

「資料 2 - 1」に関する専門委員、及び専門参考人のコメント

【論点 1 ～基本的に動物指針を踏襲することについて～】

用量反応モデリングと結果の評価及び POD の決定、ならびに結果の文書化や指針の見直しに関する記載については、基本的に動物指針を踏襲することでよいか。

赤堀専門委員

基本的に事務局進め方方針に賛成です。

寒水専門委員

とくに異論ありません。

竹内専門委員

疫学研究の特質に合わせて基準を変更とありますので、基本的に踏襲するというだけで構わないと思います。

松本専門委員

用量反応モデリングと結果の評価及び POD の決定、ならびに結果の文書化や指針の見直しに関する記載については、基本的に動物指針を踏襲することでよいと考えます。

山田専門委員

原則として、動物データを用いた用量反応モデリング、POD決定の方法が疫学データに適用できる場所は、文書全体の一貫性を確保する観点から、動物指針を踏襲することでよいと考えます。しかし、疫学データと動物データの質的な違いにより、BMD分析に追加の作業が必要となるなら、それらは明確にした方がよいと思います。

前段として、モデリングの観点から、疫学データの特徴についてまとめられていると、BMD動物指針をベースに BMD 疫学指針を作成していく際に有効でないかと思えます。

広瀬専門参考人

基本的に動物指針を踏襲することで良いように思います。

【論点2 ～用量反応モデリングにおける共変量の記載について～】

特に疫学研究では、共変量の調整が関与することが多いと考えられるため、共変量に関する記載が必要かどうか。

赤堀専門委員

共変数の記載追加は大いに賛成ですが、適切な共変数が常に情報源から得られるのかが心配な要素ではあります。適切な共変数がないことによる不確実性等の評価が必要になるかもしれないと感じました。

澤田専門委員

ここに記載する内容をよく理解しきれていないのですが、動物実験と異なり疫学研究は共変量については重要なので、検討や記載は必要だと思うが、

- ・すべての疫学研究を評価対象とするのか、
- ・共変量の検討が不適切な疫学研究は評価対象としないのか、

という議論だとすると、どちらかという、「1 (2) の条件を満たしたデータセットについては、全て用量反応モデリングを行う。」の、条件を満たしたデータセットの、条件にはいるのかと思いました。

寒水専門委員

共変量に関する記載を追加する場合は、次の観点を踏まえて、BMD の推定の枠組みのもとで、関連するガイドラインを参考にして、記載内容を丁寧に整理すべきと考えます。

- (1) 共変量を調整する必要があるかどうか（共変量を調整する状況とは？）
- (2) 共変量を考慮することの目的は何か（例：BMD の推定精度の向上（モデルの残差平方和の減少）、共変量で調整した BMD の推定、交絡の調整など）
- (3) 調整する共変量をどう選択するか（複数の共変量を調整する場合）
- (4) 調整する共変量をどう扱うか（例：用量反応モデルの説明変数に含める、層別解析の層別因子にする）

「共変量の調整」といっても検討・整理すべきことは多岐に渡りますので、そのあたりの線引きが難しいところです。関連するガイドラインを引用する程度にするのがよいかもしれません。

竹内専門委員

共変量についての記載は必要だろうと考えます。

例えば、EHC239 では、「年齢、性別、社会経済的状況、喫煙状況、その他疾患状態に関連すると思われる測定値」など、具体例を挙げながら説明してありました。また、共変量自体の特性に合わせてどのように BMD (POD) を決めるかも、「共変量が少なく、離散的な場合、値ごとに個別の BMD を計算すること（例：雄と雌の両方の BMD）」などと例を挙げてありました。同様に少し具体的な書下ろしがあった方が良いように感じました。

松本専門委員

共変量に関する記載はあった方が良く考えます。

広瀬専門参考人

共変量の調整に関しての記述はあった方が良くと思いますが、動物実験データでは具体的に使用した経験もなく、どのように記載すべきかについては特に案はありません。

【論点3 ～用量反応モデリング結果の評価の際、専門家が考慮すべき項目（d）について～】

疫学研究では、最小用量の定義が明確でないと考えられること、また、高用量ばく露領域が観察されにくいことから、動物試験を想定して低用量側のみに言及している（2）②b（d）の記載について変更等する必要があるか。

澤田専門委員

（d）だとしても、えられた観察研究のなかで低用量しかなく、それが一部地域や一部対象者で範囲が狭いことが研究対象によるものでないのであれば、低用量側にあってもいい（仕方がない）のではないように思う。そのため、「非常に限定された対象者において、得られたBMD及びその信頼区間の下限値が、最小用量と比べて著しく低用量側でないこと」と付け加えるなど。

寒水専門委員

とくに変更は必要ないと考えます。

竹内専門委員

疫学データの利用を想定する場合、評価対象物質への曝露は、研究者側がコントロールするものではないため、そもそも最小用量（最小曝露量？）を設定するのは無理があるように思えます。「専門家の関与の下、（a）用量反応曲線の形状に生物学的な矛盾がないこと」が含まれていれば、疫学研究を対象としたBMD法の指針に、そのまま（d）を残す必要はないと感じました。

松本専門委員

BMDLの値は実際の疫学の曝露量と照らし合わせて妥当な範囲でなければ、意味がないので、下限値のみでなく上限値についての記載も必要となるケースが考えられると思います。BMR設定の議論にも関わると思うのですが、例えばヒトの疫学の発がん性試験でBMRを10%などにすれば、有意差のついている高曝露群の曝露量の範囲を超えるBMDLの結果が出る事もあります。また、事務局の指摘の通り最小用量の定義は明確でないと考えます。従って、（d）の記載については変更が必要と考えます。

広瀬専門参考人

変更する必要があるが、代替するような表現は思いつきません。動物実験データでは極端な外挿推定を避ける目的がありますが、疫学のデータの特に関数の多い連続値では、そもそもBMDが最小用量より低くなることはないように思われます。