

## 審査の結果の要旨

氏名 田中夕香理

腎性貧血患者に対してエリスロポエチン製剤を処方する際、医師は積極的に薬剤投与を開始すべき Hb 値の下限値と、積極的に休薬開始すべき上限値の 2 つの閾値に基づいて投薬の有無を判断する。本研究は、このように 2 つの閾値に基づく治療レジメンを定式化し、その治療レジメンの周辺生存関数の推定方法の提案、さらに実データへの適用を試みたものであり、下記の結果を得ている。

1. 2 つの閾値に基づく動的治療レジメンを「2 つの閾値の範囲外に検査値が観察されたら処方する治療を判断し、範囲内に観察されたら確率  $q$  で治療を実施する」という決定ルールに基づき定式化した。このような 2 つの閾値に対する治療レジメンへの拡張は、検査値を上げ過ぎても、下げ過ぎても死亡や心疾患等の長期的アウトカムの予後を悪化させてしまう治療・疾患に対して有用であると考察された。一方で、2 つの閾値間に検査値が観察された際の決定ルールをより複雑にした方が現実的であるが、単純化した決定ルールは数学的に非常に扱いやすいという利点がある。ただ、複数の確率  $q$  を用いて周辺期待値を推定することでアウトカムが最も改善される閾値を検討し、その頑健性を確認することは重要であると考察された。

2. 2 つの閾値に基づく動的治療レジメンに対する周辺生存関数を提案した。さらに、提案法により周辺生存関数をバイアスなく推定できることを確認するためにシミュレーション実験を実施した。その結果、通常の方法により求まる推定値にはバイアスが存在していたが、提案法ではバイアスなく周辺生存関数が推定可能であることが示された。

3. JET Study の投薬開始 6 ヶ月データに提案法を適用し、腎性貧血患者における、死亡・入院イベントに対する複数のレジメンの周辺期待値を比較検討した。その結果、休薬を開始すべき閾値によって、少なくとも投薬開始から 6 ヶ月時までの累積イベント発症確率は大きく異なることが示唆された。

以上より、本論文で提案した 2 つの閾値に基づく動的治療レジメンに対する周辺生存関数の推定方法は、検査値を上げ過ぎても下げ過ぎても死亡や心疾患等の長期的アウトカムの予後を悪化させてしまう治療・疾患に対する閾値の検討をする際に、重要な貢献をすると考えられ、学位の授与に値すると考えられる。