

# 薬剤経済分析とソフトウェア

小林 慎

薬剤経済分析には、臨床試験から集められる費用情報を集計して複数の治療プログラムを比較する方法と、病態の変化と患者の予後をモデル化し、その中で複数の治療プログラムの優劣をシミュレートする方法の2種類がある。モデル分析は、分析者が分析対象となる疾患の流れや費用の設定を自由に行え、さらに臨床試験では把握できない長期的な健康結果についてもシミュレーションすることが可能であるため、薬剤経済分析では非常によく利用されている。本稿では、モデル分析に利用可能なソフトウェアを概説し、さらに代表的なソフトウェアである DATA による分析事例を紹介する。

キーワード：薬剤経済分析，ソフトウェア，DATA

## 1. はじめに

薬剤経済分析には、臨床試験に従って集められる費用情報を集計して複数の治療プログラムを比較する方法と、病態の変化と患者の予後をモデル化して、その中で複数の治療プログラムの優劣をシミュレーションする方法の2種類がある。臨床試験はもともと薬剤の効果に影響を与えるような環境を統一した実験環境の中で薬剤の効果・安全性を比較することを目的としており、このため臨床試験は厳しい実施規則（プロトコル）によって制限されている。薬剤の効果と比較するためにはこれでよいのであるが、臨床試験から得られる情報によって医療経済性を検討する場合はこのプロトコルが非常に邪魔になる。これに対してモデル分析では、分析者が分析対象となる疾患の流れや費用の設定を自由に行え、さらに臨床試験では把握できない長期的な健康結果についてもシミュレーションすることが可能であるため、薬剤経済分析では非常によく利用されている。本稿では、モデル分析に利用可能なソフトウェアについて概説し、さらに代表的なソフトである DATA による簡単な分析事例を紹介する。

## 2. モデル構築とソフトウェア

薬剤経済分析で使用される代表的なモデルにはディシジョン・ツリーとマルコフモデルがある。これらのモデルを構築するために利用できるソフトウェアとしては表計算ソフトのエクセル、Visual Basic、C など

の開発言語などのような汎用ソフトのほかに、意思決定分析に特化したソフトウェアとして DATA、SMLTREE、Decision Maker などがある。

### (1) エクセル

汎用ソフトの代表が表計算ソフトのエクセルである。エクセルについての説明は必要ないと思うが、エクセルによって単純なディシジョン・ツリーの構築は十分可能である。またマクロや関数の応用により、マルコフモデルの構築も可能である。さらにテーブル機能を使えばやや複雑な感度分析も可能である。それほど複雑なモデルでなければ計算の過程が把握しやすく、計算後の結果の加工もしやすいことから後で紹介する DATA などのモデル分析専用ソフトよりも便利な場合もある。しかし複雑なモデル構築の場合は構築に時間がかかる上、構築途中の仕様変更や構築後のレビューが難しくなることは否めない。

エクセルでモデルを構築する際に気をつけることとしては、エクセル上でモデルを構築する前に、モデル構造や分析の内容（変数の種類、実施する感度分析の種類、アウトプットのイメージなど）を十分に設計しておくことである。エクセルの場合、どうしてもセル間や関数における参照関係が複雑になり、修正・変更の影響範囲を把握することが難しくなる。モデル構築開始後のモデル構造変更や新しいパラメータの導入などはなるべく避けたいが、どうしても実施しなければならない場合は影響範囲の識別と変更の反映結果を十分にレビューすることが必要である。

英国においては NICE という医薬品の経済性を評価する機関があるが、NICE の審査に提出されるモデルの多くは実はエクセルで構築されている。後で紹介

こばやし まこと  
クレコンリサーチ & コンサルティング(株)  
〒150-0002 渋谷区渋谷 2-12-15

する DATA が薬剤経済分析においては、今やデファクトスタンダードとなった感があるが、やはりある程度のスキルがないと構築されたモデルのレビューは難しい。その点エクセルは非常にメジャーなソフトであるため、ある程度のスキルがあれば誰でもモデルのレビューやシミュレーションの実施が可能であることが、NICE への提出に繁用される理由であると思われる。ただ、筆者もエクセルで構築された NICE 提出用の分析モデルをいくつかレビューした経験があるが、いずれも大量のシートで構成されている上に、セル間に複雑な参照関係があり、モデル構造を把握するまではある程度の時間が必要であった。

図 1 に、エクセルによって薬剤経済分析モデルを構築する場合の特徴をまとめた。

## (2) 開発言語 (Visual Basic, C など)

Visual Basic, C などの開発言語は、小規模なアプリケーションから企業の基幹システム構築にまで使用される言語であるが、薬剤経済分析においてもモデル構築に活用可能である。簡単なモデルから複雑なモデルまで、構築できないモデルはない。ただし、プログラムのスキルがない人間が習得するためには相当の時間がかかる上、仮に習得してもモデル構築には他の方法よりも格段に長い時間が必要になる場合が多い。また作成までの時間や、できあがったプログラムの使いやすさがプログラマーのスキルに依存することも問題かもしれない。さらに複数のメンバーでプログラムの内容をレビューするためには同様のスキルを持つ人間が必要になる。さらにエクセルで構築する場合同様、モデル構造の途中変更の反映は多大な労力を要する。

### 。 エクセル

- マクロ(VBA)や関数によってマルコフモデルも計算可能
- それほど複雑なモデルでなければ計算の過程が把握しやすく、計算後の結果の加工もしやすいことから DATA より便利な場合もある。しかし複雑なモデルの場合は構築に時間がかかる上、セル間の参照が複雑になり、レビューするのも困難
- 途中変更や作成後の修正は面倒なので、はじめにモデルの構造や分析の内容(変数、感度分析の範囲、アウトプットのイメージ)などをしっかり設計しておくことが大切
- 作成後に修正が発生した際に影響を与える範囲を正確に認識することが困難(特にVBA利用の場合)

図 1 エクセルの特徴

### 。 開発言語

- 習得までに時間がかかり、仮に習得しても複雑なモデルの場合は作成に時間がかかる場合がある
- 作成までの時間やできあがったプログラムの使いやすさはプログラマーのスキルに依存する
- 途中変更や作成後の修正は面倒なので、はじめにモデルの構造や分析の内容(変数、感度分析の範囲、アウトプットのイメージ)などをしっかり設計しておくことが大切
- エクセルの場合は表計算ソフトとしての機能によって解決できる問題もあるが、プログラミングの場合は特に詳細設計が重要である
- 構造を複数の人間でレビューすることが困難

図 2 開発言語の特徴

図2に開発言語によって薬剤経済分析モデルを構築する場合の特徴をまとめた。

あらゆるモデル構築が可能な反面、こうしたデメリットも多いため、薬剤経済分析で開発言語が使用されるケースは非常にまれであるが、例外となるケースが一つある。それは、モデル構築後にプログラム自体をソフトウェアとして活用することを目的とする場合である。例えば筆者も糖尿病患者の予後（健康結果と医療費）をシミュレーションするソフトウェアを開発するプロジェクトに参加した経験があるが、このソフトウェアは臨床現場で医師が患者と向かい合って使用することを想定して作られたものであるため、医師や患者が直感的に利用でき、結果についてもアニメーションなどによってわかりやすく表示する必要があった。このプロジェクトは複数の研究者との共同開発によって実施されたが、定期的なミーティングを重ねながらモデル仕様を固めていく方式でプロジェクトが進行したため、基本的なプログラムの開発やテストはエクセルとVBA（Visual Basic for Application）によって行い、プログラムの仕様が固まったあとに最終的なソフトウェアはMacromedia社のDirectorにプログラムを移植することによって開発した。Directorはアニメーションを多用したアプリケーションの作成には非常に強力な開発用ソフトウェアである。

このようにプロが利用するソフトではなく、医師や患者など薬剤経済分析についての知識が全くないユーザーが利用するソフトウェアを開発することを目的とする場合は、とにかく「ユーザーフレンドリー」なシミュレーションソフトにすることが重要であるため、何によって開発するかは非常に重要なテーマとなる。

### (3) 専用ソフト

薬剤経済分析で使用するディシジョン・ツリーやマルコフモデルの構築や解析のために提供されているソフトウェアも存在する。中でもTreeage社のDATA（Decision Analysis by Tree Ageの略だそうである）は、この領域では最も使用されているソフトウェアであると思われる。DATAはディシジョンツリーの構築・計算、マルコフモデルの構築・計算、感度分析、モンテカルロ・シミュレーションなど、薬剤経済学で必要とされる分析機能がすべて網羅されている。そのため薬剤経済学分野では非常に多くのユーザーがおり、pharmacoeconomicsなどの専門誌で発表される分析にもDATAによる分析が多く掲載されている。また最近では、薬剤経済学の国際学会であるISPOR

（International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research）や医学判断学会（Society of Medical Decision Making）などでDATAを使ったモデル構築のセミナーも開催されている。

DATAの機能については、後ほど紹介するが、まず最初の特徴は、なんといってもディシジョンツリーをマウスのクリックで簡単に作成できてしまう点であろう。「そんなことが」と思われる方もいるかもしれないが、実はディシジョンツリーを描画することは結構面倒である。実際、ディシジョンツリーを描画した経験のある方はわかると思うが、ノード間の間隔を一定に保ちながらディシジョンツリーを描画していくことはなかなか根気のいる作業である。エクセルの罫線を利用するなどの工夫もあるが、マウスクリックでツリーが描画できることは、非常に大きな利点である。

DATAには変数の設定や様々な感度分析など必要な機能がすべてメニュー化されている。面倒なプログラムを書くことなく、メニューから必要な機能を選択して、必要な項目を設定するだけで、様々な高度な機能を実現することが可能である。例えば「あるモデルにおいて分析対象の薬剤の価格が、いくらまでであれば費用効果的と言えるか」を調べたい場合には、薬剤費が変数化されてさえいればもの数秒で結果を手にすることが可能である。

また、ほかのソフトとの連携についてもいくつか機能が用意されている。主要な分析結果についてはクリップボードを介してエクセルやワードなどに書き出すことが可能であるので、基本的な分析はDATAで実施して、DATAで提供されている機能では実現できないシミュレーションなどはエクセルで実施することも可能である。あるいはエクセルのセルに入力されたデータをDATAで直接利用することもその逆も可能になっている。

さらに、モデルの構造や分析結果がディシジョン・ツリーの形で視覚的に確認できるために複数のメンバーでプロジェクトを進行する場合もメンバー間のコンセンサスを得やすく、ディスカッションの結果をその場でモデルに反映して結果を検証し、モデルを精緻化していく手法も利用することが可能である。大規模ソフトウェアを迅速に開発する手法（RAD: Rapid Application Development）には、ユーザーと開発担当者が一同に介して、実際にプログラムをその場で修正しながら構築していくJADセッション（Joint Application Development）という手法があるが、

- 長所
  - マウスクリックでツリーを描画できる
  - マルコフモデルを比較的容易に作成できる
  - 変数の設定や様々な感度分析など必要な機能がすべてメニュー化されている
  - クリップボードを介してデータや分析結果を他のソフトに簡単にコピーできるので提供されていない機能はエクセルなどで対応できる
  - モデルの途中変更が容易(スクラップアンドビルドによる作成可能)
  - モデルの構造が視覚的に確認できるので複数の人間でレビューすることができる(モデルのシェア)
- 短所
  - 複雑なモデルの作成が可能になるためにはかなり時間が必要
  - 提供されていない機能については解決方法を考える必要がある(マルコフモデルの各サイクル毎アウトカム集計、費用項目別集計、optimal pathが逆転しない場合の閾値計算など)
  - 日本語未対応

図3 DATAの長所と短所

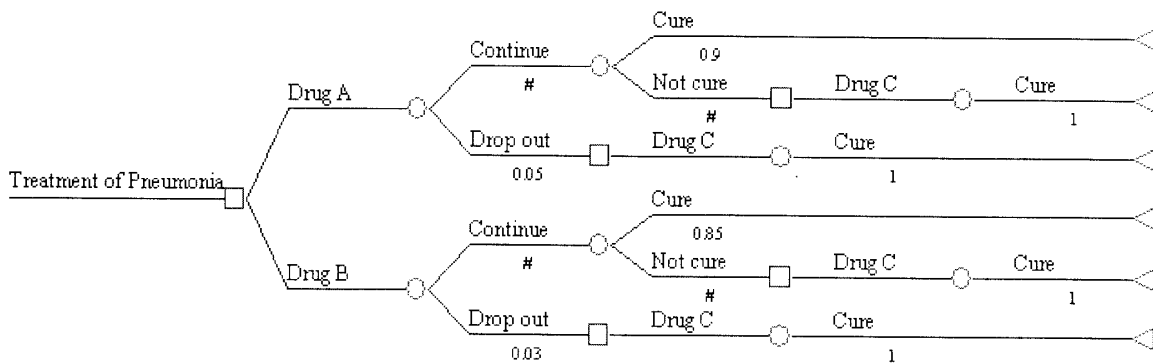


図4 ディシジョンツリー(事例)

DATA を利用すれば JAD によるモデル構築も可能となる。

図3に DATA によって薬剤経済分析モデルを構築する場合の特徴をまとめた。

### 3. DATA によるモデル分析

#### (1) モデル概要

ここからは実際に DATA を使ったモデル構築を簡単な事例で紹介したい。図4にこれから構築するツリーを示した。これは肺炎による入院患者に対する薬剤 A (新薬) を用いた治療プログラムと薬剤 B (既存薬) を用いた治療プログラムを比較するディシジョンツリーである。

薬剤 A の治癒率 (90%) は新薬であるため、薬剤 B の治癒率 (85%) よりも高いが、その分薬価が高く設定されている (1日当たり薬剤費は薬剤 A は 300 円、薬剤 B は 200 円)。各薬剤とも治療開始後 3 日目

に初回の効果判定を実施し、医師により効果がないと判断された場合は薬剤 C (1日当たり薬剤費 500 円) に切り替えて 7 日間治療されるものとした。効果ありと判定された場合は治療継続し、治療開始後 7 日目で最終的な効果判定を実施するものとした。この場合も治癒していないと判断された患者には薬剤 C が 7 日間投与されるものとした。このモデルでは簡略化のために最終的には全例治癒するものと仮定した。入院医療費は 1日あたり 12,000 円とした。したがって例えば薬剤 A で治療開始して、3 日目以降も治療継続し、7 日目に治癒しておらず薬剤 C に切り替えられた場合の費用は

$$300 \text{ 円} \times 7 \text{ 日} + 500 \text{ 円} \times 7 \text{ 日} + 12,000 \text{ 円} \times 14 \text{ 日} \\ = 173,600 \text{ 円}$$

となる。

#### (2) ツリーの構築

すでに述べたように DATA によるディシジョン・

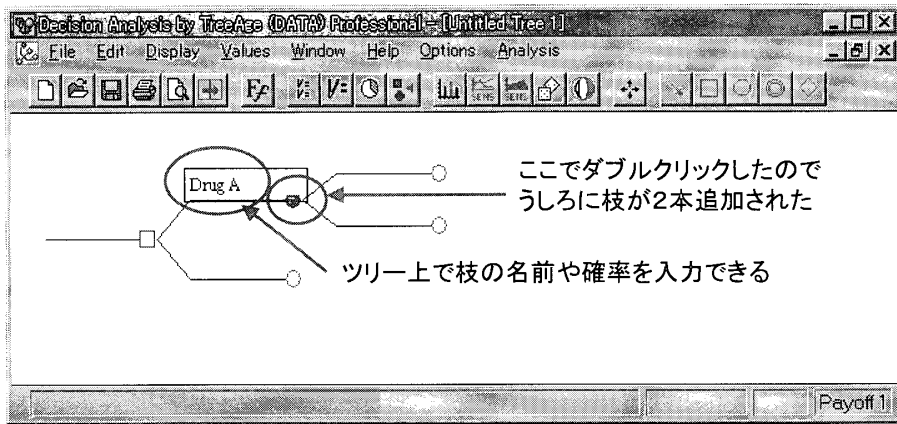


図5 ツリーの描画

ツリーの構築は非常に容易である。チャンスノードにカーソルを合わせ、クリックするだけで、枝がどんどん増えていく(図5)。これらの枝は描画後に順番を入れ替えることも可能である。パラメータを設定する前にまず大まかなツリーの構造を完成させてしまうのがよいだろう。

ディシジョン・ツリーの最後は三角形のターミナル・ノードで表現されるが、これはこのディシジョン・ツリーで想定される、起こりうるシナリオの一つの区切りであると考えることができる。例えば一番上のターミナル・ノードは「薬剤Aにより治療開始され、初回効果判定で脱落せず、7日目の最終効果判定で治癒した」というシナリオの終わりを表している。ノード・タイプを変更するためには変更したいノードの上にカーソルを合わせ、右クリックで表示されるメニューの中から該当するメニューを選択すればよい。このときターミナル・ノードを選択すると、図6のようなシナリオ毎に設定する値(ペイオフ値)を設定する画面が表示される。今回は医療費のみを分析対象とするため、payoff 1にこのシナリオが起こった場合に発生する医療費を設定すればよい。これは数値で設定することもできるが図6のように変数を利用することも可能である。このモデルでは薬剤Aの価格をcDrugAというパラメータで定義しているの、このシナリオで発生する費用は

$$cDrugA \times 7 + 84,000$$

となる。

### (3) パラメータの設定

すでに薬剤Aの価格をcDrugAという変数で定義していることを述べたが、少なくとも最終的に感度分析を行うことが予想されるパラメータについては変数で定義しておくことが必要である。逆に言えば変数で

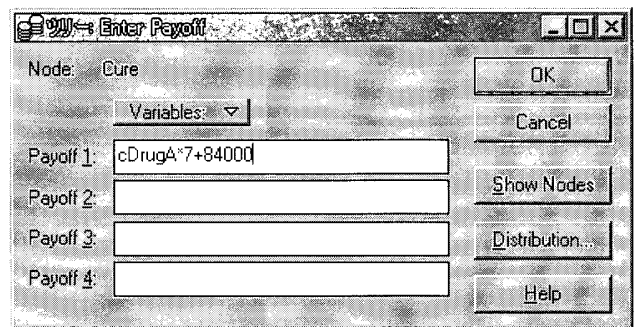


図6 ペイオフ値の入力

定義されていないパラメータについては感度分析を実施することはできない。図7は変数定義の画面であるが、ここでは変数名、基本値のほかに感度分析で利用する値の幅などをあらかじめ設定しておくことができる。

ディシジョン・ツリーのチャンス・ノードの後ろには不確実性を伴う事象が設定されるが、これらの枝には確率値を設定しなければならない。通常枝の上側にその枝の説明が、下側に確率値が表示される。DATAでは編集したい枝の上側、下側にカーソルを持って行ってクリックすれば、自動的に枝の名前、確率値が入力できるようになる。確率値には数値を入力してもよいし、別途定義した変数を入力してもよい。また一つのチャンス・ノードから派生した枝の確率値の合計は1にならなければならないが、各チャンス・ノードから出ている枝の確率値のうち一つには「#」を設定できる。これはDATAが自動的に合計すると1になる確率値を設定してくれる機能である。この機能は便利だけでなく、確率値に対して感度分析を実施する際には必須の作業であるから非常に重要である。

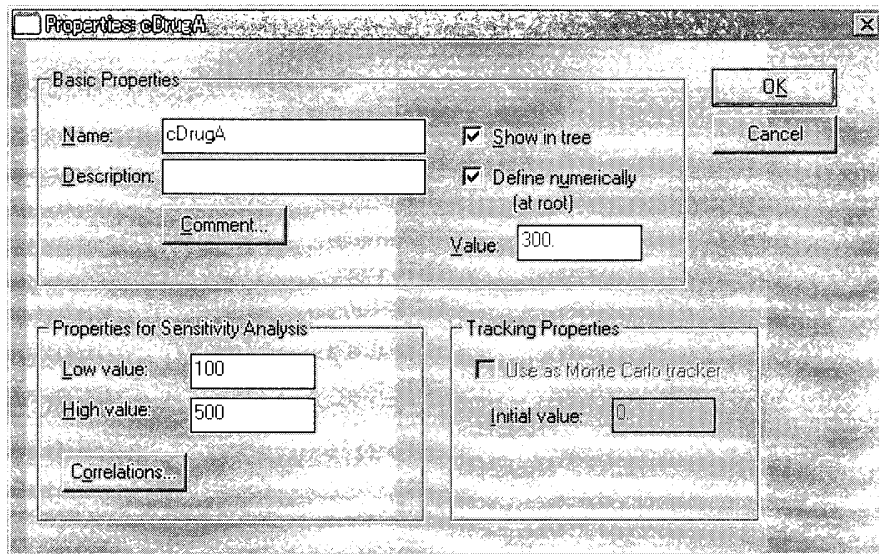


図7 変数定義画面

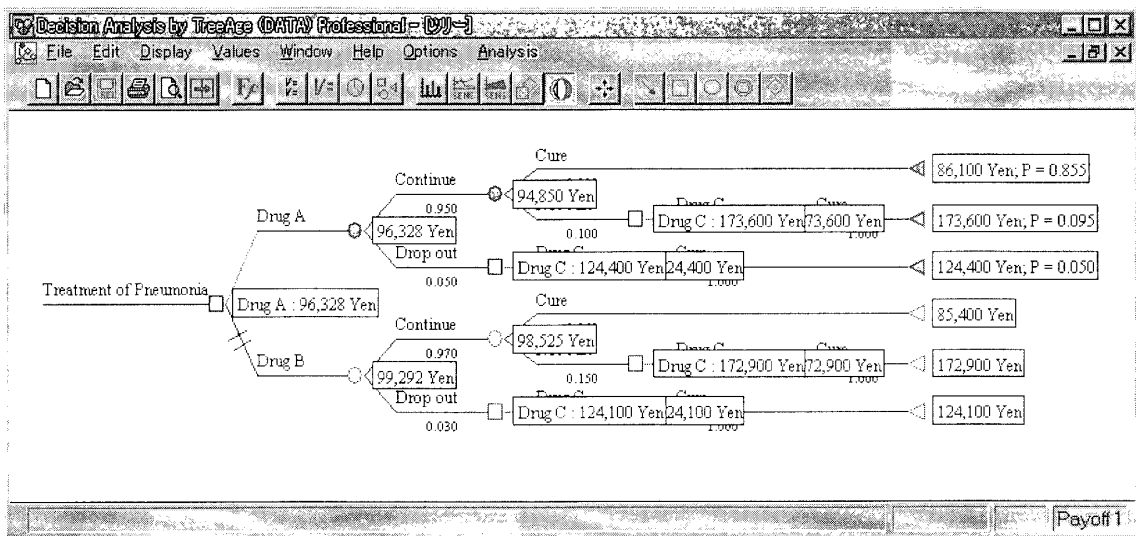


図8 DATAでのディシジョンツリーの計算

#### (4) 基本分析と感度分析

ディシジョン・ツリーを描画し、ターミナル・ノードにペイオフ値を設定したら、もう解析の準備は整ったと言える。「Analysis」メニューから「Roll Back」を選択するか、メニューバー上の Roll Back ボタンをクリックすることによって基本分析が実施される。図8は基本分析結果であるが、このディシジョン・ツリーでは薬剤Aを使った方が薬剤Bを使うよりも費用が少なくすむ (96,328 円 vs 99,292 円) となった。

次に薬剤Aの価格について感度分析を実施する。Roll Back 計算と同じくメニューバー上の感度分析のアイコンをクリックすると感度分析を実施するパラメータと分析する範囲を設定するウィンドウが表示されるので、必要な項目を入力して実行するとすぐに感度

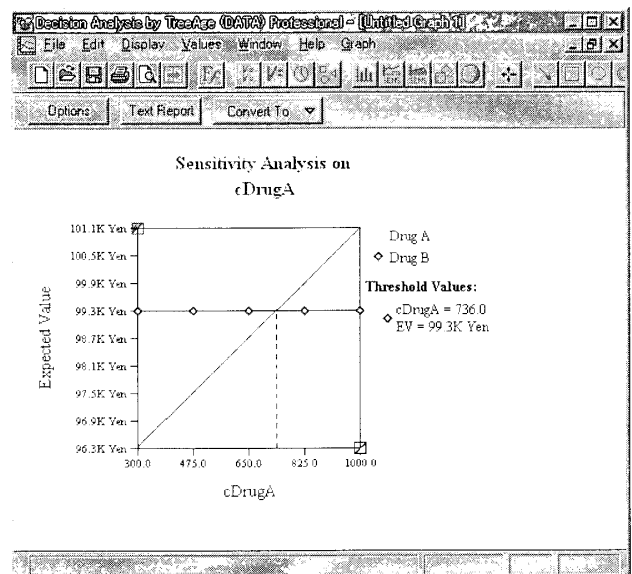


図9 DATAでの感度分析結果

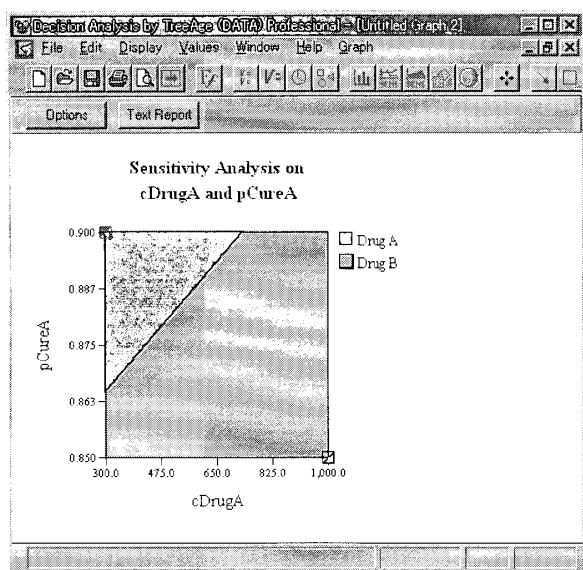


図 10 2元感度分析

分析が実施される。図9は薬剤Aの価格を基本値の300円から1,000円まで変化させた場合の感度分析である。横軸は薬剤Aの価格を示し、縦軸は各治療プログラムの医療費を示している。薬剤Aの価格が高くなるに従って薬剤Aを使った治療プログラムの医療費は徐々に上昇していき、薬剤Aが736円を超えると薬剤Bを使った方が安くなってしまいう結果になった。

また薬剤Aを使ったプログラムの医療費に影響を

与えるパラメータとしては薬剤Aの治癒率も重要である。そこで薬剤Aの価格と薬剤Aの治癒率を同時に変化させる2元感度分析を実施してみる。薬剤Aの治癒率をpCureAという変数で定義してディシジョン・ツリーの該当箇所に設定した上で、メニュー・バー上にある2元感度分析のアイコンから2元感度分析を実施する。図10は2元感度分析の結果である。薬剤Aの価格と治癒率の組み合わせにより、薬剤Aによる治療プログラムの費用は変動するが、濃い色で示されたエリアの薬剤Aの価格と治癒率の組み合わせにおいては薬剤Bよりも費用が少なくすむことを示している。

#### 4. まとめ

以上DATAを中心に薬剤経済分析において用いられるソフトウェアについて概説した。分析事例では紙面の関係から非常に簡単なディシジョン・ツリー分析の例のみを紹介したが、もちろんマルコフモデルやモンテカルロ・シミュレーションなどの長期的な予後推計のためのモデル分析も可能である。もしもDATAに興味をもたれた方はTreeage社のホームページ(<http://www.treeage.com>)を尋ねていただきたい。ちなみに2003年2月におけるDATA(Professionalバージョン)の価格は1,095ドルとなっている。