

Comparative Effectiveness Research, Precision Medicineのための臨床試験エビデンス統合解析

野間 久史 データ科学研究系 准教授

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解析

世界規模で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、先進諸国において重要な問題となっています。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が定める「超高齢社会」となっています。年間の医療費も40兆円を超えており、深刻な状況にあります。このような中で、将来に向けて高水準の医療・福祉の持続、および、医療技術のさらなる発展を図るためには、その基盤となる信頼できる科学的根拠が不可欠です。ネットワークメタアナリシス(network meta-analysis)は、過去に行われた臨床試験の結果を統合し、利用可能な治療方法を系統的に比較・評価するための新しい方法論です。我々は、Amsterdam自由大学、Oxford大学、東京大学、京都大学などの先進的な研究グループと協同して、これらの方法を用いて、医療や社会に還元できる最先端の知見を構築するための研究を行っています。図1は、2019年のJAMA Psychiatry誌に掲載された、うつ病の認知行動療法の実施方法(個人/グループレベルのカウンセリング、スマートフォン認知行動療法など)を比較したネットワークメタアナリシスの分析結果です。過去に行われた150以上の臨床試験(総参加者数1万5千人以上)のデータの統合解析を行い、手法間の有効性・有用性についての系統的な比較を行いました。国際的にも高い評価を得ることができ、ISI Web of Scienceで、Top PaperおよびHighly Cited Paper(領域内Top 1%の被引用数を達成した論文)にレーティングされました。

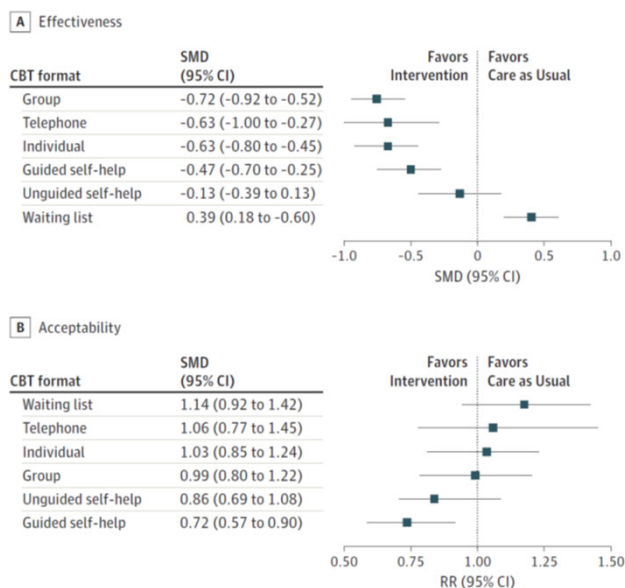


図1 認知行動療法のネットワークメタアナリシス。Care-as-usualを対照とした比較解析の結果(Cuijpers, Noma et al., JAMA Psychiatry 2019, 76: 700-707)。

Precision Medicine: 患者個々人の特性に応じた最適な医療の実現をめざして

2015年、米国において、オバマ元大統領が一般教書演説で、Precision Medicine Initiativeを発表したことにより、いま、先端的な医学研究では、患者個々人の特性に応じた最適な医療を実現するための精密医療(Precision Medicine)の研究が世界的に推進されています。従来の医療では、患者個々人に対する治療効果や副作用の個人差を十分に予測することができず、疾患や症状に対して、画一的な医療が行われるのが一般的でしたが、精密医療は、これらの「個人差」を規定する要因を同定し、個人ごとに最適な医療を提供することをめざしたものとなっています。これらの「治療効果予測因子」の同定においても、新しい統計数理・機械学習の方法論に大きな期待がもたれています。

この精密医療の研究においても、大規模な臨床試験のデータの統合解析を通して、治療効果の個人差に関するより精度の高いエビデンスを構築するための方法論が、近年、飛躍的に発展しています。図2は、国内で行われた7つの新世代抗うつ薬の臨床試験のデータの統合解析を通して、さまざまな患者の背景要因が、治療効果にどのように関連しているかを調べた研究です。2段階の多変量メタアナリシスによって、試験ごとの多変量解析の結果を統合し、統計的な情報の損失なく、個々の要因の影響や交互作用を評価する方法を新たに開発し(Noma et al., BMC Med Res Methodol 2019, 19: 33)、その方法を用いて、異なる情報源によるデータベースの統合解析を行いました。大規模なデータの活用により、これまで検出することができなかった、いくつかの治療効果予測因子の候補となる要因を検出することができました。

CINP/JSNPのプロジェクトでは

国内で行われた新世代抗うつ薬の治療7試験(N=2,803)の個人レベルデータを統合解析し、効果予測因子の探索を行った

Table 1
Trial and participant characteristics of the seven included trials.

Trial	Drug name	Phase	Key inclusion criteria	N	No allocated to placebo (%)	Number of observations						
						Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 8
Hijikata et al. (2019)	Duloxetine 60 mg/d, 60 mg/d, 90 mg/d, 90 mg/d, 120 mg/d	III	HRSD-17 \geq 19, Depressed mood \geq 2, Placebo run-in after including	428	141 (33.1)	428	423	413	405	0	391	0
Hirose et al. (2011)	Escitalopram 10 mg/d, 20 mg/d	II	HRSD-17 \geq 16, Depressed mood \geq 2	267	100 (37.5)	267	265	0	275	0	266	258
Hirose et al. (2011)	Escitalopram 10 mg/d, 20 mg/d	II	MADRS \geq 25, QIDS-16, 4, Current episode \geq 4 weeks	404	134 (33.1)	403	400	400	401	0	407	423
Kawakita (2009)	Paroxetine 20 mg/d, 40 mg/d	II	HRSD-17 \geq 18	263	69 (26.2)	262	255	243	238	216	216	0
Hijikata et al. (2011)	Paroxetine 20 mg/d, 40 mg/d	II	HRSD-17 \geq 26, Depressed mood \geq 2	412	171 (41.5)	399	395	393	379	0	387	386
Kashino et al. (2010)	Paroxetine 20 mg/d, 40 mg/d	II	HRSD-17 \geq 26, QIDS-16, 4, current episode \geq 8 weeks but \leq 4 months	376	186 (49.5)	367	347	0	327	0	318	312
Hijikata et al. (2010)	Venlafaxine 75 mg/d, 150 mg/d	II	MADRS \geq 26, QIDS-16, 4, current episode \geq 91 days, recurrent episode \geq 28 days, QRS-T \geq 16	525	144 (27.4)	521	516	502	495	0	489	526
Total				2803	979 (34.9)	2399	1874	1551	1798	318	1718	1872

QIDS-16, Clinical Global Impressions Severity; HRSD-17, 17-item Hamilton Rating Scale for Depression; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; QIDS-16, Quick Inventory of Depressive Symptomatology.
* HRSD-17 scores converted from MADRS according to Cuijpers et al. (2006).

Noma et al. (2019a) 17

図2 7つの新世代抗うつ薬の臨床試験のデータの統合解析。新たに開発した、2段階多変量メタアナリシスの方法によって、試験ごとの多変量解析の結果を効率の損失なく統合し、評価を行った(Noma et al. J Affect Disord 2019, 250: 419-424; Imai et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2021, 271: 521-526)。