

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21700303

研究課題名（和文） 因果効果に基づく代替変数の妥当性評価基準の開発

研究課題名（英文） Evaluation of validity of a surrogate variable based on the causal effect

研究代表者

大庭 幸治 (OBA KOJI)

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：30422926

研究成果の概要（和文）：本研究では、Natural Direct Effect と呼ばれる直接効果の考え方を利用し、代替性を評価するための新しい基準を提案し、提案指標について、我が国で実施された大規模ランダム化比較試験である CASE-J 試験への適用を試み、脳血管イベントに対する血圧の代替性の評価を行うことを目標とした。

統計的には代替変数が連続変数であり、真のエンドポイントが繰り返し測定となるデータへの拡張を提案できた点で意義深いと考えられる。CASE-J 試験へ適用した結果については、ランダム化比較試験における介入の血圧を経由する効果、経由しない効果を定量的に評価することができ、心血管イベントのうち特に脳イベントに関しては群間に観察された到達血圧の差約 2mmHg でも、総合効果のうち血圧を経由した影響が大きいことが明らかとなり、臨床的にも重要な知見を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to propose the new method for evaluation of validity of a surrogate variable using the information of causal direct effect called Natural Direct Effect. In addition, we applied this proposed method to the large scale randomized controlled trial, CASE-J trial, and evaluated the surrogacy of blood pressure on the cardiovascular events.

From the statistical point of view, it is meaningful that this study could extend the method of statistical validation for the surrogate endpoint to the case that a surrogate is a continuous and a true variable is repeated measurement. The results showed that the proposed method could evaluate the average natural direct and indirect effects through the achieved systolic blood pressure in the randomized controlled trial and a natural indirect effect through the systolic blood pressure reduction of about 2 mmHg was large for the cerebrovascular events out of cardiovascular events.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	400,000	120,000	520,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	900,000	270,000	1,170,000

研究分野：生物統計学

科研費の分化・細目：情報学・統計科学

キーワード：医薬生物・ゲノム統計解析

1. 研究開始当初の背景

新しい治療法を開発するにあたり、その開発期間や複雑さに最も大きく影響する因子の一つが、治療効果を評価するための”エンドポイント”の選択である。エンドポイント選択の際の基準としては、1) 治療効果を検出する感度、2) 試験の目的に対する臨床的妥当性、の2つが挙げられている (Fleming TR, et al. Ann Int Med, 1996)。中でも、最も感度がよく、妥当であると考えられる臨床上的エンドポイントは、”真のエンドポイント”と呼ばれる。一方で、真のエンドポイントの評価には、費用がかかる・長期の追跡を必要とする・よりサンプルサイズを必要とする、などいくつかの困難が存在する。そのため、真のエンドポイントに対する効果を臨床的に適切に予測できると信じられている変数が存在する領域においては、治療効果の評価を真のエンドポイントではなく、その代替変数で行うことが多い。しかしながら、代替変数が真の予測変数でない場合に大きな問題となる恐れがあるため、代替変数を用いる際は、その妥当性を事前に評価しておくことが重要となる (厚生労働省医薬局審査管理課. 臨床試験のための統計的原則, 1998)。

代替変数の妥当性を確認する統計的基準はいくつか提案されており、代表的かつ古典的な基準は、代替変数を与えた下での治療と真のエンドポイントの条件付き独立性に基づく基準である (Prentice RL, et al. Stat Med, 1989)。実際には、条件付き独立を完全に満たすことは現実的ではないこともあり、Prentice 基準を和らげる形で、i) 真のエンドポイントに対する治療効果のうち代替変数で説明できる効果の割合を表す PE (Proportion Explained) と呼ばれる基準 (Freedman LS, et al. Stat Med, 1992) や、ii) 代替変数での効果と真のエンドポイントでの効果の相関を用いる基準 (Buyse M, et al. Stat Med, 1998)、iii) メタアナリシスにより i)、ii) について試験間の違いを考慮した基準 (Buyse M, et al. Biostatistics, 2000)、などが提案されている。メタアナリシスによる基準は複数の試験

の個人データを集める必要があるため、より早期のスクリーニングの段階では解釈のし易い i) の基準に基づいて代替変数の検討を行うことが多い。

i) の基準に基づいて、真のエンドポイントに対する治療効果のうち代替変数で説明できる効果を考えるためには、代替変数で説明される効果 (間接効果) と代替変数を經由しない効果 (直接効果) を分離して評価する必要がある。PE では、単純に回帰モデルに代替変数を調整因子として加えることで、調整後の治療効果を直接効果として解釈している。しかしながら、治療をランダムに割り付けたとしても、代替変数は治療後に測定される中間変数であり、治療前・治療後の交絡変数の影響をうけるため、単純に代替変数を回帰モデルで調整した真のエンドポイントに対する治療効果の推定値が直接効果とはならない。また、真のエンドポイントは生存期間であることが多く、その場合は全ての交絡変数を調整できたとしても、単純に間接効果と直接効果とに分離することはできないことが知られている (甘利俊一, 他. 統計科学のフロンティア 5 多変量解析の展開 隠れた構造と因果を推理する, 2002)。

近年、Neyman-Rubin の因果推論に基づいた枠組みの中で、特に直接効果の推定に関する方法論が開発されてきており、その中でも特に Pearl らが提唱する Natural Direct Effect は、真のエンドポイントに対する治療効果を直接効果と間接効果の和として定義できるため、PE と類似した基準を構成することが可能であると考えられる (Pearl J. Proceedings of Seventeenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, 2001)。また、新たな基準を提案するだけでなく、実データに応用して、その有用性を検討することは、実際の薬剤開発での代替変数の評価を行う上で貴重な情報となりうる。

京都大学大学院 EBM 研究センターでは、4700 例を超えるハイリスク高血圧患者を対象に、Ca 拮抗薬であるアムロジピンとアンジオテンシン II 受容体拮抗薬であるカンデサルタンという2種類の降圧薬の心血管系イベ

ントに対する効果を比較検討した CASE-J 試験を実施した (Ogihara T, et al. Hypertension, 2008)。高血圧分野においては、過去の疫学研究や臨床試験の結果などから、血圧が脳血管イベントの代替変数であるというコンセンサスがある。一方で、実際には大規模ランダム化比較において、上記の基準を用いてその代替性の評価を行った例はない。CASE-J 試験に提案する基準を適用し、血圧の代替性を再確認することは、臨床的にも本提案手法の有用性を検討する上でインパクトのあることだと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、Natural Direct Effect を利用した代替性評価の基準を提案し、我が国で実施された大規模ランダム化比較試験である CASE-J (Candesartan Antihypertensive Evaluation in Japan) 試験への適用を試み、脳血管イベントに対する血圧の代替性の評価を行う。

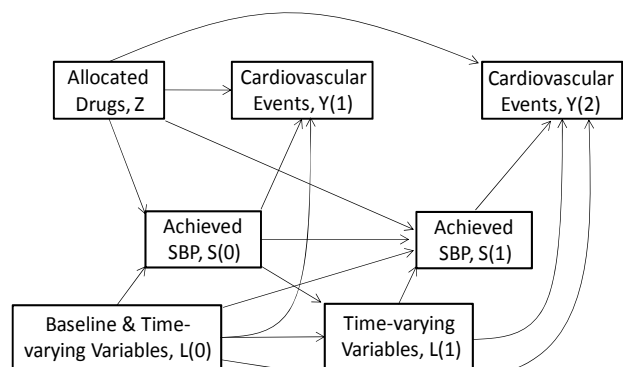
3. 研究の方法

Natural Direct Effect は次のように定義される。まず、因果推論では、ある個人 (i) について治療を受けた場合の結果と、同じ人がもし治療を受けなかった場合の結果との差によって、因果効果が定義される。そのため、仮に降圧薬による治療を受けた時 ($T = 1$) の脳血管イベント発症の有無を $Y_1(i)$ とし、仮に降圧薬を受けなかった時 ($T = 0$) の脳血管イベント発症の有無を $Y_0(i)$ とする。この時、Natural Direct Effect は、仮にある個人が治療を受けた場合 ($T = 1$) と治療を受けなかった場合 ($T = 0$) に想定される脳血管イベント発症の差をとることになるが、中間変数である血圧については仮に治療を受けなかった場合にとるであろう反事実中間変数の値 $S_0(i)$ であるとした時に想定される脳血管イベント発症の差 $Y_{ts_0(i)}(i) - Y_{os_0(i)}(i)$ によって定義される。因果推論では、個人で両方の結果を観測することは不可能であるため、集団全体で同様の操作を行った時の平均因果効果として算出されることとなり、Averaged Natural Direct Effect = $E(Y_{ts_0}) - E(Y_{os_0})$ が集団としての因果的なりリスク差として定義される。間接効果にあたる Natural Indirect Effect は、ランダム化比較試験の場合、全体の治療効果 $E(Y_{ts_t}) - E(Y_{os_0})$ から Natural Direct Effect を引いた $E(Y_{ts_t}) - E(Y_{ts_0})$ で定義することができる。これら

Natural Direct/Indirect Effect の推定には、2 種類の周辺構造モデルを用いて行う。詳細は、発行済みの論文を参照する (Oba K, et al. Clinical Trials, 2011)。

CASE-J 試験は、降圧薬の第一選択薬とされている ARB (使用薬剤名：カンデサルタン) と CCB (使用薬剤名：アムロジピン) をハイリスク高血圧患者に対してランダムに割付け、その心血管イベントに対する有効性の比較を行った試験である。各年代別にその目標降圧値を設定し、降圧不十分な場合は増量、そのほかの降圧薬の併用を認めるという形で介入が行われ、使用薬剤が明らかな下で介入するがイベント評価に関してはブラインド下で行う Prospective Randomized Open Blinded End-point (PROBE) デザインで実施された。6 カ月ごとに降圧状況・服薬・併用状況などの定期調査を行い、平均追跡期間 3.2 年・Follow-up 率 97.1% の下、主要エンドポイントである心血管系イベントでは CCB に対する ARB のハザード比 (HR) が 1.01、95% 信頼区間 (95%CI) 0.79-1.28 ($p=0.969$) と、心血管系イベントの抑制に関して差はみられなかった。一方で、到達血圧に関しては ARB 群と CCB 群との間に、6 ヶ月後 SBP で 2.1mmHg の差が観察され、VALUE 試験同様 CCB の降圧度が比較的大きかった。この CASE-J 試験のデータを用いて、経過中の血圧による効果と血圧を経由しない効果を評価する。CASE-J 試験における因果モデルを図 1 に示す。

図 1



4. 研究成果

CASE-J 試験対象者のうち、150 人は経過中の血圧測定がなかったため、解析からは除外された。解析対象集団と除外された集団との間に大きな違いは確認されなかった。解析対象集団の背景を以下の表 11 示す。登

録時の背景因子に大きな違いはないが、経過中の血圧値については 2 群間に SBP で 1.7mmHg、DBP で 1.0mmHg ほどの違いがあることがわかる。

表 1

	解析対象集団		P value
	カンデサルタン	アムロジピン	
	(N = 2, 278)	(N = 2, 275)	
年齢 (SD)	63.8 (10.4)	64.1 (10.5)	0.554
BMI (kg/m ²) (SD)	24.6 (3.7)	24.5 (3.6)	0.220
女性 (%)	1055 (46.3)	981 (43.1)	0.030
重症高血圧 (%)	435 (19.1)	464 (20.4)	0.271
糖尿病 (%)	976 (42.8)	982 (43.2)	0.827
脳血管疾患既往 (%)	243 (10.7)	221 (9.7)	0.288
左室肥大 (%)	769 (33.8)	789 (34.7)	0.511
虚血性心疾患 (%)	291 (12.8)	296 (13.0)	0.812
腎疾患 (%)	562 (24.7)	528 (23.2)	0.248
高血圧治療薬使用 (%)	1573 (69.1)	1527 (67.1)	0.162
喫煙あり (%)	677 (29.7)	766 (33.7)	0.004
SBP (mmHg) (SD)	162.4 (14.2)	163.0 (14.1)	0.152
DBP (mmHg) (SD)	91.5 (11.0)	91.7 (11.3)	0.489
試験中利尿薬使用 (%)	550 (24.1)	308 (13.5)	<0.001
試験中 β 遮断薬 (%)	508 (22.3)	311 (16.8)	<0.001
試験中平均 SBP (mmHg) (SD)	139.9 (10.8)	138.2 (10.1)	<0.001
試験中平均 DBP (mmHg) (SD)	79.9 (7.6)	78.9 (7.3)	<0.001
心血管系イベント (%)	128 (5.6)	130 (5.7)	0.889
脳イベント (%)	58 (2.5)	47 (2.1)	0.281
心イベント (%)	42 (1.8)	47 (2.1)	0.588

CASE-J 試験における背景因子の経過中の降圧度への影響度を評価するため、血圧の繰り返し測定を考慮した周辺構造モデルを当てはめた。カンデサルタンとアムロジピンの間の SBP 降圧度の違いは 1.9mmHg であり、統計学的に有意であった。

この情報を用いて、SBP を経過する効果と経過しない効果とを分離した大きさを評価するための Natural Direct/Indirect Effect を以下の表 2 に示す。いずれも統計学的有意差はないものの、心血管イベントでは、到達 SBP に対する差 1.9mmHg を経過して影響するイベント発症 (Natural Indirect Effect) と経過せずに影響するイベント発症 (Natural Direct Effect) がそれぞれ 1%程度で打ち消しあっていることがわかる。一方で脳イベントでは薬剤の違いに起因するイ

ベント発症と SBP を経過する差が同じ方向に働いており同程度の大きさであることがわかった。

表 2

因果効果	心血管イベント		脳イベント		心イベント	
	推定値	95% 信頼区間	推定値	95% 信頼区間	推定値	95% 信頼区間
Natural direct effect (%)	-1.14	(-3.12, 0.84)	0.23	(-1.04, 1.50)	-0.69	(-1.87, 0.49)
Natural indirect effect (%)	1.05	(-0.33, 2.43)	0.25	(-0.61, 1.11)	0.47	(-0.27, 1.21)

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

① Oba K, Sato T, Ogiwara T, et al. How to use marginal structural models in randomized trials to estimate the natural direct and indirect effects of therapies mediated by causal intermediates. *Clinical Trials* 2011, *in press*.

② 田中司朗, 大庭幸治, 吉村健一, 手良向聡. 代替エンドポイントの評価のための統計的基準とその適用事例. *計量生物学会誌* 2010; 31: 23-48.

[学会発表] (計 1 件)

① Yasuno S, Ueshima K, Oba K, et al. Blood Pressure Indices and Cardiovascular Risk in High-risk Hypertensive Patients: A Subanalysis of CASE-J Trial. *EuroPrevent* 2010, Prague, Czech Republic, 06 May 2010.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大庭 幸治 (OBA KOJI)
北海道大学・北海道大学病院・助教
研究者番号: 30422926

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし