

ISSN 0288-2906

医薬安全性研究会 会報

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

Nov. 1994

No. 40



サイエンティスト社

1995年 医薬安全性研究会
これからのスケジュール

- ☆1995年1月28日(土) 第61回定例会(総評会館)
- *安全性試験における統計解析手順を見直す 半田 淳(日本化薬)
- *全般改善度について 長谷 文雄(日本ルセル)
- * [Q & A] 欠測値のある血小板数測定データの解析
 Q: 東野浩司(日本新薬) A: 高橋行雄(日本ロシュ)
- ★『医薬統計学の活用』発刊予定(現在編集中)
- ★『薬効評価研究会記録集』刊行予定
- ☆1995年4月15日(土) 第62回定例会(総評会館)
- ★『臨床医学のためのバイオ統計学』(Biostatistics in Clinical Medicine) 刊行予定
 柳川 堯(九州大)・坂田年男(熊本大) 訳
 詳細は後日連絡します。
- ☆1995年5月26日(金)～27日(土) データ解析講習会(総評会館) (予定)
- ☆1995年7月2日(土) 第63回定例会(総評会館)
- ☆1995年10月21日(土) 第64回定例会(総評会館)

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っていない場合があります。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 サイエコティスト社 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)

はじめに

GLP実施規範が日本において適用された1983年4月1日以来、一般毒性試験データに収集、解析にコンピュータシステムが広く導入されるようになってから統計処理法の見直し改良がなされている。今回、日本製薬工業協会基礎研究部会によって各検査項目別にどのような統計解析手法がされているか調査し、その特性について要因解析したので報告する。また、同時に代表的な海外受託施設の統計解析手法についても調査したので国内外の手法について比較検討した。

同様の調査報告は、生殖・発生毒性試験における統計処理およびデータの取り扱いに関する調査が報告(医薬品研究 23, 1992)されているので参照されたい。

調査方法

一般毒性試験の観察項目毎に代表値の表示法と検定方法を別表の統計処理法一覧に示す8系統に分類し記入する方式とした。市販ソフトを使用している場合は、パッケージ名を記述した。各検査項目における異常値の判断基準を求めるとともに、現在実施している統計処理上の問題点を抽出し、今後の取り組み方にまで言及するフリーフォーマット方式とした。調査は68社を対象とし55社から回答が得られた。

一般毒性試験における統計処理法

各観察項目により代表値の表示は異なるが、定量的データでは平均値とSDが、定性的データでは出現頻度あるいは合計として表示する例が大多数を占めていた。定性的なデータのうち電顕所見は統計処理がされていないが、他の、一般状態、眼科学的検査、剖検所見、組織所見は24~38%が直接確立あるいは χ^2 検定法により統計処理を実施していた。尿定性検査、尿沈渣では63~72%の高率で検定がなされていたが直接確立あるいは χ^2 検定以外に順位検定→多重比較あるいは2群順位検定等の方法が、ほぼ同率で実施されていた。50%以上の施設で実施されている観察項目のうち、定量的データの統計処理法は不等分散→順位検定が56.9%、不等分散→ウェルチ検定が27.9%を占めていた。一方、定性的データは直接確立/ χ^2 検定法が25.7%を占め、使用されている統計処理法がほぼ一致していることが特徴である。しかし、定量的データでは分散分析→多重比較やt検定法、その他の検定法が複合して使用されていることも判明しており、一律な検定様式でないことが伺われる。

コンピュータシステム導入により、統計処理法を変更した施設の多くは(27)周囲の一般的状況を判断して変更しており、医薬安全性研究会の指摘やピンク本等の書籍により変更を考慮したものが10、諸外国の使用状況から判断したものが9施設あり、ともに影響力が大きい。

市販ソフトの中で使用頻度の高いものにYUKMS統計ライブラリー(14)が挙げられ、次いでSAS(10)の使用率が大きい結果であった。ほかにYUKMS MUSCOT、ASSES、MULTISTAFF、BMDP、マルチプランが上げられているが少数であった。SOFTRONやロータス123は特別な

検査で使用されていたが各プログラムのバリデーションの有無については調査していないため不明である。

各検査項目における異常値の判断基準

ヒストリカルデータおよび対照群との比較により判断する施設が39社あり、さらに、ヒストリカルデータ ± 2 SDを基準とすると明確に規定している施設が10社あった。回答例のなかには、“血液学的検査および血液生化学的検査については、ラット、マウスではバックグラウンドデータの ± 2 SD（または5～95%）の範囲を基準とし対照群との平均値の差の検定により判断する。イヌ、サルではバックグラウンドデータの ± 3 SD（または1～99%）の範囲を基準とし投薬開始前からの変動率により判断する。臓器重量については、ラット、マウスでは対照群との差の検定により、イヌ、サルではバックグラウンドデータとの差の比較により判断する。その他の検査項目については確定した基準はない。”というものから、対照群との比較で統計学上の差(5%以上)ができれば、いずれの場合も異常値とする。や、対照群や無処置群と比較して差がみられ、さらに用量相関性が認められる場合には異常と判断する。ものまで判断基準は多彩であった。

統計処理上の問題点

少数例での統計処理の妥当性、必要性に疑問があったとした回答例が25あり、ほかに検出力に関する問題が9例、有意差の判断に関する問題が6例、バラツキに関する問題5例、外れ値の処理5、中間用量での有意差4、検査項目による検定法の問題4など比較的初歩的な問題を上げていた。しかし、DunnettとScheffeの場合、統計上は例数が異なればScheffeとなるが検出力の低い方法を用いて問題はないか手法を思考中。対照群に異常値がみられた場合の棄却検定等のシステム化を考慮中。コンピュータ化による検定法の取捨選択に対する自由度がない。など問題点は山積していると考えられる。

海外受託施設の統計解析手法

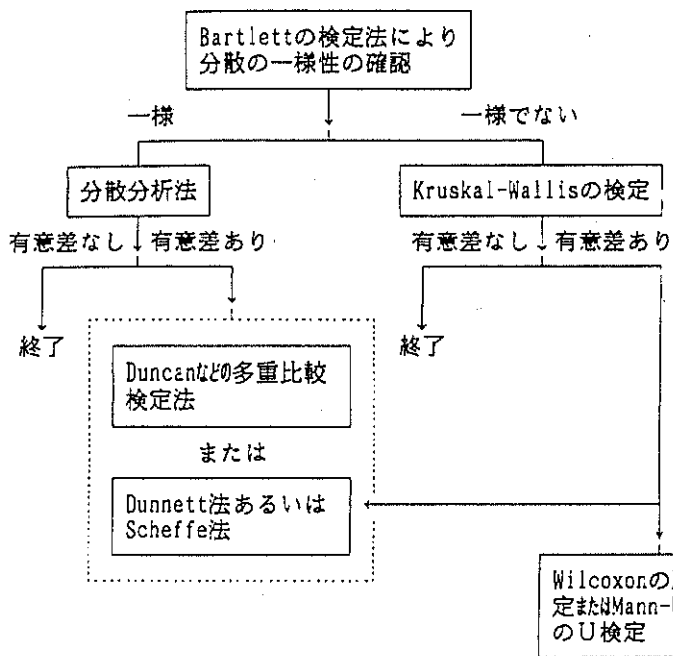
欧州からTNO、HUK、HRC、米国からHWA、LSR/NA、IRDCの6施設の統計解析法について調査した。いずれも、自社開発ソフトあるいは確立された統計パッケージを使用し、統計の解釈には専門の統計学者が担当していることである。

TNOでは、標準的な統計処理法として次の方法に従っている。1.一般状態:Fisherの確立計算法、2.体重:共分散解析およびDunnettの多重比較、3.摂餌量および摂水量:分散分析およびDunnettの多重比較、4.血液検査:分散分析およびDunnettの多重比較あるいはKruskall Wallisの順位検定の後Mann-WhitneyのU検定、5.生化学検査:分散分析およびDunnettの多重比較、6.尿検査:Kruskall Wallisの順位検定およびMann-WhitneyのU検定、7.臓器重量:分散分析およびDunnettの多重比較。これらの方法は、1群の例数が雌雄各3あるいは4のイヌの試験でも使用する。しかし、非常に標本数の少ない場合には試験計画により(用量の増加)あるいはデータの特性により(正規分布)傾向検定あるいは無作為化検定を用いる。

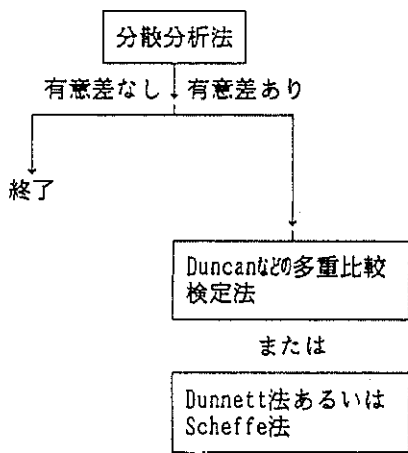
他社の処理法も同一ではなく、委託試験においては同質のデータに対し各社様々な解析法が実施されていることを理解して、試験開始前に十分な説明を受けることを推奨する。

統計処理法一覽

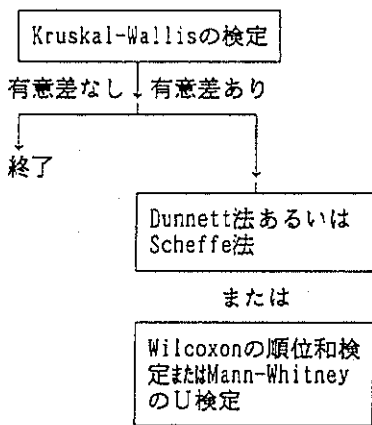
A法(「不等分散→順位検定」法)



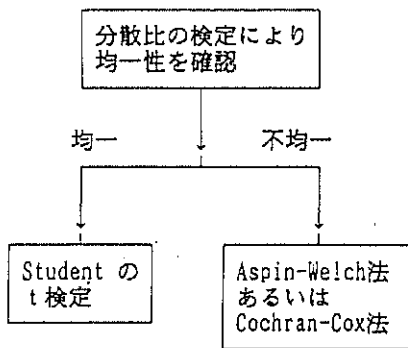
B-1法(「分散分析→多重比較」法)



B-2法(「順位検定→多重比較」法)



C法(「不等分散→ウェルチ検定」法)



D法(t検定法)

Studentの
t検定

E法(直接確率/ χ^2 検定法)

Fisherの直接確
率法

または

χ^2 検定

F法(2群順位検定法)

Wilcoxonの順位和
検定

または

Mann-WhitneyのU
検定

G法(その他の検定法)

その他の検定

表 2-1 「一般毒性試験における統計処理法」集計表 (1)

| 観 察 項 目 | 代 表 値 表 示 法 | | | | 統 計 処 理 法 | | | | | | | | |
|---------|----------------|-------|-----|---------|-----------|-----|-----|-----|-----|---|-----|---|---|
| | 合計 又は 頻度 | 平 均 値 | | ば ら つ き | | A | B 1 | B 2 | C | D | E | F | G |
| | | 平均 | その他 | S D | S E | | | | | | | | |
| 一般状態 | 4 4 | | | | | | | | | | 1 1 | | 2 |
| 体重 | | 5 5 | | 4 9 | 7 | 3 4 | 4 | 1 | 1 6 | 3 | | | 5 |
| 摂餌量 | | 5 5 | | 4 9 | 6 | 3 4 | 4 | 1 | 1 5 | 3 | | | 5 |
| 摂水量 | | 5 3 | | 4 7 | 6 | 3 4 | 4 | 1 | 1 3 | 3 | | | 4 |
| 血液学的検査 | | 5 5 | | 4 9 | 7 | 3 3 | 5 | 1 | 1 6 | 3 | | 1 | 7 |
| 白血球分類 | 2 | 5 1 | | 4 5 | 6 | 2 6 | 3 | 4 | 1 3 | 3 | 2 | 3 | 7 |
| 網状赤血球 | | 5 2 | | 4 7 | 6 | 2 6 | 4 | 4 | 1 6 | 3 | 1 | 1 | 7 |
| 血液化学検査 | | 5 5 | | 4 9 | 7 | 3 2 | 6 | 1 | 1 6 | 3 | | 1 | 7 |
| 血清蛋白分画 | | 4 3 | | 3 9 | 6 | 2 4 | 4 | 2 | 1 4 | 3 | | | 6 |
| 尿定性検査 | 5 0 | | | | | | | 1 3 | | | 1 4 | 6 | 3 |
| 尿定量検査 | | 5 1 | | 4 8 | 6 | 3 1 | 5 | 1 | 1 5 | 2 | 1 | 1 | 7 |
| 尿沈渣 | 4 3 | 1 | | 1 | | | 1 | 6 | | | 1 4 | 4 | 2 |
| 糞便検査 | 2 1 | | 1 | | | | | | | | 7 | | 1 |

- A : 「不等分散→順位検定」法
 B 1 : 「分散分析→多重比較」法
 B 2 : 「順位検定→多重比較」法
 C : 「不等分散→ウェルチ検定」法
 D : t 検定法
 E : 直接確率/ χ^2 検定法
 F : 2群順位検定法
 G : その他の検定法

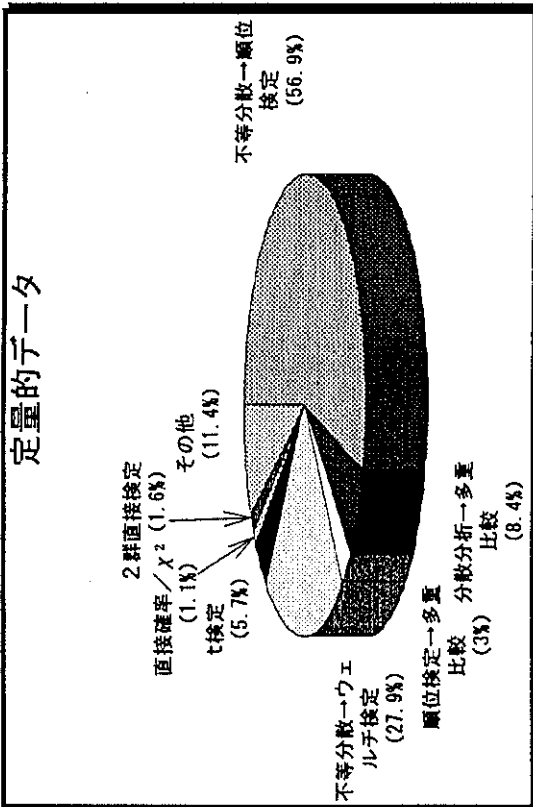
表2-2 「一般毒性試験における統計処理法」集計表(2)

| 観 察 項 目 | 代 表 値 表 示 法 | | | | 統 計 処 理 法 | | | | | | | | |
|--------------------|-------------------|-------|-----|---------|----------------|----|-------------|----|----|---|----|---|----|
| | 合計 又は 頻度 | 平 均 値 | | ば ら つ き | | A | B1 | B2 | C | D | E | F | G |
| | | 平均 | その他 | SD | SE | | | | | | | | |
| 眼科学的検査 | 34 | | 1 | | | | | | | | 6 | | 2 |
| 心電図検査 | 4 | 31 | | 28 | 2 | 13 | 3 | | 7 | 5 | 2 | | 4 |
| 各種生理機能 | 2 | 3 | | 2 | | 1 | | | 2 | | | | 1 |
| ERG | | 4 | 1 | 3 | | 2 | | | 2 | | | | |
| 心拍 | | 4 | | 4 | | 1 | | | 2 | | | | |
| 体温 | | 7 | | 7 | | 3 | 1 | | 3 | | | | |
| 呼吸 | | 4 | | 3 | 1 | 2 | | | 2 | | | | |
| 各種排泄機能 | 1 | 2 | | 1 | | 2 | | | | | | | |
| ICG | | 14 | | 13 | 1 | 7 | 1 | | 4 | 3 | | | 2 |
| BSP | | 7 | | 6 | | 3 | | | 1 | 1 | | | 1 |
| PSP | | 18 | | 17 | 1 | 8 | 1 | | 4 | 4 | | | 3 |
| PAH | | 1 | | 1 | 1 | | | | | | | | |
| 臓器重量 | | 55 | | 46 | 7 | 33 | 5 | 1 | 16 | 1 | | 1 | 5 |
| 剖検所見 | 44 | | | | | | | | | | 11 | | 4 |
| 組織所見 | 48 | | | | | | 1 | | | | 12 | | 5 |
| 電顕所見 | 14 | 2 | | 2 | | | | | | | | | |
| LD ₅₀ 値 | 1 | 26 | 17 | | | | | | | | | | 58 |
| 概略致死量 | | | 18 | | | | | | | | | | |
| 市販のソフト | YUKMS統計ライブラリ (14) | | | | ASSES (2) | | マルチプラン (1) | | | | | | |
| | SAS (10) | | | | MULTISTAFF (2) | | SOFTRON (1) | | | | | | |
| | YUKMS「MUSCOT」 (4) | | | | BMDP (2) | | ロ-ス123 (1) | | | | | | |

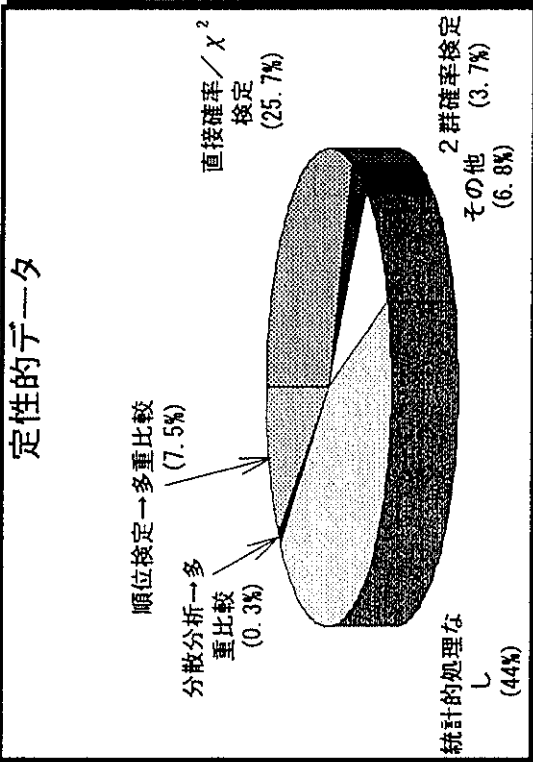
- A : 「不等分散→順位検定」法
- B1 : 「分散分析→多重比較」法
- B2 : 「順位検定→多重比較」法
- C : 「不等分散→ウェルチ検定」法
- D : t検定法
- E : 直接確率/ χ^2 検定法
- F : 2群順位検定法
- G : その他の検定法

統計処理法

定量的データ



定性的データ



I 検定方法が過去と現在で異なる理由 (1)

〔周囲の一般的状況を判断〕 (27)

- 医薬安全性研究会の指摘または出版本、専門家の話、投稿論文、雑誌などから。(10)
- 諸外国その他で多く使用され、一般的に行われている方法であることから。(9)
- システムの導入、変更、改訂にあたって。(7)

(過去は、体重、摂餌、摂水のデータの検定結果は重視していなかったが、市販のソフトを導入。)

- 米国本社で行われている解析法を導入したため。

〔有意差の付き方に問題〕 (9)

- 偶発的に有意差が出現することがあるため。(7)
- 統計上意味がないと思われる項目にも有意差がつき、解釈が困難となる場合があったため。
- 特に数値データについて過誤による有意差が付く可能性の低い複合検定を導入した。

〔分散比の考慮〕 (5)

- 分散比を考慮して。(3)
- 投与の影響により分散比が異なることが多々あることから、分散比を加味し、その均一性により、student's t testとAspin-welch 法のt testに区別するフローに変更。
- 多群の実験における多重性の考慮の必要性から、分散の均一性の検定、分散分析、多重比較を中心に解析を構成するようにした。

I 検定方法が過去と現在で異なる理由 (2)

[変更なし又は変更の予定] (9)

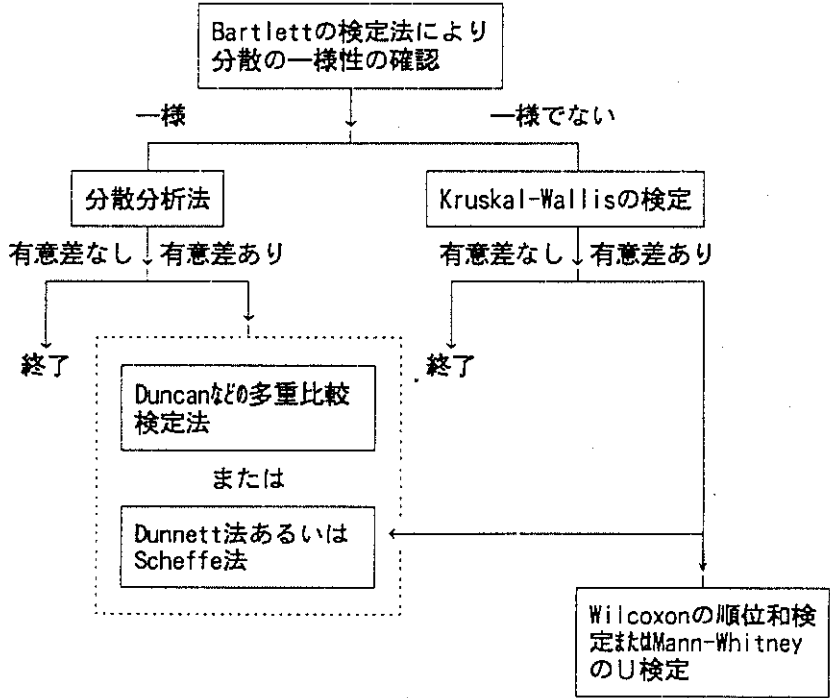
- 変更なし。(7)
- 変更なしだが、今後変更する。
- (最近是一般毒性試験をあまり実施していない。) 今後は、検討を要するが、どの検定法を用いるかは未定。項目により適切なものを選択する予定。

[その他]

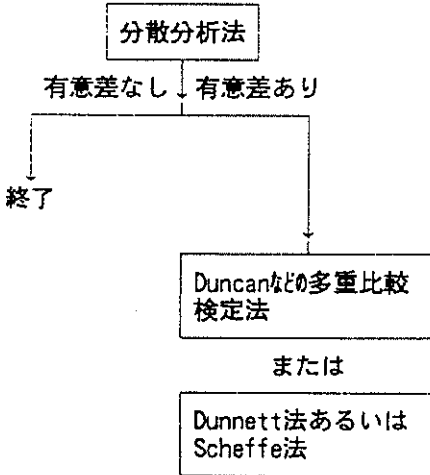
- 多群比較の場合、t検定よりダネット法がより適切と判断したため。
(第三者からの指摘はなし。)
- F-t 検定では対照群にかかる負荷が大きすぎるとの判断から。
- t 検定の繰り返し使用では公称の有意水準より大きくなるため、分散分析を用いる方がよいと考える。(3)
- 白血球分類について、各項目の正規性が認められないため、ノンパラメトリックな検定法を採用。

統計処理法一覽 (1)

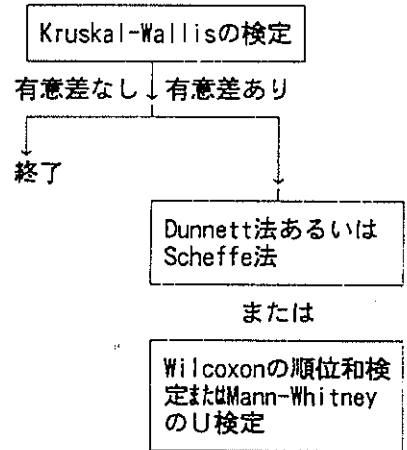
A法(「不等分散→順位検定」法)



B-1法(「分散分析→多重比較」法)

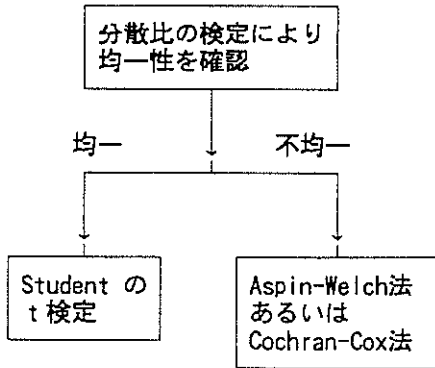


B-2法(「順位検定→多重比較」法)



統計処理法一覽 (2)

C法(「不等分散→ウェルチ検定」法)



D法(t検定法)

Student の
t 検定

E法(直接確率/ χ^2 検定法)

Fisherの直接確
率法

または

χ^2 検定

F法(2群順位検定法)

Wilcoxonの順位和
検定

または

Mann-WhitneyのU
検定

G法(その他の検定法)

その他の検定

II 統計処理上の問題点 (1)

〔少数例での統計処理法〕 (25)

- 少数例での統計処理の妥当性、必要性に疑問あり。(24)
 - *イヌ、サルなど。
 - *検定に頼るのでなく、バックグラウンドデータ、個別データ、投与前値との比較から評価すべきである。
 - *バックグラウンドデータが少ないため、臓器重量などの評価が難しい。
 - *用量反応が無い場合特に各個体値とバックグラウンドデータとの比較が難しい。
- 統計処理にはある程度の個体数が必要であるのに使用動物数を減らしていく傾向があることについて矛盾を感じる。

〔検出力について〕 (9)

- Dunnetとscheffe の使い分け：統計上は例数が異なればscheffe となるが、検出力の低い方を用いて毒性上問題はないか。よりよい方法を考える必要がある。(5)
- 有意水準に偏重するあまりに検出力について留意されない。
- t 検定に比べて多重比較は検出力が低いことを意識して評価しなくてはならない。
- 従来 2 群間 t 検定を用いてきたので、有意差の出にくい多重比較への変更に抵抗がある。
- 例数が多い場合、検出力が高すぎ、個別別評価が反映できない。

II 統計処理上の問題点(2)

〔有意差の判断〕(6)

- 有意差の有無だけで判断できるか否か。
- 有意差の有無だけで評価せず、扱うデータの本質を見極め、有用な統計手法を選択し正しく評価する訓練が必要である。(3)
- 当社では分散分析を実施していないため、結果をやや厳しくみていると判断している(意味のない有意差がやすい)。
- 小動物の場合、群間での有意差検定(mean、S.D.)に頼りすぎ、有意差がない場合、異常値を示す動物を見逃す傾向がある。

〔バラツキによるもの〕(5)

- バラツキが大きいため有意差はみられないが傾向が出ているときの判断(特にその傾向が最高用量群にのみ見られるとき)。またはその逆でバラツキが小さいため、正常範囲内でも有意差が付いてしまう場合の判断。(3)
- 反応性の異なる場合、バラツキが大きくなり、統計処理だけでは結果の判断を誤る可能性があるため、個体別データの分布を見る必要がある。現在、イヌについては統計処理をしていない。
- 測定上のバラツキと統計上のバラツキが区別できない。

II 統計処理上の問題点 (3)

〔ハズレ値の処理〕 (5)

- とびはなれた変量の扱いに苦慮している (異常値の判断基準)。 (2)
- A法を用いた場合、体重などでは経時的に各ポイントで検定するため、分散によってANOVA となったりKruskal-Wallisになったりする可能性がある。あるいは、偶然出現したハズレ値により検定手法が変わり、同一検査項目の中で検出力が変わる可能性がある。こうしたことに対して問題がないか。 (3)

〔一用量群での有意差〕 (4)

- 最高用量群にのみ有意差がみられたときは？
- 高用量で差がなく、低用量でのみ差があるときの考え方が一定していない。または低用量および中間用量のみで変化が認められた場合の検定法は？ (用量依存性がないかということで異常なしと判断していいかどうか。) (3)

〔検査項目による検定法〕 (4)

- 当社では数値データを全てダネット法で処理しているが、検査項目により方法を変える必要があると考えている。
- 白血球分類、骨髄分画に用いる適切な検定方法を検討する必要がある。
- 白血球百分比のようにtotal で100%になる場合、各項目毎に解析してもよいか。
- 各項目毎に手法を固定化すべきである。

II 統計処理上の問題点 (4)

〔他データとの比較の必要性〕 (4)

- バックグラウンドデータをいかに利用していくか。
- バックグラウンドデータとの比較も必要だが、自社での試験数が少なく、判断に利用できないのが問題である。現在は成書、文献等のデータを参考に行っている。
- 加齢により変動する検査項目については、ヒストリカルデータから評価することを考えている。
- 反応性の異なる場合、バラツキが大きくなり、統計処理だけでは結果の判断を誤る可能性があるため、個別別データの分布を見る必要がある。現在、イヌについては統計処理をしていない。

〔複数の対照群がある〕 (3)

- 複数の対照群（陽性対照など）がある場合の解析法は？
- 輸液の毒性試験では、厚生省指定の輸液あるいは市販の輸液を比較対照として設定する。この場合、比較対照も含めて多重比較を行っても良いのかどうか。(ex. Control, 投与群A, B, C, 比較対照D)
- 多重比較を行ううえで、無処置群、溶媒対照群、比較薬群の3つの対照群がある場合の処理法は？

II 統計処理上の問題点 (5)

〔総合的判断と統計処理との差〕 (3)

- 統計はあくまでもひとつの目安である。(2)

(しかし、第三者 (QAU、新薬調査会の委員) は、統計学的結果を評価基準と考えがちであり、そのために本来の薬物の毒性を評価するという目的がなおざりにされがちである。)

- 頻度データについての解析法の必要性を考えているが、感覚との差 (総合的に判断して毒性学的に差があると思われるデータでも統計学上の差がない、またはその逆の場合) があり、採用にふみきれない。

〔棄却検定の実施〕 (2)

- 対照群に異常値がみられた場合の棄却検定等のシステム化。安全性では大量のデータを処理するためコンピュータ化が進んでいるが、そのために小回りがきかず、画一的な処理しかできない。
- 分散に一様性がない場合にはノンバラを採用するが、明らかに異常値を示す個体を外すことで正当な評価が可能と思われる場合がある。この時の棄却検定実施の是非に苦慮している。

〔正規分布しない〕 (2)

- イヌの試験では制限給餌を実施しているため、摂餌量データは右側に打ち切られた正規分布を示すと考えられるが、このような場合の統計処理は?
- 項目によっては正規分布しないため数値変換する必要があるといわれている (ex. GOT, GPT などでは対数変換) が、こうした数値変換に対しては抵抗がある。

II 統計処理上の問題点 (6)

〔コンピュータによる既製の検定処理〕 (2)

- オンラインで集計しているため、既製の検定法の中からしか選択できない。
- 対照群に異常値がみられた場合の棄却検定等のシステム化。安全性では大量のデータを処理するためコンピュータ化が進んでいるが、そのために小回りがきかず、画一的な処理しかできない。

〔その他〕

- 各項目の正常範囲をどのようにして見極めるか。
- イヌについては平均値を求めるが検定は行っていない。または、検定のみでは異常か否かを判断するには不十分であると考える。(4)
- 用量反応関係を客観的に評価する方法が確立されていない。
- 一様性の検定の結果と、用量相関性に関する解析結果を、併せて解釈する際の基準設定は？ (2)
- 臓器重量に関して、体重との相関関係を基に、どのように相対重量および絶対重量を統計処理し、評価していくべきか。
- 多項目にわたる検定の多重性。
- χ^2 検定でデータに0があるものも検定を行っているが、よいのだろうか。
- 臨床と前臨床で、同一項目において同じような実験を行った場合、同じ統計処理で判断すべきなのか。
- 危険率は何%が良いのか。(2)
 - * ケースバイケースで変わることがある。
 - * ラット、マウスでは有意水準は1%水準で処理しているが、これでよいのか。
- 例数が異なる場合の統計処理の意義は？ (2)
- 最適の手法が明確でない。

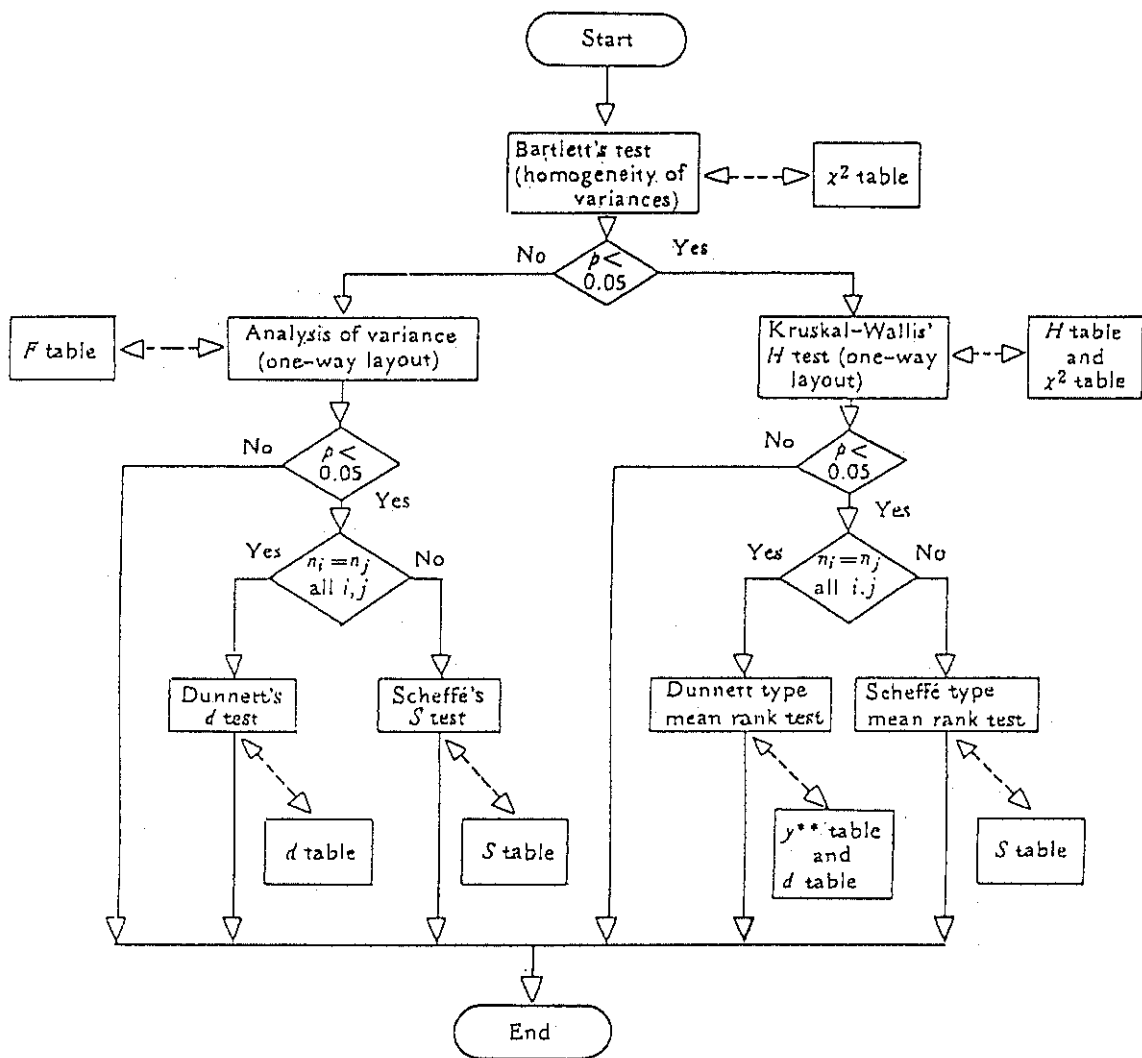
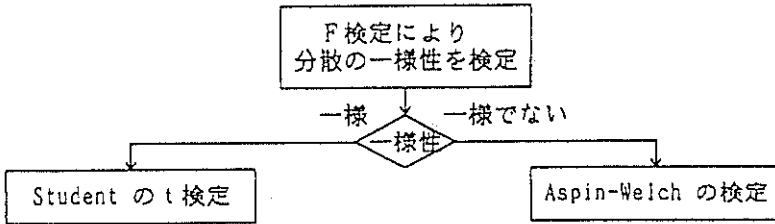


Fig. 2. Algorithm for Simultaneous Statistical Inference in Toxicology (ASSIT)

① 定量的検査結果の統計処理
 a. 2群間の検定 (F-t検定)

・ 決定樹



b. 多重比較検定法 (複合検定) を用いる方法

・ 決定樹

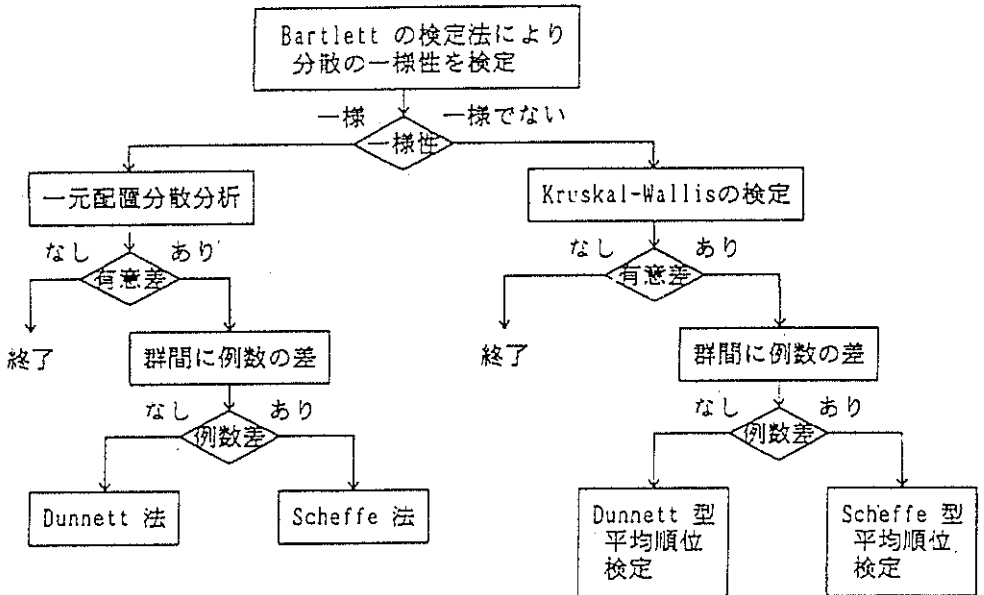


Figure 1

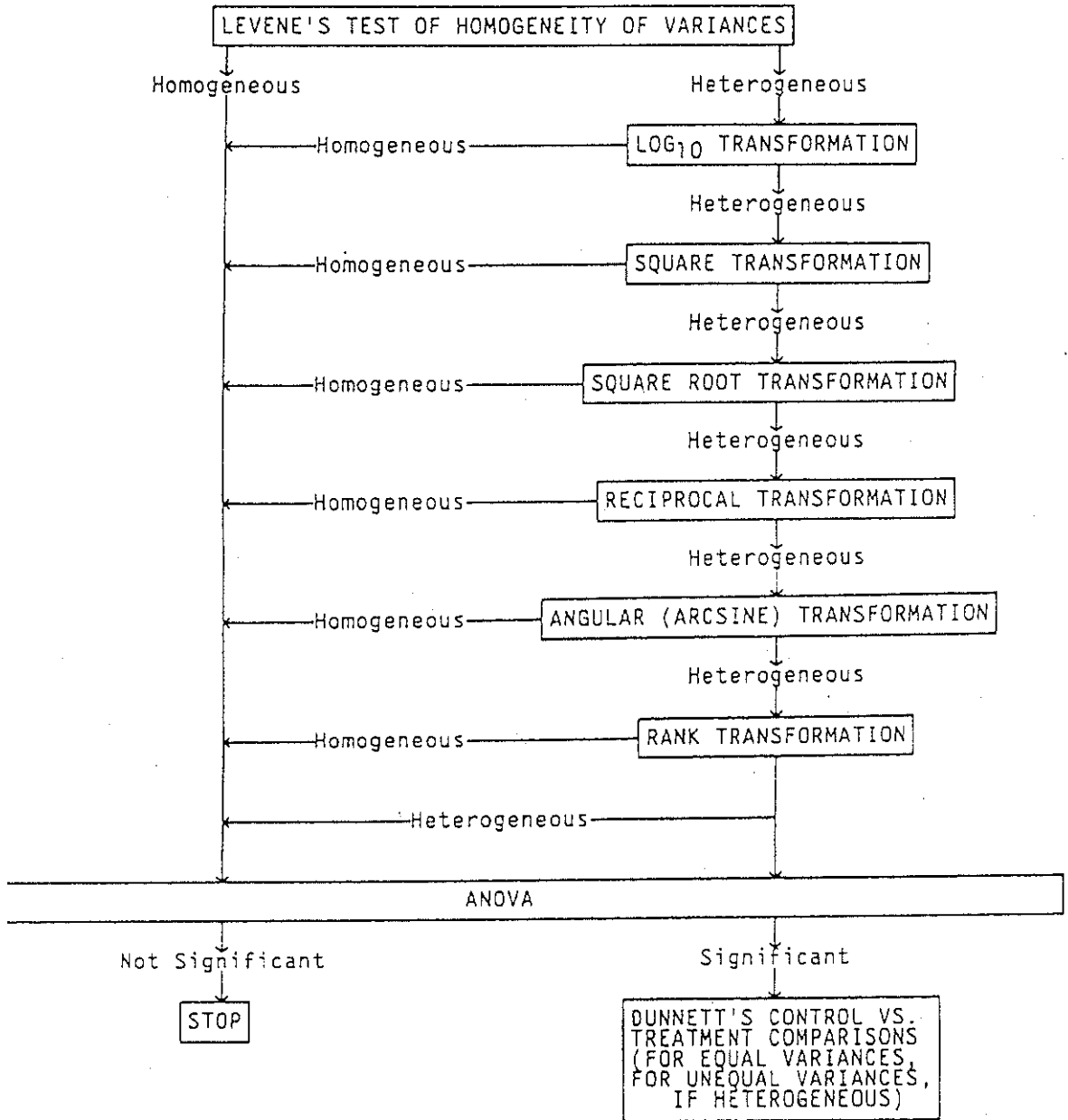


図1 統計解析手順

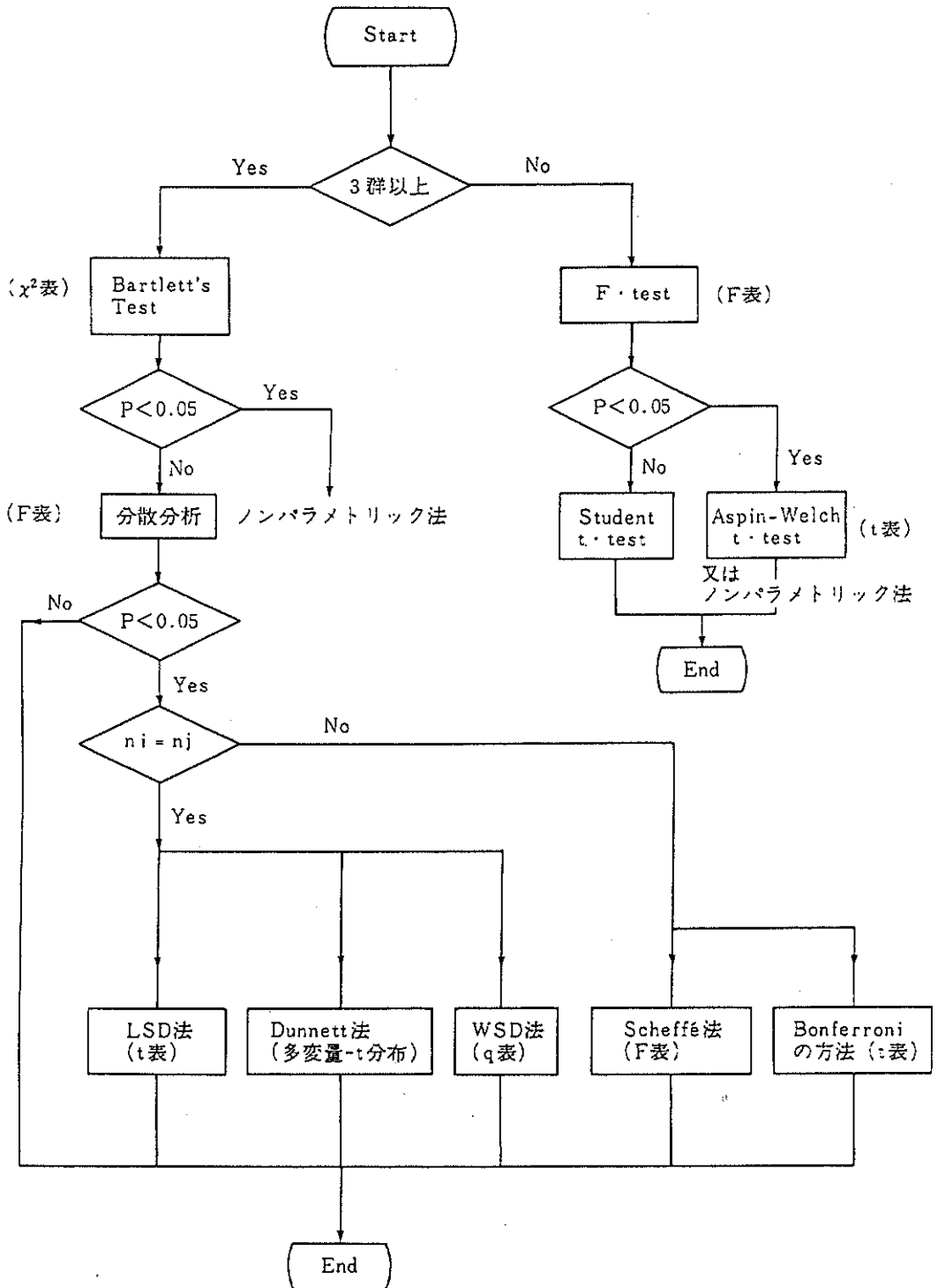


表1 検定法の比較

| 検定法 | 自由度 | 数表 | $\alpha=0.05$ でのCritical Value | | | |
|------|-------------|---|--------------------------------|---|---|---|
| | | | K=5, ni=10 | K=4, ni=25 | K=6, ni=10 | |
| 2群比較 | Student-t | $ni+ni-2$ | t-分布 | $t_{\alpha}(18)$ =2.101 | $t_{\alpha}(48)$ =2.011 | $t_{\alpha}(18)$ =2.101 |
| | Aspin-Welch | $1 / \left\{ \frac{C^2}{ni-1} + \frac{(1-C^2)}{ni-1} \right\}$ $C = \left(\frac{Si^2}{ni} \right) / \left(\frac{Si^2}{ni} + \frac{Sj^2}{nj} \right)$ | t-分布 | Dataの分散より算出 | | |
| 多重比較 | Bonferroni | $\sum_{i=1}^K (ni-1)$ | t-分布又は正規分布 | $Z_{\alpha}=2.58$ | $Z_{\alpha}=2.64$ | $Z_{\alpha}=2.65$ |
| | LSD | $\sum_{i=1}^K (ni-1)$ | t-分布 | $t_{\alpha}(45)$ =2.014 | $t_{\alpha}(96)$ =1.984 | $t_{\alpha}(54)$ =2.005 |
| | WSD (Tukey) | $K \cdot \sum_{i=1}^K (ni-1)$ | Student化された範囲のt-分布表 | $q_{\alpha}(5,45)$ =2.812 | $q_{\alpha}(4,96)$ =2.606 | $q_{\alpha}(6,54)$ =2.896 |
| | Dunnnett | $K-1, \sum_{i=1}^K (ni-1)$ | 多変量t-分布 | $t'_{\alpha}(4,45)$ =2.55 | $t'_{\alpha}(3,96)$ =2.40 | $t'_{\alpha}(5,54)$ =2.63 |
| | Scheffé | $K-1, \sum_{i=1}^K (ni-1)$ | F表 | $\sqrt{4 \cdot F_{\alpha}(4,45)}$ =3.212 | $\sqrt{3 \cdot F_{\alpha}(3,96)}$ =2.846 | $\sqrt{5 \cdot F_{\alpha}(5,54)}$ =3.454 |

ni, nj : 各群の標本数
K : グループ数

表2 検定法の検討

| 項目 | 総比較数 | 有意と判断された比較数 | | | 総項目数 | 有意と判断された項目数 | | | 等分散性が否定された項目数 |
|-----------|------|-------------|----------|---------|------|-------------|----------|---------|---------------|
| | | t-test | Dunnnett | Scheffé | | t-test | Dunnnett | Scheffé | |
| 血液 16項目 | 443 | 141 | 114 | 91 | 119 | 62 | 48 | 41 | 30 |
| 生化学 20項目 | 546 | 213 | 148 | 113 | 144 | 111 | 92 | 80 | 53 |
| 器官重量 14項目 | 396 | 114 | 84 | 65 | 106 | 64 | 57 | 51 | 13 |
| 体重比 13項目 | 366 | 86 | 57 | 47 | 98 | 57 | 42 | 36 | 20 |
| Total | 1751 | 554 | 403 | 316 | 467 | 294 | 239 | 208 | 116 |
| | % | 31.6 | 23.0 | 18.0 | % | 63.0 | 51.2 | 44.5 | 24.8 |

III 統計処理の今後の取り組み方 (1)

〔毒性評価の参考とする〕 (14)

- 統計処理はあくまで毒性評価の参考である。(14)
 - *バックグラウンドデータ等をもとにして評価すべき。
 - *個別データを重視して異常の判断をすべきである。
 - *測定項目毎に検定結果の判断を下すべきである。
 - *データの分布型や用量相関性の有無等に注意を怠ることのないようにしたい。
 - *関連する変化などの情報を加味して判断すべき。
 - *毒性学的(生物学的)判断を優先すべき。
 - *他剤比較を組み合わせる。

〔定性データの統計処理〕 (13)

- 症状、剖検、組織所見等、従来は検定項目に入れていなかった項目についても適切な検定法により検定を行っていく。(2)
- 定性データ(病理検査等)は現在検定していないが、統計処理法を取り入れるか検討している。(3)
- バックグラウンドデータを加味した定性データの解析方法の検討。(7)
- 計量値の用量反応は複合検定でカバーしうるが、計数値または類別値の用量反応性を判定する方法を検討する。

〔他データとも比較する〕 (12)

- バックグラウンドデータを加味した定性データの解析方法の検討。(7)
- バックグラウンドデータの利用法および用量相関性について、いかに実際の試験で利用できるかを検討していく予定である。
- 正常範囲を考慮した手法を用いる。バックグラウンドデータやヒストリカルデータから正常範囲を設定し、そこからの逸脱を検定するといった方法が有効である。(2)
- バックグラウンドデータベースを構築する。大動物(少数例、経時データ)の適性評価のための基準作成および病理データ評価の手助けを主としたい。
- ヒストリカルデータの統計学的な整備と活用を考えている。

III 統計処理の今後の取り組み方(2)

〔用量相関性について〕(7)

- 2群間比較ではなく多重比較を行うとともに用量相関性をみていく。
- 用量依存性を考慮した手法：毒性変化は通常、用量依存的に出現することから、これを前提とした解析が必要である。
- 低用量群、中間用量にのみ変化がある場合について。(2)
 - * 用量相関性がないという理由で毒性変化とみなさないことがあるが、これらの検定法は？
 - * 用量相関性はないとみているが、傾向検定を行ったらどうかと考えている。
- 一様性検定と用量相関性に関する解析結果の解釈基準の検討。(3)

〔多重比較検定の実施〕(6)

- 多重比較検定法の採用。(4)
- 基本的には多重比較(Dunnett)を用いて実施する予定。ただし、Bartlettの等分散性検定の必要性、大動物の検定等については今後検討予定である。また、あくまでも毒性試験ということを考慮し、できるだけ厳しい検定法を採用していきたい。なお、情報源として医薬安全性研究会、統計専門家等の意見を参考にしたい。
- 2群間比較ではなく多重比較を行うとともに用量相関性をみていく。

〔複数の統計処理〕(5)

- 規定の統計処理を実施した後に、必要により他の手法をプラスして判断する。
- 複数の統計処理を行い、長所・短所を知り、補助手段としてデータを評価する。
- 分散分析、多重検定を組み込んだ複合検定(A法)へ移行予定。(3)

〔情報収集し参考にする〕(4)

- 世の中の趨勢をみながら、手直ししていく。
- “統計処理上の問題点”の解決あるいは評価法の確立。(文献、研究会等から情報収集に努めている。)(3)

〔市販ソフトの導入〕(3)

- 市販ソフト導入を検討している。(2)
- 統計手法を定期的に見直し、将来は市販ソフト導入も含めて検討していく予定。

III 統計処理の今後の取り組み方 (3)

〔経時的データの統計処理〕 (3)

- 時系列データの統計解析法を検討する。
- バックグラウンドデータベースを構築する。大動物(少数例、経時データ)の適性評価のための基準作成および病理データ評価の手助けを主としたい。
- イヌなどでは経時的に得られるデータ項目が多く、これらについて経時的な解析が重要であると考えている。現在では、paired t-検定を使用しているが、今後は新しい統計手法についても検討していきたいと考えている。

〔大動物(少数例)の処理〕 (3)

- イヌ、サルは個体別のデータ管理をマニュアルで行っているが、統計学的に適切な方法で行いたい。
- 例数の少ない場合、期間と投与量の二因子で二元配置分散分析を行うのが良いか苦慮しているが、有意差ありとなった場合の処理法を考えている。
- バックグラウンドデータベースを構築する。大動物(少数例、経時データ)の適性評価のための基準作成および病理データ評価の手助けを主としたい。

〔異常値の判断〕 (2)

- 群内での異常値の取り扱いについて検討したい。
- 異常値の判断基準の確立。
(血液学的検査、血液生化学的検査および臓器重量以外の、データが数値で示される検査項目については、異常値の判断基準の確立がなされていない。)

〔画一的な統計処理に頼らない〕 (2)

- 画一的な統計処理ではなく、項目毎に適正な手法を用いるべきだと考え、検討中。
- 既存の統計処理だけに頼るのは疑問であり、これを解決する明確な検定法の開発が望まれる。

III 統計処理の今後の取り組み方(4)

〔その他〕

- 他分野の研究においても有用に活用できる統合型の統計解析システムを構築中。
- 統計学的解析法の基本理念を浸透させ、問題点がでるよう積極的に探究する姿勢で取り組む。
- 科学的により適切な統計処理法を導入したい。しかし、より科学的というのは、気休めにはなっても評価上、新処理法を導入することのメリットは少ないと判断している。
- 毒性試験の項目等はそのスタイルがほとんど共通なので、標準的な検定法を作った方が他の文献を見るときに便利で効率的ではないか。
- 多項目検定による多重性の検討。
- 多重比較検定法で、試験群に単調増加あるいは減少傾向があった場合でも、対照群のバラツキが大きいとき、試験群に有意な傾向が認められないことがある。この場合“傾向のある一元配置分散分析”を実施することにより試験群の変化を捕らえることができる。今後、毒性試験における検定方法として利用すべきである。
- 発現時期を考慮した手法を用いる。
- 総合的に判断するため、多変量解析の概念を取り入れたい。その前提として共分散分析による交互作用、相関などの解析を行うが、解析以外の多方面の知識が必要で今後の一般毒性の課題と考えている。
- 統計処理を行う場合、正規分布を想定して実施する毒性試験で扱う項目のほとんどがなんらかの変換(対数変換など)を施した後で検定を行う必要があると考える。
- 体重、摂餌(水)量、血液(生)検査値で計量値についてのみ統計処理する。
- バラツキの表示をS.E.からS.D.に変更する。
- 今後も現行の統計処理を行っていく予定である。(2)

TNO

使用する標準的な統計処理法は以下の通りであり、プロトコールあるいはデータの査察に応じて他の処理法を用いることもある。(パラメトリックあるいはノンパラメトリックな傾向検定および無作為化検定など)

1. LD50/LC50 : Probit法
2. 一般状態 : Fisherの確率計算法
3. 体重 : 共分散分析およびDunnettの多重比較
4. 摂餌量および摂水量: 分散分析およびDunnettの多重比較
5. 血液検査 : 分散分析およびDunnettの多重比較あるいは
Kruskall Wallisの順位検定の後Mann-WhitneyのU検定
6. 生化学的検査 : 分散分析およびDunnettの多重比較
7. 尿検査 : Kruskall Wallisの順位検定およびMann-WhitneyのU検定
8. 臓器重量 : 分散分析およびDunnettの多重比較

上記の統計処理法は、1群の例数が雌雄各3あるいは4のイヌの試験でも使用する。

しかし、非常に標本数の少ない場合には、試験計画により(用量の増加)あるいはデータの特性により(正規分布)傾向検定あるいは無作為化検定を用いる。

HRCにおける一般毒性の統計解析法

HRCは専属の統計部門を持ち、ここでは試験結果を検討し、適切な統計法を選択し適用する。HRCは実験成績に必要な統計法は全て使える。

我々が推奨する定型的解析法に関する考えを以下に記す

全ての統計解析は雌雄毎にわけて行う。イヌやサルのように、1群の例数が少ない場合、雌雄のデータを合わせて再解析を行う。

摂餌量に関連したデータはケージまたはケネル毎に解析する。4、5匹飼いの場合も同様に行う。他のパラメータに関しては全て、個々の動物を実験の最小単位として解析を行う。

摂餌量のデータはケージまたはケネルの総数で解析する。4、5匹飼いの場合でも同様に行う。体重のデータは体重増加量で解析する。

下記に統計の手順は摂餌量、摂水量、体重、臓器重量および臨床病理学的データに対して用いる。

- (1) そのデータが主にひとつのparticular valueで構成されていたら、(相対的頻度のmodeが75%を越える)、modeから異なる値を持つ動物のproportionを適切な方法(通常頻度解析か他の方法に基づいて)で解析すべきである。
- (2) Barlett's test⁽¹⁾は処理群間の分散の差に対して用いる。有意差が(1%)認められたら、対数変換をし、より安定した分散が得られるかどうか試みる。
- (3) 有意な差が検出されないならば、(あるいは満足な変換が得られたら)一元配置の分散分析を行う。もし、分散に有意差が認められ、変換による結果も得られない場合、Kruskal-Wallisの順位検定⁽²⁾を行う。
- (4) 投与前のデータに関する以外は、用量依存的反応は分散分析の後、Student'sのt testおよびWilliams' test⁽³⁾を行う。たとえ、片方だけが観察された反応パターンに対してもっとも適切であると思われる場合も報告する。
Kruskal-Wallis analysisに続いてnon-parametric equivalents of t testとWilliams' test(Shirley's test⁽⁴⁾)を行う。

適応が可能であれば、以上の手順に続いて、分散分析に代えて共分散分析を用いるべきである。ほとんどのパラメータに対して、投与前のそのパラメータが適切な共分散となる。臓器重量に関しては、体重の違いが臓器重量に反映するという考えから、最終の体重を共分散として用いることができる。

死亡率はlogrank method⁽⁵⁾で解析する。selected tumorに関しては、発現率をIARCの勧告⁽⁶⁾に従って解析する。そのような場合、腫瘍の観察状況は病理学者によって確認すべきである。傾向検定を用いて、計画(すなわち最終目標)投与量を設定する。

BIO/DYNAMICSにおけるデータの解析と統計処理法

下記の統計処理法を適宜使用する。

I. 連続データの統計学的有意性については以下の方法で検定する：

(百分率については、適宜Cochran変換により計算および変換した後アークサイン変換を行う。その後変換前の百分率および変換後の百分率の両方について統計学的有意差を検定する。変換は、統計学的有意差があった場合にのみ記録する。)

II. Bartlett の等分散検定は群の同等性を決定するために有意水準1%で実施する。

1. 等分散の場合、いずれの群においても結果に差はないという仮説を一元配置分散分析によって検定する。もし一元配置分散分析が有意であれば、対照群とどの群との間に差があるのかをDunnett法により検定する。用量相関性および適合性の検定は直線逆数法により行う。全ての統計解析は5%あるいは1%の有意水準で行う。
2. 不等分散の場合、ある処理によって生じた効果が同じであるかどうかについてKruskal-Wallisの検定(ノンパラメトリック)を行う。もし有意差がある場合は、Dunnの順位和検定により対照群とどの群とに差があるのかを決定する。結果に順位性があるかどうかについてはJonckheerの検定を行う。全ての統計解析は5%あるいは1%の有意水準で行う。

III. 出現率データの統計学的有意性については以下の方法で検定する：

まず、各群の出現率に差があるかどうかについてカイ二乗検定により決定する。標準的な統計処理を行うなかで、5以下の期待度数があるセルのある場合、このステップは処理から除く。次に2×2のFisherの確率計算法により各々の処理群と対照群とを比較する。さらにArmitage検定により用量による一連の傾向を分析する。全ての統計解析は5%あるいは1%の有意水準で行う。

統計解析法

全ての統計解析は、投薬群と対照群との比較のために行い、 $P \leq 0.05$ および $P \leq 0.01$ の確率で有意な場合平均値にそれを記す。平均値には全て標準偏差(SD)をつける。統計解析はすべてVAXコンピュータを用いて行うものとし、SAS あるいはin-house統計解析ソフトを利用する。

試験の各時点で得られた体重、摂餌量、臨床病理学的検査値、臓器重量(絶対重量、相対重量、脳重量)の全てのデータに関しては、Bartlettの等分散検定、分散分析(一元配置分散分析)を行い、有意差を判断するためSteelの述べた適当なT検定(等分散の場合および不等分散の場合)あるいはTorrieの用いたDunnettの多重比較検定、Bonferroniの補正を使った対比分析を実施する。

ノンパラメトリック手法が必要な場合は、ConoverとImanの述べた順位変換を行う。全ての平均値は、標準偏差および比較する群内の動物数と関連性を有する。

腫瘍発生率のデータの分析は、Buffら(1988)が"Carcinogenesis Studies, Results of 393 Experiments on 104 Chemicals from the U.S. National Toxicology Program."で述べた方法を用いる。これらの方法には、生存表分析、Hoel-Walburgの腫瘍発生率分析、Fischerの確率計算法、およびCochran-Armitageの傾向分析が含まれる。

IV 検査項目における異常値の判断基準 (1)

[ヒストリカルデータとの比較] (39)

- バックグラウンドデータの ± 2 S.D.から判断する。(6)
- バックグラウンドデータを利用して判断する。
- 有意差がみられ、かつバックグラウンドデータから逸脱した値は異常とする。
- 有意差のある項目の経時的なデータの推移、関連項目の検査結果、バックグラウンドデータとの差等から判断。
- 対照群との比較により。(26)
 - *なおかつ投与前値との比較を行って判断する。また、変動幅との比較、バックグラウンドデータとの比較によっても判断している。
 - *さらに当研究所のバックグラウンドデータとの比較を行った上で判断する。
 - *バックグラウンドデータからみた正常範囲から他の検査項目を含めて総合的に判断する。(3)
 - *バックグラウンドデータや文献値の幅を考慮して判断している。(4)
 - *バックグラウンドデータが集まれば参考にすることも考えている。
 - *バックグラウンドデータと比較(平均 ± 2 S.D.)。イヌではMAX、MINも考慮。また、大動物では事前値と比較し、時系列的变化もみる。一部、文献データも利用。
 - *バックグラウンドデータとの比較。個体差がある場合、事前値とも比較。(2)
 - *バックグラウンドデータの ± 2 S.D.以上を境界値、3 S.D.以上を異常値とする。
 - *用量相関性、他検査項目との関連、バックグラウンドデータ等を考慮。
 - *関連項目の変動、前値との比較、バックグラウンドデータ等により総合判断する。
 - *対照群の値の妥当性についてはバックグラウンドデータを参考にする。
 - *ヒストリカルデータも考慮に入れる。(4)
 - *ヒストリカルデータとの比較、用量相関性から判断。大動物は事前値からの変動、対照群の個別値の変動も考慮。
 - *ヒストリカルデータ ± 2 S.D.。(2)
 - *ヒストリカルデータ(mean ± 2 S.D.または5~95%)。
 - *1)対照群との比較、2)ヒストリカルデータの範囲内であるか否か、またはそのバラツキ(mean ± 2 S.D.)より、1)を優先し、最終的に2)の判定を行う。
- 対照群またはバックグラウンドデータの ± 2 S.D.を基準として判断する。
- 1)動物種および系統におけるバックグラウンド値のバラツキと上下限值、
2)試験の対照群における測定値のバラツキと上下限值、
3)成書等に記載されている項目の測定値の標準範囲におけるバラツキと上下限值、
4)1)~3)の3項目から外れた個体の群内の匹数、
5)被験物質の薬効、から総合的に判断する。
- ヒストリカルデータの ± 2 S.D.を正常値としている。
- 血液学的検査および血液生化学的検査については、ラット、マウスではバックグラウンドデータの ± 2 S.D.(または5~95%)の範囲を基準とし対照群との平均値の差の検定により判断する。イヌ、サルではバックグラウンドデータの ± 3 S.D.(または1~99%)の範囲を基準とし投薬開始前からの変動率により判断する。臓器重量については、ラット、マウスでは対照群との差の検定により、イヌ、サルではバックグラウンドデータとの差の比較により判断する。その他の検査項目については確定した基準はない。

IV 検査項目における異常値の判断基準 (2)

[対照群との比較] (37)

●対照群との比較により。(32)

- *なおかつ投与前値との比較を行って判断する。また、変動幅との比較、バックグラウンドデータとの比較によっても判断している。
 - *さらに当研究所のバックグラウンドデータとの比較を行った上で判断する。
 - *バックグラウンドデータからみた正常範囲から他の検査項目を含めて総合的に判断する。(3)
 - *バックグラウンドデータや文献値の幅を考慮して判断している。(4)
 - *バックグラウンドデータが集まれば参考にすることも考えている。
 - *バックグラウンドデータと比較(平均 ± 2 S.D.)。イヌではMAX、MINも考慮。また、大動物では事前値と比較し、時系列的变化もみる。一部、文献データも利用。
 - *バックグラウンドデータとの比較。個体差がある場合、事前値とも比較。(2)
 - *バックグラウンドデータの ± 2 S.D.以上を境界値、3 S.D.以上を異常値とする。
 - *用量相関性、他検査項目との関連、バックグラウンドデータ等を考慮。
 - *関連項目の変動、前値との比較、バックグラウンドデータ等により総合判断する。
 - *ヒストリカルデータも考慮に入れる。(4)
 - *ヒストリカルデータとの比較、用量相関性から判断。大動物は事前値からの変動、対照群の個別値の変動も考慮。
 - *ヒストリカルデータ ± 2 S.D。(2)
 - *ヒストリカルデータ(mean ± 2 S.D.または5~95%)。
 - *1)対照群との比較、2)ヒストリカルデータの範囲内であるか否か、またはそのバラツキ(mean ± 2 S.D.)より、1)を優先し、最終的に2)の判定を行う。
 - *対照群や無処置群と比較して差がみられ、さらに用量相関性が認められる場合に異常と判断する。
 - *対照群の ± 2 S.D.。
 - *同一群内でのバラツキを考慮。
 - *例数が少ないイヌ等の場合には、個体毎に事前値との比較を重点に評価している。
 - *対照群の値の妥当性についてはバックグラウンドデータを参考にする。
- 対照群またはバックグラウンドデータの ± 2 S.D.を基準として判断する。
- 1)動物種および系統におけるバックグラウンド値のバラツキと上下限值、
2)試験の対照群における測定値のバラツキと上下限值、
3)成書等に記載されている項目の測定値の標準範囲におけるバラツキと上下限值、
4)1)~3)の3項目から外れた個体の群内の匹数、
5)被験物質の薬効、から総合的に判断する。
- 血液学的検査および血液生化学的検査については、ラット、マウスではバックグラウンドデータの ± 2 S.D.(または5~95%)の範囲を基準とし対照群との平均値の差の検定により判断する。イヌ、サルではバックグラウンドデータの ± 3 S.D.(または1~99%)の範囲を基準とし投薬開始前からの変動率により判断する。臓器重量については、ラット、マウスでは対照群との差の検定により、イヌ、サルではバックグラウンドデータとの差の比較により判断する。その他の検査項目については確定した基準はない。
- 対照群と各群をstudent's t testにより検定し、有意水準5%以下の値について三段階に評価している。
- 対照群との比較で統計学上の差(5%以上)ができれば、いずれの場合も異常値とする。ただし、異常値が偶発的か、生物学的に意義があるか、毒性学的に意義があるか等については、総合的に、他の毒性学的パラメータの変動、用量依存性、他の毒性試験の結果、背景データ、同種同効品の情報を基に試験責任者が判断する。

IV 検査項目における異常値の判断基準 (3)

[事前値との比較] (11)

- イヌなど、事前値がとれるものについては、事前値も参考にする。(3)
- 大動物の場合は、投与前の $\text{mean} \pm 2\text{S.D.}$ を正常範囲とすることもある。
- 対照群との比較により。(7)
 - *なおかつ投与前値との比較を行って判断する。また、変動幅との比較、バックグラウンドデータとの比較によっても判断している。
 - *バックグラウンドデータと比較(平均 $\pm 2\text{S.D.}$)。イヌではMAX、MINも考慮。また、大動物では事前値と比較し、時系列的变化もみる。一部、文献データも利用。
 - *バックグラウンドデータとの比較。個体差がある場合、事前値とも比較。(2)
 - *関連項目の変動、前値との比較、バックグラウンドデータ等により総合判断する。
 - *ヒストリカルデータとの比較、用量相関性から判断。大動物は事前値からの変動、対照群の個別値の変動も考慮。
 - *例数が少ないイヌ等の場合には、個体毎に事前値との比較を重点に評価している。

[その他]

- 明確な基準は設定していない。(2)
 - *統計学的有意差、ヒストリカルデータの範囲内か否か、対照群との差の程度、用量相関性の有無、個別データのチェックを目安に判断。
 - *個体の総合的判断(他項目での値等より)およびバックグラウンドデータを参考に判断。
- 試験毎に、個別別データをプロットして全体の動きを把握し、異常値の判断基準を設定している。
- 質問の”異常値”を”はずれ値”にとらえた回答。(2)
- 異常値の原因から判断。(再現性の確認などから。)?

酵素阻害剤 X_1 の薬効評価に用いた多重比較法の問題点について

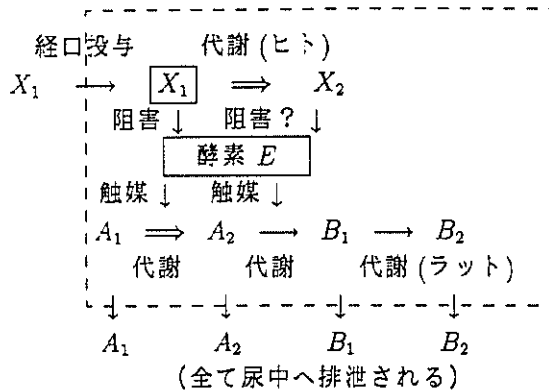
Q. (株) 大塚製薬工場 倍味 繁

A. 神戸大学発達科学部 稲葉 太一

(背景)

被験物質 X_1 は、体内で物質 $A_1 \rightarrow A_2 \rightarrow B_1$ を触媒とする酵素 E の阻害剤である。
(ラットではさらに他の酵素により、 B_1 のほとんどが B_2 に転換される。図 1)

図 1. 被験物質 X_1 の酵素 E 阻害 (模式図)



X_1 の臨床試験 (ヒト) において、 X_1 のほとんどが代謝物 X_2 に転換されることが示された。そこで、 X_2 の酵素 E 阻害作用を調べるために、酵素 E 活性の指標である尿中 $(A_1 + A_2)/(B_1 + B_2)$ 比をラットで測定したところ表 1 に示す結果を得た。

表 1. 尿中 $(A_1 + A_2)/(B_1 + B_2)$ 比に及ぼす X_1 および X_2 の影響

| 薬物 (数字は投与量、mg/kg 体重) | 投与 経路 | 尿中 $(A_1 + A_2)/(B_1 + B_2)$ 比 ($\times 10^{-3}$) |
|-------------------------|----------|--|
| 溶媒対照 C_1 | 経口 | 0.21 \pm 0.36(注) |
| 被験物質 X_1 | 10 経口 | 6.50 \pm 1.64 |
| | 100 経口 | 27.33 \pm 7.72* |
| | 1000 経口 | 56.99 \pm 9.98** |
| | 比較対照 Y | 10 経口 |
| 溶媒対照 C_2 | 皮下 | 0.36 \pm 0.79 |
| X_1 の代謝物 X_2 | 15 皮下 | 5.05 \pm 1.08** |
| | 30 皮下 | 6.45 \pm 1.01** |
| | 60 皮下 | 7.68 \pm 1.06** |

(注) データは平均値と標準偏差で示した。

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$: 各溶媒対照群と有意差あり (by Dunnett test, 2-side)

X_1 と X_2 の投与量および経路が異なるのは、 X_2 の吸収率が経口では非常に低く、満足できる血中濃度が得られなかったためである。通常生体内では A_1, A_2 は速やかに B_1 および B_2 に転換されるため、正常動物では尿中 $(A_1 + A_2)/(B_1 + B_2)$ 比はほぼ 0 になる。また、比較対照 Y は現在市販されている酵素 E の強力な阻害剤であり、実験の精度を知るための陽性対照群として用いた。

得られた結果について、各溶媒対照群との有意差検定を Dunnett の多重比較法により行った。 X_1 の 10mg/kg 群と X_2 の 15, 30mg/kg 群は平均値でほぼ同等であるにもかかわらず、 X_1 では有意差がないと判定された。

(質問)

- 1) このような場合、どういった評価をくたせばよいのでしょうか。
- 2) 用いた検定法 (Dunnett の多重比較法) は妥当でしょうか。もし妥当でなければ、どういった手法を用いればよいのでしょうか。
- 3) 陽性対照 Y は除いて検定すべきでしょうか。

(回答)

まず $(A_1 + A_2)/(B_1 + B_2)$ 比で薬効評価を行うこととする。 X_2 は等分散で、そのまま Dunnett の片側検定 (バラ) をすれば良いから、以後 X_1 について詳しく解説する。

1) データのグラフ化

生データをグラフに書き、外れ値の有無、各群のバラツキを見る。例えば、 X_1 の 3 つの用量群では、バラツキが対照群のそれと大きく食い違っていて、等分散を前提とする Dunnett 検定は不適切であることを、グラフから見てとることが必要である。

2) 如何に解析するか?

如何に解析すれば、生データの本質を損なわずにまとめられるかを考える。 X_1 のように等分散でなく、平均が大きい群に対してバラツキも大きい場合は、測定値の対数をとりたい。けれども、対照群には 0 のデータが複数個あるので、そのまま対数をとることが出来ない。通常、このような場合、次の 3 つの方法が考えられる。

- 1) 0 のデータに対して、検出限界の半分で置き換えて対数をとって解析する。
- 2) ベキ変換 ($x^{\frac{1}{2}}, x^{\frac{1}{3}}, x^{\frac{1}{4}}$ 等) を施し、それらの内、等分散に近いもので解析する。
- 3) 変換がどうしてもうまくいかない時は、ノンバラ手法 (このデータの場合例えば、Steel の検定 [1, p.102]) で解析する。

X_1 の検出限界は無いらしいので、1) は避けることにする。2) については、 $x^{\frac{1}{2}}, x^{\frac{1}{3}}, x^{\frac{1}{4}}$ のいずれもほぼ等分散になっているので、 $x^{\frac{1}{2}}$ を採用することにした。また、このグラフはほぼ直線関係になっていたし、外れ値も特に見当たらなかった。(他の変換もほぼ同様の結果であった。)

3) その他気付いたこと。

- 1) この実験は、用量とともに反応が単調にあるという確信のない状況だと判断し、傾向のある対立仮説の下での検定は考えないことにする。
- 2) 陽性対照 Y は、実験全体の信頼性を見るために使うべきであり、 X_1 と X_2 の評価の時は除くべきである。
- 3) X_1 と X_2 は、どちらも酵素 E の阻害に効いていると判断する。
- 4) 検定をする際には、測定値が、正常時はほぼ 0 で負の値はとらないから、片側検定で行うべきであろう。
- 5) 対照群は、どのくらいの用量に相当するのかを調べたい。これは、ベキ変換後モデルを 1 つ固定して直線回帰によって求めることが出来る。ただし、外挿になるのであまり過信せず参考程度にとどめるのがよいと思う。(X_1 に $x^{\frac{1}{2}}$ を施したデータからは、1.2 くらいに相当するという結果が出た。)
- 6) ノンバラの Dunnett 検定 (付録参照: 併合順位 [1, p.111] を用いる方法) は、そのままでは使い物にならない。というのは表 2 を見れば分かるように、もし用量反応関係

(付録) ダネット型の多重比較 (ノンバラ) の手順 [お勧めできない手法です!!]

[基本手順]

この手法で扱うデータは次の形のものである。

第 1 群: 対照群 $x_{11}, x_{12}, \dots, x_{1n}$

第 2 群: 処理 A 群 $x_{21}, x_{22}, \dots, x_{2n}$

.....

第 a 群: 処理 @ 群 $x_{a1}, x_{a2}, \dots, x_{an}$

ここで説明する手法は、対照群のような基準になる群と、それに比較される $a-1$ 個の群とがあつて、基準群の中央値と他の群の中央値のどれかとの差があるかどうかを判定するためのものである。正規分布が仮定できない場合や、等分散でない場合などに用いることが可能ではあるが、用量反応関係があるときに低用量群の反応の検出力が著しく低いので、このままでは使い物にならない。

手順 1) $an = N$ 個のデータを大きさの順に並べ、小さいほうから $1, 2, \dots$ と順位をつけ、各数値をその順位で置き換える。置き換えた順位データを次の記号で表そう。

第 1 群: 対照群 $r_{11}, r_{12}, \dots, r_{1n}$

第 2 群: 処理 A 群 $r_{21}, r_{22}, \dots, r_{2n}$

.....

第 a 群: 処理 @ 群 $r_{a1}, r_{a2}, \dots, r_{an}$

手順 2) 各群の平均順位 $\bar{r}_1, \bar{r}_2, \dots, \bar{r}_a$ を次の式で計算する。

$$\bar{r}_1 = (r_{11} + r_{12} + \dots + r_{1n})/n$$

$$\bar{r}_2 = (r_{21} + r_{22} + \dots + r_{2n})/n$$

.....

$$\bar{r}_a = (r_{a1} + r_{a2} + \dots + r_{an})/n$$

手順 3) 有意水準を定める。これを α とする。

手順 4) Dunnett の片側パーセント点の表 [2, p.260-2] より、棄却限界値 $d(a, \infty, \alpha)$ を求める。

手順 5) 同順位がない場合、

$$\bar{r}_i - \bar{r}_1 \geq d(a, \infty, \alpha) \sqrt{\frac{a(an+1)}{6}}$$

ならば、第 i 群の中央値と第 1 群の中央値とは、有意な差があると判定する。

[解説]

- 1) ノンバラ手法である。
- 2) 各群の大きさが等しいときに用いる手法である。
- 3) 処理群の間に順序がない場合の手法である。
- 4) 同順位のあるときは、平均順位を用い、右辺を次のように修正する。

$$d(a, \infty, \alpha) \sqrt{\frac{n(N-1)}{2} \sum (r_{ij} - \frac{N+1}{2})^2}$$

【富士写真フイルム提携】

フジカラーインスタントプリント 「ピクトロスタット」の活用法を聞く

お話： 尾崎善孝（第一製薬(株)試験研究センター）
富士写真フイルムインスタントプリント
システムグループ

第59回定例会（1994年7月2日）の少し前に富士写真フイルムから電話が入った。同社で開発したインスタントプリントシステム「ピクトロスタット300」の紹介を医薬安全研において行いたいと言う。当会についてはピクトロスタットを導入した第一製薬から教えてもらったとのこと。59回定例会でパンフレットを配布したりパネルの展示・説明を行ったのはそのためである。

その後、第一製薬を取材して会員にピクトロスタットを紹介しようという企画が持ち上がった。小生も興味があったし、会員にお知らせする価値のある情報であると判断した。そこで、第一製薬株式会社試験研究センター尾崎善孝氏をお訪ねし、ピクトロスタット導入の経緯から使い心地、利用法までお話を聞く企画が実現した。以下そのインタビューを掲載する。会員各位のご参考になれば幸いである。



ピクトロスタット導入の経緯

- ：第一製薬さんでピクトロスタットを導入したきっかけから教えてください。
- 尾崎：私は直接知らなかったのですが、回りの人がこの装置を病理学会で見たらしいのです。そして非常に便利だという報告が入ったのが一つのきっかけなのです。そして各研究所の人達が起案し最初総務に持っていったら、「コピー機とは違い、研究用である」ということで私ども（試験研究センター）が起案を頼まれたのです。総務にはAカラーというコピー機が入っているのですが、ピクトロスタットは研究用の機器として立ち上がったのです。
- ：それで尾崎さんの部署が管轄することになったのですね。

尾崎：私どもは研究所の支援業務が集まっているセクションなのです。したがって共用機器の管理も任される訳です。

—：導入はスムーズに行ったのですか。

尾崎：慣れるまでに約1ヶ月、条件設定を私が行いました。できること、できないことを整理して、今では大方できるようになりました。

条件設定と言っても結局ボジの濃い薄いがあるだけで、普通に撮れているものでしたらほぼ問題はありません。

—：価格は150万円するのですが、この点は高価ではなかったのですか。

尾崎：値段は安い方です。

—：安いですか!?

尾崎：ラボに写真を出した時に比べ、1枚当たりの単価はかなり安く、またその場で即応できるのがメリットになるのです。A4判1枚当たり200円弱ですが、自分の欲しいデータがその場で手に入りますからね。

研究の場合は即、その場でデータが欲しいとか、明日そのデータを持って報告したいというケースがあります。そのときの対応が非常に楽になるのです。これはお金では替えられないですよ。

拡大・縮小のできるものが強味です。学会では小さい写真では意味がないですから。それに皆さん切羽詰まって締切間際にやっているでしょ。

—：分かります。

尾崎：そんな対応がものすごく早くできるんです。今はお金よりも時間が貴重になってますから。特に週休2日になって以来。

—：だから150万円では安い。

尾崎：安いですよ。無論、コスト、オプションなどは調べました。最初は本体を購入し、その後使ってみて用途の広さに気が付き、付属品を順次買い足してきたのです。

—：すると、わが医薬安全性研究会の会員にも知らせてやるとよさそうですね。

尾崎：割と知らない人が多いんですよ。

富士：まだまだPRが足りない。



尾崎善孝主任研究員



コピー感覚で使える

— : 使い方で困ったことなどは?

尾崎 : ないんですよ。

— : コピー感覚で使えますか?

尾崎 : それよりも簡単な感じですね。ただ、ネガの状態によっては条件設定をいろいろと行わなくてははいけません。しかし、色の調整と濃度の調整で対応できるので便利です。基本ソフトは入っていますから、色調整を施すのは簡単にできるのです。

— : 実際に使う方は個人個人ですか?

尾崎 : 個人が立上げから最後まで全部処理するスタイルを採っています。

— : ほんとにコピー機がそこにあるという感じで。

尾崎 : そうです。今まで使った集計をみると月平均530枚ぐらいですね。

— : 実際どれくらい使っているかに関心があったのですが、やはりかなりの数ですね。

富士 : 530枚とは多い方ですね。一般のカメラ店が店頭サービスとして導入した場合、よく出る店で500~2000枚/月ですから。店頭のコピーショップに匹敵します。

尾崎 : うちの場合、使っている月はずっとやっているのです。学会間近だと1000枚ぐらいいきます。今月のような休みの多い月でも500枚はいますから。増える可能性はあっても減ることはないですね。

— : 今後、学会以外でも用途が広がっていくでしょうか。

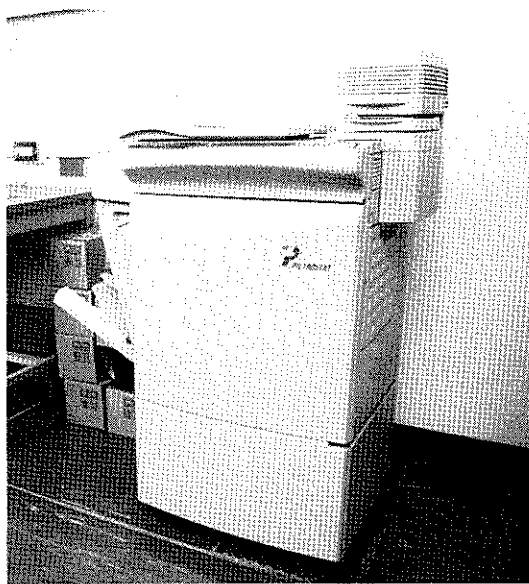
尾崎 : 社内に口コミで広がっていますね。立上げも簡単ですから。スイッチ入れて暗唱番号入れればOKですからね。

富士 : 外注に出していると急いでいても丸1日かかる訳ですから便利だと思います。

— : 第一さんとどこに出すのですか。

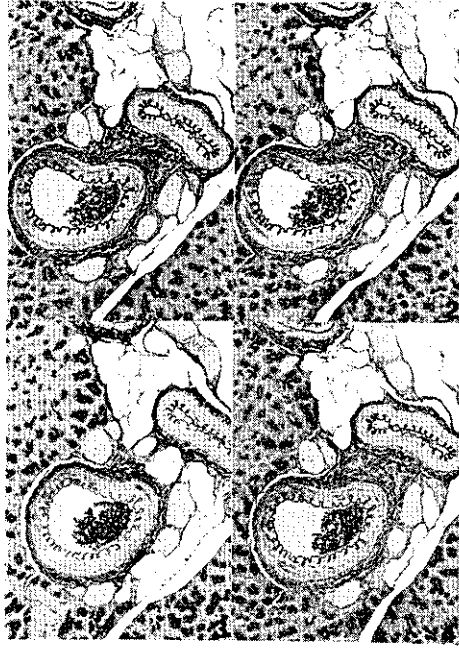
尾崎 : 出入りの写真屋を2~3指定して毎日来てもらっています。それでも仕上げは早くて翌日です。

— : それで仕上がりがよければいいですが。



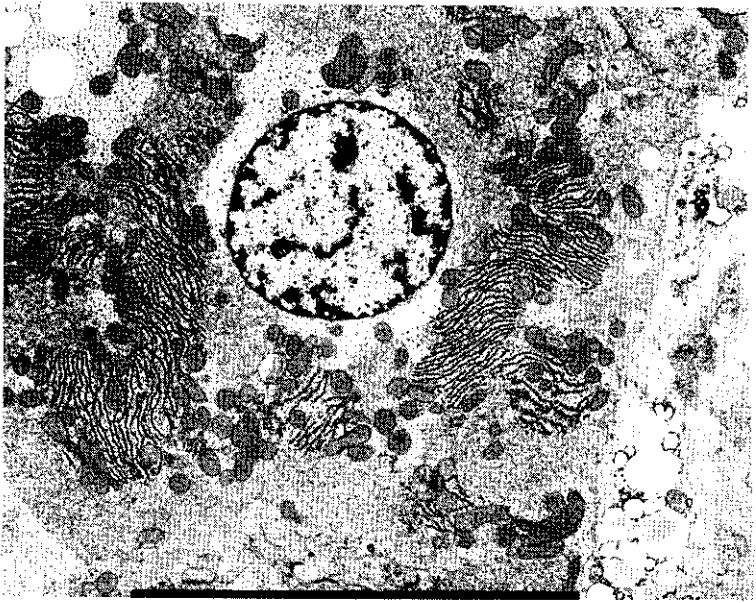
ビクトロスタット本体

(小型のコピー機と同じくらい)



-16-

アルデヒドフクシン染色の各色素での比較
 (掲載写真はいずれもカラー)



2+4
 37-42
 X100

電顕プリント写真からの拡大 (肝臓)

尾崎：かなりやり直しをさせますよ。見本を入れても駄目なんです。ピクトロだとそのロスがない、というか撮り直しがすぐできるというのは大きいですね。それに、今までは番号や矢印を写真に1枚1枚貼り付けるという手間のかかることをやっていたのです。10部作ったら10部に貼り付けていた訳です。



ピクトロでひろがる用途

—：では、次にこんなことにも使っているという具体例を紹介して下さい。

尾崎：例えば解剖した臓器がそのまま撮れます。深度が結構あるのですがそのまま上に乗せて撮ることができます。

—：なるほど、すると今までは？

尾崎：接写していたのです。それがモノを持ってきてそのまま撮れますからね。胎児の骨格標本も撮れるし、もちろんプレバートからスライドフィルムからのように直接拡大が撮れますね。あの小さいプレバートがA4判の大きさになりますから。あれはすごいものですよ。

—：学会発表だけでなく、研究の現場で毒性の評価にも使えますね。

尾崎：できます。プレバートから起こした写真を画像解析装置にかけ、各種の定量・定性分析ができます。今までは顕微鏡写真を撮り、プリントしたものを画像解析に読ませていたのです。切片からもできますがピクトロで撮ってから必要な所を拡大して見ることもできます。

—：使い方を工夫すると仕事の流れも変わるということですね。

尾崎：そうです。例えばMRIのフィルムは一旦複写してそれを現像していたのですが、ピクトロですと、特殊なシャーカステンでバックライトをかけますが、それできれいに立ち上がります。

あるいは胃カメラのフィルム（特殊な16mm）の場合、外注だと現像に1週間、プリントでさらに1～2週間かかります。ピクトロなら現像期間だけで済みます。時間の問題が一番大きいと思います。

—：意外に写真のことは写真屋にと、あきらめている所があるかも知れませんか。

尾崎：実はそうではないのです。

—：プレゼンテーションで何か変わってきた点などありますか。

尾崎：今までは1枚の写真を回覧する程度でしたが、ピクトロによって会議の出席者は直接見られるのは大きなメリットですね。再現性はいいですからね。

富士：従来のPPCカラーコピー機によるカラーOHPは色が硬かったり薄かった

りする難点がありましたからね。

尾崎：会議の5分前でもピクトロで撮って見せられます。

富士：写真プリントを回覧するよりは、ずっと迫力のある大きな画像でプレゼンテーションができます。

尾崎：究極はリバーサルさえ撮っておけばピクトロから多くが立ち上げられますので、外に出すプリントは少なくてすむのではないのでしょうか。リバーサルの方が色合いはきれいですからね。

—：カラーコピーと比較することはありますか。

尾崎：いや特に気にしていません。ピクトロの方が精度がいいですからね。Aカラーは枚数が多くて、ちょっとした冊子に使う場合です。

病理は写真が命ですから、きたないと評価できません。その点、差別化しています。総務の方は簡単で大量に出すものだったらAカラーでいきます。だから使い方は違いますね。

—：長時間、ありがとうございました。

(1994年9月6日)

【商品データ】

○正式商品名

フジカラーインスタントプリントシステム

ピクトロスタット 330

ピクトロスタット 100

○問合せ、資料請求先

〒141 品川区西五反田3-6-30

(株)フジカラーサービス

映像システム部 担当：奥山 博

根岸光治

TEL：03-3493-6811

FAX：03-3491-2380

第59回定例会出席者名簿

日時：1994年7月21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

- | | |
|--|--|
| <p>*岩崎 学（成蹊大学） *大橋 靖雄（東京大学） *小宅 正（関東通信病院） *橋本 修二（国立公衆衛生院）</p> | <p>*福島 雅典（愛知がんセンター） *望月 真弓（北里大学病院） *吉村 功（東京理科大学）</p> |
| 1 松本 一彦 日本たばこ | 46 栗原 律子 エーザイ(株) |
| 2 田中 健 (株)日本科学技術研修所 | 47 佐藤 昇 ファイザー製薬(株) |
| 3 野田 勉 大阪市立環境科学研究所 | 48 坂本 豊 武田薬品工業(株) |
| 4 小林 克己 食品農医薬品安全性評価センター | 49 大石 正平 科研製薬(株) |
| 5 中曽根 清 (株)実医研 | 50 松本 正人 明治製菓(株) |
| 6 山下 哲司 ロート製薬(株) | 51 佐藤 景 小玉(株) |
| 7 長谷 文雄 日本ルセル(株) | 52 高田 昌樹 日本ロシュ(株) |
| 8 山岡 秀明 住友化学工業(株) | 53 林 貢平 藤沢薬品工業(株) |
| 9 池田 陽一 (株)ミドリ十字 | 54 旦 喜夫 山之内製薬(株) |
| 10 高橋 昌三 日本チバガイギー(株) | 55 石原 信夫 東北労災病院 |
| 11 今井 節夫 (財)動物繁殖研究所 | 56 上田 孝宏 日清食品(株)中央研究所 |
| 12 吉田 秀信 北陸製薬(株) | 57 伊藤 博之 ファイザー製薬(株) |
| 13 小崎 章夫 サントリー(株) | 58 糟谷 信一 持田製薬(株) |
| 14 松永 洋二 鳥居薬品(株) | 59 酒井 弘憲 三菱化成(株) |
| 15 惣田 隆生 塩野義製薬(株) | 60 渡部 浩治 山之内製薬(株) |
| 16 北川 法子 日本シューリング(株) | 61 山崎 政行 日本レダリー(株) |
| 17 徳富 淳 協和発酵工業(株) | 62 楠 正隆 (株)ミヤリサン生物医学研究所 |
| 18 田村 博信 日本新薬(株) | 63 布能英一郎 関東学院大学 |
| 19 村野 弘行 持田製薬(株) | 64 稲葉 太一 神戸大学 |
| 20 東野 浩司 日本新薬(株) | 65 安達 健 森永乳業(株) |
| 21 清水 辰巳 キリンビール(株) | 66 坂下 総亮 メディテックインターナショナル(株) |
| 22 大橋 信之 (財)安評センター | 67 佐藤 和憲 マリンクロット・メディカル(株) |
| 23 石橋 直久 (株)ミドリ十字 | 68 岸本 淳司 サスインスティチュートジャパン |
| 24 中辻 堅造 明治製薬(株) | 69 新保 武 (株)ツムラ |
| 25 佐々木 貴 ファルミタリア・カルロエルバ(株) | 70 上原 秀昭 (株)ツムラ |
| 26 青柳 誠 ファルミタリア・カルロエルバ(株) | 71 花岡 裕吉 わかもと製薬(株) |
| 27 岸林 伸行 協和発酵工業(株) | 72 神谷 隆信 (株)薬効開発研究会 |
| 28 小原 直樹 大塚製薬(株) | 73 添田 幸広 (株)サンメディア |
| 29 井 洋一 ファイザー製薬(株) | 74 村山 淳 杏林製薬(株) |
| 30 北村 知宏 山之内製薬(株) | 75 渡辺 智昭 科研製薬(株) |
| 31 野村 護 第一製薬 | 76 矢田 武 協和発行工業(株) |
| 32 田村 友子 ファルミタリア・カルロエルバ(株) | 77 吉池 通晴 第一製薬(株) |
| 33 矢島 勉 持田製薬(株) | 78 豊島 恵一 ヤンセン協和(株) |
| 34 松林 哲夫 昭和薬科大学 | 79 鈴木 博之 協和メディアサービス(株) |
| 35 渡辺 博且 | 80 高峯 真穂 協和メディアサービス(株) |
| 36 光森 達博 鐘紡(株) | 81 瀬川 光久 スリーエムヘルスケア(株) |
| 37 原田 敏博 キッセイ薬品工業(株) | 82 佐々木 富男 ワイス・エーザイ(株) |
| 38 渡辺 隆生 興和(株)富士研究所 | 83 内田 浩伸 日本シューリング(株) |
| 39 滝沢 博 協和発酵工業(株) | 84 西山 賢一 帝国製薬(株) |
| 40 鶴亀 隆之 鐘紡(株) | 85 山内千賀雄 藤本製薬(株) |
| 41 和気 洋一 中外製薬(株) | 86 角元 慶二 大塚製薬(株) |
| 42 池田 高志 帝国臓器製薬(株) | 87 高宮 裕児 オリパス光学工業(株) |
| 43 山下 和昭 森下ルセル(株) | 88 安藤 聡美 ローヌ・ブーランローラー(株) |
| 44 長谷川 要 日本レダリー(株) | 89 鷲見 裕 栄研化学(株) |
| 45 平河 威 三井製薬工業(株) | 90 岡田 清伸 東レ(株) |

| | | | | | |
|-----|-------|-------------------|-----|-------|-------------------|
| 91 | 丹羽 源男 | 日本歯科大学 | 145 | 中沢 紀恵 | 協和発酵工業(株) |
| 92 | 西村 毅 | 栄研化学(株) | 146 | 服部 英里 | 協和発酵工業(株) |
| 93 | 半田 修 | 住友製薬(株) | 147 | 大垣 芳孝 | ヤンセン協和(株) |
| 94 | 鈴木 芳夫 | 日本ケミファ(株) | 148 | 神島 徹也 | オリンパス光学工業(株) |
| 95 | 立岡 雅子 | 谷中調剤薬局 | 149 | 寺田 直史 | (株)三和化学研究所 |
| 96 | 武田 量雄 | (株)三菱化成安全科学研究所 | 150 | 青山 美紀 | (株)三和化学研究所 |
| 97 | 野田 義寛 | テルモ(株) | 151 | 鷹見 勲 | サンド薬品(株) |
| 98 | 山田 雅之 | 富士レビオ(株) | 152 | 須賀 幸雄 | 帝人(株) |
| 99 | 松本 道治 | 日本バイオアッセイ研究センター | 153 | 牛田 勉 | 藤沢薬品工業(株) |
| 100 | 林 達也 | (株)メニコン | 154 | 弓場 厚次 | 三生薬品 大宮営業所 |
| 101 | 清水 明文 | (株)科学飼料研究所 | 155 | 伊藤 裕 | 藤田保健衛生大学病院 |
| 102 | 古川 敏仁 | (株)エスアールエル | 156 | 岩崎 聡 | 藤沢アストラ |
| 103 | 松井 和浩 | 萬有製薬(株) | 157 | 山下 | 日本ルセル |
| 104 | 本川 裕 | キリンビール(株) | 158 | 平山耕一郎 | 三菱化成(株) |
| 105 | 永見 俊之 | 日本農薬(株) | 159 | 古畑亜由美 | 三菱化成(株) |
| 106 | 林 悦生 | 菅印乳業(株) | 160 | 三宅 秀 | (株)エス・アール・エル |
| 107 | 下井 信夫 | (株)ユックムス | 161 | 鈴木 清八 | 日本ミリポア(株) |
| 108 | 半田 淳 | 日本化薬(株) | 162 | 原 洋明 | 中外製薬(株) |
| 109 | 滝沢 毅 | 日本ロシュ(株) | 163 | 古閑 晃 | 日本チバガイギー(株) |
| 110 | 今溝 裕 | 旭化成工業(株) | 164 | 小山 由子 | 大正製薬(株) |
| 111 | 佐々木秀雄 | 旭化成工業(株) | 165 | 武井十志男 | 大正製薬(株) |
| 112 | 鈴木 稔 | 帝国臓器製薬 | 166 | 佐藤 嗣道 | 東京医科歯科大学 |
| 113 | 大塚 芳正 | 日本ロシュ(株) | 167 | 星井 向樹 | ノボ ノルディスク ファーマ(株) |
| 114 | 高橋 行雄 | 日本ロシュ(株) | 168 | 山中 直美 | ノボ ノルディスク ファーマ(株) |
| 115 | 山之内直樹 | 三井製薬工業(株) | 169 | 鈴木啓市郎 | ノボ ノルディスク ファーマ(株) |
| 116 | 平尾 | | 170 | 石田 理香 | ノボ ノルディスク ファーマ(株) |
| 117 | 山口 | | 171 | 杉本 敏男 | シュリング・ブラウ(株) |
| 118 | 津谷喜一郎 | 東京医科歯科大学 | 172 | 三溝 和男 | 望星築地薬局 |
| 119 | 坪内 春樹 | 藤本製薬(株) | 173 | 阿部いくみ | 三菱化成(株)総合研究所 |
| 120 | 広瀬美智代 | スミスクラインビーチャム製薬(株) | 174 | 吉田 賢 | ノボ ノルディスク ファーマ(株) |
| 121 | 野本 明子 | 明治製薬(株) | 175 | 西村 和夫 | 住友製薬(株) |
| 122 | 青木 康夫 | 大日本インキ化学工業(株) | 176 | 安田 | 住友製薬(株) |
| 123 | 鈴木 暁子 | 田辺製薬(株) | 177 | 斎田 文武 | イナリサーチ |
| 124 | 宮本 恵司 | サントリー(株) | 178 | 渡辺美智子 | 東洋大学 |
| 125 | 鈴木 睦 | キリンビール(株)医薬開発研究所 | 179 | 朝野 芳郎 | エーザイ(株) |
| 126 | 山高 明子 | 日本グラクソ(株) | 180 | 八須賀祐介 | はちすかクリニック |
| 127 | 越智 一元 | 日本ロシュ(株) | 181 | 竹内 俊子 | 萬有製薬(株) |
| 128 | 千場 敏男 | 生化学工業(株) | 182 | 堀江 | エーザイ(株) |
| 129 | 細田 将洋 | スリーエムヘルスケア(株) | 183 | 田代 勝之 | 菅印乳業(株) |
| 130 | 山口俊一朗 | 協和発酵工業(株) | 184 | 小山 義之 | 明治製薬 |
| 131 | 藤田 賢司 | 帝国臓器製薬(株) | 185 | 林 紘一 | 森下ルセル |
| 132 | 西 利道 | 大鵬薬品工業(株) | 186 | 安藤 正一 | 山之内製薬(株) |
| 133 | 安喜 孝行 | 大鵬薬品工業(株) | 187 | 向出 智美 | 東京大学 |
| 134 | 神岡 秀雄 | 杏林製薬(株) | 188 | 芳賀 敏郎 | |
| 135 | 辻 宏 | 中外製薬(株) | 189 | 松田 眞一 | 南山大学 |
| 136 | 遠藤 弘郎 | 呉羽化学工業(株) | 190 | 赤塚 | キリンビール(株) |
| 137 | 橋本ひろ子 | 関東通信病院 | 191 | 鈴木 | |
| 138 | 森川 和俊 | (株)ニッショー | 192 | 北沢 | |
| 139 | 辰野 彰欣 | (株)ニッショー | 193 | 島崎 | 三菱化成 |
| 140 | 正木 伸之 | ブリストルマイヤーズスクイブ(株) | 194 | 高橋 | |
| 141 | 積永 尚樹 | ブリストルマイヤーズスクイブ(株) | 195 | 平田 | 第一製薬 |
| 142 | 横井山繁行 | 旭化成工業 | 196 | 吉原 | 東京大学 |
| 143 | 坂尾 征二 | 協和発酵工業(株) | 197 | 小西 | 日本たばこ産業 |
| 144 | 小松 由紀 | 協和発酵工業(株) | | | |

〔事務局だより〕

59回定例会では「ソリブジンの相互作用情報の伝達に関する実態調査」の報告、60回では15周年記念講演会として「賢くトキシコキネティクスと付き合うためのシンポジウム」「佐久間昭先生に聞く」「ディベート：パラメトリック派 vs ノン・パラメトリック派」の開催と大きなイベントが続きました。その余勢を駆った訳ではないのですが、表紙の体裁を変えてみました。事務局の意欲の現れと受け取って下されば幸いです。

安全研の活動も毒性試験だけでなく、臨床試験から、さらには市販後まで広がっており定例会では毎回興味深いテーマが取り上げられています。体裁を変えたのを機に、今後ともできるだけその息吹を伝えていきたいと存じます。(M.O.)

医薬安全性研究会 会報NO.40

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

1994年11月30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 東京00180-1-71335

印刷・製本 平河工業社

医薬安全性研究会 会報

第40号 1994年11月

■目 次■

* 医薬安全性研究会スケジュール

一般毒性試験の統計手法における国際比較

| | |
|-----------------------------|----|
| 野村 護 | 1 |
| I. 検定方法が過去と現在で異なる理由(1)(2) | 7 |
| II. 統計処理上の問題点(1)~(6) | 11 |
| III. 統計処理の今後の取り組み方(1)~(4) | 22 |
| HRCにおける一般毒性の統計解析法 | 27 |
| IV. 検査項目における異常値の判断基準(1)~(3) | 30 |

酵素阻害剤X₁の薬効評価に用いた多重比較法の問題点について

| | |
|------------------|----|
| Q: 倍味 繁 A: 稲葉 太一 | 33 |
|------------------|----|

〔富士写真フイルム提携〕

フジカラーインスタントプリント「ピクトロスタット」の活用法を聞く

| | |
|-------|----|
| 尾崎 善孝 | 37 |
|-------|----|

| | |
|--------------|----|
| 第59回定例会出席者名簿 | 44 |
|--------------|----|

| | |
|--------|----|
| 事務局だより | 46 |
|--------|----|

編集

医薬安全性研究会

定価 1,030円