

ISSN 0288-2906

# 医薬安全性研究会

*Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.*

会報 No. 36

Novem. 1992

## 毒性試験への提言

[講演] 戸部 満寿夫

## 1992~1993年医薬安全性研究会 これからのスケジュール

- ☆ 1992年12月12日（土）午後5:00-7:00 ……「毒性試験データの統計解析」  
（地人書館刊）出版記念会（あゝめだ）
  - ☆ 1993年1月23日（土） ……第53回定例会（総評会館）
  - ☆ 1993年4月7日（土） ……第54回定例会（総評会館）
  - ☆ 1992年5月28日（金）～29日（土） ……データ解析講習会（予定）
  - ☆ 1993年8月7日（土） ……第55回定例会（総評会館）
  - ☆ 1993年10月30日（土） ……第56回定例会（総評会館）
- 

★ ついに『医薬統計学』が9月25日に刊行されました。医薬品の開発プロセスを統計学という岸辺から眺めた、大河ドラマのような本です。どの章もそれぞれの特徴があり、どの章からでも興味深く読めます。

是非、ご購入をお願い申し上げます。

★ この『医薬統計学』に引き続いて、地人書館より『毒性試験データの統計解析』（毒性試験講座14）が刊行されました。これは、当会の世話人会を舞台に、吉村功先生大橋靖雄先生を中心として議論を進めつつ作られた力作です。安全研が深く係った縁でこの度、ささやかな出版記念会を上記のように開催致します。参加ご希望の方は、小社宛お申し込み下さい（会費3000円位の予定）。

また、本書はサイエンティスト社で販売しておりますので、ご注文よろしく申し上げます。

★ 11月1日より小包料金が上がったので、パンフレットに明記した料金より若干上がりますので、ご了承下さい。

# BIostatISTICS IN CANCER RISK ASSESSMENT

Edited by D. G. Hoel (NIEHS) and T. Yanagawa (Kyushu Univ.)

A4 Size 176pp. ¥ 4,000 (¥ 310YEN)

---

This monograph is a set of selected papers from the two proceedings of the conferences that we organized in 1984 and 1989 in Japan. These proceedings are:

Environmental Risk Assessment and Statistical Methods,

*Environmental Health Perspectives*, Vol 63, 1985

The Third Japan-US Conference on Biostatistics in the Study of Human Cancer

*Environmental Health Perspectives*, Vol 87, 1989

The papers selected in this monograph cover important and essential topics relevant to a range of human health studies. After the publication of these proceedings, we have been asked by many mathematical scientists to make them more accessible to the statistical community so that they may be used for the purpose of training and education of Biostatistics.

〈Part of Contents〉

"Statistical Studies in Genetic Toxicology : A Perspective from the U.S. National Toxicology Program" by B. H. Margolin

"Multistage Models of Carcinogenesis" by P. Armitage

"Statistical Analysis of Disease Onset and Lifetime Data from Tumorigenicity Experiments" by S. W. Lagakos and L. M. Ryan

"Use of Historical Controls in Animal Experiments" by T. Yanagawa and D. G. Hoel

"Confidence Intervals for Effect Parameters Common in Cancer Epidemiology" by T. Sato

"Statistical Analysis of  $K_2 \times 2$  Tables : A Comparative Study of Estimators/Test Statistics for Association and Homogeneity" by T. W. O'Gorman, R. F. Woolson, M. P. Jones, and Jon H. Lemke

"Relative Risk Regression Analysis of Epidemiologic Data" by R. L. Prentice

"Empirical Bayes Methods for Smoothing Data and for Simultaneous Estimation of Many Parameters" by T. Yanagimoto and N. Kashiwagi

"A Nonparametric Method for Estimating Interaction Effect of Age and Period on Mortality" by M. Ohtaki, D. Kim, and M. Munaka

"An Index for Cancer Clustering" by T. Tango

.....

---

Orders should be directed to :Scientist Inc.

Yamazaki - bldg. 3 - 2

Kanda Surugadai, Chiyodaku,  
Tokyo, 101 Japan

# INTERNATIONAL BIOSTATISTICS CONFERENCE IN THE STUDY OF TOXICOLOGY

B5size 135pp. ¥ 3000.

---

## CONTENTS

BIOSUTATISTICAL ISSUES IN THE DESIGN AND ANALYSIS OF ANIMAL CARCINOGENICITY EXPERIMENTS .....	Christopher J. Portier
CARCINOGENICITY TESTING : STATISTICAL ISSUES .....	Yasuo Ohashi
THREE STATE MODELS FOR RODENT CARCINOGENICITY EXPERIMENTS Louise Lyan and Jane Lindsey	
A NOTE ON THE USE OF HISTORICAL CONTROLS ..IsaoYoshimura and Kazuhiko Matsumoto	
DATA-BASED SCORES IN EXACT TREND TESTS FOR FETAL SURVIVAL .....	Keith A. Soper and Robert L. Clark
STATISTICAL METHODS FOR THE BETA-BINOMIAL MODEL IN TERATOLOGY Eiji Yamamoto and Takemi Yanagimoto	
MULTIPLE COMPARISONS IN LONG-TERM TOXICOLOGICAL STUDIES .....	Ludwig Hothorn
MULTIPLE COMPARISON AMONG GROUPS OF GROWTH CURVES.....	Toshinari Kamakura
STATISTICAL EVALUATION OF MUTAGENICITY TEST DATA : RECOMMENDATIONS OF THE U. K. ENVIRONMENTAL MUTAGEN SOCIETY.(UKEMS).....	David J. Kirkland
STATISTICAL ANALYSIS OF DATA IN MUTAGENICITY ASSAYS : IN THE CASE OF RODENT MICRONUCLEUS ASSAY.....	M. Hayashi, S.Hashimoto, Y. Sakamoto, C. Hamada, T. Sofuni and I. Yoshimura
BIOSTATISTICAL ISSUES IN THE DESIGN AND ANALYSIS OF MULTIPLE OR REPEATED GENOTOXICITY ASSAYS.....	Lutz Edler
NONPARAMETRIC REGRESSION ANALYSIS OF THE AMES MUTAGENICITY ASSAY John B. Cologne and Norman E. Breslow	
DATA MANAGEMENT FOR TOXICOLOGICAL STUDY .....	Ikuro Horii
STATISTICAL APPROACHES FOR STUDY OF THE INDUCTION KINETICS FOR SPECIFIC- LOCUS MUTATION IN <i>Neurospora crassa</i> .....	Frederick J. de Serres
POTENCY MEASURES IN MUTAGENICITY RESEARCH .....	Barry H.Margolin
STATISTICAL ISSUES ON THE NO-OBSERVED-ADVERSE-EFFECT LEVEL IN CATEGORICAL RESPONSE.....	Takashi Yanagawa, Yasuhiro Kikuchi and Kenneth G.Brown
PHYSIOLOGICALLY-BASED PHARMACOKINETICS IN CANCER RISK ASSESSMENT .....	Melvin E. Andersen

.....



**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)

# 毒性試験への提言

戸部 満寿夫

前・国立衛生試験所

安全性生物試験研究センター

戸部でございます。今日は貴重な機会をお与えいただきまして主催者並びに、おいでいただきました皆様に厚く御礼を申し上げます。

今ご紹介いただきましたように、薬理と毒性というような問題を37年程やってまいりました。最初10年間薬理をやり、その後27年間毒性問題をやってまいったわけですけど、主催者から、今の毒性試験全般について長い経験から反省点みたいなものはないかというお話がありまして、そのときに私は薬理を最初にやったものですから、薬理的な考え方で毒性試験をやるということが少し今の毒性試験には欠けているのではないかという思いがあるものですからその話をしましたら、そういう話で結構だということで、「それでは」ということで本日に至ったわけであります。

## 1. 毒性試験の予測性

まず我々がやっている毒性試験が実際にどれくらい役立っているかということ、冒頭にスライドでお示ししているわけです。

ヒトに現われる薬原性有害反応とその予測可能性

薬物の有害作用	臨床的発現率(%) (文献調査)	一般毒性試験	特殊毒性試験	臨床試験によって認識または予測されるもの			
				第I相	第II相	第III相	第IV相
A <sub>1</sub> 常用量によって治療効果が過度に発現(不耐容)	1-2	-	-	?	(+)	+	+++
A <sub>2</sub> 目的とする器官以外に対する作用(副作用)	>1	-	+	++	++	+++	+++
B 病理的状态による薬効の変化(相対的過量)	>1	-	?	?	?	+	+++
C 外部要因による薬効の変化(薬物相互作用等)	>1	-	+	-	-	+	+++
D 薬物の直接的毒作用	15-20	++	++	+	+++	+++	+++
E 病理的状态下に発現する直接的毒作用	5-10	-	?	?	+	+	+++
F 外部要因を必要とする直接的毒作用	>1	-	+	-	-	+	+++
G 感作およびアレルギー	22-28	-	-	-	(+)	(+)	+++
H 特異体質その他の機序不明の有害反応	35-40	-	-	-	(+)	(+)	+++
I 茶袋の吸収の阻害	>1	?	+	-	?	+	+++
K 防衛反応の阻害	1-2	-	++	-	?	+	+++
L 薬物または代謝産物の蓄積	1-2	+	+	-	-	+	++
M 胎児毒性	?	(+)	(+)	-	-	-	+
N 局所刺激作用	>1	++	++	++	+++	+++	+++
O 薬物の放射能	>1	+	+	-	-	-	+
Q 発癌性	?	+	+	-	-	-	?
変異原性	?	-	++	-	-	-	?

- : 予測できず ? : 予測性は疑わしい (+) : まれに予測できる ++ : 時に可能 +++ : しばしば予測可能 ++++ : 確實に予測可能  
(Zbinden<sup>2)</sup>の表に変異原性の項を追加)

これは有名な Zbinden先生が、'65年に発表になった毒性試験と臨床試験で出てくる副作用の相関、予測性問題をとりまとめた表でして、これはオリジナルではありません。

福田英臣先生の著書から引用させていただきました。先生が訳されたものをそのままスライドにしたわけでありませぬ。この全体をご覧くださいませぬと、有害作用というのがいろいろな原因で出てきませぬけれども、毒性試験いわゆる一般毒性とか特殊毒性試験で有害作用が出てくるものと、+は出てくるという意味で-は出てこないということだ、臨床のI相からIV相にあたって出てくるものを+、-で示してみると、こういうパターンになるということだ、全体を概観しますと、毒性試験と臨床試験で答えが一致して出てくるのは2つしかないのです。

この2つというのは、1つは薬物の直接的毒作用というのがDという項でございませぬけれども、それともう1つは局所刺激作用と、この2つだけは動物の実験結果と臨床の試験の成績がかなり一致するということだであります。

その他はあつたりなかつたりというようなことでその相関がはつきりしないわけだあります。我々は毒性試験というのをたかさんの動物を使つて一生懸命やつていませぬけれども、この程度のことしか言えないのかなとちょっと寂しい気がするわけだございませぬ。

これは65年という段階でのまとめでございませぬので、現在の状況がこれとどれくらいずれるのか、あるいは予測性がどういふところが高まっているのかということもはつきり致しませぬけれども、いづれにしても余りこの段階では役立っていないのではないかなという印象をもつわけだあります。

## 2. 毒性学の歴史

この毒性試験の現状を振り返るにあつて、何が問題であるかということのお話をさせていただきたいのですが、その前に毒性試験の展開の歴史みたいなものを通覧してみたいと思ひます。

Orfila, M. J. B. (1787-1853) : -----
Magendie, F. (1783-1855) : Strychnine
Bernard, C. (1813-1878) : Curare
Trevañ, J. W. (1927) : LD <sub>50</sub>
Draize, J. H. (1944) : Irritation
Lehman, A. J. et al. (1949) : Chronic tox.
Fraser, F. C. and Fainat, T. D. (1951) : Teratogenicity
Zwickey, R. E. and Davis, K. J. (1959) : Carcinogenicity
Ames, B. N. (1970s) : Mutagenicity

毒性学というのがいつから始まつたかと言うことは余りはつきりしていませんけれども、文献上最初に出てくるのはOrfilaという人で、1787年から1853年まで活躍しておられた方だです。この方がいわゆる毒性実験なるものを記述として残している最初の人だというふうによつて言われています。

名前とここにそれぞれの業績項目が書いてありますが、Orfilaは特定のをやつたということはないのです。大量の犬を使つて、いわゆる当時ポイズン、毒物と言われるものについて全般的な作用を調べた。それをある程度系統別に分けるというようなことをされていませぬので、そういう意味で学問的な実験をやられた最初の人というふうによつて言われているわけだあります。

その後は19世紀の前半から中頃にかけてそれぞれ活躍された人達でありまして、フランスのMagendie,



それからその教室の例の有名なClaude Bernardで、この頃はつまり19世紀の中頃を中心としてこの毒性試験がかなり活発になってきたということでもあります。このMagendieは、ストレキニーネとかあるいはエメチンの作用を追及して有名であります。

それからBernardは亡くなる10年前の68年にこのクラーレの発表があるわけですが、クラーレの作用機序をはっきりさせたということで生理・薬理のお手本みたいな実験をやったということになっているわけでもあります。

クラーレというのは最初どこに効いているのかわからないけれども、とにかく骨格筋の麻痺を起こして動物が動けなくなってしまう、勿論呼吸筋もやられますので死んでしまう。矢毒として使っていたわけです。その作用機序を解明したのがBernardですけれども、中枢神経には作用しない、それから神経間には作用しない、さらに筋肉にも直接作用がない。従ってどこかというように詰め、だんだん消去して行って結局ニューロマスキュラリズムに働くということがわかったのであります。

この頃のフランスとかドイツの動物実験というのは非常にアクティブでした。しかし、イギリスではその当時既に動物実験に対する反対運動が根強く、それはなぜかというような話を後でさせていただきますけれども、動物実験は事実上ほとんど不可能であった。イギリスでそういう反対運動が激しかった頃、フランスやドイツでは非常に活発な動物実験をやっていた。中には今から考えるとちょっと問題になるような実験もあるわけでございます。いずれにしてもこの頃が毒性実験の始まりだというふうに見ていいわけでもあります。

以上は、古い歴史的な業績でありますけれども、近年になっていわゆる科学的な評価に耐えられるような実験の定着というのは、このTrevanのLD<sub>50</sub>の提案が最初と見做されます。1927年、昭和2年でございますけれども、この頃から近代的な毒性試験法というのがぼつぼつ出てきたわけでもあります。

それから、44年には、例の現在評判の悪いDraizeの刺激試験というのが出ているわけでもあります。慢性試験はいつ頃から現在の形になったのかというのがなかなかはっきりしないわけでもあります。大体 Lehman A.J. という方あたりが現在の慢性毒性試験のスタイルを決めてきたというふうに言われているようでもあります。

ここにet al と書いてあるのは、アメリカのFDAに所属していた人達でして、このFDAのグループというのがこの頃盛んに慢性試験をやっておりまして、その辺で現在の慢性試験のパターンが決まってきたということでもあります。

それからTeratogenicityについては1951年頃Fraser達が始めております。

発癌性試験については、これもアメリカの連中ですが大体 '59年頃現在の1群50匹を使うというような仕事を、これもFDAの連中が盛んにやっており、この頃現在のCarcinogenicityのパターンが決まったわけでもあります。癌の専門の人たちの集まりでその後、発癌性のガイドラインを作っておりますけれども、はしりはこの頃であるということでもあります。

それから最も新しいところではMutagenicityのテストというのが、例のAmesが提案したのが71年頃からでありまして、順次いろんな方法が発表されてきております。69年にアメリカで環境変異学会というのが設立されたそうで、大体70年の初期からMutagenicityのテストが確立されてきました。

このMutagenicityについては、そういう公式の試験法というのは70年頃ですが、Teratogenicityとかmutagenicityの問題というのは歴史的には非常に古いわけですし、試験法とは別に長い歴史をもっているのはご承知のとおりであります。

ざっと試験法を通覧しますとこういような形になっているわけです。実はこれでご覧いただきま

すように、だんだんある意味では形式化してきたと言って差し支えないのではないかと思います。

いろんな実例が出てまいりました。例えばサリドマイドの事件が1961年に明らかになりました。そのようなことで国あるいは行政というのでしょうか、そういうところが毒性試験にタッチせざるを得ない状況になってきたために、ある意味で学問的なレベルからオフィシャルになったと言いますか、パブリックになったのかよくわかりませんが、何となく統制的な意味合いみたいなものがだんだん強くなってきました。

そういうことになりますと勢い試験がスタンダード化してくる。そしてだんだん大型になってくるというようなことになってまいります。そうすると大型化するにしたがってきめ細かいことが出来にくくなります。時間の点もありますし、労力の問題もあります。

勢い試験そのものがやや大まかになってしまうという傾向があります。そういうことで実際に携わっている方は直接経験されていると思うのですけれども、何となく試験がつまらなくなったなという感じがするわけでありまして。ただ大型の試験をやって材料を集めて、そしてこれだけのものを与えたらこうなった、というようなことで終わってしまうというようなことになってしまいつつある、そういう一面がこれまでにあるわけです。

そこで今日は毒性試験をもう少し面白くする方法はないかというようなことで、冒頭に申し上げましたように、少し薬理学との関係で毒性試験というのを見直してみたらどうかということを考えてわけでありまして。

今歴史を振り返りましたけれども、その証拠をすこしお見せしましょう。これは長期実験の報告であります。

餌の中に塩化カドニウムを混ぜて、その少量を長期間動物に与えて影響を見ようということで、1922年のJohns という人の報告であります。アメリカの方です。私の調べた範囲では、比較的大型の試験でちゃんとした慢性試験というふうに思えるのはこれが最初で1922年であります。

## CHRONIC INTOXICATION BY SMALL QUANTITIES OF CADMIUM CHLORIDE IN THE DIET<sup>1</sup>

CARL O. JOHNS, A. J. FINKS AND CARL L. ALSBERG

*From the Protein Investigation Laboratory, Bureau of Chemistry, United States  
Department of Agriculture, Washington*

Received for publication June 12, 1922

As explained in the paper by Schwartz and Alsberg (1) printed elsewhere in this Journal, at one period of the war it was proposed to substitute cadmium for tin in solder for food containers. The study herein reported, as well as that by Schwartz and Alsberg, was undertaken to determine the toxic effects of small amounts of cadmium ingested with food. Such information was lacking, as examination of the literature showed. For such an analysis of the literature the reader is referred to the paper by Schwartz and Alsberg.

これは先に出てまいりましたTrevanの報告であります。1927年です。

*The Error of Determination of Toxicity.*

By J. W. TREVAN, Wellcome Physiological Research Laboratories, Beckenham, Kent.

(Communicated by Dr. H. H. Dale, Sec. R.S.—Received March 26, 1927.)

CONTENTS.

	PAGE
I. "Minimal Lethal" Dose .....	483
II. Determination of Lethal Dose .....	480
III. Variation of Median Lethal Dose .....	408
IV. Error from Limited Number .....	505
V. Characteristic Curve .....	507
VI. Shape of Characteristic .....	509
VII. Discussion .....	512

I. *The Meaning of the "Minimal Lethal" (or Effective) Dose.*

The determination of toxicity is usually given quantitative expression by the statement of a minimal lethal dose. The common use of this expression in the literature of the subject would logically involve the assumptions that there is a dose, for any given poison, which is only just sufficient to kill all or most of the animals of a given species, and that doses very little smaller would not kill any animals of that species. Any worker, however, accustomed to estimations of toxicity, knows that these assumptions do not represent the truth. How widely different is the real state of affairs, however, is not, I think, VOL. 01.—D. 2 P

いろんな資料を見させていただいたわけですが、その中で多少今日の話と関連のある話題を2、3まとめまして、これから順次お話をさせていただきます。

3. 薬理学と毒性学

変化を見つける	見届ける	因果を究める
WBN/Kob Rat		Denitz の exp.
SMON-Chinoform		Dale の episode
Blasticidin S		E.C. の企て
Cellosolves		Lorenz の exp.

全体として毒性試験を、先程面白くないことになってしまっているというふうに申し上げました。

・変化を見つけたら、その行末を見届ける。

やはり毒性試験というのは、生物試験すべてそうですけれども、変化を見つけるということがまず第一になければならないのです。変化を見つけないと話が進まないわけですし、積極的に変化を見つけるという作業が最初になければならないと思います。変化を見つけたら、その変化がどうなるかということを最後まで見届けなければいけないというふうに思います。それが中途半端に終わっている試験が多いわけでありまして。これは起きてきた変化について、時間的なファクターを必ず考えなければいけない。ただこういうことがあったとかなかったとか、それが何で起きたとかということだけでは具合が悪いわけですし、どういふような時間経過をとって、それがどうなっていくかということを見届ける。つまり、因果を極めるといのが毒性試験の根幹だと思ひます。そういうことをこの例の中で順次お話をしていくわけですが、大筋はそういうことでもあります。

これがピシッと（厳密に）やってあれば、その毒性試験は冒頭のスライドでお示したように、余り役立ってないというようなことではなくなるのではないかと思いますし、それからまた試験を面白くするというにもなるのではないかと思うわけであります。

### 3. 1 糖尿病ラット

まず最初の例でございます。WBN/Kob Rat,ご承知の方もおられるかと思いますが、これは自然発症性の糖尿病モデルラットであります。これは我々のところで、この動物が自然に糖尿病状態になるということを見つけたわけであります。

本来はウィスターラットの系統でありまして、ドイツのボン大学がもっていた系統であります。これを東京大学の小堀先生という方がおもち帰りになりまして、しばらく大学で飼育をなさっていたようですが、その後静岡実験動物のほうにそれを委託されまして、この系統を長期実験に使うということで観察をして欲しいと我々に依頼がありました。

その時の説明では自然発症性の腫瘍が非常に少ないのではないかということで、その辺を確かめたいということでありました。我々のところでオス・メス50匹ずつを預かりまして、長期にただ観察をしていたわけであります。

そうしましたらやがてこの動物が9か月ぐらいいった後、大量の水を飲むようになりました。実験をやっていた若い人たちから、「今度の動物はどうもいたずらで自動給水器をしょっちゅう押していて水びだしになってます」という話がありました。我々のところは衣服を着替えないと動物舎に入れないものですから、面倒くさいもので余り動物舎に入らなかったのですが、そんな情報があつたので入ってみたのです。

ちょっと驚いたのは、入ったときに普通はネズミの部屋に入りますと、昼間はみんなまろくなって寝ていてほとんど動いておりません。ところがこの部屋に入ってみましたら、ほとんどのラットがプラスチックの壁にみんな立ち上がって寄りかかっているのです。ちょうど草野球を見るときにみんなが金網の塀のところに立ってくっついて見えていますね、ああいう状況なのです。つまり起きています。中には盛んに餌を食べているのもいるし、まさに動き回っていて活発なのです。

やがて部屋全体が臭ってまいりました。私は先程ご紹介いただきましたように、10年程血糖調節の仕事ばかりやっていたものですから、最初の水飲みが多いということでもしかしたらと思ったのですけれど、そういう情報が全くありませんでしたので、まさか自然発症性の糖尿病というふうには思わなかったのです。やがてトランス検査とかいろんなことをやってみますと、まさに糖尿病状態なのです。

更に、13か月位の時点でほとんどの動物が白内障を起こしてまいりました。糖尿病性の白内障というような状況でございます。それから腎臓障害が起きている、まさに典型的なものでありました。現在この動物を使って糖尿病の研究をなさっているということでもありますけれども、同時に膵炎の病態もありますので、膵炎モデルとしても研究されております。

なぜこういう話をしたかと言いますと、変化を見つけるということであろうと思います。ドイツでの歴史があり、日本に持ち帰ってもかなり経っているのですけれども、そういう、長期にこれをただ放って見た経験がなかったのではないかと思うのです。だからただ放っておいて見ていたら見つかったということでありまして、変化を見つけるということの一つの例であります。最後に一応見届けました。これは糖尿病ラットであると。その原因も現在はほとんどわかりつつありますけれども、そういうことの一つの例であります。

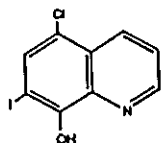
### 3. 2 スモンとキノホルム

次がスモンとキノホルムの問題であります。スモンが解明されたのは、最初にスモンの患者が緑色のべろ（舌）をしていたということが見つかったからであります。この緑色のべろをしていたというのは、このスモンの初報告があつてから10数年経ってから初めて見つかりました。それまでおよそ1万人に達する患者がいるわけですが、どなたも緑色の舌を見つけてないわけであります。お名前を申し上げますと井形先生、鹿児島大学の学長をなさっておられる内科の先生であります。井形先生がその緑舌を見つめました。

これが引きがねになってキノホルムが見つかり、キノホルムとスモンとの因果関係がはっきり動物実験でも証明されました。そういうことでこれが解決したわけでありすけれども、これもまさに変化を見つけるということの非常にいい例だと思ふのです。井形先生が緑色の舌ということを発表されてから、他の先生方がそれぞれご自分の受け持っておられる患者を調べたとところが、ほとんどの患者の方が緑色の舌をしていたということでありす。

その緑色の舌を私は直接見たわけではありませぬので、どの程度識別が可能な色かというのがはっきりしないのですけれども、それを切り取ったのをいただきまして分析をやりました。このくらの色をしていれば、舌の上でもよく注意をすればわかつたのではないかなというふうにしてそのとき思つたのでありますけれども、ここに臨床家の先生がおられると大変失礼ですけれども、ほとんどまず診察に行けば、「口を開いてべろを出しなさい」と言われるわけでした、舌はどなたも診ているわけですけれども、やはり見つけるということを積極的にやらないと見つからないのではないかなと思ふのです。

#### S M O N の 経 過

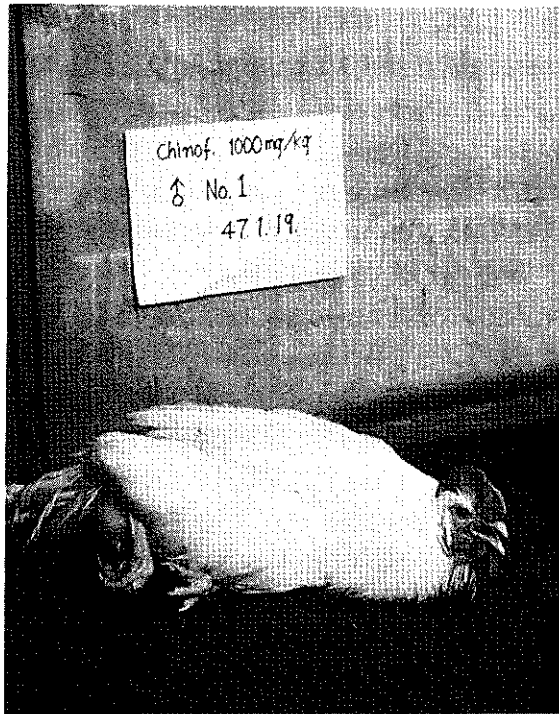


Iodochloroxyquinoline,  
Chinoform

1899	: P A T.
1931	: 日本に於ける使用例報告
1955	: S M O N 初報告
1969	: 緑毛舌発見、Chinoform 同定
1970.9.8	: 販売停止

これがスモンの経過でありますけれども、この緑の舌毛が見つかったのが '69年でありました。それでその次の年に発売を中止してほとんど片付いてしまつた。見つければ早いということの一つの証拠であります。

これは我々がやつたキノホルムの実験成績でありますけれども、ニワトリに毎日1000mg経口投与した実験であります。12日目の姿であります。足の麻痺がきておりますし、口を開いています。



キノホルム経口投与動物の症状とキノホルム量

動物	神経症状		発症時1日投与量 (mg/kg/day)	発症までの総投与量 (g/kg) (平均)
	麻痺・失調	視力障害		
サル	+		200~700	約30
イヌ 雑犬	+	+	60~144	1.7~16.6 (4.1)
ビーグル犬	+	+	350~450	7.4~17.8 (13.0)
ネコ	+	+	90~250	1.5~10.5 (5.7)
ウサギ	+		125~150	1.5~4.5
ラット			(1000)*	
マウス			(150)*	
モルモット			(240)*	
ハムスター			(500)*	
ニワトリ	+		500	10~20
ウズラ	+		600~3000	9~240

\*括弧内は使用された最高量

キノホルムでそういう神経障害が起こるといことが疑われましたので、その立証という意味でたくさんの動物実験がやられました。ここにサルからウズラまで並んでおりますけれども、こういう動物を使ってやられたわけでありませう。

この中で神経症状、つまりスモンの特異的な症状であります神経症状が出てくる動物と出てこない動物があるわけであり、出てこない類というのは、ラット、マウス、モルモット、ハムスター。いわゆるげっ歯類は出てこないわけでありませう。その他の動物は多少パターンが違いますけれども、とにかく神経障害が出てくる。視力障害もイヌとかネコでは出てくるということでありませう。

ここでちょっとご注意いただきたいのは、1日の投与量であります。ここに範囲が書いてあるわけですが、非常に大きなずれがありまして、最も敏感なのが60から144でイヌです。サルですと200か

ら700 というような量になります。それからウズラですと 600から3000というような量であります。

げっ歯類では、ラットでは1000mgやっても出てこないということで、こういう大きなバラツキがある。しかもイヌをちょっとご覧いただきますと、ここに雑犬とビーグル犬と書いてあります。雑犬とビーグルでかなり隔たりがありまして、ビーグルのほうが量を多くしないと発症しないということがはっきりしているわけであります。

種差を表すものはたくさんあるわけですが、これが動物の種差を表す一つの例として適当なものですからちょっとご説明をしたわけであります。

動物がヒトの予知のために余り役立たないというように言う人もいますけれども、こういうふうにやってみますと、動物の中にはやはり出てくるものもあるし、出てこないものもあるということでありまして、一概に動物が役に立つとか立たないとかというようなことを言わずに、やはりひとつひとつ確かめていかないと結論が出ないということをは是非認識いただきたいということで、この表をまとめたわけであります。

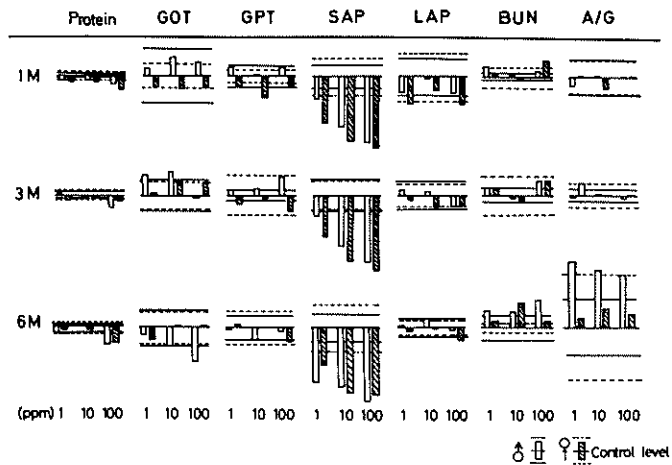
これはヒトで起きたことを、後で動物で立証のために後追いしているわけです。そうしますと、ヒトで起きたことが起こるに違いないという前提に立って仕事を進めるものですから、いろんな工夫をしてやられる。そうするとやはり見つかってくるということでありまして。

この種差については最近たくさん報告がありますし、議論もあります。言ってみれば定性的な差と定量的な差とあるわけですが、キネティックス（量的）の差というのはかなり大きいということ、こういうことからよくわかるわけであります。全般的に動物のほうがセンシティブィティが低いということが言えるわけであります。

しかしダイナミクス（定性的）のほうは、そんなに根本的な差はないという意見の方もかなりおられるのです。ここに「ではなぜげっ歯類のほうは出てこないのか」ということになる問題になるわけですが、総じて言えば薬理作用のほうは、それほど大きな差は動物と人ではない。ただ十分にやっていないのではないかとことを反省しなければいけないのではないかと思うのです。早急に結論を出してはいかんというふうに思うわけであります。

### 3.3 プラストサイジンS

次がプラストサイジンSというのであります。



Biochemical values in the serum of rats fed Blasticidin S for 6 months



これは我々のところで慢性試験をやった蛋白合成阻害作用をもつ農薬であります。この仕事をやったときに、実はアルカリホスファターゼの顕著な下がりが見つかりました。これは通常報告書を見てもみますと、酵素活性の下がりというのは毒性的な意味がないというようなことで片付けられるわけですが、我々のところでは余りにも見事に長期試験の結果で下がったものですから、それに興味を持ちまして、つまりこれを見届けようということで追及したわけであります。

そうしますと、このプラストサイジンS、1回投与でも見事に血中アルカリホスファターゼが下がる。それをいろんな手法で調べて見ましたら、結局腸管由来のアルカリホスファターゼが減少しているということがわかりました。

そのことと、このプラストサイジンSの毒性の全体のパターンとどう関連するのかというのははっきり致しませんでしたけれども、いずれにしても腸管でのアルカリホスファターゼの生成が抑制されて、そういう結果が起きた。これが非常に敏感でありまして、プラストサイジンSの毒性をセンシティブに見つけようということであれば、血中アルカリホスファターゼの低下というものが一つのインデックスになるであろうというようなことを報告した例であります。

内輪話を申し上げますと、このことで1人の研究者が学位をもらったり致しました。ちょっとしたことでそれに少し興味をもつと、多少ごほうびが出てくるなという話であります。

### 3.4 セロソルブ類

それから次のセロソルブですが、これは労働衛生領域の報告であります。先程申し上げましたように、いろんな資料を拝見した中で今日の話題にぴったりの内容ですのでご紹介するわけであります。

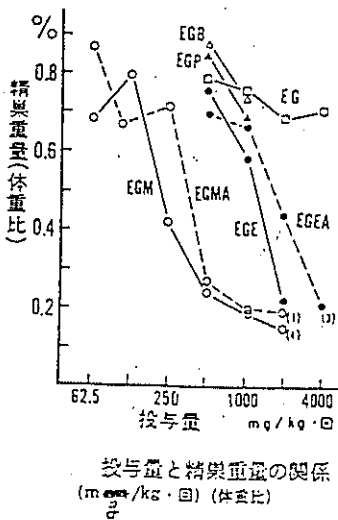
ethylene glycol (EG)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{OH} \\   \\ \text{CH}_2 - \text{OH} \end{array}$
<hr/>	
cellosolves ethylene glycol monomethyl ether (EGM)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 - \text{OH} \end{array}$
ethylene glycol monoethyl ether (EGE)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_2 - \text{OH} \end{array}$
ethylene glycol monobutyl ether (EGB)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_4\text{H}_9 \\   \\ \text{CH}_2 - \text{OH} \end{array}$
ethylene glycol monophenyl ether (EGP)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_6\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_2 - \text{OH} \end{array}$
ethylene glycol monomethyl ether acetate (EGMA)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_3 \\   \\ \text{CH}_2 - \text{COOCH}_3 \end{array}$
ethylene glycol monoethyl ether acetate (EGEA)	$\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{O} - \text{C}_2\text{H}_5 \\   \\ \text{CH}_2 - \text{COOCH}_3 \end{array}$

一番上がエチレングリコールであります。これのOHのところアルキルとかフェニルをつけたもの

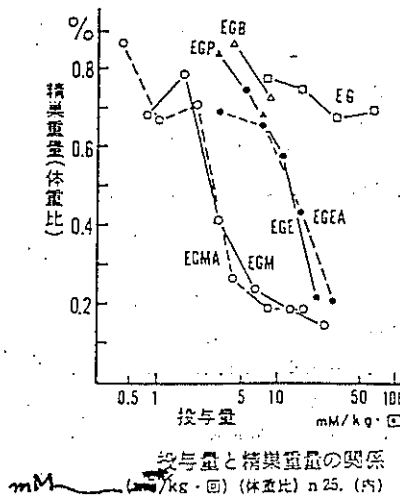
が次々とあるわけです。さらにアセテートにしているのがあります。エチレン系のグリコールエーテル類、これがセロソルブ類であります。エチルエーテルは単にセロソルブ、メチルエーテルを、メチルセロソクブ、さらにブチルエーテルをブチルセロソルブと呼んでいます。

これらは多量に使われているものですから、毒性を調べるという需要がありまして、労働衛生の方達(長野ら)がやられた研究であります。最初にメチルセロソルブの実験をなさったのですが、そこで生殖腺の影響が出てまいりました。つまりこう丸(精巣)萎縮それから精子形成不全が起きてきたということで、全体を通覧する必要があるということで、ここに掲げたような一連の物質について極めて総合的な実験をなさっているわけであります。

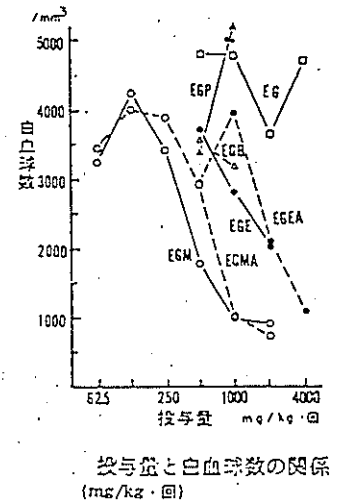
果たしてエチレングリコールそのものにそういう作用があるのかどうかということも追及したという実験でして、非常に参考になる実験であります。



投与量と精巣重量の関係  
(mg/kg・回) (体重比)



投与量と精巣重量の関係  
(mM/kg・回) (体重比) n 25. (内)



投与量と白血球数の関係  
(mg/kg・回)

投与量と重量の体重比の関係を見ても、量が高くなるに従ってこう丸の重量減少が著明に出てまいります。萎縮を起こし、そして精子形成不全を起こすわけです。

その作用を見ても、アセテートにしたもののほうが、セロソルブにしてもメチルセロソルブにしても弱いという印象を受けるわけでありまして。その他のブチル、フェニールはほとんど作用はありません。エチレングリコールもほとんど作用がないということで、エチレングリコールそのものにはないということがわかります。

こちらの図に移りますと、メチル、エチル共にアセテートにするかしないかという関係がなくなってしまうのは、ミリモルで計算しますとこの差がなくなるからです。つまりこれは見かけの差であったということがはっきりしたということでありまして。

同時に白血球数を調べているわけですが、白血球数の減少とこのこう丸重量の減少は非常によく相関しております。つまりこの精巣に対する影響というのは、セロソルブ類の作用が内分泌系を介していないのではないかと、全般的に細胞の生産が抑制されたための姿ではないかということでありまして。それは白血球の減少を同時に追及したからその辺がわかったわけでありまして。

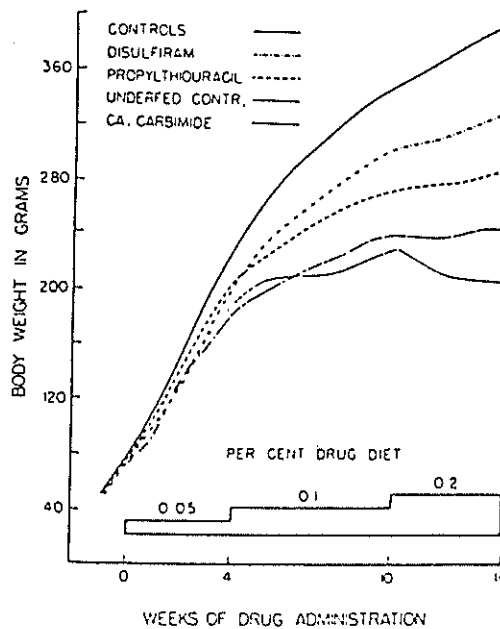
つまり一般のアルキル化剤と同じように、細胞分裂を抑制するという作用がここに出てきたところまでを追及された実験であります。さらにこのアルキルの長さによって最も強いのがメチルで、ついでエチルと。長くなるに従ってその作用はなくなるということまで追及しているわけです。

こういう関係というのは、我々のところでも低級アルキル水銀の実験を水俣病の関係でやっておりましたけれども、アルキルの長いもの程作用が弱くなります。メチルが最も強く、全般的にそういう傾向があるのかも知れないという感じがするわけです。その辺までこの実験は追及したということでもあります。

### 3. 5 Denitzの実験

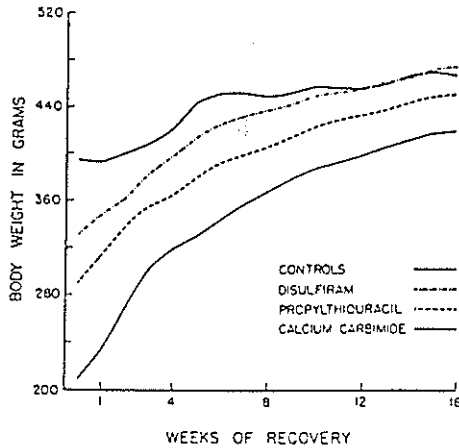
これはDenitzという人の報告であります。Methods in Toxicology という本がありますけれど、この中でリカバリーテストという、薬物投与をずっと連続しておりまして、一旦止めた後その変化がどうなるかということ調べるテスト、一般にリカバリーテストと呼んでいます。

このリカバリーテストというのが、いかなる意味をもつかということ提案している方でして、ご自分の実験を通して提案をしているその報告であります。実際には使った薬物はこういう薬物を使っておりますが、これもいろいろ面白い問題がありますが、時間がなくなってきましたのでざっと申し上げます。



Body-weight gains of four groups of rats receiving various drug diets in comparison with controls for 14 weeks.

これは体重の表でありますけれども、一番上はコントロールであります。投与量を漸増法でやっておりますけれども、0.05% から0.2%に増やしていくに従っていずれの薬物も抑制がきている。勿論その他のいろんなファクターを調べているわけですが、ここでは体重だけを示しているわけであります。



Body-weight gains during a 16-week recovery period of three groups of rats after drug treatment in comparison with controls.

投与を止めた時点から4、8、12、16週というように、細かく経過を動物を殺して調べているわけですが、これは体重の戻りを求めたものであります。下段の図に示すようにコントロールに対してだんだん収斂していくという状況が窺えるわけであります。

リカバリーテストについてはいろんな問題がありますが、こういうところまで追及しておくと、リカバリーテストをやる意味というようなものがおのずと明らかになるというふうに思うわけであります。

### 3. 6 Daleのエピソード

それからDaleのエピソードを紹介させていただきます。

H.H.Daleというのは、例のシュルツデルの反応で知られているように、アレルギーの方面で有名なイギリスの方です。この人の若いときのエピソードなのですが、最初に彼は製薬会社に入られて、その頃ちょうど麦角の仕事が盛んなときだったそうでした。麦角の子宮収縮作用をテストするということによって仕事をやらされました。

いろんなサンプルを使って収縮力の強さを比較していたわけですが、サンプルごとに、勿論子宮収縮はともかくとして血圧が下がる。その血圧の下がりに非常に差があるということを見つけられました。これに興味をもったわけであります。

本来は子宮収縮に対するサンプル間の作用を見ていたわけですから、血圧効果に着目しないと言うか、興味を示さなければそれで終わったと思うのですが、その段階で、彼は3つの大きなことをやり遂げたというふうに言われているのです。

その一つは麦角の中の不純物、いろんな生物の生産物が入ってくるわけですから、その中にアドリナリン様の物質が逆にあると。麦角というのはむしろ交感神経の遮断効果があるわけでした。作用が反対でございまして、その中にアドリナリン様の物質もある。そのアドリナリン様の物質があるということから、交感神経系のデータの解明に寄与したということが一つございまして。

それからこのクルードのエルゴットのプレパレーションの中から、ヒスタミンを見つけ出したわけでありまして。ヒスタミンがその後のDaleの業績につながっていくわけですが、やがてアレルギーの問題とか、その中心的なメディエーターであるということがわかってくるのはその後であります。

もう一つはアセチルコリンを同時に見つけたということでもあります。なぜアセチルコリンが見つかったかと言いますと、麻酔動物で血圧測定をやっていたのですが、殆ど致命的の低下を生ずるほどの量を投与しても2、3分経つとまた見事に戻ってしまうということを見つけたわけです。なぜそういうふうに急激に戻るかということから、アセチルコリンではないかということがわかりました。それでアセチルコリンの一過性の血圧低下というのには有名でありますけれど、そのことからアセチルコリンの神経伝達での役割まで発展させたということでもあります。

申し上げたいのは、変化を見つけるということからいかに大きな仕事が見つかっていったかということの一つのエピソードであります。

### 3.7 ECの企て

それから次にECの企てというのをお話ししたいのですが、ご承知のように現在LD<sub>50</sub>というのが非常に大きな問題になっていまして、大量の動物を使って正確なLD<sub>50</sub>を求めても余り意味がないではないかという批判があるわけです。

これがどういう経過で出てきているかという話をさせていただきます。

Chemicals	1st Experiment		2nd Experiment		N. I. H. S. (mg/kg)
	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Ratio Max./Min.	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	Ratio Max./Min.	
PCP	44- 523	11.89	74- 620*	8.38	58
Na salicylate	800-4150	5.19	930-2328*	2.50	1050
Aniline	350-1280	3.66	479-1169*	2.44	665
Acetanilide	804-5420	6.74	723-3060*	4.23	980
Cadmium chloride	70- 513	7.33	105- 482*	4.59	163

\*:These are the results of experiment done under the standardized conditions.

これはECが1977~78年にかけて実施したLD<sub>50</sub>の実験のまとめであります。2回の実験が行われまして、5つの物質をブラインドでやったわけであります。EC参加の13カ国が参加致しました。日本から我々のところがこれに参加致しました。

我々は最初こういう企てだということを知らずにやりました。そこでタイトルに企てと書いたのですが、この成績がこういうふうな使い方をされるとは実は思わなかったのです。PCPから塩化カドニウムまで5種類あって、最初第一回目の実験はとにかくラットを使って、その研究室の方法でやってくださいということで行われた結果であります。

それぞれLD<sub>50</sub>の研究室の幅が出ているわけですが、その両端にどのくらいの差があるかというのを単純に割り算すると、このくらいの比が出てきているわけであります。一番バラツキの小さいのはアニリンで、3.66であります。それから最も大きいのが11.89倍という差でPCPであります。ほぼ12倍の差があるということです。

第2回目の実験は条件をかなり細かく決めまして、室温であるとか絶食時間とかいろいろな諸条件を統一してやったわけであります。その結果がこれです。全般的には数値がやや下がり気味であります。というのは条件を厳密にしたので。比はこういうふうな状況でありまして、最も小さいので2.44、大きいので8倍くらいという差でありました。

この結果からこれだけのバラつきがあるのだから、余り厳密な実験をやっても意味ないよというの

がこの報告の結論であります。実際に「なるほどかなり大きい」。とにかく10倍も差がある。例の毒物劇物の取締り法というような、あるいは毒薬劇薬の区分けがありますけれど、1ヶタ違ってしまいますと隣のカテゴリーの中に入ってしまうわけでありまして、「これではしょうがない」というふうに思うわけでありまして。ただこれをよく見てみますと、この開きが第1回目と第2回目の実験で同じように開きの小さいアニリンはどちらも小さいのです。大きいのはどちらもPCPですが、両方も一番大きいわけです。こういうふうに比の大小の順序が同じなのです。これは後で考えたのですが、不思議なことだと思うのです。また、毒性像の差も影響することが考えられます。アニリンは血液障害が主体ですが、PCPは多臓器を障害します。つまり、標的の多寡による差がでていとも見られるわけです。ですから恐らくこれは単純に、こういう実験はバラツキが大きくてバカバカしいということではなくて、もうちょっと詰めていけば、もっと重要なことが見つかるのではないかなというふうに実は思うのです。

だから「これは駄目だ」というふうに結論づけないで、どこでやっても同じように出る方法はないのかということまで進むともう少し面白くなるのではないかなと思うのです。それでご紹介したわけです。右端は我々のところの成績でありますけれども、この中では比較的厳しく出ております。

なぜ厳しく出たのかを反省してみますと、ちょうど動物の部屋が新しく出来たところで最初の実験をやったわけでありまして。非常にクリーンの状態だったものですから、薬物の作用が厳しく出たのではないかなと思っております。様々な要因が絡んでいるわけですから、十分に検討しないで余り早急に結論を出しては具合が悪いのではないかなというふうに思うわけでありまして。

LD<sub>50</sub>そのものが余り有用でないということは私もそう思うのですが、この結果だけからそれを引き出すのはちょっと無理があるなというふうに思うわけでありまして。

### 3. 7 Lorenzの実験

低線量放射線のマウスに対する延命効果							
対 照 区				照 射 区 (0.11R/日)			
実験	匹数	性	平均生存日数	匹数	性	平均生存日数	延命日数
新	110	雄	684±14	111	雄	783±14	100*
	116	雌	803±16	120	雌	820±18	17
旧	29	雄	782±34	23	雄	813±31	34
	30	雌	764±32	22	雌	810±42	46

\* : p<0.01

これは最後のE.Lorenzらの実験であります。これは阪大の近藤宗平先生という、物理の知識と生物の知識を両方併せ持った方の報告から引用させていただきました。

近藤先生は、「放射線というのがどんな微量でも有害である」ということについて多少疑問をもっておられる。いわゆる「閾値」という話がよくありますね。発癌物質についても放射線についても「閾値」というものはないのだと。どんな低くてもそれなりの変化が出てくるという、「閾値なし」という論があるわけです。

それは確かにそうであるという証拠もあるのだそうですけれども、しかしその証拠をつきつめているのはこの物理の方面だけで、10万頭に及ぶような動物を使ってやらないとそういう結論は出てこないということを言われているわけです。統計のほうの先生方がたくさんおられるのでその辺はよくわかりになると思いますけれども。

とにかくそういうことで「閾値なし」ということが盛んに言われておりまして、放射線はすべて悪であるというふうに見られがちであると。しかしこういう実験もあるのだよということでもあります。

これはLorenzが1940年～50年にかけて、動物が死ぬまでの実験を8回程繰り返しているその結論だそうでありまして、ここには2つ程引用されているわけですが、サーバイバルに対する影響を、照射したものとそうでないものとを比較しているわけです。この平均生存日数というのも単純に比較してみまして、有意差がつくのは、ここで有意差がつかましたよということ。後は有意差はないけれども、多少傾向としては少し延び気味であって、照射したために寿命が極端に短くなることはない。

このことから近藤先生は、若干延命効果があるということをお認めになっているわけでもあります。恐らく原因は、細菌類が照射によって抑制されますので、従って感染症が少なくなって、感染によって死ぬ率が少なくなるということで、こういう延命効果につながるということを一歩先取りされているわけですが、いずれにしても全て悪いということではないという報告もありますよという成績の例であります。

これはわれわれも水銀の実験を長いことやりましたけれども、例えばラットで寿命いっぱいの実験をやりますと、大量投与の群は勿論神経障害を起こしてきてどんどん死んでしまうわけですが、低い量ですと、コントロールよりもはるかに生存率がいいわけです。これは水銀のバクテリオサイダルな作用によって感染症が少なくなる。その結果として延命効果が起きてくるということであろうと我々も想像していたわけですが、同じようなことがこれに出ておりました。そういう意味ではやはりやってみないと一概には言えない。一つを聞いてすべてそれで類推すると間違いを起こす、ということの一つのサンプルとしてここにLorenzの仕事を紹介させていただいたのであります。

以上ざっと経験的なものと文献などの中から今日の話につながるようなものを紹介させていただきました。もう少し、表には出ておりませんが私が経験した中で類似の問題を2、3お話をさせていただきますたいのです。

一つは統計学的に有意差がどうもはっきりしない、そのグレンツみみたいなところの報告がよくございますね。そういうときにこのことについて実験をやった人がどういいう見解をもつかというようなことをよく照会するわけですが、そうするといろんな答えが出てきます。その中にこういう例がありました。

悪性腫瘍がテスト群で全体としては若干多い。しかし腫瘍の種類毎に比較するとはっきりした有意差がつかない。しかし何となく傾向としてあるということで質問をしたのです。それに対して病理の専門家がもう一度その腫瘍をよく見たら、多少影響が出そうなところも更に細分化されますということです。Aという腫瘍だというふうに最初判定しているけれども、そのAが更に3つくらいのパターンに分かれますと。そうするとそれぞれ1例、2例、1例というようなことになってしまっている。従って全体としてはこの薬物の影響はなしという結論になるわけです。もともと悪性腫瘍というのは、一つ一つがみんな特異な顔をしているということで、悪性腫瘍の一つの条件にもなっているわけですから、そこまでやっているとすべて1例になってしまっていて、すべて個だということになってしまいうわけです。これはやはり具合が悪いのではないかなというふうに思うのです。



だからそれは、ある意味では言い逃れみたいなことになるわけですし、そういうところまで追求していくと動物実験というのはみんな個別のものになってしまい、解らなくなるのではないかという、これは一つの例です。

それからまたよく、バックグラウンド値と比べてどうかというお話が出てくるわけでありませけれども、それもまた具合が悪いわけですし、バックグラウンド値というのはあくまでも無処置動物の測定値をまとめればこうなるということでもありますけれども、今いろいろお話をしましたように、条件によってかなり違うわけですから、バックグラウンド値と比べてこうだというようなことは、コントロール群の考察に限定されるもので、さらに測定した時の条件を十分に吟味しないと真実味は乏しくなります。

それからもう一つ、変化を見つけるということに関連するのですが、最近やたらと眼瞼下垂という症状を見つけれられる報告が多いわけです。何度も眼瞼下垂がきた。眼瞼下垂というのははっきりした定義づけがあるわけですから、それに合致しないとイケない。眼を閉じれば眼瞼下垂というのではまずい。そういうものを集めて議論すると、結局結論としては何もわからんということになるわけです。

つまり最初の出発点の、変化を見つけるということ、そしてその変化がいかに確実なものかということを見極めることがまず出発点として大切であろう。そして最後の因果を求めるところまでいかないと具合が悪いというのが結論であります。

次に最初に触れましたように代替の話をし少しさせていただきたいのですが、何か今までのところで……。どうぞ。

#### Q & A (1)

**司会**：大変興味深く聞かせていただいたのですが、何かここまでのところでご質問なりご意見なりございましたらお願いしたいのですが。松本さんとりあえず何か一言。

**松本（東洋醸造）**：アルカリホスファターゼの減少のお話を興味深く聞かせてもらったのですが、しばしば経験するのは、GPTの場合の減少があるのですけれども、アルカリホスファターゼの場合にわけもわからないで増加する傾向がかなりあるわけですね。

**戸部**：そうですね。しかし増加については一応意義付けみたいなものがありますのでそのどれかにということでもわかるのですけれども、減少については全く触れてないものですから…。

**松本**：増加の場合も本来ならば病体をもって上がってくるから因果関係もわかるのですけれども、病理から見ても何にもないし少なくとも肝臓のジウウディジビティも上がってないし、アルカリホスファターゼのみ上がっていく、骨も大丈夫だと。それでいろんな分析をしてみると、やはり腸管タイプが上がっていくのかなど。それも余りはっきりしないとかいう報告もあったりして……。

その場合まだ因果関係がはっきり、今日の先生のお話の中で、「変化を見つけて見届けて因果関係を見極める」。我々薬を申請していく側ですから、どの段階で因果関係を見つけたところまでやらなければ申請まで持ち込めないのか。それともなければ、毒性としてはそこまでは申請のところまで置いていけと。そして最後までわからない限り、それが駄目だということにもならないではないかという、いろんなご意見があると思うのですが、先生のご意見を伺いたいのですが。

**戸部**：最初に毒性試験が面白くなっていると申し上げましたが、それは中途半端でとどまるからです。ただ今のように大型の試験をやって、大量のデータを処理しなければならんということになると、いきおいそこまでイケないです。

因果を究明するなどということはほとんどできないと言っていいと思うのです。そういう仕事をや

っていると、やはりやっている人たちは非常に興味を失っていきだろうし、ファイトをなくしていきだろうというふうに思うのです。

そこで余りそういうことにとらわれずに、これからの毒性試験というものを、今松本さんが言われたように、薬理的な面のメカニズムの究明とかいうところをやっていけば、もう少し興味があって、しかももう少し小型の試験でも、もっといい成績が出てくるのではないかという感じをもっているわけです。そのことを実は申し上げたいのです、結論としては。

**大塚**（日本ロシユ）：いろいろと変化を見つけるといってお話で、それを具体的に実験の中でどのように見つけるかということにあたりまして、例えば病理検査は通常ブラインドでは行わないのですが、今見ているスライドがどの動物であるかということをやちゃんと予めわかって、最高用量群の動物だから、それで最高用量群ではこういう検査でこういう変化が出ているとか、剖検のときに何か異常があったかという情報があって初めていろいろなことがわかることが多いのか、それともそういうことは変なことに作用する可能性が多いからやらないほうがいいのか、ということに対してどのようにお考えでしょうか。

**戸部**：非常に重要な問題なのですけれども、観察というのが先入観なしにフリーな目で見ればいいという意見もあるし、やはり決めておかないと見落とすから、チェックポイントを決めて、それを一つ一つチェックしろと言うのと両方あると思うのです。

私は薬理の教室に最初入ったときに、「自然のとらわれない目で見ろ」というふうに言われたのですけれども、やはりみんな見過ごしてしまうわけです。この話をするときによく例を引くのですけれども、例えば銀座の交差点の写真を1分なら1分見て、写真をのけてから「今そこに何がありましたか」と言うテストがありますね。そうすると信号があったとか人が何人通ったとか、車が何台通ったとか。あれを見ると、「これは交差点だ」という印象が最初に入ってしまうものですから、交差点にあるものを誰もが実際に思い浮かべてしまう。実際見てみるとそれはなかったというようなことがかなりあるわけですし、交差点にないと思っていたものがあつたりするわけでありませう。

だからやはり1分間与えられている時間にバツと見て拾い上げるというのは非常に難しい問題です。交差点に何があるかということのを頭に入れておいて、それをバツと見ておいて、「あ、これはなかった」とか「それ以外に何があった」とか言うのは、やはり最初にチェックポイントをもっていないと駄目ではないかなと思うのです。

私は今はやはりチェックポイントは決めるべきだというふうに思っています。但しさっきのキノホルムの緑舌ですけれども、あれはどんなにチェックポイントを最初に決めても、緑の舌が出てくるかどうかなどというのは誰も入れないと思うのです、恐らく。そんなことに気がついた人はいないわけですから。だけど舌の色を見るというふうにしておけば、もうちょっと早く見つかったのではないかなと思いますけど。ただベロを見るというだけのことしか臨床では大体教えませんね。

だからただぼんやり見ていたということではないかなと、チェックポイントを決められるなら決めたほうがいいのかというふうには今は思っています。よろしいでしょうか。

**古村**（名大）：それに関連してですけど、今むしろ言いたかったことはチェックポイントは勿論決めるとして、問題は対照群と言うかブラシーボと言うか、そういうものと実際処置したものと両方とも同じチェックポイントで見るべきなのではないかと。

つまり処置したほうだけはチェックポイントを決めておいて、対照群のほうは逆にコントロールだから見なくていいなどというようなことになってはいけないのではないかとということだと思っております。

戸部：チェックポイントを決めてやるときにはあったものを+と書くだけでなく、なかったものは-ということを書いてもらわないとまさにおっしゃる通りでして、さっき時間経過のところでも申し上げたかったのは、時間経過が大体抜けているというふうに申し上げたのは、なかったから書いてないという方が多いわけです。

しかし時間経過というのは、なかったことはなかったというふうに記述する。最近はGLPでその辺も出てきておりますけれども、やはりないことは「ない」という記述をしておかないとチェックポイントを決めるときは具合が悪い。おっしゃるとおりであります。

五十嵐（エーザイ）：戸部先生の長年のキャリアから導かれた「見つける、見極める」ということに非常に共感致します。

先生の今日紹介された毒性のLD<sub>50</sub>のあたりがバラつくから余り価値がない、というような一般的な流れが事実あったわけでございますけれども、先生も実際にデータを並べてそこに一つの、少なくとも順序があったと。あるいは見方によっては別の情報をもっているのではないだろうかというお話がありましたけれども、私もその点についてちょっと自分の経験を話させていただきたいのです。

まず薬剤によって動物の年齢によって、著しくLD<sub>50</sub>が違ってくる場合があります。若い動物ではコロリと死亡してしまうというのは、例えば心臓に働く薬剤とか血管拡張剤とかというものにかかなり共通した性質として出てきます。多分胎児の場合にはもっと感度が強いと。それから注入速度によって静脈投与のLD<sub>50</sub>が著しく違うことは、これは皆さんよくご存じのわけで、一般的に早く注入すると、やはり血管拡張の薬剤などではLD<sub>50</sub>が非常に小さくなる。ところが逆にある種のラリトールという糖があるのですけれども、輸液なんかに使うわけですが、これの致死量、非常に大きな数字ですけれども、これを注入速度を3オーダーぐらい変えて臨床で使えるような速度から、人間ではとても想像できないけれども動物実験だから出来るという、非常に早い注入速度です。

これをやってみると、実は早い注入速度ではLD<sub>50</sub>は非常に低い。ところが少用量の10倍ぐらいのスピードになるとかなりLD<sub>50</sub>が高まってきます。ところがそれよりも更にスピードを遅くすると、それこそ24時間注入していても死なないという形になります。

申し上げたいことは、LD<sub>50</sub>にしろ、普通の試験の結果にしろ、そのバラつきというのは何によって影響されたのかということを解明することが、すなわち先生のおっしゃる「見つける、見極める」という点からも非常に大事であるし、我々がやるように毒性試験あるいは統計解析あるいは実験計画法というものに関連している場合に、非常に大事なポイントとなると思います。

大塚：先程の続きですけれども、結局チェックポイントを設けなければ、ある程度見逃しやすいというのが私も何回も経験したことがありますし、よくわかる話なのでそれは大事なことだと思いますが、だからそのためにはやはり事前情報とか、少なくとも動物、どれをわかっていなければならないかとは、必ずしも一致するとは限らないと考えます。

例えば標本をコード化して何かあったときにもう一度見直すとか、そういうようなことで新たなチェックポイントでもう一回見直すとか、そういうことは可能なわけですね。偏りをなくすという意味ではブラインドにしたほうがいいのではないかというように私は考えております。つまり今見ているスライドがどの動物から出たものであるかということを知らないようにです。

戸部：ただ症状に話をしぼりますと、どういう症状が出てくるかこないかを調べるときに、その症状はポイントを決めて、こういう点を見るというふうに決めておいて、サンプルのほうはそれはまさにブラインドのほうが最も偏りは少なくなるわけですから、当然それがいいのではないのでしょうか。

それから人によっては、最初自由な目で何もポイントを決めないでザッと見て、もう一度今度は手

チェックポイントを決めて見直すと、両方やるということもあるのです。それは勿論やればやるほどいいわけですから、いろんな目で見るということは重要ですが、今のような大型の試験になると、それをすべてクリアしていくというようなことは非常に大変なことだから、どっちかに決めようということであれば、私はチェックポイントを決めるというほうが能率的だし、見落としも少ないというふうに思います。

古村：私は素人なもので変なことを聞くのかも知れませんが、先程のエチレングリコールのいろんな誘導体のときに、ミリグラムとキログラムだと差があるように見えるのに、ミリモルパーキログラムでやると実は差がないということがあったわけですが、もしそうだとすると、いろんな毒物の検査のときには一般的にミリグラムパーキログラムよりもミリモルパーキログラムということで毒性試験をやったほうが良いということになるのでしょうか。

戸部：おっしゃるとおりです。

薬理実験ではほとんどがミリモルで表してしまっていて、ミリモルの報告が多いわけですが、なぜか毒性試験はみんなミリグラムなのです。それとなぜそうなったのかという原因がわからないのですけれども、あえてその原因らしいものを見つけると、例のWHOが食品添加物とか農薬について安全量に相当するADIというのを決めております。そのときに、それはミリグラムプロキローパーデーで表すということが決まっているわけです。そういうことでいきおい実験もそれに倣ってやっているわけですから、勿論計算しなおすということはいいわけですが、そういうのもひとつ原因ではないかなというふうに思っております。

古村：それから別の話なのですが、さきほどPhase IVだとわりと予測性が高いのに、Phase IIやPhase IIIでは駄目ということだったのですが、多少やり方が違うのは確かなのですが、エッセンシャルにそんなに……。

戸部：私もそう思います。なぜただ人数が増えただけであんなに急激に出てくるのか、見落とししているのではないかなというふうにも思うのですが、あれは'65年の報告ですから今と多少違うかも知れませんし。

古村：それからもう一つ。

先程LD<sub>50</sub>の表が出てきたわけですが、あれは何かオリジナルなペーパーとして報告があるようなそういうようなデータなのでしょう。

戸部：ちゃんとした報告からとったものです。

古村：と言いますのは、今地人書館で御存じのようにシリーズが出ていて、その中でLD<sub>50</sub>のことを書き込もうとしたときに、LD<sub>50</sub>自身が非常に種差があったり条件によって違うというというのはバラバラとあちこちに書いてあるのですが、やはりどこか一つオーソリティーのあるものがあつたほうが良いと思いますので。

戸部：わかりました。持ってくればよかったですね、後でお送りします。

古村：種差に関してある種の順序があるから、例えば同じラボラトリーでやればそのときごとに絶対値が変わっても、相対的な関係みたいなものはある程度保存されるのではないかとことですね。

戸部：はい。

堀井（日本ロシユ）：先生と同じ毒性をやっている人間なのですが、わくわくするような面白い毒性がわかりかけて、今やっているような人間から意見をちょっと。今後毒性試験方法に関してガイドラインが、例えばあと10年とか20年経ちますと変わるといふようなことはあり得るのでしょうか。

先程大型の試験とかそういう話が出てきたのがあるのと、それと私ども、いわゆる先生が書いてお

られますものがちゃんとわからなければいけない。なぜ起きていて、どういうタイミングで起きていて、それがわからなければいけないのが毒性学だと思うのです。

そうしますと試験方法というのを今の科学的なことから考えてみますと、ある毒作用が現れるとか、酵素が変わるとか、細胞が何か直接影響を受けるとか、そういうところを見ますと、タイミング的には試験を投薬している間のポイントポイントで恐らく変化があるときには、いかなる場合でもジーンのエクスプレッションに直接影響しているのか、それとも二次的に何かを分泌させるためのものを、形質が順に変わってきて反応させているとか、そういうことが究極にあると思うのです。恐らくあと10年20年経ってみますと、毒性の表れていることが今までは全部現象で見えてきていると思うのです。それで出来た現象から見て考えて何かのターゲットの毒性試験をして……。

但し、ものがコンバウンドを投薬することによって起きている変化というのは、まさしく分子、遺伝子レベルのところでものが起きているから、いわゆる分泌するにしても、例えば分泌とか合成されてもすぐ出てくるとか、それに何かブロックがかかるとか、そういうのは全てそういうところにあると思うのですが、そうなる今毒性試験方法というのはどこまで残って、どこまでその方法がガイドラインが変わるのでしょうか。先生の長い展望から見まして、これは恐らく駄目なのではないかと、何かございましたらお願い致します。

戸部：やはり変わるだろうと思うのです。どのように変わるかと言うのはよくわかりませんが、最後のところで申し上げようと思っていたのですが、私は……今日は統計の先生方がおられるということで非常に言いにくいのですが、究極は統計処理をしなくてもいいような実験をやったほうがいいのではないかなと思っているのです。

というのは、一方で動物の系統をどんどんビュアなものにして、個体差が少ないような方向に進みましたね。それはなぜかと言うと、データのバラつきがあまり多くて判定が出来ないから何とかもう少しバラつかないデータにしようと、そこに勿論統計学も入って来ちゃいます。そういうわけで大型になっている。

大型になって緻密になればそれでよかったのですが、やはり人間のやることだから、大型になるとどうしても一つ一つは粗になってしまおうと。つまり一つ一つの所見がかなり信頼性のおけないものの集まりになってきつつある。

だから冒頭に申し上げたように、面白くないし実りも少ないと。だからもう少しコンパクトで信頼性があって、しかも十分予知性も高いような仕事に変えていかなければいけないと思うのです。

そのためには私はあんまり動物を純粹なものに使うと、下手するとクローンの動物を使って実験をやるようなことになりまして、「では1匹でいいではないか」ということになってしまうわけです。だから余りビュアなものを使わないで、むしろバラついたもの、どうせ人間はバラついているのですからその予知性という意味から言えば、最後に人間は恐ろしくハイブリッドだということばが出てくるのですけれども、そういうものを予測するのに余り一つだけのことをやっているとかえって駄目ではないかと。

毒性試験の本来の目的というのは、不幸な人を1人でもつくらないというのが究極目的だと思うのです。そういう意味から言うと、そのためにどこに近づけていくかと言うと、やはり細かい観察でコンパクトな実験をやっていく。それであまり大勢集まらなないと実験が出来ないような試験というのは感心しません。その日によって調子の悪い者がいるわけです。それを一律にデータを集めて評価しようと言ってもそれは無理です。数で解決するとは思われません。

だからもっと精緻なものに変わっていくだろうというふうには思います。それがどういう姿がとい

うのはまだ具体的にイメージはありませんけれども、とにかく大きく変わることは確かだと思います。  
司会：では質問が出つくしたようなので先生、先に。

## 代替実験法について

### 1. 動物実験の歴史

動物実験に対する反対が一番強いのはイギリスでありまして、イギリスが先達です。そこで状況を調べてみたのですが、このようなことがおよそわかっております。

#### 動物の取扱いに関する動向

- 1824: Royal Society for the Prevention of Cruelty to Animals(E)
- 1866: American Association for the Prevention of Cruelty to Animals(A)
- 1875: National Antivivisection Society(E)
- 1876: The Cruelty to Animals Act(E)
- 1966: Animal Welfare Act(A)
- 1973: 動物の保護および管理に関する法律
- 1976: Animal Liberation Front(ALF)(E)

1824年、ちょうど例のC.Bernard だとかMagendieとかいう連中が盛んに活躍を始める頃ですが、この頃すでに反対の運動が、ローヤルソサエティというものがイギリスでは出来ておりまして、それがやがて76年の動物虐待法というところにつながっていくわけです。

なぜこんなに早くイギリスでこういう反対運動が出てきたのかというのを調べてみたのですが、生理学者でA.Huxleyという人がいます。神経伝達でノーベル賞をもらった有名な生理学者ですが、彼がそのことに触れているのですが、イギリス人というのは、動物に苦痛を与えることに対して特別なフィーリングをもっているというのです。それが実験に対する反対運動の高まりの原因であると。要するにイギリス人気質というのですか。

一方フランスとかドイツというのは、もう聞いただけでもぞっとするような実験を平気でやっていると、これが我が国の生理学の遅れた原因でもあると言うのです。ノーベル賞をもらった人ですからそういうことを言っても平気でしょうけれども、そう言っているのです。

アメリカが Animal Welfare Act(福祉法)を作ったのは '66年ですから、ずっと近年になるわけで、100年も違っているわけです。我が国では '73年にこういう法律が出来ました。ことに最近厳しいのは、この76年に出来ましたリベレーションフロント、動物解放戦線というのでしょうか、これが結成されてから非常に強くなったのです。

この人たちが求めているのは動物権利と、さっき伺ったら代替法の話はもう前におやりになったということで、その辺のことは十分にお話があったのかも知れませんが、いずれにしても最初はアニマルケアつまり動物を保護しようということ、それから動物福祉、更に動物権利という状況になってきて、このリベレーションフロントがその辺を盛んに訴えているということで、これ以来反対運動がかなり激烈であるということのようです。



一般的世論に対応して法律が出来ていくというのが通例ですから、いろんな法律が出来ているわけですが、今のHuxleyの話はこの本に出ております。「ヒトとマウス」という、これはイギリスのPaton という人が書いた本でありまして、もし手に入ることがありましたら、一度お読みになるとかなり毒性関係の面白い話が載っております。

例えばペニシリンの発見の話がありまして、他のところでお話しようと思っていて忘れておりました。このPaton のものを引用させていただきますが、「ペニシリン開発をもしモルモットでやっていたら、ペニシリンは開発されなかったであろう」という話がありますね。と言うのはモルモットがペニシリン類に対して非常に毒性が強く現れるものですから、あれで毒性試験をやれば「これはもう駄目だ、薬にはならん」ということで捨てられたらうと、それでペニシリンは日の目を見なかったと、こういうのが普通の意見なのです。

ところが彼は「これは間違っている」と。というのは、実際にヒトで、ペニシリンで極めて稀だけれどショックを起こしているのではないかと。もしモルモットの実験をもっと追及していれば、その辺のことは解決されていたかも知れない。それを「これは駄目だ」と、見放すから駄目なのだというふうに書いています。これは非常に達見だと私も思うのです。

ですからいろんな動物がいるわけですし、極めてユニークな反応を示すものこそむしろ重要な面を含んでいるのではないかとも思うわけです。これは俗説ですが、神様は人間を創る前にあらゆる動物を試作された。あれも失敗、これも失敗と、最後にやや完成度の高い人間を創られたという話があるわけです。

だから人間のもっているいろいろな部分的なファンクションというのが、あらゆる動物を捜せば必ず出てくるというふうにも思えるわけです。人間が完全かどうかは別として、そういう俗説もあるわけですから。一つの動物がユニークな反応を示すから、それは一般から外してしまおうということでは具合が悪いのではないかなということ。これはこの本の中に出ていたことです。



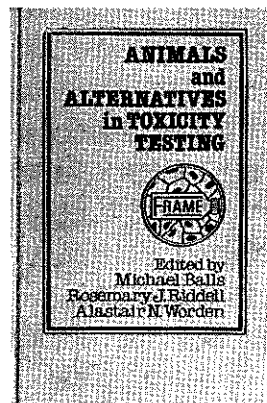
## 英国の状況

- 1969: Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments(FRAME)設立
- 1973: Alternatives to Laboratory Animals(ATLA)発刊
- 1979: FRAME Toxicity Committee設置
- 1982: FRAME Meeting(London)  
“Animals and Alternatives in Toxicology Testings”
- 1985: International Conference - Practical in vitro Toxicology (Berkshire)
- 1990: International Conference - Present Status and Future Prospects(London)

## 2. 代替法

ここで英国の現在の代替法の状況を見てみますと、69年に FRAMEという組織ができました。FRAMEというのはここに書いてある設立の文章を読んでみますと、「この組織は既存のどの団体とも無縁のチャリティブルトラストである」と。福祉団体という意味でしょうか。そういう主旨でつくられたわけでありまして、これはreplacement のためのファンドという形になっておりますので、replacementということが主眼であります。

このreplacement については、例のRusselの3つのRということでもあります。そのために設立された組織でして、いろんな運動をやっておりまして、International Conferenceなんか85年からやっているのもご承知のとおりであります。活発な代替法の仕事をしている最も先端的なこの組織と対比されるものとしては、アメリカのJohns Hopkins に代替法のセンターというのがつくられております。これは FRAMEほどはっきりした組織ではなく多少違うようではありますが、言ってみれば、アメリカとイギリスが双壁として活発に活動しているということを紹介しました。



これはFRAME が長い27回ほど集まりをもって、いろんな議論をした代替法に対するまとめを報告した本であります。Balls という人がリーダーのようです。この方の代替法に対する提案みたいなものが後で出てきます。

Methods Not Involving Animals  
"Alternatives"

CIOMS, 1985

biological

- use of micro-organisms
- in vitro preparations
  - subcellular fractions
  - short-term cellular systems
  - whole organ perfusion
  - cell and organ culture
- invertebrate and vertebrate embryos
- epidemiological investigation  
(retrospective and prospective)

non-biological

- mathematical modelling of structure-  
activity relationship
- computer modelling of other biological  
process

---

CIOMS: The Council for International  
Organization of Medical Science

今のreplacement にあたるもので、どういうものがあるかというのがここにまとめた表であります。これは CIOMSというWHOの下部機関でありまして、医科学組織の国際委員会みたいなもので、ここが85年に代替法の全体像をまとめたものです。生物学的な材料を使うものと非生物学的な材料を使うもので、現在あるものをまとめた表であります。全体像を見るのに都合がいいので引用したわけでありませう。

例えば微生物を使う方法とか、in vitroの方法、それからエンブリを使う、またヒトの疫学的調査、こういうことはバイオロジカルなreplacement というふうに言っているわけです。しかしin vitroの方法というのは、代替法を離れて長い歴史をもっているわけであって、むしろ摘出臓器を使う仕事などというのは前世紀の末にもう始めているわけであって、心臓の灌流ですね。それからカルチャーでも1907年でしたか、ハリソン(Harrison, R.G.)というのが神経の培養をやっているわけです。

ですから歴史をもっているから、それを利用していこうと、こういうことでもあります。それからノンバイオロジカルなものとしては、数学モデルであるとか、コンピュータのシミュレーションとかというものが入ってきます。

### 3. 動物の使用に関する3R

#### 動物の使用に関する3R s プログラム

1. 'replacement' by alternatives
2. 'reduction' in numbers
3. 'refinement' of method

Russell and Burch, 1959

代替と言うとみんな3R, 3Rあると言っているわけですが, RussellとBurch が '59年に提案したのは, これは今 Patonの著書の中に引用されているのでそのまま取りましたけれども, 3つのRを提案しているわけです。

これは何のための3Rかと言いますと, 人道的実験手技のための3Rプログラムという形で提案されており, その一つが要するに他のものによる置き換え, それから数の節減, 方法のrefinementと。

このrefinementというのは非常に判りにくいのですけれども, 人によってはかなり違う意味にとっている方もおられる。これではあくまでも苦痛を軽減する方法ということで, refinementという言葉を使っておられるのだそうです。Rを揃えるという意味で, 英語の意味はよくわかりませんが, 無理してRを付けたのではないかなと思います。これ全体を日本では代替と呼んでおりまして, かなり混乱もありますが, 本来の提案はこのように人道的立場からの動物実験への配慮を示した3Rだということ。

Paton がこれにもう一つRを加えろと言っております。4つ目のR, それは何かと言うとResponsibility であると。いい加減のことを言って, いい加減の仕事をして, それでいいよというようなのは後で責任を持たせろということでもう一つRを加えるべきだと, こう言っております。

Paton というのは別に動物反対論者ではありませんが, 最近の動向を見るとあまりにもただ置き換えればいいという動きばかりが目立ってきて, 予知性であるとか, 信頼性であるとか, それから本当に役に立つかどうかということが少し忘れられているのではないかなということ, 少し反省を加えてもう一つRということ言っております。

それからさっき申し上げたイギリスの代替法の組織である FRAMEの名誉会長みたいな M.Ballsが今後の毒性試験の5段階プログラムというのを提案しています。

The adoption of "alternative" approaches is viewed as being complementary to the use of intact animals and their development and use should be actively encouraged for both scientific and humane reasons.

CIOMS(International Guiding Principles for Biomedical Research Involving Animals), 1985

これは代替法ニュースレターという代替の研究グループが出している情報誌みたいなものがございまして, そこから引用させていただきました。この M.Ballsは1から5段階の試験で進めたらどうだろうかと提案しているわけです。

### 毒性試験の5段階プログラム

#### 段階1. 非生物系試験

2. 一次 in vitro 試験
3. 二次 in vitro 試験
4. 必須な動物試験
5. 志願者による試験

M.Balls(1986)より

まず、いきなり動物を使うのではなくて、非生物系の試験をやり、一次二次のin vitroの試験をやる。さらに必須な動物試験をやり、最後には志願者の試験をやろうと、こういう提案であります。

恐らく先程ご質問の中に、今後の試験法のあり方みたいなものがどうであろうかというご提案がありましたけれども、こういうような方向に進む可能性があるかも知れません。この中の必須な動物試験というのはどの程度のことをやるかという、これがかなり少数で、しかも緻密に出来る仕事と。余り動揺のない実験ということになるのではないかと思いますので、どうでしょうか。

#### 眼粘膜刺激試験の代替

1. Reduction
2. Replacement

培養細胞  
漿尿膜(鶏胚)  
蛋白凝固作用

これは毒性試験について、どんな代替が今進んでいるかということで、比較的進んでいる分野をまとめたものです。今の3つの中のReplacementにあたるものをやや進めているのは、眼粘膜の刺激試験の方法がやや固まりつつあるというか、かなり進んでいるというふうに見てよろしいかと思います。これもご承知のことです。

#### 急性毒性試験の代替

1. Reduction  
概算致死量  
限界用量  
その他
2. Replacement

これは急性毒性試験の代替です。Replacementと呼ばれるものは特に提案は今ありません。先程のnon-biologicalなど、この活性相関とかあるいはコンピュータによるシミュレーションという提案がありますけれども、いずれもまだそれが容認されているような段階ではないと思います。

動物数を減らしてやるというという方向では概算の致死量でいいのではないかと、これは先程もL

D<sub>50</sub>の話がありましたけれどもご承知のとおりであります。

それから限界用量というか、固定用量の提案というようなものがイギリスの毒学会とかドイツから提案されていて、今バリデーションテストをやりつつあるところでもあります。こういう方向が当然進んでいくだろうというふうには思われます。

#### 4. 試験期間の問題

毒性試験の期間の問題というのがあるのですが、これは今日の話とは直接関係ないのですが、毒性試験が大型になっていくひとつの要因として長期の毒性試験というのがあって、1年とか2年とかいうことがガイドラインにあるわけです。その理由がはっきりしないわけですが、人で長く使うものは長く、短いものは短くというように。これに対しては、なぜ人で長く使うから長くやらなければいけないのだと、それはどういう関係があるのかという疑問をもたれる方があるわけです。よく考えると確かにそうなのです、余り理に合わないように思える。私は薬物の生物学的半減期と蓄積との関係によって試験期間を決めていく方法があるのではないかということをお個人的にですがもっております。

生物学的半減期 (B.H.) と蓄積との関係 ( $y=y_0 \cdot e^{-kt}$ ) 蓄積限界量 (M) $M=y_0 \times B.H. \times 1.44$ 蓄積の推移 B.H. $\times$ 1=50 B.H. $\times$ 2=75 ⋮ B.H. $\times$ 5=96.8 ⋮ B.H. $\times$ 10=99.9
---

それはここにこういう式がありまして、これから蓄積の状況、これは薬物を投与した後の減衰の状況を示す式ですが、これを逆に利用すれば蓄積の状況は出てくるのだそうです。これでいくと蓄積限界量、Mというのは……この $y_0$ というのは1日に投与する量であります。この $y_0$ を連続投与したときに $M=y_0 \times B.H. \times 1.44$ によって求められる。

その限界量に達するまでの時間経過はどうかと言いますと、この右側に書いてあるのは蓄積の max に対する%でありまして、50%に達するのは生物学的半減期に1を掛ける、これは当然なことです。半分になる時ですから半分残っているわけです。

そういうふうにしますと、maxの99.9%に達するには、生物学的半減期のおよそ10倍位でいいというのがこの式から導かれる。これは神戸の喜田村先生という有名な水銀の実験をやられた方です。この方のご報告から引用させていただいているわけです。

こういうふうに見ると、大体生物学的半減期をもとめてその10倍までやれば、99.9%溜ってしまうわけですから、その時点で何が起きているかということを見れば、そう長々とやることはないのではないかと思うのです。ただこの状態がずっと続いたときにどうなるかということがもうひとつ問題

があります。達したらそれでいいというものでもありませんので、その辺の裏付けが必要なのですが。



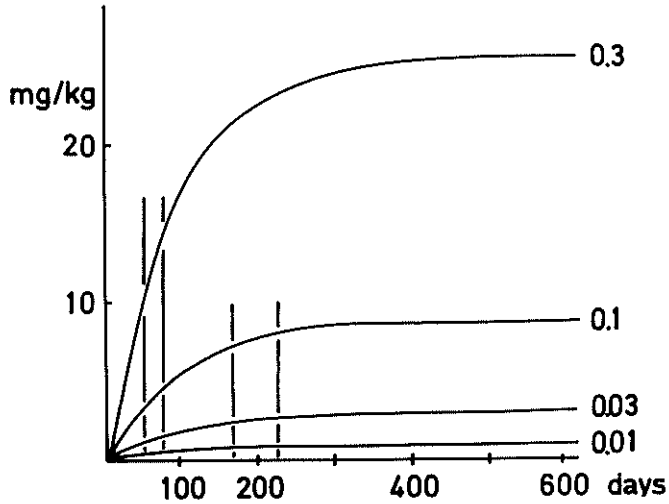
そこで我々は、今サルの様が出てまいりましたが、水銀の実験を実はこれに則ってやりました。52か月間試験をやったのですが、サルの生物学的半減期60日ということがわかっておりました。それと腸管からの吸収もほとんど100%だということで、その10倍であるから、600日までやれば影響は出るものは出るし、出ないものは出ないだろうというようなことで実験計画としては600日を目標としたわけです。しかし、今申しましたようにmaxの状態が続いた時にどうなるかを確かめたいということで延々になり実際には52か月、1500日ぐらい続けました。

ですからこういう関係でやれば、一律に人での使用期間に合わせるといような単純な関係でやらなくてもいいのではないかなというふうに、実は思っているわけでありませう。

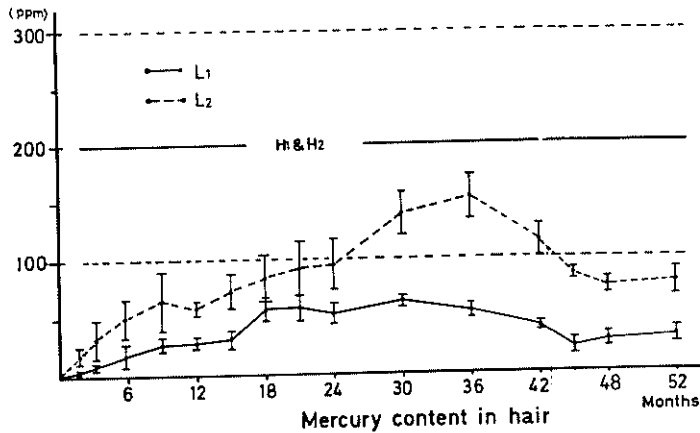
薬物の半減期の種差 (単位：時間)			
薬物	ヒト	アカゲザル	イヌ
フェニルブタゾン	72	8	6
オキシフェンブタゾン	72	8	0.5
アンチピリン	12	1.8	1.7
ベチジン	5.5	1.2	0.9
(Burnによる)			

これは半減期のデータでかなり動物と人では違います。この関係も当然考慮しなければならない点であります。

### MMC B.H.= 60 days



これが半減期60日に基づいて蓄積の推移を描いたものです。1日量(0.01~0.3)を決めると計算できるということで、600日までの体内蓄積量(mg/kg)の推移と症状発現の時期を示しました。先程お見せしたような症状の発現は0.3mg/kg/day群で62日(5頭平均)、0.1mgで181日です。0.03mgと0.01mgでは最後まで症状の発現はありませんでした。恐らく発症レベルに達しないと見られるわけでありませう。



実際に毛と血液中の水銀量を連続的に計っているのですが、600日と言うと20か月ぐらいのところですから、その辺にピークがくればまさに話は合うのですけれど、そうはいきませんで大体30~36か月ぐらいのところピークがきました。そして同じように投与を続けていたのですがだんだん下がってきました。横這いにはなりません。これは動物が年を取ってくるものですから、恐らく吸収が悪くなっていくのではないかとこのように思われます。かなり厳密に一定量を食べさせましたから、投与



量は問題ありません。恐らく吸収率が悪くなったということです。果たして60日の半減期が正しいかという問題もありますし、身体の部分によっても半減期は違うでしょうから一律には言えませんけれども、いずれにしても、こういう実験をやってみますと半減期が使えるという印象をもっているわけがあります。

## 5. 終わりに

'Compared to the average laboratory animal,  
man is an appalling hybrid!'

From Man and Mouse

これが最後のまとめでありますけれど、人間というのはものすごいハイブリッドである。こういうことを、これは今の本の中にPaton が引用しているわけでありまして。ですからもうちょっときめ細かく実験をやらないと具合が悪いということを感じるわけでありまして。

そういう意味で今の毒性試験は再三申し上げているように、若干大まか過ぎるという気がします。もう少し薬理的な手法を取り入れて、さっきデールの話が出てまいりまして、3つの大きな余得みたいなものですが、そういうものを見つけている。

これだけ動物実験をやっていますとこういうものが見つかる可能性があるわけですが。そういう意味でもったいないという気がします。その辺を少し考え直してやっていったらどうだろうか、これが毒性試験に対する提言なのです。

私はたまたま薬理にいたからというわけではありませんけれども、どうも、病理の先生がおられたら勘弁していただきたいのですが、病理の検査というのは、焼け跡の姿を見ているようなものではないかと常々思っています。専門家からいけば、その焼け跡から何処が火元でどういう経過で延焼してどういうことになったかというのは、警視庁の専門家はわかるそうですけど、真っ黒になった、灰だらけになったものから何がわかるのかと思います。これは僻目でもあるわけですが。

もうちょっと生きていた時の姿を確実に見ていくということ、連続で見ていくということ。それには全体の姿を変えていかないと出来ないのではないかと、とりとめのないお話になって、貴重な時間を潰してしまって申し訳ありません。以上です。

## Q & A (2)

**松本:** 先生が今薬理のお話で最後を結ばれたわけですが、私も安全性研究所の中に毒性薬理というパートをつくって、一般的な毒性、亜急性とか慢性それからテラトログラス薬理を踏まえた毒性学をというふうに考えていたのですが、それが全面的に薬理のほうをやれということになって、今は薬理のほうに移ったわけですが、薬理のほうから見た毒性学というのはちょっと立場が変わって見ると、やはり違ったように受け取れました。

一つは毒性学そのものというのは、ものすごく経験が大事なところで、サリドマイドを含めての過去の歴史のことを知っておかないと、先程先生がおっしゃった「最初にチェックポイント設けて」ということも含めて、毒性の中では歴史があればチェックポイントが増える。

ところが薬理へ行ったら、3年前のものは余り役に立たない。ものすごく動きが早く今は $\alpha$ 、 $\beta$ が出ていますが、3年ちょっと前の本を読んでも、とてもそんなことは書いてないです。1年前の文献ですらそうです。そのようなものすごく早い動きの中で薬理をやっていかなければいけないというこ

とが、薬理の面白さでもあります。でも毒性学の面白さというのは、作用メカを覚えることだと思  
うわけです。

その中で一般薬理のガイドラインが昨年出ました。AとBに分けて、Aで取ればBはあえてやら  
なくてもよい。という一応のランキングが出来たわけです。もちろん、しかるべき項目はやるべきでし  
ょうけれども、毒性の中に薬理を入れるのだったら最初から一般薬理を毒性の中に入れるようになる  
のではないかなという予感がするわけです。GLPの中に一般薬理を取り込むというような動きが、  
もう少し早まる可能性というのは先生はどうお考えでしょうか。

**戸部**：建前から言えば、薬理はGLPから外れていいということではないと思うのです。当然みんな  
入っていいと思います。ただ薬理のほうは効力に関係するから、効力のほうで何か変なつまづきはな  
いだろうと皆さん考えますね。毒性のほうは言ってみればプレーキ役だから、そちらのほうには往々  
にして変なファクターが入る可能性があるということで、GLPの対応にはなっておりますけれども、  
本来から言えば効果についてもGLPがあったほうがいいのかも知れません。それは理屈で言えばまさ  
に離す意味は何もないと思います。

ただ現実面を考えると、薬理の試験を大学の先生方がたくさんやっているわけです。大学の研究室  
というのは、行って見ればわかるけれども、ご飯を食べながらやっているわけですから、どこまで信  
用していいかわからないという面もあるわけです。そういう現実面も考慮して大学の研究室に査察官  
なんていうのが行って、「あそこを見せてください、ここを見せてください」などと言ったら蹴っと  
ばされてしまうだろうと思うのです。やれもしないことをやってみてもしょうがないから、それはそ  
れでそっとしておいたほうがいいのかという話は実はありました。

だから大学がやはり文部省ですから具合が悪いというようなこともありまして、普段やる仕事はな  
るべくノータッチのほうがいいという面もあると思うのです。建前と現実と分けていいのかと言われ  
ればどうしようもないですけど、案外そんなところが真実なのですよ。

**永見**（日本農薬）：ちょっと簡潔な質問を1つだけお願いします。

毒性試験に使用される動物というのは、均質化された健常動物を使うわけなのですからけれども、農薬  
とか食品添加物の場合はいいとして、例外はあるのでしょうか、医薬品の場合、やはり病体動物を理  
想的には使ったほうが副作用の予測等にもっと精度が増すのではないかと思うのですが、その点はい  
かがでしょうか。

**戸部**：おっしゃるとおりだと思います。

病体動物を使うということをおっしゃっている方がたくさんいるのですが、そうするとすぐ、それ  
では正常なやつをやめて病体動物でなければ駄目だという議論になる可能性が非常に強いのです。そ  
うではなくて正常のものも、今はスケールはともかくとしてやって、病体動物で手に入るものがあれ  
ばそれも一緒にやるというふうにご考慮しておいたほうがいいのかではないでしょうか。病体動物を拒否す  
る理由は何もないと思います。

動物の病体と人間の病体は違うというようなことを臨床の先生はすぐまたおっしゃるのですけれど、  
さっきの神様の話ではないですけど、やはり違うものもあるけれど同じものもあると思うのです。だ  
から違うものは外せばいいわけですし、同じものを積極的に見付け出していくということを努力しな  
いと、「あれは駄目だよ、これは駄目だよ」と言ったら、いつまでたっても成果は上がってこない  
と思います。

**古村**：先程試験期間の話で、半減期を考慮すればという話がありましたが、蓄積量のピークは確かに  
そのとおりだと思うのですが、蓄積量がある期間継続するということによって影響するという

可能性はないでしょうか。

戸部：そうです。それは 99.9%まで達してこれがずっと続いたときに、ここで起こらなかった現象が出てくる可能性がないのかということなのです。

今までこういう長い実験で定常状態になってからずっと見たというようなことを、エビデンスをつかみながらやっている実験は余りないのです。私はそういう意味で、これは貴重なデータだと思うのです。こういうふうにやっていても、神経障害はおよそこの辺で出てきてしまっていて、後は何も出てこないのです。出るものはもうこの辺で出てきてしまうのです。

だからこの状態が続いても、これはまさに中枢神経の作用面でこの状態が続いていたかどうかという証拠はないわけですが、少なくとも毛の中あるいは血清中でこういう状態が続くということは、恐らく他の期間でもややこれに類似のパターンで進行したというふうに見ることが出来るとすれば、神経の中になかなか定常状態があったと。それでもやはり起きないものは起きないと言っているのではないかと思います。勿論薬物によって、作用機序によって違うものもあるでしょうけれども…。

吉村：スモン キノホルムの場合に、投与期間が非常に長い人などというのはいいわけですね。そうして発症したというのと、それから非常に短く発症したという人が随分いろいろいるわけですが、そのとき果たして最大蓄積量みたいなものなのか、それとも何か別のランダムメカニズムみたいなものがあるって、そして蓄積していると、それ自身が頻度を形づくると言いますか、チャンスが増えるという、そんな影響はないのかなと時々思うのですけれどもいかがでしょうか。

戸部：薬物の作用様式には差がありますので、一概には言えませんが、重金属類のように蓄積性のある物質では、あるレベルに達した時に症状が出てくるのではないかと思います。薬物影響を受ける組織側からみると日々置換るものとそうでないものがありますから、例えば血球のように比較的短い間にどんどん置換って行く対象では、長い暴露の後でその直接影響が出てくるというようなことは無い筈です。一方、神経系のように長持ちする組織では事情が変わってきます。いずれにしても、障害発現のメカニズムが詳しく解明されないと、その辺の様子は解りません。同一量を短時間内に分割投与した場合と一度に投与した場合の作用を比較した報告例がありますが、分割投与の方が作用が強くなる薬物もあるし、逆に弱くなるものもあり、一様ではないようです。

吉村：やはり他の人よりは数倍ぐらい受けたものよりも、総量みたいなものよりも、ややどちらかと言うと投与回数みたいなものが効くような感じが、ちょっと印象として持っているものですから。

そうするとそういうシュテムセルの分化に対して何かある種のチャンスメカニズムがあって、回数がヒット、叩く回数みたいなものになっていて、その回数が多い程チャンスが増えるというような、何かそういうメカニズムがあるのかなと想像したものですから。

司会：他に何かご質問ございますか。

それでは時間も大分過ぎましたので、これで戸部先生の講演を終わりにしたいと思います。先生どうも長い間ありがとうございました。

(1991年4月13日第46回定例会)

\*\*\*\*\*第48回定例会出席者名簿\*\*\*\*\*

日時：1991年11月16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

- |                   |                   |
|-------------------|-------------------|
| *岩崎 学 (防衛大学校)     | *大橋 靖雄 (東京大学 医学部) |
| *鎌倉 稔成 (中央大学)     | *杉山 雄一 (東京大学)     |
| *永田 靖 (岡山大学)      | *野村 護 (第一製薬)      |
| *芳賀 敏郎 (東京理科大学)   | *橋本 修二 (国立公衆衛生院)  |
| *林 真 (国立衛生試験所)    | *柳川 堯 (九州大学)      |
| *吉村 功 (名古屋大学 工学部) |                   |

- |                      |                     |
|----------------------|---------------------|
| 1 温井 一彦 (住友製薬)       | 35 林 貢平 (藤沢薬品工業)    |
| 2 岡田 千賀子 (日本セルヴィエ)   | 36 佐藤 景 (小玉)        |
| 3 大町 賢吾 (天藤製薬)       | 37 田村 博信 (日本新薬)     |
| 4 西川 和仁 (ヘキストジャパン)   | 38 甲斐 倫明 (東京大学)     |
| 5 榊 秀之 (千寿製薬)        | 39 勝木 昭次 (藤沢薬品工業)   |
| 6 三橋 弘明 (帝人)         | 40 池田 陽一 (ミドリ十字)    |
| 7 塚越 普佐雄 (大塚製薬工場)    | 41 佐久間 伸一 (根本特殊化学)  |
| 8 石垣 智子 (東京大学)       | 42 中村 功 ( " )       |
| 9 清水 辰巳 (キリンビール)     | 43 関谷 (大塚製薬)        |
| 10 北村 知宏 (山之内製薬)     | 44 三浦 哲朗 (山ノ内製薬)    |
| 11 大治 政夫 (富士生物科学研究所) | 45 大川原 一弘 (安評センター)  |
| 12 岡山 佳弘 (大鵬薬品工業)    | 46 松林 哲夫 (昭和薬科大学)   |
| 13 田村 幸資 (雪印乳業)      | 47 池田 高志 (帝国臓器製薬)   |
| 14 本多 宏光 (ライオン)      | 48 松井 和浩 (萬有製薬)     |
| 15 小川 知成 (天野製薬)      | 49 盛 陽子 (日本商事)      |
| 16 小崎 章夫 (サントリー)     | 50 浅原 祐治 (エスエス製薬)   |
| 17 東宮 秀夫 (住友製薬)      | 51 宮井 一浩 ( " )      |
| 18 木村 寛三 ( " )       | 52 小林 紀彦 (バイエル製薬)   |
| 19 関 顯 (保健科学研究所)     | 53 矢島 勉 (持田製薬)      |
| 20 藤田 裕順 (協和安全性研究所)  | 54 村野 弘行 ( " )      |
| 21 島村 義一 (科研製薬)      | 55 岡田 久美子 (ファイザー製薬) |
| 22 大石 正平 ( " )       | 56 水野 隆一 ( " )      |
| 23 今井 節夫 (動物繁殖研究所)   | 57 山下 彰三 (日本セイギケン)  |
| 24 世良 守 (森下製薬)       | 58 名越 祐一 (ヤンセン協和)   |
| 25 栗原 律子 (エーザイ)      | 59 橋本 光正 (わかもと製薬)   |
| 26 野田 義寛 (テルモ)       | 60 小西 寿美恵 (日本たばこ産業) |
| 27 伊藤 博之 (ノボノルディスク)  | 61 浜田 知久馬 (武田薬品工業)  |
| 28 松本 正人 (明治製薬)      | 62 倉田 真由美 (ミドリ十字)   |
| 29 佐藤 昇 (ファイザー製薬)    | 63 安藤 正一 (山ノ内製薬)    |
| 30 土門 総二 (第一製薬)      | 64 山田 英樹 (興和)       |
| 31 吉田 和彦 (ヘキストジャパン)  | 65 林 (雪印乳業)         |
| 32 平河 威 (三井製薬工業)     | 66 阿部 学 (ファイザー製薬)   |
| 33 川東 正美 (摂南大学)      | 67 松岡 浄 (藤沢薬品工業)    |
| 34 大西 正道 (サントリー)     | 68 古川 賢 (日産化学工業)    |

69	長谷	文雄	(日本ルセル)	99	光岡	元弘	(アブジヨソファーマシューティカル)
70	北埜	貴士	(ロート製薬)	100	松井	正樹	(日本セイギケン)
71	大川	淳	(三井製薬工業)	101	大槻	成章	(呉羽化学工業)
72	樋口	史郎	(わかもと製薬)	102	山縣	清壮	(呉羽化学工業)
73	竹内	鉄雄	(佐藤製薬)	103	三内	貞子	(日本生物科学研究所)
74	馬場	百合子	(キリンビール)	104	守田	伸子	(サンド製薬)
75	旦	善夫	(山之内製薬)	105	山下	哲司	(ロート製薬)
76	山田	雅之	(富士レビオ)	106	赤須	道範	(化研生薬)
77	惣田	隆夫	(塩野義製薬)	107	石川	真弓	(化研生薬)
78	坂田	則夫	(三笠製薬)	108	松井	一	(アブジヨソファーマシューティカル)
79	松本	道治	(日本バイオアッセイ)	109	望月	文敏	(旭化成工業)
80	布能	英一郎	(関東学院大学)	110	神谷	達郎	(保健科学研究所)
81	中嶋	英美	(小野薬品工業)	111	丸山	洋子	(エスエス製薬)
82	山岡	秀明	(住友化学工業)	112	渡辺	徹	(クミアイ化学工業)
83	岡崎	哲也	(参天製薬)	113	越智	誠支	(日本新薬)
84	松本	一彦	(東洋醸造)	114	杉山	公二	(昭和薬品化工)
85	佐野	正樹	(大鵬薬品)	115	河上	喜之	(前臨床医薬研究所)
86	高橋	行雄	(日本ロシュ)	116	内田	一成	(畜産生物学)
87	大塚	芳正	(日本ロシュ)	117	丸山	賀子	(畜産生物学)
88	下井	信夫	(ユックムス)	118	高原	ひろみ	(畜産生物学)
89	半田	淳	(日本化薬)	119	永見	俊之	(日本農業)
90	滝沢	毅	(日本ロシュ)	120	今溝	裕	(東洋醸造)
91	国場	節子	(日本ルセル)	121	西尾	正年	(ファイザー製薬)
92	中里	薄志		122	鶴亀	隆之	(鐘紡)
93	寺本	勲	(実医研)	123	中谷	知弘	(協和醗酵)
94	島村	康正	(大正製薬)	124	奥村	(ヒューマンライフ)	
95	鷹見	勲	(サンド製薬)	125	高橋	司	
96	佐々木	貴	(ファルミタリアカルロルバ)	126	石川	和昭	(バイオスタット)
97	赤木	健秀	(ファルミタリアカルロルバ)	127	謝平	(ヒューマンライフ)	
98	田村	友子	(ファルミタリアカルロルバ)	128	持田	宏子	(東洋醸造)

[事務局だより]

今回は予定を大幅に遅れてしまいましたが、36号をお送りします。今号では御覧のように戸部満寿夫先生のご講演「毒性試験への提言」を特集でお送りしました。

本特集は、第46回定例会（1991年 4月13日）における戸部先生のご講演を、スライドと合わせて編集したものです。先生のお話しは明快で、スライドの指示も適切であり、講演テープを起こした原稿も読みやすいものでした。しかし、いざ原稿整理を始めると、話し言葉と文章語の違いに思い当たります。それは内容の良否とは無関係に、話を聞く場と、読む場とが異質な世界であることを示しています。安全研などで、講演原稿を読むことが多いのですが、「話し」というのは時間の制約とその場の雰囲気によって左右されるし、想像以上に繰り返しや道草が多く、「読む」という場に置くと異和感があります。無論それ自体、興味深いテーマではあると思います。

今回の原稿につきましては、戸部先生にも推敲して頂き、「変化を見つけたら、その行末を見届ける」という毒性試験の方法論が先生の豊富な経験に裏打ちされて展開されていると思います。（M. O.）

## 医薬安全性研究会 会報NO. 36

*Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.*

---

1992年11月25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 (3253) 8992  
FAX. 03 (3255) 6847  
振替 東京8-71335

印刷・製本 (有)ナガノ印刷