

医薬安全性研究会

No.9 ~ No.12 合併号

構成

No. 9 (1983年5月) P. 1 ~ 24

No. 10 (1983年8月) P. 1 ~ 18

No. 11 (1983年12月) P. 1 ~ 25

No. 12 (1984年3月) P. 1 ~ 38

医薬安全性研究会

会 報 No. 9

1983年5月

目 次

| | |
|--|----|
| Fisherの直接確率と2×2分割表をめぐって 日本ロシュ 滝沢 毅 | 1 |
| 異常値の扱いについて 日生研 三内貞子 | 7 |
| 薬剤のヒト摂取許容量推定方式の 二項分布する測定値での応用について 東菱薬品工業 戸塚和男 | 14 |
| 正規分布への適合度の検定方法について 大阪市立環境科学研究所 野田 勉 | 17 |
| 第14回医薬安全性研究会定例会出席者名簿 | 22 |
| 事務局だより(行列の積について) | 23 |

Fisherの直接確率と2x2分割表をめぐって

日本ロシユ株式会社 滝沢 毅*

I Armsenの問題提起

2x2分割表をFisherの直接確率法で実際に起きた方向により偏った分割表の生ずる確率の和を計算すると、片側有意確率が得られる。これを両側仮説検定として用いるために、片側有意確率を2倍して有意水準αと比較することが広く用いられている。

これに対し、Armsen¹⁾は例Iのように両群の例数が異しく高いときには、確率分布は非対称に存在するが、これまでの方法(以下 ½α法と呼ぶ)では有意となる棄却域が小さくなり過ぎ、検出力の面で損をするとし、有意水準αになるまで、両裾から確率の小さい分割表を順に棄却域にしてゆく方法を提案し、そのための検定の表を発表した。

確かに例Iで、½α法を採用すればその棄却域はわずか0.71%で、Armsenの方法なら3.29%になるから検出力はArmsenの方法の方が高い。

日本でArmsenの方法を最初に紹介したのは、故 岩原信也²⁾で、そのため心理学の分野では実験データをArmsenの方法で両側仮説検定を行っているのを見かけたことがある。医薬品の安全性試験の分野では

例 I

| 薬 | 副作用 | | 計 | i | j | 計 |
|---|-----|----|----|----|----|----|
| | 有 | 無 | | | | |
| A | 18 | 15 | 33 | 25 | 15 | 40 |
| B | 7 | 0 | 7 | 25 | 15 | 40 |
| | 25 | 15 | 40 | 25 | 15 | 40 |

有意水準 5% に対する棄却域

| 定符 | 棄却域 | 確率(%) |
|--------|--------|-------|
| ½α法 | 6.7 | 0.71 |
| Armsen | 0, 6.7 | 3.29 |

上記分割表における確率分布

| i | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
|--------|------|-------|-------|-------|-------|------|------|------|
| Pr(i)% | 2.58 | 14.25 | 29.92 | 30.87 | 16.84 | 4.83 | 0.67 | 0.04 |

A < B

A > B

* 日本ロシユ(株) EDP技術講座 : 〒247 神奈川県鎌倉市梶原 外耕地200
TEL 0467(45)3191

米虫、岩崎、栗谷³⁾が1976年に臨床薬理誌で紹介し、さらに栗谷⁴⁾は医薬ジャーナル誌でこれまでの方法は誤りであるとするべく批判している。2x2分割表の検定は医薬品の安全性試験で最も多く使われる統計的有意差検定の1つであり、その確率の計算方法に違いがあると、実際にこれを使うにせよ、あるいはそれを使って書いてある論文を評価するにせよ、非常に困ることになる。このため、この問題について検討した。

2. 文献調査

Armsenの論文はどのように評価され、議論されているのだろうか？図書館でBiometrika, J. Roy. Statist. Soc., Biometrics, JASA, Amer. Statist. を1955年から調べて見たが、Armsenの問題提起に触れているものは見つからなかった。関連のあるものとして、両側検定を疑問視するGibbons and Pratt⁵⁾の論文をAmer. Statist. に見つけたのみであった。

実際の場合Armsenの方法が使われているかどうか、臨床試験ではJAMA, Brit. Med. J., 基礎実験ではToxicol Appl. Pharma, Toxicology, NCIのreportなどを調べたが、Armsenの方法を使っているものはあつたらなかった。

このような調査では抜けがあるので、Dialogのオンライン検索でも調べてみた。DialogにSCISEARCHというデータベースがある。これは、主要科学技術分野2600誌の論文のtitle, 著者名を1974年から集めたものだが、その論文が引用している文献も収録している。従って、Armsenの論文を引用している文献があれば、それを知ることが出来る。

Armsenの論文を引用している文献は2件で、Dunnett⁶⁾の論文とTaylor and Koutsaimanis⁷⁾のものである。しかしDunnettの論文を見たが、Armsenの論文は引用されておらず、データベースのインプットミスかと思われる。Taylor & Koutsaimanisは臨床試験でArmsenの方法を用いているものであった。

一方、Gibbons and Prattの論文は10件引用されていた。Gibbonsらの論文では前半で有意差検定の確率の解釈をめぐる議論を展開し、後半で両側検定について議論している。Gibbonsらの論文を引用している論文の多くは前半に関するもので、後半についてはCox⁸⁾が引照している。

Coxは両側検定についても方向が大事であると主張し、方向性を無視して検出力を考えるのは、原則の混乱であり、事実仮説 H_0 から正の方向に偏りがあるときに、両側検定で有意差を見出し、負の方向への偏りの証拠とすることは誤解のもとであり統計的有意差検定の信用を失わせることであるとしている。

3. Cox & Hinkley の反論

Cox & Hinkley⁹⁾ はその理論統計学の教科書の中で上記の議論を引用展開し、Armsen に反論している。

私達は統計的有意差検定を使って実験結果を解釈し、真実を知ろうとするが真実は 100% 確実に知り得るものでなく、確率的にしか知り得ず、すべて推論には誤りの確率が存在する。

例 I で考えてみると薬 A の副作用出現率が薬 B より高い ($A > B$)、正しい ($A = B$)、低い ($A < B$) という真実とその推論との関係は Armsen の両側検定の考え方は次のようになる。

表 1. Armsen の両側仮説検定における過誤の構造

| 推論 \ 真実 | $A > B$ | $A = B$ | $A < B$ |
|---------|----------|-----------|----------|
| $A > B$ | 正 | 第 II 種の過誤 | 正 |
| $A = B$ | 第 I 種の過誤 | 正 | 第 I 種の過誤 |
| $A < B$ | 正 | 第 II 種の過誤 | 正 |

表 1 から、この考え方は Cox が指摘したように方向性が無視されていて、 $A > B$ の時に $A < B$ と推論することも正しいとする誤りを含むことがわかる。

これに対し、私達が統計的有意差検定を用いて真実を推論する立場から望まれる過誤の構造は表 2 でなければならぬ。

表 2. 実際に統計的有意差検定を用いて真実を推論する立場での過誤の構造

| 推論 \ 真実 | $A > B$ | $A = B$ | $A < B$ |
|---------|----------|-----------|----------|
| $A > B$ | 正 | 第 II 種の過誤 | 誤 |
| $A = B$ | 第 I 種の過誤 | 正 | 第 I 種の過誤 |
| $A < B$ | 誤 | 第 II 種の過誤 | 正 |

このような仮説検定は $A > B$ たり、 $A < B$ たり実際に起きた方向により偏った分割表の確率を計算して片側有意差確率を得、それが $\alpha/2$ より小さいとき有意とする二れまで用いられた検定と見るとしている。

4. 議論

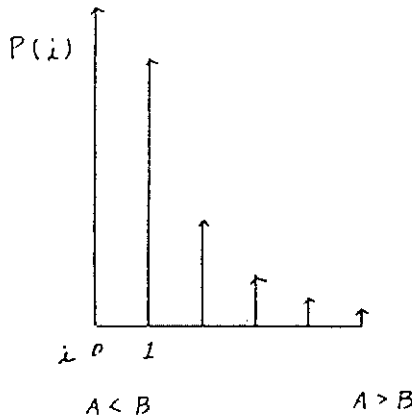
Armsen の計算方法では棄却域は広くなるので検出力は確かに高くなる。しかし、それは Cox が指摘しているように方向性を無視している。こゝに Armsen の

方法の不自然さがある。

例1では $A < B$ の方向に、より偏った確率が 2.5% 以上であっても、反対側の $A > B$ の裾の確率が小さいため $i=0$ は有意となる。 $A < B$ かどうか推論するに、 $A < B$ の方向の確率によってでなく、反対方向の裾の確率によって決まっている。

例2 のような J 型分布では $A < B$ の方向に裾の確率は T_j のので、 $A > B$ の方向の確率のみを考えることになる。このような場合、両側検定として $A > B$ の方向のみ

例2 J型分布



確率を計算するのはいかに不自然である。この場合、 $A > B$ の方向に片側有意確率しか計算できないのだから片側検定とすべきであって、両側検定とすべきではない。

しかし、実際に 2×2 分割表の有意差検定を使う場合、その確率分布が J 型の場合のみ片側検定を使うというのも不自然であろう。また実際の場合においては 2×2 分割表の検定のみならず、 t 検定、順位検定なども有意水準 α の両側検定で使っており、 2×2 分割表の検定もこれらと同じ基準で使われなければならない。統一性、一貫性に欠けるであろう。

t 検定、順位検定の有意水準 α の両側検定というのは実際に起きた方向での有意水準 $\alpha/2$ の片側検定と等価である。このように考えると Fisher の直接確率の計算も $A > B$ なり $A < B$ なる方向に確率を計算し、有意水準 $\alpha/2$ で片側検定を行なうことにより、 t 検定、順位検定と同じ基準で統一性、一貫性をもつ統計的有意差検定を使うことができる。

棄却域が有意水準 α より小さくなり、検出力が損をするのは離散分布ではやむをえない問題である。Tocher⁽¹⁾ はこれを避けるために補助的に乱数を用いることを考えた。例えば棄却域が 3% で、次に最も近い累積確率が 7% だとすれば、実験結果の累積確率が 7% でも棄却域を 5% とするために、2 桁の乱数表を用いて 0 から 49 であれば有意でないとし、50 から 99 なら有意とする。

しかし、同じ結果に対してある場合には有意とし、ある場合には有意ではないとすることは、実際に統計的有意差検定を使って実験結果から真実を推論する立場からはいかにも不自然で受け入れられないし、実際に使われてはいない。

Armsenの方法を採用した場合も実験結果と同じ方向に、より偏った確率が $1/2 \alpha$ 以上であっても、反対側の裾の確率によって有意であり、有意でなかったりすることは、Tocherの方法と同じように受け入れられないことと思われる。

5. 結論

2×2 分割表について Fisher の直接確率法で有意水準 α で両側検定を行なう場合、実際に起きた方向に偏った確率を計算し、有意水準 $\alpha/2$ と比較することが、 t 検定や順位検定の有意水準 α での両側検定とも矛盾せず、実際的である。

文献

- 1) Armsen P: Tables for significance tests of 2×2 contingency Tables, *Biometrika*, V 42, P 494-511, 1955.
- 2) 岩原信太郎: ノンパラメトリック法, 日本文化科学社, 1964.
- 3) 米虫野夫, 岩崎日出男, 栗谷典量:
Fisher の直接確率計算法とその両側仮説検定について,
臨床薬理, Vol 7, p 95-96, 1976.
- 4) 栗谷典量 : 統臨床比較試験の問題点(!!), *医薬学*-111, vol 12, p 37-43, 1976.
- 5) Gibbons JD, Pratt JW : P-values: Interpretation and Methodology, *Amer. Statist.*, V 29, P 20-25, 1975.
- 6) Dunnett CW: Significance reference to data in form of 2×2 tables, *Biometrics*, V 33, P 593-602, 1977.
- 7) Taylor PW, Koutsaimanis KG : Experimental Escherichia-Coli Urinary-Infection in Rat, *Kidney International*, V 8, P 333-338, 1975.

- 8) Cox DR : The Role of Significance Tests, Scand J Statist.
V4, P49-70, 1977.
- 9) Cox DR, Hinkley DV : Theoretical Statistics, Chapman &
Hall, 1974.
- 10) 橋本計 : 2×2 分割表に関する 2.3 の話題, 臨床評価, V10,
P3-17, 1981.
- 11) Tocher KD : Extension of the Neyman-Pearson theory of tests to
discontinuous variates, Biometrika, V37,
P130-144, 1950.

異常値の扱いについて

日生研(株) 三内 貞子*

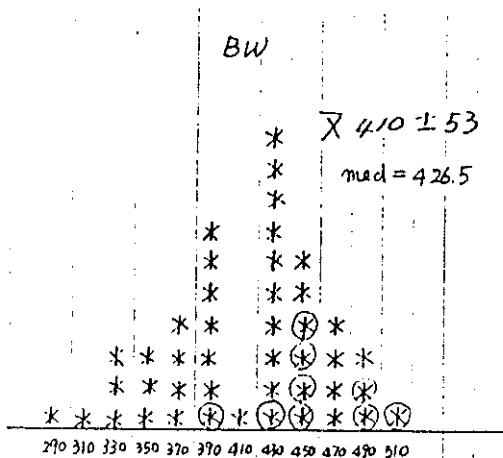
私は、医薬・農薬の安全性試験を営んでいます。薬害の場合、三年という長期の毒性試験をしなければなりません。三年というのは、ところかどお（ラット、マウス）の寿命に近いために、最後の三年目の剖検時に得られるDataはまことに貴重なもので、明らかにこれは異常ではないと思われるDataもいくつか含まれています。そのわずかな数例にも満たない異常な値のために、Dataの評価自体が困難となってしまいます。確かに試験Dataとして提出する場合には除外することはできませんが、Background Dataとして扱う場合に、このような異常な値に関してどのような処理をしたらいいのでしょうか。ご意見を拝借したいと思います。

提示いたしましたDataの○印は、特に病理組織学的に目立つ所見がなかった個体です。

答(まとめ)

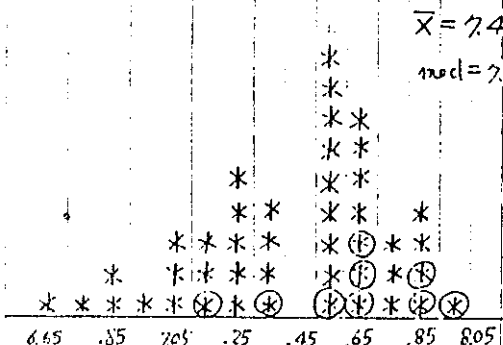
- ○印のついたものだけを正常なDataとして、平均、SD etcを求めるとよい。それ以外のDataに関しては現状を表わすことはできるが、平均、分散etcを求めるとは無意味である。
- 処理群と比較する場合も、ある基準を決めて、それ以上、あるいはそれ以下の出現率、control XX%、投与群XX%というやり方もあり、平均で比較しようとはしない方がいい。また、その正常範囲なるものは経験的に適当に決めていいと思う。
- Control Dataとしては、コンピュータの容量が許せばBackground Dataとして全Dataを保存し、outputの統計量として異常と正常の区、正常なものの平均、SD、限界、例えば±3SD、最大値、最小値などをまとめておけばよい。
- 異常値が少数の場合の処理法はある。棄却検定については使用にあまり賛成でなく、それが確かに異常であるという裏付けが必要である。また、一項目だけ独立して存在してそれを棄却するのなう簡単であるが、毒性試験の場合には同一個体からかなりの項目のDataが出てくる。その場合ある項目は異常として認められるが、他の項目に関しては全く正常と判断される場合の棄却の方法も問題である。

* 〒198:東京都青梅市新町 2221-1 TEL 0428(31)5135



(1)(1)(3)(3)(4)(7)(1)(10)(6)(4)(3)(1)

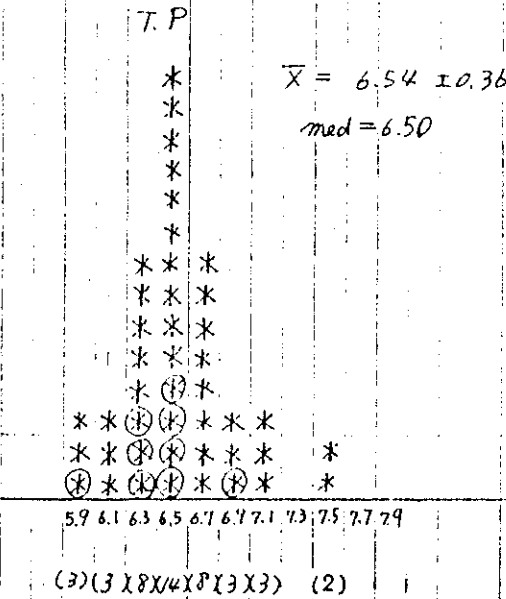
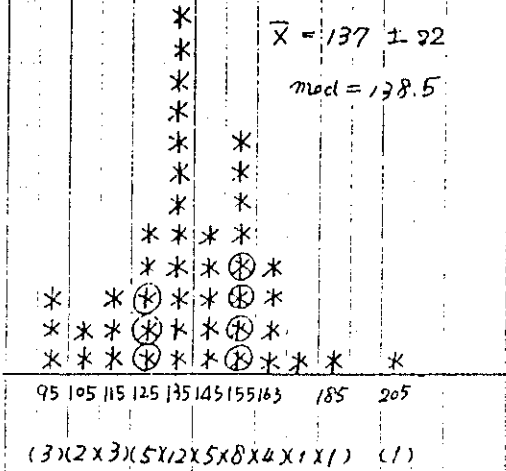
变换



(1)(1)(2)(1)(3)(3)(5)(4) (10)(6)(3)(1)(1)

| B.W. |
|------|
| (g) |
| 402 |
| 380 |
| 397 |
| 381 |
| 433 |
| 380 |
| 500 |
| 344 |
| 441 |
| 440 |
| 331 |
| 432 |
| 350 |
| 449 |
| 438 |
| 370 |
| 440 |
| 483 |
| 470 |
| 345 |
| 429 |
| 430 |
| 405 |
| 424 |
| 360 |
| 439 |
| 323 |
| 443 |
| 479 |
| 467 |
| 435 |
| 375 |
| 436 |
| 320 |
| 424 |
| 373 |
| 460 |
| 452 |
| 393 |
| 306 |
| 382 |
| 405 |
| 390 |
| 293 |
| 410 |
| 53 |

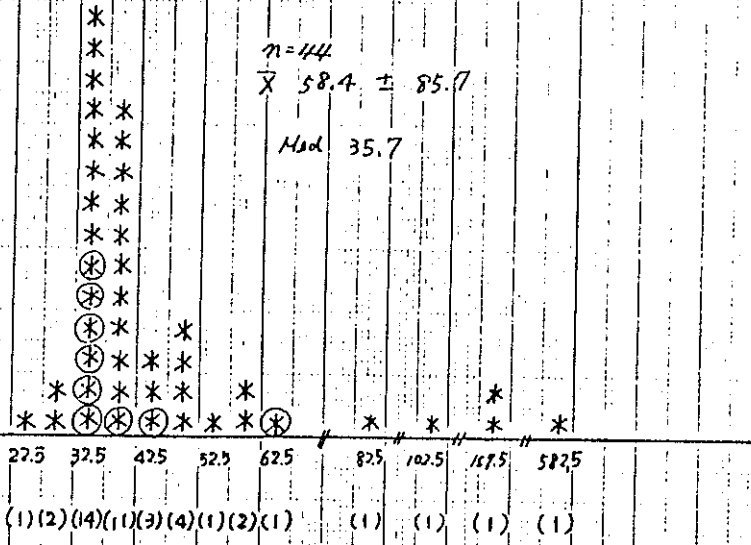
Glucose



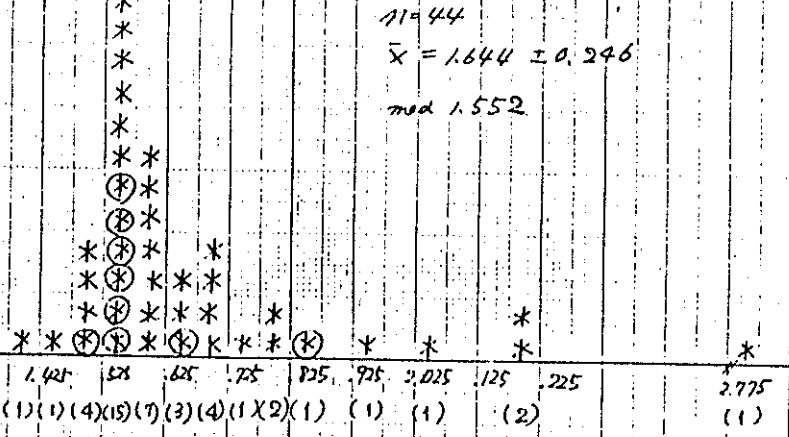
| Glucose | T.P. |
|---------|---------|
| (mg/dl) | (μg/dl) |
| 123 | 6.37 |
| 160 | 6.55 |
| 150 | 6.33 |
| 99 | 6.37 |
| 133 | 6.77 |
| 113 | 6.19 |
| 133 | 5.96 |
| 103 | 6.96 |
| 130 | 7.19 |
| 129 | 6.70 |
| 166 | 5.30 |
| 130 | 7.11 |
| 131 | 5.63 |
| 156 | 6.97 |
| 155 | 6.95 |
| 159 | 6.69 |
| 139 | 5.29 |
| 128 | 6.96 |
| 90 | 6.57 |
| 90 | 7.02 |
| 125 | 6.90 |
| 130 | 6.00 |
| 108 | 6.17 |
| 135 | 7.55 |
| 156 | 6.91 |
| 155 | 5.93 |
| 101 | 6.59 |
| 120 | 6.50 |
| 126 | 6.69 |
| 193 | 6.91 |
| 156 | 6.35 |
| 113 | 7.19 |
| 137 | 6.55 |
| 165 | 6.31 |
| 197 | 6.91 |
| 135 | 7.06 |
| 161 | 6.50 |
| 139 | 6.69 |
| 107 | 6.69 |
| 119 | 6.65 |
| 172 | 6.56 |
| 151 | 6.29 |
| 197 | 6.06 |
| 132 | 6.12 |
| 137 | 6.59 |
| 22 | 0.36 |

| GOT | | GOT (Log 変換) | | GOT |
|---|------------------------------|--|-------------------------------------|--------|
| | | | | (IU/I) |
| $n=44$ $\bar{x} = 165.4 \pm 348.9$ Med 82.1 | | $\bar{x} = 2.006 \pm 0.311$ Med 1.914 | | 83.8 |
| * * * | | * * | | 56.9 |
| * * * | | * * | | 72.9 |
| * * * | | * * * | | 2309.6 |
| * * * | | * * * | | 262.6 |
| * * * | | * * * | | 95.3 |
| * * * | | * * * | | 76.5 |
| (*) (*) * | | (*) (*) * | | 190.7 |
| * (*) (*) * * | | * (*) (*) * * | | 69.5 |
| * (*) (*) * * | | * (*) (*) * * | | 67.0 |
| * (*) (*) * * | | * (*) (*) * * | | 86.1 |
| * (*) (*) * * | | * (*) (*) * * | | 190.7 |
| * (*) (*) * * | | * (*) (*) * * | | 546.7 |
| 55 65 75 85 95 105 115 125 | 155 195 215 265 345 605 2305 | 1.725 1.825 1.925 2.025 | 2.125 2.225 2.325 2.425 2.725 3.375 | 68.1 |
| (3)(9)(9)(10)(3)(1)(1) | (1) (2) (1) (1) (1) (1) (1) | (1)(4)(7)(9)(9)(4)(2) | (1) (2)(1) (1) (1)(1) (1) | 69.8 |
| | | | | 55.9 |
| | | | | 77.4 |
| | | | | 117.5 |
| | | | | 213.3 |
| | | | | 88.1 |
| | | | | 97.9 |
| | | | | 66.3 |
| | | | | 72.7 |
| | | | | 76.7 |
| | | | | 82.0 |
| | | | | 86.2 |
| | | | | 84.1 |
| | | | | 71.2 |
| | | | | 88.8 |
| | | | | 105.1 |
| | | | | 74.0 |
| | | | | 75.6 |
| | | | | 66.2 |
| | | | | 83.6 |
| | | | | 98.8 |
| | | | | 87.7 |
| | | | | 152.8 |
| | | | | 62.0 |
| | | | | 57.7 |
| | | | | 608.7 |
| | | | | 61.7 |
| | | | | 68.7 |
| | | | | 82.2 |
| | | | | 78.1 |
| | | | | 165.4 |
| | | | | 348.9 |

GPT



GPT (Log 変換)

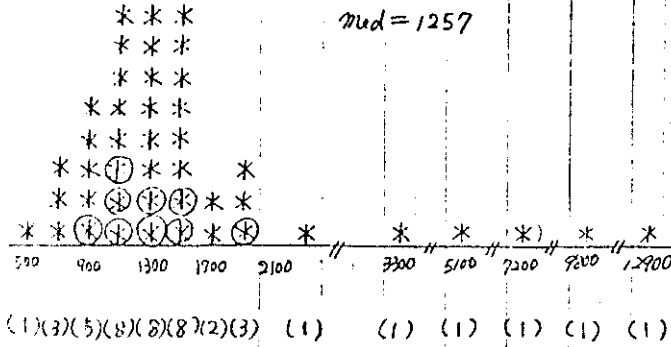


| GPT |
|--------|
| (10/1) |
| 39.4 |
| 32.5 |
| 33.4 |
| 502.0 |
| 83.9 |
| 50.0 |
| 30.7 |
| 50.4 |
| 31.8 |
| 34.8 |
| 35.0 |
| 50.1 |
| 150.3 |
| 32.6 |
| 40.6 |
| 32.4 |
| 34.2 |
| 63.2 |
| 104.7 |
| 45.7 |
| 30.9 |
| 31.6 |
| 35.4 |
| 35.0 |
| 30.2 |
| 35.2 |
| 45.4 |
| 35.0 |
| 35.5 |
| 43.8 |
| 30.7 |
| 26.1 |
| 33.7 |
| 32.0 |
| 42.3 |
| 37.2 |
| 24.9 |
| 31.9 |
| 29.9 |
| 155.6 |
| 36.2 |
| 33.7 |
| 47.4 |
| 49.1 |
| 58.4 |
| 85.6 |

脾脏

$\bar{x} = 2005 \pm 2393$

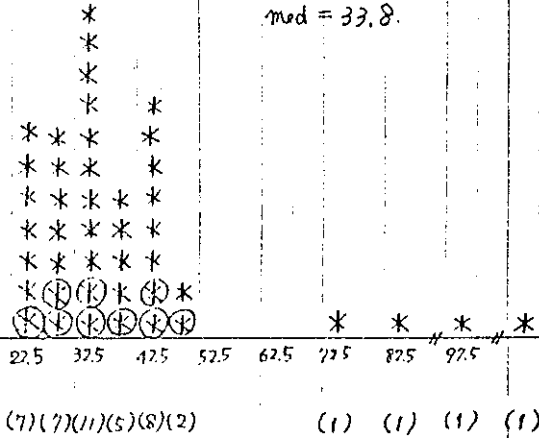
med = 1257



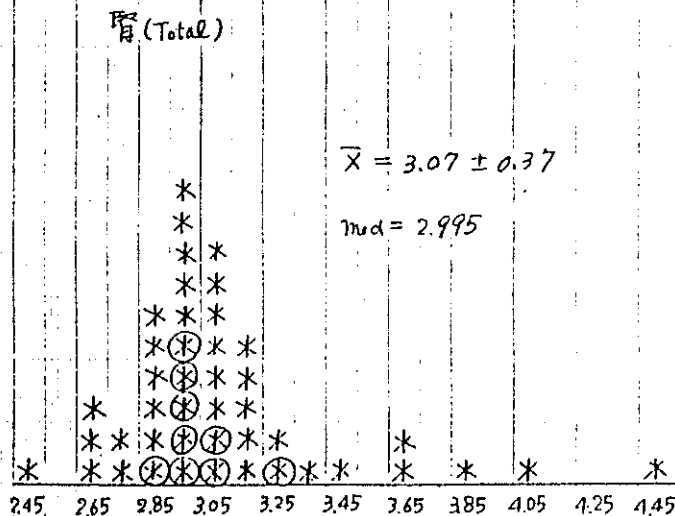
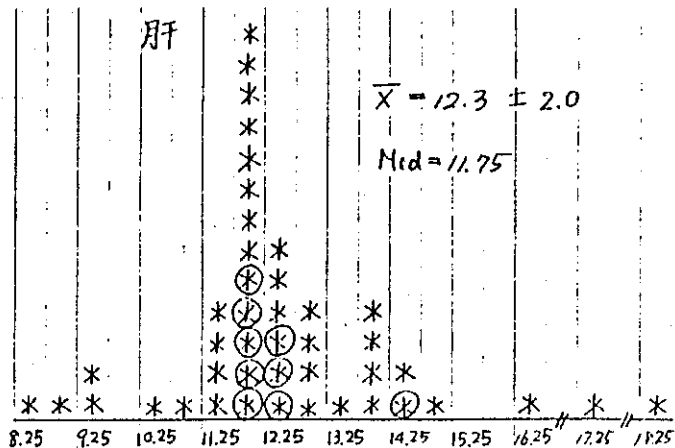
甲状腺

$\bar{x} = 38.3 \pm 19.7$

med = 33.8



| Spleen (mg) | Thy- roid (mg) |
|----------------|----------------------|
| 1763 | 31.5 |
| 900 | 40.4 |
| 1152 | 20.9 |
| 1211 | 23.5 |
| 7246 | 21.1 |
| 900 | 95.2 |
| 954 | 34.5 |
| 1007 | 123.4 |
| 1251 | 34.7 |
| 1357 | 43.9 |
| 3317 | 36.9 |
| 1400 | 40.3 |
| 9000 | 26.1 |
| 1000 | 37.0 |
| 1352 | 33.1 |
| 965 | 30.1 |
| 1506 | 40.3 |
| 1060 | 40.5 |
| 5122 | 32.5 |
| 605 | 26.4 |
| 1550 | 35.6 |
| 1259 | 32.1 |
| 1075 | 30.6 |
| 1204 | 41.7 |
| 1060 | 27.0 |
| 1193 | 23.9 |
| 000 | 25.0 |
| 1074 | 20.5 |
| 1505 | 36.6 |
| 1107 | 40.2 |
| 1255 | 24.0 |
| 1252 | 41.0 |
| 1904 | 32.6 |
| 1507 | 21.0 |
| 1160 | 31.5 |
| 1675 | 01.2 |
| 2239 | 42.6 |
| 1554 | 41.4 |
| 1575 | 23.0 |
| 12930 | 30.5 |
| 774 | 70.1 |
| 1400 | 26.9 |
| 467 | 34.0 |
| 771 | 26.3 |
| 2005 | 30.3 |
| 2393 | 19.7 |



| Liver (g) | Kidneys | Total (g) |
|-----------|---------|-----------|
| 13.5 | | 3.10 |
| 11.4 | | 3.02 |
| 11.0 | | 2.99 |
| 10.0 | | 3.32 |
| 16.4 | | 3.12 |
| 11.6 | | 3.64 |
| 12.3 | | 2.92 |
| 13.6 | | 3.06 |
| 11.7 | | 2.91 |
| 12.4 | | 2.99 |
| 12.0 | | 2.65 |
| 11.7 | | 2.92 |
| 13.0 | | 3.05 |
| 11.7 | | 2.96 |
| 11.6 | | 2.93 |
| 12.2 | | 3.14 |
| 11.5 | | 3.03 |
| 10.1 | | 3.21 |
| 13.0 | | 3.10 |
| 9.3 | | 2.91 |
| 11.7 | | 2.91 |
| 11.3 | | 2.87 |
| 12.1 | | 3.04 |
| 12.5 | | 3.29 |
| 11.6 | | 3.00 |
| 11.3 | | 2.65 |
| 0.1 | | 2.69 |
| 11.5 | | 2.89 |
| 12.7 | | 3.07 |
| 11.2 | | 2.84 |
| 12.7 | | 2.84 |
| 13.5 | | 4.05 |
| 12.7 | | 3.05 |
| 10.0 | | 4.40 |
| 10.9 | | 2.88 |
| 11.7 | | 3.62 |
| 14.7 | | 3.42 |
| 10.0 | | 2.93 |
| 11.6 | | 2.79 |
| 17.9 | | 2.91 |
| 9.4 | | 3.16 |
| 12.4 | | 3.01 |
| 11.7 | | 2.73 |
| 8.6 | | 2.67 |
| 12.3 | | 3.07 |
| 2.0 | | 0.37 |

薬剤のヒト摂取許容量推定方式の二項分布する測定値での応用について

東菱薬品工業(株) 戸塚 和 男*

動物実験で得られた無作用量からヒトに与える1日摂取許容量(A D I)を推定する計算方法があることを知り、これを私達が過去において行なったG E A (酸性的ステロイド系抗炎症剤)の胃腸管障害作用に関する実験に適用して、胃腸障害作用の面から見たG E Aのヒトに与えるA D Iを推定することが可能であるかどうか教えて下さい。

この計算にはS Dが必要なのですが、私達の実験での測定値は胃腸管障害の程度E 0 ~ 4の5段階の指標で表わした離散量であるため、二項分布の分散を用いて良いのかどうか問題になるかと思えます。

文 献

- 1) Gaddum, J.H. (1956): The estimation of the safe dose. Br. J. Pharmacol. 11: 156-160
- 2) 北垣忠温(1982): 抗Cholinesterase剤のヒト無作用量と摂取許容量推定方式の基礎的検討

有機燐殺虫剤I B PのCholinesterase阻害と毒性学的検討を中心として、東邦医会誌 29: 51-92

医薬安全性研究会オ12因例会('83. 1. 22)において表記の質問を提出し、3人の先生方にお意見を、御教示を頂いた。以下にその要点を記します。

増山 先生

使用動物があまり少なく、なるべく均一な動物を使って二項分布に近くなるように努力すればLog Doseと動物の反応は多くの場合はほぼ直線になり、LD₅₀またはED₅₀とその誤差を推定することかできる。しかし、その計算されたD₅₀ ± S.D.と母集団でのD₅₀ ± σとは必ずしも一致しない。さらに実際実験しているのは50%付近であって、これから6σをおいて安全域を探ろうというわけだが、これは非常に危険なことで実験モデルをちよっと見ると何桁も違ってしまう。従ってD₅₀をもとにして安全性を云々するのは非常にこわい。ガットムの論文で致命的な点がここにある。もう一つの問題は、実験データは正常は動物での値であって正常でなく人が使う場合については考慮されていない。現実には様々なケースがあるわけで、薬物によってこの薬はどのような人は使ってはいけないとかいうように、ある一つの現象のED₅₀が

* 青梅研究所: 〒198 東京都青梅市不広町1-7-1 TEL 0428(31)2293

けては、よく、よく生物学的、生化学的その他の情報をもとづいて解釈応答に対処しなさい、その薬物の安全柱を保障することは出来ない。

吉村先生

この質問は、1. 標準偏差の推定、2. NEDを計算してよいかどうかの2つの問題に分れる。

1) 「二項分布とは、確率 p で起るとを独立に n 回くり返した時にこの事象が起る回数の分布である。」

同一人物に全く偶然的かたちで確率 p で起る現象であれば二項分布する。しかし、個体差というものを生ずる時、今回の胃腸障害の実験データが二項分布するということは考え難い。例えば、10匹の中の1匹は非常に頑健な動物で他の9匹は非常に弱い感受性の高い動物だった場合、こんなものを二項分布として扱おうとしてもいい結論が出してしまう。こういう種類の反応は、二項分布の要素と個体差の要素と両方が加わったものになる。従って一般的にいうと二項分布で推定した条件より実験におけるS.D.は大きくなる。つまり二項分布でS.D.を計算すると過小評価になる。

2) 統計数理研究所の柳本氏、慶応大学の渋谷氏、渡米中の大阪大学と田代氏等が、NEDの推定が本能に可能であるかどうかについて真剣に考えている。増山先生もいわれたように推定方式次第では何桁狂うか分らないわけで、実際問題としてどの推定方式が妥当かということは非常にスケールの大きい実験をしなければ無理である。この論文のように急性毒性試験やそれに近い実験データで簡単に結論を出せるものではない。従って「NED算出方式を確立した」などと安易に口にするべきではない。

高橋先生

ロジット法が D_{50} からずるとはすれどころまで、適合するという保障は全くないわけだが、現実にその薬物を扱う者からすると何らかの規準を設けなければならぬわけで、それはいたし方ないと思う。ただ、その際1つの方式だけで簡単に結論を出すわけにはゆかない。現場での経験も多数集めて薬物は50%中毒量の何%、あの薬物は何%というように徐々に経験から決めてゆくべきであって、単に数学的に算出するわけにはゆかない。また、この場合あくまでも D_{50} をもとにするのであって、no effect levelであってはならない。no effect levelというのは動物の例数や種類によって何桁もの違いが出てしまう危険な概念である。

また、NEDというのは一生かぶって高いDoseのことであって、急性毒性のデータからNEDを推定するというのはどこでもやっていないことで、NEDという言葉は使わない方がよい。「急性1日暴射量の推定」というような形にした方がよいと思う。

二項分布の分散を使って良いかどうかという問題は、二項分布ではなくカッ

タムかぶつていゝまうなアロピット法々、また何ロピット法でやれはよい。二
項分を概念をここに持つてこないでよい。

| 原料 (部位) | 用量 100g PD | 発生頻度 | | 発生積度 | |
|--------------|---------------|---------|-------|------------------------|------------------|
| | | 約測/100% | % | 1 grade | 0~4) |
| GEA (胃液部) | 25 | 0/6 | 0 | 0, 0, 0, 0, 0, 0 | |
| | 50 | 2/6 | 33.3 | 1, 0, 0, 0, 0, 0 | 2, 1, 0 |
| | 150 | 5/6 | 83.3 | 1, 2, 0, 0, 1, 2 | 1, 0 |
| | 200 | 5/6 | 83.3 | 0, 0, 1, 1, 1, 2, 3, 1 | |
| | 400 | 6/6 | 100.0 | 1, 2, 4, 3, 2, 2 | |
| MA (胃液部) | 125 | 2/6 | 33.3 | 0, 0, 1, 0, 0, 2 | |
| | 250 | 3/6 | 50.0 | 0, 0, 1, 1, 0, 2 | |
| | 500 | 4/6 | 66.7 | 1, 1, 2, 2, 3, 0 | |
| | 1000 | 6/6 | 100.0 | 2, 1, 4, 2, 1, 3 | |
| | PS (T=指腸) | 125 | 1/6 | 16.7 | 0, 0, 1 |
| 250 | | 2/6 | 33.3 | 0, 0, 1, 0, 1, 1 | |
| 45 | | 5/6 | 83.3 | 0, 2, 2, 1, 1, 1 | |
| 9 | | 6/6 | 100.0 | 3, 1, 1, 3, 2, 2 | |
| IM (T=指腸) | | 125 | 1/6 | 16.7 | 0, 0, 0, 0, 0, 2 |
| | 35 | 3/6 | 50.0 | 0, 1, 1, 0, 0, 1 | |
| | 7 | 5/6 | 83.3 | 1, 2, 2, 1, 3, 0 | |
| | 14 | 3/3 | 100.0 | 1, 2, 2 | |
| | PB (T=指腸) | 735 | 1/3 | 33.3 | 0, 1, 0 |
| 147 | | 2/6 | 33.3 | 0, 0, 0, 0, 1, 1 | |
| 294 | | 4/6 | 66.7 | 1, 2, 0, 0, 3, 2 | |
| 588 | | 6/6 | 100.0 | 2, 4, 3, 3, 2, 4 | |
| AS (胃液部) | | 7 | 0/3 | 0 | 0, 0, 0 |
| | 14 | 3/6 | 50.0 | 0, 0, 1, 0, 2, 2 | |
| | 28 | 5/6 | 83.3 | 2, 3, 0, 3, 2, 3 | |
| | 56 | 3/3 | 100.0 | 4, 4, 3 | |

正規分布への適合度の検定方法について

大阪市立環境科学研究所 野田 勉*

適合度の検定方法には χ^2 法, Kolmogorov-Smirnov法(K-S法)等があるが、特に χ^2 法において以下の例のようにクラスを取り方や期待度数のグループ化(5以上にまとめる)の方法によって結果が左右されることが多い。

例: 62例のラットの肺相対重量について χ^2 法およびK-S法によって正規分布への適合度の検定を行った。

分布にかたよりのあるので対数変換をしてTable 1-1の度数分布表(17クラス)を作った。④で示す部分にグループ化すると結果は有意(Table 1-2)であるが、⑤にグループ化すると有意でなくなる(Table 1-3)。

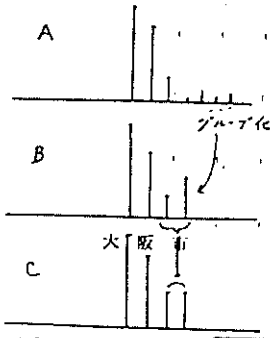
同じデータを14クラスに分けた場合(Table 2-1)の場合、④にグループ化すると有意(Table 2-2)であるが、さらに⑤にグループ化すると有意でなくなる(Table 2-3)。

同様に18クラスに分けた場合(Table 3-1)、どのようにグループ化しても有意であった。なお、K-S法では3例いずれも有意でなかった。

質問: クラスの分け方、グループ化について公式的な方法があるか。

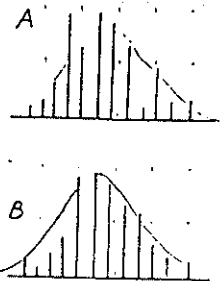
答: クラスの分け方については基本的にはどのように分けてもよい。ただし、あまり小さくならず過ぎてはいけない。

グループ化について; 現在では期待度数5以上というのは目安とされている。クラスの数にもよるが、だいたい2程度あればよい。グループ化をする場合は結果を見てから再度グループ化するようなことはすべきでない。計算機で自動的にグループ化するようにすればよい。基本的にはグループ化をすればするほど検出力は低下する。表1-3, 2-3はその例である。また、グループ化をした場合、左図Bのようなことが起こる場合がある。こういう時には、さらに加えて2つに分ける(図C)という方法もある。



質問: χ^2 法と Kolmogorov-Smirnov 法とではどちらが better か。

答: 2種類の検定法の比較について、どちらが良い悪いということではなく、こういった対立仮説に対してどちらか検出力が大きいかということである。右図Aのような分布の場合には χ^2 法の検出力が高く、Bのような分布の場合にはK-S法の検出力が高いとされている。



* コメント

一般的に平均値に関する検定では、特に正規性を検定する必要はなく、適当に正規性があればよい(頑健性)。基本にかえて、「ほたして正規性の検定を行なう必要があるのかどうか」を考える必要がある。

変数変換をしたいのなら、次のような方法がある。 \sqrt{X} , $\sqrt[3]{X}$, $\log X$, $\sqrt{X+d}$, $\sqrt[3]{X+d}$, $\log(X+d)$。どの変数変換を選ぶかは AIC²⁴によって決めればよい。

*1. AIC 赤池情報規準

情報科学講座, 情報量統計学, 天竺出版

N=1000
 MEAN= -0.3749
 SD= 0.10918 (H)
 SD= 0.11007 (N-1)
 MAX A(1)= -81
 MIN A(1)= -552
 MIN. (MIN.)= -560
 INTERVAL= 31
 AB= 17

K-S test

No $z(F_e - F_o)$ K-S ΣF_o ΣF_e
 5 0.12252 - 0.1695 0.5161 0.3936

Table 1-1

| ### CHI-SQUARE ### | | | Fo | Fe | X3 | X2 |
|--------------------|----------|--------|----|-------|-------|----------|
| NO | RANGE | | | | | |
| 1 | -0.560 - | -0.529 | 1 | 4.91 | 3.119 | 3.11999 |
| 2 | -0.529 - | -0.498 | 4 | 3.23 | 0.183 | 3.30344 |
| 3 | -0.498 - | -0.467 | 8 | 4.28 | 3.222 | 6.52625 |
| 4 | -0.467 - | -0.436 | 9 | 5.62 | 2.027 | 8.55375 |
| 5 | -0.436 - | -0.405 | 10 | 6.34 | 2.099 | 10.65356 |
| 6 | -0.405 - | -0.374 | 4 | 6.84 | 1.182 | 11.83590 |
| 7 | -0.374 - | -0.343 | 5 | 7.06 | 0.601 | 12.43787 |
| 8 | -0.343 - | -0.312 | 5 | 6.26 | 0.256 | 12.69446 |
| 9 | -0.312 - | -0.281 | 7 | 5.50 | 0.405 | 13.10009 |
| 10 | -0.281 - | -0.250 | 2 | 4.16 | 1.121 | 14.22178 |
| 11 | -0.250 - | -0.219 | 0 | 3.01 | 3.019 | 17.24118 |
| 12 | -0.219 - | -0.188 | 1 | 2.08 | 0.568 | 17.80919 |
| 13 | -0.188 - | -0.157 | 1 | 1.23 | 0.044 | 17.85349 |
| 14 | -0.157 - | -0.126 | 3 | 0.71 | 7.335 | 25.18921 |
| 15 | -0.126 - | -0.095 | 1 | 0.38 | 0.985 | 26.17507 |
| 16 | -0.095 - | -0.064 | 1 | 0.17 | 3.741 | 29.91660 |
| 17 | -0.064 - | -0.033 | 0 | 0.13 | 0.136 | 30.05300 |
| Σ | | | 62 | 62.00 | | |

X2= 30.0530 DF= 14 (23.685 5% CHI-SQUARE)

Table 1-2

| ### CHI-SQUARE ### | | | Fo | Fe | X3 | X2 |
|--------------------|----------|--------|----|-------|-------|----------|
| NO | RANGE | | | | | |
| 1 | -0.560 - | -0.529 | 1 | 4.91 | 3.119 | 3.11999 |
| 2 | -0.529 - | -0.498 | 4 | 3.23 | 0.183 | 3.30344 |
| 3 | -0.498 - | -0.467 | 8 | 4.28 | 3.222 | 6.52625 |
| 4 | -0.467 - | -0.436 | 9 | 5.62 | 2.027 | 8.55375 |
| 5 | -0.436 - | -0.405 | 10 | 6.34 | 2.099 | 10.65356 |
| 6 | -0.405 - | -0.374 | 4 | 6.84 | 1.182 | 11.83590 |
| 7 | -0.374 - | -0.343 | 5 | 7.06 | 0.601 | 12.43787 |
| 8 | -0.343 - | -0.312 | 5 | 6.26 | 0.256 | 12.69446 |
| 9 | -0.312 - | -0.281 | 7 | 5.50 | 0.405 | 13.10009 |
| 10 | -0.281 - | -0.250 | 2 | 4.16 | 1.121 | 14.22178 |
| 11 | -0.250 - | -0.219 | 0 | 3.01 | 3.019 | 17.24118 |
| 12 | -0.219 - | -0.033 | 7 | 4.73 | 1.081 | 18.32252 |
| Σ | | | 62 | 62.00 | | |

X2= 18.3225 DF= 9 (16.919 5% CHI-SQUARE)

Table 1-3

| ### CHI-SQUARE ### | | | Fo | Fe | X3 | X2 |
|--------------------|----------|--------|----|-------|-------|----------|
| NO | RANGE | | | | | |
| 1 | -0.560 - | -0.529 | 1 | 4.91 | 3.119 | 3.11999 |
| 2 | -0.529 - | -0.498 | 4 | 3.23 | 0.183 | 3.30344 |
| 3 | -0.498 - | -0.467 | 8 | 4.28 | 3.222 | 6.52625 |
| 4 | -0.467 - | -0.436 | 9 | 5.62 | 2.027 | 8.55375 |
| 5 | -0.436 - | -0.405 | 10 | 6.34 | 2.099 | 10.65356 |
| 6 | -0.405 - | -0.374 | 4 | 6.84 | 1.182 | 11.83590 |
| 7 | -0.374 - | -0.343 | 5 | 7.06 | 0.601 | 12.43787 |
| 8 | -0.343 - | -0.312 | 5 | 6.26 | 0.256 | 12.69446 |
| 9 | -0.312 - | -0.281 | 7 | 5.50 | 0.405 | 13.10009 |
| 10 | -0.281 - | -0.250 | 2 | 4.16 | 1.121 | 14.22178 |
| 11 | -0.250 - | -0.033 | 7 | 2.75 | 0.073 | 14.29551 |
| Σ | | | 62 | 62.00 | | |

X2= 14.2955 DF= 8 (13.507 5% CHI-SQUARE)

INTERVAL= 37

RE= 14

| No | d(Fe-Fo) | K-S | ΣFo | ΣFe |
|----|----------|----------|--------|--------|
| 4 | 0.09704 | - 0.1695 | 0.4677 | 0.3707 |

Table 2-1

| NO | RANGE | ### CHI-SQUARE ### | | X3 | X2 |
|----|-----------------|--------------------|-------|-------|----------|
| | | Fo | Fe | | |
| 1 | -0.560 - -0.523 | 1 | 5.48 | 3.669 | 3.66924 |
| 2 | -0.523 - -0.486 | 7 | 4.19 | 1.871 | 5.54054 |
| 3 | -0.486 - -0.449 | 7 | 5.90 | 0.204 | 5.74465 |
| 4 | -0.449 - -0.412 | 14 | 7.39 | 5.895 | 11.63991 |
| 5 | -0.412 - -0.375 | 7 | 8.01 | 0.128 | 11.76882 |
| 6 | -0.375 - -0.338 | 5 | 8.25 | 1.281 | 13.05052 |
| 7 | -0.338 - -0.301 | 7 | 7.35 | 0.016 | 13.06748 |
| 8 | -0.301 - -0.264 | 6 | 5.85 | 0.003 | 13.07119 |
| 9 | -0.264 - -0.227 | 1 | 4.15 | 2.394 | 15.46592 |
| 10 | -0.227 - -0.190 | 1 | 2.62 | 1.003 | 16.46982 |
| 11 | -0.190 - -0.153 | 2 | 1.48 | 0.181 | 16.65104 |
| 12 | -0.153 - -0.116 | 2 | 0.74 | 2.120 | 18.77138 |
| 13 | -0.116 - -0.079 | 2 | 0.33 | 8.282 | 27.05361 |
| 14 | -0.079 - -0.042 | 0 | 0.30 | 0.204 | 27.25821 |
| Σ | | 62 | 62.00 | | |

X2= 27.2582 DF= 11 (19.675 5% CHI-SQUARE)

Table 2-2

| NO | RANGE | ### CHI-SQUARE ### | | X3 | X2 |
|----|-----------------|--------------------|-------|-------|----------|
| | | Fo | Fe | | |
| 1 | -0.560 - -0.523 | 1 | 5.48 | 3.669 | 3.66924 |
| 2 | -0.523 - -0.486 | 7 | 4.19 | 1.871 | 5.54054 |
| 3 | -0.486 - -0.449 | 7 | 5.90 | 0.204 | 5.74465 |
| 4 | -0.449 - -0.412 | 14 | 7.39 | 5.895 | 11.63991 |
| 5 | -0.412 - -0.375 | 7 | 8.01 | 0.128 | 11.76882 |
| 6 | -0.375 - -0.338 | 5 | 8.25 | 1.281 | 13.05052 |
| 7 | -0.338 - -0.301 | 7 | 7.35 | 0.016 | 13.06748 |
| 8 | -0.301 - -0.264 | 6 | 5.85 | 0.003 | 13.07119 |
| 9 | -0.264 - -0.227 | 1 | 4.15 | 2.394 | 15.46592 |
| 10 | -0.227 - -0.042 | 7 | 5.38 | 0.482 | 15.94834 |
| Σ | | 62 | 62.00 | | |

X2= 15.9483 DF= 7 (14.067 5% CHI-SQUARE)

Table 2-3

| NO | RANGE | ### CHI-SQUARE ### | | X3 | X2 |
|----|-----------------|--------------------|-------|-------|----------|
| | | Fo | Fe | | |
| 1 | -0.560 - -0.486 | 8 | 9.68 | 0.292 | 0.29296 |
| 2 | -0.486 - -0.449 | 7 | 5.90 | 0.204 | 0.49707 |
| 3 | -0.449 - -0.412 | 14 | 7.39 | 5.895 | 6.39233 |
| 4 | -0.412 - -0.375 | 7 | 8.01 | 0.128 | 6.52125 |
| 5 | -0.375 - -0.338 | 5 | 8.25 | 1.281 | 7.80294 |
| 6 | -0.338 - -0.301 | 7 | 7.35 | 0.016 | 7.81991 |
| 7 | -0.301 - -0.264 | 6 | 5.85 | 0.003 | 7.82361 |
| 8 | -0.264 - -0.227 | 1 | 4.15 | 2.394 | 10.21834 |
| 9 | -0.227 - -0.042 | 7 | 5.38 | 0.482 | 10.70076 |
| Σ | | 62 | 62.00 | | |

X2= 10.7007 DF= 6 (13.592 5% CHI-SQUARE)

INTERVAL= 29
 RE= 18

| ### K-S test ### | | | | | |
|------------------|-------------------------------|----------|-------------------|-------------------|--|
| No | $\Delta(\text{Fe}-\text{Fo})$ | K-S | ΣFo | ΣFe | |
| 5 | 0.10834 | - 0.1695 | 0.4677 | 0.3594 | |

Table 3-1

| ### CHI-SQUARE ### | | | | | | | |
|--------------------|--------|---|--------|-------|------|--------|----------|
| NO | RANGE | | Fo | Fe | X3 | X2 | |
| 1 | -0.560 | - | -0.531 | 1 | 4.82 | 3.030 | 3.03091 |
| 2 | -0.531 | - | -0.502 | 4 | 2.80 | 0.511 | 3.54270 |
| 3 | -0.502 | - | -0.473 | 6 | 3.94 | 1.064 | 4.60741 |
| 4 | -0.473 | - | -0.444 | 4 | 4.81 | 0.136 | 4.74418 |
| 5 | -0.444 | - | -0.415 | 14 | 5.89 | 11.137 | 15.88213 |
| 6 | -0.415 | - | -0.386 | 6 | 6.24 | 0.009 | 15.89210 |
| 7 | -0.386 | - | -0.357 | 3 | 6.65 | 2.005 | 17.89756 |
| 8 | -0.357 | - | -0.328 | 4 | 6.13 | 0.741 | 18.63870 |
| 9 | -0.328 | - | -0.299 | 6 | 5.67 | 0.018 | 18.65682 |
| 10 | -0.299 | - | -0.270 | 6 | 4.71 | 0.352 | 19.00889 |
| 11 | -0.270 | - | -0.241 | 1 | 3.51 | 1.799 | 20.80875 |
| 12 | -0.241 | - | -0.212 | 0 | 2.63 | 2.635 | 23.44375 |
| 13 | -0.212 | - | -0.183 | 1 | 1.71 | 0.295 | 23.73934 |
| 14 | -0.183 | - | -0.154 | 2 | 1.11 | 0.700 | 24.43957 |
| 15 | -0.154 | - | -0.125 | 2 | 0.63 | 2.957 | 27.39708 |
| 16 | -0.125 | - | -0.096 | 1 | 0.35 | 1.140 | 28.53755 |
| 17 | -0.096 | - | -0.067 | 1 | 0.17 | 3.741 | 32.27908 |
| 18 | -0.067 | - | -0.038 | 0 | 0.14 | 0.142 | 32.42168 |
| Σ | | | 62 | 62.00 | | | |

X2= 32.4216 DF= 15 (24.996 5% CHI-SQUARE)

Table 3-2

| NO | RANGE | | Fo | Fe | X3 | X2 | |
|----|--------|---|--------|-------|------|--------|----------|
| 1 | -0.560 | - | -0.531 | 1 | 4.82 | 3.030 | 3.03091 |
| 2 | -0.531 | - | -0.502 | 4 | 2.80 | 0.511 | 3.54270 |
| 3 | -0.502 | - | -0.473 | 6 | 3.94 | 1.064 | 4.60741 |
| 4 | -0.473 | - | -0.444 | 4 | 4.81 | 0.136 | 4.74418 |
| 5 | -0.444 | - | -0.415 | 14 | 5.89 | 11.137 | 15.88213 |
| 6 | -0.415 | - | -0.386 | 6 | 6.24 | 0.009 | 15.89210 |
| 7 | -0.386 | - | -0.357 | 3 | 6.65 | 2.005 | 17.89756 |
| 8 | -0.357 | - | -0.328 | 4 | 6.13 | 0.741 | 18.63870 |
| 9 | -0.328 | - | -0.299 | 6 | 5.67 | 0.018 | 18.65682 |
| 10 | -0.299 | - | -0.270 | 6 | 4.71 | 0.352 | 19.00889 |
| 11 | -0.270 | - | -0.241 | 1 | 3.51 | 1.799 | 20.80875 |
| 12 | -0.241 | - | -0.038 | 7 | 6.77 | 0.007 | 20.81612 |
| Σ | | | 62 | 62.00 | | | |

X2= 20.8161 DF= 9 (16.919 5% CHI-SQUARE)

第14回医薬安全性研究会 定例会

出席者名簿

時：1983年4月23日(土)

11:00~13:50 基礎講座(途中昼食)

14:00~17:00 定例会

場所：御茶の水 鴻池ビル 9F会議室

御出席頂いた先生方(五十音順)

- ・柏木 力
- ・木村良夫(神戸商科大学)
- ・古林 隆(埼玉大学政策科学研究科)
- ・高橋暁正(和光大学)
- ・柳本武美(統計数理研究所)
- ・吉村 功(名古屋大学工学部)

| | | |
|--------------------|-------------------|--------------------|
| 1 田中 昭 (東京田辺製薬) | 19 戸塚和男 (東薬品工業) | 37 肥後喬一 (新日本製薬) |
| 2 高島宏昌 (") | 20 田中 (") | 38 大内幹夫 (サントリー) |
| 3 金原美保子 (") | 21 大室 (") | 39 田中 建 (日科技研) |
| 4 長谷文雄 (ケララン製薬) | 22 滝沢 毅 (日本ロジック) | 40 鎌田絏八 (北里大学) |
| 5 高市雄之 (田辺製薬) | 23 鈴木 (持田製薬) | 41 菅城 豊 (ライオン) |
| 6 芳尾荘吉 | 24 吉岡 (") | 42 楢山静徳 (エスエス製薬) |
| 7 竹内久米司 (藤永製薬) | 25 高木 (AFS社) | 43 万室 (新日本製薬) |
| 8 水橋福太郎 (クミアイ化学工業) | 26 小坂 忠司 (残留農薬研) | 44 朝野 (イーザイ) |
| 9 岡 基 (家畜衛試) | 27 三内貞子 (日本生物科学研) | 45 長田明彦 (住友化学工業) |
| 10 山下哲司 (ロート製薬) | 28 山下和夫 (三共) | 46 高橋行雄 (日本ロジック) |
| 11 加藤正巳 (慶応義塾大) | 29 松本敬由 (") | 47 松本一彦 (東洋醸造) |
| 12 武井 (ハキスト) | 30 小林克巳 (安評センター) | 48 栗山敏治 (") |
| 13 塚田 (") | 31 池田茂美子 (残留農薬研) | 49 野村 久 (第一製薬) |
| 14 香田 繁 (日本IMホックス) | 32 安田栄一 (サト製薬) | 50 佐藤七平 (日本薬理学会研) |
| 15 北島省吾 (") | 33 下井信夫 (安評センター) | 51 永見俊之 (日本製薬) |
| 16 五十嵐真一 (中外製薬) | 34 半田 淳 (日本化薬) | 52 河上喜之 (京都府立医科大学) |
| 17 鬼頭 (参天製薬) | 35 大林 (ケララン製薬) | |
| 18 他18 (") | 36 岡本 孝 (小玉) | |

※電話受付のため姓のみの方、当日直接出席され御氏名の確認が出来な
 けり方ご教名いらしやることをお断り申し上げます

[[事務局に]より]

●第14回定例会は、前ページにありますように、52名の参加者を得、大変活発な質疑が飛び交い、充実した会とすることができました。今回は試みに試みに基礎講座の時間を設け、「目で見る行列と行列式」と題して、小社で『真紀子と裕介の目で見る線形代数』を出版したのを機に著者の木村良夫さんに授業での教材を使った講義をお願いしました。終了後に書いて頂いた感想を拜見致しますと、「面白く、わかりやすかった」「基礎概念を把握するのに工夫がなされており、理解しやすい」という、こちらのネライ通りの受け取め方がある反面、「このお話しがどのような応用面を持つかを具体的に紹介していただけたら一層面白いと思いました」「今後、これを基本に、メーカーとして何に活用してゆくかが問題となります」などの声も非常に多く、正直「あ、そうなのか」と感じました。

●数学の専門家は、それが何に役立つか、ということは余り考えず、対象それ自身に興味をもつように見えます(小生も数学科出身なので、そういう志向は理解できます)ので、「何の役に立つのだ」という疑問に答え、具体的な有難味を示すのは案外難しいかもしれません。しかし事務局では、会員の望む処をできるだけ詳細・具体的に聞きこついでに小生も耳学問し、行列の応用を企画したいと思います。

●ところで、同じ感想のなかで、行列の積が分りづらいということがありました。そこで、行列の積を変数の代入という概念で扱、ている本(行列と群とケーリーと;矢ヶ部毅, p22-23, 1978, 現代数学社)から、一部改変(連立3元1次方程式を2元に直すなど)して御紹介します。お役に立てば幸いです。

＊ ＊ ＊

1次変換

$$\begin{cases} x' = \alpha x + \beta y \\ y' = \gamma x + \delta y \end{cases} \dots\dots\dots (1)$$

は行列を使って、

$$\begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha & \beta \\ \gamma & \delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \dots\dots\dots (2)$$

と書ける。ここで、もう一つの1次変換を

$$\begin{cases} X = ax' + by' \\ Y = cx' + dy' \end{cases} \dots\dots\dots (3)$$

として、(1)式の x', y' を(3)式の x', y' に代入する。すると、 X, Y が、 x, y を使って表わすことができる。それは次のようになる。

$$\begin{cases} X = a(\alpha x + \beta y) + b(\gamma x + \delta y) \\ \qquad \qquad \qquad \parallel \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \qquad \qquad \qquad x' \qquad \qquad \qquad y' \\ Y = c(\alpha x + \beta y) + d(\gamma x + \delta y) \\ \qquad \qquad \qquad \parallel \qquad \qquad \qquad \parallel \\ \qquad \qquad \qquad x' \qquad \qquad \qquad y' \end{cases}$$

この式を展開して、 x, y について整理する

$$\begin{cases} X = (a\alpha + b\gamma)x + (a\beta + b\delta)y \\ Y = (c\alpha + d\gamma)x + (c\beta + d\delta)y \end{cases}$$

この式を行列を使って書くと、

$$\begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a\alpha + b\gamma & a\beta + b\delta \\ c\alpha + d\gamma & c\beta + d\delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix}$$

また、(2)式と(3)式の行列表現から

$$\begin{aligned} \begin{pmatrix} X \\ Y \end{pmatrix} &= \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x' \\ y' \end{pmatrix} \\ &= \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \left\{ \begin{pmatrix} \alpha & \beta \\ \gamma & \delta \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \right\} \end{aligned}$$

となって、両者は一致するから、

$$\begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \alpha & \beta \\ \gamma & \delta \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a\alpha + b\gamma & a\beta + b\delta \\ c\alpha + d\gamma & c\beta + d\delta \end{pmatrix}$$

と考えることができる。

* * *

●今後も事務局は、「聞く」という積極的な行為を唯一の手段として、Questionという矢を放ち続けるための弓となって、Answerを射撃したいと思えます。そうこうするうちに、本会は何かにうながされるようにして、自然に大きくなっていくような気がします。(M.O.)

【資料紹介】

- C.W. Dunnett: New Tables for Multiple Comparisons with a Control, Biometrics, S pt. 1964.
- Shayne C. Gad and Carrol S. Weil: Statistics for Toxicologists, Principles and Methods of Toxicology. edited by A. Wallace Hayes. Raven Press, New York © 1982

医薬安全性研究会 会報 No.

昭和58年5月30日発行
 編集・発行 医薬安全性研究会
 事務局：(株)サイエンティスト社
 〒101 千代田区神田駿河台3-2
 山崎ビル TEL 03(253)8992
 振替 東京 8-7/335

印刷・製本 共栄印刷

© 1983