

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 6 日現在

機関番号：34315

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2022

課題番号：20K23241

研究課題名（和文）わが国の糖尿病治療医療経済評価モデルの確立 - 神経障害関連QOL・PRO評価の応用

研究課題名（英文）Development of a health economic evaluation model for diabetes treatment in Japan - Applying diabetic neuropathy-related quality of life and PRO measures

研究代表者

兼安 貴子（Kaneyasu, Takako）

立命館大学・生命科学部・助教

研究者番号：90875923

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：糖尿病神経障害(diabetic polyneuropathy: DPN)は糖尿病患者のQOL(quality of life)を著しく低下させるにも関わらず、その症状の管理が十分ではないことが示唆されている。このような状況への介入は不可欠であるが、DPN治療は長期に渡ると考えられるため、医療費増大が問題視される。現在、その治療にはより費用対効果に優れた薬剤の選択が求められる。これまでのDPN治療薬の費用効果分析にはQOLや効用値などにデータ不足や、反映方法にも課題があった。本研究では、利用可能なデータをモデル化する手法を検討し、その限界と今後の分析への要件を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、日本におけるDPN治療薬の医療経済評価にあたり、不足するデータを得るため、臨床試験/費用効果分析のレビューを行い、Country adaptationや、尺度変換モデルの検討を行った。その結果、臨床試験データのモデル化や、日本のデータベース研究の利用は、不適切もしくは困難であることがわかった。今後の経済評価のためには、日本での臨床研究の実施や、日常診療でのQOLやutilityの把握、そして把握したデータを研究に生かせる体制作りが望まれ、これらによって得られる情報に基づいた評価は、医療保険財政だけでなく、日本の糖尿病診療ガイドライン、患者のQOLにも資するものになると考えられた。

研究成果の概要（英文）：It has been suggested that diabetic polyneuropathy (DPN) significantly reduces the quality of life (QOL) of diabetic patients, however, the condition is not adequately managed. Intervention in this situation is essential, but since DPN treatment is likely to be a long-term process, more cost-effective drugs should be selected for its treatment in the current era of increasing healthcare costs. Previous cost-effectiveness analyses of DPN drugs have lacked data on QOL and utility values, and there have also been issues with the methods used to reflect these data. In this study, we examined modelling methods for the available data and presented their limitations and requirements for future analyses.

研究分野：薬剤等の費用対効果

キーワード：糖尿病神経障害 医療経済評価 QOL 効用値

## 1. 研究開始当初の背景

日本の糖尿病患者は 2017 年には過去最多の 328 万 9,000 人となり<sup>1</sup>、糖尿病患者の 27.6-35.8%に痛みやしびれなどの糖尿病神経障害 (DPN: diabetic polyneuropathy) 症状が見られ<sup>2</sup>、糖尿病専門医の患者では、61.5%に上る<sup>3</sup>と報告されている。DPN は、病状が進行するとしびれや痛み等の自覚症状が患者の日常生活を損なう程度まで増悪し、また触った感覚、痛みや熱さがわからないといった感覚鈍麻を認める。自律神経障害の起立性低血圧、膀胱無力症、勃起不全、無自覚性低血糖のほか糖尿病性壊疽による下肢切断に至る場合もあり、透析や腎障害と同様に患者の QOL を大きく損なう<sup>4,5</sup>。

DPN 患者に対する血糖管理の重要性は医療者に広く認識されているが、痛みや痺れなどの DPN 症状はその 36.4%しか認識されていないとの報告<sup>6</sup>もあり、症状の管理が十分ではないことが示唆される。このような状況に対応するための治療は不可欠であるが、一方で高齢化に伴う医療費増大は大きな問題であり、保険給付範囲の見直しも提案される<sup>7</sup>現在、長期に渡ると考えられる DPN 治療にはより費用対効果に優れた薬剤の選択が求められる。

日本糖尿病学会の『糖尿病診療ガイドライン 2019』<sup>8</sup>では、中等度以上の感覚障害治療には、アミトリプチンなどの三環系抗うつ薬(TCA: tricyclic antidepressants)やプレガバリン、デュロキセチンなどが第一選択薬として挙げられており、これは費用対効果を踏まえたガイドラインを作成している英国 (NICE: National Institute for Health and Care Excellence)<sup>9</sup>でも同様である。しかし、日本の『糖尿病診療ガイドライン』には薬物療法に関する費用対効果への言及は見られず、『神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン』<sup>10</sup>においても、TCA が諸外国の検討では費用対効果に優れるとの言及にとどまっている。その理由の一つとして、日本における DPN に対する薬物療法の網羅的な費用効果分析が検討されていないことが考えられる。

日本における DPN 治療の医療経済評価として、プラセボに対するプレガバリンの有用性が示されている。しかしその効果 (effectiveness)である utility の変化には海外の調査データが用いられており、筆者らもそれを研究の限界としている<sup>11</sup>。『神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第 2 版』も海外のメタアナリシス<sup>12</sup>や医療経済評価<sup>13</sup>の結果に基づいている。過去のレビュー<sup>14</sup>では治療効果(efficacy)である QOL(quality of life)や患者報告アウトカム(PRO: patient-reported outcome)、effectiveness である utility の改善・悪化をどのように費用効果分析に反映するかが、神経障害の医療経済評価における大きな課題であることが指摘されている。

## 2. 研究の目的 (当初の予定)

本研究では、日本での医療経済評価にあたり、不足するデータを臨床試験報告から得る (利用可能なデータをモデル化する) ため、臨床試験や費用効果分析における DPN の QOL や PRO 尺度を以下のようなプロセスで検討し、それらに基づく医療経済評価を行うことで、日本の糖尿病診療ガイドラインに対する、医療経済学的な見地からの薬物療法に関する提言を行う予定であった。

- A DPN 患者に対する介入(疼痛管理)の効果の系統的レビュー  
糖尿病患者に対する介入(疼痛管理)の効果が、QOL-PRO 尺度や utility 尺度 (EQ-5D など) によって、どのように評価されているかを系統的にレビューする。
- B 尺度変換(mapping)モデルの応用  
A の系統的レビューにより、DPN 患者における QOL-PRO 尺度と utility 尺度の関係を定量化し QOL-PRO 評価値を utility に変換するモデルを、日本人に適用する。
- C 日本における DPN 治療薬の費用効果分析  
日本で市販されている DPN 治療薬(三環系抗うつ薬やプレガバリン、ミロガバリン、デュロキセチンなど)の治療効果に関するレビューを実施。レビューにより得られた治療効果 (QOL-PRO 評価値)を B で得られたモデルで utility に変換し、医療経済評価モデルに適用する。

## 3. 研究の方法

本研究では上記 A,B に対し以下のような手法の検討、これまでの臨床試験 / 費用効果分析のレビューを行い、当初計画していた利用可能なデータをモデル化する手法の限界を明らかにする

とともに、今後の日本の医療経済評価への要件を示した。

- (1) 臨床試験における DPN 治療薬の efficacy と effectiveness に関するレビュー、
- (2) Country Adaptation (海外データを日本の評価に用いる上で) の課題の検討、
- (3) 尺度変換(mapping)モデルの検討、
- (4) 諸外国における DPN 治療薬の費用効果分析のレビュー。

#### 4. 研究成果

##### (1) 臨床試験における DPN 治療薬の efficacy と effectiveness に関するレビュー

慢性疼痛治療薬の臨床試験の efficacy には疼痛強度の他、身体状態や精神状態、患者満足度なども含まれる<sup>15</sup>。そのため、DPN 治療薬の臨床試験の efficacy 評価に用いられた QOL 尺度や PRO 尺度、effectiveness 評価に用いられた utility 尺度を探索的に検討し、DPN 患者における QOL-PRO 評価値と utility の関係を定量化する予定であった。しかし、並行して行っていた医療経済評価のレビュー(後述(4))から分析に大きな影響を与えるパラメータ(efficacy)が、主に疼痛強度と疼痛改善割合であること、収集された efficacy (特に疼痛強度)から効用値を導出するには課題があること(後述(3))、疼痛強度に基づく臨床試験のレビュー<sup>16</sup>が2021年に発表されたことから、QOL-PRO 評価値と utility の関係を定量化する試みは2021年度をもって終了した。

##### (2) Country adaptation (海外データを日本の評価に用いる上で) の課題の検討

海外データを日本の評価に用いる上での課題(Country adaptation)の整理は、対象となる報告数を確保するため、一般的な糖尿病治療の費用効果分析のレビューを通して行った。その結果、薬剤間の efficacy (DPN 治療薬の場合は、疼痛強度と疼痛改善割合)の差において地域性が効果修飾因子ではない場合、欧米人のデータの(日本での)利用は許容できると考えられた。しかし、日本の EQ-5D における痛みの捉え方には英国におけるそれとは異なり<sup>17</sup>、EQ-5D 測定値の換算表にも国による違いがある<sup>18</sup>こと、海外で実施された臨床試験の EQ-5D を日本の分析に利用する場合には、測定値(raw data)から日本の換算表を用いて導出された EQ-5D を用いる必要があることから、日本における DPN 治療の費用効果分析には、利用可能なデータをモデル化するよりも日本でのデータ入手が望ましいとの結論に至った。

##### (3) 尺度変換(mapping)モデルの検討

利用可能なデータをモデル化する手法の1つとして、QOL-PRO 評価値から utility を導出する尺度変換(mapping)に関するガイドラインを精査(邦訳)<sup>19</sup>した。当初の計画では、この精査に基づき、臨床試験に付随する QOL-PRO 評価値から utility を導出する mapping モデルを構築する予定であった。しかし、この精査から一元性の疼痛強度のみに基づいて多属性の効用値を求めデータを補完することには課題があること、また、これまでの efficacy (疼痛強度・疼痛改善割合)の utility には、過去の費用効果分析の utility、治療効果を得た臨床試験とは異なる臨床研究から utility が採用されていた(特に疼痛改善割合で utility を設定する際には、疼痛強度の範囲に基づく utility に改善割合を当て嵌めていた)ことなどから、mapping モデルの検討はその後の分析の不確実性を増大させる(つまり、mapping モデルの検討だけでは不足する情報を補うことは困難である)と判断し、2020年度をもってこのプロセスを終了した。

##### (4) 諸外国における DPN 治療薬の費用効果分析のレビュー

日本での費用効果分析の実施を踏まえ、諸外国における DPN 治療薬の費用効果分析を改めてレビューした。その結果、これまでの費用効果分析では、着目する薬剤の特性、例えば疼痛改善の指標や有害事象などにより、分析モデルの構造が異なり、結果に影響を及ぼすパラメータ(efficacy など)や、費用対効果がよいと考えられる薬剤も異なっていたことが確認され、また日本の治療実態を示すデータベース研究では分析に必要な QOL や utility データに不足があることが確認された。今後、日本で費用効果分析を実施するためには、先ず日本の臨床実態(後発医薬品、単剤/併用や治療薬の変更を含む治療ライン)を踏まえた臨床研究の実施や、日常診療での QOL や utility の把握、そして把握したデータを研究に生かせるような体制作りが望まれ、治療ラインごとの疼痛改善や有害事象の発生、治療中断、介助の状況などと、それらに伴う utility や費用の情報を入手して、分析を行うことが必要である。

本研究では、日本における DPN 治療薬の医療経済評価にあたり、不足するデータを臨床試験報告から得るため、臨床試験/費用効果分析のレビューを行い、Country adaptation や、尺度変換モデルの検討を行った。その結果、臨床試験データをモデル化し日本の分析に適用することは現時点の DPN 治療薬評価に適切とは言い難く、一方、日本の治療実態を示すデータベース研究も QOL

や utility などのデータの不足により利用が困難であることが確認された。今後の評価のためには、評価を踏まえた臨床研究の実施や、日常診療での QOL や utility の把握、そして把握したデータを研究に生かせる体制が望まれ、これらによって得られる情報に基づいた評価は、医療保険財政だけでなく、日本の糖尿病診療ガイドライン、患者の QOL にも資するものになると考えられる。

#### 参考文献

1. 厚生労働省. 5. 主な疾病の総患者数. 平成 29 年患者調査. 2017. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/kanja/17/index.html>. 最終アクセス 2023/05/09.
2. Satoh J, Baba M, Yagihashi S, et al., Frequency of diabetic polyneuropathy (DPN) and clinical significance of Achilles tendon reflex in diagnosis of DPN—Survey of 15,000 patients in Tohoku, Japan (in Japanese), *J Japan Diabet Soc*, 2007, **50**, 799–806.
3. Yokoyama H, Tsuji T, Hayashi S, et al., Factors associated with diabetic polyneuropathy-related sensory symptoms and signs in patients with polyneuropathy: A cross-sectional Japanese study (JDDM 52) using a non-linear model, *J Diabetes Investig*, 2020, **11**, 450–457.
4. Takahara M, Katakami N, Shiraiwa T, et al. Evaluation of health utility values for diabetic complications, treatment regimens, glycemic control and other subjective symptoms in diabetic patients using the EQ-5D-5L. *Acta Diabetologica*. 2019, **56**, 309–319
5. Tujii M, Yasuda T, Kaneto H, et al. Painful Diabetic Neuropathy in Japanese Diabetic Patients Is Common but Underrecognized. *Pain Res Treat*. 2013, **2013**, 318352
6. Tsuji M, Yasuda T, Kaneto H, et al., Painful Diabetic Neuropathy in Japanese Diabetic Patients Is Common but Underrecognized, *Pain Res Treat*, 2013, **2013**, 318352.
7. ミクス Online ニュース, 財務省 骨太視野に「薬剤費の一定額までは自己負担」など保険給付範囲の早急な見直し提案へ, 2023.05.09, <https://www.mixonline.jp/tabid55.html?artid=74743>, 最終アクセス 2023/05/10.
8. 日本糖尿病学会編, 10 . 糖尿病 ( 性 ) 神経障害, 糖尿病診療ガイドライン 2019, 南江堂, 東京, 2019.
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 1.1 List of all recommendations, Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non-specialist settings, Clinical guideline [CG173], London, 2013. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/chapter/Recommendations#list-of-all-recommendations>, 最終アクセス 2023/05/08.
10. 日本ペインクリニック学会編, 神経障害性疼痛の薬物治療. 神経障害性疼痛薬物療法ガイドライン改訂第 2 版, 2016. [https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaian\\_guideline06.html](https://www.jspc.gr.jp/Contents/public/kaian_guideline06.html), 最終アクセス 2023/05/08.
11. 池田俊也, 小川節郎, 細川豊史 他., 末梢性神経障害性疼痛に対する Pregabalin の費用対効果分析. *Jpn J Pharmacoepidemiol*, 2011, **16**, 1-9
12. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al., Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review. *Lancet Neurol*. 2015, **14**, 162–173
13. O'Connor AB, Noyes K, Holloway RG al. A Cost-Effectiveness Comparison of Desipramine, Gabapentin, and Pregabalin for Treating Postherpetic Neuralgia. *J Am Geriatr Soc*. 2007, **55**, 1176–1184.
14. Critchlow S, Hirst M, Akehurst R, et al., A systematic review of cost-effectiveness modeling of

pharmaceutical therapies in neuropathic pain: variation in practice, key challenges, and recommendations for the future, *Journal of Medical Economics*, 2017, **20**, 129-139.

15. Dosenovic S, Kadic AJ, Jeric M, et al., Efficacy and Safety Outcome Domains and Outcome Measures in Systematic Reviews of Neuropathic Pain Conditions, *Clin J Pain*. 2018, **34**, 674-684.
16. Jingxuan L, Litian M, Jianfang F. Different Drugs for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Meta-Analysis, *Front. Neurol*, 2021, **12**, 6822442019.
17. Feng Y, Herdman M, van Nooten F, et al., An exploration of differences between Japan and two European countries in the self-reporting and valuation of pain and discomfort on the EQ-5D, *Qual Life Res*, 2017, **26**, 2067–2078
18. Kiadaliri AA, Eliasson B, Gerdtham U. Does the choice of EQ-5D tariff matter? A comparison of the Swedish EQ-5D-3L index score with UK, US, Germany and Denmark among type 2 diabetes patients, *Health and Quality of Life Outcomes*, 2015, **13**, 145.
19. Wailoo AJ, et al. Mapping to Estimate Health-State Utility from Non-Preference-Based Outcome Measures: An ISPOR Good Practices for Outcomes Research Task Force Report. *Value Health*. 2017, **20**, 18-27. 兼安貴子[他] 非選好型アウトカム尺度から推計した健康状態効用値へのマッピング—ISPOR アウトカム研究班報告実施基準—. *薬理と治療*, 2023, **51**, 31-45.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 0件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 兼安貴子, 白岩健, 船越大, 村澤秀樹, 斎藤信也, 福田敬, 下妻晃二郎	4. 巻 51(1)
2. 論文標題 非選好型アウトカム尺度から推計した健康状態効用値へのマッピング-ISPORアウトカム研究班報告実施基準(邦訳)	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 31-45
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 兼安貴子, 鈴鴨よしみ, 内藤真理子, 宮崎貴久子, 下妻晃二郎	4. 巻 50(8)
2. 論文標題 患者報告アウトカムに関する論文を読み活用するための臨床家向けチェックリスト(邦訳)	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 薬理と治療	6. 最初と最後の頁 1317-26
掲載論文のDOI(デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 兼安貴子, 伊藤かおる, 中山仁美, 下妻晃二郎
2. 発表標題 糖尿病神経障害に対する薬物療法の費用効果分析のシステムティックレビュー
3. 学会等名 第9回日本くすりと糖尿病学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 兼安 貴子, 下妻 晃二郎, 池田 俊也
2. 発表標題 日本やアジアにおける糖尿病治療・介入の医療経済評価 - システムティックレビューから見える現状と課題
3. 学会等名 第58回日本医療・病院管理学会学術総会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------