

# 医薬安全性研究会

会報 No. 29

Oct. 1989

## 目次

<前 付>

\*医薬安全性研究会スケジュール

---

医薬品の各国生殖発生毒性試験法の概要及び比較

国立衛生試験所 田中 悟 . . . . . 1

Categoric 検定による腫瘍発生数の検討

食品農医薬品安全性評価センター 小林 克己 . . . . . 11

アンケートの報告

名古屋大学 吉村 功 . . . . . 15

平行線検定と勾配比検定 [連載第5回]

10.2.3. 分散分析 / 10.2.4. 相対効力及び信頼限界

化合物安全性研究所 井本 精一(訳) . . . . . 21

医薬安全性研究会会員名簿 . . . . . 34

『実験データのグラフ表示』正誤表 . . . . . 41

事務局だより . . . . . 42

1989~1990年医薬安全性研究会

これからのスケジュール

☆1989年11月17日(金)~18(土) データ解析講習会(総評会館)

☆1990年1月20日(土) . . . . . 第41回定例会(総評会館)  
『リジッド解析について』 佐野 正樹(大鵬薬品)  
『薬理データにおける%変換の問題点』 松本 一彦(東洋醸造)

☆1990年4月7日(土) . . . . . 第42回定例会(総評会館)

---

★医学・薬学・生物学のための統計学 (吉村 功 著)  
詳細は追ってお知らせします。

なお、遅れております89年度の会費納入業務につきましては、十周年記念定例会  
が終了しましたら、請求書の発送を行ないますので、ご了承をお願い申し上げます。

# 医薬品の各国生殖発生毒性試験法の概要及び比較

田中 悟

国立衛生試験所 安全性生物試験研究センター 薬理部 後世代影響研究室

## (1) 用語の解釈

### 毒性 (Toxicity)

医薬品等の化学物質の生体への適用がその生体に対して有害な反応を引き起こす場合、その能力をいう。

### 生殖発生毒性 (Reproductive and developmental toxicity)

雌雄両性の生殖細胞の形成や次世代の発生など、生殖の過程に対して有害な反応を引き起こす能力をいう。

### 生殖発生毒性試験 (Reproductive and developmental toxicity study)

被験物質が生殖発生毒性を引き起こすかどうかに関する情報を得るために行う動物試験。

### 先天異常 (Congenital abnormalities)

胚・胎仔死亡、胎仔発育遅延、先天奇形、出生後に認められる成長や機能の異常など、正常範囲の変異をこえた発生の偏りで、出生前にその出現が方向づけられており、非可逆的なもので、出生時、出生後の一定時期を経て認識されるものをいう。

### 先天奇形 (Congenital malformation)

肉眼形態学的な異常で、先天異常のひとつ。

### 催奇形性 (Teratogenicity)

医薬品などの化学物質が受精卵の着床後に作用し、生体に対して先天異常を引き起こす場合、その能力をいう。胚・胎仔死亡、胎仔発育遅延を除く先天奇形及び生後の成長や機能の異常を指すという解釈が一般的である。

### 催奇形因子 (Teratogen)

催奇形性の原因となる因子で、化学的催奇形因子には医薬品、化学物質、細胞毒、栄養素等、物理的催奇形因子には放射線、酸素欠乏、音響等がある。

## 胚・胎仔毒性 (Embryotoxicity)

胚・胎仔死亡及び胎仔発育遅延のみならず、奇形発生をも含むという解釈が一般的である。

### (2) 生殖・発生の過程における有害な反応 (障害)

生殖機能の障害 …… 配偶子形成、交尾行動、性周期、排卵、受精、着床などの異常

胚・胎仔発生障害 …… 胚・胎仔死亡、発育遅延、奇形発生

妊娠維持、分娩、哺育の障害 …… 流・早産、周産期死亡、授乳行動などの異常

出生後の成長、発達の障害 …… 身体的、機能的異常 (出生後の影響によるものを除く)

### (3) 奇形発生の原則

#### 発生段階特異性

催奇形因子に対する個体の反応はその発生段階によって異なる。器官形成期は最も感受性が高く、種々の奇形が発生する。

#### 物質特異性

催奇形因子の種類によって発生する奇形はほぼ一定している。

#### 用量特異性

催奇形因子はある用量範囲内において、奇形の発生に用量相関性が見られる。

#### 種・系統特異性

催奇形因子による奇形発現は動物の種や系統によって異なる。サリドマイドによりサルとウサギはヒトにおけると類似の奇形を発現するが、げっ歯類はそうではない。

#### Karnofskyの法則

いかなる化学物質も、適切な量を、適切な時期に与えた場合、胚・胎仔の発生を障害し得る。すなわち、すべての物質は催奇形因子になりうる。

### (4) 生殖発生毒性試験の方法

元々は栄養についての研究から多世代試験という試験方法が考えられたが、サリドマイド事件をきっかけに、従来の方法では催奇形性に関する情報が必ずしも十分でなかったことから、三種類の試験を行って生殖発生に及ぼす影響を総合的に調べるという三節試験が

提唱されるようになった。

医薬品については三節生殖発生毒性試験 (three segment reproductive and developmental toxicity test) ……第一節 妊娠前・妊娠初期投与試験、第二節 胎子の器官形成期投与試験、第三節 周産期・授乳期投与試験……があり、農薬、化学物質、食品添加物については催奇形性試験 (teratogenicity test) と多世代生殖毒性試験 (multi-generation reproductive toxicity test) ……通常二世代試験……がある。

多くの国では試験結果の評価を容易にする為に指針 (ガイドライン) という統一基準を定めている。

#### (5) 試験法指針の概要と比較

日本とアメリカ、カナダ、イギリス、EC等の医薬品の生殖発生毒性試験法指針は、それぞれ三節試験という点では同一であるが、歴史的な面、指針に対する考え方から細部で異なる。日本ではサリドマイド事件を契機に胎子の発生に対する悪影響を調べる催奇形性胎子試験法 (Seg. II) を定め、Seg. I 及び Seg. III を追加したのに対して、欧米では世代試験 (Seg. I) を基礎に、Seg. II 及び Seg. III を追加した。すなわち、日本では生殖発生の期間を三期に区分し、それぞれの時期に被験物質を投与することから、各試験法には、妊娠前及び妊娠初期投与試験、胎子の器官形成期投与試験、周産期及び授乳期投与試験というように投与時期による名称が付けられている。一方、欧米では Seg. I は受胎能及び生殖全般に対する影響を見る為、生殖発生の全期間に渡って連日投与し、その為、生殖能試験と呼び、一方、Seg. II は催奇形性試験、Seg. III は周産期及び授乳期試験と呼んでいる。

詳細にみると、投与時期では Seg. I の雌のみが異なっているが、その他は表現が異なっても本質的に差はない。日本では交配前2週間、交配期間、主要な器官の形成が始まるまでの妊娠7日までであるのに対して、欧米では交配前2週間から仔動物の離乳までと長い。一方、検査項目では Seg. I 及び Seg. II で大きく違い、Seg. III でも少し異なる。Seg. I については日本では妊娠雌は原則として全例妊娠末期に帝王切開し、胎子検査をするのに対して、欧米では半数は妊娠13日 (USA, カナダ) または妊娠末期に帝王切開し胎子検査するが、残りの半数は自然分娩させ分娩、哺育に及ぼす影響を調べる (カナダでは行動、視覚・聴覚についても検査)。Seg. II では欧米では、全例妊娠末期観察で終了するのに対し、日本ではげっ歯類の場合1/3を自然分娩させ生後の成長、機能発達、生殖機能についての検査が要求される。また、Seg. III でも欧米では離乳期で観察を終了してもいいが、日本では Seg. II の生後観察と同等の検査が要求される。

## (6) 指針の国際的整合性

生殖発生毒性試験法指針では、日本と欧米の間で投与時期、検査項目の面で生殖発生毒性に対する考え方に差があるが、目的とするところは同一である。この点で、非関税障壁ではないかという外国からの要望もあって、厚生省では研究班を組織して検討を行ってきた。現在その答申が案の形で公表されており、指針そのものは変えず、試験結果の評価の国際的合意をはかることで対応できるとしている。すなわち、投与時期における Seg. I での違いは、欧米の投与時期がわが国の期間をカバーしていることから、外国の基準で行なわれた試験でもそのデータは評価の対象になる。投与量では Limit 試験のような上限は明記してはいないが、高用量で体重、一般状態等になんらかの影響がでるまでできるだけ大量を投与すべきと言う点では、諸外国と差はないと考えられる。検査項目では、Seg. II はそのままでは出生後観察のデータが不足なので、原則として追加試験する必要がある。ただし、Seg. I で検討されている場合、そのデータで代用出来る可能性はある。この答申についてはまだ厚生省では正式に決定していないので、現行では外国データの一部についてはそのままでは評価の対象にならないと考えたほうがいい。

Q：輸出を考えて、外国の指針にあわせて日本で試験し厚生省に申請した場合、心証的に悪くなることはないか？

A：心証が悪くなることはない。しかし、日本で開発し、販売するなら日本の指針で行なうべきで、なぜ別基準で行なったかその理由を明確にする必要があるのではないか。

Q：投与液量の基準は、たとえば Seg. II では妊娠 0 日か 7 日かどちらの体重がいいのか？

A：どちらでも差し支えないと思うが、投与開始日の体重を基準にするのが一般的である。また最新の体重を基準にしてもよい。ただし、Seg. I の妊娠前や Seg. III の出産後では最新体重で投与すべきではないか。

## (7) 生殖発生毒性試験のエンド・ポイント

### 雄・雌親動物

体重、剖検所見、器官重量（生殖関連器官）、病理組織学的所見、性周期、交尾率、受胎率、妊娠率、妊娠期間、分娩率、哺育率等のインデック

## 胚・胎仔

黄体数、着床前胚喪失、着床数、着床率、胚胎仔死亡率、同腹胎仔数、奇形・変異発生率（外表、器官、骨格）…… 総、個々の奇形・変異単位

## 出生仔

出生率、同腹仔数、一般症状、成長（体重）、生存（死亡）率、性比、奇形・変異発生率、性成熟時期、身体的発達指標、機能的発達指標、生殖能、剖検所見、器官重量、病理組織学的所見

Q：奇形と変異の区別は？

A：奇形と変異の明確な区別は困難であり、あまり厳密に考えなくてもよいのではないか。

Q：薬物の母獣血漿中濃度、母乳中濃度などは通常測定するのか、するなら何時がいいか？

A：母獣血漿及び乳汁中濃度や胎仔移行性などは吸収、分布、代謝、排泄試験でチェックしており、考察の際の理由付けに用いる。外国の基準で行なった Seg.I 試験の生後観察の結果を Seg.II などに代用できるかの判断材料の一つに母獣血漿中濃度の同等性があるが、それが何時の時期が最良かのデータは持っていない。測定の目的を考慮し実験者が考えるべきであろう。

## (8) 生殖発生毒性試験のデータの表示方法

### 例

試験母獣数 (no. of dams examined), 着床数 (no. of implants)\*, 生存胎仔数 (no. of live fetuses)\*, 性比 (sex ratio (male/female)), 生仔体重 (body weight (g) -male, female-)\*, 死亡胚数 (no. of dead implants)\*\*, 早期死胚 (early death)\*\*, 後期死胚 (late death)\*\*, 検査胎仔数 (no. of fetuses examined), 奇形胎仔数及び発生頻度 (no. and incidence of anomalies)\*, 骨化数 (no. of ossification) 等

\* : Mean ± SD

\*\* : 総発生率 (total incidence) - 腹単位 (litter) : 各母体単位の発生率の群平均

## (9) 生殖発生毒性試験の評価

### 試験計画の評価

ガイドラインをベースとした適切な試験計画。ただし、細部にわたってそれにとらわれる必要はない。

### 試験環境の評価

GLP と関係する。

### 試験技術の評価

十分な知識と経験が必要である。

### 試験結果の統計解析と評価（データの信頼性および用量・効果関係）

離乳までの仔の検査パラメーターは一腹単位が一般的。その他に生殖試験用に特に指定されている方法はない。なにで保証するか。Background Data は一例。生殖・発生毒性には閾値があると考えられる。

### 無影響量（NOEL）の推定

発癌性試験では実質安全量という考え方がある。

### 作用機序の探求

試験結果が催奇形性陽性の場合必要である。

### ヒトへの外挿

生体内運命、暴露量などを考慮、作用機序も考慮して行う。

## (10) 催奇形性の評価システム

### 因子の一覧

各因子で点数付けを行ない、総点が高いほどヒトでの催奇形性の可能性が高いと判断する。

#### 1) 催奇形性を示した動物種

2種以上

1種

陽性反応：1種、陰性反応：1種以上

#### 2) 投与経路との関連性

関連のある経路、ヒトにおけると同様な方法

関連のある経路、ヒトの暴露を考慮すると異なった方法



関連のない経路

3) 発生効果の多様性と性質

奇形が体重減少や死胚増加等他の変化を伴っているか

4) 腹間での発生効果の分布

多数の腹に影響を受けた胎仔が認められているか

5) 腹当たりの影響を受けた胎仔数

6) 希な奇形 対 ありふれた奇形 希な奇形の発生は薬物の影響を疑う

7) 胎仔での影響量/母体での毒性量

(11) 生殖発生毒性の危険性評価

1) Hazard identification

動物データその他から認められている障害がヒトで起こる可能性があるかどうかを判断する。ヒトでの疫学データがあればベスト。

2) Dose-response assessment

ヒトで障害が起こる可能性があるとは判断された場合、用量反応性の有無、無影響量 (NOEL : non observed effect level) : なんら変化の認められない量 …… 実質安全量 (用量反応曲線から統計学的に推定された量) とは違う …… の推定、safety factor の検討 (NOEL 及び実験精度から推定、通常動物データから推定する時は種差 10 倍、不確実要素 10 倍計 100 倍、ヒトからの場合は safety factor はない) を行う。

3) Exposure assessment

ヒトがその化学物質に実際にどの程度の量で暴露される状態にあるのか (医薬品の場合、用量)。どのような層のヒトにどの位の量が暴露されるかを推定する。

4) Risk characterization

以上をまとめてヒトに対してその薬物が危険かどうかを判断する。safety factor、ヒトへの暴露からみて危険量がヒトに入っていくかを判定する。

5) Risk management

行政的な規制措置。使用禁止、使用上限の決定等。

6) Risk communication

科学的データの利用、科学者は得た情報は公表して知らせるべきである。

## (12) 背景・対照データとの比較

背景・対照データは99%まで薬物効果を否定するのに使われているが、背景・対照データの範囲内にあるから薬物によるものではないという否定は正しいか。得られた奇形が自然発生的にあるものなのか、きわめて稀なものなのか、発生頻度は自然発生の場合と比較してどうか、といったことを判断するために背景・対照データを利用する。

## (13) 統計学的有意差と生物学的意義（有意差）

ある項目に用量反応性のある変化がみられ、統計学的に処理をすると有意差が出るが、生物学的には意義がないので薬物による影響でないとは判断する場合、単に生物学的に意義がないだけでは第三者が理解しがたく、その理由と根拠を明確にする必要がある。

## (14) 試験の繰り返しとデータの信頼性

ある試験でなんらかの変化が出たが、二回目ではその再現性がとれなかった場合、薬物効果でない、あるいは再現性が低いので問題ないという考え方がある。何回繰り返すべきか根拠はないが、再現性が低い場合はできれば更に追試するなりして明確にすべきであろう。

Q：バイオテクノロジーによる医薬品の場合の生殖試験は？

A：一般医薬品とは別で、ケースバイケースと考える。ガイドライン（薬審243, '84.3.30、薬審1-10, '88.6.6）が出ているが、実験を行う側でこれはこう言う理由でいらない、評価できるという理由付けを明確にすればいいのではないか。

Q：外国データの受入の場合、不足部分について追加試験を行う時、例数はどう考えればいいのか、又、無影響量を求める追試の場合影響の出ていなかった項目ははぶいてもいいか？

A：例数については、統計学的な問題もあり、ガイドラインで求める最低限度の数は確保したほうがいい。1、2匹少ない位は問題にならないと思う。無影響を求める追試については、項目を絞ってもいいが、体重のような基本的な項目は入れるべき。

Q：放射線などで人間の精子とハムスターの卵子を受精させ、生死をみる試験（旭川医大）や、胎仔培養による試験が生殖試験の方法論を変えていくとしたら、従来法との整合性をみるなどの問題がでるが、実際はどうか？

A：In Vitro試験法などスクリーニングシステムが開発されてきているが、新医薬品を開発する場合の非臨床試験としてみるとまだ完全に代用になる段階ではない。機序の解明、ヒトへの外挿の場合有用な方法で、今後期待されている。

Q：臨床試験（Phase I）に入る際、どの段階までの生殖試験が必要か？

A：従来はSeg. IIが重視されていたが、成人男子を使うPhase Iでは精子形成に悪影響を与えるおそれのある薬物ではSeg. Iが必要である。

Q：他の毒性部門にくらべ生殖試験は統計学に対して積極的でないようだが、権威ある先生がt検定やカイ二乗検定、順位和検定ですましているためか？

A：生殖発生毒性部門が積極的でないとは思わない。二群を前提にした方法を多群に応用するのはおかしいが、どの方法が適切でどの方法が悪いと言い切るだけの統計学的知識はない。いい方法があれば教えて欲しい。生殖試験だけが特殊ということはない。

Q：統計ソフトの品質については厚生省はどうかんがえているのか？

A：使ったソフトが適切でなく処理結果が誤りであれば問題。GLPで問題になるはず。

東大・大橋先生：「日経バイト」にでた内容は多変量、回帰関係の市販パッケージについて非常に意地の悪いデータで、アルゴリズムの作り方による差を問題にしており、通常毒性試験で使う手技については問題はないようである。ただし、市販ソフトに対する歯止めがないことは事実。評価活動が適切になされていない。アメリカでは市場原理がうまく働いて、悪いものは売れないが、日本ではコピーが盛んで問題のあるものでも拡がっていく面がある。

Q：データの統計処理がリッターユニットでされていれば、ノンパラや多重比較などがなかったために申請に支障がでるといふことがありうるのか？

A：現時点ではそのような理由のみで支障があるとは思われないが、適切な統計手

法を用いるべきである。

名大・吉村先生：日本のバイオスタティスティックスが弱体のため、問題があったときでも適切な解答ができない状態にある。一番いいと思われる方法でやっておいて、異論が出たときに、その異論を種に統計学者を巻き込んで考えるようにもっていくのがいいのではないか。日本はどうしてもマンパワーに欠けるので、声を大きくしないと議論さえ出来ない。問題はどんどん出し、具体例などで品質管理などをやっている人を引き込むようにもっていくのがいい。

Q：Seg. II では妊娠を確認した後、群分けする時、片寄りのないようにするにはどうしたらいいか、特に交配期間が長くなると週齢、体重等がそろわなくなり、体重、年齢などを片寄りなくあわせようとするが無作為性に欠ける？

A：出来るかぎり週齢や体重がそろった動物を用い、交配期間もあまり長くない様に、努力する必要がある。特に、交配期間が長くなると群分けの問題のみならず、実験操作上の困難が多く、また結果の評価にも問題が起きるかも知れない。

東大・大橋先生：臨床では過去の特性を押さえておき、新しい症例をどこに割り振ればバランスが取れるか計算するか、確率を変えることでバランスさせるというダイナミックバルランシングというやり方があり、特に癌の領域で盛んである。新しい分野で、数字実験などを行ってみるといいかもしれない。

以上

# Categoric検定による腫瘍発生数の検討

## — 適合性の検定の応用について —

財団法人食品農医薬品安全性評価センター  
小 林 克 己

### 1. はじめに

慢性毒性試験や癌原性試験における腫瘍発生数（率）の統計処理法は、一般的に  $\chi^2$  および Fisher's Exact Test等の Categoric検定が常用されている。

これらの検定法の場合、多くは一定の供試動物に対して検定目的の腫瘍の発生した動物数、この2つの数値（ $2 \times 2$ ）を用いて前述の Categoric検定が実施されている。一種類ずつの腫瘍発生率を検討する場合は本法で満足できる。しかし、種々の腫瘍が1頭の動物に認められた場合や、総発生腫瘍数等腫瘍数の検討が必要となる場合がある。前述の検定法による率（発生個数/全発生個数）の検定では、分子分母とも著しく変化し、有意差なしという判断が見られる。これは発生率に直すとほぼ同程度になるためである。そこで著者は腫瘍発生数の検定に  $\chi^2$  検定に述べられている適合性の検定（標本度数と理論度数の比較）を応用し比較検討した。

### 2. 検討方法

#### 1) データ

当センターで実施した癌原性試験成績を用いた。

#### 2) 解析法

Fisher's Exact Test および  $\chi^2$  検定の適合性検定を用い比較検討した。

### 3. 結果および考察

表-1には Fisher's Exact Testによって各パラメータを吟味した結果を示した。腫瘍の発生数は雄雌とも投薬量に従い増加しているが、有意差がない。この理由は総発生個数を分母に置き発生率で検定しているためである。また、雄各群の悪性腫瘍の発生率はA, B, CおよびD群で、それぞれ 21, 23, 27 および27%とほぼ同様の値を示している。また、雌は26~44%の発生率であった。

次に各発生数、すなわち良性腫瘍発生数、悪性腫瘍発生数および全腫瘍発生数について $\chi^2$ 検定の適合性の検定を用いて有意差を吟味した。

理論度数は1:1である。

検定結果は表-2に示した。良性腫瘍および全発生腫瘍数は雄の対照群のA群に対してB, C, Dの各群とも有意差を示し、一方、悪性腫瘍については対照群に対してC, D群のみ有意差を示した。雌は投薬群すべてに有意差を示した。

以上の結果、供試動物数に対する発生動物数の率の検定は、分母の供試動物数が一定であることから Fisher's Exact Testまたは  $\chi^2$  Test (2×2または2×j) を用い、一方、発生数が異なる場合はこれら各群の数値が独立したものと見て、 $\chi^2$  Test の適合性の検定を応用することによって発生率を処理するのに比べて、検出力が優れていることが判明した。

Table 1. Results of tumors occurrence by analyzed Fisher's Exact Test

Summary of tumors	Groups			
	A	B	C	D
<u>Male</u>				
No. of benign tumors	58	83	89	89
No. of malignant tumors	16 (21%)	25 (23%)	34 (27%)	34 (27%)
No. of total tumors	74	108	123	123
No. of animals with a single tumor	26	13**	9***	13**
No. of animals with a multiple tumor	20	35**	41***	36**
No. of examined animals	50	50	50	50
<u>Female</u>				
No. of benign tumors	40	89	114	60
No. of malignant tumors	18 (31%)	32 (26%)	53 (31%)	48 (44%)
No. of total tumors	58	121	167	108
No. of animals with a single tumor	26	9***	5***	18
No. of animals with a multiple tumor	14	38***	45***	30**
No. of examined animals	50	50	50	50

A; 0 ppm, B: Low dose, C: Middle dose, D: High dose.  
 Significant difference from control(0 ppm): \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001.

Table 2. Results of tumors occurrence by Chi-Square Test  
 --- Comparison of sample and theoretical frequency ---

Sex	Summary of tumors	Groups			
		A	B	C	D
<u>Male</u>	No. of benign tumors	58	83*	89*	89*
	No. of malignant tumors	16 (21%)	25 (23%)	34* (27%)	34* (27%)
	No. of total tumors	74	108*	123***	123***
<u>Female</u>	No. of benign tumors	40	89***	114***	60*
	No. of malignant tumors	18 (31%)	32* (26%)	53*** (31%)	48*** (44%)
	No. of total tumors	58	121***	167***	108***

A; 0 ppm, B: Low dose, C: Middle dose, D: High dose.  
 Significant difference from control(0 ppm): \* p<0.05, \*\* p<0.01, \*\*\* p<0.001.



# アンケートの報告

吉村 功 名古屋大学工学部

会員および7月例会参加者をお願いしたアンケートの結果を報告します。

## 1. いきさつ

7月下旬の日本統計学会の大会で、「統計学の大学院教育」というシンポジウムが企画されていました。そこに、大学卒業後の統計教育のことを報告してほしい、と私がオルガナイザーからいわれました。

私は「医学・薬学・生物学における統計家の供給」というテーマなら報告ができる、ということでそれを引き受けました。そのときは、医薬安全性研究会の現状を報告しようと考えていたのです。しかしいざ報告内容を決めようとしたとき、自分の主観的判断だけでは間違っただけをいうおそれがあると心配になってきました。考えてみると、この会でもそういうことを、正面きって確かめたことがなかったからです。

このことを事務局の大野さんに話して、アンケートをとりたいかと相談したら、まったくそうですねと同意してもらえました。そこですぐ、原案を作り、世話人の方に改善をお願いしました。

質問票を作るとき注意したことは、カテゴリーわけが適切でなければならない、質問が単純明確でなければならない、集計に意味があるものでなければならない、これからの活動に役にたつものでなければならない、ということでした。

私も、統計学を専門にしているものですから、後で笑い者にならないようにと、気をつかったつもりです。

多くの方の協力をいただいて、結局は、次の内容のアンケートを取ることにしました。これを会員の皆さんにお送りしたわけです。

## 2. アンケート内容

質問1、現在の担当業務：

1. 基礎研究（合成・分析）
2. 開発研究（薬理, 安全性, 吸代排, 製剤, QAU）
3. 臨床試験（試験運営, データ解析）
4. PMS
5. 製造
6. 営業
7. 検査・分析
8. コンピュータ部門
9. その他（ ）

質問2、その業務についての経験：

1. 1年未満
2. 1年以上
3. 3年以上
4. 5年以上
5. 10年以上

質問3、最終卒業校での専門分野：

- |          |            |
|----------|------------|
| 1. 医学    | 6. 化学      |
| 2. 獣医学   | 7. 数学      |
| 3. 保健衛生学 | 8. 工学      |
| 4. 薬学    | 9. 農学      |
| 5. 生物学   | 10. その他（ ） |

質問4、学校教育の中で過去に受けた統計教育：

1. 一般教養で統計学の講義を受けた
2. 専門科目で統計学の講義を受けた
3. 卒業研究で統計手法を使った
4. 統計学を専攻した
5. 統計手法に接する機会はなかった
6. 通信教育
7. その他（ ）

質問5、学校卒業後の統計教育：

1. 外部の講習会（計 日）
2. 職場内部の研修（計 日）
3. 研究会・学会等で発表した
4. 独学
5. その他（ ）

質問6、統計教育にたいする希望：

1. 統計家を育成する専門学科が必要
2. 学校における講義の充実
3. 卒業後の教育機関の充実
4. 研究会・学会等が啓蒙活動をすべき
5. コンサルタント機関の設置
6. 現状でよい
7. その他（ ）

---

差し支えなければ、氏名・性・年齢・会社名部課名を、記入して下さい。

### 3. 回答結果の集計

#### 3.1. 回答のかたより

アンケートの回収率は 返送143/発送386=37.0% でした。一般のこの種の会のアンケートとしてはかなりの高率ですが、会全体の傾向を把握するには、統計調査の常識としてかなりの低率です。そこで問題になるのは、回答の偏りです。なんらかの意味で偏りがなければ吟味が必要です。しかしご存じのように、当会事務局では、基本的に住所氏名以外のことを把握していません。これだけの情報で、無記名回答の偏りを吟味しなければならないわけです。

いろいろ考えたのですが、結局私は、職業分類で回収率が違うかどうか見ることにしました。その結果は次の通りです。

製薬企業	—	113/287=39.4%	病院	——	1/6=,,
動物実験	—	13/33=39.4	官庁	——	1/8=,,
分析計算	—	6/16=37.5	その他	——	0/6=,,
大学	——	3/13=23.1	不明	——	6/17=35.3

分母が名簿から調べた発送数、分子が記名状況から判断した回収数です。分類は全く私の主観によるものですが、分子と分母が共通の基準によっていますから、回収率をみるだけなら役に立つと言えます。不明は分母が、住所だけで所属がわからないもの、分子が無記名のものです。その他には、出版や雑誌社がはいります。大学関係が少ないのを除けば、偏りはなさそうです。積極的な意見の人が回答を出しやすいという偏りはやむをえないとして、それ以外はこれで大勢を評価してよいと私は考えます。

#### 3.2. 仕事の部署について

これは質問1でたずねました。結果は次のとおりです。

基礎	——	3/143= 2.1%	製造	——	0/143= 0.0%
開発研究	—	72/143=50.3	営業	——	1/143= 0.7
臨床	——	30/143=21.0	検査	——	3/143= 2.1
PMS	——	3/143= 2.1	コンピューター	——	23/143=16.1
			その他	——	8/143= 5.6

途中で変わった方が重複回答をしていましたが、どちらかというとも長期と思われる一つに強引に分類しました。開発研究が約半分、臨床と計算が残りのほとんどというのは、当会が毒性データ解析に重点をおいていることから当然です。

予想が、数値で確かめられたといえます。

### 3.3. 経験

これは質問2でたずねたつもりだったのですが、質問2はむだでした。持ち場が途中でいくつも変化しているからです。本当に知りたかったのは、企業でどの程度の経験と責任ある人が会員になっているかですから、むしろ年齢のほうがよいと言えます。質問票の失敗です。

そこで、年齢分布を答えていただいた範囲で調べました。結果は次のとおりです。

20 前半	——	5/131= 3.8%	40 前半	——	20/131=15.3%
20 後半	——	22/131=16.8	40 後半	——	4/131= 3.1
30 前半	——	41/131=31.3	50 前半	——	6/131= 4.6
30 後半	——	31/131=23.7	50 後半	——	2/131= 1.5

ほとんどが20代後半から40代前半、すなわち技術的に企業の内容を担っている働き盛りです。この中には、名義上の会員の方もいるかもしれませんが、それでもアンケートを返しているからには、中身を責任をもってチェックしているわけであつた名義だけではないでしょう。要するに、日本の医薬開発研究の、ある側面を担っている人が会に参加していると言えます。

### 3.4. 卒業学科

これは質問3でたずねているのですが、知りたいのは、どんな経歴の人が当会の会員かです。結果は次の通りです。

薬学	——	23.1%	その他	——	9.8%
農学	——	15.4	工学	——	7.7
化学	——	15.4	保健衛生	——	2.1
生物	——	14.7	医学	——	2.1
獣医	——	9.1	数学	——	0.7

これは、割合の多い順に並べました。これもおおむね予想通りです。工学というのには応用化学もあれば、経営工学もあるでしょう。はっきりしているのは、統計学や計算機関係を大学で専門とした人がほとんどいないことです。今後はともかくとして、今までは、統計的データ解析が重要と思われていなかったことの証拠と思えます。

### 3.5. 大学での学習

これは質問4でたずねました。この回答に、前期各学科での統計学の教育体制が反映されていると思います。結果は次の通りです。

教養	———	55.2%	通信教育	——	2.8%
専門	———	28.7	統計	———	0.7
無機会	——	18.9	その他	——	0.7
卒研	———	18.2			

回答は重複を許していますので、合計が100%を超えます。この中で教養でというのは、たいてい社会科学の選択科目でしょうから、専門的にはあまり役にたっていないと想像されます。卒業研究で統計手法を使った人は、その約70%が専門で講義をきいていますので、専門で講義を聞いたり使ったりした人が約35%、教養だけの人が約40%、全く無機会の人約20%、となります。

現在データ解析がかなり問題になっている分野の、これについての過去の大学教育、教育する側の重視度が、この程度だったというのは間違いでしょうか。

### 3.6. 卒業後の教育

これは質問5でたずねたものです。結果は次の通りです。

外部講習	——	63.3%	研究会等	——	9.4%
独学	———	63.3	その他	———	9.4
内部教育	——	19.4			

外部講習というのは、医薬安全性研究会での講習会のように、2~4日程度の短期講習で、人によって、何回も出ることはあっても、系統なおおがかりなものではないようです。独学というのは、本などで勉強することです。医薬関係のデータ解析については、これが

主な卒業後の学習手段といっても言い過ぎではないようです。

### 3.7. 現在求めているデータ解析についての教育

これは最後の質問でたずねたものです。結果は次の通りです。

卒業教育	— 50.7%	統計学科	— 21.8%
学会啓蒙	— 45.1	その他	— 3.5
コンサルティング	— 31.7	現状	— 0.7
学校教育	— 26.1		

これも重複回答ですので、100%を超えますが、学校教育より、卒業後教育の体制についての希望・要求が大きいと言えます。問題はそれを誰が行うかです。私企業の商売としてできるかどうか、学会のようなものにそのゆとりと責任があるかどうか、大学がこのようなことにもっと目を向けるべきかどうか、これはみんなで考えるべきことでしょう。

### 3.8. 相関について

経歴や持ち場によって過去の教育や将来への注文が異なるかどうか、なども吟味しましたが、特に意味のある明確な結果は見あたりませんでした。形式的に分割表の独立性の検定をすると、有意な部分はあるのですが、それを示しても実際問題として意味が有ると思えないのです。ここでは表を出すのを省略します。

## 4. おわりに

アンケートへのレスポンスの速さに、当会への会員の期待と要求の切実さがひしひしと感じられました。このことを、統計学者の皆さんに、多少は伝えられたと私は思います。

ご協力ありがとうございました。機会があったら、統計学会、応用統計学会、計量生物学会など関連したところに、この情報を伝えようと思っています。

以上

# 10章 平行線検定と勾配比検定

## Parallel-Line and Slope-Ratio Assays

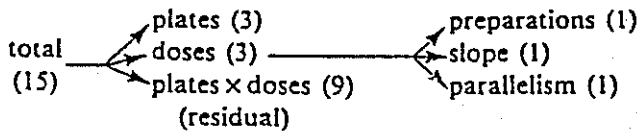
第5回

井本精一（化合物安全性研究所） 訳

### 10.2.3. 分散分析

4点法の結果の代数学的評価は、データを順序正しく表にまとめ (Table 10.2)、用量和 (dose totals) とプレートと (plate totals) を計算することから始まる。

次に、分散分析のために、自由度を下記の図式に従って割りあてる：



合計16個の観察値があるので、自由度の合計は15であり、これを独立した2つの項目に分類する。つまり、4つのプレート（プレート間の自由度は3）とペニシリンの4用量（標準品と供試品の低および高用量をそれぞれ‘1つの用量’と考えて）に、である。この例のように、2つの独立した項目がある場合にはいつも交互作用の自由度があり、それは2つの独立変数の自由度の積に等しい：今の場合は、 $3 \times 3 = 9$ である。この‘プレート×用量’変動はまた、分散分析における残差あるいは誤差変動である。

Table 10.2 Sample results of a 4-point assay of penicillin

Plate	Zone diameter, arbitrary units ( $y$ ) <sup>a</sup>				Plate total ( $Q$ )
	$S_L$	$S_H$	$U_L$	$U_H$	
A	83	101	79	95	358
B	85	103	81	96	365
C	82	98	80	94	354
D	87	101	78	98	364
Dose total ( $T$ )	337	403	318	383	1441
Dose mean ( $\bar{y}$ )	84.25	100.75	79.5	95.75	

<sup>a</sup>Zone diameters were measured by placing each culture plate on an overhead projector and throwing an image, enlarged about 20 times, on to the laboratory wall. An ordinary ruler was then used to read the diameter of each zone image in millimetres (see Wardlaw, 1982).

上記の4用量それ自身はまた、2つの独立した基準で分類される。すなわち、それぞれは、2種類の標本の1つ、また、高濃度あるいは低濃度のいずれか1つに属する。この2つの基準は‘標本 (preparations)’ および ‘勾配 (slope)’ と称され、それぞれ自由度は1である。なぜなら、2種類の標本があり、また、それぞれの用量-反応直線の勾配は2用量の位置によって規定されるからである。残りの交互作用項は、残差あるいはしばしば、標本×勾配と称されるが、より記述的には、後述する理由により、‘平行性’と称することができる。

分散分析表を作成するに先だち、用量和に対して ‘交互作用表 interaction table’ が必要となる。Table 10.3には、低あるいは高用量、および標準品あるいは供試品のいずれに属するかによって分類された4つのT-値 (用量和) が表示されている。それぞれはさらに行と列として、以下のように合計される：

$$\Sigma S = \text{標準品による計8個の値の総和} = 740$$

$$\Sigma U = \text{供試品による計8個の値の総和} = 701$$

$$\Sigma L = \text{低用量による計8個の値の総和} = 655$$

$$\Sigma H = \text{高用量による計8個の値の総和} = 786$$

Table 10.3 Interaction table for the dose totals

Preparation	Dose		Total
	Low	High	
Standard	337	403	740 ( $\Sigma S$ )
Unknown	318	383	701 ( $\Sigma U$ )
Total	655 ( $\Sigma L$ )	786 ( $\Sigma H$ )	1,441

Table 10.4に分散分析手順を示す。第3列の平方和はすべて共通の修正項

(CF:  $(\Sigma y)^2 / N$ ) を持つ。その除数はそれぞれのグループの観察回数合計である。

例えば、‘プレート’平方和はQ-値 (プレート和) から求められ、それぞれのQ-値は4つの観察値の合計である。同様に、‘標本’平方和の除数は、 $\Sigma S$  および  $\Sigma U$  それぞれが8個の観察値から成るので、8である。他の分散分析手順として、F-比は各々の平均平方を残差あるいは誤差平均平方で除することによって求められる。しかし、すべての種類の分散についてF-値を計算する必要はない。なぜなら、そのうちのいくつかだけに関心があるからである。それぞれのF-値は関連する帰無仮説 ( $NH$ ) を持ち、それは、計



算されたF-値をF-表中の相応する自由度のF-値と比較することによって、検定される。以下順次、分析を進めて行こう。

プレート間。帰無仮説は‘プレート間には、無作為抽出によるバラツキ以外の変動はない’である。求められたF = 2.88 はF-表のF = 3.86 (d. f. = 3, 9; P = 5%) より小さい。したがって、帰無仮説を棄却する理由はなく、‘有意なプレート間変動はない’と結論できる。これは望ましい結果である。

Table 10.4 Analysis of variance of 4-point assay results

Source of variation	Degree of freedom	Sums of squares	V	F
Total	15	$\Sigma y^2 - CF = 1208.94$ ①	—	—
Between plates	3	$\Sigma Q^2/4 - CF = 20.19$ ②	6.73 ⑧	2.88 (NS)
Between doses	3	$\Sigma T^2/4 - CF = 1167.69$ ③	—	—
Slope	1	$\frac{(\Sigma L)^2 + (\Sigma H)^2}{8} - CF = 1072.56$ ④	1072.56 ⑨	458.35**
Preparations	1	$\frac{(\Sigma S)^2 + (\Sigma U)^2}{8} - CF = 95.06$ ⑤	95.06 ⑩	40.62**
Parallelism	1	③ - ④ - ⑤ = 0.07 ⑥	0.07 ⑪	0.03* (NS)
Residual	9	① - ② - ③ = 21.06 ⑦	2.34 ⑫	—

CF = correction factor =  $(\Sigma y)^2/N = 129,780.0625$ .

\*As in previous instances of the F-ratio being less than 1.0 (e.g. Table 9.5), this must be inverted for significance testing:  $1/0.03 = 33.33$  with 9 and 1 d.f. This is still NS since the tabulated F-values are 240.5 and 6022 for P = 5% and 1%, respectively.

勾配。帰無仮説は‘すべての低用量に対する反応の和と、すべての高用量に対する反応の和との間には、無作為抽出によるバラツキ以外の差はない’である。計算されたF = 458.35 はF-表中のF = 10.56 (d. f. = 1, 9; P = 1%) よりもはるかに大きい。それゆえ、帰無仮説を棄却する十分な理由があり、‘この検定では高度に有意な勾配がある’と結論される。これは、この検定に対して必要かつ望ましい結果であり、さもなくば、この検定は無効である、と言わねばならず、また、これ以上計算を進める必要はなくなるであろう(つまり、計算をさらに進めるためには、この帰無仮説は少なくともP = 5%のレベルで棄却されなければならない)。

標本. 帰無仮説は '2つの標本 —— 標準品と供試品 —— に対するそれぞれの反応の和には、無作為抽出によるバラツキ以外の差はない' である。求められた  $F = 40.62$  は  $F$ -表中の  $F = 5.12$  ( $d.f. = 1, 9; P = 5\%$ ) よりはるかに大きく、また  $F = 10.56$  ( $P = 1\%$ ) よりも大きい。それゆえ、この帰無仮説を棄却し、'これら2つの標本の効力には有意な差がある' と結論することができる。この結果は、この検定の有効性には悪影響は与えず、むしろ、さらに進んで最終的に我々が求めようとしている供試品の効力推定値の95%信頼限界は、標準品の相対効力 (= 1.0) と重複しないだろう、とすることができる。

平行性. 帰無仮説は '2つの用量-反応直線の平行性には、無作為抽出による以外の偏りはない' である。求められた  $F = 0.03$  (有意検定にはこの逆数33.3を用いる) は、Table 10.4の脚注に示した  $F$ -表中の値よりもはるかに小さい。したがって、帰無仮説を棄却する根拠はなにもなく、'2つの用量-反応直線は、平行性から有意にはずれることはない' と言えよう。この結果は極めて望ましいものである。なぜなら、もしこの平行性基準が満足されないならば、その検定は無効として棄却されなければならないだろう。平行線検定の本質は、直線が平行であること、もしくは、少くとも平行性から有意に ( $P = 5\%$  レベルで) ずれてはいない、ということである。

これで分散分析は終了し、我々が分散分析表からさらに求める唯一つの量は、標準偏差値である。これは⑩の残差平均平方、2.34、の平方根であり、1.530 ( $d.f. = 9$ ) に等しい。

4点法における分散分析結果の解釈に対する手助けとして、いろいろな用量-反応パターンを示す6つの仮想的な検定を、対応する分散分析とともに示す (Fig.10.3)。2と4の検定だけが有効であり、残りは、平行性の欠如(1)、勾配の欠如(3および5)、あるいは両者の欠如(6)により無効である。この図は、前章のFig.8.2に極めて類似している。

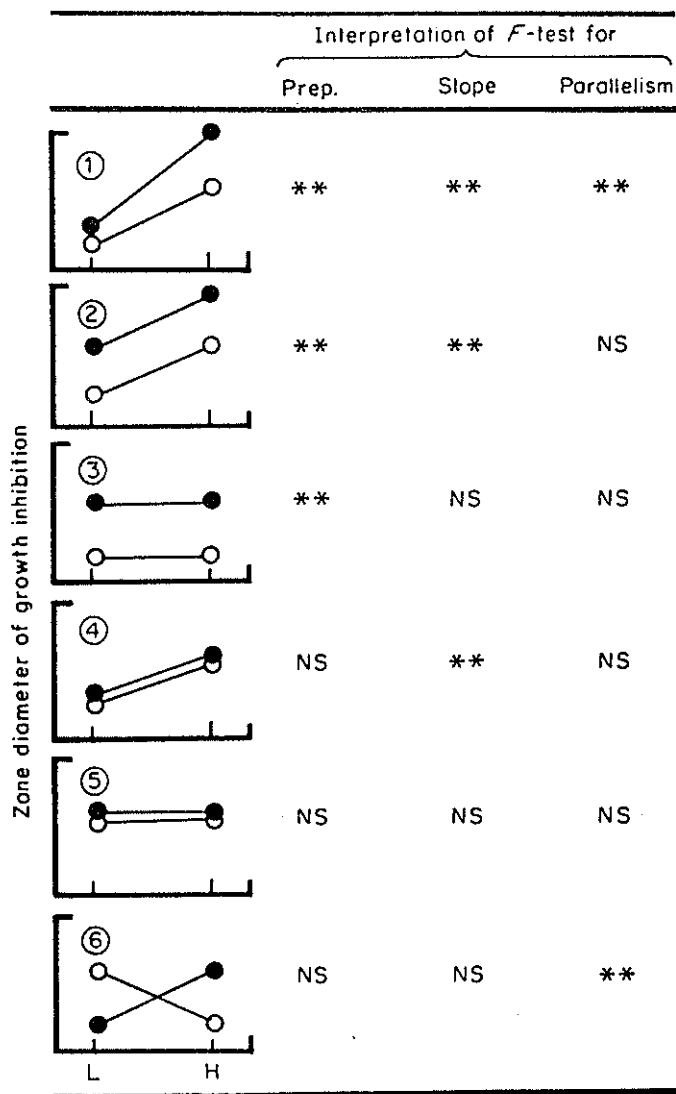


Fig. 10.3 Pictorial representation of main patterns of results of 4-point assays and the corresponding outputs from the analysis of variance (● = standard; ○ = unknown; L = low dose; H = high dose; NS = not significant; \*\* = highly significant)

#### 10.2.4. 相対効力および信頼限界

有意な勾配を持ち、かつ平行性からの有意な逸脱がない、という基準を満たすことによつて、検定が分散分析というハードルを乗り越えたなら、次に、供試品の標準品に対する相対効力とその95%信頼限界を計算することになる。

最初に、2つの用量-反応直線の平均勾配を次の式から求める：

$$b = \frac{\Sigma H - \Sigma L}{\frac{1}{2}N \cdot \log_{10} D} \dots\dots\dots \text{Eq. 10.1}$$

ここで $\Sigma H$ および $\Sigma L$ はそれぞれ高用量和および低用量和であり (Table 10.3参照)、 $N$ は総観察回数 (=16) である。 $D$ は、低および高用量を分ける希釈倍数4である。分母中の $\frac{1}{2}$ は、低および高用量に対するそれぞれの反応の対は $\Delta y$ の1推定値を与える、ということに由来する。 $\Delta y$ は勾配の一般式の分子であり、その式は、 $x$ に対する $y$ のいずれの直線についても次のように表現できる：

$$b = \frac{\Delta y}{\Delta x} \dots\dots\dots \text{Eq. 10.2}$$

今回の例では、

$$b = \frac{786 - 655}{8 \times 0.6021} = 27.1965$$

となる。 $b$ は、 $x$ 軸上の1単位の増加 ( $\Delta x$ ) に伴った反応の平均増加分 ( $\Delta y$ ) である。 $\log_{10}$ スケールでは、 $\log_{10} 10 = 1.0$  なので、前者は10倍の増加に相当する。

$b$ を求めたなら、次に、それを用いて $\log_{10} R$  —— 相対効力の対数 —— を計算する：

$$\log_{10} R = \frac{\Sigma U - \Sigma S}{\frac{1}{2}N \cdot b} \dots\dots\dots \text{Eq. 10.3}$$

我々の求めた数値を代入すると、以下の値を得る：

$$\begin{aligned} \log_{10} R &= \frac{701 - 740}{8 \times 27.1965} \\ &= -0.1793 \end{aligned}$$

真数にもどすと  $R=0.66$  であり、これはグラフから推定した  $R=0.67$  に極めて近い。

標準品の効力は 5 単位/ml だから、供試物質の推定効力は次のようになる：

$$5 \times 0.66 = 3.30 \text{ 単位/ml}$$

次に、信頼限界を計算するために、まず  $S_{\log R}$  ——  $\log_{10}R$  の標準誤差 —— を次の式によって求める：

$$S_{\log R} = \frac{2s}{b} \sqrt{\frac{1}{N} \left[ 1 + \left( \frac{\log_{10} R}{\log_{10} D} \right)^2 \right]} \dots \text{Eq. 10.4}$$

ただし、これは近似表現であり、正確な公式については、例えば、Finney (1971) を参照されたい。

我々の求めた数値を代入すると次のようになる：

$$\begin{aligned} S_{\log R} &= \frac{2 \times 1.530}{27.1965} \sqrt{\frac{1}{16} \left[ 1 + \left( \frac{-0.1793}{0.6021} \right)^2 \right]} \\ &= 0.02935 \end{aligned}$$

このような計算は、計算機を用いれば、途中の計算結果をいちいち書きなくとも容易にできるので、この公式は見た目ほど退屈なものではない。

最高の精度（最も狭い信頼限界）を得るためには、できるだけ小さな  $S_{\log R}$  を求めることが非常に望ましい。公式をみれば、 $S_{\log R}$  を小さくするには次のようにすればよいことがわかる：

- (1) 標準偏差 (s) を低める
- (2) 勾配 (b) を大きくする
- (3) 観測数 (N) を大きくする
- (4)  $\log_{10}R = 0$  (つまり  $R = 1$ ) とする。これは、供試品が標準品と同じ効力を持つ、ということの意味する。その結果、 $(\log_{10}R / \log_{10}D)^2$  の項は消失する。

$S_{\log R}$  を用いて、95%信頼限界 (CL) は次のように求められる：

$$95\% \text{ CL} = \text{antilog} [\log_{10}R \pm t \cdot S_{\log R}] \dots \text{Eq. 10.5}$$

ここで、次の数値を代入する：

$$\log_{10}R = -0.1973$$

$t = 2.262$  ; これは  $s$  (標準偏差) の特定の自由度  
(ここでは  $d.f. = 9$ ) および  $P = 5\%$  における  
 $t$ -表の値

$$S_{\log R} = 0.02935$$

したがって、95%CLの下限值 (LL) は：

$$\begin{aligned} LL &= \text{antilog} (-0.1793 - 2.262 \times 0.02935) \\ &= \text{antilog} (-0.2457) \\ &= 0.57 \\ &= 0.57 \times 5 = 2.84 \text{ 単位/ml} \end{aligned}$$

95%CLの上限值 (UL) は：

$$\begin{aligned} UL &= \text{antilog} (-0.1793 + 2.262 \times 0.02935) \\ &= \text{antilog} (-0.1130) \\ &= 0.77 \\ &= 0.77 \times 5 = 3.85 \text{ 単位/ml} \end{aligned}$$

したがって、我々の求める最終結果は：

$$\text{効力推定値} = 3.30 \text{ 単位/ml}$$

$$95\% \text{信頼限界の下限值} = 2.84 \text{ 単位/ml}$$

$$95\% \text{信頼限界の上限值} = 3.85 \text{ 単位/ml}$$

この信頼限界はRに関して非対称に分布していることに注意しよう。つまり、

$$(R) - (LL) = 3.30 - 2.84 = 0.46$$

$$(UL) - (R) = 3.85 - 3.30 = 0.55$$

信頼限界を求める場合の計算間違いを見つけるには、下記の比が同じであることを確かめるのが有用である：

$$\frac{LL}{R} = \frac{R}{UL}$$

我々の数値を代入すると：

$$\frac{2.84}{3.30} = 0.86$$

$$\frac{3.30}{3.85} = 0.86$$

となり、丸めの誤差の範囲内で両者は一致する。

上述の計算は長たらしくみえるかもしれないが、これは、個々の段階を説明するためにスペースを取ったからに他ならない。このような検定を日常的に行なう場合には、コンピュータプログラムを使用するのが良いであろう、そうすれば、上述のすべての計算は非常に短時間でプリントアウトされ、計算間違いのおそれもなくなるであろう。

要点をもう一度述べると、4点平行線検定法における実験計画上の重要な要素は、次のようになる：

- (1) 用量-反応曲線の直線部分の用量を選ぶ。
- (2) 標準品ならびに供試品のいずれに対しても、等しい希釈間隔、例えば4倍、を設ける。
- (3) 標準品および供試品の各濃度における繰り返し数を同一にする。
- (4) 供試品の高用量は、その推定効力が、標準品の高用量のそれとできるだけ近づくように設定する（例えば、予備試験に基づいて）。
- (5) 各ブロック（プレート）内の検定を完璧にし、また偏りのないように溶液を加えることによって、偏りを避ける。

【質問1】

回答 橋本修二 (国立公衆衛生院)

§ 10.2.4のlogRの標準誤差 ( $S_{\log R}$ ) の式はどのようにして導かれるのか。

$$S_{\log R} = \frac{2s}{b} \sqrt{\frac{1}{N} \left\{ 1 + \left( \frac{\log_{10} R}{\log_{10} D} \right)^2 \right\}} \quad \dots \text{Eq.10.4}$$

【回答】

Eq.10.4 は以下の公式に基づいて導かれるものである。まず、この公式を認めた上で、Eq.10.4 を導いてみる。次いで、この公式自身を導いてみる。なお、本来、式の導出などは重要でなく、式を導いておいた方が気持ちがよいという程度であろう。

$$V \left\{ \frac{X}{Y} \right\} \doteq \left[ \frac{E\{X\}}{E\{Y\}} \right]^2 \left[ \frac{V\{X\}}{E\{X\}^2} + \frac{V\{Y\}}{E\{Y\}^2} - \frac{2 \text{Cov}\{X, Y\}}{E\{X\}E\{Y\}} \right] \quad \dots \text{(公式)}$$

ここで、XとYは確率変数であり、 $E\{\cdot\}$ は平均、 $V\{\cdot\}$ は分散、 $\text{Cov}\{\cdot, \cdot\}$ は共分散を表わす。

①準備

以下で用いる平均、分散に関する基本公式をあげておこう。

$$E\{cA\} = cE\{A\} \quad (c \text{ は定数}) \quad \dots \text{基本公式1}$$

$$E\{A+B\} = E\{A\} + E\{B\} \quad \dots \text{基本公式2}$$

$$V\{cA\} = c^2 V\{A\} \quad (c \text{ は定数}) \quad \dots \text{基本公式3}$$

$$V\{A+B\} = V\{A\} + V\{B\} \quad (A \text{ と } B \text{ は独立}) \quad \dots \text{基本公式4}$$

基本公式1と2は、データをc倍したら平均もc倍、和の平均が平均の和ということである。基本公式3と4は、データをc倍したら分散は $c^2$ 倍になること、独立に変動するものを足してもばらつき大きさは全体として変わることはないということである。

② (公式) からEq.10.4 の導出

記号をかえて、 $Z = \log R$ としよう。実は、 $V\{Z\}$ の推定量 ( $\hat{V}\{Z\}$ とかく) の平方根が  $S_{\log R}$  のことであるので、 $V\{Z\}$ を計算すればよい。記号の準備として、 $X = \Sigma U - \Sigma S$ 、 $Y = \Sigma H - \Sigma L$ とおく。



Zは Eq.10.3のように表わされるが、その中のbを Eq.10.1で置き換えると、

$$Z = \frac{\Sigma U - \Sigma S}{\Sigma H - \Sigma L} \cdot \log_{10} D = \frac{X}{Y} \cdot \log_{10} D$$

となる。log<sub>10</sub>Dは定数であるから、基本公式3を使えば、以下の通りである。

$$V\{Z\} = \{\log_{10} D\}^2 \cdot V\left\{\frac{X}{Y}\right\} \quad \dots \text{式 a}$$

さて、V{X/Y}のところにも最初の公式を使うには、E{X}、E{Y}、V{X}、V{Y}、Cov{X, Y}の推定量を求めればよい。X、Yの平均はX、Yそのものを推定量にすればよいので、

$$E\{X\} = X \quad E\{Y\} = Y$$

となる。一方、X、Yの分散と共分散の方を考えよう。XとYはともにN個のデータの和とか差とかである。データは互いに独立として、先の基本公式4によれば、X、Yのばらつきはデータ個数分だけあることになる。また、XとYはうまくデータに符号がつけられており、XとYが独立、すなわち、共分散が0となっている。つまり、

$$V\{X\} = N \sigma^2 \quad V\{Y\} = N \sigma^2 \quad \text{Cov}\{X, Y\} = 0$$

となる。σ<sup>2</sup>はもともとのデータの分散である。σ<sup>2</sup>を標準偏差sの2乗で置き換えると、

$$V\{X\} = N s^2 \quad V\{Y\} = N s^2 \quad \text{Cov}\{X, Y\} = 0$$

となる。これらを最初の公式に代入すると、

$$V\left\{\frac{X}{Y}\right\} = \frac{N s^2}{Y^2} \left\{ 1 + \left(\frac{X}{Y}\right)^2 \right\}$$

となる。これを、更に、式aに代入すれば計算が終わる。

### ③ (公式) の導出

一般に、2変数の関数f(x, y)を1点(x<sub>0</sub>, y<sub>0</sub>)のまわりで Taylor展開すると、

$$f(x, y) = f(x_0, y_0) + \frac{\partial f}{\partial x}(x_0, y_0) \cdot (x - x_0)$$

$$+ \frac{\partial f}{\partial y}(x_0, y_0) \cdot (y - y_0) + R$$

となる。ここで、Rは剰余項で、(x, y)が(x<sub>0</sub>, y<sub>0</sub>)に十分近ければ無視してもよい。

ここで、f(x, y)=X/Y、x<sub>0</sub>=E{X}、y<sub>0</sub>=E{Y}とし、Rを無視すれば、

$$\frac{X}{Y} = \frac{E\{X\}}{E\{Y\}} + \frac{(X - E\{X\})}{E\{Y\}} - \frac{(Y - E\{Y\}) \cdot E\{X\}}{E\{Y\}^2}$$

となる。右辺第1項を左辺にうつし両辺を2乗して、更に両辺とも期待値をとると、

$$\begin{aligned} E\left\{\left(\frac{X}{Y} - \frac{E\{X\}}{E\{Y\}}\right)^2\right\} &= E\left\{\left(\frac{(X - E\{X\})}{E\{Y\}} - \frac{(Y - E\{Y\}) \cdot E\{X\}}{E\{Y\}^2}\right)^2\right\} \\ &= E\left\{\frac{E\{X\}^2}{E\{Y\}^2} \cdot \left\{\frac{(X - E\{X\})^2}{E\{X\}^2} + \frac{(Y - E\{Y\})^2}{E\{Y\}^2} \right. \right. \\ &\quad \left. \left. - \frac{2(X - E\{X\})(Y - E\{Y\})}{E\{X\}E\{Y\}}\right\}\right\} \end{aligned}$$

となる。さて、厳密には成り立たないが、以下の式が近似的に成立する。

$$E\left\{\frac{X}{Y}\right\} = \frac{E\{X\}}{E\{Y\}}$$

ここで、分散、共分散の定義を思いだすと、結局、前の式の左辺がV{X/Y}となっており、先の平均の基本公式1と2を使って左辺を変形すると、公式が導かれる。

【質問2】

§10.2.4で「相対効力Rの信頼限界が、Rについて非対称に分布している」とあるのはなぜか。すなわち、

$$R - LL \neq UL - R$$

【回答】

これまで、用量の常用対数と反応が直線関係にあることを前提にして議論を進めてきた。従って、相対効力（未知検体に対応する標準検体の相対用量）の常用対数の信頼限界が、対称になっている方が自然であろう。実際、

$$\log_{10} R - \log_{10} LL = \log_{10} UL - \log_{10} R$$

が成り立っており、これはRでいえば、 $R/LL = UL/R$ となる。

会員番号	氏名	勤務先	電話番号	郵便番号	住所
144	相沢 篤			193	八王子市初沢町1231-19高尾パークハイッB-1109(自)
307	会田 陽子	小玉樹生物科学研究所	0473-68-0057	271	松戸市和名ヶ谷957-5
263	青柳 貞吉	日本セルヴィエ樹	03-431-0701	105	港区芝大門1-2-13第一丁子家ビル
289	赤木 健秀	ファルミタリア・カルロエルバ樹	03-224-7193	106	港区六本木1-4-30第25森ビル20F
196	赤須 通範	化研生薬樹	0422-44-0106	181	三鷹市下連雀3-37-10
243	秋月 誠一		075-321-1111	607	京都市山科区勤修寺柴山8-17(自)
354	穂本 晃	小野薬品工業樹	0776-82-6161	913	福井県坂井郡三国町山岸50-10
270	阿部 寛	日本スクイブ樹	0484-46-1649	335	戸田市中町1-34-17
319	天沼 二三雄	大正製薬樹	0486-63-1111	330	大宮市吉野町1-403
34	荒川 和仁	ヘキスト・ジャパン樹	03-479-5111	108	港区赤坂8-10-16
343	有國 尚	日本チバガイギー樹国際化学研究所	0797-74-2536	665	宝塚市美幸町10-66
232	飯島 護丈	台橋ファイザー樹	0569-72-2111	470-23	愛知県知多郡武豊町字5-2
297	飯島 肇	樹SRL	0426-46-7611	192	八王子市小宮町51
3	飯田 博司	日本ベーリンガーインゲルハイム樹	0727-93-8351	666-01	川西市矢間字高田103
129	飯塚 三喜	日本ベーリンガーインゲルハイム樹	0727-93-8351	666-01	川西市矢間字高田103
171	五十嵐永喜	メレルダウ製薬		573	枚方市招堤田近3-11
84	五十嵐真一	中外製薬樹	03-987-7111	171	豊島区高田3-41-5
377	五十嵐俊二	エーザイ樹	0586-89-4720	483	岐阜県羽島郡川島町竹早町1
105	池田 陽一	樹ミドリ十字	07902-2-5700	679-22	兵庫県神崎郡福崎町山崎214-1
153	池田 正巳	樹日本ハイボックス	05566-6-2316	409-23	山梨県南巨摩郡南部町井出281
258	池永 和之	花王(株)	02856-8-2131	321	宇都宮市東宿郷5-3-5, コーポルベール, 2-705(自)
323	池見 直起	大塚化学薬品樹	0886-85-1151	772	鳴門市里浦町里浦字花面649-2
172	石井 純一	東洋紡績生化学研究所	0775-73-2111	520-02	大津市堅田2-1-1
133	石塚 修司	エスエス製薬樹	0476-27-1511	286	成田市南平台1143
257	石原 敦信	小野薬品工業樹	075-961-1151	618	大阪府三島郡島本町桜井3-1-1
278	石橋 直久	樹ミドリ十字	03-262-2591	102	千代田区三番町6-14, 日生三番町ビル5F
132	石山 浩之	日新製薬樹	02356-5-2131	994	天童市大字清池字藤段1331
41	井手 一朗	聖マリア病院	0942-35-3322	830	久留米市津福本町422
259	伊藤 英司	樹日本ハイボックス	05566-6-2316	409-23	山梨県南巨摩郡南部町井出281
113	井野 裕子	日本ロシュ樹	0467-47-2281	247	鎌倉市梶原200
183	井上 孝志			338	浦和市針ヶ谷3-1-6メゾン尋和205(自)
269	井上 立生	丸石製薬樹	06-962-1007	538	大阪府鶴見区今津中2-2-18
260	井上 靖雄	山之内製薬樹	03-960-5111	174	板橋区小豆沢1-1-8
358	井上 隆	三共樹	03-492-3131	140	品川区広町1-2-58
120	今井 節夫	(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
156	今溝 裕	東洋醸造樹	0558-76-2111	410-23	静岡県田方郡大仁町三福632-1
211	井本 精一	樹化合物安全性研究所	011-757-4039	001	札幌市北区北30条西1丁目849
54	岩倉 泰一郎	帝国製薬樹	0879-25-2221	769-26	香川県大川郡大内町三本松567
296	岩田 豪	塩野義製薬樹	06-311-8081	561	豊中市二葉町3-1-1
330	岩間 正弘	藤永製薬樹	03-333-8581	167	杉並区松庵1-13-5
351	岩本 浩司	樹第一ラジオアイソトープ研究所	03-563-3281	104	中央区京橋1-19-8大野ビル
368	植島 基雄	樹大塚製薬工場	0886-85-1151	772	鳴門市撫養町立岩字芥原115
246	上滝 博夫	日本医薬品工業樹	0764-75-5767	936	滑川市下梅沢205-1
160	内田 英男			364	北本市東間4-104(自)
310	裏木 健司	エーザイ樹医学情報部	03-817-3937	112	文京区小石川5-5-5
312	浦田 和樹	樹スペシャル・レファルス・ラボラトリー	0426-46-7611	192	八王子市小宮町51番地
91	大内 幹夫	サントリー樹	03-470-1131	107	港区元赤坂1-2-3
157	大川 豊			245	横浜市戸塚区汲沢2167(自)
348	大垣 伸二	三井造船システム技研樹	03-544-3273	104	中央区築地5-6-4

176	大河内義徳	川澄化学工業(株)	09724-6-1212	876-01	大分県南海部郡弥生町小田
248	大滝 清	(株)シーエスケ-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
191	大塚 芳正	持田製薬(株)	0546-35-3211	426	藤枝市源助342
291	大西 健三	ア-ス製薬(株)	07914-8-8001	678-01	兵庫県赤穂市坂越3218-12
209	大橋 靖雄	東京大学医学部付属病院	03-815-5411	162	新宿区神楽坂1-3
275	大橋 信之	(財)安評センター	05385-8-1266	437-12	静岡県磐田郡福田町塩新田字荒浜582-2
170	大畑 雅子	(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
93	大林 繁夫	グレラン製薬	03-429-5281	154	世田谷区桜新町2-12-3
86	大前 清	長瀬産業(株)	03-665-3174	103	中央区日本橋小舟町5-1
293	大南 宏治	長生堂製薬(株)	0886-42-1101	779-31	徳島市国府町府中92番地
73	岡 基	農林水産省家畜衛生試験所	02975-6-7826	305	茨城県京波郡谷田部町観音台3-1-1
185	岡本 朋子	大塚製薬(株)	06-943-7722	540	大阪市東区大手通2-31
283	岡本 博夫	森下製薬(株)	03-661-2177	103	中央区日本橋堀留町2-3-3
125	岡山 佳弘	大鵬薬品工業(株)	0886-65-3570	771-01	徳島市川内町平石字夷野224-2
104	岡山 峰伸	日水製薬(株)	02963-5-1221	307-01	結城市大字北南茂呂1075-2
313	緒方 秀俊	(株)バナファ-ム・ラボラトリーズ	0964-23-5111	869-04	熊本県宇土市栗崎町1285
394	小川 知成	天野製薬(株)	0568-21-0500	481	愛知県西春日井郡西春町大字九之坪西城屋敷51
237	荻原 孝一		0471-67-3550	277	柏市緑が丘4-14(自)
161	奥富 康雄			187	小平市学園西町2-25-19(自)
209	奥野 忠一	東京理科大学経営工学科		102	新宿区神楽坂1-3
151	奥村 紘二	(株)ヒューマンライフ	03-986-3461	170	豊島区東池袋1-23-13
235	奥村 菜穂	丸石製薬(株)	06-962-1007	538	大阪市鶴見区今津中2-2-18
206	小椋 亮	(株)ヤクルト	0425-75-8960	186	国立市谷保1796
136	小崎 章夫	鐘紡(株)	06-921-1281	534	大阪市都島区友割町1-5-90
210	小田切則夫	(株)実験生物医学研究所		300-03	茨城県稲敷郡阿見町中央8-5-1
99	尾上 正治	(株)ヤクルト	0425-73-1131	186	国立市谷保1796
395	小野澤幹夫	日本レダリー(株)	03-541-3101	104	中央区明石町6-4、ニチレイ明石町ビル
305	小原 直樹	大塚製薬(株)		771-01	徳島市川内町加賀須野463-10
316	小前 喜久	富山化学工業(株)総合研究所	0764-32-3136	930	富山市下奥井2-4-1
331	恩田 威俊	第一製薬(株)	03-680-0151	134	江戸川区北葛西1-16-13
325	甲斐 倫明	東京大学医学部放射線健康管理教室	03-812-2111	113	文京区本郷7-3-1
231	笠原 義典	帝人(株)	0425-86-8273	191	日野市旭が丘4-3-2
57	柏木 力		0493-23-9045	355	東松山市新郷29-3
311	片岡 正彦	富山化学工業(株)	03-348-6611	160	新宿区西新宿3-2-5
111	勝田 真一	(財)日本食品分析センター	06-386-1851	564	吹田市豊津町3-1
346	勝亦 倶慶	(株)ボゾリサーチセンター	0550-82-2000	412	御殿場市かまど1284
71	加藤 正巳	ト-アエイヨー(株)	0245-42-3141	960-02	福島市飯坂町湯野字田中1
392	門田 孝志	帝人(株)	0425-86-8273	191	日野市旭が丘4-3-2
189	金子 泰久	フジフジョ-マシユテイキズリミテド	0273-63-2211	370	高崎市大八木町168
166	兼沢 敦	湧永製薬(株)	082645-2331	729-64	広島県高田郡甲田町下甲立1624
78	鎌田 紘八	(株)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
39	神沼 二真	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
317	河井 祥一郎	丸石製薬(株)	06-962-1007	538	大阪市鶴見区今津中2-2-18
55	河上 喜之	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11433
148	河村 寿	ブリストル・マイヤ-ズ研究所(株)	05646-2-2629	444-01	愛知県額田郡幸田町大字坂崎字双子山1
390	神原 俊文	岩城製薬(株)	03-744-5136	144	大田区東松谷1-15-11
337	菊池 明男	呉羽化学工業(株)	03-362-7318	169	新宿区百人町3-25-1サンケンビル
119	岸 洋文	日本化薬(株)	0273-46-1017	370-12	高崎市岩鼻町239
77	北島 省吾	(株)生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
329	北村 友宏	山之内製薬(株)	03-960-5111	174	板橋区小豆沢1-1-8
344	木下 岳彦	久光製薬(株)	0942-83-2101	841	鳥栖市田代大宮町408
123	木原 和夫	扶桑薬品工業(株)	06-969-3131	536	大阪市城東区森之宮2-3-11
271	木村 治彦	明治製薬(株)	045-541-2521	222	横浜市港北区師岡町760
391	清野 雄治	キッセイ薬品工業(株)	0263-25-9081	399	松本市芳野19-48

127	吉良 和也	湧永製薬㈱	082645-2331	729-64	広島県高田郡甲田町下甲1624
388	桐藤 今日子	㈱ヒューマンライフ	03-986-3461	170	豊島区東池袋1-23-13
294	金原 保弘	三共㈱	0538-42-4356	437	静岡県袋井市堀越717
53	国仲 晃行	東菱薬品工業㈱	0428-31-2293	198	青梅市末広町1-7-1
252	熊谷 明夫	東京田辺製薬㈱	03-907-1331	115	北区赤羽北2-33-3
96	倉石 忠幸	エスエス製薬㈱	0476-27-1511	286	成田市南平台1143
65	倉塚 和夫	栄研化学㈱	0484-46-1681	335	戸田市中町1-2-11
301	栗原 泰蔵	(財)化学品検査協会日田研究所	0973-24-7211	877	大分県日田市石井町3-822
80	樽谷 和男				
367	黒崎 美保	日本医薬品工業㈱総合研究所	0764-75-5767	936	滑川市下梅沢205-1
383	桑原 啓一	アース製薬㈱	07914-8-8001	678-01	兵庫県赤穂市坂越3218-12
389	桑原 智恵美	京都大学医学部法医学教室	075-753-4470	606	京都市左京区吉田近衛町
131	桑山 典之	帝国機器製薬㈱	044-833-5151	213	川崎市高津区下作延1604
216	小池 敏	アプジョフアーマジュティカクリミナド	0298-64-3870	300-42	茨城県つくば市和台23
40	甲田 彰			561	豊中市曾根東町2-10-4-457(自)
14	香田 繁	㈱生物科学技術研究所	0545-85-2676	421-33	静岡県庵原郡富士川町北松野142-17
369	香田 勝弘	ファルミタリア・カルロエルバ㈱	03-224-7209	106	港区六本木1-4-30第25森ビル20F
379	国場 節子	日本ルセル㈱	03-241-7733	103	中央区日本橋室町4-1-21近三ビル
401	興石 平三	三共㈱	03-5565-8225	104	中央区銀座3-10-17
282	小島 基義	㈱環境保健生物研究センター	0748-62-2316	528	滋賀県甲賀郡水口町大字宇川字稲葉555
302	児島 勝明	東レ㈱	03-245-5247	103	中央区日本橋室町2-2-1
147	小菅 博之	㈱医薬品産業研究所	03-813-0018	112	文京区小石川1-25-2
365	児玉 直巳	日本シェーリング㈱	06-396-2457	532	大阪市淀川区西宮原2-6-64
146	小西 良士	帝国製薬㈱	0879-25-2221	769-26	香川県大川郡大内町三本松567
44	小林 章雄	愛知医科大学	05616-2-3311	480-11	愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21
59	小林 克巳	(財)安群センター	05385-8-1266	437-12	静岡県磐田郡福田町塩新田字荒浜582-2
213	小林 高之	鳥居薬品㈱	0473-78-4121	272	市川市南八幡3-14-3
184	小林 紀彦	バイエル薬品㈱	06-261-8771	541	大阪市東区道修町1-8-1,朝日生命道修町ビル8F
227	小林 圭一	北興化学工業㈱	0426-28-5881	243	厚木市戸田2165
402	小針 博之	東洋醸造㈱	0558-76-2111	410-23	静岡県田方郡大仁町三福632-1
386	小山 次朗	中央水産研究所	0458-56-2887	238-03	横須賀市長井6-39-1
192	近藤 専治	エーザイ㈱	0586-89-4723	483	岐阜県羽島郡川島町竹早町1
205	近藤 満		0568-21-1411	457	名古屋市南区鯛取通1-24(自)
81	近藤 有子	生物医学研究所	0466-25-0666	251	藤沢市柄沢679-1
360	後藤 みづみ	吉富製薬㈱	0979-22-0950	871	築上郡吉富町小祝
398	斎 喜明	トーアエイヨー㈱	0245-42-3141	960-02	福島市飯坂町湯野字田中1
118	斎藤 太郎	㈱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
11	斎藤 実	㈱生物科学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
250	酒井 芳紀	小野薬品工業㈱	0776-82-6161	913	福井県坂井郡三国町山岸50-10
143	坂巻 政次	臨床医科学研究所	0486-23-0885	330	大宮市飯田新田234-1
103	坂本 広明	日本ケミファ㈱	0489-52-4311	341	三郷市彦川戸1-22-1
362	佐久間伸一	(財)動物繁殖研究所	048-663-2958	331	大宮市日進町3-100
97	佐々木秀雄	東洋醸造㈱	03-454-7511	108	港区芝浦4-5-13
288	佐々木貴	ファルミタリア・カルロエルバ㈱	03-224-7193	106	港区六本木1-4-30第25森ビル20F
290	佐々木晶子	日本ルセル㈱	03-241-7733	103	中央区日本橋室町4-1-21近三ビル
300	佐々木学	北里研究所	03-444-6161	108	港区白金5-9-1
51	佐藤 勝彦	ホーユー㈱	05616-2-1211	480-11	愛知県長久手町大字長湫字榎木1-12
187	佐藤 洋一	キリンビール㈱	0272-52-7001	371	前橋市総社町1-2-2
285	佐藤 信範	東北薬科大学薬理学教室		983	宮城県仙台市小松島4-4-1
339	佐藤 憲雄	日本グラクソ㈱	03-996-2171	350-12	埼玉県入間郡日高町武蔵台5-8-14
6	佐野 正樹	大鵬薬品工業㈱	0886-65-3570	771-01	徳島市川内町平石字夷野224-2
102	三郎丸清	大塚製薬㈱	0886-65-2126	770-01	徳島市川内町加賀須野463-10
399	沢 恒雄	日本I. B. M. ㈱	03-808-7445	103	中央区日本橋箱崎19-21
221	沢田 隆博	㈱イナリサーチセンター	0265-72-6616	399-45	伊那市大字西箕輪字上垣外8047

347	澤向 慶司	日本ウエルカム㈱	06-399-2538	532	大阪市淀川区宮原4-1-14
48	三内 貞子	日本生物科学研究所	0428-31-5135	198	青梅市新町2221-1
179	茂田 哲哉	日本レダリー㈱	0484-71-1551	353	志木市柏町1-6-34
226	重永 敏明	大塚製薬㈱	0886-62-2126	771-01	徳島市川内町加賀須野463-10
273	清水 辰巳	キリンビール㈱	03-499-6111	150	渋谷区神宮前6-26-1
63	下井 信夫	ユックムス㈱	03-378-5099	151	渋谷区本町2-5、スクエア初台
33	白垣 国治	持田製薬㈱	03-234-1261	115	北区神谷1-1-1
247	白橋 賢二	エッセクス日本㈱	06-201-1701	541	大阪市東区淡路町1-2-6
333	洲加本孝幸	鐘紡㈱薬品研究所	06-921-1281	534	大阪市都島区友洲町1-5-90
165	杉原 敏治	東洋紡績総合研究所	0775-73-2111	520-02	大津市堅田2-1-1
25	杉山 隆	北里大学薬学部	03-444-6161	108	港区白金5-9-1
336	杉山 公仁	昭和薬品化工㈱	044-833-0381	213	川崎市高津区下野毛860
46	鈴木 稔	帝国機器製薬㈱	044-833-5151	213	川崎市高津区下作延1604
327	数納 明美	台糖 ファイザー㈱	03-344-7475	163	新宿区西新宿2-1-1新宿三井ビル内私書箱266号
163	瀬川 美秀			176	練馬区豊玉北5-16-7サンライズ豊玉403(自)
219	関 康弘	ライオン㈱	0465-48-3211	256	小田原市田島202
256	関島 勝	㈱相互生物医学研究所	0492-32-0451	350	川越市の場1361-1
101	芹沢 健拓	㈱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
137	芹沢 功	日本クレア㈱	03-711-0446	153	目黒区青葉台2-20-14
149	惣田 隆生	塩野義製薬㈱	06-384-1171	564	吹田市泉町1-22-41
168	相馬 義徳	日本ロシュ㈱	0467-47-2281	247	鎌倉市梶原200
47	高市 雄之	田辺製薬㈱	0484-42-4100	335	戸田市川岸2-2-50
100	高木 悟	ヘキストジャパン㈱	0492-43-0341	350	川越市南台1-3-2
74	聲城 豊	ライオン㈱	0465-48-1051	256	小田原市田島202
66	高島 宏昌	東京田辺製薬㈱	03-907-1331	115	北区赤羽北2-33-3
5	高塚 和彦	㈱生物化学技術研究所	0534-36-9021	433	浜松市葵町95-10
112	高橋 みち子	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3303-58
	高橋 暁正		0424-88-4960	182	調布市染地1-3多摩川住宅ハ-16-205(自)
117	高橋 昌三	日本チバガイギー㈱	0797-74-2379	665	宝塚市美幸町10-66
18	高橋 行雄	日本ロシュ㈱	03-5470-1716	100	港区新橋6-17-19、新御成門ビル
228	高平 汎志	協和発酵工業㈱	0836-33-3990	755	宇部市大字藤曲2548
298	高比良哲明	日本電子輸入販売㈱	03-567-4741	104	中央区銀座1-15-6共同ビル6F
376	高山 術	管印乳業㈱	0285-53-1551	329-05	栃木県下都賀郡石橋町下石橋519
72	滝沢 毅	日本ロシュ㈱	0467-47-2281	247	鎌倉市梶原200
214	武井 峰男	ゼリア新薬工業㈱	0485-36-3456	360	熊谷市上之713-2
76	竹内 久米司	藤永製薬㈱	03-333-8581	167	杉並区松庵1-13-5
177	竹内 鉄雄	佐藤製薬㈱	0426-61-5578	193	八王子市狭間町1468
261	武田 量雄	三菱化成工業㈱安全科学研究所	0479-46-2871	314-02	茨城県鹿嶋郡波崎町砂山14
164	武政 俊彦			369-02	埼玉県大里郡岡部町榛沢5528(自)
240	竹村 公延	マルホ㈱	0749-23-5545	522-02	彦根市高宮町2763
372	田澤 慶子	日本ロシュ㈱	0467-47-2285	247	鎌倉市梶原200
245	多田 芳晴	大塚製薬㈱	06-946-7135	540	大阪市東区大手通2-31
268	田中 郁夫	帝国化学産業㈱	0727-81-1234	664	伊丹市千僧5-41
28	田中 健	㈱日本科学技術研修所	03-479-6921	151	渋谷区千駄ヶ谷4-30-3
22	田中 光男	田辺製薬㈱	0484-42-4100	335	戸田市川岸2-2-50
326	田中 耕吾	日本ロシュ㈱	0467-47-2282	247	鎌倉市梶原200
274	玉井 康治	センチュリリサーチセンター㈱	03-665-9852	103	中央区日本橋本町3-6-2
234	田村 博信	日本新薬㈱	075-321-1111	601	京都市南区西大路八條下ル
332	田村 友子	ファルミタリア・カルロエルバ㈱	03-224-7193	106	港区六本木1-4-30第25森ビル20F
62	大道寺俊平	科研製薬㈱	0546-35-8940	426	藤枝市源助301
251	団迫 裕	萬有製薬㈱	0485-88-8416	360-02	埼玉県大里郡妻沼町大字西城810
384	茶木 啓孝	森下製薬㈱	0755-88-2075	520-23	滋賀県野洲郡野洲町大篠原1658
295	塚越 普佐雄	㈱大塚製薬工場	0886-85-1151	772	鳴門市撫養町立岩芥原115
242	塚本 明	竹島製薬㈱	0487-54-3711	344	春日部市南栄町7-5

241	筒井 尚久	三菱化成工業㈱総合研究所	045-962-1211	227	横浜市緑区鶴志田町1000
244	津吉 俊	サンスター㈱	0726-82-5541	569	高槻市朝日町3-1
19	辻 正義	久光製薬㈱研究所	09428-3-2101	841	鳥栖市田代大宮町408
215	坪田 邦広	日本シェーリング㈱	06-396-2576	532	大阪市淀川区西宮原2-6-64
262	寺本 勲	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3303-58
217	出来 俊昭	㈱シーエスケ-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
178	徳永 修	吉富製薬㈱	06-201-1161	541	大阪市東区平野町3-35
61	戸塚 和男	東菱薬品工業㈱	0428-31-2293	198	青梅市末広町1-7-1
277	富田 滋	住友化学工業㈱	0797-73-0221	541	大阪市中央区北浜4-5-33
381	富田 恭如	大塚製薬㈱	0886-65-3556	771-01	徳島市川内町平石字夷野224-2
109	富安 泰山	台糖ファイザー㈱	03-344-4411	160	新宿区西新宿2-1-1新宿三井ビル内私書箱266号
212	中川 照文	科研製薬㈱	075-594-0787	607	京都市山科区四宮南河原町14
363	中里 博志	誓印乳業㈱技術研究所	0492-44-0731	350	川越市南台1-1-2
308	中沢 隆弘	エーザイ㈱筑波研究所	0297-47-2211	300-26	筑波市東光台5-1-3
190	中島 信明	(財)残留農薬研究所	0423-83-7641	187	小平市鈴木町2-772
198	中嶋 圓	(財)安評センター	05385-8-1266	437-12	静岡県磐田郡福田町塩新田字荒浜582-2
155	中嶋 康彦	キッコーマン㈱	0471-23-5511	278	野田市野田399
318	中田 義禮	萬有製薬㈱	0485-88-8416	360-02	埼玉県大里郡妻沼町大字西城810
334	中田 敬一	川崎病院医学教育研究部	0862-25-2111	770	岡山市中山下2-1-80
279	中辻 堅造	明治製菓㈱情報システムセンター	03-281-9255	104	中央区京橋2-4-16明治製菓ビル
281	中西 順一	㈱環境保健生物研究センター	0748-62-2316	528	滋賀県甲賀郡水口町大字宇川字稲葉555
403	中濱 多恵子	セローノ・ジャパン㈱	0492-63-5287	356	埼玉県上福岡市中央2-10-2, やよいコーポ102号(自)
159	中林 保広	帝人㈱	03-506-4870	100	千代田区内幸町2-1-1, 飯野ビル
89	中村 昭	東京田辺製薬㈱	03-907-1331	115	北区赤羽北2-33-3
182	中村 晃	(財)畜産生物科学安全研究所	0427-62-2775	229	相模原市下九沢2227
21	中村 一成	厚生省国立多摩研究所	0423-91-8211	189	東村山市青葉町4-2-1
249	中村 滋	ロート製薬㈱	06-758-1239	544	大阪市生野区巽西1-8-1
56	中村 久	(財)畜産生物科学安全研究所	0427-62-2775	229	相模原市下九沢2227
128	中村 良治	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
90	中山 栄基	(財)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
169	永井 伸和			320	宇都宮市鶴田町1704-9(自)
20	永井 浩		011-661-6195	63	札幌市西区西野10条9-4-31(自)
13	長倉 明人	ペーリンガー・インゲルハイム㈱	0727-93-8351	666-01	川西市矢間高田103
370	永瀬 利彦	ローラー・ジャパン㈱	03-453-6111	108	港区三田3-9-11
17	長田 明彦	住友製薬㈱	06-466-3927	554	大阪市此花区春日出中3-1-98
264	永田 良一	㈱新日本科学研究所	0992-94-2600	891-13	鹿児島郡吉田町宮之浦2438
83	永見 俊之	日本農薬㈱	03-274-3371	103	中央区日本橋1-2-5
142	名越 祐一	ヤンセン協和㈱	03-282-0064	100	千代田区大手町1-6-1, 大手町ビル
8	西川 哲	静動協	0534-36-9021	433	浜松市小池町1616
382	西村 英明	日本ロシュ㈱	0467-47-2281	247	鎌倉市梶原200
309	野方 勝	日本農薬㈱安全性研究所	0721-53-1431	586	河内長野市本多町4-31
49	野田 勉	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
356	萩原 雄二	昭和電工㈱	03-733-0151	146	大田区多摩川2-24-25
299	橋本 光正	わかもと製薬㈱	0465-83-3311	258	神奈川県足柄上郡大井町金手378
315	橋本 修二	国立公衆衛生院衛生統計学部	03-441-7111	108	港区白金台4-6-1
385	橋本 英行	㈱大塚製薬工場	0886-85-1151	772	鳴門市撫養町立岩字芥原115
87	長谷 文雄	日本ルセル㈱	03-241-7733	103	中央区日本橋室町4-1-21近三ビル
320	長谷川二郎	エーザイ㈱	03-817-5266	277	千葉県柏市布施新町3-17-3(自)
139	秦 正弘	鳥居薬品㈱	0473-78-4121	272	市川市南八幡3-14-3
361	服部 秀樹	(財)日本食品分析センター	0423-72-6708	206	多摩市永山6-11-10
180	花井 道夫	和光堂㈱	03-300-0111	182	調布市若葉町2-2
396	花田 恭	厚生省人口問題研究所	03-591-4912	100	千代田区霞ヶ関1-2-2
24	花房 孝	メクト㈱	0492-48-1355	359	所沢市北野1780
70	浜田 悦昌	持田製薬㈱	0546-35-3211	426	藤枝市藤源342



204	早川 潤	アイシーアイジャパン	03-211-6661	100	千代田区丸の内1-1-1, パレスビル8F
82	林 宏	サンド薬品㈱	05557-6-7855	401-03	山梨県南都留郡河口湖町河口363
152	林 達也	㈱メニコン	052-523-1111	451	名古屋市西区東枇杷島町5
154	林 一			274	船橋市田喜野井5-16-2(自)
230	林 真	国立衛生試験所	03-700-1141	158	世田谷区上用賀1-18-1
338	林 達三	石原産薬㈱中央研究所	0775-64-7573	525	草津市西浜川2-3-1
254	春田 龍司	東菱薬品工業㈱	03-213-3785	100	千代田区有楽町1-10-1有楽町ビル6F
67	半田 淳	日本化薬㈱	0273-46-7649	370-12	高崎市岩鼻町239
255	東野 浩司	日本製薬㈱	06-392-0351	532	大阪市淀川区野中北2-12-44
208	樋口 史郎	わかもと製薬㈱	0465-83-3311	258	神奈川県足柄上郡大井町金手378
400	日南田義隆	第一製薬㈱	044-945-3653	214	川崎市多摩区菅北浦4-15-5-309(自)
68	平井出良彦	日本実験医学研究所	03-562-106	104	中央区京橋1-6-14
387	平岩 照久	㈱アイシーオー	03-712-2377	152	目黒区鷹番3-6-9, 鷹番サニーハイツ405
304	平尾 昭法	日研化学㈱	0486-41-5211	330	埼玉県大宮市北袋町1-346
267	平間 伸一	㈱資生堂	045-542-1331	223	横浜市港北区新羽町1050
116	福田 武司	㈱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
23	藤井 彰	日本大学松戸歯学部	0473-68-6111	271	松戸市栄町西2-870-1
37	藤井 興	三共㈱	03-5565-8229	104	中央区銀座3-10-17
200	藤井 祐一	㈱ツムラ	0298-89-2121	300-11	茨城県稲敷郡阿見町吉原3586
32	藤田 常夫	小野薬品工業㈱	0776-82-6161	913	福井県坂井郡三国町山岸50-10
321	藤村 隆夫	森下製薬㈱薬理研究所	0775-88-2075	520-23	滋賀県野洲郡野洲町大森原1658
15	藤盛 義英	藤盛医院	0172-32-5523	036	青森県弘前市品川町27-2
352	藤原 信之	ベーリンガー・マンハイム東宝㈱	075-955-8511	617	長岡京市勝庵寺近竹7-4
98	舟喜 光一	持田製薬㈱	03-358-7211	166	新宿区四谷1-7
340	文野 正恭	㈱クラレ研究開発本部	06-348-2197	554	大阪市北区梅田1-12-39
280	古田 雅寛	㈱ボゾリサーチセンター第一研究室	0559-78-7851	419-01	静岡県田方郡函南町桑原三本松1308
239	星野 二郎	生化学工業㈱	0425-61-2611	189	東大和市立野3-1253
266	細江 和典	鐘淵化学工業㈱	0794-45-2429	676	高砂市高砂町宮前1-8
371	堀之内哲郎	日東化学工業㈱	03-271-0253	100	千代田区丸の内1-5-1
272	本川 裕	キリンビール㈱	03-499-6111	150	渋谷区神宮前6-26-1
222	前田 誠二	マルホ㈱	06-453-0063	531	大阪市大淀区大淀中1-8-23
284	牧田 壽男	キッセイ薬品工業㈱	0263-83-5055	390-02	松本市入山辺533
373	真坂 美智子	日本ロシユ㈱	0467-47-2285	247	鎌倉市梶原200
292	正木 文夫	㈱富士生物科学研究所	0551-36-2455	409-16	山梨県北巨摩郡小沢町10221
	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
42	馬瀬 友彦	富山化学工業㈱	03-348-6611	160	新宿区西新宿3-2-5
36	松岡 信男	大日本製薬㈱	06-384-1141	564	吹田市江ノ木町33-94
1	松本 一彦	東洋醸造㈱	0558-76-2111	410-23	静岡県田方郡大仁町三福632-1
92	松本 敬由	三共㈱	0538-42-4356	437	袋井市堀越717
224	松本 真	寿製薬㈱	0268-82-2211	389-06	長野県埴科郡坂城町6351
286	松本 道治	(財)日本バイオアクセス研究センター	0463-82-3911	257	秦野市平沢字大芝原2445
374	松本 信太郎	山之内製薬㈱	03-960-5111	174	板橋区小豆沢1-1-8
201	松田 和夫	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
364	松林 哲夫		0423-71-4830	206	多摩市豊ヶ丘2-11-2-301
114	三浦 昌巳	東洋醸造㈱	0558-76-2111	410-23	静岡県田方郡大仁町三福632-1
366	水井 信夫	日清製粉㈱	03-660-3508	103	中央区日本橋小網町19-12
322	水野 隆一	台糖ファイザー㈱	03-344-7475	163	新宿区西新宿2-1-1新宿三井ビル内私書箱266号
324	水野 俊昭	愛知医科大学加齢医学研究所	052-264-4811	480-11	愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21
345	三橋 弘明	帝人㈱生物医学研究所	0425-86-8245	191	日野市旭ヶ丘4-3-2
378	光森 達博	鐘紡薬品研究所	06-921-1273	534	大阪市都島区友割町1-5-90
380	峰岸 明美	日本マリンクロット㈱	03-342-6591	160	新宿区西新宿3-2-11新宿三井ビル2号棟9F
64	宮崎 三弘	日立製作所水戸病院		312	勝田市石川町20-1
202	村尾 裕史	日本イーライリリー㈱	078-261-3602	651	神戸市中央区御幸通り4-2-20, 三宮中央ビル
236	村野 弘行	持田製薬㈱	0546-35-3211	426	藤枝市藤源342

218	室伏 朝夫	荒川長太郎合名会社	0587-32-4181	492	稲沢市日下部花ノ木町1
353	望月 文敏	旭化成工業(株)	0982-22-5743	882	延岡市旭町6-2700
223	秋山 義人	日本チバガイギー(株)	03-435-5256	105	港区浜松町2-4-1世界貿易センタービル34F
26	森口 幸栄	富士化学工業(株)	07647-2-2323	930-03	富山県中新川郡上市町横法音寺55
225	茂呂 光男			330	大宮市プラザ56-1 (自)
328	矢口 久美子	台糖ファイザー(株)	03-344-7475	163	新宿区西新宿2-1-1新宿三井ビル内私書箱266号
357	矢島 勉	持田製薬(株)	0550-89-7881	412	御殿場市神場字上ノ原722
306	矢田 啓次郎	帝人(株)	03-506-4117	100	千代田区内幸町2-1-1, 飯野ビル
124	柳本 武美	統計数理研究所	03-446-1501	106	港区南麻布4-6-7
121	山岡 清	京都大学	075-751-2111	606	京都市左京区吉田下阿達町
95	山岡 秀明	住友化学工業(株)	06-466-5339	554	大阪市此花区春日出中3-1-98
341	山泉 英弘	塩野義製薬(株)	06-331-8081	561	大阪府豊中市二葉町3-1-1
167	山口 龍一	三菱化成工業(株)	045-962-1211	227	横浜市緑区鶴志田町1000
135	山崎 光雄	北陸製薬(株)	0779-88-5121	911	勝山市猪野口37字2-1
195	山下 彰三	ペーリンガー・マンハイム東宝(株)	075-955-8511	617	長岡京市勝竜寺近竹7-4
60	山下 和男	三共(株)	0538-42-4356	437	袋井市堀越717
85	山下 哲司	ロート製薬(株)	06-758-1239	544	大阪市生野区巽西1-8-1
16	山田 明男	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
193	山田 久陽	大正製薬(株)	0486-63-1111	330	大宮市吉野町1-403
314	山田 真徳	山之内製薬(株)	03-960-5111	174	板橋区小豆沢1-1-8
397	山田 英樹	興和(株)	0423-91-6211	189	東村山市野口町2-17-43
350	山村 博彦	小太郎漢方製薬(株)	06-371-9107	531	大阪市大淀区中津2-5-23
188	山本 好男	滋賀医科大学	0775-48-2201	520-21	大津市瀬田月輪町
173	横井 扶抄	沢井製薬(株)	06-928-8180	535	大阪市旭区生江1-8-14
194	横井 義之	鐘紡(株)	06-921-1281	534	大阪市都島区友淵町1-5-90
349	横内 秀夫	キッセイ薬品工業(株)	0263-83-5055	399-83	南安曇郡穂高町大字牧2320-1
79	横田 二三男	御相互生物医学研究所	03-316-3321	166	杉並区高円寺南1-34-5
303	吉家 重夫	協和発酵工業(株)	0559-86-7600	411	静岡県駿東郡長泉町下土狩1188
30	芳尾 荘吉		045-771-1524	236	横浜市金沢区並木1-22-3-203(自)
393	吉田 和彦	ヘキストジャパン(株)	03-479-7527	107	港区赤坂8-10-16
	吉村 功	名古屋大学・工学部	052-781-5111	464	名古屋千種区不老町
355	米澤 秀利	小野薬品工業(株)	0776-82-6161	913	福井県坂井郡三國町山岸50-10
31	米虫 節夫	近畿大学	06-322-9397自	533	大阪市東淀川区東淡路4-27-2(自)
50	脇坂 誠一郎	スミスクライン藤沢(株)	03-221-5818	102	千代田区三番町6, SKBビル6F
94	渡辺 徹	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
140	渡辺 正人	日本特殊農薬製造(株)	0425-83-2179	191	日野市豊田3-1-1
197	渡辺 敏彦	科研製薬(株)	03-946-2111	113	文京区本駒込2-28-8
150	渡辺 康			174	板橋区中台3-27, I-202(自)
220	渡辺 雄二	御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
335	渡辺 伸一	中外製薬開発学術部	03-273-0859	104	中央区京橋2-1-9
342	渡部 博之	御第一ラジオアイソトープ研究所	03-563-3281	104	中央区京橋1-19-8大野ビル
375	渡辺 博且	大阪医科大学衛生学公衆衛生学教室	0726-83-1221	569	大阪府高槻市大学町2-7

退会者 1987/6/1 ~ 1989/8/31

145	粟野 清一	175	安藤 宗八	265	石井 一彦	186	泉 英明
27	磯野 修	207	内山 武	238	風間 良英	12	加島 元
9	金子 洋二	115	小島 暁	110	小林 精志	7	二枝 雅
130	島村 和位	126	高田 邦夫	203	滝本 正美	2	武井 敬司
141	朝野 芳郎	134	中尾 寿夫	45	弘中 淳一郎	75	三上 博輝
107	山口 和子	233	湯山 基克	162	吉岡 修		

『実験データのグラフ表示』 正誤表

ページ	行	誤	正
表紙	↓ 2	モノグラフシリーズ No.1	モノグラフ・シリーズ No.1
	↓ 4	…… Methods for Experiments	…… Methods for Experimenters
中表紙	↓ 2	モノグラフシリーズ No.1	モノグラフ・シリーズ No.1
	↓ 4	…… Methods for Experiments	…… Methods for Experimenters
目次 v	↓ 13	……, 忘れていません	……, 忘れていませんか
4	↓ 1	1.3 目盛りは, 軸の外側につける	1.3 目盛は, 軸の外側につける
	↓ 13	……, 図1.1と図1.11のように……	……, 図1.10と図1.11のように……
6	↓ 3	1.5 目盛りを分断したグラフは, ……	1.5 目盛りを分断したグラフは, ……
13	図3.2		
20	↓ 16	邦訳, Ganadesikan (1977) の……	邦訳, Gnanadesikan (1977) の……
26	図4.14		
66	↓ 7	[49] Cleveland, W.S. and McGill……	[49] Cleveland, W.S. and McGill……

## 〔事務局だより〕

しばらくまとめられなかった会員名簿を2年ぶりで掲載できました。改めて人数を数えてみると、87年6月の時点で260名だったものが、現在360名を越えています（脱会者は除く）。ほぼ1年間で50名の増加となります。本会も十周年を機に新たな飛躍を迎えるのではないかと思います。特に、会の特色である、実践的かつ現場的な、生の統計解析上の諸問題のQ & Aが、もう一步踏み出して、皆さんの納得できる「方法」へ結び付いていくことがより強く要求されていくでしょう。この会のもう一つの特色である、開かれた議論のできる体質をこれからも生かして、テーマを深化していきたいと思ひます。

\* \* \* \* \*

会員名簿に、もし誤りがあれば、恐縮ですが事務局宛、ご連絡下さい。

.(M. O.)

医薬安全性研究会

会報NO. 29

1989年10月20日 発行

定価1,030円 (本体1,000円)

編集・発行 (株)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

TEL. 03 (253) 8992

FAX. 03 (255) 6847

振替 東京8-71335

印刷・製本 (有)ナガノ印刷