

BMD法に関する手引き作成の方針とその論点の整理（案）

1. BMD法に関する手引きの作成方針

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〕（2019年10月食品安全委員会決定。以下「指針」という。）の「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」は、以下の4項目で構成されている。

1. BMD法を適用する用量反応データの収集、選択
2. BMRの設定
3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定
4. 結果の文書化

今回、ベンチマークドーズ（BMD）法の活用を円滑に進めるために、モデル平均化の手順等より具体的な手順を記載した手引きの作成を予定しているところ。

モデル平均化の記載がある「3. 用量反応モデリングと結果の評価及びPODの決定」の内容を補完する手引きとしてはどうか。

2. BMDに関する手引きへの記載を検討する項目

関連する食品健康影響評価技術研究の成果等（詳細は後述）を踏まえ、以下の項目について、記載することとしてはどうか。

- (1) BMD等の算出を行うソフトウェア
- (2) モデル平均化
- (3) 用量反応モデリング結果の安定性の評価
- (4) データセットによる不確実性

3. 各項目の内容及び論点

(1) BMD等の算出を行うソフトウェア

①背景

指針においては、「専門家の関与の下でBMD等の算出結果が妥当であると判断したソフトウェアを用いる」とあるが、どういったソフトウェアが利用可能かについては記載がない。

②記載する内容

使用するソフトウェアの選択に当たっての参考となる情報（各ソフトウェアの比較）を表形式で整理。

③論点

- ・ 収載するソフトウェア
- ・ 比較整理する項目
- ・ 各ソフトウェアのアップデート等により情報が頻繁に更新される可能性が高いが、それに合わせて手引きを改訂するか。

(2) モデル平均化

①背景

平成30年～令和元年度食品健康影響評価技術研究「ベンチマークドース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、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（以下「MA-3」という。）を推奨する論文が公表された。

また、MA-3について、具体的に計算を行うためのソフトウェア（以下「BMDMA」という。）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。

②記載する内容

モデル平均化の手順として、MA-3に言及する。

③論点

2020年に、Environmental Health Criteria(EHC) 240 Chapter 5 (Dose-response assessment and derivation of health-based guidance values) が改訂され、「In most cases, both frequentist and Bayesian methods are fit for purpose. Although Bayesian methods are generally preferred in this guidance, frequentist methods can be used if deemed appropriate.」とベイズ統計学を用いた用量反応モデリングが推奨されている。

また、EFSAのCross-cutting WG Benchmark DoseにおいてもEHC 240との整合を図る検討の一つとして、ベイズ統計学を用いた用量反応モデリングの導入に向けた検討が進められている。

ベイズ統計学を用いた用量反応モデリングが、国際的に主流となりそうな状況の中、頻度論に基づく用量反応モデリングの一つであるMA-3についてどういった記載とするか。

なお、食品安全委員会においても令和2年度～令和3年度食品健康影響評価技術研究「ベイズ推定を活用したベンチマークドーズ法の評価手法検

討と国際動向の研究」を行っているところ。

(3) 用量反応モデリング結果の安定性の評価

①背景

BMDMAでは、同じデータを用いて複数回計算を行った場合に、BMDL等の値が振れることがある。このため、BMDMAの操作マニュアルでは、「A) 同じデータで必ず3～4回の実行を行い、高い精度でBMDLが一致することを確認する。B) もしも実行毎に結果が一致しない場合はブートストラップの回数を10倍して、同じ比較を繰り返すことを推奨する。」とされている。

②記載する内容

同じデータセットを用いて複数回（3回を想定）計算を行い、安定性を評価する。また、得られた結果のどの値を採用するかについても記載。

③論点

- ・ 3回計算したBMDLの値の変動が、3回の計算結果の平均値の±5%以内であれば許容できると判断してよいか。
- ・ 上記を満たさない場合、ブートストラップ回数を10倍に増やして、繰り返すということによいか。
- ・ 算出された結果のどの値を採用するか。

(4) データセットによる不確実性

①背景

平成30年～令和元年度食品健康影響評価技術研究「ベンチマークドース手法の健康影響評価における適用条件の検討」において、モデル選択基準を検討した際に使用されたアクリルアミド（線形に反応量が変化）や1-アミノアントラキノン（最小用量以上の全ての用量において最大の反応を示す）のデータを用いて複数回計算した結果、値の振れが大きくなる又は極端に低いBMDLが算出されることがあった。

②記載する内容

注意が必要な用量反応曲線の形状。

③論点

- ・ 一般化して記載することが可能か。