



京都大学
KYOTO UNIVERSITY

第25回評価技術企画WG (R4. 7. 20) 資料

研究課題 JPCAFSC20202001

3 新たなリスク評価方法等の確立

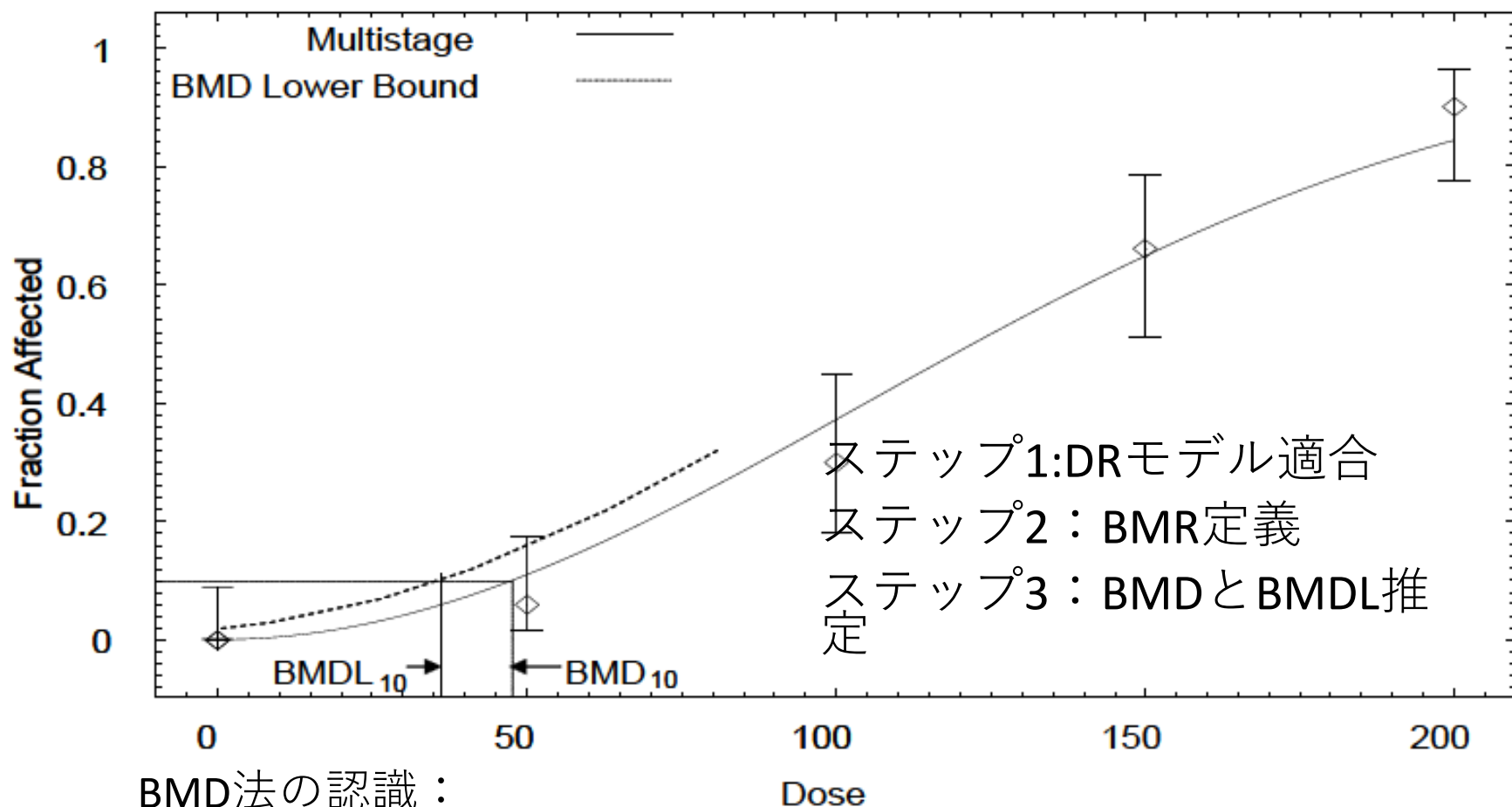
(1) ベイズ統計学に基づく統計手法の導入に関する研究

ベイズ推定を活用したベンチマークドース法の の評価手法検討と国際動向の研究

内閣府食品安全委員会
評価技術WG
2022年7月20日

西浦博 (環境衛生学 教授)
京都大学大学院医学研究科
nishiura.hiroshi.5r@kyoto-u.ac.jp

用量反応関係 = > 統計モデル適合



BMD法の認識：

FAO/WHO：2006

EFSA：2009

US EPA:2012

NOAEL/LOAEL法の問題点と BMD法の利点

NOAEL/LOAELの問題点

- ・ **研究デザイン**に強く依存
- ・ 毒性試験結果の**部分情報**のみ使用
- ・ **不確実性（少数サンプル）**に**不適當**な対応

BMD法の利点

- ・ 研究デザインでの**検討ドーズに制約を受けない**
- ・ **サンプリングエラー**を妥当に考慮した信頼区間下限の算出
- ・ ドーズ選択、ドーズ間隔、サンプルサイズの制約を受けない
- ・ 研究間で特定のBMRの反応レベルが**比較可能**
- ・ **全ての用量反応曲線データを加味**した検討結果を提供可能
- ・ NOAELが観察されなくても、BMDやBMDLを計算可能

Bayesian Benchmark Dose Method

BMD法にベイズ法（ベイズ推定を活用した統計学的推定）を適用

- ・ **確率論的な（分布としての）推定**が可能
- ・ **既存の情報を加味**した推定が可能

第1次用量反応評価革命：**NOAEL = > BMD**

第2次用量反応評価革命：**BMD点推定 = > 確率論的 BMD**（i.e., BMDの事後分布と区間推定）

既にBayesian BMD (BBMD)推定システムが運用開始

頻度論者(frequentist) vs ベイズ論者(Bayesian)

頻度論者：

パラメータ (θ) は**未知の固定された値**

- **観察データを使って固定値を推定**したい
- 異なるサンプルは異なる推定値を与える (標本分布となる)

ベイズ論者：

パラメータ (θ) は**確率変数 (random variable)**である

- **分布を利用して確率変数を表現 (記述)**したい
- 信念の状態 (state of belief) を得る：観察データを利用して**信念の状態をアップデート**する

目的

1. **ベイズ統計学に基づく統計手法を導入した用量反応モデリングの手順、判断基準などの検討を実施し、また、ベイズ推定が導入されたBMD法に関する既存のソフトウェアの使用手順を整理・提案すること**
2. **国外の主要なリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況を把握すること**

期待される成果・目標

(達成目標)

1. ベイズ推定をBMD法に活用する上での**基本手順、デフォルト設定、頻度論を含む結果比較(長短所)、留意点**について整理し、提案する
2. **国外のリスク評価機関**におけるベイズ推定の活用に関する**取り組み状況と今後の方針**に関して把握する
3. BMD法に関してベイズ推定が導入された**ソフトウェア、特にBMDSおよびBBMDに関する使用手順を整理**・提案する
4. 疫学データへの適用を通じて**ベイズ分位点機能障害閾値等**を**実践し**、活用時における問題点等を検討する

(得られた成果の公表)

1. 評価技術ワーキンググループはじめ:適用事例の研究成果報告
2. 評価技術ワーキンググループ:国際的動向の取り纏めと情報提供
3. BMDSおよびBBMDの使用手順:マニュアルの基盤作成
4. Food Safety等の食品安全に関する学術雑誌に総説掲載

班研究内容の構成

1. ベイズ推定をBMD法に活用する手順と判断基準などの検討と提案	(1) 頻度論とベイズ理論の差異および計算手法の把握
	(2) ベイズ推定をBMD法に適用する方法の特徴と基本手順
	(3) 事前に所有する情報を活用する手段とそのデフォルト設定の在り方
	(4) 結果の見方と解釈、特に、頻度論に基づく従来のモデリング手法と比較した場合の特徴
	(5) ベイズ推定を使用する上での留意点
	(6) 疫学データ、特に、連続データにおけるベイズ分位点機能障害閾値等の検討
2. 国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握	(1) 文献レベルでのリスク評価機関の取り組み状況の把握
	(2) 訪問を通じたガイダンス整理やソフトウェア開発などモデリングの活用を受けた取り組み状況の把握
	(3) 具体的なリスク評価での活用事例の探索
3. ベイズ推定を導入したBMD法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案	(1) 既存のソフトウェアBMDSとBBMD online estimation systemの使用およびマニュアルの検討
	(2) 既存のソフトウェアを利用してベイズ推定をBMD法に活用した場合の手順等に関する整理と提案

班研究内容の構成

1. ベイズ推定をBMD法に活用する手順と判断基準などの検討と提案	(1) 頻度論とベイズ理論の差異および計算手法の把握
	(2) ベイズ推定をBMD法に適用する方法の特徴と基本手順
	(3) 事前に所有する情報を活用する手段とそのデフォルト設定の在り方
	(4) 結果の見方と解釈、特に、頻度論に基づく従来のモデリング手法と比較した場合の特徴
	(5) ベイズ推定を使用する上での留意点
	(6) 疫学データ、特に、連続データにおけるベイズ分位点機能障害閾値等の検討
2. 国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握	(1) 文献レベルでのリスク評価機関の取り組み状況の把握
	(2) 訪問を通じたガイダンス整理やソフトウェア開発などモデリングの活用を受けた取り組み状況の把握
	(3) 具体的なリスク評価での活用事例の探索
3. ベイズ推定を導入したBMD法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案	(1) 既存のソフトウェアBMDsとBBMD online estimation systemの使用およびマニュアルの検討
	(2) 既存のソフトウェアを利用してベイズ推定をBMD法に活用した場合の手順等に関する整理と提案

1-(1). 頻度論とベイズ理論の差異および計算手法の把握

頻度論	ベイズ論
パラメータ (θ) は未知の固定された値	パラメータ (θ) は確率変数 (random variable)
観察データを使って固定値を推定したい	分布を利用して確率変数を表現 (記述) したい
異なるサンプルは異なる推定値を与える (標本分布となる)	信念の状態 (state of belief) を得る : 観察データを利用して信念の状態をアップデートする

ベイズ理論ではパラメータを確率変数 (random variable) としてとらえるため、観察データからある信念の状態 (state of belief) を得ることができる

BMD法の適用においてBMDLという出発点を区間推定しなければならないというリスク評価の命題においてアドバンテージ

パラメータの不確実性そのものをデータから抽出し、かつ更新しながら推定を行うことが可能

ベイズ推定をBMDに適用する上での利点と欠点

利点

- ・ **小サンプルに対応可能**
- ・ 異なるデータを足していけば推定精度が向上する
- ・ 正規性を仮定しなくて良いので、より **区間推定を正確に実施** できる
- ・ **不適解を簡単に（数値的に）回避** できる
- ・ MCMCさえ勉強すれば複雑なモデルも比較的簡単にモデリングできる

欠点

- ・ **事前分布をどのように扱えばいいのか解決しない**
- ・ **推定時間が長い**。コンピュータ機能を要する
- ・ ひどい場合は、事後分布が収束しない
- ・ 適合度やp値は頻度論と違うので解釈に慣れと修練を要する
- ・ ソフトウェアが限定されている

ベイズ推定をBMD法に使うと何が変わるか

1. 確率分布としてBMDが得られる

2. ベイズ推定のほうが高い信頼性 (再現性) が担保 (2値データ)

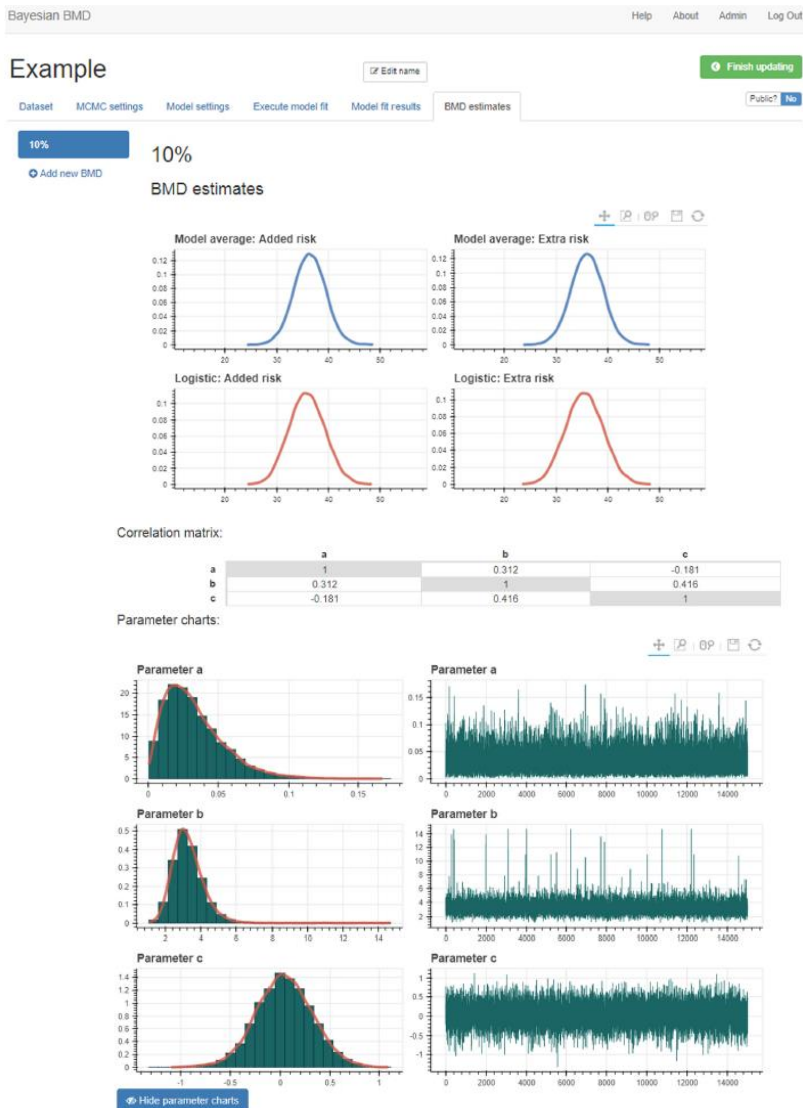


Table 1. Comparison of BMD estimation for dichotomous data.

Quantities measured	Quantal-linear	Logistic	Probit	Weibull	Multistage 2	LogLogistic	LogProbit	Dichotomous Hill
BMS								
Number of failed BMD	0	0	0	12	0	0	4	773 ^a
Number of failed BMDL	0	8	0	12	1	0	8	833 ^a
BMD/BMDL ratio (at BMR=0.1)	1.51 (1.21-2.69)	1.30 (1.13-3.19)	1.31 (1.15-3.03)	1.70 (1.20-8.41)	1.62 (1.18-5.73)	1.89 (1.21-10.5)	1.49 (1.20-4.75)	1.69 (1.11-10.3)
BMD/BMDL ratio (at BMR=0.01)	1.51 (1.21-2.67)	1.50 (1.22-15.5)	1.51 (1.20-13.9)	2.51 (1.24-56.2)	2.14 (1.24-18.6)	3.22 (1.42-68.0)	1.65 (1.24-10.2)	4.91 (1.23-93.6)
Number of reduced model	NA	NA	NA	183 to Quantal-linear	184 to Quantal-linear	31 to Logistic	63 to Probit	124 to LogLogistic
BBMD								
Number of failed BMD	0	0	0	0	0	0	0	0
Number of failed BMDL	0	0	0	0	0	0	0	0
BMD/BMDL ratio (at BMR=0.1)	1.53 (1.21-2.51)	1.29 (1.09-2.20)	1.29 (1.10-2.06)	1.69 (1.12-4.39)	1.60 (1.24-2.59)	1.77 (1.13-5.40)	1.47 (1.08-3.81)	2.31 (1.19-190.7) ^b
BMD/BMDL ratio (at BMR=0.01)	1.53 (1.21-2.50)	1.51 (1.22-4.30)	1.50 (1.20-3.92)	3.38 (1.42-17.5)	2.23 (1.31-3.49)	3.56 (1.51-19.36)	2.00 (1.28-7.01)	4.23 (1.35-593) ^b
Comparison								
Correlation coefficient for BMD	0.991	0.998	0.997	0.842	0.969	0.830	0.857	0.837
Correlation coefficient for BMDL	1.000	0.985	0.978	0.945	0.988	0.898	0.955	0.855
Ratio of BMDs	1.00 (0.829-1.18)	1.02 (0.714-1.25)	1.02 (0.494-1.32)	1.57 (0.481-24.7)	0.929 (0.205-1.67)	1.54 (0.737-29.8)	1.58 (0.865-8.98)	1.26 (0.530-29.8)
Ratio of BMDLs	1.00 (0.888-1.89)	1.03 (0.973-2.44)	1.02 (0.942-2.71)	1.68 (1.02-9.63)	1.06 (0.530-1.29)	1.93 (1.05-18.0)	1.66 (1.06-6.10)	1.59 (0.079-21.5)

Note: BBMD, Bayesian benchmark dose method; BMD, benchmark dose; BMDL, lower bound of BMD; BMR, benchmark response; BMS, U.S. Environmental Protection Agency's Benchmark Dose Software; NA, not available.
^aThe BMS directly reports "error" for BMD and BMDL when the number of dose groups is smaller than the number of model parameters in the Dichotomous Hill model. Of the 518 data sets, 186 have only three dose groups; therefore, 744 (=186×4) in these failed BMDs or BMDLs are due to insufficient dose groups.
^bFor the BMD/BMDL ratios calculated using the Dichotomous Hill model in the BBMD system, all results from the 518 data sets (including those having only three dose groups) are included.

518の2分値データセット (既出NTPデータ)

5
Environmental Health Perspectives (EHP1289) 2018

1-(2). ベイズ推定をBMD法に適用する方法の特徴と基本手順

手順上で頻度論と比較してベイズ推定が特異的な点

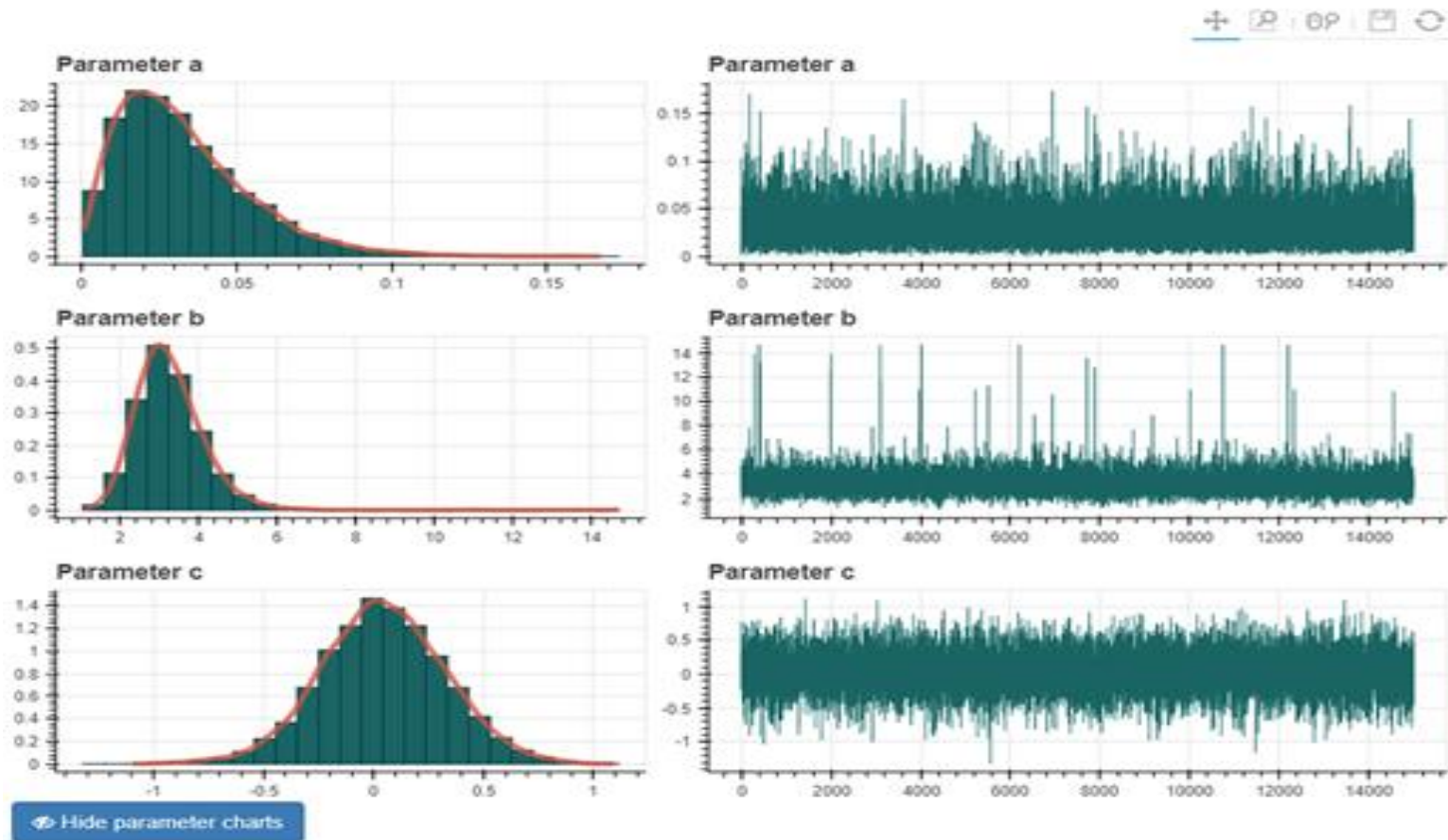
- (A) ベイズ推定では事前分布に関する想定が一定の役割を果たす
- (B) ベイズ推定では推定パラメータの事後分布に代表されるように、区間推定の結果が分布として得られることになる。その見方とイメージについて実用的な事例を通じて理解することが望ましい(次スライド以降)
- (C) ベイズ推定の中でもベイズモデル平均化手法が特にBMD法の中でモデル平均化をする中心的手法となり、それが代表値を与える手法として中心的役割を果たすと考えられる。それを理解するための事後予測p値やモデル重みについて本項で以下に説明する。

図 1.モデルパラメータの分布 (Shao K, et al. Environ Health Perspect 2018)

Correlation matrix:

	a	b	c
a	1	0.312	-0.181
b	0.312	1	0.416
c	-0.181	0.416	1

Parameter charts:



分布が平坦であるほど不確実性が高い推定結果であることを反映

「平坦」という形状に関する情報そのものがベイズ推定の結果として重要な役割を果たす

図2.モデルフィッティングの結果 (Shao K, et al. Environ Health Perspect 2018)

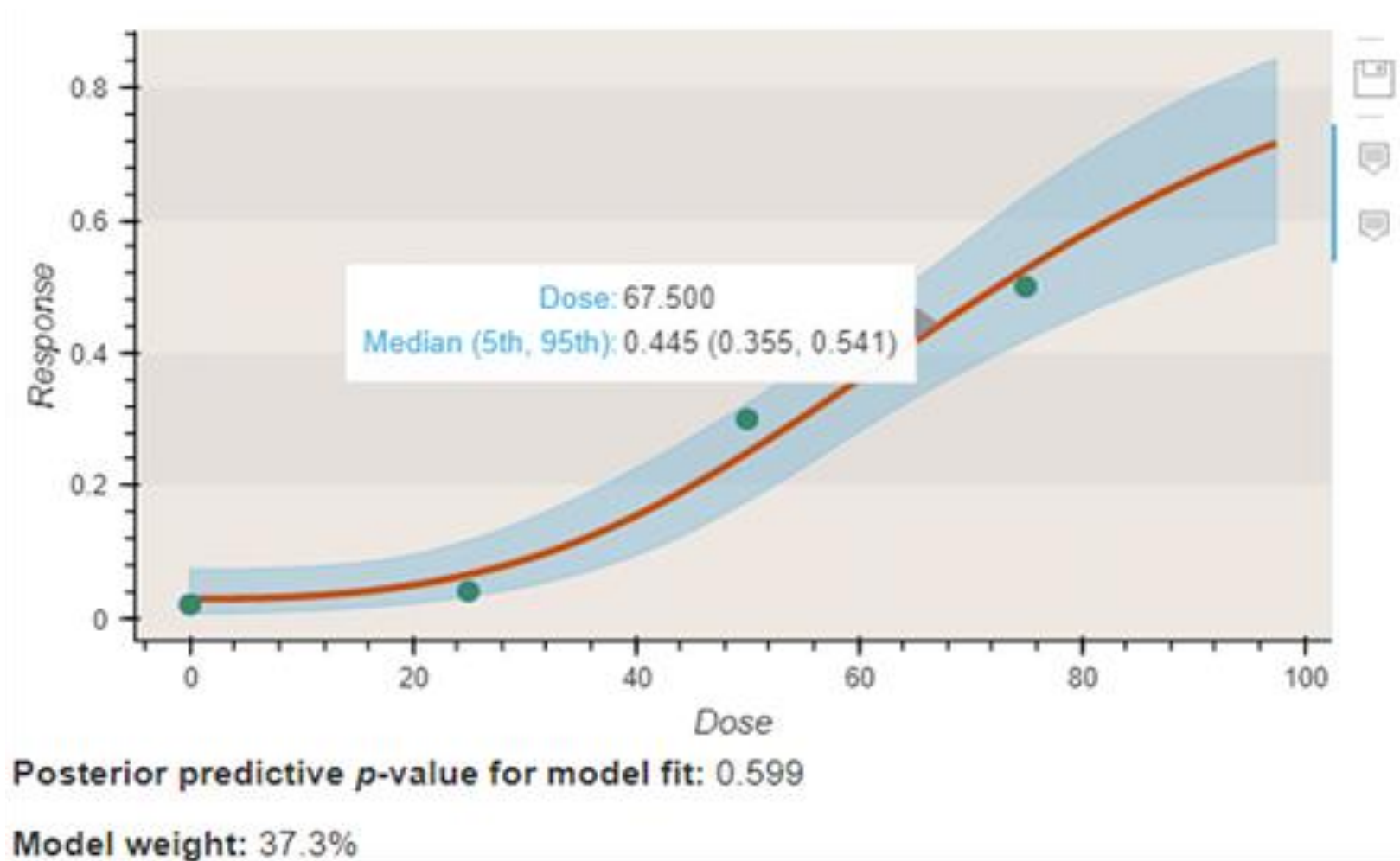
```
Inference for Stan model: anon_model_20bb8bf569f4822af7976eed54022d1e.  
1 chains, each with iter=30000; warmup=15000; thin=1;  
post-warmup draws per chain=15000, total post-warmup draws=15000.
```

	mean	se_mean	sd	2.5%	25%	50%	75%	97.5%	n_eff	Rhat
a	0.03	2.2e-4	0.02	4.6e-3	0.02	0.03	0.04	0.08	9375	1.0
b	3.26	0.01	0.91	1.85	2.67	3.16	3.74	5.19	4238	1.0
c	0.04	3.1e-3	0.28	-0.51	-0.14	0.04	0.23	0.6	8435	1.0
lp__	-83.56	0.02	1.33	-87.0	-84.13	-83.2	-82.61	-82.07	4489	1.0

```
Samples were drawn using NUTS at Wed Nov 29 13:19:02 2017.
```

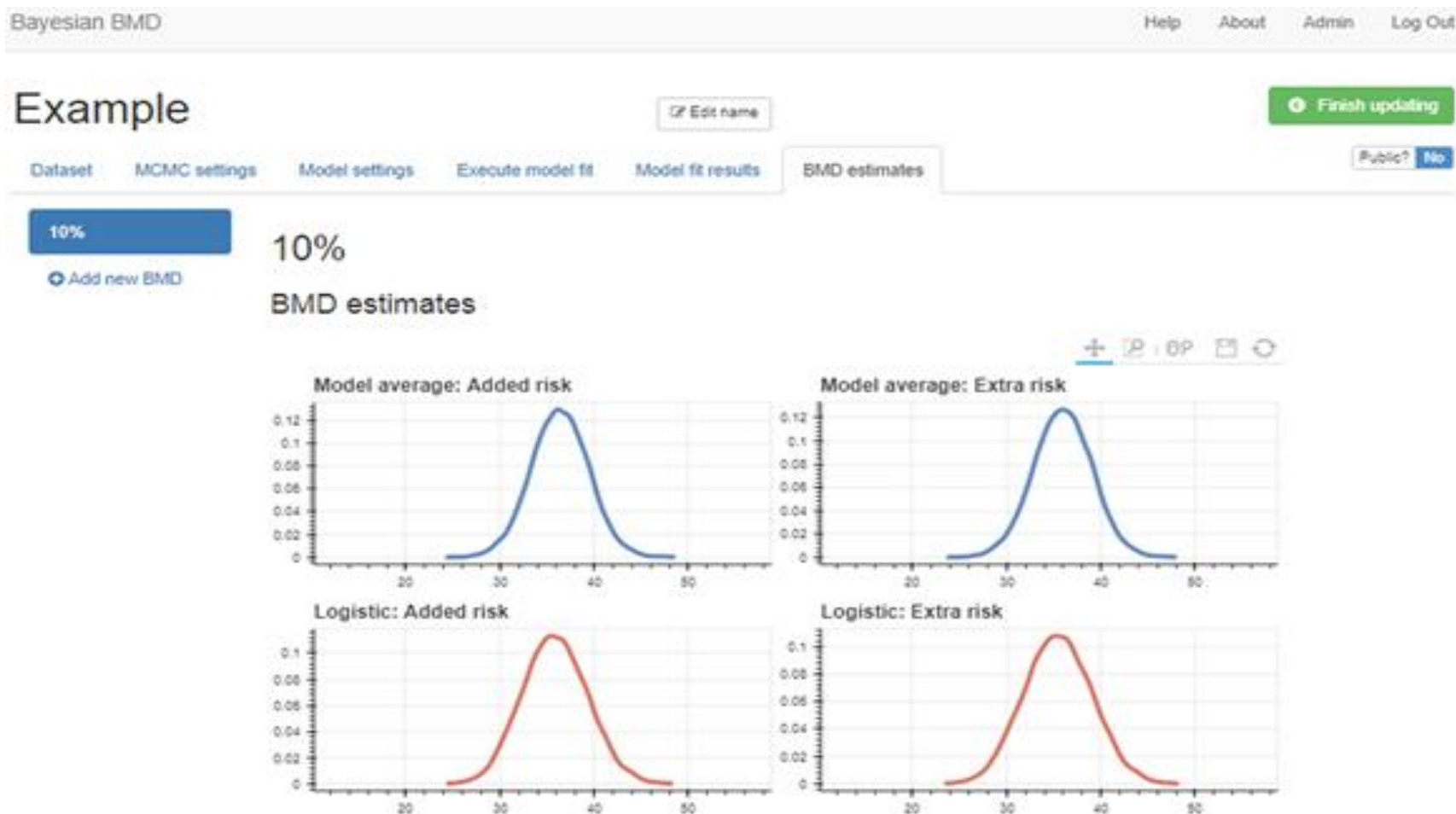
```
For each parameter, n_eff is a crude measure of effective sample size,  
and Rhat is the potential scale reduction factor on split chains (at  
convergence, Rhat=1).
```

図3.用量反応曲線 (Shao K, et al. Environ Health Perspect 2018)



確率分布からのランダムなリサンプリング実験に基づいて用量反応曲線を何度も数値計算することを通じて、用量反応曲線の予測値と信用区間が得られる

図4 .BMD推定値のグラフ (Shao K, et al. Environ Health Perspect 2018)



BMD推定値の確率密度分布をもとにBMDLを得る

ここまでのまとめ (ベイズ推定の使用例の紹介)

「ベイズ法を使用したBMD法の実装」

全て確率分布として扱う

ベイズ推定は**区間推定**なのでBMDL推定に便利

頻度論における区間推定(ブートストラップ法等)と**考え方が異なるが、実際的な推定値は似通っている**

頻度論に似たp値やモデル平均化方法がある

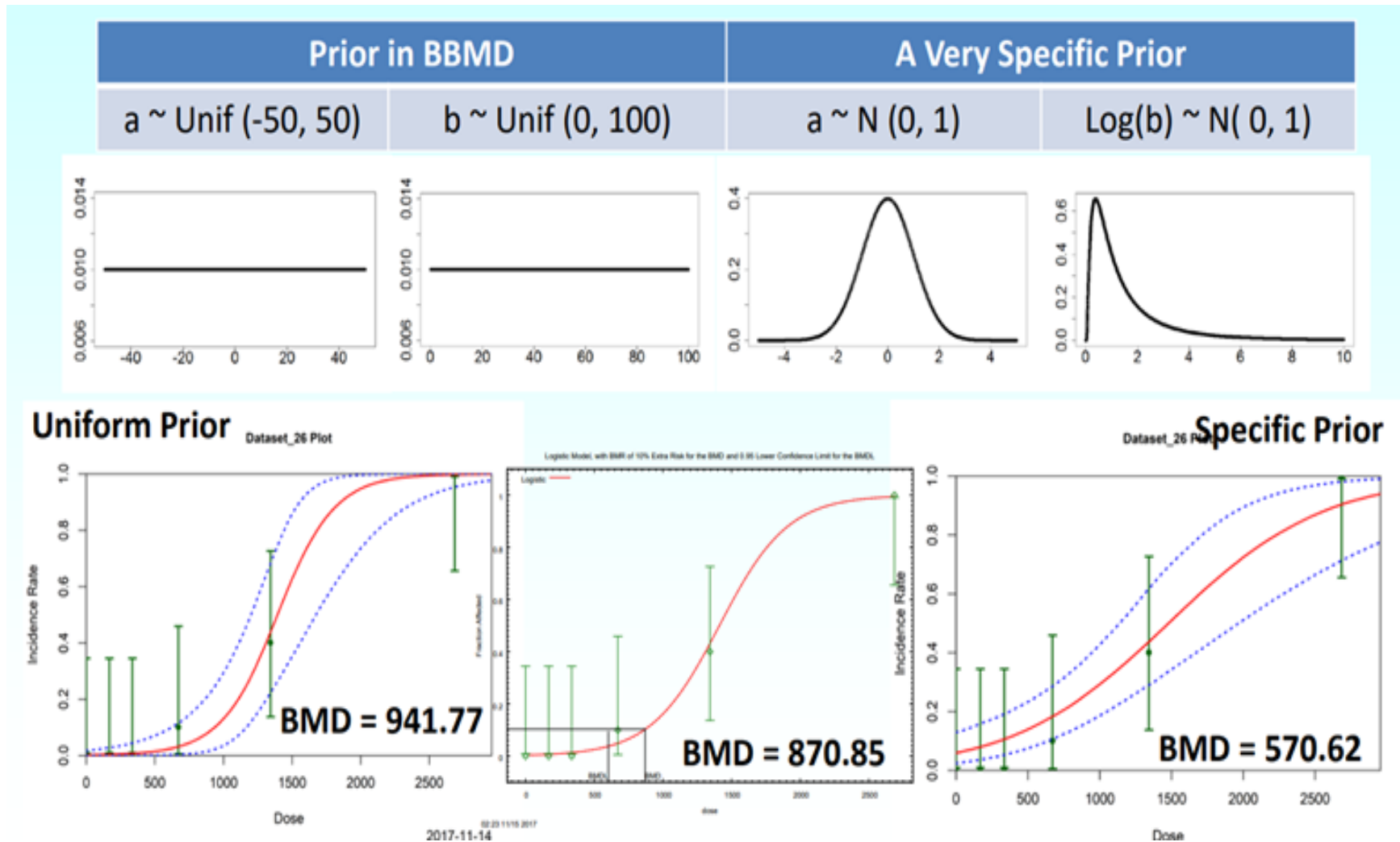
現時点までにBBMDで実装された推定は、**BMDSの頻度論ベースより信頼性が高い**(少数サンプルや収束しにくいモデルにも強い)

1-(3). 事前に所有する情報を活用する手段と そのデフォルト設定の在り方

推定実施後の事前情報の影響に関する評価手法について基本的考え方

- (A) ベイズ推定は初期設定で分布を与え、それを逐次的に更新をしていくという点で、ある種「いい加減」なもの
- (B) まず最初に、検討する化学物質について分析する観察データ以前に、同様の対象および近い投与量で同一アウトカムに関する既存の研究があるのかを探ることが必須
- (C) サンプル数が過度に少ない場合やBMD法による検討が執り行われたことがない場合(自ら再検討することもできない場合)は事前情報として用いることはできない。
- (D) 新しい分析では、既存のデータに基づく分析結果を事前情報に利用した場合と、まったく既存データを利用しなかった場合の両方について検討する。後者については一様分布を利用した推定を実施する。
- (E) 上記の2者の間で事後分布の分散を比較する。全く分散が異なる場合は、事前情報によらずに結果が決まるものと想定でき、事前情報を利用しなかった結果を採用する。
- (F) 事前情報を使った場合とそうでない場合とで事後分布の分散が異なる場合は、推定結果が事前分布の想定に対して感度が高い、と判断される。そのような場合は既存のデータのエビデンスが十分と判断される場合は事前情報を用いたものを採用するのもかも知れないが、いずれを選んだ場合にも得られた結果は事前分布に強く依存することを常に念頭に置く必要がある。加えて、そのような結果はサンプルサイズが限られている場合に頻繁に起こりやすいため、追加の観察情報の入手を検討することが望ましい。また、専門家の判断によって特定の事前分布を用いないと判断する選択肢も担保することが望ましいし、観察情報の限界点の明示として全ての結果をリスク評価で提示することを習慣化することは好ましい実践かも知れない。

図 5.事前分布の影響 (Shao K, et al. SRA 2017 Poster)



事前分布によってBMDの値が相当に変わる事例

事前分布が平坦であると想定する場合と、少しのエビデンスが存在することによって特定の事前分布を想定するものとの間で結果が異なる：事後分布の分散が異なる場合は、ベイズ推定において「推定結果の事前分布に対する感度が高い」と判定

1-(4). 結果の見方と解釈、特に、頻度論に基づく従来のモデリング手法と比較した場合の特徴

表3. BMD法の利活用における頻度論とベイズ推定の比較に関する知見

- 最尤法とベイズ法の間で妥当性は大きく異ならない（どちらも同程度の結果を提供する）
- 信頼性の点でわずかにベイズ法のほうが優れている傾向がある。特にベイズモデル平均化を用いることで再現性の良い結果が得られやすい
- 信頼性の結果がベイズ法で優れているのは、ベイズモデル平均化が頻度論で用いられる平均化よりもより適切に観察データとモデルの間の「距離」を定量化することに成功しているものと考えられる
- これらの見解は二値データでも連続値データでも概ね異ならない
- 他方、近似解を用いたベイズ推定では上記の見解が担保されていない。ベイズ推定を用いる研究の中でも近似解の使用に関しては多様な意見がある
- 例えば、ベイズ単調セミパラメトリック回帰の利用によりモデル不確実性を最小化可能
- 今後、すぐにベイズ法が最尤法の全てを置き換えるとは考え難い。ただし、厳密な意味で推定のパフォーマンスが良いことを考えれば、計算環境が整っており、そこに推定技術者が介在することが可能である場合はベイズ推定、特にベイズモデル平均化の使用がモデルパフォーマンスの観点から推奨される

ベイズ推定を用いる場合は逐次更新がそのパフォーマンスを支える鍵となるソフトウェアでベイズ推定の実装において、ユーザの計算環境の限界も考慮してラプラス法が用いられる場合がある（米国BMDS等）

【研究班】研究者の観点からはあくまでマルコフ連鎖モンテカルロ法を実装することが好ましい

表 2. 二値データ（dichotomous data）に対するBMDSとBBMDの比較

	Quantal-linear	Logistic	Probit	Weibull	Multistage 2	LogLogistic	LogProbit	Dichotomous Hill
BMDS								
BMDの失敗数	0	0	0	12	0	0	4	773
BMDLの失敗数	0	8	0	12	1	0	8	833
BMD/BMDL比 (BMR=0.1)	1.51	1.30	1.31	1.70	1.62	1.89	1.49	1.69
BBMD								
BMDの失敗数	0	0	0	0	0	0	0	0
BMDLの失敗数	0	0	0	0	0	0	0	0
BMD/BMDL比 (BMR=0.1)	1.53	1.29	1.29	1.69	1.6	1.77	1.47	2.31

Shao, Kan, and Andrew J Shapiro. “A Web-Based System for Bayesian Benchmark Dose Estimation.” *Environmental health perspectives* vol. 126,1 017002. 11 Jan. 2018, doi:10.1289/EHP1289（一部抜粋）

1-(5). ベイズ推定を使用する上での留意点

推定には次の条件を備えることが望ましい

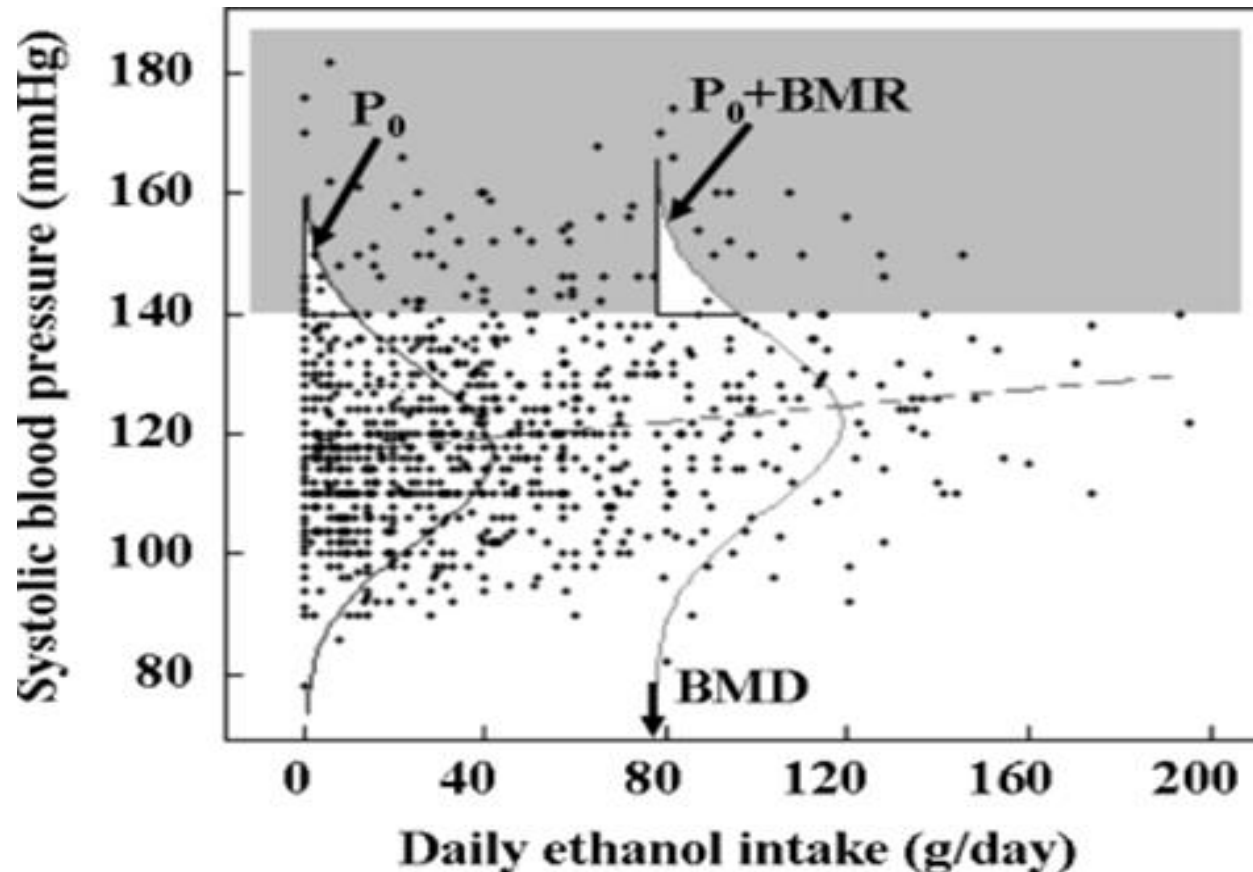
- (i) ベイズ推定を活用可能な計算環境があり、**マルコフ連鎖モンテカルロ法を利用した際の安定性などを分析可能な研究体制**があること
- (ii) 事前分布として**活用可能なエビデンスを判定可能**であること（そういった知見についてガイドラインが背景をサポートしていること）
- (iii) 計算実装の結果を**2次元分布として**描述でき、**BMDLなど参照用量の根拠となる計算結果をまとめることができる**こと
- (iv) ベイズモデル平均化を実装する上において**各モデルが仮定する式の妥当性評価など、BMDL以外の細部の結果に関して説明可能**であること
- (v) **事後分布について事前分布に対する感度分析を実施することが可能**であること

表4. ベイズ推定をBMDに適用する上での利点と欠点

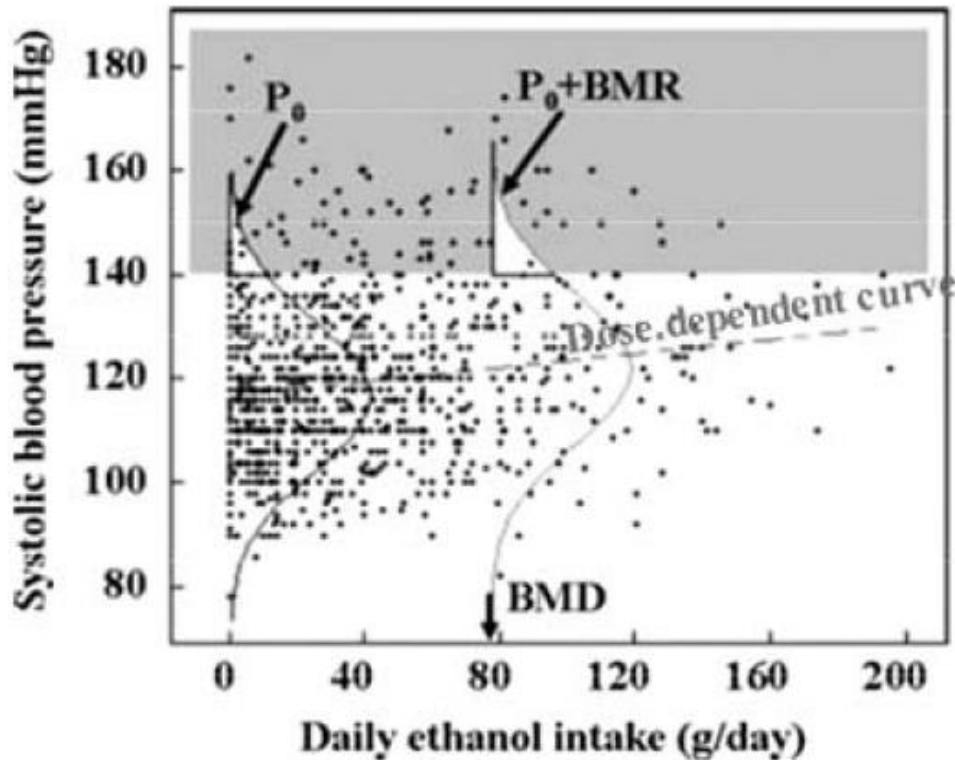
利点	欠点
小サンプルに対応可能	事前分布をどのように扱えばいいのか解決しない
異なるデータを足すことで推定精度が向上する	推定時間が長い コンピュータ機能を要する
正規性を仮定する必要がなく、区間推定を正確に実施できる	事後分布が収束しない場合がある
不適解を数値的に回避できる	適合度やp値は頻度論と異なるため、解釈に慣れと修練を要する
MCMCを理解することで複雑なモデルも比較的簡単にモデリングできる	ソフトウェアが限定されている

1-(6). 疫学データ、特に、連続データにおける ベイズ分位点機能障害閾値等の検討

図6. エタノール摂取量と収縮期血圧の用量反応関係 (Dakeishi M, et al. Risk Anal 2006)



疫学データ分析における ベイズ推定の活用



BMRの定義

$$P(\text{BMD}) - P_0 = \text{BMR},$$

バラツキ（正規分布）、平均の用量反応（ワイブル）

$$F[x; \Theta(d), \underline{\alpha}] = \Phi\{[x - \mu(d)]/\sigma\},$$

$$P(d) = 1 - (1 - P_0) \exp[-(\beta d)^\alpha]$$

平均反応率

$$\begin{aligned} \mu(d) = & \mu(0) + \sigma[\Phi^{-1}(1 - P_0) \\ & - \Phi^{-1}\{(1 - P_0) \exp[-(\beta d)^\alpha]\}] \end{aligned}$$

ハイブリッド法：主にCrump (1995)以降

Crump KS. Risk Analysis, 1995; 15(1):79-89.

村田勝敬ほか. 産業衛生学雑誌 2011;53:67-77 26

ハイブリッド法を使用 していると気づくこと

ある分位点 τ

$$\Pr[Y_d < \omega_\tau(d)] = \tau;$$

平均値は線形な用量反応関係を与える

$$\mu(d) = \beta_0 + \beta_1 d$$

分散が σ だとすると、片側95%信頼区間上限は

$$\omega_\tau(d) = \beta_0 + \hat{\beta}_1 d + 1.65\sigma$$

(とても便利に反応率の上限値を計算可能である)

「これは分位点を検討していることに他ならない。」

Bayesian Quantile Impairment Threshold (ベイズ分位点機能障害閾値; BQIT)

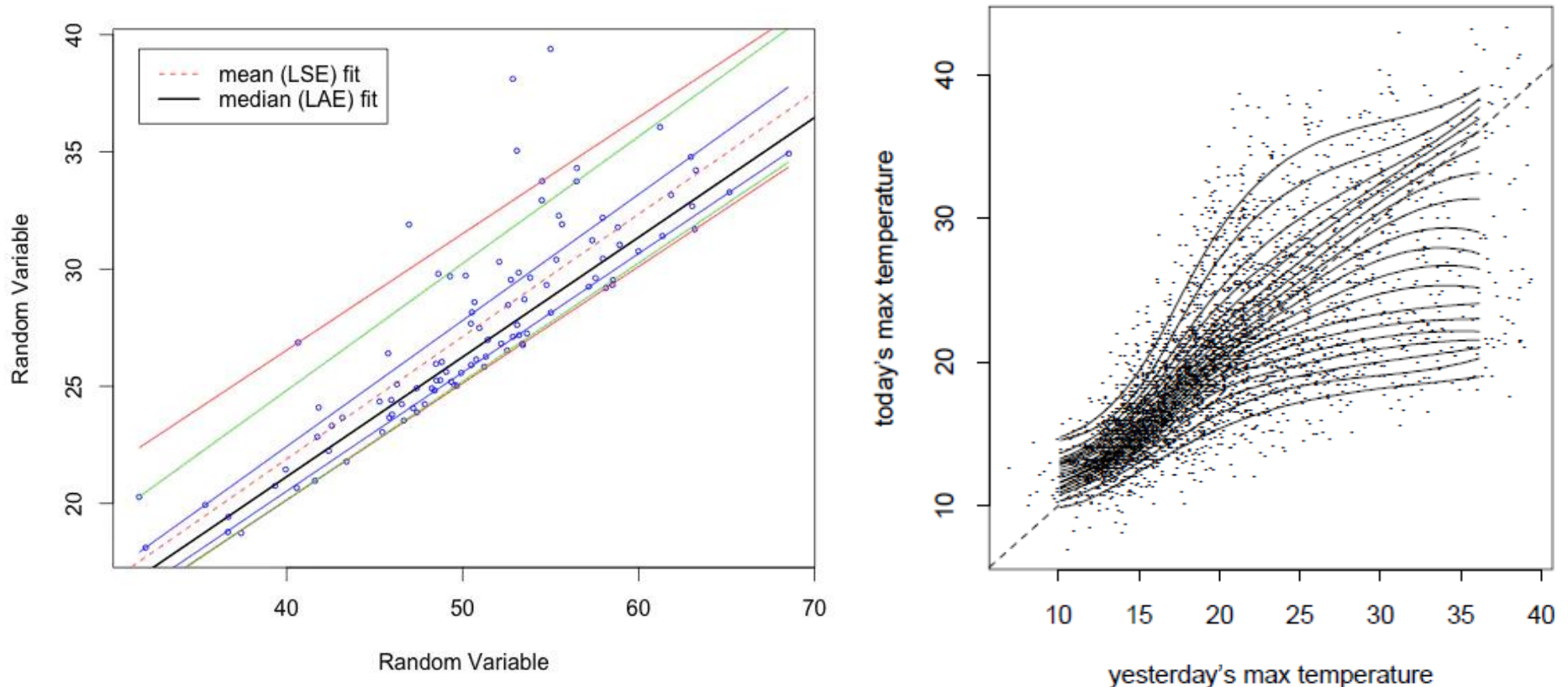
分けて理解する

Bayesian Quantile => 「ベイズ分位点回帰を用いる」

Impairment Threshold => 「ベイズ推定を連続値に利用した場合のBMDに相当」(類似:信頼区間vs信用区間)

要するに: 「分位点回帰を利用した連続値データのベイズ推定によるBMD法」ということになる

分位点回帰



散布図を見ても分布はすぐにわからない

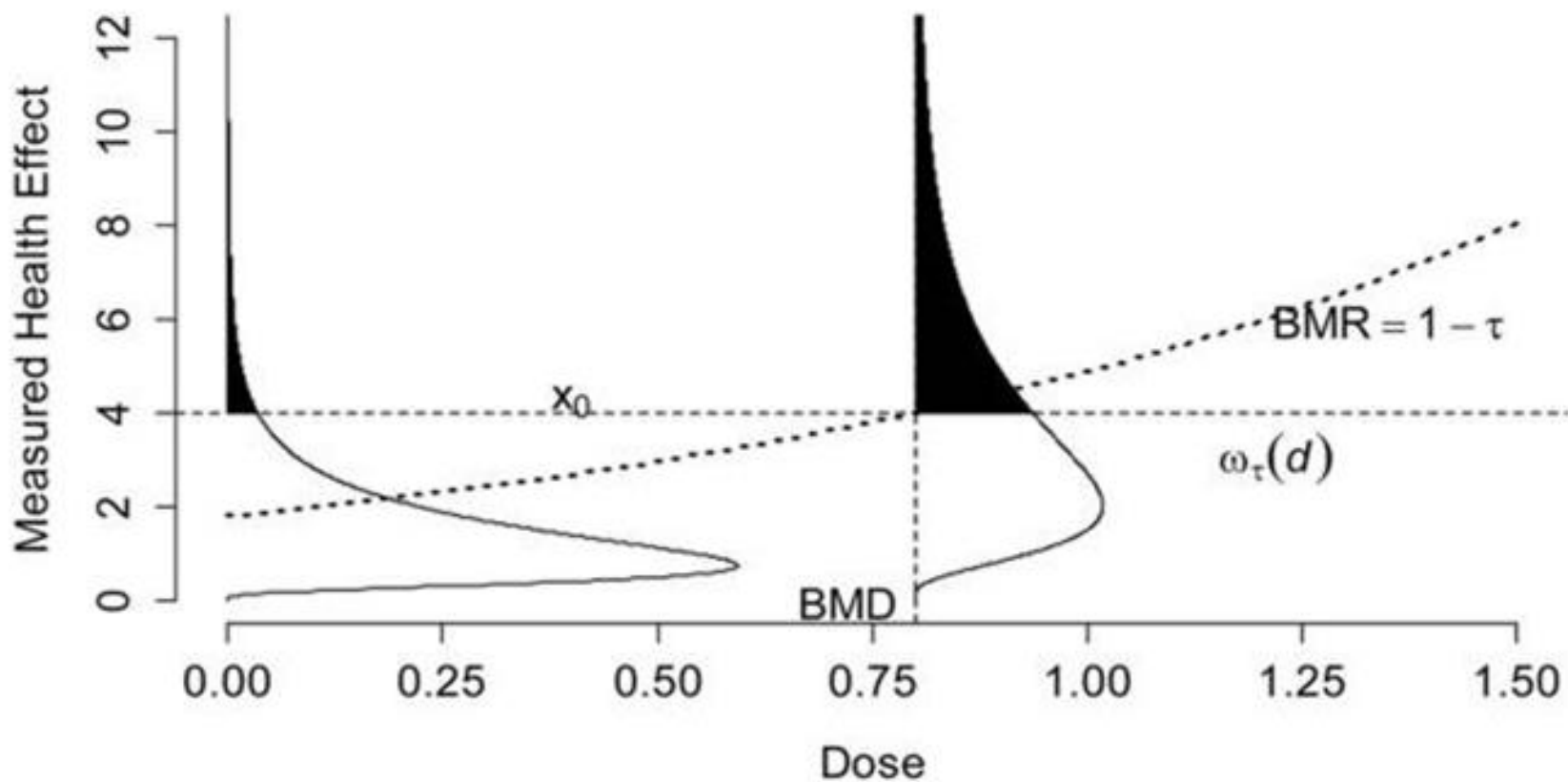
分布の端っこでリスク解析の規制値が決まるので、最初から特定のパラメトリック関数を事前に仮定したくない

Koenker and Hallock. *Journal of Economic Perspectives*, 2001;15:143-56.

図の出典：<http://www.econ.uiuc.edu/~roger/research/rq/rq.pdf>

<https://qiita.com/kenmatsu4/items/03739db76aa010b7c6fe>

図 7. 分位点機能障害閾値 (Wheeler et al. Risk Anal 2017)



疫学データ検討(1)

- ・ **観察研究**に基づくため、**交絡因子は無限に存在**

【Must do】 観察された交絡因子と未観察の可能性のある交絡因子を羅列
前者の場合は調整を行った上でデータ分析を検討

【Should do】 DAG (Directed acyclic graph)などを駆使し調整の必要性検討
サンプルの偏りなど、記述統計の情報を習慣的に整理
傾向スコアマッチングなど交絡調整法の毒性評価採用を研究

- ・ **高用量暴露領域が観察されにくい**傾向

【Must do】 想定される臨界濃度付近の暴露の確認

【Should do】 観察データを用量反応関係の検討に使用可能かどうかを検討する

除外

高用量曝露に対する反応率情報が存在しない場合は現時点で

検討

事故の疫学データ等：低用量曝露集団データとの結合を今後

疫学データ検討(2)

・ 連続量データの分析

【Must do】 分布を分位に変換して検討することの可否を分析戦略時に考慮

連続量でのBMRの考え方に関して分位変換時のあり方にを要整理

【Should do】 動物実験による評価結果との一致性も踏まえて検討

分布に正規性を仮定することが可能ならばハイブリッドモデル、そうでなく偏った分布であったり、分位点そのものを利用した回帰をすることが求められる場合は分位点回帰

疫学データにおけるBMRが1%や5%に関して他データとの比較可能性や統計学的なパフォーマンスについて要分析

関数外挿法：数値計算が容易、データのバラつきや分位について加味できない

Hybrid法：最も簡便な分位分析法、市販の計算機の処理可能、正規性の仮定が困難

分位点回帰：最も理論的に頑健なモデル、現時点では専門家の介入を要す

表5. ハイブリッド法と比較したBQITの利点

- データがどのように分布していてもよい（ベイズ推定では特定の関数を事前に仮定する必要がない）
- 自ら計算コードが記述可能であって実装できる限りにおいては、BMRに対応するドーズを分位点回帰の解から簡便に計算できる。ただし、その実装可能な範囲はこれまでに専門家レベルに留まっている。
- モデルの想定が極めて柔軟に納まる（strong assumptionが不要なくデータに依存する）
- 例えば、ベイズ単調セミパラメトリック回帰の利用によりモデル不確実性を最小化可能
- 連続データで様々な分布をし得る（特定のパラメトリック分布を想定し難い）事例にも対応可能であることを考えると、疫学の連続データ分析や発がんの低用量領域探索にも対応可能な潜在性を有する

班研究内容の構成

1. ベイズ推定をBMD法に活用する手順と判断基準などの検討と提案	(1) 頻度論とベイズ理論の差異および計算手法の把握
	(2) ベイズ推定をBMD法に適用する方法の特徴と基本手順
	(3) 事前に所有する情報を活用する手段とそのデフォルト設定の在り方
	(4) 結果の見方と解釈、特に、頻度論に基づく従来のモデリング手法と比較した場合の特徴
	(5) ベイズ推定を使用する上での留意点
	(6) 疫学データ、特に、連続データにおけるベイズ分位点機能障害閾値等の検討
2. 国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握	(1) 文献レベルでのリスク評価機関の取り組み状況の把握
	(2) 訪問を通じたガイダンス整理やソフトウェア開発などモデリングの活用を受けた取り組み状況の把握
	(3) 具体的なリスク評価での活用事例の探索
3. ベイズ推定を導入したBMD法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案	(1) 既存のソフトウェアBMDSとBBMD online estimation systemの使用およびマニュアルの検討
	(2) 既存のソフトウェアを利用してベイズ推定をBMD法に活用した場合の手順等に関する整理と提案

2-(1). 文献レベルでのリスク評価機関の取り組み状況の把握

2-(2). 訪問を通じたガイダンス整理やソフトウェア開発などモデリングの活用を受けた取り組み状況の把握

表6.ベイズ推定を活用したBMD法の取り組みに関する研究班の参照事例


- ガイダンスレベルとしての推奨に係る整理
Environmental Health Criteria (EHC) 240
欧州食品安全機関 (European Food Safety Authority: EFSA) ガイダンス改訂案
- BMD法を活用するソフトウェア (BMDS、BBMD、PROAST) でのベイズ推定への対応状況
BMDS: 近似解を用いたベイズ推定
BBMD: ベイズ推定を専門とするWebアプリケーション
PROAST: 頻度論主義に基づくモデル平均化を実装しており、現状、ベイズ推定ではない (R言語ベース)
- Webセミナーを通じた情報収集1: BBMD
開発者のインディアナ大学Kan Shao准教授によるワークショップに参加
BBMDのユーティリティと同分析の取り入れ状況 (具体的なリスク評価レポートには未だ導入されていないこと)、および2値データと連続データのいずれでも実装面で優れていることを確認
- Webセミナーを通じた情報収集2: ToxicR
Society for Risk Analysis 2022に参加して米国国立環境健康科学研究所 (National Institute of Environment Health Sciences: NIEHS)の研究者らによるセミナーに出席
R言語でBMDSと同じものを実装するニーズ・現状とその適用範囲について把握し、同アプリケーションを利用することでBMD法にベイズ推定を適用する上での障壁が取り除かれることを把握

Webinar event

eventbrite Search for events Browse Events Host An Event Help Sign In

This event has ended.

Online Training Webinar on Bayesian Benchmark Dose Modeling



BBMDTM
BAYESIAN BENCHMARK DOSE MODELING SYSTEM

Speaker: Kan Shao, PhD
Associate Professor of Environmental and Occupational Health
Indiana University School of Public Health

Time: Wednesday, November 18, 2020, Noon to 1PM (Eastern Time)

NOV 19

Webinar on Bayesian Benchmark Dose (BBMD) Modeling

by Dr. Kan Shao [Follow](#)

Free

[Details](#)

[Sales Ended](#)

[Details](#)

The webinar will give a general introduction on the Bayesian Benchmark Dose (BBMD) Modeling system and its important and new functionalities

About this Event

The Bayesian benchmark dose modeling system (BBMD) is now capable of probabilistically estimating benchmark dose (and model

Date And Time
Thu, November 19, 2020
2:00 AM – 3:00 AM JST
[Add to Calendar](#)

Location
Online Event

2-(2). 訪問を通じたガイダンスの活用やソフトウェア開発など モデリングの活用を受けた取り組み状況の把握

2-(3). 具体的なリスク評価での活用事例の探索

EHC 240の第5章（2020年に改訂）

用量反応モデリングにおけるベイズ推定の利用が推奨

EFSAでもBMDに関するガイダンスの改訂作業が行われており、改定案の中では頻度論的アプローチからベイズ論的アプローチへの変更が推奨

EFSAのガイダンスの改訂案においては具体的に、次のように言及：

頻度論的アプローチでは、未知のパラメータに関する不確実性は、信頼度と有意水準によって測定され、仮想的な繰り返しの下で解釈され、構成されるのに対し、ベイズ論的アプローチでは未知のパラメータに確率分布が付けられ、確率の概念は、知識の不確実性を反映するように拡張される。ベイズ推定は最尤推定の拡張と見なすことができ、得られた事後分布は次の試行の事前分布として使用することができる。このようにベイズ推定は情報の蓄積を反映させることができるため、BMDモデリングのアプローチとして推奨されている。ベイズ推定に基づくモデル平均化は、BMD信頼区間を計算するための好ましい方法として推奨される。頻度論的アプローチにおいて、点推定値と信頼区間を構築するためには、モデル固有のBMD推定値を平均化する直接法と平均化されたモデルを使用してBMD推定値を得る間接法の2つの方法がある。ベイズ論的アプローチでは、直接法と間接法を区別する必要はなく、平均化された事後BMD分布の左右の分位点が事後信用区間となる。

班研究内容の構成

1. ベイズ推定をBMD法に活用する手順と判断基準などの検討と提案	(1) 頻度論とベイズ理論の差異および計算手法の把握
	(2) ベイズ推定をBMD法に適用する方法の特徴と基本手順
	(3) 事前に所有する情報を活用する手段とそのデフォルト設定の在り方
	(4) 結果の見方と解釈、特に、頻度論に基づく従来のモデリング手法と比較した場合の特徴
	(5) ベイズ推定を使用する上での留意点
	(6) 疫学データ、特に、連続データにおけるベイズ分位点機能障害閾値等の検討
2. 国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握	(1) 文献レベルでのリスク評価機関の取り組み状況の把握
	(2) 訪問を通じたガイダンス整理やソフトウェア開発などモデリングの活用を受けた取り組み状況の把握
	(3) 具体的なリスク評価での活用事例の探索
3. ベイズ推定を導入したBMD法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案	(1) 既存のソフトウェアBMDSとBBMD online estimation systemの使用およびマニュアルの検討
	(2) 既存のソフトウェアを利用してベイズ推定をBMD法に活用した場合の手順等に関する整理と提案

3-(1). ベイズ推定を導入したBMD法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案

試験運用とインプット・アウトプットの調査

既存ソフトウェア

Graphical User Interface (GUI) 環境を実現しており公的機関の使用頻度が高いBMDS Webサービスとして提供することによりベイズ推定に必要とされる高性能のコンピュータの準備を免除したBBMD online estimation system

BMDSでは二値データおよび連続値データにおけるベイズ推定の活用(モデル平均化を含む)に係る手順をマニュアルに従って実行

注意: GUI環境におけるBMDSの実装ではマルコフ連鎖モンテカルロ法によるベイズ逐次アップデートが行われるわけではない。ベイズ推定を専門的に実装したBBMDでは、特に連続値データにおけるベイズ推定についても十分な妥当性と信頼性を担保しつつ検討することが可能とされる。

ラプラス法=>GUI限界か

BMDS起動画面

The screenshot shows the BMDS software interface with the following sections:

- <<Column Assignments>>**

Dose	▼
# Subjects in Dose Group	▼
Incidence	▼
% Positive	▼
- <<Optimizer Assignments>>**

(Empty section)
- <<Parameter Assignments>>**

Parameters	Options	Values
Background	Default ▼	
Beta1	Default ▼	
Beta2	Default ▼	
- <<Other Assignments>>**

Risk Type	Extra ▼
BMR	0.1000
Confidence Level	0.95
BMD Calculation	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL Curve Calc.	<input type="checkbox"/>
Dose Groups	0
Restrict Betas >=0	<input checked="" type="checkbox"/>
Degree of Polynomial	2
- Warning Message:**

The number of parameters being estimated by the model is greater than the number of observations. This may cause the Multistage model run to generate a system error and terminate with no output especially when the betas are not restricted, because there may be more than one valid solution.
- User Notes:** [Empty text box]
- Data File:** [Empty text box] [Show]
- Out File Name:** C:\usepal\BMDS240\Data\mst_Dax_Setting.out [Set]
- Buttons:** Save, Save As ..., Set Values To Default, Optimize Initial Param. Values, Run, Close

Multistage->Dichotomous

表7. 連続データに対するBMDSとBBMDの比較

	Linear	Power	Hill	Exponential 2	Exponential 3	Exponential 4	Exponential 5
BMDS							
BMDの失敗数	2	0	34	0	0	2	36
BMDLの失敗数	2	2	38	1	1	3	37
BMD/BMDL比	1.28	1.39	2.16	1.28	1.34	1.54	2.16
BMD/BMDL比	1.28	1.85	4.49	1.27	1.63	1.65	4.64
モデルの減少数	NA	52 to Linear	NA	NA	57 to Exponential 2	24 to Exponential 2	22 to Exponential 3/4
BBMD							
BMDの失敗数	0	0	1	0	0	0	0
BMDLの失敗数	0	0	1	0	0	0	0
BMD/BMDL比	1.27	1.33	2.05	1.25	1.3	1.59	1.98
BMD/BMDL比	1.27	3.07	3.91	1.25	3.29	1.69	3.95
Comparison							
BMDの相関係数	0.999	0.946	0.822	0.989	0.919	0.96	0.805
BMDLの相関係数	0.994	0.96	0.927	0.992	0.95	0.861	0.847
BMDの比	0.988	1.22	1.13	0.988	1.34	0.874	1.05
BMDLの比	0.994	1.43	1.68	0.986	1.41	0.871	1.3

同比較ではBMDSについて最尤法が用いられており、一方でBBMDではベイズ推定の結果が提示されている

Shao, Kan, and Andrew J Shapiro. “A Web-Based System for Bayesian Benchmark Dose Estimation.” *Environmental health perspectives* vol. 126,1 017002. 11 Jan. 2018, doi:10.1289/EHP1289 (一部抜粋)

3-(2) 既存のソフトウェアを利用してベイズ推定を BMD 法に活用した場合の手順案に関する整理と提案

ToxicR: BMDSに固有の問題であったGUIの制限を受けないソフトウェア

図8. ToxicRのイメージ図 (ToxicRトレーニングコース SRA Annual Meeting資料一部抜粋)



まとめ

(1) ベイズ推定をBMD法に活用する手順と判断基準などの検討と提案
少ないサンプル数でも十分に不確実性を定量化

事前分布の想定の違いでリスク評価結果に影響: 使用エビデンスが存在する場合は事前情報にするなど取り決めが求められる

(2) 国外のリスク評価機関におけるベイズ推定の活用状況の把握

今後、ベンチマークドーズ法の活用においては**ベイズモデル平均化を用いることが強く推奨される。リスク評価機関で要実装。**

(3) ベイズ推定を導入したBMD法に関するソフトウェアを用いる場合の手順の整理・提案

マルコフ連鎖モンテカルロ法を活用して実装しているため、より高い信頼性を担保

「分布としての推定値」を与えてくれる