

the 53th

第53回

# 東海公衆衛生学会 学術大会

メインテーマ

「働く世代の健康支援」

—医療制度改革を踏まえて—

日時 平成19年7月28日(土)

会場 三重大学医学部・三翠ホール

## 化審法のほ乳類を用いる 28 日間の反復投与毒性試験に使用された統計手法の分類と評価

○<sup>こばやし かつみ</sup>小林克己, 櫻谷祐企, 中島基樹, 佐藤佐和子, 山田 隼

独立行政法人 製品評価技術基盤機構(NITE) 化学物質管理センター

**目的および方法:** 化審法新規化学物質の審査や既存化学物質の評価の 1 つである, ほ乳類を用いた 28 日間の反復投与毒性試験の報告書に用いられた統計解析法について, 今回, 同試験が行われた既存化学物質 122 の報告書に記載されている統計解析法について調査分類した. 本毒性試験は, ガイドラインに明確に群構成などが記載されており, 試験期間は 4+2 週間と短く, 医薬品・農薬などの長期試験に比較してデータの収集に大きな問題がない試験である. この調査の目的は, 被験物質の使用場面から考へて的確な毒性量をつかむ一手段としての統計解析法の規格を願えれば統一したく, 全解析法を調査し分類して, 特徴・長所・欠点・要望などを述べ考察した. なお米国 NIHs の NTP 報告書は, 殆ど同一の統計解析法で毒性を評価している. **結果および考察:** 今回の調査結果, 解析ツールは, 複雑な経路と単純な経路を辿る手法の二つに分類できた. ①5 解析ツールは, 山崎らが開発したアルゴリズムないし若干の改良型である. 解析手法の中に極めて検出力の低いシェッフエの検定, ノンパラ型ダンネットの検定およびノンパラシェッフエなどが組み込まれている. これらの手法は, 現在の 2007 年ではほとんど使用されていない. ②6 解析ツールは, 動物数が増減しても対応できるように佐野が開発した手法を採用ないし若干の改良型である. しかし, 依然極めて検出力の低いノンパラ型ダンネットの検定が引き続いて使用されている. ③3 解析ツールは, ノンパラ型ダンネットの検定 (ジョイント型ダンネットの検定) からスチールの検定 (セパレート型ダンネットの検定) へと改良されている. スチールの検定では, 動物数が 4 で低用量群に有意差が検出でき検出力が高い. ④3 解析ツールは, パラメトリック検定のダンネットまたはシェッフエの検定を単独で用いている. シェッフエの検定は, 組み合わせが多く設定できる利点から検出力が極めて低く, 最近の論文では使用されていない. 殆どの解析ツールはパートレットの検定を使用していた. ダンネットの検定は, スチューデントの  $t$  検定の拡張版であることから 2 群のみの回復群を含んだ毒性試験は, 試験期間を通してダンネットの検定で解析したという表記で差し支えない. 第二種の過誤を招くことから最近の傾向は, 分散分析を使用していない決定樹が殆どである. 用量依存性の評価および順位和検定の表示は 1 施設のみであった. 定性値の解析では累積カイニ乗検定, カイニ乗検定, フィッシャーの検定および  $U$ -検定が使用されていた. 0/5 対 4/5 でやっとならびとフィッシャーの検定 (片側検定) で有意差が認められる. 対照群に 1 匹認められた場合, 用量群で全頭認められなくては有意差が認められない.  $U$ -検定は 2 群間の検定であることから第一種の過誤が心配されるが, ヒトに対する安全性を優先したいことから許されると考える.

**結論:** 著者らは, 各検定の検出力および既知の論文などから集約すると, 本試験の動物数は 1 群 5 匹と少ないことを考慮し, 低用量群で有意差検出が可能な手法を選択する. 推奨解析法: 定量値は, 試験期間を通してダンネットの検定, 定性値は, 検定をしないまたはグレード化したデータをマン・ホイットニーの  $U$  検定で解析する. 有意水準は, 片側検定の 0.05 を採用する. 米国 NTP/NIHs レポートは, 約 500 の既存物質についてイビトを含めてラット・マウスを用いて短期から長期のがん原性試験までの成績を公表している. これらの試験は, ほぼ同一の統計解析ツールを使用し毒性評価を補助している.