

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）に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和元年8月21日～令和元年9月19日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 2件
4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループの回答

	意見・情報の概要*	評価技術企画ワーキンググループの回答
1	<p><b>P.6</b>「最高用量群等の特定のデータを用量反応モデリングの際に除外することを行わない。」について。</p> <p>（コメント）一概に「最高用量群等の特定のデータを除外しない」とするよりは、「最高用量群等の特定のデータを除去する場合は、妥当な根拠および除外前後のデータを提示すること」などとしてはいかがでしょうか。この前に記載されている「生物学的な根拠がある場合」に含まれるのかもしれませんが、特定のデータを絶対に除外してはいけないと誤解されることを懸念いたしました。ご検討済みと思いますが、全用量でモデリングして、フィッティングが思わしくない場合、米国EPAのガイダンスでは、専門家判断で最高用量データを除外してもよいとされており、この場合は十分な根拠説明および除外前後の解析結果を明示することとされています。</p>	<p>本指針（案）では、<b>BMD法</b>が、用量反応データ（第3の1（1）を参照。）の一部ではなく、用量反応データ全体に数理モデルを当てはめて得られた用量反応曲線から<b>BMD</b>及びその信頼区間を算出する方法であること、特定のデータの除外は用量反応モデリングに利用可能な情報量の損失につながることを考慮し、特定のデータの除外自体は否定しないものの、その実施を正当化する生物学的な根拠が必要であると判断し「生物学的な根拠がある場合を除き、最高用量群等の特定のデータを用量反応モデリングの際に除外することを行わない。」としています。</p> <p>“Benchmark Dose Technical Guidance”（US EPA, 2012）においても、最高用量データの除外を含めた特定のデータの除外について、その企画、実施は慎重に行わなければならないとした上で、それを正当化する根拠を示さなければならないとしています。</p> <p>なお、同ガイダンスでは、毒性試験データで特定のデータを除外することは、用量群数の少なさから非常に制限されることに言及しています。このため、本指針（案）が対象とする動物試験で得られた用量反応データに<b>BMD法</b>を適用する場合において、特定のデータを除外した上で用量反応モデリングを行うことは、統計学的な観点からも一般的な手順ではないと考えます。</p>

<p>2</p>	<p><b>P.8</b> 「ヒトへの外挿性等を踏まえた各エンドポイントの意義、観察用量範囲等の用量反応データの特性、<b>BMD</b>及びその信頼下限値である<b>BMDL</b>の値等を基に用量反応モデリング結果を選択し、当該モデリング結果において算出された<b>BMD</b>の90%信頼区間の下限値<b>BMDL</b>を、<b>POD</b>とする。」について。</p> <p>(コメント) 上記<b>POD</b>の基準に<b>AIC</b>を含めて「ヒトへの外挿性等を踏まえた各エンドポイントの意義、観察用量範囲等の用量反応データの特性、<b>AIC</b>、<b>BMD</b>及びその信頼下限値である<b>BMDL</b>の値等を基に用量反応モデリング結果を選択し、当該モデリング結果において算出された<b>BMD</b>の90%信頼区間の下限値<b>BMDL</b>を、<b>POD</b>とする。」としてはいかがでしょうか。ご検討済みと思いますが、米国<b>EPA</b>、<b>WHO/IPCS</b>および<b>EFSA</b>のガイダンスでは、<b>AIC</b>が<b>POD</b>決定の基準に採用されております。</p>	<p>本指針(案)では、<b>BMD</b>法を活用して評価対象物質における<b>POD</b>を求めるに当たって、</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 毒性試験とエンドポイントの組合せからなるデータセット毎に、複数の数理モデルを用いた用量反応モデリングを実施(指針第3の3(1))、</li> <li>② データセット毎に①の結果を評価(モデル平均化結果又は単一若しくは少数のモデリング結果の採用、指針第3の3(2))、</li> <li>③ データセット毎に行った②の評価結果を総覧し、<b>POD</b>とする<b>BMDL</b>を決定(指針第3の3(3))</li> </ol> <p>という手順を採用しています。</p> <p>御指摘の記述箇所は、上記③の手順に該当する記載です。</p> <p><b>AIC</b>については、異なる数理モデル間で、同一の用量反応データへの適合度の良さを評価する際に用いる指標であり、異なる用量反応データに当てはめた数理モデル間の評価には用いることができません。このため、御指摘の上記③の手順では<b>AIC</b>を評価指標として用いていませんが、上記②の手順において評価指標の一つとして用いています。</p> <p>なお、”Benchmark Dose Technical Guidance”(US EPA, 2012)、”Principles for modelling dose response for the risk assessment of chemicals”(IPCS, 2009)及び”Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment”(EFSA, 2017)のいずれにおいても、<b>AIC</b>を評価指標として用いているのは、各ガイダンスで上記②に該当する手順になります。</p>
----------	--	--

\* 頂いた意見・情報はそのまま掲載しています。