



京都大学
KYOTO UNIVERSITY

二値反応の用量反応データを対象としたベンチマークドーズ計算ソフトウェアの開発研究

食品安全委員会
令和3年度食品健康影響評価技術研究
成果発表会
2022年3月2日

西浦博

京都大学大学院医学研究科
社会健康医学系専攻 教授

nishiura.hiroshi.5r@kyoto-u.ac.jp

内容

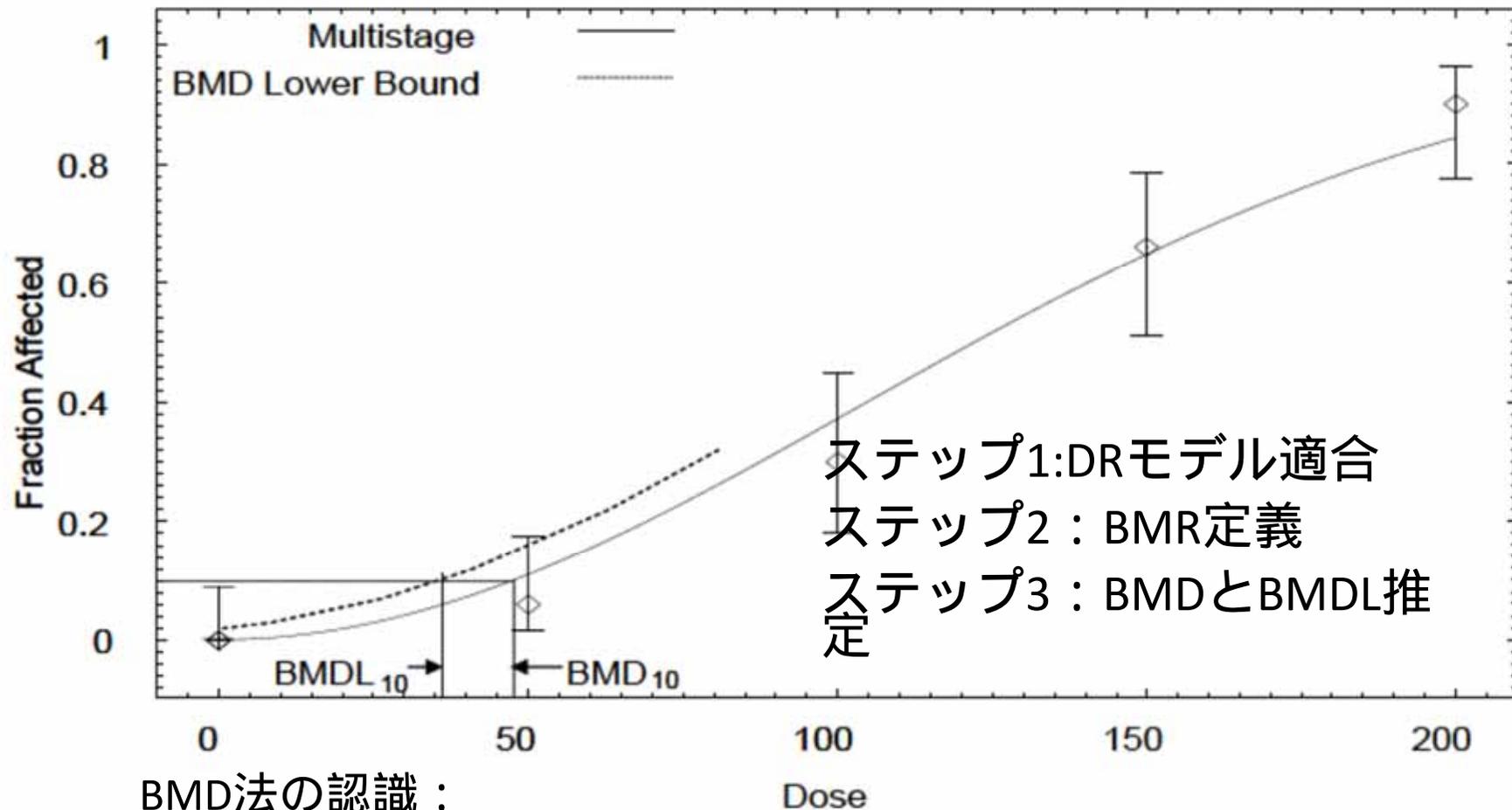
本研究の概要

研究目的

既存ソフトウェア

成果物 (BMDMA)に関する説明

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

これまでのBMD法使用の論点

(広瀬明彦、西浦 博)

検討課題

1. 閾値: 分位点10パーセントイル(BMD10)あるいは代替案

2. 妥当なモデル選択規準: 最小BMDL、最小BMD、最小AIC、モデル平均化など

3. パラメータ制約条件 (Restriction)のON/OFF

4. モデル除外規準の設定: BMD/BMDL、LOAEL/BMDL、BMDU/BMDLなど

前提: 「真のNOAELが特定された」理想的条件を想定し数値計算

評価基準: 妥当性: 適用方法論はNOAEL以下の閾値を与える

信頼性: 何度実験を実施しても同じ結果を与える()

(パラメータ不確実性、分布の不確実性および観察誤差があっても反復可能)

モデル選択・除外組合せ(広瀬班研究)

Step 1- モデル除外基準	Step2 – モデル選択基準
何もしない	lowest BMDL
	lowest BMD
	lowest AIC
	Model Averaging (MA) in all converged models
	MA in best-3 AIC models
	MA with its AIC <3
p-value (p>0.10)	lowest BMDL
	lowest BMD
	lowest AIC
	MA in all converged models
p-valueと BMD/BMDL比 (p>0.10と比10未満)	lowest BMDL
	lowest BMD
	lowest AIC
	MA in all converged models
p-value と BMDU/BMDL比 (p>0.10と比10未満)	lowest BMDL
	lowest BMD
	lowest AIC
	MA in all converged models

概要

既存のソフトウェアでは、信頼区間やモデル選択、結果の比較提示などの点で開発者に依存して大きく異なる傾向が否めなかった
ま平均化を少数の適合度の良いモデルで実施すべきことを研究代表者が見出したが、これは既存の海外発のソフトウェアでは実装されていない

本研究の目的

- ： 日本独自の**二値データに対するBMD計算ソフトウェア**を実装
- ： 行政機関における評価をはじめとして、同手法の実施がより身近になるよう**グラフィカルユーザインターフェース（GUI）を備えた日本版ソフト**の開発研究を実施すること

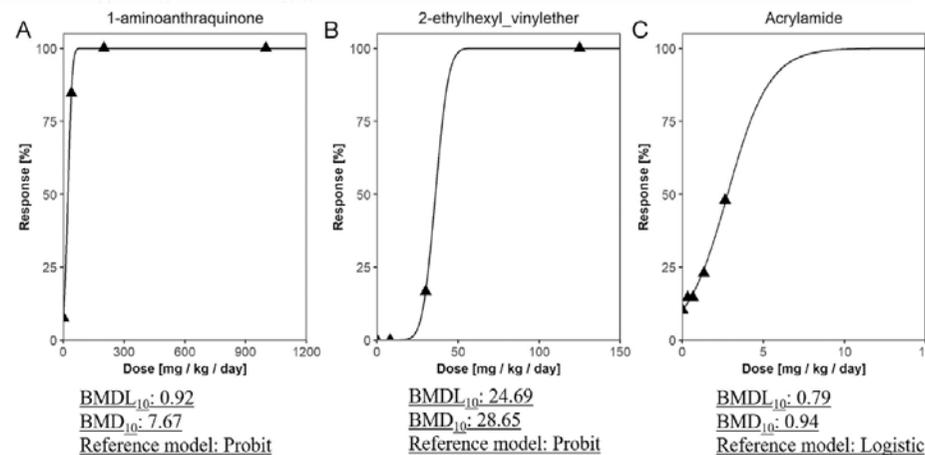
RESEARCH

Open Access



Simulation-based assessment of model selection criteria during the application of benchmark dose method to quantal response data

Keita Yoshii¹, Hiroshi Nishiura^{1,2*}, Kaoru Inoue³, Takayuki Yamaguchi^{1,4} and Akihiko Hirose³



Results: The best performing criteria of model exclusion and selection were different across the different datasets. Model averaging over the three models with the lowest three AIC (Akaike information criteria) values (MA-3) did not produce the worst performance, and MA-3 without model exclusion produced the best results among the model averaging. Model exclusion including the use of the Kolmogorov-Smirnov test in advance of model selection did not necessarily improve the validity and reliability of the models.

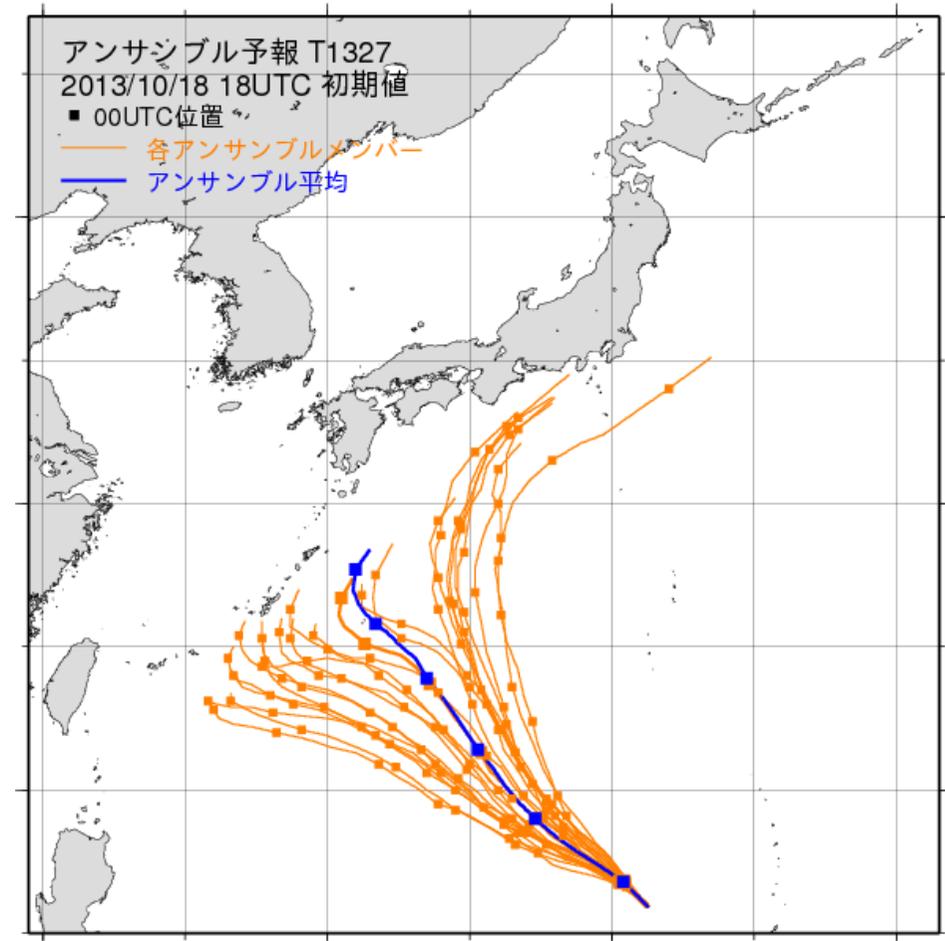
Conclusions: If a uniform methodological suggestion for the guideline is required to choose the best performing model for exclusion and selection, our results indicate that using MA-3 is the recommended option whenever applicable.

アンサンブル予測という考え方

モデル予測の先駆者：天気予報

数値予報誤差：初期値に含まれる誤差拡大、数値予報モデルが完全ではないこと

アンサンブル予報：異なる初期値・条件を多数用意して、多数の予報を行う。その平均やバラつきを利用する



Dose response曲線を平均化する？

$$\pi_{\text{MA}}(d) = \sum_{i=1}^K \pi_i(\boldsymbol{\theta}, d) \cdot w_i$$

$$\text{BMR} = [\pi_{\text{MA}}(d) - \pi_{\text{MA}}(0)] / [1 - \pi_{\text{MA}}(0)].$$

BMDLは、ブートストラップ法（もしくはベイズ推定）で、設定された推定値の95%信頼区間から計算

信頼性（再現度）が良いことを証明。**BMDのモデル不確実性を正確に捉えたBMDLの決定が可能である => BMDL決定のみだと最良のモデルを1つ選ぶよりも優れる**

（BMDL決定の際、Quantal-linearモデルは平均化の信頼性が低い傾向）

・モデル平均化のアルゴリズムがルーチンで
入っておらず、モデル平均化の検討ができない
(特にMA3)

(= > ソフトウェア問題)

・自身らでRのパッケージ作成をすることを視野
に検討する。

(研究開始当初の) 目標

(1) 食品安全委員会のリスク評価において使用される**動物実験データ (二値反応データ)**に対応した**BMD法の適用が可能な日本語ソフトウェア**の作成

(2) **ケースリサンプリングに基づくブートストラップ法**を活用した**95%信頼区間**をBMD法ソフトウェアに実装

(3) 個々のモデル適合結果とBMD関連指標、統計量、平均化結果などの**一覧表示に基づく推奨モデリング結果の表示**を兼ね備えた**結果提示機能**の提供

(延長してAmbitiousにした) 目標

- 1 . 研究期間を 1 年延長し 2 年とする (R1 ~ R2)
- 2 . R1年度研究内容は従来通り (**日本語によるソフトウェア開発、 10剤程度でのバグチェック、公開、デモンストレーション等**)
- 3 . R2年度研究内容として、 **英語によるソフトウェア開発、 バリデーション、 既存海外ソフトウェアとの性能比較** (と は既存食品健康影響評価等で用いられた用量反応データ (多数) を使用) を予定

既存のソフトウェア

PROAST (RIVM, オランダ)

The logo for Proast, featuring a solid black square to the left of the word "Proast" in a bold, sans-serif font.

統計プログラムRで実装、パッケージ及びWeb上の両方で可能

BMDS (EPA)

2.0 What's New in **BMDS 3**

汎用言語 (C++) で実装

BMDS 3 is a major re-design of BMDS that contains substantial model code and interface enhancements that reflect nearly two decades of experience and feedback on the needs of risk assessors with respect to benchmark dose modeling.

New Bayesian dichotomous models and a Bayesian dichotomous model averaging feature have been added. Pre-existing dichotomous and continuous models have been upgraded with new features and recoded to stabilize and improve performance.

BBMD (インディアナ大学)、Web-based online estimation system

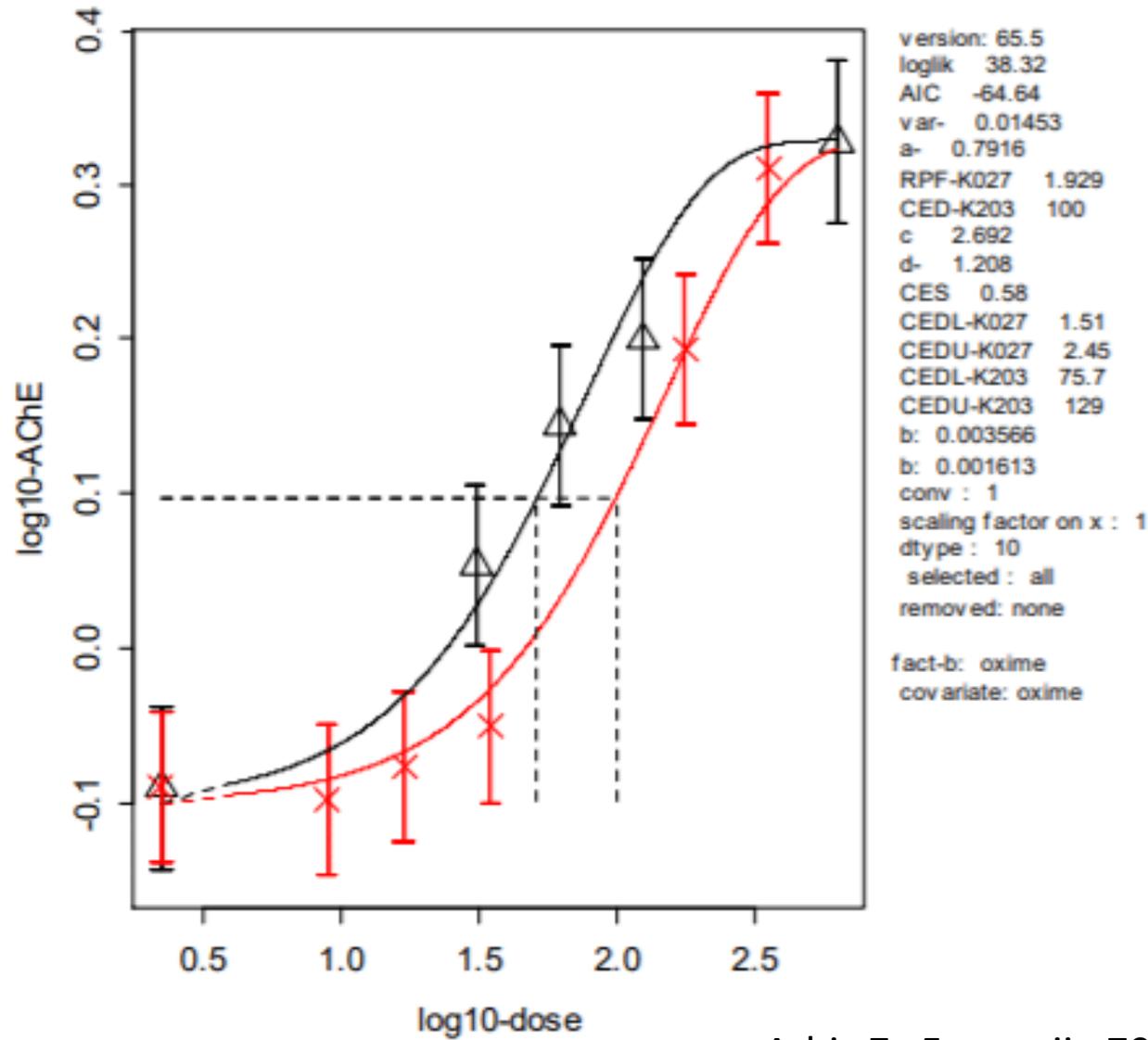
<https://benchmarkdose.org/>

ベイズ推定のフリーソフトPythonのPystanベース



PROASTを利用したリスク評価

B.



BMDSの設定画面と出力結果

New

<<Column Assignments>>

Dose	▼
# Subjects in Dose Group	▼
Incidence	▼
% Positive	▼

<<Optimizer Assignments>>

<<Parameter Assignments>>

Parameters	Options	Values
Background	Default ▼	
Beta1	Default ▼	
Beta2	Default ▼	

User Notes:

Data File: Show

Out File Name: C:\usepa\BMDS240\Data\mst_Dax_Setting.out Set **Run**

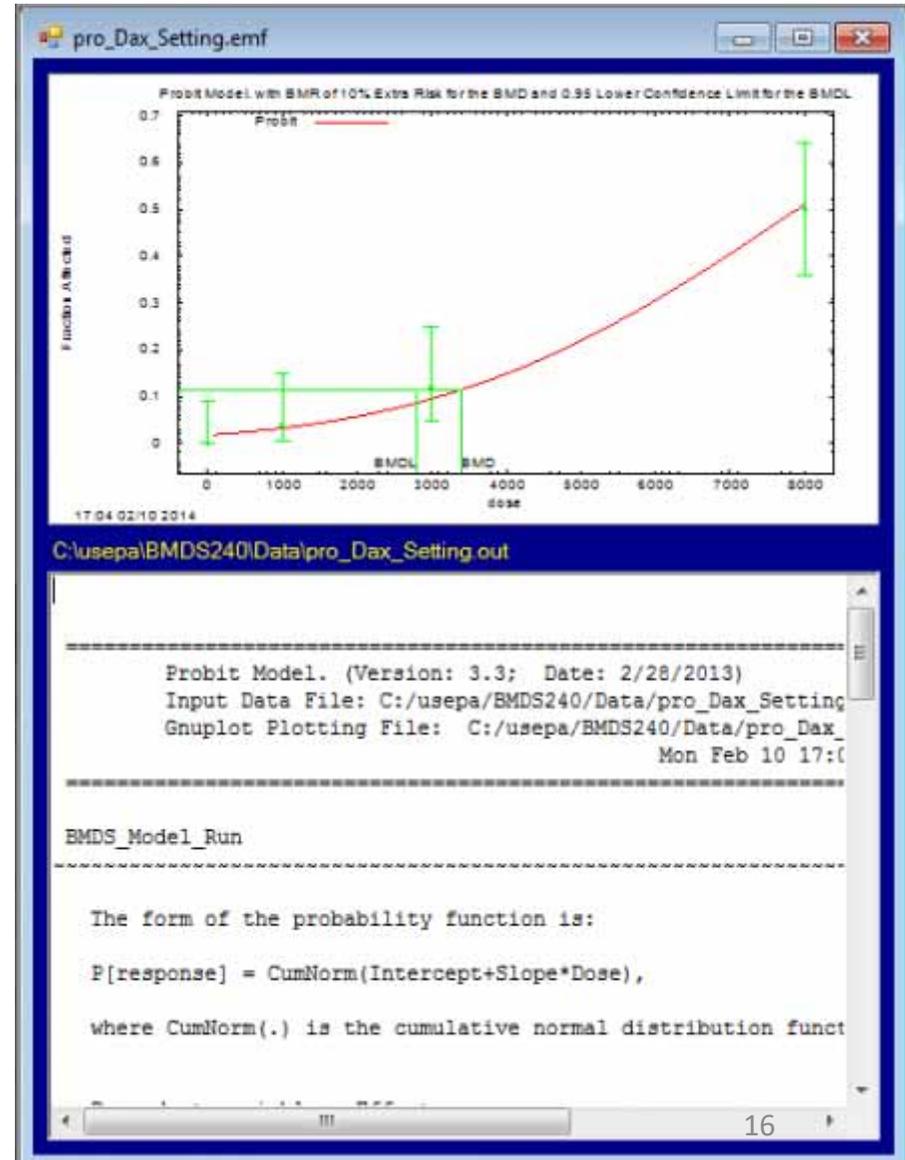
Save Save As ... Set Values To Default Optimize Initial Param. Values Close

Multistage-> Dichotomous

<<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

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.



Software “BMDMA” (Benchmark dose modeling and model averaging)

当初計画からのAdvantages

- GUI (Graphical user interface) を利用してマウス操作
- RestrictionsなどでFlexibilityを追加
- **Model average of top 3 fitted models を実装**
- **リスク評価におけるRecommendationを明記**
- **オープンソース**

<https://gitlab.com/math-numerical-experiment/bmdma.git>

BMDMA

マニュアル

—インストール編—



Using Rtools40 on Windows

Starting with R 4.0.0 (released April 2020), R for Windows uses a brand new toolchain bundle called **rtools40**.

This version of Rtools upgrades the mingw-w64 gcc toolchains to version 8.3.0, and introduces a new build system based on [msys2](#), which makes easier to build and maintain R itself as well as the system libraries needed by R packages on Windows. For more information about the latter, follow the links at the bottom of this document.

This documentation is about rtools40, the current version used for R 4.0.0 and newer. For information about previous versions of Rtools that can be used with R 3.6.3 or older, please visit [this page](#).

Installing Rtools40

Note that rtools40 is only needed build R packages with C/C++/Fortran code from source. By default, R for Windows installs the precompiled “binary packages” from CRAN, for which you do not need rtools!

To use rtools40, download the installer from CRAN:

- On Windows 64-bit: [rtools40-x86_64.exe](#) (recommended: includes both i386 and x64 compilers)
- On Windows 32-bit: [rtools40-i686.exe](#) (i386 compilers only)

Note for RStudio users: please check you are using the latest version of RStudio (at least 1.2.5042) to work with rtools40.

設定画面

BMDMA

ファイル 解析 ヘルプ

解析の実行 解析結果の出力・保存 設定の読み込み 設定の保存

設定 結果

ファイル

再読み込み 列: dose N response

モデル

モデル名	制限なし	制限あり
logistic	<input checked="" type="checkbox"/>	
log-logistic	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
probit	<input checked="" type="checkbox"/>	
log-probit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
gamma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
quantal linear	<input checked="" type="checkbox"/>	
Weibull	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
multistage2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
multistage3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
dichotomous hill	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

平均化

MA ALL
MA 3

BMR

%

過剰リスク
 追加リスク

ブートストラップ

反復回数

信頼係数 (片側)

並列計算
 ON
 OFF

評価ロジック

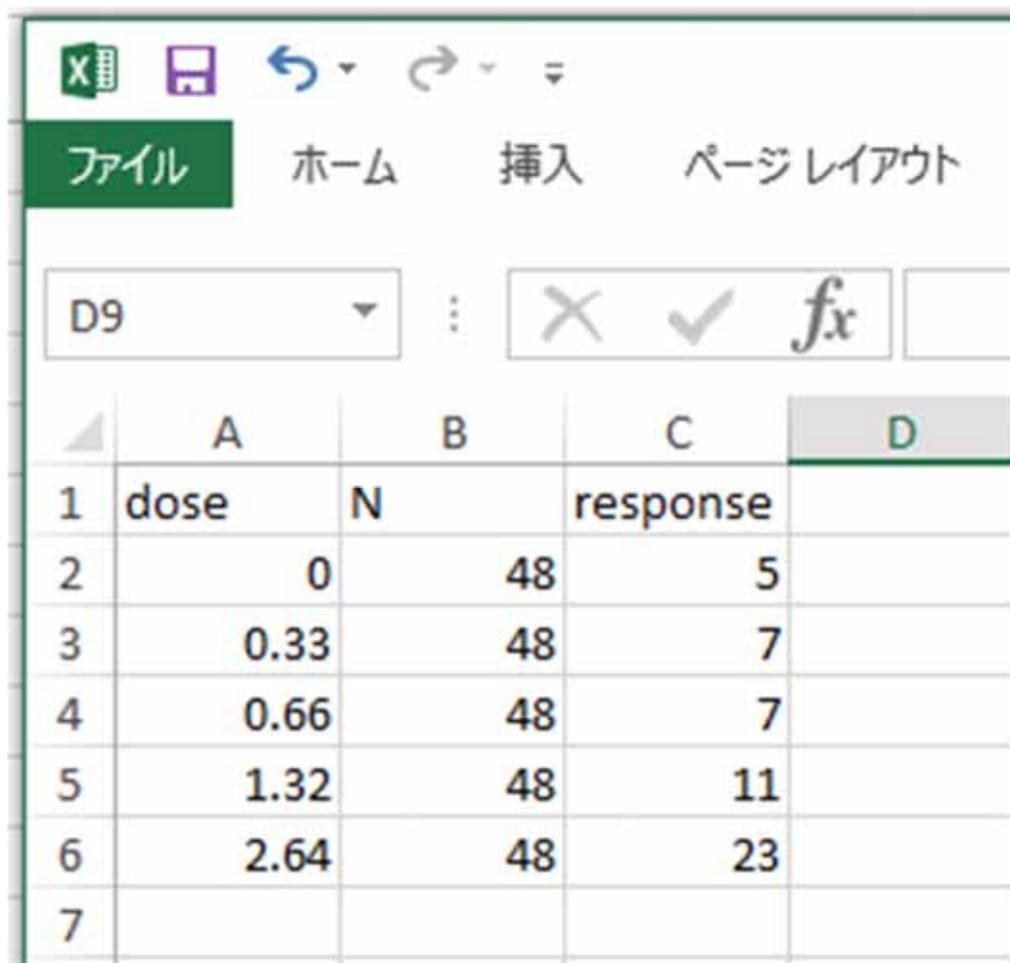
	基準値	有効
BMDL/BMD	< 0.05	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD近傍用量の調整済み残差	> 2	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD/最低用量	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL/最低用量	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
p値 (適合度検定)	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
AIC - 最小AIC	> 3	<input checked="" type="checkbox"/>
(BMDU - BMDL)/(BMDU - BMDLの中央値)	> 10	<input checked="" type="checkbox"/>

Warning

	基準値	有効
BMDL/BMD	< 0.2	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD/最低用量	< 0.333333	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL/最低用量	< 0.333333	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD/最高用量	< 1	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL/最高用量	< 1	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDU推定失敗		<input checked="" type="checkbox"/>
ブートストラップ反復の失敗率	> 0.01	<input checked="" type="checkbox"/>

データがありません

元々の実験データ：CSV入力



The image shows a screenshot of the Microsoft Excel interface. The ribbon is set to 'ファイル' (File), and the 'ホーム' (Home) tab is active. The active cell is D9. The formula bar is empty. The spreadsheet contains the following data:

	A	B	C	D
1	dose	N	response	
2	0	48	5	
3	0.33	48	7	
4	0.66	48	7	
5	1.32	48	11	
6	2.64	48	23	
7				

BMDMA

ファイル 解析 ヘルプ

解析の実行 解析結果の出力・保存 設定の読み込み 設定の保存

設定 結果

ファイル C:/Users/TK/Dropbox/2Hokudai_Hygiene/食品安全委員会/shokuan_R/yamagucni_demo_sep2020/Examples/acrylamide3.csv

再読み込み 列: dose N response

モデル

モデル名	制限なし	制限あり
logistic	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
log-logistic	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
probit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
log-probit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
gamma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
quantal linear	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weibull	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
multistage2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
multistage3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
dichotomous hill	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

平均化

MA ALL
 MA 3

BMR

10 %
 過剰リスク
 追加リスク

ブートストラップ

反復回数 10
 信頼係数 (片側) 0.95
 並列計算
 ON
 OFF

評価ロジック

	基準値	有効
BMDL/BMD	< 0.05	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD近傍用量の調整済み残差	> 2	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD/最低用量	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL/最低用量	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
p値 (適合度検定)	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
AIC - 最小AIC	> 3	<input checked="" type="checkbox"/>
(BMDU - BMDL)/(BMDU - BMDLの中央値)	> 10	<input checked="" type="checkbox"/>

	基準値	有効
BMDL/BMD	< 0.2	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD/最低用量	< 0.3333333	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL/最低用量	< 0.3333333	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD/最高用量	< 1	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL/最高用量	< 1	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDU推定失敗		<input checked="" type="checkbox"/>
ブートストラップ反復の失敗率	> 0.01	<input checked="" type="checkbox"/>

dose	N	response
0	48	5
0.33	48	7
0.66	48	7
1.32	48	11
2.64	48	23

BMDMA

ファイル 解析 ヘルプ

解析の実行 解析結果の出力・保存 設定の読み込み 設定の保存

設定 結果

ファイル

再読み込み 列 dose dose N positive response sample

モデル

モデル名	制限なし	制限あり
logistic	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
log-logistic	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
probit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
log-probit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
gamma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
quantal linear	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Weibull	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
multistage2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
multistage3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
dichotomous hill	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

平均化

MA ALL
MA 3

BMR

10 %
● 過剰リスク
○ 追加リスク

ブートストラップ

反復回数 10
信頼係数 (片側) 0.95
並列計算
● ON
○ OFF

評価ログ

	基準値	有効
BMDL/BMD	< 0.05	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD近傍用量の調整済み残差	> 2	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD/最低用量	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL/最低用量	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
p値 (適合度検定)	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
AIC - 最小AIC	> 3	<input checked="" type="checkbox"/>
(BMDU - BMDL)/(BMDU - BMDLの中央値)	> 10	<input checked="" type="checkbox"/>

	基準値	有効
BMDL/BMD	< 0.2	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD/最低用量	< 0.333333	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL/最低用量	< 0.333333	<input checked="" type="checkbox"/>
BMD/最高用量	< 1	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDL/最高用量	< 1	<input checked="" type="checkbox"/>
BMDU推定失敗		<input checked="" type="checkbox"/>
ブートストラップ反復の失敗率	> 0.01	<input checked="" type="checkbox"/>

dose	N	response
0	5	48
0.33	7	48
0.66	7	48
1.32	11	48
2.64	23	48

BMDMA のメインウィンドウの構成は図 2 のようになる(「設定」タブ選択時)。

The screenshot shows the BMDMA software interface with several key areas highlighted:

- 各種実行ボタン (Various Execution Buttons):** A row of buttons at the top including '解析の実行' (Execute Analysis), '解析結果の出力' (Output Analysis Results), '設定の保存' (Save Settings), and '再読み込み' (Reload).
- 読み込んだファイルのパス・列名注 (Loaded File Path and Column Name Note):** A text input field showing 'File: dose' and 'Response: response'.
- モデルの選択 (Model Selection):** A list of models with checkboxes for '制限なし' (No Limit) and '制限あり' (With Limit). Models include logistic, log-logistic, probit, log-probit, gamma, quantal linear, Weibull, multistage2, multistage3, and dichotomous hill.
- BMD 等計算時の設定 (Settings at the Time of BMD Calculation):** A section for '平準化' (Smoothing) and 'ブートストラップ' (Bootstrap) with options for MA ALL, MA 3, BMR, and bootstrap iterations (set to 10).
- モデリング結果評価ロジックの指定 (Specification of Modeling Result Evaluation Logic):** A table for '詳細ロジック' (Detailed Logic) with columns for 'Questionable' and 'Warning', each with '基準値' (Criteria) and '有効' (Valid) checkboxes.

Category	Item	Criteria	Valid
Questionable	BMDL/BMD	< 0.05	<input checked="" type="checkbox"/>
	BMD近傍用量の調整済み残差	> 2	<input checked="" type="checkbox"/>
	BMD/最低用量	> 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
	BMDL/最低用量	> 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
	p値 (適合度検定)	< 0.1	<input checked="" type="checkbox"/>
Warning	BMDL/BMD	< 0.2	<input checked="" type="checkbox"/>
	BMD/最低用量	< 0.3333333	<input checked="" type="checkbox"/>
	BMDL/最低用量	< 0.3333333	<input checked="" type="checkbox"/>
	BMD/最高用量	< 1	<input checked="" type="checkbox"/>
- データセット注 (Dataset Note):** A table showing the dataset structure.

dose	N	response
0	48	5
0.33	48	7
0.66	48	11
1.32	48	11
2.64	48	23
- データセットのプロット注 (Dataset Plot Note):** A scatter plot of Response vs. Dose. The x-axis (Dose) has values 0, 1, 2. The y-axis (Response) ranges from 0.00 to 1.00. Five data points are plotted at approximately (0, 0.1), (0.33, 0.15), (0.66, 0.15), (1.32, 0.25), and (2.64, 0.5).

設定画面（英語版）

BMDMA - □ ×

File Analysis Help

Run analysis Save Analysis Output report Load settings Save settings

File

Reload Column: dose sample positive

Cache

Model	Averaging		BMR	Sampling	Logic	Reference Value		Warning	Reference Value			
	Unrestricted	Restricted				Enabled	Enabled					
logistic	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	MA ALL <input checked="" type="checkbox"/> MA 3 <input checked="" type="checkbox"/>	1000	Questionable	<	0.05	<input checked="" type="checkbox"/>	BMDL/BMD	<	0.2	<input checked="" type="checkbox"/>
log-logistic	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="radio"/> Extra risk <input type="radio"/> Added risk	Confidence level 0.95	Residual for Dose Group Near BMD	>	2	<input checked="" type="checkbox"/>	BMD/(Lowest Non-Zero Dose)	<	0.3333333	<input checked="" type="checkbox"/>
probit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		Parallel computation	BMD/(Lowest Non-Zero Dose)	<	0.1	<input checked="" type="checkbox"/>	BMD/(Lowest Non-Zero Dose)	<	0.3333333	<input checked="" type="checkbox"/>
log-probit	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input checked="" type="radio"/> ON <input type="radio"/> OFF	BMD/(Lowest Non-Zero Dose)	<	0.1	<input checked="" type="checkbox"/>	BMD/(Highest Dose)	<	1	<input checked="" type="checkbox"/>
gamma	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			P-Value (KS)	<	0.1	<input checked="" type="checkbox"/>	BMDL/(Highest Dose)	<	1	<input checked="" type="checkbox"/>
quantal-linear	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			AIC - min{AIC}	>	3	<input checked="" type="checkbox"/>	BMDU not estimated			<input checked="" type="checkbox"/>
Weibull	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>			(Width of CI) / (Median of Widths of CIs)	>	10	<input checked="" type="checkbox"/>				
multistage2	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										
multistage3	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>										

Fitting Data Result

No fitting

解析結果の概観



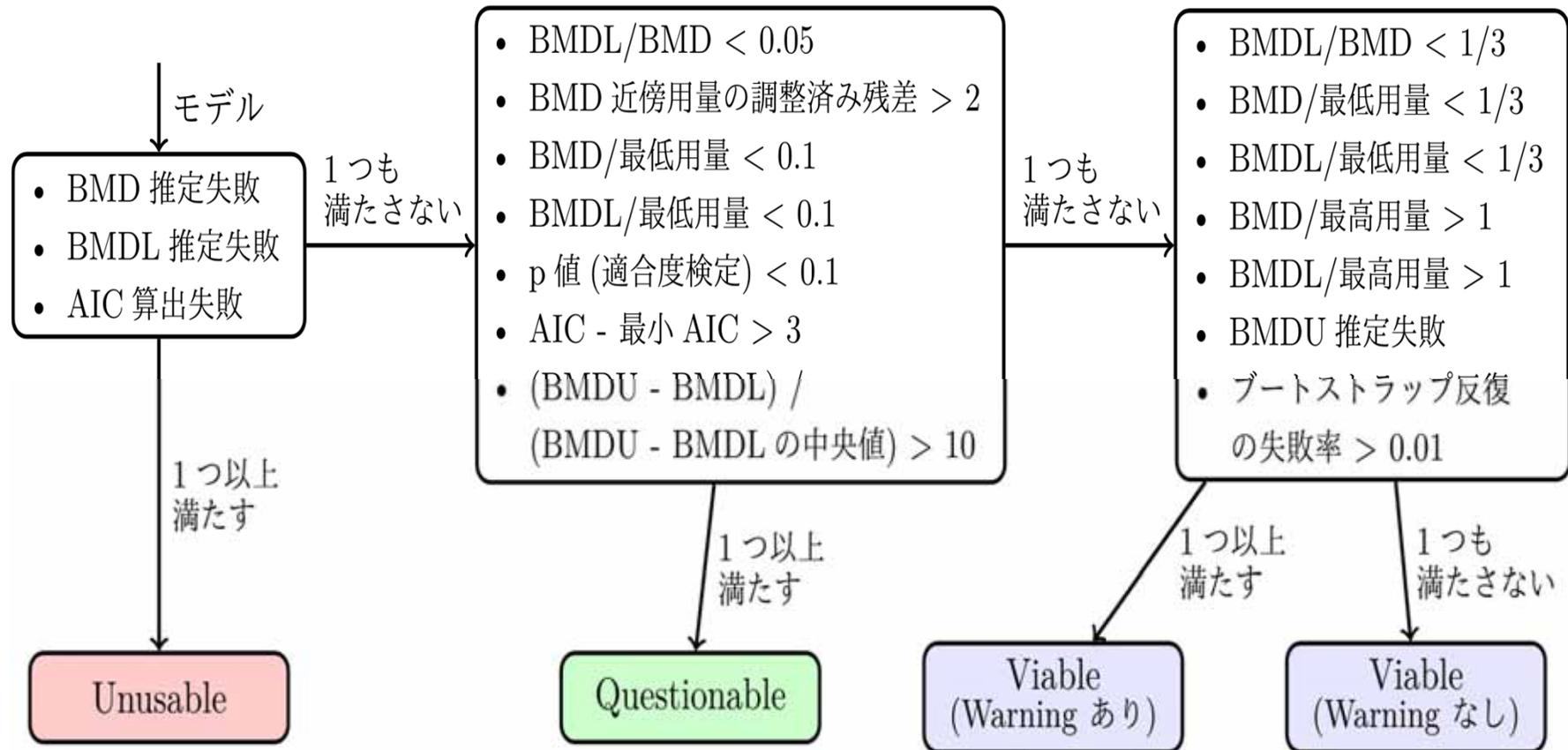
BMDMA

ファイル 解析 ヘルプ

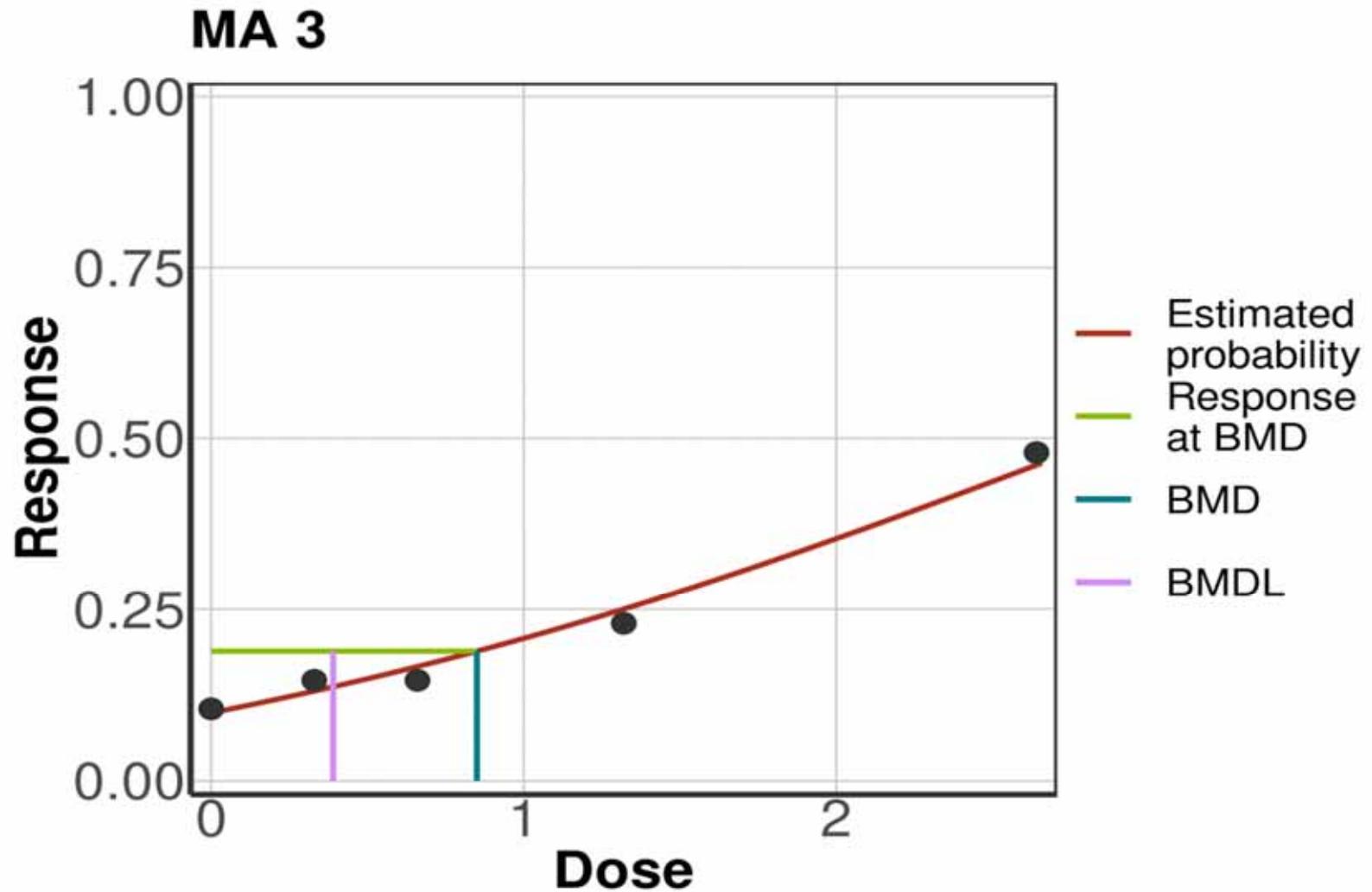
設定 結果

モデル名	自由度	リスクタイプ	BMR	収束	AIC	パラメータ1	パラメータ2	パラメータ3	パラメータ4	BMD
logistic	2	extra	0.1	0	23.2497916022624	-2.171632798817	0.779295407324763	NA	NA	0.9433824134
log-logistic	3	extra	0.1	0	25.2834620974845	-2.51462022252893	2.19741368331274	0.119814543575696	NA	1.1553930070
log-logistic (restricted)	3	extra	0.1	0	25.2834620974845	-2.51462022252893	2.19741368331274	0.119814543575696	NA	1.1553930070
probit	2	extra	0.1	0	23.3475420757071	-1.28477439481377	0.455686908168623	NA	NA	0.8887781751
log-probit	3	extra	0.1	0	25.3661397762082	-1.51386564656165	1.30520477666192	0.124800998628565	NA	1.1948139981
log-probit (restricted)	3	extra	0.1	0	25.3661397762082	-1.51386564656165	1.30520477666192	0.124800998628565	NA	1.1948139981
gamma	3	extra	0.1	0	27.2212918685193	1.00533379928541	0.1583856071425	0.106976008514408	NA	0.6753482966
gamma (restricted)	3	extra	0.1	0	27.2212918685193	1.00533379928541	0.1583856071425	0.106976008514408	NA	0.6753482966
quantal linear	2	extra	0.1	0	24.8529016904829	0.174420151094051	0.0870298517213886	NA	NA	0.6040616006
Weibull	3	extra	0.1	0	25.2502827934984	1.89341687524621	0.0833707065465956	0.117292557923402	NA	1.1316017735
Weibull (restricted)	3	extra	0.1	0	25.2502827934984	1.89341687524621	0.0833707065465956	0.117292557923402	NA	1.1316017735
multistage2	3	extra	0.1	0	25.214000117261	0.0270111601573497	0.0651256972060126	0.113060447941831	NA	1.0813461823
multistage2 (restricted)	3	extra	0.1	0	25.214000117261	0.0270111601573497	0.0651256972060126	0.113060447941831	NA	1.0813461823
multistage3	4	extra	0.1	0	27.130895243976	0.0943588304029172	-0.023225107325321	0.0246064974143974	0.107454746776043	1.0765076031
multistage3 (restricted)	4	extra	0.1	0	27.1365058377312	0.0756913307564892	0	0.0183248668644643	0.109120507944835	1.0837834122
dichotomous hill	4	extra	0.1	0	27.2834620975962	-2.51460296622449	2.19739790745094	1	0.119814152755103	1.1553851317
dichotomous hill (restricted)	4	extra	0.1	0	27.2834620975962	-2.51460296622449	2.19739790745094	1	0.119814152755103	1.1553851317
MA ALL	NA	extra	0.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.9683979096
MA 3	NA	extra	0.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.8502954435

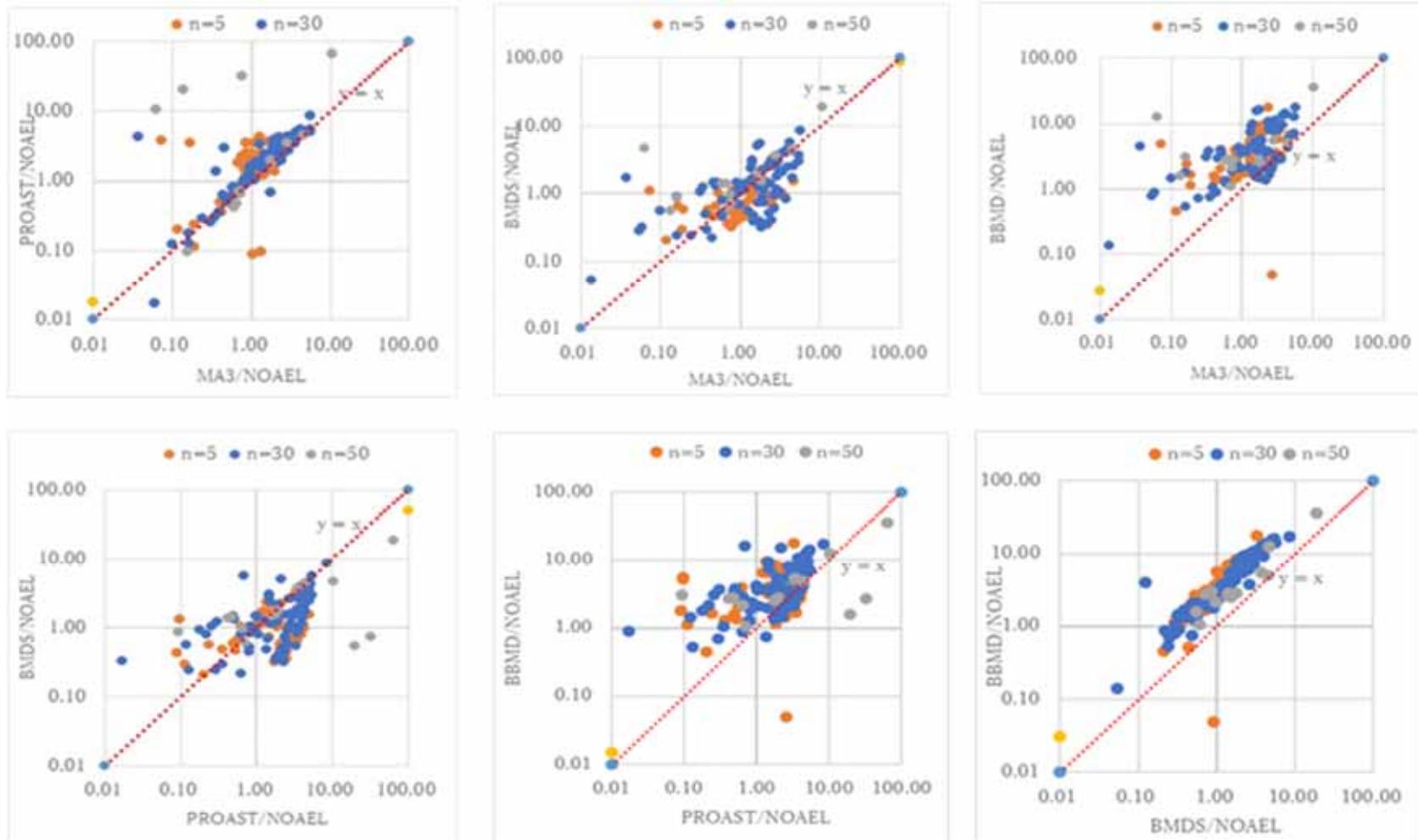
日本のガイドラインに準拠した 評価ロジックの実装



レポートに表示されるモデル詳細



BBMDと他のソフトウェア比較



広瀬明彦先生らとの評価結果

BMDS

Model Average	bayesian MA	-	0.543337444	0.543337444	0.543337444	0.543337444	0.543337444
---------------	-------------	---	-------------	-------------	-------------	-------------	-------------

PROAST

average	0.469	0.469	0.469	0.469	0.469
----------------	-------	-------	-------	-------	-------

BBMD

Statistic	BMDL (5th percentile)				
	1回目	2回目	3回目	4回目	5回目
Model average	0.962	0.96	0.955	0.954	0.96

BMDMA (1000回ブートストラップ)

0.404471	0.372939	0.406478	0.405321	0.397782
----------	----------	----------	----------	----------

マニュアル記載

ブートストラップ法での反復回数について、反復すべき回数は事前に決定していない(慣例では 1000 回実施されることが多い)。しかし、反復回数が少ないと、観察データによっては BMDL などの出力値が安定しないことがある、推定精度が劣る(例・同じデータなのに実行毎に小数点第 2 位の値が異なる)という問題が生じ得る。それに備えるため、作成者は、十分な計算機能を備えた計算機を使用すべきである。また、以下のことを推奨する：

- A) 同じデータで必ず 3~4 回の実行を行い、高い精度で BMDL が一致することを確認する
- B) もしも実行毎に結果が一致しない場合はブートストラップの回数を 10 倍して、同様に実行結果の比較を繰り返し、一致を確認することを推奨する。例えば、反復回数 1000 回で一致しない場合は 10000 回、のように反復を増やして再比較することを推奨する。

Draft Guidance on the use of the Benchmark Dose approach in risk assessment

Abstract

The Scientific Committee (SC) reconfirms that the benchmark dose (BMD) approach is a scientifically more advanced method compared to the NOAEL approach for deriving a Reference Point (RP). The major change compared to the previous SC guidance (EFSA, 2017) concerns the section 2.5, in which a change from the frequentist to the Bayesian paradigm is recommended. In the former, uncertainty about the unknown parameters is measured by confidence and significance levels, interpreted and calibrated under hypothetical repetition, while probability distributions are attached to the unknown parameters in the Bayesian approach, and the notion of probability is extended so that it reflects uncertainty of knowledge. Model averaging is again recommended as the preferred method for estimating the BMD and calculating its credible interval. The set of default models to be used for BMD analysis has been reviewed and amended so that there is now a single set of models for both quantal and continuous data. The flow chart guiding the reader step-by-step when performing a BMD analysis has also been updated, and a chapter comparing the frequentist to the Bayesian paradigm inserted. Also, when using Bayesian BMD modelling, the lower bound (BMDL) is to be considered as potential RP, and the upper bound (BMDU) is needed for establishing the BMDU/BMDL ratio reflecting the uncertainty in the BMD estimate. This updated guidance does not call for a general re-evaluation of previous assessments where the NOAEL approach or the BMD approach as described in the 2009 or 2017 SC guidance was used, in particular when the exposure is clearly smaller (e.g. more than one order of magnitude) than the health-based guidance value. Finally, the SC firmly reiterates to reconsider test guidelines given the wide application of the BMD approach.

まとめ

- 1．日本独自のBMD法用ソフトウェアBMDMAを作成・公開できた。既存ソフトウェアとあわせて利用いただきたい。
- 2．ガイダンスに準じるMA3を実装、既存ソフトウェア相当以上の評価ロジックを実装した。
- 3．統計学的に類似の推定を行うPROAST相当の結果を提示した。
- 4．今後：ベイズ推定を含め方法論的發展に合わせて改訂可能な分析を施す