



前臨床データの統計解析を いかに検証するのか？

指定討論
東京理科大学
浜田知久馬

前臨床データの統計解析を いかに検証するのか？



橋本：適切な統計手法の教育

半田：安全性試験

システムバリデーション，決定樹

大月：前臨床パッケージの活用

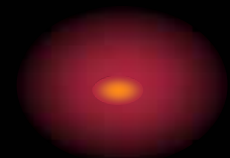
岡山：EXSASの活用

本田：JMPの活用

阿部：信頼性保証

山本：適切な統計手法の選択

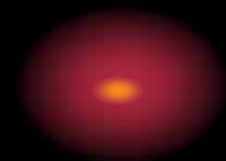
佐藤：データのバリデーション



前臨床データの統計解析を いかに検証するのか？



正しいデータについて
バリデートされたソフトウェアを用い
適切な統計手法を
適切な手順で解析し
その履歴が示され、
信頼性保証を受けていること。



説明変数が1つの場合

例題 毒性試験



y と dose の表							
Y	dose(単位:mg)						合計
死亡	0	1	2	3	4	5	
0無	3	3	3	3	3	1	15
1有	0	0	0	0	0	2	3
合計	3	3	3	3	3	3	18

PROBITによるLD50の推定

```
data data;  
do dose=0,1,2,3,4,5;  
  do y=1,0;  
    input w @@;output;end;end;  
cards;  
3 0 3 0 3 0 3 0 1 2  
;
```

```
proc probit inversecl;class y;
```

```
model y=dose;
```

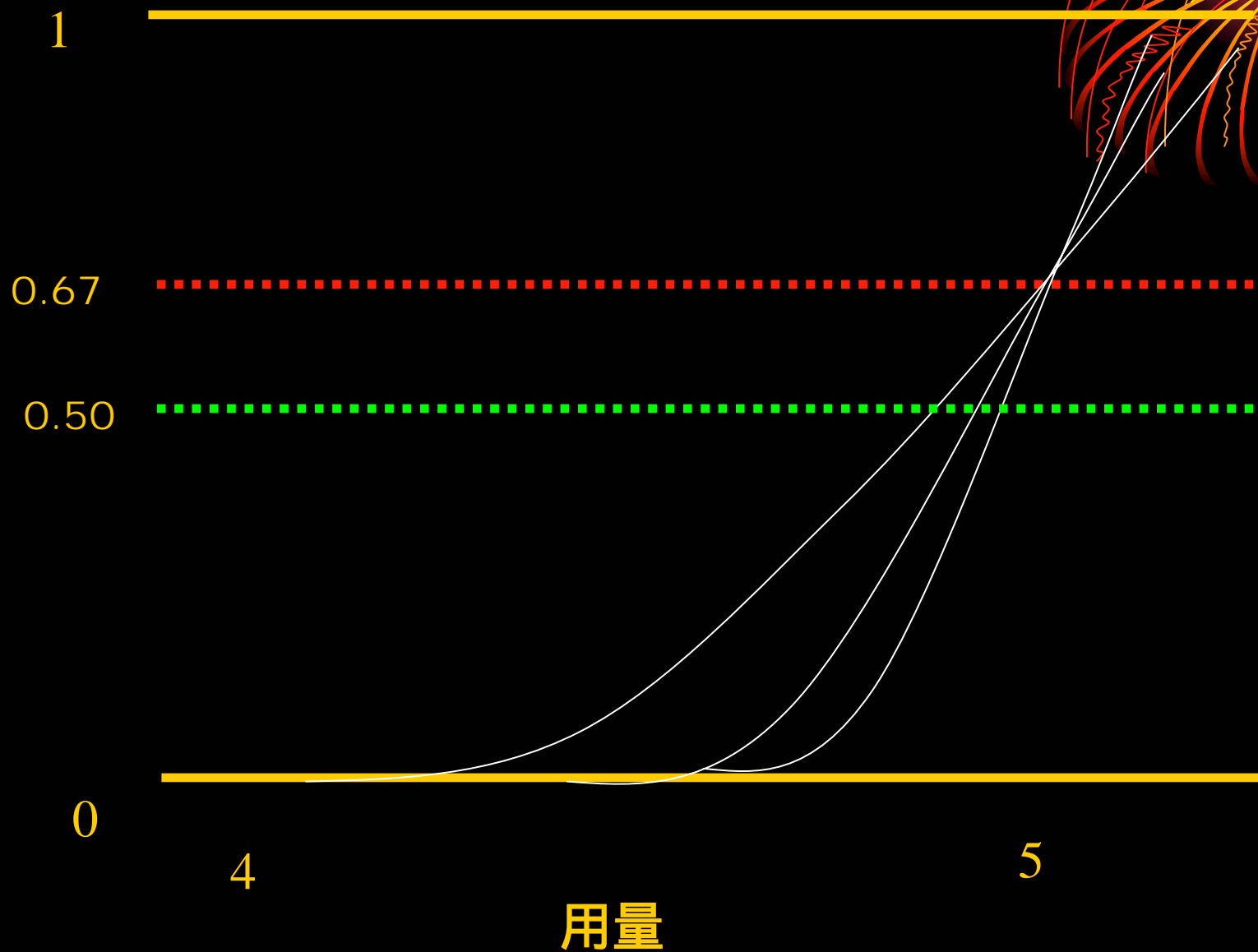
```
weight w;run;
```

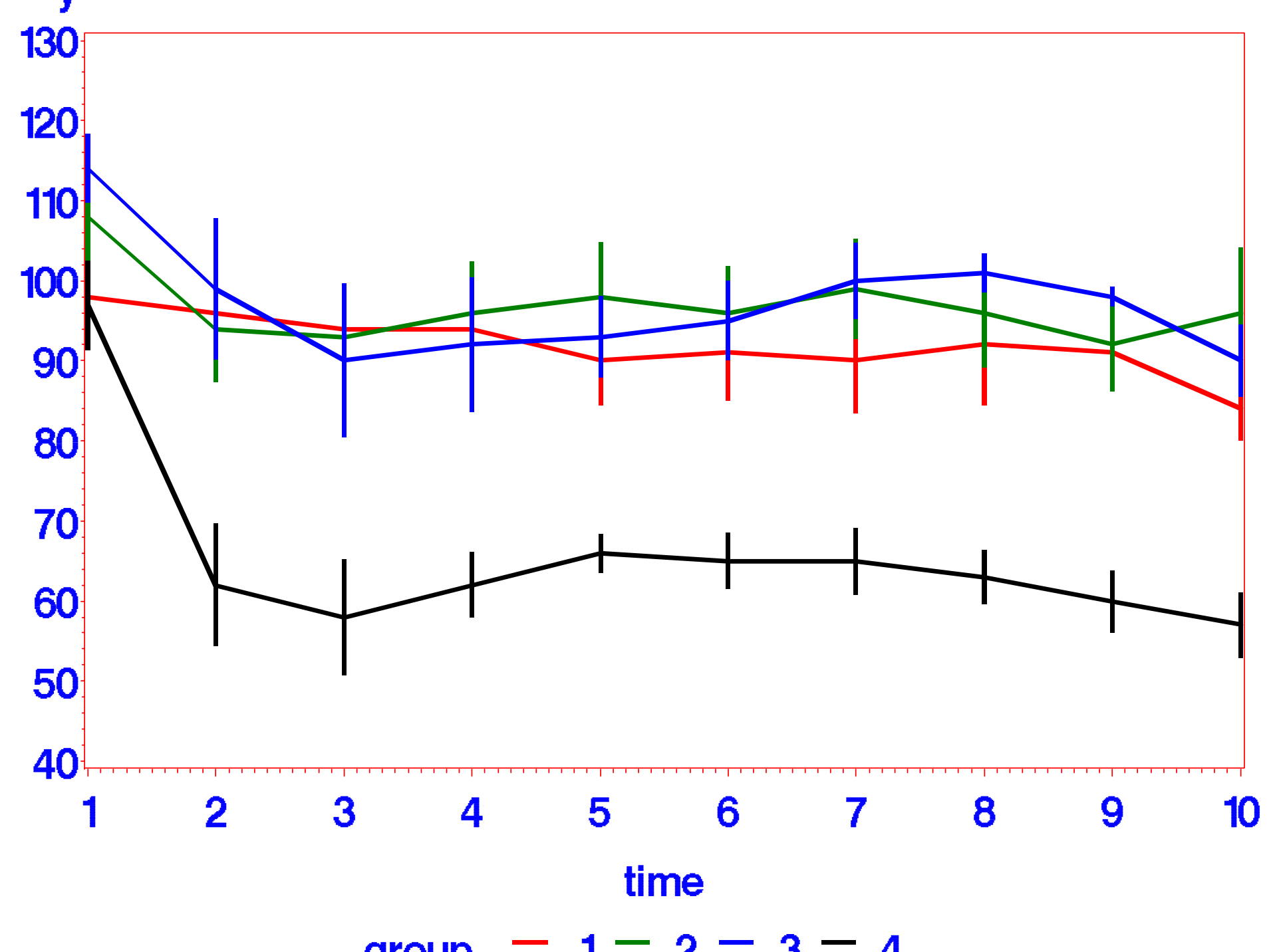
Probability dose

0.50 4.94258



死亡確率 LD50は一つに定まらない

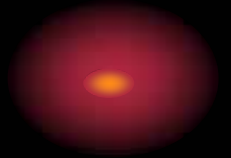




MIXEDによる経時データ の分散分析



```
proc mixed ;  
class time group no;  
model y=group time  
      time*group/solution;  
repeated/subject=no type=cs;  
where time ne 1;
```



MIXEDによる経時データ の分散分析



Type 3 Tests of Fixed Effects

		Num	Den		
Effect	DF	DF	F Value	Pr > F	
group	3	16	10.54	0.0005	
time	8	128	1.83	0.0780	
time*group	24	128	0.84	0.6831	

MIXEDによる経時データ の分散分析



TYPE=CS(Compound Symmetry)

複合対称性を仮定

時点間で誤差が等分散

かつ相関の大きさが等しい

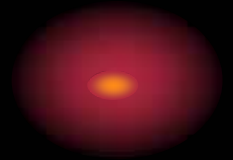
N=5では, CSの仮定の検証は困難

そうだ, GEE(EMPIRICALオプション)を
用いてみよう.

EMPIRICALオプションを用いた解析



```
proc mixed empirical;  
class time group no;  
model y=group time  
      time*group/solution;  
repeated/subject=no type=cs;  
where time ne 1;
```



あらら



Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	DF	Num	Den	Pr > F
		DF	F Value	
group	3	16	20.69	<.0001
time	8	128	10.40	<.0001
time*group	16	128	3.75	<.0001

GEEは前提として時点当たりのNがある程度大きい
ことが必要

教訓



- ・統計パッケージ(SAS)の解析結果は正しいとは限らない.
- ・科学者としてのデータを観る常識が必要
- ・新しい方法にはむやみに手を出さない方が無難
- ・研究所にも一人位は, まともに統計学がわかる人がいないと不安

生物統計家がいらない。



社会人の再教育

臨床試験セミナー統計手法専門コース
(通称BioS)

北里大学大学院臨床統計学履修コース

東京理科大学医薬統計コース

京都大学大学院医学系研究科医療統計学分野

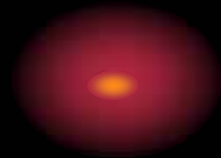
久留米大学大学院バイオ統計学群

国立保健医療科学院専門課程・生物統計分野

東京理科大学医薬統計コース

制度的側面(1) 定員と入学資格

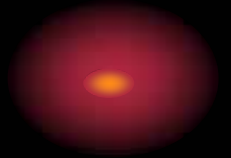
- 入学定員：1 学年 1 0 ~ 2 0 人程度
- 入学資格：
(学部レベルの)統計学の素養
+ 英文読解能力
- 社会人入学(1年以上の社会人経験)
- 面接を重視 + 試験
- 試験 英語と数学



東京理科大学医薬統計コース 制度的側面（２）教育スタッフ



- 専任教員
吉村功(寄付講座教授)
- 兼任教員
浜田知久馬(学部とかけもち)
- 非常勤講師(多数)：講義担当
- 研究委受託、連携大学院の制度で
修士論文の指導委託



東京理科大学医薬統計コース 制度的側面 (3) 講義形態

月 1 回の集中講義中心

木, 金, 土 3 日間(9:00 ~ 16:00)

遠方からでも参加可能

(関西・四国から 3 人参加)

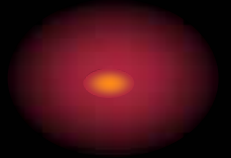
講師は 1 人 1 科目 or 複数人 1 科目

既存の社会人修士課程での二つのネック

既存のカリキュラムが自分の要求とずれ

興味のない単位の取得の強制

単位取得のため、週 3, 4 回の通学が必要



東京理科大学医薬統計コース 制度的側面（４）その他

- 履修形態：科目等履修生の聴講を認める
大学院に入学したときある範囲で単位算入
- 指導委託
東京大学医学部と京都大学医学部に必要に応じて指導委託を行っている。
- 博士課程：修士課程で優秀な成績
経営工学科の社会人博士課程への進学
- コース内容の検討：
3年ごとに見直し 変更あるいは改廃



H15年度カリキュラムと責任担当教官

群	科目名
必須	応用線形代数学 / 宮岡悦良(理科大), 線形推測論 / 吉村功(理科大), 臨床医学研究論 / 大橋靖雄(東京大学), 医薬統計輪講 / 浜田知久馬(理科大), 医薬統計輪講 / 吉村功(理科大), 医薬統計特別講義1 / 浜田知久馬(理科大), 医薬統計研究(修士論文) / 吉村功(理科大)
選択	一般化線形モデル論 / 椿広計(筑波大学), 漸近理論 / 竹村彰通(東京大学), 経時データ解析法 / 松山裕(東京大学), 応用力カテゴリーカル解析法 / 柳川堯(九州大学), 応用ノンパラメトリック法 / 岩崎学(成蹊大学), 生存時間解析法 / 浜田知久馬(理科大), 混合モデルとベイズ流解析法 / 松山裕(東京大学)
選択	疫学調査法 / 佐藤俊哉(京都大学), 安全性試験データ解析法 / 吉村功(理科大), 薬理統計学 / 宇留野強(理科大), 薬物動態学 / 矢船明史(クリニック千駄ヶ谷)
選択	新薬開発論 / 酒井弘憲(三菱ウエルファーマ), 桑原雅明(武田薬品), データ管理論 / 辻井敦(アムジェン), 臨床試験論 / 大橋靖雄(東京大学), 臨床研究各論 / 大橋靖雄(東京大学), 医薬審査・薬務行政論 / 吉村功(理科大)