

医薬安全性研究会

会報 No.26

JULY 1988

目次

How to Deal with Count Data 「連載第1回」

バクテリアのコロニーからバスの傘の忘れ物まで

日本ルセル 石井一彦訳..... 1

パソコンを用いたモンテカルロ法による t -検定と順位和検定の性能比較

佐野正樹..... 13

線型回帰を毒性試験に利用できないか

住友化学工業 山岡秀明..... 29

第33回定例会出席者名簿 33

第34回定例会出席者名簿 35

事務局だより 36

お知らせ

データ解析講習会（第3回）開催

好評の表記講習会を、5月に引き続き下記の日時にて行ないます。後日、改めてパンフレットをお送りしますが、内容は前2回と同様です。

予約受付開始。

日時：1988年11月25日（金）、26日（土）

午前10時～午後5時

会場：総評会館302会議室

定員：50名

統計ハンドブック — 統計解析編 — 発行のお知らせ

刊行の遅れている表記書ですが、現在編集の最終段階を迎え、7月末にはなんとか刊行できると存じます。

今しばらくお待ち下さるようお願い申し上げます。

年会費の納入

年度の切り替え業務が遅れてご迷惑をおかけしております。

88年度会費の納入事務につきましては、次号の会報27号を刊行する際に行ないますので、ご手配のほど直しくお願い申し上げます。

（8月末刊行予定）

6.1 バクテリアのコロニーからバスの傘の
忘れものまで

石井 一彦 (日本ルセル) 訳

読者の中で、統計学者は機知や創造性に欠けると思っている方もあるかもしれないが、それは思い違いであるという点からこの章に入ってゆきたい。バクテリアのコロニー数や放射線計数などの計数データに関して、Poisson 分布やその応用を見てゆくのだがその前に、Poisson 分布があてはまると報告されている身近な例について考えてみよう。

- 大都市における1日あたりのバス内の傘の忘れものの数
- 第2次大戦中、ロンドンでの1km²あたりの被爆数
- 輸送手段が未発達なころに、ベルシア軍で毎年馬にけられて死んだ人の数
- London Times誌上の85才以上での、死亡広告の数

これらの例とバクテリアのコロニー数及び放射性元素の崩壊に共通するものは何か。

1) データは整数値をとる、即ち、計数である。1シャーレに4.61コロニーとか、先週火曜にGlasgow市バス内の傘の忘れものは4.61本などということはない。

2) 記録される個体・現象ないしは物は「リスク」にさらされている全体の中のほんの一部である。すなわち、シャーレの中のコロニーは、サンプルの採取されたバルク（空気、水、培養液、マウスの血液）等に存在する微生物全体の中のごく一部から生じたものである。同様に、バス内の傘も、ある日にバスに持ち込まれた傘全ての中のごく一部である。

3) 記録される個体・物は相互に独立である。すなわち、ある客があるバスに傘を忘れたからといって、他のバスに他の客が傘を忘れるか否かに影響することはない。

4) 記録される計数値は非常に小さな値である。（放射線計数においては計測時間を十分に短くすることにより、またバクテリアのコロニー数については稀釈を高度に行なうことにより小さな計数値が得られよう）

Poisson 分布（稀確率の法則）は次のように一般化することができよう。Poisson 分布は、空間または時間上にランダムに存起する個体・物・事象の計数で、多数のものが計測

されうる可能性を有し（「リスク」にさらされており）ているが、サンプル採取あるいは測定される単位時間、空間中にはごくわずかしか捕えられないようなものに当てはまる。

Poisson 分布に関して次の4点が注意される。

- 1) バクテリアのコロニーの数、ウィルスによるプラグの数、細胞数、放射線計数などの多くの実験生物学的データに対して少なくとも近似的にはあてはまる。
- 2) ファージとバクテリアの相互作用や、放射線の遺伝子への作用などの「one-hit」現象を解析する理論的基礎となる。
- 3) 単位空間・時間内の計数が十分に大きい場合にはPoisson 分布は正規分布に近づく。
- 4) 自然環境下の生物はPoisson 様の分布をしていないことが多い。すなわち、生物は集まったり群を作ったり、あるいは逆に異常に間隔をとったり（テリトリーの形成）するために、ランダムに分布しているとは言い難いのである。

これらの特徴について順番に見てゆこう。

6・2 細胞数と Poisson 分布

6・2・1 Helber slide chamber

Coulter Counter が広く使われるようになる前は、血液等から採取された細菌や、細胞の懸濁液中での総数を数えるために Helber または類似の (Thoma, Neubauer, Petroff-Hausser) 特殊な目盛りの入ったスライドガラスが使われていた。これらは、ある特別な目的や Coulter Counter が使えない場合には今日でも有用である。そして、ここから Poisson 分布の導入に便利なデータが得られる。

Helber 型のスライドガラスには、中央に平らなくぼみがあり、その中の $1 \times 1 \text{ mm}$ の範囲には縦横の目盛りが入っており、深さはカバーガラスとの間が 0.02 mm となるようになっている。目盛りの施された領域は、25の大きな正方形に分割され、その各々はさらに16の小さな正方形に分割されている。小さな正方形の1辺は 0.05 mm で、その上の容積は $0.5 \times 10^{-7} \text{ cm}^3$ である。通常の測定では、予備試験の結果から考えて小さな正方形あたり1～5個の計数が得られると思われるような濃度の懸濁液を作り、チェンバー（くぼみ）を満たす。次に80の小正方形（5大正方形）について計数し、小正方形1個あたりの平均値を求める。これを 2×10^7 (0.5×10^{-7} の逆数) 倍して cm^3 あたりの数を得る。カバーガラスのかけかたに起因する誤差が考えられるので、チェンバーの充てん1回から得られたデータを全面的に信頼することはできない。そこで、チェンバーを洗浄・乾燥してから再

度充てんして測定するということを繰り返して、4回の独立な充てんからデータをとる。数値例を見てみよう。

6. 2. 2 Helber slideのデータ例

E. coli NCTC8623 株を一晩ブロス培養し、これを微量の Teepol とリン酸バッファーを加えたホルマリン生食で20倍に希釈し、上記の手順に従って測定した結果を表6.1 に示す。

Table 6.1 Example of counts of *E. coli* cells in the Helber chamber

Chamber filling no.	No. of small squares counted	No. of <i>E. coli</i> cells	No. of cells per small square
1	80	210	2.62
2	80	268	3.35
3	80	244	3.05
4	80	201	2.51
Total	320	923	Average 2.88

4回の充てんから計320の小正方形について923の細菌が認められることがわかる。これから小正方形1個あたりの平均菌数は2.88で、希釈前の培養液中の濃度は

$$2.88 \times 2 \times 10^7 \times 20 = 1.15 \times 10^9 \text{ 菌/cm}^3$$

と求められる。算数はこの位にして統計に入ろう。

6. 2. 3 チェンバー充填における再現性の検討

Helber slideを使用する際の技術的な難点はカバーガラスのかけ方にあり、これが充填のたびに違っていると目盛上の液の深さ、すなわち容積に影響する。表6.1では小正方形あたりの平均菌数は2.51~3.35にわたっており、これは25%の差にあたる。この差はチェンバーの充填状態のばらつきに起因するのか、それとも計数データのランダムな分散の結果として説明がつくのか。 χ^2 テストを行えば答えを出すことができる。

Step.1 「各充填から得られた総菌数の間の差は、計数時のランダムなばらつきで説明しうる範囲を越えない」という帰無仮説を立てる。

Step.2 充填あたりの菌数の期待値 (E) を4つの値の平均として求める。

$$E = (210 + 268 + 244 + 201) / 4 = 923 / 4 = 230.75$$

Step.3 観測値 (\bar{O}) として各充填での菌数を取り、次のように χ^2 を計算する。

$$\chi^2 = \sum (\bar{O} - E)^2 / E \quad (\text{式6.1})$$

$$\therefore \chi^2 = 12.48$$

$k = 4$ 個の値があるので χ^2 の表から自由度 $k - 1 = 3$ のとき 12.48 は確率 1% と 0.1% の間に対応することを読みとる。

Step.4 帰無仮説は棄却され、各々の充填の間に高度に有意な異質性が認められると結論する。

技術的には、この充填の際のカバーガラスのかけ方という問題を十分に解決する唯一の手段は、Norris & Powell の干渉計測器によって実際の液深を測定することであるが、この装置は一般には入手困難である。

6. 2. 4 バクテリアの目盛上での分布の検討

通常 Helber slide を使う場合には80個の小正方形の中の細菌数の合計を求めるだけだが、これでは背後にあると思われるPoisson 分布について検討することはできない。この目的のためには個々の小正方形の中の計数を一つ一つ記録する必要がある。この作業を毎回行うのは時間がかかりすぎるが、時折 Poisson分布が本当にあてはまるかどうかを確認しておくことは有用と思われる。表6.2 に5つの大正方形の中の個々の小区画に於ける *E. coli* の菌数を示す。このデータは実は表6.1 の充填No4 の総数201 の詳細である。

Table 6.2 Examples of the distribution of *E. coli* cells among the squares of the Helber slide

Field 1

2	3	4	2
5	0	1	3
1	2	4	2
4	3	1	7

Field 2

6	1	5	1
2	3	4	2
4	1	2	3
2	3	2	1

Field 3

6	2	3	2
1	4	2	4
2	3	3	1
2	1	1	5

Field 4

2	2	1	4
4	3	2	3
2	3	5	3
1	2	1	0

	2	4	0	1
	5	1	3	2
Field 5	4	2	0	2
	4	3	1	1

このようなデータを探るときに重要なのは、目盛線上にある菌体を正確に、しかも重複のないように数えることである。例えば、区画の上と右側の線上のものはその区画に属するものとして数え、下と左側の線上のものは数えないといった方法がよく行われている。この場合、後者は隣りないしは下の区画に属することになる。

表6.2 のデータを処理する最初の作業は、これを度数分布表の形にまとめることである。この結果が表6.3 で、2番目の列はスラッシュを使って度数を累積していった様子を示している。3、4番目の列は、このスラッシュを数えて各々の菌数(occupancy number)に対する度数及びそれを全区画数80に対する割合として示したものである。

Table 6.3 Frequency-distribution relationship produced from the array of results in Table 6.2

No. of bacterial cells per square	No. of squares with chosen number of bacterial cells	Total number of squares	No. of squares as a proportion of 1.0
0		4	0.05
1		18	0.225
2		23	0.2875
3		15	0.1875
4		12	0.15
5		5	0.0625
6		2	0.025
7		1	0.0125
	Total	80	1.0000

図6.1 はこれを度数分布ダイアグラムとして示したもので縦軸は%で表示してある。このダイアグラムは正規分布のヒストグラムに似ているが、各々の度数が隣接した長方形ではなく、飛び飛びの線で示されている点が異なっている。この違いは、Poisson 分布は計数データに適用されるものであるために本質的に不連続な分布であることを反映しているのである。

このように 図6-1 は各区画に於ける計数の度数分布の実現値を示している。この分布がPoisson 分布にどの程度良く従っているかを見てみよう。

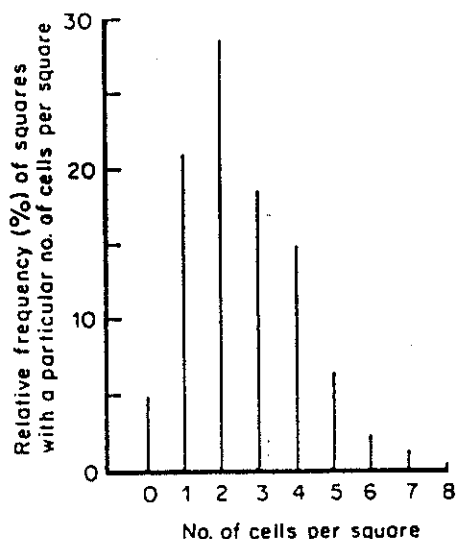


Fig. 6.1 Frequency-distribution diagram of the data in Tables 6.2 and 6.3

6. 2. 5 Poisson 分布

Poisson 分布は、仏の数学者 S.D. Poisson の業績で、次のように記述される。

$$P(x) = m^x \cdot e^{-m} / x! \quad (\text{式6.2})$$

ここに、

P = 与えられた数の細菌を含む区画の現われる確率ないしは度数で、全体を1として表現したもの

m = 区画内の平均菌数、これは整数である必要はないし、またそうでないことが多い

x = 観測される計数值 (occupancy number)。 x は0, 1, 2, 3, 4, ……のような整数値に限られる。

今話題にしている例では80区画の総菌数が201 なので $m = 201/80 = 2.5125$ となる。

$x = 0, 1, 2, 3, \dots$ 個の菌体を含む区画の期待数 (割合) は、平均が2.5125である場合に、Poisson の式を使って次のように計算される。

式6.2 で $x=0$ とおいて

$$P = (2.5125)^0 \cdot e^{-2.5125} / 0!$$

を計算する。 $e^{-2.5125}$ は e^x 関数のついた電卓で簡単に0.081065と求められる。

$(2.5125)^0 = 1$ であり、 $0!$ も1である。よって、 $x=0$ のとき

$$P = 0.081065.$$

これが、空 ($x=0$) 区画の相対度数の期待値であり、観測値 (表6.3) の0.05と比較されるものである。これを80区画中の実際の区画数として示せば、期待値は $80 \times 0.081065 = 6.48$ で、

観測値は4であった。期待値というものは、たった80個でなく、無限に多くの区画を調べたと仮定したときに期待される値なので、これが整数になっていなくても論理的な矛盾はない。

式 6.2で $x=1$ とすれば

$$P = (2.5125)^1 \cdot e^{-2.5125}/1! = 0.2037$$

となり、対応する観測値 (表6.3)は0.225 であった。また区画の数で表現すれば期待値は $80 \times 0.2037 = 16.3$ で、観測値は18であった。

同様にして式6.2 に $x=2, 3, 4, \dots$ と代入していくことにより他のP値が求まる。この計算は、 y^x, e^x 及び、 $x!$ 機能と、2.5125及び $e^{-2.5125}$ を入れておくための2つのメモリーのついた電卓があれば容易に行える。この結果が表6.4 の第3列であり、これを80区画から成るランダム標本における度数の期待値として示したのが同じ表の第4列である。第4列の期待値 (E) と第2列の観測値 (O) とをざっと見比べると、このE.coliのデータはPoisson 分布から期待される値にかなり近いことがわかる。この印象を裏づけるには式6.1 に従って χ^2 を計算すればよい。

Table 6.4 Calculation of χ^2 to test the goodness-of-fit of the observed occupancy rates in the Helber chamber to a Poisson distribution

Occupancy no. (x)	Observed no. of squares (O)	Expected frequency (P) ^a	Expected no. of squares (E) ^b	$\frac{(O-E)^2}{E}$
0	4	0.0811	6.49	0.955
1	18	0.2037	16.30	0.177
2	23	0.2559	20.47	0.313
3	15	0.2143	17.14	0.267
4	12	0.1346	10.79	0.136
5	5	0.0676	5.41	0.031
6	2	0.0283	2.27	} 3.15 }
7	1	0.0100	0.81	
>7	0	0.0045 ^c	0.07	
Total	80	1.0000	79.75 (should be 80.0)	1.89

^aBy substituting values of $x=0, 1, 2, 3, \dots$ into Eq. 6.2, as described in the text.

^bSimply $P \times 80$.

^cObtained by adding up all the other P-values and subtracting them from 1.0000.

Eの値が小さくなるのを防ぐために、最後の3つの行は1つにまとめてある点に注意されたい (5.7 節参照)。このため、 $k = 7$ 個の $(O-E)^2/E$ の値があり、 χ^2 の自由度は $k - 2 = 5$ である。このような場合の自由度の計算方法は

$$\text{自由度} = (\text{カテゴリあるいはクラスの数}) - (\text{推定された母数の数}) - 1$$

である。ここに「推定された母数」とは、この例の場合ではPoisson の式に出てくる $m = 2.5125$ のことを指す。

自由度 5 において、計算された $\chi^2 = 1.89$ は有意ではなく (5% 点は 11.07), よって観測された値 (occupancy rate) は、標本採取時のランダムなばらつきで説明される以上には Poisson の式から求まる期待値と異なっていないといえる。

6. 2. 6 Poisson 分布の形

$m = 2.5125$ の場合の分布の形は図 6.1 に近似的に示されているが、 m により小さな、あるいはより大きな値を与えた場合にどうなるかを見てみよう。図 6.2 に $m = 0.1, 1.0, 10.0$ の場合の Poisson 分布を示す。

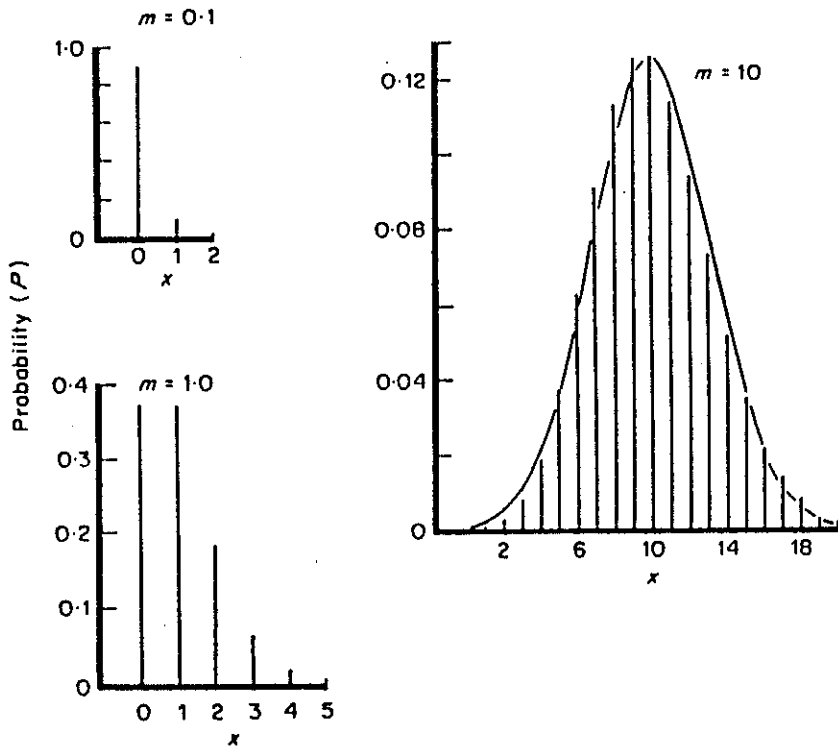


Fig. 6.2 The changeable shape of the Poisson distribution as m increases from 0.1 to 1.0 and to 10. The diagram for $m = 10$ has superimposed on it the graph of the normal distribution for $\mu = 10$ and $\sigma = \sqrt{10}$

$m = 0.1$ の時、大多数の区画 (Heiber slide の例に固執していえば) は空であり、従って $x=0$ に非常に大きな棒があり、 $x=1$ には小さな棒、そして事実上他には何も無いという状態になる。これは、稀釈率が非常に大きい場合には、1 区画に 2 個以上の菌体を認

める確率が0.0047と非常に小さい事に対応する。

$m=1.0$ の場合には、最初の2本の棒が各々 $P=0.3679$ と正確に同じ高さであるという点が面白い。この点については6.4.1章の one-hit現象のところであらう。さしあたっては、 m が大きくなるにつれて分布が対称に近づいてゆく様子を見ておいてほしい。

$m=10.0$ になると、Poisson 分布の外形は殆ど対称で、つりがね型になってくる。しかし、当然のことながら、ダイアグラムが離れた棒の並びであって連続した線でないことには変わりはない。ここで非常に重要な点がかかってくる。それは、 m が例えば20を越える位に「大きく」なるとPoisson 分布の外形は、正規分布のなめらかな線に非常によく似てくるということである。しかもこれは標準偏差 (δ) が平均 (μ) の平方根に等しいという特殊な分散度をもった正規分布なのである。図6.2 に、 $m=10$ のPoisson 分布を重ねて $\mu=10$, $\delta=\sqrt{10}$ の正規曲線を示してあるが、これからもわかるように $m=10$ 程度でも近似はかなり良い。 $m=10$ では多少の非対称性が残っているが、この点を除けば近似はとても良い。従って $m \geq 20$ のかわりに $m=10$ をこの近似ということに関して充分に「大きな」 m と考えても大きなまちがいはないであろう。

Poisson 分布の正規分布への近似を利用して、平均の標準誤差(SEM) 及び計数データの信頼限界を簡単に計算することができる(次節参照)。一方、この性質は、分散分析を行う際には望ましくない影響を及ぼす(6.5.5節参照)。

[Q & A]

Q : Helber slide chamberとはどのようなものか？

A : スライドガラス中に幾つかの平らな小さなくぼみが作っており、そこに網目状の目盛りが入っている。そこに菌体の懸濁液を入れ顕微鏡下で目盛り区画内の菌体数を数えることにより、総菌数（濃度）を知るためのもの。懸濁液は適度に希釈することが必要であるが、菌体や骨髄細胞等は集積する傾向があるので界面活性剤を加える等の工夫によりこれを均一に拡散する必要がある。

Q : Poisson 分布の式について、総和が1になることを示せ。（P. 6）

$$\begin{aligned} A : P(0) + P(1) + P(2) + \dots &= m^0 e^{-m} / 0! + m^1 e^{-m} / 1! + m^2 e^{-m} / 2! + \dots \\ &= \left(1 + \frac{m}{1!} + \frac{m^2}{2!} + \dots\right) e^{-m} \\ &= e^m \cdot e^{-m} \\ &= 1 \end{aligned}$$

Taylor展開の式 $e^x = 1 + \frac{x}{1!} + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots$ を思い出していただきたい。

Q : 「期待値が整数になっていなくても論理的な矛盾はない」とはどういうことか？
(P. 7)

A : 期待値は「理想的平均」といってもよい。例えば、 $x=0$ (空区画) の数を数える実験を何回か繰り返し、各実験の結果（これは5,6,7等の整数である）を平均する。ここで実験の回数が限りなく多い場合には平均値が6.48 ($x=0$ の期待値) になるのである。

Q : χ^2 を計算する際にいくつかの区間を併合するのはなぜか？ (P. 7)

A : ある区間 (Helber slideの例ではoccupancy number) の期待値が5より小さいと計算された統計量の χ^2 近似が悪くなることが知られている。ここでは χ^2 近似を利用してデータとPoisson分布を比較しようとしているのであるから χ^2 が悪いのでは議論が成り立たない。このために計算に先だていくつかの区間を併合して期待値が5以上になるようにしたのである。

Q : χ^2 統計量について説明されたい。(P. 4, 7)

A : まず、P. 4の式6.1について考えてみよう。ここでは、Poisson分布を前提として議論する。Poisson分布は m という唯一のParameterを持ち、平均と分散がともに m であるという特徴をもっている。従って、

$$\frac{(o - m)^2}{m} = \frac{(o - \text{平均})^2}{\text{分散}} \dots\dots\dots \textcircled{1}$$

は自由度 1 の χ^2 分布に従う。4 つの独立な観測値について、

$$\frac{(o_1 - m)^2}{m} + \frac{(o_2 - m)^2}{m} + \frac{(o_3 - m)^2}{m} + \frac{(o_4 - m)^2}{m} \dots\dots\dots \textcircled{2}$$

という統計量を考えると、これは自由度 4 の χ^2 分布に従う。しかし、我々は m の真の値を知らないので、データから計算した平均値 ($E = 230.75$) で代用せざるを得ない。こうして作った統計量

$$\frac{(o_1 - E)^2}{E} + \frac{(o_2 - E)^2}{E} + \frac{(o_3 - E)^2}{E} + \frac{(o_4 - E)^2}{E} \dots\dots\dots \textcircled{3}$$

は②に比べて小さな値をとる傾向があり、式②との差は自由度 1 に相当する。すなわち、③は自由度 $4-1=3$ の χ^2 分布に近似的に従う。

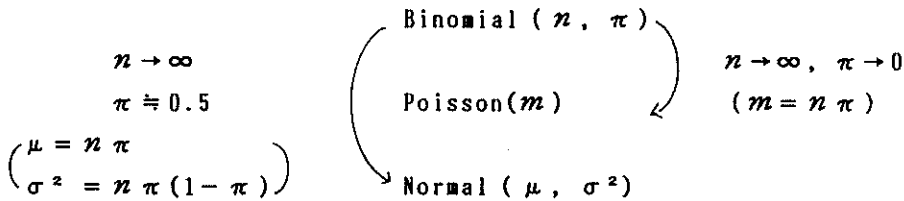
ここで、もし 2 回目のカバーグラスのかけ方が悪くて液深が大きかったとすると、 o_2 は大きな値をとることになり、統計量③も大きな値をとる。この場合には帰無仮説が棄却され、充填の間に高度な異質性があつたという結論が得られる。

なお、Poisson 分布が成り立つという前提は集積のないようにサンプルを希釈してあれば認めても良い事柄であろう。

一方、P. 7 の χ^2 は 1 回の充填から得られたデータについて、それが Poisson 分布に従っているか否かを見ている。ここでも基本的な考え方は上記と同じであるが、②の各項は χ^2 分布ではなく、多項分布に従う。これは、各項に現われた分散の間に相関があることに起因している。多項分布の場合には、自由度が 1 減少する。また、 E を計算する時にデータから推定した値 ($m = 2.5125$) を Poisson 分布の Parameter とし使っているので、自由度がさらに 1 減少する。結局、この場合の統計量は、 $7-1-1=5$ の χ^2 分布で近似できる。

Q : 色々な分布があるが、その間の関係について知りたい。(P. 9)

A : Poisson 分布と言っても、Parameter m の値を決めないと特定の分布を表すことはできない。逆に言えば、色々な m に対応する分布をひとまとめにした分布族を、Poisson 分布と称しているのである。Parameter がある条件を満たしていると、他の分布でだいたい近似できることが多い。その例を下に図示する。



はじめに

明らかに正規分布しないようなデータを前にして、t-検定をするのははばかられる。しかし、同位のデータが多いので、順位和検定をするのは検出力の点で心配だ。現実のデータ処理の場面では、しばしばこういった迷いや悩みが起こります。もう6年前になりますが、当時生殖試験で繁用されつつあった順位和検定が《比較的低い発現率データに対しては不当に低い有意水準を与える》という報告を知り、安全研の会報 (No.6) にその真偽を質問しました。この時、わたしたちは、自分たちが実際にでくわした生殖試験のさまざまなデータに対し、t-検定とウィルコクソンの順位和検定を同時的に実施し、両者の検定結果を比べました。有意差の多い方が良い検定方法ではないかと考えたわけです。しかし、その後の勉強で分かったのですが、検定の性能を比較する時は、このように場当たりの方法をとるのではなく、数式処理もしくはモンテカルロ法によるのが正しいのです。普通は、容易に実行できる点から、モンテカルロ法が使われます。吉村功先生編著『毒性・薬効データの統計解析』(以下、本と呼びます)の§3.9では、このモンテカルロ法を使って、2項分布するデータに対する6種の検定法が比較されています。

ここでは紙面の都合から、比較する検定法をt-検定とウィルコクソンの順位和検定の2種に限定します。また、真なる状態として想定される確率分布 P_1 、 P_2 は、本の§3.7皮膚発赤の点数評価のデータで収載された指数分布と同じです(ここで扱われた事例は、群の大きさが8しかないうえに、0と1が多いデータです)。したがって、本のこの章を並行して読んで頂ければ、プログラムが理解しやすくなると思います。なお、モンテカルロ実験にはコンピュータが必要ですが、ここでは長時間使用してもただ同然のパソコンを使います。紹介するプログラムは、確率分布 P_1 、 P_2 や群の大きさを変えて実行する場合を想定したり、手持ちの汎用プログラムから部分コピーしたために、ずいぶん長くなってしまいました。これをパソコンにこつこつタイプするのは大変ですから、コピーを希望される方は末尾の案内をごらんください。

1. 方法

1.1 適用機種とシステムソフト

- a) パソコンPC-9801F2 (日本電気)
- b) MS-DOS版N⁸⁸-日本語BASICインタプリタ・コンパイラ (日本電気)
- c) 乱数生成プログラム
佐野正樹 (1987) : 群分け・シミュレーションのためのパソコンのアセンブリ語による乱数生成プログラム. 医薬安全性研究会会報, No.23, March.

1.2 検定手法

t-検定は本のなかでも詳細に説明されているので割愛する。順位和検定は以前に医薬安全研会報に紹介されたGeneralized Wilcoxon testの手順によった。

2. 計算手順の概要

プログラム作成と将来の改変の容易さを考慮して、目的とするプログラムを

①確率分布 P_1 に従う16個の乱数を10000組、確率分布 P_1 , P_2 に従う8個ずつの乱数を10000組発生させてそれぞれフロッピに記録する。

②フロッピから読みだした乱数の1組毎に上記の検定を行ない、有意と判定される組数から有意水準と検出力を求める。

の2つに分割して作成する。そこで説明の都合上、前者に“PICKRND”、後者には“TESTRND”という名前を付けておく。

3. プログラム

3.1 “PICKRND”プログラム

1. 方法で示した乱数生成ルーチンを使って[0, 1]の実数乱数を発生させる。まず、16個(8個×2群分)の乱数を本に解説された方法で、確率分布 P_1 に従う整数乱数に変換する。この整数乱数を例えば“0001002100410010”の文字列に変換し、“RNDP1P1.DAT”というファイル名でフロッピに記録してゆく。この操作を繰り返して10000組の文字列を記録した場合、ファイルの大きさは、データの区切り符号も含めると、 $(16+2) \times 10000 = 180 \text{ kB}$ (キロバイト)

となる。

つぎに、同様な手順で、確率変数 P_1 に従う整数乱数と確率変数 P_2 に従う整数乱数をそれぞれ8個ずつ作り、これらを16文字の文字列に変換したものを“RNDP1P2.DAT”というファイル名でフロッピに記録してゆく。10000組の文字列をフロッピに記録すると、ファイルの大きさは、上と同様に計算されて180kBになる。

結局、このプログラムで作られるファイルの大きさは360kBであり、5インチの2DDフロッピをMS-DOS(エムエス・ドス)下で1トラック当たり9セクタ方式でフォーマットした場合でも、そのフロッピの記録可能領域のほぼ半分を占めてしまう。そこで、BASICプログラム等のシステムプログラムが記録されたフロッピとは別に、これらの整数乱数を記録する。なお、このプログラムで作られるデータの大きさを変更するには、10120行のNの値をその大きさに変えるだけでよい。しかし、連続的にNの値を変化させようと企図するのなら、両方のプログラムはかなり書き換えなくてはならない。

```
10000 ' SAVE "PICKRND",A
10010 '
10020 ' Implemented by Sano Masaki
10030 ' Ver 1.1
10040 ' 1987.2.3/ 1988.1.29
10050 ' $FILE 2, 256
10060 '
10070 ' ---- definition of Type, Data & Function
```



```

10080 DEFINT A-Z
10090 OPTION BASE 1
10100 DEF FNSEC!(TIM$)=( VAL(LEFT$(TIM$,2))*60 + VAL(MID$(TIM$,4,2)) )#6
0
+ VAL(RIGHT$(TIM$,2))
10110 MXREC=10000: ASCO=ASC("0")
10120 N= 8 ' <===== sample size (less equal 30)
10130 MXLMT=20
10140 DIM VH$(MXLMT), WH$(MXLMT)
10150 '
10160 ' ---- boundaries of P1 & P2
10170 VINT#=.7#: VMLT#=.3#: V#=0
10180 FOR J=1 TO MXLMT
10190     V#=V#+VMLT#^(J-1)
10200     VH$(J)=V#*VINT#
10210 NEXT
10220 WINT#=.5#: WMLT#=.5#: W#=0
10230 FOR J=1 TO MXLMT
10240     W#=W#+WMLT#^(J-1)
10250     WH$(J)=W#*WINT#
10260 NEXT
10270 '
10280 '
10290 BEEP
10300 PRINT "B (下) に、フォーマット済みのフロピを入れて下さい (Y) "
;
10310 INPUT AN$: IF AN$="" THEN AN$="Y"
10320 IF AN$<>"Y" AND AN$<>"y" THEN 10290
10330 COLOR 6
10340 PRINT: PRINT "---- computing Random-Numbers(P1 & P1) !"
10350 COLOR 7
10360 GOSUB *INIT.GENERATOR
10370 DISPLAY$="SCRN:"
10380 FILNAME$="B:RNDP1.DAT"
10390 OPEN DISPLAY$ AS #1
10400 OPEN FILNAME$ FOR OUTPUT AS #2
10410 PRINT #1, "Initial Value = "RNDINT$
10420 PRINT #2, "Initial Value = "RNDINT$
10430 NT=2*N: REC$=STRING$(NT,"X")
10440 FOR J=1 TO MXREC
10450     FOR K=1 TO NT
10460         CALL RND64( RNSW, RND01#, RNDINT$, BASINT )
10470         FOR L=1 TO MXLMT
10480             IF RND01# < VH$(L) THEN V=L-1:GOTO 10510
10490         NEXT
10500         V=MXLMT
10510     'REM
10520     MID$(REC$,K)=CHR$(ASCO+V)
10530     'PRINT #1, USING ".##### V=## && ";RND01#;V;MID$(REC$,K,
1)
10540     NEXT
10550     PRINT #1, USING "P1,P1 : No_##### ";J;; PRINT #1, REC$

```

```

10560     PRINT #2, REC$
10570 NEXT
10580 CLOSE #1
10590 CLOSE #2
10600 '
10610 '
10620 RESBY!=DSKF("B:")-1000
10630 IF RESBY! < (NT+2)*MXREC THEN ELSE 10680
10640     BEEP
10650     PRINT "B (下) に、フォーマット済みのフロッピを入れて下さい (Y)
";
10660     INPUT AN$: IF AN$="" THEN AN$="Y"
10670     IF AN$<>"Y" AND AN$<>"y" THEN 10640
10680 'ELSE
10690 COLOR 6
10700 PRINT: PRINT "---- computing Random-Numbers(P1 & P2) !"
10710 COLOR 7
10720 GOSUB #INIT.GENERATOR
10730 DISPLAY$="SCRN:"
10740 FILNAME$="B:RNDP1P2.DAT"
10750 OPEN DISPLAY$ AS #1
10760 OPEN FILNAME$ FOR OUTPUT AS #2
10770 PRINT #1, "Initial Value = "RNDINT$
10780 PRINT #2, "Initial Value = "RNDINT$
10790 N11=1: N1N=N: N21=N1N+1: N2N=2*N
10800 FOR J=1 TO MXREC
10810     FOR K=N11 TO N1N
10820         CALL RND64( RNSW, RND01#, RNDINT$, BASINT )
10830         FOR L=1 TO MXLMT
10840             IF RND01# < VH#(L) THEN V=L-1:GOTO 10870
10850         NEXT
10860         V=MXLMT
10870 'REM
10880         MID$(REC$,K)=CHR$(ASCO+V)
10890         'PRINT #1, USING ".##### V=## && ";RND01#;V;MID$(REC$,K
,1)
10900     NEXT
10910     FOR K=N21 TO N2N
10920         CALL RND64( RNSW, RND01#, RNDINT$, BASINT )
10930         FOR L=1 TO MXLMT
10940             IF RND01# < WH#(L) THEN W=L-1:GOTO 10970
10950         NEXT
10960         W=MXLMT
10970 'REM
10980         MID$(REC$,K)=CHR$(ASCO+W)
10990         'PRINT #1, USING ".##### W=## && ";RND01#;W;MID$(REC$,K
,1)
11000     NEXT
11010     PRINT #1, USING "P1,P2 : No_##### ";J;; PRINT #1, REC$
11020     PRINT #2, REC$
11030 NEXT

```

```

11040 CLOSE #1
11050 CLOSE #2
11060 '
11070 '
11080 END
11090 '
11100 '
11110 *INIT.GENERATOR
11120 RNDINT$=STR$(FNSEC!(TIME$))
11130 RNDINT$=RNDINT$+ (RIGHT$(DATE$,2)+MID$(DATE$,4,2)+LEFT$(DATE$,2))
11140 'RNDINT$="1234567890987654321" ' ---- Initial Value for testing
11150 DEF SEG=VARPTR(RNDINT$,1)
11160 RELOC=PEEK(VARPTR(RNDINT$,0))+1)
11170 ' < get the Base-Address of RNDINT$ on standalone N88BASIC >
11180 'IF RELOC=0 THEN BASINT=VARPTR(RNDINT$,1)
        ELSE BASINT=&H60
11190 ' < get the Base-Address of RNDINT$ on N88BASIC(MS-DOS) >
11200 IF RELOC=0 THEN BASINT=VARPTR(RNDINT$,1)
        ELSE BASINT=SEGPTR(6) ' ---- SEGPTR(7) for file-
buffer
11210 ' < get the Base-Address of RNDINT$ on N88BASIC Compiler(MS-DOS)
>
11220 'IF RELOC=1 THEN BASINT=SEGPTR(8)
        ELSE BASINT=SEGPTR(7)
11230 CONSOLE 0,25,1,1
11240 SCREEN 3,1,0,1: CLS 2
11250 DEF SEG=&HA800: BLOAD "RND64.MAC" ' ---- load and stabilizing of R
ND64
11260 RND64=0: RNSW=0
11270 FOR J=1 TO 10
11280     CALL RND64( RNSW, RND01$, RNDINT$, BASINT )
11290 NEXT
11300 RETURN

```

3.2 "TESTRND" プログラム

3.1でフロッピに文字列として記録された乱数はこのプログラムで読み込まれる。読み込んだ文字を先頭から1つずつ数値に変換した後、前半部と後半部との間でt-検定と順位と検定をおこなう。このプログラムは、統計数値表ルーチンやクイックソートルーチンを含むため、かなり長くなってしまった。特に、統計数値表ルーチンは、プログラム中で限界値を直接記述するなら、全く不要となる。なお、両検定統計量とも、その分母が0となるときは有意差なしとした。

```

10000 '     SAVE "TESTRND",A
10010 '
10020 '     Implemented by Sano Masaki
10030 '     1987.2.9/ 1988.1.30
10040 '     $FILE 2,256
10050 '

```

```

10060 ' ---- definition of Type & Data
10070 DEFINIT A-Z
10080 OPTION BASE 1
10090 MXLMT=10000: ASCO=ASC("0")
10100 MN=30+30 ' ---- upper-boundary of the total sample size
10110 DIM DAT!(MN+1), DNO(MN) ' (data), (group No.)
10120 DIM RNK!(MN) ' ranking
10130 DIM TTES(3), WILC(3) ' (total,5%,1% /counts)
10140 DIM QLP(20), QRP(20) ' quicksort-stacks
10150 TTES$=" ": WILC$=" "
10160 '
10170 GOTO #MAIN
10180 '
10190 ' ----- Subroutine -----
10200 #N.PR.B.DENSTY ' U# ==>UPD#, 1987.9.10
10210 UPD#=EXP(-.5*U#*U#)*(.398942280401432#+6.78D-16)
10220 RETURN
10230 #N.UPRB ' ---- upper prb. of N, 1987.9.11
10240 ' U# ==> UQ#
10250 IMC=28 : IFF=IMC : UQ#=0 : AU#=ABS(U#) : U2#=U#*U#
10260 IF AU#<13 THEN ELSE 10420
10270 UPD#=EXP(-.5*U#*U#)*(.398942280401432#+6.78D-16)
10280 IF 3<AU# THEN ELSE 10340
10290 FOR I=1 TO IMC
10300 UQ#=IFF/(AU#+UQ#): IFF=IFF-1
10310 NEXT
10320 UQ#=UPD#/(AU#+UQ#)
10330 GOTO 10410
10340 'ELSE
10350 IF IMC MOD 2 =0 THEN ISN=-1 ELSE ISN=1
10360 FOR I=1 TO IMC
10370 UQ#=IFF*U2#/(2*IFF+1+ISN*UQ#)
10380 ISN=-ISN: IFF=IFF-1
10390 NEXT
10400 UQ#=.5-UPD#*AU#/(1-UQ#)
10410 'ENDIF
10420 'ELSE
10430 IF U#<0 THEN UQ#=1-UQ#
10440 RETURN
10450 #N.PRCNT ' ---- percent point of N, 1987.9.11
10460 ' U# ==> U#
10470 IF UQ#<0 OR 1<UQ# THEN U#=-9999: RETURN ' ---- error
10480 IF UQ#=0 THEN U# = 13: RETURN
10490 IF UQ#=1 THEN U# = -13: RETURN
10500 IF UQ#=.5# THEN U# = 0: RETURN
10510 EPS#=.000000000000001#
10520 UQ# = UQ#: UP# = UQ#
10530 IF .5#<UQ# THEN UP#=1-UQ#
10540 W# = -LOG(UP#*(1-UP#)*4)
10550 U# = SQR(W#*(2.0611786#-5.7262204#/(W#+11.640595#)))
10560 NPLP=0: R#=U#

```

```

10570 WHILE NPLP<10 AND EPS#<=ABS(R#/U#)
10580   Z#=EXP(-.5#*U#*U#)#(.398942280401432#+6.78D-16)
10590   DZ#=-U#*Z#
10600   GOSUB *N.UPRB
10610   RT#=Z#*Z#-(UP#-UQ#)*DZ#*2
10620   IF RT#<=0 THEN R#=-Z#/DZ# ELSE R#=(UP#-UQ#)*2/(-Z#-SQR(RT#))
10630   U#=U#+R#
10640   NPLP=NPLP+1
10650 WEND
10660 UQ#=UQQ#
10670 IF .5#<UQ# THEN U#=-U#
10680 RETURN
10690 '
10700 *B.DISTFN ' ---- beta distribution function ,1987.9.10
10710 '           NA,NB,BX# ==> BP#,BDEN#
10720 IF BX#=0 THEN BP#=0:BDEN#=0:RETURN
10730 IF BX#=1 THEN BP#=1:BDEN#=0:RETURN
10740 IF NOT INITB THEN GOSUB *B.DISTFN.INIT
10750 BS#=SQR(1-BX#)
10760 BBM=2*(NB*2)-NB+2
10770 BBN=2*(NA*2)-NA+2
10780 IF BBM<=1 THEN ELSE 10810
10790   IF BBN<=1 THEN BP#=1-PAINV2#*ATN(BS#/SQR(BX#)):BDEN#=PAINV#*BS#
10800   *SQR(BX#) ELSE BP#=1-BS#:BDEN#=.5#*BS#*BX#
10810 GOTO 10830
10820 'ELSE
10830 IF BBN<=1 THEN BP#=SQR(BX#):BDEN#=.5#*(1-BX#)*BP#
10840 ELSE BP#=BX#:BDEN#=BX#*(1-BX#)
10850 'ENDIF
10860 FM#=BBM: BI=BBN
10870 WHILE BI<NA
10880   F1#=BI
10890   BP#=BP#-2/F1#*BDEN#
10900   BDEN#=BDEN#*BX#*(FM#+F1#)/F1#
10910   BI=BI+2
10920 WEND
10930 IF BI=NA THEN F1#=BI
10940 BI=BBM
10950 WHILE BI<NB
10960   FM#=BI
10970   BP#=BP#+2#/FM#*BDEN#
10980   BDEN#=BDEN#*(1-BX#)*(FM#+F1#)/FM#
10990   BI=BI+2
11000 WEND
11010 BDEN#=BDEN#/(BX#*(1-BX#))
11020 RETURN
11030 *B.DISTFN.INIT
11040 PAI#=4#*ATN(1#)
11050 PAINV#=1/PAI#: PAINV2#=2*PAINV#
11060 INITB=NOT INITB
11070 RETURN

```

```

11060 *B.PRCNT ' ---- percent point of Beta ,1987.9.11
11070 '          NA,NB,BP# ==> BX#
11080 IF NA<1 OR NB<1 OR BP#<0 OR 1<BP# THEN BX#=-9999:RETURN ' ---- erro
r
11090 IF BP#=0 THEN BX#=0:RETURN
11100 IF BP#=1 THEN BX#=1:RETURN
11110 EPS#=.000000000000001#
11120 BF1#=NB: BF2#=NA
11130 IF NA=1 OR NB=1 THEN ELSE 11400
11140 IF NB=1 THEN BQ#=.5#*BP#:BN=NA ELSE BQ#=(1-BP#)*.5#:BN=NB
11150 'CASE BN
11160 IF BN=1 THEN 11190 ' CASE1
11170 IF BN=2 THEN 11230 ' CASE2
11180 GOTO 11270 ' CASE3
11190 'CASE1:
11200 BX#=(3.14159265358979#+.0000000000000324#)*(.5#-BQ#)
11210 BX#=SIN(BX#)/COS(BX#)
11220 GOTO 11360
11230 'CASE2:
11240 A#=(1-2*BQ#)^2
11250 BX#=SQR(2*A#/(1-A#))
11260 GOTO 11360
11270 'CASE3:
11280 UQ#=BQ#
11290 GOSUB *N.PRCNT
11300 C#=U#: B#=C#*C#: A#=BN
11310 BX#=C#+(B#+1)*C#/(4*A#)
11320 BX#=BX#+ ((5*B#+16)*B#+3)*C#/(96*A#*A#)
11330 BX#=BX#+ (((3*B#+19)*B#+17)*B#-15)*C#/(384*A#^3)
11340 BX#=BX#+ (((((79*B#+776)*B#+1482)*B#-1920)*B#-945)*C#/(92160#
*A#^4)
11350 BX#=BX#+ ((((((27*B#+339)*B#+930)*B#-1782)*B#-765)*B#+17955#)
*C#/(368640#*A#^5)

11360 'ENDCASE
11370 BX#=BX#*BX#
11380 IF NA=1 AND 1<NB THEN BX#=1/BX#
11390 GOTO 11490
11400 'ELSE
11410 UQ#=BP#
11420 GOSUB *N.PRCNT
11430 BX#=U#
11440 A#=1-(2/(9*BF1#)): B#=1-(2/(9*BF2#))
11450 C#=B#*B#-(1#-B#)*BX#*BX#
11460 D#=BX#*SQR(ABS(A#*A#*(1-B#)+C#*(1-A#)))
11470 IF .5#<BP# THEN D#=-D#
11480 BX#=((A#*B#+D#)/C#)^3
11490 'ENDIF
11500 BX#=BF2#/(BF2#+BF1#*ABS(BX#))
11510 IF (NA=1 OR NB=1) AND BN<=2 THEN 11630
11520 BPP#=BP#: BXX#=BX#
11530 BPLP=0: R#=BX#

```

```

11540 WHILE BPLP<20 AND EPS#<=ABS(R#/BX#)
11550 GOSUB *B.DISTFN
11560 A#=BDEN#*(.5#*BF2#-1)/BX#+(.5#*BF1#-1)/(1-BX#))
11570 B#=BDEN#*BDEN#-2*(BP#-BPP#)
11580 IF B#<=0 THEN R#=-BDEN#/A# ELSE R#=2*(BP#-BPP#)/(-BDEN#-SQR(
B#))
11590 BX#=BX#+R#
11600 BPLP=BPLP+1
11610 WEND
11620 BP#=BPP#
11630 'REM
11640 RETURN
11650 '
11660 *T.UPRB ' ---- upper prb. of t ,1987.9.15
11670 ' NT,T#====> TQ# ( one tailed Q)
11680 IF NT<1 THEN TQ#=-9999:RETURN ' ---- error
11690 IF T#=0 THEN TQ#=.5#:RETURN
11700 TF#=NT
11710 NB=1: NA=NT: BX#=TF#/(TF#+T#*T#)
11720 GOSUB *B.DISTFN
11730 TQ#=.5#*BP#: IF T#<0# THEN TQ#=1-TQ#
11740 RETURN
11750 *T.PRCNT ' ---- percent point of t ,1987.9.15
11760 ' NT,TQ#(one tailed)====> T#
11770 IF NT<1 OR TQ#<=0 OR 1<=TQ# THEN T#=-9999:RETURN
11780 IF TQ#=.5# THEN T#=0:RETURN
11790 IF .5#<TQ# THEN BP#=2*(1-TQ#) ELSE BP#=2*TQ#
11800 NA=NT: NB=1
11810 GOSUB *B.PRCNT
11820 TF#=NT
11830 T#=SQR((1-BX#)*TF#/BX#)
11840 RETURN
11850 '
11860 ' -----
11870 '
11880 *MAIN
11890 PRINT "set FD to B: (Y) ";
11900 INPUT AN$: IF AN$="" THEN AN$="Y"
11910 IF AN$<>"Y" AND AN$<>"y" THEN 11890
11920 PRINT
11930 PRINT "1. P1-P1 File (significance level)."

```

```

12040     COLOR 7
12050     CLOSE #2: KILL FILNAME$
12060     GOTO #MAIN ' =====> back
12070 'ELSE
12080     LINE INPUT #2, INIT$: LINE INPUT #2, D$
12090     CLOSE #2
12100     N11=1: N1N=LEN(D$)*2: N1=N1N
12110     N21=N1N+1: N2N=LEN(D$): N2=N2N-N1N
12120     NT=N2N-2
12130     TQ#=.025#
12140     GOSUB #T.PRCNT
12150     T05#=T#
12160     TQ#=.005#
12170     GOSUB #T.PRCNT
12180     T01#=T#
12190     UQ#=.025#
12200     GOSUB #N.PRCNT
12210     U05!=U#
12220     UQ#=.005#
12230     GOSUB #N.PRCNT
12240     U01!=U#
12250     '
12260     DISPLAY$="SCRN:"
12270     OPEN DISPLAY$ AS #1
12280     OPEN FILNAME$ AS #2
12290     LINE INPUT #2, INIT$
12300     PRINT #1, "File Name: ";FILNAME$
12310     PRINT #1, "Initial  : ";INIT$
12320     FOR I=1 TO 3
12330         TTES(I)=0: WILC(I)=0
12340     NEXT
12350     SNO=0
12360     WHILE NOT EOF(2)
12370         SNO=SNO+1
12380         LINE INPUT #2, D$
12390         PRINT #1,
12400         PRINT #1, USING "Ser_. No_.#####: ";SNO;: PRINT #1, D$
12410         FOR K=1 TO LEN(D$)
12420             DAT!(K)=ASC(MID$(D$,K,1))-ASCO
12430         NEXT
12440         ' ---- t-test
12450         AV1!=0: SS1!=0
12460         FOR K=N11 TO N1N
12470             DT!=DAT!(K): AV1!=AV1!+DT!
12480         NEXT
12490         AV1!=AV1!/N1
12500         FOR K=N11 TO N1N
12510             DT!=DAT!(K)-AV1!: SS1!=SS1!+DT!*DT!
12520         NEXT
12530         AV2!=0: SS2!=0
12540         FOR K=N21 TO N2N

```



```

12550      DT!=DAT!(K): AV2!=AV2!+DT!
12560      NEXT
12570      AV2!=AV2!/N2
12580      FOR K=N21 TO N2N
12590          DT!=DAT!(K)-AV2!: SS2!=SS2!+DT!*DT!
12600      NEXT
12610      IF SS1!+SS2!<=0 THEN ELSE 12640
12620          T#=0
12630          GOTO 12660
12640      'ELSE
12650          T#=ABS(AV1!-AV2!)/SQR((SS1!+SS2!)/NT*(1/N1+1/N2))
12660      'ENDIF
12670      TTES(1)=TTES(1)+1: LSET TTES$="No"
12680      IF T05#<=T# THEN TTES(2)=TTES(2)+1:LSET TTES$="*"
12690      IF T01#<=T# THEN TTES(3)=TTES(3)+1:LSET TTES$="**"
12700      PRINT #1, USING " Mean 1:####^ 2:####^";AV1!;AV2!;
12710      PRINT #1, USING "<t=####^&&>";T#;TTES$
12720      ' ---- quick sort (1985.11.24)
12730      FOR K=N11 TO N1N:DNO(K)=1:NEXT
12740      FOR K=N21 TO N2N:DNO(K)=2:NEXT
12750      QP=N11 :QLP(1)=N11 :QRP(1)=N2N
12760      WHILE 0<QP
12770          QL=QLP(QP): QR=QRP(QP): QP=QP-1
12780          WHILE 10<QR-QL
12790              QI=QL: QJ=QR: QY!=(DAT!(QL)+DAT!((QL+QR)/2)+DAT!(QR))/3
12800              WHILE DAT!(QI)<QY!: QI=QI+1: WEND
12810              WHILE QY!<DAT!(QJ): QJ=QJ-1: WEND
12820              WHILE QI<=QJ
12830                  SWAP DNO(QI),DNO(QJ):SWAP DAT!(QI),DAT!(QJ):QI=QI+1:QJ
12840                  =QJ-1
12850                  WHILE DAT!(QI)<QY!: QI=QI+1: WEND
12860                  WHILE QY!<DAT!(QJ): QJ=QJ-1: WEND
12870                  WEND
12880                  IF QI<QR THEN QP=QP+1:QLP(QP)=QI:QRP(QP)=QR
12890                  QR=QJ
12900              WEND
12910          ' ---- direct select
12920          FOR QI=QL TO QR-1
12930              QX=QI
12940              FOR QJ=QI+1 TO QR
12950                  IF DAT!(QJ)<DAT!(QX) THEN QX=QJ
12960              NEXT
12970              SWAP DNO(QX),DNO(QI):SWAP DAT!(QX),DAT!(QI)
12980          NEXT
12990      WEND
13000      'FOR J=N11 TO N2N:PRINT #1, USING "##:##(#G)";J;DAT!(J);DNO(J):
13010      NEXT
13020      ' ---- generalized Wilcoxon test
13030      DAT!(N2N+1)=DAT!(N2N)+1
13040      W!=0: VR4!=0
13050      PNX=1

```

```

13040 WHILE PNX<=N2N
13050   PBF=PNX-1: PCN=PNX
13060   PNX=PNX+1
13070   WHILE DAT!(PCN)=DAT!(PNX): PNX=PNX+1: WEND
13080   U=N2N-(PNX-1)-PBF
13090   FOR P=PCN TO PNX-1
13100     IF DNO(P)=1 THEN W1=W1+U
13110     VR41=VR41+U*U
13120   NEXT
13130 WEND
13140 VR41=N1*N2/(N2N*(N2N-1))*VR41
13150 IF VR41<=0 THEN ELSE 13180
13160   U41=0
13170   GOTO 13200
13180 'ELSE
13190   U41=ABS(W1)/SQR(VR41)
13200 'ENDIF
13210 WILC(1)=WILC(1)+1: LSET WILC$="No"
13220 IF U051<=U41 THEN WILC(2)=WILC(2)+1:LSET WILC$="* "
13230 IF U011<=U41 THEN WILC(3)=WILC(3)+1:LSET WILC$="**"
13240 PRINT #1, USING "   GW=###.# <u=###.###&&>";W1;U41;WILC$
13250 WEND
13260 IF AN$="1" THEN OPEN "B:RNDP1P1.RES" AS #3
13270 IF AN$="2" THEN OPEN "B:RNDP1P2.RES" AS #3
13280 PRINT #3, TTES(1)
13290 PRINT #3, TTES(2)
13300 PRINT #3, TTES(3)
13310 PRINT #3, WILC(1)
13320 PRINT #3, WILC(2)
13330 PRINT #3, WILC(3)
13340 CLOSE #1
13350 CLOSE #2
13360 CLOSE #3
13370 '
13380 '
13390 END

```

4. プログラムの作成および実行

4.1 BASICインタプリタ上でのプログラム作成

まず、BASICインタプリタ・コンパイラ (MS-DOS版) と乱数生成ロードモジュールを含むMS-DOSシステムフロッピーをパソコンのディスク装置 #1 にセットし、電源を入れてMS-DOSを立ち上げる。ついで、例えば次の下線部のようにタイプする。

A > N88BASIC /F:4/S:256/T:RUN "INITIAL" □

ここで /T:RUN "INITIAL" は、BASICインタプリタシステムの立ち上がり直後に INITIALプログラムを実行することである (この目的には不要だが)。

BASICインタプリタのコマンドモードでのプログラムの作り方は、ふさわしい参考書がたくさん市販されているので、ここでは割愛する。ただし、プログラム作成中にEDIT.␣をタイプすると、それ以後はROLL UP および ROLL DOWNキーの押下でテキストの高速スクロールができるようになることは知っている。

プログラムのタイプが完了したら、テキストの先頭へスクロールさせ、行番号10000の頭の1から'までをスペースで画面から消去し、␣キーを押す。プログラムがフロッピーにセーブされたら、MS-DOSへ戻すためにSYSTEM␣をタイプする。なお、これとは別のうまいやり方として、ワープロソフト上でプログラムを作成する方法もある。

4.2 BASICインタプリタ上でのプログラムのテスト実行

プログラムの作成後、新しい5" 2DDフロッピーを数枚用意し、MS-DOS下で次のコマンドをタイプする。

```
A>FORMAT B:/9␣
```

画面の指示にしたがって、ディスク装置#2で新しいフロッピーをフォーマットする。次いで、BASICインタプリタに戻す。

```
A>N88BASIC /F:4/S:256␣
```

BASICインタプリタが立ち上がるので、

```
LOAD "PICKRND"␣
```

とタイプしてプログラムをロードする。テストの実行時間を節約するため、10110行を以下のように変更したのち（フロッピーにセーブしないこと！）、RUN␣で実行する。

```
10110 MXREC=10: ASCO=ASC("0")
```

PICKRNDプログラムが正常に完了したら、引き続きRUN "TESTRND"␣とタイプして先の10組までの検定結果が画面に表示されることを確認する。

4.3 BASICプログラムのコンパイル

BASICインタプリタではプログラムの実行速度が遅いので、コンパイルしたものを走行させる。ここで、忘れず次の修正を"PICKRND"に施した後、再びフロッピーにセーブすること。ただし、修正後のプログラムは、もはやインタプリタの下では実行できないことに十分注意する（会報, No.23, March.参照；暴走する！！）。

```
11190 ' < get the Base-Address of RNDINT$ on N88BASIC(MS-DOS) >  
11200 'IF RELOC=0 THEN BASINT=VARPTR(RNDINT$,1)  
ELSE BASINT=SEGPTR(6) ' ---- SEGPTR(7) for  
file-buffer
```

11210 ' < get the Base-Address of RNDINT\$ on N88BASIC Compiler(MS-DOS
) >

```
11220 IF RELOC=1 THEN BASINT=SEGPTR(8)  
ELSE BASINT=SEGPTR(7)
```

コンパイルは次の要領で行う。下線部はキー入力を指す。

```
A> BASICC  
.....  
Source filename [.BAS]:PICKRND  
Object filename [PICKRND.EXE]:  
Source listing [NUL.LST]:  
*** NO ERROR ***  
.....  
PICKRND SUCCESSFULLY COMPILED  
A> ■
```

同様に “TESTRND” についても行うが、このプログラムにはコンパイルに先だって修正しなければならない部分はない。

4. 4 コンパイルされたプログラムの実行

MS-DOS上で次のようにタイプし、画面の指示にしたがってフロッピーをセットすると、P₁P₁（帰無仮説）およびP₁P₂（対立仮説）の乱数が10000組ずつフロッピーに記録される。

```
A> PICKRND
```

完了後は（けっこう時間がかかる）、引き続き

```
A> TESTRND
```

をタイプしてP₁P₁あるいはP₁P₂のいずれかのファイルを検定させる。検定結果はそれぞれ“RNDP1P1.RES”あるいは“RNDP1P2.RES”という名のファイルに記録される。これらの結果は、

```
A> TYPE B:RNDP1P1.RES もしくは A> TYPE B:RNDP1P2.RES
```

とタイプすることにより、画面に表示できる。

5. 結果

まず、8：8（8×2群）の組合せについて実行し、“RNDP1P1.RES”と“RNDP1P2.RES”の2つのファイルをつくらせた。このうち前者のファイルの内容を前述の方法で画面表示したところ、

```

10000  →   t-検定の総検定回数
   371      5%有意の数
    46      1%有意の数
10000  →   順位和検定の総検定数
   418      5%有意の数
    42      1%有意の数

```

という数値が得られた（各数値の右にはこれらの数値が持つ意味を添えた）。このファイルは同一の分布 P_1 から抽出された8：8のデータを1万組検定した結果であり、帰無仮説のモンテカルロ実験になっている。ここで、10000回の比較のうち5%で有意な結果が500回で、1%で有意な結果が100回になっていれば、公称の有意水準が確保されていると判断できるわけである。しかし、この例のt-検定では、5%のつもりで検定しても、有意水準3.71%で検定したことになっており、その分だけ有意差が出にくい状態にあると考えられる。一方、後者のファイルには、わずかに異なる分布 P_1 と P_2 から抽出された8：8のデータを1万組検定した結果が書き込まれている。ここでの検定は対立仮説のモンテカルロ実験であり、‘有意差ありの回数の割合’がその有意水準での検出力となる。したがって、対立仮説のモンテカルロ実験で‘有意差ありの回数の割合’がなるべく大きくなるような手法が優れている。

ついで、例数を増加させたときに‘有意差ありの割合’がどの様に影響されるかを検討するため、20：20のデータについても同様にプログラムを実行させた。これらの結果を先の8：8のデータの成績と併せて次表にまとめた。なお、‘有意差ありの回数の割合’はいずれもパーセントで表記した。

検定手法	有意水準 5%				有意水準 1%			
	帰無仮説		対立仮説		帰無仮説		対立仮説	
	8:8	20:20	8:8	20:20	8:8	20:20	8:8	20:20
t-検定	3.71	4.56	12.28	33.22	0.46	0.60	2.48	11.38
順位和検定	4.18	4.97	14.69	30.95	0.42	0.80	2.59	12.28

今回の例題のように比較的例数が少なく、同位が多い指数分布データの場合でも、順位和検定の5%有意水準は約4.2%であり、公称の有意水準とあまり違っていない。しかも、この時のt-検定の有意水準が3.7%しかないことから、順位和検定が有意水準を確保する点でt-検定と比べて劣っているのではないかと心配す

1. 緒言

多数の実験動物を用いる毒性試験では、統計学的手法としては群間の比較検定が一般的であり、特に検定のような1対1の検定や、多重比較のうち群間に順序があることを仮定しない検定などが常用されている。したがって、有意差の現れ方によっては、平気で下のよう
にレポートする試験責任者や、それを強要するスポンサーが現れる可能性がある。下の表で
数値は群平均であり、対照群に対して有意差があれば"*"を記すものとする。

対照群	処置 I	処置 II	処置 III	結果記載文章 (例)
100	105	110	115*	処置IIIで有意だが、用量依存性が確認できないので意味のある変化かどうか不明である。
100	105	115*	110	用量依存性がないので有意差は無意味な偶発的変動である。
100	115*	105	110	
100	115*	120*	110	
100	110	120*	115*	
100	120*	115*	110*	
100	115*	110	120*	用量依存性がなく、処置 I の有意差は偶発的な変動である。

試験方法を変えて、もっと多数の用量段階を設け、各少数匹の動物に投与するなら、各測定データは概ねその前後の測定データと関連性を持って変動するはずだから、グラフにすると一般的な群間比較試験よりもっとビジュアルに毒性が見えてきて、上記の恣意性を回避することができるのではないだろうかと思われた。今回、グラフの最も単純なパターンとして直線を想定し、線型回帰を用いて群間比較と同様な目的の検定ができないかどうか検討した。

2. 群間比較検定

対照群と処置群一つだけの実験を行い、Student の t 検定で有意差をみることにする。

対照群と処置群で観察される変数を、 X_1, X_2, \dots, X_n と Y_1, Y_2, \dots, Y_n とし、その標本平均を \bar{X}, \bar{Y} とすると、

$$Z = \frac{(\bar{Y} - \bar{X})}{\sigma \cdot \sqrt{2/n}} \tag{1}$$

は、母平均 δ 、分散 1 の正規分布に従って分布する。すなわちこの分布に従って、値が確率的に変動する。もし、

仮設 $H_0: \delta = 0$

が正しければ、Z は標準正規分布に従う。それゆえ、観測された Z の値が

$$|Z| \geq 1.96$$

であれば、有意水準 (危険率) 5% で有意差ありとすることができる。

(すなわち、このときに仮設 H_0 を棄却することによっておけば、このような判断のルールに

おける第1種の過誤の確率は5%である。)

σ が未知の場合、仮設 $H_0: \delta = 0$ を検定するには、普通 t -検定を用いる。すなわち、

$$\frac{|\bar{Y} - \bar{X}|}{\sqrt{V} \cdot \sqrt{2/n}} \geq t \quad (2n-2, \alpha/2) \quad (2)$$

ならば、仮設 H_0 を棄却する。ただし、

$$V = \{\sum (X_i - \bar{X})^2 + \sum (Y_i - \bar{Y})^2\} / (2n-2)$$

である。ここでもし、

$$|\bar{Y} - \bar{X}| / \sqrt{V} = 1$$

ぐらいのときに仮設を棄却するというルールが経験的に自然、というのであれば、 $n=9$ ぐらいにすることになる。実際 $n=9$ のとき、 $2n-2=16$ 、 $t(16, 0.025) = 2.120$ で、(2)は、

$$\frac{|\bar{Y} - \bar{X}|}{\sqrt{V}} \geq 2.120 \cdot \sqrt{2/9} = 0.9994 \quad (3)$$

となる。

例えば、各群の匹数がどれも9~10匹ぐらいで、標準偏差も群間で差がなさそうなとき、標準偏差と同程度の平均値の差がみられるなら、有意差を疑ってみるのが良いということになる。

ではこのとき、検出力が90%となるのは、群間の母平均がどれくらい離れているときであろうか。それを計算するには、「毒性・薬効データの統計解析」(以下テキストという) §4.3の説明と簡約統計数値表(以下数表という)の表5.1を用いて、

$$1 - \beta = 0.90, \nu = 9 \times 2 - 2 = 16 \rightarrow \lambda = 3.455$$

$$\therefore |\delta| = \lambda \cdot \sqrt{2/9} \cdot \sigma = 1.629 \cdot \sigma$$

と計算すればよい。すなわち、母標準偏差の約1.63倍の母平均の差があれば、約90%の確率でそれを検出できることになる。もし標準偏差が $\sigma = 15$ ぐらいであれば、母平均の差が $\delta = 24.5$ ぐらい以上になってはじめて、確率90%で有意差があると判断できるわけである。

蛇足ながら、厚生省ガイドラインの亜急性毒性試験の項では、1群を10匹以上とすることを推奨しているが、(3)によって簡易的に有意差をある程度判断できるように考慮されているのではないかと思われる。

3. 線型回帰を用いる試案

今 $2n$ 匹を実験に用い、各動物に用量 x_1, x_2, \dots, x_{2n} ($0 \leq x_i \leq 1$)を投与し、線型回帰における回帰係数が0か否かを検定し、0でない場合毒性ありとすることを考える。なお、用量の対数を x_i とした方がよいかも知れないが、この議論の本質に関わることではないので深く考えないことにする。

測定値として Y_1, Y_2, \dots, Y_{2n} を得たとする。このデータについて、

$$Y_i = \alpha + \beta x_i + U_i \quad \text{ただし、} U_i \text{は} N(0, \sigma^2) \text{に従う確率変数} \quad (4)$$

という構造モデルが成り立つとき、

$$b = \frac{\sum (x_i - \bar{x}) \cdot (Y_i - \bar{Y})}{\sum (x_i - \bar{x})^2} \quad (5)$$

は、 $N(\beta, \sigma^2 / \sum (x_i - \bar{x})^2)$ に従って分布する。

$H_0: \beta = 0$ が成り立つとき、 σ が既知とすると、 b は、

$$Z = |b / \sigma| \cdot (\sqrt{\sum (x_i - \bar{x})^2}) \geq 1.96 \quad (6)$$

ならば、有意水準5%で有意差ありとすることができる。

実際は σ が未知であろうから、検定方式は有意水準5%の両側検定で、

$$|b|/\sqrt{V}|(\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2}) \geq t \quad (\text{d.f.}=2n-2) \quad (7)$$

のときH0を棄却することになる。

この場合、2n、すなわち、総動物数を一定にしたまま、検出力を大きくするには、どうしたらよいだろうか？

前と同じ計算で、2n=18の場合検出力が90%となるのは、回帰直線の勾配をβとして、

$$\lambda = |b|/\sigma |(\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2}) = 3.455 \quad (8)$$

より、 $|b| = 3.455 \cdot \sigma / (\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2})$ となる。できるだけ緩い勾配で有意差ありとしたいなら、 $\sum(x_i - \bar{x})^2$ をなるべく大きくすればよい。そのためには各 x_i をその平均値からできるだけ離せばよく、結局すべての x_i に0か1を均等に割り当て、平均=0.5となるようにすればよいことになる。

例えば、合計匹数が18匹の場合、9匹ずつを両端の用量に割り振ればよく、このとき、

$$\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2} = \sqrt{18 \times 0.25} = 2.121$$

だから、検出力90%となるのは、

$$|b| = 3.455 \cdot \sigma / 2.121 = 1.629 \cdot \sigma$$

のときとなる。

この構造モデルでは、対照群での母平均はα、処置群での母平均はα+βxのx=1での値だから、 $\delta = \beta \times 1 = 1.629 \cdot \sigma$ ぐらいの差に対して、検出力が90%になることになる。これは前節の議論の結果と同じである。これは偶然のことであろうか？

そうではない。実はこれはまったく同じことをしているのである。実際、

$$x_1 = x_2 = \dots = x_n = 0 \quad x_{n+1} = \dots = x_{2n} = 1$$

のとき、 $x = 0.5$ であり、

$$b = \frac{(-0.5)(Y_1 + Y_2 + \dots + Y_n) + (0.5)(Y_{n+1} + Y_{n+2} + \dots + Y_{2n})}{2n \cdot (0.5^2)} \\ = (Y_{n+1} + Y_{n+2} + \dots + Y_{2n})/n - (Y_1 + Y_2 + \dots + Y_n)/n \quad (9)$$

$$\sqrt{\sum(x_i - \bar{x})^2} = \sqrt{2n \cdot (0.5^2)} = \sqrt{n/2}$$

だから、(7)式の左辺は、

$$| \text{処置群の平均} - \text{対照群の平均} | / \{ \sqrt{V} \cdot \sqrt{2/n} \}$$

になっている。

これに対し、用量を等間隔にして、2m匹を用いたとすると、

$$x_1 = 0, x_2 = 1/(2m-1), \dots, x_i = (i-1)/(2m-1), \dots, x_{2m} = 1$$

であり、

$$\sum(x_i - \bar{x})^2 = (2m^2 + m) / (12m - 6)$$

だから、これが1群n匹の場合の統計量の分母 $n/2$ に等しくなるためには、

$$(2m^2 + m) / (12m - 6) = n/2$$

より、 $m = \{ (6n - 1) + \sqrt{(36n^2 - 36n + 1)} \} / 4$ となり、

n=9に対しては、m=26、2m=52となる。

言い替えれば、無処置対照($x_1 = 0$)から最大用量($x_{2n} = 1$)まで1匹ずつに当間隔に用量を割り当てて実験し、得られるデータから線型回帰によって用量依存性を検定しようとする場合、対照群と最大用量群各9匹を用いた試験による群間比較検定と同程度の検出力を得ようとする、動物が52匹必要となるということである。

4. 考察

以上の検討から、ある上限までの用量で実験する場合、1匹ずつに等間隔の用量を設定して実験するよりは、その両端の用量に全動物の半数ずつを割り当てた2群の実験を実施する

方が、反応の有無を調べる上でよりよいという結論が得られた。

私がここで問題提起したかったことの本質は、どんな統計手法がよいかということ以前に、いかにしたら毒性屋の興味を「毒性反応が用量とどんな関係があるかを吟味しよう」という本来の方向に持ってこれるか？ということであり、ひとつのやり方として、データのグラフ化を提起し、目でみて用量依存的に変化している部分に線型回帰を適応したらどうかということであったが、はじめから行き詰まってしまった。

実際の毒性試験の構成は周知のように群間比較であるが、対照群と最高用量群だけではなく、「最大無作用量」にするつもりで低用量群、および中程度の毒性を調べるつもりで中間用量群（1群以上）を加え、少なくとも計4群を設けている。

このような群構成で、毒性反応が用量とどんな関係があるかを吟味しようというのが理想なのかも知れないが、企業内あるいは受託試験機関における多忙な形式的毒性試験の試験責任者にとっては、自ら望んでなかったわけではないだろうが、そのようなお上品な理念にはほとんど縁がない。最大無作用量が確保できていれば一安心であり、最高用量群で何らかのあまり致命的でない毒性（過剰な薬利作用でもよい）が発現していれば”GOOD!”であり、さらにそれがライバル物質よりも軽微であればなお良い。その毒性について文献的に考察できれば”BEST”であり、立派な論文を投稿できるチャンスも出てくる。中間用量群は決して「用量反応関係の傾向を知るため」にあるのではなく、第1節で述べたようなやり方で、少しでも「毒性ありと言いつぎる間違いが少ないように」活用するものである。用量依存性を検定する方法としては、用量に対して反応が単調に変化するときに有意差ありとする検定法がいくつかあると聞かすが、毒性方面では文献的にはまだあまり一般的ではないので、率先して使うものはばかられるし、××省も別に文句を言っていないので昔ながらの△△検定で行こう。というのが相場となる。

企業が新薬開発にしのぎを削るようになり、GLPやら動物愛護とやらでせちがらい世の中になってくると、毒性学は学問ではなくなるのではないだろうか。

5. 謝辞

発表時にほとんど大部分の手直し、および私になりかわっての詳細な解説をしてくださった吉村功先生に感謝申し上げます。この改訂版は、先生からご指導いただいたことをもとに作成いたしました。

なお、吉村先生から、データの傾向に単調増加性があるときに、 H_0 ：「毒性がない」を棄却するような検定手法として以下の方法があることを教えていただきました。

累積法、パーソロミューの方法、ウィリアムズの方法、シャーリー・ウィリアムズの方法、評点法

これらの各方法の比較について先生は、「『分散分析』（広津千尋；教育出版、第6章）にかなりの検討結果が載っているが、われわれの目的にはまだ十分ではない。なるべく早くより詳しい検討を試みるのが本研究会の課題である。」と、結ばれています。

以上

★★★★★★★第33回定例会出席者名簿★★★★★★★

日時：1988年1月23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）
椿 広計（慶応義塾大学）

- | | |
|--------------------|--------------------|
| 1 石橋直久（ミドリ十字） | 17 朝野芳郎（エーザイ） |
| 2 高野郁己（ 〃 ） | 18 高橋行雄（日本ロシュ） |
| 3 山下久美（和光堂） | 19 渡辺敏彦（科研製薬） |
| 4 田村博信（日本新薬） | 20 花房 孝（メクト） |
| 5 小崎章夫（鐘紡） | 21 岡本博夫（森下製薬） |
| 6 村野弘行（持田製薬） | 22 秦 正弘（鳥居薬品） |
| 7 山岡秀明（住友化学工業） | 23 濱田輝之（サンド薬品） |
| 8 長尾一洋（サンド薬品） | 24 児島勝明（中外製薬） |
| 9 吉家重夫（協和発酵） | 25 馬瀬友彦（富山化学工業） |
| 10 温井一彦（住友製薬） | 26 東野浩司（日本製薬） |
| 11 春田龍司（東菱薬品） | 27 中村 滋（ロート製薬） |
| 12 松本道治（日本バイオアッセイ） | 28 五島滋喜（大鵬薬品工業） |
| 13 下井信夫（ユックムス） | 29 渡部一彦（大塚製薬） |
| 14 半田 淳（日本化薬） | 30 正木文夫（富士生物科学研究所） |
| 15 大川 豊（浅田飴本舗） | 31 野口知雄（アップジョン） |
| 16 荒川和仁（ヘキストジャパン） | 32 玉井康治（センチュリリサーチ） |

- | | |
|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 3 3 山下哲司 (ロート製薬) | 5 7 岡本伸二 (参天製薬) |
| 3 4 東宮秀夫 (住友製薬) | 5 8 萩原孝一 (セローノジャパン) |
| 3 5 平尾昭法 (日研化学) | 5 9 中村清美 (") |
| 3 6 坪田邦広 (日本シェーリング) | 6 0 佐々木貴 (ファルミタリア) |
| 3 7 徳富 淳 (協和発酵) | 6 1 佐々木晶子 (") |
| 3 8 池田正己 (日本ハイボックス) | 6 2 藤井 興 (三共) |
| 3 9 服部充晴 (日本生物化学センター) | 6 3 小林紀彦 (バイエル製薬) |
| 4 0 高橋昌三 (日本チバガイギー) | 6 4 岡山峰伸 (日水製薬) |
| 4 1 芳尾莊吉 (台糖ファイザー) | 6 5 桑山典之 (帝国臓器製薬) |
| 4 2 富安泰山 (") | 6 6 会田陽子 (小玉) |
| 4 3 堀江成光 (参天製薬) | 6 7 中沢隆弘 (エーザイ) |
| 4 4 井野裕子 (日本ロシュ) | 6 8 兼沢 敦 (湧永製薬) |
| 4 5 滝沢 毅 (") | 6 9 大導寺俊平 (科研製薬) |
| 4 6 相馬義徳 (") | 7 0 阿部俊一 (ミドリ十字) |
| 4 7 大塚芳正 (持田製薬) | 7 1 野田 勉 (大阪市立環境科学研究所) |
| 4 8 安田広行 (住友製薬) | 7 2 三内貞子 (日本生物科学研究所) |
| 4 9 今溝 祐 (東洋醸造) | 7 3 桃川聖司 (日本新薬) |
| 5 0 田中 健 (日本科学技術研修所) | 7 4 有賀 俊 (") |
| 5 1 金原保弘 (三共) | 7 5 五十嵐幸信 (住友製薬) |
| 5 2 金子泰久 (アップジョン) | 7 6 関島 勝 (相互生物医学研究所) |
| 5 3 本川 裕 (麒麟麦酒) | 7 7 野口 (東菱薬品工業) |
| 5 4 長谷文雄 (日本ルセル) | 7 8 今井節夫 (動物繁殖研究所) |
| 5 5 永見俊之 (日本農薬) | 7 9 小林高之 (鳥居薬品) |
| 5 6 田村 (津村順天堂) | 8 0 五十嵐真一 (中外製薬) |
| | 8 1 橋本修二 (国立公衆衛生院) |

〔事務局だより〕

26号をお届けします。今年の安全研は、次なる大きな活動のための充電の時かな、と思いつつ迎えたのですが、どうして忙しく、もう恒常的にいろいろな仕事に追われる毎日です。それでも、定例会の内容を完全にこの会報に反映させるところまでいっていません。講演の録音テープと、興味深い質疑も、次第にたまってきています。会員からの声も、もっともっと吸い上げていかねばならないでしょう。また、会報で補いきれないところは、単行本の形でまとめるべく、準備中です。

今後とも、この自由な研究会の雰囲気の中からは、医薬の安全性に関するデータ解析の理解が共有されていくよう、仕事を進めたいと思います。

なお、『毒性薬効データの統計解析』初版をご購入の方で、正誤表をお持ちでない方は、小社までお申しつけ下さい。 (M. O.)

♥♥♥次回の定例会のお知らせ♥♥♥

第36回 日時：1988年10月 8日(土) 場所：総評会館

第37回 日時：1989年 1月21日(土) 場所：総評会館

医薬安全性研究会 会報NO. 26

昭和63年7月20日発行

編集・発行 ㈱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

FAX 03(255)6847

振替 東京8-71335

印刷・製本 ㈱ナガノ印刷

1988©