

令和 4 年 5 月 10 日現在

機関番号：62603

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H04074

研究課題名(和文) ネットワークメタアナリシスにおける統計的推測・予測・モデリングの方法論の開発

研究課題名(英文) Developments of statistical inference, prediction, and modeling methods for network meta-analysis

研究代表者

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：世界規模で進む社会の高齢化による医療費の高騰から、医薬品・医療技術の有効性・有用性の比較評価は極めて重要な課題であり、ネットワークメタアナリシスはそのための重要な研究方法となっている。本研究では、ネットワークメタアナリシスの統計解析における推測・予測・モデリングに関する新規手法の開発研究を行った。特に、治療効果の推測・予測に関して、高い正確性を有する汎用的な方法と、外れ値の検出・影響力解析に関して、多くの研究成果を上げることができた。加えて、多変量メタアナリシスにおける公表バイアスの評価において、セミパラメトリック有効な検定手法を開発することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ネットワークメタアナリシスは、現在、医療政策や診療ガイドラインの策定、新規医薬品の承認審査にも用いられるようになっている。既存の分析手法を単純に用いるだけでは、誤ったエビデンスに基づく意思決定を行ってしまうリスクがあるが、本研究によって得られた一連の研究成果は、それらの統計的推測・予測の重要な問題を解決するものである。また、さまざまなバイアスを防止・調整するために有用な分析手法を与えることにも成功している。豊富な事例解析に基づく実証分析により、現実的な条件のもとでの有用性も明確に示すことができおり、将来の医療・社会の問題を解決することに資するものであることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：Due to the increase of cost of medical care causing by the aging society, relevance of the comparative effectiveness research is markedly growing. Network meta-analysis is one of effective research methods for the comparative effectiveness research. In this study, we developed new methods for statistical analyses of network meta-analysis, especially for the inference, prediction, and statistical modelling. We developed several effective inference and prediction methods that are more accurate compared with the current standard methods in practices. Also, we provided new effective outlier detection and influence diagnostic methods. In addition, we developed the most efficient statistical test for detecting publication bias in multivariate meta-analysis.

研究分野：統計科学，医療統計学

キーワード：ネットワークメタアナリシス Evidence-based medicine 高次漸近理論 モンテカルロ推測 影響力解析 多変量メタアナリシス 公表バイアス ロバスト推測

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

世界的に進む社会の高齢化により、医療費・医療資源の効率的な配分は、高水準の医療・福祉を維持するべく、諸先進国において重要な課題となっている。特に日本では、既に 65 歳以上の高齢者の割合が人口の 4 分の 1 を超えており、WHO が定義する「超高齢社会」となっている。年間の医療費も 40 兆円を超えており、極めて深刻な状況にある。このような中で、医療政策の策定において重要になるのが、既に多く存在する医薬品・医療技術のいずれが最も高い有効性・安全性を持ち、経済的であるか、ということである。ネットワークメタアナリシスは、過去に行われた臨床試験の結果を統合し、それらのエビデンスを提供してくれる研究方法として、近年、先端的な臨床医学・医療技術評価で急速に普及している。

ネットワークメタアナリシスにおいて、治療効果の評価を行う統計科学の方法は、そのエビデンスの科学的な妥当性および精確性の根幹を支えるための中心的な役割を果たしており、近年、医療統計学領域で、世界的に精力的に研究が進められている。ネットワークメタアナリシスには、複数の異なる情報源から得られるエビデンスを統合するため、その異質性を適切に考慮した複雑な構造を持つマルチレベルモデルを用いる必要があるが、近年の申請者らの研究により、これらの推測・予測の標準的な方法論には根幹的な欠陥があることが明らかにされつつある。加えて、エビデンスの正確性を保証するためのさまざまなバイアスのモデル化・感度解析の手法の整備などにも、問題は山積している。ネットワークメタアナリシスから得られるエビデンスは、既に、医療政策や診療ガイドラインの策定、新規医薬品の承認審査にも用いられるようになってきている。これらの統計学的方法論の諸課題を解決することは、誤ったエビデンスが重要な意思決定に用いられてしまうリスクを回避するためにも、極めて重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究では、ネットワークメタアナリシスの統計的推測・予測・モデリングの方法論において、未整備の重要な課題を取り上げ、新たな解析方法のスタンダードの確立に資する研究を行う。本研究課題では、特に、以下の 2 つの課題についての研究を行う。

(A) ネットワークメタアナリシスにおける治療効果の推測・予測

広義に、医学研究におけるエビデンス統合解析が行われる条件下では、現状のスタンダードとなっている最尤法・ベイズ法に基づく推測・予測方法は、不正確な検定結果や信頼区間・予測区間を与えてしまい、誤ったエビデンスを与えてしまうリスクがあることが知られている。古典的な一変量のメタアナリシスでは、この問題は、コクラン共同計画でも重要な方法論的課題と位置付けられ、多くの有用な手法が既に開発されているが（例えば、Veroniki et al., 2018; DOI: 10.1002/jrsm.1319）、ネットワークメタアナリシスを含めた、多変量メタアナリシスにおいて、同様の手法はまだごく少数しか開発されていない。また、それらの基礎となる統計モデリングにおいて、モデル評価の手法などはほとんど手付かずとされている。本研究では、これらの汎用的・正確な推測・予測の方法を開発し、ネットワークメタアナリシスで使用されるべき統計学的方法論の新たなスタンダードの開発を行うことを目的とする。

(B) バイアスのモデル化・感度解析

古典的な一変量のメタアナリシスにおいては、公表バイアスの評価や外れ値の検出などの統計手法は、古くから研究がなされてきたが、ネットワークメタアナリシスでは、そのデータの多次元性、および、複雑な構造を持つマルチレベルモデルを用いることから、まだごく数えられるほどしか、関連する研究論文は出ておらず、そのスタンダードとなるべき方法論は確立されていない。さらには、極端な外れ値となる研究が存在する場合の影響力解析などの感度解析の方法論も十分に確立されていない。本研究では、これらのバイアスのモデル化・感度解析の将来のスタ

ンダードとなるべき新規方法を開発・整備することを目標とする。

3．研究の方法

本研究は、統計科学の方法論の研究を行う。それぞれの研究課題において、以下の3段階のプロセスを柱として研究を推進する。

方法の開発：数理・理論的検討，計算アルゴリズムの実装

コンピュータを用いたシミュレーション実験による性能の評価

リアルデータの解析による有用性の評価

特に、本研究における大きな特徴は、方法論の研究としての成果の独自性・価値を高めるために重要となる「リアルデータの利用可能性」にあり、世界的に見ても貴重な大規模なネットワークメタアナリシスの事例データを、多数利用することが可能であるという点にある。研究代表者の野間は、これまでに、ネットワークメタアナリシスの理論・実践の研究を先導してきた国内外の研究グループとの共同研究の実績を多く有しており、本研究でも、それらの共同研究グループと協同して、「方法論の開発」と「リアルデータの解析」を両輪とした、先進的な研究を推進する。

4．研究成果

本研究では、まず、ネットワークメタアナリシスにおける推測手法の根幹的な問題である、現状のスタンダードな方法の検定・信頼区間の妥当性が成り立たないという問題を明確にし、それを解決するための高次漸近理論に基づく方法と、モンテカルロ推測の方法の開発に取り組んだ。まず、Kenward-Rogerの方法による新たな推測・予測の方法の開発に成功し、シミュレーション実験・実データの解析を通して、既存手法より優れた性能を有することを確認できた。また、より広範なモデルを含む多変量メタアナリシスの枠組みにおいて、正確な推測を可能とする並び替え法に基づく推測方法を開発した (Noma et al., 2020, *Biometrics*, doi:10.1111/biom.13134)。この方法は、ネットワークメタアナリシスだけではなく、診断法のメタアナリシスなどでも有効な手法として広く利用することができる。同様に、多変量メタアナリシス全般の枠組みに適用することができる、モンテカルロ法を用いた、近似条件付き推測の方法を開発した (Sugasawa and Noma, 2021, *Biostatistics*, doi:10.1093/biostatistics/kxz020)。加えて、試験間の異質性を測るための正確な予測区間の構築について、Bootstrap法に基づく有効なモンテカルロ技法の開発に取り組んだ。

次に、実践上、広く用いられているベイズ流予測区間の現実的な条件下における頻度論的な性質について詳細な分析を行った、実証研究・数値実験研究を行った (Hamaguchi et al., 2021, *Biometrical Journal*, doi:10.1002/bimj.201900351)。前述の多変量メタアナリシスの解析手法の研究により導出されたブートストラップ法による推測手法をもとにして、診断法のメタアナリシスにおいて、SROC (summary receiver operating characteristic) 曲線の曲線下面積の信頼区間を求めるための手法を開発した (Noma et al., 2021, *Communications in Statistics: Case Studies, Data Analysis and Applications*, doi:10.1080/23737484.2021.1894408)。

また、ネットワークメタアナリシスにおける外れ値の検出と影響力解析における実践的な方法論の開発に取り組み、従来の影響力診断の方法を、部分的なアウトカムの欠測を含む多変量モデルに拡張した新たな方法の開発を行った (Noma et al., 2020, *Research Synthesis Methods*, doi:10.1002/jrsm.1455)。これに付随して、開発した新規手法は、多施設共同臨床試験や国際共同試験で用いられるマルチレベルモデルなどにも汎用的に用いることのできる枠組みに適用することができるため、汎用性の高い応用上の方法と計算技法を整備し、広く実践で用いることのできるソフトウェアの開発を行った (中村,野間,2021,計量生物学,doi:10.5691/jjb.41.117)。加えて、多変量メタアナリシス全般の枠組みへの拡張も試み、診断法のメタアナリシスにおけるベイズ流の方法の開発も行った (Matsushima et al., 2020, *Research Synthesis Methods*, doi:10.1002/jrsm.1387)。ネットワークメタアナリシスの基礎手法として、ベイズ流メタアナリシス

のための外れ値の検出と影響力の解析のための体系的な手法の開発も行った(濱口 松嶋 野間, 2021, 計量生物学)。

また、多変量メタアナリシスにおける公表バイアスの検出方法として、Eggerの公表バイアス検定を拡張した新しい検定方法を開発した(Noma, 2020, Biometrics, doi:10.1111/biom.13343)。特に、アウトカム間の相関をモデル化したセミパラメトリック有効な検定方法を開発し、これまでに用いられてきた複合尤度法による検定手法よりも、概ね高い検出力を達成することができることを示すことができた。

また、試験間の異質性の評価において、近年、スタンダードな手法として普及している予測区間の構成において重要となる、変量効果の分布のモデル化について、最新の確率分布論の成果を用いた柔軟なモデル化の方法を開発した(Noma et al., 2022, Journal of Epidemiology, doi:10.2188/jea.je20200376)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Noma, H.	4. 巻 76
2. 論文標題 Discussion of “Testing small study effects in multivariate meta-analysis” by Chuan Hong, Georgia Salanti, Sally Morton, Richard Riley, Haitao Chu, Stephen E. Kimmel, and Yong Chen	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biometrics	6. 最初と最後の頁 1255 ~ 1259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/biom.13343	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 Noma, H., Goshu, M., Ishii, R., Oba, K., and Furukawa, T. A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Outlier detection and influence diagnostics in network meta analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Research Synthesis Methods	6. 最初と最後の頁 891 ~ 902
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jrsm.1455	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 Hamaguchi, Y., Noma, H., Nagashima, K., Yamada, T., and Furukawa, T. A.	4. 巻 63
2. 論文標題 Frequentist performances of Bayesian prediction intervals for random effects meta analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biometrical Journal	6. 最初と最後の頁 394 ~ 405
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/bimj.201900351	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 Sugasawa, S. and Noma, H.	4. 巻 22
2. 論文標題 A unified method for improved inference in random effects meta-analysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biostatistics	6. 最初と最後の頁 114 ~ 130
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/biostatistics/kxz020	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 Noma, H., Nagashima, K., Kato, S., Teramukai, S. and Furukawa, T. A.	4. 巻 32
2. 論文標題 Meta-analysis using flexible random-effects distribution models	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Epidemiology	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) 10.2188/jea.JE20200376	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 Noma, H., Matsushima, Y. and Ishii, R.	4. 巻 7
2. 論文標題 Confidence interval for the AUC of SROC curve and some related methods using bootstrap for meta-analysis of diagnostic accuracy studies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Communications in Statistics: Case Studies, Data Analysis and Applications	6. 最初と最後の頁 344-358
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/23737484.2021.1894408	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 中村理恵, 野間久史	4. 巻 41
2. 論文標題 多施設共同臨床試験における極端なプロフィールを持つ施設の検出と影響力診断の方法	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 計量生物学	6. 最初と最後の頁 117-136
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5691/jjb.41.117	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 Iba, K., Shinozaki, T., Maruo, K., and Noma, H.	4. 巻 21
2. 論文標題 Re-evaluation of the comparative effectiveness of bootstrap-based optimism correction methods in the development of multivariable clinical prediction models	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 BMC Medical Research Methodology	6. 最初と最後の頁 9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12874-020-01201-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 -

1. 著者名 Noma, H., Nagashima, K., and Furukawa, T. A.	4. 巻 76
2. 論文標題 Permutation inference methods for multivariate meta-analysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Biometrics	6. 最初と最後の頁 337-347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/biom.13134	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 Matsushima, Y., Noma, H., Yamada, T., and Furukawa, T. A.	4. 巻 11
2. 論文標題 Influence diagnostics and outlier detection for meta-analysis of diagnostic test accuracy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Research Synthesis Methods	6. 最初と最後の頁 237-247
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jrsm.1387	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 Noma Hisashi, Shinozaki Tomohiro, Iba Katsuhiko, Teramukai Satoshi, Furukawa Toshi A.	4. 巻 40
2. 論文標題 Confidence intervals of prediction accuracy measures for multivariable prediction models based on the bootstrap based optimism correction methods	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Statistics in Medicine	6. 最初と最後の頁 5691 ~ 5701
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sim.9148	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 濱口雄太, 松嶋優貴, 野間久史	4. 巻 42
2. 論文標題 ベイズ流メタアナリシスにおける外れ値試験の検出と影響力解析	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 計量生物学	6. 最初と最後の頁 33-54
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5691/jjb.42.33	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 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Hamaguchi, Y., Noma, H., and Nagashima, K.
2. 発表標題 Actual predictive performances of Bayesian prediction intervals for meta-analysis
3. 学会等名 41th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Iba, K., Shinozaki, T., Maruo, K., and Noma, H.
2. 発表標題 Re-evaluation of bootstrap-based optimism correction methods in multivariable clinical prediction models
3. 学会等名 41th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Aoki, M., and Noma, H.
2. 発表標題 Methods for detecting outlying regions and influence diagnosis in multi-regional clinical trials
3. 学会等名 2020 ASA Biopharmaceutical Section Statistics Workshop (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松嶋優貴, 野間久史
2. 発表標題 診断法のメタアナリシスにおける “outlying studies” の検出と影響力評価
3. 学会等名 2020年度統計関連学会連合大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野間久史
2. 発表標題 多変量臨床予測モデルにおける判別・校正指標の信頼区間
3. 学会等名 大分統計談話会第62回大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hamaguchi, Y., Noma, H., Nagashima, K.
2. 発表標題 Frequentist performances of Bayesian prediction intervals for random effects meta-analysis
3. 学会等名 40th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakamura, R. and Noma, H.
2. 発表標題 Outlying studies can change ranking of treatments and comparative efficacy estimates in network meta-analysis: From a comparative study of antihypertensive drugs
3. 学会等名 ISPOR Europe 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Noma, H. and Nagashima, K.
2. 発表標題 Improved Monte Carlo inference methods for network meta-analysis
3. 学会等名 CMStatistics 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsushima, Y. and Noma, H.
2. 発表標題 Detecting outlying studies in meta-analysis of diagnostic test accuracy
3. 学会等名 40th Annual Conference of the International Society for Clinical Biostatistics (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野間久史
2. 発表標題 Clinical Trial Data Sharingシステムを活用した大規模臨床試験エビデンス統合解析：Precision Medicineをめざした新たな試み
3. 学会等名 2019年度医療健康データ科学研究センターシンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野間久史
2. 発表標題 ネットワークメタアナリシス：Comparative Effectiveness Researchのためのエビデンス統合の方法
3. 学会等名 日本アプライドセラピューティクス学会第11回学術大会・日本社会薬学会第39回年会（招待講演）
4. 発表年 2021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
研究 分担 者	五所 正彦 (Gosho Masahiko) (70701019)	筑波大学・医学医療系・教授 (12102)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	古川 壽亮 (Furukawa Toshi A.) (90275123)	京都大学・医学研究科・教授 (14301)	
研究分担者	長島 健悟 (Nagashima Kengo) (20510712)	統計数理研究所・医療健康データ科学研究センター・特任准教授 (62603)	

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