

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：新生児マススクリーニングの費用対効果に関する研究

研究分担者： 福田 敬 (国立保健医療科学院保健医療経済評価研究センター・センター長)

研究要旨

わが国の新生児マススクリーニングには複数疾患を検査対象とすることができるタンデムマス法が導入されている。本検査は都道府県や指定都市が実施主体となるため、その事業の効率性を評価することが重要である。本研究では、現行の新生児マススクリーニングであるタンデムマス法について医療経済的に評価することを目的とし、タンデムマス法は既存の検査法であるガスリー法と比較して費用対効果に優れるとの結果を得た。一方、先天性代謝異常症という希少な疾患における疫学的な情報が不足しているということも明らかになったため、今後の追加データの収集が望まれる。

研究協力者 此村 恵子

(国立保健医療科学院保健医療経済
評価研究センター・研究員

A. 研究目的

わが国の新生児マススクリーニングは、平成26年からタンデムマス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、新生児マススクリーニングの実施主体は都道府県および指定都市であり、公的な費用によって支えられているものであるため、効率的な実施が望まれる。そのためには、日本における新生児マススクリーニングの医療経済学的な評価を行い、実施のあり方を検討すべきである。

本分担研究では本邦において実施されている新生児マススクリーニングのうち、多くの疾患を分析対象とすることが可能なタンデムマス法の費用効果分析を実施することを目的とした。

B. 研究方法

分析方法は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）を参考に検討した[1]。なお、図表に掲載する疾患名はすべて略語で記載しており、その一覧を表1に示

した。

(倫理面への配慮)

本研究は国立成育医療研究センターの倫理審査委員会の承認を得て実施した。

(1) 分析の枠組み (図1)

分析の対象となる技術は、現在の新生児マススクリーニングとして採用されているタンデムマス法とした。比較対照技術は、タンデムマス法の導入以前に広く使用されていた検査方法であるガスリー法が適切であると考えた。タンデムマス法において発見可能な疾患は1次対象（必ず実施するもの）となっている下記の17疾患とした：フェニルケトン尿症（フェニルケトン尿症およびBH₄反応性高フェニルアラニン血症）、メープルシロップ尿症、シトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症、ホモシスチン尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症（HMG血症）、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症1型、中鎖アシルCoA脱水素酵素（MCAD）欠損症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素（VLCAD）欠損症、三頭酵素（TFP）欠損症、カルニチンパルミ

トイルトランスフェラーゼ I (CPT-1) 欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT-2) 欠損症。フェニルケトン尿症においては、フェニルケトン尿症およびBH₄反応性高フェニルアラニン血症に分けて取り扱うこととした。これは、BH₄反応性高フェニルアラニン血症は高額なBH₄製剤を使用するために医療費が大きく異なるためである。一方、ガスリー法で発見できる疾患は、上記のうちタンデムマス法導入前に本検査の対象となっていた3疾患（フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症）とした。なお新生児マススクリーニングについてはすべての出生時に実施されると仮定した。

分析の立場については、都道府県および指定都市が実施主体である公共事業であり、先天性代謝異常症は小児慢性特定疾病の対象疾患として指定されていることから、保健医療費支払者の立場で実施することが適切と考えた。

対象集団は全新生児とし、すべての新生児が新生児スクリーニングを受診することとした。分析の期間については、生涯と設定した。これは、先天性代謝異常症は出生後に疾患が明らかになり、生涯にわたり治療が必要な疾患であるためである。

分析手法は費用効果分析を実施することとした。費用効果分析とは効果の指標に質調整生存年 (Quality adjusted life years: QALY) を利用する方法である。QALYは生存年数に対してquality of life (QOL) で重みづけをした指標で、患者が長生きしただけでなくその間のQOLを考慮するものである。ガイドラインに基づき、本研究では費用効用分析を採用したため、アウトカム指標はQALYとした。

分析モデルは、判断樹モデルおよびマルコフモデルによって構築することとした。まずは判断樹モデルにおいて、患者の疾患の有無および診断のタイミングを判定し、その後マルコフモデルにおいて疾患の長期的な予後のシミュレーションを行うこととした (図2)。判断樹モデルでは、タンデムマス法あるいはガスリー法を受けた新生児において、疾患が早期発見されるか疾患の発見が遅れるか、あるいは健康児であるかの3つに分類されるモデルとした。タンデムマス法やガスリー法を実施した後、疾患の疑い症例については精密

検査を実施することとなっている。本研究のモデルでは、精密検査による疾患の見逃しはないと仮定し、感度は100%として取り扱った。マルコフモデルは、対象の17疾患の長期的な予後をいくつかのステージに分けて作成した。例えばフェニルケトン尿症であれば、疾患あり、合併症あり、死亡の3ステージとした。分析モデルの詳細については後述する。割引率は年率2%とし、TreeAge Pro2018を利用して分析を行った。

(2) 分析モデル

本研究では、判断樹モデルおよびマルコフモデルを利用した。判断樹モデルについては、疾患の早期発見、遅い発見、健康児の3つの状態を設定した。具体的には、①タンデムマス法とガスリー法どちらかを受診した患者がその検査によって陽性となった場合は、疾患の早期発見例とした。②初回の検査では陰性となり、その後疾患であると診断された場合は遅い発見例とした。③疾患に罹患していなかった場合は健康児とした。タンデムマス法では17疾患のうちいずれかがありと判明した患者は、早期発見および遅い発見に一定の確率で分類されるモデルとした。一方、ガスリー法では、この検査方法で発見可能な3疾患のみが早期発見と判定される可能性があるとし、それ以外の疾患についてはすべて遅い発見として診断を受けることとした。タンデムマス法あるいはガスリー法の陽性患者は精密検査を受けることとなるが、精密検査による疾患の見逃しはないと仮定し、感度は100%として取り扱った。

タンデムマス法あるいはガスリー法で疾患ありと判定された患者は、疾患の長期的な予後をシミュレーションするためのマルコフモデルに入ることとした。17疾患の特徴を分類し、A～Eの5つのマルコフモデルを作成した (図3)。以下にマルコフモデルA～Eの特徴を示す。

A) マルコフモデルAは、症状なし、神経系障害あり、死亡の3つのステージに分かれており、対象となる疾患はフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、複合カル

ボキシラーゼ欠損症, グルタル酸血症 I 型, MCAD欠損症, CPT1欠損症とした。

- B) マルコフモデルBは、神経系障害および腎障害の合併症を考慮したモデルで、メチルマロン酸血症を対象疾患とした。
- C) マルコフモデルCは、神経系障害および心筋障害の合併症を考慮したモデルとし、プロピオン酸血症を対象疾患とした。
- D) マルコフモデルDでは、神経系障害および心血管疾患の合併症を考慮し、対象疾患はホモシスチン尿症とした。
- E) マルコフモデルEでは、神経系障害および、心筋障害または骨格筋障害の合併症を考慮したモデルとした。対象の疾患はVLCAD欠損症、TFP欠損症、CPT2欠損症とした。

疾患が早期発見された場合と発見が遅れた場合では、合併症の発生する確率が異なっており、発見が遅れるほどより重症になりやすい構造とした。

(3) パラメータ

費用データ

費用の範囲については、保健療費支払者の立場において関連があると考えられる、検査費用および医療費(入院・外来医療費)、特殊ミルク費用を含めた(表2)。

検査費用

タンデムマス法1回あたり1,031円、ガスリー法1回あたり840円とした。精密検査の費用は平成30年度診療報酬点数早見表より先天性代謝異常症検査11,760円と設定した。

特殊ミルク費

特殊ミルクの費用については2019年時点で保険収載されている特殊ミルク(フェニルアラニン除去ミルク配合散「雪印」およびロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」)を費用として計上することとした。薬価は薬価基準収載品目リストに記載のある10.5円/gとした。特殊ミルク費用は外来費用に含めて取り扱った。

入院医療費、外来医療費

入院および外来医療費においては、レセプト情報・特定健診等情報データベース(NDB)より、各疾患および合併症の年間医療費を算出した。

効果の指標

本研究では費用効用分析を実施するにあたり、効果の指標としてQALYを利用することとした(表3)。QALYの算出には、生存年のデータおよびQOL値が必要となる。医療経済評価において利用されるQOL値は効用値とも呼ばれ、この指標は妥当性の確認されたQOLを測定するための尺度で測定されたものである。

本邦におけるQOL値のデータが見つからなかったため、海外で実施された先行研究のデータを引用することとした。QOL値の取得については既存論文からのシステマティックレビューを実施した。論文の適格基準としては以下の4つを満たすものとした：①対象患者に先天性代謝異常症(フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、シトルリン血症 I 型、アルギニノコハク酸尿症、ホモシスチン尿症、メチルマロン酸血症、プロピオン酸血症、イソ吉草酸血症、メチルクロトニルグリシン尿症、HMG血症、複合カルボキシラーゼ欠損症、グルタル酸血症 I 型、MCAD欠損症、VLCAD欠損症、TFP欠損症、CPT1欠損症、CPT2欠損症)が含まれていること、②サンプル数は1名以上であること、③対象患者の結果が独立して報告されていること、④出版言語は英語もしくは日本語で執筆された論文であること。除外基準は、レビュー論文であること、人以外を対象とした文献の場合とした。検索に利用したデータベースは、PubMed、The Cochrane Library、医中誌Webとした。検索するキーワードは対象となる先天性代謝異常症の疾患名およびQOLに関連する用語(quality of life, life satisfaction, well-being等)とした。検索式は、対象疾患名のいずれかでありかつQOLに関連する用語のいずれかが含まれる場合とした。レビューにおける主要評価項目は、各研究で報告されたQOL値、使用されたQOL調査の尺度、調査対象患者の背景情報とした。対象集団やRisk of bias等を

考慮して選択した。生存年については、NDBおよび生命表、文献値を利用して算出した。

罹患率

NDBより各疾患の罹患率を算出した(表4)。算出できない疾患については平成29年度先天性代謝異常等検査実施状況による報告されている値を参照した[2]。

移行確率

移行確率については、NDBより算出した各疾患の合併症率および死亡率を利用した(表5,6)。神経系疾患については12歳までに発症しない場合は、それ以降は発生しないことを仮定した。

検査の感度・特異度

スクリーニングにおける検査の感度および特異度は先行研究および資料より報告のあるものを利用した(表7)。

早期発見の効果

疾患発見時期の違いによる合併症発生割合のデータは限られていた。NDBより得られた合併症発生割合に対して先行研究で明らかになっている疾患発見時期の違いによる合併症(神経系障害、心筋障害、骨格筋障害)の相対リスクをかけることで表した(表8)。相対リスクが得られない疾患については他の疾患の相対リスクを外挿した。

(4)感度分析

一次元感度分析を実施した。既存の研究において報告がある場合はその範囲でパラメータを変動させた。単一のデータのみ得られる場合は±10%の範囲で変化させた。

(5)シナリオ分析

タンデムマス法において17疾患すべてを扱う場合をベースケースとし、タンデムマス法より対象疾患をひとつ減らした場合(ただしガスリー法に含まれる疾患は除く)の費用対効果についても評価した。

C. 研究結果

タンデムマス法における期待費用は8,327,347円、ガスリー法は8,324,602円であった。一方、QALYはタンデムマス法で37.24880、ガスリー法において37.24792であった。増分費用効果比(ICER: incremental cost-effectiveness ratio)は3,110,219円/QALYとなった。ICERについては、500万~600万円/QALY程度が費用対効果に優れるかどうかの指標であるという調査報告があることから考えると、タンデムマス法はガスリー法に比較して費用対効果に優れることが明らかになった[15]。

一次元感度分析の結果、ICERに主に影響を与えていたのは疾患がある場合のQOL値(ICER: 3,019,408~3,294,150円/QALY)、神経系障害発生時のQOL値(ICER: 3,043,096~3,180,371円/QALY)、神経系障害の発生の相対リスク(ICER: 3,045,837~3,174,002円/QALY)が最もICERに影響を与える因子であった。

タンデムマス法より対象疾患をひとつ減らした場合(ただしガスリー法に含まれる疾患は除く)の結果を表9に示した。メチルマロン酸血症を除く疾患は500万/QALYを下回っていた。

D. 考察

本邦における新生児スクリーニングであるタンデムマススクリーニングは、従来のガスリー法に比較して費用対効果に優れることが明らかになった。また、シナリオ分析として現在のタンデムマス法から疾患をひとつ減らした場合の費用対効果を評価した。疾患の罹患率が非常に小さいため、追加の費用が非常に少なく、また追加の効果も小さいものの全体的に費用対効果に優れている結果が得られた。メチルマロン酸血症は費用対効果に劣るが、全体としては費用対効果に優れているため、他疾患の追加費用・効果によって相殺されていると考えられた。

ICERが費用対効果に優れるかの判断基準は500~600万円/QALY程度であるとの報告がなされている[15]。一方、費用対効果評価制度の中では、適応症の一部に稀少な疾患や小児疾患が含まれる品目については、特別に配

慮が必要とされ、750万円/QALYが判断基準として利用されている。この設定に明確な根拠があるわけではないが、新生児スクリーニングについても特別な配慮が必要か否かの議論は今後実施していく必要があるのではないかと考える。

疾患の治療として利用される特殊ミルクの費用については診療報酬に含まれる製品のみを取り扱った。本邦では、診療報酬に含まれていない特殊ミルクが数多く存在しており、これらの特殊ミルクは乳製品メーカーにより無償提供されている状況である。本研究は保健医療費支払者の立場であるため、これらの費用は含めなかった。しかし、疾患の治療内容を正確に反映した立場で分析を実施する場合には、これらの費用も加味する必要がある。その場合、患者は生涯継続して特殊ミルクを利用するため、費用パラメータに大きな影響を与える可能性がある。

研究の限界として、利用可能なデータの不足による分析の不確実性が挙げられる。感度分析の結果ICERに影響のあったQOL値については海外の文献データのみしか得られなかった。さらに合併症については他疾患のQOL値を外挿している。諸外国とは医療提供状況やQOLに関する考え方が異なる可能性があるため、本邦におけるQOL値を利用できることが望ましい[1]。この点については、現在本邦におけるQOL調査を実施しているところである。8歳以上のタンデムマススクリーニングの1次および2次対象疾患を持つ患者およびその保護者を対象にQOL調査票への回答をお願いしている。本調査の結果が得られた場合、日本人のQOL値を利用した費用対効果評価が可能になると考えられる。また、タンデムマススクリーニングで対象となっている疾患は希少疾患であるため、NDBを利用しても合併症の移行確率の算出には不確実性が伴っていると考えられる。特に、積極的な治療法がない神経系障害の発生率については十分な結果を得ることができなかった。さらに、タンデムマススクリーニングの導入によって期待される効果とは、早期発見・治療開始により神経系障害等の合併症を防ぐことであるが、タンデムマススクリーニング導入前後による合併症の発生率の変化に関する情報は非常に限られていた。データの不足による不確実性は多いが、感度分析の結果がICERの値に大きな影響を与えていなかったことか

ら一定程度ロバストな結果が得られていると考えられる。

E. 結論

本研究では現在の新生児マススクリーニングであるタンデムマス法を既存の検査方法であるガスリー法と比較する費用効果分析を実施し、その費用対効果は優れるとの結果を得た。本研究で対象となった疾患の疫学的な情報が不十分であると考えられるため、分析の精度を上げるためには罹患率・合併症発生率・死亡率・検査の感度・特異度等の情報を収集していくことが求められる。

<参考文献>

1. 医療経済評価の政策応用に向けた評価手法およびデータの確立と評価体制の整備に関する研究班, “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”, 保健医療経済評価研究センター . https://c2h.niph.go.jp/tools/guideline/guideline_ja.pdf (アクセス: 2020-03-30)
2. 厚生労働省子ども家庭局母子保健課, “先天性代謝異常等検査実施状況 (平成 29年度)”, 特殊ミルク情報, 2018, (54),
3. Bosch AM et al. Assessment of the impact of phenylketonuria and its treatment on quality of life of patients and parents from seven European countries. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 Jun 18;10:80. doi: 10.1186/s13023-015-0294-x.
4. Vieira E Neto, et al. Quality of life and adherence to treatment in early-treated Brazilian phenylketonuria pediatric patients. *Braz J Med Biol Res.* 2017;51(2):e6709. Published 2017 Dec 11. doi:10.1590/1414-431X20176709
5. Ruggiero KM, et al. Parental perceptions of disease-severity and health-related quality of life in school-age children with

- congenital heart disease. *J Spec Pediatr Nurs.* 2018 Jan;23(1). doi: 10.1111/jspn.12204. Epub 2017 Dec 20.
6. Hendriekje E, et al. Rare inborn errors of metabolism with movement disorders: a case study to evaluate the impact upon quality of life and adaptive functioning. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 26;9:177. doi: 10.1186/s13023-014-0177-6.
 7. Tiwana SK, et al. Cost-effectiveness of expanded newborn screening in Texas. *Value Health.* 2012 Jul-Aug;15(5):613-21. doi: 10.1016/j.jval.2012.02.007. Epub 2012 Jun
 8. Wilcken B, et al. Outcome of neonatal screening for medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency in Australia: a cohort study. *Lancet.* 2007 Jan 6;369(9555):37-42.
 9. 久原とみ子, タンデムマスを用いる先天性代謝異常症の拡大スクリーニングの現状, 日本衛生学会誌, 69, 60-74, 2014.
 10. 厚生労働省, “新生児マススクリーニング検査(タンデムマス法)の対象疾患の追加について”, 雇児母発0707第2号, 平成29年7月7日.
 11. Waisbren SE, et al. Effect of Expanded Newborn Screening for Biochemical Genetic Disorders on Child Outcomes and Parental Stress. *JAMA.* 2003;290(19):2564-2572. doi:10.1001/jama.290.19.2564
 12. Bleeker JC, et al. Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes. *J Inherit Metab Dis.* 2019 May;42(3):414-423. doi: 10.1002/jimd.12075. Epub 2019 Apr 8.
 13. Baruteau J, et al. Expanding the phenotype in argininosuccinic aciduria: need for new therapies. *J Inherit Metab Dis.* 2017 May;40(3):357-368. doi: 10.1007/s10545-017-0022-x. Epub 2017 Mar 1.
 14. Dionisi-Vici C, et al. 'Classical' organic acidurias, propionic aciduria, methylmalonic aciduria and isovaleric aciduria: long-term outcome and effects of expanded newborn screening using tandem mass spectrometry. *J Inherit Metab Dis.* 2006 Apr-Jun;29(2-3):383-9.
 15. Shiroya T, et al: International survey on willingness-to-pay (WTP) for one additional QALY gained: what is the threshold of cost effectiveness? *Health Econ.* 19(4):422-37, 2010.
- F. 研究発表
- Konomura K, et al. COST-UTILITY ANALYSIS OF NEWBORN SCREENING PROGRAM BY TANDEM MASS SPECTROMETRY IN JAPAN; ISPOR Europe; 2019 Nov; Copenhagen, Denmark. PIH24
- G. 知的財産権の出願・登録
特に記載すべきものなし

枠組み	内容
評価する技術	タンデムマス法
対象集団	新生児
比較対照	ガスリー法
分析の立場	保健医療費支払者
分析期間	生涯
分析手法	費用効果分析
アウトカム指標	質調整生存年 (QALY)
費用の範囲	検査費、疾患治療費、合併症治療費
分析モデル	判断樹モデルおよびマルコフモデル
割引率	年率 2 %

図 1. 分析の枠組み

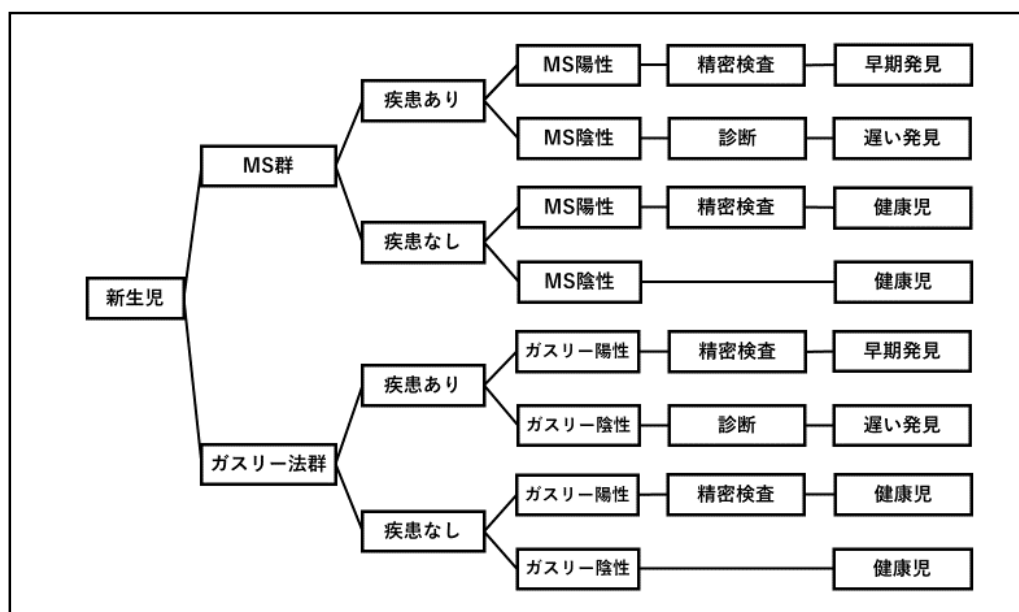
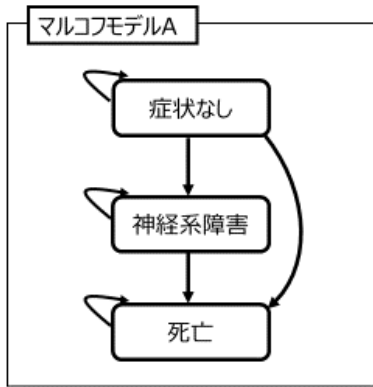
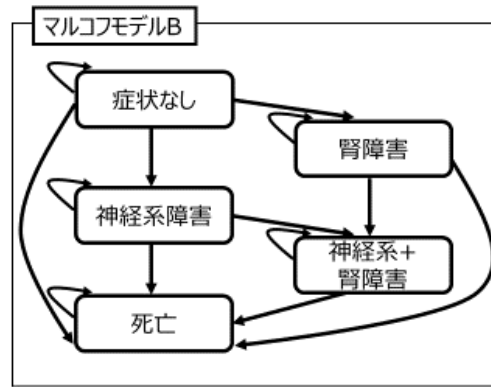


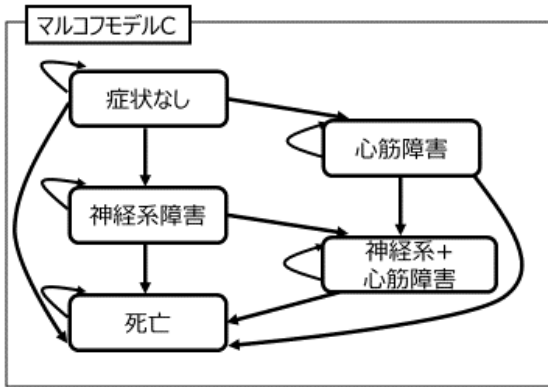
図 2. 判断樹モデル



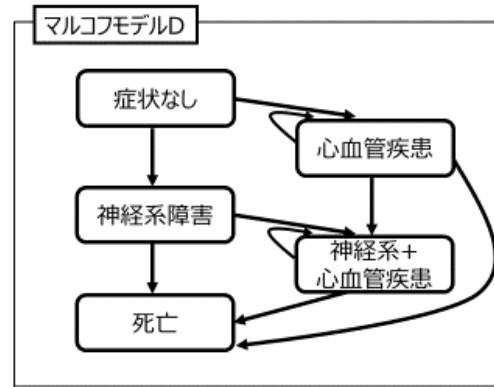
フェニルケトン尿症, メーブルシロップ尿症,
シトルリン血症 I 型, アルギニノコハク酸尿症,
イソ吉草酸血症, メチルクロトニルグリシン尿症,
HMG血症, 複合カルボキシルーゼ欠損症,
グルタル酸血症 I 型, MCAD欠損症, CPT1欠損症



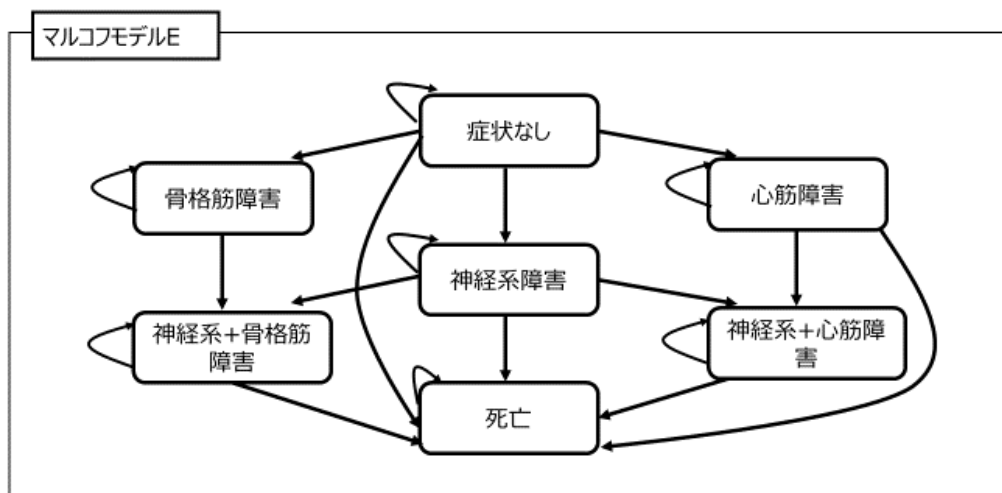
メチルマロン酸血症



プロピオン酸血症



ホモシスチン尿症



VLCAD欠損症, TFP欠損症, CPT2欠損症

図 3. マルコフモデル A~E

表 1. 略語

疾患名	略語
フェニルケトン尿症	PKU
BH ₄ 反応性高フェニルアラニン血症	BH4PKU
メープルシロップ尿症	MSUD
ホモシスチン尿症	HCU
シトルリン血症 I 型	CLTN1
アルギニノコハク酸尿症	ASA
メチルマロン酸血症	MMA
プロピオン酸血症	PA
イソ吉草酸血症	IVA
メチルクロトニルグリシン尿症	MCCD
3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症	HMGA
複合カルボキシラーゼ欠損症	MCD
グルタル酸血症 1 型	GA1
中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症	MCAD
極長鎖アシル CoA 脱水素酵素	VLCAD
三頭酵素欠損症	TFP
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I 欠損症	CPT1
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II 欠損症	CPT2

表 2. パラメータ：費用

疾患名	状態名	年齢	平均値 (円)	参考資料	
PKU	Non-complication	Inpatient	0	348,196	NDB
			1~9	71,178	NDB
			10~19	11,745	NDB
			20~64	428,743	NDB
			65~99	1,707,307	NDB
	Non-complication	Outpatient	0	512,229	NDB
			1~9	2,120,054	NDB
			10~19	2,333,411	NDB
			20~64	2,122,476	NDB
			65~99	213,327	NDB
	Neurological complication		1~9	2,191,232	NDB
			10~19	2,345,156	NDB
			20~64	2,551,219	NDB
			65~99	1,920,634	NDB
	Non-complication	Inpatient	0	191,777	NDB
			1~9		NDB
10~19			321,153	NDB	
20~64			201,000	NDB	
65~99			347,077	NDB	
HCU	Non-complication	Outpatient	0	248,274	NDB
			1~9		NDB
			10~19	513,390	NDB
			20~64	477,052	NDB
			65~99	499,114	NDB
	Neurological complication		1~9	440,051	NDB
			10~19	834,543	NDB
			20~64	678,052	NDB
			65~99	846,191	NDB
	Cardiovascular		1~9	1,484,322	NDB
			10~19	1,186,686	NDB
			20~64	735,424	NDB
			65~99	1,059,703	NDB
	Neurological complication and cardiovascular		1~9	1,484,322	NDB
			10~19	1,186,686	NDB
			20~64	735,424	NDB
65~99			1,059,703	NDB	
Non-complication	Inpatient	0	2,731,549	NDB	
		1~9	1,212,311	NDB	
		10~19	1,367,007	NDB	
		20~64	1,739,624	NDB	
		65~99	738,563	NDB	
PA	Non-complication	Outpatient	0	580,345	NDB
			1~9		NDB
			10~19	911,680	NDB
			20~64	759,450	NDB
			65~99	695,944	NDB
	Neurological		1~9	1,792,656	NDB

MMA	complication		10~19	2, 278, 687	NDB		
			20~64	2, 499, 074	NDB		
			65~99	1, 434, 507	NDB		
			<hr/>				
			Cardiomyopathy		1~9	2, 361, 848	NDB
					10~19	2, 363, 053	NDB
					20~64	2, 815, 723	NDB
					65~99	4, 448, 828	NDB
					<hr/>		
					1~9	2, 361, 848	NDB
			Neurological complication and cardiomyopathy		10~19	2, 363, 053	NDB
					20~64	2, 815, 723	NDB
	65~99	4, 448, 828			NDB		
	<hr/>						
	Non-complication	Inpatient	0	1, 190, 039	NDB		
			1~9		NDB		
			10~19	903, 684	NDB		
			20~64	1, 561, 323	NDB		
			65~99	319, 695	NDB		
			<hr/>				
	Non-complication	Outpatient	0	515, 307	NDB		
			1~9		NDB		
			10~19	751, 412	NDB		
			20~64	526, 904	NDB		
65~99			482, 227	NDB			
<hr/>							
Neurological complication		1~9	1, 705, 346	NDB			
		10~19	1, 655, 096	NDB			
		20~64	2, 088, 227	NDB			
		65~99	801, 922	NDB			
		<hr/>					
		1~9	3, 936, 510	NDB			
Renal failure		10~19	5, 157, 120	NDB			
		20~64	5, 443, 320	NDB			
		65~99	6, 425, 083	NDB			
		<hr/>					
Neurological complication and renal failure		1~9	3, 936, 510	NDB			
		10~19	5, 157, 120	NDB			
		20~64	5, 443, 320	NDB			
		65~99	6, 425, 083	NDB			
<hr/>							
Non-complication	Inpatient	0	315, 727	NDB			
		1~9		NDB			
		10~19	60, 232	NDB			
		20~64	96, 791	NDB			
		65~99	205, 160	NDB			
		<hr/>					
Non-complication	Outpatient	0	222, 962	NDB			
		1~9		NDB			
		10~19	81, 260	NDB			
		20~64	438, 534	NDB			
		65~99	140, 607	NDB			
		<hr/>					
Neurological complication		1~9	538, 689	NDB			
		10~19	141, 492	NDB			
		20~64	535, 325	NDB			
		65~99	345, 767	NDB			
		<hr/>					
		1~9	659, 511	NDB			
Cardiomyopathy		10~19	2, 363, 053	NDB			
		20~64	2, 547, 527	NDB			
VLCAD CPT2 TFP	Non-complication	Outpatient	1~9	538, 689	NDB		
			10~19	141, 492	NDB		
			20~64	535, 325	NDB		
			65~99	345, 767	NDB		
			<hr/>				
			1~9	659, 511	NDB		
Cardiomyopathy		10~19	2, 363, 053	NDB			
		20~64	2, 547, 527	NDB			

			65-99	1, 379, 218	NDB
			1~9	659, 511	NDB
			10~19	2, 363, 053	NDB
			20~64	2, 547, 527	NDB
			65-99	1, 379, 218	NDB
			1~9	881, 906	NDB
			10~19	601, 525	NDB
			20~64	520, 357	NDB
			65-99	520, 357	NDB
			1~9	881, 906	NDB
			10~19	601, 525	NDB
			20~64	520, 357	NDB
			65-99	520, 357	NDB
			0	701, 121	NDB
			1~9	216, 560	NDB
			10~19	34, 849	NDB
			20~64	188, 690	NDB
			65-99	61, 587	NDB
			0	286, 498	NDB
			1~9		NDB
			10~19	193, 142	NDB
			20~64	510, 375	NDB
			65-99	260, 770	NDB
			1~9	503, 058	NDB
			10~19	227, 991	NDB
			20~64	699, 065	NDB
			65-99	322, 357	NDB
			0	36, 837	NDB
			1~9		NDB
			10~19	0	NDB
			20~64	0	NDB
			65-99	0	NDB
			0	347, 097	NDB
			1~9		NDB
			10~19	1, 914, 798	NDB
			20~64	3, 918, 436	NDB
			65-99	3, 918, 436	NDB
			1~9	383, 934	NDB
			10~19	1, 914, 798	NDB
			20~64	3, 918, 436	NDB
			65-99	3, 918, 436	NDB
			0	630, 032	NDB
			1~9		NDB
			10~19	925, 178	NDB
			20~64	176, 352	NDB
			65-99	166, 692	NDB
			0	479, 373	NDB
			1~9		NDB
			10~19	874, 673	NDB
			20~64	570, 286	NDB

			65-99	597, 443	NDB
			1~9	1, 109, 405	NDB
		Neurological complication	10~19	1, 799, 851	NDB
			20~64	746, 638	NDB
			65-99	764, 135	NDB
			0	369228	NDB
			1~9		NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	0	NDB
			20~64	100, 569	NDB
			65-99	100, 569	NDB
			0	408, 190	NDB
			1~9		NDB
IVA	Non-complication	Outpatient	10~19	19, 092	NDB
			20~64	756, 373	NDB
			65-99	756, 373	NDB
			1~9	777, 418	NDB
		Neurological complication	10~19	19, 092	NDB
			20~64	856, 942	NDB
			65-99	856, 942	NDB
			0	154, 045	NDB
			1~9		NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	78, 317	NDB
			20~64	2, 589	NDB
			65-99	2, 589	NDB
			0	245, 240	NDB
			1~9		NDB
MCCD	Non-complication	Outpatient	10~19	211, 581	NDB
			20~64	177, 921	NDB
			65-99	177, 921	NDB
			1~9	399, 285	NDB
		Neurological complication	10~19	289, 898	NDB
			20~64	180, 510	NDB
			65-99	180, 510	NDB
			0	1, 375, 066	NDB
			1~9		NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	78, 317	NDB
			20~64	2, 589	NDB
			65-99	2, 589	NDB
			0	532, 060	NDB
			1~9		NDB
HMG	Non-complication	Outpatient	10~19	211, 581	NDB
			20~64	177, 921	NDB
			65-99	177, 921	NDB
			1~9	1, 907, 126	NDB
		Neurological complication	10~19	289, 898	NDB
			20~64	180, 510	NDB
			65-99	180, 510	NDB
			0	657, 204	NDB
	Non-complication	Inpatient	1~9		NDB
MCD			10~19	409, 425	NDB

			20~64	161,645	NDB
			65~99	161,645	NDB
			0		NDB
			1~9	313,786	NDB
	Non-complication	Outpatient	10~19	573,417	NDB
			20~64	833,048	NDB
			65~99	833,048	NDB
			1~9	970,990	NDB
	Neurological complication		10~19	982,842	NDB
			20~64	994,693	NDB
			65~99	994,693	NDB
			0		NDB
			1~9	991,112	NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	0	NDB
			20~64	151,083	NDB
			65~99	151,083	NDB
			0		NDB
			1~9	741,641	NDB
GA1	Non-complication	Outpatient	10~19	195,012	NDB
			20~64	509,911	NDB
			65~99	509,911	NDB
			1~9	1,732,753	NDB
	Neurological complication		10~19	195,012	NDB
			20~64	660,994	NDB
			65~99	660,994	NDB
			0		NDB
			1~9	181,394	NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	0	NDB
			20~64	0	NDB
			65~99	665,495	NDB
			0		NDB
			1~9	201,727	NDB
MCAD	Non-complication	Outpatient	10~19	233,751	NDB
			20~64	130,059	NDB
			65~99	378,209	NDB
			1~9	383,121	NDB
	Neurological complication		10~19	233,751	NDB
			20~64	130,059	NDB
			65~99	1,043,704	NDB
			0		NDB
			1~9	218,369	NDB
	Non-complication	Inpatient	10~19	60,232	NDB
			20~64	96,791	NDB
			65~99	205,160	NDB
			0		NDB
			1~9	297,553	NDB
CPT1	Non-complication	Outpatient	10~19	81,260	NDB
			20~64	438,534	NDB
			65~99	140,607	NDB
	Neurological		1~9	515,922	NDB

BH4PKU	complication		10~19	141,492	NDB		
			20~64	535,325	NDB		
			65~99	345,767	NDB		
	Non-complication	Inpatient	0	164,987	NDB		
			1~9		NDB		
			10~19	48,450	NDB		
			20~64	39,577	NDB		
			65~99	39,577	NDB		
			0	2,474,048	NDB		
			1~9	16,506,239	NDB		
			Non-complication	Outpatient	10~19	27,792,596	NDB
					20~64	18,920,197	NDB
	65~99	18,920,197			NDB		
	Neurological complication		1~9	16,671,226	NDB		
			10~19	27,841,046	NDB		
20~64			18,959,774	NDB			
65~99			18,959,774	NDB			

表 3. パラメータ : QOL 値

状態名	QOL 値	参考資料
Normal	0.90909	[3]
Non-complication	0.86263	[4]
Cardiovascular	0.83278	[5]
Cardiomyopathy	0.60792	[6]
Renal failure	0.60792	[6]
Musculoskeletal disorders	0.60792	[6]
Neurological complication	0.79000	[7]
Neurological complication and cardiomyopathy	0.36933	[6]
Neurological complication and cardiovascular	0.36933	[6]
Neurological complication and renal failure	0.36933	[6]
Neurological complication and musculoskeletal disorders	0.36933	[6]

表 4. パラメータ : 罹患率

疾患名	罹患率	参考資料
ASA	0.00000160061	NDB
CPT1	0.00000135437	NDB
CPT2	0.00000233936	NDB
CTLN1	0.00000135437	NDB
GA1	0.00000258561	NDB
HCU	0.00000751058	NDB
HMGA	0.00000012312	NDB
IVA	0.00000196999	NDB
MCAD	0.00000714120	NDB
MCCD	0.00000554059	NDB
MCD	0.00000123124	NDB
MMA	0.00002142361	NDB
MSUD	0.00000714120	NDB
PA	0.00002844169	NDB
PKU	0.00004555596	NDB
TFP	0.00000068795	[2]
VLCAD	0.00000960369	NDB
BH4PKU	0.00000135437	NDB

表 5. パラメータ：合併症発生率

合併症名	対象疾患名	発生率	参考資料
Neurological complication	全疾患	0.071435155	NDB
Renal failure	MMA	0.260220000	NDB
Cardiomyopathy	PA	0.058240000	NDB
Cardiomyopathy	VLCAD, TFP, CPT2	0.120567000	NDB
Cardiovascular disease	HCU	0.016666667	NDB
Musculoskeletal disorders	VLCAD, TFP, CPT2	0.283687943	NDB

表 6. パラメータ：死亡率

疾患名	年齢	死亡率	参考資料
ASA, IVA, MCCD, HMG, MCD, GA1	0-4	0.001642036	PKU の値を外挿
	5-9	0.055555556	NDB
	10-19	0.016806723	NDB
	20-64	0.044619423	NDB
	65	0.121951220	NDB
PKU, CLTN1	0-4	0.001642036	NDB
	5-9	0.002016129	NDB
	10-19	0.001727116	NDB
	20-64	0.009493671	NDB
	65	0.114583333	NDB
PA	0-4	0.040000000	NDB
	5-9	0.044260028	NDB
	10-19	0.034774436	NDB
	20-64	0.047176820	NDB
	65	0.186733303	NDB
HCU	0-4	0.010869565	NDB
	5-9	0.002016129	PKU の値を外挿
	10-19	0.001727116	PKU の値を外挿
	20-64	0.014239321	NDB
	65	0.063439271	NDB
MSUD	0-4	0.020618557	NDB
	5-9	0.037500000	NDB
	10-19	0.016393443	NDB
	20-64	0.011111111	NDB
	65	0.114583333	PKU の値を外挿
MMA	0-4	0.042959427	NDB
	5-9	0.032397408	NDB
	10-19	0.037184595	NDB
	20-64	0.038820992	NDB
	65	0.171548117	NDB
MCAD, CPT1, VLCAD, CPT2, TFP	0-4	0.041666667	[8]
	5-9	0.042959427	MMA の値を外挿
	10-19	0.032397408	MMA の値を外挿
	20-64	0.037184595	MMA の値を外挿
	65	0.038820992	MMA の値を外挿

表 7. パラメータ：感度・特異度

疾患名	感度	特異度	参考資料
PKU	0.99300000	0.999700000	[9]
MSUD	0.70000000	0.999700000	[9]
HCU	0.99300000	0.999700000	[9]
CLTN1	0.99300000	0.999700000	[9]
ASA	0.99300000	0.999700000	[9]
MMA	0.89285714	0.999700000	[9]
PA	0.90178571	0.999700000	[9]
IVA	0.99300000	0.999700000	[9]
MCCD	0.99300000	0.999700000	[9]
HMGA	0.99300000	0.999700000	[9]
MCD	0.99300000	0.999700000	[9]
GA1	0.99300000	0.999700000	[9]
MCAD	1.00000000	1.000000000	[9]
VLCAD	0.68421053	0.999700000	[9]
TFP	0.99300000	0.999700000	[9]
CPT1	0.99300000	0.999700000	[9]
CPT2	1.00000000	0.999980000	[10]

表 8. パラメータ：相対リスク

疾患名	合併症名	相対リスク	参考資料
MCAD, VLCAD, CPT1, TFP, CPT2	Neurological complication	0.2432	[11]
PKU, MSUD, HCU, CLTN1	Neurological complication	0.3314	[13]
MCCD, HMG, MCD, GA1, ASA, PA, MMA, IVA	Neurological complication	0.4261	[14]
MMA	Renal failure	0.4261	[14]
HCU	Cardiovascular	0.3314	[13]
VLCAD, TFP, CPT2	Musculoskeletal disorders	0.2286	[12]
VLCAD, PA, TFP, CPT2	Cardiomyopathy	0.3810	[12]

表 9. シナリオ分析

疾患名	費用 (円)		効果		増分費用	増分効果	ICER
	17 疾患	16 疾患	17 疾患	16 疾患			
PKU	-						
MSUD	-						
HCU	-						
MCCD	8,327,347	8,327,325	37.2488	37.2487	22	0.000080	274,003
MCAD	8,327,347	8,327,307	37.2488	37.2487	40	0.000129	310,027
HMGA	8,327,347	8,327,346	37.2488	37.2488	1	0.000002	437,897
CPT1	8,327,347	8,327,335	37.2488	37.2488	12	0.000024	489,435
IVA	8,327,347	8,327,326	37.2488	37.2488	21	0.000028	743,415
GA1	8,327,347	8,327,319	37.2488	37.2488	28	0.000037	754,485
MCD	8,327,347	8,327,326	37.2488	37.2488	21	0.000018	1,178,888
ASA	8,327,347	8,327,314	37.2488	37.2488	33	0.000026	1,259,275
TFP	8,327,347	8,327,336	37.2488	37.2488	11	0.000006	1,778,334
VLCAD	8,327,347	8,327,238	37.2488	37.2487	110	0.000062	1,778,334
CPT2	8,327,347	8,327,308	37.2488	37.2488	39	0.000022	1,778,334
PA	8,327,347	8,326,377	37.2488	37.2485	970	0.000284	3,410,916
CLTN1	8,327,347	8,327,267	37.2488	37.2488	80	0.000022	3,615,539
MMA	8,327,347	8,326,178	37.2488	37.2486	1,169	0.000166	7,035,600