

令和 3 年 6 月 23 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K19808

研究課題名（和文）臨床試験ビッグデータによる個別化医療：個人データメタアナリシスの方法的実践的研究

研究課題名（英文）Personalized therapies through RCT big data: IPD meta-analyses

研究代表者

古川 壽亮（Furukawa, Toshiaki）

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90275123

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000 円

研究成果の概要（和文）：臨床試験からの個人データセットを複数収集し、個人データメタアナリシスまたは個人データネットワークメタアナリシスを10本、これらの統計学的手法についての方法論的論文を6本、査読付きの国際雑誌に出版した。もっとも顕著な成果として例示すると、慢性うつ病に対する認知行動療法と薬物療法と両者の併用の効果が、患者の個人特性によって、どのように変化するかを示した論文、抗うつ剤の効果はベースラインのうつ病の重症度によって影響されないことを示した論文、一方インターネット認知行動療法はガイド付きの場合とガイドなしの場合の効果の差はベースラインのうつ病の重症度によって影響されることを示した論文を挙げる事が出来る。

研究成果の学術的意義や社会的意義

既存の臨床試験の個人データを集積したビッグデータの解析により、個別化医療を進めることは、現在の医学における重要課題の一つである。われわれは主にうつ病について個人データ（ネットワーク）メタアナリシスを8本出版することによってこの方面の知見の進歩に貢献したのみならず、方法論的論文も4本出版して分野の進歩に寄与した。

研究成果の概要（英文）：We have been able to assemble several datasets of IPD, and have published eight IPD (network) meta-analyses as well as four methodological papers in international journals.

研究分野：精神医学

キーワード：うつ病 メタアナリシス

1. 研究開始当初の背景

人間の健康に関する、さまざまな介入の効果を検証するために、数多くの臨床試験がこれまで行われてきた。薬物のみならず、手術、精神療法、看護介入、医療施策などなどについての臨床試験が数多く存在する。臨床試験は、根拠に基づく医療のかなめであり、治療に関する最高のエビデンスを提供すると言われる。しかし、これほど貴重な臨床試験のデータも、今まではグループ平均を検討することでしか解析ができていない。

しかし、平均値として、ある治療が有効だと示されたとしても、はたして特にどういう患者では効果が大きくどういう患者では効果が小さいのか。あるいはまた、全体として治療の有効性が示せなくとも、特定のサブグループでは有効なのではないかという疑念が常に残る。しかし、これらのサブグループ分析をしようにも、個々の臨床試験はグループ平均を見るのに必要な人数しか参加者をリクルートしないので、原理的にサブグループごとに個人の特徴に応じた効果を見ることが出来なかった。

しかし、最近、情報通信技術の発展に伴い、複数の臨床試験のデータを集積し、十分なサンプルサイズをもって、患者さん個人ごとの特性に応じた治療反応を検証する道が開けてきた。その代表的な手技が個人データメタアナリシス **individual patient data meta-analysis (IPD-MA)** である。統計解析手技も発達し、2つの治療を比較するメタアナリシスを越えて、複数の治療を同時に比較する個人データネットワークメタアナリシス (**individual patient data network meta-analysis: IPD-NMA**) も提唱されている。

ここに至り、まさに臨床試験ビッグデータを解析することで、患者さん個人の特性に見合った個別化医療 **personalized medicine**、あるいは精密医療 **precision medicine**、あるいはより正確な表現を用いるならば鑑別治療 **differential therapeutics** を実現する可能性が出てきたわけである。これを **heterogeneity of treatment effects** 研究 (治療効果の異質性研究) と呼ぶ。

2. 研究の目的

そこで私たちは、治療効果の異質性がとくに大きいと想定されているうつ病を取り上げて、個人データメタアナリシスおよび個人データネットワークメタアナリシスを実施し、その方法論的課題を検証・解決すると同時に、うつ病に関して鑑別治療の指針を提案することを、本研究の目的とする。

うつ病は、日本人で時点有病率数%、生涯有病率 **10** 数%を占める非常に高頻度な疾患で、とくに働き盛りの年代にとってはその健康関連負担の **15**%近くの原因となっていると推定される国民的課題である。これだけ有病率が高いということは、疾患内の異質性が大きいということでもある。また、うつ病には種々の抗うつ剤のみならず、有効性の示された精神療法 (認知行動療法) があり、まさに治療効果の異質性を検討することにより、患者ごとの特性に応じた個別化医療を行える可能性が高く、またそのベネフィットも大きいと予想される疾患である。

3. 研究の方法

このような世界最先端の挑戦的研究を行うために、私たちは日本国内の最適な主任および分担研究者のチームに加え、世界中の代表的研究者の協力を得る体制を整えた。研究代表者の古川のもと、**IPD-MA** および **IPD-NMA** の計画と解釈については研究分担者の渡辺が分担するが、**Oxford** 大学の **Andrea Cipriani** 准教授、**Amsterdam** 自由大学の **Pim Cuijpers** 教授らと協力した。**IPD-MA** および **IPD-NMA** の解析と理論的研究には研究分担者の医療統計学者田中および野間が当たるが、**Bern** 大学の **Georgia Salanti** 准教授、**Orestis Efthimiou** 研究員らの協力も得られた。

研究①: 日本で行われた抗うつ剤のプラセボ対象臨床試験 **8** 本、約 **4000** 人分の個人データを元に、**IPD-MA** を実施した

研究②: 世界で行われてきた慢性うつ病の認知行動療法 (**CBASP** と略称される) と、抗うつ剤と、両者の併用を比較したすべての臨床試験 **4** 本、約 **1200** 人の個人データを元に、**IPD-NMA** を実施した

研究③: 世界で行われてきたうつ病の認知行動療法などの精神療法の臨床試験 **42** 本、約 **10000** 人の個人データを元に、**IPD-NMA** を実施した

研究④: 上記の具体例を通じ、個人データメタアナリシスおよび個人データネットワークメタアナリシスにおける統計学的方法の検討を行った

4. 研究成果

以上の研究から、個別テーマについての個人データ（ネットワーク）メタアナリシスを 10 本、方法論的論文を 6 本出版した。

研究 については、種々のベースライン特性による抗うつ剤に対する反応の予測を解析した。従来言われていた、ベースラインの重症度も抗うつ剤への反応を予測しない（軽症の患者も重症の患者と同じくらいの抗うつ剤反応性を示すこと）、メランコリー特性は抗うつ剤に対する反応を予測しないこと、ベースライン特性だけでなく最初期（2週間以内）の反応を予測因子に加えることで抗うつ剤への反応の予測能力が大きく向上することを示した。また、プラセボ群に着目し、どのような患者がプラセボに反応しやすいかを予測する予測式を作成した。

- **Imai H, Noma H & Furukawa TA (2021) Melancholic features (DSM-IV) predict but do not moderate response to antidepressants in major depression: an individual participant data meta-analysis of 1219 patients. European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience, 271, 521-526.**
- **Watanabe N, Maruo K, Imai H, Ikeda K, Yamawaki S & Furukawa TA (2020) Predicting antidepressant response through early improvement of individual symptoms of depression incorporating baseline characteristics of patients: An individual patient data meta-analysis. Journal of Psychiatric Research, 125, 85-90. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32247194>**
- **Maruo K, Furukawa TA, Noma H, Imai H, Ikeda K & Yamawaki S (2020) Qualitative treatment-subgroup interactions in the antidepressant treatment of major depression: Application of QUINT to individual participant data from seven placebo-controlled randomized controlled trials. Personalized Medicine in Psychiatry, 21-22.**
- **Shinohara K, Tanaka S, Imai H, Noma H, Maruo K, Cipriani A, Yamawaki S & Furukawa TA (2019) Development and validation of a prediction model for the probability of responding to placebo in antidepressant trials: a pooled analysis of individual patient data. Evidence-Based Mental Health, 22, 10-16. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30665989>**
- **Noma H, Furukawa TA, Maruo K, Imai H, Shinohara K, Tanaka S, Ikeda K, Yamawaki S & Cipriani A (2019) Exploratory analyses of effect modifiers in the antidepressant treatment of major depression: Individual-participant data meta-analysis of 2803 participants in seven placebo-controlled randomized trials. Journal of Affective Disorders, 250, 419-424.**
- **Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, Ikeda K, Yamawaki S, Levine SZ, Goldberg Y, Leucht S & Cipriani A (2018) Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis. Acta Psychiatrica Scandinavica, 137, 450-458. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29611870>**

研究 においては、慢性うつ病を抗うつ剤で治療するか、CBASP で治療するか、あるいは両者を併用するかは、ベースラインのうつ病の重症度、ベースラインの不安の重症度によって、効果が修飾されることを打ち立てた。その予測は複数の因子が複雑に絡まっているので、ベースラインの複数の因子を入力することで、治療経過を記述できるウェブアプリを作成した。

- **Furukawa TA, Efthimiou O, Weitz ES, Cipriani A, Keller MB, Kocsis JH, Klein DN, Michalak J, Salanti G, Cuijpers P & Schramm E (2018) Cognitive-Behavioral Analysis System of Psychotherapy, drug, or their combination for persistent depressive disorder: Personalizing the treatment choice using individual participant data network meta-regression. Psychotherapy and Psychosomatics, 87, 140-153. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29847831>**

研究 は、今度は認知行動療法に着目した個人データメタアナリシスで、認知行動療法においてもベースラインの重症度は反応を予測しない（軽症の患者も重症の患者と同じくらいの反応性を示すこと）、認知行動療法の中でもインターネット認知行動療法はガイド付きとガイドなしに分かれるが重症のうつ病ではガイド付きのインターネット認知行動療法のほうが有効であるが、軽症の抑うつ状態では両者には差がなく、両者ともに通常治療群よりも優れていることを示した。

- **Karyotaki E, Efthimiou O, Miguel C, Maas F, Furukawa TA, Cuijpers P & for the Individual Patient Data Meta-analysis for Depression (IPDMA-DE) Collaboration (in press) Internet-based cognitive behavioral therapy for depression: An individual patient data network meta-analysis. JAMA Psychiatry.**

- Furukawa TA, Suganuma A, Ostinelli EG & al. e (in press) Dismantling, optimising and personalising internet cognitive-behavioural therapy for depression: A systematic review and individual participant data component network meta-analysis. *Lancet Psychiatry*.
- Furukawa TA, Weitz ES, Tanaka S, Hollon SD, Hofmann SG, Andersson G, Twisk J, DeRubeis RJ, Dimidjian S, Hegerl U, Mergl R, Jarrett RB, Vittengl JR, Watanabe N & Cuijpers P (2017) Initial severity of depression and efficacy of cognitive-behavioural therapy: individual-participant data meta-analysis of pill-placebo-controlled trials. *British Journal of Psychiatry*, 210, 190-196. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28104735>

研究 以上の種々の研究を積み重ねる中で、われわれは個人データ(ネットワーク)メタアナリシスへの方法論的な重要な貢献を出来た。たとえば、個人データには遠隔サーバーでしかアクセスできない場合でも、個人データメタアナリシスができる方法を開発し、**permutation inference methods, influence diagnostics** などの手法も開発した。

- Seo M, White IR, Furukawa TA, Imai H, Valgimigli M, Egger M, Zwahlen M & Efthimiou O (2020) Comparing methods for estimating patient-specific treatment effects in individual patient data meta-analysis. *Statistics in Medicine*.
- Noma H, Maruo K, Goshi M, Levine SZ, Goldberg Y, Leucht S & Furukawa TA (2019) Efficient two-step multivariate random effects meta-analysis of individual participant data for longitudinal clinical trials using mixed effects models. *BMC Medical Research Methodology*, 19, 33.
- Noma H, Nagashima K & Furukawa TA (2020) Permutation inference methods for multivariate meta-analysis. *Biometrics*, 76, 337-347.
- Noma H, Nagashima K, Kato S, Teramukai S & Furukawa T (in press) Meta-analysis using flexible random-effects distribution models. *Journal of Epidemiology*.
- Hamaguchi Y, Noma H, Nagashima K, Yamada T & Furukawa TA (in press) Frequentist performances of Bayesian prediction intervals for random-effects meta-analysis. *Biometrical Journal*.
- Noma H, Goshi M, Ishii R, Oba K & Furukawa TA (2020) Outlier detection and influence diagnostics in network meta-analysis. *Res Synth Methods*, 11, 891-902.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計9件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 5件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Noma Hisashi, Nagashima Kengo, Furukawa Toshi A.	4. 巻 76
2. 論文標題 Permutation inference methods for multivariate meta analysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Biometrics	6. 最初と最後の頁 337 ~ 347
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/biom.13134	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Shinohara Kiyomi, Tanaka Shiro, Imai Hissei, Noma Hisashi, Maruo Kazushi, Cipriani Andrea, Yamawaki Shigeto, Furukawa Toshi A	4. 巻 22
2. 論文標題 Development and validation of a prediction model for the probability of responding to placebo in antidepressant trials: a pooled analysis of individual patient data	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Evidence Based Mental Health	6. 最初と最後の頁 10 ~ 16
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/ebmental-2018-300073	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Noma Hisashi, Maruo Kazushi, Goshō Masahiko, Levine Stephen Z., Goldberg Yair, Leucht Stefan, Furukawa Toshi A.	4. 巻 19
2. 論文標題 Efficient two-step multivariate random effects meta-analysis of individual participant data for longitudinal clinical trials using mixed effects models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Medical Research Methodology	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12874-019-0676-1	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Noma Hisashi, Furukawa Toshi A., Maruo Kazushi, Imai Hissei, Shinohara Kiyomi, Tanaka Shiro, Ikeda Kazutaka, Yamawaki Shigeto, Cipriani Andrea	4. 巻 250
2. 論文標題 Exploratory analyses of effect modifiers in the antidepressant treatment of major depression: Individual-participant data meta-analysis of 2803 participants in seven placebo-controlled randomized trials	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 419 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2019.03.031	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Furukawa Toshi?A., Efthimiou Orestis, Weitz Erica?S., Cipriani Andrea, Keller Martin?B., Kocsis James?H., Klein Daniel?N., Michalak Johannes, Salanti Georgia, Cuijpers Pim, Schramm Elisabeth	4. 巻 87
2. 論文標題 Cognitive-Behavioral Analysis System of Psychotherapy, Drug, or Their Combination for Persistent Depressive Disorder: Personalizing the Treatment Choice Using Individual Participant Data Network MetaRegression	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Psychotherapy and Psychosomatics	6. 最初と最後の頁 140 ~ 153
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000489227	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa T. A., Maruo K., Noma H., Tanaka S., Imai H., Shinohara K., Ikeda K., Yamawaki S., Levine S. Z., Goldberg Y., Leucht S., Cipriani A.	4. 巻 137
2. 論文標題 Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: individual participant data meta-analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Psychiatrica Scandinavica	6. 最初と最後の頁 450 ~ 458
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/acps.12886	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Noma Hisashi, Maruo Kazushi, Goshō Masahiko, Levine Stephen Z., Goldberg Yair, Leucht Stefan, Furukawa Toshi A.	4. 巻 19
2. 論文標題 Efficient two-step multivariate random effects meta-analysis of individual participant data for longitudinal clinical trials using mixed effects models	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMC Medical Research Methodology	6. 最初と最後の頁 33
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s12874-019-0676-1	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Furukawa TA, Maruo K, Noma H, Tanaka S, Imai H, Shinohara K, Ikeda K, Yamawaki S, Levine SZ, Goldberg Y, Leucht S & Cipriani A	4. 巻 epub
2. 論文標題 Initial severity of major depression and efficacy of new generation antidepressants: Individual-participant data meta-analysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Acta Psychiatrica Scandinavica	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/acps.12886	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, Leucht S, Ruhe HG, Turner EH, Higgins JP, Egger M, Takeshima N, Hayasaka Y, Imai H, Shinohara K, Tajika A, Ioannidis JP & Geddes JR	4. 巻 epub
2. 論文標題 Comparative efficacy and acceptability of first- and second-generation antidepressants in the acute treatment of major depressive disorder: A network meta-analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lancet	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/S0140-6736(17)32802-7	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

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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	渡辺 範雄 (Watanabe Norio) (20464563)	京都大学・医学研究科・客員研究員 (14301)	
研究分担者	田中 司朗 (Tanaka Shiro) (60522406)	京都大学・医学研究科・特定教授 (14301)	
研究分担者	野間 久史 (Noma Hisashi) (70633486)	統計数理研究所・データ科学研究系・准教授 (62603)	

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