

Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics
第2期 医薬安全性研究会 総会及び第21回定例会

第2期医薬安全性研究会 総会及び第21回定例会のご案内を申し上げます。

今回は、「用量反応データのこれからの統計解析」と題して、2017年に日本薬理学雑誌で公開された2つの論文を題材に議論をします。

始めに、用量反応データを評価するモデルとして一般的で、2つの論文でも取り上げられているE_{max}モデルについて、Tutorialを行います。

次は、「平行線検定による薬剤間効力比較」の事例です。2つの薬剤間の効力を比較するため、それぞれに複数用量を設定した実験データに対して、古典的な直線回帰に基づく平行線検定に加えて、シグモイド曲線に基づいた平行線検定についても解説します。また、検定に基づく平行の判定の問題点と、最近提案されている推定に基づく判定について紹介します。

さらに、「探索的薬理試験データに対する種々の解析方法の適用と比較」で2つの事例を取り上げます。経時的で打ち切りのある発毛試験データ及び培養細胞を用いた反応に上限があるタンパク質産生量測定試験データを基に、様々な視点で適用した解析方法について、解析結果を比較しそれぞれの解析方法の特徴を解説します。

最後に、発毛試験のデータを用いて、さらなる検討を行った結果を発表します。打ち切りデータを含む場合に回帰分析を適用するにはどのように考えて行うか、について解説します。

また、午前中には、「じっくり勉強すれば身につく統計入門」というテーマで、「正規分布を仮定した打ち切りデータの回帰分析入門」という演題で解説をして頂きます。午前中は参加費無料となっておりますので、併せてご参加頂ければ幸いです。

● **開催要項**

2017年11月18日（土） 10:00～12:00, 13:00～17:00

場所：森戸記念館, 1F 第2フォーラム, 東京都新宿区神楽坂4-2-2

参加費：会員 5,000円 非会員 5,000円

申込方法：ホームページ <http://biostat.jp/> にて事前登録をお願いします。

● **テーマ**

* **じっくり勉強すれば身につく統計入門 (10:00～12:00)**

・正規分布を仮定した打ち切りデータの回帰分析入門 高橋行雄 (Biostat 研究所)

* **第11回総会 (13:00～13:30)**

* **第21回定例会**

(13:30～17:00)

用量反応データのこれからの統計解析

- | | |
|--|-------------------|
| 1. 用量反応データに用いるE _{max} モデルについて | 薬理統計グループ |
| 2. 平行線検定(直線及びシグモイド曲線)による効力比較 | 原田 淳・吉池通晴(第一三共) |
| 3. 探索的薬理試験データに対する種々の解析方法の適用と比較 | 黒須真介(大正製薬) |
| 4. 打ち切りデータを含む場合の新しい回帰分析の考え方 | 高橋行雄(Biostat 研究所) |

会場案内

今回の会場である森戸記念館は、少しわかりにくい場所にあります。

飯田橋からご来場の際は、東京三菱UFJ銀行を目指して神楽坂を上がって下さい。毘沙門天が左手、鳥茶屋が右に見えたら、その先の狭い通りを右に曲ってください。その突き当たりが、会場の**森戸記念館**です。



発表抄録

じっくり勉強すれば身につく統計入門 “正規分布を仮定した打ち切りデータの回帰分析入門”

打ち切りデータは、欠測値として扱う、または打ち切られた時の値などに置き換える等の便宜的な解析がしばしば行われる。データが正規分布すると仮定できる場合は、その分布関数及び確率密度関数を用いることにより正確な平均値及び標準偏差を推定することができる。また、各用量群の標準偏差が同じであると仮定できれば、正確な回帰分析を行うこともできる。Excel を用いて打ち切りがある場合の平均値と標準偏差及び回帰分析のパラメータの推定について丁寧に解説する。

* 用量反応データのこれからの統計解析

1. 用量反応データに用いる Emax モデルについて

用量反応データはシグモイド曲線に沿った反応を示すことが多い。シグモイド曲線の統計モデルとして Emax モデルがある。実験では、陰性及び陽性対照を設定するが、これらには検討する薬物を含まないため、他の群とまとめて解析するとモデルに上手く当てはめられない場合がある。投与群とは別のモデルを置き、対照群を含めて同時に Emax モデルに当てはめる方法について解説する。

2. 平行線検定（直線及びシグモイド曲線）による効力比較

2 種類の薬剤の用量反応が直線やシグモイド曲線で近似でき、かつ平行と見せる場合は、両剤のある用量での効果の比を取ることで効力を比較でき、生物検定法分野で平行線検定として知られている。平行線検定は直線をあてはめるものが主流であったが、近年ではシグモイド曲線のあてはめも行われるようになってきた。比較を行う前提として、直線の場合は傾きが同じであることが、シグモイド曲線の場合は傾きのパラメータ以外にも上限／下限なども一致する必要があるが、そうでない場合についての考え方を含めて解析手順について解説する。また、平行性の判定に用いられてきた有意差検定の問題点と、新たに提案された信頼区間を用いる方法について紹介する。

3. 探索的薬理試験データに対する種々の解析方法の適用と比較

探索的薬理試験は様々な試験デザイン・条件で行われ、多様なデータが得られるため、予め最適な解析方法を決めておくことは困難である。様々な仮説を立てて探索的に統計解析することでデータの持つ情報を十分に引き出すことが望ましい。発毛試験の事例では、発毛スコアを経時的に測定し、薬剤群が最高スコアに達する時点で観察を終了するため、対照群では最高スコアにならずに打ち切られる動物が出現する。最高スコアをイベントとする生存時間解析など 4 種類の方法を適応し、その特徴を解説する。次に、培養細胞のタンパク質産生量測定試験の事例では、上の 2 用量がほぼ同じ効果を示している。このような場合に、用量依存性を考慮しない群間比較から、単調性を仮定した群間比較、Emax モデル、多項式モデル、対比を用いた方法について、解析した結果と示したい結論や薬理学的妥当性などの考慮点について解説する。

4. 打ち切りデータを含む場合の新しい回帰分析の考え方

投与量を考慮した解析の基本は回帰分析だが、探索的薬理試験の発毛試験で検討された生存時間解析は、打ち切りデータを考慮しているが群間比較である。データは各群で正規分布が仮定できることから、その分布関数と確率密度関数を用いた正確な回帰分析を JMP[®]で行う方法について説明する。また、データが右に裾を引く場合の対数正規分布あるいは寿命データの場合の Weibull 分布を仮定した回帰分析についても解説する。