

ベンチマークドース（BMD）法について

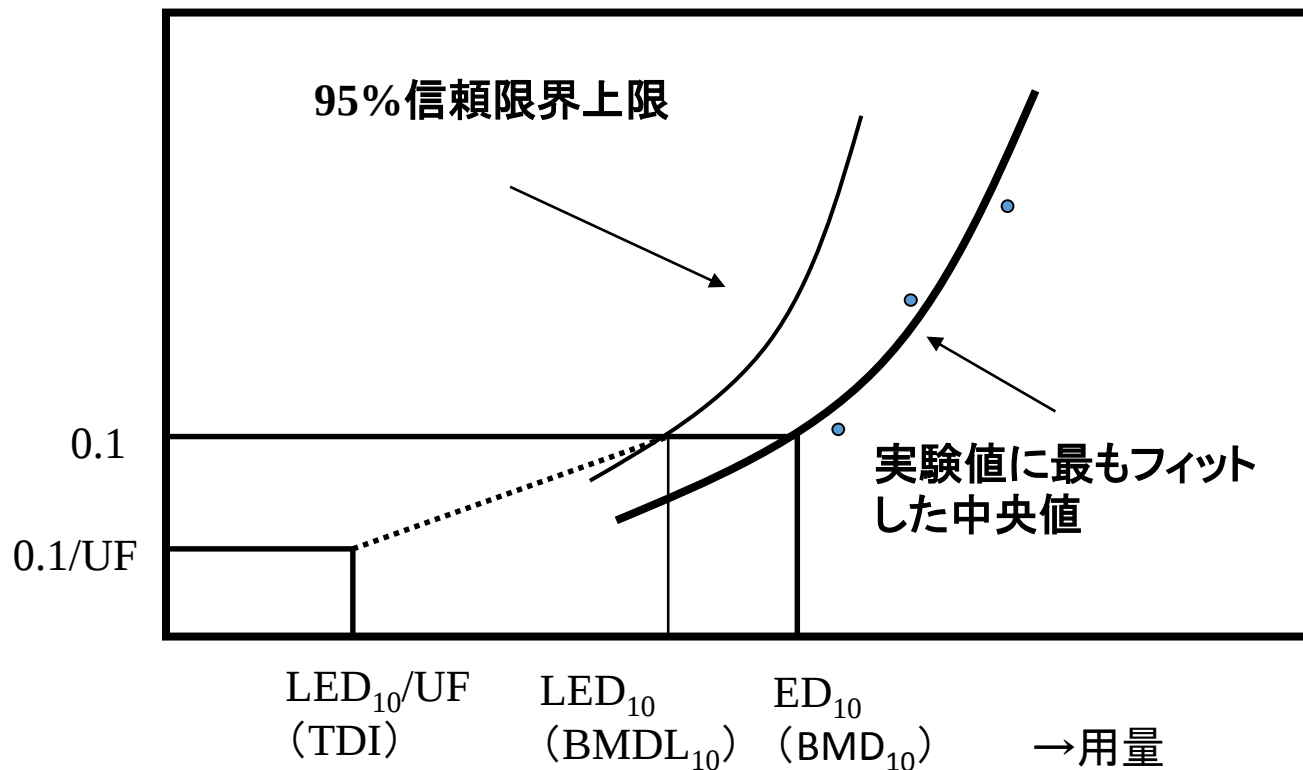
国立医薬品食品衛生研究所

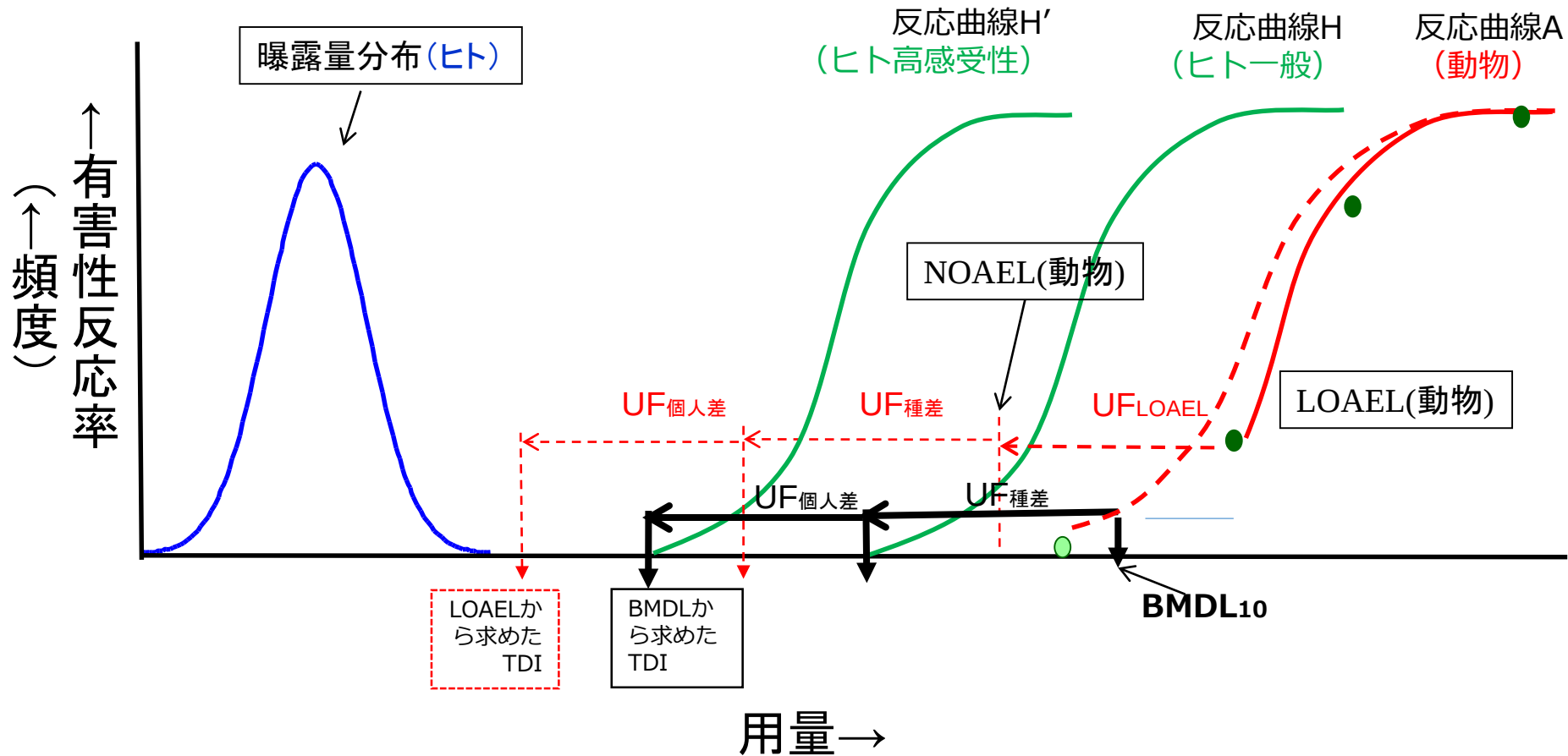
広瀬明彦

ベンチマークドース (Benchmark Dose : BMD) 法

ベンチマークドース法は、毒性発現率(体重減少などの数的変化あるいは毒性発現頻度)と曝露量の相関性に数理モデルを適用し、統計学的に尤もフィットしたモデルにおいて、解析対象とする実験系で有意な影響を検出できる反応レベル(benchmark response, BMR)の用量に対する信頼限界の曝露量下限値をBMDL(benchmark dose lower confidence limit)として算出する手法である。

通常、BMRとしては一般毒性で10%、発生毒性で5%の毒性発現率を使用し、信頼限界が95%における曝露量をBMDLとして求める。BMDLは経験的にNOAELに相当する投与量を算出することが可能であると考えられており、実験から得られたNOAELよりも実際のNOAELが明らかに大きいと推定される場合、あるいはLOAELしか得られていない場合に、TDI等の算出の出発点(Point of Departure: POD)として用いることができる。遺伝毒性のある発がん性物質のリスク評価におけるPODとしても使われる。





ベンチマークドース法の特徴

- LOAELしか得られていない場合でも、適切にBMDLを求めることができれば、NOAELに相当する投与量を推定できる。
- 投与量依存性に基づいてBMDLを算出することから、同一の設定投与量で行った実験で同じNOAELが得られた場合でも毒性強度を比較できる。
- 信頼下限界を用いているので、データの質および統計学的考え方が含まれる。(動物数が少ない場合や、データのバラツキが大きい場合には信頼限界の幅が広くなり、BMDLはより低い値となる。)
- 過去の多くのデータ解析から、発生毒性では5%、一般毒性では10%の発現率(反応率)のBMDLがNOAELと同等であることが示されている。
- BMDは実験投与量付近での計算値であるため、フィッティングが良好ないずれの計算式を用いてもBMDLの値に違いが少ない。
- 病理組織学所見データに対し適用する場合は、慎重な検討が必要である。BMDは発生頻度データに基づき算出されることから、グレードが示されている試験を取り扱う場合や病理学的変化の進行により所見名が変わる場合等は注意が必要。
- 遺伝毒性発がん物質のVSDやMOEを求めるためのPOD(point of departure)を求める場合や、疫学データに対しても使用される。

病理組織学所見データの取扱い(例)

用量 (mg/kg/day)		0	30	100	300	1000
動物数		12	12	12	12	12
非連続データ						
肝細胞肥大	+	0	2	4	6	0
	++	0	0	4	6	7
	+++	0	0	0	0	5
	計	0	2	8	12	12
連続データ						
相対肝重量 (g/100gBW)		3.20±0.089	3.30±0.165	3.52±0.099	3.96±0.132	4.49±0.161

ベンチマークドースを算出するためのソフトウェア

- BMDS

米国EPAで開発され、インターネット上で無料公開されている。数理モデルとして、Gamma、Logistic、LogLogistic、Logprobit、Multistage、Probit、Weibul、Quantal-Linear

- PROAST

オランダのNational Institute for Public Health and the Environment in the Netherlands (RIVM)で開発している。統計解析ソフト(S-PlusまたはR)が必要)。数理モデルとしてBMDSのモデルに加えExponential が使用できるが、Multistageが無い。

- Model Averaged method

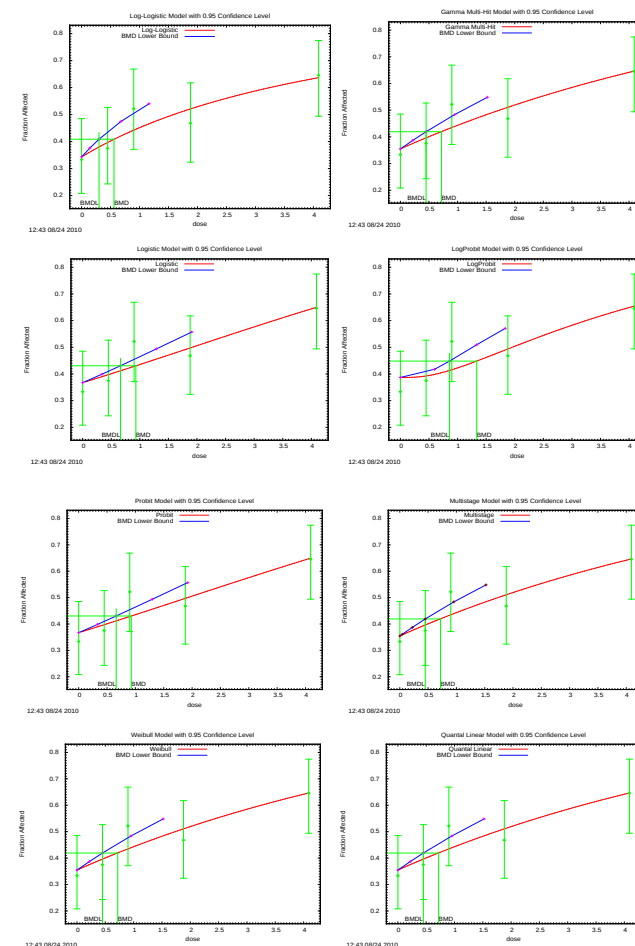
Wheeler & Bailer(2007)により開発されたソフトウェアで、BMDSで使用する数理モデルから得られるBMDLをAIC (Akaike 1978), BIC (Schwartz 1978), KIC(Cavanaugh 1999)などの統計量に基づいてフィッティングの重み付けを行い、平均化する。

第72回JECFA会議でのベンチマークドース法の適用

アクリルアミド	ラットの2年間の発がん性試験	BMD5
ヒ素	飲料水濃度と肺発がんの疫学データ	BMD5
水銀	無機水銀によるラットの腎臓重量増加	BMD5
フラン	雌ラットの肝臓がん	BMD5
過塩素酸	ボラティアに対するヨード取り込み阻害	PROAST
DON	ブタの嘔吐反応	PROAST

EPA BMD5Ver2.1による計算結果の例

Model Name	Gamma	Logistic	LogLogistic	LogProbit	Multistage	Probit	Weibull	Quantal-Linear
AIC	321.59	321.786	321.489	322.546	321.59	321.779	321.59	321.59
Chi-square	1.94	2.14	1.84	2.91	1.94	2.13	1.94	1.94
P-value	0.5845	0.5437	0.6069	0.4059	0.5845	0.5451	0.5845	0.5845
Specified Effect	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
Risk Type	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk	Extra risk
Confidence Level	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95	0.95
BMD	0.718974	0.930555	0.559789	1.33599	0.718974	0.9269	0.718962	0.718962
BMDL	0.449433	0.661157	0.301806	0.860224	0.449433	0.661213	0.449433	0.449433



用量反応性評価ガイドンスの比較

- US EPA “Benchmark Dose Technical Guidance (June 2012)”
- EFSA “Guidance of the Scientific Committee on Use of the benchmark dose approach in risk assessment (2009)”
- WHO IPCS “Principles for Modeling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals (2009)”

		US EPA	EFSA	IPCS
BMR	二値データ	10%	10%	記載なし
	連続値データ	①生物学的に有意な最も小さい変化レベル ②非連続データに変換 ③ 対照群の1SD	5%	記載なし
モデル適合度の評価		適合度の臨界値P = 0.1	P = 0.05	P = 0.1
モデル/BMDL 選択		モデル依存性がある (BMDLの幅が広い)場合は最も低いBMDL値 モデル依存性がない (BMDLの幅が狭い)場合は、AICが最も低いモデル	最も低いBMDL値	AIC推奨、ただし確率分布が異なるモデルに関しては検討が必要

AIC: 赤池情報規準

p -value

EPA BMDSでは、統計モデルに基づく用量反応曲線と実測データとの適合度をカイ二乗検定により評価している。 p 値が小さい統計モデルは、実測データから有意に乖離していると考えられ、EPA BMDSでは、 $p > 0.1$ となる（乖離しているとは言えない）モデルについて、フィッティングが適合していると判断している。

AIC 赤池情報量基準 Akaike Information Criterion

異なる統計モデルの良さを比較するための指標であり、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表している。 $-2 \log(L) + 2p$ （モデルの対数尤度とモデルのパラメータ数）で求められる。AICが小さいモデルほど、バランスがよい統計モデルであるとされる。

統計モデルが測定データによく適合していれば、 $-2 \log(L)$ の値は小さくなる。パラメータの数を増やせば、測定データとの適合度を高めることができるが、ノイズなどの偶発的な変動にも無理にあわせてしまう（オーバーフィッティング）問題が生じるとされる。そこで、パラメータ数が増えると $2p$ の値が増加してAICは大きくなりこととなり、この問題を回避する。

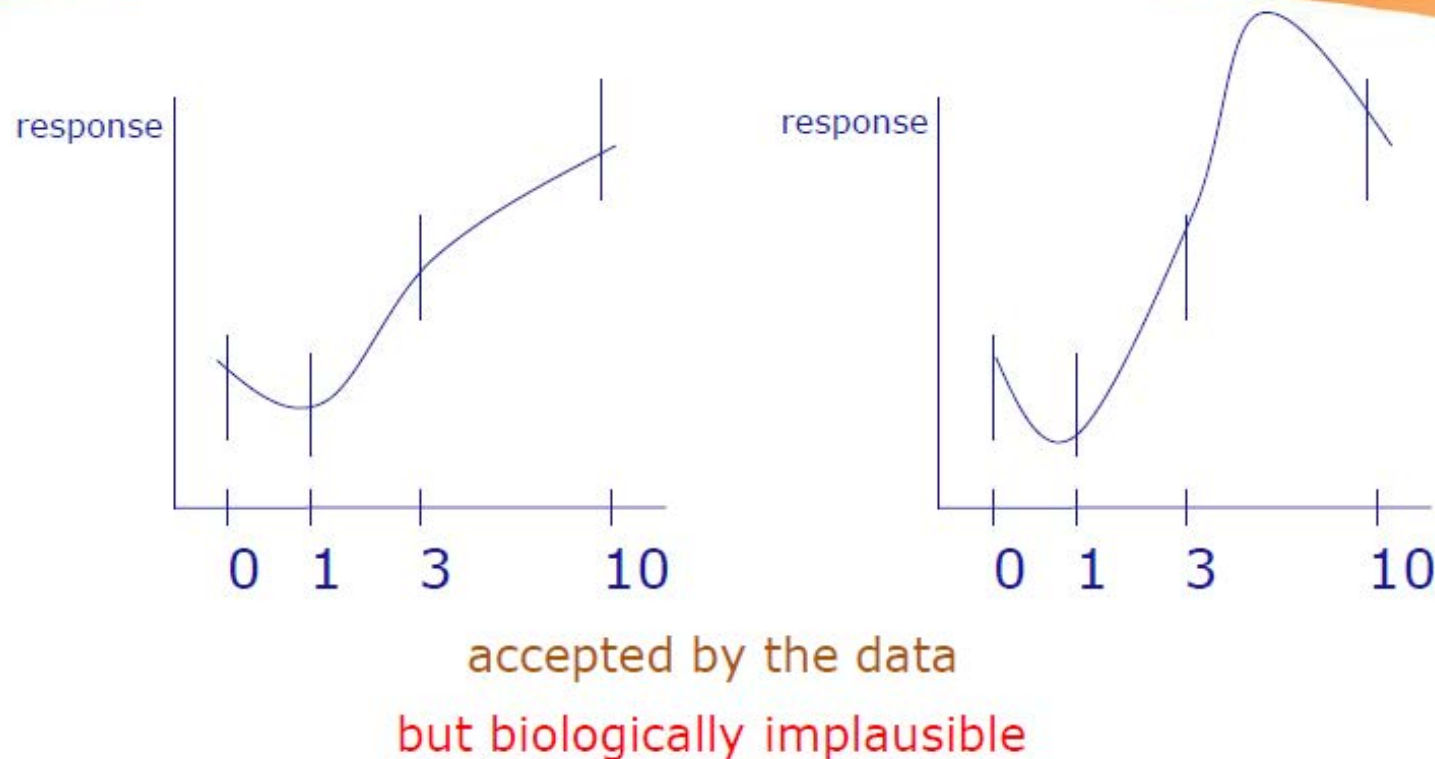
BMDs 2.6.0.1に収載されている 非連続データの用量反応モデル

第26回がび毒・自然毒等専門調査会

モデル	数式	パラメータの数	Restriction
Logistic	$\frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta dose)}}$	2	-
Probit	$\phi(\alpha + \beta_{dose})$		原点付近の傾きが無限大になることを防ぐための制限
Log-logistic	$\gamma + \frac{1 - \gamma}{1 + e^{-(\alpha + \beta \ln(dose))}}$	3	$\beta \text{ (slope)} \geq 1$
Log-probit	$\gamma + (1 - \gamma)\phi(\alpha + \beta \ln(dose))$	3	$\beta \text{ (slope)} \geq 1$
Weibull	$\gamma + (1 - \gamma) \cdot (1 - e^{-\beta dose^\alpha})$	3	$\alpha \text{ (power)} \geq 1$
Gamma	$\gamma + (1 - \gamma) \cdot \frac{1}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{\beta dose} t^{\alpha-1} e^{-t} dt$	3	$\alpha \text{ (power)} \geq 1$
Quantal linear	$\gamma + (1 - \gamma) \cdot (1 - e^{-\beta dose})$	2	単調増加でない曲線になることを防ぐための制限
Multistage two-stage (n=2) three-stage (n=3)	$\gamma + (1 - \gamma) \cdot \left(1 - e^{-\sum_{j=1}^n \beta_j dose^j}\right)$ n = degree of polynomial	3 4	Betas ≥ 0 Betas ≥ 0

- ✓ EPA BMDsでは、実測データをモデルにフィッティングさせる段階で、パラメータに制限(Restriction)を設けるオプションを選択することが可能。
- ✓ 生物学的に説明できない用量反応曲線にならないように、Restriction onとoffの両方でフィッティングすることを推奨。

(EPAテクニカルガイダンス2.3.3.3より)



Restrictions on the models are needed

#144

No.	Model Name	EPA BMDS ver.2.6.0.1						(参考) proast ver.38.9		
		Restriction	AIC	p-value	BMD	BMDL	BMD/BMDL	Restriction	BMD	BMDL
1	Quantal-Linear		61.8864	0.1376	0.48368	0.337545	1.433			
2	Probit		63.8037	0.1583	1.52028	1.11261	1.366			
3	Logistic		63.7295	0.1629	1.55675	1.09775	1.418		1.56	1.1
4	Multistage	on	63.8488	0.0536	0.539364	0.338321	1.594	on	0.539	0.338
5	Multistage	off	63.8488	0.0536	0.539364	0.277286	1.945	off	0.539	0.338
6	Multistage-Cancer		63.8488	0.0536	0.539364	0.338321	1.594			
7	Weibull	on	61.8864	0.1376	0.483679	0.337545	1.433	on	0.482	0.337
8	Weibull	off	61.0017	0.2556	0.255767	0.0430463	5.942	off	0.256	0.043
9	Gamma	on	61.8864	0.1376	0.48368	0.337545	1.433	on	0.483	0.337
10	Gamma	off	60.6172	0.3156	0.212168	0.0209155	10.144	off	0.212	0.0209
11	Log-Logistic	on	63.0504	0.1097	0.254657	0.146404	1.739	on	0.255	NA
12	Log-Logistic	off	63.0504	0.1097	0.254662	0.0512515	4.969	off	0.255	NA
13	Log-Probit	on	66.0195	0.0396	2.09555	0.715461	2.929	on	0.262	NA
14	Log-Probit	off	62.8986	0.1135	0.262082	0.0618832	4.235	off	0.262	NA

0.255-1.56

Data file for the EPA BMDS (WT+TG)

mg/kg bw/day	n	effect
0	19	0
0.4	20	4
4	19	9
12	20	19

<EPA BMDSのモデル選択の考え方>

1. モデルの棄却(下記の①または②の場合)

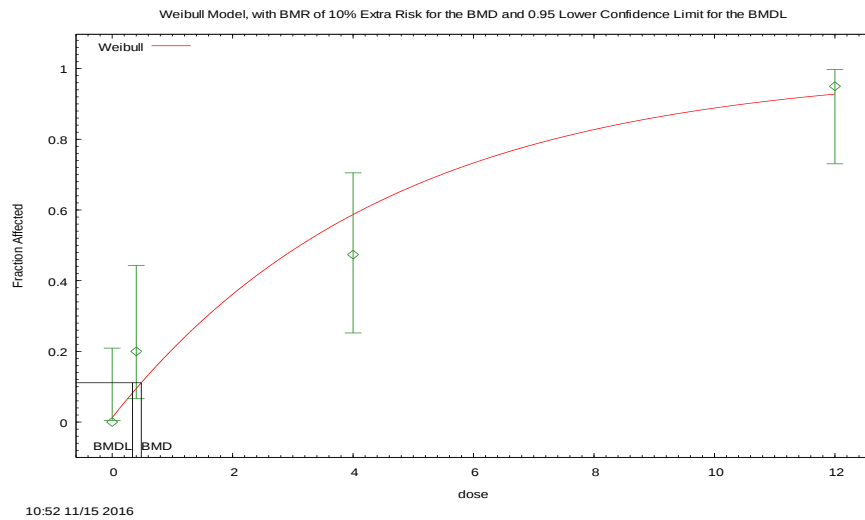
①p-valueが0.1以下を棄却

②BMD/BMDLが10以上を棄却

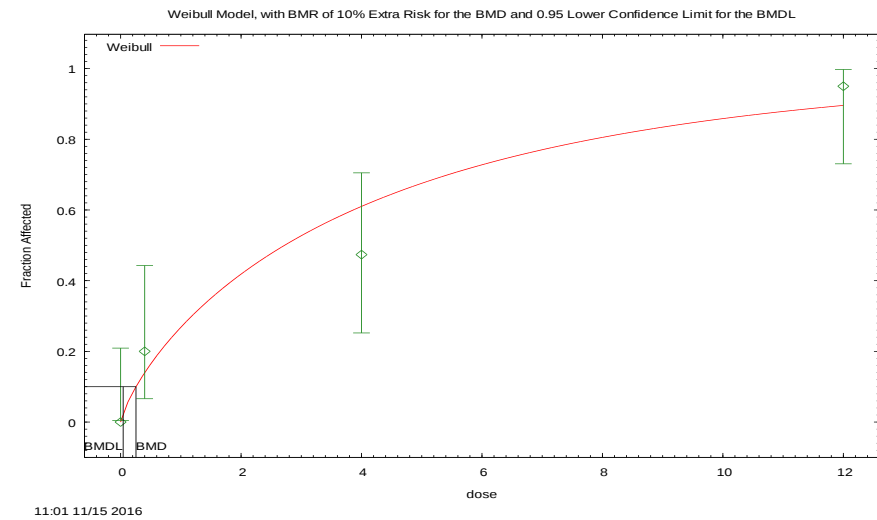
2. 妥当なモデルの選択

棄却されなかったモデルのうち、よりBMDが低いモデルを選択

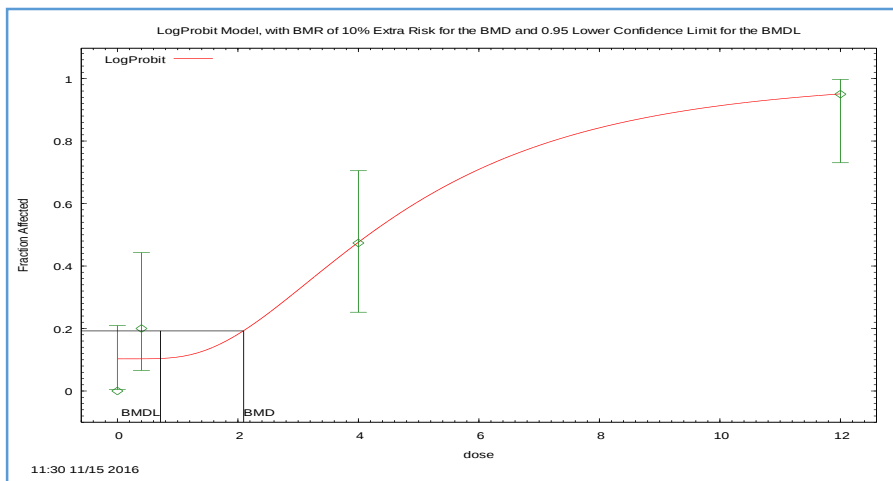
Weibull: Restriction on



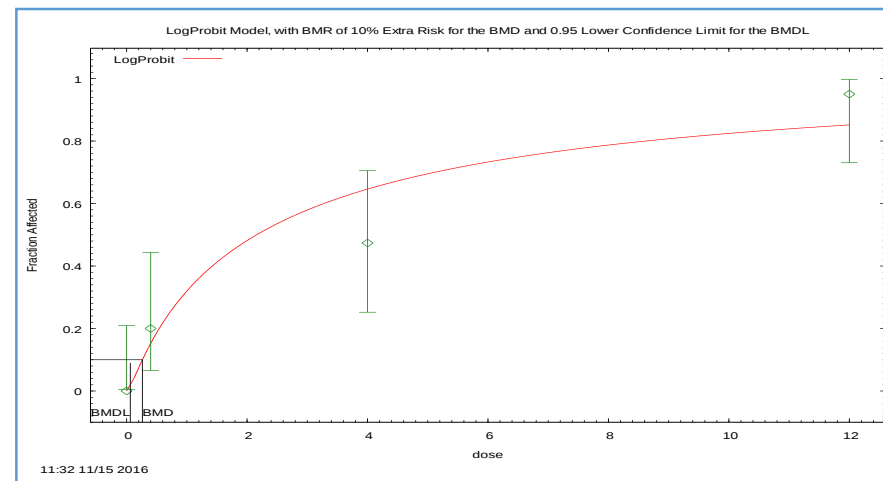
Weibull: Restriction off



Log-Probit: Restriction on



Log-Probit: Restriction off



#162

1. 雄ラットの腎障害(ネフローシス) (#162 data Minimal+Mild (この色のセルは警告が出たもの

No.	Model Name	EPA BMDS ver.2.6.0.1						(参考) proast ver.38.9		
		Rest- riect	Aic	P-value	BMD	BMDL	BMD/BMDL	Rest- riect	BMD	BMDL
1	Quantal-Linear		22.0065	0.1252	0.0501604	0.0374173	1.581			
2	Probit		10.5017	1.0000	0.471304	0.208127	2.265			
3	Logistic		10.5017	1.0000	0.537374	0.221424	2.427		0.538	0.221
4	Multistage	on	13.3384	0.7208	0.159065	0.102875	1.546	on	0.159	0.119
5	Multistage	off	20824	0.0000	1.54E-21	1.54E-21	1.000	off	0.159	0.119
6	Multistage Cancer		13.3384	0.7208	0.159065	0.102875	1.546			
7	Weibull	on	6.50516				#DIV/0!	on	0.525	0.195
8	Weibull	off	6.50488				#DIV/0!	off	0.525	0.195
9	Gamma	on	8.53301	1.0000	0.337506	0.194914	1.732	on	0.441	0.196
10	Gamma	off	8.53301	1.0000	0.337506	0.194914	1.732	off	0.441	0.196
11	Log-Logistic	on	8.50166	1.0000	0.485696	0.197431	2.460	on	0.473	0.197
12	Log-Logistic	off	8.50166	1.0000	0.485696	0.197431	2.460	off	0.473	0.197
13	Log-Probit	on	10.5017	1.0000	0.418964	0.19741	2.122	on	0.424	0.197
14	Log-Probit	off	10.5017	1.0000	0.419838	0.19741	2.127	off	0.424	0.197

BMD 0.159-0.537

Data file for the EPA BMDS

mg/kg bw/day	n	effect
0	10	0
0.07	10	0
0.21	10	0
0.62	10	9
1.92	10	10
5.66	10	10

<EPA BMDSのモデル選択の考え方>

1. モデルの棄却(下記の①または②の場合)

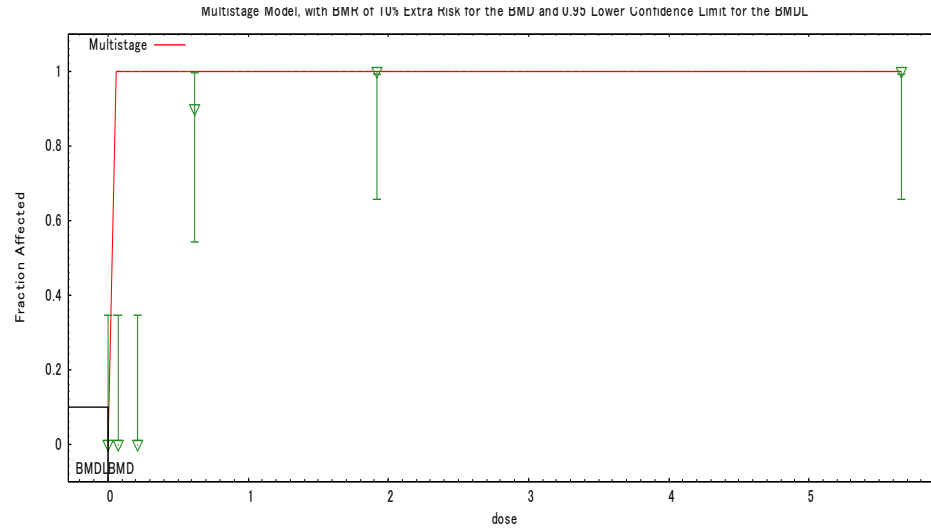
①p-valueが0.1以下を棄却

②BMD/BMDLが10以上を棄却

2. 妥当なモデルの選択

棄却されなかったモデルのうち、
よりBMDが低いモデルを選択

Multistage Restrict OFF



Multistage Cancer

