

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.11

1983年12月

目 次

毒性学者のための統計学〈連載第1回〉	シャニー・C・ガッド カロール・S・ウエイル	1
薬量相関の有意性についての Jonckheer test	日本ロシュ(株) 滝沢 毅	12
手 紙	東京理科大 増山 元三郎	17
第16回定例会出席者名簿		18
事務局だより		19
会 員 名 簿		20

 ★
 ★ 毒性学者のための統計学 ★
 ★
 ★ シャニーCガッド, カロールSウエイル ★
 ★
 ★
 ★
 ★
 ★
 ★ 連載第1回 ★

(訳) 高橋 行彦
 <日本ロシユ>

統計学と毒性学

この20年系、毒性学の分野で行なわれている理論と実践は、ますます複雑(少しくともより細かく)に、また、ますます論争的になつてきている。研究は、ますます増加する関連領域への呼びかけに利用されるべきより多くのデータが出るように計画されている。データ解析上の問題も、それ自体の性質でもあるが、より複雑になつてきているので、我々は、適切な利用可能な統計手法からより深く掘り下してみたい。

統計学者としての毒性学者が極めて少ないことは難(さ)がある(逆も同様)。統計手法が選ばれ、採用される以前に、生物学的な関係とのかみ合いについて理解することは、非常に現実的に必要とされている。さらに、生物学的有意差と統計的有意差のちがいをしっかりと理解できる専門家によつてなされた研究結果の分析は欠くことができない。それらの2つの因子の4通りの可能な組合せを考へてみよう。

統計的有意差

		なし	あり
生物学的 有意差	なし	Case I	Case II
	あり	Case III	Case IV

Case IとCase IVは何も問題はないけれども、しかしCase IIとCase IIIは問題である。Case IIは、コントロール群と処置群の間に統計的有意差はあるが、生物学的有意差が真でないような場合である(臨床生化学パラメタの場合には珍らしい事ではない)。Case IIIは、統計的有意差はないが、生物学的には毒性学的有意なきまめであり、処置動物の中の非常にまれな腫瘍には必ずかがある。後者の場合は共に、数値的な分析はどのようにしたところで、専門的な判定の代りにはならない。ここに、T.ぶん、毒性学者を作る真の裁きざわ(cutting edge)がある。

この章は、毒性学者のために、毒性学で出会う共通の統計的問題と手順について実用的なガイドとしてまとめられている。それは、詳細な手順と説明が示

唆される(毒性学者としての初歩の)議論の追加により、豊富に行われる。統計の完全なコースにするつもりはなく、あくまで、基礎的な手法のワークブックのつもりである。

この本の大部分は、我々の統計SOPから取られたり、元々の刊発は、カロル・J・ウェイルによりなされ、ロイ・C・メイヤーにより、数年前にいくつかの変更がなされ、1977年と1978年にシヤニール・カットにより完全に変更された(未公表)。GLPのインパクトは、習得が、たもつ定式化と文書化の切、かけとなり、近くから親しむべき手順と手法の再調査と正当化に努めた。ビュシランリカーチセンターのスタッフの多くの経験は、ある程度まで、この章の展開の中で記述されている。

連続および非連続変数

統計手法は、それぞれ特定の仮説に基づいている。パラメトリック統計——それらは多くの科学者によく知られている——は、ノンパラメトリック統計よりも、基本的な仮説の中で最強なものである。それらの中で基本的な仮説は(ANOVA(分散分析)のようは多くのパラメトリック統計に比べて)データが連続であることであり、または、少なくとも理論的には、いくつかの定まった点の間に無限個の値が仮定できることである。現実の世界での我々の測定能力の限界は、理論的に接近できる範囲は限定されているが、毒性学で研究されている多くの変数は連続変数である(例えば、長さ、重さ、濃度、温度、時間およびパーセントがある)。それらの連続変数に対し、我々はサンプルの性質として中心傾向と分散とを記述するだろう。我々の最もなじんでいるのは平均(又は算術平均である)であり標準偏差(次の式で定義される

$$\sqrt{\frac{\sum X^2 - \frac{(\sum X)^2}{N}}{N - 1}}$$

ここで、Xは個々のデータであり、Nは群内のデータ数である。))

連続量に対比して、我々は非連続(又は離散)データも扱うが、それはほとんど個定された数値しか仮定できなく、中間的な値の可能性もない。毒性学でそのようなデータの例として典型は数(死七数や子の数など)である。ここでは、我々はデータの正確な性質として平均や標準偏差を使うことができない。むしろ、我々は、中央値や四分位を用いるべきである。

1. メディアン(中央値): 群の中のすべての数が順位付けられているときに、メディアン(中央値)は、その中央の値である。もし、群の中の数が奇数(13など)のときは、中央の値は明らかである。(13の例数では、7番目が中央値である)。偶数の時には、中央値は(n/2)と(n/2)+1番目の間の点として計算される。例えば、7, 12, 13, 19の場合、中央値は12と13の間の点または12.5である。

2. 四分位偏差：データの順序付けられたとき、四分位数は、値の $\frac{1}{4}$ に相当する。特に、我々は1番目、2番目をよむ3番目の四分位の境に最も興味がある (Q_1, Q_2, Q_3 ; Q_2 はもちろん中央値である)。順序付けられた9組のデータが与えられ、 j 番目の四分位数 (Q_j) は $\lfloor j(n+1)/4 \rfloor$ 番目の値と同じように計算できるだろう。一度、 Q_1 と Q_3 が求めれば、我々は $QD = (Q_3 - Q_1)/2$ と (四分位偏差を計算) することができる。

実験計画

研究を遂行するための費用は、実験の程度を絶えず上昇し、それは、すべての実験および研究が、可能なかぎり多くの情報をもたらすために欠かすことができない。そして (より明確に) 各々の研究結果が、質的に可能なかぎりの答えをもち、本誌に対する処理とされる。我々は今や、実験と研究の処理に必ず完全な計画書を作ることに慣れた。しかし、特に、そのような計画書はその研究で集められるデータの既知解析についての詳細な計画が含まれていない。既知手法 (いつも後で取り上げるのとは逆に) の手前の選択は、他のいかなるものにもならず、実験計画と計画の作成の手続きの部分で重要となっている。そのような既知手法でより重要な選択は、1群当りの動物数およびランダム化同様のようにならざる計画の部分の効果的な選択として欠かすことができない。多くの詳細な教科書は、実験計画の既知的側面の手引きとして利用可能である (フェデラル (25) または、メイマーズ (52) は実用的に勧められる)。

既知の機能

既知手法は、3種の異なる課題のいかなる組合にフリー役に立つだろう。第1は、我々が最もよく知っている仮説検定であり、それは、もしも2 (または以上) の群が、信頼限界に対し互いに離れていることの決定である。オノの機能は、最も共通的なのは、線型回帰としてか、あるいは相関係数に由来するように思う。モデルのあまはめは、1つの変数 (興味的には、原因または“独立”変数) に他の変数 (いつも1以上の効果または従属変数) の関係で我々に与える。オノの機能、次元の縮小は、大部分で少数の共通項とする。このカテゴリでは、ただ単に、情報の総和で最少限に削減する間に、変数の数で削減する方法である。(理解するために問題で簡単にすると) 例え、そのような技法は、因子分析とクラスター分析がある。

後の2つの機能の両方の特殊な部分は、データの变换である。— 例え、log またはプロビット値へのデータの換算などである。

実際には、この章の内容は、オノの群 (仮説検定) の初歩である。いくつかのモデリングの見方は説明されているが、次元の削減は手短かに述べるのみであり、詳細な実例は検討しない。

立ち入り図表

定められた状態で使用するための適切な技法の選択のための1つの接近は、ディシジョン・トリー方法を用いることである。図1は、仮説検定(特にこのディシジョン・トリーは、我々の研究室で数年前使われている)のために適切な手順の選択のためのディシジョン・トリーである。少なくともすべてのより基本的な分析上の問題に対し、このトリーは、正しい技法の選択について利用者への案内となる。

計算上の援助

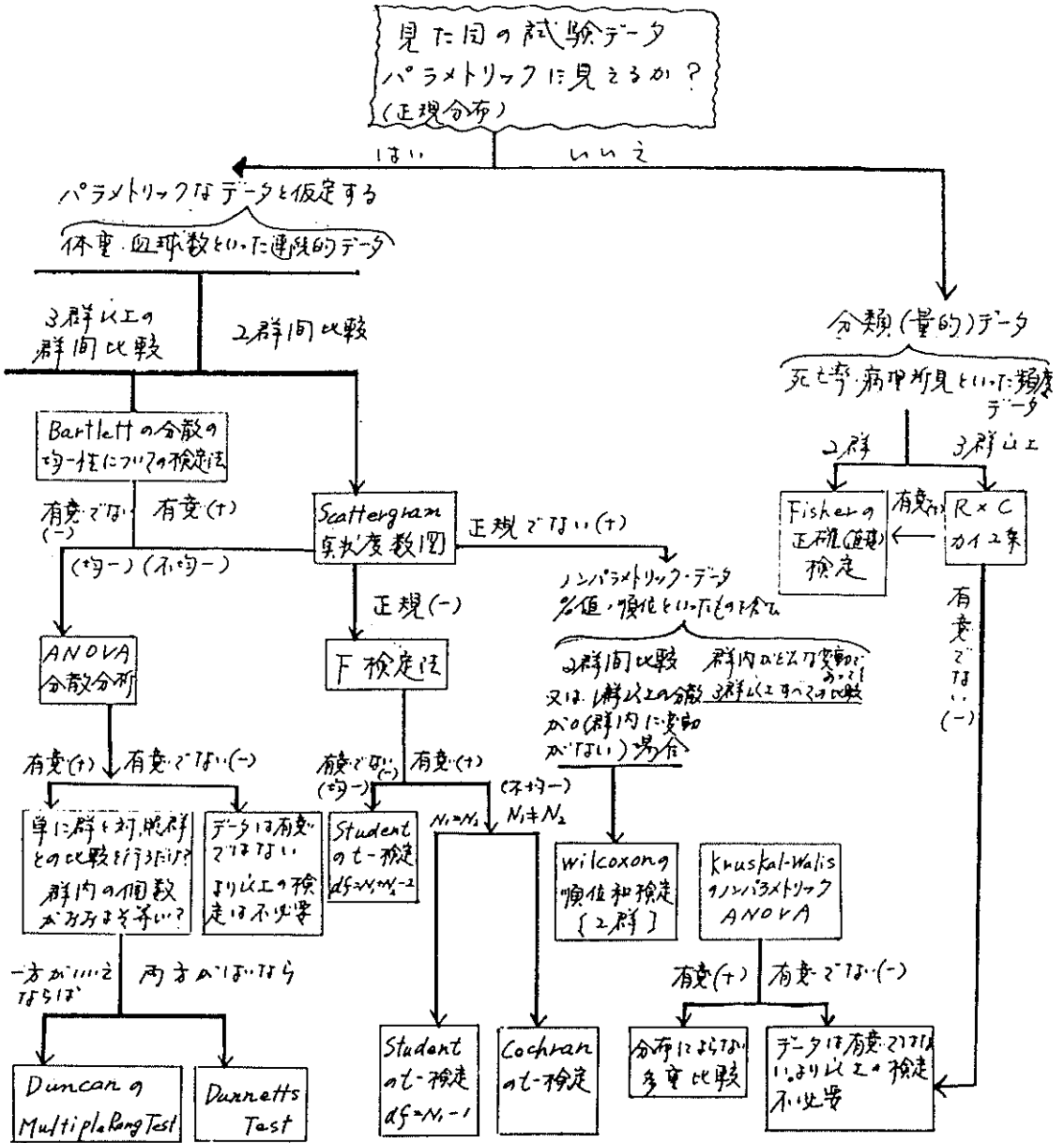
今日では、ほとんどの統計手法の実際の詳細な計算を行うためにゆたく多量の装置とソフトウェアが利用可能である。それらは、プログラム電卓(テキサスインスツルメントまたはヒューレットパッカートのモデル)から、メインフレーム・コンピュータ上の完全な統計パッケージまでの範囲である。通常に提供可能なもののいくつかの簡単な論評が表1に与えられている。

そのプログラムの実際の手順は難かしくはない。我々は、我々の研究室でこの章で述べられているすべての単一変数の計算を行うために、T・E・プログラマブル電卓のプログラムを作った(例として、Table 2と3は、Fとコクランのt検定のための計算プログラムのリストである。このリストされたプログラムは、同様に、学生の手検定についても、さらに110より適しているだろう。

表1 利用可能な計算援助

サポート: 分取	記 述
テキサスインスツルメント プログラマブルカルキュレータ	図1に記述されているすべての技法を行うことが可能である。
SPSS (54)	市販のソフトウェアパッケージで、ほとんどの大学の計算機で利用可能。うまく使えば、この章で述べられているほとんどすべての計算が行はえるであろう。
BMD (18)	他の広く市販されている統計パッケージ。一般的にSPSSよりも広い能力があり、より簡単にめつけられる。
SAS (60)	さらにゆたかい市販の統計パッケージである。定式化に対しより簡潔で、かつ、データのサマライズにより、より強力な手続に受けられる。

図1 仮説一検定法の選択のための決定樹



方 法

(訳) 羊田 淳
<日本化薬>

以下の各項のそれぞれにおいて、例の中で詳細な計算方法を示す。
これらは、必ずしも述べたプログラムを用いることで迅速に計算できる。

分散の均一性についての Bartlett の検定法

Bartlett の検定法 [Sokal と Rohlf (66), pp.369-371] は、その群のデータが連続的なもの (体重、臓器重量、血液生化学値および飼料摂取量など) である場合の 3 群以上のデータ群の間での分散 (データのまとまりにおける変動性の程度を反映している値) の比較のために用いられる。そういってデータがパラメトリックであろう場合は除かれる。そして Bartlett の検定法は分散の等価性の仮説の確認として用いられる。

Bartlett の検定法は以下の式により修正 χ^2 (カイ二乗) の計算に基づいている:

$$\chi^2_{corr} = 2.3026 \frac{\sum df \left(\log_{10} \left[\frac{\sum \{df(S^2)\}}{\sum df} \right] \right) - \sum \{df(\log_{10} S^2)\}}{1 + \frac{1}{3(k-1)} - \left\{ \frac{\sum \frac{1}{df}}{\sum df} - \frac{1}{\sum df} \right\}}$$

$$\text{修正 } \chi^2 = \frac{N \sum X^2 - (\sum X)^2}{N}$$

$$\text{分散} = \frac{N \sum X^2 - (\sum X)^2}{N - 1}$$

X = 各群内の個々のデータ

N = 各群内のデータ数

k = 比較する群数

df = 各群の自由度 = $(N - 1)$

以上の計算により得られた修正 χ^2 値を χ^2 表の自由度に従って示されている数値と比較する [Snedecor と Cochran (65), pp.550-551, 560-563 に示されている様に]。

もし、計算値が選ばれた P 値 (伝統的に 0.05) に示される表の値よりも小さかった場合、これらの群は均一性が確かであると受け入れられ、ANOVA (分散分析) の使用が適切なものと思われる。もし、計算された χ^2 値が表の値よりも大きかった場合、これらの群は不均一であり、他の検定法 (表 1 の決定樹に示した様な) が必要である。

以上の操作を例 7 に示す。

例 1.

(1) ある吸入試験の過程で採取した肺ラットの血液中の単位を測定した。場合、結果の可能性のある 1 組以下の種である。たとすると：

400ppm		200ppm		(X ₃)	(X ₃) ²
(X ₁)	(X ₁) ²	(X ₂)	(X ₂) ²		
9	81	5	25	7	49
5	25	5	25	6	36
5	25	4	16	5	25
4	16	6	36	7	49
$\Sigma X_1 = 23$	$\Sigma X_1^2 = 147$	7	49	$\Sigma X_3 = 25$	$\Sigma X_3^2 = 159$
		$\Sigma X_2 = 27$	$\Sigma X_2^2 = 151$		

$$S_1^2 = \frac{4(147) - (23)^2}{4 - 1} = 4.9167$$

$$S_2^2 = \frac{5(151) - (27)^2}{5 - 1} = 1.3000$$

$$S_3^2 = \frac{4(159) - (25)^2}{4 - 1} = 0.9167$$

計算を既けるに当り、以下に示すような表を作成することは有用である：

濃度	N	df = (N-1)	S ₂	(df)(S ₂ ²)	log S ₂ ²
400ppm	4	3	4.9167	14.7501	0.6917
200ppm	5	4	1.3000	5.2000	0.1139
0ppm	4	3	0.9167	2.7501	-0.0378
計(Σ)	13	10		22.7002	

濃度	(df)(log S ₂ ²)	1/df
400ppm	2.0751	0.3333
200ppm	0.4556	0.2500
0ppm	-0.1134	0.3333
計(Σ)	2.4173	0.9166

次いで、我々独自の公式に取り替へ、修正 χ^2 値を得る:

$$\begin{aligned} \chi^2 &= 2.3026 \frac{10 \left[\log_{10} \left(\frac{22.7000}{10} \right) \right]^* - 2.4173}{1 + \frac{1}{3(3-1)} (0.9166 - \frac{1}{10})} \\ &= 2.3026 \frac{10(0.3560) - 2.4173}{1 + 0.1667(0.9166)} \\ &= 2.30 \end{aligned}$$

0.05水準の自由度2に対する表の値は、5.99である。我々の計算値はこの値よりも小さいため、修正 χ^2 値は、有意ではなく、分散は均一であるとして受け入れられる。

我々は、その故に、パラメトリックな方法(ANOVAのような)で次の比較のために用いることができる。

- *) 原文のカッコの位置は間違へ
- **) 原文には落ちていたので追加

一元配置分散分析(ANOVA)

(訳) 田中 健

<科学技術研究所>

ANOVA (一元配置分散分析) は連続データで、3群またはそれ以上の群間比較をしたいときに使う。ただし各群の分散が等しいとみなされ、データは独立で正規分布をしているものとする。

以下にANOVAの計算方法を述べる。

まず各群内の合計($\sum X$)を求め、次にそれらを加える($\sum \sum X$)。また、各々の値を2乗し、各群内の2乗和($\sum X^2$)を求め、それらを加える($\sum \sum X^2$)。修正項を次式で求める。

$$CF = \frac{\left(\sum_i \sum_j X \right)^2}{N_1 + N_2 + \dots + N_k}$$

ただし N は i 群のサンプル数(N_i)の合計で、 k は群の数とする。総平方和 SS は次式で求める。

$$SS_{total} = \sum_i \sum_j X^2 - CF$$

群間の平方和(b_j)は

$$SS_{b_j} = \frac{(\sum X_1)^2}{N_1} + \frac{(\sum X_2)^2}{N_2} + \dots + \frac{(\sum X_k)^2}{N_k}$$

で求める。群内の平方和(w_j)は、

$$SS_{w_j} = SS_{total} - SS_{b_j}$$

より求める。

次に3種類の自由度を求める。まず総和の自由度 df_{total} は総サンプル数から1を引いた値である ($N_1 + N_2 + \dots + N_k - 1$)。2種類目の群間の自由度 df_{bg} は群の数から1を引いたものである ($k - 1$)。最後の群内の自由度 (df_{wg} , 誤差の自由度ともいう) は最初と2番目に求めた自由度の差から求める ($df_{total} - df_{bg}$)。

次に2種類の平均平方和 (MS_{bg} と MS_{wg}) を求める。これは各々の平方和を対応する自由度で割ればよい ($MS = SS / df$)。

最後にF比を求める。これは群間の平均平方和 MS を群内の平均平方和 MS で割る ($F = MS_{bg} / MS_{wg}$)。

例題2のデータを使って計算した結果を下の表に示す。

	df	SS	MS	F	要因	自由度	平方和	平均平方和	F比
bg	3	0.04075	0.01358	2.94	群間	df_{bg}	SS_{bg}	MS_{bg}	F
wg	12	0.03705	0.00225		群内	df_{wg}	SS_{wg}	MS_{wg}	
total	15	0.07780			合計	df_{total}	SS_{total}		

ANOVAで求めたF比を *Snedecor* と *Cochran* (65) によって見出されたF値の分布表と比較する (もし $F \leq 1.0$ なら, 結果は比較するまでもなく有意でない)。群間の自由度 df_{bg} は分布表の表頭に示してある。群内の自由度 df_{wg} は分布表の表側に示してある。F値はこれが変わった値である。ある有意水準 (普通は0.05) でのF分布表の値と計算で求めたF比と比較する。もし計算で求めたF比がF分布表の値より大きいとき, 群間に差があるとなる。この場合, さらにどの群が他のどの群と差があるかが分る後 *post hoc* 検定がある (*Duncan* (19) または *Scheffé* (61))。これらの検定は一度に2群比較を行なうことになる。

Duncan, *Scheffé*とは違う, 別の *post hoc* 検定がある。それらのいくつかは望ましくない性質があるが, 同じような検定で作られている。現在広く使われている2つの検定手法がある。それは *Williams* の *t* 検定 (79, 80) と *Dunnnett* の *t* 検定である。これを述べる。

Williams の *t* 検定は有意差のない最高水準 (薄剤の高投与量) を見つけ出すように計画されている。ただし次の2つの仮定がある。体重が変るような特性値の反応は高い水準で起こり, 低い水準では起きないとする。もう一つは各群の特性値の平均は単調減少とする。

$$\bar{X}_1 \leq \bar{X}_2 \leq \dots \leq \bar{X}_k$$

こういうことはあまり起こらないかもしれない。

Williams の方法は特性値が途切れるような特異値を重みつき平均値に置き換える手法である。実験は不平にも高い水準 (高投与群) で死亡が起きる。そのような死亡の場合は, 群の数 k だけでなく, 少しでも低い水準の効果を検出す

る力を引き出すように、きびしい値をつける。

Dunnnett の検定 (20, 21) は 1 群を他の各群の平均と比較したいという場合に使う。別の言葉でいえば、コントロール群と各々の処理群との比較はできるが、処理群間での比較はできない。毒性の分野で問題になるのは、しばしば処理群間で比較したいということが起きることである。

[例題 2]

吸入試験による 4 群の犬の腎臓の重さを比較したい。データは体重比で表わしてある。(Bartlett の検定で) 分散の一樣性が成り立っているとする。

400 ppm	200 ppm	100 ppm	0 ppm
0.43	0.49	0.34	0.34
0.52	0.48	0.40	0.32
0.43	0.40	0.42	0.33
0.55	0.34	0.40	0.39
ΣX 1.93	1.71	1.56	1.38

$$\Sigma \Sigma X = 1.93 + 1.71 + 1.56 + 1.38 = 6.58$$

次に 2 乗値を求める。

400 ppm	200 ppm	100 ppm	0 ppm
0.1849	0.2401	0.1156	0.1156
0.2704	0.2304	0.1600	0.1024
0.1849	0.1600	0.1764	0.1089
0.3025	0.1156	0.1600	0.1521
ΣX^2 0.9427	0.7461	0.6120	0.4790

$$\Sigma \Sigma X^2 = 0.9427 + 0.7461 + 0.6120 + 0.4790 = 2.7798$$

$$CF = \frac{(6.58)^2}{4 + 4 + 4 + 4} = 2.7060$$

$$SS_{total} = 2.7798 - 2.7060 = 0.0738$$

$$SS_{bg} = \frac{(1.93)^2}{4} + \frac{(1.71)^2}{4} + \frac{(1.56)^2}{4} + \frac{(1.38)^2}{4} - 2.7060$$

$$= 0.04075$$

$$SS_{wg} = 0.07380 - 0.04075 = 0.03305$$

$$df_{total} = 4 + 4 + 4 + 4 - 1 = 15$$

$$df_{bg} = 4 - 1 = 3, \quad df_{wg} = 15 - 3 = 12$$

$$MS_{b_j} = 0.4075/3 = 0.1358$$

$$MS_{w_j} = 0.03305/12 = 0.01358$$

$$F = 0.1358/0.00275 = 4.94$$

F分布表を調べると、自由度3 df_{b_j} と自由度12 df_{w_j} の5%点は3.49である。計算値の方が大きいので、群間に差があるといえる。どこに差があるかを決めるために、さらに(Schefféか、Duncanのような)分析が必要である。

(続)

★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★
 ★ 薬量相関の有意性についての ★
 ★ Jonckheere test ★
 ★ 日本ロシュ㈱ 滝沢 毅 ★
 ★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★★

①検定で対照群と比較すると、薬量に相関せず有意差が生じることがよくあり
 その解釈に苦しい。このような時、他の研究者はどのようにしているか、外国の文献
 をさかしてみると、Jonckheere testで薬量相関の有意性の検定を行っ
 ているのを見て、当社の毒性試験システムに阻んだ。①検定で対照と比較す
 るだけでなく、薬量が大きくなるにしたがって反応も大きくなる傾向が有意か
 どうかの検定も行っているため、結果の解釈が容易なものになる。

以下 Jonckheere testを用いた当社のシステムでのまとめ方、同テスト
 の計算方法、このような問題についての議論を記す。

1. Jonckheere testを用いたまとめ方

第14回の研究会でいろいろ議論したラットの赤血球数のデータ¹⁾を当社
 のシステムでは Table 1 のようにまとめられている。①計量を平均値±標準偏
 差で示し、その後に①計的有意差検定の結果を表示している。対照群の①計量
 の後に Jonckheere test

Table 1

Dose (PPM)	0	1,000	10,000	100,000
No. of animals	10	10	10	10
Item				
赤血球数 ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	8.22 ± 0.17##	8.00 ± 0.28*	7.91 ± 0.21**	7.77 ± 0.50*
.				
.				
.				

Significance of treatment-control difference: * $P \leq 0.05$, ** $P \leq 0.01$ Dose response: # $P \leq 0.05$, ## $P \leq 0.01$

による薬量相関の有変性下、各用量群の既訂量の前にはば検定による対照群との比較における有変差を記号で示している。このデータの場合、対照群との比較では10.000 PPMで1%の危険率で高度に有変であるが、100.000 PPMでは5%の危険率で有変差を示すにとどまっている。(しかし、赤血球数は0 PPMで 8.23 ± 0.17 、1.000 PPMで 8.00 ± 0.28 、10.000 PPMで 7.91 ± 0.21 、100.000 PPMで 7.77 ± 0.50 と薬量が高くなるにつれて下る傾向があり、この傾向の有変性下検定すると、1%の危険率で高度に有変である。

2. Jonckheere test の計算方法

Jonckheere²⁾ は処理の強さに順位があるような処理群の反応について処理の強さと反応の強さに相関があるかどうかの既訂的有変性の検定を、セントールの順位相関の有変確率を計算して行うことを提案し、各群の大きさが同じ場合について、数表を発表した。毒性試験の場合、死亡例などにより各群の大きさはつねに同じとは限らないから、その数表は使えないので、セントールの順位相関の有変確率は、総例数が1以上のときは近似式³⁾を使い、10以下のときは Panneton と Robillard⁴⁾ の正確な確率を求めるFORTRANプログラム⁵⁾ を使う。

以下、仮想データについて計算方法を示すが、これは岩倉⁶⁾ が計算方法を示すのに用いたデータを一部変更したものである。

Table 2

X 薬用量(mg/kg)	X ₁	X ₂	X ₃
	0	10	20
	123	121	127
	124	128	131
Y 体重(g)	125	130	133
	126	132	134
	129	135	136
			138

(1) (X₁, X₂) について、P、Q を求める。すなわち、X₁ の各体重について X₂ の体重の方が大きい動物数を求め、その合計を P とする。

123 の場合	4	}	P ₁₂ = 19
124 の場合	4		
125 の場合	4		
126 の場合	4		
129 の場合	3		

同様の計算を X_2 から $M: X_1$ について行う。これを Q とする。

$$\left. \begin{array}{l} 1 \cdot 2 \text{ の場合} \quad 5 \\ 1 \cdot 8 \text{ の場合} \quad 1 \end{array} \right] Q_{12} = 6$$

(2) 同様の計算を $X_i, X_j (i < j)$ について行う。

$$(X_1, X_2) \text{ の場合} \\ P_{12} = 29, Q_{12} = 1$$

$$(X_2, X_3) \text{ の場合} \\ P_{23} = 23, Q_{23} = 7$$

(3) テント-ル S を求める。

$$S = \sum_{i < j}^{M-1} P_{ij} - \sum_{i < j}^{M-1} Q_{ij} = 19 + 29 + 23 - 6 - 1 - 7 = 57$$

∴ M 組の数 (仮想データ例 M 個) がある。

(4) 順位の一致量 S_{max} を求める。

$$S_{max} = \frac{n(n-1)}{2} - \sum_{i=1}^M \frac{n_i(n_i-1)}{2}$$

$n = 16$

$$n = \sum_{i=1}^M n_i = 16$$

n_i は X_i の大きさ (個数)

$$S_{max} = \frac{16 \cdot 15}{2} - \left(\frac{5 \cdot 4}{2} + \frac{5 \cdot 4}{2} + \frac{6 \cdot 5}{2} \right) = 85$$

(5) 順位相関係数の有意確率を求める。

測定値の階位の個数を $u_i (i=1, 2, \dots, M)$ の個数を n_i とすると、 S の分散は

$$\begin{aligned} \text{Var}(S) &= \frac{1}{18} \left\{ n(n-1)(2n+5) - \sum_{i=1}^M n_i(n_i-1)(2n_i-5) \right. \\ &\quad \left. - \sum_{i=1}^M u_i(u_i-1)(2u_i-5) \right\} \\ &\quad + \frac{1}{9n(n-1)(n-2)} \left\{ \sum_{i=1}^M n_i(n_i-1)(n_i-2) \right\} \left\{ \sum_{i=1}^M u_i(u_i-1)(u_i-2) \right\} \\ &\quad + \frac{1}{2n(n-1)} \left\{ \sum_{i=1}^M n_i(n_i-1) \right\} \left\{ \sum_{i=1}^M u_i(u_i-1) \right\} \end{aligned}$$

$$= \frac{1}{18} \{ 16 \cdot 15 \cdot 37 - (5 \cdot 4 \cdot 15 + 5 \cdot 4 \cdot 15 + 6 \cdot 5 \cdot 17) - 2 \cdot 1 \cdot 9 \} + \frac{1}{2 \cdot 16 \cdot 15} (5 \cdot 4 + 5 \cdot 4 + 6 \cdot 5) (2 \cdot 1)$$

$$= \frac{2252}{18} + \frac{70}{240} = 430.958$$

と(2)正規偏差値 Z の分布に近似する。

$$Z = \frac{S - C}{\sqrt{\text{Var}(S)}}$$

$$T: T(1) \quad C = \min(C_n, C_x)$$

$$C_n = \frac{2 \cdot n - n_1 - n_M}{2(M-1)}$$

$$C_x = \frac{2 \cdot n - k_1 - k_k}{2(k-1)}$$

k は階位の数、 M は分割数、 n_1 は第1分割の頻度、 k_1 は k 分割の頻度とする。

$$C_n = \frac{2 \cdot 16 - 5 - 6}{2(3-1)} = 6.5$$

$$C_x = \frac{2 \cdot 16 - 1 - 1}{2(15-1)} = 1.07$$

$$\therefore C = 1.07$$

階位の値は、 C_x は1.07である。

(1)の Z は

$$Z = \frac{1571 - 1.07}{\sqrt{430.958}} = 2.674$$

Z の値に対する二側確率は0.0055である。したがって、この正規分布の標準偏差 σ の訂正値 σ' を知りたい場合、標準値の増加・減少の両方向とも考慮される Z 値の両側の存在確率 P は、階位の値 C_x である。したがって、階位 Z の存在確率は

$$P = 0.0055 \cdot 2 = 0.011$$

となる。

3. 議 論

2. また、(1)のように Jonckheere test は、薬量と反応の順位相関の有変性の検定である。何故薬量と反応の値そのものを、相関係数を計算(計算)のかという疑問が当然のこととして出てくる。しかし、薬量相関と呼ばれるものは相関分析を仮定(している)ような階層型の関係に限るものではない。薬量の増大に対応して反応も大きくなる、あるいは、薬量相関があるといわれる。これは薬量と反応の単純相関である。このような単純増大傾向の有変性の検定には薬量と反応の順位におよぼすその相関の有変性の検定が適していると思われる。

次に、遂に对照群と薬量群の比較に順位検定を用いるべきではないかと指摘がある。第14回の研究会で議論されたデータでは、100,000PPMの群はばらつきが非常に大きく、その対照群のばらつきとは有意に異なる。品質管理の世界では、ばらつきに有意な差があると、そこで実験を中止し、ばらつきが大きくなる原因を追求するが、実験で想定しているとは別の要因が働いていることが多いという。(したがって、単純に平均を比較すべきではないとされる。(しかし、毒性試験では反応が大きくなると、ばらつきも大きくなることが多い。反応が大きくなると、個体の反応性の差も大きくなる傾向がある。ばらつきに有意な差があるときに、平均の差を比較する特殊な検定として、

Aspin-Walch法があり、当社のシステムでもこれを採用しているが、反応が大きくなるに従って分散も大きくなるような毒性反応に対して、正規分布を仮定した検定が本当に適用できるか疑問が残るところであり、本研究会においてとりあげて研究し、議論していただくテーマの一つである。

毒性試験では、毒性が出現する薬量まで与え、その薬物の毒性プロファイルが明らかにして、安全な薬量を推定することが求められる。(したがって、对照群と薬量群の2群間の比較は、毒性試験では避けられない。しかし、柳本先生(院教授)が言われたように、对照群と薬量群のペアワイズ検定にのみ固執するのではなく、Jonckheere test のようなオーバーオール検定も行うことが必要と思われる。

文 献

- 1) 小林 克己：タンネットの多重比較検定法について、医薬安全研究会報 No.10, pp.11~15, 1983
- 2) A.R. Jonckheere: A distribution-free K-sample test against ordered alternatives, *Biometrika*, Vol. 41, pp. 133~145, 1954
- 3) 若原 信九郎：ノンパラメトリック法, pp.188~194, 同本文化科学社, 1964
- 4) Panneton & Robillard: The exact distribution of kendall's S with ties in one ranking, *Applied Statistics*, Vol. 21, pp. 321~323, 1972
- 5) Panneton & Robillard: Algorithm AS54; Kendall's S frequency distribution *Applied Statistics*, Vol. 21, pp. 345~348

手紙 (1983年7月23日)

増山元三郎

第15回の定例会のあと、増山先生からコメントを頂きました。No.10への掲載が間に合いませんでしたので、今号に御紹介します(事務局)

正に $Espri\ Del'esalier$ ですが、帰路不図、高木さんの本の例題(資料付1 L.-W.法)が私の説に合っているのではないかと気付きました。電卓でやってみるとその通りでした。

p.204で $LD_{10} = 180$, $LD_{50} = 251$, $LD_{84} = 360$

対数尺上でのシグマは

$$\sigma_x = \frac{\log \frac{360}{251} + \log \frac{251}{180}}{2} = 0.151$$

なのです。

私説では、混合母集団でない限り、また基本物質でない限り、

$$0.1 < \sigma_x < 0.3$$

なのです。ヒトと哺乳類実験動物とで σ_x に大差はありません。したがって初期値としては $\sigma_x = 0.1$ で十分。

[追信(83.7.27)]

ヒトの場合の臓器重量 W の個体差の表を御送ります。 $u = \frac{d}{\log W}$ のSDで、 n は例数、実験動物の場合、誰方かに比べてみて貰いたいですね。多分似た値になるでしょう。

		$\sigma_u(n)$	$\sigma_u(n)$
Adrenal	1	0.128(1127)	0.129(247)
	r	0.123(1189)	0.126(248)
Cor		0.094(596)	0.094(181)
Encephalon		0.036(918)	0.034(197)
Epididymus + Testis	1	0.123(1135)	
	r	0.121(1134)	
Hepar		0.098(856)	0.111(174)
Hypophysis		0.092(1186)	0.102(247)
Lien		0.183(867)	0.181(195)
Pancreas		0.120(1017)	0.112(174)
Pulmo	1	0.134(715)	0.118(152)
	r	0.129(722)	0.125(155)
Ren	1	0.104(868)	0.123(183)
	r	0.102(876)	0.108(184)
Thymus		0.228(304)	0.185(65)
Thyroid		0.142(1185)	0.148(241)

male

female

Normal persons died by accidents during 1971-1976.

20-50 years of age.

医薬安全性研究会第16回定例会 出席者名簿

時：1983年10月22日(土)

11:00~13:50 基礎講座(途中昼食)

14:00~17:00 定例会

場所：御茶ノ水 鴻池ビル9F会議室

御出席頂いた先生方

- ・ 山岡 清 (京都大学 薬学部)
- ・ 高橋 暁正 (和光大学)
- ・ 吉村 功 (名古屋大学 工学部)
- ・ 柳本 武美 (統計数理研究所)

- | | | |
|------------------|--------------------|-----------------|
| 1 田 基 (家畜衛試) | 22 中島康彦 (キッコーマン) | 43 吉田 剛 (アサヒ化学) |
| 2 尾上正治 (マフルト) | 23 竹内久米司 (藤永製薬) | 44 中村 昭 (鯨田製薬) |
| 3 永橋福太郎 (アシア化学) | 24 高木 悟 (アサヒ化学) | 45 高島 宏昌 (") |
| 4 梶山 静優 (エスエス製薬) | 25 古川 (環境保健生物研究セン) | 46 金原美穂子 (") |
| 5 佐野正樹 (生物科学技研) | 26 三 浦 (東洋醸造) | 47 下井 信夫 (電評セン) |
| 6 田中 健 (日科技研) | 27 河上喜之 (実中研) | 48 芳尾 莊吉 |
| 7 鈴木 稔 (帝国臓器) | 28 山下哲司 (ロート製薬) | 49 高橋行雄 (日本ロシ) |
| 8 滝沢 毅 (日本ロシ) | 29 小笠原定則 (関康医師製薬) | 50 田端 滋 (アサヒ化学) |
| 9 中山 美子 (") | 30 小島 暁 (養命酒製造) | 51 山下 和男 (三共) |
| 10 内田 (") | 31 戸塚和男 (康泰製薬) | 52 松本 敬由 (") |
| 11 飯田博司 (アサヒ化学) | 32 大 塚 (") | 53 坂 巻 (臨床科学研) |
| 12 久保 (持田製薬) | 33 田中 (") | 54 長田 明彦 (住友化学) |
| 13 大内幹夫 (サントリー) | 34 箕野 雄二 (アサヒ化学) | 55 成田 (日本生物科学研) |
| 14 佐藤勝彦 (ホーユー) | 35 塚 田 (アサヒ化学) | 56 今井 (動物薬理研) |
| 15 多田 芳晴 (大塚製薬) | 36 武 井 (") | 57 豊 原 (") |
| 16 長谷 文雄 (ケシラン) | 37 川田光裕 (帝国製薬) | 58 小林 (北興化学工業) |
| 17 阿部俊一 (シロキ) | 38 大澤寺俊平 (科研製薬) | 59 永見俊之 (日本製薬) |
| 18 野田 勉 (環境科学研) | 39 福田武司 (日本生物科学研) | 60 五嶋 貞一 (中外製薬) |
| 19 藤井 興 (三共) | 40 半田 淳 (日本化学) | |
| 20 香田 繁 (日本化学) | 41 高橋 昌三 (日本化学) | |
| 21 北島省吾 (") | 42 松本 健 (日本製薬) | |

※ 電話受付のため姓のみの方、当日直接出席され、御氏名の
確認のできなかった方が、数名いらっしゃることをお断り申し上げます。

[事務局日より]

第11号をお届け致します。今号では懸案になっていた会員名簿を作成、掲載することができました。相互のコミュニケーションに御活用頂ければ幸いです。もし、名簿に誤りがあれば、お知らせ下さい。

今号より、『Statistics for Toxicologists』の翻訳を連載致します。毎回、会員各位に翻訳を依頼して載せるつもりですので、例会での発表とともに、御協力をお願い致します。

《世話人会、開催す》

安全研の規模が大きくなるにつれて、会の企画・運営につき会員の意見を集約するために、16回定例会にて承認を受け、会員有志よりなる世話人会を設け、16回定例会(83.10.22)後に最初の会合を開催致しましたので御報告します。

[出席者](敬称略、順不同)

(先生方) 高橋 昶正, 吉村 功, 柳本 武美

(会員) 佐野正樹, 香田 繁, 長田明彦, 高橋行雄, 芳尾荘吉, 半田 淳, 滝沢 毅

本議 題木 1) 統計処理以前の基本的な問題を取り上げよう。例えば、実験計画法のことや、乱数の使い方など。

2) 統計的方法の検討。

3) 生物学的有意差か、ある or なしとはどういうことか

4) 生命表の話

5) 正常値の問題

6) ウェイズ/確率のこと etc. (但し、文章は事務局)

。今後も定例会ごとに世話人会を開き、企画・運営を話めていく予定です。御意見をお持ちの方は遠慮なく参加下さい。

医薬安全性研究会 会報 No. 11

昭和58年12月30日発行

編集・発行：協サイエンス社

〒101 千代田区神田駿河台3-2

山崎ビル Tel. 03(253)8992

振替 東京 8-71335

印刷・製本 英康印刷

©1983

【医薬安全性研究会会員名簿】

83.10末現在

	機 関 名	住 所	TEL
(講師) 高橋 暁正		182 調布市染地1-3 多摩川 住宅ハー16-205 (自)	0424-88-4960
増山元三郎	東京理科大学・理学部	162 新宿区神楽坂1-3	03-260-4271
吉村 功	名古屋大学・工学部	464 名古屋市千種区不老町	052-781-5111
(会 員) (あ行)			
阿部 俊一	㈱ミドリ十字	679-22 神崎郡福崎町山崎 214-1	07902-2-5700
芦沢 健拓	㈱日本ハイボックス	409-23 南巨摩郡南部町井手 281	055666-2316
岩倉泰一郎	帝國製薬㈱	769-26 大川郡大内町三本松 567	08792-5-2221
井手 一郎	聖マリア病院	830 久留米市津福本町422	0942-35-3322
磯野 修	一ッ橋大学	186 国立市中2-1	0425-72-1101
飯田 博司	ベーリングーインゲルハ イム日本薬理研究所	666-01 川西市矢向高田103	0727-93-8585
今井 節夫	㈱動物繁殖研究所	300-01 新治郡出島村深谷 1103	0298-97-0631
岡 基	農林水産省 家畜衛生試験場	305 筑波郡谷田部町観音台 3-1-1	02975-6-7826
奥村 昌也	日研化学㈱	330 大宮市北袋町1-346	0486-41-5211
尾上 正治	㈱ヤクルト	186 国立市谷保1796	0425-73-1131
五十嵐真一	中外製薬㈱	171 豊島区高田3-41-5	03-987-7111
小笠原定則	関東医師製薬㈱ 中央研究所	359 所沢市北野1780	0492-48-1355
大前 清	長瀬産業㈱	103 中央区日本橋小舟町5-1	03-665-3174
大内 幹夫	サントリー㈱	107 港区元赤坂1-2-3	03-470-1131
大野 宏士	東洋醸造㈱	410-23 田方郡大仁町三福 632-1	0558-76-2111
大西 愛一	富山化学工業㈱	160 新宿区西新宿3-2-5	03-348-6611

大林 繁夫 (か行)	グレラン製薬	154 世田谷区桜新町2-12-3	03-429-5281
河上 喜之	実中研付属前臨床医学 研究所	211 川崎市宮前区野川1433	044-755-5441
鎌田 紘八	琉球大学	903-01 中頭郡西原町上原 207	09889-5-3331
金子 洋二	㈱生物科学技術研究所	433 浜松市葵町95-10	0534-36-9021
柏木 力		355 東松山市新郷29-3	0493-23-9045
神沼 二真	東京都臨床医学 総合研究所	133 文京区本駒込3-18-22	03-823-2101
加島 正明	日本実験医学研究所	377-09 吾妻郡吾妻町大字 大戸字花立3303	02796-9-2216
加藤 正己	トーアエイヨー㈱ 福島研究所	960-02 福島市飯坂町湯野字 田中1	0245-42-3141
加藤 元	ダクタリ動物病院 日本動物病院協会	168 杉並区久我山3-7-27	03-334-3536
岸 洋文	日本化薬㈱	370-12 高崎市岩鼻町239	0273-46-1017
北島 省吾	㈱日本ハイボックス	409-09 南巨摩郡南部町井手 281	055666-2316
栗山 敏治	東洋醸造㈱	108 港区芝浦4-5-13	03-454-7511
国仲 晃行	東菱薬品工業㈱	184 小金井市貫井北町3-8-12	0423-21-3522
倉塚 和夫	榮研化学㈱戸田研究所	335 戸田市中町1-2-11	0484-46-1681
近藤 有子	生物医学研究所	251 藤沢市柄沢679-1	0466-25-0666
甲田 彰	住友化学工業㈱	665 宝塚市高司4-2-1	0797-73-0221
香田 繁	㈱日本ハイボックス	409-23 南巨摩郡南部町井手 281	055666-2316
米虫 節夫	近畿大学	533 大阪市東淀川区淡路 4-27-2 (自)	06-322-9397 (自)
小林 清志	㈱日本実験医学研究所	370-05 邑楽郡大泉町下小泉 2131-1	0276-63-6283
小林 章雄	愛知医科大学	466 名古屋市昭和区鶴舞町65	052-831-9377
小林 克己	㈱食品農医薬品安全性 評価センター	437-12 磐田郡福田町塩新田 字荒浜582-2	05385-8-1266

小島 暎	養命酒製造(株)	399-46 上伊那郡箕輪町 中箕輪2132-37	026579-5678
(さ行)			
三内 貞子	日本生物科学研究所	198 青梅市新町2221-1	0428-31-5135
三枝 雅	(株)生物科学技術研究所	433 浜松市葵町95-10	0534-36-9021
佐野 正樹	(株)生物科学技術研究所	433 浜松市葵町95-10	0534-36-9021
佐藤 勝彦	ホーユー(株)	480-11 愛知郡長久手町大字 長湫字橋木1-12	05616-2-1211
佐藤 七平	日本実験医学研究所	330 大宮市東大宮5-52-3	0276-63-6283
斉藤 博	ヘキストジャパン(株)	108 港区赤坂8-10-16	03-479-5111
斉藤 太郎	(株)三和化学研究所	160-新宿区歌舞伎町2-3-21 明治通りビル	03-232-1741
斉藤 実	(株)生物科学技術研究所	433 浜松市葵町95-10	0534-36-9021
白垣 国治	持田製薬(株)	115 北区神谷1-1-1	03-234-1261
下井 信夫	(株)食品農医薬品安全性 評価センター	437-12 磐田郡福田町塩新田 字荒浜582-2-1	05385-8-1266
渋谷 靖義	持田製薬(株)	426 藤枝市源助342	0546-35-3211
楳山 静優	エスエス製薬(株)	286 成田市南平台1143	0476-27-1511
鈴木 稔	帝国機器製薬(株)	213 川崎市高津区下作延1604	044-833-5151
杉山 隆	北里大学薬学部	108 港区白金5-9-1	03-444-6161
杉本 茂	(株)日本食品分析センター	564 吹田市豊津町3-1	06-386-1851
(た行)			
滝沢 毅	日本ロシュ(株)	247 鎌倉市梶原210	0467-45-3191
多田 芳晴	大塚製薬(株)	770-01 徳島市川内町加賀 須野463-10	0886-65-2126
大導寺俊平	科研製薬(株)	113 文京区本駒込2-28-8	03-256-7761
竹内久米司	藤永製薬(株)	167 杉並区松庵1-13-5	03-333-8581
武井 啓司	日本レダリー(株)	353 志木市柏町1-6	0484-71-1551
埜城 豊	ライオン(株)	256 小田原市田島202	0465-48-1051
高塚 和彦	(株)生物科学技術研究所	433 浜松市葵町95-10	0534-36-9021
高市 雄之	田辺製薬(株)	335 戸田市川岸2-2-50	0484-42-4100
高橋 昌三	日本チバガイギー(株)	665 宝塚市美幸町10-66	0797-71-1171

高橋 行雄	日本ロシユ(株)	100 千代田区丸の内3-2-3 富士ビル	03-214-5371
高木 悟	ヘキストジャパン(株)	350 川越市南台1-3-2	0492-43-1234
高島 宏昌	東京田辺製薬(株)	115 北区赤羽北2-33-3	03-907-1331
田村 穰	新日本実業(株)	177 練馬区谷原3-25-3	03-996-2171
田中 健	(株)日本科学技術研修所	100 千代田区霞が関3-2-5 霞が関ビル31F	03-580-4771
田中 光男	田辺製薬(株)	335 戸田市川岸2-2-50	0484-42-4100
辻 正義	久光製薬(株)研究所	841 鳥栖市田代大宮町408	09428-3-2101
富安 泰山	台糖ファイザー(株)	160 新宿区西新宿2-1-1 新宿三井ビル内 私書箱226号	03-344-4411
戸塚 和男	東菱薬品工業(株)	198 青梅市末広町1-7-1	0428-31-2293
(な行)			
長谷 文雄	グレラン製薬(株)	154 世田谷区桜新町2-12-3	03-429-5281
長田 明彦	住友化学工業(株)	665 宝塚市高司4-2-1	0797-73-0221
永井 浩	札幌医科大学	060 札幌市中央区南1条17	011-611-2111
内藤 雄一	(株)微生物科学技術研究所	433 浜松市葵町95-10	0534-36-9021
中島 敏夫	サンド薬品(株)	401-03 南都留郡河口湖町 河口363	05557-6-7955
中山久美子	日本ロシユ(株)	247 鎌倉市梶原210	0467-45-3191
中山 栄基	日本バイオアクセス 研究センター	257 秦野市平沢字大芝原2445	0463-82-3911
中村 昭	東京田辺製薬(株)	115 北区赤羽北2-33-3	03-907-1331
中村 一成	厚生省国立多摩研究所	189 東村山市青葉町4-2-1	0423-91-8211
中村 久	(株)畜産生物科学安全 研究所	229 相模原市下九沢2277	0427-62-2775
野田 勉	大阪市立環境科学研究所	543 大阪市天王寺区東上町 8-34	06-771-8331
西川 哲	静動協	433 浜松市小池町1616	0534-36-9021
(は行)			
橋本 喜信	科研製薬(株)	113 文京区本駒込2-28-8	03-256-7761
早坂 巧	千寿製薬(株)	664 伊丹市大鹿桜ヶ丘1-1	0727-83-2731
原 宏行	スミスクライン藤沢	160 新宿区西新宿2-4-1 新宿NSビル	03-346-1640

浜田 悦昌	持田製薬(株)	426 藤枝市源助342	0546-35-3211
半田 淳	日本化薬(株)	370-12 高崎市岩鼻町239	0273-46-1011
長谷川良夫	日本ケミファ(株)	341 三郷市彦川戸1-22-1	0489-52-4311
氷見 俊之	日本農薬(株)	103 中央区日本橋1-2-5	03-274-3371
平川 公夫	(株)生物科学技術研究所	433 浜松市葵町95-10	0534-36-9021
博谷 和男	大阪府立大学	591 堺市百舌鳥梅町4-804	0722-52-1161
弘中惇一郎	霞ヶ関総合法律事務所	105 港区虎ノ門3-3-3 虎ノ門南ビル	03-431-8391
舟喜 光一	持田製薬(株)	101 千代田区平河町1-4-15	03-234-1261
福田 武司	(株)日本生物科学センター	502-06 海津郡海津町福江52	05845-4-5631
藤田 常夫	小野薬品工業(株)	618 三島郡島本町桜井3-1-1	075-961-1151
藤盛 義英	秋田県環境技術センター	010 秋田市八橋字下八橋 191-18	0188-32-6358
藤井 彰	日本大学松戸歯学部	271 松戸市栄町西2-870-1	0473-68-6111
藤井 興	三共(株)	104 中央区銀座3-10-17	03-542-3511
(ま行)			
松岡 信男	大日本製薬(株)	564 吹田市江ノ木町33-94	06-384-1141
松本 敬由	三共(株)	437 袋井市堀越717	05384-8-1266
松本 健	日水製薬(株)	307-01 結城市北南茂呂 1075-2	02963-5-1221
松本 一彦	東洋醸造(株)	410-23 田方郡大仁町三福 632-1	0558-76-2111
宮崎 三弘	筑波大学附属病院	305 新治郡桜村天久保2-1-1	0298-53-3202
水橋福太郎	クミアイ化学工業(株)	439 静岡県小笠郡菊川町加茂 3360	05373-5-3156
三上 博輝	日本臓器製薬(株)	673-14 兵庫県加東郡社町 木梨	07954-2-5500
三浦 昌己	東洋醸造(株)	410-23 田方郡大仁町三福 632-1	0558-76-2111
森口 幸栄	富士化学工業(株)	930-03 中新川郡上市町 横法音寺55	07647-2-2323
諸橋 鉄男	東京田辺製薬(株)	115 北区赤羽北2-33-3	03-907-1331

(や行)			
柳本 武美	統計数理研究所	106 港区南麻布4-6-7	03-466-1501
山口 和子	実中研付属前臨床医学 研究所	211 川崎市宮前区野川1433	044-755-5441
山田 明男	大阪市立環境科学研究所	543 大阪市天王寺区東上町21	06-771-8331
山岡 秀明	住友化学工業(株)	665 宝塚市高司4-2-1	0797-73-0221
山岡 清	京都大学	606 京都市左京区吉田 下阿達町	075-751-2111
山下 和男	三共(株)	437 袋井市堀越717	05384-2-4356
山下 哲司	ロート製薬(株)	544 大阪市生野区巽西1-8-1	06-758-1231
吉田 剛	ベーリンガーインゲルハ イム(株)日本薬理学研究所	666-01 川西市矢向字高田 103	0727-93-8585
横田二三男	(株)相互生物医学研究所	166 杉並区高円寺南1-34-5	03-316-3321
芳尾 荘吉		236 横浜市金沢区並木 1-22-3-203 (自)	045-771-1524