

医薬安全性研究会

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

No.1~No.8 合併号

構成

No.1 (1979年12月)	P. 1~5
No.2 (欠番)	
No.3 (1980年5月)	P. 1~4
No.4 (1980年10月)	P. 1~8
No.5 (1981年1月)	P. 1~14
No.6 (1982年4月)	P. 1~15
No.7 (1982年8月)	P. 1~29
No.8 (1983年1月)	P. 1~17

医薬安全性研究会 会報 合併号

総合目次

- No. 1
 - 安全研ニュース創刊にあたって----- 1
 - 12月8日第1回定例会開催----- 1
 - [質内コーナー] 欠測値が出た場合どうすべきか----- 3
 - 標準偏差と標準誤差の違いは?----- 4
- No. 2 (欠番)
- No. 3
 - 食品添加物の安全基準-WHO勧告(1957)を中心に----- 1
 - [質内コーナー] 共分散分析の使い方は?----- 3
 - 投与量は70キログラムか、体表面積当りか?----- 3
- No. 4
 - 動物実験における比較のための統計量----- 1-8
- No. 5
 - 動物実験における相対臓器重量の意味----- 1-14
- No. 6
 - 累積カイニ乗法の応用----- 松本一彦 1
 - [質内] 生殖試験における順位和検定について---佐野正樹・金子洋二 13
 - 薬物動力学における Compartment model の定数の求め方について 香田 繁 14
 - 事務局により 15
- No. 7
 - GLPでの有意差検定の考え方入門----- 高橋行雄 1
 - [質疑応答] 生殖試験における順位和検定について---金子洋二・佐野正樹 10
 - フィッシャーの直接確率の両側仮説検定の求め方---田中 健 20
 - [数学研究室] 統計のParadoxについて----- 山崎昌男 23
 - ニュース 26 事務局により 29
- No. 8
 - 発癌性化学物質の定量的リスクアセスメント----- 中村晃忠 1
 - 薬物動力学における Compartment model の定数の計算法---増山元三郎・吉村功 14
 - (別解 田中 健)
 - 事務局により 17

安全研 ニュース

No.1 創刊号
1979年12月20日

医薬安全性研究会事務局発行◎

101東京府千代田区神田駿河台3-2 山崎ビル
サイエンティスト社内 TEL.03-255-6847

安全研ニュース創刊にあたって

12月8日、第1回定例会の開催によって、安全研の活動がスタートしました。抽出した以上は、どんな荒海にも耐えて医薬の安全性の思想と手法確立に向けて前進したいと思えます。ついでに、本会の活動を円滑にするために「安全研ニュース」を創刊致します。本来であれば、印刷して発行したいのですが、まだ発行して尚もない会で財政的基盤が弱く、当面はこのスタイルでニュースを発行してゆくつもりであります。読み難い点があるかと思いますがご容赦をお願いします。

本ニュースは、原則として2カ月毎に開催される定例会の直後に発行致します。したがって、内容の中心は、当面の間、定例会の議程録的なものになります。その他、会員の皆様のご意見・要望・提案等も是非取り上げたいと思えますので、積極的な投稿を期待しております。

いずれにせよ、現心において医薬の安全性を確保するためには、一研究者・一企業という単純な対応では不可能になっております。企業の歴史を取り除き、研究者の格みや経験の交流を通じてのみムダのない有効な対応が可能となるでしょう。本紙は、そのために全力を尽くすつもりでありますので、再度積極的な参加をお願いします。

12月8日第1回定例会開催

12月8日、生協会館(東京・代々木)[PM1:00~4:00]において、発会を兼ねた第1回定例会が開催された。当日は、発起人・高橋晴正、兼山元三郎、吉村 功三氏の他、会員10名の参加を得て、今後の会の進め方を中心に活発な論議が交わされた。以下、その時の内容を報告する。

司会 まず、発起人の先生方から本会に対する期待と向題点、会の進め方などについてご意見と務会するに当たっての挨拶をお願いします。

吉村 私は医学の専門外ですが、今までここにあらぬ高橋先生や兼山先生と一緒に、サリド

マイド事件などに統計学として係わってききました。それを通して分ったことは、医学においては、基本的な統計手法がかなりの割合でカバーできそうだということと、具体的にどのように適用するかが向題だ、とい

ることです。ですから、門外漢である私の
出席は、その“どのよう”に適用するか”と
いう点だろうと思います。その時には、皆
さんと十分に議論したいと思ひます。

増山 やはり、統計的手法は具体的な問題
に即して用いられる物差しだと思ひます。
つまり、いいか悪いかの判定は統計だけで
は決められない、ということです。統計は
一つの物差しであって、結論は総合的判断
によらなければならぬ。ただ、現状では統
計の使い方も、形式的なものが多くつま
りしいとはいへません。ですから、この会
では、統計の役割と限界をはっきりさせたい
と思ひます。また、医薬に際して言えば、
現在の問題は、急性毒性より慢性毒性、慢
性毒性を、いかに統計的に処理するかです。
これも皆さんと一緒に勉強してゆきたい。
その他、本会を継続してゆくためには、会
員のレベルを合わせる努力が必要になるで
しょう。そのためには、具体的な問題だけ
でなく、統計の基本的な勉強会を続けるこ
とが必要条件になると思ひます。

高橋 サイエントリスト社で主催した夏の合
宿セミナーから本会が誕生したこともあり、
一応、会の代表ということ。これから皆さ
んと共に“医薬の安全性”について考えてゆ
きたいと思ひます。ただ、会の名称が
医薬ということ。食品添加物などを含まな
い対象を与えますが、やはり基本的には共通
の統計的手法や考え方をですから、それも含め
てはどうか。と考えます。

さて、今までの統計の教科書は有効性の検出
を中心にしたものが多く、このテーマであ
る安全性のための統計とは電気が向かはず。
これから、そこから迎を眺めてゆこうという
のが現状です。また、スタートしたばかりです
から課題は山積しています。例えば、安全係
数の決め方、小数の考え方、確率分布、
死ぐん値実験などでの問題、さらに、それら
を含めた安全性の質が問われるでしょう。や
らなければならぬことだらけです。一企業
の経済性からではなく、人間の健康を守る立
場から“安全性”を追求すべきです。今後、
皆さんと共にじっくりと取り組んでゆきたい。

参加者の声

■以上の発起人挨拶の後、発会式に出席され
た会員の向原寛識および現在物えている
向原などを報告して頂いたのを簡単に要
約して掲載する。

*安全性研究に従事する企業内研究者の立
場は従来と異なり、相当厳しい状況に置か
れているのが現状だ。安全性をチェックす

きて当然、見逃せば手が出る。今までのよ
うに企業内だけの閉鎖的なものでは、とて
も十分に安全性を確保する確信は得られな
い。どうしても、企業のワークを越えた研
究者のつながりが必要だと思ふ。

*時系列の変化に伴う安全性研究の方法を
確立して欲しい。

*亜急性と慢性毒性データその表現法もま

■第1回定例会出席者（発会式）			
松本一彦	東洋薬造(株)安全性研究部	田中光男	田田製薬(株)薬理研究室
大野宏士	〃 第2研究部	藤井 彰	日本大学松戸歯学部
香田 繁	日本ハイボックス	小笠原定則	東康医歯製薬(株)中央研究所
高橋行雄	日本ロシユ(株)研究本部	杉山 隆	北里大学薬学部
辻 正義	久光製薬(株)薬理研究室	磯野 修	一橋大学経済学部

ので困っている。また、データのまとめ方と解法の標準化がでないものか？

*動物の種差をどう考えたらよいのか？

*発がん性試験の次世代に亘る試験の評価法を確立して欲しい。

*投与量と薬効の関係を統計的に解析して欲しい。

*毒性試験を行う態勢そのものを考えたい。

*統計を本格的に勉強したい。ノンパラメトリックは有効なものかどうか？

統計は後始末の学問か？

増山 皆さんのお話を伺っていると、統計は単なるデータの後始末をつけ、つじつまを合わせる後始末の学問というように受け取れる。データを取る目的、どういう情報を得たいのかというはっきりとした計画をもって実験すべきである。少なくとも、危険率を考慮にする場合に十分なあたりで、そうでなければ統計的処理としても実際に役に立たないし、ゴマかしになってしまう恐れが強い。

そう言う、必ず「実験は途中で何が起るかわからないから、きちりとした計画は立たない」という反論が返ってくる。しかし、このような

態度では、到底、何のよいデータも取ることほどではないでしょう。何のよいデータが得られなければ、いくら統計的処理を施しても、信頼できる結論は下せません。

投細型実験もあるのでは？

高橋 LD₅₀を見出すとカ型が決まっている時は確かにその通りだと思います。

しかし、疫学調査のようにモノがはっきりしない場合は、出来るだけ早く投細を打って、それに引っかかるかどうか、という投細型実験とも言うような場合もあるように思います。考え得る限りの項目をリストアップして実験するような場合です。

◆ 雙向コーナー ◆ 雙向コーナー ◆ 雙向コーナー ◆ 雙向コーナー ◆ 雙向コーナー

欠測値が出た場合どうすべきか？

雙向——慢性毒性の金中び、10匹の内ミスして一匹誤飲したので、それだけカットして実験を続けていいものかどうか……あるいは死んでしまった場合どうするのか……？

増山——その誤飲した原因が薬物によるものなのか、全く人為的ミスによるものなのか不明です。その判断には、どうしても主観が入ってしまう。それは、避けるべきです。したがって、統計処理をする場合には、両方(10匹、と9匹)のデータを併記すべきです。それによって評価が異なる場合は、実験をやり直した方がよいでしょう。また、死んだ場合は、

単にカットするだけでなく、その原因を究明し、そのことを記載すべきです。

これは、イギリスの研映着の話ですが「日本人の悪いVポートを羨んでいると欠測値を平気で出しているのに驚く」という批判をしていました。つまり、欠測値の背景には重大な事が隠されているかも知れないのに、何のコメントもないのは無神経だ、という訳です。

雙向——しかし、投毒の場合、やり直すことは實際上、不可能かと思いませんか？

増山——ですから、死んだ場合はその原因を記載しておくことと、他のデータと相違がでた場合でもそれだけからはいくらも

実験を遂行し、両方のデータ（切った時と切らない時）で統計処理した結果を記載しておくことです。そして、その際、結果が異なった場合は、統計以外の要素も含めて総合評価を下すべきです。

標準偏差と標準誤差の違いは？

質問——レポートを見ると、標準誤差（SE）を使ったり標準偏差（S.D.）を使ったりしていますが、その違いは？

増山・高橋——SEとSDでは、その対象が違います。SEは、得られたデータの平均値が母集団の平均値からどれだけ片降っているか、つまり、どれだけ信頼限界があるかを見ていけるのです。したがって、2SEが信頼限界を表します。ただのSEでは意味がありません

ん。よくグラフでSEを表示してありますがこれは無意味です。振山が小さいことを印象づけるゴマ化です。平均値の信頼限界を求めずなら2SEが正しい。一斉、SDは得られたデータのバラツキを意味します。したがって、個体差を表わしたい時にはSDにすべきです。そこを取り違えてSEを使うのは完全な間違いです。ただ、 $SE = SD/\sqrt{n}$ の関係があるので、換算することはできますが… SEは平均値の信頼限界を表わし、SDはデータのバラツキを表わす。したがって、SEで表示するとそれは2SE（95%信頼限界）でなければならぬということ。*ただし例数によって係数は変わる。n=60のとき
2. n=5のとき 2.57, n=10・2.28, n=30・2.04, n=120・1.98

会員共通課題による学習

本会の活動を持続させるためにも、現状の問題だけでなく、共通の課題（基本的文献）によって会員のレベル統一を図ることになりました。その際のテキストとして、当日以下のものが挙げられました。

- 1.「第2種の過誤」増山元三郎「薬のひろばNo37」
- 2.「副作用情報」垂松稿「疫学的手法」付録
- 3.“食品添加物安全基準” WHO
- 4.“怪奇形性 WHO 論文”
- 5.“生物現象と対数変換”

まず、第2回定例会（2月9日）では、1.第2種の過誤についての勉強会を増山先生をレポーターとして実行することになりました。それ以降は未定です。以上の内から、または、「これやりたい」というものがありましたら、事務局までお知らせ下さい。

第2種の過誤（見逃しの危険）が第1巻目の課題になりました（2月9日）ので、

統計MEMO〔増山〕

統計処理する際に対数変換した方がよいもの（きれいに統計処理できる）。

- 1.濃度
- 2.滞在期間
- 3.血圧（年齢、性別に、ラットは例外）

生命現象として基本的な物質（酵素等）はバラツキの幅が非常に小さい。

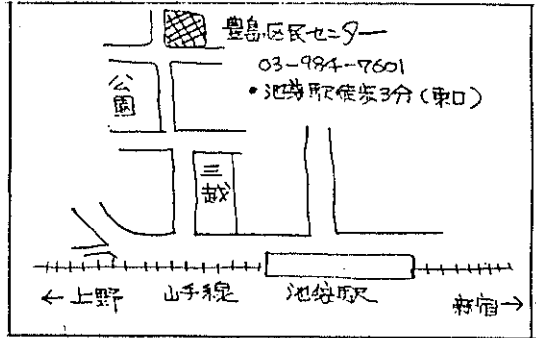
会員の皆さんは、資料をお送りします。各自独習（実際のデータで試して下さい）の上、定例会にご参加下さい。増山先生がチューターです。

*原則として、定例会には3人の先生の都合が悪くない限り出席頂く予定です。

第2回定例会は2月9日(土曜日)、豊島区民センターで

第2回定例会を1980年2月9日(土曜日)、東京・池袋、豊島区民センターで開催しますので、振ってご参加下さい。

- 会場 豊島区民センター(第5会議室)
豊島区東池袋1-20
☎03-984-7601
- 時間 PM1:00~4:00
- インテマ 第2種の医薬(見逃しの危険)について。
- 講師 増山元三郎



以上の要領で行ないますので、是非ともご出席下さい。ご出席されない場合は、必ず電話でお連絡下さるようお願い致します(03-255-6847)。また、もし出席できない場合でも質問等がありましたら文書で提出して下さい。

医薬の安全性に関する情報を募集します!

会員相互の医薬安全性に関する見識を高めるために、どうしても知らせてもらいたい資料等がありましたら、是非ともお寄せ下さい。会員の必要があり次第コピーサービス致します。つまり、本会に情報センターとして

の機能を持たせ、質の高い活動を行ってゆきたいと考えております。集まった資料をニュースに掲載しますので、必要なものを請求して取り上げ実費にてお送りします。有益な資料をお送り下さい。

■原稿募集

会員の皆さんの意見、論評、希望などを400字詰原稿用紙1~2枚にまとめてお送り下さい。ニュースに掲載します。本会の中で、特にやりたいことがあって有志を募集して活動したい...等も歓迎します。