

単剤・併用を伴う臨床試験における 重み付け傾向スコア法による交互作用の評価

総合研究大学院大学 複合科学研究科 統計科学専攻
博士課程 藤井 陽介

降圧薬の市販前臨床試験の特徴として、単剤試験に加えて併用試験がしばしば行われることが挙げられる。ここでいう単剤試験とは降圧薬の単独使用に関する比較試験であり、一方併用試験とは降圧薬の併用使用に関する比較試験である。このような試験において、臨床的な興味は薬剤の単独使用や他の薬剤との併用使用をしたときの被験薬に関する有効性や安全性を調べることである。それゆえ統計解析は単剤試験、併用試験それぞれ別に行われる。一方で、2療法間の有効性や安全性の変動の程度を調べることで、つまり療法と薬剤間の交互作用を評価することにも興味があるかもしれない。市販前の臨床試験においてその計画や解析は、上述の交互作用を解明することを狙ったものではないが、薬剤疫学的観点から既に行われた臨床試験のデータを活用してその評価を行うことは可能であろう。

しかし、注意しなければならないのは、患者のいずれかの試験への登録について特別な選択が行われているかもしれないこと、つまり試験への登録がランダム化されていないことである(図1)。それに対して、各試験に登録された後の薬剤の割付に関してはランダム化がなされている。患者

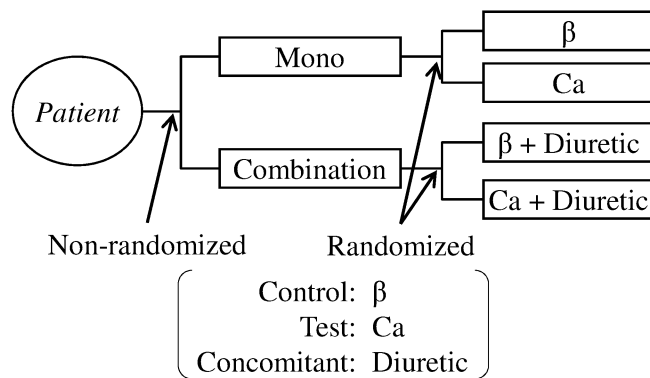


図1: 試験登録と薬剤割付に関する2階層構造

の各試験への登録の選択性に影響を与えていると考えられる要因は、年齢、臨床検査値、試験前に使用していた薬剤の種類などであり、医師はこれらの要因を考慮して患者を登録している可能性がある。もし解析における興味は各試験において被験薬の有効性・安全性を評価することであれば、このような患者の選択性は問題とはならない。しかし、興味は単独療法と併用療法間の有効性・安全性の相違であるならば、両試験間の被験者の背景情報の不均衡がバイアスを伴う結果を導いてしまうかもしれない。いわゆる交絡が疑われるのである。

本研究の目的は上述の二つの要因間、つまり療法（単剤もしくは併用）と薬剤（対称薬もしくは被験薬）の間の交互作用を各試験への登録に影響を与えうる患者の共変量で調整して評価することである。この調整のために通常行われるのは、交互作用項を伴った回帰モデルの適用である。回帰モデルでは調整のために療法や薬剤と同様に、アウトカムと共変量の間に関連性をモデリングする必要がある。このモデリングは直接の興味の対象ではないにもかかわらず、もしこれを誤特定した場合にはバイアスのかかった結論を導いてしまう。

このようなモデリングを行うことなく興味の対象である交互作用を適切に評価するために、重み付け傾向スコア法を用いる。傾向スコアは平均的因果効果の推定において影響を与える交絡因子を調整するために用いられるが、今回取り扱う問題においても、その目的は本質的に同じである。しかし、交互作用を評価するために、傾向スコアに試験登録と薬剤割付の2階層構造を考慮し通常の傾向スコアに対して改変を行う。

標準的な重み付け傾向スコア法は、単剤試験もしくは併用試験のいずれかに登録された全被験者に対する推論を構成する。しかし、併用試験（もしくは単剤試験）に登録された患者に限定して、2療法間の被験薬に関する有効性もしくは安全性の相違に興味がある状況も考えられる。このときの交互作用は *the average treatment effect for the treated* のコンセプトを受けて評価されるものである。

発表では、交互作用を評価するための重み付け傾向スコア法によるいくつかの推定量について議論する。また、実際の市販前の臨床試験のデータに当てはめた結果も報告する。

参考文献

- Lunceford, J. K. and Davidian, M.(2004). Stratification and weighting via the propensity score in estimation of causal treatment effects: a comparative study, *Statistics in Medicine*, **23**, 2937-2960.
- Morgan, S.L. and Winship, C.(2007). *Counterfactuals and Causal Inference*, Cambridge University Press, Cambridge,
- Rosenbaum, P. R. and Rubin, D. B.(1983). The central role of the propensity score in observational studies for causal effects, *Biometrika*, **68**, 41-55.
- Rosenbaum, P. R.(1987), Model-based direct adjustment, *Journal of the American Statistical Association*, **82**, 387-394.