

# 医薬安全性研究会

会報 No.15

March 1985

## 目次

---

毒性学者のための統計学<連載第5回>.....	シャニー・C・カッド カロール・S・ウェイル	..... 1
検出力 $1 - \beta$ の事例研究と演習 .....	日本ロシュ 相馬義徳	..... 10
第20, 21回定例会出席者名簿.....	15 / 定例会参加料値上げのお願い.....	17
事務局だより.....		18

## 毒性学者のための統計学

シャニー・C・ガット、カロール・S・ウェイル

連載 第5回

(訳) 東京田辺製薬(株) 中村 昭

### 生命表解析

*in vivo* の慢性毒性試験は一般に毒性研究者が実施する最も複雑で費用のかかる試験である。このような試験では多くの情報を得ようと努力する——もし被験物質を投与した動物の死亡率や腫瘍の発現率が有意に上昇したならば、なお更である。また我々はこれらの有害効果（あるいはリスク）の経時的推移にも関心がある。

どの区間 ( $t_i$ ) を選んでも動物に影響を与える多くの競合的リスクがある。薬物の直接作用あるいは間接作用による死亡および「自然の死亡」のリスクや腫瘍の発現のような興味あるリスクである(35)。そしてリスクの中で最後の2つが「自然」のリスク（対照群で生じるものとして定義される）と有意に異なるかどうか（いつ異なるか）を判定することに実に関心がある。生命表解析を用いると生存期間（あるいは腫瘍が発現するまでの時間）と区間内の生存する確率（あるいは腫瘍が発現する確率）に関する決定を行うことができる。

試験では調べたり区間の長さを決定することから始める。区間を短くすれば得られる情報は正確になる。しかし区間を短くすると区間の数が多くなり計算が面倒になる。またランダムな変動が大きくなっていくので計算結果が時間に関連した傾向を示さなくなる。2年間のあるいはげっ歯類の一生を対象にした試験では一般に1ヵ月の区間を用いる。区間の長さを決めたらデータを表にする(14)。各表（表は動物の各群について別々にもうける。——例えば性別や投与量別に）では下記の項目を縦の欄にもうけることから始める。

- (a) 選んだ区間
- (b) 試験区間開始時の一群中の生存動物数 ( $Q_i$ )
- (c) 区間中に試験から脱落した動物数（例えば、中間屠殺のために使用した動物や技術的誤りで殺してしまった動物） ( $w_i$ )
- (d) 区間内で死亡した動物数 ( $d_i$ )
- (e) 区間内の有効観察動物数  $Q'_i = Q_i - w_i / 2$

( 区間開始時の試験動物数から区間内で脱落した数の半分を引いた数 )

(f) 動物の死亡率  $D_i = d_i / Q'_i$

(g) 試験区間で終点までに生存した動物の累積生存率。  $p_i = 1 - D_i$

( 有効観察動物数で区間内で死亡した動物数を割り、1 から引いた値 )

(h) 区間までに腫瘍を有した動物数 (  $M_i$  )

(i) 区間内で腫瘍を持っていることが発見された動物数 (  $m_i$  )

(j) 試験の区間内で腫瘍を発現する確率  $C_i = 1 - (M_i + m_i / Q'_i)$

( 区間終了までの有効観察動物数で区間内に腫瘍を有した動物数を割り、その区間までに腫瘍を有した動物数との合計を1 から引いた値 )

(k) 累積生存率 (  $P_i$  ) は各区間の生存率の積に等しい。

( 例えば  $P_i = p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 \cdots p_i$  )

(l) 腫瘍を発現する累積確率、  $C_i$  はある時点までの各区間の確率の累計に等しい。( 例えば、  $C_i = c_1 \cdot c_2 \cdot c_3 \cdots c_i$  )

試験では各群についてこのような表を作成し、各処理群の生存期間が有意に短いという仮説、あるいは各処理群の腫瘍発現が早い時期にあるという仮説の検定を行う ( 死亡動物数あるいは腫瘍を有する動物数のプロットはデータの1つの評価を与えるけれども統計学的結論を導くことはできない。 )。

(よくあることだが) 計算がむずかしくなるに従い検定の検出力が高くなるような多くの生命表による有意性の検定方法がある (10、13、38、67)。

下式に従って  $K$  番目の区間の生存率の標準誤差を求めて試験のある時点での生存率を統計学的に比較する作業を始める (30)。

$$S_k = P_k \sqrt{\sum_{i=1}^k \left( \frac{D_i}{Q'_i - d_i} \right)}$$

下式に従い有効例数の大きさ (  $l_k$  ) を求める。

$$l_k = P_k (1 - P_k) / S_k^2$$

下式に従い2群の差の標準誤差を計算する。

$$S_D = \sqrt{S_1^2 + S_2^2}$$

2群の生存率の差はつぎのようにして計算する。

$$P_D = P_1 - P_2$$

そして次のようにして統計量を計算する。

$$P_D / S_D = t'$$

この値をZ分布表（規準正規分布表）と比較する。もし希望する有意水準で  $t' > Z$  ならば、その有意水準で有意となる。例16では死亡率のデータにおける生命表解析の手法を説明した。

試験群 1

区 間 (月) $t_i$	区間初期 の生存数 $l_i$	脱落数 $w_i$	区間内 死亡数 $d_i$	有 効 観 察 数 $l'_i$	死亡率 $D_i$	生存率 $p_i$	累 積 生 存 率 $P_i$	標 準 誤 差 $S_i$
8 - 9	109	0	0	109	0	1.0000	1.0000	0.0000
9 - 10	109	0	2	109	0.0184	0.9816	0.9816	0.0129
10 - 11	107	0	0	107	0	1.0000	0.9816	0.0128
11 - 12	107	10	0	102	0	1.0000	0.9816	0.0128
12 - 13	97	0	1	97	0.0103	0.9897	0.9715	0.0162
13 - 14	96	0	1	96	0.0104	0.9896	0.9614	0.0190
14 - 15	95	0	12	95	0.1263	0.8737	0.8400	0.0367
15 - 16	83	0	2	83	0.0241	0.9759	0.8198	0.0385
16 - 17	81	0	3	81	0.0370	0.9630	0.7894	0.0409
17 - 18	78	20	1	68	0.0147	0.9853	0.7778	0.0418
18 - 19	57	0	2	57	0.0351	0.9649	0.7505	0.0446

対照群

11 - 12	99	0	1	99	0.0101	0.9899	0.9899	0.0100
12 - 13	98	0	0	98	0	1.0000	0.9899	0.0100
13 - 14	98	0	0	98	0	1.0000	0.9899	0.0100
14 - 15	98	0	2	98	0.0204	0.9796	0.9697	0.0172
15 - 16	96	0	1	96	0.0104	0.9896	0.9596	0.0198
16 - 17	95	0	0	95	0	1.0000	0.9596	0.0198
17 - 18	95	20	2	85	0.0235	0.9765	0.9370	0.0249
18 - 19	73	0	2	73	0.0274	0.9726	0.9113	0.0302

(例 16)

これら2つの群について有効例数の大きさを決定し、14-15ヵ月の区間の生存率を比較する。

提示した群において下式に従い例数の大きさを計算する。

$$Q_{E14-15} = \frac{0.8400(1 - 0.8400)}{(0.0367)^2} = 99.7854$$

同様に対照群についても 98.1720 という例数の大きさを求めた。

2つの群の差の標準誤差は次のようになる。

$$SD = \sqrt{0.0367^2 + 0.0173^2} = 0.040573$$

生存率の差は  $P_0 = 0.9697 - 0.8400 = 0.1297$  となる。そして統計量は  $0.1297 / 0.040573 = 3.196$  となる。Z 値表から危険率は下記のようになる。

$$P < 0.05 = 1.960$$

$$P < 0.01 = 2.575$$

$$P < 0.001 = 3.270$$

これらのうち最後の値を除いた全ての危険率の値よりも計算した値が大きいので、これらの群の間には危険率 0.01 で有意な差があることがわかる。

( $0.01 > p > 0.001$ )。

○訳注

表を作成する際にもうける項目の説明文中で(j)の項目に記載された式は誤りと思われる。

$$C_i = 1 - (M_i' + m_i / Q_i')$$

## 毒性学者のための統計学

シャニー・C・ガット, カロール・S・ウェイル

訳: 井野裕子

日本ロシュ (株)

### 多変量手法

この章の範囲では 現在使われている多変量解析手法をくわしく解説することは不可能である。しかし、毒性学における問題の複雑性の増加に伴い、私達は一変量ではなく多変量の（もしくは多次元の）データにますます直面するものと考えられる。例えば、動物に相互作用のある2つの薬物を投与し、その薬物効果や相互作用として、体重や腫瘍の発生、2種の臨床検査値を調べたとすればそれは多変量的な研究といえるだろう。ここでの次元——または変量——は次のようになる: Aは薬物" x "、Bは薬物" y "、Wは体重、Cは腫瘍の発生、DとEは臨床検査値、そしてたぶん t (薬を投与した時間) もまた考慮すべき次元であろう。

これらの状況は慢性毒性試験ではごくふつうのことである(63)。今までしてきたように一変量の手法を多変量に対して使うこともできるが、誤りが増加する可能性と同様に、検出力や効力、そしてそれが行われたときの情報の重大な損失がある(15)。

ここでやろうとしていることは、最も重要な多変量解析法の各々がどのようなものであるかを簡単に見ることである。そしてそれらを主な機能によって分類して見ることにしよう: 主な機能というのは(これらが有意か否かという)仮説検定、(変数間の関係はどのようなものか、あるいはxに対してひとつの母集団分布が仮定されたときどのようなになるのかという)モデルの適合性、(どの変数が最も意味があるかという)次元数の減少である。しかし、多くの多変量手法は実際にこれらの機能のいくつかを実行することであるということに注意すべきである(そしてこれは間もなく明らかになる)。

まず重要な2つの多変量解析法——即ち仮説検定としてのMANOVAと因子分析をとりあげよう。

MANOVA (多変量分散分析) は前に学んだANOVAの過程を多次元へ拡張したものである。それは p 個の変数のどれにおいても2群の平均に差がないという全体的な帰無仮説を検定するホテリングの $T^2$  が拡張されたものである(40)。MANOVAは各々の群に対するp個の変数を、 $W_i = w_j X_{ij}$  (ここで $w_j$ は重み因子) という一次結合式を適用して単純な数値にまとめ、合成変数のもとで一変数のF値を計算することにより 2群(あるいはそれ以上)の比較をしている。新しい重みの係数( $w_j$ )はF比が最大になるように選ばれる。最終結果の最大のF比(多変量判別関数に基づいている)が有意差検定に使われる。ANOVAと同様に、MANOVAにも一元配置のみならず二元配置、三元配置あるいはそれ以上の配置がある。

因子分析は単に仮説検定のための手法ではなく次元の減少の機能をもった手法である。それはすべての項に共通している特別な変数の組を見つけるもので、n個の元の変数の間の相関はより少ない数の変数(いわゆる"因子")の存在の結果であり、その少ない変数によって全部の変数のもつ変動の大部分を説明できる。最終結果を得るためのいくつかの処理方法があるが、それらはすべて個々の変数の変動のどれだけの割合が各々の因子(因子とは一変数か変数の組合せから成る)により説明されるかを定めるものである。因子分析におけるモデルとして $y =$

A  $f + z$  を考える。ここで、

$y$ :  $n$  次元の観測可能な応答ベクトル

A: 未知パラメータの  $n \times q$  因子負荷行列

$f$ :  $q$  次元の共通因子ベクトル

$z$ :  $n$  次元の特殊因子ベクトル

次元数の減少に使われているが、因子分析は線形の手法であると言える、なぜなら調べられている変数間の線形関係は変わらないからである。

Q 1 "一変量の手法を多変量に対して使うと誤りがある" というのはどういう意味か。

A 1 "一変量の手法を多変量に対して使う" とは、テキストにある  $x, y, W, C, D, E$  というひとつひとつの変数を他と無相関な変数として今までのような一変量の手法を使う場合を指している。

一度にたくさんの観測値をとる(多種類の)情報があり、その変数の中で相関があると一方の影響が他方の変数の影響であるように見える。例えば、身長の高い人は体重も多い。すると、身長が効いているにもかかわらず、体重が効いているように見えることがある。身長と体重の両方がある特別な状態にあるときにある影響があるということが片方だけを見ているとわからない。そういうことを無視するため、情報の損失があったり、誤りが起ったりするということを言わんとしている。

Q 2 "変数" と "次元数" は同じか。

A 2 "変数" の数が "次元数"。例えば "葉  $x$ ", "体重", "腫瘍の発生" という各々が "変数", そして今は 3 つの変数があるから 3 次元。

Q 3 ホテリングの  $T^2$  とは何か。

A 3  $p$  変量確率変数ベクトル  $x_1, x_2, \dots, x_n$  は相互に独立に平均値  $\theta$  及び正值の分散共分散行列  $\Sigma$  をもつ  $p$  変量正規分布に従うものとし、標本平均ベクトル  $\bar{x}$  と標本分散共分散行列  $S$  は

$$\bar{x} = \frac{1}{n} \sum x_i$$

$$S = \frac{1}{n-1} \sum (x_i - \bar{x})(x_i - \bar{x})'$$

で与えられているものとする。このとき既知の  $p \times 1$  ベクトル  $\theta_0$  を用いて、

$$T^2 = n(\bar{x} - \theta_0)' S^{-1} (\bar{x} - \theta_0)$$

で求められる値がホテリングの  $T^2$  である。

Q 4 ホテリングの  $T^2$  をさらに拡張するのか。

A 4 ホテリングの  $T^2$  は高々 2 水準の場合である。分散分析は多くの水準、多くの因子に対して行なうものである。t 検定と分散分析の関係が、ちょうどホテリングの  $T^2$  と MANOVA

A の関係に当る。

Q 5 "合成変数のもとでの、一変量の・・・" (訳 P. 1 下から 11 行め) とはどのような意味か。

A 5 "合成変数" とはここで言う  $W_i (= \sum w_{ij} X_{ij})$  のこと。  $X_{ij}$  を  $w_{ij}$  という重みをつけて一次結合の式になおすと  $i, j$  の数だけあった変数が  $i$  だけに減少する。

Q 6 ここでの  $i$  と  $j$  はどちらが何に当るのか。

A 6  $j$  が変数の次元。例えば  $j = 1$  は身長,  $j = 2$  は体重, ...。  $i$  は人のかずや動物の数に当る。例えば  $i = 1$  は A さんのデータ,  $i = 2$  は B さんのデータ, ...。

Q 7 行列表示の例を示してほしい。

A 7 (例) 50 才の 3 人の身長, 体重を測定したデータがある。このデータが高校生の平均 (170, 65) と差があるかどうかについて検定する。(人工データ)

	身長	体重
A さん	162	58
B さん	160	55
C さん	164	64

$$\bar{x} = \begin{pmatrix} 162 \\ 59 \end{pmatrix}$$

$$x_1 = \begin{pmatrix} 162 \\ 58 \end{pmatrix}$$

$$x_1 - \bar{x} = \begin{pmatrix} 0 \\ -1 \end{pmatrix}$$

$$x_2 = \begin{pmatrix} 160 \\ 55 \end{pmatrix}$$

$$x_2 - \bar{x} = \begin{pmatrix} -2 \\ -4 \end{pmatrix}$$

$$x_3 = \begin{pmatrix} 164 \\ 64 \end{pmatrix}$$

$$x_3 - \bar{x} = \begin{pmatrix} 2 \\ 5 \end{pmatrix}$$

$$S = \frac{1}{3-1} \left\{ \begin{pmatrix} 0 \\ -1 \end{pmatrix} (0 \ -1) + \begin{pmatrix} -2 \\ -4 \end{pmatrix} (-2 \ -4) + \begin{pmatrix} 2 \\ 5 \end{pmatrix} (2 \ 5) \right\}$$

$$= \begin{pmatrix} 4 & 9 \\ 9 & 21 \end{pmatrix}$$

$$S^{-1} = \frac{1}{4 \times 21 - 9 \times 9} \begin{pmatrix} 21 & -9 \\ -9 & 4 \end{pmatrix}$$

$$= \frac{1}{3} \begin{pmatrix} 21 & -9 \\ -9 & 4 \end{pmatrix}$$

$$\theta_0 = \begin{pmatrix} 170 \\ 65 \end{pmatrix} \text{であるから, } \theta_0 - \bar{x} = \begin{pmatrix} -8 \\ -6 \end{pmatrix}$$

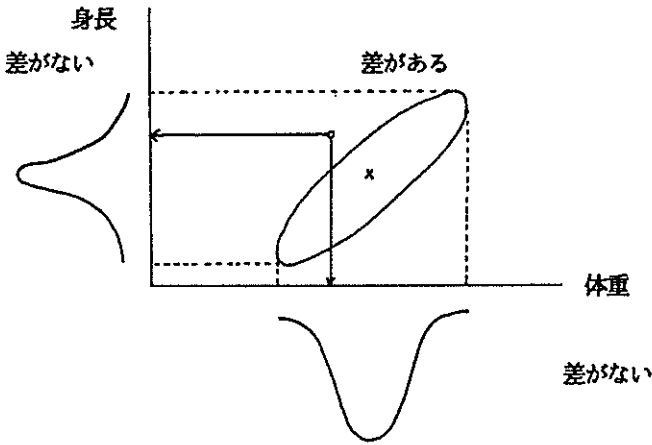
$$T^2 = 3 \times (-8 \ -6) \times \frac{1}{3} \begin{pmatrix} 21 & -9 \\ -9 & 4 \end{pmatrix} \times \begin{pmatrix} -8 \\ -6 \end{pmatrix}$$

$$= 624.0$$

Q 8 この例を身長, 又は体重だけで解析したときとどのように違うのか。



A 8 例えば下図のように各々の因子で見れば差がないように見えても両方の因子を加えて考えれば差があるという場合もある。分布に相関があるとき一次元で解析するか、二次元で解析するかが違ってくる。



Q 9 ホテリングの  $T^2$  は何と比較するのか。

A 9 仮説が正しいとき

$$\frac{n-p}{(n-1)p} T^2$$

が自由度  $p$ ,  $n-p$  の F 分布をするので

$$\frac{n-p}{(n-1)p} T^2 > F_{\alpha}$$

のとき仮説をすてることにすればよい。

Q 10 因子分析を行列表示するとどうなるか。

A 10 一般形で表すと

$$\begin{matrix} y \\ \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{pmatrix} \\ \text{観測値} \end{matrix} = \begin{matrix} A \\ \begin{pmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \cdots & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{pmatrix} \\ \text{因子負荷行列} \end{matrix} \begin{matrix} f \\ \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ \vdots \\ f_n \end{pmatrix} \\ \text{共通因子} \end{matrix} + \begin{matrix} Z \\ \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \\ \vdots \\ z_n \end{pmatrix} \\ \text{特殊因子} \end{matrix}$$

例えばテストのことを考えるとわかりやすい。テストは英語、国語、数学、...と何科目も行われる。今能力が知的能力と情緒的能力という2つの因子(共通因子)で説明できると仮定しよう。すると

$$\begin{pmatrix} \text{英語} \\ \text{国語} \\ \vdots \\ \text{美術} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \\ \vdots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \text{知的} \\ \text{情緒的} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} z_1 \\ z_2 \\ \vdots \\ z_n \end{pmatrix}$$

となり、このAを求めようとする。個人によってAは変わらず、(知的 情緒的)'という行列の値が変わる。

因子分析というのは、係数のわからない内部構造を観測される値から推測しようという手法である。

【参考】 毒性試験においてMANOVAを使用している論文(3報)を紹介する。

1. TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY 72, 557-565 (1984)

Pre- and Postweaning Indices of Neurotoxicity in Rats:  
Effects of Triethyltin (TET)

DIANE B. MILLER

2. TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY 73, 416-422 (1984)

Relationship between Hematopoietic Parameters and  
Behavioral Measures in Lead-Exposed Rats

L. HASTINGS, H. ZENICK, P. SUCCOP, T. J. SUN, AND R. SEKERES

3. TOXICOLOGY AND APPLIED PHARMACOLOGY 73, 543-550 (1984)

Effect of Triethyltin on Autonomic and Behavioral  
Thermoregulation of Mice

CHRISTOPHER J. GORDON, MERRITT D. LONG, AND ROBERT S. DYER

# 検出力 $1-\beta$ の事例研究と演習

相馬義徳

1984年7月14日 医薬安全性研究会において吉村功先生（名古屋大学）に上記テーマで講演していただいた。講演は演習を中心として進められ、例題の生データの表の見方を説明するために、生物学的同等性試験の実験デザイン及び分散分析表についても簡単な説明がなされた。しかし、これについては過去の定例会等で十分説明されているので今回は省略し、演習に対する解答という形にまとめることにする。

## 1. 検出力の計算方法

基準製剤の平均  $X_s$  の20%の差に対する検出力  $1-\beta$  を求めるには

$$\lambda = \frac{0.2 \cdot X_s}{\sqrt{V/n}}$$

を求め、その  $\lambda$  を非心度とした時の  $1-\beta$  を非心  $t$  分布の数表<sup>④</sup>あるいはそこに示されているFORTRANプログラムを利用して求めればよい。ここで、 $V$  は分散分析表における残差の不偏分散、 $n$  は一群の被験者数である。又、自由度  $\nu$  はクロス・オーバー・デザインでは、 $\nu = 2(n-1)$  となる。

数表から読み取る場合、細かい数値まで読み取る事は出来ないが、そもそも検出力というものはそれほど正確に求める必要のないものなので、問題はない。

逆に、検出力が80%となる差を  $X_s$  で割ったもの  $d$ （最小検出差）を求めるには、数表より求めた  $\lambda$  から

$$d = \frac{\lambda \cdot \sqrt{V/n}}{X_s}$$

を計算すればよい。

## 2. 演習

各変数に対して “基準剤の平均の20%の差” を検出する検出力を求めよ。それを参考にして生物学的同等性について判断を下せ。

日本ロシュ株式会社 EDP 部技術課  
〒247 鎌倉市梶原200  
Tel. (0467) 45-3191

実験 1 .

基準剤

Group	Subject	AUC	Cmax	Tmax	修正AUC	修正Cmax
1	1	22418.400	2260.000	2.000	24906.400	2700.200
	2	20498.700	4420.000	1.000	22986.600	4860.200
	3	23084.500	3350.000	2.000	25572.500	3790.200
	4	20507.600	3370.000	2.000	22995.500	3810.200
	5	21045.000	2870.000	1.000	23533.000	3310.200
1	Mean	21510.840	3254.000	1.600	23998.800	3694.200
	S. E.	526.688	354.804	0.245	526.707	354.804
2	6	26372.000	3600.000	2.000	28859.900	4040.000
	7	20125.800	3100.000	2.000	22613.800	3540.200
	8	25021.900	2660.000	2.000	27509.800	3100.200
	9	21951.800	3170.000	1.000	24439.700	3610.200
	10	22382.300	3020.000	2.000	24870.300	3460.200
2	Mean	23170.760	3110.000	1.800	25658.700	3550.160
	S. E.	1119.240	150.732	0.200	1119.223	150.699
SUMMARY	Mean	22340.800	3182.000	1.700	24828.750	3622.180
	S. E.	645.414	183.302	0.153	645.409	183.297

被験剤

GROUP	SUBJECT	AUC	Cmax	Tmax	修正AUC	修正Cmax
1	1	19580.800	2010.000	2.000	17891.700	1711.100
	2	26259.600	7430.000	1.000	24570.600	7131.100
	3	29065.600	3660.000	2.000	27376.500	3361.100
	4	27399.000	4250.000	2.000	25710.000	3951.100
	5	24256.100	2150.000	2.000	22567.100	1851.100
1	Mean	25312.220	3900.000	1.800	23623.180	3601.100
	S. E.	1632.553	981.723	0.200	1632.559	981.723
2	6	23002.100	3990.000	2.000	21313.000	3691.100
	7	23233.900	3250.000	2.000	21544.800	2951.100
	8	25300.300	3420.000	4.000	23611.300	3121.100
	9	24898.800	6340.000	2.000	23209.700	6041.100
	10	29492.100	4670.000	2.000	27803.100	4371.100
2	Mean	25185.440	4334.000	2.400	23496.380	4035.100
	S. E.	1166.580	559.720	0.400	1166.599	559.720
SUMMARY	Mean	25248.830	4117.000	2.100	23559.780	3818.100
	S. E.	946.120	537.610	0.233	946.128	537.610

実験 1 の分散分析表

	SOURCE OF VARIANE	D. F.	SUM OF SQUARES	MEAN SQUARES	F	P
	BETWEEN SUBJECT	9	52764371. 201	5862707. 911	0. 765	0. 65261
	GROUP	1	2938147. 825	2938147. 825	0. 472	0. 51160
	SUBJECT / GROUP	8	49826223. 376	6228277. 922		
AUC	DRUG	1	42283192. 404	42283192. 404	5. 518	0. 04675
	TIME	1	3990371. 112	3990371. 112	0. 521	0. 49106
	RESIDUAL	8	61298506. 568	7662313. 321		
	TOTAL	19	160336441. 285			
	BETWEEN SUBJECT	9	21389745. 000	2376638. 333	2. 630	0. 09399
	GROUP	1	105125. 000	105125. 000	0. 040	0. 84740
	SUBJECT / GROUP	8	21284620. 000	2660577. 500		
C <sub>max</sub>	DRUG	1	4371125. 000	4371125. 000	4. 837	0. 05905
	TIME	1	417605. 000	417605. 000	0. 462	0. 51580
	RESIDUAL	8	7228820. 000	903602. 500		
	TOTAL	19	33407295. 000			
	BETWEEN SUBJECT	9	4. 800	0. 533	2. 133	0. 14974
	GROUP	1	0. 800	0. 800	1. 600	0. 24150
	SUBJECT / GROUP	8	4. 000	0. 500		
T <sub>max</sub>	DRUG	1	0. 800	0. 800	3. 200	0. 11143
	TIME	1	0. 200	0. 200	0. 800	0. 39720
	RESIDUAL	8	2. 000	0. 250		
	TOTAL	19	7. 800			
	BETWEEN SUBJECT	9	52764466. 301	5862718. 478	0. 765	0. 65262
	GROUP	1	2937994. 512	2937994. 512	0. 472	0. 51161
	SUBJECT / GROUP	8	49826471. 788	6228308. 974		
修正AUC	DRUG	1	8051424. 304	8051424. 304	1. 051	0. 33532
	TIME	1	3990371. 112	3990371. 112	0. 521	0. 49106
	RESIDUAL	8	61299174. 508	7662396. 813		
	TOTAL	19	126105436. 225			
	BETWEEN SUBJECT	9	21389686. 818	2376631. 869	2. 630	0. 09398
	GROUP	1	105096. 002	105096. 002	0. 040	0. 84742
	SUBJECT / GROUP	8	21284590. 816	2660573. 852		
修正C <sub>max</sub>	DRUG	1	191923. 232	191923. 232	0. 212	0. 65716
	TIME	1	417662. 802	417662. 802	0. 462	0. 51577
	RESIDUAL	8	7228653. 216	903581. 652		
	TOTAL	19	29227926. 068			

答

F O R T R A N プログラムを用いて検出力を計算すると、今の場合、 $n = 5$ 、 $\nu = 8$ であるから、結果は次のようになる。

実験 1 .

変数	平均		V	検出力	d
	X <sub>s</sub>	X <sub>t</sub>			
AUC	22340.8	25248.9	7662313	0.884	0.177
C <sub>max</sub>	3182.0	4117.0	903602	0.261	0.428
T <sub>max</sub>	1.7	2.1	0.25	0.268	0.421
修正AUC	24828.8	23559.8	7662396	0.938	0.160
修正C <sub>max</sub>	3622.2	3818.1	903603	0.324	0.376

AUC について見ると、分散分析では製剤間に有意水準 5% で有意差が出ている。一方、検出力は 88% で 20% の差を検出するには十分であるが、十分小さい差を検出するほど大きくもない。従って、製剤間には有意な差があると考えられる。

C<sub>max</sub> については、検出力が 26% とかなり悪く、分散分析でも 5% 有意にはならなかったが、5.9% とかなり低い確率である。従って、これも有意な差があると考えた方がよい。

T<sub>max</sub> についても、C<sub>max</sub> とほぼ同様のことが言える。ただ、T<sub>max</sub> についてはデータそのものがラフなものであるから、生物学的同等性の評価においては、AUC や C<sub>max</sub> ほど重視する必要はない。

以上の結果から、AUC・C<sub>max</sub>・T<sub>max</sub> の 3 つの BA パラメーターから判断する限り、基準剤と被験剤とは同等とは言えず、差があると判断するべきであろう。

しかし、共変量の影響を補正した修正 AUC については、同等と判断でき、修正 C<sub>max</sub> についてもより同等に近付いている。

実験 2 .

変数	平均		V	検出力	d
	X <sub>s</sub>	X <sub>t</sub>			
AUC	3044	2590	1640409	0.154	0.602
C <sub>max</sub>	924	710	1006175	0.055	1.554
T <sub>max</sub>	0.7	1.1	0.350	0.068	1.210
修正AUC	3044	2590	1640440	0.154	0.602
修正C <sub>max</sub>	924	710	77760	0.257	0.432

実験 3 .

変数	平均		V	検出力	d
	X <sub>s</sub>	X <sub>t</sub>			
AUC	6465	4659	13001190	0.106	0.798
C <sub>max</sub>	1368	1178	1602003	0.063	1.324
T <sub>max</sub>	0.9	0.9	1.00	0.054	1.591
修正AUC	6465	4659	13001057	0.106	0.798
修正C <sub>max</sub>	1368	1178	1602003	0.063	1.324

実験 2、実験 3 については 生データ及び分散分析表が示されていないので、生物学的同等性についての判断はできないが、検出力の値を見る限りでは、何れもかなり低い値なので、分散分析の結果有意差がでなかったとしても、同等とは判断し難い。逆に、有意差が出た場合には、余程大きな差があったということになる。

( 1 9 8 5 . 1 . 1 8 )

参考文献

( 1 ) 統計数値表 J S A - 1 9 7 2

日本規格協会

# 第20回定例会出席者名簿

日時：1984年10月20日(土)

場所：全電通労働会館 3F 会議室

11:00~14:00 基礎講座

(途中 昼食)

14:00~17:00 定例会

御出席頂いた先生方

・ 廣津千尋 (東京大学)

・ 吉村 功 (名古屋大学)

1 下井 信夫 (中評センタ)	26 小崎 章夫 (鐘紡)	50 三内 貞子 (日生研)
2 芹沢 功 (日本クリア)	27 川 畑好康 (シロチ)	51 香田 繁
3 田中光男 (田辺製薬)	28 小笠原定則 (順徳医師製薬)	52 高橋 昌三 (日本フワヤ)
4 滝沢 毅 (日本ロシ)	29 長田 明彦 (住友製薬)	53 三浦 昌己 (東洋醸造)
5 井野 裕子 ( " )	30 三上 正秋 (東洋リソウ)	54 奥村 紘二 (ヒュマンライフ)
6 相馬 義徳 ( " )	31 山下 哲司 (ロート製薬)	55 河上 喜之 (東中研)
7 笹城 豊 (ライオン)	32 小島 晴 (養命酒製造)	56 永見 俊之 (日本農薬)
8 朝野 芳郎 (エーサイ)	33 惣田 隆生 (堀野義製薬)	57 高橋 行雄 (日本ロシ)
9 奥富 康雄 (化研生薬)	34 五島 滋喜 (丸島薬品工業)	58 中村 昭 (東田製薬)
10 大川 豊 (浅田館本舗)	35 野田 勉 (大塚薬理研)	59 相山 静優 (エスエス製薬)
11 飯田 博司 (日本化学工業)	36 富安 泰山 (台糖ファブ)	60 今浦 裕 (東洋醸造)
12 藤井 興 (三共)	37 芳尾 荘吉	61 戸塚 和男 (東薬品工業)
13 山岡 香明 (住友化学工業)	38 濱田 輝之 (サント薬品)	62 大塚 康貴 ( " )
14 桑山 典之 (帝国職機工業)	39 松本 健 (白水製薬)	63 国 兼 ( " )
15 田中 健 (日科技研)	40 池田 正己 (日本イベル)	64 兼澤 敦 (湧永製薬)
16 長谷 文雄 (クラン製薬)	41 岡 基 (家畜衛試)	65 山口 龍一 (三基油化学)
17 水橋 福太郎 (久ア化学工業)	42 山下 和男 (三共)	66 関 和み (科研製薬)
18 秦 正弘 (鳥居薬品)	43 栗山 敏治 (東洋醸造)	67 福田 武司 (東薬品工業)
19 島村 和位 ( " )	44 渡部 則充 (三井製薬工業)	68 長谷川 良夫 (日本ケミ)
20 長谷川 徳雄 ( " )	45 河村 弄 (マリアス)	69 加藤 義則 (エーサイ)
21 永井 伸和 ( " )	46 大林 繁夫 (クラン製薬)	70 田村 (三共)
22 斎藤 博 (ハキス)	47 半田 淳 (日本化薬)	71 芦沢 健拓 (日本イベル)
23 武井 利充 ( " )	48 瀬川 美彦 (セリ新薬工業)	72 中村 (帝人)
24 相澤 篤 ( " )	49 武政 俊彦 ( " )	73 村上 ( " )
25 中嶋 康彦 (キョコマン)		



# 第22回定例会出席者名簿

日時：1985年4月20日(土)

場所：総評会館 2F会議室

11:00~14:00 基礎講座

(途中 昼食)

14:00~17:00 定例会

御出席頂いた先生

・吉村 功 (名古屋大学)

1 高木 悟 (アキアジヤ)	29 大川 豊 (浅田製本舗)	57 今浦 裕 (東洋醸造)
2 岡 基 (家畜衛試)	30 船山 ( " )	58 桑山 典之 (帝國糖業)
3 田中 健 (日科技研)	31 塚田 良雄 (アキアジヤ)	59 守田 栄一 (佐藤製菓)
4 戸塚和男 (東菱薬品)	32 武井利充 ( " )	60 奥田 泰夫 (吉富製菓)
5 大聖康貴 ( " )	33 高橋 健 (サト薬品)	61 井上 昌弘 (森永乳業)
6 国兼 ( " )	34 滝沢 毅 (日本ロシ)	62 三内 貞子 (日生研)
7 長谷文雄 (クレラン製菓)	35 井野 裕子 ( " )	63 中嶋 康彦 (キコマン)
8 大林 繁夫 ( " )	36 内田 ( " )	64 藤井 彰 (日本大学)
9 朝野 芳郎 (エーサイ)	37 久保山 盛雄 (森永乳業)	65 守藤 宗八 (中外製菓)
10 篠城 豊 (ライオン)	38 奥富 康雄 (科研生薬)	66 山口 龍一 (三菱油化薬品)
11 秦 正弘 (鳥居薬品)	39 石塚 修司 (エスエ製菓)	67 枝田 哲哉 (日本レタ)
12 小崎 章夫 (鐘紡)	40 吉良 和也 (湧永製菓)	68 重永 敏明 (大塚製菓)
13 山笠 隆定 (関東薬師製菓)	41 藤 總知 昭 (池田模範堂)	69 飯田 博司 (アサヒ製菓)
14 富田 泰山 (台糖フイパー)	42 日浦 謙一郎 (ヒレム薬品)	70 永見 俊之 (日本製菓)
15 吉田 剛 (アサヒ製菓)	43 植村 昌平 ( " )	71 高橋 昌三 (日本レタ)
16 水橋 福太郎 (公和化学薬)	44 相山 静優 (エスエ製菓)	72 三上 正秋 (東洋エタワル)
17 加藤 正己 (トアエヨー)	45 清水 保夫 (池田模範堂)	73 林 ( " )
18 杉原 敏治 (東洋紡)	46 須田 (参天製菓)	74 相澤 篤
19 池田 正己 (日本Mホウ)	47 福本 ( " )	75 上田 英夫 (残留農薬研)
20 阿部 俊一 (シロト)	48 山下 哲司 (ロト製菓)	76 渡辺 (三井製菓)
21 高橋 行雄 (日本ロシ)	49 武政 俊彦 (セリ薬品)	77 奥村 紘二 (ヒューマン)
22 中村 良治 (日本アサヒ)	50 今村 雅憲 (サト薬品)	78 ( " )
23 五島 滋喜 (大塚製菓)	51 田中 光男 (田辺製菓)	79 松下 博 (雪印乳業)
24 河村 弄 (アサヒ製菓)	52 山岡 秀明 (住友化学工業)	80 河上 喜之 (泉中研)
25 野田 勉 (大塚製菓)	53 大原 喜樹 (田辺製菓)	81 鈴木 稔 (帝國糖業)
26 半田 淳 (日本化学)	54 芳尾 莊吉	82 浜田 (持田製菓)
27 須川 美秀 (セリ薬品)	55 佐野 正樹 (生技研)	
28 長田 明彦 (住友製菓)	56 三浦 昌己 (東洋醸造)	

## 定例会参加料値上げのお願い

いつも、定例会へ多数参加して下さり有難うございます。最近では毎回、80余名の出席者を得て、活発な議論が展開されるようになって参りました。しかし、当会の主旨からして、人数的にはこれが限度であろうかと思ひます。

一方、定例会における経費を検討してみますと、最近では、収入の大部分は参加料（その80%は会員分）で占められ、副収入的な要素（会報売上げなど）は少なくなっております。

参加料だけで考えると、若干の赤字が見込まれます。当会の場合、経費は極力切りつめて運営しているのですが、たとえば資料作成費やその事前発送などはどうしても削れないところであり、今後の運営を維持していくために、心苦しいのですが参加料のアップをお願いする次第です。この件は2月2日の世話人会で了承が得られ、会員各位には事後承諾という形になるのですが、何卒、ご了承を頂きたく、お願い申し上げます。

新しい参加料は、会員3,000円→4,000円に、非会員は5,000円で据え置きとし、4月22日の定例会より適用をさせて頂きますので、重ねて、よろしくお願い申し上げます。

### 第21回定例会収支決算表

[収入]	[支出]
会員参加料 192,000(64%)	案内状印刷代 17,000
非会員 " 95,000(19%)	資料 " 44,400
会報売上 4,000	発送代 67,180
昼食代 46,000	会場費(含材料) 45,760
337,000	300,090

収入 - 支出 = 337,000 - 300,090 = 36,910.-

## 第6回“Charles River International Symposium on Laboratory Animals”のお知らせ

第6回にあたるシンポジウムが、初めて日本で開催されることになりました。

このシンポジウムは、Charles River Foundation (本部：米国マサチューセッツ州ライルミントリ) のスポンサーによるもので、実験動物の向上並びに実験動物を利用する研究の発展に資するため、概ね2年毎に開催されているものです。

日時等は下記の通り。

日時：昭和60年10月8・9日(火、水)

場所：国立京都国際会館

参加費：¥10,000

テーマ：“Animal Models: Assessing the Scope of Their Use in Biomedical Research”

詳細は 第6回チャールズ・リバー実験動物国際シンポジウム組織委員長 川俣順一  
神奈川県厚木郵便局私書箱48号 Tel. 0462-47-8331 まご

## [事務局をより]

ここ2日はかり、激しい雨が降って、乾ききっていた都会が急に蒸気に包まれました。気候が春へと崩れかけているのを感じます。事務局の仕事も定例会および世話人会の設定、単行本の企画進行と盛り込みの仕事量で、うれしい悲鳴です。おまけに、対外的にも少しずつ知られてきており、それにも対応していきたいのです。例えば「医学のあゆみ」からの内合せで、同誌を編集した「学会案内1985」(医歯薬出版刊)に当会の案内が載ったり、ということも少しずつ起き、社会的な注目も出てきている、と感じさせられます。

さて、定例会での話が段々難しくなると、懸命に質問をしているのですが、基礎力の欠如は如何ともできず、ジリジリすることも多くなりました。だから企画についても、先へ先へと進めるだけでなく、もう一度(或は何回も)確率・統計の基本的な概念を復習するような場も作りたいと、これは個人的な願望も強いのですが、考えているところです。丁度「Statistics for Toxicologists」も終りに近づき、「統計以前における動物実験の諸問題」シリーズも始まり、新しい展開をみせていますので、併せて考えていくつもりです。そこでまず、「Statistics for Toxicologists」に代る基礎講座の出し物をどうするか。世話人会で協議して、やはり統計解析を使っている英語論文の訳と解説のスタイルがいいのではないかということになって、次回候補として、

### Methods and Concepts of Biometrics Applied to Teratology by D.W. Gaylor

を予定しております。また、もう少しレベルの高い論文として、

### Statistical Issues in Interpretation of Chronic Bioassay

Tests for Carcinogenicity by J.J. Gart, K.C. Chu and R.E. Tarone  
(J. Natl. Cancer Inst. Vol. 62(4) 1979)

も候補に上がっております。その他にも募集しておりますので、是非お知らせ下さい。

最近、パソコンを用いた毒性試験システムや統計解析プログラムへの関心が高まっておりますが、当会でも4月の定例会でヒューマンライフ社の方に現状を報告してもらうのを手始めに、ソフトウェアの情報交換ができないか、ということを経々に考えつつあります。パソコンの利用が今や不可欠になりつつあり、一つのテーマとしてふくらませていきたいと思っております。

現在、『毒性・薬効データの統計解析入門』(後題)の企画が急ピッチで進んでいます。次号には詳細な内容紹介をしたいと思っておりますので、その普及について会員各位の御協力が得られれば幸いです。

次回、第22回定例会は4月21日(土)11:00~17:00、総評会館にて行ないます。出席をお待ちしております。

医薬安全性研究会 会報 No.15

昭和60年2月28日 発行

編集・発行 (株)サイエンティスト社

〒101 東京都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 ナガノ印刷

1985 ©