

Mediation analysis with multiple longitudinal mediators

新薬の承認取得を主目的に実施される臨床試験において、総合効果において薬剤の有効性及び安全性を検証することが第一目的である。しかしながら、総合効果が示されただけでは、その薬剤の特性や臨床的意義を示すには十分ではなく、薬剤がアウトカムに影響を与えるメカニズム（パス）についても明らかにすることが重要となることもある。

例えば、アルドステロン拮抗薬のアルブミン尿減少効果を検証する臨床試験を考える。現在では、糖尿病性腎症の治療には、レニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE 阻害薬または ARB）が第一選択薬とされているが、その（降圧に依らない）腎保護効果は必ずしも明らかではない。近年の研究では、アルドステロンの様々な腎組織障害作用が明らかにされており、アルドステロン拮抗薬が降圧効果を上回る腎保護効果を有することが期待されている。したがって、アルドステロン拮抗薬の臨床試験において、降圧作用を介さないアルブミン尿の減少効果を示すことができれば、既存のレニン・アンジオテンシン系阻害薬との差別化を図ることにもつながると考えられる。

このようなメカニズムの解析は **Mediation analysis** と呼ばれ、社会科学や医学の分野では古くから行われてきている。統計的には、直接効果（中間変数 M を介さない治療 A の結果 Y に対する効果； $A \rightarrow Y$ ）と間接効果（中間変数を介す治療 A の結果 Y に対する効果； $A \rightarrow M \rightarrow Y$ ）の識別の問題である。近年では、潜在結果変数モデルの導入により、直接効果・間接効果の推定のための古典的な方法に代わる新たな方法が盛んに議論されている。また、実際の臨床試験では、複数の中間変数に興味がある場合や、中間変数が経時的に測定されているもあり、そのような状況でも容易に適用できる方法が必要とされる。

本研究では、治療は一定で複数の中間変数に経時的に測定されている臨床試験データを想定し、総合効果を直接効果と間接効果に分離することで、薬効のメカニズムについて検討することを目的とする。本抄会では、中間変数が1つの場合、中間変数が複数ある場合、中間変数が経時的に測定されている場合の方法論について整理し、提案されている手法を実際の臨床試験データに適用した粗解析結果も共有する。

Reference

- VanderWeele TJ and Vansteelandt S. Conceptual issues concerning mediation, interventions and composition. *Statistics and Its Interface*. 2009; 2: 457–468.
- VanderWeele TJ and Vansteelandt S. Mediation analysis with multiple mediators. *Epidemiologic Methods* 2013; 2: 95–115.
- Vansteelandt S and Daniel RM. Interventional effects for mediation analysis with multiple mediators. *Epidemiology*. 2017; 28: 258–265.

- VanderWeele TJ and Tchetgen Tchetgen E.J. Mediation analysis with time varying exposures and mediators. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol.* 2017; 79: 917–938.
- Vanderweele TJ, Vansteelandt S, Robins JM. Effect Decomposition in the Presence of an Exposure-Induced Mediator-Outcome Confounder. *Epidemiology.* 2014; 25:300-6.
- Vanderweele TJ. Mediation analysis with multiple versions of the mediator. *Epidemiology.* 2012; 23: 454-63.