



特定非営利活動法人

医学統計研究会

Biostatistical Research Association

Newsletter No.11 (80)

2010.11.30

銀杏の葉が黄色に染まり、木枯らしに散っています。遅れていた紅葉も一段と鮮やかです。多彩な行事で日程を詰めていました「霜月」も終わろうとしています。2010年も残すところ1ヵ月となりました。今年の結びに向けてラストスパートです。がんばって参りましょう。

1 特定主題シンポジウム 2010「臨床評価過程におけるシミュレーションとその実際」が 2010年10月30(土)にファイザー(株)会議室で開催されました。プログラムは以下のとおりです[敬称略]。

演者・演題：

座長：安部文武・河合統介

坂本 亘：シミュレーションの前と後：統計的観点。

栗林和彦：臨床試験シミュレーションの計画と解析。

丸尾和司：日常業務におけるシミュレーション。

伊藤雅憲：薬剤開発におけるシミュレーションの利用：ミクロとマクロの視点から。

開会挨拶：柴田義貞／閉会挨拶：後藤昌司／組織者：栗林和彦・伊藤雅憲。

当日に聴講された方々からお寄せいただいた感想を以下に列記いたします。

- ・興味深かったです。薬理試験を計画する際などは、誤差の構造が理論とかけ離れていて、分散分析の結果は、マユツバだと考えていましたが、ブートストラップの結果からみると、これはとても有力なツールですね。ありがとうございました。混合効果モデルでは、自分でもシミュレーションを行い、分散を誤特定するとCSモデルでは有意になりやすいこと（とくに少数例のとき）を確認したことがあります。とはいえ、CSがデータから示唆されているときに「CSをモデルとしない」という選択は難しいと感じています。統計担当のやっていることを、臨床担当からは、「数学の遊び」「マニアのこだわり」ととらえられることが多く、説明をわかりやすくするのが大事だと思っています。・・・(O・R)
- ・「シミュレーションの前と後：統計的観測点」の講演からはシミュレーションの基礎知識の復習と新しい知識を獲得できた。今後にかけて統計学の基礎的な内容のシンポジウムやセミナーが欲しい。たとえば、午前基礎講座、午後実践講座：多変量解析（データマイニング）、CART、共分散分析、独立成分分析などが考えられます。統計的な基礎についての書籍の出版、統計ソフトの開発（excelアドインソフトなど）も希望します。・・・(A・H)
- ・個々の臨床試験のみならず、開発全体の臨床試験パッケージの検討をシミュレーションで行うなど実務上で参考になりそうな話題もあり、とても興味深かった。とくに最後の講演で紹介のあった論文はぜひ読んでみようと思った。今後も同一の内容でこのような話題の講演を期待しています。シミュレーションのシンポジウムは継続して開催してもらいたい。・・・(N・M)

・栗林和彦さんのご提案は非常に斬新で衝撃的でした。弊社でも検討したいと思います。丸尾和司さんの発表内容はどれも自分で検討したことがなかったので大変に勉強になりました。最近は承認後の再審査で要因分析（多変量解析）を行うことが増えているので、使用成績調査などにおける多変量解析のお話を聴いてみたいと思います。これが薬剤疫学の分野になるのか判りませんが、薬剤疫学であるならば統計数理研究所の藤田利治先生がよろしいかと存じます。・・・・・・・・・・・・・・・・（M・I）

・いずれも実務でとりあげた結果に基づく講演であり、わかりやすかったし、大変に興味をもてた。今回の臨床試験のシミュレーションは大変に良いテーマだと思った。実例を紹介（できれば失敗例）してくれるシンポジウムがあれば是非とも参加したい。・・・・・・・・・・・・・・・・（U・M）

・弊社では、まだシミュレーションの実施経験がないため、大変に参考になりました。一方で実施はかなり難しいこともわかりました。実施に向けて、サンプリングやモデルの構築について勉強する必要性を感じています。できれば具体的な実施方法の例などもわかれば示していただきたかったと思います。近年の臨床試験に関連する統計解析の話題として、アダプティブ・デザイン、中間解析、非線形回帰モデルなどもあると思います。後藤昌司先生はアダプティブ・デザインには反対のお考えのようですが、どこに問題があるのか、なども多方面から評価するのも良いのではないのでしょうか。最近、個人的にはカテゴリカル・データの繰り返し測定値の解析方法に困っています。何か知見を得られれば幸いです。懇親会(課題検討会)でも話がありましたが、シンポジウム全体あるいは個々の演題のサマリーを案内に出していただくと、社内で説明がしやすくなります。また、課題検討会を正式にされる場合には領収書の発行などをご検討いただくと幸いです。・・・・・・・・・・・・・・・・（S・D）

・シミュレーションの数理的基礎から医薬品開発業務におけるシミュレーションの応用例が紹介され、大変に勉強になりました。社内でもシミュレーションの必要性を感じたため、シミュレーションについて継続して勉強したいと思います。ファーマコ・メトリクス関連の基礎知識および実例についてとりあげていただくと幸いです。シンポジウムの案内に予稿を載せていただくと、参加の必要性を上司に説明するうえで大変に有用と考えられます。演者の先生方のご負担にならなければお願いしたいと思います。・・・・・・・・・・・・・・・・（K・M）



シンポジウムでのひとこま

池田公俊（ノバルティスファーマ株）：配合剤の臨床評価.

高瀬貴夫（エーザイ株）：繰り返し測定値の要因変動解析.

Zhengning Lin（エーザイ株）：

Practical considerations for ANCOVA in multi-regional clinical studies.

開会挨拶：東別府 洋一／閉会挨拶：河合統介／組織者：河合統介・高瀬貴夫・後藤昌司.

当日に聴講された方々からお寄せいただいた感想を以下に列記いたします.

・日ごろ、臨床試験の計画に携わる統計家として、実験計画法の重要性をわかっていたつもりですが、シンポジウム全体を通じて実験計画法の偉大さを再認識しました。また、午前のご講演で実験計画法の因果推論的な考え方の一端に触れ、完全に理解しているようで理解できていない、基盤ゆえの奥深さも感じることができました。午後の先生方のご講演も、いずれも実践的な内容で興味深く拝聴しました。欲をいえば、より多くの具体的な事例をあげて説明していただけると、さらに理解が深まったかもしれません。次回は、今回の基礎を踏まえ、実験計画法の発展編の企画を期待します。有意義なシンポジウムをありがとうございました。・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・（K・N）

・今回のシンポジウムでは午前が岩崎 学先生および永田 靖先生によるレクチャー、午後は実務家の方々によるやや実践的な講演であり、その基礎と応用のすみ分けがはっきりしていて、統計的基礎知識のシンポジウムとしてはかなりまとまっていた良かったと感じた。会議室はエーザイ株の別館であり、「仕分け」風の机の配置なのがまた良かった。

私は力不足ながら後半の高瀬貴夫さんと Dr.Lin のお二方の座長の役割であったが、いずれも大変に興味深い講演であった。高瀬さんのご発表は、繰り返し測定値の分散分析の話で、古典の成書の参照も多く、数理的にも複雑で追いつくことができなかった。改めて、古典を読むことの重要性を感じた。自由度調整のお話しは、10年前、学生時代に高瀬さんからよくお話しをお聴きしていたことを思い出して、とても懐かしい感じがした。

Dr.Lin のご講演は、てんかんと認知症の二つの事例を通して、通常の ANCOVA モデル、対数変換モデル、GEE モデル、そして Gary Koch の Rank ANCOVA モデルの結果の比較が紹介された。かなり実践的な事例であったので、興味深かった。当然、ベキ変換モデルや、両辺変換モデル（これなら現尺度への back transformation は不要）も含めて比較することの興味が沸いた（すでに前日の定例研究会 2010-11-19 で、後藤昌司先生が包括的な変換の手順を Lin さんとかなり議論されたとのことであった）。

フロアーからは、池田公俊さんから交互作用項の解釈に対するコメントがあった。また、山邊太陽さんからは、てんかんの発作回数データに対して対数変換を利用したことの是非について質問があった。山邊さんのご経験から、てんかんの評価では異なる指標を用いていたことから、FDA の考えも含めて、Lin さんの解析計画に興味を沸かされた様子であった。Lin さんの回答としては、実際のプライマリの解析は rank ANCOVA を使ったが、しかしこれはノンパラメトリック検定のため、検定結果のみこちらを利用し、パラメータの推定については、対数変換モデルを利用して正規性を充足させた後に逆変換して現尺度上のパラメータ推定値および信頼区間を算出したとのことであった。結果をみていると、rank ANCOVA のパワーは高そうであり、共変量調整できるノンパラ検定と考えれば、それはかなり魅力的だと感じた。・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・（伊藤雅憲）

・各セッションで活発な議論があり、聴講者からも積極的な質問がありました。学会や他のセミナーとは違った、医学統計研究会主催のシンポジウムの良さが出ていました。とくに、永田 靖先生のご講演

は、スライドも丁寧でかつ大変にわかり易かった。F.T 先生も絶賛でした。また、松岡伸篤先生・弘 新太郎先生は、クロスオーバ・デザインの問題点とその解決策およびそれに対応する例数設計の仕方について、丁寧に説明されていました。池田公俊先生は、ご自身の経験に基づいた配合剤の評価方法を説明され、大変に為になりました。定例シンポジウム「医療で必要とされる統計的基礎知識」は、特定主題シンポジウムとは異なり、統計部門の方だけでなく、臨床部門や DM 部門あるいは医療従事者の方々も参加し易い内容だと思います。医学統計に関する活動を全国に広める意味でも、今後とも継続していただきたいと思います。・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (F・M)

・岩崎 学先生のご講演は、分散分析・共分散分析の基礎ということでしたが、様々な論文を引用しながら大変に刺激的で興味深いお話を聴くことができました。医薬品開発の統計業務では、統計アプリケーションを利用するため、何も計算過程がわからなくても結果を得ることができます。このブラック・ボックスを理解し、未知の部分について研究を行うのが統計家の仕事だと思っています。その意味で、モデル、デザイン、平方和分解、自由度分解などにわたって解説していただき、より複雑なデザインについても勉強しようという意欲が湧きました。冒頭に先生が「分散分析・共分散分析の基礎の話を 50 分でするのは難題である」といわれて気づいたのですが、回帰解析、分散分析といった統計的な基礎を 5 回コースのように講義形式で行うセミナーを開催してもよいのかなとも感じました。

永田 靖先生のご講演は、日常業務で多重比較の試験デザインを考えないといけない場面が多く、先生の著書の『多重比較の基礎 (サイエンティス社)』を手元にいつも参照しており、大変に楽しみにしていました。実は、分散分析の結果と多重比較の結果の有意性が異なるかどうかは業務を始めた頃に大変気になっていましたが、最近は何も考えず Dunnett 検定などの多重比較検定を一つの統計手法として実施してきました。経験を積むにつれて、最初に思っていた疑問などはいつの間にかなくなっており、先生のお話を聴いて基礎に戻ることの重要性を感じました。また、様々な多重比較の方法についても再確認することができました。

先生から著書『統計的品質管理』の紹介がありましたので是非とり寄せて読んでみようと思いました。また、我々の仕事のフィールドとなる医薬開発においても Gatekeeping 法や Fallback 法などのような閉手順の名前を代えた様々な多重比較法が適用され始めていますので、是非「多重比較法」の続編として医薬品開発に特化した多重比較法の書籍を書いていただけることを期待しています。お忙しい中、丁寧な講演をいただき誠にありがとうございました。・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (T・T)

・どれも非常に有益な内容であった。学会などでは、特定の話題が多かったが、デザインと解析を行ううえで重要な内容ばかりで、大変に勉強になった。それぞれの講演時間も適切であった。今後のシンポジウムに臨床試験のデザイン全般の話を取りあげていただけると幸いです。・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ (U・R)

・資料の配布ですが、カラー版は可能でしょうか。分散分析・繰り返し測定値で群内で相関がある場合の検定方法、および症例数の計算方法をテーマに開催していただければと思います (経時対応研究など)・・ (Y・K)

・恒例の定例シンポジウムに初めて参加させていただき、統計科学の最前線で活躍されている先生方による講演、そして参加されている方々の姿勢に大いに刺激を受けました。午前のセッションでは、2名の先生からおもに分散分析と多重比較法についての解説がなされ、古典的な統計手法の非常に丁寧にわかりやすい説明が印象的でした。午後のセッションでは、4名の先生方からより実践的な場面を想定したもとの解説がなされ、ご自身が日常業務の中で直面されている問題を明確にかつ的確にとらえた説

明が印象的でした。

本シンポジウムを通して最も印象深かったことは、皆さんがそれぞれ確固たる問題意識をもって現在の統計的接近のあり方に臨んでられる点です。講演中の質疑応答はもちろんのこと、休憩時間あるいは課題検討会においても議論がつきることなく、あらゆるテーマに関して厳しい指摘や意見を聴くことができ、貴重な体験になりました。

大学の中だけでは決して触れることのできない現場の声を耳にすることができ、自分の研究を進めるうえでも大きな指針となりました。事務局の1人として、講演者、参加者および組織者の皆様に改めてお礼を申し上げます。とくに組織者・講演者のお1人である高瀬貴夫さんには大変にお世話になりました。この場を借りてお礼申し上げます。・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・（山口祐介）





シンポジウムでのひとこま

お礼:本シンポジウムに貴重な時間を割いてご参加いただいた方々, および講師の岩崎 学, 永田 靖, 弘 新太郎, 松岡伸篤, 池田公俊, 高瀬貴夫, Zhengning Lin の先生方にお礼を申し上げます. また, 高瀬貴夫さんには, 河合統介さんとともに本シンポジウムの組織者として, いろいろとお世話になりました. 組織者のお二人にお礼を申し上げます. ありがとうございます. また, 朝早くから開会挨拶および会場のお世話をいただいた東別府洋一さん, さらに座長の労をとっていただき, いろいろとご指導いただいた廣岡秀樹さんに心よりお礼を申し上げます. 午後の座長として, またシンポジウムの進行に細心の注意を払っていただきました藤澤正樹さんと伊藤雅憲さんに感謝いたします. ありがとうございます. シンポジウムは, 最近の医薬品や医療の臨床評価の過程が形骸化に近い「ルーチン」で処理される傾向にあることから, 「基本に還る」ことを意図して, 本シンポジウムの主題と構成をとりました. 感想文をみる限り, その意図は達成されたように思います. 今後にかけて講師の先生方はもとより, ご参加いただいた方々とともに手を携えて, より良い臨床評価の道を進みたいと存じます. 今後ともよろしく願いいたします. [末尾になりましたが, やんごとなき私事で, 主催者ながら欠席いたしましたことを深くお詫び申し上げます]. 後藤昌司

4 今後の事業の予定を以下に列記いたします.

(1)先にご案内していますように, ウィンター・フォーラム 2010 が以下の次第で開催されます. 詳細プログラムは, ホームページに掲載しています, 会員の皆様には奮ってご参加いただきますようお願いいたします[敬称略].

日時: 2010年12月4日(土) 9時30分~17時30分

会場: 大阪大学 基礎工学部 J棟1階 共用セミナー室 (J120)

納会: 同日18時30分~21時

会場: 「順平」: 豊中市蛸池東町2丁目1-5 [TEL: 06-6845-3017]

連絡先(前日まで): 医学統計研究会事務局: 06-6835-8790

当日連絡先: 山口祐介: 080-1744-2746 大山秀輔: 090-8368-4030

横山隼人: 090-2109-7866 吉川隆範: 090-5892-9593

(2)特定主題シンポジウム 2011「国際共同治療における統計的諸問題」が以下の次第で開催されます.

日時: 2011年1月29日(土) 9時30分~17時

会場: アステラス製薬(株) 東京本社別館 信和ビル6階会議室

組織者：伊藤雅憲・藤澤正樹・魚井 徹

現在，組織者を中心にプログラムの詳細が詰められています。

(3)定例会[大阪]2010-12-18 が以下の次第で開催されます。

日時：2010年12月18日(土) 13時30分～17時30分

会場：大阪大学大学院基礎工学研究科 J617 号室

世話人：坂本 亘・富金原 悟

幹事：永久保太士・金 水龍・山口祐介

プログラムは12月8日頃に配信します。

5本研究会との連携事業および周辺学会の今後の予定を以下に記します。

(1)大分統計談話会・第43回大会が以下の次第で開催されます [敬称略]。

日時：2011年2月17(木)-18日(金)

会場：富士通システムラボラトリ

連絡先：衛藤俊寿・宇喜田郁 (株)富士通九州システムズ

大分事業所 〒870-8511 大分市東春日町 17-58

E-mai oita-stat-workshop@solution-labo.com

TEL：097-534-9417 FAX：097-537-8522

坂本将幸・志賀功 (株)ソリューションラボ

〒870-0035 大分市中央町1丁目4-8 中央町シャンテビル 5F

E-mai oita-stat-workshop@solution-labo.com

TEL：097-536-0016 FAX：097-538-1556

(2)日本行動計量学会・第39回大会が以下の次第で開催されます。

日時：2011年9月11(日)-14日(水)

会場：岡山理科大学：第25号館

実行委員長は，本研究会の理事である森 裕一先生です。

Newsletter 編集：

後藤昌司・栗林和彦・坂本 亘・富金原 悟・河合統介・藤澤正樹・杉本知之・大門貴志・伊藤雅憲

連絡先：医学統計研究会 事務局 [亀山 日名子・後藤 孚・山口祐介・大山秀輔・横山隼人・吉川隆範]

〒560-0085 豊中市上新田2丁目22-10-A411号

Tel & Fax：06-6835-8790 / e-mail：bra_goto@ybb.ne.jp / URL：<http://www.bra.or.jp>

本ニュースレターの転載は全文・部分を問わず禁止させていただきます。