

# 用量-反応関係 分析の課題

2017. 8. 31

京都大学健康科学センター(総括産業医)

川村 孝

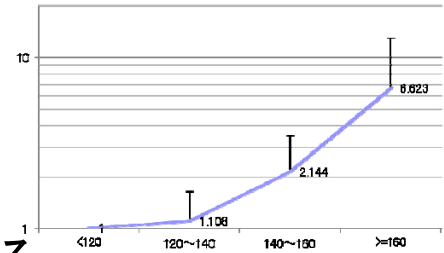
Kyoto University Health Service

## 用量-反応関係から指標値を策定

- ◆ 動物実験またはヒト疫学研究
- ◆ 多段階で曝露させる(動物実験)、連続的な曝露量をカテゴリー分けする(疫学研究)
- ◆ アウトカム(エンドポイント)はイベント(二値) or 検査値(数量)
  - ◆ 用量-反応関係 vs 用量-影響関係
  - ◆ 確率的影響 vs 確定的影響
- ◆ 用量-反応曲線を描き、生体に重要な悪影響が出始める点(出ない上限値)を指標値とする
- ◆ 統計学的検定による方法(NOEL法)と数理モデルによる方法(Benchmark dose [BMD]法)

Kyoto University Health Service

# NOAEL法の特性

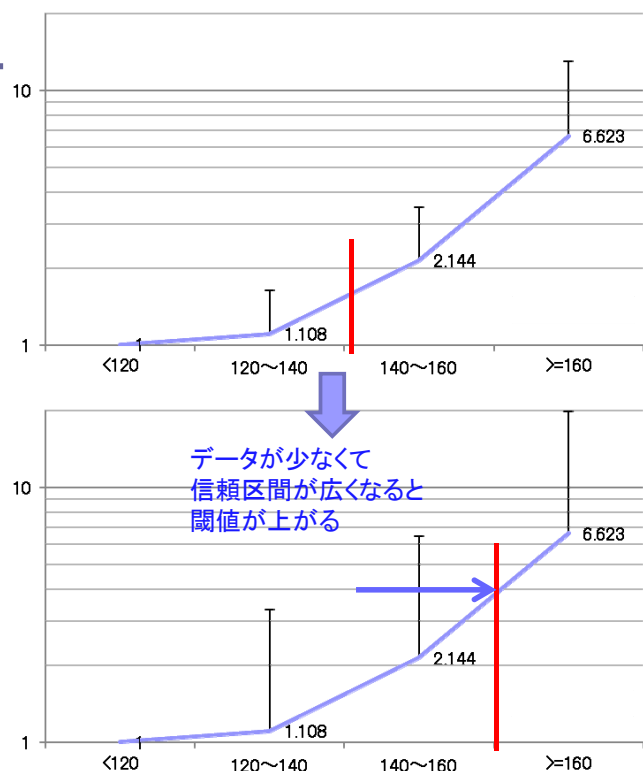


- ◆ **統計学的有意**で指標値を判断する
  - ◆ 影響(関連)の“**大きさ**”は群間の平均値の差の値、オッズ比/ハザード比で表現
  - ◆ P値/信頼区間は得られた結果の“**確かさ**”の指標
    - ◆ 確かさ=どの程度強く言えるか
  - ◆ 曝露の区切りレベルを変えると有意になる水準が動く
    - ◆ カテゴリー幅の変更や併合
- ◆ **統計学的有意と臨床的(生物学的)有意は異なる**
  - ◆ 統計学的有意は対象数に依存
  - ◆ 本来は臨床的に意味がある最小の差(MCID)の設定が必要

# NOAEL法の特性

働き盛りにおける血圧と突然死

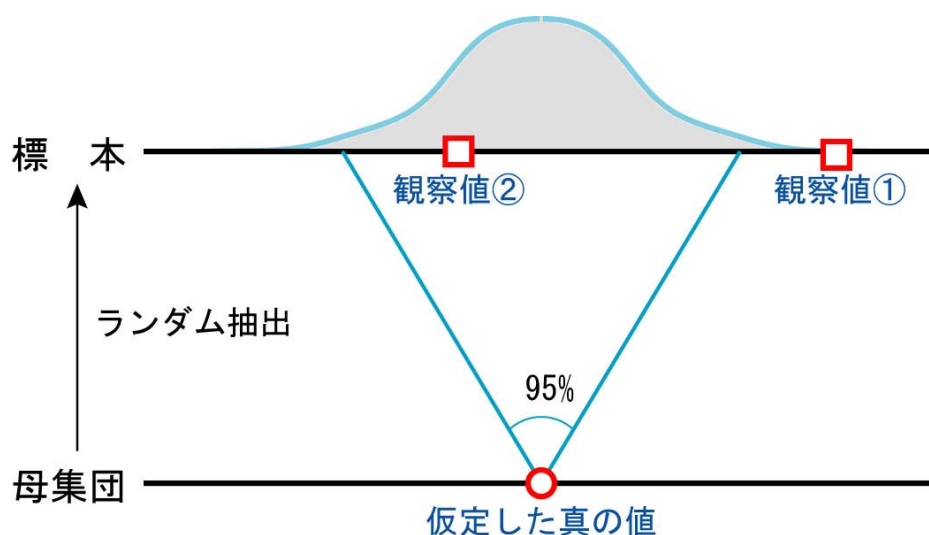
- ◆ **不十分な**(データが少ない、バラツキが大きい)研究だと信頼区間が広がって有意差が出にくい
  - ◆ 指標値が上昇
- ◆ **交絡の調整が可能**
  - ◆ (交絡については後述)



Kondo H, et al. Prev Med 2001; 33: 99-107より一部改変

参考

## P値とは



Kyoto University Health Service

4

## The ASA's Statement on $p$ -Values

- ◆  $P$ -values can indicate how incompatible the data are with a specified statistical model.
- ◆  $P$ -values do not measure the probability that the studied hypothesis is true, or the probability that the data were produced by random chance alone
- ◆ Scientific conclusions and business or policy decisions **should not be based only on whether a  $p$ -value passes a specific threshold.**
- ◆ A  $p$ -value **does not measure the size of an effect or the importance of a result**

Wasserstein, et al. The American Statistician 2016; 70: 129-33

Kyoto University Health Service

5

# BMD法の提唱

- ◆ Crump KS. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4: 854–71.
  - ◆ この時点で現在のBMDの概念がほぼ完成
  - ◆ すぐに普及したわけではない



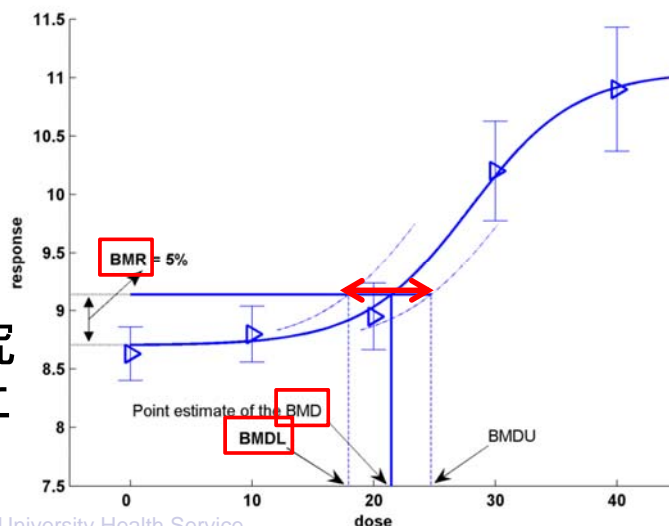
Dr Kenny S Crump

Principal of Ruston of Environ International Corporation

From ResearchGate

# BMD法の特長

- ◆ 用量反応関係を全体として関数化
  - ◆ BMR⇒BMD ⇒ BMDL
- ◆ 個々のカテゴリーの反応にとらわれない
  - ◆ 実験に用いた用量でない値にもなりうる
- ◆ 影響の大きさを判断
- ◆ 信頼区間が広い研究では指標値が低値に



## BMD法の課題(1)

# BMRの設定

### ◆ 10%? 5%? 1%? 1SD? どこが合理的?

#### ◆ 何に対する割合?

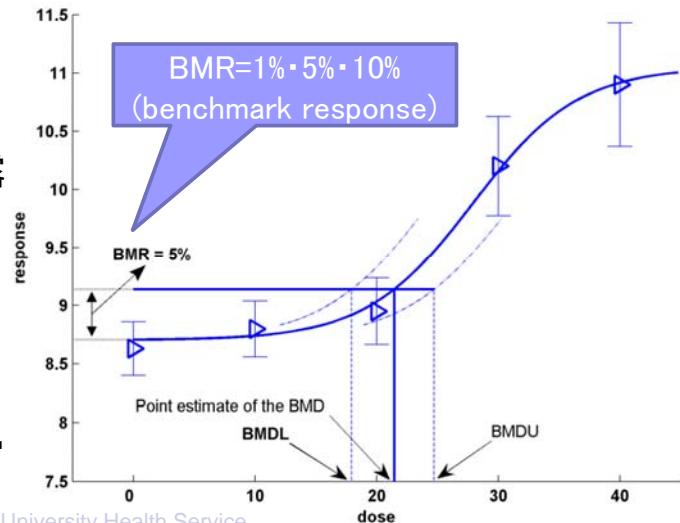
##### ◆ 曝露0時の水準?

- ◆ 反応0だったら?
- ◆ 背景も設定次第

##### ◆ 最小曝露～最大曝露の変動幅?

#### ◆ 臨床的に意味のある最小の値(MCID)と一致するか

#### ◆ 質的転帰と量的転帰で同じか



Kyoto University Health Service

8

## BMD法の課題(2)

# 数理モデルの選択

### ◆ One-hit、Multistage、Weibull、Probit/Logit ...

### ◆ 算定に先立って論理に基づき決めるべき

#### ◆ 標的細胞・遺伝子への作用のほか、生体における吸収、分布、代謝、排泄など

#### ◆ どこまで論理が構築されているか

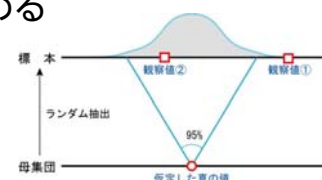
### ◆ 適合度(分布も)⇒母集団で「仮定できるか」の問題

#### ◆ 特定の小標本で議論することではない(⇒論理の話)

#### ◆ 標本からは明らかな逸脱だけ排除するにとどめる

### ◆ 横軸と縦軸のスケール

#### ◆ 生の値か対数値か



Kyoto University Health Service

9

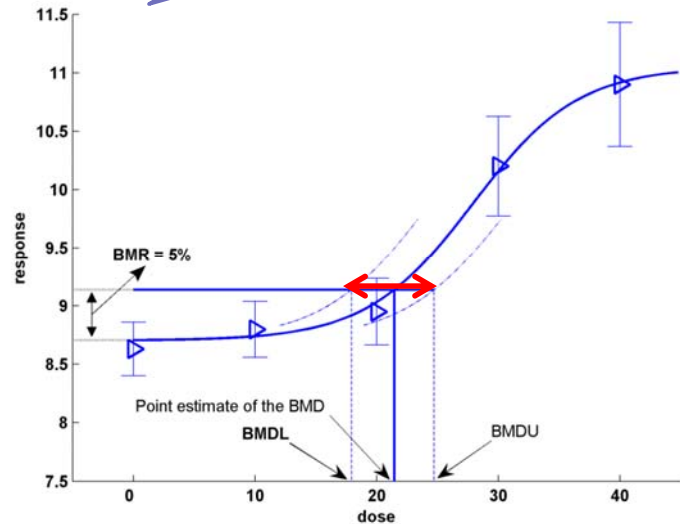
### BMD法の課題(3)

## 最尤値と信頼区間

- ◆ 結果は最尤値
- ◆ 最尤値の確かさを評価するのがP値/信頼区間
  - ◆ 信頼区間を指標値に用いるのは邪道
- ◆ 不確かさを規制値にどう反映するか
  - ◆ 不確か率に似る

データの要約  
代表値      パラッキ

「平均値と標準偏差」  
「中央値とパーセンタイル値」  
とは全く異なる

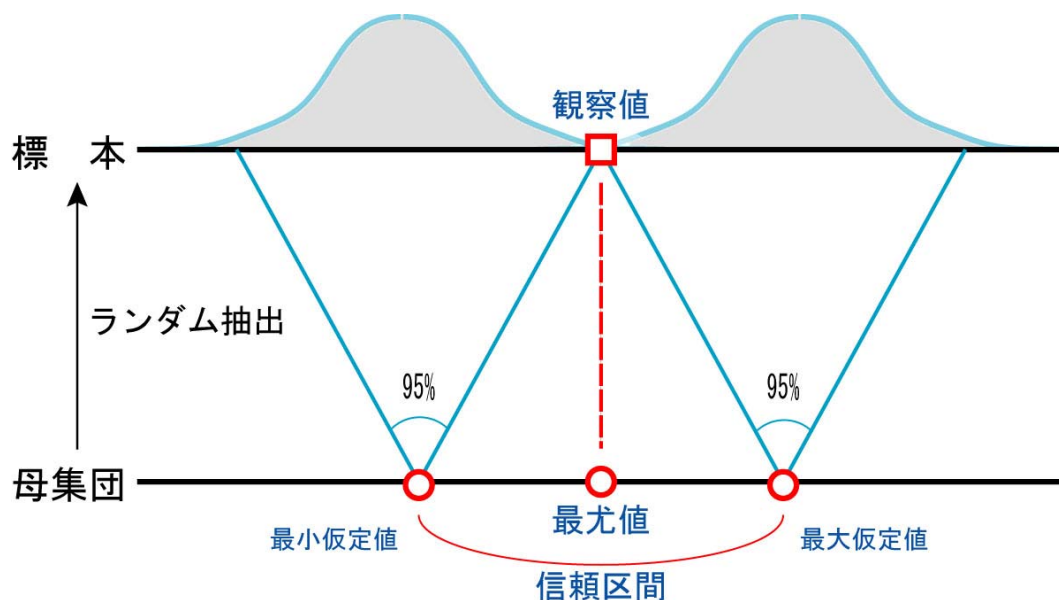


Kyoto University Health Service

10

### 参考

## 信頼区間とは

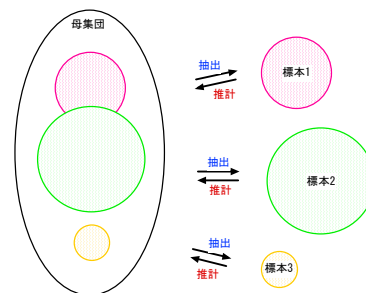


Kyoto University Health Service

11

## 参考

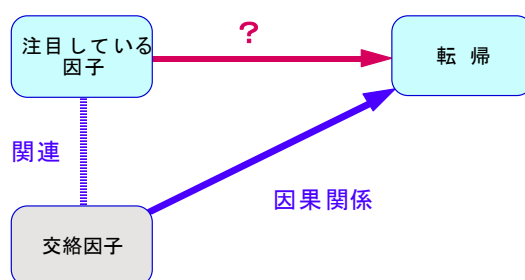
# 信頼区間とは



- ◆ 母集団に確率(分布)はない(真実の一つ)
  - ◆ 標本に確率(分布)が存在する
- ◆ 「真の値が95%の確率で存在する範囲」ではない
  - ◆ 真値を仮定する範囲
- ◆ 95%でなくてもよい
  - ◆ 90%ならこの幅、99%ならこの幅…という指標
- ◆ 最尤値の確かさの指標であって“添え”
  - ◆ 信頼区間の両端値(信頼限界)を単独で用いるものではない

## BMD法の課題(4)

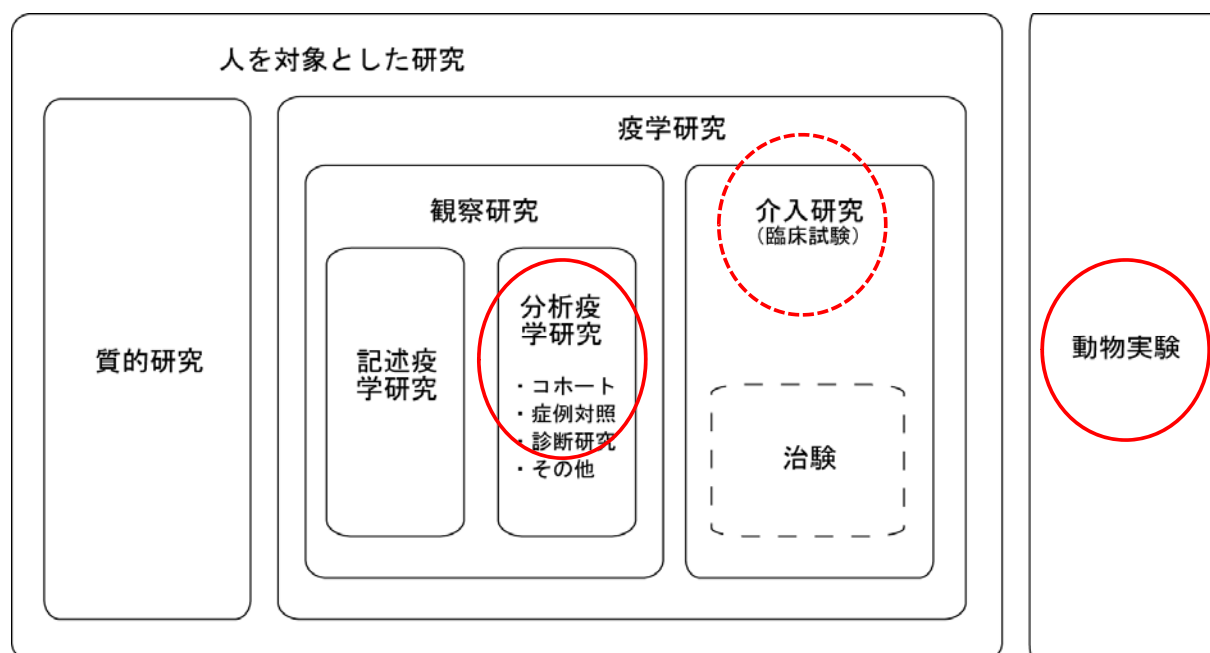
# 交絡の調整(疫学研究)



- ◆ ソフトウェア (BMDS、PROAST) は交絡の調整が不可能
  - ◆ NOAEL法では多変量解析で(一応)調整可能
  - ◆ 調整できるのは既知で測定されている因子のみ
- ◆ BMD法では、多変量補正(予測モデル)をかけて作図?
- ◆ 交互作用interactionの取扱いをどうするか

## 参考

# 毒性に関する研究の分類

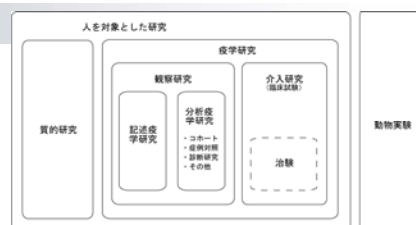


Kyoto University Health Service

14

## 参考

# 研究方法による相違



### 動物実験、介入試験(実験疫学)

- ◆ 曝露量をコントロール
  - ◆ 等間隔を設定できる
- ◆ 交絡はない
- ◆ 対象者・動物が少数
  - ◆ ヒトでは効果を証明する最小数を算定
- ◆ 有害事象検証のための介入研究は非倫理的
  - ◆ 有効性を検証するつもりが有害性の証明になったものあり
  - ◆ ヒトでの多段階曝露設定は稀

### 観察疫学研究

- ◆ 曝露量は自然の成り行き
  - ◆ 連続的に分布することが多く、カテゴリー区分
- ◆ 交絡が避けられない
  - ◆ 多変量調整はするが限界あり
- ◆ 対象者は一般に多数
  - ◆ 稀な事象も検出可能
- ◆ 有害事象も検討できる

Kyoto University Health Service

15

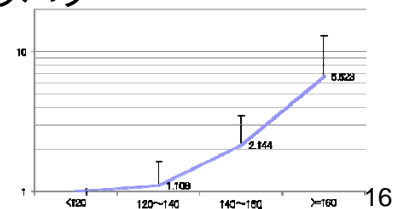


## 参考

# 研究方法自体に関する問題点

- ◆ 《動物実験》稀な現象は評価できない
  - ◆ 最大曝露カテゴリーで10分の1の確率で生ずる事象は1群50匹で検証できない
    - ◆ 発生確率0.1の事象の検定に必要なサンプルサイズは1群140匹
  - ◆ メタアナリシス、プールド・アナリシスが必要か
- ◆ 《疫学研究》曝露カテゴリーの設定をどうするか
  - ◆ 等間隔(等差、等比)
    - ◆ 各カテゴリーの人数が異なる⇒検出力がバラバラ
  - ◆ 分位(等人数)
    - ◆ カテゴリーが研究ごとに異なる

Kyoto University Health Service



## まとめ

- ◆ NOAEL法は反応の確かさで判定
- ◆ BMD法は反応の大きさを判定
- ◆ BMD法には未解決の問題がある
  - ◆ 評価技術WGで合理的な措置と手順を検討