

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って----- 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
- 投与量はアロキロか、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 /
- [質内] 生殖試験における順位和検定について--- 佐野正樹・金子洋二 /3
- 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 /4
- 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 /
- [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 /
- 薬物動力学における Compartment model の定数の計算法--- 増山元三郎・吉村功 14
- (別解 田中 健)
- 事務局により 17

医 薬 安 全 性 研 究 会

会 報 No. 8

1983年1月

目 次

- 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 の定数の具体的
計算法 — 時間曲線 $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ における α, β, A, B の
推定値の求め方 — …………… 増山元三郎・吉村功 (14)
- 別解 田中健
- [事務局だより] (17)

では、現在、何種類の化学物質が動物実験で発癌性ありとされているのだろうか。1980年のEPAのリストでは96種³⁾；IARCが発癌性ありと認めたもの、342種²⁾；OSHAのリストによるカテゴリーIのもの、259種⁴⁾；Saffiottiらの調査によれば評価に足る実験のみに限ると、世界中で約3,500がテストされ、そのうち750がポジティブであった。⁵⁾

§3. 発癌性の定量的リスク・アセスメントが期待される背景 (弱い発癌物

質に対する行政対応のとまどいとデラニー条項)

有名なデラニー条項は次のようである；『動物または人で発癌性の明らかとなった化学物質はどんなに少量でも食品に添加することを禁止する。』⁶⁾。日本においても、ほぼ同様な態度が食品については取られて来た。ところが動物実験のデータが蓄積され、思わぬものに発癌性が明らかになり、デラニー条項の単純な割り切りで処理しにくい事態が出てくるに及んで、アメリカでも日本でも行政の対応にとまどいが出て来た。厚生省食品化学課長・藤井正美氏の最近の文章にもそれが如実にあらわれている^{7),8)}。このとまどいの最たるものは大量投与ではじめてポジティブになる、いわゆる弱い発癌物質に対する取扱いである。“50%の動物に腫瘍を発生させる発癌物質の量”という粗い物差しで強弱を比較した例があるが、^{9),10)}これによると最強と最弱の間には10%のひらきがある。このような発癌物質をデラニー条項だけであつかえるか、というところに最大の問題があり、それに対する一つの答え(より妥当な対応の仕方の一つ)が定量的リスク・アセスメントである。文献で見ると米、欧、カナダの行政のこの面での対応はかなり進んでいるように思えるのに対し、日本では依然として気分を左右される定性的な議論にとまどっているのは残念である。

とまどいは「大量投与」にとまどまらない。動物による発癌実験と、その結果の取り扱いに対してはいろいろな疑問が提出されている。それらは主に次のようである：i) 通常の使用濃度で実験すべきではないか；ii) 発癌物質にも threshold はあるのではないか；iii) 発癌物質についても安全率の考えを導入できないか；iv) 純系動物を使った結果を人に適用することは妥当か；v) 投与ルートの違いを無視できるか、等々。

これらに対してはFishbeinの総説¹¹⁾、FDA Advisory Committeeによる報告¹²⁾等が答えてくれるので省略する。ただし、以下の議論にも関係があるので、これらの点の一部に触れてみたい。

動物実験は常に統計的な問題として評価されねばならない。通常の発癌実験(一群50匹)で統計的に有意とされるには5%以上の発癌頻度が必要である。最近、NCTRは頻度1%以下でdose-response curveを示すような大規模な実験(ED₀₁ study)を行ったが、それには約24,000匹の動物と多額の費用を垂した¹³⁾。1%の発癌頻度とは100万人中1万人で大変な事態である。と

すれば、もっとも、と低い頻度での dose-response curve が必要である。しかし、それを動物実験で実現することはほとんど不可能である。結局、中規模(50-100匹)の動物を使って大量投与で実験を行い、その結果から low dose のリスクを外そうするしかない。問題はその外そう法である。

「threshold level はある」とする考えがある。Druckrey は、dose (d) と tumor growth の時間 (t) の間に $d \cdot t^n = \text{const.}$, $n=2, 3 \text{ or } 4$ の関係があり、 d が小さくなった時、 t が人間(または動物)の寿命を超えてしまう場合があり得る。従って、threshold level がある、と117している¹⁴⁾。仮りに個々の人にはこの関係が成り立っていても、個人差があり、群として見た時にはやはり統計的な問題に帰結する。そして、このような群としての actual threshold level を見つけ出す手段はない¹⁵⁾。

これに対し、practical threshold level を考えようとするやり方がある。発癌率が100万人に1人(10^{-6})あるいは1億人に1人(10^{-8})なら受け入れよう、そして、そのような risk を与える dose を“VIRTUAL SAFE DOSE (VSD)”としよう、とするものである。そのためには low dose での risk を定量的に評価できぬはならない。定量的リスク・アセスメントの目的の一つはそこにある。

§4. 定量的リスク・アセスメント

定量的リスクアセスメントは、おおむね次のようなプロセスで行なわれる。i) 動物実験から得られた dose-response curve に数学的なモデルをフィットさせ、そのモデルのパラメーターを決定する；ii) i) で得られたパラメーターを用いて計算を行ない、low dose 方向への外そうを行なって risk を算出する。このようにして得られる low dose での dose-response curve は、どの数学モデルを用いるかで大きく異なる。(後述) また、この low dose での dose-response curve は best-estimate curve を中心として統計的な幅をもつものである。その幅の大きさは信頼限界(confidence limit)をどれくらいにとるか(99% or 95% or それ以下?)によって変動する。また、基礎となった動物実験の質によっても変動する。すなわち、1群の数が増し、また dose の数が増すほど信頼性は増し幅は小さくなる。従って、より良いアセスメントを行なうには、より質の高い実験が要求される。

定量的リスクアセスメントを概説した文献は、引用文献11), 12)の他に、Interagency Regulatory Liaison Group (IRLG)によるもの¹⁶⁾ Van Ryzinらによる三つの総説^{17), 18), 19)} カナダ厚生省のMunroらによる総説²⁰⁾ など多くのものがある。私の紹介文は主にこれらの文献による。

4-1. 数学モデル

現在よく文献に現われる数学モデルの数学的表現とその low dose での curve の形を Table 1 と Fig. 1 に示した。以下に個々のモデルについて説明する。

Table 1. Mathematical models and their low-dose behaviour in the case of zero background ²⁰⁾

Model	Probability P(d) of a response at dose d†		Low-dose behaviour‡		
			Linear	Sublinear	Supralinear
Probit	$\Phi(\alpha + \beta \log_{10} d)$	$(\beta > 0)$	—	$\beta > 0$	—
Logit	$[1 + \exp(-\alpha - \beta \log d)]^{-1}$	$(\beta > 0)$	$\beta = 1$	$\beta > 1$	$\beta < 1$
Weibull	$1 - \exp(-\lambda d^m)$	$(\lambda, m > 0)$	$m = 1$	$m > 1$	$m < 1$
One-hit	$1 - \exp(-\lambda d)$	$(\lambda > 0)$	$\lambda > 0$	—	—
Multi-hit	$1 - \sum_{i=0}^{k-1} \frac{(\lambda d)^i}{i!} e^{-\lambda d}$	$(\lambda, k > 0)$	$k = 1$	$k > 1$	$k < 1$
Multi-stage	$1 - \exp\left(-\sum_{i=1}^k \beta_i d^i\right)$	$(\beta_i \geq 0)$	$\beta_1 > 0$	$\beta_1 = 0$	—

†With independent background, the probability of a response at dose d is given by $P^*(d) = \gamma + (1 - \gamma)P(d)$, where γ ($0 < \gamma < 1$) denotes the spontaneous response rate. Under additive background, $P^*(d) = P(d + \delta)$ where $\delta > 0$ denotes the effective 'background' dose.

‡Low-dose behaviour for independent background also. (All models are linear at low doses under additive background.)

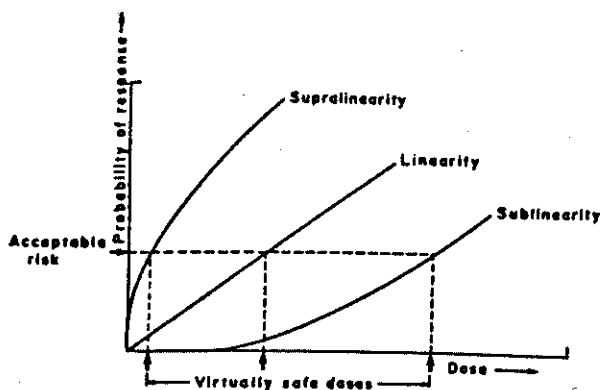


Fig. 1 Linearity, sublinearity and supralinearity at low doses. ²⁰⁾

4-1-a One-Hit Model (Linear Model, Single-Hit Model)

この方法は飲料水中のバクテリア濃度を計算するために長く用いられてきたものである²¹⁾。発癌という毒性は標的臓器(まにはリセアター)への1回以上の化合物のヒットの結果として発現するものであり、リセアターをヒットする確率は回数に対して Poisson 分布になっていると考える。

そして、特にEに1度のヒットでもレスポンスは発現すると考えると(当然2回ヒットしても発現する), あるdose(d)によって発癌の起る確率 $P(d)$ はTable 1のように表現されるのである。λは化合物に特有のパラメーターである。このモデルでは、low doseの領域では近似的に $P(d) = \lambda d$ となり、doseに対しlinearになるためlinear modelともいわれる。このモデルはradiationの場合によくあてはまるようである²²⁾。

4-1-b Multi-Hit Model (Gamma Multi-Hit Model, K-Hit Model)

この方法はOne-Hit Modelの一般化であって、response (発癌)の発現にはリセプターに少なくともk回のヒットを必要とする、と考える。その確率 $P(d)$ はTable 1の式のように表現されるが、low-doseでは近似的に $\log P(d) = \log \lambda + k \cdot \log d$ となる。従って、 $k > 1$ ではdose-response curveはsublinear (Fig. 1); $k = 1$ (one-hit)ではlinear; $k < 1$ ではsupralinearとなる。このモデルの生物学的バックグラウンドについては、Cornfield²³⁾, Nordling²⁴⁾, MarshallとGroer²⁵⁾,の論文を見ていけばいい。

4-1-c Multistage Model (Armitage-Doll Model)

この方法はMulti-Hit Modelの一般化で、癌とは“限られたステップで起る一連のsomatic-like mutationsによってイニシエートされた悪性の細胞である”とする。そして、一つ一つのmutationの段階はPoisson processに従い、さらにそのprocessの確率はdoseとほぼ直線関係にある、と考える。数式的にはTable 1に示したように表現される。このモデルはArmitageとDollによって提出された²⁶⁾, Crumpらによって一般化された²⁷⁾。このモデルにおいても $k = 1$ の時はOne-Hit Modelと同じになる。また、 $\beta_1 > 0$ の時はlow-doseではlinearであり、 $\beta_1 = 0$ の時はsublinearとなる。このモデルに動物実験データをフィットさせるためのcomputer algorithmがある²⁸⁾。

4-1-d Probit Model (Log-Probit Model)

この方法の基になる考えは次のようである。癌が発現したか否かという二分法的(dichotomous)な考えをした場合、動物でも人間でも、個々の個体においては固有のthreshold doseを持つと考える。しかし、このthreshold doseは個体によって異なりその分布はED₅₀を中心として正規分布になる、と考える。数式的にはTable 1のように表現される。σはstandard cumulative distribution functionである。このモデルでは $\beta > 0$ であり、dose-response curveはsublinearになる。

4-1-e Logit Model

基本的にはProbit Modelと変わりなく、probitの代わりにlogitを単位とする。dose-response curveはProbit Modelに形は似るが、probitのそれよりゆ

、くりとゼロ点に近づく。

4-1-f Weibull Model

このモデルは Armitage - Doll Model, Multi-Hit Model, One-Hit Model のいずれにも似るもので、Armitage - Doll Model については、「各 stage での細胞の変化の確率は dose のみに比例する」と考えたケースであり、また、One - Hit Model (Multi - Hit Model) については、確率は d^m ($m > 0$) に比例すると考えたものに該当する¹⁾。数式表現およびカーブの形は Table 1 の通りである。

4-1-g Mantel - Bryan Procedure¹⁾

これはデラニ - 条項に代るものを提供しようとの意図で Probit Model を基本にして打ち出された「発癌物質の取り扱いに関する考え方」である。彼らは次のような条件を設定した時に得られる VSD を発癌物質に対する社会的な許容量とすることを提案した。i) モデルとしては Probit Model を用いる； ii) dose - response curve の傾斜を、はじめから 1 にしてしまう； iii) その上で 99% 信頼限界の上限のリスクを見積る； iv) リスクが 10^{-8} の時を“安全”ということにして、その時の dose を VSD とする。

傾斜を dose の 10 倍希釈について 1 probit としたのには理由がある。彼らが確かめた範囲では、すべての化合物について Probit Model を適用した時の low dose での傾斜は 1 probit / 10 fold dilution より急であった。すなわち、傾斜を 1 としてみればリスクは実際より大きく見積ることになり、安全性を高めるのである。99% の信頼限界の上限を採用するのも、同様に“安全”の幅を大きくとっておこうとの意図に基づいている。リスクを 10^{-8} とした点に根拠はなく、この方法を採用した FDA は 10^{-6} を目安としている。

Mantel - Bryan Procedure で 10^{-8} のリスクに対する VSD を求める場合、基礎となる動物実験の群の数が VSD の値に影響を与える。例えば、実験で 4% の発癌率を示した場合を想定した時、その投与量の何分の一が VSD になるかということ：一群 50 匹の実験では (2 匹が発癌) VSD はその投与量の $\frac{1}{5630}$ であるのに、一群が 400 匹 (従って、16 匹が発癌) の場合は、同じ dose の $\frac{1}{1960}$ が VSD ということになる²⁾。彼らは「このこと加し、かりし動物実験を奨励することにもなる」といっている³⁾。

4-2 モデルの妥当性の検証

以上のモデルで計算した low dose でのリスクが本当のリスクを表わしているのだろうか。多く見積りすぎたり少なく見積りすぎたりしないか。この間に答えることは非常に難しい。以下に実例をあげてみよう。これらから定量的リスクアセスメントの現状を理解できると思う。

4-2-a [同じ動物実験データを基にして異なるモデルを用いて計算した結果の比較²⁾]

Fig. 2 (a) は動物による発癌実験のデータである。上から nitrothiacetic

acid (NTA), saccharin, 2-acetylaminofluorene (2-AAF), aflatoxin である。投与量はNTA, サッカリンでは%オーダーであり, 2-AAF では ppm, アフラトキシンでは ppb オーダーである。これらのデータをつかって種々のモデルで計算した low dose での dose-response curve が Fig. 2 (b) である。すべてに共通して, One-Hit Model (x) はリスクを最大に見積るのに対し, Probit Model (P) はリスクを最小に見積っていることが分かる。その他のモデルによる計算値は, この両者の間に納まる。10⁻⁸ のリスクを与える dose で比較すると, VSD はモデルによって大きく異なり, その差は最大 10⁶ にもなる。(10⁻⁶ のリスクで比較すると約 10⁴ の差)

4-2-b [Simulation]

Fig. 3 は Fig. 2 (a) のサッカリンのデータに似たカーブを仮りに設定して行った simulation の結果を表わしたものである。

Ia と IIa を現実にとらえた動物実験データの dose-response curve とする。見かけは全く同じである。しかし, この二つは発癌のメカニズムが異ると仮定する。すなわち, Ia の場合は二つのメカニズムが同時に起り, それぞれのメカニズムによる発癌は One-Hit Model と Weibull Model で表わせるようなものとする。この時の数式的表現は $P(d) = 1 - \exp(-0.01d - 0.05d^4)$ のようである。一方, IIa では一つのメカニズムによる発癌で Weibull Model で表わされるようなものとし, その式は $P(d) = 1 - \exp(-0.05d^4)$ である。これが真の毒と仮定した時 high dose での dose-response curve は Ia, IIa のように全く同じになるが, low dose では大きく異ってくる。すなわち, 二つのメカニズムが併行する場合の low dose でのカーブは Ib の Aa 的であり, Weibull Model type のメカニズムのみの場合のそれは IIb の

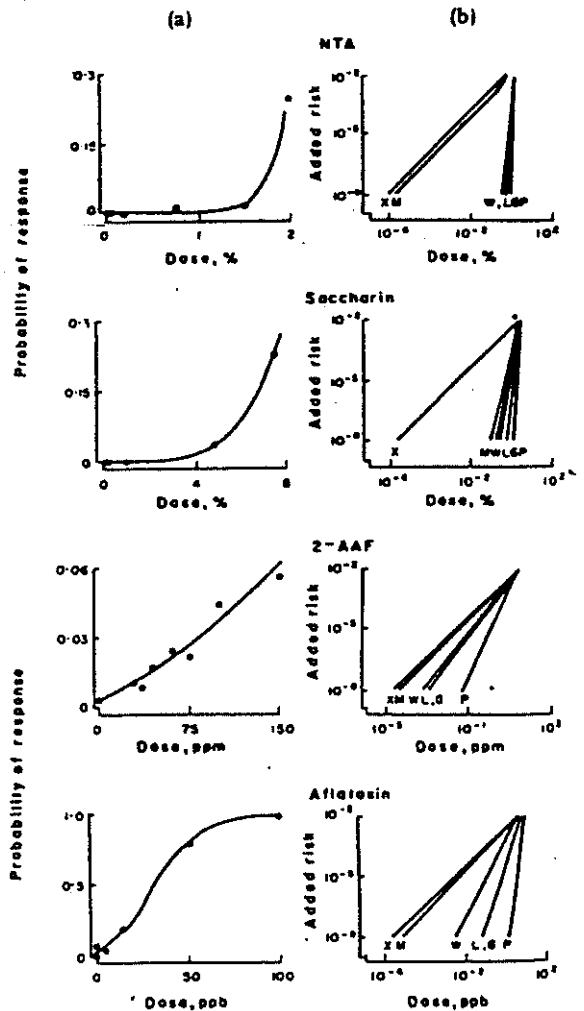


Fig. 2. (a) Weibull dose-response models fitted to the observed data for four compounds (nitrotriacetic acid (NTA), sodium saccharin, 2-acetylaminofluorene (2-AAF) and aflatoxin) and (b) estimates of the added risk over background based on six extrapolation procedures: X—linear extrapolation; M—multi-stage model; W—Weibull model; L—logit model; G—multi-hit model; P—probit model. 20)

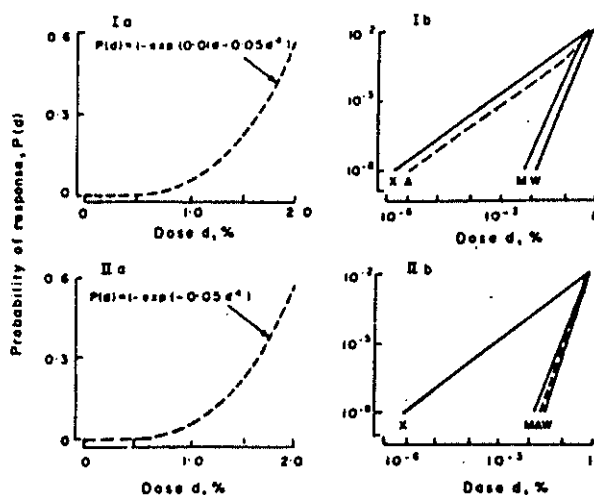


Fig. 3. Hypothetical dose-response curves (a), exhibiting (Ia) low-dose linearity and (IIa) low-dose sublinearity, together with corresponding estimates of added risk over background (Ib and IIb), based on three extrapolation procedures: X—linear extrapolation; M—multi-stage model; W—Weibull model; A—actual risk (estimates averaged over 250 simulated experimental outcomes). 20)

A のようである。

Ia (または IIa) のデータに基づいて三つのモデルで計算した low dose のカブは Ib (X, M, W) および IIb (X, M, W) に示してある。Ib (X, M, W) の曲線と IIb (X, M, W) の曲線は同一であるが、A との比較のために再録してある。A を真の姿とすれば、同じ動物実験データから計算したにもかかわらず、I の場合は Multi-Hit や Weibull Model でありすりを小さく見積りすぎている (従って、VSD は大きくなりすぎる) のに対し、II の場合は One-Hit Model はリスクを大きく見積りすぎる (従って、VSD は小さくなりすぎる。)

4-2-C (疫学データとの比較)

疫学データとモデルによる計算値を比較した例はあまり多くない。以下に二つの例を示す。

i) Ethylenedibromide (EDB) について²⁹⁾

ラットによる発癌データをベースとして One-Hit Model を用いて計算したリスクを、EDB 製造工場 (Michigan, Texas) の労働者 156 人の疫学調査結果と比較した。結果は Table 2 の通りである。この結果から Ramsey らは One-Hit Model はリスクを実際より大きく見積りすぎると結論している。ただし、母集団が小さいこと、観察期間が短いことなどのため observed risk はもう少し増える可能性はある。

ii) Aflatoxin について³⁰⁾

Fig. 4 はアフラトキシンによる肝癌多発地帯 (タイ, ケニヤ, スワジランド, モザンビーク) における疫学調査のデータをまとめたものである。また, Table 3 は動物実験データを示してある。Table 4 は Table 3 の実験 I の結果に各モ

TABLE 2

OBSERVED AND PREDICTED MALIGNANT NEOPLASMS IN EDB PRODUCTION WORKERS AT TWO LOCATIONS 29)

Location	Number of employees	Number of malignant neoplasms		
		Observed	Predicted*	
			3.0 ppm ^b	0.9 ppm ^b
Michigan	57	5 ^c	32	19
Texas	99	3 ^d	53	35
Total	156	8	85	54

* Number of neoplasms above the normal background incidence predicted with the one-hit carcinogenic model used by CAG.

^b Assumed atmospheric TWA concentrations of EDB.

^c Includes one employee who died of prostatic cancer at age 88.

^d Includes one employee with metastatic lymph node carcinoma; primary cause of death was arteriosclerotic heart disease.

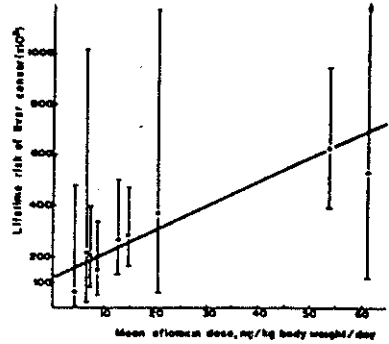


Fig. 4. The dose-response relationship between aflatoxin intake and lifetime risk of liver cancer in man, from epidemiological data.

Table 3. Liver cancer data from aflatoxin feeding studies with rats (data from males only) 30)

Study no.	Strain of rats	Type of aflatoxin	Incidence of liver cancer at aflatoxin doses (ppb) of									
			0	1	5	10	15	30	50	100	300	
I*	Fischer	Crystalline B ₁	0/18 (0)	2/230 (0.9)	1/22 (4.5)	—	—	4/21 (19.1)	—	20/25 (80.0)	28/28 (100)	—
II*	Fischer	Spectrally pure B ₁	0/16 (0)	—	—	—	—	5/13 (38)	—	—	—	—
III†	Wistar	Spectrally pure B ₁	0/17 (0)	—	—	—	—	0/20 (0)	—	—	7/17 (41)	—
IV‡	Porton	Roverti (90% B ₁)	0/46 (0)	—	—	—	—	—	—	—	17/26 (65)	25/25 (100)
V††	USC	B ₁ from peanuts	0/9 (0)	0/16 (0)	—	0/10 (0)	—	—	—	—	—	—

*Wogan, Faginbanga & Newhouse (1974).

†Nison, Smehuber, Lee, Landers & Harr (1974).

‡Becker & Burns (1964).

††McSteen, Ahngood, Hernandez, Stern & Malinski (1969).

デルをフィットさせた時のパラメータである。Table 5には、Table 4のパラメータを使って動物実験Iのdoseでの肝癌の頻度を計算した結果が示してある。いずれのモデルもこのdose levelでは実験値とよく一致していることが分かる。

同様に実験I-Vのすべてのデータを使って各モデルのパラメータを求め、それを用いてlow dose levelへ外そうし、Fig.4の疫学調査結果と比較したのがFig.5である。白丸が動物実験データ、黒丸が人でのデータであり、各ラインがモデルの計算結果を示している(Mantel-Bryanのみ99%上限信頼限界を表わし、他はbest estimate lineである)人で肝癌が多発するdose levelでは各モデルともそれなりの適合を示している。しかしリスクを 10^{-6} とした時には、やはりモデル間のひらきは大きなものになることが予想される。因みに、 10^{-6} のリスクに相当するVSDはbest estimateで計算した時に次のようである。(ただし、Mantel-Bryanの場合は99% upper confidential limit): Probit Model, 0.054 ppb; Logit Model, 0.77×10^{-3} ppb; One-Hit Model, 0.14×10^{-3} ppb; Mantel-Bryan, 1.3×10^{-3} ppb.

5. おわりに

以上、述べて来たように、定量的リスクアセスメントにも多くの問題点がある。まず、low doseでモデル間の差が大きいたことが指摘される。動物実験のdose levelでは、どのモデルもよく実験結果にフィットするので、統計的なフィットの優劣だけからモデルの妥当性を云々することはできない。

放射線による発癌や強い求電子性の(従って、DNAにすみやかに結合す

Table 4. Parameters for study 1 estimated using the various mathematical models (30)

Mathematical model	Parameter	
	α	β
Probit	2.537	1.906
Logit	-5.075	3.785
One-hit	—	0.03013
Mantel-Bryan (upper 0.99)	-1.499	—

Table 5. Calculated frequencies of liver cancer predicted by the three models from the data of study 1 (30)

Dose (ppb)	No. at risk	Observed frequency	Probit frequency	Logit frequency	One-hit frequency
1	22	2	0.1	0.1	0.6
5	22	1	2.8	1.8	3.1
15	21	4	8.7	7.3	7.6
50	25	20	19.5	19.9	19.5
100	28	28	25.5	25.9	26.6

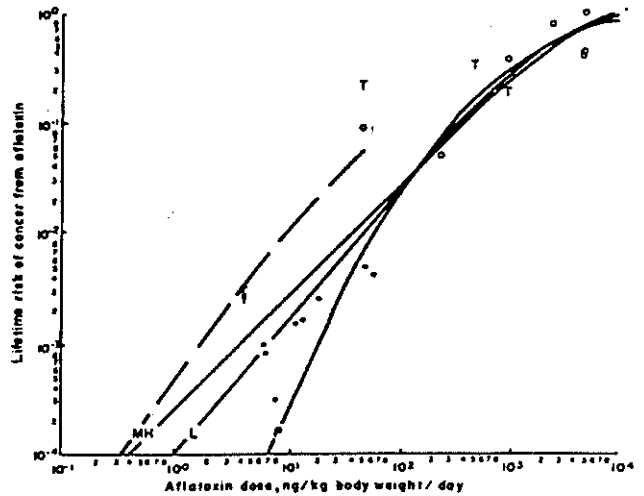


Fig. 5. Best estimates of the dose-response relationship between aflatoxin intake and risk of liver cancer in the rat using each of the models for all of the rat data combined: probit (P), logit (L), one-hit (H) and Mantel-Bryan (M). Observed data for rats (O); observed aflatoxin lifetime risks for man (●); upper 99% confidence limits for an observed human risk of zero (I); upper 99% confidence limit for an observed risk of zero for a group of rats (T) (30)

る) 発癌物質による癌にはOne-Hit Modelが適用されるのがよいようであるが、弱い発癌物質に対してOne-Hit Modelをつかうのが正當とはいえないようである。しかし、どのモデルを使うべきかは明らかではない。

このようにしてみると、数学モデルを使う、Eアセスメントをデラニー条項に変るべきものではない、と考えるかもしれないが、私にはこのやり方はより真に近いもののように思える(尤もらしく思える)。少なくとも、発癌のリスクを、ある幅を持って(その幅が大きすぎるか)定量的に比較できる点か、今までの癌原性物質に対する議論に比べて大きな進歩といえる。今までの議論は0から∞までの幅があつたが、それが有限になった。

定量的リスクアセスメントについては二通りの面から考えてゆく必要がある。

一つは、純粋に学問的な意味下、ある化合物についてどんなモデルを使う、たまたま真の姿を表現するかを研究することである。このためには大規模な動物実験(米国NCTRはこれを一つの目的としているのではないか?)と疫学調査が必要である。あるモデルが真に近いものを表現するならば、その化合物による発癌のメカニズムはそのモデルに近い姿だとはいえないだろうか。

もう一つの面は、発癌物質の規制という側面から考えるものである。すでに米国では、EPAがOne-Hit Modelを、³¹⁾ FDAがMantel-Bryan Procedureを³²⁾導入している。モデルの妥当性についてはすぐに結論は出ないとしても、発癌物質に対してデラニー条項に代るところの“よりましな”割り切り方をこのモデルは提供してくれると思う。

その例として、消炎剤Thi-BPについて米国CPSCのと、E軌跡を見

Table 6 Estimate Risk to Tris-BP-Induced Kidney Cancer per 1,000,000 Exposed

Total Lifetime Exposure (mg/kg)	One-Hit	Risk	Probit*
0.085	1.8		0.1
0.85	18.0		1.2
8.5	180.0		100.0
85.0	2240.0		4400.0

* Slope is 1 probit/10-fold dilution. (Mantel-Bryan Method)

てみよう³³⁾

この化合物はNCIの実験では、ラットやマウスに腎臓癌をつくり、その強さはあみむねペリジジソほどであるとされた。この動物実験結果を基にリスクを計算した結果が Table 6 である。

米国では12才以下の子供の寝衣には防炎加工が義務づけられており、Tris-BPで加工したポリエステル製14ジャマが広く使用されていた。その14ジャマの溶出実験などから、12年間に最大85mg/kgのTris-BPが体内に吸収されると計算された。このような暴露レベルでは100万人当り何人の腎臓癌が発生するかをOne-Hit ModelとMantel-Bryan Procedureで計算したものである。(ただし、この表では傾斜を1とした時のProbit Modelのbest estimateの結果を示してある。) Total lifetime exposureは、14ジャマ中に約5,000 ppmの溶出可能なTris-BPが存在するとして計算された。(この値はreasonableである。) この計算からは、Tris-BPによつて増える癌を100万人に1人以下にするには、14ジャマ中のTris-BPを現在のレベルの 10^3 以下にしなければならぬことになる。すなわち、数ppmが14ジャマ中の許容量となるであろう。

結局、Tris-BP加工は禁止された。

このような割り切り方を正当とするか否かは広い範囲で議論されるべきことからである、と思う。

また、定量的リスクアセスメントのためには、しっかりした定量的発癌実験が必要となる。

「種差」は依然として大きな問題である。しかし、これは比較代謝学などによつて乗り越えられるべき問題であつて、種差を理由に人への外そうをあきらめるならば、すべての毒性実験を否定することにもなる、と思う。

はじめにも断つておいたが、素人ゆえに私の理解はまちがっているかもしれない。癌や統計の専門家をさしおいて、この文を書いたことに冷や汗が出るが、少しでも参考になれば幸いである。

References

- 1) N. Mantel and M. A. Schneiderman, *Cancer Res.*, 35, 1379(1975).
- 2) *Cancer Res.*, 38, 877-885(1978).
- 3) EPA Preliminary List of Carcinogens Subject to TSCA Labelling Requirements, June 19, 1980.
- 4) *Chem. & Eng. News*, July 31, p20 (1978).
- 5) U. Saffiotti et al., *Science*, 201, 1200(1978).
- 6) Scientific Committee, Food Safety Council, *Food Cosmet. Toxicol.*, 16(Suppl. 2), 109-120(1978).
- 7) 藤井正美, *食品衛生研究*, 30 (11), 1002 (1980) .
- 8) 藤井正美, 第18回全国衛生化学技術協議会講演要旨, p18 (1981) .
- 9) N. K. Hooper et al., Progress Report for IARC/WHO Meeting, Oct. 1977.
- 10) 石館恭, *食品衛生研究*, 30 (6), 557 (1980) .
- 11) L. Fishbein, "Occupational Cancer and Carcinogenesis" ed. by H. Vainio et al., Part VI, p355, McGraw-Hill Internat. Book Corp. (1981).
- 12) FDA Advisory Committee on Protocols for Safety Evaluation, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 20, 419(1971).
- 13) T. Cairns, *J. Environ. Pathol. Toxicol.*, 3 (3), 1-7(1979).
- 14) H. Druckrey, "Potential Carcinogenic Hazards from Drugs, Evaluation of Risks", ed. by R. Truhaut, p60-78, Springer Verlag, 1967.
- 15) NAS, "Drinking Water and Health", p19-62, Washington D.C., NAS (1977).
- 16) Interagency Regulatory Liaison Group (IRLG), *J. Natl. Cancer Inst.*, 63(1), 241-268(1979).
- 17) J. Van Ryzin, *J. Occup. Med.*, 22(5), 321-326(1980).
- 18) J. Van Ryzin and K. Rai, "The Scientific Basis of Toxicity Assessment", ed. by H. R. Witschi, p273, Elsevier, 1980.
- 19) J. Cornifield, K. Rai and J. Van Ryzin, "Quantitative Aspects of Risk Assessment in Chemical Carcinogenesis", ed. by J. Clemmensen et al., *Arch. Toxicol.*, Suppl. 3, p295-303, 1980, Springer-Verlag.
- 20) I. C. Munro and D. R. Krewski, *Food Cosmet. Toxicol.*, 19, 549-560(1981).

- 21) H. O. Halvorson and N. R. Ziegler, *J. Bacteriol.*, 25, 101(1933).
- 22) NAS, "Report of the Advisory Committee of the Biological Effects of Ionizing Radiation", Govt. Printing Office, Publ. No. 0-489-797, Washington D.C., 1972.
- 23) J. Cornifield, "Statistics and Mathematics in Biology", p123, Iowa State Univ. Press, 1954.
- 24) C. O. Nordling, *Brit. J. Cancer*, 7, 68-72(1953).
- 25) J. H. Marshall and P. G. Groer, *Radiation Res.*, 71, 149-192 (1977).
- 26) P. Armitage and R. Doll, *Proc. of 4th Berkley Symp. on Stat. and Prob.*, 4, 19-38(1961).
- 27) K. S. Crump, H. A. Guess and K. L. Deal, *Biometrics*, 33, 437-451(1977).
- 28) IRLG, "Scientific Bases for Identifying Potential Carcinogens and Estimating Their Risks. A Report of the IRLG Work Group on Risk Assessment", Washington D.C., DHEW, 1979.
- 29) J. C. Ramsey, C. N. Park, M. G. Ott and P. J. Gehring, *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 47, 411-414(1979).
- 30) F. W. Carlborg, *Food Cosmet. Toxicol.*, 17(2), 159-166(1979).
- 31) EPA, "Water Quality Criteria: Request for Comments", *Fed. Regist.*, 44, 15926 (1979).
- 32) FDA, "Criteria and Procedures for Evaluating Assays for Carcinogenic Residues in Edible Products of Animals", *Fed. Regist.*, 42, 10412 (1977).
- 33) C. Brown, M. Schneiderman and K. Chu, "Estimates of Human Lifetime Carcinogenic Risk from Exposure to Tris", Report from NCI to CPSC, March 1977.

(編集部より)：本論文は、第12回定例会(82.10.9)での講演「発癌物質の定量的リスクアセスメント」の基になつたもので、「衛試情報(82.7No.4)」に発表し、一部手直しをしたものを転載させて頂いた。転載を許可して下さつた国立衛生試験所化学物質情報部にお礼申し上げます)

薬物動力学における compartment model

の定数の具体的計算法

—— 時間曲線 $C = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$ における α, β, A, B の推定値の求め方 ——

第11回例会 (82.7.17) において表記の質内が出され (会報 No. 6 参照), 増山, 吉村両先生に解法を示して頂いた。また, 日本科学技術研修所の田中 健氏より別解を頂いたので, 以下にその解法を示す。

【解法】

血中濃度 C は, 時間 t の関数であるから, 改めて $C(t)$ とおく。ここで, t より時間 d だけずれたときの $C(t+d)$ および $2d$ だけずれた値 $C(t+2d)$ (これは既知) を使うと, 次のような三つの関係式が得られる。

$$\left. \begin{aligned} C(t) &= Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \\ C(t+d) &= Ae^{-\alpha(t+d)} + Be^{-\beta(t+d)} \\ C(t+2d) &= Ae^{-\alpha(t+2d)} + Be^{-\beta(t+2d)} \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

t	C
t_1	C_1
t_2	C_2
\vdots	\vdots
t_n	C_n

上式より, まず α, β を求める。

そのために, 上式を $1, -Ae^{-\alpha t}, -Be^{-\beta t}$ を解とする, 連立各一次方程式とみなすと, Cramerの公式から, 係数の行列式について

$$\begin{vmatrix} C(t) & 1 & 1 \\ C(t+d) & e^{-\alpha d} & e^{-\beta d} \\ C(t+2d) & e^{-2\alpha d} & e^{-2\beta d} \end{vmatrix} = 0 \quad (2)$$

が成立する。式(2)を展開すると,

$$C(t)(e^{-\alpha d - 2\beta d} - e^{-\beta d - 2\alpha d}) - C(t+d)(e^{-2\beta d} - e^{-2\alpha d}) + C(t+2d)(e^{-\beta d} - e^{-\alpha d}) = 0 \quad (3)$$

となる。式(3)を $(e^{-\beta d} - e^{-\alpha d})$ で割ると,

$$C(t)e^{-\alpha d + \beta d} - C(t+d)(e^{-\beta d} + e^{-\alpha d}) + C(t+2d) = 0$$

さらに, $C(t+2d)$ で割ると,

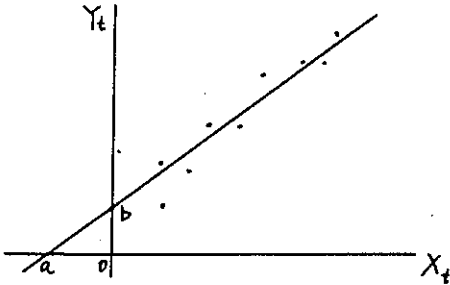
$$\frac{C(t)}{C(t+2d)} e^{-(\alpha d + \beta d)} - \frac{C(t+d)}{C(t+2d)} (e^{-\beta d} + e^{-\alpha d}) + 1 = 0 \quad (4)$$

を得る (実際に計算が始まるのは式(4)からである)。

ここで、

$$X_t = \frac{C(t)}{C(t+2d)} \quad Y_t = \frac{C(t+d)}{C(t+2d)}$$

とおくと、点 (X_t, Y_t) は既知のデータであるから、下図のように座標平面上



にプロットでき、最小二乗法によって直線が定まる。その直線の X_t 軸との交点の X 座標を a 、 Y_t 軸との交点の Y 座標との交点を b とすると、 a 、 b はそれぞれ $e^{-(\alpha d + \beta d)}$ 、 $(e^{-\alpha d} + e^{-\beta d})^{-1}$ の推定値となる。

$$e^{-\alpha d} = f, \quad e^{-\beta d} = g \quad \text{とすると、}$$

$$\left. \begin{aligned} fg &= -\frac{1}{a} \\ f + g &= \frac{1}{b} \end{aligned} \right\} \text{ という関係が得られる。} g \text{ を消去すると、}$$

$$f^2 - \frac{1}{b}f - \frac{1}{a} = 0 \quad (5)$$

なる二次方程式を得る。式(5)の二根を改めて f 、 g とすると、

$$\begin{aligned} e^{-\alpha d} &= f & e^{-\beta d} &= g \\ \therefore -\alpha d &= \ln f & -\beta d &= \ln g \\ \therefore \alpha &= -\frac{\ln f}{d} & \beta &= -\frac{\ln g}{d} \end{aligned}$$

この一次近似が分ると、逐次近似で順次、より精密な値が得られる。

α 、 β の値を式(1)に代入すれば、 A 、 B についての連立方程式が得られ、 A 、 B が求まる。

なお、大型の計算機があると SAS, SPSS, SALS 等の統計解析用プログラムが使えることもある。その場合には非線形最小二乗法を直接使った上で、

図表示を行ない、結果を吟味することもできる。

[[別解]]

n 個のデータ (t_i, c_i) ($i=1, 2, \dots, n$)があると
する。ここで t_i は時間, c_i は血中濃度とする。

(1) j 番目から n 番目までのデータは

$$c_i = B e^{-\beta t_i} \quad (i=j, j+1, \dots, n)$$

なる関係があるとする。両辺の対数をとって、

$$\log c_i = \log B - \beta t_i$$

t	c	
t_1	c_1	} A_j, α_j を推定
t_2	c_2	
\vdots	\vdots	
t_{j-1}	c_{j-1}	
t_j	c_j	} B_j, β_j を 推定
\vdots	\vdots	
\vdots	\vdots	
t_n	c_n	

が, $(t_j, c_j), (t_{j+1}, c_{j+1}), \dots, (t_n, c_n)$ の $n-j+1$ 個
のデータについて得られる。これより最小二乗法を使って、パラメータ B, β
を推定する。それを $\hat{B}_j, \hat{\beta}_j$ とする。

この方式で、 j を 3 から $n-3$ まで動かして、 $(\hat{B}_3, \hat{\beta}_3), (\hat{B}_4, \hat{\beta}_4), \dots, (\hat{B}_{n-3}, \hat{\beta}_{n-3})$
の推定値を求める。

(2) 1 番目から $j-1$ 番目までのデータは

$$\log(c_i - \hat{B}_j e^{-\hat{\beta}_j t_i}) = \log A - \alpha t_i \quad (i=1, 2, \dots, j-1)$$

なる関係があるとし、(1)と同様にしてパラメータ A, α を推定する。それを $\hat{A}_j,$
 $\hat{\alpha}_j$ とする。(1)と同じく j を 3 から $n-3$ まで動かして、 $(\hat{A}_3, \hat{\alpha}_3), (\hat{A}_4, \hat{\alpha}_4), \dots,$
 $(\hat{A}_{n-3}, \hat{\alpha}_{n-3})$ の推定値を求める。

(3) (1)(2)より推定したパラメータを使って、残差2乗和 S_j を求める。

$$S_j = \sum_{i=1}^n (c_i - \hat{A}_j e^{-\hat{\alpha}_j t_i} - \hat{B}_j e^{-\hat{\beta}_j t_i})^2 \quad (j=3, \dots, n-3)$$

(4) S_j ($j=3, \dots, n-3$) の最小値を与える j をみつけ、 m とおく。

$$S_m = \min \{ S_3, S_4, \dots, S_{n-3} \}$$

S_m に対応する $\hat{A}_m, \hat{\alpha}_m, \hat{B}_m, \hat{\beta}_m$ を最初の近似値とする。

[事務局 たより]

＊第11回、12回の定例会を経過する向に、とうとう会報を出せないでしまったことをお詫び申し上げます。この事務局の怠慢にもかかわらず、定例会は盛況、会員も徐々に増加し、会自体は充実してきております。こうなると、会報の遅れなどは言語道断、例会においても会員、非会員を問わず業務多忙の折を遠くから出席頂いて、「や、やはり統計は難しかった」では事務局としても残念至極、また会も発展していかないのでは、と愚考します。例会での議論、会報を通して、医薬安全性に係わる統計手法、評価法などがほんとうに納得できるものとして是非身に着けて頂きたいと願う。そのための先生方との橋渡し役を勤めるとすれば、事務局にも質の高い仕事が必要されることだろうと覚悟しています。

実際、充実していくということは質、量ともに仕事が増えることだし、金もかかるということでしょう。しかし、事務局の capacity はまことに乏しく、いきおい、充実しつつある分の仕事に関しては、会員諸氏の絶大なる協力をお願いする次第です。

事務局では、今後とも会員諸氏との直接的な対話を基本に、泥くさく運営していきたいと思ふ。

＊資料紹介 (第13回定例会での参考文献)

- Gaddum, J. H.: *The Estimation of the Safe Dose* Br. J. Pharmacol. 11, 156-160 (1956)
- 北垣忠温: 抗 Cholinesterase 剤のヒト無作用量と摂取許容量推定方式の基礎的検討——有機燐殺虫剤 IBP の Cholinesterase 阻害と毒性学的検討を中心として。東邦医学会誌, 29, 51-92 (1982)

医薬安全性研究会 会報 No. 8

昭和58年1月20日発行
編集・発行 医薬安全性研究会

事務局: (株)サイエンティスト社

〒101 千代田区神田駿河台3-2

山崎ビル TEL 03(253)8992

振替 東京 8-7/335

印刷・製本 (有)尚文社

©1983