

医薬品・医療技術の治療効果を正確に予測する統計手法を開発

統計数理研究所 医療健康データ科学研究センター 長島健悟 特任准教授、統計数理研究所 データ科学研究系 野間久史 准教授(同副センター長兼任)および京都大学大学院 医学研究科 古川 壽亮 教授の共同研究グループは、複数の臨床試験によるエビデンスを統合し、治療効果の大きさを評価するメタアナリシスにおいて、集団内での治療効果の異質性を適切に評価し、正確に予測する統計手法を開発しました。

【研究の背景】

メタアナリシスとは、過去に行われた臨床試験の結果を統合し、関心のある薬剤・治療法の治療効果や副作用の大きさを評価するための研究手法です。一般的に統合する試験の間では、対象集団の背景・介入方法・観察期間・評価指標の定義などが異なるため、各試験の治療効果の大きさを「まったく同じ」と見なすことは困難です。そのため、「変量効果モデル」と呼ばれる方法を用いて、試験間の平均治療効果と、試験間の異質性（治療効果の違い）の大きさを評価することが重要であり、そうした評価を行うことが一般的となっています。

しかしながら、コクラン共同計画が刊行している「コクランレビュー」と呼ばれる文献レビューのうち、変量効果モデルを用いたメタアナリシス（以下、変量効果メタアナリシス）を実施した 44 のレビューを分析したところ、平均治療効果の信頼区間（推測対象の正しい値（平均治療効果の値など）を含む可能性が高い区間）を正しく解釈していたものは一つもなく、固定効果モデル（治療効果の大きさがまったく同じと見なした解析）を用いた際の共通治療効果と同様の解釈が行われていたという調査結果が公開されました。

このような背景から、平均治療効果の信頼区間や異質性の評価指標とともに、予測区間（将来観察される推測対象の値（将来試験を実施した際に観察される治療効果の値など）を含む可能性が高い区間）を示すことが推奨されるようになりました。予測区間はもともと変量効果メタアナリシスの結果から、新たな試験を行ったときに期待される治療効果がどの程度になりうるかを推測する方法として提案されましたが、平均治療効果と異質性の両方を加味した効果の指標と解釈できるため、上記の問題点を解決できるとされています。

従来の予測区間は、統合する試験の数が少ない場合に、区間の幅を過小評価してしまうことが知られていました。しかし、そうした過小評価が起こる原因と区間幅を正確に計算する方法は解明されていませんでした。区間の幅を過小評価すれば、治療効果の過小評価と過大評価の両方が起こりうるため、正確な予測区間の評価方法の開発が必要とされていました。

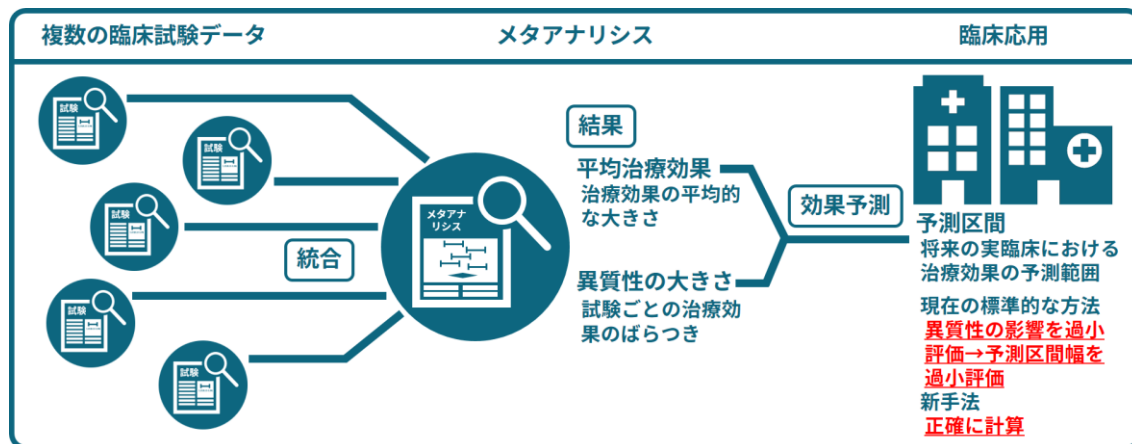


図 1. 変量効果モデルを用いたメタアナリシスと予測区間

【研究結果の内容】

そうした中、本研究では、これまでの過小評価の原因の大部分が、各試験間の異質性の影響を過小評価している点であることを明らかにし、予測区間を正確に計算する方法を開発しました。

一般的に、予測区間などを計算する過程では、実データのばらつきを加味するために、推定誤差と呼ばれる推測対象の値のばらつきを求めます。近年、最も一般的に用いられている欧州のコクラン共同計画の研究グループが開発した方法は、平均治療効果の推定誤差および異質性の推定誤差に対して近似計算（正確な計算方法が解明されていなかったため、比較的簡便な計算で得られるそれに近い値を求める方法）を用いていましたが、本研究グループは、この方法では、特に異質性の推定誤差に対する近似計算が区間幅の過小評価に強い影響を及ぼしていることを明らかにしました。

さらに、平均治療効果の推定誤差の近似計算を、コクラン共同計画の研究グループが開発したものより精度が高いものに置き換え、異質性の推定誤差を近似ではなく正確に計算する方法を開発しました（図 1）。

その方法を用いて、シミュレーションによる性能評価を行った結果、統合する試験の数が少なく、標準的な方法で大幅な過小評価が起こる場合においても、新手法ではほとんど過小評価が起こらないことが示されました。また、線維筋痛症におけるプラセボ治療に対する抗うつ薬の痛みの低減効果を検討した実際の医学研究に適用したところ、標準的な方法と新手法でまったく違う結果となり、従来の方法では予測区間を過小評価し、より狭い範囲として公表していた可能性があったことがわかりました（図 2）。

【研究結果の意義】

大部分のメタアナリシスは統合する試験数が 20 未満であるという調査結果があり、既存の予測区間を適用するとうまく評価できないケースが数多く存在すると考えられます。今回提案した新手法を用いることで、医療政策や診療ガイドラインの策定、実臨床の現場に、より正確な科学的エビデンスを提供できると期待されます。

なお、本研究で提案した新手法を実装したソフトウェアは The Comprehensive R Archive Network 上 (<https://cran.r-project.org/package=pimeta>) で公開されており、誰でも無償利用することができます。

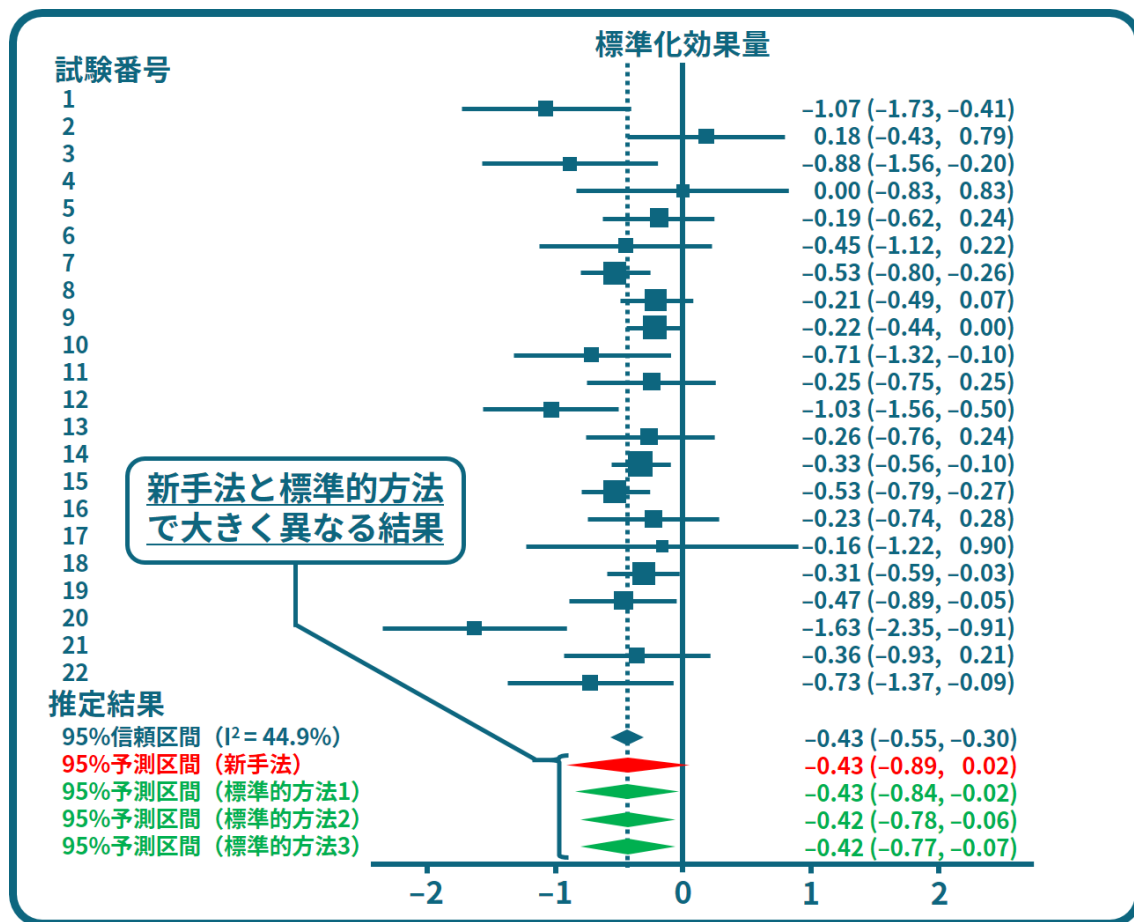


図 2. 実際の医学研究への適用結果：線維筋痛症におけるプラセボ治療に対する抗うつ薬の痛みの低減効果を評価したメタアナリシス (Häuser et al. *JAMA* 2009; 301: 198–209. および Riley et al. *BMJ* 2011; 342: d549.)

※ 22 の試験 (図上部) の統合結果から求めた 95% 予測区間 (図下部) は新手法 (赤色) の区間幅が標準的方法 (緑色) の区間幅よりも広く、新手法では過小評価が起こっていないと考えられる

【発表論文情報】

掲載誌：Statistical Methods in Medical Research

タイトル：Statistical Methods in Medical Research meta-analysis: a confidence distribution approach

著者：長島健悟 (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)

野間久史 (統計数理研究所 データ科学研究系 准教授)

古川壽亮 (京都大学大学院 医学研究科 社会健康医学系専攻 健康増進・行動学分野 教授)

掲載予定の URL：http://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0962280218773520

DOI：10.1177/0962280218773520

論文公開予定日：2018 年 5 月 10 日 (オンライン掲載)