

令和 6 年 5 月 29 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21H03401

研究課題名（和文）個人データメタアナリシスによる患者の価値を反映させたエビデンスの再評価

研究課題名（英文）Re-evaluation of evidence reflecting patient's value with individual patient based meta-analysis

研究代表者

大庭 幸治（OBA, Koji）

東京大学・大学院情報学環・学際情報学府・准教授

研究者番号：30422926

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 10,700,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、臨床試験におけるリスク・ベネフィット評価の方法として提案された Generalized Pairwise Comparison (GPC)を用い、個々の患者の価値を反映した治療選択を可能にする新しいエビデンス利用方法を提案することを目的とした。文献レビューや理論的考察に基づいてGPCの性能を評価し、進行・再発胃癌を対象とした国際共同IPDメタアナリシスであるGASTRIC研究のデータを用いてS-1と5FUの比較に関する実データ解析を行った。S-1が5FUよりも優れた治療法であることが示され、GPCに基づくリスク・ベネフィット評価の有用性が明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ランダム化比較試験に対する既存の個人データがデータベース化されることにより、GPCを用いたエビデンスの再評価を行うことによって、エビデンスを利用する患者の優先順位や選考を反映させた評価が可能となることを示した。これにより、利用者の観点に立った新しいエビデンスの利用方法を示すことにつながった。

研究成果の概要（英文）：In this study, we aimed to propose a new method of utilizing evidence that allows for treatment selection reflecting individual patient values by using Generalized Pairwise Comparison (GPC), a method proposed for evaluating risk-benefit in clinical trials. We evaluated the performance of GPC based on literature reviews and theoretical considerations, and conducted a real data analysis comparing S-1 and 5FU using data from the GASTRIC study, an international collaborative IPD (Individual Patient/Participant Data) meta-analysis of advanced and recurrent gastric cancer. The results indicated that S-1 is a superior treatment to 5FU, demonstrating the usefulness of GPC-based risk-benefit evaluation.

研究分野：統計科学関連

キーワード：メタアナリシス リスク・ベネフィット評価 個別化医療 臨床試験 因果推論

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。

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

検証的な臨床試験では、主要変数は1つとすることが原則とされる [ICH-E9, 1998]。一方で、複数の副次評価項目や安全性評価項目に関しては別途解析が行われ、リスク・ベネフィットが総合的に評価されるが、その評価自体は必ずしも明示的とは言えないことが多い。この問題に対し、主要評価項目を1つに限定することなく、リスク・ベネフィットに関連する複数のアウトカムを包括的に評価する方法として、Generalized Pairwise Comparison (GPC) という解析方法が提案された [Buyse M. Stat Med 2010]。

GPC はこれまで単一のランダム化比較試験における評価方法としての提案しかされていらない。根拠に基づいた医療 (Evidence Based Medicine; EBM) において、厳密に実施されたランダム化比較試験のメタアナリシスがエビデンスレベルの最上位にあることを踏まえると、最終的なエビデンスの評価につなげるためには、GPC をメタアナリシスへ拡張することは重要である。また、ランダム化比較試験にせよ、それを統合したメタアナリシスにせよ、従来行われてきたことは「集団全体に対する平均的な治療効果」の評価である。しかし、エビデンスを利用する患者の立場に立って考えると、リスク・ベネフィットに対する優先順位や重みは、患者によって異なることがむしろ一般的である。もし、ランダム化比較試験に対する既存の個人データ (Individual Patient/Participant Data: IPD) がデータベース化されており、既存の IPD に対する GPC を用いたエビデンスの再評価を行うことが可能であれば、そのエビデンスを利用する患者にとって、まさに個々の優先順位や選考を反映させた個別化されたエビデンスの利用が可能となると考えられる。これは、利用者の観点に立った場合に考えられる GPC のメリットであり、これまでに例を見ない新しいエビデンスの利用方法である。

2. 研究の目的

本研究課題では、過去に実施された臨床試験の IPD メタアナリシスの枠組みで、リスク・ベネフィットに関連する複数のアウトカムに対して臨床的意義やエビデンスを利用する患者の選好を反映させた順位付け (Prioritized Outcomes: PO) に基づいた再評価を行うことにより、個別の患者の価値に基づいた治療選択を可能にする新しいエビデンスの利用方法を提案する。

3. 研究の方法

PO に基づいた評価方法である GPC に関する手法のレビューを行い、GPC を複数の試験に対して用いる上での性能評価を実施する。並行して、胃がんを対象とした国際共同 IPD メタアナリシスである GASTRIC 研究 (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research through International Collaboration) のデータ収集ならびに GPC をメタアナリシスの状況下での実データ解析を行う。

4. 研究成果

GPC 関連の方法論のレビューとともに、GPC を当てはめた際に、複数の試験間の異質性に寄与する要因について検討を行った。生存時間をエンドポイントとした際の GPC には複数の手法がこれまで提案されている。そのため、関連する手法を一般化ペアワイズ比較という枠組みで整理し、これまで提案されている手法の整理ならびに実装に関するレビューを実施した [福田 et al. 日本統計学会誌 2023]。異質性の原因としては、大きく分けて2つの観点に基づく整理を行った。1つは各試験における追跡期間の違いによる GPC で得られる Net benefit への影響である。Chamseddine AN et al. においては、生存時間に対して通常よく利用されるハザード比よりも追跡期間の違いによる異質性が Net benefit で大きくなる傾向が確認されたものの、Peron の方法に基づく GPC の適用により比較的追跡期間の違いによる影響を受けにくいことが確認された [Chamseddine AN, et al. Contemp Clin Trials 2021]。もう1つの観点は、GPC を構成する評価項目間の相関による影響である。実際、リスク・ベネフィットを評価するうえでは、有効性は高いが有害事象も多く発生するなど、評価項目間でトレードオフがあり、かつ群間でその相関が異なることが考えられる。そのため、GPC で算出される Net benefit について理論的な考察を行い、シミュレーションならびに臨床病期 II、III の下部直腸癌に対する神経温存 D3 郭清術の意義を検討した JCOG0212 試験に適用した [Fuyama K, et al. Statist Med 2023]。各評価項目別の結果が同じであっても、評価項目間の相関が異なると Net benefit の値が異なること、また、手法によっては結果にバイアスが入ることが明らかになった。一方で、ここでも Peron の方法に基づく評価がバイアスの軽減につながっていることが確認できた。他にも、1次治療後の治療スイッチが行われた状況下での Net benefit の評価方法の開発など、新しい手法の開発を行うことができた [Fukuda M, et al. Clin Trials 2023]。

GPC 手法レビュー並びに異質性の要因検討、手法開発に基づき、GASTRIC 研究において収集したデータに対して、メタアナリシス状況下における実データ解析を行った。進行・再発胃がんに対する化学療法を評価したランダム化比較試験の系統的レビューを行い、対象となった試験について個別データの収集を行った結果、23 試験 (N=8013 名) の IPD を収集した [Oba K. 日本臨

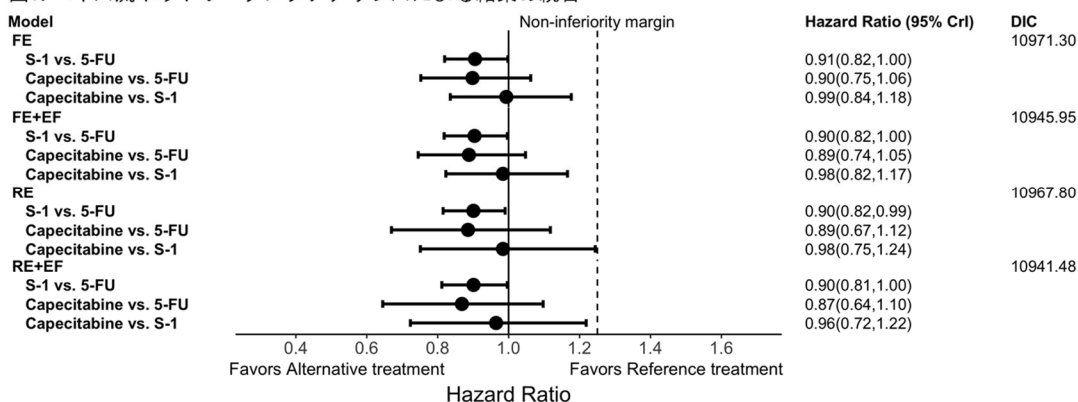
床腫瘍学会 2022]。収集した試験のうち、フッ化ピリミジン系抗がん剤である 5FU、カペシタビン、S1 に関して比較を行ったランダム化比較試験を対象とし、通常の IPD メタアナリシス、ならびに GPC を用いたリスク・ベネフィット評価を行った。対象試験のうち、IPD が得られた試験が 4 試験、文献情報のみの試験 (AD) が 5 試験であった (表 1)。IPD が得られた試験は S-1 と 5FU を比較したものがほとんどであった。対象とする治療が 3 種類あったため、バイズ流ネットワークメタアナリシスにより文献データと IPD の統合を行った。統合モデルには、固定効果モデル (FE)、固定効果モデル + PS 共変量調整あり (FE+EF)、変量効果モデル (RE)、変量効果モデル + PS 共変量調整あり (RE+EF) の 4 種類の解析モデルを用いた。この比較は、非劣性試験の枠組みで評価を行い、非劣性マージンにはハザード比 1.25 を用いた。

表1. 対象試験の背景

	著者	出版年	群	年齢	性別		PS		KPS
					男 (%)	女 (%)	0 (%)	1 (%)	
AD	Lee JL	2008	S-1	71	37	(82)	10	(22)	-
	Kang YK	2009	5FU	56	108	(69)	-	-	80
	Kim GM	2012	S-1	60	44	(69)	11	(17)	-
capecitabine									
Huang D	2013	5FU	54	76	(69)	-	-	80	
									S-1
VanCutsem E	2015	5FU	58	61	(69)	-	-	90	
									capecitabine
IPD	Boku N	2009	5FU	63.5	176	(75)	152	(65)	-
	Nishikawa K	2012	5FU	67	53	(69)	54	(70)	-
	Nishikawa K	2018	S-1	65	30	(55)	47	(85)	-
	Ajani JA	2013	5FU	60	347	(68)	200	(39)	-

RE+EF モデルによる統合結果は、S-1vs5-FU のハザード比が 0.90 (95%信用区間 0.81-1.00)、カペシタビン vs5-FU のハザード比が 0.87 (95%信用区間 0.64-1.10)、カペシタビン vsS-1 のハザード比が 0.96 (95%信用区間 0.72-1.22) となり、いずれも非劣性マージン 1.25 を下回った。また、解析モデルを変更した場合も大きな違いは見られなかった (図 1)。

図1. バイズ流ネットワークメタアナリシスによる結果の統合



次に、IPD が得られた試験に対して GPC を用いた評価を行った。Nishikawa K et al.(2018)以外の 3 試験が、S-1vs5FU の評価で統一されていたことから、これらに限定した評価を行った。比較の際には、OS を最優先評価項目とし、OS で勝敗がつかなかったペアのみ PFS で Peron の方法を用いて比較した。勝敗の閾値 については OS, PFS それぞれに対して =0 (month) とした。複数試験存在するため、試験名を層別変数とし、各層ごとの推定値を Mantel-Haenszel ベースの重みづけ平均で統合した。Net benefit は S1 で 5.9% (95%信頼区間 0.3-11.4) となり、S1 が 5FU と比べて優れた治療法であることが示唆された (表 2)。尚、内訳を確認すると、ほとんどが OS により勝ち負けが決定されており、このような状況では、前述のネットワークメタアナリシスに基づいた S1vs5FU の結果と整合する結果となった。

表 2. GPC を用いた S1 と 5FU の比較と内訳

評価項目	勝ち	負け	引き分け	無情報	Net Benefit (95%CI)	Win Ratio (95%CI)
OS	52.4%	47.3%	0.1%	0.2%		
	170756	153966	433	668		
PFS	0.2%	0.2%	0.0%	0.0%		
	509	553	27	11		
総合	52.6%	47.4%	0.1%		5.9%	1.12
	171265	154519	460		[0.3; 11.4]	[1.01; 1.26]

各試験の異質性について検討した結果、OS により勝ち負けが定まっている点については、大き

な違いは見られず、Net benefit についても大きな違いはみられなかった (表 3)

試験名	評価項目	ペア	勝ち	負け	引き分け	無情報	Net Benefit	Win Ratio
Ajani	OS	81.2%	42.2%	38.8%	0.1%	0.2%	4.2%	1.09
		264668	137389	126320	371	588		
	PFS	0.3%	0.1%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.89
		959	437	493	27	1		
Nishikawa	OS	2.0%	1.0%	0.9%	0.0%	0.0%	5.1%	1.11
		6400	3352	3029	5	14		
	PFS	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.1%	1.42
		19	11	8	0	0		
Boku	OS	16.8%	9.2%	7.6%	0.0%	0.0%	9.9%	1.22
		54756	30015	24617	57	66		
	PFS	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	0.0%	1.17
		123	61	52	0	10		
総合	OS	100.0%	52.4%	47.3%	0.1%	0.2%	5.9%	1.13
		325824	170756	153966	433	668		
総合	PFS	0.3%	0.2%	0.2%	0.0%	0.0%	0.0%	0.98
		1102	509	553	27	11		

勝敗の閾値を変更した結果、Net benefit が 6~7%に変化をしたが、結論に大きな影響はなかった。

以上、P0 に基づいた評価方法である GPC に関する手法のレビューを行い、GPC を複数の試験に対して用いる上での性能評価を実施した上で、GASTRIC 研究 に対して実データ解析を行った。S1 vs 5FU の比較においては、OS の違いにより勝ち負けが決まる結果となっており、治療選択の際の参考となる結果が得られた。本検討により、治療法によっては、P0 にトレードオフとなる有害事象を加えて、リスク・ベネフィット評価につながることで、また、そのための試験間での情報の標準化が重要性であることなどが明らかとなった。

< 引用文献 >

International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. (1998). ICH Harmonised Tripartite Guideline. Statistical principles for clinical trials.

Buyse M. Generalized pairwise comparisons of prioritized outcomes in the two-sample problem. *Stat Med.* 2010;29(30):3245-3257.

福田武蔵, 坂巻頭太郎, 大庭幸治. 一般化ペアワイズ比較による生存時間解析. *日本統計学会誌.* 2023;52(2):319-354.

Chamseddine AN, Oba K, Buyse M, et al. Impact of follow-up on generalized pairwise comparisons for estimating the irinotecan benefit in advanced/metastatic gastric cancer. *Contemp Clin Trials.* 2021;105:106400.

Fuyama K, Ogawa M, Mizusawa J, et al. Impact of correlations between prioritized outcomes on the net benefit and its estimate by generalized pairwise comparisons. *Stat Med.* 2023;42(10):1606-1624.

Fukuda M, Sakamaki K, Oba K. The net benefit for time-to-event outcome in oncology clinical trials with treatment switching. *Clin Trials.* 2023;20(6):670-680.

Oba K. Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration through Individual Patient based Data Meta-analysis: GASTRIC project. 日本臨床腫瘍学会、京都、2022.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 10件）

1. 著者名 Fuyama Kanako, Ogawa Mitsunori, Mizusawa Junki, Kanemitsu Yukihide, Fujita Shin, Kawahara Takuya, Sakamaki Kentaro, Oba Koji	4. 巻 42
2. 論文標題 Impact of correlations between prioritized outcomes on the net benefit and its estimate by generalized pairwise comparisons	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Statistics in Medicine	6. 最初と最後の頁 1606 ~ 1624
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/sim.9690	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 福田 武蔵、坂巻 顕太郎、大庭 幸治	4. 巻 52
2. 論文標題 一般化ペアワイズ比較による生存時間解析	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 日本統計学会誌	6. 最初と最後の頁 319 ~ 354
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11329/jjssj.52.319	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 Sakamaki Kentaro, Kawahara Takuya	4. 巻 22
2. 論文標題 Statistical methods and graphical displays of quality of life with survival outcomes in oncology clinical trials for supporting the estimand framework	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 BMC Medical Research Methodology	6. 最初と最後の頁 Online first
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12874-022-01735-1	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 Chamseddine Ali N., Oba Koji, Buyse Marc, Boku Narikazu, Bouch Olivier, Satar Tuvana, Auperin Anne, Paoletti Xavier	4. 巻 105
2. 論文標題 Impact of follow-up on generalized pairwise comparisons for estimating the irinotecan benefit in advanced/metastatic gastric cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Contemporary Clinical Trials	6. 最初と最後の頁 106400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.cct.2021.106400	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 Ito Chiyo, Hashimoto Atsushi, Uemura Kohei, Oba Koji	4. 巻 4
2. 論文標題 Misleading Reporting (Spin) in Noninferiority Randomized Clinical Trials in Oncology With Statistically Not Significant Results	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 JAMA Network Open	6. 最初と最後の頁 e2135765
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1001/jamanetworkopen.2021.35765	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 Fukuda Musashi, Sakamaki Kentaro, Oba Koji	4. 巻 20
2. 論文標題 The net benefit for time-to-event outcome in oncology clinical trials with treatment switching	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Clinical Trials	6. 最初と最後の頁 670 ~ 680
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/17407745231186081	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 Kondo Masahiro, Oba Koji	4. 巻 10
2. 論文標題 Handling of outcome missing data dependent on measured or unmeasured background factors in micro-randomized trial: Simulation and application study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 DIGITAL HEALTH	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1177/20552076241249631	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 Aoyama Toru, Oba Koji, Honda Michitaka, Muto Masaru, Mayanagi Shuhei, Maeda Hiromichi, Kanda Mitsuro, Kashiwabara Kosuke, Sakamoto Junichi, Yoshikawa Takaki	4. 巻 28
2. 論文標題 The clinical impacts of postoperative complications after colon cancer surgery for the clinical course of adjuvant treatment and survival	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 International Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 777 ~ 784
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s10147-023-02332-y	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 MAYANAGI SHUHEI, OBA KOJI, AOYAMA TORU, TANAKA KENJI, KANDA MITSURO, HONDA MICHITAKA, MAEDA HIROMICHI, KASHIWABARA KOSUKE, MUTO MASARU, SAKAMOTO JUNICHI, YAMAGISHI HISAKAZU, YOSHIKAWA TAKAKI	4. 巻 43
2. 論文標題 Feasibility and Safety of Adjuvant Chemotherapy for Resected Colorectal Cancer in Patients With Renal Insufficiency: A Pooled Analysis of Individual Patient Data from Five Japanese Large-scale Clinical Trials	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 3089 ~ 3095
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.16480	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 Arai Hiroyuki, Takeuchi Madoka, Ichikawa Wataru, Shitara Kohei, Sunakawa Yu, Oba Koji, Koizumi Wasaburo, Sakata Yuh, Furukawa Hiroshi, Yamada Yasuhide, Takeuchi Masahiro, Fujii Masashi	4. 巻 13
2. 論文標題 Correlation of multiple endpoints in the first line chemotherapy of advanced gastric cancer: Pooled analysis of individual patient data from Japanese Phase <sc>III</sc> trials	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Cancer Medicine	6. 最初と最後の頁 NA
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cam4.6818	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7件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 福田 武蔵、坂巻 顕太郎、大庭 幸治。
2. 発表標題 一般化ペアワイズ比較を用いた生存時間データの解析
3. 学会等名 2022年度統計関連学会連合大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Fuyama K, Ogawa M, Mizusawa J, Oba K
2. 発表標題 Impact of correlations between prioritized outcomes on the net benefit and its estimate by generalized pairwise comparisons
3. 学会等名 WNAR/IMS (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Oba K
2. 発表標題 Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration through Individual Patient based Data Meta-analysis: GASTRIC project
3. 学会等名 日本臨床腫瘍学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大庭幸治
2. 発表標題 メタアナリシス、ネットワークメタアナリシスの見方・読み方
3. 学会等名 日本循環器学会関東甲信越地方会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂巻 顕太郎
2. 発表標題 比例ハザード性が成立しない生存時間データにおけるペアワイズ比較
3. 学会等名 SASユーザー総会2021
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤 知洋, 坂巻 顕太郎, 上村 鋼平, 大庭 幸治
2. 発表標題 ハザード比を効果指標とした非劣性試験における共変量調整の影響
3. 学会等名 第44回日本臨床薬理学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大庭幸治
2. 発表標題 エビデンスを創出する臨床試験の必須要件 薬事戦略、データ品質管理、統計解析、研究支援組織
3. 学会等名 第38回環境感染学会総会（招待講演）
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計4件

1. 著者名 丹後 俊郎、松井 茂之	4. 発行年 2023年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 608
3. 書名 臨床試験の事典	

1. 著者名 坂巻顕太郎、篠崎智大	4. 発行年 2023年
2. 出版社 厚生労働統計協会	5. 総ページ数 243
3. 書名 生物統計学の道標	

1. 著者名 Ewout W. Steyerberg、手良向 聡、大門 貴志	4. 発行年 2023年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 624
3. 書名 臨床予測モデル：開発・妥当性確認・更新の手引き	

1. 著者名 手良向 聡、山本 景一、河野 健一	4. 発行年 2023年
2. 出版社 朝倉書店	5. 総ページ数 224
3. 書名 ヘルスデータサイエンス入門 医療・健康データの活用を目指して	

〔産業財産権〕

〔その他〕

THE GASTRIC https://gastricproject.org/
--

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	川原 拓也 (Kawahara Takuya) (10792450)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	坂巻 顕太郎 (Sakamaki Kentaro) (30644819)	順天堂大学・健康データサイエンス学部・准教授 (32620)	

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
---------	---------