

Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics  
第2期 医薬安全性研究会 第28回定例会

第2期医薬安全性研究会 第28回定例会のご案内を申し上げます。

新型コロナウイルス変異株が次々現れ、終焉が見通せてない状況ですので、オンライン開催といたしました。

今回のテーマは、「非臨床試験における試験計画と論文投稿の統計的留意点」です。非臨床試験は、カバーする範囲が広く、分野により評価方法が異なります。計画の立案から解析そして論文に至るまでの科学性かつ倫理性を確保するためには様々な統計的な問題が存在しますが、臨床試験のような相談できる統計専門家は限られており、参考になる成書なども整備されているとはいえません。最初に、海外の状況として *British Journal of Pharmacology* や *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* で示された実験デザインや解析に関するガイダンスの背景や内容について解説します。次に、20年以上前に日本薬理学会誌に ICH-E9「臨床試験のための統計的留意事項」と対比する形でまとめられた薬効薬理試験の試験計画書と報告書に関する統計的留意事項の論文の概要と海外ガイドラインとの比較を示します。最後に2番目の論文を研究現場で運用した経験と課題について紹介し、研究分野の広がりとともに試験デザインで増えてきた対応のあるデータについての統計解析法の検討結果について報告します。

定例会の前には、基礎セミナー「じっくり勉強すれば身につく統計入門」を、「誤差が複数ある場合の実験計画法による解析手順」というテーマで「対応のある場合の平均値のt検定」の考えを3つ以上の比較に拡張した手法を中心に解説します。内容としては、定例会の最後の話題にもつながっており、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

2022年6月18日(土) 14:30~17:00

場所: Zoomによるオンライン開催(開場はそれぞれ15分前からとなります)

● テーマ

\* じっくり勉強すれば身につく統計入門

(13:00~14:00)

誤差が複数ある場合の実験計画法による解析手順

福島 慎二(タクミ IT)

\* 第28回定例会

(14:30~17:00)

非臨床試験における試験計画と論文投稿の統計的留意点

1. 欧米の主要な薬理系雑誌にみる実験デザインと解析の注意点

-*British Journal of Pharmacology* および *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* のガイドラインを中心に-

原田 淳(第一三共)

2. 日本における非臨床試験の試験計画及び報告の統計的留意事項の検討

山田 雅之(キッセイ薬品)

3. 試験計画書・報告書作成の統計的留意事項

-研究現場での運用と課題と対応のあるデータの多重比較-

橋本 敏夫(タクミ IT), 河口 裕, 中西 展大(田辺三菱)

● 参加費及び参加手続き

定例会参加費: 会員¥2,000 非会員¥3,000

ホームページ <https://biostat.jp/> の「行事への登録」にて事前登録を行ってください。また、参加費は以下の口座までお振込みください。

銀行名 ゆうちょ銀行(金融機関コード 9900) 店名 〇一九店(店番 019) 預金種目 当座  
口座番号 0725443 カナ氏名 タ<sup>ク</sup>イニキイヤクアンセ<sup>ン</sup>セイケンキウウカイ

参加登録及び入金確認がされた方に対して、登録されたメールアドレスにZoomのURLとパスワードの情報をお送りいたします。なお、送信するまでに時間を要しますので、早めに参加登録及び参加費のお振込みをしていただきますようお願いいたします。手続きをしたが案内が来ていない、もしくは見つからないという方は、事務局までお知らせください。

## 発表抄録

### じっくり勉強すれば身につく統計入門

#### “誤差が複数ある場合の実験計画法による解析手順”

「じっくり勉強すれば身につく統計解析」を副題としたシリーズ全 3 巻がサイエンティスト社から刊行されている。タイトルは「医薬品開発のための統計解析: 第 1 部基礎, 第 2 部実験計画法, 第 3 部非線形モデル」である。今回は、この本の第 2 部の主題である実験計画法の概略を取り上げ、複数の誤差要因が含まれる場合の適切な解析手順を理解する一助としたい。

### 非臨床試験における試験計画と論文投稿の統計的留意点

#### 1. 欧米の主要な薬理系雑誌にみる実験デザインと解析の注意点—British Journal of Pharmacology および Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics のガイドラインを中心に—

近年、医学生物学分野の雑誌において、投稿論文の実験デザインや統計解析に関する要求が厳格化する傾向にあるが、その背景には出版された論文内容の再現性が低いことへの危機感がある。本発表では欧米の薬理系 2 雑誌のガイドラインの内容を主に取り上げるが、この 2 つの間でも方針の違いが種々存在する。内容的には例数設計やランダム化、盲検化や、図の棒グラフとエラーバーの使用を禁止して箱ひげ図や個別値を記載させる、検定 P 値を記載するだけでなく変化量とその 95% 信頼区間の記載を推奨する等、基本的ではあるが従来必ずしも徹底されていなかったものも多い。また Dunnett 検定の前に分散分析を必須とする編集部のスタンスに対する読者からの反論とその返答等、統計的に興味深い内容も併せて紹介する。また、別の雑誌ではあるが、掲載された論文に関して査読のやりとりを全て閲覧できる例が出てきている。統計解析に関するやりとりも多く含まれているので簡単に紹介したい。

#### 2. 日本における非臨床試験の試験計画及び報告の統計的留意事項の検討

薬効薬理試験の試験計画及び報告の統計的留意事項は、日本でも 1997 年に発足した日本製薬工業協会 統計特別小委員会の Topics として検討が行われた。統計特別小委員会は、前臨床試験、臨床試験及び PMS を分野横断的に一貫した考えの下で統計的問題を検討するプロジェクトで、薬理、PK、毒性、臨床、PMS の各専門家と統計専門家が共同で活動した。本委員会の成果は、1999 年に製薬協統計特別小委員会 シンポジウム、日本薬理学会 統計特別セッション及び医薬安全性研究会 第 78 回定例会で報告され、2000 年の日本薬理学雑誌に掲載された。本発表では、日本薬理学雑誌の論文の概要を示し、医薬安全性研究会での発表時の議論を紹介する。また、本留意事項と BJP のガイダンスを比較し、相違点を整理して示す。

#### 3. 試験計画書・報告書作成の統計的留意事項 —研究現場での運用と課題と対応のあるデータの多重比較—

試験計画書と試験報告の統計的留意事項に関して、業界での具体的な運用状況と運用上の課題に関する見解を述べる。これらは、現在でも有用な資料と考えられるが、一部には柔軟な運用も可能と考えている。

また、in vivo 試験でクロスオーバー試験を用いる場合や、in vitro 試験でバイオ医薬品等の薬効を検証する場合には対応を考慮した多重比較法を用いる必要がある。対応のあるデータへの Williams 検定の適用に関する進展がないため、Dunnett 検定よりもより検出力の高い、固定順検定や逐次型 Dunnett 検定の使用が考えられる。これらの手法の概要と調整 p 値の考え方を解説する。さらに、Williams 検定を対応のあるデータに拡張する解析法を示し、これらの方法との性能を比較評価する。