

[課程-2]

審査の結果の要旨

氏名 田栗 正隆

本研究はランダム割付け臨床試験において、ランダムでないノンコンプライアンスが存在する状況下で因果治療効果を推定するための方法である構造ネスト平均モデルにおけるG推定関数に対して、疑似尤度関数を導き、その疑似尤度関数に基づいて種々の統計的推測を行うことを提案したものである。本研究により得られた知見は下記の通りである。

1. 構造ネスト平均モデルの推定方法であるG推定法の推定関数に関して、その目的関数である疑似尤度関数を推定関数のパラメータに関する積分により導出した。その際に導かれる疑似尤度関数が一意に定まるための工夫として、Harvard大学のRobinsによるオリジナルのG推定関数に修正を加えた。
2. 現在までに別々の研究により提案されてきた構造ネスト平均モデルに対する手法群であるワールド流、スコア流の検定及び信頼区間の構成方法は、提案する疑似尤度理論の下で統一的に扱うことができることを示した。
3. 導出した疑似尤度関数に基づいて、最尤法における尤度比検定と類似した検定手法及び、Akaike Information Criterion (AIC) と同様のモデル選択基準Quasi-likelihood based Information Criterion for G-estimation (GQIC) を新たに提案した。
4. 提案するモデル選択基準の性能を確認するために、ランダムでないノンコンプライアンスが存在し、アウトカムの繰り返し測定を伴う臨床試験を模したシミュレーション実験を行った。様々な治療効果の関数及びサンプルサイズの組み合わせでの実験の結果、提案するGQICによる選択では真の状況が治療の主効果のみである場合以外は、常にP値に基づく既存のモデル選択方法より高い割合で真のモデルを選択していた。
5. 提案した方法の適用事例として、スタチン系薬剤であるプラバスタチンの冠動脈イベント発生の抑制効果を検証することを目的とした大規模一次予防試験であるMEGA Studyデータのデータ解析を行った。提案する方法をMEGA Studyデータに適用したところ、ノンコンプライアンスの影響を補正したプラバスタチンのコレステロール抑制効果は投与してすぐに現れ、ほぼその値のまま持続することが示唆された。また、MEGA Studyの全対象者の内のサブ集団をランダムに繰り返しリサンプリングすることによって、提案したモデル選択基準GQICの性能を様々なサンプルサイズにおいて確認した。その結果、GQICはどのサンプルサイズにおいても、最も高い確率で元データ

以上、本論文は複数の未知因果パラメータ存在下での統計学的方法論が不足している構造ネスト平均モデルにおいて、疑似尤度法という新たな視点に立った因果効果の推定方法を提案した。さらに、構造ネスト平均モデルによって妥当な結果を得るための重要な仮定を検証するモデル選択基準の性能が、既存の方法と比較して優れていることを示した。本研究は割付け治療のノンコンプライアンスを伴う臨床試験における、因果治療効果の推定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。