

ISSN 0288-2906

医薬安全性研究会 会報

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

Aug. 1995

No. 41



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

★『医学統計学の活用』発刊（9月末予定）

☆1995年10月21日（土）・・・・・・・・・・・・・・・・第64回定例会（総評会館）

☆1995年11月18日（土）〔予定〕・・・・データ解析中級講座「多重比較」（総評会館）

★『遺伝毒性試験用語集』刊行予定

☆1996年 1月27日（土）・・・・・・・・・・・・・・・・第65回定例会（総評会館）

★『薬効評価研究会記録集 第2集<評価尺度/用量反応関係>』刊行予定

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 サイエノディスト社 内

質問用紙

No. _____

御氏名		会員No	非会員	年 月 日
〈具体的状況〉				
〈質問内容〉				

(コピーしてお使い下さい)

シンポジウムを開催するにあたって

日本たばこ産業（株）医薬総合研究所 安全性研究所

松本一彦

最近、毒性研究者の間で交わされる会話の中で必ず取り上げられる話題はトキシコキネティクス（TK）である。別に新しい概念ではないにも関わらず、まるで新たに出現した問題であるかのように取り上げられている。毒性学を真剣に取り組んできた研究者は、なぜ今更？という感じで受け取っているに違いない。ただ、一つ問題なのは、それをGLPの中で実施しなければならないというICHのTKガイダンス（案）が昨年発表されたことにある。そのガイダンスもTKを薬物動態学的試験（PK）とは区別しており、不必要に詳細な試験を要求しているわけではない。「TKの焦点は主として毒性試験の結果を解釈することにあり、その対象物質の基礎的な薬物動態学的パラメーターを明らかにすることはない」としている。「全ての試験からTKデータを収集する必要はないかもしれない。―――のような場合にTKデータが有用であるかは、科学的判断にゆだねるべきである」と固定的な手段は要求していないが、実際にはGLP試験下で行わなければならない、分析方法の変更や、対象物質の変更があった場合は後追いTK試験によって、データの追加をする必要があると述べている。もちろん、投与処方や動物種、系統が変わった場合には改めて丁寧なTKを行う必要がある。

動物数も、マウスの癌原性3カ月予備試験を行う時はラットのように連続採血ができないので1時点1匹を使うことになり、6～8点の採血ポイントをとると1群4匹で投与初日と3カ月目の2時期で雌雄あわせると384～512匹を使うことになり飼育施設、労力からも安直には取り組めない数になる。ラットでも微量測定ができない場合は採血量が多くなりマウスと同数を必要とする。本当にそれほど多数の動物を使わなくては血中濃度のプロファイルがとれないのだろうか？ もっと統計学的にも正しい方法で合理的に匹数を減らす方法はないものだろうか？ 本シンポジウムではまず、米国に本社のあるウオーターズ（株）の鈴木清八先生にTKデータを得るためのValidationについてFDAの実態報告をしていただき、次いで、実際にPKの立場あるいは臨床の立場で同様な問題を検討している国立衛生試験所の鹿庭なほ子先生と日本ロシュ（株）の高橋行雄先生から毒性研究者へアドバイスをしていただき、賢くTKをこなしていく方法について討論したい。

本シンポジウムがTKを真剣に受けとめようとしている研究者に少しでも役に立てたら幸いである。

トキシコキネティクスとは？

トキシコキネティクスの定義

(ICHガイドライン案より) 松本一彦

「非臨床毒性試験の不可欠な構成要素として、または特別にデザインされた補助的試験のいずれかにおいて、全身の暴露を評価するために、薬物動態データを収集すること」。

(ガイダンス案より抜粋)

トキシコキネティクスの第一の目的は：

動物において得られた全身の暴露並びに全身の暴露と用量レベル及び毒性試験の時間経過との関係を記述すること。

二次的な目的は：

1. 毒性試験の中で得られた暴露を毒性所見と関連づけ、またこれらの所見と臨床における安全性との関連の評価に役立てること。
2. 非臨床毒性試験における動物種と投与処方を選択をサポートすること。
3. 毒性所見と合わせて、その後実施される非臨床毒性試験をデザインするのに役立つ情報を提供すること。

これらの目的は、個々の試験の実施期間中の適切な時点で実施される測定結果から、一種ないし数種の薬物動態パラメータを求めることで達成されるであろう。

ICH

International Conference on
Harmonization of Technical
Requirements for Registration
of Pharmaceuticals for Human Use:

ヒト医薬品承認審査の調和のための国際会議

ICHは優れた新医薬品の地球的規模での研究開発の促進と患者への迅速な提供を図るため、医薬品の品質、安全性、有効性の3分野における各種試験法を国際的に統一することを目的として作られた国際組織である。

構成メンバー

1. CEC: ヨーロッパ共同体事務局 (12カ国)
2. EFPIA: ヨーロッパ製薬団体連合会 (16カ国)
3. FDA: 米国食品・医薬品庁
4. PMA: 米国製薬協
5. MHW: 厚生省
6. JPMA: 日本製薬協

運営委員会 (Steering Committee: SC)

各団体代表者2名 + IFPA (国際製薬工業連合会) 2名 = 14名。下部組織として専門家委員会 (Expert Working Group: EWG) がある。

ハーモナイゼーション研究班

品質部会; 略

有効性部会; 略

安全性部会;

癌原性試験ならびに反復投与毒性試験の適用とその評価法

トキシコキネティクスの国際的調和

生殖発生毒性試験法ガイドライン

変異原性試験法の国際的標準化のためのデータベース

実験動物による雄受精能評価法

毒性試験関連用語の国際的ハーモナイゼーション

ICH-1; ベルギー (ブリュッセル) 1991-11

ICH-2; 米国 (オーランド) 1993-10

ICH-3; 日本 (東京) 1995-11 予定

Step 1: 専門家(EWG)などによる予備的な検討

Step 2: 運営委員会によるガイドライン案の検討決定

Step 3: 3極行政による各国、地域でのコンサルテーション

Step 4: 運営委員会によるガイドライン案の見直し、
最終案の決定

Step 5: 行政による各国、地域の規制体系への反映、
実行段階

トキシコキネティクス=Step 2 (1994年10月22日現在)

考慮すべき一般的原則

GLPに則って実施される毒性試験については、TKもGLPに適合しなければならない。

試料採取時点数

コンコミタントTK (毒性試験の中で実施されるTK)では全ての投薬された動物及び対照動物から試料を採取する。

モニター (CtimeあるいはCmax) : 1 ~ 3 時点。

プロファイル (Ctime, Cmax, AUC) : 4 ~ 8 時点。

試験群と動物数:

「通常大動物を対象とする試験では、TKデータを収集するための試料は主試験の動物から採取できるであろうが、小動物ではサテライト群が必要となるかもしれない。」

「使用される動物数は、適切なTKデータを収集するという目的に合致する範囲で最少数でなければならない。」

性:

主試験において雌雄の動物が用いられている場合は、正当な理由がない限り、両性の動物を用いる。

長期投与でも?

もし、投与処方が本質的に不変であるならば、異なる投与期間の諸試験に対しては、TKデータは必ずしも要求されない。通常14日間もしくはそれより長期。

マウス癌原性試験における トキシコキネティクス

1. 最も詳細に検討した場合

投 与 群 ; 4群 (対照群、低、中、高投与群)

測 定 時 期 ; 6時期 ; (投与開始後1週間、1カ月、
3カ月、6カ月、1年、1年半)

採血ポイント ; 8点 (投与前、投与後15分、30分、
1、2、4、8及び24時間)

動 物 数 ; 1群4匹

性 ; 雌雄

$$\text{合計ポイント} = 4 \times 6 \times 8 \times 4 \times 2 = 1536 \text{匹}$$

マウスの場合は反復採血が困難なので、本試験用とは別にサテライト群を設けなければならない。すなわち、TK用に1536匹余分に必要になる。

2. ICHステップ2で合意されたガイダンス案に従うと。

投 与 群 ; 4群 (対照群、低、中、高投与群)

測 定 時 期 ; 2時期 ; (投与開始時、1年後)

採血ポイント ; 1点 (C_{max} or C_{time})

動 物 数 ; 1群4匹

性 ; 雌雄

$$\text{合計ポイント} = 4 \times 2 \times 1 \times 4 \times 2 = 64 \text{匹}$$

ただし、3カ月癌原性予備試験で十分なTK試験でプロファイルが求められていることが前提である。

3 カ月癌原性予備試験

投 与 群 ; 4 群 (対照群、低、中、高投与群)

測 定 時 期 ; 2 時期 ; (投与開始時、1 年後)

採血ポイント ; 6 点 (投与前、投与後 30 分、1、3、6
及び 24 時間)

8 点 (投与前、投与後 15 分、30 分、
1、2、4、8 及び 24 時間)

動 物 数 ; 1 群 4 匹

性 ; 雌 雄

合計ポイント = 6 点の場合 : $4 \times 2 \times 6 \times 4 \times 2 = 384$ 匹

8 点の場合 : $4 \times 2 \times 8 \times 4 \times 2 = 512$ 匹

結局は 3 カ月の予備試験でプロファイルを求めなくてはならず、多数の動物を使用することになる。

- ・トキシコキネティクス実施のためのソフト・ハードのヴァリデーション
—FDAは何を望んでいるか— 鈴木 清八 (日本ウオーターズ・リミテッド)

講演抄録

FDAによって規制されるGLPとは、The Federal Food, Drug and Cosmetic Act 及び The Public Health Service Act に従って連邦政府法規則, 21C.F.R. Part 58, Good Laboratory Practice for Nonclinical Laboratory Studies. として規定され、医薬品の臨床治験及び製造承認申請のために必要な、安全性に関する非臨床試のデータの質と完全性を保証することを目的とする。

ICH2においてトキシコキネティクスが安全性試験に取り入れられる見込みとなり、今後、FDAのGLPにどの様に対応すべきかを、被験物質 (Test Article) としての医薬品とについて、ソフト・ハード (分析機器とコンピュータ) のヴァリデーションの具体例、TK分析を行う上での問題点および分析と法規制上の問題を中心として述べる。以下にそのトピックスを示す。

- ・ GLP適用品目
- ・ FDAとPMAの役割
- ・ 機器ヴァリデーション
- ・ USP分析法ヴァリデーション
- ・ システム・スータビリティ
- ・ GLPでのHPLC分析
- ・ TKに於けるHPLCデータベース
- ・ GLP概要
- ・ 分析室のヴァリデーション
- ・ ソフトウエア・ヴァリデーション
- ・ ヴァリデーション・ライフサイクル
- ・ ベンダー開発ソフトウエアの問題点
- ・ TKでのHPLC分析上の留意点
- ・ Data のSecurity とIntegrity

FDAとPMAの役割

- FDA (食品医薬品局) : What to do.
 - Act, Regulationの制定
 - Guidelinの発行
 - 許認可、行政指導、監督、査察
 - 専従スタッフ (1400人) および予算は日本の厚生省の30倍。 FDA: 196億円、日本: 6.4億円 (毎日新聞94年8月5日夕刊)
- PMA (米国製薬協会) : How to do.
 - 法規制への準拠方法の策定とFDAと協議
 - 専門毎にValidation等のCommitteeがある
 - C.S.V.C. (Computer System Validation Committee) のProtocolは日本でも利用している。

プロセスValidation FDAのガイドラインの定義

”プロセス Validation”とはあらかじめ決めた仕様と品質属性を満足する製品の、統一した製品の品質を高度に保証する事を文書証拠により確立する事である。

出典

Guidelines on General Principle of
Process Validation
March 20, 1986

FDAのGLP

Test and Articles

- 被験物質及び対象物質の特性、安定性、同一性、力価、純度等の分析
- 被験物質及び対象物質の取り扱い
- 被験物質と媒体の混合

- 記録とデータ（生データ）の保管と検索

21 CFR 58.105,107,130,185-195

FDAのGLP

Equipment Design, Cal. Maintenance

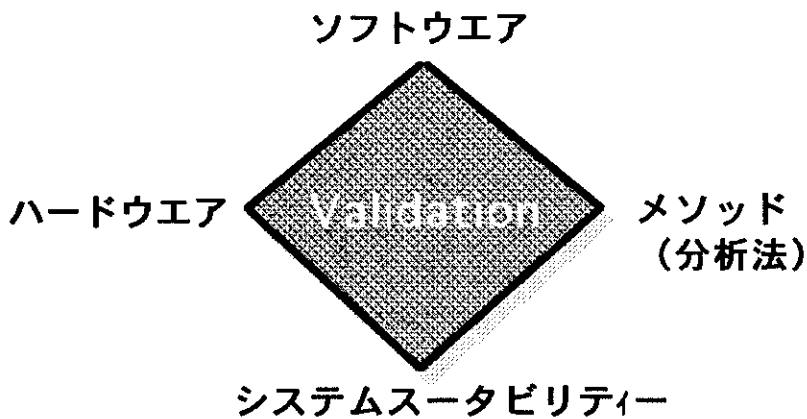
- 機器の適切な設計、十分な機能、適切な配置
- データの収集、処理、報告などを行うコンピュータは開発と据え付け時にバリデーションを行う
- メーカー開発品も同じ考え方
- 機器の管理をSOPにより実施および記録
- 機器の操作、点検、清掃、保守
- 機器のテスト、校正、国家標準とのトレーサビリティ
 - PH Meter, 温度、湿度計、心電計等もSOP管理
- コンピュータ、機器ともSOPを作成し管理責任者を定める
 - FDAは詳細なJob Descriptionを要求

21 CFR 58.61-63

GLP/cGMPに対応する 分析室のバリデーション

- 分析機器のバリデーション
- ↓
- 機器の信頼性保証
- ↓
- 分析法バリデーション
- ↓
- システム・スーパビリティ
- ↓
- データの信頼性保証

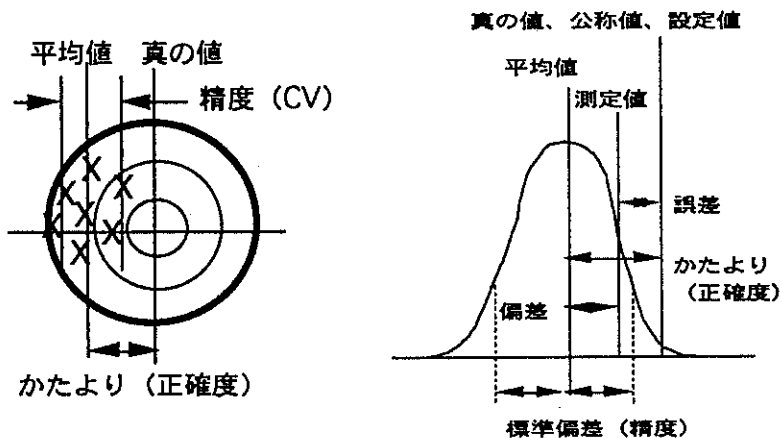
分析室のバリデーション



Accuracy (正確度) と Precision (精度)

正確度 (%) = (平均値 - 真値) · 100 ÷ 真値

精度、精密度 (%) = 変動係数 (CV) · 100

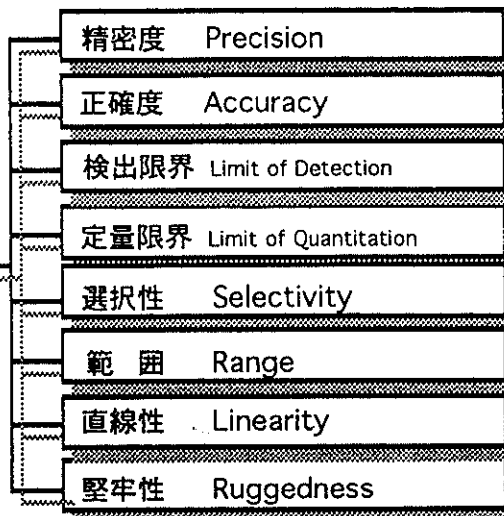


分析法のバリデーション

USP法のコンピュータ処理

USP法を自動処理
ICH2に対応

Method
Validation



ICHの分析法バリデーション (案)

Released for Consultation 26 October 1993
at Step 2 of the ICH Process

Type of analytical procedure; Characteristics	Identification	Impurities Purity Test	Assay content/potency dissolution; Measurement only
Accuracy	-	+ -	+
Precision			
Repeatability	-	+ -	+
Interm. Precision	-	+(3) -	+(3)
Reproducibility	-	-(1) -	-(1)
Specificity	+	+ +	+(2)
Detection Limit	-	+ +	-
Quantitation Limit	-	+ +	-
Linearity	-	+ -	+
Range	-	+ -	+

- signifies that this parameter is not normally evaluated.

+ signifies that this parameter is normally evaluated.

(1) maybe needed in some cases.

(2) may not be needed in some cases.

(3) in cases where reproducibility has been performed, intermediate precision is not needed.

Robustness; It should not be noted that robustness is not listed in the table but should be considered at an appropriate stage in the development of the analytical procedure.

検出限界と定量限界と問題点

USP法

・検出限界 (LOD)

- ・SN比を 2 : 1 ~ 3 : 1
- ・ブランクの標準偏差の 2 ~ 3 倍

・定量限界 (LOQ)

- ・Acceptable precision and accuracy
 - ・ブランクの標準偏差の10倍としている。
- 問題点：GC/LCでは、標準偏差の計算が困難。

クロマト法と他の分析法



HPLC



分光光度計等

検出限界と定量限界

Conference Report

- "Analytical Method Validation: Bioavailability, Bioequivalence and Pharmacokinetics Studies"
 1. Vinod. P. Shah et al., Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet., 16: 249-255(1991).
 2. Vinod. P. Shah et al., J. Pharmaceutical Research, Vol.9, No.4, 588-592. (1992)
- 会議は1991/12/3-5, Washington DC, USAで開催
- 正確度：N=5, 平均値 $\leq\pm 15\%$, LOQ $\leq\pm 20\%$
- 精度： N=5, CV $\leq 15\%$, LOQ $\leq 20\%$
- LOD:Glossaryに述べた程度で測定の定義は無い
- 検量線：5-8本（ブランクは含まない）
- System Suitability Testにて信頼性を確認する
- 適用分析：GC, HPLC, MS, RIA, EMIT, ELISA

検出限界と定量限界

Conference Report

- " Analytical Method Validation in The Pharmaceutical Industry"
- T.W. Rosanske Phd, Marion Merrell Dow Inc., ACS Spring Meeting March 13-18,1994, Calif. USA
- LOD: SN比で3:1, 又はブランクの標準偏差の2～3倍
- LOQ: LODの5倍、又は、N=6, CV $\leq 10\%$

データの信頼性の保証

FDA/PMAの要求に対応例

- システムスータビリティ
 - 標準液による分析システムの精度管理
 - カラム、溶媒状態も含めたシステム全体の信頼性保証と証拠データの保存
 - 分析結果、インジェクタ、ポンプ、検出器とCALデータを自動的に保存。
 - 理論段数、分離度、保持能、分離計数(α)、テーリングファクタ等を自動計算記録
 - サンプル毎のQCデータの保存と信頼性の裏づけ
 - 検量線情報と重みづけ: X, X², 1/X², LogX

TKでのHPLC上の注意点

- 検出器の直線性
 - 1.5AUFSを越えると飽和が起こる、
 - 定期点検などで試験する
 - 動物体内での飽和と混同する、
- 検量線
 - 回帰式：直線、2次～5次式検量線
 - 重みづけ：X, 1/X, X², 1/X², LogX
 - 相関係数 (R、R²) と標準誤差
- カラムバリデーション
 - FDAは厳しく要求する
- サンプル情報とデータベース

TKに於けるHPLCデータベース 分析ソフトに組み込み

リレーショナルデータベース

オラクル、D-BASEなど

検体NO.	動物ID#	Dose情報	採血時間	分析結果
検量線	標準物質	理論段数	分析機器	分析法

一元管理、分類、検索、抽出、並べ変えが容易

AUCパラメータ計算ソフトへのデータ引き渡しが容易

DataのSecurityとIntegrity

Networkへの対応

ベンダー開発ソフトウェアの問題点

バリデーションされているか？

ユーザーからメーカへの査察

ソースコードのARCHIVE：USでは普及

変更管理、バグ対策システム

検収時のバリデーションSOP

定期点検整備サポート

GLPとCANDA

- GLP (法規制)

- 安全性試験



- グローバルな GLP (USA)

- 前臨床試験全体への適用
- NDA/ANDAにかかわる試験



- CANDAシステムへの移行

- Computer Aided New Drug Application
- ペーパーレス新薬承認申請

企業責任とリスクマネジメント

- データの信頼性保証

- 医薬品の安全性、有効性、品質保証
- P/Lへの対応
- 企業防衛
 - 研究開発上
 - 製造上
- 株主への対応



#11-2

Pharmacokineticsから見た
毒性試験

Population
pharmacokineticsの応用

鹿庭 なほ子
国立衛生試験所

1. 医薬品開発における in vivo 試験は
どう変わろうとしているか

2. 薬物体内暴露量に関連したパラメータ
pk model 非依存性
pk model 依存性

3. 薬物暴露量を求めるためのアプローチ
の方法
sparse data
pk model 依存性パラメータ

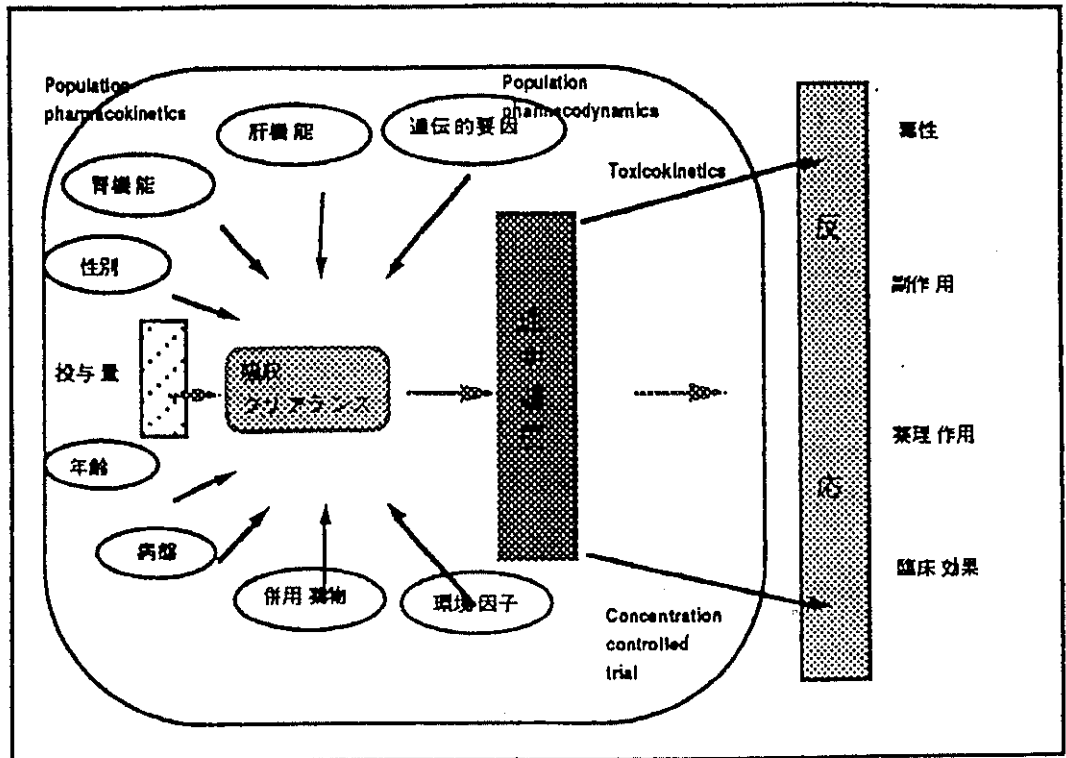
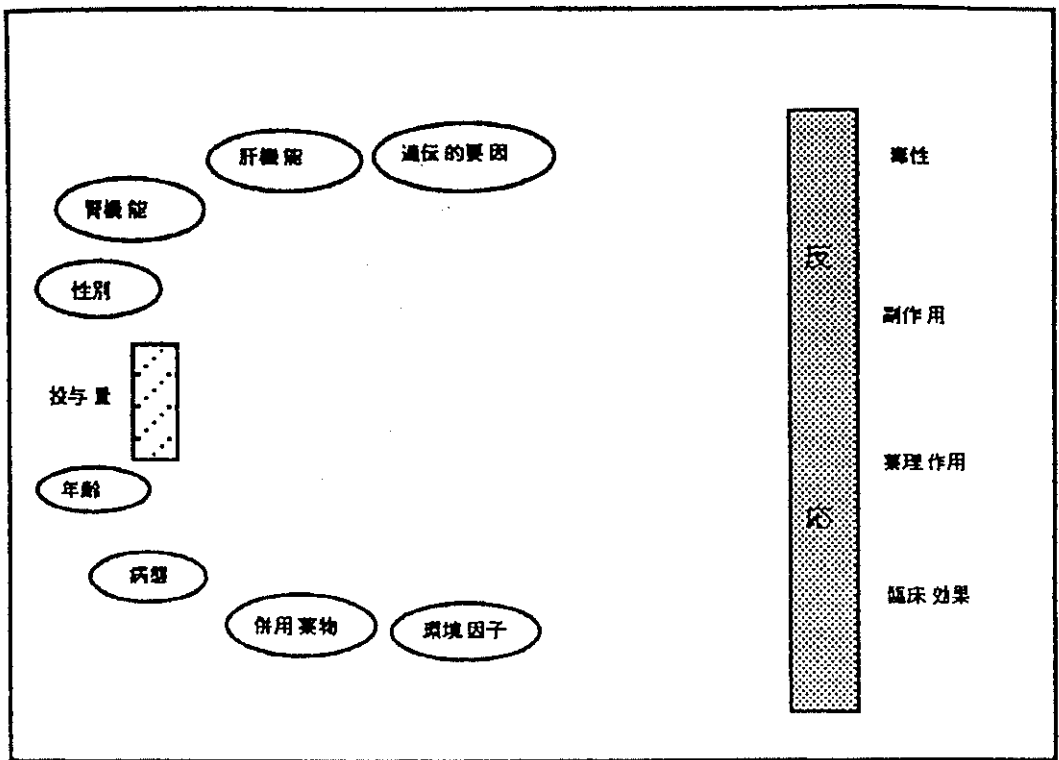
医薬品開発で行われる試験

前臨床試験

ADME 試験	血中濃度	——	薬理作用
毒性試験	投与量	——	毒性

臨床試験

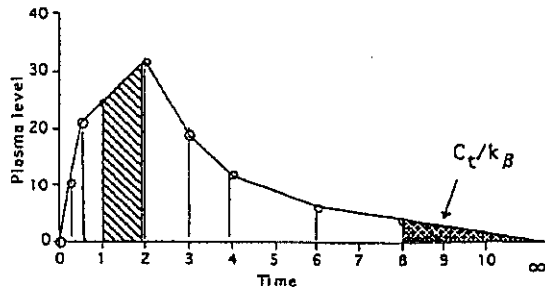
第I相試験	血中濃度	——	副作用
第II相試験	投与量	——	臨床効果
第III相試験	投与量	——	臨床効果, 副作用
第IV相試験	投与量	——	臨床効果, 副作用



薬物暴露量に関連した パラメータ

PK model	
非依存	依存
AUC _∞ , AUC _t	F, AUC _∞
Cp _∞ , AUC _t /τ	AUC _t /τ
C _{max}	C _{max}
C _{trough} (C _{min})	

AUCの求め方



$$AUC_{\infty} = \int_0^{\infty} C_p dt = F \cdot \text{Dose} / Cl$$

$$AUC_{\infty} = AUC_t + C_t / k_{\beta}$$

$$AUC_t = \sum (\text{台形面積}) \cdot t$$

PK model依存型パラメータと 非依存型パラメータの関係

One-compartment model

$$F, V, k_{el}$$

$$AUC_{\infty} = F \cdot \text{dose} / (V \cdot k_{el})$$

$$CL = V \cdot k_{el}$$

Two-compartment model

$$A, B, \alpha, \beta$$

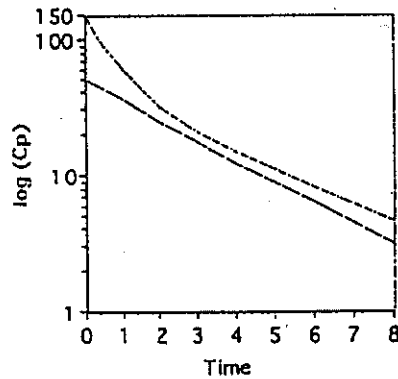
$$AUC_{\infty} = A / \alpha + B / \beta$$

パラメータの個体間変動

$$CV(AUC_{\infty}),$$

$$\Rightarrow CV(F/V) + CV(k_{el}) - 2CV(F/V)CV(k_{el})$$

血中濃度-時間曲線と コンパートメント・モデル



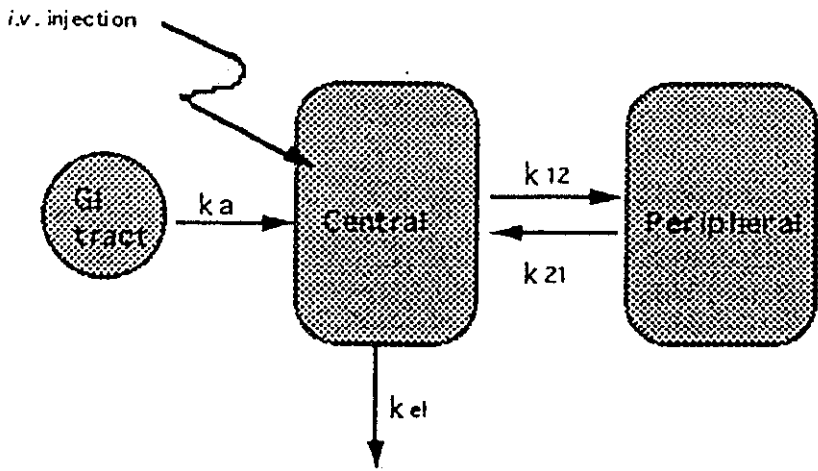
1-compartment-model

$$C_p = C_0 \cdot e^{-kt}$$

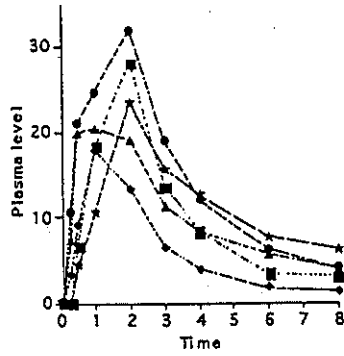
2-compartment-model

$$C_p = A \cdot e^{-\alpha t} + B \cdot e^{-\beta t}$$

ファルマコキネティック・
コンパートメント・モデル



Full Study

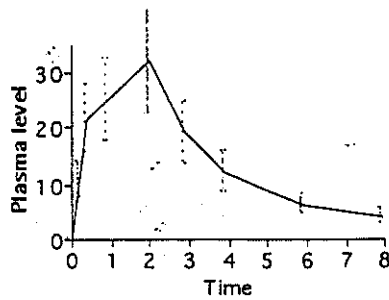
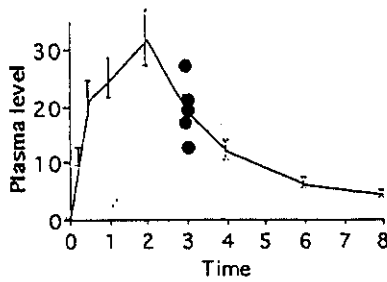


1 個体当たりの測定点数：多数

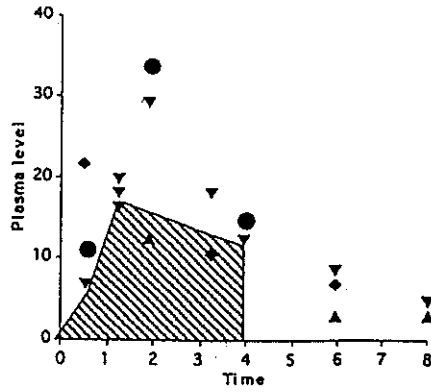
AUC: AUC, ω^2

PKモデル: F/V , ω^2 , $\sigma^2(C_p)$

Naive pooled study



Sparse data study (Mixed effect modelを利用する方法)



Mixed effect model

$$C_{pij} = M(P_i, \text{dose}, t_j, \epsilon_{ij})$$

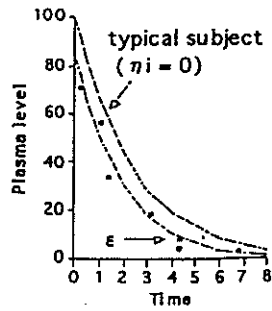
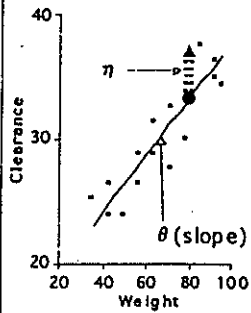
$$P_i = F(P, \theta, X_i, \eta_i)$$

P ; k_a, F, V, k_{el}, Cl

X ; $WT, \text{age}, \text{gender}, \dots$

$$Cl_i = \theta_1 + \theta_2 * WT + \eta_i$$

P, θ, X, η



解析プログラム

<u>NONMEM</u>	Sheiner, Beal
MIXMODNL	Lindrostrom, Bates
MIXNLIN	Voneh, Carter sparse data(x)
NLMIX	Gallant, Dividian
<u>NPML</u>	Mallet nonparametric
Adapt II	Schumitsky, D'Argonio
?(SAS)	linear
<u>MULTI(ELS)</u>	Yamaoka

NONMEMを利用した ときの解析方法

PK model

適当な compartment model

One, Two, Nonlinear

Absorption (1st or 0-order)

Regression modelの例

$$CL = \theta_1 + \theta_2 WT$$

$$CL_i = \theta_3 CL_m$$

$$CL = CL_0 - \theta_4 \cdot \text{period}$$

Statistical model

パラメータの個体間変動

$$CL_i = \overline{CL} + \eta_{1i}$$

$$CL_i = \overline{CL}(1 + \eta_{1i})$$

$$CL_i = \overline{CL} \exp(\eta_{1i})$$

血中濃度の残差変動

$$Cp_{ii} = \widehat{Cp}_{ii} + \varepsilon_{ii}$$

$$Cp_{ii} = \widehat{Cp}_{ii}(1 + \varepsilon_{ii})$$

$$Cp_{ii} = \widehat{Cp}_{ii} \exp(\varepsilon_{ii})$$

尤度比検定

例1: $CL = \theta_1 + \theta_2 WT$

$$\theta_2 \neq 0 \quad \text{or} \quad \theta_2 = 0 ?$$

full model reduced model

$$-2\log(LH_{full}) - (-2\log(LH_{reduced}))$$

χ^2 分布

例2: $CL_i = \theta_3 CL_m$

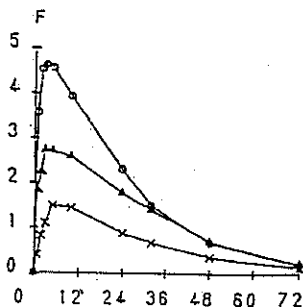
$$\theta_3 \neq 1 \quad \text{or} \quad \theta_3 = 1 ?$$

Full dataとSparse dataの比較

フェニトインのBE試験データ (各群11人)

Full study 9点/人

20% Reduced data 平均1.8点/人



NAHOKO KANEWA¹*, NOBUO AOKAGI¹, HIROYASU OGATA¹, AND MIKA ISHII¹

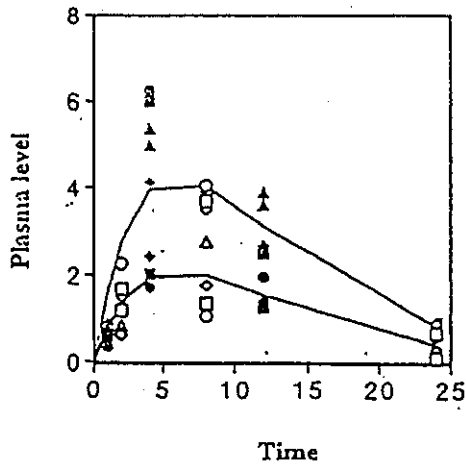
Journal of Pharmaceutical Sciences / 1117

Vol. 79, No. 12, December 1990

Table IV—Pharmacokinetic Parameters of Phenytoin Estimated by NONMEM Using Full and Reduced Data and 95% Confidence Intervals of θ Values

Parameter	Full Data	20% to Full Data
k_{10} , h^{-1}	<u>0.0421</u>	<u>0.0399</u>
k_{12} , h^{-1}	<u>1.19</u>	<u>1.11</u>
$(f/Vd)^R$, kg/L	<u>1.04</u>	<u>1.12</u>
$\theta_{k_{10}}^{T1}$	0.78 ^a	0.77 ^a
	(0.65–0.91) ^b	(0.64–0.90)
$\theta_{k_{12}}^{T2}$	0.38 ^{a,c}	0.43 ^a
	(0.03–0.73)	(–0.09–0.95)
$\theta_{(f/Vd)^R}^{T1}$	<u>0.59^a</u>	<u>0.58^a</u>
	(0.48–0.70)	(0.44–0.72)
$\theta_{(f/Vd)^R}^{T2}$	<u>0.38^{a,c}</u>	<u>0.41^{a,c}</u>
	(0.24–0.52)	(0.18–0.64)
CV		
k_{10}	<u>0.466</u>	<u>0.437</u>
k_{12}	<u>0.416</u>	<u>0.230</u>
$(f/Vd)^R$	<u>0.212</u>	<u>0.111</u>
SD		
σ	0.216	0.231

* Significantly different from 0 at $p < 0.01$. ^b The actual 95% confidence intervals. ^c Significantly different from θ^{T2} at $p < 0.01$.



Plasma level-time profiles of M1 after administration of single oral dose to rats.

AUC(1) = 34.62 ug · h/ml, AUC(2) = 75.24 ug · h/ml,

方法の比較

6点によるプロファイル、1点4区

データ	モデル	ポイント数 /個体	動物数	平均値	個体間 変動
Full	非依存	6	4	○	○
	依存	6	4	○	○
Sparse	非依存	X	X	X	X
	依存	3 - 2	8 - 12	○	○
Naive pooled	非依存	1	24	○	X
	依存	1	24	○	X

トキシコキネティクスにおける例数設計と統計解析

1994年10月22日

高橋行雄

医薬品開発における例数設計の事例

生物学的同等性試験

実験の目的： 異なる製剤間の同等性を，血中濃度によって証明する

例数設計のポイント： 検出力を保つように実験例数を決定する

所定の検出力が保てなければ，再実験する

個体間誤差と個体内誤差を分離し検出力を高めている

高齢者ガイドラインのインパクト 1993年12月

薬物動態試験

- ・薬物動態試験は，薬物の体内動態が，高齢者と非高齢者との間で異なるか否かを確かめることを目的として実施する。
- ・薬物動態の年齢による相違に関する情報は，標準的な薬物動態試験または薬物動態スクリーニングによって得られる。

例数設計に対する記述

- ・標準的な薬物動態試験： 統計的に比較可能な例数
- ・薬物動態スクリーニング： 通常，薬物動態に年齢による大きな差があれば検出できるだけの十分な数の患者を対象としなければならない。

トキシコキネティクス：

毒性試験における全身的曝露の評価に関するガイダンス（案） 1994年2月

データの統計学的評価

データは曝露の正しい評価を可能にするものでなければならない。しかしながら、薬物動態パラメーターの個体内及び個体間の変動が大きいこと及びTKデータが少数の動物に由来していることから、統計に関しては高い精度は通常可能でないか、あるいは必要とされない。正当と認められるならば平均値あるいは中央値及びバラツキに対する推定値を計算することを考慮すべきであるが、場合によっては、個々の動物に関するデータが群のデータの精密な統計学的解析よりも重要であるかもしれない。

Statistical evaluation of data

The data should allow a representative assessment of the exposure.. However, because large intra- and inter-individual variation of kinetic parameters may occur and small numbers of animals are involved in generating toxicokinetic data, a high level of precision in terms of statistics is not normally possible or required. Consideration should be given to the calculation of mean or median values and estimates of variability, but in some cases the data for individual animals may be more important than a refined statistical analysis of group data.

TKでの実験例数の考え方の事例

実験方式

主試験の動物を対象とする・・・大動物の場合

サテライト群を置く・・・小動物の場合

モデルプロトコール 川合陸文(1994), TK測定のためのモデルプロトコール,
薬物動態学会第8回ワークショップ抄録, 41-43.

1ヵ月反復投与毒性試験の例

第I相臨床試験および引き続き行なう長期毒性試験のための情報入手を目的とし、採血時点を広範囲にとり、より少数の動物数・サンプル数となるようにデザインした。また、中間日の測定を組み入れることによって、定常状態到達時間の評価ができるようにした。TK用に下記のサテライトグループを設けた。

投与群数： 3用量

性・匹数： 雄 — 初回投与日および最終投与日での測定用として各12匹/群、
中間日での測定用として6匹/群

雌 — 初回、中間、最終投与日での測定用として各6匹/群（ただし、前記2週間反復投与試験において毒性発現に性差がみられたときには、各12匹/群）

採血時点： 雄 — 初回投与日および最終投与日でCmaxを含み各12時点、
中間日CmaxおよびCmin（トラフ）時点を含み各6時点

雌 — 初回、中間、最終投与日でCmaxおよびCminを含み各6時点

総サンプル数/匹数： 144サンプル/144匹

（屠殺： 1サンプル・1動物/時点）

投与計画の例

表 1. 1 ヶ月反復投与の場合の投与計画の例 (川合)

性	時期	投与量	時点 (時間)											匹数			
			0.25	0.5	1	1.5	2	3	4	6	8	10	12		24		
雄	投与日	低用量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	12	
		中用量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	12	
		高用量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	12	
	中間日	低用量			○		○		○		○		○	○		6	
		中用量			○		○		○		○		○	○		6	
		高用量			○		○		○		○		○	○		6	
	最終日	低用量			○		○		○		○		○	○		6	
		中用量			○		○		○		○		○	○		6	
		高用量			○		○		○		○		○	○		6	
	計															72	
	雌	投与日	低用量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	12
			中用量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	12
高用量			○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	12	
中間日		低用量			○		○		○		○		○	○		6	
		中用量			○		○		○		○		○	○		6	
		高用量			○		○		○		○		○	○		6	
最終日		低用量			○		○		○		○		○	○		6	
		中用量			○		○		○		○		○	○		6	
		高用量			○		○		○		○		○	○		6	
計															72		
合計															144		

1 時点 1 動物の場合の実験計画の考え方

基本的な考え方： 得られたデータを全て用いて解析する

ある時点、例えば投与後 4 時間目の血中濃度について次のような表にまとめる

表 2. 投与後 4 時間目の血中濃度

		初回	中間	最終
雄	低用量	y_{111}	y_{112}	y_{113}
	中用量	y_{121}	y_{122}	y_{123}
	高用量	y_{131}	y_{132}	y_{133}
雌	低用量	y_{211}	y_{212}	y_{213}
	中用量	y_{221}	y_{222}	y_{223}
	高用量	y_{231}	y_{232}	y_{233}

全部で $2 \times 3 \times 3 = 18$ 個のデータについて 3 元配置分散分析を行なう。このデータは経時データのようにあるが、データは全て独立した個体なので、典型的な、繰り返し無しの 3 元配置分散分析を行なう。検定は、3 因子交互作用を誤差とみなして 2 因子交互作用および主効果を検定する。ただし、誤差の自由度が 4 と小さいので、F 値が 2.00 以下の 2 因子交互作用は、誤差にプーリングして自由度を上げる手順が必要であろう。

ある時点の血中濃度の測定精度を上げる方法

- 1) ある時点で複数ポイントを計測する
- 2) 直線を当てはめて、ある時点の推定値を得る

直線を当てはめて、ある時点の推定値を得る方法は、全てのデータを使うという原則にあうし、誤差の減少に寄与する。

直線を当てはめる場合の基本的な考え方

投与計画例では、投与後 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に各 1 個体ごとのデータを得ようとしている。安定した直線を得る常套手段は、直線性が成り立つ両サイドに測定点を集める。例えば、2, 2, 2, 12, 12, 12 のようにすると、精度を上げられる。

予測値の精度についてのシュミレーション

表3. 回帰分析による推定値のSDの比較 (値は小さいものほど良い)

測定ポイント	2時間目	6時間目	12時間目
2, 3, 4, 6, 8, 12	0.1239	0.0839	0.1727
2, 2, 6, 6, 12, 12	0.1195	0.0815	0.1344
2, 2, 6, 12, 12	0.1287	0.0897	0.1309
2, 2, 12, 12	0.1361	0.1017	0.1405

$y = 2.3 + 0.1 \cdot t$, 各時点のSD = 0.2, n = 1000, 予測値のSDは0.2以下となり, 回帰直線の推定値を用いることによる精度の向上が確認できる.

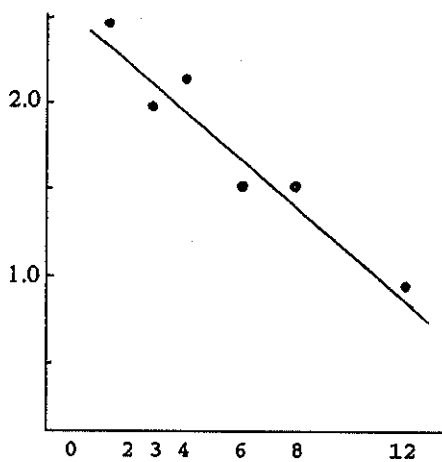


図1. 1時点1ポイント

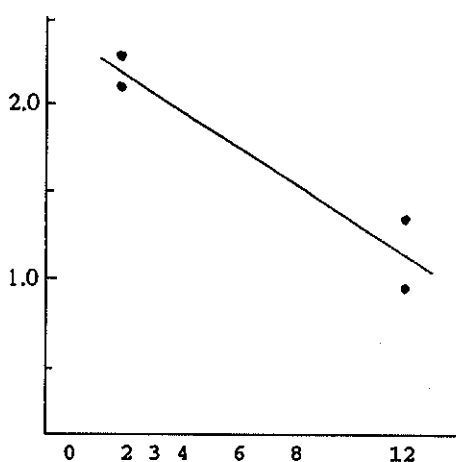


図2. 両サイドに2ポイント

この例では、個々の用量、個々の投与時点ごとに回帰直線を当てはめているが、各用量、各時点に共通の傾きをもつ回帰直線をあてはめが統計的に妥当と判断されるのであるならば、このほうが推定精度は更に向上する。この場合は、どの時点の推定値を用いても分散分析の結果は一致する。

もちろん、1コンパートメント吸収モデルによる非線形モデルを当てはめて推定値を得るのもよいが、ポイント数が少なく、同一個体のデータでもないので当てはめが困難な場合が頻発するかもしれない。

1 個体当たり数時点の場合の血中プロファイル

T社における実験例： 1 動物から 3 ポイント採血

表 4. ラット単回経口ごのプロファイル

群	動物番号	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間
低用量群	1	0.629		2.038		1.280	
	2	0.572		2.431		1.346	
	3	0.366		1.733		1.386	
	4	0.718		4.979		3.611	
	5		1.207		1.377		0.122
	6		0.639		1.786		0.288
	7		0.675		1.088		0.277
	8		0.861		2.786		0.269
高用量群	11	0.657		6.012		2.495	
	12	0.875		4.125		2.689	
	13	0.614		6.257		1.965	
	14	0.902		5.356		3.902	
	15		1.689		3.695		0.689
	16		1.515		3.516		0.918
	17		2.267		4.074		0.627
	18		1.706		3.927		0.937

このデータから血中プロファイルを求める方法

- 1) 各時点の平均値を求めて血中プロファイルとする
- 2) 1コンパートメント吸収モデルを前提としたポピュレーション・ファーマコキネティクスにより血中プロファイルを求める
- 3) 線形の混合モデルにより血中プロファイルを求める

1)の方法は素朴で良いと思われるかもしれないが、個体差が大きい血中濃度データでは、低用量群の動物番号4のように他に比べ高い血中濃度で推移する個体があると、その個体が含まれる平均値が高めに出やすくなり、不可思議な血中プロファイルとなってしまうがちである。

2)のコンパートメント・モデルが適合する場合には魅力的な方法ではあるが、まだ使用経験がないので今後評価したい。

3)の平行な折れ線を各個体に当てはめるような線形混合モデルにより、血中プロファイルを求められるが、この実験デザインは、1)と同じ結果になってしまい不適切である。

1個体より複数の測定データが得られる場合には、個体内誤差を考慮した解析手法により、精度の高い予測値を得ることができる。ただし、1個体当たりの測定ポイントは、小動物では高々2~4ポイントであることから、個々の個体ごとに非線形モデルを当てはめることは無理であり、ポピュレーション・ファーマコキネティクスの手法の適応することになる。

私自身は、ポピュレーション・ファーマコキネティクス、非線形混合モデルについては解析の経験がないので、線形混合モデル(SAS/MIXED プロシジャ)を用いて、各時点の予測値を算出する場合の実験計画について検討した。

解析モデル妥当性の検証データ

3匹のラットを用いて薬物投与後の血中濃度を計測した。測定ポイントは一匹あたり3ポイント以下とし、動物番号3は、動物番号1と動物番号2の測定時点をカバーするポイントを含めておく。ここがT社での計画と異なる。

その結果が、次のようであったとしよう。()内は、もしも、計測されていると仮定したデータとなっている。それぞれの時点での平均値は、()内含めて計算してある。生データのままで平均は、その時点の個体に依存して上下しがちである。測定されていないポイントを欠測値とみなして、線形混合モデルで解析してみよう。

表5. 3匹での採血ポイントの計画

動物番号	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間
1	3.0	(5.0)	8.0	(6.0)	5.0	(3.0)
2	(4.0)	6.0	(9.0)	7.0	(6.0)	4.0
3	(5.0)	<u>7.0</u>	<u>10.0</u>	(8.0)	(7.0)	(5.0)
平均	4.0	6.0	9.0	7.0	6.0	4.0

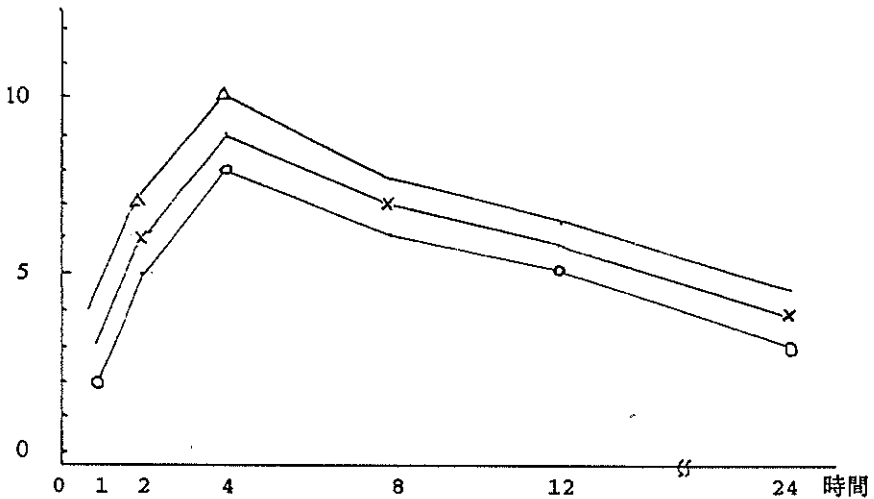


図3. 平行な折れ線グラフの当てはめ

1 個体当たり数時点の場合の分散分析

初回投与時、中間、および最終投与時にも同一個体の血中濃度測定が行なわれた場合の分散分析は、1 個体 1 時点の場合の分散分析の解析方法とは異なることに注意してもらいたい。ある時点の血中濃度、もちろん推定血中濃度でも良いのであるが、まとめると次のようになる。

		動物番号	初回	中間	最終
雄	低用量	No.1	$y_{1,1}$	$y_{1,2}$	$y_{1,3}$
		No.2	$y_{2,1}$	$y_{2,2}$	$y_{2,3}$
	中用量	No.3	$y_{3,1}$	$y_{3,2}$	$y_{3,3}$
		No.4	$y_{4,1}$	$y_{4,2}$	$y_{4,3}$
	高用量	No.5	$y_{5,1}$	$y_{5,2}$	$y_{5,3}$
		No.6	$y_{6,1}$	$y_{6,2}$	$y_{6,3}$
雌	低用量	No.7	$y_{7,1}$	$y_{7,2}$	$y_{7,3}$
		No.8	$y_{8,1}$	$y_{8,2}$	$y_{8,3}$
	中用量	No.9	$y_{9,1}$	$y_{9,2}$	$y_{9,3}$
		No.10	$y_{10,1}$	$y_{10,2}$	$y_{10,3}$
	高用量	No.11	$y_{11,1}$	$y_{11,2}$	$y_{11,3}$
		No.12	$y_{12,1}$	$y_{12,2}$	$y_{12,3}$

このデータは、一見すると 3 元配置繰り返し 2 の分散分析のようであるが、このデータ構造は、枝分かれがたであり、分割実験の解析モデルを適応しなければならない。また、初回、中間、および最終時点相互の相関構造を加味した解析の必要性があるばあいもある。この解析には、線形混合モデル（動物を変量、他は母数）とした解析も有効である。

SAS/MIXED プロシジャのプログラム

```

title1 'REPALL.SAS 1993-1-18 Y.Takahashi' ;
libname DD '[' ;
data D1 ;
  input ID $ @ ;
  do TIME = 1, 2, 4, 8, 12, 24 ;
    input Y @@ ;
    output ;
  end ;
cards ;
  ID01 3 . 8 . 5 .
  ID02 . 6 . 7 . 4
  ID03 . 7 10 . . .
;
proc print data=D1 ;
proc mixed data=D1 ;
  class ID TIME ;
  model Y = TIME / subject ;
  repeated / subject=ID type=CS ;
  lsmeans TIME ;
run ;

```

OBS	ID	TIME	Y
1	ID01	1	3
2	ID01	2	.
3	ID01	4	8
4	ID01	8	.
5	ID01	12	5
6	ID01	24	.
7	ID02	1	.
8	ID02	2	6
9	ID02	4	.
10	ID02	8	7
11	ID02	12	.
12	ID02	24	4
13	ID03	1	.
14	ID03	2	7
15	ID03	4	10
16	ID03	8	.
17	ID03	12	.
18	ID03	24	.

SAS/MIXED プロシジャの結果

The MIXED Procedure

Covariance Parameter Estimates (REML)

Cov Parm	Ratio	Estimate	Std Error	Z	Pr > Z
DIAG CS	14468.153052	0.99993089	0.99998272	-1.00	0.3173
Residual	1.00000000	0.00006911	0.01018185	0.01	0.9946

Model Fitting Information for Y

Description	Value
Observations	8.0000
Variance Estimate	0.0001
Standard Deviation Estimate	0.0083
REML Log Likelihood	-3.3872
Akaike's Information Criterion	-5.3872
Schwartz's Bayesian Criterion	-4.0804
-2 REML Log Likelihood	6.7744
Null Model LRT Chi-Square	0.7339
Null Model LRT DF	1.0000
Null Model LRT P-Value	0.3916

Tests of Fixed Effects

Source	NDF	DDF	Type III F	Pr > F
TIME	5	2	63182.78	0.0000

Least Squares Means

Level	LSMEAN	Std Error	DDF	T	Pr > T
TIME 1	3.99990785	0.57745666	2	6.93	0.0202
TIME 2	6.00004607	0.57737687	2	10.39	0.0091
TIME 4	8.99997697	0.57737687	2	15.59	0.0041
TIME 8	7.00004607	0.57745666	2	12.12	0.0067
TIME 12	5.99990785	0.57745666	2	10.39	0.0091
TIME 24	4.00004607	0.57745666	2	6.93	0.0202

Least Squares Means の出力結果で、LSMEAN の欄に各時点での推定値となっている。1 時間目は、3.999 となっていて "欠測値" を含めた平均値が得られている。他の時点も同様に計算されている。

まとめ

これまでの様々な安全性試験において、実験例数の設定の問題は、"定められている"として対処されてきた。TKの場合には、

サテライト群とするかコンコミタントとするか

採血は1ポイント1個体とするか

採血ポイントは何ポイントとするか

採血は、いつするのか

統計解析をするのか、しないのか

など、すべての点において自ら考えなくてはならない状況である。このような場面では、十分考慮された実験計画法の基本を見つめ直し、合理的な実験例数を設定し、そのデータの統計解析に際しては、生物統計学の最新の成果を駆使してバイアスの入らない情報を漏らすところなく引き出さなければならない。

これまで、安全性試験においては、古典的な有意差検定の利用に限定された使い方がメジャーであった。しかし、TKの場合には、古典的な有意差検定は全く役に立たないのである。

実験の場が制約されればされるほど、その実験計画と統計解析の実施の重要性が増してくる。ここでは、ある制約の下での基本的な考え方を示したのにすぎないのであるが、その重要性が認識していただけたら幸いである。

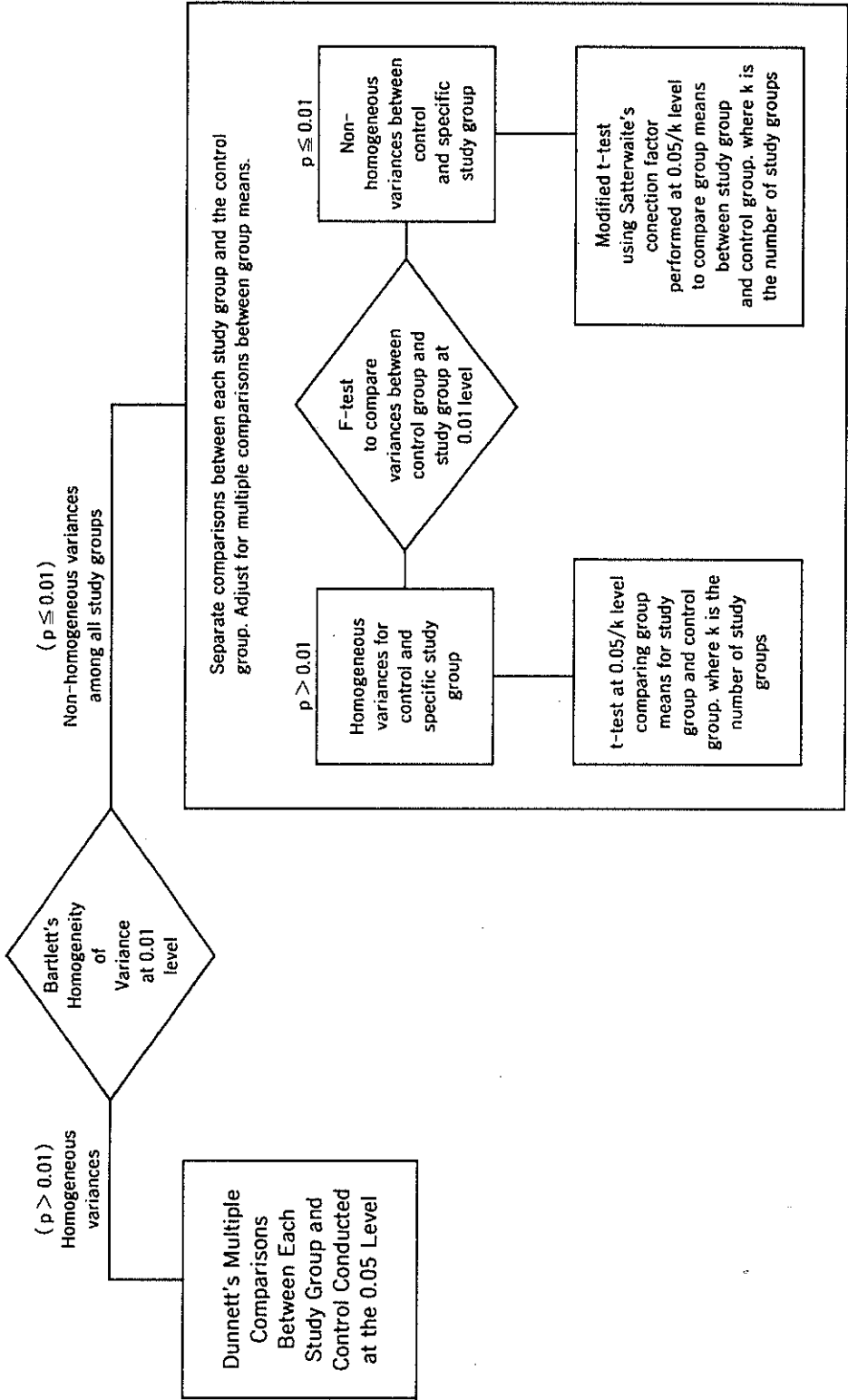
「一般毒性試験の統計手法における国際比較」 引用文献の記載とフローチャートの追加について

事務局

前号の会報（第40号）に掲載いたしました野村 護氏の「一般毒性試験の統計手法における国際比較」において、引用文献の記載がありませんでしたのでここに改めて掲載させていただきます。事務局の不手際により、著者、原著者、読者にご迷惑をおかけいたしました点、お詫びいたします。また著者より新たに海外の3手法の提供を受けましたのでご紹介します。

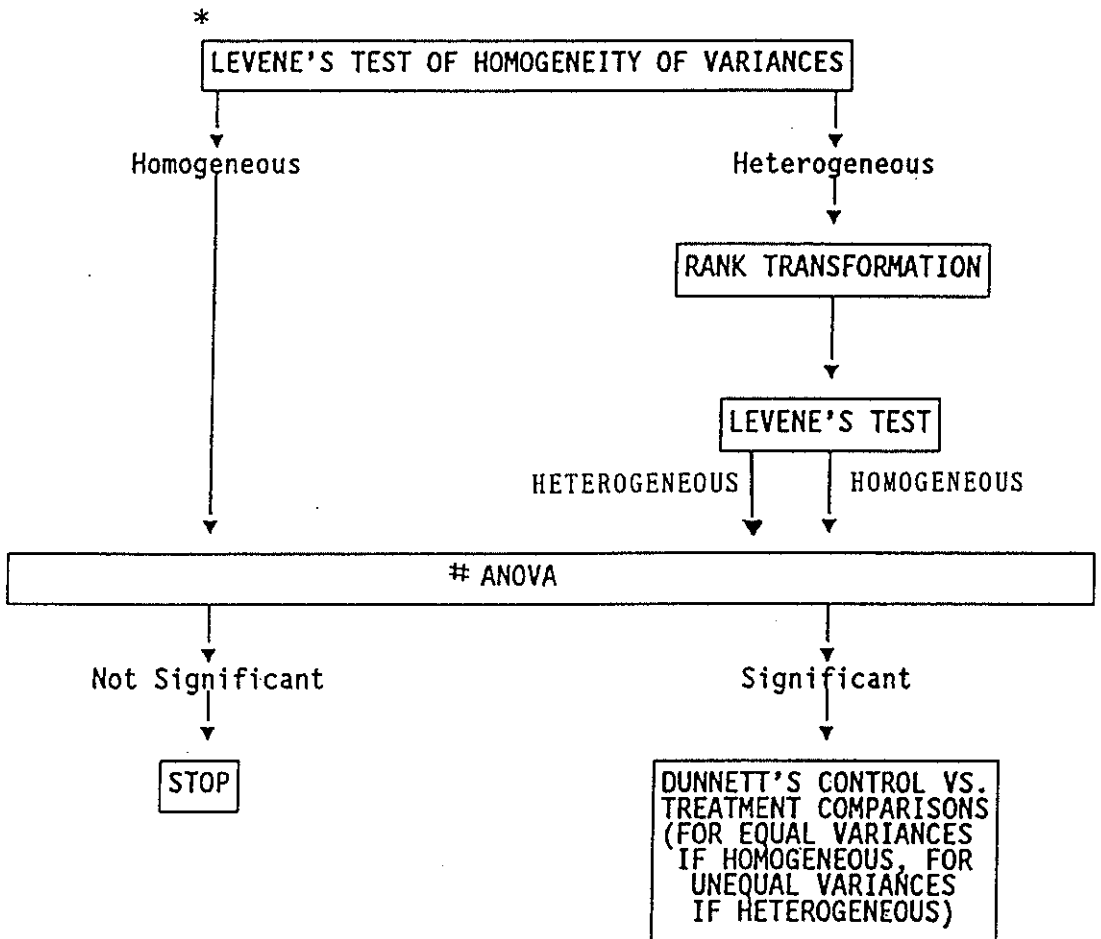
引 用 文 献 (No. 40, 1-32, 1994)

本文 頁数	図表 No.	文 献 名
17,	Fig. 2	山崎 実他：武田研究所報 40, 163-187 (1981)
18,	① a, b	富士通：LATOX テキスト (1980)
19,	Fig. 1	Dr, Thakur (Hazleton WA)：私信
20, 21,	図表 1, 2	} 三内貞子：日生研たより, 34, 12-16 (1988)
その他	図表	
		日本製薬工業協会医薬品評価委員会基礎研究部 会：資料63 (1992)



Decision Tree for Selecting Statistical Methods
Battelle社 (Bartlett's test < 0.01 で実施)

Figure #
Flowchart of ANOVA and Related Methods



* Levene's test はキレがよくないので5%水準で行う

Heterogeneousでも参考にANOVAをやるが検定の対象からはずす

コーニング・ヘーゼルトンの新法

One-way analysis of variance (ANOVA) followed by Williams' tests is applied to continuous parameters. An important condition for the validity of these tests is that the variances of the groups are the same (Armitage 1971). This condition can be tested using Bartlett's test (Bartlett 1937). If the null hypothesis of equal variances is rejected, then it is concluded that the ANOVA and Williams' tests on untransformed data are invalid and a logarithmic data transformation is tried. Bartlett's test is then applied again.

In our system, a 1% level is used for Bartlett's test. Using such a level will cause only the more serious cases to be rejected. It has been found to be a good practical level to use.

Note that, in general, significance levels for the rejection of null hypotheses, using a particular statistical test, should be chosen to provide the optimum performance in practice. In the present situation, therefore, there is no connection between the significance level used for Bartlett's test (1%) and the level that our system uses for the comparison of means (5%).

References

ARMITAGE,P.(1971) *Statistical Methods in Medical Research*, pp.189-214. Blackwell Scientific Publications, Oxford, UK.

BARTLETT,M.S.(1937) Properties of sufficiency and statistical tests. *Proceedings of the Royal Society. Series A*,160,268-282.

H R C (Bartlett's test<0,01で実施)

第60回定例会出席者名簿

日時：1994年10月22日（土）

11:00～12:00 基礎講座

場所：総研会館

（途中昼食）

13:00～17:00 定例会

ご出席頂いた先生方

	*岩崎	学（成蹊大学）		*松田	真一（南山大学）		
	*林	真（国立衛生試験所）		*佐久間	昭（東京医科歯科大学）		
	*鈴木	清八（日本ガイシ・リミテッド）		*鹿庭	なほ子（国立衛生試験所）		
	*浜田	知久馬（東京大学）		*吉村	功（東京理科大学）		
	*橋本	修二（国立公衆衛生院）		*大橋	靖雄（東京大学）		
	*折笠	秀樹（自治医科大学）		*楠	正（東京大学）		
1	高橋	行雄	日本ロシュ（株）	31	光森	達博	鐘紡（株）
2	滝沢	毅	日本ロシュ（株）	32	鶴亀	隆之	鐘紡（株）
3	望城	豊	ライオン（株）	33	木船	義久	武田薬品工業（株）
4	山下	哲司	ロート製薬（株）	34	平河	威	三井製薬工業（株）
5	長谷	文雄	日本ルセル（株）	35	山田	雅之	富士レビオ（株）
6	山岡	秀明	住友化学工業（株）	36	栗原	律子	ユーザイ（株）
7	高橋	正美	エスエス製薬（株）中央研究所	37	佐藤	昇	ファイザー製薬（株）
8	重橋	幹夫	ヘキストジャパン（株）	38	坂本	豊	武田薬品工業（株）
9	池田	陽一	（株）ミドリ十字	39	大石	正平	科研製薬（株）
10	木原	和夫	扶桑薬品工業（株）	40	奥村	大地	（有）ヒューマンライフ
11	岡山	佳弘	大興薬品工業（株）	41	佐藤	景	小玉（株）
12	石塚	修司	エスエス製薬（株）	42	榭	秀之	千寿製薬（株）
13	吉田	秀信	北陸製薬（株）	43	本多	正幸	千葉大学医学部附属病院
14	松永	洋二	鳥居薬品（株）	44	伊藤	博之	ファイザー製薬（株）
15	惣田	隆生	塩野義製薬（株）	45	酒井	弘意	三菱化学（株）
16	田矢	広司	バイエル薬品（株）	46	中村	功	根本特殊化学（株）
17	松本	真	寿製薬（株）	47	山崎	政行	日本レグリー（株）
18	徳富	淳	協和発酵工業（株）	48	楠	正隆	（株）ミヤリサン生物医学研究所
19	東野	浩司	日本製薬（株）	49	工藤	善隆	杏林製薬（株）
20	平間	伸一	（株）資生堂	50	石橋	芳江	日研化学（株）
21	大橋	信之	（財）安評センター	51	遠藤	壮平	日本大学
22	青柳	誠	ファルマシア（株）	52	津谷	喜一郎	東京医科歯科大学
23	片岡	正彦	富山化学工業（株）	53	高木	敏光	帝國製薬（株）
24	井	洋一	ファイザー製薬（株）	54	広瀬	勇一	ファイザー製薬（株）
25	北村	知宏	山之内製薬（株）	55	古川	敏仁	（株）エスアールエル
26	杉山	公仁	昭和薬品化工（株）	56	稲葉	太一	神戸大学
27	矢島	勉	持田製薬（株）	57	安達	健	森永乳業（株）
28	中里	博志		58	坂下	総亮	バクテリオン（株）
29	松林	哲夫	昭和薬科大学	59	新保	武	（株）ツムラ
30	水井	信夫	日清製粉（株）	60	花岡	裕吉	わかもと製薬（株）

61	神谷 隆信	(株) 帝人 ^{アール・イ・エス・トリート}	102	渡辺 隆夫	興和(株) 富士研究所
62	添田 幸広	(株) サンメディア	103	松本 正人	明治製菓(株)
63	村山 淳	杏林製菓(株)	104	工藤 悟	(財) 日本生物科学研究所
64	富樫 博之	富士写真フィルム(株)	105	中辻 堅造	明治製菓(株)
65	渡辺 智昭	科研製菓(株)	106	原 勝利	日本グラクソ(株) 筑波研究所
66	東島 秀樹	ロート製菓(株)	107	松本 道治	中央労働災害防止協会
67	矢田 武	協和発酵工業(株)	108	相馬 義徳	日本ロシュ(株)
68	山口 達哉	東洋紡績(株)	109	菊池 圭一	アリスト・フイバーズ・スイツ(株)
69	豊島 恵一	ヤンセン協和(株)	110	柴垣 昭則	ノボルディスクファーマ(株)
70	名取 眞理	協和メディアサービス(株)	111	石橋 直久	(株) ミドリ十字
71	内田 浩伸	日本シェーリング(株)	112	布能 英一郎	関東学院大学
72	坪内 春樹	藤本製菓(株)	113	七井 佳代子	雪印乳業(株)
73	菅野 純	東京医科歯科大学	114	平尾 昭法	日研化学(株)
74	佐々木 和典	大塚製菓(株)	115	吉田 和彦	ヘキストジャパン(株)
75	岡田 清伸	東レ(株)	116	滝沢 博	協和発酵工業(株)
76	阿部 いくみ	三菱化学(株) 横浜総合研究所	117	石原 信夫	東北労災病院
77	三上 直哉		118	永見 俊之	日本農薬(株)
78	樋泉 眞一	三井製菓工業(株) 生物科学研究所	119	松井 一	フジゾウファーマシューティカルズ・リミテッド
79	半田 修	住友製菓(株)	120	松本 一彦	日本たばこ産業(株)
80	藤田 晴康	医療法人 宏愛会 藤原病院	121	安藤	東京理科大学
81	日比野 豊	(株) 大塚製菓工場	122	本田	東京理科大学
82	青木 康夫	大日本インキ化学工業(株)	123	若菜	東京理科大学
83	丹羽 源男	日本医科歯科大学	124	大森	東京理科大学
84	天羽 一昭	鳥居薬品(株)	125	遠藤	東京理科大学
85	井上 典之	(株) 帝人システムテクノロジー	126	高橋	東京理科大学
86	今井 節夫	(財) 動物繁殖研究所	127	吉原	東京大学
87	村野 弘行	持田製菓(株)	128	佐々木 貴	ファルマシア(株)
88	松井 和浩	萬有製菓(株)	129	成田 隆博	味の素(株)
89	立岡 雅子	谷中調剤薬局	130	高橋 光一	エスエス製菓(株)
90	佐野 正樹		131	玉置 文一	三和化学研究所
91	下井 信夫	ユックムス(株)	132	吉崎 浩二	三井造船システム技研(株)
92	半田 淳	日本化薬(株)	133	藤原 宏幸	三井造船システム技研(株)
93	今溝 裕	旭化成工業(株)	134	鎌田 政男	住友製菓(株)
94	大塚 芳正	日本ロシュ(株)	135	石原 良砂	日本ルセル(株)
95	佐々木 秀雄	旭化成工業(株)	136	熊谷 泰憲	日本ルセル(株)
96	神岡 秀雄		137	川音 聡	日本ルセル(株)
97	高峯 真穂	協和メディアサービス(株)	138	石川 靖	日本ルセル(株)
98	清水 明文	(株) 科学飼料研究所	139	宮本 盛幸	日本ルセル(株)
99	岩元 和正	日本商事(株)	140	山下 敏治	日本ルセル(株)
100	寺本 勲	(株) 実医研	141	村本 吉宏	ヤンセン協和(株)
101	原田 敏博	キッセイ薬品工業(株)	142	渡辺 稔之	三共(株)

143	野村 謙	第一製薬 (株)	184	中原 多美雄	日本グラクソ (株) 筑波研究所
144	西浦 賢輔	参天製薬 (株)	185	沢永 尚樹	ブリストル・マイエズ・スタイブ (株)
145	平井 智子	丸石製薬 (株)	186	水町 充宏	久光製薬 (株)
146	田村 幸資	雪印乳業 (株)	187	坪田 邦広	メディック・インターナショナル
147	日比 茂晴	雪印乳業 (株)	188	飯島 剛	帝人 (株)
148	佐藤 泉	キリンビール (株)	189	小泉 皓一	社会調査研究所
149	斎藤 誠	中外製薬 (株)	190	鶴久森 直英	鐘紡 (株)
150	西村 和夫	住友製薬 (株)	191	大和田 幸明	鐘紡 (株)
151	温井 一彦	住友製薬 (株)	192	遠藤 淳子	ノボノルディスクファーマ (株)
152	吉沢 克則	東レ (株)	193	助川 寧	科研製薬 (株)
153	森重 宏仁	呉羽化学工業 (株)	194	中山 健夫	東京医科歯科大学
154	宮腰 徹	富士レジオ (株)	195	佐藤 番俊	クインタイルズ
155	岩田 佑平	(株) 資生堂	196	菅井 象一郎	日本たばこ (株)
156	小倉 達也	救心製薬 (株)	197	橋本 達二	日本たばこ (株)
157	大野 安男	積水化学工業 (株)	198	恩田 美幸	日本たばこ (株)
158	久保 秀治	(株) 大塚製薬工場	199	稲永	ゼリア新薬 開発部
159	神保 由美子	富士写真フィルム (株)	200	服部 聡	日本ロシュ (株)
160	倉持 正博	(株) ビー・エム・エル	201	岡田 美和	サンド薬品
161	阿部 修	(株) ビー・エム・エル	202	原 ひとみ	旭化成工業 (株)
162	橋本 茂一	富山化学工業 (株)	203	水留	
163	神鳥 徹也		204	島崎 茂樹	三菱化学
164	田中 智	キッセイ薬品工業 (株)	205	佐藤 嗣道	東京医科歯科大学
165	小林 一博	藤沢薬品工業 (株)	206	広瀬	ファイザー製薬 (株)
166	田中 康徳	帝国化学産業 (株)	207	梶原 力	日本新薬 (株)
167	三宅 秀	(株) エスアールエル	208	土屋 隆之	グレラン製薬
168	早川 政兼	三井製薬工業 (株)	209	坂原 久子	協和発酵工業 (株)
169	永友 睦子	ゼネカ薬品 (株)	210	渡辺 美智子	東洋大学
170	安田 秀貴	ゼネカ薬品 (株)			
171	杉谷 歩	ゼネカ薬品 (株)			
172	飯田 雄一	大鵬薬品工業 (株)			
173	瓦林 良和	(株) 大塚製薬工場			
174	古川 雅史	塩野義製薬 (株)			
175	小松 由紀	協和発酵工業 (株)			
176	寒河江 洋充	旭化成工業 (株)			
177	土岐 恵美	萬有製薬 (株)			
178	市川 祐三	小野薬品工業 (株)			
179	安藤 正一	山之内製薬 (株)			
180	杵渕 隆二	山之内製薬 (株)			
181	吉岡 明昭	藤沢薬品工業 (株)			
182	塩見 光司	サントリー (株) 医薬開発研究所			
183	大橋 俊規	日立化成工業 (株)			

[事務局だより]

遅れに遅れていた『医学統計学の活用』の編集がようやく最終段階に入りました。本文のチェックは終了し、現在索引作りと表紙作りまでこぎつけました。9月中には、ほぼ完成できると思います。New England Journal of Medicine を舞台に、医学における統計学の活用法を縦横に論じた興味尽きない本です。数式も少なく、豊富な事例紹介と相俟ってぐいぐい読ませ、統計の重要性を認識させてくれます。ご期待下さい。

次号は「佐久間 昭先生」特集号です。(M.O.)

医薬安全性研究会 会報NO.41

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

1995年 8月31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41号 1995年8月

■ 目 次 ■

* 医薬安全性研究会スケジュール

<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>

- シンポジウムを開催するにあたって
松本一彦..... 1
 - トキシコキネティクスとは？
松本一彦..... 3
 - トキシコキネティクス実施のためのソフト・ハードのヴァリデーション
——FDAは何を望んでいるか——
鈴木清八..... 9
 - Pharmacokineticsから見た毒性試験
——Population Pharmacokineticsの応用——
鹿庭なほ子..... 19
 - トキシコキネティクスにおける例数設計と統計解析
高橋行雄..... 31
-

- [事務局より] 引用文献の記載とフローチャートの追加について.....44
- 第60回定例会出席者名簿..... 48
- 事務局だより.....51

編 集

医薬安全性研究会

定価 1,030円