

ベンチマークドース(BMD)法について

用量反応データを統計学的に尤もフィッティングさせた数理モデルにおいて、通常の動物実験については、有害影響を有意に検出できる反応レベル(BMR)の用量に対する95%信頼限界の用量下限値をBMDLとして算出する手法である(下図)。通常は、BMRは発生毒性で5%、一般毒性で10%の反応率が用いられているが、BMDLは経験的にNOAEL値に相当する投与量に近いとも考えられており、NOAELが得られなかった場合にTDI等を設定する際の代替値として用いることが可能である。また、実際にNOAELが得られている場合でも、その値自身は実験の設定用量値から不連続的に選択されるので、そのNOAEL値が連続的な用量反応性に基づく適切な有害反応の閾値を反映していない可能性がある。そのため、BMDLの方がNOAELより適切な反応閾値を代表する場合もあり、同じNOAELを示す毒性の強度を比較する場合にも有用である。

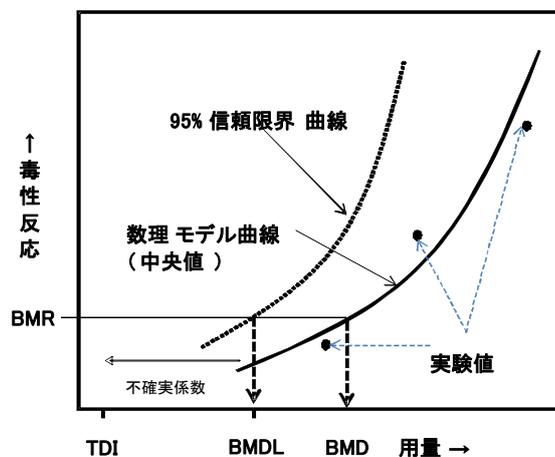


図. ベンチマークドースの設定

さらに、適用したときの利点としては、信頼下限界を用いているので、データの質及び統計学的考え方が含まれる（動物数が少ない場合や、データのバラツキが大きい場合には信頼限界の幅が広くなり、BMDLはより低い値となる）。一方、病理所見データには発症率に加えてグレードに関しても変数として扱う必要があることや、病理学的変化が進行したとき所見名が変わることもあり、そのままのデータの形では通常ベンチマークドース法は適用できない。

近年では、ベンチマークドース法は動物実験における閾値のある毒性評価におけるNOAELの代用だけでなく、疫学データや遺伝毒性発癌物質の閾値のない毒性評価法としてのVSDやMOEを求めるためのPOD(point of departure)の設定としても使用されるようになってきている。ベンチマークドース法に使用される一般に公開されているツールとしては、米国EPAで開発されているBMDS、オランダの公衆衛生・環境保護研究所(RIVM: (National Institute for Public Health and the Environment in the Netherlands))で開発されているPROASTというソフトウェアがよく知られている。また、疫学データについては、Budtz-Jørgensenら(2001)により開発されたHybrid法にもとづくBMD算定手法があり、秋田大学医学部社会環境医学系環境保健学講座で公開されているSPBS統計パッケージを使って簡便に計算することが可能である。