

# 医薬安全性研究会

会報 No.19

Feb. 1986

## 目次

催奇性試験評価の方法と概念 [連載第一回] D. W. ゲイラー .....	1
GLPにおけるQAUの役割について 日本レダリー(株) 中村隆太郎 .....	9
コンピュータシステムを利用したGLP安全性試験における QAU検閲について 大塚製薬(株) 吉田秀雄 .....	15
コンピュータシステムと生データ (株)生技研 佐野正樹 .....	19
第12回国際計量生物学会議(IBC)報告 .....	35
計量生物学会から1986年度年会のお知らせ .....	38
第25回定例会出席者名簿 .....	39
事務局だより .....	40

Methods and Concepts of Biometrics  
Applied to Teratology  
(催奇形試験評価の方法と概念)

D. W. GAYLOR : D.W.ゲイラー  
[訳] ヘキストジャパン(株) : 高木 悟

I. INTRODUCTION (序論)

この章では、催奇形試験から得られるデータの、統計学的な解析にしばしば用いられるいくつかの手技について述べる。この章の殆どの部分はlitter sizeが複数である動物種に主眼をおいて議論している。そこで生じる疑問は催奇形作用の指標として最も役に立つ情報は何かという事である。ここで提起されている議論は、標本の大きさを決める為に必要とされるlitterあるいは胎仔という実験の最小単位の大きさを、いかに正しく選択するか<sup>1)</sup>と言う事である。催奇形試験においては、常に実験の変動が大きい<sup>2)</sup>為、繰り返し実験を行なう事を強調したい。

また、致死率や胎仔奇形発生率の計算方法についても述べると同時に処置群と対照群の動物を比較するための統計学的検定方法についても述べたい。さらに、用量依存性を明らかにする為の適切な数学的モデルの利用についても議論したい。

【litter: 同産群(同一の母体から産まれた仔の1群)】

II. MEASURES OF LETHALITY (致死率の算出)

A. Corpora Lutea, Implants, and Live Fetuses (黄体, 着床<sup>3)</sup>, 生存胎仔)

卵の着床期間に化合物が投与される場合、黄体数あるいは着床数が早期致死率の算出に用いられる。着床した後に化合物が投与される場合は、しばしば生存胎仔数のみが致死率の算出に用いられる。

j番目のlitterにみられる黄体数を $c_j$ 、着床数を $m_j$ そして生存胎仔数を $f_j$ とした時、(ただしjは $j=1, 2, \dots, n$ で同様に処置された妊娠母獣の数を示す。) litter当たりの平均化した黄体数を示す最も客観的な推定値は単純算術平均 $\bar{c}$ である。

この時の $\bar{c}$ はn litterの総黄体数を妊娠母獣の数nで割った値である。

$$\bar{c} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n c_j = \frac{1}{n} (c_1 + c_2 + \dots + c_n)$$

同じ手順でlitter当たりの平均化した着床数、生存胎仔数についても計算する。

また、黄体数の標本標準偏差値 $s_c$ については次式によって計算される。

$$s_c = \left[ \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (c_j - \bar{c})^2 \right]^{\frac{1}{2}}$$

同様の計算方法を着床数、生存胎仔数の標本標準偏差についても用いる。

たとえ黄体数、着床数あるいは生存胎仔数が正規分布していなくても、『中心極限定理』が示す様に標準化されてない変数の平均値は（その数が増加する事により）迅速に標準化されていく。（Mood, 1950）

【中心極限定理：母平均が $\mu$ である任意の無限母平均から大きさnなる無作為標本を抽出する場合において、その標本平均を $\chi$ とすれば、 $\chi$ は平均 $\mu$ 、分散 $\sigma$ をもってほぼ正規型の分布に従う。nが大なるほどその近似は正規分布に近く、 $n \rightarrow \infty$ の極限においてそれは正規分布に全く一致する。】

それ故、黄体数の平均値の近似した信頼限界は $n \geq 10$ の時 $\bar{c} \pm t s_c / \sqrt{n}$ によって計算される、この時のtは自由度[n-1]と選択した信頼水準によってt-分布表より得られた値である。

この信頼区間には選択した信頼水準における黄体数の真の平均化した値（すなわち同様の条件下で処置したすべてのlitterについて期待できる値）が含まれている。

同じ手順によりlitter当たりの平均化した着床数と生存胎仔数の近似した信頼区間も計算する。この近似は $n \geq 10$ の時非常に良く近似するが、もちろん10例でlitterの数が充分であるという意味ではない。要求されるlitterの数は希望する精度とその分散にかかっている。

たとえば16litterの群における生存胎仔数が 9, 12, 10, 8, 7, 12, 11, 13, 8, 7, 11, 12, 10, 10, 12, 8 だとすればその平均化したlitter sizeは10で標本標準偏差値は1.97である。

$$s_f = \left\{ \frac{1}{15} [(9-10)^2 + (12-10)^2 + \dots + (8-10)^2] \right\}^{\frac{1}{2}} = 1.97$$

よって生存胎仔数の平均値に対する95%信頼区間は $10.0 \pm 1.05$ である。

$$\bar{c}=10.0, t_{15}(5\%)=2.13, s_f=1.97, n=16$$

$$\therefore \bar{c} \pm t s_f / \sqrt{n} = 10.0 \pm 2.13(1.97) / \sqrt{16} = 10.0 \pm 1.05$$

標本の大きさの中央値は与えられた $\pm d$ の精度を達成することができるだけの大きさである必要があり、それは $n = t^2 s^2 / d^2$ で与えられる。この時の $t$ は希望した信頼限界と自由度 $[n-1]$ から得られる。

$$d = t s_f / \sqrt{n} \rightarrow n = t^2 s^2 / d^2$$

しかし、正確な自由度 $[n-1]$ は標本の大きさが決定するまで決める事ができないので、取り敢えず近似的に自由度が無限大の時の $t$ 値を用いる。たとえば、平均化した生存胎仔数を95%の信頼度で $\pm 0.5$ 以内に決めようとするならば $t$ 表より $t=1.96$ である。 $s_f=1.97$ をもったlitter sizeの標準偏差推定値を用いると要求するlitter数の近似した中央値は次式の如く $n \approx 60$  litterになる。

$$n = \frac{(1.96)^2 (1.97)^2}{(0.5)^2} = 59.6 \quad \text{or} \quad \underline{60 \text{ litters}} \quad 4)$$

この方法は、実験の途中でも希望した精度を達成するのに、十分な標本の大きさの推定に用いられる。

標本の大きさが充分であることを更に確かめる為には、求めるlitter数を次式により計算する。

$$n = \frac{(t_1 + t_2)^2 S^2}{d^2}$$

この時、 $t_1$ は希望した信頼水準に相当する自由度 $[n-1]$ の $t$ 値で、 $t_2$ は標本の大きさが希望した精度を達成するのに十分な確率に相当する自由度 $[n-1]$ の片側用 $t$ 値である。この場合も取り敢えず近似的に自由度が無限大の時の $t$ 値を用いる。先の例題で、平均化したlitter sizeを95%の信頼度で $\pm 0.5$ 以内に推定することが充分にできる、標本の大きさを90%の確率で要求するならば次式によってlitterの数を推定することができる。

$$n = \frac{(1.96 + 1.28)^2 (1.97)^2}{(0.5)^2} = \underline{163 \text{ litters}} \quad 5)$$

上で述べた致死率の算出の議論は、1群 $n$ 匹の妊娠動物が与えられた条件下の同時点において同様に処置されているという単純な設定のもとで適用されている。そ



の時点で、実験の為に使用する動物の総数はそれぞれの異なった群（例えば、異なった投与量とか異なった投与経路の群）で無作為に割り当てても構わない。標準的な致死率と信頼限界の推定は通常の実験条件下に対してのみ適用される。

もし、実験を  $r$  回あるいは  $r$  個所の異なった研究所で繰り返し行なうとすれば、推測の結論はより一般性をもつだろう。  $\bar{f}_k$  が  $k$  回目 ( $k=1, 2, \dots, r$ ) の実験で得られた litter 当たりの平均胎仔数だとすれば、次式によって litter 当たり平均化した胎仔数の総合的な推定ができる。

$$\bar{f} = \frac{1}{r} \sum_{k=1}^r \bar{f}_k$$

この推定量  $\bar{f}$  は個々の繰り返しに対して同じ重みを与えている。もし標本の大きさが  $n_k$  が繰り返す間にかかなり変化し、そしてそれぞれの標準的な反応の相違が比較的少ないならば、個々の実験ごとに、それぞれの litter 数で重みづけられた平均的な値の推定をすることが望ましい。これらの設定に対する分散と信頼限界の計算はかなりより複雑である。(Anderson and Crump, 1967)

実験の繰り返しで得られる litter 当たりの黄体数と着床数の総合的な平均値は同じ手順で行なう。

## B. Percentages : Preimplantation Loss, Resorptions, and Dead Fetuses

(割合：着床前胚死亡、吸収胚、死亡胎仔<sup>6)</sup>)

百分率を用いて理由は、litter 間にみられる黄体数あるいは着床数の変動を調整することによって致死率をより高い精度で算出する為である。

化合物が妊娠初期に投与された場合、早期致死率の算出に着床前胚死亡の割合が用いられる。これは黄体数から着床数を引くことにより推定でき、総黄体数との割合あるいは結果的に着床した黄体数との割合として表わされる。

吸収された着床数の割合は、着床終了した後に化合物が投与された時みられる胚芽死亡率として算出される。しかし、もし化合物が着床以前に投与されたならば着床数が減少することにより吸収胚の割合が増加するので適当でない。

もし後期胎仔死亡と吸収胚（胚芽死亡）の間に区別をつけるならば胎仔死亡になる着床数の割合は計算できる。これも同様に、もし化合物が着床期間に投与さる

ならば胎仔死亡率の適切な算出はできない。致死率の合計は吸収胚によって確認される胚芽死亡あるいは後期胎仔死亡になった着床数の割合によって表わされ、同等に生存胎仔数の割合によっても表わされる。

この節で取り上げたすべての割合について言えることは、平均的な割合が単純に割合の合計をlitter数で割った値であるということである。たとえば、同様に処置されたn匹の母獣群における吸収胚の平均的な割合は次式に示される。

$$\bar{R} = \frac{1}{n} \sum_{j=1}^n R_j$$

このとき $R_j$ はj番目のlitterにみられた吸収胚の割合である。

次に吸収胚の割合に対する標本標準偏差値を計算すると下記の様になる。

$$S_R = \left[ \frac{1}{n-1} \sum_{j=1}^n (R_j - \bar{R})^2 \right]^{\frac{1}{2}}$$

この標本標準偏差値はlitterの数が10以上の場合に $\bar{R} \pm t_{SR} / \sqrt{n}$ によって得られる真の吸収胚の割合を含んだ信頼区間に対して非常によく近似する。tは選んだ有意水準と自由度が[n-1]の時の値である。同様に着床前胚死亡あるいは胎仔死亡の割合についても近似した信頼区間を計算することができる。死亡胎仔の割合については、特に、死亡胎仔がないという場合があるが、この時はすべてのlitterに対して $D_j=0$ と $S_D=0$ を与える。着床総数 $\sum m_j$ のうち死亡例がみられないものに対してその信頼区間は二項分布に基く 7)。(Mood, 1950)

r回繰り返した実験においては、litter当たりの吸収胚の総合的に平均化した割合の推定値は次式の如く与えられる。

$$\bar{R} = \frac{1}{r} \sum_{k=1}^r \bar{R}_k$$

この時、 $\bar{R}_k$ はk回目の実験の平均化した値を表わしている。あるいは、個々の実験ごとに、それぞれのlitterの数で平均化された重みの推定値を用いるのかも知れない。これらの推定値の分散についてはAndersonとCrump(1967)によって議論されている。繰り返された実験から得られる個々のlitterごとの生存胎仔あるいは死亡胎仔の平均化したパーセントに対する平均化も、同様の手順で算出できる。

### C. Percent of litters with Resorptions or Dead fetuses

(吸収胚あるいは死亡胎仔をともなったlitterのパーセント)

前節で、それぞれのlitterについて吸収胚あるいは死亡胎仔の割合を計算し、致死率を算出する為にその割合を平均化した。それ以外にも、吸収胚あるいは死亡胎仔をともなったlitterの割合を算出する方法がある。一般的にlitter当りの吸収胚の割合が高くなると吸収胚をともなったlitterの割合も同様に高くなることが期待できる。それ故、通常この2つの算出値には高い相関性あり、吸収胚の程度においてほとんど同じことを言っている。

しかしながら、ほんの少しのlitterについてのみ吸収胚が集中している結果litter当たりの平均化した吸収胚の割合がかなり高くなる可能性がある。それ故、吸収胚が1つ以上あるlitterの割合を計算し吸収胚がlitter間に広がっているかどうか、数litterに集中しているかどうかについて算出する必要がある。死亡胎仔の場合も同様である。

二項分布から吸収胚あるいは死亡胎仔をともなったlitterの割合に対する近似的な信頼限界を得ることができる。これは単にラフな近似であり、二項分布を適用する為に要求される条件としては吸収胚あるいは死亡胎仔が含まれる確率が各litterで同じくらいでなければいけない。しかし、litter sizeが多様化している上に吸収胚あるいは死亡胎仔の得られる確率も異なっているので、この条件は確実に満足できるものではない。

1) 『実験の最小単位の大きさを、いかに正しく選択するか』とはどの様なことか？

1 母体から複数の胎仔が得られる場合、個々の胎仔を独立の標本値として扱うかあるいは同腹仔をまとめて独立の標本値として扱うかにより、その解析の内容が異なるので実験の最小単位の大きさをどちらにするか正しく選択する必要がある。

2) 『常に実験の変動が大きい』のなぜか？

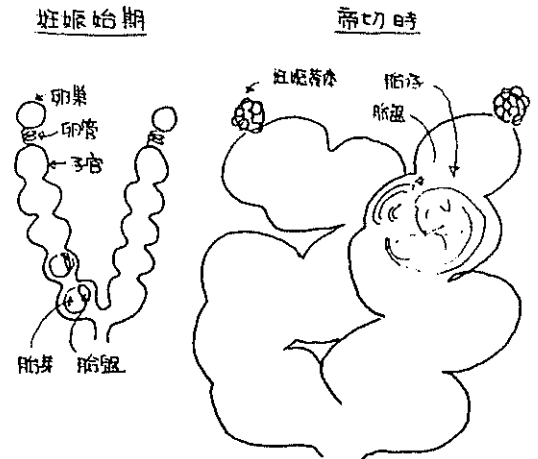
催奇性試験で一般に算出される胎仔致死率や奇形発生率などは、個々の母体によりその同腹仔数が異なり計算式の分母となるデータがバラツキ、更に得られた同腹仔の中の死亡仔数や奇形仔数が異なる為に計算式の分子となるデータがバラツクので、常に実験データの変動が大きくなると考えられる。

3) 『黄体、着床』の説明

卵巣より排卵された卵子は受精後すぐに卵割が始り、子宮壁に着床して胎盤を形成すると共に胎芽から胎仔へと成長する。

この時、卵巣には妊娠黄体が形成され帝王切開時に肉眼あるいは実体顕微鏡で観察することができる。

また、胎盤が形成されると子宮壁に胎盤内の凝縮された血液による痕跡が残る為、肉眼であるいは染色して着床の痕跡を検出することができる。



4) 『60 litters』の説明

Median sample size の推定を行う式によって得られた値で、ここでは求めようとする平均生存胎仔数を  $\pm 0.5$  即ち 1 匹程度の差しか認めないとすれば、その実験の例数をまず 60 例で実施し推定を行えば比較的よい精度が得られるという値である。



## 5) 『163 litters』の説明

Sample size の設定を行う式によって得られた値で、ここでは平均値の推定をいくら正しく行っても全ての母体が平均値の値をとるわけではなくバラツキがあり、そのバラツキを考慮に入れるとすれば少し多めに例数を163例にするばよいという値であると考えられる。

しかし、本文のなかで述べている様な意味「標本の大きさが充分であることを更に確かめる為に」この式を用いるは、不適當でおそらく著者が誤解していると思われる。

## 6) 『着床前胚死亡，吸収胚，死亡胎仔』の説明

催奇形試験でいう胚・胎仔死亡はその死亡時期により一般に、つぎの6つに分類されているが、この定義は必ずしも統一されていない。

### 初期死亡(①～④)

- ① 着床前胚死亡：排卵後あるいは受精後着床する以前に死亡した場合で、黄体数から着床数を引くことにより算出される。
- ② 着床痕：子宮壁に着床した痕跡だけがみられる場合。
- ③ 胎盤遺残：吸収されつつある胎盤だけがみられる場合。
- ④ 吸収胚：胎盤上に浸軟して灰色を呈し吸収されつつある胎仔組織がみられる場合。

### 後期死亡(⑤～⑥)

- ⑤ 浸軟胎仔：皮膚が赤味をおびて浮腫状になった胎仔がみられる場合。
- ⑥ 胎仔死亡：生存胎仔と形状が同様だが死亡している場合。

## 7) 『その信頼区間は二項分布に基く』の意味は？

死亡数が0になる場合が多いと正規分布で近似できないので二項分布に近似する必要がある。

## 第24回医薬安全性研究会定例会要旨

### GLPにおけるQAUの役割について

日本レダリー株式会社

薬理研究部信頼性保証室

中村隆太郎

#### 1. はじめに

##### 1-1. GLP制定の経緯と背景

- 1975 7 米国上院ケネディ保健小委員会でS社の申請資料の問題点指摘
- 10 米国会計検査院によるFDAの赤色2号発癌性試験の問題点指摘
- 1976 3 米国PMA「自主規制GLPガイドライ」発表
- 4 米国FDAによるパイロット査察開始
- 10 日本厚生省薬務局長通知
- 11 米国FDAのGLP規制案発表
- 1978 日本厚生省GLP検討委員会発足
- 12 米国FDAのGLP規制公布
- 1979 6 米国FDAのGLP規制発効
- 9 日本厚生省薬事二法案成立(付帯決議でGLP促進)
- 1981 7 日本厚生省GLP案発表
- 1982 3 厚生省薬務局長通知(第313号):GLP基準発表
- 1983 4 厚生省薬務局長通知(第313号):GLP基準発効

##### 1-2. 予備査察でFDAが指摘した問題点

- 1 動物・組織標本・オリジナルデータの紛失
- 2 転記ミス
- 3 プロトコールの不備
- 4 担当職員のトレーニング不足
- 5 動物管理手順の不適切さ
- 6 動物識別の混乱
- 7 データの恣意的選択

2. 信頼性保証に関する313号薬務局長通知の規制(詳細は当日配布資料参照)

- 第 2 条 信頼性保証部門の定義
- 第 4 条 行政査察
- 第 6 条 運営管理者と信頼性保証部門
- 第 8 条 信頼性保証部門
- 第 27 条 最終報告書

3. 施設、設備、機器(ハード面)の信頼性の保証

- 3-1 試験実施施設の職員及び組織
- 3-2 施設、区域(動物飼育、動物飼育用品供給、被験物質/対象物質の取り扱い、試験操作、資料保管、管理用施設)
- 3-3 設備、機器(SOP,維持管理)

4. 試験に関する信頼性の保証

- 4-1 試験系
- 4-2 被験物質
- 4-3 試験実施手続き
- 4-4 最終報告書

5. 厚生省査察の状況

昭和60年9月26日及び10月1日付薬事日報に記載された"GLP査察結果の概要について"(別添)を紹介した。

# GLP査察結果の概要について

厚生省薬務局審査第一課  
GLP査察官

鶴田康則

わが国のGLP（医薬品の安全性試験の実施に関する基準）は、昭和五十七年三月に公表され、翌年四月一日から全面実施された。GLP制度の目的は、新医薬品の承認申請等の際に添付される動物実験データなどの信頼性をより一層高めるため、ソフト面、ハード面から試験実施上の遵守基準を定めたものであり、動物実験などのもう一つ、特に医薬品の承認申請及び新医薬品等の再審査申請などのために行われる安全性に関する非臨床試験を対象としている。

## 信頼性確保が主眼

医薬品の品質、有効性及び安全性の確保を図るため、現在図に示すように種々の薬事規制が行われている。すなわち、医薬品を市販するためには規制当局（厚生大臣）の承認を得る必要があり（承認審査制度）、更に承認を得たものの製造段階での品質確保を図るための製造管理制度がある。次に流通段階での品質保全と適正な情報伝達の確保を図るための流通管理制度、そして市販後の評価を行う評価管理制度の四つの内容から成り立っている。

GLPは、規制当局に提出するデータの質と信頼性を確保するためのものであり、薬事規制上、主として承認審査制度に關係している。現在新医薬品の認可に際して要求される資料は次の七項目であり、GLPが適用される試験は四の資料を作

成するに当たって実施される試験である。新医薬品の認可に必要な資料

- 一、起原または発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料
- 二、物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料
- 三、安定性に関する資料
- 四、急性毒性、亜急性

## GLP基準の概要

GLP規制の端緒は、米國で試験データをチェックしたところ、データの質や信頼性に関し改良すべき多くの点を見出した。一九七五年にさかのぼる。そして、データの質と信頼性を保証する技術的・行政的手法が検討されてきたものであるが、このGLPは國際的なデ

データの相互受け入れについて一つのモノサシを与えることにもなった。医薬品の開発は非常に長期に、かつ高い費用を要するものであるが、GLPに適合するものであれば國際的にデータを共用できることになり、このことは時間的または経済的な節約などのメリットとなる。外國データの

毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料

- 五、薬理作用に関する資料
  - 六、吸収、分布、代謝、排泄に関する資料
  - 七、臨床試験の試験成績に関する資料
- 以下、GLP基準及び査察とその評価の概要について簡単に述べることとする。

受け入れの内滑化の観点から、厚生省はGLPの外國との相互証明及び相互データ受け入れに関し、外國政府との二國間協定の取り決めを進めている。これまでに米國（昭和五十八年四月）、スイス（五十八年八月）及び英國（五十九年三月）の三國との間にGLPに関する相互認定について二國間協定を結び、円滑な外國データの受け入れを図っている。更に西ドイツ、フランスについても協定の締結に向けて相互交渉を進めている段階である。

さて、GLPについては、データを作成する試験施設の組織・運営体制及び施設・設備に関する基準を定めたものであり、ソフト及びハードの両面から大別すると次のようになる。

- ① 試験実施施設の職員及び組織に関する規定
  - ② 試験の適正実施、信頼性確保のための社内査察に関する規定（信頼性保証部門の設置）
  - ③ 試験操作等の標準化に関する規定
  - ④ 被験物質及び対照物質の取り扱いに関する規定
  - ⑤ 試験計画の立案、実施に関する規定
  - ⑥ 試験の報告及び記録等の保存に関する規定
  - ⑦ ハード面
    - ① 試験実施施設内の各種施設の構造、広さ、配置等に関する規定
    - ② 試験機器に関する規定
- GLPの基本的考え方（精神）は、従来より存在していたものであり、GLP規制前はいわばデータの質や信頼性を保証するための基本的ルールに於いて成文化したものがなかったにすぎないといえる。従って、成文化したために、または規制としたために、試験に従事する者のデータの質や信頼性に対する姿勢が、安易あるいはおろそかになってはならないということが大切であると考えられる。このデータの質と信頼性の向上については、いわば科学者の良心として普遍的に要求されるものであり、GLPはこういった精神的土台の上に成り立っている。

# GLP 査察と

## その評価の概要

わが国のGLPは、五十八年四月から実施に移され、同年六月には遵守状況をモニターする査察の実施要領が制定され、査察が実施されてきた。以下GLP査察の評価システム及びその結果について簡単に述べることとする。

### GLP適合状況の評価

は、通知(昭和五十九年六月一日薬発第四〇〇号)でも明らかのように、査察担当者が作成した査察報告書などをと、GLP評価会議(厚生省薬務局、国立衛生試験所および国立予防衛生研究所の専門家職員より構成される。)において行われる。査察からGLP評価結果の通知までのフローを示すと次のようになる。

査察(査察報告書の薬務局長への報告)GLP評価会議GLP評価結果の内示GLP評価結果の通知

### (1)評価区分

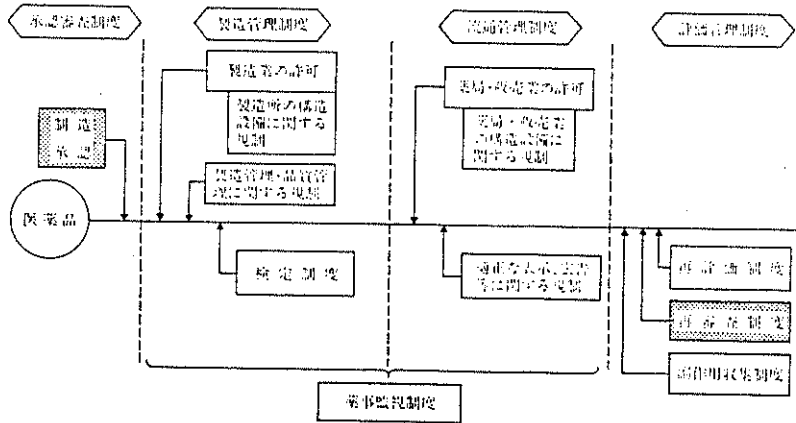
評価は次に示す評価区分(昭和五十九年六月一日薬発第四〇〇号通知)に従って行われる。即ちA、B、Cの三段階評価

である。  
評価A…GLPに適合する。  
評価B…一部GLPに不適合であるが、当該部分について改善処置が講じられたか、または、当該部分による試験の信頼性及び不影響が許容し得る範囲のものであると認められる。

評価C…全部または一部GLP不適合であり、当該試験施設で実施されたGLP適合試験の信頼性が損なわれていると認められる。  
これを、更に少し説明を加えると次のようになるが、評価は総合的視点を基本にしており、これは一つの目安である。即ち、マイナーな所見であっても、いたるところに指導すべき事項が散見される場合など、全般的にみてGLP体制が整備されておらず、必ずしも信頼性に及ぼす影響が許容し得る範囲と考えられない場合は、明らかに不適合所見がなくてもBに評価される場合もあり得るものと考へている。

A II 査察対象試験データは受け入れて差し支えない。  
B II 査察対象試験データは受け入れて差し支えない。  
C II 査察対象試験データは受け入れて差し支えない。

薬事規制に関する制度の概要



全く異議ある状態がな  
いか、あっても指導事項  
として処置する内容のも  
のである。

指導事項はあっても信  
頼性に及ぼす影響がほと  
んどない事項であるこ  
と。

B II 査察対象試験デー  
タは受け入れて差し支え  
ない。  
異議ある状態は不適合  
所見を含むものである。

不適合所見及び指導事  
項の信頼性に及ぼす影響  
は許容し得る範囲内であ  
る。

C II 査察対象試験デー  
タは受け入れを拒否すべ  
きである。  
異議ある状態は不適合  
所見を含むものである。  
信頼性が損なわれてい  
ると考へられる。

なお米国(FDA)で  
は、GLPの評価は五段

階(VAI-No Action Indicated, VAI-Voluntary Action Indicated, OAI-Official Action Indicated)の大きく分けて三つに分かれ、更にVAIが三つに細分されている。のカテゴリーで行われている。

(2)所見の分類  
査察の結果、異議ある状態があった場合、その程度に応じ、通常図に示すように三つに分類して処理を行っており、この結果をふまえて評価を行って行っている。

不適合事項については通知の際、違反している条文を明確にしている。その他は指導事項ということになり、効果的なフォローを期待する勧告ということになる。但し、指導事項であっても、その欠陥が試験の完全性または信頼性を危くすることが考えられるかどうかという点から、内容如何によって改善報告を求める指導事項もある。勿論不適合事項については早急に是正が必要なものであることはいずれでもない。

(3)内示  
内示は、正式通知の前  
に評価の内容を当事者に  
知らせ、意見がある場合  
は十分に弁明の機会を与  
える主旨である。評価C  
のケースなどデータの受

入拒否という行政行為を伴う場合があることなどから、重要なステップと考へている。勿論、内示といえども、GLP評価会議の結果を示したものであり、意見がある場合には、試験施設側からの説明・立証資料の提出、必要があれば確認のための査察などを通して事情を明らかにする必要がある。

なお、通知では次のように述べられている。  
・GLP評価会議における審議の結果、査察対象試験施設及び査察対象試験について、全部又は一部のGLPに不適合であると判断される場合、当該医薬品の審査担当課を通じ、申請者に対し当該GLP不適合部分を指示するものとする。

・示された事項に関し、当該申請者(査察対象試験施設の関係者を含む)は、改善処置状況の報告、添付資料の信頼性に關する立証資料の提出、その他文書により必要な説明を行うことができる。なお、当該医薬品の審査担当課は、当該弁明資料について、必要に応じて当該申請者から直接説明を求めるとする。  
・GLP評価会議は、申請者等からの資料及び説明がある場合その内容を踏まえ、最終的に評価

区分に従い評価を行うものとする。

(4) 評価結果の通知

評価結果については、次の二種類の通知をもって対応している。

① GLP 査察に基づく評価結果について

別紙1で示す形式のものであり、薬務局長名で発出する。

内容：評価区分と不適合事項・関連指導事項（改善状況の回答を要する指導事項）

② GLP 査察結果について

別紙2で示す形式のものであり、課長名で発出する書簡。

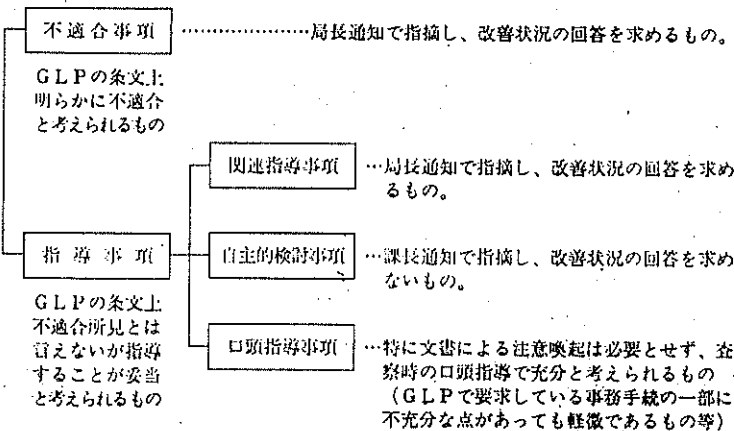
内容：改善状況の回答を要さない指導事項

(5) 評価結果に基づく措置

GLP 評価会議の評価の結果、評価Cと判定された場合、当該査察対象試験施設において行われたGLP 適用試験に基づき作成された添付資料については、承認審査資料としては受け入れないこととなる。

なお、申請者または査察対象試験施設が、査察を拒否し、または査察に際し虚偽の説明あるいは答弁を行ったことが明らかとなった場合には、当該試験施設及び査察対象試験は評価Cと判定されたものとして措置することとなる。

所見の分類



(6) 査察結果  
今までに約四〇近いGLP 適用施設の査察を行った。全般的には、研究施設のGLP 基準遵守の状況は、概ね良好といつてよいと思う。但しGLP が適用されて約二年であり、まだ完全に定着化してはいえない段階ではないかと考えている。

不適合事項や指示事項として指摘した主な点を参考までに次に掲げた。

③ 兼任者が多いので各

GLP 査察結果の主な指摘事項

組織人員

① 試験責任者、QA の指定の事実が不明確である。

② 試験施設の運営管理が十分行われていない。

③ 兼任者が多いので各

人の職務分担を明確にしたものを作成すること。

④ 職員教育・訓練を更に充実させること。

⑤ 被験物質の特性試験を行っている部門とも、GLP 管理に関する取り扱いについて調整を行うこと。

⑥ QA は、SOP の整備改善など積極的な活動を行うこと。

⑦ QA 活動の充実化を計ること。

⑧ QA の問題点に対する指摘に対してとられた措置の一部が記録されていないので記録を徹底すること。

⑨ 調剤室で調剤した被験物質を飼育室へ搬入する際、解剖室、動物診療室を通して行うようになっているが、汚染の機会を少なくするよう検討すること。

⑩ 飼料倉庫内の温度管理を十分行うこと。

⑪ 検体保管場所は換気が十分でなくやや狭い。

⑫ 動物用品供給施設で清浄物と未消毒のものとの動線がクロスするところがある。

⑬ 変異原性試験室については、微生物系の試験を行う予定であれば、細胞系の操作区域との区分を配慮すること。

⑭ 被験物質の保管庫から

器などの改善により汚染防止対策を検討すること。

⑮ 水については、残留塩素濃度のバラツキも大きいので、水の管理体制について実証的点検を行い、見直しを行うことが望ましいこと。

⑯ 同じ部屋の中で行われている検体の受領・保管・秤量の区域と他の業務区域（資料保管、QA 室）の区分を明確にするよう検討すること。

⑰ 四期棟の飼育室の窓の外光のシールドが一部十分でなく、人工探光をしている意味が薄くなっているため検討すること。

⑱ 資料及び標本の保管室については空調などの設備についても検討すること。

⑲ SPF 舎で動物舎への清浄ケージの搬入と汚染ケージの搬出のルートが、動線図上クロスしている部分があるので別ルートにするよう改善すること。

⑳ クリーンゾーンとコンベンショナルゾーンとの扉の仕切りが一方所アコーディオンカーテンとなっているが、クリーンゾーンの清浄度を維持するためには、きちんとした仕切りを行うことが必要であること。

⑳ ヒトの汚水処理槽と第一井戸が隣接しているので分離を検討すること。

主計画表

① 主計画表の整備を図ること（各試験の経過状況、最終報告書の有無）

② 主計画書は実施中の試験が一目でわかるようなテーブル形式のものも作成すること。

試験計画書

① 試験計画書の内容を変更した場合には、変更手続きをとること。

② 試験計画書を整備すること（被験物質のロット番号、抽出臓器については主なものだけでなく全て記載すること等）

③ 試験計画書について、試験内容を変更した場合には、変更理由を明確に記載しておくこと。

④ プロトコール中、記載の足りない点があいつか散見されたので改めること。

例：生殖試験における交配法等、動物購入数、体重範囲

(以下10月1日号に)

昭和65年9月26日

薬事日報



# GLP査察結果の概要について



厚生省薬務局審査第一課  
GLP査察官

鶴田 康則

## GLP査察結果の 主な指導事項(統)

- ① SOP等の整備が不十分である(検査、殺虫剤使用、機器使用など)
- ② 資料及び標本の保管、管理に関するSOPがないこと。
- ③ SOPについて、内容を整備し、各項目についても検討し、その具体化を図ること。
- ④ 各種SOPは、必要な設置場所に備えておくこと。
- ⑤ SOPからの逸脱について運営管理者の承諾を文書により残すこと。
- ⑥ 病理所見の依頼については、依頼する内容がSOP等で明確にしておくこと。
- ⑦ SOPの整備・補充を行うこと。
- ⑧ 外部に所見を依頼する場合の依頼の内容
- ⑨ 資料、標本の廃棄に関する手続き及び保管状況の有無
- ⑩ 資料、標本の所外持ち出し以外の場合についての取り決め
- ⑪ 同一室内で異なる試験を行う場合の適切な区分・識別の方法
- ⑫ 「異常が生じた場合は獣医的な知識をもつ者

と相談し処置を決定する」という異常動物の取り扱いに関する規定は、不明確であり、具体的手続き内容を定めること。

⑧ フィルター交換、害虫駆除のための殺虫剤使用に關し、SOPを作成すること。

⑨ 資料(標本を含む)に關する保管状況の点検、廃棄に關する規定(粉失または廃棄の区別ほか)及びエアフィルター、殺菌燈の交換についてSOPで明確にしておくこと。

⑩ 機器の使用に關するSOPで一部その細かい操作法については機器添付の取扱説明書によるとあるが、SOPに組み入れること。

⑪ 動物の群分け、開引き、サンプリングが厳密にはランダムサンプリングになつていないこと。

⑫ 洗浄後のクリーンなケージなどは床に直接置かないこと。また、予備ケージの動物実験室内の持ち込みを避け、保管室などへ保管すること。

⑬ 薬品瓶のラベルがはがれているものがあつた

ので改善すること。  
生データ、記録、標本等

① 正常組織の標本についても保管する体制をとること。

② 被験物質の配布に關する記録がないので改めること。

③ 生データの大部分が鉛筆により記録されているので改めること。

④ 生データの記載日、署名が記録されていないものが多いため改めること。

⑤ データの記載事項変更の際の日付、理由などの記載がない。

⑥ 被験物質の受け入れ量が正確に把握されていないので改善すること。

⑦ 生データについて変更した際は、必要事項を記載しておくこと。

⑧ 最終報告書について、転記ミスが散見されたので留意すること。

⑨ 一部の生データの記入において記入の日付、署名または捺印のないものがあるのを記入するよう徹底すること。また、一部のデータ記載事項の変更において変更の理由、日付及び変更者の明示されていないものがあつたので記載するよう徹底すること。

⑩ 殺虫剤の使用記録を

残すこと。

⑪ 試験に用いなかった動物の処置について記録を残すこと。

⑫ 一般症状観察、剖検所見での「異常なし」の場合の記録及び生データの修正の際の記録(署名、日付等)を徹底すること。

⑬ 急性毒性試験等における薬剤投与時間、投与者の記録を徹底すること。

⑭ 最終報告書

① 最終報告書に資料保管場所の明記、QAUの作成した文書の添付がないものがあつたので周知徹底すること。

② 生データを最終報告書にまとめる段階での検討が不的確であること(生データに記載されている所見、眼の白濁、臓器の体重比重量の変化などが理由なく最終報告書から削除されている)。

③ 最終報告書については、環境因子としての温度・湿度・床敷の記載のないものがあったほか、記載ミスがごく一部にみられたので注意すること。

④ 最終報告書の書き込みが足りない点及び転記ミスが散見されたので注意すること。例としては

次の通り。

(1) 薬物投与開始前に死

亡している動物  
(2) 胎仔の行方不明分を記載しておくこと。  
(3) 最終報告書への書き込みが足りない点があると思われる。  
(例) 試験開始日・終了日の記載はあるが、投与開始日・終了日の記載がない。SPF動物を使用しているのにその旨の記載がない。  
(4) 最終報告書中、記載の足りない点がいくつか散見されたので注意すること。

(例) ①での被験薬剤の調、投与  
・急性毒性試験における死亡経過の詳細  
・検体の調製法、投与方法について具体的な記載  
・被験物質の保存条件  
・標本の保管場所  
⑦ 肉眼所見は生データに詳細に記載されていたが、最終報告書には「No drug related changes encountered」という記載のみである。

最終報告書に Summaryed dataを添付するか、もう少し詳しい記載を検討することが望ましい。

⑧ プロトコルと最終報告書との相違(QAUの指摘事項)については理由などを最終報告書に記載すること。

(1) 薬物投与開始前に死

亡している動物

(2) 胎仔の行方不明分を記載しておくこと。

(3) 最終報告書への書き込みが足りない点があると思われる。

(例) 試験開始日・終了日の記載はあるが、投与開始日・終了日の記載がない。SPF動物を使用しているのにその旨の記載がない。

(4) 最終報告書中、記載の足りない点がいくつか散見されたので注意すること。

(例) ①での被験薬剤の調、投与  
・急性毒性試験における死亡経過の詳細  
・検体の調製法、投与方法について具体的な記載  
・被験物質の保存条件  
・標本の保管場所  
⑦ 肉眼所見は生データに詳細に記載されていたが、最終報告書には「No drug related changes encountered」という記載のみである。

最終報告書に Summaryed dataを添付するか、もう少し詳しい記載を検討することが望ましい。

⑧ プロトコルと最終報告書との相違(QAUの指摘事項)については理由などを最終報告書に記載すること。

(1) 薬物投与開始前に死

薬事日報社、鶴田康則氏より転載許可を受けました。多謝。

## コンピュータシステムを利用したGLP安全性試験における

### QAU検閲について

大塚製薬(株)徳島研究所  
吉田 秀雄

## Ⅰ. コンピュータを利用した場合のGLP関連事項

コンピュータを利用する場合においても必ずGLPの条項に準ずる必要がある。ここでは、コンピュータを利用した場合に準じなければならないGLP条項を上げてみた。(資料は薬事日報社「GLP基準および毒性試験法ガイドライン解説」より抜粋した。)

関係するGLP条項としてGLP全29条の中の第2条(ア)生データの定義、第5条の職員、第16、17、18条の機器に関する規定、第19条の標準操作手順書(SOP)、第26条の試験の実施に関する規定、そして第28、29条の保管に関する規定の合計9条であります。

関係条項の詳細な解説は、資料に含んでいるが、ここでは簡単にこれら条項の内容を説明する。

第2条(ア)の生データの定義、GLPでは生データによりデータの信頼性を確保しているといつてよいほど生データは、GLP上重要なファクターである。そのためどのようなデータ集収方法を利用する場合においてもその方法での生データの定義を明確にしておく必要がある。

生データとはGLPではどのように定義されているか、一言で言えば、生データとは原観察記録であり試験の再構成と評価に必要なデータである。この定義を基に今使用している またこれから使用予定のデータ集収方法での生データは、どれになるかを決定しておく事が重要である。

生データを記録する際には、どんな規定があるのだろうか。26条の試験の実施に関する条項がその規定であります。ここには記録する際および変更、修正する際にしておかなければならない事、規定が設けてあります。すなわち、記録する際には、日付、記録者を明記する、そして記録された事項の修

正、変更がある場合には、修正または変更者名、その理由、日付を明記しておかなければならないのです。

ここまでの第2条、26条での規定は、コンピュータを利用しデータを集収する場合にまず最初に検討し、コンピュータソフトがこれらの規定を反映しているかを確認する事が重要である。

第5条の職員に関しては、概に周知徹底されていると思われませんが、職員は従事する操作に関し十分経験、訓練を有していなければなりません。ですから、コンピュータ操作についての社内訓練を設け、十分使用できる者が操作している状況が良いわけです。

機器に関する条項ですが、第16条の機器の設計及び機能、17条の機器の配置そして18条の機器の管理が適用されます。16及び17条では、十分な処理能力を持った機器で配置はメンテナンスが自由にできるようにする旨が規定されています。18条には点検の実施、操作、点検、調整等の標準操作手順書の作成そして点検、故障時の記録が必要で、コンピュータを利用する場合もこれら機器に関する条項が適用されます。

標準操作手順書(SOP)を備える旨の条項19条からは、機器に関する手順書が必要で、SOPに関しては、19条の(3)~(5)に従い運用されなければなりません。

最後に、28条の記録および標本の保管と検索と29条の記録および標本の保管期間ですが、特にコンピュータを使用した場合、コンピュータの磁気媒体の性質を考慮し保管期間中の条件および定期的な新しい磁気媒体への変換等を十分検討する必要があります。

## ②. コンピュータを利用した場合の生データの定義

NCTR(NATIONAL CENTER FOR TOXICOLOGY RESEARCH)のDr. TAYLORのコンピュータを利用した場合の生データの定義については、この会で既に話題になっており特に追加する内容はありません。このDr. TAYLORの文献を十分理解し、コンピュータをどの段階でデータ集収に使用しているかを基に生データの定義をする必要があります。

## ③. コンピュータを利用した試験の検閲の実際

現在利用しているシステムは、試験のスケジュール管理からデータ集収、そしてレ

ポート作成までを含む一環したコンピュータシステムであります。

QAUの検閲は通常試験検閲として現場での検閲(操作からSOPおよびプロトコルに従って行なわれている事の確認)、データ検閲(操作進行中または最終報告書検閲時に行なわれ、データがSOPおよびプロトコルに従い集収されている事の確認、そして最終報告書の検閲に分けて行なわれています。

現場検閲においては、コンピュータ操作が正しくSOPに従い行なわれている事の確認を行ない以前コンピュータを使用していない時とあまり変化はありません。しかしデータ検閲になると、以前の手書きの生データが存在していた時と比較しコンピュータ(ON-LINE)の場合、生データがデータベース磁気媒体であり従来のデータ検閲の方式ではデータの信頼性の確認にはならなくなってきました。

コンピュータでON-LINEを入力される測定値は、人の手を経ることなく直接データベースに書き込まれるのでコンピュータの操作およびプログラムの間違いがない限り入力された値の信頼性は確保されていると考えて良いわけです。QAUとしては、このことを踏まえ、データ検閲として現在3つのことを行なっております。

1つは、試験期間中にプログラムの仕様変更があったかどうかについての確認。あった場合、その変更が記録にされ確認できるような体制になっている(SOPにて規定)。2つめは、試験期間中に何かコンピュータを停止しなければならなかった状況があったかどうかについての確認。停電、法定の点検時による一時停止等いろいろな状況がありますが、これらの状況が記録にあり試験への影響が検討されるような体制になっている(SOPで規定)。そして3つめとして、入力されたデータの修正が行なわれている場合、これらの日付、理由および修正者名の記録の確認。修正はある限定された者例えば、試験責任者だけが行なえ、そして行なった時の記録が残るような体制になっている(SOPで規定)。

最終報告書の検閲については、データ検閲を除いては、通常の方法で行なっています。すなわち、集収されたデータが報告書へ正確に反映している事の確認であります。

今後の課題ではありますが、データ検閲の4つめの方法としてコンピュータプログラムのバリデーションの採用であります。この点については、米国、ヨーロッパでは3年前から活発に検討されてきています。しかし日本ではま

で行なわれているケースが少なく今後、このような会で活発に検討し、  
毒性試験でのコンピュータプログラムバリデーションの基準的な内容を作  
成していただければ、今後のQAU検閲活動をより充実させることができ  
ると思っております。

マイクロプロセッサ利用のパソコンなる新顔のコンピュータが、昭和50年代の半ばころから急速に普及し、今や機種を問わなければ、各研究室に1台以上あるのが普通となりつつある。また、当人はコンピュータを購入したつもりはなくとも、最近の検査機器には1つ以上のマイクロプロセッサが組み込まれている。この意味では、殆どの人がコンピュータを利用して仕事をしているのではないだろうか。

このような半導体技術およびその製品化技術の利用は、安全性試験に従事する者にとって、実験の精密度や正確度が高まるならば、安全性評価の信頼性が向上する点で好ましいと考えられる。事実、GLPの施行以後は、各研究施設でのオンライン（即時）、リモートバッチ（遠隔）あるいはスタンドアロン（単独）のコンピュータ使用が、自分の知り得る範囲でも確かに増えている。しかしながらコンピュータを使用することにより、データの処理が迅速かつ正確になった半面、その処理の全貌を理解しようとする、専門的かつ高度な知識が必要になるために、データの収集から解析、帳表の作成に至る局面が自明ではなくなってきた。

ところで、GLPの定めるところによれば、試験責任者とQAUは、生データが正確にとられ、処理され、報告書に反映されるよう指揮あるいは保証しなければならない。従って、各検査機器利用の際と同様に、コンピュータを利用しての生データの収集およびその処理の全局面を、試験責任者とQAUは十分理解しておかなくてはならない。このためには、コンピュータ利用のシステムにおける生データを正しく定義しておく必要がある。

三菱油化㈱の山口龍一氏の質問の背景はこのようなところにあると思われるが、ここでもういちど、その趣旨をまとめてみよう（口述記録を若干修飾させていただいた）。

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

【コンピュータ導入の目的】

体重・飼料の摂取量等のデータ処理を迅速化したい。

【コンピュータシステムの選択】

当初オンラインシステムを考えたが、以下に述べる理由からマイコン（パソコン）を使ったリモートバッチ（分散処理）システムを選択した。

①実験動物施設でのオンライン用伝送回線の敷設工事が大変である。

②常に実験中の試験があり、一気に移行するのは難しい。

【リモートバッチでの問題】

自動（電子）天秤からとったデータをマイコンのRAM（等速呼び出し記憶素子）上に得て、次にこれらをフロッピに記録し、このフロッピのデータをホストのコン



ピュータで処理する。この場合の生データは、測定と同時に出力される印字データとする

ところで、データ収録中に停電か何かの原因でシステムがダウンした時、それまでにフロッピに記録したデータと、再起動後の収録データとの間で何か不都合が生じないだろうか。例えば、測定を先頭の動物からやり直さざるを得ない時に、どちらのデータ（最初のか、今のか）が生データなのか。また、再測定を始める前に、投与が行なわれてしまった場合、再測定データの意味が変わってしまわないか（この件については、討論の項を参照）。

☆☆

## < コンピュータシステム >

### 1. コンピュータシステムの形態

コンピュータシステムの形態として、オンラインシステムが良いとか、リモートバッチシステムが優れるとかが、しばしば議論される。データの全体的な管理という面からはオンラインシステムが断然優れているし、個別的な課題に即してきめ細かく処理したい場合はリモートバッチシステムが得策であろう。しかしながら、利用者の観点からいうと、このような議論は不毛であり、本当のところは対象に応じて先の両者の特徴を使い分けたいのである。そこで、現実のコンピュータシステムのうちで、少しでも目的に合う方を選択することになる。この際には、両システムの技術的優位性の検討によって決定するのではなく、自らの安全性研究のあり方と関連づけて検討する必要がある。その結果、コンピュータシステムに何を最も期待するのかが明らかになる。コンピュータに限らず、研究諸施設の状況と目的に応じた適正な技術の導入・育成が大切であろう。

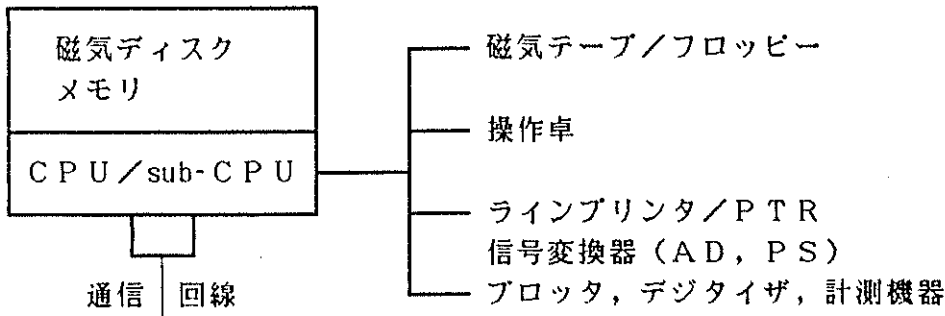
ところで、コンピュータシステムを導入する際に、購入時の経費は比較的よく検討されるようだが、運用時にこそハードとソフトの両面にわたる高い負担が強いられることは案外問題にされていない。結局、この ”つけ” は、コンピュータ室、研究室あるいはQAUにいる誰かがいつか支払う破目になる。しかも、これらの人々の利害は必ずしも一致しないために、運用後に人間関係の軋みを起こすことすらあり得る。研究室の特定の研究員が導入を計るなら、その目的は一般的に極めて明瞭に自覚されているはずである。研究施設全体としてコンピュータシステムを導入する場合にも、なおいっそう単純かつ明確な目的が設定されるべきである。組織的な統制とデータの一元的管理を目的とするなら、現在のところスーパーミニコンを使った完全なオンラインシステムが、その偏執的な偽足管理によって経費の爆発的な増大を招くにも拘らず、もっとも適しているように思われる。偏執的な偽足管理

から幾分かでも解放されれば、経費上の破局点はかなり先のことになることから、その管理の一部または殆どをパソコン端末に置き換える方式も商品化されている。この場合は、処理すべき項目の増大と高度化に対しては、完全なオンラインシステムよりも適応する。一方、16ビットパソコンの日本語処理能力を生かして、主としてデータ収集の局面に直接応用することも、費用対効果の点からだけでなく、研究データの精度や正確度を高める点で、極めて有効である。結局、どの方法が自分自身の施設の実情に合っているかという設問には、現時点で独断偏見のそしりは免れまいが、一応パソコンによる機能的分散処理（収集、伝送、管理、解析、印字）としておきたい。ただ、パソコン自体は季節商品のようにはない面を持っており、ソフト・ハードの両面で導入後比較的短期間の内に旧製品との互換性を欠くようになるので、特定の機種種の処理範囲を十分に検討しておくべきだろう。

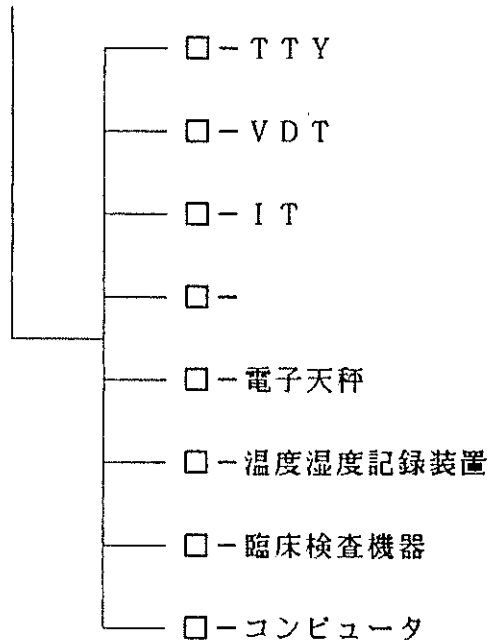
情報紙の伝えるところによれば、米国インテル社の新しい32ビットマイクロプロセッサ80386は、88, 188, 86, 186, 286に対してオブジェクトレベルでの互換性を有し、複数のOSを常駐管理できることから、IBMとAT&Tによって採用される見込みだという。このようなタイプのマイクロプロセッサが本格的に市場に出れば、従来は8/16ビットパソコンによって処理されて来た業務対象の領域と、32ビットミニコン（PDP-11等）の処理対象の領域との間に新たな応用領域が生じる可能性がある。すなわち、この2～3年の近い将来には、少数の端末を対象とするオンラインを含む高度なりモートバジシステムが安価に実現できると予想される。ただ現在のところ、パソコンを使ってオンライン型のデータベースを構築することはハード・ソフト的にやや無謀なことであり、この目的には相応のコンピュータシステムを導入するしかないと思われる。なお、一部にパソコンのLAN（構内通信網）がこの目的を可能とする商業的報告もあるが、それが実現する真の効果と費用とを十分に検討しなければ危険である。

## 2. コンピュータシステムの概念図

どのようなタイプのコンピュータシステムの採用を検討するにせよ、オンラインシステムの概要図を知っておくことは意味がある。特に、各種計測機器との接続、通信の問題は、すべてのタイプのコンピュータシステムにとっての課題となる。



## 通信回線



## <生データ>

### 1. 生データの必要条件

コンピュータを利用しているとはいえ、生データに必要な条件は手書きの場合と本質的には変わらない。すなわち、生データは、正確に、はっきりと（可視・確定）、容易に消せないように（不変）、以前のデータが不明瞭とならぬように（冗長性：記録順序が明確）、定められた期間（10～20年の長期間）保存しなければならぬ。ところが意外なほど、コンピュータシステムは上記の各項目を満足させてくれない。『正確』という点には、総合的に見てかなり良い点数が付けられそうだが、これとてもソフトウェアという眼鏡がなくては霞んでみえる。その他の点には、辛い先生なら落第点をお与えになるかも知れない。つまり、コンピュータというものは、そこで処理されるデータは目で見えるようには簡単に確かめられないし、跡形もなくデータは消えてしまうし、冗長度の高いデータを取り扱うには処理効率の低下や外部記憶媒体の肥大化などの覚悟がいる。外部記憶媒体中に記録されたデータを10～20年も保存（管理というのが正しいか）することにはかなりの勇気と実績（裏付け）が必要である。

しかし、生データに関するこれらの困難にも拘らず、我々はコンピュータの使用を止めないだけでなく、今後ますます多くの局面に適用するだろう。結局のところ、不都合な部分をよく知った上で、いろいろ工夫しながら利用するしかない。このためには、コンピュータ関連の技術者の理解と協力が不可欠であるが、安全性試験の研究者や技術者との交流は現在のところあまりないように見受けられる。

ここでは、対策というほどの効果的な方法ではないが、いくつか思いついたことを列挙してみよう。

1) 可能なら生データは紙に印字し、索引付けておく。紙は、コンピュータのファイルのように効率的なデータ構造をもっていないが、手間のかかる設計変更を経ずに自由に書き足すことができる（データがどのように訂正をうけるか事前には明確でないものだ！）。近々、このような紙を中心とするデータも、比較的自由に管理できる事務的システムが開発されよう。現有のコンピュータシステムが多様なレベルの処理を可能とするなら、紙のデータを適度に検索できる対照ファイルをそのシステムに管理させることも一案か。

2) 生データをデータベース的なファイルに入力する場合の代表的な方法として、  
① 生データをそのまま（消さずに）付け加えるようなファイル（広義のシーケンシャルファイル）に入力し、このとき同時にデータベース的なファイルを更新する。このシーケンシャルファイルが生データとなりうる。  
② 生データを無条件にデータベース的なファイルへ記録する。但し、記録場所に既に記録されたデータが存在するときは、このデータを消去用の冗長なシーケンシャルファイルへ消去理由などとともにあらかじめ転送して置く。データベース的なファイルとその訂正用の冗長なシーケンシャルファイル（の印字物）が生データとなる。

3) 媒体に記録された生データは、生データを解読し得るプログラムとそれが走行可能なハードとオペレーティングシステム（OS）の下でのみ可視的でありうる。従って、生データの保管を必要とする期間、これらはすべて適切に維持され続けなければならない。10～20年にもわたる長期的な保管期間を考慮すると、この点が最も厄介である。生データを解読し得るプログラムは、この間かなり頻繁に改定されよう。改定後のプログラムは過去の生データを完全に解読し得るか。これに比べてやや改定の頻度は低下するが、OSにも同様の問題があり、OSが変わったときに過去のファイルがそのまま読めるとは限らない。また、ハードは導入から10年を待たず、より高機能なものに替えられよう。

4) 媒体に記録された生データの保管には、適当な温度および湿度の統御だけではなく、定期的な再記録のシステムが必要である。再記録をどれくらいの頻度で行なうかは、媒体の性質によってかなり異なる。

## 2. FDAの生データの定義

### 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. T a l o r

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。

< 省略 >

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、人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

観察は紙に書き換えられる場合… 書かれた記録が生データとなる。

(2) 方法 #2

観察が紙に書き換えられ、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場合… 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、引き続いてコンピュータのデータベースに入れた場合… 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）上に保存される場合… 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）場合… 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”から作られているなら、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、機器を操作する人がそのデータをメモに取る場合… 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場合… 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場合… 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場合… 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？

この設問はGLPにはない。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」をなんとかしても維持しようとする。しかしながら、いかに素晴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。

< 省略 >

## <生データと係わるコンピュータシステムの特性問題>

### 1. 処理系

- 1)故障の対策と故障時の手作業によって収集された生データの取り扱い。
- 2)OS、システムソフトの性格。

入出力時にどの程度データの桁数が影響されるか、内部関数の精度はどの位か。データの内部表現や外部表現は使用する機種毎に違っているの、同一のデータでも周辺機器や他のコンピュータとやりとりを繰り返していると、噂話のようにデータが変形することがある。

- 3)オンラインデータベースにおけるデータ保護の問題（人、更新時）。
- 4)2進10進のデータ表現の違いからくる誤差（キフォトコピーの正確度？）。
- 5)数値計算上の誤差

特に、2)、4)と5)に関連した内容が屢々大きい問題をひき起こす。これらの問題の具体的な内容についてはかなり長くなるので、興味のある方は次節の補遺を参照されたい。

### 2. 通信系

接続された機種間での通信速度と処理速度の違いから、データのとりこぼし・変形が起こることがある。また、通信時の伝送エラー保証を積極的に行なうべきである。

### 3. 出力系

機器の信頼性（特にテレタイプなどでは違う活字を印字することもあるので）の確保。BCD出力の測定機器との接続では、入力側で十分タイミングを合わせないとデータが化けることがある。

### 4. 入力系

#### <対象の問題>

- a) 数回測定の結果、1つの意義ある値を得る場合  
プロトンピン時間、血球（赤血球、白血球、血小板）数など。  
機器での平均と人での平均が異なる時の処置。
- b) 図と所見とデータ  
病理標本と所見データと写真：どれが生データか。  
眼底検査の写真と所見：写真から所見をとるか？検眼時にか？あるいは両方からか？  
網膜電図：電図から所見をうると、電図のパターンが生データ。同時に電位が印字されるなら、電図のパターンか印字物。

眼圧計の波形と最高、最低圧印字物：波形か、血圧の印字を選ぶか。

心電図：波形 ==> 計測値 ==> 所見の過程を取るのので、波形が生データと考えられる。しかし、フクダ503FB-Dなど、測定と同時にデジタル値表示でき、フロッピーへ記録されるものがでてきた。しかし、この場合でも房室ブロック、期外収縮などは波形から診断されることに注意。

- c) 同一の機器に於いて、表示/印字と外部出力のデータが異なる場合。  
アナライザの印字とバンチャー出力(桁数、異常時のデータ表現)や血球計数器の画面表示/印字とRS-232Cからのデータ形式

#### <技術的問題>

- a) 変換を要する入力での分解能、変換ミスによる観測値の誤りおよび校正。  
AD変換器の分解能：8 bit ==> 1/256 ... 精度不足  
12 bit ==> 1/4096  
対象：心電図、臨床機器(分光計)など
- b) 技術革新によるコンピュータを含む機器の販売寿命の短縮。  
c) システムおよびアプリケーションソフトのバグの存在。  
d) オンラインデータベースでの生データ管理(訂正)。  
e) 分散処理でのデータ入力と訂正の同期(どの時期、どの機器へ行なうか)。  
f) マイコン応用による入力データ、精度・測定数の増加が計られる一方で、従来の手法によるデータ処理とは異なった定義が必要になる。

#### <補遺>

当日は時間が少なくお話出来ませんでしたが、特にデータ処理、試験責任者もしくはQAUの職責にある方から、以下の内容について御意見をいただきたいと思えます。

安全性試験の受託施設に務めている関係で、各製薬会社の研究者(間接的にQAU)の方々とは、生データに関連した議論をする機会に恵まれます。生データに関する考えや定義が自分の施設と違うのは当然としても、各製薬会社の研究者・QAUの方々でかなり違うだけでなく、同じ会社でも研究室が違ふと考え方が違ふこともあります。生データの収集・処理・表示にコンピュータが関与したときには、この傾向がより顕著になるように見受けられます。その議論の最たるものは、コンピュータで印字された帳表の個体データから平均値や標準偏差を電卓で計算したところ、総括帳表における平均値や標準偏差と完全には一致しないというものでした。さらには、平均値や標準偏差の四捨五入がうまくされていないという指摘でした。

まず前者の問題ですが、もう少し整理すると、a)測定機器から直接出力されたデータ、b)コンピュータが編集した個体のデータ、のいずれから手計算を進めて照合したかで、指摘する意味が異なってきます。

たとえば、ここにプリンタ付きの電子天秤があり、臓器重量の測定に用いるとします。この天秤はデータを印字すると同時に、BCD(Binary Coded Decimal 2進化10進)端子にも出力します。ほぼすべてのシステムアナリストはこのBCD出力のデータをコンピュータに取り込むよう考えます。現在のところ、印字されたデータを利用するより、この方が容易かつ安全で、しかも安く上がるからです。BCDインタフェースを介してコンピュータに取り込まれた臓器重量データは、①BCDの1桁ごとに一定の値を次々に加えてASC/JISコードの文字列へ、②BCDの上位桁から順に、既に加算されたものを10倍しては各桁を加えこんでゆき、最後にはこの加算値を小数点位置を考慮しつつ正規化して浮動小数(単精度・倍精度実数)へ、のいずれかの手順を経て一般に変換されます。文字列による表現は、インタフェースのところで技術的な問題が起こらない限り、天秤のプリンターで印字されるデータと一致します。一方、実数表現は必ずしも元の重量データとは一致しません。この違いは機械の誤動作やソフトのバグによるものではなく、データを10進数から2進数に変換する際に、丸めの誤差が発生するからです。従って、文字列のまま処理できればデータ照合上の問題は起こらない訳です。しかし、データを転送し印字するだけならそれでも良いのですが、数学的あるいは統計的な処理をするためには、結局のところ実数表現に持ち込まざるを得ないのです。

実際例として、[5.050]gをパソコンPC-9801で倍精度実数に変換してみます。すると、次のようなビットパターンに展開されます(分かり易いように、少し並び替えて4ビットずつ区切っています)。

#### <倍精度実数のビットパターン>

##### 1)指数部

1000 0011

##### 2)仮数部

0010 0001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001

PC-9801のBASICインタプリタでは、指数部は1000 0011を0としています。従って、指数部の1000 0011は、 $1000\ 0011 - 1000\ 0001 = 0000\ 0010$ という計算の結果10進数の2になり、下の仮数部の小数点位置を右に2つだけシフト(2x2倍)することを意味します。仮数部の一番左にある"0010"の左端の"0"は、値が正の数であることを示します。また、このBASICインタプリタの良い特徴として、仮数部の先頭の1ビットを省略する約束になっています。従って、上の仮数部は、

+1.010 0001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001

と読み変えることができます。この仮数部の小数点位置を右に2つ動かすと、

+101.0 0001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001 1001

整数部は101つまり10進数で5となります。もとのデータである[5.050]gの整数部はこれで全く正確に表現出来ていることが分かります。一方、仮数部の小数点位置から右は残りの0.05を2進数で表現しています。注意して見ると、左から3つ目以降は必ず"1001"が繰り返されています。もし、無限にこの繰り返しをコンピュータ内部で実現できるなら、もとのデータの仮数部と完全に一致します。残念ながら、この程度で打ち切られたために実際よりも少し小さい値となります。

では、単精度実数の場合はどうなっているかというところ、

#### <単精度実数のビットパターン>

##### 1)指数部

1000 0011

##### 2)仮数部

0010 0001 1001 1001 1001 1010

一気に桁数が少なくなるとびっくりしますが、これでも10進数に換算して有効桁が約7桁の実数を十分表現できるのです。ところで最後尾の下線部に注目すると、倍精度実数のときには"1001"であったところが1だけ繰り上がって"1010"となっています。これはPC-9801のBASICインタプリタの特性で、10進数でいう四捨五入(専門的には16進:七捨八入, 2進:0捨1入)と考えられ、あとに続くビットの組を切り捨てる場合と比べて数値計算の際に誤差を少なくする上で有効です(なお、"1001"のままであとを切り捨てるインタプリタやコンパイラを含めた処理系もごく普通に出回っています)。しかしこのために、この仮数部の小数部分は実際のデータに比べて、倍精度実数の場合とは逆に大きくなってしまっています。もちろん、データによっては小さくなる場合もあります。

すなわち、最初に得られたデータがいかに正確であっても、コンピュータに入力すると誤差が入ってしまいます。この意味で、コンピュータを使用することは、入力後の段階からデータを近似的に取り扱うこととなります。生データから手計算で求めた結果がコンピュータによる結果と僅かに一致しない(最下位の桁の数字で1程度の差)場合、まずこの原因が考えられます。

また、QAUやデータのチェッカーの方々が照合時に計算の手間を省いたために起こる不一致もあります。例えば、体重と臓器重量から臓器重量の体重比データを

コンピュータが計算・編集した場合などが挙げられます。個別別にデータが印字されていたとしても、これらは生データではあり得ません。従って、生データからの照合と同じ位のレベルでこれをチェックしようとするなら、QAUやデータのチェッカーの方々が自分の手で体重と臓器重量から臓器重量の体重比データを求め直し、これをコンピュータのそれと照合すべきです。もし、コンピュータでのデータ処理がごく普通に正しく行なわれているなら、後述するコンピュータの四捨五入の誤差が稀にあるいは頻繁に検出されることでしょうか。むしろ、平均値や標準偏差などは、手計算で求めた個体ごとの値を使って求めることは言うまでもありません。なお、この件に関しては、コンピュータ中のデータの精度を帳表に表示した桁数に調整すべきとするような考え方もあるようです。しかしながら、このような考え方は逆立ちした議論のように思われます。なぜなら、コンピュータへ入力されたデータが内部で近似的な姿に変えられたように、ある内部表現も相応の変化を受けて表示されているにも拘らず、再びこの表示値の近似的な内部表現に変換することを意味するからです。数値計算上の観点からは、データの表示桁数に内部表現を丸めてしまうことは好ましくありません。もっとも、そのデータについて経験的あるいは実質科学的に有効桁数が判明しているのなら、その桁数で丸めて置いてもおかしくはないように思います。

コンピュータの四捨五入の誤差ですが、コンピュータの内部表現についての説明でおおよそ理解して頂けるように、この現象もデータを近似的に取り扱わざるを得ないコンピュータの特性と考えられます。上の例を使っていうと、[5.050]であった入力データが、切り捨て法による内部表現ではあたかも{5.049999...}という風に変えられてしまいます。これを第2位で四捨五入すると、5.0となってしまう訳です。安全性試験では動物を5, 10, 20という風に切りの良い例数で使いますので、四捨五入の誤差が判明する機会が多くなります。しかし処理系によっては、10進数への変換時に有効な桁数のうち最下位桁を繰り上げることで、システムの入出力ルーチン自体が四捨五入を見掛け上かなり確実にこなすものもあります。その他、私自身が止むを得ず行なったことですが、計算後の実数の仮数部の最下位に1ビット強制的に加えます。この方法は四捨五入されないこともあり、あまりお勧め出来ません。なお、10進数の[1.75]は2進数である内部表現に完全に変換できますが、この小数第2位を四捨五入させたら{1.7}と表示した処理系もありました。

とにかく、これが原因で計算値に差が生じているのを確かめるには、目一杯の有効桁数を表示して見せるしか手はないのです。つまり、どうしても気持ちが悪いのなら、現在よりも1桁余分に表示して我慢するしかないでしょう。もう少し気の利いた方法は、意地の悪いデータを作って処理してプログラムの正当性を確認する事でしょうか。これはQAUの今後の活動に期待したいと思います。



なお余談になりますが、コンピュータに入力したデータが互いに近い数値の時には、計算した標準偏差値が本当の値と違ってることがあります。この現象は標準偏差値を $\sum X_i$ と $\sum (X_i * X_i)$ から求める方法を採用したときに発生しますが、累和が進むにつれて加算しようとするデータの一部の桁が捨てられるためです。そこで、プログラムに倍精度実数を使用すればこの現象が起こる頻度は少なくなります。しかし計算速度が低下しますし、データによっては計算された分散値が負になるために標準偏差値を求めることはできません。従って、これを防ぐ最も良い方法は、最初に平均値 $X_{mean}$ を求め、次に $\sum (X_i - X_{mean}) * (X_i - X_{mean})$ を計算することです。さらに、データ数が多くて単精度実数で計算を進めるのに不安があるなら、単精度実数を使って倍精度の計算効果を上げる方法(W.Kahan)があります。これらを簡単なBASICで書き替えてみました。文番号1090以下が目的のところ です。

```

1000 DEFSNG X
1010 MX=20
1020 DIM X(MX)
1030 FOR J=1 TO MX
1040   READ X(J)
1050 NEXT
1060 DATA 0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2
1070 DATA 0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2 ,0.2
1080 '
1090 XS=0 :XR=0
1100 FOR J=1 TO MX
1110   XX=X(J)
1120   XW=XS :XS=XS+(XX+XR) :XR=(XX+XR)-(XS-XW)
1130 NEXT
1140 XMEAN=XS/MX
1150 '
1160 XS=0 :XR=0
1170 FOR J=1 TO MX
1180   XX=X(J)-XMEAN :XX=XX*XX
1190   XW=XS :XS=XS+(XX+XR) :XR=(XX+XR)-(XS-XW)
1200 NEXT
1210 XSD=SQR(XS) ←実務的には、XMEAN と比べてかなり小さいときには
1220 '           0に置き替えることを忘れないように。
1230 PRINT MX;XMEAN;XSD
1240 END

```

以上の問題に関連した、安くて比較的読みやすい本が最近出ていますので御紹介します。

- 1) 木村泉・坂村健編(1985): コンピュータの現在, 日本評論社.
- 2) 伊理正夫・藤野和建(1985): 数値計算の常識, 共立出版.

また、コンピュータに対する高度な査察を検討されている QAU の方には、『通商産業省情報局編(1985): システム監査技法. システム基準解説書, p 119-209, 日本情報処理開発協会.』が、どんな手法があるかを知る上で役立つとおもいます。

## 討 議

発言者の氏名・所属(発言順, 敬称略)

柳本武美・統計数理研究所

吉田秀雄・大塚 製薬 QAU 室

佐野正樹・生物科学技術研究所

吉村功・名古屋大学工学部

松本一彦・東洋醸造安全性研究所

中村隆太郎・日本レダリ QAU 室

<柳本>

心電図なら、大部分の人が認めるであろう標準的な読み取り方が存在するだろう。しかし、病理標本を顕微鏡で見るところと所見との間の段階で、疑問が出ることもあるのではないか。一般的に、非常にソフトなもの、つまり見てどうかという種類のものでは同様の疑問が出るといえる。この場合、所見のみを生データとすることは、GLP の精神、つまり実験の信頼性を向上させるという目的にはそぐわないのではないか。

<吉村>

標本と所見をあわせて生データといたらいけないか。

<吉田>

アメリカでは、病理所見をとる人は資格を有しており、その人のサインがあれば、データがオーソライズされたのだと考えているようだ。わが社でも、プレバラートは生データではないかという話題が出ることがある。プレバラートも所見も生データとして保管してあり、病理に関してはプレバラートと所見が同時に生データに近いものとして考えられているのかも知れない。

<吉村>

所見、データ、写真だとかは、あとで過去のデータとして利用することがある。例えば、写真があって、次に所見を取ったら、写真と所見を合わせて生データといたらいけないか。

<松本>

写真は生データとなり得る。但し、病理では、全ての組織を写真に取っている訳ではないので、所見のところから生データとなる公算が大きい。

<佐野>

鏡検しながらビデオをとり、同時に所見をとるというところもある。但し、この場合はもう少し作業の合理的な面で実施されているようだった。

<吉村>

戦後初期の黄変米事件であったのだが、最初は肝臓に異常はないという報告があり、次に全部見直したら結論が変わってしまった。

<佐野>

最初は分からなかったものが、日をおいて見たり、誰かのヒントを得て初めて分かるというようなことは、複雑な内容を持つプレバートを見るようなときにはあり得るのではないか。

<中村>

病理所見については、標本保管を義務付けることによって、データ部分を全体的に見直した病理責任者の最終結論が生データという理解をしている。逆にいえば、スライドを残しておき、そのブロックを残しておき、標本を残しておく義務があるという理解の下にQAUは立っている。

<佐野>

一つのセクションの病理関係者間でディスカッションをして意見が異なったとき、その経緯が生データとして保管されるということは現実的にはあり得ないのでは。

<中村>

結局、病理責任者が結論を付けるところが生データであり、スクリーニングやディスカッションは単なるプロセスと考える訳だ。ちなみに、GLP上の病理部分についての検討はアメリカで既に行なわれている。アメリカでは病理学者の資格制度があることから、病理学者の立場が通って、それがそのまま日本に持ち込まれたのかなという印象を受けた。

体重測定に関して、ギャザリングの段階でデータがコンピュータに入った。これが生データだというのは、好ましくないように思う。なぜなら、入力したという事実を、試験責任者がどのように認識していたかが問題である。例えばアメリカでは、アシスタントのレベルが低いため、試験責任者もしくは依頼された研究者が、日々のギャザリングに対して、集計してよいあるいは計り直しなさいという指示を出しているかが大切である。

従って、山口氏の質問に関連するが、1番最初に計られたデータは生データで、計り直されたデータも生データである。そこに訂正者の理由とサインと日付があり、最終報告にどれが反映されたのかが残る形が必要だと思う。

以上

## 第12回国際計量生物学会議 (IBC)

The International Biometric Conference

1984年9月2日から8日まで、27ヶ国552名(内同僚者46名)の参加の下に、第12回国際計量生物学会議、International Biometric Conference (以下略してIBC)が東京・京王プラザホテルにて開催された。この会議は日本学術会議と日本計量生物学会との共催で行われたものであるが、後者は医療情報学連合大会の協賛学会であり、IBCと本連合大会の参加者の共通部分は恐らく20名を越えるであろう。また形の上のみばかりではなく、IBCで活発に議論されたトピックは、「医療情報学」にとっても重要な、あるいは今後重要になるであろう問題を多く含んでいたと考え、ここに御報告する次第である。

### 1. “計量生物”学

研究者のコミュニティを作ることによってこの分野の発展を促し、またIBCの受け皿となるために、計量生物学会は1980年に誕生した。その際、名称については最後まで議論が行われた。“計量生物学”はbiometricsの邦訳であるが、“計量生物”とするか“生物計量”とするか、あるいはやや古典的な感じもするが“生物測定”とするかなどである。約200名(現在は300名に近い)の学会員の構成をみると、農学・環境科学・医学(薬学、疫学を含む)などの分野で主に統計的手法を用いて研究を行っている方々と数理・応用統計学者がほとんどであったから、思いきって生物統計学とすることも可能であったかもしれない。名称と共に、何が計量生物学かもやや茫漠としており、学会員一人一人に伺ったとすると、その解答のベクトルの(同じ方向は向いているであろうが)集中度は低いのであるまいか。現学会長であり、IBC組織委員長を務められた林知己夫博士(統計数理研究所)が学術会議月報に書かれた報告に、その点がよく現れている。「(計量生物学の)内容は時とともに変わってきているが、今日では、「統計学を基盤とした、生物学、医学、薬学、農林学、環境科学、工学などの諸分野に関係する学際的学問分野」であるというのが至当であろう。」

この会議は、国際生物科学連合 International Union of Biological Sciences 所属の学会である国際計量生物学会 The Biometric Society が2~3年ごとに世界各地で開催しているものである。国際計量生物学会の主な活動は、雑誌 Biometrics の発行と本会議の開催で

あるが、現在の個人会員数は5,000人以上、所属国は60ヶ国にまたがっている。学会および会議の規模は、統計学関連の国際学会としては国際統計協会 International Statistical Institute と並ぶ大きなものであり、現在ではIBCとISIの会議が2年ごとに重ならないように開催されている。

国際計量生物学会の初代会長は“推測統計学”や実験計画法の始祖 R. A. Fisher、初代編集長は、やはり実験計画法で有名な G. M. Cox であった。Fisher がロザムステッド農事試験場に在籍しており、また Cox は農学の伝統の強いノースカロライナ州の大学で統計学の講座を開いたことに象徴されるように、当時の計量生物学の主なフィールドは農学、とくに農事試験であった。現在は表1の招待セッション、表2の一般セッションの題名からもわかるように、医学統計が極めて大きなウェイトを占めるに到っている。本会議の前後に合計5つの衛星会議が開催されたが、そのうち3つは(広義の)医学・医療関係のものであり、これもIBC、あるいは計量生物学の関心が医学・医療の方面に移ってきたことを反映している。衛星会議については、会議名と主催者名のみ下に示す。プロシーディングスの残部などについては、主催者あて問い合わせられたい。

#### ・環境物質の毒性評価と統計的方法

8月30日、31日(京都)、主催者：工藤昭夫(九大)、D.G.Hoel(National Institute of Environmental Health Sciences,放射線影響研)、脇本和昌(岡山大)

#### ・多次元データ解析と医療情報学

9月1日(東京)、主催者：林知己夫(統計数理研)

#### ・臨床試験の最近の話題から

9月8日(東京)、主催者：コントローラ委員会

### 2. 会議の概要

本会議の学術プログラムは、14の招待論文セッション(32論文)、38の一般寄稿論文セッション(142論文)、2つのポスター・セッション(21論文)から構成された。また会議と並行して、統計プログラム・パッケージの展示実演を中心とした小規模なデータ・プロセッシング展示会が開催された。

招待論文セッションは、11ヶ国17人からなるプログラム委員会(委員長はノースカロライナ州立大学の D. L. Solomon で日本からは山本俊一(老人研)、工藤昭夫(九大)、竹内啓(東大)の各氏が選ばれた)が1年以上の検討の結果、テーマとオーガナイザーを定めたも

のであり、計量生物学の最近の話題を良く反映していると思われる。日本側の local programme committee の意見もよく生かされており、14中5つがその提案に基づくものであった。

表1に招待論文セッションの題名のみ挙げておく。とくに医学・医療と関わりの深いものには○印をつけた。セッション5、6は農学関係、セッション10は生態学関係の話題である。

表1. 招待論文セッション

①	疫学における交絡の問題
②	ラボと臨床研究におけるヒストリカルデータの利用
③	モデル選択と検証
4	残差の分析
5	圃場・品種試験における最近隣解析
6	間作実験の計画と解析
7	クラスター分析と多次元尺度構成法の生物学への応用
8	生物学研究におけるパソコンの利用
⑨	比例ハザード(コックス)モデルに関する最近の理論的發展
10	移動集団に対する推定問題
⑪	大気汚染に関する統計的諸問題
12	計量形態学
13	空間点過程の解析
14	DNA連鎖の解析

表2. 一般寄稿論文セッション

(とくに医学・医療に関わりの深いもの)

統計手法中心	
2×2分割表とオッズ比	比率と分割表の解析
打切りと推測	回帰分析の問題(1), (2)
分布あてはめと推定	
応用中心	
疫学研究の報告	リスクファクターの評価
疫学における確率モデル	大気汚染と環境問題
生体計測とME	診断とスクリーニング
死亡率と生命表解析	生存時間データの解析(1), (2)
比例ハザードモデルの応用	薬動力学
成長曲線モデル	多変量解析の応用(1), (2)
モデル選択～医学への応用～	臨床試験(1), (2)

印象に残ったことを思いつくまま挙げてみる。

- (1) 前回(1982年)のフランス・トゥールーズの会議からの傾向であるが、癌や糖尿病などの慢性疾患のデータ解析手法として、比例ハザードモデル(コックス同帰)は標準的なものとなった感がある。セッション9では、30年にもわたる長期観察データを解析する場合に、死亡率のトレンドをモデルに組みこむ方法が提案され、セッション1では、大規模コホート調査のデータ解析に比例ハザードモデルを用いる試みが紹介された。
- (2) コンピュータの発展により、データに数学モデルを当てはめる過程は、さほど重要視されなくなり、データとモデルの間の適合の良さをさまざまな観点から“診断”することがデータ解析の中心課題となってきた。セッション3、4はその方面の話題であり、セッション9でも比例ハザードモデルの診断手法について発表がなされた。
- (3) 大気汚染のような低レベル曝露の長期フォローアップデータの解析にはさまざまな困難の伴うことが改めて指摘された。曝露量をどう測定するか、コントロールをどのようにして作るか、時点や回数異なる繰り返し測定データをどう解析するか、などである。
- (4) モデルと定式化は区別すべきとの発表がバイオアッセイで有名なD.J. Finneyによってなされた(セッション3)。またバイオアッセイで戦われたプロビットモデルかロジットモデルかの論争はある意味で不毛であったとの意見も述べられた。
- (5) 臨床試験、とくにデザインで有名なS.J. Pocockは、ランダム化の問題、仮説“検定”の強調しすぎの問題、データや検定の多重性の問題を実例に基づいて述べた後、「生物統計学者が臨床家その他の協力者ともっとコミュニケーションを持つべきだ」と結んだ。多いに教訓としたい。

一般寄稿論文セッションについては、とくに医学・医療と関連の深いものの題名のみを表2に挙げる。最近の統計学のホットなテーマである生存時間データの解析や、倫理・法制度・統計手法が医学・医療の土俵の上で絡み合い、常にIBCの大きなテーマとなっている臨床試験のセッションは、とくに多くの聴衆を集め盛況であった。

データプロセッシング展示会には、SAS, BMDP, SPSS\*, GENSTAT, GLIM, ANALYST, HP-STAT PACKS など代表的統計パッケージが集まり、デモンストレーションが行われた。とくにBMDP,

SPSS<sup>®</sup> はパソコン (IBM PC/XT と DEC PRO350) 版が披露された。

### 3. 会議の意義

再び林博士の報告を引用しよう。

「統計学、情報科学、システム科学、コンピュータサイエンスなどの科学分野が最近著しく発展し、データに基づく科学的思考がようやく世に定着するようになった。一方今日ほど、生命、医療、環境、資源、食糧などの問題を含めて生物科学、生命科学の重要性が認識されたこともなかった。この両者の中核におく計量生物学の今日的意義は大きい。しかし、学際的学問の性格から、その重要性は認識されながらも社会的基盤が弱く、また方法の学問という性格からその学問の内容理解が得られ難いという点から、研究推進にいろいろ支障があったことも否定できない。こうした意味で、日本で国際会議が開かれ内外の研究者が集まり、各研究分野においての国際的な討論と研究交流が行われたことは、学問的にはもとより社会的にも意義深かったものと思う。」また、IBCの日本開催には、「日本は品質管理など工業製品を作って売するための統計学の応用には熱心だけれども、人類の生存に関わる生物学の分野での統計学には注意を払わない」とする一部の批判に応える目的もあった。

素直に評価して、刺激としてのIBCの意義は大きかったと思われる。研究者の層が薄いこと、統計学科や生物統計学科が存在しないなどの制度上の問題などハンディキャップは多いが、このポテンシャルをいかに維持し、また持ち上げていくかが今後の我々の課題であろう。

理論と実践のインタープレイによって統計学が発展してきたことはその歴史の教えるところである。医療情報学連合大会が、統計学者と医学・医療関係者との接点を提供しつづけることを期待して報告を終えたい。

(大橋靖雄：東大病院・中央医療情報部)

追記：次回のIBCは1986年7月27日～8月1日に、アメリカ・ワシントン州シアトルで開催される。また、今回の招待論文プロシーディングスと一般寄稿論文アブストラクト集には若干の残部があり、両方を合わせて¥12,000(送料込み)で販売を行っている。御希望の方は、下記まで連絡されたい。

東京理科大学工学部 経営工学科 奥野研  
Tel. (03)260-4271 (内)339

# 計量生物学会から

## 1986年度年会の

### お知らせ

日時：1986年4月25日（金）〔パネルディスカッション13:00～15:00  
（または15:30）午前と午後，15:30以降は一般論文の発表です。〕

場所：統計数理研究所〔東京 港区 麻布〕

参加費：1000円〔資料代含む〕

### 特別セッション

今回からバイオメトリクスの各分野のテーマに関して、review、問題点を含め集中的に討論する特別セッション（パネルディスカッション）を企画していく予定です。今回は、下記に示す『毒性試験とバイオメトリクス』に決定しました。なお、このセッションについては、医薬安全性研究会との共催が予定されております。

◎ テーマ：毒性試験とバイオメトリクス

◎ オーガナイザー：大橋靖雄（東大病院）

◎ 講演題目とパネル（予定）

- ・ 毒性試験の概要——データの出るまで
- ・ 毒性試験——データの種類とその処理
- ・ 毒性試験の統計的諸問題

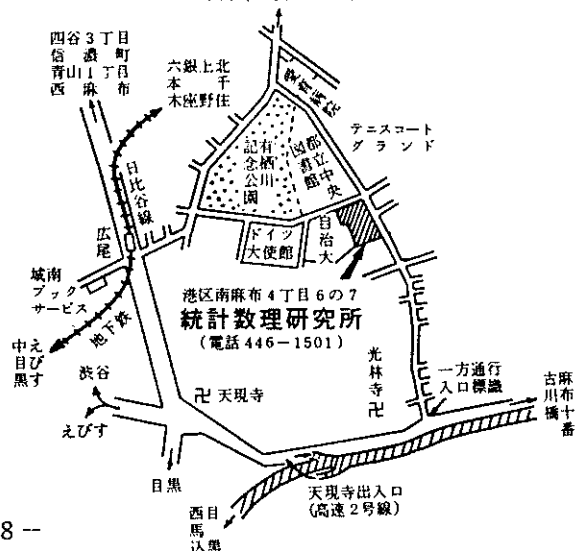
松本一彦（東洋醸造）

高橋行雄（日本ロシュ）

吉村 功（名古屋大 工）

会場案内

六本木6丁目→六本木



### 参加希望の方

当日直接会場にお越し下さい。

# 第25回定例会出席者名簿

日時：1986年1月11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

御出席頂いた先生方

- ・大橋 靖雄 (東大医)
- ・増山 元三郎 (東京理科大)
- ・柳本 武美 (統計数理研)
- ・吉村 功 (名古屋大工)

- |                                  |                        |                     |
|----------------------------------|------------------------|---------------------|
| 1 長谷文雄 (ケララソ製薬)                  | 31 樋口史郎 (わかもと製薬)       | 61 登城 豊 (ライオン)      |
| 2 伊豆本 透 (サンド薬品)                  | 32 近藤 満 (天野製薬)         | 62 関 ( " )          |
| 3 中嶋康彦 (キッコマン)                   | 33 福田武司 (昧生物化学センタ)     | 63 三上正秋 (東洋コングレゴ)   |
| 4 大窪 (東菱薬品工業)                    | 34 米島信幸 (帝人システムテクノロジー) | 64 田村 (三共)          |
| 5 土屋 ( " )                       | 35 増田 (日本レダリー)         | 65 手良向 ( " )        |
| 6 渡辺敏彦 (科研製薬)                    | 36 武政俊彦                | 66 小杉典子 (日本シーリング)   |
| 7 富安泰山 (台糖ファザー)                  | 37 永見俊之 (日本農薬)         | 67 堀江 (参天製薬)        |
| 8 芳尾荘吉                           | 38 小島 暁 (養命酒製造)        | 68 福本 ( " )         |
| 9 佐藤七平 (日本臭気化学研)                 | 39 河村 寿 (アミスターエス研)     | 69 渡辺伸一 (中外製薬)      |
| 10 安田栄一 (佐藤製薬)                   | 40 今道 裕 (東洋醸造)         | 70 高橋行雄 (日本ロシュ)     |
| 11 藤井 興 (三共)                     | 41 三浦昌己 ( " )          | 71 下井信夫             |
| 12 金子泰久 (アップジョン<br>ファーマシューティカルズ) | 42 桑山典之 (帝國機器製薬)       | 72 佐野正樹 (生技研)       |
| 13 岡 基 (家畜衛試)                    | 43 山下哲司 (ロート製薬)        | 73 半田 淳 (日本化薬)      |
| 14 田中 健 (日本科学技術研)                | 44 徳富 淳 (協和醗酵工業)       | 74 高木夏江 (大塚製薬)      |
| 15 富田喜久雄 (塩野義製薬)                 | 45 北山 (日本新薬)           | 75 池村 (ナジメック)       |
| 16 小池 敏 (アップジョン<br>ファーマシューティカルズ) | 46 吉田 剛 (日本ベリオン)       | 76 武藤規子 (大塚製薬)      |
| 17 小笠原定則 (南東医師製薬)                | 47 横井義之 (鐘紡)           | 77 菅井 象一郎 (リリア化学工業) |
| 18 大川 豊 (浅田飴本舗)                  | 48 高木 悟 (ハキストシヤホン)     | 78 八田基穂 (三共製薬工業)    |
| 19 奥村紘二 (ヒューマンライフ)               | 49 滝本正美 (興和)           | 79 塚田 (ハキストシヤホン)    |
| 20 出来俊昭 (シエスター)                  | 50 瀬川美香                | 80 大石 ( " )         |
| 21 望月譲二 (東菱薬品工業)                 | 51 野田 危 (大阪粒環境科学研)     | 81 高橋昌三 (日本チバファザー)  |
| 22 植村昌平 (ビテム薬品)                  | 52 相澤 篤 (萬有製薬)         | 82 佐藤喬俊 (サンド薬品)     |
| 23 阿部俊一 (シロチヤ)                   | 53 五嶋真一 (中外製薬)         | 83 宮下 ( " )         |
| 24 池田正己 (生技研)                    | 54 滝沢 毅 (日本ロシュ)        | 84 秦 正弘 (鳥居薬品)      |
| 25 小林高之 (鳥居薬品)                   | 55 井野裕子 ( " )          | 85 内山 武 (津村順天堂)     |
| 26 小林紀彦 (バレル薬品)                  | 56 相馬義徳 ( " )          | 86 北島省吾 (日本バロックス)   |
| 27 中嶋 圓 (中評センタ)                  | 57 内田 ( " )            | 87 石塚修司 (イスエ製薬)     |
| 28 星野 ( " )                      | 58 重永敏明 (大塚製薬)         | 88 河上喜之 (実中研)       |
| 29 大導寺俊平 (科研製薬)                  | 59 山岡彦明 (住友化学工業)       | 89 佐々木 (東洋醸造)       |
| 30 五島滋喜 (大鵬薬品工業)                 | 60 茂田哲哉 (日本レダリー)       | 90 高橋 (大羊薬品)        |



## 〔事務局だより〕

最近、社会的存在としての安全研ということを感じて痛切に感じる。それは、定例会が毎回盛況であるとか、会員の数が着々と増えて、220名に達したから、というのでもない。安全研が医薬の研究会としてあちこちの機関から認知され、当会の概要や年間スケジュールを知らせよという調査依頼やアンケートが舞い込んでくるからである。

当方は、任意の勉強会だ、くらいの気持ちでも、周囲の状況は、一つの学会として認めており、それによって、この会もそのように存在してくるなあ、と実感されるのである。もう、誰かの自由でどうこうできるようなものではなく、社会のなかに位置している。

調査依頼のきた機関を下記にあげる。

- ・日本学術会議
- ・日本学会事務センター
- ・日本能率協会
- ・(株)ミクス(「医学会総覧」)
- ・(株)トレードタイムズ社(「Sei Tech Guides」)
- ・国際医学情報センター

である。いやはや、すごい。

そして、実を言うと、大変申し訳ないけれど、まだこれらに充分に対応できていない。(調査内容が膨大なので、なかなか手につかないのだ)。無論、近々のうちにすべて回答するが、それにしても研究会のもつ社会的意味を考えさせられ、私たちの目の色も変わってくる、というものである。

### 第26回定例会のお知らせ

日時 1986年4月12日(土)

場所 全電通労働会館(御茶ノ水)

## 医薬安全性研究会 会報No. 19

昭和60年2月15日発行

編集・発行 齋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 ☎03(253)8992

振替 東京8-71335

印刷・製本 ナガノ印刷

1986©

