



Title	Exhaustive Models and their Inference in Quantal Bioassay
Author(s)	河合, 統介
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42437
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、 ＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed >大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名 かわ い のり すけ
河 合 統 介

博士の専攻分野の名称 博 士 (工 学)

学 位 記 番 号 第 1 6 3 5 0 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 Exhaustive Models and their Inference in Quantal Bioassay
(悉無応答型試験における包括的モデルとその推測)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

最近の医薬品の臨床評価過程における国際協調に照らし、その動的標準化が強く要請されている。そのなかの主題の一つが、生物試験法 (Assay) の妥当性確認 (Validation) である。本研究は、このようなニーズに動機を得て、悉無応答型試験での用量・反応モデルを統計的観点から考察した。とくに、標準仕様として、ロジスティック・モデルのあてはめ過程に注目し、その構造診断と標本変動診断に力点をおいた。前者ではロジスティック・モデルを含む包括的な拡張モデル、後者ではロジスティック回帰診断に基盤をおく二三のグラフィカル診断用具を評価した。包括的分布族のなかでも、変換に基づく拡張モデルに注目し、非対称ベキ変換モデル、非対称オッズ比変換モデル、対称ベキ変換モデルの3種のデータ適応型モデルに焦点をあてた。

文献例による比較・検討では、非対称ベキ変換モデルと非対称オッズ比変換モデルは、ロジスティック・モデルのあてはめを有意に改善した。とくに、歪んだデータにおける端用量の推定にその威力を発揮した。その後、非対称ベキ変換モデルを推奨モデルとしてとりあげ、シミュレーションにより端用量の推定性能を評価した。歪んだ分布形状から生成されるデータにおいても適度に良好な推定精度を保っていた。

非線形性の検出を意図した二三のグラフィカル診断諸法を駆使して応答変換と用量との間の線形性を評価した。その結果、非対称ベキ変換モデルは、ロジスティック・モデルでは対応できない歪んだデータに対しても、応答の変換と用量との間の線形性が満たされていた。同時に、これらのグラフィカル診断諸法の構造診断としての有用性も示唆された。さらに、悉無応答型試験の実地の場面で遭遇する二三の問題を想定し、その対処法を提示した。とくに、用量・反応曲線の比較を意図した解析の過程に、モデルの構造診断をとり入れる一つの試みとして、非対称ベキ変換モデルを導入した。そのモデルのうえで4段階の階層仮説を設定し、仮説間の尤度比検定およびグラフィカル診断諸法に基づいてモデルの選択を行った。文献事例による検討では、非対称ベキ変換モデルは、データの広い範囲にわたって柔軟で良好な適合を与えただけでなく、データと標準モデルとの乖離を定量的に評価する構造診断としての有用性が示唆された。

また、説明変数と応答変数の回帰関係の強さを表す指標である説明変動の測度を俎上にあげ、実地での適用可能性を議論した。例示による考察と小規模なシミュレーション研究を通じて、各種の説明変動の測度の動特性を検討し、その有用性を論じた。悉無応答型試験のデータ解析過程で、これらの説明変動の測度と、本稿で提示した多種多様な診断諸法を併用することを推奨したい。

論文審査の結果の要旨

本論文では、悉無応答データに対する用量・反応曲線の推測に焦点をあて、モデルの妥当性診断とあてはめ結果の解釈を中心に統計的観点から考察した。モデルの妥当性の点検は「構造の診断」と「標本変動の診断」の二つの側面に分類される。前者は、モデルが潜在的に備えている構造（例えば、応答確率の変換関数とある用量尺度との間の線形関係）を問題にしているのに対し、後者は、個々の観測値がモデルのあてはめに及ぼす影響を評価し、影響観測値や外れ値を検出することに主眼が置かれる。

用量・反応曲線の推測を目的とした解析に、これらの診断過程を取り入れる一つの試みとして、多くのデータ適応型モデルの提案のなかから、ロジスティック・モデルを「核」として含む変換に基づく拡張モデルに焦点を当てた。応答の変換と説明変数との間の線形性を吟味するための二三のグラフィカル接近法を含む多彩な診断諸法を駆使することにより、変換に基づく拡張モデルの性能を評価した。その結果、変換に基づく拡張モデルは、データの広い範囲にわたって柔軟で良好な適合を与えただけでなく、ロジスティック・モデルでは対応できない歪んだデータに対しても、応答の変換と用量との間の線形性を達成していた。同時に、データと標準モデルとの乖離を定量的に評価する構造診断としての有用性も示唆された。

また、悉無応答データに対するあてはめ結果の解釈の便をはかって、残差変動の評価の問題を議論した。例示による考察とシミュレーション研究を通じて、悉無応答データに対するロジスティック・モデルの説明変動の各種の測度の動特性を検討し、その有用性を論じた。測度間の相対評価を行うことで、実地でどの測度を採用するかを示唆も与えた。

さらに、悉無応答型試験の実地で遭遇する二三の場面を想定し、データ適応型モデルの適応範囲の拡大を図るとともに、実施適用上の問題点を議論した。

最近の医薬品の臨床評価過程における国際協調に照らし、その動的標準化が強く要請されている。そのなかの主題の一つが、生物試験法（Assay）の妥当性確認（Validation）である。このため、データ適応型接近法、および事後に対処の方向を示唆する統計的診断諸法を開発・用意したことは、このようなニーズへの対応策を提示し、「生産的知見」を導出するのに役だつと考えられる。

よって本論文を博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。