

厚生労働行政推進調査事業費補助金
(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業 (健やか次世代育成総合研究事業))
分担研究報告書

分担研究課題名：各対象疾患に対する新生児マススクリーニングの有用性評価に関する研究

研究分担者 福田 敬 国立保健医療科学院 医療・福祉サービス研究部 部長

研究要旨

わが国の新生児スクリーニング (NBS) は、平成 26 年からタンデムマス (TMS) 法が導入され対象疾患が拡大したが、対象疾患の自然歴・予後の解明や治療法の向上などが求められている。また、NBS を実施するためには費用がかかることから、効率的な実施が望まれる。そのためには、日本で TMS 法を実施する場合の費用対効果を評価し、実施のあり方を検討すべきである。

そこで本研究では、新生児スクリーニングにおけるタンデムマス法の費用効果分析を行っている国内外の研究をレビューし、本研究課題で取り組むべき分析の枠組みについて検討した。これに沿って次年度以降、分析モデルの作成やデータ収集等に取り組んでいく予定である。

A. 研究目的

わが国の新生児スクリーニング (NBS) は、平成 26 年からタンデムマス (TMS) 法が導入され対象疾患が拡大したが、対象疾患の自然歴・予後の解明や治療法の向上などが求められている。また、NBS を実施するためには費用がかかることから、効率的な実施が望まれる。そのためには、日本で TMS 法を実施する場合の費用対効果を評価し、実施のあり方を検討すべきである。

そこで、本分担研究では、TMS を日本で実施した場合の費用効果分析を行うことを目的とし、平成 29 年度は、まず国内外での研究のレビューをし、分析の方法やデータの取得方法等について検討する。

B. 研究方法

医学文献のデータベースであるPUBMEDおよび医学中央雑誌を用いて、TMSの費用効果分析を行っているものを検索した。抄録のレビューから、具体的に分析を行っており、本研究課題での分析の参考になりそうなものを抽出し、分析の枠組みや使用して

いるデータ等を整理した。これらの海外論文の検討から、日本での分析の方法を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、公表されている論文のレビューに基づき、分析の枠組みを検討するものであり、倫理的な問題はないと考えられる。

C. 研究結果

文献検索の結果、具体的にTMSの費用効果分析を行っており、本研究課題での分析の参考になりそうなものとして以下の3本の論文が抽出された。

- 1) Thiboonboon K, et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. PLOS ONE 2015; 10(8): e0134782
- 2) Lauren E, et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. Value in Health 2007; 10(2): 83-97

3) 大日ら. タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析. 日本マス・スクリーニング学会誌 2007; 17(3): 27-34.

それぞれの研究の概要は以下の通りである。

1) Thiboonboon K, et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. PLOS ONE 2015; 10(8): e0134782 (図1)

本研究はタイの医療技術評価機関である HITAP (Health Intervention and Technology Assessment Program) で実施されたものである。TMS の対象疾患として6疾患 (フェニルケトン尿症 (PKU)、イソ吉草酸血症 (IVA)、メチルマロン酸血症 (MMA)、プロピオン酸血症 (PA)、メープルシロップ尿症 (MSUD)、複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)) を取り上げ、従来から実施されているフェニルケトン尿症検査 (ガスリー検査) を比較対照としている。社会の立場からの分析で、スクリーニング検査の費用と各疾患の治療費用に加えて、親が子どもをケアする時間に伴う生産性損失や医療機関への交通費といった直接非医療費を取り上げている。判断樹およびマルコフモデルを用いて生涯にわたる推計を行っており、アウトカム指標は生存年 (Life Year: LY) および質調整生存年 (Quality Adjusted Life Year: QALY) である。割引率は年3%をベースラインとしている。

結果としては、タイにおけるTMSは費用対効果に優れているとは言えないが、PKU, IVA, MSUD, MCD については早期発見によるメリットが大きいことが示されている。また限られた財源の中で予算への影響は大きく、引き続き長期的な疫学研究により代謝異常による影響を調査することが強く望まれる、とされている。

2) Lauren E, et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic

Model. Value in Health 2007; 10(2): 83-97. (図2)

本研究はカナダのオンタリオ州の設定で行われたものである。TMSによる対象疾患としては21疾患を取り上げており、こちらも比較対照はフェニルケトン尿症検査 (ガスリー検査) である。社会の立場からの分析となっており、費用としてはスクリーニング検査や各疾患の治療費用だけでなく、教育や社会的サービスの費用を含めている。アウトカム指標は生存年 (LY) とする費用効果分析を実施している。本研究では判断樹モデルを用い、生涯の推計を行う分析となっている。割引率は年3%をベースラインとしている。

結果としては、新生児に検査を行い早期の診断と治療を行うことにより、罹患や死亡の減少と社会的な負荷の軽減につながるためメリットがある、とされている。特に費用対効果の観点からは、個別の疾患ごとではなく、まとめて検査を行うことによりメリットがあると考えられる。ただし、全ての疾患を対象とすることは費用対効果に優れるとは言えないという結論である。

3) 大日ら. タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析. 日本マス・スクリーニング学会誌 2007; 17(3): 27-34. (図3)

本研究は日本の設定でTMSを行った場合の費用対効果を検討する研究である。TMS の対象疾患は19疾患としているが比較対照が明らかでない。社会の立場から費用便益分析を行っており、費用としてはスクリーニング検査の費用および各疾患の治療費用、便益の範囲としては医療費の削減、早期死亡回避、症状の軽減といったものを取り上げている。また生存年 (LY) をアウトカム指標とする費用効果分析もあわせて実施している。分析は記述的な計算によるもので、割引率は年3%をベースラインとしている。

結果として、新生児タンデムマススクリーニング導入の費用対効果は優れており、その便益は89億円と計算されている。

D. 考察

TMSの費用対効果について、これまでに実施された3つの研究に関してレビューを行った。

1)の研究では、判断樹とマルコフモデルを組み合わせ分析を行っている点の特徴である。一般に検査や診療の経過を表すには判断樹モデルの方が記述しやすいが、長期にわたる推計になると枝分かれが多くなり、マルコフモデルのような形式で整理する方が推計しやすい。そこで本研究ではその両方を組み合わせて、スクリーニング検査や精密検査の段階は判断樹モデルで、その後の疾患の経過はマルコフモデルで推計している。マルコフモデルでは、合併症等に関して、疾患により3種類のモデルを想定して用いている。緻密なモデルであり、日本でのパラメータが得られれば大変参考になるアプローチである。また分析結果の感度分析からは各疾患の罹患率、TMSの費用、割引率といったパラメータの影響が大きいことが示されている。

2)の研究では、判断樹モデルのみを用いているため、各疾患の予後については早期診断かそうでないかにより予後を仮定して算出している。本研究ではTMSにより疾患毎の検査ではなくまとめて行うことのメリットを強調している。特に費用対効果の観点からは、TMSでどこまでを対象疾患とすべきかについて検討している点は興味深い。

3)の研究は国内で実施された画期的なものである。費用便益分析を基本としており、便益が費用を上回る結果となっている。ただし記述的な分析に基づくものであり、研究の限界として、先天性代謝異常の患者数の推計や疾病の自然史が明らかでないこと、医療費がインタビュー調査に基づく仮定を用いていることなどが挙げられており、今後、代謝異常疾患に関する新たな知見が得られた場合には、費用効果分析をさらに実施すべきであるとしている。

国内外の先行研究を参考に、本研究課題でTMSの費用効果分析を行う枠組みおよびデータを検討する。費用対効果の評価については、平成28年度より中央社会保険医療協議会（中医協）において、医薬品・医療機器の費用対効果評価の試行的導入が実施されており、実際に医薬品7品目、医療機器6品目の評価が行われ

ている。分析方法に関するガイドライン（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、以下ガイドライン）も作成されている（図4）4)。そこでこのガイドラインも念頭に分析枠組みを考える。

まずTMSの対象疾患については現在対象としている25疾患を用いるべきであるが、2)の研究のように費用対効果の観点からはどこまでを含めるべきかといった推計も可能である。また比較対照としては、ガイドラインでは、当該技術が導入された時点で多く代替されたと想定されるものとしているため、従来のアミノ酸代謝異常のスクリーニング検査を用いることが妥当であると考えられる。

分析の立場は、社会の立場から行っているものが多かったが、ガイドラインでは公的医療の立場を基本としているため、まず検査費用や医療費を含めた公的医療の立場の分析を実施すべきであると思われる。一方で、ガイドラインでも、評価対象技術の導入が生産性に直接の影響を与える場合には、より広範な費用を考慮する立場からの分析を行い、生産性損失を費用に含めてもよい、としていることから、推計が可能であればこのような分析も追加して行う意義があると考えられる。費用の推計にあたっては、検査の費用および各疾患の治療費用が必要となる。検査の費用については、実際にこれを保険診療として実施した場合の診療報酬を基本として考えるべきであるが、先行研究でも結果への影響が大きいことが知られている。各疾患の医療費については対象患者数が少ないことから推計が困難であるが、平成21年度から日本の全保険者からレセプトデータを収集しているレセプト情報・特定健診等情報データベース（National Database: NDB）を利用することも一つの方法である。これにより各疾患の患者の治療に実際にかかっている費用を算出することが可能である。

分析手法としては、LYまたはQALYを用いた費用効果分析を実施すべきである。この場合に各疾患の患者のQOL値が必要となるが、国内ではこのような調査が行われていない可能性がある。その場合にはガイドラインでも海外データの利用を認めており、まずこれを用いるのが一つの方法である。ただし、QOLは各国の生

活様式や人々の考え方などを反映していると考えられるため、可能であれば、対象疾患の患者に対して新たに調査を行うことも考えられる。利用可能なツールとしてはEuroQol 5 Dimension(EQ5D)などが想定される。

モデルを用いて推計を行う場合には、疾患の発生や状態間の推移確率等のパラメータが必要となる。これは本研究課題での追跡調査等を含む最新の疫学データに基づき設定すべきである。また長期にわたる推計を行う場合には費用、効果ともに割引の操作を行うのが一般的であるが、ガイドラインでは年2%をベースラインとすることを推奨しており、これに準拠する分析が適切である。

E. 結論

本研究では、新生児スクリーニングにおけるタンデムマス法の費用効果分析を行っている国内外の研究をレビューし、本研究課題で取り組むべき分析の枠組みについて検討した。これに沿って次年度以降、分析モデルの作成やデータ収集等に取り組んでいく予定である。

<参考文献>

1) Thiboonboon K, et al. An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand. PLOS ONE 2015; 10(8): e0134782

2) Lauren E, et al. The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model. Value in Health 2007; 10(2): 83-97

3) 大日ら. タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析. 日本マス・スクリーニング学会誌 2007; 17(3): 27-34.

4) 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33回中医協費用対効果評価専門部会(H28.1.20)資料

F. 研究発表

特になし

G. 知的財産権の出願・登録

特に記載すべきものなし

図 1 An Economic Evaluation of Neonatal Screening for Inborn Errors of Metabolism Using Tandem Mass Spectrometry in Thailand.
分析の枠組み

○評価する技術と疾患：

Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)

6疾患 フェニルケトン尿症 (PKU)、インジ草酸血症 (IVA)、メチルマロン酸血症 (MMA)、プロピオン酸血症 (PA)、メープルシロップ尿症 (MSUD)、複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD))

○比較対照：フェニルケトン尿症検査 (ガスリー検査)

○分析の立場：社会の立場

○分析期間：生涯

○分析手法：費用効果分析 (費用効用分析)

○アウトカム指標：生存年 (LY)、質調整生存年 (QALY)

○費用の範囲：スクリーニング検査費用、治療費用、生産性損失、直接非医療費

○分析モデル：判断樹モデル (decision tree) およびマルコフモデル

○割引：年率 3%

図 2 The Cost-Effectiveness of Expanding Newborn Screening for up to 21 Inherited Metabolic Disorders Using Tandem Mass Spectrometry: Results from a Decision-Analytic Model.
分析の枠組み

○評価する技術と疾患：

Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)、21疾患

○比較対照：フェニルケトン尿症検査 (ガスリー検査)

○分析の立場：社会の立場

○分析期間：生涯

○分析手法：費用効果分析

○アウトカム指標：生存年 (LY)

○費用の範囲：スクリーニング検査費用、治療費用、教育、社会的サービス

○分析モデル：判断樹モデル (decision tree)

○割引：年率 3%

図3 タンデムマス法を用いた新生児マススクリーニングの費用対効果分析の枠組み

- 評価する技術と疾患：
 - Tandem Mass Spectrometry (MS/MS)、19疾患
- 比較対照：従来の検査(？)あるいは無検査(？)
- 分析の立場：社会の立場
- 分析期間：生涯
- 分析手法：費用効果分析・費用便益分析
- アウトカム指標：生存年〔Y〕
- 費用の範囲：スクリーニング検査費用、治療費用
- 便益の範囲：医療費削減、早期死亡回避、症状の軽減
- 分析モデル：記述的な計算
- 割引：年率3%

図4 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

1. ガイドラインの目的
 - 中医協における費用対効果評価を実施するにあたって用いる分析方法。
2. 分析の立場
 - 「公的医療の立場」を推奨。「公的医療・介護の立場」、より広範な費用を考慮する立場からの分析も可。
3. 分析対象集団
 - 評価対象技術の適応となる患者。複数の集団や使用法の場合はそれぞれ分析を実施。
3. 比較対照技術
 - 当該技術が導入された時点で多く代替されたと想定されるもの。
5. 追加的有効性・安全性
 - 比較対照に対して追加的な有効性・安全性を評価。最新時点までの比較試験のシステマティックレビューを実施。
6. 分析手法
 - 費用効果分析を用い、結果は増分費用効果比で表す。
7. 分析期間
 - 十分長い分析期間。
8. 効果指標の選択
 - QALYを基本としつつ、疾患や医薬品・医療機器等の特性に応じて、その他の指標も利用可。
9. データソース
 - エビデンスレベルが高く、かつ現実の臨床成績を反映しているものを優先的に使用。
10. 費用の算出
 - 単価は診療報酬点数、消費量は標準的な診療過程を反映したもの。
11. 公的介護費用・生産性損失の取り扱い
 - 分析の立場により費用に含めることは可。
12. 割引
 - 費用・効果とも年率2%で割引引く。
13. モデル分析
 - モデル分析は可、妥当性の検証が必要。
14. 不確実性の取り扱い
 - 感度分析の実施。
15. 報告・公開方法
 - 報告様式。分析結果は原則公開。



第33回費用対効果評価専門部会(128.1.20)資料より