BMJ*, 346(mar25 1), f1049-f1049. doi:10.1136/bmj.f1049
- [26] 白岩健, 福田敬, 五十嵐中, 池田俊也. (2013) 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*, 62(6), 641-666.
- [27] Kaltenthaler, E., Tappenden, P., Paisley, S., Squires, H. (2011) NICE DSU Technical Support Document 13: Identifying and reviewing evidence to inform the conceptualisation and population of cost-effectiveness models. Available: <http://www.nicedsu.org.uk>
- [28] Cost-Effectiveness Analysis (CEA) Registry, Tufts Medical Center. Available: <https://cevr.tuftsmedicalcenter.org/databases/cea-registry>
- [29] Karnon, J., & Brown, J. (2002). Tamoxifen Plus Chemotherapy versus Tamoxifen Alone as Adjuvant Therapies for Node-Positive Postmenopausal Women with Early Breast Cancer. *Pharmacoeconomics*, 20(2), 119-137. doi:10.2165/00019053-200220020-00005
- [30] Igarashi, A., Goto, R., Suwa, K., Yoshikawa, R., Ward, A. J., & Moller, J. (2015). Cost-Effectiveness Analysis of Smoking Cessation Interventions in Japan Using a Discrete-Event Simulation. *Applied Health Economics and Health Policy*, 14(1), 77-87. doi:10.1007/s40258-015-0204-3
- [31] Ishii, H., Madin-Warburton, M., Strizek, A., Thornton-Jones, L., & Suzuki, S. (2018). The cost-effectiveness of dulaglutide versus insulin glargine for the treatment of type 2 diabetes mellitus in Japan. *Journal of Medical Economics*, 21(5), 488-496. doi:10.1080/13696998.2018.1431918

- [32] Yoshimura, M., Moriwaki, K., Noto, S., & Takiguchi, T. (2016). A model-based cost-effectiveness analysis of osteoporosis screening and treatment strategy for postmenopausal Japanese women. *Osteoporosis International*, 28(2), 643-652. doi:10.1007/s00198-016-3782-5
- [33] Moriwaki, K., & Fukuda, H. (2019). Cost-effectiveness of implementing guidelines for the treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in Japan. *Osteoporosis International*, 30(2), 299-310. doi:10.1007/s00198-018-4798-9
- [34] Degeling, K., Schivo, S., Mehra, N., Koffijberg, H., Langerak, R., Bono, J. S. D., & Ijzerman, M. J. (2017). Comparison of Timed Automata with Discrete Event Simulation for Modeling of Biomarker-Based Treatment Decisions: An Illustration for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *Value in Health*, 20(10), 1411-1419. doi: 10.1016/j.jval.2017.05.024
- [35] Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L., Torrance, G. W. (2015) 2.3.6 Does this type of analysis lead to better decisions? in *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes* (4th edition), Oxford Medical Publications

上記の web リンクは、2019 年 11 月 19 日にアクセス可能であることを確認した

## 付録 SAS コードの実行方法

基本分析と DSA は、それぞれで下記のデータステップを順に実行します。結果の加工や図示は適宜行ってください（簡単なコード例は含まれています）。計算アルゴリズムの例示を目的としたため、結果のグラフィカルな表現は最低限です。また、コードはマクロ化せず、乱数シード値やシミュレーション回数、個別患者データの出力有無についてのマクロ変数の利用にとどめています。また、本 SAS コードは、DES の理解のために作成したものですので、間違い等ありましてもご容赦いただければ幸いです。

### (1) 基本分析

```
data _null_; * for basecase analysis;
data parms; * for basecase, DSA;
data individual(keep = ...) /* for basecase, DSA*/ summary (keep = ...);
```

### (2) 決定論的感度分析

```
data _null_; * for DSA;
data parms; * for basecase, DSA;
data parms; * for DSA;
data individual(keep = ...:) /* for basecase, DSA*/ summary (keep = ...);
```

2019 年度データサイエンス部会 KT5

作成担当者

直井 一郎 大日本住友製薬株式会社

レビュー担当者

東 美恵 エーザイ株式会社  
渥美 淳 東レ株式会社  
荒西 利彦 日本イーライリリー株式会社  
石渡 量太 ユーシービージャパン株式会社  
奥山 ことば MSD 株式会社\*  
河田 祐一 中外製薬株式会社\*  
中島 章博 帝人ファーマ株式会社  
野島 俊秋 興和株式会社  
町田 光陽 塩野義製薬株式会社  
松下 泰之 第一三共株式会社\*  
吉田 瑞樹 ファイザーR&D 合同会社

\*TF リーダー

担当副部長

酒井 弘憲 エーザイ株式会社