

第3回 治療効果とは何か？

医薬品規制調和国際会議（ICH）で合意された有効性に関するガイドラインを読むと、治療効果という用語にしばしば出会う。たとえば、「新医薬品の製造販売承認申請に際し添付すべき資料の作成要領（ICH M4）」には以下の文章が記載されている。

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

治療効果に関する信頼区間を表示し、点推定値を解釈するための助けとすること。

では、治療効果 treatment effect とはいったい何なのであろうか。これは「臨床試験の被験薬群と対照薬群といった試験治療群間のアウトカムの差や比」を指す用語で、具体的にはオッズ比やハザード比、平均値の差といった指標で表現される。ICH ガイドラインでは「臨床試験のための統計的原則（ICH E9）」の用語集に治療効果の定義を記載しており、臨床試験成績を論文として報告する際のガイドラインである CONSORT（Consolidated Standards of Reporting Trials）でも同じ定義を用いている。

したがって、上記の文章は「群間の差や比の点推定値とともに信頼区間を示すこと」と言い換えることができる。同じ内容を示したのが「治験の総括報告書の構成と内容に関するガイドライン（ICH E3）」で、11.4.1 項には以下の文章が記載されている。

11.4.1 有効性の解析

一般に、有効性の検証を目的とした試験では、治験実施計画書で計画した解析の結果及び治験中のデータのある患者を全て含めた解析の結果を示すこと。その解析では、治療間の差の大きさ（点推定）及びそれに伴う信頼区間を示すこと。

この他のガイドラインも治療効果の意味を正しく理解すると格段に理解しやすくなる。ために、治療効果を「試験治療群間のアウトカムの差」と解釈した場合と、「申請する医薬品を用いた治療から期待できる効果」という一般的な意味に解釈した場合とで、以下の文章に対する理解がどのように変わるのかをご確認いただきたい。

E17 ガイドライン

2.2.7 統計解析計画 – 地域間及び属性別集団間の一貫性の検討

統計解析計画には、地域間及び属性別集団間の治療効果の一貫性評価を含めるべきである。ここで言う治療効果の一貫性とは、異なる地域間あるいは属性別集団間の治療効果について臨床的に重要な差がないことと定義される。この評価を行うために様々な解析方法が考えられ…（中略）…例えば、交互作用の検定は一般的に検出力が非常に低い。

このように、有効性に関するガイドラインを正しく理解できるかどうかは、治療効果という用語を正しく理解しているかどうかにかかっていることが多い。臨床試験を実施する目的を考えた場合、これは当然の帰結である。なぜなら、検証的な比較試験で得たデータから我々が最終的に推定したいのは「被験治療から得られるアウトカムと対照治療から得られるアウトカムの差」だからで、このことは臨床試験のための統計的原則の補遺「A.3. Estimand」の冒頭にも記載されている。このため、医薬品の承認審査では治療効果を正確に推定しているかどうか焦点となり、治療効果の推定に関する様々な問題を整理するためにガイドラインが作成されているのである。

ちなみに、CONSORT では treatment effect と同じ意味で effect size という用語を用いており、こちらのほうが「群間差の大きさ」を指すことがいっそう明確になる。さらに、treatment effect は医療に関する一般的な用語としても使用されることがあるのに対して、医療の現場で effect size という用語を使うことはほとんどないといってよい。すなわち、一般的な用語と誤解される余地がなくなる。以上を考えると、もし ICH ガイドラインが effect size を用いていたら、その趣旨がもっと多くの人に伝わったのではないかと思われる。

と、ここまで書いてきたところで高校時代に受けた古文の授業を思い出した。そういえば、「せば…まし」という表現があったはずである。さっそく古語辞典で

調べると、これは「もし～であったなら…であっただろう。しかし、実際にはそうでない」という反実仮想を表す表現であることが記載されていた。さらに、悔恨を表す場合にも使われるようである。これほどぴったりの表現はない。

あいしーえいちにたえて治療効果のなかりせば、今の心はのどけからまし