第 2 期 医薬安全性研究会
第 23 回定例会 2018 年 11 月 17 日

最大対比法の過去・現在・未来

最大対比法の過去・現在

山田 雅之

薬理統計グループ

要約: 薬効薬理の用量反応試験において，群が複数ある場合に多重性を考慮し適切な多重比較を用いる必要がある．最大対比法はそのような多重比較法の 1 つとして提案されている．本資料では，旧医薬安全性研究会および第 2 期医薬安全性研究会での最大対比法に関する発表をレビューした．歴史的経緯として，多群の比較で対比を用いた方法が 1950 年代から提案されており，代表例として，Scheffé の方法，Dunnett の方法，Williams の方法，max-t 法などがあげられる．医療統計の分野では，1989 年の Ruberg の「最小有効量を求めるための複数対比法」で最大対比法を取り上げている．特別会員であった東京理科大学の故浜田知久馬教授は，実際の毒性試験データを用いて毒性の専門家の用量反応パターンの判定と最大対比法の判定結果との一致度を調べ，博士論文にまとめていた．医薬品開発における最大対比法として，審査報告書から最大対比法が臨床試験でどのように活用されているかを確認した．最大対比法は，用量反応を検討する第 II 相試験で用量反応パターンを評価するために用いられており，事例として示したクエン酸第二鉄水和物（商品名：リオナ）では，最大対比法による用量反応パターンから検証試験の投与量を設定し，添付文書の用法・用量の根拠としていた．

キーワード：最大対比法，浜田知久馬，医薬安全性研究会，臨床試験，用量反応パターン

目 次

1. 過去：医薬安全性研究会での発表 ---------- 3
2. 現在：医薬品開発における最大対比法---------- 7

第 2 期 医薬安全性研究会
第 23 回定例会 2018 年 11 月 17 日

1

最大対比法の過去・現在

薬理統計グループ　山田 雅之

2

本日の内容

- 最大対比法の過去
  - 医薬安全性研究会での発表
- 最大対比法の現在
  - 審査報告書での事例

本発表では，最大対比法の活用の過去・現在・未来のうち，過去と現在について報告する．

過去では，旧医薬安全性研究会および第2期医薬安全性研究会での報告を中心に，最大対比法にまつわる歴史を示す．

現在では，審査報告書における最大対比法の使用事例について示す．

3

安全研での発表

- 旧安全研 会報 Vol. 44：1999年7月
  - ＜特集＞最大対比法
  - 用量反応関係を評価するときの「対比」の役割
    吉村功（東京理科大学）
  - 最大対比法はどんな場面で使えるか？
    吉村功（東京理科大学）
  - 最大対比法の性能評価
    浜田知久馬（東京大学）
    https://biostat.jp/archive_kaihou/ANZ_KIH_44_1999_07.pdf

  - 第71回（1997/7/5）及び第75回（1998/7/4）定例会資料を基に構成
  - その後も関連した発表あり
    - 第106回（2006/10/21）
      臨床用量設定のための統計手法の提案　　若菜明（万有製薬）

最大対比法は，旧医薬安全性研究会 第71回定例会で最初に取り上げられている．その後第75回定例会でも取り上げられ，その発表を基に1999年7月に発刊された会報44号で特集が組まれている．その後，第106回定例会でも最大対比法に関連した発表が行われている．

会報44号は，第2期医薬安全性研究会のホームページより，ダウンロードできる．
https://biostat.jp/archive_kaihou/ANZ_KIH_44_1999_07.pdf（最終アクセス日：2019年8月20日）

4

歴史的経緯

- Scheffeの方法（1953）
- Dunnettの方法（1955）
- Williamsの方法（1971）
- スチューデント化した対比（max-t法）（1979）

- 最小有効量を求める複数対比法（1989）
  Ruberg,S.J. (1989), ”Contrasts for identifying the minimum effective dose,” JASA,84,816-822

医薬安全性研究会 会報 No.44 一部改編

会報44号の吉村先生，浜田先生の発表資料をもとに，最大対比法の歴史的経緯をひも解いてみる．

多群の比較において，対比を用いた方法が1950年代から提案されている．例えば，Schefféの方法，Dunnettの方法，Williamsの方法，max-t法など，様々な対比を用いた解析方法が提案された．コラらの方法で用いられている対比の一部について，中西氏の発表で詳細が示されている．

医薬統計の分野で対比を用いた提案が行われた論文として，1989年のRubergの「最小有効量を求めるための複数対比法」が紹介されている．

5

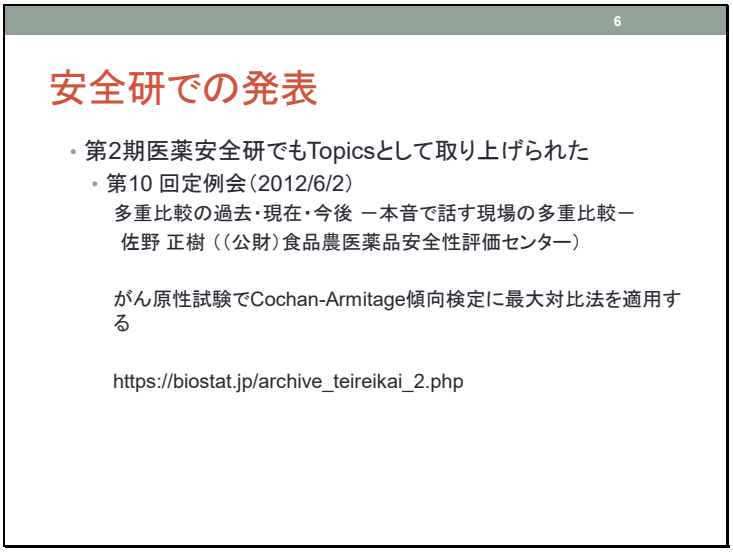
浜田先生と最大対比法

- 浜田先生の博士論文
  - 一般毒性試験における外れ値と用量反応パターンの統計学的な評価に関する研究
    - 「本論文では用量反応パターンを明らかにする方法として,用量反応関係を複数の対比(contrast)によってモデル化する最大対比法の適用を提案した.」
    - 「毒性学の専門家7人と,統計解析の業務従事者5人,合せて12人が,研究用データベースから選択された18項目について,用量反応パターンを判定し,この結果を,最大対比法と比較した.その結果,最大対比法による用量パターンの解析結果は,最大対比法で考慮した用量反応関係があるケース,想定しない用量反応関係があるケース,用量反応関係なしのいずれの場合においても,評価者間で最も多い判定に一致することがわかった.」

研究成果は論文として公開されている。
A Study on the Consistency between Statistical Evaluation and Toxicological Judgment (1997)
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/009286159703100212?journalCode=dijb

最大対比法は，本研究会の特別会員であった浜田先生ともゆかりが深い．浜田先生の博士論文である，「一般毒性試験における外れ値と用量反応パターンの統計学的な評価に関する研究」では，用量反応パターンの評価に最大対比法を用いて，毒性の専門家の用量反応パターンの判定との一致度を評価している．この研究は論文として公開されている．

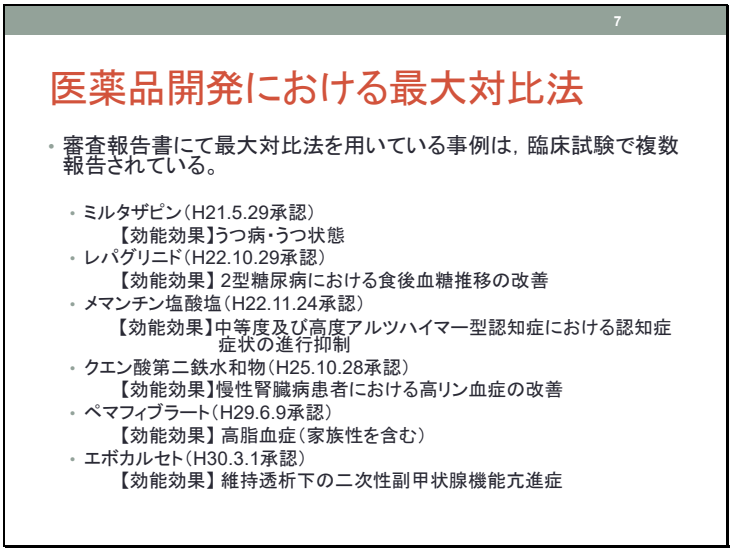
A Study on the Consistency between Statistical Evaluation and Toxicological Judgment (1997)
http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/009286159703100212?journalCode=dijb（最終アクセス日：2019年8月20日）



第2期医薬安全性研究会でも，最大対比法がTopicsとして取り上げられている．

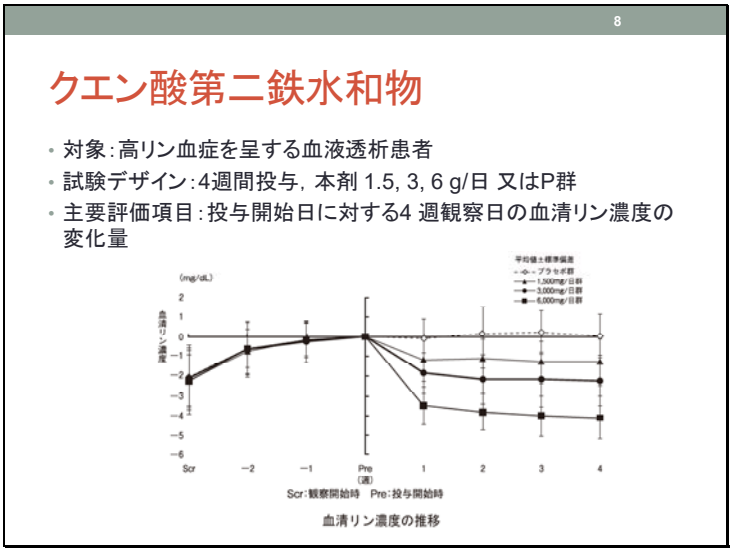
2012年6月に行われた第10回定例会の「多重比較の過去・現在・今後 ー本音で話す現場の多重比較ー」で，食品農医薬品安全性評価センターの佐野氏が発表している．佐野氏の発表では，がん原性試験のCochran-Armitage傾向検定に最大対比法を適用した事例が報告された．本発表については，第2期医薬安全性研究会のホームページにて，資料が公開されている．
https://biostat.jp/archive_teireikai_2.php（最終アクセス日：2019年8月20日）

このように，最大対比法は約20年前に提案されている方法であり，非臨床の分野でも利用されている事例が報告されている．



次に，最大対比法の現在として，医薬品開発における活用事例を示す．

医薬品開発における活用として，審査報告書を調査し，いくつかの事例について示す．審査報告書で最大対比法が示されている事例は，様々な領域で用いられており，主に臨床試験の用量反応を検討する第II相試験で用いられていた．



事例として，鳥居薬品のクエン酸第二鉄水和物（高リン血症治療薬，リオナ）を示す．

本剤は，高リン血症を呈する血液透析患者に対して，リンを吸着して血清リン濃度を低下させる薬剤である．本試験では，プラセボ群の他に，本剤1.5，3および6 g/日投与群の4群が設定されており，同意取得後2週間の休薬期間を設けている．投与期間は4週間で，主要評価項目は，4週観察日の血清リン濃度の変化量である．

血清リン濃度は休薬により上昇するが，プラセボ群では変化が見られないものの，本剤群では投与1週より用量に依存した低下が認められている．

9

クエン酸第二鉄水和物

- 4週投与後の血清リン濃度(mg/dL), PPS, 欠測値補完なし

群	N	実測値		変化量	対比係数
		BL	4W	4W	3, 1, -1, -3
P	37	7.75±1.17	7.75±1.28	0.00±1.11	3, -1, -1, -1
1.5g	40	7.82±1.12	6.53±1.08	-1.29±1.17	5, 1, -3, -3
3.0g	38	7.93±1.28	5.72±1.40	-2.21±1.27	3, 3, -1, -5
6.0g	27	7.95±1.39	3.85±1.23	-4.10±1.09	1, 1, 1, -3

- 最大対比法の結果, 対比係数はいずれもP<0.0001
- 次試験(検証試験)では, 1.5g/日を開始時用量とし, 最大用量を6.0g/日として試験を行った。

主要評価項目の結果を表に示した. 主要評価項目は, 試験実施計画書に適合した対象集団(Per Protocol Set, PPS)を対象とし, 中止による欠測値は補完せず評価している.

投与4週後のリン濃度の変化量は, プラセボ群ではほぼ変化していないが, 本剤群では投与量に依存して低下した. 最大対比法として, 直線関係で低下(3, 1, -1, -3), 低用量で飽和(3, -1, -1, -1), 中用量で飽和(5, 1, -3, -3), 中用量より低下(3, 3, -1, -5), 高用量で低下(1, 1, 1, -3)の5つの対比係数が設定された. いずれの対比係数も, P ＜ 0.0001と有意差を示した. また, 結果は示していないが, 群を要因, ベースラインの血清リン濃度を共変量とした共分散分析で, プラセボ群と本剤1.5 g/日群から有意差が認められている.

本試験の結論として, 用量反応関係は直線関係で低下し, 1.5 g/日群以上でから有効性が示されているとしている. この結果を持って, 検証試験は開始時用量として1.5 g/日, 最大用量6.0 g/日とした試験を実施し, この用法・用量で承認されている.

このように, 最大対比法は臨床開発では用量反応試験において一般的に用いられている方法である.

最大対比法の詳細および未来については, 中西氏より発表していただく.