

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01351

研究課題名(和文) ネットワークメタアナリシスの医療技術評価への応用研究

研究課題名(英文) Network Meta-Analysis: Theory and Application to the Medical Technology Assessment

研究代表者

折笠 秀樹 (ORIGASA, HIDEKI)

富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・教授

研究者番号：20245038

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：理論研究ではネットワークメタアナリシス(NMA)の一致性(直接比較と間接比較)の検定統計量を提唱し、変量効果モデルで正確な推測のための手法を提唱した。応用研究では現存する8つのNMAチェックリストを対比し、PRISMA-NMA等を和訳出版した。9か国の費用対効果分析ガイドラインを対比し、メタアナリシス(MA)の記載充足率は21%だと示した。消費者庁の機能性表示食品届出に見られるMAも調査した。最後に、心房細動新規抗凝固薬の費用対効果分析を行い、健康寿命を1年延ばすための費用増分は平均38,000USドルと算定され、適正とされる50,000ドルに比べて高価ではないことを示した。

研究成果の概要(英文)：Theoretical research included a new statistic for testing the consistency for network-meta-analysis. Further, it tried to correct random-effects models to allow for a small sample using a likelihood-based method. Regarding applied research, we first contrasted existing 8 checklists for network meta-analysis. We published a Japanese translation of the PRISMA-NMA and AMSTAR statement. Secondly, we made a survey of meta-analysis seen in 16-country pharmacoeconomics guidelines. Acceptance rate of the meta-analysis was low in 21%. Thirdly, we evaluated a performance of selected meta-analysis for the foods with function registered in Japan. Finally, we conducted cost-effectiveness analysis of new anticoagulants (DOAC) for atrial fibrillation. Based on the network meta-analysis of relevant randomized trials, we estimated an incremental cost effectiveness ratio (ICER) to be 14,000 to 60,000 US dollar (37,000 US dollar in average), which was considered as reasonable.

研究分野：医療統計学

キーワード：メタアナリシス システマティック・レビュー 費用対効果 薬剤経済 心房細動

1. 研究開始当初の背景

ネットワークメタアナリシスというのは新しいメタアナリシスの手法として、ここ10数年のあいだに急激に発展してきた手法の一つである。直接比較データと間接比較データを扱えることで、より広範なエビデンスを統合できる手法として注目を浴びてきた。一方では、その適用に当たっては直接比較データと間接比較データの一致性をはじめとして、いろいろな課題が山積していた。バイアスのない正しい結果を導くための理論的展開が望まれていた。

ネットワークメタアナリシスを医学応用に用いた論文数は急増しており、その適切性に関するチェックリストが学会等から提案されている現状があった。そこで、チェックリストの整理とその普及が望まれていた。薬剤経済評価の中でメタアナリシスの重要性が高まってきていたが、各国の薬剤経済ガイドラインでどの程度メタアナリシスが引用されているかの報告はなかった。そこで、ガイドラインにおけるメタアナリシス引用の現状調査が望まれていた。

ネットワークメタアナリシスを元にした薬剤経済分析が期待されていた。そこで、心房細動新規抗凝固薬(DOAC)を事例にそれを実践しようと計画した。その際、健康寿命を1年延長するのに必要な費用(ICER)は、年間400万円程度が適当だろうというコンセンサスも上がっていた。この新規薬剤を例にとり、はたしてICER値は適正かどうかを確かめることは意義深いと思われた。

2. 研究の目的

(1) ネットワークメタアナリシスは比較的新規的な統合解析の手法であり、その理論的発展は途上にある。本研究では、ネットワークメタアナリシスに関係する方法論上の研究を展開することを目的とした。

(2) ネットワークメタアナリシスの適切性に関するチェックリストを網羅的に抽出し、それらの対比リストを作成することを目的とした。日本語版チェックリストの開発も目的とした。

(3) 世界各国の薬剤経済分析ガイドラインを調査し、その中でメタアナリシスに関する事項がどの程度記載されていたかを調査することを目的とした。

(4) 心房細動直接的経口抗凝固薬(DOAC)を事例にとって、関係するランダム化比較試験を網羅的に検索し、ネットワークメタアナリシスを実施し、薬剤経済分析に適用することを目的とした。そして、ICER値の推計を目的とした。

3. 研究の方法

(1) ネットワークメタアナリシスでは、直接比較データと間接比較データでの一致性が統合の前提である。この一致性に対する検定統計量を理論的に提唱し、その性能及び

応用についてデータに基づく検討を行った。
(2) ネットワークメタアナリシスのチェックリストをMedline文献検索などで抽出し、まずその対比表を作成した。その中で完璧と思われたPRISMA-NMAチェックリストを和訳した。さらに、AMSTARという評価ツールも和訳した。

(3) 世界各国で出されている薬剤経済のためのガイドラインを検索し、メタアナリシス関連事項の記載充足状況を調査した。26項目からなるチェック項目を新規に開発し、それらの可否を示した対比表を作成した。ガイドラインの検索には、国際薬剤経済・アウトカム研究学会(ISPOR)作成のリスト、Medlineなど文献データベース検索、インターネット検索を利用した。チェック項目ごとの充足率は、16カ国中何カ国で充足したかの割合で定義した。国別の充足率は、26項目中何項目で充足したかの割合で定義した。

(4) 心房細動直接的経口抗凝固薬(Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban)を事例にとって、それらの薬剤が関与するランダム化比較試験をMedline等のデータベースで網羅的に検索した。比較アーム、エンドポイント(脳梗塞・塞栓症/頭蓋内出血)ごとに、例数とイベント数を表にまとめ、ネットワークメタアナリシスを実施した結果をもとに、健康寿命を1年延長するのに必要とされる費用増分(ICER)を算出した。また、閾値とされる50,000ドルより高価である可能性を算出した。

4. 研究成果

(1) 直接比較・間接比較のエビデンスを分解し、明示的にその一致性を評価するための検定統計量を提唱した。Lindsayの複合尤度法を用いた間接エビデンスの要約と、これに基づく不一致性の有効な検定を開発した(Noma et al, 2017)。これらの方法により、ネットワーク上の直接比較・間接比較のエビデンスの情報を完全に分解することができることを示した。さらに、不一致性が疑われるパスの情報を完全に分離した治療効果の推定と感度分析を行えることを示した。

試験間異質性を許容する変量効果モデルがネットワークモデルでよく利用されるが、そこで使われる検定法は大標本近似を前提としている。小数例のときにはそれは正しくないことがある。それを改善するために、Bartlett-type補正という手法を用いて高次近似法を開発した。モンテカルロシミュレーションにより第1種の過誤などの性能を確認した(Noma et al, 2018)。

(2) ネットワークメタアナリシスのためのチェックリストとしては、ISPORガイドライン(Value in Health 2011;14:429-437.)、JAMA User's Guide (JAMA 2012;308:1246-1253.)、Bayesian NMA (Pharm Statist 2013; DOI:10.1002/pst.1592)、ISPOR 21Q (Value in Health 2014;17:157-173.)、GRADE-NMA (BMJ

2014;349:g5630)、GRADE Domain (Plos One 2014; 9: e99682.)、PRISMA-NMA (Ann Intern Med 2015; 165:777-784)があった。27 項目のチェック項目を新規に提示し、それぞれの対比表を作成した(図 1)。

Figure 1 is a table titled 'New Checklist for Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials' comparing 27 items across various guidelines. The items include aspects like 'Study selection', 'Data extraction', 'Bias assessment', and 'Reporting'. The table has columns for 'Item', 'New Checklist', and 'Guidelines'.

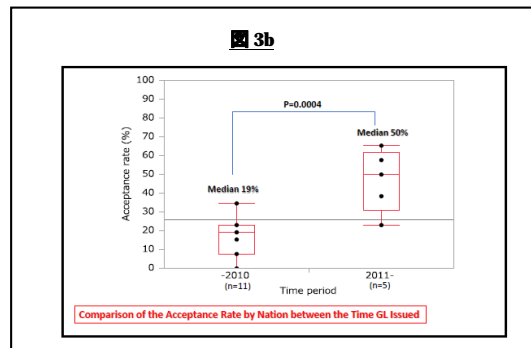
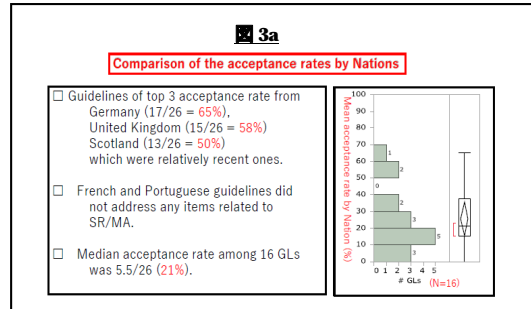
その結果、現時点で最も出来栄の良いものは PRISMA-NMA であることが判明し、この和訳を作成した(図 2a, b; 手良向他, 2016)。メタアナリシス評価ツールとして著名な AMSTAR 声明も和訳した(折笠他, 2016)。

Figure 2a shows a table with Japanese text, representing the translation of the PRISMA-NMA checklist. It lists 27 items with their corresponding descriptions in Japanese.

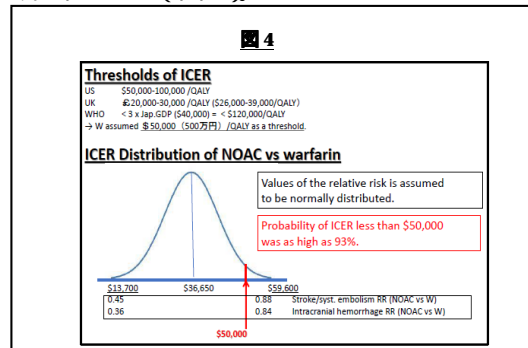
Figure 2b shows a table with Japanese text, representing the translation of the AMSTAR statement. It lists 26 items with their corresponding descriptions in Japanese.

(3) メタアナリシス方法論を解説したガイドラインは除き、読解可能のガイドラインとして、16 の薬剤経済ガイドラインを抽出した。それらには、ポルトガル(1998)、ハンガリー(2002)、フランス(2004)、オーストリア(2006)、カナダ(2006)、台湾(2006)、ベルギー(2008)、ポーランド(2009)、アイルランド(2010)、米国(2012)、ノルウェー(2012)、英国(2013)、豪州(2013)、ドイツ(2013)、南アフリカ(2013)、スコットランド(2014)が含まれた。我々は 14 の基礎、12 の応用から成る 26 個のチェック項目を開発した。16 ガイドラインについて、26 チェ

ック項目の可否を評価した。充足率の国別トップ 3 は、ドイツ(65%充足率)、英国(58%充足率)、そしてスコットランド(50%充足率)であった。フランスとポルトガルでは充足率 0%であった。16 ガイドラインの中央値としては、充足率 21%であり、薬剤経済ガイドライン中にメタアナリシスの記載はまだ不十分と思われた(図 3a)。最近出されたガイドラインのほうが有意に充足率は高かった(図 3b)。



(4) 4 種類の DOAC が関係するランダム化比較試験は全部で 14 試験あった。そのデータを使ってネットワークメタアナリシスを実施したところ、DOAC の Warfarin に対する脳梗塞・塞栓症の相対リスクは 0.45~0.88、頭蓋内出血の相対リスクは 0.36~0.84 と推定された。脳梗塞・塞栓症あるいは頭蓋内出血は日本では毎年 23,000 例生じると推計されたので、DOAC にすることで 3,080~13,370 例を抑制できることになる。一方、DOAC にすることで薬剤費は年に 1,835 億円ふえることになる(心房細動患者数を 100 万人として)。このことから、一例抑制するのに 1,370 万円~5,960 万円ふえることになる。イベント抑制により 10QALY (QOL 調整生存年数) 増えると仮定すると、ICER は 14,000~60,000 ドルと算出された(図 4)。



一般的に 50,000 ドルが閾値と言われているので、閾値より高くなる可能性を算出したところ、わずか7%と算出された。このことから、DOAC の薬価はほぼ妥当ではないかと思われる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 17 件)

折笠秀樹、メタアナリシスの変遷と今後の課題、薬理と治療、査読有、Vol.43、No.5、2015、pp.607 - 611.

折笠秀樹、メタ解析とは、ドクターサロン 2016、Vol.60、No.6、2016、pp.450 - 453.

折笠秀樹、唐文涛、吉崎貴大、メタ分析を実施したレビューの手順・記載の適切性：現状と課題、薬理と治療、査読有、Vol.44、No.10、2016、pp.1403 - 1406. 上岡洋晴、折笠秀樹、機能性食品制度におけるシステムティック・レビューの課題と展望。薬理と治療、査読有、Vol.44、No.11、2016、pp.1553 - 1555.

Isomura T, Suzuki S, Origasa H, Hosono A, Suzuki M, Sawada T, Terao S, Muto Y, Koga T. Liver-related safety assessment of green tea extracts in humans: a systematic review of randomized controlled trials. European Journal of Clinical Nutrition、査読有、Vol.70、No.11、2016、pp.1221 - 1229.

折笠秀樹、健康食品の研究レビューを論文文化することの大切さ、薬理と治療、査読有、Vol.45、No.1、2017、pp.9 - 12.

折笠秀樹、FFC-SR2 研究グループ、機能性表示食品として届けられた研究レビューの質に関する検証事業について、臨床栄養、査読有、Vol.130、No.5、2017、pp.587 - 590.

折笠秀樹、システムティック・レビューの役割、小児外科、Vol.49、No.8、2017、pp.757 - 760.

Kamioka H, Tsutani K, Origasa H, Yoshizaki T, Kitayuguchi J, Shimada M, Tang W, Takano-Ohmuro H. Quality of systematic reviews of the Foods with Function Claims (FFC) registered at the Consumer Affairs Agency (CAA) web site in Japan: prospective systematic review, Nutrition Research、査読有、Vol.40、2017、pp.21 - 31.

Teramukai S, Daimon T, Zohar S. An extension of Bayesian predictive sample size selection designs for monitoring efficacy and safety. Statistics in Medicine、査読有、Vol.34、2015、pp.3029 - 3039、

[doi: 10.1002/sim.6550.]

手良向聡、折笠秀樹、野間久史 (訳) 医療介入のネットワーク・メタアナリシスを含むシステムティック・レビュー報告

のための PRISMA 拡張声明: チェックリストおよび説明、薬理と治療、査読有、Vol.44、No.12、2016、pp.1701 - 1709. 横田勲、手良向聡、メタアナリシスのピットフォール、循環器内科、Vol.79、2016、pp.267 - 270.

Oba M, Teramukai S, Ohashi Y, Ogawa K, Maehara Y, Sakamoto J. The efficacy of adjuvant immunotherapy with OK-432 after curative resection of gastric cancer: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. Gastric Cancer、査読有、Vol.19、2016、pp.616 - 624.

野間久史、メタアナリシスのエビデンスを正しく読み解くために ~ アカデミアの生物統計家の立場から ~、薬理と治療、査読有、Vol.43、2015、pp.615 - 620.

野間久史、医学研究におけるメタアナリシス：科学的根拠に基づく医療におけるエビデンス統合の方法、岩波データサイエンス、査読有、Vol.5、2017、pp.130 - 142.

Noma H, Tanaka S, Matsui S, Cipriani A, Furukawa TA. Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. Statistics in Medicine、査読有、Vol.36、2017、pp.917 - 927、

[DOI: 10.1002/sim.7187.]

Noma H, Nagashima K, Maruo K, Gosho M, and Furukawa TA. Bartlett-type corrections and bootstrap adjustments of likelihood-based inference methods for network meta-analysis. Statistics in Medicine、査読有、Vol.37、2018、pp.1178 - 1190、

[DOI: 10.1002/sim.7578.]

[学会発表] (計 20 件)

Origasa H, Noma H, Teramukai S. Estimating an ICER with NOAC versus warfarin in atrial fibrillation. ISPOR 7th Asia-Pacific Conference, Singapore, September 3-6, 2016. Origasa H. Overview of meta-analyses of NOACs versus warfarin in patients with atrial fibrillation. 24th Cochrane Colloquium, Seoul, October 23-27, 2016.

折笠秀樹。機能性表示食品に必要な研究レビューと臨床試験。第 39 回日本臨床栄養学会学術総会、幕張、October 13, 2017. (Invited)

Origasa H, Teramukai S, Noma H. Documentation of systematic review or meta-analysis in national pharmacoeconomics guidelines. ISPOR 22th Annual International Meeting, Boston, May 20-24, 2017.

折笠秀樹. 心房細動新規抗凝固薬の費用対効果を探る. 大分統計談話会・第57回大会, February 8-9, 2018.

野間久史. ネットワークメタアナリシス

Comparative Effectiveness Researchにおけるエビデンス統合の方法. 第36回日本臨床薬理学会学術総会, 京王プラザホテル, 東京, 2015年12月. (Invited)
Noma H, Tanaka S, Furukawa TA. Decomposing direct and indirect comparison estimates in network meta-analysis: Evaluation of comparison-specific inconsistency. ISBS-DIA Joint Symposium on Biopharmaceutical Statistics, Beijing Marriott Hotel City Wall, July 2015. (Invited)

Noma H. Quantifying indirect evidence in network meta-analysis via composite likelihood methods: Evaluation of inconsistency and contribution rates of direct and indirect evidence. Joint Statistical Meeting 2015 (Japan): CSA-KSS-JSS Joint International Session, Okayama University, Okayama, Japan, 2015.

Noma H, Tanaka S, Matsui S, Cipriani A, Furukawa TA. Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. East Asia Regional Biometric Conference 2015, Kyushu University, Fukuoka, Japan, Dec 2015. (Invited)

野間久史. Individual Participant Data (IPD) によるメタ・アナリシス. 医学統計研究会 特定主題シンポジウム 2016 「臨床評価におけるデータの蓄積とその活用: メタ・アナリシスとその実際」, エーザイ株式会社, 東京, 2016年6月. (Invited)

野間久史. 医学研究におけるエビデンス統合の新しい方法. 岩波データサイエンス (Vol.3) 出版記念講演会, 東京大学, 東京, 2016年6月.

野間久史. ネットワークメタアナリシス: Comparative Effectiveness Researchにおけるエビデンス統合の方法. 横浜市立みなと赤十字病院臨床研究セミナー, 横浜市立みなと赤十字病院, 横浜, 2016年11月. (Invited)

野間久史. Basic assumptions of network meta-analysis and key concepts about statistical analysis. Network Meta-Analysis Workshop in Kyoto, 京都大学, 京都, 2017年1月.

野間久史. Quantifying indirect evidence in network meta-analysis. 京浜統計セミナー, 横浜市立大学, 神奈川, 2017年5月.

野間久史. Quantifying indirect evidence in network meta-analysis.

2017年度統計関連学会連合大会, 南山大学, 名古屋, 2017年9月.

野間久史. ネットワークメタアナリシスと間接比較のエビデンスの評価. 医学統計研究会 2017年度鹿児島秋季セミナー, 鹿児島大学, 鹿児島, 2017年9月.

野間久史. ネットワークメタアナリシスによる Comparative Effectiveness Research と高次漸近理論に基づく推測手法. 科研費シンポジウム「多様な分野における統計科学の総合的研究」, コープシティ花園, 新潟, 2017年11月.

Noma H, Nagashima, Maruo K, Gosho M, Furukawa TA. Bartlett-type corrections and bootstrap adjustments of likelihood-based inference methods for network meta-analysis. CEN-ISBS Vienna 2017. Vienna, Austria, August 2017.

Noma H. Bartlett correction for multivariate random effects models in network meta-analysis. 2017 ASA Biopharmaceutical Section Regulatory-Industry Statistics Workshop, Washington, D.C., September 2017.

野間久史. 多変量メタアナリシスにおける高次漸近理論を用いた推測手法. 科研費シンポジウム「生命・自然科学における複雑現象解明のための統計的アプローチ」, 滋賀大学, 滋賀, 2018年2月.

〔図書〕(計 3件)

折笠秀樹、上岡洋晴、津谷喜一郎. AMSTAR : システムティック・レビューの方法論的な質を評価するための測定ツールの開発(和訳), pp.148-155. IN「臨床研究と疫学研究のための国際ルール集 Part 2 (津谷喜一郎・中山健夫、編集)」、東京: ライフサイエンス出版, 2016.

上岡洋晴、折笠秀樹(編集). 機能性表示食品 適正な研究レビューのための必携マニュアル. 東京: ライフサイエンス出版, 2016.

消費者庁(折笠秀樹、本事業ワーキンググループ・副委員長). 「機能性表示食品」制度における機能性に関する科学的根拠の検証 届けられた研究レビューの質に関する検証事業報告書及びダイジェスト版, pp.79, 及び pp.16. 東京: 消費者庁, 2016.

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:

種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

6. 研究組織

(1) 研究代表者

折笠 秀樹 (ORIGASA, Hideki)
富山大学・大学院医学薬学研究部(医学)・
教授
研究者番号：20245038

(2) 研究分担者

手良向 聡 (Teramukai, Satoshi)
京都府立医科大学・医学(系)研究科(研
究員)・教授
研究者番号：20359798

野間 久史 (Noma, Hisashi)
統計数理研究所・データ科学研究系・
准教授
研究者番号：70633486