2025年8月6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4年 田代祥之

【概要】

本研究は、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、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で、今回は予定の結果がそろったのでその進捗報告を行った。

シミュレーション研究の結果、時間依存性操作変数では $\log OR_{min} 3.72$ 以上でバイアスのない推定が可能である可能性が示唆された。時間非依存性操作変数では、曝露経歴が未測定交絡に弱く影響しても $\log OR_{min} 4.3$ 以上でバイアスのない推定が可能であることが示唆されたが、実用性に疑問が呈された。BP 製剤後発医薬品と先発品の上部消化管疾患診断までの生存時間解析研究に時間非依存性操作変数を用いた推定を応用した結果、操作変数と曝露の関連がシミュレーションで得られた基準より著しく低く、推定値にバイアスが含まれる可能性が高い結果となった。しかし、いずれの後発 BP 製剤の安全性に関する懸念の証拠は示されなかった。本手法は、関連強度が十分高いデータであることが想定される場合に、操作変数を用いた重み (WIV) と Stabilized Weight (SW) を併用することが実用上は望ましいと考えられた。

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

- Wasserman L. All of Statistics: A Concise Course in Statistical Inference. 2004
- Thai HT, Mentré F, Holford NHG, Veyrat-Follet C, Comets E, A comparison of bootstrap approaches for estimating uncertainty of parameters in linear mixed-effects models. *Pharmaceutical Statistics*, 2013; 12(3): 129-140
- Michael H, Cui Y, Lorch SA, Tchetgen Tchetgen EJ. Instrumental Variable Estimation of Marginal Structural Mean Models for Time-Varying Treatment. *Journal of the American Statistical Association*, 2023
- Richardson TS, Robins JM, Wang L, On Modeling and Estimation for the Relative Risk and Risk Difference. *Journal of the American Statistical Association*, 2017; 112(519): 1121-1130
-