

医薬安全性研究会

会報 No. 30

Apr. 1990

目次

〈前 付〉

*医薬安全性研究会スケジュール

医薬安全性研究会十周年記念フォトアルバム…………… 1

医学・薬学・生物学における質問の仕方について 名古屋大学 吉村 功…………… 5

分散が0の場合の Bartlett の等分散性検定は? 日本ロシュ 大塚芳正……………13

Horn 氏法の LD_{50} 計算用表の紹介

(財) 食品農医薬品安全性評価センター 小林克己……………16

平行線検定と勾配比検定〔連載第6回〕

10. 2. 5 推定量の合算/10. 2. 6 未知検体数試料と標準検体

キリンビール 本川 裕……………19

10. 3 6点平行検定法

鳥居薬品 秦 正弘……………25

第40回十周年記念定例会出席者名簿 (219名)……………34

第41回定例会出席者名簿 (120名)……………37

1990年医薬安全性研究会
これからのスケジュール

- ☆1990年5月25日（金）～26日（土）……………データ解析講習会（総評会館）（余席あり）
- ☆1990年7月14日（土）……………第43回定例会（総評会館）
Ames試験と統計解析 坂本豊（武田分析研究所）
浜田知久馬（武田薬品）
- ☆1990年10月20日（土）……………第44回定例会（総評会館）
- ☆1990年11月16日（金）～17日（土）……………データ解析講習会（総評会館）
- ☆1990年12月14日（金）～15日（土）……………特別定例会（山上会館）
-

★ 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。

サイエンティスト社新刊案内 1989

類書にないユニークな切り口の本

医薬安全性研究会

モノグラフシリーズ第1弾

実験データのグラフ表示

最新刊
好評発売中

中里溥志(雪印乳業技術研究所)著 / B5判 90頁

定価1442円(本体1400円)(送料260円)

- * グラフ表示という身近なテーマに潜む問題点を歯切れよく指摘
- * どうしたら質の高いグラフができるか、知っているようで知らないノウハウを公開
- * 生物実験とコンピュータの両方に携わってきた著者の経験が生きる!

目

次

第1章 どのように、データ領域を設定するか

- 1.1 正方形にとって、実験で囲む / 1.2 全体が利用されるように、軸の下限と上限を決める / 1.3 目盛は、軸の外側につける
- 1.4 比較のためのグラフを並置するときは、軸の下限と上限を統一する / 1.5 目盛を分断したグラフは、誤解のもとになる

第2章 データ領域の混雑は、できるだけ回避しよう

- 2.1 2種類以上の特性の経時変化などを、複合して表示しない / 2.2 キーや説明を入れるのは、最小限に留める / 2.3 二つ以上の群を重ねて表示するときは、明確に識別できるようにする

第3章 変数変換を、適切に活用しよう

- 3.1 対数をとるだけで、格段に見やすいグラフができる / 3.2 対数をとると、かえって判断を誤ることもある / 3.3 次のような変数変換が、使用されている

第4章 データの分布を、どのように表示するか

- 4.1 ヒストグラムは、万能ではない / 4.2 まず、パーセント点に変換する / 4.3 箱ヒゲ図は、すばらしい表示法です / 4.4 情報を切り捨てたり、ゆがめたりしていませんか

第5章 直線や曲線をあてはめるとき、これだけは注意しよう

- 5.1 最小2乗法で求めた回帰直線が、常に妥当とは限らない
- 5.2 怪しげな曲線を描くのは、自分までたまたま結果になる / 5.3 いかにして、確定したモデルのパラメータを推定するか / 5.4 どのようにして、経験的なモデルを組み立てるか / 5.5 あてはめた直線や曲線は、どこまで信頼できるか

第6章 二つ以上の群や処理を比較するには、どんな表示法があるか

- 6.1 いきなり検定をして、その結果をうのみにするのは危険です / 6.2 QプロットとQ-Qプロットは、ヒストグラムより優れている / 6.3 箱ヒゲ図で比較するのも、有効な方法である / 6.4 2次元データは、2次元データのままグラフ表示し、解析する

第7章 グラフを作成した後の検討を、忘れてはいませんか

- 7.1 2種類の特性の経時変化を、時間を消去したグラフで表示する / 7.2 2種類の処理組合せを比較するときは、工夫が必要です / 7.3 ラベル、キー、説明は、きちんと付いているでしょうか

第8章 上手にコンピュータを利用するには、どうしたらよいか

- 8.1 データ解析とグラフ表示の方法を、勉強しよう / 8.2 ソフトウェアのパッケージに、何を期待すべきか / 8.3 システムの担当者には、希望したいこと

■ロングセラー■ (併せてご活用下さい)

毒性・薬効データの統計解析

吉村 功編著 B5判 274頁 3600円(〒360)

統計ハンドブック I

ユックムス編著 B5判 280頁 7500円(〒360)



株式会社 サイエコティスト社
 〒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

申込書

実験データのグラフ表示 部
 毒性・薬効データの統計解析 部
 統計ハンドブック I 部 申し込みます。

氏名: _____ (印)

機関名: _____

住所(〒) _____ Tel _____

データ解析講習会 プログラム

時 間	5 月25日 (金)	5 月26日 (土)
	〔橋本修二〕	〔分担執筆者〕
	A) 検定の考え方	B)の続き(パラメトリック手法)
10:00 }	1) データのばらつき	4) 一元配置分散分析
12:00	2) 分布による表現	5) チューキーの多重比較
	3) 何故、検定が必要か	6) グネットの多重比較
	4) 帰無仮説と対立仮説	
	5) 有意水準と第1種の過誤	
	6) 検出力と第2種の過誤	
12:00 ~13:00	昼 食	
	〔分担執筆者〕	〔分担執筆者〕
	B) 第1章 §1.1 典型的な例(例1-1~3)を決定樹にかけると	B)の続き(ノンパラ手法)
13:00 }	1) 棄却検定	7) クラスカリ・ワリスの順位検定
15:00	2) 外れ値	8) ヨンキーの傾向検定
	3) 等分散性の検定	9) ウイルコクソンの順位和検定
15:00 ~15:15	コーヒー・ブレイク	
	〔大橋靖雄〕	〔吉村 功〕
	C) 外れ値の統計的考え方	D) データ解析の疑問に答える
15:15 }	1) 外れ値とその例	「質問募集」パンフ(および、会報30号の「質問の仕方について」)を参照の上、日頃疑問に思っていることをお寄せ下さい。吉村先生ができ得る限り回答致します。質問は、小社宛てご送付下さい。(5月20日を目処に願います)。
17:00	2) なぜ外れ値が問題となるのか?	
	3) 外れ値の検出と統計的評価	
	4) 外れ値への対応	
	5) 正常範囲の統計的決定法	
*会場にパソコンを設置し、「Yukms統計ライブラリーI」のソフトを使い、デモンストレーションを行う予定です。		

こうすれば内容豊かな質問になる！

医薬安全性研究会 質問募集

医薬安全性研究会では現場での疑問をもとに、より興味深い議論を行いたいと考えています。しかし、質問の仕方がうまくないために答えが面白くなくなっている場合があります。そこで次のように質問を募集します。

〔要 項〕

〈答えにくい質問が多い〉

- 1) 抽象的な質問……………「Q：分散分析の位置づけは？」
「A：野球におけるキャッチボールのようなものだ。」
- 2) 状況説明が一般的……「Q：併用効果を調べるために、1.対照群 2. Aを投与 3. Bを投与 4. AとBを投与という4群の実験をしたときの検定方法は？」
「A：単純な2元配置実験なので2元配置実験のデータ解析をするとよい。」

〈質問は具体的に〉

- 1) 質問の状況をできるだけ明らかに
 - 群の大きさ、群の数、動物種／● 測定変数は何か(血圧、時間、白血球数……)／
 - 測定値の例／● 測定条件／● 実験の目的 etc.
- 2) 具体的な説明が必要な理由
 - 質問者が気がついてないことで大切なことがある。
「イヌの実験で実験者は一元配置分散分析だと考えていたのが二元配置型の実験であった。」
 - 前提とする分布等を知ることにより、より適切な解答となる。

〈公開の原則〉

- 質問は医薬安全性研究会で公表し、討論することを原則とする。

〈公表してほしくない部分への配慮〉

- 公表してほしくない部分は、質問の際に付記してあれば尊重する。
質問者、対象動物種、疾患名、具体的な名前(測定変数、値の大きさ)

〔質問送付方法〕

- * 質問は随時受け付けています。
- * 裏面の質問用紙をコピーして御記入の上、右記宛お送り下さい。

医薬安全性研究会事務局

〒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
株式会社 サイエコディスト社 内

質問用紙

No. _____

御氏名		会員No.	非会員	年 月 日
<p><具体的状況></p>				
<p><質問内容></p>				

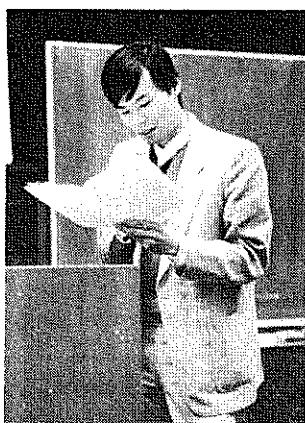
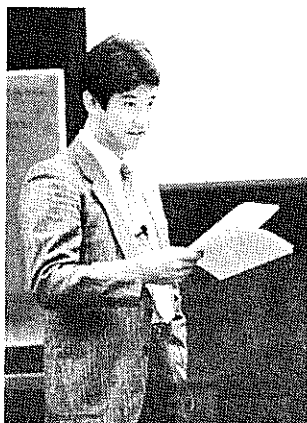
(コピーしてお使い下さい)

医薬安全性研究会十周年記念 講演会 フォトアルバム

89. 10. 21.



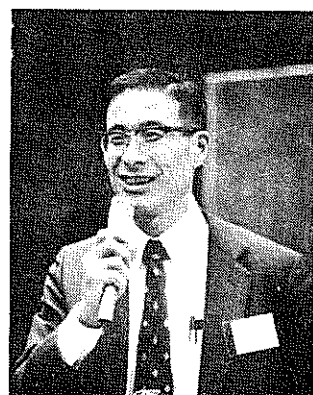
200人を超える参加者を得て大盛況となった、十周年記念定例会



永田 靖先生（熊本大学 工学部）と松田眞一先生（名古屋大学工学部）との、対話形式による異色の講演



吉村 功先生（名古屋大学工学部）と大橋靖雄先生（東京大学医学部）



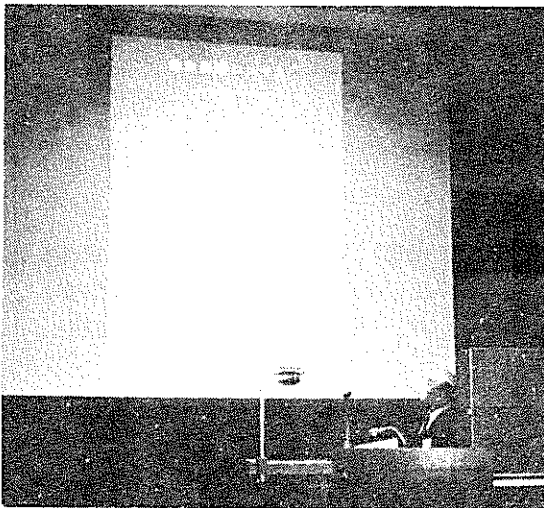


竹内 啓先生（東京大学 先端科学技術研究センター）

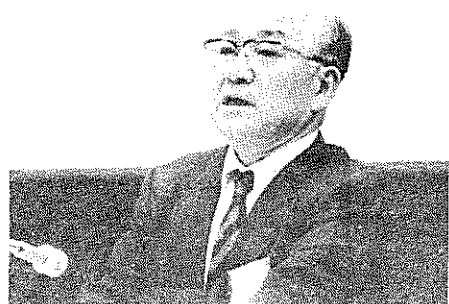


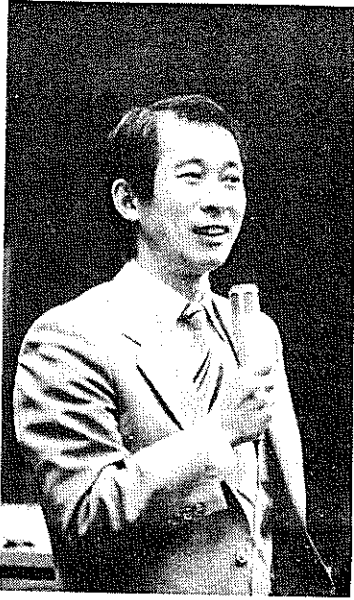
魚井 徹先生（山之内製薬 臨床統計部）

林 真先生（国立衛生試験所 変異遺伝部）

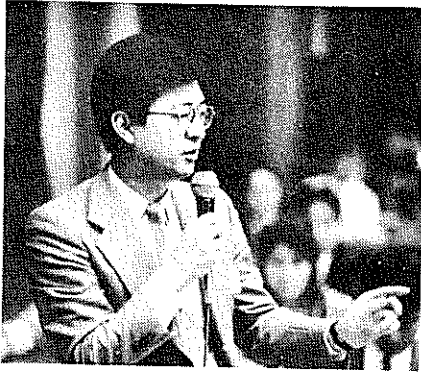


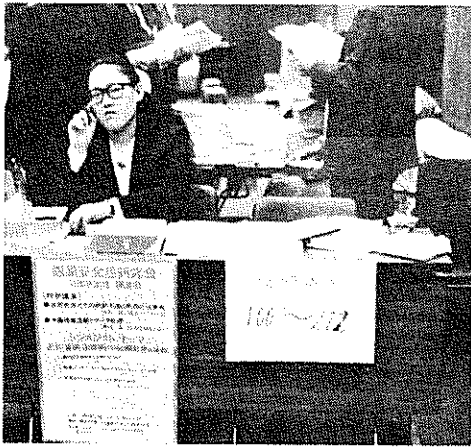
新谷 茂先生（中毒情報センター）とスライドを用いた講演





質疑応答（活発な討論が本会の特徴）





受付にて（受付番号に注目）



ゲストとして参加された佐久間昭先生（東京医科歯科大学 難治疾患研究所）



休憩中のロビー



懇親会

医学・薬学・生物学における 質問の仕方について

吉村 功 (名古屋大学)

0. まえおき

医薬安全性研究会では、現場の疑問を議論するのが、一つの面白さになっています。それでいろんな質問を出してもらおうのですが、質問の仕方がうまくないため、答えが面白くなくなっている場合があると思います。気のついたことを書きますので考えて見て下さい。

1. 抽象的な問では禪問答になる

質問の中で、非常に抽象的なものがあります。こういう質問は答えに窮します。問と答えが、禪問答みたいになってしまいます。たとえば

「1回の実験では有意差は出ないが傾向はある。その傾向は何回実験してもある。何回実験したら有意差を出せるか。」

「決定樹内での分散分析の位置づけ、また、具体的にどのような例で有効か (n の大小、ばらつき等) を教えて下さい。」

「最近の解析手法で、いわゆる流行のものがあれば教えてください。」

というような質問があったとしましょう。あなたならどんなふうに答えるでしょうか。

第1の質問ですと、一回の実験というのがどんなもので、傾向というのが何を意味しているのかわかりません。サイコロを1度転がしたら1が出て、もう一度転がしたら3が出た、奇数が出る傾向がある、というのと、1が出て3が出たから、1回ごとに違った値が出る傾向がある、というのとでは、傾向の確かめかたが違います。ですから、「時と場合によります」とか、「傾向が十分確かめられる回数まで繰り返しましょう」としか答えようがありません。

第2の質問ですと、位置づけという言葉で何を期待しているかがわかりませんし、どの

ような例というのが、何を求めているのかがわかりません。テキストでも、講義でも、位置づけや例は必ず出ていますから、「まじめに本を読んでください」「書いてあるのが有効な例です」としか答えようがありません。

第3の質問になると、なんで流行を知りたいのかがわかりません。教養のためでしょうか。

一般的にいうと、抽象的な質問に対する答えは、質問で知りたいことが何であるか、質問をした人の素養がどんなものか、答えを聞いてどうしようとしているかで、内容が違ってきます。たとえば、「分散分析の位置づけ」という質問に対しては、「それは野球の試合におけるキャッチボールのようなものだ」という答えが出せます。わかっている人であればこれで、「全くだ」と同感したり、「いや違う、バッターみたいのものだ」と反論したりしてくれます。しかし、ふつうの人では、こんなやりとりでは何を議論しているかわからないでしょう。

ここで言いたいことの要は、分散分析は、ある目的を持ったあるシステムのなかで、いろいろな役割を受持ちうる基本的な技法、あるいは部分だということです。それを、そういったのでは、教科書の文章の繰り返しになりますから、違う表現をしてみようということだとえを出しているのです。

この例でもわかるように、抽象的な質問に対する答えは、教科書のくりかえしか、さもなければ禅問答的なやりとりになります。さもなければ質問者のききたいこととおよそ違った答えを出すことになるのが落ちです。これは質問する方にも、答える方にもつまらないことでしょう。抽象的な質問はさけたほうがよいのです。

2. 一般的な質問には一般的な答えが返る

われわれが議論しているような、データ解析法の選択のことでは、状況が結果を大きく分けます。上の例ほど抽象的でなくても、状況説明が一般的であると、答えも一般的になり、具体的な答えはしにくくなります。たとえば、

「薬Bを薬Aが増強するかという薬剤の併用効果を調べるのに、第1群：対照群、第2群：Aを投与、第3群：Bを投与、第4群：AとBを投与という4群の実験をしたときの検定方法は？」

という質問があったとしましょう。これに対しては、

「これは、単純な2元配置実験ですから、2元配置実験のデータ解析をするのがよいでしょう。」

という答えをすることになります。これ以上の答えをしようとする、2元配置の講義をすべてしなければならず、それは質疑応答の範囲を越える大講義になってしまいます。

実際はどうでしょう。おそらく、具体的な問題があって、それをどうしようかと迷っているのであって、ゆっくりと2元配置のデータ解析の勉強をしたいというのではないと思うのです。

3. 具体的な説明があると、答えも具体的になる

このような一般的抽象的な質問に比べて、質問が具体的で、群の数、群の大きさ、測定変数、測定値の例などがあると、答えはぐっと具体的になります。たとえば、

「薬物に薬剤を投与した後、経時的に薬物の血中濃度の推移を調べるとき、互いに異なる薬剤（たとえば錠剤と顆粒）を投与した2群の T_{max} （最高濃度に達する時間）を比較するとき、実際の採血時間が時間ごとであると、

A群：5時間、5時間、5時間、5時間、5時間

B群：2時間、4時間、3時間、3時間、1時間

というように、一方の群で値がすべて等しくなることがあります。このとき、 F 検定を行うと、不偏分散が0となり、 F_0 を計算できません。どのような検定を行えばよいのでしょうか。」

という質問に対しては、質問の中では F 検定というのが何であるか、直接には明確ではありませんが、状況からみて、分散の違いの検定であることが推察できるので、

「この場合には、2群の平均の差の検定として、ウイルコクソンの検定でよいでしょう。この場合、等分散性の検定の検定統計量が ∞ に大きくなるのは、測定精度の関係で測定値が離散的な値になるためで、実際はA群も分散が0なわけではありません。しかし、正規性がなりたつというのも、言いにくいので、ノンパラ検定がよいと思います。」

という答えになります。質問のあいまいなところが、状況説明の具体さで補われていて、答えが具体的になるのです。

「2群の $t_{1/2}$ （薬物の生体内半減期）と K_{el} （薬物の消失速度定数）を比較した場合、 $t_{1/2} = \frac{\ln(2)}{K_{el}}$ という関係があるにも関わらず、一方が有意差あり、他方が有意差なしとなったりする。どう考えたらよいか。」

という質問だと、

「状況は、ピンク本（毒性・薬効データの統計解析）の115ページと同じです。そこに書きましたが、適当な変数変換を行って検定を行うのが合理的でしょう。そこでは平方根変換を、示唆していますが、増山元三郎先生の研究を参考にすると、今では対数変換のほうが良いように思います。このとき、都合がよいことに、

$$\ln(t_{1/2}) = (\text{定数}) - \ln(K_{el})$$

がなりたちますから、どちらの測定量で検定しても、統計的有意性についての結論が変わりませんから、質問にあるような矛盾は生じないのです。」

というように答えられます。具体的な数値がなくても、状況の具体的説明がそれを補っているわけです。

4. 本物のデータであると質問以上の答えになる

上の例は、その前のに比べると質問が具体的になっています。しかしまだ本当の数値ではありません。それが本当の数値を示しての質問ですと、質問者の思っていること以上により回答が得られることもあります。最近経験した例を一つ紹介しましょう。(ただし本当の細部はここではぼかしておきます。)

先日、ある人から、次のような質問を受けました。

「犬についての実験で、血管のある部分を狭くする外科的処置をし、後でそれをふたたび元に戻す実験をしました。そして、

術前、術後5分、術後15分、術後30分、元に戻した後
の5時点で、血流に関するある測定変数を測定しました。犬は6頭です。

このデータについて、ANOVA (1元配置分散分析) をしたら、「時点」が有意だったので、術前と、それ以外の時点との間での対応のある t 検定をして、論文として投稿したところ、検定を繰り返しているのだからその多重性を考慮せよ、というレフェリーのコメントがついて戻ってきました。どのように直せばよいでしょうか。」

さて、どう答えるのがよいでしょうか。

質問されたことにそのまま直に答えるだけでしたら、「多重比較をすべきです」と言えよよく、多重比較の手法をいくつか説明して、どれか適当なものを使うようにと答えればよいでしょう。しかし私は、犬というのにひっかかりました。

「犬ならば、個体差が大きいはずですよ。個体差を吟味しましたか。」

「どういうことでしょうか。」

「生データをグラフにしてみましたか。」

「いいえ。統計のプログラムがありましたから、それに直接入力しました。そしたら、分散分析表と、群の平均とその標準誤差がグラフに出てきました。」

「それではだめです。まず、グラフを書くべきです。書いてみましょう。」

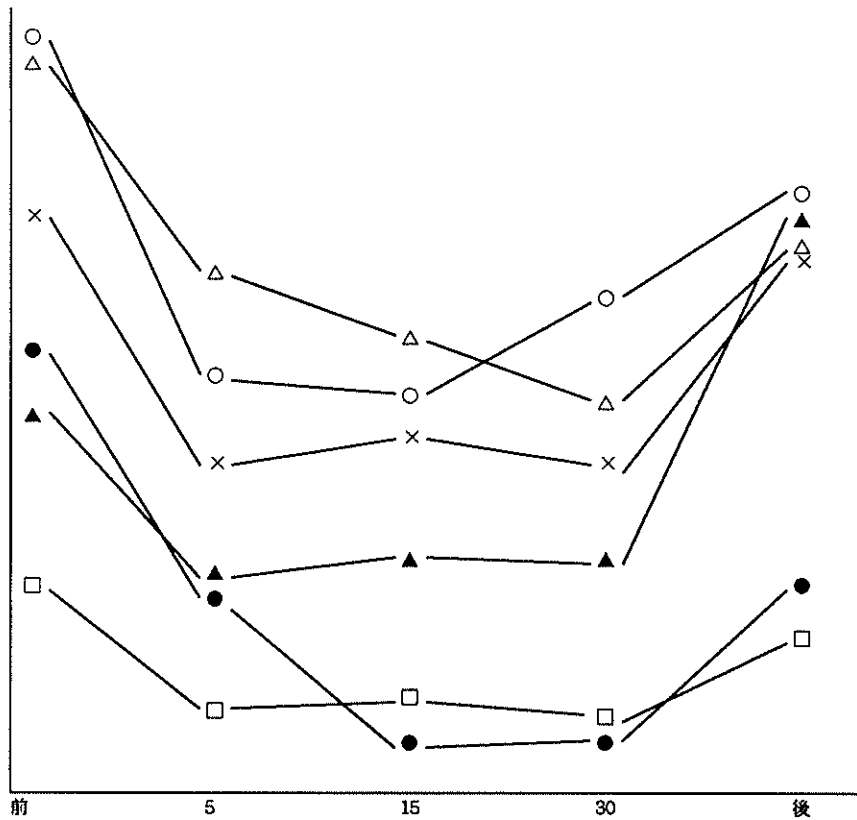


図1

書いたグラフが図1です。明らかに個体差があります。つまり、各犬ごとにカーブが平行的で、上下にずれがあります。このような場合にデータを1元配置とみなしますと、個体差を誤差的なばらつきと見なすことになり、誤差が過大評価になります。1元配置ではなく、2元配置としなければなりません。

「このデータ Y_{ij} については、次の構造模型を想定するのが合理的です。

$$Y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + U_{ij}$$

ただし $i = 1, 2, \dots, 5$ は時点を表す添え字、 α_i はその主効果、

$j = 1, 2, \dots, 6$ は犬を表す添え字、 β_j はその主効果、

U_{ij} は誤差で、 $E\{U_{ij}\} = 0$ 、 $V\{U_{ij}\} = \sigma^2$ です。

これにもとづくと、次のような分散分析表が得られます。

表 1 2元配置と見なしたときの分散分析表

要因	平方和	自由度	不偏分散	F 比	p-値
時点	539,884	4	134,971	18.00	LT 0.0001
犬	687,833	5	137,566	18.35	LT 0.0001
残差	149,932	20	7,497		
総和	1,377,649	29			

したがって、時点の影響によって、差があるのは明らかです。すなわち、処置は明瞭な影響を与えています。この結論は1元配置の分析と見かけ上同じですが、p 値がまったく違います。実際、1元配置と見なしますと、表2となるのです。

表 2 1元配置と見なしたときの分散分析表

要因	平方和	自由度	不偏分散	F 比	p-値
時点	539,884	4	134,971	4.03	約 0.015
残差	837,765	25	33,510		
総和	1,377,649	29			

さてそこで、多重性の検定の件ですが、あなたがデータから確かめたかったのは、どんな統計的傾向ですか。」

「変化がいわゆるバスタブ形になっていることです。」

「それは、次の二つの仮説

$$H_{01} : \alpha_2 = \alpha_3 = \alpha_4, \quad H_{02} : \alpha_1 = \alpha_5$$

が成立していて、

$$H_{03} : \frac{\alpha_1 + \alpha_5}{2} = \frac{\alpha_2 + \alpha_3 + \alpha_4}{3}$$

が成立していないということですね。ただし、 H_{03} の対立仮説は

$$H_1 : \frac{\alpha_1 + \alpha_5}{2} > \frac{\alpha_2 + \alpha_3 + \alpha_4}{3}$$

ですから、検定は片側でしょう。」「はあ。」

「 H_{01} に対しては、

$$\left(\frac{6}{2}\right) \frac{(\bar{Y}_2 - M_1)^2 + (\bar{Y}_3 - M_1)^2 + (\bar{Y}_4 - M_1)^2}{V} \geq F(2, 20, \alpha_1)$$

ならば仮説を棄却するのが妥当です。ただし、 \bar{Y}_i は第*i* 時点の6個の測定値の平均、 M_1 は、 $\bar{Y}_2, \bar{Y}_3, \bar{Y}_4$ の平均、 V は表1の分散分析表の残差の不偏分散です。公称の有意水準 α_1 は、検定を3回するわけですから Bonferroni の不等式を用いて、 $\alpha_1 = \frac{0.05}{3}$ にすれ

ばよいでしょう。

実際に計算すると、(計算間違いがなければ) 左辺が 0.403 になり、

$$F\left(2, 20, \frac{0.05}{3}\right) \approx 4.46 \text{ でももちろん有意差なしです。}$$

H_{02} に対しては、

$$\left(\frac{6}{1}\right) \frac{(\bar{Y}_{1.} - M_2)^2 + (\bar{Y}_{5.} - M_2)^2}{V} \geq F(2, 20, \alpha_2)$$

ならば仮説を棄却するのが妥当です。ただし M_2 は $\bar{Y}_{1.}$, $\bar{Y}_{5.}$ の平均です。公称の有意水準

α_2 は、 $\alpha_2 = \frac{0.05}{3}$ にすればよいでしょう。

実際に計算すると、(計算間違いがなければ) 左辺が 3.03 になり、

$$F\left(1, 20, \frac{0.05}{3}\right) \approx 5.87 \text{ でやはり有意差なしです。}$$

H_{03} に対しては、

$$\frac{(M_1 - M_2)^2}{V\left(\frac{1}{18} + \frac{1}{12}\right)} \geq F(1, 20, \alpha_3)$$

ならば仮説を棄却するというのが妥当です。公称の有意水準 α_3 は、片側対立仮説ですから、 $\alpha_3 = \frac{0.10}{3}$ にすればよいでしょう。もちろん、 $M_1 < M_2$ であることは、その前に確かめます。

実際に計算すると、(計算間違いがなければ) 左辺が 68.16 になり、

$$F\left(1, 20, \frac{0.10}{3}\right) \approx 5.87 \text{ で文句無しに有意差ありです。}$$

要するに、統計的検定の結果では、きわめて明瞭に、バスタブ形になっていることが言えます。後はそれを文章として、うまく表現することだけです。がんばって下さい。」

5. まとめ

たいへん長く紹介しましたが、要はこういうことです。最初に質問されたのは、1元配置の多重比較です。ところが実際のデータは2元配置です。しかも本当に確かめたいのは、術前と任意の水準の間に差があるかどうかではなく、反応の傾向がバスタブ型であるかどうかです。それを知らないで、質問だけに答えていたら、およそここでの答えとは違った答えを出していたでしょう。実際一元配置で Tukey の多重比較をしていると、ここでの結論と違った結果が出ます。(練習問題としてやってみて下さい。)

質問が具体的で、本当の測定値も示されていると、質問者も回答者も両方が気付かずに的はずれの誤ったデータ解析をしてしまうところが、質問の仕方がよかったために、誤りを犯さずにすんだと思います。一つの教訓として、質問を具体的にする習慣をつけて下さい。

もちろん、後で困ったことになるようなデータの使い方は、しないように配慮はしますから。

分散が0の場合のBartlettの等分散性検定は？

日本ロシュ 大塚芳正

Bartlettの検定統計量は

$$\chi^2 = \frac{(n-a) \ln V - \sum (n_i - 1) \ln V_i}{1 + \frac{\sum \frac{1}{n_i - 1} - \frac{1}{n - a}}{3a - 3}} \quad (1)$$

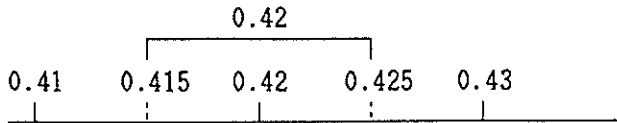
であり、計算式の中に分散の対数が入っているため、次表の場合統計量は計算できない。この場合どのように考えたらよいのか。

表1 ラット血清クレアチニン量測定値 (mg/dl) 各群5匹

	対照群	A 1 群	A 2 群	A 3 群
	0. 4 1	0. 4 1	0. 4 2	0. 4 0
	0. 4 9	0. 4 2	0. 4 2	0. 4 3
	0. 4 2	0. 4 1	0. 4 2	0. 4 3
	0. 3 9	0. 3 6	0. 4 2	0. 4 1
	0. 3 9	0. 3 8	0. 4 2	0. 4 2
平均	0. 4 2	0. 4 0	0. 4 2	0. 4 2
標準偏差	0. 0 4 1	0. 0 2 5	0. 0 0 0	0. 0 1 3

解答

連続変数であればある一点に存在する確率は0である。そのため上記のBartlettの検定の問題は理論上存在しない。しかし、生物学における計量値では、連続変数と考えられる計量値であっても測定誤差や生物学的に必要な精度である程度のところ丸められるため、表面的には離散変数となる。連続変数を離散変数のように表現することがこの問題の基礎にあると考えるとよいと思われる。この問題ではA 2 群は0.42を中心に0.415から0.425の間に分布していると考えてそのときの分散を推定し、(1)式に代入することとする。



データの全てが最小測定単位の間にある確率を求める。

1個のデータが範囲からはみだす確率を p とすると、 n 個のデータのどれもが範囲内にある確率 Q は

$$Q = (1-p)^n$$

で与えられる。

すなわち

$$p = 1 - \sqrt[n]{Q}$$

である。この問題の例では $n = 5$ であり、仮に $Q = 0.8$ とする。すなわち、5個の測定値がすべて0.415から0.425の間にはいる確率が80%であるものとする

$$p = 0.044$$

となる。A 2群の分布は0.42を平均とする正規分布であると仮定すると、この分布は左右対称形なので片側だけを考えればよい。片側では $p = 0.022$ である。正規分布表によりこの点は

$$Z = 2.02$$

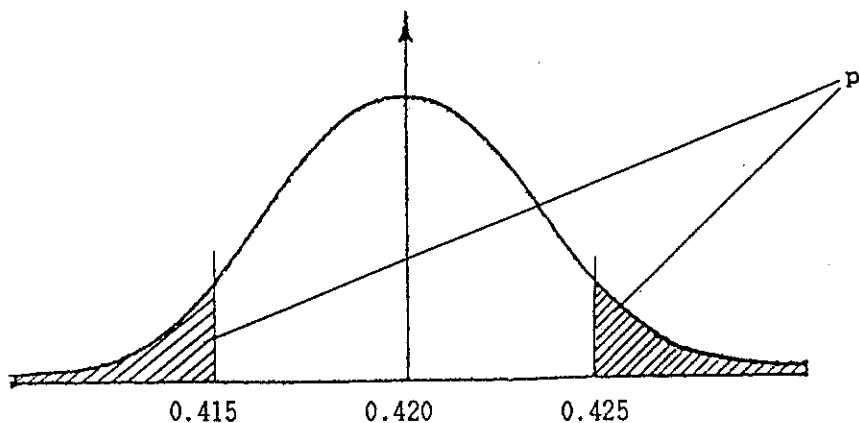
である。よって、A 2群が $N(0.42, \sigma^2)$ であり、5個の測定値すべてが80%の確率で最小測定単位である ± 0.005 にはいっているとき

$$Z = \frac{x - \mu}{\sigma}$$

なので

$$2.02 = \frac{0.005}{\sigma}$$

$$\sigma = 0.0025$$



である。すなわち、A 2群の標準偏差を0.0025としてBartlettの検定統計量を計算すればよい。このとき、

$$\chi^2 = 17.5$$

となる。また、もっと条件をゆるくして $Q = 0.5$ とする。すなわち、5個の測定値がすべて0.415から0.425の間にはいる確率が50%であるものとする、同様にして

$$p = 0.129$$

$$Z = 1.52$$

$$\sigma = 0.0033$$

$$\chi^2 = 15.5$$

である。

$\chi^2(0.05) = 7.815 < \chi^2$ なのでいずれにしても等分散性であるとはいえない。

Horn氏法のLD₅₀計算用表の紹介

財団法人

食品農医薬品安全性評価センター

資料作成室 小林 克己

50%致死量(LD₅₀, LC₅₀)を算出する手法は多くの方法が紹介されているが、実際、ラット・マウスではLitchfield-Wilcoxon法、魚類ではダードロフ(Douderoff)法¹⁾²⁾が多用されている。

今回、中国の沈阳化工研究院安全評価中心より同センターでルーチンに使用しているLD₅₀算出法(Horn氏法, Table-1, 2、中国語の表を英訳した)を入手したので紹介する。

この表は薬量の公比を2.15と3.16の固定式で、我国および欧米で用いている一般的な公比1.1~1.3に比べてかなり大きい公比を採用していることから、中国では供試動物にかなりの個体差があるのか、または薬剤のスクリーニング等の目的に使用しているのか推察される。

このHorn氏法の計算式は不明のため、本表の数値のいくつかについてLitchfield-Wilcoxon法と比較検討したところ本法は、

- ① 死亡率が薬量と平行の場合は、LD₅₀値および信頼限界とも同様の値を示す。
- ② 死亡率が薬量と平行でない場合は、信頼限界が狭い。
- ③ 有効薬量が二点でもLD₅₀が算出される。
- ④ 死亡率と薬量が平行でない場合でもLD₅₀および信頼限界を算出できる。

Horn氏法によると公比2.15を採用した場合、4群の薬量が1群の10倍、同じく3.16を採用した場合4群の薬量が1群の32倍となる。しかし、公知の化学物質の多くのLD₅₀値算出法は公比1.1~1.3を採用して約5群設定し、1群に対して5群の薬量は1.6~2.8倍である。すなわち、この範囲内に死亡率0~100%が観察される。この理由には供試動物均一化(バラツキの少ない系統→近交系→純系→商品化)が第一に考えられる。従って、一般的に実施されている公比を用いてLD₅₀を算出すると二群間で100%の死亡率となる可能性が大きい。本法は中国国内でのみ使用されていることが推測される。

文 献

- 1) 農林省農政局長通達、魚類に対する毒性試験法40農政B第2735号、昭和40年11月25日。
- 2) P. Douderoff and H. Katz ; Swage Ind. Wastes, 23, 1380-1397, 1951.

Table 1. Horn's table for LD₅₀

Number of dead animals in group				G1=0.464 G2=1.00 G3=2.15 G4=4.64	$\times 10^t$	G1= 1.00 G2= 2.15 G3= 4.64 G4=10.0	$\times 10^t$	G1= 2.15 G2= 4.64 G3=10.0 G4=21.5	$\times 10^t$
1	2	3	4	LD ₅₀	Confidence limit	LD ₅₀	Confidence limit	LD ₅₀	Confidence limit
0	0	3	5	2.00	1.37-2.91	4.30	2.95-6.26	9.26	6.36-13.5
0	0	4	5	1.71	1.26-2.33	3.69	2.71-5.01	7.74	5.84-10.8
0	0	5	5	1.47	-	3.16	-	6.81	-
0	1	2	5	2.00	1.23-3.24	4.30	2.65-6.98	9.26	5.70-15.0
0	1	3	5	1.71	1.05-2.78	3.69	2.27-5.99	7.94	4.89-12.9
0	1	4	5	1.47	0.951-2.27	3.16	2.05-4.88	6.81	4.41-10.5
0	1	5	5	1.26	0.962-1.71	2.71	2.00-3.69	5.84	4.30-7.94
0	2	2	5	1.71	1.01-2.91	3.69	2.17-6.28	7.94	4.67-13.5
0	2	3	5	1.47	0.862-2.50	3.16	1.86-5.38	6.81	4.00-11.6
0	2	4	5	1.26	0.775-2.05	2.71	1.67-4.41	5.84	3.60-9.50
0	2	5	5	1.08	0.741-1.57	2.33	1.60-3.39	5.01	3.44-7.30
0	3	3	5	1.26	0.740-2.14	2.71	1.59-4.62	5.84	3.43-9.95
0	3	4	5	1.08	0.665-1.75	2.33	1.43-3.78	5.01	3.08-8.14
1	0	3	5	1.96	1.22-3.14	4.22	2.63-6.76	9.09	5.66-14.6
1	0	4	5	1.62	1.07-2.43	3.48	2.31-5.24	7.50	4.98-11.3
1	0	5	5	1.33	1.05-1.70	2.87	2.26-3.65	6.19	4.87-7.87
1	1	2	5	1.96	1.06-3.60	4.22	2.29-7.75	9.09	4.94-16.7
1	1	3	5	1.62	0.866-3.01	3.48	1.87-6.49	7.50	4.02-14.0
1	1	4	5	1.33	0.737-2.41	2.87	1.59-5.20	6.19	3.42-11.2
1	1	5	5	1.10	0.661-1.83	2.37	1.42-3.95	5.11	3.07-8.51
1	2	2	5	1.62	0.818-3.19	3.48	1.76-6.87	7.50	3.80-14.8
1	2	3	5	1.33	0.658-2.70	2.87	1.42-5.82	6.19	3.05-12.5
1	2	4	5	1.10	0.550-2.20	2.37	1.19-4.74	5.11	2.55-10.2
1	3	3	5	1.10	0.523-2.32	2.37	1.13-4.99	5.11	2.43-10.8
2	0	3	5	1.90	1.00-3.58	4.08	2.16-7.71	8.80	4.66-16.6
2	0	4	5	1.47	0.806-2.67	3.16	1.74-5.76	6.81	3.74-12.4
2	0	5	5	1.14	0.674-1.92	2.45	1.45-4.13	5.28	3.13-8.89
2	1	2	5	1.90	0.839-4.29	4.08	1.81-9.23	8.80	3.89-19.9
2	1	3	5	1.47	0.616-3.50	3.16	1.33-7.53	6.81	2.86-16.2
2	1	4	5	1.14	0.466-2.77	2.45	1.00-5.98	5.28	2.16-12.9
2	2	2	5	1.47	0.573-3.76	3.16	1.24-8.10	6.81	2.66-17.4
2	2	3	5	1.14	0.406-3.18	2.45	0.875-6.85	5.28	1.89-14.8
0	0	4	4	1.96	1.18-3.26	4.22	2.53-7.02	9.09	5.46-15.1

t=0, +1, +2, +3,-----.

Each group represents 5 animals.

Table 2. Horn's table for LD₅₀

Number of dead animals in group				G1= 0.316 G2= 1.00 G3= 3.16 G4=10.0		G1= 1.00 G2= 3.16 G3=10.0 G4=31.6	
1	2	3	4	LD ₅₀	Confidence limit	LD ₅₀	Confidence limit
0	0	5	4	2.05	1.43-2.94	6.49	4.53-9.31
0	1	3	4	2.74	0.968-7.75	8.66	3.06-24.5
0	1	4	4	2.05	0.843-5.00	6.49	2.67-15.8
0	1	5	4	1.54	0.833-2.85	4.87	2.63-9.01
0	2	2	4	2.74	0.896-8.37	8.66	2.83-20.0
0	2	3	4	2.05	0.711-5.93	6.49	2.25-18.7
0	2	4	4	1.54	0.604-3.92	4.87	1.91-12.4
0	2	5	4	1.15	0.568-2.35	3.65	1.80-7.42
0	3	3	4	1.54	0.555-4.27	4.87	1.76-13.5
0	3	4	4	1.15	0.463-2.88	3.65	1.47-9.10
1	0	4	4	2.61	0.953-7.15	8.25	3.01-22.6
1	0	5	4	1.78	1.03-3.06	5.62	3.27-9.68
1	1	3	4	2.61	0.658-10.4	8.25	2.08-32.7
1	1	4	4	1.78	0.528-5.98	5.62	1.67-18.9
1	1	5	4	1.21	0.442-3.32	3.83	1.40-1??.?
1	2	2	4	2.61	0.594-11.5	8.23	1.88-36.3
1	2	3	4	1.78	0.423-7.48	5.62	1.34-23.6
1	2	4	4	1.21	0.305-4.80	3.85	0.966-15.2
1	3	3	4	1.21	0.276-5.33	3.83	0.871-18.8
2	0	4	4	2.37	0.539-10.4	7.50	1.70-33.0
2	0	5	4	1.33	0.446-3.99	4.22	1.41-12.6
2	1	3	4	2.37	0.307-18.3	7.50	0.970-58.0
2	1	4	4	1.33	0.187-9.49	4.22	0.592-30.0
2	2	2	4	2.37	0.262-21.4	7.50	0.830-67.8
2	2	3	4	1.33	0.137-13.0	4.22	0.433-41.0
0	0	5	3	2.61	1.19-5.71	8.25	3.77-18.1
0	1	4	3	2.61	0.684-9.95	8.25	2.16-31.8
0	1	5	3	1.78	0.723-4.37	5.62	2.29-13.6
0	2	3	3	2.61	0.558-12.2	8.25	1.76-38.6
0	2	4	3	1.78	0.484-6.53	5.62	1.53-20.7
0	2	5	3	1.21	0.467-3.14	3.83	1.48-9.94
0	3	3	3	1.78	0.434-7.28	5.62	1.37-23.0
0	3	4	3	1.21	0.356-4.12	3.83	1.13-13.0
1	0	5	3	2.37	0.793-7.10	7.50	2.51-22.4
1	1	4	3	2.37	0.333-16.9	7.50	1.05-53.4
1	1	5	3	1.33	0.303-5.87	4.22	0.958-18.6
1	2	3	3	2.37	0.244-23.1	7.50	0.771-73.0
1	2	4	3	1.33	0.172-10.3	4.22	0.545-32.6
1	3	3	3	1.33	0.148-12.1	4.22	0.467-38.1

t=0, +1, +2, +3,-----.

Each group represents 5 animals.

? Can not read due to pale copy.

Practical Statistics
For Experimental Biologists

10章 平行線検定と勾配比検定 第6回

本川 裕 (キリンビール)

10.2.5 推定量の合算

一つのサンプルで検定をいくつか独立して行うとき、結果のすべてを考慮した合成推定量を得るため、相対効力や信頼限界の推定量を合算するのが通例である。

これにより、より狭い信頼限界がえられる。

これは、R値すべてを単純平均するのではない。代わりに、重み付けの方法を用いる。最も精度の高い ($S_{\log R}$ の小さい) 検定を強調し、逆に、 $S_{\log R}$ 値の高い検定の影響度を小さくするものである。

Table 10.5 Combining the results of 5 independent assays

Assay no.	$S_{\log R}$	W	$\log_{10} R$ (R)	$W \log_{10} R$
1	0.0294	1156.92	-0.1793 (0.66)	-207.43
2	0.0764	171.32	-0.1909 (0.64)	-32.705
3	0.066	229.57	-0.1286 (0.74)	-29.522
4	0.0392	650.77	-0.2575 (0.55)	-167.573
5	0.049	416.49	-0.2366 (0.58)	-98.542
Totals	—	2625.07	—	-535.772

Table 10.5 は同じクラスの異なった学生により個々に行われた、未知ペニシリンの検定五つの結果である。 $\log_{10} R$ 値の範囲は -0.1286 ($R=0.74$ に相当) から -0.2575 ($R=0.55$ に相当) である。また $S_{\log R}$ の範囲は 0.0294 から 0.0764 である。

個々の $S_{\log R}$ 値から次のように定義する重み (W) を計算する：

$$W = \frac{1}{(S_{\log R})^2} \dots \dots \dots \text{Eq. 10.6}$$

表の第3列に示す。重み付けの方法により、検定No 1は検定No 2よりも約7倍「良い」ことになる。また、重みの和 (ΣW) も計算する。

重み毎に対応する $\log_{10} R$ の値を乗じて $W \cdot \log_{10} R$ を求め、表の第5列に示す。また $W \cdot \log_{10} R$ 値の和も計算する。

五つの検定の相対効力の合成推定量 (\bar{R}) は次のように表わされる：

$$\bar{R} = \text{antilog} \left[\frac{\Sigma W \cdot \log_{10} R}{\Sigma W} \right] \dots \dots \dots \text{Eq. 10.7}$$

計算すると

$$\begin{aligned} \bar{R} &= \text{antilog} \left[\frac{-535.772}{2625.07} \right] \\ &= \text{antilog} (-0.204098) \\ &= 0.6250 \text{ in relative terms} \\ &= 0.6250 \times 5 = 3.126 \text{ units per ml} \end{aligned}$$

この手法の効果は、個々に推定した R 値の中で最も小さい $S_{\log R}$ を持つ R 値に、 \bar{R} 値をより近づけるということである。

新信頼限界を求めるため、先ず五つの検定をもとにした $S_{\log R}$ の合成値を求める。この量は次のように定義される。

$$\begin{aligned} \overline{S_{\log R}} &= \sqrt{\frac{1}{\Sigma w}} \dots \dots \dots \text{Eq. 10.8} \\ &= \sqrt{\frac{1}{2625.07}} \\ &= 0.01952 \end{aligned}$$

この値は個々に求めた $S_{\log R}$ 値の最小値よりも、かなり小さいことに注意せよ。

新信頼限界は

$$CL = \text{antilog} (\overline{\log_{10} R} \pm t \cdot \overline{S_{\log R}}) \dots \dots \dots \text{Eq. 10.9}$$

ここで、個々の検定の自由度の和の t 値をとる。

個々の検定で誤差の自由度は9であるから、全体での自由度は45となる。

数表から、自由度45の t 値は約 2.01 である。故に相対的な上限、下限は：

$$\begin{aligned} CL &= \text{antilog} (-0.2041 \pm 2.01 \times 0.01952) \\ &= 0.57 \text{ and } 0.68 \end{aligned}$$

この信頼限界は、個々の検定での信頼限界のどれよりも範囲が狭く、合成推定量を求めることの利点を裏付ける。

10.2.6 未知検体数試料と標準検体

未知検体 1 試料と標準検体との 4 点法は、未知検体・数試料 (U^1, U^2, U^3 等) を同時に同一の標準検体と検定する方法へ容易に拡張できる。

しかし、標準検体は多重比較の対照となるので、標準検体の反応は多くのデータをとるのが望ましい。

未知検体が k 個あるときは、それぞれの未知検体に対して標準検体の群の大きさを \sqrt{k} 倍とする。

つまり、未知検体 4 試料と標準検体との検定では、未知検体毎に標準検体の群の大きさを 2 倍にする。と同時に、投与量毎の群の大きさを同じくして、検定の対称性を確保することも望ましい。

分散分析での取り扱いを容易にするため、未知検体が 3 ~ 6 試料であれば標準検体の群の大きさは 2 倍、7 試料以上であれば 3 倍とするのがよい。

統計家には検定のデザインと数式に必要な修正法について相談すべきである。

質問と回答

10.2.6

【質問1】

なぜ重みは“次のように定義する重み(W)”となるのか。

推定量のよい条件の1つとして、バラツキが小さいということがある。そこで、本例題のようにバラツキが異なるとき、バラツキを最も小さくするよう重みをつけて、平均値を求めようとすることがある。

そのとき、重みWをどうしたらよいか、二変数の場合を考えてみる。

$$\begin{aligned}\bar{X} &= \frac{w_1 X_1 + w_2 X_2}{w_1 + w_2} \\ &= a X_1 + (1 - a) X_2\end{aligned}$$

ここで

$$\begin{aligned}a &= \frac{w_1}{w_1 + w_2} \\ 1 - a &= \frac{w_2}{w_1 + w_2}\end{aligned}$$

バラツキを最も小さくするには分散 $V(\bar{X})$

$$V(\bar{X}) = a^2 V(X_1) + (1 - a)^2 V(X_2)$$

を最も小さくする a を求める。 $V(X_1)$ と $V(X_2)$ が決まっているとすると、これは a の2次関数であるので、

$$a = \frac{V(X_2)}{V(X_1) + V(X_2)}$$

これから

$$W_1 = \frac{1}{V(X_1)} \qquad W_2 = \frac{1}{V(X_2)}$$

となる。

一般にバラツキが違うときは、それぞれのバラツキの逆数の重みをつけてやると、最もバラツキの小さい平均が得られる。

【質問2】

“利点を裏付ける”とあるが、このような方法は一般的か。

【回答】

一回一回の実験では標本の大きさを大きくしない限り、各々のバラツキはどうしても大きくなる。これを避けるために、いくつかの実験を合わせて、合成して考えてみる。こうすることによって標準誤差を小さくし、精度をあげようという試みである。

【質問3】

低用量と高用量の値がどのアッセイでも同じであれば、10.2.5以前の方法でR値が計算できるが、10.2.6の合算値は同じ値になるのか。

【回答】

全く同じかという、近似式を用いているので同じとはならないが、似たようなことにはなる。

【質問4】

$\log_{10}R$ には繰り返しによるカタヨリがあるのではないか。
前もってカタヨリがないことを、例えば分散分析を行って調べておく必要はないか。

【回答】

合算のときの最大の問題は $\log_{10}R$ が一様かどうかということである。
一様性を検定するという事は十分考えられるが、現実の場では全然違ったものがあったら誰も平均をとろうとはしない。多くの場合、数字を見て判断できるのではないか。

10.2.7

【質問1】

“対称性”とは何か。

【回答】

標準検体の大きさを \sqrt{k} 倍するということは、基準群10匹処置群5匹というようなことであるが〔これは非対称である〕、特別の群だけ特別扱いにするのは不愉快である。

\sqrt{k} 倍した方が良く同時に、同じ回数だけやった方が対称性ということでは良いということである。

【質問】

§10.2.6に「未知検体がk個あるとき、標準検体の観測回数を未知検体のそれぞれの \sqrt{k} 倍にするのが望ましい」とあるが、なぜ \sqrt{k} 倍なのか。

【回答】

対照群とk個の処理群があり、データ数は対照群 n_0 、処理群すべて同じで n_t とする。対照群、処理群ともにデータの分散が σ^2 と等しいとして、対照群と各処理群の平均を比較する、いう状況を考えよう。

このとき、対照群と処理群全部を合わせたデータ総数 N ($N = n_0 + k n_t$)を一定にした上で、対照群と処理群にそれぞれどのように、データ数を割り当てるのが望ましいだろう。ここで、望ましいとは検出力の高いこととしよう。対照群、1つの処理群の平均をそれぞれ X_0 、 X_t とおくと、その平均の差の分散は、

$$V\{X_0 - X_t\} = \sigma^2 (1/n_0 + 1/n_t)$$

となるが、これが小さいと検出力が高まる。

従って、「k、 σ^2 が決まっていて、Nを一定にした場合に、 $V\{X_0 - X_t\}$ を最も小さくするには、 n_0 、 n_t をどのようにとればよいか」ということになる。 $n_0 = r n_t$ とおくと、 $N = (r + k) n_t$ より、

$$n_0 = r N / (r + k)$$

$$n_t = N / (r + k)$$

となる。これを $V\{X_0 - X_t\}$ に代入すると、

$$\begin{aligned} V\{X_0 - X_t\} &= \frac{\sigma^2}{N} \cdot \left(\frac{r+k}{r} + r+k \right) \\ &= \frac{\sigma^2}{N} \cdot \left\{ \left(\sqrt{r} - \sqrt{\frac{k}{r}} \right)^2 + (k+1)^2 \right\} \end{aligned}$$

となる。これを最小とするrは、 $\sqrt{r} = \sqrt{k/r}$ 、すなわち、 $r = \sqrt{k}$ のときである。

秦 正弘 (鳥居薬品)

10.3 6点平行検定法

4点平行検定は、もしすべての反応が対数用量-反応の直線域にあると確信するならば、すばらしい方法である。培養平板でのpenicillinの検定は容易に準備できる。しかしながら他のバイオアッセイ系では、特に動物では、試験物質の反応において、制御不可能な日々の変動が大部分かもしれない。

1組の用量は、ある日においては直線領域の中心で正しく、他の日にはその位置にはないかもしれない、そして図の非直線領域に拡大された所に反応を示すかもしれない。これは、もし検定がこのような領域の用量で不適切に計画されたなら、4点検定は未知物質の効力を検出できないことを意味している。図10.4には、4点、6点検定が用量-反応曲線の端の低用量付近である屈曲部分で行われた時に何が起こるかを示している。図から明らかに見られるよじれは、6点検定の分散分析(Section 10.3.3)によって確認でき、4点検定になかった新しい'よじれ検出'(kink-detection)という用語を持つ。

当然、どのような平行検定も用量-反応関係の曲線領域で行われることは望ましいことではなく、少なくとも6点法はこの様なことが起こったときには教えてくれる。

10.3.1 特殊な例

図10.4において、標準品と未知検体の各々、低・中・高用量からなる6点法を示した。対称性の為には低用量と中用量および中用量と高用量の用量間隔は同じでなければならない。対称性と同様な理由で、6用量の各グループにおいて同数の測定を行わなければならない。4点法と同様に、ここでの議論は、反応変数が連続系の試験系で有ることに限定する。

章の終わりににおいて、反応変数が非連続系で、そしてプロビット変換が必要な6点法について考察してみよう。

一方、各用量4回繰り返し測定するペニシリンの6点平行検定を例として取り上げよう。検定方法は、すでに議論した4点法に非常に良く似ている。 $6 \times 4 = 24$ のウェルには完全なランダム計画によって6用量が満たされていると仮定してみよう。つまり6個のペトリ皿を用いて、各々は大きな寒天培地で4個のウェルがある。低用量と中用量および中用量と高用量の3つの用量間隔を用いる。

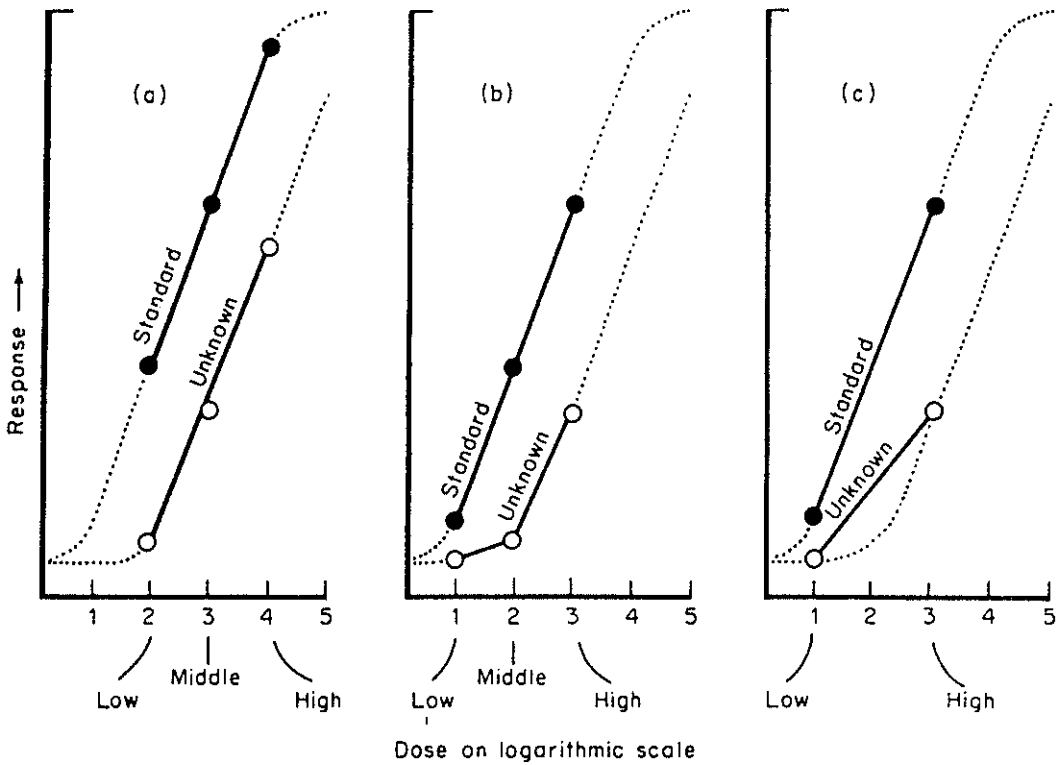


Fig. 10.4 Illustrating the advantage of the 6-point assay design for detecting curvature if, accidentally, the doses are set up in a non-linear region of the dose-response curve. a, 6-point assay set up in the linear region of the dose-response curves; b, 6-point assay set up with the low dose of the unknown in the non-linear zone: analysis of variance would detect 'quadratic curvature'; c, as b except middle doses omitted, thus giving a 4-point assay. This does not distinguish between a deviation from parallelism and an underlying bend in the line

10.3.2 結果の表とグラフによる評価

表10.6に、1 mlあたり実質効力3単位の'既知-未知検体'に対する1 mlあたり5単位の標準ペニシリンの6点検定の結果を示した。'既知-未知検体'は標準品を正確に希釈して得られた未知検体を意味し、従って、検定の質をチェックするのに役立つものである。

たとえば、未知検体の実質効力の情報は、すべての検査が終了し計算が終わるまで検定実施者に知らせることができない。推定効力, R , は実質相対効力と比較することができる。表10.6の下部は、分散分析用の各用量の阻止円の直径の合計と、用量-反応グラフ作図の為の各用量の阻止円の直径の平均値である。グラフ(図10.5)において点は、4点検定(図10.2)と同様に横軸に対数を取った片対数用紙上にプロットされたものである。目視によって最も良い平行線が引かれるが、その直線

Table 10.6 Results of 6-point assay of standard penicillin versus a 'known-unknown'.
Zone diameters are measured in arbitrary units

	Standard (5.0 u/ml)			'Unknown' (3.0 u/ml)		
	Low S_L	Middle S_M	High S_H	Low U_L	Middle U_M	High U_H
	77	92	110	73	84	100
	75	94	102	71	85	104
	76	90	106	73	86	97
	73	91	106	67	89	100
Dose Totals	301 T_1	367 T_2	424 T_3	284 T_4	344 T_5	401 T_6
Means	75.25 \bar{y}_1	91.75 \bar{y}_2	106 \bar{y}_3	71 \bar{y}_4	86 \bar{y}_5	100.25 \bar{y}_6

The dose interval between successive dilutions is 3.

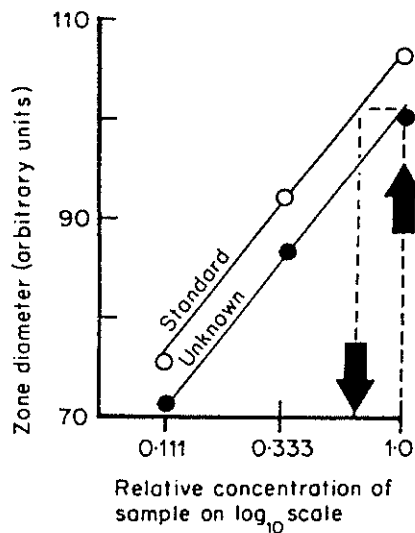


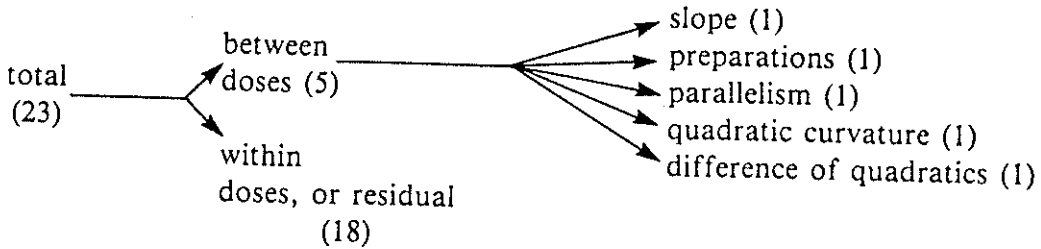
Fig. 10.5 Plot of dose-response lines of 6-point, parallel-line assay (data of Table 10.6)

はすべての点を正確に通らないことに気づかれるであろう。これが予想されることである。横軸の1.0 から未知検体の用量-反応直線へ上に垂線を引き、次に標準検体の用量-反応直線へ水平に線を引き、そして用量の軸に垂線をおろす。そして、相対効力のグラフ推定値として $R=0.64$ の値を得る。これは、 $5 \times 0.64=3.20$ 単位/ml に相当する。

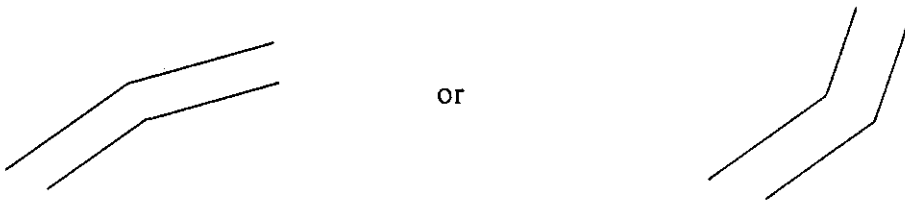
10.3.3 分散分析

図10.5において、検定はおそらく平行性の欠如もしくは、ねじれの存在そのどちらによっても無効になりそうもないことを示している。それにもかかわらず、標準偏差値(s) も得られる分散分析によって確証を求めなければならない。

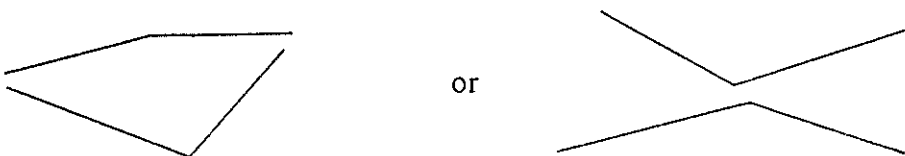
完全にランダム化された計画により、ペトリ皿に用量を割当てているので、分散分析にブロック(block)成分はない。代わりに全自由度23は次の様に分割される。



最初の分岐点において自由度23を持つ24の観測値は、用量間の自由度5 と用量内の自由度18に分かれる。用量それ自体は 6種のランダムな用量ではなく、たがいに特別に分類できる関係を生み出す。結合している自由度5 は、実際、上の第2の分岐点で示した5つの独立した成分に分割できる。最初の3つは、4点検定で良く知られている。一方、後の2つは、6点法における 'ねじれ検出(kink-detection)' の可能性を反映している。たとえば、用量-反応直線が次のようであれば、



'2次曲線性' に対して有意なF値を持つであろう。一方直線がこのようであれば



'2次曲線非平行性' に対して有意なF値を持つであろう。

6点検定における分散分析の手かがかりは、直交係数を利用することであり、これは前のSection 8.5 において使用したものである。

1用量あたりn個の観測値がある対称6点検定に対して、使用される表は、表10.7である。直交対比の理論的な基礎についての説明は行わない。これらは、単に経験的な手段として示す。次の2つの基準に合致することを示す事により、係数は対比であり直交していることが確認できる。

Table 10.7 Coefficients of orthogonal contrasts for a symmetrical 6-point parallel-line assay

Dose	S _L	S _M	S _H	U _L	U _M	U _H	Divisor for sum of squares	Symbol for the row sum
Response totals	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆		
Slope	-1	0	1	-1	0	1	4n	L1
Preparations	-1	-1	-1	1	1	1	6n	Lp
Parallelism	1	0	-1	-1	0	1	4n	L1'
Quadratic curvature	1	-2	1	1	-2	1	12n	L2
Difference of quadratics	-1	2	-1	1	-2	1	12n	L2'

n = number of observations in each T value.

(1) 各1組の係数（各水平行）は加えると0になるだろう。

$$L1 = -1 + 0 + 1 - 1 + 0 + 1 = 0$$

$$L2' = -1 + 2 - 1 + 1 - 2 + 1 = 0$$

(2) 対比の各組は直交するだろう。つまりどのような2つの対比においても、対応する係数の積は加えると0になるであろう。たとえば、もしL1とL2'を1組とすると次の様になる。

$$\begin{aligned} & (-1)(-1) + (0)(2) + (1)(-1) + (-1)(1) + (0)(-2) + (1)(1) \\ & = 1 - 1 - 1 + 1 \\ & = 0 \end{aligned}$$

分散分析において対比を最初に応用してみる。従って '傾き' に対する平方和 (s.s.) は $(L1)^2 / 4n$ である。L1は表10.6のT値と表10.7の係数より計算され次の様になる。

$$L1 = -301 + 0 + 424 - 284 + 0 + 401 = 240$$

-301のような各項目は、T値 (T1=301) に対応する係数(-1)を掛けることによって得られる。同様に他のL値は次のようになる。

$$L_p = -301 - 367 - 424 + 284 + 344 + 401 = -63$$

$$L_1' = 301 + 0 - 424 - 284 + 0 + 401 = -6$$

$$L_2 = 301 - 2 \times 367 + 424 + 284 - 2 \times 344 + 401 = -12$$

$$L_2' = -301 + 2 \times 367 - 424 + 284 - 2 \times 344 + 401 = 6$$

これらのL値は2乗され、表10.7に示したように4n, 6n または12n (nは1用量あたりの測定回数) で割られる。そして、分散分析表(表10.8)の平方和の列に書き込まれる。分散分析表の中で'修正項' $(\Sigma y)^2/N$ の計算で悩むことはない。これは表の脚注に示したように、'用量'平方和の一部を加えることにより'用量'平方和になることを確認したい場合を除いては実際必要なことではない。

Table 10.8 Analysis of variance of 6-point assay

Source	Degrees of freedom	Sums of squares ^a	V	F
Total	23	$\Sigma y^2 = 191,327.0$ ①	—	—
Doses	5	$\Sigma T^2/4 = 191,214.75$ ②	—	—
Slope	1	$(L_1)^2/16 = 3,600.0$	3,600	577
Preparations	1	$(L_p)^2/24 = 165.375$	165.375	26.52
Parallelism	1	$(L_1')^2/16 = 2.25$	2.25	0.36 ^b
Quadratic curvature	1	$(L_2)^2/48 = 3.0$	3.0	0.48 ^b
Difference of quadratics	1	$(L_2')^2/48 = 0.75$	0.75	0.12 ^b
Residual	18	① - ② = 112.25	6.236	—

^aNote that the 'correction factor' $(\Sigma y)^2/N$ is not calculated since it is not required, except for the purpose of checking that the sums of squares calculated with the L-values adds up to the sums of squares for 'doses'. For this purpose we need to subtract $(\Sigma y)^2/N$ from 191,214.75.

$$\Sigma y = 2121; (\Sigma y)^2/N = 187,443.375$$

$$\Sigma T^2/4 - (\Sigma y)^2/N = 3771.375$$

which is the sum of the slope, parallelism, etc. terms that are the subdivisions of the 'doses' sums of squares.

^bNote that reciprocals of these values must be used for significance testing and that none is significant.

表10.8のF値の列において検定は非常に有意な勾配を示し、そして、標準品と未知検体の効力において非常に有意な差があることを示している。さらに検定を無効にする平行性の欠如、2次曲線性の存在、または2次曲線非平行性の存在の可能性の根拠は示されていない。従って勾配の平均、相対効力、そして信頼限界の計算に進むことが出来る。標準偏差は、残差平均平方和の平方根を取り、その値は2.4972で自由度は18である。

[Q & A]

Q : 「制限不可能な日々の変動」とは？

A : 化学系の反応とは異なり、生物系では個体ごとの日々の反応値の差が大きく、試験実施者からコントロール出来ない変動があるということです。

Q : 「低用量付近である屈曲部分で行われた時に何が起こるかを示している」とは？

A : 用量-反応が低用量の直線領域でない所で試験が行われた場合、図10.4 (b) の6点平行検定は、よじれが検出できるが、(c) の4点平行検定では、よじれを検出することが出来ないということである。

Q : 「よじれ検出とは特別な検定法なのですか？」

A : 特別な検定法ではなく、分散分析表によってよじれ部分の検出ができるということである。

Q : 「6点平行検定は計量値を求めてから行うのですか？」

A : 計量値を求めてから行いません。例えば、抗生物質の力価検定の場合は、各用量における阻止円の直径が計量値となります。

Q : 「ブロック(block)成分」とは？

A : まとまって、ある方向に偏りが起こることをブロック効果という。つまり、いくつかの処置を1ブロックに集めてしまった為に全体に同じ方向の偏りが生じるこである。

Q : 「分散分析表の中で「修正項」 $(\sum y)^2 / N$ の計算で悩むことはない」とは？

A : 表10.8の分散分析を行なうためには、修正項を求めてから残差平方和を計算する必要があるが、式4. より修正項を計算しなくても残差平方和を求めることができる。

$$S_T = \sum y^2 - CF \quad \dots\dots \text{式1.}$$

$$S_D = 1 / r \sum T^2 - CF \quad \dots\dots \text{式2.}$$

$$S_T = S_D + S_R \quad \dots\dots \text{式3.}$$

$$S_R = S_T - S_D = \sum y^2 - CF - 1 / r \sum T^2 + CF \\ = \sum y^2 - 1 / r \sum T^2 \quad \dots\dots \text{式4.}$$

S_T = 全体に対する平方和 y = 各用量における観測値
 S_D = 用量に対する平方和 r = 1 用量あたりの観測値数
 S_R = 残差平方和 T = すべての用量における観測値の合計
 CF = 修正項 N = 全体の観測値数

Q : 「直交多項係数を使用する目的は？」

A : 自由度の分解であり、平方和をその自由度を持つ部分に分解することである。つまり意味のある平方和に分けるために直交多項係数を用いる。

例えば、1. slope(傾き) は直交多項係数より

$$L_1 = -1 \cdot T_1 + 0 \cdot T_2 + 1 \cdot T_3 - 1 \cdot T_4 + 0 \cdot T_5 + 1 \cdot T_6 \\ = (T_3 + T_6) - (T_1 + T_4)$$

$L_1 = 0$ となるのは $(T_1 + T_4) = (T_3 + T_6)$ の時である。

これは、低用量と高用量を比較したときに差がない、つまり平行線が横軸に並びslope が無いということである。この時、平行検定は不可能である。slope が0の時、 $L_1 = 0$ になるように係数(-1, 0, 1, -1, 0, 1)を作っている。以下同様に、

2. Preparation(検体差)

$(T_1 + T_2 + T_3) = (T_4 + T_5 + T_6)$ のとき $L_p = 0$ となる。
 これは検体SとUに差がないことを示している。

3. Parallelism(直線非平行性) <Unparallelismと表現する方がよい>

$(T_1 + T_4) = (T_2 + T_3)$ のとき $L_1 = 0$ となる。

これは平行でないことが否定された時に 0 になる、つまり平行の時に 0 なる。

4. Quadratic curvature(二次曲線性)

$T_1 + T_3 = 2T_2$ および $T_4 + T_6 = 2T_5$ のとき $L_2 = 0$ となる。

これは二次式が否定された時に、つまり 3 点が直線上にある時に 0 となる。

5. Difference of quadratics(二次曲線非平行性)

二次式の形状(曲りの深さ)を測る尺度である。2本の二次式が同じ方向に、同じ深さだけ曲がっているときは $L_2 = 0$ なる。2本の二次式の形状が異なるときは 0 とはならない。

★★★★★★★ 第40回十周年記念定例会出席者名簿 ★★★★★★★

日時：1989年10月21日（土） 10：00～17：00

場所：総評会館

御出席頂いた先生方（五十音順）

岩崎 学	(防衛大学校)	丹後俊郎	(国立公衆衛生院)
魚井 徹	(山之内製薬)	永田 靖	(熊本大学)
大橋靖雄	(東京大学)	橋本修二	(国立公衆衛生院)
佐久間昭	(東京医科歯科大学)	林 真	(国立衛生試験所)
新谷 茂	(中毒情報センター)	藤野和建	(長岡技術科学大学)
祖父尼俊雄	(国立衛生試験所)	松田眞一	(名古屋大学)
竹内 啓	(東京大学)	吉村 功	(名古屋大学)

1 本川 裕	キリンビール(株)	36 重栖幹夫	ヘキストジャパン(株)
2 白岩文恵	小野薬品工業(株)	37 松林哲夫	多摩市
3 北村知宏	山之内製薬	38 清水辰巳	キリンビール(株)
4 恩田威俊	第一製薬(株)	39 小牧真理子	ファイザー製薬(株)
5 土門総一	第一製薬(株)	40 佐藤勝彦	ホーユー(株)
6 名倉好巳	ビーチャム薬品(株)	41 川瀬芳克	愛知県保健センター眼科
7 日南田義隆	第一製薬(株)	42 牛沢	産能大学
8 水井信夫	日清製粉(株)	43 惣田隆生	塩野義製薬(株)
9 渡辺敏彦	科研製薬(株)	44 田村博信	日本新薬(株)
10 荒川和仁	ヘキストジャパン(株)	45 桑山典之	帝国臓器製薬(株)
11 国兼和敏	東菱薬品工業(株)	46 渡辺正人	日本特殊農薬製造(株)
12 野口裕司	東菱薬品工業(株)	47 安井忠良	雪印乳業(株)
13 花田 恭	厚生省人口問題研究所	48 飯島護文	ファイザー製薬(株)
14 三橋弘明	帝人(株)	49 久米 博	(株)大塚製薬工場
15 緒方秀俊	(株)パナファーム・ラボラトリーズ	50 長谷川二郎	エーザイ(株)
16 光森達博	鐘紡(株)	51 片岡正彦	富山化学工業
17 中濱多恵子	セローノジャパン(株)	52 数納明美	ファイザー製薬(株)
18 田村 滋	ロート製薬(株)	53 水野隆一	ファイザー製薬(株)
19 平尾昭法	日研化学(株)	54 赤木健秀	ファルミタリアカルロエルバ(株)
20 東野浩司	日本製薬(株)	55 田村友子	ファルミタリアカルロエルバ(株)
21 会田陽子	小玉(株)生物化学研究所	56 竹内鉄雄	佐藤製薬(株)
22 田中 健	日本科学技術研修所	57 平井 明	クミアイ化学工業(株)
23 田中 均	ロート製薬(株)	58 木船義久	武田薬品工業(株)
24 三郎丸清	大塚製薬(株)	59 佐藤道夫	国立衛生試験所
25 小原直樹	大塚製薬(株)	60 長谷	日本オルガノン(株)
26 滝沢 博	協和発酵医薬研究開発センター	61 原口	日本オルガノン(株)
27 坂原久子	協和発酵医薬研究開発センター	62 星野	日本オルガノン(株)
28 中原紀恵	協和発酵医薬研究開発センター	63 原田昌弘	堺化学工業
29 渡辺博之	(株)第一ラジオアイソトープ研究所	64 津志本元	大塚製薬
30 島村康正	大正製薬(株)総合研究所	65 上杉 透	大塚製薬
31 永見俊之	日本農薬(株)	66 中辻堅造	(株)明治製薬情報システムセンター
32 吉田秀信	北陸製薬(株)	67 松本正人	(株)明治製薬情報システムセンター
33 三浦哲朗	山之内製薬(株)	68 山本富美子	東洋醸造(株)
34 小池 敏	アップジョン・ファーマシューティカルズ・リミテッド	69 大治政夫	(株)富士生物科学研究所
35 岡山佳弘	大鵬薬品工業(株)	70 荒野龍昭	ワーナー・ランバート(株)

71	藤井 興	三共(株)	127	鶴亀隆之	鐘紡(株)
72	前田 博	藤沢薬品工業(株)	128	山崎憲二	鐘紡(株)
73	奥村大地	(有)ヒューマンライフ	129	河村 寿	プリストル・マイヤース研究所
74	関島 勝	(株)ビーエムエル	130	児玉岳久	清水製薬(株)
75	五十嵐幸信	住友製薬(株)研究所	131	大塚芳正	持田製薬(株)
76	武村公延	マルホ(株)	132	小林	雪印乳業(株)
77	坪田邦広	日本シューリング(株)	133	滝沢 毅	日本ロシュ(株)
78	古謝武志	(株)新日本科学	134	井野裕子	日本ロシュ(株)
79	小崎章夫	鐘紡(株)	135	西村英明	日本ロシュ(株)
80	塚越普佐雄	(株)大塚製薬工場	136	相馬義徳	日本ロシュ(株)
81	朝波	(株)大塚製薬工場	137	大滝 清	シーエスケー実験動物研究所
82	倉石忠幸	エスエス製薬(株)中央研究所	138	毛利光志	第一製薬(株)
83	白岩直人	バイエル薬品(株)	139	佐々木秀雄	東洋醸造(株)
84	岩崎将和	バイエル薬品(株)	140	川畑寿彦	東洋醸造(株)
85	井上公夫	日本ロシュ(株)	141	竹内僚一	大塚製薬徳島研究所
86	田中久美子	日本ロシュ(株)	142	桂島直人	日本電気(株)
87	牧田壽男	キッセイコムテック(株)	143	川島健次	シュル化学(株)
88	中里博志	雪印乳業(株)	144	野口知雄	アプジョン・ファーマシューティカルズ・リミテッド
89	青江試一郎	雪印乳業(株)	145	浦野	幸和薬品工業(株)
90	藤原 茂	雪印乳業(株)	146	大導寺俊平	科研製薬(株)
91	野儀裕之	メレルダウ製薬(株)	147	伊海	科研製薬(株)
92	岩鍛冶淳	東京田辺製薬(株)研究所	148	小林克己	(財)安評センター
93	折笠秀樹	エーザイ(株)	149	野方 勝	日本農薬(株)
94	近藤 満	天野製薬(株)	150	能島康幸	富山化学工業
95	久保田潔	(株)ツムラ生物化学研究所	151	中岡	藤沢薬品工業(株)
96	渡辺 徹	クミアイ化学工業(株)	152	高橋行雄	日本ロシュ(株)
97	福土敏彦	日本スクイブ(株)	153	山岡秀明	住友化学工業
98	田村幸資	雪印乳業(株)	154	松本一彦	東洋醸造(株)
99	森川敏彦	武田薬品工業(株)	155	佐野正樹	大鵬薬品
100	浜田知久馬	武田薬品工業(株)	156	下井信夫	ユックムス
101	村野弘行	持田製薬(株)	157	長谷文雄	日本ルセル
102	鷹見 勲	サンド薬品(株)	158	奥村紘二	ヒューマンライフ
103	今村雅憲	サンド薬品(株)	159	今溝 裕	東洋醸造(株)
104	中沢隆弘	エーザイ(株)筑波研究所	160	半田 淳	日本化薬
105	徳富 淳	協和発酵工業(株)	161	鶴岡浩司	シュル化学(株)
106	山田英樹	興和(株)	162	矢島 勉	持田製薬(株)
107	松本道治	日本バイオアッセイ研究センター	163	藤原信之	ベーリンガーマンハイム東宝(株)
108	杉山公仁	昭和薬品化工(株)	164	花房 孝	メクト(株)
109	大槻成章	呉羽化学工業(株)	165	今井節夫	(財)動物繁殖研究所
110	池田陽一	(株)ミドリ十字安全性研究所	166	近藤	日本チバガイギー(株)
111	犬飼初男	日本特殊農薬製造(株)	167	吉田和彦	ヘキストジャパン(株)
112	近藤専治	エーザイ(株)	168	望月文敏	旭化成工業(株)
113	林	藤沢薬品(株)	169	吉良和也	湧永製薬(株)
114	坂口信樹	参天製薬(株)	170	石塚修司	エスエス製薬(株)中央研究所
115	宮下	サンド薬品(株)	171	五味	協和発酵工業(株)
116	山下久美	和光堂(株)	172	渡辺浩治	山之内製薬(株)
117	中川照丈	科研製薬(株)	173	三内貞子	日本生物科学研究所
118	池田正巳	(株)日本ハイボックス	174	武田量雄	三菱化成工業(株)安全科学研究所
119	山田雅之	富士レビオ(株)	175	永井	三菱化成工業(株)安全科学研究所
120	磯和弘一	(株)日本生物化学センター	176	桜井英之助	日清製粉(株)中央研究所
121	柴田 篤	全薬工業(株)	177	畠山茂樹	日清製粉(株)中央研究所
122	栗原泰蔵	(財)化学品検査協会日田研究所	178	五十嵐俊二	エーザイ(株)
123	神谷英彦	エスエス製薬(株)	179	貝津	(株)ツムラ生物化学研究所
124	小野英樹	エーザイ(株)筑波研究所	180	小林高之	鳥居薬品(株)
125	高山 衛	雪印乳業(株)	181	橋本和夫	金沢大学医学部
126	荻原孝一		182	清野雄治	キッセイ薬品工業(株)

- | | | | | | |
|-----|-------|---------------|-----|-------|---------------------------|
| 183 | 服部充晴 | (株)日本生物化学センター | 195 | 興石 | 三共(株) |
| 184 | 杉本伸二 | 富山化学工業(株) | 196 | 神谷達郎 | 保健科学研究所 |
| 185 | 野田義寛 | テルモ | 197 | 金子泰久 | アップジョン・ファーマシューティカルズ・リミテッド |
| 186 | 河上喜之 | 実験動物中央研究所 | 198 | 国場節子 | 日本ルセル(株) |
| 187 | 馬場こまき | 東京医科大学病院 | 199 | 久米川一郎 | |
| 188 | 尾畑 | 持田製薬(株) | 200 | 清水正郎 | |
| 189 | 渋谷 | 持田製薬(株) | 201 | 鈴木英明 | |
| 190 | 岩山 | 丹平製薬(株) | 202 | 鈴木 | |
| 191 | 越智誠支 | 日本新薬(株)中央研究所 | 203 | 小林 | |
| 192 | 石垣智子 | 日本シンテックス(株) | 204 | 渡辺 | |
| 193 | 斉藤富貴子 | スミスクライン藤沢 | 205 | 大内田 | |
| 194 | 大西 | サントリー医薬センター | | | |

★★★★★★★ 第41回定例会出席者名簿 ★★★★★★★

日時：1990年1月20日（土） 11：00～17：00

場所：総評会館

御出席頂いた先生方（五十音順）

岩崎 学 (防衛大学)
大橋靖雄 (東京大学 医学部)
橋本修二 (国立公衆衛生院)
吉村 功 (名古屋大学 工学部)

- | | | | |
|----------|--------------|----------|-------------------|
| 1 荒野龍昭 | ワナー・ランバート(株) | 41 佐藤 | 雪印乳業(株) |
| 2 水井信夫 | 日清製粉(株) | 42 滝沢 | 協和発酵(株) |
| 3 塚越普佐雄 | (株)大塚製薬工場 | 43 坂原久子 | 協和発酵(株) |
| 4 久米 博 | (株)大塚製薬工場 | 44 中沢紀恵 | 協和発酵(株) |
| 5 田村博信 | 日本新薬(株)中央研究所 | 45 恩田威俊 | 第一製薬(株) |
| 6 石垣智子 | 日本シンテックス(株) | 46 土門絵一 | 第一製薬(株) |
| 7 奥村紘二 | (株)イナリサーチ | 47 池田高志 | 帝国臓器製薬(株) |
| 8 小牧真理子 | ファイザー製薬(株) | 48 小原直樹 | 大塚製薬(株) |
| 9 田村幸資 | 雪印乳業(株) | 49 三郎丸清 | 大塚製薬(株) |
| 10 石橋直久 | (株)ミドリ十字 | 50 本川 裕 | キリンビール(株) |
| 11 池田陽一 | (株)ミドリ十字 | 51 清水辰巳 | キリンビール(株) |
| 12 筑紫義仁 | 参天製薬(株) | 52 中辻堅造 | 明治製薬(株)情報システムセンター |
| 13 川原 修 | 日本新薬(株) | 53 松本正人 | 明治製薬(株)情報システムセンター |
| 14 山下久美 | 和光堂(株) | 54 川瀬芳克 | 愛知県総合保健センター |
| 15 五十嵐俊二 | エーザイ(株) | 55 丸山 | エスエス製薬(株)中央研究所 |
| 16 光森達博 | 鐘紡(株) | 56 渡辺 徹 | クミアイ化学工業(株) |
| 17 小林克己 | (財)安評センター | 57 五十嵐幸信 | 住友製薬研究所 |
| 18 馬場百合子 | キリンビール(株) | 58 坂口 | 参天製薬(株)中央研究所 |
| 19 中濱多恵子 | セローノ・ジャパン(株) | 59 柴野隆司 | (株)イナリサーチ |
| 20 荒川和仁 | ヘキストジャパン(株) | 60 名倉 | スミスクラインビーチャム製薬(株) |
| 21 今井節夫 | (財)動物繁殖研究所 | 61 金原保弘 | 三共(株) |
| 22 大西健三 | アース製薬(株) | 62 大槻 | 呉羽化学工業(株) |
| 23 久保田潔 | (株)ツムラ | 63 青木 | 呉羽化学工業(株) |
| 24 大林繁夫 | グレラン製薬 | 64 山縣 | 呉羽化学工業(株) |
| 25 芳尾莊吉 | 横浜市 | 65 矢島 勉 | 持田製薬(株) |
| 26 平間伸一 | 資生堂研究所 | 66 山下和昭 | 森下製薬(株) |
| 27 川野泰司 | 資生堂研究所 | 67 田村友子 | ファルミタリアカルロエルバ(株) |
| 28 岩田光夫 | (株)新日本科学 | 68 佐々木貴 | ファルミタリアカルロエルバ(株) |
| 29 温井一彦 | 住友製薬 | 69 赤木健秀 | ファルミタリアカルロエルバ(株) |
| 30 松林哲夫 | 多摩市 | 70 村野弘行 | 持田製薬(株) |
| 31 和気洋一 | 中外製薬(株) | 71 中里溥志 | 雪印乳業技術研究所 |
| 32 市原理恵子 | ファイザー製薬(株) | 72 藤岡栄一 | 富士写真フィルム(株) |
| 33 水野隆一 | ファイザー製薬(株) | 73 大滝 清 | 中外製薬(株) |
| 34 大治政夫 | (株)富士生物化学研究所 | 74 荻原孝一 | |
| 35 数納明美 | ファイザー製薬(株) | 75 諫山真樹 | 中外製薬(株)信州伊那研究所 |
| 36 林 真 | 国立衛生試験所 | 76 池見直起 | 大塚化学(株) |
| 37 渡辺敏彦 | 科研製薬(株) | 77 武田量雄 | 三菱化成安全科学研究所 |
| 38 尊城 豊 | ライオン(株) | 78 七田 修 | 東菱薬品工業(株) |
| 39 三浦哲朗 | 山之内製薬(株) | 79 吉川加代子 | 大塚製薬(株) |
| 40 下井信夫 | ユックムス(株) | 80 浜田知久馬 | 武田薬品工業(株) |

81	中村 滋	ロート製薬(株)	99	桑山典之	帝国臓器製薬(株)
82	松本一彦	東洋醸造(株)	100	村田 望	(株)日本生物化学センター
83	半田 淳	日本化薬(株)	101	久保田隆	日本ロシユ(株)
84	長谷文雄	日本ルセル(株)	102	深平典子	日本ロシユ(株)
85	滝沢 毅	日本ロシユ(株)	103	岩本光司	(株)ミドリ十字
86	原ひとみ	東洋醸造(株)	104	鶴亀隆之	鐘紡(株)
87	今溝 裕	東洋醸造(株)	105	安田広行	住友製薬(株)
88	山岡秀明	住友化学工業(株)	106	永見俊之	日本農薬(株)
89	大塚芳正	日本ロシユ(株)	107	近藤専治	エーザイ(株)
90	鷹見 勲	サンド薬品(株)	108	栗原律子	エーザイ(株)
91	山田英樹	興和(株)	109	近藤正秀	日本チバガイギー(株)
92	惣田隆生	塩野義製薬(株)	110	中川照丈	科研製薬(株)
93	三内貞子	日本生物科学研究所	111	松本道治	日本バイオアッセイ研究センター
94	木村克彦	小野薬品工業(株)	112	井野裕子	日本ロシユ(株)
95	北村知宏	山之内製薬(株)	113	小林靖彦	呉羽化学(株)生物化学研究所
96	吉田秀信	北陸製薬(株)	114	木船義久	武田薬品(株)
97	藤原信之	ベーリンガーマンハイム東宝(株)	115	小林高之	鳥居薬品(株)
98	興石平三	三共(株)	116	吉田和彦	ヘキストジャパン(株)

〈36回～39回の定例会出席者名簿は次号に一括して掲載します。〉

〔事務局だより〕

会報の発行が大幅に遅れてしまい申し訳ありません。載せたい記事がどんどんたまってきますが、鋭意、まとめていきます。定例会も常時100人を超えるようになり、今度は会報の中味をより一層充実させていきたいと思います。今号では、当会の特徴である、豊富な質問について、吉村先生にその方法論をまとめて頂きました。実際の質問を題材にして、興味深い質問方法論が展開されています。質問募集の案内と併せてお読み下さり、どしどし質問をお寄せ下さい。(M. O.)

医薬安全性研究会

会報NO. 30

1990年4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