

BMDSを用いたベンチマークドース法適用ガイドンス

(BMDSは、米国EPAのホームページ (<http://www.epa.gov/ncea/bmds/>)より無償でダウンロードできる。)

最初に、データ入力フォームにデータを入力する。病理所見の発現頻度等の非連続データの場合は、モデルタイプとしてDichotomousを選択し、体重、血液/血液生化学検査値や器官重量等の連続データの場合は、モデルタイプとしてContinuousを選択する。非連続データ及び連続データそれぞれに対する適用方法を以下に示す。なお、基本的なソフトウェアの操作法はここでは記載しない(上記ページにあるユーザーマニュアルを参照)。このガイドンスでは、一般的な毒性試験データが無変換で使用する際の原則的な手法としてのBenchmark response (BMR)の設定や最適なモデル及びBenchmark dose lower confidence limit (BMDL)の選定基準について推奨される手法を紹介する。(具体的なBMDLの選定方法についてはAppendix:「EPA BMDS (version 2.1.2)の計算結果の読み方」を参照。)

非連続データ

1. BMRの設定

10%の過剰リスクを選択することが推奨される。

2. モデルへのフィッティングパラメータとして係数のRestrictionの有無

Gamma、LogLogistic、LogProbit、Multistage及びWeibullモデルについては、フィッティングパラメータとして係数のRestrictionの有無を選択できる。Defaultでは、Restrictionがonとなっているが、選択したモデルの生物学的意義付けによるRestrictionの有無の選択に科学的理由が無い限り、Restrictionがonとoffの両方でのフィッティングを試行することを推奨する。

3. 適合モデルの選択

選択できるすべてのモデルのフィッティングを試みる(Multistageモデルについては、デフォルトであるPoly=2を使用するが、用量群が多い場合は3以上も検討する)。適合モデルの判定基準として $P > 0.1$ となるモデルをフィッティングが適合したモデルとする。最終的には、作成された各々のモデルのグラフを目視して、モデルが適合しているかどうか判定する。

4. BMDLの選定

原則的には、適合したモデルから算出されたBMDLの中から、安全サイドの観点に立つて、最も低いBMDLを選定する。しかし、BMD/BMDL比が10以上もしくは最低用量/BMDL比が10以上となる場合は、BMDL値の信頼度が低いことから、除外することを推奨する。

連続データ

1. BMRの設定

デフォルトとして対照群の1SD（1標準偏差）の変化分に対応するリスクを選択することが推奨される（例数が少ない場合等で、対照群の分散が極端に小さくなる場合には、10%の変化分に対応するリスクを選択することも検討する）。

2. モデルへのフィッティングパラメータとして係数のRestrictionの有無

HillモデルとPowerモデルについて、Restrictionの有無を選択できる。非連続データと同様に、科学的理由が無い限り、Restrictionがonとoffの両方でのフィッティングを試行することを推奨する。

3. 適合モデルの選択

選択できるすべてのモデルのフィッティングを試みる。下記a, c, dを満たすモデルを適合モデルと判断する。

- a. Test 1 ; 用量間で反応/分散に差がある $\Rightarrow <0.05$
- b. Test 2 ; 分散均一モデルが適切である $\Rightarrow \geq 0.1$
※不適切だった場合、分散非均一モデルを用い再計算する。
- c. Test 3 ; モデル化された分散が適切である $\Rightarrow \geq 0.1$
- d. Test 4, 5a, 6a, 7a ; モデル平均がデータにフィットしている $\Rightarrow \geq 0.1$

なお、適合したモデルとFullモデルでパラメータ数が等しいため尤度比検定ができない場合があるが、その場合は、目視で判断する。Exponential familyのModel2～5については、下記の尤度比検定の結果から最適モデルを選択する。

- a. Test 5b $<0.05 \Rightarrow$ Model 2より3が適切。
- b. Test 6b $<0.05 \Rightarrow$ Model 2より4が適切。
- c. Test 7b $<0.05 \Rightarrow$ Model 3より5が適切。
- d. Test 7c $<0.05 \Rightarrow$ Model 4より5が適切。

最終的には、作成された各々のモデルのグラフを目視して、モデルが適合しているかどうか判定する。

4. BMDLの選定

原則的には、適合したモデルから算出されたBMDLの中から、安全サイドの観点に立って、最も低いBMDLを選定する。しかし、BMD/BMDL比が10以上もしくは最低用量/BMDL比が10以上となる場合は、BMDL値の信頼度が低いことから、除外することを推奨する。

Appendix.

EPA BMDS (version 2.1.2)の計算結果の読み方

非連続データ

Dose response sessionにより、適合可能なすべてのモデル (Restriction: Yes 及びNo)を適合させ、計算結果をExcelファイルに出力する。

採用したモデルの中から最も低いBMDLを選定。ただし、BMD/BMDL比が10以上もしくは最低用量/BMDL比が10以上となる場合は除外。

P>0.1となるモデルを採用

“Dichotomous Format” シート

Model Name	Restriction	AIC	Chi-square	DF	P-value	Specified Effect	Risk Type	BMD	BMDL	Scaled Residual of Interest
Gamma	yes	52.7748	4.18	3	0.2423	0.1	Extra risk	19.6191	9.93532	1.419
Logistic	yes	53.4467	4.73	3	0.1929	0.1	Extra risk	33.356	19.0839	1.308
LogLogistic	yes	51.3443	2.75	3	0.4313	0.1	Extra risk	5.01492	1.93303	-0.246
LogProbit	yes	53.8486	5.29	3	0.1519	0.1	Extra risk	32.705	13.231	1.565
Multistage	yes	52.7748	4.18	3	0.2423	0.1	Extra risk	19.6191	9.93532	1.419
Probit	yes	53.496	4.77	3	0.1893	0.1	Extra risk	35.985	21.742	1.295
Weibull	yes	52.7748	4.18	3	0.2423	0.1	Extra risk	19.619	9.93532	1.419
Quantal-Linear	yes	52.7748	4.18	3	0.2423	0.1	Extra risk	19.619	9.93532	1.419
Gamma	no	51.7573	1.05	2	0.5911	0.1	Extra risk	0.0199918	5.79E-22	-0.033
LogLogistic	no	52.6855	1.63	2	0.4426	0.1	Extra risk	0.887346	2.40E-21	-0.04
LogProbit	no	52.5122	1.55	2	0.4599	0.1	Extra risk	1.08542	1.75E-16	-0.037
Multistage	no	54.7032	4.13	2	0.127	0.1	Extra risk	17.0698	7.84403	1.427
Weibull	no	52.1674	1.36	2	0.506	0.1	Extra risk	0.279909	2.00E-16	-0.061

最終的には、“Plots”シートに作成されたグラフを目視して、モデルが適合しているかどうか判定する。

Appendix.

連続データ

Dose Response sessionにより、適合可能なすべてのモデル (Restriction: Yes 及びNo)を適合させ、計算結果をExcelファイルに出力する。

P < 0.1の場合、model variance [option fileのconstantもしくは constant variance (Rho=0)のチェックをはずす]で再計算する

P < 0.05を採用

P ≥ 0.1を採用

P ≥ 0.1を採用

“Continuous Format”シート

Model Name	Restriction	Specified Effect	Risk Type	BMD	BMDL	p-value Test 1	p-value Test 2	p-value Test 3	p-value Test 4	p-value Test 5a	p-value Test 6a	p-value Test 7a
Exponential2	yes	1 SD		11.0809	8.20163	< 0.0001	0.1176	0.1176	0.08683			
Exponential3	yes	1 SD		11.0809	8.20163	< 0.0001	0.1176	0.1176		0.08683		
Exponential4	yes	1 SD		5.61142	2.85861	< 0.0001	0.1176	0.1176			0.07854	
Exponential5	yes	1 SD		5.61142	2.85861	< 0.0001	0.1176	0.1176				0.07854
Hill	yes	1 SD		5.07013	2.02341	< 0.0001	0.1176	0.1176	0.08505			
Linear	yes	1 SD		12.5304	9.47871	< 0.0001	0.1176	0.1176	0.07219			
Polynomial	yes	1 SD		6.14161	3.57226	< 0.0001	0.1176	0.1176	0.07227			
Power	yes	1 SD		12.5304	9.47871	< 0.0001	0.1176	0.1176	0.07219			
Hill	no	1 SD		1.70534	0.209867	< 0.0001	0.1176	0.1176	0.09326			
Power	no	1 SD		1.65428	0.202097	< 0.0001	0.1176	0.1176	0.2487			

採用したモデルの中から最も低いBMDLを選定。ただし、BMD/BMDL比が10以上もしくは最低用量/BMDL比が10以上となる場合は除外。

Appendix.

* Exponential familyについては、Data setから再度計算を行い、尤度比検定の結果 (下記)から最適モデルを選択する。

Test Results for Exponential Models.				
Test	-2*log(Likelihood Ratio)	D. F.	p-value	
Test 1	20.03	6	0.002737	
Test 2	6.708	3	0.08181	
Test 3	6.708	3	0.08181	
Test 4	0.7085	2	0.7017	
Test 5a	0.6999	1	0.4028	
Test 5b	0.008606	1	0.9261	
Test 6a	0.7091	1	0.3997	
Test 6b	-0.0006196	1	N/A	
Test 7a	0.1994	0	N/A	
Test 7b	0.5005	1	0.4793	
Test 7c	0.5097	1	0.4753	

p<0.05の場合、Exponential2よりExponential3が適切

p<0.05の場合、Exponential2よりExponential4が適切

p<0.05の場合、Exponential3よりExponential5が適切

p<0.05の場合、Exponential4よりExponential5が適切

適合したモデルとFullモデルでパラメータ数が等しいため尤度比検定ができない場合 (N/A)は、目視で判断する。

最終的には、“Plots”シートに作成されたグラフを目視して、モデルが適合しているかどうか判定する。