

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 6 年 5 月 8 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2019～2023

課題番号：19K24193

研究課題名（和文）医療経済評価における非選好型尺度からQOL値へのマッピング手法に関する基礎的研究

研究課題名（英文）Methodological research on mapping non-preference-based measures onto health state utility in health economic evaluation

研究代表者

萩原 康博（HAGIWARA, Yasuhiro）

東京大学・大学院医学系研究科（医学部）・助教

研究者番号：60844040

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,000,000円

研究成果の概要（和文）：「欠測データ解析の枠組み」を用いて、医療経済評価を行う際にマッピングにより期待QOL値をバイアスなく推定できる条件を導出した。EORTC QLQ-C30からEQ-5D-5L indexへの直接・間接マッピングアルゴリズムを開発した。ソース尺度とターゲット尺度の測定順序はマッピングアルゴリズムにあまり影響を与えないことをがん領域の実データを用いて示した。勾配ブースティング木を用いてEORTC QLQ-C30からEQ-5D-5L indexへの直接・間接マッピングアルゴリズムを開発した。マッピングアルゴリズムを作成するために必要な最小サンプルサイズ計算法の開発を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マッピング手法の新規開発やマッピング手法の医療経済評価での利用に対して本研究で得られた条件は、今後のマッピングに関連する研究が向かうべき適切な方向性を示し、医療経済評価でのマッピングの実践を改善することにつながると期待される。

開発したマッピングアルゴリズムは、今後の医療経済評価で利用かのである。

開発した必要サンプルサイズ計算法は、線形回帰モデルを用いる場合にしか現在は用いることができない限界がある。しかし、この研究をきっかけに、マッピング研究に用いられるより複雑な回帰モデルでのサンプルサイズ計算方法の開発が行われることが期待される。

研究成果の概要（英文）：I derived conditions for unbiased estimation of expected health state utility values through mapping when conducting health economic evaluations using the framework of missing data analysis. I developed direct and indirect mapping algorithms from EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D-5L index. Additionally, I showed little impact of the order of measuring source and target scales on the mapping algorithm using real-world cancer data. Furthermore, I explored gradient boosting tree for mapping EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D-5L index but better results were not obtained than regression models. I proposed a sample size calculation method for linear regression-based mapping algorithms.

研究分野：生物統計学

キーワード：医療経済評価 費用対効果 マッピング 効用値 欠測データ バイアス 順序効果 機械学習

### 1. 研究開始当初の背景

限られた医療資源のもとで医療技術を評価する際には、有効性や安全性だけでなく経済性も重要となる。本邦でも中央社会保険医療協議会(中医協)に費用対効果評価専門部会が設置され、医療経済評価が本格導入されることとなった。医療経済評価で健康アウトカムとして標準的に用いられるのは質調整生存年(quality-adjusted life year: QALY)であり、QALYを算出するためには選好にもとづく quality of life (QOL) 値が必要になる。しかし、臨床試験で QOL 値が測定されることは多くないため、臨床試験で測定された疾患特異的尺度などの非選好型尺度を QOL 値に変換するマッピングに関心が持たれてきた。これまで様々なマッピング手法が開発され、多くの医療経済評価研究で用いられている。

既存のマッピング手法は主に回帰モデルを用いて非選好型尺度から QOL 値を予測するというアプローチで開発され、予測誤差が小さいほど優れたマッピング手法とされてきた。しかし、このアプローチには「マッピングに起因する医療経済評価でのバイアス」という視点が抜け落ちているという問題点がある。本来、マッピングを行う目的は「QOL 値の予測」ではなく QALY を用いた「医療経済評価」であるため、マッピング手法の性能は「医療経済評価でのバイアス」の観点から評価すべきである。

本研究ではこの問題点を、「欠測データ解析の枠組み」からマッピングを捉え直すことで解決を目指す。マッピングが必要になるのは医療経済評価で QOL 値が欠測しているためと解釈できる(図1)。そのため、すでにバイアスのない統計的推測が可能な条件が整理されている「欠測データ解析の枠組み」はこの問題の解決に有用と考えられる。

医療経済評価データ				マッピング手法開発データ		
患者 ID	治療群	QOL値	非選好型尺度スコア	患者 ID	QOL値	非選好型尺度スコア
1	試験群	?	10, 40, 30, ...	1	0.768	10, 40, 30, ...
2	対照群	?	50, 60, 10, ...	2	0.324	50, 60, 10, ...
3	対照群	?	20, 10, 20, ...	3	0.947	20, 10, 20, ...
(以降省略)				(以降省略)		

図1 「欠測データ解析の枠組み」からみたマッピングのデータ構造の例。「?」は欠測を表す。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、「欠測データ解析の枠組み」から医療経済評価でのマッピングを捉え直すことで、医療経済評価でのバイアスの観点からマッピング手法が満たすべき条件を記述し、今後のマッピング手法の開発や選択に対する実践的な指針を得ることである。具体的には、バイアスのない医療経済評価を行えるマッピング手法を妥当なマッピング手法と定義し、以下の三点を明らかにする。(1) マッピング手法が妥当であるための条件は何か。(2) その条件はいつ満たされないか、またどのようにすれば満たせるか。(3) 既存のマッピング手法はその条件を満たすか。

### 3. 研究の方法

「欠測データ解析の枠組み」を用いて、医療経済評価の中で期待 QOL 値をマッピングによりバイアスなく推定できる条件を導出する。その際、予備的検討から、「非選好型尺度を介さない QOL 値への医療技術の効果はない」および「非選好型尺度の値が同じ集団の中では、医療経済評価のデータとマッピング手法を開発したデータの対象者が QOL 値の点で交換可能である」という二条件が重要と予想される。特に後者の条件は、欠測データ解析で重要な役割を持つ missing at random の仮定と同等と考えられる。

これらの条件をマッピング手法の開発や選択に対する具体的な指針に落とし込むため、どのような疾患・治療でどのような非選好型尺度と QOL 値尺度の組み合わせであれば、条件が成り立つ可能性が高いのかを検討する。また、先行研究や既存指針で挙げられている QOL 値の予測精度を高める規準と(1)で得られた条件の関連性も検討する。さらに、(1)で得られた条件を満たさないマッピング手法は医療経済評価にバイアスを生むことや、このバイアスは対策を講じることで予防できることをシミュレーション実験で例示する。

EORTC QLQ-C30 というがん特異的非選好型尺度と EQ-5D index という QOL 値を事例に取り上げ、最近のバリデーション研究(Woodcock et al. Medical Decision Making 2018)で扱われた既存のマッピング手法が、(1)で得られた条件を満たすか評価する実証研究を行う。実証研究では、固形がん患者で測定されたデータを用い、(1)で得られた条件が成り立つか定量的に評価する。本研究では「欠測データ解析の枠組み」にもとづくため、(1)で得られた個々の条件は何らかの統計的パラメータの形で表現できる。この点を利用し、個々の条件を表すパラメータの点推定値および 95%信頼区間から(1)で得られた条件が成り立っていることをデータが支持しているか実証する。

がん特異的非選好型尺度である EORTC QLQ-C30 と FACT-G、選好にもとづく尺度である EQ-5D-5L の 3 つの尺度を横断的に測定したデータを用いて、EQ-5D-5L の前にがん特異的非選好型尺度

に回答すると EQ-5D-5L の回答にどのような影響があるか、データ分析をする。

近年、機械学習手法が注目されている。選好にもとづく尺度へのマッピングにおいて、回帰以外のより柔軟なモデリングが可能な機械学習手法の適用事例は限られている。そこで EORTC QLQ-C30 から EQ-5D-5L インデックスへのマッピングアルゴリズムを勾配ブースティング木と呼ばれる機械学習手法を用いて作成し、回帰モデルにもとづくマッピングアルゴリズムと比較する。

マッピングアルゴリズムを作成するデータの要件として、サンプルサイズが挙げられる。サンプルサイズが小さすぎると、良いマッピングアルゴリズムを作成することはできないと考えられるが、良いマッピングアルゴリズムを作成するのにどのくらいのサンプルサイズが必要かはこれまでまったく議論されてこなかった。そこで、近年提案された臨床予測モデル開発のためのサンプルサイズ計算の方法をマッピングアルゴリズムの作成に応用して、良いマッピングアルゴリズムを作成するために必要なサンプルサイズを見積もる方法を開発する。

#### 4. 研究成果

「欠測データ解析の枠組み」を用いて、医療経済評価を行う際にマッピングにより期待 QOL 値をバイアスなく推定できる条件を導出した。この条件は 3 つからなり、そのうちのひとつは欠測データ解析で重要な役割を持つ missing at random の仮定と密接な関係を持つことがわかった。また、マッピングに関する既存のガイドラインで指摘されていたソース尺度とターゲット尺度の「重なり」がバイアスのない期待 QOL の推定に重要であることも確認できた。さらに、ソース尺度でとらえられない QOL 値への影響を持つ共変量をマッピングアルゴリズムに含めるべきという知見が得られた。これら 3 つの条件は医療経済評価を行う際に用いるデータだけからでは成り立っていることを確認することはできない一方、外部データを使うことで成り立っていることを支持する知見を得ることはできることが分かった。

これら 3 条件が成り立つ状況と、成り立たない状況でのシミュレーション実験を行い、以下の 2 点の知見を得た。(1) これらの条件が成り立たない状況では医療経済評価で用いる期待 QOL 値にバイアスが生じる。(2) マッピング手法の性能指標として広く用いられている平均自乗誤差が小さくても期待効用値にバイアスが生じる一方、平均自乗誤差が大きくても期待 QOL 値にバイアスが生じないことがあることを示した。

上記の成果を活用し、がん特異的尺度である EORTC QLQ-C30 から EQ-5D-5L インデックスへの直接・間接マッピングアルゴリズムの開発を試みた。その結果、既存のマッピングアルゴリズムと同等か良好な結果を得ることができた。また、開発した間接マッピングアルゴリズムは、EORTC QLQ-C30 から EQ-5D-5L インデックスへのマッピングアルゴリズムとして、当時世界初のものとなった。

加えて、マッピングアルゴリズムを開発する際にはソース尺度とターゲット尺度を同時に測定しなければならぬが、ソース尺度とターゲット尺度の測定順がマッピングアルゴリズムに与える影響をがん領域の実データを用いた検討した。その結果、より具体的な質問項目が並ぶソース尺度を先に測定すると、ターゲット尺度で健康状態を悪く評価する傾向があることが分かった。しかし、ターゲット尺度とソース尺度の相関は回答順序と関連はなかったため、マッピングアルゴリズムを作成するには、ソース尺度とターゲット尺度の回答順の影響を強く懸念する必要はないと考えられる。

さらに、機械学習手法を用いてマッピングアルゴリズムを作成した。幅広いテーブルデータでよい予測性能を示す勾配ブースティング木を用いて、がん領域のマッピングアルゴリズムを作成した。その結果、回帰モデルによりマッピングアルゴリズムより、QOL 値の総合的な予測性能の改善は見られなかったものの、回帰モデルにおける課題であった健康状態が良い患者や悪い患者での予測性能が改善する可能性が示唆された。機械学習手法の有用性は疾患や尺度に依存する可能性があるため、異なる疾患や尺度で機械学習手法の適用事例を積み重ねる必要がある。

マッピングアルゴリズムを作成するために必要な最小サンプルサイズ計算法の開発を行った。臨床予測モデルにおける最小サンプルサイズ計算法を修正する形で、線形回帰をマッピングに用いる場合の提案法を作成した。提案法では、線形回帰モデルのパラメータ数、QOL 値の標準偏差、線形回帰に期待される調整済み決定係数を与えれば、必要なサンプルサイズを計算することができる。EORTC QLQ-C30 から EQ-5D-3L インデックスへのマッピングアルゴリズム研究において、提案法で計算した最小サンプルサイズと既存研究のサンプルサイズを照らし合わせると、サンプルサイズが十分でない既存研究があることを示した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 3件/うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Hagiwara Yasuhiro	4. 巻 43
2. 論文標題 Using a Sample Size Calculation Framework for Clinical Prediction Models When Developing and Selecting Mapping Algorithms Based on Linear Regression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Medical Decision Making	6. 最初と最後の頁 992 ~ 996
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0272989X231188134	査読の有無 有
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 Hagiwara Yasuhiro, Shiroywa Takeru, Taira Naruto, Kawahara Takuya, Konomura Keiko, Noto Shinichi, Fukuda Takashi, Shimosuma Kojiro	4. 巻 26
2. 論文標題 Gradient Boosted Tree Approaches for Mapping European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 Onto 5-Level Version of EQ-5D Index for Patients With Cancer	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Value in Health	6. 最初と最後の頁 269 ~ 279
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.jval.2022.07.020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Izumi Shoki, Hagiwara Yasuhiro, Matsuyama Yutaka, Shiroywa Takeru, Taira Naruto, Kawahara Takuya, Konomura Keiko, Noto Shinichi, Fukuda Takashi, Shimosuma Kojiro	4. 巻 21
2. 論文標題 Impacts of the preceding cancer-specific health-related quality of life instruments on the responses to the subsequent EQ-5D-5L	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Health and Quality of Life Outcomes	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12955-022-02085-8	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Shiroywa Takeru, Hagiwara Yasuhiro, Taira Naruto, Kawahara Takuya, Konomura Keiko, Iwamoto Tetsuya, Noto Shinichi, Fukuda Takashi, Shimosuma Kojiro	4. 巻 42
2. 論文標題 Randomized Controlled Trial of Paper-Based at a Hospital versus Continual Electronic Patient-Reported Outcomes at Home for Metastatic Cancer Patients: Does Electronic Measurement at Home Detect Patients' Health Status in Greater Detail?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Medical Decision Making	6. 最初と最後の頁 60 ~ 67
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/0272989X211010171	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

1. 著者名 Yasuhiro Hagiwara, Takuya Kawahara, Takeru Shiroiwa	4. 巻 23
2. 論文標題 What Is a Valid Mapping Algorithm in Cost-Utility Analyses? A Response From a Missing Data Perspective	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Value in Health	6. 最初と最後の頁 1218-1224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jval.2020.03.020	査読の有無 有
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 該当する

1. 著者名 Yasuhiro Hagiwara, Takeru Shiroiwa, Naruto Taira, Takuya Kawahara, Keiko Konomura, Shinichi Noto, Takashi Fukuda, Kojiro Shimoizuma	4. 巻 18
2. 論文標題 Mapping EORTC QLQ-C30 and FACT-G onto EQ-5D-5L index for patients with cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Health and Quality of Life Outcomes	6. 最初と最後の頁 354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12955-020-01611-w	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 萩原康博, 白岩健, 平成人, 川原拓也, 此村恵子, 能登真一, 福田敬, 下妻晃二郎
2. 発表標題 EORTC QLQ-C30からEQ-5D-5L indexへのマッピングに対する勾配ブースティング木の適用
3. 学会等名 第17回国際医薬経済・アウトカム研究学会日本部会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hagiwara Y, Kawahara T, Shiroiwa T
2. 発表標題 What is a valid mapping algorithm in cost-utility analyses? An answer from a missing data perspective
3. 学会等名 International Society for Pharmacoeconomics and Outcome Research Europe 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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
---------	---------