

氏 名 藤井 陽介

学位（専攻分野） 博士（統計科学）

学位記番号 総研大甲第 1421 号

学位授与の日付 平成 23 年 3 月 24 日

学位授与の要件 複合科学研究科 統計科学専攻  
学位規則第 6 条第 1 項該当

学位論文題目 臨床試験大規模データベースの構築とそれに基づいた  
傾向スコア法による統計的交互作用の検出

論文審査委員 主 査 教授 椿 広計  
教授 藤田 利治  
教授 江口 真透  
助教 逸見 昌之  
教授 岩崎 学 成蹊大学

## 論文内容の要旨

藤井陽介氏の学位請求論文の学術的特徴は 2 点ある。第一は、無作為化臨床試験 (RCT) の計画・実施から結果の公表までの管理を第三者として行ってきた組織から提供された RCT のデータにもとに、降圧薬の 56 RCT から得られたデータの統合データベース化を世界で初めて達成したことである。第二は、構築したデータベース (DB) を用いた研究課題を設定し、その解決のための統計的方法を提案したことである。すなわち、「単剤試験」(試験薬剤のみを使用)あるいは「併用試験」(試験薬剤に他の降圧薬を併用)への、選択的試験登録に影響を与える共変量を傾向スコア法により調整を行うことで、治療法(単独療法と併用療法)と薬剤(被験薬と対照薬)との交互作用を評価する方法が提案された。論文の具体的構成は次のとおりである。

第 1 章は研究の背景と動機、目的を与えている。

第 2 章では、DB 構築プロセス、成果物の概観や簡単な集計を示し、利用上の留意点について述べている。

第 3 章は、第 4 章以降での交互作用を評価するための理論的背景や先行研究を解説している。

第 4 章では、複数の無作為化 RCT を統合して治療法(単独療法と併用療法)と薬剤(被験薬と対照薬)との交互作用を評価する場合、患者のそれぞれの RCT への試験登録と RCT ごとの薬剤割付が階層構造をなしている点を述べ、この階層構造がある場合の調整法についての議論が、これまで不十分であったことを指摘した上で、この階層構造を考慮した調整推定方法として傾向スコア法によるものが適切であるとしている。更に、strongly ignorable treatment assignment 条件が、提案された傾向スコアを用いた調整が妥当となる必要条件であることを示したうえで、同条件が成立するもとの交互作用の一致推定を与える、2 種類の Inverse Probability of Treatment Weighted (IPTW) 推定量と、高い有効性を有する Doubly Robust (DR) 推定量を提案している。また、登録された患者のうち特定集団に対する効果推定法として、average treatment effect for the treated の推定法についても議論を展開している。提案した各推定量の性能を数値実験で比較した結果、いずれも統計的に優良な性質を持っていることが示された。しかし、被覆確率や標準誤差の点で IPTW 推定量に対する DR 推定量の優位性が確認された。さらに、推定に用いる共変量の増加や試験登録の傾向性の強化によってこれらの推定量の精度が低下することを明らかにし、DR 推定量がより敏感にその影響を受けることを指摘した。最後に上述の推定量を構築した DB の事例(単独療法の RCT と併用療法の RCT)に適用した結果を、粗オッズ比と比較を行いながら示した。

5 章は本論文の結論と課題を与えている。

## 博士論文の審査結果の要旨

本論文の評価は、次の3つの点でなされるべきである。第一に臨床試験の DB を多大な労力のもとで世界で初めて構築し、統計数理研究所WEB ページ上などで研究利用申請の募集を行い、臨床試験データの統計的活用に新たな道を開いた点、第二に、そのデータベースの特徴を活かした統計的研究課題を設定し、反事実モデルを用いて統計的交互作用を評価する統計モデルを開発し、その性能を数値実験により確認して、実際の臨床試験に適用した点、第三に、この適用を通じて降圧薬の安全性評価に関する新たな知見も示唆した点である。

既に、第2章の内容は薬剤疫学誌に発表(共著)され、第4章の内容は *Statistics in Medicine* 誌に投稿中である。上記の論文の他に共著者として3件の論文がある(発表されたものが1件、受理されたものが1件、投稿されたものが1件)。また、国際会議での発表を2件行っている。

審査委員会は、構築されたデータベースの新規性・有用性、そこから導かれた統計的方法の新規性、得られた臨床的知見の意義、いずれの点についても、提出論文は十分な水準に達していると判断した。よって全員一致で同氏論文は博士(統計科学)を授与するに値するものであるとの結論に達した。