

医薬安全性研究会 会報

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

May. 2003

No.48



2003年 医薬安全性研究会 関連スケジュール

[定例会]

☆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)
☆第97回定例会 (総評会館)	2004年 2月 7日 (土)
☆第98回定例会 (総評会館)	2004年 4月10日 (土)

[データ解析講習会] (数学工房共催)

☆確率・統計入門 (第I期)	2003年5月～7月 (全6回)
☆線型代数入門 (第I期)	2003年5月～7月 (全6回)

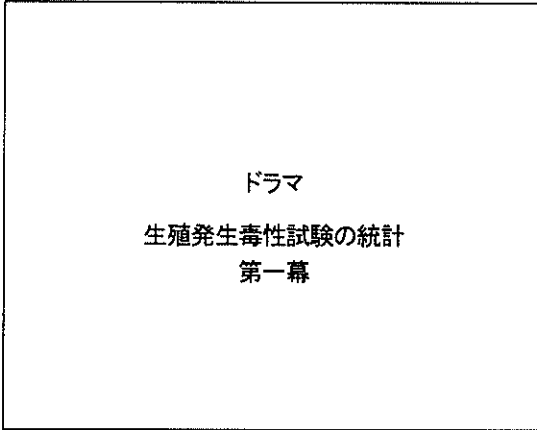
[新刊予告]

- 『カテゴリカルデータ解析入門』(好評発売中)
- 『キャサレット&ドール トキシコロジー』(予約募集中)
- 『臨床試験のための統計的方法』(予約募集中)

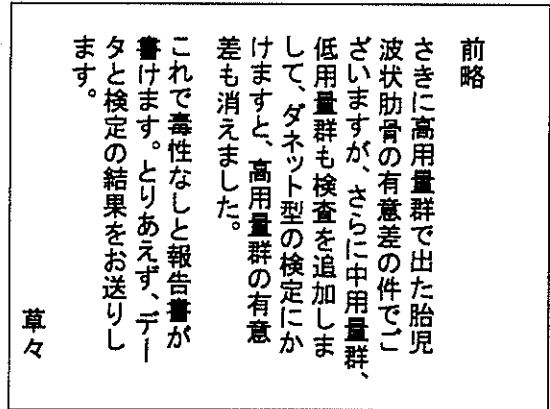
ドラマ：生殖発生毒性試験の統計

第一幕

(PPT:タイトル)



(PPT:FAX)



司会：平成 14 年 4 月 19 日 順風満帆製薬株式会社 開発研究所 安全性研究部に一通の FAX が送られてきた。さきに生殖毒性試験を依頼していたほのぼのラボからである。

ナレーション：前略、さきに高用量群で出た胎児の波状肋骨発現率の有意差の件でございますが、さらに中用量群、低用量群も検査を追加しまして、ダネット型の検定にかけますと、高用量群の有意差も消えました。これで毒性なしと報告書が書けます。とりあえず、データと検定の結果をお送りします。草々

司会：この FAX は試験委託責任者の富田副部長宛であったが、安全性研究部で統計担当の山岡副課長にも送られた。山岡副課長はこれはオカシイと思い、直ちに副部長の部屋に FAX をもっていった。

山岡：副部長、さっきの FAX なんですねん？ むちゃくちゃやおまへんか？

富田：なんや、山岡？ なーんがむちゃくちゃやねん？

山岡：高用量群だけ検査して有意差がでたさか

(PPT:高用量群と対照群データと検定結果)

薬物Aのラット胚・胎児発生への影響
観察項目：母動物ごとの胎児波状肋骨発現率

群	N	平均	S. D.	個別データ	Wilcoxon 検定(5%)
対照	22	0.0	0.0	すべて 0.0	
高用量	22	6.5	19.3	87.5 22.2 20.0 14.3 残り 0.0	有意

い、中用量やら低用量群の検査を追加して、みんなごっちゃにして検定したら、高用量群の有意差が消えてくれた。そいでもって、高用量群も毒性ないいうて報告書書くやなんて、毒性隠すためちやいまっか？

富田：なんや、お前、統計担当いうてからに、統計知らんちゃうか？ 最初はウイルコクソン

の順位和検定やったんや。これやと有意差あつたんや。

せやさかい、残りの検査追加して、ダネット型の順位和検定したんや。

そしたら、ほーらみてみい、有意差ないよーになったやんか。

ウイルコクソンとかt検定とか有意差あつてもな、他の項目と同じようにちゃんとダネットやと有意差消えるんじゃ。毒性隠すなんて人聞き悪いこと言わんとき一。

山岡：ダネットやと有意差消えるくらい、わてかて知ってまんがな。せやけど、ダネットやるんやったら、はなつから全部検査せんとあきまへんやろ。なんや知らん、高用量群しか検査せえへんかったんやろ？せやさかい、高用量群と対照群のウイルコクソン検定やりはったんやろ？

そいでもって、有意差あつたちゅうことは高用量群は毒性ありということやおまへんか？

毒性ありでは困るさかい、中用量、低用量群と検査追加して、高用量群とごちゃませしてダネットやって、高用量群の毒性ありを消すちゅうは統計手法の誤用でんがな。

富田：お前な、生殖発生毒性試験やったことないやろ？せやさかい、なーんにも知らんのやな。

胎児の骨格標本作るの大変なんやで。

生殖試験ゆうんは、ガイドラインでこげなふうに3種類に分類してあるんやけど、それらを組み合せてもエエンや。

今度の試験は、3番目の「胚・胎児発生に関する試験」をアレンジしてやったんや。

対照と、低、中、高用量の各群22匹の妊娠ラットに、妊娠期間中ずーうっと投与してな、麻酔して、解剖して、胎児の観察をしたんや。

1匹の母親にやー20匹近い胎児がおつてな、その半分を内臓の観察へ、残りの半分の胎児を骨格の観察にまわしたんや。

胎児の骨格標本作るのも、えろ一時間かかるんやで。

(PPT: 全群データと検定結果)

薬物Aのラット胚・胎児発生への影響
観察項目: 母動物ごとの胎児波状肋骨発現率

群	N	平均	S.D.	個別データ	Dunnett型の検定(5%)
対照	22	0.0	0.0	すべて 0.0	
低用量	22	1.6	2.7	12.5 12.5 11.1 残り 0.0	N.S.
中用量	22	3.2	7.3	25.0 20.0 12.5 12.5 残り 0.0	N.S.
高用量	22	6.5	19.3	87.5 22.2 20.0 14.3 残り 0.0	N.S.

(PPT: 生殖試験)

生殖発生毒性試験

I 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験
交配前から交尾、着床に至るまでの被験物質の投与に起因する毒性及び障害を検索する。

II 出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

着床から離乳までの間、雌動物に被験物質を投与し、妊娠/授乳期の雌動物、受胎産物及び出生児の発生に及ぼす悪影響を検索する。

III 胚・胎児発生に関する試験

着床から硬口蓋の閉鎖までの期間中雌動物に被験物質を投与し、妊娠動物及び胚・胎児の発生に及ぼす悪影響を検索する。

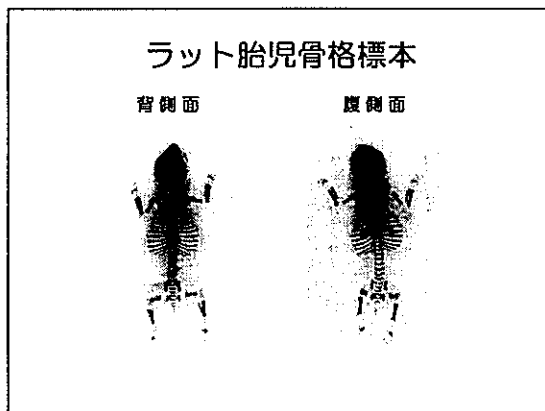
(PPT: 試験計画)

III 胚・胎児発生に関する試験

群	母動物
対照群	22
低用量群	22
中用量群	22
高用量群	22

- ・投与期間：妊娠0日～17日
- ・妊娠20日に麻酔下で放血致死
- ・胎児の観察：着床数、胎児数、外形観察、
- ・各母動物の胎児約20例の1/2を内臓観察、1/2を骨格観察

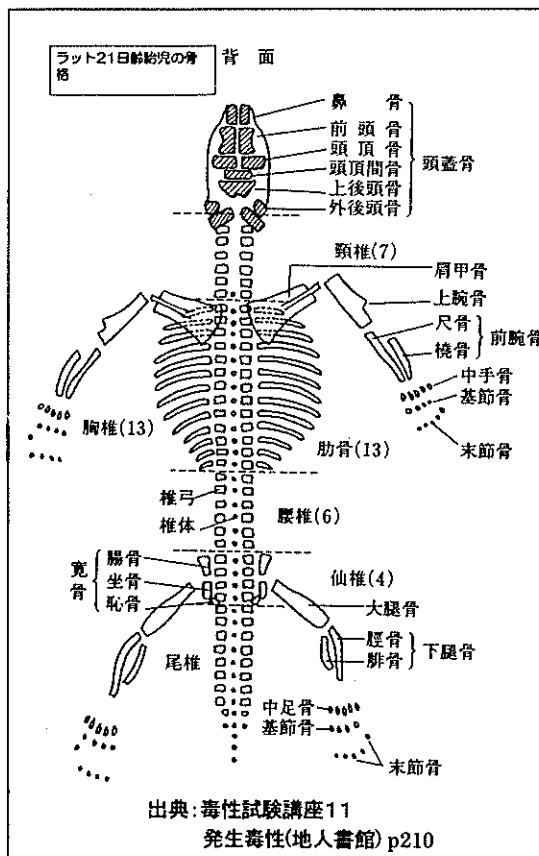
(PPT:胎児の骨格標本の写真)



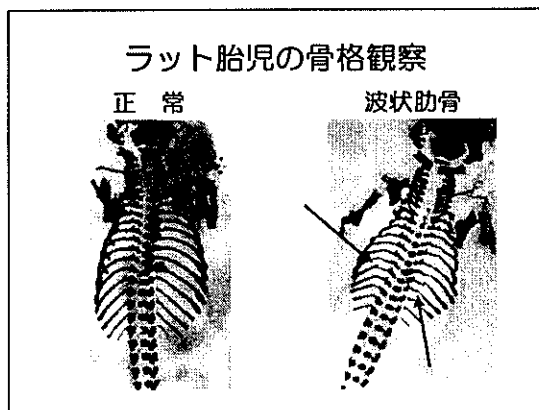
胎児は2cmぐらいなんや。これをな、1匹1匹実体顕微鏡で観察するんや。こげにいっぱい骨があつてな、これをな、まともかどうか一本一本丁寧に調べていくんや。熟練せなでけへんし、根気と集中力があるんや。これが肋骨や、左側が正常で、右側が波状肋骨や。ほーらよう見てみい、ぎざぎざになつてるやろ。これは中程度から軽度の変化やのう。こげな辛気臭い観察をどのくらいせなならん思うんや。ねずみ算いうてな、一匹の母親には、10匹も20匹も胎児がおるんや。母親は高用量群も対照群も22匹おるからの一。これだけ検査するんにどれだけ手間と時間がかかる一思うんや？

山岡：手間や時間かかる一いうて、手抜きしていいわけおまへんやろ？ダネットでもなんでも検定するんやったら、それにあった実験計画で実験せなあかんがな。さきに高用量群だけ検査して、有意やったら、全部検査するやなんて、ダネット検定の実験計画やあらしまへんがな。富田：なに言うるとるねん。ガイドライン見てみい。

(PPT:骨格図)



(PPT:波状肋骨の写真)



平成9年4月14日薬審316号
生殖発生毒性試験

- 注22 胎児の個体識別と評価
- 対照群と高用量群との間で有意な変化が認められない場合には、中間用量及び低用量群の内臓/骨格検査は不要であろう

ICH Guidance

- Note 22 individual identification and evaluation of fetuses
- The examination of mid and low dose fetuses for visceral and/or skeletal abnormalities may not be necessary where the evaluation of the high dose and the control groups did not reveal any relevant differences

ナレーション：平成9年4月14日薬審第316号注22 胎児の個体識別と評価、胎児の内臓・骨格検査については「対照群と高用量群との間で有意な変化が認められない場合には、中間用量及び低用量群の内臓・骨格検査は不要であろう」

富田：ほらちゃんとそないなつとるやんか。なに文句あるんや？

山岡：ふーん、薬審第316号でっか。日本だけのガイドラインとちやいますか？ 世界では通用せえへんとちやいままか？うちの会社もこれからは世界が相手や、グローバルスタンダードでゆくいうて社長も言うとりまっせ。

富田：なにアホ言うとるんや？ FDAもEUもみんな合意したICHのガイドラインなんや。世界でも通用するんや。

ほーら読んでみい、チャンと英語でもそう書いたるやろ。

山岡：納得でけへんな。そないな手抜きするさかい、サリドマイドとか薬害が起きるんや。

富田：手抜きやあるか。サリドマイド事件以来、胎児の骨格や内臓の異常の研究はものすごーあるんや。そいでな、このガイドラインや。こういう毒性は高用量で出えへんかったら、中用量

や低用量では出えへんことが分かつとんのや。山岡：そやかて、絶対そうや言えまへんやろ。全部検査したらエエがな。

富田：出るかどうか分からんもの、何百も注意深く検査できる、思うか？ 集中力かてそんな続かへんで。ずーっとなんでもないものが続いてみい、そんつぎにおかしいんがあつてもつい見逃すで。出るとすれば必ず出る高用量群から検査したほうがなんぼ見逃しが少ない思うんや？

実験計画書かてこのガイドライン通りに作つてんのや。ええか？

ナレーション： 実験計画書

1. 対照群と高用量群のみ骨格観察する。
2. 上記2群間で Wilcoxon の順位和検定 (有意水準は両側5%)。有意でないなら、中用量、低用量群の骨格検査は行わず、毒性なしと報告する。
3. 有意なら、中用量、低用量群について骨格観察する。
4. 高用量、中用量、低用量、対照群で Kruskal-Wallis の H 検定

(PPT: 実験計画書)

実験計画書

- 1. 対照群と高用量群のみ骨格観察する
- 2. 上記2群間でWilcoxonの順位和検定(有意水準両側5%)を行う。有意でないなら中用量、低用量群の骨格検査は行わず毒性なしと報告する
- 3. 有意なら中用量、低用量群について骨格観察する
- 4. 高用量、中用量、低用量、対照群でKruskal-WallisのH検定(有意水準両側10%)を行う。有意でないなら毒性なしと報告する
- 5. 有意なら高用量、中用量、低用量、対照群でDunnnett型の順位和検定(有意水準両側5%)を行う。どの群でも有意差がなければ、毒性なしと報告する。有意ならその群で毒性ありと報告する

(PPT: 定義とデータ)

胎児漢状骨変現率 = [漢状胎骨変現胎児数 / 観察胎児数] × 100

群	N	個別データ
対照群	22	すべて 0.0
低用量群	22	12.5 12.5 11.1 残り 0.0
中用量群	22	25.0 20.0 12.5 12.5 残り 0.0
高用量群	22	87.5 22.2 20.0 14.3 残り 0.0

(有意水準は両側10%)。有意でないなら毒性なしと報告する。

5. 有意なら高用量、中用量、低用量、対照群でDunnnett型の順位和検定。どの群でも有意でなければ毒性なしと報告する。有意であればその群まで毒性ありと報告する。

富田：ほのぼのラボの試験かてこの通りやってんのや。

山岡：なんで順位和検定なん？

富田：胎児の内臓・骨格観察のデータは1匹の親の胎児のなかで異常の見つかった胎児の割合とガイドラインで決まってる。

こないな割合のデータではゼロというのが結構多いんや。全然正規分布やあらへん。せやさかい、昔からみんな順位和検定使こうて来とるんや。山岡：もう一度さっきの実験計画書見せておくれやす。

実験計画がおかしいがな。1回目の検査で高用量群は対照群と検定してるやおまへんか？そいでもって、有意差出たやないですか？高用量群はもう毒性ありということで決まりやおまへんか？2回目は高用量群検査してまへんのかや。

(PPT: 実験計画書)

実験計画書

- 1. 対照群と高用量群のみ骨格観察する
- 2. 上記2群間でWilcoxonの順位和検定(有意水準両側5%)を行う。有意でないなら中用量、低用量群の骨格検査は行わず毒性なしと報告する
- 3. 有意なら中用量、低用量群について骨格観察する
- 4. 高用量、中用量、低用量、対照群でKruskal-WallisのH検定(有意水準両側10%)を行う。有意でないなら毒性なしと報告する
- 5. 有意なら高用量、中用量、低用量、対照群でDunnnett型の順位和検定(有意水準両側5%)を行う。どの群でも有意差がなければ、毒性なしと報告する。有意ならその群で毒性ありと報告する

中用量群、低用量群だけを対照群と多重比較で検定したらええがな。

富田：多重比較ちゅうんは、第一種の誤りとかいうんをひとつの試験で5%に抑えるんやろ。試験は高用量、中用量、低用量、対照群みんな一緒にやとるんやで。そやったら、ひとつの試験の高用量、中用量、低用量群を一緒に検定するのが筋ちゅうもんやろが。検査を2回に分けたんはな、注意深く観察して異常を見逃さんようするためやで。2回目の検査は高用量群

検査してへんさかい、多重比較に入れんいうたら、対照群かて 2 回目にゃ検査してへんから、中用量群も低用量群も対照群と検定できんことになるやんか。

(そこへ笠原部長が名古屋支店の学術から転属になった静ゆうこを連れてくる。)

笠原：おお、富田君と、山岡君。今日からうちの安全性研究部に転属になった静ゆうこ君だ。薬学部出身で、ずーっと学術をやった。名古屋支店の学術にいたとき南山大学の社会人大学院で統計を勉強して、この 3 月卒業したんだ。安全性の統計をやりたいということでうちに来たんだ。よろしくたのむよ。

静：静ゆうこです。よろしくお願ひします。

笠原：静君、富田副部長と山岡副課長だ。富田君は毒性 30 年のベテランだ。毒性試験のことならなんでも知っている。

富田：富田です。ごっつ一頼りになりそうなお人が来はったな。山岡があれやから困っとったんや。よろしゅ一頼んまつせ。

笠原：静君、こちらは山岡副課長だ。山岡君は安全性研究部の統計とコンピュータ担当だ。なかなか勉強家でね。毎月東京まで行って、日科技連のバイオスとかで統計を勉強している。これから君と一緒に仕事をすることになる。

静：静ゆうこです。よろしくお願ひします。

山岡：よろしく。頭の固い副部長で困ってんのや。いっしょに副部長の頭の改革にがんばろうなあ。

(笠原部長はかたわらのデスクの椅子にすわる。静ゆうこは部長のデスクのかたわらで立っている。)

笠原：さっきから二人で何もめてたんだ？

富田：それですねん、これこれこういうわけなんですわ。ガイドラインどおりにやっとなんかちゅうに、山岡がなんやかんや、わけのわからん文句つけおりますねん。

山岡：納得できまへんがな。1 回目の検査結果を検定してついた有意差を 2 回目の検査結果と一緒にまた検定して消すやなんて。統計の誤用ですがな。

富田：なにいうねん。1 回目の検査の検定は全部検査するかどうかのための検定や。それで毒性ありかどうか決めるのやないで。怪しかったら、全部の検査やれちゅうことや。毒性ありかどうかは、全部のデータを使うてダネットの検定で決めるもんや。試験はひとつやで。高用量群だけ、ウイルコクソンの順位と検定で毒性あるかどうか決めて、中用量群や低用量群はダネットなんておかしいがな。

笠原：そうか。統計はよく分からないんだよな。

そういえば、静君、君の指導教官は安全性試験の統計に詳しいんだったね。

静：はい、松田先生と言ひまして、医薬安全性研究会で製薬会社の人に統計を教えています。私も今度、安全性の統計を会社でやることになって、統計のことで分からないことがあつたら教えてあげるから、いつでも電話しなさいと言われてます。今の話松田先生に聞いてみましようか？

笠原：それはありがたい。そうしてくれるか？

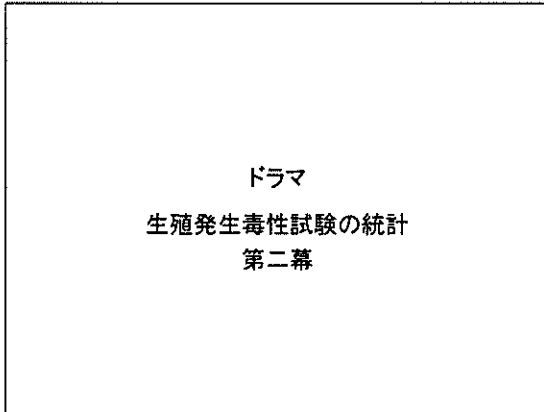
静：はい。

(静ゆうこが電話をかけに行く。第一幕終了)

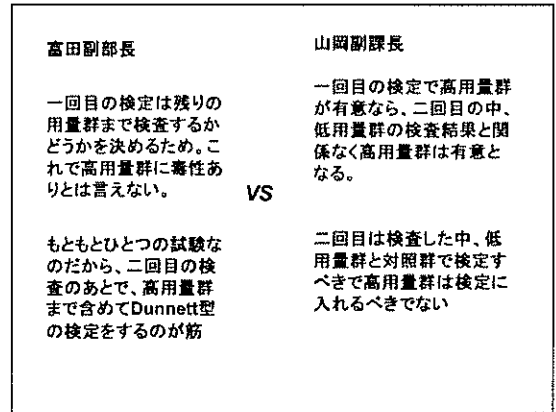
ドラマ：生殖発生試験の統計

第二幕

(PPT:タイトル)



(PPT:富田副部長 VS 山岡副課長)



司会：第二幕のシナリオはお渡しした資料のなかに入っておりません。受付にありますので、ドラマ終了後お持ちください。

静さんが電話している間に会場の皆さんのご意見をうかがいたいと思います。

富田副部長の考えかたは「もともと1つの試験なんだから、2回目の検査のあとでも、高用量群まで含めてダネット型の検定をするのが筋。第1回目の検定は残りの用量群まで検査するかどうか決めるためのもの。そこで有意差がついても、全群のデータの検定で有意差がつかなければ有意差なしとしてよい」というものです。

山岡副課長の考え方は「1回目の検査結果について検定してついた高用量群の有意差を二回目の中用量、低用量群の検査結果で否定するのはおかしい。2回目の検査では高用量群は検査しないのだから、検定に入れるべきでない」というものです。会場の皆さんはどちらが正しいと思いますか？

富田副部長に賛成のかたに、賛成の理由をうかがいたいと思います。富田副部長に賛成の方、挙手してください。賛成の理由はなんですか？

(2, 3人に聞く)

では次に山岡副課長に賛成の方、挙手してください。賛成の理由はなんですか？

(2, 3人に聞く)

静さんの電話が終わったようです。再びドラマに戻りましょう。

(静ゆうこが部長のところに来る)

笠原：松田先生はいらっしゃったかね？

静：はい、私が電話するととても喜んでました。研究所に移って、どうしているかなと心配していたとおっしゃってました。

谷村：そうか、松田先生やさしいな。それでうちの統計のことはなんとおっしゃってたかね？

静：はい。対照群と高用量群の間で有意な変化が見られないなら、中用量、低用量群の検査が不要で、有意なときに、中用量、低用量群も検査して対照群と比較するといった考えかたは統計のほうでもあって、統計的多重比較法で閉手順と言われています。

富田：そやそや、山岡、それみい、統計でも正しいんや。それで検定は多重比較を使うんやろ？

静：はい。でも前提があります。

富田：なんや？

(PPT: 電話メモ)

電話メモ

- ・閉手順による統計的多重比較法では、高用量群と対照群を比較して有意でなければ、中用量群、低用量群と対照群の比較は行わない。
- ・閉手順は用量相関性が前提
- ・閉手順では高用量群と対照群に有意差があれば、高用量群については有意と判断する
- ・中用量、低用量、対照群を閉手順でどの用量群まで有意か検定する。
- ・順位和検定の閉手順としてはシャーリー・ウィリアムズ法がある。

静：生殖発生毒性が必ず用量相関的に起きることです。そうでないとだめです。

富田：そんなことやったら決まってるがな。用量相関的や。30年の経験からいうんや。間違いあらへん。ICHのガイドラインかてそう言うてる。

静：はい。それは分かりました。次に統計的多重比較法の閉手順による検定ですが、中用量、低用量群を対照群と比較するときは高用量群を抜くんです。

富田：なんでや？

山岡：そやろ、へーん（副部長の方を見て）

静：閉手順では高用量群に有意差があれば、そこで、高用量群には毒性ありとして、中用量、低用量群にその毒性があるかないかを検定するんです。

富田：なんや、そやったら、はなっから全部検査してダネット検定するがな。そやったら高用量群かて有意差ないやろ。

静：はい、でもダネットはまずいんじゃないかと、松田先生はおっしゃってました。

富田：なんでや？毒性試験では、みんなダネット使うとるがな。

静：はい。でもダネットは用量相関がない場合に使うもんなんです。生殖発生毒性試験の胎児の内臓異常や骨格異常は、ガイドラインでも、それに、副部長もおっしゃったように、用量相関を前提にしています。その場合はダネットを使うのはまずいんです。

富田：なにを使うんや？

静：はい。シャーリー・ウィリアムズが良いんじゃないかと松田先生はおっしゃってました。

富田：シャーリー・ウィリアムズ？聞いたことないな。山岡、お前、知ったか？

山岡：知ってまんがな。サイエンティスト社の「統計的多重比較法の基礎」にも出てまんがな。用量相関があるときダネット使うとまずい、そのときはウィリアムズか順位和検定ならシャーリー・ウィリアムズを使うと書いてありますな。

富田：統計の本なんぞ、難しゅうて、わしやよう読まんわ。結果さえ出ればエエんや。

山岡：読んでくださいよ。サイエンティスト社では『毒性・薬効データの統計解析』という統計の本も出しとるし、毒性研究者でも統計が分かるように書いてありまっせ。

富田：統計の本は、どれもこれも、おもしろいからな。それで、山岡、そのシャーリー・ウィリアムズとか言うたな、すぐ計算できるんかいな。できるんやったら計算してみい？

山岡：たしかアームのホームページにでてたなあ。。。。

（山岡 ぶつぶつ言いながら自分のデスクに計算にもどる）

静：それから、実験計画書の4番のKruskal-WallisのH検定ですが、これはやらないほうがよいだろうと松田先生はおっしゃってました。

(PPT: 実験計画書)

実験計画書

1. 対照群と高用量群のみ骨格観察する
2. 上記2群間でWilcoxonの順位和検定(有意水準両側5%)を行う。有意でないなら中用量、低用量群の骨格検査は行わず、毒性なしと報告する
3. 有意なら中用量、低用量群について骨格観察する
4. 高用量、中用量、低用量、対照群でKruskal-WallisのH検定(有意水準両側10%)を行う。有意でないなら毒性なしと報告する
5. 有意なら高用量、中用量、低用量、対照群でDunnett型の順位和検定(有意水準両側5%)を行う。どの群でも有意差がなければ、毒性なしと報告する。有意ならその群で毒性ありと報告する

富田：なんでや？わいもな、ほのぼのラボに、このクルスカル・ワリスちゅうのはなにもんなんや聞いたら、順位和検定の分散分析や言うとったで。分散分析やったら、みんな多重比較の前にやとるがな。分散分析やって有意やさかい、多重比較やるんやろ？

静：はい、昔はそうだったんですけど、統計的多重比較法の研究も進んできて、今はやっつけないことが分かってきたそうです。

富田：なんや、おおごとやな。統計のやりかた変えるちゅうの大変なんやで。SOP 変えなならん、試験の実験計画書変えないかん、それに統計のプログラムも変えなならんで。プログラム変えるとバリデーションせなならん。部長どないしましよ？

笠原：仕方ないだろう。この際、見直して作り変えたまえ。静君も来たことだし、山岡君と協力して安全性の統計を改革したまえ。いいね、静君？

静：はい。山岡さんに教えてもらってがんばります。

富田：その山岡が問題なんや。えつらそうに能書きばかりたれて、文句ばっか言うてからに、ぐうたらやから。

笠原：まあまあ、山岡君もこれまでは何を言うても、聞いてくれる人がなくてそうだったんだろう。静君も来てくれて、これから変わるだろう。

(山岡が戻ってくる)

山岡：計算しましたで。

富田：どやった？

山岡：中用量群、低用量群、対照群でシャーリー・ウィリアムズの検定をした結果有意差はありまへん。せやけど、高用量群と対照群はウイルコクソンの順位和検定で有意やさかい、統計的有意差検定の結果としては高用量群は有意、中用量群以下は有意差なしとなりまん。

富田：うーん、なんか釈然とせえへんなあ。はなっから全部検査すりゃよかったな。

(PPT:シャーリー・ウィリアムズの結果、中用量群まで)

シャーリー・ウィリアムズ検定結果

・ 中用量、低用量、対照群の結果 (α : 両側5%)

SAS システム						
対照群	比較群	比較群	調整した z 統計量	p 値 (上側)	棄却限界値	
平均	平均	平均	平均			
21	低用量	24.00	24.00	1.77281	0.038130	1.95996
30	中用量	36.18	36.18	1.99904	0.026016	2.01532

山岡：生殖発生毒性試験の胎児の内臓・骨格検査は ICH ガイダンスで言っとるように用量相関のなんやろ。それで高用量群と対照群だけを検査して検定するちゅう一閉手順使ったやろ。そやったら、統計も閉手順の統計的多重比較法を使わなあきまへん。高用量群は有意差ありとして、中用量と低用量に有意差あるかどうかシャーリー・ウィリアムズで検定します。閉手順の統計的多重比較法使っとれば、ガイダンスどおり、高用量群だけ検査して検定しても、1回目で有意差あつて2回目で有意差消えるちゅうようなけつたいなことおきまへん。副部長、さっそくこのことをほのぼのラボに送って報告書を書きなおさせてくれまつか？

(笠原部長が手招きして静ゆうこを呼ぶ。静は部長と同じデスクのいすにこしかける。部長はなにか静にはなしかける)

富田：せやけど、統計の方法を変えるんやから、ほのぼのラボでは実験計画書も変更せなならんな。山岡：あたりまえや。こんな風に変えろというてください。

(PPT: 実験計画書改定案)

実験計画書改定案

- 1. 対照群と高用量群のみ骨格観察する
- 2. 上記2群間でWilcoxonの順位和検定(有意水準両側5%)を行う。有意でないなら中用量、低用量群の骨格検査は行わず毒性なしと報告する
- 3. 有意なら中用量、低用量群について骨格観察する
- 4. 中用量、低用量、対照群のShirley-Williamsの順位和検定(有意水準両側5%)を行う。どの群でも有意でなければ、高用量群のみ毒性ありと報告する。
- 5. 有意ならその群まで毒性ありと報告する。

ナレーション： 実験計画書改定案

1. 対照群と高用量群のみ骨格観察する。
2. 上記2群間で Wilcoxon の順位和検定 (有意水準は両側 5%) を行う。有意でないなら、中用量、低用量群の骨格検査は行わず、毒性なしと報告する。
3. 有意なら、中用量、低用量群について骨格観察する。
4. 中用量、低用量、対照群の Shirley-Williams 順位和検定 (有意水準両側 5%) を行う。どの群でも有意でなければ高用量群のみ毒性ありと報告する。
5. 有意であればその群まで毒性ありと報告する。

富田：ほのぼのラボでは毒性試験システムのプログラムも変えなければできん言うな。時間もかかるし、金もかかる言うで。

山岡：変えさせればええやないですか。ほのぼのラボが間違ってるんやさかい、当たり前や思います。

富田：実験計画書はうちも承認してるさかい、システム変更で金がかかる言うて、うちに請求される思うな。山岡、お前シャーリー・ウィリアムズ

のプログラムもってんやろ。ほのぼのラボから生殖発生試験の内臓・骨格検査データ全部もろて、お前が統計解析報告書作ったらどないや？

山岡：あきまへん。この SAS プログラムはアームのホームページからダウンロードしたものでっせ。正式の統計解析報告書作るにはプログラムかて正式に作ってバリデーションせなあきまへんやろ。忙しくてそんな暇あらへんがな。

富田：山岡、お前はいつつもそうなんや。講釈ばっかでなんにもせえへん。

(笠原部長が静ゆうこに行けとのしぐさをする)

静：あの、山岡さんは忙しいでしょうし、私が山岡さんに教えてもらって全部のデータ統計解析しましょうか？私 SAS 得意ですし、データをもらえればできると思います。バリデーションも教えてください。

山岡：静さん、やめとき。ほのぼのラボや副部長の尻拭いすることあらへん。君はこれから安全性研究部で毒性試験、統計、GLP、バリデーションの研修を受けるんや。君はまだ毒性試験のことかて、GLP やバリデーションのことかて知らんことばかりや。

静：毒性試験のことはまだよく知らないと思いますが、実際のデータで説明してもらって解析したほうがよく分かると思います。やらしてください。

笠原：よし、やりたまえ。富田君に生殖発生毒性試験のことを聞いて、山岡君に統計プログラムの使い方やバリデーションのやり方を聞いてやってみたまえ。責任は富田君と山岡君だ。

静：はい。

谷村：富田君、じゃあさっそくほのぼのラボに連絡したまえ。

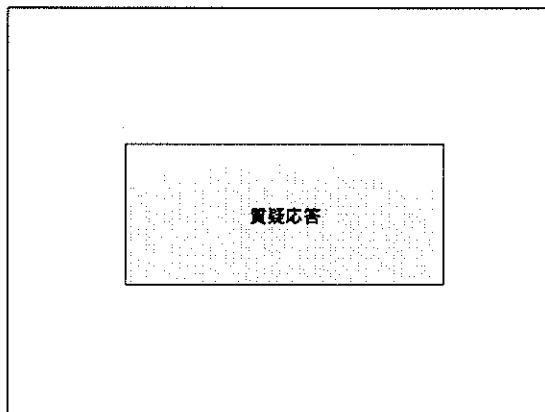
富田：はい、部長。すぐ連絡をいれます。

笠原：山岡君、静君の研修スケジュールは座学でなく OJT に変更だ。いいね？

山岡：はい。静君、ほなゆこか。

(山岡と静、笠原部長舞台から去る。富田釈然としない顔で残っている。)

(PPT: 質疑応答)



(PPT: シャーリー・ウィリアムズの結果、高用量群まで)

シャーリー・ウィリアムズ検定結果

• 高用量、中用量、低用量、対照群の結果 (α : 両側5%)

SAS システム						
対照群	比較群	比較群	調整した	z統計量	p値(上側)	棄却限界値
平均	平均	平均				
21	低用量	24.00	24.00	1.77281	0.038130	1.95996
30	中用量	36.18	36.18	1.99904	0.026016	2.01532
39	高用量	47.43	47.43	1.90550	0.034047	2.03204

司会：というわけで、統計の方法を1つ変えることでも、SOPや実験計画書の変更、システムの変更、バリデーション、コントラクトラボとの契約、関係者の意識の改革、たくさんの障害、抵抗勢力があって大変なようです。順風満帆製薬では、静さんのような元気印の新しいパワーと笠原部長の決断で安全性試験の統計も改革の方向に動き出しました。皆さんのところではどうでしょうか？南山大学の松田先生も名古屋から会場にいらっしゃっています。これから質疑応答に入ります。あつ、富田副部長、なんかまだ釈然としない顔をしていますね。なんか質問がありますか？

富田：第1回目の高用量群と対照群の検定は毒性ありかどうか決めるためだけでなく、全部観察すべきかどうか決めるためだと思うんですわ。せやさかい、第2回目の検定では高用量群まで全部検定すべきやと思います。

ダネットがだめでシャーリー・ウィリアムズがエエンやったらそれでもエエさかい、山岡に計算させましたら、シャーリー・ウィリアムズでも高用量群では有意差はつかんのです。

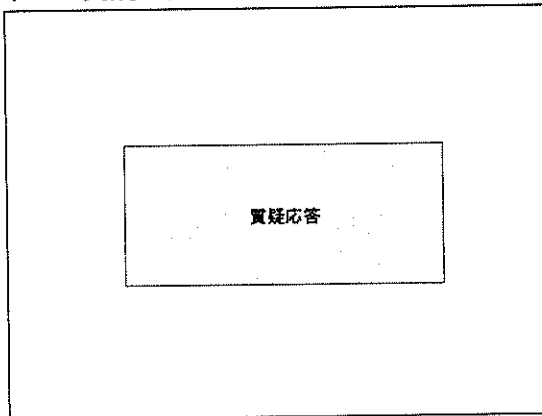
松田先生、これはどう考えたらよいのでしょうか？

松田：用量相関が成り立つとき、閉手順の統計的多重比較法のなかでは2群比較がもっとも検出力が高いことが分かっています。ですから、シャーリー・ウィリアムズでは高用量群に有意差がなくても、ウイルコクソンの順位和検定で有意となることは当然起きます。この場合、閉手順で検査検定しているのですから、高用量群はすでに有意と判定されたとして、全部検査してからの検定では、中用量群、低用量群でどこまで有意か検定すべきだと思います。

もし、富田副部長が考えるように第1回目の高用量群と対照群の検定は毒性ありかどうか決めるためだけでなく、全部観察すべきかどうか決めるためだというんでしたら、第1回目は有意水準を5%ではなく、10%とか20%とかゆるくして、予備検定とすべきです。有意水準をゆるくするのですから、全部検査することになる場合が多くなるでしょうが、仕方のないことです。

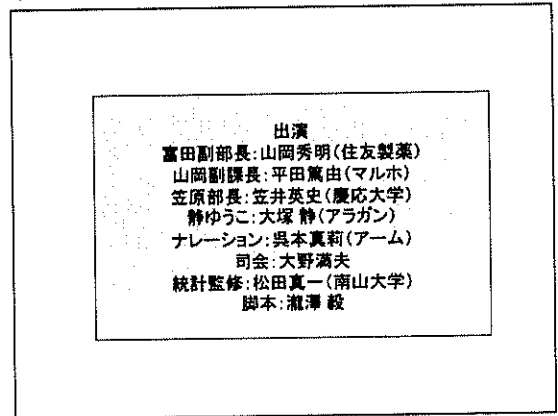
同じ有意水準5%を使うと閉手順になり、第1回目の検査検定で有意とでた高用量群を第2回目の検定で比較することはできません。それをすると全体での有意水準が5%より小さくなってしまいますからです。

(PPT: 質疑応答)



司会：富田副部長納得できたでしょうか？
(富田副部長舞台から去る)
他に質問のあるかたいらっしゃいますか？
司会：時間もきましたのでこのへんで質疑を打ち切り、このドラマに関わった人たちを紹介します。
(司会舞台から去る)
ありがとうございました。

(PPT: 出演者紹介)



出演
富田副部長：山岡秀明(住友製薬)
山岡副課長：平田篤由(マルホ)
笠原部長：笠井英史(慶応大学)
静ゆうこ：大塚 静(アラガン)
ナレーション：呉本真莉(アーム)
司会：大野満夫
統計監修：松田真一(南山大学)
脚本：瀧澤 毅

ナレーション：出演、富田副部長：山岡秀明(住友製薬)、
山岡副課長：平田篤由(マルホ)、笠原部長：笠井英史(慶応大学)
静ゆうこ：大塚 静(アラガン)、司会：大野満夫
統計監修：松田真一(南山大学)、脚本：瀧澤 毅
ナレーションは私アームの呉本真莉でした。

薬理試験における順序カテゴリカル 経時測定データの統計解析

専水孝司（東京理科大学大学院）

濱野鉄太郎（北里大学大学院）

2002・7・20 医薬安全性研究会

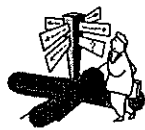
はじめに

- 麻痺の抑制が期待される被験物質の薬理試験において、経時的に測定された順序カテゴリカルデータの解析方法について報告する

1. 事例の特徴と解析の留意点
2. 実際の統計解析と考察

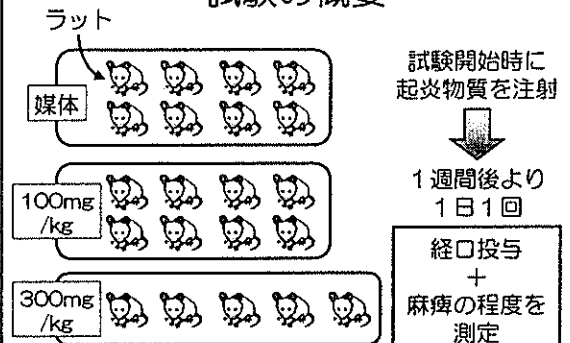
2

事例の特徴と解析の留意点



3

試験の概要



4

起炎物質の作用

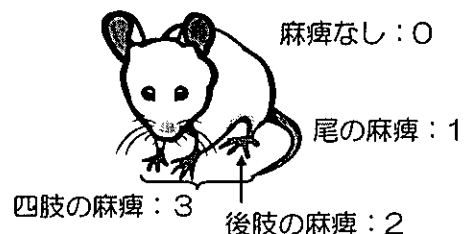
起炎物質をラットに注射

- 約1週間後から
 - 麻痺が生じ始めて、その後進行
 - 尾部→後肢→四肢
- 約2週間後から
 - 麻痺が徐々に回復
- 約3週間後
 - ほぼ完治



5

評価項目（麻痺の程度）



（数字が大きいほど重症）

6

データ

薬剤	No	被験物質経過後の日数							
		7	8	9	10	11	12	13	14
媒体	1	0	0	0	1	1	3	3	3
	2	0	0	1	3	3	3	2	1
	3	0	0	0	1	2	3	3	3
	4	0	0	0	3	3	3	3	2
	5	0	0	1	3	3	3	3	2
	6	0	0	1	2	3	3	3	2
	7	0	0	0	1	1	2	3	3
	8	0	0	1	3	3	3	3	2
100mg	9	0	0	0	0	1	3	3	3
	10	0	0	0	0	1	3	3	3
	11	0	0	0	0	1	2	3	3
	12	0	0	0	1	2	3	3	3
	13	0	0	0	0	0	2	2	2
	14	0	0	0	0	0	1	2	2
	15	0	0	1	2	3	3	3	-
	16	0	0	0	1	1	0	1	1
300mg	17	0	0	1	1	2	3	3	3
	18	0	0	0	0	0	1	0	0
	19	0	0	0	1	0	0	0	0
	20	0	0	0	0	1	2	2	1
	21	0	0	0	0	0	0	0	0

本試験の目的

以下の命題を評価

- 被験物質は麻痺を抑制するか
- 被験物質の効果に用量反応関係はみられるか

8

解析上の問題点

1. 解析時点（期間）の選択が困難である
 - 解析時点の選択が結果に大きく影響する
2. 一般的な経時測定データ解析法を適用するには例数が少ない
 - モデルの適合度を十分に評価できない
 - パラメータの推定値が不安定である

9

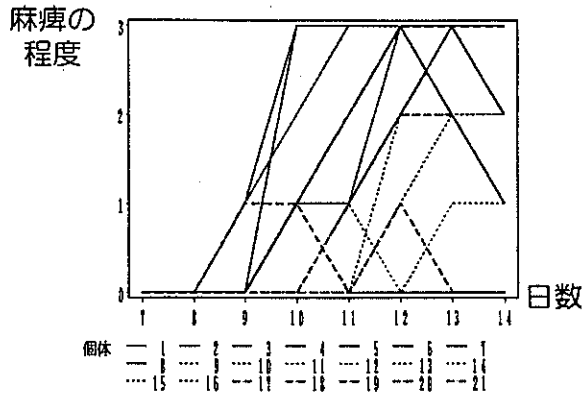
解析上の問題点

3. 麻痺の自然回復を考慮しなければならない
 - 麻痺の推移に単調性を仮定できないので、線形回帰等の適用は困難
 - 欠測に対して最終観測値延長法のような補完法は適用できない

10

解析上の問題点

4. 麻痺の推移の図示に工夫が必要



11

今回の焦点

- 観察期間中の全データを用いて、簡潔に解析を行う
 - 注：本データは7日目から14日目まで測定されたものであるが、提案する手法では麻痺が回復するまでデータが測定されていると仮定する
 - 解析時は便宜的に本データを使用する
- 薬効と用量反応関係を簡潔に表現した図を作成する

12

主要評価変数

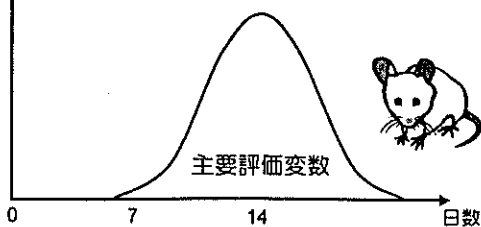
- 被験物質の「効果」
 - 麻痺の程度を抑制すること
 - 麻痺の期間を短縮すること
- ↓
- 主要評価変数
 - 麻痺の程度と麻痺の期間から計算
 - ・ 時点ごとの解析では、麻痺の程度のみを評価

13

仮想的な状況

麻痺の程度
(連続値)

もし、麻痺の程度を連続値で測定できれば
曲線下の面積を主要評価変数とできる

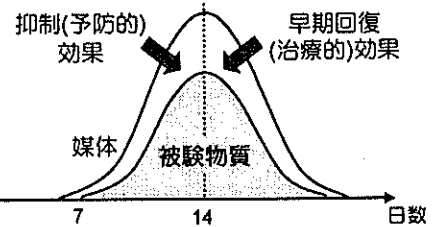


14

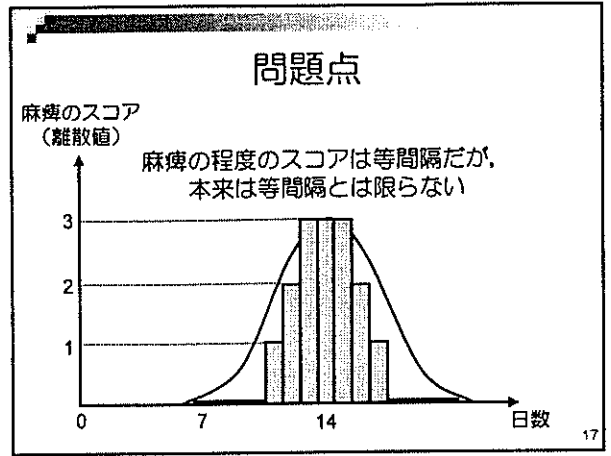
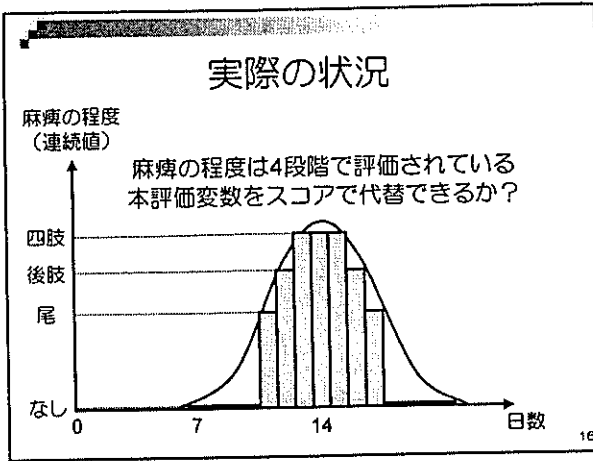
仮想的な状況

麻痺の程度
(連続値)

本評価変数は麻痺の抑制効果や早期回復
効果を頑健に評価できると考えられる



15



スコアの再定義

■ 麻痺のスコアを次のように再定義する

- 麻痺なし ⇒ 0
- 尾の麻痺 ⇒ s_1
- 後肢の麻痺 ⇒ s_2
- 四肢の麻痺 ⇒ 1

($0 \leq s_1 \leq s_2 \leq 1$, 少なくともひとつの等号は成立しない)

■ 解釈

- 四肢の麻痺を1回観察する ⇒ スコア1

18

スコアの尺度


等間隔	なし	尾	後肢	四肢
	0	1/3	2/3	1
2乗	なし	尾	後肢	四肢
	0	1/9	4/9	1
平方根	なし	尾	後肢	四肢
	0	$\sqrt{1/3}$	$\sqrt{2/3}$	1


0 / 1,2,3 (0, 1, 1, 1)

その他の極端なケース 0.1 / 2,3 (0, 0, 1, 1) も検討した
(仮想的なケース) 0.1, 2 / 3 (0, 0, 0, 1)

19

実際の統計解析と考察

記述統計 

統計的推測 

20

必要な図

■ 薬効と用量反応関係がシンプルに表現されていること

■ ポイント1

- スコアの特徴が考慮されていること

■ ポイント2

- 麻痺の時間的な推移がわかること

■ ポイント3

- 群間の違いが要約されていること

21

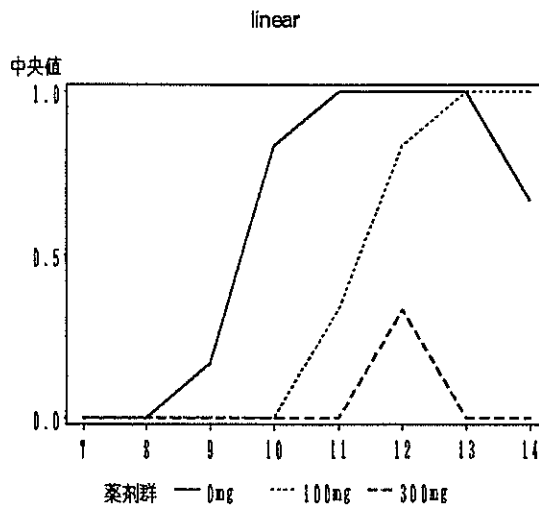
分割表 (周辺分布)

		起物質処置後の日数					
応答		9	10	11	12	13	14
媒体							
3		0	4	5	7	7	3
2		0	1	1	1	1	4
1		4	3	2	0	0	1
0		4	0	0	0	0	0
合計		8	8	8	8	8	8
100mg							
3		0	0	1	4	5	4
2		0	1	1	2	2	2
1		1	2	4	1	1	1
0		7	5	2	1	0	0
合計		8	8	8	8	8	7
300mg							
3		0	0	0	1	1	1
2		0	0	1	1	1	0
1		1	2	1	1	0	1
0		4	3	3	2	3	3
合計		5	5	5	5	5	5

22

経時推移図 (中央値)

等間隔のスコア (0, 1/3, 2/3, 1) を用いて図示

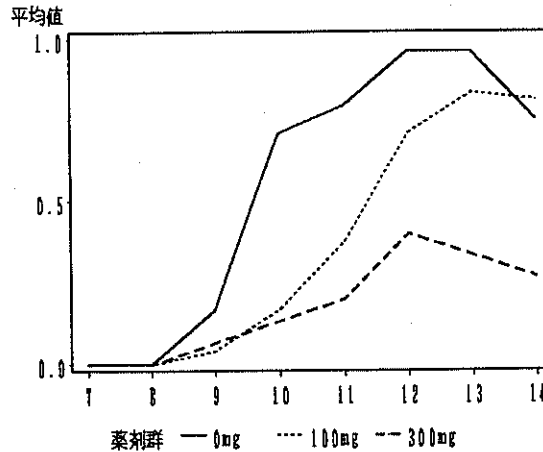


23

経時推移図（平均値）

等間隔のスコア (0,1/3,2/3,1)を用いて図示

linear

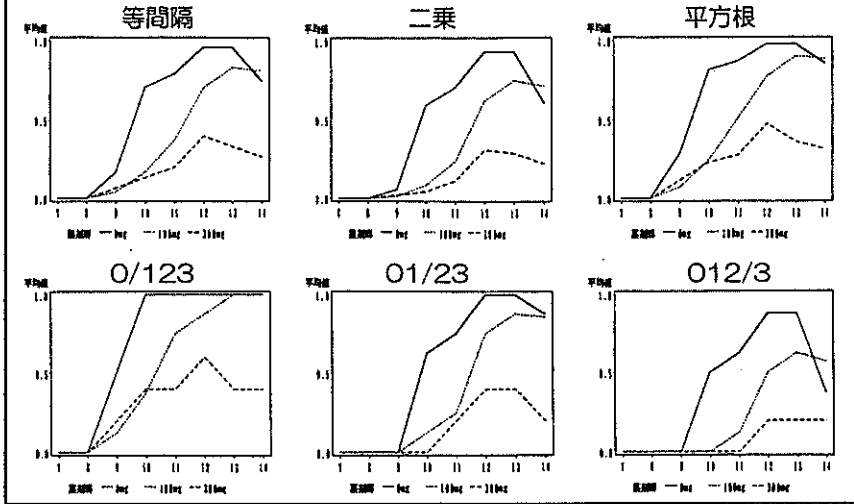


24

要約指標の選択

- 300mg/kg群の麻痺の推移は各図でかなり異なる
 - 13日以降で後肢及び四肢の麻痺が観察されたラットは5匹中2匹だが、中央値および最頻値は「麻痺なし」であった
- 平均値の方が麻痺の推移をより詳細に記述している

経時推移図



考察

- いずれのスコアを用いても被験物質の効果と用量反応関係を示唆する結果が得られた
- 用量反応関係はスコアの違いにそれほど影響されなかった
- 結果の検証のためには統計的手法を用いた評価が必要である

27

主要評価変数

- 重み付き麻痺期間
 - x_{ij} : 個体 i ($i=1,2,\dots,21$) の時点 j ($j=7,8,\dots,14$) におけるスコア
 - 重み付き麻痺期間: スコアの総和 $\sum_j x_{ij}$
 - 例: 四肢の麻痺を4回観察したとき、そのラットの重み付き麻痺期間は4
- いくつかのスコアに基づいて解析を行う

28

欠測

- 欠測の扱い
 - 欠測値を無視すると重み付き麻痺期間が過小評価される
 - 死亡のため欠測(脱落)が1つ生じたが、最終時点であることと、直前に四肢の麻痺が確認されていたことから、 $x_{ij}=1$ を補完した
 - ・ 試験途中で脱落が生じた場合など、考慮すべき課題は残される

29

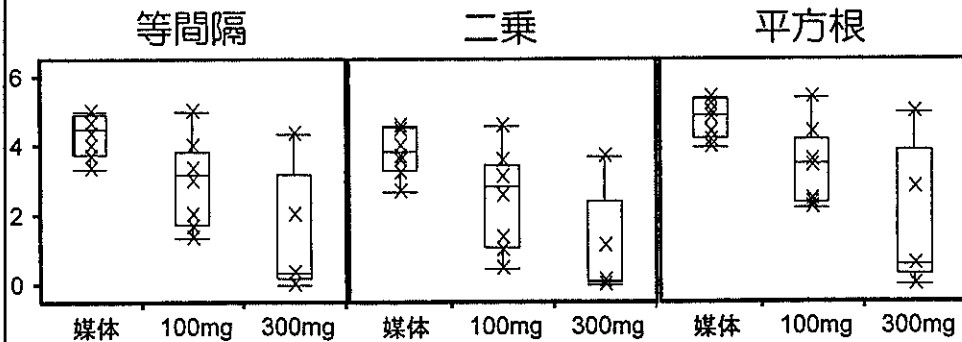
主要評価変数の計算

(各日数におけるスコアは等間隔のものを表示)

薬剤	No	起炎物質処置後の日数								評価項目		
		7	8	9	10	11	12	13	14	平均スコア	標準偏差	分散
媒体	1	0	0	0	1/3	1/3	1	1	1	3.67	3.22	4.15
	2	0	0	1/3	1	1	1	2/3	1/3	4.33	3.67	4.97
	3	0	0	0	1/3	2/3	1	1	1	4.00	3.56	4.39
	4	0	0	0	1	1	1	1	2/3	4.67	4.44	4.82
	5	0	0	0.33	1	1	1	1	2/3	5.00	4.56	5.39
	6	0	0	0.33	2/3	1	1	1	2/3	4.67	4.00	5.21
	7	0	0	0	1/3	1/3	2/3	1	1	3.33	2.67	3.97
	8	0	0	1/3	1	1	1	1	2/3	5.00	4.56	5.39
100mg	9	0	0	0	0	1/3	1	1	1	3.33	3.11	3.58
	10	0	0	0	0	1/3	1	1	1	3.33	3.11	3.58
	11	0	0	0	0	1/3	2/3	1	1	3.00	2.56	3.39
	12	0	0	0	1/3	2/3	1	1	1	4.00	3.56	4.39
	13	0	0	0	0	0	2/3	2/3	2/3	2.00	1.33	2.45
	14	0	0	0	0	0	1/3	2/3	2/3	1.67	1.00	2.21
	15	0	0	1/3	2/3	1	1	1	1	5.00	4.56	5.39
	16	0	0	0	1/3	1/3	0	1/3	1/3	1.33	0.44	2.31
300mg	17	0	0	1/3	1/3	2/3	1	1	1	4.33	3.67	4.97
	18	0	0	0	0	0	1/3	0	0	0.33	0.11	0.58
	19	0	0	0	1/3	0	0	0	0	0.33	0.11	0.58
	20	0	0	0	0	1/3	2/3	2/3	1/3	2.00	1.11	2.79
	21	0	0	0	0	0	0	0	0	0.00	0.00	0.00

30

箱ひげ図



	等間隔			二乗			平方根		
	媒体	100mg	300mg	媒体	100mg	300mg	媒体	100mg	300mg
平均	4.33	2.96	1.40	3.83	2.46	1.00	4.79	3.41	1.78
標準偏差	0.62	1.24	1.82	0.68	1.41	1.56	0.56	1.10	2.08
分散	0.38	1.54	3.30	0.47	1.99	2.43	0.31	1.22	4.32

解析方法

- 重み付き麻痺期間に対してWilcoxonの順位和検定を適用し、並べ替えp値を算出
 - 重み付き麻痺期間に正規性と等分散性の仮定を置くことは難しいため
- 媒体vs100mg, 媒体vs300mgを両側有意水準2.5%で比較
 - 試験全体での第1種の過誤確率を5%に保つため (Bonferroniの方法)

32

解析結果 (並べ替えp値)

	等間隔	二乗	平方根
媒体 vs 100mg	0.023	0.031	0.011
媒体 vs 300mg	0.012	0.013	0.027

- 媒体 vs 100mg
 - 等間隔, 平方根のスコアで有意
- 媒体 vs 300mg
 - 等間隔, 二乗のスコアで有意

33

結果の評価

- スコアの違いにより検定結果 (有意性) が異なるときの評価
 - 経時推移図の結果および薬理的見地も考慮して総合的に判断すべきである
 - 麻痺の重症度に関連する連続量の測定値が他にあれば, 適切なスコアを選択するための情報が得られるであろう

34

考察

- 試験全般
 - 起炎物質の特性より麻痺は自然回復するので, 麻痺が消えるまで観察を行うべき
 - 重み付き麻痺期間を用いると解析時点の選択が不要である
 - 麻痺がピークに達する時点の違いを薬効とするかは薬理学者の判断に委ねられる

35

考察

- 多重性の調整
 - 不等分散下でDunnnett検定を適用すると, 試験全体の第一種の過誤確率が制御されない
 - Bonferroniの方法は保守的である
 - 正規性および等分散性の仮定を必要としない多重性の調整手法が望まれる

36

考察

- モデルの構築
 - 麻痺は自然回復するので, 頭打ちを考慮した薬理モデルを考える必要がある
 - モデルをうまく当てはめれば, より適切に欠測値を補完できるかもしれない

37

まとめ

- 平均値を要約指標とした経時推移図を用い、被験物質の効果および用量反応関係を図示した
- 重み付き麻痺期間を主要評価変数として用い、仮説検定手法を適用した
- いくつかのスコアを用意して、これらの結果の妥当性を吟味した

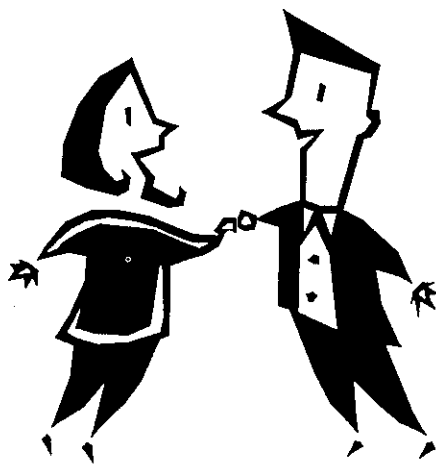
38

今後の課題

- 類似の試験データや薬理学的見地から麻痺の推移に関するモデルを研究する
 - 麻痺のスコアに対する制約
 - 欠測に対する対処
- このような薬理試験における標準的な方針（ガイドライン）を作成したい

39

ご清聴ありがとうございました



40

製薬企業における企業内統計教育

—実践から将来へ—

2022.4.4 開催日程

1

このセッションの目的 1

- ◆ 医薬安全性研究会は、主に製薬企業で統計を実践する人達が、大学、規制当局の専門家と共に長年に渡って相互研鑽の場として機能してきた。
- ◆ ICHの結果として、日本における医薬品開発の多くの場面で、統計的にしっかりした研究の進め方が不可欠になってきた。

2022.4.4 開催日程

2

このセッションの目的 2

- ◆ 医薬品の開発に従事している多くの関係者が統計の知識の向上を望むようになりつつある。
- ◆ 「企業内・統計家」を目指す人達には、BioS、理科大、北里大などのコースがある。
- ◆ 多くの関係者に対する統計教育をいかに行うのか、どのような内容を、どのような方法で行ったらよいのだろうか。

2022.4.4 開催日程

3

安全研での取り組み

- ◆ 通称「P本」の出版した後に、2日間コースを年に2回、6年間実施したが、現在、休眠中である。
- ◆ 市販後調査部門を対象にした2日間コースを今年スタートした。副作用データの解析で、オッズ比の考え方、それを発展させ、ロジスティック回帰を用いた探索的な統計解析の実践教育を目指している。

2022.4.4 開催日程

4

研究効率を上げるための ユニーク事例

—ヘキスト・ジャパン研究所の場合—

芳賀 敏郎(前・東京理科大学)
高木 弘毅(アベンティス・ファーマ)

2022.4.4 開催日程

5

「統計＝検定」からの脱却

- ◆ 実験データが得られた後に検定をかけ、結果にP値を示すが、実験結果の考察と微妙に異なってしまう。
- ◆ シグニフィカントーシス、有意差症候患者の治療法はないものだろうか。
- ◆ 前臨床研究における統計実践教育の試みについての講演です。

2022.4.4 開催日程

6

イーピーエスにおける 臨床試験概論の研修とその考え方

げん こう
巖 浩(イーピーエス)

2002.4.4 高橋行雄

7

「臨床試験概論」の重要性

- ◆モニター研修, DM研修などのコースは充実してきたが, セクショナリズムが気になり始めた.
- ◆CROの全社員に共通の目的を持たせたい.
- ◆ポコックの「臨床試験」を題材にしたこともあったが, 今一つ足りない.
- ◆社外講師による, 新人の特訓を行ってきた.
- ◆地方の社員は, eラーニング化で対応している.

2002.4.4 高橋行雄

8

日本ロシュ(中外製薬)における 社内教育の実践

高橋 行雄
(現在, 中外製薬, 9月30日まで日本ロシュ)

2002.4.4 高橋行雄


9

データ分析プロジェクトの効用

- ◆統計の仮説検定の実践教育を通じて, 背理法をもちいた日本語の表現能力を向上させよう.
- ◆慶應義塾大学湘南藤沢キャンパスでのユニークな実践教育を製薬企業で応用してみた. その成果はいかに.

2002.4.4 高橋行雄

10



研究効率を上げるための ユニーク事例

アベンティス ファーマ研究所の場合

芳賀 敏郎 (前・東京理科大学)
SGR00643@nifty.ne.jp

高木 弘毅 (アベンティス ファーマ)
hiroki.takagi@aventis.com


はじめに

- 1995~1997年の研究所での取り組み
- 発表構成
 - 経緯
 - 内容
 - 効果

2002.11.02 92回 医薬安全性研究会 2

経緯：当時の状況


- 非臨床試験についての指摘事項が多い
 - 調査会からの指摘内容：
 - 有意性の検定において、Student-t検定を用いた事の妥当性を検討すること
 - 各表において検定方法または解析方法を何を目標として実施したかが不明確である。それぞれの表、項目について適用する方法の設定根拠と妥当性を述べ、妥当でない場合には再検討すること



2002.11.02 92回 医薬安全性研究会 3

経緯：当時の状況

- 原因
 - 認識は「統計=検定」であり、内容はブラックボックス
 - 形式的な使用
 - 実験計画について甘い認識
- 非臨床試験の統計解析のレベルアップを図る必要



2002.11.02 92回 医薬安全性研究会 4

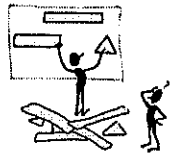
内容：芳賀先生以前

- 統計勉強会結成
 - head: 上坂さん
 - メンバー：各研究室から1名ずつ (計10名程度)
- 申請資料ケーススタディー
 - 申請後のプロダクトの指摘事項振り返り
 - 申請予定のプロダクトの標識指示事項作成
- 分析法バリデーション
- 所員からの問題点の収集
 - 解析方針
 - 報告書作成・配布
- カードによるデータ解析講習会
 - 全所員対象 (希望者全員に実施)

2002.11.02 92回 医薬安全性研究会 5

内容：芳賀先生によるコンサルテーション

- 実験計画法講習会
 - 1ヶ月に1回 (半日)、計6回実施
 - 参加者は、各研究室から数名ずつ、計30名程度
 - 内容：
 - 実験・解析についての所員からの相談
 - 芳賀先生と検討
 - 発表・討論
- 紙ヘリコプターを用いた実習
 - 2日連続の実習
 - 内容：
 - 実験計画法の実習



2002.11.02 92回 医薬安全性研究会 6

内容：芳賀先生によるコンサルテーション

- 例：破骨細胞の活性測定系（第72回安全研）
- 実験系について

2002.11.02 92回 産学安全研究員 7

内容：芳賀先生によるコンサルテーション

- 例：破骨細胞の活性測定系（第72回安全研）
- 基礎検討

2002.11.02 92回 産学安全研究員 8

内容：芳賀先生によるコンサルテーション

- 例：破骨細胞の活性測定系（第72回安全研）
- 疑問：
 - カウントのバラツキが大きいのではないかと
 - 検出力を上げるのに効果的なのは、象牙片の個数？カウント？
- 検討結果：
 - 象牙のバラツキ >> カウントのバラツキ
 - カウント回数を増やすよりも、象牙を増やす方が効果的
- 感想：
 - 「根拠ができたことで、自信を持って実験ができる」

2002.11.02 92回 産学安全研究員 9

内容：芳賀先生によるコンサルテーション

- 紙ヘリコプターを用いた実習

2002.11.02 92回 産学安全研究員 10

内容：芳賀先生によるコンサルテーション

- 紙ヘリコプターを用いた実習
- 実習の目的：良い紙ヘリコプターを作る
 - 良いとはどういうことか？
 - 滞空時間が長い
- 計画・実施：
 - 滞空時間に影響しそうな要因を列挙する
 - 特性要因図・因果関連図を作成
 - 要因を2つ選定
 - 水準の決定
 - 計画の実施
- 発表・討論
- 自分が行う実験について、実験計画を立て、発表

2002.11.02 92回 産学安全研究員 11

効果：実験計画法講習会直後

- 学んだこと：考え方（計画の重要性）
 - 科学性：定量的表現、再現性の保証
 - 経済性：必要十分な動物数・実験規模
 - 倫理性：結論の出ない試験をしない
- 「実験計画法＝実験のセンス」 by 芳賀先生

2002.11.02 92回 産学安全研究員 12

効果：その後

- 実験に対する明確な目的
- 綿密な計画を立ててから実験
- 主要評価項目・解析方法を事前に決定
- 分からないことは統計グループに相談



2002.11.02

92回 医療安全性研究会

13

補足

実験計画法のポイント



紙ヘリコプター実験

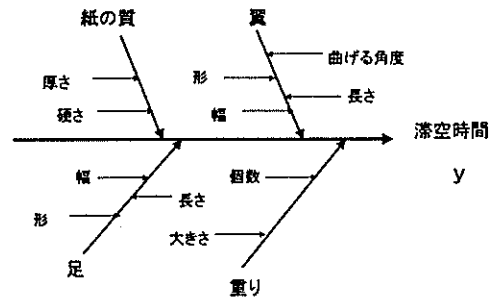
- 特性 (y)
- 滞空時間を長くする, μ
- 要因 (x)
- 紙の質(厚さ、硬さ、など)
- 翼(形、幅、長さ、曲げる角度、など)
- 足(形、幅、長さ、など)
- 重り(クリップの大きさ、数)
- $y = f(x; \beta) + \epsilon$

2002.11.02

92回 医療安全性研究会

15

要因の列挙 (特性要因図)



2002.11.02

92回 医療安全性研究会

16

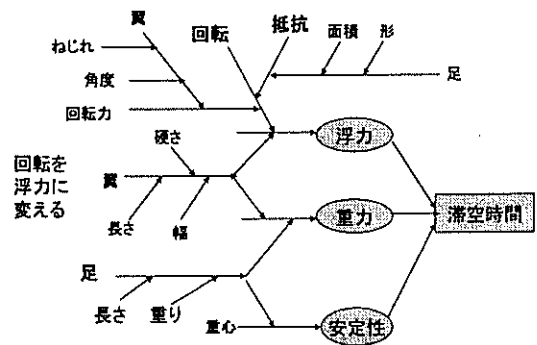
因果の繋がりを考える

- 紙ヘリコプターが空中に止まるのは、浮力が重力に打ち勝つためである。
- 浮力を増すには、翼が広くてしっかりしており、回転が速滑らかでなければならない。
- 回転を早くするには、回転力が強く、回転に対する抵抗をさくする。
- 回転は翼によって生じ、翼のねじれが必要。
- 回転に対する抵抗は足の面積によって決まる。
- 安定して飛ぶかどうかは、重心と浮心の位置関係によってまる。
- 重心を下げるには、足を長くし、重りを重くする。
- 重りを重くすると、重心は下がるが、重力が増してしまう。
- これらの関係がわかる図を工夫する

2002.11.02

92回 医療安全性研究会

17



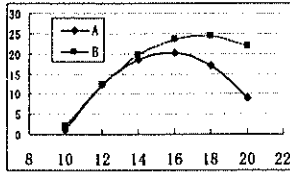
2002.11.02

92回 医療安全性研究会

18

固有技術の重要性の例

- 翼の長さを変えて実験したら、2通りの結果が得られた。



2002.11.02

92回 医歯薬衛生研究会

19

紙の縦と横

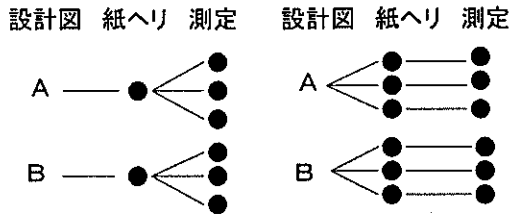
- その理由は、紙の縦と横の違い。
- 因果関連図で、翼の硬さが記載されている。
- 同じ紙でも、縦と横では硬さが異なる。
- 翼の長さが短い紙ヘリコプターは横に、長い紙ヘリコプターは縦に紙を切ると、結果にバイアスが入る。

2002.11.02

92回 医歯薬衛生研究会

20

紙ヘリコプター実験のやり方



2002.11.02

92回 医歯薬衛生研究会

21

紙ヘリコプターの2因子実験

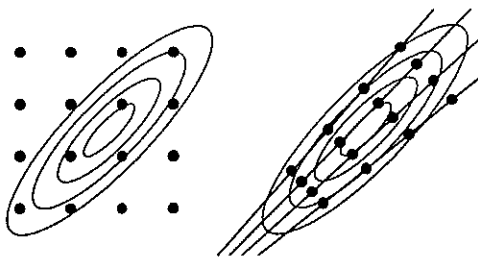
水準組み合わせ

翼の長さ	足の長さ				全長	足/全長			
	8cm	10cm	12cm	14cm		0.40	0.45	0.50	0.55
10cm	○	○	×	×	18cm	○	○	○	○
12cm	○	○	○	×	22cm	○	○	○	○
14cm	×	○	○	○	26cm	○	○	○	○
16cm	×	×	○	○	30cm	○	○	○	○

2002.11.02

92回 医歯薬衛生研究会

22



2002.11.02

92回 医歯薬衛生研究会

23

- 2つの薬剤の併用投与の水準の決め方。
- (1) 別々に水準を設定する。
- (2) 相対薬効を仮定して、合計の効果と2薬剤の比率を水準に設定する。
- 田口玄一氏は、「交互作用が無いように因子と水準を設定するのが技術者の腕である」と述べている。

2002.11.02

92回 医歯薬衛生研究会

24

イーピーエス株式会社における 臨床試験概論研修とその考え方

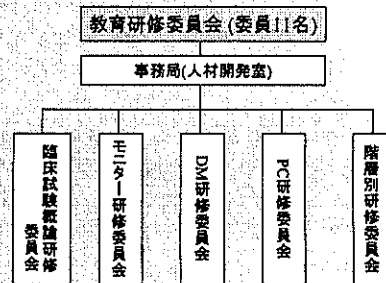
イーピーエス株式会社
代表取締役社長 巖 浩

- 教育研修の概略
- 臨床試験概論研修の概略
- e-ラーニングの導入

会社 沿革と教育研修の経緯

社員数	会社沿革	教育研修取り組み経緯
1991年 6人	会社設立 臨床試験関連ソフトウェア開発を開始	
1993年 13人	臨床試験関連の症例登録代行業務を開始 CRO業務に参入	新入社員研修にて臨床試験概論講義を実施
1995年 43人	高脂血症関連大規模臨床試験データセンター業務開始	
1997年 68人	抗がん剤関連大規模臨床試験データセンター業務開始	「クリニカルトライアル」Pocock著を用いた勉強会を開始
1998年 132人	モニタリング業務開始	モニター研修・DM研修を開始
1999年 192人	SMO業務の子会社「株式会社イーピーリンク」設立	
2001年 311人	株式上場	教育研修委員会設置 6つの委員会が企画運営する研修実施

教育研修組織の現状 ①



教育研修組織の現状 ②

- 臨床試験概論研修委員会
年6回の研修会と特別講演開催・e-ラーニングの導入
- DM研修委員会
導入・初級・中級・上級・SAS研修の開催
- モニター研修委員会
モニター導入研修・年6回の継続研修開催
- PC研修委員会
Word・Access・Ppt研修開催 (富士通ラーニングメディア)
- 階層別研修委員会
新入社員研修・役職別研修開催

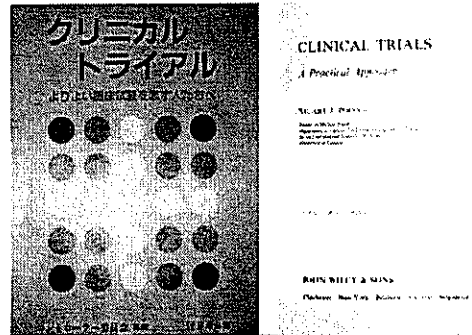
臨床試験概論研修の必要性

1. 共通の「教養的」基礎
2. 「Know How」から「Know Why」
3. 部署間の交流(他工程を知る)
4. 自己啓発の姿勢
5. 外部からの刺激



臨床試験概論研修の内容(1997年)

1. 目的: 臨床試験の基礎知識を習得する
2. 開催形態: 「クリニカルトライアル」Stuart J. Pocock 著をベースに実施
 - ・2回/月 全12回の講義&ディスカッション
 - ・業務時間外扱い
 - ・社内講師による集合研修
 - ・課題提出・理解度のチェックなし
3. 対象者: 希望者



臨床試験概論研修のカリキュラム(1997年)

- 第1回: 臨床試験の考え方・歴史と発展
- 第2回: 組織作りと計画
- 第3回: 無作為比較試験が必要である理由
- 第4回: 無作為割付の方法・盲検とプラセボ
- 第5回: 倫理上の問題点
- 第6回: 臨床試験の標本数
- 第7回: 試験経過の把握
- 第8回: ケースカードとデータ管理
- 第9回: プロトコルの逸脱
- 第10回: 統計解析における基本的な考え方
- 第11回: データ解析について
- 第12回: 結果の発表と解釈

臨床試験概論研修の内容(現在)

1. 目的: CROとして臨床試験を受託するにあたり必要とされる基礎知識を習得する
2. 開催形態: 全6回の講義を1年間かけて学ぶ
 - ①外部講師を招いた集合研修
 - ②e-ラーニングを用いた研修
3. 対象者: ①集合研修…入社2年未満の新入社員
②e-ラーニング…全社員
4. 修了証: 集合研修に参加し、課題を提出した社員に修了証を発行

臨床試験概論研修のカリキュラム(現在)

- 第1回: 医薬品開発と臨床試験
- 第2回: 試験計画書と臨床試験の流れ
- 第3回: 試験デザイン(統計的側面)
- 第4回: GCPとモニタリング
- 第5回: データマネージメント
- 第6回: 試験結果解釈とレポート

受講者の反響

- 外部講師による高い専門性ある講義、最新の情報を聞くことができ非常に勉強になった
- 業務上の疑問点や不明点が解消できた
- 課題に対し、自分で調べ学習することで、知識を深めることが出来た
- 概論を学ぶことで、担当業務に興味を持てた
- 講義のレベルが高く、難しかった

e-ラーニングについて

e-ラーニングとは

「インターネットなどの情報技術や情報機器を活用した教育研修」

e-ラーニングの特性を表すキーワード

いつでも Anytime
どこでも Anywhere
だれでも Anyone



e-ラーニング導入経緯

e-ラーニングの利点

【受講者】

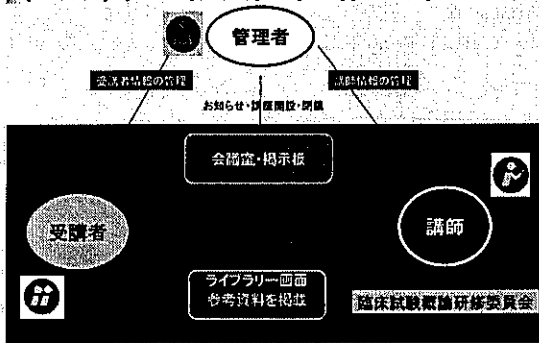
いつでも、どこでも、だれでも(Anytime, Anywhere, Anyone)

1. PCを持つ全社員が受講できる
2. 自己のペースで学ぶ事が出来る
3. インターネット上での資料閲覧や、講師との相互やり取り、受講者間の意見交換が出来る

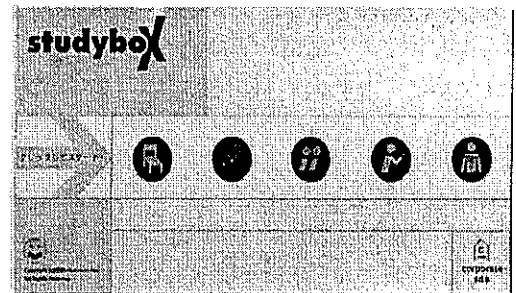
【管理者】

1. 学習履歴が保存できる
2. 評価を平等に行なう事が出来る
3. コンテンツの更新が容易で最新情報を提供できる
4. 研修受講にかかる経費が節減できる

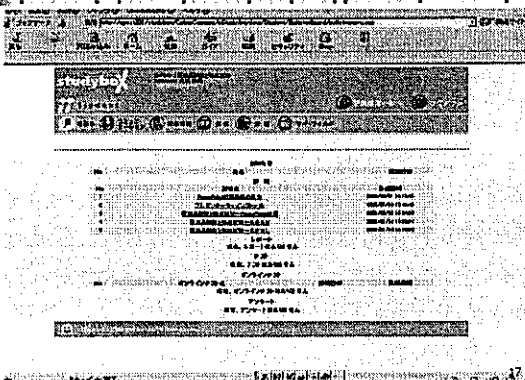
e-ラーニングの運営



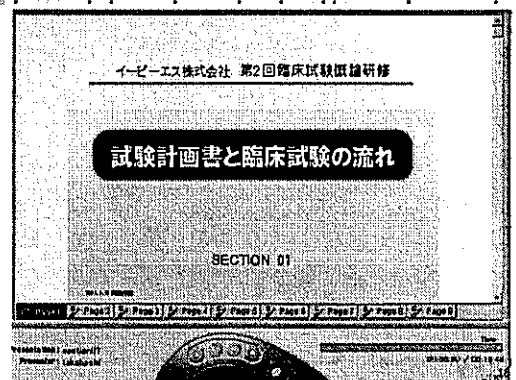
e-ラーニングの実際



e-ラーニングの実際 (講義を受ける)

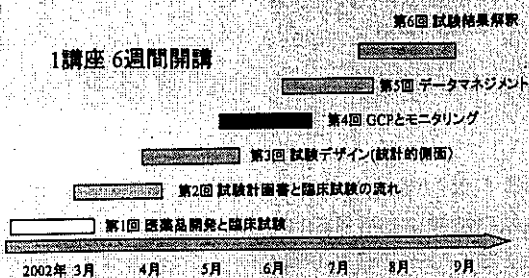


e-ラーニングの実際 (講義を受ける)



e-ラーニングの開講スケジュール

E
P
S



The Clinical Services Provider
イービーエス株式会社

25

e-ラーニングの導入効果

E
P
S

いつでも・何処でも・誰でも？
社員の基礎知識の底上げ？

経費削減

- ・交通費
- ・会場代
- ・学会・講習会参加費用



The Clinical Services Provider
イービーエス株式会社

26

今後の取り組み

E
P
S
Ever
Progressing
System

1. 受講環境の整備

- ・自宅での受講を可能に

2. e-ラーニングの活用

- ・コンテンツの改善
- ・他コースへの応用

27

教育研修サービスの提供

E
P
S



The Clinical Services Provider
イービーエス株式会社

28

日本ロシュ(中外製薬)における 社内教育の実践

中外製薬
高橋 行雄

2002.11.2 高橋行雄

1

コースは公募

- ◆ 2002年は、3つのコースを設定します
 - 1) 臨床統計概論
 - 2) 統計実践入門、新人は必須
 - 3) PKデータハンドリングと解析

- ◆ 講師は、高橋 行雄

注) この内容は、旧、日本ロシュのものです

2002.11.2 高橋行雄

2

なぜ統計の知識が必要か

- ◆ 臨床開発の関係者にとって統計は敷居が高い
- ◆ 臨床試験は科学的であることが必要
 - 統計的な裏付けが求められている
- ◆ 多くの人たちの協力が必要
 - 社内外の人に科学的な説明できますか
- ◆ タミフルの予防効果は？
 - Q: 相対リスクで 80% の効果です。
 - A: ？？？？、どういことですか

2002.11.2 高橋行雄

3

1) 臨床統計概論

- ◆ コースはの2000年度に開設
 - 講師: オーストラリア・ロシュのマックロードさん
 - 臨床開発のマネージャとリーダ全員が対象
 - 講義+実習(統計のメンバーが助手となる)
 - ロシュの事例をふんだんに使った講義
 - 成功した臨床試験, 問題がある臨床試験の事例
- ◆ 2001~2002年度
 - 中堅メンバーを対象, 講師は高橋行雄
 - 2日連続を2回, 計4日のコースを年2回開催

2002.11.2 高橋行雄

4

2) 統計実践入門

- ◆ 2000年に開設
 - 開発関連部門の 新人5人+旧人11人=16人
 - 年12回, 4時間/回, 月2回 + 宿題 + 発表会
 - 慶応湘南キャンパスの統計カリキュラムを含む
 - グラフ表現による「科学的研究法」の体得
- ◆ 2000年 9人, 2001年 16人
- ◆ 2002年 9人(前半), 13+ α 人(後半, 中外)
- ◆ これまでに 54人

2002.11.2 高橋行雄

5

3) PKデータハンドリングと解析

- ◆ 民族的要因の探索の第1歩である血中薬物濃度データを対象にした統計の応用コース
- ◆ 1日4時間 x 6回 = 24時間
- ◆ Excel, JMP, SAS, WinNonlinなどによるデータハンドリング, あるいは解析の経験者に対して, 応用力の向上をはかる
- ◆ 2001年 8人, 2002年 5人

2002.11.2 高橋行雄

6

コースの選択のヒント 1

- ◆ 臨床統計概論コースは、臨床試験の計画、結果の統計的な解釈に迷いがある人に贈るコースです。臨床試験の経験者向けです。統計の知識は問いません。
- ◆ 統計実践入門コースは、コンピュータを用いて、データの統計的な解析能力、統計的データ解釈能力の向上をはかります。新人は必須です。すべての臨床試験の関係者に順次受講してもらいたいと思っています。

2002.11.2 改訂版

7

コースの選択のヒント 2

- ◆ PKデータハンドリングと解析コースは、統計ソフトを用いますので、経験が少ない人は、統計実践入門コースを先に受講することを薦めます。

2002.11.2 改訂版

8

臨床統計概論のスタイル 1

◆ 第1日目の最初の出だしのスライド

● 有効であるこの証明

- ロッシュをはじめとする製薬会社は、自社の新規薬剤が有効であることを証明できなければならない。
- 規制当局は、原則的に、主張が厳密な科学的試験プログラムの結果によって裏付けられる場合に限って、このことを認める。
- 試験の厳密さは、統計デザイン、データの正確さ及び完全性、ならびに統計解析及び報告など、多数の要素によって決定される。
- 我々は、科学的及び統計的に優れた方法を使用していることを保証しなければならない。

2002.11.2 改訂版

9

臨床統計概論のスタイル 2

◆ 適切な科学的原則

- ICH E8の 第 2.2 節に、次のような記載がある。
- 「臨床試験は、その目的を達成するために、適切な科学的原則に従ってデザインされ、実施され、解析されるべきである。さらに、その試験結果は、試験終了後に適切に報告されなければならない。」
- 我々の議論の目的は、臨床試験をデザインし、実施し、解析するためのこれらの適切な科学的原則を提示することである。

2002.11.2 改訂版

10

PDN・統計実践入門コース

- ◆ 新人のうちに統計の仮説検定を使いこなした「科学的研究法」を体得させる。
- ◆ 生データのソート、マージ、転置などの基本的なデータ処理能力を身につけさせる
- ◆ 相関と因果の関連の推論になれさせる
 - 相関がなければ因果はない
 - 相関があっても因果があるとは限らない
- ◆ 本日は、このコースの内容について紹介

2002.11.2 改訂版

11

1回目、2回目

- ◆ 臨床試験の生データに触ってみよう
 - 海外の二重盲検試験経時変化データより、薬剤群を予測する
 - プロトコルを読んでみよう。
 - Clinical Study Reportを読んでみよう
 - JMPで薬剤群ごとに経時データのグラフを書く
 - 時間ごとに群間のボックスプロットを書き比較
 - 投与前値をX軸に、投与後をY軸にして、薬剤群ごとに確率楕円を書いて、薬剤の効果を評価

2002.11.2 改訂版

12

グラフ表示の実習

課題1.

ページ30、表5の血圧データをExcelで入力し、平均値を算出せよ。

表1 収縮期血圧データ (単位 mmHg)

対照群	187	160	197	232	218	186	168	156	188	187
A	168	170	181	176	182	154	191	155	159	150
B	195	207	178	137	176	144	123	138	156	153
A+B	129	138	159	149	155	130	113	126	94	

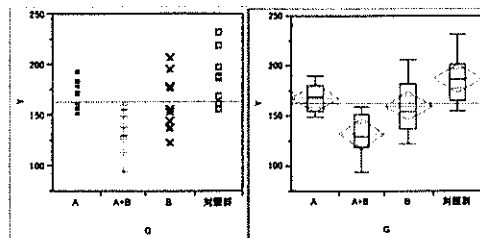
- ◆ Wordの表をExcelに関数を用いた統計量の計算
- ◆ 次にJMPに貼り付けて、4群間の平均値の比較

2002.11.2 高橋行雄

13

データのグラフ化の体験

- ◆ JMPでデータの転置を経験させ、生データのプロット、ボックスプロットの作成し、Wordに張り付ける。



2002.11.2 高橋行雄

14

3回目から7回目

- ◆ 「データ分析入門, 第4版」, 慶応義塾大学出版会
- ◆ データ分析入門 1章~12章
 - 13章 主成分分析は除くすべての章
- ◆ 1回4時間で、2~3章分
- ◆ テキストのデータは
 - www.dsci.sfc.keio.ac.jp より入手
 - 宿題用のデータも含まれている
 - 講義用のパワーポイント廣野クラス分400枚も活用

2002.11.2 高橋行雄

15

データ分析とは何か

- ◆ 実り豊かな数量データの分析のために
 - 必要な知識と手法
 - 難しい統計の理屈は抜きにして道筋を理解しよう
 - お宝の発見と効果
 - 有効な方法論を自分でデータ分析することで体得(実学)しよう
 - 習得すべき能力
 - 観察力を磨き、問題提起能力と、それを解決するためのセンスを磨こう

2002.11.2 高橋行雄

16

分析手法と理論

- ◆ データをミスリードしないためには、
 - データの背後にある背景の理解
 - 豊富な専門知識 (文献調査も重要) とセンス
 - 正しい分析方法の選択と分析理論の理解
 - データをグラフで表示し、論理的な推察を
- ◆ 仮説の筋道に整合性があるか?
 - 他人に、筋道が理解できる
 - 論理に矛盾や飛躍がないか

2002.11.2 高橋行雄

17

相関と因果の関係

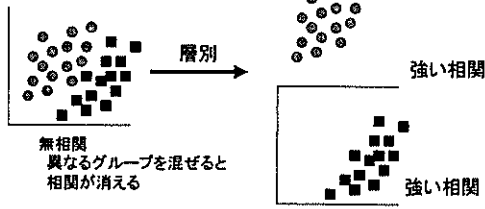
- ◆ 因果
 - ある現象が原因となって別の現象(結果)を引き起こす
 - 通貨供給量と物価
 - 北海道から南下するに従い、青色の嗜好が下がる (1979: 読売新聞調べ)
- ◆ 因果と散布図
 - 因果関係があると強い相関を持つ
 - 散布図に右上がり正相関(右下がり負相関)が見られる
- ◆ 相関と因果
 - 逆に相関があるからといって、直ちに因果があるとはいえない

2002.11.2 高橋行雄

18

層別の例, (廣野クラス)

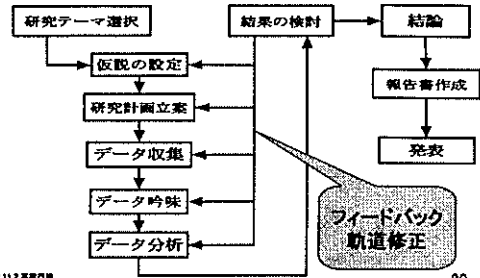
データ全体から
幾つかのグループに分類(層別)したとき
分類毎に散布図を作ると“ものの本質”が分かる



2002.11.2 廣野行雄

19

データ分析の手順, (廣野クラス)



2002.11.2 廣野行雄

20

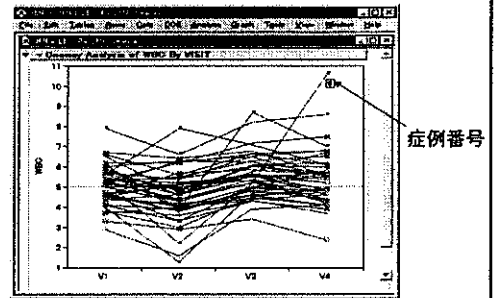
8回目, 9回目の内容

- 症例検討の「いろは」, 問題症例の抽出
- 治験総括報告書とは何か
- 問題症例の抽出・実習

2002.11.2 廣野行雄

21

臨床検査データの線グラフ



2002.11.2 廣野行雄

22

10回目: 生存時間分析の見方

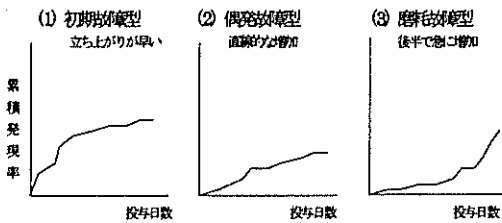


図5 累積発現率による発症の型

2002.11.2 廣野行雄

23

11回目: 民族的要因の探索

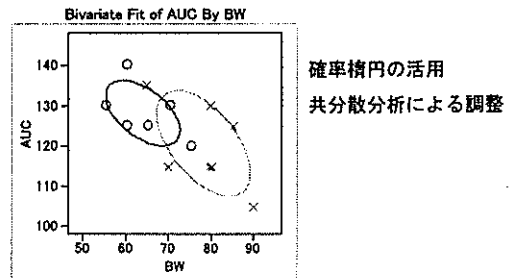


図2 体重とAUCの散布図および50%確率楕円

2002.11.2 廣野行雄

24

12回目:AUCの用量反応

- ◆ グラフを作成して薬モデルの考え方、統計的な判断、生物学的な判断を学習する

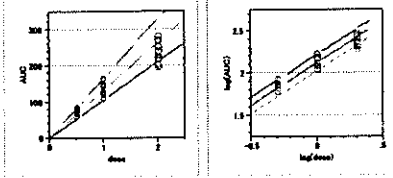


図1 生物学的同等性の判定基準の適用

80%~125%の範囲は、 $y = 0.80 \cdot x$, $y = 1.25 \cdot x$ で与えられる。両対数の場合、切片が $\log(0.80 \cdot x) = -0.0969 + \log(x)$, $\log(1.25 \cdot x) = 0.0969 + \log(x)$ と上下同じ値の平行線となる。

2002.11.2 薬師行博

25

分析プロジェクト発表会

- ◆ 受講生一人一人
- ◆ 学会形式で発表
- ◆ 研究テーマは、自由
- ◆ 研究テーマは、新規性が求められる
- ◆ 研究テーマには、作業仮説が求められる
- ◆ 統計的な検証が必須である

2002.11.2 薬師行博

26

2001年分析プロジェクト1

- 川○子：何故スキーシーズンに閉鎖道は混むの
- 田○： 総合格闘技におけるいくつかの検討
- 岡○ほ：女性の社会進出が社会にもたらす影響
- 原○介：茅ヶ崎と鶴毛はどっちがお得？
- 倉○瞳：日本ロシユ社員の昼食実態調査
- 口○お：○X家の家計簿と気温はどのように関係しているのか？
- 井○美：有害事象発現の特徴を探る
- 田○：男の大厄

2002.11.2 薬師行博

27

2001年分析プロジェクト2

- 来○代：夏の気温と次の冬の気温の関連性について
- 藤○紀：医薬分業率と薬局
- 農○子：PDNで働く労働者のQuality of Life(QOL)測定
- 上○秀：雨の日に自動車乗車中、歩行中の死亡事故が増加
- 平○代：いま人気のある居酒屋の傾向は...
- 瀬○紀：婚約指輪は必要か？
- 藤○子：高額賞金を獲得する秘訣はあるのか？

2002.11.2 薬師行博

28

2002年前期分析プロジェクト

- 八○子 夏期休暇の取得時期
- 島○美 身長に関する分析
- 中○実 結婚年齢の地域差について
- 田○孝 関西人の運転マナーを検証する
- 黒○子 冷たいもの
- 田○二 GOAL TIMEと勝敗の関係
- 敵○○ 東京と北京の夏の暑さについて
- 山○明 雨ひ？雨早？
- 本○○ 次回にチャレンジ

2002.11.2 薬師行博

29

まとめ

- ◆ 統計実践入門コースは、こんな人を養成する
 - 医薬品の臨床開発に従事する全ての人に科学的なアプローチの基礎知識を持つ
 - コンピュータを活用したハイセンスな情報分析能力を持つ
- ◆ 統計実践教育は、医薬品会社の開発能力の組織的な向上に寄与する

2002.11.2 薬師行博

30

「カテゴリカルデータ解析入門」 出版記念講演

～翻訳本の紹介とカテゴリカルデータ解析に関する最近の話題から～

寒水孝司 (東京理科大学)

松永信人 (協和発酵工業)

2003. 2. 1 医薬安全性研究会



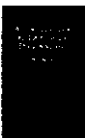
発表構成

- 「カテゴリカルデータ解析入門」の紹介
 - 翻訳に至った経緯と作業方法
 - 翻訳本の概要と特徴
- カテゴリカルデータ解析に関する話題
 - カイニ乗統計量の分割
 - 共変量の調整
 - 順序カテゴリカルデータのモデル化
- 訳者あいさつ

2

はじめに

- Agresti, A. (1996) An Introduction to Categorical Data Analysis. John Wiley & Sons, New York



- 渡邊, 菅波, 吉田, 角野, 寒水, 松永 (2003) カテゴリカルデータ解析入門. サイエンティスト社



3

発表の目的

- 翻訳に至った経緯と作業方法
 - 翻訳作業を行う際の問題点とその対応策を紹介し何らかの参考にしてほしい
- 本書の概要と特徴
 - カテゴリカルデータ解析の参考書としてすぐに役立つように、本書の概要と特徴を紹介する

4

なぜ翻訳をはじめたのか？



5

経緯

- 渡邊が“An Introduction to Categorical Data Analysis”の翻訳の話を菅波にもちかけた
 - 渡邊は入門者向けのカテゴリカルデータ解析の和書がないのでなんとかしようと思っていた
- TM研究会で“An Introduction to Categorical Data Analysis”を輪読していた
 - 毎回担当者が担当箇所の訳と資料を作成
- 渡邊と菅波でTM研究会の参加者も誘って翻訳することにした
 - TM研究会の資料を一部利用

6

TM研究会 (統計モデル研究会)

- 1997年4月に7BIOS修了生5人と書記3人がはじめた勉強会
 - 菅波(興和), 吉田(グラクソウエルカム-GSK), 鷹見(ノバルティス), 山田(EPS), 北条(東レ), 山口(東大), 大森(理科大→審査センター), 安藤(理科大→審査センター) (敬称略)
 - その後約20名が入れ替わり立ち代り
- 1997年4月～2001年3月(4年間)の月1回 合計48回開催
 - 6時半～9時(2時間半)+懇親会

7

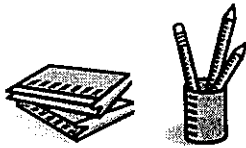
使用テキスト

- 一般化線形モデル入門 / アネット J. ドブソン
 - 1997年4月～1998年12月
 - 吉村先生(一松井先生(京都大学))の紹介
- An Introduction to Categorical Data Analysis / Alan Agresti
 - 1999年1月～2000年5月
 - 柴田さん(東大→審査センター)の紹介
- 計量経済学の方法(上) / J. ジョンストン
 - 2000年6月～2001年3月
 - 濱野先生(北里大学)の紹介



8

どうやって作業したか?



9

作業年表(2000年・2001年)

2000年	8月	渡邊が菅波を翻訳に誘う
	10月	渡邊・菅波からTM研参加者に募集
	11月	メンバー6名が決定し作業開始
2001年	3月	30日: 著作権取得(2年契約)
	12月	パンフレット第1版完成 (2002年4月刊行を目標とする)

10

作業年表(2002年・2003年)

2002年	4月	WordファイルからTEXファイルに変換
	9月	統計学会・チュートリアルセミナー (渡邊, 菅波)
2003年	11月	初稿完成
	12月	25日: 最終校正・校了
	1月	24日: 出版
	2月	1日: 医薬安全性研究会出版記念講演

11

作業上の問題点

- 問題点1: 明確な役割分担
 - 作業の分担方法と作業量の見積もりが難しい
 - 会社の業務とのバランスをいかにとるか?
- 問題点2: 適切な日本語訳
 - 適切でわかりやすい日本語訳にするには?
- 問題点3: Wordファイルの限界
 - Wordでの編集はファイルサイズが大きくなり作業に時間がかかる。メールの添付も不可能となりつつあった

12

問題点1への対応

- 作業の区分け
 - 英文和訳(忠実な和訳)
 - 翻訳(日本語表現, 一貫性)
 - 索引と統計用語の整理
 - 数式(定義, 入力ミス)のチェック
 - 解析結果(本文・表の数値)のチェック
 - 作業管理
- 訳者の会社業務に濃淡があったので, 作業管理を代表訳者(渡邊)が行い, 細かい調整を菅波が行った

13

問題点2への対応

- 反復とクロスチェック
 - 適切でわかりやすい日本語訳にするには何度も読み返すことおよび相互チェックするのが基本になる
 - 素案の段階でメンバー以外の人に読んでもらう
- 原著の用語の違いの統一
- 情報収集
 - 便利なツールを使う

14

参考資料とWebSite

- 和文医学雑誌のための用字・用語ガイドライン(1999) 第46巻 日本公衛誌 第7号
- 情報システムと情報技術事典 執筆のしおり(2001) 情報システムと情報技術事典編集委員会 (株)培風館
- Google HP (<http://www.google.co.jp>)
- @nifty 翻訳(<http://www.nifty.com/globalgate/?top4>)
- 英辞郎 on the Web (<http://www.alc.co.jp>)

15

用字・用語ガイドライン

- 現在使われている用字・用語は3種類に大別できる
 - (1) 公用文などに使われるもの
 - (2) 報道関係に使われるもの
 - (3) 一般文に使われるもの文章をまとめるときには(2)が適切. それでは,
 - ①「行う」と「行なう」
 - ②「毎に」と「ごとに」
 - ③「および」と「及び」それぞれ正しい使い方は?

16

問題点3への対応



- TEXの利用
 - TEXとはスタンフォード大学のDonald E. Knuth教授(数学者)が作成したバッチ処理型の文書整形システム。(数式の記述, 表などに関するコマンドが豊富で活版印刷に近く高品質である)
 - 最終的にTEXで組版することになっていた

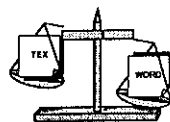
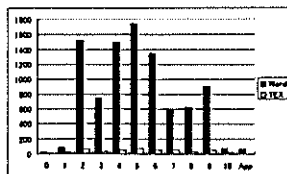
参考書

LATEX2εでエレガントな論文を書く, 2002, ずうこむ著

17

TEXの長所

- テキスト形式なのでファイルサイズが小さい
- 数式も検索対象になる
- input機能によりファイル管理しやすい



18

TEXの短所

- TEXの習得には時間がかかる
 - プログラミング言語に近い
- 作業者が限定され、校正作業が集中するが文章は統一される
- TEX作業以外の校正は紙ベースになる

19

何とか約2年かけて完成
どんなものができた???



20

Alan Agrestiとは



- 1. Professor in the Department of Statistics at the University of Florida
- 2. A Fellow of the American Statistical Association

URL <http://www.stat.ufl.edu/~aa>



Agresti, A (1990)
Categorical Data
Analysis. John Wiley
& Sons, New York



Agresti, A (2002)
Categorical Data
Analysis, Second
Edition, John Wiley
& Sons, New York

21

事前知識

- 微積分や線形代数などの数学的知識は不要(結果の解釈を優先)
 - 尤度方程式の導入や漸近分布の証明はない
- 推定と仮説検定は必要な知識. さらに回帰分析や分散分析を知っているのが望ましい
 - 医薬安全性研究会の話を知っていれば十分

22

本書の特徴

- はじめに統計手法を説明し、次にその手法を使った例題を紹介している
- カテゴリカルデータのモデル化とその解釈に焦点を置いている
 - 豊富な例題と基本的なSASのコードがある
 - 自己学習しやすい
- 練習問題が240問近くある
 - 残念ながら解答はない

23

本書の特徴(続)

- 現実のデータが約100個あり、多くのデータがダウンロードできる
 - <http://lib.stat.cmu.edu/datasets/agresti>
 - <http://web.stat.ufl.edu/~aa/intro-cda/appendix.html>
 - 生物学(カブトガニ, ワニ), 社会学(社会調査全般), 医学, 薬学(アスピリンと心筋梗塞), スポーツ(野球, サッカー, テニス)など



24

本書の特徴(続)

■ データの例

- カブトガニの抱合



- ・色
- ・縁棘の状態
- ・重さ
- ・甲羅の幅

詳しくは後半の共変量の調整で説明

25

目次と概要

1章 序論 (Introduction)

- カテゴリカルデータの分類, 二項分布, ポアソン分布, 最尤法

2章 2元分割表 (Two-Way Contingency Tables)

- 割合の比較, オッズ比, 独立性の検定, カイ二乗統計量の分割, 正確検定

3章 3元分割表 (Three-Way Contingency Tables)

- 条件付き連関, 部分連関, Cochran-Mantel-Haenszel検定, 正確検定

25

目次と概要

4章 一般化線形モデル (Generalized Linear Models)

- 二値データと計数データに対する一般化線形モデル, モデルを用いた推測とモデル診断

5章 ロジスティック回帰 (Logistic Regression)

- モデルの解釈, 推測, 確認, 共変量の調整, 多重ロジスティック回帰, サンプルサイズと検出力

6章 分割表における対数線形モデル

(Loglinear Models for Contingency Tables)

- 分割表に対する対数線形モデル, ロジットモデルとの関係

27

目次と概要

7章 ロジットモデルと対数線形モデルの構築とその適用 (Building and Applying Logit and Loglinear Models)

- 連関図と縮約性, 順序情報の利用, 条件付き独立の検定, スパースデータの影響

8章 マルチカテゴリーロジットモデル

(Multicategory Logit Models)

- 名義変数に対するロジットモデル, 順序カテゴリカルデータのモデル化

28

目次と概要

9章 マッチドペアに対するモデル

(Models for Matched Pairs)

- 従属な割合の比較, マッチドペアに対するロジットモデル, Bradley-Terryモデル

10章 20世紀におけるカテゴリカルデータ解析の歩み

(A Twentieth-Century Tour of Categorical Data Analysis)

- PearsonとYuleとの論争, Fisherの貢献

付録 カテゴリカルデータ解析に対するSASと

SPSS (SAS and SPSS for Categorical Data Analysis)

- GENMODプロシジャを中心としたSASプログラム

29

一部訂正

■ Alan AgrestiのHPに正誤表が公開されているが(2002/5/9)反映できなかった

- <http://www.stat.ufl.edu/~aa/intro-cda/corrections/corrections.html>

- 全部で12箇所あり正誤表で対応した. 定期的にHPを確認する必要があった

- Alan Agrestiが公開している内容以外にもいくつか間違いがあった(修正済み)

30

「カテゴリカルデータ解析入門」 出版記念講演

～翻訳本の紹介とカテゴリカルデータ解析に関する最近の話題から～

寒水孝司 (東京理科大学)
○ 松永信人 (協和発酵工業)

2003. 2. 1 医薬安全性研究会



発表構成

- 「カテゴリカルデータ解析入門」の紹介
 - 翻訳に至った経緯と作業方法
 - 翻訳本の概要と特徴
- カテゴリカルデータ解析に関する話題
 - カイニ乗統計量の分割(2章)
 - 共変量の調整(5章)
 - 順序カテゴリカルデータのモデル化(8章)



2

カイニ乗統計量の分割(2章)

3

想定する状況の例

2×3表

性別	支持政党			合計
	民主党	なし	共和党	
女性	279	73	225	577
男性	165	47	191	403
合計	444	120	416	980

$$G^2 = 7.00$$

$$(df = 2)$$

$$P = 0.03$$

カイニ乗検定で有意になったが、
どこで差(連関)があるかわからない

→ 2章 二元分割表
カイニ乗統計量の分割

4

2章の内容

2. 二元分割表(Two-Way Contingency Tables)
 - 2.1 分割表における確率構造
 - 2.2 2×2表における割合の比較
 - 2.3 オッズ比
 - 2.4 独立性に対するカイニ乗検定
(カイニ乗統計量の分割)
 - 2.5 順序データに対する独立性の検定
 - 2.6 小標本における正確な推測

5

カイニ乗統計量

・尤度比カイニ乗統計量 ・ピアソンカイニ乗統計量

$$G^2 = 2 \sum O \log \left(\frac{O}{E} \right) \quad X^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

O: 観測度数
E: 帰無仮説の下での期待値

- 大標本でカイニ乗分布に従う
- 独立性の検定、あてはまりの確認に使用

6

カイ二乗統計量の性質

- カイ二乗統計量の再生性
 - 自由度 df_1 のカイ二乗統計量 + 自由度 df_2 のカイ二乗統計量 \rightarrow 自由度 $df_1 + df_2$ のカイ二乗統計量
 - カイ二乗統計量の分割
 - 自由度 >1 のカイ二乗統計量は、より低次のカイ二乗統計量に分割できる
- $\rightarrow G^2$ の分割について説明

7

G^2 の分割

2×4表

変数 B	変数 A				合計
	I	II	III	IV	
あり	n11	n12	n13	n14	n1+
なし	n21	n22	n23	n24	n2+
合計	n+1	n+2	n+3	n+4	n++

$G^2 (df = 3)$

3つの2×2表に分割

変数 B	変数 A		変数 B	変数 A		変数 B	変数 A	
	I	II		I+II	III		あり	I+II+III
あり	n11	n12	あり	n11+n12	n13	あり	n11+n12+n13	n14
なし	n21	n22	なし	n21+n22	n23	なし	n21+n22+n23	n24

$G_1^2 (df_1 = 1)$

$G_2^2 (df_2 = 1)$

$G_3^2 (df_3 = 1)$

$G^2 = G_1^2 + G_2^2 + G_3^2 (df = df_1 + df_2 + df_3)$ が成り立つ

8

なぜ分割するのか？

- カイ二乗統計量は連関に対する証拠の程度を表す統計量
 - 分割することでカテゴリー間やカテゴリーのグループ間の連関が調べられる
- カイ二乗統計量の分割に関する参考文献
 - Agresti, A (2002) Categorical Data Analysis, Second Edition. John Wiley & Sons, New York
 - 広津千尋 (1982) 離散データ解析. 教育出版

9

事例(ジェンダーギャップ)

- 目的: 性別と支持政党との連関を調べる
- 変数
 - 性別(男性、女性)
 - 支持政党(民主党、共和党、なし)

2×3表

性別	支持政党			合計
	民主党	なし	共和党	
女性	279	73	225	577
男性	165	47	191	403
合計	444	120	416	980

10

カイ二乗統計量の分割

性別	支持政党			合計
	民主党	なし	共和党	
女性	279	73	225	577
男性	165	47	191	403
合計	444	120	416	980

$G^2 = 7.00 (df = 2)$

性別	支持政党		
	民主党	なし	合計
女性	279	73	352
男性	165	47	212
合計	444	120	564

$G^2 = 0.16 (df = 1)$

性別	支持政党		
	民主党+なし	共和党	合計
女性	352	225	577
男性	212	191	403
合計	564	416	980

$G^2 = 6.84 (df = 1)$

$0.16 + 6.84 = 7.00$

11

共変量の調整(5章)

12

想定する状況の例

色 X_1	甲羅の幅 X_2	サテライトの有無 Y
2	28.3	1
3	22.5	0
1	26.0	1
3	24.8	0
2	26.0	1
1	23.8	0
2	26.5	0
3	24.7	0
2	23.7	0
...

- ・ 応答変数は二値変数
- ・ 説明変数が複数ある場合
(計数値のみ、計量値のみ、またはその両方であったもよい)

→ 5章 ロジスティック回帰モデル
共変量の調整

13

5章の内容

5. ロジスティック回帰(Logistic Regression)

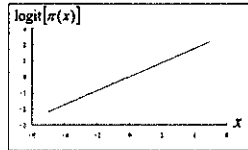
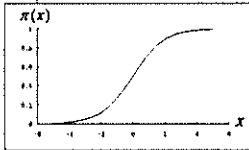
- 5.1 ロジスティック回帰モデルの解釈
- 5.2 ロジスティック回帰の推測
- 5.3 モデルの確認
- 5.4 質的な予測子を含むロジットモデル
- 5.5 多重ロジスティック回帰
- 5.6 ロジスティック回帰におけるサンプルサイズと検出力
- 5.7 ロジスティック回帰に対する正確な推測

14

ロジスティック回帰モデル

- 二値応答 Y と説明変数 X のモデル
- 値 x のときの成功確率を $\pi(x)$
- 対数オッズに対し、線形関係が成り立つ

$$\text{logit}[\pi(x)] = \log\left(\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)}\right) = \alpha + \beta x$$



15

オッズ比の解釈

- オッズでの表現

$$\frac{\pi(x)}{1-\pi(x)} = \exp(\alpha + \beta x) = e^\alpha (e^\beta)^x$$

- x が1単位増加すると、オッズは e^β 倍になる

16

事例(カブトガニデータ)

■ 背景

- メスのカブトガニの1匹のオスのカブトガニとくっついて行動
- そのオス以外にサテライトと呼ばれる何匹かのオスをくっつけることがある

- 目的: サテライトの有無に影響する因子を調べる



- ← 予測
- ・ 色
 - ・ 縁棘の状態
 - ・ 重さ
 - ・ 甲羅の幅

17

変数

- 応答変数
 - サテライトの有無 (1=あり、0=なし)
- 説明変数
 - 色 (1=やや明るい、2=中くらい、3=やや暗い、4=暗い)
 - 縁棘の状態 (1=いずれも正常、2=一方が磨耗または破損している、3=いずれも破損している)
 - 重さ(kg) ... 計量値
 - 甲羅の幅(cm) ... 計量値

18

結果

予測式: $\text{logit}(\pi) = -10.071 - 0.509c + 0.458x$

パラメータ	自由度	推定値	標準誤差	P値
切片	1	-10.071	2.807	0.0003
色	1	-0.509	0.224	0.0229
甲羅の幅	1	0.458	0.104	<.0001

～条件付オッズ比での解釈～

ある甲羅の幅で、

色のカテゴリーが1増加(例:「やや明るい」→「中くらい」)

→ サテライトのオッズは $\exp(-0.509) = 0.60$ 倍

25

順序カテゴリカルデータのモデル化(8章)

26

想定する状況の例

濃度 (mg/kg/日)	応答		
	死亡	奇形	正常
0 (コントロール)	15	1	281
62.5	17	0	225
125	22	7	283
250	38	59	202
500	144	132	9

- 応答変数のカテゴリー数 $J > 2$
- 順序のあるデータ

→ 8章 マルチカテゴリーロジットモデル
順序カテゴリカルデータのモデル化

27

8章の内容

8. マルチカテゴリーロジットモデル (Multicategory Logit Models)
 - 8.1 名義応答に対するロジットモデル (ベースラインカテゴリーロジットモデル)
 - 8.2 順序応答変数に対する累積ロジットモデル (比例オッズモデル)
 - 8.3 順序応答に対するペアカテゴリーロジット (隣接カテゴリーロジット)

28

順序カテゴリーデータ

- Y は J 個のカテゴリーからなる順序変数
- 順序性を利用して解析
 - マルチカテゴリーロジットモデルを紹介
 - $(\pi_1, \pi_2, \dots, \pi_J)$ は $\sum_j \pi_j = 1$ を満たす

説明変数 X	応答変数 Y				合計
	I	II	III	IV	
あり	n11	n12	n13	n14	n1+
なし	n21	n22	n23	n24	n2+
合計	n+1	n+2	n+3	n+4	n++

$J = 4$

29

ベースラインカテゴリーロジットモデル

- 最後のカテゴリー (J) をベースライン (他も可)
- 予測子 X をもつモデル

$$\log \left(\frac{\pi_j}{\pi_J} \right) = \alpha_j + \beta_j x, \quad j = 1, \dots, J-1$$

- カテゴリー j と カテゴリー J の応答が与えられた下での、応答 J の対数オッズを示す

イメージ

説明変数 X	応答変数 Y				合計
	I	II	III	IV	
あり	n11	n12	n13	n14	n1+
なし	n21	n22	n23	n24	n2+
合計	n+1	n+2	n+3	n+4	n++

順序は問わない

それぞれについて β を推定

30

順序応答に対する累積ロジットモデル ●●

- 累積確率とは、応答 Y がカテゴリ j 以下になる確率

$$P(Y \leq j) = \pi_1 + \dots + \pi_j, \quad j = 1, \dots, J$$

- $P(Y \leq 1) \leq P(Y \leq 2) \leq \dots \leq P(Y \leq J) = 1$ の関係

- 累積ロジット

$$\begin{aligned} \text{logit}[P(Y \leq j)] &= \log \left(\frac{P(Y \leq j)}{1 - P(Y \leq j)} \right) \\ &= \log \left(\frac{\pi_1 + \dots + \pi_j}{\pi_{j+1} + \dots + \pi_J} \right) \quad j = 1, \dots, J-1 \end{aligned}$$

31

比例オッズモデル ●●

- 予測子 X をもつモデル

$$\text{logit}[P(Y = j)] = \alpha_j + \beta x_j, \quad j = 1, \dots, J-1$$

- いずれの箇所でも二値にまとめても同じ効果

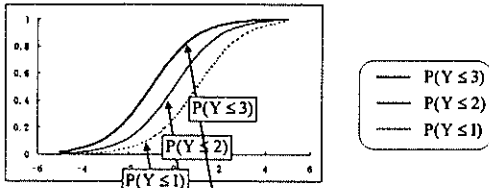
イメージ

説明変数 X	応答変数 Y				合計	すべてに対して 共通の β を推定
	I	II	III	IV		
あり	n_{11}	n_{12}	n_{13}	n_{14}	n_{1+}	
なし	n_{21}	n_{22}	n_{23}	n_{24}	n_{2+}	
合計	n_{+1}	n_{+2}	n_{+3}	n_{+4}	n_{++}	

32

比例オッズモデルの図 ●●

- 傾き β が一定



説明変数 X	応答変数 Y				合計
	I	II	III	IV	
あり	n_{11}	n_{12}	n_{13}	n_{14}	n_{1+}
なし	n_{21}	n_{22}	n_{23}	n_{24}	n_{2+}
合計	n_{+1}	n_{+2}	n_{+3}	n_{+4}	n_{++}

33

隣接カテゴリロジットモデル ●●

- 隣接するすべてのカテゴリのペアを用いて、 $J-1$ 個のロジットを構成

- 予測子 X をもつロジットモデル

$$\log \left(\frac{\pi_{j+1}}{\pi_j} \right) = \alpha_j + \beta x_j, \quad j = 1, \dots, J-1$$

- さらに簡単にしたモデルは、

$$\log \left(\frac{\pi_{j+1}}{\pi_j} \right) = \alpha_j + \beta x_j, \quad j = 1, \dots, J-1$$

34

隣接カテゴリロジットモデル ●●

- 簡単にしたモデルは応答尺度の順序を考慮

$$\log \left(\frac{\pi_{j+1}}{\pi_j} \right) = \alpha_j + \beta x_j, \quad j = 1, \dots, J-1$$

- 隣接するカテゴリのペアがすべて同じ効果

イメージ

変数	カテゴリ				合計	すべてに対して 共通の β を推定
	I	II	III	IV		
あり	n_{11}	n_{12}	n_{13}	n_{14}	n_{1+}	
なし	n_{21}	n_{22}	n_{23}	n_{24}	n_{2+}	
合計	n_{+1}	n_{+2}	n_{+3}	n_{+4}	n_{++}	

35

紹介したモデル ●●

- 名義応答に対するモデル

ベースラインカテゴリロジットモデル $\log \left(\frac{\pi_j}{\pi_1} \right) = \alpha_j + \beta x_j, \quad j = 1, \dots, J-1$

隣接カテゴリロジットモデル $\log \left(\frac{\pi_{j+1}}{\pi_j} \right) = \alpha_j + \beta x_j, \quad j = 1, \dots, J-1$

- 順序応答に対するモデル

比例オッズモデル $\log \left(\frac{\pi_j}{\pi_1} \right) = \alpha_j + \beta x_j, \quad j = 1, \dots, J-1$

隣接カテゴリロジットモデル $\log \left(\frac{\pi_{j+1}}{\pi_j} \right) = \alpha_j + \beta x_j, \quad j = 1, \dots, J-1$

36

事例(政治的イデオロギー)

- 目的: 政治的イデオロギーと所属政党との関連を調べる
- 政治的イデオロギー: 5つの順序尺度
- 非常にリベラル~非常に保守的

所属政党	政治的イデオロギー					合計
	非常に リベラル (j=1)	やや リベラル (j=2)	中道 (j=3)	やや 保守的 (j=4)	非常に 保守的 (j=5)	
民主党 (x=)	80	81	171	41	55	428
共和党 (x=)	30	46	148	84	99	407

37

使用したモデル

- 比例オッズモデル(x=1:民主党,0:共和党)

$$\text{logit}[P(Y \leq j)] = \log \frac{P(Y \leq j)}{P(Y > j)} = \alpha_j + \beta x, \quad j=1, \dots, J-1$$
 - ・ 保守的な方向に対するリベラルな方向のオッズ
- 隣接カテゴリーロジットモデル(x=0:民主党,1:共和党)

$$\log \left(\frac{\pi_{j+1}}{\pi_j} \right) = \alpha_j + \beta x, \quad j=1, \dots, J-1$$

- ・ 「中道」に対する「やや保守的」のオッズ

所属政党	政治的イデオロギー					合計
	非常に リベラル (j=1)	やや リベラル (j=2)	中道 (j=3)	やや 保守的 (j=4)	非常に 保守的 (j=5)	
民主党 (x=)	80	81	171	41	55	428
共和党 (x=)	30	46	148	84	99	407

38

結果の解釈1

- 比例オッズモデル—— オッズ: $P(Y \leq j)/P(Y > j)$ ——
 - オッズの解釈: 保守的な方向に対するリベラルな方向のオッズ
 - 民主党員のオッズは共和党員のオッズの2.65倍
 $\hat{\beta} = 0.975 \quad \exp(\hat{\beta}) = \exp(0.975) = 2.65$
 - 民主党員の方がリベラルな傾向が強い
- 隣接カテゴリーロジットモデル オッズ: π_{j+1}/π_j
 - オッズの解釈: 「中道」に対する「やや保守的」のオッズ
 - 共和党員のオッズは民主党員のオッズの1.54倍
 $\hat{\beta} = 0.435 \quad \exp(\hat{\beta}) = \exp(0.435) = 1.54$
 - 共和党員の方が保守的な傾向が強い

似たような結果が得られた

39

結果の解釈2

帰無仮説: 所属政党はイデオロギーに影響しない

$$H_0: \beta = 0 \quad \rightarrow \quad \text{尤度比検定を使用}$$

- 比例オッズモデル
 $G^2 = 58.6 (df = 1) \quad P < 0.0001$
- 隣接カテゴリーロジットモデル
 $G^2 = 56.8 (df = 1) \quad P < 0.0001$
 → 非常に強い連関がみられる

似たような結果が得られた

40

その他のモデル

- 順序変数に対する単純なモデルがあてはまらない場合
 - もう一方の隣接カテゴリーロジットモデルの適用

$$\log \left(\frac{\pi_{j+1}}{\pi_j} \right) = \alpha_j + \beta x, \quad j=1, \dots, J-1$$

- ベースラインカテゴリーロジットモデルの適用

$$\log \left(\frac{\pi_j}{\pi_1} \right) = \alpha_j + \beta x, \quad j=1, \dots, J-1$$

- 比例オッズモデルが良くあてはまる場合
 - 応答カテゴリーに対する不変性

41

比例オッズモデルの不変性

- ・ 2×5表の結果

所属政党	政治的イデオロギー					合計
	非常に リベラル (j=1)	やや リベラル (j=2)	中道 (j=3)	やや 保守的 (j=4)	非常に 保守的 (j=5)	
民主党	80	81	171	41	55	428
共和党	30	46	148	84	99	407

$$\hat{\beta} = 0.975$$

(ASE = 0.129)

- ・ 2×3表(応答尺度を3カテゴリーにまとめたもの)の結果

所属政党	政治的イデオロギー			合計
	リベラル	中道	保守的	
民主党	161	171	96	428
共和党	76	148	183	407

$$\hat{\beta} = 1.006$$

モデルがよく当てはまる場合、ほぼ同じ効果が得られる

42

まとめ

- 本の内容は、カテゴリカルデータのモデル化と結果の解釈が中心
- 今回の事例はすべて本の中から抜粋
- データおよびSASプログラムはwebで入手可能
- <http://www.stat.ufl.edu/~aa/intro-cda/appendix.html>

43

おわりに

- 本書はカテゴリカルデータ解析の入門書として唯一の和書といえます。ぜひご購入してみたいはいかがでしょうか？

渡邊、菅波、吉田
角野、寒水、松永



44

[事務局だより]

会報第48号をお送りします。ドラマ「生殖発生毒性試験の統計」は第90回定例会（2002年4月20日）での発表台本です。練習の成果もあって、熱演でした。脚本も瀧澤さんの手によって、臨場感あふれるドラマに仕上がりました。

薬理試験の統計解析は91回（2002年7月20日）の発表、企業内統計教育は92回（2002年11月2日）の発表です。

また、出版記念講演（93回、2003年2月1日）は、今年の2月に刊行された『カテゴリカルデータ解析入門』の紹介と最近の話題を共訳者に発表してもらったものです。本書は幸い好調で、幅広い分野の方に読まれているようです。

（大野）

医薬安全性研究会 会報No. 48

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

2003年 5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48号 2003年5月

■ 目 次 ■

* 医薬安全性研究会と関連スケジュール

- ドラマ：生殖発生毒性試験の統計
 - 第一幕..... 1
 - 第二幕..... 7
 - 薬理試験における順序カテゴリカル経時測定データの統計解析
寒水 孝司／濱野鉄太郎..... 13
 - 製薬企業における企業内統計教育—実践から将来へ—..... 23
 - ①研究効率を上げるためのユニーク事例
—アベンティスファーマ研究所の場合—
芳賀 敏郎／高木 弘毅..... 25
 - ②イーピーエスにおける臨床試験概論研修とその考え方
巖 浩..... 29
 - ③中外製薬(日本ロシュ)における社内教育の実践
高橋 行雄..... 34
 - 『カテゴリカルデータ解析入門』出版記念講演
～翻訳本の紹介とカテゴリカルデータ解析に関する最近の話題から～
 - 寒水 孝司..... 39
 - 松永 信人..... 44
-
- 事務局だより..... 52

編集

医薬安全性研究会

定価(本体1,000円+税)