

東北大学大学院 医学系研究科  
医学統計学分野

2025年12月10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、後発ビスホスホネート（BP）製剤の安全性評価を目的に、リアルワールドデータ（RWD）における時間依存性曝露と未測定交絡への対処法を検討した。薬剤疫学研究では、長期観察に伴う打ち切りや交絡により因果推定が困難となる。近年、時間依存性操作変数（TVIV）を用いた周辺構造 Cox モデル（Cox MSM）が提案されているが、TVIV の特定や強度評価に課題がある。そこで本研究では、時系列データに対応した新指標「logORmin」を定義し、TVIV および時間非依存性操作変数（TIIV）を用いた Cox MSM における IV 強度基準と仮定逸脱の影響をシミュレーションで検討した。さらに、LIFE Study の医療請求データを用い、後発 BP 製剤の安全性を評価した。

結果、TVIV では  $\text{logORmin} \geq 3.72$  でバイアスのない推定が可能であったが、TIIV は高強度条件でもバイアスが残存し、SW 法と同程度の精度に留まった。一方、ベースライン SW 法は低強度条件でも比較的頑健であり、ベースライン WIV は高強度条件でバイアスのない推定が可能であった。LIFE Study 解析では、暦年を TIIV として特定したが、TIIV による推定では因果効果は検出されず、ベースライン SW 法では一部の後発 BP 製剤で安全性が示唆された。

本研究は、TIIV の性能限界と実用的条件を明確化し、新指標 logORmin によって TIIV 強度を判定することによって時間依存性未測定交絡が存在するデータにおいて、適切な解析方法を選択することが可能になる可能性を示した。TIIV は TVIV の代替とはならないが、高強度条件下で改善の可能性があり、今後の方法論発展により精度向上が期待される。これらの知見は、因果推論における IV 強度の評価とモデル選択の重要性を示すものである。

今回の抄読会では審査の予行演習を行った。

### 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
-