

平成22-24年度食品健康影響評価技術研究

用量反応性評価における ベンチマークドース法の 適用に関する研究

国立医薬品食品衛生研究所 広瀬明彦

<分担研究者>

国立大学法人 東京農工大学 渋谷 淳
国立医薬品食品衛生研究所 小野 敦
国立医薬品食品衛生研究所 平田睦子

1

研究目的

用量反応性評価で使用される無毒性量は、動物実験等の試験デザインに依存し、無毒性量が求められない場合や、的確な用量反応性を反映していない値になる可能性がある。この問題を回避するために、ベンチマークドースは、無毒性量の代替値として、あるいは遺伝毒性発がん物質評価における客観的な評価指標値 (POD) として採用されている。

しかし、実際のベンチマークドース算出においては、エンドポイントの選定や、計算の指標となる反応率の設定、適合性の高い数理モデルの選択基準に関して国際的に統一された基準は存在しない。

そこで、本研究ではまず、IPCSやEFSA、EPAにおけるベンチマークドースの適用に関するガイダンスを比較し、反応率の設定、数理モデルの選択基準を整理した。その後、その適用性について国内外の実際の評価で使用されたデータを使用してベンチマークドース計算値の検証を行うと共に、複合曝露実験等によるデータを用いた解析結果をもとにしたベンチマークドースの実証研究を行うことを計画した。

最終的には、これらの研究成果を基にして、我が国におけるベンチマークドース法適用のためのガイダンス案を作成することを目的とする。さらに得られた詳細な計算結果やガイダンスはWeb等で公表し、その透明性を高めることとした。

2

研究結果

- 国際的なベンチマークドース適用の現状調査研究
- ベンチマークドースの算出結果の解析に関する研究
- 疫学データのベンチマークドース算出の指標に関する研究
- ベンチマークドース算出の為の指標(案)の選定
- ベンチマークドース適用のためのガイダンス案の作成
- ガイダンス案および計算結果のWeb公表

3

用量反応性評価ガイダンスの比較

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

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

ベンチマークドースの算出結果の解析

非連続データ: 226エンドポイント
 連続データ: 151エンドポイント

データ抽出: WHO飲料水水質ガイドライン
 米国EPA IRIS

化審法 既存化学物質安全性点検

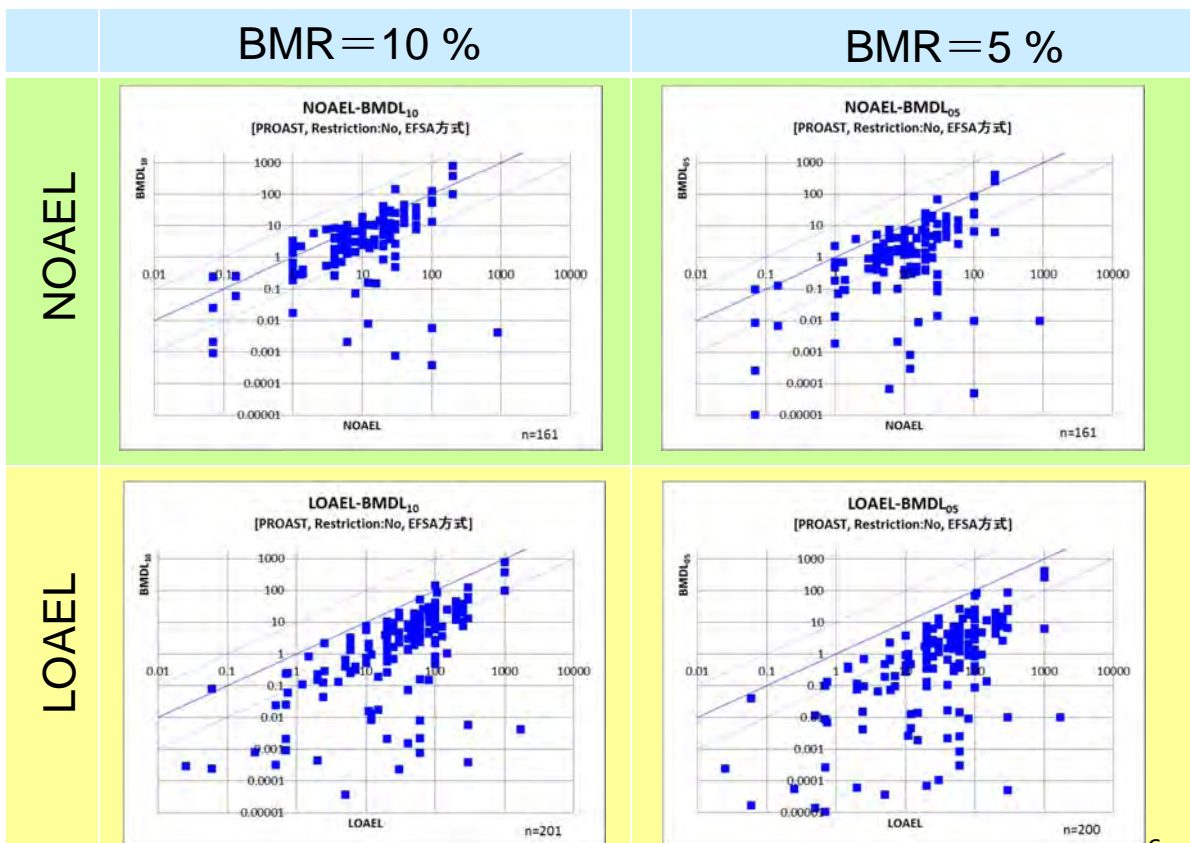
使用ソフト: Benchmark Dose Software (BMDS 2.1.2, U.S.EPA)
 PROAST (23.2及び28.1, RIVM)

BMDSを用いたBMDL計算結果の要約表

| No | ID | CAS No | NOAEL (NOEL) mg/kgbw /day | LOAEL (LOEL) mg/kgbw /day | Note | Effect | Standard Division/default | | | | | | | | | | | | Calc. Error | Result Error | | | | |
|----|------|----------|---------------------------|---------------------------|--------|---------------------------|---------------------------|----------|-------|-------------|-----------------|-----------------|----------|----------|-------|-------------|-----------------|-----------------|-------------|--------------|------------|---|---|----------------|
| | | | | | | | BMDL EPA | BMDL EPA | Model | BMD /BMDL | Min. Dose /BMDL | Min. Dose /BMDL | BMDL min | BMDL min | Model | BMD /BMDL | Min. Dose /BMDL | Min. Dose /BMDL | | | BMDL macro | | | |
| 5 | 5056 | 143-33-9 | 4.5 | 12.5 | | left-repididymis-wt | wt | 0.90 | 0.70 | Polynomial | 1.3 | 1.6 | 2.0 | 0.66 | 0.36 | Hill | 1.8 | 2.1 | 3.9 | 1.92 | (Hill) | - | - | |
| 6 | 5056 | 143-33-9 | 4.5 | 12.5 | | left-caudal-epididymis-wt | wt | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Test4 |
| 7 | 5056 | 143-33-9 | 4.5 | 12.5 | | left-testis-wt | wt | 2.38 | 1.94 | Exponential | 1.2 | 0.6 | 0.7 | 1.52 | 0.90 | Hill | 1.7 | 0.9 | 1.5 | 2.19 | (Hill) | - | - | Test4 |
| 8 | 5056 | 143-33-9 | 4.5 | 12.5 | | spermatid-heads | other | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Test4 |
| 9 | 5144 | 127-18-4 | 14 | 70 | | liver-wt-per-bwt | wt | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Test4 |
| 10 | 5144 | 127-18-4 | 14 | 70 | 高用量2群用 | liver-triglycerides | wt | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Test2,3,4 |
| 11 | 5145 | 108-88-3 | - | 312 | | liver-wt-per-bwt | wt | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Test4 |
| 12 | 1140 | 108-60-1 | 35.8 | 194 | | RBC | hemato | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Test2,3 |
| 13 | 1140 | 108-60-1 | 35.8 | 194 | | hemoglobin | hemato | 64.17 | 31.03 | Exponential | 2.1 | 0.1 | 0.2 | 64.17 | 31.03 | Exponential | 2.1 | 0.1 | 0.2 | 1.8 | - | - | - | Hill |
| 16 | 1230 | 75-99-0 | 15 | 50 | | kidney-wt-per-bwt | wt | 17.95 | 7.63 | Polynomial | 2.4 | 0.3 | 0.7 | 17.95 | 7.63 | Polynomial | 2.4 | 0.3 | 0.7 | - | - | - | - | Test2,3/R no=0 |
| 17 | 1241 | 106-37-6 | 10 | 20 | | liver-wt-per-bwt | wt | 3.13 | 2.44 | Exponential | 1.3 | 1.6 | 2.0 | 3.13 | 2.44 | Exponential | 1.3 | 1.6 | 2.0 | 1.34 | (Hill) | - | - | - |
| 18 | 1249 | 79-43-6 | - | 12.5 | | liver-wt-per-bwt_f | wt | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Test4 |
| 19 | 2140 | N.A. | 5 | 50 | | body-wt | other | 3.76 | 1.67 | Exponential | 2.3 | 1.3 | 3.0 | 2.73 | 0.93 | Hill | 2.9 | 1.8 | 5.4 | 1.79 | - | - | - | - |
| 20 | 2140 | N.A. | 5 | 50 | | liver-wt-per-bwt | wt | 102.92 | 60.07 | Exponential | 1.7 | 0.0 | 0.1 | 102.92 | 60.07 | Exponential | 1.7 | 0.0 | 0.1 | - | (Hill) | - | - | - |

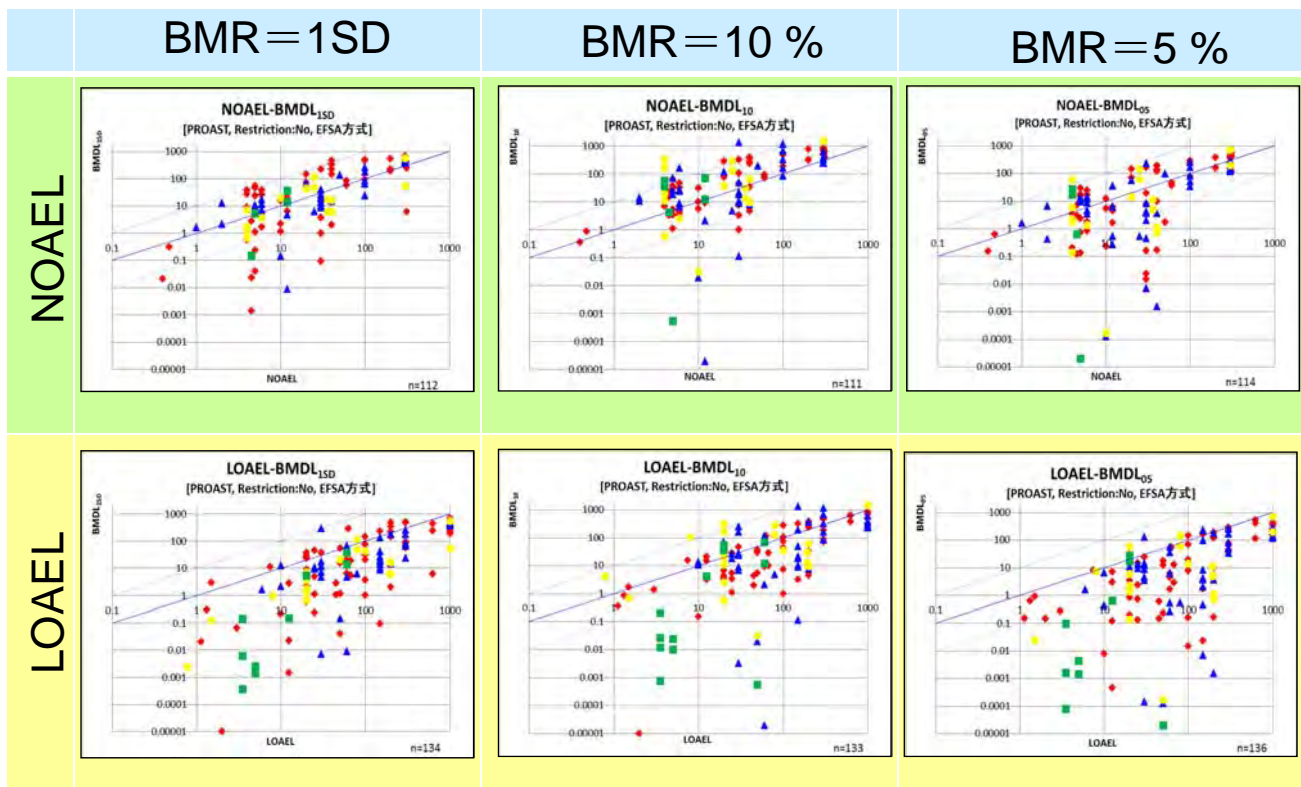
5

BMRの検討 ~非連続データ~



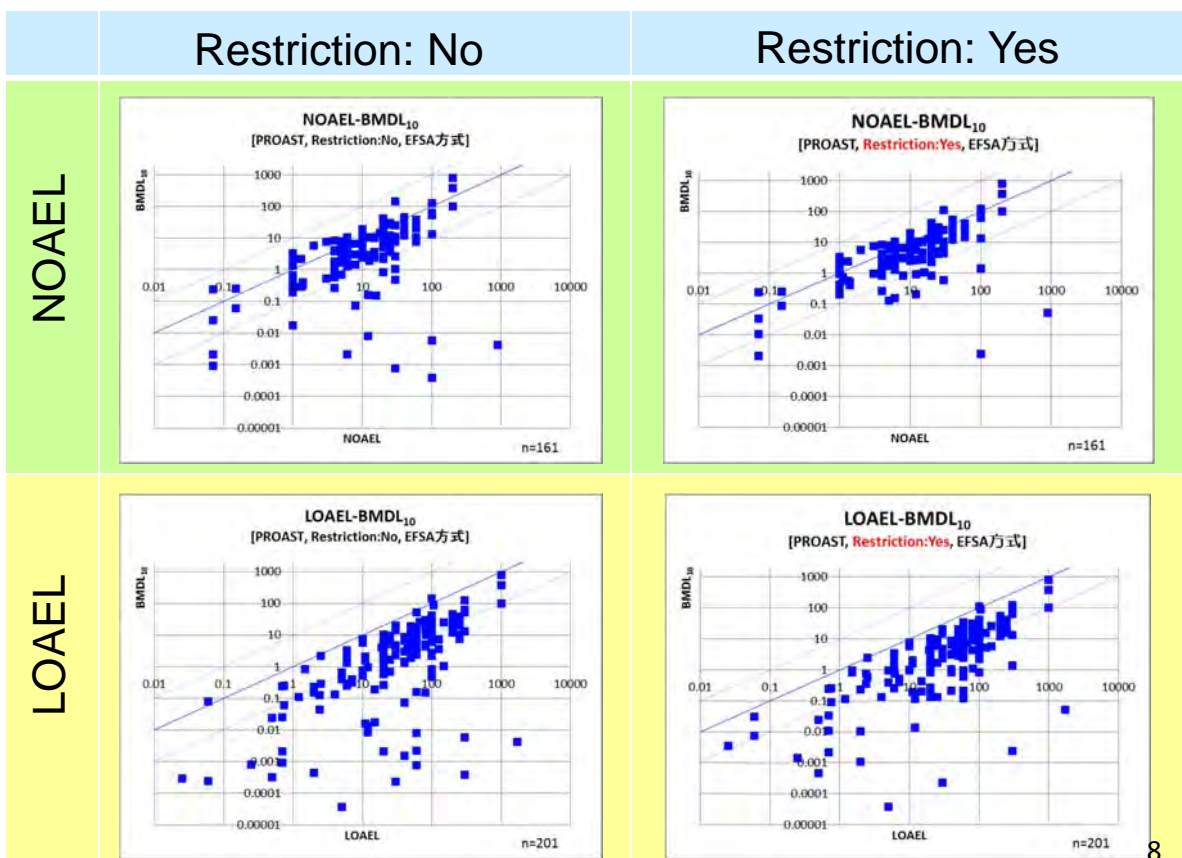
6

BMRの検討 ～連続データ～



◆ weight
 ▲ blood biochem
 ● hemato
 ■ other
 7

Restrictionの検討 ～非連続データ～



モデル/BMDLの選択方法

EPA方式とEFSA方式の比較

EPA方式: BMDLの範囲が3倍以内の場合は、AICの最も低いモデル、
3倍以上の場合は最も低いBMDLを採用 (Draft(2000))

EFSA方式: 最も低いBMDLを採用

非連続データ:

ほとんどのデータについて、算出されたBMDL値の範囲が3倍を超えていたため、結果として、EFSA方式と同様に最も低いBMDL値が選択された。

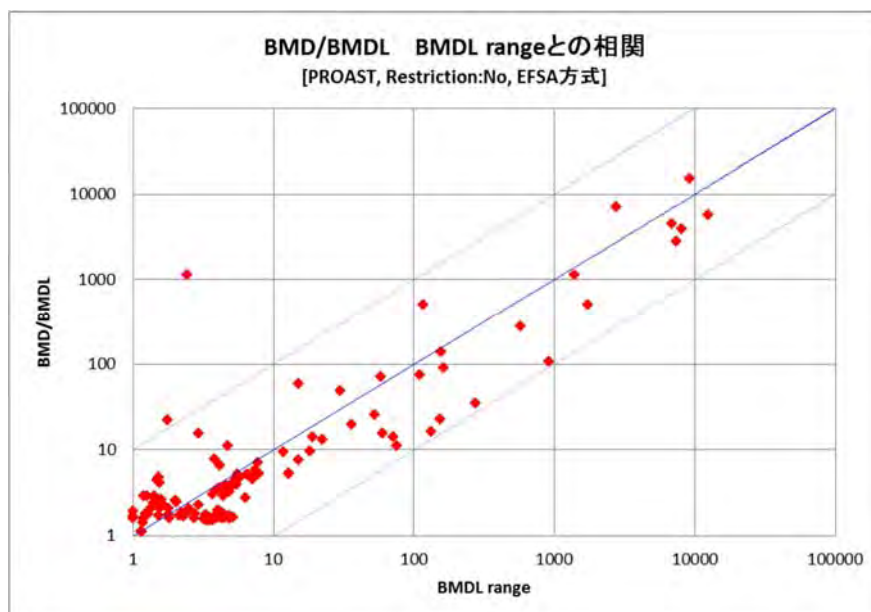
連続データ:

算出されたBMDL値の幅はほとんどが3倍未満であったが、EPA方式とEFSA方式で異なる値が選択されたのは少なく、値の変化は3倍未満であった。

9

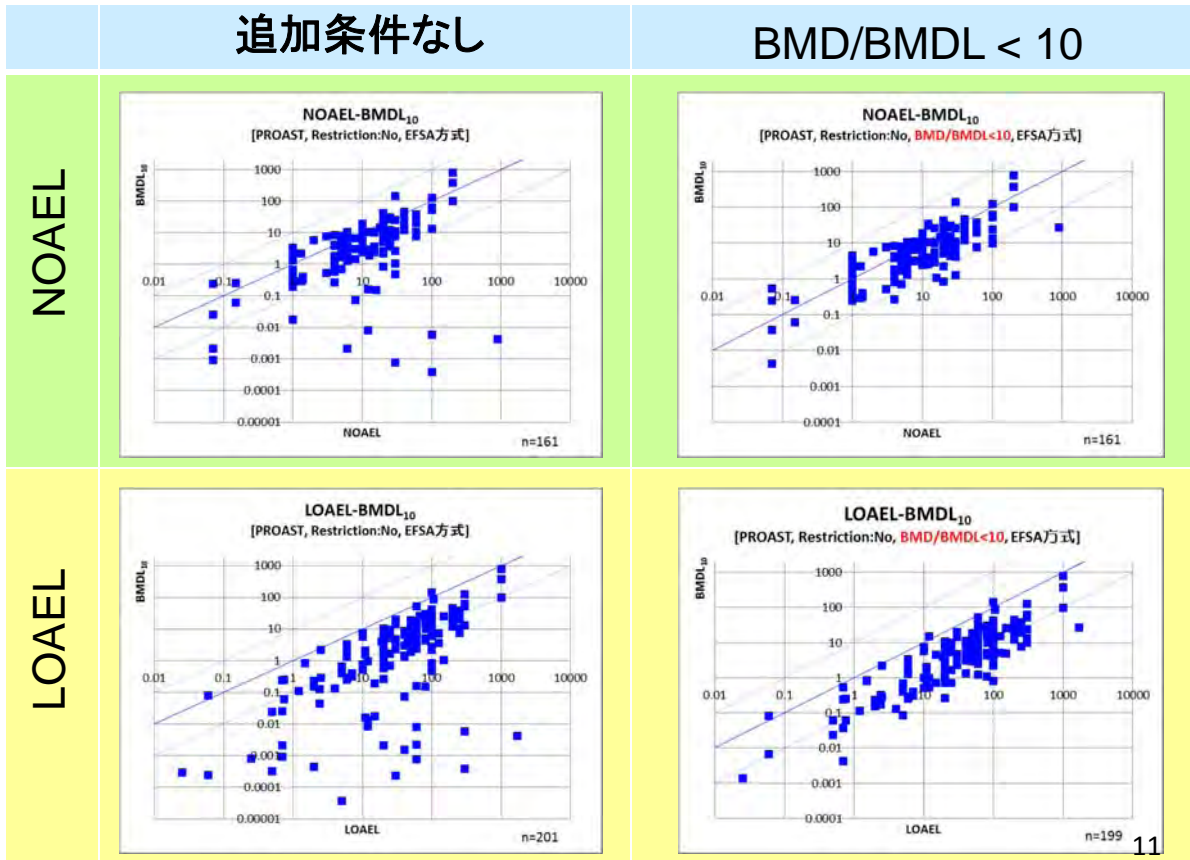
追加基準についての検討 ~非連続データ~

BMD/BMDL比とBMDL幅との相関



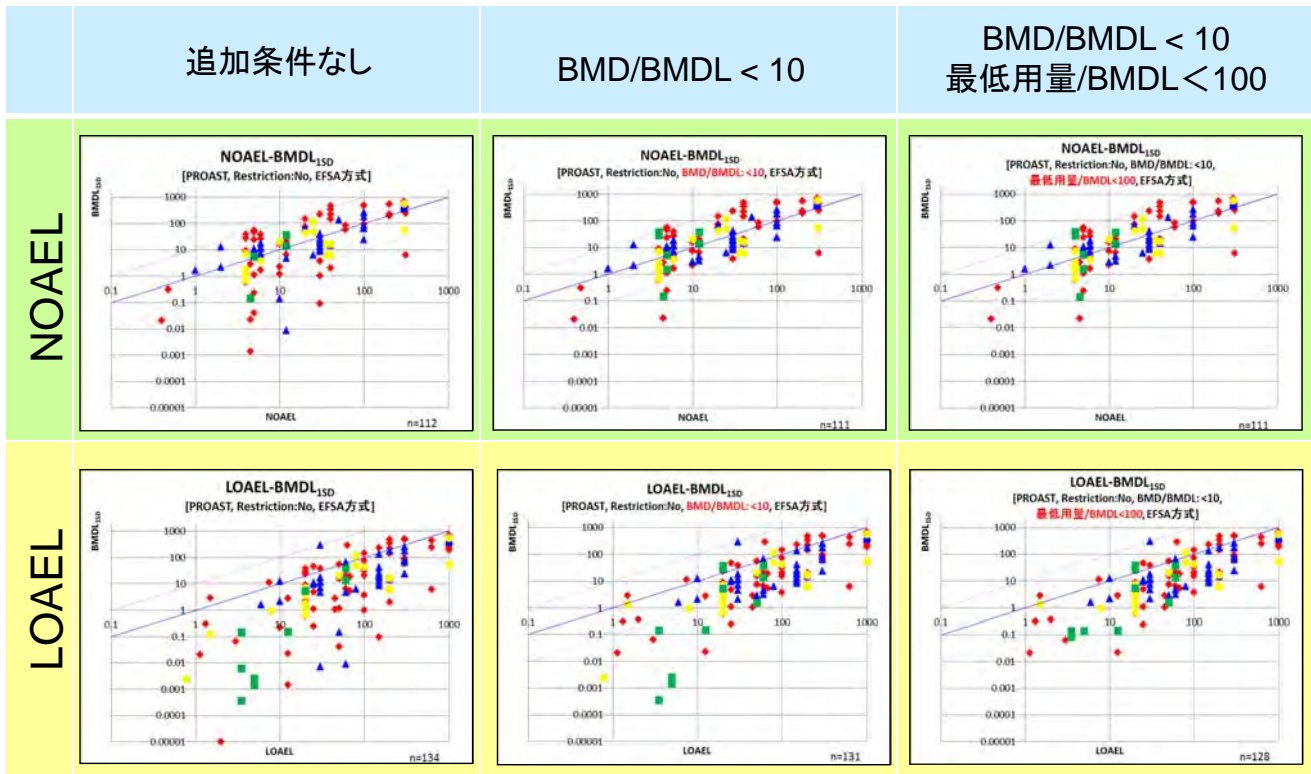
10

追加選定基準についての検討 ～非連続データ～



11

追加基準についての検討 ～連続データ～



◆ weight
 ▲ blood biochem
 ● hemato
 ■ other
 12

疫学データのベンチマークドース算出法

- EFSA法(2009)

全データに合致した量-影響曲線を選択し、曝露0の健康影響指標の反応量が5%ないし10%変化する時の曝露量として数理統計学的に算出する手法

- Hybrid法

非曝露集団において設定された異常率 P_0 に対して、曝露集団における $\alpha\%$ (benchmark response: BMR)の異常増加をもたらす曝露濃度をBMDと定義し、このBMDの95%信頼区間の下限値をBMDLとして求める手法

- クラス分け法

有症率と相関する曝露指標値をランク分けして、そのランクの中央値や平均値などを代表値としたグループと有症率についてベンチマークドースを計算する手法(原理的には、動物実験データに於いて通常使用されるBMDSやPROASTをそのまま適用可能)

13

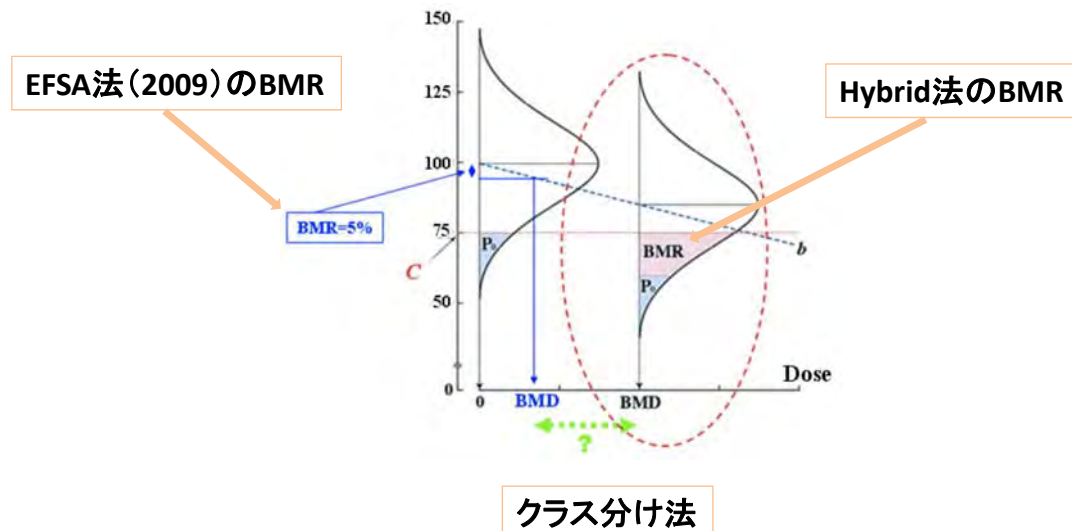


表 1. ベンチマークドースに用いたヒ素曝露による肺がん発生率 (Chen et al., 2010) の層別化データ

| Stratified data for the BMD approach of lung cancer cases with arsenic exposure (Chen et al., 2010) | | Inorganic arsenic total | | Cohort incidence | RR | N | Adjusted cases |
|---|---------------------|-------------------------|----------------------|------------------|------|------|----------------|
| Inorganic arsenic in water | Central estimate | dietary exposure | | | | | |
| Category range ($\mu\text{g/l}$) | ($\mu\text{g/l}$) | $\mu\text{g/day}$ | $\mu\text{g/kg/day}$ | | | | |
| <10 | 5 | 90 | 1.6 | 0.021 | 1 | 2288 | 48 |
| 10-49.9 | 30 | 165 | 3.0 | 0.023 | 1.1 | 2093 | 48 |
| 50-99.9 | 75 | 300 | 5.5 | 0.021 | 0.99 | 907 | 19 |
| 100-299.9 | 200 | 675 | 12.3 | 0.032 | 1.54 | 909 | 29 |
| ≥ 300 | 450 | 1425 | 25.9 | 0.047 | 2.25 | 691 | 33 |

Table 28. BMD_{0.5} for lung cancer based on Chen et al. (2010b)

| Model name | P-value | BMD _{0.5} ($\mu\text{g}/\text{person per day}$) | BMDL _{0.5} ($\mu\text{g}/\text{person per day}$) | BMD _{0.5} ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$) | BMDL _{0.5} ($\mu\text{g}/\text{kg bw per day}$) |
|----------------------------|---------|--|---|---|--|
| Gamma | 0.79 | 402 | 167 | 7.3 | 3.0 |
| Logistic | 0.92 | 351 | 273 | 6.4 | 5.0 |
| Log-logistic | 0.79 | 400 | 165 | 7.3 | 3.0 |
| Log-probit (constrained) | 0.67 | 728 | 597 | 13.2 | 10.8 |
| Log-probit (unconstrained) | 0.80 | 435 | 0.4 | 7.9 | 0.006 |
| Multistage | 0.78 | 357 | 167 | 6.5 | 3.0 |
| Multistage cancer | 0.89 | 250 | 165 | 4.5 | 3.0 |
| Probit | 0.92 | 336 | 257 | 6.1 | 4.7 |
| Weibull | 0.79 | 399 | 167 | 7.2 | 3.0 |
| Quantal-linear | 0.89 | 250 | 165 | 4.5 | 3.0 |

14

疫学データにベンチマークドース法を適用する際の重要項目

- BMRは、データの持つ生物学的、統計学的意義等に適合した値に設定する。
- 交絡因子の存在の有無やその調整を行う。
- 用量(他の暴露源も含む)と結果(生涯リスクへの変換など)を適正に記述するためにデータ調整する。

ハイブリッド法は、生物学的反応率ではなく、生物学的に有意な反応を示した検体数の増加(あるいは減少)率の変化を基にBMRを設定しているが、生物学反応の有意性を解析可能である点や曝露量を恣意的にクラス分けする必要のないという特徴や、交絡因子を考慮することが可能である点も考慮すると、最初に適用する手法として最も適切であると考えられた。

15

ガイダンス(案)の要点

BMDsまたはPROASTを使用する場合

• BMRの設定

非連続データの場合: 10%の過剰リスクを推奨

連続データの場合: 対照群の1SD(1標準偏差)を推奨

• 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

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。

• 適合モデルの選択

原則的には、各々のソフトウエアの適合判定で適合とされ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。

BMD/BMDL比が10以上、もしくは最低用量/BMDL比が100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。

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。

疫学データへの適用

第1選択としては、ハイブリッド法の使用を推奨(BMDの計算ソフトウェアとしては、SPBS統計パッケージ([http:// www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/link.html](http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/link.html)))

- モデルの尤度比(-2 log L)検定の結果(P値)が有意でない場合は原則的にモデルを使用しない。
- 変数がある場合、過去の論文を確認し、共変量として調整した方が良いならば使用する。
- 未確認の変数の場合、試行錯誤的に行い共変量とするかどうか判定する。
- 影響指標は最初に無変換で行い目視にて対数変換するか否か検討する。

16

ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス

HOME

ベンチマークドース法の適用に関するガイダンス

本サイトは、化学物質の健康影響リスク評価における用量反応性評価手法として、耐容一日摂取量 (TDI) や曝露マージン (MOE) を算出する際に適用されるベンチマークドース (BMDL) を算出する際のガイダンスを提供することを目的としている。

このページは、食品安全委員会食品健康影響評価技術研究における「用量反応性評価におけるベンチマークドース法の適用に関する研究」の研究成果の一部として公開するものである。

- **ベンチマークドース (BMD) 法について**
- 用量反応評価手法/BMD法に関する国際的ガイダンス文書 (和訳)
 - [International Programme on Chemical Safety \(IPCS\) \(原文\)](#)
 - [European Food Safety Authority \(EFSA\) \(原文\)](#)
 - [U.S. Environmental Protection Agency \(EPA\) \(原文\)](#)
- BMD法の適用に関するガイダンス (提案)
 - [BMDs \(米国EPA\)](#)
 - [PROAST \(オランダRIVM\)](#)
 - [SPBS \(秋田大学\)](#)
- [BMDLシミュレーション結果データベース](#)
- [研究報告書 \(食品安全委員会の公開ページへのLink\)](#)

個人情報保護方針

Copyright © 2013 National Institute of Health Sciences, Division of Risk Assessment. All Right reserved.

<http://dra4.nihs.go.jp/bmd> 17

BMDsを用いたベンチマークドース法適用ガイダンス

(BMDsは、米国EPAのホームページ (<http://www.epa.gov/ncsa/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)。このガイダンスでは、一般的な毒性試験データを無変換で使用する際の原則的な手法としてのBenchmark dose response (BMR) の設定や最適モデル及び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100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 ⇒ <0.05
- b. Test 2; 分散均一モデルが適切である ⇒ ≥0.1
※不適切だった場合、分散不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 ⇒ ≥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 ⇒ ≥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 ⇒ Model 2より3が適切。
- b. Test 6b<0.05 ⇒ Model 3より4が適切。
- c. Test 7b<0.05 ⇒ Model 3より5が適切。
- d. Test 7c<0.05 ⇒ 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100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。

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。

“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 | 19.6191 | 9.93532 | 1.419 |
| Quantal-Linear | yes | 52.7748 | 4.18 | 3 | 0.2423 | 0.1 | Extra risk | 19.6191 | 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 |

P>0.1となるモデルを採用

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100以上となる場合は除外。

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。

BMDLシミュレーション結果データベース

BMDL simulation database

HOME > BMD DB

BMDLシミュレーション結果データベースとは

本データベースは、食品安全委員会食品健康影響評価技術研究における「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」においてガイドライン提案のため実施したBMDLシミュレーション結果をデータベース化したものである。

検索 (条件指定)

検索項目を選択し、キーワードを入力してください。

検索項目 CAS 番号 物質名称

キーワード

一致条件 部分一致 完全一致

BMDLシミュレーション結果データベース

BMDL simulation database

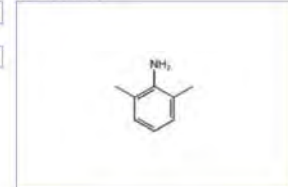
HOME > BMD DB > 検索結果 > 2,6-Dimethylamine

試験詳細

Chemical Name
2,6-Dimethylamine

CAS.No
87-62-7

Chemical structure



試験条件

(Combined repeat-dose and reproductive/developmental toxicity screening test)

物質名 2,6-Dimethylamine

試験方法 oral (gavage)

NOAEL (mg/kg/day) 0

LOAEL (mg/kg/day) 50

Endpoint 肝臓重量増加

data type continuous

BMDL (mg/kg/day) BMDS 2.37 PROAST 2.93

BMDL (mg/kg/day) BMDS 5.23 PROAST 4.97

BMDL (mg/kg/day) BMDS 3.53 PROAST 3.53

- 各 Endpoint をクリックすると、raw data を見ることが出来ます。
- BMDL の各値をクリックすると、計算結果の pdf を見ることが出来ます。
- 計算結果の読み方は、下のボタンをクリックしてご確認ください。

BMDL の計算結果の読み方

PROAST の計算結果の読み方

EXCEL (Sheet: hepatocellular-centrobular-f) Dichotomous

| Model Name | Restriction | AIC | Chi-square | DF | P-value | Specified Effect | Risk Type | BMD | BMDL | Scaled Residual of Interest |
|----------------|-------------|---------|------------|----|---------|------------------|------------|---------|---------|-----------------------------|
| Gamma | yes | 19.1254 | 0.28 | 3 | 0.9635 | 0.1 | Extra risk | 36.6058 | 1.93543 | 0.319 |
| Logistic | yes | 17.9227 | 1.89 | 3 | 0.3989 | 0.1 | Extra risk | 24.5474 | 10.1187 | 1.181 |
| LogLogistic | yes | 18.2414 | 0.2 | 3 | 0.9777 | 0.1 | Extra risk | 34.9819 | 0.34849 | 0.284 |
| LogProbit | yes | 18.158 | 3.4 | 4 | 0.4925 | 0.1 | Extra risk | 49.3284 | 21.4162 | 0.837 |
| Multistage | yes | 18.2072 | 0.28 | 3 | 0.964 | 0.1 | Extra risk | 31.587 | 15.7239 | 0.317 |
| Probit | yes | 17.9471 | 1.72 | 3 | 0.4259 | 0.1 | Extra risk | 44.9584 | 48.7874 | 1.107 |
| Weibull | yes | 18.1823 | 0.28 | 3 | 0.9629 | 0.1 | Extra risk | 35.7029 | 12.8188 | 0.362 |
| Quantal-Linear | yes | 18.2851 | 0.28 | 4 | 0.992 | 0.1 | Extra risk | 39.0817 | 12.3111 | -0.42 |
| Gamma | no | 18.1284 | 0.28 | 3 | 0.9635 | 0.1 | Extra risk | 36.6058 | 1.93543 | 0.319 |
| LogLogistic | no | 18.0414 | 0.2 | 3 | 0.9777 | 0.1 | Extra risk | 34.9819 | 0.34849 | 0.284 |
| LogProbit | no | 18.0662 | 0.12 | 3 | 0.9882 | 0.1 | Extra risk | 34.1429 | 1.1324 | -0.12 |
| Multistage | no | 18.2022 | 0.28 | 3 | 0.964 | 0.1 | Extra risk | 31.5871 | 15.4204 | 0.317 |
| Weibull | no | 18.1823 | 0.28 | 3 | 0.9629 | 0.1 | Extra risk | 35.7029 | 12.8126 | 0.362 |

