

審査の結果の要旨

氏名 篠崎 智大

本研究はランダム化比較試験における治療割り付けの不遵守を補正するための統計解析手法として、構造ネスト平均モデルの新しい枠組みの g-推定法を提案し、シミュレーション実験およびランダム化比較試験データへの適用を通して、以下の結果を得た。

1. 割付治療間の交換については、交絡変数を明示的に調整した既存の g-推定法でバイアスが入るような状況（交絡変数の未測定、治療確率あるいは結果変数に対する回帰モデルの誤特定）であっても、提案法はそのバイアスを半減させることを示した。また、提案法はバイアスの有無によらず推定値の分散を抑え、多くの状況で推定効率を向上させる。
2. 一方で、治療開始確率が割付群に依存しないような、二次治療・試験外治療の効果を推定する際には、バイアス・分散の観点から必ずしも推定性能向上を期待できないことを示した。
3. しかし、2 のような治療に関しては、治療開始が割付に依存するような状況を考えることでバイアスと分散を減少させることを確認した。この結果から、ランダム化を治療経過に応じて段階的に行う新しい試験デザインにおける有用性を検討している。
4. 提案法を適用したランダム化比較試験（SELECT BC 研究）のデータ解析では、ランダムに割り付けられた試験治療（S-1 およびタキサン系薬剤）間の交換と、試験途中でのプロトコル規定二次治療の開始を調整した結果、S-1 はエストロゲン受容体陽性患者で、二次治療は腫瘍増悪が認められた患者で、特に生存延長効果があることを示した。
5. 4 の結果は、提案法でより狭い信頼区間とともに示されたことから、既存の g-推定法で得られる推定値の統計的信頼性が、提案法で改善されたことの傍証と見られた。

現代では、ランダム化比較試験は臨床研究分野において最もエビデンス供出能力の高い研究デザインの一つと考えられている。本研究はランダム化比較試験において治療割り付け不遵守が存在する下で、治療効果の因果効果を、より小さいバイアスと分散で推定する統計解析手法を提案し適切に評価した点で本分野に重要な貢献をなすと考えられ、学位の授与に値するものと考えられる。