

1 前回のWGでのご議論を踏まえた疫学研究データにおけるBMR設定に関する
2 記載案

3
4 <BMRの設定>

5 疫学研究で得られたデータにBMD法を適用する場合のBMRについては、毒
6 性学上又は臨床上若しくは公衆衛生上の観点から、専門家が設定する。

7 その際、対象とした健康影響等の種類及び重大性、観察された反応率（反応
8 量）、バックグラウンドの反応率（反応量）及びそのばらつき等を踏まえた統
9 計学的検出力及び用量反応データの特性等について考慮する。また、動物試
10 験等で得られた結果がある場合は併せて検討する。

11 なお、検査値等の代理指標を用いる場合は、ヒトの健康に対する臨床的な
12 意義や公衆衛生上の意味を十分に考察する。

13
猪飼専門委員より

「ヒトの健康に対する臨床的な意義や公衆衛生上の意味を十分に考察する。」（11行目）とある通り疫学データを用いた評価の進め方についての記述が抽象的であり、読み手にとっては大変難しいメッセージにならないかが心配です。

寒水専門委員より

「データの特性」（9行目）より「データの特徴」という表現のほうがしっくりときます。

【事務局より】

「特徴」と「特性」は、どちらも他と異なる性質という意味がございますが、「特徴」には「目立つ性質」という意味合いがありますので、ここでは「特性」としております。

祖父江専門委員より

「疫学研究で得られたデータにBMD法を適用する場合のBMRについては、毒性学上又は臨床上若しくは公衆衛生上の観点から、専門家が設定する。」（5行目）となっておりますが、臨床・公衆衛生の専門家がBMRを正しく理解して値を設定することはかなり厳しいと思います。

現在、動物実験・疫学研究から観察されているNOELの値から、アウトカムの頻度・サンプルサイズの組み合わせで逆算されるBMRを、いくつかの曝露・アウトカムの組み合わせで試算してみると、臨床・公衆衛生の専門家の理解を得やすいかと思えます（BMRを決める際に、NOEL=BMDLと仮定した場合のBMRを逆算して専門家に提示する

ことで、BMR の意味を理解する際の目安になるのではないか。)

14 (1) 二値データ

15 疫学研究は、研究対象や観察手法等が多様であり、動物試験データにおいて
16 て基本的に算出すべきとされる過剰リスク10%は必ずしも適当ではないの
17 で、データセットごとに専門家が設定する。

18 (2) 連続値データ

19 ① 生物学的に意味のある反応量の変化を、科学的根拠に基づいて設定で
20 きる場合は、その変化量をBMRとして設定する。その際、個人における
21 数値の変化と集団における数値の変化では、公衆衛生上の意味合いが異
22 なる点を十分に考慮する。

23 ② 連続値の用量反応データは多様な分布を示すことが想定されるため、
24 生物学的に意味のある反応量の変化が不明な場合は、健康影響等の種類
25 及び重大性、バックグラウンドにおけるばらつき、当該影響が生じるまで
26 の MOA (Mode of Action) 等を考慮しつつ、用量反応データごとに専門
27 家が設定する。

28 ③ 科学的に合理的と思われるカットオフ値を設定できる場合は、反応量の
29 分布を仮定した上で、カットオフ値を超える反応量を示す個人の割合が、
30 対照群に比べて、あらかじめ定めた増加分 (BMR) だけ増えるべく露量を
31 BMDとして定義した上で、BMD関連指標を算出するハイブリッド法等を
32 取り得る。

33 (動物指針とほぼ同じ)

34 ④ 科学的に合理的と思われるカットオフ値を設定でき、かつ、個別の研究
35 対象者のデータが利用可能である場合は、情報量の減少を伴う点に留意す
36 る必要はあるが、カットオフ値に基づいて連続値データを二値データに変
37 換した上でBMRを設定しBMD関連指標を算出することが有用である場
38 合もある。

39 (動物指針とほぼ同じ)

【事務局より】

前回のWGでのご議論を踏まえ、サンプルサイズ (対象者数) については、用いた疫学研究の質の一要素として、BMD法を適用するデータの選択に当たって考慮すべき点として記載することを検討予定です。

澤田専門委員より

統計的検出力といった表現が良いと思います。(例：統計学的検出力が十分あったので、既報のサンプルサイズで問題なく評価できた。既報のサンプルサイズでは統計学的検出力が不十分であったので、評価の結果に注意が必要。)

小坂専門委員より

- ・「多様な分布」(23行目)というのが少し分かりにくい。また、いつも想定されるわけではないので「示すこともある」といった表現ではいかがでしょうか。
- ・「専門家が決定する」(26行目)はリスクミとして、専門家が決めるというのを強調する必要はないのではないのでしょうか。

寒水専門委員より

「公衆衛生上の意味合いが異なる点を十分に考慮する」(21行目)とありますが、これは何の変化かという定義の違いであるため「公衆衛生上の違い」というわけではないと思います。「その際、～十分に考慮する。」という部分は混乱や誤解を与える可能性がありますので、なくても良いと思います。

竹内専門委員より

「公衆衛生上の意味合い」(21行目)は誤解を生じないように記載する場所と文章を少し変えて、例えば、20行目「その際～」から22行目「考慮する。」までの代わりに、6行目の最後に「なお、公衆衛生学的な観点とは、個人的にはほとんど意味のないレベルの数値の変化でも、集団(日本全体)においては健康影響等のアウトカムが発生頻度が大きく異なってくることを十分に考慮することを示します。」と記載するのはいかがでしょうか？(「公衆衛生上の意味」(12行目)にも対応)

澤田専門委員より

15、16行目の二値データの説明として二値データの例：死亡又は生存、腫瘍発生の有無等など補足があるとわかりやすいです。

19行目はじめ、または39行目おわりなどに、連続データの例：生化学的検査値、免疫学的検査値等など補足があるとわかりやすいかと思いました。

【事務局より】

指針の一部を議論しているため、全体像をつかみづらいところがあるかと思います。二値データや連続値データの説明につきましては、既存の指針(食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ法の活用に関する指針[動物試験で得られた用量反応データへの

適用])と同様に、用語の定義として記載することを予定しております。

山田専門委員より

①が優先で、①から④の順に段階的に進めていくということでしょうか。

【事務局より】

①が②よりも優先されますが、①と③はどちらが優先されるというわけではなく用いる研究データにより適切な方が選択されるものと考えております。なお、④につきましては、情報量が減少するというデメリットを考えますと、使用はかなり特殊な事例に限定されると考えております。

山田専門委員より

「選択された各 BMR の根拠、選択の正当性を示し、文書化する」旨のことは、記載されるのがよいと考えます。

広瀬専門参考人より

連続値データの④のところで、個別データが利用可能な場合には、曝露量も連続値データとして得られるので、二値化したデータとしての解析に用いるためには、曝露量も区分化する必要があるように思います。BMR の設定に影響する論点ではないですが区分の設定の仕方によっては BMD 関連指標の精度に影響を与えるように思われました。この論点について、現時点ではどのような表現で、ガイダンス全体のどの部分に記載すべきかのアイデアはありませんが、どこかに記載した方が良いように思いました。