

## 題目：薬剤経済評価の不確実性とその対処法

医療・生命薬学専攻

学籍番号：13R3001 氏名：荒西 利彦

研究指導教員：池田 俊也 教授

キーワード：薬剤経済評価, 感度分析, 情報の価値

### 研究の背景と目的

薬剤経済評価は、医薬品において保険償還の可否や償還価格の決定の評価材料の一つとして採用される動きが近年各国で広がっている。日本においては、2016 年から費用対効果評価の試行的導入が行われている。薬剤経済評価は様々なデータを統合するため、これらの不確実性の影響を受ける。さらに、薬剤経済評価では疾患の予後モデル化することが多いが、その過程で失われる情報も多く、評価における方法論や前提条件が異なれば結果も異なる。よって一般の医学研究に比べ不確実性の影響を大きく受けるといえる。薬剤経済評価の結論によって新薬を使用しないという意思決定につながる場合があることを勘案すると薬剤経済評価の結論の誤りは臨床試験における第 2 種の過誤（新薬は真に有効であるが、仮説検定の結果その有効性を検出できない過り）に匹敵する影響を与えうるため、不確実性の考察は重要なポイントである。

そこで本研究では、薬剤経済評価における不確実性について整理し、解決策を提案することを目的として、以下のテーマを設定した。

テーマ 1：薬剤経済評価における不確実性の原因とその評価、対応方法について整理する

テーマ 2：不確実性の評価が日本における研究にてどのように行われているかを調査する

テーマ 3：既存の評価法における課題を整理しその解決策として新たな方法を提案する

### 方法

本研究の 3 つのテーマに対する研究方法を以下に示す。

テーマ 1 では、薬剤経済評価における不確実性に関する既存の研究やガイドライン等を元に、不確実性の系統的分類を行う。また、それらの分類に応じた評価法、対処法をまとめる。

テーマ 2 では、各国ガイドラインで推奨されている確率的感度分析（Probabilistic Sensitivity Analysis : PSA）に着目し、各国ガイドラインのレビューを行い、PSA に関する記載を整理する。また、本邦における医療経済評価研究の系統的レビューを和文、英文それぞれについて行い、PSA の使用状況を明らかにする。

テーマ 3 では、不確実性の評価方法として活用される EVPI (Expected Value of Perfect Information) について、その性質を明らかにする。頻度論に基づく EVPI の新たな定義 (EVPI<sub>f</sub>) を提案し、その特性を EVPI と比較検討するとともに実際に行われた薬剤経済評価に適用して、EVPI と EVPI<sub>f</sub> の差異を示し、その有用性を示す。

### 倫理上の配慮

本研究は、公表論文および公開資料、シミュレーションに基づく研究であり、倫理審査の必要性には該当しない。

### 結果

テーマ 1 では、薬剤経済評価における不確実性が評価方法に伴う不確実性、モデルの構造に伴う不確実性、パラメータの推定に伴う不確実性の 3 つに大別されることを示した。それらの不確実性に応じて対処法が提案されてい

ることを示した。

テーマ 2 では、各国の医療経済評価のガイドラインのレビューを行い、PSA の使用に関する状況をまとめた。2011 年以降に発行されている最新のフランス、イギリスのガイドラインではいずれも PSA を積極的に推奨していることがわかった。更に、医療経済評価研究における PSA の使用状況は、和文英文それぞれ、PSA による感度分析が行われているものは 6/49 件 (12.2%) および 33/77 件 (42.9%)、確率によらない感度分析を行っているものは 35/49 件 (71.4%) および 37/77 件 (48.1%)、感度分析を行っていないものは 8/49 件 (16.3%) および 7/77 件 (9.1%) であった。

テーマ 3 では、意思決定  $j$  についてパラメータ  $\theta$  の不確実性が解消された場合の効用  $NB(j, \theta)$  の期待値の増加

$$EVPI = E_{\theta} \max_j NB(j, \theta) - \max_j E_{\theta} NB(j, \theta)$$

で示される EVPI がベイズ統計学に基づく指標であることを指摘し、頻度論に基づく  $EVPI_f$  を

$$EVPI_f = \begin{cases} \frac{\sum_{i=1}^n \#(\lambda e_i < c_i)(\lambda \hat{\mu}_e - \hat{\mu}_c)}{n} & (\text{if } \lambda \hat{\mu}_e - \hat{\mu}_c > 0) \\ \frac{\sum_{i=1}^n \#(\lambda e_i > c_i)(\hat{\mu}_c - \lambda \hat{\mu}_e)}{n} & (\text{if } \lambda \hat{\mu}_e - \hat{\mu}_c < 0) \end{cases}$$

( $\lambda$  は支払い意思額 (WTP)、 $e_i$  および  $c_i$  は決定  $j$  における効果と費用、 $\hat{\mu}_e$  および  $\hat{\mu}_c$  はそれらの平均値の推定値、 $\#(\cdot)$  は括弧内の式が真の場合に 1 を、偽の場合 0 を示す) と定義した。

$\theta$  の分散を固定し、平均を変化させた結果、 $\theta$  の平均が 0 近傍で EVPI は高くなるが、 $EVPI_f$  では逆に低下した。平均を固定し、標準偏差を変化させた結果、EVPI と  $EVPI_f$  は共に標準偏差の増加に応じ単調に増加した。院内術後肺炎への経験的治療における Vancomycin に対する Linezolid の費用対効果の評価において EVPI および  $EVPI_f$  の挙動を調べた結果、EVPI は WTP が推定された ICER の点推定値の近傍で高かった一方で  $EVPI_f$  はむしろ減少しており、パラメータの情報の価値に関する結論が逆転した。

## 考察

本研究は、薬剤経済評価に伴う不確実性に着目し、その発生のプロセスごとにその評価法、対応についてまとめた。また、薬剤経済評価の不確実性を評価する有効な方法である PSA について、本邦での使用状況を調査、整理した。また、ベイズ統計に基づく EVPI に対応する指標として頻度論に基づく  $EVPI_f$  を提案、その性質を調べた。薬剤経済評価の不確実性を評価、対応する方法は多く提案されており、それぞれ長所、短所を備えている。それらを適切に組み合わせ、結論につなげることが重要であることが示唆された。薬剤経済評価の領域における不確実性に関する議論は今後さらに深める必要がある。

## 結語

本研究では、以下の 3 項目を目的とし、薬剤経済評価における不確実性について整理し新たな方法を提案した。

テーマ 1 : 薬剤経済評価における不確実性の原因とその評価、対応方法について整理する

テーマ 2 : 不確実性の評価が日本における研究にてどのように行われているかを調査する

テーマ 3 : 既存の評価法における課題を整理しその解決策として新たな方法を提案する

第 1 の目的について、薬剤経済評価における不確実性がさまざまな原因により発生すること、それに対応する形で評価の方法には多くの方法が考案されていることがわかった。第 2 の目的において、薬剤経済評価の不確実性の評価に関するガイドライン等の整備が望まれることが明らかになった。第 3 の目的では、EVPI を頻度論のアプローチで定義した  $EVPI_f$  を提案し、その性質を調べ、WTP が ICER の点推定値近傍であるときの結論が EVPI と逆転し、「治療間に薬剤経済的観点から大きな差異がないため追加の情報には価値が低い」という状況を正しく判断することができることを確認した。

本研究により、薬剤経済評価の不確実性の評価は複数の方法を併用、総合的判断を行うことで、それぞれの方法の長所、短所を補完して判断を行うことが推奨されることが示された。