

(別添)

ベイズ推定を活用した~~ベンチマークドーズ法~~**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る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****寒水専門委員修文**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。

こういったことを踏まえると、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。

2. ベイズ統計学とは

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、これをデータが持つ~~パラメータに関する情報~~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~~という手順を踏む（参照1）~~。

従って、ベイズ推定を活用したBMD法では、用量反応データの~~情報~~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。寒水専門委員修文

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。

寒水専門委員より

「データ」と「情報」は意味が異なり、ベイズ推定の手続きとしては、(情報ではなく) データ (尤度) で事前分布を更新しますので、この表現は違和感があります。「パラメータに関する情報をもつデータで更新する」とか、単に「データで更新する」の方がしっくりきます。「3. 事前分布」の節でも「データで更新する」とあるので、表現は合わせた方がよいです。さらに、この説明は一般的ですので、引用は不要と考えます。

3. 事前分布とは

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、無情報事前分布と有情報事前分布があり、それぞれ以下のような特徴を有する。

① 無情報事前分布 ~~(参照 2)~~

事前情報がほとんどない又は事前知識情報があっても使用したくないす
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。~~一様分布は、ある範囲内で、パラメータに特定の尤もらしい値が想定されないことを表している~~ (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一様分布すなわち無情報事前分布とは限らない)。

無情報事前分布を用いて解析する場合、~~事後分布はデータに依存するため~~、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。

寒水専門委員修文

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
既知の観察データを基に、そのデータが得られる確率を最大化するようなパラメータ
の値を推定する方法。寒水専門委員修文

寒水専門委員より

無情報事前分布の影響がまったくないわけではないので、この表現は正確ではありません。修正案としては、この文章（事後分布はデータに依存するため）を削除することです。

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。

4. ベイズ推定を活用した~~ベンチマークドーズ法~~BMD法を使用する際の考え方と現状の課題

(1) 事前分布の設定

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、使用するデータの量が増えると、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~~ことが知られている。~~寒水専門委員修文

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~~が。~~

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。

- ・ 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、今後検討が進められると考えられる。
- ・ 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。
- ・ 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る。

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

1 を使用した根拠等を文書化しておくこと。

2 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
3 事前分布を使用したBMD関連指標~~はを~~基本的に算出することが望まし
4 い。 **松本専門委員修文**

6 (2) モデル平均化と個別モデル選択

7 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を優先す
8 る。ベイズモデル平均化では、弱情報事前分布 (weakly informative
9 prior: わずかに情報をもつ有情報事前分布) **寒水専門委員修文**を用いて、
10 モデルパラメータに制約を与えることができる。

11 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
12 られた結果が適切でないと思われるケースでは、Bayesian Information
13 Criterion (BIC)²等の情報量規準等を判断基準として、個別モデルを選
14 択することも選択肢の一つである。

16 (3) 結果の評価と感度分析

17 有情報事前分布を使用する際には、複数の事前分布から得られた結果等
18 を比較して、事前情報に対する感度等を検討すること。

20 5. 今後の取組

21 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
22 き続き注視し、必要に応じてBMD指針の改正を検討する。

猪飼専門委員より

 これまでの議論を踏まえて要点を大変分かりやすく整理頂けていると思います。特に
修正意見はございません。

広瀬専門参考人より

 特に追加のコメントはありません。

² 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 参照資料
- 2 1) Pythonによるベイズ統計学入門：朝倉書店 2019
- 3 2) 医薬データ解析のためのベイズ統計学：共立出版 2016
- 4