

(別添)

ベイズ推定を活用したBMD法を使用する際の考え方~~とその課題~~について
(案)

1. はじめに

近年、計算科学の進歩やソフトウェアの開発により、BMD法においてベイズ推定を活用した手法の導入の検討が急速に進んでいる。過去の試験結果等を事前分布としてBMD等の算出に反映~~することができ~~させることにより、その推定精度を高めることが可能等の利点があることから、令和2年(2020年)のPrinciples and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food (Environmental Health Criteria 240, WHO) chapter 5の改正において、「Bayesian methods are generally preferred in this guidance」と記載され、令和4年(2022年)に改正されたGuidance on the use of the benchmark dose approach in risk assessment (EFSA)においても、「Bayesian model averaging is recommended as the preferred approach, as it brings the following main advantages compared to the frequentist model averaging approach recommended in the previous version of this guidance」とベイズ推定を推奨することが明記されるなど、国際的にベイズ推定を活用した手法がBMD法の主流に変わりつつある。

~~このような事情~~~~こういったこと~~川村座長修文を踏まえると、我が国においても今後、ベイズ推定を活用したBMD法の導入を図っていく必要があると考えられるため、その使用に当たって~~の考え方~~や考慮すべき点等を整理することとした。

一方、~~後述するとおり現時点では~~その導入に当たって~~未解決~~今後さらに検討を要するの課題もあり、速やかに既存の手法から変更することは困難と考えられることから、現時点では本指針の別添として本文書を取りまとめることとした。

事務局より

ベイズBMDの利点について触れた他、分かりにくいとご指摘のあった課題の部分の説明を修正しました。

2. ベイズ~~統計学~~推定を活用したBMD法とは山田専門委員ご指摘 頻度論では、パラメータは固定された定数とみなして推論を行う。

このため、従来の頻度論を用いたBMD法では、最尤法¹によって数理モデルのパラメータを推定して、得られた数理モデルからBMDを算出する。

一方、ベイズ統計学では、パラメータを確率変数とみなして推論を行う。具体的には、最初に推論の出発点となるパラメータの確率分布として事前分布を想定し、これを観察されたデータ **赤堀専門委員ご指摘**で更新することで事後分布を求めて、パラメータの値に関する推論を行う。

従したがって、ベイズ推定を活用したBMD法では、用量反応データで数理モデルのパラメータに関する事前分布を更新し、これらのパラメータの不確実性の程度を示す事後分布を求めることで、BMDを確率分布として得る。

~~一方、頻度論では、パラメータは固定された定数とみなして推論を行う。
このため、従来の頻度論を用いたBMD法では、最尤法¹によって数理モデルのパラメータを推定して、得られた数理モデルからBMDを算出する。~~

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（課題番号JPCAFSC20202001）」において、ベイズ推定を活用したBMD法の利点として、少数データのもとでも結果が安定しやすいこと、および過去の試験結果等を事前分布として考慮することでBMD等の推定精度を高めることが可能であること小サンプルに対応可能であること及び異なるデータを足すことで推定精度が向上すること **寒水専門委員修文**等が挙げられている。

事務局より

研究事業の成果に基づき、ベイズBMDの利点を最後の段落に記載することに合わせて、文章の順番を入れ替え、頻度論→ベイズの順としました。

赤堀専門委員より

事後分布を求める際の説明に「データの更新」という表現がありますが「データ」という表現のみですと非常にあいまいですので適切な言葉がわかりませんが、「評価対象物質のデータ」等など少し言葉を補うことが可能であれば、ご検討頂ければと思いました。

事務局より

ご指摘を踏まえ、データについて言葉を補うよう修正しました。

川村座長より

以前から気になっていた「パラメータ」を中心に私の認識に基づいて少し筆を入れま

¹ 観察されたデータが得られる確率が最大となるパラメータの値を推定値とする方法。

した（青色で表示）。

--- 修正案 ---

頻度論では、**推定する母集団の値**を固定された定数とみなして推論を行う。

このため、頻度論を用いたBMD法では、最尤法によって**母集団における**数理モデルを推定して、得られた数理モデルからBMDを算出する。

一方、ベイズ統計学では、**推定する母集団の値**を確率変数とみなして推論を行う。具体的には、最初に推論の出発点となる**母集団の値**の確率分布として事前分布を想定し、これをデータで更新することで事後分布を求めて、**母集団の値**に関する推論を行う。

したがって、ベイズ推定を活用したBMD法では、用量反応データで**母集団における**数理モデルに関する事前分布を更新し、これらの**母集団の値**の不確実性の程度を示す事後分布を求めることで、BMDを確率分布として得る。

事務局より

パラメータについては指針本体の脚注にて説明されておりますため、統計用語としてパラメータという標記のままにさせていただきます。

寒水専門委員より

後半部分を次のようにすることを提案します。前半部分は「小サンプルに対応可能であること」をわかりやすくすること、後半部分は他の文章の表現に合わせることを意図しています。

--- 修正案 ---

において、ベイズ推定を活用した BMD 法の利点として、少数データのもとでも結果が安定しやすいこと、および過去の試験結果等を考慮することで BMD 等の推定精度を高めることが可能であること等が挙げられている。

事務局より

ご指摘を踏まえ、修正しました。

山田専門委員より

2項の見出しは「ベイズ統計学とは」となっていますが、当項目以降の説明では「ベイズ統計学とは」の記載は一部で、「ベイズ推定を活用した BMD 法」が中心にあるように感じました。

よりフィットする見出し案があればよいのですが。

事務局より

ご指摘を踏まえ、項目を修正しました。

3. 事前分布とはの設定

ベイズ統計学では、事前分布を観察されたデータで更新して事後分布を得るため、使用するデータが増えると、事後分布に与える事前分布の影響が相対的に小さくなる。

しかし、一般的に評価に使用される用量反応データは、サンプルサイズが限られていることが多いため、PODとして利用されるBMDLは、事前分布の影響を受けやすい。

このため、食品健康影響評価におけるベイズ推定を活用したBMD法の使用に当たっては、事前分布の設定に関する科学的知見を整理することが極めて重要である。

~~ベイズ統計学では、ベイズの定理に基づいて、事前分布（推論の出発点となるパラメータの確率分布）をデータで更新することで事後分布を得る。~~
事前分布には、無情報事前分布³と有情報事前分布⁴があり、~~それぞれ以下のような特徴を有する。事前情報がほとんどない又は事前情報があっても使用することが適切でない場合には、無情報事前分布を使用する。~~
広瀬専門参考人ご指摘有情報事前分布を使用する場合には、~~ことによりBMD等の推定精度を高めることが可能である一方、偏った結果を導く可能性もあるため、事前分布をどのように設定するかについて使用する際には、次の点を考慮すべきである。~~

- ・評価毎に専門家の関与の下で、事前分布を設定する。
 - ・無情報事前分布を含む複数の事前分布から得られた結果等を比較して、事前情報に対する感度等を検討する。評価毎に専門家の関与の下で、検討することとする。
- 広瀬専門参考人ご指摘、寒水専門委員修文**

事務局より

³ 事前情報がほとんどない又は事前情報があっても使用することが適切でない場合も
のとして、設定される事前分布事前分布では事前情報がないことを表す必要がある。
このような事前分布を無情報事前分布と呼ぶ。

無情報事前分布の一例は、一様分布（ある範囲の確率（密度）がすべて等しい確率分布）である。ただし、狭い範囲で一様分布を設定した場合には、強い情報を有し得るため、一様分布が必ずしも無情報事前分布になるとは限らない。

無情報事前分布を用いる場合、恣意性が低く、頻度論と同様の結果が得られやすい等の特徴がある。

⁴ 有情報事前分布とは、過去の試験結果、文献、専門家の知見等に基づき、設定される事前分布である。

項目等を見直した方が良いというご意見を踏まえ、項目を修正し、文章については、もともとの3項と4項の記載を合わせた内容としました。なお、ベイズBMDに関する海外の状況等については、文章の流れが分かりにくくなると判断し、削除しております。

事務局より

無情報事前分布等の説明については、脚注に移しました。それに伴い、文章を短くしています。なお、有情報事前分布の説明のうち、BMDの推定精度を高める可能性及び適切でない有情報事前分布の使用に関する注意喚起については、本文中に記載しておりますので、脚注には記載しておりません。

(専門委員、専門参考人ご意見収集後)

脚注に移した無情報事前分布の説明文の一文を本文中に戻しました。無情報事前分布の脚注については、有情報事前分布のように何に基づいて設定されるのかが分かるように修正しました。

寒水専門委員より

全体構成について、内容と順番(流れ)は良いと思いますが、1項から4項の分量に比べて、5項から7項の分量が少ないので(各項1文2行しかありません)バランスが悪い気がします。

代替案として、5項と6項の内容を3項の最後の移動させて次のようにまとめてしまうのが良いと思います。

--- 修正案 ---

有情報事前分布を使用することにより BMD 等の推定精度を高めることが可能である一方、偏った結果を導く可能性もある。有情報事前分布を使用する際には、次の点を考慮すべきである。

- ・評価毎に専門家の関与の下で、事前分布を設定する。
- ・無情報事前分布を含む複数の事前分布から得られた結果等を比較して、事前情報に対する感度等を検討する。(←5項の内容です)
- ・当該有情報事前分布を使用した根拠等を文書化する。(←6項の内容です)

7項は今後の取組ですので、このままでも良いと思います。

広瀬専門参考人より

4項と5項は順番を入れ替えた方が良いでしょうと思いました。(もしかしたら、4項は3項の一部にしても良いかとも思いました。)

感度分析の結果によって、有情報事前分布にするか、無情報事前分布にするかの判定にも使われるのではと思っていたのですが、(事前分布に大きく結果が依存する場合は、有情報を使わず無情報にした方がよいという使い方があったような気がする)ので、もし、そのばあいは、感度分析の後に、有情報を使わず無情報にするかが決定され、その後に平均化が行われると思っていました。

事務局より

先生方のご指摘は、5項の感度分析が「3.事前分布の設定」の際に考慮されるべきためと考えられましたので、3項にも感度分析に関する記載を追記いたしました。

広瀬専門参考人より

脚注に移動した無情報事前分布の説明の最初の一文ぐらいは本文に残しても良いのではないかと思います。

全体的に有情報事前分布を使うときの注意点だけが目立っている感じがしましたが、実際に使うときには、無情報事前分布あるいは弱情報事前分布になると思うので、そのことがもう少し判る記載があればと感じました。

事務局より

ご指摘を踏まえ、修正しました。

① 無情報事前分布

~~事前情報がほとんどない又は事前情報があっても使用することが適切でない場合、事前分布では事前情報がないことを表す必要がある。このような事前分布を無情報事前分布と呼ぶ。~~

~~無情報事前分布の一例は、一様分布（ある範囲の確率（密度）がすべて等しい確率分布）である（ただし、狭い範囲で一様分布を設定した場合には、強い情報を有し得るため、一様分布が必ずしも無情報事前分布になるとは限らない。）。~~

~~無情報事前分布を用いる場合、恣意性が低く、頻度論と同様の結果が得られやすい等の特徴がある。~~

② 有情報事前分布

~~有情報事前分布とは、過去の試験結果、文献、専門家の知見等に基づき、設定される事前分布である。~~

~~適切な有情報事前分布が設定できれば、BMDの推定精度を高めることが可能となる。~~

~~一方、適切でない有情報事前分布を設定した場合には、妥当でない結果~~

1 ~~が得られるため、有情報事前分布を用いる際には、注意が必要である。~~

3 ~~4. ベイズ推定を活用したBMD法を使用する際の考え方と現状の課題~~

4 ~~(1) 事前分布の設定~~

5 ~~ベイズ統計学では、事前分布をデータで更新して事後分布を得るため、~~
6 ~~使用するデータが増えると、事後分布に与える事前分布の影響が相対的に~~
7 ~~小さくなる。~~

8 ~~しかし、一般的に評価に使用される用量反応データは、サンプルサイズ~~
9 ~~が限られていることが多いため、PODとして利用されるBMDIは、事前分~~
10 ~~布の影響を受けやすい。このため、食品健康影響評価におけるベイズ推定~~
11 ~~を活用したBMD法の使用に当たっては、事前分布の設定に関する科学的~~
12 ~~知見を整理することが極めて重要である。~~

13 ~~現時点では、以下の理由により事前分布のデフォルトを設定することが~~
14 ~~できないため、評価毎に専門家の関与の下で、検討することとする。~~

- 15 ~~・ 無情報事前分布、有情報事前分布ともにBMD法でどのように設定す~~
16 ~~べきかについては、現時点では国際的にも定まっておらず、今後検討が~~
17 ~~進められると考えられる。~~
- 18 ~~・ 海外機関におけるリスク評価での活用もこれからの段階であり、特に~~
19 ~~有情報事前分布を用いた評価事例は文献を含めてもほとんどない。~~
- 20 ~~・ デフォルトの事前分布の設定も使用するソフトウェアによって異な~~
21 ~~る。~~

22
23 ~~なお、有情報事前分布を使用する際には、結果（事後分布）に影響を与~~
24 ~~えるので、恣意的な選択ではないことを示すために、当該有情報事前分布~~
25 ~~を使用した根拠等を文書化しておくこと。~~

26 ~~また、有情報事前分布を使用する場合もその比較の対象として、無情報~~
27 ~~事前分布を使用したBMD関連指標を基本的に算出することが望ましい。~~

事務局より

有情報事前分布を使用した際の根拠の文書化については、別項6としました。

事務局より

有情報事前分布を使用する際には、無情報事前分布も使用して比較する旨の記載につ
いては、「5. 結果の評価における留意点」の項の記載と重複する部分もありますの
で、そちらに記載を移しました。

(専門委員、専門参考人ご意見収集後)

「3. 事前分布の設定」と「5. 結果の評価における留意点」の両項で感度分析につ

いて記載することにいたしました。

~~(2)~~ 4. モデル平均化と個別数理モデルの選択

モデルの不確実性に対処するため、基本的にはモデル平均化の結果を優先する。ベイズモデル平均化では、弱情報事前分布（weakly informative prior：わずかに情報をもつ有情報事前分布）を用いて、モデルパラメータに制約を与えることができる。

モデル平均化で得られた信用区間が広すぎる場合等、モデル平均化で得られた結果が適切でないと思われるケースでは、Bayesian Information Criterion（BIC）⁵等の情報量規準等を判断基準として、専門家の関与の下で個別数理モデル 澤田専門委員ご指摘を選択することも選択肢の一つである。

澤田専門委員より

（ベイズモデル平均化では、・・・の）前の文が、モデルの不確実性に対処するため、とあるように、この、モデルパラメータに制約を与えることができる、のは何のためか、または、どの場合に制約を与えないといけない状況であるのか、の追記があるといいと思いました。

個別モデルが何をさしているのか、XXなどの個別モデル、とか、個別モデル（例：XX,YY,ZZなど）の記載があるとよりわかりやすいと思いました。

事務局より

弱情報事前分布を用いてモデルパラメータに制約を与えるのは、モデル平均化における選択肢の1つであり、モデルの不確実性の対処に含まれます。

個別の数理モデル名については、使用するソフトウェアによって利用できるモデルが異なること等から、特定のモデルを例示することは適切ではないと考えております。より分かりやすくするため、指針の記載に合わせて言葉を補いました。

~~(3)~~ 5. 結果の評価と感度分析における留意点

有情報事前分布を使用する際には、3. で記載したように、BMD等の推定精度を高めることが可能である一方、偏った結果を導く可能性もあるため、澤田専門委員修文 無情報事前分布を含む複数の事前分布から得られた結果等を比較して、事前情報に対する感度等を検討するし、結果を評価するこ

⁵ AICと同様に、異なる数理モデル間で、モデルの複雑さと測定データとの適合度とのバランスを比較するための指標の一つ。BICの値が小さくなるモデルが好ましいとされている。

1

と。

事務局より

項目について、BMD指針本体に倣いました。

澤田専門委員より

追記してみました。ご確認をお願いします。

--- 修正案 ---

有情報事前分布を使用する際には、3. で記載したように、BMD 等の推定精度を高めることが可能である一方、偏った結果を導く可能性もあるため、

事務局より

ご指摘を踏まえ、修正しました。

2

3

5-6. 結果の文書化

4

5

6

7

8

9

用いた事前分布及びその根拠について文書化すること。なお、事前情報があっても無情報事前分布を使用した場合は、有情報事前分布を使用しなかったその理由を記載すること。 澤田専門委員ご指摘 なお、有情報事前分布を使用するした際には、結果（事後分布）に影響を与えるので、恣意的な選択ではないことを示すために、当該有情報事前分布を使用した根拠等を記載することを文書化しておくこと。

事務局より

項目について、BMD指針本体と揃えました。

澤田専門委員より

逆に、無情報事前分布を使用するときには文書化しなくてもいいのでしょうか。有情報事前分布がなかったことで無情報事前分布しかやっていないのか、は記載しなくていいのかはわかりませんでした。

事務局より

ご指摘を踏まえ、修正しました。

10

11

7. 今後の取組

12

13

14

特に事前分布の設定について、国際的な動向や国内外の科学的知見等を引き続き注視し、必要に応じてBMD指針の改正を検討する。

事務局より

体制整備については、指針には記載せず、必要に応じてWGでそのようなご意見があ

ったことを、親委員会での報告の際等にお伝えさせていただければと存じます。

1

赤堀専門委員より

構成を含め資料３－１は、個人的にはとても読みやすくなったと思います。
現在の構成でよいかと思いました。

猪飼専門委員より

構成を含め、全体として修正意見はありません。

松本専門委員より

構成につきまして、特にコメントはございません。

2