

別紙

令和2～3年度 食品健康影響評価技術研究 研究成果報告書（終了時）

研究課題名 (研究項目名)	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 (課題番号 : JPCAFSC20202001) (3) 新たなリスク評価方法等の確立 (1) ベイズ統計学に基づく統計手法の導入に関する研究)
主任研究者	研究者名 : 西浦 博 所属機関 : 国立大学法人京都大学

I 研究期間及び研究目的等

1 研究期間

令和2年度～令和3年度（2年間）

2 研究目的

本研究の目的は、ベイズ統計学に基づく統計手法を導入した用量反応モデルングの手順、判断基準などの検討を実施し、また、ベイズ推定が導入されたBMD法に関する既存のソフトウェアの使用手順を整理・提案することである。加えて、国外の主要なリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況を把握することも目標とする。

3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者（所属機関）
1. ベイズ推定をBMD法に活用する手順と判断基準などの検討と提案	(1) 頻度論とベイズ理論の差異および計算手法の把握 (2) ベイズ推定をBMD法に適用する方法の特徴と基本手順 (3) 事前に所有する情報を活用する手段とそのデフォルト設定の在り方 (4) 結果の見方と解釈、特に、頻度論に基づく従来のモデルング手法と比較した場合の特徴 (5) ベイズ推定を使用する上での留意点 (6) 疫学データ、特に、連続データにおけるベイズ分位点機能障害閾値等の検討	西浦博（京都大学）、斎藤正也（長崎県立大学）
2. 国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握	(1) 文献レベルでのリスク評価機関の取り組み状況の把握 (2) 訪問を通じたガイダンス整理やソフトウェア開発などモデルングの活用に受けた取り組み状況の把握 (3) 具体的なリスク評価での活用事例の探索	西浦博（京都大学）、斎藤正也（長崎県立大学） 西浦博（京都大学）、広瀬明彦（国立医薬品食品衛生研究所）、斎藤正也（長崎県立大学）

3. ベイズ推定を導入したBMD法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案	(1) 既存のソフトウェアBMDSとBBMD online estimation systemの使用およびマニュアルの検討 (2) 既存のソフトウェアを利用してベイズ推定をBMD法に活用した場合の手順等に関する整理と提案	西浦博（京都大学）
--	---	-----------

4 倫理面への配慮について

本研究は個人情報に関わるデータや動物実験などを直接に扱わないため、該当しない。

II 研究内容及び成果等

1 研究項目：ベイズ推定をBMD法に活用する手順と判断基準などの検討と提案

(1) 個別課題：頻度論とベイズ理論の差異および計算手法の把握

(研究担当者：西浦博（京都大学）、斎藤正也（長崎県立大学）)

統計学的推定の原則に立ち返って頻度論とベイズ理論の違いを十分に理解し、それによってBMD法の適用で何が異なるのかを基本的な事項を含めて把握した。特に、各手法がより適しているケースがどのようなもので、それぞれの手法の適用面における長所と短所が理解できるよう努めた。

頻度論とベイズ論の特徴を表1に示す。頻度論は統計学的には点推定に分類され、固定されたあるパラメータをサンプルから推定する。そのため、推定値はサンプルの平均値（あるいはその他の代表値）に大きく左右され、サンプルの数や性質によって当然ながら推定値も変化する。すなわち、サンプリングデータの分布に結果が依存することとなる。一方ベイズ理論ではパラメータを確率変数（random variable）としてとらえるため、観察データからある信念の状態（state of belief）を得ることができるが、このことはBMD法の適用においてBMDLという出発点を区間推定しなければならないというリスク評価の命題においてアドバンテージとなる。パラメータの不確実性そのものをデータから抽出し、かつ更新しながら推定を行うことができるのが特徴的である。

まずは本件について研究班員はもちろんのこと、BMD法の評価技術に関わる専門家の間で共有できるよう要点抽出のリスト化を行った。当該リストを表1として提示する。

表1. 頻度論とベイズ論の特徴

頻度論	ベイズ論
パラメータ（ θ ）は未知の固定された値	パラメータ（ θ ）は確率変数（random variable）
観察データを使って固定値を推定したい	分布を利用して確率変数を表現（記述）したい
異なるサンプルは異なる推定値を与える（標本分布となる）	信念の状態（state of belief）を得る：観察データを利用して信念の状態をアップデートする

(2) 個別課題：ベイズ推定をBMD法に適用する方法の特徴と基本手順

(研究担当者：西浦博（京都大学）、斎藤正也（長崎県立大学）)

ベイズ推定をBMD法に適用するにあたって、その手続きについてリスク評価実施機関を含む他者が理解しやすいように、計算手法の詳細を把握することはもとより、事前の設定（事前分布など）、結果の提示と特徴の把握に至るまで、具体的な活用事例を想像できるように基本手順を把握・整理した。また、区間推定においては、逐次アップデートのような計算手法の詳細を設定することはもとより、事前分布の設定や、結果の提示と特徴の把握に至るまで、具体的な活用事例を想像できるように基本手順を把握することが欠かせない。本個別課題ではその検討結果を国内のリスク評価に活用できるよう提案するためのまとめと整理を行った。検討の結果、基本手順はこれまでの頻度論に基づく手続きと大きく変わるものではないことが判明した。他方、頻度論と比較してベイズ推定が特異的のは次の点で特徴的であるからだと考えられた：

- (A) ベイズ推定では事前分布に関する想定が一定の役割を果たす。次項（3）で具体的な説明を施す
- (B) ベイズ推定では推定パラメータの事後分布に代表されるように、区間推定の結果が分布とし

て得られることになる。その見方とイメージについて実用的な事例を通じて理解することが望ましい（本項で以下に示す）

- (C) ベイズ推定の中でもベイズモデル平均化手法が特に BMD 法の中でモデル平均化をする中心的手法となり、それが代表値を与える手法として中心的役割を果たすと考えられる。それを理解するための事後予測 p 値やモデル重みについて本項で以下に説明する。

ベイズ推定の BMD 法への適応および基本手順において、事後予測 p 値（posterior predictive p-value : PPP）と Model weight は結果の解釈およびモデルの選択にきわめて重要な指標である。PPP はモデルとデータの適合度を測るために用いられる。Model weight は選択されたモデルのパフォーマンスを比較検討するための指標である。ベイジアンモデル平均化においては「当該モデルが数式として対象とする現象を説明する上で正しい確率」を利用したモデル平均化が行われる。

図 1、図 2 および図 3 は本手法を用いた米国における研究を転載するものである（Shao K, et al. Environ Health Perspect 2018 より抽出）。上述の通り、ベイズ推定を用いることで確率変数としてモデルパラメータの分布が事後分布として得られる。分析結果を数値として得たいリスク評価者にとって 2 次元情報としての分布形状は余分な情報に映るかも知れないが、分布が平坦であるほど不確実性が高い推定結果であることを反映するなど、「平坦」という形状に関する情報そのものがベイズ推定の結果として重要な役割を果たすことに注意が必要である。また、もちろん事後分布の分位点を推定値として参照することが容易である。加えて、確率分布からのランダムなリサンプリング実験に基づいて用量反応曲線を何度も数値計算することを通じて、用量反応曲線の予測値と信用区間が得られる。さらに、同様の手続きを経ることで図 4 に示すような BMD 推定値の確率密度分布をもとに BMDL を得ることができる。

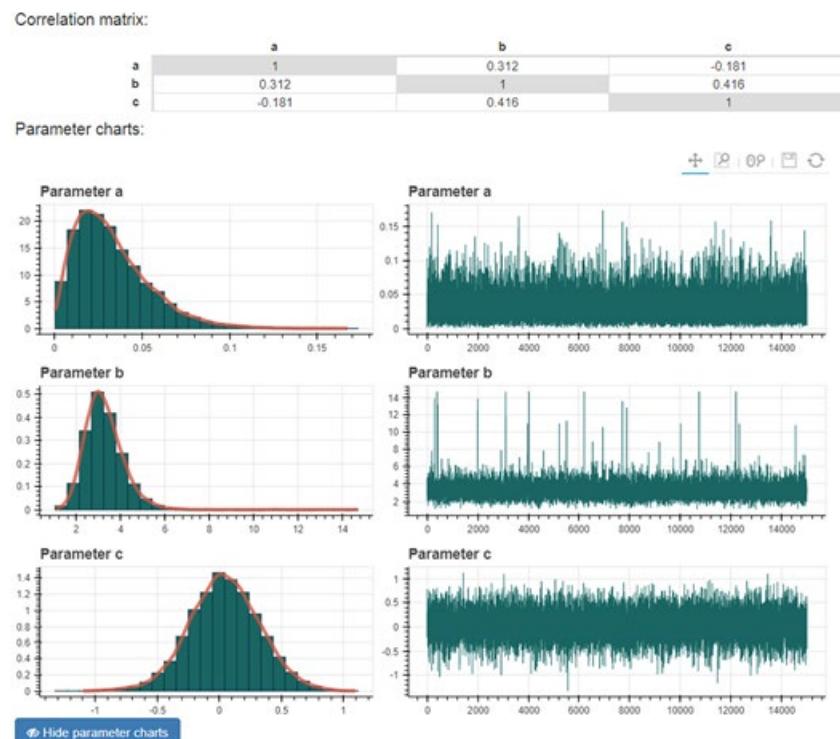


図 1. モデルパラメータの分布（Shao K, et al. Environ Health Perspect 2018）

```

Inference for Stan model: anon_model_20bb8bf569f4822af7976eed54022d1e.
1 chains, each with iter=30000; warmup=15000; thin=1;
post-warmup draws per chain=15000, total post-warmup draws=15000.

          mean se_mean     sd    2.5%   25%   50%   75% 97.5% n_eff Rhat
a      0.03  2.2e-4  0.02  4.6e-3  0.02  0.03  0.04  0.08  9375  1.0
b      3.26  0.01   0.91   1.85  2.67  3.16  3.74  5.19  4238  1.0
c      0.04  3.1e-3  0.28  -0.51 -0.14  0.04  0.23  0.6   8435  1.0
lp__ -83.56  0.02  1.33  -87.0 -84.13 -83.2 -82.61 -82.07  4489  1.0

Samples were drawn using NUTS at Wed Nov 29 13:19:02 2017.
For each parameter, n_eff is a crude measure of effective sample size,
and Rhat is the potential scale reduction factor on split chains (at
convergence, Rhat=1).

```

図2. モデルフィッティングの結果 (Shao K, et al. Environ Health Perspect 2018)

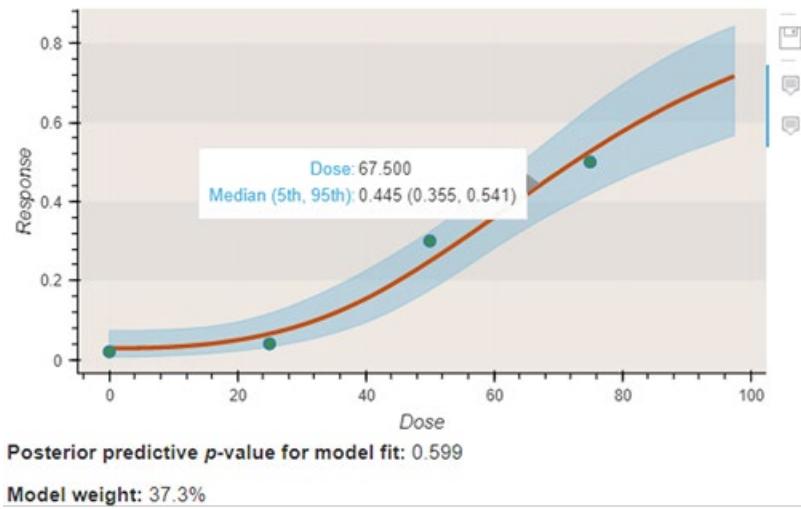


図3. 用量反応曲線 (Shao K, et al. Environ Health Perspect 2018)

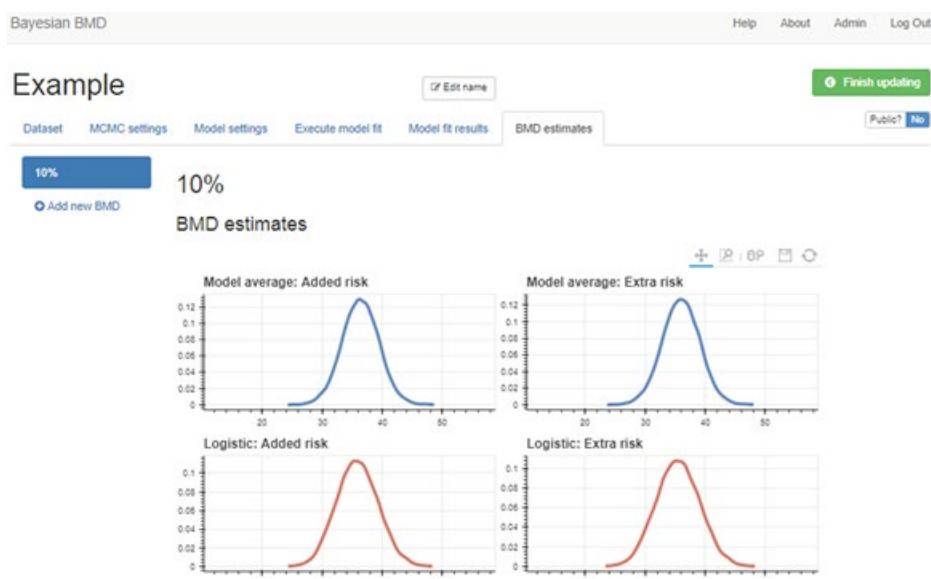


図4 . BMD推定値のグラフ (Shao K, et al. Environ Health Perspect 2018)

(3) 個別課題：事前に所有する情報を活用する手段とそのデフォルト設定の在り方

(研究担当者：西浦博（京都大学）、斎藤正也（長崎県立大学）)

ベイズ推定を公的機関で活用するにあたっての初期設定（デフォルト）に関して、一定の妥当性を含めた提案ができるよう、その考え方について十分に理解可能な形で技術評価内容を整理した。特に、事前情報の活用法について基本的な理解が進むよう、推定実施後の事前情報の影響に関する評価手法について基本的考え方の整理を実施したので、以下に基本的考え方を箇条書きでまとめる。

- (A) ベイズ推定は初期設定で分布を与える、それを逐次的に更新していくという点で、ある種「いい加減」なものと言える。ただし、その初期設定が結果に影響を及ぼすことがあるため、リスク評価においては細心の注意を要する。
- (B) まず最初に、検討する化学物質について分析する観察データ以前に、同様の対象および近い投与量で同一アウトカムに関する既存の研究があるのかを探すことが必須である（既存の研究とはBMD法を適用した研究を指し、それに伴う用量反応関係曲線を構成するパラメータに関する事前情報がある場合を指す。その中には動物実験等の観察に関する1次情報（生データ）を請求して入手し、自らBMD法を適用した場合を含む）。その研究がOECDの動物実験ガイドライン上でも妥当性が十分な設計に基づいておりBMD法による検討結果が得られている場合は事前情報として参照する。
- (C) サンプル数が過度に少ない場合やBMD法による検討が執り行われたことがない場合（自ら再検討することもできない場合）は事前情報として用いることはできない。
- (D) 新しい分析では、既存のデータに基づく分析結果を事前情報に利用した場合と、まったく既存データを利用しなかった場合の両方について検討する。後者については一様分布を利用した推定を実施する。
- (E) 上記の2者の中間で事後分布の分散を比較する。全く分散が異なる場合は、事前情報によらずに結果が決まるものと想定でき、事前情報を用いない結果を採用する。
- (F) 事前情報を用いた場合とそうでない場合とで事後分布の分散が異なる場合は、推定結果が事前分布の想定に対して感度が高い、と判断される。そのような場合は既存のデータのエビデンスが十分と判断される場合は事前情報を用いたものを採用するのかも知れないが、いずれを選んだ場合にも得られた結果は事前分布に強く依存することを常に念頭に置く必要がある。加えて、そのような結果はサンプルサイズが限られている場合に頻繁に起こりやすいため、追加の観察情報の入手を検討することが望ましい。また、専門家の判断によって特定の事前分布を用いないと判断する選択肢も担保することが望ましいし、観察情報の限界点の明示として全ての結果をリスク評価で提示することを習慣化することは好ましい実践かも知れない。

同時に、ベイズ推定で使用する事前分布に関する知識や先例などについても、活用事例を念頭に置いて整理・検討した（基本的な手続きに関する考え方は上記A-Fの通りであり、事例は以下図5を参照）。ベイズ推定の利点の一つは事前情報（informative prior）を考慮してBMD法を適応できることである。事前分布の設定を効果的に行うことで、観察データやモデルによっては、用量反応曲線の適合の際に不確実性や分散を小さくし、よりよい推定を行うことが可能となる。こうした事前情報の活用法についてワークショップ等を通じて知見を得ることができた。

ベイズ推定はモデルパラメータの事前分布の影響を強く受け、リスク評価の結果が変わる。図5はインディアナ大学Shao博士による国際学会発表成果の一部であるが、上記のように事前分布によっ

て BMD の値が相當に変わることを示している。事前分布が平坦であると想定する場合と、少しのエビデンスが存在することによって特定の事前分布を想定するものとの間で結果が異なることが見て取れる。特に、その 2 者によって事後分布の分散が異なる場合は、「ベイズ推定において「推定結果の事前分布に対する感度が高い」と判定することに繋がる。事前分布の想定の別でリスク評価結果に大きな影響がでないよう、使用するエビデンスが存在する場合の使用方法の取り決めが必要とされる。

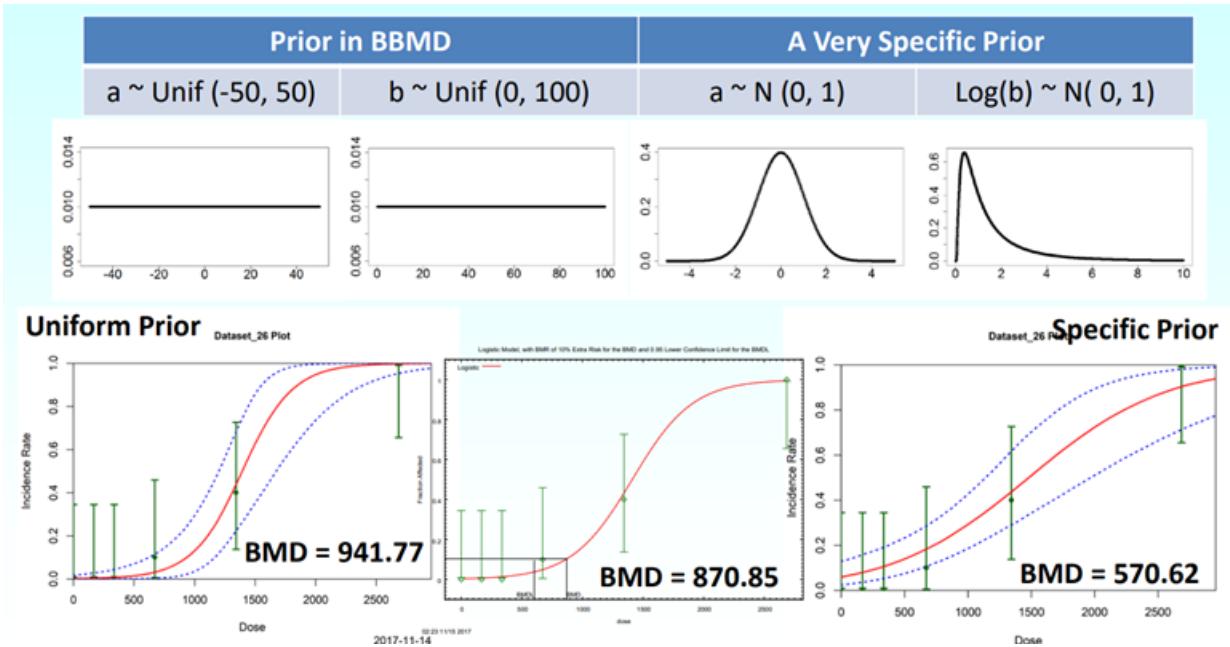


図 5. 事前分布の影響 (Shao K, et al. SRA 2017 Poster)

(4) 個別課題：結果の見方と解釈、特に、頻度論に基づく従来のモデリング手法と比較した場合の特徴（研究担当者：西浦博（京都大学）、斎藤正也（長崎県立大学））

ベイズ推定を BMD 法に適用することの意義はその推定パフォーマンスにあると言われることが多い。ベイズ推定を適用した際に、参考用量を決定するまでのプロセスとして、結果の解釈の方法及び、結果の出し方とその意義について、特に頻度論を使用した BMD 法の計算結果との比較も行いながら整理し、一定の結論を見出した。現在までに得られている知見を整理すると表 3 のようにまとめられる：

表 3. BMD 法の利活用における頻度論とベイズ推定の比較に関する知見

- 最尤法とベイズ法の間で妥当性は大きく異なる（どちらも同程度の結果を提供する）
- 信頼性の点でわずかにベイズ法のほうが優れている傾向がある。特にベイズモデル平均化を用いることで再現性の良い結果が得られやすい
- 信頼性の結果がベイズ法で優れているのは、ベイズモデル平均化が頻度論で用いられる平均化よりもより適切に観察データとモデルの間の「距離」を定量化することに成功しているものと考えられる
- これらの見解は二値データでも連続値データでも概ね異なる
- 他方、近似解を用いたベイズ推定では上記の見解が担保されていない。ベイズ推定を用いる研

究の中でも近似解の使用に関しては多様な意見がある

- 例えば、ベイズ単調セミパラメトリック回帰の利用によりモデル不確実性を最小化可能
- 今後、すぐにベイズ法が最尤法の全てを置き換えるとは考え難い。ただし、厳密な意味で推定のパフォーマンスが良いことを考えれば、計算環境が整っており、そこに推定技術者が介在することが可能である場合はベイズ推定、特にベイズモデル平均化の使用がモデルパフォーマンスの観点から推奨される

また、ベイズ推定を用いる場合は逐次更新がそのパフォーマンスを支える鍵となることが多い。いくつかのソフトウェアでベイズ推定の実装において、ユーザの計算環境の限界も考慮してラプラス法が用いられる場合がある。しかし、上述したような高い信頼性を含むパフォーマンスを得るためにには、研究者の観点からはあくまでマルコフ連鎖モンテカルロ法を実装することが好ましいと考えられる。

ある実際の毒物データを用いた頻度論を基礎にした BMDS（米国環境保護庁で開発され、無料公開されている BMD 算出のためのソフトウェア）とベイズ理論に基づく BBMD（米国のインディアナ大学に所属する Kan Shao 淄教授らが作成し公開しているソフトウェア）の比較の一例を下記に示す(Shao ら 2018¹ を参考)。

抜粋するのは、表 2 に示す二値データに関する比較である（連續データに関する比較に関しては後述する）。BBMD ではすべてのテストデータセットにおいて BMD および BMDL の推定に成功し、BBMD の堅実性を示している。BMDS と比較して、BBMD では BMD および BMDL の推定値の失敗が少ない傾向にあった（信頼性の向上）。この反復推定によって再現性が得られやすいという点がベイズ推定の特徴である。

表 2. 二値データ (dichotomous data) に対する BMDS と BBMD の比較

	Quantal-linear	Logistic	Probit	Weibull	Multistage 2	LogLogistic	LogProbit	Dichotomous Hill
BMDS								
BMDの失敗数	0	0	0	12	0	0	4	773
BMDLの失敗数	0	8	0	12	1	0	8	833
BMD/BMDL比 (BMR=0.1)	1.51	1.30	1.31	1.70	1.62	1.89	1.49	1.69
BBMD								
BMDの失敗数	0	0	0	0	0	0	0	0
BMDLの失敗数	0	0	0	0	0	0	0	0
BMD/BMDL比 (BMR=0.1)	1.53	1.29	1.29	1.69	1.6	1.77	1.47	2.31

¹ Shao, Kan, and Andrew J Shapiro. "A Web-Based System for Bayesian Benchmark Dose Estimation.

"Environmental health perspectives vol. 126, 1 017002. 11 Jan. 2018, doi:10.1289/EHP1289 (一部抜粋)

（5）個別課題：ベイズ推定を使用する上での留意点

（研究担当者：西浦博（京都大学）、斎藤正也（長崎県立大学））

ベイズ推定を BMD 法に適用した際の留意点について、利点と欠点もふまえて整理し、リスク評価機関に資する留意点の記述を進めた。特に、他の研究手法では実現できないこととして、ベイズ推定を用いることで、少ないサンプル数でも十分に不確実性を定量化することが可能であることは強調すべき点である。

表4は、研究班によって、ベイズ推定をBMDに適用する際の利点と欠点をまとめたものである。事前分布の設定は推定値に影響を与えるため、文献などからある程度科学的妥当性の高い数値を用いるべきであるが、その設定にはさらなる検討が必要である。また、推定時間が長くかかることから、反復回数を減らすことやハイパフォーマンスなワークステーションを用いることが必要な場合もある。2年間を通じて、文献的検討なども含めてその活用の指針を一定の形で提示することを目標とした。そして、他の個別課題の検討成果、海外主催のワークショップに基づくデフォルト設定や比較検討の動向の把握、ソフトウェア別の結果解釈の相違、疫学データへの検討の動向に関する実施の進捗状況も加味して、ベイズ推定を活用したBMD法及び同法が導入されたソフトウェアの日本での活用提案に向けて、推定には次の条件を備えることが望ましいと考えられた。

- (i) ベイズ推定を活用可能な計算環境があり、マルコフ連鎖モンテカルロ法を利用した際の安定性などを分析可能な研究体制があること
- (ii) 事前分布として活用可能なエビデンスを判定可能であること（そういった知見についてガイドラインが背景をサポートしていること）
- (iii) 計算実装の結果を2次元分布として描述でき、BMDLなど参考用量の根拠となる計算結果をまとめることができること
- (iv) ベイズモデル平均化を実装する上において各モデルが仮定する式の妥当性評価など、BMDL以外の細部の結果に関して説明可能であること
- (v) 事後分布について事前分布に対する感度分析を実施することが可能であること

表4. ベイズ推定をBMDに適用する上での利点と欠点

利点	欠点
小サンプルに対応可能	事前分布をどのように扱えばいいのか解決しない
異なるデータを足すことで推定精度が向上する	推定時間が長い コンピュータ機能を要する
正規性を仮定する必要がなく、区間推定を正確に実施できる	事後分布が収束しない場合がある
不適解を数値的に回避できる	適合度やp値は頻度論と異なるため、解釈に慣れと修練を要する
MCMCを理解することで複雑なモデルも比較的簡単にモデリングできる	ソフトウェアが限定されている

(6) 個別課題：疫学データ、特に、連続データにおけるベイズ分位点機能障害閾値等の検討 (研究担当者：西浦博（京都大学）、斎藤正也（長崎県立大学）)

本個別課題では、ベイズ推定をBMD法へ適用する場合における疫学データの分析への活用について検討した。食品安全委員会事務局評価技術担当とも相談しつつ観察データや課題について決定した上で、ベイズ分位点機能障害閾値（Bayesian Quantile Impairment Threshold; BQIT）等の活用の可否について判断するとともに、実践を通じて推定から学ぶべきポイントや問題点等を明確にした上で、推定結果が適切に提示可能となるように努めた。従来の手法と対比した場合のBQITの利点と推定上の仕組みは次のように記述可能である。

連続データの分布に関する仮定として、BMDSは正規分布や対数正規分布がデフォルトとなっているが、それらはパラメトリックな関数であり、その仮定に対する妥当性の担保が求められる。さらに、多くの実践例において仮定した分布で観察データの分布を捉えたと判断しがたいような事例も少なくない。BBMDではPROAST（オランダのNational Institute for Public Health and the Environment in the Netherlands : RIVMが開発）と同様に対数正規分布を採用している。また、連続データの分析において、BMDSでは要約されたデータに変換されてからモデル化されるのに対して、BBMDでは個々のデータから直接的にモデル化される。このような差異を理解したうえで、連続データの扱いを行うべきだが、その適用や解釈は慎重に行う必要がある。

連続量データを用いる際の古典的な方法はハイブリッド法であり、これは正規分布を仮定している。図6はハイブリッド法を用いて収縮期血圧に影響を及ぼすエタノール摂取量の BMD を検討したものである。これに対して、事前に特定の関数を仮定せずに行うものが BQIT であり、分位点回帰を利用した連続値データのベイズ推定による BMD 法ということができる（表5）。図7は用量反応曲線と BMR、BMD の関係を表している。チェック損失関数と呼ばれるインジケーター関数を使用して分位点回帰を行い、ベイズ推定では非対称ラプラス確率変数を使用して最適化する。これにより、もともと正規分布していないデータでもリスク評価が可能である。

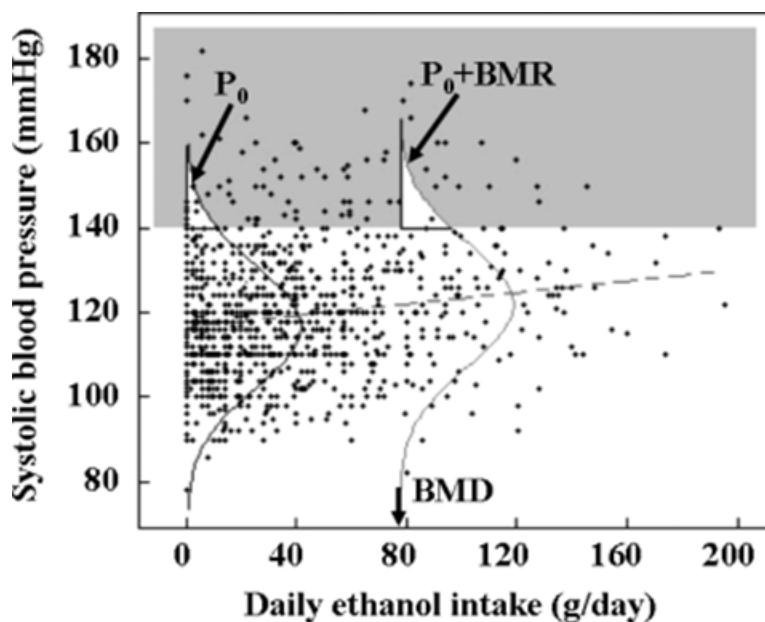


図6. エタノール摂取量と収縮期血圧の用量反応関係 (Dakeishi M, et al. Risk Anal 2006)

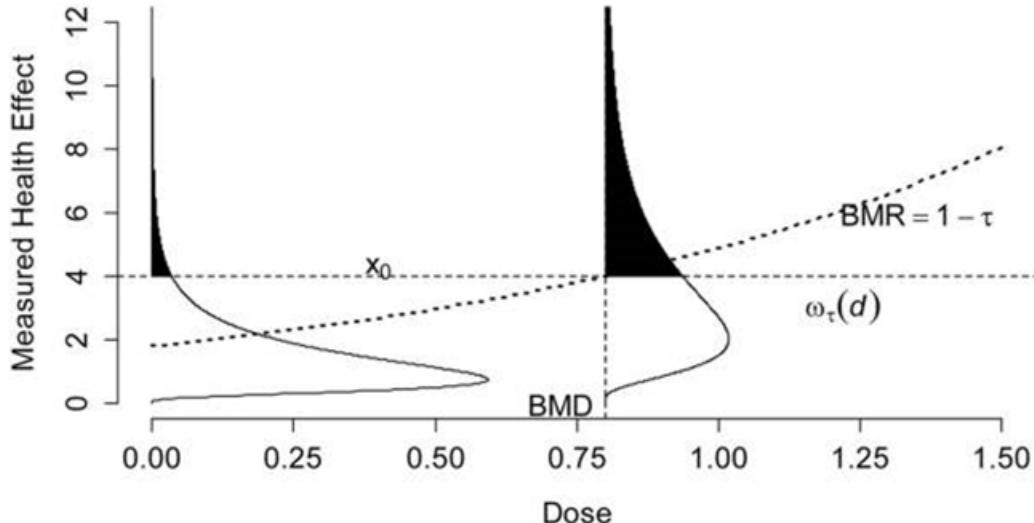


図 7. 分位点機能障害閾値 (Wheeler et al. Risk Anal 2017)

表 5. ハイブリッド法と比較した BQIT の利点

- データがどのように分布していてもよい（ベイズ推定では特定の関数を事前に仮定する必要がない）
- 自ら計算コードが記述可能であって実装できる限りにおいては、BMR に対応するドーズを分位点回帰の解から簡便に計算できる。ただし、その実装可能な範囲はこれまでに専門家レベルに留まっている。
- モデルの想定が極めて柔軟に納まる（strong assumption が必要なくデータに依存する）
- 例えば、ベイズ単調セミパラメトリック回帰の利用によりモデル不確実性を最小化可能
- 連続データで様々な分布をし得る（特定のパラメトリック分布を想定し難い）事例にも対応可能であることを考えると、疫学の連続データ分析や発がんの低用量領域探索にも対応可能な潜在性を有する

2 研究項目名：国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握

(1) 個別課題：文献レベルでのリスク評価機関の取り組み状況の把握

(研究担当者：西浦博（京都大学）、斎藤正也（長崎県立大学）

すでにベイズ推定の用量反応関係データに対する適用の先例は研究・実務ともに報告されている。ベイズ推定が BMD 法を利用した食品健康影響評価へ適用された研究や実例を中心に、重金属や放射線、喫煙などの毒性評価に対応する評価にベイズ推定を使用した文献・適用例を含め網羅的に精査し、その使用実績と特性について文献検索と精読に至るまでの過程を実施した。文献的検討や使用実績の蓄積を進め、以下に含む個別課題に示すように把握内容について取り纏めた(表 6)。

表 6. ベイズ推定を活用した BMD 法の取り組みに関する研究班の参照事例

- ガイダンスレベルとしての推奨に係る整理
Environmental Health Criteria (EHC) 240
欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) ガイダンス改訂案

- BMD 法を活用するソフトウェア (BMDS、BBMD、PROAST) でのベイズ推定への対応状況
 BMDS: 近似解を用いたベイズ推定
 BBMD : ベイズ推定を専門とする Web アプリケーション
 PROAST: 頻度論主義に基づくモデル平均化を実装しており、現状、ベイズ推定ではない (R 言語ベース)
- Web セミナーを通じた情報収集 1 : BBMD
 開発者のインディアナ大学 Kan Shao 准教授によるワークショップに参加
 BBMD のユーティリティと同分析の取り入れ状況 (具体的なリスク評価レポートには未だ導入されていないこと) 、および 2 値データと連続データのいずれでも実装面で優れていることを確認
- Web セミナーを通じた情報収集 2 : ToxicR
 Society for Risk Analysis 2022 に参加して米国国立環境健康科学研究所 (National Institute of Environment Health Sciences: NIEHS) の研究者らによるセミナーに出席
 R 言語で BMDS と同じものを実装するニーズ・現状とその適用範囲について把握し、同アプリケーションを利用することで BMD 法にベイズ推定を適用する上での障壁が取り除かることを把握

(2) 個別課題: 訪問を通じたガイダンス整理やソフトウェア開発などモデリングの活用に受けた取り組み状況の把握

(研究担当者: 西浦博 (京都大学) 、広瀬明彦 (国立医薬品食品衛生研究所) 、斎藤正也 (長崎県立大学))

本個別課題では、ベイズ推定の BMD 法への適用に関して個別課題 (1) で実施した文献的検討の結果を踏まえて、米国 EPA やインディアナ大学公衆衛生大学院などを訪問し、ベイズ推定の活用に向けた取り組み状況、行政機関と研究機関などの連携体制、今後の技術的発展方針や活用についての意見交換などを行う予定であった。しかし、令和 2 年度および 3 年度は新型コロナウイルス流行の影響により海外出張を伴う調査が困難な状況であった。そのため、代替案としての Workshop 出席を通じた調査および情報収集に関しては事節 (3) にまとめ、ガイダンスの整理に関しては世界保健機関による Environmental Health Criteria (EHC) 240 および欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) のガイダンスの改訂案の情報収集を次のように実施した。

国外リスク評価機関でのベイズ推定の活用状況については、Environmental Health Criteria (EHC) 240 および欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) のガイダンスの改訂案で使用することが明示的に推奨されている。

この中でも、EHC 240 の第 5 章が 2020 年に改訂され、用量反応モデリングにおけるベイズ推定の利用が推奨された。この改訂との整合性を図るため、EFSA でも BMD に関するガイダンスの改訂作業が行われており、改定案の中では頻度論的アプローチからベイズ論的アプローチへの変更が推奨されており、BMD 法一般においてベイズ推定を避けては通れない状況になりつつある。

EFSA のガイダンスの改訂案においては具体的に、次のように言及されている。頻度論的アプローチでは、未知のパラメータに関する不確実性は、信頼度と有意水準によって測定され、仮想的な繰り返しの下で解釈され、構成されるのに対し、ベイズ論的アプローチでは未知のパラメータに確率分布が付けられ、確率の概念は、知識の不確実性を反映するように拡張される。ベイズ推定は最尤推定の拡張と見なすことができ、得られた事後分布は次の試行の事前分布として使用することができる。こ

のようにベイズ推定は情報の蓄積を反映させることができるために、BMDモデリングのアプローチとして推奨されている。ベイズ推定に基づくモデル平均化は、BMD信頼区間を計算するための好ましい方法として推奨される。頻度論的アプローチにおいて、点推定値と信頼区間を構築するためには、モデル固有のBMD推定値を平均化する直接法と平均化されたモデルを使用してBMD推定値を得る間接法の2つの方法がある。ベイズ論的アプローチでは、直接法と間接法を区別する必要はなく、平均化された事後BMD分布の左右の分位点が事後信用区間となる。

以上のことから、モデル平均化においてベイズ推定を活用することが評価手法の中心的存在になるとと考えられ、今後その方法論の理解の周知と計算の実装が求められるものと考えられた。

(3) 個別課題：具体的なリスク評価での活用事例の探索

(研究担当者：西浦博（京都大学）、広瀬明彦（国立医薬品食品衛生研究所）、斎藤正也（長崎県立大学）)

主に個別課題（2）で挙げた2機関等で開発されているソフトウェア（BMDS、BBMD、PROAST）に関するその適用実例や活用方針などを把握したうえで、特に我が国におけるベイズ推定のBMD法への適用について具体的な例や適用条件などを多方面より検討を行った。

特に、令和2年度および3年度は新型コロナウイルス流行の影響により海外出張を伴う調査が困難な状況であったため、代替案としてBBMDおよび米国リスク分析学会での情報収集を次のように実施した。

インディアナ大学で Kan Shao 准教授が実施する BBMD の Webinar および Training workshop に出席して、直接にベイズ推定を BMD 法に適用するまでの実装・手続きと注意点、課題について把握する調査研究を実施した。令和3年度のワークショップには西浦博および同研究室で本研究課題の協力者をつとめる茅野大志が出席した。また、Web 開催となった Society of Risk Analysis 2022 学会のワークショップでは、開発中の Toxic-R（後述：3-(2)参照）についての情報収集を行った。令和3年度の本学会には分担研究者の広瀬明彦が出席した。

BBMD の Webinar では主にベイズ推定を活用することが Frequentist approach と呼ばれる最尤推定法と比較して何が異なるのかということについて、開発者の率直な科学的意見を含めて聴講することができた。他方、Training workshop では米国の日中時間帯に半日×3回に渡って、BMD 法の考え方から始まり BBMD の使用や事例検討、二値データはもちろんのこと連続値の分析に至るまでのハンズオンの演習なども含めて聴講した。特に、開発者である Shao 准教授のベイズ推定や現行の BMDS 等米国内やカナダなどのリスク評価に対する私見も聞くことが出来ており、貴重な情報収集の機会となつた。

3 研究項目：ベイズ推定を導入した BMD 法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案

(1) 個別課題：既存のソフトウェアBMDSとBBMD online estimation systemの使用およびマニュアルの検討（研究担当者：西浦博（京都大学））

既存ソフトウェアの中でもGraphical User Interface (GUI) 環境を実現しており公的機関の使用頻度が高いBMDSと、Webサービスとして提供することによりベイズ推定に必要とされる高性能のコンピュータの準備を免除したBBMD online estimation system の2点に絞って、その試験運用を通じて、インプット・アウトプット情報について整理した。BMDSでは二値データおよび連続値データにおけるベイズ

推定の活用（モデル平均化を含む）に係る手順をマニュアルに従って実行した。注意しておくべきなのは、GUI環境におけるBMDSの実装ではマルコフ連鎖モンテカルロ法によるベイズ逐次アップデートが行われるわけではない。ベイズ推定を専門的に実装したBBMDでは、特に連続値データにおけるベイズ推定についても十分な妥当性と信頼性を担保しつつ検討することが可能とされる。

以下、参考として表7に連続データに関する2つのソフトウェアの比較を示す（二値データに関する比較は前述）。ただし、同比較ではBMDSについて最尤法が用いられており、一方でBBMDではベイズ推定の結果が提示されている。上述したが、BMDSのベイズ推定では近似解を用いており逐次計算をしない点を考えると、BMDSの最尤法よりもBMDSのベイズ推定の結果のパフォーマンスが飛躍的に向上しているとは考え難く、依然として2つのソフトウェアのパフォーマンス比較として参考に使用することが可能である。

表7. 連続データに対するBMDSとBBMDの比較

	Linear	Power	Hill	Exponential 2	Exponential 3	Exponential 4	Exponential 5
BMDS							
BMDの失敗数	2	0	34	0	0	2	36
BMDLの失敗数	2	2	38	1	1	3	37
BMD/BMDL比	1.28	1.39	2.16	1.28	1.34	1.54	2.16
BMD/BMDL比	1.28	1.85	4.49	1.27	1.63	1.65	4.64
モデルの減少数	NA	52 to Linear	NA	NA	57 to Exponential 2	24 to Exponential 2	22 to Exponential 3/4
BBMD							
BMDの失敗数	0	0	1	0	0	0	0
BMDLの失敗数	0	0	1	0	0	0	0
BMD/BMDL比	1.27	1.33	2.05	1.25	1.3	1.59	1.98
BMD/BMDL比	1.27	3.07	3.91	1.25	3.29	1.69	3.95
Comparison							
BMDの相関係数	0.999	0.946	0.822	0.989	0.919	0.96	0.805
BMDLの相関係数	0.994	0.96	0.927	0.992	0.95	0.861	0.847
BMDの比	0.988	1.22	1.13	0.988	1.34	0.874	1.05
BMDLの比	0.994	1.43	1.68	0.986	1.41	0.871	1.3

Shao, Kan, and Andrew J Shapiro. "A Web-Based System for Bayesian Benchmark Dose Estimation." *Environmental health perspectives* vol. 126,1 017002. 11 Jan. 2018, doi:10.1289/EHP1289 (一部抜粋)

BBMDによる推定はBMDSと大きく異なるということではなく、BMD法への新たな代替ツールとして十分に期待できる結果となっている。さらに、用量反応のモデリングの信頼性を高めるために事前情報を取り入れることができ、より重要な「分布での推定値」を与えてくれる。少数のサンプルや収束しにくいようなモデルに対しても広く対応でき、BBMDでは頻度論ベースの方法論を用いた際のBMDSよりも高い信頼性が得られる可能性が示された。したがって、ベイズ推定を取り入れたBBMDの手法は、現在の確率的なリスク評価の流れをさらに促進する可能性があるものと考えられた。

(2) 個別課題：既存のソフトウェアを利用してベイズ推定をBMD法に活用した場合の手順等に関する整理と提案（研究担当者：西浦博（京都大学））

本個別課題ではベイズ推定のBMD法への活用を念頭に置き、特にBMDSとBBMDについてその利用手順や改善点などをわかりやすくまとめ、日本の解析者向けへの普及に貢献するものである。BMDSについては整理された使用手順を基に、その使用ガイドに相当するものを提供できるよう作業を実施し、それは研究班としては留意点として上述1(2)、1(3) や1(5) のように基本的な考え方や必要とされる分析設定・条件、および、将来的にガイドラインの一部となるべき事前情報の取り扱いとしてまとめた。BBMDについては事前分布の設定方法や結果の見方、注意事項を含めてその活用ガイドに相当するものがマニュアルとして公開されているが（https://benchmarkdose.com/static/docs/BBMD_User_Manual.pdf）、そのユーザビリティは頻度論を用いたBMDソフトウェアと変わらないことを確認した。令和3年度は、海外での取り組みに関して、インディアナ大学でKan Shao准教授が実施するWebinarおよびTraining workshopに出席して情報収集を実施しており、その結果を踏まえて取りまとめを行った。

令和3年度は、2021年8月2日（月）14:40に、食品安全委員会において研究プロジェクトの進捗に関するヒアリングを受けた。約10分間の発表後に専門委員・審査員からの質疑に応答し、その後、評価書を受領した。区間推定としてBMDLを推定することが可能なベイズ推定の重要性に関して認識を共有することができた。また、2021年10月5日（火）10:30から、研究班会議として研究班員および食品安全委員会事務局を通じてベイズ推定の活用に関する動向の情報交換と活用に関する相談を実施した。特に、世界保健機関（WHO）のEnvironmental Health Criteria（EHC）240におけるベイズ推定の推薦度合およびそれがリスク評価機関で受け入れられていく動向を理解する重要性について認識を共有することができた。その後、2021年10月11日（月）14:30から食品安全委員会評価技術ワーキンググループが開催され、専門委員として西浦が出席し、本プロジェクトの成果の説明とベイズ推定のBMD法の活用に関する報告を行った。他の専門委員らを含めてベイズ推定が必要とされることの理由に関する認識を広く共有し、今後の国内におけるリスク評価の手続きや動物実験データの分析のガイドラインに対する反映の検討、並びに、疫学データへの適用に関する今後の検討予定について議論を行った。

BBMDはベイズ推定を実装したBMD法を可能にし、現在もその更新を続けている。一方で、BMDSの開発に関わった研究者（Matt Wheeler氏）の所属機関である米国国立環境健康科学研究所（National Institute of Environment Health Sciences: NIEHS）においても新たな取り組みがみられる。NIEHSが中心となってToxicRというRパッケージを作成、公開している。ToxicRはBMDSの基本機能を兼ね備えたパッケージとなっており（即ち、BMDSで必要とされる手続きを全て実効可能であることをR言語上で保証しており）、より柔軟に利用者の要求に対応したものとなっている。特に、BMDSに固有の問題であったGUIの制限を受けない点が特記すべき事項である。図8はToxicRの汎用性の高さを示すイメージ図である。



図8. ToxicRのイメージ図 (ToxicRトレーニングコース SRA Annual Meeting資料一部抜粋)

ToxicRは用量反応に関するパッケージであり、BMDSで実装されている最尤法の手続きに加え、MC MCを用いた（本来的な意味での）ベイズ推定も実装することが出来る仕様となっている。即ち、従来のGUI版（あるいはExcelマクロを使用した版）のBMDSで必要とされてきた近似解を活用したベイズ推定を用いる必要がなく、明示的にベイズ更新としてチェーンをまわした上で推定を実装することがBM DSの不足機能を補完する意味で登場した本ソフトウェアで可能になった。

図9にToxicRをRにインストールした際のキャプチャ画像を示す。コードのスクリプトは複雑ではなく、基本的には従来通りのBMD法で必要であった情報を同じものを入力すればよい。D(用量)、Y(観察陽性数)、N(サンプル数)を入力し、hillなどのモデルのタイプを指定させれば、推定されたBMD値またはBMDL値を得ることが出来る。またggplot2などのパッケージを用いることで、より柔軟な作図も可能となっている。ToxicRは2022年1月28日にバージョン1がリリースされたばかりであり、今後さらなるアップデートや拡張が期待される。

```
> library(ToxicR)
```

THE SOFTWARE IS PROVIDED AS IS, WITHOUT WARRANTY OF ANY KIND, EXPRESS OR IMPLIED, INCLUDING BUT NOT LIMITED TO THE WARRANTIES OF MERCHANTABILITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE AND NONINFRINGEMENT. IN NO EVENT SHALL THE AUTHORS OR COPYRIGHT HOLDERS BE LIABLE FOR ANY CLAIM, DAMAGES OR OTHER LIABILITY, WHETHER IN AN ACTION OF CONTRACT, TORT OR OTHERWISE, ARISING FROM, OUT OF OR IN CONNECTION WITH THE SOFTWARE OR THE USE OR OTHER DEALINGS IN THE SOFTWARE.

Warning message:
replacing previous import 'doBy::order_by' by 'dplyr::order_by' when loading 'ToxicR'
>

図9. ToxicRをインストール後にRで読み込んだ画面（ToxicRトレーニングコース SRA Annual Meeting資料一部抜粋）

2 研究全体の成果、考察及び結論

初年度および2年度目の研究成果より、ベイズ推定をBMD法に活用に関する知見の整理、既存のソフトウェアの使用手順の整理を行うことができた。新型コロナウイルス感染症の流行によって海外を含めて移動を伴う出張が困難であったが、WebinarおよびTraining workshopに出席してその不足を補うことができ、ベイズ推定をBMD法に適用する上での実装・手続きと注意点について把握することができた。国際機関のリスク評価に関する最新の方針も把握しつつ研究を遂行することができ、ベイズ推定のBMD法への活用という国際的動向を把握し日本での導入に向けての足掛かりとなり、リスク評価の質の向上に貢献できると考える。

III 本研究を基にした論文等

1 本研究を基にした論文と掲載された雑誌名のリスト

なし

2 本研究を基にした学会発表の実績

なし

3 特許権等の出願・申請等の状況

なし

4 プログラムの著作物及びデータベースの著作物

なし

5 その他（各種受賞、プレスリリース等）

井上 薫, 重田 善之, 梅村 隆志, 西浦 博, 広瀬 明彦. さまざまな病理所見へのベンチマークドーズ法の適用とその妥当性検討. 食品衛生学雑誌. 2021. 62(2). 56-64.

IV 研究開始時に申告した達成目標及び研究全体の自己評価

1 達成目標の自己評価

達成目標	評価結果	自己評価コメント
(1) ベイズ推定を BMD 法に活用する手順と判断基準等の検討と提案	5	手順や判断基準の整理によりベイズ推定の日本での活用のため欠かすことのできない留意事項を提案することができた。
(2) 国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握	4	ベイズ推定の活用に向けた取り組み状況、行政機関と研究機関などの連携体制、今後の技術的発展方針や活用について、Webinar および Training workshop に出席して調査研究を実施した。当初の計画から変更となつたが、活用状況について把握できた。
(3) ベイズ推定を導入した BMD 法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案	5	国外のガイドラインおよび Webinar および Training workshop を通じたベイズ推定の活用事例に関する情報収集を行い、今後より拡充されるであろうベイズ推定の動向と既存ソフトウェアの特徴を整理することができた。

注) 評価結果欄は「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

2 研究全体の自己評価

項目	評価結果	自己評価コメント
(1) 研究目標の達成度	4	新型コロナウイルスの流行のため当初の計画から変更があるが、代替案により研究目標はおおむね達成することができた。
(2) 研究成果の有用性	5	海外での現状を踏まえた評価手法の開発が期待でき、リスク評価に有用である。
総合コメント		
ベイズ推定の国際的動向を把握することにより、日本国内でのリスク評価における実装の可能性について判断の一助となり、食品安全委員会のリスク評価に貢献できる。		

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

この報告書は、食品安全委員会の委託研究事業の成果について取りまとめたものです。

本報告書で述べられている見解及び結論は研究者個人のものであり、食品安全委員会としての見解を示すものではありません。全ての権利は、食品安全委員会に帰属します。

研究成果の概要（和文）

食品の健康リスク評価でベンチマークドーズ法（BMD法）を活用する上において、ベイズ推定の技術を適用するまでの技術的評価に関する研究が米国などで進められている。ベイズ推定は、本質的に区間推定が主眼であるため、BMDLという信頼区間下限値を参考容量に頻用しようとするBMD法に理論的に適合しやすい。一方、事前分布の設定や判断基準、実装上の手順や留意点など、公的機関での導入に際して解決すべき技術的課題が多い。さらに、ベイズ推定の活用に関する国際的動向を把握することが望ましい。

本研究の目的は、ベイズ統計学に基づく統計手法を導入した用量反応モデリングの手順、判断基準などの検討を実施し、また、ベイズ推定が導入されたBMD法に関する既存のソフトウェアの使用手順を整理・提案することであった。加えて、国外の主要なリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況を把握することも目標として研究を遂行した。

目的を達成するために3つの研究項目を設け、検討を行った。その要旨を抜粋して記述する。

(1) ベイズ推定をBMD法に活用する手順と判断基準などの検討と提案

他の研究手法では実現できないこととして、ベイズ推定を用いることで、少ないサンプル数でも十分に不確実性を定量化することが可能である。ただし、事前分布の想定の別でリスク評価結果に大きな影響が出ないよう、使用するエビデンスが存在する場合は必ずその情報を事前分布に用いるなど、使用方法の取り決めが必要とされる。

(2) 国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握

今後、ベンチマークドーズ法の活用においてはベイズ推定を用いることが強く推奨されることが見込まれる。モデル平均化においてベイズ推定を活用することが評価手法の中心的存在になると考えられ、今後その方法論の理解の周知と計算の実装が求められるものと考えられた。

(3) ベイズ推定を導入したBMD法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案

BBMDによる推定は計算手続きを進める上でBMDSと大きく異なるということではなく、BMD法へベイズ推定をマルコフ連鎖モンテカルロ法を活用して実装しているため、より高い信頼性を担保したものに位置づけられる。用量反応のモデリングの信頼性を高めるために事前情報を取り入れることができ、より重要な「分布での推定値」を与えてくれる。また、BMDSで保証されていた最尤法にかかる分析機能をR言語で実効可能のように新規開発されたToxicRは用量反応に関するパッケージであり、BMDSでできる内容に加え、MCMCを用いたベイズ推定も実装することが出来る仕様となっている。

初年度および2年度目の研究成果より、ベイズ推定をBMD法に活用に関する知見の整理、既存のソフトウェアの使用手順の整理を行うことができた。これらの成果により、ベイズ推定のBMD法への活用という国際的動向を把握し日本での導入に向けての足掛かりとなり、リスク評価の質の向上に貢献できると考える。

研究成果の概要（英文）

Title of research project	Methodologies and global trends of using Bayesian estimation for benchmark dose method
Research project number	JPCAFSC20202001
Research period	FY 2020 – 2021
Name of principal research investigator (PI)	NISHIURA Hiroshi

Abstract/Summary

Methodologies of Bayesian estimation in the application of BMD methods to health risk assessment of foods are continuously updated, and its incorporation is underway in various industrialized nations. Bayesian estimation has a high affinity to the BMD method, because BMD method focuses on interval estimation including precise estimate of the BMDL (i.e. benchmark dose lower limit). On the other hand, there are many technical obstacles that need to be resolved when incorporating the estimation techniques to the practice of risk analysis, such as the default setting of prior distribution, decision criteria, implementation procedures, and other technical points to keep in mind. Furthermore, it is desirable to understand the global trends in the use of Bayesian estimation, as they reflect the technical advantages of the Bayesian estimation techniques.

The purpose of this study is to conduct a review of estimation procedures and decision criteria for Benchmark dose-response modeling introducing statistical methods based on Bayesian statistics, and also to organize and propose procedures for using existing software related to the BMD method in which Bayesian estimation is introduced. In addition, the objective is to understand the use of Bayesian estimation in major risk assessment organizations outside of Japan.

To achieve the objectives, 3 research were established and examined.

(1) Study and proposal of procedures and criteria for utilizing Bayesian estimation in the BMD method.

Using Bayesian method, the interval estimation would be most appropriately achieved even when the sample size is fairly small. To ensure that the estimation result is robust to prior distribution assumptions, there should be guidance as to when and how the existing evidence should be incorporated.

(2) Understand the use of Bayesian estimation in risk assessment organizations outside of Japan

It is anticipated that the use of Bayesian estimation will be more strongly recommended in the future. Bayesian model averaging may play a central role, and its methodologies and implementations should be shared by experts who wish to apply BMD method.

(3) Organize and propose procedures for using software of BMD method with Bayesian estimation.

BBMD yields comparable reliability results to BMDS. ToxicR allows us to implement evaluation of BMDS standard methods in R, and it allows the Markov chain monte carlo methods to be applied for Bayesian estimation.

Based on these survey results, we reviewed the knowledge on the use of Bayesian estimation in the BMD method and the procedures for using existing software. We believe that these results will help us to grasp the international trend of the use of Bayesian estimation in BMD methods, to gain a foothold for its introduction in Japan, and to contribute to the improvement of the quality of risk assessment.

This report provides outcome of the captioned research programme funded by Food Safety Commission Japan (FSCJ). This is not a formal publication of FSCJ and is neither for sale nor for use in conjunction with commercial purpose. All rights are reserved by FSCJ. The view expressed in this report does not imply any opinion on the part of FSCJ.

1 . List of papers published on the basis of this research

N/A

2 . List of presentations based on this research

N/A

3 . The number and summary of patents and patent applications

N/A

4 . Others (awards, press releases, software and database construction)

Inoue K, Shigeta Y, Umemura T, Nishiura H, Hirose A. Shokuhin Eiseigaku Zasshi. 2021;62(2):5 6-64.