

審査の結果の要旨

氏名 萩原 康博

本研究は、生存時間アウトカムに対する時間依存性治療の効果を推定する手法として、構造ネスト制限付き平均損失時間モデルの g 推定法を提案し、提案手法の漸近的性質の導出、シミュレーション実験による有限標本での提案手法の性能評価、提案手法のランダム化比較試験への適用を行い、以下の結果を得ている。

1. 提案するランダム化にもとづく g 推定は、一致性、時点 0 での条件付き交換可能性、構造ネスト制限付き平均損失時間モデルの正しい特定のもとで、構造ネスト制限付き平均損失時間モデルのパラメータに対し、漸近正規性を持つ一致推定量を与える。
2. 提案する観察研究の仮定にもとづく g 推定は、一致性、時点 0 から制限時点の直前までの時点での条件付き交換可能性、正の治療確率、構造ネスト制限付き平均損失時間モデルの正しい特定のもとで、傾向スコアモデルまたはアウトカムモデルを正しく特定している場合、構造ネスト制限付き平均損失時間モデルのパラメータに対し、漸近正規性を持つ一致推定量を与える。
3. 推定した構造ネスト制限付き平均損失時間モデルを用いることで、周辺制限付き平均損失時間の一致推定量が得られる。
4. ランダム化と観察研究にもとづく g 推定ともに、最大の制限時点までに打ち切りがある場合でも、情報のない打ち切りと正の打ち切られない確率のもとで、打ち切りに対するモデルが正しく特定されていれば、漸近正規性を持つ一致推定を与える。
5. シミュレーション実験では、提案手法の有限標本での性能が評価され、治療変更を伴うランダム化比較試験において *intention-to-treat* 解析や *per-protocol* 解析におけるバイアスを提案手法により低減可能であることが示された。
6. 提案手法を冠動脈疾患の発症に対するスタチンの 1 次予防効果を検討したランダム化比較試験に適用した結果、ITT 解析と提案手法による結果に大きな差異は見られなかったものの、提案手法による実データ解析方法を示し、実際の臨床研究データにも提案手法が適用可能であることが示された。

以上、本論文は生存時間アウトカムに対する時間依存性治療の効果を推定する手法として、提案する構造ネスト制限付き平均損失時間モデルの g 推定法は有用であることを示した。本研究は、生存時間アウトカムに対する時間依存性治療の効果を推定する手法の発展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。