

ツベルクリン及びひな白痢急速診断用菌液の逐次力価定量 試験判定用プログラム

誌名	農林水産省家畜衛生試験場研究報告
ISSN	03882403
著者	田近, 英樹 小河, 孝 畠山, 英夫
巻/号	92号
掲載ページ	p. 55-64
発行年月	1988年8月

ツベルクリン及びひな白痢急速診断用菌液の 逐次力価定量試験判定用プログラム

田近英樹¹ 小河孝¹ 島山英夫¹

(昭和62年8月20日受付)

動物用生物学的製剤基準(以下、製剤基準)に基づくツベルクリン及びひな白痢急速診断用菌液の相対力価定量試験データの解析、並びに力価検定のため、パーソナルコンピュータのプログラムを作成した。CRT画面におけるグラフ表示とともに、検定成績書の作成を行う。

1. 略号(ファイル名): SPAP. n88
2. 目的: 法定(家畜伝染病予防法第二条)伝染病に指定されている結核病及びひな白痢の診断に用いる動物用ツベルクリン(以下、ツベルクリン)、及びひな白痢急速診断用菌液(以下、ひな白痢抗原)について製剤基準^{6,7)}に基づく相対力価定量試験データの解析と力価の判定を行う。
3. 使用言語: N88-BASIC(86)
4. 形式: 独立のプログラム
5. 使用機器: 本体 NEC PC-9801F, CRT NEC PC-8853n, プリンター NEC ミニエース漢字ライタ(24W)
6. 結果の表示又は印刷、及び計算内容:
 - (1) 該当製剤力価定量試験成績のタイトル印刷。
 - (2) 実施年月日、試験担当者、供試標準品ロット番号、供試試験品ロット番号等の印刷。
 - (3) 入力データの表印刷。

試験回数ごとに、試験品の低用量、中用量、高用量、標準品の低用量、中用量、高用量の順に入力データを印刷し、最下段に平均値を印刷する。ただし、ひな白痢抗原の場合は、入力データの常用対数変換値表とその平均値が印刷される。したがって、ひな白痢抗原の入力データ(計測値)表の平均値は、常用対数変換値の平均の真数である。

試験回数を n とし、試験品の低用量の測定値を $yi1(Yi1)$ 、中用量のそれを $yi2(Yi2)$ 、高用量のそれを $yi3(Yi3)$ 、標準品の低用量のそれを $yi4(Yi4)$ 、中用量のそれを $yi5(Yi5)$ 、高用量のそれを $yi6(Yi6)$ (ただし、 $i=1,2,3,\dots,n$ 、括弧内はひな白痢抗原で $yij=\log_{10} Yij$) とすると用量別の平均値は

ツベルクリンでは

$$\bar{y} \cdot j = \sum_{i=1}^n yij/n \quad (j=1,2,\dots,6)$$

ひな白痢抗原では
常用対数変換値表で

$$\bar{y} \cdot j = \left(\sum_{i=1}^n \log_{10} Yij \right) / n$$

入力データ表で

$$\bar{Y} \cdot j = \text{anti} \log_{10} (\bar{y} \cdot j)$$

- (4) Validity test 表の印刷

標準品のみの Validity test と、試験品と標準品をこみにした Validity test(以下、便宜的に試験品の Validity test という)の結果を、各試験回数ごとに印刷し、その判定結果で、適合判定のときは*印、不適合判定のときは?印を印字する。

- ① 標準品の Validity test

a. 直線性

直線性の対比は

$$[B] = \left(\sum_{i=1}^n yi6 - \sum_{i=1}^n yi4 \right)^2 / 2n$$

より

A computer program of potency assay on the tuberculin and pullorum antigen.

1 Hideki TADIKI, Takashi OGAWA & Hideo HATAKEYAMA: 農林水産省家畜衛生試験場総合診断研究部, 〒305 茨城県つくば市観音台3-1-1

$$B = \sum_{i=1}^n yi6 - \sum_{i=1}^n yi4 \text{ を用いた。}$$

B の検定限界 β は

$$\beta = \sqrt{F \cdot \sigma_i^2 \cdot 2n}$$

(ただし, F は有意水準 5% の F 分布値, σ_i^2 は管理誤差分散の下限値^{1,2)} より

$$\text{ツベルクリン: } \beta = \sqrt{4.54 \times 0.6 \times 2n}$$

$$\text{ひな白痢抗原: } \beta = \sqrt{5.99 \times 0.002 \times 2n}$$

$|B| > \beta$ で適合, $|B| \leq \beta$ で不適合と判定。

b. 曲線性

曲線性の対比は

$$[C] = \left(\sum_{i=1}^n yi4 + \sum_{i=1}^n yi6 - 2 \sum_{i=1}^n yi5 \right)^2 / 6n$$

より

$$C = \sum_{i=1}^n yi4 + \sum_{i=1}^n yi6 - 2 \sum_{i=1}^n yi5$$

を用いた。

C の検定限界 r は

$$r = \sqrt{F \cdot \sigma_b^2 \cdot 6n}$$

(ただし, F は有意水準 5% の F 分布値, σ_b^2 は管理誤差分散の上限値^{1,2)} より

$$\text{ツベルクリン: } r = \sqrt{4.54 \times 1.8 \times 6n}$$

$$\text{ひな白痢抗原: } r = \sqrt{5.99 \times 0.001 \times 6n}$$

$|C| \leq r$ で適合, $|C| > r$ で不適合と判定。

② 試験品の Validity test

a. 直線性

直線性の対比は

$$[Cb] = \left\{ B + \left(\sum_{i=1}^n yi3 - \sum_{i=1}^n yi1 \right) \right\}^2 / 4n$$

より

$$Cb = B + \left(\sum_{i=1}^n yi3 - \sum_{i=1}^n yi1 \right)$$

を用いた。

Cb の検定限界 $\Gamma\beta$ は

$$\Gamma\beta = \sqrt{F \cdot \sigma_i^2 \cdot 4n}$$

(ただし, F は有意水準 5% の F 分布値, σ_i^2 は管理誤差分散の下限値^{1,2)} より

$$\text{ツベルクリン: } \Gamma\beta = \sqrt{4.17 \times 0.6 \times 4n}$$

$$\text{ひな白痢抗原: } \Gamma\beta = \sqrt{4.75 \times 0.002 \times 4n}$$

$|Cb| > \Gamma\beta$ で適合, $|Cb| \leq \Gamma\beta$ で不適合と判定。

b. 曲線性

曲線性の対比は

$$[Cc] = \left\{ C + \left(\sum_{i=1}^n yi1 + \sum_{i=1}^n yi3 - 2 \sum_{i=1}^n yi2 \right) \right\}^2 / 12n$$

より

$$Cc = C + \left(\sum_{i=1}^n yi1 + \sum_{i=1}^n yi3 - 2 \sum_{i=1}^n yi2 \right)$$

を用いた。

Cc の検定限界 Γr は

$$\Gamma r = \sqrt{F \cdot \sigma_b^2 \cdot 12n}$$

(ただし, F は有意水準 5% の F 分布値, σ_b^2 は管理誤差分散の上限値^{1,2)} より

$$\text{ツベルクリン: } \Gamma r = \sqrt{4.17 \times 1.8 \times 12n}$$

$$\text{ひな白痢抗原: } \Gamma r = \sqrt{4.75 \times 0.011 \times 12n}$$

$|Cc| < \Gamma r$ で適合, $|Cc| \geq \Gamma r$ で不適合と判定。

c. 直線非平行性

直線非平行性の対比は

$$[Cb'] = \left\{ B - \left(\sum_{i=1}^n yi3 - \sum_{i=1}^n yi1 \right) \right\}^2 / 4n$$

より

$$Cb' = B - \left(\sum_{i=1}^n yi3 - \sum_{i=1}^n yi1 \right)$$

を用いた。

Cb' の検定限界 $\Gamma\beta'$ は

$$\Gamma\beta' = \sqrt{F \cdot \sigma_b^2 \cdot 4n}$$

(ただし, F は有意水準 5% の F 分布値, σ_b^2 は管理誤差分散の上限値^{1,2)} より

$$\text{ツベルクリン: } \Gamma\beta' = \sqrt{4.17 \times 1.8 \times 4n}$$

$$\text{ひな白痢抗原: } \Gamma\beta' = \sqrt{4.75 \times 0.011 \times 4n}$$

$|Cb'| < \Gamma\beta'$ で適合, $|Cb'| \geq \Gamma\beta'$ で不適合と判定。

d. 曲線非平行性

曲線非平行性の対比は

$$[Cc'] = \left\{ C - \left(\sum_{i=1}^n yi1 + \sum_{i=1}^n yi3 - 2 \sum_{i=1}^n yi2 \right) \right\}^2 / 12n$$

より

$$Cc' = C - \left(\sum_{i=1}^n yi1 + \sum_{i=1}^n yi3 - 2 \sum_{i=1}^n yi2 \right)$$

を用いた。

Cc' の検定限界 $\Gamma r'$ は

$$\Gamma r' = \sqrt{F \cdot \sigma_b^2 \cdot 12n}$$

(ただし, F は有意水準 5% の F 分布値, σ_b^2 は管理誤差の上限値^{1,2)} より

$$\text{ツベルクリン: } \Gamma r' = \sqrt{4.17 \times 1.8 \times 12n}$$

$$\text{ひな白痢抗原: } \Gamma r' = \sqrt{4.75 \times 0.011 \times 12n}$$

$|Cc'| < \Gamma r'$ で適合, $|Cc'| \geq \Gamma r'$ で不適合と判定。

(5) 相対力価の逐次検定図の画面表示と印刷

試験品と標準品の検体差対比は

$$[Ca] = \left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^3 y_{ij} - \sum_{i=1}^n \sum_{j=4}^6 y_{ij} \right)^2 / 6n$$

より

$$Ca = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^3 y_{ij} - \sum_{i=1}^n \sum_{j=4}^6 y_{ij}$$

を試験回数ごとに求め、これを所定の逐次検定条件^{1,2)}に基づく次の検定線による検定図にプロットする(ただし、ひな白痢抗原では符号変換(-Ca)してプロットする。)

ツベルクリンの場合

合格判定域： $-14.7 + 2.7n > Y_0 > 14.7 - 2.7n$ によって囲まれた領域(ただし $n \geq 6$)。

不合格判定域： $Y_1 \geq 14.7 + 2.7n$ (高力価不合格域)， $Y_1 \leq -14.7 - 2.7n$ (低力価不合格域)。

検査継続域：上記以外の領域。

ひな白痢抗原の場合

合格判定域： $-0.501 + 0.318n > Y_0 > 0.501 - 0.318n$ によって囲まれた領域(ただし $n \geq 3$)。

不合格判定域： $Y_1 \geq 0.501 + 0.318n$ (高力価不合格)， $Y_1 \leq -0.501 - 0.318n$ (低力価不合格域)。

検査継続域：上記以外の領域。

この検定図によって、最終製品における力価の合否判定ができ、合格になった製品の相対力価(標準品の力価を1.0とした試験品の力価)はツベルクリンの場合0.8~1.25、ひな白痢抗原の場合0.9~1.1の範囲内にあるとみなされる。ただし生産者の危険率(第1種の過誤)は5%、消費者の危険率(第2種の過誤)は5%である。また、Caのプロット点が、ツベルクリンで試験回数24回(打ち切り回数)、ひな白痢抗原で試験回数14回(打ち切り回数)でも検査継続域にある場合は製剤基準により合格と判定する。

しかし、この図からは、正確な相対力価がわからず、原液調整等製造行程中の力価補正ができないので、次の力価推定を行う。

(6) 相対力価及びその95%信頼限界、並びに誤差分散等の推定値の印刷。

ここでは、各試験回数ごとの次の統計量が表形式で印刷される。

① 相対力価

それぞれ次の推定式による。 r は、各製剤の供試用量比の常用対数値である。

ツベルクリン

$$P = \text{anti log}_{10} \left(\frac{4}{3} \cdot \frac{Ca}{Cb} \cdot r \right)$$

ただし $r = \log_{10} 2 = 0.30103$

ひな白痢抗原

$$P = \text{anti log}_{10} \left(-\frac{4}{3} \cdot \frac{Ca}{Cb} \cdot r \right)$$

ただし $r = \log_{10} 1.5 = 0.176091$

② 合格する確率(%)

この検定方式における各試験回数までの理論的な合格する確率は、次式の検査特性曲線⁵⁾(Operating Characteristic Curve, OC曲線)によって求めた。

$$L(m) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{K \cup U(m)}^{\infty} e^{-\frac{t^2}{2}} dt$$

ここで

$$m = Ca / 3n$$

$$KL(m) = (m - \bar{Y}) / \sqrt{\sigma^2 / N}$$

\bar{Y} は、検定条件^{1,2)}となっている合格にしたい3用量の平均反応値と、不合格にしたい3用量の平均反応値の平均値で

ツベルクリンでは、 $\bar{Y} = (0.6 + 1.2) / 2 = 0.9$

ひな白痢抗原では、 $\bar{Y} = (0.07 + 0.14) / 2 = 0.105$

また、 σ^2 は、検定条件となっている管理誤差分散で、ツベルクリンでは $\sigma^2 = 1.0$ 、ひな白痢抗原では $\sigma^2 = 0.004$ である。 N は、 \bar{Y} における推定平均試験回数の2倍の値で、ツベルクリンでは打ち切り回数の2倍の $N = 48$ 、ひな白痢抗原では打ち切り回数 $N = 14$ である。

OC曲線の上側確率の計算は、以下の近似計算によって求め、百分率に変換した。

$KL(m) = U$ とし、次の標準正規分布の確率密度関数を求め、

$$\phi(U) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{U^2}{2}}$$

$|U| < 2.4$ のとき、次のShentonの連分数展開式(12項まで)

$$\begin{aligned} Q(U) &= \frac{1}{2} - \phi(U) \left[\frac{U}{1} - \frac{U^2}{3} + \frac{2U^2}{5} - \dots \right. \\ &\quad \left. + \frac{12U^2}{25} \right] \\ &= \frac{1}{2} - \phi(U) \frac{U}{1 - \frac{U^2}{3 + \frac{2U^2}{5 - \frac{3U^2}{7 + \dots}}}} \end{aligned}$$

$|U| \geq 2.4$ のとき、次のLaplaceの連分数展開式(12

項まで)

$$Q(U) = \phi(U) \left[\frac{1}{U} + \frac{1}{U} + \frac{2}{U} + \frac{3}{U} + \dots + \frac{12}{U} \right]$$

によってそれぞれ求めた。

③ 相対力価の95%信頼限界

次のFiller式^{1,2)}によって求めた。

$$\text{anti log}_{10} \left\{ (C-1) \pm r \sqrt{\frac{8(C-1)}{3}} \right\}$$

ここで、 r は前掲の用量比の常用対数値で、ツベルクリンでは $r=0.30103$ 、ひな白痢抗原では $r=0.176091$ である。また C は、

ツベルクリンでは

$$C = \frac{16n^2}{16n^2 - 4ns^2t^2}$$

ひな白痢抗原では

$$C = \frac{0.36n^2}{0.36n^2 - 4ns^2t^2}$$

によって求めた。 s^2 は管理誤差分散値でツベルクリン $s^2=1.0$ 、ひな白痢抗原 $s^2=0.004$ 、 t は $t(f, 0.05)$ の t 分布値(ただし $f=6(n-1)$)であるが、その求値は次の山内の近似式³⁾によった。

$$t(f, \alpha) \approx U + \frac{Y_1(U)}{f} + \frac{Y_2(U)}{f^2} + \dots + \frac{Y_5(U)}{f^5}$$

ただし

$$Y_1(U) = (U^3 + U)/4$$

$$Y_2(U) = (5U^5 + 16U^3 + 3U)/96$$

$$Y_3(U) = (3U^7 + 19U^5 + 17U^3 - 15U)/384$$

$$Y_4(U) = (79U^9 + 776U^7 + 1482U^5 - 1920U^3 - 945U)/92160$$

$$Y_5(U) = (27U^{11} + 339U^9 + 930U^7 - 1782U^5 - 765U^3 + 17955U)/368640$$

この式の U は、正規分布の α パーセント点の値であるが、次のHastingsの近似式³⁾で \hat{U} を求め、

$$\hat{U} = z - \frac{2.30753 + 0.27061z}{1 + 0.99229z + 0.04481z^2}$$

ただし $z = \sqrt{-2 \cdot \ln Q}$

$$Q = \alpha$$

上式は $0 < Q < 0.5$ に適用されるので、 $0.5 < Q < 1$ では、 $Q = 1 - Q$ に上式を用い $\hat{U} = -\hat{U}$ として求める。

さらに、 \hat{U} における正規分布の上側確率計算によって $Q(\hat{U})$ 、 $\phi(\hat{U})$ を求め、次式で補正した。

$$U = \hat{U} + \frac{Q(\hat{U}) - Q}{\phi(\hat{U})}$$

④ 誤差分散

定量試験における誤差分散は、検体差と回帰成分(直線性、曲線性、直線非平行性、曲線非平行性)以外の残差分散(s^2)で、各回ごとに次の手順で計算した。

Validity testの対比計算により

$$\text{用量変動 } S_D = [Ca] + [Cb] + [Cc] + [Cb'] + [Cc']$$

$$\text{全変数 } S_T = \sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^6 y_{ij}^2 - \left(\sum_{i=1}^n \sum_{j=1}^6 y_{ij} \right)^2 / 6n$$

$$\text{残差分散 } S_E = S_T - S_D$$

$$\text{誤差分散 } s^2 = S_E / \{6(n-1)\}$$

次いで、この定量試験の検定条件^{1,2)}となっている標準的な値(ツベルクリンでは、 $s^2=1, n=6, f=30, S_E=30$ 、ひな白痢抗原では、 $s^2=0.004, n=3, f=12, S_E=0.048$)を用いて、信頼度95%($\alpha=0.025$)、99%($\alpha=0.005$)の s の信頼限界の上限値を次式⁴⁾で求めると両製剤で次のような値が得られた。

$$\sigma^2 u = \frac{S_E}{x^2(f, 1-\alpha)}$$

ただし、分母は x^2 分布値

ツベルクリン

$$\text{信頼度 95\% } \sigma^2 u(95) = 1.686$$

$$\text{同 99\% } \sigma^2 u(99) = 2.007$$

ひな白痢抗原

$$\text{信頼度 95\% } \sigma^2 u(95) = 0.011$$

$$\text{同 99\% } \sigma^2 u(99) = 0.016$$

これらの値を用いて、定量試験の誤差分散 s^2 を参考までに次のように評価し、その記号を印字した。

無印 $s^2 < \sigma^2 u(95)$ 通常の範囲内

* 印 $\sigma^2 u(95) \leq s^2 < \sigma^2 u(99)$ やや大きい

** 印 $s^2 \geq \sigma^2 u(99)$ 非常に大きい

(7) 判定結果の印刷

相対力価定量試験の判定は、①標準品のValidity test、②試験品のValidity test、③力価検定の3段階にわたって行われるが基本的には次の5つのパターンが想定される。とくに4、5のパターンには技術的な過誤が入りこむ可能性があり、それぞれの段階で可能なかぎりコメントを付すようにしてある。

標準品 V.t.	試験品 V.t.	力価検定
1 適合	適合	合格
2 //	//	不合格
3 //	//	検査継続

- 4 // 不適合 不合格
5 不適合 判定不能 判定不能
- (8) 製剤基準に基づく検定成績書作成は、前項までの出力で十分であるが、ユーザーの希望により以下の3種のグラフを、付随して表示、印刷することができる。これらは、技術的な検討に有用である。

- ① 標準品の Validity test のグラフ
- ② 試験品の Validity test のグラフ
- ③ 両検体の個別、並びに平均用量反応線のグラフ

平均用量反応線のグラフでは、試験品及び標準品の用量別平均値をプロットし、最小2乗法により試験品及び標準品の推定回帰直線

$$y_T = a_T + b_T x$$

$$y_S = a_S + b_S x$$

(x : 用量の常用対数変換値) を示す。

7. 制限: 試験回数は、既述のごとく製剤基準ではツベルクリン 24 回、ひな白痢抗原 14 回が打ち切り回数になっているが、標準製品や試作製品等の検討のため、両製剤とも試験回数 50 回までのデータ入力が可能である。

8. 使用法: CRT 画面に表示される指示に従って、次の順序で入力操作を行う。

- (1) プログラムをスタートさせると、検定対象製剤選択の画面になるので、ツベルクリンの場合 T 、ひな白痢抗原の場合 P を入力して選択する。
- (2) 実施年月日、担当者、標準品のロット番号等、試験品のロット番号等を、それぞれ日本語モードの35文字以内で入力し、次いで供試試験回数を入力する。
- (3) 試験回数第1回から供試回数まで、試験品の低中、高用量、標準品の低、中、高用量の順に、測定データを入力し、誤りのないことを確認してコンピュータに記憶させる。
- (4) 「只今計算中」の表示があらわれ、次いで前述6.の(1)~(7)までの出力結果が表示又は印刷される。
- (5) Validity test のグラフ、用量反応線のグラフが必要 (Y) か、否 (N) か聞いてくるので Y 又は N を入力する。
- (6) 同じ検定成績書が必要か否か聞いてくるので、必要な場合は部数を、不要な場合は数字の 0 を入力する。
- (7) 指定した出力の後、終了メッセージが表示され完了となる。

9. 計算例及び処理時間: 別掲の計算例で処理時間約3分

図1 ひな白痢急速診断用菌液力価定量試験成績

1. 試験データ (入力データ, 単位 秒)

低用量=7.5×1.5°倍希釈, 中用量=7.5×1.5°倍希釈, 高用量=7.5×1.5°倍希釈

回数	試 験 品			標 準 品		
	低 用 量	中 用 量	高 用 量	低 用 量	中 用 量	高 用 量
1	68	40	13	79	23	10
2	72	34	14	70	31	11
3	75	35	13	78	40	12
4	76	35	14	71	35	11
5	72	39	14	84	37	12
6	66	31	13	84	35	14
7	71	33	15	63	42	15
8	74	34	13	87	34	16
9	75	32	14	83	46	16
10	77	34	15	83	40	14
11	42	25	14	48	30	10
12	50	24	14	52	24	13
13	45	24	13	58	26	11
14	40	24	15	45	23	11
15	43	24	13	44	23	11
平 均	61	31	14	67	32	12

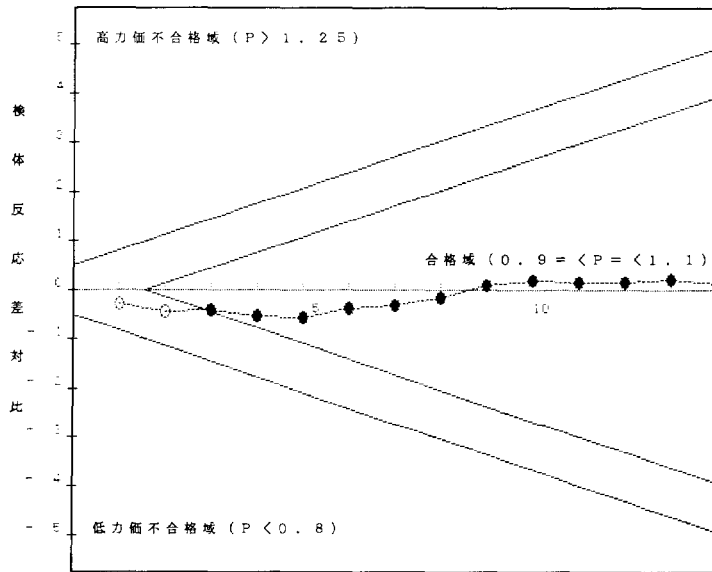
1-(1) 入力データの常用対数変換

回 数	試 験 品			標 準 品		
	低 用 量	中 用 量	高 用 量	低 用 量	中 用 量	高 用 量
1	1.833	1.602	1.114	1.898	1.362	1.000
2	1.857	1.531	1.146	1.845	1.491	1.041
3	1.875	1.544	1.114	1.892	1.602	1.079
4	1.881	1.544	1.146	1.851	1.544	1.041
5	1.857	1.591	1.146	1.924	1.568	1.079
6	1.820	1.491	1.114	1.924	1.544	1.146
7	1.851	1.519	1.176	1.799	1.623	1.176
8	1.869	1.531	1.114	1.940	1.531	1.204
9	1.875	1.505	1.146	1.919	1.663	1.204
10	1.886	1.531	1.176	1.919	1.602	1.146
11	1.623	1.398	1.146	1.681	1.477	1.000
12	1.699	1.380	1.146	1.716	1.380	1.114
13	1.653	1.380	1.114	1.763	1.415	1.041
14	1.602	1.380	1.176	1.653	1.362	1.041
15	1.633	1.380	1.114	1.643	1.362	1.041
平 均	1.788	1.487	1.139	1.825	1.502	1.090

2. Validity test (*…適, ?…不適)

回 数	標 準 品		試 験 品 (+標準品)			
	直 線 性	曲 線 性	直 線 性	曲 線 性	直線非平行性	曲線非平行性
1	0.898—*	0.174 *	1.616—*	0.083—*	0.179 *	0.432—*
2	1.701—*	0.078 *	3.131—*	0.239—*	0.272 *	0.395—*
3	2.514—*	0.155—*	4.705—*	0.571—*	0.323 *	0.261—*
4	3.324—*	0.350—*	6.250—*	0.828—*	0.399 *	0.127—*
5	4.169—*	0.483—*	7.806—*	1.139—*	0.532 *	0.173—*
6	4.947—*	0.501—*	9.290—*	1.206—*	0.605 *	0.204—*
7	5.571—*	0.772—*	10.588—*	1.487—*	0.553 *	0.057 *
8	6.306—*	0.691—*	12.079—*	1.486—*	0.533 *	0.103—*
9	7.021—*	0.894—*	13.523—*	1.678—*	0.519 *	0.110 *
10	7.794—*	1.033—*	15.006—*	1.817—*	0.582 *	0.248 *
11	8.475—*	1.306—*	16.164—*	2.117—*	0.786 *	0.495 *
12	9.077—*	1.236—*	17.319—*	1.962—*	0.835 *	0.510 *
13	9.799—*	1.261—*	18.581—*	1.981—*	1.018 *	0.542 *
14	10.411—*	1.290—*	19.618—*	1.992—*	1.204 *	0.588 *
15	11.013—*	1.329—*	20.740—*	2.043—*	1.286 *	0.614 *

3. 相対力価の逐次検定図



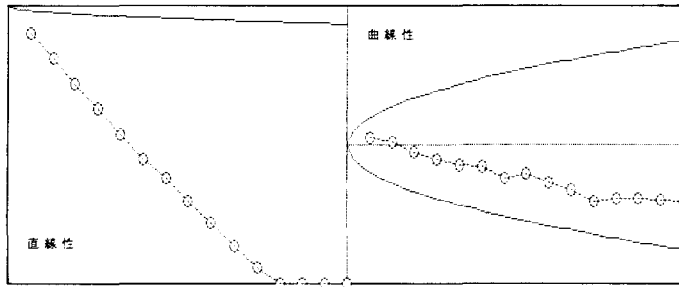
4. 相対力価及びその95%信頼限界, 並びに誤差分散の推定 (合格する確率%…OC 曲線式から求めた理論値) (誤差分散の評価…無印→通常の範囲内, *印→やや大きい, **印非常に大きい)

回数	相対力価	合格する確率 (%)	95%信頼限界	誤差分散
1	0.908 試験続行			
2	0.926 試験続行	96.9	0.862—0.993	0.0023
3	0.954 合格	100.0	0.898—1.013	0.0032
4	0.954 合格	100.0	0.914—0.996	0.0024
5	0.962 合格	100.0	0.928—0.997	0.0021
6	0.978 合格	100.0	0.946—1.012	0.0022
7	0.984 合格	100.0	0.950—1.019	0.0027
8	0.993 合格	100.0	0.961—1.026	0.0027
9	1.004 合格	100.0	0.972—1.037	0.0030
10	1.006 合格	100.0	0.977—1.036	0.0028
11	1.005 合格	100.0	0.969—1.043	0.0046
12	1.005 合格	100.0	0.966—1.045	0.0055
13	1.006 合格	100.0	0.967—1.047	0.0060
14	1.003 合格	100.0	0.962—1.047	0.0071
15	1.001 合格	100.0	0.959—1.045	0.0077

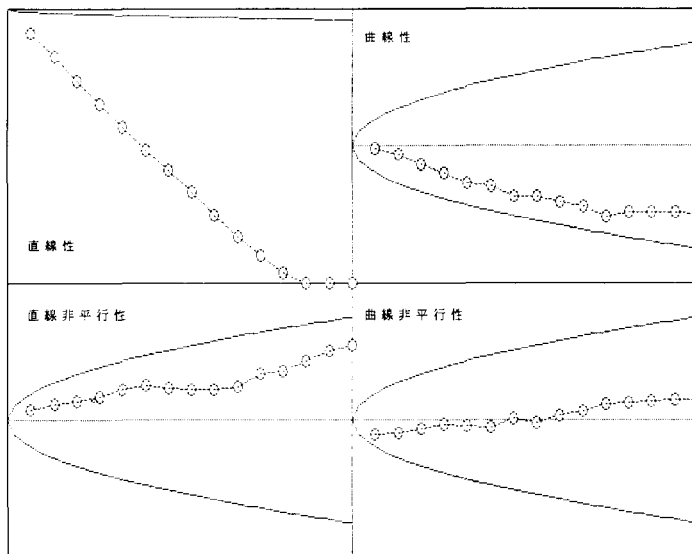
5. 判定

- 1) 標準品の Validity test
適合です。
- 2) 試験品 (標準品を加味した) の Validity test
適合です。
- 3) 力価検定
合格です。

(1) 標準品の Validity test グラフ

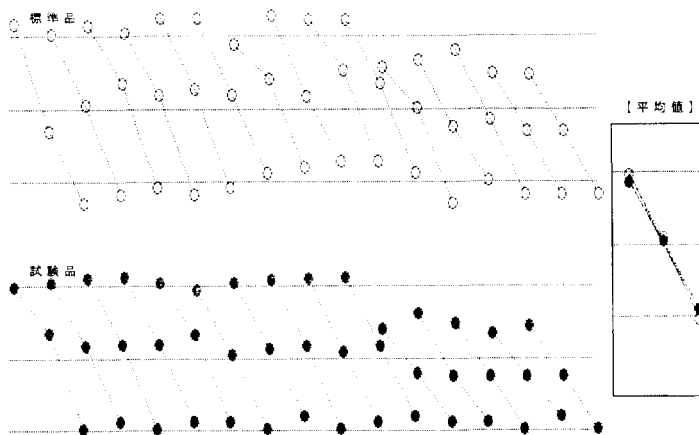


(2) 両検体（標準品，試験品）の Validity test グラフ



(3) 両検体の個別，並びに平均用量反応線

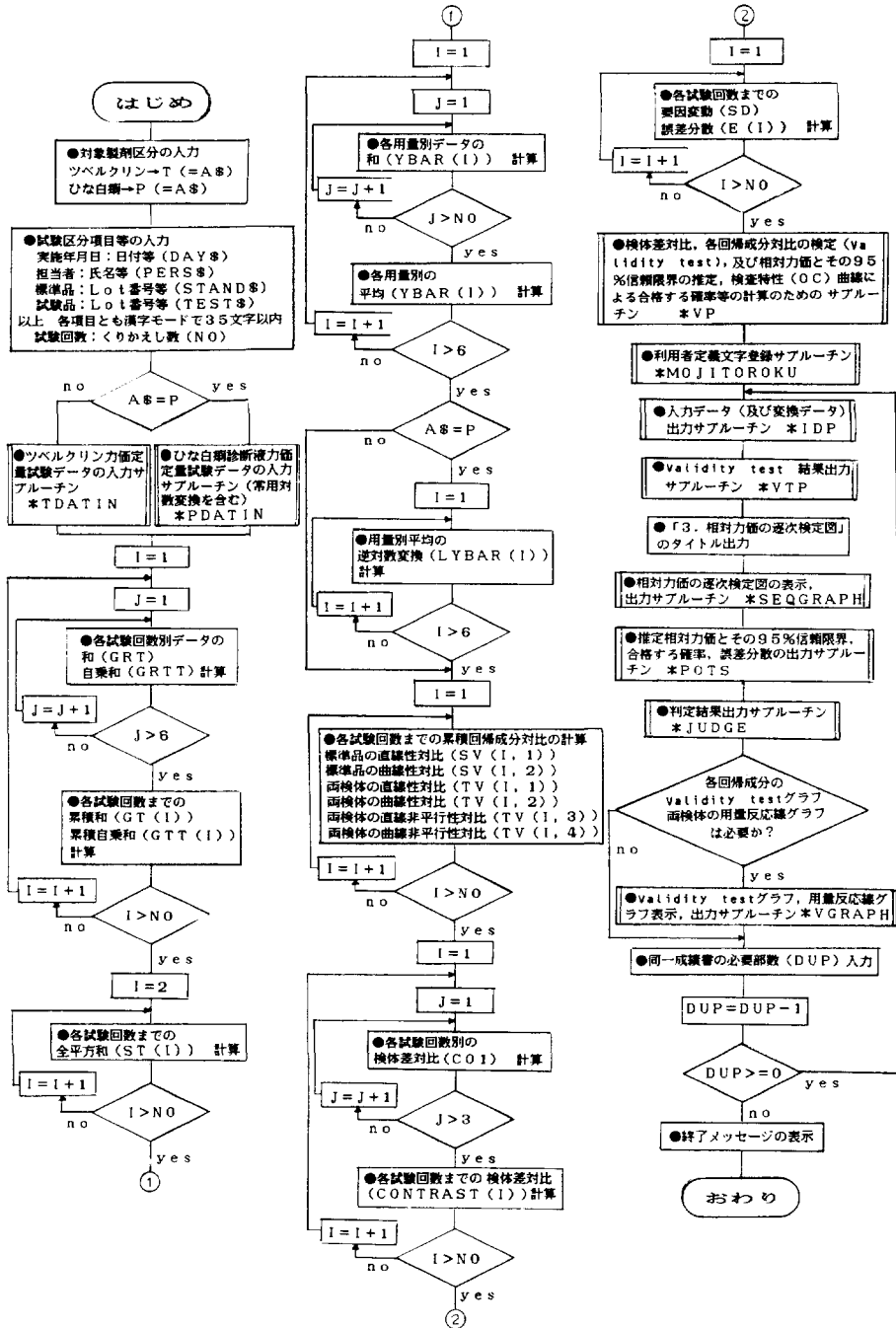
Yの最小値=0.699（5秒），最大値=2.079（120秒）◎印は限界値外を示す。



10. フローチャート：プログラムリストはやや長大 トを略記する。
 なので、紙幅の都合で省略し、以下にフローチャー

図 2

1. 主プログラム フローチャート



2. 副プログラム フローチャート省略

- 1) ツベルクリン・データ入力サブルーチン
*TDATIN
- 2) ひな白痢・データ入力サブルーチン
*PDATIN
- 3) 入力データ確認サブルーチン
*KAKUNIN
- 4) 回帰成分対比の検定, 相対力価及びその
95%信頼限界, 合格する確率等の計算サブ
ルーチン
*VP
- 4)- ① t分布値計算のサブルーチン
*TVALUE
- 4)- ② 正規分布のパーセント点計算サブ
ルーチン
*PROB
- 4)- ③ 正規分布の上側確率計算サブルーチン
*UPROB
- 5) 利用者定義文字登録サブルーチン
*MOJITOROKU
- 6) 入力データ (及び変換データ) 出力サブ
ルーチン
*IDP
- 6)- ① 表の上欄項目出力サブルーチン
*KOMOK
- 6)- ② 横細線出力サブルーチン
*LL
- 6)- ③ 横点線出力サブルーチン
*LL2
- 6)- ④ 横太線出力サブルーチン
*LL3
- 7) データ出力サブルーチン
*DATPRINT
- 7)- ① 平均値出力サブルーチン
*HEIKIN
- 8) Validity test結果出力サブルーチン
*VTP
- 9) 推定相対力価, 及びその95%信頼限界,
合格する確率, 誤差分散の出力サブルーチン
*POTS
- 10) 判定結果出力サブルーチン
*JUDGE
- 11) 相対力価の逐次検定図表示, 出力サブ
ルーチン
*SEQGRAPH
- 11)- ① Y軸描画サブルーチン
*YAXIS
- 11)- ② X軸描画サブルーチン
*XAXIS
- 11)- ③ 座標域説明表示サブルーチン
*AREA
- 11)- ④ 対比プロットサブルーチン
*LPROT
- 12) Validity testグラフ, 用量反応線
グラフ表示, 出力サブルーチン

*VGRAPH

- 12)- ① 片側判定限界線描画サブルーチン
*QA1
- 12)- ② 両側判定限界線描画サブルーチン
*QA2
- 12)- ③ 用量反応線描画サブルーチン
*DRL

謝 辞

試験データを提供していただいた橋本和典細菌製剤研究室長, 菅原天晴衛生検査科長, 並びに, 本報告作成に当たって御助言をいただいた滝沢隆安総合診断研究部長に感謝します。

参考文献

- 1) 畠山英夫, 根本 久: 逐次検定法によるツベルクリンの力価検定について. 家畜衛試研究報告第66号, 1-12 (1973).
- 2) 畠山英夫, 田中正三, 菅原天晴, 須藤恒二: ひな白痢急速診断用菌液の逐次検定法. 家畜衛試研究報告第66号, 22-32 (1973).
- 3) 芳賀俊郎, 橋本茂司: 統計解析プログラムの基礎. 79-91, 日科技連出版社, 東京 (1980).
- 4) 日科技連 QC リサーチ・グループ: 統計理論. 187, 日科技連出版社, 東京 (1967).
- 5) 日本規格協会: JIS ハンドブック品質管理. 262-264, 日本規格協会, 東京 (1984).
- 6) 農林水産省: 動物用生物学的製剤基準 (農林水産省告示第599号). 228-234, 農林水産省, 東京 (1987).
- 7) 農林水産省: 動物用生物学的製剤基準 (農林水産省告示第599号). 288-294, 農林水産省, 東京 (1987).
- 8) 佐久間昭: 生物検定法. 201-206, 東京大学出版会, 東京 (1964).
- 9) 柴田義貞: 正規分布・特性と応用 (UP 応用数学選書). 4-10, 東京大学出版会, 東京 (1981).