

医薬安全性研究会

会報 No.24

June 1987

目次

発癌性試験の評価に関する統計学的検討 [連載第3回] John J. Gart, Kenneth C. Chu, and Robert E. Tarone 著 アップジョン ファーマシューティカルズ リミテッド 中村良治 訳……………	1
染色体異常試験のアウトライン 国立衛生試験所 祖父尼俊雄……………	8
死亡曲線と延命効果の統計学的な比較について 津村順天堂 村上智香……………	18
FDA統計指針案の紹介 三井製薬工業 伊藤秀博……………	22
第30回定例会出席者名簿……………	25
事務局だより……………	26
昭和62年度会員名簿	

発癌性試験の評価に関する統計学的検討¹

Statistical Issues in Interpretation of Chronic Bioassay Tests for Carcinogenicity¹

John J. Gart,² Kenneth C. Chu,³ and Robert E. Tarone^{2, 4}

第3回 中村良治 (アップジョン ファーマシューティカルズ リミテッド) 訳

有意差検定の役割, 検定力および信頼区間

前述のとうり, 化学物質の癌原性試験の目的は試験下の化学物質が癌原性能を持っているかどうかを判定することである。ほとんどの化学物質が生物検定に必要とする期間の長さや費用上の理由から, 1回の生物検定の試験を実施しているだけである。よつて試験化学物質の癌原性能の判定を, しばしば, ただ一度の生物検定の試験の証拠に基づいて行わなければならない。癌原性試験における評価の目標は工業生産でみられる品質管理の立場での目標とは違う。工業生産においては生産ロットという母集団から繰り返し標本が抽出され, 欠陥ロットの度数を監視するため各標本について仮説検定が実施されている (cf. (24))。癌原性試験の解析目標は観察した腫瘍発生率のパターンを注意深く評価し, この1回の生物検定の試験から得られた証拠の重みを基に試験化合物の癌原性能を判定することである。結論を導く過程での統計学者の役割は観察された生存動物および腫瘍のパターンを注意深く調べ, 試験下の化学物質には発癌作用がないという帰無仮説について証拠の強さを数量化することである。この数量化は有意差検定を利用することで可能となる。

まず生物検定の試験実施にあたって, 動物を対照群と処置群との間に無作為に配分する。試験下の化学物質には発癌作用もなく, 生存動物にも重大な差異がなければ試験群間の腫瘍発生率の変動は全く最初の無作為化の過程で決定された。順列検定, 例えば Fisher-Irwin検定およびそれに類するトレンドテストとは, 腫瘍発生率の変動がただ無作為に配列したもので起きるとしたら, 期待されるものに較べて現実に観察されたものとの腫瘍発生率の差異が大きいかどうか調べる方法である。腫瘍発生率の順列確率 (P-値) とは,

現実に行っている生物検定の中で観測されたものよりも極端あるいは非常に極端なことが起こる確率を加えたものであり、これが生物検定における試験物質の発癌作用の目安となる。Fisher-Irwin検定あるいはトレンドテストではP値が小さな値であると、それは試験下の化学物質の投与によって腫瘍発生率が変動したという証拠である。

次にFisher-Irwin直接検定を基にP値を計算した仮説例を示す。100匹の動物を1群50匹からなる2群に無作為に配分したと仮定する。第1群は対照群、第2群には試験化学物質を投与する。100匹中5匹の動物にはその生涯において腫瘍が発生する運命があると仮定する。試験開始時においてはこれら5匹の動物を認知できなくて、腫瘍が試験化学物質の投与とは関係のない理由で発現するとする。試験化学物質に発癌性がなければ、試験期間中に腫瘍が発生するのはこれら5匹の動物のみであり、これらの動物が対照群または化学物質投与群のいずれに属すのかは最初の無作為化によって決定される。この仮説試験の結果を2×2分割表に要約した。表中では暴露群において腫瘍が発現した動物数をXで表示している。

	群		
	対照群	処置群	
腫瘍を伴う例	5 - X	X	5
腫瘍を伴わない例	45 + X	50 - X	95
	50	50	100

これは、Fisher-Irwin検定に基づくと非癌原物質であり最初の無作為化によって試験に入り込んだものである。Fisher-Irwin検定では腫瘍が発現するXあるいはそれ以上の動物が最初の無作為化手順によって化学物質処置群に配分される確率を示している。この確率は次式により求められる：

$$P(x) = \sum_{y=x}^5 \binom{50}{y} \binom{50}{5-y} / \binom{100}{5}$$

このように仮に腫瘍が発生した動物5匹がすべて処置群に認められたとすると、 $P(5) = 0.028$ となる。これは化学物質が非癌原性であるならば、腫瘍動物5匹が処置群に認められ、対照群には腫瘍を伴う動物が認められないという極めて起こりにくい場合のことである。。5匹中4匹が処置群に認められたとすると、 $P(4) = 0.181$ となる。興味

あることに、100匹中4匹の動物にのみ、その生涯に腫瘍が発生したとすると、P値が最も小さくなる可能性は4匹がすべて暴露群に認められた場合でありP値は0.059となる。このように5%レベルでの有意差は腫瘍動物の発現が4匹あるいはそれ以下の場合には不可能である。P-値が0.025より小さくなるか又は等しくなる可能性があるとしたならば(即ち、Bonferroniの修正)、それには少なくとも6匹の坦癌動物(TBA)が必要である。

癌原性試験の統計解析の評価において一つの重要な事柄として試験化学物質に、実は発癌性があっても統計学的有意差を示す発癌効果を検出できない場合の確率がある(即ち、偽陰性)。癌原性試験を決定理論の枠組みに適合させることは無理である。よって偽陰性の確率を数量化することは困難である。統計学的方法によって癌原性試験の評価を厳密に規定することはできない。試験化学物質の癌原性能の判定は病理学、毒性学および薬理学のような他の学問の経験・知識と一体となって行わなければならない。自然発生腫瘍率が1%以下の臓器において、わずかであっても用量に相関した腫瘍の増加が雌雄とも同種の動物に観察された場合には、それがたとえ、すべての有意差検定でP値が0.05以上の値であっても病理学者または毒性学者はこれを癌原性の強力な証拠と考えるであろう。判定過程に参加している科学者間で起きている複雑な相互作用を含め、単純な判定基準を定義することは不可能な仕事である。

このような限界もあるが、各試験群それぞれ50匹の動物で構成された試験におけるFisher-Irwin直接検定の感度を調べることは興味ある事柄である。Fisher-Irwin検定ではP値が0.025以下であれば腫瘍は有意に増加したと考えられる。Table 5に自然発生率および処置群の腫瘍発生率が2倍、5倍、10倍と増加したときに偽陰性と誤認する確率を示した。Table 5の値は化学物質が原因で増加した腫瘍を検出するためFisher-Irwin直接検定の感度を測定したものである(類似の計算については(25)、(26)を参照)。

この確率が高いのは自然発生率が小さい場合であり、上述の通り、稀な腫瘍成績に対して別の解釈をする必要がある。さらに、対照群の腫瘍率に対する化学物質処置群の腫瘍率の比率の信頼区間は(27、28)、特定の生物検定の感度を表示するために有益である。ある生物検定において信頼区間の幅が極端に広い場合、これは僅かに増加した腫瘍率を高い確率で検出するには動物数が不十分であることを示している。

癌原性試験の他の検討事項として、この感度を増強する必要がある。試験に使用する動物数は、やむを得ず、人口の大きさに較べて極端に少ない。しかし、試験化学物質は最大暴露量「それは癌原性以外の他の作用により動物の正常な寿命を変えないと予想される量」が投与されている(1)。ある化学物質が実験動物に対して発癌作用を持っていると

すると、ヒトはこの最大耐量 (MTD) で腫瘍形成のある種の証拠が得られるものと期待している。処置群において、死亡率の増加はなく、平均体重の低下もなくあるいは腫瘍形成と関連のない他の毒性症状も全く認められなければ、最大耐量 (MTD) 以下の投与量の化学物質が投与された可能性もある。このような場合は、その化学物質の癌原性の可能性について控え目に述べていることになる。即ち、偽陰性の確率が容認できないほど高ければ、再試験を指摘されるであろう。なお、その化学物質については試験が一度実施されるだけとは云え、その化合物の1あるいはそれ以上の同族体についてもまた試験されるだろう (例 Mirex と Kepone, Chlordane と Heptachlor, および染料の生産に使用される芳香族アミン)。さらに、化学物質の化学構造を分類することにより、ある化合物に癌原性陽性の所見が認められると、その化合物一連の同族体に対しては特に注意を払うことになるだろう。

Table 5. $\alpha \leq 0.025^a$ のとき自然発生腫瘍率が 2倍, 5倍, 10倍に増加した場合の偽陰性誤認率

Spontaneous rates	Twofold	Fivefold	Tenfold
0.01	0.9997	0.9762	0.7285
0.02	0.9945	0.8097	0.2208
0.03	0.9797	0.5974	0.0392
0.04	0.9592	0.4056	0.0040
0.05	0.9371	0.2518	0.0002
0.06	0.9141	0.1431	0.0000
0.07	0.8895	0.0745	0.0000
0.08	0.8630	0.0357	0.0000
0.09	0.8349	0.0156	0.0000
0.10	0.8053	0.0068	0.0000
0.15	0.6459	0.0000	0.0000
0.20	0.4848	0.0000	0.0000
0.25	0.3251	0.0000	0.0000
0.30	0.1710	0.0000	0.0000

a: 50匹/群

解説および質疑応答

1. P.963/L.19 「The role of the statistician in the decision process is to examine carefully the observed survival and tumor patterns--- 」

<質問> この文での内容は統計をする人も試験の中身を見るべきだと言う意味ですか？

<答> 本文でのパターンとは死亡曲線のことであう。これは、どのような頻度で死亡が出現するか、即ち急に死亡するのか、あるいは徐々に死亡するのかを注意深く調べることである。要するに生存に関する統計学的パターンを調べることである。(吉村先生)

2. P.963/R.6 「Permutation tests, such as the Fisher-Irwin test and the related test for trend, provide methods of determining whether the observed differences in tumor incidence are larger than would be expected if the variation were due to randomization alone.」

<解説> (癌原性試験では) 薬と関係なく多少は腫瘍ができる。その腫瘍がどのグループに何匹が出現するかは、動物をランダムに割り当てている限り、ランダムに出現する。ランダムと言う意味はあらゆる場合と同じ確率で起こると言う意味である。このような場合、期待されるものに較べて現実に観察されたものとの差が大きいかどうか調べるのが Fisher-Irwin test である。(吉村先生)

3. P.963/R.11 「The permutational probability of obtaining differences in tumor incidence which are as extreme or more extreme than those observed in a given bioassay (the P-value) is an appropriate quantification ----- 」

<解説> P-value は permutational probability のことである。今、行っている実験の中で観測されたものより極端なことが起こる確率が評価の目安となる。100 例中 5例に仮に腫瘍ができたとして、それがランダムに配分されたなら両グループに 2-3匹ぐらいになる。それに対して処置群に多ければ、それは極端である。このように現実に観測されたものよりも処置群に腫瘍が多かった場合、これらを全部加えたものが P-value である。P-値が小さいということは、そのようなことが起こる確率は小さいということである。(吉村先生)

4. 964/R. 46 文中の $P(x)$ は次の計算式が正しい。

$$P(x) = \sum_{y=x}^5 \binom{50}{y} \binom{50}{5-y} / \binom{100}{5}$$

5. P. 964/L.6 「For P less than or equal to 0.025 (i.e. the Bonferroni correction) at least 6 TBA are needed.」

<解説> P-値が0.025 より小さくなる可能性があるとしたならば、それには100 匹中 6 匹以上の坦癌動物が必要である。5 匹の場合でもP-値は0.028 であり0.025 より小さくなることはない。(吉村先生)

<質問> この場合の0.025 の意味は？

<答> これは前後の文章から、発癌性試験は対照群、中用量群、高用量群の 3 段階で実施するのが普通である。対照群との比較が 2回ある。それぞれ別々に有意水準を 5%で実施すると正味の有意水準は10%になる。

<質問> このような場合、Bonferroni の修正を無制限に使用しても良いか？
トレンドテストとの関係は？

<答> 本文中、この部分に Bonferroni の修正が書かれているのは適切ではないが、これは数値例を説明するために書かれている。なお、対照群、中用量群、高用量群の 3群で比較するのであれば基本的にはトレンドテストを先に行う。(吉村先生)

6. P. 964/L.13 「The carcinogen bioassay experiments do not fit naturally into a decision theoretic framework; ---」

<解説> decision theoretic frame-- 決定理論の枠組みとは、統計学でのdecision theory のことを意味している。発癌性試験の評価を統計学的な決定理論の枠組みだけで決定するのは基本的に無理であるので、false negative (偽陰性) の確率を統計学的な意味で決定することは無理である。(吉村先生)

7. 964/L.28 「incorporating the complex interaction that takes place between the scientists involved in the decision process, is an impossible task.」

<解説> (発癌性試験の結論は) 統計学的なデータだけから結論をだすのではなくて、病理学的所見、過去の経験、類似の試験結果などを考慮して総合的に判断しなければ不可能なことである。(吉村先生)

<質問> sensitivity とは?

<答> 第2種の過誤の確率。確実に検出できる能力はどれくらいあるかを評価することである。(吉村先生)

染色体異常試験のアウトライン

国立衛生試験所・変異原性部

祖父尼 俊雄

染色体異常は大別すると三つのカテゴリーに分けられる。一つは遺伝的疾患にみられる染色体異常で、染色体異常と遺伝的疾患との関連が明らかにされている。第二はがん細胞にみられる染色体異常で、特有な染色体異常がみられるタイプのがんが知られており、最近では染色体上のがん遺伝子の存在部位との関連が論議されている。第三は、放射線や化学物質によって誘発される染色体異常で、この場合には多種多様な異常がみられている。ここでは第三のカテゴリーの染色体異常について、その特徴の概略を述べる。

放射線や化学物質によって誘発される染色体異常は大別すると二つに分けられる、一つは形態の変化で、構造異常と呼ばれており、他の一つは数の変化で、数的異常と呼ばれている。後者には異数性(aneuploid)と倍数性(polyploid)とが含まれている。前者の構造異常は二つの基本型に分かれる。第一は単純な切断であり、第二は2ヶ所以上の切断の再結合により生ずる交換型異常である。この他に非染色性部位であるギャップといわれるものがある。これらの異常はさらに大きく二つのタイプに分類できる。一つは染色体型といわれるもので、染色体の両方の染色分体上の同一部位に生じた異常である。他の一つは染色分体型といわれるもので、染色体の一方の染色分体上に生じた異常である。

これらの異常については国際的な命名規約がつくられており、これに従うと次のようになる。

染色分体型異常 (chromatid (ct) aberrations)

染色分体ギャップ (chromatid gap) :ctg

染色分体切断 (chromatid break) :ctb

染色分体交換 (chromatid exchange):cte

染色体型異常 (chromosome (cs) aberrations)

染色体ギャップ (chromosome gap) :csg

染色体切断 (chromosome break) :csb

染色体交換 (chromosome exchange):cse

染色分体交換(cte)の代表的なものに四放射状交換(quadriradial (qr))と三放射状交

換(triradial (tr))などの染色体間交換(inter-chromosome exchange)並びに染色体内交換(intra-chromosome exchange)とがある。さらに、染色分体結合(sister chromatid union)といわれるものがあり、これにもいくつかのタイプがある。染色体型交換(cse)の代表的なものに二動原体(dicentric (dic))染色体や環状(ring (r))染色体などがあり、さらに、相互転座(reciprocal translocation)や逆位(inversion)といわれるものがある。

染色体異常が放射線によって誘発される場合には、照射時の細胞周期によって種類が異なる。例えば、DNA合成前間期(G1)に照射されると染色体型異常が出現する。一方、DNA合成期(S)とDNA合成後間期(G2)では染色分体型異常が出現する。ヒトに対する放射線の影響を調べる時には、主に末梢血液のリンパ球を用いており、リンパ球は生体ではG1期(G0期ともいう)にあるため染色体型異常が対象となる。一方、化学物質では、例外はあるが、染色体型異常は誘発されず、染色分体型異常のみが誘発され、明らかに放射線の場合と異なっている。

染色体の数はそれぞれの動物種に特有であり、ヒトでは46本あり、いずれの染色体も異常生成の対象となる。照射線量あるいは処理量が増加するにつれて染色体異常をもつ細胞の出現頻度も上昇するが、これら異常細胞に含まれる染色体異常の数も増加する。放射線による研究では、主に細胞当たりの染色体異常の数を用いて、照射線量との量反応関係が検討されている。

放射線による染色体異常：

放射線照射によって誘発される染色体切断は1-ヒット(1個のイオン化粒子による衝突)によって生じたと考えられ、1-ヒットまたは1飛跡型異常と呼ばれ、一方、染色体交換(dic + r)は2飛跡型異常と呼ばれている。このようなことから、染色体異常頻度(y)と線量(D)の関係は

$$y = c + aD + bD^2$$

の式で表される。ここでは、aは1飛跡型異常に対する係数、bは2飛跡型異常に対する係数である。

一方、放射線の種類によって染色体異常の生成率に違いのあることが知られている。これは放射線の線エネルギー付与率(LET)によって飛跡効果が異なってくることによる。低LET放射線(X線、γ線など)では交換型異常頻度(y)は

$$y = c + bD^2$$

に近似し、高LET放射線（中性子など）では

$$y = c + aD$$

に近い1飛跡事象となる。つまり、交換型異常の生成率と線量効果との関係を

$$y = c + kD^n$$

で表すと、LETの増加につれて n が1～2の間を変動することになる。

交換型異常(dic + r)の出現の分布についての検討によると、ポアソン分布に従って異常が出現しているという。つまり、細胞当たりの異常の平均値を m として、 r 個の異常をもつ細胞の分布は

$$P(r) = e^{-m} \cdot m^r / r!$$

の式で表されるポアソン分布によく近似している。

化学物質に対する染色体異常試験：

以上のように放射線誘発染色体異常については量反応関係がかなり詳しく検討されているが、化学物質によって誘発される染色体異常についてはあまり定量的な解析がなされていない。その理由としては処理量と実際の作用量との関係が明らかでなく、しかも化学物質によってそれぞれ異なることが考えられる。また、1個の細胞に出現する異常の数が明確に数えられない程多い場合がままある。多くの研究者が細胞当たりの異常数を用いて検討しているが、研究者間での比較には限度があり、統一的な法則性は明らかにされていない。そこで、細胞に含まれている異常の数は問わず、1個以上の異常をもつ細胞を異常細胞として、その出現頻度を求める方法がある。確かに処理量との量反応関係は弱くなることはいなめないが、十分に濃度依存性を示す例が多く知られている。

化学物質に対する染色体異常試験法のプロトコールは研究者間で様々であり、普遍的なものはない。我々の研究室で行っている試験のフローの概略を図1に示す。通常は、被験物質で直接細胞を処理するが、化学物質の中には、生体内で代謝を受けて活性を示すものが知られている。長い間培養を続けてきた株細胞では代謝酵素の活性が低下または欠失しているものがある。このような株細胞を用いる時には、ラット肝ホモジネート上澄（S9）を用いる代謝活性化法を併用している。

処理時間および処理後の標本作製までの時間（回復時間）も研究者によって様々であるが、我々は被験物質で直接処理する時には、24時間および48時間の連続処理（回復時間0）を行っている。代謝活性化法の場合にはS9に補酵素を加えたS9 mixと被験物質

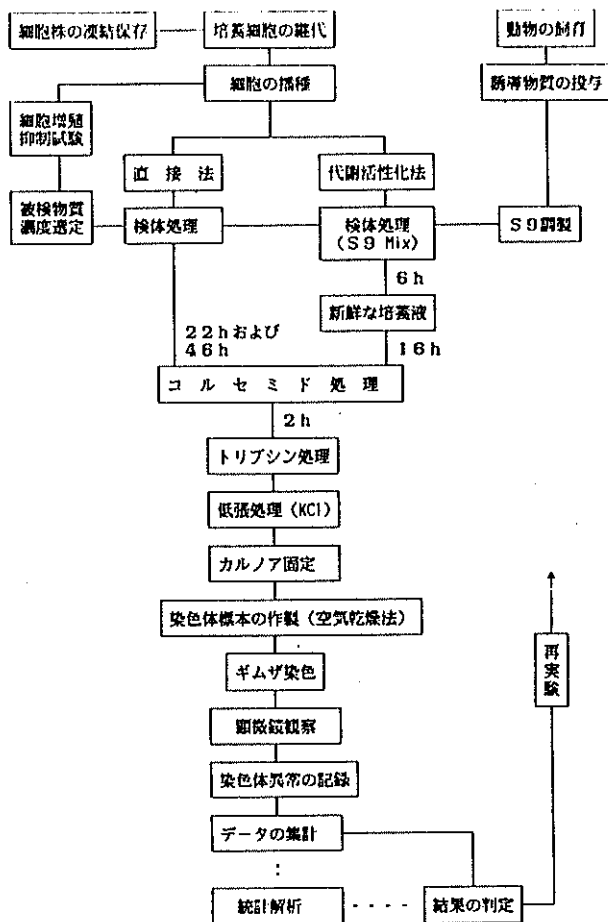


図1 チャイニーズ・ハムスター（CHL）培養細胞による染色体異常試験のフローの概略

とで同時に処理をする。S9 mixには細胞毒性があり、処理時間は6時間を限度とし、18時間の回復時間をおいて、標本作製を行っている。尚、S9 mixを添加しない群を対照として設ける。処理濃度段階は通常3段階以上とし、検体処理に用いた溶媒で処理した溶媒対照または無処理対照を設ける。さらに、既に染色体異常を誘発することが知られている物質のある特定濃度処理した、いわゆる陽性対照を設ける。直接法と代謝活性化法を合わせると少なくとも20群となる。

染色体分析は顕微鏡下で1個1個分裂中期像を観察し、異常の有無、異常の種類、必要に応じて異常の数を記録していく。そのため、経験者でもかなりの時間を要する。観察細胞数は多ければ多い程よいのは自明の理であるが、一般的には1群（1シャーレ）当たり100個の細胞を調べるのが限度とされている。統計処理を行う場合には、100個の観察細胞数で得られた値で十分であるのか絶えず疑問となる。標本作製時のシャーレ当たりの細胞数が仮に60万個とし、分裂細胞の比率が5%とすると、3万個の分裂細胞があ

ることになる。しかし、実際に顕微鏡下で観察するのはそのうちの100個にすぎない。

前述のように1実験20群とすると、合計2000個の細胞を調べることになる。実験結果の信頼性を得るためには再度実験を繰り返して結果を確認する必要がある。しかし、再実験の場合には、検体の秤量の精度や処理する細胞の数の再現性がどれだけ得られるかが問題となる。そのため、最初の実験において1群毎にシャーレを2枚用いる方法がある。この場合には播種する細胞数も処理する検体濃度もほぼ同一となり、1つのシャーレで得られるデータのばらつきの程度を確認することができる。シャーレ当たりの観察細胞数は100個とすると、1実験20群では4000個の細胞を調べることになる。1群当たりのシャーレの数を3枚、4枚と増やして行けば行く程、統計処理できうるデータとなっていくことは明らかであるが、実際の顕微鏡での観察の労力からみても、現時点ではシャーレ2枚が限度であろう。さらに、1群2枚シャーレ用いたとしても、実際には最初の実験で明らかな濃度依存性がみられなかったり、結果がかろうじて陽性と判断される場合があり、その時には再度実験を行う必要が生じる。そのようなケースを考えると、シャーレを2枚以上に増やすことはかなり非現実的である。

化学物質によって誘発される異常では、非染色性部位であるギャップを対象に入れるか否かで論議されている。従来ギャップとされてきたものは、染色(分)体間での連続性があり、明らかなDNA鎖切断に基づくものでないとの見方から、構造異常には含めるべきでないという意見がある。他方、化学物質の中にはギャップを誘発するものがあるとの意見もある。しかも、ギャップの判定基準も研究者間で異なっていることから、その取り扱いがむずかしい。一般にはギャップを除いて検討されることが多い。

結果の判定には陰性対照群での自然発生の染色体異常の出現頻度が問題となる。この頻度は用いる細胞の種類によっても異なってくる。我々は主にチャイニーズ・ハムスターの株細胞(CHL)を用いているが、これまでの経験によれば、4%以下であることが圧倒的に多い。仮に、陰性対照の異常頻度が5%以上となれば、適切な実験条件下でないと判断して、再度実験をやり直すことにしている。結果の判定も経験に基づいて、10%以上を陽性とし、5%以上10%未満を疑陽性、5%未満を陰性と判断している。これらの値は統計的になんら根拠のない数字であるが、判定については経験的には違和感はない。

統計処理を行う場合には、処理群の異常頻度が同一でも、陰性対照群の頻度が0%である時と、4%である時とでは違った判定結果となる可能性が考えられる。そこで、各研究室において陰性対照群についての historical back ground dataを入手しておき、この出現頻度を用いて処理群での値を分析することが考えられる。ただし、この場合にはバイア

スを避けるため、ブラインド法でデータを収集すべきである。しかし、実際にはこのような方法での検討はほとんどなされていないのが現状である。

以上、化学物質に対する染色体異常試験での問題点をあげてきたが、発表論文の中にはこれらの問題点を無視して統計処理を行ったり、あるいは不適切な統計方法を用いていることがある。適切で且つ簡便な統計方法が染色体異常試験に導入できることを願っている次第である。

質疑応答

問1：姉妹染色分体交換(Sister chromatid exchange (SCE))とはどのようなものでしょうか。染色体異常との関係は？

答：これは染色体異常とは異なる事象です。通常染色分体は両方とも同等に染色されていますが、buromodeoxyuridineを細胞周期2回にわたって取り込ませると、一方の染色分体が薄く染まり、染色分体間で染色性に差異が生じます。これらの染色分体の一部では入れ替え(交換)が生じていることがあり、これがSCEといわれている事象です(図2参照)。SCEでは染色体の形態そのものが変化しているわけではなく、二重鎖DNAの交換に起因していると考えられています。この現象が化学(

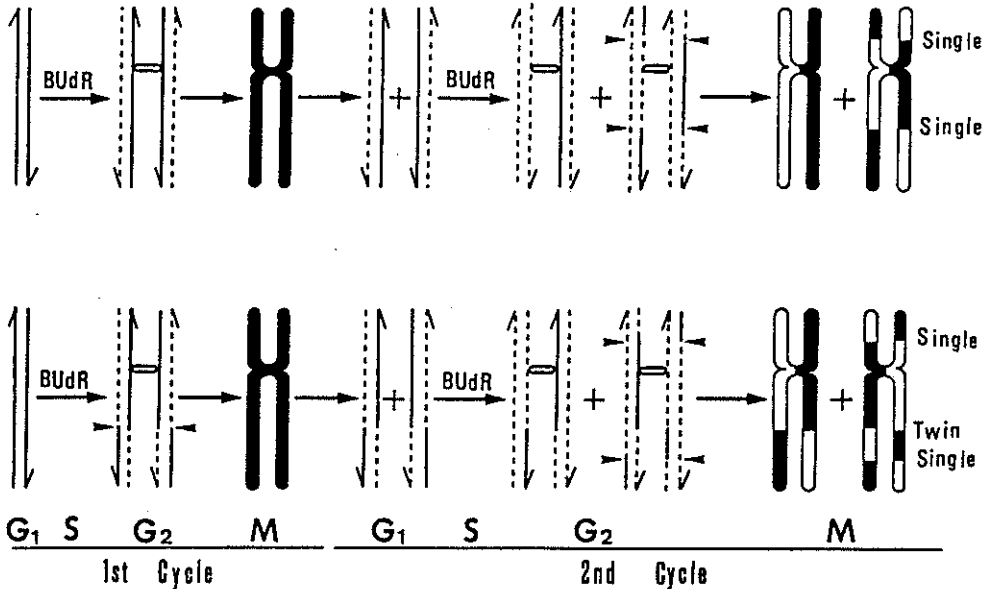


図2 姉妹染色分体交換(SCE)の生成機構の模式図

(BUdR: buromodeoxyuridine)

発がん)物質によって誘発されることから、化学物質のDNAに対する障害の一つの指標として用いられていますが、SCEそのものの遺伝的障害への関与など生物学的意義については不明な点があります。染色体異常との関連性については切断部位とSCEの部位が必ずしも一致していないことから、両者の生成機序には違いがあるものと考えられています。

問2：細胞周期の1サイクルの時間はどのくらいか。

答：これは細胞の種類によって異なります。我々が染色体異常試験に用いているチャイニーズ・ハムスターの株細胞CHLでは約15時間です。ヒト末梢血リンパ球では培養方法によって異なっており、以前は20時間前後と報告されていたが、最近では約12時間前後と推測されています。

問3：化学物質を直接培養細胞に処理するのか、動物に投与してから細胞を採取して行うのか。

答：ここで説明したのはシャーレなどに培養している細胞を直接化学物質で処理する方法です。

問4：シャーレには沢山細胞が入っているから、細胞周期のどの時期のものがどの位あるかは全くわからない、つまりいろいろな時期の細胞が混じっているわけですね。それをとってくると、あるものは細胞周期の前期に影響を受け、あるものは中期に、あるものは後期に影響を受けており、それらを「こみ」にしているわけですか。

答：どの時期においても影響を及ぼすものではその通りです。しかし、一般には特定の時期に影響を及ぼし、しかもその時期が化学物質によって異なっているものと考えられています。ここで説明した24時間処理では化学物質がこの時間入れればなしになっていることから、どの時期に影響をもたらすものでもつかまえられるという利点があります。但し、どの時期に生じた影響かを特定できません。それを明らかにするためには各時期毎に調べなければならず、それだけ沢山の試験をしなければなりません。

問5：データを解析する場合、構造異常と数的異常とを区別して行うのか、一緒にして行うのか。

答：両者を区別してデータ解析をします。構造異常は最終的にはDNA鎖切断に起因しているであろうし、数的異常は分裂機構の障害、例えば紡錘体など蛋白に対する障害が要因となっていると考えられます。このようにメカニズムが異なっていることから両者を区別して評価すべきと考えています。尚、観察時には、各分裂細胞毎にそれぞれの異常の有無を記録します。

問6：スライドに示した線量と出現頻度の関係では対照群のデータはどのようにしているのか

答：スライドに示した図では対照群の値を引いて示してあります（図3参照）。

問7：シャーレの数や観察細胞数を増やしたいということですが、労力のネックになるのは観察の方ですか、培養の方ですか。

答：観察の方です。培養の方も繁雑になりますが、やはり顕微鏡下で細胞を1個1個観察する方が大変です。

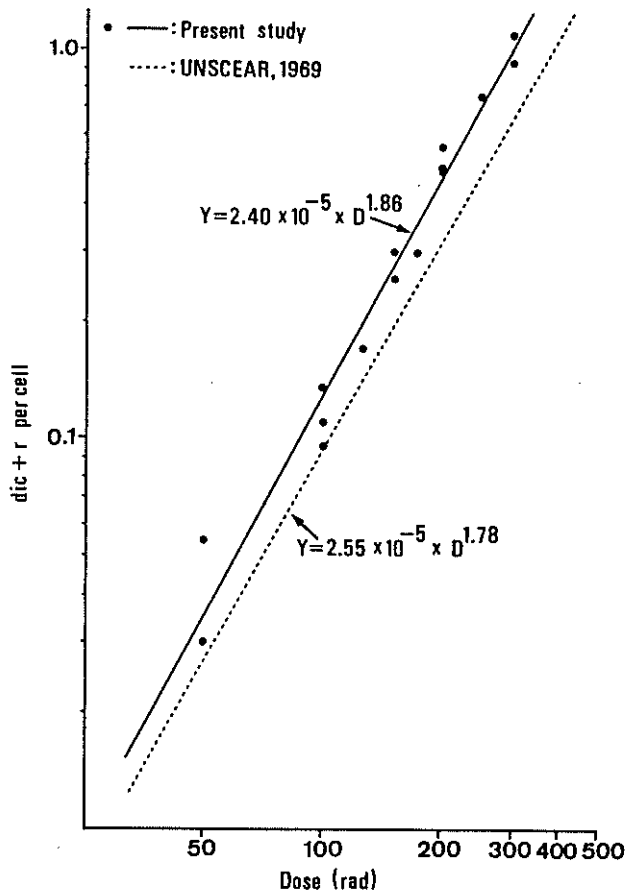


図3 ^{60}Co - γ 線照射によるヒト末梢血リンパ球の染色体異常
(dic + r : 二動原体染色体異常と環状染色体)

問8：シャーレの数を増やして、シャーレあたりの観察細胞数を減らすという試みをしたことがありますか。

答：それを行う意義について疑問をもっています。

問9：それはシャーレ間でのバラツキが大きいのではないかとということですか。

答：例えば観察細胞数を100個から50個にして、シャーレ4枚で合計200個観察するとすれば、50個観察した方がバラツキが大きくなるのではないかと考えています。テキストにも示しましたようにシャーレに含まれている分裂細胞数はかなりのものですので、その中から取出す数が少なくなればなるほどバラツキが大きくなりやすいかということで、今のところ100個以下には減らしたくないという考えです。

問10：ということはシャーレ間でのバラツキは小さいということですか。

答：観察細胞数100個でのこれまでの経験によるとわりとよく一致しているという印象があります。但し、50個でどうかは分かりません。100個での観察結果を前半50個後半50個で比べてみたら、少しはそのへんのバラツキぐあいがあるのかもしれない。

(附記：参考までに100個で2枚シャーレ間でのデータのバラツキの例を図4に示します。バラツキの大きい例も二三ありますが、100細胞の抽出としては比較的よく一致しているのではないかと思います。)

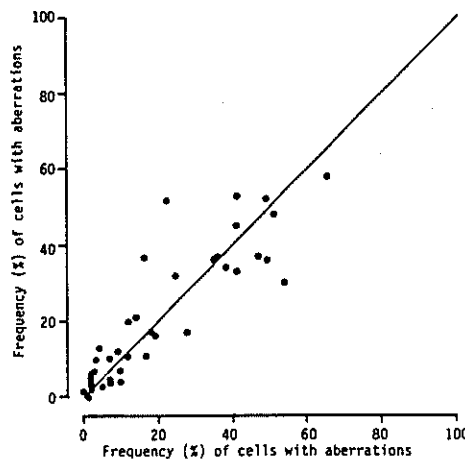


図4 2枚のシャーレ間の染色体異常をもつ細胞の出現頻度の比較 (溶媒対照、直接法と代謝活性化法による10化合物(マイトマイシンC、ペンツピレンなど)の39組合せデータ)

問11：判定基準のことですが、数的異常についても構造異常と同じように判定するというのを聞いていますが、そうなのでしょうか。また、数的異常の陽性対照物質といものが考えられるのでしょうか。

答：数的異常についても構造異常と同様の判定基準で、10%以上を陽性としています。

これは陰性対照群での倍数体の出現頻度が構造異常よりはやや低めの傾向にあるが、ほぼ似かよった値を示すことから、同じ基準を用いています。

我々は数的異常の陽性対照を設けていませんが、倍数体をよく誘発するものとして知られている diethylstilbestrol (DES) などは倍数体の陽性対照物質として使おうと思います。但し、今のところは構造異常の陽性対照物質を用いて細胞の特性をとらえておけば十分ではないかと考えています。

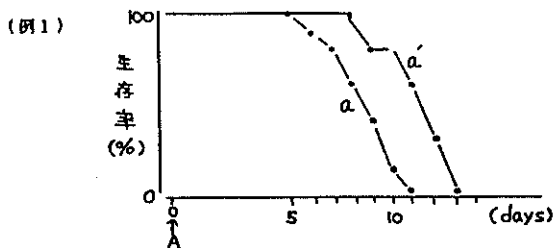
死亡曲線と延命効果の 統計学的な比較について

読津村順天堂 津村薬理研究所
第一薬理研究部 村上智香

第29回医薬安全性研究会定例会で表記の質問について、御教示、御意見を頂いたので、下記にその要点を記します。

< 質問 >

動物に lethal dose の薬物 A を投与した時に得られた死亡曲線 a と、A の毒性を抑える効果を持つ薬物 X を併用した時の延命効果を表す曲線 \hat{a} を統計学的に比較したいと考えています。実験の期間は2週間で、A の効果は7~10日間程度。実験終了時には動物の生死は決定されています。

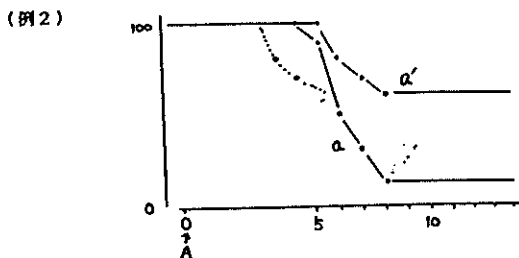


このように a も \hat{a} も結果的に0%にまでなったものに関しては、

5日間生きた個体数	1 = 5
6	× 1 = 6
7	× 2 = 14
8	× 2 = 16
9	× 3 = 27
10	× 1 = 10 / 計78 ÷ 10 = 7.8

とし、a の平均生存日数は7.8日と考えてみました。同様に \hat{a} を計算すると、この場合は10.5日になります。また、一方中央値という考え方を取り、5匹めの動物が死んだ日と、6匹めの動物が死んだ日の間と考えると、a では9日、 \hat{a} では12日となります。

このような場合、どちらの考え方を取るべきかでしょうか。または、違う計算をした方がよいのでしょうか。そして、その場合、両者の比較はどのようにしたらよいのでしょうか。また、 \hat{a} であるいは a、 \hat{a} 相方とも0%にまでならない場合があります。



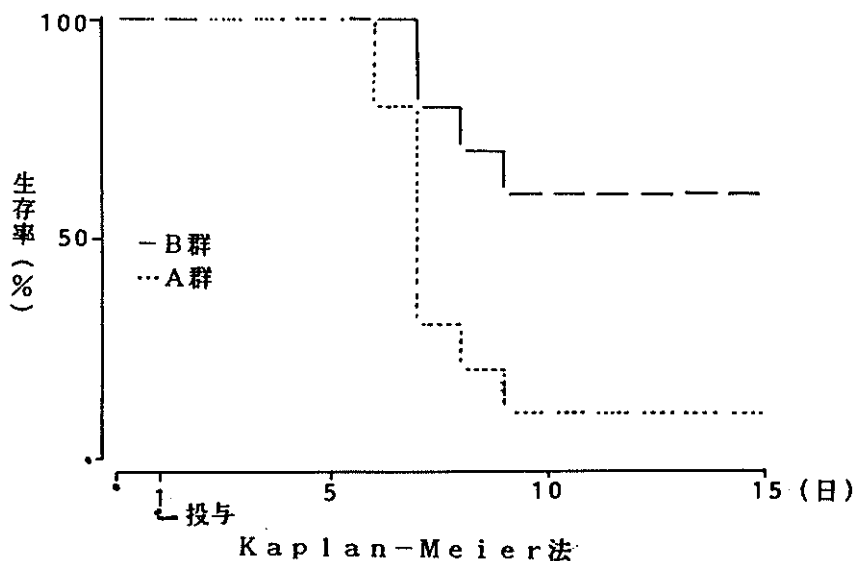
この場合、上のいずれかの方法で計算できるのはaの中央値だけとなってしまいます。aと \hat{a} とでは一見して明らかに差があると考えられることはできませんが、たとえば、論文にする場合“有意な差”という言葉を使えるとは考えにくいように思えます。

実験終了時には、生き残ったどの動物も体重は増加し明らかな回復を示しています。2W後の死亡率40%と90%でx²検定を試みることも考えてみましたが、それではaが破綻のようになった場合でも同じ結果になり、実験の本来の目的である“延命効果”を考えると良い方法とは思えません。また、Life table methodも死なない動物が出てくる場合には、使えないように思えます。

以上、当面している問題を書き綴ってみました。何か良い方法を御教示頂ければ幸いです。

上記の質問を出した後に富永が、2本の生存率曲線の差の統計学的な有意性の検定方法を解説していることを知り、それを参考にして、Kaplan-Meierの方法により生存率を求めた後にz検定を行う方法及びCox-Mantel法を用いて比較してみました。

(例3) Kaplan-Meier法による生存率の計算とz検定



	r	生存 期間t	$\frac{(n-r)}{(n-r+1)}$	生存率 s(t)	$\frac{1}{(n-r+1)(n-r)}$	$\sum_{i=1}^r \frac{1}{(n-i+1)(n-i)}$	生存率 [S(t)] の 標準誤差SE*
A群	1	6	9/10	(0.900)	0.0111	0.0111	
	2	6	8/9	0.800	0.0139	0.0250	0.1265
	3	7	7/8	(0.700)	0.0179	0.0429	
	4	7	6/7	(0.600)	0.0238	0.0667	
	5	7	5/6	(0.500)	0.373	0.1000	
	6	7	4/5	(0.400)	0.0500	0.1500	
	7	7	3/4	0.300	0.0833	0.2333	0.1450
	8	8	2/3	0.200	0.1667	0.4000	
	9	9	1/2	0.100	0.5000	0.9000	0.0909
B群	1	7	9/10	(0.900)	0.0111	0.0111	
	2	7	8/9	0.800	0.0139	0.0250	0.1265
	3	8	7/8	0.700	0.0179	0.0429	0.1450
	4	9	6/7	0.600	0.0238	0.0667	0.1550

観察日	① A群とB群の 生存率の差 $S_A - S_B$	② 生存率の差 標準誤差 $\sqrt{(S.E.A)^2 + (S.E.B)^2}$	生存率の差の 有位性 (Z値) ①/②	
6	0.1	0.0948	1.055	
7	0.2	0.1265	1.581	
8	0.4	0.2001	1.999	P<0.05
9	0.6	0.1265	4.743	P<0.001
10	0.6	0.1550	3.871	P<0.001
11	0.5	0.1581	3.162	P<0.005
12	0.5	0.1265	1.581	
13	0.1	0.0949	1.054	

$$* \text{標準誤差 } S.E. = [S(t)]^2 \times \sum_{i=1}^t \frac{1}{(n-i+1)(n-i)}$$

上記のような方法で、検定を行ってみました。この方法とCox-Mantel testを用いて生存率の表を求めてみましたが、問題があればご教示頂ければ幸いです。

文 献

1) 富永祐民: 治療効果の評価のための統計学シリーズ(4) 生命表理論とその応用 癌と化学治療法 6, 1175-1188, 1979.

< 答 え >

○例1について

平均の比較は、一般にさけた方がよい。これは、2つの分布が違っている可能性があり、推定不能な事が多いためである。

○例2について

この場合、各群10例で分布が分からないため、ノンパラメトリック方を使って計算する。その一つとして、Generalized Wilcoxon testを紹介して頂いた。

Generalized Wilcoxon test

A群とB群の例数をm, nとし、A群とB群の症例の生存期間を x_i と y_j で示す。

データ $\begin{cases} x_1, x_2, \dots, x_m & \dots \text{第一群} \\ y_1, y_2, \dots, y_n & \dots \text{第二群} \end{cases}$

$$U_{ij} = \begin{cases} -1 & x_i < y_j, x_i \leq y_j \\ 0 & \\ +1 & x_i > y_j, x_i \geq y_j \end{cases}$$

$$w = \sum_{i,j} U_{ij}$$

$$\text{Var}\{w\} = \frac{mn}{(m+n)(m+n-1)} \sum_{i=1}^{m+n} U_i^2$$

$$\text{検定統計量 } w / \sqrt{\text{Var}\{w\}}$$

$w / \sqrt{\text{Var}\{w\}}$ は平均値0、分散1の正規分布を行うので、正規分布表をみて有意性の有無を検定することができる。

例2の結果について、Generalized Wilcoxon testを行うと、

{ A群 4 5 5 5 6 6 7 7 8
 { A群 5 5 6 7 8 8 8 8 8

全部まぜると、

症例	x_i, y_j	U_i	U_i^2
1	4	19	361
2	5	12	144
3	5	12	144
4	5	12	144
5	5	12	144
6	5	12	144
7	5	12	144
8	6	3	9
9	6	3	9
10	6	3	9
11	7	-3	9
12	7	-3	9
13	7	-3	9
14	8	-13	169
15	8	-13	169
16	8	-13	169
17	8	-13	169
18	8	-13	169
19	8	-13	169
20	8	-13	169

$$\sum U_i^2 = 2462$$

$$\text{Var}\{w\} = \frac{10 \times 10}{20 \times 19} \times 2462$$

$$= 647.87$$

$$w / \sqrt{\text{Var}\{w\}} = 2.12$$

ここで、 $w / \sqrt{\text{Var}\{w\}} = 2.21$ で、危険率5%で有意である。

○例3について

カプランマイヤー法は、推定の方法として使うため、検定にもっていくには問題がある。

Cox-Mantel testは、ノンパラメトリック法であるため使用してもよい。

F D A 統計指針案の紹介

三井製薬工業株式会社 開発部 伊藤秀博

本書は Draft guideline for the format and content of the statistical section of an application. Docket No.85D-0246, June 1985 申請書の統計部分の書式と内容に関する F D A 指針案 (以下本指針と略) の紹介である。筆者の所属する製薬協・臨床試験における統計学的諸問題検討分科会では、これを資料の一つとして翻訳し、薬理と治療 14:4527-4534, 1986 に発表した。筆者は統計の専門家でも、F D A の専門家でもない。日本で臨床試験に関与している者の一人からみて、この指針の内容にどんな意味があるのか、その立場から御紹介したい。なお、以下の内容は上記分科会の議論をまとめたものであるが、本書の文責は筆者にある。

本指針に関連する他の指針として、Draft guideline for the format and content of the clinical data section of an application. Docket No.85D-0467, January 1986 がある (以下臨床指針と略、コントローラー委員会による和訳が臨床評価14巻4号に掲載されている)。この臨床指針の III. Full report of an individual study は本指針と密接に関係していて、2つの指針の整合性が明記されているので、併せて参照されるとよい。また、Drug Information Association: Proceedings of the workshop on "The draft guideline for the format and content of clinical data section and statistical section of a new drug application", May 5 and 6, 1986 という資料もある。これは F D A の係官とメーカーの関係者の討論会の発言すべてを、文章におこした分厚い記録で、さらに詳しく知りたい人には大変興味深い資料といえよう。

文書化の指針である 本指針は標題の通り F D A へ提出される文書の "format and content" の指針であって、「統計解析方法」の指針ではない。評価が容易な文書は F D A 審査官の手間を少なくするから、早く許可になりメーカーもとくではないか、という議論である。個々の統計手法については何も記載していない。

指針は規則ではない 日本の風土では指針も規則同様にとって、厳密にその字句通り守らねばならない、逆に従っていけば十分で他は考えなくてよい、となりがちである。米国では指針は単に指針にすぎない。

申請資料の指針である 本指針は F D A へ提出する資料に関するもので、公表論文の書式・内容に関するものではない。一般に欧米の臨床雑誌論文は簡潔で短い。学術論文としてはそれで十分なのだが、日本では申請に使用する主要論文の公表が義務付けられているので、申請資料としての条件を満たすために長くなってしまふ。

指針の範囲 対象範囲は安全性についてはすべての臨床だが、有効性については比較対照臨床試験のみである。非臨床には触れていない。

計画書の重要性 初めがよくなければすべてがよくない。欧米は契約社会であるから、計画書には「守れることのみを記載し、記載したことは守る」が、日本の風土には馴染まないことがある。計画書に書いてないことをすると、それは最終的結論とすることはできない。

臨床医学上の仮説と検定に用いる統計学的仮説 臨床上の仮説の統計用語による表現が適切かどうかの問題である。 α , β , δ , n , σ を総合的に考察すべきであって、本指針にはどの試験についても一律に α を5%とするなどの記載はない。仮説の立て方によっては片側検定になるので、本指針には両側か片側かを明記せよとのみある。プラセボを対照薬とするとき片側検定とすべきだという統計学者もいる。過去臨床家が δ を指定したことは殆どないが、疾患によって有意な δ は異なるべきだということについて異論は少ない。

同等性の考え方 日本ではプラセボを用いるのが困難なことが多く、比較薬 (positive control) が積極的に用いられる。本指針では比較薬を否定してはいないが、FDAの考え方はプラセボに優ることが原則であり、比較薬を用いたときはプラセボに優ることが十分推測されるような追加情報がなければならない。日本では最近「同等またはそれ以上」の検定方法が種々議論されているが、米国ではこの考え方が受け入れられるだろうか？

層別解析結果の取り扱い サブグループに関する仮説があれば予め計画書に記載しなければならない。予め計画されていないならば、その結果は最終的結論の根拠にならない (いわゆる後層別はダメということ)。だからといって、予め計画すればいくつサブグループを設定してもよいことになるのだろうか？ 次の多重比較の項とも関係する。

多重比較の問題 本指針には、「複数の有効性の項目をもつ試験の場合には、事前に複数の結果をまとめてどのように解釈するのかを議論すること。また多重検定をしようとするならば、適当な統計的調整を実施すること。」とある。

除外脱落例の取り扱い 本指針には、「いくつかの解析を行うにしてもその中には、試験に組み入れられたすべての患者を対象とした場合を入れておくこと。」とある。契約社会の米国の除外例と、文化風土が異なって「計画書を守らなくてよい」日本の除外例とでは、同じ除外例といっても中身はだいぶ異なるのではないか。日本では除外は除外すべきと思う。

試験例数 「その研究の症例数を決定した際の統計学的考察の記述。」を計画書に入れることとある。統計学的根拠に基づき例を定めよではない。

司会 日本のメーカーもFDAに申請しているのですか。

伊藤 日本のメーカーも worldwideなビジネスをするようになってきた。貿易摩擦など種々の理由から厚生省も世界的視野のもとに企業活動せよと指導している。その一つに外国との臨床データの相互乗り入れの問題がある。これが解決すれば外国データを日本で使えるばかりでなく、日本のデータをFDA申請に使えるようになる。かなりの数の日本メーカーはFDA申請に使うことを前提として国内の臨床試験を考えるようになってきた。そのためには、世界に通用するような臨床試験である必要がある。日本でも研究班が組織さ

れ、統計指針をつくるべく作業中と承っているが、単に日本の指針として影響を受けるだけでなく、データの国際的相互乗り入れの観点からも注目しています。

司会 計画書に決めた規約に対する違反や、脱落欠測などの問題に対してどのように対処しているのですか。

伊藤 計画書をつくる時に「守れることのみを記載し、記載したことは守る」ようにお願いすることが第一です。日本の指針が出れば、メーカーから先生方へお願いがし易くなるということはあるでしょう。あとは、調査表の設計方法とか、症例の登録の方法など技術的な面で脱落欠測などが少なくなるよう、いろいろと工夫することが考えられます。

吉村先生 FDAの審査官は日本でいえばどのような人ですか。

伊藤 FDAではFDAのスタッフが審査するが、日本では厚生省の係官ではなく調査会の先生が審査する点で制度が異なる。最近はこの調査会にも統計の専門家がいて、統計的側面の議論をしていると聞いている。また、日本でも指針をつくる予定ということなので、薬効評価における統計学の重要性が認識されるようになったと考えられます。

吉村先生 FDAの審査官は申請者と直接議論をするような人なのですか。

伊藤 その辺の詳しいことは私にはわからない。統計指針案の最後のところに、事情がある場合は、申請者がFDA審査官に面会して、助言と指導を求めるようお勧めすると記載があるので、かなりフランクに相談にのってもらえるのかもしれない。日本では厚生省の係官の意見は聞くことができますが、厚生省の制度として調査会の先生に相談する制度はない。先生個人に申請の件について相談したいと申し込んだら、会って下さらないでしょう。

吉村先生 研究班の統計専門家はどのような方々ですか。

伊藤 正確にどなたがメンバーかは聞いていない。冒頭ワークショップの記録を御紹介したことでわかるように、米国では統計・臨床の両指針案を公表したあとで、メーカーをまじえてオープンに議論し、その詳細な記録を公開している。日本では一般に指針案ができると日薬連を通じて製薬団体の意見を求められるが、意見答申に止って「議論」とは言えないような気がします。案やメーカーの意見は公開されていないから、メーカー以外の方が意見を述べるチャンスは建前の上ではありません。統計指針に関していうと、研究班に参加されている先生方の他にも、統計家やコントローラーとして経験の深い先生が多数いらっしゃるの、米国と同様にもっとオープンな議論があってもよいように思います。

★★★★★★★第30回定例会出席者名簿★★★★★★★

日時：1987年4月18日(土)

11:00~12:00 基礎講座

場所：総評会館

(途中昼食)

13:00~17:00 定例会

御出席頂いた先生方

*吉村 功(名古屋大学 工学部)

- | | |
|----------------------|-----------------------|
| 1 長尾一洋 (サンド薬品) | 47 堀江成光 (参天製薬) |
| 2 安藤宗八 (中外メディカル情報) | 48 山下哲司 (ロート製薬) |
| 3 宮沢克彦 (帝国臓器製薬) | 49 五島滋喜 (大鵬薬品工業) |
| 4 渡辺敏彦 (科研製薬) | 50 鈴木 稔 (帝国臓器製薬) |
| 5 中嶋康彦 (キッコーマン) | 51 山岡秀明 (住友化学工業) |
| 6 下井信夫 (ユックムス) | 52 桑山典之 (帝国臓器製薬) |
| 7 長谷文雄 (日本ルセル) | 53 今井節夫 (動物繁殖研) |
| 8 石井一彦 (") | 54 飯田博司 (ペーリンガー) |
| 9 児島勝明 (中外製薬) | 55 田中光男 (田辺製薬) |
| 10 大塚芳正 (持田製薬) | 56 日南田義隆 |
| 11 安田広行 (住友製薬) | 57 塚田良雄 (ヘキストジャパン) |
| 12 東宮秀夫 (") | 58 岡崎正光 (大塚製薬) |
| 13 田中 健 (日本科学技術研) | 59 石塚敦信 (小野薬品工業) |
| 14 田村博信 (日本新薬) | 60 秦 正弘 (鳥居薬品) |
| 15 野口知雄 (アップジョン) | 61 池田正己 (日本ハイボックス) |
| 16 河内 功 (") | 62 内田英男 (大正製薬) |
| 17 永見俊之 (日本農薬) | 63 奥村紘二 (ヒューマンライフ) |
| 18 塚本 明 (竹島製薬) | 64 半田 淳 (日本化薬) |
| 19 城 豊 (ライオン) | 65 佐野正樹 (生物科学技術研) |
| 20 関 康弘 (") | 66 三内貞子 (日本生物科学研) |
| 21 徳富 淳 (協和発酵工業) | 67 温井一彦 (住友製薬) |
| 22 兼沢 敦 (湧永製薬) | 68 渡辺雄二 (富士生物科学研) |
| 23 大導寺俊平 (科研製薬) | 69 平岡伸一 (資生堂) |
| 24 富安泰山 (台糖フェイザー) | 70 高橋昌三 (日本チバガイギー) |
| 25 東の浩司 (大五栄養化学) | 71 茂田哲哉 (日本レダリー) |
| 26 高橋行雄 (日本ロシュ) | 72 丸山 潔 (科研製薬) |
| 27 樋口史郎 (わかもと製薬) | 73 三浦昌己 (東洋醸造) |
| 28 酒井芳紀 (小野薬品) | 74 滝沢 毅 (日本ロシュ) |
| 29 藤井 興 (三共) | 75 井野裕子 (") |
| 30 大川 豊 (浅田鮎本舗) | 76 相馬義徳 (") |
| 31 関島 勝 (相互生物医学研) | 77 宮入加寿也 (サントリー) |
| 32 高橋みち子 (日本実験医学研) | 78 渡辺伸一 (中外製薬) |
| 33 阿部俊一 (ミドリ十字) | 79 荻原孝一 (セノーロジャパン) |
| 34 高木 悟 (ヘキストジャパン) | 80 田中俊和 (持田製薬) |
| 35 阿部節子 (") | 81 中村 滋 (ロート製薬) |
| 36 秋月誠一 (日本新薬) | 82 五十嵐真一 (中外製薬) |
| 37 福田武司 (日本生物化学センター) | 83 中村良治 (アップジョン) |
| 38 花房 孝 (メクト) | 84 出来俊昭 (シーエスケー) |
| 39 春田龍司 (東菱薬品工業) | 85 大林繁夫 (グレラン製薬) |
| 40 小林高之 (鳥居薬品) | 86 河村 寿 (プリストルマイヤーズ研) |
| 41 戸塚和男 (東菱薬品工業) | 87 筒井尚久 (三菱化成総合研) |
| 42 国兼 (") | 88 芳尾荘吉 |
| 43 野口 (") | 89 河上喜之 (実中研) |
| 44 林 真 (国立衛試) | 90 渡辺 (山之内製薬) |
| 45 今溝 裕 (東洋醸造) | 91 内山 武 (津村順天堂) |
| 46 鈴木尋之 (花王) | |

[事務局だより]

毎号、この欄に言い訳ばかり書き、実際の刊行も5月にずれ込んでしまいましたが、『**毒性・薬効データの統計解析**』ついに発刊にこぎつけることができました。

幸い、会員各位から読みやすい、実践的なのがよいと、非常な好評をもって迎えられ、我々も「やった。」という感激に浸りました。

本書の発刊を一つのメルクマールとし、今後は安全研の活動も第二ステップへ向かうのではないかと思います。9月にはDr. Margolinを囲むセミナー、11月には初の講習会と、新しい企画も目白押しです。さらに、事務局としても会員とのコミュニケーションをもっと密にして安全研を展開していきたいと思ひます。

第32回定例会のお知らせ

日時：1987年7月18日(土)

場所：総評会館

医薬安全性研究会 会報No. 24

昭和62年6月25日発行

編集・発行 醫サイエンティスト社

〒101 東京都千代田区神田峻河台3-2 山崎ビル

☎03(253)8992

FAX03(255)6847

振替 東京8-71335

印刷・製本 ナガノ印刷

1987©

〔医薬安全性研究会会員名簿〕

87/5/31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
相沢 篤 144			193	八王子市初沢町1231-19 高尾パークハイツB-1109(自)
青柳 貞吉 263	日本セルヴィエ(株)	03-431-0701	105	港区芝大門1-2-13 第一丁子家ビル
秋月 誠一 243		075-321-1111	607	京都市山科区勸修寺柴山 8-17(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
阿部 寛 270	日本スクイブ(株)	0484-46-1649	335	戸田市中町1-34-17
芦沢 健拓 101	株日本ハイボックス	05566-6-2316	409-23	山梨県南巨摩郡南部町井手281
栗野 清一 145	関東医師製薬(株)	0236-72-5591	999-31	上市市弁天1-1-1
安藤 宗八 175	中外メディカル情報(株)	03-562-1430	104	中央区京橋2-5-21 京橋NSビル
飯島 護丈 232	台糖ファイザー(株)	0569-72-2111	470-23	愛知県知多郡武豊町字 5号地2番地
飯田 博司 3	日本ペーリンガーインゲル ハイム(株)	0727-93-8351	666-01	川西市矢間字高田103
飯塚 三喜 129	日本ペーリンガーインゲル ハイム(株)	0727-93-8351	666-01	川西市矢間字高田103
五十嵐永喜 171	広島大学	082-251-1111		広島市南区霞1-2-3
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	05566-6-2316	409-23	山梨県南巨摩郡南部町井出281
池永 和之 258		02856-8-2131	321	宇都宮市平出町4065-4 花王平出寮C-102
石井 一彦 265	日本ルセル(株)	03-241-7733	103	中央区日本橋室町4-1-21 近三ビル
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
石原 敦信 257	小野薬品工業(株)	0776-82-6161	913	福井県坂井郡三国町山岸 50-10
石山 浩之 132	日新製薬(株)	02356-5-2131	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

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
磯野 修 27			186	国立市中3-5-27(自)
井手 一郎 41	聖マリア病院	0942-35-3322	830	久留米市津福本町422
伊藤 英司 259	(株)日本ハイボックス	05566-6-2316	409-23	山梨県南巨摩郡南部町井出281
井野 裕子 113	日本ロッシュ(株)	0467-45-3191	247	鎌倉市梶原210
井上 孝志 183	協同飼料(株)	045-715-0360	240	横浜市保土ヶ谷区権太坂 1-6-2
井上 立生 269	丸石製薬(株)	06-962-1007	538	大阪市鶴見区今津中2-2-18
井上 靖雄 260	山之内製薬(株)	03-960-5111	174	板橋区小豆沢1-1-8
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
井本 精一 211	(株)化合物安全性研究所		001	札幌市北区北30条 西11丁目849
岩倉泰一郎 54	帝国製薬(株)	08792-5-2221	769-26	香川県大川郡大内町三本松567
上滝 博夫 246	日本医薬品工業(株)	0764-75-5767	936	滑川市下梅沢205-1
内田 英男 160			364	北本市東間4-104(自)
内山 武 207	(株)津村順天堂	0298-89-2121	300-11	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586
馬瀬 友彦 42	富山化学工業(株)	03-348-6611	160	新宿区西新宿3-2-5
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
大滝 清 248	(株)シーエスケー 実験動物研究所	0265-79-6691	399-46	長野県上伊那郡箕輪町 中箕輪南原
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
大橋 靖雄 209	東京大学医学部附属病院	03-815-5411	113	文京区本郷7-3-1
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
岡崎 正光 102	大塚製薬(株)	0886-65-2126	770-01	徳島市川内町加賀須野 463-10
荻原 孝一 237	セローノジャパン(株)	03-469-1281	150	渋谷区神泉町22-2 渋谷昭和ビル7F

氏名・会員番号	勤 務 先	電 話 番 号	郵便番号	住 所
尾上 正治 99	㈱ ヤ ク ル ト	0425-73-1131	186	国立市谷保1796
岡本 朋子 185	大 塚 製 薬 ㈱	06-943-7722	540	大阪市東区大手通2-31
奥富 康雄 161			187	小平市学園西町2-25-19(自)
奥村 紘二 151	ヒューマンライフ	03-986-3461	170	豊島区東池袋1-31-1 トーツヤビル5F
小椋 亮 206	㈱ ヤ ク ル ト	0425-75-8960	186	国立市谷保1796
小崎 章夫 136	鐘 紡 ㈱	06-921-1281	534	大阪市都島区友浜町1-5-90
小田切則夫 210	㈱実験生物医学研究所	0473-70-8997	272	市川市南八幡1-10-18
笠原 義典 231	帝 人 ㈱	0425-81-4321	191	日野市旭が丘4-3-2
風間 良英 238	花 王 ㈱	03-660-7188	103	中央区日本橋茅場町1-14-10
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	トアエイヨー㈱	0245-42-3141	960-02	福島市飯坂町湯野字田中1
金子 泰久 189	アップジョンファーマシュー ティカルズリミテッド	0273-63-2211	370	高崎市大八木町168
金子 洋二 9	㈱生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
兼沢 敦 166	湧 永 製 薬 ㈱	082645-2331	729-64	広島県高田郡甲田町下甲立 1624
鎌田 紘八 78	㈱日本生物化学センター	05845-4-5631	503-06	岐阜県海津郡海津町福江52
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
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	ブリストル・マイヤーズ 研究所㈱	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 ㈱	0273-46-1017	370-12	高崎市岩鼻町239
北島 省吾 77	㈱生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
木原 和夫 123	扶 桑 薬 品 工 業 ㈱	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 ㈱	082645-2331	729-64	広島県高田郡甲田町甲立1624
国仲 晃行 53	東 菱 薬 品 工 業 ㈱	0423-21-3522	184	小金井市貫井北町3-8-12
熊谷 明夫 252	東 京 田 辺 製 薬 ㈱	03-907-1331	115	北区赤羽北2-33-3
倉石 忠幸 96	エスエス製薬㈱	0476-27-1511	286	成田市南平台1143

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
倉塚 和夫 65	栄研化学 ㈱	0484-46-1681	335	戸田市中町 1-2-11
栗山 敏治 97	東洋醸造 ㈱	03-454-7511	108	港区芝浦 4-5-13
桑山 典之 131	帝国臓器製薬 ㈱	044-833-5151	213	川崎市高津区下作延 1604
小池 敏 216	アップジョンファーマシュー ティカルズリミテッド	0273-63-2211	370	高崎市大八木町 168
甲田 彰 40			561	豊中市曾根東町 2-10-4-457 (自)
香田 繁 16	㈱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 ㈱	026579-5678	399-46	長野県上伊那郡箕輪町 中箕輪 2132-37
小杉 典子 215	日本シェーリング ㈱	06-396-2576	532	大阪市淀川区西宮原 2-6-64
小菅 博之 147	㈱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 ㈱	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 ㈱	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	05616-2-3311	480-11	愛知県愛知郡長久手町岩作
小林 克己 59	㈱食品農医薬品安全性 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	㈱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 高之 213	鳥居薬品 ㈱	0473-78-4121	272	市川市南八幡 3-14-3
小林 紀彦 184	バイエル薬品 ㈱	06-261-8771	541	大阪市東区本町 2-55-1 日本生命ビル 10F
小林 主一 227	北興化学工業 ㈱	0426-28-5881	243	厚木市戸田 2165
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	協和醸酵工業 ㈱	03-282-0064	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 ㈱	058689-3111	483	岐阜県羽島郡川島町
近藤 満 205		0568-21-1411	457	名古屋市南区鯛取通 1-24(自)
近藤 有子 81	生物医学研究所	0466-25-0666	251	藤沢市柄沢 679-1
斉藤 太郎 118	㈱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
斉藤 実 11	㈱生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町 95-10
三枝 雅 7	㈱生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町 95-10
酒井 芳紀 250	小野薬品 ㈱	0776-82-6161	913	福井県坂井郡三国町山岸
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

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
佐藤 勝彦 51	ホーユ一 株	05616-2-1211	480-11	愛知県長久手町大字長湫 字 壙木 1-12
佐藤 喬俊 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
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
沢田 隆博 221	株信州動物実験センター	0265-72-6616	399-45	伊那市大字西箕輪字上垣外 8047
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
重永 敏明 226	大塚製薬 株	0886-62-2126	771-01	徳島市川内町加賀須野 463-10
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	ユックムス 株	044-933-6610	214	川崎市多摩区登戸 2161 石原第2ビル 3 F
白垣 国治 33	持田製薬 株	03-234-1261	115	北区神谷 1-1-1
白橋 賢二 247	エッセクス日本 株	06-201-1701	541	大阪市東区淡路町 1-22 阪本ビル
菅井象一郎 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
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	株日本食品分析センター	06-386-1851	564	吹田市豊津町 3-1
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
瀬川 美秀 163			176	練馬区豊玉北 5-16-7 サンライズ豊玉 403(自)
関 康弘 219	ライオン 株	0465-48-2455	256	小田原市田島 202
関島 勝 256	株相互生物医学研究所	0492-32-0451	350	川越市の場 1361-1
芹沢 功 137	日本クレア 株	03-711-0446	153	目黒区青葉台 2-20-14
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	日本ロシュ 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	426	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

氏名・会員番号	勤 務 先	電 話 番 号	郵便番号	住 所
登城 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
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	日本ロシュ 株	03-214-5157	100	千代田区丸の内3-2-3 富士ビル
高平 汎志 228	協和発酵工業 株	0836-33-3990	755	宇部市大字藤曲2548
滝沢 毅 72	日本ロシュ 株	0467-45-3191	247	鎌倉市梶原210
滝本 正美 203	興 和 株	0423-91-6211	189	東村山市野口町2-17-43
武井 啓司 2	日本レダリー 株	0484-71-1551	353	志木市柏町1-6
武井 峰男 214	ゼリア新薬工業 株	0485-36-3456	360	熊谷市上之713-2
竹内久米司 76	藤永製薬 株	03-333-8581	167	杉並区松庵1-13-5
武田 量雄 261	株三菱化成安全科学研究所	0479-46-2871	314-02	茨城県鹿島郡波崎町砂山14
武政 俊彦 164			369-02	埼玉県大里郡岡部町榛沢 552(自)
竹村 公延 240	マ ル ホ 株	0749-23-5545	522-02	彦根市高宮町2763
多田 芳晴 245	大塚製薬 株	06-946-7135	540	大阪市東区大手通2-31
田中 郁夫 268	帝国化学産業 株	0727-81-1234	664	伊丹市千僧5-41
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
玉田 誠宏 235	丸石製薬 株	06-962-1007	538	大阪市鶴見区今津中 2-2-18
田村 博信 234	日本新薬 株	075-321-1111	601	京都市南区西大路8条下ル
団迫 裕 251	萬有製薬 株	0485-88-8416	360-02	埼玉県大里郡妻沼町大字 西城810
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
塚本 明 242	竹島製薬 株	0487-54-3711	344	春日部市南栄町7-5
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
筒井 尚久 241	三菱化成総合研究所	045-962-1211	227	横浜市緑区鴨志田町1000
津吉 俊 244	サンスター 株	0726-82-5541	569	高槻市朝日町3-1

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
出来 俊昭 217	㈱シーエスケー 実験動物研究所	0265-79-6691	399-46	長野県上伊那郡箕輪町 中箕輪南原
寺本 勲 262	日本実験医学研究所	0279-69-2210	377-09	群馬県吾妻郡吾妻町 大字大戸3303-58
徳永 修 178	吉 富 製 薬 ㈱	06-201-1161	541	大阪市東区平野町3-35
東野 浩司 255	大五栄養化学㈱	06-392-0351	532	大阪市淀川区野中北 2-12-44
戸塚 和男 61	東菱薬品工業㈱	0428-31-2293	198	青梅市末広町1-7-1
富安 泰山 109	台糖フアイザー㈱	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㈱	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		011-661-6195	063	札幌市西区西野10条 9丁目4-31
中尾 寿夫 134	日本セーリング㈱	06-396-2576	532	大阪市淀川区西宮原2-6-64
中川 照丈 212	科 研 製 薬 ㈱	075-594-0787	607	京都市山科区四宮南河原町14
中島 敏秀 196	化 研 生 薬 ㈱	0422-44-0109	181	三鷹市下連雀3-37-10
中島 信明 190	㈱残留農薬研究所	0423-83-7641	187	小平市鈴木町2-772
中嶋 圓 198	㈱食品農医薬品 安全性評価センター	05385-8-1266	437-12	磐田郡福田町塩新田字荒浜 582-2
中嶋 康彦 155	キッコーマン㈱	0471-24-5151	278	野田市野田399
長田 明彦 17	住 友 製 薬 ㈱	06-466-3919	554	大阪市此花区春日出中3-1-98
永田 良一 264	㈱新日本科学研究所	0992-94-2600	891-13	鹿児島郡吉田町宮之浦2438
長谷 文雄 87	日 本 ル セ ル ㈱	03-241-7733	103	中央区日本橋室町4-1-21
中林 保広 159	帝 人 ㈱	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 ㈱	03-274-3371	103	中央区日本橋1-2-5
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	㈱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 滋 249	ロ ー ト 製 薬 ㈱	06-758-1239	544	大阪市生野区巽西1-8-1
中村 久 56	㈱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

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
西川 哲 8	静岡協	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
長谷川良夫 103	日本ケミフア(株)	0489-52-4311	341	三郷市彦川戸1-22-1
秦 正弘 139	鳥居薬品(株)	0473-78-4121	272	市川市南八幡3-14-3
花井 道夫 180	和光堂(株)	03-300-0111	182	調布市若葉町2-2
花房 孝 24	メクト(株)	0492-48-1355	359	所沢市北野1780
浜田 悦昌 70	持田製薬(株)	0546-35-3211	426	藤枝市源助342
早川 潤 204	ストウフージャパン(株)	03-239-0661	102	千代田区紀尾井町3-27 剛堂ビル5F
林 達也 152	(株)メニコン	052-523-1111	451	名古屋市西区東枇杷島町5
林 一 154			274	船橋市田喜野井5-16-2(自)
林 真 230	国立衛生試験所	03-700-1141	158	世田谷区上用賀1-18-1
春田 龍司 254	東菱薬品工業(株)	03-213-3785	100	千代田区有楽町1-10-1 有楽町ビル6F
半田 淳 67	日本化薬(株)	0273-46-7649	370-12	高崎市岩鼻町239
樋口 史郎 208	わかもと製薬(株)	0465-83-3311	258	神奈川県足柄上郡大井町 金手378
平間 伸一 267	(株)資生堂	045-542-1331	223	横浜市港北区新羽町1050
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	(株)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(株)	03-542-3511	104	中央区銀座3-10-17
藤井 祐一 200	(株)津村順天堂	0298-89-2121	300-11	稲敷郡阿見町吉原3586
藤田 常夫 32	小野薬品工業(株)		913	福井県坂井郡三国町新保
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(株)	03-358-7211	166	新宿区四谷1-7
星野 二郎 239	生化学工業(株)	0425-61-2611	189	東大和市立野3-1253
細江 和典 266	鐘淵化学工業(株)	0794-45-2429	676	高砂市高砂町宮前1-8
前田 誠二 222	マルホ(株)	06-453-0063	531	大阪市大淀区大淀中1-8-23

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㈱	06-384-1141	564	吹田市江ノ木町 33-94
松田 和夫 201	ゼリア新薬工業㈱	0485-36-3456	360-01	埼玉県大里郡江南村押切 2512-1
松本 一彦 1	東洋醸造㈱	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㈱	02963-5-1221	307-01	結城市北南茂呂 1075-2
松本 敬由 92	三共㈱	05384-8-1266	437	袋井市堀越 717
松本 真 224	寿製薬㈱	0268-82-2211	389-06	長野県埴科郡坂城町 6351
三浦 昌己 114	東洋醸造㈱	0558-76-2111	410-23	静岡県田方郡大仁町三福632-1
三上 博輝 75	日本臓器製薬㈱	07954-2-5500	673-14	兵庫県加東郡社町木梨
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
村尾 裕史 202	日本イーライリリー㈱	078-321-4147	650	神戸市中央区加納町6-2-1 神戸関電ビル9F
村野 弘行 236	持田製薬㈱	0546-35-3211	426	藤枝市源助 342
室伏 朝夫 218	荒川長太郎合名会社	0587-32-4181	492	稲沢市日下部花ノ木町 1
森 達摩 223	日本チバガイギー㈱	03-435-5256	105	港区浜松町 2-4-1 世界貿易センタービル34F
森口 幸栄 26	富士化学工業㈱	07647-2-2323	930-03	富山県中新川郡上市町 横法音寺 55
茂呂 光男 225			330	大宮市プラザ 56-1 (自)
安田 栄一 177	佐藤製薬㈱	0426-61-5578	193	八王子市狭間町 1468
弥富 耿彦 140	日本特殊農薬製造㈱	0425-83-2179	191	日野市豊田 3-1-1
柳本 武美 124	統計数理研究所	03-446-1501	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㈱	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	三菱化成工業㈱	0298-87-8280	300-03	茨城県稲敷郡阿見町 中央 8 丁目 5 番 1 号
山崎 光雄 135	北陸製薬㈱	07798-8-5121	911	勝山市猪野口 35 字 4-1
山下 彰三 195	東宝薬品工業㈱	075-955-8511	617	長岡京市勝竜寺近竹 7-4
山下 和男 60	三共㈱	05384-2-4356	437	袋井市堀越 717
山下 哲司 85	ロート製薬㈱	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

氏名・会員番号	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
山田 久陽 193	大正製薬 ㈱	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
湯山 基克 233	アプライドシステム研究所	03-374-9401	151	渋谷区本町 1-20-2 パルムハイツ初台 203
横井 扶紗 173	沢井製薬 ㈱	06-928-8180	535	大阪市旭区生江 1-8-14
横井 義之 194	鐘紡 ㈱	06-921-1281	534	大阪市都島区友浜町 1-5-90
横田二三男 79	㈱相互生物医学研究所	03-316-3321	166	杉並区高円寺南 1-34-5
芳尾 荘吉 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 ㈱	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 ㈱	0727-93-8351	666-01	川西市矢間字高田 103
脇坂誠一郎 50	スミスクライン藤沢	03-221-5818	102	千代田区二番町 6 番地 SKBビル 6 F
渡辺 敏彦 197	科研製薬 ㈱	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 1の202(自)
渡辺 雄二 220	㈱富士生物科学研究所	0551-36-2455	409-16	山梨県北巨摩郡小淵沢町 10221

87/5/31 以降入会者

木村 治彦 271	明治製菓 ㈱	045-541-2521	222	横浜市港北区師岡町 760
本川 裕 272	麒麟麦酒 ㈱	03-499-6111	150	渋谷区神宮前 6-26-1
三宅ゆかり 273	麒麟麦酒 ㈱	03-499-6111	150	渋谷区神宮前 6-26-1
玉井 康治 274	センチュリリサーチセンタ ㈱	03-665-9852	103	中央区日本橋本町 3-6-2
大橋 信之 275	㈱食品農医薬品 安全性評価センター	05385-8-1266	437-12	磐田郡福田町塩新田字荒浜 582-2
穂利 豊 276		03-228-2354	165	中野区沼袋 4-34-1 (自)
富田 滋 277	住友化学工業 ㈱	0797-73-0221	665	宝塚市高司 4-2-1
石橋 直久 278	㈱ミドリ十字	03-262-2591	102	千代田区三番町 6-14

(退会者)

村上 彰 帝人 ㈱

安江 政一