

医薬安全性研究会

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

No.1~No.8 合併号

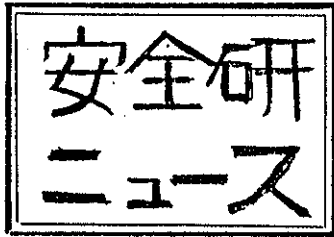
構成

No.1 (1979年12月)	P. 1~5
No.2 (欠番)	
No.3 (1980年5月)	P. 1~4
No.4 (1980年10月)	P. 1~8
No.5 (1981年1月)	P. 1~14
No.6 (1982年4月)	P. 1~15
No.7 (1982年8月)	P. 1~29
No.8 (1983年1月)	P. 1~17

医薬安全性研究会 会報 合併号

総合目次

- No. 1
 - 安全研ニュース創刊にあたりて ----- 1
 - 12月8日第1回定例会開催 ----- 1
 - [質内コーナー] 欠測値が出た場合どうすべきか ----- 3
 - 標準偏差と標準誤差の違いは? ----- 4
- No. 2 (欠番)
- No. 3
 - 食品添加物の安全基準-WHO勧告(1957)を中心に ----- 1
 - [質内コーナー] 共分散分析の使い方は? ----- 3
 - 投与量は70キログか、体表面積当りか? ----- 3
- No. 4
 - 動物実験における比較のための統計量 ----- 1-8
- No. 5
 - 動物実験における相対臓器重量の意味 ----- 1-14
- No. 6
 - 累積カイニ乗法の応用 ----- 松本一彦 1
 - [質内] 生殖試験における順位和検定について --- 金子洋二・佐野正樹 13
 - 薬物動力学における Compartment model の定数の求め方について 香田 繁 14
 - 事務局により 15
- No. 7
 - GLPでの有意差検定の考え方入門 ----- 高橋行雄 1
 - [質疑応答] 生殖試験における順位和検定について --- 金子洋二・佐野正樹 10
 - フィッシャーの直接確率の両側仮説検定の求め方 --- 田中 健 20
 - [数学研究室] 統計のParadoxについて ----- 山崎昌男 23
 - ニュース 26 事務局により 29
- No. 8
 - 発癌性化学物質の定量的リスクアセスメント ----- 中村晃忠 1
 - 薬物動力学における Compartment model の定数の計算法 --- 増山元三郎・寺村功 14
 - (別解 田中 健)
 - 事務局により 17



No.3 1980年5月20日

医薬安全性研究会事務局発行◎
101東京都千代田区神田駿河台3-2 山崎ビル
サイエンティスト社内 TEL 03-255-6847

第3回定例会

食品添加物の安全基準 —WHO勧告(1957)を中心に

1980年4月19日(土) 代々木の生協会館(PM1:00~4:00)において、第3回定例会が開催された。当日は3人の先生方の他会員10名の出席を伺って、上記テーマを中心に(講師・高橋暁正)論議が交わされた。丁度、都衛研の合成洗剤に関するレポートが発表された直後で、それに対する批判も含めながらの定例会となった。

WHO勧告について

1957年に発表されたWHOの「PROCEDURES FOR THE TESTING OF INTERNATIONAL FOOD ADDITIVES TO ESTABLISH THEIR SAFETY FOR USE (Second report)」は、合まその食品添加物の試験基準の中でもかなり慎重な実験システムとして評価できるでしょう。このレポートでは、既に生涯に亘る試験を勧告していることが目を引きます。さらに、最大無作用量の算出をも求めています。当時としては画期的なものであり、かなり慎重な実験システムとして評価できるでしょう。

ただ、現在では最大無作用量の意味、安全係数の取り方などに向題はありますが、現在でもかなり通用する代物です。

最大無作用量

食品添加物は、生涯に亘って摂取されるので、LD50などは基準になりませんし、現在の慢性毒性試験でも十分とは言えません。発がん性はもちろん、遺伝毒性についての試験も要求されます。しかし、現状は十分に試験を経ずに使用されているものがほとんどです。

最大無作用量の意味も、統計学的に決められたのではなく、もっとも検出の限界によって定義されている——害作用が現代の科学では検出できない量——なので、真の無作用量とはいえません。検出力が向上すればする程、無作用量の値は小さくなり、合まその定義では捉えることができません。無作用量の新しい考え方が

必要になっています。

摂取量の決め方

現状では、前述の定義によって求められ最大無作用量を基にして、(人体) 日当りの許容摂取量(ADI)も求めています。

$$ADI = \text{最大無作用量 (mg/kg)} \times \text{安全係数}$$

この時の安全係数の決め方にも問題があって、今までのように安全係数100をかけるだけでいいのかなどか-----。これも再検討しなければなりません。

食品添加物は、医薬品と違って毎日毎日、健康人も病人も、大人も子供も生涯を通じて摂取するものであり、相当厳密に試験する必要があります。疑わしきは使用せず、できる限り使わないのがいいのです。

安全係数について

この安全係数の値を決めたのは、ソ連のクラソフスキーであり、哺乳動物そのLD50の幅を基にしています。彼は、各種動物のLD50 値の比較によって、種属間での幅を10倍、個体差での幅を10倍、結局10×10=100倍の幅を設けた訳です。

種属間で10倍、個体差で10倍といった根拠が詰って居る。また、LD50 を基準にして考えていいものかどうか-----。同じ薬剤でも、試験条件が違えばかなりバラシキがるので、そこら辺をどう処理したのか---

いずれにせよ、この安全係数は添加物のみではなく、医薬品にも適用されていますので、もっと厳密に検討し直さなければ

なりません。

見逃しの危険について

前述の最大無作用量の意味はおくとして、得られた値での見逃しの危険を考えると($\beta=5\%$)、

出現例/ 個体数	見逃しの出現率
0/5	0 ~ 45%
0/10	0 ~ 26
0/20	0 ~ 14
0/50	0 ~ 5.8
0/100	0 ~ 2.9
...	
0/N	0 ~ $\frac{3}{N}$

という結果が得られる。0/50 であっても0~5.8%の率で害作用のぞる可能性が考えられ、食品添加物として安全であるといふは難しい。列数を増やせばそれだけ見逃しの危険は低くなるが、實際上、試験するには限界があり、絶対的に安全とはいえないことが分ります。

食品添加物の安全性

結論として、現在の食品添加物の安全性はかなりのものにも問題があり、その試験方法もWHO の勧告した方法に則っていないものが多い。さらに、摂取量の算定の基になる最大無作用量、安全係数自体があいまいであり、幼年、成人、病人等への考慮がなないので、とても安全とはいえない。

ともあれ、絶対的な安全がない以上、食品添加物の性質から言って、できる限り使用しないことが望ましい。

【高橋】

◆質問コーナー◆質問コーナー◆質問コーナー◆質問コーナー◆

共分散分析の使い方は？

質問—各臓器の総体重量と各個体の体重比を取る場合、共分散分析をしているものも見られますが、それは正しい方法なのでしょうか？

吉村—様々なケースの処理が考えられますが、比較すべきものの相関が高い場合には有効な方法です。

例えば、質問の臓器重量 X と体重 Y で考えると、

$$\begin{aligned} Z &= \frac{X}{Y} \\ &= \frac{X}{\mu_y + (Y - \mu_y)} = \frac{X}{\mu_y \left(1 + \frac{Y - \mu_y}{\mu_y}\right)} \\ &\approx \frac{\mu_x}{\mu_y} \left(1 + \frac{X - \mu_x}{\mu_x}\right) \left(1 - \frac{Y - \mu_y}{\mu_y}\right) \\ &\approx \frac{\mu_x}{\mu_y} \left(1 + \frac{X - \mu_x}{\mu_x} - \frac{Y - \mu_y}{\mu_y}\right) \end{aligned}$$

ただし、 μ_x : X の平均値
 μ_y : Y "

$Z > 0$ 、 $Z \leq 0$ の場合で、共分散分析を使った方がよいかが決まります。

$Z > 0$ の時には、共分散分析が使えます。

質問—脳重量と体重の相関は、ある時期までは正の相関がありますが、その時期を過ぎると相関がなくなります。そういう場合にはどうするのがよいのでしょうか？

吉村—相関のある間の体重比は意味がありますが、相関のなくなった時期の体重

比は意味がありません。共分散分析は、あくまでも相関のあるものに対して有効です。

投与量はプロキロか、体表面積当りか？

質問—薬物の投与量は、プロキロが一般的に行われていますが、体表面積当りの方がよいとも聞きます。どちらがよいのでしょうか？

増山—一般的に、プロキロで投与すると、体重が重い程度に投与の傾向があります。軽い方には適正であっても、重くなると効き過ぎて副作用が出る場合があります。しかし、薬物の代謝 \times カニズムによってプロキロの方がよい場合もありますので、全て体表面積にすべきだとは言えません。ただ、体表面積当りの投与の方がよい場合が多いようです。

体重(W)と体表面積の関係は、おおよそ $W^{2/3}$ が体表面積になるので、プロキロ投与量を換算することができます。ただ、動物種によって異なりますので詳細は以下の参考文献を参照して下さい。

「SPECTOR'S HANDBOOK OF BIOLOGICAL DATA」(SAUNDERS), 「HOW ANIMAL WORK」(CAMBRIDGE UP), また、「臨床薬理」(誠談社), 「教に語る」(岩波書店)の図48。

■ 出席者

松本一彦 東洋薬造(株)安全性研究所
森田 繁 日本ハイボックス
長田明孝 住友化学工業(株)
田中 健 日本科学技術研究所
芳尾 祐吉

藤田宗夫 小野薬品工業(株)研究所
藤井 稔 三共(株)學術調査室
田村 弘 三共(株)電子計算室
東京都臨床薬学総合研究所

第4回定例会開催要領

日時：6月21日(土) PM2:00~4:30

テーマ：動物実験における比較のための統計量

講師：吉村 功

会場：生協会館 7F 第3会議室

渋谷区千駄ヶ谷4-1

TEL <03>404-3231

以上の要領で開催しますので、是非ともご出席下さい。出席される場合は、必ず電話でご連絡下さい(03-255-6847)。

■医薬の安全性に関する情報を募集します!

会員相互の医薬安全性に関する認識を深めるために必要と思われる資料等がありましたら、是非ともお寄せ下さい。集まった資料をニュースに掲載し、必要なのはコピーサービス(実費)します。

■原稿を募集します!!

医薬の安全性に関する経向、意見、エッセイ、提議、問題提起……等の原稿をお寄せ下さい(400字詰4枚以内)。本紙に掲載します。