

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
(令和4年2月18日 評価技術企画ワーキンググループ決定)

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等.....	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.....	1
(4) 注意を要する用量反応曲線の形状	2
3. 結果の文書化.....	2
・ 別紙	3

1. はじめに

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〕（令和元年10月29日食品安全委員会決定。以下「BMD指針」という。）に定める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、具体的な手順等を定めたものである。

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る活用実績等を勘案し、必要に応じて見直すこととする。

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。

2. 用量反応モデリング及び結果の評価

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指針に定めるほか、以下によるものとする。

（1）BMD等の算出を行うソフトウェア等

各ソフトウェア及びオンラインツール（以下「ソフトウェア等」という。）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等の特徴等を別紙のとおり整理した。なお、ソフトウェア等のバージョン等によって内容が変わる可能性があるため、各ソフトウェア等を使用する際には、各ソフトウェア等のヘルプやホームページなどで最新の情報を確認すること。

（2）モデル平均化

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、専門家が「発現機序の本質を捉えた」と判断し得る数理モデルがある場合を除き、選択したソフトウェア等に収載されている全ての数理モデルを用いて、用量反応モデリングを行う。得られた結果については、モデル平均化の結果を優先する。モデル平均化は、原則としてパラメータの値を制限するRestrictionを行っていない（OFF）モデルのみを用いて行う。

なお、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るモデル平均化が、全ての数理モデルを用いたモ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。

（3）用量反応モデリング結果の安定性の評価

専門家の関与の下で、必要と判断された場合には、データセットごとに、

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

複数回計算を行い、BMD等の算出結果の安定性を確認する。

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

(4) 注意を要する用量反応曲線の形状

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

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。

② 線形に反応量が増加する場合

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、線形に反応量が増加する場合には、BMD法を適用する是非について専門家の関与の下での判断が必要である。

③ 用量反応関係が単調でない場合（用量反応曲線に上又は下に凸の形状を含む場合）

このような場合には、用量反応関係について生物学その他の科学の観点から矛盾がないことを専門家の関与の下で慎重に判断する。その上で、当該データの取扱い及びBMD法を適用する是非について専門家の関与の下で判断する。

3. 結果の文書化

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。

① ソフトウェア等において設定した計算条件（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）

② 2. (3) 用量反応モデリング結果の安定性の評価結果

BMD等の算出を行うソフトウェア等の比較表

		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。