

ベンチマークドーズ法における用量反応モデリング及び
結果の評価における具体的な手順等について（素案）

目 次

1. はじめに.....	1
2. 用量反応モデリング及び結果の評価.....	1
(1) BMD 等の算出を行うソフトウェア.....	1
(2) モデル平均化.....	1
(3) 用量反応モデリング結果の安定性の評価.....	2
(4) 注意を要する用量反応曲線の形状.....	3
3. 結果の文書化.....	3
・ 別紙.....	4

1 1. はじめに

2 本文書は、食品健康影響評価において、ベンチマークドーズ（BMD）法
3 の活用を円滑に進めるため、食品健康影響評価におけるベンチマークドーズ
4 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〕
5 （2019年10月食品安全委員会決定。以下「BMD指針」という。）に定める
6 手順等のうち用量反応モデリングと結果の評価について、具体的な手順等を
7 定めたものである。

8 なお、本文書は、現時点における科学的知見に基づくものであり、BMD
9 法に関する国際的な動向や、国内外の科学的知見、食品健康影響評価におけ
10 る活用実績等を勘案し、必要に応じて見直すこととする。

11 また、特に記載がない限り、用語の定義はBMD指針によるものとする。

12 2. 用量反応モデリング及び結果の評価

13 用量反応モデリング及び結果の評価の具体的な手順は、BMD指針に定め
14 る他、以下によるものとする。

15 (1) BMD等の算出を行うソフトウェア

16 各ソフトウェアおよびオンラインツール（以下「ソフトウェア」とい
17 う。）の選択に当たっての参考として、現時点での各ソフトウェアの特徴
18 等を別紙のとおり整理した。なお、ソフトウェアのバージョン等によって
19 内容が変わる可能性があるため、各ソフトウェアを使用する際には、各ソ
20 フトウェアのヘルプ又はホームページ等で最新の情報を確認すること。
21

【竹内専門委員】

ウェブサイトに記載されている情報が全てとは限りませんし、この
書きぶりだと世の中にあふれているHow toサイトのように真偽が定か
でないものも参照されてしまうように感じます。ソフトウェア提供者
が公表しているものをまずは参照すべきで、一番に推奨するのはヘル
プ、次にそのソフトウェアのウェブサイトだと思います。

（事務局）ご指摘のとおり、「各ソフトウェアのヘルプ又はホームペ
ージ等」に修正しました。

【広瀬専門参考人】

NIEHS/NTPが開発中の新しいソフトウェア（ToxicR）について、
今月のSRAのワークショップで紹介がありましたので、情報を共有し
ます。

22

23 (2) モデル平均化

24 特定の数理モデルを当てはめることによる不確実性を避けるため、専門
25 家判断において「発現機序の本質を捉えた」数理モデルがある場合を除き、

26 モデル平均化の結果を優先する。なお、モデル平均化は、原則としてパラ
27 メータの値を制限する**Restriction**を行っていない（OFF）モデルのみを用
28 いて行う。

29 また、二値データについては、用量反応モデリング結果が収束した数理
30 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
31 3つの数理モデルを用いるモデル平均化が、全ての数理モデルを用いたモ
32 デル平均化よりも妥当性と信頼性が安定しているという報告¹がある。

33

【竹内専門委員】

こちらの文章はとても大切な文章で、手順などに示していただけるのはとても良いことだと思います。「発現機序の本質を捉える」と判断するのは誰か？という部分を追記しておくにより良いと思い、「専門家判断において」と追記しました。しかし、この専門家も「数理モデル」がよくわかる専門家と「対象となる物質」がよくわかる専門家のどちらかは曖昧です。個人的には、そういう人達を含んだ専門家グループが（もしあるのであれば、）もっとも適していると思います。

（事務局）ご指摘のとおり、修正しました。

34

35 **(3) 用量反応モデリング結果の安定性の評価**

36 データセットごとに、複数回計算を行い、専門家の関与の下で、BMD
37 等の算出結果の安定性を確認する。

38 なお、ブートストラップ法の反復回数を増やすことで、より安定した結
39 果が得られることがある。

40

【松本専門委員】

ソフトウェアによって安定性の確認が不要な場合と必要な場合があるのではないかと。「解析結果の値に振れが生じるソフトウェアを用いる場合は」等の条件を示すような文言を入れてはどうか。

【松本専門委員】

BMDMAを使う時の安定性評価については、まず全エンドポイントに対し1回計算を行い、キーとなり得る複数のエンドポイントに対しては安定性を確認すること。というような書きぶりが好ましいです。

評価者は、雌雄の癌腫、腺腫、癌腫+腺腫など様々な計算を行った上でどれを採用するか検討します。キーにならないようなエンドポイントについてまで、安定性を確認する作業を求めるのは負担が大きいです。

¹ 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

(事務局) BMD指針において、データの種類や数によっては、エンドポイントを絞ってから解析することも可能としております。

41

42 (4) 注意を要する用量反応曲線の形状

43 ① 最小用量以上の全ての用量において最大の反応を示す場合

44 このような場合には、用量反応曲線の形状に関する情報が限られるため、BMDの信頼区間の幅が大きく算出される又はBMD及びBMDLが最小用量と比べて著しく低用量側に算出されることがある。

45 ② 線形に反応量が増加する場合等

46 BMD等の算出に使用される数理モデルは、一般的にS字状の単調増加を表すものが多い。このため、このような場合には、BMD法を適用する是非について専門家の下での判断が必要である。

51

【赤堀専門委員】

例えば3用量の試験で0、0、50のように高用量のみ応答するケースは、研究事業で検討され、問題なかったとの認識でよかったですか。

【松本専門委員】

上に凸（最高用量で下がる曲線）の時も著しく低い値が得られたことがあります。

52

53 3. 結果の文書化

54 解析の結果は、BMD指針第3の4. に掲げる情報に加えて、以下の情報を含む形で文書化し、各専門調査会等における評価対象物質の食品健康影響評価の審議で利用する。

55 ① ソフトウェア上で設定した計算条件（ブートストラップ法の反復回数、許容する最小AICとの差等）

56 ② 2. (3) 用量反応モデリング結果の安定性の評価結果

60

【松本専門委員】

安定性の評価結果の求めについては、必要な場合とする。

61

BMD等の算出を行うソフトウェアの比較表

		BMDMA (version 1.0.0)	BMDS (version 3.2)	PROAST menu version (version 70.3)	PROAST web (version 70.1)	EFSA platform	Bayesian BMD (BBMD) (version 2.0)
解析可能な データセット	二値データ	○	○ (nested data*を含む)	○ (nested dataを含む)	○ (nested dataを含む)	PROAST webの項を参照 (ただし、versionが異なる。なお、ベイズ推定を用いたモデル平均化を導入するための改修を予定しているとのこと。)	○
	連続値データ	—	○	○ (nested dataを含む)	○ (nested dataを含む)		○
	順序カテゴリーデータ	—	—	○	—		○
ベイズ推定を用いた用量反応モデリング	—	○ (ラプラス近似を用いたベイズ推定)	—	—	○ (マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) 法を用いたベイズ推定)		
収載されている数理モデル	二値データ	Logistic Log-Logistic Probit Log-probit Gamma Quantal Linear Weibull Multistage Dichotomous Hill	Logistic Log-Logistic Probit Log-probit Gamma Quantal Linear Weibull Multistage Dichotomous Hill 【Nested dichotomous models】 Nested Logistic 【Multi-Tumor models】 MS_Combo	Logistic Log-logistic Probit Log-probit Gamma Weibull Multistage Hill Exponential	Logistic Log-logistic Probit Log-probit Gamma Weibull Two stage Hill Exponential	Logistic Log-Logistic Probit Log-Probit Quantal Linear Weibull Multistage (2nd order) Dichotomous Hill	
	連続値データ	—	Exponential Hill Linear Polynomial Power	Exponential Hill	Exponential Hill	Exponential Hill Linear Power Michaelis-Menten	

		BMDMA (version 1.0.0)	BMDS (version 3.2)	PROAST menu version (version 70.3)	PROAST web (version 70.1)	EFSA platform	Bayesian BMD (BBMD) (version 2.0)
	順序カテゴリーデータ	—	—	Exponential Hill	—		Logistic Log-Logistic Probit Log-Probit Cloglog Quantal Linear Weibull Multistage(2nd order)
ハイブリッド法の選択 (カットオフ値の設定方法)		—	○ (対照群におけるパーセントイル)	—	—		○ (対照群におけるパーセントイル又は絶対値)
モデル平均化		○ (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たモデル平均化も可能)	○ (二値データのベイズ推定を用いた用量反応モデリングのみ)	○	○		○

※ 同腹効果（同じ母動物の児動物は、異なる母動物の児動物と比較し、データのばらつきが小さくなる傾向がある。）が認められる発生毒性試験等の試験データ。