

平成21年5月31日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2005～2009

課題番号：18300096

研究課題名 (和文) 研究開発における多重決定方式の活用

研究課題名 (英文) Efficient utilization of multiple decision processes in the development and research

研究代表者

広津 千尋 (HIROTSU CHIHIRO)

明星大学・理工学部・教授

研究者番号：60016730

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：牛の月例判別, ゲノム解析, 国際共同治験, 多変量多重比較法, 大規模分割表, 適応型計画, 非劣性・優越性統合解析, 用量・反応パターン解析

1. 研究計画の概要

統計的多重比較法、あるいはそれを拡張した多重決定方式は、1元配置の設定で複数個の処理を比較する1統計的方法と捉えられがちである。しかしながら、研究開発において複数の候補から最終的に最適な一つの施策に絞り込んでいく過程は多重決定そのものであり、統計的多重決定方式の考え方と手法が十分に活用される。従来個々の側面での統計的方法については膨大な研究があるものの、研究開発の過程全体を通して見たときに適切な科学的方法についての研究は極めて限られている。そこで、具体的に米国産牛の月例判別問題、第Ⅱ相臨床試験における用量・反応パターン推測、第Ⅲ相臨床試験における非劣性・優越性検証の統合的接近法、および臨床試験の進行に合わせて計画を変更する適応型計画、さらにグローバルな開発研究である国際共同臨床試験に関する研究を進め、具体的な提言をする。

一般に研究開発の成果は遅滞なく世の中に提供され、貢献すべきであるが、例えば医薬品等では開発過程では捉えられない、希なあるいは長期に遅延する副作用に対する市販後の監視体制が重要である。それは、薬剤と副作用の膨大な2元表データベースから、薬剤群に対する特徴ある副作用プロファイルパターンを抽出する研究を導く。それには、用量・反応パターン推測で開発された方法を大規模2元表データに拡張することが有用で

あり、派生した重要な研究課題として今後研究していく。

以上の他、多変量多重比較法分野で分担者が、データに欠測値が生じた場合の平均ベクトルの多重比較法について、一様分散構造を仮定した場合の同等性検定と同時信頼区間の導出に成功した。それは、繰り返し測定データなどに応用される。さらに、ゲノム配列解析における誤発見率の制御に関する研究、および市販後信頼性データ活用の研究が分担者によって進行している。

2. 研究の進捗状況

(1) 米国産牛月齢判別問題については、米側に要求していた検証データが2008年2月に提出され、閾値A40による誤判別率上限を決定時の0.0192から改善する方向で決着した。これで、データに基づく判別手法の決定とその検証という手続きが完了した。

(2) 非劣性・優越性検証の統合的接近法の研究は、論文が英文誌 *Pharmaceutical Statistics* **6** (2007)、に掲載され一段落した。これは、新薬開発に対するレギュラトリーサイエンスの方法論として有益であると同時に、新しい信頼集合の提案は統計理論的にも興味ある結果となった。

(3) 20年度研究目標に掲げた分割表の行の多重比較法については、国際会議 COMPSTAT、2008 (Porto) のProceedings (査読有) に採

扱され、その改良版が改めてComputational Statistics and Data Analysis 54 (2009)に採択された。これは筆者が独自に展開している交互作用多重比較法の研究を一步進めると同時に、薬剤と副作用の膨大な2元表データベースから、薬剤群に対する特徴ある副作用プロファイルパターンを抽出する新たな研究課題に繋がる。

(4) パターン推測という新しい視点に立った用量・反応解析の研究についても、査読結果を得、現在改定作業中である。

(5) 多変量多重比較法、ゲノム解析、信頼性解析、適応型計画、およびグローバルな国際共同臨床試験についても、それぞれ進展があった。21年度に引き続き研究を進める。

(6) 重要課題であった第6回多重比較法国際会議（東京理科大学）を主催した。当会議には、26カ国から230人が参加し、多重決定方式の理論、および応用両面から様々な研究発表・討論を行った。それらは、当分野の国内研究を刺激すると同時に、今後の研究の方向付けを行うのに真に有意義であった。

3. 現在までの達成度

① 当初の計画以上に進展している。

研究の進捗状況に述べたとおり、米国産牛月齢判別問題、非劣性・優越性検証の統合的接近法の研究、分割表の行の多重比較法について順調に研究が進行し、後2者については、論文が国際誌に掲載された。とくに分割表の行の多重比較法は、筆者が独自に展開している交互作用多重比較法の研究を一步進めると同時に、薬剤と副作用の膨大な2元表データベースから、薬剤群に対する特徴ある副作用プロファイルパターンを抽出するという新たな研究課題に繋がることとなった。また、パターン推測という新しい視点に立った用量・反応解析の研究についても、査読結果を得、現在改定作業中である。

さらに、共同研究者によって多変量多重比較法、ゲノム配列解析における誤発見率の制御、および市販後信頼性データ活用の研究について一定の成果が得られた。

4. 今後の研究の推進方策

(1) 薬剤x副作用大規模2元表データの解析

本研究は、第Ⅲ相臨床試験までの限られたデータでは捉えられない希なあるいは長期に遅延する副作用を、市販後早期に発見するという極めて実践的なリスク解析の研究である。そのため、データベースを有する医薬品・医

療機器総合機構（PMDA）の研究者からデータ提供を受け、共同研究として遂行する。最終的には、PMDAに副作用シグナル検出プログラムを提案し、実装することを目的とする。

(2) 臨床試験における適応型計画

国際的に、またPMDAにおいても各種提言を行ってきたが、今後はとくに、本研究で展開してきた用量・反応パターン推測や、非劣性・優越性検証の統合的接近法を適応型計画の中に融合させる研究を行う。

(3) 国際共同臨床試験

今、PMDAで急速に相談件数を増やしているテーマであるが、実践はこれからである。現在、全体としての有効性および特定地域（日本）の他地域に対する結果の整合性を示す方法論の提案はあるが、科学的方法論としては未成熟である。実践経験を積みながら科学的方法論の完成を目指す。なお、整合性は本研究の対象の一つであった非劣性と類似の概念であり、その応用とも位置付けられる。

5. 代表的な研究成果

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計14件）

- ① 鈴木和幸、信頼性・安全性確保への提言—全体マップ、品質、38、2008、405-412、査読有。
- ② Chihiro Hirotsu, A unifying approach to non-inferiority, equivalence and superiority tests, Pharmaceutical Statistics, 6, 2007, 193-203, 査読有。
- ③ Koizumi, K. and Seo, T., Simultaneous confidence intervals for all contrasts of the means in repeated measures with missing observations, SUT Journal of Mathematics, 42, 2006, 133-144, 査読有。
- ④ 牛嶋大、宮田敏、松浦正明、臨床情報とOMICS情報のバイオインフォマティクスのアプローチ、生体医工学、44、2006、390-396、査読有。

〔学会発表〕（計21件）

- ① Chihiro Hirotsu, Clustering rows of a two-way contingency table with related distribution theory, Computational Statistics (COMPSTAT) 2008, 26 August 2008, University of Porto, Portugal

〔図書〕（計1件）