

医薬安全性研究会

会報 No.21

Sep. 1986

目次

- 催奇形試験評価の方法と概念 [連載第3回] D. W. デイラー…………… 1
農薬の危険度評価の現状 クミアイ化学工業(株) 北垣忠温…………… 7
動物実験における正常範囲(標準範囲)について 東洋醸造(株) 松本一彦…………… 14
第27回定例会出席者名簿…………… 22 事務局だより…………… 23

医薬安全研7年の蓄積をぶつける！！

ついに原稿完成！！！！

1987年1月刊行予定！

予約募集中

毒性・薬効データの 統計解析

—事例研究によるアプローチ—

吉村 功(名古屋大学)&安全研会員 著

＜体裁＞B5判 並製 約250頁

定価3600円(〒350) [予約者に限り送料小社負担]

- * 生物実験データの統計処理に悩んでいる、すべての研究者・技術者に贈る。
- * 多重比較の適用に困っていませんか？
- * ノンパラメトリック手法とパラメトリック手法の使い分けは大丈夫ですか？
- * 毒性試験データ処理の解析手法の標準化で悩んでいませんか？
- * 本書は、このような現場での多くの疑問に答える。
- * 医薬安全研7年間の研究成果に基づいて、この3年間に十数回の討議を経て原稿完成！
(詳細は裏面の目次参照)

* 分担執筆者 *

* ・今溝 裕 (東洋醸造) *

* ・香田 繁 (微生物科学技術研) *

* ・高橋行雄 (日本ロシユ) *

* ・佐野正樹 (微生物科学技術研) *

* ・下井信夫 (ユックムス) *

* ・滝沢 毅 (日本ロシユ) *

* ・半田 淳 (日本化薬) *

* ・長谷文雄 (グレラン製薬) *

* ・松本一彦 (東洋醸造) *

* ・三浦昌己 () *

* ・吉村 功 (名古屋大学) *

申込書 毒性・薬効データの 統計解析	
_____部申し込みます	
住 所 {会社・自宅} 〒 _____	

会 社 _____	
電 話 _____	
氏 名 _____	印 _____

内 容 目 次

第 1 章 データ解析の 枠組み

1. 典型的な例／2. 誤差的なばらつき／
3. 検定という形式／4. 母集団と標本／
5. 2種類の仮説と2種類の誤差／6. 有意水準／7. 統計量とその分布／8. 手法を選ぶ道筋：決定樹

第 2 章 基本的な 検定法

1. 計量値データを対象とする2群の違いの検定法／2. 多群（1因子）の違いの検定／3. 多重比較／4. 用量反応性の検定／5. 多群（2因子以上）の違いの検定／6. 頻度データの検定法／7. 1群のデータの検定法

第 3 章 事例研究

1. 生殖試験における同腹効果の検討／
2. 臓器重量の解析における体重データの利用／3. 体重は増加量で見るとべきか？／
4. 解析するデータはろ過速度から過時間か？／5. 実験ごとに検定結果が異なる場合は？／6. 赤血球数減少の用量反応関係／7. 皮膚発赤の点数評価のデータ／8. 尿中の酵素活性は順位に変換する？／9. 白血球分画の統計的処理は？／10. 生殖試験における順位と検定／11. 試験紙による尿たん白の測定データ／12. 第Ⅱ相の抗炎症臨床試験は片側か両側か／13. 麻酔手術における分割表のつくりなおし／
14. 血清カルシウムが直線的に減少する範囲／15. 酵素活性測定法の変更ともなう換算／16. 測定器が変わると赤血球数の測定値が無相関？／17. 虫の血液の混合で測定誤差は？

第 4 章 実用上の 諸問題

1. 計算上の諸注意／2. 標準偏差と標準誤差／3. 検出力の計算と必要な標本の大きさ／4. 計量値と計数値／5. 分散が異なるときの平均の差の検定／6. ノンパラ手法の使い方／7. 欠測値と外れ値の処理／8. 図表示を利用し探索的データ解析／9. 後知恵は何が悪いか／10. 対立仮説の意義／11. 2×2分割表の独立性の決定／12. 検定の反復／13. 多重比較の必要性／14. 有意確率の意味と利用／
15. 同種の実験に対する手法の選択／
16. 統計的な有意差と生物学的な有意差／17. 統計解析の限界

第 5 章 毒性と薬効に 関する特徴的な問題

1. 実験動物の群分け法／2. 交差試験のデータ解析／3. 生物学的同等性／4. LD₅₀の推定法

第 6 章 解析法の 標準化について

1. なぜ標準化なのか／2. データボリューム／3. 求められる結論について／4. データ解析に必要な柔軟性

参考文献

数表

索引

V. COMPARISON OF CONTROL
AND TREATED GROUP
(V. 対照群と処置群との比較)

株式会社生物科学技術研究所
北島省吾

B. Percentage: Preimplantation Loss, Resorption, Dead and Abnormal Fetuses
(B. 出現率：着床前死胚、吸収胚、死亡および異常胎仔)

出現率を比較するために、ある研究者たちは全ての腹から得られた全データをひとまとめにしてから、対照群と処置群における異常胎仔の出現率を計算している。次に、その2群に出現した胎仔の割合を、通常の2×2分割表におけるカイ2乗検定により比較している。この手順は、個々の胚胎仔が、互いに等しい異常出現確率を有した独立の実験単位であることを意味している。すなわち、ある腹における個々の胚胎仔もしくは1つの腹におけるある胚胎仔は他の腹におけるある1つの胚胎仔と同等量の化合物を受けると仮定している。このように、データをひとまとめにすることは母体の影響を仮定していない。つまり、個々の母体が化合物を代謝や排泄速度の点でほぼ同じように処理すると仮定しており、次世代が1つのおおきく均質な腹から生れると拡大解釈するようなものだ。明らかに、そのような仮定はめったに保証されないであろう。化合物は妊娠母体に投与されるのであるから、母体もしくは腹が実験単位である。この話題は多くの著者によって論じられている(Weil, 1970; Healy, 1972; Kalter, 1974; Staples & Haseman, 1974; Becker, 1974)。

1つの推奨する手順は、個々の腹について着床前死胚率(P_j)、吸収胚率(R_j)、死亡胎仔率(D_j)、吸収と死亡胎仔率の合計(T_j)および異常胎仔率(A_j)をそれぞれ1腹ごとに計算することである。次いで、対照と処置動物との間で出現率をMann-Whitney-Wilcoxon U-testで比較するか、もしくは標本の大きさが10よりも大きければ一般にt検定で比較することができる(Siegel, 1956参照)。割合Pについてt検定を行なう場合、その割合の分母がほぼ等しい大きさであるときには分散をほぼ安定化させる \sqrt{p} の逆正弦変換が通常用いられている。

出現率を比較するための手順を説明するために、マウスにおける吸収胚に関する次のデータについて考えてみよう。

対照群				処置群			
母体 (J)	着床数 (mj)	吸収胚数 (rj)	吸収胚率 (Rj)	母体 (J)	着床数 (mj)	吸収胚数 (rj)	吸収胚率 (Rj)
1	7	0	0	1	8	1	12.5
2	9	1	11.1	2	8	0	0
3	9	2	22.2	3	9	1	11.1
4	8	1	12.5	4	6	2	33.3
5	6	0	0	5	8	3	37.5
6	10	0	0	6	9	0	0
7	7	0	0				
8	9	1	11.1				
平均7.1				平均15.7			

この例題の場合、 $U = 16.5$ であり、約 $P < 0.19$ で有意である。この差が偶然だけで生ずる確率はおおよそ 0.19 もあるので、吸収胚率の増加が処置に起因するという確固たる統計的証拠はない。

上述の問題は、催奇形試験で過少な母体数を使った場合の弱点を例証する助けになる。吸収胚率は処置群において2倍以上になったけれども、影響が真実であったという確固たる統計的証拠をこの試験から得ることはできなかった。

必要なおおよその母体数を決定するために、前章における公式を用いることができるであろう。この場合、観察された割合を p として \sqrt{p} の逆正弦変換を用いると、上記の例では $s = 0.0598$ が得られる。仮に、5%有意水準で片側検定を用い、しかも、対照群の7%から処置群の14%まで吸収胚率が2倍にふくれあがるのを 0.80 の確率で検出したいなら、1群あたりのおおよその腹数は

$$n = \frac{2(1.64 + 0.84)^2(0.0598)}{(0.384 - 0.268)^2} = 55 \text{ 腹}$$

となる。

検定はデータを解釈する科学者によって用いられる道具にすぎないということを知覚しておくことは重要である。毒性を示すために使われたる量は相関しているかもしれないので、解釈には注意を要する。例えば、吸収胚数、死亡胎仔数および異常胎仔数は相関しているであろう。仮に、異常胎仔は吸収されるという傾向があれば、異常胎仔数は減少するであろう。上で計算された出現率に加えて、どのような解析においても腹あたりの正常な胎仔の出現率を計算することを推奨す

る。ほとんどの催奇形試験の目的が障害をみつけることにあるので、正常状態の検査値を無視する傾向がある。

C. Percent of Litters with Resorption and Dead and Abnormal Fetuses

(C. 吸収胚、死亡胎仔および異常胎仔を有する腹の百分率)

前節で論じた方法は、たぶん毒性的影響を検出するための最良の方法を示している。しかし、ほんのひとにぎりの腹に吸収、死亡、または異常胎仔が集中したという理由だけで、それらの百分率の平均値が極めて高くなる可能性がある。例えば、特に小さい腹の母体では、殆どが吸収、死亡もしくは異常となる確率は高いであろう。このように、ひとにぎりの腹によって、相当に平均値をあげることができるであろう。それゆえ、各腹を見渡して異常の現われぐあいを考慮する必要がある。これは、ある特定の異常を有する腹の割合について、対照群と処置群を比較することによって可能となる。Snedecor & Cochranが2つの割合の比較について論議している(1967)。仮に腹数の合計が40以上であれば、2×2分割表での連続修正を施したカイ2乗検定を提唱している。データは2×2表によって示されるであろう。

	母体数		
	異常なし	1つ以上の異常	合計
対照群	a	b	n _c
処置群	c	d	n _t
合計	a + c	b + d	n

カイ2乗値は、次のように計算される。

$$\chi^2 = \frac{(|ad - bc| - n/2)^2 n}{n_c \times n_t \times (a + c) \times (b + d)}$$

次に、この値は b/n_c と d/n_t との間の差の有意水準を決定するために自由度1のカイ2乗表に表示された値と比較される。片側検定のためには、 $\sqrt{\chi^2}$ を標準正規偏差と比較しなさい。

例えば、1つ以上の異常胎仔を有する腹数が対照群で4/20(20%)、処置群で12/30(40%)と仮定する。ここで、 $a=16$ 、 $b=4$ 、 $c=18$ 、 $d=12$ 、 $n_c=20$ 、 $n_t=30$ 、そして $n=50$ で、

$$\chi^2 = \frac{(|16 \times 12 - 4 \times 18| - 25)^2 \times 50}{20 \times 30 \times 34 \times 16} = 1.3825$$

であり、 $\sqrt{\chi^2} = 1.18$ がえられる。この値は片側検定では約 $P < 0.12$ で有意である。

再び、疑問がもちあがってくるはずだ。異常胎子を有する腹の割合が、対照群の20%から処置群での40%まで倍に増加したことをある高い確率で検出するためには、どのくらいの腹数が必要であろうか。明らかな差を高い確率で検出するために必要な各群におけるおおよその腹数は次の式で与えられる。

$$n = \frac{(Z_1 + Z_2)^2}{2(\arcsin \sqrt{P_t} - \arcsin \sqrt{P_c})^2}$$

ここで、 P_t と P_c は処置群と対照群における割合の期待値であり、 Z_1 は片側もしくは両側検定の有意水準に対応した正規偏差であり、 Z_2 は $1 - P$ に対応した片側の正規偏差である。この P は P_t と P_c 間の差を検出するに足る最小の確率である。この例の場合、仮に片側有意水準を 0.05 とし、 0.8 の確率で確かに20%と40%との間に差があることを検出したいならば、

$$n = \frac{(1.64 + 0.84)^2}{2(\arcsin \sqrt{0.4} - \arcsin \sqrt{0.2})^2} = 63 \text{ 腹/群}$$

である。

ある異常を示した腹の割合を比較するには、ちょっとした注意が必要である。異常を有する確率が、各腹で同等であると仮定することから、カイ2乗検定は単に近似的なものである。1腹の仔数は変動するので、この条件はみたされない。この検定を用いるための最低条件としては、腹あたりの平均着床数が対照群と処置群でほぼ等しいことが必要である。このことは着床後の妊娠期間中に投与される化合物では問題にすべきでない。しかし、もし着床数が対照群と処置群の腹で異なっていれば、大きな腹ほど吸収、死亡もしくは異常胎子を有する確率が高くなるので、検定は意味のないものになってしまう。

D. Fetal Weight

(D. 胎子体重)

雌雄の胎子体重は区別して解析すべきである。胎子体重データは対照群と処置群、群内の腹および腹内の胎子の順に3重の深さに分類される。1腹の雄と雌の胎子数は等しくないので、群間の差に対して近似的なF-検定を用いる分散分析は多少複雑になり、ここでは示されない (Anderson and Bancroft 1952参照)。

胎仔体重は毒性の感度の良い指標であるように思われる。それは一般的に着床や吸収などの数ならびに死亡胎仔や異常胎仔などの割合よりも確実な測定値である。たとえ、胎仔体重の減少について生物学的な有意性を評価することは困難であるとしても、その減少は一般的には他の毒性的影響が存在することを示している。

E. Replicated Experiments

(E. 繰り返し実験)

前出の例は催奇形性試験で典型的に使用されている腹数より多くの腹数を必要とすることを一般に示している。従って適度な腹数が要求されるだろう。研究所の施設および人材・資財の点から同時に多数の腹を収容することは難しいだろう。このような現状は時期を換えて実験を分割（繰り返し）して行なう事により容易に解消される。それぞれの繰り返し実験で動物は同一日齢であり、対照群と処置群に無作為に割り当てられなくてはならない。例えば、ある1回の繰り返し実験はある定められた日に10腹の処置群と10腹の対照群の構成で開始されよう。必要な腹数が得られるまで、この様な行程が後日繰り返される。

繰り返し実験には一度きり行なわれる試験とは別の特有な利点がある。たとえ実験室の条件が恐らく等しかったとしても、同一実験室でも違う時期に処置された動物の群の間では反応に無視できない差を生じることが知られている。このように、一度だけ行なわれた試験は違う時期に行なわれた同様な試験と異なる結果を生じるかもしれない。これらの差の原因は多数ありかつよく知られておらず、そして不幸にも広く知られている実験誤差ではなく寧ろ漠然としたものに帰せられることすら有り得る。繰り返し実験はデータからの推論に明らかな根拠を付与する機会をあたえてくれるし、データが一連の幅広い条件下で平均化されるので、平均結果はより一般的で再現性を持つようになるように思われる。この様な試験では正確度が落ちる事は無い。なぜならば、それでもやはり処置群と対照群はほとんど同一の条件下にある繰り返し実験の内で比較されることになるからである。

繰り返し実験の統計解析は、U-検定をノンパラメトリックな分散分析法に拡張することによる (Siegel, 1956 参照) か、またはT-検定をパラメトリックな分散分析法に拡張することにより (Anderson and Bancroft, 1952 参照)、一層複雑になる。系統、投与経路、もしくは妊娠期間中の処置日数を1種以上含む実験も同時的に幾つかの群を比較するための分散分析法を含むような一層複雑な統計解析を必要とする。SnedecorとCochran (1967)は割合の比較のために何組の2×2表からの結果を1つにまとめるための論文を発表している。

VI. MULTIPLE-DOSE EXPERIMENTS :
DOSE-RESPONSE
(VI. 多用量試験：用量反応)

用量の関数として現われる反応の強さを調べる目的で、生物実験では通常幾つかの用量群が設定される。用量反応曲線が成立することは化合物の投与と観察された生物反応との間に因果関係があることの確証を与える。また同様に、用量反応曲線は無視できるくらいの生物学的な影響しかない用量水準に関する示唆を与えるであろう。

データにあてはめられる用量反応回帰曲線の型は数多い。ここではこれら手法を具体的に検討をするつもりはない。多くの統計書が曲線のあてはめを論じている。生物学の分野においては、プロビット解析による量的（割合）データへの曲線のあてはめに対して特に留意すべき点が示されている（Finney, 1971）。

*** 質疑応答 ***

- (Q) 逆正弦変換の使用が適合するほぼ等しい分母とは具体的にはどの位の数値なのか？ また、生殖試験のSeg. 2および3で着床数が極めて少ない母体が発現した場合に検定の感度を高める為に集計から外しても良いか？
- (A) 一概には言えないが分母の数値の2割位までの変動なら等しいと考えて良い。十分吟味すれば集計から外しても良い。
- (Q) 順位和検定での同順位の補正は入れるべきか？
- 例えば、外形異常のデータで対照群に異常が1例もない時には補正しないと7例以上、補正を入れると4例以上で有意差が示されるというように補正の有無でかなり検定結果に差が出てしまう。
- (A) 1群のサンプル数が20幾つかで同順位のデータがかなり多い場合でも順位和検定は考えていたより強いと思っている。同順位の補正については入れた方が良く考えている。
- (Q) ある異常の発現は経験的には対照群でまれに1ないし2例に観察される程度であり、3例以上に発現することはほとんどないのだが、カイ2乗検定およびFisherの直接確率法では異常の発現数が5例以上でないと有意差が示されない。これをどのように考えれば良いのか？
- (A) ヒストリカルデータの利用
過去に行なわれた対照群と今回の対照群とがほぼ等しいならばヒストリカルデータを使用した方が良い結果を得られる。但し、ヒストリカルデータの集積は慎重に行なわなければならない。

農薬の危険度評価の現状

クミアイ化学工業(株)
生物科学研究所
北 垣 忠 温

人類は農薬による農業の生産性向上、昆虫媒介伝染病の根絶など多くの利益を得て今日に至っている。しかし、農薬は基本的に生物の生理機能に何らかの障害を与えることを目的に開発された化学物質であるが故に哺乳動物、鳥類、魚介類などに有害作用を及ぼす可能性を有している。従って、有害作用の程度を事前に察知するため、農薬が上市される以前に実験動物や魚介類を用いた安全性に係る種々の試験が多くの労力と時間をかけて実施されている。農薬の危険度評価の現状について第26回医薬安全性研究会で報告する機会を得たのでその概要を紹介する。

農薬の安全性確保は農薬の農業生産への寄与を基本として、国民の健康保障と生活環境の保全のために登録基準の強化、品質の適正化、販売使用量の規制、安全使用法の確立を厳しく律した農薬取締り法（法律第88号、1971）によって義務付けられている。政府はこの法律に基づいて、農薬登録時に提出すべき毒性試験種目を47農政第2538号（農林省農政局長通達、1972）で指導してきた。現在は毒性学の著しい発展への対応と米国環境保護庁（EPA, 1978）、欧州経済協力機構（OECD, 1980）における農薬の安全性評価に関する基準、指針との整合性などを考慮し、前記の第2538号通達を一部改正した59農蚕第4200号（農林水産省農蚕園芸局長通達、1985）によって指導している。

ヒトが農薬に暴露される経路は工場生産(A)、防除作業(B)および作物残留農薬の食物からの摂取(C)に大別される。A、Bは意図的作業であり、農薬の急性的毒理作用を熟知し、安全対策を講ずることによって危害を最小限に止めることは可能であるが、Cは全く非意図的である。従って、A、B、Cにおける農薬の危害度は同一の視点で評価できない。この観点に立って、第4200号通達は農薬の安全性評価に係る毒性試験資料を「農薬の使用時に係る安全性評価に必要な資料」と「残留農薬の安全性評価に必要な資料」に大別し、実施すべき毒性

試験種目の位置付けを明確にしている。これらの資料をもとにヒトに対する農薬の危害度を評価し、「使用時安全基準」、「残留基準」、「安全使用基準」を設定し、農業従事者には防除基準や防除暦を配布して農薬の効率的な使用法と安全確保に努力している。

各安全性評価資料、ヒトへの外挿、各基準の位置付けは要約1、使用時に係る安全性評価とヒトへの外挿は要約2、残留農薬の安全性評価試験とヒトへの外挿は要約3に示した。

要約3において重要な構成因子である安全係数については種々の議論があるが、農薬の慢性毒性試験における用量反応の傾きは一般的にかなり急であり標的が明らかになっていれば通常1/100（種差1/10 × 個体差1/10）の安全係数で発症確率がゼロ点に到達しているとの考え方が支配的であり、安全性評価において最大無作用量（NOEL, no observed effect level）× 安全係数 = ADIの手法が用いられている。慢性毒性試験以外の試験で有害作用が検出された場合は高い安全係数が採用されることは当然である。

農薬の毒理作用は可逆的（非発癌性）であることが原則である。しかし、科学者の常識として、化学物質に対する無原則な安全性の追求のあまり、人類に対する化学物質の大きな貢献を無視するわけにはいかない。一方、この常識といくつかの発癌物質が社会的に容認されている現実とが相合して安全性の軽視につながることは絶対に許容されるべきではない。この観点から、不可逆的毒理作用を有するが有益な化学物質について必要な基準を設定し、安全を確保する新規な危険度評価法として、NOELに代わって十分に低い危険率なら閾値と同様の扱いをしてもよいのではないかとする実質的安全用量（VSD, virtually safe dose）の考えが提唱され、米国のFDAは生涯危険度 10^{-6} のVSDを提案した。このような低濃度への外挿にあたって数種の数学モデルが提案されている（表1）。数学モデルから導いたVSDと農薬の安全性評価におけるADIを比較すると相互の評価が一致し、その妥当性が推測された（表2）。今後の展開に注目すべき手法と考えられる。

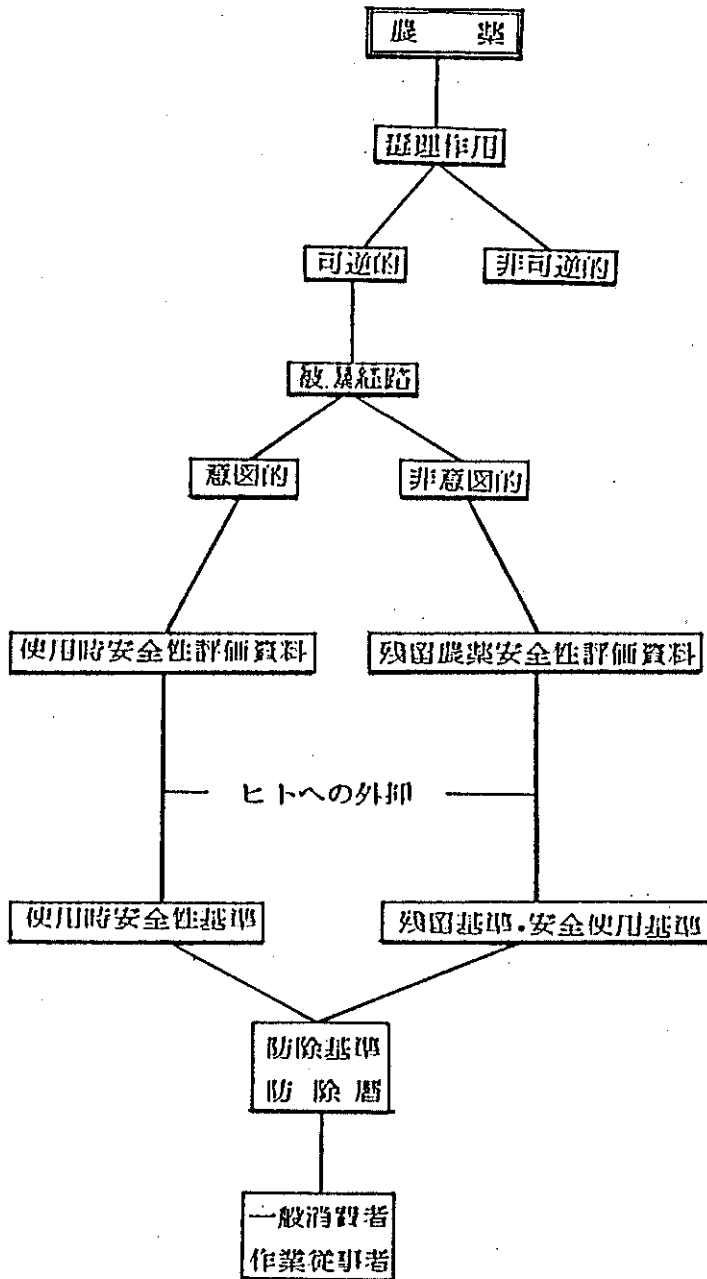
人類は多くの危害要因に囲まれて生活している。過去、人類は人体摂取を予測し得なかったPCB、水銀、カドミウムや、人体投与が明らかでありながら安全性の検討が十分でなかったサリドマイド、クロロキンなど化学物質によって自からの健康を危険にさらしてきた。将来もこのような問題が発生しないとの保障はない。不幸な事故を未然に防止するためには動物実験手法の開発と共に動物実験から得た情報を的確に評価し、その危険度をヒトに外挿できる手法を開発する必要

がある。この観点から、多くの科学者が種々の危害要因について外挿法の確立に鋭意努力しているが満足すべき手法はまだ確立されていない。化学物質のヒトによる実験は許されるものではなく安全性評価業務に直面している我々にとって永遠の課題であるが、種々の情報をもとによりの確な手法開発に努力すべき任務が課せられていることを忘れてはならないと考える。

文 献

1. Food and Drug Administration Advisory Committee on Protocols for Safety Evaluation : Panel on Carcinogenesis Report on Cancer Testing in the Safety Evaluation of Food Additives and Pesticides (1971). *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 20:419-438.
2. Food and Drug Administration (1978). Assessment of estimated risks resulting from aflatoxins in consumer peanut products and other food commodities. Prepared by the Bureau of Foods, FDA, January 19, 1978.
3. Food and Drug Administration (1979). Chemical compounds in food-producing animals. *Fed. Regist.* 44(55):17070-17114.
4. Food Safety Council (1978). A System for Food Safety Assessment. Final Report of the Scientific Committee of the Food Safety Council. Food Safety Council, Columbia, Maryland.
5. Food Safety Council (1980). Quantitative risk assessment. *Food Cosmet. Toxicol.* 18:711-734.
6. Mantel, N., and Bryan, W. R. (1961). "Safety" testing of carcinogenic agents. *J. Nat. Cancer Inst.* 27:455-470.
7. Mantel, N., and Schneiderman, M. A. (1975). Estimating "safe" levels, a hazardous undertaking. *Cancer Res.* 35:1379-1386.
8. Mantel, N., Heston, W.E., and Gurian, J. M. (1961). Thresholds in linear dose-response models for carcinogenesis. *J. Nat. Cancer Inst.* 27:203-215.
9. Mantel, N., Bohidar, N., Brown, C., Ciminera, J., and Turkey, J. (1975). An improved Mantel-Bryan procedure for "safety" testing of carcinogens. *Cancer Res.* 35:865-872.
10. 内山 充 (1983). 食品中の有害物質の危険度評価. *食衛誌.* 24:249-257.

要約 1. 安全性評価、外挿基準の位置付け



要約 2. 使用時に係る安全性評価試験と外挿

1. 安全性評価試験種目

急性経口毒性試験	亜急性経口毒性試験
急性経皮毒性試験	亜急性経皮毒性試験
急性吸入毒性試験	亜急性吸入毒性試験
眼一次刺激性試験	亜急性神経毒性試験
皮膚一次刺激性試験	催奇形性試験
皮膚感作性試験	変異原性試験
急性遅発性神経毒性試験	生体機能影響試験

2. 使用時安全性指針

- a. 安全性評価試験種目総合検討
- b. 使用制限、使用上注意事項設定
 - ・急性経口毒性試験、皮膚感作性試験
- c. 防護装備（マスク、手袋、防除衣等）注意事項設定
 - ・急性経皮毒性試験、急性吸入毒性試験
- d. 刺激性注意事項設定
 - ・眼、皮膚一次刺激性試験
- e. 使用制限、登録保留検討
 - ・亜急性、慢性毒性試験
 - ・急性遅発性神経毒性試験
 - ・亜急性遅発性神経毒性試験
 - ・変異原性試験

3. 急性毒性試験の種類とLD50値またはLC50値の分類

毒性の程度	I類	II類	III類	IV類	V類	VI類
経口(LD50)						
原 体	≤3	≤30	≤300	≤1000	≤3000	>3000
製 剤	≤30	≤300	≤3000	≤5000	>5000	
経皮(LD50)						
原 体		≤100	≤1000	≤5000		
製 剤		≤1000	≤10000			
吸入(LC50)						
原 体		≤200	≤2000			

LD50 (mg/kg), LC50 (ppm/exposed 1hr.)

4. 刺激性の分類

刺激性の程度	I類	II類	III類	IV類	V類
一次刺激性試験	腐食性があり、角膜混濁が3週間経過しても回復しないもの	角膜混濁及び刺激が3週間以内に回復するもの	角膜混濁及び刺激が7日以内に回復するもの	刺激が24時間以内に回復するもの	刺激が24時間以内に回復しかつ洗浄群で刺激性がないもの等
皮膚	腐食性を有するもの	72時間後、強度の刺激がみられるもの	72時間後、中程度の刺激がみられるもの	72時間以内にほとんど刺激が回復するもの	刺激が24時間以内に回復するもの

要約 3. 残留農薬の安全性評価試験と外挿

1. 安全性評価試験種目

急性経口毒性試験	繁殖試験
急性経皮毒性試験	催奇形性試験
亜急性経口毒性試験	変異原性試験
慢性毒性試験	生体内運命試験
発癌性試験	生体機能影響試験

2. 残留基準 (例)

最大無作用量 (ppm, rat)	100 = 0.01 %
飼料摂取量 (g/kg/day)	50
薬物摂取量 (mg/kg/day)	5 = 50 g × 0.01 %
安全係数	1/100
1日摂取許容量 (ADI, mg/kg/day)	0.05 = 5 mg × 1/100
人間体重換算 (mg/man/day)	2.5 = 0.05 × 50 kg
食物摂取量 (kg/man/day)	0.705 = 米 + 果実 + 野菜 (0.253) (0.189) (0.263)
作物残留許容量 (ppm)	3.55 = 2.5 ÷ 0.705

備考：農作物の1人1日当たりの摂取量 (kg)

米 0.253、麦・雑穀 0.092、野菜 0.263、果実 0.189、
豆類 0.068、いも類 0.063、茶 0.002、てんさい・さとう
きび 0.016、ホップ 0.002、なつみかんの外果実 0.0002

3. 安全使用基準(例)

農作物	農薬	栽培方法	剤型	使用法	使用期間	使用日数	備考
ぶどう	A	露地	乳剤	散布	収穫7日	3	小粒種
			粒剤	"	前まで	1	大粒種
			粉剤	"		2	
		施設	粒剤	土壌混和	収穫30日 前まで	1	

表1 低濃度外挿に用いられる数学モデル

モデル	関係式 $R =$	低濃度における線型			
		直線	凸型	凹型	四型
One-hit	$1 - \exp(-\lambda d)$	$\lambda > 0$	—	—	—
Probit	$\int_{-\infty}^z \frac{1}{\sigma} \exp\left(-\frac{t^2}{2\sigma^2}\right) dt$	—	—	—	$\beta > 0$
Logit	$[1 + \exp\{-(\alpha + \beta \log d)\}]^{-1}$	$\beta = 1$	$\beta < 1$	$\beta > 1$	$\beta > 1$
Weibull	$1 - \exp\{-(\alpha + \beta d^m)\}$	$m = 1$	$m < 1$	$m < 1$	$m > 1$
Multi-hit	$\int_0^{\lambda d} \frac{u^{k-1} e^{-u}}{(k-1)!} du$	$k = 1$	$k < 1$	$k < 1$	$k > 1$
Multi-stage	$1 - \exp\left(-\sum_{i=1}^n d_i d_i^{\alpha_i}\right)$	$\alpha_i > 0$	—	—	$\alpha_i = 1$

表2 4種の数理モデルによるVSD (10^{-3})の算出例

物質名	Dose unit	VSD (10^{-3} 生涯リスク)				ADI (FAO/WHO)
		One-hit	Multi-stage	Weibull	Multi-hit	
ニトロトリ酢酸	% (餌)	2.0×10^{-3}	1.9×10^{-4}	5.2×10^{-1}	8.0×10^{-1}	—
アフラトキシン B ₁	ppb	3.4×10^{-3}	7.9×10^{-4}	4.0×10^{-2}	2.8×10^{-1}	—
2,3,7,8-TCDD*	mg/kg 体重	5.2×10^{-4}	1.6×10^{-3}	1.7×10^{-3}	3.8×10^{-3}	—
塩化ビニル	ppm	2.0×10^{-2}	2.0×10^{-2}	2.1×10^{-3}	3.9×10^{-10}	—
ヘキサクロロベンゼン*	mg/kg 体重	2.1×10^{-4}	2.2×10^{-4}	2.6×10^{-4}	2.6×10^{-4}	6×10^{-4}
エチレンオクスレア	ppm	5.5×10^{-4}	4.5	6.5	33.5	—
サッカリンナトリウム	% (餌)	4.3×10^{-3}	3.3×10^{-1}	5.3×10^{-1}	1.1	—
*(換算)	mg/kg	0.0215	165	265	550	2.5
ディルドリン**	ppm	5.7×10^{-4}	2.2×10^{-3}	1.2×10^{-3}	6.7×10^{-3}	—
*(換算)	mg/kg	8×10^{-7}	3×10^{-3}	1.7×10^{-4}	9.6×10^{-4}	5×10^{-4}
DDT**	ppm	2.8×10^{-4}	6.4×10^{-4}	1.7×10^{-2}	9.4×10^{-3}	—
*(換算)	mg/kg	4×10^{-3}	9×10^{-3}	2.4×10^{-3}	7×10^{-3}	5×10^{-3}

* 印の物質の反応率は強奇形性, 他はガン原性

** 印はマウスのデータ, 他はラットのデータ

動物実験における 正常範囲（標準範囲）について*

東洋醸造（株） 松本一彦

1. 正常範囲は2SDか3SDか？

松本 では、動物の場合について話題提供させていただきます。いまの大橋先生のお話**は、すべてヒトの臨床からのお話で“はたしてこの患者さんが病気かどうか”ということで個体が問題になっているわけです。私達もイヌの場合には個体をかなり重要視しますし、ラットの場合でも、ある意味では個体を大事にしてやるわけですが、往々にして毒性試験では平均値が問題になります。

表-1はイヌのGOTの値で、実験をする前のコントロールの値をもってきました。例えば、プロトコール84/068は、22頭のときのGOTの値です。この平均値を、このまま対数変換もなしで見ますと、平均値29.1、27.3とかで、こんな値で並ぶわけです。

今回、84/068の実験の2×SDの範囲をとってみると、18.4～39.8になります。このまま考えてみますと、5%の棄却限界というかたちをとった場合、5回に1回、即ち20頭中1頭はこの範囲から外れていてもおかしくないんですけど、たしかにNo.8の40ml/mlという値はこの範囲から外れています。

この40ml/mlという動物の肝臓を見ても何も病理組織学的に異常はみられない、心臓も異常はない、しかもGPTも上がっていない。ところが、この40ml/mlという値だけ見て、じゃあこの40はやっぱり高いのか、個別的看着てここから外れているから高いのかどうかといった場合に、数値からいえば異常かもしれないけれども、病理学的には何も異常なかったというかたちで、毒性から見ると何でもないとはいふに考えることがあるわけです。

* 25回定例会（'86.1.11）での話題提供。

** 25回定例会での講演「標準値（正常範囲）の統計的決定法について」。なお、本講演のまとめは、次号に掲載予定。

表 1 イネ 雄 血清GOTデータ (mU/ml)

N	84/068	85/059	85/039	85/032	85/076	85/078	83/077	83/046	83/088	82/075
1	24	27	35	22	29	36	22	23	31	18
2	23	27	22	26	25	28	29	24	30	22
3	25	30	33	27	26	24	25	17	25	17
4	30	30	21	35	28	27	31	24	29	19
5	27	31	20		24	25	20	23	30	21
6	19	19	21		33	29	21	29	24	22
7	26	19				33	25	23	29	19
8	40	30				32	32	22	34	21
9	31	30				36	20	26	27	23
10	27	27				25	24	24	24	20
11	35	30				28	24	26	33	21
12	30	27				33	33	26	24	21
13	30	21				42		19	38	
14	23	25				33		21	27	
15	25	37				32		22	36	
16	32	22				30		26	38	
17	38	30						27		
18	37	30						26		
19	31							21		
20	26							29		
21	34							22		
22	28							26		
23								27		
24								26		

MEAN	29.1	27.3	25.3	27.5	27.5	30.8	25.5	24.1	29.9	20.3
SD	5.4	4.7	6.8	5.4	3.3	4.8	4.7	3.0	4.8	1.8
-2SD	18.4	18.0	11.8	16.6	21.0	21.2	16.2	18.2	20.4	16.8
+2SD	39.8	36.7	38.9	38.4	34.0	40.4	34.8	30.1	39.5	23.9
-3SD	13.1	13.3	5.0	11.2	17.7	16.4	11.5	15.2	15.6	15.0
+3SD	45.2	41.3	45.7	43.8	37.3	45.2	39.5	33.0	44.3	25.7

全平均の (N=10)	MEAN	S D	-2SD	+2SD	C V	-3SD	+3SD
	26.8	3.1	20.6	32.9	11.5	17.5	36.0
全個体の (N=136)	MEAN	S D	-2SD	+2SD	C V	-3SD	+3SD
	26.9	5.3	16.4	37.5	19.6	11.1	42.7

表 2 GOT (mU/ml) M=4.

投与量	対照群	25mg/kg	50mg/kg	100mg/kg	200mg/kg	400mg/kg						
Mean	26.3	1.5	32.8	7.9	32.3	2.1	35.8	6.7	36.3	6.3	51.3	6.1

いま増山先生からお話のあった品質管理のほうの3σの概念をここにもいれて3×SDをとってみると、13.1~45.2になりますから、データの全部が3×SD内に入ることになるわけです。

ここで、表-2の low dose から high doseまでのデータを見てください。平均値はコントロールが26.3mU/ml です。そしていちばん下の dose が32.8, その次は32.3でその次

は35.8, 36.3, 51……となっているわけですが、平均値だけを見ますと、32.8と32.3を比べると、32.3のほうが小さいにもかかわらず分散の関係で32.3にスターがついています。

ではスターがついているからこれを異常といえるのかどうか。われわれはGOTはこれで上がったと言っているのかどうか。その時、しばしば採用するのは「上がったとは言えない」という態度です。変動範囲、あるいは正常値の中に入っていたという言葉を使って、「異常とは言えない」と考察するわけです。

それでは「正常値はどういうふうに求めましたか？」という問題が来るわけです。

今日の大橋先生のお話の正常値は全部、各個人の値です。ところがわれわれはいまここでは平均値を言っているんです。

いま、平均値がこう出ているものに対して、平均値間の平均とSDをとってみると表-1の全平均のMean SD, その平均値は26.8ml/mlでSDは3.1になります。そこで2SDと3SDをとって見たんです。そうすると、20.6~32.9, 17.5~36.0となりこの100 mg/kg群の35.8という値は、2SDをとった場合は正常値から外れ、3SDをとった場合には正常値内にあるということになります。

そういう話になりますと、100 mg/kgまで差がついているけれども、それはわれわれからいえば正常値の中に入っていたんだらうと、何らかのかたちで、もしかしたらコントロールが今回は分散も小さいし、よくそろっていたものが来たためになったのかもしれない。ちなみにこれはn=4です。イヌの場合は、しばしばn=4あるいは5というデータになります。

これはイヌだからまだバックグラウンドデータがあるのですがサルなりウサギなりを初めてやったときには、われわれのバックグラウンドはまったくないわけです。慢性毒性はもちろんのこと、発ガン性試験ではとても多くのバックグラウンドデータはとれません。では、そういう中でわれわれは、標準値とか正常範囲ということをやっているのかどうか。それは言っただけでいけぬものだというふうにしちゃうのか、それとも、この場合には、この3SDをとって、ここから離れたものに関してだけ、異常と言っているのかということの現実問題があるわけです。それで、少ない数の中でどうやって正常値をとっていいかなあと考えているんです。

実際問題としては、イヌの場合は、投与する前の値がとれますが、ラットの場合は殺しますから、n=10あるいは25という数がコントロールの中で並ぶだけで、それも1カ月、3カ月、6カ月とそれぞれ個体が違ってきます。やはり、皆が皆そうたくさんデータを

持っているとは思えません。そこで少数例のときの正常値の出し方を教えていただきたいのです。

2. ヒストリカルデータの役割

大橋 コントロールのデータは蓄積できないんですか。

松本 これが蓄積データの一部です。

大橋 それを蓄積すればいいわけでしょう。そして、大体の分布をおさえておいて、それとの比較というのはできないんでしょうか。レファレンスのほうの分布がわかっているならば、その分布とそのグループとがどれくらいズレているかということは評価できるわけですよ。グループとしての分布がどれくらい違うかということも、数々の経験で分布がわかっているのに対して、いま実験の該当するところのグループ、たとえば6頭あるいは10頭のデータの分布を比べてどれくらいズレるかということで評価できるわけです。いちばん単純には平均値で見るだけでも……。でも、前提があって、コントロールがちゃんと揃っている必要があるわけです。

松本 その場合には、その分布を描いて、ここから外れているか外れていないかというかたちにするわけですか？

大橋 レファレンス・ディストリビューションに比べてどっちの方向にズレているかというかたちで出てくるんじゃないでしょうか。方向は何かいいかはまだわからないんですが。大体においては、コントロールは、ヒストリカルに蓄積してきたやつがコンパラブルであるという条件つきなんです。

松本 そうすると、1回か2回かしかない実験からでは、正常値とか標準範囲と言う言葉は使えないということですか？

大橋 使えません。

松本 ヒストリカルデータからのズレ？

大橋 過去のヒストリカル・データ、コントロールも使って、現在の群間比較も、そういう情報を追加してやるというかたちの理論がありまして、そういうのがいいのか悪いかという意見があります。

松本 基本的にはたしかに2回か3回かの試験ではダメでしょうけれども、でも、いくら努力しても、おそらく慢性毒性というのは、そうたくさん集まらないと思うんですよ。それでわれわれとしては、生理的変動範囲、あるいは正常範囲に入っていたという言葉

使いますので、その時の科学的な根拠をちょっとつかんでおきたいのです。

3. 無影響はあるのか

柳本 正常範囲を問題にするとき、前回でしたか、GLPなんかの話がありましたけど、ああいうかたちで実験の標準化を通して、そういうデータを蓄積していくべきだということですね。GLPのももとの目的はそういうことじゃないと思うんですが、いろんなかたちでプロトコルを共通して行って、少なくともコントロール群に関しては、データが蓄積できるようにしていこうという方向でしか、解決がつかないんじゃないかなと思うんです。たとえば、餌なんかでいろいろ変わってきたら困るわけですね。ですから、GLPないしはもっと強いかたちでデータを蓄積できるようなかたちに持っていかなければ、結局はしょうがないんだということです。

それからもう一つ、いまの話とちょっと違うんですが、そのデータにコントロール、25mg/kg～400mg/kg群とあって、どこから異常が出ているかというんですが、私だったらある意味で25mg/kg群から異常が出ていると思うんです。そうではないんでしょうか。つまり、コントロールがゼロで、それがもしdoseだったとすれば、25, 50, 100, 200, 400 mg/kgとあって、400 mg/kgのところでは、ずっと右のほうでは明らかに有意になっているわけで、それがどこかからか急に有意になってきたというのは、私には生理学的にも信じられないのです。

したがって、そういう意味では、これは、いま松本さんがおっしゃったような意味で、どこからズレて来たのかというのだったら、コントロールから外れた瞬間にズレて来たのではないか。それが25mg/kg群のところからすでに見えるかたちで数値として出てきている。

松本 そうすると、たまたまこの実験のコントロールが小さく出ちゃったというようなことではないならば、たしかに先生のおっしゃるとおりだと思うんですけれども、しばしばコントロールの値が、その次に実験した場合には、たとえば30ぐらいい上がったときには、これはもう有意差がつかなくなるんですね。その時に事実はいくらなんだからというので、コントロールと差はないというふうに見るかどうかなんですけれども……。たまたまこれはこうなっているけれども、ほかの検査、例えば病理から見れば何もないというものがしばしばあるわけです。

柳本 コントロール、25～200 mg/kgとこういうデータが出てきて、このデータから何ら

かの作用を起こさない量として何かを出そうというのがもともと無理なんです。つまり、量を大きくしたところではっきり出てくるわけですね。その時に、positive threshold (正の閾値) があるという確かな証拠があればともかく、そうでなかったとしたらまず無理だろうと思います。別の言い方をしますと、完全に安全なものと売ろうという発想がどだい間違いなんです(笑)。その最終決定のところウソをついているものだから、あと、あちらでボロが出て、こちらでボロが出て、となる(笑)。それはしょうがないんじゃないんですか。何かを使うことによって害が出てくるかもしれないということを認めないと。このデータが出てきたら、そういう考えに立たないかぎりはおもたないと思うんです。

増山 長い間の習慣で、医学関係では、毒性でもごく少量なら処理できるというアイデアがあって、threshold があると考えているわけですね。たしかに、ほかのものについてはそれが言えるけれども、それも容量を大まかに切った場合に言えることであって、放射線の場合なんか、実際にthreshold があるかないかという議論がよく行われるわけですね。しかし、実験したかぎりでは、昆虫を何万と使ってやると、微量でも変異が出てくることは確かなんで、threshold があるとおっしゃる方は修復能力があるから少量ならば大丈夫なんだとおっしゃるわけですが、実験で決めるということは非常に困難みたいです。万のオーダーで昆虫を使うと、やはり、微量でもでてきて、threshold があるから大丈夫だという場合でも、threshold があるということの根拠が何かあるかどうかですよ。なければ、先ほどのお話のように、ずっと接線状態で、くっついていって、どこが境かわからないほうがあたりまえだと思うんです。

松本 そのthreshold ということわれわれがいちばん問題にしているのは、無影響量です。昔でいえば、最大無作用量という言葉なんです。無影響量というのは、一体スターがついたら無影響量か、つかなかったら無影響ではないのか……。われわれはいまGOTが上がる理由がわからないから、病理的に何も無いから、あるいはほかの方法で調べて病変もないから、ここのところは無影響量なんだとっていいのか。統計学的にあってそうであるけれども、全体的にあってそうでないという面もあるわけです。

増山 やはり、検出力の問題があるわけですね。いろいろな作用がどこで認められるかということだと思います。例の黄変米、病変米の毒のときに、東大の病理でも実験をして、ある程度以下ならば変化がないから、病変米の混合率が何パーセント以下ならば配給してもいいということになりましたが、その時高橋暁正先生とお話してどうもおかしいんじゃないかという話が出ました。病理の検索方法というのは非常にグローな方法でやって

いるので、ある程度病変の割合が少なければ、普通の方法でスライドをつくってやってみたら、見つからないほうがあたりまえなんです。

それで、徹底的に調べても無いかということで、そのころ、われわれの講義を聴いた者が病理の部屋にいますから、若い連中をけしかけて、徹底的に調べてくれと言いました。そうしたらみつかったわけです。やったかぎりには必ず見つかった。そこで、同じことを今度は慶応の病理の若い学生をつついてやったところ、慶応のデータでも丹念に調べると必ずあるわけです。ただ、見つかりにくいだけなんです。だから、ないとおっしゃっても、本当にまったくないのか、それとも見つからなかったのかという問題が残るのではないのでしょうか。

4. おわりに

松本 それでは結論なんですけど、とりあえず無影響量はどこからかという問題は別にしまして、一つとしては、標準範囲とか正常範囲という言葉を使う場合には、よほどのヒストリカルなデータを集めて、それから分布を調べて、それからのハズレを各データの中から見ていく方法がいいということですね。そして、ヒストリカルデータのない場合には、そういう言葉を使わないで、逆に、有意差という言葉が生きてくる。

この間、この会で問題になったのは、ちょうどこういうことだったんです。スターが逆転しているわけですが、これ、Dunnett の検定でやればひっくり返ってきれいに並ぶわけです。じゃあDunnett だった場合には、32.3は有意差がつかなくなる。35.8ぐらいから有意差がつきだすという、検定の方法でいくらでもこの結論を変えられるわけですね。

たとえば、t 検定というのは考え直さなきゃいけない検定法になっているから、じゃあDunnett にしましたということで、この項目だけポットやるそういうことまで許されないでしょうが統計でウソをつくわけでもなければ、逃げるつもりもないのです。

増山 実際は、星がつくつかないかということよりも、つけたときの間違いとつけないときの間違いとどれくらいのウエートで評価しているかというほうが、もっとエッセンシャルであるわけです。先ほどのデータを捨てるか捨てないかという場合と同じことなんで、Smirnov を使って有意になったといったときに、それだけで捨てる根拠になるのかといわれると、疑う根拠にはなるけれども、それだけで捨てるという根拠ではない。分布が裾をもっている以上は、正常だってはみ出すことはありうるわけです。どちらにリスクを冒すかということは、結局、冒した場合にどうするのかということのほうが、もっとも大

事だと思っんです。

ですから、いまのデータの場合でも、先のほうでチョン切って、下のほうは有意じゃないようにして、どういうことが困るのか、そっちの問題じゃないでしょうか。要するに、安全範囲をどうとるかということですね。

どちらにとって安全かという問題があるわけですが、先ほどの黄変米の場合には、その事実がわかってから、審査委員会で、最初、工学部の先生方は、食べるものがないからという理由で配給賛成で、多少の犠牲は出てもしょうがないという考え方だったんです。それではやはり困る。多少であっても遭ったご当人は百パーセント肝臓をこわされるわけですから、高橋先生がスライドを委員の方に見せたところ、委員長の内山先生はじめ、みんな反対されて、それで結局、配給が中止になったんです。ですから、どちらのリスクを重く見るかということですよ。

松本 無影響量の問題はまだいろいろありますが、これは統計学的にも毒性的にも大事な問題なので、またいつか取り上げてみたいと思います。

◇◇◇◇◇◇◇◇第 27 回定例会出席者名簿◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇

日時：1986年7月19日(土) 11:00~14:00 基礎講座

場所：総評会館 (途中昼食)

14:00~17:00

御出席頂いた先生方

- * 大橋靖夫 (東京大学医学部) * 柳本武美 (統計数理研究所)
* 祖父尼俊夫 (国立衛生試験所) * 吉村 功 (名古屋大学工学部)

- | | |
|------------------------|----------------------|
| 1 米島信幸 (帝人システムテクノロジー) | 38 渡辺雄二 (富士生物科学研究所) |
| 2 石井 (ビーチャム薬品) | 39 兼沢 敦 (湧永製薬) |
| 3 植村 (") | 40 小島 暁 (養命酒製造) |
| 4 林 真 (国立衛試) | 41 中島 (安評センター) |
| 5 堀江成光 (参天製薬) | 42 菅井象一郎 (クミアイ化学工業) |
| 6 福本 充 (") | 43 佐藤勝彦 (ホーユー) |
| 7 安田広行 (住友製薬) | 44 泰 正弘 (鳥居薬品) |
| 8 笠原義典 (帝人) | 45 毛利 博 (化学品検査協会) |
| 9 下井信夫 (ユックムス) | 46 杉山千代美 (資生堂) |
| 10 花房 孝 (メクト) | 47 徳富 淳 (協和発酵工業) |
| 11 渡辺敏彦 (科研製薬) | 48 杉本 茂 (日本食品分析センター) |
| 12 藤谷佑三 (") | 49 高橋昌三 (日本チバガイギー) |
| 13 鈴木 稔 (帝国臓器製薬) | 50 瀬川美秀 |
| 14 関 康弘 (ライオン) | 51 金子泰久 (アップジョン) |
| 15 葺 城 豊 (") | 52 塚本 明 (竹島製薬) |
| 16 滝沢 毅 (日本ロシュ) | 53 北山英太 (日本新薬) |
| 17 井野裕子 (") | 54 小山 (東菱薬品工業) |
| 18 相馬義徳 (") | 55 渡部秀次 (") |
| 19 内田 (") | 56 古田伊都子 (") |
| 20 沢田隆博 (信州動物実験センター) | 57 安藤信明 (ミドリ十字) |
| 21 武政俊彦 | 58 向井健治 (住友商事) |
| 22 湯山基克 (アプライドシステム研究所) | 59 西原恵里 (日本化薬) |
| 23 五島滋喜 (大鵬薬品工業) | 60 半田 淳 (") |
| 24 村野弘行 (持田製薬) | 61 塚田良雄 (ヘキストジャパン) |
| 25 桑山典之 (帝国臓器製薬) | 62 大林繁夫 (クレラン製薬) |
| 26 今井節夫 (動物繁殖研究所) | 63 晴佐久満 (ライオン) |
| 27 佐藤七平 (日本実験医学研究所) | 64 佐野正樹 (生物科学技術研究所) |
| 28 田中 健 (日本科学技術研修所) | 65 高橋行雄 (日本ロシュ) |
| 29 長谷文雄 (グレラン製薬) | 66 内山 武 (津村順天堂) |
| 30 永見俊之 (日本農薬) | 67 森 達摩 (日本チバガイギー) |
| 31 萩原孝一 (セローノジャパン) | 68 池田正己 (日本ハイボックス) |
| 32 大塚芳正 (持田製薬) | 69 竹腰 (三共) |
| 33 三内貞子 (日本生物科学研究所) | 70 河上 (実中研) |
| 34 阿部俊一 (ミドリ十字) | 71 小林 (鳥居薬品) |
| 35 山岡秀明 (住友化学工業) | 72 奥村 (ヒューマンライフ) |
| 36 三浦昌己 (東洋醸造) | 73 " (") |
| 37 今溝 裕 (") | 74 (鐘紡) |

[事務局だより]

既に定例会の案内に同封したパンフレットでご承知のことと思うが、本会で今までに討議されてきた事例を中心にまとめた『毒性・薬効データの統計解析』の原稿が完成し、いよいよ編集に着手することになった。とは言え、統計の本というのとはにかく読みにくいので、少しでも読みやすく、またイメージを豊かに持ってもらうべく、イラストや図版を多数入れるつもりである。また文章にも小見出しを多く入れたり、レイアウト上の工夫をできるだけ心掛けたりと、編集段階でもかなりの作業が残されている。

しかし、本書の刊行は医薬安全研にとって一つの画期となるであろうし、当会が新しい次元を開くために大きな役割を果たしてくれるのではないかと思う。小社にとっても、非常に楽しみな本である。是非とも、幅広く普及させたいと思う。

** 第29回定例会のお知らせ **

日時：1987年1月24日（土）

場所：総評会館

医薬安全性研究会 会報No. 21

昭和61年9月30日発行

編集・発行 醫サイエンティスト社

画101 東京都千代田区神田駿河台3-2

山崎ビル 電03(253)8992

振替 東京8-71335

印刷・製本 ナガノ印刷

1986©