

2023年10月25日

時間依存操作変数と曝露の関連強度を評価するための基準の検討  
博士課程2年 田代祥之

【概要】

骨粗鬆症治療薬であるビスホスホネート（BP）製剤は、慢性疾患治療薬であることから長期使用における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。一方で、長期間の観察研究では曝露や交絡の時間変化、打ち切り、測定不可能な交絡因子が推定結果をゆがめる原因となりうるため、デザインや解析によって対処が必要である。近年発表された時間変化に対応する操作変数を用いた生存時間解析は、これら3つに同時に対応することが可能である。一方で、このモデルを適用する場合、この時間依存操作変数が時間との関連強度に関して明確な評価基準がないことが問題になる可能性がある。操作変数の仮定の一つである「曝露と操作変数の間の十分な関連」がない場合、バイアスが発生することが知られている。

そこで、時間依存操作変数と曝露の関連度合いを変化させて設定した疑似データからCox MSMパラメータの推定精度を求めることで、時間変化する操作変数と曝露の間に必要な関連強度を探索する研究を計画した。また、その基準を基に行うBP後発品の安全性比較検討デザインを報告した。

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
- 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): 101-108
- Young JG, Hernán MA, Picciotto S, Robins JM, Relation between three classes of structural models for the effect of a time-varying exposure on survival. *Lifetime Data Analysis*, 2010; 16(1): 71-84
- Xiao Y, Abrahamowicz M, Moodie EEM, Accuracy of conventional and marginal structural cox model estimators: A simulation study. 2010; 6(2)