

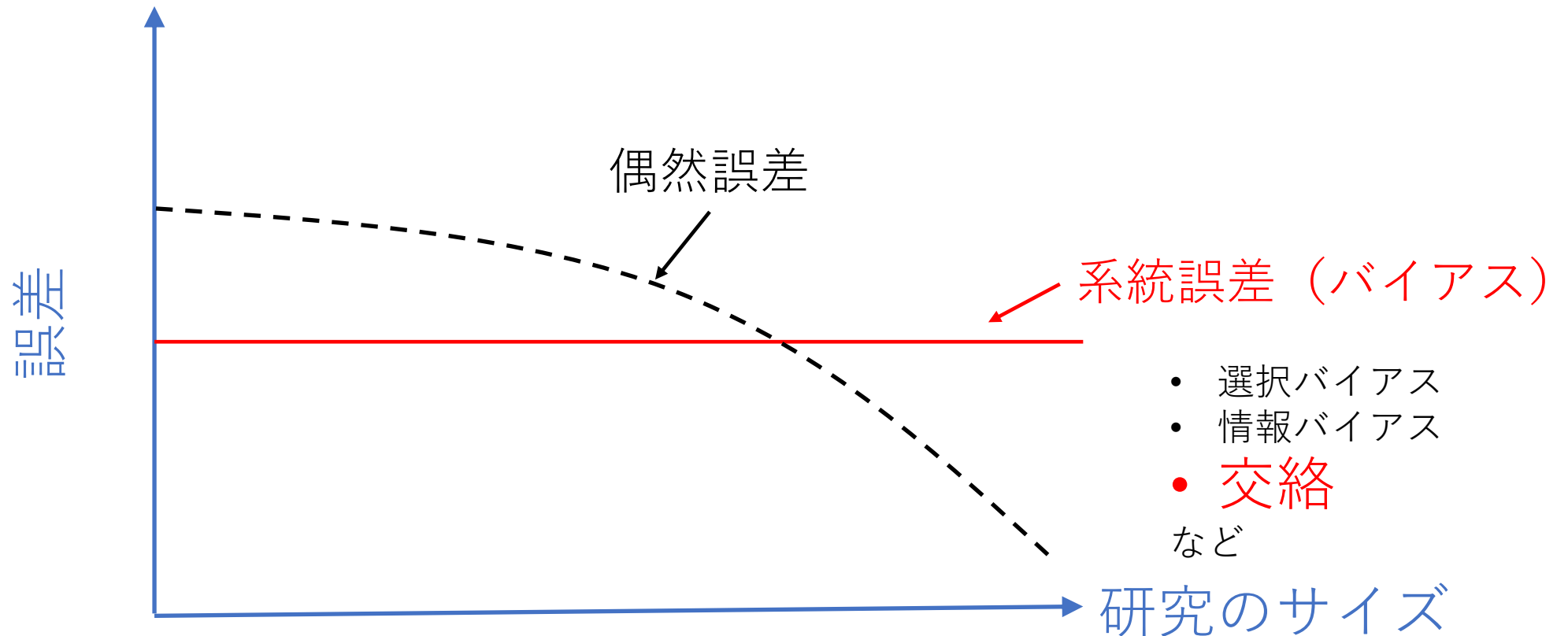
# Exposure-Response解析 における交絡の問題

医薬品開発のためのPPK/PDセミナー2025  
上級者コース

# 内容

- 医学研究における誤差
- 交絡（Confounding）とは？
- 交絡要因の必要条件
- 交絡の制御
- E-R解析における交絡の実例

# 医学研究における誤差



Rothman (2002)

# 交絡（Confounding）とは？

- 冠動脈性心疾患（CHD）と喫煙の関係（仮想例）

CHD	全体		
	あり	なし	合計
喫煙者	240	760	1000
非喫煙者	120	880	1000
リスク比	2.0		

➡ 喫煙はCHDの  
リスクを2倍にする



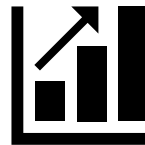
# 交絡（Confounding）とは？

## ●冠動脈性心疾患（CHD）と喫煙の関係（仮想例）

✓年齢で層別すると…

CHD	全体		
	あり	なし	合計
喫煙者	240	760	1000
非喫煙者	120	880	1000
リスク比	2.0		

喫煙はCHDの  
リスクを2倍にする



CHD	低年齢		
	あり	なし	合計
喫煙者	60	340	400
非喫煙者	80	720	800
リスク比	1.5		

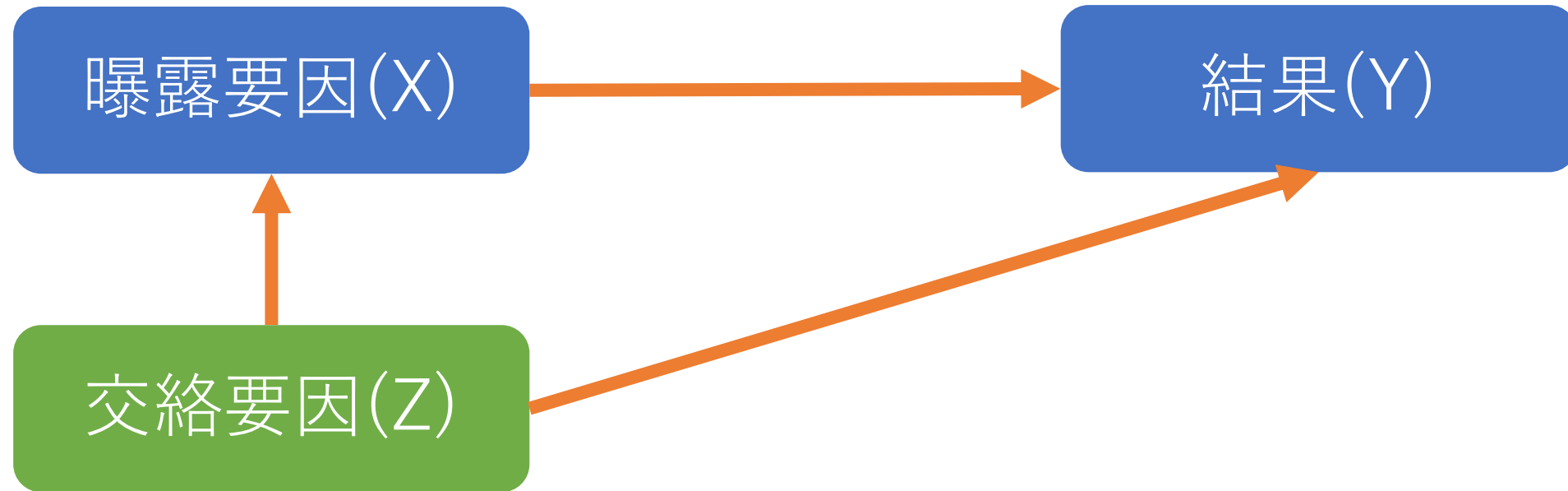
低年齢グループでは  
喫煙のリスクは  
1.5倍

喫煙はCHD  
リスクを1.5倍↑

高齢者グループでは  
喫煙のリスクは  
1.5倍

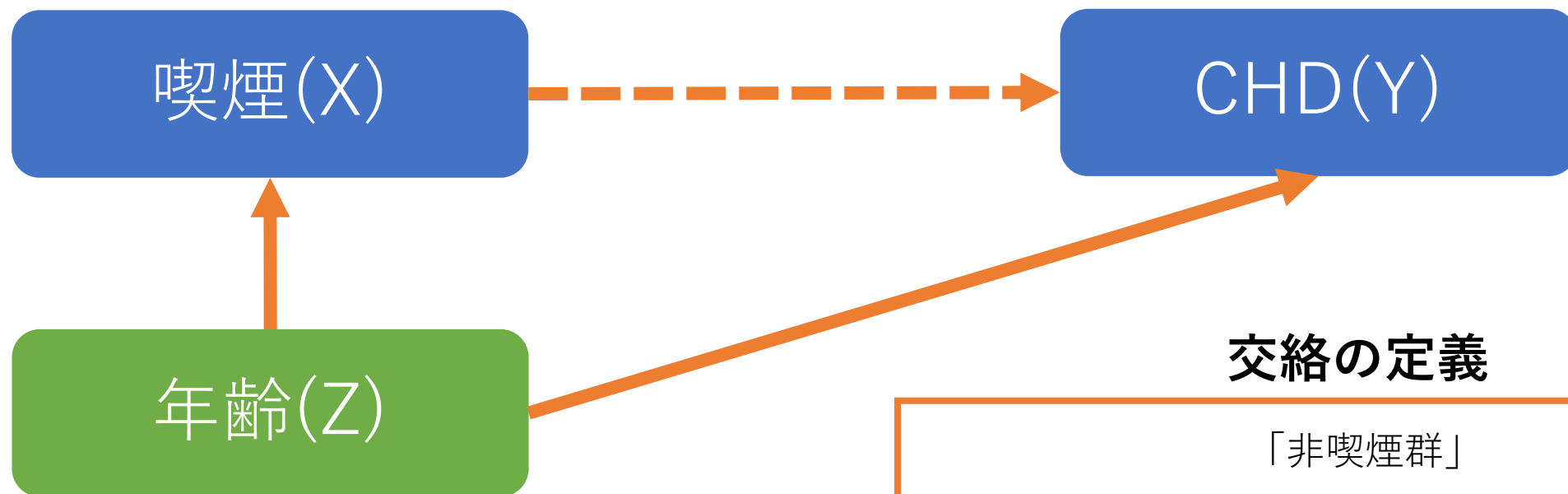
CHD	高年齢		
	あり	なし	合計
喫煙者	180	420	600
非喫煙者	40	160	200
リスク比	1.5		

# 交絡要因の必要条件



- 交絡要因（Confounding factor）の必要条件  $\neq$  交絡の定義
  1. XとZは関連する
  2. YとZは関連する
  3. X-Y間の因果連鎖の中間変数ではない

# 交絡の定義



## 交絡の定義

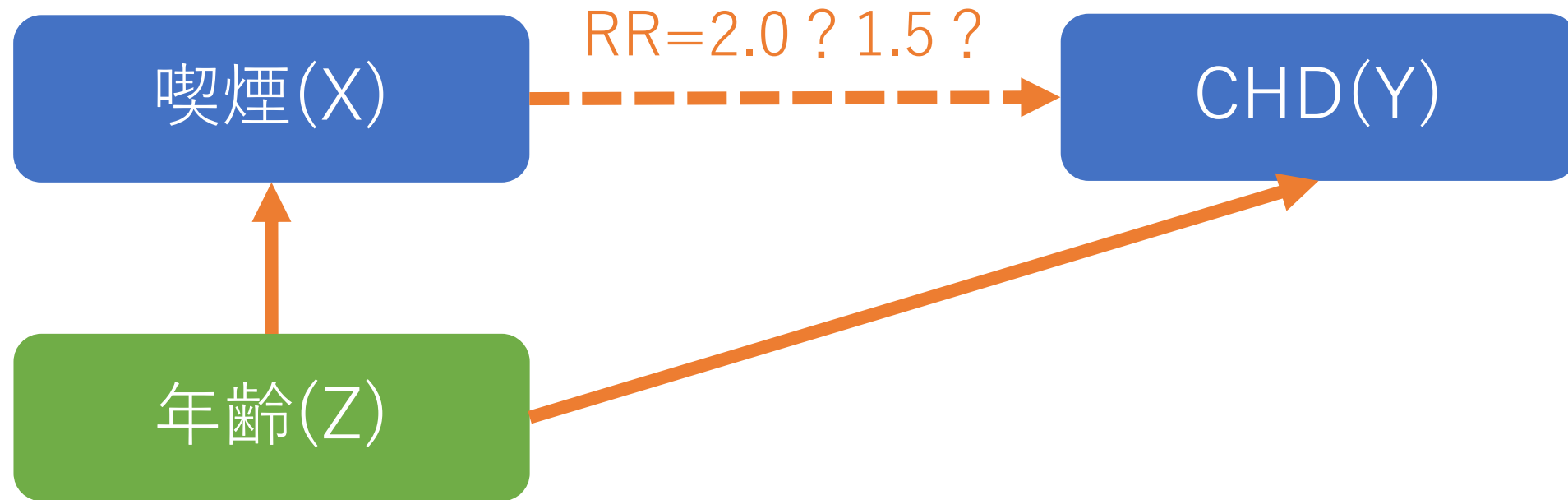
「非喫煙群」

VS

「喫煙群がたばこを吸わなかった場合」 (反事実)

の結果が異なること

# 交絡要因の必要条件（CHDの例）



- 交絡要因（Confounding factor）の必要条件  $\neq$  交絡の定義
  1. 年齢と喫煙傾向は関連する
  2. 年齢とCHDは関連する
  3. 喫煙した結果、年齢が上がるわけではない



# 1. XとZは関連する

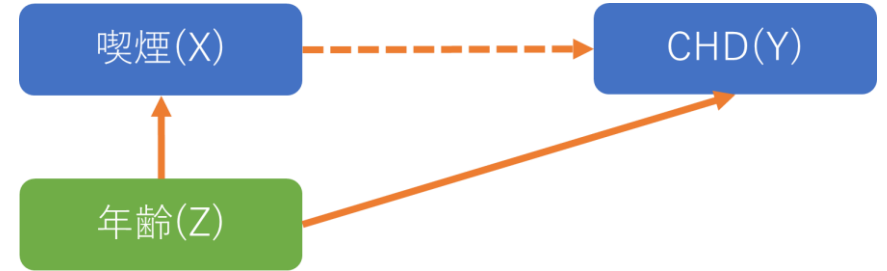
## ●喫煙有無別の年齢の分布

年齢	全体		
	低年齢	高年齢	合計
喫煙者	400	600	1000
非喫煙者	800	200	1000

## 高齢者の割合

60%

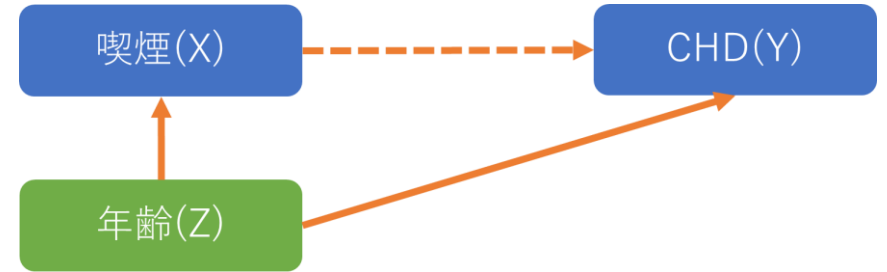
20%



## • 交絡要因 (Confounding factor) の必要条件

- ✓ 1. 年齢と喫煙傾向は関連する
- 2. 年齢とCHDは関連する
- 3. 喫煙した結果、年齢が上がるわけではない

## 2. YとZは関連する



### ●CHD発症と年齢の関連

- ✓年齢は喫煙とは独立にCHD発症と関連するか
- ✓非喫煙者での年齢ごとのCHD発症割合

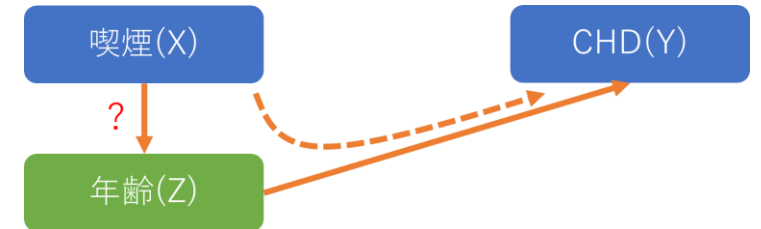
CHD	非喫煙			CHD発症割合
	あり	なし	合計	
低年齢	80	720	800	10%
高年齢	40	160	200	20%

### • 交絡要因（Confounding factor）の必要条件

- ✓ 1. 年齢と喫煙傾向は関連する
- ✓ 2. 年齢とCHDは関連する
- 3. 喫煙した結果、年齢が上がるわけではない

### 3. X-Y間の因果連鎖の中間変数ではない

- 喫煙したことで、年齢が上がることはない
- 喫煙とCHDの因果連鎖の中間パスではない

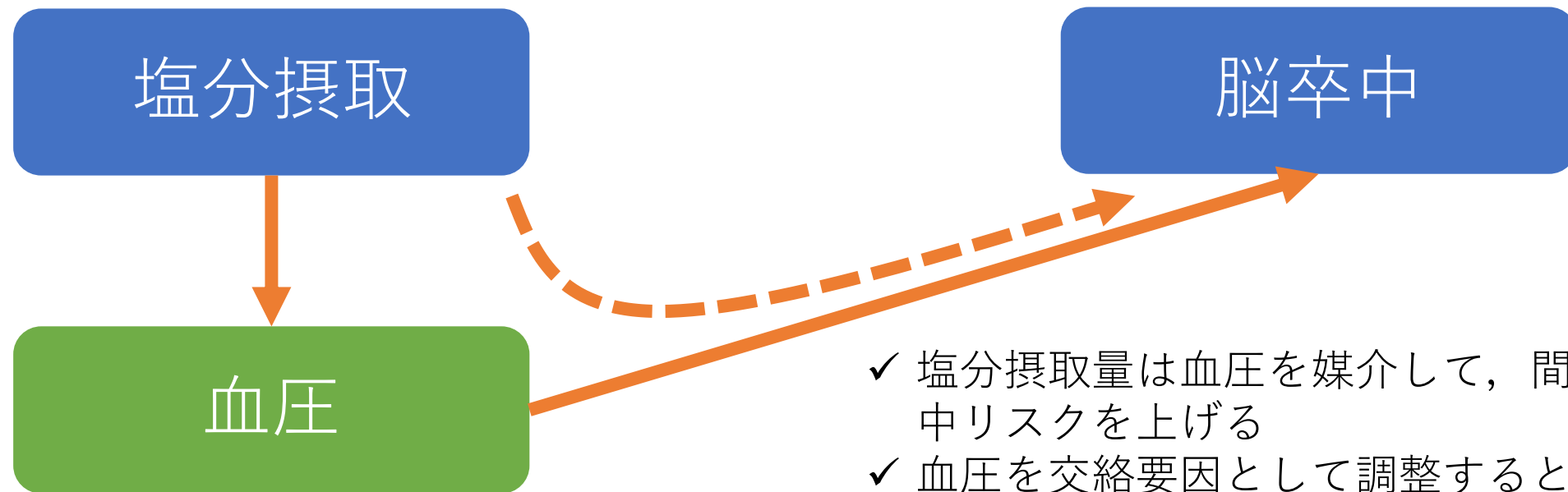


- 交絡要因（Confounding factor）の必要条件
  - ✓ 1. 年齢と喫煙傾向は関連する
  - ✓ 2. 年齢とCHDは関連する
  - ✓ 3. 喫煙した結果、年齢が上がるわけではない（当たり前ですが…）

### 3. X-Y間の因果連鎖の中間変数ではない

#### ● 中間変数の例

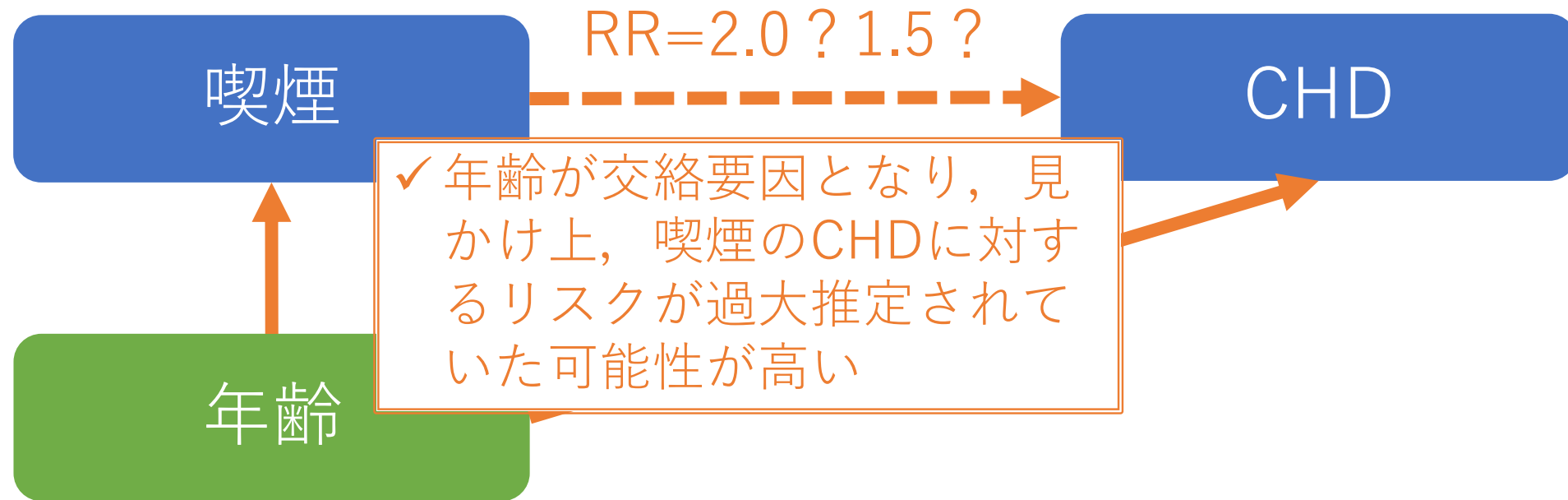
- ✓ 塩分摂取量と脳卒中リスク



中間変数

- ✓ 塩分摂取量は血圧を媒介して、間接的に脳卒中リスクを上げる
- ✓ 血圧を交絡要因として調整すると、塩分摂取量の総合的な効果量を過少推定する

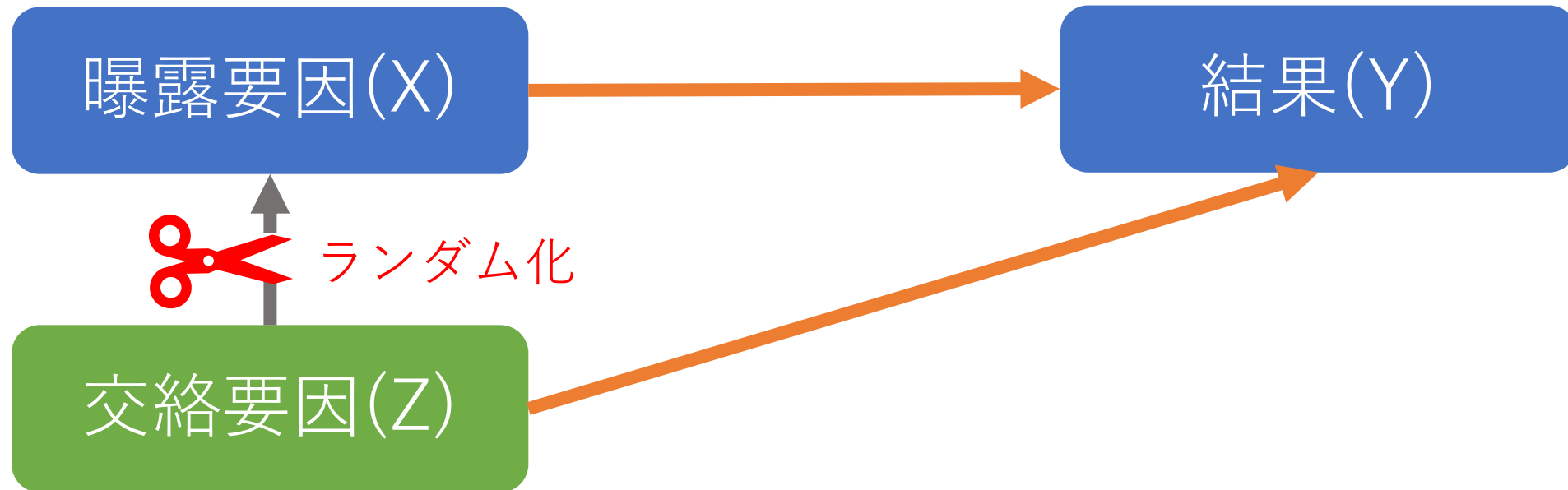
# CHDの例の結論



- 交絡要因（Confounding factor）の必要条件
  - ✓ 1. 年齢と喫煙傾向は関連する
  - ✓ 2. 年齢とCHDは関連する
  - ✓ 3. 喫煙した結果、年齢が上がるわけではない

# ランダム化したら？

- 被験者に曝露と非曝露をランダムに割り付ける
  - ✓曝露グループと非曝露グループの背景因子（測定されない因子も含めて）の分布は平均的に偏らない



# なぜ、E-R解析において交絡が問題となるのか？

## ●ランダム化が崩れている

- ✓被験者を低曝露グループと高曝露グループにランダム化しているわけではない
- ✓低曝露グループと高曝露グループで患者背景の分布が異なる可能性が高い（対照群とも分布が異なる）

曝露量に応じた比較では、  
「交絡」 が高起きている可能性が高い

# E-R解析における交絡の事例

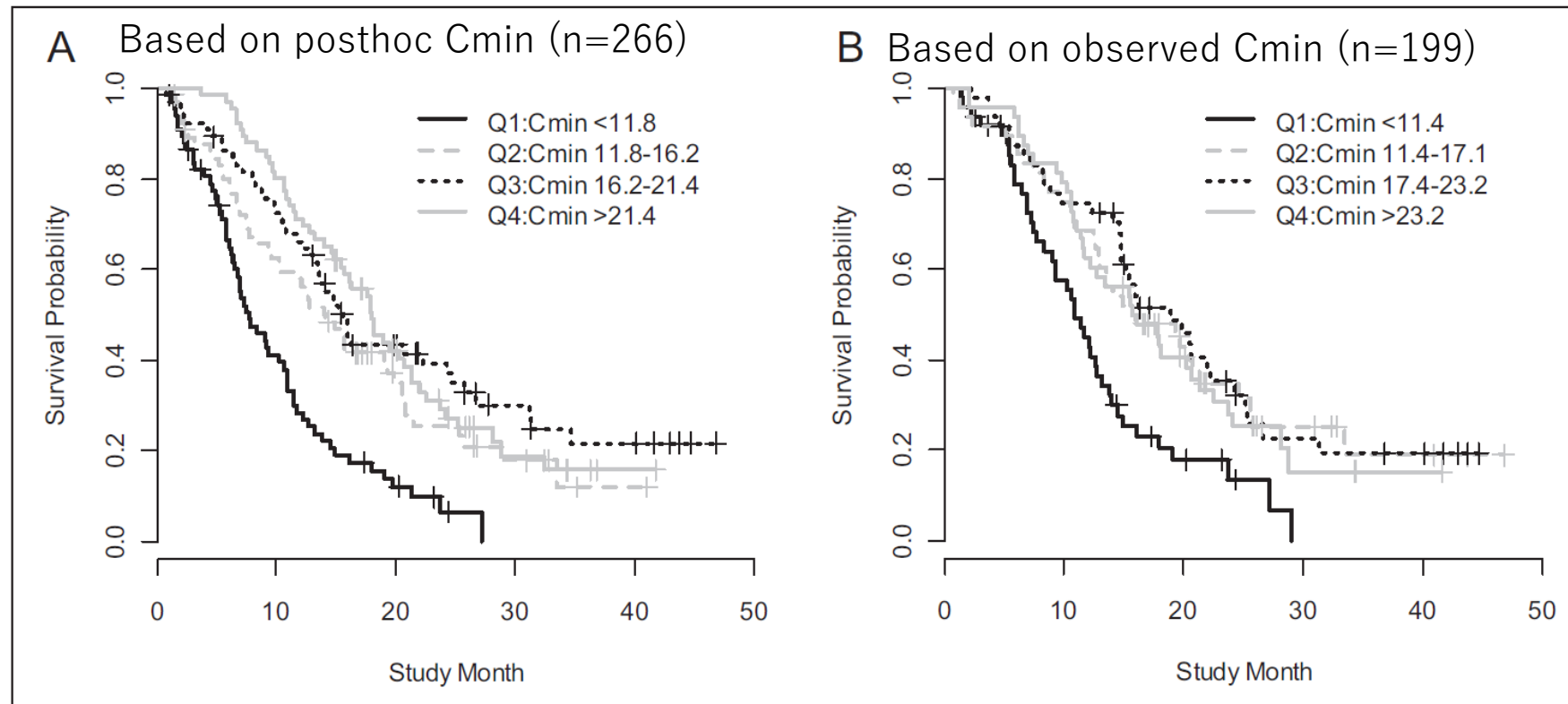
Yang et al. (2012)

- 転移性胃癌（mGC）に対するトラスツズマブのE-R解析
- Phase 3試験
  - ✓ N=594
    - Arm 1: Fluoropyrimidine or Cisplatin (FC alone; n=296)
    - Arm 2: Trastuzumab + FC (T+FC; n=298)
    - Trastuzumab=8 mg/kg loading dose followed by 6 mg/kg q3w until PD
  - ✓ Sparse PK samples (Pop PK解析 n=266)
  - ✓ サイクル1のトラフ濃度（Cmin）を用いて、OSとExposureの関係を解析
    - Cminの四分位数で4つの集団に分け、それぞれのOSを評価



# 曝露(Cmin)の四分位解析の結果

Yang et al. (2012)



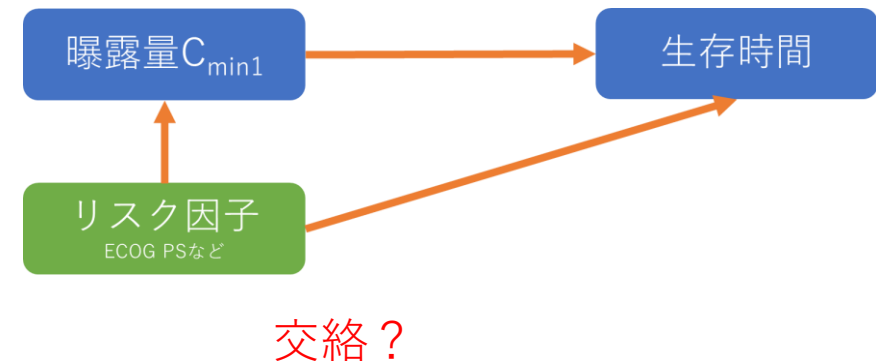
※低曝露集団（Q1）の生存時間が短い  
（かつQ1ではFC aloneよりも短いことが別途示された）

# 低曝露集団（Q1）とそれ以外（Q2-Q4） のリスク因子の分布

Yang et al. (2012)

Covariate	First Quartile (n = 67), %	Combined Second to Fourth Quartiles (n = 199), %
ECOG PS		
0	14.9	40.2
1	61.2	454.8
2	23.9	5.0
Prior gastrectomy		
Yes	13.6	29.7
No	86.4	70.3
Number of metastatic sites		
>2	64.2	40.4
1-2	35.8	59.6
Asian ethnicity		
Yes	46.3	57.3
No	53.7	42.7
IHC3+ status		
Yes	47.8	48.7
No	52.2	51.3

- ✓ リスク因子の分布が不均衡
- ✓ 特にOSにネガティブな因子はQ1  
集団に多かった



# 交絡の制御（どうやって対処するか）

- ランダム化

- ✓E-R解析では難しい

- マッチング

- ✓比較する集団で交絡要因の分布が偏らないように2つの集団の被験者をマッチングする

- 例：高齢の喫煙者に対し，高齢の非喫煙者をマッチ

- 層別解析

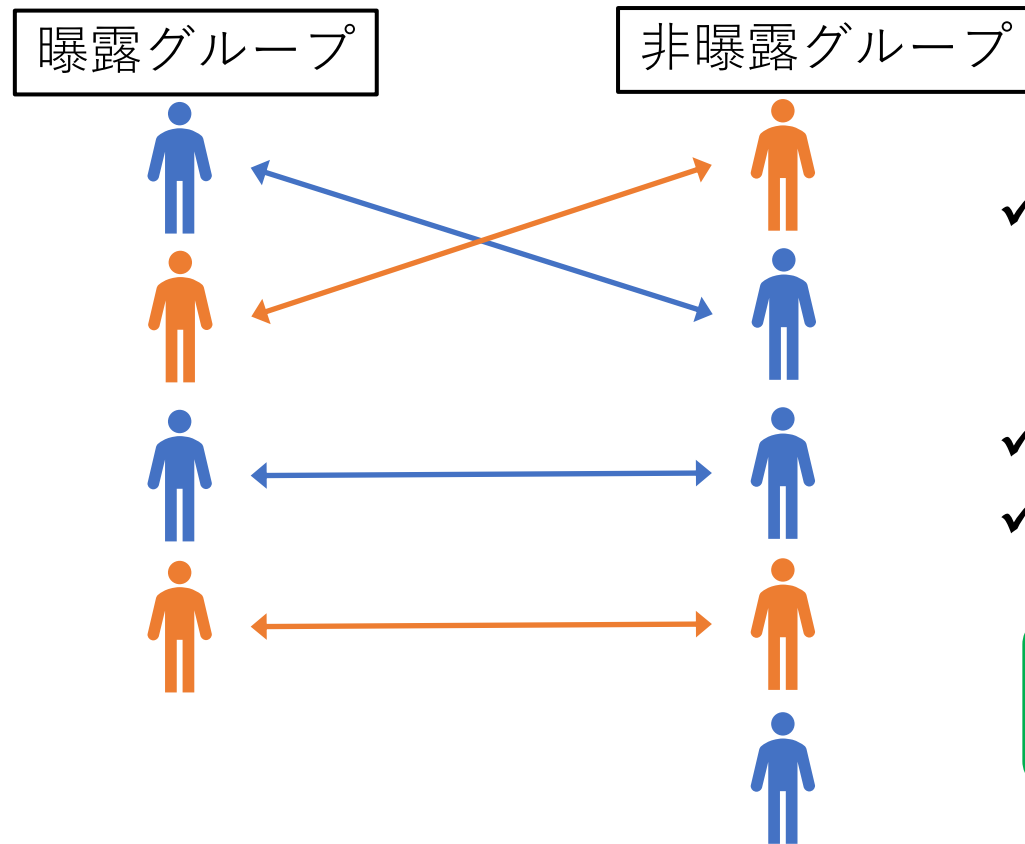
- ✓交絡要因の各層で解析し，その結果を併合

- 共変量調整

- ✓統計モデルによって，交絡要因の影響を調整

# マッチング

- 曝露グループの対象者と交絡要因の値が同じ（似た）対象者を非曝露グループから選び、マッチさせる



## 【マッチングの方法】

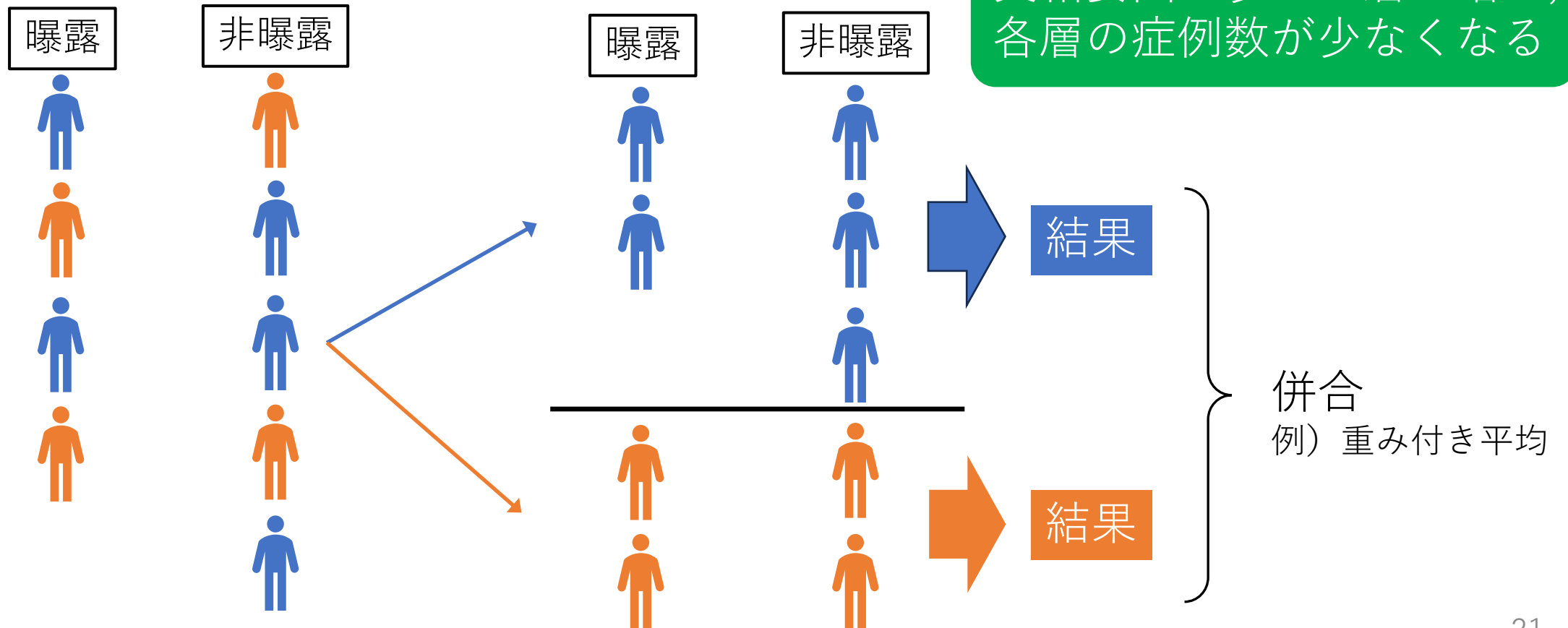
- ✓ 1:1 (m) マッチング
  - 曝露グループ1名に対し，非曝露グループ1 (m) 名マッチ
- ✓ 正確マッチング，キャリパーマッチング
- ✓ 傾向スコア，マハラノビス距離，など

RやSASなど一般的なソフトウェアで実施可能

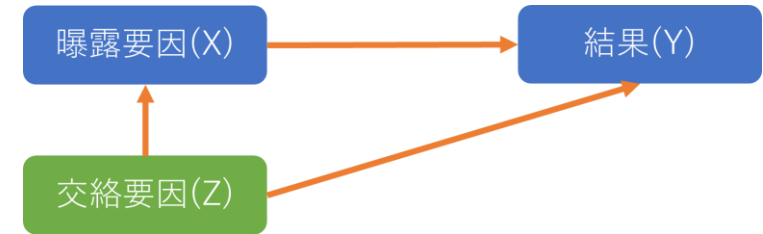
マッチングが成立した対象者しか解析に含まれない

# 層別解析

- 交絡要因の各層で解析し、結果を併合



# 統計モデルによる共変量調整



- 交絡要因(Z)を共変量として統計モデルに含め, その影響を調整
  - ✓ 線形モデルの場合の例:  $Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 Z$
  - ✓ 共分散分析, ロジスティック解析, Cox比例ハザードモデル, Emaxモデル, ポアソン回帰モデル, などなど
  - ✓ モデルの中で, 交絡要因(Z)の値ごとにYに対するXの影響を直接評価できるイメージ

YとXに加え, YとZの関係を正しくモデル化できていることが重要

- ✓ 線形関数でよいか (E-R解析ではEmaxモデル等の非線形も) ?
- ✓ 尺度変換は必要ないか (対数を取るとか) ?
- など

# トラスツズマブの事例では

Yang et al. (2012)

## ●マッチング（1:1）を使用

✓T+FC群の低曝露の被験者(Q1)の5つの交絡要因と似た値を持つ対照群（FC群）の被験者をマッチ

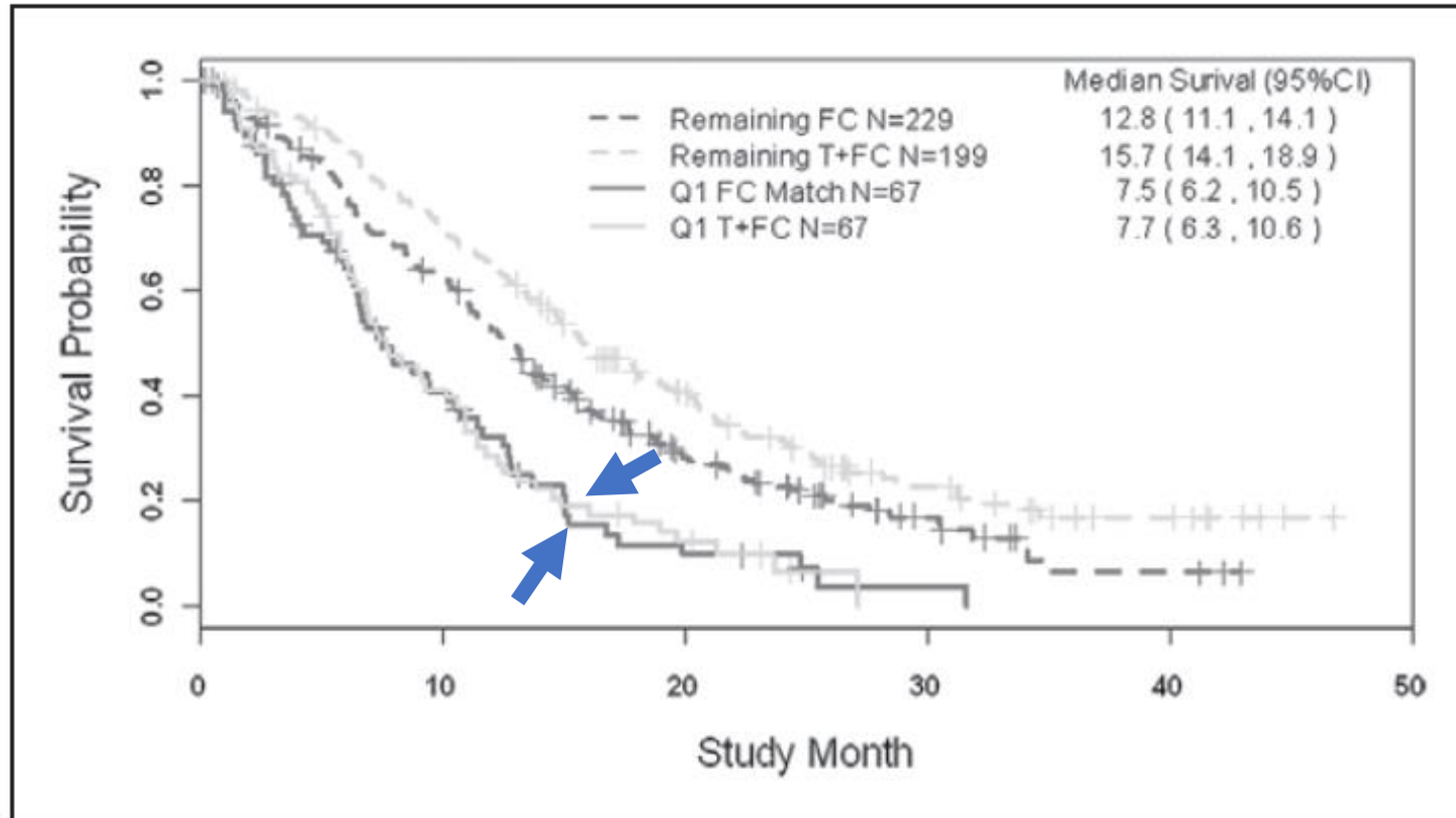
- Mahalanobis距離によるマッチング（5次元空間上の距離の近さでマッチ）

Treatment	Before Matching			After Matching		
	FC	Q1 T+FC	P Value	FC	Q1 T+FC	P Value
No.	296	67		67	67	
ECOG PS (0-1 vs 2)	0.909	0.761	.0026	0.761	0.761	1.0000
Prior surgery (yes vs no)	0.213	0.134	.1755	0.119	0.134	1.0000
Asia (yes vs no)	0.561	0.463	.1745	0.478	0.463	1.0000
Number of metastatic sites (1-2 vs >2)	0.505	0.358	.0310	0.358	0.358	1.0000
IHC3+ status (yes vs no)	0.483	0.478	1.0000	0.478	0.478	1.0000

※交絡要因の分布の均衡化

# マッチング後のE-R解析の結果

Yang et al. (2012)



マッチング後の上乗せ効果なし

✓ Q1 FC Match: 7.5ヶ月

✓ Q1 T+FC Match: 7.7ヶ月

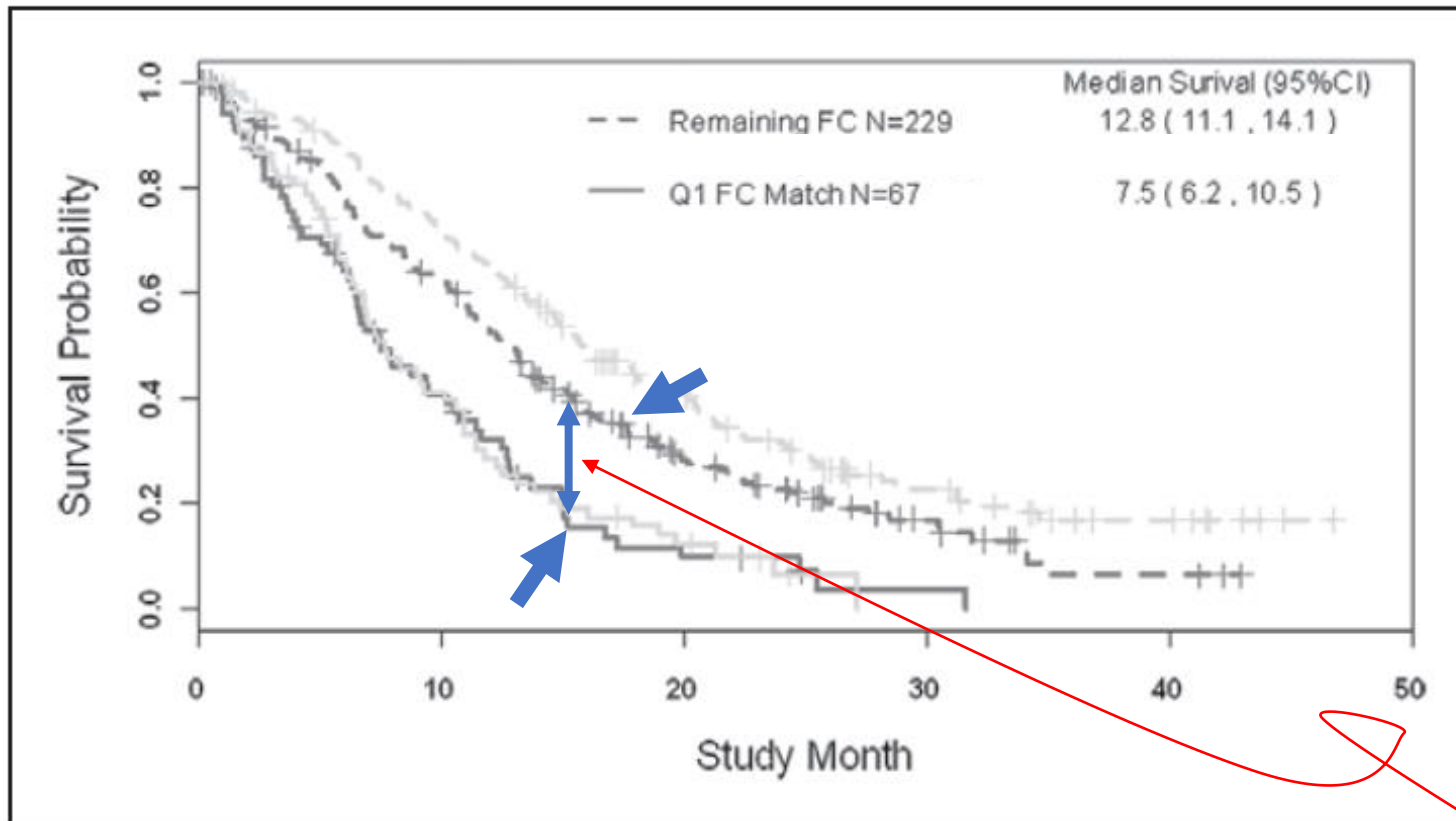
→ 低曝露では生存時間の延長は認められなかった。これについてはマッチング前と同じか。



# 対照群(FC群)内の差に着目

Yang et al. (2012)

マッチング後



マッチング後の上乗せ効果なし

✓ Q1 FC Match: 7.5ヶ月

✓ Q1 T+FC Match: 7.7ヶ月

➡ 低曝露では生存時間の延長は認められなかった

対照群(FC群)内で差あり

✓ Q1 FC Match: 7.5ヶ月

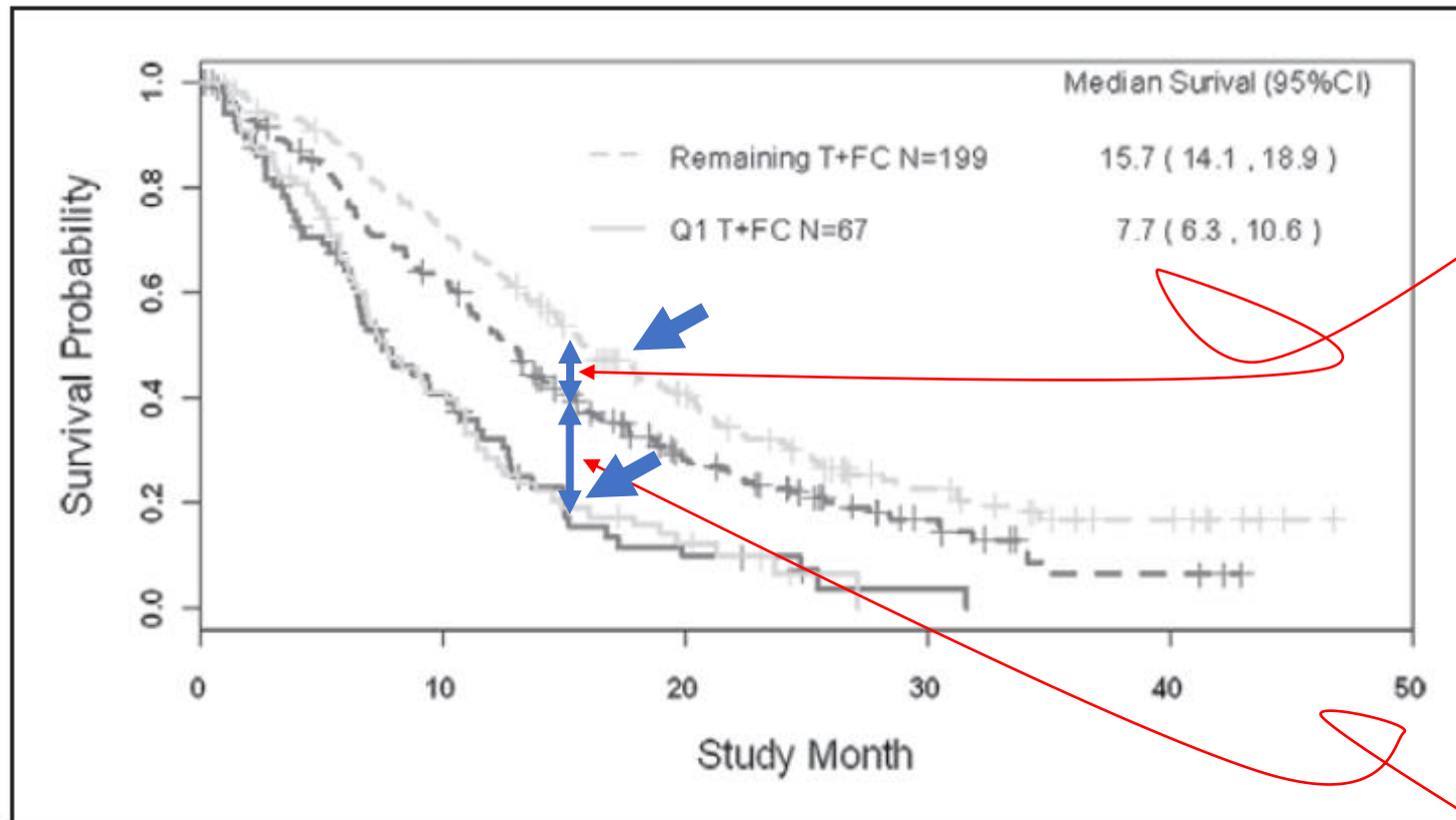
✓ Remaining FC: 12.8ヶ月

➡ 同じFC群内でもT+FC群の低曝露集団と交絡要因の分布が似ている集団 (Q1 FC Match) では、それ以外のFC群の被験者より生存時間が5.3ヶ月短かった  
(交絡要因の影響のみでの差)

# 実薬群(T+FC群)内の差に着目

Yang et al. (2012)

マッチング後



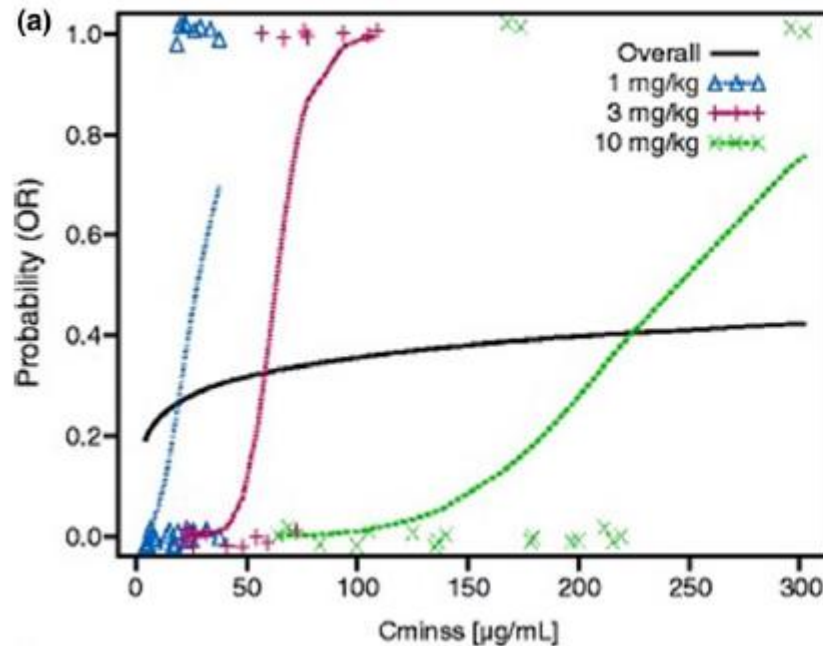
(曝露の影響のみでの差)

Q1でOSが短い傾向だったが、その要因は低曝露よりも交絡要因の偏りであることが示唆

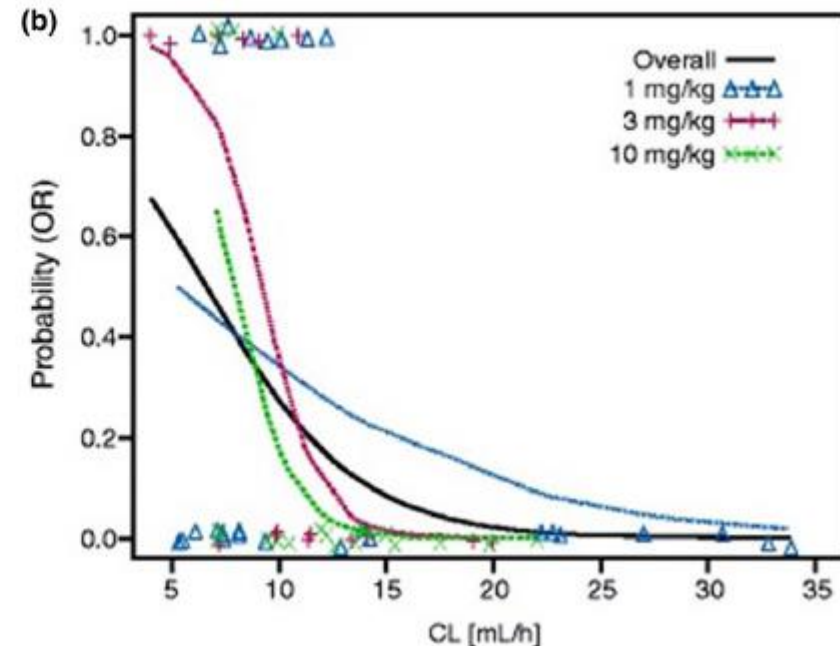
→ 同じFC群内でもT+FC群の低曝露集団と交絡要因の分布が似ている集団 (Q1 FC Match) では、それ以外のFC群の被験者より生存時間が5.3ヶ月短かった

(交絡要因の影響のみでの差)

# Confounding in immuno-oncology biologics

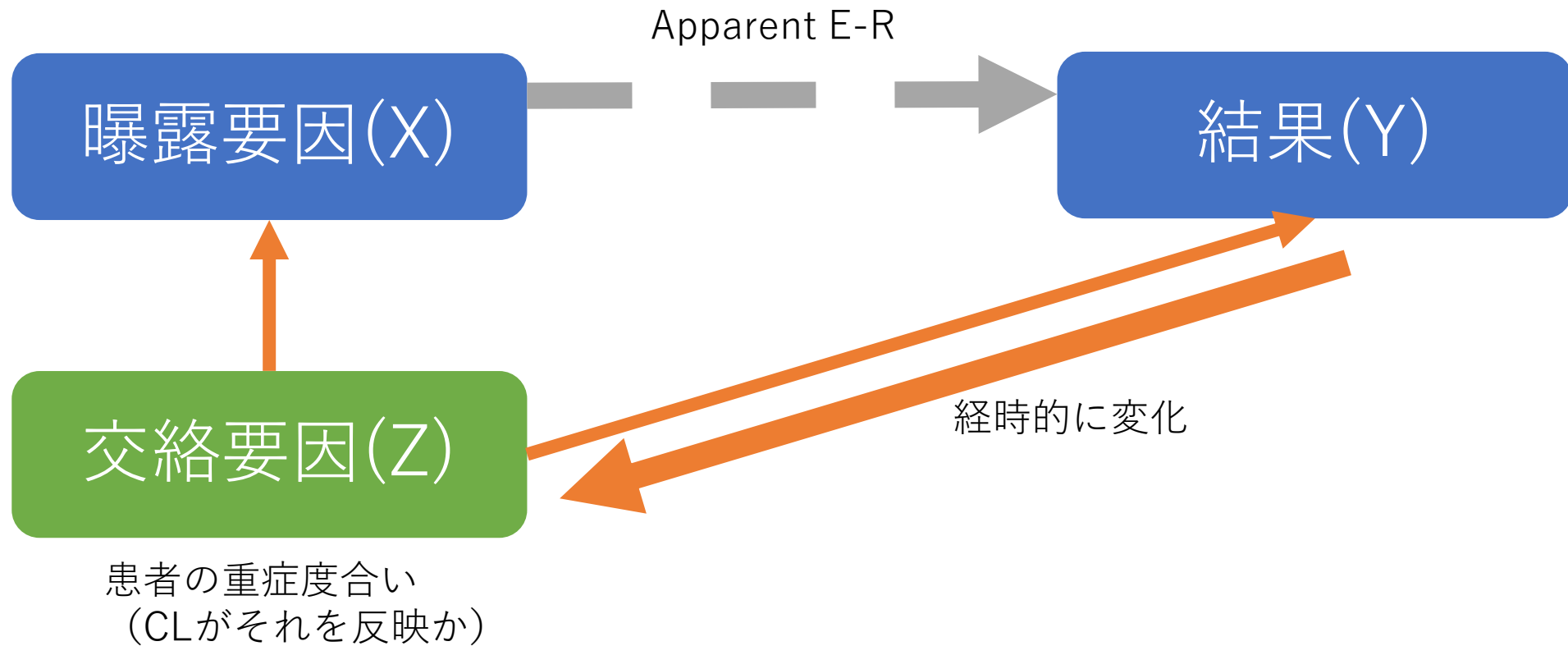


定常状態の曝露量

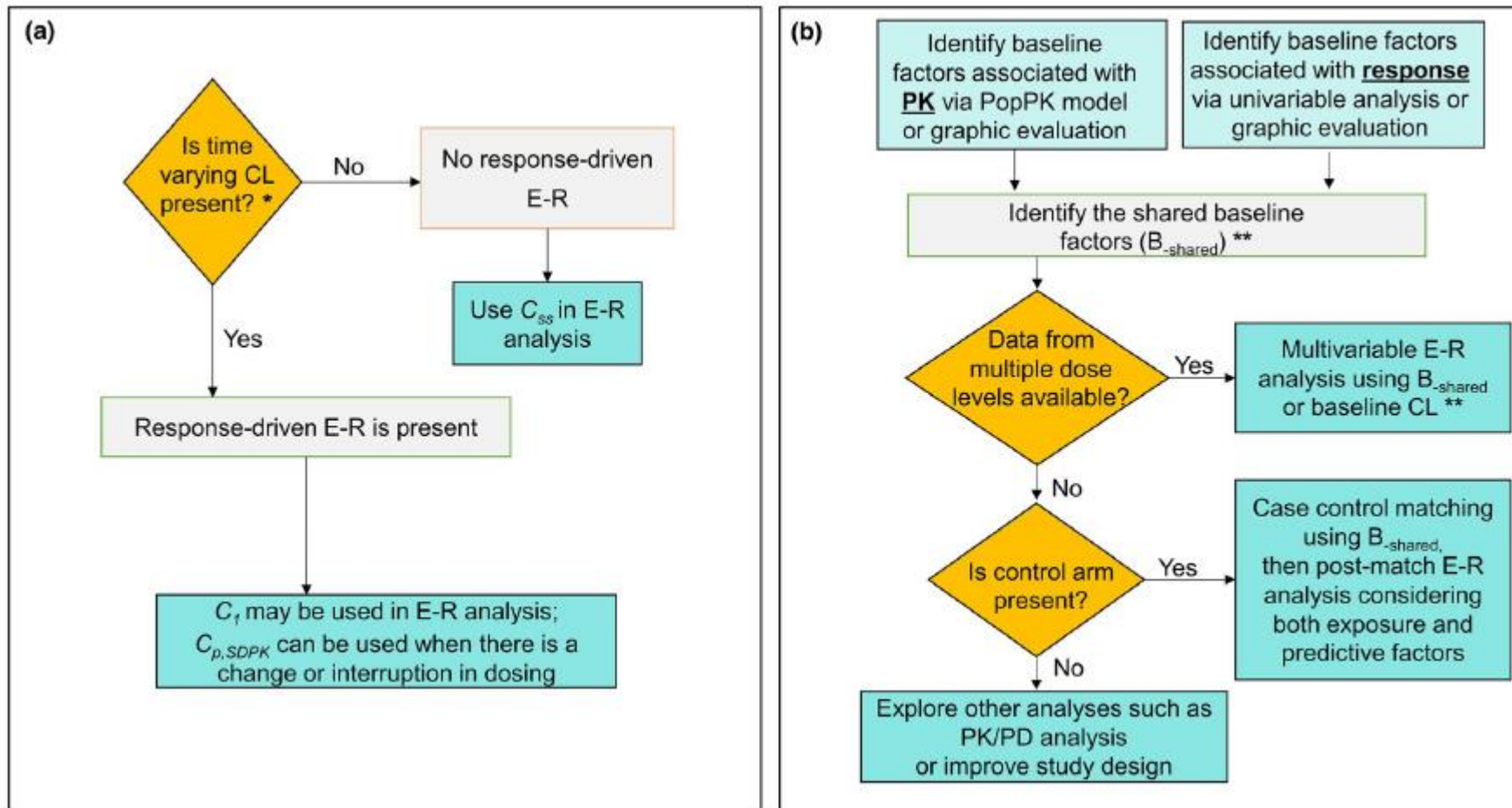


曝露（用量）依存ではなく、  
CL（消失能）依存的な関係

# Confounding in immuno-oncology biologics



# Recommended roadmap to identify the true E-R relationship in immuno-oncology



\*\*If data do not allow the identification of shared baseline factors, baseline CL may be used as a surrogate for shared baseline factors

# 解析で交絡を制御する際の留意点

- ランダム化とは異なり、あくまでも測定された交絡要因のみを制御している（未知・未測定の因子の可能性は常にある）
- 交絡を制御する方法はいろいろありますが、それぞれの特徴を考慮して、手法を選択する
- 特にE-R解析では、Exposureと強く相関する因子があることもあり、低曝露集団と高曝露集団でその因子の分布が大きく異なる（分布が重ならない）。その場合、マッチングが困難となる。
  - ✓なので、トラスツマブの例では、実薬群内でQ1とQ2-Q4をマッチングするのではなく、対照群の被験者とマッチングしている

# 解析で交絡を制御する際の留意点

- ランダム化とは異なり、あくまでも測定された交絡要因のみを制御している（未知・未測定の因子の可能性は常にある）
- 交絡を制御する方法はいろいろありますが、それぞれの特徴を考慮して、手法を選択する
- 特にE-R解析では、Exposureと強く相関する因子があることもあり、低曝露集団と高曝露集団でその因子の分布が大きく異なる（分布が重ならない）。その場合、マッチングが困難となる。
  - ✓なので、トラスツマブの例では、実薬群内でQ1とQ2-Q4をマッチングするのではなく、対照群の被験者とマッチングしている



# 因果推論を応用した PAGE2025でのプレゼン



A new PKPD modelling approach allowing  
a granular Exposure-Response analysis

Mats Karlsson & Divya Brundavanam  
Dept of Pharmacy, Uppsala University, Uppsala, Sweden

## Instrumental variable (操作変数)

An **instrumental variable** can be used to estimate causal effects in observational data given that it fulfills three conditions:

- i. Relevance assumption: **it has a causal effect on exposure**
- ii. Exclusion restriction: **it is related to the response only through exposure**
- iii. Exchangeability assumption: **it doesn't share common causes with response**

**For ER analysis, randomised dose can act as an instrumental variable**



# Instrumental variable (操作変数)

未調整交絡に対処するには

◆IVとは<sup>1)</sup>

IVとは、下記の3つの条件を満たす変数を指します(図1)。

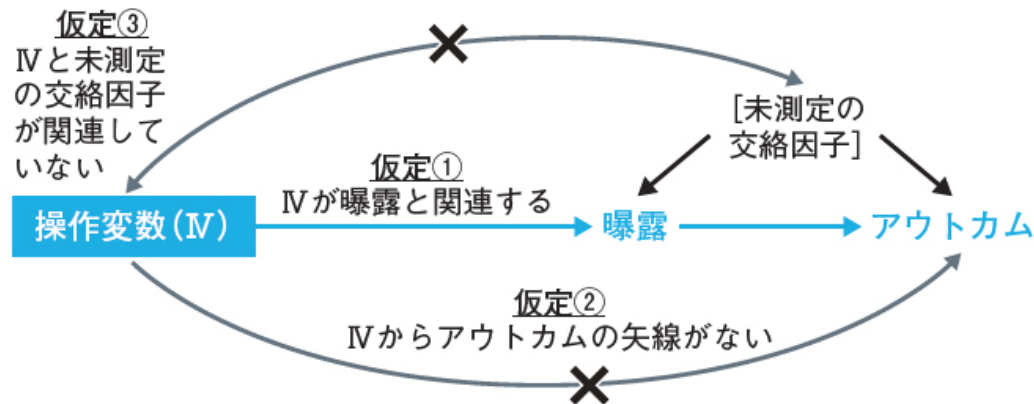


図1 Instrumental Variable (IV) となるための3つの条件

- 曝露—アウトカムの因果効果 ( $\beta_3$ ) を直接推定せずに、IV—曝露の因果効果 ( $\beta_1$ ) と IV—アウトカムの因果効果 ( $\beta_2$ ) から、間接的に  $\beta_3$  を推測 (図2)
- 曝露とアウトカムとの間の因果効果 ( $=\beta_3$ ) は  $\beta_2/\beta_1$  によって与えられる

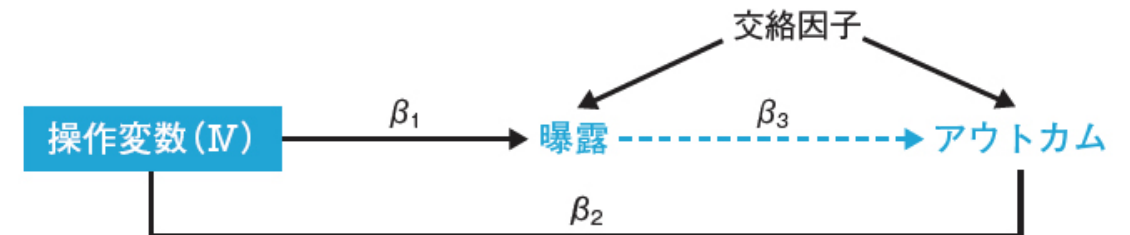
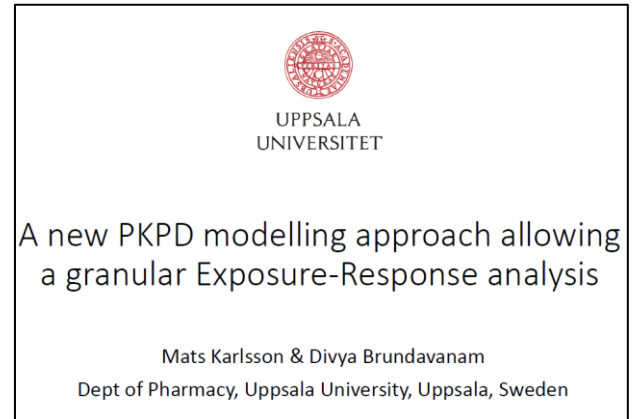


図2 IV法の概念図

# E-R評価での操作変数の適用例



簡便のため、IV infusionを想定

## Partitioned Effect (PE) model

$$Effect = \frac{E_{max,dose} * C_{dose}}{C_{50,dose} + C_{dose}} +$$

$$\left[ \frac{E_{max,re} * C}{C_{50,re} + C} - \frac{E_{max,re} * C_{dose}}{C_{50,re} + C_{dose}} \right]$$

Partitioning of:

dose

$$C_{dose} = \frac{Dose/duration}{\theta_{CL}}$$

random effects

$$C = \frac{Dose/duration}{\theta_{CL} \cdot \exp(\eta_{CL})}$$

# 交絡の事例 at PAGE2023 (E-Rの事例ではないが・・・)

The combined use of propensity score matching and a joint tumor growth dynamics (TGD) - Overall Survival (OS) model to benchmark the efficacy of new treatments for advanced renal cell carcinoma (RCC)

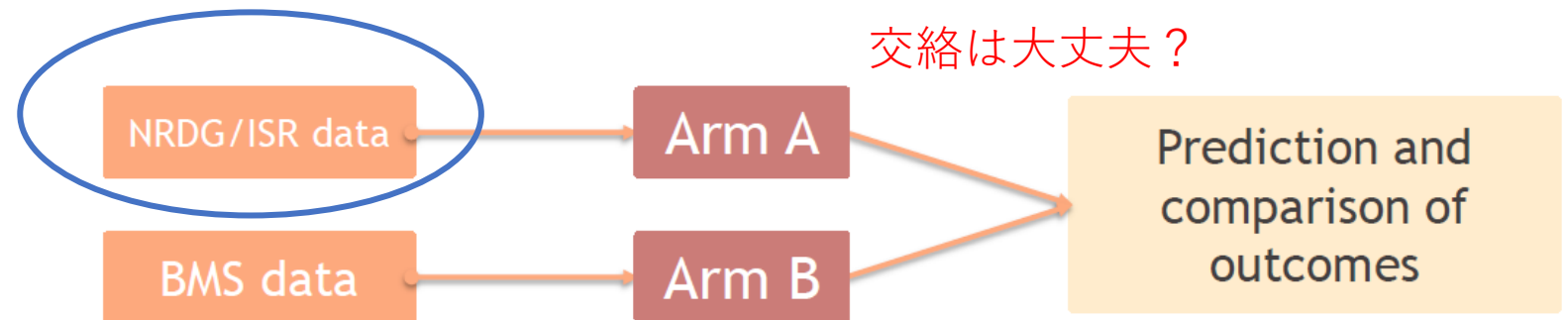
Mayu Osawa<sup>1</sup>, Martin Winiger<sup>2</sup>, Ramon Garcia<sup>3</sup>, Jonathan French<sup>3</sup>, Anna Kondic<sup>1</sup>, Bauke Stegenga<sup>2</sup>, and Amit Roy<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Clinical Pharmacology and Pharmacometrics, Bristol Myers Squibb, Princeton, NJ, United States

<sup>2</sup> Worldwide Scientific Collaborations, Global Medical, Bristol-Myers Squibb, Princeton, NJ, United States

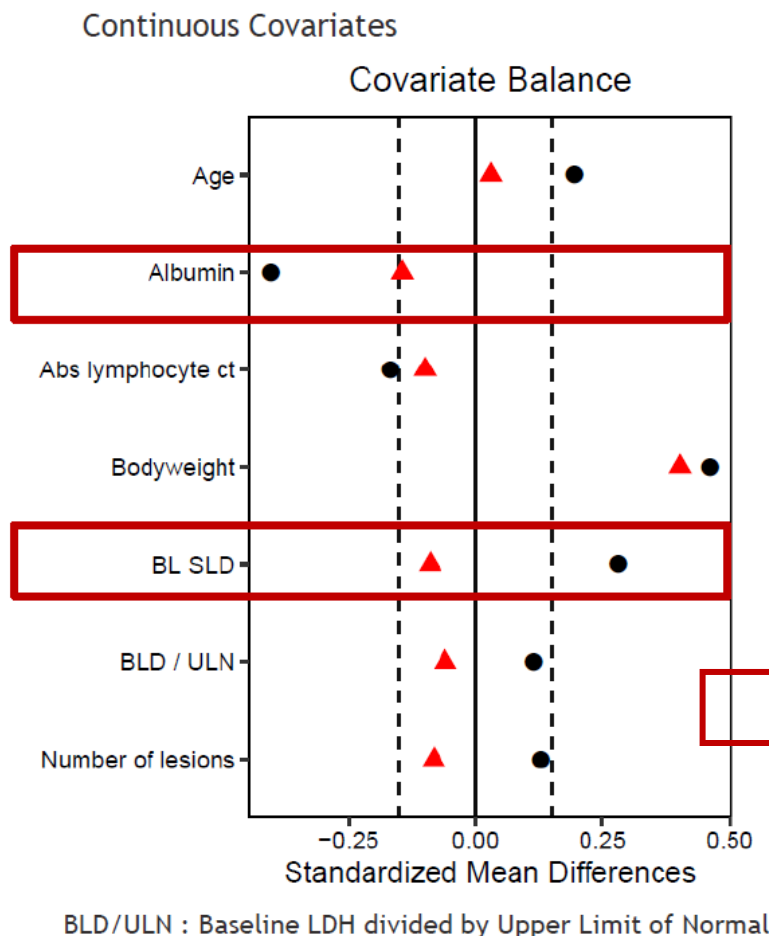
<sup>3</sup> Metrum Research Group, Tariffville, CT, United States

NRDG (Non-registrational data generation)  
ISR (investigator sponsored research)

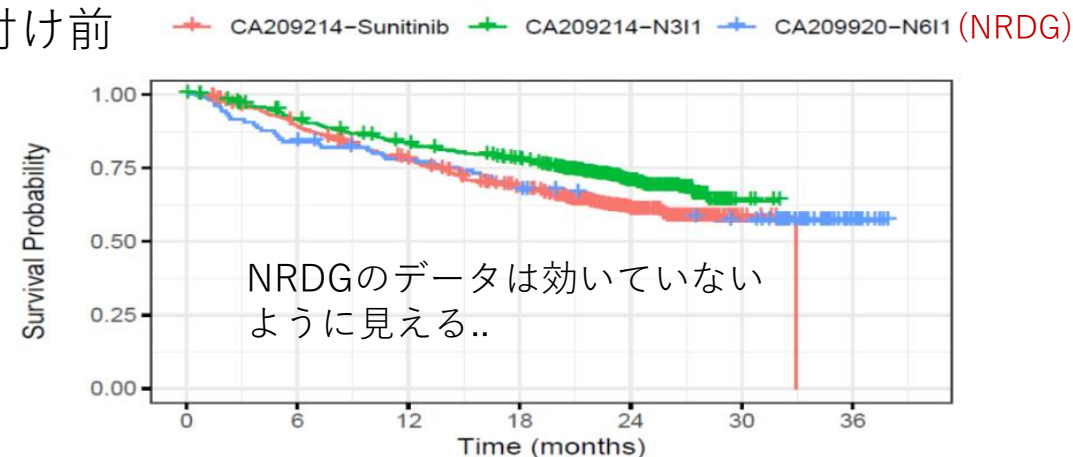


# 交絡の事例 at PAGE2023 (E-Rの事例ではないが・・・)

傾向スコアによる  
重み付け



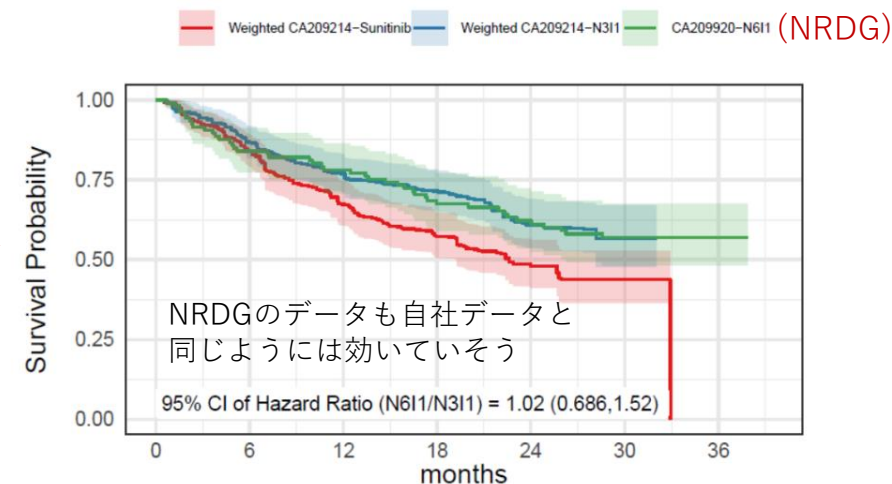
重み付け前



Sample

● Unadjusted  
▲ Adjusted

重み付け後



# 参考文献

- Rothman KJ. *Epidemiology: An Introduction*. Oxford University Press, 2002. [矢野英二, 橋本秀樹監訳. *ロスマンの疫学*. 篠原出版新社, 2004]
- 丸尾和司. *臨床研究の計画と解析*. BRA定例シンポジウム2016「医療で必要とされる統計的基礎知識」, 2016.
- Yang J, et al., The Combination of Exposure-Response and Case-Control Analyses in Regulatory Decision Making. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 53, 160-166, 2012.
- Osawa, et al., The combined use of propensity score matching and a joint tumor growth dynamics (TGD) - Overall Survival (OS) model to benchmark the efficacy of new treatments for advanced renal cell carcinoma (RCC). PAGE 31 (2023) Abstr 10608

Back up

# 交絡 (Confounding) とは？

- 理想的な比較

✓CHDの発生に喫煙が与える影響を測るためには？

「喫煙者」での  
CHD発生割合  
( $IP_1$ )

VS.

「喫煙者」が  
仮に過去から喫煙しなかった場合の  
CHD発生割合  
( $IP_0^*$ )

➡ リスク比 =  $IP_1 / IP_0^*$

# 交絡 (Confounding) とは？

- 現実的には…

- ✓CHDの発生に喫煙が与える影響を測るためには？

「喫煙者」での  
CHD発生割合  
( $IP_1$ )

VS.

「喫煙者」が  
仮に過去から喫煙しなかった場合の  
CHD発生割合  
( $IP_0^*$ )

➡ リスク比 =  $IP_1 / IP_0^*$

算出不可能

「喫煙者」はすでに喫煙してしまっている  
ので、「喫煙しなかったら…」という状況  
は観測できない

**反事実 (Counterfactual)**



# 交絡 (Confounding) とは？

- 現実的な比較

✓CHDの発生に喫煙が与える影響を測るためには？

「喫煙者」での  
CHD発生割合  
( $IP_1$ )

VS.

「非喫煙者」での  
CHD発生割合  
( $IP_0$ )

「非喫煙者」のCHD発生割合は観測可能  
→ $IP_0^*$ を $IP_0$ で代替していることになる

➡ リスク比 =  $IP_1 / IP_0$

算出可能

# 比較の妥当性と交絡の定義

## ●比較の妥当性

- ✓本当に知りたいのは… $RR^* = IP_1/IP_0^*$
  - ✓実際に観測できるのは… $RR = IP_1/IP_0$
  - ✓ $IP_0^* = IP_0$ のとき,  $RR^* = RR$ が成り立つ
  - ✓つまり, どちらの集団（喫煙者と非喫煙者）も仮に喫煙しなかった場合のCHD発生割合は同じとき, 観測可能な $RR$ で $RR^*$ を求めることが可能
- 「比較の妥当性」が満たされている

## ●一方, $IP_0^* \neq IP_0$ のとき, $RR^* \neq RR$ となる

- ✓つまり, どちらの集団（喫煙者と非喫煙者）も仮に喫煙しなかった場合, CHD発生割合は異なる
- ✓「喫煙者」が喫煙の影響でCHDリスクが高くなったのか, 元々「非喫煙者」に比べて, CHDリスクが高い集団だったのか, が区別できない

交絡という現象が起きている