

無作為化比較試験でレスキュー治療により生じるバイアス調整

佐賀大学医学部附属病院臨床研究センター 小向 翔

佐賀大学医学部附属地域医療科学教育研究センター 川口 淳

レスキュー治療は無作為化比較試験（RCT）において病状が悪化した被験者に対する救済としてしばしば設定され、試験を安全に遂行するために重要な役割を担っている。しかしながら、試験途中で被験者に対して試験治療以外のレスキュー治療を施すことにより、試験治療の効果を適切に評価することが困難となる。Rosenkranz(2016)は、レスキュー治療実施を決定する因子（決定因子）と試験治療に対するアウトカムが二変量正規分布に従うことを仮定した下でアウトカムの群間差に対するバイアスを定量化し、それに基づいたバイアス調整推定量を提案した。

二群比較の割付群を $Z \in \{0,1\}$ とし、レスキュー治療の有無を $R \in \{0,1\}$ とする。レスキュー治療の決定因子を Y_1 で表し、任意の閾値 c に対して $Y_1 \leq c$ ならばレスキュー治療を受け($R = 1$)、 $Y_1 > c$ ならば受けない($R = 0$)とする。割付群 Z の治療効果に対するアウトカムを Y_2 とする。また $Y_1(Z), R(Z), Y_2(Z, R(Z))$ をそれぞれ Y_1, R, Y_2 の Potential outcome とする。このときレスキュー治療を受けていない群 $R = 0$ における割付群 $Z = z$ の治療効果は $E[Y_2(z, 0)]$ であり、その群間差は、

$$eff_2 = E[Y_2(1,0)] - E[Y_2(0,0)]$$

と表される。データから $E[Y_2(z, 0)]$ を推定する際には $E[Y_2|Z = z, R = 0]$ の推定が利用可能であるが、 $Y_1(Z)$ と $Y_2(Z, R(Z))$ に二変量正規分布を仮定すると、 $E[Y_2(z, 0)] = E[Y_2|Z = z, R = 0] - bias$ 、ただし

$$bias = \frac{\rho(z, 0)}{\sigma_{11}^2(z)\sigma_{22}(z, 0)} \phi\left(\frac{c - E[Y_1(z)]}{\sigma_{11}(z)}\right) \left\{1 - \Phi\left(\frac{c - E[Y_1(z)]}{\sigma_{11}(z)}\right)\right\}^{-1},$$

となる。ここで、 $\sigma_{11}(z), \sigma_{22}(z, 0)$ はそれぞれ $Y_1(z), Y_2(z, 0)$ の標準偏差、 $\rho(z, 0)$ は $Y_1(z)$ と $Y_2(z, 0)$ の相関、 $\phi(\cdot), \Phi(\cdot)$ はそれぞれ標準正規分布の密度関数、分布関数である。このように $E[Y_2(z, 0)]$ の推定を $E[Y_2|Z = z, R = 0]$ の推定で置き換えるとバイアスが生じる。Rosenkranz(2016)は、上式で定義されるバイアスを調整する方法を提案し、各割付群における治療効果の一致推定を可能とした。

Rosenkranz(2016)の方法が正規分布の仮定に依存するのに対し、本研究ではベースラインの共変量情報とレスキュー治療の有無の情報のみを使用し、アウトカムに対して分布を仮定せずにバイアス調整を行う方法を提案する。決定因子の情報を用いないことから、決定因子の分布にも依存せず、決定因子が複数存在する場合や医師の判断でレスキュー治療が導入されるような明確に決定因子が存在しない場合でもバイアス調整が可能である。提案法によりレスキュー治療が実施されるより多くの状況下でバイアス調整が可能となるため、レスキュー治療を積極的に取り入れた試験計画を立てる事を後押しし、より安全かつ適切な RCT の実施に繋がることが期待される。

参考文献

Rosenkranz GK, 2016, Clinical trials with rescue medication applied according to a deterministic rule. arXiv: 1608.08096v1.