

医薬安全性研究会 会報

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

Dec. 2002

No. 47



2003年 医薬安全性研究会 関連スケジュール

[定例会]

☆第93回定例会 (総評会館)	2003年 2月 1日 (土)
☆第94回定例会 (総評会館)	2003年 4月 5日 (土)
☆第95回定例会 (総評会館)	2003年 7月19日 (土)
☆第96回定例会 (総評会館)	2003年11月 1日 (土)

[データ解析講習会] (数学工房共催)

☆確率・統計入門 (第Ⅲ期)	2003年1月～3月 (全6回)
☆線型代数入門 (第Ⅲ期)	2003年1月～3月 (全6回+集中セミナー)
☆統計解析のための基礎数学講座	2003年1月～4月 (全6回+集中セミナー)

[新刊予告]

- 『患者が学ぶ臨床試験』(好評発売中)
- 『カテゴリカルデータ解析入門』(03年2月1日刊行)
- 『キャサレット&ドール トキシコロジー』(予約募集中)

薬理試験における 病理観察データの統計解析

菅波秀規（興和）
角野修司（住友製薬）

1

概要

- 菅波
 - 実験の説明
 - データの説明
 - 評価変数の話
 - 個体内誤差と個体間誤差の説明
- 角野
 - 解析方法
 - シミュレーション
 - 結論

2

統計相談が持ち込まれた



3

持ち込まれた実験の内容

- ラットを用い、低酸素性肺高血圧モデルにおける肺動脈血管の筋性化に対する薬剤の抑制効果を検討した。
- 肺の組織標本を作製・染色したのち、顕微鏡下で肺胞道（気管の終末部）に併走する血管を観察し、筋性化の程度により、「非筋性化」、「部分筋性化」、「完全筋性化」の3段階評価した。
- 薬剤効果を知りたい。
- このような場合のデータ解析はどのように行えばよいのだろうか？

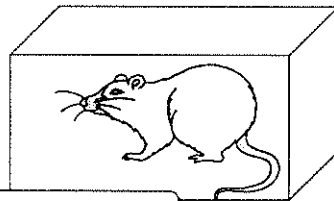
4

肺高血圧症

- 心臓から肺へ血液を送る肺動脈の血圧が高くなる病気
- 右心室の血圧も高くなる
- 右心室の血圧が高い状態がつづくとう右心室の機能が低下する
- 心不全
 - 軽度の労作でも息苦しくなる
 - 肝臓が腫れる
 - お腹に水が溜まる

5

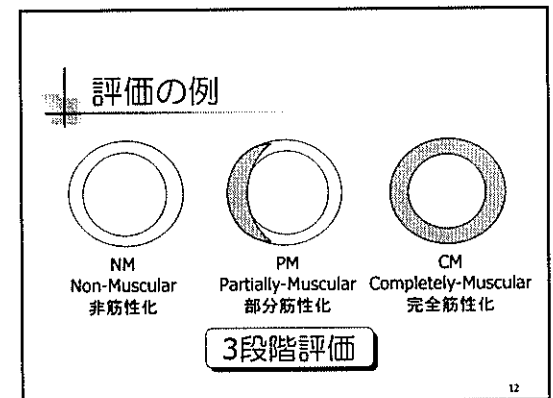
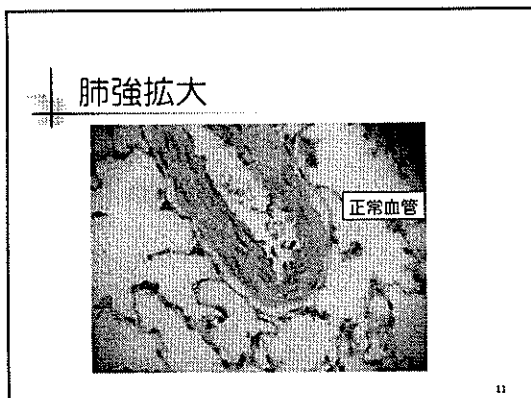
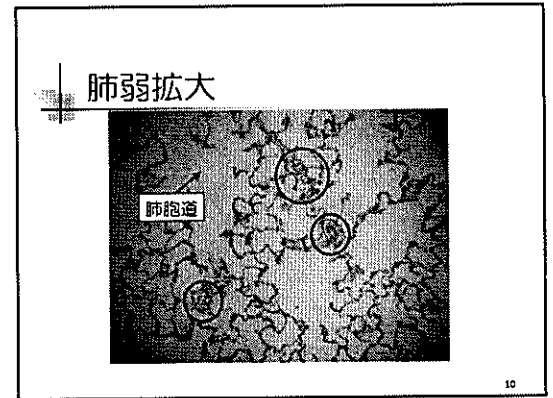
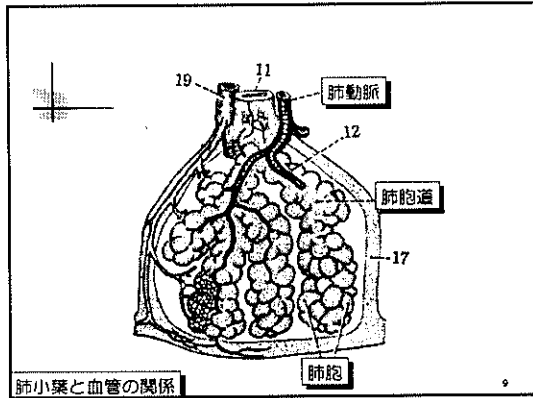
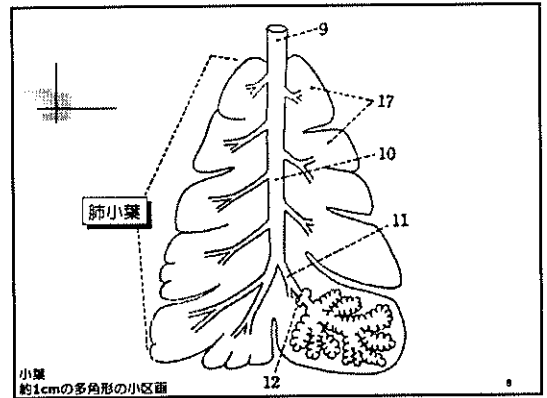
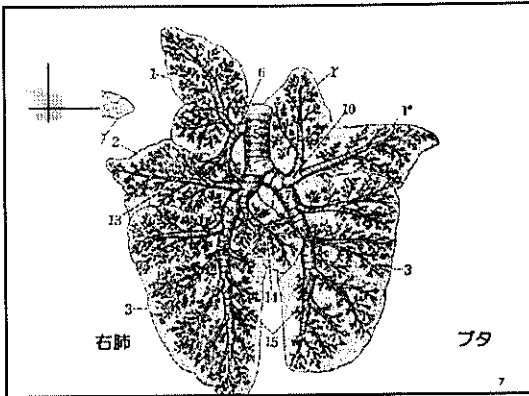
低酸素状態での飼育



低酸素状態で飼育

肺動脈血管が筋性化

肺高血圧モデル動物



実験内容

低酸素性肺高血圧モデルにおける薬剤効果の検討

3週間飼育

複数の動脈を3段階で評価

表1 実験データの要約

肩胛番号	処置	動脈数			合計
		非筋性	部分筋性	完全筋性	
1	1	31	0	0	31
2	1	27	4	0	31
3	1	23	3	0	26
4	1	28	4	0	32
5	1	32	6	0	38
		139	22	0	161
6	2	14	15	6	35
7	2	10	18	8	36
8	2	11	18	9	38
9	2	13	14	7	34
10	2	19	22	9	50
		67	87	38	192
11	3	13	19	3	35
12	3	19	12	4	35
13	3	18	9	2	29
14	3	21	22	3	46
15	3	15	18	2	35
		68	78	14	178

今まで実施されてきた解析

処置	非筋性	部分筋性	完全筋性	合計
低圧+媒体	67	87	38	192
低圧+薬剤	88	76	14	178

P<.001
Wilcoxon test

なぜこのような集計表になってしまったのか?

有意差検定の枠組み

$$\text{検定統計量} = \frac{\text{二群の差}}{\sqrt{\text{ばらつき(差の分散)} / \text{例数}}}$$

検定統計量が大きくなると有意となる
 検証的薬理実験では有意差は必要条件
 差の大きさとばらつきから必要な例数が決定される
 例数が多い方が有意となりやすいことを実験者は知っている

という訳でできた集計表

処置	非筋性	部分筋性	完全筋性	合計
低圧+媒体	67	87	38	192
低圧+薬剤	88	76	14	178

P<.001 よくがんばった

本当は5匹しかいなかったはず?

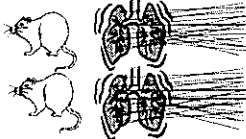
何かおかしい

何かがおかしいぞお~!

「動物数が隠れてしまっている」

ひょっとして1匹でも？

- 一匹でたくさん測定する？



処置	非筋性	部分筋性	完全筋性	合計
低圧+媒体	67	87	38	192
低圧+薬剤	88	76	14	178

19

何がいけない？

「薬効と対応する誤差を間違えている」

「この実験には誤差が二つ存在する」

個体間誤差

個体内誤差

動物数

血管数

誤差 = $a \times \text{個体間誤差} + b \times \text{個体内誤差}$

20

その前に

評価指標について

21

評価指標

- 薬理実験における評価指標は薬理的に評価可能であることが望ましい
- Wilcoxon検定は平均順位を比較する
 - A剤は1153位だけど、B剤は1245位だ。A剤の方が効果が92位分だけ強い

どのくらい差があるかはわかりにくい評価指標

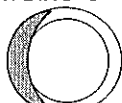
22

評価指標

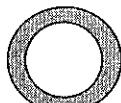
- 評価に対してスコアを与えることによって平均値で比較する



非筋性化
0



部分筋性化
0.5



完全筋性化
1

スコアの妥当性

23

先行研究の論文を読むとき

- 先行研究の論文を読むとき
 - 平均順位 を効果の大きさとして見ないはず
 - 平均得点
- P値 を効果の大きさとして見ないはず
- 完全筋性が0%くらいで、部分筋性が0%くらいだ

24

評価指標

大きさが評価できる指標として

累積比率による評価

$$\text{比率1} = \frac{\text{完全筋性化数}}{\text{全血管数}}$$

$$\text{比率2} = \frac{\text{完全筋性化数} + \text{部分筋性化}}{\text{全血管数}}$$

25

累積比率によるデータの表示

比率1 1匹1データ

個体番号	群番号	処置	非筋性	部分筋性	完全筋性	合計	
5	2	低圧+媒体	29	82.9	6	17.1	35
7	2	低圧+媒体	28	77.8	8	22.2	36
8	2	低圧+媒体	29	79.3	9	23.7	38
9	2	低圧+媒体	27	79.4	7	20.6	34
10	2	低圧+媒体	41	83.7	8	16.3	49
計			154	80.2	30	19.2	192
11	3	低圧+薬剤	28	90.3	3	9.7	31
12	3	低圧+薬剤	31	89.6	4	11.4	35
13	3	低圧+薬剤	28	93.3	2	6.7	30
14	3	低圧+薬剤	43	93.5	3	6.5	46
15	3	低圧+薬剤	34	94.4	2	5.6	36
計			164	92.1	14	7.9	178

26

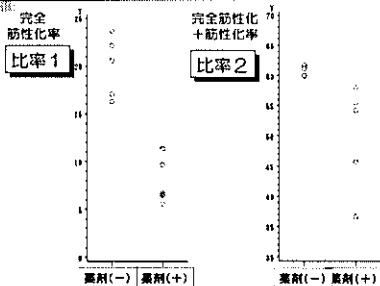
累積比率によるデータの表示

比率2 1匹1データ

個体番号	群番号	処置	非筋性	完全筋性	完全筋性+部分筋性	合計	
5	2	低圧+媒体	14	40.0	21	60.0	35
7	2	低圧+媒体	10	27.8	26	72.2	36
8	2	低圧+媒体	11	28.9	27	71.1	38
9	2	低圧+媒体	13	38.2	21	61.8	34
10	2	低圧+媒体	19	38.8	30	67.2	49
計			67	34.9	125	65.1	192
11	3	低圧+薬剤	13	41.9	18	58.1	31
12	3	低圧+薬剤	19	54.3	16	45.7	35
13	3	低圧+薬剤	19	63.3	11	36.7	30
14	3	低圧+薬剤	21	45.7	25	54.3	46
15	3	低圧+薬剤	18	44.4	20	55.6	36
計			88	49.4	90	50.6	178

27

累積比率のプロット



28

さて

個体間誤差と個体内誤差へ

30

検定によって何が知りたい?

通常は

個体差を越えた効果の大きさ

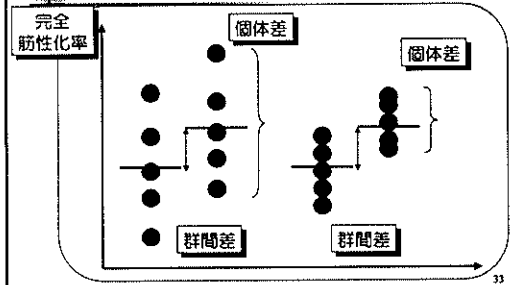
31

何が知りたいのか？

- 低酸素状態の飼育に対して抵抗性の高いラットと低いラットがいる
→ 個体差
- 偶然どちらかの群に抵抗性の高いラットが偏る可能性はある
- この偶然を超えた差が両群の間に存在する場合に「薬効がある」と結論付ける

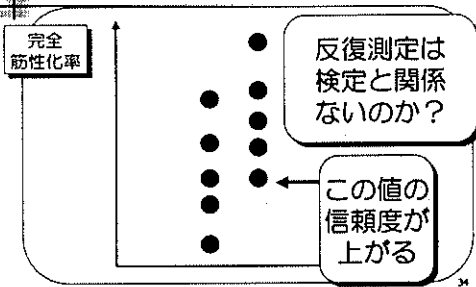
32

個体差を越えた差



33

例数との関係



34

個体内誤差

- 同じ肺の中でも低酸素に強い血管もあれば弱い血管もある
- 血流と酸素の関係で全ての血管が同一条件とは限らない

個体内でのばらつき

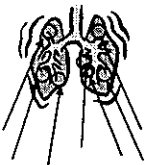
→ 個体内誤差

→ 個体内分散

35

1匹中の評価（個体内誤差）

個体番号	処置	非筋性	部分筋性	完全筋性	合計
8	低圧+媒体	11	18	9	38
14	低圧+薬剤	21	22	3	46



同じ肺の中でも血管はばらついている

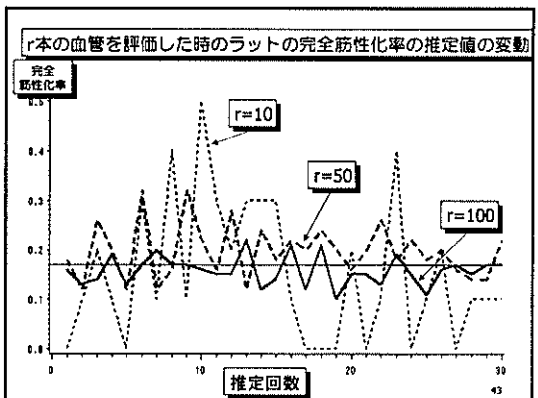
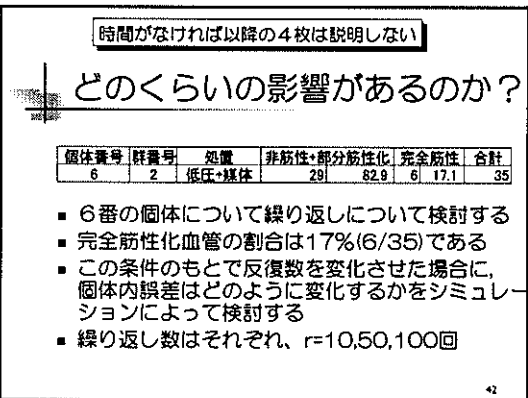
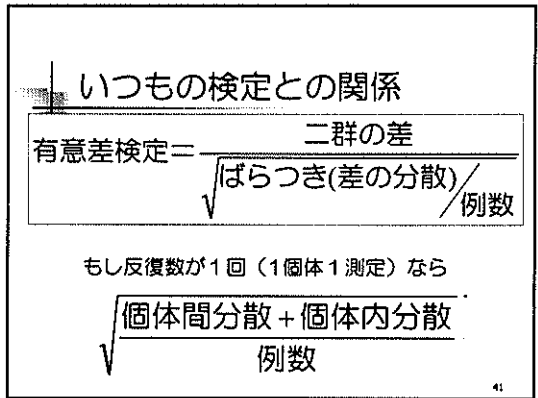
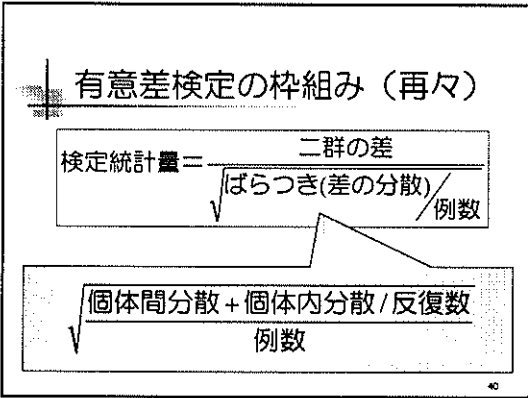
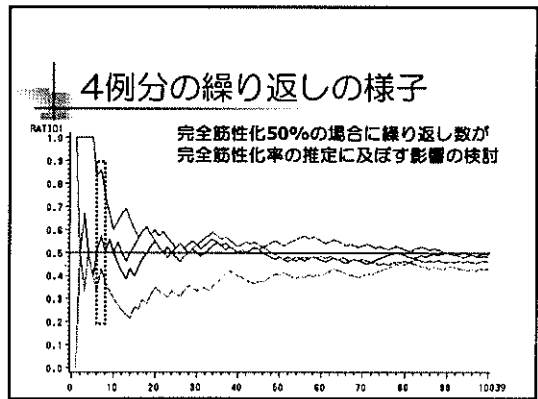
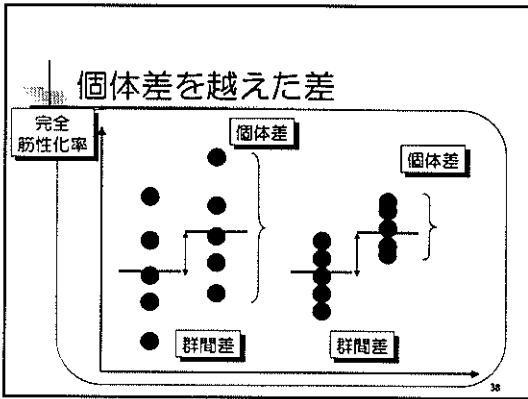
36

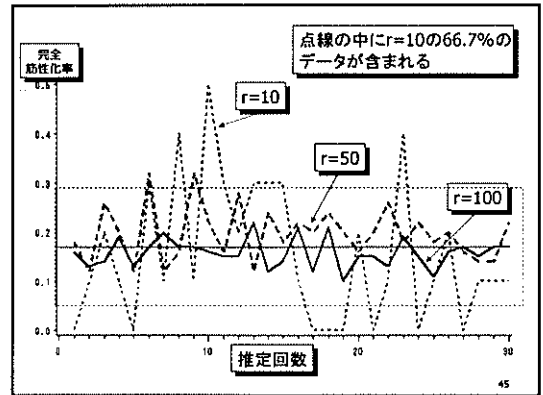
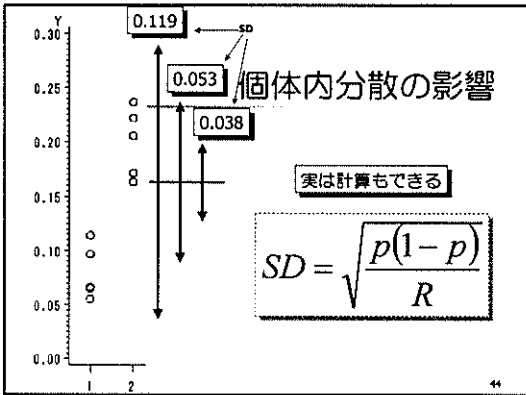
繰り返しの影響

個体番号	処置	非筋性	部分筋性	完全筋性	合計
8	低圧+媒体	11	18	9	38
14	低圧+薬剤	21	22	3	46

個体番号	処置	非筋性	部分筋性	完全筋性	合計
8	低圧+媒体	110	180	90	380
14	低圧+薬剤	210	220	30	460

37





個体間分散と個体内分散

$$\sqrt{\frac{\text{個体間分散} + \text{個体内分散}}{\text{反復数}}}$$

例数

繰り返しを増やすことで
全体のばらつきは小さくなるが
限界がある

46

続きは角野さんへ

この実験では
何回反復すれば
いいのですか？

角野さん
出番ですよ

47

ここまでのまとめ

- 実験の説明
 - 低酸素性肺高血圧ラットを用いた肺動脈筋性化の実験
- データの説明
 - 順序カテゴリカルデータによる評価
 - 意味のあるスコアが設定できない場合には累積比率で評価する

48

ここまでのまとめ

- 個体間誤差と個体内誤差
 - 低酸素に強いラットと弱いラットがいる
 - 個体間分散
 - 同一ラットの中でも血管の筋性化に差がある
 - 個体内分散
- 薬剤に個体差を越えた効果があるかどうかを知りたい
- 反復して（繰り返して）血管を測定することによって、個体内のばらつき（血管間のばらつき）を小さくすることができる

49

角野さんにお願ひすること

- 非筋性化率（累積比率）で評価することは解った
 - 具体的な解析方法は？
- 個体間誤差と個体内誤差が存在することは分かった
 - 何本の肺動脈を測定すれば良いのか？

50

バトンタッチ



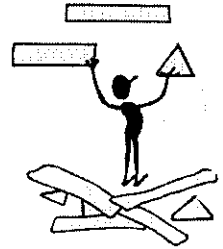
51

「薬理試験における病理観察データの統計解析」

◎ 角野修司 (住友製薬)
菅波秀規 (興和)

発表の流れ

- ◆ 実験及びデータの概要
- ◆ 質問内容
- ◆ 方針
- ◆ 結果・考察
- ◆ まとめ



実験の概要

- ◆ 3群：常圧+媒体、低圧+媒体、低圧+薬剤
- ◆ 1群あたり5例
- ◆ 個体毎に複数の血管について評価
 - 評価した血管数は個体間で異なる：31~49 / 個体
- ◆ 評価は3段階
 - 非筋性、部分筋性、完全筋性
 - 順序性がある

-実験の目的-

血管の筋性化に対する薬剤の抑制効果を検討

実験結果の解析手順

- ① (常圧+媒体) 群と(低圧+媒体) 群 を比較して実験が成立しているかどうかを確認
- ② (低圧+媒体) 群、(低圧+薬剤) 群 を比較して薬剤の効果の評価

(低圧+媒体) 群と(低圧+薬剤) 群の比較に焦点をおく
※(低圧+媒体) 群を対照群、(低圧+薬剤) 群を処置群と呼ぶ

今回考えるデータ

個体番号	群番号	処置	非筋性	部分筋性	完全筋性	合計			
6	2	対照群	14	40	15	43	6	17	35
7	2	対照群	10	28	18	50	8	22	38
8	2	対照群	11	29	18	47	9	24	38
9	2	対照群	13	38	14	41	7	21	34
10	2	対照群	19	39	22	45	8	18	49
11	3	処置群	13	42	15	48	3	10	31
12	3	処置群	19	34	12	34	4	11	35
13	3	処置群	19	63	9	30	2	7	30
14	3	処置群	21	48	22	48	3	7	48
15	3	処置群	18	44	18	50	2	8	38

質問事項・前提条件

- ◆ 1個体当たり、いくつの血管について評価すればよいか
- ◆ 解析方法は？
- ◆ 個体数は増やせません



逆に質問です。。。



-質問①-

どうして個体毎に評価した血管数が違うのですか

(回答)

◆1切片について1視野の血管を全てを評価しているが、1視野内の血管数が一定ではない

■1視野当りの血管数は30前後

⇒評価する血管数は、個体ごとに違いが見られるもの(制御できない)

◆評価する血管数を増やすならば、複数の切片について評価すればよい

7

質問② 薬理的に評価可能な指標は？

- 完全筋性の割合
- 完全筋性+部分筋性の割合 (1-非筋性の割合)
- 部分筋性+非筋性の割合
- スコア化した後の平均点 (スコアの意味は?)



8

解析方針

◆評価変数：完全筋性+部分筋性の割合

◆評価方法：平均の差のt検定

6	対照群	40	60
7	対照群	28	72
8	対照群	29	71
9	対照群	38	62
10	対照群	39	61
平均	対照群	33	67
11	処置群	42	58
12	処置群	54	45
13	処置群	63	37
14	処置群	46	55
15	処置群	44	56
平均	処置群	50	50

9

評価する血管数と分散は...

◆血管数↑ ⇒ 個体内分散↓ 割合の精度↑

$$\text{var}(p) = \frac{p(1-p)}{n}$$

◆割合は個体間で一定でない

■ 個体間変動がある

◆血管数は一定ではない

10

ここまでのまとめとこれからの方針

◆解析方法—平均の差のt検定

■ 興味があるのは検出力

◆ばらつきが小さくなれば、検出力↑

◆このデータには2つのばらつきがある

■ 個体内分散

■ 個体間分散

血管数と個体間分散と検出力の関係をみる

11

シミュレーションで調べる

- ◆固定条件
 - 1群あたりの個体数：5
- ◆可変条件
 - 評価する血管数
 - 個体間分散
 - 各群における完全筋性+部分筋性の割合
 - 血管数のばらつきの範囲
- ◆シミュレーション回数：1000回

12

シミュレーション条件

- ◆固定条件
 - 1群あたりの個体数：5
- ◆可変条件
 - 評価する血管数：10, 20, 40, 80, 100
 - 個体間分散 (%)：0, 5², 10²
 - 各群の完全筋性+部分筋性の割合 (%)
 - ◆対立仮説下：(65, 50) (60, 50)
 - ◆帰無仮説下：(60, 60)
 - 血管数のばらつきの範囲⇒次スライドで説明

13

◆血管数のばらつきの範囲

- 血管数に対する割合 (%)：0, 20, 50
例) 血管数が40の場合：±0, ±8, ±20
- 血管数と血管数の範囲の関係

		血管数				
		10	20	40	80	100
0	±0	±0	±0	±0	±0	±0
20	±2	±4	±8	±16	±20	
50	±5	±10	±20	±40	±50	

14

シミュレーション結果

- ◆ (65, 50), 個体間分散0の場合

		血管数				
		10	20	40	80	100
血管数の範囲	0	29.0	49.4	76.2	96.7	99.2
	20	26.7	46.0	76.8	95.8	98.3
	50	26.2	46.1	75.6	95.4	98.2

血管数↑ ⇒ 検出力↑
血管数がばらついても、検出力は変わらない

15

シミュレーション結果

- ◆ (65, 50), 血管数のばらつき0の場合

		血管数				
		10	20	40	80	100
個体間分散	0	29.0	49.4	76.2	96.7	99.2
	5	26.2	43.1	61.7	79.8	84.3
	10	21.8	29.4	38.2	45.7	47.7

個体間分散↑ ⇒ 検出力↓

16

シミュレーション結果

- ◆ (65, 50) の場合

個体間分散	血管数の範囲(%)	血管数				
		10	20	40	80	100
0	0	29.0	49.4	76.2	96.7	99.2
	20	26.7	46.0	76.8	95.8	98.3
	50	26.2	46.1	75.6	95.4	98.2
5	0	26.2	43.1	61.7	79.8	84.3
	20	24.4	40.2	61.2	79.1	84.7
	50	24.2	39.7	60.8	79.0	84.1
10	0	21.8	29.4	38.2	45.7	47.7
	20	20.4	27.7	38.1	44.1	45.6
	50	20.8	27.9	37.5	44.2	45.0

17

シミュレーション結果

◆ (60, 50) の場合

個体間分散	血管数の範囲(%)	血管数				
		10	20	40	80	100
0	0	14.6	24.8	45.3	71.0	78.4
	20	14.1	24.0	41.3	70.8	79.2
	50	13.7	23.4	41.1	70.3	78.2
5	0	14.6	20.6	34.4	46.5	51.2
	20	14.7	21.1	31.2	45.6	50.5
	50	14.3	20.6	32.2	45.2	50.9
10	0	14.0	18.4	21.5	22.3	23.3
	20	11.1	15.8	20.5	21.5	22.0
	50	11.1	15.9	19.8	20.9	22.2

18

シミュレーション結果

◆ (60, 60) の場合

個体間分散	血管数の範囲(%)	血管数				
		10	20	40	80	100
0	0	4.1	3.9	3.9	4.9	4.9
	20	4.1	4.0	3.7	5.4	5.3
	50	4.2	3.9	4.4	4.9	4.5
5	0	4.6	4.9	4.7	5.2	4.9
	20	3.6	3.6	3.2	5.3	5.2
	50	4.5	4.8	5.0	5.1	4.7
10	0	4.7	4.9	4.8	5.0	5.3
	20	4.0	3.9	4.0	5.5	5.8
	50	4.0	4.7	4.8	5.1	4.9

19

シミュレーション結果のまとめ

- ◆血管数が個体毎に変動しても、検出力はあまり変わらない
- ◆個体間分散が小：血管数↑ ⇒ 検出力↑
- ◆個体間分散が大：血管数↑ ⇒ 検出力同じ ⇒ いくら評価しても同じ
- ◆第1種の過誤は若干5%を超えることも

20

計算して検出力を求める

◆検定統計量

$$T = \frac{P_{\text{対照群}} - P_{\text{処置群}}}{\left(\frac{P_o(1-P_o)}{\text{血管数}} + \text{個体間分散} \left(\frac{1}{n_{\text{対照群}}} + \frac{1}{n_{\text{処置群}}} \right) \right)}$$

※ $P_o = (P_{\text{対照群}} + P_{\text{処置群}}) / 2$

◆検出力

自由度 $(n_{\text{対照群}} + n_{\text{処置群}} - 2)$, 非心度 T の

21

計算結果

例) 個体間分散5², 血管数40の場合

	処置群の割合					
	45	50	55	60	65	70
対照群の割合	55	31.9	11.3			
	60	60.6	32.1	11.4		
	65	84.3	61.2	32.7	11.6	
	70	96.0	85.1	62.4	33.7	12.0
	75	99.4	96.4	86.3	64.4	35.3
						12.5

22

割合×個体間分散×血管数と検出力の表

例) 個体間分散5², 血管数40の場合 (全体)

検出力の表が作れます

23

【提案】実験の計画手順

- ① 予備試験から、割合や個体間分散を想定
- ② 検出力が80%を超えるような血管数を算出
- ③ ②の結果に基づいて、切片数を規定
- ④ 1視野内の全ての血管について評価
- ⑤ 解析・報告

24

(例) 本実験データが予備試験の結果ならば...

- ① 割合 (65,50) , 個体間分散 5^2 を想定
 - ② 血管数を算出：約90
- | | | | | | |
|-----|------|------|------|------|------|
| 血管数 | 10 | 20 | 40 | 80 | 100 |
| 検出力 | 24.7 | 40.6 | 61.2 | 79.5 | 83.9 |
- ③ 3切片
 - ④ 1視野内の全ての血管について評価
 - ⑤ 解析・報告

25

まとめ

- ◆ 個体毎に複数の評価が得られるデータに関して
- ◆ 目的は個体毎の評価する血管数の決定
- ◆ 評価は3段階⇒評価指標(部分筋性+完全筋性)割合
- ◆ 割合×個体間分散×血管数と検出力の関係を調べた
- ◆ 実験の計画手順を紹介

26

日本版処方-イベントモニタリング におけるMedDRA 使用の実際

医薬安全性研究会 2002 Jan. 26
第89回定例会

東京大学医学部薬剤疫学講座
佐藤 嗣道 久保田 潔

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実際 第89回安全研, 2002 Jan.26

I. MedDRAとは？

- ICH国際医薬用語集MedDRA(The Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology)は,
- International Conference on Harmonization (ICH)の議題として採択され, 主に, 製薬企業から行政への副作用・有害事象報告の用語を国際的にハーモナイズする目的で作成された global terminology.
- 日本では, MedDRAの日本語版である MedDRA/Jが使われている.

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実際 第89回安全研, 2002 Jan.26

他の用語集との関係

- MedDRA作成以前からある用語集
WHO-ART
COSTART
J-ART
ICD9
ICD9-CM
HARTS
と対応関係

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実際 第89回安全研, 2002 Jan.26

MedDRAの維持管理

- MedDRA Maintenance and Support Services Organization (MSSO)
- Japanese Maintenance Organization (JMO)

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実際 第89回安全研, 2002 Jan.26

MedDRAの階層構造

器官別大分類 (SOC)	26
高位グループ用語 (HLGT)	333
高位用語 (HLT)	1,685
基本語 (PT)	15,149
下層語 (LLT)	54,107
	(V4.1の語数)

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実際 第89回安全研, 2002 Jan.26

MedDRAの用途

- 症例報告だけでなく, 集計・解析にも使いたい.
- 今後, 臨床研究にも広く使用される可能性がある.

しかし...

MedDRAは集計・解析を考慮しては作られていない？

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実際 第89回安全研, 2002 Jan.26

Ⅱ. 日本版処方-イベントモニタリング におけるMedDRAの利用

- 薬剤疫学研究の一手法である日本版処方-イベントモニタリング(Prescription-Event Monitoring in Japan: J-PEM)では、イベントをMedDRA/Jを用いてコードしている。
- J-PEMは同時対照群をもつコホート研究であり、テスト薬群でのイベント発生率をコントロール薬群でのそれと比較する。
- J-PEMでは、イベントの定義に合致したイベントを、J-PEMにおけるコード化の原則に基づいてコード化・入力する。

[A] J-PEMのプロセスと MedDRA/Jの利用

1. データ入力 (Data entry)
2. シグナル生成 (Signal generation)
3. 表示 (Listing)

佐藤 賢道, 久保田 薫: J-PEMにおけるMedDRA使用の実験, 第9回安全研, 2002 Jan. 26

1. データ入力(Data entry)

- データ入力
 - 一般にLLTによる入力が勧められている
 - Exact matchの可能性が大きい
- J-PEMにおけるデータ入力
 - LLTを用いる
 - 語数が多いのはやはり有利
 - 日本語環境ではexact matchは重要ではない
 - 最重要なのは英語か日本語かを問わず「同一コードは同一内容」(MedDRAはGlobal Terminology)

1. データ入力 (Data entry)

- 日本語環境ではexact matchよりも、「同一コードは同一内容」が最重要
- 具体例「目がかすむ」
日本語のexact matchなら、
 - LLT「眼のかすみ感」(Blear eye feeling)
 - PT「眼の異常感」(Abnormal sensation in eye)
 このPTに属する他のLLT「眼の異物感」「眼部冷感」「眼部熱感」等
内容を重視すれば、
 - LLT「霧視」(Vision blurred)
 - PT「霧視」(Vision blurred)

2. シグナル生成 (Signal generation)

- シグナル:
 - ①数や頻度が期待されるか通常の値と異なり、注目に値するイベント: Event exceeding a pre-determined frequency or intensity level, recognized as worthy of attention during surveillance. In practice, this term is used when the value of a parameter (e.g., number of cases of an event, incidence rate, etc.) differs from expected or normal values.
 - ②未知の副作用の可能性のあるイベント: In pharmacovigilance, "signal" designates reported information on a possible causal relationship between an adverse event and a drug, the relationship being unknown or incompletely documented previously. Usually more than a single report is required to generate a signal, depending upon the seriousness of the event and the quality of the information. (WHO Uppsala Monitoring Centre)

2. シグナル生成 (Signal generation)

- J-PEMにおけるシグナル
 - 1例からシグナル生成をすべき事態に遭遇する可能性は否定できないが、通常「テスト薬」と「コントロール薬」におけるイベントの率が有意に異なることを重視
 - シグナル生成は通常PTレベルで行う
 - ただし、実際には多くの問題
 - PTレベルでは広すぎる場合(LLTレベルが適切)
 - PTレベルでは詳細すぎる(HLTレベルまたは複数のPTを一つのSSCIに統一するべき)場合

佐藤 賢道, 久保田 薫: J-PEMにおけるMedDRA使用の実験, 第9回安全研, 2002 Jan. 26

3. 表示 (Listing)

- 報告されたイベント数の一覧表の作成
 - 1つのイベントは1回だけ表示
 - 解析でまとめられるイベントは同一個所に表示
 - 通常はPrimary SOCの下に表示
 - 必要があれば、primaryではない他のSOCまたはMedDRAで指定されていないSOCを用いる (特に検査)
 - ListingではLLTまで表示 (シグナル生成とは異なり、実際の報告内容がわかるように表示する必要)

佐藤嗣道, 久保田潔, J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

[B] コードのプロセスとシグナル生成のプロセス

- より適切なシグナル生成ができるように、コードの段階から配慮した方がよい場合がある
- 異なる表現でも実は同一イベントを記述している可能性が高ければ、同一コードを用いる
 - Points to Consider (PTC)とは必ずしも相容れない
- 細かすぎるPT (に属するLLT)をコードするときは、より一般的なPT (に属するLLT)をコード
 - 例えば、NOSがついた語を同時にコード
 - PTCとは必ずしも相容れない

佐藤嗣道, 久保田潔, J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

[B] コードのプロセスとシグナル生成のプロセス

1. Suggested LLT
2. 主と副のコード, グループコード
3. 発生・関連コード, 同一コード
4. 悪化

佐藤嗣道, 久保田潔, J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

1. Suggested LLT

- 二つの類似するPTに属するLLTについては、一方のPTをSuggested PTとし、これに属するLLTの一つをSuggested LLTと定義する。
 - 複数のコード担当者間で同一のコード方法を可能とする
 - LLTのテーブルにSuggested LLTのフィールドを加えた独自のテーブルを使う。多くの語でSuggested LLTのフィールドは空白、必要があれば、Suggested LLTのコードを記入する

佐藤嗣道, 久保田潔, J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

Suggested LLT - Overlap

- シグナル生成上、分けることに意味がない類似するPTは、いずれか一方のみをコードすればよい。
 - 通常優先的にコードすべきPTに属するLLTをSuggested LLTとして指定。
 - 特別の理由がない限りSuggested LLTを用いる

佐藤嗣道, 久保田潔, J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

Suggested LLT - Overlap

LLT_Sugg_kanji	PT_Sugg_kanji
食思不振	食欲減退 NOS
胸部圧迫感	胸部圧迫感
便潜血	便潜血
眼のちらつき	眼のちらつき
全身性浮腫	浮腫 NOS
嘔気	嘔気
眼の充血	結膜充血
蛋白尿	蛋白尿

佐藤嗣道, 久保田潔, J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

Suggested LLT-Group

• 詳細すぎるPTとより広いPT

- 両方コードする。
- 「主」「副」をつける。より広いPT(しばしばNOSがつく)を「主」とする

佐藤誠道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan.26

Suggested LLT-Group

LLT_Sugg_kanji	PT_Sugg_kanji
腎機能障害 NOS	腎機能障害 NOS(SOC:Renal)
肝機能障害 NOS	肝機能異常 NOS (SOC:Hepat)
貧血 NOS	貧血 NOS (SOC:Blood)
骨折 NOS	骨折 NOS
手術 NOS	手術 NOS
高脂血症	高脂血症 NOS

佐藤誠道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan.26

2. 主と副のコード、グループコード

- 「Suggested PT-Group」の場合に「主」「副」をつける
- 疾患名と症状に関しても「主」「副」をつける
- 関連するイベントには「グループコード」G1、G2-を付ける
- 同一グループのイベントは「主」「副」の場合もともに「主」の場合もありうる

佐藤誠道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan.26

主と副のコード、グループコード

- 「Suggested PT-Group」の場合に「主」「副」をつける
「GOT129 ↑、GPT329 ↑、γ-GPT192 ↑」

コードする LLT	主/副
GOT 増加	副
GPT 増加	副
γ-GT 増加	副
肝機能障害 NOS	主

* 表示およびシグナル生成では「主」のみ用いる

佐藤誠道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan.26

主と副のコード、グループコード

- 疾患名と症状に関しても「主」「副」をつける
「風邪のため微熱、鼻水も出る」

コードする LLT	主/副
感冒症候群	主
発熱	副
鼻汁	副

* 表示およびシグナル生成では「主」のみ用いる

佐藤誠道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan.26

主と副のコード、グループコード

- 関連するイベントには「グループコード」G1、G2-を付ける

①01/05/08「風邪を引いて咳が出る」

コードする LLT	主/副	G
感冒症候群	主	G1
咳嗽	副	G1

②01/7/05「胃痛(胃炎の診断)」

	主	G2
胃炎	主	G2
胃痛	副	G2

佐藤誠道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan.26

主と副のコード、グループコード

- 同一グループのイベントは「主」「副」の場合もともに「主」の場合もありうる

コードする LLT 主/副 G

①「眩暈、嘔吐」

めまい感 主 G1

嘔吐 主 G1

②「特発性間質性肺炎のため入院」

間質性肺炎 主 G2

入院(科不詳) 主 G2

佐藤嗣道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan.26

3. 発生・関連コード、同一コード

- 同一の患者の同一イベントは最初の「発生」とそれ以外の「関連」を区別する
- 同一患者の同一イベントには同一コード、S1、S2...などをつける
- 「関連」の多くは「重複記載」そのほか「このイベントのために中止」「改善」など
- 「発生」のみをカウントする

佐藤嗣道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan.26

発生・関連コード、同一コード

質問票の記述/LLT S 発生/関連

①99/06/18「顔面紅潮」

顔面潮紅 S1 発生

②99/07/02「顔面紅潮」

顔面潮紅 S1 関連

③99/07/16「頭痛」

頭痛 S2 発生

④99/08/20「ニューロタン中止」

顔面潮紅 S1 関連

⑤99/11/23「頭痛」

頭痛 S2 関連

4. 悪化

- 既存の疾患の悪化であっても、エピソードはコードする
 - エピソード: 同一疾患の経過中における時間的な起点と終点が比較的明確な発作や悪化
- PT「...悪化」は原則として使わない
- 「悪化」を伴わないイベント名をコードし、「悪化」フィールドをチェックする
- 既存の疾患の変動範囲と考えられる場合はコード対象外とする
- 必要があれば、既存の疾患の変動範囲を定義する
- 「発生」のみをカウントする

佐藤嗣道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan.26

悪化

既存の疾患の悪化であっても、エピソードはコードする

質問票の記述/LLT 悪化 備考

①「脳梗塞」

脳梗塞 基礎疾患に「脳卒中」あり

②「痛風発作」

痛風 基礎疾患に「痛風」あり

③「狭心症悪化のため…」

狭心症 基礎疾患に「狭心症」あり

佐藤嗣道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan.26

悪化

既存の疾患の変動範囲と考えられる場合はコード対象外とする

質問票の記述/LLT 悪化 備考

①「喘息の発作が出る」

コード対象外 基礎疾患に「喘息」あり

②「血清クレアチニン2.2」

コード対象外 基礎疾患に「腎障害」あり

③「総コレステロール↑」

コード対象外 基礎疾患に「高脂血症」あり

佐藤嗣道, 久保田謙: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan.26

悪化

必要があれば、既存の疾患の変動範囲を定義する

•血圧

- 臨床症状に言及
- 収縮期血圧 <80mmHg >180mmHg
- 拡張期血圧 >110mmHg

•血糖

- 臨床症状に言及
- 血糖値 <60mg/dl >300mg/dl

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

[C] シグナル生成における Special Search Category (SSC)の使用

- コードする段階では特にグループ化などの必要性が感じられなくとも、解析の段階で複数のPTをまとめた方がよいことが判明する場合には特に必要。
- 一般論として言及されることはあるが、実際の使用例に関する報告は少ない
- 研究者が適宜決めるべきとされているが、少数の例外を除いて「後づけ」の勝りを免れない
- MedDRA自身に含まれるSSCはV4.1でもAnaphylaxisなどわずか13語
- 標準化が望ましい

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

[D] 表示(Listing)のプロセス

• 報告されたイベント数の一覧表の作成

- 1つのイベントは1回だけ表示
- 解析でまとめられるイベントは同一個所に表示
 - 通常はPrimary SOCの下に表示
 - 必要があれば、primaryではない他のSOCまたはMedDRAで指定されていないSOCを用いる(特に検査)
- ListingではLLTまで表示(シグナル生成とは異なり、実際の報告内容がわかるように表示する必要)

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

[D] 表示(Listing)のプロセス

1. Transferred LLT
2. Special SOC for Listing, Adjacent PT code

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

1. Transferred LLT

- LLTまでListingするが、同一のPTに属するLLTがあまりに多いときは整理した方がよい。
- 同一のPTに属する他のLLTを“Transferred LLT”として指定する
- コードの段階ではTransferred LLTについて考慮する必要はない

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

Transferred LLT

LLT_kanji	LLT_Trans_kanji	PT_kanji
にきび	ざ瘡	ざ瘡 NOS
狭心症発作	狭心症	狭心症
不安感	不安	不安 NEC
疲れ目	眼精疲労	眼精疲労
手の冷感	四肢冷感	末梢冷感
震うつ感	抑うつ気分	抑うつ気分
右膝痛	四肢の関節痛	関節痛
四肢浮腫	末梢性浮腫	末梢性浮腫
頭部ふらつき感	めまい感	浮動性めまい
オートバイ事故	交通事故	交通事故

佐藤嗣道, 久保田潔: J-PEMIにおけるMedDRA使用の実態, 第89回安全研, 2002 Jan 26

2. Special SOC for Listing Adjacent PT code

- PTをPrimary SOC以外のSOCの下に表示するときはそのSOCを指定。
- PTをそれが所属していないSOCの下に表示するときは、リスト上で隣接するべきPTをAdjacent PT codeとして指定
- 表示はSOC—HLGT—HLT—PT—LLTを第1キーから第5キーとしてソート(英語または日本語)
- 同一SOCでも日本語と英語では表示順が異なる

佐藤訓道, 久保田謙, J-PFEMにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan 26

2-a Special SOC for Listing

Primary SOC 以外の所属 SOC の下に表示

PT_kanji	Prim. SOC	表示 SOC
胃ポリープ	胃腸障害	良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)
結腸ポリープ	胃腸障害	良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)
早期覚醒	精神障害	神経系障害
直腸ポリープ	胃腸障害	良性、悪性および詳細不明の新生物 (囊胞およびポリープを含む)

佐藤訓道, 久保田謙, J-PFEMにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan 26

2-b Adjacent PT code

所属 SOC とは異なる SOC の下に表示

PT_kanji	Prim. SOC	隣接 PT	表示 SOC
顔面浮腫	皮膚および皮下組織障害	浮腫 NOS	全身障害および投与局所様態
血圧上昇	臨床検査	高血圧 NOS	血管障害
骨密度減少	臨床検査	骨粗鬆症 NOS	筋骨格系および結合組織障害
心電図異常 NOS	臨床検査	不整脈 NOS	心臓障害
体重増加	臨床検査	食欲亢進 NOS	代謝および栄養障害

佐藤訓道, 久保田謙, J-PFEMにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan 26

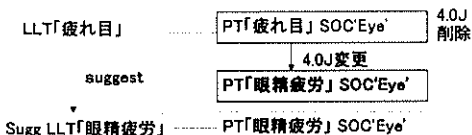
[E] Version管理

- PEM実施中にVersionが変わったときには最新のVersionのコードを用いる。
- 終了したPEMの再コードは行わない
- 現在は必要に応じてコードを「変更」しているが、今後は「併記」が望ましいかもしれない(V4.11におけるコード、V4.2におけるコード—の併記)
- 多くのイベントについては変更は不要
- Versionの変更で新設または削除された語または関係をMedDRAの新旧バージョンから抜き出し、これに該当する語を抽出してコード変更が必要か、Suggested LLTなどの指定変更が必要かを検討する
- 間接的に影響する用語もありうる。例：関連する新たな用語が新設されたために旧来の語の内容が変わる

Version管理

Version upでの影響の例 (V3.3J から V4.0J)

・PT「疲れ目」'Tired eye'

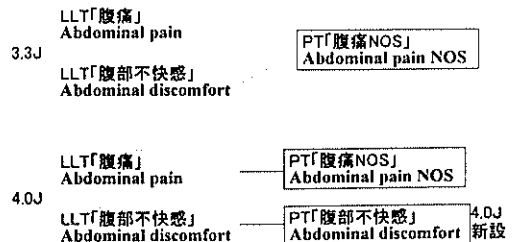


※今回の変更でLLT「疲れ目」とLLT「眼精疲労」が同じPTに属するようになったので、suggestする必要がなくなった。ただし、event listingのことを考えて、LLT「疲れ目」をLLT「眼精疲労」にtransferする。

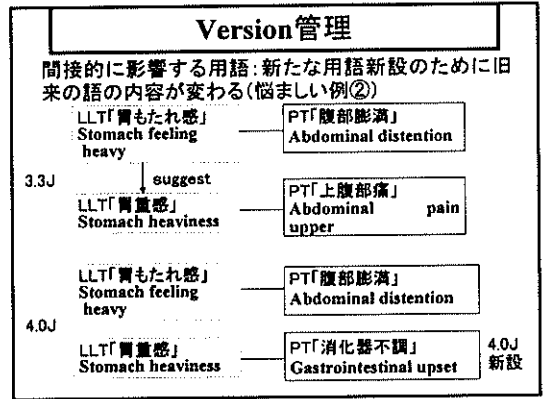
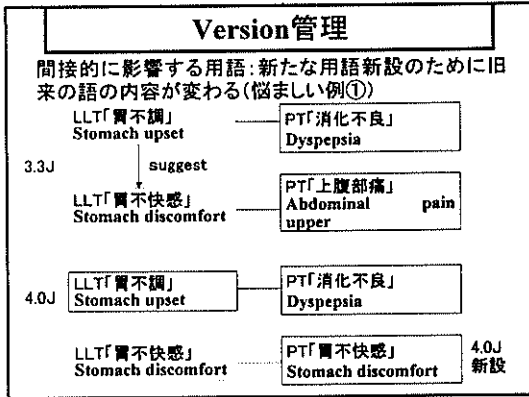
佐藤訓道, 久保田謙, J-PFEMにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan 26

Version管理

間接的に影響する用語：新たな用語新設のために旧来の語の内容が変わる



佐藤訓道, 久保田謙, J-PFEMにおけるMedDRA使用の実態, 第9回安全研, 2002 Jan 26



発表者の分担

- 淡路
 - 質問内容の紹介を行います。
- 永井さん
 - 2剤の相乗効果を検出するための統計解析についてお話しできます。
- 吉田さん
 - 2値データの2剤併用試験において、相乗効果を検出するためには、どのように実験計画(群構成、例数設計)を立案したらよいか、お話しできます。

2001/12/5

第19回薬毒安全性研究会

2

【事例研究】

薬理試験における2値データの場合の2剤併用効果を調べるための実験計画と統計解析

淡路 直人(日本ロシュ)
永井伸二(日清キョーリン製薬)
吉田克己(日本ワイズレダリー)

2001/12/5

第19回薬毒安全性研究会

1

目次

- 質問内容の紹介
 - 試験概要
 - 試験計画及び結果
 - 質問
- 試験の背景について紹介
 - 大腸菌をおなかに大量投与するとマウスが死ぬのはなぜか？
 - 抗菌剤と免疫賦活剤の作用機序

2001/12/5

第19回薬毒安全性研究会

4

— 質問内容の紹介 —

淡路 直人(日本ロシュ)

2001/12/5

第19回薬毒安全性研究会

3

試験概要

- マウスを用い、市販の抗菌剤Aと新たに開発中の免疫賦活剤Bとを併用した場合の感染致死抑制効果を検討した。
- 抗菌剤Aは大腸菌接種の1時間後、免疫賦活剤Bは大腸菌接種の1日前に投与し、大腸菌接種1日後の死亡率を計測した。

2001/12/5

第19回薬毒安全性研究会

6

質問内容の紹介

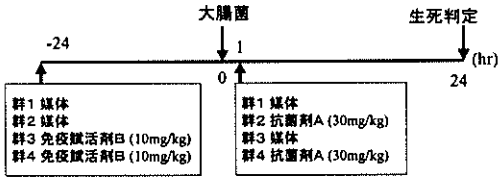


2001/12/5

第19回薬毒安全性研究会

5

投与スケジュール



2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

7

投与群及び実験例数

群番号	抗菌剤A (mg/kg)	免疫賦活剤B (mg/kg)	実験例数
1	0	0	10
2	30	0	10
3	0	10	10
4	30	10	10

2001/12/5

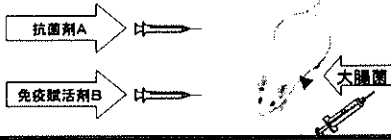
第19回薬害安全性研究会

8

投与方法

・投与方法

- 抗菌剤A: 経口単回投与
- 免疫賦活剤B: 経口単回投与
- 大腸菌: 腹腔内投与



2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

9

結果

群番号	抗菌剤A (mg/kg)	免疫賦活剤B (mg/kg)	使用回数	死亡数	生存数
1	0	0	10	8	2
2	30	0	10	5	5
3	0	10	10	6	4
4	30	10	10	0	10

2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

10

ここからが質問です

2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

11

質問

- ・ 2剤を併用することにより相加, 相乗いずれの併用効果が得られたと言えるだろうか?
- ・ 一般に, こうした2値データの場合の2剤併用試験において, 相乗効果を検出するためには, どのように実験計画(群構成, 例数設計)を立案したらよいのだろうか?

2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

12

実験の背景について紹介

2001-12-5

第1回細菌安全性研究会

13

大腸菌を腹腔内に大量投与すると マウスが死ぬのはなぜか？



2001-12-5

第1回細菌安全性研究会

14

大腸菌

- ラテン名: *Escherichia coli* (*E. coli*)
 - 通常、大腸菌はヒトを含むすべての哺乳動物の腸管内とくに大腸内に生息しており、その大半はヒト動物に害を与えません。
 - 今回使用したものは常在菌といって、腸内の環境に適応・定住し、宿主の栄養にあるいは軽口的に侵入した病原菌に対する抵抗性を得るなど、重要な役割を演じているタイプです。

2001-12-5

第1回細菌安全性研究会

15

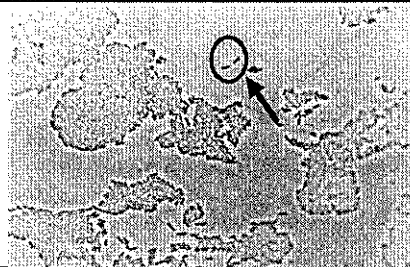
まずは本日の発表者の分担
ならびに進行について、ご説明いたします。

2001-12-5

第1回細菌安全性研究会

16

大腸菌の拡大写真



2001-12-5

第1回細菌安全性研究会

17

大腸菌を多量投与したマウスはどうなるか

- 大腸菌(常在菌)をマウスのおなか(腹腔内)に多量に投与すると、大腸菌がリンパ管あるいは炎症により破綻した血管から全身へと多量に移行します。
- その結果、マウスは敗血症を起こします。また血圧低下、発熱、血液凝固系亢進、多臓器不全などを伴ってショック症状を呈した上、1~2日で死に至ります。

2001-12-5

第1回細菌安全性研究会

18

(まとめ) マウスは大腸菌の腹腔内への
多量投与により死亡する

- 感染致死モデルマウスは大腸菌を多量に 腹腔内に投与することにより作製されています。

2001/12/3

第19回薬毒安全性研究会

19

抗菌剤と免疫賦活剤 の作用機序



2001/12/3

第19回薬毒安全性研究会

20

抗菌剤

- 抗菌剤は、化学的に合成された合成抗菌剤と天然物質に由来する抗生物質に分類されています。
- 主な合成抗菌剤や抗生物質は、細菌のDNAの複製を妨げたり、細胞壁の合成を阻害することで、感染症の原因である病原菌を殺菌します。
- 原因そのものを取り除く、原因療法のお薬です。

2001/12/3

第19回薬毒安全性研究会

21

免疫賦活剤

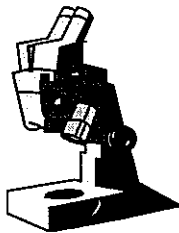
- 免疫賦活薬は、免疫応答を増強することにより、免疫系で異物・微生物の排除に働く好中球・マクロファージ等を多く発生させ、また働きを活発にします。
- 抗菌剤と異なり、原因そのものを取り除く薬ではありません。

2001/12/3

第19回薬毒安全性研究会

22

薬効を写真で見емいましょう。

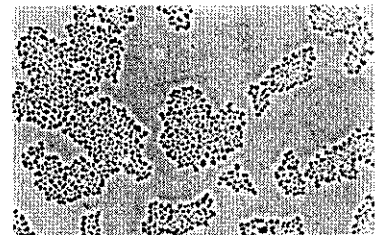


2001/12/3

第19回薬毒安全性研究会

23

大腸菌の死に方1-抗生物質を作用させた場合



2001/12/3

第19回薬毒安全性研究会

24

大腸菌の死に方② 免疫賦活剤を併用した場合
（ただし必ずマクロライド系を用いる）



2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

25

まとめ 抗菌剤と免疫賦活剤の作用機序はちがう

- 抗菌剤
 - 原因療法の薬剤
- 免疫賦活剤
 - 原因療法の薬剤でない
 - →作用機序が異なる事から2剤の併用効果が期待できる。

2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

26

併用効果の評価方法については

- 後ほど、永井さんと吉田さんのところで詳しく説明します。

2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

27

以上です。

- 永井さんにバトンタッチ



2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

28

BACK UP

2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

29

相加について
-サイエンティスト社版「医薬統計学」より

- 相加
 - 問題にしている薬物は同一の作用部位に働き、それらの対数用量-反応曲線は平行で、一方の薬物は他方の薬物の希釈したものと同じに作用し、一定の率で他方の薬物と置き換えることができるならば、このような薬物の併用を相加と呼ぶ。
 - したがって、薬物を混合しても、混合の比率とそれらの相対力価が判れば、混合物に対する反応を完全に予測できる。

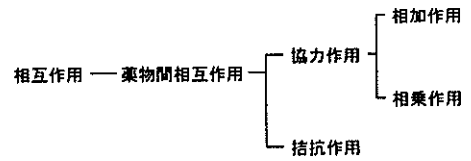
2001/12/5

第19回薬害安全性研究会

30

- 相乗 (Finney, 1971)
 - 二つ以上の薬物を併用したときに、相加で期待される効果よりも効果が大きいときに相乗と呼ぶ。相乗効果が起こるためには、薬物の作用形式は異なっていなければならない。
 - したがって、対数用量-反応直線は平行であるかもしれないし、そうでないかもしれない。平行性がないときには、相対力価を一意に推定できない。

相加作用と相乗作用の関係は



相互作用

- 相互作用は、薬物が体の中で吸収、分布、代謝、排泄される過程で起こる作用をいいます。
- また、他の薬剤と併用されることで、作用部位の薬剤感受性が変化して、薬効に影響を及ぼす場合にも使われる言葉です。

薬物の併用による相互作用には協力作用と拮抗作用がある

- 2種またはそれ以上の薬物を併用すると、ある薬物反応において、薬物間の相互作用が現れることがあります。
- その作用に増強がみられる場合を協力作用といい、減弱がみられる場合を拮抗作用といいます。

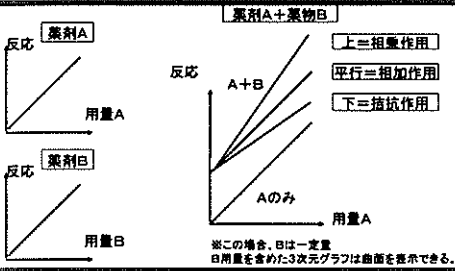
協力作用として 相加作用と相乗作用がある

- 相加作用・・・作用点が同一で、作用機序が同一の2薬(以上)の併用のときに起こります。
- 相乗作用・・・作用点が異なり、機序も異なる2薬(以上)の併用のときに起こります。

拮抗作用

- 競合的拮抗・・・A、B、2薬の作用点が同一で、Aは活性物質、Bが不活性物質であるとき、起こります。Aの作用が、Bによって拮抗を受けます。
- 非競合的拮抗・・・AとBが全く異なるところに作用し、両者が相反する作用をもつときに起こります。

一般に統計学において相加・相乗は
交互作用より評価している。



2001-12-5

第19回医薬安全性研究会

37

相加と相乗の判別も注意

- 交互作用が認められた場合の評価
 - 交互作用が有意なら、相乗作用ありというわけではなく、期待するほど上積み(加法性)がなければ併用の意義がありません。
 - 現実には、事前に規定が必要でしょう。
 - 今回は特に情報がなかったので、交互作用の有無にて相乗効果を検討しています。

2001-12-5

第19回医薬安全性研究会

38

2剤の相乗効果を検出するための統計解析

日清キョーリン製薬(株) 永井 伸二

課題

- 所与の実験データから、2剤併用による相乗効果を検出するために、統計解析を行う。

実験データ

B剤を非投与			B剤を投与 (B剤:10mg/kg)				
	死亡数	生存数	使用数	死亡数	生存数	使用数	
群番号1 (A剤:非投与)	8	2	10	群番号3 (A剤:非投与)	6	4	10
群番号2 (A剤:30mg/kg)	5	5	10	群番号4 (A剤:30mg/kg)	0	10	10
計	13	7	20	計	6	14	20

(復習) イベントの発現頻度の比較

群0と群1におけるイベントの発現率を p_0 、 p_1 とすると、 p_0 、 p_1 の比較は以下の指標のどちらかを用いて行う

- 比率の差: $p_1 - p_0$
- 比率の比: p_1 / p_0
- オッズ比: $\{p_1 / (1 - p_1)\} / \{p_0 / (1 - p_0)\}$
- ロジットの差: $\text{logit}(p_1) - \text{logit}(p_0)$

(復習) イベントの発現頻度の比較

「オッズ」とは、

イベントが起こる確率を、起こらない確率で割った値

死亡率を p とすると、死亡に関するオッズは $p / (1 - p)$

$p < 1 \Rightarrow p \neq p(1 - p)$ (死亡率とオッズはほぼ等しい)

群1の死亡率

$$p_1 = a / (a + b)$$

群0の死亡率

$$p_0 = c / (c + d)$$

群1のオッズ

$$p_1 / (1 - p_1) = (a / (a + b)) / (b / (a + b)) = a / b$$

群0のオッズ

$$p_0 / (1 - p_0) = (c / (c + d)) / (d / (c + d)) = c / d$$

	死亡数	生存数	合計
群1	a	b	a + b
群0	c	d	c + d

(復習) イベントの発現頻度の比較

(3) オッズ比: $\{p_1 / (1 - p_1)\} / \{p_0 / (1 - p_0)\}$
2つのオッズの比のこと

(3) ロジットの差: $\text{logit}(p_1) - \text{logit}(p_0)$
「ロジット (logit)」とは対数オッズのこと

$$\text{logit}(p_i) = \log \{p_i / (1 - p_i)\}$$

オッズ比を対数変換すると、

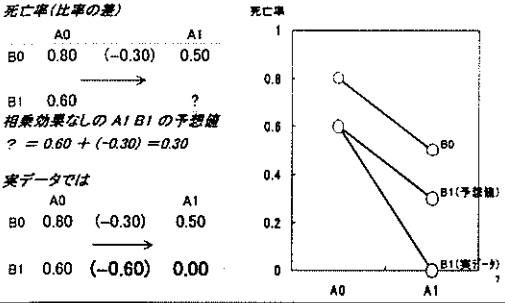
$$\begin{aligned} \log \{ (p_1 / (1 - p_1)) / (p_0 / (1 - p_0)) \} \\ = \log \{ p_1 / (1 - p_1) \} - \log \{ p_0 / (1 - p_0) \} \\ = \text{logit}(p_1) - \text{logit}(p_0) \end{aligned}$$

\Rightarrow 「オッズ比」の対数値は「ロジットの差」と同一

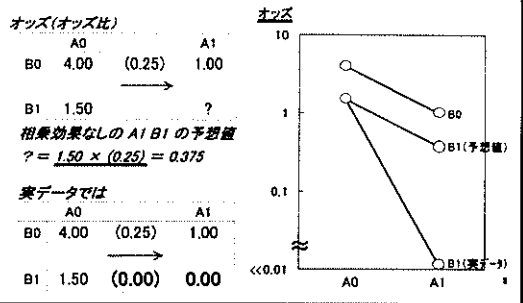
(復習) イベントの発現頻度の比較

	死亡数	生存数	死亡率	死亡率の差	死亡率の比	オッズ	ロジット	オッズ比 (対数オッズ比)
B0 (非投与)								
AO (非投与)	8	2	0.8	-0.3	0.625	4.00	1.386	0.25
A1 (投与)	5	5	0.5			1.00	0.000	(-1.386)
B1 (投与)								
AO (非投与)	6	4	0.6	-0.6	0.000	1.50	0.405	0.00
A1 (投与)	0	10	0.0			0.00	$-\infty$	($-\infty$)

2剤併用の相乗効果が無い場合、併用時の死亡の頻度は？



2剤併用の相乗効果が無い場合、併用時の死亡の頻度は？



2剤併用による相乗効果を検出するための、統計解析手法

- 検定手法によるアプローチ
 - ⇒ Breslow-Day 検定
- 統計モデルによるアプローチ
 - ⇒ ロジスティック回帰分析による統計モデルの尤度比検定

Breslow-Day 検定

- オッズ比の均一性の検定
 - 複数の 2×2 分割表において、各分割表のオッズ比が均一であるとみなすことができるかを検定
- 帰無仮説 $H_0: \psi_1 = \psi_2 = \dots = \psi_k$
 (各層のオッズ比は均一である)
- 対立仮説 H_1 : 帰無仮説 H_0 が成立しない

所与のデータのオッズ(オッズ比)

	A0	A1
B0	4.00	(0.25) 1.00
B1	1.50	(0.00) 0.00

Breslow-Day 検定の適用 (B剤の投与・非投与を層とした 2×2 分割表)

(観測度数)		B剤非投与の 2×2 分割表		(期待度数)			
AB=	死亡	生存	計	AB=	死亡	生存	計
(1,0)	10	10	20	(1,0)	10	10	20
(0,0)	10	10	20	(0,0)	10	10	20
計	13	7	20	計	13	7	20

(観測度数)		B剤投与の 2×2 分割表		(期待度数)			
AB=	死亡	生存	計	AB=	死亡	生存	計
(1,1)	10	10	20	(1,1)	10	10	20
(0,1)	10	10	20	(0,1)	10	10	20
計	6	14	20	計	6	14	20

- 共通オッズ比として、Mantel-Haenszelの要約オッズ比 ψ_{MH} を算出
 $\psi_{MH} = [2 \cdot 5/20 + 4 \cdot 0/20] / [8 \cdot 5/20 + 6 \cdot 10/20] = 0.1$
- 帰無仮説の下で、各層の期待度数の分割表のセル頻度 E_{ij} を算出
- 各層の観測度数、期待度数の 2×2 分割表より、 χ_{BO}^2 、P値を算出
 $\chi_{BO}^2 = \sum_i \sum_j [(O_{ij} - E_{ij})^2 / E_{ij}] = 2.2197$ P値=0.1363

Breslow-Day 検定の適用

SAS Ver6.12のFREQプロシジャによる結果

- <B剤の投与・非投与を層とした 2×2 分割表>

共通オッズ比の推定量: $\psi_{MH} = 0.100$
 (95% CI 0.022 ~ 0.458)

BRESLOW-DAY 検定: $\chi_{BO}^2 = 2.220$ 自由度 = 1
 P値 = 0.136

- 参考 <A剤の投与・非投与を層とした 2×2 分割表>

共通オッズ比の推定量: $\psi_{MH} = 0.146$ (95% CI 0.031 ~ 0.694)
 BRESLOW-DAY 検定: $\chi_{BO}^2 = 2.239$ 自由度 = 1 P値=0.135

- ⇒ 5%有意ではないが、P値が0.15より小さいので、交互作用がないと断定しにくい。

尤度比検定による 統計モデルの適合度評価

関心のある統計モデルが、データに対して適合するか？

- データを完全に記述した統計モデルである<最大モデル>と、関心のある統計モデル、それぞれの最尤推定量における尤度の比(尤度比統計量という)を用いて、評価する
- 実際には、尤度比統計量を対数変換したdeviance (D)を用いる
 $D = 2 \log \{L(b_{max}) / L(b)\} = 2 \{ \log L(b_{max}) - \log L(b) \} \sim \chi^2_{H-p}$

尤度 (Likelihood) とは、パラメータがある値をとる場合、その統計モデルがデータとどの程度適合するかをあらわした確率のこと
尤度関数は、確率(密度)関数と同じである

13

尤度比検定による 統計モデルの適合度評価

交互作用の有無を評価するにはどうすればよいか？

所与のデータに対応する最大モデルと、最大モデルから交互作用を除外した統計モデルにおいて、それぞれの対数尤度の差からdeviance (D)を求める。

$$D = 2 \log \{L(b_{<最大モデル>}) / L(b_{<交互作用を除外したモデル>})\} \\ = 2 \{ \log L(b_{<最大モデル>}) - \log L(b_{<交互作用を除外したモデル>}) \} \\ \sim \chi^2_{H-p}$$

14

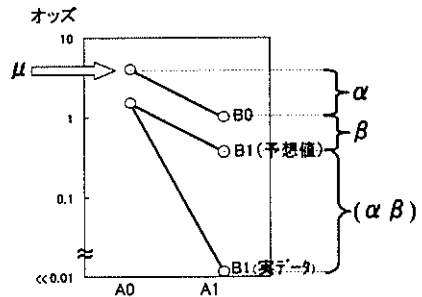
ロジスティック回帰分析による 統計モデルの尤度比検定

- <飽和モデル>:
 $\text{logit}(p) = \log(p/(1-p)) = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij}$
- <主効果モデル>: 飽和モデルから交互作用項を除外
 $\text{logit}(p) = \log(p/(1-p)) = \mu + \alpha_i + \beta_j$

μ : A剤、B剤両方とも非投与時におけるロジットの期待値
 α : A剤の非投与時に対する投与時のロジットの増加分
 β : B剤の非投与時に対する投与時のロジットの増加分
 $(\alpha\beta)$: 交互作用項
 (2剤併用時において、単剤投与の加法性に対するロジットの増加分)

15

<飽和モデル> : $\text{logit}(p) = \log(p/(1-p)) = \mu + \alpha_i + \beta_j + (\alpha\beta)_{ij}$
 <主効果モデル> : $\text{logit}(p) = \log(p/(1-p)) = \mu + \alpha_i + \beta_j$



16

ロジスティック回帰分析による 統計モデルの尤度比検定

・ 解析用データ

A# 剤	B# 剤	A、 B剤併 用	死亡 数	生存 数	死亡 率	ロジ ット
i#	j#	k#	y	n	p	logit(p)
0	0	0	8	2	0.8	1.3863
1	0	0	5	5	0.5	0.0000
0	1	0	6	4	0.6	0.4055
1	1	1	0	10	0.0	-∞

17

ロジスティック回帰分析による 統計モデルの尤度比検定

交互作用の有無の検定の手順

- 手順1) <飽和モデル>のあてはめにより、<飽和モデル>の対数尤度を求める
- 手順2) <主効果モデル>のあてはめにより、<主効果モデル>の対数尤度を求める
- 手順3) 交互作用の検定
 手順1)と手順2)で求めた対数尤度よりDevianceを求め、<主効果モデル>が適切かを判断することで、交互作用の有無を評価する

18

ロジスティック回帰分析による 統計モデルの尤度比検定

SAS Ver6.12のGENMODプロシジャによる結果

手順1) <飽和モデル>のあてはめ

⇒ 対数尤度は -18.6656

手順2) <主効果モデル>のあてはめ

⇒ 対数尤度は -20.1903

手順3) 交互作用の検討

Deviance = $2 \times (-18.6656 - (-20.1903)) = 3.0493$

P値 = 0.0808

交互作用項を除外した<主効果モデル>を棄却
できないので、交互作用はない

19

相乗効果を検出するための統計解析 まとめ

- Breslow-Day 検定

χ^2_{BD} 値は 2.220、自由度1、P値は 0.136

- 統計モデルの尤度比検定

Devianceは 3.049、自由度1、P値は 0.0808

両方とも5%有意ではないが、P値が0.15より小さい
ので、交互作用がないと断定しにくい

⇒ 2つの手法で同じような解析結果が得られた

20

実験の計画について ～2剤の相乗効果を検出するために～

日本ワイスレダリー㈱
吉田 克己

02/01/26

第69回医薬品安全性研究会資料

1

与えられた課題

- 2値データの2剤併用実験において、相乗効果を検出するためには、どのように実験計画(群構成、例数設計)を立案したらよいか？

02/01/26

第69回医薬品安全性研究会資料

2

群構成をどうするか？

- 今までの発表により、(A剤、B剤)の組み合わせが、(0, 0)、(1, 0)、(0, 1)、(1, 1)の4点のデータを用いて、
 - B剤の投与の有無を層とした場合の、A剤の効果のオッズ比の均一性の検討
 - ロジスティックモデルを利用した飽和モデルと主効果モデルとの比較等により、相乗効果の検討が可能であることを確認した。

02/01/26

第69回医薬品安全性研究会資料

3

群構成をどうするか？

- 相乗効果を調べるためには、A剤、B剤ともに複数の用量をふって、反応曲面を推定するという方法も考えられる*が、今回は、target doseを先に決定し、それらを併用した場合に相乗効果が認められるか否かということについて考察することとする。

*: 第83回定例会「小動物実験における相乗作用評価法の検討(松永)」

02/01/26

第69回医薬品安全性研究会資料

4

実験計画の留意点

- データを(0, 0)、(1, 0)、(0, 1)、(1, 1)の4点からしかとらないため、これから交互作用が判断出来る結果が得られるように用量を選択する等の工夫が必要である。
 - 実験系の作り方
 - target doseの決め方 etc.

02/01/26

第69回医薬品安全性研究会資料

5

実験計画の留意点

例えば...

- 実験系の作り方
 - (0, 0)のときの死亡率が100% → ×
- target doseの決め方
 - (1, 0)または(0, 1)のときの効果が大きすぎる → ×
 - 副作用とのバランスを考慮

02/01/26

第69回医薬品安全性研究会資料

6

実験計画の留意点

- A剤、B剤それぞれを単独で投与した場合、どのような結果が得られるかをある程度事前に把握しておくことが必要。
- 期待する相乗効果を定量的に見積もることが必要。

02/01/26

第99回薬害安全性研究会資料

7

統計モデル(仮)の設定

- それぞれのセルの母比率(母死亡率)を下表のようにおく。

		B 剤	
		無(0)	有(1)
A 剤	無(0)	π_{00}	π_{01}
	有(1)	π_{10}	π_{11}

02/01/26

第99回薬害安全性研究会資料

8

統計モデル(仮)の設定

- A剤の効果を α とすると、

$$\pi_{10} = \pi_{00} + \alpha \quad (1)$$

- B剤の効果を β とすると、

$$\pi_{01} = \pi_{00} + \beta \quad (2)$$

と表すことが出来る。このとき、

$$\pi_{11} = \pi_{00} + \alpha + \beta + \text{相乗効果} \quad (3)$$

である。

02/01/26

第99回薬害安全性研究会資料

9

統計モデル(仮)の設定

- つぎに相乗効果を定量的に示すために(3)式を次のように表す。

$$\alpha = \beta = C$$

として、

$$\pi_{11} = \pi_{00} + 2 * C + f * C \quad (4)$$

とする。つまり、相乗効果をA剤(or B剤)の主効果の何倍分(係数 f)に相当するかということで評価することとする。

02/01/26

第99回薬害安全性研究会資料

10

例えば...例題では

- $\pi_{00} = 0.8$
- $\pi_{10} = \pi_{00} + (-0.3)$
- $\pi_{01} = \pi_{00} + (-0.2)$
- $\pi_{11} = \pi_{00} + 2 * (-0.25) + 1.2 * (-0.25)$ となります。

02/01/26

第99回薬害安全性研究会資料

11

統計モデル(仮→本)

- 今までの話は比率(死亡率) π に対して、モデルを立てていたが、実際は、ロジットの世界で検定している。
- 前述の π をロジット変換し、

$$z = \log(\pi / (1 - \pi))$$

$$z$$
に置き換える。すると、

02/01/26

第99回薬害安全性研究会資料

12

統計モデル(仮→本)

- それぞれのセルのロジットは下表のようになり、

		B 剤	
		無(0)	有(1)
A 剤	無(0)	z_{00}	z_{01}
	有(1)	z_{10}	z_{11}

02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

13

統計モデル(仮→本)

- これから検討する本当の統計モデルはそれぞれ以下のようになる。

$$z_{10} = z_{00} + \alpha' \quad (1)'$$

$$z_{01} = z_{00} + \beta' \quad (2)'$$

$$z_{11} = z_{00} + 2 * C' + f' * C' \quad (4)'$$

02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

14

例えば...例題では

- $z_{00} = \ln(0.8/(1-0.8)) = 1.386$
- $z_{10} = z_{00} + (-1.386)$
- $z_{01} = z_{00} + (-0.981)$
- $z_{11} = z_{00} + 2 * (-1.184) + 1.66 * (-1.184)$

※ $z_{11} : \pi_{11} = 0.05$ として算出
となります。

02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

15

But !

- 実際に研究者が実験計画を立てるときに、相乗効果の大きさをロジットで見積もることができるだろうか？



むずかしい！

02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

16

Therefore !!

- 感覚的に相乗効果の大きさをイメージできるように、統計モデル(仮)を用いて、例数に関するシミュレーションを行なった。

※実際には、統計モデル(仮)に対応する統計モデル(4)に基づき計算。

02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

17

シミュレーションの方法

- 検定1:
ロジスティック回帰モデルを当てはめ、A剤とB剤の主効果モデルと飽和モデルの尤度の違いを検定する。
→ 尤度比検定 (likelihood ratio test)
- 検定2:
B剤の有無を層と考え、A剤の効果のオッズ比が一定かどうかを検定する。
→ Breslow-Day検定

02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

18

シミュレーションの方法

- 統計モデル(仮)におけるパラメータ π_{00} , C (= $\Delta 0.1$ に固定)及びfを与えて、1群の例数が10例、20例及び40例、有意水準5%とした場合の検出力を調べた。
- 使用ソフトウェア:SAS ver8.2e
 - 尤度比検定: GENMOD プロシジャ
 - Breslow-Day検定: FREQ プロシジャ
- 繰り返し: 1000回

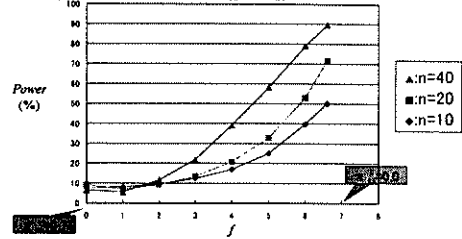
02-01-26

第89回医薬安全性研究委員会資料

19

シミュレーション結果 (Likelihood ratio test)

1-1) $\pi_{00}=0.9, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.8)$



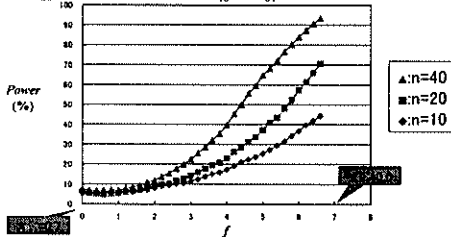
02-01-26

第89回医薬安全性研究委員会資料

20

シミュレーション結果 (Breslow-Day test)

1-2) $\pi_{00}=0.9, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.8)$



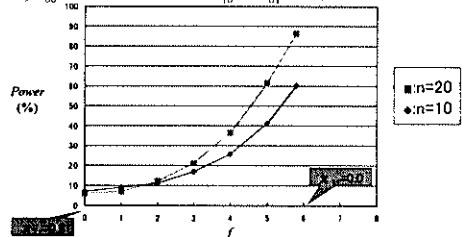
02-01-26

第89回医薬安全性研究委員会資料

21

シミュレーション結果 (Likelihood ratio test)

2-1) $\pi_{00}=0.8, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.7)$



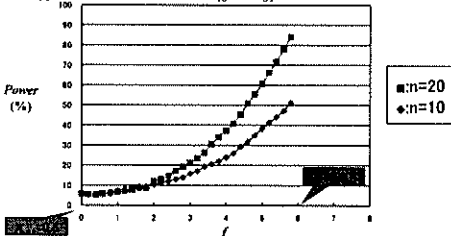
02-01-26

第89回医薬安全性研究委員会資料

22

シミュレーション結果 (Breslow-Day test)

2-2) $\pi_{00}=0.8, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.7)$



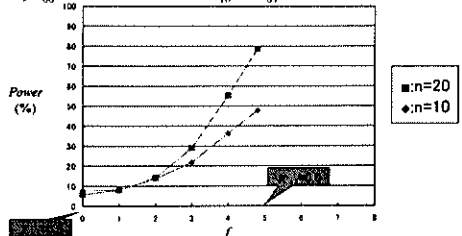
02-01-26

第89回医薬安全性研究委員会資料

23

シミュレーション結果 (Likelihood ratio test)

3-1) $\pi_{00}=0.7, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.6)$



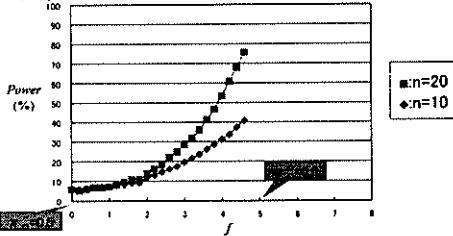
02-01-26

第89回医薬安全性研究委員会資料

24

シミュレーション結果 (Breslow-Day test)

3-2) $\pi_{10}=0.7, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.6)$



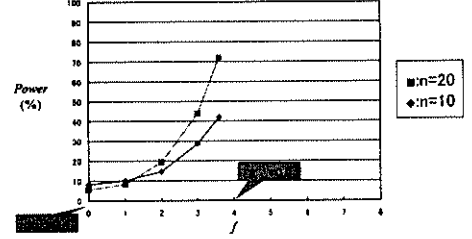
02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

25

シミュレーション結果 (Likelihood ratio test)

4-1) $\pi_{00}=0.6, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.5)$



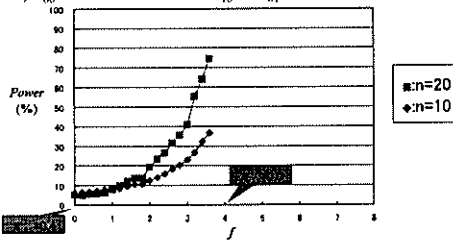
02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

26

シミュレーション結果 (Breslow-Day test)

4-2) $\pi_{10}=0.6, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.5)$



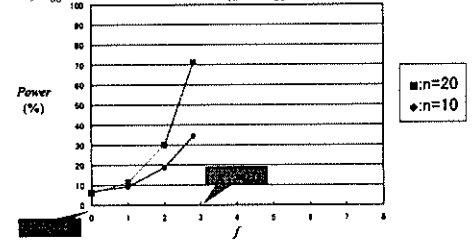
02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

27

シミュレーション結果 (Likelihood ratio test)

5-1) $\pi_{00}=0.5, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.4)$



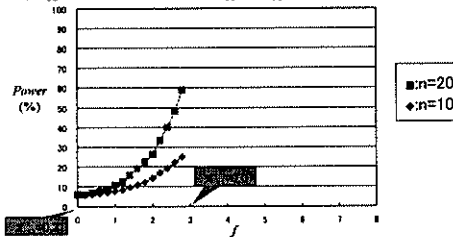
02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

28

シミュレーション結果 (Breslow-Day test)

5-2) $\pi_{00}=0.5, C=\Delta 0.1 (\rightarrow \pi_{10}=\pi_{01}=0.4)$



02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

29

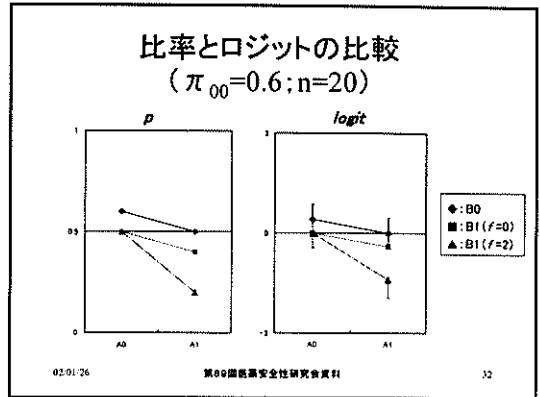
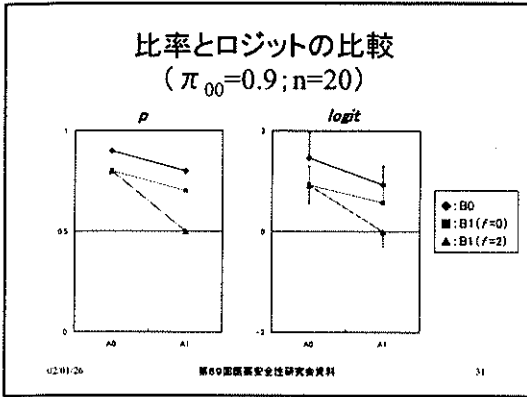
まとめ

- 尤度比検定とBreslow-Day検定は、ほぼ同じような結果であった。
- A剤、B剤が(0, 0)の場合の死亡率が高いとfが大きくても、なかなか高い検出力が得られないことがわかった。
- 一方、A剤、B剤が(0, 0)の場合の死亡率が低すぎるとfの動ける幅が小さくなり、期待される相乗効果が検出できないことも考察された。

02/01/26

第89回医薬安全性研究委員会資料

30



まとめ

- 例数が10例の場合は、 f を大きくしても検出力があまり上がらず、本実験系では適切ではないと考えられた。
 - 与えられたデータより、有意水準5%、検出力80%としたときに必要な例数をシミュレーションすると1群約60例（計約240例）となる。
 - 例数節約のために
 - (0, 0)の死亡率を低くする。: 80%→60%
 - A剤、B剤単独投与時の効果を抑える
(A剤: $\Delta 30\% \rightarrow \Delta 10\%$, B剤: $\Delta 20\% \rightarrow \Delta 10\%$)

02/01/26 第69回医薬安全性研究委員会資料 33

まとめ

- A剤、B剤が(0, 0)の場合の死亡率を0.6=60%、A剤、B剤単独の効果をそれぞれ $\Delta 10\%$ 程度にコントロール出来ると仮定し、1群20例で検出力70%以上で相乗効果を検出するために必要な相乗効果は、凡そ

$$f = 4$$
 となる。

02/01/26 第69回医薬安全性研究委員会資料 34

ご静聴ありがとうございました。
m()m

02/01/26 第69回医薬安全性研究委員会資料 35

GLPに関する日・欧州共同体 相互承認協定発効に伴う 統計解析の問題点

第90回医薬安全性研究会
2002年4月20日

野村 護 (第一製薬)

Mutual Recognition Agreement 相互承認に関する日本国と欧州共同体 との間の協定

- 2002年1月1日に発効した二国間相互承認協定
- 電気通信機器、電気製品、GLP、GMPの4分野
- 輸出入時に輸入国において必要な一定の手続きを輸出国において実施する事を可能にする為の枠組みを定めるもので、これら製品の日欧間貿易に携わる企業負担を軽減して両者間の貿易を促進する事を目的とする。

GLP: 化学品試験優良試験所基準 GMP: 医薬品優良製造所基準

2

GLP試験対象の化学品の範囲

1. 医薬品の試験に係る分析、薬理毒性、臨床基準
2. 動物用医薬品に係る分析、薬理毒性、臨床基準
3. 農薬*
4. 飼料添加物の評価基準
5. 新規化学物質及び指定化学物質**
6. 労働者健康保護の為に規制対象とする化学物質
EC(ベルギー、デンマーク、ドイツ、ギリシャ、スペイン、フランス、アイルランド、イタリア、オランダ、オーストリア、ポルトガル、フィンランド、スウェーデン、連合王国)では*農薬は植物保護剤とバイオサイト**新規及び既存化学品、7. 食品添加物 8. 化粧品が加わる。

3

GLP Inspection Program

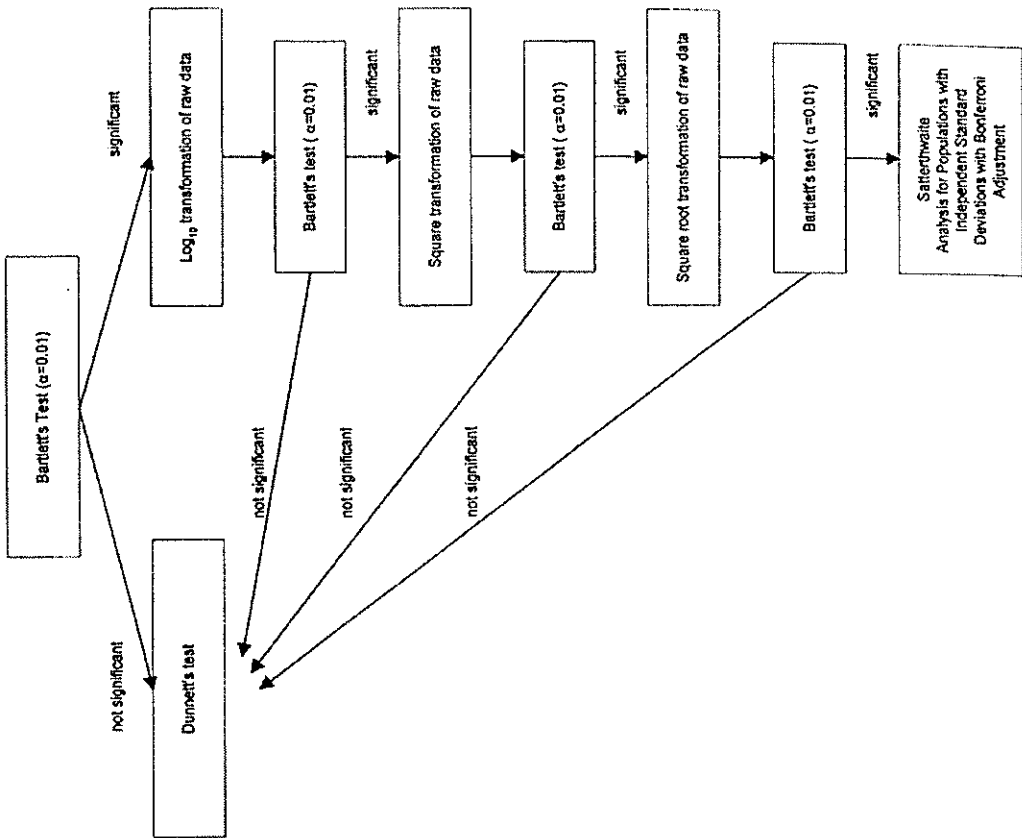
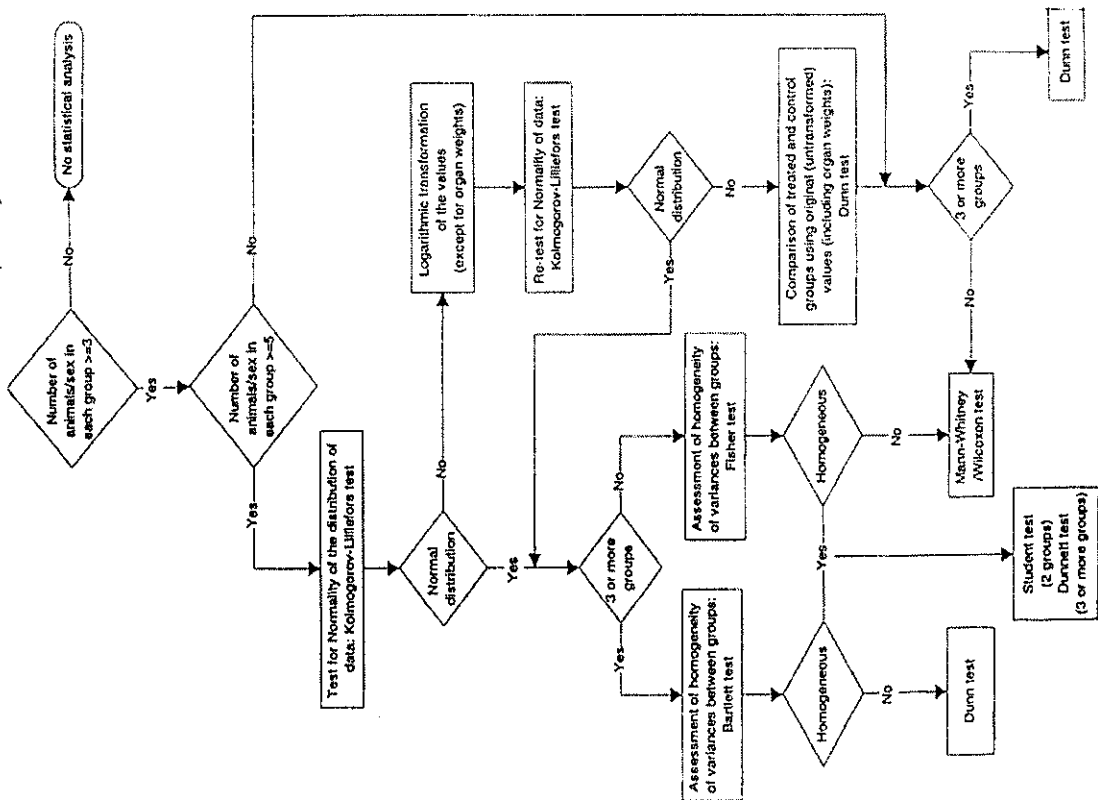
GLP規制研究の種類(ECの範疇)

- 毒性試験
- 遺伝毒性
- 環境毒性
- 運輸と蓄積試験
- 分析・臨床化学(技術調査を含む)
- PK & TK試験
- 物理化学的特性
- 残留性試験
- 中域水系/生態系への影響試験

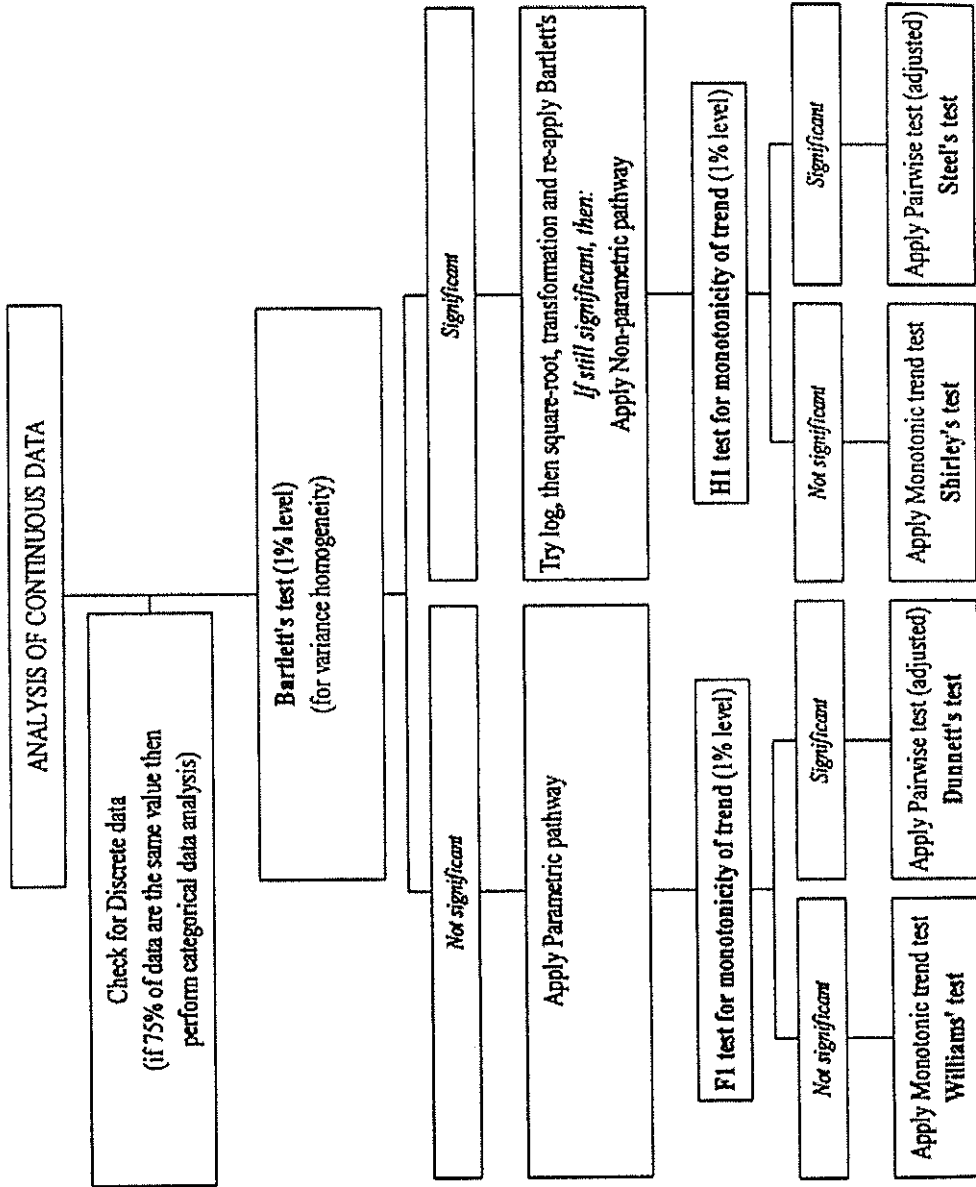
4

事例(1) CIT(Fr) と CRDDS(US) の統計決定樹

I. Parametric



Huntingdon Life Sciences, UK Statistical Decision Tree for Routine Tox

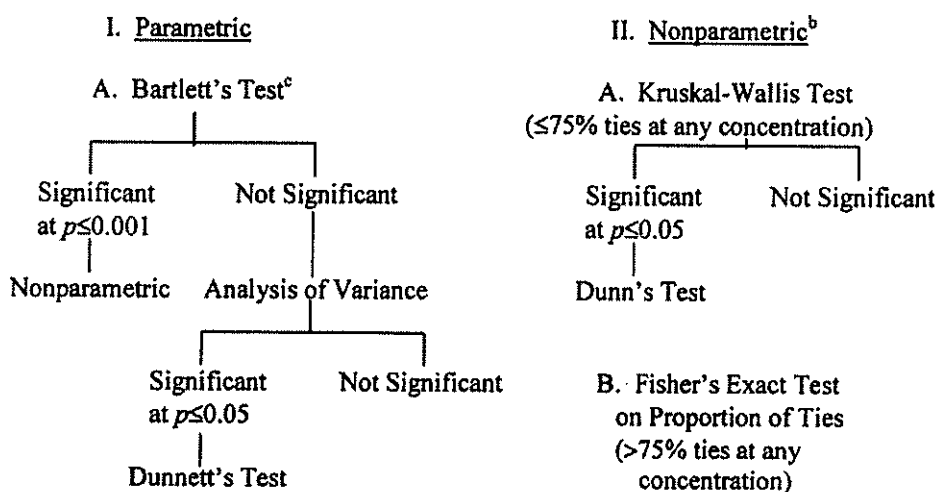


事例(3) CRDDS(US) の標準的統計決定樹

PROPOSED STATISTICAL TESTS^(R-#)

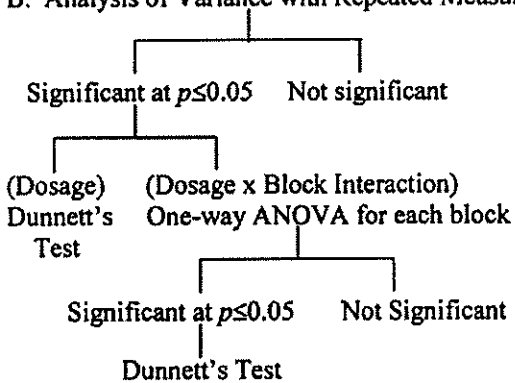
Averages and percentages will be calculated. Litter values will be used where appropriate. The following schematic represents the statistical analyses of the data:

Type of Test^a



PROPOSED STATISTICAL TESTS^(#-#)

B. Analysis of Variance with Repeated Measures



III. Test for Proportion Data

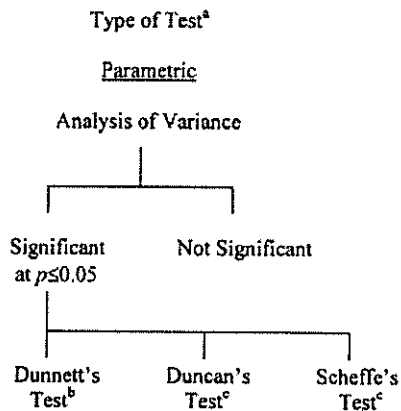
Variance Test for Homogeneity
of the Binomial Distribution

-
- a. Statistically significant probabilities are reported as either $p \leq 0.05$ or $p \leq 0.01$.
 - b. Proportion data are not included in this category.
 - c. Test for homogeneity of variance.

事例(4) CRDDS-R(US) の標準的統計決定樹

PROPOSED STATISTICAL METHODS^(*):

Averages and standard deviations will be calculated. The test may be used for the evaluation of body weights, feed consumption, clinical chemistry, hematology, organ weight, and other quantitative parameters on a standard toxicity study. Additional procedures and/or analyses may be performed, if appropriate.



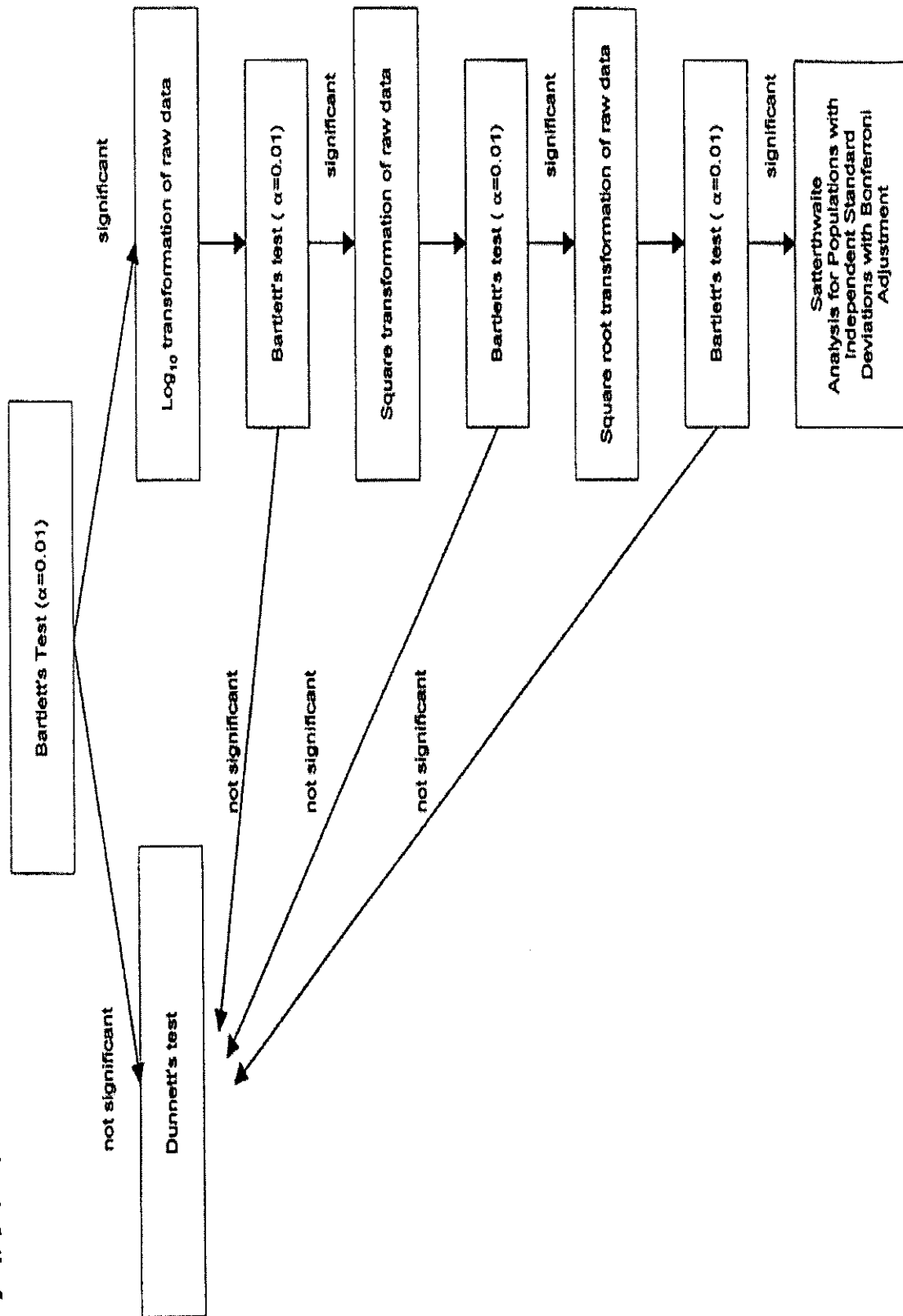
^aStatistically significant probabilities are reported as either $p \leq 0.05$ or $p \leq 0.01$.

^bCompares each treated group to the control group.

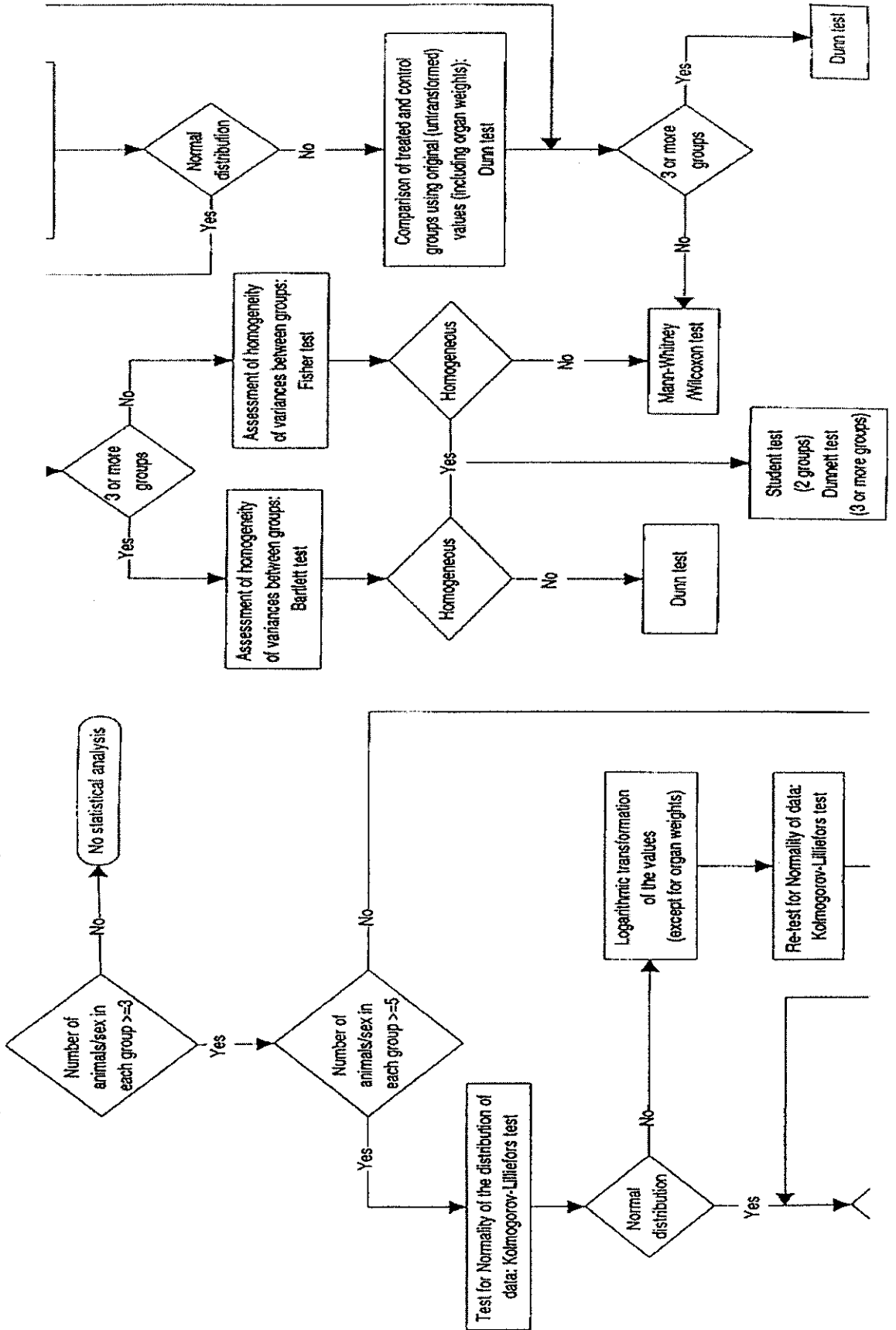
^cCompares each group to each other and determines if any treatment group is different from another treatment group.

事例(5) CRDDS

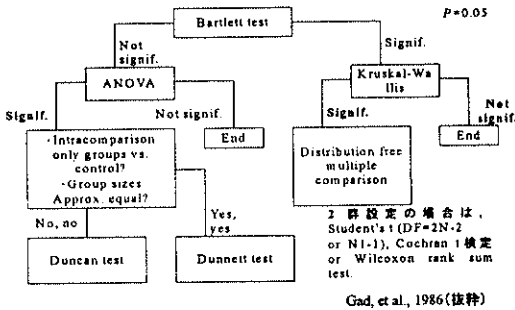
I. Parametric



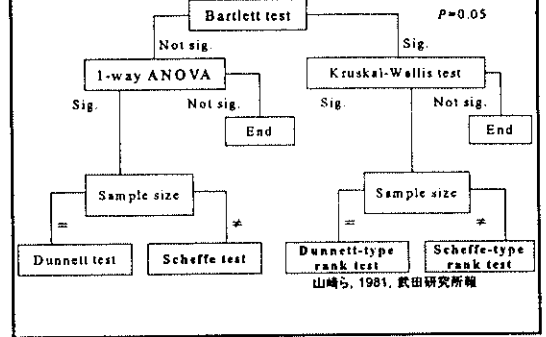
事例(6) CIT, France の標準的統計決定樹



定量値に対する統計手法(1)

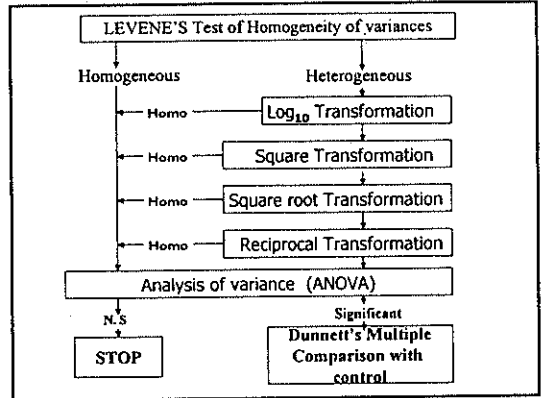
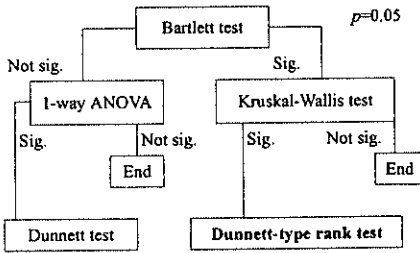


定量値に対する統計手法(2)



定量値に対する決定樹(3)

…現在(2000)まで長期間に使用中…
(Gad et al., 山崎らを改良したタイプ)



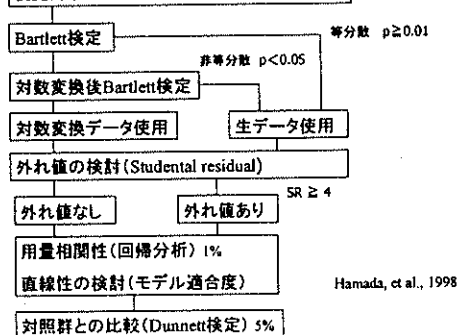
統計学的な問題点

- 何のための等分散検定
- 分散が違うとき何故ノンバラ
- 実測値に意味があり、順位変換で情報を失う
- データ吟味の重要性を忘れてる
- ノンバラ検定に移行する理由
(例数が少なく正規性が不立証、外れ値が存在、群内例数が異なる)
- ノンバラでは有意差がほとんどでない

(原典: 第3回GLPシステム研究会から引用)

14

視覚的なデータ評価(箱ひげ図・散布図など)



相互承認に伴う技術的な問題 としての統計解析のまとめ

- 相互承認する各国のGLP規制に合致すれば良い
- 各国間の確認は毎年4月1日に実施される
- GLP施設の確認は各国の規制当局が実施
- GLP適合確認書は申請時に必要となる
- ガイドラインなどの技術的要素は考慮されない
- 海外CROが統計決定樹を採用(日本方式)
- パラ・ノンパラ混在となる可能性ありうる
- プロトコルの記述は重要であり十分検討する
- 過去の過ちを繰り返さない知恵を保有する

[事務局だより]

会報第47号をお送りします。最近の定例会での発表をまとめることができました。特に、野村 護氏の「GLP試験の日・欧相互承認協定発効に伴う、統計解析の問題点」は、発表時に、字が小さくて見えにくかったものを、今回大きくいたしました。

(大野)

医薬安全性研究会 会報No. 47

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

2002年12月25日 発行

定価:本体1,000円+税

編集・発行 (株)サイエンティスト社

〒101-0063 東京都千代田区神田淡路町2-21-11 山崎ビル3F

TEL 03 (3253) 8992

FAX 03 (3255) 6847

振替 00180-1-71335

印刷・製本 (株)エポ

医薬安全性研究会 会報

第47号 2002年12月

■ 目 次 ■

* 医薬安全性研究会と関連スケジュール

- 薬理試験における病理観察データの統計解析
菅波 秀規…………… 1
角野 修司…………… 10
 - 日本版処方イベントモニタリングにおけるMedDRA使用の実際
佐藤 嗣道…………… 15
 - 薬理試験における2値データの場合の2剤併用効果
を調べるための実験計画と統計解析
淡路 直人…………… 23
永井 伸二…………… 30
吉田 克己…………… 34
 - GLP試験の日・欧相互承認協定発効に伴う、統計解析の問題点
野村 護…………… 40
-
- 事務局だより…………… 50

編集

医薬安全性研究会

定価(本体1,000円+税)