

2024年5月8日

生存時間解析における時間依存性曝露の因果効果を推定するための、時間依存性操作変数
および時間非依存性操作変数の取り扱いに関する研究

博士課程3年 田代祥之

【概要】

薬剤の安全性比較を観察研究で行う場合、長期間の観察期間を伴うことも多く、その場合曝露や交絡の時間変化、打ち切り、測定不可能な交絡因子といったバイアスの要因となる要素が複数存在する。近年これらに対して同時に対応することが可能な、時間依存性操作変数を用いた生存時間解析が提案された。しかし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と、時間依存性操作変数の特定が困難である状況が多いことが実用上の課題となっていた。

そこで本研究では時間依存性操作変数を用いて、操作変数と時間依存性曝露の間の関連強度（調整曝露オッズ比の全時点における最小値）の基準をシミュレーションにより探索する。また、時間依存性操作変数が設定できないことを想定して、時間非依存性操作変数によって時間依存性操作変数の代替が可能であるか検討を行う。この結果を踏まえ、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平均因果効果を先発品と比較するため、先発後発間の因果ハザード差に関する検定を行う。これらの検討により、操作変数を使うかどうかを含めた取り扱いの基準を探索することが今回の研究の目標となる。

今回の抄読会では、研究目的の変更に伴い修正した研究概要、これに伴い追加したシミュレーションの内容、そして実際の解析で用いる手法に関する検討事項を報告した。

参考

- 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
- Hernán MA, Brumback B, Robins JM, Marginal structural models for case-cohort study designs to estimate the association of antiretroviral therapy initiation with incident AIDS or death. *Epidemiology*, 2000; 11(5): 561-570
- 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)
- 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

- Md. Jamal Uddin, Rolf H. H. Groenwold, Anthonius de Boer, Ana S. M. Afonso, Paola Primatesta, Claudia Becker, Svetlana V. Belitser, Arno W. Hoes, Kit C. B. Roes, Olaf H. Klungel
- Evaluating different physician's prescribing preference based instrumental variables in two primary care databases: a study of inhaled long-acting beta2-agonist use and the risk of myocardial infarctio. *MethodsX*, 2023;10
- Hennessy S, Leonard CE, Palumbo CM, Shi X, Ten Have TR, Instantaneous preference was a stronger instrumental variable than 3- and 6-month prescribing preference for NSAIDs. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2008; 61(12): 1285-1288
-