

医薬安全性研究会

会報 No.25
March 1988

目次

発癌性試験の評価に関する統計学的検討 [連載第4回] John J. Gart, Kenneth C. Chu, and Robert E. Tarone 著			
科研製薬 大導寺俊平 訳	1		
発癌性試験の評価に関する統計学的検討 [連載第5回]			
日本ロシュ 相馬義徳 訳	5		
発ガン性試験の統計解析についてのまとめ			
日本ロシュ 滝沢 毅	16		
分割できる場合の多重比較			
日本ロシュ 滝沢 毅	20		
数量化理論による発癌性物質短期スクリーニング法分類法の検討			
クマイイ化学工業 菅井象一郎	22		
製剤選択のための官能検査事例研究	日本ルセル 長谷文雄	26	
こぼれ話 やっぱり英語はむずかしい	名古屋大学 吉村 功	38	
第31回定例会出席者名簿	39	第32回定例会出席者名簿	40
事務局だより	41		

Statistical Issues
in Interpretation
of Chronic Bioassay Tests
for Carcinogenicity
John J. Gart, Kenneth C. Chu and Robert E. Tarone

大導寺俊平(科研製薬) 訳

多項目検定の有意差について

いろいろな統計検定が、二つの投与量、雌雄及び二種の動物の表4に示した 20種の腫瘍発生可能な各臓器組織 (F344系雄ラットの精巣は、自然腫瘍発生率が高いため一般には検定対象から除外される) に対して実施される。このような多項目検定においては、たとえ無害な化学物質であったとしても、臓器組織、性又は種に少なくとも一箇所統計学的に有意の差を示す場合もあると考えられている ((29)は(30)と(26)により反証されている)。もし、 α の有意水準で検定を r 回繰り返した場合、どこかに有意の結果が得られる確率 (false-positive rate 偽陽性発生率(第一種の過誤)) は、およそ $1-(1-\alpha)^r$ であるということが予想される。 $r=20$ で $\alpha=0.05$ (例えば、一用量、一性、一種の比較の場合) であれば、この確率はおよそ0.64であり、 $r=40$, $\alpha=0.05$ 、即ち雌雄の動物を用いた試験では、その確率はおよそ0.871である。二用量の検定においては、 $\alpha=0.05$ であるので "false-positive" がより大きくなるであろう。

上記の議論は、各検定の有意差のレベルが、連続データ (重さ又は高さ) における t -testのように α (例えば、0.05) に正確に定められていると仮定した場合には正しいであろう。しかし、ここで扱うデータは計測データではなくて、計数データであり、Fisher-Irwinの直接検定の事実上の α レベルは、全ての場合 α 以下である。そして その値は一般には α よりもかなり小さく、事実上はゼロである。実際、ほとんどの腫瘍発生臓器組織においては、発見される腫瘍の数が少ないために たとえ腫瘍がある群に発生したとしても、その腫瘍発生臓器に対して有意の結果を得ることは不可能である。対照群の採取臓器組織に全く腫瘍が認められなかった場合、0.05の有意水準で投薬群に有意の差を生じる最小の担癌動物数を計算することが可能である(25)。表6に代表的な実験計画を実施した場合のこれらの動物数とそれに対応するP値を示した。この様に、もし対照群、実験群共に50匹か

ら成る実験を計画した場合、0.05のレベルで有意の差を得るためには少なくとも5匹（2群の5%）の担癌動物が必要である。その場合、実際の α のレベルは、0.05よりも相当小さく $P_0=0.028$ である。

一般に使用されるマウス((C57BL/6XC3H)F₁)及びラット(F344)の二つの臓器組織のヒストリカルな腫瘍発生率を考えると、表7に示した性-系統を組合せた場合に考慮しなければならない臓器組織は、そのヒストリカルな腫瘍発生率が0.05を超えるものである(表4)。この様な試験計画において、多くの担癌動物がみられ、0.05のレベルで腫瘍発生率が有意に増加したことが証明出来る臓器組織の種類は、雄マウスでは2、雌マウスで1、雄ラットでは6、雌ラットでは5種の臓器組織である。なお、精巣の腫瘍はこの系統では殆どの老齢の雄ラットに認められるために、化学物質の癌原性の評価には用いられない。これらのことから、 $1-(1-P_0)^r$ を用いて偽陽性発生率についてよりよい近似を計算することが出来る。なお、この r は上に述べたように腫瘍発生率に有意の差が認められる可能性がある臓器組織の数である。表8に、各群50匹で $P_0=0.028$ の場合に、この近似式によって得られる値をFearsら(25)による偽陽性の上限値の直接計算値と比較して示した。近似式による値は直接法による結果によく近似していたが、近似値は一般に、特に雄ラットにおいて、偽陽性発生率が過大評価されている。

雌マウスにおける全体としての偽陽性発生率は先に述べた0.05よりも小さく、雄マウスにおいてはおよそ0.05であった。性を組合せた場合、少なくとも一方の性で、ある臓器組織のある場所に0.05のレベルで少なくとも一箇所有意の結果が現れる確率は、先に述べたもっともらしい論拠により予測された確率0.87と異なり0.08であった。

ラットの偽陽性発生率は、やや大きい値であったが、全体として、各性における偽陽性発生率は0.10に近い値であった。

通常の実験計画では二群の投薬群を対照群と比較するので、投薬群のどちらかがある臓器組織で対照群と有意に異なるかも知れないと云った場合の偽陽性発生率についても関心をもたれる。各群の動物数が50匹でかつ α が0.05以下の場合の直接法による上限値と近似法による値を表9に示した。公式 $1-(1-P_0)^{2r}$ による値はその上限値にほぼ近似する。この様に、この公式を用いて各種の実験計画と(25)で正確に求められなかった有意差のルールを研究することが出来る。

実際には、NCIでは先に述べた計算が総て実施された場合に、有意水準は 0.05 以下であることが通常必要である。Bionetics Research Laboratoriesで実施されたマウスの試験において、化学物質についての一用量試験における性-種を4回組合せた場合、P値はある臓器においては0.01以下であることが示されている。現在一般には、P値がFisher-Irwinの直接法を二用量試験に適用したときには、0.025 以下であることが必要である(Bonferroniの修正)。 α が0.025以下であるためには、3群とも総て50匹からなる試験では、この有意水準を得るために少なくとも採取臓器組織に6匹の担癌動物が必要である(表6)。なお、雄マウスでは2種の臓器組織(肺-気管及び肝臓)、雌マウスでは1種の臓器組織(白血病-リンパ腫)、雄ラットでは3種の臓器組織(下垂体、副腎及び白血病-リンパ腫、なお、精巣は一般には除かれる)及び雌ラットでは3種の臓器組織(乳腺、子宮、下垂体)で6%を超える自然腫瘍発生率が認められている。近似法による偽陽性発生率を表10に示した。これらの値は、表8に α を一投薬群の場合 0.05以下にするために与えられた値よりもかなり小さい値であった。

NCIの研究において汎用されているもう一方の実験計画は、各50匹の二投薬群と20匹の対照群から構成されている。しかし、その場合に α を0.025以下にするためには、11匹の担癌動物が必要である(表6)。しかし、3匹の担癌動物においても、対照群のみに担癌動物が認められた場合には、負の相関(3/20対0/50で $P=0.021$)の有意差検定が必要である。しかし、16%という自然発生率は、雄マウスの肝臓と雌(F344)ラットの3種の臓器組織(乳腺、子宮、下垂体)で認められるにすぎず、他の臓器組織では、マウス及びF344系ラット共にこの水準に達していない。表11に示した様に、マウスにおける全体としての偽陽性の発生率は0.05よりも小さく、ラットではおよそ0.10であり、そして、そのラットの0.10という値は主に雌によるものである。

表6に示した他の実験計画についても、近似的に偽陽性の発生率が計算出来るが、その偽陽性発生率は、ここに示した値よりも小さい。

早期死亡を削除して生存動物に対して行われた検定は、総ての実験計画に用いられている分母を減少させる。そのことは、さらに偽陽性の発生率を減少させることとなる。

注 NCI =米国立癌研究所

いろいろな臓器組織(甲状腺のような)の原発性の腫瘍は、しばしば、腫瘍の種類により分類される。しかし、このような分類は臓器組織の数を増加させるが、それはまた各臓器組織における腫瘍数を減少させることとなる。このように、腫瘍の種類によって分類することは、偽陽性発生率に対して認めうるほどの影響を与えることとはならない。

全体としての偽陽性の発生率は、マウスの各性においては、殆ど名義水準0.05付近であることが示され、F344系ラットにおいては、偽陽性の発生率は名義水準を僅かに越えているにすぎなかった。ラットの実験全体に対する総体的な偽陽性発生率は幾分増加したが、それは、F344系雄ラット(下垂体、副腎及びリンパ腫-白血病)とF344系雌ラット(下垂体、子宮及びリンパ腫-白血病)等の最も一般的に癌が発生する3種の臓器組織によるものであった。さらに、雌ラットにおける甲状腺、雄ラットにおけるリンパ腫-白血病及び雄ラットにおける皮下織もまたこれらの偽陽性発生率の一因となるであろう。しかし、もし担癌ラットにおいて、これら以外の臓器組織に腫瘍が有意に増加したことが認められれば、投薬(処置)との関連が強いことが証明されたこととなり、さらに、これらの比較的通常腫瘍がみられる臓器組織において、もし投薬群における腫瘍発生率がプールされた施設の対照群、またはヒストリカル対照群の発生率を上回っていれば、腫瘍発生と化学物質の投与との関連性はより強いこととなる。

発癌性試験の評価に関する統計学的検討 第5回
 Statistical Issues in Interpretation
 of Chronic Bioassay Tests for Carcinogenicity

相馬義徳 (日本ロシュ株式会社) 訳

実例

これらのアイディアを説明するために、強制飼養によりクロロフォルムを与えたときの生物定量の結果を考えよう (31)。これは、Fearsらも考察した (25)。対照群20匹、各処置群50匹の動物を用いた。(C57BL/6×C3H) F₁マウスとOMラットを用いた。OM系のラットは先に述べたようにF344ラットと同程度の腫瘍の自然発生率がある。この特有の発生率が、表4に与えられている。雌のOMラットは、甲状腺と乳腺の腫瘍の自然発生率が、F344ラットより多少高い (OMラットはそれぞれ12.8%、32.2%。F344ラットでは、5.6%、18.8%)。

TABLE 4.—Percent spontaneous primary tumors in untreated species used at NCI for carcinogen bioassay*

Organ-tissue	(C57BL/6×C3H)F ₁ Mice		Rats							
			F344		OM		SD		Charles River CD	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
Brain	(1,132)	(1,176)	(846)	(840)	(196)	(198)	(215)	(220)	(184)	(184)
Skin-subcutaneous	<1.0	—	1.3	<1.0	—	—	1.4	<1.0	2.7	1.6
Mammary gland	1.0	<1.0	5.7	2.5	5.1	4.5	2.8	3.2	6.5	3.8
Spleen	—	<1.0	—	18.8	2.6	26.8	2.3	36.4	<1.0	46.1
Lung-trachea	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	3.1	1.5	—	—	<1.0	—
Heart	9.2	3.5	2.4	<1.0	—	—	—	—	1.6	3.8
Liver	<1.0	—	<1.0	<1.0	—	—	—	—	—	—
Pancreas ^b	15.6	2.5	1.2	1.3	—	2.0	—	<1.0	1.1	2.2
Stomach	<1.0	<1.0	<1.0	—	—	—	—	—	—	—
Intestines ^c	1.1	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	—	—	—	—
Kidney	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	3.1	3.5	—	<1.0	—	<1.0
Urinary bladder	—	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	—	<1.0	—	<1.0	—
Testis ^d	<1.0	NA	76.2	NA	—	NA	4.2	NA	4.3	NA
Ovary ^e	NA	<1.0	NA	<1.0	NA	2.0	NA	—	NA	1.1
Uterus ^f	NA	1.9	NA	16.8	NA	3.5	NA	4.5	NA	3.3
Pituitary gland	<1.0	3.5	10.2	29.5	8.7	21.2	11.2	37.3	33.2	57.6
Adrenal gland	<1.0	<1.0	8.7	4.0	10.2	2.5	1.4	2.7	7.6	4.3
Thyroid gland	1.1	<1.0	5.1	5.6	5.6	11.1	1.9	1.8	3.8	—
Pancreatic islets	<1.0	<1.0	3.2	1.3	2.0	1.0	<1.0	<1.0	2.7	—
Body cavities ^g	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	—	1.4	1.8	1.1	—
Leukemia-lymphomas	1.6	6.8	6.5	5.4	2.0	2.0	1.9	1.4	1.6	1.6

* Dash indicates no tumors have been found at this site; NA=not applicable; Values in parentheses are total numbers necropsied. Studies were terminated at 21-24 mo for mice and 24 mo for rats.

^b Acinar cell tumors only.

^c Small intestine, large intestine, ileum, colon, duodenum, and cecum.

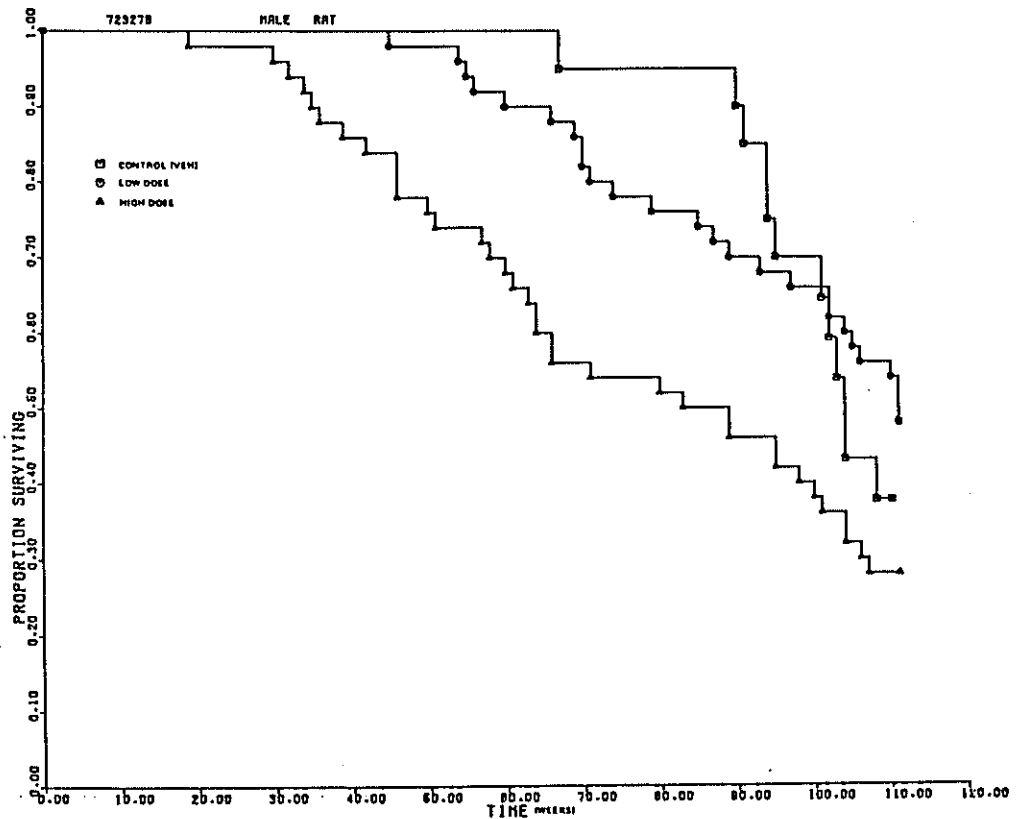
^d Testis, prostate, seminal vesicle, and scrotum.

^e Ovaries and fallopian tubes.

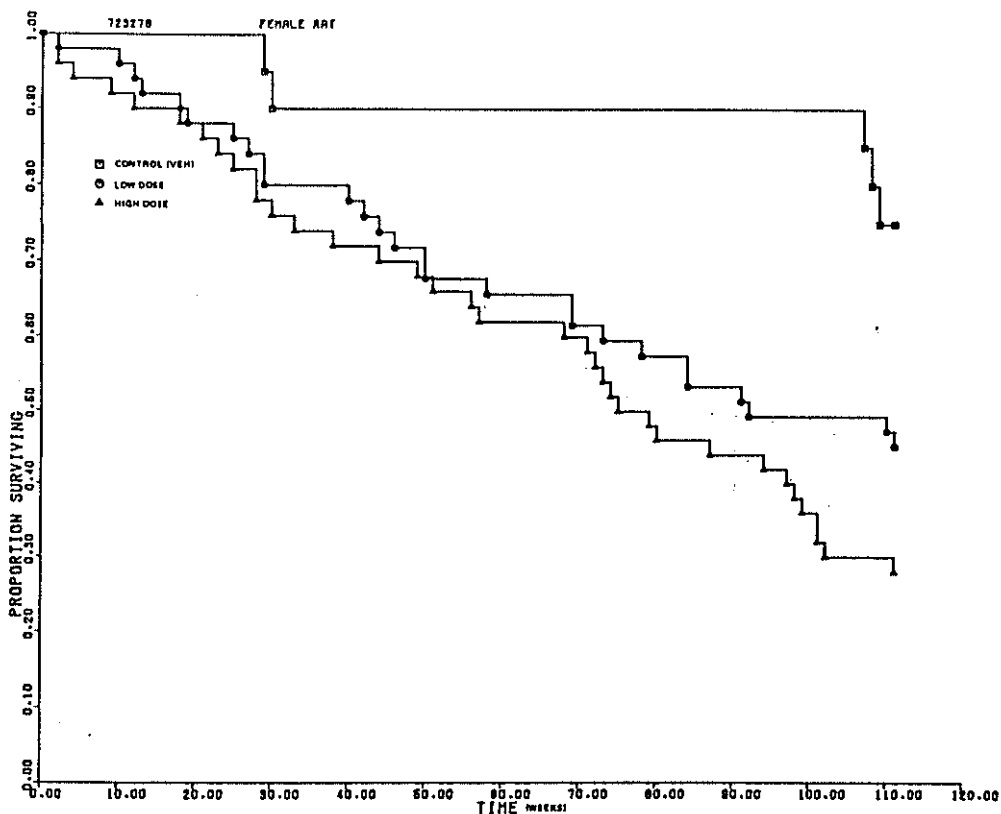
^f Uterus, vagina, and cervix.

^g Abdominal cavity, peritoneum, body cavities, and mesentery.

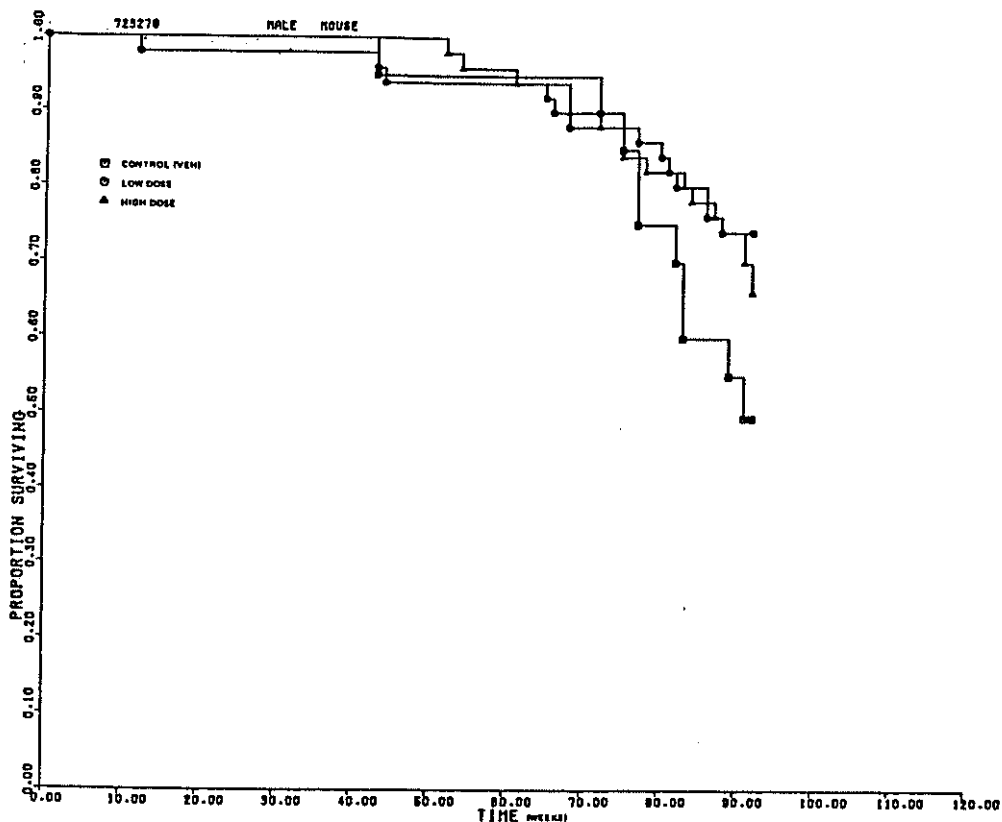
処置されたラットは、対照群よりかなり生存率が低く（図1、2を参照）、自然死亡率の傾向検定の結果は、各性について有意だった（雄 $P=0.0115$ 、雌 $P=0.003$ ）。雄のマウス（図3）では、生存率の減少を示してはいない（ $P=0.252$ 、負の傾向）。雌のマウス（図4）では、処置と死亡率とに有意な関連がある（ $P<0.0005$ ）。しかし、trend statisticからの逸脱も高度に有意である（ $P=0.001$ ）。この結果は、低用量群の死亡率と対照群の死亡率がほぼ同等（ $P=0.4632$ ）なのに対して、高用量群の死亡率は、対照群よりかなり高い（ $P=0.0003$ ）という事実を反映している。



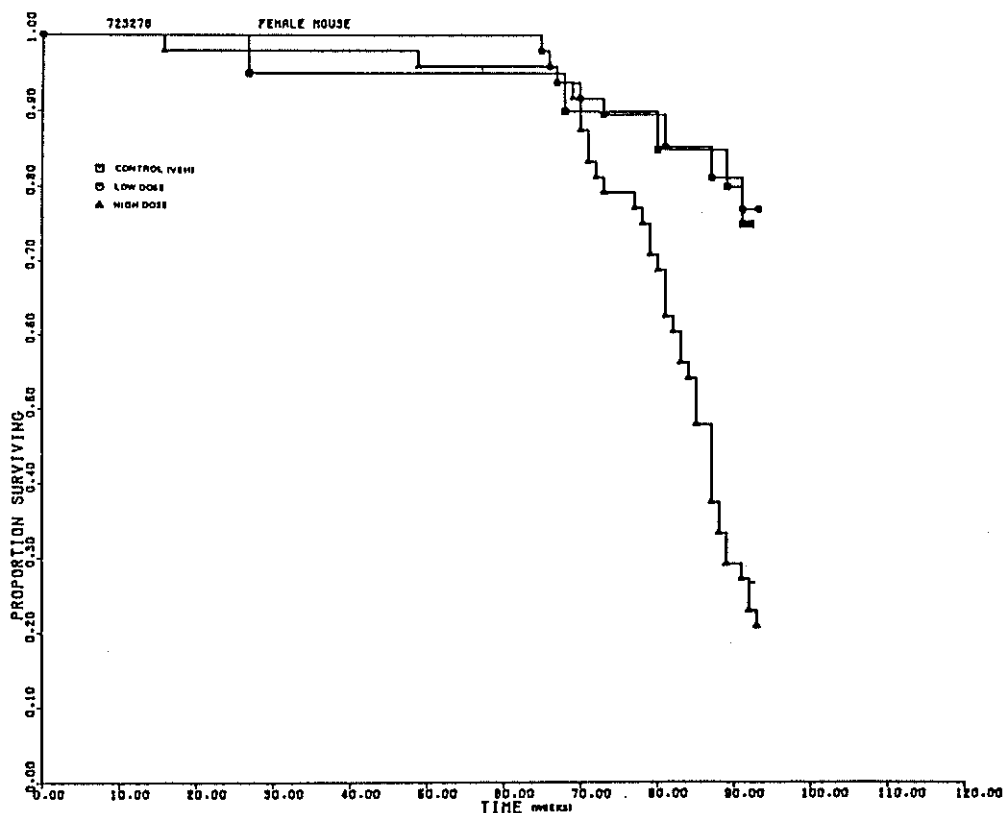
TEXT-FIGURE 1.—Survival curves for male rats—chloroform experiment (31).



TEXT-FIGURE 2.—Survival curves for female rats—chloroform experiment (31).

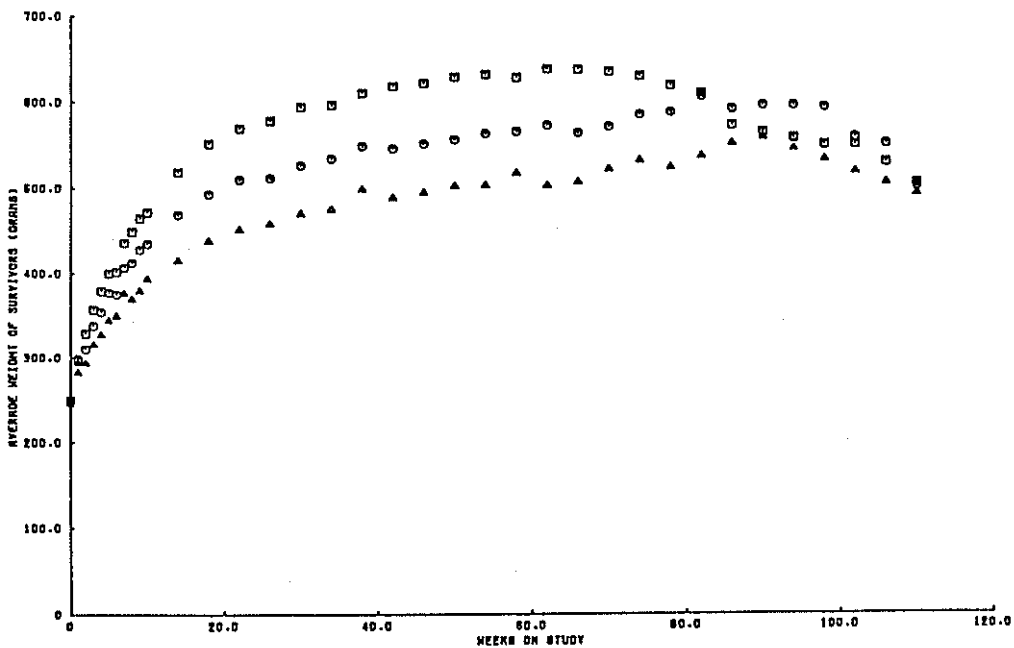


TEXT-FIGURE 3.—Survival curves for male mice—chloroform experiment (31).



TEXT-FIGURE 4.—Survival curves for female mice—chloroform experiment (31).

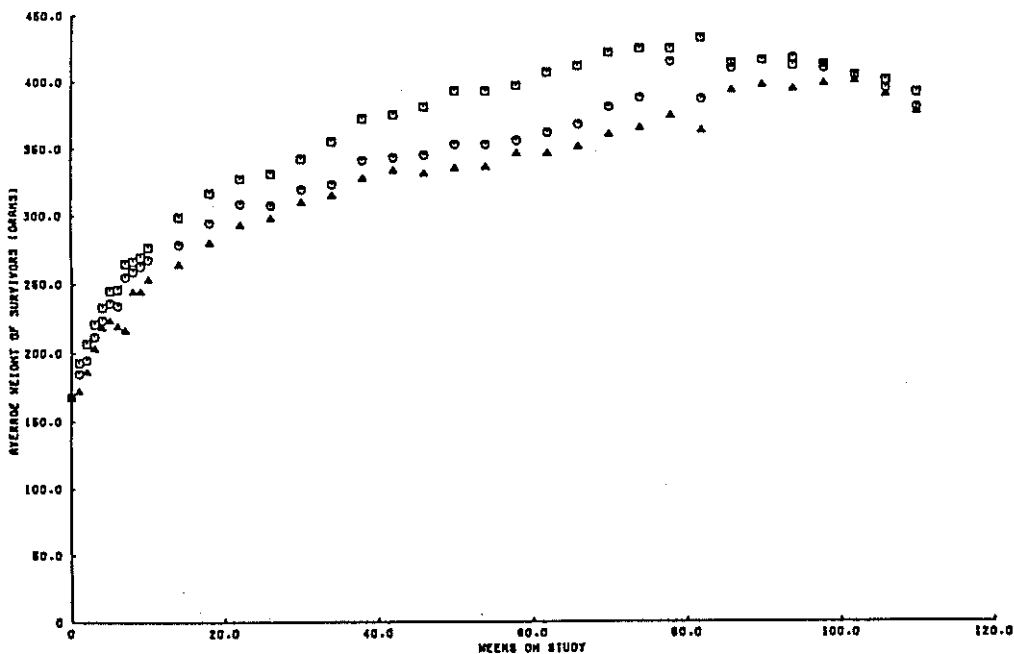
生存している処置群のラットの平均体重は、処置の初期の週に於ては、各性とも、対照群よりも少なかった（図5、6）。群特有の死亡率がこの比較をひどくゆがめたため、後期の週では、この関係からの散漫な逸脱がみられた。マウスでは、観察経過において平均体重曲線にほとんど差はなかった。（図7、8）。



LEGEND
 □ 01-0231 CONTROL (VDM)
 ○ 01-0231 LOW DOSE
 ▲ 01-0231 HIGH DOSE

CONTRACT: 723278 NAME: HAZLETON LABS
 CHEMICAL: C02888 NAME: CHLOROFORM
 SEX: MALE SPECIES: RATS

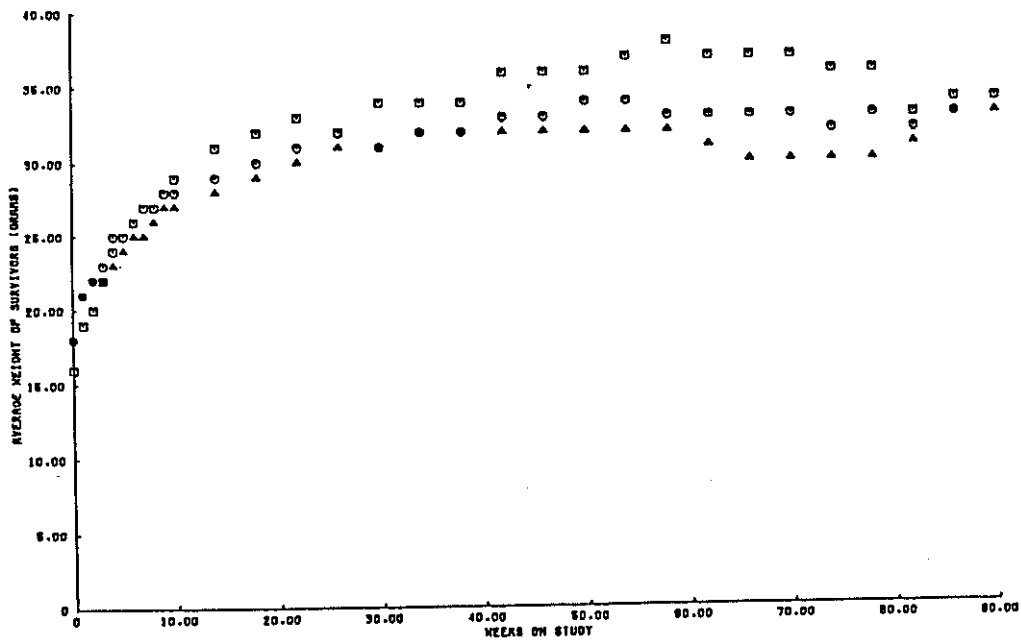
TEXT-FIGURE 5.—Mean weight curves for male rats—chloroform experiment (31).



LEGEND
 □ 01-0217 CONTROL (VDM)
 ○ 01-0217 LOW DOSE
 ▲ 01-0217 HIGH DOSE

CONTRACT: 723278 NAME: HAZLETON LABS
 CHEMICAL: C02888 NAME: CHLOROFORM
 SEX: FEMALE SPECIES: RATS

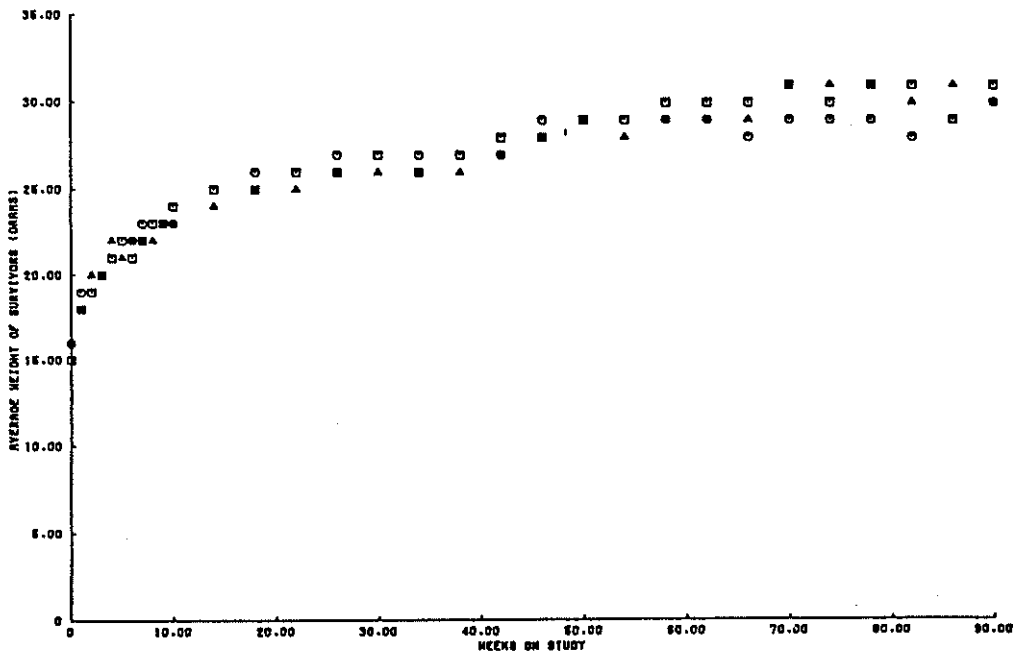
TEXT-FIGURE 6.—Mean weight curves for female rats—chloroform experiment (31).



LEGEND
 □ 02-8011 CONTROL (YEN)
 ○ 02-8022 LOW DOSE
 ▲ 02-8023 HIGH DOSE

CONTRACT: 723278 NAME: HAZLETON LABS
 CHEMICAL: C02888 NAME: CHLOROFORM
 SEX: MALE SPECIES: MICE

TEXT-FIGURE 7.—Mean weight curves for male mice—chloroform experiment (37).



LEGEND
 □ 02-7911 CONTROL (YEN)
 ○ 02-7922 LOW DOSE
 ▲ 02-7923 HIGH DOSE

CONTRACT: 723278 NAME: HAZLETON LABS
 CHEMICAL: C02888 NAME: CHLOROFORM
 SEX: FEMALE SPECIES: MICE

TEXT-FIGURE 8.—Mean weight curves for female mice—chloroform experiment (37).

20余りの腫瘍発生可能部位について、初期腫瘍発生の有無が精密に調べられた。幾つかの組織は、失われていたため、20、50、50という分母は必ずしも達成されてはいない。このデザインで、Fisher-Irwin検定で5%有意となるためには、合計9匹のTBAが必要なことが表6からわかる。しかし、この報告は、明らかにBonferroniの補正を用いている。従って、 $\alpha=0.025$ として、全体で最低11匹のTBAが、それぞれの部位について必要である。表12に、この最低限をこえた8つの部位が示されている。このほかの種・性・部位の組合せでは、Fisher-Irwin検定を用いて、処置群と対照群とを比較して、0.025より小さいPを得るものはありえない。従って、2つの性と用量について有効な検定の総数は、マウスでは4、ラットでは12となった（もし、ぎりぎりのところにある雌の肝臓を数えるならば）。それぞれの種において、多重比較理論を無条件に適用してえられる80回の検定とはならない（2性×2用量×20部位）。

TABLE 6.—Minimum numbers of TBA needed in a treatment group to achieve a significant difference (Fisher-Irwin exact test) from a zero incidence in a control group

No. control animals	No. animals treated	Significance level					
		$\alpha \leq 0.05$			$\alpha \leq 0.025$		
		No. TBA in treated group	Exact P-value, P_0	Incidences in both groups, %	No. TBA in treated group	Exact P-value, P_0	Incidences in both groups, %
50	50	5	0.028	5	6	0.013	6
20	50	9	0.038	13	11	0.017	16
15	35	8	0.044	16	10	0.018	20
10	50	15	0.042	25	18	0.020	30

TABLE 12.—Sites totaling 9 or more tumors among both treated and control groups in chloroform experiment (31)*

Species, strain	Sex	Site	Total No. TBA/No. animals (%)	Historical tumor incidence, %
Mice, (C57BL/6 × C3H)F ₁	♂	Liver	65/113 (57.5)	15.6
Mice, (C57BL/6 × C3H)F ₁	♀	Liver	76/106 (71.7)	2.5
Rats, OM	♂	Kidney	19/119 (16.0)	3.1
Rats, OM	♂	Thyroid gland	11/116 (9.5)	5.6
Rats, OM	♀	Liver	9/117 (7.7)	2.0
Rats, OM	♀	Pituitary gland	19/111 (17.1)	21.2
Rats, OM	♀	Thyroid gland	20/114 (17.5)	11.1
Rats, OM	♀	Mammary gland	31/117 (26.5)	26.8

* The data given in this paper are the final confirmed figures stored in the Carcinogenesis Bioassay Data System. They differ slightly from those given in the NCI report (31).

11匹の影響を受けた動物を得るためには、TBAの比率は特定の部位で10%に近い、それを越えなければならない。マウスの各性の肝臓のほか、雄マウスの肺・気管の腫瘍発生率もこの結果に近いはずであることをヒストリカルコントロールのデータが示している。雄ラットの副腎腫瘍はこれに達していない（自然発生率10.2%）。おそらく、処置された雄ラットの生存率が低いからであろう。しかし、雌に一般的に発生している腫瘍（脳下垂体、甲状腺、乳腺の腫瘍）は、雌OMラットでは生存率が低いにもかかわらず、このリストに現れていた。子宮が現れていないことは、子宮腫瘍の自然発生率が低いこと（OMラットでは3.5%）と一致している。

表12ではまた、処置群かどうかにかかわらず、部位特有の腫瘍発生率をヒストリカルな腫瘍発生率と比べている。マウスの各性においては、この実験における肝臓の腫瘍発生率がかなり高かった。雄ラットにおいては、腎臓の腫瘍発生率がヒストリカルコントロールよりも高かった。雌ラットにおいては、肝臓と甲状腺の腫瘍発生率がヒストリカルコントロールよりやや高かったが、脳下垂体と乳腺の腫瘍発生率は、ヒストリカルな値とほぼ一致していた。このように、対照群と処置群との比較をしなくとも、各性のマウスの肝臓、雄ラットの腎臓、雌ラットの肝臓と甲状腺が、有意な組織であることが指摘される。

表13では、これら8つの組合せについて、群ごとに非調整検定した結果が示されている。マウスの肝臓の比較では、低用量群の雄を除いては有意水準に到達している。この $P=0.0297$ という結果も、0.025の水準にほんのちょっと届かなかっただけである。雌の生存率は有意に処置に影響されているため、この明らかな関係すら、この化合物の発癌性を過小評価してしまうかもしれない(表3の結論A)。雄ラットの腎臓の腫瘍発生率は、明らかに処置に関連しているが、処置された動物の生存率が低い場合には、この結果は、発癌性を過小評価するかもしれない(結論A)。この他の有意な結果は、雌ラットの脳下垂体において、負の傾向にあったことだった。死亡率は、処置に関連しているので、この結論は、時間調整検定が必要と暗示するDタイプだった。これらの検定結果は、表14に示されている。生存の因子が考慮された時、両方の調整検定は、負の関係が有意でないことをみつけることで一致した。

TABLE 13.—Unadjusted analyses of the chloroform experiment (31)

Species, strain	Sex	Organ	Control*		Low dose		High dose		Mortality/tumor associated with dose	Outcome 'type'
			No. tumors/No. animals (%)	$P^{c,d}$	No. tumors/No. animals (%)	$P^{c,e}$	No. tumors/No. animals (%)	$P^{c,f}$		
Mice, (C67BL/6 × C3H)F ₁	♂	Liver	2/18 (11)	0.0000	19/60 (38)	0.0297	44/45 (98)	0.0000	0/+	B
	♀	Liver	0/20 (0)	0.0000 ^g	37/45 (82)	0.0000	39/41 (95)	0.0000	+/+	A
Rats, OM	♂	Kidney	0/19 (0)	0.0043	6/60 (12)	0.1326	13/60 (26)	0.0092	+/+	A
Rats, OM	♂	Thyroid gland	4/19 (21)	0.1616 (N)	3/49 (6)	0.0892 (N)	4/48 (8)	0.1515 (N)	+/0	G
Rats, OM	♀	Liver	2/20 (10)	0.3715 (N)	4/49 (8)	0.0892 (N)	3/48 (6)	0.1515 (N)	+/0	G
Rats, OM	♀	Pituitary gland	6/20 (30)	0.0106 (N)	10/46 (22)	0.3358 (N)	3/45 (7)	0.0198 (N)	+/-	D
Rats, OM	♀	Thyroid gland	1/19 (6)	0.0490	8/49 (16)	0.2156	11/46 (24)	0.0726	+/0	G
Rats, OM	♀	Mammary gland	7/20 (35)	0.1998 (N)	13/49 (26)	0.3355 (N)	11/48 (23)	0.2309 (N)	+/0	G

* Control mice were given vehicle.

^g See table 3 for interpretation.

^c P-values are for the exact linear trend test.

^d P-values are one-tailed in direction of association of tumor incidence with treatment unless P-value is followed by (N).

^e P-values are for the Fisher-Irwin exact test of treated group and control group.

^f Significant departure from linear trend $P < 0.0001$.

TABLE 3.—Interpretation of the unadjusted analyses of tumor incidence in light of the survival analyses

Outcome type	Tumor: Association with treatment	Mortality: Association with treatment	Interpretation of the unadjusted test of tumor incidence ^a
A	+	+	Unadjusted test may underestimate tumorigenicity of treatment.
B	+	0	Unadjusted test gives valid picture of tumorigenicity of treatment.
C	+	-	Tumors found in treated groups may reflect longer survival of treated groups. Time-adjusted analysis is indicated.
D	-	+	Apparent negative finding in tumors may be due to the shorter survival in treated groups. Time-adjusted analysis and/or a retest at lower doses is indicated.
E	-	0	Unadjusted test gives a valid picture of the possible tumor-preventive capacity of the treatment.
F	-	-	Unadjusted test may underestimate the possible tumor-preventive capacity of the treatment.
G	0	+	High mortality in treated groups may lead to unadjusted test missing a possible tumorigen. Adjusted analysis and/or retest at lower doses is indicated.
H	0	0	Unadjusted test gives valid picture of lack of association with treatment.
I	0	-	Longer survival in treated groups may mask tumor-preventive capacity of treatment.

^a Many of these interpretations assume that the MTD was used and that a sufficient proportion of animals survived in sufficient numbers for an appropriate length of time.

TABLE 14.—Adjusted analyses of pituitary tumors in female rats of the chloroform experiment (31)

Group	No. tumors/No. animals (%)	Exact P-values*	No. tumors/No. animals corrected for early death (%)	Exact P-values*	Cox-Tarone P-values*
Control ^b	6/20 (30)	0.0106 (N)	6/17 (35)	0.2554 (N)	0.2280 (N)
Low dose ^c	10/46 (22)	0.3358 (N)	10/22 (45)	0.3790	0.4920
High dose ^c	3/45 (7)	0.0198 (N)	3/15 (20)	0.2847 (N)	0.2798 (N)

* P-values are one-tailed and in the direction of association with tumor incidence with treatment unless the P-value is followed by (N).

^b P-values are for the linear trend tests.

^c P-values are for the comparison of treated group to the control group.

更に検討する必要があるもうひとつの組織は、雌ラットの甲状腺である。高用量群と対照群との比較で非調整検定のP値は、0.0726だったが、これは、有意に近い。処置群の死亡率が高いので、時間調整分析が必要である(結論G)。ラットの甲状腺腫瘍をセルタイプで分ける(FollicularとC-cell)のが普通なので、この分析も表15で行った。このなかで、幾つかの調整検定が有意に近かった。しかし、何れのP値も最初の報告で設定した0.025より大きかった。付け加えるならば、このような傾向は雄では認められなかった(以下を参照)。NCIのレポート(31)で、甲状腺腫瘍の増加が報告されたが、「この調査結果は生物学的に有意とは考えられない」と結論づけている。

TABLE 15.—Analysis of thyroid tumors in female rats according to cell type

Parameters ^a	Follicular cell			C-cell		
	Control	Low dose	High dose	Control	Low dose	High dose
No. tumors/No. animals (%)	1/19 (5)	2/49 (4)	7/46 (15)	0/19 (0)	6/49 (12)	4/46 (9)
Exact P-values	0.0711	0.6324 (N)	0.2532	0.3073	0.1278	0.2410
Adjusted No. tumors/No. animals (%)	1/17 (6)	2/35 (6)	7/33 (21)	0/14 (0)	6/21 (29)	4/15 (27)
Adjusted exact P-values	0.0478	0.7038 (N)	0.1611	0.0634	0.0334	0.0575
Cox-Tarone P-values	0.0255	0.3400	0.0795	0.0646	0.0432	0.0649

^a See footnotes in table 13 for explanation of P-values. Adjusted values are corrected for early deaths.

雄と雌のマウスの肝臓と雄のラットの甲状腺に、腫瘍の誘発が明らかに見られる。ここでもまた、腫瘍の型を正確に区別するのが普通である。雌ラットの腎臓と両性のラットの甲状腺腫瘍の結果とともに、それらの結果を表16に示した。処置されたマウスの両性の肝臓腫瘍のほとんどは、癌腫であった。さらに、処置された雄ラットでみつかった、腎臓上皮組織の腫瘍が、高用量群の雌ラットでも発見された。この結果は統計学的には、有意ではなかったが、これらの腫瘍は、極めて希なので、雄ラットの結果をさらに支持する。事実、そのような上皮組織の腫瘍は、99研究室の雄ラットのコントロールと、98研究室の雌ラットのコントロールでは、見つかっていない。上記のように、甲状腺は色々な状況を見わした。雌においては、腎臓と甲状腺の腫瘍に対して、処置と腫瘍との正の関係を示しているにもかかわらず、雄においては、腫瘍と処置とにあるとすれば負の関係が存在していた。このように、ラットにおける処置と甲状腺腫瘍との関係は、確かにこの実験では立証されなかった。

TABLE 16.—Summary of significant findings from chloroform experiment (31)

Species, strain	Sex	Type of tumor	Control		Low dose		High dose	
			No. tumors/ No. animals (%)	Exact <i>P</i> -value ^a	No. tumors/ No. animals (%)	Exact <i>P</i> -value ^a	No. tumors/ No. animals (%)	Exact <i>P</i> -value ^a
Mice, (C57BL/6 × C3H)F ₁	♂	Hepatocellular carcinoma	1/18 (6)	0.0000	18/50 (36)	0.0106	44/45 (98)	0.0000
Mice, (C57BL/6 × C3H)F ₁	♀	Hepatocellular carcinoma	0/20 (0)	0.0000 ^b	36/45 (80)	0.0000	39/41 (95)	0.0000
Rats, OM	♂	Kidney epithelial tumor	0/19 (0)	0.0017	4/50 (8)	0.2664	12/50 (24)	0.0138
Rats, OM	♀	Kidney epithelial tumor	0/20 (0)	0.1662	0/49 (0)	— ^c	2/47 (4)	0.4952
Adjusted values corrected for early deaths								
Rats, OM	♂	Thyroid gland follicular cell tumor	3/11 (27)	0.2424 (N)	1/30 (3)	0.0521 (N)	2/19 (12)	0.2901 (N)
Rats, OM	♀	Thyroid gland follicular cell tumor	1/17 (6)	0.0478	2/35 (6)	0.7038 (N)	7/33 (21)	0.1611
Rats, OM	♂	Thyroid gland C-cell tumor	1/19 (5)	0.6266	2/48 (4)	0.6390 (N)	2/40 (5)	0.6961 (N)
Rats, OM	♀	Thyroid gland C-cell tumor	0/16 (0)	0.0634	6/21 (29)	0.0334	4/15 (27)	0.0575

^a See footnotes in table 13 for explanation of *P*-values.

^b Departure from linear trend; *P* < 0.003.

^c Test degenerate; no tumors in groups being compared.

発癌性試験のように比較的長期にわたる試験の解析においては処置したことによる生存率への影響も考慮する必要がある。というのは処置したことによって生存率が高くなり本来なら発癌するまえに死んでしまったであろうものまで発癌し、発癌率が高くなったり、逆に、発癌するまえに死んでしまい発癌率を低く評価してしまう場合などがあるからである。このように処置と発癌率、処置と生存率のそれぞれの検定結果の組合せについて、結論をだす時の注意点をまとめたものが表3である。実際にここで取り上げた例では注意を要する結果として表3のADGの3タイプが現れており、これらについてはさらに時間調整分析を行っている。

もうひとつの論点として、多重比較の議論がある。例では、2性2用量20部位についてのデータをとっているので通常のパラメトリックの多重比較理論を適用すると80回の検定を行うことになり、個々の検定を5%で行うと $\alpha = 1 - (1 - 0.05)^{80} = 0.983$ となる。実際の有意水準を5%にするためには、この式を逆に解けばよいので、個々の検定を $\alpha = 1 - (1 - 0.05)^{1/80} = 0.0006$ で行えばよいことになるが、ノンパラメトリック検定では第一種の過誤を正確に5%にすることが出来ないでこのような方法で実際の有意水準を決めるわけには行かず、(1)式を解く必要がある。

$$\alpha = 1 - (1 - \alpha_1)(1 - \alpha_2) \cdots (1 - \alpha_{80}) = 0.05 \quad (1) \text{ 式}$$

ここで α_1 から α_{80} は個々の検定における第一種の過誤である。この式で α_1 から α_{80} すべてを同じ値と仮定するとパラメトリックの式と同じになるが、検定結果 p として実際に取りうる値が離散値であるノンパラメトリックの場合は求められた有意水準に合わせて検定することはほとんど不可能である。また、自然発生率が非常に低い場合検定するまでもなく第一種の過誤がほとんどゼロという場合も有りうる。このような理由から、無条件に全てのデータについて検定を実施するのではなく、自然発生率と例数から第一種の過誤を計算して有意になる可能性があるものについてのみ検定を行うことを著者は提案している。この方法は、(1)式の α_1 から α_i までをすべて同じと仮定し、 α_{i+1} から α_{80} までをゼロとした場合に相当する。 i を幾つにするかはデータを見てから決めることになるので統計の理論からするとよくないことではあるが、実験を行う立場からすると有効な方法のように思われる。

著者が提案している i の決め方は試験のデザインに応じて最も偏った結果がでた場合に有意になるために必要なTBA (tumor-bearing animals)の数を求めて、TBAの合計がそれより多かった部位についてだけ検定を実施しようというものである。

また、ヒストリカルコントロールの利用についてもふれている。自然発生率が小さい(ほぼゼロに近い)部位において処置群に腫瘍が発生した場合には検定結果は有意差なしとでも要注意であり、総合判断を下す時の参考になる。

これまで読んできたこの「発ガン性試験の評価に関する統計学的検討」で、発ガン性試験の解析にはいろいろの問題があることがわかりました。それでは現在最も標準的な方法は何なのだろうかということが実際的には最大関心事です。

今年の2月FDAはこれに関してガイドラインを発表しています。これを紹介し、現時点での最も標準的な方法は何なのかを考えたいと思います。

その前にまず、今まで読んできた論文のまとめとしてどういう解析方法があるかを見てみます。

I. 論文で紹介されている手法

・時間調整分析と非調整分析

まず大きく分けて生存期間の差について考慮しない Unadjusted Analysis とそれを考慮した Time adjusted Analysis があります。

Unadjusted Analysis の中には

1. ガンの発生率の差を Control と低用量群、Control と中用量群、Control と高用量群と Pairwise に比較する Fisher Irwin 検定
2. Control と低用量群、中用量群、高用量群をこみにして全体として用量依存性を検討する Fisher Irwin 検定の拡張
3. Cochran Armitage 検定

があります。

Time adjusted Analysis には

1. 初期死亡を分母分子から省いてガンの発現率を比較する方法
2. 生存時間 (Life table) 分析
3. 偶発腫瘍分析 (Incidental tumor analysis)

があります。

・生存時間分析と偶発腫瘍分析

Life table には Mantel-Haenszel や Cox-Tarone の Log rank test、Generalized Wilcoxon などの Censored rank test があり Incidental tumor analysis には Peto の検定があります。

Life table と Incidental tumor analysis の大きな差は腫瘍の発生率を計算する際の分母のとり方です。Life table では発生率を計算する期間の始めに生きていた動物数を分母にします。Incidental tumor analysis では発生率を計算する期間に死んだ動物数を分母にします。Life table ではそのガンが fatal でそのガンによって死ぬということを仮定していますが、Incidental tumor analysis では他の原因で死亡し剖検してガンが見つかったと仮定します。

II. FDAのガイドライン

これに対し1987年の2月のFDAのガイドラインではどう書いてあるか見たいと思います。原文の該当の部分を下に引用します。

(d) For each tumor found to be statistically significant at the $p = .05$ level (one-sided), by use of a statistical test of dose response over the entire study that is adjusted for mortality as appropriate, and that is not adjusted for multiple comparisons or multiple testing :

1. 全群全期間に対する用量依存の検定をしるとなっています次に
2. 生存期間の差については適切な方法で調整した検定をしるとしていますそして
3. 多重比較や多項目検定の調整はするなとしています。

次のパラグラフで致死性の腫瘍と非致死性の腫瘍については分けてそれぞれ腫瘍の発生率を計算しろと書いています。

Report the estimated incidence rate of fatal tumors in each time period (number of tumor bearing animals divided by number of animals entering the period) and the prevalence rate of nonfatal tumors in each time period (number of tumor bearing animals divided by the number of animals dying in the period).

1. 致死性の腫瘍については Incidence rate (発生率) を計算する期間の始めに生きていた動物数を分母にして実際にガンが見つかった動物数を分子にして計算します。
2. 非致死性の腫瘍については発生率を計算する期間中に死んだ動物数を分母に、腫瘍が見つかった動物数を分子にしています。
3. 非致死性の場合には特に発生率でなく prevalence rate (罹病率) という言葉を使っています。

III. WHOのガイドライン

次にWHOのガイドラインの解析方法を示します。WHOのガイドラインではすべての腫瘍の発生について fatal と incidental に分け、このような方法で発生率を計算しています。具体的な手順を安評センターの小林さんが医薬安全研の1984年3月の会報に書いていらっしゃいますのでそれを紹介しておきます。事例のデータを表に示しました。用量は計算を容易にするために、0, 1, 2と変更しました。

表1

Dose	0		1		2	
Week	O	N	O	N	O	N
78	0	10	0	10	1	10
100	0	38	0	40	1*	49
101-109	0	4	0	4	2	9
110	0	33	2	34	4	28

O:Observed N:Number

1. この事例では18週に10匹づつ計画屠殺して高用量群に1匹腫瘍を発見しています。
2. 100週目では1匹致死性の腫瘍が発見されました。
3. 101週から109週では各群それぞれ他の原因で死亡した動物がいて高用量群で2匹腫瘍が見つかっています。
4. 110週では全ての動物を屠殺して中用量群で2匹、高用量群で4匹腫瘍が見つかっています。

注目していただきたいのは N の数です。100週目のときだけ100週目まで生きていた動物数です。他は全てその期間に他の原因で死んだり屠殺された動物数です。そしてこのようにその N を分母として各期間での腫瘍の発生率と罹病率を計算し実際に見出された発生数と比較して検討しています。計算手順を表2に示します。

表2

Dose	0			1			2			
Week	O	E	N	O	E	N	O	E	N	V
78	0	0.33	10	0	0.33	10	1	0.33	10	0.67
100	0	0.30	38	0	0.31	40	1	0.39	49	0.68
103-109	0	0.47	4	0	0.47	4	2	1.06	9	1.28
110	0	2.08	33	2	2.19	34	4	2.23	28	3.60
Sum	0	3.18		2	3.30		8	4.01		6.23
$T = \text{Sum of } D \times (O_{\text{sum}} - E_{\text{sum}}) = (2 - 3.30) + 2 \times (8 - 4.01) = 6.68$										
$Z = T / (V_{\text{sum}})^{1/2} = (6.68 / 6.23)^{1/2} = 2.68$										

このような手順から考えるとWHOのガイドラインの方法はFDAのガイドラインに書いてあるものと最も近く、計算も容易で現在最も標準的な方法と思われます。

コメント

(吉村)

1. Incidence rate と Prevalence rate については疫学の方でかなり正確に訳語を定義しているはずだと思います。正確には覚えていませんが、Incidence rate を確か発病率と訳し Prevalence rate を罹病率と訳していて、Incidence rate というのはその期間内に発病した割合で Prevalence rate は存在している病人の割合だったように記憶しています。前から病気になっている、例えば毎日ずっとせきがでていた人は今発病したわけではないから Prevalence rate には入るけれど、Incidence rate には入らない。そういう違いがあるようです。

2. 多重比較をするなどということですが、読んできた論文で紹介されているようにガンの自然発生率が非常に低い場合どんなに検定しても有意にならないわけで、このような場合多重比較理論による調整をしないというFDAの考え方は正しいと思います。

分割できる場合の多重比較

日本ロシュ (株) 滝沢 毅

これは当社の研究所の実験者からの質問です。Vehicle control に対し A, B, C, 3つの薬物をとり各薬物に対してこのように4~5段階で用量をとります。ここで例えば A 16 というのは A 薬物を 16mg/Kg 投与したということです。

V	83		
A 1	116	B 1	98
A 2	79	B 2	104
A 4	56	B 4	64
A 8	39	B 8	38
A16	21**	B16	35 *
	s=25	s=24	s=24

このとき各薬物ごとに分散分析して Vehicle control と Tukey-Kramer の方法で多重比較すると A 薬物では最高用量の A 16 で 1% で有意差があり、B 薬物ではやはり最高用量の B 16 で 5% で有意差があります。C 薬物では有意差がありません。多重比較で Tukey-Kramer の方法を使ったのは SAS のマニュアルに例数が等しくない場合にこの方法を recommend すると記述されているためです。

実験者としては Vehicle control は共通なので3つの薬物を全部こみにして多重比較をしないではいけないのだろうかと気になって、全部こみにして Tukey-Kramer の方法で多重比較してみると Vehicle control と有意差があるのは A 薬物の最高用量の A 16 だけです。

V	83		s=25
A 1	116	B 1	98
A 2	79	B 2	104
A 4	56	B 4	64
A 8	39	B 8	38
A16	21 *	B16	35

実験者としては薬物ごとに分けて比較するのが reasonable なように思われます。

質問はこのような実験の場合薬物ごとに分けて分散分析多重比較するのはまずいのだろうか、3薬物を共通の Vehicle control とともに一緒に実験しているので3薬物こみにして解析すべきなのではないかということなのです。

これに対する吉村先生の回答は薬物ごとに分けて多重比較するのが正しく、全部こみにして多重比較するのはナンセンスだということです。というのはこの実験の目的が各薬物の効果を control と比較するという事ならこのデザインは control を節約しただけの話になるからです。各薬物に control を設けると同時に3薬物実験するのだから共通の control (common control) を置いたということです。そういうことですから別に多重比較するのがよいということになります。

実験者がこだわったのは次の2点です。

多重比較の解説を読むと「第1種の過誤を実験全体で有意水準以下にすると記してあるが、実験全体とはこの場合3薬物の実験全体を指しているのではないか」ということです。

これに対し吉村先生は統計の多重比較でいう実験全体というのは分散分析や多重比較している部分を指すので、実験者のいう実験ではないとされています。つまり薬物ごとに各薬物の効果を control と比較するのが目的ならばその薬物に関するデータが多重比較でいう実験全体になります。ひとつひとつの薬物についての統計的結論について第1種の過誤を有意水準以下にしようということで、3つの薬物全部についての統計的結論の第1種の過誤を有意水準以下にしようということではないのです。

次に実験者がこだわったのは「同じデータを何回も使って良いのだろうか」という点です。t検定は何回も比較するからまずいと言われていました。同じように、同じデータを何回も使うのは問題があるのではないかと感じていたからです。

これに対しては純粹に多重比較ということからすると問題はないのですが、別の意味で問題が有るとのことです。共通の control を使っているので、その control の値に偏りがあったとするとそれが3薬物共に影響されます。

本例では control の値は各薬物の低用量群の値より低くなっています。これはもしかしたらなにかのかけんで正しくなく低過ぎる値になっているのかもしれませんが、3薬物別々に control をとってれば control がおかしかったかどうかわかりますが、control は共通のものひとつですのでわかりません。そしてもし control がなにかのかけんでおかしくなっていたのだとすると3薬物の実験とも結論はおかしくなるわけです。

数量化理論による発癌性物質短期スクリーニング法分類法の検討

クミアイ化学工業株式会社
菅井象一郎

I. 解析の目的

多くの発癌性物質短期スクリーニング法の中から正確性の高い試験を選択することを目的とした。しかし、1つの試験で化合物の発癌性を予測することは困難である。そこで化合物の反応パターンに類似性の認められる試験群から最も正確性の高い試験を選択し、他の群から選択された試験と組み合わせることによって正確性の向上を図ることを検討した。

II. 解析方法

数量化III類を用いて化合物の反応パターンから各試験法を分類し、共通性の高い試験を1つの群にまとめる。各群の中で最も正確性の高い試験を選択する。解析には表1のデータを用いた。試験結果が陽性、偽陽性の場合は「1」、陰性の場合には「0」とした。

表1*

化合物	(Y1) Ames試験	(Y2) イースト	(Y3) レウコ	(Y4) DNA損傷	(Y5) UDS	(Y6) 染色体異常	(Y7) SCE	(Y8) 染色体異常	(Y9) 染色体異常	(Y10) 代謝
(X1)ヘキサチアルキルアミン	0	1	1	0	0	1	1	1	1	0
(X2)オルト・トルイレン	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1
(X3)ベンゼン	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0
(X4)マフロール	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1
(X5)アクリロトリン	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1
(X6)ジエチルヘキシルフタレート	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1
(X7)ジメチルメチルピペリジン	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0
(X8)フェニルピタール	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0
(X9)プロラクタム	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0
(X10)ベンゾリン	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1
陽性率 %1	38	50	75	43	25	48	63	75	50	38
正確率 %2	50	50	50	60	40	70	70	70	50	40

*1 陽性の数/発癌性物質 (%)
*2 偽陽性・偽陰性を考慮した場合

(*) WHO/IPC5の最近の勧告...CSSTT活動について、石塚基、菅井象と著、2(3)、28-87頁(1979)

III. 結果

各試験法に付与された数量を表2に示した。数量の散布図を図1に示した。突然変異を指標として化合物をスクリーニングする試験群と染色体を用いる試験群はY軸の右側へ散布され、DNAへの障害を指標とする試験群は左側へ散布された。また、正確性の高い試験ほど座標の中心部に散布される傾向を示した。今回の解

表2

		1	2	3
固有値		0.24	0.16	0.13
試験法	y1	1.03	2.53	0.52
	y2	2.17	-0.88	0.25
	y3	0.14	-1.22	1.53
	y4	-0.86	-0.03	-1.47
	y5	-1.51	1.98	1.33
	y6	0.48	-0.27	-0.67
	y7	0.62	1.49	0.65
	y8	0.05	0.31	-1.10
	y9	-0.82	-0.71	-0.25
	y10	-1.60	-0.07	1.23

析ではデータとして用いた化合物数が少なくその性質に偏りがみられたため細かい考察は避けたが、仮に発癌性の有無が確認された化合物に関するデータが過不足なく得られた場合このような解析が果して妥当かという点で疑問を感じた。

VI. 質問点

1. 解析方法の選択に問題はないか。
2. 各試験法をどのように群分けするか。
3. 分類の指標となるサンプル（化合物）の選択基準をどのように設定するか。

V. 質問に対する解答

1. 数量化III類とは

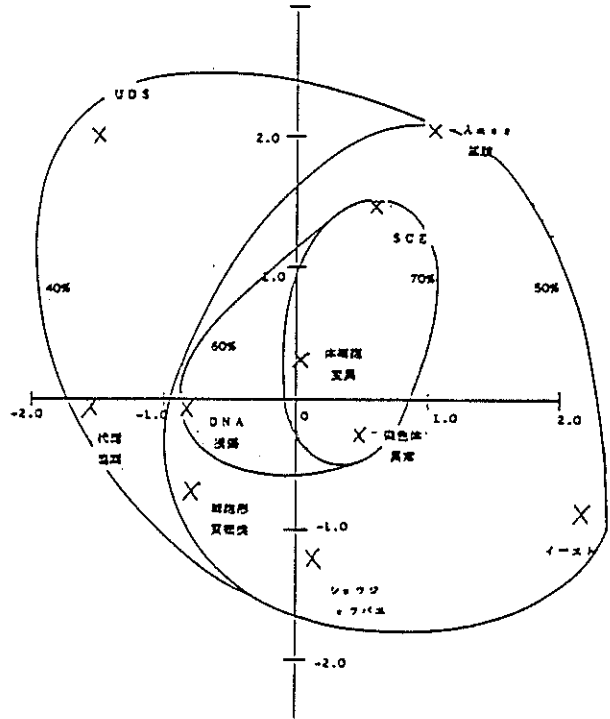
通常、「林の数量化III類」と呼ばれている。この解析法はそれ自身意味するところが難解なため、使用のされ方も一般的に曖昧な点が多い。本来は表3に示す様に2つのカテゴリーのサンプル間の反応パターンから両者の相関性を予測する目的で使用されていたが、その後2つのカテゴリーのサンプルで「関連性の認められる」ものを「1」、「認められない」ものを「0」として解析し、サンプルの分類やカテゴリー間関係を説明しようとする試みが行われるようになったため本来の解析目的から逸脱してしまう傾向がある。

表3

		カテゴリー1			
		サンプル1	サンプル2	サンプルm
カテゴリー1	サンプル1	○			
	サンプル2		○		
	...			○	○
	...			○	○
	...				○
カテゴリー2	サンプルn				○

○：反応あり

図1 カテゴリー（各試験）の数量の散点図（X軸=次元1, Y軸=次元2）



2. 数量化III類の定式化

1) サンプルのスコア化

2つのカテゴリーのサンプルにそれぞれ $x_1, x_2, \dots, x_i, y_1, y_2, \dots, y_j$ とスコアをつける。今回の質問の例では化合物、試験名がそれぞれ x, y に対応する。さらに、各試験で陽性あるいは偽陽性となった化合物を「1」、陰性となった化合物を「0」とする(表1)。

2) サンプルに付与する数量の算出

1) で定義した x_i, y_j は反応パターンが類似しているものについては出来るだけ近い「数量」を付与することを考える。そのためには第 i, j 番目の反応を W_{ij} (1または0) とし、 W_{ij} が「1」のときには (x_i, y_j) の様な数量の対が観測されたと考え、この相関が最大になるように x_i, y_j に「数量」を付与する。数量 x_i, y_j の相関係数は以下の式で表される。

$$r = 1 / N \sum_i \sum_j W_{ij} x_i y_j \quad (1)$$

(N は反応したものの総数)

但し、 x_i, y_j の数量は自由に定義でき、分散に依存しないので分散1に標準化するため、以下の式(2)、(3)を制約条件とする。

$$\sum_i P_i x_i^2 = 1 \quad (2)$$

$$\sum_j P_j y_j^2 = 1 \quad (3)$$

$$(P_{ij} = W_{ij} / N, P_i = \sum_j P_{ij}, P_j = \sum_i P_{ij})$$

質問例について式(1)を解き、 x_i (化合物)、 y_j (試験)それぞれについて r を最大にする数量を得る。数量の大小に基づきサンプルの並べかえを行うことにより表4を得る。表4から、「+」の多い試験(感受性の高い試験)が表の中心部に集まり、逆に「-」の多い試験は両側に分かれる傾向がある。これは数量化III類の特徴の1つである。

3. 結論

- 1) 表4より「+」の多い試験、つまり感受性の高い試験が中心部に集まることから正確性を指標とした分類が困難である。
- 2) 1) の理由から、データの「+」と「-」を入れ換えた場合付与される数量の大小関係は今回の解析結果と大きく異なってしまう。数量の近似したものが常に同じ集団に分類されるとは限らない。
- 3) 正確性が低い場合でも反応パターンの異なる試験の組み合わせによって正確

性の高いスクリーニングシステムが考えられることから個々の試験の正確性のみを指標とした分類はその妥当性に疑問の余地がある。

表4

化合物	試験	y2	y1	y7	y6	y3	y8	y9	y4	y5	y10
		2.17	1.03	0.62	0.48	0.14	0.05	-0.82	-0.86	-1.51	-1.60
x9	1.91	+	-	-	+	+	-	-	-	-	-
x8	1.79	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-
x1	0.91	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-
x3	0.40	+	-	-	+	±	±	±	+	-	-
x5	0.28	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+
x2	-0.56	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
x7	-0.59	-	-	-	+	-	+	±	+	-	-
x4	-0.90	-	-	+	+	+	+	±	+	+	±
x10	-1.13	-	-	-	+	-	+	±	+	-	±
x6	-1.56	-	-	-	-	±	-	+	-	-	+

〔製剤選択のための官能検査事例研究〕

長谷文雄（日本ルセル）

官能検査(Sensory Evaluation)とは人間の感覚(味覚、聴覚、視覚、嗅覚、触覚、皮膚感覚、総合的な感覚など)器官を使って行う検査を言う。これら感覚を用いての測定は、感覚生理や感覚心理の問題がからんでくるため、物理的測定と異なり各種のノイズが入ってくる。それゆえ官能検査に用いる尺度や統計的方法が開発され、発展してきた¹⁾。特に食品、醸造製品および化粧品の分野では官能検査が広く行われている。一方、製薬の分野では製剤の吸収、安定性等の検討に時間がかかり、それらに重きが置かれてきた。しかしながら、一般薬(OTC製品)を始めとして医家向薬剤においても色、形状、大きさ等に配慮すべき必要性が認識されてきている。

今回、製剤的にかなり良いと考えられる製剤が3種類出来たので、開発品を1つに決めるために官能検査を行った。なお、本剤は口中に味があまり広がらないために2剤同時比較が可能と考え試験計画の立案を行った(図1)。

● 製剤

製剤イ：特殊製剤

製剤ロ：イを着色した製剤

製剤ハ：イを1廻り小さくした製剤

下記の如く1人分として6錠用意し、割付けた。

	1回目	2回目	3回目
A (右側)	イ	ロ	ハ
B (左側)	ロ	ハ	イ

アルミビロ包装されており、開封しないと判別出来ない。

● 使用方法

右と左同時に製剤を1錠ずつ含み消失するまで保持した上で、アンケートに回答し、それを3回繰返す。

● 評価方法

3製剤のうち、2製剤ずつの比較を3回繰返す一対比較法(中屋の変法)を用いる。評価項目として、外觀の好ましき、口中で保持した感じ、総合的な好ましきの3項目については、7点法で評価し、他に溶解時間の測定を行った。

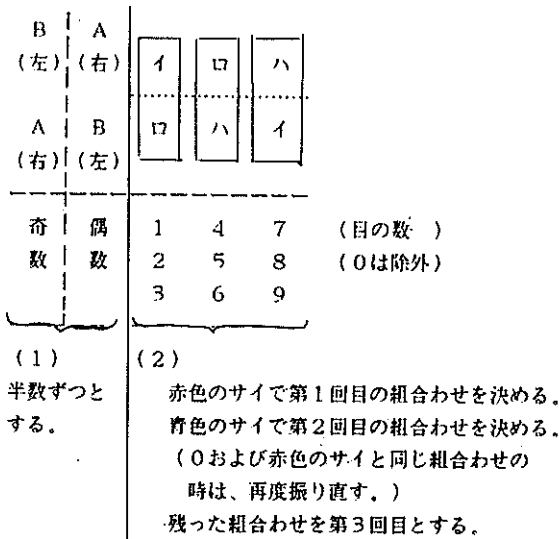
● 統計手法

一対比較法(中屋の変法)
繰返しのある二元配置分散分析

図1. 試験計画概要

割り付け方法については図2のに示した如く、頬の左右および製剤①②③より2剤との組み合わせについてバランスを取って割り付けた。なお、割り付け結果について確認しておいた(図3)。一人のパネラーにつき質問表3枚と薬剤の使用方法を説明した1枚の計4枚を1組として手渡した。パネラーが社員で、しかも良く説明したこともあって20名全員の結果を1週間後に入手できた。官能検査のデータ解析法については多変量解析等、種々提案されているが、特に、今回用いた一対比較法について述べる(図4)。一対比較法は多くの品物を比較するとき、2つずつ組合せたものを比較することによって行えるようにした手法で、例えば、5種類のケーキの味くらべ等、すべての順序および組合せを実施することになる(シェッフエの方法)。しかし、これがケーキの外観のみの比較ならば、順序効果を無視出来、芳賀の変法が用いられる。今回は、両頬での2剤の同時比較なので、比較順序を考慮する必要がなく、また一人で全組合せを行ったので中屋の変法が利用できた。なお、そこで用いた評価方法(7点法)については図5に示すとおりである。一対比較法も最終的には分散分析を行うのであり、また溶解時間についてはくり返しのある二元配置分散分析を行うので、分散分析について以下に解析例を示す。

乱数サイを用いて以下の様に行った。



偶数	1回目	2回目	3回目	計	20人
	右-左	右-左	右-左		
組 み 合 せ	イ-ロ	ロ-ハ	ハ-イ	1人	1人
	イ-ロ	ハ-イ	ロ-ハ	3人	2人
	ロ-ハ	イ-ロ	ハ-イ	1人	3人
	ロ-ハ	ハ-イ	イ-ロ	2人	2人
	ハ-イ	イ-ロ	ロ-ハ	2人	0人
	ハ-イ	ロ-ハ	イ-ロ	1人	2人
奇数	左-右	左-右	左-右		
	1回目	2回目	3回目		

図3. 割り付けの確認

図2. 割り付け

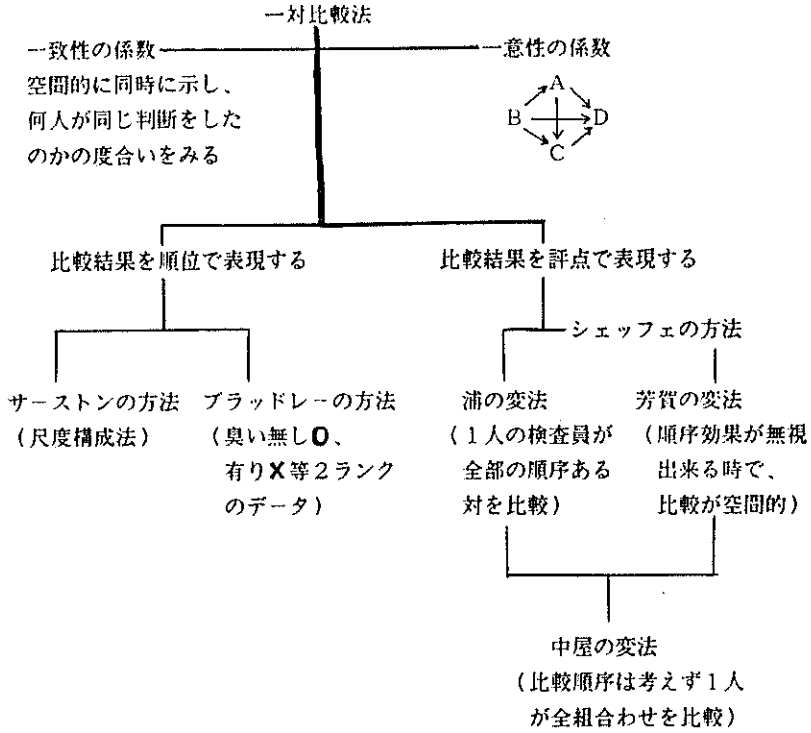


図4. 官能検査に用いられる統計手法
(特に一対比較法について)

A _i がA _j に比べて非常に良いとき	+ 3点
A _i がA _j に比べてかなり良いとき	+ 2点
A _i がA _j に比べて少し良いとき	+ 1点
A _i がA _j と同じ良さであるとき	0点
A _i がA _j に比べて少し悪いとき	- 1点
A _i がA _j に比べてかなり悪いとき	- 2点
A _i がA _j に比べて非常に悪いとき	- 3点

注：芳賀の変法および中屋の変法では
A_iがA_jに比べ+2点の時、
自動的にA_jはA_iに比べ-2点
と考えるので、評点の妥当性にも
注意を要する。

図5. 比較評点(7点法)の例

図6は二元配置分散分析の例であり、図7にはその構造と解析について示した。本例は薬剤が母数模型、人が変量模型であるために、分散分析表の薬剤の項に交互作用項も入ってくる。ゆえに薬剤は誤差項で評価するのではなく、交互作用項で評価する必要が出て来る。なお、母数模型および変量模型等は実験計画法²⁾に詳しく説明されている。

図1で示した実験の結果のうち溶解・消失するまでの時間を製剤および左右で分けてプロットしたのが図8、組合せ別にプロットしたのが図9、I回、II回、III回の時期により分けたのが図10である。図8の右左効果は差がみられず、図9の組み合わせ効果の影響も認められなかったが、図10の時期効果において④の製剤の溶解時間はI回、II回、III回と明らかに時間の短縮がみられた。

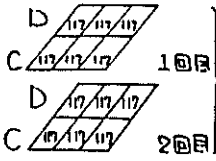
		H君	I君	J君	計	平均	差(y)	[3元配置のとき]
D剤	1回目	141	124	124	389	118.7	1.7	
	2回目	133	121	117	371	115.3	-1.7	
	小計	274	245	241	760			
	平均	137	122.5	120.5		126.7	⑨.7	交互作用④のさは ()に求めてあるが [該当平均]-[総平均] -差(X)-差(y) で求める。
	④差	(-0.7)	(-1.2)	(1.8)				
C剤	1回目	117	106	100	323			}
	2回目	121	105	95	321			
	小計	238	211	195	644			
	平均	119	105.5	97.5		107.3	⑨.7	a=2 (薬剤数) b=3 (人数) n=2 (繰返し)
	④差	(0.7)	(1.2)	(-1.8)				
計		512	456	436	1404			
	平均	128	114	109		117		
	差(X)	⑪.0	③.0	⑧.0		総平均(\bar{X})		

$$\text{注: } \sum_{j=1}^n (X_j - \bar{X})^2 = \sum_{j=1}^n X_j^2 - \frac{(\sum_{j=1}^n X_j)^2}{n}$$

図6. 二元配置分散分析の例
(乱塊法 繰返しあり)

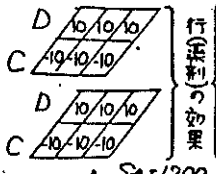
二元配置分散分析

修正項 CF: $\frac{T^2}{a \cdot b \cdot n} = \frac{(1404)^2}{2 \cdot 3 \cdot 2} = 164268$



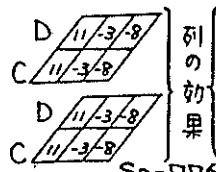
全体平均
 $S_T = (\text{全テ-9の2乗和}) - CF$
 $= 166268 - 164268 = 2000$
 又
 $S_T = (141-117)^2 + \dots + (95-117)^2$
 $= 2000$

+ CF = (117)² × 12 = 164268



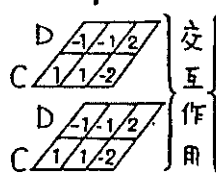
行(薬剤)の効果
 $S_A = \frac{(760)^2 - (646)^2}{3 \times 2} - CF$
 $= 1121.33$
 又
 $S_A = (9.7)^2 \times 6 + (-9.7)^2 \times 6$
 $= 1129.08$

+ S_A = 1200



列(効果)の効果
 $S_B = \frac{(512)^2 - (436)^2}{2 \times 2} - CF$
 $= 776$
 又
 $S_B = (11)^2 \times 4 + (-3)^2 \times 4 + (-8)^2 \times 4$
 $= 776$

+ S_B = 776

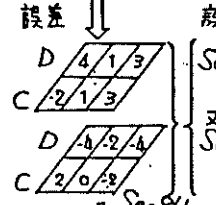


交互作用
 $S_{A \cdot B} = \frac{(274)^2 + (245)^2 + (241)^2 + (235)^2}{(211)^2 + (195)^2} - S_A - S_B - CF$
 $= 20.67$
 又
 $S_{A \cdot B} = \{(-0.7)^2 + (-1.2)^2 + (1.8)^2 + (0.7)^2 + (1.2)^2 + (-1.8)^2\} \times 2 = 20.68$

+ S_{A \cdot B} = 24

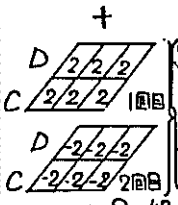
$S_{A \cdot B} = \frac{(274)^2 + (245)^2 + (241)^2}{(211)^2 + (195)^2} - CF$
 $= 1918$

誤差 ↓ 残差 S_e = S_T - S_A - S_B - S_{A \cdot B} (1) 互し加層の効果(三元配置)の例に従って



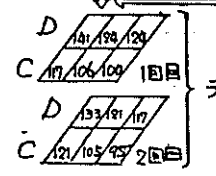
残差 S_e = S_T - S_A - S_B - S_{A \cdot B}
 $= 2000 - 1121.33 - 776 - 20.67 = 82.0$
 又
 $S_e = 2000 - 1129.08 - 776 - 20.68 = 74.24$

+ S_e = 84

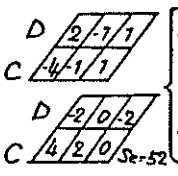


$S_c = \frac{(712)^2 + (692)^2}{2} - CF$
 $= 33.33$
 又
 $S_c = (1.7)^2 \times 6 + (-1.7)^2 \times 6 = 34.68$

+ S_c = 48



テ-9
 $S_e = S_T - S_A - S_B - S_{A \cdot B} - S_c$
 $= 2000 - 1121.33 - 776 - 20.67 - 33.33 = 48.67$
 $S_e = 39.56$



$S_e = S_T - S_A - S_B - S_{A \cdot B} - S_c$
 $= 2000 - 1121.33 - 776 - 20.67 - 33.33 = 48.67$
 $S_e = 39.56$

分散分析法

	S	φ	V	F	E (V)
薬剤 (A)	1121.33	a-1=1	1121.33	108.4 ^{**}	σ ² + nσ ² _{A} + bη²_{kA}}}
個人 (B)	776.00	b-1=2	388.00	28.4 ^{**}	σ ² + aη ² _{B}}
薬 × 個	20.67	(a-1)(b-1)=2	10.34	N.S.	σ ² + nσ ² _{A × B}}
e	82.00	ab(n-1)=6	13.67		σ ²
T	2000.00	abn-1=11			

図7. 構造と解析

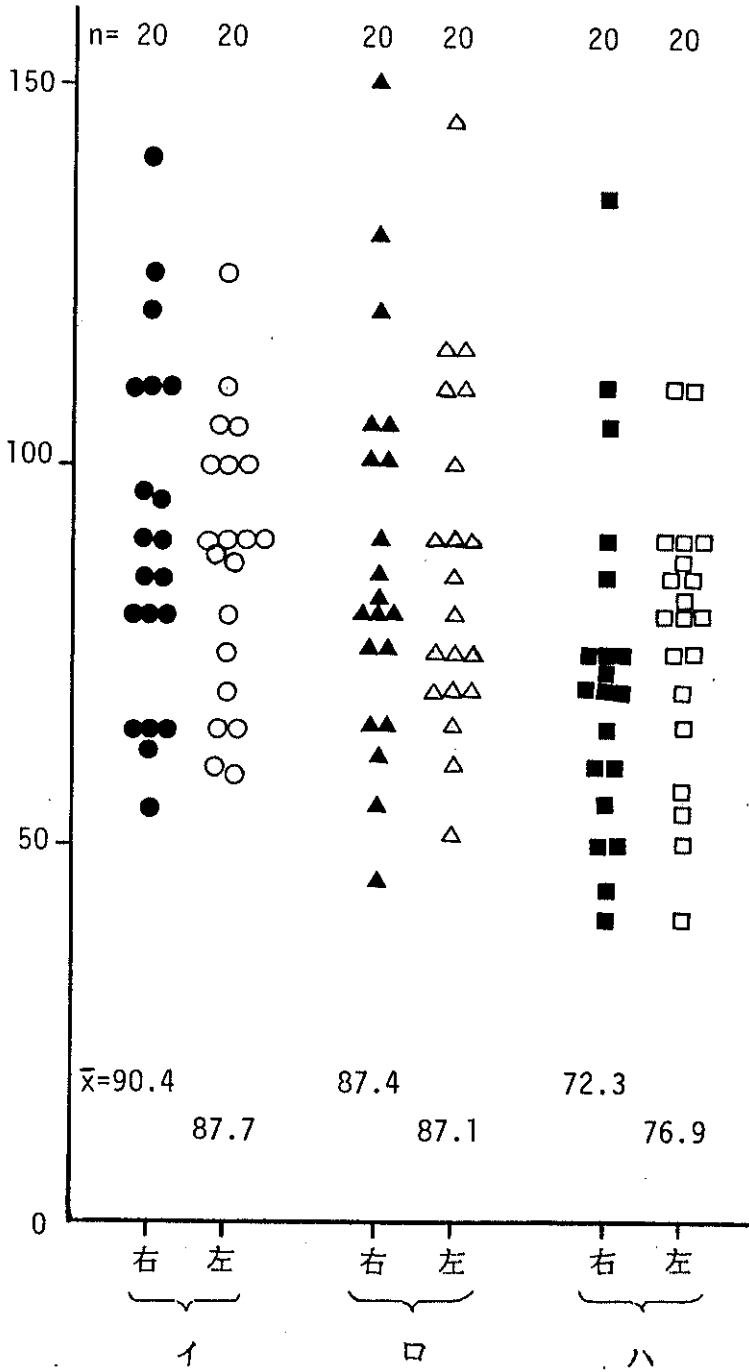


図8、左右効果

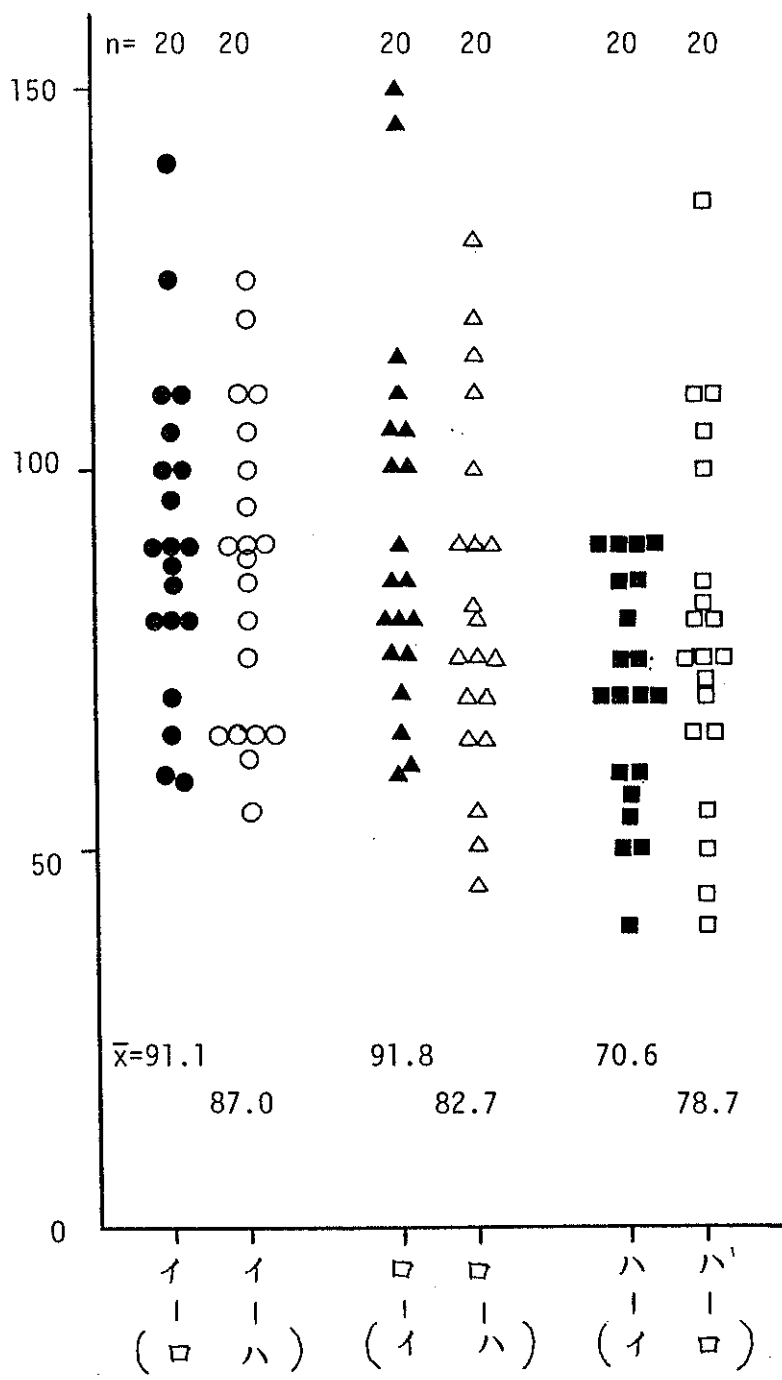


図9、組合わせ効果

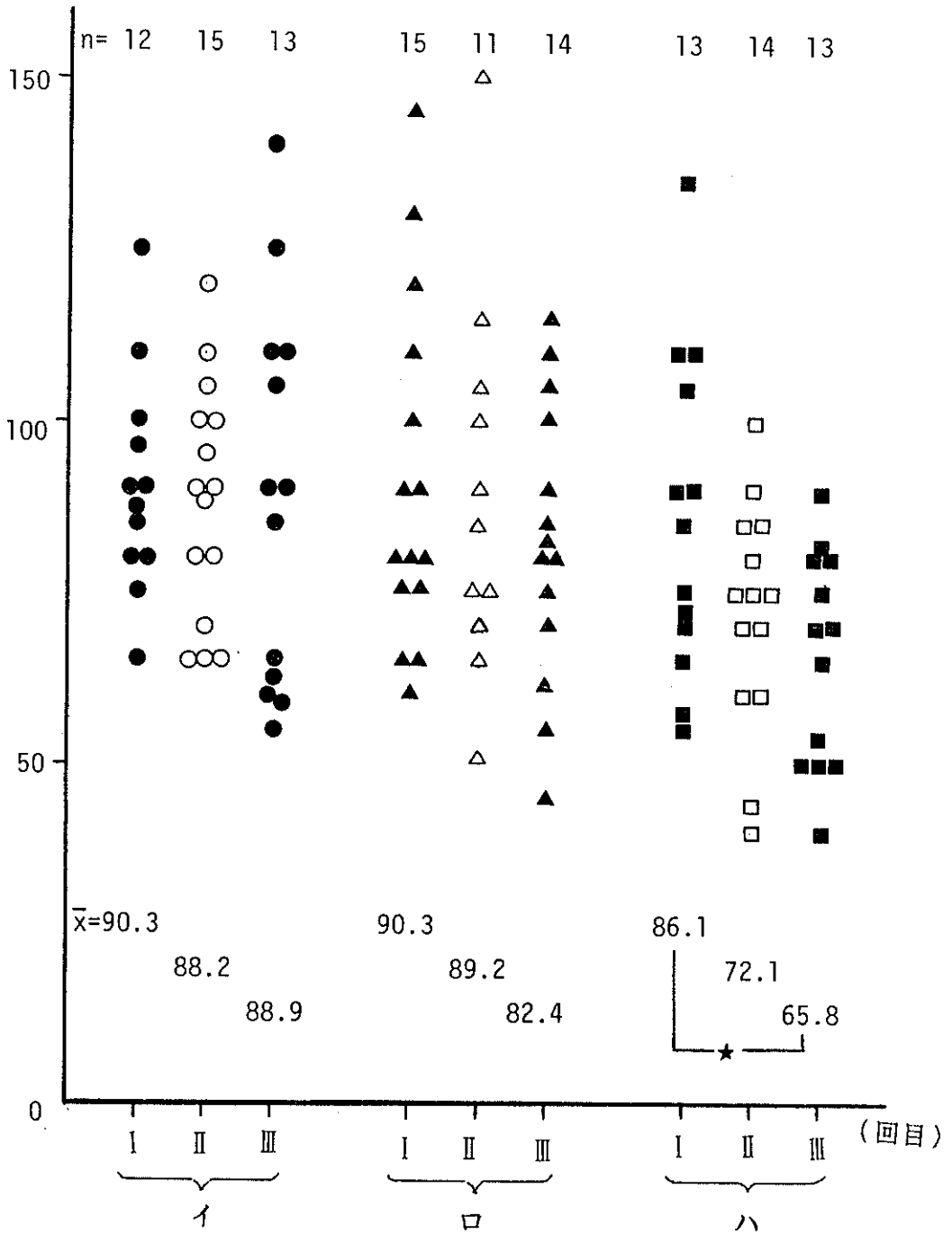


図10、時期効果

時期については均等割付けをしておらず、最終的に溶解消失するまでの時間のデータは各製剤について2回のくり返し測定を行ったものであると考え、くり返しのある二元配置分散分析法にて解析を行った。その結果（分散分析表および母平均の差の推定とその95%信頼限界）を図11に示す。

分散分析表

要因	平方和(S)	自由度(φ)	不偏分散	F.	E(V)
薬剤	$S_A = 4955.52$	$a-1 = 2$	2477.76	7.18 ^{**}	$\sigma_e^2 + b n k_A^2 + n \sigma_{A \times B}^2$
個人	$S_B = 26150.16$	$b-1 = 19$	1376.32	5.15 ^{**}	$\sigma_e^2 + a n \sigma_B^2$
薬×個	$S_{A \times B} = 13108.82$	$(a-1)(b-1) = 38$	344.97	1.29	$\sigma_e^2 + n \sigma_{A \times B}^2$
誤差	$S_e = 16019.50$	$ab(n-1) = 60$	266.99		σ_e^2
総計	$S_T = 60234$	$abn-1 = 119$			

母平均の推定 $\hat{\mu}_{\text{A}} = 89.05$ (分)
 $\hat{\mu}_{\text{B}} = 87.23$ (分)
 $\hat{\mu}_{\text{C}} = 74.60$ (分)

母平均の差の推定とその95% 信頼限界

$$(\hat{\mu}_i - \hat{\mu}_j) \pm t(\phi_{A \times B}, \alpha) * \sqrt{2 * V_{A \times B} / (bn)}$$

$$t(38, 0.05) = 2.024$$

$$\sqrt{2 * V_{A \times B} / (bn)} = \sqrt{2 * 344.97 / (20 * 2)} = 4.153$$

$$\hat{\mu}_{\text{A}} - \hat{\mu}_{\text{B}} = 1.82 \pm 8.41 \quad (-6.59 \sim 10.23)$$

$$\hat{\mu}_{\text{A}} - \hat{\mu}_{\text{C}} = 14.45 \pm 8.41^* \quad (6.04 \sim 22.86)$$

$$\hat{\mu}_{\text{B}} - \hat{\mu}_{\text{C}} = 12.63 \pm 8.41^* \quad (4.22 \sim 21.04)$$

図11. 溶解するまでの時間

一対比較法 (中屋の変法)

O_k	i	①	②	③
	j	1	2	3
	① 1		A_{21}	A_{31}
	② 2	A_{12}		A_{32}
③ 3	A_{13}	A_{23}		

注: 比較順序を考えず、一人が全部の組合わせを1回ずつ比較する。全て j 薬剤に対する i 薬剤の評価である。ゆえに、対角線の上半分の符号を逆にした値である。

O_1	i	①	②	③	計	
	j	1	2	3		
	① 1	-1	0			
	② 2	1	0			
③ 3	0	0				
$X_{i..}$		1 -1 0	$X_{..1}=0$	$X_{i..2}$	2 -4 2	$X_{..2}=0$
$X_{i..}^2$		1 1 0	$\sum X_{i..}^2=2$	$X_{i..}^2$	4 16 4	$\sum X_{i..}^2=24$

O_{20}	i	①	②	③	計	
	j	1	2	3		
	① 1		-1	0		
	② 2	1		1		
③ 3	0	-1				
$X_{i..}$		1 -2 1	$X_{..20}=0$	$X_{i..}$	17 -40 23	$X_{..}=0$
$X_{i..}^2$		1 4 1	$\sum X_{i..}^2=6$	$X_{i..}^2$	289 529	$\sum X_{i..}^2=2418$
					1600	

統計 ($O_1 \sim O_{20}$)

平均嗜好度 α_i の推定値 (製剤数 $t=3$, 例数 $N=20$)

i	$X_{i..}$	$\hat{\alpha}_i = X_{i..} / (tN)$
1	17	0.2833
2	-40	-0.6667
3	23	0.3833
計	0	

嗜好の個人差の推定値を求める式

$$\hat{\alpha}_{i\ell} = \frac{1}{t} X_{i..} - \hat{\alpha}_i$$

組合せ効果の推定値を求める式

$$\hat{\gamma}_{ij} = \frac{1}{N} X_{ij.} - (\hat{\alpha}_i - \hat{\alpha}_j)$$

$S_\alpha, S_\gamma, S_{\alpha(B)}, S_T, S_E$ を求める。

$$S_\alpha = \frac{1}{tN} \sum_i X_{i..}^2 = \frac{1}{3 \times 20} \times 2418 = 40.3$$

$$S_\gamma = \frac{1}{N} \sum_i \sum_{j>i} X_{ij.}^2 - S_\alpha = \frac{1}{20} \{ (22)^2 + (-5)^2 + (-18)^2 \} - 40.3 = 1.35$$

$$S_{\alpha(B)} = \frac{1}{t} \sum_\ell \sum_i X_{i..}^2 - S_\alpha = \frac{1}{3} \{ 2^2 + 24^2 + \dots + 6^2 \} - 40.3 = 44.3667$$

$$S_T = \sum_\ell \sum_i \sum_{j>k} X_{ij\ell}^2 = \{ (1)^2 + (0)^2 + (0)^2 + \dots + (1)^2 + (0)^2 + (-1)^2 \} = 105$$

$$S_E = S_T - S_\alpha - S_{\alpha(B)} - S_\gamma = 105 - 40.3 - 44.3667 - 1.35 = 18.9833$$

図12. 製剤の外観

分散分析表

要因	平方和(S)	自由度(Φ)	不偏分散	F。
薬剤	$S_{\alpha} = 40.3$	$t-1=2$	20.15	20.17 **
薬剤 × 個人	$S_{\alpha(B)} = 44.367$	$(t-1)(N-1)=38$	1.1675	1.17
組み合わせ効果	$S_{\gamma} = 1.35$	$(t-1)(t-2)/2=1$	1.35	1.35
誤差	$S_e = 18.983$	$(t-1)(t-2)(N-1)/2=19$	0.9991	
総計	$S_T = 105$	$Nt(t-1)/2=60$		

信頼区間

ヤードスティック $Y_{\phi} = q_{\phi} \sqrt{\hat{\sigma}^2/Nt}$ を求める。ただし、薬剤数 $t=3$ 、誤差の自由度 $\phi_e = 19$ で、 q_{ϕ} は Student 化された範囲の表より $q_{0.05} = 3.59$ 、 $q_{0.01} = 4.67$ を使い、また $\hat{\sigma}^2$ は誤差の不偏分散を用いる。

したがって、 $Y_{0.05} = 3.59 \sqrt{0.9991/(20 \times 3)} = 0.4633$

$Y_{0.01} = 4.67 \sqrt{0.9991/(20 \times 3)} = 0.6026$

$\hat{\alpha}_i - \hat{\alpha}_j$ の信頼区間 (0 を含まない時、有意差あり)

$\hat{\alpha}_i - \hat{\alpha}_j$	95% 信頼区間		99% 信頼区間	
	$\hat{\alpha}_i - \hat{\alpha}_j + Y_{0.05}$	$\hat{\alpha}_i - \hat{\alpha}_j - Y_{0.05}$	$\hat{\alpha}_i - \hat{\alpha}_j + Y_{0.01}$	$\hat{\alpha}_i - \hat{\alpha}_j - Y_{0.01}$
$\hat{\alpha}_1 - \hat{\alpha}_2 = 0.95$	1.4133	0.4867 *	1.5526	0.3474 **
$\hat{\alpha}_1 - \hat{\alpha}_3 = -0.10$	0.3633	-0.5633	————	————
$\hat{\alpha}_2 - \hat{\alpha}_3 = -1.05$	-0.5867	-1.5133 *	-0.4474	-1.6526 **

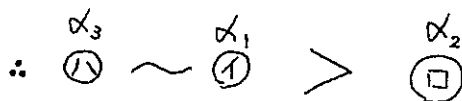


図 13. 製剤の外観続き

分散分析表をみると薬剤間 $F = 7.18$ で 1%危険率で有意、ただし変量模型の項があるので交互作用項の不偏分散との比を取る必要がある。また、個人の間にも有意差が認められた。各母平均の差の95%信頼限界は①の製剤と②の製剤の間および③の製剤と④の製剤の間に有意差が認められた。

「製剤の外観」のデータを用いて一対比較法（中屋の変法）を説明する。20人 ($0_1 \sim 0_{20}$) の評価を総計し、その $x_{1..}$ を用いて「平均嗜好度 α_1 の推定値」を求める。また、「嗜好の個人差の推定値」や「組み合わせ効果の推定値」を求めることも可能である。分散分析は図12の如く、総計より薬剤効果 S_{α} と組み合わせ効果 S_{β} を求め、個々のデータより総平方和 S_T と薬剤 \times 個人の平方和 $S_{\alpha(\beta)}$ を求める。それらを分散分析表にまとめたのが図13である。薬剤の分散比は $F = 20.17$ と 1%危険率で有意であった。特に、③④の製剤と⑤の製剤の間には有意な外観上の好ましきの差がみられた。

「口中で保持した感じ」には 3 薬剤間の差は認められなかった ($F = 0.09$, N.S.)。

「総合的な好ましき」については、その好ましきの薬剤順は③、④、⑤、であったが、 $F_0 = 0.71$ で有意な差は認められなかった。

まとめ、男性15名、女性 5名の計20名により製剤選択のための官能検査を実施した。年齢構成は20歳代 5名、30歳代 5名、40歳代 8名、50歳代と60歳代が各 1名であった。口は大きさや厚さに対して、かなり敏感であると一般的には言われているが、今回の試験においても、ひとまわり小さくした製剤を明らかに識別していることが推測された。今回の結果からは、⑤の製剤の選択が結論された。なお、溶解時間における時期効果で差（図9）がみられたことについては、くり返しにより溶解・消失の終点を早めに判断したり、飲み込んでしまう等の影響ではないかと考えられた。

(参考文献)

- 1) 新版 官能検査ハンドブック 日科技連官能検査委員会編 日科技連
- 2) 実験計画法 奥野忠一、芳賀敏郎共著 培風館

こぼれ話 やつぱり 英語にはまだつかししい

先日講演をしてもらった Margolin 氏は、実に流暢な英語を話すので、通訳をしてもらうのに、事前にかんりの下準備をした。

「testとかreproducibility という単語には、それぞれ、“試験”と“検定”、“再現性”と“生殖性”という二つの意味があります。これを訳し分けるのは、無理だと思います。これは、原語のまま、テストとか、リプロデュースビリティと訳して下さい」といった調子である。

それだけ準備していても、私の気がついたところで、二つの単語にまぎれがあった。

一つは“control”で品質管理といった意味と、対照という意味とが、話の中に混在した。これは事前に予測できなかったことである。もう一つは“nature”で、これは、“report in nature”というような文脈で出て、通訳の横山さんがとまどった。このnatureは雑誌の固有名詞であって、普通名詞の“自然の中に”ではなかったのだが、とっさにはそう感じなかったようである。

これらとは別に、私が誤訳したのは、“エビジェーニック”である。文脈の前後関係から、私はこれを、妙な発音ではあるが epidemic に違いないと思いこんでしまった。外国人には、発音にくせのある人が多いという先入観がなせるわざである。実際は、これは“epi-genic”であった。“epi”は、“外の”という意味の接頭語であり、epi-genic というのは、geneに関係するものではない別の実験・研究という趣旨だったのである。こういう造語的なものは、日本語でも注釈がなければまちがうものだから、これはやむをえないだろう。

講演会の外でのつきあいでは、とんでもない誤解を一つしてしまった。ややうるさい道路上で、歩きながらの会話だったのだが、彼が「昨日は、日本のトラディショナル スモール レストランに行ってきた、たいへん面白かった」と言ったのである。日本の伝統的な小さなレストランっていったいどこだろう、と不思議に思い、「そこで何を食べたのだ」と聞くと、今度は彼が不思議そうに「ランチのことか」と言う。「そうだ」、「四角い箱に、いろいろ入っている日本の食事だ」という調子で、今一つ、話がはずまない。やがてわかったのは私の誤解。どこに間違いがあったか、これだけの状況設定でおわかりだろうか。話は進んで「昨日は横綱の双羽黒が敗れた」となって、はっと気がついた。スモール レストランではなく Smou-tournamentだったのである。やっぱり外国語はむずかしいのである。

(I. Y)

★★★★★★第31回定例会出席者名簿★★★★★★

日時：1987年7月18日(土)

場所：総評会館

11:00~17:00

御出席頂いた先生方

↑吉村 功(名古屋大学 工学部)

- | | | | | | | | |
|----|-------|----|--------|---|---|------|------|
| 1 | 今村雅憲 | (サ | ド薬品) | 4 | 5 | 徳富 | (協和) |
| 2 | 春田龍司 | (東 | 薬品工業) | 4 | 6 | 今井節夫 | (動物) |
| 3 | 林真信 | (国 | 衛生試験所) | 4 | 7 | 田中光男 | (田辺) |
| 4 | 田村博 | (日 | 本新薬) | 4 | 8 | 佐野正樹 | (生物) |
| 5 | 野口知雄 | (ア | ップ) | 4 | 9 | 高木悟 | (ヘキ) |
| 6 | 本川裕 | (麒 | 麟) | 5 | 0 | 関利健二 | (日) |
| 7 | 藤井興弘 | (三 | 島) | 5 | 1 | 中本修 | (国) |
| 8 | 秦正弘 | (雪 | 印) | 5 | 2 | 橋本修 | (国) |
| 9 | 安井忠義 | (参 | 天) | 5 | 3 | 佐々木 | (フ) |
| 10 | 筑紫芳久 | (持 | 和) | 5 | 4 | 赤木健 | (子) |
| 11 | 大山下久美 | (化 | 合) | 5 | 5 | 佐々木 | (子) |
| 12 | 井本精一郎 | (エ | ザ) | 5 | 6 | 池田正 | (日) |
| 13 | 朝野芳郎 | (浅 | 田) | 5 | 7 | 飯島護 | (台) |
| 14 | 朝大兼五 | (湧 | 永) | 5 | 8 | 山岡秀 | (住) |
| 15 | 大兼五 | (大 | 大) | 5 | 9 | 山岡秀 | (信) |
| 16 | 大兼五 | (住 | 友) | 6 | 0 | 湯山基 | (ア) |
| 17 | 大兼五 | (フ | ナ) | 6 | 1 | 正木文 | (富) |
| 18 | 大兼五 | (帝 | 国) | 6 | 2 | 大西文 | (ア) |
| 19 | 大兼五 | (フ | ナ) | 6 | 3 | 大西文 | (科) |
| 20 | 大兼五 | (フ | ナ) | 6 | 4 | 大西文 | (鐘) |
| 21 | 大兼五 | (フ | ナ) | 6 | 5 | 大西文 | (エ) |
| 22 | 大兼五 | (フ | ナ) | 6 | 6 | 大西文 | (日) |
| 23 | 大兼五 | (フ | ナ) | 6 | 7 | 大西文 | (日) |
| 24 | 大兼五 | (フ | ナ) | 6 | 8 | 大西文 | (日) |
| 25 | 大兼五 | (フ | ナ) | 6 | 9 | 大西文 | (東) |
| 26 | 大兼五 | (フ | ナ) | 7 | 0 | 大西文 | (東) |
| 27 | 大兼五 | (フ | ナ) | 7 | 1 | 大西文 | (日) |
| 28 | 大兼五 | (フ | ナ) | 7 | 2 | 大西文 | (日) |
| 29 | 大兼五 | (フ | ナ) | 7 | 3 | 大西文 | (ト) |
| 30 | 大兼五 | (フ | ナ) | 7 | 4 | 大西文 | (ト) |
| 31 | 大兼五 | (フ | ナ) | 7 | 5 | 大西文 | (臨) |
| 32 | 大兼五 | (フ | ナ) | 7 | 6 | 大西文 | (中) |
| 33 | 大兼五 | (フ | ナ) | 7 | 7 | 大西文 | (日) |
| 34 | 大兼五 | (フ | ナ) | 7 | 8 | 大西文 | (シ) |
| 35 | 大兼五 | (フ | ナ) | 8 | 0 | 大西文 | (セ) |
| 36 | 大兼五 | (フ | ナ) | 8 | 1 | 大西文 | (ロ) |
| 37 | 大兼五 | (フ | ナ) | 8 | 2 | 大西文 | (日) |
| 38 | 大兼五 | (フ | ナ) | 8 | 3 | 大西文 | (住) |
| 39 | 大兼五 | (フ | ナ) | 8 | 4 | 大西文 | (ア) |
| 40 | 大兼五 | (フ | ナ) | 8 | 5 | 大西文 | (実) |
| 41 | 大兼五 | (フ | ナ) | 8 | 6 | 大西文 | (ヒ) |
| 42 | 大兼五 | (フ | ナ) | 8 | 7 | 大西文 | (メ) |
| 43 | 大兼五 | (フ | ナ) | | | | |
| 44 | 大兼五 | (フ | ナ) | | | | |

★★★★★★第32回定例会出席者名簿★★★★★★

日時：1987年10月24日(土)

場所：総評会館

11:00~17:00

御出席頂いた先生方

†吉村 功(名古屋大学 工学部)

- | | |
|-------------------|------------------|
| 1 荒川和仁(ヘキストジャパン) | 28 長谷文雄(日本セル) |
| 2 石井一彦(日本スルセ) | 29 小杉典子(日本シエー) |
| 3 野口滋(アット製薬) | 30 堀江成武(参天製薬) |
| 4 中山下哲司(ローック製薬) | 31 福山秀明(日本友化学) |
| 5 山田浩司(日本製薬) | 32 岡本光正(住友化も) |
| 6 東野道治(日本バイオ) | 33 萩原孝一(セコノ) |
| 7 松田邦夫(日本化薬) | 34 中村清美(ライオ) |
| 8 高田靖雄(東大医学部) | 35 関永俊弘(日本農薬) |
| 9 大佐木秀晶(フヤルミタ) | 36 下井信三(ユックムス) |
| 10 佐々木健秀(フヤルミタ) | 37 高橋昌三(日本チバ) |
| 11 赤木健秀(フヤルミタ) | 38 五十嵐幸信(日本友製薬) |
| 12 佐々木貴(フヤルミタ) | 39 半田淳清(日本化薬) |
| 13 高橋雄一(日本口シユ) | 40 大滝典之(シエー) |
| 14 渡辺一誠(大塚新薬) | 41 桑野正樹(帝国臓器) |
| 15 徳富淳一(協和発酵工業) | 42 佐野裕子(生物科学技術研) |
| 16 安田広行(住友製薬) | 43 井野義徳(日本口シユ) |
| 17 温井一修(フヤルミタ) | 44 相馬義徳(フヤルミタ) |
| 18 宮内貞子(日本生物科学研) | 45 滝沢川毅(麒麟麦酒) |
| 19 三内金(東菱薬品工業) | 46 花房孝彦(メクト) |
| 20 野口(フヤルミタ) | 47 福士敏彦(日本スクイブ) |
| 21 池田正文(日本ハイボックス) | 48 富田滋(住友化学工業) |
| 22 正文(富士イオン) | 49 秦正弘(鳥居薬品) |
| 23 登城敏彦(ライオン) | 50 河上喜之(実) |
| 24 渡辺敏彦(科研製薬) | |

[事務局だより]

昨年は、9月の「Margolin氏を囲んで」のシンポジウム、11月には「データ解析講習会」と相次ぎ、『毒性・薬効データの統計解析』の刊行と相まって極めて多忙な1年でした。この間、会報の発行が大幅に遅れて、'88年を迎えてしまいました。

しかし、今年もやることは沢山ありそうです。一つ一つの仕事をできるだけ記録に止め、会報に掲載していきたいと願っています。

なお、『毒性・薬効データの統計解析』は、売れ行き好調で、1月に初版が売り切れました。幸い、引き続いて第二刷を発行致しましたので、ご用立て下さい。

♥♥♥次回の定例会のお知らせ♥♥♥

第33回 日時：1988年4月9日（土） 場所：総評会館

第34回 日時：1988年7月23日（土） 場所：総評会館

医薬安全性研究会 会報No. 25

昭和63年3月10日発行

編集・発行 監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

FAX03(255)6847

振替 東京8-71335

印刷・製本 ナガノ印刷

1988©