

令和元年6月25日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09033

研究課題名(和文) 最適な効果推定のための研究デザインの検討 -メタ疫学研究

研究課題名(英文) Examination of research design for appropriate effect estimation

研究代表者

小川 雄右 (Ogawa, Yusuke)

京都大学・医学研究科・特定講師

研究者番号：50535573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：新規抗うつ剤と三環系抗うつ剤を含む18の抗うつ剤を対象とし、成人の急性期うつ病に対する抗うつ剤の効果を評価したプラセボ対照ランダム化比較試験の結果を統合し、2群比較試験と3群以上比較試験の対プラセボ効果サイズの違いを検討した。各薬剤における2群比較試験及び3群以上比較試験における反応の対プラセボオッズ比をメタアナリシスし、統合したオッズ比の比(ROR)を算出し、さらに全ての薬剤におけるRORをメタアナリシスした。2群比較試験と3群以上比較試験の効果サイズの違いは、先行研究で報告されていたものよりはるかに小さく、有意な差もないことを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過去の研究では2群比較試験では3群比較試験に比べ、効果サイズが大きくなることが指摘されていた。しかし、先行研究の問題点を改善した上で実施した今回の研究によりこのことは否定された。本研究の結果は、今後抗うつ剤のランダム化比較試験を計画、解釈する際に重要な情報となると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We included randomized-controlled trials (RCTs) that 18 antidepressants compared with placebo for the treatment of major depressive disorder in adults. We calculated the ratio of odds ratios (RORs) of antidepressant response over placebo in two-armed versus three or more-armed RCTs for each drug, and then synthesized RORs across all the included drugs. The difference of effect size between two-armed and three or more-armed RCTs were found to be much smaller than those reported in the previous studies and were not significant.

研究分野：臨床疫学

キーワード：臨床疫学 ランダム化比較試験 研究デザイン 抗うつ剤 うつ病

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

抗うつ剤による薬物療法は今日の大うつ病の治療の中心であり、その有効性を検討するためにこれまでに数多くのランダム化比較試験 (Randomized controlled trial: RCT) が実施されてきた。ダブルブラインドのプラセボ対照 RCT は、各国で承認を得るために必要とされており、抗うつ剤の有効性を評価するためのゴールドスタンダードであると考えられている。

同じ抗うつ剤のプラセボに対する有効性は、プラセボと直接比較しても、あるいは他の抗うつ剤も含めプラセボと比較しても変わらないはずであるが、2群比較 RCT と 3群比較 RCT との間で比較した場合、2群比較試験の方が対プラセボ効果サイズが過大評価される可能性が指摘されてきた (Greenberg et al. J Consult Clin Psychol. 1992)。向精神薬には特有の副作用があるため、向精神薬の研究では盲検化は実際には困難である可能性があり、盲検化が保たれなければ効果サイズが過大評価される可能性がある。

しかし、先行研究には以下のような問題点がある。まず、出版バイアスの問題がある。Turner ら (N Engl J Med. 2008) は、製薬会社が FDA に提出した完全データベースにより、新規抗うつ剤の RCT の約半数が出版されておらず、しかも有意差を見いだせなかった RCT ほど出版されていないことを指摘し、新規抗うつ剤の対プラセボ効果サイズは出版された研究のみによると 0.41 であるのに対して、完全データベースによると 0.31 に過ぎないことを報告した。また、プラセボ対照 2群比較試験は第相、第相の治験が多く、プラセボと差がなかった研究は出版されにくいと考えられ、2群比較の場合の効果サイズと 3群比較の場合の効果サイズの差は、RCT デザインの差に起因するのではなく、両者の出版バイアスの大きさの違いに由来している可能性がある。また、ネットワークメタアナリシスにより、抗うつ剤同士の間で効果サイズ 0.2 程度の差があることが報告されている (Cipriani et al. Lancet. 2009) が、先行研究ではすべての抗うつ剤の対プラセボ効果サイズを同一と想定してメタアナリシスしており、種々の抗うつ剤を区別せずにプラセボと比較したのでは正しい比較にならない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、異なる抗うつ剤間の効果サイズの違いを考慮し、可能な限り出版バイアスの少ないデータセットにて、2群比較試験と 3群以上比較試験の対プラセボ効果サイズを比較することである。

3. 研究の方法

うつ病の急性期治療のための単剤治療としてプラセボと次の第一世代および第二世代の抗うつ剤をプラセボと比較した全てのダブルブラインドの RCT を対象とした。対象とした抗うつ剤は、アゴメラチン、アミトリプチリン、プロピオン、シタロプラム、クロミプラミン、デスベンラファキシン、デュロキセチン、フルオキセチン、フルボキサミン、レボミルナシبران、ミルナシبران、ミルタザピン、ネファゾドン、パロキセチン、レボキセチン、セルトラリン、トラゾドン、ベンラファキシン、ピラゾドンおよびボルチオキセチンである。性別が 18 歳以上で、標準化された診断基準に従ってうつ病と診断された患者を対象にした RCT を対象とした。

CENTRAL、CINAHL、EMBASE、LiLACS、MEDLINE、PSYCINFO に加え、医薬品承認機関、臨床試験登録機関、更に対象薬を販売する製薬会社のホームページも調査した。

アウトカムはハミルトンうつ病評価尺度もしくは他の標準化されたうつ病評価尺度で、8 週間 (データが得られなければ 4 週間から 12 週後の範囲) のエンドポイントに、ベースラインから少なくとも 50% のスコア改善が認められたものを「反応」と定義し、データ抽出を行った。反応者の数は得られなかったが、ベースライン及びエンドポイントのうつ病評価尺度の平均値ならびに標準偏差が得られた場合、検証された代入法を用いて反応者数を計算した。

検索により得られた全ての文献のタイトルと抄録を確認し、包含される可能性のあるすべての研究の本文を入手して調査し、包含基準を満たす研究を同定した。各研究からのデータは、2 人の研究者によって独立して抽出した。Cochrane Collaboration の risk of bias tool を用いて、含まれている各研究についてバイアスのリスクを評価した。各ドメインのバイアスのリスクの評価に基づいて、いずれのドメインも高リスクと評価されておらず不明なリスクが 3 つ以下である場合は各研究の全体的なバイアスリスクを低リスクとし、1 つのドメインが高リスクと評価された場合または高リスクと評価されたドメインはないが 4 つ以上が不明なリスクと評価された場合は中程度のリスクとし、他の場合は高リスクとした。

まず各抗うつ剤の 2群比較試験と 3群比較試験それぞれにおいて、メタアナリシスを行い対プラセボのオッズ比 (OR) を算出した。次に、各抗うつ剤について、2群比較試験と 3群比較試験のオッズ比 (ROR) とその分散を算出し、最後に、各抗うつ剤の ROR をメタアナリシスし、全体の ROR を算出した。対象者や、薬剤、および投与量の違いによる臨床的な異質性の可能性があるため、ランダム効果モデルが用いられた。ROR が 1 より大きい場合は、2群比較試験が 3群以上比較試験より対プラセボ効果サイズが大きいことを意味する。

4. 研究成果

(1) 包含された研究の特徴

検索により、344 の抗うつ剤のプラセボ対照試験が同定された。有効性に関するデータが得

られなかった研究、プラセボ対照試験がなかった薬剤、2群比較試験がなかった薬剤を除き、258のRCT(80,454名)が解析に含まれた。

この研究に含まれた258のRCTのうち、66研究(25.6%)が2群比較試験、192が3群以上比較試験であり、3群比較試験は139(53.9%)、4群比較試験は43(16.7%)、5群比較試験は10(3.9%)であった。抗うつ剤群に含まれた対象者の人数の中央値は、2群比較試験で98.5(第一四分位数43.5、第三四分位数、158)、3群以上比較試験で118.5(第一四分位数66、第三四分位数、157)であった。抗うつ剤あたりの試験数の中央値は13.5だった(範囲5~46)。全体として、46研究でバイアスのリスクは低く、214研究でバイアスのリスクは中等度、64研究がバイアスのリスクは高いと評価された。

(2) 2群比較試験と3群以上比較試験の効果量の違い

抗うつ剤群とプラセボ群の反応割合をメタアナリシスした結果、2群比較試験でそれぞれ45.8%と31.4%、そして3群以上比較試験で49.7%と37.6%であった。対象とした抗うつ剤全体において、RORは2群比較試験と3群以上比較試験において1.09(95%信頼区間:0.96-1.24; $I^2 = 39.6%$)であり、有意な差は認めなかった(図)。

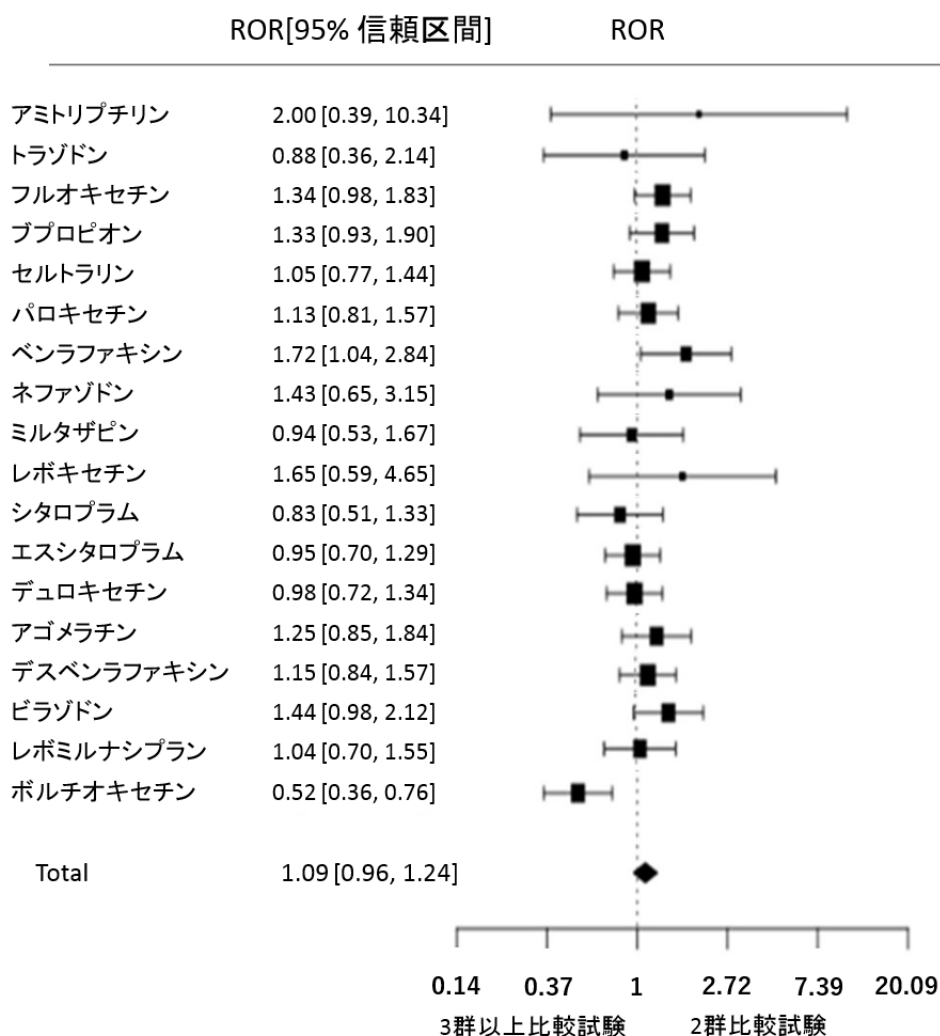


図. 2群比較試験と3群比較試験のROR

抗うつ剤は承認された順に並べている。

(3) 感度分析

バイアスのリスクが高い研究を除外した場合、RORは1.06(95%信頼区間0.92, 1.21; $I^2 = 34%$)であった。反応者を置換により求めた研究を除外した場合、RORは1.06(95%信頼区間0.90, 1.25; $I^2 = 45%$)であった。

(4) サブグループ分析

2群比較試験と3群比較試験のRORは1.12(95%信頼区間0.99, 1.26; $I^2 = 22%$)、2群比較試験と4群比較試験のRORは1.03(95%信頼区間0.87, 1.22; $I^2 = 33%$)、2群比較試験と5群比

較試験の ROR は 1.10 (95%信頼区間 0.84, 1.43; $I^2=36%$) であった。三環系抗うつ剤対プラセボの RCT における ROR は 2.00 (95%信頼区間 0.39, 10.32) であり、新規抗うつ剤とプラセボの RCT における ROR は 1.09 (95%信頼区間 0.96, 1.24; $I^2=41%$) であった。未発表研究を除外した場合、ROR は 1.08 (95%信頼区間 0.93, 1.25; $I^2=0%$)、1990 年までに発表された研究に限定すると、2.34 (95%信頼区間 0.57, 9.66; $I^2=0%$)、出版されていない研究に限定すると 1.19 (95%信頼区間 0.93, 1.51; $I^2=0%$) であった。3 群以上比較試験における薬剤がその薬剤のスポンサーによって市販されている場合 ROR は 1.09 (95%信頼区間 0.96, 1.25; $I^2=32%$) そうでない場合は ROR 1.07 (95%信頼区間 0.90, 1.23; $I^2=37%$) も同様の結果であった。

(5) 結果のまとめ

2 群比較試験と 3 群以上比較試験の効果サイズの違いは、先行研究で報告されていたものよりはるかに小さく、有意な差もないことを明らかにした。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 4 件)

Efficacy of antidepressants over placebo is similar in two-armed versus three-armed or more-armed randomized placebo-controlled trials. Ogawa Y, Furukawa TA, Takehima N, Hayasaka Y, Atkinson LZ, Tanaka S, Cipriani A, Salanti G. *Int Clin Psychopharmacol*. 2018 Mar;33(2):66-72. doi: 10.1097/YIC.0000000000000201.

Comparative efficacy and acceptability of first- and second- generation antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: a network meta-analysis. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JPT, Egger M, Takehima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JPA, Geddes JR. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-1366. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7

Placebo response rates in antidepressant trials: a systematic review of published and unpublished double-blind randomised controlled studies. Furukawa TA, Cipriani A, Atkinson LZ, Leucht S, Ogawa Y, Takehima N, Hayasaka Y, Chaimani A, Salanti G. *Lancet Psychiatry*. 2016 Oct ;3(11):1059-1066. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7

Impact of placebo arms on outcomes in antidepressant trials: systematic review and meta-regression analysis. Salanti G, Chaimani A, Furukawa TA, Higgins JPT, Ogawa Y, Cipriani A, Egger M. *Int J Epidemiol*. 2018 Oct 1;47(5):1454-1464. doi: 10.1093/ije/dyy076

[学会発表](計 0 件)

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：古川 壽亮

ローマ字氏名：FURUKAWA, Toshiaki

所属研究機関名：京都大学

部局名：大学院医学研究科

職名：教授

研究者番号 (8 桁)：90275123

(2)研究協力者

なし