

Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics
第2期 医薬安全性研究会 第24回定例会

第2期医薬安全性研究会 第24回定例会のご案内を申し上げます。

今回は、過去に安全研で発表されたテーマについて、最近の知見を踏まえて再度取り上げます。

1つ目の演題は、「副作用報告データベース活用の実際と拡大的利用への課題」です。副作用報告データベース(JADER)は医薬安全性研究会でも解析法が発表され、利用が進んでいます。実際の活用の状態、利用上の問題点、その他利用できる情報、今後の収集体制など副作用解析の現状と方向性を紹介します。

2つ目の演題は、「打ち切りのあるデータの解析—群間の比較はどうやるの—」です。打ち切りが存在するデータに対して、各群の平均と標準偏差を求め、OECD 環境毒性解析ガイダンスに従って群間で多重比較する手順を示します。また、最大対比法のようなモデルを用いて用量反応関係を推定する方法についても解説します。

3つ目の演題は、「投与前値がある場合の解析についてのレビュー」です。投与前値の扱いや共分散分析について、過去にどのような議論が行われたのか、論点はなにか、どのように考えればよいのかなど、旧医薬安全性研究会からの発表を振り返り、課題となる事項を真面目に議論します。

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、「共分散分析」「平均と標準偏差を共に考慮した2群間比較」「正規分布を仮定した打ち切りデータを含む回帰分析入門」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

2019年6月8日(土) 10:00~12:00, 13:00~17:00

場所：東京医科歯科大学 歯学部7号館1階講義室1, 東京都文京区湯島1-5-45

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

- ・共分散分析
- ・平均と標準偏差を共に考慮した2群間比較
- ・正規分布を仮定した打ち切りデータを含む回帰分析

(10:00~12:00)

福島慎二(タクミインフォメーションテクノロジー)
半田 淳(BioStat 研究所)
高橋行雄(BioStat 研究所)

* 第24回定例会

1. 副作用報告データベース活用の実際と拡大的利用への課題
2. 打ち切りのあるデータの解析—群間の比較はどうやるの—
3. 投与前値がある場合の解析についてのレビュー

(13:00~17:00)

澤田 克彦(大鵬薬品工業)
半田 淳(BioStat 研究所)
高橋行雄(BioStat 研究所)

会場案内

今回、会場が変わります。

JR 御茶ノ水駅, 東京メロ 御茶ノ水・新御茶ノ水駅から、聖橋を渡り、東京医科歯科大学 聖橋門よりお入りください。なお、当日は右手の通用口だけが開門されています。門を入ってすぐ右手の建物が7号館となります。



発表抄録

* じっくり勉強すれば身につく統計入門 共分散分析

サイエンティスト社より刊行されている、芳賀敏郎 著「医薬品開発のための統計解析 第2部 実験計画法改訂版」の第4章で解説されている内容を中心に、共分散分析に関して平易に解説する。

平均と標準偏差を共に考慮した2群間比較

尤度比検定は、平均だけでなく標準偏差が異なることも群間の違いとして、同時に解析することができる。尤度を用いて平均と標準偏差を算出する手順を示し、1.平均と標準偏差が等しい、2.標準偏差が等しいが平均が異なる、3.平均も標準偏差も異なるの3つの場合を比較する尤度比検定の原理を解説する。

正規分布を仮定した打ち切りデータを含む回帰分析

打ち切りデータを含む場合でも、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回帰分析のパラメータの推定について解説する。

* 副作用報告データベース活用の実際と拡大的利用への課題

PMDA が管理する医薬品副作用データベース(英名:Japanese Adverse Drug Event Report database : JADER)は一定の利用規約条件のもと、誰もが匿名化処理がされたデータをダウンロードし、利用出来る。本研究会では2012年のJADER公開開始時から医薬品と副作用との報告不均衡に基づくシグナルスコア値導出方法の具体手順、ならびに生存時間解析による副作用発現パターンの探索方法やシグナルスコア値による医薬品相互作用の考え方などを提案してきた。医薬品と副作用に関する膨大な情報が毎月更新されるJADERは医薬品市販後の副作用監視活動や情報収集に貴重な情報源であるが、副作用自発報告制度の性質に由来する限界も存在する。新たな動きとして2019年からは患者自身による副作用報告制度も開始され、その情報も今後JADERに反映されてくるものと考えられる。更には予定されている薬機法の改正により、今後薬局/薬剤師が副作用報告に積極的な役割を果たす事が求められる時代がやって来る。2012年以降のこれまでの経験に学び、このような環境の変化や解析技術の進歩、情報公開の進展も踏まえて今後の拡大的利用への課題を述べる。

* 打ち切りデータの解析 ー群間の比較はどうやるのー

打ち切りが存在するデータについても、各群の平均と標準偏差を求め、群間でOECDガイドランスに従った多重比較を行いたい場合がある。生存時間解析では標準偏差は求めらず、第21回定例会で紹介された最尤法を用いた直線回帰分析ではどの群から有意になるかは示されない。打ち切りデータにはどのような場合があり、母集団が正規分布するならどのように解析するかを示す。次に、統計ソフトJMP®の「寿命の二変量」を用いて打ち切りデータのある母集団の平均と標準偏差を推定し、群間で標準偏差が等しいと判断された場合に共通の標準偏差を用いてExcel®でDunnnett検定およびWilliams検定を実施する手順を解説する。更に、用量相関関係に最大対比法のようなモデルを想定し、最小反作用量や最大反作用量を推定する方法を提案する。

* 投与前値がある場合の解析についてのレビュー

投与前値がある場合、投与前値との差を取る、投与前値に対する比にする、共分散分析や経時測定データ解析を適用するなど、分野によって過去からの経緯で様々に解析されてきた。医薬安全性研究会でも、1980年の吉村先生の共分散分析の使い方以降、2017年の原田・吉池氏の平行性検定まで、様々に議論されてきたが、どのような場合にどう解析するか十分に解説なされたとは言えない。本レビューでは、これまで医薬安全性研究会で発表された内容を詳細に示し、解析対象のデータがどのようなものか、どのような議論が行われ、何が判明したのかなどを解説する。更に、共分散分析の前提条件や勾配比検定あるいは平行性検定が適用される場合など、データを有効活用するために考えるべき点などについて討議する。