

## 審査の結果の要旨

氏名 山口 拓洋

本研究は、がんの臨床試験において、後治療の影響を調整し治療群の直接効果を検討する統計解析手法を提案したものである。中間変数でもある時間依存性の交絡要因が存在する場合の治療効果の適切な推定方法として、構造ネストモデルと周辺構造モデルを用いた方法が提案されているが、本研究ではこれらのモデルを拡張し、治療群の直接効果と後治療の効果の 2 つの治療効果を考慮したモデルである構造ネスト加速モデルと周辺構造比例ハザードモデルの 2 つの因果モデルを提案した。さらに、提案した方法論を切除不能非小細胞肺癌の臨床試験データに適用し、治療群の直接効果と後治療の効果について検討した。

主要な結果は下記の通りである。

1. 構造ネストモデルでしばしば用いられる、単一の治療変数のみを考慮したモデルが、2 つの治療変数が扱えるよう拡張され、後治療の影響を調整し治療群の直接効果を検討するのに有用な、構造ネスト加速モデルが提案された。モデルのパラメータの推定方法として、ランダム化に基づく解析と観察研究の仮定を組み合わせた解析の 2 通りの方法が提案された。
2. 周辺構造モデルでは、実際に観察された生存時間でなく、ある後治療歴を有する場合の反事実的な生存時間に対してモデル化が行われる。生存時間データを区間データとして取り扱った解析はしばしば行われているが、本論文ではそのような取り扱いせず、反事実的な生存時間に対して比例ハザードモデルをあてはめた周辺構造比例ハザードモデルが提案された。
3. 提案した構造ネストモデルと周辺構造モデルを用いた解析の比較が行われた。周辺構造モデルは時間依存性共変量の解析で標準的に用いられる比例ハザードモデル

と類似していることから、直感的にわかりやすい解析方法と考えられた。また、他の方法と比べて精度は多少落ちるが、構造ネストモデルを用いたランダム化に基づく解析は、ランダム化しているという前提のみで推論が行えるという利点があり、有用であると考えられた。

4. 提案された方法論を切除不能非小細胞肺癌の臨床試験データに適用した結果、後治療の影響を調整しても群間差は認められないと推察され、また、後治療に効果がある可能性が示唆された。

以上、本論文はがん臨床試験における後治療の影響を調整し治療群の直接効果を検討する統計解析手法を提案した初めての研究であり、提案された方法論は、後治療に効果があると予想され、かつその実施割合が群間で異なっているような臨床試験における治療群の直接効果の検討に特に有用なものであり、学位の授与に値するものと考えられる。