

令和5～6年度 食品健康影響評価技術研究 研究成果報告書（終了時）

研究課題名 (研究項目名)	最新のベンチマーク手法をリスク評価に実装するための課題に関する研究（課題番号：JPCAFSC20232306） （ベンチマークドーズ法のリスク評価への活用における課題を明らかにする研究）
主任研究者	研究者名：松本真理子 所属機関：国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 安全性予測評価部

I 研究期間及び研究目的等

1 研究期間

令和5年度～令和6年度（2年間）

2 研究目的

定量的なリスク評価において、健康評価値の根拠となるPOD（Point of Departure）を統計学的に算出することが可能とされているベンチマークドーズ法については国際的にベイズ推定に基づく手法が主流となりつつあるが、行政的な実用例は乏しく、従前の頻度論に基づく手法によるものとの実質的な同等性や有意性等の比較検証が必要である。本研究では我が国においてベンチマークドーズ法を実際に活用していくことを想定して、ベイズ推定において重要とされる事前確率の考え方及びその適用方法の解析や国際的な動向等の調査を行うと共に、実データ等を用いた試行を行うことにより、実用上必要な論点や課題を整理する。さらに、ベンチマークドーズ法をリスク評価に広く適用していくための普及活動も行う。

3 研究体制

研究項目名	個別課題名	研究担当者（所属機関）
最新のベンチマークドーズ手法において BMDL 計算値に影響するパラメータ条件の抽出	二値データの解析	松本真理子（国立医薬品食品衛生研究所）
最新のベンチマークドーズ手法において BMDL 計算値に影響するパラメータ条件の抽出	連続値データの解析	令和5年度：松本真理子（国立医薬品食品衛生研究所） 令和6年度：福島麻子（一般財団法人化学物質評価研究機構）
ベイズ的アプローチを用いたソフトウェアにおける事前確率分布の		林岳彦（国立研究開発法人国立環境研究所）

統計学的位置づけの整理		
最新のベンチマークドーズ手法をリスク評価に実装するための課題の抽出		松本真理子（国立医薬品食品衛生研究所）、福島麻子（一般財団法人化学物質評価研究機構）、林 岳彦（国立環境研究所）

4 倫理面への配慮について

該当なし

II 研究内容及び成果等

1 研究項目 1: 最新のベンチマークドーズ手法において BMDL 計算値に影響するパラメータ条件の抽出

(1) 個別課題: 二値データの解析 (松本真理子 (国立医薬品食品衛生研究所))

令和 5 年度は、二値データの解析用データセットの抽出と作成を行った。まず The Carcinogenic Potency Project (CPDB) のデータベースから、米国 NCI/NTP の発がん性試験のリスト (cpdb.ncintp.xls) をダウンロードし、投与経路が経口 (eat, gav, orl, wat) の試験を抽出した。個別の試験データについては、ラーサ社が管理する Carcinogenicity Database (<https://carcdb.lhasalimited.org/>) から抽出した。データ抽出のクライテリアは Author call が Positive であることと、Lhasa TD50 値があることとした。また、先行研究「用量反応性評価におけるベンチマークドーズ法の適用に関する研究 (課題番号: 1007) (研究期間: 平成 22 年度~平成 24 年度)」で抽出したデータセット (約 150 データセット; 一群当たりの N 数は 5~20 程度) で EFSA の” Bayesian BMD” と NIEHS の ToxicR のデフォルト設定での BMDL の計算を行った。解析結果は、令和 6 年度成果と合わせて報告する。なお、Bayesian BMD には web 版と R 版 (BMABMDR) が存在するが、本報告書では特に記載のない限り R 版の BMABMDR を用いた解析結果を示している。

令和 6 年度は、令和 5 年度に本研究班で抽出した発がん性頻度の二値データ 529 データセットを用いて BMABMDR と ToxicR で BMDL の計算を行い、解析結果を比較した。また、令和 6 年度に実施した解析結果を先行研究で得たデータセットでの解析と比較した時に、一群当たりの動物数が異なる事で、推定結果の傾向が若干異なる事が確認されたため、先行研究で得た 93 データセット (一群の例数が 10~15 のデータセットのみを抽出) についても同様の解析を行って比較した。本研究で得た 529 データセットの一群当たりの N 数の分布については、以下の通りである。したがって、約 9 割のデータセットにおいて一群当たりの N 数は 50-70 匹の解析結果である。

一群当たりの N 数	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-90	計
データ数	6	16	8	6	339	127	22	5	529
%	1.13	3.02	1.51	1.13	64.08	24.01	4.16	0.95	100

① デフォルト設定での計算結果の比較 (529 データセット)

本研究での解析は、BMABMDR ではベイズ推定のモデリングの手法としてブリッジサンプリングとラプラスの選択が可能であるが、ブリッジサンプリングを選択した。また、ToxicR では、ベイズ推定のモデリングの手法としてラプラス MAP (Maximum A-Posteriori)、最尤推定、MCMC の選択が可能であるが、MCMC を選択した。図 1 には、事前確率分布のデフォルト設定で、二つのソフトで BMDL10 (BMR10 % の BMD95% 信頼区間下限値: 以後 BMDL) の解析を行い、BMABMDR の BMDL と ToxicR の BMDL の比 (BMABMDR-BMDL/ToxicR-BMDL) をとった結果を、ヒストグラムで示した。BMABMDR の BMDL が ToxicR の BMDL より大きく計算される傾向にあった。約 7 割のデータセットの BMDL 比は、0.75-1.25 (ほぼ同値の BMDL) に収まっており、半数強は BMABMDR が ToxicR の BMDL の 1-1.25 倍高い値として算出されていた。一方、BMDL 比が 0.5 未満や 10 倍以上 BMDL の解析結果が異なるデータセットもあった。

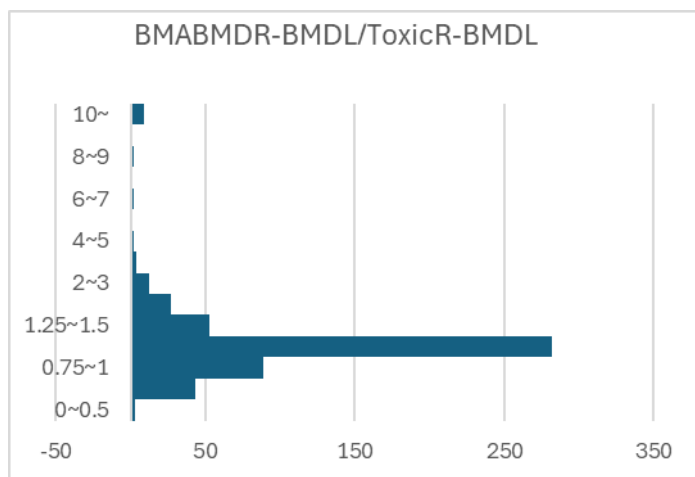


図 1 BMDL 比の比較 (ヒストグラム)

BMABMDR の BMDL の方が ToxicR より小さい BMDL 値を算出するデータセットの用量反応曲線の傾向としては、最高用量で発がんの頻度が下がる「上に凸」の用量反応曲線であった (表 1)。一方、BMABMDR が ToxicR の 10 倍以上の BMDL 値を算出したデータセットの傾向としては、最低用量から発がん性の頻度が高く、高用量まで発がんの頻度が変わらない「プラトー」の用量反応曲線であった (表 2)。これらのデータセットではベイズ推定が収束していないケースも散見された。

表 1 BMABMDR-BMDL/ToxicR-BMDL 比が 0.5 未満のデータセット

	ID	Dose	Incidence	BMDL 比
1	497	0, 3, 10, 30	0/60, 14/60, 37/60, 24/60	0.194507
2	496	0, 3, 10, 30	0/50, 16/49, 37/52, 19/52	0.218160
3	256	0, 30, 70, 150	0/60, 11/45, 54/75, 30/60	0.264251

表 2 BMABMDR /ToxicR 比が 10 以上のデータセット

	ID	Dose	Incidence	BMDL 比
1	058	0, 2000, 5000, 10000	0/50, 33/40, 59/60, 47/50	12.76761
2	455	0, 300, 600, 1300	31/50, 48/50, 47/50, 46/50	18.84708
3	273	0, 2, 4, 8	0/50, 49/50, 50/50, 48/50	19.83988
4	413	0, 10, 30	16/50, 48/50, 48/50	20.79459
5	456	0, 300, 600, 1300	31/50, 49/50, 49/50, 46/50	23.97218
6	479	0, 6, 20, 60	0/50, 48/50, 50/51, 54/55	24.86208
7	299	0, 37, 75, 150	25/50, 50/50, 49/50, 49/50	27.01722
8	488	0, 6, 20, 60	3/52, 50/52, 53/54, 55/56	31.56394
9	300	0, 37, 75, 150	25/50, 50/50, 49/50, 49/50	33.62852

表 1 及び表 2 に示したデータセットの用量反応式における事後確率分布を確認したところ、ToxicR では Dichotomous Hill モデルの Weight が高く、BMABMDR では Inverse Exponential モデルの Weight が高いといったソフトウェア固有の特徴も確認された。ToxicR の事後確率分布の Weight を表 3 に、BMABMDR の事後確率分布の Weight を表 4 に示す (同一モデルは同じ色で示した ; 詳細は

研究項目 2 参照)。実装されているモデルが異なる事が計算結果の違いに影響を及ぼしている可能性が示唆された。

表 3 ToxicR の事後確率分布 (表 1 及び表 2 に示した物質)

Family	1a			1b		2			
	weibull	Quantal linear	Dichotomous hill	gamma	multistage	probit	log-probit	logistic	log-logistic
表 1 データセット (3)									
1	0.00482	3.13E-06	0.98168	3.76E-05	2.15E-08	8.74E-09	0.00051	6.97E-09	0.01295
2	0.00161	9.73E-08	0.99336	2.35E-06	5.21E-10	6.80E-09	0.00014	8.82E-09	0.00489
3	0.0056	0.00117	0.96499	0.00034	1.89E-05	6.79E-10	0.00224	3.89E-10	0.02564
表 2 データセット (9)									
1	0.09827	0.00556	0.80616	0.00131	1.61E-05	1.25E-13	0.06	2.02E-10	0.02869
2	0.0783	0.1069	0.51506	0.00883	0.01545	0.01876	0.03705	0.0411	0.17855
3	0.03538	0.00025	0.94208	5.24E-05	1.52E-07	9.57E-17	0.01956	6.50E-11	0.00267
4	0.15852	0.13998	0.52079	0.01172	0.00253	0.0005	0.08986	0.01449	0.0616
5	0.04713	0.01833	0.78181	0.00181	0.00185	0.00225	0.02731	0.00625	0.11326
6	0.04851	2.58E-07	0.93184	1.75E-06	3.57E-12	1.84E-11	0.01766	0	0.00199
7	0.18492	0.06339	0.60607	0.0056	0.00033	0.00092	0.07843	0.03835	0.02199
8	0.07035	4.32E-07	0.901	2.93E-06	8.03E-12	4.12E-11	0.02564	1.29E-09	0.003
9	0.1837	0.06197	0.6099	0.00553	0.00033	0.00091	0.07772	0.03826	0.02169

表 4 BMABMDR の事後確率分布 (表 1 及び表 2 に示した物質)

Family	1a				1b		2	
	Exponential	Inverse Exponential	Hill	LogNormal	Gamma	Quadratic Exponential	Probit	Logistic
表 1 データセット (3)								
1	0.081089	0.43403	0.292128	0.156435	0.028537	5.32E-07	0.005079	0.002702
2	0.057341	0.507364	0.274232	0.143855	0.012671	3.34E-09	0.002917	0.001619
3	0.040268	0.570408	0.23024	0.134674	0.018072	0.000767	0.003283	0.002289
表 2 データセット (9)								
1	0.0034	0.642914	0.290171	0.061075	2.12E-05	0.00016	0.00035	0.001908
2	0.004475	0.123126	0.04914	0.01977	0.794621	0.003346	0.002261	0.003261
3	0.000557	0.689089	0.28133	0.028011	3.87E-05	1.14E-05	5.60E-05	0.000907
4	0.006291	0.630135	0.279107	0.071253	0.00443	0.004488	0.00091	0.003386
5	0.001986	0.180195	0.06107	0.016979	0.737226	0.000569	0.000651	0.001324
6	0.000347	0.712059	0.26293	0.024079	4.58E-06	4.06E-06	2.87E-05	0.000548
7	0.002685	0.651486	0.289441	0.050928	0.001539	0.001531	0.000422	0.001968
8	0.000364	0.705772	0.268066	0.025438	5.60E-06	4.61E-06	1.54E-05	0.000334
9	0.002775	0.651195	0.289154	0.051505	0.001502	0.001505	0.000416	0.001948

BMABMDRでは、Dose-responseに関する解析が可能であり、「there is sufficient evidence that there is a substantial dose-effect (実質的な用量影響があることを示す十分な証拠がある)」または「attention: there is insufficient evidence that there is a substantial dose-effect (注意: 実質的な用量影響があるという証拠は不十分)」のいずれかの結果が示される。用量影響の証拠が十分でない場合でもBMDLの解析は可能であるが、表1及び表2で示したデータセットに対して用量反応についての注意 (attention) があるのではないかと考え、確認を行った。表5に、用量影響の証拠の有無に対するattentionがあった57データセットを示す。発生頻度の増加が10%前後未満にしかならないデータセットに対してattentionが出ている印象があった。

表5 BMABMDRのDose-response解析の結果、用量影響の証拠が不十分のデータセット

ID	Dose	incidence
007	0, 80, 170, 330	0/60, 4/45, 7/75, 5/60
009	0, 80, 170, 330	2/60, 1/45, 7/75, 6/60
069	0, 2000, 5000, 10000	0/70, 0/50, 6/70, 2/70
085	0, 630, 1250, 2500	0/50, 0/35, 3/65, 1/50
088	0, 630, 1250, 2500	7/50, 13/35, 27/65, 15/50
097	0, 630, 1250, 2500	0/50, 1/35, 7/65, 3/50
110	0, 190, 375, 750, 1500, 3000	0/10, 0/10, 0/10, 0/10, 5/10, 0/10
111	0, 190, 375, 750, 1500, 3000	0/10, 0/10, 0/10, 0/10, 9/10, 0/10
112	0, 190, 375, 750, 1500, 3000	0/10, 0/10, 0/10, 0/10, 5/10, 0/10
116	0, 120, 240, 480	0/50, 2/50, 4/50, 3/50
123	0, 25, 50, 100	0/50, 0/50, 2/50, 1/50
129	0, 25, 50, 100	5/50, 11/50, 12/50, 14/50
135	0, 25, 50, 100	1/50, 4/50, 8/50, 5/50
149	0, 50, 100, 200	0/50, 3/50, 4/50, 4/50
166	0, 125, 250	8/50, 12/50, 15/50
169	0, 2500, 5000	5/50, 10/50, 10/50
176	0, 312, 625	0/50, 9/50, 3/50
195	0, 150, 300, 600	11/50, 17/35, 28/65, 23/50
199	0, 150, 300, 600	1/50, 2/35, 9/65, 4/50
201	0, 150, 300, 600	0/50, 4/35, 7/65, 5/50
214	0, 312, 625, 1250	0/60, 0/60, 3/60, 2/60
219	0, 2500, 5000, 10000	2/50, 3/51, 5/53, 6/52
224	0, 2500, 5000, 10000	1/51, 1/53, 3/51, 4/55
230	0, 2500, 5000, 10000	0/51, 2/53, 6/51, 3/55
232	0, 2500, 5000, 10000	2/51, 1/53, 4/51, 5/55
233	0, 200, 400, 800	12/70, 20/70, 23/70, 22/70
234	0, 200, 400, 800	13/51, 21/50, 25/51, 24/52
236	0, 150, 300, 600	9/50, 13/50, 12/50, 18/50
237	0, 150, 300, 600	14/50, 21/50, 19/50, 25/50
239	0, 30, 70, 150	0/60, 1/45, 7/75, 4/60
242	0, 30, 70, 150	1/60, 1/45, 3/75, 4/60
258	0, 30, 70, 150	1/70, 1/45, 8/75, 5/70
268	0, 8, 15	2/50, 1/50, 6/50
305	0, 37, 75, 150	31/50, 47/50, 46/50, 40/50
307	0, 37, 75, 150, 300	0/60, 0/50, 13/50, 9/50, 5/60
317	0, 37, 75, 150, 300	1/50, 3/50, 5/50, 12/50, 5/50
318	0, 37, 75, 150	1/50, 12/50, 8/50, 8/50
320	0, 625, 1250, 2500	10/50, 22/50, 22/50, 22/50
348	0, 1250, 2500, 5000	4/50, 12/50, 10/50, 12/50
350	0, 1250, 2500, 5000	1/50, 2/50, 5/50, 4/50
354	0, 21, 70, 210	17/80, 23/80, 22/80, 28/80

358	0, 666, 2000, 6000	14/50, 26/50, 41/50, 29/50
359	0, 666, 2000, 6000	21/50, 32/50, 45/50, 32/50
362	0, 222, 666, 2000	26/50, 25/50, 42/50, 34/50
363	0, 1250, 2500, 5000	0/60, 1/60, 4/60, 3/60
382	0, 625, 1250, 2500	3/60, 3/60, 3/60, 8/60
383	0, 625, 1250, 2500	0/70, 7/60, 10/60, 2/60
391	0, 3, 30, 100	0/90, 0/90, 7/90, 2/90
432	0, 0, 7, 15, 30	0/35, 0/35, 8/40, 2/35, 3/35
434	0, 0, 7, 15, 30	0/35, 0/35, 5/40, 7/35, 2/35
436	0, 3000, 6000, 12000	15/50, 28/50, 33/50, 25/50
437	0, 3000, 6000, 12000	1/50, 9/50, 10/50, 7/50
439	0, 3000, 6000, 12000	0/50, 7/50, 6/50, 5/50
481	0, 6, 20, 60	2/50, 6/50, 7/51, 10/55
493	0, 3, 10, 30	5/50, 10/49, 17/52, 15/52
495	0, 3, 10, 30	0/60, 3/60, 9/60, 6/60
527	0, 100, 200, 400	20/50, 26/50, 19/50, 29/50

図1のBMDLの比較結果について、用量影響の証拠が十分でないとされた（attentionのあった）データセットを除いたグラフを図2に示した。用量影響の証拠が不十分なデータセットでToxicRとBMABMDRの解析で乖離があるのではないかと考えたが、結果はむしろ逆で、両ソフトでほぼ同等のBMDLを算出しているデータセットの中に用量影響の証拠が不十分なデータセットが含まれており、表1及び表2に示したデータセットにattentionは出ていなかった。両ソフトでBMDL値が大きく異なる事は、採用するソフトウェアによってリスク評価の基準値等が大きく異なり得る事を意味しており、リスク評価への実装のためには、どちらのソフトウェアを、もしくはどのようなBMDLの値を採用するかを、用量反応解析とは別の方法で検討する必要があることが確認された。

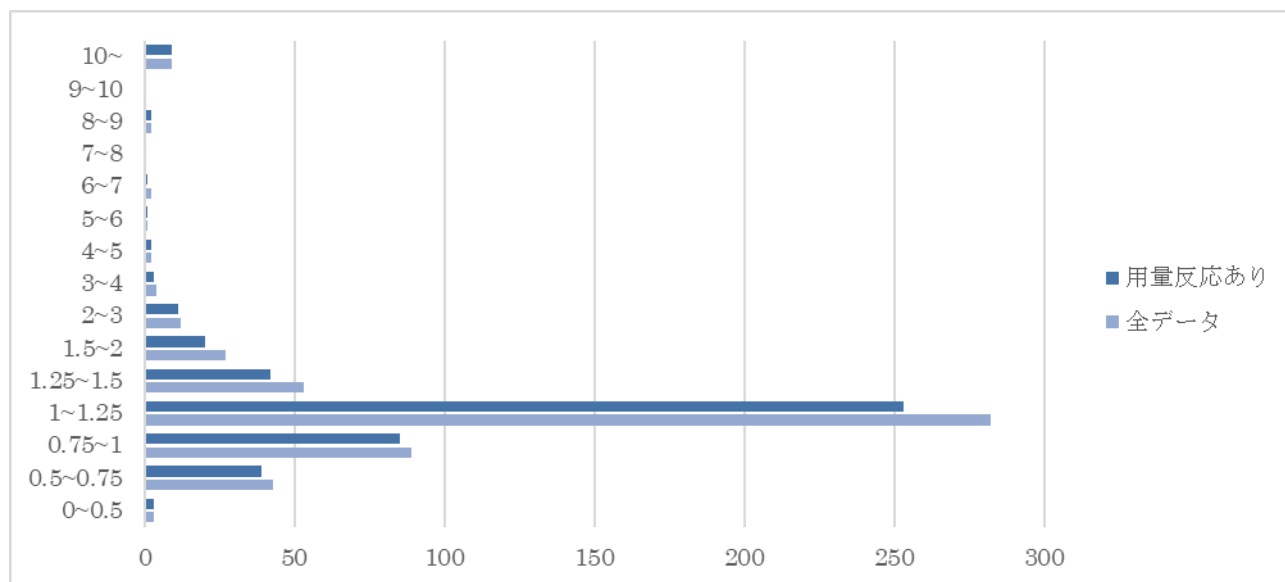


図2 BMABMDRのBMDLとToxicRのBMDLの比（BMABMDR-BMDL/ToxicR-BMDL）青：用量影響の証拠があるデータセット、水色：全データセット

② BMABMDRの事前確率分布パラメータを変えた時の計算結果（529データセット）

BMABMDRには、ユーザーが選択し得るパラメータが複数存在する。表6にその内容を示す。

傾きを定義するテクニカルパラメータの「Prior d」を「EFSA default (平均: 1、SD: 1.5で切り捨て)」または「EPA/BMDS default (平均: 0.4、SD: $\sqrt{0.5}$)」にするかの選択 (web版ではプルダウン選択) の他、事前確率分布の最大値の範囲を拡張する「extend dose range(用量範囲拡張)」の有・無 (web版ではチェックボックスのオン・オフ)、バックグラウンドの事前確率分布に対する「Shape parameter (形状パラメータ)」の有・無 (web版ではチェックボックスのオン・オフ)、BMDの事前確率分布に対する形状パラメータの有・無 (web版ではチェックボックスのオン・オフ) の選択が可能である。形状パラメータのチェック有は、最尤値においてピークとなる山型 (有情報)、形状パラメータのチェック無は、フラット (無情報) を示す。なお、それぞれのデフォルト設定を表6のハイライトで示している。

表6 EFSA : BMABMDR 二値事前確率分布の設定

パラメータ	二値	
バックグラウンド反応	最小値 最尤値 最大値	0 対照群の発生確率 対照群の反応に基づく計算値
	形状パラメータ①	チェックあり(一山型) チェックなし(ほぼ一様分布型)
Prior BMD	最小値 最尤値 最大値	0 最高用量×1/2 最高用量×3 (or 最高用量)*
	形状パラメータ②	チェックあり(一山型) チェックなし(ほぼ一様分布型)
Prior d ^{a) b)}		EFSA default EPA/BMDS default
	用量範囲拡張	チェックあり (Prior BMD: 最高用量×3)* チェックなし (Prior BMD: 最高用量)*
Model inclusion	E4_N IE_N H4_N LN4_N G4_N QE4_N P4_N L4_N	

a) 記載はweb版の内容 (R版のBMABMDRにはN05 (平均: 0.5、SD: 0.5) というprior dもある。またprior dの平均、SD、切り捨てについて具体的な数値をユーザーで指定することも可能である。)

*記載はweb版の内容で用量範囲拡張にチェックがある場合、Prior BMDの最大値は試験の最高用量×3の値になり、チェックを外すと最高用量の値になる。R版のBMABMDRでは対応する機能のextended=TRUEはMaxDose²となっている

b) d; 研究項目2 表2.1 両ソフトウェアにおける用量反応モデルの概要の整理 を参照

本研究では、ユーザーが選択し得る計 16 (2⁴) 通りの組み合わせの設定を変えることによって、BMDL や BMD がどのように変化するか確認を行った。形状パラメータに関する値や、用量範囲拡張に関する値はユーザーが数値入力により設定することも可能であるが、本研究では、ユーザー側に「選択肢」として与えられているパラメータの変更の影響のみの確認を行う事とした。また、特定のモデルを除

外して解析することも可能であるが、今回の研究班では全モデルを使用した。なお、後述するが、prior d の変更の影響は小さかったため、デフォルト設定における計算の他、下記の表 7 に示すハイライトの 9 パターン (A) ~ (I) で BMDL 等を計算し比較を行った。それぞれの結果は (A) ~ (I) で示す。

表 7 BMABMDR のパラメータ設定方法

	デフォルト	A	B	C
Prior d	EFSA	EFSA	EPA	EPA
用量範囲拡張	✓	□	✓	□
形状パラメータ①	✓	✓	✓	✓
形状パラメータ②	□	□	□	□
	D	E		
Prior d	EFSA	EFSA	EPA	EPA
用量範囲拡張	✓	□	✓	□
形状パラメータ①	□	□	□	□
形状パラメータ②	□	□	□	□
	F	G		
Prior d	EFSA	EFSA	EPA	EPA
用量範囲拡張	✓	□	✓	□
形状パラメータ①	✓	✓	✓	✓
形状パラメータ②	✓	✓	✓	✓
	H	I		
Prior d	EFSA	EFSA	EPA	EPA
用量範囲拡張	✓	□	✓	□
形状パラメータ①	□	□	□	□
形状パラメータ②	✓	✓	✓	✓

デフォルトからの変更箇所を赤字で示した。

形状パラメータ①：バックグラウンドに対する形状パラメータ

形状パラメータ②：Prior BMD に対する形状パラメータ

図 3 には、BMABMDR を用いて各種パラメータを変更した時の BMDL とデフォルトの BMDL 値との比の分布をヒストグラムで示した。図 3 の (B) 及び (C) に示す通り、prior d の変更による BMDL の算出結果について大きな影響は認められなかった。また、用量範囲拡張 (A、C、E) やバックグラウンドの形状パラメータ (D、E) の影響も軽微であった。一方、prior BMD の形状パラメータを有情報に変えると、BMDL の算出結果はデフォルト設定より高くなる傾向が認められ (F、H)、用量範囲拡張のチェックを外すとその傾向はより顕著になった (G、I)。しかし、図 3 の (G) 及び (I) に示すように BMDL 値が大きくなるデータセットがある一方、BMDL 値が下がるデータセットもあることが確認された。なお、デフォルトと prior d の設定だけを変更している (B)、Prior BMD の形状パラメータを一山型に変更した (F、G) については、すべてのデータセットで BMDL の算出が出来たが、それ以外の解析では、1~17%程度のデータセットで計算エラーとなった。最もエラーが多かったのは (E) の条件下で、91 データセットで計算エラーとなった。

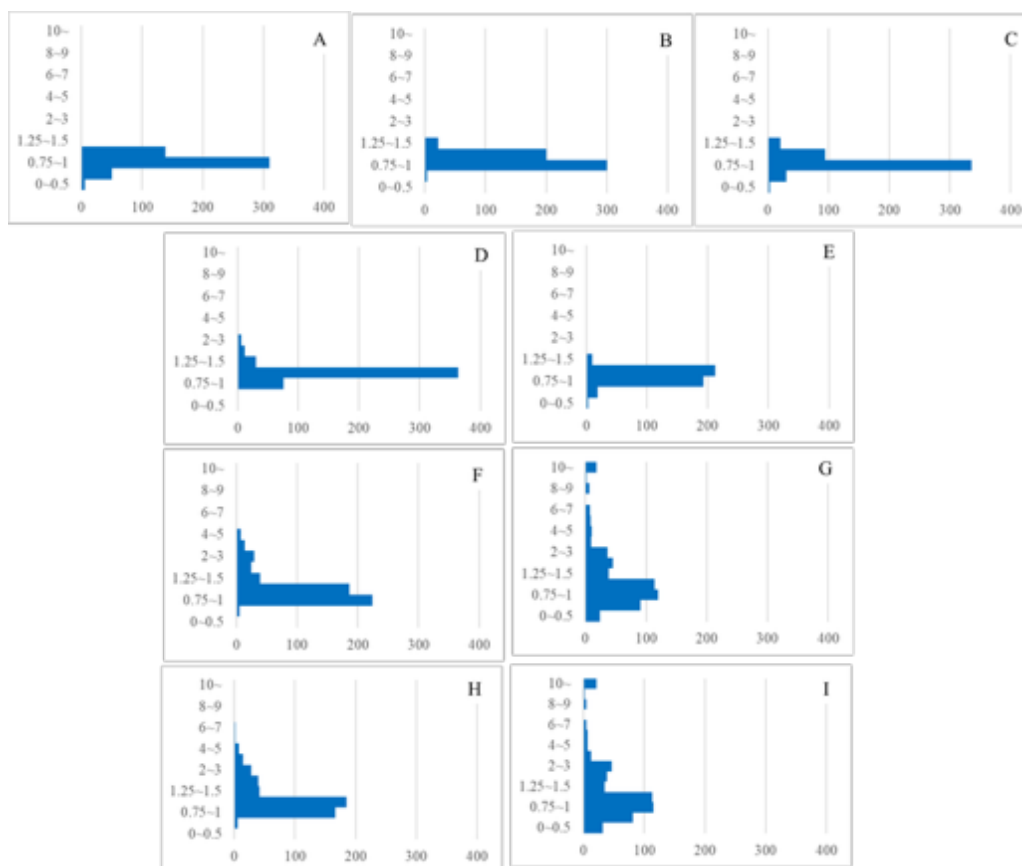


図3 BMABMDRを用いて各種パラメータを変更した時のBMDLとデフォルトのBMDL値との比の分布

(A) ~ (I) の設定は、表7を参照

図3の(G) すなわちPrior BMDの形状パラメータを山型にし、用量範囲を拡張しない設定で、BMDLがデフォルトの10倍以上上昇したデータセット及び0.5倍未満に低下したデータセットをそれぞれ表8、表9に示した。Incidenceが高いデータセット(上凸やプラトー曲線)が上昇傾向に、Incidenceが低いデータセットが低下傾向にあることが確認された。

表8 設定条件GにおいてBMDLがデフォルト値の10倍以上に変化したデータセット

ID	Dose	Incidence	BMDL 比
012	0, 80, 170, 330	2/60, 33/45, 56/75, 41/60	17.01707
059	0, 2000, 5000, 10000	0/70, 28/50, 47/70, 37/70	15.53127
216	0, 2500, 5000, 10000	27/50, 47/51, 47/53, 47/52	12.7095
273	0, 2, 4, 8	0/50, 49/50, 50/50, 48/50	13.56997
298	0, 37, 75, 150	20/50, 48/50, 46/50, 41/50	26.99514
299	0, 37, 75, 150	25/50, 50/50, 49/50, 49/50	11.67221
300	0, 37, 75, 150	25/50, 50/50, 49/50, 49/50	12.92639
358	0, 666, 2000, 6000	14/50, 26/50, 41/50, 29/50	20.34629
359	0, 666, 2000, 6000	21/50, 32/50, 45/50, 32/50	11.04796
456	0, 300, 600, 1300	31/50, 49/50, 49/50, 46/50	33.24557
457	0, 300, 600, 1300	12/50, 39/50, 40/50, 39/50	13.4002
463	0, 250, 500, 1000	17/50, 42/50, 45/50, 42/50	10.82101

478	0, 6, 20, 60	0/60, 47/60, 55/60, 51/60	14.96695
479	0, 6, 20, 60	0/50, 48/50, 50/51, 54/55	11.84161
480	0, 6, 20, 60	0/60, 28/60, 27/60, 33/60	11.74906
488	0, 6, 20, 60	3/52, 50/52, 53/54, 55/56	15.78653
489	0, 6, 20, 60	3/60, 35/60, 25/60, 35/60	19.69243
496	0, 3, 10, 30	0/50, 16/49, 37/52, 19/52	14.20032

表9 設定条件GにおいてBMDLがデフォルト値の0.5未満に変化したデータセット

ID	Dose	Incidence	BMDL 比
002	0, 80, 170, 330	0/60, 1/45, 1/75, 3/60	0.421372
003	0, 80, 170, 330	0/60, 1/45, 0/75, 3/60	0.367843
071	0, 2000, 5000, 10000	0/70, 0/50, 1/70, 4/70	0.465084
085	0, 630, 1250, 2500	0/50, 0/35, 3/65, 1/50	0.368873
086	0, 630, 1250, 2500	0/50, 0/35, 1/65, 3/50	0.444605
106	0, 1000, 3000, 10000	0/60, 0/60, 0/60, 1/60	0.338192
109	0, 1000, 3000, 10000	0/60, 0/60, 0/60, 1/60	0.206278
123	0, 25, 50, 100	0/50, 0/50, 2/50, 1/50	0.352505
140	0, 50, 100, 200	0/50, 0/50, 0/50, 3/50	0.434205
170	0, 2500, 5000	0/50, 0/50, 3/50	0.372324
197	0, 150, 300, 600	0/50, 0/35, 1/65, 2/50	0.444028
214	0, 312, 625, 1250	0/60, 0/60, 3/60, 2/60	0.47679
223	0, 2500, 5000, 10000	0/70, 0/60, 0/60, 2/60	0.358486
231	0, 2500, 5000, 10000	0/51, 0/53, 1/51, 3/55	0.455803
235	0, 150, 300, 600	0/60, 1/60, 0/60, 2/60	0.234389
261	0, 56, 168, 504	1/50, 1/50, 1/50, 4/50	0.481853
267	0, 30, 60	0/50, 0/50, 2/50	0.459302
303	0, 37, 75, 150	0/50, 0/50, 0/50, 2/50	0.387934
304	0, 37, 75, 150	0/50, 0/50, 0/50, 2/50	0.38305
373	0, 2000, 5000	0/60, 0/60, 3/60	0.430286
391	0, 3, 30, 100	0/90, 0/90, 7/90, 2/90	0.499485
467	0, 1000, 10000, 40000	0/70, 0/70, 0/70, 2/70	0.335993
473	0, 84, 168, 337.5	0/50, 0/50, 0/50, 2/50	0.35254
477	0, 6, 20, 60	0/60, 1/60, 0/60, 3/60	0.415925

次に、BMDのデフォルト計算結果に対する(A)～(I)の計算結果について、図4に示した。BMDLの変化と類似傾向にあったが、図4の(G)ではBMDの低下が認められたデータセット数がBMDLより多く、BMDLの低下は信頼区間の広がり起因するものではなく、BMD値そのものの低下によるものと考えられた。図4の(G)のBMDと図3の(G)のBMDLを比較した時、BMDLの上昇傾向は、BMDの上昇傾向より顕著であった。表8に示した通り、BMDLが10倍以上変化したデータセットは上凸やプラトー曲線であり、デフォルトの計算では下限の信頼区間が広く、低いBMDLが算出されていたのが、事前確率分布の設定を変えたことにより信頼区間が狭くなり、BMDL値が高くなる傾向になったという可能性がある。特にプラトー曲線では、信頼区間が広く、低すぎるBMDLが算出されることが確認されているが(EFSA 2022)、事前確率分布の設定を変えることにより、改善される可能性があるのであれば、今後の研究では、個別のデータセットでの計算結果を確認し、デフォルト以外の設定で計算した方が好ましい条件を検討すべきと考えられた。

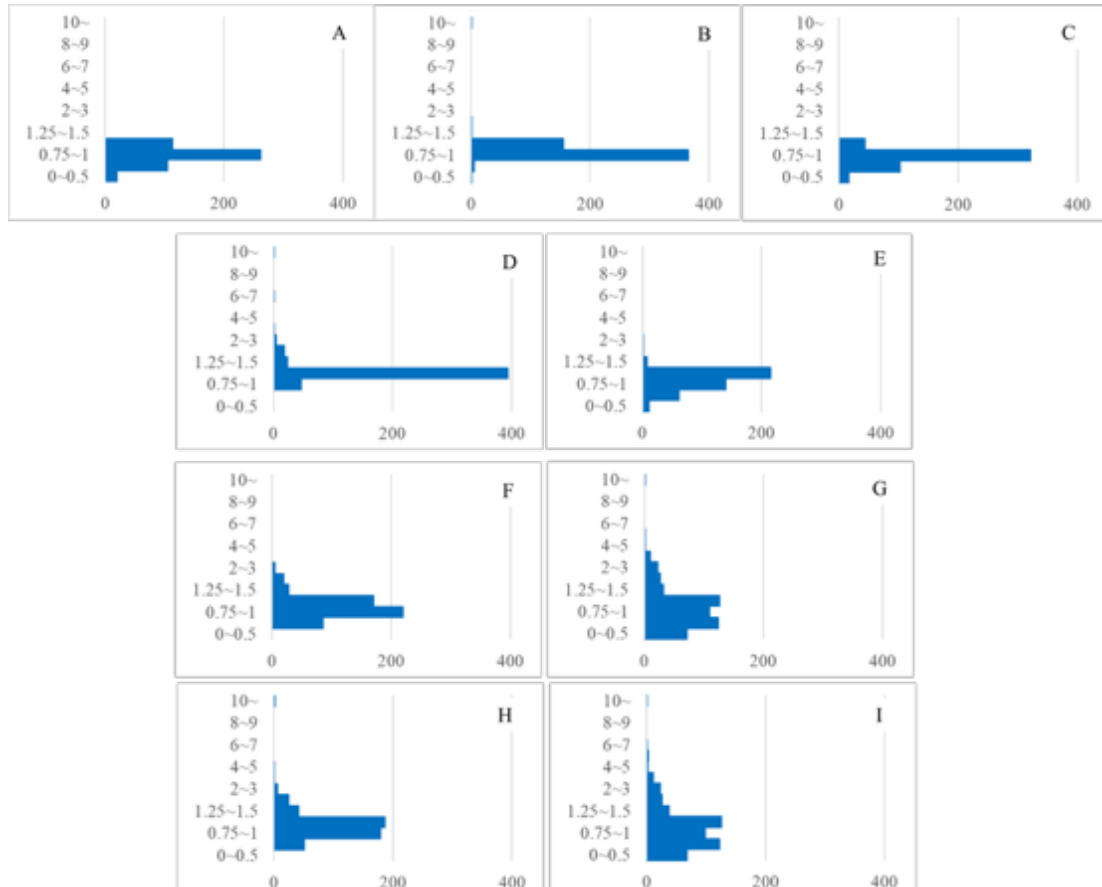


図4 BMABMDRを用いて各種パラメータを変更した時のBMDとデフォルトのBMD値との比の分布
(A) ~ (I) の設定は、表7を参照

また、529データセットのデフォルトの計算で、ベイズ推定が収束しなかったモデルのデータセット数を下記に示す。ガンマモデルで収束していないデータセットが最も多かった。

Exponential	Inverse Exponential	Hill	LogNormal	Gamma	Quadratic Exponential	Probit	Logistic
7	11	3	9	64	0	11	8

BMABMDR でベイズ推定がガンマモデルで収束しなかったデータセット (用量: 0, 2500, 5000, 1000 (単位省略) ; 頻度: 27/50, 47/51, 47/53, 47/52) を用いて、複数回解析を行った (表 10)。ベストモデルがよいフィッティングを示した時 (Best fitting model fits sufficiently well; Bayesian factor : 4.51E-01~4.62E-01) の BMDL の値は、22.6-24.4 (表 10 中で赤字) となり、解析結果は安定していた。一方、いずれのモデルにおいてもフィッティングが悪かった場合 (None of the models provide an adequate fit do the data; Bayesian factor : 2.26+E7~3.22+E15) は BMDL の値が 28-112 とばらついた。したがって、いずれかのモデルがよいフィッティングを示す事 (Bayesian factor の値が良い事) が BMDL 採用の条件となると考えられた。いずれか一つのモデルのフィットが良い場合にモデル平均化が良好であることは、EFSA のガイダンス (EFSA 2022) にも「Model averaging performs well if at least one of the candidate models fits well」と記述があり、収束していないモデルの有無に関わらず、BMDL の候補としてリスク評価に用いる事が可能であるように思われた。

表 10 BMABMDR で (用量 : 0, 2500, 5000, 10000 ; 頻度 : 27/50, 47/51, 47/53, 47/52) のデータセットを複数回解析した結果

BMDL	Bayesian factor	メッセージ
22.61895	4.51E-01	Best fitting model fits sufficiently well
22.61895	4.51E-01	Best fitting model fits sufficiently well
48.44836	1.67E+13	None of the models provide an adequate fit do the data
22.61895	4.51E-01	Best fitting model fits sufficiently well
30.18855	1.43E+08	None of the models provide an adequate fit do the data
36.57126	2.27E+12	None of the models provide an adequate fit do the data
35.05983	3.34E+13	None of the models provide an adequate fit do the data
22.61895	4.51E-01	Best fitting model fits sufficiently well
111.8512	3.22E+15	None of the models provide an adequate fit do the data
24.38659	4.44E-01	Best fitting model fits sufficiently well
23.03051	4.62E-01	Best fitting model fits sufficiently well
45.90241	9.37E+12	None of the models provide an adequate fit do the data
27.59424	2.26E+07	None of the models provide an adequate fit do the data
33.60902	2.79E+09	None of the models provide an adequate fit do the data
22.61895	4.51E-01	Best fitting model fits sufficiently well
111.8512	3.22E+15	None of the models provide an adequate fit do the data
22.61895	4.51E-01	Best fitting model fits sufficiently well
111.8512	3.22E+15	None of the models provide an adequate fit do the data

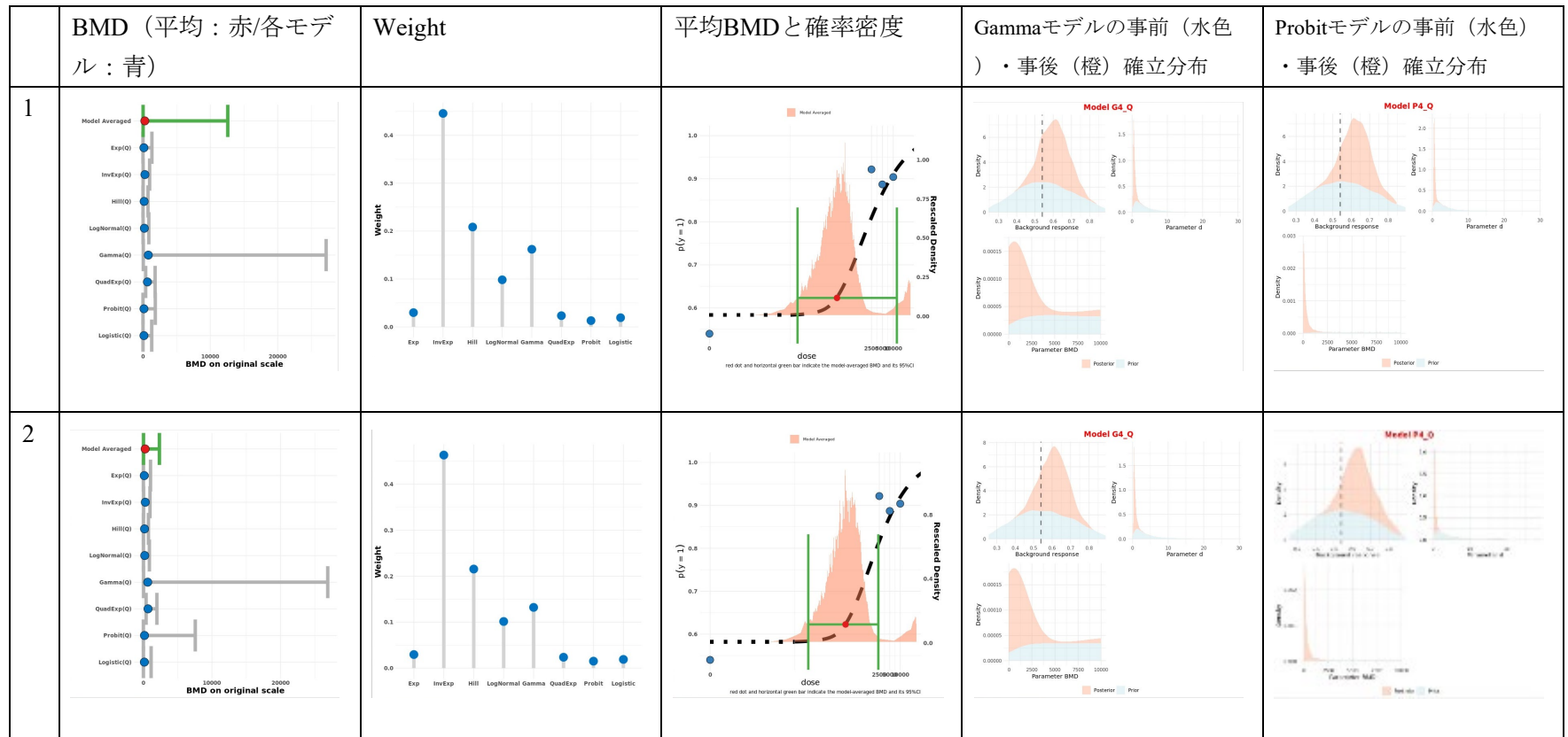
更に、同じデータセットを用いて再度解析し、事前確率分布と事後確率分布の変化を確認した (5 回の解析結果の図表を次頁に示した)。#1 と #2 は、ベストモデルがよいフィッティングを示したもので、BMDL の解析結果は、何れも約 22.6 (単位省略) であったが、#1 ではガンマモデルが、#2 ではガンマモデル及びプロビットモデルが収束に至っていない。一方、#3、#4、#5 は、いずれのモデルにおいてもフィッティングが悪く、BMDL の解析結果は、40~112 となっている。#3 では、すべてのモデルで収束に至っているが、#4 ではガンマモデルが、#5 ではガンマモデル及びプロビットモデルが収束に至っていない。#3 ではすべてのモデルで収束しているが、BMDL (112) と BMD (17481) の値を比較した時、100 倍以上の差があり、不確実性の大きい解析結果であると考えられた。また、BMD の値が動物実験の最高用量よりも高い値となっている点において、生物学的に見て妥当性に欠ける解析結果であると考えられた。これらの結果から、全モデルが収束していることよりも、フィッティングの良いモデルに重みをかけて平均化している解析結果の方を採用した方がよい可能性が示唆された。

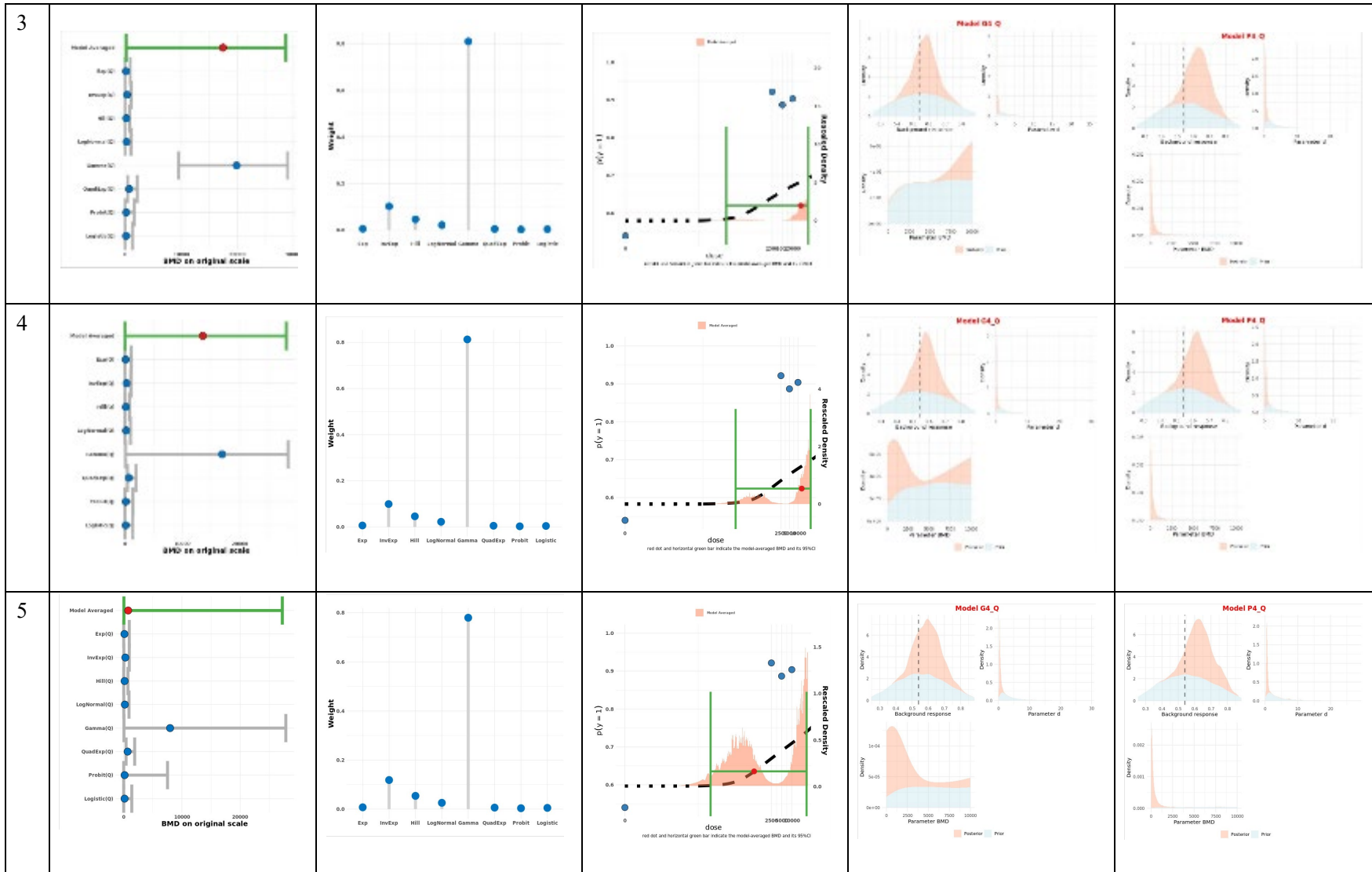
なお、今回の全体的な解析では、Bayesian factor の確認は行っておらず、デフォルトから条件を変えて解析した際に大幅に数値が変更するものに関しては Bayesian factor の値が良好でない (BMDL 値採用の是非を確認すべきデータの) 可能性があるため、注意が必要である。今後、Bayesian factor 等の指標を用いた BMDL 採用基準等を検討する必要があると考えられた。

1:収束/0:未収束

Weight

	BMDL	BMD	BMDU		Bayes factor	1:収束/0:未収束								Weight							
						E4	IE4	H4	LN4	G4	QE4	P4	L4	E4	IE4	H4	LN4	G4	QE4	P4	L4
1	22.261895	278.6731	12594.77	Best fitting model	4.51E-01	1	1	1	1	0	1	1	1	0.03	0.45	0.21	0.1	0.16	0.02	0.01	0.02
2	22.60995	267.4834	2341.518	fits sufficiently well	4.45E-01	1	1	1	1	0	1	0	1	0.03	0.46	0.22	0.1	0.13	0.02	0.02	0.02
3	112.3718	17480.95	28700.47	None of the models	3.18E+14	1	1	1	1	1	1	1	1	0.01	0.1	0.05	0.02	0.81	0.01	0	0
4	62.47244	13603.09	28092.02	provide an adequate	1.15E+14	1	1	1	1	0	1	1	1	0.01	0.1	0.05	0.02	0.81	0.01	0	0
5	40.30347	774.8834	27232.36	fit do the data	1.31E+12	1	1	1	1	0	1	0	1	0.01	0.12	0.05	0.03	0.78	0.01	0	0.01





モデルの順番は、上から/左から、Exponential、Inverse Exponential、Hill、LogNormal、Gamma、Quadratic Exponential、Probit、Logistic

③ ToxicR の事前確率分布パラメータを変えた時の計算結果 (529 データセット)

ToxicR の各モデルの事前確率分布については、上限、下限、平均及び SD で用量反応モデル毎にデフォルト値が設定されており、ユーザーの設定によりそれらの数値を変更することが可能である。表 11 に事前確率分布のデフォルト値を示す。

ToxicR の wiki (<https://github.com/NIEHS/ToxicR/wiki>) に示されていた上限及び下限で打ち切りにしない方法として、下限を -1×10^6 に、上限を 1×10^6 に変更して計算を行った。また、事前確率分布を弱情報化するために、SD を 2 倍に設定して計算を行った。なお、SD を 2 倍にする際に、対数正規分布のモデルに関しては、平均を「 $+(a^2-1) \cdot (\sigma^2)$ 」で補正した。SD と平均の設定についてデフォルトからの変更点を表 12 に赤字で示した。上限下限の設定を変えた時の計算結果を (A)、正規分布の SD を 2 倍に設定した時の計算結果を (B)、正規分布及び対数正規分布の SD を 2 倍にした時の計算結果を (C) として示す。ToxicR についても特定のモデルを除いて解析することが可能であるが、今回の研究班では全モデルを使用して平均化を行った。

表 11 ToxicR の事前確率分布のデフォルト設定値

		平均	SD	下限	上限
	■ 正規分布				
	■ 対数正規分布				
Dichotomous Hill	logit(g):Normal	-1	2	-40	40
	b:Normal	0	3	-40	40
	c:Normal	-3	3.3	-40	40
	d:Log-Normal	0.693147	0.5	0	40
Gamma	logit(g):Normal	0	2	-18	18
	a:Log-Normal	0.693147181	0.424264069	0.2	20
	b:Log-Normal	0	1	0	10000
Logistic	a:Normal	0	1	-20	20
	b:Log-Normal	0	2	0	40
Log-Logistic	logit(g):Normal	0	2	-20	20
	b0:Normal	0	1	-40	40
	b1:Log-Normal	0.693147181	0.5	0	20
Log-Probit	logit(g):Normal	0	2	-20	20
	b0:Normal	0	1	-40	40
	b1:Log-Normal	0.693147181	0.5	0	20
Multistage	logit(g):Normal	0	2	-20	20
	b1:Log-Normal	0	0.5	0	100
	b2:Log-Normal	0	1	0	1000000
Probit	a:Normal	0	1	-20	20
	b:Log-Normal	0	2	0	40
Quantal-Linear	logit(g):Normal	0	2	-20	20
	b:Log-Normal	0	1	0	18
Weibull	logit(g):Normal	0	2	-20	20
	a:Log-Normal	0.424264069	0.5	0	40
	b:Log-Normal	0	1.5	0	10000

表 12 ToxicR の SD を 2 倍に設定した時の平均と SD の値

	■ 正規分布 ■ 対数正規分布	平均 (SD 変更時の値) デフォルトからの変更	SD (SD を 2 倍に変更) デフォルトからの変更
Dichotomous Hill	logit(g):Normal	-1	4
	b:Normal	0	6
	c:Normal	-3	6.6
	d:Log-Normal	1.443147	1
Gamma	logit(g):Normal	0	4
	a:Log-Normal	1.23314718055995	0.848528137423858
	b:Log-Normal	3	2
Logistic	a:Normal	0	2
	b:Log-Normal	12	4
Log-Logistic	logit(g):Normal	0	4
	b0:Normal	0	2
	b1:Log-Normal	1.44314718055994	1
Log-Probit	logit(g):Normal	0	4
	b0:Normal	0	2
	b1:Log-Normal	1.44314718055994	1
Multistage	logit(g):Normal	0	4
	b1:Log-Normal	0.75	1
	b2:Log-Normal	3	2
Probit	a:Normal	0	2
	b:Log-Normal	12	4
QuantalLinear	logit(g):Normal	0	4
	b:Log-Normal	3	2
Weibull	logit(g):Normal	0	4
	a:Log-Normal	1.17426406871193	1
	b:Log-Normal	6.75	3

図 5 には、デフォルトの設定で計算した BMDL 値に対する (A)、(B)、(C) の BMDL 値を示す。上限、下限の設定を変えた時の BMDL の算出結果はデフォルトの計算結果とほとんど変わらず (A)、正規分布の SD を 2 倍に変えると若干 BMDL は下がる傾向にあり (B)、更に対数正規分布の SD を 2 倍に変更を加えると、BMDL 値の低下はより顕著になった (C)。ToxicR では (A) の条件下で、1 データセットでエラーとなったのみであった。

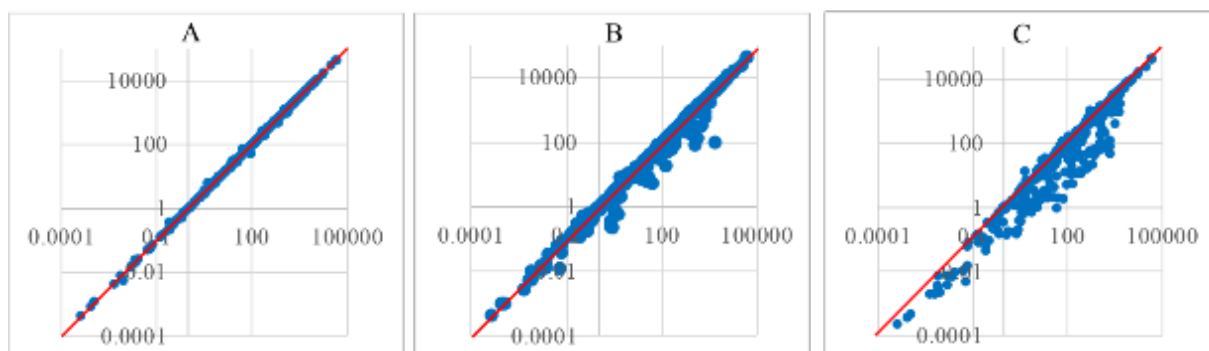


図 5 A : 上限下限を変えた時の BMDL の計算結果、B: 正規分布の SD を 2 倍に設定した時の BMDL の計算結果、C : 正規分布及び対数正規分布の SD を 2 倍にした時の BMDL の計算結果を示す。x 軸はデフォルトの BMDL 値、y 軸は A、B、C に対応する BMDL 値

図6にはデフォルトのBMD値に対する(A)、(B)、(C)のBMDの値を示した。図5に示したBMDLの変化と同じような傾向が確認された。しかし、図6に示した通り、正規分布及び対数正規分布のSDを2倍にした時(C)のBMDの値の低下は、BMDLの低下ほど顕著ではなく、弱情報化により、BMDそのものの値が下がったのではなく、信頼区間が広がった結果BMDLの算出結果が低くなったケースが多いのではないかと推察された。

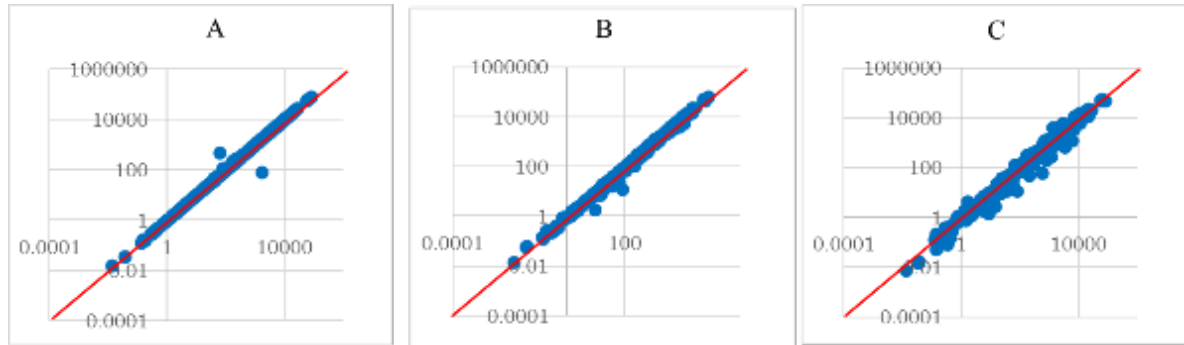


図6 A：上限下限を変えた時のBMDの計算結果、B：正規分布のSDを2倍に設定した時のBMDの計算結果、C：正規分布及び対数正規分布のSDを2倍にした時のBMDの計算結果を示す。x軸はデフォルトのToxicR-BMD、y軸はA、B、Cに対応するToxicR-BMD

そこで、いくつかのデータを個別に確認し、BMDの値の変化に対し、BMDLの低下が顕著であったデータセットを抽出して、事後確率分布がどのように変化しているか確認した。図7には、二つのデータセット(#246及び#377)のBMDL、BMD、BMDUの値が、事前確率分布の設定を変えた時にどのように変化したかを示した。#246の投与量は0、30、70、150(単位省略)で、それに対応する発がん頻度は0/60、3/45、9/75、12/60というデータセットで、デフォルト設定におけるBMDL値は44.5であるのに対し、正規分布及び対数正規分布のSDを2倍に設定した時のBMDL値は0.96と約46倍低くなった。#377の投与量は0、2000、5000(単位省略)で、それに対応する発がん頻度は5/60、47/60、53/60というデータセットで、デフォルト設定におけるBMDL値は8.7であるのに対し、正規分布及び対数正規分布のSDを2倍に設定した時のBMDL値は1.5となり約6倍低くなった。

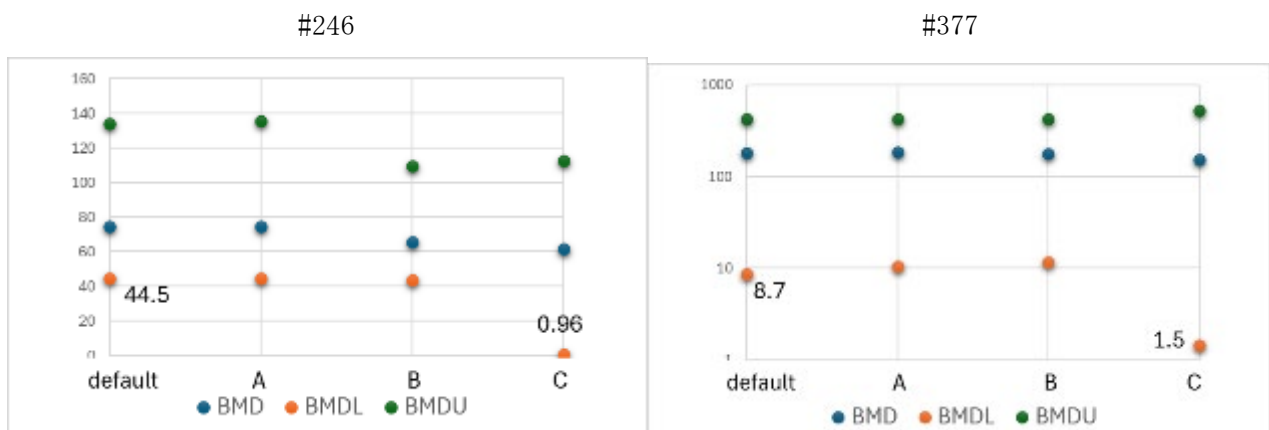


図7 default:デフォルトの事前分布での計算結果、A：上限下限を変えた時のBMDの計算結果、B：正規分布のSDを2倍に設定した時の計算結果、C：正規分布及び対数正規分布のSDを2倍にした時の計算結果を示す。BMDL(橙)、BMD(青)、BMDU(緑)

図8に#247、図9に#377のデフォルト設定と事前確率分布の設定を変えた時の事後確率分布のプロットを示す。

#247について、正規分布及び対数正規分布のSDを2倍にした時の計算結果(C)では、事後確率分布の低用量域にデフォルトの設定では認められなかった山が現れ、その結果、低用量域まで信頼区間が大きく広がっていた。このような場合は、事前確率分布を弱情報化させた時の計算結果より、デフォルトの事前確率分布の設定で計算したBMDL値を採用する方が良いと考えられた。

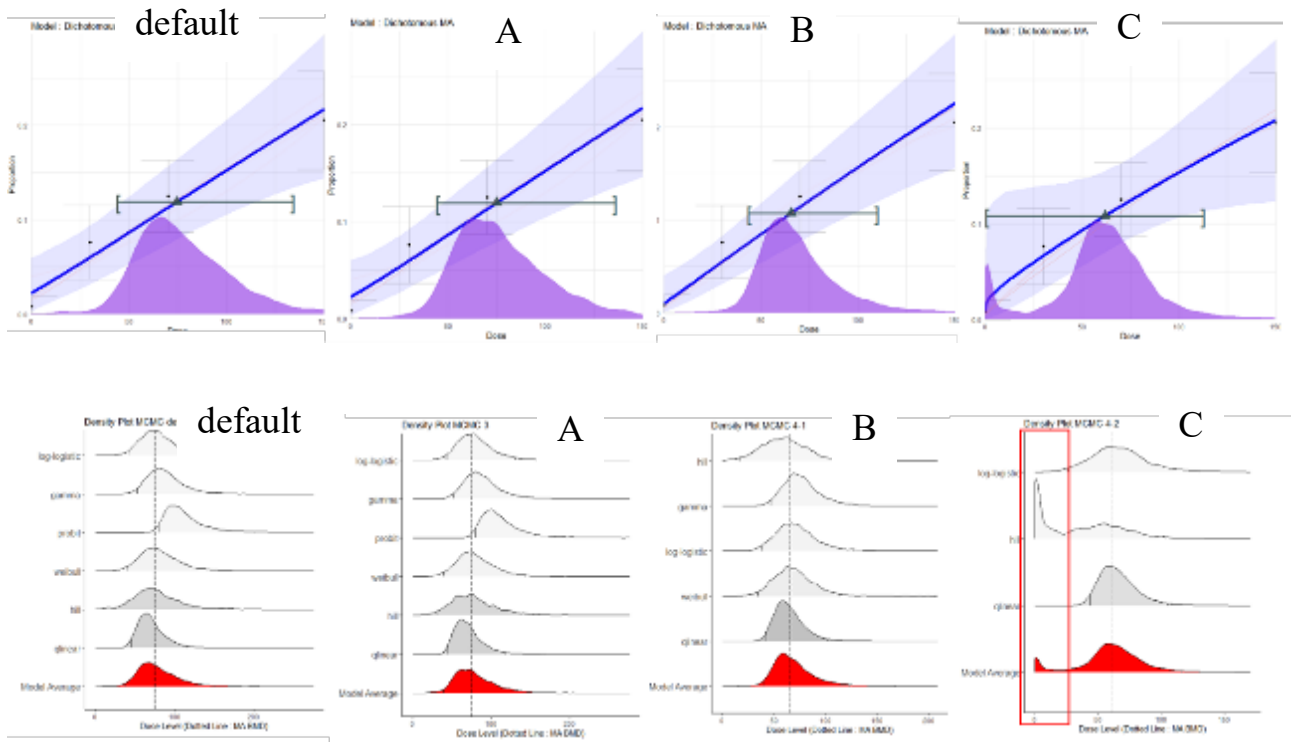


図8 #247に対する解析の事後確率分布のプロット。default:デフォルトの事前分布での計算結果、A: 上限下限を変えた時のBMDの計算結果、B:正規分布のSDを2倍に設定した時の計算結果、C: 正規分布及び対数正規分布のSDを2倍にした時の計算結果を示す。

#377については、正規分布及び対数正規分布のSDを2倍にした時(C)の計算結果では、事後確率分布の低用量域の山がデフォルト設定の時より高くなり、低用量域まで信頼区間が広がった。その結果、デフォルト設定におけるBMDL値(8.7)が、正規分布及び対数正規分布のSDを2倍に設定した時のBMDL値(1.5)より約6倍高い。しかし、この試験の最低用量の2000と比較すると、評価値導出のPODとして、8.7も1.5もBMDL値としては低すぎるように思われた。図9に示した通り、すべての解析において、事後確率分布が二山になっている点においても、ベイズ推定の信頼性の観点で問題があるように思われた。しかし、ベイズ推定を用いたモデル平均化によるBMDL値は、ここに示した通り多少データセットの用量反応が悪くても算出は可能であるため、リスク評価への実装という観点では、BMDLの値に対する信頼性を考慮した採用基準(例えばBMDLと最低用量との差やBMDとBMDLの差など)が必要となると考えられた。

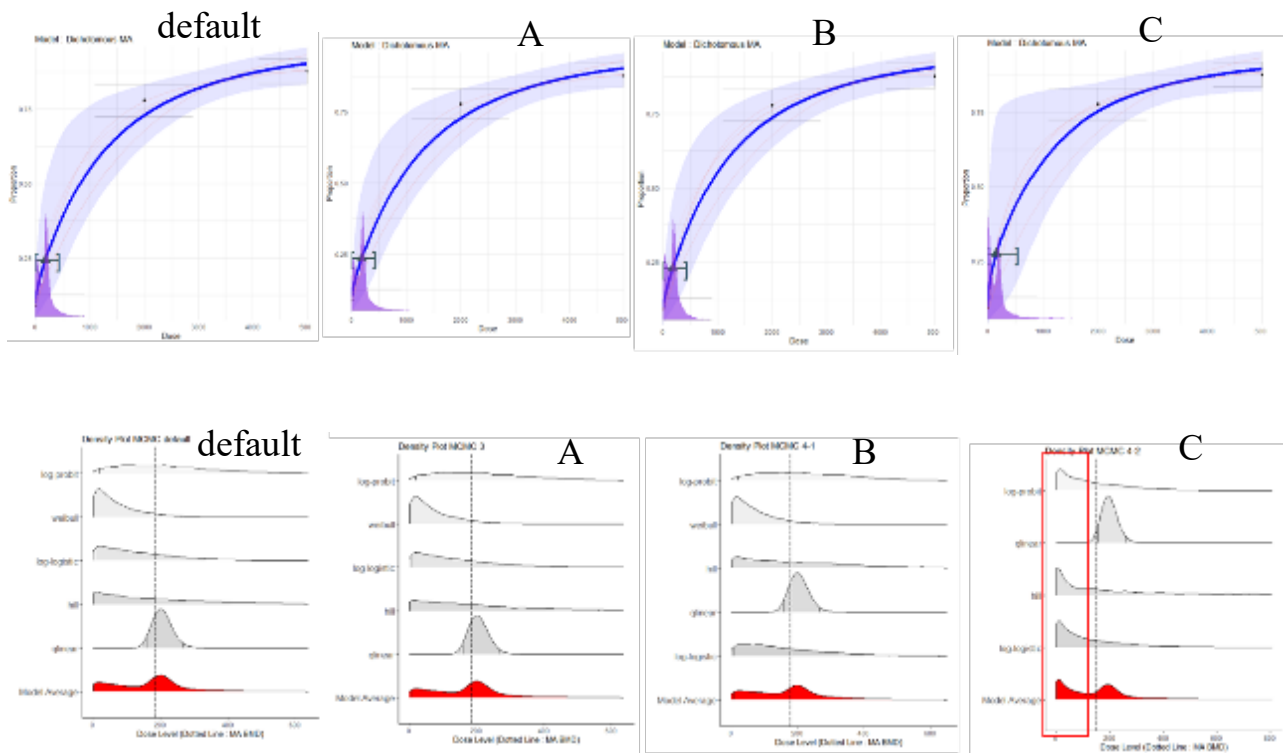


図9 #377に対する解析の事後確率分布のプロット。default:デフォルトの事前分布での計算結果、A: 上限下限を変えた時のBMDの計算結果、B:正規分布のSDを2倍に設定した時の計算結果、C: 正規分布及び対数正規分布のSDを2倍にした時の計算結果を示す。

一方、事前確率分布を弱情報にした方が、デフォルト設定によるBMDL算出結果より、生物学的に考えてより妥当ではないかと考えられるようなケースもあった。その例として、二つのデータセット(#250と#439)のBMDL、BMD、BMDUの値が、事前確率分布の設定を変えた時にどのように変化したかを図10に示した。#250の投与量は0、30、70、150(単位省略)で、それに対応する発がん頻度は0/60、0/45、35/75、33/60というデータセットである。デフォルト設定で計算したBMDLは19.6であるのに対し、SDを2倍に設定した弱情報(C)では35.6であった。本データセットの発がん率を見た時、低用量(30)と中用量(70)の間に発がんが生じる用量があるように考えられ、BMDL値の35.6は、19.6より尤もらしい値と思われた。更に、事後確率分布のプロット(図11)を確認すると、用量反応曲線がデータポイントを通っている事や、事後確率分布の山が二極化しておらず、より妥当な推定結果であるように思われた。

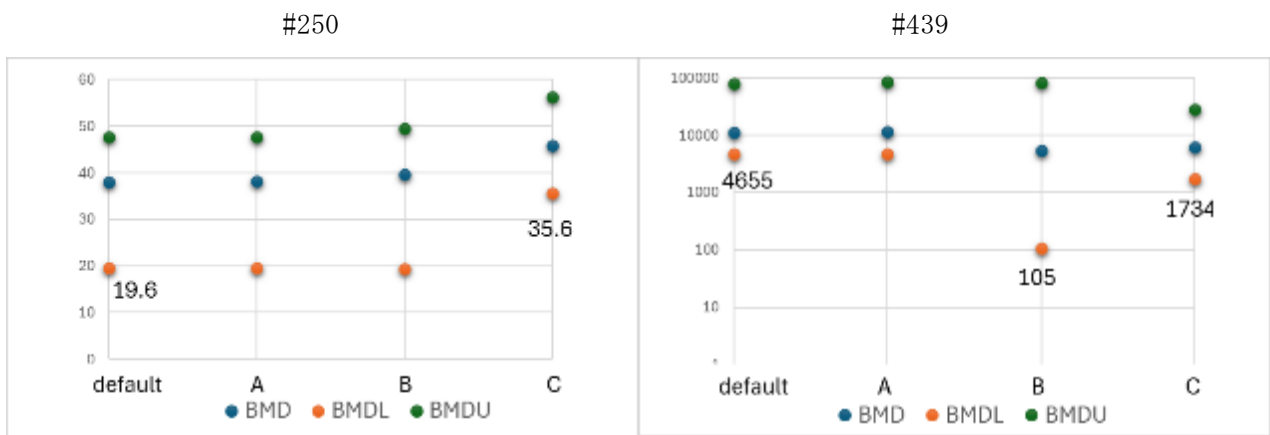


図 10 default:デフォルトの事前分布での計算結果、A: 上限下限を変えた時の BMD の計算結果、B: 正規分布の SD を 2 倍に設定した時の計算結果、C: 正規分布及び対数正規分布の SD を 2 倍にした時の計算結果を示す。BMDL (橙)、BMD (青)、BMDU (緑)

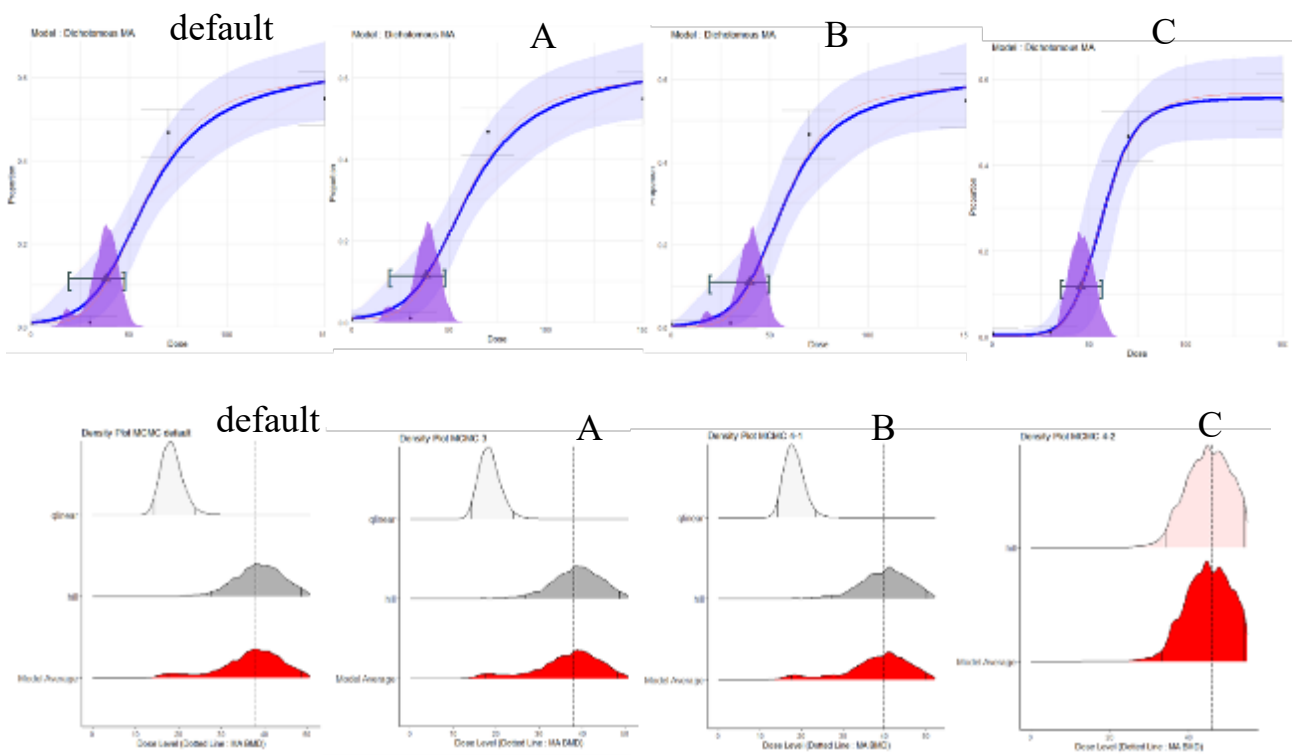


図 11 #250 に対する解析の事後確率分布のプロット。default:デフォルトの事前分布での計算結果、A: 上限下限を変えた時の BMD の計算結果、B: 正規分布の SD を 2 倍に設定した時の計算結果、C: 正規分布及び対数正規分布の SD を 2 倍にした時の計算結果を示す。

#439 の投与量は 0、3000、6000、12000 (単位省略) で、それに対応する発がん頻度は 0/50、7/50、6/50、5/50 であった。デフォルト設定で計算した BMDL は 4655 であるのに対し、弱情報(C)では 1734 であった。この試験の発がん発生は用量依存性が乏しいが、対照群 (0) と低用量 (3000) の間に発がんが生じる用量があるように考えられた。デフォルト設定で算出した BMDL の 4655 は安全側に見た時

にやや高い値であるように思われ、事前確率分布が弱情報であった方がより妥当な推定結果となっているように思われた。このように、事前確率分布の設定を変えることにより、BMDL の推定結果が大きく変わることが確認されたため、事前確率分布の設定に関して何らかの指針が必要となることが示唆された。今後は、このような個別計算結果を題材として、事前確率分布の設定方法や、BMDL の採用基準を検討する必要があると考えられる。(図 12)

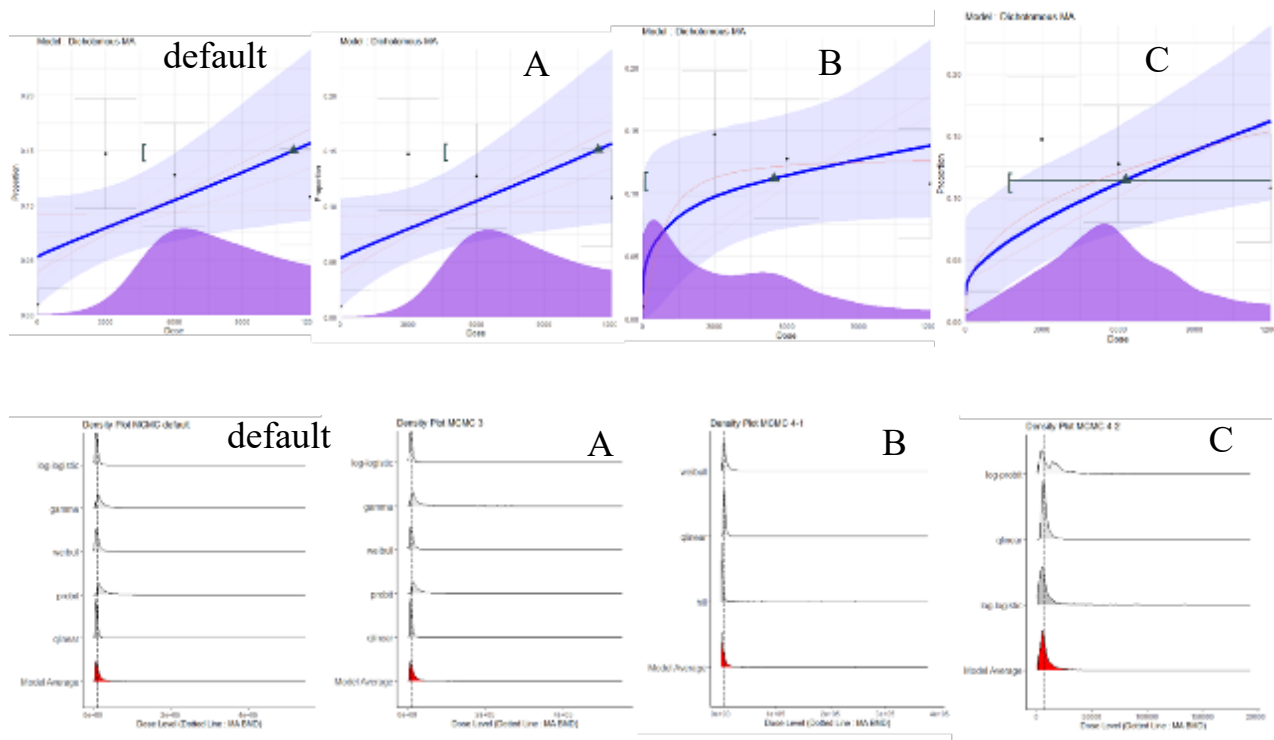


図 12 #439 に対する解析の事後確率分布のプロット。default:デフォルトの事前分布での計算結果、A: 上限下限を変えた時の BMD の計算結果、B: 正規分布の SD を 2 倍に設定した時の計算結果、C: 正規分布及び対数正規分布の SD を 2 倍にした時の計算結果を示す。

④ 一群当たりの例数の影響の確認

図 13 に、BMABMDR のデフォルトの BMDL 値を ToxicR のデフォルトの BMDL 値で除した時の比の分布を、本研究で収集したデータセット（一群当たりの N 数が約 50-70）と先行研究のデータセット（1 群当たりの N 数が約 10）についてヒストグラムで示した。一群当たりの例数が少ない先行研究の 93 データセットでは、BMABMDR の方が ToxicR より平均して約 2 倍程度高く計算された。一方、本研究の 529 データセットの BMDL 比の最頻は 1-1.25 倍であったため、傾向が異なる事が確認された。そこで、研究計画には入れていなかったが、先行研究で得た 93 データセットについても同様の解析を行って本研究の解析結果と比較した。

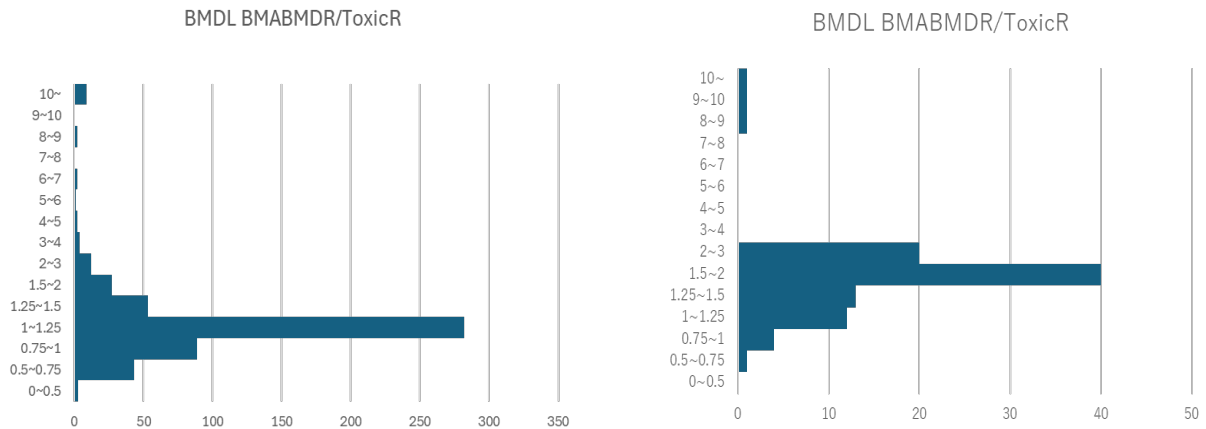


図 13 BMABMDR のデフォルトの BMDL 値を ToxicR のデフォルトの BMDL 値で除した時の比の分布
 左：529 データセットの結果（図 1 と同じ）、右：93 データセットの結果

表 13 には、先行研究の 93 データセットで BMABMDR のデフォルトの BMDL と ToxicR のデフォルトの BMDL で 8 倍以上の違いがあったデータセットを示した。表 2 に示した本研究の 529 データセットの BMABMDR /ToxicR 比が 10 以上のデータセットと同じ傾向（プラトー曲線）であることが確認された。

表 13 BMABMDR /ToxicR 比が 8 以上のデータセット

ID	Dose	Incidence	BMDL 比
10	0, 40, 200, 1000	1/13, 11/13, 13/13, 13/13	25.69392
55	0, 30, 100, 300, 1000	6/13, 7/13, 11/13, 13/13, 13/13	9.499668
78	0, 12, 60, 300	0/12, 9/12, 11/12, 12/12	8.328919

ID: 93 データセット ID

図 14 及び図 15 には BMABMDR の BMDL 及び BMD の計算結果を示した。(A) ~ (I) の事前確率分布の設定は前述と同様である。

事前確率分布の設定 (G) と (I) でデフォルトの BMDL 値より高くなることは、本研究の 529 データセットと同様であった。また、BMDL と BMD の変化を比べた時に BMDL の値の方がより高くなる傾向であることも同じであった。全データセットで BMDL の算出が可能だった条件はデフォルトの他、(A)、(C)、(F)、(G) であった。それ以外の条件下では、先行研究の 93 データセット中 20 ないし 23 データセット（約 25%）で計算エラーとなり、一群当たりの例数が少ない方が、事前確率分布の設定を変えた時に計算エラーになりやすい傾向があるように思われた。

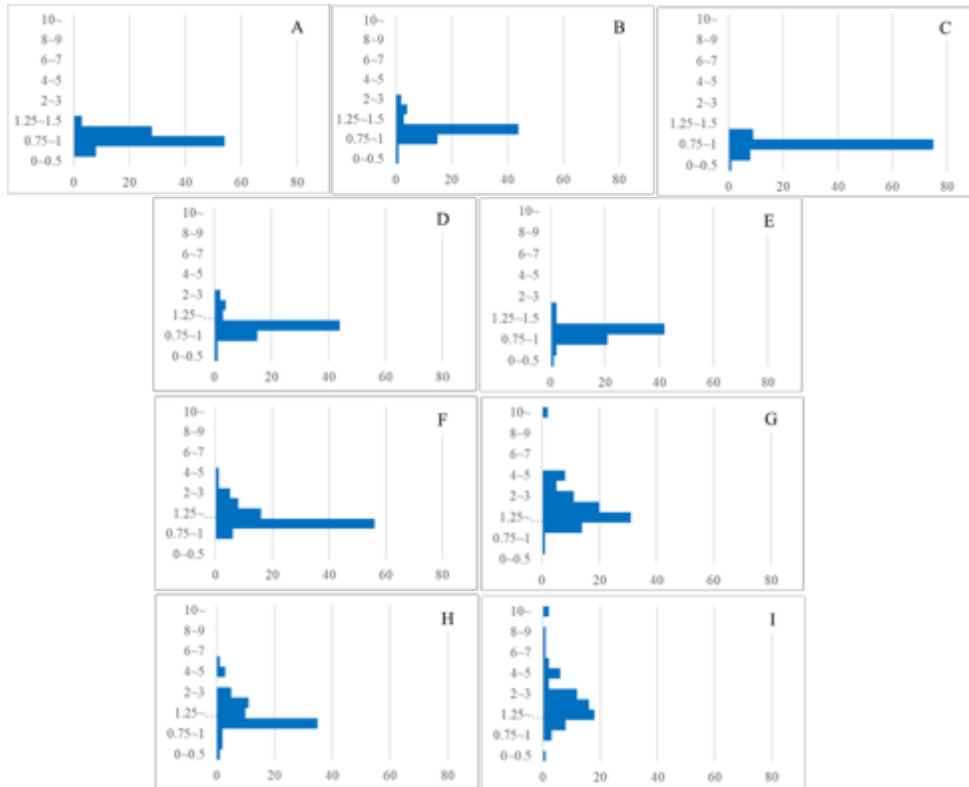


図14 BMABMDRを用いて各種パラメータを変更した時のBMDLとデフォルトのBMDL値との比の分布
 (A) ~ (I) の設定は、表7を参照

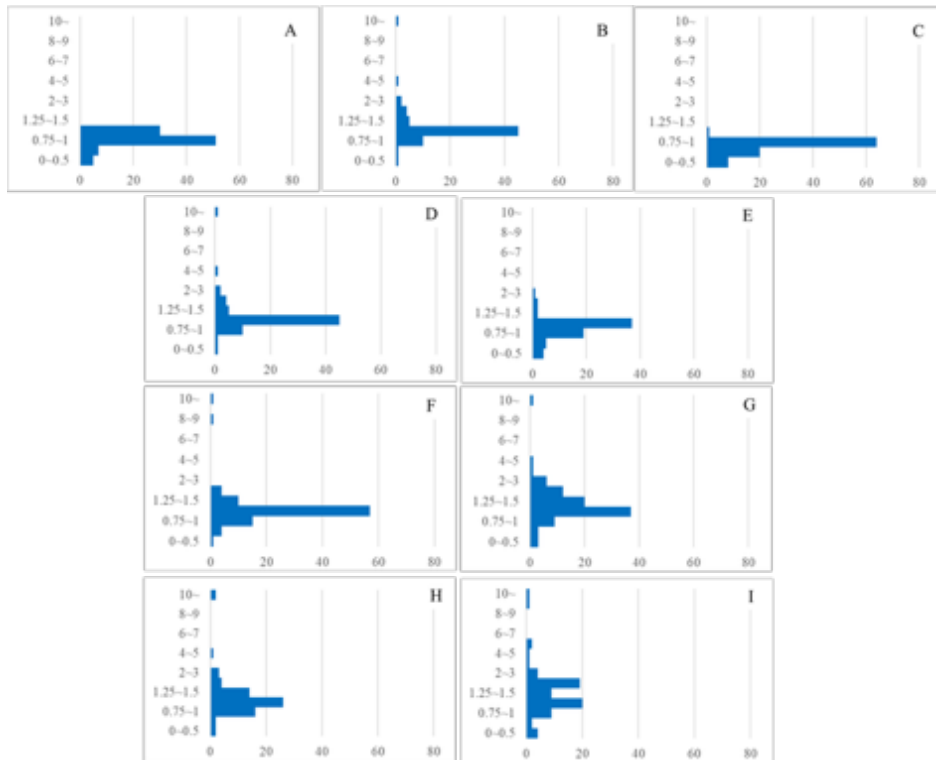


図15 BMABMDRを用いて各種パラメータを変更した時のBMDとデフォルトのBMD値との比の分布
 (A) ~ (I) の設定は、表7を参照

図 16 及び図 17 は先行研究の 93 データセットの ToxicR の事前確率分布の設定を変えた時の結果である。(A) ~ (C) の設定は前述のとおりである。SD を 2 倍にした時 (C) に、BMD の値の変化に比べて BMDL の値が下がる傾向にあることは、本研究の 529 データセットでの傾向と同じであった。したがって、BMABMDR 及び ToxicR の事前確率分布の設定を変えた時の BMDL 及び BMD の計算結果については、概ね同じ傾向であった。なお、事前確率分布を変更してもすべてのデータセットで BMDL の算出は可能であった。

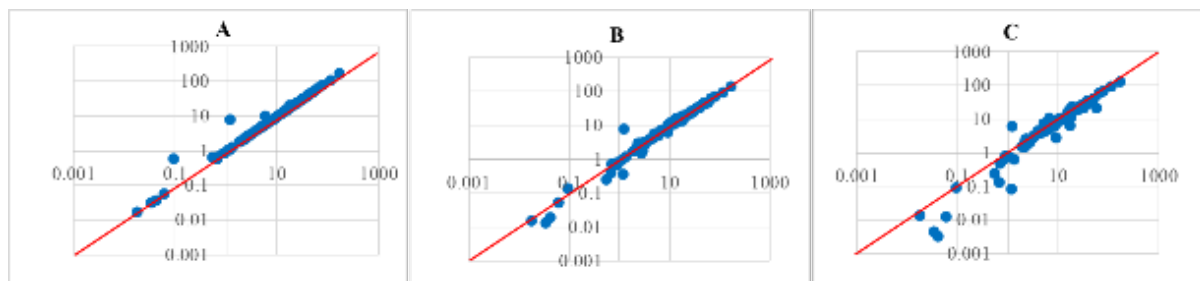


図 16 : A: 上限下限を変えた時の BMDL の計算結果、B: 正規分布の SD を 2 倍に設定した時の BMDL の計算結果、C: 正規分布及び対数正規分布の SD を 2 倍にした時の BMDL の計算結果を示す。x 軸はデフォルトの BMDL 値、y 軸は A、B、C に対応する BMDL 値

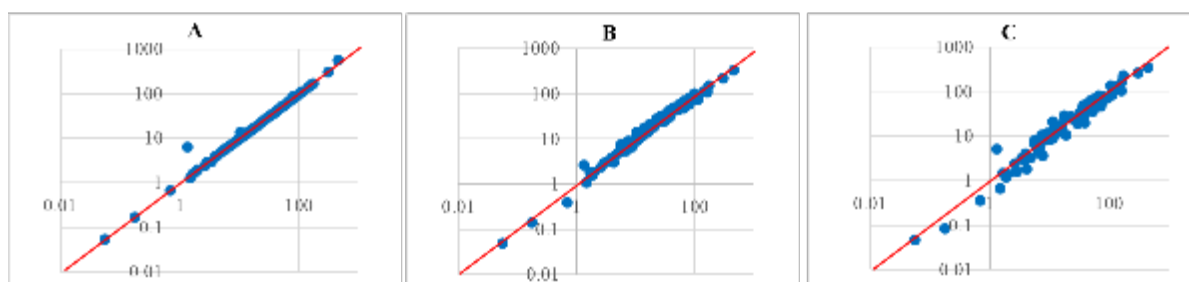


図 17 : A: 上限下限を変えた時の BMD の計算結果、B: 正規分布の SD を 2 倍に設定した時の BMD の計算結果、C: 正規分布及び対数正規分布の SD を 2 倍にした時の BMD の計算結果を示す。x 軸はデフォルトの BMDL 値、y 軸は A、B、C に対応する BMD 値

次に、一群当たりの動物数が異なる事で推定結果の傾向が異なるのか、つまり頻度が同じであれば得られる結果が同じになるか否かを確認するため、先行研究と本研究の両データセットから 12 例ずつデータを抜粋して以下の解析を行った。一群の例数(N 数)が 10 匹程度のデータについては動物数、頻度ともに 5 倍にし、動物数 50 匹程度のものとして、N 数が 50 匹程度のデータについては動物数、頻度ともに 1/5 倍にし、動物数 10 匹程度のものとして、ToxicR および EFSA で解析を行い、元の BMDL、BMD 値と比較した。なお、N 数が 50 匹程度のものに関して、1/5 倍が整数にならない数値は四捨五入し解析に用いたが、ToxicR は整数でなくても解析可能であったため、参考のためその結果を小数点ありとして示す。

N 数=10 から 50 へ変換した場合、元の BMDL 値の EFSA/ToxicR 比が 2 以下で、EFSA、ToxicR ともに BMDL 値が低く、2 以上で高く算出され、元の数値の 1/10 以下あるいは 8 倍程度まで上昇したものもあった。BMD も同様の傾向はあるものの、EFSA、ToxicR どちらか一方が高いあるいは低いといった反対の挙動を示す例が認められた。BMD では元の数値の 1/10 以下というデータがあったものの、高く算出されても 1.5 倍程度であった。

N 数 50 から 10 へ変換した場合、EFSA/ToxicR 比 2 以上の場合には BMDL 値がどちらも高く算出されたが、比が 2 以下の場合 EFSA では元の数値より EFSA では高く、ToxicR では低く、と反対の挙動を示す例が多数認められた。N 数 10 から 50 の場合と異なり 1/10 以下など極端に低く算出されるデータはなかったものの、元の EFSA/ToxicR 比が 5 倍以上のデータでは 4~90 倍以上と大きく異なる結果が得られた。BMD は EFSA では解析した例すべてで高く、ToxicR でも高く算出されるデータが多く、BMDL 値と同様元の数値より 16 倍高いという大きく異なる結果が得られたものもあった。ToxicR で整数と整数ではないデータで解析した結果は BMDL、BMD とともに同様の傾向を示した。

全体として、一群当たりの例数が少ない時、BMABMDRの方が ToxicR より高めの BMD 値を推定し、その結果として、BMDL の推定値も若干高めに推定される傾向にあった。また、両ソフトとも、一群当たりの例数が少ない時の方が BMD は高めに推定される傾向が確認された。しかし、BMDL については、信頼区間の幅の影響のためか、明確な傾向は認められなかった。これらの知見は、リスク評価に実装する際にどのソフトウェアを選択するかを検討する際に有用であると考えられる。

BMDLの解析結果の比較

dose	Incidence (N10)	IncidenceN50へと変換 (分母と分子x5)	EFSA/ToxicR (N10)	EFSA-BMDL	ToxicR-BMDL	EFSA/ToxicR (N50)	EFSA-BMDL	ToxicR-BMDL	
0,60,200,600	0/11,5/12,5/11,11/12	0/55,25/60,25/55,55/60	0.72	12.80	17.71	0.80	6.02	7.49	
0,2.4,12,60,300	0/12,1/12,5/12,8/12,12/12	0/60,5/60,25/60,40/60,60/60	0.97	2.79	2.87	1.05	1.64	1.57	N10のBMDL > N50のBMDL
0,40,200,1000	3/13,7/13,12/13,13/13	15/65,35/65,60/65,65/65	0.99	8.22	8.30	1.14	7.07	6.21	(N50への変換でBMDL値が下がった)
0,2.4,12,60,300	0/12,3/12,3/12,10/12,12/12	0/60,15/60,15/60,50/60,60/60	1.09	2.95	2.70	0.98	1.13*	1.16	
0,30,100,300,1000	2/10,7/10,7/10,8/10,10/10	10/50,35/50,35/50,40/50,50/50	1.81	10.42	5.75	3.05	0.41	0.13	←N50に変換でBMDL顕著な低下
0,6,20,60	0/12,0/12,2/12,12/12	0/60,0/60,10/60,60/60	2.01	13.26	6.59	1.17	16.20	13.89	
0,8,25,80,250	0/10,0/10,0/10,3/10,10/10	0/50,0/50,0/50,15/50,50/50	2.11	39.49	18.70	1.17	52.89	45.21	
0,6,20,60	0/12,0/12,6/12,11/11	0/60,0/60,30/60,55/55	2.23	7.20	3.23	1.27	11.10	8.76	N10のBMDL < N50のBMDL
0,0.4,2,10,50	1/10,1/10,1/10,9/10,10/10	5/50,5/50,5/50,45/50,50/50	2.24	1.54	0.68	1.64	2.46	1.50	(N50への変換でBMDL値が上がった)
0,30,100,300	1/13,1/12,13/13,13/13	5/65,5/60,65/65,65/65	2.72	27.19	9.99	1.92	32.31	16.82	
0,30,100,300,1000	6/13,7/13,11/13,13/13,13/13	30/65,35/65,55/65,65/65,65/65	9.50	11.38	1.20	1.22	11.62	9.50	
0,40,200,1000	1/13,11/13,13/13,13/13	5/65,55/65,65/65,65/65	25.69	2.35	0.09	19.34	2.49	0.13	

赤枠で囲んだ部分を比較すると、一群当たりの例数が少ない時、BMABMDRのBMDLの方がToxicRより高めの推定結果になっている事が分かる。

BMDの解析結果の比較

EFSA/ToxicR (N10)	EFSA-BMD	ToxicR-BMD	EFSA/ToxicR (N50)	EFSA-BMD	ToxicR-BMD	
1.11	41.65	37.43	0.74	18.20	24.57	
1.03	6.91	6.68	0.93	3.76	4.06	
2.22	42.63	19.18	0.80	11.83	14.75	N10からN50への変換で
1.59	12.10	7.62	0.89	3.20*	3.60	BMD値が下がる傾向
2.04	80.47	39.45	1.86	3.14	1.69	
1.39	20.82	14.93	1.13	18.85	16.74	
1.52	67.18	44.23	1.22	67.32	55.30	N10からN50への変換で
1.85	13.91	7.52	1.36	15.09	11.13	BMD値が上がる傾向
2.74	4.52	1.65	2.61	4.86	1.86	
2.60	45.27	17.43	2.00	47.56	23.84	
5.29	53.92	10.18	3.91	48.57	12.41	
11.58	15.30	1.32	14.77	17.42	1.18	

青枠で囲んだ部分を比較すると、一群当たりの例数が少ない時、BMABMDRのBMDの方がToxicRより高めの推定結果になっている事が分かる。

*None of the models provide an adequate fit do the data

一群当たりのN数10から50へ変換した時のBMDL及びBMDの解析結果

BMDLの解析結果の比較

	Incidence (N50)	IncidenceN10へと変換 (分母と分子÷5)	EFSA/ToxicR (N50)	EFSA-BMDL	ToxicR-BMDL	EFSA/ToxicR (N10)	EFSA-BMDL	ToxicR-BMDL	ToxicR 小数点あり
0, 30, 70, 150	0/60, 11/45, 54/75, 30/60	0/12,2/9,11/15,6/12	0.28	1.27	4.53	0.84	3.19	3.79	3.58
0, 3, 10, 30	0/50, 4/50, 9/49, 19/52	0/10,1/10,2/10,4/10	0.74	3.07	4.14	1.56	5.70	3.64	4.15
0, 625, 1250, 2500	0/70, 4/60, 13/60, 13/60	0/14,1/12,3/12,3/12	0.80	453.95	568.32	1.46	671.85	459.59	531.39
0, 625, 1250, 2000	23/60, 47/60, 52/60, 56/60	5/12,9/12,10/12,11/12	0.83	27.56	33.39	1.13	86.41	76.32	56.89
0, 37, 75, 150, 300	1/60, 8/50, 11/50, 33/50, 43/60	0/12,2/10,2/10,7/10,9/12	1.01	19.70	19.42	1.06	16.80	15.88	17.48
0, 312, 625, 1250	0/60, 1/60, 4/60, 11/60	0/12,0/12,1/12,2/12	1.05	696.23	663.97	1.51	780.54	516.86	511.77
0, 25, 50, 100	1/50, 4/50, 8/50, 5/50	0/10,1/10,2/10,1/10	1.19	53.68	45.10	2.18	56.04	25.71	30.59
0, 1250, 2500, 5000	4/60, 17/60, 55/60, 60/60	1/12,3/12,11/12,12/12	1.52	686.97	451.67	3.13	629.67	201.39	183.79
0, 3, 10, 30	0/50, 33/50, 42/49, 43/52	0/10,7/10,8/10,9/10	2.12	0.02	0.01	3.25	0.09	0.03	0.03
0, 3000, 6000, 12000	15/50, 28/50, 33/50, 25/50	3/10,6/10,7/10,5/10	2.82	579.70	205.37	3.50	3513.35	1002.66	1061.46
0, 37, 75, 150	31/50, 47/50, 46/50, 40/50	6/10,9/10,9/11,8/11	5.76	2.52	0.44	4.32	33.40	7.73	7.38
0, 6, 20, 60	3/52, 50/52, 53/54, 55/56	1/10,10/10,11/11,11/11	31.59	0.03	0.00	1.49	0.11	0.07	0.01

N50からN10への変換でBMDL値変化の一定の傾向は確認できない

←N10に変換でBMDL顕著な増加

赤枠で囲んだ部分を比較すると、一群当たりの例数が少ない時、BMABMDRのBMDLの方がToxicRより高めの推定結果になっている事が分かる。

青枠で囲んだ部分を比較すると、一群当たりの例数が少ない時、BMABMDRのBMDの方がToxicRより高めの推定結果になっている事が分かる。

BMDの解析結果の比較

EFSA/ToxicR (N50)	EFSA-BMD	ToxicR-BMD	EFSA/ToxicR (N10)	EFSA-BMD	ToxicR-BMDL	ToxicR 小数点あり
0.42	6.86	16.42	1.09	15.69	14.36	14.46
1.03	6.88	6.70	2.19	21.73	9.92	11.80
1.03	919.11	891.82	2.08	2269.00	1093.04	1367.23
1.29	123.16	95.69	2.65	449.07	169.23	139.88
1.23	30.82	25.11	1.37	38.28	27.96	31.28
1.04	969.96	931.56	1.46	1805.21	1234.36	1193.89
1.43	143.52	100.02	2.20	175.43	79.70	91.73
1.61	1004.45	625.04	2.65	1225.68	462.67	446.74
0.93	0.17	0.18	0.98	0.63	0.64	0.47
3.52	12010.52	3414.81	5.53	19966.34	3612.21	3849.94
23.56	210.87	8.95	7.79	234.62	30.10	30.94
9.01	0.32	0.04	2.58	1.48	0.57	0.19

全体的にN50からN10への変換でBMD値が上がる傾向 (BMABMDRでは全データでBMDL値上昇)

一群当たりのN数50から10へ変換した時のBMDL及びBMDの解析結果

(2) 個別課題：連続値データの解析（令和5年度：松本真理子（国立医薬品食品衛生研究所）、令和6年度：福島麻子（一般財団法人化学物質評価研究機構））

令和5年度は、連続値データの解析用データセットの抽出と作成を行った。まず、OECD QSAR Toolboxに収載されているHESSのデータから、経口投与によるNTP試験（NTP/TOX及びNTP/TR）で投与期間が約90日間（12w-17w及び91d-94d）の試験のみを抽出した（111,631データセット）。次に、血液学的検査から貧血に関連が深い項目の変動（赤血球数（RBC）、ヘマトクリット値（HCT）あるいはヘモグロビン（HGB）減少、網状赤血球数比率（RET）増加）、およびメトヘモグロビン血症に関する項目の変動（メトヘモグロビン（Met-Hgb）増加）がみられた試験データ（256データセット）、血液生化学的検査から肝臓、腎臓、心臓、神経系の障害、溶血と関連した項目の変動（ALP、ALT、AST、 γ -GTP、BUN、クレアチニン（CRN）、CPK、LDHあるいは総ビリルビン（T-Bil）増加、ChE減少）がみられた試験データ（123データセット）、臓器重量から肝臓あるいは腎臓の重量増加（肝臓は絶対・相対重量増加、腎臓は絶対・相対重量増加および/または病理組織学的所見を伴うもの）がみられている試験データ（肝臓：90データセット、腎臓：64データセット）（計533データセット）に対応する試験情報をHESSデータベースから抽出し解析用データセットとした。

令和6年度は、令和5年度に本研究班で抽出した連続値データ533データセットを用いてBayesian BMD（BMABMDR）とToxicRでBMDLの計算を行い、解析結果を比較した。本研究で得た533データセットのエンドポイントの内訳を表14に示す。

表14 解析に用いた連続値データセット数（エンドポイントの内訳）

血液学的パラメータ		血液生化学的パラメータ				相対臓器重量	
赤血球数 (RBC) ↓	62	ALT ↑	32	LDH ↑	2	肝相対重量 ↑	90
ヘモグロビン量 (HGB) ↓	74	AST ↑	3	BUN ↑	22	腎相対重量 ↑	64
ヘマトクリット値 (HCT) ↓	64	ALP ↑	25	クレアチニン (CRN) ↑	14		
網赤血球比率 (RET) ↑	33	γ -GTP ↑	6	ChE ↓	3		
メトヘモグロビン量 (Met-hgb) ↑	23	総ビリルビン (T.Bil) ↑	3	CPK ↑	13		

① デフォルト設定での計算結果の比較（533データセット）

連続値データ533データセットを対象に、BMABMDR、ToxicRそれぞれのデフォルト設定でのBMDL5（BMR5%のBMD95%信頼区間下限値：以後BMDL）の比較を行った。解析条件を表15に示す。

表15 デフォルト設定でのBMDL算出における解析条件

使用ツール (バージョン)	BMABMDR (version 0.0.0.9071)	ToxicR (version 23.10.1.1.3)
BMR Type	Relative deviation	Relative deviation
BMR	0.05	0.05
信頼区間	0.9	0.9
サンプリング	ブリッジサンプリング	MCMC

計算を行った533データセットのうち、両ツールでBMDLを算出できた503データセットについて各ツールのBMDLをプロットした散布図を図18に示す。503データセット中404データセット（約80%）のBMDL比は、0.75-1.25（ほぼ同値のBMDL）、494データセット（約98%）のBMDL比は0.1-10（10倍以内）に収まり、全体的には両ツールでのBMDL算出結果に大きな差はないことが確認された。

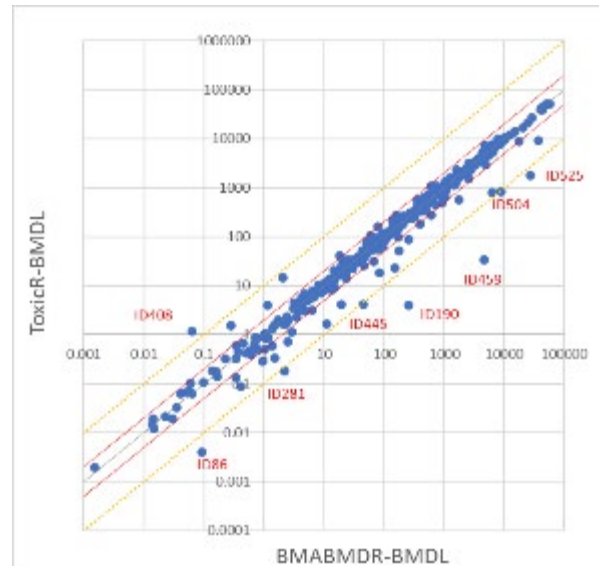


図18 両ツールのBMDLの散布図

一方で、ツール間でBMDL算出値に10倍以上差があるデータセットもみられた。BMABMDRがToxicRより10倍以上高いBMDLを算出したデータセットを表16、BMABMDRがToxicRより10倍以上低いBMDLを算出したデータセットを表17に示す。これらのデータセットの用量反応プロットを図19に示す。

表16 BMABMDRがToxicRより10倍以上高いBMDLを算出したデータセット

ID	エンドポイント	Dose	Mean	BMDL比
86	Met-hgb↑	0, 5, 10, 20, 40, 80	0.08, 0.59, 0.7, 0.68, 0.68, 0.86	22.53
190	Met-hgb↑	0, 375, 750, 1500, 3000, 5000	0.03, 0.08, 0.12, 0.25, 0.71, 3.38	64.82
281	ChE↓	0, 900, 1700, 3300, 6600, 130000	1033, 573.4, 534.9, 416.6, 295.4, 225.4	12.28
445	γ-GTP↑	0, 94, 375, 1500	1, 2.1, 1.7, 4.8	11.07
459	ALT↑	0, 110, 330, 1100, 3300, 10000	50, 49, 48, 39, 44, 57	136.9
504	ALT↑	0, 625, 1250, 2500, 5000, 10000	50, 50, 48, 53, 42, 54	10.69
525	ALT↑	0, 3125, 6250, 12500, 25000, 50000	44, 34, 37, 34, 35, 53	15.42

表17 BMABMDRがToxicRより10倍以上低いBMDLを算出したデータセット

ID	エンドポイント	Dose	Mean	BMDL比
408	HGB ↓	0, 62.5, 125, 250, 500	14.8, 13, 13, 12.9, 12.7	0.055

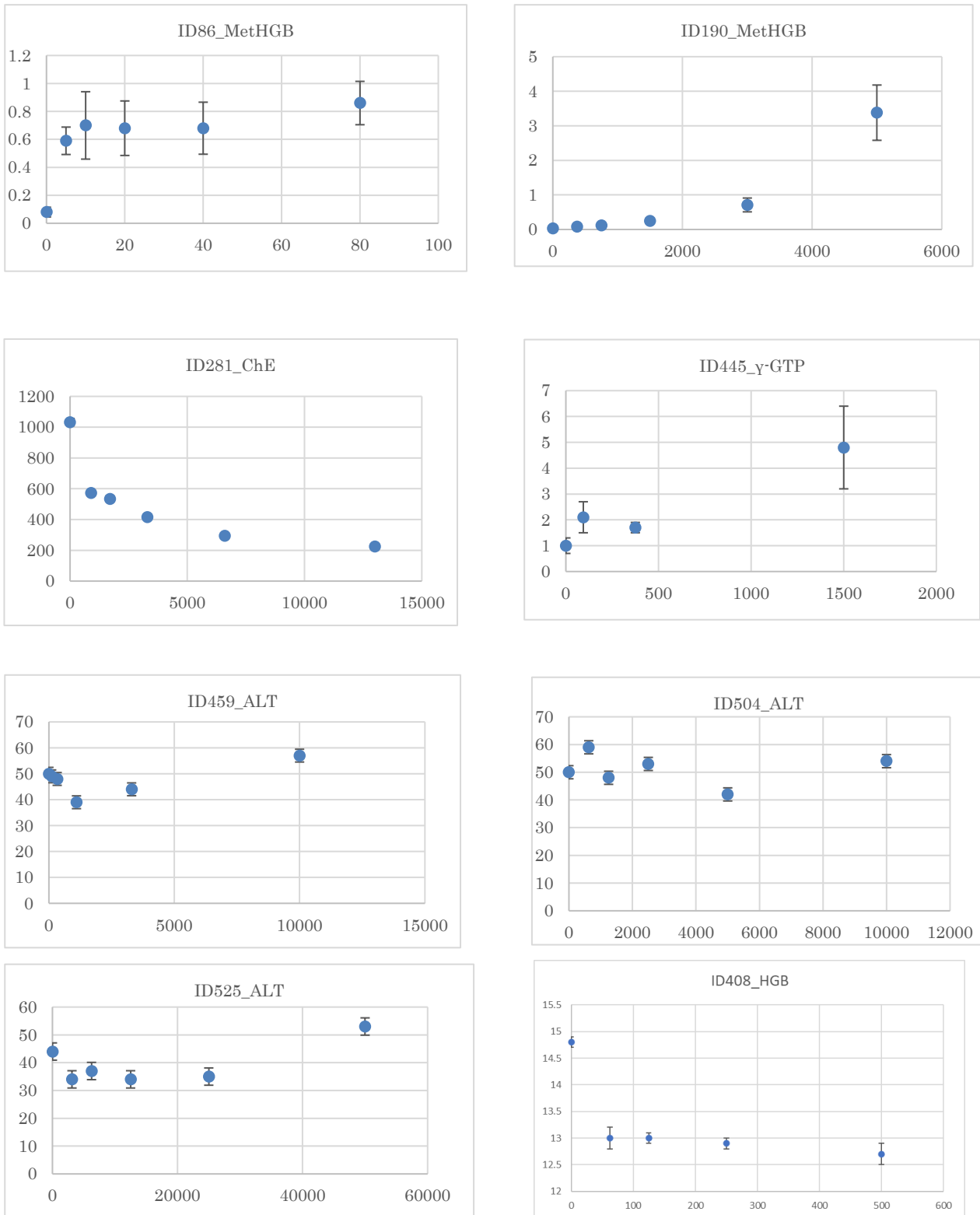


図19 BMABMDRとToxicRでBMDLに10倍以上差がみられたデータセット（用量反応プロット）

両ツールで差が大きかったデータセットの用量反応性を確認した結果、低用量域で変化がほとんどないもの、低用量域で急峻な変化がみられるもの、低用量域での用量反応性が不明瞭であるもの、全体的にレスポンスの幅が小さく用量反応性が不明瞭であるものが散見されたことから、低用量域での用量反応性に特徴があるデータセットでは、ツールによりBMDL算出値に差が生じる可能性が考えられ

た。

用量反応性に特徴があるものでツール間の差がみられる可能性が考えられたことから、BMABMDRにおいて実行されるdose-response解析の結果を確認した。その結果、今回の解析データのうちBMDL算出値が得られたデータセットについては、ID196を除き、dose-response判定は「there is sufficient evidence that there is a substantial dose-effect（実質的な用量影響があることを示す十分な証拠がある）」と判定され、連続値データの解析においては、BMABMDRにおけるdose-response判定では、注意が必要なデータセットの把握は十分ではなかったと考えられた。

エンドポイント別の解析の結果、今回解析対象とした503データセットでは、血液学的パラメータ（RET、Met-hgb、HGB）およびALTについて、BMABMDRがToxicRより高いBMDLを算出する傾向がみられた。ただし、エンドポイント毎に解析したデータセット数に偏りがあることから、今回の解析でみられたエンドポイント別での特徴について、解析データセットの追加等を含め更なる検討が必要と考えられる。

② 事前確率分布パラメータ変更によるBMDL算出への影響解析

連続値データ解析における事前確率分布の設定がBMDL算出に及ぼす影響を把握するため、連続値データ533データセットを対象に、BMABMDR、ToxicRそれぞれでデフォルト設定から事前確率分布のパラメータを変更し、デフォルト設定で算出したBMDLと事前確率分布パラメータを変更して算出したBMDLとの比較を行った。解析条件を表18に示す。

表18 事前確率分布パラメータ変更による影響解析でのBMDL算出条件

使用ツール (バージョン)	BMABMDR (version 0.0.0.9071)	ToxicR (version ToxicR@c6140d2)
BMR Type	Relative deviation	SD
BMR	0.05	1SD
信頼区間	0.9	0.9
サンプリング	ブリッジサンプリング	MCMC

1) Bayesian BMD (BMABMDR)

Bayesian BMD (BMABMDR) において、連続値データのBMDL算出用に搭載された用量反応モデルを表19に示す。各モデルについて、バックグラウンド反応（パラメータ a）、非常に高い用量での最大（または最小）反応（パラメータ c）、BMD（パラメータ b）の事前確率分布、さらに傾きを定義するテクニカルパラメータ（Prior d）及び分散パラメータが設定され、事前確率分布が定義される。ここで、最大（または最小）応答に関するパラメータ及び分散パラメータは二値データのモデルには存在せず、連続値モデルのみに設定されるパラメータである。この他、バックグラウンド応答（パラメータ a）、非常に高い用量での最大（または最小）応答（パラメータ c）、BMD（パラメータ b）に対して「Shape parameter（形状パラメータ）」の設定（web版ではチェックボックスのオン・オフ）が可能となっており、形状パラメータのチェック有は、最尤値においてピークとなる山型（有情報）、形状パラメータのチェック無は、フラット（無情報）を示す（二値データと同様）。BMDの事前確率分布の最大値の範囲を拡張する「extend dose range(用量範囲拡張)」の有・無（web版ではチェックボックスのオン

・オフ) についても二値データと同様である。

表 19 Bayesian BMD (BMABMDR) の連続値データ解析用モデル
(EFSA ガイダンス (EFSA, 2022) より抜粋)

Family	Model	$y x \sim N(\mu(x), \sigma^2)$	$y x \sim \text{LOGN}(\mu(x), \sigma^2)$
		Dose-response function ($\mu(x)$)	Dose-response function ($e^{\mu(x)}$)
1a	Exponential ⁽ⁱ⁾	$a \cdot (1 + (c-1) \cdot (1 - e^{-bx^d}))$	$e^{a \cdot (1 + (c-1) \cdot (1 - e^{-bx^d}))}$
	Inverse Exponential	$a \cdot (1 + (c-1) \cdot e^{-bx^d})$	$e^{a \cdot (1 + (c-1) \cdot e^{-bx^d})}$
	Hill ⁽ⁱⁱ⁾	$a \cdot (1 + (c-1) \cdot (1 - \frac{b}{b+x^d}))$	$e^{a \cdot (1 + (c-1) \cdot (1 - \frac{b}{b+x^d}))}$
	Log-Normal	$a \cdot (1 + (c-1) \cdot \Phi(\log(b) + d \cdot \log(x)))$	$e^{a \cdot (1 + (c-1) \cdot \Phi(\log(b) + d \cdot \log(x)))}$
1b	Gamma ⁽ⁱⁱⁱ⁾	$a \cdot (1 + (c-1) \cdot \frac{\gamma(d, bx^d)}{\Gamma(d)})$	$e^{a \cdot (1 + (c-1) \cdot \frac{\gamma(d, bx^d)}{\Gamma(d)})}$
	LMS-two stage	$a \cdot (1 + (c-1) \cdot (1 - e^{-bx^d - dx^2}))$	$e^{a \cdot (1 + (c-1) \cdot (1 - e^{-bx^d - dx^2}))}$
2	Probit increasing	$a \cdot \Phi(c + b \cdot x^d)$	$e^{a \cdot \Phi(c + b \cdot x^d)}$
	Probit decreasing	$a \cdot (1 + \Phi(c)) - a \cdot \Phi(c + b \cdot x^d)$	$e^{a \cdot (1 + \Phi(c)) - a \cdot \Phi(c + b \cdot x^d)}$
	Logistic increasing	$a \cdot \frac{e^{c+bx^d}}{1 + e^{c+bx^d}}$	$e^{a \cdot \frac{e^{c+bx^d}}{1 + e^{c+bx^d}}}$
	Logistic decreasing	$a \cdot (1 + \frac{e^c}{1 + e^c}) - a \cdot \frac{e^{c+bx^d}}{1 + e^{c+bx^d}}$	$e^{a \cdot (1 + \frac{e^c}{1 + e^c}) - a \cdot \frac{e^{c+bx^d}}{1 + e^{c+bx^d}}}$

(i): This model is identical to the 4-parameter Exponential model in Table 3 of the 2017 SC guidance.
(ii): After a reparameterisation, this model is identical to the 4-parameter Hill model in Table 3 of the 2017 SC guidance.
(iii): $\gamma(d, b \cdot x)$ denotes the two-parameter gamma distribution (Johnson et al., 1994)

Bayesian BMD (BMABMDR) での連続値データ解析における事前確率分布のデフォルト設定と、本研究における事前確率分布パラメータ変更条件を表 20 に示す。今回の解析では、【赤字】で示す 6 項目について、1 項目ずつデフォルト設定から変更した 6 パターンについて解析した。

表 20 EFSA : Bayesian BMD (BMABMDR) 連続値データ解析における事前確率分布の設定

パラメータ		デフォルト設定	パラメータ変更 (本研究)
Background バックグラウンド反応	最小値	0.001	(変更なし)
	最尤値	対照群のMean値	(変更なし)
	最大値	対照群のMean値×2	(変更なし)
	形状パラメータ (shape.a)	peak at ML (最尤値においてピークとなる山型 (有情報)) チェックあり (一山型)	フラット (無情報) 【shape.a changed】 チェックなし (ほぼ一様分布型)
Prior BMD	最小値	0	(変更なし)
	最尤値	最高用量×1/2	(変更なし)
	最大値	最高用量×3 (extended dose range: Yes)	最高用量 (extended dose rangeの変更による)
	形状パラメータ (shape.BMD)	フラット (無情報) チェックなし (ほぼ一様分布型)	peak at ML (最尤値においてピークとなる山型 (有情報)) 【shape.BMD changed】 チェックあり (一山型)
Maximum/ minimum response	最小値	対照群Mean値×1.06	(変更なし)
	最尤値	最高用量のMean値×3	(変更なし)
	最大値	最高用量のMean値×6	(変更なし)
	最小値	最高用量のMean値×1/2	(変更なし)

	最尤値	最高用量のMean値	(変更なし)
	最大値	対照群Mean値×1/1.06	(変更なし)
	形状パラメータ(shape.c)	peak at ML (最尤値においてピークとなる山型 (有情報))	フラット (無情報) 【shape.c changed】
Prior d*		EFSA default	EPA/BMDS default 【prior d="EPA"】 N05 【prior d="N05"】
Distribution		Normal/Lognormal	(変更なし)
Extend dose range 用量範囲拡張		Yes (Prior BMDのMax: 最高用量×3) チェックあり	No (Prior BMDのMax: 最高用量) 【extended dose range: No】 チェックなし

*研究項目2 表2.1 両ソフトウェアにおける用量反応モデルの概要の整理 を参照

解析結果として、パラメータを変更したBMDLとデフォルトBMDLとの散布図を図20、BMDとデフォルトBMDとの散布図を図21に示す。

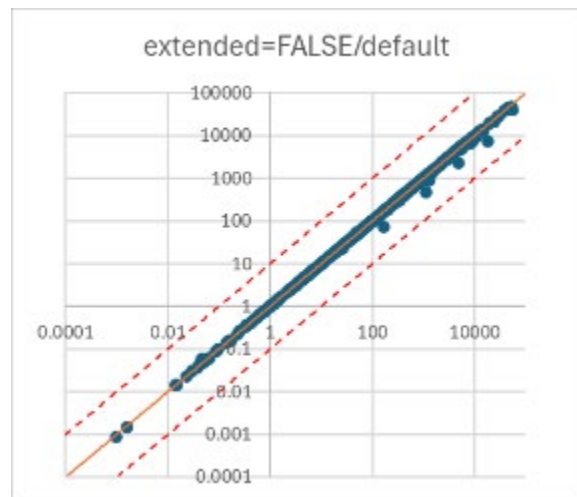
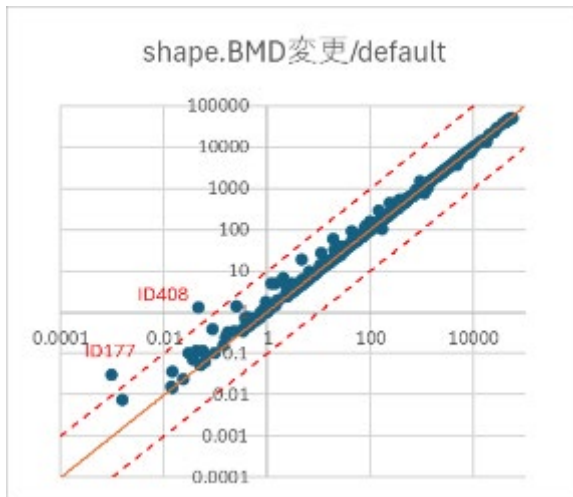
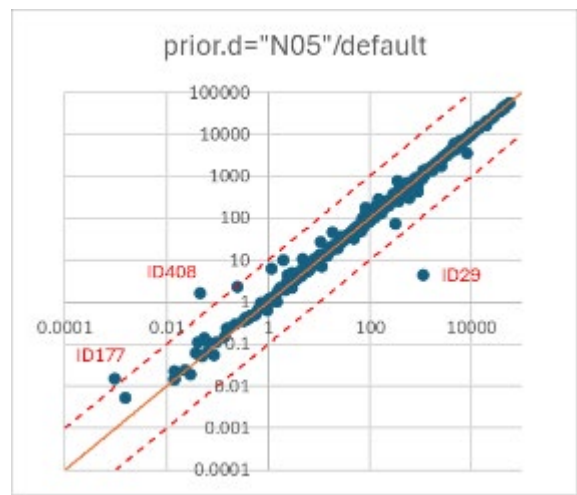
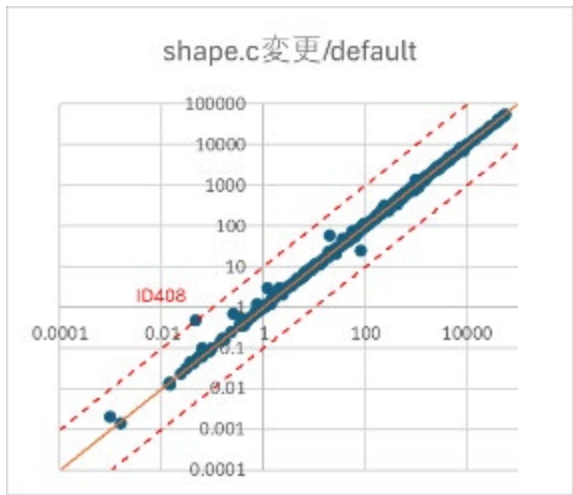
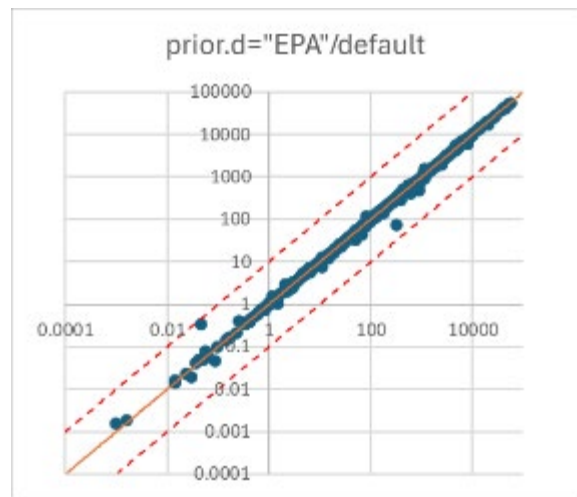
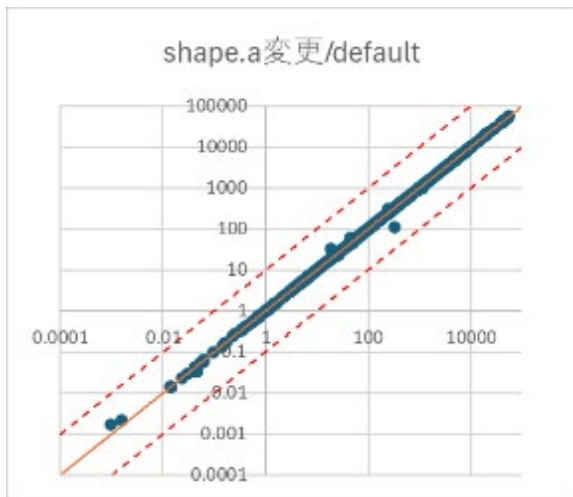


図 20 パラメータを変更した BMDL とデフォルト BMDL の散布図

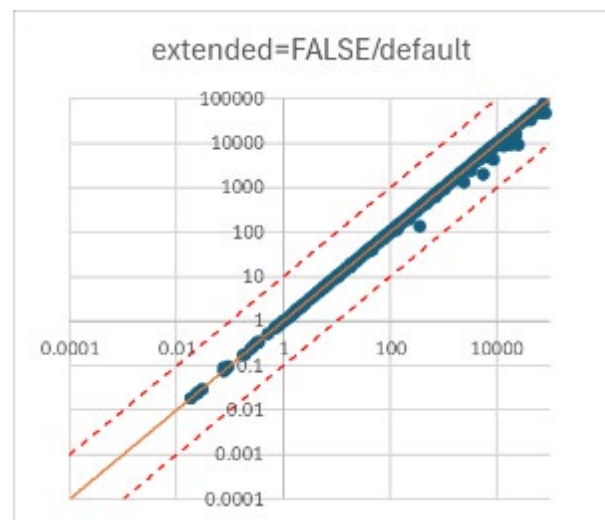
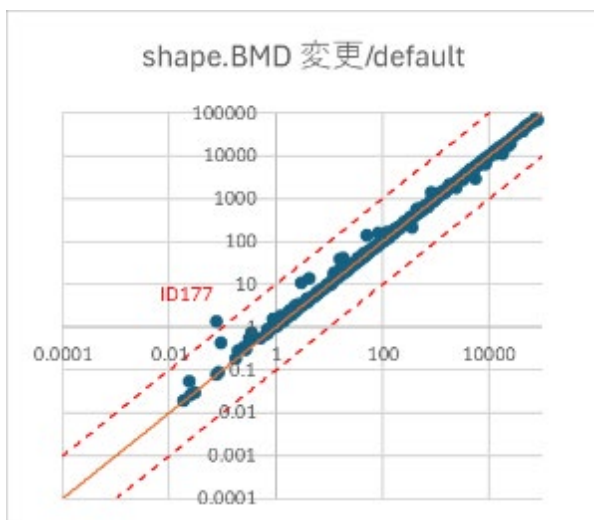
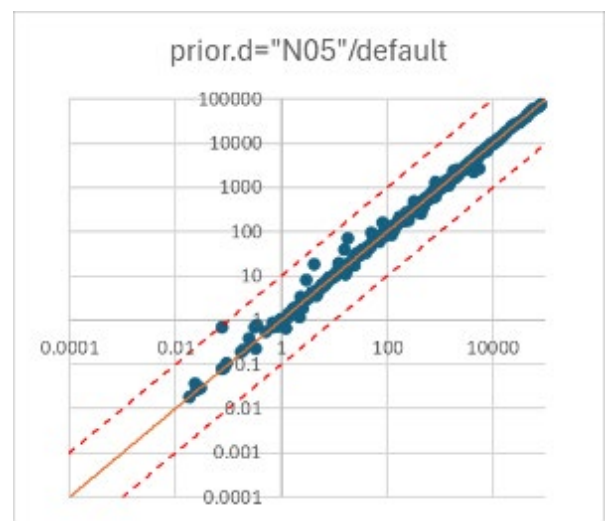
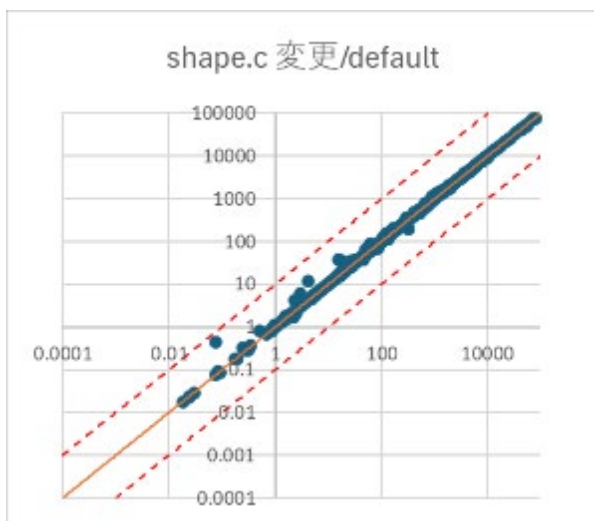
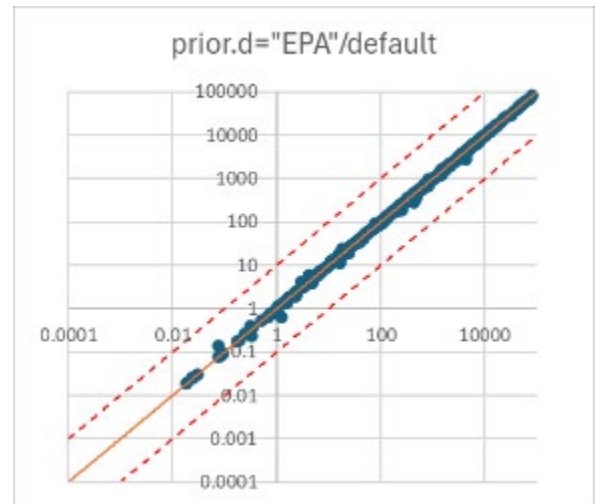
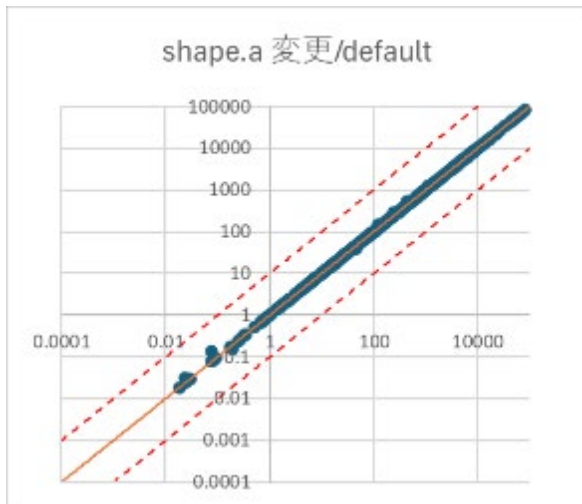


図 21 パラメータを変更した BMD とデフォルト BMD の散布図

【BMDLの変動の解析】

- 事前確率分布の変更によりBMDLが10倍以上変動したデータセットを表21、表22に示す。
- 今回変更を行った条件中では、Prior BMDのshape parameterを最尤値においてピークとなる山型（有情報）に変更した場合【shape.BMD changed】、及びPrior dをN05（平均：0.5、SD：0.5）に変更した場合【prior d=“N05”】において、BMDLがデフォルト設定でのBMDLより高くなる方へ変動する傾向がみられた。
- ID408（HGB↓）、ID177（RET↑）は、【shape.BMD changed】、【prior d=“N05”】のいずれの変更でも変動が大きく、事前確率分布による影響を受けやすいデータセットと考えられた。
- ID29（HCT↓）は、【prior d=“N05”】の設定でBMDLがデフォルト設定でのBMDLより100倍以上低くなった。
- BMDの変動を確認した結果、ID408では、いずれのパラメータ変更においてもBMDよりもBMDLの変動幅が大きく、BMDの変動に加えて信頼区間が広がったことによりBMDLが大きく変動したと考えられた。一方、ID29については、BMDの変動と比較してBMDLの変動が著しく、【prior d=“N05”】への変更により信頼区間が大きく広がったことが変動の要因と考えられた。ID177については、【shape.BMD changed】でのBMDはデフォルト設定のBMDの約9倍、【prior d=“N05”】でのBMDはデフォルト設定のBMDの約17倍高い値であった。BMDの変動幅との比較から、ID177の【shape.BMD changed】では、BMDの変動に加え、パラメータ変更により信頼区間が広がったと考えられた。同じID177について、【prior d=“N05”】への変更による変動は、BMDLよりもBMDの方が大きく、BMDの変動に伴いBMDLが変動したものと考えられた。
- この他、事前確率分布の変更によりBMDL算出エラー（計算値が得られないまたは-1）となるデータセットが確認された。デフォルトでBMDLを算出できた512データセット中、【shape.a change d】で3データセット、【shape.c changed】で7データセット、【shape.BMD changed】で1データセット、【prior d=“EPA”】で1データセットについてBMDL算出エラーとなった。

表21 【shape.BMD changed】によりBMDLが10倍以上変動したデータセット

ID	エンド ポイント	Dose	Mean	BMDL比 (/default)	BMD比 (/default)
408	HGB↓	0, 62.5, 125, 250, 500	14.8, 13, 13, 12.9, 12.7	28.00	3.60
177	Ret↑	0, 0.1, 1, 3, 10, 30	0.06, 0.1, 0.1, 0.09, 0.12, 0.13	33.20	9.10

表22 【prior d=“N05”】によりBMDLが10倍以上変動したデータセット

ID	エンド ポイント	Dose	Mean	BMDL比 (/default)	BMD比 (/default)
408	HGB↓	0, 62.5, 125, 250, 500	14.8, 13, 13, 12.9, 12.7	34.86	2.77
177	Ret↑	0, 0.1, 1, 3, 10, 30	0.06, 0.1, 0.1, 0.09, 0.12, 0.13	15.63	17.06
29	HCT↓	0, 33, 100, 330, 1000, 3300	47.6, 45.2, 45.7, 46.5, 44.7, 45.6	0.004	0.469

【dose-response検定結果の確認】

事前確率分布の変更によりBMDLの変動がみられた要因の解析として、用量反応性の確認を行った。

- BMDLの変動が大きかったデータセット (ID408、ID177、ID29) の用量反応プロットを図22に示す。これらのデータセットは低用量域で急峻な反応がみられており、BMABMDRの解析では、低用量域で急峻な反応がみられるデータセットでは事前確率分布の影響が大きい可能性が考えられた。
- dose-response検定の結果では、デフォルトでBMDLを算出できた512データセットのうち、用量反応性が「insufficient」と判定されたのはID196 (Creatinine ↑) の1データセットのみであり、BMABMDRで実行されるdose-response検定では、解析上注意が必要なデータセットを十分に検出できない可能性が考えられた。

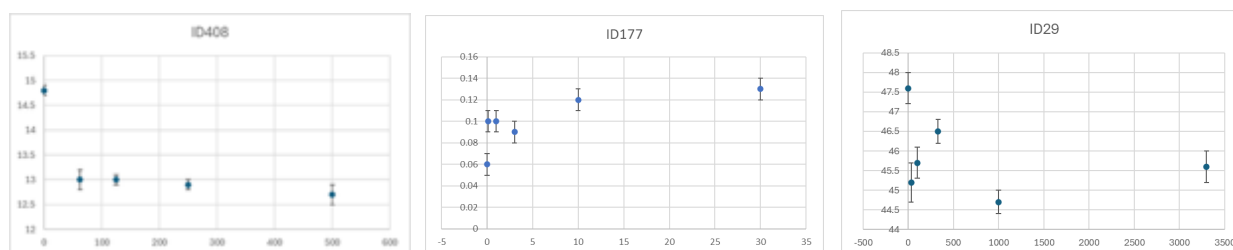


図22 表21、表22のデータセットの用量反応プロット

【モデルの収束性、Bayes factor (BF) の確認】

モデルの収束性、フィッティングの観点からの要因解析として、モデル平均化における各モデルの収束の有無、モデル平均化でフィッティングの指標とされるBayes factor (BF) の確認を行った。

モデルの収束性を確認した結果、デフォルト設定でBMDLを算出できた512データセット中、131データセットで収束しないモデルが1つ以上存在することが確認された。事前確率分布パラメータの変更によりBMDLが10倍以上変動したデータセットとして表21、表22に挙げた3データセットについて、モデルの収束性とBFを確認した結果を表23に示す。これらのデータセットでは、BFはいずれも良好なフィッティングの指標 (best fitting model fits sufficiently well) ¹とされる0.1以上であるものの、このうちID177、ID29に関しては、計算時に出力されたメッセージは「十分なフィッティングを示すモデルなし (None of the models provide an adequate fit do the data)」であり、BFが大きい場合もフィッティングが良好でない可能性が考えられた。このため、実際に得られたBFとフィッティングに関するメッセージを確認したところ、「良好なフィッティングを示す (best fitting model fits sufficiently well)」に該当するのはBFが10未満であることが確認された。モデルの収束性、フィッティングの指標としてBFを用いる場合の基準に関して、今後更に検討を行う必要があると考えられた。

表23 事前確率分布の変更による影響が大きいデータセットのモデル収束性とBF

ID	エンドポイント	Dose	Mean	未収束モデル数	BF
408	HGB↓	0, 62.5, 125, 250, 500	14.8, 13, 13, 12.9, 12.7	3	7.85E+00
177	Ret ↑	0, 0.1, 1, 3, 10, 30	0.06, 0.1, 0.1, 0.09, 0.12, 0.13	3	3.88E+05
29	HCT↓	0, 33, 100, 330, 1000, 3300	47.6, 45.2, 45.7, 46.5, 44.7, 45.6	0	2.04E+13

¹ The new BMD methodology -Insights and understandings (EFSAワークショップ (15-16 February 2023))
資料 <https://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/2023-03/2-m-aerts.pdf> に基づく

2) ToxicR

ToxicRには、連続値データのBMDL算出モデルとしてBayesian BMD (BMABMDR) の連続値データ解析の用量反応モデルと同じモデル (8モデル、Normal/Lognormal (計16モデル)) が搭載されている。

ToxicRの各モデルの事前確率分布は、上限、下限、平均及びSDでモデル毎にデフォルト値が設定されており、ユーザーの設定によりそれらの数値を変更することが可能である。表24に事前確率分布のデフォルト値を示す。本研究では、各パラメータの上限・下限を2倍及び10倍に変更した場合 (D×2、D×10) と、SDを2倍に変更した場合 (SD×2) の3パターン条件変更を行い、これらの変更がBMDL算出に及ぼす影響を解析した。なお、二値データの解析と同様に、SDを2倍にする際に、対数正規分布のパラメータに関しては、平均を「 $+(a^2-1) \cdot (\sigma^2)$ 」で補正した。SDと平均の設定についてデフォルトからの変更点を表25に赤字で示した。

解析結果として、図23にパラメータを変更したBMDLとデフォルトBMDLとの散布図、図24にパラメータを変更したBMDとデフォルトBMDとの散布図を示す。

表24 ToxicR : 連続値モデルの各パラメータの事前確率分布 (デフォルト値)

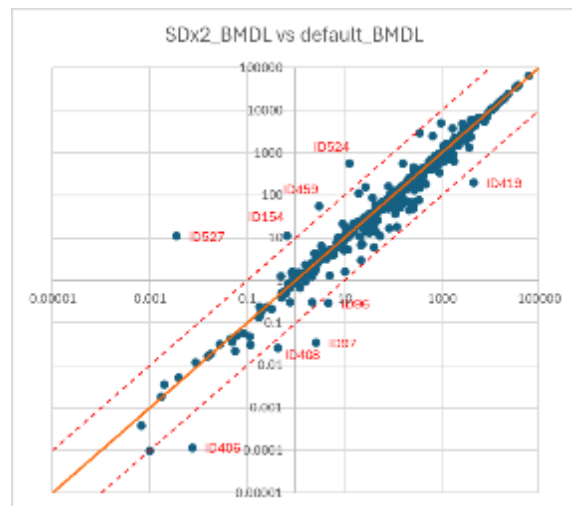
Model	distribution	Normal (dvariance == 1)					Log-Normal (dvariance == 3)				
		a: コーシー	b: 対数正規	c: コーシー	d: 対数正規	Log(σ^2): 正規	a: コーシー	b: 対数正規	c: コーシー	d: 対数正規	Log(σ^2): 正規
Exponential-Aerts	平均	0	0	1	ln(1.6)	0	0	0	1	ln(1.6)	0
	SD	1	3	1	0.4214036	3	1	2	1	0.4214036	3
	下限値	-100	1.00E-06	-200	0	-30	-100	1.00E-06	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Inverse Exponential-Aerts	平均	0	0	1	ln(1.6)	0	0	0	1	ln(1.6)	0
	SD	1	3	1	0.4214036	3	1	2	1	0.4214036	3
	下限値	-100	1.00E-06	-200	0	-30	-100	1.00E-06	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Hill-Aerts	平均	0	0	1	ln(1.6)	0	0	0	1	ln(1.6)	0
	SD	1	3	1	0.4214036	3	1	2	1	0.4214036	3
	下限値	-100	1.00E-06	-200	0	-30	-100	1.00E-06	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Lognormal-Aerts	平均	0	0	1	ln(1.6)	0	0	0	1	ln(1.6)	0
	SD	1	3	1	0.4214036	3	1	2	1	0.4214036	3
	下限値	-100	1.00E-06	-200	0	-30	-100	1.00E-06	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Logistic-Aerts	平均	0	0	1	ln(1.6)	0	0	0	1	ln(1.6)	0
	SD	1	3	1	0.4214036	3	1	3	1	0.4214036	3
	下限値	-100	-100	-200	0	-30	-100	-100	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Probit-Aerts	平均	0	0	1	ln(1.6)	0	0	0	1	ln(1.6)	0
	SD	1	3	1	0.4214036	3	1	3	1	0.4214036	3
	下限値	-100	-100	-200	0	-30	-100	-100	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
LMS	平均	0	0	1	ln(1.6)	0	0	0	1	ln(1.6)	0
	SD	1	3	1	0.4214036	3	1	2	1	0.4214036	3
	下限値	-100	1.00E-06	-200	0	-30	-100	1.00E-06	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Gamma-EFSA	平均	0	1	1	0.2	0	0	1	1	0.2	0
	SD	1	2	1	0.5	3	1	2	1	0.5	3
	下限値	-100	0.2	-200	0.2	-30	-100	0.2	-200	0.2	-30
	上限値	100	20	200	18	30	100	20	200	18	30

表25 ToxicR : SDを2倍に変更する際の解析条件

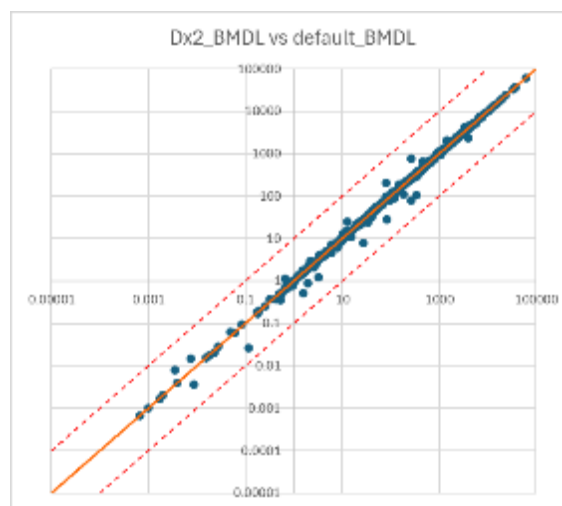
Model	distribution	Normal (dvariance == 1)					Log-Normal (dvariance == 3)				
		a: コーシー	b: 対数正規	c: コーシー	d: 対数正規	Log(σ 2): 正規	a: コーシー	b: 対数正規	c: コーシー	d: 対数正規	Log(σ 2): 正規
Exponential-Aerts	平均	0	27	1	1.00274661152462	0	0	12	1	1.00274661152462	0
	SD	2	6	2	0.8428072	6	2	4	2	0.8428072	6
	下限値	-100	0.000001	-200	0	-30	-100	0.000001	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Inverse Exponential-Aerts	平均	0	27	1	1.00274661152462	0	0	12	1	1.00274661152462	0
	SD	2	6	2	0.8428072	6	2	4	2	0.8428072	6
	下限値	-100	0.000001	-200	0	-30	-100	0.000001	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Hill-Aerts	平均	0	27	1	1.00274661152462	0	0	12	1	1.00274661152462	0
	SD	2	6	2	0.8428072	6	2	4	2	0.8428072	6
	下限値	-100	0.000001	-200	0	-30	-100	0.000001	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Lognormal-Aerts	平均	0	27	1	1.00274661152462	0	0	12	1	1.00274661152462	0
	SD	2	6	2	0.8428072	6	2	4	2	0.8428072	6
	下限値	-100	0.000001	-200	0	-30	-100	0.000001	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Logistic-Aerts	平均	0	27	1	1.00274661152462	0	0	27	1	1.00274661152462	0
	SD	2	6	2	0.8428072	6	2	6	2	0.8428072	6
	下限値	-100	-100	-200	0	-30	-100	-100	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Probit-Aerts	平均	0	27	1	1.00274661152462	0	0	27	1	1.00274661152462	0
	SD	2	6	2	0.8428072	6	2	6	2	0.8428072	6
	下限値	-100	-100	-200	0	-30	-100	-100	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
LMS	平均	0	27	1	1.00274661152462	0	0	12	1	1.00274661152462	0
	SD	2	6	2	0.8428072	6	2	4	2	0.8428072	6
	下限値	-100	0.000001	-200	0	-30	-100	0.000001	-200	0	-30
	上限値	100	100	200	18	30	100	100	200	18	30
Gamma-EFSA	平均	0	13	1	0.95	0	0	13	1	0.95	0
	SD	2	4	2	1	6	2	4	2	1	6
	下限値	-100	0.2	-200	0.2	-30	-100	0.2	-200	0.2	-30
	上限値	100	20	200	18	30	100	20	200	18	30

赤字 : SD をデフォルト値の2倍に変更

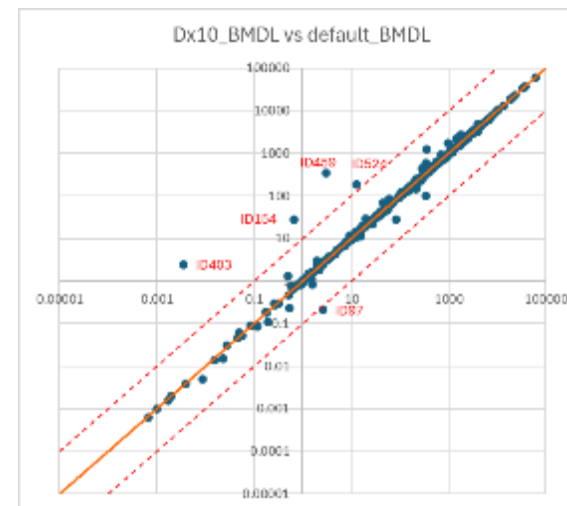
青字 : 平均の補正 「 $+(a^2-1)*(\sigma^2)$ 」



a. SD×2 に変更

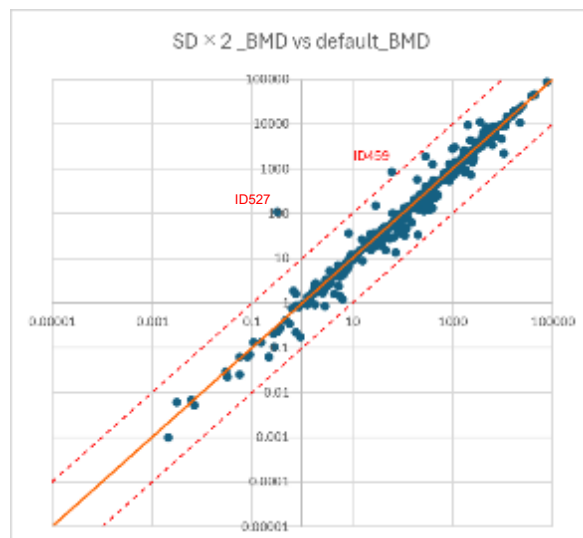


b. D×2 に変更

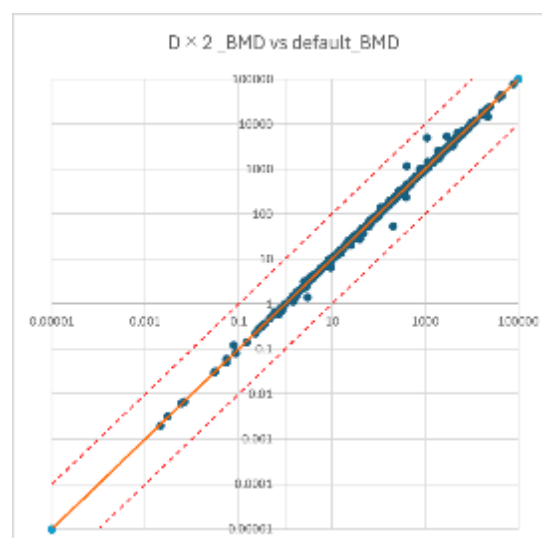


c. D×10 に変更

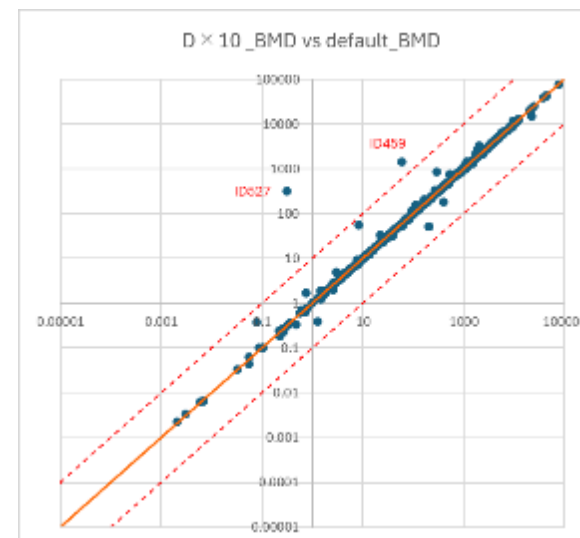
図 23 パラメータを変更した BMDL とデフォルト BMDL の散布図



a. SD×2 に変更



b. D×2 に変更



c. D×10 に変更

図 24 パラメータを変更した BMD とデフォルト BMD の散布図

【BMDLの変動の解析】

- 事前確率分布の変更によりBMDLが10倍以上変動したデータセットを表26、表27に示す。
- 今回変更を行った条件中では、全体的にSD×2の変更がBMDLの変動に与える影響が大きいと考えられた。上限・下限の変更のうち、D×2の変更では変動は小さく、BMDLが10倍以上変動したデータセットはなかった。D×10の変更ではBMDLの変動が大きいデータセットが確認された。
- SD×2の変更でBMDLが10倍以上変動したデータセットを表26、D×10によりBMDLが10倍以上変動したデータセットを表27に示す。ID459、ID527（いずれもALT↑）は、SD×2、D×10のいずれの変更でも変動が大きく、事前確率分布による影響を受けやすいデータセットと考えられた。特にID527については、いずれの条件変更でもBMDLが100倍以上高くなり、特に注意が必要なデータセットと考えられた。
- BMDの変動を確認した結果、ID527については、SD×2への変更ではBMDも約344倍に変動しており、BMDの変動に加え信頼区間が広がっていることが確認された。同じID527について、D×10への変更ではBMDの変動はBMDLの変動幅より大きくなっており、主にBMDの変動に連動したBMDLの変動であることが確認された。ID459については、SD×2への変更ではBMDはBMDLとほぼ同程度の変動がみられ、BMDに連動してBMDLが変動していることが確認された。同じID459について、D×10への変更ではBMDも約24倍に変動しており、BMDの変動に加え信頼区間が広がっていることが確認された。
- ID459は、①で実施したBMABMDRとのツール間比較においても、BMDL算出値に10倍以上差がみられたデータセットに含まれることから、事前確率分布の設定の違いがツール間の計算結果の差としてみられた可能性が考えられた。
- 事前確率分布の変更によりBMDL算出エラー（0または-1）となるデータセットが確認された。デフォルトでBMDLを算出できた515データセット中、SD×2では7データセット、D×2では9データセット、D×10では87データセットでBMDL算出エラーとなる結果となった。このことから、事前確率分布はBMDL算出において異常値や計算エラーを回避するよう設定されている可能性が考えられた。

表26 SD×2によりBMDLが10倍以上変動したデータセット

ID	エンドポイント	Dose	Mean	BMDL比 (/default)	BMD比 (/default)
527	ALT↑	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000	47, 45, 43, 42, 88, 103	3062	344.2
524	ALT↑	0, 1250, 2500, 5000, 10000	39, 40, 37, 33, 48	43.84	6.508
459	ALT↑	0, 110, 330, 1100, 3300, 10000	50, 49, 48, 39, 44, 57	17.91	14.33
154	HCT↓	0, 10, 20, 40, 80, 160	46.7, 46, 44.8, 44.9, 43.1, 47.4	17.39	4.319
406	HCT↓	0, 62.5, 125, 250, 500	46.1, 42.1, 42.3, 42.1, 42.4	0.015	0.189
97	RET↑	0, 0.1, 1, 3, 10	0.07, 0.09, 0.11, 0.09, 0.14	0.012	0.246
419	γ-GTP↑	0, 3125, 6250, 12500, 25000, 50000	0.9, 2.9, 4.2, 4.2, 9.6, 19.2	0.043	0.477
408	HGB↓	0, 62.5, 125, 250, 500	14.8, 13, 13, 12.9, 12.7	0.061	0.303
96	RET↑	0, 0.1, 1, 3, 10, 30	0.06, 0.08, 0.09, 0.08, 0.12, 0.19	0.062	0.191

表27 D×10によりBMDLが10倍以上変動したデータセット

ID	エンドポイント	Dose	Mean	BMDL比 (/default)	BMD比 (/default)
527	ALT↑	0, 312.5, 625, 1250, 2500, 5000	47, 45, 43, 42, 88, 103	696.1	1020
459	ALT↑	0, 110, 330, 1100, 3300, 10000	50, 49, 48, 39, 44, 57	114.7	23.69
154	HCT↓	0, 10, 20, 40, 80, 160	46.7, 46, 44.8, 44.9, 43.1, 47.4	42.15	6.551
524	ALT↑	0, 1250, 2500, 5000, 10000	39, 40, 37, 33, 48	14.99	2.943
97	RET↑	0, 0.1, 1, 3, 10	0.07, 0.09, 0.11, 0.09, 0.14	0.080	1.036

研究項目 2：最新のベンチマーク ドーズ手法において BMDL 計算値に影響するパラメータ条件の抽出
(林岳彦 (国立研究開発法人国立環境研究所))

令和 5 年度は Bayesian BMD および ToxicR が採用している事前確率分布の統計学的背景についての文献検索と収集を行い、それらの事前確率分布の特徴の整理に着手し、事前確率分布設定の背景にある設計思想を検討した。その結果、来年度以降の事例解析に必要な事前確率分布の設定方法の条件設定に向けての考え方を整理し、具体的な条件候補を提案した。

令和 6 年度は前年度の解析結果をもとに、BMDL の結果に与えた事前確率分布の因子に対する詳細な解析と計算結果の収束化やモデル平均化の適切性の判断に影響を与える実験データの特徴などに関する解析を行った。以下、研究成果、考察及び今後の課題についての詳細を記載する。

(1) 両ソフトウェアにおける用量反応モデルの説明とその違いの整理

BMABMDR と ToxicR で用いられている用量反応モデルを表 2.1 に整理した。ベイズ平均化法では、これらの用量反応モデルの推定結果の重み付け平均を用いて BMD が推定される。そのため、各ソフトウェアの事前確率分布の統計学的位置づけを考えるためには、これらの用量反応モデルの種類と性質をまず踏まえておく必要がある。以下、各ソフトウェアの用量反応モデルについて簡潔に説明する。

表2.1 両ソフトウェアにおける用量反応モデルの概要の整理

		BMABMDRの連続モデル ^{a)} 、ToxicRの連続モデル ^{b)}		ToxicRの二値モデル ^{c)}	
		BMABMDRの二値モデル			
Family	Model	非対数化モデル	対数化モデル	Model	
1a	Exponential	$a \cdot (1 + (c - 1) \cdot (1 - e^{-b \cdot x^d}))$	$e^{a \cdot (1 + (c - 1) \cdot (1 - e^{-b \cdot x^d}))}$	Weibull	$g + (1 - g)(1 - \exp[-bx^a])$
				Quantal linear	$g + (1 - g)(1 - \exp[-bx])$
	Inverse Exponential	$a \cdot (1 + (c - 1) \cdot e^{-b \cdot x^{-d}})$	$e^{a \cdot (1 + (c - 1) \cdot e^{-b \cdot x^{-d}})}$		
	Hill	$a \cdot \left(1 + (c - 1) \cdot \left(1 - \frac{b}{b + x^d}\right)\right)$	$e^{a \cdot \left(1 + (c - 1) \cdot \left(1 - \frac{b}{b + x^d}\right)\right)}$	Dichotomous Hill	$g + \frac{v(1 - g)}{1 + \exp[-a - b \log(x)]}$
	Log-Normal	$a \cdot (1 + (c - 1) \cdot \Phi(\log(b) + d \cdot \log(x)))$	$e^{a \cdot (1 + (c - 1) \cdot (1 - e^{-b \cdot x - d \cdot x^2}))}$		
1b	Gamma	$a \cdot \left(1 + (c - 1) \cdot \frac{\gamma(d, b \cdot x)}{\Gamma(d)}\right)$	$e^{a \cdot \left(1 + (c - 1) \cdot \frac{\gamma(d, b \cdot x)}{\Gamma(d)}\right)}$	Gamma	$g + \frac{1 - g}{\Gamma(a)} \int_0^{bx} t^{a-1} \exp(-t) dt$
	Quadratic Exponential	$a \cdot (1 + (c - 1) \cdot (1 - e^{-b \cdot x - d \cdot x^2}))$	$e^{a \cdot (1 + (c - 1) \cdot (1 - e^{-b \cdot x - d \cdot x^2}))}$	Multistage	$g + (1 - g)(1 - \exp[-b_1 x - b_2 x^2])$
2	Probit	$a \cdot \Phi(c + b \cdot x^d)$	$e^{a \cdot \Phi(c + b \cdot x^d)}$	Probit	$\Phi(a + bx)$
				Log-Probit	$g + (1 - g)\Phi[a + b \log(x)]$
	Logistic	$a \cdot \frac{e^{c + b \cdot x^d}}{1 + e^{c + b \cdot x^d}}$	$e^{a \cdot \frac{e^{c + b \cdot x^d}}{1 + e^{c + b \cdot x^d}}}$	Logistic	$\frac{1}{1 + \exp[-a - bx]}$
				Log-Logistic	$g + \frac{1 - g}{1 + \exp[-a - b \log(x)]}$

a) Verlinden et al. (2024) EFSA Supporting publication 2024: EN-8580, p5を基に記載。b)2025年4月時点でのデフォルト設定である「EFSA=TRUE」時のモデルを記載した。c) Wheeler et al. (2020)を基に記載。表記法の統一のため、元論文でのパラメータ γ, d, α, v, d については本報告書内での表記に対応させて改変している。

① BMABMDRにおける用量反応モデル群の説明

BMABMDRでは、ベースとなる用量反応式は8つ（Exponential, Inverse Exponential, Hill, Log-Normal Gamma, Quadratic Exponential, Probit, Logistic）存在し、反応が二値の場合には対数化しないモデルのみが用いられている（表2.1）。連続量の場合は、各用量反応式について反応を対数化しない/対数化するモデル化の2通りのパターンが設定されているため、合わせて8式×2通り=16モデルが用いられている。尚、反応が連続量の場合の誤差分布については、対数化しないモデルでは正規分布が、対数化するモデルでは対数正規分布が用いられる。

これらの用量反応モデルは4つのパラメータ(a , b , c , d)で規定される。ここで、パラメータ a と d は反応に関するバックグラウンド値と最大値を規定する。 a と c の用量反応式上での具体的な働きはモデルごとに異なりうるため、事前確率分布の設定の際には注意が必要である。パラメータ b は用量反応曲線における傾き（用量増加に対しての反応の強さ）を規定する。パラメータ d は用量と反応の非線形性のあり方に影響する。

② ToxicRにおける用量反応モデル群の説明

ToxicRのデフォルト設定では、反応が二値と連続量の場合で、異なる用量反応モデル群が用いられている。二値の場合には、9つ（Weibull, Quantal linear, Dichotomous Hill, Gamma, Multistage, Probit, Log-Probit, Logistic, Log-logistic）の候補モデルが存在し、モデルごとにパラメータの数と役割は異なる（表2.1）。連続量の場合には、BMABMDRと同じ16モデルが用いられている。

③ 両ソフトウェアにおける用量反応モデル群の異同の整理

両ソフトウェアで用いられている用量反応モデル群の違いは、各ソフトウェア間での推定結果の違いの主要な原因となりうる。以下、二値と連続量の場合に分けてその異同を整理する。

二値の場合には、Gammaモデル、Probitモデル、Logisticモデルは、BMABMDRとToxicRの両方に共通するモデルである。BMABMDRのQuadratic Exponentialモデルと、ToxicRのMultistageモデルも名称は異なるものの、同一のモデルである。また、ToxicRにおけるWeibullモデルもBMABMDRにおけるExponentialモデルと同一のモデルであり、ToxicRのQuantal Linearモデルはそれらのモデルにおける $d=1$ の特殊ケースに対応する。一方、BMABMDRのHillモデルと、ToxicRのDichotomous Hillモデルはどちらも”Hillモデル”であるが、同一のモデルではない。BMABMDRだけにある用量反応モデルは、Inverse exponentialモデルと、Log-normalモデルであるToxicRでは、用量が対数的に影響する状況に対しては、用量の「 x 」の項が「 $\log(x)$ 」に置き換わったモデル（Log-probit、Log-logistic）で対処されている。

連続量の場合は、ToxicRとBMABMDRの間で用量反応モデルにおける違いはない。尚、ToxicRを用いた過去の文献等ではexponential-3モデル、exponential-5モデル、powerモデルがデフォルトとされている場合もあるため、過去文献を参照する場合には留意が必要である。

(2) 両ソフトウェアにおける事前確率分布設定の特徴とその違いの整理

① 両ソフトウェアにおける事前確率分布設定の概要

BMABMDRとToxicRでの事前確率分布の設定方法の違いについて、まず概要を整理する（表2.2）。BMABMDRでは、用量反応式における a , b , c の各パラメータ（表2.1）に対して直接的に事前確率分布が設定されるのではなく、パラメータ a と c を変換したパラメータとして得られる「バックグラウ

ンド反応」と「最大反応」、パラメータ a , b , c を変換したパラメータとして得られる「BMD」の値に対して事前確率分布が設定される。これらの値の事前確率分布には修正PERT分布が用いられている。一方、ToxicRでは用量反応式における各パラメータに対して直接的に事前確率分布が設定されている。二値モデルでは、パラメータ b_0 , b_1 は非負の場合には対数正規分布、負の値もとりうる場合には正規分布が用いられている。 a には対数正規分布が、 g には（値域が $0 < g < 1$ のため）ロジット変換された形（ $\text{logit}(g)$ ）に対して正規分布が用いられている。連続モデルでは、 a , c についてはコーシー分布、 b , d については対数正規分布が用いられている。また、誤差分布の分散パラメータを対数変換したのものにも正規分布の事前確率分布が与えられている。

表2.2 両ソフトウェアにおける事前確率分布設定の概要の整理

	BMABMDR	ToxicR (2値)	ToxicR (連続)
事前確率分布の設定の対象	<ul style="list-style-type: none"> バックグラウンド反応 最大反応 BMD 用量反応モデルのパラメータ d 	<ul style="list-style-type: none"> 用量反応モデルの各パラメータ 	<ul style="list-style-type: none"> 用量反応モデルの各パラメータ 誤差分布の分散パラメータ
事前確率分布の種類	<ul style="list-style-type: none"> 修正PERT分布（バックグラウンド反応、最大反応、BMD） 対数正規分布 (d) 	<ul style="list-style-type: none"> 正規分布 (b_0, b_1) 対数正規分布 (b_0 と b_1 の非負の場合、a) ロジット変換+正規分布 (g) 	<ul style="list-style-type: none"> コーシー分布 (a, c) 対数正規分布 (b, d) 正規分布（誤差分布の分散パラメータ）

② BMABMDR における事前確率分布設定の特徴

BMABMDRにおける事前確率分布設定の大きな特徴は、（用量反応モデルの各パラメータではなく）「バックグラウンド反応」「最大反応」「BMD」といった毒性学的に直感的に解釈が可能なパラメータに変換した上で、それらの値に事前確率分布を設定していることである（表2.3）。

表2.3 BMABMDRでの事前確率分布のデフォルト設定（二値・連続共通、異なる場合にはその旨記載）

	事前確率分布のパラメータ	
バックグラウンド反応	最小値	0 (二値 ¹⁾)、0.001 (連続)
	最大値	対照群の反応に基づく計算値 (二値 ²⁾)、反応の平均値×2
	最尤値	対照群の反応率 (二値)、平均値 (連続)
	形状パラメータ	一山型 (shape = 4)
最大反応 ^{3), 4)} (二値の最大反応は1のため、連続にのみ設定)	最小値	対照群の反応の平均値×1.06
	最大値	最高用量の反応の平均値×6
	最尤値	最高用量の反応の平均値×3
	形状パラメータ	一山型 (shape = 4)
BMD	最小値	0

	最大値	最高用量×3
	最尤値	最高用量×1/2
	形状パラメータ	(ほぼ) 一様分布型 (shape = 0.0001)
<i>d</i>	平均・SDパラメータ	平均：1、SD：1.5

¹⁾ データにより0以外の値が設定される場合もあるが条件分岐が複雑であるためここでは割愛する。²⁾ 対照群の反応の信頼区間に基づく値等に基づき設定される。詳細は割愛。³⁾ 「最大反応」のパラメータは反応が右肩上がりの場合に用いられる。反応が右肩下がりの場合には「最小反応」のパラメータが用いられるが、煩雑さを避けるため本表では割愛した。⁴⁾ データから漸近に達していると判断された場合には、最大値に「最高用量の反応の平均値×2」、最尤値に「最高用量の反応の平均」が設定される。

こうした「BMD」等に対して事前確率分布を設定するアプローチの第一のメリットは、事前確率分布の設定において試験デザインなどに関する事前情報を利用できる点である。たとえば、バックグラウンド反応の最尤値パラメータの設定には、実際の対照群の反応の値が利用されている。また、BMDの事前確率分布における最尤値および最大値パラメータは、毒性試験における最大濃度区の値を利用して設定されている。この設定は「毒性試験では通常、BMDは対照区濃度と最高濃度区の間にあることを前提に試験区の設定がされている」という事前知識を推定に反映させたものといえる。第二のメリットとしては、様々な用量反応モデルのパラメータに対して事前確率分布を個別に設定する必要がない点が挙げられる。それぞれの用量反応式のパラメータ (*a*, *b*, *c*, *d*) はたとえ同じ記号で表されていたとしても、その働きはモデルごとに異なりうる。そのため、それらのパラメータに直接的に事前確率分布を設定する場合にはモデルごとの検討が本来は必要になる。一方、事前確率分布を与える対象を「BMD」のような全ての式において共通の毒性学的概念とすることにより、モデルごとの違いを気にせずに事前確率分布の設定を行うことができる。こうした方式のデメリットとしては、各用量反応モデルのパラメータに関する毒性学・生理学的制約や、既往データからの情報を取り入れられないことが挙げられる。また、あくまで理論的な可能性として、「BMD」などの現象の結果として現れる値のみに制約がかかることから、用量反応モデルのメカニズム的な意味から考えると現実的ではないパラメータの組み合わせでも推定として成り立ってしまう可能性もありうるかもしれない。

BMABMDRのもう1つの大きな特徴は、修正PERT分布という比較的マイナーな分布が事前確率分布として採用されていることも挙げられる。修正PERT分布は、下限値、上限値、最尤値、形状パラメータの4パラメータにより規定される。分布の形状は、形状パラメータに応じて一様分布に近い形から一山型の形を取り、バックグラウンド値、最大値、最尤値のパラメータのバランスにより分布の非対称性が表現される (図2.1)。BMABMDRにおいて想定されているパラメータの下限値と上限値の範囲は、毒性学的には十分に広い範囲の設定であると考えられる (表2.3) が、ToxicRと比較した場合には比較的には狭いものといえる (後述)。デフォルト設定では、BMDにはほぼ一様分布型となる形状パラメータ (shape=0.0001) が設定されており、事前確率分布の最尤値パラメータが推定結果に与える影響は限定的と言える。一方、バックグラウンド値と最大値については一山型の形状パラメータ (shape=4) が設定されており、一般に推定に緩やかな安定化させる制約がかかる設定となっている。

図2.1 BMABMDRで用いられる修正PERT分布の例

以上の2つの特徴から総じて、BMABMDRでの事前確率分布設定は、各用量反応モデルのメカニズム的構造に基づくパラメータの意味などは全く考慮せずにはほぼ修正PERT分布のみで対応するという、ベイズ統計一般としてはややオーソドックスではないアプローチを採っており、レギュラトリーな場面での利用を念頭に「実用上の取り回し」が重視されたポリシーに基づいているものと推察できる。

尚、BMABMDRにおける用量反応モデルのパラメータ d には事前確率分布として対数正規分布が直接的に設定されている。

③ ToxicR における事前確率分布設定の特徴

BMABMDRと比較すると、ToxicRでの事前確率分布設定の方法は、ベイズ統計一般において比較的オーソドックスなアプローチと言える。すなわち、事前確率分布は用量反応モデルの各パラメータに対して設定され、事前確率分布としては正規分布や対数正規分布などが多く採用されている。

二値の場合、パラメータの値域に応じて異なる事前確率分布が採用されており、負の値をとりうるパラメータに関しては正規分布が、非負のパラメータには対数正規分布が、0と1の間の値をとるパラメータはロジット変換後のパラメータに対して正規分布が用いられている（表2.4）。また、パラメータの値としては用量反応モデルごとにカスタマイズされた値が設定されている。下限値と上限値の幅については、分布のSDパラメータの値の10倍以上の範囲で設定されていることが多く、生物学・毒性的に意味をなさない範囲も広範に含む、かなり広い幅の設定になっている。

表2.4 ToxicRでの事前確率分布の設定（二値）

モデル	パラメータ	事前確率分布	平均パラメータ	SDパラメータ	下限	上限
Dichotomous Hill	g	ロジット変換 + 正規	-1	2	-40	40
	b	正規	0	3	-40	40
	c	正規	-3	3.3	-40	40
	d	対数正規	0.693147	0.5	0	40
Gamma	g	ロジット変換 + 正	0	2	-18	18

		規				
	<i>a</i>	対数正規	0.693147181	0.424264069	0.2	20
	<i>b</i>	対数正規	0	1	0	10000
Logistic	<i>a</i>	正規分布	0	1	-20	20
	<i>b</i>	対数正規	0	2	0	40
Log-Logistic	<i>g</i>	ロジット変換 + 正規	0	2	-20	20
	<i>a</i>	正規	0	1	-40	40
	<i>b</i>	対数正規	0.693147181	0.5	0	20
Log-Probit	<i>g</i>	ロジット変換 + 正規	0	2	-20	20
	<i>a</i>	正規	0	1	-40	40
	<i>b</i>	対数正規	0.693147181	0.5	0	20
Multistage	<i>g</i>	ロジット変換 + 正規	0	2	-20	20
	<i>b₁</i>	対数正規	0	0.5	0	100
	<i>b₂</i>	対数正規	0	1	0	1000000
Probit	<i>a</i>	正規分布	0	1	-20	20
	<i>b</i>	対数正規	0	2	0	40
Quantal Linear	<i>g</i>	ロジット変換 + 正規	0	2	-20	20
	<i>b</i>	対数正規	0	1	0	18
Weibull	<i>g</i>	ロジット変換 + 正規	0	2	-20	20
	<i>a</i>	対数正規	0.424264069	0.5	0	40
	<i>b</i>	対数正規	0	1.5	0	10000

連続値の場合には、負の値をとりうるパラメータにはコーシー分布が、非負のパラメータには対数正規分布が、誤差分布には正規分布が事前確率分布として採用されている（表2.5）。事前確率分布パラメータはGammaモデル以外の全てのモデルで共通のものが用いられている。下限値と上限値の幅については、二値の場合よりもさらに広く、分布のSDパラメータの値の100倍以上の範囲で設定されていることが多い。これほど広い範囲の設定となっている理由としては、連続値の場合には個々のモデルにカスタマイズされた設定となっていないことから不確実性の幅を大きく取る方向で対応されている可能性が考えられる。

表2.5 ToxicRでの事前確率分布の設定（連続）

モデル		事前確率分布	平均	SD	下限	上限
Exponential,	<i>a</i>	コーシー	0	1	-100	100
Inverse Exponential,	<i>b</i>	対数正規	0	3	10 ⁻⁶	100

Hill, Log-normal,	c	コーシー	1	1	-200	200
Logistic, Probit,	d	対数正規	$\log(1.6)$	0.4214036	0	18
Quadratic Exponential	$\text{Log}(\sigma^2)$	正規	0	3	-30	30
Gamma ¹⁾	b	対数正規	1	2	0.2	20
	d	対数正規	0.2	0.5	0.2	18

1) b, d 以外のパラメータの設定値は他のモデルと同様

二値の場合については、多数の既往毒性データを用いたメタ的な解析から、用量反応モデルにおけるパラメータが実態としてはどの程度の範囲にあるかが既に知られている (Wheeler et al. 2019)。それらの値とToxicR上でのパラメータの設定値を比較することで、パラメータ設定におけるポリシーの方向性を推察することができるだろう。全ての用量反応モデルを採り上げると煩雑となるため、ここでは以下の二値の場合のlogisticモデルを例として採り上げる。

$$\frac{1}{1 + \exp[-a - bx]}$$

Wheeler et al. (2019) では、333の化学物質からの733データに対して用量反応モデルを適合させ、それらのパラメータ推定値に基づき算出したパラメータ推定値の分布を、既往データに分析から構成された事前確率分布である「経験事前確率分布」として提案している。上記のlogisticモデルについて算出された経験事前確率分布とToxicRにおける事前確率分布設定をまとめたものが表2.6であり、それらの分布を図示したものが図2.2である。

表2.6 Logisticモデルのパラメータ a, b に対するToxicRとWheeler et al. (2019)の事前確率分布の比較

		分布形	平均パラメータ	SDパラメータ	下限値	上限値	最小値	最大値
a	ToxicR設定値	正規	0	1	-20	20	---	---
	経験事前確率分布	正規	-2.56	3.733	---	---	-16.491	2.889
b	ToxicR設定値	対数正規	0	2	0	40	---	---
	経験事前確率分布	対数正規	1.018	0.603	---	---	0	16.734

図2.2 Wheeler et al. (2019)の経験事前確率分布とToxicRにおける事前確率分布の比較

まず、 a に着目すると、 a の経験事前確率分布は、平均パラメータが-2.56、SDパラメータは3.733となっており、733データにおけるパラメータ推定値の最小値は-16.491、最大値は2.889であった。これらの値をToxicRにおける事前確率分布設定値と比較すると、まず、ToxicRで設定されている平均パラメータとSDパラメータは、それぞれ0、1と単純な値が設定されており、既往のデータに基づく値に合わせた設定とはなっていないことが分かる。このことは、ToxicRでの事前確率分布設定では毒性学的なリアリティよりもレギュラトリーサイエンス的な「割り切り」のための単純さが重視されていることを示すものである。また、それぞれの平均パラメータとSDパラメータに対応する分布のプロットを見ると、経験事前確率分布よりもToxicRの事前確率分布のほうが、突度が高い分布となっていることが分かる（図2.2）。このことは、事前確率分布設定のポリシーにおいて無情報的であることはそこまで重視されていないことを示すものと言える。一方、ToxicRにおける事前確率分布の下限值・上限値は、733データにおけるパラメータ推定値の最小値と最大値が概ね余裕をもって包含される広い範囲が設定されている。これは、下限値・上限値の設定については推定に影響を及ぼさない（事後確率分布の範囲が上限・下限に達することが生じない）ことが一定程度重視されていることを示唆している。上記の傾向は、 b のパラメータについても同様であり、平均パラメータやSDパラメータは経験事前確率分布に合わせる形では設定されておらず、ToxicRの方が尖った分布となっており（図2.2）、下限値・上限値の設定は既往データにおける最小値と最大値が概ね余裕をもって包含される範囲が設定されている。

(3) 両ソフトウェアにおける事前確率分布の統計学的位置づけの整理

両ソフトウェアに共通して言えることとして、事前確率分布の設定において既往データからの知見に合わせることは重要視されておらず、多かれ少なかれレギュラトリーサイエンス的な「割り切り」の基に設定が行われていると言える。その「割り切り」のためのアプローチはBMABMDRとToxicRで質的に異なっており、この違いは両ソフトウェア間での推定結果の違いに多かれ少なかれ反映されているものと推察される。その「割り切り」の方法論の特徴から、質的にはBMABMDRとToxicRで事前確率分布の影響の傾向には違いがあることが理論的に予期できる。BMABMDRは事前確率分布の上限・下限が比較的狭く設定されているため、推定結果が事前確率分布の上限・下限の設定に影響を受ける（事後確率分布の範囲が上限・下限に達してしまい分布形に影響が出る）ケースが比較的多いことが予期される。一方、ToxicRは比較的事前に確率分布が最尤値の周りで急峻となる形のパラメー

タ設定になっている傾向があり、比較的強い情報を持つ事前確率分布になっている。そのため、最尤値や最尤値周辺に関連するパラメータ（分散パラメータ等）に対して推定結果が比較的に影響を受けやすい傾向が予期される。

実際の例の1つとして、BMABMDRを用いて事前確率分布のパラメータ値の違いがBMDLの推定結果に及ぼした事例を図2.3に示す。事前確率分布の最大値や形状パラメータの設定がBMDLの推定結果に大きな影響を与えていた事例の中には、事後確率分布が設定した事前確率分布の上側境界に達してしまう場合（図2.3左図）や、事前確率分布の形状の設定が事後確率分布の形状に定性的な影響を与えてしまう場合（図2.3右）がある場合が存在した。基本的には非典型的な特徴をもつ毒性データの場合にのみ見られる現象ではあると考えられるが、こうした事例では事前確率分布の設定条件がベイズ的アプローチにおいて重要となることが示唆された。

図2.3 事前確率分布の設定がBMDLの推定値に影響を与えうる場合の例

理論的には場合により上記のような定性的な傾向が予期されるとは言え、両ソフトウェアにおける事前確率分布は毒性学的には基本的に十分に広い範囲の可能性が考慮された設定となっており、それほど推定結果に強い制約をもたらす設定になっているわけではない。そのため、用量反応関係が明瞭である典型的な範囲の毒性データを対象とする（＝毒性データ自体に用量反応関係を推定するための十分な情報量が含まれている）限りにおいては、それらの事前確率分布設定が推定結果に与える影響は限定的であると思われる。このことを別の言い方をすると、両ソフトウェアにおける事前確率分布に関する現状の設定値は、用量反応関係が明瞭である典型的な範囲の毒性データを対象とする限りにおいては推定に大きな影響を及ぼさない程度の値に予めチューニングされている、とも言えるだろう。

BMABMDRとToxicRのアプローチの優劣については理論的・統計学的な観点からのみ判断できるものではなく、レギュラトリーの観点からのパフォーマンス全般、つまり推定の精度・頑健性のみならず、解釈や実務上の取り回しの容易さ等も含めて評価して判断する必要があるだろう。その際には、推定の精度が良い（信用区間が小さい）ことや頑健性が高いことは必ずしも高い評価に繋がるとは限らないことに注意が必要である。なぜなら、ベイズ統計を用いたBMD推定の枠組みにおいては、そうした精度の高さや頑健性の高さは、仮定の強さ（事前確率分布による制約の強さ）にしばしば起因するものであり、「どこまで強い仮定を許容するべきか」という議論を抜きに精度や頑健性だけで判断すると「単に強い仮定を置くほど評価が高い」という判断になりかねないためである。具体的には例

例えば、用量反応関係がプラトー型や凸型の毒性データに対しては、一般論として、狭い事前確率分布を設定するほど信用区間も大幅に狭くなりうることが予想される。この場合において、「プラトー型や凸型の毒性データに対しては相応の広い信用区間の推定を返す」推定と、「プラトー型や凸型のデータに対しても狭い信用区間の推定を返す」推定のどちらが「適切な推定」と言えるかは一概には判断できず、レギュラトリー上のポリシーに依拠して決定すべき問題となる。こうした側面も踏まえると、BMABMDRとToxicRの事前確率分布の設定に関する検討を今後進めていく際には、「典型的なデータ」に対する推定の精度・頑健性と、「非典型的なデータ」に対する推定の精度・頑健性はやや分けて考える必要があり、「非典型的なデータ」に関してはその除外基準の設定も視野に含めた上で議論を進める必要があるものと思われる。

研究項目3. 最新のベンチマークドーズ手法をリスク評価に実装するための課題の抽出（松本真理子（国立医薬品食品衛生研究所）、福島麻子（一般財団法人化学物質評価研究機構）、林 岳彦（国立環境研究所））

研究項目1及び研究項目2の成果から、ベイズ的アプローチを用いたソフトウェアをリスク評価に実装するための課題の整理を行った。

- **ソフトウェア間の差異**

BMABMDRとToxicRの二値及び連続値のデフォルト設定における解析結果から、異なるソフトウェアを用いることにより、BMDLの推定結果が用いるソフトウェアによって数倍異なることが確認され、特に二値では10倍以上異なることもあった。このことは、BMDLが健康影響評価値を算出するための出発点（POD）として用いられる場合に、採用するソフトウェアによって評価値が10倍以上異なり得ることを意味する。また、二値の解析結果より一群当たりの例数に依存したソフトウェア間の傾向も認められ、リスク評価への実装を踏まえると、ソフトウェアの選択方法について整理が必要であることが示唆された。

- **事前確率分布の設定**

二値及び連続値の事前確率分布に関連するパラメータ等を変えることにより、両ソフトウェアともにBMDLの算出結果が異なることが明らかになり、二値、連続値共に10倍以上に変動するデータセットもあった。また、事前確率分布を変えることによりBMDLの算出エラー（計算値が得られない、または異常値）が発生する事もあった。二値では両ソフトウェアにおいて有情報より弱情報の時のBMDL値が低くなる傾向が確認された。リスク評価に用いるためには、これらの事前確率分布のパラメータの設定条件について何らかの指針が必要である。

- **非典型的なデータへの対応**

ソフトウェア間の差異、事前確率分布の設定の影響の差異は、典型的な用量反応のデータセットでは限定的であったが、非典型的なデータセット（凸型曲線、プラトー曲線、反応が低くなだらかな曲線、低用量域で急峻な反応がみられる曲線等）においては、推定結果に大きな影響を与えることが示された。このような非典型的なデータセットに対する適切な対応や算出結果の採用の是非（除外基準の設定）について検討が必要であると考えられた。

- **リスク評価への実装**

ベイズ的アプローチを用いた BMDL 算出方法をリスク評価に実装する際には、ソフトウェアの選択基準や事前確率分布の設定基準を含む具体的な指針が必要と考えられるが、それぞれのソフトウェアで搭載モデルや事前確率分布の設計が異なる事から、ベイズ論に対する汎用的なガイダンスでは不十分で、それぞれのソフトに対して個別の指針が必要であると考えられた。指針（案）作成に当たっては、「典型的なデータ」と、「非典型的なデータ」に対する推定の精度・頑健性とをやや分けて整理することが必要であると考えられた。

- **ベイズ的アプローチを用いた BMDL 算出方法についての普及活動**

ベンチマークドーズ法については国際的にベイズ推定に基づく手法が主流となりつつあるが、行政的な実用例は乏しい。ToxicR及びBMABMDRについては、インターフェースがCUIであり、直感的な操作が可能なGUIと比較すると難易度が高い。我が国においてベイズ的アプローチを用いたBMDL解析を実際に活用していくためには、実用上必要な論点や課題を整理する必要がある、そのためには、リスク評価でベイズ的アプローチを用いたBMD法を活用し得るリスク評価者等に対し普及活動を行い、多くの専門家の意見を取り込んでいく必要がある。

2 研究全体の成果、考察及び結論

研究項目1の二値データの解析については、令和5年度に収集した米国NCI/NTPの発がん性試験データ（50-70匹/群）を使用し、BMABMDRとToxicRを使用してデフォルト設定でのBMDL解析結果を比較した。約7割のデータセットでは、ほぼ同程度のBMDL値であったが、BMABMDRのBMDLがToxicRのBMDLより大きく計算される傾向が確認され、10倍以上の差があるデータセットもあった。BMABMDRの事前確率分布パラメータを変更した際のBMDL値の変動を確認した結果では、Prior BMDの形状パラメータを有情報（一山型）に変更することにより、BMDL値がデフォルト設定（ほぼ一様分布型）より高くなる傾向が認められた。また、Bayesian Factorの値がBMDL採用基準の一つとなり得ることが示された。一方、ToxicRの事前確率分布パラメータの変更では、SDを2倍にした時（弱情報化）にBMDLの値が低くなる傾向が認められ、いずれのソフトウェアにおいても弱情報の設定におけるBMDL値の方が有情報の設定よりも低くなる傾向が確認された。また、平成22年度～平成24年度の先行研究で得たデータセット（10-15匹/群）で同様の解析を行った結果、一群当たりの例数の違いによって解析結果の傾向が異なる事も確認された。

研究項目1の連続値データの解析では、令和5年度に収集したHESSデータベース収載の血液学的パラメータ、血液生化学的パラメータ、相対臓器重量のデータセットを使用し、BMABMDRとToxicRを使用してデフォルト設定でのBMDL解析結果を比較した。約8割のデータセットでは、ほぼ同程度のBMDL値であったが、二値と同様にBMABMDRのBMDLがToxicRのBMDLより大きく計算される傾向が確認された。BMABMDRの事前確率分布パラメータを変更した結果では、10倍以上変動したデータセットもあった。また、事前確率分布を変更することにより、BMDL算出エラーとなったデータセットもあった。ToxicRの事前確率分布パラメータの変更においても、BMABMDRと同様に10倍以上変動したデータセットが確認された。

研究項目2では、BMDLの結果に与えた事前確率分布の因子に対する詳細な解析と計算結果の収束化やモデル平均化の適切性の判断に影響を与える実験データの特徴などに関する解析を行った。まず、用量反応モデルについて、連続値においては両ソフトウェアで同じモデルが使われているが、二値に

においては、異なるモデルも用いられており、各ソフトウェア間での推定結果の違いの主要な原因となり得ると考えられた。次に事前確率分布の設定は、BMABMDR では、用量反応式における各パラメータに対して直接的に事前確率分布が設定されるのではなく、「バックグラウンド反応」、「最大反応」、「BMD」の値に対して事前確率分布が設定され、事前確率分布には修正 PERT 分布が用いられている。一方、ToxicR では用量反応式における各パラメータに対して直接的に事前確率分布が設定されている点で設定が異なる。しかし、両ソフトウェア共に、事前確率分布の設定において既往データからの知見に合わせることを重要視していない点では共通している。BMABMDR は事前確率分布の上限・下限が比較的狭く設定されているため、推定結果が事前確率分布の上限・下限の設定に影響を受けることが予期され、一方、ToxicR は比較的強い情報を持つ事前確率分布になっているため、最尤値や最尤値周辺に関連するパラメータに対して推定結果が比較的に影響を受けやすい傾向が予期された。

研究項目3では、研究項目1及び2の研究成果を踏まえ、ベイズ的アプローチを用いたソフトウェアをリスク評価に実装するための課題の整理を行った。研究項目1の成果より、二値、連続値共にBMDLの解析結果は、ソフトウェア間の差異があり、また事前確率分布の設定によって変動することが確認された。また研究項目2の成果より、それらの推定結果の違いは搭載モデルの違いや、事前確率分布の設定の違いに起因するものと予測された。特に非典型的なデータセットでBMDLの推定結果に影響が認められるケースが多く、BMDL算出結果の採用の是非（除外基準の設定）について検討が必要であると考えられた。しかし、ベイズ的アプローチでは、解析結果が、仮定の強さ（事前確率分布による制約の強さ）に影響を受ける事も想定されるため、事前確率分布の設定方法については慎重に検討する必要があると考えられた。本研究の「研究項目3」でまとめたベイズ的アプローチを用いたソフトウェアをリスク評価に実装するための課題については、本格的なリスク評価での実用に向けて、令和7年度「ベイズ論的アプローチを用いたベンチマークドーズ法の適用に関する研究（課題番号：JPCAFSC20252502）」において引き続き検討が必要であると考え。その上で、「研究項目1」で行った二値及び連続値（各約500データセット）の解析や、「研究課題2」における両ソフトウェアの特徴の整理は、非常に有用な知見であると考え。なお、ベイズ的アプローチを用いたBMDL算出方法についての普及活動としては、環境省主催のBMD法勉強会（令和6年6月12日）に松本真理子及び林岳彦分担研究者が出席し発表を行い、オブザーバーとして参加した一般財団法人化学物質評価研究機構の広瀬明彦研究協力者と環境省及び厚生労働省のリスク評価関係者で、ベイズ的アプローチを用いたBMDL法をリスク評価に用いる際の課題などについて意見交換を行うことが出来た。また、令和7年3月6日に行われた評価技術企画WG打合せ会において、松本真理子及び林岳彦分担研究者が令和5～6年度の研究成果について、広瀬明彦研究協力者が令和7年度以降の研究計画について発表を行い、専門委員の先生方と議論を行うことが出来た。今後も、リスク評価への実装を念頭に普及活動を行っていく必要があると考える。

最後に、本研究の目的として掲げた、実用上必要な論点や課題の整理を行う事と、ベンチマークドーズ法をリスク評価に広く適用していくための普及活動について、一定の成果を上げる事が出来たと考える。

Ⅲ 本研究を基にした論文等

1 本研究を基にした論文と掲載された雑誌名のリスト

なし

2 本研究を基にした学会発表の実績

A. Tanabe, A. Fukushima, Y. akahori, T. Umamo, N. Hirose, M. Matsumoto, A. Hirose: Analysis of impact of prior information for BMDL calculation of continuous data from animal study using the Bayesian model software tools SRA2024 (オースティン、2024年12月9日)

A. Fukushimal, A. Tanabe, M. Matsumoto, T. Umamo, T.I. Hayashi, A. Hirose. Impact analysis of prior information on BMDL calculation for continuous data using Bayesian model software tools SOT2025 (オーランド、2025年3月17日)

M. Matsumoto, M. Wakayama, N. Hirose, T. Umamo, T. Iso, and Y. Murata : Comparison of Bayesian model averaging BMDLs calculated with ToxicR and BMABMDR for the incidence of animal carcinogenicity SOT2025 (オーランド、2025年3月17日)

3 特許権等の出願・申請等の状況

なし

4 プログラムの著作物及びデータベースの著作物

なし

5 その他 (各種受賞、プレスリリース等)

なし

IV 研究開始時に申告した達成目標及び研究全体の自己評価

1 達成目標の自己評価

達成目標	評価結果	自己評価コメント
(1) 実際の評価等で使用された実験データセットを用いて事前確率分布の設定条件等を変えてベイズ的アプローチを用いたソフトウェアを用いた計算を行い、様々なパラメータに対する感度分析を行う。	5	ベイズ論的アプローチを用いた2種のソフトウェア (ToxicR 及び BMABMDR) を用いて、二値、連続値共に各ソフトウェアの事前確率分布の設定パラメータを変えた解析を実施し、その解析結果を比較することが出来た。その結果、BMDL の計算結果に影響を与え得るパラメータを整理することが出来た。
(2) 感度分析において、感度の高かったパラメータや、モデル平均が上手く行かなかった事例について、統計学的な検討を詳細に行い、ソフトウェアで得られた結果をリスク評価に適用する際の問題点、不確実性などを明らかにする。	5	研究項目1及び研究項目2で連携を密に図り、統計学的な意味を考慮しながら、事前確率分布のパラメータ設定を変更し、様々な解析結果を集積することが出来た。その結果をもとに、非典型的なデータセットにおいて、ソフトウェアや事前確率分布の設定の影響が大きくなることを明らかにし、課題を整理することが出来た。

注) 評価結果欄は「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

2 研究全体の自己評価

項目	評価結果	自己評価コメント
(1) 研究目標の達成度	4	本研究の実施は実質1年強と短い期間であったが、実用上必要な論点や課題の整理を行う事と、ベンチマークドーズ法をリスク評価に広く適用していくための普及活動を行うという二つの目標において、十分目標を達成できたと考える。国外の学会での発表は行えたが、国内の学会等で発表する機会を設ける事が出来れば、より多くの人に研究成果を伝える事が出来たと考える。
(2) 研究成果の有用性	5	研究項目1におけるToxicR及びBMABMDRを用いて二値及び連続値(各約500データセット)の解析を行った結果や、研究項目2における両ソフトウェアのモデルや事前確率分布の特徴について整理した内容は、今後リスク評価への実用を視野に指針等を作成する上で、非常に有用な知見であると考えます。
総合コメント 本研究により、ベイズ的アプローチを用いたBMD推定について、リスク評価へ実装するための課		

題の整理が行えた。本研究で得られた知見は、我が国の健康影響評価でベイズ法による BMDL を用いるための、解析方法や BMDL 採用基準のガイドとなる指針（案）の作成に資するものである。

注) 評価結果欄は、「5」を最高点、「1」を最低点として5段階で自己採点。

この報告書は、食品安全委員会の委託研究事業の成果について取りまとめたものです。
本報告書で述べられている見解及び結論は研究者個人のものであり、食品安全委員会としての見解を示すものではありません。全ての権利は、食品安全委員会に帰属します。

(別添1)

研究成果の概要 (和文)

定量的リスク評価に用いられるベンチマークドーズ (BMD) 法については国際的にベイズ推定に基づく手法が主流となりつつあるが、行政的な実用例は乏しく検証が必要である。そこで、BMD 手法のリスク評価への実装に向け、(1)BMDL 値に影響するパラメータ条件の抽出、及び(2)事前分布の統計学的位置づけの整理を行い、(3)課題を整理した。

(1)二値または連続値データ (各約 500 データセット) に対し、EFSA の Bayesian BMD と、NIEHS の ToxicR を用いて解析し、デフォルト設定での解析結果及び事前分布設定を変更した時の解析結果を比較した。二値で約 7 割、連続値で約 8 割のデータで、ツール間の解析結果に大きな差はないことが確認された。一方、ツール間や事前分布の設定方法で解析結果が大きく異なる用量反応曲線の特徴として、凸型曲線、プラトー曲線、反応が低くなだらかな曲線、低用量域で急峻な反応がみられる曲線があった。

(2)両ツールの事前分布の特徴や考え方を整理し、BMDL の結果に影響を与える事前分布の因子を解析し、計算結果の収束化やモデル平均化の適正性の判断に影響を与える実験データの特徴を整理した。両ツールの事前分布の設定における方法論の特徴から、事前分布の影響の傾向には違いがあると考えられた。

(3) (1)及び(2)より、両ツールの方法論の違いとそれに伴う BMDL 解析結果の違いが確認され、リスク評価への実装のためには、パラメータの設定条件や解析結果の採用の是非等の指針について検討が必要である。

(別添2)

研究成果の概要 (英文)

Title of research project	Research on the challenges of implementing the latest benchmark dose methods in risk assessment
Research project number	(JPCAFSC20232306)
Research period	FY 2023– 2025
Name of principal research investigator (PI)	Mariko Matsumoto

Abstract/Summary

The benchmark dose (BMD) method is widely used for dose-response analysis to derive a point of departure. In recent years, the Bayesian model averaging method has attracted attention and is recommended for deriving the BMDL (benchmark dose lower confidence limit). However, there are a few practical examples for regulatory purposes. Therefore, this study was carried out to clarify the issues for introducing the BMD method into risk assessment. We analyzed approximately 500 dichotomous and continuous datasets using EFSA's Bayesian BMD (BMABMDR) and NIEHS's ToxicR. Firstly, the analysis results under the default settings were compared, and it was confirmed that there was no noteworthy difference between the tools in about 70% of dichotomous datasets and about 80% of continuous datasets. On the other hand, some dichotomous datasets showed up to more than 10 times variation. Next, the prior distribution settings were changed, which also drastically impacted the BMDL results for some of the dichotomous and continuous datasets. It was predicted that the difference in the estimation results was caused by the differences in the dose-response models (dichotomous datasets) and methodology for the parameter settings of the prior distribution (dichotomous and continuous datasets). For datasets showing unstable results between tools or prior settings, it is necessary to examine whether the BMDL calculation result should be adopted by setting of exclusion criteria. These findings suggest that the selection of software and prior distribution settings are important for proper risk assessment, and it will be necessary to establish guidance documents for applying Bayesian BMD to risk assessment.

This report provides outcome of the captioned research programme funded by Food Safety Commission Japan (FSCJ). This is not a formal publication of FSCJ and is neither for sale nor for use in conjunction with commercial purpose. All rights are reserved by FSCJ. The view expressed in this report does not imply any opinion on the part of FSCJ.

1. List of papers published on the basis of this research

Non

2. List of presentations based on this research

A. Tanabe, A. Fukushima, Y. akahori, T. Umamo, N. Hirose, M. Matsumoto, A. Hirose: Analysis of impact of prior information for BMDL calculation of continuous data from animal study using the Bayesian model software

tools SRA2024 (December 9, 2024)

A. Fukushima¹, A. Tanabe, M. Matsumoto, T. Umamo, T.I. Hayashi, A. Hirose. Impact analysis of prior information on BMDL calculation for continuous data using Bayesian model software tools SOT2025 (March 17, 2025)

M. Matsumoto, M. Wakayama, N. Hirose, T. Umamo, T. Iso, and Y. Murata : Comparison of Bayesian model averaging BMDLs calculated with ToxicR and BMABMDR for the incidence of animal carcinogenicity SOT2025 (March 17, 2025)

3 . The number and summary of patents and patent applications

Non

4 . Others (awards, press releases, software and database construction)

Non