用量・反応モデルの下での安全係数の性質

統計数理研究所　柳　本　武　美
〃　坂　本　淑　子

(1979年12月　受付)

Properties of a Safety Factor in Dose-response Models

Takemi Yanagimoto, Yoshiko Sakamoto
(The Institute of Statistical Mathematics)

An estimator of a safe dose from a data set of an animal experiment is obtained by multiplying the maximum no-effect dose by the inverse of a safety factor. The safety factor in this conventional and popular method is needed for extrapolation from experimental doses to usage doses of man.

Some properties of a safety factor are numerically explored under the assumption of dose-response models. These conclude that the choice of a reasonable safety factor depends heavily on the heaviness of tail of a tolerance distribution in an assumed model. Also possible restrictions on a dose-response models are discussed.

1.　安全係数に基づく手法

動物実験に基づいて化学物質の安全な量を求める手法が近年盛んに議論がなされている [5], [6], [7], [8]. 尤も妥当な手法を工夫することは大変に難かしく，厳密に安全な量を推定することは不可能ともいえる．しかしこの研究の現実的な必要性は極めて強い．

これらの手法の中で古くから用いられ，現在においてなお信頼のできるとみなされている手法がある．それは最大無作用量に適当な安全係数の逆数を掛けて安全な量を求める方法である．動物実験のデータは通常 (x_i, n_i, r_i), $i=1, \cdots, K$, ただし x_i は投与量（あるいは濃度), n_i は供試動物匹数, r_i は害作用の認められた匹数，としてまとめられる．x_i は小さい順に並べたとして，最大無作用量 $x_0=x_j$ とは $r_1=r_2=\cdots=r_j=0$ となるような最大の x_j である．理解を容易にするために仮想的なデータを表1に掲げる．この場合濃度 0.002 が最大無作用量になる．最大無作用量に適当な安全係数の逆数を掛けて安全な量を推定する．安全係数は明確には定められていないが，同一動物種内で10，動物から人間へのように種差がある場合には更に10掛けて結局100とすることが最も多い．安全係数を10とか100にすると表1の例の場合各々0.0002及び0.00002が安全な量となる．

表1　仮想例

飼料中濃度	0.001	0.002	0.004	0.008	0.016
供試匹数	20	20	20	20	20
腫瘍発生匹数	0	0	1	2	5

安全係数を掛ける方法は直観的になじみ易い上に，推定の為に何らの仮定も必要がない，その計算は容易であるなど一面からみると大変に都合が良い．しかも経験的に妥当な値を与えてきたと信じられている．

しかしながらその推論の根拠は不明である．具体的には，

a) 実験に供する動物数 (n_i) が定まっていない．

b) 安全係数に根拠がない．

といった弱点がある．a) 項に関しては n_i が i に拘らず共通な n に等しいとすると，n が大きくなると最大無作用量，従って安全な量は確率的に小さくなる関係にある．1つの計算例は [10] に掲げられている．

b)項も大変議論を呼ぶ点である．少し詳しく調べるために用量・反応モデルを導入して検討することが本稿の目的である．

2. 用量・反応モデル

ある化学物質に害作用（見方を変えると効果）があるとするとそれは量に依存すると考えられる．用量 x を投与したとき，動物に害作用が現われる確率を $P(x)$ とする．$P(x)$ は x に関して増加する関数でいわゆるシグモイド曲線を描く．自然発症率を無視すれば $P(0)=0$ であり，$P(\infty)=1$ を仮定することが多い．

$P(x)$ は1種の分布関数と見なすことができる．各個体には量に対して耐え得る最大量があると仮定する．その分布の分布関数を $P(x)$ とする．そうすれば逆に用量・反応曲線は $P(x)$ になる．この意味で $P(x)$ は許容分布 (tolerance distribution) と呼ばれる．

$P(x)$ としては対数正規分布函数，Gamma 分布函数，Weibull 分布函数などが提案され用いられている [8]，更にポピュラーな対数logistic分布函数をも検討の対象とした．表2にはこれらの分布函数の表現形が与えられている．以下の議論では尺度母数 α は局外母数なので，$\alpha=1$ と仮定する．

表 2 用量・反応モデルとそれに対応する許容分布

モ デ ル	許 容 分 布	分 布 函 数
Probit model	Lognormal	$P_N(\nu,\ \alpha;\ x)=\Phi(\nu\log(x/\alpha))$
Logit 〃	Loglogistic	$P_L(\beta,\ \alpha;\ x)=x^{\beta}/(\alpha^{\beta}+x^{\beta})$
Weibull 〃	Weibull	$P_W(\gamma,\ \alpha;\ x)=1-e^{-(x/\alpha)^{\gamma}}$
Multihit 〃 (generalized)	Gamma	$P_G(k,\ \alpha;\ x)=\int_0^{x/\alpha}t^{k-1}e^{-t}/\Gamma(k)\,dt$

$P(x)$ は狭義単調増加な関数であるから $P(x)=0$ とするためには $x=0$ でなくてはならない．そこで適当な危険水準 ρ を定めて $P(x_0)=\rho$ となる x_0 を安全な量と見なすことができる．ρ としては 10^{-6} とか 10^{-8} とかいった小さな値がとられる．対応する x_0 の値は V.S.D. (Virtually Safe Dose) と呼ばれている．

用量・反応モデルに基づいて安全な量を推定する手法は，危険水準の設定などに恣意が残る上に，実験に用いた用量から低用量への外挿が必要であるといった弱点がある．しかしホッケースティック回帰法のように正の閾値を仮定するといった大変あやしい仮定を前提としない [9]．また安全係数を掛ける手法に比べて，仮定と手法が理論的に明確である．

3. 安全係数の $P(x)$ への効果

用量・反応曲線 $P(x)$ を仮定する．今最大無作用量を x_0 とし，安全係数を c とする．このとき安全係数 c を用いることによって，害作用のでる確率は $P(x_0)$ から $P(x_0/c)$ に減少する．

予め与えられた確率 $P(x_0)$ に対して，$P(x_0/c)$ が小さければ都合が良い．また $P(x_0/c)/P(x_0)$ は安全係数 c の効果とみなされる．

安全係数としては 10 及び 100 を例にする．$P(x_0)$ としては .20, .10, .01 について調べる．.20 は $(1-0.20)^{20}\fallingdotseq.01$ となることから採用している．つまり各用量 x に対して供試動物数 n を 20 としたとき，最大無作用用量なる x に対応する $P(x)$ は大略 0.20 以下であるとみなされる．

許容分布関数の母数を決めるために，分布の裾の重さの測度を導入する．確率変数 X が分布関数 $F(x)$ をもつとき，$F(x)$ が表わす分布の裾の重さの測度を $\tau(F(x))=\sqrt{\mathrm{Var}(\log X)}$ で定義する．対数正規分布 $F_N(\nu\log x)$ については $\tau(F_N(\nu\log x))=1/\nu$ が成り立つ．実際に同じデータを異なったモデルにフィットさせると，直観的にみて推定された分布の裾の重さの測度は近いと予想されるし，計算例もほゞこれを裏づける [11]．各分布の族について，測度が

表 3 最大無作用用量 x_0 のモデルの下での確率 $P(x_0)$ を与えたとき，安全係数 c によって減少する確率の比 $P(x_0/c)/P(x_0)$．許容分布の裾の測度 τ は log 10, $\pi/\sqrt{6}$, 0.5, 0.2 とする．$c=10$, 100 として，100 に対応する値は括弧内

τ	モデル	$P(x_0)$ 0.2	0.1	0.01
$\log_e 10$	Probit	$.164$ $(.112\times10^{-1})$	$.113$ $(.516\times10^{-2})$	$.440\times10^{-1}$ $(.758\times10^{-3})$
	Logit	$.196$ $(.330\times10^{-1})$	$.178$ $(.294\times10^{-1})$	$.164$ $(.268\times10^{-1})$
	Weibull	$.300$ $(.851\times10^{-1})$	$.288$ $(.807\times10^{-1})$	$.278$ $(.773\times10^{-1})$
	Multihit	$.334$ $(.111)$	$.332$ $(.110)$	$.332$ $(.110)$
$\pi/\sqrt{6}$	Probit	$.209\times10^{-1}$ $(.233\times10^{-4})$	$.105\times10^{-1}$ $(.552\times10^{-5})$	$.188\times10^{-2}$ $(.164\times10^{-6})$
	Logit	$.477\times10^{-1}$ $(.185\times10^{-2})$	$.426\times10^{-1}$ $(.165\times10^{-2})$	$.389\times10^{-1}$ $(.150\times10^{-2})$
	Weibull	$.110$ $(.111\times10^{-1})$	$.105$ $(.105\times10^{-1})$	$.100$ $(.100\times10^{-1})$
	Multihit		(同　上)	
0.5	Probit	$.128\times10^{-6}$ $(.225\times10^{-22})$	$.197\times10^{-7}$ $(.471\times10^{-24})$	$.208\times10^{-9}$ $(.431\times10^{-28})$
	Logit	$.295\times10^{-3}$ $(.695\times10^{-7})$	$.262\times10^{-3}$ $(.617\times10^{-7})$	$.238\times10^{-3}$ $(.561\times10^{-7})$
	Weibull	$.304\times10^{-2}$ $(.827\times10^{-5})$	$.287\times10^{-2}$ $(.781\times10^{-5})$	$.274\times10^{-2}$ $(.745\times10^{-5})$
	Multihit	$.216\times10^{-3}$ $(.870\times10^{-8})$	$.144\times10^{-3}$ $(.555\times10^{-8})$	$.701\times10^{-4}$ $(.251\times10^{-8})$
0.2	Probit	$.115\times10^{-33}$ (0 *)　)	$.880\times10^{-36}$ (0　)	$.738\times10^{-41}$ (0　)
	Logit	$.107\times10^{-8}$ $(.910\times10^{-18})$	$.948\times10^{-9}$ $(.809\times10^{-18})$	$.862\times10^{-9}$ $(.735\times10^{-18})$
	Weibull	$.431\times10^{-6}$ $(.167\times10^{-12})$	$.407\times10^{-6}$ $(.157\times10^{-12})$	$.389\times10^{-6}$ $(.150\times10^{-12})$
	Multihit	$.171\times10^{-17}$ $(.341\times10^{-42})$	$.373\times10^{-18}$ $(.630\times10^{-43})$	$.136\times10^{-19}$ $(.162\times10^{-44})$

*)　0 は計算の過程でアンダー・フロー（約 10^{-70} 以下）することを表す．

log 10, $\pi/\sqrt{6}$, 0.5, 0.2 となるように母数を選ぶ．母数選定について更に6節で議論される．

結果は表3に与えられる．

4. V. S. D. を満たす安全係数

前節の議論を逆にみる．$P(x_0)=\rho$ となる x_0 に対して $P(x_0/c)\leq 10^{-6}$ あるいは $P(x_0/c)\leq 10^{-8}$ を満たすような最小の c を計算する．結果は表4にまとめられる．測度が $\pi/\sqrt{6}$ のとき似た表が [2] にある．

計算された値はモデルによって著しく異なっている．表3と表4はモデルの許容分布の裾が重いときには通常用いられている安全係数が小さすぎることを示している．裾の測度が 0.2 のように小さいときには安全係数が 10 で十分 V.S.D. よりもコンザーバティブになる．

このようにモデルと許容分布の裾の重さによって安全係数の果す役割が極端に異なっている

表 4　最大無作用量 x_0 のモデルの下での確率を $P(x_0)$ としたとき，$P(x_0/c)=\rho$ となる安全係数 c の値．許容分布の裾の測度 τ は log 10, $\pi/\sqrt{6}$, 0.5, 0.2 とする．$\rho=10^{-6}$, 10^{-8} として，10^{-8} に対応する値は括弧内

τ	モデル	$P(x_0)$		
		0.2	0.1	0.01
$\log_e 10$	Probit	$.816\times10^{4}$ $(.589\times10^{5})$	$.296\times10^{4}$ $(.214\times10^{5})$	$.267\times10^{3}$ $(.193\times10^{4})$
	Logit	$.712\times10^{7}$ $(.246\times10^{10})$	$.254\times10^{7}$ $(.880\times10^{9})$	$.121\times10^{6}$ $(.419\times10^{8})$
	Weibull	$.400\times10^{10}$ $(.156\times10^{14})$	$.104\times10^{10}$ $(.405\times10^{13})$	$.153\times10^{8}$ $(.597\times10^{11})$
	Multihit	$.116\times10^{12}$ $(.172\times10^{16})$	$.269\times10^{11}$ $(.399\times10^{15})$	$.220\times10^{9}$ $(.326\times10^{13})$
$\pi/\sqrt{6}$	Probit	$.151\times10^{3}$ $(.454\times10^{3})$	$.859\times10^{2}$ $(.258\times10^{3})$	$.225\times10^{2}$ $(.676\times10^{2})$
	Logit	$.656\times10^{4}$ $(.170\times10^{6})$	$.370\times10^{4}$ $(.960\times10^{5})$	$.678\times10^{3}$ $(.176\times10^{5})$
	Weibull	$.223\times10^{6}$ $(.223\times10^{8})$	$.105\times10^{6}$ $(.105\times10^{8})$	$.101\times10^{5}$ $(.101\times10^{7})$
	Multihit	(同　上)		
0.5	Probit	$.707\times10^{1}$ $(.109\times10^{2})$	$.567\times10^{1}$ $(.872\times10^{1})$	$.337\times10^{1}$ $(.517\times10^{1})$
	Logit	$.308\times10^{2}$ $(.109\times10^{3})$	$.246\times10^{2}$ $(.876\times10^{2})$	$.127\times10^{2}$ $(.452\times10^{2})$
	Weibull	$.122\times10^{3}$ $(.733\times10^{3})$	$.908\times10^{2}$ $(.549\times10^{3})$	$.363\times10^{2}$ $(.219\times10^{3})$
	Multihit	$.238\times10^{2}$ $(.675\times10^{2})$	$.185\times10^{2}$ $(.523\times10^{2})$	$.922\times10^{1}$ $(.261\times10^{2})$
0.2	Probit	$.219\times10^{1}$ $(.260\times10^{1})$	$.200\times10^{1}$ $(.238\times10^{1})$	$.162\times10^{1}$ $(.193\times10^{1})$
	Logit	$.394\times10^{1}$ $(.654\times10^{1})$	$.360\times10^{1}$ $(.598\times10^{1})$	$.276\times10^{1}$ $(.459\times10^{1})$
	Weibull	$.682\times10^{1}$ $(.140\times10^{2})$	$.607\times10^{1}$ $(.124\times10^{2})$	$.421\times10^{1}$ $(.863\times10^{1})$
	Multihit	$.258\times10^{1}$ $(.331\times10^{1})$	$.235\times10^{1}$ $(.301\times10^{1})$	$.186\times10^{1}$ $(.238\times10^{1})$

と，盲目的な適用には疑問が多い．ある程度モデルに関しての確信がないと危険である．

5.　都合の良いモデル

また別の観点から眺めることもできる．適当な危険水準 ρ と安全係数 c について，もし $P(x)<10^{-6}$ あるいは $P(x)<10^{-8}$ が満たされるとすれば，安全係数を求める手法にとって一応都合が良い．最大無作用量に安全係数の逆数を掛けることによって害作用のでる確率をかなり小さくすることができるからである．

危険水準 ρ と安全係数 c として3節と同じ値にして，上の条件をみたすようなモデルが表5に与えられる．モデルは許容分布によって表現されるが，上の条件は一種の分布の裾の重さに関する条件となっている．分布の裾が軽ければ，即ち母数が大きければ，上の条件を満たし易い．

表 5　最大無作用量 x_0 のモデルの下での確率を $P(x_0)$ とする．安全係数 c と危険水準 ρ を与えたとき $P(x_0/c)<\rho$ となるモデルの母数の最小値．$c=10$, 100, $\rho=10^{-6}$, 10^{-8} とし，10^{-8} に対応する値は括弧内

c	モデル	$P(x_0)$		
		0.2	0.1	0.01
10	Probit	1.699 (2.072)	1.508 (1.881)	1.054 (1.427)
	Logit	5.398 (7.398)	5.046 (7.046)	4.004 (6.004)
	Weibull	5.349 (7.349)	5.023 (7.023)	4.002 (6.002)
	Multihit	6.778 (9.677)	6.023 (8.780)	4.297 (6.726)
100	Probit	.849 (1.036)	.754 (.940)	.527 (.713)
	Logit	2.699 (3.699)	2.523 (3.523)	2.002 (3.002)
	Weibull	2.674 (3.674)	2.511 (3.511)	2.001 (3.001)
	Multihit	2.870 (4.033)	2.634 (3.761)	2.022 (3.074)

6.　モデルの制限

3節，4節において我々はモデル内の母数について限られた場合についてのみ計算した．これは議論の焦点を絞るためであるが，全く任意に選んだ訳ではない．

母数の値が大きいとき，いい換えると分布の裾の重さの測度が小さいとき，前節で示されるように安全係数の逆数を掛けることによって，V.S.D. よりもコンザーバティブな値を得る．

ところで我々は一般論ではなく化学物質の動物に対する用量・反応曲線を考察している．生物体は大変複雑ではあるが，非常に精密な構造をもっているので，物質に対する反応も一定の秩序があることが期待される．もし大雑把であれ，モデルに制限を加えることができれば，それだけ焦点が絞られることになる．

過去における理論的な考察あるいは経験的な観察から次のような制限がなされている．

1.　Armitage ら [1] は発癌の数学的モデルを考察して，Multi-stage モデルを導入した．このモデルはその後大きな関心がよせられている．このモデルに表われる許容分布の裾の重さの

測度は $\pi/\sqrt{6}$ 以下である [11]. $\pi/\sqrt{6}$ をとるのは許容分布が指数分布の場合である. 指数分布は Weibull 分布で母数 $\gamma=1$ として, あるいは Gamma 分布で母数 $k=1$ として得られる.

2. 化学物質ではないが, 放射線による影響のモデルは古くに提案された. 物理的なモデルから多打撃, 多標的モデルが導入された. 多打撃モデルの許容分布は Gamma 分布で母数 k が自然数となる. 古典的な多打撃, 多標的モデルの許容分布の裾の重さの測度も, 指数分布の場合が最大となって, $\pi/\sqrt{6}$ 以下である.

許容分布としての指数分布は特徴的で用量が動物に対して相乗的にも拮抗的にも作用せず, 独立に働くことを意味している.

3. Mantel ら [5] はプロビット・モデルの下で V. S. D. の推定の方法を提案した. 推定量がコンザーバティブであることを保証するために, プロビット・モデルでは通常母数 ν が $1/10\log_e$ (しばしばプロビット・モデルでは対数の底として 10 をとるのでその場合は 1) より大きいことを主張している.

4. Haseman ら [3] は許容分布として Weibull 分布を仮定した研究を行なっている. その中で母数 γ は通常 2～5 であることと示唆している. これは分布の裾の重さの測度でみると 0.64～0.26 にあたる.

以上は害作用として発癌性を想定した場合である. 大方の研究者は許容分布の裾の重さの測度が $\log_e 10$ あるいは $\pi/\sqrt{6}$ より小さいとみなしていることになる.

7. 考　　察

安全係数を用いて安全な量を求める方法は, その理論的な裏づけを欠くために, 用量・反応関係に基づく方法より劣っていると断定できる. 安全係数の値の決定, 供試動物数の決定を議論しようとすると, 用量・反応曲線を仮定せざるを得ない. みかけ上は仮定しなくとも許容分布関数の裾の重さの測度が小さいことを暗黙上認めていることになる.

フィットさせた許容分布の裾の重さの測度が比較的大きくなることがある. 柳本ら [11] は 12 組のデータについて計算しているが, 測度は大きいときモデルによって少し異なるが高々 3 である. また Hornick らによる腸チフス菌による経口感染実験のデータでは約 4.5 [4] となる. これらの場合安全係数を表 4 に示されるように極めて大きくしなければならない. この場合安全係数が 10 あるいは 100 では危険である.

一方裾の重さの測度が小さいと, 安全係数が 10 でも大きすぎることが起り得る. 極端な場合測定が 0 であれば, いいかえると許容分布が 1 点に退化していれば, 安全係数は 1 で良い.

安全係数について素朴な疑問がある. 食塩については必要量の 10 倍も摂取すれば大変なことになるという事実がある. もし実験によって許容分布の裾の測度が軽いことが分れば, この疑問は用量・反応モデルによって解消されることになる.

用量・反応モデルを導入することは相対的に優れているとはいえ, 多くの問題が横たわっている. 特に許容分布族の選定, 母数の制限が当面研究されるべき問題といえよう.

参 考 文 献

[1] Armitage, P. and Doll, R. (1961) Stochastic models for carcinogens, *Proc. Fourth Berkeley Symp. Math. Statist. Prob.*, **4**, 19–38.

[2] Chand, N. and Hoel, D.G. (1974) A comparison of models for determining safe levels of environmental agents, *Reliability and Biometry, SIAM*, 681–700

[3] Haseman, J.K., Koo, J.O. and Hoel, D.G. Power comparisons of statistical procedures used to the significance of increased tumor rates in carcinogenicity experi-

ments,(未発表).
[4] 黒川正身,高橋宏一,石田説而 (1978) バイオアッセー,近代出版.
[5] Mantel, N. and Bryan, W.R. (1961) "Safety" testing of carcinogenic agents, *J. Nat. Cancer Inst.*, **27**, 455–470.
[6] Peto, R. and Lee, P. (1973) Weibull distributions for continuous carcinogenesis experiments, *Biometrics*, **29**, 457–470
[7] Rai, K. and Van Ryzin, J. (1979) Risk assessment of toxic environmental substances using a generalized multi-hit does response model, to be issued in *Energy and Health SIMS Conf.*, SIAM Press Philadelphia.
[8] Scientific Committee, Food Safety Council (1978). *Proposed system for food safety assessment*, (Chapter 11).
[9] 柳本武美,山本英二 (1978) 安全基準としての閾値とホッケー・スティック解析法, 統計数理研究所彙報, **25**, 29-40.
[10] 柳本武美 (1979) データの評価と解析—安全基準の設定を例にして,公害と対策, **15**, 28-32.
[11] Yanagimoto, T. and Hoel D.G. (1979) Comparisons of models for estimation of safe doses using measures of the heaviness of tail of a distribution, *Research Memo*. No. **175**, The Institute of Statistical Mathematics.