

2023年6月14日

操作変数法を用いた後発ビスホスホネート製剤の
長期使用における安全性の検討
博士課程2年 田代祥之

【概要】

後発アレンドロン酸製剤は使用開始短期間で上部消化管イベントが先発より多いことを以前の研究で報告したが、骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート製剤は長期使用での安全性プロファイルが治療上重要になることが考えられる。しかし長期的に薬剤を継続した場合の有害事象の発生時間および頻度はわかっていない。後発医薬品は特性上安全性の臨床試験が行われることはほとんどなく、安全性検討には観察研究手法が用いられることが多い。長期に及ぶ観察研究は打ち切りや治療変更の影響が無視できないため、時間依存性曝露や時間依存性交絡を考慮した生存時間解析を行うことが望ましいが、観測可能な交絡の調整を行っても未知の交絡は潜在的に残像する。一方で、操作変数法は未知交絡に関する仮定をおかないで因果効果を推定する手法である。近年、これに時間依存性曝露を考慮して生存時間解析に応用した手法が開発されたが、これら手法は強い仮定や複雑なモデルを仮定しており、RWDにおける安全性研究に適応された事例がない。

本研究では後発 BP 製剤長期継続使用時の上部消化管イベント発生の時間と頻度への影響を先発品と比較するため、RWDにおける操作変数法を用いた生存時間解析を行うためのデザインを検討し、加法ハザードモデルを用いて先発後発間の因果ハザード差に関する検定を行う。

また、操作変数を用いない手法と結果を比較し、操作変数による結果への影響を検討する。

参考

- Miguel AH, James MR, What if. 2020
- 日本製薬工業協会, ICH E9(R1)の理解に役立つ因果推論 var1.0, 2022
- Yende-Zuma N, Mwambi H, Vansteelandt S, Adjusting the Effect of Integrating Antiretroviral Therapy and Tuberculosis Treatment on Mortality for Noncompliance: A Time-varying Instrumental Variables Analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 2019; 30(2): 197-203
- Cui Y, Michael H, Tanser F, Tchetgen Tchetgen E. Instrumental variable estimation of the marginal structural Cox model for time-varying treatments. *Biometrika*, 2023; 110(1): 101-118
- Ertefaie A, Small DS, Flory JH, Hennessy S. A tutorial on the use of instrumental

variables in pharmacoepidemiology, *Pharmacoepidemiology and drug safety*,2017;
26(4):357-367

•