

【要点】

RomanらはClinical Infectious Diseases に「イベルメクチンは効かない、治療の選択肢にはなりえない」とのメタ解析論文を載せました。Bryantらは同じ臨床試験成績を用いてメタ解析し、American Journal of Therapeuticsに「有効」との論文を掲載しました。Neilらはベイズ統計学的メタ分析を用いてBryantが正しいと結論付けました。

【速報 :2021年8月20日】

最新のベイズ統計学的メタ分析によると、Clinical Infectious Diseases 誌(CID)にオンライン掲載された Roman YM らの結論¹⁾は間違っており、同じ臨床試験成績をメタ分析したBryantらのAmerican Journal of Therapeutics 誌にオンライン掲載された結論²⁾が正しいことが証明されました。ベイズ統計学的解析法は、日本の医薬品規制当局においても2017年頃より有用な解析手法として医薬品の臨床開発での活用を検討している手法であり、伝統的統計学では無理に不自然な仮定をしなければならなかったことを、広く柔軟な適応が出来る利点があります。同じ臨床データを解析しながら、全く異なる結論を述べているRomanらとBryantらの2件のメタ分析を、電子工学系の統計学の専門家がベイズ統計学的メタ分析を行って得た結論であり、最初の公表から既に1カ月以上が経過していても、Romanらからの反論が無く、本論文の結論は受け入れられたと見なされます。

[2021年8月18日付 ResearchGate 掲載のプレプリント(改訂版)]

1) Clin Infect Dis . 2021 Jun 28;ciab591. doi: 10.1093/cid/ciab591. Online ahead of print.

2) American Journal of Therapeutics: July/August 2021 - Volume 28 - Issue 4 - p e434-e460

doi: 10.1097/MJT.0000000000001402

Covid-19の治療におけるイベルメクチンの有効性のベイズ仮説検定と階層モデリング

Bayesian hypothesis testing and hierarchical modelling of ivermectin effectiveness in treating Covid-19

Martin Neil and Norman Fenton

Risk Information and Management Research, School of Electronic Engineering and Computer Science, Queen Mary University of London

18 August 2021 [ResearchGate DOI: 10.13140/RG.2.2.19703.75680]

【要旨】

Bryant ら(2021)による、イベルメクチンを評価する最近の査読済みのメタ分析の論文は、この駆虫薬はCovid-19による死亡を減らすための安価で効果的な治療法であると結論付けました。これらの結論は、後

の Roman ら(2021)の研究の結論とはまったく対照的でした。Romanらは、メタ分析に Bryant らが使用したのと同じ古典的な統計的アプローチを適用し、同じランダム化比較試験データのサブセットに基づいて同様の結果を得たにも拘わらず、イベルメクチンが効果的であるとの結論を裏付けるためには、証拠の質が不十分であると主張しました。本論文では、ベイズ統計学を同じ試験データのサブセットに適用して、Covid-19 の重症度とイベルメクチンを死亡率に関連付けるいくつかの因果仮説をテストし、古典的なアプローチに代わる分析結果を得ます。同じ結論に達する多様な代替分析方法を適用すると、結果の全体的な信頼性が高まるはずでです。この論文で、イベルメクチンと Covid-19 の重症度および死亡率の因果関係を裏付ける強力な証拠があることを示しますが、i) 重症の Covid-19 の場合はリスク比がイベルメクチンを支持する確率は 90.7%であり、ii) 軽度/中等度の Covid-19 の場合はリスク比がイベルメクチンを支持する確率は 84.1%です。また、重度の Covid-19 患者のベイズ統計学によるメタ分析によると、イベルメクチン治療なしの平均死亡確率は 22.9%ですが、イベルメクチン治療を適用した場合の平均死亡確率は 11.7%です。一部の研究の信憑性について表明された懸念に対処するために、一度に1つの研究を削除することにより、単一の研究に対する結論の感度を評価しました。Elgazzar (2020)の研究を削除した最悪のケースでは、重度および軽度から中等度の Covid-19 の両方で、結果は堅調なままでした。この論文はまた、メタ分析のための古典的な統計的手法よりもベイズ統計手法を使用することの利点を強調しています。分析に含まれるすべての研究は、デルタ変異株に関するデータよりも以前のものでした。

1. 序文

イベルメクチンに関するエビデンスを評価する Kory, Meduri, Varon, Iglesias & Marik (2021)および Bryant ら(2021)による最近の研究は、この駆虫薬が安価で効果的な Covid-19 感染症の治療法であると主張する人々に広く歓迎されました。Bryant ら(2021)によるランダム化比較試験(RCT)のメタ分析は次のように結論付けました:

「中程度の確実性の証拠は、イベルメクチンを使用すると、COVID-19 による死亡を大幅に減らすことができることを示しています。臨床経過の早い段階でイベルメクチンを使用すると、重篤な疾患に進行する数を減らすことができます。明らかな安全性と低コストは、イベルメクチンが世界的に SARS-CoV-2 パンデミックに重大な影響を与える可能性が高いことを示唆しています。」

これらの結論は、Popp ら(2021)の結論や、特に Bryant ら(2021)の治療サブセットを使用して同様のメタアナリシスを行った Roman ら(2021)の結論とは対照的です。彼らの結論は:

「標準管理(SOC)またはプラセボと比較して、イベルメクチン(IVM)は、ほとんどが軽度の疾患を有する COVID-19 患者の RCT において、すべての原因による死亡率、滞在期間、またはウイルスクリアランスを減少させませんでした。IVM は COVID-19 患者を治療するための実行可能な選択肢ではありません。」

同様の否定的な結論は、以前に世界保健機関(WHO; 2021年)によってなされました。イベルメクチンが死亡率を 81%減少させることを示した、当時利用可能な 7 つの最良のランダム化比較試験の独自のメタアナリシスにもかかわらず、彼らは次のように結論付けました:

「臨床試験の場合を除いて、あらゆる重症度の COVID-19 患者におけるイベルメクチンの使用に反対する勧告」

しかしながら、Popp ら(2021)、WHO(2021)および Roman ら(2021)【原文では(Bryant et al, 2021)となっているが、間違いであると思われるので訂正】の結論は、Bryant ら(2021)の結果と非常に似ているデータの統計分析の結果に基づくものではありません[実際、統計的に、WHO 分析はリスク比 0.19 および 95%信頼区間(0.09、0.38)でイベルメクチンの有効性を圧倒的に支持しています]。その代わりに、Fordham & Lawrie(2021)で主張されているように、これらの結論は、試験自体の質のやや曖昧で、おそらく偏った主観的評価に基づいており、効果を肯定する証拠が単に弱いことから“影響なし”と誤って結論付けています。WHO の報告書にあるイベルメクチンに関する推奨事項も、同じ報告書にある以下の推奨事項と矛盾(提示された証拠に基づく)しています。

「重症で重篤な COVID-19 患者に対する全身性コルチコステロイドの強力な推奨」

以前の研究とは異なり、この論文では、ベイズ統計学的アプローチ[Gelman ら(2013); Sutton & Abrams (2001)]を同じ試験データのサブセットに適用して、Covid-19 の重症度とイベルメクチンを死亡率に関連付けるいくつかの因果仮説をテストします。同じ結論に達する多様な代替分析方法を適用すると、結果に対する全体的な信頼性が高まるはずですが、研究の“質”を決定するために使用される多くの主観的/医学的基準は考慮していません。

ベイズ統計学的アプローチには、これまでこの試験データに適用されていた従来の統計的アプローチに比べていくつかの利点があります。第一に、それは競合する因果仮説の評価を可能にします。したがって、ここでは、Covid-19 の死亡率が、Covid-19 の重症度、治療、または治療と重症度の両方に依存しないかどうかをテストします。また、因果関係を確立できることを考えると、ベイズのアプローチでは、その因果関係が死亡率に与える影響の強さを明示的に評価できます。これらの利点は、従来の統計フレームワークでは推定できない‘ゼロ’頻度の結果も考慮に入れることができる階層モデルを使用して、ベイズメタ分析フレームワーク内で取得できます。最後に、信頼区間へのベイズのアプローチは、繰り返される試行の概念に依存しない方法で信頼区間を直接解釈する能力につながり、それらを理解しやすくします。

いくつかの研究[特に Elgazzar ら(2020)]の信憑性に関する最近広く公表された懸念に対処するために、‘一度に 1 つの研究を削除する’感度分析を実施した結果も示します。

2. 用いた治験データ: 和文訳未了

3. ベイズ統計学的メタ分析: 和文訳未了

4. 感受性解析: 和文訳未了

5. 結論

このベイズのメタ分析は、Covid-19 の重症度とイベルメクチンと死亡率の間の因果関係の仮説の事後確

率が99%を超えることを示しています。ベイズのメタ分析から、重症 Covid-19 患者の平均死亡確率は、イベルメクチンを投与された患者では11.7%(CI 1.9 – 27.5%)であるのに対し、イベルメクチンを投与されていない患者では22.9%(CI 12.5 – 34.9%)であると推定されています。重症の Covid-19 の場合、リスク比が1未満になる確率は90.7%ですが、軽度/中程度の場合、この確率は84.1%です。

一度に1つの研究を削除することにより、1つの研究に対する結論の感度を評価することができました。Elgazzar ら(2020)の研究が削除された最悪の場合、結果は、重症および軽度から中等度の Covid-19 の両方において、堅固なままでした。Niaee (2021)の複合研究は、与えられた理由(対照がプラセボでは無かった)のために既に除外されていることに注意する必要があります。また、解析に含まれていなかった研究のうちで、治療効果の信頼性の向上に繋がるであろう研究を特定することができます。

私たちの見解では、RCT データの統計的研究に基づくこのベイズ分析は、イベルメクチンが死亡率の低下における Covid-19 の効果的な治療法であるという十分な確信を提供します。この信念は、Roman ら(2021)の結論よりも Bryant ら(2021)の結論を支持しています。Roman ら(2021)の結論は、RCT が‘低品質’であるという主観的な評価に基づいていますが、これを考慮に入れても、‘効果がない’というよりも、プラスの効果の証拠が弱いことを意味します。さらに、イベルメクチンの有効性の追加の証拠を提供する多くの観察研究もあることを指摘することが重要です[CovidAnalysis(2021); Kory ら(2021); Santin, Scheim, McCullough, Yagisawa & Borody(2021)]。死亡率への影響に限定されていた私たちの分析とは異なり、これには感染や入院の減少におけるイベルメクチンの有効性の証拠が含まれています。

本論文はまた、メタ分析のための古典的な統計的方法に対するベイズ法を使用することの利点を強調しました。これは、リスク比RRとリスク差RDの両方に透明な周辺確率分布を提供するのに特に説得力があります。さらに、RDを使用すると、RRを使用して発生する推定と計算の問題が回避されるため、ゼロ除算の異常を回避するためのその場限りの‘連続性補正’なしで、すべての証拠を完全かつ効率的に使用できることを示しました。

【 データとモデル 】

この作業で使用されるすべてのモデルとデータは、zip ファイルで入手できます。zip ファイルは次の場所からダウンロードできます。

http://www.eecs.qmul.ac.uk/~norman/Models/ivermectin_models.zip

モデルはすべて、AgenaRisk の無料試用版を使用して実行できます。

<https://www.agenarisk.com/agenarisk-free-trial>

【 参考文献 】

Agena Ltd. (2021). AgenaRisk. Retrieved from <http://www.agenarisk.com>

Bryant, A., Lawrie, T. A., Dowswell, T., Fordham, E. J., Mitchell, S., Hill, S. R., & Tham, T. C. (2021). Ivermectin for Prevention and Treatment of COVID-19 Infection: A Systematic Review, Metaanalysis, and Trial Sequential Analysis to Inform Clinical Guidelines. American Journal of Therapeutics.

<https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001402>

CovidAnalysis. (2021). Ivermectin for COVID-19: real-time meta analysis of 63 studies. Retrieved from <https://c19ivermectin.com/>

Elgazzar, A., Hany, B., Youssef, S. A., Hafez, M., Moussa, H., & Eltaweel, A. (2020). Efficacy and Safety of Ivermectin for Treatment and prophylaxis of COVID-19 Pandemic.

<https://doi.org/10.21203/RS.3.RS-100956/V2>

Fenton, N. E., & Neil, M. (2018). Risk Assessment and Decision Analysis with Bayesian Networks (2nd ed.). CRC Press, Boca Raton.

Fordham, E. J., & Lawrie, T. A. (2021). Attempt to discredit landmark British ivermectin study. Retrieved July 7, 2021, from HART Health Advisory & Recovery Team website:

<https://www.hartgroup.org/bbc-ivermectin/>

Gelman, A., Carlin, J. B., Stern, H. S., Dunson, D. B., Vehtari, A., & Rubin, D. B. (2013). Bayesian Data Analysis. <https://doi.org/10.1201/b16018>

Kory, P., Meduri, G. U., Varon, J., Iglesias, J., & Marik, P. E. (2021). Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. American Journal of Therapeutics, 28(3), e299–e318. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001377>

Niaee, M. S., Namdar, P., Allami, A., Zolghadr, L., Javadi, A., Karampour, A., ... Gheibi, N. (2021). Ivermectin as an adjunct treatment for hospitalized adult COVID-19 patients: A randomized multi-center clinical trial. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine, 14(6), 266.

<https://doi.org/10.4103/1995-7645.318304>

Popp, M., Stegemann, M., Metzendorf, M.-I., Gould, S., Kranke, P., Meybohm, P., ... Weibel, S. (2021). Ivermectin for preventing and treating COVID-19. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2021(8).

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD015017.pub2>

Roman, Y. M., Burela, P. A., Pasupuleti, V., Piscocoya, A., Vidal, J. E., & Hernandez, A. V. (2021). Ivermectin for the treatment of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. MedRxiv, 2021.05.21.21257595. <https://doi.org/10.1101/2021.05.21.21257595>

Santin, A. D., Scheim, D. E., McCullough, P. A., Yagisawa, M., & Borody, T. J. (2021). Ivermectin: a multifaceted drug of Nobel prize-honored distinction with indicated efficacy against a new global scourge, COVID-19. New Microbes and New Infections, 100924.

<https://doi.org/10.1016/J.NMNI.2021.100924>

Sutton, A. J., & Abrams, K. R. (2001). Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. Statistical Methods in Medical Research, 10(4), 277–303.

WHO (World Health organization). (2021). Therapeutics and COVID-19: Living Guideline. Retrieved from <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-therapeutics-2021.2>

【 付録 】