

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2006～2009

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 research and development

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

研究成果の概要（和文）：多重決定方式の活用に関し総合的に研究し、とくに米国産牛月齢判別方式、臨床試験における非劣性・優越性検証の統合的接近法、分割表の行の多重比較法、およびパターン推測という新しい視点に立った用量・反応解析について研究成果が得られ、国際誌に3件の論文が採択された。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。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。

研究成果の概要（英文）：We developed a total research on the efficient utilization of multiple decision processes including the estimation of the month age of the American cattle, a unifying approach of non-inferiority, equivalence and superiority tests in a comparative clinical trial, clustering rows of a two-way contingency table and a new approach to estimating the dose response pattern. In particular the clustering rows of a contingency table made a progress in the multiple comparison procedures in the analysis of a two-way interaction and led to a new theme of detecting a signal of a prominent combination in the large two-way table of drugs and adverse events. Further the research on the multivariate multiple comparison procedures, the control of the false discovery rate in the analysis of the micro-array data and the reliability analysis based on the post market data have been developed by the collaborative researchers.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	3,000,000	900,000	3,900,000
2007年度	3,100,000	930,000	4,030,000
2008年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
2009年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
総計	12,400,000	3,720,000	16,120,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：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、誤発見率、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、比較臨床試験、非劣性・優越性統合解析、用量・反応パターン解析

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 統計的多重比較法、あるいはそれを一般化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った。そのため、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見られるものの、研究開発の過程全体を通して見たときに適切な科学的決定方式についての研究は極めて限られていた。

(2) 一方、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、市販後データに基づく信頼性・安全性解析、大規模ゲノムデータ解析等が早急に解決を求められる問題として存在した。

## 2. 研究の目的

(1) 米国産牛月齢判別問題について新方式を提案し、さらに、米側に検証データを要求し、新方式の有用性を確認する。

(2) 比較臨床試験に関し、非劣性・優越性検証の統合的接近法やグローバルな共同治験方式の研究を行い、新薬開発に対するレギュラトリーサイエンスの方法論に貢献する。

(3) パターン推測という新しい視点に立った用量・反応解析の研究を進める。

(4) 交互作用多重比較法に関連し、分割表の行の多重比較法についての研究を進める。

(5) 多変量多重比較法、ゲノム解析、信頼性解析について研究を進める。

## 3. 研究の方法

(1) 研究代表者および分担者はそれぞれの専門領域で研究を進めると同時に、絶えず研究連絡を交わす。各年度末には大規模研究会を開催し、広く情報交換および情報公開を行う。とくに、2008年度末には多重比較法国際会議を予定する。

(2) 開発した方法について実データによる検証を必須とし、最終的に実質科学の問題解決に貢献出来るようにする。

## 4. 研究成果

(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、論文が欧文誌 *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) に採択され、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ィー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、採択を前提に改定作業を行い、再投稿を済ませた。

(5) 多変量正規母集団のもとでの平均ベクトルの同時信頼区間の保守性について、母集団数が4つの場合における多変量一般化Tukey予想の証明とその保守性の程度を表す上限を理論的に与え、モンテカルロ・シミュレーションにより検証した。

(6) 欠測値を持つ場合の同時信頼区間の構成法について、平均ベクトルの分散構造に共分散が等しいという一様構造を仮定することにより、近似でない正確な同時信頼区間を構成することに成功し、幾つかの成果をあげた。

(7) マイクロアレイを用いた遺伝子発現データから表現系と関連する遺伝子を探索する際に、多重性の調整法としてFDR(false discovery rate)を用いる場合に必要なサンプルサイズを計算する方法を開発し、第5回多重比較法国際会議等で報告した。

(8) SNP解析においてエピスタシスと呼ばれる2つのSNPの相互作用と表現形との関連を探索する場合には、約1700億通りの膨大な組み合わせについて高速に探索する方法を開発し、通常の尤度比検定と比較して20倍程度高速化に成功した。この方法は第6回多重比較法国際会議で報告した。

#### 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 20 件)

- ① Nobumichi Shutoh, Makiko Kusumi, Wataru Morinaga, Shunichi Yamada, Takashi Seo, Testing Equality of Mean Vectors in Two Sample Problem with Missing Data, Communications in Statistics-Simulation and Computation, 査読有、Vol. 39、2010、487-500
- ② Chihiro Hirotsu, Clustering Rows and/or Columns of a Two-way Contingency Table and a Related Distribution Theory, Computational Statistics and Data Analysis, 査読有、Vol. 53、2009、4508-4515
- ③ Masaru Ushijima et al., ATP Citrate Lyase: Activation and Therapeutic Implications in Non-Small Cell Lung Cancer, Cancer Research, 査読有、Vol. 68、2008、8547-8554
- ④ Chihiro Hirotsu, A Unifying Approach to Non-inferiority, Equivalence and Superiority Tests, Pharmaceutical, Statistics, 査読有、Vol. 6、2007、193-203
- ⑤ Kazuyuki Suzuki et al., Analysis of Warranty Data with Covariate, Journal of Risk and Reliability, 査読有、Vol. 221、2007、249-255

[学会発表] (計 39 件)

- ① Chihiro Hirotsu, Pharmaceutical Statistics in Industry, The 57<sup>th</sup> Session of the International Statistical Institute, Durban, South Africa, 2009
- ② Chihiro Hirotsu, Statistical Issues in Pharmaceutical Industry, 5<sup>th</sup> International Symposium on Business and Industrial Statistics, Stellenbosch, South Africa, 2009
- ③ 生嶋大, ゲノムワイドSNPデータを用いた遺伝子間相互作用の探索、第8回統計関連学会連合大会、同志社大学、京都、2009
- ④ Kazuyuki Suzuki, et al., Estimation of Lifetime Distribution Using Warranty Data Consisting only of Failure Information, International Conference on Accelerated Life Testing in Reliability and Quality Control, Bordeaux France, 2008
- ⑤ Takashi Seo et al., On the Conservative Simultaneous Confidence Procedures for Multiple Comparisons among Mean Vectors, 15th International Conference of the Forum for Interdisciplinary Mathematics on Interdisciplinary Mathematical & Statistical Techniques, Shanghai, China, 2007

[図書] (計 1 件)

- ① 鈴木和幸他、日科技連出版、信頼性七つ道具、2008、203

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.hino.meisei-u.ac.jp/phys/hirotsu>

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

鈴木和幸 (SUZUKI KAZUYUKI)  
電気通信大学・電気通信学部・教授  
研究者番号：00130071

瀬尾隆 (SEO TAKASHI)  
東京理科大学・理学部・准教授  
研究者番号：00266909

牛嶋大 (USHIJIMA MASARTU)  
癌研・ゲノムセンター・研究員  
研究者番号：60328565