

# 医薬安全性研究会

*Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.*

会報 No. 31

Jul. 1990

## 目次

〈前 付〉

\*医薬安全性研究会スケジュール

---

動物実験における対照群の入れ方とその利用方法 [I] 名古屋大学	吉村 功	1	
[Q & A] 死亡率0が多群にある場合の $LD_{50}$ の計算方法			
Q: 三内貞子 (日生研)	A: 吉村 功	11	
[Q & A]			
計数値データ (病理学的変化) と計量値データ (生化学的検査) との相関を調べるには			
Q: 野方 勝 (日本農薬)	A: 吉村 功	13	
平行線検定と勾配比検定 [連載第8回]	大鵬薬品	岡山佳弘	17

---

第37回定例会出席者名簿 (121名)	26
第38回定例会出席者名簿 (130名)	28
第39回定例会出席者名簿 (118名)	30

1990年医薬安全性研究会  
これからのスケジュール

☆ 1990年10月20日(土).....第44回定例会(総評会館)

行動毒性および行動薬理試験におけるデータの特徴と解析上の注意点

栗原 久(群馬大・医)

☆ 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)

毒性試験のための生物統計シンポジウム

---

★ 『小核実験—方法とデータの評価』 林 真(国立衛生試験所・変異遺伝部)著、ガモノグラフィシリーズの第2弾として今秋刊行予定です。

★ 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。

**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思っ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>&lt;具体的状況&gt;</p>				
<p>&lt;質問内容&gt;</p>				

(コピーしてお使い下さい)

# 動物実験における対照群の入れ方と

## その利用法 I

吉村 功 (名古屋大学工学部)

### 序

今回の私のテーマは、〈対照群の利用の仕方〉というのですが、対照群にもいろいろあって、性格や役回りが違うのにそれがどうも意識されていないと思うことがあります。例えば時々受ける質問の中に「そんなやり方おかしいよ」と言いたくなる対照群のデータの利用の仕方があります。

それから、意識されているにもかかわらず、データ解析ではそれが生かされていないことも非常に多いと思います。例えば、背景対照というのを、ポジティブなデータを否定するときしか使わないということがありますが、これはまさにその典型です。一般的に背景対照は何のためにあるのかと聞けば、みなさん模範解答をされるのに、現実のデータでは偏った使い方をします。ということはデータ解析がちゃんと考えられていないということだと思います。

もう一つは、理論的な検討結果というのは数理統計学の教科書によく載っていますが、理論では確かにそうであるけれども、どう見てもこれは実際家からは受け入れられないだろうというところがよくあります。その原因は一体どこにあるのだろうか。要するに理論的にはこうすべきであるにもかかわらず、実際家はそれを認めようとしない。その場合どちの方が正しいかという、3対1ぐらいの割合で実際家の方が正しいのではないかと思います。というのは、実際家というのはある程度長い経験のもとで、あるいは失敗した経験をもって、ある種のルールを定着させている。ところが理論家がそれを理論的に吟味するときに、そのかなりの部分を落としている。だから実際家の盲点をついている事もあります。そうではなくて考えるべきことを落としているために、間違った結論に達しているときもあるだろうと思います。おおざっぱに言うと、実際家の方が正しいことがや多いのではないかという気がするので、それについてちょっと考えたことを言ってみよ

うということです。

## 1. 対照群 (Control) のいろいろ

まず、対照群のいろいろということですが、人の話を聞いたりもの本を読んだりすると、いろいろな名前の対照というのが出てきます。そして、それは少しずつ性格の違ったものが混在しているために、単純に対照群と言っている、実は違った風に扱わなければいけないものを一まとめにしているのではないかという気がします。ですから対照群についても一度論理的な整理をした方がいいのではないかと思います。

毒性学の教科書を見ると、いろいろな対照群が出てきますが、その役回りに対する理論的な整理が今一つ不十分な気がします。かといって私自身もそれがすらすら出来るほどよく知っているわけではありませんので、むしろこんなふうに整理したら間違いだろうかということをお聞きしたいわけです。

### (1) 陰性 vs 陽性

・陰性対照の役割は処置群の効果の有無を調べるための原点

一番きわだっているのは、陰性対照 (ネガティブコントロール) 対陽性対照 (ポジティブコントロール) という対比です。この対比で考えたときの陰性対照の役割とは処置群の効果、たとえば毒性の有無を調べるための原点みたいなものと私は思います。

・陽性対照の役割は、実験の異常性のチェックと感度の確認

これに対して陽性対照の役回りは何かということですが、教科書などで見る陽性対照の役割というのは二つあります。一つは実験の異常性のチェックです。つまりちゃんと正しく出来ていればこの陽性対照では、これだけの異常が出るはずなのにそれが出ていないということは、この実験は大失敗しているのだ、という意味でのチェックです。もう一つはこの実験がどの程度の感度をもっているかを確かめることです。やはりラボラトリーが違い、時期が違えば同じような実験をやっても多少感度が違う。その感度のチェックだというのが書いてあります。

もし、異常性のチェックであれば、これは実験をやり直さなければいけないということだと思います。つまり実験失敗ですから。それに対して、補正をするという意味からいったら、単にデータ解析のときにそれを考慮せよということなんです。しかしながら、実際に陽性対照を入れた実験をやって、ちゃんとこの役回りを区分けしてやっていらっしやる場所はどれくらいあるでしょう。私は極めて少ないという気がするんですが。だからも



し、陽性対照を入れるのだったら、役回りをちゃんと確認して使うべきではないだろうか、と言いたいんです。主観的に、気分のままにどちらかにするというのはおかしいので、この場合にはこういうふうにする、この場合にはこういうふうにするというルールを決めておくべきだと思います。

問題はこういう役回り以外に、陽性対照や陰性対照の役回りは、他にあるだろうかということ。もしあるようだったら教えていただきたい。この辺のところを多少短い文章でもいいから整理しておこうとしているので、そのときに“お前の書いた文章にはあれが落ちこちているぞ”と言われるとかないませんから。それは思い違いだということがあったら是非教えていただきたいと思います。

・陽性対照を入れて、陰性対照を入れないことは絶対ない？

陽性対照を入れても陰性対照を入れないことは絶対ない。こういうことは言っていていいと思います。つまり、陽性対照を入れて陰性を入れないということはないと思います。

・陽性対照は背景対照がなくても使えるか？

陽性対照がもし異常のチェックのためにあるのならば、それは背景対照（ヒストリカルコントロール）がなければ使えません。少なくとも異常性のチェックは出来ないと思います。つまり異常であるかどうかというのは、過去の同じ陽性対照と比べて初めてわかるのであって、そうでなければ異常であるかどうか分からない。あるいは感度の比較だって出来ないと思います。それにもかかわらず、過去の陽性対照のデータがそんなに整理されているのだろうか。それがされていないにもかかわらず、陽性対照を入れましたという、それはおそらく刺身のつま程度のものになっているのではないかという気がします。

だから陽性対照を本当に入れるのだったら、データは少なくともいいから過去の陽性対照での背景対照をちゃんと整理して、吟味して、すくなくともこれだけだということを言わないと困るんだと思います。そうしないと飾り物に終わるはずですよ。

(2) 無処置、溶媒 (vehicle)、偽薬、標準薬

次に、[陰性対照] 対 [陽性対照] という対比とは別に、どちらかという陰性対照に近い、あるいは陽性対照に近いものの中にもいくつかの区別があります。まず、全く何もしないでただ普通に育てる無処置対照群。次に、例えば液体ならば溶媒であり、固体であれば他のものもあると思いますが、要するにその薬品以外は同じものを入れる溶媒 (vehicle) 対照群。それからプラセボ、つまり薬とは思えないものを入れる偽薬群。標準

薬を入れる標準薬群。薬効試験などのときは、多分この標準薬が一つの対照群になるわけですが、この場合には、あきらかにある種の効果を持っている対照群となるわけです。それを陰性対照というべきか陽性対照というべきかということですが、役回りとしてはこれ全体はどちらかという陰性対照に近い役回り、つまりある種の評価の基準、原点になるようなものだと思います。だから陰性、陽性ということの意味は評価の原点になる部分が陰性対照であり、そうではなくて、感度とか異常のチェックとかいうものが陽性対照であると、逆にそういう役回りから定義したほうがいいかもしれないという気がします。そうすると標準薬というのは薬剤の効果を評価する原点そのものである。ですから、そういう対照群を何のために入れるのかということ意識してほしいと思います。つまりそういう対照群をデータ解析に生かすためには、その役回りを意識しなければならないわけです。

・偽薬効果、溶媒効果は無処置と比較して調べる

ところで、偽薬を入れるとか溶媒を入れるというのは、それにある種の効果がある。つまり薬みたいなものを投与することだけで、何かわからないが効果が出てくるとか、注射針で刺して痛いということに効果があるとか、入れた溶媒例えばCMCそのものに効果があるとか、あるいは、食塩に効果があるということです。よくわからないけれども刺激、または溶媒そのものの効果が無処置に比べて差があるか、あるいは偽薬が無処置に比べて差があるというときに、それを調べるのが目的の一つにあるときはそれを無処置と比較する必要がありますから、無処置群を同時に入れて比べなければいけないと思います。

・偽薬、溶媒効果があり得るときは、処置群をそれと比べる

それに対して、処置群は実際に処置した群がどういう効果をもっているかということの評価のためですから、溶媒効果や偽薬効果があることはもうわかっており、今からそんなことを調べる必要はない、という場合には、無処置群は入れる必要はないと思います。

だから偽薬効果、あるいは溶媒効果があり得るときにはそれを基準にして処置群を比べれば、処置そのもののピュアな部分の効果が評価出来る。この場合であれば、無処置は入れる必要がないと思います。

・標準は処置群がそれより優れているか劣っていないかを知るため

先ほど言った標準薬群は、処置群がそれより優れているか、あるいは劣っていないかを知るためにいれると思います。これは主として薬の効果の方をとると思います。知りたい二つのこと。一つはこれより優れているかどうかという問題、もう一つはそれより劣って



いないかどうかという問題。このどちらかによってデータ解析の手法が違うというのを、慶応大学の椿先生がたとえば「応用統計学」第16巻、第1号（1987）で主張しています。ぼくも椿先生の主張に大体賛成です。それぞれの役回りに応じて、データ解析の仕方はやはり違うべきです。それにもかかわらず、なんとなく対照群という名前がついた瞬間に、対照群との比較はダネットであるという妙な、非常に悪い多重比較法の理解が生じていると思います。椿先生がそのことをわりと強調されていて、とにかく何と何を比較するかという目的によってt検定がよくなったり、ダネットの比較がよくなったりと違うのだから、対照群といったら途端にダネットであるなどというバカなことは言わないでほしいと言われていると思います。やはりそれぞれの対照群がどういう役回りをもっていて、何と何を比較するかということが大切だということを意識してほしい。それがデータ解析に生かされなければいけないわけです。

・偽薬と標準薬を同時にいれたときの解決法は？

そうしたときに、たとえばプラセボと標準薬とを同時に入れたときの解析はどうしたらいいのかという議論を椿先生などもされていますが、もう少し、“スタンダードはこうだよ”というのがあってもいいと思います。まだありませんけれども。

## 2. 利用法による対照の区別

### (1) 背景対照 vs 現（同時）対照

それで、対照群の区分けにはもう一つの別の種類があります。一つは背景対照で、もう一つは、現対照というか同時対照というかわかりませんが、英語でいうと、カレントコントロールあるいはコンカレントコントロールというのがあります。カレントというのは現在、コンカレントというのは、それと一緒にあるものということです。文献を見ますと両方共使われており、人によってはコンカレントコントロールといたりカレントコントロールといたりします。だから、どう訳すべきかわかりませんが、とにかく現在のこの実験と一緒にやった対照群と、同じ処置の実験を過去に繰り返しているために自動的に積み重なった対照群とがあります。過去にやったのがヒストリカルコントロールで、ヒストリカルというのは、直訳すれば歴史的ということになりますが、それを背景対照と訳したのは、私はいい訳語だと思います。

・実験の異常を知るための原点

それでは一体、背景対照と現対照というのはどう役回りが違うのかということなんです

が、一つは、実験の異常を知るための原点という先ほどの陽性対照のときにでた話、つまり背景対照と現対照との違いというものが現在の実験の異常を知るための基準で、実はこれは陽性対照だけではなくて、陰性対照についても言えるのではないだろうかと思います。

#### ・異常なら不成立か？

そうすると、そういう意味で背景対照と現対照を比べるならば、異常であると判定したときにその実験を捨てるべきかどうかという問題が出てくるわけです。もしそうであれば、その捨てるための基準がなければいけないから、異常ならば捨てるということに対するプロシジャー、つまり判定する手順みたいなものがなければならぬわけです。

#### ・背景対照の安定性

それと同時にもし実験を捨てることがあるならば、それは過去の背景対照が、現対照を捨てるだけの安定性があるかということが問題になってきます。それが無いにもかかわらず捨てたりしたら、何のために実験をやっているのかわかりません。

#### ・背景対照の逐次修正

背景対照はある程度安定しているときでも、必ず時間と共に変化すると思います。たとえば管理図を作ると、背景対照は非常に安定していると思っていても、多分徐々に変化してくる。そうするとこれの逐次修正みたいなことをやらない限り、非常に変なことが起こります。ちゃんと普通に実験やっているにもかかわらず、背景対照とずれるという現象が起こるのは時系列変化があるときによく起こるんです。

#### ・処置群の効果の判定の基準

そういうものに対して、どういうやり方でそれを評価して、実際にデータ解析に組み込むかということのを少しまじめに考えないと、なんだかわからないけれど適当にやりましたとすると、それこそ厚生省から“なぜやった”といわれる話になるわけです。

#### 同時対照の役まわりは？

実際に実験で知りたいのは、処置群の効果の判定ですけれども、そのときに背景対照を優先するか、現対照を優先するかという問題があります。要するに、現対照は一体どういう役割を果たすかということです。これは前々から議論になっていることですが、先ほど

言ったように、非常に恣意的に都合の悪いときだけ片一方を使うというやり方をしていることが多く、これは先ほど田中先生（国立衛試）が批判されたように、おかしいわけです。そうすると、そのおかしさをなくすにはどうしたらいいかという、やはりプロシジャーとして背景対照と現対照の使い方のルールを決めることだと思います。それが好き勝手なことをしないための一つの基準である。たとえば両方で有意水準をゆるめた実験をやって、その両方を合わせればちょうどいいというくらいにすればいいのではないかというのが今の私の意見です。

・陽性背景対照は実験感度のチェック

陽性背景対照は実験感度のチェックに使われるけれども、そのときに実際にいわゆるブロック効果の補正に使えるか。ブロック効果というのは、実験に全体としてバイアスが入ることですが、そのときにその補正に使えるだろうかという問題です。それが実際に使えるのならば、やはり使い方は確立した方がいいのです。

・現対照を小さくしてよいか？

それから先ほど言ったように、背景対照がある程度安定しているならば、そのとき現対照はいらんのではないかと、あるいは、現対照はもっとサイズを小さくしてもいいのではないかとすることがあります。実際に、陽性対照に関してはサイズを小さくする例はまれではありません。陽性対照はどちらかというサイズは小さくする。それはあまり役回りを重視していないからで、重視していないならば小さくしてもいいのではないかという疑問が出てきます。これは本当だろうかということです。この辺が一つの問題で、これに対してみなさんはどうお考えになるか知りたいところです。

(2) 共通対照 vs 単独対照

それから、[共通対照] 対 [単独対照] ということなのですが、これは前に質問を受けたことがあります。多重比較をする場合に、一つの対照群に対して二つ以上の薬物群のそれぞれに低用量群と高用量群がある場合、どのように扱うのがよいかということです。つまり、対照群は一つにしておいて、薬物群を二つ用意しておいて実験した。これは例えば、どこかで動物実験を請負ったとします。そしてこの対照群とA薬物群をA社の方に返しておいて、対照群とB薬物群の方をB社の方に返しておいて、一体これで何が悪いかということです。その分だけやらない実験の金を取ってしまったら倫理的に悪いけれども、ちゃんとその分だけ安くしてやっていけば、決して文句をいわれるすじはないだろうというわ

けです。相手だって安くて済んだと喜ぶわけですし、ある意味では下請け会社に出すメリットみたいなものです。だからこれで悪いだろうかというわけです。

- ・単独対照として扱うのが自然

このようにいくつかの実験に対して、どうせ一緒に実験をやるのだから、対照群は共通にしまえというのが、これがいわゆる共通対照（コモンコントロール）です。これをどういうふう考えるか。私はこの質問を受けたときに、このような答えをしました。これは基本的には単独対照としてデータ解析すべきである。つまり対照群とAという薬、対照群とBという薬とに分けるべきで、そういう扱いをするのが当然であると言ったんです。

- ・結論に相関が生じる

ただここで二つ問題があります。まず第一番目は結論に相関が出る。つまり対照群が非常に小さな値になったとすると、A群とB群が同時に有意差有りという形になります。逆に対照群が大きな値をとってしますと、A群とB群が同時に有意差なしという結論になります。そういう意味で二つの結論に相関が生じます。

- ・多重性に支配される

もう一つの問題は、いわゆる多重性の問題でして、つまり二つの検定やるわけですから、何もなくても第一種の過誤は2倍ぐらいになってしまいます。どちらかを第一種の過誤で有意とってしまう確率が高くなるわけです。そこで、二つの実験を行っているので第一種の過誤に問題が生じないだろうかということです。この二つの問題をどう処理するかです。これを逃げるための理論的な結論に、共通対照のサイズを少し大きくするということがあります。つまり動物の数を増すことです。しかしそうすると、対照群を共通に入れるということがあまり得にならなくなります。結局別々にやってもたいして変わりがない。ただ違うところは、両方の対照群をデータ解析に使うから、その分だけ検出精度が上がる。それは、理論的にはいくつかの実験があったときに背景対照を利用するのと似たようなものです。背景対照は時間的に過去のものですが、それに対して共通対照というのは同時にやるわけです。同時にやったいろいろな実験の対照群があって、しかもそれがみんな同じである。例えば、みんな生理食塩水などを注射しているとなれば、そのデータとしてはすべての対照群を共通に使った方が精度がよくなるではないかということです。Tarone, Jour. Amer. Stat. Assoc., Vol. 75, No. 369 (1980) の論文はそれについての議論といえます。一つ一つにちゃんと対照群を入れながら、いくつかの実験で対照群を共通に利用して

しまう。そういう発想があってもいいのではないかとということです。それはそれで一つのやり方として確立してもいいような気がいたします。

というところが、対照群にはこんな区別があり、役回りはこんなに違うのではないか、それぞれの役回りに応じて、プロシジャーの方もやはりちゃんと確立すべきではないかという私の意見です。

## 質 疑 応 答

**Q:** 処置群の用量のことですが、非常に高用量の群をつくる時、一般に毒性実験でも最高用量は非常に大きいものにとりますが、これはある意味では陽性対照の役回りを持つように思うのですがどうでしょうか。

田中（国立衛試）：私が先ほど申し上げましたのはそういう意味ではないんです。試験での結果がポジティブに出る場合とネガティブに出る場合があり、ポジティブに出る場合は特に問題ないと思いますが、ネガティブが想定される試験を行う場合には出来るだけ大量にする。それは要するに大量は毒性が出やすい、より出るだろうからという意味です。

吉村：だから毒物の検出という意味で、毒性実験に固有な発想法であるということだと思います。

田中：そうです。ポジティブが想定される場合はそういうことがございません。

**Q:** 安定しているときに背景対照を使うことは非常によくわかるのですが、安定していないときにそれを使うのははなはだよくないと思います。そういう時の背景対照の使い方というのはあるのでしょうか。

吉村：そういう場合の背景対照の使い方というのも、ある程度標準化した方がいいと思います。全然無視するのもおかしいし、かと言って先程言ったように、都合のいいときだけ使うというのはやはり間違っています。そうした場合、例えば有意水準を大きくして、余り安定していないということをつまみバラつきが大きいということを考慮して、それに大きくは影響されないけれども、中央付近に入っていれば認めるというような、そういう基準がいいのではないかという気がします。だから、背景対照のバラつきが大きいものは少ししか考慮に入れないという、そういう形で入れればいいのではないかという気はしますが、まだそういう意味では結論が出ていません。

**Q:** 幾つかの試験を共通対照群で行いたいときの話ですけれど、相関があって対照群の値が上がると全部影響を受けるというのはわかりますが、別々の比較を単に共通対照にしたときに、多重性の問題というのはどういうことになるのでしょうか。

吉村：それは多重比較の典型的な問題で、どの仮説とどの仮説をセットとして考えるかという問題だと思います。つまり、どの仮説を同一セットとして考えて第一種の過誤を定めるかという問題になります。それはいま多重比較の問題としてどうすればいいかというのを検討中です。

**Q:** 今みたいに、目的が全く違う実験を単に対照群を一緒にした場合はどうでしょうか。

吉村：それだけだったら、全く別なものとして考えた方がいいと思います。ただ先程言ったように、デザインの問題としてサンプルサイズを変えるか変えないかという問題だけだと思います。

**Q:** 目的が違くと独立だということですがけれども、対照群に偏りがある場合に相関があるということは、独立ではないのではないかと思います。

吉村：結論の出し方は独立ではありません。ただ仮説そのものは独立です。だから独立の仮説というか、要するに無関係な仮説を検定するときに、そのやり方では両方とも同じ方向に結論が偏る危険があり、それを防ぐには対照群を安定させる必要があります。

本論文は、1989年4月8日に開催された「第38回医薬安全性研究会」における講演の内容です。

死亡率0が多群にある場合のLD<sub>50</sub>の計算方法

Q：三内貞子(日生研)

A：吉村功(名古屋大・工)

Q：急性毒性試験を行い以下の結果を得ました。

表1

用量	雄	雌
2009	0/6	0/6
2411	0/6	0/6
2894	0/6	0/6
3472	1/6	1/6
4167	2/6	2/6
5000	2/6	3/6

(分子が死亡数)

このデータでLD<sub>50</sub>を計算しようと思います。そのとき Litchfield-Wilcoxon 法だと、低用量で死亡0の2群を除くことになりませんが、プロビット法だと、それを除いても、除かなくても計算ができます。どのやり方でもLD<sub>50</sub>の推定値は同じくらいになりますが、信頼区間に差がでてきます。本来どちらで求めるべきでしょうか。

A：表1がご質問のデータですが、これに対する私の答は、「6用量を用いると4用量を用いるより信頼区間の幅が狭くなるに違いない」というものです。なぜかといいますと、死亡数0のところというのは、Litchfield-Wilcoxon 法でやると計算には何の役にも立たないのですが、プロビット法では、それが情報として利用されます。そのとき低用量の3群で死亡数が0というのは、低用量の1群だけで死亡数が0となることよりはるかに確実に死亡率が低いことを保証するデータだからです。

低用量から順に用量2009、2411、2894の3群とも6匹中死亡数が0であったということは、要するに低用量の方はベタッと0であるということを非常に強く保証しているの



です。たまたま偶然0だったということではないのです。もしかしたら、6匹中の死亡数が1匹か0匹であるかもしれないが、五分五分で0匹になったというのではなくて、明らかに絶対0ですよということを下の方は保証しています。そうすると、低用量の0は情報として、確実なものとして動かす必要がなくなるのです。今度は高用量の方だけで変動が生じるということになります。それに対して低用量の方の部分を全部無視すると、もしかすると高用量の方は偶然的に1になったり2になったとする可能性があったのかも知れません。そうすると用量3472の1だって、もしかしたら2だったかも知れないということになるのです。0というデータが提供している情報を利用した方が結論が確実になる。だから多分信頼区間が狭くなるに違いないと、やや断定しているのです。

**Q:** オスの方は余りきれいにしなかったのですけれど、メスの方のデータで、例えば4群の場合LD<sub>50</sub>が用量4847これはIBMのパッケージプログラムを使用したのですが、コンピュータで計算した場合、表2のような結果が出てきました。LD<sub>50</sub>の方は低用量の0をたくさん入れていますので多少低めに出るのですけれど、信頼限界の方は確かに吉村先生がおっしゃったように狭くなっています。

**A:** そしてその場合、狭くなった方がカッコいいというだけでなく、狭くなる方がむしろ当たり前なのです。そちらの方が結論としては正しいということです。要するに0というデータは、見かけ上使えないように見えてもそれなりにとても大きな情報なのです。一般に手法の中で0という値は使いにくいことがよくあります。対数を取ったらマイナス無限大になってしまうから何となく捨てたくなるという。しかしそれは可能な限り何とかして入れる努力をした方がいいと思います。

表2 計算結果

	4群	6群
LD <sub>50</sub>	4847	4822
信頼限界	3852	3944
	8042	7004

計数値データ（病理学的変化）と計量値データ（生化学的検査）との  
相関を調べるには

Q：野方勝（日本農薬）

A：吉村功（名古屋大・工）

Q：「ある種の病理学的変化を反映する生化学的検査値あるいは臨床検査値を調べています。顕微鏡観察による病理学的変化の多くは分類による度数データあるいは病変程度の順位データとして表されます。このような計数値のデータと生化学あるいは臨床検査値のような計量値のデータとの相関を統計学的に検定できるのでしょうか。」

表1 データ例

対照群

試料No.	1	2	3	4	5
病理	-	-	-	-	-
生化学	7.4	16.6	7.7	8.4	14.2

処理群

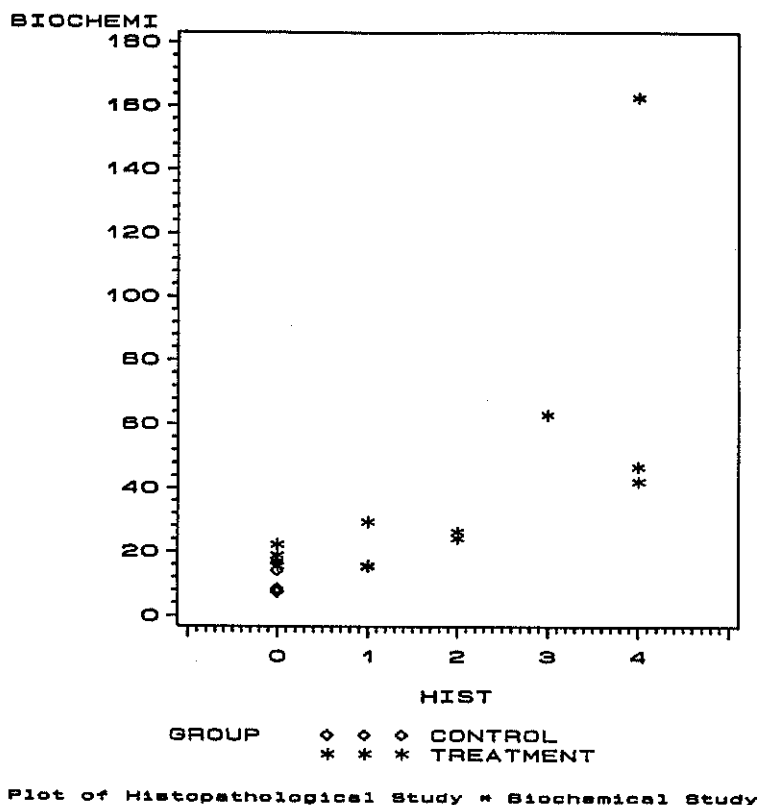
試料No.	6	7	8	9	10	11	12	13	14
病理	+	+	+++	-	++++	++++	-	+	+
生化学	15.4	15.2	62.8	18.9	162.6	42.2	15.4	29.3	15.7

試料No.	6	7	8	9	10
病理	-	++	++	++++	-
生化学	22.2	24.2	26.1	46.7	16.8

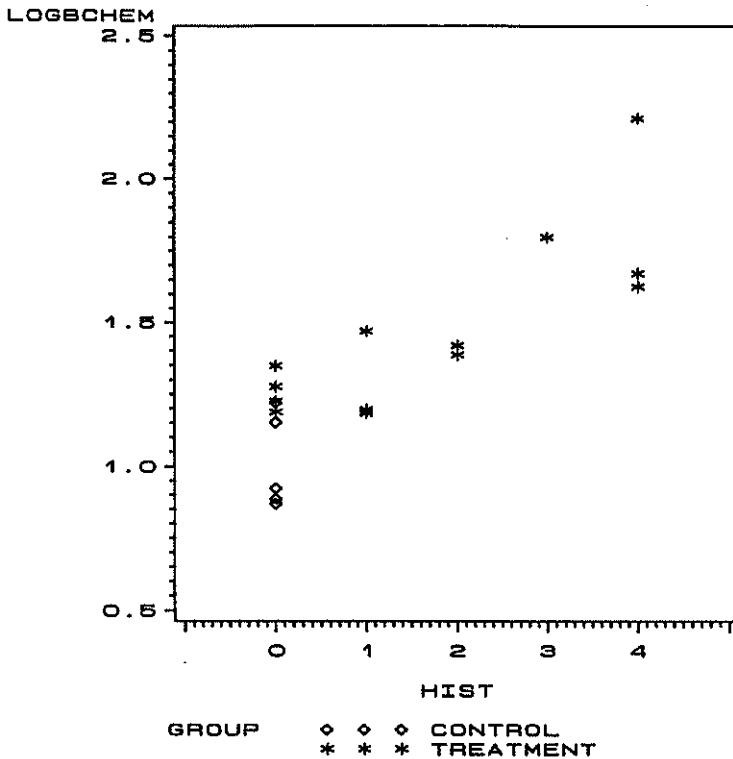
A: この場合横軸に病変程度をとって、縦軸に生化学検査値をとりプロットすると図1になります。

図1



相関の検定云々と言う質問ですけど、このデータに関して言えば相関の検定などはナンセンスです。見るだけで、病理学的変化の程度が大きくなれば生化学検査値が大きくなるのが明らかですから。相関を検定する方法があるのでしょうか、ないのでしょうかという議論はする必要がないのです。そうは言っても多少は数量的に表現したいという場合には、このままでは適切でないかもしれません。そこで縦軸を対数にとって表現しますと、図2が得られます。1つだけ離れている160という値も対数をとりますと下がってきます。

図2



Plot of Histopathological Study \* Biochemical Study

こうやって見ますと、分散も各水準で同じくらいだし、相関関係もほぼ直線です。これで横軸を5水準として直線を当てはめればいいのです。そうすると非常にきれいな直線になって、残差もちょうどまくなっています。明らかに二つの量の間には直線関係があると断定していいと思います。だから横軸が計量値でないということを気にすることはなくて、計量値でなくても5水準もありますから、普通に計量値みたいに扱って差しつかえないと思います。

**Q:** プラス1とプラス2とプラス3の間隔をほとんど等間隔になると考えてよろしいでしょうか。

**A:** その辺はよくわかりませんが生化学検査値の評価を対数上にのせて考えればそうやって困らないでしょう。

プラス1とかプラス2とかプラス3というのが実際にどう評価したかということが微妙

でして、それがうまくなっていれば等間隔になるという言い方をした方がいいのかも知れません。逆に言えば定性的な判断の場合でも、可能ならばそういうことが成り立つように基準を設けた方がいいと思います。

例えばよくやるのは、発疹の大きさを形式的に直径でとるよりは、それを2乗にすれば面積ということになるし、逆に平方根をとってもいいし、適切な指標でもって、なるべく関係が直線になるように変数を変換することは考えていいのではないかと思います。

# 10

## Parallel-Line and Slope-Ratio Assays

第8回 岡山 佳弘（大鵬薬品）訳

### 10.3.4 勾配、相対効力、信頼限界

直交対比係数を利用することは、Dを底とする対数へ用量反応グラフのx軸を‘メタメリック’変換することにはかならない。ここでDは希釈間隔であり、この検定においてはD=3である。このメタメリック変換の結果として低・中・高用量は、次元なしのスケールで-1、0、1として表現できる。Dを底とする対数を利用することは、その結果に $\log_{10} D$ を掛けるか割ることによっていつでも10を底とする対数に換算することができるので問題はない。実際にDを底とする対数を利用することで勾配、相対効力及び信頼限界を計算するには便利であり、最後でその結果を正しく換算すればよい。この手続きを利用することで方程式は自然に簡単になる。

直交対比L1の値を利用すると、 $\log_D$ で表現される勾配b'は次のように与えられる。

$$\begin{aligned} b' &= \frac{L1}{4n} \dots\dots\dots \text{Eq. 10.10} \\ &= \frac{240}{4 \times 4} \\ &= 15 \end{aligned}$$

数値的には、メタメリックスケールにおける単位当りの変化、例えば、低用量から中用量までの変化量に対して、阻止円直径が平均15増加するというを意味している。このことは、表10.6の最後の行の2つの隣り合う平均値を引くことによって簡単に確認できる。

もし、 $\log_{10}$ スケールの勾配が必要ならば、 $b'$ を $\log_{10}3=0.4771$ で割ることによって、 $\log_{10}$ スケールにおける単位当りの変化、つまり10倍毎の用量増加に対する反応の平均増加として31.44を得る。

しかしながら、ここでは $b'=15$ として $\log_D$ スケールのまま話をすすめる。

$\log_D$ スケールにおける相対効率(M)は、次式で与えられる。

$$\begin{aligned}
 M &= \frac{L_p}{3nb'} \dots\dots\dots \text{Eq. 10.11} \\
 &= \frac{-63}{3 \times 4 \times 15} \\
 &= -0.35
 \end{aligned}$$

ここで、 $\log_{10}R$ を求めるために $\log_{10}D$ を掛ける。

$$\begin{aligned}
 \log_{10}R &= -0.35 \times 0.4771 \\
 &= -0.1670
 \end{aligned}$$

また、逆対数をとることによって相対効力Rは0.68、すなわち、3.40単位/mlで与えられる。

次に95%信頼限界を計算しよう。この計算もDを底とする対数を使用することで簡単になる。

最初に、Fiellerの項(g)は

$$g = \frac{1}{4n} \left( \frac{t \cdot s}{b'} \right)^2 \dots\dots\dots \text{Eq. 10.12}$$

と定義される。ここで、tは $P=0.05$ と標準偏差sに関する自由度に対するt表の値とする。

$$\begin{aligned}
 g &= \frac{1}{4 \times 4} \left( \frac{2.10 \times 2.4972}{15} \right)^2 \\
 &= 0.0076
 \end{aligned}$$

したがって、 $(1-g)=0.9924$ となる。



Dを底とする対数で表される下側及び上側の95%信頼限界は、それぞれ $M_L$ 及び $M_U$ で示され、

$$\begin{aligned}
 M_L, M_U &= \frac{1}{(1-g)} \left[ M \pm \frac{t \cdot s}{b'} \sqrt{(1-g) \frac{2}{3n} + \frac{M^2}{4n}} \right] \dots \dots \dots \text{Eq. 10.13} \\
 &= \frac{1}{0.9924} \left[ -0.35 \pm \frac{2.10 \times 2.4972}{15} \sqrt{\frac{0.9924 \times 2}{3 \times 4} + \frac{(-0.35)^2}{4 \times 4}} \right] \\
 &= -0.4992 \text{ and } -0.2061
 \end{aligned}$$

となる。

$\log_{10} D = 0.4771$ を掛けることによって $\log_{10} LL$ 及び $\log_{10} UL$ はそれぞれ-0.2382及び-0.0983となる。また、10を底とする逆対数をとると下側及び上側信頼限界は、相対効力のスケールで0.58及び0.80となる。単位/mlに変換するために、希釈していない標準液における5u/mlを掛けると未知検体の信頼限界として2.9と4.0を得る。これらの値は真の値である3.0を囲んでいる。

#### 10.4 計数的反応の検定

今考察している4点や6点法の場合は、阻止円直径が望むだけの桁数で測定されえるという意味で、この反応変数は連続量である。他の多くの生物検定も連続変数の反応を示す。例えば、生長、血圧、体温、代謝物の濃度といったような生理学的な反応である。しかしながら、他の生物検定ではその反応は計数データ、すなわち、1,0反応であり、既に5章で用量反応直線やED<sub>50</sub>の推定法を扱った。

2あるいは2以上の平行した用量反応直線を扱わなくてはならない時や標準検体に対する未知検体の効力を決定しようとする時に、その扱いは多分一層複雑になる。他の検定では、用量の対数に対応した反応の割合に当たるプロビットをグラフにプロットすることができる。この検定は、4点法あるいは6点法のどちらでもよく、標準検体の用量反応直線を未知検体の用量反応直線へ水平移動することにより、相対効力の対数を推定することができる。

さらに、重みつき直線回帰法による最適直線へのあてはめをしたり、分散分析を行なって、相対効力や信頼限界を解析し計算を進めていくのは容易ではない。本書の目的としては、これらの計算は長たらくここで紹介するには退屈なものとなる。また実際問題として、誰も電卓

Table 10.9 Computer printout of a quantal response assay of standard versus 3 unknowns, each preparation being tested at 3 doses in groups of 19 or 20 animals per dose

*****		DOSE-RESPONSE *****		NUMBER OF ITERATIONS: 4	
*****		EVALUATION *****		COMMON SLOPE: .796	
*****		OF *****		STANDARD	
*****		PERTUSSIS *****		ED-50	SE. ED-50
*****		VACCINE *****		.00546	.00138
*****		*****		ED-50	SE. ED-50
*****		*****		.00386	.00104
*****		*****		PROTECT. UNITS	SE. P.U.
*****		*****		4.24	1.52
*****		*****		95% CONFIDENCE-LIMITS	
*****		*****		2.11-8.54	
*****		*****		ED-50	SE. ED-50
*****		*****		.00315	.000898
*****		*****		PROTECT. UNITS	SE. P.U.
*****		*****		5.19	1.89
*****		*****		95% CONFIDENCE-LIMITS	
*****		*****		2.55-10.6	
*****		*****		ED-50	SE. ED-50
*****		*****		.0116	.00284
*****		*****		PROTECT. UNITS	SE. P.U.
*****		*****		1.42	.498
*****		*****		95% CONFIDENCE-LIMITS	
*****		*****		.712-2.82	
*****		*****		CHI-SQUARE: 7.4	LIMIT: 14.06
*****		*****			D.F. 7

DATE OF IMMUNISATION: FEBR. 26TH, 1981		ITERATION LIMIT: .1%		PROTECTIVE UNITS OF STANDARD: 3			
STANDARD DOSE	ANIMALS	RESPONSE	CALC. RESP.	TEST 1 DOSE	ANIMALS	RESPONSE	CALC. RESP.
.05	20	20	19.22	.05	19	19	18.61
.01	20	15	13.7	.01	20	14	15.52
.002	20	2	4.24	.002	20	7	6.01
TEST 2 DOSE	ANIMALS	RESPONSE	CALC. RESP.	TEST 2 DOSE	ANIMALS	RESPONSE	CALC. RESP.
.05	19	18	18.74	.05	19	18	18.74
.01	19	15	15.6	.01	19	15	15.6
.002	20	9	7.17	.002	20	9	7.17
TEST 3 DOSE	ANIMALS	RESPONSE	CALC. RESP.	TEST 3 DOSE	ANIMALS	RESPONSE	CALC. RESP.
.05	20	18	17.57	.05	20	18	17.57
.01	20	8	9.08	.01	20	8	9.08
.002	19	2	1.55	.002	19	2	1.55

Reproduced by permission of the National Institute of Public Health, Postuitak, Oslo 1, Norway.

を使って、これらの計算をやろうとしないであろう。従って、これらの手続きが必要な読者のうちマイクロコンピュータを持っているかメインフレームコンピュータにアクセスできる方々は、そのような道具を使用することをすすめる。Larrson, Harboe, Aalen(1981)らは、この目的のためにBASIC、FORTRAN及びPASCALで記述したコンピュータプログラムを作成している。このサンプル出力として百日咳ワクチンの効力検定の結果を表10.9に示す。

これは、標準検体と3つの未知検体を比較する試験であり、各ワクチンとも群19または20匹の動物を使用して3用量でおこなわれている。コンピュータのプリントアウト出力は、各ワクチンの調製物のED<sub>50</sub>と単位/mlで表される未知検体の力価であり、標準ワクチンが3.0という値を示している。この最終行右側に出力された $\chi^2$ の値は、分散分析と同じように検定の正当性の指標となっている。

## 10.5 勾配比検定

勾配比型の検定では、標準検体と未知検体の両方が直線性の用量反応を示し、平行でなければ用量0で交わる。それぞれの直線は2点によって定まり、独立に用量0すなわち‘ブランク’を通るように定義される。したがって、勾配比検定のうち最も簡単なものが各々の点でくり返し観測のある5点法である。以下では例を通してしてみよう。他のデザインに関しては、Finney(1971)を参照されたい。

### 10.5.1 実験計画と結果

表10.10は、乾燥アズスの抽出物に含まれるニコチン酸の濃度を5点法検定した結果を示している。この検定は、2つの違った量の標準ニコチン酸(ng)とアズス抽出物( $\mu$ l)をそれぞれトリプトケイト試験管に別々に入れて行なわれた。さらに、希釈液だけを入れたトリプトケイトのブランク用試験管がある。これらすべての試験管には、ニコチン酸無添加の培地の一定量と成長因子としてニコチン酸要求性のラクトバシルスプラントルムを洗浄後接種したものを加えた。試験管は72時間培養し、比濁法によって細菌の増殖の程度を測定した。技術的な詳細は、WoodとNorris(1982)を参照されたい。

Table 10.10 Protocol and results of a 5-point, slope-ratio, microbiological assay of the concentration of nicotinic acid in an extract of dried apricots

Table of optical density ( $E_{540}$ ) readings					
	Standard <sup>a</sup>		Unknown <sup>b</sup>		
	Blank B	50 ng S <sub>L</sub>	100 ng S <sub>H</sub>	200 $\mu$ l U <sub>L</sub>	400 $\mu$ l U <sub>H</sub>
	0.03	0.30	0.59	0.27	0.43
	0.01	0.34	0.61	0.24	0.39
	0.02	0.29	0.63	0.21	0.45
Total	0.06 (T <sub>1</sub> )	0.93 (T <sub>2</sub> )	1.83 (T <sub>3</sub> )	0.72 (T <sub>4</sub> )	1.27 (T <sub>5</sub> )

<sup>a</sup>Nicotinic acid.

<sup>b</sup>An extract of 5 g dried apricots in 1 litre.

ブランク試験管に微な濁度が認められることがあるが、これは培地や細菌からすべてのニコチン酸の痕跡を完全になくすように試験管を操作するのが困難なことによる。

### 10.5.2 グラフによる評価

用量スケールを対数でとる平行線検定とは違って、勾配比検定は0から最高用量の範囲での用量そのもののスケールを用いる。この理由としては、各々の調製物ともに低用量が高用量の1/2に設定され、用量スケールを2分しているからである。図10.6は、その検定結果をプロットしたものを示す。標準検体と未知検体は違った単位で調製されている(それぞれngと $\mu$ l)から、2つの違ったスケールの横座標が使われている。しかしながら、図から分かるように高用量の値が一致するようにして比較が容易にしてある。これら2つのスケールの下に示されているスケールは、ngと $\mu$ lのスケールを連結するための次元なしの0から1の範囲のメタメリックスケールである。

勾配は、用量の単位当りの増加に対する反応の増加として定義される。このことにより、メタメリックスケールにおける1.0だけの増加を考えると、グラフから標準検体の反応増加は約 $0.615 - 0.02 = 0.595$ となり、未知検体では $0.425 - 0.02 = 0.405$ となる。

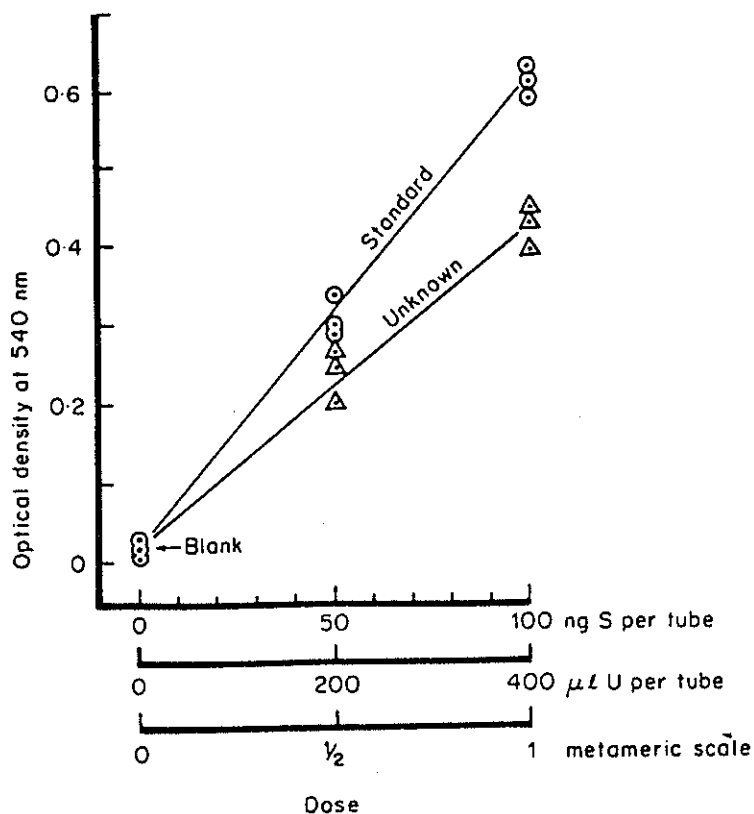


Fig. 10.6 Dose-response lines of a 5-point slope-ratio assay of the concentration of nicotinic acid in a sample of dried apricots. Note the 3 different ways of labelling the abscissa

勾配比(R)は、

$$R = \frac{b_u}{b_s} \dots \dots \dots \text{Eq. 10.14}$$

となる。ここで、 $b_u$ と $b_s$ はそれぞれ未知検体と標準検体の勾配である。

グラフの値を代入すると

$$R = 0.405/0.595 = 0.68$$

となる。

次の議論で未知検体のニコチン酸濃度を求めてやれば計算は終了である。未知検体の最高用量 $400\ \mu\text{l}$ は、 $100 \times 0.68\text{ng}$ のニコチン酸を含むにちがいない。なぜなら、標準検体の高用量は $100\text{ng}$ であり、未知検体の相対効力が $0.68$ だからである。したがって、未知検体のニコチン酸の濃度は $68\text{ng}/400\ \mu\text{l}$ であり、それは $170\text{ng}/\text{ml}$ あるいは、 $170\ \mu\text{g}/\text{l}$ に相当する。表10.10の脚注に示されているように、この溶液は $5\ \text{g}$ の乾燥アズの抽出物を $1\ \text{l}$ の容量に調製されている。それゆえに、この果物は $\text{g}$ 当り $170/5=34\ \mu\text{g}$ のニコチン酸を含んでいると推定される。

## [ Q & A ]

Q：‘メタメリック’変換とは、どういう変換なのでしょうか？

A：ここでは、直交対比係数というものを使うことによって、後の方程式及び計算が非常に楽になっている。このように解析上ある種の変換をした方が解析しやすくなる場合がある。

Q：‘メタメリック’変換することで計算には便利で方程式が簡単になるとあるが、どこがどうなるのか？

A：傾きを計算する場合など、 $x$ 軸1単位当たりの $y$ 軸の増加量を求めなければならない。メタメリック変換せずに計算すると $x$ の値で割るという計算が必要であり、この計算は傾き、相対効力、信頼限界の計算においてもついてくる。メタメリック変換することで、 $x$ 軸のスケールを単位当たりになるよう変換しておくこと、この計算が方程式から消え、計算が楽になる。

Q： $b'$ と $\log D$ の関係は？

A： $b'$ はメタメリック変換した時の傾きを表している。傾きというのは、 $x$ 軸方向に1単位増加した時の $y$ 軸方向にどれぐらい変化するかということなので、メタメリック変換で求めた傾き $b'$ を元のスケールにもどすには単に逆変換すればよい。

メタメリック変換したものと変換する前の値は、単に $x$ 軸のスケールをかえてあるだけなので、何もそれを意識せずすべての計算をしておき、最後に元のスケールにもどしてやればよい。

Q：Fiellerの項の意味あいは？

A：分散の推定において、推定値の左右の幅をかえることによって推定の精度をよくしている。

Q：ニコチン酸の定量を、このような生物学的方法で行うには理由があるのでしょうか？

A：ラクトバシルスプラントラムを使ってニコチン酸とかパントテン酸カルシウムをバイオアッセイで定量するのは非常に一般的で、ケミカルで測定するより感度が1000～2000倍高く、再現性がよい。



\*\*\*\*\*第37回定例会出席者名簿\*\*\*\*\*

日時：1989年1月21日（土）  
場所：総評会館

11:00～12:00 基礎講座  
(途中昼食)

13:00～17:00 定例会

ご出席頂いた先生方

- \*吉村 功 (名古屋大学 工学部)
- \*大橋靖雄 (東京大学 医学部)
- \*田中 悟 (国立衛生試験所)

- |                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| 1 岡本博夫 (森下製薬)        | 33 久保田潔 (ツムラ)       |
| 2 渡辺正人 (日本特殊農薬)      | 34 澤向慶司 (日本ウェルカム)   |
| 3 長谷川二郎 (エーザイ)       | 35 渡辺敏彦 (科研製薬)      |
| 4 奥村紘二 (ヒューマンライフ)    | 36 井本精一 (化合物安全性研究所) |
| 5 春田龍司 (東菱薬品工業)      | 37 小原直樹 (大塚製薬)      |
| 6 五十嵐幸信 (住友製薬)       | 38 三郎丸清 (大塚製薬)      |
| 7 大場光文 (キッセイ薬品工業)    | 39 岡山佳弘 (大鵬薬品工業)    |
| 8 脇坂誠一郎 (スミスクライン藤沢)  | 40 五島滋喜 (大鵬薬品工業)    |
| 9 佐々木秀雄 (東洋醸造)       | 41 五十嵐真一 (中外製薬)     |
| 10 矢島 勉 (持田製薬)       | 42 赤松 博 (富士レジオ)     |
| 11 安田広行 (住友製薬)       | 43 山田政幸 (富士レジオ)     |
| 12 東宮秀夫 (住友製薬)       | 44 三浦哲郎 (山之内製薬)     |
| 13 中村 滋 (ロート製薬)      | 45 下井信夫 (ユックムス)     |
| 14 藤村隆夫 (森下製薬)       | 46 山口龍一 (三菱化成)      |
| 15 近藤 満 (天野製薬)       | 47 水野隆一 (台糖ファイザー)   |
| 16 武政俊彦 (ゼリア新薬工業)    | 48 矢口久美子 (台糖ファイザー)  |
| 17 大橋信之 (食品農医薬品)     | 49 数納明美 (台糖ファイザー)   |
| 18 渡部浩治 (山之内製薬)      | 50 森本敏博 (ポーラ化成工業)   |
| 19 東野浩司 (日本製薬)       | 51 越智誠支 (日本新薬)      |
| 20 池田陽一 (ミドリ十字)      | 52 吉家重夫 (協和発酵工業)    |
| 21 藤井 興 (三共)         | 53 池見直起 (大塚化学)      |
| 22 大垣伸二 (三井造船システム技研) | 54 桑山典之 (帝国臓器製薬)    |
| 23 渡部一彦 (大塚製薬工場)     | 55 温井一彦 (住友製薬)      |
| 24 荒川和仁 (ヘキストジャパン)   | 56 平間伸一 (資生堂)       |
| 25 竹内鉄雄 (佐藤製薬)       | 57 山下久美 (和光堂)       |
| 26 三谷 洋 (大正製薬)       | 58 平尾昭法 (日研化学)      |
| 27 佐々木貴 (ファルミタリア)    | 59 田中郁夫 (帝国化学産業)    |
| 28 赤木健秀 (ファルミタリア)    | 60 栗原泰蔵 (化学品検査協会)   |
| 29 田村友子 (ファルミタリア)    | 61 松山公仁 (昭和薬品化工)    |
| 30 三橋弘明 (帝人)         | 62 田村博信 (日本新薬)      |
| 31 小池 敏 (アップジョンファーマ) | 63 大島康一 (富士薬品工業)    |
| 32 服部充晴 (日本生物化学センター) | 64 甲斐倫明 (東京大学)      |

- 65 平井 明 (クミアイ化学工業)      110 早川 潤 (アイシーアイジャパン)  
 66 三郎丸清 (大塚製薬)            111 谷野博美 (丸石製薬)  
 67 重永敏明 (大塚製薬)            112 植村昌平 (ビーチャム薬品)  
 68 国兼和敏 (東菱薬品工業)        113 芳尾荘吉  
 69 野口裕司 (東菱薬品工業)        114 荻原孝一 (セローノジャパン)  
 70 永見俊之 (日本農薬)            115 石橋  
 71 高山 衛 (雪印乳業)            116 桐藤今日子 (ヒューマンライフ)  
 72 七井佳代子 (雪印乳業)        117 昆 弘志 (大塚製薬)  
 73 折笠秀樹 (エーザイ)            118 谷水  
 74 渡辺一郎 (渡辺病院)  
 75 石塚修司 (エスエス製薬)  
 76 名倉好巳 (ビーチャム薬品)  
 77 松本道治 (中央労働災害防止協会)  
 78 水井信夫 (日清製粉)  
 79 飯島護丈 (台糖ファイザー)  
 80 桃川聖司 (日本新薬)  
 81 小林克己 (安評センター)  
 82 佐野正樹 (大鵬薬品工業)  
 83 高橋行雄 (日本ロシュ)  
 84 下井信夫 (ユックムス)  
 85 半田 淳 (日本化薬)  
 86 長谷文雄 (日本ルセル)  
 87 三浦昌巳 (東洋醸造)  
 88 今溝 裕 (東洋醸造)  
 99 奥村紘二 (ヒューマンライフ)  
 90 森龍太郎 (東洋醸造)  
 91 川野泰司 (資生堂)  
 92 牧田壽男 (キッセイコムテイク)  
 93 恩田威俊 (第一製薬)  
 94 正木文夫 (富士生物科学研)  
 95 藤原信之 (東宝薬品工業)  
 96 佐々木貴 (ファルミタリア)  
 97 赤木健秀 (ファルミタリア)  
 98 田村友子 (ファルミタリア)  
 99 伊藤英司 (日本ハイボックス)  
 100 加島正則 (日本実験医学研究所)  
 101 光森達博 (鐘紡)  
 102 井野裕子 (日本ロシュ)  
 103 相馬義徳 (日本ロシュ)  
 104 武田量雄 (三菱化成安全科学研究所)  
 105 永井 (三菱化成安全科学研究所)  
 106 高木 悟 (ヘキストジャパン)  
 107 三内貞子 (日本生物科学研究所)  
 108 高橋昌三 (日本チバガイギー)  
 109 菅井象一郎 (クミアイ化学工業)

\*\*\*\*\*第38回定例会出席者名簿\*\*\*\*\*

日時：1989年4月8日（土）

11:00～12:00 基礎講座

場所：総評会館

（途中昼食）

13:00～17:00 定例会

ご出席頂いた先生方

\*吉村 功（名古屋大学 工学部）

\*大橋靖雄（東京大学 医学部）

\*青木繁伸（群馬大学 医学部）

- |                    |                       |
|--------------------|-----------------------|
| 1 安田広行（住友製薬）       | 33 田中 健（日本科学技術研修所）    |
| 2 東宮秀夫（住友製薬）       | 34 水野隆一（台糖ファイザー）      |
| 3 本川 裕（キリンビール）     | 35 田村博信（日本新薬）         |
| 4 松林哲夫（昭和薬科大学）     | 36 東野浩司（日本新薬）         |
| 5 萩原雄二（昭和電工）       | 37 山下久美（和光堂）          |
| 6 大塚芳正（持田製薬）       | 38 白橋賢二（エッセクス日本）      |
| 7 山下哲司（ロート製薬）      | 39 加藤正巳（トーアエイヨー）      |
| 8 遠藤 力（ツムラ）        | 40 平尾昭法（日研化学）         |
| 9 坂口信樹（参天製薬）       | 41 高橋みちる（日本実験医学研究所）   |
| 10 池見直起（大塚化学）      | 42 今井節夫（動物繁殖研究所）      |
| 11 甲斐倫明（東京大学医学部）   | 43 岡山佳弘（大鵬薬品工業）       |
| 12 永瀬利彦（ローラー・ジャパン） | 44 徳富 淳（協和発酵工業）       |
| 13 井本精一（化合物安全性研究所） | 45 荒川和仁（ヘキストジャパンKK）   |
| 14 清水辰巳（キリンビール）    | 46 三橋弘明（帝人）           |
| 15 矢島 勉（持田製薬）      | 47 中里溥志（雪印乳業）         |
| 16 大橋信之（安評センター）    | 48 桑山典之（帝国臓器製薬）       |
| 17 山岡秀明（住友化学工業）    | 49 越智征支（日本新薬）         |
| 18 岡本博夫（森下製薬）      | 50 菊池明男（呉羽化学工業）       |
| 19 北村知宏（山之内製薬）     | 51 福士敏彦（日本スクイブ）       |
| 20 松本信太郎（山之内製薬）    | 52 杉山公仁（昭和薬品化工）       |
| 21 真坂美智子（日本ロシュ）    | 53 池田正巳（日本ハイボックス）     |
| 22 聳城 豊（ライオン）      | 54 五十嵐俊二（エーザイKK）      |
| 23 渡部一彦（大塚製薬工場）    | 55 秦 正弘（鳥居薬品）         |
| 24 花房 孝（メクト）       | 56 佐々木晶子（日本ルセル）       |
| 25 三谷 洋（大正製薬）      | 57 国場節子（日本ルセル）        |
| 26 近藤 満（天野製薬）      | 58 石原浪砂（日本ルセル）        |
| 27 田村幸資（雪印乳業）      | 59 池田陽一（ミドリ十字）        |
| 28 川又千春（雪印乳業）      | 60 温井一彦（住友製薬）         |
| 29 五十嵐幸信（住友製薬）     | 61 村野弘行（持田製薬）         |
| 30 緒方秀俊（パナファーム）    | 62 澤向慶司（日本ウェルカム）      |
| 31 前原利彦（吉富製薬）      | 63 富安泰山（台糖ファイザー）      |
| 32 渡辺敏彦（科研製薬）      | 64 山下彰三（ベーリンガー・マンハイム） |

- 65 徳富 淳 (協和発酵工業)  
 66 白橋賢二 (アメリカシェリング)  
 67 樋口史郎 (わかもと製薬)  
 68 大塚芳正 (持田製薬)  
 69 本川 裕 (キリンビール)  
 70 伊海正徳 (科研製薬)  
 71 柳沢利彦 (津村生物化学研究所)  
 72 富安泰山 (台糖ファイザー)  
 73 井野裕子 (日本ロシュ)  
 74 相馬義徳 (日本ロシュ)  
 75 滝沢 毅 (日本ロシュ)  
 76 堀江成光 (参天製薬)  
 77 内田英男  
 78 隅岡 功 (湧永製薬)  
 79 柏原龍二 (石原産業中央研究所)  
 80 佐々木晶子 (日本ルセル)  
 81 滝沢光男 (ヘキストジャパン)  
 82 赤池雅司 (ヘキストジャパン)  
 83 戸塚和男 (東菱薬品)  
 84 国兼和敏 (東菱薬品)  
 85 三内貞子 (日本生物科学研究所)  
 86 大導寺俊平 (科研製薬)  
 87 正木文夫 (富士生物科学研究所)  
 88 深沢洋史 (富士生物科学研究所)  
 89 松林哲夫 (昭和薬科大学)  
 90 北村知宏 (山之内製薬)  
 91 高橋昌三 (日本タバコガイギー)  
 92 飯島護丈 (台糖ファイザー)  
 93 清水正郎 (キッセイ薬品工業)  
 94 野田 勉 (大阪市立環境科学研究所)  
 95 加藤正巳 (トーアエイヨー)  
 96 名倉好巳 (ビーチャム薬品)  
 97 北村広野 (日本たばこ安全研究所)  
 98 渡部則充 (三井製薬工業)  
 99 中里溥志 (雪印乳業)  
 100 佐久間伸一 (動物繁殖研究所)  
 101 柴田 篤 (全業工業)  
 102 河村 寿 (プリストル・マイヤーズ)  
 103 永見俊之 (日本農薬)  
 104 森田伸子 (サンド薬品)  
 105 野口裕司 (東菱薬品)  
 106 高橋行雄 (日本ロシュ)  
 107 半田 淳 (日本化薬)  
 108 長谷文雄 (日本ルセル)  
 109 三浦昌巳 (東洋醸造)  
 110 今溝 裕 (東洋醸造)  
 111 山岡秀明 (住友化学工業)  
 112 佐野正樹 (大鵬薬品工業)  
 113 坂巻政次 (臨床医科学研究所)  
 114 石塚修司 (エスエス製薬)  
 115 田中 (ミドリ十字)  
 116 中野一行 (ベーリンガー・マンハイム)  
 117 池田弘子 (ベーリンガー・マンハイム)  
 118 川野泰司 (資生堂研究所)  
 119 平井 明 (クミアイ化学工業)  
 120 久米 博 (大塚製薬工場)  
 121 大林繁夫 (グレラン製薬)  
 122 永瀬利彦 (ローラー・ジャパン)  
 123 武田量雄 (三菱化成工業)  
 124 菅井象一郎 (クミアイ化学工業)  
 125 会田陽子 (小玉)  
 126 河上喜之 (実中研付属前臨床医学研究所)  
 127 荻原孝一 (セローノ・ジャパン)

\*\*\*\*\*第39回定例会出席者名簿\*\*\*\*\*

日時：1989年7月15日（土） 11:00～12:00 基礎講座  
場所：総評会館 (途中昼食)  
13:00～17:00 定例会

ご出席頂いた先生方

\*吉村 功 (名古屋大学 工学部)  
\*大橋靖雄 (東京大学 医学部)  
\*中里溥志 (雪印乳業)

- |                      |                          |
|----------------------|--------------------------|
| 1 武田量雄 (三菱化成安全科学研究所) | 33 松村浩二 (日本新薬)           |
| 2 永井弘光 (三菱化成安全科学研究所) | 34 甲斐倫明 (東京大学医学部)        |
| 3 大治政夫 (富士生物科学研究所)   | 35 神原俊文 (岩城製薬)           |
| 4 田中 健 (日本科学技術研修所)   | 36 近藤陽子 (中外製薬)           |
| 5 安田広行 (住友製薬)        | 37 花房 孝 (メクト)            |
| 6 遠宮秀夫 (住友製薬)        | 38 奥村紘二 (ヒューマンライフ社)      |
| 7 高山 衛 (雪印乳業)        | 39 下井信夫 (ユックムス)          |
| 8 吉田秀信 (北陸製薬)        | 40 水井信夫 (日清製粉)           |
| 9 小原直樹 (大塚製薬)        | 41 岩本浩司 (第一ラジオアイソトープ研究所) |
| 10 三郎丸清 (大塚製薬)       | 42 五十嵐幸信 (住友製薬)          |
| 11 角元慶二 (大塚製薬)       | 43 渡部博之 (第一ラジオアイソトープ研究所) |
| 12 山岡秀明 (住友化学工業)     | 44 松林哲夫                  |
| 13 荒川和仁 (ヘキストジャパンKK) | 45 清野雄治 (キッセイ薬品工業)       |
| 14 光森達博 (鐘紡)         | 46 吉田和彦 (ヘキストジャパン)       |
| 15 大橋信之 (安評センター)     | 47 池田陽一 (ミドリ十字)          |
| 16 石橋直久 (ミドリ十字)      | 48 佐々木晶子 (日本ルセル)         |
| 17 舟喜光一 (持田製薬)       | 49 松本智子 (日本ザンボン)         |
| 18 佐久間伸一 (動物繁殖研究所)   | 50 熊川順子 (日本ザンボン)         |
| 19 恩田威俊 (第一製薬)       | 51 関島 勝 (ビー・エム・エル)       |
| 20 矢島 勉 (持田製薬)       | 52 岡山佳弘 (大鵬薬品工業)         |
| 21 温井一彦 (住友製薬)       | 53 小川知成 (天野製薬)           |
| 22 辻 宏 (中外製薬)        | 54 今溝 裕 (東洋醸造)           |
| 23 中川照丈 (科研製薬)       | 55 川野泰司 (資生堂研究所)         |
| 24 林 達也 (メニコン)       | 56 赤木健秀 (ファルミタリア)        |
| 25 中沢隆弘 (エーザイ)       | 57 佐々木貴 (ファルミタリア)        |
| 26 早川保章 (日本特殊農業製造)   | 58 田村友子 (ファルミタリア)        |
| 27 安井忠良 (雪印乳業)       | 59 水野隆一 (ファイザー製薬)        |
| 28 田村博信 (日本新薬)       | 60 山下久美 (和光堂)            |
| 29 小林克己 (安評センター)     | 61 数納明美 (ファイザー製薬)        |
| 30 清水辰巳 (キリンビール)     | 62 徳富 淳 (協和発酵工業)         |
| 31 国場節子 (日本ルセル)      | 63 石田 央 (五日町病院)          |
| 32 渡辺敏彦 (科研製薬)       | 64 野田 勉 (大阪市立環境科学研究所)    |

- 65 渡部一彦 (大塚製薬工場)  
 66 本川 裕 (キリンビール)  
 67 和気洋一 (中外製薬)  
 68 名越祐一 (ヤンセン協和)  
 69 土門総一 (第一製薬)  
 70 今井節夫 (動物繁殖研究所)  
 71 石塚修司 (エスエス製薬)  
 72 山下哲司 (ロート製薬)  
 73 福岡政雄 (大正製薬)  
 74 小野澤幹夫 (日本レダリー)  
 75 正木文夫 (富士生物科学研究所)  
 76 北村知宏 (山之内製薬)  
 77 浜田知久馬 (武田薬品工業)  
 78 村野弘行 (持田製薬)  
 79 小林高之 (鳥居薬品)  
 80 新倉 幹 (大洋薬品工業)  
 81 永見俊之 (日本農薬)  
 82 神谷英彦 (SS製薬)  
 83 泰 正弘 (鳥居薬品)  
 84 森田 修 (生物化学研究所)  
 85 渡部則充 (三井製薬工業)  
 86 石井伸彦 (日本ケミカルリサーチ)  
 87 滝沢 毅 (日本ロシュ)  
 88 池田正巳 (日本ハイポックス)  
 89 牧田壽男 (キッセイコムテック)  
 90 永瀬利彦 (ローラー・ジャパン)  
 91 能島康幸 (富山化学工業)  
 92 山田英樹 (興和)  
 93 大塚芳正 (持田製薬)  
 94 杉山公仁 (昭和薬品化工)  
 95 萩原雄二 (昭和電工)  
 96 三内貞子 (日本生物科学研究所)  
 97 佐野正樹 (大鵬薬品工業)  
 98 高橋行雄 (日本ロシュ)  
 99 半田 淳 (日本化薬)  
 100 長谷文雄 (日本ルセル)  
 101 坂口信樹 (参天製薬)  
 102 野儀裕之 (メレルダウ製薬)  
 103 島田 康 (北興化学工業)  
 104 斎 喜明 (トーアエイヨー)  
 105 渡辺 徹 (クミアイ化学工業)  
 106 松本道治 (日本バイオアッセイ)  
 107 真坂美智子 (日本ロシュ)  
 108 興石平三 (三共)  
 109 岸 洋文 (日本化薬)  
 110 八田 明 (ツムラ)  
 111 五十嵐俊二 (エーザイ)  
 112 桑山典之 (帝国臓器製薬)  
 113 金子雅一 (ツムラ)  
 114 川上繁子  
 115 田中和哲 (ミドリ十字)

〔事務局だより〕

今まで、安全研の英語名が決まっていなかったのですが、このたび世話人会において協議した結果、次のように決まりましたのでお知らせします。

Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

今後、各団体へも、この名称をアピールして参ります。

さて、これからの安全研は大忙しです。定例会、データ解析以外に、12月には「毒性試験のための生物統計シンポジウム」を開催するのを始め、'91年には、計量生物国際会議を共同主催します。今後、順次、詳しいご案内をいたしますので、ご期待下さい。

## 医薬安全性研究会 会報NO. 31

*Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.*

---

1990年7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