

用量反応モデリングにおけるモデル平均化の手順について

1. 経緯

2019年4月及び6月の第13回及び第14回評価技術企画ワーキンググループにおいて、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〕（2019年10月食品安全委員会決定。以下「指針」という。）の策定に向けた審議を行った際に、モデル平均化の手順については、食品健康影響評価技術研究結果を引用可能となった段階で反映することとされた。

（参考）第14回評価技術企画ワーキンググループの資料1（指針案）から抜粋

第3 食品安全委員会が行う食品健康影響評価における BMD 法の活用

3. 用量反応モデリングと結果の評価及び POD の決定

（1）用量反応モデリング

1）～5）（略）

6）使用するソフトウェアにおいて、モデル平均化が可能な場合は、同機能を用いた用量反応モデリングを併せて行う。その際、二値データに対してモデル平均化を行う場合は、用量反応モデリング結果が収束した数理モデルのうち、AIC 値等の指標が最良のものから3番目に良いものまでの3つの数理モデルを用いて行う。該当する数理モデルの選択ができない場合、モデル平均化は、収束した全ての数理モデルを用いて行う。【注：網掛け部分は食品健康影響評価技術研究結果を引用可能となった段階で反映】

2. 現況

2020年8月に、平成30年～令和元年度食品健康影響評価技術研究「ベンチマークドーズ手法の健康影響評価における適用条件の検討」の成果として、論文が公表[※]され、この中で、二値データに対してモデル平均化を行う場合は、モデリング結果が収束した数理モデルのうち、AIC 値等の指標が最良のものから3番目に良いものまでの3つの数理モデルを用いて行うことが推奨された。

※ K. Yoshii *et al*, Simulation-based assessment of model selection criteria during the application of benchmark dose method to quantal response data. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 2020; 17: 13

今般、上記のモデル平均化手順に基づいて、具体的に計算を行うためのソフトウェアが、令和元年度～令和2年度食品健康影響評価技術研究「二値反応の用量反応データを対象としたベンチマークドーズ計算ソフトウェアの開発研

究」により開発された。

3. 今後の方針

指針に基づき、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を円滑に進めるため、動物試験で得られた用量反応データにベンチマークドーズ法を適用する際の具体的な手順を定めた「手引き」（「食品健康影響評価において(Q)SAR を活用して変異原性を評価する場合の手引き」と同様、評価技術企画ワーキンググループにおいて取りまとめ、食品安全委員会に報告することを想定）を作成する。

本手引きの中で、上記のモデル平均化手順や、その際に使用する計算ソフトウェア等について言及することとしたい。