

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2007～2010

課題番号：19590651

研究課題名(和文) 医薬品ならびに健康食品の有用性評価のためのメタアナリシス間接比較法の検討

研究課題名(英文) Study on indirect comparison meta-analysis to evaluate the effectiveness and safety of drugs and healthcare products

研究代表者

橋口 正行 (HASHIGUCHI MASAYUKI)

慶應義塾大学・薬学部・准教授

研究者番号：10271355

研究成果の概要(和文)：

医薬品ならびに健康食品の有用性を評価するための方法論として、メタアナリシス間接比較法について研究を行った。内容は間接比較法の問題点、医薬品ならびに健康食品への間接比較法の臨床応用、ならびに間接比較法の解析ソフトウェアの開発の検討を行った。本研究より、間接比較法の問題点・課題、適用条件等が明らかとなった。解決すべき課題はあるが、ある一定の条件下で医薬品等の評価において有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：

We studied indirect comparison meta-analysis as a methodology to evaluate the effectiveness and safety of drugs and healthcare products. The study was performed to clarify the methodological problems and limitations in the clinical application of the indirect comparison method to drugs and healthcare products, and for the preliminary development of indirect meta-analysis software. This study clarified the clinical utility, limitations, and applicable conditions of the indirect comparison method. Although certain issues remain to be resolved, indirect comparison meta-analysis appears to be a useful method for evaluating the effectiveness and safety of drugs and healthcare products, especially of compounds that belong to the same or similar pharmacological categories, in clinical applications under certain conditions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
総計	3,700,000	1,100,000	4,810,000

研究分野：医薬品情報学、薬剤疫学、薬剤経済学、臨床薬理学

科研費の分科・細目：社会医学・公衆衛生学・健康科学

キーワード：メタアナリシス、間接比較、医薬品、健康食品、有効性、安全性

1. 研究開始当初の背景

現在、医療の場において種々の数多くの同種または類似の薬効をもつ医薬品が使用されている。また、一般消費者(国民)の間では健康意識の高まりもあり、多くの種類の健康食品(サプリメントを含む)が購入され、摂取されている。そのような中、これらの同種

または類似の薬効をもつ医薬品または健康食品の有用性(有効性ならびに安全性)を同じ評価基準で評価を行い、医薬品においては医師または薬剤師に対して、健康食品においては一般消費者に対して、それらの有用性を示すことは非常に重要な課題であると考えられる。しかしながら、これらの有用性を評価す

るためには、それぞれの製品を直接比較 (head to head) する臨床試験を実施しなければならず、製品を製造販売している各企業にとっては、費用を含め種々の制約等があり、現実には不可能である。また、一度に多くの製品の有用性を評価できる方法論も確立しておらず、現時点では非常に難しい課題である。

2. 研究の目的

本研究は、薬物治療ならびに健康食品の有用性 (効果ならびに安全性) の評価におけるメタアナリシス間接比較法の臨床応用における方法論の利用可能性・妥当性 (有用性と限界)、ならびに方法論の確立、臨床応用例での有用性の評価、ならびにメタアナリシス間接比較法のソフトウェアの開発を目的に検討を行った。

本研究は、(1) 薬剤の有効性評価における間接比較法に関する調査、(2) 薬剤の有効性評価における間接比較法の妥当性の検討
①臨床試験論文を用いた妥当性の検討 ②シミュレーションによる間接比較の結果に影響する要因の検討、(3) 間接比較法の臨床的有用性の検討 ①血液凝固阻止剤での比較検討 ②抗うつ効果を期待した健康食品としてのSt. John's Wortの有効性の検討 ③統合失調症治療薬での比較検討
(4) 間接比較のためのメタアナリシスソフトウェアの開発の検討、からなる。

3. 研究の方法

(1) 薬剤の有効性評価における間接比較法に関する調査

文献検索データベースには、Medline、JDream II、Cochrane Library、医学中央雑誌を用い、メタアナリシス間接比較法に関する研究報告 (総説を含む) を調査した。それらをもとに間接比較法の種類・解析手法の検討、ならびに解析ソフトウェア開発の参考にした。

(2) 薬剤の有効性評価における間接比較法の妥当性の検討

現在、いくつかの薬剤の有効性の評価を間接比較法により試みている報告は存在するが、その妥当性は明らかとなっていない。本研究では、臨床試験論文を用いて間接比較を行い、その結果を直接比較の結果と比較することにより、間接比較法の妥当性を検討した。また、シミュレーションにより間接比較の結果に影響する要因について検討した。

間接比較の計算法

共通対照薬を用いて比較する各薬剤間の有効率の比を、相対治療効果 (relative efficacy: RE) とした。

試験1での薬剤A対薬剤CのREは RE_{AC} 、試験2での薬剤B対薬剤CのREは RE_{BC} とし、それぞれの標準誤差 (SE) を SE_{AC} および SE_{BC} とした。それらを用いて、薬剤A対薬剤Bの間接比較での RE_{AB} ($inRE_{AB}$) は、 $inRE_{AB} = RE_{AC} / RE_{BC}$ により、

また、薬剤A対薬剤Bの間接比較での SE_{AB} ($inSE_{AB}$) は、 $inSE_{AB} = \sqrt{SE_{AC}^2 + SE_{BC}^2}$ により算出した。 $inRE_{AB}$ の95%信頼区間 (95%CI) は、 $\exp(\ln inRE_{AB} \pm 1.96 \times inSE_{AB})$ により算出した。

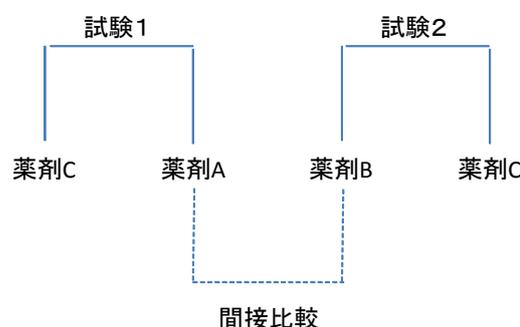


図1 薬剤Cを共通対照薬とした薬剤Aと薬剤Bの間接比較

①臨床試験論文を用いた妥当性の検討

検討には、HMG-CoA還元酵素阻害薬である、ロスバスタチン (R)、プラバスタチン (P)、シンバスタチン (S)、アトルバスタチン (A) の有効性を評価している、ランダム化比較試験 6 報のデータを用いた。有効性は、米国コレステロール教育プログラム第3次報告の LDL-コレステロール管理目標値到達率により評価した。比較は R 対 P、R 対 S、R 対 A で行い、直接比較はメタ解析による結果を用い、それを間接比較の結果と比較した。R 対 P の間接比較は、A を共通対照薬とした 3 比較、S を共通対照薬とした 9 比較を行った。また、R 対 S の間接比較は、A を共通対照薬とした 6 比較、P を共通対照薬とした 6 比較を行った。そして、R 対 A の間接比較は、P を共通対照薬とした 2 比較、S を共通対照薬とした 6 比較を行い、計 32 の間接比較を行った。

②シミュレーションによる間接比較の結果に影響する要因の検討

①および計算過程より、症例数および共通対照薬の有効率が、間接比較の結果に影響していることが考えられ、それらの影響をシミュレーションにより検討した。

シミュレーションの条件は、薬剤Aの有効率が85%、薬剤Bの有効率が65% ($\text{inRE}_{AB}=1.30$)とし、共通対照薬Cの有効率が30%、50%、70%、90%の場合で、 inRE_{AB} の95%信頼区間(CI)の幅と各薬剤1群の症例数との関係を検討した。

(3) 間接比較法の臨床的有用性の検討

①血液凝固阻止剤での比較検討

解析に用いるデータを収集するために、文献検索データベースとして、Medline、JDreamII、Cochrane Library、医学中央雑誌を用い、国内外の臨床試験論文の検索を行った。また、それぞれの製薬企業からも臨床試験情報を入手した。検索キーワードには、fondaparinux、enoxaparin、nadroparin、dalteparin、ximelagatran、placeboなどを使用した。

これらの論文に関して対象疾患・患者、有効性と安全性に関するエンドポイント、採択基準の決定とその適否、論文の質を評価し、統合可能であった論文データを用いて解析を行った。

②抗うつ効果を期待した健康食品としてのSt. John's Wortの有用性の検討

解析に用いるデータを収集等については①と同様な方法により行った。検索キーワードには、St. John's Wort (SJW)、選択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)、三環系抗うつ薬(TCA)、placeboなどを使用した。

SJWの抗うつ効果と副作用に関する2値データを用いて間接比較の検討を行った。

③統合失調症治療薬での比較検討

新規抗精神病薬であるアリピプラゾールとオランザピンの有効性を間接比較法、直接比較法で比較し、間接比較法の有用性を検討した。文献検索には、PubMedを用い、“aripiprazole”、“olanzapine”、“risperidone”、“placebo”、“schizophrenia”を検索語として、“randomized controlled trial”に限定し文献検索を行った。採択条件は、薬剤の用量、対象患者(急性期、慢性期)および投与期間が類似するものとした。統合失調症の有効性は陽性・陰性症状評価尺度(PANSS)スコア変化量(連続変量データ)を用いた。

間接比較の妥当性は、直接比較と間接比較(プラセボあるいはリスペリドンを共通対照薬とした)によるアリピプラゾールとオランザピンのPANSS変化量の比較結果の差異により評価した。間接比較は母数効果モデルにより実施した。

(4) 間接比較のためのメタアナリシソフトウェアの開発の検討

ソフトウェアの開発は専門家と協議して、第1段階として、直接比較法の部分を構築することとした。

メタアナリシス解析プログラムの作製に関しては、画面構成は入力系と照会・分析系の2種類とした。前者は分析するためのデータを入力し、システムに登録する画面であり、後者は入力されたデータを基に、分析情報を表示する画面とした。開発言語は開発効率を考慮して、画面構成の言語にはHTMLおよびJavaScriptを使用した。

4. 研究成果

(1) 薬剤の有効性評価における間接比較法に関する調査

メタアナリシス間接比較法の種類・解析手法の調査では、Fixed effect adjusted indirect comparison、Random effect adjusted indirect comparison、Random effects meta-regression、Naive methodなど複数の解析手法があった。これらの中で、医薬品の有効性の評価には、adjusted indirect comparisonが多く用いられていた。

(2) 薬剤の有効性評価における間接比較法の妥当性の検討

①臨床試験論文を用いた妥当性の検討

直接比較のメタ解析による結果、R対Pの直接比較による RE_{RP} は1.79(95%CI: 1.60~2.00)、 RE_{RS} は1.37(1.28~1.47)、 RE_{RA} は1.21(1.14~1.29)であり、Rの有効率はP、S、Aより有意に高かった。

R対Pの間接比較による inRE_{RP} は、Aを共通対照薬とした3比較では1.78~1.98、Sを共通対照薬とした9比較では1.62~2.06であった。 inRE_{RS} は、Aを共通対照薬とした6比較では1.24~1.40、Pを共通対照薬とした6比較では1.20~1.50であった。 inRE_{RA} は、共通対照薬をPとした2比較では1.10~1.12、Sとした6比較では1.14~1.31であった。間接比較を行った32比較中23比較(72%)では、Rの有効率がP、S、Aより有意に高く、直接比較と同様の結果であった。

R対Sの間接比較において、95%CIの幅の大き

さは、Aを共通対照薬とした6比較では0.48～0.53、Pを共通対照薬とした6比較では、0.69～0.89であり、Pを共通対照薬とした場合では、95%CIの幅が広がる傾向がみられ、統計学的に有意な差がみられなくなったものもあった。

②シミュレーションによる間接比較の結果に影響する要因の検討

共通対照薬Cの有効率が30%、50%、70%、90%の場合での、各薬剤1群の症例数とinRE_{AB}の95%CIの幅との関係の検討結果から、各薬剤1群の症例数が小さいほど、95%CIの幅が大きくなった。また、共通対照薬Cの有効率が低いほど、95%CIの幅が大きくなった。また、C=30、50、70、90%の場合に、inRE_{AB}が統計学的に有意となる(95%CIの幅<0.7)ためには、少なくとも各薬剤1群の症例数は、それぞれ300人、152人、88人、52人が必要であることがわかった。今回の検討より、間接比較の結果には、症例数および共通対照薬の有効率が影響することが明らかとなった。各薬剤1群の症例数が小さい、もしくは、共通対照薬の有効率が低い場合には、95%CIの幅は広がり、統計学的に有意な結果とはなりにくいことがわかった。つまり、間接比較を行う場合には、用いる試験の症例数および共通対照薬の有効率を考慮すべきであることが示唆された。

(3) 間接比較法の臨床的有用性の検討

①血液凝固阻止剤での比較検討

血液凝固阻止剤の臨床的有用性(有効性と安全性)に関してMedline等を用いて、論文検索を行った結果、最終的に30報の論文を選択して解析に使用した。試験薬には、低分子量ヘパリンのfondaparinux、enoxaparin、nadroparin、dalteparin、ximelagatran、未分画ヘパリンなどが含まれた。対象患者は、整形外科手術後(主に人工膝関節置換術、人工股関節置換術)の患者が含まれた。有効性の評価項目としては、血栓性塞栓症(深部塞栓症、肺塞栓症)、死亡などであり、安全性の評価項目としては、出血(大出血、小出血)などを抽出した。

整形外科手術後の静脈血栓塞栓症(主に深部静脈血栓症+肺塞栓)の発症予防の有効性に関するネットワークメタアナリシスの結果を図2に示す。

静脈血栓塞栓症の発症予防における血液凝固阻止剤の有効性の順序に関しては、Fondaparinux = Rivaroxaban > Apixaban = Enoxaparin > Dabigatran となった。FondaparinuxとRivaroxabanの間接比較には有意差は認められず、どちらがより有効であるかを示すことはできなかった。

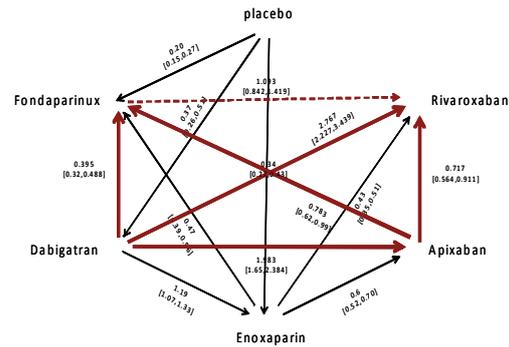


図2 整形外科手術後の静脈血栓塞栓症の発症予防の有効性に関するネットワークメタアナリシス

矢印の方向は2剤において有効性が高い方を示す。黒線は直接比較、赤線は間接比較、破線は統計学的に有意差がなかったものを示す。値はオッズと95%CIを示す。

直接比較と間接比較の結果の差について、間接比較では有意差が認められないものも存在した。これらの要因として、症例数、用いた共通対照群(プラセボまたは実薬)など違いが考えられた。これらの要因を含め、結果に影響を及ぼす要因について、今後検討する必要がある。

②抗うつ効果を期待した健康食品としてのSt. John's Wortの有効性の検討

St. John's Wort (SJW)の抗うつ効果と副作用に関する2値データを評価指標に用いて間接比較法の検討を行った。

論文検索を行った結果、最終的に32報の論文を選択して解析に使用した。SJWの効果を選択的セロトニン再取込阻害薬(SSRI)、三環系抗うつ薬(TCA)などとの効果と直接比較法や間接比較法により比較した結果、直接比較法、間接比較法ともに同様の結果が得られ、間接比較法の有用性が示された。

なお、間接比較法による検討では、統計学的有意差は示されなかったが、三種の中ではTCAの効果が優れていると考えられた。

また、副作用については、口渇がSSRIよりもTCAで多いことが間接比較法により示唆された。

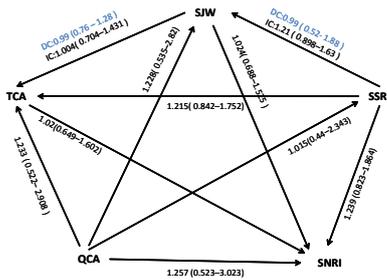


図3 St. John's Wort の抗うつ薬の有効性に関するネットワークメタアナリシス
矢印の方向は 2 剤において有効性が高い方を示す。DC は直接比較、IC は間接比較、値はオッズと 95%CI を示す。

③統合失調症治療薬での比較検討

文献検索により、プラセボを対照薬とした8試験（オランザピン 4試験、アリピプラゾール 4試験）、リスペリドンを対照薬とした8試験（オランザピン 6試験、アリピプラゾール 2試験）、アリピプラゾールとオランザピンの直接比較（3試験）を得た。間接比較により得られたアリピプラゾールとオランザピンのPANSSスコア変化量の平均値の差（95% CI）は、プラセボを共通対照薬とした場合 -5.73（-10.26 ~ -1.20）、リスペリドンを共通対照薬とした場合 -5.01（-8.39 ~ -1.63）であり、ほぼ同じ結果が得られた。この結果は、直接比較での平均値の差-5.06（-7.85 ~ -2.28）とほぼ同じであった。

今回、リスペリドンあるいはプラセボを共通対照薬として、アリピプラゾールとオランザピンのPANSS変化量について、間接比較を実施した結果、直接比較と同様の結果が得られた。連続変量を効果指標に用いた間接比較による検討は直接比較と同様、有用である可能性が示された。今後、連続変量を使用した間接比較によって得られる結果に影響を及ぼす因子について、更に検討する必要があると考えられる。

（4）間接比較のためのメタアナリシスソフトウェアの開発の検討

メタアナリシス解析プログラムの作製に関しては、メタアナリシスのデータ登録・分析システムの開発、データ登録により、複数の利用者からの利用や長期的なデータの保管、WEBによるインターフェースの採用を考慮して専門家と共同で開発を検討した。

システムとして実装する機能ならびにシステム画面構成は、以下の内容とした。

機能および画面構成

- ・グループ登録・編集
- ・研究登録・編集
- ・分析結果表示
 - 単一分析
 - 直接比較分析
 - 間接比較分析

モジュール構成

画面およびライブラリは次のように作成した。

モジュール	説明
グループ登録・編集画面	
研究登録・編集画面	
単一分析画面	単一分析のユーザーインターフェース。分析処理は、ライブラリが実行する。
単一分析ライブラリ	単一分析の内部処理用ライブラリ。
直接比較画面	直接分析のユーザーインターフェース。分析処理は、ライブラリが実行する。
直接比較ライブラリ	直接分析の内部処理用ライブラリ。
間接比較画面	間接分析のユーザーインターフェース。分析処理は、ライブラリが実行する。
間接比較ライブラリ	間接分析の内部処理用ライブラリ。
メニュー	各画面を表示するためのメニュー。
初期画面	ユーザーが最初に開く画面。

本システムでのグループ入力画面ならびに研究結果の入力画面の例を、図4と図5に示す。

Group List

New group

ID	Name	Action
1	Group name A	Edit Sample
2	Group name B	Edit Sample
3	Group name C	Edit Sample

図4 グループ入力画面の例

Group : Group Name A

View analysis

Sample Name

a

b

c

d

ID	Name	a	b	c	d	n
1	Halama 1991	13.5	25.5	0.5	25.5	65
2	Schwide 1983	20	32	6	33	91
3	Harrer 1994	28	42	13	47	130
4	HDTSG 2002	16	113	13	126	268
5	Hubner 1993	14	20	9	20	63
6	Hansgen 1994	27	33	9	34	103
7	Scheften 2001	26	98	19	102	245
8	Laakmann 1998a	19	49	16	49	133
9	Kalb 2001	23	37	15	35	110
10	Laakmann 1998b	24	49	16	49	138
11	Leclubier 2002	98	186	80	189	553
12	Schwide 1989	10	20	4	20	54
13	White 1995	34	48	25	49	156
14	Reh 1992	20	25	11	25	81
15	Philipp 1999	76	100	29	46	251
16	Schrader 1998	45	81	12	81	219

図5 研究結果の入力画面の例

間接比較のためのメタアナリシスソフトウェアの開発については、中途の段階であり、本研究期間内において完成にいたらなかった。今後も引き続き開発の検討を行っていく予定である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計2件)

- ① 国富太郎、橋口正行、望月眞弓. 間接比較法の有用性に関する検討—アリピブラゾールとオランザピンの比較を例として— 第31回日本臨床薬理学会年会. 2010年12月1日. 京都
- ② 深沢健一、橋口正行、望月眞弓. 薬剤の有効性評価における関節比較法の妥当性の検討. 日本薬学会第129年会. 2009年3月26日. 京都

6. 研究組織

(1) 研究代表者

橋口 正行 (HASHIGUCHI MASAYUKI)
慶應義塾大学・薬学部・准教授
研究者番号：10271355

(2) 研究分担者

望月 眞弓 (MOCHIZUKI MAYUMI)
慶應義塾大学・薬学部・教授
研究者番号：60292679

(3) 連携研究者

なし