

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 10 月 1 日現在

機関番号：32685

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23500362

研究課題名(和文)形状仮説および変化点仮説への2重累積和統計量に基づく総合的接近法とその様々な応用

研究課題名(英文)A unifying approach to the shape and change-point hypotheses based on doubly-accumulated statistics and its various applications

研究代表者

広津 千尋(Hirotsu, Chihiro)

明星大学・公私立大学の部局等・主幹研究員

研究者番号：60016730

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：従来、統計学の二つの異なるテーマとして研究されてきた形状制約と変化点仮説を統一的に論じた。さらに、単調仮説、凸性仮説、S字性仮説という3種の形状制約仮説に統一的な接近法を与えた。それらはそれぞれ、ステップ、スロープ、変曲点変化モデルに対応する。形状の概要を知ると同時に、変化点を知るのは副作用自発報告や、用量反応解析等の実際問題でも大変有用である。さらに、広く1母数指数分布族を一貫した手法で扱うことに成功した。これらの意味で、真に総合的研究と言える。

研究成果の概要(英文)：A unifying approach is developed to the shape and change-point hypotheses which have been developed in two different streams of statistics. Further the monotone, convex and sigmoid hypotheses are dealt with in a systematic way. They are corresponding to step, slope and inflection change-point models, respectively. It is also important in practice, such as monitoring of drug adverse events and the dose-response analysis, to know the change-point as well as the outline of shape. As the basic distribution a univariate exponential family is generally dealt with. Thus this is really a unifying approach to the shape and change-point hypotheses.

研究分野：統計科学

キーワード：1・2・3重累積和 1母数指数分布族 形状制約仮説 統計的品質管理 不等間隔時系列 変化点解析 マルコフ性 用量反応曲線外挿

1. 研究開始当初の背景

形状制約と変化点仮説の統計解析は二つの独立なストリームとして研究されて来た。その中でも主に研究されているのは単調仮説とステップ変化点仮説だが、著者は前者に対する検定の完全類(Hirotzu,1982)から自然に導かれる累積和に基づく方法が、両者共通に優れた性質を持つことを示し、種々応用面での有用性を示した。例えば、医薬品副作用自発報告のモニタリングにおける変化点解析も、実は、ある時点から増加傾向が生じているという解釈が自然な場合が多く、累積和に基づく方法が両者に有用であることを示したのは意義がある。なお、単調仮説に対しては単調回帰(isotonic regression)の名で知られる制約付き最尤法が世の中の主流であるが、実はパラメータスペースに制約がある問題に対してそれは自明な最適性を持たず、また計算上の困難も伴う。これに対し累積和法は、統計量および確率計算が容易であり、その簡便さから交互作用や分割表解析など多様な確率モデルへ拡張が可能であり、実際、種々の場面でその有用性が示されている(例えば、Hirotzu,1983,1991,1993,2009; Hirotzu et al.1992, 2000, 2001, 2003, 2011)。一方、これらの拡張として、凸性仮説とスロープ変化点モデル、S字性仮説と変曲点モデルの対応も明らかにしたが、これらについては正規分布の場合のみ若干の結果が示された(Hirotzu and Marumo,2002)。正規分布の場合は、線形和の正規性により分散行列構造のみから議論できること、また、確率計算において積分の特異点が無いことから比較的容易に手法が導けるが、一般の分布族への拡張は困難に思えた。ところが、医薬品副作用のモニタリングに関連し、増加傾向を検出し、必要な処置を取った後、減少方向に転じたことを確認する凸性仮説およびスロープ変化点仮説推測のための統計的方法の必要性から検討を重ねるうち、累積和をさ

らに累積した2重累積和を基本統計量として一般の指数分布族への拡張が可能であるとの見通しが得られた。国内・国外共にこの分野の研究は、主として単調仮説とステップ型変化点モデルに留まっていたので、凸性仮説とスロープ変化点モデル、S字性仮説と変曲点モデルの総合的研究は新規な発想と言える。また、世の中は依然として最尤法が主流であり、2重累積和を基本統計量とする展開も新規な発想と思われた。この接近法は、確率計算の困難を克服し、1元配置の設定を超えて交互作用への拡張を可能にする。このように研究開始当初は正規分布に関する制約仮説と変化点仮説の研究がほぼ完成し、離散分布を中心とする次の段階への萌芽期にあった。

参考文献

1. Hirotzu, C. (1982). Use of cumulative efficient scores for testing ordered alternatives in discrete models. *Biometrika* 69, 567-577.
2. Hirotzu, C. (1983). Defining the pattern of association in two-way contingency tables. *Biometrika* 70, 579-590.
3. Hirotzu, C. (1991). An approach to comparing treatments based on repeated measures. *Biometrika* 78, 583-594.
4. Hirotzu, C., Kuriki, S. and Hayter, A. J. (1992). Multiple comparison procedures based on the maximal component of the cumulative chi-squared statistic. *Biometrika* 79, 381-392.
5. Hirotzu, C. (1993). Beyond analysis of variance techniques: Some applications in clinical trials. *International Statistical Review* 61,

183-201.

6. Hirotsu, C. and Srivastava, M. S. (2000). Simultaneous confidence intervals based on one-sided max t test. *Statistics and Probability Letters* 49, 25-37.
7. Hirotsu, C., Aoki, S., Inada, T. and Kitao, Y. (2001). An exact test for the association between the disease and alleles at highly polymorphic loci with particular interest in the haplotype analysis. *Biometrics* 57, 769-778.
8. Hirotsu, C. and Marumo, K. (2002). Change-point analysis as a method for isotonic inference. *Scandinavian Journal of Statistics* 29, 125-138.
9. Hirotsu, C., Ohta, E., Hirose, N. and Shimizu, K. (2003). Profile analysis of 24-hours measurements of blood pressure. *Biometrics* 59, 907-915.
10. Hirotsu, C. (2009). Clustering rows and/or columns of a two-way contingency table and a related distribution theory. *Computational Statistics and Data Analysis* 53, 4508-4515.
11. Hirotsu, C., Yamamoto, S. and Hothorn, L. (2011). Estimating dose-response pattern by the maximal contrast test approach. *Statistics in Biopharmaceutical Research* 3, 40-53.

2 . 研究の目的

医薬品副作用自発報告のモニタリングを想定し、独立な Poisson 系列の平均に対する凸性仮説とスロープ変化点仮説の検定理論、および解析方法に関する研究を完成させる。凸性検定は用量反応モデルの適合度検定としても重要な役割を果たす。例えば、第 相

用量設定臨床試験や、極低用量での毒性リスクを推測するのに、用量反応曲線の形状は重要な情報を与える。この場合は Poisson 分布に替えて 2 項分による推測となる。そこで、これらの分布を総じて、理論を指数分布族一般に拡張する。検定統計量としては、規準化最大対比型と累積二乗型の二通りを追求する。前者について、理論的にも応用上も極めて興味のある正確法を追求する。後者については極めて精度の良い近似法を提案する。これらの研究を背景に、S 字性仮説および変曲点仮説に対する方法論を発展させる。これにより、形状制約の基本である単調性、凸性、S 字性、およびそれらに対応するステップ、スロープ、変曲点という変化点モデルの総合的推測理論を完成させる。さらに、これらの解析アルゴリズムのソフト化を完成させ、実際問題に応用する。

3 . 研究の方法

正規理論を一般の指数分布族に拡張し、応用の幅を一気に広げたきっかけは基礎統計量としての 2 重、あるいは 3 重累積和の発見である。そこで、それら統計量の 2 階、あるいは 3 階マルコフ性の証明と、それに基づいて同時確率分布を条件付き分布の積に分解する理論的研究がスタートである。とくに、規準化最大対比を基本統計量とする手法では、同時分布による方法は連続分布の場合には多重積分、離散分布では多重和の計算のため、群数の増大と共に直ちに実行不能となる。そこで、条件付き分布の積を利用した漸化式による計算法を考案し、完成させる。とくに、離散確率の正確計算は 2 x 2 分割表における Fisher の正確検定以来、離散データ解析の重要課題であるが、それに新展開を与える。そのために、漸化式の各ステップを効率よく計算するための、累積和系列に関する不等式を完成させる。検定法を確立した後は、棄却域の反転により同時信頼区間を構成する。次に、理論的に得られたアルゴリズムを一般に利

用可能とするためのソフト化を行う。さらに、手法の有用性を確認するシミュレーションを行う他、実際に、医薬品機構に日々集積される医薬品副作用自発報告データに適用する。

4. 研究成果

「形状制約および変化点仮説への2重累積和統計量に基づく総合的接近法とその様々な応用」について研究し、ほぼ予定通り遂行出来た。本研究は以下に述べる3点に関し、真に総合的研究と言える。

1. 従来、統計学の二つの異なるテーマとして研究されてきた形状制約と変化点仮説を統一的に論じ、総合的接近法を与えた。

2. 単調仮説、凸性仮説、S字性仮説という3種の形状制約を統一的に論じた。これらはそれぞれ、ステップ、スロープ、変曲点という変化点モデルに対応する。これらの解析を一貫したアルゴリズムで行うソフトを完成させた。

3. 当初、独立なポアソン系列の変化点解析から出発し、2項分布系列を経て、最終的に1母数指数分布族へと一般化した。これにより、分割表解析も可能となった。

形状制約に対して世の中の主流は単調回帰であるが、それは自明な最適性を持たず、計算の複雑さ故に様々な拡張には困難が伴う。本研究は独自の発想から、まったく異なり様々な発展性を持つ方法論を展開した。かかる総合化を可能にしたのは、基礎統計量としての1・2・3重累積和の発見である。これらがそれぞれ、1・2・3階マルコフ性を有することから、系統的、正確、かつ、効率の良い検定統計量分布計算のアルゴリズムが得られた。これにより、かかる公式が無ければ法外な年数を要する計算を数分で実行出来ることとなった。その過程において累積和統計量の系列に対し、条件付き確率の積を対応させた分布論も多大な理論的成果である。例えば、独立なPoisson分布や2項分布

の系列において、総和を与えた条件付き分布の分解定理はよく知られているが、本研究においては総和の他に荷重和が固定され、従来知られていない分布論を展開することとなった。

さらに本研究は、理論のみならず、変化点解析、用量反応解析という実際の問題に適用出来、有用である。とくに、研究のきっかけとなったポアソン系列の変化点解析は、医薬品機構において副作用自発報告のモニタリングに应用されている。この場合、何らかの理由によって増加傾向となった副作用をいち早く検出すると同時に、その最初である変化点を推測することは極めて大事である。このように、1.で述べた総合化は、応用上も極めて有意義である。なお、単純累積和は統計的工程管理において古くから研究、活用されている。本研究はそれを2・3重累積和に拡張したという意義も有する。一方、用量反応解析では第2の統計量、累積二乗、が高い検出力を有し有用である。これによって反応曲線の概要を知り、効率の良いノンパラメトリック用量反応解析や、データの無い極低用量におけるリスクを推測する方法を与えることが出来た。

5. 主な発表論文等

(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 1 件)

1. 広津千尋、累積和、2方向累積和、2重累積和の理論と応用、応用統計学会誌、査読有、42巻、2013、121 - 143

[学会発表](計 11 件)

1. Chihiro Hirotsu, Unifying approach to the shape and change-point hypotheses in a general exponential family, 21st Int. Conference on Computational Statistics, Aug. 20, 2014, Geneva (Switzerland)

2. Chihiro Hirotsu, The row-wise multiple comparison procedures in a two-way contingency table with natural ordering in rows and/or columns, Int. Conference, Simultaneous Inference, Sep. 25, 2013, Hannover (Germany)

- (Invited talk)
- 3 . Chihiro Hirotsu, A Unifying approach to the shape and change-point hypotheses, 8th Int. Conference, on Multiple Comparison Procedures, July 9, 2013, Southampton (UK)
 - 4 . Chihiro Hirotsu, Theory and algorithm for clustering rows of a two-way contingency table, 7th Int. Workshop on Simulation, May 22, 2013, Rimini (Italy) (Invited talk)
 - 5 . Chihiro Hirotsu, A Unifying approach to the shape and change-point hypotheses with unequal spacing of events, 20th Int. Conference on Computational Statistics, Aug. 29, 2012, Limassol (Cyprus)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

<http://corec.meisei-u.ac.jp/labs/hirotsu>

6 . 研究組織

(1)研究代表者

広津千尋 (HIROTSU, Chihiro)

明星大学・連携研究センター・主幹研究員

研究者番号 60016730

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：