



Title	Statistical Inference of Dose-Response Relationships : Some Investigations on Umbrella Hypothesis
Author(s)	馬場, 光正
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42421
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed 大阪大学の博士論文について https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	馬場光正
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第 16338 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科情報数理系専攻
学位論文名	Statistical Inference of Dose-Response Relationships - Some Investigations on Umbrella Hypothesis - (用量・反応関係の統計的推測：傘型仮説に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 後藤 昌司 (副査) 教授 白旗 慎吾 教授 稲垣 宣生

論文内容の要旨

医薬品の開発過程では、用量とその用量に対する生体の応答との関係（機構）を評価することが重要である。一般に臨床試験では、用量・反応試験の統計解析は単調性の仮定に依拠している。ただし、ヒトを含む高等動物は恒常性を維持するために多くのフィードバック・システムを有する。そのため、単調性の仮定が常に成りたつとはかぎらない。実際に我々は往々に非単調な用量・反応関係に対峙し、その解釈に苦しんでいる。加えて用量・反応関係を評価するために諸種の仮説検定が繁用されている。仮説検定法は医薬品開発過程における一連の試験の中で、当該の試験に関する情報だけを断片的に与えるが、その後に継続する臨床評価過程への意味ある情報を提供することができない。このとき、モデル接近法が当該および将来の試験に有用な情報を与えることが示唆されている。本論文では、用量・反応関係の機構に着目し、とくに傘型用量・反応関係を評価し、モデル接近法が仮説検定法に比べて用量・反応関係を評価するのにより多くの有用な情報を与えることを提示した。従来、信じられてきた耐用量分布に関する単調性の仮定では傘型用量・反応関係を説明できないことを示し、至適用量を考慮した新しい耐用量分布を提案した。提案した累積用量型ロジスティック・モデルの推測結果は、1次ロジスティック・モデルと2次ロジスティック・モデルの推測結果より有意に優っていた。モンテカルロ研究からも累積用量型ロジスティック・モデルは、最大有効用量の推定において2次ロジスティック・モデルよりも安定した結果を与えた。また、累積用量型ロジスティック・モデルを代表とするモデル接近法が用量・反応曲線の形状を示唆する情報を与え、影響観測値を特定することを示した。累積用量型ロジスティック・モデルは従来の仮説検定の諸法に比べて用量・反応関係の探索から確認へ一貫した評価に寄与する多くの有用な情報を与える。

論文審査の結果の要旨

医薬品の開発過程では、用量とその用量に対する生体の応答との関係（機構）を評価することが重要である。通常、ヒトを対象とする臨床試験では、ヒト以外の動物を対象とする生物試験との類推から用量・反応関係に単調性を想定している。ただし、ヒトを含む高等動物は恒常性を維持するために多くのフィードバック・システムを有し、単調性の仮定が常に成りたつとはかぎらない。実際に、ヒトを対象とする第2相臨床試験で非単調な用量・反応関係を示唆

する結果に遭遇することは稀ではない。このとき、当該の臨床試験で用量・反応関係の仮説を暫定的に設けて判断をくだす検定の諸法が繁用されている。医薬品の臨床評価過程は、第1相から第4相までの臨床試験の連鎖からなり、当該の「相」の試験における結果（情報）だけを断片的にしか与えない仮説検定の諸法では、「相」間の接続に主観的かつ非論理的な判断の入ることが避けられない。

本論文では、用量・反応関係の機構に着目し、現実の臨床評価で頻繁に生起している傘型用量・反応関係の推測・診断・評価の方法論を提示している。従来の単調性の仮説のもとでは、とらえることのできない傘型用量・反応関係を累積用量型ロジスティック・モデルを提案することで評価できることを提示し、その推測と統計的診断の方法を示している。累積用量型ロジスティック・モデルの推測性能、とくにデータとの適合度を、通常の単調反応性の仮説、および傘型反応性の仮説のもとで、標準的な（1次）ロジスティック・モデルと後者の仮説を考慮に入れた2次ロジスティック・モデルを対照に比較・評価している。その結果、前者の仮説のもとでは、累積用量型ロジスティック・モデルが1次ロジスティック・モデルと同等かそれ以上の性能を、また後者の仮説のもとでは2次ロジスティック・モデルに有意に優る性能を与えている。さらに、累積用量型ロジスティック・モデルは外れ値や影響観測値などの診断でもその特定に成功している。このように、本論文の提案になる累積用量型ロジスティック・モデルとその推測・診断・評価の方法は、用量・反応試験で生産的知見を与えるだけでなく、その後に繋がる臨床試験に有用な情報を提供し、医薬品の開発・評価の方法論に大きく寄与すると考えられる。

ここに本論文を博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。