

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、体表面積当たりか?----- 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

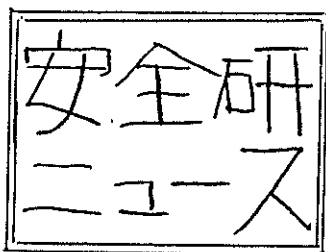
- 累積カイニ乗法の応用----- 松本一彦 1
- [質内] 生殖試験における順位和検定について---佐野正樹・金子洋二 13
- 薬物動力学における Compartment model の定数の求め方について 香田 繁 14
- 事務局により 15

• 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---増山元郎・吉村 功 14
- (別解 田中 健)
- 事務局により 17



No.5 1981年1月15日

医薬安全性研究会事務局発行◎
101 東京都千代田区神田駿河台子-2 山崎ビル
サイエンティスト社内 <03>254-6847

第5回定例会 - 1980.10/25

動物実験における相対臓器重量の意味

講師 高橋行雄 (日本ロシュ)

一般毒性試験における
相対臓器重量の意味

日本製薬工業会・安全性委員会前臨床部会の「医薬開発研究における動物試験の現状、1979」によれば、亜急性・慢性毒性試験の臓器重量測定について、日本における実情は、実験に供した全ての動物について、脳、脳下垂体、甲状腺、胞腺、心、肺、脾、副腎、生殖器、等主要臓器重量の体重比および絶対重量を測定しており、国際的レベルにあるので

ほないかと思うと述べている(表1)。ここでいう体重比が一般的に相対臓器重量 (Relative organ weight) に相当する訳である。日本において体重比が報告されているのは、医薬品の製造指針に、臓器重量は体重比および絶対重量を示すこと、と明記されているからである。したがって、新薬の許可を得ようとするには、亜急性、慢性毒性試験には必ず成績を入れなければならぬことになっている。

表1 医薬品臨床研究における動物実験の現状

資料 No.	タイトル
4	First Report of the Expert Committee on Drug Toxicity The Association of the British Pharmaceutical Industry July 24, 1963
4.4	Recommendations concerning Chronic Toxicity Test of Drugs on Animals. Statens Farmaceutiska Laboratorium, Stockholm, September, 1963
9.2	Note for the guidance of manufacturers submitting information on toxicity test. Committee on Safety of Drugs, England, November, 1963
3.4	新医薬品に関する薬理、毒性動物試験に対する勧告。インターフェルマ社薬理、毒性問題研究班
3	Appraisal of the Safety of Chemicals in Foods, Drugs and Cosmetics. FDA (USA)
6.1	治験用医薬品に関する前臨床申請書作成のための指導要綱(食品医薬品法例C.08.005条に基づく)カナダ厚生省食品医薬品管理局(オタワ)1965年7月
7.7	Guide Lines for Animal Studies for Investigational New Drugs
8.9	Principles for Pre-clinical Testing of Drug Safety, Reports of a WHO Scientific group, WHO Technical Report Series No 341, 1966
126	新医薬品の安全性と有効性に関する実験的、臨牀的評価について、HIRC所長、アラスデア N. ウェーデン博士の講演記録 1969年
2	New Drug Investigation: A Complication of the Federal Food and Drug Requirements, including Preclinical and Clinical phases, John E. Kelly, 1970
319	Ministerial Statement on Procedures for Evaluation and Testing of Drugs (Australia)
6	Registration of Pharmaceutical Specialists, The National Board of Health and Welfare (Sweden), June 28, 1973)
8	ヨーロッパ共同体加盟国間の医薬品試験に関する理事会指令(1975年5月20日作成)

1	Guidelines for Evaluation of Drugs for use in man. WHO Technical Report Series No. 563, 1975
5	The Preclinical Guideline for the Assessment of Drug and Medical Device Safety in Animals, Pharmaceutical Manufacturers Association (USA) February, 1977
7	ITALY Drug registration (July, 1977), published by the Istituto Superiore di Santa

- 資料No 34, 44, 61, 77, 89, 92, 126, および 319 は安全性委員会配布資料Noであり、資料No 1~8 は別に入手した8資料に適宜に番号を付したものである。
- 資料No 3の調査結果で「chemicals」は食品、医薬品、および化粧品中の化学物質を総称し、「Drugs」は医薬品のみを意味する。

資料 No.	C I I (非急性・慢性) 臓器重量測定
4	以下の臓器重量を記載することが望ましい。 副腎、肝、脳、肺、生殖腺、脳下垂体、心臓、前立腺、腎、胸腺
4.4	肝、腎、脾、心、精巣、卵巣、甲状腺、副腎、など。
3.4	臨床試験用について、肝、脾、腎、卵巣、副腎の重量測定を行う。
3	Chemicals, 垂急性、経口の場合……肝、腎、脾、心、子宮又は卵巣(特別の場合は甲状腺、副腎) 同、慢性、経口の場合……肝、脾、心、卵巣(固定後、必要ならば甲状腺、副腎)腎臓著肥大の場合は腎、小腸、盲腸、結腸も測定する。 Drugs の場合……すべての動物の主要臓器について測定する。
7.7	測定する……経口、又は非経口剤の場合。
8.9	(測定する)と記されているが、detailはない。
6	例として、肝、腎、心、精巣、甲状腺、副腎。
1	薬物の毒作用の解釈にはあまり役立つが、内分泌学的作用の検出に役立つことがあり、肝や腎に内臓的異常があるとき、これらの臓器に対する毒作用の解釈に利用し得る情報を提供する。
5	(毒作用の解釈に有意義な対与をしないが、肝、腎および内分泌腺についての知見は、これらの臓器の機能的又は病理組織学的変化を示唆することに役立つであろう)との位置づけをしている。
本邦 基準	臓器重量は体重比及び絶対重量を示すこと。
総括 および 考 察	全資料の約半数において、臓器重量測定の記事がある。そして、それらの大多数の資料では、肝、腎、肺、脳、心、脾、副腎、甲状腺、胸腺、生殖器等、主要臓器の重量測定を行なっている。一方、資料No 1とNo 5の如く、肝、腎、内分泌腺以外の臓器重量の測定は毒性作用の解釈にはあまり役立つまいとの記事もある。
	日本における実情は、実験に供した全ての動物について、脳、脳下垂体、甲状腺、胸腺、心、肺、肝、脾、腎、副腎、膀胱、生殖器等、主要臓器重量の体重比及び絶対重量を測定しており、相応のレベルにあるのではないかと思われる。

『応用薬理』(1978~1980)に掲載された亜急性・慢性毒性試験の検討

1978~1980年の3年間に、『応用薬理』に掲載された亜急性・慢性毒性試験レポートは33報ある(表2)。その内、臓器重量の記載がないものは1報のみ(文中に何も差がなかったと述べている)、相対臓器重量のないものは5報であった。残りの28報の内、体重の増加抑制または抗進が認められ、回復試験も行なわれて

いる代表的な2報について、体重と臓器重量を検討してみたい。

表2 『応用薬理』に掲載されている長期毒性試験(1978~1980)

- | 1 | 17-5 | Prazosin Hydrochloride の慢性試験 | 台糖ファイザー
野口 義弘, 酒井 健夫, 菜畑 博司
高 正克, 白沢 春之 39 |
|---|-------|--|--|
| | | 亜急性, ラットSD, ♂♀各群10匹, 31日投与, 体重抑制あり, 臓器の成績なし
慢性, ラットSD, Wistar, 3HR, ♂♀各24匹, 1年内投与, 体重抑制あり, 相対臓器のみ | |
| 2 | 17-11 | 利尿剤1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) のラット経口投与による亜急性慢性試験 | 大腸薬品
武内 利治, 江口 和男, 九伝 章, 虎谷 俊子
片山 茂紀, 森田 健一, 瀧川 勝雄 153 |
| | | 亜急性, ラットWistar, ♂♀各群21匹, 12W投与, 体重抑制あり, 臓器, 相対臓器 | |
| 3 | 17-15 | 利尿剤1-(2-Tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil (FT-207) のラット経口投与による慢性試験 | 大腸薬品
武内 利治, 江口 和男, 九伝 章, 虎谷 俊子
片山 茂紀, 森田 健一, 瀧川 勝雄 159 |
| | | 慢性, ラットWistar, ♂♀各群28匹, 24W投与, 体重抑制あり, 臓器, 相対臓器 | |
| 4 | 17-18 | Sodium (2S, 5R, 6R)-3,3-dimethyl-6-((R)-2-(3-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinecarboxamido)-2-phenylacetamido)-7-oxo-4-thia-1-azabi-cyclo [3,2,0] heptane-2-carboxylate (Mezlocillin) の毒性研究(第1報) | 吉富製薬
技長 正雄, 北 敏郎 513 |
| | | 亜急性, ラットWistar, ♂♀各14匹, 5W投与, ♂のみ体重抑制あり, 臓器, 相対臓器
慢性, ラットWistar, ♂♀各14匹, 13W投与, ♂のみ体重抑制あり, 臓器, 相対臓器
17-18参照 | |
| 5 | 17-49 | Sodium (2S, 5R, 6R)-3,3-dimethyl-6-((R)-2-(3-(methylsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidinecarboxamido)-2-phenylacetamido)-7-oxo-4-thia-1-azabi-cyclo [3,2,0] heptane-2-carboxylate (Mezlocillin) の毒性研究(第2報) | 吉富製薬
技長 正雄, 北 敏郎, 奥田 教隆, 森口 順司 535 |
| | | ラットでの腹腔内投与慢性毒性
慢性, ラットWistar, ♂♀各16匹, 26W投与, 体重抑制あり, 臓器, 相対臓器 | |

6. 17-60 気管支拡張薬 Procaterol Hydrochloride [5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-
8-hydroxycarbostyryl hydrochloride hemihydrate] のラットにお
ける亜急性毒性試験黒住 正雄, 河野 一弥, 住田 卓美, 藤崎 俊夫 691
急性性, ラット JCL, ♂♀各30匹, 14w投与, 14w2M回復, 体重増加, 臓器, 相対臓器
量あり
7. 17-61 気管支拡張薬 Procaterol Hydrochloride [5-(1-hydroxy-2-isopropylaminobutyl)-
8-hydroxycarbostyryl hydrochloride hemihydrate] のラットにお
ける慢性毒性試験下塚 繁英
住田 卓美, 藤崎 俊夫, 大川 直士, 早淵 孝子 713
慢性性, ラット JCL, ♂♀各26匹, 26w投与, 体重増加, 臓器, 相対臓器
8. 17-67 L-Lysine acetate のラット腹腔内投与による亜急性毒性大塚市環境科学研究所
.....谷口 繁, 森田 茂, 山田 明男, 大塚寿美子, 野田 勉, 柳本 行雄 799
急性性, ラット JCL, ♂♀各10匹, 5w投与, ♂のみ体重抑制あり, 臓器, 相対臓器
9. 17-74 *Bifidobacterium longum* BB-536 の毒性試験森永乳業
.....百瀬 寛資, 五十嵐 勉, 恵良 智子
福田 芳子, 山田 宗夫, 小笠 勝彦 881
慢性性, ラット SP, ♂♀各10匹, 54w投与, 臓器, 相対臓器, 若干あり
10. 17-68 L-Histidine のラット腹腔内投与による亜急性毒性大塚市環境科学研究所
.....谷口 繁, 森田 茂, 山田 明男, 大塚寿美子, 野田 勉, 柳本 行雄 807
急性性, ラット JCL, ♂♀各10匹, ^{5w}♀のみ体重抑制, 臓器, 相対臓器, 若干あり
11. 18-8 Methyl O-(4-hydroxy-3-methoxycinnamoyl) reserpate (CD-3400) の 日本クミファ
ラットにおける慢性毒性試験
.....福田 武史, 稲垣 哲也, 若林 一雄, 玉田 輝巳, 藤本 康夫 71
^{12w}
慢性性, ラット SPF, ♂♀各10匹, ♀のみ体重増加, 臓器, 相対臓器, 若干あり
12. 18-17 Clofezone の急性毒性並びに亜急性毒性北里大学薬理(ケララン)
.....川村 賢司, 富澤 俊夫 213
急性性, ラット Wistar, ♂♀各6匹, 5w, 死亡例あり, 肝臓重量差なし, 臓器
13. 18-18 Clofezone のラットにおける6カ月慢性毒性試験北里大学薬理(ケララン)
.....川村 賢司, 富澤 俊夫 225
慢性性, ラット Wistar, ♂♀各6匹, 26w, 死亡例あり, 肝臓重量差なし, 臓器
14. 18-26 Nicardipine Hydrochloride (YC-93) のラット経口投与亜急性毒性試験山之内
ならびに肝臓および血漿脂質に対する影響
.....小谷 吉春, 吉田 俊夫, 三木 邦雄, 佐渡 卓朗 309
急性性, ラット JCL, ♂♀各20匹と30匹, 5w, 死亡例あり, 体重差なし, 臓器
15. 18-17 Nicardipine Hydrochloride (YC-93) のラット経口投与慢性毒性試験山之内
および回復試験小谷 吉春, 吉田 俊夫, 三木 邦雄, 佐渡 卓朗 391
慢性性, ラット JCL, ♂♀各30匹, 13w, 26w, 体重差なし, 臓器
回復, ラット JCL, ♂10匹, ♀5匹, 26週投与, 5w, 13w回復, 臓器重量

16. 18-18 Nicardipine Hydrochloride (YC-93) のイス経口投与亜急性毒性試験 山之内
三木 輝雄, 金井 計雄, 吉田 俊夫, 佐渡 卓朗 409
 亜急性, ラットSD, ♂♀各2匹, 6w, 体重差なし, 臓器, 検定なし.
17. 18-23 Betamethasone 17,21-dipropionate のラットにおける慢性毒性について 徳島大皮膚科, 塩野谷
岩本 昌明, 重見 文雄, 白石 聡, 安里 哲時
福原 健佐, 武田 克之, 原田 喜男, 杉原 肇, 森井 外吉 507
 慢性, ラットJCL, ♂♀各10匹 26w, 体重抑制あり, 臓器, 相対臓器
 回復 ♂♀各10匹 26w+4w, 体重抑制あり, , ,
 回復 ♂♀各10匹 26w+12w, 体重抑制あり, , ,
 (検定は Dunnett の検定)
18. 18-51 Butyl-2-[[3-(trifluoromethyl) phenyl]amino]benzoate (HF-264) 新薬開発研究所 (北陸薬)
 の慢性試験 (第1報)稲谷米四郎, 阪俣 幸雄
 ラットにおける亜急性毒性およびその回復試験市川 浩一, 満園 東治, 永吉 真夫 597
 亜急性性, ラットSD, ♂♀各10匹, 30日, 体重抑制あり, 臓器, 相対臓器
 回復 ♂♀各5匹, 30日+30日, 体重差なし 検定なし
19. 18-64 Ticlopidine hydrochloride (53-32c) のラットにおける経口亜急性毒性 第一製薬
山田 明甫, 相原 清, 石原 正直, 小野寺 威, 秋元 健 781
 亜急性性, ラットSD, ♂♀各10匹, 30日 体重抑制ありのみ, 臓器, 相対臓器
 回復 ♂♀各15匹, 30日+0w, , , ,
 , , 72w, , , ,
 , , 14w, , , ,
20. 18-61 (2-Acetylactoyloxyethyl) trimethylammonium 1,5-naphthalenedisulfonate (TM-723) の慢性試験 (第1報) 富小化学
 ラット経口投与による亜急性毒性試験高井 明, 米田 豊昭
中田 弘子, 柴田 吾夫, 中村 昌三 749
 亜急性性, ラットWistar, ♂♀各12匹, 30日, 体重抑制あり, 臓器, 相対臓器
21. 18-65 Ticlopidine hydrochloride (53-32c) のラットにおける経口慢性毒性 第一製薬
山田 明甫, 相原 清, 藤井 文雄
尾崎 善孝, 小野寺 威, 秋元 健 797
 慢性, ラットSD, ♂♀各5匹, 13w, やや体重抑制, 臓器, 相対臓器
 " 10匹 26w, 早に体重抑制, , ,
22. 18-74 (2-Acetylactoyloxyethyl) trimethylammonium 1,5-naphthalenedisulfonate (TM-723) の慢性試験 (第2報) 富小化学
 ラット経口投与による慢性毒性試験高井 明, 正谷 博之, 米田 豊和, 河村 泰仁
中田 弘子, 柴田 吾夫, 中村 昌三, 稲場 淳子 907
 慢性, ラットWistar, ♂♀各12匹, 各のみ体重抑制, 臓器, 相対臓器
 回復 ♂♀各3匹, 回復したものを記述
23. 18-77 Butyl-2-[[3-(trifluoromethyl) phenyl] amino]-benzoate (HF-264) 軟膏 北陸薬
 のラットにおける亜急性毒性およびその回復試験久保 信治, 磯崎 幸男, 上坂 征夫, 加藤日出男
越前 良三, 武川 昭男, 下 武男 943
 亜急性性, ラットSD-JCL, ♂♀各5匹, 30日 体重差なし, 臓器, 相対臓器
 ♂♀各10匹, 90日 , , ,
 回復 ♂♀各5匹 90日+42日, , , ,
 (検定は Dunnett の検定)

24. 19-1 ラット経口投与による Suxibuzone [4-butyl-4-(β -carboxypropionyl-oxymethyl)-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidinedione] の亜急性毒性試験 大腸薬品
 試験 吉田 良一, 九伝 毅, 須藤 晴雄, 山北 博
 犬伏 正憲, 森田 健一, 坂本 利夫, 坂本 真 1

亜急性, ラット Wistar, 89 各 10 匹, 12w, 6 のみ 体重抑制, 臓器 相対臓器
 回復 89 各 7 匹, 12w+4w, " " "

25. 19-6 (2-Acetylactinolyxyethyl) trimethylammonium 1,5-naphthalenedisulfonate (TM-723) の毒性試験 (第 5 報) 胃薬に付
 Beagle 犬における急性毒性試験
 高井 明, 正谷 博之, 河村 泰仁, 柴田 哲夫, 佐藤 盛 93

慢性, Beagle 犬, 84 匹, 体重差なし, 臓器 9 検, 相対臓器

26. 19-21 山梔子の薬理学的研究 (第 4 報) 洋粉
 Genipin の慢性毒性試験 油田 正樹, 宮本 康嗣, 油田ちづ子, 原田 正敏 259

慢性, ラット Wistar, 82 匹, 31日, 体重差なし, 臓器, 相対臓器

27. 19-37 D-Penicillamine の慢性毒性試験 大正製薬
 ラット慢性毒性試験 笹島 道忠, 橋本 保男, 大島 隆, 土田 武司, 木村 正明
 阿部 訓志, 中根 貞雄, 吉沢 弘, 大岡 正弘, 新保幸太郎 425

慢性, ラット Wistar, 89 各 10 匹, 26w, 3 のみ 体重抑制あり, 臓器 相対臓器
 回復 89 各 5 匹, 26w+6w, " " "
 " 89 各 5 匹, 26w+12w, " " "

28. 19-25 L-Ascorbate 2-sulfate (AAS) の生理学的および薬理学的研究 (第 7 報) 新日本製薬
 ラットに対する慢性毒性試験
 寺田 護, 渡辺 秀則, 林 正康, 山崎 寛, 奥平 洋己 295

慢性, ラット Wistar, 87 各 5~6, 28w, 体重抑制あり, 臓器, 相対臓器
 89 各 5~6, 50w
 89 各 11, 77w

29. 19-38 Butyl-2-[[3-(trifluoromethyl)phenyl]amino]benzoate (HF-264) の慢性毒性試験 (第 2 報) 新薬開発研究所
 ラットにおける慢性毒性およびその回復試験 桶谷米四郎, 満園 東治, 市川 浩一
 糸納 悠一, 後藤 孝雄, 五福 正也, 永吉 貞夫 455

慢性, ラット SD-SLC, 89 各 5 匹, 3M, 体重差なし, 臓器, 相対臓器
 89 各 10 匹, 6M
 回復 89 各 15 匹, 6M+1M

30. 19-40 3-(3,4,5-Trimethoxybenzamido) piperidine の亜急性毒性試験 杏林
 入倉 勉, 杉本 勉, 庄子 進, 相島 博 485

亜急性, ラット Wistar, 89 各 10 匹, 1M, 差なし, 臓器, 相対臓器
 ラット Wistar, 89 各 10 匹, 1M

31. 19-48 イヌ種口投与による Suxibuzone [4-butyl-4-(β-carboxypropionyl-oxy-methyl)-1,2-diphenyl-3,5-pyrazolidinedione] の亜急性毒性試験 大 嶋
 吉田 良一, 福永 育史, 三好 修
 犬伏 正憲, 森永 秀徳, 森田 健一 581
 毒性性, Beagle犬, 5号各5~6匹, 3M 回後 1M, 臓器なし
32. 19-59 Aclacinomycin A のビーグル犬における3カ月亜急性毒性試験 北里大薬理 (三坂オサム)
 川村 賢司, 富澤 誠夫, 佐藤 博, 佐藤 隆一, 加島 正明 737
 毒性性, Beagle犬, 5号各3匹, 3M, 投与なし, 臓器, 相対臓器
33. 19-60 Aclacinomycin A のビーグル犬における10カ月慢性毒性試験 北里大薬理 (三坂オサム)
 川村 賢司, 富澤 誠夫, 佐藤 博, 佐藤 隆一, 加島 正明 765
 慢性性, Beagle犬, 5号各4匹, 10M, 投与なし, 臓器, 相対臓器

a. 表2.17の例

体重増加の認められた例として, どの差がない. この点について, 著者表2.17. の臓器重量の結果を表3 (次ページ) に示す.

- 臓器重量の成績は,
- A群 26週前投与, 各各10匹, 7dose
 - B群 26週前投与+4週前の回復, 各各10匹, 6dose
 - C群 26週前投与+12週前の回復, 各各10匹, 6dose

の3群について示されている. 各群とも有意の体重増加の抑制が認められている. A群の脳の臓器重量をみると, 絶対値では有意差がないが, 相対重量では10mg/kg 群に有意差

が出ている. 肝臓についてみると, 絶対重量では有意差はあるが, 相対重量では差がない. この点について, 著者は次のように述べている.

片群の 臓器重量

投薬期間終了時に屠殺したA群の臓器絶対重量および相対重量を TABLE 8 (雄性), TABLE 9 (雌性) に示した.

対照群に比し雌雄ともに絶対重量および相対重量が用量-作用関係をもって低値を示した臓器は, 脾, 副腎ならびに胸腺であった. これらの臓器の重量低下は, 雌性においては脾では0.05 mg/kg/day, 副腎では1.0 mg/kg/day, 胸腺では0.1 mg/kg/day 以上の群に明らかにみられ, 雌性においては雌性よりも1段階低い用量, すなわち脾では0.01 mg/kg/day, 副腎では0.1 mg/kg/day, 胸腺では0.05 mg/kg/day 以上の群に認められた. また, 雄性の1.0 mg/kg/day 群には肝の絶対ならびに相対重量の軽度の低下がみられた.

成長抑制のみられた投与群では, このほかにもいくつかの臓器の絶対重量が低下したが, その程度は体重増加の抑制に比べて軽度なものが多く, そのため相対重量が逆に増加を示したものである. また, BM-DPの投与とは関係のない偶発的なものと考えられる変化も一部にみられた.

B, C群の 臓器重量

投薬期間終了時にみられたBM-DPと用量-作用関係のある変化は, 雌雄の脾, 副腎, 胸腺および雌性の肝のいずれも重量低下であった. 休薬4週後の臓器絶対ならびに相対重量を TABLE 21(雄性), TABLE 22(雌

表3 表2.17のラットにおける慢性毒性について(施用薬理)

A群 26週投与, 5ラット

dose	n	体重	Brain		Liver	
			絶対値	相対	絶対値	相対
0	10	601.5 ± 21.3	2.02 ± 0.03	0.34 ± 0.01	17.92 ± 0.98	2.97 ± 0.10
0.00	2 10	620.0 ± 26.7	2.09 ± 0.03	0.34 ± 0.02	17.77 ± 0.88	3.20 ± 0.05
0.100	5 10	595.3 ± 21.5	2.10 ± 0.01	0.36 ± 0.01	17.60 ± 0.92	3.29 ± 0.08*
0.101	10	595.1 ± 21.3	2.11 ± 0.04	0.37 ± 0.01	17.15 ± 0.57	3.35 ± 0.07**
0.105	10	550.0 ± 14.3	1.97 ± 0.04	0.36 ± 0.01	17.77 ± 0.67	3.27 ± 0.08*
0.1	10	526.0 ± 13.8*	1.95 ± 0.04	0.37 ± 0.01	17.14 ± 0.70	3.26 ± 0.11*
1.0	10	443.1 ± 21.8**	1.93 ± 0.02	0.45 ± 0.02**	12.05 ± 0.77**	2.71 ± 0.07*

mean ± SE

B群 26週投与, 4週回復, 5ラット

dose	n	体重	Liver		Adrenal	
			絶対	相対	絶対	相対
0	10	643 ± 21.6	19.28 ± 0.64	3.01 ± 0.07	50.88 ± 2.34	7.96 ± 0.37
0.005	10	630 ± 23.6	18.07 ± 1.02	2.86 ± 0.08	50.66 ± 2.54	8.15 ± 0.52
0.01	10	648 ± 13.8	19.05 ± 0.89	2.73 ± 0.09	43.62 ± 2.45*	6.73 ± 0.35*
0.05	10	619 ± 22.3	20.23 ± 0.81	3.27 ± 0.07*	47.30 ± 1.81	7.77 ± 0.30
0.1	10	613 ± 17.2	19.88 ± 0.72	3.25 ± 0.10	50.35 ± 2.22	8.25 ± 0.37
1.0	10	573 ± 20.6*	19.89 ± 0.94	3.46 ± 0.09**	29.84 ± 1.27**	7.00 ± 0.23

mean ± SE

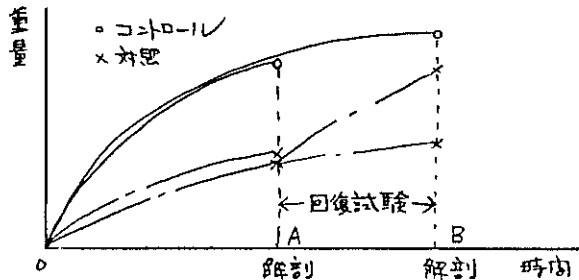
C群 26週投与, 12週回復, 5ラット

dose	n	体重	Heart		Prostate	
			絶対	相対	絶対	相対
0	10	622.2 ± 18.0	1.46 ± 0.03	0.24 ± 0.01	570.0 ± 67.6	32.3 ± 11.9
0.005	10	625.7 ± 17.8	1.39 ± 0.03	0.22 ± 0.01	719.6 ± 83.3	117.5 ± 16.0
0.01	10	649.0 ± 23.4	1.39 ± 0.05	0.22 ± 0.00	755.8 ± 64.5	118.5 ± 11.3
0.05	10	578.2 ± 25.8	1.30 ± 0.05*	0.23 ± 0.01	782.5 ± 89.7	133.6 ± 12.9*
0.1	10	543.1 ± 20.4*	1.29 ± 0.04**	0.24 ± 0.01	887.6 ± 90.1**	169.6 ± 16.7**
1.0	10	492.7 ± 9.7**	1.16 ± 0.03**	0.24 ± 0.01	866.5 ± 61.7**	175.7 ± 11.9**

mean ± SE

■ 回復試験

薬物を投与した群の内、A点で解剖するものと、A点で投与を中止し、B点で解剖するものに分ける。A点で投与を中止したものが、その後の重量が回復するかどうかを調べる。



性)に、また休薬12週後の臓器重量をTABLE 23 (雄性)、TABLE 24 (雌性)に示した。投薬期間終了時に低下のみられた臓器重量は、すべて休薬4週後には早くも対照群と同程度になり回復はすみやかであった。雄性の多くの投薬群では休薬12週後のみ精のうの絶対ならびに相対重量が対照群よりも低値を示したが、各投薬群に対応する休薬4週後の重量と大差のみられないこと、用量-作用関係のみられないことおよび休薬12週後の対照群の値が休薬4週後のそれに比べてかなり大であることから薬剤に由来するものではないと考えられた。

上記以外の臓器で休薬4週後および12週後に用量-作用関係のある重量変化を示したものはなかった。

著者が向題としている点は、絶対重量および相対重量が共に用量相関をもって低下しているかどうかであり、それ以外のことは薬剤投与とは関係のない偶発的なものと考えているようである。

b. 表2.6の例

次に、表2.6の結果を表4(次ページ)に示す。

臓器重量の成績は、

- A群 14週間投与, ♂♀各10匹, 5dose
- B群 14週間投与+1か月の回復,
♂♀各6匹, 5dose
- C群 14週間投与+2か月の回復,
♂♀各6匹, 5dose

の3群について示されている。

有意な体重の増加は、♀のA群についてのみ認められる。著者は、臓器重量について、

臓器重量

投与終了時の臓器絶対重量はTABLE 7に、相対重量はTABLE 8に示す。

心および筋の絶対重量ならびに相対重量は雌雄ともに用量依存性のある増加を示した。一方、肝では絶対重量と相対重量の減少が雄に、相対重量の減少が雌に認められた。甲状腺では雄の100 mg/kg以上の投与群でやや軽度の増加がみられた。そのほか絶対重量および相対重量ともに推計学的に有意な差を示した臓器は30 mg/kg群の雌雄および100 mg/kg群の雄の肺臓と、300 mg/kg群の雌の下垂体および副腎であった。脳の相対重量の低下がprocatenol投与群の雌でみられたが、これは剖検時の最終体重が対照群より有意に増加していたためと考えられる。

1か月間の休薬期間終了時の臓器重量および相対重量をTABLE 9および10に、2か月間の休薬期間終了時の臓器重量および相対重量をTABLE 11および12に示す。

なお1か月および2か月間の休薬期間終了時の体重は対照群とはほぼ同等であった。心および筋の重量増加は1か月目の測定において雄にみられたのみで、2か月目には雌雄ともに対照群と実験群の間に差が認められなかった。甲状腺の重量増加は1か月目および2か月目の両時点においても雄100 mg/kg以上の高用量群にみられた。

と述べ、絶対および相対臓器重量が共に有意である場合を向題にしているようである。

■ テーブルにバラシキが出た場合

- ① バラシキの原因と追索する。
- ② 層別化してみる
- ③ どのパラメーターがよいか検討する
- ④ logをとってみる。

表4 表2, 6の例, 14週投与終了時の子の臓器重量 (『応用薬理』 17巻5号 1979)

Dose Procatenol mg/kg/day	Sex	Body-Wt (g)	Heart (g)	Lungs (g)	Liver (g)	Kidneys (g)	Spleen (g)	Thymus (g)	Brain (g)	Muscle* (g)	Testes Ovaries (mg)	Adrenals (mg)	Pituitary (mg)	Thyroid (mg)	Salivary Gl. (g)
0	F	263.5 ± 19.2	0.81 ± 0.075	1.13 ± 0.097	6.7 ± 0.68	1.59 ± 0.106	0.52 ± 0.106	0.23 ± 0.062	1.89 ± 0.088	1.06 ± 0.125	82 ± 13.6	62 ± 7.3	17 ± 2.8	20.0 ± 3.6	0.46 ± 0.059
30	F	276.7 ± 11.1	0.93 ± 0.056	1.29 ± 0.153	6.7 ± 0.49	1.65 ± 0.142	0.56 ± 0.078	0.26 ± 0.040	1.86 ± 0.114	1.95 ± 0.167	93 ± 17.6	64 ± 11.9	18 ± 2.8	22 ± 3.8	0.47 ± 0.049
100	F	276.6 ± 17.1	0.92 ± 0.069	1.30 ± 0.147	6.4 ± 0.53	1.59 ± 0.114	0.54 ± 0.067	0.22 ± 0.049	1.88 ± 0.109	1.96 ± 0.154	91 ± 13.8	65 ± 11.0	17 ± 2.8	23 ± 5.9	0.47 ± 0.056
300	F	284.3 ± 21.8	0.94 ± 0.071	1.21 ± 0.138	6.9 ± 0.78	1.65 ± 0.085	0.53 ± 0.066	0.23 ± 0.071	1.84 ± 0.075	1.95 ± 0.209	85 ± 17.4	60 ± 9.5	18 ± 2.7	23 ± 5.3	0.48 ± 0.032
1000	F	285.9 ± 20.7	0.98 ± 0.097	1.25 ± 0.160	7.1 ± 0.92	1.72 ± 0.115	0.57 ± 0.084	0.25 ± 0.058	1.85 ± 0.065	2.07 ± 0.282	83 ± 20.8	65 ± 11.5	17 ± 4.0	22 ± 4.3	0.46 ± 0.059
0	F		0.31 ± 0.021	0.43 ± 0.030	2.6 ± 0.22	0.61 ± 0.045	0.20 ± 0.043	0.09 ± 0.021	0.72 ± 0.046	0.63 ± 0.045	31 ± 5.5	23.6 ± 3.33	6.3 ± 1.00	7.4 ± 1.34	0.18 ± 0.021
30	F		0.34 ± 0.020	0.47 ± 0.051	2.4 ± 0.13	0.60 ± 0.050	0.20 ± 0.029	0.09 ± 0.016	0.67 ± 0.042	0.70 ± 0.065	34 ± 6.2	23.1 ± 3.97	6.3 ± 0.94	8.0 ± 1.27	0.17 ± 0.017
100	F		0.33 ± 0.019	0.47 ± 0.055	2.3 ± 0.20	0.58 ± 0.039	0.20 ± 0.023	0.08 ± 0.017	0.68 ± 0.042	0.71 ± 0.057	33 ± 5.3	23.5 ± 3.92	6.3 ± 1.05	8.3 ± 1.79	0.17 ± 0.018
300	F		0.33 ± 0.024	0.43 ± 0.049	2.4 ± 0.19	0.58 ± 0.037	0.19 ± 0.022	0.08 ± 0.018	0.65 ± 0.053	0.69 ± 0.076	30 ± 5.4	21.1 ± 3.25	6.4 ± 1.02	7.9 ± 1.58	0.17 ± 0.015
1000	F		0.34 ± 0.021	0.44 ± 0.045	2.5 ± 0.25	0.60 ± 0.041	0.20 ± 0.028	0.09 ± 0.022	0.65 ± 0.040	0.72 ± 0.086	29 ± 6.8	22.7 ± 3.33	6.0 ± 0.99	7.6 ± 1.41	0.16 ± 0.021

Mean ± S.D. * : P < 0.05, ** : P < 0.01, *** : P < 0.001 (t-test)
M: Male, F: Female, *: Musculi triceps surae

絶対重量

相対重量

相対臓器重量の意義

X_{ij}, θ) というモデル

の5つの場合が考えられる(「安全

体重を補助変量(Y)と考えた場合 研ニュース No4」吉村)。

の臓器重量(X)の比較方法について、 体重と臓器重量の関係は、一般的に

- (1) XとYが独立の場合 $Y = aX^b$
- (2) XとYが比例している場合 と表わされることが知られている。
- (3) XとYの相関が非常に大きい ただし、実験的に証明されているの
が、処理結果が平行移動的な場合は、正常の成長をした場合のみで、
- (4) もっと、一般的に $Y_{ij} = \alpha_i + \beta_i X_{ij}$ 薬物により体重が抑制されたときに
+ U_{ij} で、勾配も切片も交果が現 この式が妥当かどうかは検証されて
われている場合。 いない。

(5) 別の一般化として、 $Z_{ij} = f(Y_{ij}, X_{ij})$ 前式で、ラットについての係数b

表5 Trievらのモデル実験による係数bの推定値

	male		female		correlation		" n "	
	b	(95% limit)	b	(95% limit)	male	female	male	female
Brain	0.16	(0.13 - 0.18)	0.18	(0.13 - 0.24)	0.73	0.60	138	99
Pituitary	0.53	(0.45 - 0.60)	0.53	(0.39 - 0.67)	0.75	0.65	138	99
Thyroids	0.55	(0.45 - 0.64)	0.35	(0.20 - 0.49)	0.70	0.48	138	99
Thymus	-	(- -)	-	(- -)	-	-	-	99
Heart	0.67	(0.64 - 0.70)	0.67	(0.58 - 0.72)	0.96	0.90	138	99
Lungs	0.47	(0.44 - 0.51)	0.40	(0.28 - 0.51)	0.91	0.62	138	99
Liver	0.73	(0.68 - 0.78)	0.48	(0.39 - 0.55)	0.93	0.81	138	99
Spleen	0.47	(0.39 - 0.54)	0.47	(0.32 - 0.61)	0.72	0.60	138	99
Kidneys	0.67	(0.63 - 0.71)	0.57	(0.44 - 0.70)	0.94	0.70	138	99
Adrenals	0.55	(0.47 - 0.62)	1.01	(0.90 - 1.12)	0.77	0.90	138	99
Seminal vesicle	-	(- -)	-	(- -)	-	-	-	-
Prostate	2.13	(2.03 - 2.23)	-	(- -)	-	-	-	-
Testes	1.20	(0.98 - 1.08)	-	(- -)	-	-	-	-
Epididymides	-	(- -)	-	(- -)	-	-	-	-
Ovaries	-	(- -)	0.68	(0.51 - 0.83)	-	0.70	-	99
Uterus	-	(- -)	-	(- -)	-	-	-	-

が, Triev (1976) によって推定されているので, これを参考に示す.

これによって, 明らかなる体重抑制を示したデータについて, 係数bを計算したところ, 表6の結果を得た. このデータでは, 例数が少ないにもかかわらず, Triev の係数とほぼ同程度の結果を得ることができた.

表6 臓器の相対成長係数 b (Rats)

Organ	Male		Female	
	Triev	T & H	Triev	T & H
Brain 脳	0.16	(0.08)	0.18	(0.11)
Pituitary 下垂体	0.53	(0.43)	0.53	(0.64)
Thyroids 甲状腺	0.55	(0.56)	0.35	(0.45)
Thymus 胸腺	-	(2.10)	-	(2.16)
Heart 心臓	0.67	(0.87)	0.65	(0.85)
Lungs 肺	0.47	(0.57)	0.40	(0.69)
Liver 肝臓	0.73	(0.84)	0.48	(1.02)
Spleen 脾臓	0.47	(0.97)	0.47	(0.56)
Kidneys 腎臓	0.67	(0.66)	0.57	(0.78)
Adrenals 副腎	0.55	(0.52)	1.01	(1.10)
Seminal vesicle 精嚢	-	(1.38)	-	-
Prostate 前立腺	2.13	(1.56)	-	-
Testes 睾丸	1.20	(0.86)	-	-
Epididymides 精索	-	(0.98)	-	-
Ovaries 卵巣	-	-	1.10	(1.58)
Uterus 子宮	-	-	-	(1.66)

Organ weight : $y = a \cdot x^b$
 Body weight : x

そこで, 推定された係数bを用い 対重量とも有意な差が認められて臓器重量を補正した後にt検定を行なったところ, 絶対重量および相対重量とも有意な差が認められなかった (各doseで), まったく差がないという結論を得た (表7, 8).

表7 体重および心臓の重量

Drug	n	Body weight(g)	Organ weight (Heart)	
			Absolute(mg)	Relative(mg)
Control	10	388 ± 6 (100%)	1070 ± 27 (100%)	276 ± 7 (100%)
100mg/kg	10	319 ± 14** (82%)	981 ± 45 (92%)	308 ± 5** (112%)
500mg/kg	8	257 ± 16** (66%)	754 ± 55** (70%)	292 ± 5 (106%)
900mg/kg	9	184 ± 19** (47%)	581 ± 49** (54%)	323 ± 13** (117%)

Mean ± SE * p < 0.05 ** p < 0.01

■ 出典者

松本一彦 東洋硝子(株)
 高橋行雄 日本ロシユ(株)
 芥尾幸吾
 佐野正雄(代理) 全特研

甲田 彰 住友化学工業(株)
 <増山元三郎, 吉村 功>

表8. 係数bによる臓器重量調整値による検定

j	Body weight(g)		Organ weight "Heart" (g)			
			Absolute		Adjusted value	
	Control x_{1j}	900mg/kg x_{4j}	Control y_{1j}	900mg/kg y_{4j}	Control y'_{1j}	900mg/kg y'_{4j}
1	355	247	1.067	.744	1.219	1.099
2	412	110	1.111	.390	1.052	1.163
3	413	260	1.017	.817	.961	1.154
4	383	149	1.204	.423	1.215	.969
5	374	240	.966	.688	1.026	1.042
6	375	-	1.013	-	1.041	-
7	394	133	1.185	.469	1.167	1.186
8	378	178	.963	.591	.983	1.160
9	388	130	.997	.510	.995	1.315
10	403	208	1.150	.597	1.111	1.024
Mean	387.5 (100%)	183.9 (47%)	1.070 (100%)	.581 (54%)	1.077 (100%)	1.124 (104%)
SD	18.4	56.7	.087	.147	.095	.103
t-test	t=10.776 p<0.01		t=8.700 p<0.01		t=1.021 N.S.	

$$b=0.8682, \bar{x}_1=2.588$$

$$y'_{41} = \log y_{41} - b (\log x_{41} - \bar{x}_1) = 0.04114$$

$$y'_{4j} = 10^{y'_{41}} = 1.099$$

* Triev ; Toxicology 35 (1976) 543-551, Elsevier/North-Holland, Amsterdam.

安全研第1年度活動報告

1979.12 ~

1980.12

1979年12月8日第1回定例会兼発表会

本日から1年経過しましたので、その
箇の手とめを報告します。

■ 会員数 43名 ■ 定例会 5回

■ 費 向 5件

■ 収支決算(右表)

収入	会 費	284,000円
支 出	会場費	17,600
	通信費	18,000
	コピー代	12,000
	事務用品	3,700
	交通費	162,000
	その他	1,345
	支出計	214,750
	繰越金	69,250-

1979.12~1980.12

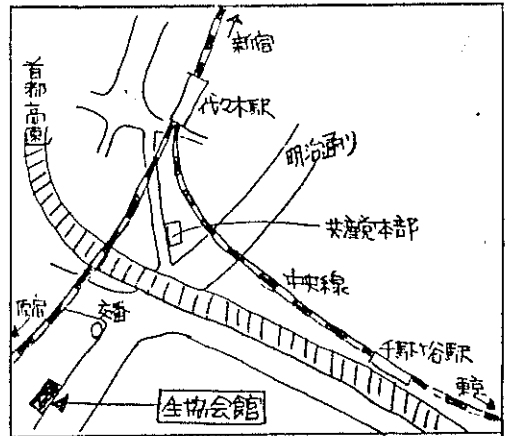
第6回定例会開催要領

日時：1981年2月28日(土)PM2:00~4:30

会場：生協会館7F 第3会議室
渋谷区千駄ヶ谷4-1
TEL<03>404-3231

テーマ：①プログラムフェールと再生不良性貧血について—統計的検討
----- 高橋 暁正

②毒性試験における血液像の統計処理法
----- 吉村 功



※ 出欠は必ずご連絡下さい。
<03>255-6847

年間スケジュール作成のためにご意見、ご要望を!

安全研も昨年の12月で創立1周年を迎えました。また、試行錯誤の段階で、はっきりとして活動内容が定まっていなのが現状です。したがって、定例会のテーマも、その場で決めていく状態であり、何ら系統的にならしてありません。

そこで、今年度はある程度の年間スケジュールを立てて活動したいと

思っておりますので、是非ともご意見、ご要望をお寄せ下さい。特に、なかなか定例会に参加できない方は、この機会に、日頃、困っている問題や疑問点などをお寄せ下さるようお願い致します。できれば、2月中旬位までに郵送して頂ければ幸いです。なお、定例会には不都合な理由の上出席して頂くようお願い致します。

会費を未納の方は至急下記へお手紙下さい

太陽神戸銀行 神田橋支店 医薬向全研 普通 No.3035909