

NICE TSD の紹介・モデル作成

ーモデル作成のためのエビデンス収集とレビューー

日本製薬工業協会

データサイエンス部会

2021 年度継続タスクフォース 3

「医療経済評価に関連する統計的手法の整理と紹介」

Ver 1.0

2021 年 11 月

本報告書の中で **Technical Support Document (Decision Support Unit, National Institute for Health and Care Excellence)** を引用／参考にした記載は、本タスクフォースの解釈であり、NICE には一切の責任はない。また TSD の全てを紹介したわけではなく、一部を抜粋し紹介している。それらの紹介にあたり、タスクフォースによる解釈や追加の説明を加えている。これらは本タスクが独自にまとめたものであり、NICE から見解を得たものではない。

内容

1. はじめに	4
2. 費用対効果評価において開発されるモデルのコンセプト決定と必要なエビデンスの特定.....	6
2.1. モデル開発と活用の手順.....	6
2.2. 課題中心とデザイン中心の概念モデル	8
2.3. 疾患プロセスモデルにおける検討事項.....	11
2.4. 医療サービスパスウェイモデルにおける検討事項.....	12
2.5. 課題中心の概念モデルを開発および報告するための推奨事項.....	13
2.6. デザイン中心の概念モデルを開発および報告するための推奨事項.....	14
2.7. 疾患によるモデルの構造の事例.....	16
3. エビデンス源の特定.....	19
3.1. モデル構築で使用される主な情報の種類.....	19
3.2. 関連情報の効率的な獲得方法.....	20
3.3. プロセスの透明性の向上を目的とした報告計画.....	21
4. エビデンスのレビュー.....	23
4.1. 基盤となる原則.....	23
4.2. レビュー方法.....	23

4.3. バイアスの最小化	24
4.4. エビデンス源の階層.....	24
5. おわりに	27
6. 参考文献	27

1. はじめに

国民が医療サービスを利用する際、多くの国においては社会保障の枠組みの中で金銭的負担を軽減する仕組みが提供される。例えば我が国において病気や怪我の際に金銭的負担を比較的心配することなく病院や診療所を訪れることができるのは、国民皆保険の優れた制度の下、自己負担額の軽減が図られているからであるといえる。一方で、国によってはこのような社会保障のシステムを費用対効果の観点から評価して、提供されるサービスの内容に反映させる規定が導入されている。例えば、有名な例では英国において医療は税金により賄われるが、提供される医療サービスの内容や適応条件には制限（使用できる薬剤、手術等）があり、その制限に費用対効果の観点が影響を与える。このように、医薬品への患者アクセスが費用対効果の課題から制限を受けることは、薬事承認（品質、安全性、有効性）の3つのハードルに加えて、4つ目のハードルであるとされる¹。

薬事承認と費用対効果評価には、以下のような違いがある：

- 薬事承認：方法論は国際基準として統一が進んでいる。
- 費用対効果評価：標準とされる方法論は国際学会（ISPOR）が緩やかなガイドラインを定めているのみである。

薬事承認は患者の生命や健康を直接脅かすリスクを孕むことから、保守的な意思決定を取る。このため、多くの時間、労力をかけ、多くの患者、医療関係者の協力のもとデータを収集する。一方で、費用対効果評価は政策決定ができればよいので、意思決定時点（例えば薬価の調整の意思決定のため費用対評価を行う時点）で取得可能なエビデンスをできる限り多く収集し、そこから現実の臨床現場において新たな医薬品/医療機器（ここでは医薬品の新薬を例示する）が用いられた場合と、新薬が使われず対照薬が使い続けられた場合にかかる費用およびアウトカムの状態を最も説明する解を導くことが目標となる。もちろん費用対効果評価を見据えた臨床開発を行うのが理想的であり、第III相臨床試験においてもしばしばEQ-5Dのような費用対効果評価に有用な尺度による評価が実施される。しかし、臨床開発における適切なデータ収集を行ってもなお、ほとんどの場合費用対効果評価は臨床試験、観察研究など、多数の研究から得られたエビデンスを組み合わせ、継ぎ接ぎをして何とか現実の医療環境を説明しようとする試みであるといえる。ここでエビデンスの組み合わせの方法論として有効となるものが、マルコフモデルに代表される、患者が現実を経験する予後を簡潔に記述するモデルである。意思決定に必要な十分な粒度（複雑すぎも簡潔すぎもしない）のモデルを開発し、新薬が利用可能であった場合の患者の予後と、そうでなかった場合の予後と比較する。前述の通りこのようなモデルはエビデンスを組み合わせ、医療環境を説明するための道具であるが、手持ちのエビデンスからなるべく良い意思決定を導くことが目的である。よってどのモデルが正しいか、或いは正しくないか、という議論はあまり意味がなく、また状況によりどのモデルを選択するべきかは変わってくるであろう。

本資料は、費用対効果評価に用いるモデルの構造をどのように定めるべきかであったり、

モデルに用いられるパラメータをどのエビデンスから取得するかを取捨選択し、活用するかの考え方を与える。仮に、患者個人レベルで、受けた医療の情報、予後情報、患者背景などのデータが全て利用可能であれば、精緻な予後予測モデル（ここで精緻とは、例えばマルコフモデルにおいて多数の状態を想定するような、本来複雑な病態を複雑なままモデルで記述しようとする事とする）が理論的にはできるのであろうが、費用対効果評価の目的はそこにはなく、今あるデータを活用し、今最も適切と判断される意思決定（例えば薬価調整）の策を求めることにあることから、あまりに精緻で複雑な構造のモデルを用いることは、そこに供するデータの量と質が保てないという観点から適切ではないし、一方で新薬と対照薬における費用および効果の差異を十分に述べられるほどには精緻である必要があるだろう。例えば、抗がん剤の費用対効果評価において、がん患者の予後を【無再発】【再発】【死亡】というたった3つの状態によって説明することが多い。ステージや副作用の有無など、がん患者の予後を述べる要素は数多く考えられる中、驚くほどシンプルなモデルはあるが、意思決定には十分である、ということであろう。

本資料では英国 NICE が発行している NICE DSU Technical Support Document 13: Identifying and Reviewing Evidence to Inform the Conceptualisation and Population of Cost-Effectiveness Models をもとに、以下のプロセスについて提案されている方法を示す。

- 手持ちのエビデンスからモデルを開発するが、考えうる無数のモデルのうちどのモデルを採用していくかを決定する。より具体的には以下の手順で検討する
 - エビデンスの特定と選択
 - エビデンスの組み立て（モデルの作り方）
 - エビデンスはどのようなものが利用可能か

本資料の構成は、Section 2 で、モデルのコンセプト決定と、必要なエビデンスを特定するプロセスにまつわる課題とその解決策を示す。Section 3 は、モデルで用いるエビデンスを取得する方法について触れる。Section 4 ではエビデンスのレビューに伴う課題とその解決策を示す。

2. 費用対効果評価において開発されるモデルのコンセプト決定と必要なエビデンスの特定

2.1. モデル開発と活用の手順

図 1 を用いて、費用対効果評価が立案、モデルが開発され、その後に意思決定(多くの場合薬価の調整などに使われる)に反映されるまでのプロセスを説明する。この図は、NICE の技術評価プログラムに協力した、アカデミアの評価グループのモデル担当者と、製薬会社で NICE への申請の準備を行ったアウトカム研究グループの両者への実務に関する聞き取りにより作られた。この図を見ると、モデル開発プロセスが 5 つの大きなステップに分けられることが分かった。この図から以下の 2 つの特徴が上げられる。

- モデル開発、活用のいずれのステップにおいてもエビデンスと臨床からの意見の取り込み、フィードバックが必要であること。
- モデル開発のプロセスは、一方通行ではなく、時に前のステップに戻る必要があること。

また、モデルのコンセプト決定は後述する概念モデルの開発により系統的に行うことができるが、インタビューに答えた専門家の中にはこのステップを明確には行わず、意思決定課題をそのままモデルに実装しようとする専門家もいたことがわかっている。

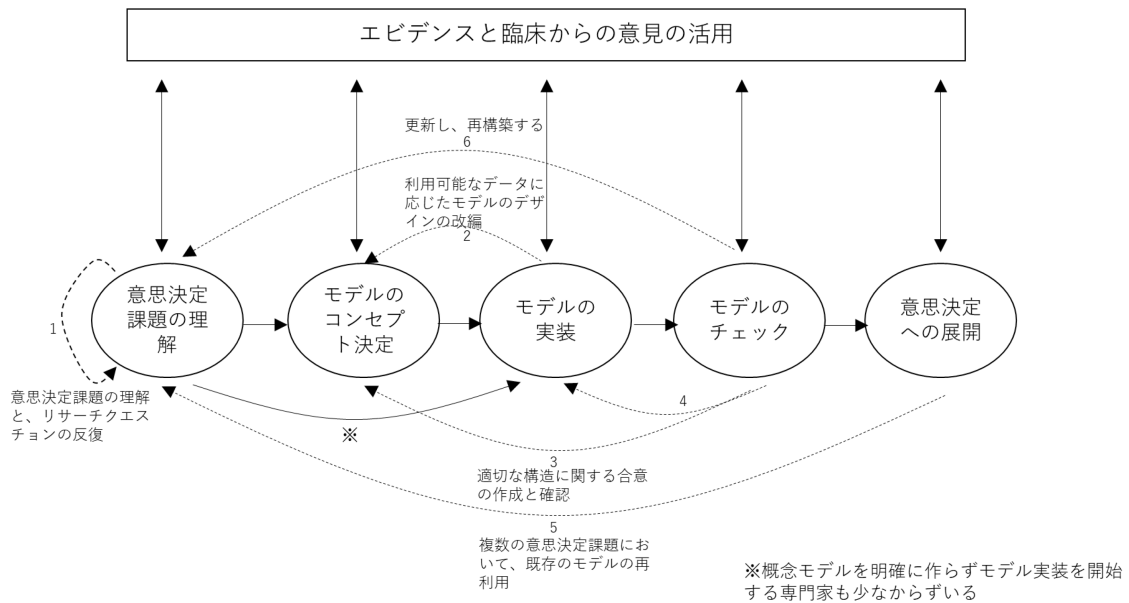


図 1 モデル開発と活用の手順

意思決定課題，すなわちこの費用対効果評価モデルを用いてどのような意思決定を行いたいのか（例えば特定の患者集団における薬価の調整を行う），という目的をモデルに実装する際，最終的にはリアルワールドで行われる治療や予後を最終的なモデル（「ハード」モデルと呼ぶ）によって説明することが必要となる．冒頭で述べた通り，費用対効果評価におけるモデル開発の目的はリアルワールドを完璧に説明するモデルを開発することではなく，意思決定課題を適切に解決することである．このために，意思決定のために必要なことを理解する（課題中心）ことと，限られたエビデンスから作成可能なモデルの最終的な姿を描くこと（デザイン中心）の2つの「概念モデル」が，最終的なモデルの前に作成される．この手順を図 2 に示す．図 2 は図 1 の「モデルのコンセプト決定」から「モデルの実装」までの箇所をより詳細に示したものであると考えてよい．図 2 の過程においても一方通行のプロセスではなく，必要に応じ前のステップに戻ることが必要である．

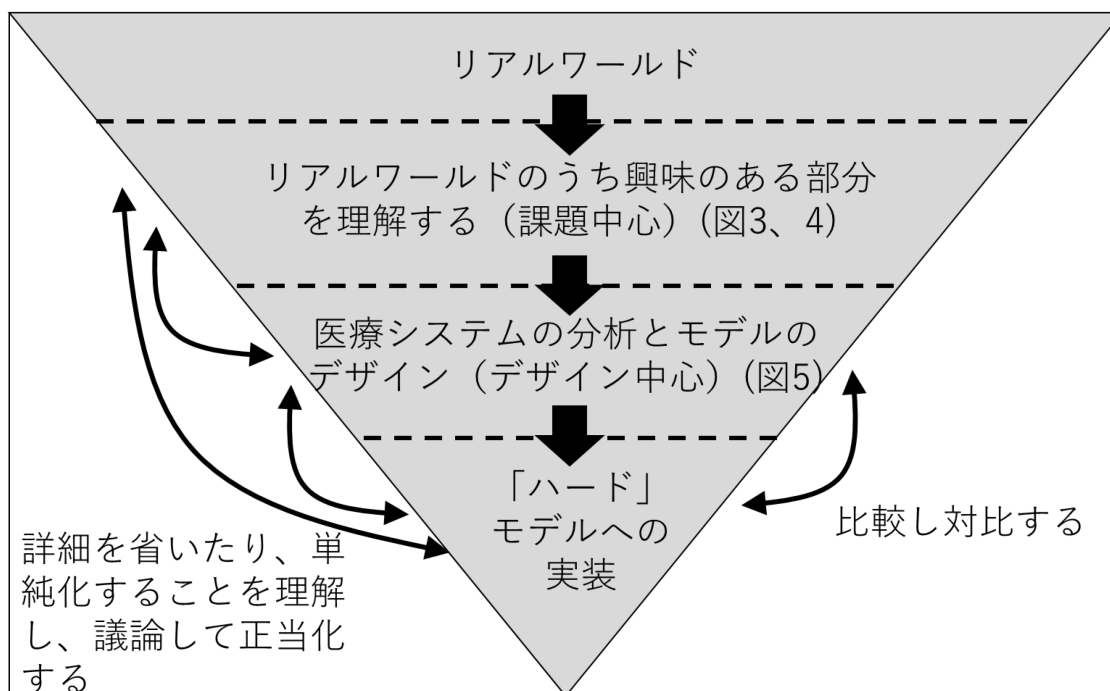


図 2 リアルワールドで行われる治療や予後モデルに要約する過程

2.2. 課題中心とデザイン中心の概念モデル

課題中心(図 3, 図 4)とデザイン中心の概念モデル(図 5)についてももう少し詳しく見てみる。それぞれの目的を表 1 に示す。

まずは課題中心の概念モデルについて述べる。課題中心の概念モデルは、図 2 に示した通り、リアルワールドの情報をより包含しており、意思決定課題だけでなく、臨床の専門家等の意思疎通において有用なツールであると言える。課題中心の概念モデルはさらに疾患プロセスモデル(図 3)や医療サービスパスウェイモデル(図 4)に分けられ、それぞれ疾患の経過と、患者が受ける治療を示している。

一方でデザイン中心の概念モデルは、最終的に作成される「ハード」モデルにより近い構造を持つ、課題中心の概念モデルと最終的に作成されるモデルとの間をつなぐものである。課題中心の概念モデルが比較的臨床的観点に近づけて作成されるのに対し、デザイン中心の概念モデルは臨床家よりも医療技術評価の専門家により理解されやすい構造となっているだろう。このように目的の異なる複数のモデルを組むことが最終的なモデルに必要な情報の整理に有用である。

表 12つの種類の概念モデル

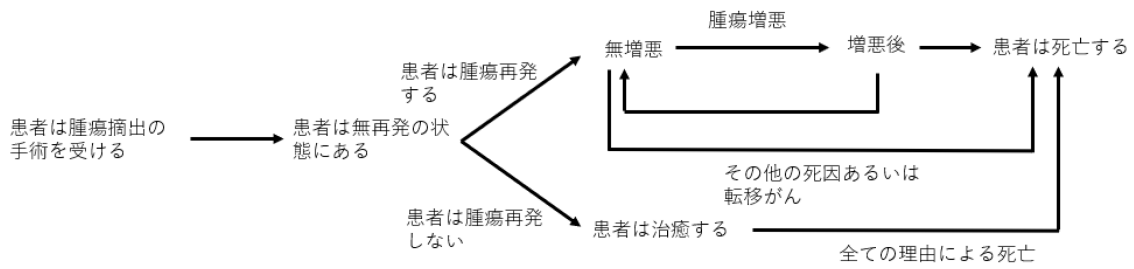
Problem-oriented (課題中心)

- 治療介入が費用と健康アウトカムに与える影響をどのようにモデルが表現するかを、医学専門家が理解できるようにする。
- 提案されたモデルが、臨床的に妥当、すなわち全ての関連する健康イベント、資源消費、費用と健康アウトカムが含まれており、疾患と治療体系に関する理解がモデルに反映されていること、を担保する。
- 提案されたモデルが、意思決定者のニーズに合ったものであることを担保する。
- モデル実装の過程における基準点を与える。
- 医療提供者間の不確実性とばらつきをハイライトする。

Design-oriented (デザイン中心)

- モデルに実装する前に、モデルに必要なエビデンスに関する共通理解を与える。
- モデルに実装する前に、異なるモデル構造やモデル開発に関する別の意思決定を検討するための明示的な土台を与える（モデルの構造による不確実性の事前検討も含む）。
- モデル実装の過程で、基準点を与える。
- 最終的に実装されたモデルに用いられた手法や仮定を報告するための概念的な基礎を与える。
- モデル開発の過程で、簡素化や概念化についての比較や、その正当化についての基礎を与える。

図 3 疾患プロセスモデルの例



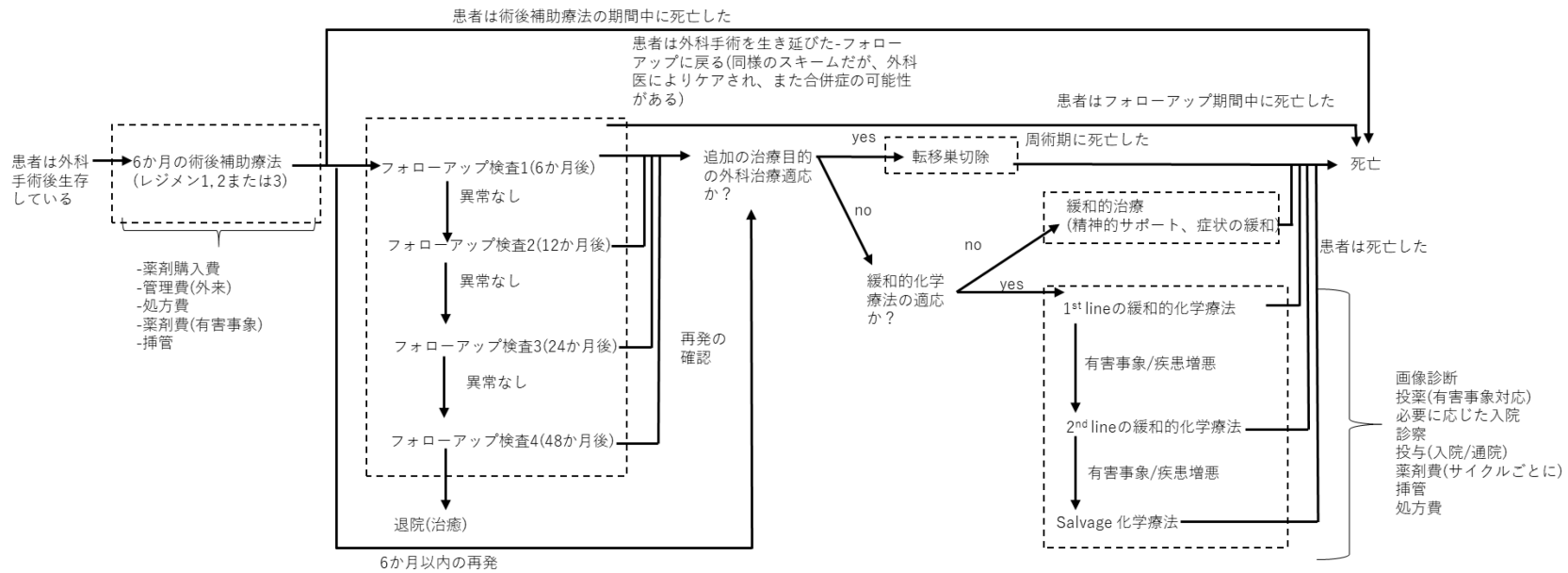


図 4 医療サービスパスウェイモデルの例

2.3. 疾患プロセスモデルにおける検討事項

TSD13 で示された疾患プロセスモデルの作成過程で検討する事項の例を以下に示す。

どの疾患関連イベントをモデルに含めるか

- 臨床/患者の観点からの主な関連イベントは何か？概念モデルには、臨床的に意味のある全てのイベントが明示的に参照されているか？例えば、患者は局所再発を経験する可能性があるか？または、介入は他の疾患に影響を与える可能性があるか（例：原発腫瘍の治療に使用される放射線療法に起因する後期二次悪性腫瘍）？
- これらの関連イベントは、一連の相互に排他的な生物学的に妥当な健康状態に離散化することができるか？これによりプロセスを説明しやすくなるか？
 - Yes の場合、どの指標が臨床的に意味があるか？モデルの状態の1つとして取り上げることに臨床的に意味のある離散状態はどれか？臨床医は疾患のプロセスについてどのように考えているか？患者はこれらの状態または一連のイベントの間でどのように病態が進展していくか？
 - No の場合、患者の症状が顕在化する前の疾患の進展をどのように定義できるか？
- 検討しているものに替わる病期分類が存在するか？存在する場合、それらを同時に提示できるかどうかを確認する。
- 関連する全ての競合リスク（例：再発または死亡）が考慮されているか？
- スクリーニングまたは診断介入の評価を行うモデルである場合、診断前後の病状を説明するために同じ指標を使用しても問題は無いのか？
- 概念モデルは十分に疾患の治療/進展過程を広く網羅しているか？モデルは関連する全ての状態または関連する患者サブグループの評価期間全体にわたる起こり得る一連のイベントを表せているか？
- 死因は何か？患者はこれらの特定の原因でいつ死ぬか？患者は完治しうるか？もしそうなら、いつこれが起こり、どの疾患状態にこれが当てはまるか？治った人の予後はどうか？

健康関連 QoL およびその他のアウトカムに対する疾患の影響

- 疾患状態、イベント、健康関連 QoL の間に関係はあるか？患者の健康関連 QoL に影響を与えると予想されるイベントはどれか？
- 疾患プロセスの説明は、患者の健康関連 QoL が異なる可能性が高い個別の疾患状態を捉えているか？
- 疾患プロセスは予後のさまざまな状態を捉えているか？

リスクの異なるサブグループの表現

- 特定のサブグループに関連する競合イベントは明確か？
- 疾患プロセスは単一の患者グループとして表現できるか、それとも患者の異なるサブ

グループを区別する必要があるか？

- これらの疾患状態/イベントは患者サブグループによって異なる可能性が高いか？

概念化された疾患プロセスに対する評価対象技術（医薬品/医療機器）の影響

- 意思決定課題に関連する全ての競合技術が特定されているか？
- 概念モデルを使用して、評価対象技術の影響を説明できるか？ 検討中の全ての技術がアウトカムに与える影響は、同じ機序か？
- 疾患のプロセスに対する技術の影響を説明する、競合する理論があるか？ これらは概念モデルを使用して説明可能か？
- 評価対象技術の使用は、概念的な疾病プロセスモデルで説明できない他の影響をアウトカムにもたらすか？

2.4. 医療サービスパスウェイモデルにおける検討事項

医療サービスパスウェイモデルの作成過程で検討する事項の例を以下に示す。

リスク因子と予後と医療サービス経路（モデルでカバーされる治療体系）の関係

- 患者が医療サービスに入ってくるタイミングと、どのように入ってくるかは明確か？ 患者が（治療体系から外れる、または死亡のいずれかにより）医療サービスを去るタイミングは明らかか？
- モデルは、サービスを介してそれぞれの患者がどの特定のルートをとるかをはっきり示すか？
- サービスの上流における環境変化が発生し、モデルに入ってくるタイミングにおける患者の患者背景に影響を与える可能性があるか？例えば外科手術の進歩は経路の下流（訳注：薬物療法）の患者の予後を変える可能性があるか？
- モデルは、経路全体での特定の介入の使用に起因する潜在的な有害事象を考慮しているか？しているとすればどの有害事象か？検討中の全ての競合技術に適用されるか？
- システム内に潜在的なフィードバックループがあるか（例：切除→フォローアップ→再発→再切除→フォローアップ）？
- どの患者が積極的な治療を受け、どの患者が支持療法のみを受けか？この臨床的決定を行うためにどのような情報が使用されるか（例：適合性か、患者の選択か）？

真であることとそれが観察されることの区別

（例えば、モデルで再発日（真であること）がシミュレーションできたとしても、現実世界では再発と診断される（それが観察されること）のはもっと先かもしれない）

- 概念的な疾患プロセスモデルで定義されているように、関連する臨床イベントが検出されると、経路はどのように変化するか？例えば、どの時点で再発が検出されるか？
- 特定のイベントの発生について、区間打ち切りの影響を受ける可能性があるか？

地理的環境による変化

- モデルに表されている医療サービスパスウェイは、地理的な場所や地方独自の要因によってどのように変化するか？これらの違いは何であり、経路のどの部分が最も影響を受ける可能性が高いか？

医療資源利用の特性

- 医療サービスパスウェイ全体に関連する資源の要素は何か？介入ポイントでの資源消費の性質は何か？例えば、再発状況に応じた定期的なフォローアップ、1回のみの手術（再発患者を除く）、サイクルベースの化学療法、ある特性に応じた用量変更、線量制限された放射線治療など。
- 概念的な医療サービスパスウェイモデルには、関連する全ての資源の要素が含まれているか？
- どの資源がコストに大きな影響を与えると予想されるか？

医療サービスパスウェイへの技術の影響

- 評価対象の介入は、概念モデルのどの要素に影響を与えるか？例えばアジュバント治療の費用、追跡期間の平均、転移性再発を経験する患者の数など。コストの主要な推進力になると予想されるものは何か？

2.5. 課題中心の概念モデルを開発および報告するための推奨事項

- 臨床ガイドラインと医学専門家の知見を活用し、課題中心の概念モデルの構造を開発する。
- モデル開発に関与していない他の医学専門家によるピアレビューを行い、概念モデルの理解をチェックする。
- 概念モデルの正確な視覚化は、医学専門家やその他の意思決定関係者が簡単に理解できるようにする必要がある場合のみ重要であり、そうでない場合は正確である必要性は高くない。
- 専門的でなく、また非数学的な用語を使用して、図と文章の両方の形式でモデルを提示することが理解を助けるのに有益な場合がある。
- デザイン中心モデルを開発する前に、課題中心モデルを開発する。デザイン中心の概念モデルの実現可能性や受容性は、課題中心モデルの開発に影響を与えるべきではない（課題中心モデルが適切であると見なされる場合、2種類の概念モデルの間で繰り返す必要はない）。

2.6. デザイン中心の概念モデルを開発および報告するための推奨事項

デザイン中心の概念モデルの例を図 5 に示す。デザイン中心の概念モデルは、最終的な実装モデルを開発する前に、最初に開発する必要がある。ただし、モデルの開発中に、反復的に再検討および変更される場合がある。

モデルの開発には、多数の決定と判断が含まれる。モデル開発中に行われる全ての決定や判断が重要になるわけではない。重要な決定は、実装されたモデルが課題中心モデルから明らかに逸脱している（例えば、治療システムの一部が除外されている）場合や、いくつかの代替選択肢が存在するが、どれも明らかに優れているわけではない（つまり、構造的な不確実性が存在する）場合であろう。これらの決定は明確に文書化され、報告されるべきである。

モデル構造を決めるために使用されるエビデンス源と、このエビデンスを抽出する方法を明確に報告する必要がある。

可能な場合、この段階で引き出された代替モデルの開発の選択肢は、定量的モデルを使用した後で感度分析を行い、モデルの結果への影響を評価する必要がある。ただし、これは常に可能または現実的であるとは限らない。

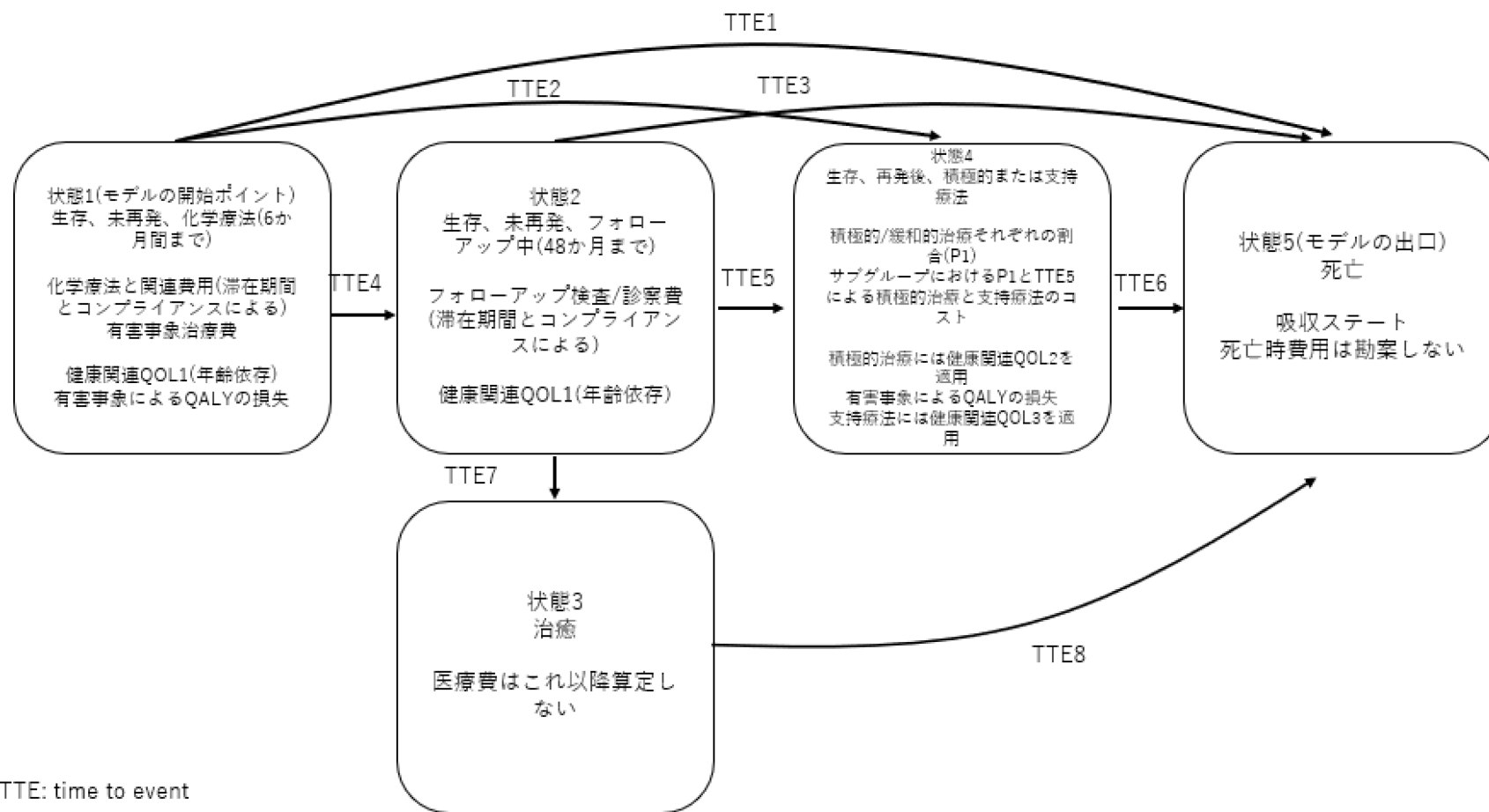
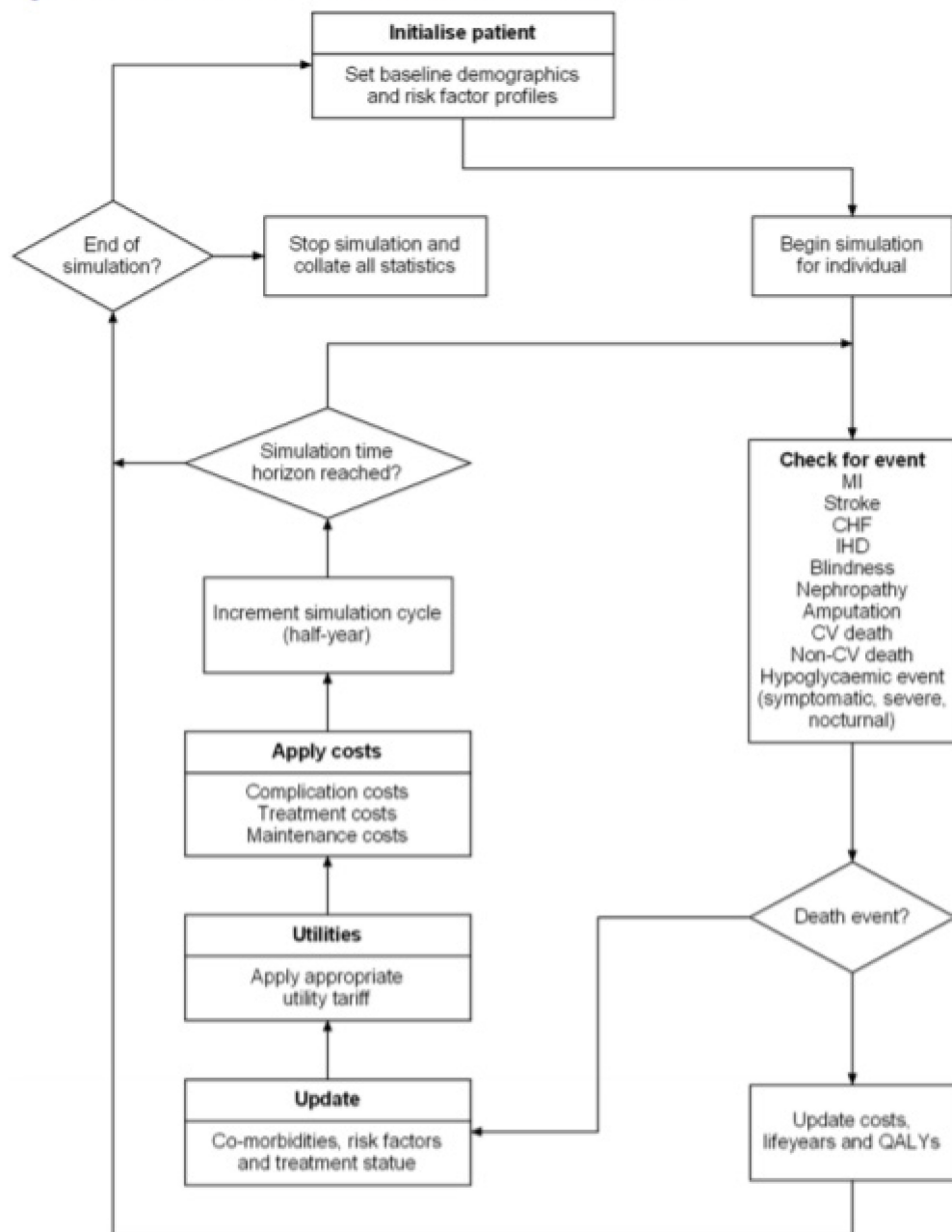


図 5 デザイン中心の概念モデルの例

2.7. 疾患によるモデルの構造の事例

本節では、これまで述べられたようなモデル開発のプロセスを経て、最終的にどのようなモデルが作成、採用されたかを英国における事例を用いて紹介する。事例として挙げるのは2型糖尿病（図6）と非小細胞肺癌（図7）である。これらは非常に対照的であり、前者のモデルが複雑であるのに対し、後者はモデルが単純で、3つの疾患状態しか定義していない。糖尿病においては血糖コントロールが長期的かつ間接的に、網膜症や冠動脈疾患などの多様な合併症を経て患者の予後に影響を与えるのに対し、悪性腫瘍においては疾患が患者のQOLおよび生命予後に直接的に影響を与えるためであると考えられる。また、治験で一般的に得られるデータの違いも影響しているだろう。前者においては治験で得られるデータがHbA1cの変化量であることがほとんどであり、これを別途疫学データと組み合わせてモデルを構築していく必要があるが、後者においては直接的に無再発生存期間(PFS)や生存期間(OS)のデータを治験から得ることができるため、そもそもモデルを複雑化させる必要性が低い。

Figure 20: Schematic of the cost-effectiveness model structure



Abbreviations: CHF, congestive heart failure; CV, cardiovascular; IHD, ischaemic heart disease; MI, myocardial infarction; QALYs, quality-adjusted life years

図 6 2 型糖尿病のモデルの例²

[出典：NICE TA418² Figure 20]

Figure 27: Cost effectiveness model structure

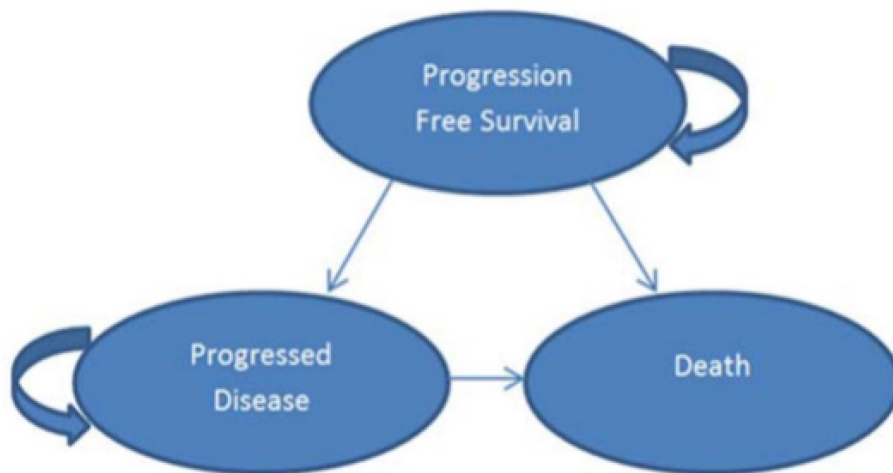
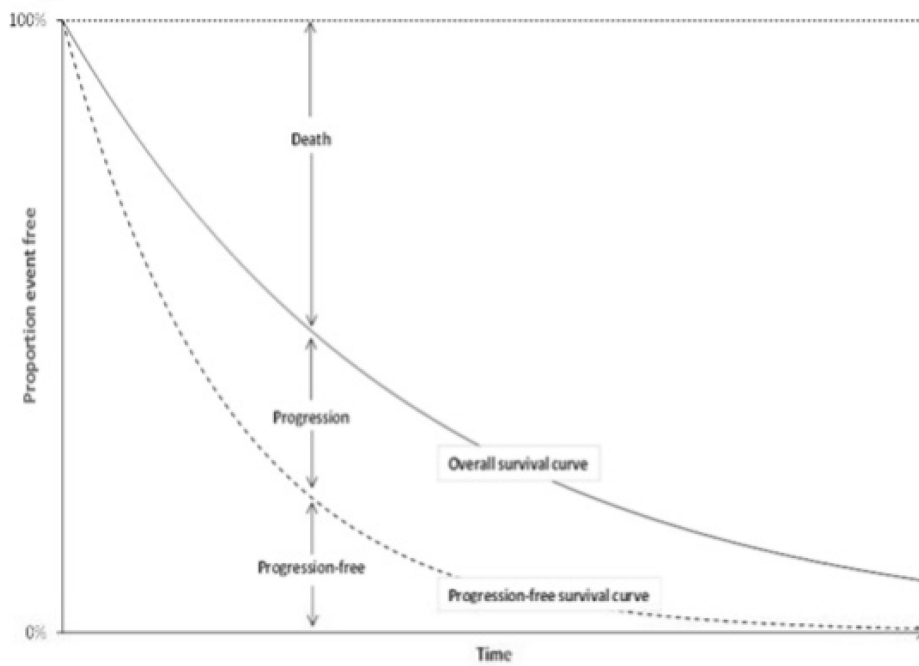


図 7 非小細胞肺癌のモデルの例³

[出典：NICE TA705³ Figure 27]

3. エビデンス源の特定

NICE メソッドガイド⁴では、費用対効果の評価に対して、従来のシステマティックレビューの手法に従うという要件を必要としていない。そのため、費用対効果の評価における手順のガイダンスが提供されていない場合に、エビデンス源を特定するための体系的で透明性のあるアプローチを構成する可能性のあるものとして、以下の3点を提示する。

- 潜在的に関連する可能性のある情報源を特定するプロセスが体系的で透明性があり、エビデンスの情報源が恣意的に特定されていないことが明確になるように正当化されていること
- モデルの概念化、仕様、パラメータ化をサポートするために使用される全ての情報源は、適切な参照によって識別され、およびサポートされていること
- エビデンス源の選択に影響を与える要因を特定し、正当化されていること

以降では、モデル構築で使用される主な情報の種類、関連する可能性のあるエビデンスを最大限に獲得するために使用される可能性のある検索手法、そして十分なエビデンスおよび十分な検索プロセスを構成する可能性のある方法について述べる。

3.1. モデル構築で使用される主な情報の種類

NICE メソッドガイドでは、モデルベースの費用対効果の評価に関するガイダンスで必要となるさまざまな情報のタイプを参照している。それらは、探索ベースや非探索ベースの情報を使用するため、それぞれの試験デザインも特定する必要がある。モデルベースの費用対効果の評価で参照されるエビデンスは、7種類のエビデンス源から得られた14種類の情報のタイプからなる。これらの詳細及び費用対効果モデルでのエビデンスの利用場面を表2に示す。

表 2 費用対効果モデルで使用されるエビデンスのタイプ、情報源、エビデンスの使用による分類 (Paisley, 2010⁵)

情報のタイプ	エビデンス源のタイプ	モデル内でのエビデンスの利用場面
<ul style="list-style-type: none"> • 有害事象 • コンプライアンス • 現在の診療 (practice) • 罹患率等の疫学 • モデリング手法 • 自然経過 (Natural History) 	<ul style="list-style-type: none"> • エビデンス統合 • 専門家の判断 • 手法の理論と経験に基づくエビデンス • 観察的な研究 • 無作為化比較試験 (臨床効果および費用) 	<ul style="list-style-type: none"> • モデルフレームワークのデザインと仕様 • モデルバリデーション • モデリングと解析のアプローチ • モデル パラメータの生成

<ul style="list-style-type: none"> ・患者の選好 (Patient preference) ・処方率 ・予後 ・医療資源の利用 ・他のモデルからの結果や手法 ・臨床アウトカム ・単価 ・効用値 (QOL値) 	<ul style="list-style-type: none"> ・先行研究 ・日常的なデータ源 	<ul style="list-style-type: none"> ・感度分析及び不確実性の分析
--	--	--

3.2. 関連情報の効率的な獲得方法

意思決定分析モデル (ハードモデル) に情報を提供するための検索を体系的に行う上で、時間とリソースの制約は最も頻繁に課題となる。システマティックレビューで重要なのは、感度を最大化するために取りこぼしなく広く検索することであり、モデリングプロセス全体に一貫して同じシステマティックレビュー検索方法を適用することではこの目的を達成することが難しい。モデルの開発プロセスでは、一般に、短時間で幅広い情報を融合することを考慮する。Box 1 は、潜在的に関連している情報の検索力を最大化し、関連性のない情報を管理する機会コストを最小化する手段として提案されている。これらの手法は、システマティックレビューの検索アプローチと比べると、関連する可能性のある情報源を見逃すリスクが高まる、という警告とともに提案されている。

Box 1 関連情報の獲得を最大化する検索手法

- 複数のレイヤーでなく、単一の検索式による検索 (One-line filter searching)
- 検索対象のデータベースを減らす (Restricting the number of sources searched)
- 検索用語を特定のフィールド (例: Titleのみ) に限定する (Restricting search terms to within specific fields)
- 検索対象の粒度をあげたり下げたりする (Lumping and splitting)
- 異なるデータ源からの三角測量を行い、同一のエビデンスを複数の視点から見る (Triangulation of different types of sources)
- 効率の高い検索に集中する (High yield patches)
- 手近な検索からスタートし、リンク等を追って情報を得る (Proximal cue or information scent searching)

- 2次的あるいは間接的な検索(Information gathering using secondary or indirect retrieval)

専門的なデータベースの検索を選択することで、検索結果を特定の性質を持つ研究に絞ることができる。また、データベース内の特定の分野に検索を制限することは、精度を最大化することを目的とした、広く認識されている情報検索手法である。複数のエビデンス源から得られた結果の整合性を確認する triangulation of different types of sources (複数のデータ源による三角測量)を行う目的は、特に研究ベースの情報と非研究ベースの情報に関して、さまざまな種類の情報の一貫性または不一致のレベルを捉えることである。

3.3. プロセスの透明性の向上を目的とした報告計画

モデルの開発は再現可能なプロセスではなく、同じ意思決定問題に対処する異なるグループが異なるモデルを構築する可能性があることが認識されている。モデルの報告の目的は、モデルの開発プロセスを透過的にして、モデルのユーザーが意思決定課題についてもっともらしいまたは許容可能な説明と分析であるかどうかを判断できるようにすることである。これは検索プロセスにも関連している。検索の報告の目的は、モデルのユーザーがエビデンス源がプロセスに組み込まれるようになった方法を理解し、モデルがもっともらしいまたは許容できるエビデンスに基づいているかどうかを判断できるように、モデルの開発を支えている情報探索プロセスを明示することである。ただし、全てのエビデンス源がどのようにモデリングプロセスの一部になったかについての包括的な説明は、作成にも読むことにも時間がかかる場合がある。正式な報告基準がない場合、含める情報の量についてはその都度判断を下す必要がある。

以下は、プロセスの透明性の向上を目的とした報告内容の計画の提案である。

- エビデンスが導出された主な情報源と検索の概要を示す簡単な表 (Box 2 参照)。なお、これには臨床的および費用対効果のシステマティックレビューのための検索、特にモデルに対して行われた検索、既存のモデルや専門家の意見などの重要なソースが含まれる。
- 可能であれば、特定の検索アプローチが使用された理由、検索を停止する決定がなされた理由及び時期についての意思決定の情報を含めること。
- キーワード検索戦略を含む、全ての直接的な検索の付録。
- モデルで引用された全ての情報源の監査表を含む付録で、簡単な参照先、その情報が使用された目的、および情報源が特定された方法の簡単な説明 (例えば、臨床的有効性のシステマティックレビューの検索からなど)。架空の例を表 3 に示す。

Box 2 モデル開発で参照される情報源の概要

- 臨床的有効性のレビューのために実施した検索(レポートの関連パート参照)

- 既存のモデル及び経済分析(参照先を提示)
- 費用対効果のレビューで特定された試験(レポートの関連パート参照)
- モデルに情報を与えるために実施された検索で特定された試験(補遺に提示)
- 参考資料(e.g. BNF, NHS Reference Costs) (参照先を提示)
- 専門家の意見

表 3 モデルをサポートするために引用された全てのエビデンスの情報源を報告する方法の例

情報源	情報が使用された目的	情報源が特定された方法
情報源の参照先	費用Xの推定	公開されたモデルの存在(参照先の提示)
情報源の参照先	イベントXのベースラインリスク	モデルに情報を与えるために実施した探索
専門家との個人的なコミュニケーション	治療シナリオの特定	プロジェクトについての臨床アドバイザーとの議論

4. エビデンスのレビュー

4.1. 基盤となる原則

NICE メソッドガイド⁴では、医療技術評価のエビデンスを集めるプロセスは体系的であるべきであると述べている。つまり、それぞれのエビデンスを特定して品質を評価し、さらに明示的な基準と正当で再現可能な方法により複数のエビデンスを併合する必要がある。また「特に非ランダム化試験が含まれる場合、エビデンスを収集する際にバイアスを最小限に抑える方法を検討することは不可欠である」と、エビデンスの必要性に応じて、さまざまなソースからエビデンスが引き出されると述べている。

システマティックレビューの方法は、介在する相対的有効性を評価する際のバイアスを最小限に抑えるように開発する。レビューは基本的に4つの主要な要素である検索、評価、統合、分析で構成する。また、臨床的有効性のシステマティックレビューと費用対効果モデルに情報を提供するためのレビューとの重要な違いについて、バイアスに直面した場合、臨床的有効性レビューは結論を更なる研究論文の出版まで保留することがある一方で、モデル開発のための情報を取得する状況ではモデルを構築するためのエビデンスの特定、選択、使用に関して何らかの選択を行い、その時点で取得可能なエビデンスに基づいた意思決定を行う必要がある点を挙げている。

4.2. レビュー方法

全てのモデルパラメータを推定する必要があるため、そのためのエビデンスを正当化することが求められる。一方で時に各モデルパラメータに関するエビデンスを特定および選択する際には、時間及びリソースの制約の理由から、「迅速なレビュー方法」の利用が適切な場合がある。関連情報が欠落する可能性があり、必ずしも「迅速なレビュー方法」は理想的なものではないため、利用する場合は、手順が明確に報告され、このレビュー方法による選択バイアスなどの評価及び潜在的なバイアスへの対処が不可欠になる。モデルパラメータの迅速なレビュー方法として、Box 3 に提示しているものが紹介されている。

Box 3 モデルパラメータについての迅速なレビュー方法

- ・ 研究課題の制限 (Restricted research questions)
- ・ 刈り込みの探索戦略 (Truncated search strategies)
- ・ ピアレビューを減らす (Reduced use of peer review)
- ・ 鍵となる結果のみのデータ抽出 (Data extraction of key outcomes only)
- ・ 統合水準の低下 (Reduced levels of synthesis)
- ・ 限界や潜在的バイアスを含む手法の透明性を確保した報告 (Transparent reporting of methods including limitations and potential biases)

4.3. バイアスの最小化

モデルパラメータ値に情報を与えるエビデンスを確認するプロセスを通じて、さまざまな潜在的なバイアスが混入される可能性がある。これには、完全でない検索及びレビュー方法の選択によるバイアス、好ましい結果を生み出すエビデンスの選択バイアスが含まれる。それらのバイアスを減少させるためには、モデルパラメータ値に関する選択の際にチームの複数のメンバーが関与することである。これは、複数の選択肢に対して共同で決定することは、複数の観点から長所や短所が検討されることからより堅牢で体系的なアプローチを提供する可能性があるためである。これには、チームの臨床アドバイザー、IT スペシャリスト、システムティックレビュー担当者、モデル構築者が含まれる場合がある。なお、NICE メソッドガイドは、技術評価プロセス内で費用対効果モデルを作成するための許容可能なタイプの情報と情報源に関するガイダンスを提供している。

4.4. エビデンス源の階層

モデルパラメータのタイプがかなり異なることから、各タイプに対する適切なエビデンス源もかなり異なってくる(表 2)。個々のエビデンスのためのインプットの品質を決定し、研究選択のプロセスを示す手段として、費用対効果モデルで用いるエビデンス源の階層の使用を提案している。モデルパラメータの 5 つの一般的なデータ要素には、

- (1) 臨床効果のサイズ
- (2) ベースラインの臨床データ
- (3) 医療資源の利用
- (4) 単価
- (5) 効用値 (QOL 値)

が含まれる。データソースは、ランク 1 が高品質で、ランク 6 が低品質と見なされる。ただし効用値の値に関する優先的なソースに関するコンセンサスはない。表 4 に医療経済分析におけるデータソースの階層を示す。

表 4 医療経済分析のデータソースの階層

ランク	データ要素
A	臨床効果サイズ
1+	真のアウトカムを測定している比較療法間の直接比較を伴う RCT によるメタアナリシス
1	真のアウトカムを測定している比較療法間の直接比較を伴う単一の RCT
2+	代替のアウトカム*を測定している比較療法間の直接比較を伴う RCT によるメタアナリシス 個々の治療の真のアウトカムを測定している類似の試験集団によるプラセボ対照 RCT のメタアナリシス

2	代替のアウトカム*を測定している比較療法間の直接比較を伴う単一の RCT 個々の治療の真のアウトカムを測定している類似の試験集団による単一のプラセボ対照 RCT
3+	代替のアウトカム*を測定している類似の試験集団によるプラセボ対照 RCT のメタアナリシス
3	個々の治療の代替のアウトカム*を測定している, 類似の試験集団による単一のプラセボ対照 RCT
4	ケースコントロールまたはコホート研究
5	非分析的研究, 例えば, 症例報告, 症例シリーズ
6	専門家の意見
B	ベースラインの臨床データ
1	興味のある地域からの患者のみを対象とする研究のために特別に実施された信頼できる医療管理データベースのケースシリーズ (症例集積研究) または分析 (primary data collection)
2	興味のある地域からの患者のみを対象とする信頼できる医療管理データベースの最近のケースシリーズまたは分析(secondary data collection)
3	最近の一連のケースまたは別の地域の患者のみを対象とする信頼できる医療管理データベースの分析
4	過去のケースシリーズまたは信頼できる医療管理データベースの分析. RCT からの推定
5	以前に発表された経済分析からの推定: 出典なし
6	専門家の意見
C	医療資源の使用
1	特定の研究のために同じ地域からの信頼できる行政データの将来のデータ収集または分析
2	最近公開された前向きデータ収集の結果または信頼できる行政データの最近の分析-同じ地域
3	以前の経済評価の出典不明のデータ - 同じ地域
4	最近公開された前向きデータ収集の結果または信頼できる行政データの最近の分析-異なる地域
5	以前の経済評価の出典不明のデータ - 異なる地域
6	専門家の意見
D	単価
1	特定の研究のために実施された信頼できるデータベースまたはデータソースに基づくコスト計算-同じ地域

2	信頼できるデータベースまたはデータソースに基づいて最近公開されたコスト計算-同じ地域
3	以前の経済評価からの出典不明のデータ - 同じ地域
4	信頼できるデータベースまたはデータソースに基づいて最近公開されたコスト計算-異なる地域
5	以前の経済評価の出典不明のデータ - 異なる地域
6	専門家の意見
E	効用値(QOL 値)
1	以下のサンプルからの特定の研究の直接的な効用値の評価： a) 一般住民 b) 興味のある疾患に関する知識 c) 興味のある疾患を持つ患者 興味のある疾患のある患者サンプルからの特定の研究からの間接的な効用値の評価：患者集団に対して検証されたツールの使用
2	興味のある疾患の患者サンプルからの間接的な効用値の評価：患者集団に対して検証されていないツールの使用
3	以下のサンプルからの過去の研究からの直接的な効用値の評価： a) 一般住民 b) 興味のある疾患に関する知識 c) 興味のある疾患を持つ患者 興味のある疾患のある患者のサンプルからの以前の研究からの間接的な効用値の評価：患者の母集団に対して検証されたツールの使用
4	前の調査からの出典不明の効用値データ-導出方法は不明
5	視覚的アナログスケール (VAS) から得られた患者の好みの値
6	Delphi パネル, 専門家の意見
Coyle & Lee ⁶ および Cooper et al ⁷ からの改変	
*代替のアウトカム = 真のエンドポイントの代わりに測定されたエンドポイント (生涯生存の予測因子としての臨床試験終了時の生存を含む)	

また、試験選択の判断を明確に示すことが重要である。試験選択の決定では関連性の問題に加え、方法論の質などの要素も含まれる。潜在的な試験の選択バイアスを減らすために、理想的には試験の選択は複数人が行うべきである。臨床的有効性のシステマティックレビューのように、全ての論文が複数の研究者によって独立して評価される場合、決定プロセスの信頼性が向上する。これにより、選択の根底にあるさまざまな要因を通して体系的な思考が促進される可能性がある。Box 4 に試験の選択についての考慮事項を示す。

Box 4 試験の選択

- ・ NICEメソッドガイド（5節）では、有効性データ、効用値、医療資源の費用などの特定のパラメータに関する優先事項を示している
- ・ 試験の選択時にエビデンスの階層を考慮する
- ・ 試験選択の判断は可能な限り透明性を維持するべきである
- ・ 選択基準に柔軟性をもたせたほうがよい場合もある
- ・ 試験の選択は理想的には複数人で行うべきである

5. おわりに

企業としての日本国内における実務を考えると、既存のモデルのないところから本文書で述べたようなプロセスで新しくモデルを構築していくことは稀であるかもしれない。こう考える理由は、昨今費用対効果評価の結果を求められる国は多いため、ある製品についての費用対効果評価を行う場合に日本が初めてではなく、既に他国でモデル構築の対応が進んでいるケースが多いであろうこと、また既に多くの疾患について海外HTA当局対応の報告書や先行研究からモデルを見出すことが可能であることによる。しかしながら、モデル構築の過程を本文書で知ること、既存のモデルを活用する際においても、部分的な改変が必要かどうかの判断、或いは必要であった場合その適当な改変方法を理解することの一助になれば幸いである。

6. 参考文献

- ¹ Rawlins MD. Crossing the fourth hurdle. Br J Clin Pharmacol. 2012 Jun;73(6):855-60. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04263.x. PMID: 22404227; PMCID: PMC3391507.
- ² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta418/documents/committee-papers>
- ³ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta705/documents/committee-papers>
- ⁴ Guide to the methods of technology appraisal 2013
<https://www.nice.org.uk/process/pmg9/chapter/foreword>
- ⁵ Paisley S. Identification of evidence for decision-analytic models of cost-effectiveness. University of Sheffield; 2011.
- ⁶ Coyle, D., Lee, K. Evidence-based economic evaluation: how the use of different data sources can impact results. Donaldson, C, Mugford, M, Vale, L, editors. 2002. London, BMJ Books. Evidence-based Health Economics.

⁷ Cooper, N., Coyle, D., Abrams, K., Mugford, M., Sutton, A. Use of evidence in decision models: An appraisal of health technology assessments in the UK to date. *Journal of Health Services Research and Policy* 2005; 10(4):245-250.

2021 年度データサイエンス部会 KT3

作成担当者

荒西 利彦 日本イーライリリー株式会社

町田 光陽 塩野義製薬株式会社

レビュー担当者

東 美恵 エーザイ株式会社

渥美 淳 東レ株式会社

奥山 ことば MSD 株式会社*

河田 祐一 中外製薬株式会社

直井 一郎 大日本住友製薬株式会社

中島 章博 帝人ファーマ株式会社*

野島 俊秋 興和株式会社

吉田 瑞樹 ファイザーR&D 合同会社*

*TF リーダー

監事

酒井 弘憲 エーザイ株式会社