

# 医薬安全性研究会

会報 No.16

April. 1985

## 目次

---

GLP規制下のコンピュータシステムについて .....	生技研 佐野正樹 訳 .....	1
— GLPのためのコンピュータシステムに関するFDAの見解 — .....		3
— FDAに提出されるコンピュータ支援の毒性試験データの検閲 — .....		12
毒性学者のための統計学〈連載第6回〉 .....	シャニー・C・カッド カロール・S・ウェイル .....	21
アンケート結果報告速報！、安全性試験システムのコンピュータ化について .....		34
第22回定例会出席者名簿.....	37	事務局だより..... 38
会員名簿(昭和60年度)...	39	

GLP 規制下の

コンピュータシステムについて

(株) 生物科学技術研究所

第一研究室

佐野正樹

昭和58年4月のJGLPの施行と前後して、各社の安全性試験施設においてコンピュータはより高度かつ広範囲に利用されるようになってきています。一方、GLP規制は安全性試験のすべての段階での手順を明確に記述するよう求めています。従って、コンピュータシステムもなんらかの意味でGLP規制の対象となるものと思われます。ところが、コンピュータシステムの明示的な記述はJGLPには極く僅かしかありませんし、国内では余り活発な討議もされていないのが実情です。

ところで今回、野崎順久氏※ から米国FDAのコンピュータシステムに関する見解の資料を入手しましたので、それらを和訳で御紹介したいと思います。現在、この件に関して日本の行政側の見解は公式的には明らかにされていませんので、FDAの考えは我々にも十分に役立つものと信じます。

入手した資料は全部で5編ですが、先ず役立つような下記の3編をえらび、このうちコンピュータ色があまり強くなく概念的にも理解し易い 1)と2)を掲載しました。それでも資料はかなりの量であり、そのすべてを記載するのは得策ではないと考え、スライドのフォトコピーなどは必要な分だけ本文中に含めました。なお、一部のところでは技術的に分かりにくい面があり、解説的な注を入れて置きました。

- 1) PAUL D. LEPORE (1984):FDA's Viewpoint on Computer Systems for Good Laboratory Practice  
( GLPのためのコンピュータシステムに関するFDAの見解 )
- 2) D.W. Talor (1982):INSPECTION OF COMPUTER-SUPPORTED TOXICOLOGICAL DATA SUBMITTED TO FDA  
( FDAに提出されたコンピュータ支援の毒性試験データの検閲 )
- 3) FDA (1983): GUIDE TO INSPECTION OF COMPUTERIZED SYSTEMS IN DRUG PROCESSING  
( 医薬品の製造工程におけるコンピュータシステムの検閲指針 )  
査察官の教育プログラムを含むかなり高度な検閲指針

※ 山之内製薬株式会社 中央研究所 QA室 室長 野崎順久  
東京都板橋区小豆沢一丁目一ノ八 〒174  
TEL 03-960-5111

1) GLPのための  
コンピュータシステムに関する  
FDAの見解

製薬工業協会主催  
コンピュータシステムの妥当性セミナー  
バージニア州クリスタル市  
1984年1月16日

講演

FDA規制業務事務所 生物研究監視課  
担当科学者 Paul D. Lepore

## GLPのためのコンピュータシステムに関するFDAの見解

コンピュータおよびコンピュータシステムが現在から将来にわたって我々の仕事に影響を与えていることを我々の全員が既に気付いている。実際に、ある種の典型的な毒性試験に関するデータや情報が膨大な量になったので、研究施設でのコンピュータの使用が増えている。今日では、コンピュータを使わない毒性研究機関は殆どなくなり、大多数の所が定型および非定型の実験操作のコンピュータ化へ急速に移行しつつある。従って、諸氏の考察に役立つように、コンピュータ化されたデータの収集と報告に適用される一定の基本的な認識を作り出すためにGLP規制を検討しようと思う。

最初のスライドを示そう。スライド1はコンピュータ化されたデータ収集と報告システムに関係するGLPの条項を一覧表にしたものである。

### スライド1 GLP条項

1. 58.3(k) - 生データ
2. 58.29 - 職員
3. 58.33 - 試験責任者
4. 58.35 - QAU
5. 58.41 - 施設
6. 58.61 - 機器の設計
7. 58.63 - 機器の保守と較正
8. 58.81 - 標準操作手順書
9. 58.130 - 試験の実施
10. 58.185 - 最終レポート
11. 58.190 - データの保管

興味あることには、コンピュータという用語はたった二つの条項にしか現われてこない。すなわち、58.3(k)項はコンピュータによって印字されたものか、磁気媒体のいずれかを生データに含めて定義付けているし、58.130項はコンピュータ利用のデータシステムにおいては誤りの訂正で独特の問題があることを示している。しかしながら、設計通りに動くように計画、保守および使用される特殊な機器をコンピュータ化されたデータシステムが必要とすることを他の条項も認めている。

コンピュータを使って研究を支援する職員は十分に訓練されなければならない、試験責任者は紙に書かれる記録と同様にすべての実験データが正確に記録かつ検証されることを保証しなければならない。標準操作手順書は、データの収集、処理、記憶、検索および解析についてコンピュータの果たす役割を記述しなければならない。施設は十分な空間を有しており、必要な物理的安全性、湿度と温度の統御が計られるように設計されていなければならない。

最後に、コンピュータ処理の進行過程の監査（脚注①）を実施し、かつコンピュータの応用プログラムによって派生したデータに基づく最終レポートを監査するために、特に作られた手順書を質保証部門は持たねばならない。

この背景を調べてみよう。次のスライド2はコンピュータ化されたデータシステムに適用可能な八つの考え方を示している。

#### スライド2 基本的な考え方

1. データの定義
2. データの収集
3. エラーの訂正
4. データの検証
5. データの保護
6. データの保管
7. データの解析
8. データの妥当性

私はこれらの考え方の一つ一つについて子細に検討することになるが、諸氏はそれぞれの考え方が一つのGLP条項に対応していることやその考え方が全体として毒性試験の過程を辿っていることに気付くはずだ。

コンピュータ化されたデータシステムに対して、いや実のところは紙を使っていてコンピュータは利用されていないシステムに対しても、どんなデータが収集されることになっており、どのように収集されて検証されるか、そしてエラーがどのように訂正されることになっているかを定義することは重要である。

妥当な手順でデータの安全を守り、生データが事故で遺失せず、およびもしくは許可を受けていない人がみだりにデータをいじることのないようにしなければならない。データの保管と解析の手順書は、試験を通じて収集された実際の生データの置き場所と処理の工程を明記しなければならない。

最後になるが、最終レポートが生データを正しく反映していることを示すために、最終レポートの監査を質保証部門に許可する手順書がなければならない。

---

#### （注①）

いわゆるEDPシステム監査を指すと思われる。この場合、計算機の入出力から監査する<auditing around the computer>、応用プログラムの正確性と誤りの検証を中心に監査する<auditing through the computer>、さらにプログラムの論理およびディスクなどの記録媒体中のデータを検証する<auditing with the computer>手法が考えられている。

次のスライド3は、コンピュータ化されたシステムのためのデータ定義の考え方に関連する項目を幾つか示している。

### スライド3 データの定義の考え方

1. 書式のプロトコル
2. コンピュータプロトコル
3. 生データと派生データ

コンピュータ化されていない研究においては、正式に承認されて書式化されたプロトコルが、その研究を完成させるための基本的計画を定め、かつ研究の目的を達成するために使用される方法を直接的にかあるいはSOPを引用して記述する。

しかし、コンピュータ化された研究においては、あらかじめ記述された書式のプロトコルとそれから作られたコンピュータプロトコルの二つのプロトコルがあるかも知れない。コンピュータプロトコルは実行される手順と収集されるデータに関する変数を含んでいる。コンピュータプロトコルの指示は、しばしば特別の行動を促すための印字物もしくは電子的な表示として、さらにデータ収集の手順書として研究員に役立てられる。それゆえ、コンピュータプロトコル中の指示が書式のプロトコルと同じであることは重要である。

スライドの三つめの項目は、生データとコンピュータ処理による派生データとの間で区別が必要なことと関連している。コンピュータシステムにとっての生データは、オンラインで直接的にコンピュータへ入力されるデータに属している。最初に用紙に書き留められ、次いでコンピュータに転写されたデータは、派生データである。GLPという保有が必要なデータとは生データのことであり、派生データのことではないことをどうか思い起こして欲しい。

スライド4はデータ収集の考え方に適用される項目を示している。

### スライド4 データ収集の考え方

1. 中央集中処理型か分散処理型か
2. 端末、タッチスクリーン、音声、用紙
3. 身分証明と権限賦与によるアクセス
4. データ入力の時刻と日付
5. 利用者の手引き

中央集中処理システムにおいては、一団の遠隔端末装置やデータ収集区域に配置された機器と結ばれて一台のコンピュータが用いられる。コンピュータへのデータ伝送は電線を使って行なわれる。分散処理システムでは、ミニコンあるいはマイコンがデータ収集区域毎に配置され、データは通例フロッピーディスク（この用語はIBM社の製品に使われるものであり、正式にはフレキシブルディスクカートリッジと呼ぶ - 訳注）かテープといった磁気媒体へ直接に収録される。次いで、そのデータは保管ならびに将来の使用に備えてメインフレーム（分散処理シ

システムの中心的な（訳注）コンピュータに伝送される。この後者の場合、データ伝送の適時性と忠実度（脚注②）を確保することが必要である。

同様に、どのようにしてデータがコンピュータに入力されるかを調べることも大切である。この一般的な方法は、直接にデータを入力するのにタイプライターや陰極線管（ブラウン管，CRTともいう（訳注））表示の端末を使用することである。次に一般的になりつつあるのは、人が画面上の特定の配置図を押さえることによりデータを記録するタッチスクリーン（脚注③）である。極めて稀だが、しかし今後急速に発展するのは音声伝達装置である。最も古くから使われ、かつ非常に一般的な方法は、キーで二次的に転写したり、あるいはコンピュータに光学的に読み取らせるために、紙を使用することである。

（注②）

オンラインによる中央集中処理システムでは、端末とコンピュータ間の伝送遅延時間は普通数百ミリ秒であり、さほど大きくはない。ところが分散処理システムでは、端末側で処理が遂行されるので、見掛け上の伝送遅延時間は数時間から場合によっては数ヶ月に達する。このような場合、データの伝送が完了するまではデータの更新同期を確保し、データを無矛盾の状態に保持する必要がある。またシステムの型にかかわらず、伝送線路の品質によってデータの伝送エラー率は様々に変化する。次に代表的な伝送路の特性を挙げる（G.V.Bochmann,1977）。

伝送種別	速度	典型誤り率
	(k bps)	(誤りビット数／受信ビット数)
モデム電話，調歩同期式	0.3	10E-4
モデム電話，調歩同期式	4.8	10E-4
モデム電話，同期式	4.8	10E-5
同期式のデジタル伝送	9.6	10E-8
PCMによるデジタル伝送	56	10E-8

（注③）

感圧スクリーン、透明導電性フィルム、透視型指タッチ入力パネルなどと呼ばれる。ポリエステルフィルムの上に金やインジウムスズを蒸着させて表面に電極を形成させ、2枚重ねる。12インチの大きさを約225ヶの透明なスイッチパネルがマトリックス状に配列する。日本ではダイセル化学工業（大阪府堺市）が米国シーラシン社の製品を輸入販売している。演者はこれが一般的に普及すると考えている節があるが、タッチパネルは痛みやすく、最近ではスクリーン内のカーソルを自在に移動できる『マウス』を使つての入力方法が普及しつつある。



いずれのデータの入力方法にあっても、研究員は書式のプロトコルもしくはコンピュータプロトコルの流れに沿って作業を実行するように仕向けられよう。従って、コンピュータシステムには、承認された職員だけが特定の操作を実行でき、あるいは指示の変更をできるようにすることが要求されるし、データ収集の際にもこれらの職員が定められていることが必要である。

操作者が当の本人であるとの証明は、収集データに添えられた唯一のコード（符号、暗号 - 訳注）を使用することで行ない得る。承認されたデータ入力者は、自分に権限賦与された操作に対してだけデータの入力を許されなければならない。操作者コードが他人の手に渡らないこと、そしてバーコードやその他の身分証明カードが保護されることは、毒性研究所でしばしば見受けられる共同作業区域内では特に必要なことである。

コンピュータシステムのある良好な姿とは、データの大部分に時間と日付が常に添えられることである。このことによって、定められた手順書に従って適正にデータ訂正されていることを質保証部門が判定できる。

最後に、このスライドのすべての項目に関連するが、コンピュータ化されたデータ収集操作のために、事実上のSOPに当たるユーザズマニュアル（利用者の手引書）が備えられなければならない。

GLPはデータの収集過程でエラーが起こることをわきまえており、そしてこの理由によってエラー訂正のための記述が要求されることをGLP条項は明確に示している。（生データの記入に - 訳注）紙を使うシステムにおいては、元の入力を不明瞭にせず、訂正理由とともにサインと日付を添えた新しい入力をもってエラーは訂正されなければならない。次のスライド5は、コンピュータシステムでのエラー訂正に関連ある質問をしている。

#### スライド5 エラー訂正の考え方

1. 如何にしてそして何を
2. 誰が
3. いつ

エラーの後の訂正と同様にエラーの発見に関しても手順書が存在すべきである。コンピュータデータ中のエラーはどの時点でも起こり得る。データ入力者が手順に正しく従わないこともあり得る。装置からコンピュータへの電気信号の伝達過程において機能不全が起こり得る。コンピュータプログラムがデータを正しく記録もしくは記憶させないことがあり得る。コンピュータ自体が機能不全に陥ることもあり得る。それゆえ、コンピュータシステムは、データ入力者、その監督者、試験責任者および同様にコンピュータ要員によってエラーの発見と訂正をさせるようにしなければならない。コンピュータを使っているからといって、データの訂正に際してサインもしくはコンピュータコードのいずれかで身分を証明することの必要性は変わらない。私が前に時間と日付を添えたデータ入力とエラー訂正

が重要だと述べたのは、原始データの入力に引き続いてエラーが訂正されることをこの手順書に記述するように要求しているからである。

GLPはデータ検証の責任を試験責任者に置いている。しかしながら、スライド6に示されるように他の職員をも含められる。

#### スライド6 データ検証の考え方

1. データ入力者による
2. その監督者による
3. 試験責任者による
4. コンピュータ要員による

コンピュータ利用の研究においては、データ入力者がデータをコンピュータに伝送する。通常、コンピュータシステムは、コンピュータへ実際にデータが伝送される以前に、収集されたデータをデータ入力者がディスプレイ（ブラウン管表示装置 - 訳注）に表示させて検証するようにさせている。入力者はその情報を審査し、そして必要ならば訂正を施してからコンピュータへデータを送る。データの収集過程のこの時点でデータ入力者がデータの何を変更できるかを手順書に明確に書くことが大切である。同様にデータの検証も、コンピュータ要員、その監督者、ならびに試験責任者によってされ得る。データ収集の最終段階では、データの印字物が生み出され、責任ある人々で審査されよう。

データの保護は、権限のない人々がデータをいじるのを防ぎ、しかもデータが事故で遺失するのを最小限にするために用いられる手順書と関連する。スライド7はデータの保護と関連する二つの項目を挙げている。

#### スライド7 データ保護の考え方

1. 予防手段
2. コンピュータの休止時間

データ保護を促す一つの手段は、データベース（情報システムを形成する基本的なデータの集合体 - 訳注）をアクセスする（記憶装置からデータを読み書きする位置を呼び出す - 訳注）人々に対して確実なパスワード（合言葉 - 訳注）を割り当てることだと私は以前に述べた。それゆえ、データの審査をする人とデータを変えられる人とでは一定の区別がされなければならない。

従って、データ入力者、監督者、および試験責任者が自分の責任に当たる特定の種類のデータにアクセスし、かつこれだけを取り扱えるように、権限賦与による（データベースへの - 訳注）アクセスが定められなければならない。例えば、統計家は生データをアクセスできるよう権限賦与されようが、データ入力をしたたり、訂正をすることは許されない。さらに、生データはみだりにいじられることから守られるべきであり、その種の防御のための手順書が記述されなければならない。

同様にコンピュータの（事故による）休止時間を取り扱った手順書がなければならぬ。多くの場合、コンピュータが休止する間は記録用紙を使うことでこの問題は処理されている。一方、コンピュータのプログラムは、コンピュータの故障時に失われる情報が最小限になるように書かれるべきである。

生データはその権限を与えられて初めてアクセスできる区域内に保管されること、およびそのような区域は生データを保管できるように設計されることをGLPは指導している。コンピュータのデータに関して、スライド8は印字物と磁気媒体の状態を示している。

#### スライド8 データ保管の考え方

1. ハードコピー印字物（印字された保存可能なレポート）
2. 磁気媒体

すべての収集データを広範囲に含んだハードコピーの印字物あるいはすべての収集データを含む磁気記憶媒体のいずれかにデータが配置されているならば、生データであることが証明される。生データを危険にさらさずに生データにどの程度巧みな操作ができるかについて関心が持たれる。データベース中の生データの完全性を妥当な手順で保護すべきである。その保管記録は、適正に保管されるべき生データの配置を索引付けなければならない。生データに当たるとの確信があれば、ハードコピーの印字物と磁気媒体の両方を保管することをGLPは要請しない。

従来から、データ解析はコンピュータの性能を最大限に使用して行なわれてきた。スライド9はデータ解析に関する幾つかの項目を示している。

#### スライド9 データ解析の考え方

1. データの要約
2. 統計的解析
3. 最終レポートの図表

研究のこの段階では、すべての生データは収集、訂正、検証されて、コンピュータのデータベースに記憶される。独立した一連のコンピュータプログラムだけが、データをアクセスし、データの変換と計算を実行し、統計解析を行なった上で最終レポートに使われる筈の表を作成する。権限を賦与された人だけが、SOPに従ってしかも生データを変化させない方法でこれらの操作をすべて実行しなければならない。

スライド10はコンピュータ経由で収集されたデータの妥当性に関する基本線を示している。

#### スライド10 データの妥当性の考え方

1. 最終レポートの正確さ

## 報告データ

重要：データの妥当性と完全性はデータを取り扱って初めて決定できる。

最終レポートの妥当性の確認に必要な手順書に関しては、私は単純な解答を持ち合わせていない。膨大なデータの組み合わせから作り出された表の妥当性が確認出来るような実用的な方法を見いだすことは難しい。手でいくつか計算し直すことは役立ちそうだが、いくつかの点で実際には、人はコンピュータプログラムを頼るに違いない。

妥当性が広範囲に確認され、かつ多くの所で使われるようになってきた市販のソフトウェアパッケージを用いての計算が最近ではしばしば行なわれている。しかし、統計プログラムパッケージの算譜がその計算以前の段階で特定の応用に沿って再設計されずに使われているかも知れない。それゆえ要約データの妥当性の確認は、知識を有する職員によって合理性を全般的に審査すること、多くの代表的な計算値を再計算すること、および応用プログラムの初期および進行中の妥当性を確認するための一番重要で効果的な手順を含むであろう。

今日は御拝聴いただいたことに感謝するとともに、私の講演の中のギャップをこのセミナーが埋めてくれることを期待したい。

## 2) FDAに提出される コンピュータ支援の 毒性試験データの検閲

薬品情報協会主催

薬品安全性評価のコンピュータシステム研究会への説明

シカゴ市 O'Hare Ramada ホテル

1982年8月17-20日

講演者

米国食品医薬品管理庁

国立毒性研究センター

D. W. Taylor

### 摘要 :

FDAのGLP規制は一度公式に修正され、二回の正式な諮問会での意見が公表された。1980年の規制暫定法および1981年の大統領命令12291号に呼応してFDAはGLP査察を現在実施中である。1979年来の査察によると、規制は順守されつつある。しかし、GLP規制の特定の範囲、すなわち「生データ」の定義、「生データ」の保全のための文書の作成過程、標準操作手順書および試験計画書については問題がある。毒性・病理学的研究へのコンピュータ利用が高まるなかで、コンピュータ化されたデータの収集報告に対するGLP規制の影響に関連する疑問が幾つか持ち上がった。この報告書は上述の疑問に取り組んだものであり、システム、手順書、解釈および幾つかの未解決の問題を検討し、また同時にコンピュータ支援の非臨床試験の内部監査に役立つ実用的な方法を呈示するものである。

FDAのGLPが発効してから三年以上が経ち、様々なことが起こって来た。何が起こったか、起こっているか、また将来は何が起こるかを子細に検討する前に、GLPの歴史を俯瞰してみよう。

GLP案が1976年11月にフェデラルレジスター(41FR51206, 米国政府の規制や政策を国民に公示するための官報 - 訳注)に告示された。

FDAの毒性試験監視プログラムが定められ、パイロット的な検閲プログラムが1976年12月から実施された。これらの検閲の結果は、OPE研究#42「非臨床毒性試験のGLPの先導的承認プログラムの成果」として1977年8月28日付けのフェデラルレジスター(42FR56799)に利用できるように公表された。

1977年2月15, 16日に開かれた公聴会では、二十二人の発言があり、百七十四の文書によるコメントがよせられた。FDAのコミッショナーはこれらのすべての所在地を控えた。

「最終の」GLPが1978年12月22日付けのフェデラルレジスター(43FR59986)に公表された。時が経つにつれ、「最終の」の用語は幾分正しくなくなった。

管理官会議がワシントン、シカゴおよびサンフランシスコで1979年5月の1, 2および3日に開催された。この会議録は1979年8月にFDAから公表された。

FDAのGLPは1979年6月20日より発効した。

FDAの最初のGLP諮問委員会の報告が1980年6月に公表された。そのなかで、条項の58.105(a)について被験物質の全部のバッチを試験の開始前に分析しなくても構わないことが明らかにされた。

FDAは1980年4月11日にGLPを修正した。この修正によって、被験物質と媒体との混合物のサンプル保管の要請が削除された。

FDAの第二回目の諮問委員会の報告が1981年4月に公表された。これは進行中の試験に関する質保証部門の検閲が必要であることを明らかにした。

現在では、1980年の規制暫定法と1981年の大統領命令12291号に呼応してFDAはGLP査察実行チームを結成した。彼らの目的はGLPを審査し、規制されたGJPをより実りあるものとするために、排除あるいは変更してもその目的を滅殺することのないような条項および要請を洗い出すことである。このチームは修正もしくは削除されるべき35箇所の条項を洗い出した(GLPには141箇条の実施条項がある)。FDAの本庁の諮問委員は、1983年の4月または5月のフェデラルレジスターにこれらの修正箇所を公表するつもりでいる。

### 何が起こり、起こりつつあるか？

この点について、私はFDAの試験査察プログラムを検討したい。このプログ

ラムの目的は、GLPの順守の度合いを検証することで非臨床試験の質と完全性の確証をFDAが得ることにある。

GLP規制を受ける試験を行なう研究機関の目録は、固定的なものではないが（多くの要因がこの業界に働いている）、1982年1月1日現在FDAの査察施設のリストは次の通りである。

- 153 製薬メーカー
- 146 受託試験機関
- 66 大学の研究機関
- 46 外国の研究機関
- 15 政府の研究機関

我々の研究機関（国立毒性研究センター）は政府の研究機関の一つで、我々自身による二回目のGLP査察を最近終えたところである。

外国の研究機関への査察は、その国の公務員と一緒にあって招待という形で行なわれる。招待はその国の官吏によるか、FDAの要請に応じてなされる。

国内の研究機関には2年に1度の定期的な査察を行なうよう計画する。しかし、もしもその必要があると分かったなら、それ以上の頻度で査察が計画されるはずである。いわゆる最終レポートの様に査察のもととなる文書を準備する現場の職員には、その担当の局が3か月に1回の定期的な査察を計画する。

研究機関には、そこの重要な職員が査察を通じて同席できるようにするために計画された査察のまえに通知する。

監視(SURVEILLANCE)ならびにデータ監査(データオーデット)を含む幾つかの種類の査察がFDAの現場の職員によって行なわれる。監視的査察はGLPに対する現時点の適合度を検査するために研究機関で進行中の手順を査察することを企図している。このためには、主計画表(マスタースケジュール)から一つあるいはそれ以上の現在進行中の試験を選び出して査察する。データオーデットは一つの重要な試験の最終レポートの検証を意図している。このためには、最終レポートのデータとその生データとを比較する。

最近の我々の査察ではしばしば行なわれたことだが、データの収集報告、記録保管庫、手順書および質保証部門の査察を含む実験操作を完璧に叙述するために監視とデータオーデットを併合した査察が行なわれる。どの査察でも、重要な最後の段階で査察官と試験機関の運営管理者ならびにその査察官の作成した査察報告書(FD-483)との間で最後の討議が行なわれる。

その試験機関には検閲と矯正的な活動を指導したことに關する予備的な査察報告書のコピーが与えられる。最終的な報告書は、検閲、ランク付けおよび可能な限りの追跡調査に供するためにその担当の局に送付される。

何が起こり、起こりつつあるかの見出しの後に、私は次の幾つかのコメントを付け加えたいと思う。この2-3年の間に、試験機関でのコンピュータの使用は増え続いた。これは今後も続くと思われる。FDAはこの事実を認識しており、

コンピュータの専門用語、機能ならびにこの情報をどのようにしてコンピュータで支援された試験の査察に応用するかを理解できるよう現場の査察官を訓練するためにこの2年間を通じて二つの教程が実施された。

コンピュータがGLPから受ける影響を議論する前に、査察が明かにしたことをみてみよう。医薬品局で担当された査察に関するデータをFDAの規制業務事務所の Dr. Paul Lepore から私は得ることができた。このデータは1979年6月から1982年1月1日までを含んでいる。この期間内に医薬品局は118の査察報告書を検閲した。これらは45の製薬会社、62の受託機関、5つの大学および6つの外国の研究機関でなっている。118の施設のうちの98カ所が<No Action>の印でランク付けられた。この印はGLPを履行している薬品会社の自信ある姿勢をうまく反映している。118の施設のうちの19カ所が<Voluntary Action (自発的矯正)>の印でランク付けられた。すなわち、この印はもしも矯正されないなら、現在および将来の試験の質に差し障りとなる逸脱が見いだされたことを示す。その118の施設のうちの1カ所が<Official Action (公的矯正)>の印でランク付けられた。最終レポートのもととなる生データがないことが判明し、結論的にFDAは幾つかの安全性試験の審査を拒否した。

Dr. Lepore から同様に次のことを得た。

最も顕著な欠陥は、標準手順書と最終レポートの領域で認められた。SOPに特有に見られたものは、 a) 要求されたSOPがない b) SOPが必要に応じた修正をされていない ーであった。

最終レポートに関して認められた最たるものは、そのレポートが生データとの一致性を欠くことであった。その他の注目すべき発見は、 a) 生データの不適切な修正 b) 操作が変更されたのにプロトコルが修正されていない c) マスタースケジュール表が法規に要求されている情報を含んでいない d) プロトコルが法規に要求されている情報を含んでいない ーであった。

良好な実験が実施されているかは次の部分を見れば明らかであった。 a) 記録保管所と記録の維持 b) 要求される仕事を果たすに相応しい装置 c) 動物の飼育と実験操作 d) 職員の訓練と要求される仕事を果たし得る実行力 e) 必要な人員資材を準備すべき運営管理者の責任。

#### 最も高頻度の欠陥

条項	説明 (欠陥数)
1. 58.81 (a)	手順書 (29)
2. 58.185 (a)	最終レポート (29)
3. 58.130 (e)	データ収集 (21)



4.	58.120 (b)	プロトコルの修正 (18)
5.	58.35 (b) (1)	マスタスケジュール表 (18)
6.	58.130 (a)	プロトコルの内容 (17)

最も低頻度の欠陥

条項	説明 (欠陥数)	
1.	58.195	記録の維持 (0)
2.	58.61	装置の設計 (0)
3.	58.43	動物の飼育施設 (4)
4.	58.29	職員 (5)
5.	58.31	運営管理者 (1)
6.	58.49	実験区域 (1)

これらの結果は大変勇気付けてくれる。なぜなら、安全性試験のデータの質と完全性に対するFDAの関心を沸きたたせる二つの大きい問題が人員と生データの領域にあるからであった。

しかしこれらの査察で知られたことも、製薬会社とFDAの両者の関心の底流にあるもの、すなわちコンピュータによって収集報告されたデータに与えるGLPの影響といったものを明かにするには役立たない。

各々の査察の経験から、FDAの査察官は、

新しい応用プログラムおよび／もしくは改善されたシステムを持ったコンピュータがより以上に利用されるところに出会っている。データおよび特有のSOPを査察するのと同様にコンピュータのデータ収集／データ修正およびハードウェアの保守を査察する方法についてさらに学習している。データに影響を与える重要なソフトウェアについて学んでいる。

何が起こっており、また将来何が持ちあがるか？

GLP査察チームはGLPおよびコンピュータシステムに対して可能な解釈を批判的に検閲している。FDAの規制業務事務所は、コンピュータとGLPに関する製薬会社の疑問、見解および解釈を聞き入れている。しかしながら、GLP規制の主要な目的が“良好に記録を保管する”ことであることを我々は忘れないようにしよう。問題となる四つの話題を示そう。

生データの定義

生データ保全の工程に関する文書

装置の保守のための標準操作手順書

ソフトウェアの文書 -- SOPか？

## 試験のプロトコル

### 生データとは何か？

“生データ”の解釈はデータを収集する人とシステムの数だけ異なっている。国立毒性研究センター（NCTR）の我々も同様に“生データ”を定義する難しさを感じてきた。時期が違い、入力やシステムが異なればその定義も違ってくる。

#### （1）方法 #1

観察は紙に書き変えられる。書かれた記録が生データとなる。

#### （2）方法 #2

観察が紙に書き変えられ、これをマイクロフィルムに写し、ゼロックスでコピーし、もしくはキーで転写して磁気媒体に変換する。書かれた記録が生データである。マイクロフィルムによるコピーも生データとすることができる。ゼロックスでコピーした記録も生データとすることができる。書かれた記録が変換されて磁気媒体に記録されたなら、この磁気媒体を生データとすることはできない。

#### （3）方法 #3

観察が紙に書かれ、次いでこれをコンピュータの入力としてキーで転写し、引き続きコンピュータのデータベースに入れた。紙に書かれた記録が生データである。書かれた記録に続いて起こるいかなる手段も生データとは考えられない。

#### （4）方法 #4

入力される観察が、コンピュータのデータベースへの入力（オンラインもしくはバッチの記録 - 脚注@4）として直接的に磁気媒体（ディスクやテープ）上に保存される。そのコンピュータのデータベースを生データと考える。

#### （5）方法 #5

観察がコンピュータのデータベースへの入力（オンラインもしくはバッチの記録）として直接的に入力され、報告が作られる（印字物）。そのコンピュータのデータベースを生データとすることができる。その結果として生じる印字物が収集された生データをまちがいに含む時には、この印字物は生データと考えられる。もしもこの印字物がなんらかの“派生データ”を含むなら、この印字物は生データとは考えられない（ここでは、“派生”とは要約され、計算され、もしくは処理されたものを指す）。この点に関する一つの質問は、「印字物が収集された生データを忠実に含むことを試験機関はどのようにして示せるか？」である。ここで答えるには自動化されたデータシステムの分野からの革新的でかつ新たなアプローチが必要である。

---

#### （注@4）

オンラインは一つの入力からその記録までの遅延時間が極く小さい。これに対し、バッチ処理は発生した事象を直ちに処理せず、中間媒体に一定量集めてからデータ処理する。バッチの記録とは中間的に収録されたものを指している。

#### (6) 方法 #6

機器による観察が行なわれて細長い図表が出来上がり、機器を操作する人はそのデータをメモに取る。その細長い図表が生データと考えられる。手書きのメモは生データとは考えられない。

#### (7) 方法 #7

機器による観察が行なわれ、細長い図表と積算・計算された値が出来上がる。細長い図表もしくは積算・計算された値が生データとなる（どちらか一方であり、両方ではない）。どちらを生データとするかは、研究機関の運営管理者の判断であり、文書化されていなければならない（査察の前に）。

#### (8) 方法 #8

機器による観察が行なわれ、積算・計算された値が同時に印字される。この印字物は生データと考えられる。

#### (9) 方法 #9

観察結果が直接的にコンピュータに入力され、それが不完全で間違っている時にコンピュータから入力データが取り出され、オペレータが正確なデータを入力あるいは誤りを削除し、最終的にはその記録がデータベース上に入れられる。そのデータベースが生データと考えられる。

注： データベースの内容の検証と妥当性の確認には多くの人が関与する。――そして、原始データ（オリジナルデータ）が収集された後で、データベース（生データにあたる）の中にあるデータへの修正はすべて記録されなければならない（どれが古くて新しいか。誰が、いつ、なぜ）。

たとえ生データが統計的・数学的な解析に利用され、あるいは中間報告を作成するために処理されるとしても、これら派生的な項目はどれも生データとは考えられない。

生データの保全の工程に関して必要な文書とは何か？

ここにある問題はGLPではない。すなわち生データの修正は、その修正したところをみだりにいじるようなソフトウェアを作成せず、その原始データ（オリジナルデータ）、新たな／修正されたデータ、修正した人、その日付および修正の理由を不明確にしないように記録に留められるだろう。もう一つの問題は生データの定義に関連している。――我々はその「基本となる入力システム」をなんとしても維持しようとする。しかしながら、いかにすばらしいシステムも故障する。バックアップシステムはどうなのか？――そのシステムは生データや修正とどのように関連するのか？ この基本となるシステムとデータ収集のバックアップシステムの両方に関する手順書が必要であり、同様に各々のシステムにおける生データの修正に関する手順書も必要である。

データを収集もしくは発生する装置の保守および標定／校正はどうか？

データの発生、測定、収集あるいは評価に用いられる装置のいずれもが十分に検査され、較正されおよび／もしくは標定されるようにGLPは求めている。

装置の保守 —— 改善的（装置が故障し、あるいは正常に動作しない時）かつ予防的（計画された清掃、調整と部品の交換）な保守の双方についてはどうか？

SOPは装置の使用と保守の両方に必要である。これらのSOPは、定期的な巡察、清掃、改善的保守、予防的保守、検査および標定／較正に使用されるべき詳細な方法、物品とスケジュールを示すべきである。これは複雑な問題であるので、装置の使用に関するSOPだけが理解されている。しかし、保守に関するSOPはどうか？ この問題をより一層はっきりさせるには —— 誰が装置を所有し、誰がこれを使いそして誰が保守するのか？ 誰がこのSOPを書き／維持するのか？ 保守のSOPの中では、保管されることになっている保守報告書の類とそれが配置されている場所とが記述されていなければならない。同様に、その保守がどのように行なわれるかが書き込まれるべきである。製造者の保守マニュアルが参考になることを覚えて置くことよ。

<装置の保守のSOPのまとめ>

方法、 物品、 巡察の予定、 清掃の予定、 改善的保守の予定、  
予防的保守の予定、 検査の結果と予定、 較正と結果、 標定と結果

コンピュータのソフトウェアのシステム／プログラムは標準操作手順書（SOP）であるか？

たとえGLPがSOPによって完全に明らかになるとしても、コンピュータシステムのソフトウェアの領域がSOPになるとは単純には解釈されない。SOPは非臨床試験を指揮する際に用いられ、データの発生と記録に携わる職員に対する詳細な操作命令書であるとGLPは考えている。コンピュータのプログラムは、データの適正な処理をコンピュータによって確実にするための命令である。私見によれば、この特質ゆえに、我々はGLPのSOPの必要物品からこのコンピュータ化されたデータ収集の過程を除く事ができる。コンピュータのプログラムはSOPとは考えられないが、このプログラムに対する修正は実験結果すなわち生データによく影響を与えることがある。

コンピュータのプログラム／システムおよびこれらに対する多くの修正をSOPに応じて文書にすべき（昔から保持されているコピーと一緒に）とはいわないが、代わりに次のことを要求する。

- (a) 生データの収集/エラー修正のプログラム・システムの索引(名称、数量、その他)
- (b) 概要(これらが行なうこと)
- (c) 完成の日付(脚注@5)
- (d) 責任の所在(誰がこれらを維持するか)
- (e) 変更
- (f) 変更の日付
- (g) その変更をした人
- (h) 変更された理由

上述のことは作業帳の中かあるいは手書きのメモで記録されてよい。

試験のプロトコルに関して、GLPの58.120項は「プロトコルは保管されるべき記録(の内訳 -- 訳注)を含むよう」述べている。諸氏は研究所に帰ったときに、プロトコルがコンピュータによる実験記録を含んでいるかを調べなさい。もしもそこで収集されているデータが最終報告書の作成に使われる予定なら、このデータを収集するシステム(データの収集に関するSOP)をその試験プロトコルは参照すべきである。もしもデータが報告書に使われない予定なら、その時は収集すること自体が試験責任者と運営管理者によって問われるべきであろう。つまり、このデータは何の目的に役立つのか?

最後に、この講演の機会を与えて下さった医薬品情報協会にお礼したい。製薬会社とFDAとの協力的な努力に加えて、このようなセミナーと研究会が、もっとも将来の展望を開くものと考えている。

---

(注@5)

原文は date of implementation であり、実行の日付と訳すと、あたかもこのプログラムとシステムを使って仕事をした日というニュアンスになってしまう。そうすると、これらの記述がコンピュータのオペレータに向けてなされているように錯覚するので注意すること。情報処理の分野では、このimplementationを次のように定義している。システムの設計、入出力の設計、プログラミング、プログラムテストおよびデバッキング(虫取り)などが含まれ、新しいシステムを実施に移すことを指す。

Moving Averages (p299 ~300)

ロート製薬 研究開発部

山下哲司

我々が、データを取り扱う上で、明らかに不都合な点は、(それが、簡単で手計算で充分できるにもかかわらず) 特に、たとえそれが  $LD_{50}$ 、 $LC_{50}$ 、 $LT_{50}$  を求めるだけの場合でも、時間がかかりすぎるといふ点である。

このMoving Averages 法によって、はやく、無理なく正確な「中央有効用量」(M)の推定値とその対数値の標準偏差の推定値を求められる。

この方法による計算には、各用量について、同数の動物数と用量間に幾何学的な間隔(例えば1, 2, 4, 8 mg/Kgとか1, 3, 9, 27 rpm)が、必要である。この条件が与えられたとしてWeilの論文にみられるmoving averagesの数値表を用いると、すぐに $LD_{50}$ もしくは $LC_{50}$ が、次の式を用いて求められる。

$$\log m = \log D + d(K-1) / 2 + d f$$

ここで、mは、中央有効用量もしくは暴露量

Dは、試験された最低用量

dは、用量もしくは暴露量比の対数

fは、固有のK値からWeilの数表より読み取った値

(試験したレベル数は、K+1とあらわされる)をあらわす。

表5~9に紹介した数値表は、Weilが発表したものに、N=4とN=5の場合の考えられるすべての可能性の範囲をカバーできるように、数値を追加補充したものである。さらに、用量比が2の場合(つまり、対数値は0.30103である)の単純な式と計算値をあわせて記載した。

< 例題 21 >

吸入（毒性）試験の一部として、ある物質の蒸気（20, 40, 80, 160 ppm）に、各5匹のラットを暴露させた。結果、それぞれの蒸気濃度レベルで、0, 1, 3, 5 匹のラットが死亡した。

$N=5$ ,  $K=3$ の表の  $r$  値 0, 1, 3, 5に該当する箇所（p 304 の表の上から5段目）より  $f=0.7$ ,  $\sigma_f=0.31623$  を求める。

したがって、LC は、下記のように求めることができる。

$$\begin{aligned}\log LC_{50} &= 1.30130 + 0.30103 \times 2 / 2 + 0.30103 \times 0.7 \\ &= 1.30103 + 0.51175 \\ &= 1.81278\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}LC_{50} &= 65.0 \text{ ppm (95\%信頼区間: } \pm 2.179 \times d \times \sigma_f) \quad \dots\dots(1) \\ &= 65.0 \text{ ppm (} \quad \quad \quad : \pm 2.179 \times 0.30103 \times 0.31623) \\ &= 65.0 \text{ ppm (} \quad \quad \quad : \pm 0.20743)\end{aligned}$$

したがって、対数値の信頼限界は、 $1.81278 \pm 0.20743 = 1.60535 \sim 2.02021$  となり、真数値にもどして、40.3~104.8 ppm が求められる。

当日の討議の点

<表の見方>

式(1)の下線の2.179の数字は、 $(N-1)K$ を自由度とする  $t$  分布表（両側）の数字である。

<この方法の特長>

少数例の場合には便利なものであるが、現在のようにコンピューターで計算する場合にはほとんど関係がない。

訳: 井野裕子  
 日本ロシユ (株)

(Text P. 306 右下から9行め)

きて多変量モデリングの手法について話を進めよう。これらのうちの5つについて簡単に  
 しておこう: 即ち 多重回帰、判別分析、傾向分析、非計量尺度構成、そしてフーリエ解析  
 (この最後の2つは純粋に多変量手法というわけではない)。

多重回帰と相関は多くの変数から1つの(あるいは少数の)変数を予測するものである。考  
 えている変数が理論上2つの(又はそれ以上の)群に分けることができ、線形結合(あるいは  
 何か他の尺度による結合)によりその群の間で最大の相関をもつようにすることができると仮  
 定しよう。回帰の線形モデルは単純に下のように書ける。

$$Y = b_0 + b_1 X_1 + b_2 X_2 + \dots + b_p X_p$$

ここで、Y: 予測される値

$b_i$ : XとYの相関を最大にする値の集合

X, Y: 実測値

(Xは独立変数または予測値変数であり Yは従属変数または出力である。)この過程からで  
 てくるもののひとつは重相関係数であり、それは単純に多変量における相関係数(r)と同じ  
 ものである。

判別分析は研究されている母集団の間の違いを最大にする変数の一次結合を探ることを主目  
 的としており、適当な母集団に事象を分類するとき、誤差を最小とするようなモデルを確立  
 することを目的としている。判別分析は、ある意味で、データについて少なくとも次の4つの  
 間に答えようとするものである。

1. K群の間に有意差はあるか?
2. もしその群が統計的な違いを示したら、母集団の違いの中心的な量(即ち  
 重心、多変量での平均値に相当するもの)はどのような傾向にあるのか?
3. K群間の相対的な距離はどれくらいか?
4. 新しい(あるいは現在ではまだ知られていない)要素を群の中でどのような  
 位置におくのか? まだためしていない事象の応答や特性値をどのように予測  
 するのか?

線形結合であらわされる判別関数は次のような形をしている:

$$D_i = d_{i1} Z_1 + d_{i2} Z_2 + \dots + d_{ip} Z_p$$

ここでD<sub>i</sub>: 判別関数iでの値

$d_i$ : 重み係数

Z: この解析法による判別変量の標準化した値

判別分析が本来の群(例えばコントロール群、処理群1、処理群2、等々)の中で要素をどの  
 くらい正確に分類しているかを評価することにより仮説検定の機能としても使えることにも注  
 意すべきである。

傾向分析は、本質的に単一の手法ではなく、むしろ共通の目的をもつ手法の集りである。私  
 達が調べてきた他の方法は(そして実際にはほとんど全部の統計的手法は)現実のデータにつ  
 いて各データ群がどのように異なるのか(あるいはどの程度同じなのか)ということに焦点が  
 あったが、傾向分析は他の変数との関連においてひとつの変数の変化の傾向(そして割合)に  
 注目している。その最も単純な場合が平行性のためのlog/probit回帰の傾きを調べたり、ライ  
 フテーブルの生存曲線が(ある特定の時点においてではなく)全期間で有意な違いがあるのか  
 どうかを決定したりするために用いられることである。傾向分析では実際の値そのものよりも  
 変化の割合と傾向が調べられる対象となっている(67)。

非計量尺度構成は単にモデル化の手法ではない(これもデータの次元数を減らすのに役立つ)  
 その主な目的は、元々の要素間の関係を最大可能な限り忠実に保持しながら、新しく少ない次  
 元において対象を関式で並べることである。それは線形的手法ではない—それは要素間の線  
 形関係を保持するのではなく、むしろ元の関係を保持する(即ちA>B>C>D)。もし要素  
 AとBの間の元の尺度における距離がCとDの間より大きいなら、モデル尺度においても同様



にCとDの間よりAとBの間の方が大きいというように間隔(点相互の距離)が保存されているのである。

この手法はM組の対象の各組間の類似性又は非類似性の測定値を使い、その類似性が対象を表す点の位置の近さ(距離の近さ)として表現されるようにユークリッド空間での対象の配置を決める方法である。

フーリエ解析法(9)は単に多変量手法ではなく(かなりしばしば一変量である)、第一にモデル化機能である(それはまた次元の減少にも使われる)。ある意味では傾向分析に似ている; 即ち異なる観点からデータの集合の関係を見るものである。フーリエ解析の場合、処理方法はデータの集合における時間次元変数を分解する手段をとる。最も単純なレベルでは、多くの事象は周期性を持つと仮定する、そしてもし他の変数における変動を周期性に起因するものとして(フーリエ変換を使って)取り去ることができるなら、他の変数に起因する残りの変動をより良く理解できるだろう。これにおける複雑さとしては次のものが考えられる(a)周期性が時間に依存して変化することがあること、そして(b)時間周期それ自身に興味がある場合。

フーリエ解析は同定や定量ができる、そして(望むなら)次の式で与えられるフーリエ変換を使って(振幅、位相、周波数といった)データの時間周期を取り去ることもできる:

$$n_j j = x_j \exp(-i \omega_j t)$$

ここで、n: 長さ

J: この場合における離散フーリエ変換

x: 実測値

i: 系列の増分

$\omega$ : 周波数

t: 時間

最後に次元数を減少させる基本的な機能の3つの手法について紹介しよう——正準相関分析、クラスター分析、そして主成分分析である。

正準相関分析は正準相関行列のRを計算する、それは考えている2つの変数群間の統合的な相関の程度を表すものである(ひとつの群はいくつかの目的変数から成り、もうひとつはいくつかの説明変数から成る)。正準相関行列Rは各々の観測値について、次のように2組の線形結合を考え、この間の相関を計算する:

$$W_i = \sum w_i X_{ij}, \quad V_i = \sum v_i Y_{ij}$$

ここで、X: 説明変数

Y: 目的変数

$w_i, v_i$ : 正準得点

MANOVAは正準相関分析の特殊なケースと考えられる。正準得点は元の2組の変数群間の相関を説明できる順に、他の正準変数とは相関が0になるように元の変数と正準変数との重み係数として決められたもので、正準相関分析は仮説検定としても使うことができるのである。

クラスター分析は対象を異質な群に分類する機能を持つ——即ち、群を識別し同時にこれらの群に対象を割り当てることである。これはほとんどまったく(理論的なものではなく)その性質も基礎も応用というべき方法論である。最後の結果はグラフで表わされ新しい要素を分類する方法を与える。分類の方法は母集団の密度と要素間の距離に基づいている。

主成分分析の主な目的はサンプルにおいてほんの少しの次元で全体の分散を要約することにある; つまり情報の損失が最小にしながら元のデータの次元を減らそうとするのである。データの持っている変動をできるだけ表現できるように変数の全変動を線形独立な合成変数の組に分解しようとするものである。基本的な方程式は $Y = AZ$ というもので

A: 固有ベクトルの行列

Z: 元のデータの行列

Y: 主成分

因子分析のときのように、ここで注目しているのは変数のひとつの群内における相関である。主成分分析の結果は、一次変換により得られていることに注意しよう。

あまり数学的ではないが有用な多変量解析手法の良い紹介(3, 11, 62)が多くある。入門レベルでのより厳密な数学的取り扱いの本もある(33)——私達が述べてきた手法の多くはより良い市販されているコンピュータ用の統計パッケージを使って利用できることをつけ加えておこう。

【例題】

参考文献 『薬効評価 Ⅱ』 p.141～ 佐久間 昭著 東京大学出版会

薬1を  $m=10$  例に、薬2を  $n=15$  例に用い、鎮痛スコア  $x_1$  と解熱スコア  $x_2$  を記録したところ次のようなデータが得られた。

No.	薬 1		薬 2	
	鎮痛スコア	解熱スコア	鎮痛スコア	解熱スコア
1	2	2	1	3
2	3	3	1	4
3	4	3	2	3
4	4	5	2	5
5	5	4	3	4
6	6	3	3	5
7	6	5	3	6
8	6	6	4	4
9	7	5	4	5
10	8	6	4	6
11			5	5
12			5	6
13			5	7
14			6	7
15			7	8
平均	5.1	4.2	3.6667	5.2

この値をプロットすると図1のようになる。

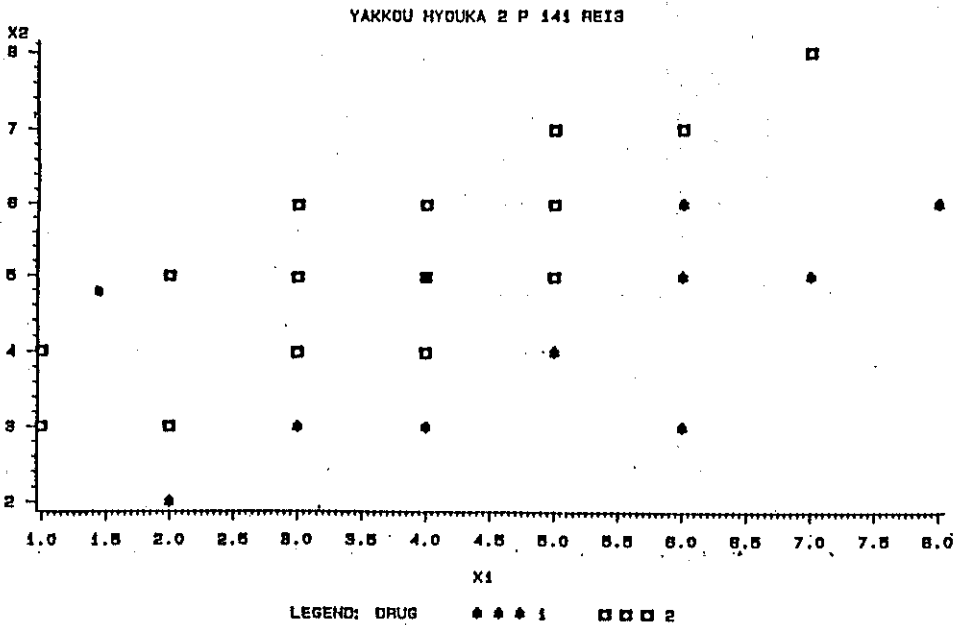


図1



【判別分析】

$$X_1 = \begin{matrix} x_1 - \bar{x}_1 & x_2 - \bar{x}_2 \\ \begin{pmatrix} -3.1 & -2.2 \\ -2.1 & -1.2 \\ -1.1 & -1.2 \\ -1.1 & 0.8 \\ -0.1 & -0.2 \\ 0.9 & -1.2 \\ 0.9 & 0.8 \\ 0.9 & 1.8 \\ 1.9 & 0.8 \\ 2.9 & 1.8 \end{pmatrix} \end{matrix} \quad X_2 = \begin{matrix} x_1 - \bar{x}_1 & x_2 - \bar{x}_2 \\ \begin{pmatrix} -2.67 & -2.2 \\ -2.67 & -1.2 \\ -1.67 & -2.2 \\ -1.67 & -0.2 \\ -0.67 & -1.2 \\ -0.67 & -0.2 \\ -0.67 & 0.8 \\ 0.33 & -1.2 \\ 0.33 & -0.2 \\ 0.33 & 0.8 \\ 1.33 & -0.2 \\ 1.33 & 0.8 \\ 1.33 & 1.8 \\ 2.33 & 1.8 \\ 3.33 & 2.8 \end{pmatrix} \end{matrix}$$

$$m = \bar{x}^m - \bar{x}^m = \begin{pmatrix} 5.1 & -3.67 \\ 4.2 & -5.2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1.43 \\ -1 \end{pmatrix}$$

$$S^m = \begin{pmatrix} 30.9 & 17.8 \\ 17.8 & 17.6 \end{pmatrix} \quad S^m = \begin{pmatrix} 43.3335 & 30 \\ 30 & 30.4 \end{pmatrix}$$

$$V = \frac{S^m + S^m}{10 + 15 - 2} = \begin{pmatrix} 3.22754 & 2.07826 \\ 2.07826 & 2.08696 \end{pmatrix}$$

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} 0.863601 & -0.860003 \\ -0.860003 & 1.33559 \end{pmatrix}$$

$$d = V^{-1}m = \begin{pmatrix} 2.09495 \\ -2.56539 \end{pmatrix}$$

$$D = d' (x - \bar{x}) = \begin{pmatrix} 2.09495 & -2.56539 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x_1 - 4.385 \\ x_2 - 4.7 \end{pmatrix}$$

$$= 2.09495x_1 - 2.56539x_2 + 2.87097725 \quad \dots (*)$$

マハラノビスの距離

$$D^2 = d' m = \begin{pmatrix} 2.09495 & -2.56539 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} 1.43 \\ -1 \end{pmatrix}$$

$$= 5.5811685$$

↓  
10×15  
25

$$D^2 = 33.4511 \quad \dots \text{ホテリングの } T^2 \text{ になる}$$

薬1の平均 (5.1 4.2), 薬2の平均 (3.67 5.2) を(\*)へ代入すると

$$D^m = 2.781$$

$$D^m = -2.781$$

となる。よって、 $(x_1 \quad x_2)$ を代入して $Z > 0$ ならば薬1,  $Z < 0$ ならば薬2とする。(\*)  
= 0としたものが判別式(3)である(図2参照)。

No.	錠剤スコア	錠剤スコア	D	判別
1	2	2	1.93	
2	3	3	1.46	
3	4	3	3.55	
4	4	5	-1.58	*
5	5	4	3.08	
6	6	3	7.74	
7	6	5	2.61	
8	6	6	0.05	
9	7	5	4.70	
10	8	6	4.23	
11	1	3	-2.73	
12	1	4	-5.29	
13	2	3	-0.63	
14	2	5	-5.77	
15	3	4	-1.11	
16	3	5	-3.67	
17	3	6	-6.24	
18	4	4	0.99	*
19	4	5	-1.58	
20	4	6	-4.14	
21	5	5	0.52	*
22	5	6	-2.05	
23	5	7	-4.61	
24	6	7	-2.52	
25	7	8	-2.99	

\*のあるところが誤判別

YAKKOU HYODUKA 2 P 141 REIS  
DISCRIMINANT FUNCTION

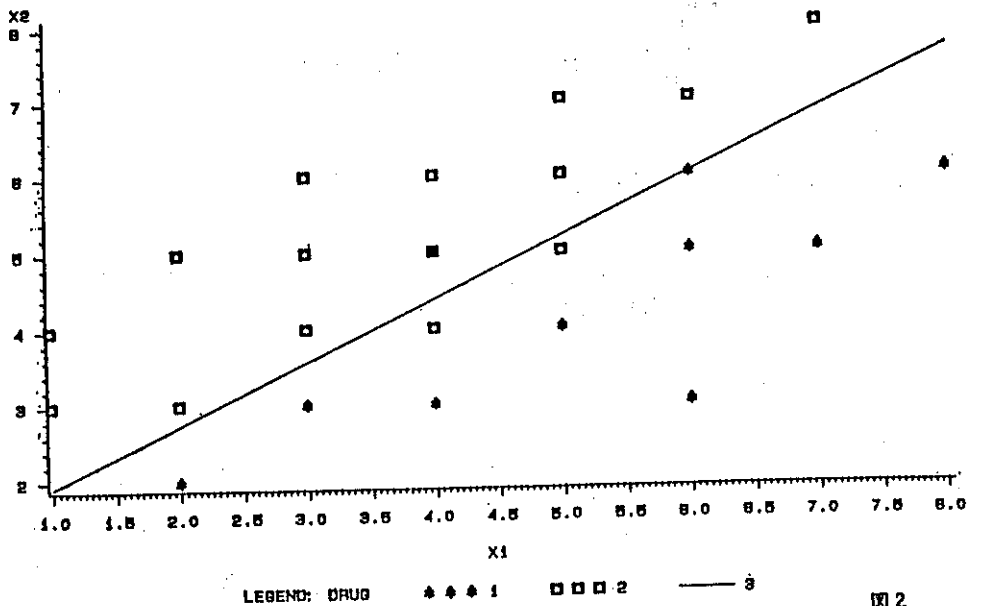


図 2

【主成分分析】

薬1と薬2の純質スコアと解熱スコアを用いると、分散共分散行列は

$$V = \begin{pmatrix} 3.60667 & 1.63333 \\ 1.63333 & 2.25 \end{pmatrix}$$

固有値  $\{\lambda_i\}$  は  $|V - \lambda I| = 0$

固有ベクトル  $a_i$  は  $(V - \lambda_i) a_i = 0$  を満たすから、

$$0 = (3.60667 - \lambda)(2.25 - \lambda) - (1.63333)^2$$

$$\lambda^2 - 5.8567\lambda + 5.4472 = 0$$

$$\lambda = \frac{5.8567 \pm \sqrt{12.5121}}{2}$$

$$\therefore \lambda_1 = 4.6970$$

$$\lambda_2 = 1.1597$$

第1固有ベクトルを  $a_1' = (b_1, b_2)$  とおくと (但し  $\|a_1\| = 1$ ),

$$0 = (3.60667 - 4.6970)b_1 + 1.6333b_2$$

$$b_2 = 0.6876b_1$$

$$b_1^2 + b_2^2 = 1 \text{ より}$$

$$b_1^2 = 0.6917$$

$$\therefore b_1 = 0.8317, b_2 = 0.5552$$

第2固有ベクトルを  $a_2' = (c_1, c_2)$  とおくと (但し  $\|a_2\| = 1$ ),

$$0 = (3.60667 - 1.1597)c_1 + 1.6333c_2$$

$$c_2 = -1.4981c_1$$

$$c_1^2 + c_2^2 = 1 \text{ より}$$

$$\therefore c_1 = 0.5552, c_2 = -0.8317$$

よって第1主成分は (0.8317 0.5552)

第2主成分は (0.5552 -0.8317)

寄与率は  $\lambda_1 / \sum \lambda_i = 4.6970 / 5.8567 = 0.8020$  (80.2%) になる。

第1主成分の得点, 第2主成分の得点を

$$a_1 (x_1 - \bar{x})' = (0.8317 \ 0.5552) (x_1 - 4.24)$$

$$a_2 (x_2 - \bar{x})' = (0.5552 \ -0.8317) (x_2 - 4.8)$$

により求める

No.	純質スコア	解熱スコア	第1主成分得点	第2主成分得点
1	2	2	3.41758	-1.0852
2	3	3	2.03067	-0.8086
3	4	3	1.19894	-1.3639
4	4	5	0.08857	0.2995
5	5	4	-0.18797	-1.0873
6	6	3	-0.46451	-2.4742
7	6	5	-1.5749	-0.8107
8	6	6	-2.1301	0.0209
9	7	5	-2.4066	-1.366
10	8	6	-3.7935	-1.0894

11	薬	1	3	3.69413	0.3016
12		1	4	3.13895	1.1334
13		2	3	2.8624	-0.2535
14		2	5	1.75204	1.4099
15		3	4	1.47549	0.0230
16		3	5	0.92030	0.8547
17		3	6	0.36512	1.6865
18		2	4	0.64376	-0.5321
19		4	5	0.08857	0.2995
20		4	6	-0.4666	1.1313
21	2	5	5	-0.74315	-0.2555
22		5	6	-1.2983	0.5761
23		5	7	-1.8535	1.4078
24		6	7	-2.6852	0.8526
25		7	8	-4.0722	1.1292

この得点をプロットすると図3のようになる。

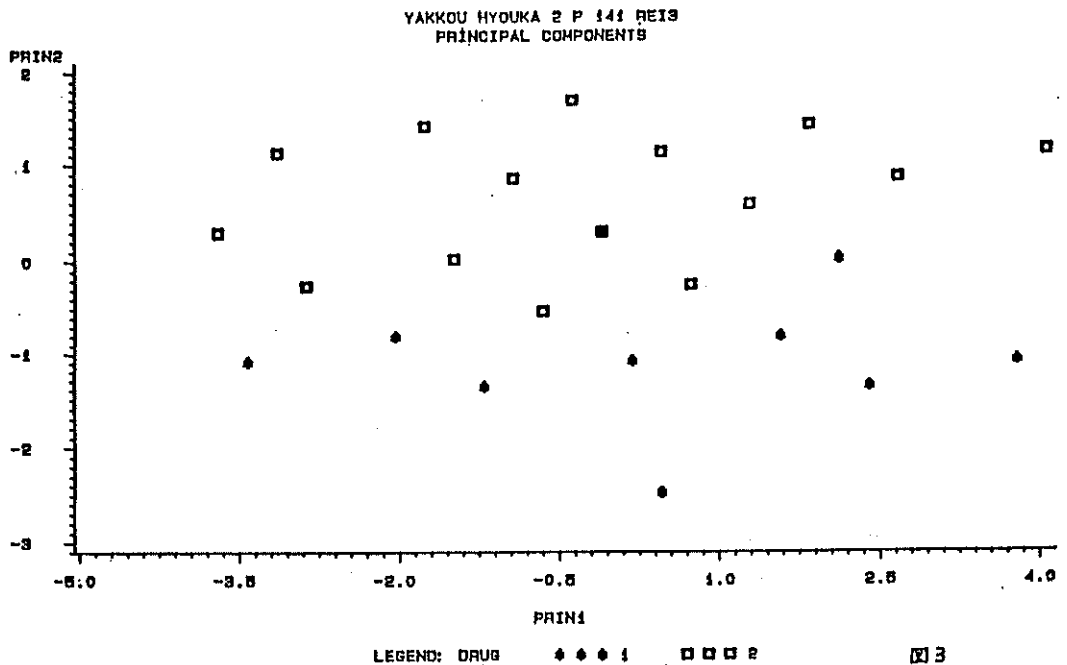
第1主成分は  $(x_1 + x_2)$  という累点合計に近く、第2主成分は  $(x_1 - x_2)$  に近く薬効のプロファイルと解釈される。図を見ると、第1主成分では2つの薬は違いが分らないが、第2主成分では2つの薬を分けることができる。

またこの得点のt検定を行なうと、

第1主成分のt値=0.7126 (確率=48.33%)

第2主成分のt値=5.5326 (確率=0.00%)

となり、第1主成分では差がないが、第2主成分では有意な差がある。



【重回帰分析】

Q 1 図1の軸はどちらがどちらか。

A 1 横が鎮痛スコア，縦が解熱スコア。

Q 2  $x_1$  が鎮痛スコア， $x_2$  が解熱スコアとすると  $y$  は何か。

A 2  $y$  は薬1を0，薬2を1とした値。

Q 3 重回帰分析をする場合  $y$  に0，1データを入れることはできるのか。

A 3  $y$  が薬によって影響のあったとき1，無いとき0という値を取るとすると 例えば  $y = 0, 3$  ならどちらかといえば影響がない ということになるのだが，今のように薬1ならば0，薬2ならば1としたときに物理的意味を探するのは薬ではない。ここでは重回帰式を求める手順を示すための数値例と考えたほうが良いだろう。

Q 4  $x$  のほうに0，1データを入れて重回帰分析はできるか。

A 4 それはできる。計量的な意味で意味を持つかという点と必ずしもそうは言えないが，一般的にはかまわない。

【判別分析】

Q 5 薬A，Bのどちらに属するかわからない薬で，このような判別式を使ってAまたはBであるということを経験しなければならぬ場合というのは起り得るのか。

A 5 具体的にそのような場面に会ったことはない。

Q 6 臨床検査においてこの  $x_1, x_2$  をGOTとかGPTなどの量とおきかえ毒性試験の群で割ってみてどれくらい分れるのか，またそのようなところで差があるのかないのか，どの項目で寄与率が高いか，といった推定に使えないかと考えたのがどうか。

A 6 2つの薬の間で差があるかどうかを調べたいのならホテリングの  $T^2$  を使えばよいし，3つ以上の薬の場合は多変量分散分析をすればよい。それに対し，判別分析は目的が異なる。ひとつひとつのデータがどちらの薬に属するかということがどれだけ判断できるか（どれだけシャープに分かれるか）ということを見るのが目的である。有意差の有無の場合，この例題のデータのように分かれていれば有意差有りと考えられるが，それだけでは満足せず，どれくらいシャープに分かれているかを判断するのが判別分析である。

【フーリエ解析】

Q 7 ここで言う“次元の減少”とはどのようなことか。

A 7 周波成分をなくすということ。例えばデータが1月分あるとき，週で見ればよく，それ以上の周期は気にしなくて良いだろう，また逆に非常に変化の激しいものは誤差と思って無視して良いだろう，というようにわりと特定の周波数のものだけを考えれば良いということが一般的には言われるので，結果としては連続的に変化している時系列データにいくつかの周期のものがどれくらい隠れているかということだけで，数次元程度で評価可能だということである。そのようなときにフーリエ解析を用いるのであり，フーリエ解析自体は次元を減らすテクニックではない。

【主成分分析】

Q 8 図3の第一主成分，第二主成分について説明してほしい。

A 8 第一主成分はもともと2つのものをはっきり分ける方向にある。この例の場合  $y$  を入れて分析していないのでこの図の軸は元の軸の回転になっている。

【コメント】

はじめのデータの広がっている方向を主成分の第一軸とする。これと直交するのが第二軸となる。データが一番細くつながった方向へ軸を持っていき回転させたものである。

これに対し，判別分析は2群が分かれる方向に軸をとるものである。

この例題では重回帰式の係数  $x_1, x_2$  を  $-9.406$  倍すると，判別分析の\*のついた式の係数  $x_1, x_2$  と一致する。したがって重回帰式を求めていたのは，実は判別式を求めていたことになる。すると  $y = 0$  または  $y = 1$  とおいたことに意味が無いわけではない。



私たちがすでに得ている資料によれば、LD<sub>50</sub>ないしLC<sub>50</sub>を求めるならば用量をいろいろ変えて、それら毎の投与した動物数と死亡した動物数により計算することができる。もしも、私たちが投与量設定の為の予備試験 (range-finding test) として、だいたいのLD<sub>50</sub>値 (median effection dose) を求めようとするならば1群4～6匹の動物を用いて、移動平均 (moving averages: 訳者注. P.299) を基にしたThompsonの方法を活用することは最も有効な方法であり、十分に正確な解答を得ることができるであろう。さらに、この方法は用量が二用量しかなく、そのうえ高投与量と低投与量との比が2ないしそれより小さければ、それら用量における結果が本来望ましいとされる各用量毎に生存例と死亡例を有する結果でなく、極端な例としての全例死亡した用量と全例生存した用量であっても正確な中央値 (LD<sub>50</sub>ないしLC<sub>50</sub>) を求めることができる。しかしながら、もし私たちがLD<sub>50</sub>以外の幾つかの毒性水準 (LD<sub>10</sub>やLD<sub>90</sub>) を求めることや、用量-死亡曲線の勾配の変化により毒性水準の値が変動することまで考えに入れてLDないしLCを求めようとするならば、本テキストの方法の節で述べられている対数-Probit回帰法 (訳者注. P.298、Probit/log Transforms and Regression) を用いて、少くとも1群当たり10匹の動物を使用することが必要である。よって、用量-作用曲線を直線化する対数-Probit回帰法を公式で示すと $Y_i = a + bx_i$  となり、 $b$ は回帰直線の勾配を示すことになる。また、対数-Probit回帰法はそれにより得られた直線上のどの点についても95%の信頼限界をもって計算出来ることが、すでに私たちにより確認されている。次に死亡率曲線の様なデータを対数-Probit回帰法を活用して直線化し、その勾配が求められている様な2組ないしそれ以上のデータ間での有意差検定については二つの曲線上でそれぞれのLD<sub>50</sub>を示す点のような1組の対応する点間において、有意差をよりの確に検定できるT-テスト (t-type test) により、的確な勾配検定を行なうことができる。また、LDの曲線におけるそれぞれの点のうち1点 (LD<sub>50</sub>) の信頼限界はその他の点 (LD<sub>10</sub>やLD<sub>90</sub>) の信頼限界と異なる値を示しているであろうことや、それら信頼限界は別々に計算され、個々に異なっていることに気付く。さらにプロビット変換の性質から、LD<sub>10</sub>やLD<sub>90</sub>の信頼限界はフウセン化 (balloon) してしまい非常に両極端をなすものになる。すなわち、Probit法の信頼限界は非常に幅広いということになる。よって、Probit法によりLD<sub>10</sub>やLD<sub>90</sub>を計算すると、求められたそれ

ら直線の勾配は二項分布の中央値である $LD_{50}$ の直線の勾配の変動しやすいことと比べて、さらに非常に幅広い変動を示すことから、 $LD_{50}$ を計算する時よりもむしろ $LD_{x5}$ を計算するときに充分慎重に行なわねばならない。 $LD_{50}$ に近い値である $LD_{35}$ の不正確さに関してはWeilの論文(74)で述べられているし、対数用量-Probit直線の勾配の不正確なことに関してもWeilの論文(74)で述べられている。

# 安全性試験システムの

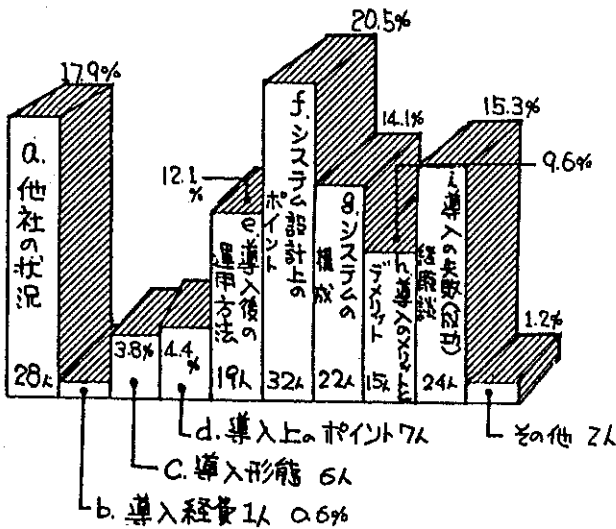
# コンピュータ化について

お22回定例会にて実施

—GLP施行以後、安全性試験システムのコンピュータ化につきまして、皆様大に苦勞なされていることと存じます。その過程において苦勞された点、問題点として残ったところ、疑問点など、今回アンケート調査致しました。皆様の御協力を感謝し、結果報告致します。(総数56名)

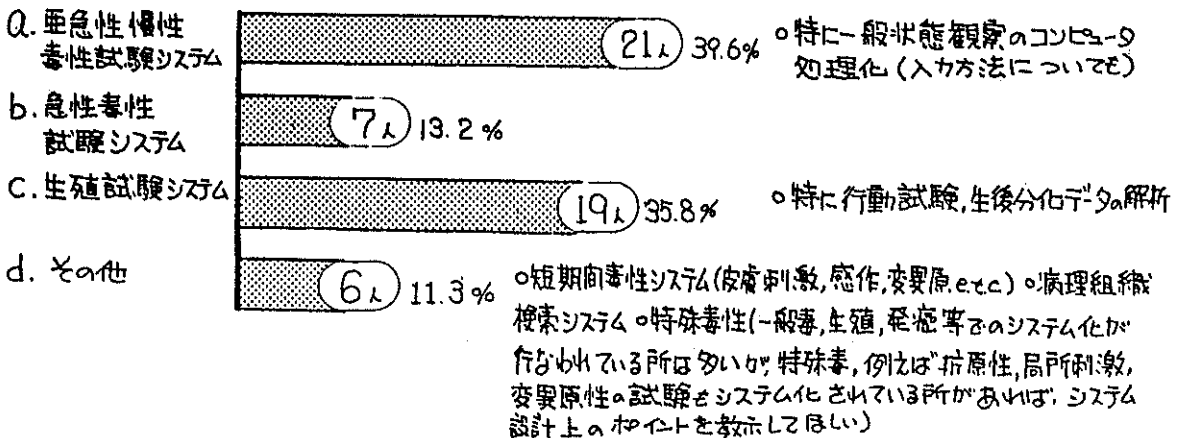
(以下は当会の運営のための設問です)

## (1) 安全性試験システムのコンピュータ化について何が知りたいですか



- Dataの質、保証、Dataの変更の程度、方法など
- システムのライフサイクルについて(長期的な見直し(せめて10年)を付けて)
- なぜコンピュータ化が必要か? 多額の費用をかけてコンピュータ化するメリットは?

## (2) 現在コンピュータが一番関心のある試験の部分はどこですか

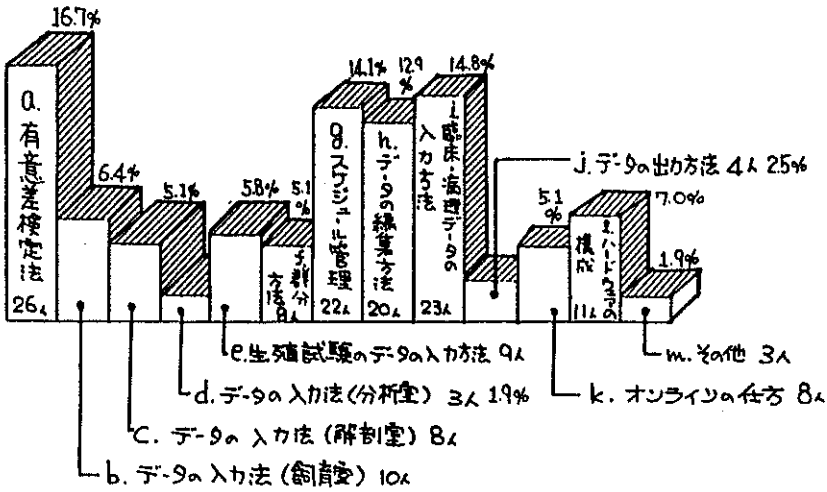


◦特に一般状態観察のコンピュータ処理化(入力方法について)

◦特に行動試験、生後分化テストの解析

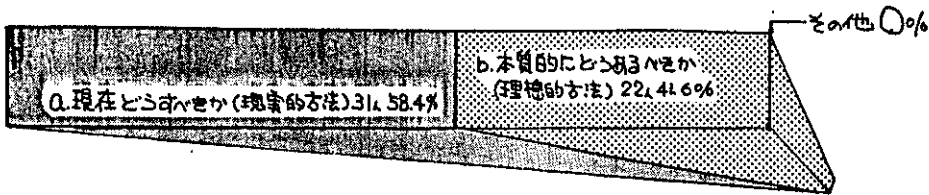
◦短期毒性システム(皮膚刺激、感作、変異原、etc) ◦病理組織検索システム ◦特殊毒性(一般毒、生殖、発癌等)のシステム化が行なわれている所は多いが、特殊毒、例えば抗原性、局所刺激、変異原性の試験をシステム化されている所があれば、システム設計上のポイントを教示してほしい)

### (3) システムの設計上で特に知りたかったプロセスは何ですか



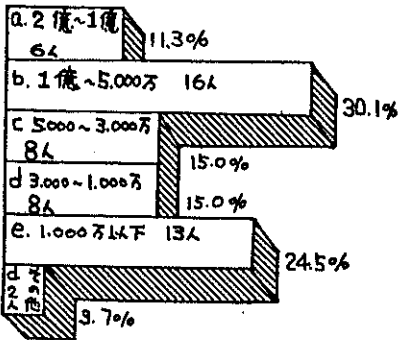
・臨牀・病理データの適切な入手方法について

### (4) 今後当会で討議する議題はどちらのほうが興味ありますか

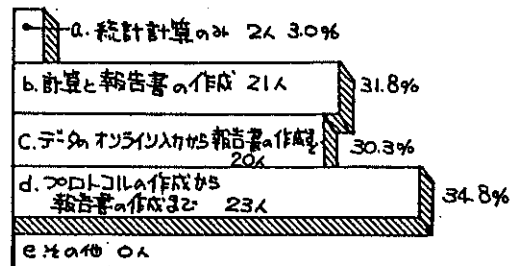


### (5) コンピュータ導入に対する考えを述べて下さい

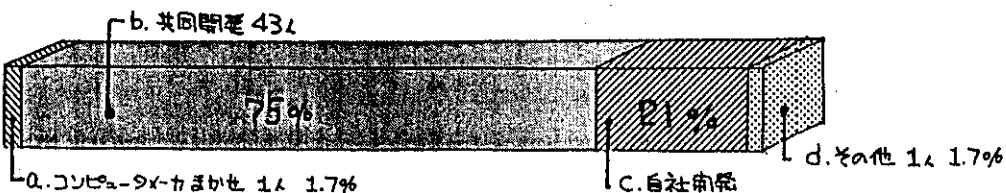
(1) システムはいくら位が必要ですか?



(3) 現実的にはどのあたりまでコンピュータ化するのメリットがあるでしょうか?



(2) システムの開発体制はどちらがよいですか?



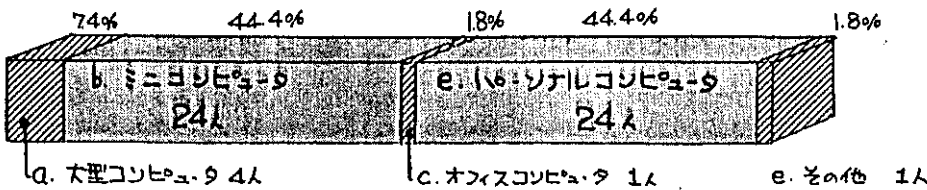
**(5) についての御意見**

- できれば全部コンピュータ化する方がよいかもしれないが、部分的に用いる方法もあると思うが……  
(データ整理, 統計解析等)
- (1) について、他の設備より意外に安く、その効果を考えれば、せめて人件費の半年分以上は投資するべきである。
- (3) の問題はハードの性能、規模によって異なってくると思う。
- コンピュータは、紙と鉛筆と消しゴムとノリとハサミのセットの多種である。コンピュータがこの単箱セットに比べて格段に使い難いのはコンピュータが悪いからである。コンピュータは、EDPの存在理由として存在させてはいけない。使いたい研究者が、単箱セットと同程度の容易さを使えるようにならなければいけないと思います。

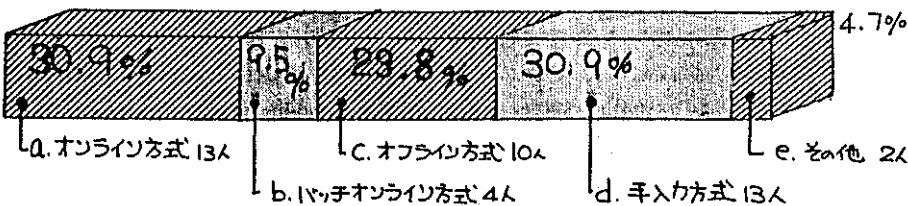
★ 以下は現在コンピュータを導入している方々へのアンケートです。★

**(6) 現在導入しているシステムは何ですか**

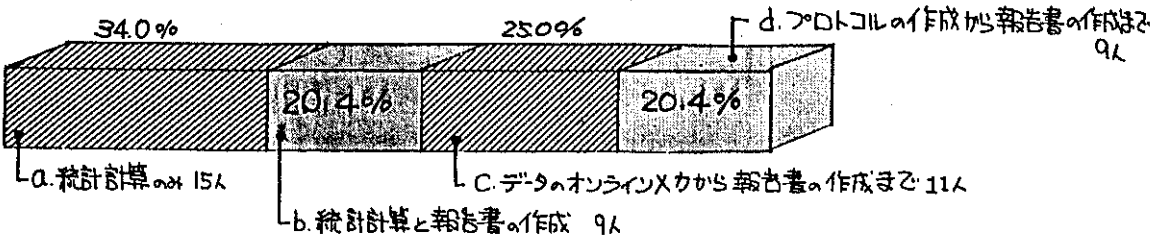
(1) 中心になるコンピュータは?



(2) 飼育データなどはどのような方式で入力していますか?



(3) 現在のシステムはどのレベルに入りますか?



その他質問以外のご意見……各種ガイドラインがあまりないか、ガイドラインとは違、た考え方を示した試験はやはりお上には認められえないのでしょうか。例えば1群20匹以上の群を4群以上設けたいとある試験種があるとする。その目的はあくまでも被験物質の毒性を評価するとならば、例えば、同じ動物数を用いて、80匹(20匹×4群)の動物に8段階(4匹を1匹)のdose levelを設定して毒性試験をするとしてもしたら、今以上に毒性評価が明確になる箇所も出てくることもあるのではないかと考えられます。このようなガイドラインからの逸脱は許されるのでしょうか。

## 第 2 1 回定例会出席名簿

日時：1985年4月20日（土）

場所：総評会館 2F会議室

御出席頂いた先生

11:00~14:00 基礎講座

・吉村 功（名古屋大学）

（途中 昼食）

14:00~17:00定例会

1 三上正秋（東洋コンタクトレンズ）	30 戸塚（東菱薬品工業）	59 齊藤太郎（科薬薬理センター）
2 長谷文雄（グレラン製薬）	31 大塚（"）	60 野田 勉（大阪市立環境科研）
3 大森繁夫（"）	32 国兼（"）	61 山岡秀明（住友化学工業）
4 岸 洋文（日本化薬）	33 内田英男（大正製薬）	62 茂田哲哉（日本レダリー）
5 田中 健（日本科学技術研修所）	34 井上孝志（"）	63 福田武司（日本生物化学センター）
6 岡 基（家畜衛試）	35 西山 勲（"）	64 五十嵐永喜（富士生物科学研）
7 荻原孝一（昭和薬品化工）	36 加藤正己（トーアエイヨー）	65 西田 誠（竹島製薬）
8 峯城 豊（ライオン）	37 小島 暁（養命酒製造）	66 渡辺則充（三井製薬）
9 池田正己（日本ハイボックス）	38 尾上正治（ヤクルト）	67 奥村紘二（ヒューマンライン）
10 中嶋康彦（キッコーマン）	39 滝沢 毅（日本ロッシュ）	68 "（"）
11 大川 豊（堀内伊太郎商店）	40 井野裕子（"）	69 "（"）
12 日浦謙一郎（ピーチャーム薬品）	41 相馬義徳（"）	70 松下 博（雪印乳業）
13 植村昌平（"）	42 内田（"）	71 千葉昌三（日本チバガイギー）
14 小笠原定則（関東医師製薬）	43 河村 寿（ブリストルマイヤーズ研）	72 貞永 納（協和発酵工業）
15 富安泰山（台糖ファイザー）	44 日浦 満（竹島製薬）	73 滝沢春雄（日本たばこ産業）
16 芳尾荘吉	45 大塚寺俊平（科研製薬）	74 五島滋喜（大鷲薬品）
17 安田栄一（佐藤製薬）	46 高木 悟（ヘキスト）	75 中島敏秀（化研生薬）
18 山下哲司（ロート製薬）	47 中村良治（日本アップジョン）	76 川田光裕（帝国製薬）
19 瀬川美秀（ゼリア新薬工業）	48 金子泰久（"）	77 山口龍一（三菱油化薬品）
20 武政俊彦（"）	49 中島信明（残留農薬研）	78 渡辺敏彦（科研製薬）
21 吉良和也（湧永製薬）	50 長田明彦（住友製薬）	79 佐藤洋一（キリンビール）
22 阿部俊一（ミドリ十字）	51 大塚芳正（持田製薬）	80 永見俊之（日本農薬）
23 藤倉元起（日研化学）	52 三内貞子（日生研）	81 福田誠一（全業工業）
24 小林克己（安評センター）	53 三浦昌己（東洋醸造）	82 河上喜之（実中研）
25 森山典之（帝国機器製薬）	54 今溝 裕（"）	83 大畑雅子（薬業時報）
26 桑 正弘（鳥居薬品）	55 藤田（岡本）（大塚製薬）	84 石塚修司（エスエス製薬）
27 飯田博司（ベーリンガー）	56 佐野正樹（生技研）	85 鈴木 稔（帝国機器製薬）
28 福本 充（参天製薬）	57 高橋行雄（日本ロッシュ）	86 水橋福太郎（クミアイ化学）
29 "（"）	58 下井信夫	

## (事務局 だより)

——この日おきに続いていった菜種梅雨も終わり、本格的な春到来となりました。会報16号をお届け致します。今号は生技研の佐野正樹氏によるGLD規制下のコンピュータシステムについての訳を載せることができました。また4月20日に開催致しました定例会にて実施しましたアンケート結果報告と合わせて皆様の御参考になれば幸いです。

——4月の定例会で入社後10回目を迎え、時の過ぎるのが早くただただ驚くばかりです。当初は受付の手際も悪く、出席者の方々には大変御迷惑をおかけ致しました。自分の無能さにひたすら冷汗をかきばかりで、定例会一週間前には夜も眠れず(?)食欲減退(?)となる自分が可ましいやら耻しい気持ちです。今となっては度胸もつき、発表される方への資料請求、会報の原稿の催足など進んで連絡できるようになりました。つまりは図々しくなってきたのです。この図々しさに便乗して会費お支払いのお願いに移ります。

——当会は年4回の会報を発行しておりますが、印刷代、送料と年々上がる一方、会費は不足当時のまま6年も頑張ってきました。事務局としては、酸欠の金魚よろしく<sup>カ</sup>の状態であるということをご々様に御理解戴きたくお願い申し上げます。今号で新規85年度となります故請求書を同封させて戴きます。

——事務局だよりは毎回金銭問題を載せ心苦しいばかりですが、水槽の金魚に新しい水草をお願い致します。(Yu.T)

——追伸：次回、第23回定例会は7月13日(土) 11:00~17:00、総評会館にて行ないます。広い会議室(定員100名以上)が借りる事ができましたので、皆様、多数の方の出席をお待ちしております!!

医薬安全性研究会 会報 No.16

昭和60年4月30日 発行

編集・発行 (株)サイエントリスト社

〒101 東京都千代田区神田駿河台3-2山崎ビル

☎03(253)8992 振替東京8-71335

印刷・製本 ナガノ印刷

1985©

〔医薬安全性研究会会員名簿〕

85 / 4 / 20 現在

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
(講師) 高橋 暁正		0424-88-4960	182	調布市染地1-3 多摩川住宅ハ-16-205(自)
増山元三郎	東京理科大学・理学部	03-260-4271	162	新宿区神楽坂1-3
吉村 功	名古屋大学・工学部	052-781-5111	464	名古屋市千種区不老町
相澤 篤 144			193	八王子市初沢町1231-19 高尾パークハイツB-1109(自)
阿部 俊一 105	(株)ミドリ十字	07902-2-5700	679-22	兵庫県神崎郡福崎町山崎214-1
芦沢 健拓 101	(株)日本ハイボックス	055666-2316	409-23	山梨県南巨摩郡南部町井手281
粟野 清一 145	関東医師製薬(株)	0236-72-5591	999-31	上山市弁天1-1-1
安藤 宗八 175	中外製薬(株)	03-281-6611	104	中央区京橋2-1-9
飯田 博司 3	日本ベーリンガーインゲル ハイム(株)	0727-93-8351	666-01	川西市矢向高田103
飯塚 三喜 129	日本ベーリンガーインゲル ハイム(株)	0727-93-8351	666-01	川西市矢向字高田103
五十嵐永喜 171	富士生物科学研究所	0551-36-2455	409-16	山梨県小淵沢町7659-5
五十嵐真一 84	中外製薬(株)	03-987-7111	171	豊島区高田3-41-5
池田 正己 153	(株)日本ハイボックス	055666-2316	409-23	山梨県南巨摩郡南部町井出281
石井 純一 172	東洋紡生化学研究所	0775-73-2111	520-02	大津市堅田2-1-1
石塚 修司 133	エスエス製薬(株)	0476-27-1511	286	成田市南平台1143
石山 浩之 132	日新製薬(株)	02365-5-2131	994	天童市大字清池字藤段1331
泉 英明 186	キリンビール	0272-52-7001	371	前橋市総社町1-2-2
磯野 修 27	一ツ橋大学	0425-72-1101	186	国立市中2-1
井手 一郎 41	聖マリア病院	0942-35-3322	830	久留米市津福本町422
井野 裕子 113	日本ロシユ(株)	0467-45-3191	247	鎌倉市梶原210
井上 孝志 183	大正製薬(株)	0486-63-1111	330	大宮市吉野町1-403
今井 節夫 120	(財)動物繁殖研究所	0298-97-0631	300-01	茨城県新治郡出島村深谷1103
今溝 裕 156	東洋醸造(株)	0558-76-2111	410-23	静岡県田方郡大仁町三福632-1
岩倉泰一郎 54	帝國製薬(株)	08792-5-2221	769-26	香川県大川郡大内町三本松567



氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
内田 英男 160			364	北本市東間4-104(自)
近江 扶紗 173	沢井製薬(株)	06-928-8180	535	大阪市旭区生江1-8-14
大内 幹夫 91	サントリー(株)	03-470-1131	107	港区元赤坂1-2-3
大川 豊 157			245	横浜市戸塚区汲沢2167(自)
大河内義徳 176	川澄化学工業(株)	09724-6-1212	876-01	大分県南海部郡弥生町小田
大塚 芳正 191	持田製薬(株)	0550-9-7881	412	御殿場市神場字上ノ原722
大畑 雅子 170	(株)薬業時報社	03-265-7751	101	千代田区神田神保町2-36北神ビル
大林 繁夫 93	グレラン製薬	03-429-5281	154	世田谷区桜新町2-12-3
大前 清 86	長瀬産業(株)	03-665-3174	103	中央区日本橋小舟町5-1
岡 基 73	農林水産省 家畜衛生試験所	02975-6-7826	305	茨城県筑波郡谷田部町観音台 3-1-1
小笠原定則 24	関東医師製薬(株)	0492-48-1355	359	所沢市北野1780
尾上 正治 99	(株)ヤクルト	0425-73-1131	186	国立市谷保1796
岡本 朋子 185	大塚製薬(株)	06-943-7722	540	大阪市東区大手通2-31
奥田 泰夫 178	吉富製薬(株)	06-201-1161	541	大阪市東区平野町3-35
奥富 康雄 161	化研生薬(株)	0422-44-0106	181	三鷹市下連雀3-37-10
奥留 敏之 138	鳥居薬品(株)	0473-78-4121	272	市川市南八幡3-14-3
奥村 紘二 151	ヒューマンライフ	03-986-3461	170	豊島区東池袋1-37-1 トーツヤビル5F
小崎 章夫 136	鐘紡(株)	06-921-1281	534	大阪市都島区友洲町1-5-90
加島 正明 112	日本実験医学研究所	02796-9-2216	377-09	群馬県吾妻郡吾妻町大字大戸花立 3303
柏木 力 57		0493-23-9045	355	東松山市新郷29-3
加藤 元 12	ダクタリ動物病院 日本動物病院協会	03-334-3536	168	杉並区久我山3-7-27
加藤 正己 71	トーアエイヨー(株)	0245-42-3141	960-02	福島市飯坂町湯野字田中1
金子 泰久 189	日本アップジョン(株)	0273-63-2211	370	高崎市大八木町168
金子 洋二 9	(株)生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
兼澤 敦 166	湧永製薬(株)	082645-2331	729-64	広島県高田郡甲田町下甲立1624
鎌田 紘八 78	琉球大学	09889-5-3331	903-01	沖縄県中頭郡西原町上原207
神沼 二真 39	東京都臨床医学総合研究所	03-823-2101	133	文京区本駒込3-18-22

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
河上 喜之 55	実中研付属前臨床医学研究所	044-755-5441	211	川崎市宮前区野川1433
河村 寿 148	プリストル・マイヤーズ研究所(株)	05646-2-2620	444-01	愛知県額田郡幸田町大字坂崎字双子山1
岸 洋文 119	日本化薬(株)	0273-46-1017	370-12	高崎市岩鼻町239
岸 佑治 122	和光堂(株)	03-861-8521	101	千代田区神田佐久間町4-20
喜多 大三 181	奈良医科大学	07442-2-3051	634	橿原市四条町840
北島 省吾 77	(株)日本ハイボックス	055666-2316	409-09	山梨県南巨摩郡南部町井手281
木原 和夫 123	扶桑薬品工業(株)	06-969-3131	536	大阪市城東区森之宮2-3-11
吉良 和也 127	湧永製薬(株)	082645-2331	729-64	広島県高田郡甲田町甲立1624
久保山盛雄 174	森永乳業(株)	03-713-1131	153	目黒区目黒4-4-22
国仲 晃行 53	東菱薬品工業(株)	0423-21-3522	184	小金井市貫井北町3-8-12
倉塚 和夫 65	栄研化学(株)	0484-46-1681	335	戸田市中町1-2-11
栗山 敏治 97	東洋醸造(株)	03-454-7511	108	港区芝浦4-5-13
桑山 典之 131	帝国臓器製薬(株)	044-833-5151	213	川崎市高津区下作延1604
甲田 彰 40			561	豊中市曾根東町2-10-4-457号 (自)
香田 繁 16	(株)生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
小島 暁 115	養命酒製造(株)	026579-5678	399-46	長野県上伊那郡箕輪町中箕輪 2132-37
小菅 博之 147	(株)医薬品産業研究所	03-813-0018	112	文京区小石川1-25-2
五島 滋喜 125	大鵬薬品工業(株)	0886-65-3570	771-01	徳島市川内町平石字えびす野224-2
小西 良士 146	帝国製薬(株)	0879-25-2221	769-26	香川県大川郡大内町三本松567
小林 章雄 44	愛知医科大学	052-831-9377	466	名古屋市昭和区鶴舞町65
小林 克己 59	(財)食品農薬品安全性 評価センター	05385-8-1266	437-12	静岡県磐田郡福田町塩新田字荒浜 582-2
小林 清志 110	(株)日本実験医学研究所	0276-63-6283	370-05	群馬県邑楽郡大泉町下小泉 2131-1
小林 紀彦 184	バイエル薬品(株)	06-261-8771	541	大阪市東区本町2-55-1 日本生命ビル10F
米虫 節夫 31	近畿大学	06-322-9397(自)	533	大阪市東淀川区東淡路4-27-2(自)
小山 薫 142	協和醗酵工業(株)	03-201-7211	100	千代田区大手町1-6-1大手町ビル
近藤 専治 192	エーザイ(株)	058689-3111	483	岐阜県羽島郡川島町
近藤 有子 81	生物医学研究所	0466-25-0666	251	藤沢市柄沢679-1

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
齊藤 太郎 118	(株) 三和化学研究所	03-232-1741	160	新宿区歌舞伎町2-3-21 明治通りビル
齊藤 実 11	(株) 生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
三枝 雅 7	(株) 生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
坂巻 政次 143	臨床医科学研究所	0486-23-0885	330	大宮市飯田新田234
佐藤 勝彦 51	ホーユ (株)	05616-2-1211	480-11	愛知郡長久手町大字長湫字榎木 1-12
佐藤 七平 68	日本実験医学研究所	0276-63-6283	370-05	群馬県邑楽郡大泉町下小泉2131-1
佐藤 洋一 187	キリンビール	0272-52-7001	371	前橋市総社町1-2-2
佐野 正樹 6	(株) 生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
三内 貞子 48	日本生物科学研究所	0428-31-5135	198	青梅市新町2221-1
茂田 哲哉 179	日本レダリー (株)	0484-71-1551	353	志木市柏町1-6-34
渋谷 靖義 69	持田製薬 (株)	0546-35-3211	426	藤枝市源助342
島村 和位 130	鳥居薬品 (株)	0473-78-4121	272	市川市南八幡3-14-3
下井 信夫 63		044-933-6621	214	川崎市多摩区宿河原352-302 (自)
白垣 国治 33	持田製薬 (株)	03-234-1261	115	北区神谷1-1-1
杉原 敏治 165	東洋紡績総合研究所	0775-73-2111	520-02	大津市堅田2-1-1
杉本 茂 111	(財)日本食品分析センター	06-386-1851	564	吹田市豊津町3-1
楢山 静優 96	エスエス製薬 (株)	0476-27-1511	286	成田市南平台1143
杉山 隆 25	北里大学薬学部	03-444-6161	108	港区白金5-9-1
鈴木 稔 46	帝国臓器製薬 (株)	044-833-5151	213	川崎市高津区下作延1604
芹沢 功 137	日本クレア (株)	03-711-0446	153	目黒区青葉台2-20-14
瀬川 美秀 163			176	練馬区豊玉北5-16-7 サンライズ豊玉403 (自)
惣田 隆生 149	塩野義製薬 (株)	06-384-1171	564	吹田市泉町1-22-41
相馬 義徳 168	日本ロシユ (株)	0467-45-3191	247	鎌倉市梶原200
大導寺俊平 62	科研製薬 (株)	0546-35-8940	462	藤枝市源助301
高市 雄之 47	田辺製薬 (株)	0484-42-4100	335	戸田市川岸2-2-50
高木 悟 100	ヘキストジャパン (株)	0492-43-1234	350	川越市南台1-3-2
箕城 豊 74	ライオン (株)	0465-48-1051	256	小田原市田島202
高島 宏昌 60	東京田辺製薬 (株)	03-907-1331	115	北区赤羽北2-33-3

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
高田 邦夫 126	日本化薬 (株)	03-237-5126	102	千代田区富士見1-11-2 東京富士見ビル
高塚 和彦 5	(株) 生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
高橋 昌三 117	日本チバガイギー (株)	0797-71-1171	665	宝塚市美幸町10-66
高橋 行雄 18	日本ロシユ (株)	03-214-5371	100	千代田区丸の内3-2-3富士ビル
高久あづさ 42	富山化学工業 (株)	03-348-6611	160	新宿区西新宿3-2-5
滝沢 毅 72	日本ロシユ (株)	0467-45-3191	247	鎌倉市梶原210
武井 啓司 2	日本レダリー (株)	0484-71-1551	353	志木市柏町1-6
竹内久米司 76	藤永製薬 (株)	03-333-8581	167	杉並区松庵1-13-5
武政 俊彦 164			369-02	埼玉県大里郡岡部町榛沢552 (自)
多田 芳晴 102	大塚製薬 (株)	0886-65-2126	770-01	徳島市川内町加賀須野463-10
田中 健 28	(株) 日本科学技術研修所	03-580-4771	151	渋谷区千駄ヶ谷4-23-1松栄ビル
田中 光男 22	田辺製薬 (株)	0484-42-4100	335	戸田市川岸2-2-50
塚田 良雄 34	ヘキストジャパン (株)	03-479-5111	108	港区赤坂8-10-16
辻 正義 19	久光製薬(株)研究所	09428-3-2101	841	鳥栖市田代大宮町408
戸塚 和男 61	東菱薬品工業 (株)	0428-31-2293	198	青梅市末広町1-7-1
富安 泰山 109	台糖ファイザー (株)	03-344-4411	160	新宿区西新宿2-1-1 新宿三井ビル内私書箱226号
朝野 芳郎 141	エーザイ (株)	03-813-1151	112	文京区小石川4-6-10
永井 伸和 169			320	宇都宮市鶴田町1704-9 (自)
永井 浩 20	札幌医科大学	011-611-2111	060	札幌市中央区南1条17
中尾 寿夫 134	日本セーリング (株)	06-396-2576	532	大阪市淀川区西宮原2-6-64
中島 敏夫 82	サンド薬品 (株)	05557-6-7955	401-03	山梨県南都留郡河口湖町河口363
中島 敏秀 196	化研生薬 (株)	0422-44-0109	181	三鷹市下連雀3-37-10
中島 信明 190	(財) 残留農薬研究所	0423-83-7641	187	小平市鈴木町2-772
中嶋 康彦 155	キッコーマン (株)	0471-24-5151	278	野田市野田399
長田 明彦 17	住友製薬 (株)	06-466-3919	554	大阪市此花区春日出中3-1-98
長谷 文雄 87	グレラン製薬 (株)	03-429-5281	154	世田谷区桜新町2-12-3
中林 保広 159	帝人 (株)	03-506-4870	100	千代田区内幸町2-1-1 飯野ビル
永見 俊之 83	日本農薬 (株)	03-274-3371	103	中央区日本橋1-2-5

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
中村 昭 89	東京田辺製薬 ㈱	03-907-1331	115	北区赤羽北2-33-3
中村 晃 182	(財)畜産生物科学安全研究所	0427-62-2775	229	相模原市下九沢 2277
中村 一成 21	厚生省国立多摩研究所	0423-91-8211	189	東村山市青葉町4-2-1
中村 久 56	(財)畜産生物科学安全研究所	0427-62-2775	229	相模原市下九沢 2277
中村 良治 128	日本アップジョン総合研究所	0273-63-2211	370	高崎市大八木町 168
中山 栄基 90	日本バイオアッセイ研究センター	0463-82-3911	257	秦野市平沢字大芝原 2445
西川 哲 8	静動協	0534-36-9021	433	浜松市小池町 1616
野田 勉 49	大阪市立環境科学研究所	06-771-8331	543	大阪市天王寺区東上町8-34
長谷川弘道 135	北陸製薬 ㈱	07798-8-5121	911	勝山市猪野口35字4-1
長谷川良夫 103	日本ケミファ ㈱	0489-52-4311	341	三郷市彦川戸1-22-1
秦 正弘 139	鳥居薬品 ㈱	0473-78-4121	272	市川市南八幡3-14-3
花井 道夫 180	和光堂 ㈱	03-300-0111	182	調布市若葉町2-2
浜田 悦昌 70	持田製薬 ㈱	0546-35-3211	426	藤枝市源助 342
早坂 巧 106	千寿製薬 ㈱	0727-83-2731	664	伊丹市大鹿桜ヶ丘1-1
林 一 154			274	船橋市田喜野井5-16-2(自)
原 宏行 50	スミスクライン藤沢	03-346-1640	160	新宿区西新宿2-4-1 新宿NSビル
半田 淳 67	日本化薬 ㈱	0273-46-1011	370-12	高崎市岩鼻町 239
平川 公夫 108	㈱生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町 95-10
博谷 和男 80	大阪府立大学	0722-52-1161	591	堺市百舌鳥梅町4-804
弘中惇一郎 45	霞ヶ関総合法律事務所	03-431-8391	105	港区虎ノ門3-3-3 虎ノ門南ビル
福田 武司 116	㈱日本生物科学センター	05845-4-5631	503-06	岐阜県海津郡海津町福江 52
藤井 彰 23	日本大学松戸歯学部	0473-68-6111	271	松戸市栄町西2-870-1
藤井 興 37	三共 ㈱	03-542-3511	104	中央区銀座3-10-17
藤田 常夫 32	小野薬品工業 ㈱	075-961-1151	618	大阪府三島郡島本町桜井3-1-1
藤盛 義英 15	秋田県環境技術センター	0188-32-6358	010	秋田市八橋字下八橋 191-18
舟喜 光一 98	持田製薬 ㈱	03-234-1261	101	千代田区平河町1-4-15

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
松岡 信男 36	大日本製薬(株)	06-384-1141	564	吹田市江ノ木町33-94
松本 一彦 1	東洋醸造(株)	0558-76-2111	410-23	静岡県田方郡大仁町三福632-1
松本 健 104	日水製薬(株)	02963-5-1221	307-01	結城市北南茂呂1075-2
松本 敬由 92	三共(株)	05384-8-1266	437	袋井市堀越717
三浦 昌己 114	東洋醸造(株)	0558-76-2111	410-23	静岡県田方郡大仁町三福632-1
三上 博輝 75	日本機器製薬(株)	07954-2-5500	673-14	兵庫県加東郡社町木梨
三上 正秋 152	東洋コンタクトレンズ(株)	052-523-1111	451	名古屋市西区東枇杷島町5
水橋福太郎 94	クミアイ化学工業(株)	05373-5-3156	439	静岡県小笠郡菊川町加茂3360
宮崎 三弘 64	筑波大学附属病院	0298-53-3202	305	茨城県新治郡桜村天久保2-1-1
村上 彰 158	帝人(株)	03-506-4870	100	千代田区内幸町2-1-1飯野ビル
森口 幸栄 26	富士化学工業(株)	07647-2-2323	930-03	富山県中新川郡上市町横法音寺55
諸橋 鉄男 88	東京田辺製薬(株)	03-907-1331	115	北区赤羽北2-33-3
安田 栄一 177	佐藤製薬(株)	0426-61-5578	193	八王子市狭間町1468
彌富 耿彦 140	日本特殊農薬製造(株)	0425-83-2179	191	日野市豊田3-1-1
柳本 武美 124	統計数理研究所	03-466-1501	106	港区南麻布4-6-7
山岡 清 121	京都大学	075-751-2111	606	京都市左京区吉田下阿達町
山岡 秀明 95	住友化学工業(株)	0797-73-0221	665	宝塚市高司4-2-1
山口 和子 107	実中研付属前臨床医学研究所	044-755-5441	211	川崎市宮前区野川1433
山口 龍一 167	三菱油化薬品(株)	0298-87-1020	300-03	茨城県稲敷郡阿見町大字若栗 字降木500
山下 彰三 195	東宝薬品工業(株)	075-955-8511	617	長岡京市勝竜寺近竹7-4
山下 和男 60	三共(株)	05384-2-4356	437	袋井市堀越717
山下 哲司 85	ロート製薬(株)	06-758-1231	544	大阪市生野区巽西1-8-1
山田 明男 16	大阪市立環境科学研究所	06-771-8331	543	大阪市天王寺区東上町21
山田 久陽 193	大正製薬(株)	0486-63-1111	330	大宮市吉野町1-403
山本 好男 188	滋賀医科大学	0775-48-2201	520-21	大津市瀬田月輪町
横井 義之 194	鐘紡(株)	06-921-1281	534	大阪市都島区反沢町1-5-90
横田二三男 79	(株)相互生物医学研究所	03-316-3321	166	杉並区高円寺南1-34-5

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
芳尾 莊吉 30		045-771-1524	236	横浜市金沢区並木 1-22-3-203 (自)
吉岡 修 162	サントリー(株)	075-962-3101	618	大阪府三島郡島本町若山台 1-1-1
吉田 剛 13	ペーリンガーインゲル ハイム(株)	0727-93-8351	666-01	川西市矢向字高田 103
渡辺 敏彦 197	科 研 製 薬 (株)	03-946-2111	113	文京区本駒込 2-28-8
渡辺 康 150			174	板橋区中台 3-27 I の 202 (自)
(退会者)				
内藤 雄一	(株) 生物科学技術研究所			
大野 宏士	東 洋 醸 造 (株)			
奥村 昌也	日 研 化 学 (株)			
田村 稜	新日本実業(株)			

