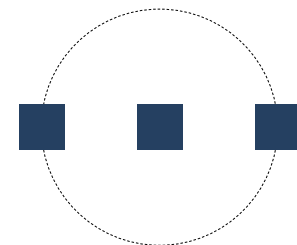


動物実験代替法の開発における 統計学の役割

LRI賞 受賞者講演



Takashi Sozu

Department of Information and Computer Technology, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science



東京理科大学工学部情報工学科
寒水孝司

2020年8月21日

今日の話

- 医療統計学とは
- 動物実験代替法のバリデーション
- バリデーションで生じる課題の例
- 受賞論文の概要

Takashi Sozu et al., AATEX 12(2) 161-170, 2007

ORIGINAL ARTICLE

Interval Estimation of the 50% Effective Time in Small Sample Assay Data

Takashi Sozu¹, Ayako Shiraishi², Yohei Hyodo³,
Chikuma Hamada³, and Isao Yoshimura³

¹ The Center for Advanced Medical Engineering and Informatics, Osaka University, Japan

² Management and Biostatistics Department, Janssen Pharmaceutical K.K., Japan

³ Department of Management Science, Faculty of Engineering, Tokyo University of Science, Japan

Abstract

The time score for 50% cell viability (50% effective time; ET50) is used as the index of skin irritation evaluated by a three-dimensional human skin model, such as TESTSKIN™ and Vitrolife-Skin™. ET50 is conventionally estimated by linear interpolation of measurements at two time points, which yields cell viabilities above and below 50%. This simple method is problematic in that biased estimates are occasionally obtained and confidence intervals cannot be appropriately constructed.

We compared four estimation methods including a logistic regression method, a log-time regression method, a linear regression method and a newly proposed two-stage method through a Monte-Carlo simulation study in small sample sizes due to the experimental restrictions. The logistic regression method provides almost unbiased estimates, although the confidence interval for ET50 is occasionally not obtained. The log-time regression method and the linear regression method provide positive biased estimates, although the confidence interval for ET50 is obtained in any case. The two-stage method is reasonable, in which the log-time regression method is adopted only if the logistic regression method cannot construct a confidence interval for ET50.

Key words: skin irritation, human skin model, effective time 50 (ET50), interval estimation, two-stage method

専門分野: 医療統計学

医療統計学

医薬統計学

生物統計学

Biostatistics

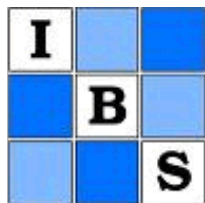
医学統計学

医学・健康科学における統計的問題を解決するための方法論を発展させ、その方法論を用いて実際に臨床研究者や疫学の専門家と一緒に問題解決をおこなう固有の学問分野（佐藤・松山, 2000）

バイオ統計学

臨床統計学

試験統計家認定制度 2017年開始



一般社団法人
日本計量生物学会
The Biometric Society of Japan

審査・認定



統計の
専門教育
(修士レベル)

臨床試験の
実務経験

正会員歴

推薦書

ICH E9
ガイドライン
の理解

統計家の行動
基準の理解

学会・
論文発表



実務試験統計家 39名 責任試験統計家 30名

臨床研究の科学的・倫理的な質の向上

(2020年4月時点)

統計検定



統計検定
Japan Statistical Society Certificate

日本統計学会公式認定・総務省後援・文部科学省後援・経済産業省後援・内閣府後援・厚生労働省後援

[新着情報](#) > [お問い合わせ](#) > [サイトマップ](#) >

[ホーム](#)

[統計検定とは](#)

[受験のご案内](#)

[受験データ](#)

[よくあるご質問](#)

[関連情報](#)

次回の検定情報

2020年
11月22日(日)

> [2020年11月の
統計検定試験について](#)

申込受付：9月上旬開始

1級 >

統計調査士 >

専門統計調査士 >

日本統計学会公式認定

総務省後援・文部科学省後援・経済産業省後援・内閣府後援・厚生労働省後援

統計検定 2020年度実施日程

11月22日(日)

1級、統計調査士、専門統計調査士

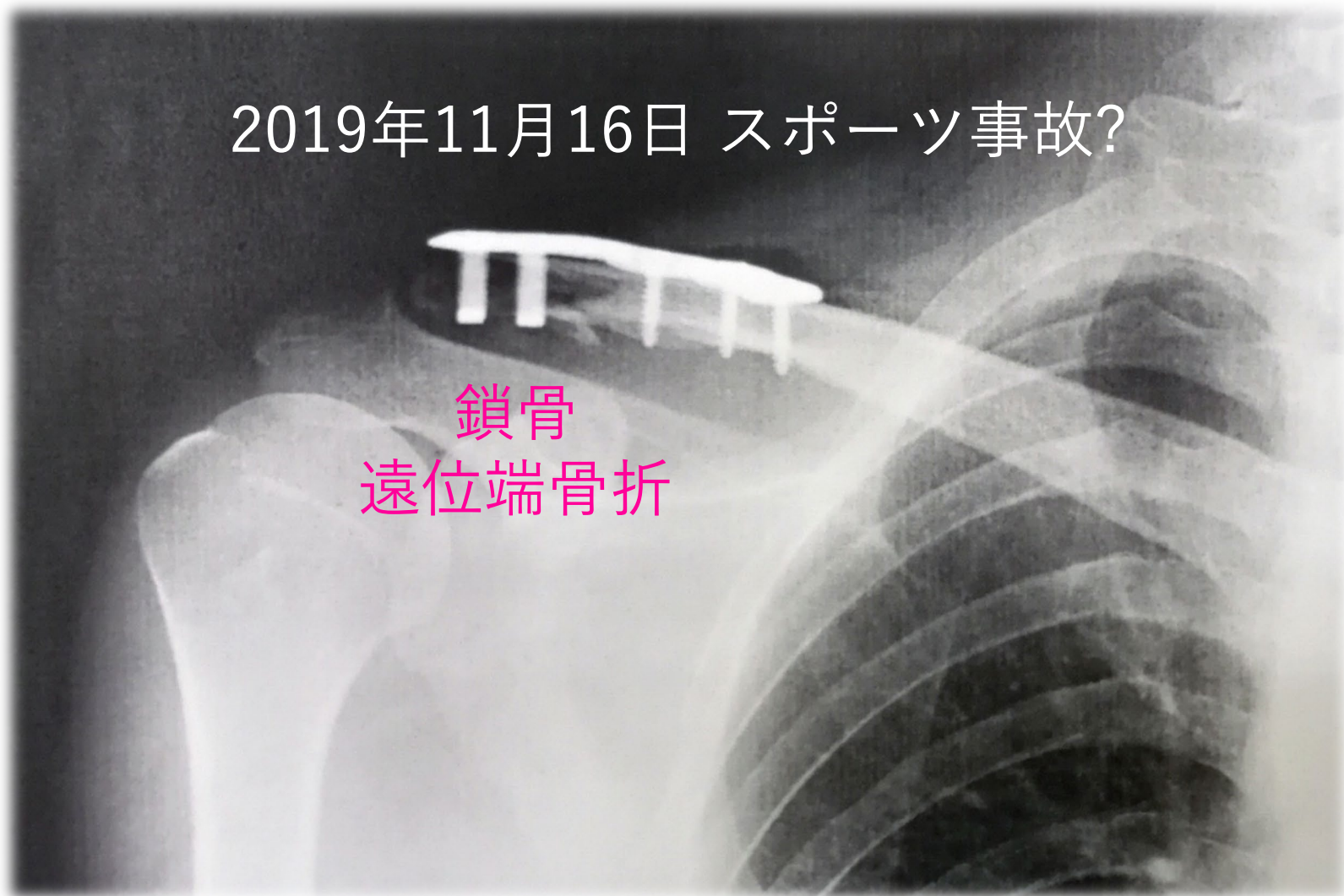


スライド非公開

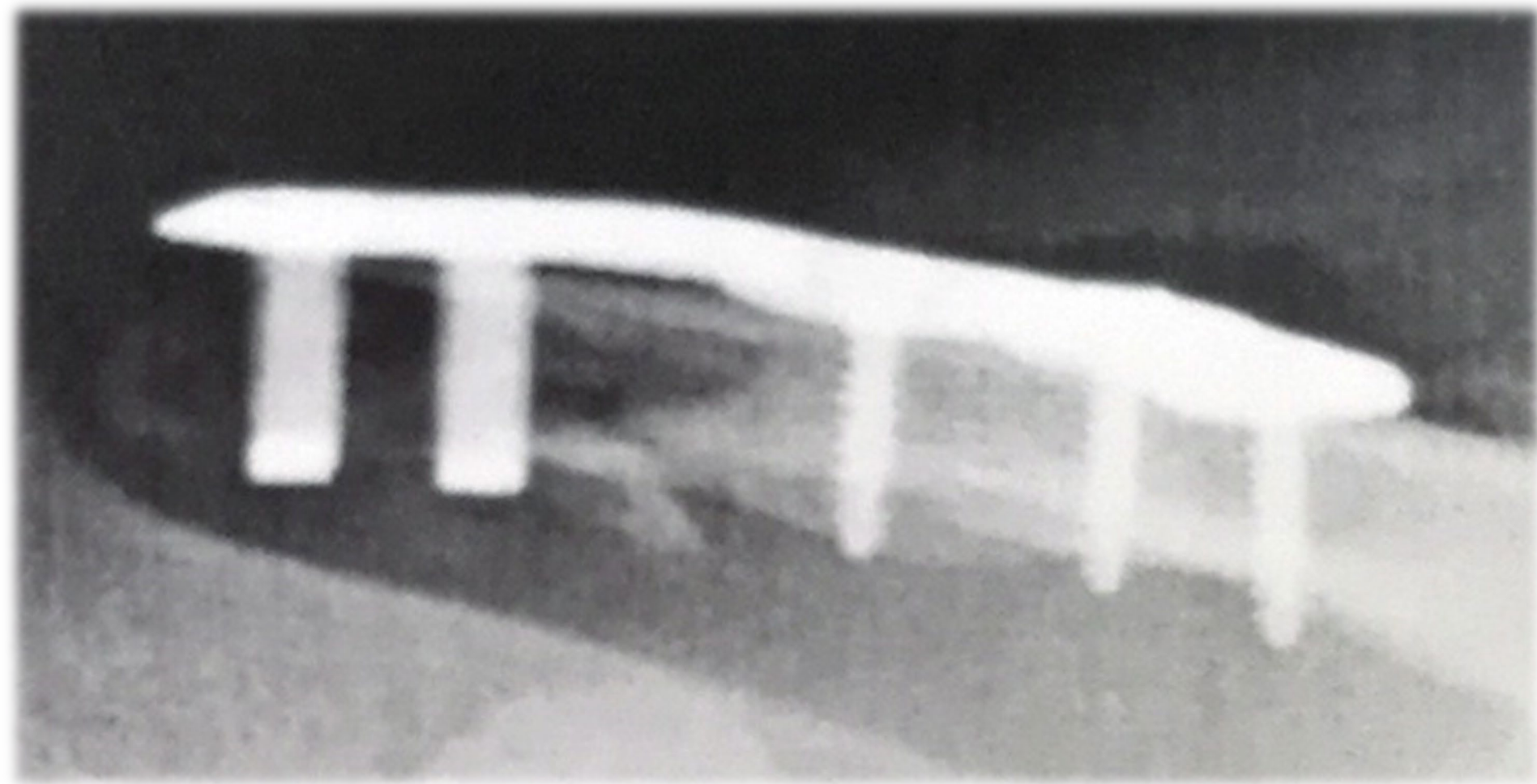
LRI賞 表彰式の5日前

2019年11月16日 スポーツ事故?

鎖骨
遠位端骨折



拡大してみると



治療の経過

- 11月16日：骨折
- 11月20日～22日：入院・手術（全身麻酔）・退院
 - 11月21日 LRI賞表彰式（手術日）
- 11月26日：通院（経過確認）
- 11月28日：リハビリ開始
- 12月2日， 12日， 19日， 23日：リハビリ
- 12月25日：通院（経過確認）



2020年1月 無事に新年を迎えた

お正月に息子と
バトミントンを楽しんだ



(1) わたしにリハビリの効果はあったか？

わからない

(2) わたしに対するリハビリの効果は調べられるか？

(ほぼ) 調べられない

それでは

- 理学療法士はなぜわたしに治療したのか？



リハビリの効果は
証明されていますよ！
というでしょう

- リハビリの効果はどうやって証明されたのか？

医療統計学の考え方が必要！！

動物実験代替法に関わるきっかけ

- 第33回日本環境変異原学会・第18回日本動物実験代替法学会合同学術大会. 2004年
 - バリデーション研究: 共著1件
- 5th World Congress on Alternatives and Animal Use in the Life Sciences. 2005年
 - 統計学的研究: 筆頭1件, 共著1件
 - バリデーション研究: 共著2件
- 第19回日本動物実験代替法学会 2005年
 - 統計学的研究: 筆頭1件, 共著1件



吉村 功 先生

バリデーション研究の経験

皮膚刺激性試験

Vitrolife-Skin

眼刺激性試験

STE法

Vitrigel-EIT法

皮膚感作性試験

LLNA: DA法

LLNA:
BrdU-ELISA法

ADRA

EpiSensA

皮膚刺激性試験（第三者評価）

EpiSkin

EpiDerm SIT

SkinEthics
RHE

LabCyteEPI
MODEL24 SIT

バリデーション研究の組織の例

Validation Management Team of ADRA

Trial Coordinator (Chair)
Prof. Atsushi Ono (Okayama Univ.)

JaCVAM Internal experts External experts

Lead Laboratory
Fujifilm Corporation

Chemical Selection Group

Quality Check Group

Chemical Management Group
Record Management Group
JaCVAM

Data Analysis Group
Tokyo Univ.
of Science

Participating
laboratories

Lion
Corporation

Mitsui
Chemicals Inc.

Sumitomo
Chemicals
Co., Ltd.

Nissan Chemical
Corporation

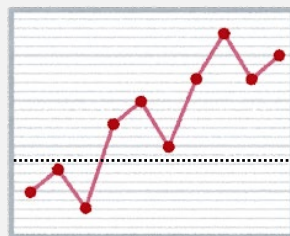
わたし(統計家)の仕事は多岐に渡る

評価指標

毒性の判定基準



実験の成立条件

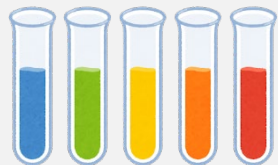


参加施設数

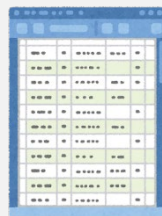


試験物質数

物質強度のバランス



データマネジメント



データ解析



性能評価

- 技術移転性
- 施設内・間再現性
- 感度・特異度

報告書・論文



ガイドライン申請

OECD
テスト
ガイドライン



施設間再現性の計算で生じた課題

バリデーション研究における施設間再現性
参加施設の実験結果が一致する程度



3施設の参加が基本 4施設以上参加することもある



同じ基準で施設間再現性を
計算する方法が提案されてる

h-CLATやADRAの
バリデーション研究

再現性の精度（ばらつき）の違いは明らかでない

施設間再現性の計算の原理

□ 3施設の場合

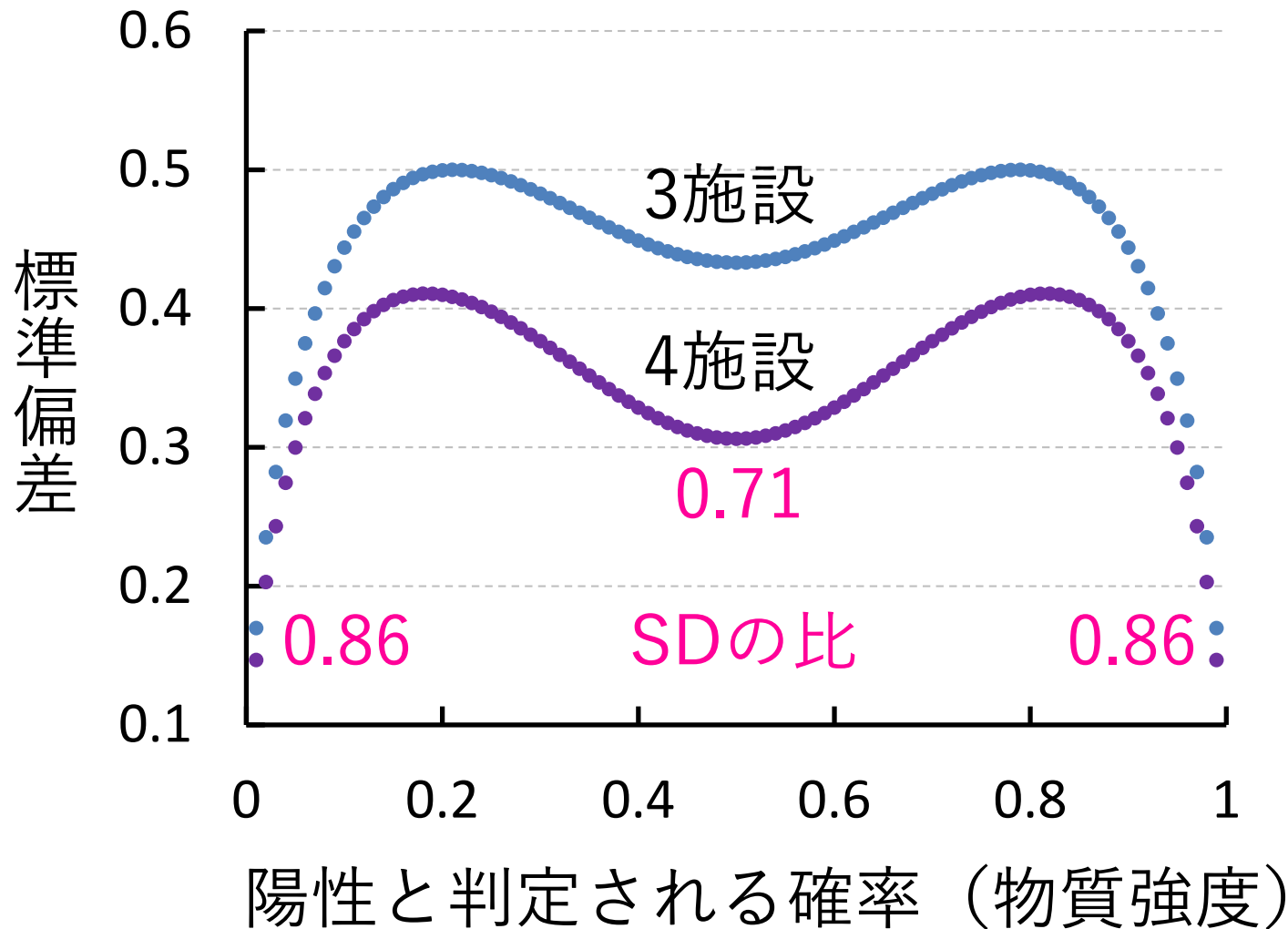
- $X_A = X_B = X_C$ (例：すべて陽性または陰性)

□ 4施設の場合 (3施設の結果の組み合わせ)

- $X_B = X_C = X_D$ (X_A を除く)
 - $X_A = X_C = X_D$ (X_B を除く)
 - $X_A = X_B = X_D$ (X_C を除く)
 - $X_A = X_B = X_C$ (X_D を除く)
- 平均値を計算

再現性の精度 (分散や標準偏差) の計算が複雑

標準偏差(SD)の違い(1物質の場合)



各種シナリオのもとでの検討

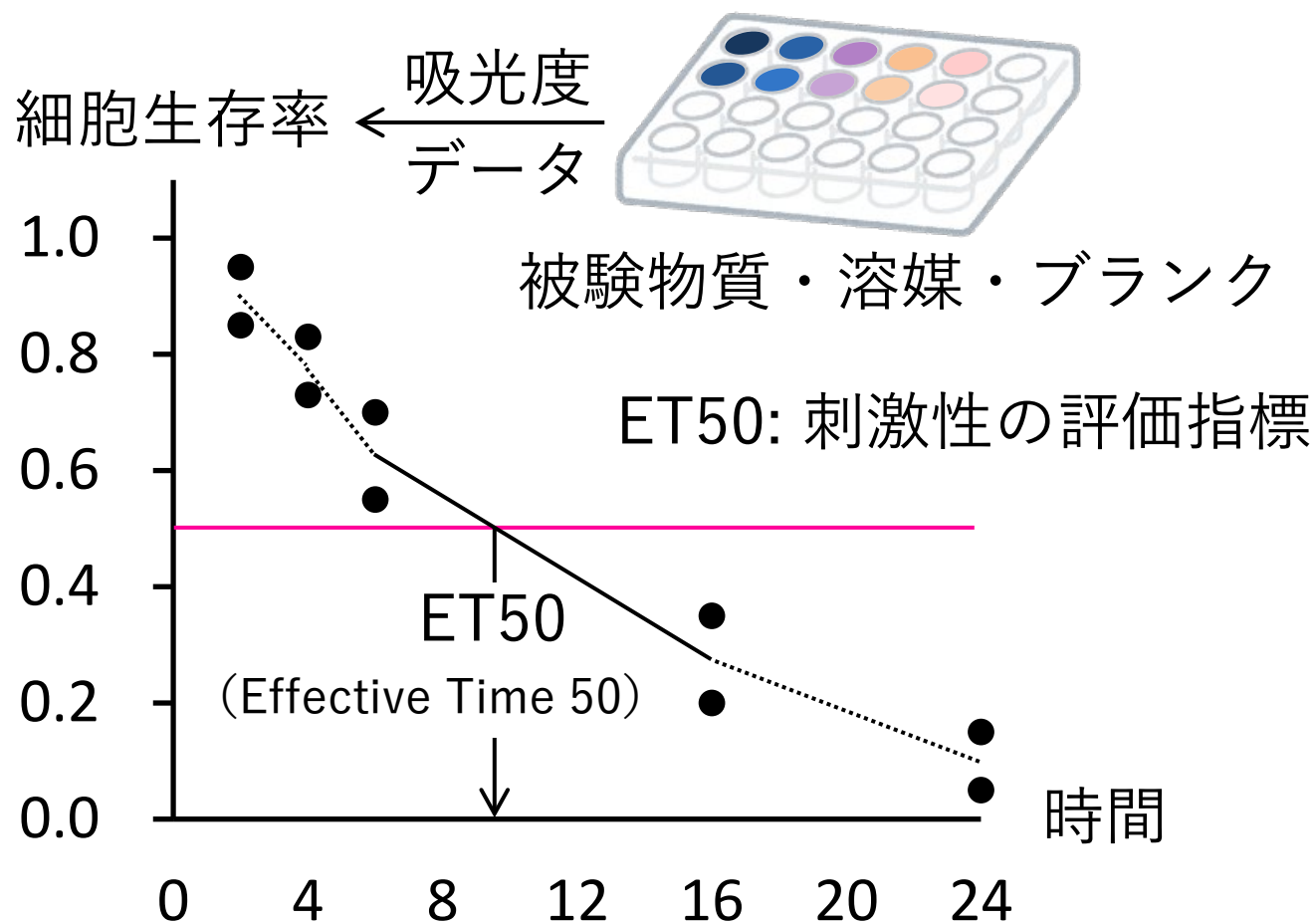
- 試験物質数：10, 20, 30の3通り
- 物質強度（0.5～0.95）の組み合わせ：21通り
 - 例: 全物質の物質強度 = 0.95
- 合計63通りのシナリオのもとでSD比を計算

$$\text{SD比} = \frac{\text{4施設の場合のSD}}{\text{3施設の場合のSD}} \quad \text{中央値（範囲）} \quad 0.78 \quad (0.71 \sim 0.86)$$

- 試験物質数の増分に換算
 - 中央値（範囲）1.6倍（1.4倍～2倍）
 - 試験物質数を26%～50%減らせることに相当

受賞論文の紹介

皮膚刺激性試験代替法（ヒト表皮試験）



既存法の問題点と制約条件

- ET50の推定にすべてのデータを使用していない
 - ET50の推定精度が低い
 - そもそも推定精度を考慮していない
- 測定時点数を増やすことはできない
 - 試験キットは高価で保存が難しい
 - 実験者の勤務時間を考慮する必要がある
 - 測定時点数は最大5点
 - 反復回数は2回程度



ET50の(区間)推定法の提案

- ロジスティック回帰モデルからET50を区間推定(95%信頼区間(CI)の算出)
 - 被験物質, 溶媒, ブランクの吸光度の誤差を考慮
 - 少数データのため95%CIが計算できない場合がある
- 95%CIが計算できない場合
 - 対数直線モデルからET50を区間推定
 - ロジスティック回帰モデルの近似

ET50の95%信頼区間を安定的に偏りなく算出可能

ご清聴ありがとうございました