



The Augmented Representation of the Cost-effectiveness Acceptability Curve for Economic Evaluation of Health Technology

Araki, Daiji

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2015-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6365号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006365>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

The Augmented Representation of the Cost-effectiveness Acceptability Curve
for Economic Evaluation of Health Technology

医療技術経済評価における費用対効果受容曲線の表示方式の改良

神戸大学大学院医学系研究科医科学専攻

医 学 統 計 学

(指導教員：鎌江伊三夫教授（客員教授）)

荒 木 大 治

はじめに： 1999年にイギリスの医療技術評価組織である英国国立医療技術評価機構（NICE）が設立されて以来、医療技術評価は、ヘルスケアサイエンスにおける価値に基づく政策決定のための主要な焦点の一つとなっている。NICEの医薬経済学ガイドラインによる費用対効果受容曲線（CEAC）の推奨により、CEACは世界標準の重要な評価方法となった。国際医薬経済・アウトカム研究学会（ISPOR）の用語集によれば、「CEACは有効性を1単位追加するための限界支払意思額の関数として、ある治療が他の治療よりも費用対効果が優れている確率を図示したものである。CEACは2種類の治療間における費用対効果の比較を図式的に表現する」とされる。

しかしながら、一部の専門家はCEACによる表現の限界と落とし穴についての問題を提起している。例えば、Fenwickらは、CEACの曲線構造は費用-効果平面上での費用と効果の分布の範囲によって、さまざまに異なる形状となるため、その確率のもつ意味合いについて誤解を招きやすい可能性を指摘し、現行のCEACがそのような問題に対応できないことを警告している。

従って我々の研究では、現行のCEACでは表現されていない次のような課題に対応できる新たな手法の開発に取り組んだ。すなわち、

- 1) 費用対効果が優れる場合、それを実現する確率的な条件の違いがCEAC上でどのように区別して表現できるか。
- 2) 支払意思額の閾値 λ との関連において、現行のCEACに表現されていない確率値の95%信頼区間を付記した新たなCEACを描くことができるか。

本論文では、これらの課題への解答となる方法を案出するとともに、コンピュータシミュレーションを行い、仮想的に生成されたICERの分布例に基づいてそれらの方法の有用性を検証した。

方法： まず、課題1に対して、増分費用効果平面上の3つの象限、すなわち第4、第1、第3象限別に費用と効果のもつ異なる条件を検討した。これらの象限によれば、典型的なS字状CEACの曲線下面積は、3つのゾーンに分けられ、それぞれ割合 $p_i (= n_i / n(\lambda))$ で表される。ただし、 n_i は第 i 象限において許容された費用と効果のペアを点とみなした場合の点の数、 $n(\lambda)$ は閾値 λ におい

て許容された点の総数を表す。

増分費用効果平面上での散布図に対して閾値ライン λ が原点を中心に回転する間、直線下面積は第 4, 第 1, 第 3 象限に対応し、増分費用効果平面上での散布図はそれぞれ A, B および C 区画の 3 区画に分割することができる。従って、従来の CEAC の曲線下面積は、それら 3 区画に対応して 2 つの曲線によって、3 つのゾーン A, B, および C に分割される。2 つの曲線は、1 つは A と B ゾーンの境界線、もう 1 つは B と C ゾーンの境界線を構成する。

ゾーン分けされた CEAC の 3 つの曲線（2 つの境界線および従来の CEAC 曲線の計 3 つ）の形状は、散布図の分布の相対的な位置及び分布の大きさに応じて変化する。それゆえ、分布の異なるパターンによって、ゾーン分けされた CEAC がどのように異なって現れるかをさらに検証した。次の 4 つの分布パターンを典型例として想定した。

- 1) 第 4 象限の割合が比較的少ない、
- 2) 第 3 象限の割合が比較的少ない、
- 3) 第 4 象限の割合が比較的多い、
- 4) 第 3 象限の割合が比較的多い。

これらの異なるパターンに適合する具体的な散布図の例は、ブートストラップ法を使用したシミュレーションを実行することによって作成した。

さらに課題 2 に対して、2 番目の課題に対する解決策は、平均値を考慮した新たな CEAC (mCEAC と呼ぶ；m は mean の略) を描記することとした。すなわち mCEAC を、散布図上の第 i 象限において許容された費用と効果のペアの点で与えられる増分費用対効果比 (ICER) の平均とその確率の組をいくつかの異なる閾値 λ に対して求めることによって得られる曲線で定義する。

その場合、mCEAC は各象限ごとに描記されることになる。しかし、第 4 象限では許容された全ての ICER の値が負であることや、第 1 象限と第 3 象限での ICER は、たとえそれらが同じ符号（すなわち正）だとしても単純に比較できない条件の違いを考慮して、本論文では意思決定者が最も興味をもつと考えられる効果・費用ともに増加する条件下の第 1 象限のみで構成される mCEAC

を課題 2 に対する解とした。

課題 1 のための CEAC のゾーン分けと、課題 2 のための mCEAC を生成するブートストラップ法によるシミュレーションは、仮想的な費用と効果のデータセットに基づいて、Microsoft Office Excel 2010 を使用して実行した。mCEAC における平均 ICER の信頼区間は、t 検定を用いて算定した。

結果： 試行回数 100 回のブートストラップシミュレーションによって、費用-効果平面上に散布図の分布を発生させた。そして、その散布図に基づき CEAC を描記した。散布図は 100 個の点により構成されており、それぞれのブートストラップにより生成された 2 つの治療法群における、平均費用と平均効果(QALY)の差異を表している。ブートストラップは、一つの治療法群につき 5 回再サンプリングをすることによって行われており、その標本数は、各治療法群において患者数と同数とした。

その結果、例えば、新しい治療法では 1QALY あたり 5 万ドルの閾値にて、44%の確率で許容される可能性がある CEAC を一例として提示できた。この同じ CEAC から生成されたる 3 つにゾーン分けされた CEAC も提示した。そこでは、低い方と高い方の 2 つの境界線間の垂直距離は、第 1 象限において、費用対効果が許容される確率を意味しており、例えば、閾値 λ が 1QALY あたり 5 万ドルのときには、32%であるという結果が得られた。また、同例では、第 3 象限で許容される確率は、同じく閾値 λ が 1QALY あたり 5 万ドルのとき、6%と小さいことも確認された。

方法の節で述べた例 1~4 に合致するような、散布図とゾーン分けされた CEAC は論文の本文中にその詳細を示した。例 1 と例 2 の標準 CEAC 曲線（あるいは例 3 と例 4）は非常に類似していたものの、ゾーン分けされた CEAC のプロファイルは明らかに異なっていることが見出された。

また、課題 2 に対しては、ブートストラップシミュレーションにより、ICER の第 1 象限において許容された値の算術平均と 95%信頼区間の実際の計算と描記例を示した。課題 1 のケースよりもより実践的なシミュレーションを行うため、このシミュレーションではより多数のブートスト

ラップ標本の抽出を行い、得られた mCEAC の詳細を本文中に報告した。

考察： 我々の研究の目的は、象限の区分けや平均 ICER の 95%信頼区間付記など、より多くの情報を追加することで、標準的な CEAC をより優れた表現にすることである。従来の解釈では、ある閾値における新しい治療法が許容される粗確率が求められるのみだったが、我々の方式ではその内訳であるゾーン毎の確率が求められる。

詳細な確率へのゾーン分けは、意思決定者にとって有用である。なぜなら、意思決定者は、費用が減少しても医学的効果も低下するリスクを避けたいので C ゾーンは好まない。C ゾーンの場合とは逆に、A ゾーンにおける分布は、意思決定者にとって最も好ましいものである。なぜなら、A ゾーンにおける新しい治療法は、より少ない費用でより多くの医学的効果を提供するからである。従って意思決定者は、A ゾーンのケースを常に歓迎しており、そのような新しい治療法を適用することにより発生する優位な成果（すなわち、より少ない費用でより多くの効果を得る）がどの程度あるかを注意して査定するべきである。従って、一見同じような CEAC であっても、その曲線下の A ゾーンや B ゾーンの割合が異なれば、意思決定者はそれらに留意すべきであるが、従来の CEAC ではそれは直接不明であり、我々のアプローチによって初めてそれが可能になることを例示した。

B ゾーンの評価は重要である。なぜなら、たとえば、シミュレーションの結果、B ゾーンの確率が、閾値が 5 万ドル/QALY より低い確率は 36%ではあるが、ゾーン B における ICER の推定平均は、5 万ドルよりもはるかに小さい 2.99 万ドルであり、95%信頼区間は (2.85, 3.13) との一例を認めた。これは、平均 ICER の 2.99 万ドルと、閾値の 5 万ドルとの差が統計的に有意であることを意味する。このように、ICER の分布に関する統計的有意性について、従来の CEAC は何の情報も与えてくれないという問題を、mCEAC を描記することによって克服できる点は意思決定者にとって歓迎すべきことと考えられる。

我々の研究の主な限界は、標準 CEAC のゾーン分けにおいても、mCEAC による 95%CI の表現

においても、いずれもシミュレーションの適切な試行回数に関してゴールドスタンダードがないことである。シミュレーションの回数が多くなると信頼区間は狭くなるので大きすぎる試行回数は95%信頼区間の推定を現実的に無意味にする。

本方式の他の欠点は、標準 CEAC のゾーン分けを行なうことや、95%信頼区間の計算を伴う mCEAC を生成することに特異的な統計ソフトウェアが利用可能でないことである。使いやすい解析ツールがないと、研究者が複雑な計算を行うにあたって余分な労力を要する。そのため、ゾーン分けと mCEAC を生成できるプログラムが開発され、今後、市場で利用可能になることを期待する。