

BMR の設定に当たって考慮すべき点 (疫学研究データ)

資料 3 に示した検討事項案のうち①疫学研究データの収集や選択、②ばく露範囲や用量反応性等に関する整理は、次回以降の WG において議論予定であるため、今回の WG では、BMD 法を適用できると仮定して、BMR の設定に当たって考慮すべき点 (以下の〇〇〇) を議論する。

「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、〇〇〇に基づき専門家が設定する。」

BMR の設定に関する総論的なコメント

**西浦専門委員**：研究 (使用する疫学データ) によっても BMR は変わり得るので、設定の際の考え方をしっかりと記載することが重要。

**松本専門委員**：考慮すべき点として、ヒトの発がん性は元々の発生頻度が低いので BMR は低めの値に設定した方がよいと思うが、「疫学の BMR は何%」と決めてしまうと、エンドポイントによっては計算が成り立たないので、結局ケースバイケースにせざるを得ないのかと思われる。

**山田専門委員**：疫学研究のデータは、動物試験のデータほど規格化、標準化されていないと思われるため、BMD 法の適用に当たっては、専門家によるケースバイケースの判断への依存度や重みが大いように想像する。疫学 BMD 指針の作成にあたっては、そのあたりのことがいくらかでも反映されるようになればよいのではと考える。

① サンプルサイズ

**猪飼専門委員**：サンプルサイズについては、平均化されたモデルの信頼区間として表現されるので特に指針を設ける必要は無いのではないかと。

**寒水専門委員**：BMR とサンプルサイズは BMD の推定精度に影響するが、その精度を考慮するために、BMR の設定を変える (考える) ことは不自然であり、「サンプルサイズ」と「BMR の設定」は無関係と考える。

**竹内専門委員**：サンプルサイズは、BMD法の適用（BMRの設定）に際して考慮するものというより、疫学研究の収集・選択の際に考慮するものと考えられ、「BMD法に適用できる疫学研究データが用意できた場合」と仮定するのであれば、含む必要がないと思われる。

② 疫学研究で観察された反応率（反応量）

**猪飼専門委員**：疫学研究で観察された response について、臨床的に有意な最低限の response、あるいは臨床的に検出可能な最低限の response を超えて BMR が設定されるべきではないか。

**寒水専門委員**：疫学研究で観察された反応率の範囲（最大値と最小値）の中に BMR が設定されることが想定されるが、そうでない場合（外挿される場合）は注意が必要である。

③ 健康影響（エンドポイント）の重大性

**猪飼専門委員**：健康影響（エンドポイント）について、長期間にわたり段階的に生じるエンドポイントの選択について言及できないか。（例：不整脈は増えるが、心血管イベントは増えない、など。）

**寒水専門委員**：既報（2018年7月WG報告書）にあるように、毒性学的かつ臨床的な観点からの検討に意味がある。

④ バックグラウンドの反応率（反応量）及びそのばらつき

**寒水専門委員**：BMRが超過リスク（曝露群と非曝露群の反応率の差）として設定されるのであれば、非曝露群の反応率（バックグラウンドの反応率）について十分な精度を確保する必要性がある。

⑤ 社会的に許容できる BMR かどうか

**赤堀専門委員**：そもそもの社会的受容性の考え方を明らかにする必要がある

のではないかと。これは、国民側の考え方や行政側のリスク&ベネフィットにも関わると考える。

**寒水専門委員**：③と同様に、既報（2018年7月WG報告書）にあるように毒性学的かつ臨床的な観点からの検討に意味があると考えます。

**広瀬専門参考人**：この段階で、社会的な観点まで考慮するか（できるか）については、多少広すぎる気がするため、臨床的、あるいは公衆衛生的というような表現では如何か。

<連続値の場合に追加で考慮すべき点>

⑥ 特にサロゲートマーカー（検査値等）を用いる場合は、ヒトの健康に対する臨床的な意義

**猪飼専門委員**：上記③（健康影響の重大性）と同様

**寒水専門委員**：サロゲートマーカーを用いる場合は、関心のあるイベントの真の予測因子であり、かつ一般的に容認されたものであることを確認すべきと考えます。

**広瀬専門参考人**：可能性としては、陰性陽性などの非連続データのサロゲートを使う場合もあるかもしれないので、連続値の場合に考慮すべき点に括らなくても良いのではないかと。

⑦ 個人における数値の変化と集団における数値の変化の意味合いの違い

**寒水専門委員**：あまり注目されないことだが、個人の数値の変化について、個人のデータが複数の測定値の代表値（平均値など）として記録（採用）されることがある。そのため、個人間や集団間で個人の数値の変化のばらつきが異なることがある。

⑧ 生理学的変動

**寒水専門委員：**既報（2018年7月WG報告書）p.14のデータの測定方法等に含まれるが、生理学的変動を考慮するのであれば「データの測定時期」を留意点に含めるのが望ましい。

- ⑨ ハイブリッド法を行う場合は、カットオフ値（パーセンタイル、絶対値）として妥当かどうか

**寒水専門委員：**既報（2018年7月WG報告書）p.17にあるように、連続量から二値データに変換することによる情報の損失は大きいため、連続量のまま扱う事が望ましい。ハイブリッド法を使用する場合、カットオフ値はばらつきを伴う値であり、精度よく推定される必要がある。

**広瀬専門参考人：**ハイブリッド法を行う方が適切かどうかという論点も必要ではないか。

- ⑩ 生物学的に意味のある反応量の変化をBMRとして設定できるか否か

**猪飼専門委員：**上記②（疫学研究で観察された反応率）と同様

**寒水専門委員：**毒性学的、生物学的、臨床的な観点からBMRが設定できるのであれば問題ないが、そうでないときに非ばく露群（対照群）のSDを用いるというEPAの考え方について（資料4-2 別添p.28）は、それほど意味はないと考える。

- ⑪ その他検討が必要な項目について

**猪飼専門委員：**

- 動物実験よりも共変量が多様になる可能性。例えば、幼児と成人の疫学データが混在している場合に、体重や年齢を共変量として扱えば、説明変数に加えるか層別化を行うか、など検討が必要ではないか。資料(4)EHC239の6.6最終段落にも言及あり
- 動物実験と比べて疫学研究では低いresponseのみが観察されるため、モデルの精度が十分に確保できない可能性。動物実験では致死的なレベルのresponseまで観察可能だが、疫学データではminimalなresponseのデータしか得られない可能性があり、動物実験データと統合してBMDを決定

しなければならない場合の論点を示してはどうか。

**寒水専門委員**：BMR の設定の考え方は、「臨床試験のための統計的原則（ICH-E9）」における「検出すべき試験治療の差」の設定や「臨床試験における対照群の選択とそれに関連する諸問題（ICH-E10）」における「非劣性の限界値（マージン）」の設定の考え方と共通するところがある。これらの国際ガイドラインの記述も参考になると考える。

**西浦専門委員**：疫学研究の BMR 設定は動物実験で固定された閾値での結果とも比較しつつ妥当性を事後的に検討するものと思われる。

**広瀬専門参考人**：BMD 法が適用できるデータを用意する際に、BMR を適切に設定できるかどうかはデータ選択の論点となるため、実際にはデータの選択と BMR の設定方法は相互依存の関係にあるように思われる。（データの選択が決まってから、BMR を検討するというように STEP を切り分けられない。）