

共同企画

共同企画13

包括的・重層的症例データベース J-CKD-DBにより可能となった臨床研究と今後の発展への期待

2021年11月21日(日) 15:10 ～ 17:10 H会場 (2号館3階234)

[4-H-3-04] 医療技術（費用対効果）評価で期待されるリアルワールドエビデンスの活用

Real-world evidence expected in health technology assessments(cost-effectiveness analyses)

*石田 博¹（1. 山口大学大学院医学系研究科）

*Haku Ishida¹（1. Yamaguchi University Graduate School of Medicine）

キーワード：cost-effectiveness analysis, real-world evidence, chronic kidney disease, case registry

我が国においては、医薬品、医療機器を対象とした費用対効果評価が2016年からの試行的導入を経て2019年より本格的に導入された。現在は保険償還対象の医薬品、機器等が対象となっているが、将来的には新薬や新しい医療機器の保険償還の可否にも用いられる可能性もあり、また、より高額な医薬品等の新規の医療技術が導入されている現状から、益々、費用対効果評価を含む医療技術評価が重要な研究領域となっている。

腎臓病領域においても、各種のスクリーニング検査、多職種、あるいは行動変容によるアプローチ、透析療法や薬剤治療などの様々な医療介入に対する費用対効果研究が国内外から報告されている。慢性腎臓病などの慢性疾患への医療介入における費用対効果評価においては、その基となるエビデンスとして、解析対象となる患者集団の疫学的特性、医療介入のない本来の自然歴や一定の標準的治療の下における経過、疾患（病態）の従来のマネジメントに要する費用や生活の質（QOL）等からの効用等のデータ、そして、それぞれの医療介入における効果および副作用、また、その医療介入における費用ならびに効用変化などの質の高いデータが必要となる。

それらの個々のエビデンスは、実際の医療介入を受ける対象のより質の高いものが望まれ、国外のものより国内、小規模の対象よりも多施設のより規模の大きな集団のものが望まれ、また、RCTのような Efficacy(効能)データよりも実際の臨床での Effectiveness(有効性)データが本来の費用対効果評価には有用である。

本稿では具体的なマルコフモデルを用いた費用対効果分析事例を基に、費用対効果評価の視点から、大規模症例を蓄積した臨床データベースから生み出される疫学情報、種々の治療等の条件下での予後情報、さらには病態別の費用、効用情報における質の高いリアルワールドエビデンスへの期待を論じる。

医療技術(費用対効果)評価で期待されるリアルワールドエビデンスの活用

石田 博^{*1}

^{*1} 山口大学大学院医学系研究科

Real-world evidence expected in health technology assessments (cost-effectiveness analyses)

Haku Ishida^{*1}

^{*1} Yamaguchi University Graduate School of Medicine

Cost-effectiveness studies of various medical interventions such as various screening tests, multidisciplinary or behavioral approaches, dialysis therapy, and drug therapy have been reported from Japan and overseas in the field of nephrology. For the evaluation of the cost-effectiveness of medical interventions for chronic diseases such as chronic kidney disease, essential evidence includes the epidemiological characteristics of the patient population, the natural history of the disease, the clinical courses of the disease under a comparative standard of care, the cost of conventional management of the disease (condition), and the utility score determined by qualities of life (QOL). In addition, high-quality data on the effects and adverse effects of each medical intervention, as well as their costs are mandatory.

It is desirable to use high-quality evidence from actual patients receiving medical interventions, from domestic rather than foreign countries, and larger multicenter populations rather than smaller ones. Also, effectiveness data from actual clinical practice is more beneficial for cost-effectiveness evaluation than efficacy data from such as RCTs.

Based on simple examples of cost-effectiveness analyses using Markov models, we discuss expectations for high-quality, real-world evidence from the perspective of cost-effectiveness evaluation, including data such as epidemiology, prognoses under various treatments, and cost by disease states generated from clinical databases that accumulate high volume cases.

Keywords: cost-effectiveness analysis, real-world evidence, chronic kidney disease, case registry

1. はじめに

我が国においては、以前からも様々な診断行為、あるいは、薬剤、手術等の治療行為等の医療介入に対する医療技術評価、費用対効果分析が主に研究目的でなされてきた。

しかし、昨今の大きな高額医薬品や医療機器等の出現により、保険財政への影響が大きくなっていることから、海外主要国から遅れながらも医薬品、医療機器を対象とした費用対効果評価が2016年からの試行的導入を経て、2019年より本格的に導入された。現在は、すでに保険償還の対象となっている医薬品等の中で、革新性が高く財政影響が大きい医薬品に対して価格調整を目的に実施されている。将来的には新薬や新しい医療機器の保険償還の可否にも用いられる可能性や、より高額な医薬品等の新規の医療技術が次々と導入されている現状から、益々、費用対効果評価を含む医療技術評価が重要となっている。

腎臓病領域においても、各種のスクリーニング検査、多職種、あるいは行動変容によるアプローチ、腎機能低下にともなう透析療法や貧血等の合併症に対する薬剤治療等などの様々な医療介入に対する費用対効果研究が国内外から報告されている。慢性腎臓病などの慢性疾患への医療介入における費用対効果評価においては、その基となるエビデンスとして、解析対象となる患者集団の疫学的特性、医療介入のない本来の自然歴や一定の標準的治療の下における経過、疾患(病態)の従来のマネージメントに要する費用や生活の質(QOL)等からの効用等のデータ、そして、それぞれの医療介入における効果および副作用、また、その医療介入における費用ならびに効用変化などの質の高いデータが必要となる。

それらの個々のエビデンスには、実際の医療介入を受ける対象と同様の集団におけるもの、国外のものより国内、小規模の対象よりも多施設のより症例規模の大きな集団のものな

どが望まれ、また、無作為化比較試験(RCT)のようなEfficacy(効能)データよりも実際の臨床でのEffectiveness(有効性)データが本来の費用対効果評価には望ましい。

本稿では具体的なシミュレーションモデルを用いた費用対効果分析の視点から、大規模症例を蓄積した臨床データを利用した観察研究で生成される疫学情報、種々の治療等による効果並びに予後情報、さらには病態別の費用、効用値情報の活用の際の質の高いリアルワールドエビデンス(RWE)への期待を論じる。

2. 費用対効果分析で必要となるエビデンス

2.1 費用対効果分析におけるモデル解析

医療技術評価における費用対効果分析においては、対象とする疾患・病態に対する様々な医療介入について、既存の標準的な介入を対照としてその効果差(増分効果)と費用差(増分費用)との比(増分費用対効果)を検討する。¹⁾その中で必要となるエビデンスは、表1のように、疾患・病態に関する患者集団における年齢分布や性比、自然歴などの疫学データ、状態の進行率、あるいは、改善率、合併症等の発症率、死亡率、さらには、副作用の発症率などの効果指標データとなる。一方、費用効用分析においては、生存予後のみでなく、その経過の病態別の効用(選好・QOLの重み付け)のエビデンスを活用する。

そして、費用については、費用対効果分析における視点により必要とする範囲が異なるが、直接医療費として一般的な病態管理(入院・外来)に関する費用や、検討対象、あるいは既存の医療技術の実施に伴う費用、また、間接経費として受診等に要する交通費や家族の付き添い、介護等の費用など、さらに、就労への影響による労働生産性損失などのエビデンスを必要とする。

表 1 費用対効果研究に必要な主なエビデンス

エビデンスの種類と内容	
1. 対象疾患の疫学的データ	患者の年齢・性別 既存の合併症率 自然歴(自然予後) など
2. 検討対象、および対照の医療技術の効果	病態進行の改善 合併症の発生率 生存予後(死亡率) 副作用率 など
3. 効用	病態別・治療時の選好(QOLの重み付け)
4. 費用	医療技術にともなう費用 病態別の直接医療費・間接医療費 間接費用(交通費・自宅等での看護費用など) 労働生産性喪失に伴う費用 など

この中で、医療技術の効果については、多くが臨床試験等の無作為化比較試験(RCT)により、異なる介入の対象集団間での選択バイアスが入らないようなプロトコルで行われた結果や複数の同様のRCTによるメタ解析などのエビデンス(Efficacyデータ)が用いられる。特に、臨床で用いられるために必須な保険収載前の医療技術については、臨床試験のエビデンスしか活用できない。

一方、それらが一旦、臨床に活用された後には、臨床試験での厳格で理想的なプロトコルから外れて、より広い年齢層の様々な合併症を有する患者に用いられ、実際の臨床の現場での有効性(Effectiveness)についての情報が取得できるようになり、また、症例数の増加により稀な頻度の副作用についても確認できることになる。従って、そのような多施設・多症例のデータから生成された Real-world evidence(RWE)を用いた費用対効果研究は、実際の臨床を反映したより外的妥当性の高い結果を導くことが可能と考えられ、J-CKD-DBのような大規模データベースからの情報は非常に重要である。

3. 慢性腎臓病(CKD)における費用対効果モデル

3.1 モデル構造

透析療法等を含む慢性腎疾患における各種の治療やアプローチに対しての費用対効果研究は国内外ですでに多くの報告がある。²⁾その中には、RCT の中で費用や効用値を同時に求め、それによって費用対効果を推定する piggyback 法³⁾を用いた解析もあるが慢性疾患・病態であるためその実施は少ない。⁴⁾

多くがモデルによる研究であり、Markov 遷移モデルや少数の離散イベントシミュレーションモデル、さらには、それらを利用したモンテカルロシミュレーションなどにより費用対効果が分析されている。

CKDにおいては、eGFRを元にした重症度分類によりG1～G5、また、蛋白尿量を元にA1～A3に分類され、それらと末期腎不全(ESRD)を組み合わせたものがモデルの基本的骨格になる。(図1)さらに、CKDの合併症として、心血管障害(心筋梗塞、脳血管障害)が生じることが多く、それらの病態を加えたモデルも構築されている。⁵⁾

3.2 モデルに活用可能なCKD関連データ

モデルに用いるデータは、以下のようなものが必要となる。

3.2.1 対象疾患コホートの患者特性

解析シミュレーションを実施する対象コホートの年齢、性別に加え、重症度毎の患者頻度などが最低限、必要となる。

例えば、J-CKD-DBからは既にそのような収集されたデータにより、これらの情報が論文化され活用可能である。⁵⁾

3.2.2 自然歴

自然歴データは、無治療における分析に用いだけでなく、構築されたモデルで予測される結果によりモデルの妥当性の検証にも活用しうる。しかし、純粋に無治療下の経過観察による予後データ取得は倫理面から難しいため、標準的な治療下における予後となることが多い。予後情報の取得には一般にはコホート研究などによる個人レベルでの長期追跡が必要となる。

CDKにおいては国内の代表的な31医療機関を対象としたReach-J CKD cohort studyにより、疾患別、GFRステージ別・Aグレード別のeGFRの年間低下率が報告されている。⁶⁾また、CKD-JAC studyではCKDにおける心血管系の合併症の年率の発症率、および、全死亡率が報告されているが⁷⁾、いずれも腎臓専門医のもとでの予後調査から求められたものである。また、透析患者における死亡率については、日本透析医学会から年次報告がされている。⁸⁾

3.2.3 疾患関連効用値

効用値はその健康状態・アウトカムでの死亡を0、完全な健康を1とする個人の選好(preference)の度合いとされ、一般にはQOLの重み付けをしたものとして費用効用分析でのQALY(quality-adjusted year: 生活の質で調整された生存年)の算出に利用される。

CKD患者における効用値は、間接手法である質問紙EuroQOL(EQ-5D)を用いて調査がされ、GFRステージ別、蛋白尿別に推定された効用値が報告されている。⁹⁾¹⁰⁾

3.2.4 疾患関連費用

疾患関連費用については、医療保険組合等からの診療報酬請求額および健診データをもとに2008～2010年にかけて重症度別費用が報告されている。¹¹⁾また、透析費用については、透析医学会所属の学会員施設から収集された診療報酬請求データに基づく関連費用が毎年報告されている。¹²⁾

3.2.5 効果・副作用

医療技術の中でも薬剤や医療機器関連の費用対効果研究を行う際の効果・副作用のデータは、前述のように新規のものでは、保険収載前、あるいは、収載後早期には臨床試験のデータを用いることになるが、その場合にも国内のデータ、あるいは、海外での複数の臨床試験によるメタ解析結果を用い

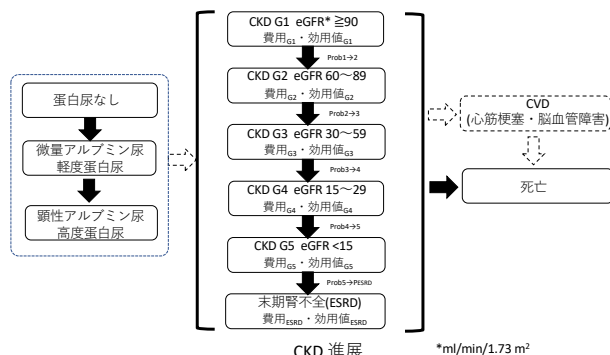


図 1 CKD の病態推移モデル

ることが多い。

しかし、実際の臨床現場における質と汎用性の高い RWE があれば、その活用も検討すべきである。

例えば、保険適用ではないものの SGLT2 阻害薬にはその臨床試験から腎関連イベントの抑制が報告されている。¹³⁾

一方、Real-world による糖尿病患者における多施設での検討でも同様の結果が報告されている。¹⁴⁾ すなわち、この国際多施設コホート研究では、他の血糖降下薬を対照として傾向スコアマッチング後にそれぞれの治療開始前後において SGLT2 阻害薬の経時的な eGFR 低下抑制が観察されており、この結果を活用した費用対効果の検討が可能と思われる。

考察・結語

費用対効果研究は、前述のように対象の疾患・病態等の疫学や予後等の情報を始めとして、観察研究からの様々なデータを活用することになるが、これまでの国内における研究においては、単一施設内での比較的少ない症例での情報を用いたものが多く見られていた。¹⁵⁾ 経時的な病態推移モデルである Markov モデルなどを用いて、その費用や期待効果の推定を行う場合、効果、副作用、効用値、費用のデータの組み合わせでそれぞれの費用や期待効果などが算出するため、それぞれのデータの妥当性の検討が必要である。一般には用いるデータの不確実性の影響を確認するため、感度分析を実施し、結果や判断が変わらないかの確認を行うが、不確実性が大きいと最終的な結果の判断をも左右することになる。

一方、規模の大きな症例レジストリーは多くの施設からの多数の症例情報が蓄積されることから、含まれる情報から質と汎用性の高い様々な RWE を創成できる可能性を有する。

中でも、大規模症例レジストリーによって疾患そのものや既存、あるいは、新たな治療下での経過、副作用などのエビデンスが得られることで、従来の限られた範囲での臨床試験の限定されたエビデンスから、実際の臨床でのより広い層の患者への活用の中で得られたエビデンスによって、費用対効果研究が促進されるとともに、汎用性の高い結果が得られることが期待される。

そのためにも欠損情報の少ない多数の症例登録データを元に、その生成のプロセスにも配慮された質の高い RWE を生み出すことが可能な症例レジストリー事業の推進は不可欠と考える。

参考文献

- 1) 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
https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf (2021年8月29日アクセス)
- 2) Sugrue D, Ward T, Rai S, et al. Economic Modelling of Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review to Inform Conceptual Model Design Pharmacoeconomics. 2019;37(12):1451-1468.
- 3) O'Sullivan AK, Thompson D, Drummond MF. Collection of health-economic data alongside clinical trials: is there a future for piggyback evaluations? Value Health. 2005;8:67-79.
- 4) Harris A, Cooper B, Li JJ, et al. Cost-effectiveness of initiating dialysis early: a randomized controlled trial Am J Kidney Dis. 2011;57(5):707-15.
- 5) Orlando LA, Belasco EJ, Patel UD, Matchar DB. The chronic kidney disease model: a general purpose model of disease progression and treatment. BMC Med Inform Decis Mak. 2011;16:11:41.
- 6) Nakagawa N, Sofue T, Kanda E, et al. J-CKD-DB: a nationwide multicentre electronic health record-based chronic kidney disease database in Japan Sci Rep. 2020;10(1):7351.
- 7) Hoshino J, Tsunoda R, Nagai K, et al. Comparison of annual eGFR decline among primary kidney diseases in patients with CKD G3b-5: results from a REACH-J CKD cohort study. Clin Exp Nephrol. 2021;25(8):902-910.
- 8) Nitta K, Goto S, Masakane I, et al. Annual dialysis data report for 2018, JSDT Renal Data Registry: survey methods, facility data, incidence, prevalence, and mortality Renal Replacement Therapy 2020;6:41
- 9) Tajima R, Kondo M, Kai H, et al. Measurement of health-related quality of life in patients with chronic kidney disease in Japan with EuroQol (EQ-5D). Clin Exp Nephrol. 2010;14(4):340-8.
- 10) Okubo R, Kai H, Kondo M, et al. Health-related quality of life and prognosis in patients with chronic kidney disease: a 3-year follow-up study. Clin Exp Nephrol. 2014;18(5):697-703
- 11) Iseki K, Iseki C, Kurahashi I, Watanabe T. Effect of glomerular filtration rate and proteinuria on medical cost among screened subjects. Clin Exp Nephrol. 2013;17(3):372-8.
- 12) 太田 圭洋, 穴戸 寛治, 土屋 晋一郎 第24回透析医療費実態調査報告 日本透析医会雑誌 2020;35:638-645
- 13) Yamada T, Wakabayashi M, Bhalla A, et al. Cardiovascular and renal outcomes with SGLT-2 inhibitors versus GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: a systematic review and network meta-analysis. Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):14.
- 14) Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8(1):27-35.
- 15) 加治屋広太, 平野靖, 石田博 本邦の費用対効果分析研究におけるリアルワールドデータ活用の現状と課題 第41回医療情報学連合大会 論文集