3. BMD 法に関するソフトウェア等に関連する情報等の収集整理

本調査の調査対象ソフトウェアを表 3-0 に示す。各ソフトウェアの概要を整理し、利用方法についてまとめた。

表 3-0 調査対象ソフトウェア

ソフトウェア名	開発者	バージョン等
BMDS[38]	米国環境保護庁 (EPA)	BMDS Version 3.1[1)]BMDS Version 2.7
PROAST[39]	オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM)	PROAST 65.5[1)]
Benchmark Dose Modelling[40]	欧州食品安全機関 (EFSA)、RIVM	PROAST (version 66.24)[2)]
SPBS[41]	秋田大学 村田勝敬教授ほか	SPBS V9.67[1)]
MADr‐BMD[42]	Matthew W. Wheeler, A. John Bailer	MADr-BMD ver.1.0[1)]
BMD Express[43]	米国環境健康科学研究所 (NIEHS) 米国国家毒性プログラム (NTP)、カナダ保健省 (Health Canada)、EPA、Sciome LLC	BMD Express 2.2[1)]

1) 2019 年 2 月末時点

2) 2019 年 3 月 12 日時点

38 https://www.epa.gov/bmds

39 https://www.rivm.nl/en/Documents_and_publications/Scientific/Models/PROAST

40 https://shiny-efsa.openanalytics.eu/app/bmd

41 http://www.med.akita-u.ac.jp/~eisei/link.html

42 https://www.jstatsoft.org/article/view/v026i05

43 https://www.sciome.com/bmdexpress/

3.1　BMDS (EPA)

3.1.1　名称及びバージョン

開発元: EPA

名称及びバージョン情報: Benchmark Dose Software (BMDS) Version 3.1

下記 EPA ウェブサイト[44]より無償でダウンロードできる。

3.1.2　BMDS の概要

(1)　概要

BMDS は、EPA が行う汚染物質のリスク評価においてベンチマークドーズ (BMD) 法の活用を促進するためのツールとして開発されたソフトウェアである。2000 年に公開版 Version 1.2 が公表されて以降、更新が重ねられており、Version 3 としては 2018 年 9 月に Version 3.0 がリリースされた後、2019 年 2 月末、現行の最新版である Version 3.1 がリリースされた。Version 3.1 には約 20 のモデルが搭載され、二値データ、連続値データ、ネストしたデータ (発生毒性試験データ)、multiple tumor 解析に利用できる。Version 3 では BMDS として初めて、ベイズ推定に基づくパラメータ推定を行うモデル (ベイズ推定モデル) とモデル平均化機能が搭載された。Version 2.7 から Version 3.0 への更新における主な変更点と Version 3.0 から Version 3.1 への更新における主な変更点を以下に示す。

【Version 2.7 から Version 3.0 への主な変更点】

- アプリケーションの変更 (ソフトウェアからマクロ機能付き Microsoft Excel®への変更)
- 操作性の改善
  - ・1 つのワークシート上で解析条件の設定が可能となった。
  - ・複数のデータセット及び解析条件を用いた迅速な解析が可能となった。
- 既存モデルの更新
  - ・全ての連続値モデルに、ハイブリッド法による解析機能が追加された。
  - ・全ての連続値モデルに、連続値データの同一用量に対する反応量分布の仮定条件として、対数正規分布が追加された。
- 一部のモデルの削除 (詳細は (2)-2 に記載)
- ベイズ推定モデルの追加
  - ・二値データに対応するモデル (二値モデル) について、従来の、最尤推定 (頻度論) に基づくパラメータ推定を行うモデル (頻度論モデル) のほか、ベイズ推定に基づくパラメータ推定を行うベイズ推定モデルが追加された。

[44] https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-software-bmds-version-31-download

- モデル平均化機能の追加
  ・ベイズ推定に基づくモデル平均化機能が追加された。
- モデリング結果の自動選択機能の追加
  ・EPA が推奨する、又はユーザーが設定したロジックに基づき、BMDL の採用が推奨される、モデリング結果を自動選択する機能が追加された。

【Version 3.0 から Version 3.1 への主な変更点】
- 2007 年以降リリースされた Microsoft Excel®に対応し互換性を拡張
- 操作性の改善
- プログラム上の不具合点の改善

上記のとおり、主要な機能の面では、Version 2.7 から Version 3.0 への更新に伴い、ベイズ推定モデル及びモデル平均化機能の追加を含む大幅な改訂がなされている。一方で、Version 3.0 と Version 3.1 間では大きな変更はない。以降の記載は、最新版の Version 3.1 に基づく。なお、モデルの名称は BMDS 3.1 と表記する。

(2)　主要な機能

(2)-1 利用可能なデータ

以下の 4 タイプのデータが解析可能。
- Continuous - summarized (連続値データ (要約))
- Continuous - individual (連続値データ (個体))
- Dichotomous (二値データ)
- Dichotomous - nested (ネストした二値データ)

(2)-2 収載する数理モデル

BMDS 3.1 に収載された数理モデルを表 3.1-1 に示す。
数理モデルに関して、Version 2.7 からの更新内容を以下に示す。

・二値モデルについて、従来の頻度論モデルに加え、ベイズ推定モデルが追加された。
・二値モデルについて、ベイズ推定に基づくモデル平均化機能が追加された。
・ネストした二値モデルのうち、Version 2.7 に搭載されていた以下のモデルが削除された。
- Rai and Van Ryzin model
- ToxicoDiffusion model
- Ten Berge model

なお、NCTR (National Center for Toxicological Research) nested dichotomous モデルは、

2019 年 2 月末現在では BMDS 3.1 には収載されていない (将来的に追加される予定)。

1

表3.1-1　BMDS 3.1に収載された数理モデル

データタイプ	数理モデル	略称	数式	パラメータ
Continuous (連続値データ)	Exponential Model	exp	$M2, \mu(dose) = a \times e^{-b \times dose}$ $M3, \mu(dose) = a \times e^{-(b \times dose)^d}$ $M4, \mu(dose) = a \times (c - (c-1) \times e^{-b \times dose}$ $M5, \mu(dose) = a \times (c - (c-1) \times e^{-(b \times dose)^d}$	a = background response (バックグラウンド時の反応量) (> 0) b = slope (傾き) (> 0) c = asymptote term (漸近項) increasing data (漸増傾向を示すデータの場合): c > 1 decreasing data (漸減傾向を示すデータの場合): 0 < c < 1 d = power (べき乗) (> 1)
	Hill Model	hil	$\mu(dose) = \gamma = \frac{v \times d^n}{K^n + d^n}$	γ = control (コントロール) (intercept (切片)) k = 最大半量変化 (half-maximal change) を生じる用量 n = power (べき乗) v = maximum change (最大変化量)
	Linear Model	lin	$\mu(dose) = \beta_0 + \beta_1 dose + \beta_2 dose^2 + \cdots + \beta_n dose^n$	$\beta_0 \ldots \beta_n$: 多項式係数 n: 多項式の次数 (ユーザーが正の整数を指定 (最大値＝21))
	Polynomial Model	ply	Linear model は n = 1 とした polynomial model	
	Power Model	pow	$\mu(dose) = \gamma + \beta \times (dose)^\delta$	γ = control (コントロール) (intercept (切片)) β = slope (傾き) δ = power (べき乗)

データタイプ	数理モデル	略称	数式	パラメータ
Dichotomous (二値データ)	Gamma Model	gam	$p(d) = \gamma + \frac{1-\gamma}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{\beta d} t^{\alpha-1} \exp(-t)\, dt$	γ = background (バックグラウンド) (> 0, < 1) α = power (べき乗) (値の制限 (restriction)を行う場合: < 18, ≥ 1) β = slope (傾き) (restrictionを行う場合: ≥ 1)
	Logistic Model	log	$p(d) = \frac{1}{1+\exp[-\alpha-\beta d]}$	α = intercept (切片) β = slope (傾き) (restrictionを行う場合: >1)
	Log-Logistic Model	lnl	$p(d) = \gamma + \frac{1-\gamma}{1+\exp[-\alpha-\beta\log(d)]}$	γ = background (バックグラウンド) (> 0, < 1) α = power (べき乗) (restrictionを行う場合: < 18, ≥ 1) β = slope (傾き) (restrictionを行う場合: > 1)
	Probit Model	pro	$p(d) = \Phi(\alpha + \beta d)$, where $\phi(x) = \int_{-\infty}^{x} \phi(t)dt$ and $\phi(t) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{\frac{-t^2}{2}}$	α = intercept (切片) β = slope (傾き) (restrictionを行う場合: ≤ 18, ≥ 1)
	Log Probit Model	lnp	$p(d) = \gamma + (1-\gamma)\Phi[\alpha + \beta\log(d)]$	γ = background (バックグラウンド) (> 0, < 1) α = intercept (切片) β = slope (傾き) (restrictionを行う場合: ≤ 18, ≥ 1)
	Multistage Model	mst	$p(d) = \gamma + (1-\gamma)\left(1 - \exp\left[-\sum_{j=1}^{n} \beta_j dose^j\right]\right)$	γ = background (バックグラウンド) (> 0, < 1) β = dose coefficients (用量係数)
	Weibull Model	wei	$p(d) = \gamma + (1-\gamma)(1 - \exp[-\beta d^{\alpha}])$	γ = background (バックグラウンド) (> 0, < 1) α = power (べき乗) (restrictionを行う場合: < 18, ≥ 1) β = slope (傾き) (restrictionを行う場合: ≥ 1)

データタイプ	数理モデル	略称	数式	パラメータ
	Quantal Linear Model	qln	$\mu(dose) = \beta_0 + \beta_1 dose + \beta_2 dose^2 + \cdots + \beta_n dose^n$ Linear model は n = 1 とした polynomial model	$\beta_0 \ldots \beta_n$: 多項式係数 n: 多項式の次数 (ユーザーが正の整数を指定 (最大値＝21))
	Dichotomous Hill Model	dhl	$p(\mathrm{dose}) = \frac{g + (v - vg)}{1 + \exp(-\alpha - \beta \log(\mathrm{dose}))}$	g = background (バックグラウンド) (≥ 0, < 1) v = モデルにより予測される反応の最大確率 (0 < v ≤ 1) α = intercept (切片) β = slope (傾き) (restrictionを行う場合: ≤ 18, ≥ 1)
Dichotomous-Nested (ネストしたニ値データ)	NCTR (National Center for Toxicological Research) Model*	nctr	$p(d) = 1 - e^{\{-(\alpha + \theta_1(r_{ij} - r_m) - (\beta = \theta_2(r_{ij} - r_m) \times dose^{\rho}\}}$	α = intercept (切片) (≥ 0) ρ = power (べき乗) (≥ 0, restrictionを行う場合: ≥ 1) β = slope (傾き) (≥ 0) θ_1 = first coefficient for the litter specific covariate (腹固有の共変量に関する第1の係数) θ_2 = second coefficient** for the litter specific covariate (腹固有の共変量に関する第2の係数) $\phi_1, \ldots, \phi_g$ = inter-litter correlation coefficients (腹間の相関係数)
	Nested Logistic Model	nln	$p(d) = \alpha + \frac{\theta_1 r_{ij} + (1 - \alpha - \theta_1 r_{ij})}{(1 + e^{[-\beta - \theta_2 r_{ij} - \rho \times \ln(dose)]})}$ if $dose > 0$, and $\alpha + \theta_1 r_{ij}$ if $dose = 0$	α = intercept (切片) (≥ 0) ρ = power (べき乗) (≥ 0, restrictionを行う場合: ≥ 1) β= slope (傾き) (≥ 0)

データタイプ	数理モデル	略称	数式	パラメータ
				θ_1 = first coefficient for the litter specific covariate (腹固有の共変量に関する第1の係数) θ_2 = second coefficient** for the litter specific covariate (腹固有の共変量に関する第2の係数) $\phi_1,\ldots,\phi_g$ = inter-litter correlation coefficients (腹間の相関係数)
Dichotomous-Multi-tumor	Multi-Tumor (MS_Combo) Model	multi	$P(d) = 1 - e^{\{-(\beta_0+\beta_1 d+\beta_2 d^2+\cdots)\}}$	$\beta_0 = \sum \beta_{0i}$, $\beta_1 = \sum \beta_{1i}$, $\beta_2 = \sum \beta_{2i} \ldots.$ i = 1,…., t t: 検討対象とする腫瘍の数 βxj: 腫瘍 j のx 番目のパラメータ パラメータβのrestriction: 検出された又は特定のadverse directionに応じて、自動的に負の値をとらない (Non-negative) 、又は正の値をとらない (Non-positive)

*現時点ではBMDS 3.1に収載されていない。将来的に追加予定とされている。

**原文はfirst coefficientであるが、second coefficientの誤りと考えられる。

(2)-3　数理モデルの選択

各データタイプに応じて選択可能な数理モデルから、解析に用いる数理モデルを選択する。二値モデルについては、従来の頻度論モデルに加え、ベイズ推定モデルが追加された。

また、頻度論モデルにて最尤推定によるパラメータ推定を行う際は、パラメータの値の制限 (Restriction) を行うか否か (Restricted/Unrestricted) の設定が可能である (一部のモデル、パラメータについては固定) (詳細は 3.1.3. (4) 2) 表 3.1.-4 に記載)。

(2)-4　解析条件 (Modeling Options) の設定

解析に用いるモデルタイプに応じた解析条件 (BMR の種類 (BMR Type) と値 (BMRF)、信頼水準 (Confidence Level)、同一用量に対する反応量分布の仮定 (正規分布／対数正規分布) 等) を設定する (詳細は 3.1.3. (4) 3) 表 3.1.-5 に記載)。

BMDS 3.1 では、連続値データに対応するモデル (連続値モデル) の解析において、ハイブリッド法が設定できるようになった。また、同一用量に対する反応量分布の仮定に関して、従来は指数分布モデルのみ設定可能であった対数正規分布の仮定を、全ての連続値データで設定可能できるようになった。

また、旧バージョンと同様に、1 つの解析の中で複数モデルの同時解析が可能であり、さらにユーザーが選択したモデルに対して、ユーザーが独自に設定した ” 解析条件のセット ” を適用することができるようになった。

(2)-5　モデリング結果の評価と推奨モデルの選定

Benchmark Dose Technical Guidance (EPA (2012)) で示された推奨決定ロジック (recommendation logic) 又はユーザーが事前に設定したユーザーロジック (user-defined decision logic) に従い、各モデリング結果を評価するとともに、推奨モデル (設定された評価ロジックに従い選択され、同モデルから導かれる BMDL の採用が推奨されるモデル) を自動的に選定する (必ずしも自動選択された推奨モデルを選定する必要はなく、最終的にはユーザーがモデルを選択する)。

BMDS 3.1におけるモデリング結果の評価は、以下の3分類である。

- Viable: 質の高いモデリング結果が得られたモデル。事前に設定したdecision logicに基づけば重大な欠陥はないが、注意を要する可能性はある。
- Questionable: 事前に設定したdecision logicに基づく重大な欠陥がある。
- Unusable: 使用不可。BMDやBMDL等の結果は推計されない。

"Logic"ワークシート (図 3.1-1) に、評価ロジックを構成する各評価項目について、その評価方法と基準値 (一部項目のみ) が示されており、同シート上で各評価項目の On/Off、基準値の変更が可能である。

主な評価項目を以下に示す。

1) 適合度

1)-1 評価項目の概要

連続値データ及び二値データについて、適合度検定のp 値及び残差に基づき、モデルのフィッティングの良さを評価する。評価基準を満たさない場合は重大な欠陥があると判断される。

2)-2 評価基準 (基準値はユーザーにより変更可能)

i) 適合度検定のp 値について、予め定義された臨界のp 値より大きい場合は、モデルはデータを適切に表しているといえる。EPAでは臨界値として通常は0.1を用いており、Multistage modelを発がん性データに適用する場合は0.05が用いられる場合がある。

ii) BMDに近い用量群におけるscaled residual value[45]の絶対値 ＜2

2) AIC[46]

2)-1 評価項目の概要

全てのデータタイプにおいてAICが算出されるか否かを評価する。また、使用可能なモデルの中から推奨モデルを選定する際にAIC値を利用する。

2)-2 評価基準

AICが算出されないモデルは使用不可と判断される。使用可能なモデルの中から推奨モデルを選定する際に、使用可能なモデルが3つ未満の場合、AIC値が最小となるモデルが選定される。

3) 分散性

3)-1 評価項目の概要

連続値データについて等分散性、不等分散性の検定を行い、p 値に基づき、推定対象の分散を適切にモデリングしているかを評価する。

3)-2 評価基準

等分散性の検定、不等分散性の検定で算出されるp 値について、デフォルトでは以下の評価基準が適用される (基準値はユーザーにより変更可能)。評価基準を満たさない場合は重大な欠陥がある (等分散/不等分散の仮定が適切でない) と判断される。

---

[45] (観測値 － モデルによる推定値)／標準偏差で定義される。

[46] 赤池情報量規準。AIC = -2 log(L) + 2p (ここで log(L)はモデルの最大対数尤度、p はモデルに含まれる推定パラメータ数) で表され、類似のフィッティング手法をとる異なるモデルの比較に用いる。BMDS 3.1 では尤度が異なるモデルの比較を行なうために、正規化係数を用いて正規分布と対数正規分布の対数尤度を算出する。このため、Version 2.7 以前のバージョンの BMDS で算出された AIC と数値が異なる点に注意が必要である。

- 等分散性の検定のp 値 ＞0.05
- 不等分散性の検定p 値 ＞0.05

4) BMD/BMDL比

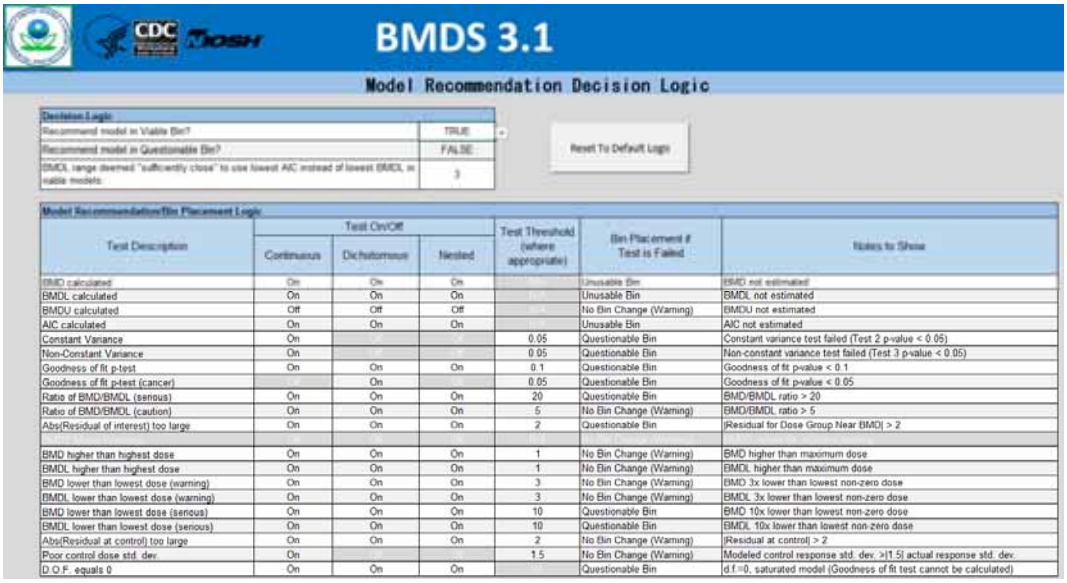
全てのデータタイプにおいてBMD/BMDL比を評価する。デフォルトでは、BMD/BMDL比20を超える場合は重大な欠陥あり、5を超える場合は注意が必要と判断される (基準値はユーザーにより変更可能)。

5) BMD、BMDLと用量範囲の比較

全てのデータタイプにおいて、BMD、BMDLが最小用量の10分の1を下回る場合は、重大な欠陥があると判断される。また、BMD、BMDLが最高用量を超える場合や最小用量の3分の1を下回る場合は、注意が必要と判断される (基準値はユーザーにより変更可能)。

6) 自由度 (degree of freedom)

全てのデータタイプにおいて、自由度 (degree of freedom) がゼロとなる場合、飽和モデル (saturated model) であり、重大な欠陥があると判断される。



Test Description	Test On/Off			Test Threshold (where appropriate)	Bin Placement if Test is Failed	Notes to Show
	Continuous	Dichotomous	Nested			
BMD calculated	On	On	On		Unusable Bin	BMD not estimated
BMDL calculated	On	On	On		Unusable Bin	BMDL not estimated
BMDU calculated	Off	Off	Off		No Bin Change (Warning)	BMDU not estimated
AIC calculated	On	On	On		Unusable Bin	AIC not estimated
Constant Variance	On			0.05	Questionable Bin	Constant variance test failed (Test 2 p-value < 0.05)
Non-Constant Variance	On			0.05	Questionable Bin	Non-constant variance test failed (Test 3 p-value < 0.05)
Goodness of fit p-test	On	On	On	0.1	Questionable Bin	Goodness of fit p-value < 0.1
Goodness of fit p-test (cancer)		On		0.05	Questionable Bin	Goodness of fit p-value < 0.05
Ratio of BMD/BMDL (serious)	On	On	On	20	Questionable Bin	BMD/BMDL ratio > 20
Ratio of BMD/BMDL (caution)	On	On	On	5	No Bin Change (Warning)	BMD/BMDL ratio > 5
Abs(Residual of interest) too large	On	On	On	2	Questionable Bin	|Residual for Dose Group Near BMD| > 2
BMD higher than highest dose	On	On	On	1	No Bin Change (Warning)	BMD higher than maximum dose
BMDL higher than highest dose	On	On	On	1	No Bin Change (Warning)	BMDL higher than maximum dose
BMD lower than lowest dose (warning)	On	On	On	3	No Bin Change (Warning)	BMD 3x lower than lowest non-zero dose
BMDL lower than lowest dose (warning)	On	On	On	3	No Bin Change (Warning)	BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
BMD lower than lowest dose (serious)	On	On	On	10	Questionable Bin	BMD 10x lower than lowest non-zero dose
BMDL lower than lowest dose (serious)	On	On	On	10	Questionable Bin	BMDL 10x lower than lowest non-zero dose
Abs(Residual at control) too large	On	On	On	2	No Bin Change (Warning)	|Residual at control| > 2
Poor control dose std. dev.	On			1.5	No Bin Change (Warning)	Modeled control response std. dev. >|1.5| actual response std. dev.
D.O.F. equals 0	On	On	On		Questionable Bin	d.f.=0, saturated model (Goodness of fit test cannot be calculated)

図3.1-1 Logicワークシート

また、評価ロジック (図3.1-2 にデフォルトで設定されている評価ロジックのフローチャートを示す) に基づき推奨モデルが選定される。

推奨モデルの選定基準

- ✓ Viableに分類されたモデルが3未満の場合、AICが最も小さいモデルのBMDLが推奨される。
- ✓ Viableに分類されたモデルが3以上の場合、それらのモデルから推定されるBMDLのうち最小のBMDLが推奨される。

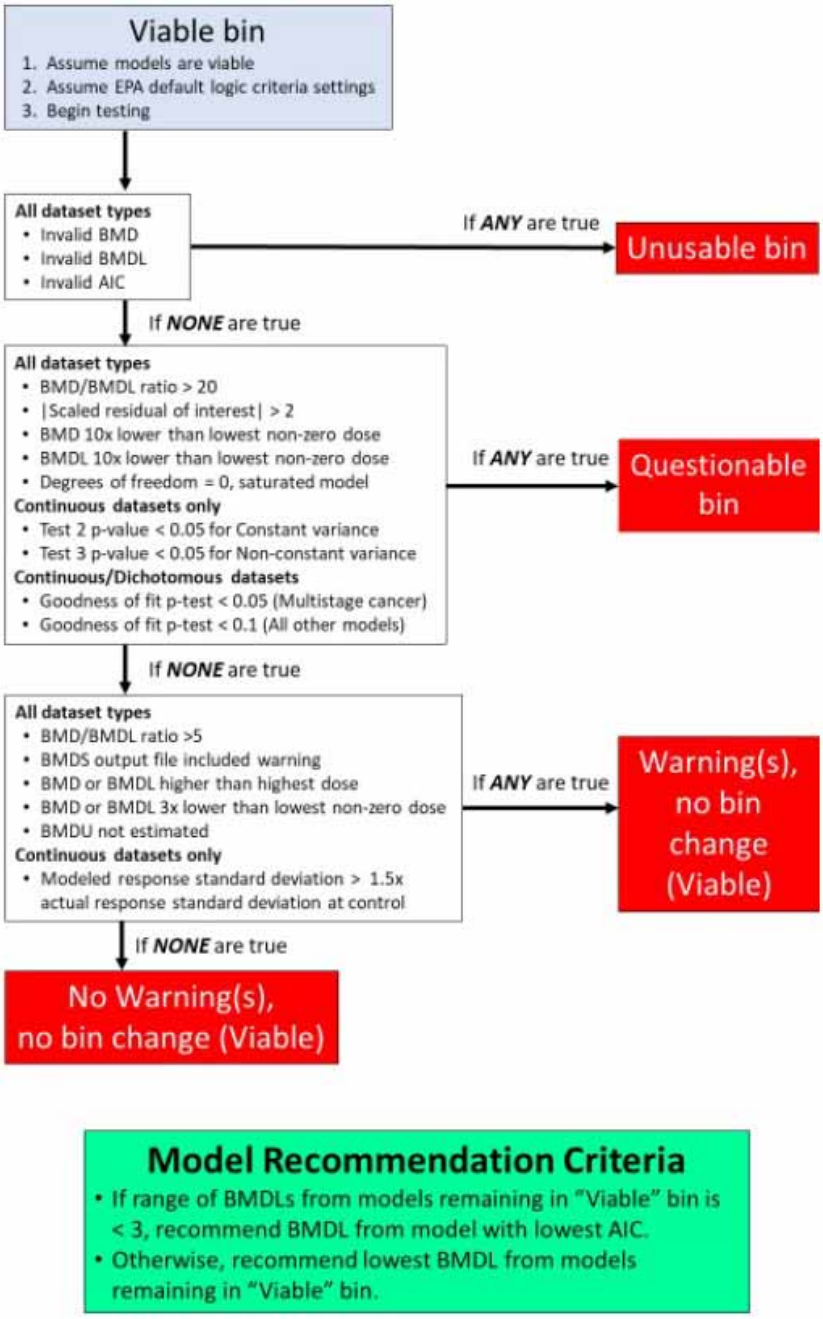


図3.1-2　デフォルトで設定されている評価ロジック (recommendation logic) を用いた推奨モデルの決定フロー

(BMDS Version 3.1ユーザーマニュアルより引用)

(2)-6　モデル平均化機能

BMDS 3.1 では、二値モデルを用いる解析において、ベイズ推定に基づくモデル平均化機能が追加された。同機能の実行を設定した場合、モデル平均化による BMD、BMDL、BMDU の算出が行なわれる。モデル平均化で用いられる数理モデルは、頻度論モデルと数式自体は同じだが、パラメータ等の事前情報 (prior information) を組み込みモデルフィッティング時にこの情報が利用される。ベイズ推定モデルの一覧を表 3.1-2 に示す。

【ベイズ推定に基づくモデル平均化の概要】

ベイズ統計学の考え方に基づき、モデル M とそのパラメータによって与えられるデータの生成メカニズムを定義することで推定が行われる。モデル M の事前確率を f(M)、モデルのパラメータの確率密度を f(θ)とすると、事前確率モデル π(M)は以下で表される。

$$\pi(M) = f(M)f(\theta|M)$$

単一のモデルでの推定の場合 f(M)=1 であり、データセットDが与えられたモデルMの推定はベイズの定理を用いて次式により定義される。

$$g(M|D) \propto \ell(D|M)\pi(M)$$

モデル M の事前確率を f(M)、f(θ) をモデルのパラメータの確率密度とすると、事前確率モデル π(M)は以下で表される。ここで、$0 \leq f(M) \leq 1$ であり、$\sum_{k=1}^{K} f_k(M_k) = 1$である。

データセットD及びモデルM_kについて、最大事後推定 (MAP) を用いて各モデルM_kのパラメータベクトル θ_k を推定し、BMDの事後確率密度、すなわち $g_k(BMD|M_k, D)$ を計算するとき、モデル平均化されたBMDの事後確率密度は以下で表される。

$$g_{ma}(BMD|\ D) = \sum_{k=1}^{9} \pi_k(M_k|\ D) g_k(BMD|\ M_k, D) \qquad (1)$$

ここで、π_kはデータセット D に対するモデルM_kの事後確率密度である。BMD と BMDL は、この事後確率密度π_kから計算される。

より具体的には、モデル平均化 BMD 推定値は、各モデルの BMD 推定値をそれぞれのモデルの事後確率密度π_kで重み付けして加重平均した値であり、BMDL 推定値は、適切に選択された確率レベルαに対する$100(1-\alpha)$パーセンタイルとみなされる。各モデルの重みとなる事後確率密度π_kは、ラプラス近似を用いて近似する。

1

表3.1-2　ベイズ推定モデル一覧

モデル名	数式	Restriction	事前確率[1)]	注記
Quantal linear	$p_1(\mathrm{dose}) = g + (1-g)(1-\exp[-\beta \mathrm{dose}])$	$\beta > 0$ $0 \le g \le 1$	$\log(\beta) \sim \mathrm{Normal}(0, 1)$ $\mathrm{logit}(\gamma) \sim \mathrm{Normal}(0, 2)$	Quantal linear modelとMultistage model では、それぞれの曲線の主要なパラメータを強調する目的で設定が異なる。
Multistage	$p_2(\mathrm{dose}) = g + (1-g)(1-\exp[-\sum_i \beta_i \mathrm{dose}^i])$	$\beta i > 0$ $0 \le g \le 1$	$\log(\beta_1) \sim \mathrm{Normal}(0, 0.25)$ $\log(\beta i) \sim \mathrm{Normal}(0, 1)\ i \ge 2$ $\mathrm{logit}(g) \sim \mathrm{Normal}(0, 2)$	βi パラメータの事前確率は、発がん性のtwo-hit model の二次項は正となるべきことを表す。 Multistage modelとQuantal linear modelでは、それぞれの曲線の主要なパラメータを強調する目的で設定が異なる。
Weibull	$p_3(\mathrm{dose}) = g + (1-g)(1-\exp[-\beta \mathrm{dose}^{\alpha}])$	$\beta > 0$ $\alpha > 0$ $0 \le g \le 1$	$\log(\beta) \sim \mathrm{Normal}(0, 1)$ $\log(\alpha) \sim \mathrm{Normal}(\log(2), 0.18)$ $\mathrm{logit}(g) \sim \mathrm{Normal}(0, 2)$	ここで、α に対する事前確率は0.01となるよう設定され、power パラメータは1 未満となる。これにより、supra-linear model が可能となるが、power パラメータが1を大きく下回る場合は多くのデータが必要となる。
Gamma	$p_4(\mathrm{dose}) = g + \frac{1-g}{\Gamma(\alpha)} \int_0^{\beta d} t^{\alpha-1} \exp(-t)\, \mathrm{dose}t$	$\beta > 0$ $\alpha > 0.2$ $0 \le g \le 1$	$\log(\beta) \sim \mathrm{Normal}(0, 1)$ $\log(\alpha) \sim \mathrm{Normal}(\log(2), 0.18)$ $\mathrm{logit}(g) \sim \mathrm{Normal}(0, 2)$	ここで、α に対する事前確率は低くなるように設計されており、power パラメータは1 未満とな

モデル名	数式	Restriction	事前確率[1)]	注記
				る。これにより、supra-linear model が可能となるが、power パラメータが1を大きく下回る場合は多くのデータが必要である。α は数値的な理由により0.2を超える値に制限される。
Dichotomous Hill	$p_5(\text{dose}) = g + \frac{v(1-g)}{1+\exp[-a-b\log(\text{dose})]}$	$0 \le g \le 1$ $0 \le v \le 1$ $-\infty < a < \infty$ $b > 0$	a ~ Normal(3, 3.3) log(b) ~ Normal(log(2), 0.5) logit(g) ~ Normal(-1, 2) logit(ν) ~ Normal(0, 3)	
Logistic	$p_6(\text{dose}) = \frac{1}{1+\exp[-\beta_0-\beta_1\text{dose}]}$	$-\infty < a < \infty$ $\beta_1 > 0$	β_0 ~ Normal(0, 2) log(β_e) ~ Normal(0, 1)	
Log-Logistic	$p_7(d\text{dose}) = g + \frac{1-g}{1+\exp[-\beta_0-\beta_1\log(\text{dose})]}$	$-\infty < \beta_0 < \infty$ $\beta_1 > 0$	β_0 ~ Normal(0, 1) log(β_e) ~ Normal(log(2), 0.25) logit(g) ~ Normal(0, 2)	
e	$p_8(\text{dose}) = \Phi(\beta_0 + \beta_1\text{dose})$	$-\infty < \beta_0 < \infty$ $\beta_1 > 0$	β_0 ~ Normal(0, 2) log(β_1) ~ Normal(0, 1)	
e	$p_9(\text{dose}) = g + (1-g)\Phi[\beta_0 + \beta_1\log(\text{dose})]$	$-\infty < \beta_0 < \infty$ $\beta_1 > 0$	β_0 ~ Normal(0, 1) log(β_1) ~ Normal(log(2), 0.25) logit(g) ~ Normal(0, 2)	

1) $\text{logit}(\gamma) = \log\left(\frac{\gamma}{1-\gamma}\right)$

3.1.3　利用方法に関する情報

(1)　システム要件

デスクトップ版 Microsoft Excel® 2010、2013、2016 (32-bit 又は 64-bit)[47]

(2)　セットアップ方法

https://www.epa.gov/bmds/benchmark-dose-software-bmds-version-31-download より.zipファイルをダウンロードし、任意のフォルダに解凍する (Administrator 権限は不要)。"bmds3.xslm."を開き、BMDS 3.1を起動する。

(3)　インターフェース

BMDS 3.1による解析作業を行うファイル「Analysis Workbook」は以下の5つのワークシートからなる。

- Help
- Main
- Data
- Report Options
- Logic

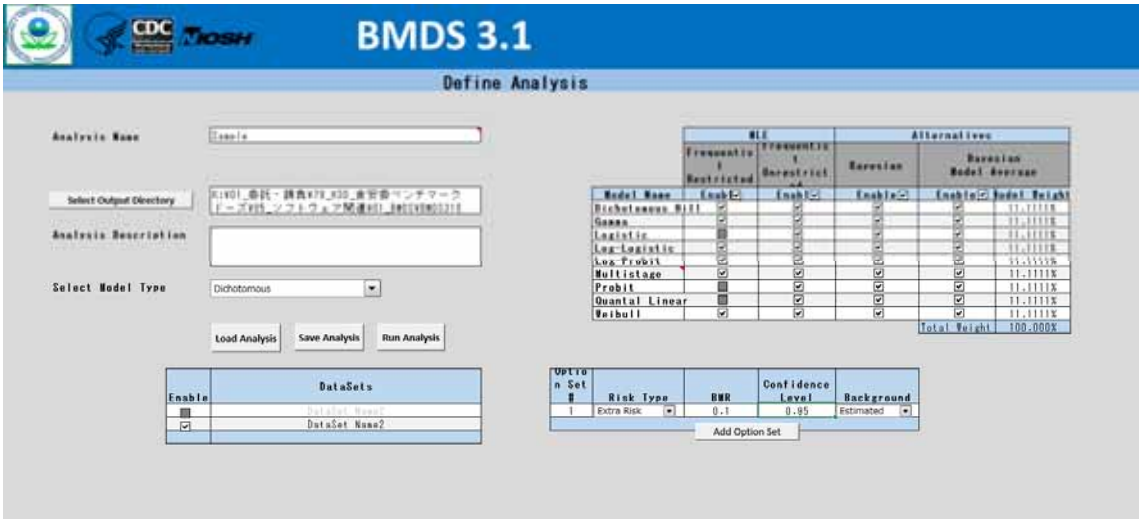


図3.1-3　Mainワークシート画面

[47] Version 3.0 では Microsoft Excel® 2016 (あるいはそれ以降) (32-bit) のみに対応していたが、Version 3.1 への更新により互換性が改良された。

(4)　操作の流れ

BMDS 3.1 の基本的な操作方法を以下に示す。

解析の名称、保存先の入力・指定

Mainワークシート上でAnalysis nameの入力、解析結果の出力ファイル (Result Workbook)とレポート (Word Report file) の保存先を指定する。

↓

データセットの入力

Data ワークシート上で、データタイプに応じた項目を入力する。

↓

解析条件の設定

Mainワークシート上でモデルタイプ及び解析条件を選択する。

選択したモデルタイプに応じた数理モデルのセット、解析条件が表示される。

- Continuous
- Dichotomous
- Dichotomous – Multi-tumor
- Dichotomous – Nested

↓

モデリングの実行、結果の確認

Mainワークシート上の ” Run Analysis ” をクリックし、モデリングを実行する。結果はデータセットごとにResult Workbookに保存される。

1) データセットの入力

データタイプ別に入力が必要な項目 (入力項目) を表 3.1-3 に示す。また、連続値データ (要約) におけるデータセット入力画面を図 3.1-4 に示す。

表3.1-3　各データタイプの入力項目

データタイプ	入力項目
Continuous - summarized (連続値データ (要約))	- Dose (用量) - N (サンプル数) - Mean (平均値) - Std. Dev. (標準偏差)
Continuous - individual (連続値データ (個体))	- Dose (用量) - Response (反応量)
Dichotomous (二値データ)	- Dose (用量) - N (サンプル数) - Incidence (発現数)
Dichotomous - nested (ネストした二値データ)	- Dose (用量) - Litter Size (同腹児数) - Incidence (発現数) - Litter Specific Covariate (LSC) (腹固有の共変量)

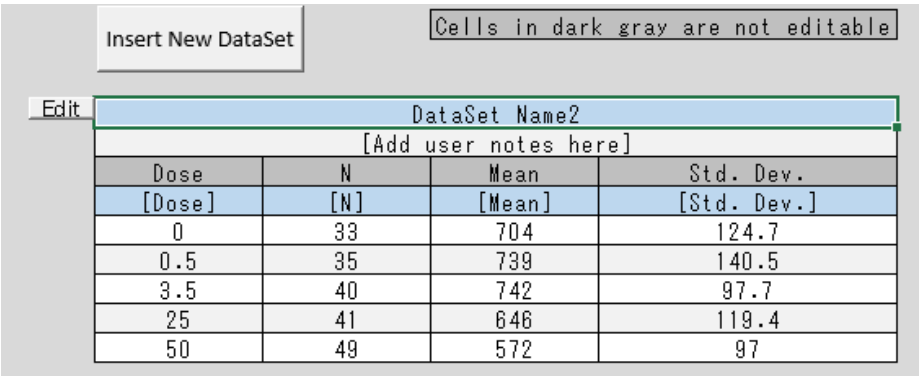


図3.1-4 連続値データ (要約) のデータセット入力画面

2) 解析条件の設定

2)-1 頻度論モデル

・Restriction の有無の設定

頻度論モデルにて最尤推定によるパラメータ推定を行う際は、Restriction の有無を設定する。各モデルの Restriction のデフォルト設定と Restricted/Unrestricted の設定の可否、パラメータの Restriction の内容を表 3.1-4 に示す。

表3.1-4 最尤推定によるパラメータ推定におけるRestrictionの設定

データタイプ	モデル	Frequentist Restricted	Frequentist Unrestricted	Restrictionの内容
Continuous (連続値データ)	Exponential	デフォルト	-	a = background response (> 0) b = slope (> 0) c = asymptote term: (> 1 for increasing data, 0 < c < 1 for decreasing data) d= power (> 1)
	Hill	デフォルト	設定可能	n= power (restrictionを行う場合: > 1)
	Linear	-	デフォルト	-
	Polynominal	デフォルト	設定可能	β = polynomial coefficients (restrictionを行う場合: "non-positive" 又は "non-negative")
	Power	デフォルト	設定可能	δ = power (restrictionを行う場合: > 1)
Dichotomous (二値データ)	Dichotomous Hill	設定可能	デフォルト	α = power (restrictionを行う場合: < 18, ≥ 1) β = slope (restrictionを行う場合: ≥ 1)
	Gamma	デフォルト	設定可能	α = power (restrictionを行う場合: < 18, ≥ 1) β = slope (restrictionを行う場合: ≥ 1)
	Logistic	-	デフォルト	-
	Log-Logistic	デフォルト	設定可能	α = power (restrictionを行う場合: < 18, ≥ 1) β = slope (restrictionを行う場合: > 1)
	Log-Probit	設定可能	デフォルト	β = slope (restrictionを行う場合: ≤ 18, ≥ 1)
	Mutistage	デフォルト	設定可能	β = dose coefficients (restrictionを行う場合: > 1)
	Probit	-	デフォルト	-

データタイプ	モデル	Frequentist Restricted	Frequentist Unrestricted	Restrictionの内容
	Quantal Linear	-	デフォルト	-
	Weibull	デフォルト	設定可能	α = power (restrictionを行う場合: < 18, ≥ 1) β = slope (restrictionを行う場合: ≥ 1)
Multi-tumor	Multi-Tumor (MS_Combo) Model	デフォルト	-	β: 検出された、又は特定のadverse directionに応じて、自動的に負の値をとらない (Non-negative) 、又は正の値をとらない (Non-positive)
Dichotomous-Nested (ネストした二値データ)	Nested Logistic	デフォルト	設定可能	ρ = power (≥ 0, restrictionを行う場合: ≥ 1)

・ベイズ推定モデル

現時点では、二値モデルでのみ利用可能である[48]。解析に用いるベイズ推定モデルを選択する (図 3.1-5)。

2)-2 ベイズ推定に基づくモデル平均化

現時点では、二値モデルのうちのベイズ推定モデルでのみ適用可能である[49]。解析に用いるベイズ推定モデルのうち、ベイズ推定に基づくモデル平均化に用いるモデルを選択し、Model Weight (0-100%) を設定する (デフォルトでは、選択したモデルの数に応じて均等に重み付けされる) (図 3.1-5)。

[え] 将来的に連続値モデルにも対応予定
[49] 将来的に連続値モデルにも対応予定

	MLE		Alternatives		
	Frequentist Restricted	Frequentist Unrestricted	Bayesian	Bayesian Model Average	
Model Name	Enab☐	Enabl☐	Enable ☑	Enable ☑	Model Weight
Dichotomous Hill	☐	☑	☑	☑	11.1111%
Gamma	☑	☐	☑	☑	11.1111%
Logistic	■	☑	☑	☑	11.1111%
Log-Logistic	☑	☐	☑	☑	11.1111%
Log-Probit	☐	☑	☑	☑	11.1111%
Multistage	☑	☐	☑	☑	11.1111%
Probit	■	☑	☑	☑	11.1111%
Quantal Linear	■	☐	☑	☑	11.1111%
Weibull	☑	☐	☑	☑	11.1111%
				Total Weight	100.000%

図3.1-5　二値データの場合のMLE/Bayesian/Bayesian Model Average設定画面

3)　解析条件の設定

選択したモデルタイプに応じた解析条件を設定する。

各モデルタイプの解析条件の設定項目を表 3.1-5 に示す。

表3.1-5　各モデルタイプの解析条件の設定項目

モデルタイプ	項目	選択 (入力) 値	備考
Continuous (連続値データ)	BMR Type	Relative Deviation / Absolute Deviation / Standard Deviation / Point / Hybrid	デフォルトはRelative Deviation
	BMRF	BMRファクター 0から1の値	
	Tail Probability	ユーザー指定の値	BMR TypeでHybridを選択した場合に有害影響を定義するカットオフ値として入力 デフォルトは0.01
	Confidence Level	0から1の値	EPAによる推奨値: 0.95
	Distribution	Normal / Log-normal	全ての連続値モデルについて、同一用量に対する反応量分布の仮定に関して正規分布

モデルタイプ	項目	選択 (入力) 値	備考
			か対数正規分布かを選択可能
	Variance	Constant / Non-constant	
	Polynomial Restrictions	Automatic / Non-negative / Non-positive	β値の制限
Dichotomous (二値データ)	BMR Type	Extra Risk / Added Risk	
	BMR	0から1の値	EPAによる推奨値: 0.1
	Confidence Level	0から1の値	EPAによる推奨値: 0.95
	Background	Estimated / Zero / 特定の値	ゼロまたは特定の値 明確な根拠がない場合は Estimatedを推奨
Multi-Tumor (MS_Combo)	BMR Type	Extra Risk / Added Risk	
	BMR	0から1の値	EPAによる推奨値: 0.1
	Confidence Level	0から1の値	EPAによる推奨値: 0.95
	Background	Estimated / Zero / ユーザー指定の値	ゼロまたは特定の値 明確な根拠がない場合は Estimatedを推奨
Dichotomous-Nested (ネストした二値データ)	BMR Type	Extra Risk / Added Risk	
	BMR	0から1の値	EPAによる推奨値: 0.1
	Confidence Level	0から1の値	EPAによる推奨値: 0.95
	Litter Specific Covariate	Overall Mean / Control Group Mean	
	Background	Estimated / Zero / ユーザー指定の値	ゼロまたは特定の値である明確な根拠がない場合は Estimatedを推奨
	Bootstrap Iterations	1000 (固定)	
	Bootstrap Seed	Automatic / User specified	

1

4)　モデリング結果の出力、記録

　モデリング結果は解析条件とともに Result Workbook に出力される。デフォルトではエクセルシートへの出力となるが、ワードファイルへの出力を設定することもできる。

　モデリングの結果、Result Workbook に出力される内容の例を以下に示す。

4)-1　連続値データ (要約) を用いた解析例

- i) Summary　結果表
- ii) Summary　グラフ
- iii) Recommended Model (Linear Model) 結果表
- iv) Recommended Model (Linear Model)　グラフ

4)-2　二値データを用いた解析例

- i) Summary　結果表
- ii) Summary　グラフ
- iii) Recommended Model (Log-Logistic Model) 結果表
- iv) Recommended Model (Log-Logistic Model) グラフ
- v) モデル平均化　結果表

4)-1　連続値データ (要約) を用いた解析例

i) Summary　結果表

Summary

BMDS 3.1

DataSet Name1			
[Add user notes here]			
Dose	N	Mean	Std. Dev.
[Dose]	[N]	[Mean]	[Std. Dev.]
0	33	704	124.7
0.5	35	739	140.5
3.5	40	742	97.7
25	41	646	119.4
50	49	572	97

BMDS3.1

Analysis Description

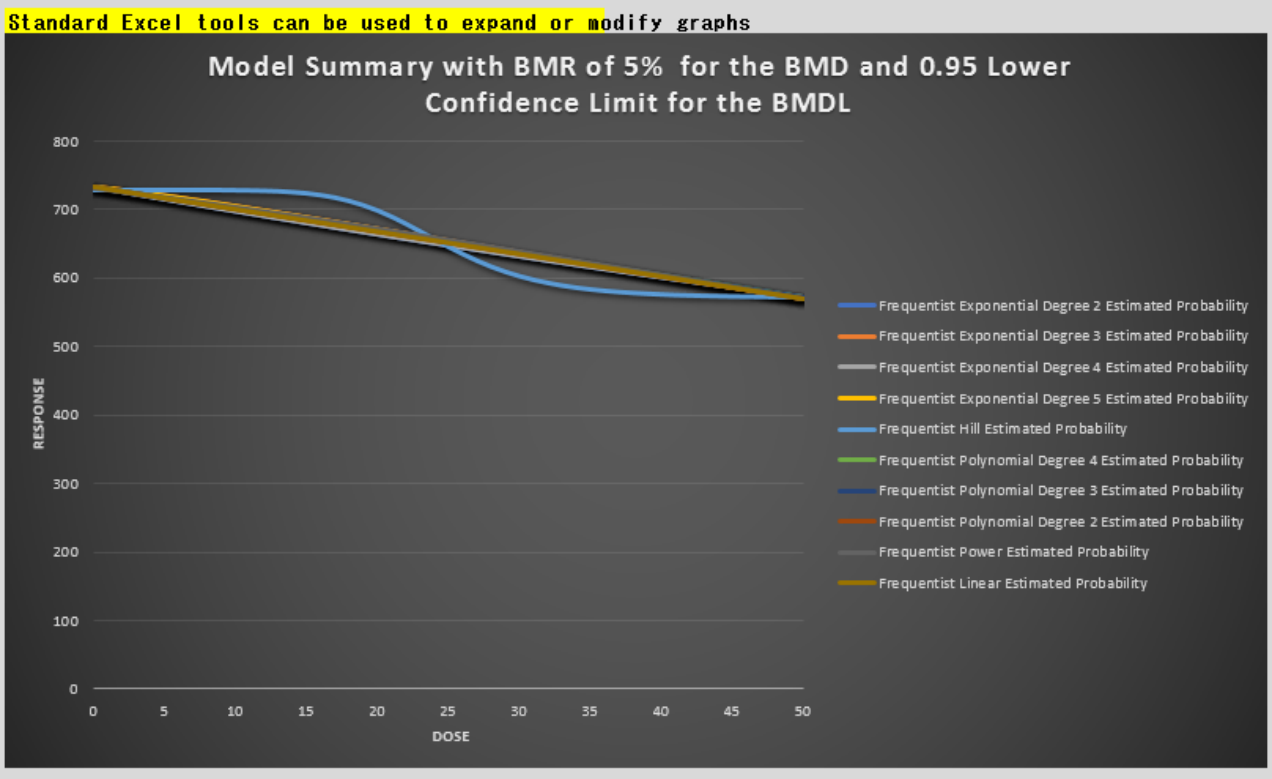
Color Key
Recommended frequentist model
Model averaging

Option set #1　roll right to see summary plot

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMDU	Test 4 P-Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDS Recommendation	BMDS Recommendation Notes
Exponential 2 (CV)	frequentist	Restricted	Hybrid - extra risk	0.05	25.81787	20.62567	33.999554	0.2933852	2446.360882	-	-0.11739404	-1.481849637	Viable - Alternate	
Exponential 3 (CV)	frequentist	Restricted	Hybrid - extra risk	0.05	27.90527	20.86255	37.996812	0.1805689	2448.064831	-	-0.458749753	-1.418743401	Viable - Alternate	
Exponential 4 (CV)	frequentist	Restricted	Hybrid - extra risk	0.05	25.81787	16.72595	33.999554	0.2933852	2446.360882	-	-0.118003758	-1.481887144	Viable - Alternate	
Exponential 5 (CV)	frequentist	Restricted	Hybrid - extra risk	0.05	27.71606	16.95227	38.009285	0.0636752	2450.08032	-	-0.455045753	-1.447266322	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1
Hill (CV)	frequentist	Restricted	Hybrid - extra risk	0.05	25.40131	19.15772	36.028144	0.1238565	2449.011731	-	-0.000957285	-1.278285508	Viable - Alternate	
Polynomial Degree 4 (CV)	frequentist	Restricted	Hybrid - extra risk	0.05	27.27051	22.34013	39.054452	0.3004955	2446.302165	-	-0.316538121	-1.423814582	Viable - Alternate	
Polynomial Degree 3 (CV)	frequentist	Restricted	Hybrid - extra risk	0.05	27.27051	22.34013	38.541419	0.3004958	2446.302163	-	-0.317112497	-1.424496111	Viable - Alternate	
Polynomial Degree 2 (CV)	frequentist	Restricted	Hybrid - extra risk	0.05	27.2644	22.3402	38.336765	0.1603479	2448.302165	-	-0.316681886	-1.424493695	Viable - Alternate	
Power (CV)	frequentist	Restricted	Hybrid - extra risk	0.05	28.81165	22.40728	38.367303	0.1687288	2448.200271	-	-0.520860324	-1.336758184	Viable - Alternate	
Linear (CV)	**frequentist**	**nrestricted**	**Hybrid - extra ris**	**0.05**	**27.2644**	**22.3402**	**34.98436**	**0.300496**	**2448.30216**	**-**	**-0.316750073**	**-1.424421487**	**Viable - Recommended**	**Lowest AIC**

4)-1　連続値データ (要約) を用いた解析例

ii) Summary　グラフ



4)-1 連続値データ (要約) を用いた解析例

iii) Recommended Model (Linear Model) 結果表

Return to Summary

User Input

Info	
Model	frequentist Linear v1.0
Dataset Name	DataSet Name1
User notes	[Add user notes here]
Dose-Response Model	P[dose] = g + b1*dose
Variance Model	Var[i] = alpha

Model Options	
BMR Type	Hybrid - extra risk
BMRF	0.05
Tail Probability	0.01
Confidence Level	0.95
Distribution Type	Normal
Variance Type	Constant

Model Data	
Dependent Variable	[Dose]
Independent Variable	[Mean]
Total # of Observatio	5
Adverse Direction	Automatic

Model Results

Benchmark Dose	
BMD	27.2644043
BMDL	22.34019554
BMDU	34.96435931
AIC	2446.302161
Test 4 P-value	0.300496022
D.O.F.	3

Model Parameters	
# of Parameters	3
Variable	Estimate
g	732.4729686
beta1	-3.231704272
alpha	13185.67616

Goodness of Fit

Dose	Size	Estimated Mean	Observed Mean	Estimated Std Dev	Observed Std Dev	Scaled Residual
0	33	732.4729686	704	114.8289	124.7	-1.424442149
0.5	35	730.8571164	739	114.8289	140.5	0.419528089
3.5	40	721.1620036	742	114.8289	97.7	1.147716832
25	41	651.6803618	646	114.8289	119.4	-0.31675007
50	49	570.887755	572	114.8289	97	0.067802748

Likelihoods of Interest

Model	Log Likelihood*	# of Parameters	AIC
A1	-1218.320673	6	2448.64135
A2	-1214.272956	10	2448.54591
A3	-1218.320673	6	2448.64135
fitted	-1220.15108	3	2446.30216
R	-1248.240273	2	2500.48055

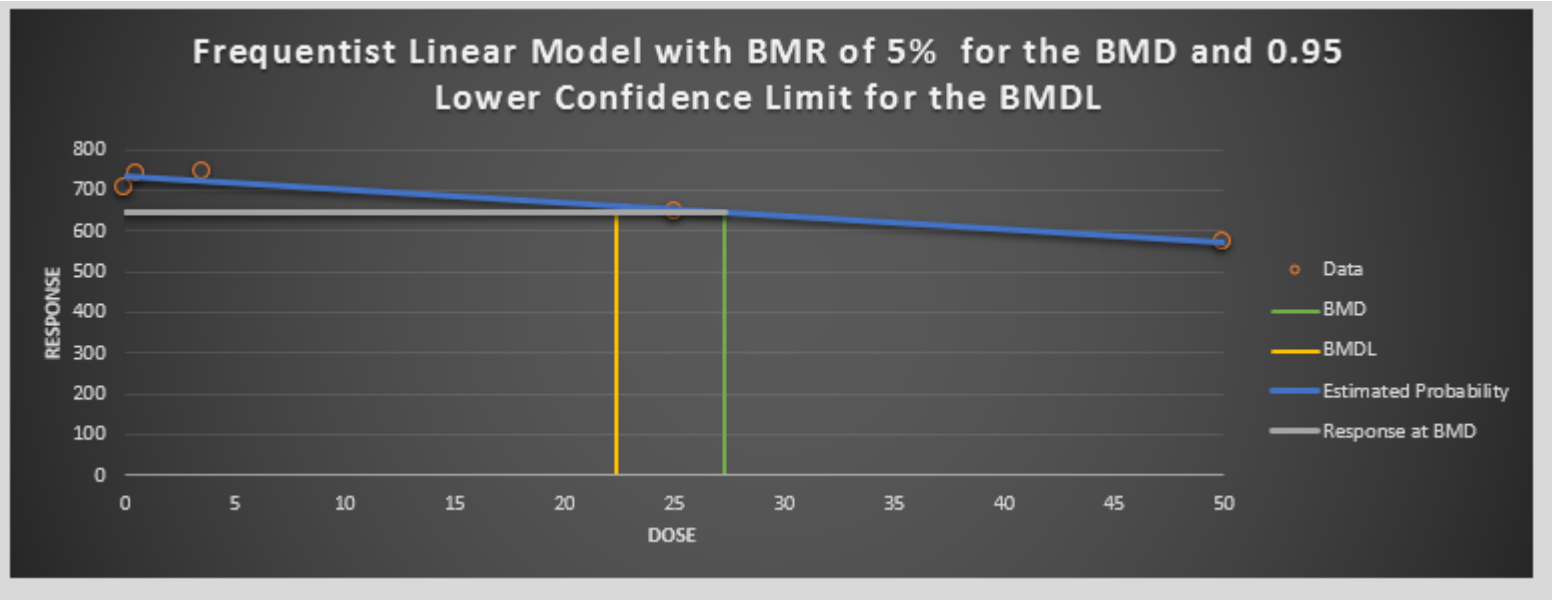
* Includes additive constant of -181.94983. This constant was not included in the LL derivat

Tests of Interest

Test	-2*Log(Likelihood Ratio)	Test df	p-value
1	67.93463476	8	<0.0001
2	8.095434113	4	0.08814422
3	8.095434113	4	0.08814422
4	3.660815156	3	0.30049602

4)-1　連続値データ (要約) を用いた解析例

iv) Recommended Model (Linear Model) グラフ



4)-2　二値データを用いた解析例

i) Summary　結果表

Summary

BMDS 3.1

DataSet Name2

[Add user notes here]

Dose [Dose]	N [N]	Incidence [Incidence]
0	20	0
0.5	18	2
3.5	19	5
25	20	6
50	18	12

Sample

Analysis Description

Color Key

Recommended frequentist model

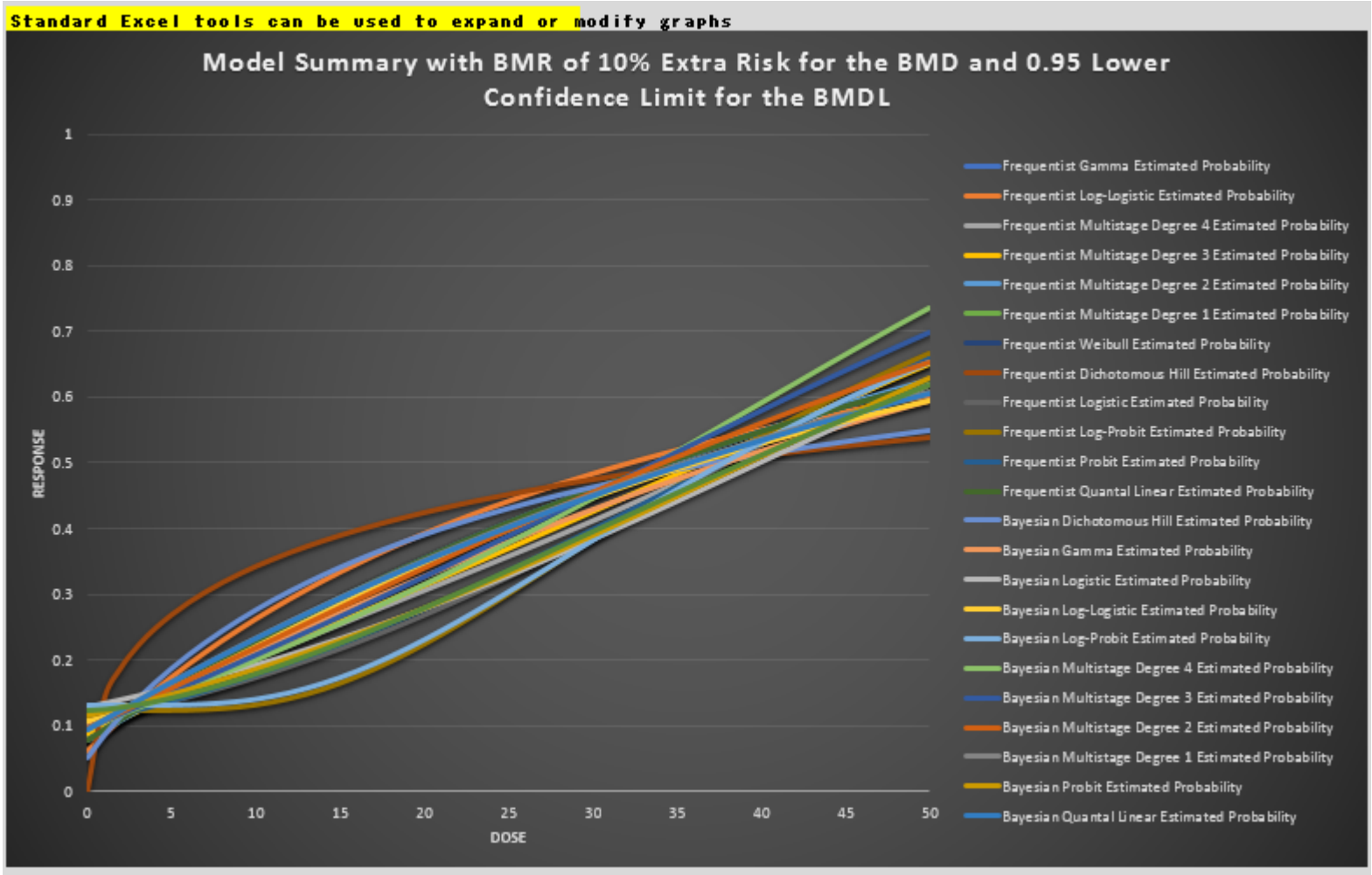
Model averaging

Option set #1　right to see summary p

Model	Analysis Type	Restriction	RiskType	BMRF	BMD	BMDL	BMDU	P Value	AIC	Unnormalized Log Posterior Probability	Scaled Residual for Dose Group near BMD	Scaled Residual for Control Dose Group	BMDS Recommendation	BMDS Recommendation Notes
Gamma	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	5.911484	3.848187	28.237125	0.1240947	92.60995974	-	1.670817984	-1.293416048	Viable - Alternate	
Log-Logistic	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	4.09014	2.16997	20.10302	0.121339	92.5290610	-	1.409774117	-1.152967073	Viable - Recommended	Lowest BMDL
Multistage Degree 4	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	7.950677	3.941481	27.965365	0.069961	94.288978	-	1.742247023	-1.387937631	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1
Multistage Degree 3	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	7.792313	3.902532	26.068947	0.0648968	94.41991749	-	1.747979984	-1.38014954	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1
Multistage Degree 2	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	6.239516	3.849629	20.738041	0.0568506	94.6056744	-	1.691684536	-1.311754899	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1
Multistage Degree 1	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	5.911483	3.848183	10.288415	0.1240947	92.60995974	-	1.670818011	-1.293415999	Viable - Alternate	
Weibull	frequentist	Restricted	Extra Risk	0.1	5.911484	3.848187	28.909143	0.1240947	92.60995974	-	1.670817895	-1.293416094	Viable - Alternate	
Dichotomous Hill	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	0.46364	0.010753	2.0366776	0.0761914	93.0494066	-	0.106602351	-0.000552118	Questionable	Goodness of fit p-value < 0.1 BMD/BMDL ratio > 20 BMD/BMDL ratio > 5 BMDL 3x lower than lowest non-zero dose
Logistic	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	12.73385	9.552159	17.155962	0.1321403	92.93039872	-	1.771605189	-1.551025655	Viable - Alternate	
Log-Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	19.02079	0	33.041797	0.0428974	95.81083601	-	-0.003495556	-1.672912397	Unusable	BMD computation failed; lower limit includes zero BMDL not estimated Goodness of fit p-value < 0.1 Goodness of fit p-value < 0.05
Probit	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	11.8138	8.976948	16.059809	0.1315969	92.87668272	-	1.778819231	-1.527764149	Viable - Alternate	
Quantal Linear	frequentist	Unrestricted	Extra Risk	0.1	5.911482	3.848186	10.287918	0.1240945	92.60995974	-	1.670819047	-1.293415348	Viable - Alternate	
Dichotomous Hill	bayesian	-	Extra Risk	0.1	3.14327	0.3381	22.826033	-	-	-49.80665797	1.117282953	-1.181930978		
Gamma	bayesian	-	Extra Risk	0.1	8.319187	2.056297	18.625049	-	-	-49.70681117	1.545086876	-1.539227395		
Logistic	bayesian	-	Extra Risk	0.1	12.99548	9.654102	18.647386	-	-	-48.79006834	1.396701704	-1.721449275		
Log-Logistic	bayesian	-	Extra Risk	0.1	8.157944	0.65189	24.103417	-	-	-48.40168032	1.588506567	-1.541085852		
Log-Probit	bayesian	-	Extra Risk	0.1	19.01864	6.663315	29.304345	-	-	-49.81002833	-0.038021924	-1.738624836		
Multistage Degree 4	bayesian	-	Extra Risk	0.1	8.769319	5.451538	13.96862	-	-	-52.86908935	1.672753167	-1.469922205		
Multistage Degree 3	bayesian	-	Extra Risk	0.1	8.201883	5.146077	13.085326	-	-	-49.95658807	1.635674335	-1.465244715		
Multistage Degree 2	bayesian	-	Extra Risk	0.1	7.395939	4.742638	11.768213	-	-	-49.2236973	1.573778407	-1.456103421		
Multistage Degree 1	bayesian	-	Extra Risk	0.1	6.311989	4.25946	10.054309	-	-	-47.17483787	1.46239372	-1.436985612		
Probit	bayesian	-	Extra Risk	0.1	12.10353	9.117713	17.080155	-	-	-48.72158876	1.572568325	-1.622611077		
Quantal Linear	bayesian	-	Extra Risk	0.1	6.334361	4.122462	10.951145	-	-	-47.92491982	1.461997028	-1.438783914		
Weibull	bayesian	-	Extra Risk	0.1	13.52067	2.663826	25.629422	-	-	-49.13431986	1.661846572	-1.671923557		
Model Average	bayesian MA	-	Extra Risk	0.1	9.372649	1.706954	21.579966	-	-	-	-	-		

4)-2　二値データを用いた解析例

ii) Summary　グラフ



4)-2　二値データを用いた解析例

iii) Recommended Model (Log-Logistic Model) 結果表

Return to Summary

User Input

Info	
Model	frequentist Log-Logistic v1.0
Dataset Name	DataSet Name2
User notes	[Add user notes here]
Dose-Response Model	P[dose] = g+(1-g)/[1+exp(-a-b*Log(dose))]

Model Options	
Risk Type	Extra Risk
BMR	0.1
Confidence Level	0.95
Background	Estimated

Model Data	
Dependent Variable	[Dose]
Independent Variable	[Incidence]
Total # of Observatio	5

Model Results

Benchmark Dose	
BMD	4.09014385
BMDL	2.168674346
BMDU	28.10301546
AIC	92.52906185
P-value	0.121338576
D.O.F.	3
Chi^2	5.807920693

Model Parameters	
# of Parameters	3
Variable	Estimate
g	0.062324255
a	-3.605804718
b	1

Goodness of Fit

Dose	Estimated Probability	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0	0.062324255	1.246485107	0	20	-1.152968
0.5	0.07488983	1.348016947	2	18	0.5838374
3.5	0.143737297	2.731008641	5	19	1.4837741
25	0.44157361	8.831472203	6	20	-1.275008
50	0.602389778	10.84301601	12	18	0.5572159

Analysis of Deviance

Model	Log Likelihood	# of Parameters	Deviance	Test d.f.	P Value
Full Model	-40.90386726	0	-	-	-
Fitted Model	-44.26453092	2	6.72132732	3	0.0813309
Reduced Model	-54.75174214	1	27.6957497	4	<0.0001

4)-2　二値データを用いた解析例

iv) Recommended Model (Log-Logistic Model) グラフ

4)-2　二値データを用いた解析例

v) モデル平均化　結果表

Return to Summary

User Input

Info	
Model	Bayesian Model Averaging v1.0
Dataset Name	DataSet Name2
User notes	[Add user notes here]

Model Options	
Risk Type	Extra Risk
BMR	0.1
Confidence Level	0.95
Background	Estimated

Model Data	
Dependent Variable	[Dose]
Independent Variable	[Incidence]
Total # of Observatio	5

Model Results

Benchmark Dose	
BMD	9.372649307
BMDL	1.706954464
BMDU	21.57996595

MA - Individual Models				
Model	Posterior Probability	BMD	BMDL	BMDU
Dichotomous Hill	0.043073552	3.143270314	0.33809959	22.82603
Gamma	0.047596345	8.319187164	2.05629691	18.62505
Logistic	0.11904467	12.99547851	9.65410173	18.64739
Log-Logistic	0.175543492	8.157943934	0.65188962	24.10342
Log-Probit	0.042928624	19.01864111	6.663315	29.30435
Multistage	0.077159125	7.395938784	4.74263765	11.76821
Probit	0.12748241	12.10353151	9.11771283	17.08016
Quantal Linear	0.282798795	6.334196776	4.12247516	10.95112
Weibull	0.084372987	13.52066994	2.6638262	25.62942

3.2 PROAST (RIVM)

3.2.1 名称及びバージョン

最新バージョン：PROAST version 65.5 (2019 年 2 月末時点現在)[50]

3.2.2 PROAST の概要

(1) 概要

PROAST は、オランダ国立公衆衛生環境研究所 (RIVM) によって開発された用量反応データを統計解析するためのソフトウェアである。

PROAST には R パッケージと web 版のアプリケーション[51]がある。さらに、R パッケージには Menu バージョンと GUI (グラフィカルユーザーインターフェイス) バージョンの 2 つが収載されている。

Web 版のアプリケーションは PROAST 65.2 が使用されている。web 版のアプリケーションは、R パッケージのすべての機能が含まれるわけではないが、コンピュータへの R や R パッケージ等のインストールが不要であり、毒性データの基本的な用量反応解析を実行できるため、PROAST をすぐに利用したい場合に有用である。Web 版のアプリケーションのマニュアル「PROAST MANUAL WebApp」が RIVM のホームページからダウンロードできる。本調査ではより新しいバージョンであり、多くの機能を有する R パッケージを対象とする。

GUI バージョンは、version 38.9 から収載され、操作性が改善されたものである。GUI バージョンはユーザーフレンドリーであるが、詳細な解析には、解析のオプションが多い Menu バージョンが適しており、利用の目的によって使い分ける必要がある。

(2) 主要な機能

(2)-1 解析可能なデータタイプ及び使用される数理モデル

PROAST の主要な機能として用量反応モデリング、ヒト健康リスク評価のための BMD 導出、生態毒性リスク評価のための影響を及ぼす可能性のある濃度の導出がある。

PROAST (Menu バージョン又は GUI バージョン) に用量反応データを入力し、数理モデルをフィッティングさせることにより用量反応曲線が推定される。GUI バージョンで解析可能なデータセットは連続値データ (要約、個体) 及び二値データであり、Menu バージョンでは上記に加え順序カテゴリーデータ、クラスター化したデータの解析が可能である。

PROAST に収載されている数理モデルを表 3.2-1 に示す。連続値データで利用する数理

---

[50] https://www.rivm.nl/documenten/proast655

[51] Web 版のアプリケーション https://proastweb.rivm.nl/

モデルは指数分布 (Exp) モデル及び Hill モデルであり、二値データでは Logistic、Probit、Log-logistic、Log-Probit、Weibull、Gammma、Two-stage である。さらに二値データでは Latent variable models (LVMs、潜在変数モデル) も利用可能である。Menu バージョンでは上記の数理モデルのセットを用いた自動解析のほか、単一モデルによる解析が可能である。

表 3.2-1　PROAST に収載されている数理モデル

数理モデル	式
Null	$y = a$
Full	$y = \text{group mean}$
Logistic	$y = \dfrac{1}{1 + \exp(-a - bx)}$
Probit	$y = pnorm((x - a) \cdot b)$
Log-logistic	$y = a + \dfrac{1 - a}{1 + \exp\left(c \cdot \log\left(\frac{b}{x}\right)\right)}$
Log-probit	$y = a + (1 - a) \cdot pnorm\left(c \cdot \log\left(\frac{x}{b}\right)\right)$
Weibull	$y = a + (1 - a)\left(1 - \exp\left(-\left(\frac{x}{b}\right)^c\right)\right)$
Gamma	$y = pgamma(bx; c)$
Two-stage	$y = a + (1 - a)\left(1 - \exp\left(-\frac{x}{b} - c\left(\frac{x}{b}\right)^2\right)\right)$
Exp model 3	$y = a \cdot \exp(bx^d)$
Exp model 5	$y = a \cdot (c - (c - 1)\exp(-bx^d))$
Hill model 3	$y = a \cdot \left(1 - \dfrac{x^d}{b^d + x^d}\right)$

数理モデル	式
Hill model 5	$y = a \cdot \left(1 + (c-1)\frac{x^d}{b^d + x^d}\right)$

(2)-2　BMR の設定

BMR は、Menu バージョンでは任意の値を入力することができ、GUI バージョンではデフォルト値による予測がおこなわれる。BMR のデフォルト値は連続値データでは 5% (入力値としては 0.05) であり、これは生物学的な影響に関する測定値がバックグラウンド反応に比して平均値で 5%変化したことを意味する。連続値データでは、同一用量に対する反応量の分布が対数正規分布であると仮定する。二値データの BMR のデフォルト値は extra risk (過剰リスク) 10% (入力値としては 0.1)であり、Menu バージョンでは additional risk (追加リスク) も選択可能である。

(2)-3　モデリング結果の評価と信頼区間の決定

モデリング結果の評価は、デフォルトは AIC に基づき、AIC 間の 2 単位差を臨界値と見なしている (ユーザーによる変更が可能)。Menu バージョンでは AIC の他に対数尤度も選択できる。信頼区間の決定にはプロファイル尤度法又はブートストラップ法 (Menu バージョンのみ) が用いられる。ブートストラップの反復回数は任意の値を入力する必要がある (Menu バージョンのマニュアルには、200 回で合理的かつ正確な回答が得られるとの記載がある)。

(2)-4　Menu バージョンと GUI バージョンの機能の違い

Menu バージョンでのみ利用できる機能について以下に示す。

- 順序カテゴリーデータ、クラスター化したデータの解析
- 収載された数理モデルのセットを用いる自動解析に加え、単一モデルを用いる解析が可能
- 数理モデルのフィッティングの確認に、AIC に加え対数尤度を選択可能
- 数理モデルの形状パラメータに共変量を含めることが可能
- (異なるパラメータに関連する) 複数の共変量を含めることが可能
- 連続値データ応答変数に関して他の変換方法を選択可能 (平方根変換又は変換しない)
- 多数のエンドポイントを一度に解析することが可能

・対照群に対する投与群のペアワイズ比較
・パラメータの初期値の調整
・パラメータの制限の調整
・数理モデル内で共変量以外の別の因子を使用し異なるマークでプロットする
・定量下限を左側打ち切り値と設定するのと同様に、データ上限として右側打ち切り値を設定できる
・x 及び y 軸のデータに誤差/変動がある場合、二乗和ではなく積の合計を最小化する
・推定するパラメータ数が多い場合は計算時間を短縮するため、フィッティングアルゴリズムの条件を緩和する
・近似モデルの任意のパラメータに対する信頼区間を計算するためのオプション
・RPF (相対力価係数) 又は同等のパラメータに対する信頼区間を導出するためのオプション
・結合データに数理モデルをフィッティングさせる際に、全用量範囲にわたり用量追加がある場合とない場合を明確にする
・時間の関数として反応を分析し (例：体重) 、用量反応解析でその曲線を特徴付けるパラメータ (例：成長曲線) を選択する
・サブグループ毎に、フィッティングさせた用量反応曲線をプロット
・異なるサブグループにおける用量反応曲線を、同じバックグラウンド反応量にスケーリングしたプロットの作成
・ブートストラップによる BMD の信頼区間の計算

(3) 旧バージョンからの変更点

PROAST の旧バージョンからの重要な変更点としては以下の 2 点である。

・選択又は許容される数理モデルは、(尤度比検定を用いた) 対数尤度ではなく、AIC に基づいている。現時点で EFSA は、PROAST のデフォルト値でもある AIC 間の 2 単位差を臨界値と見なしている。PROAST の Menu バージョンでは、本臨界値を変更することが可能である。
・(連続値データの場合) ネストした指数分布モデル又は Hill モデルから「最小」モデルを選定する方法が取り下げられた。代わりに、2 つの数理モデル (モデル 3 及び 5、表 3.2-1 参照) のみが考慮され、AIC の値が小さい数理モデルが、BMD の信頼区間を計算するための数理モデルとして選択される。

(4) BMDS との相違点

PROAST のマニュアルによると、PROAST は EPA が開発した BMDS ソフトウェアと一致させることを目的としている。一方で、マニュアルに記載された PROAST と BMDS との重要な違いは、以下の通りである。

・同一用量に対する反応量の分布について、BMDS は正規分布を連続値データのデフォルトとして用い[52]、PROAST は対数正規分布をデフォルトとして用いる。
・BMDS は大半の非連続データ用の数理モデルで形状パラメータの値に制限を課すのに対し、PROAST は制限しない。

[52] BMDS2.7 までは Exponential model のみ対数正規分布の仮定を選択できたが、最新の BMDS3.1 では、連続値データの解析に用いる全ての数理モデルについて、同一用量に対する反応量分布の仮定条件として対数正規分布を選択できる機能が追加された。

3.2.3　利用方法に関する情報

(1)　セットアップ方法

PROAST の R パッケージを RIVM のホームページからダウンロードする[53]。

(2)　操作の流れ

PROAST のプログラムは R 言語による解析であるため、解析を実施する前に、統計解析ソフトの R (又は S-Plus) をインストールする必要がある。R ソフトウェアは無料でダウンロードできる[54]。

数理モデルセットをフィッティングさせる基本的な解析の流れは、Menu バージョンと GUI バージョンで共通である。

まず、PROAST を起動し、データファイルを呼び出す。続いて、データタイプの指定、数理モデルの選択 (セット/単一モデル) を行う。その後、各変数、共変量、BMR の値を指定し、数理モデルのフィッティング、モデリング結果の出力を行う。

(2)-1　GUI バージョン

GUI バージョンの操作については、PROAST の GUI マニュアルに詳細が記載されている。

解析できるデータタイプは、連続値データ、二値データであり、ネストしたデータ (発生毒性試験における同腹効果等) も解析可能である。

連続値データを用いる解析では、指数分布モデルと Hill モデルで解析が実行される。

二値データを用いる解析では、EFSA が推奨する 7 つの数理モデルと、2 つの Latent variable models (LVMs) (潜在変数モデル) による解析が解析可能である。

1)　データファイルの作成

解析に用いるデータファイルを作成する (図 3.2-1)。データはエクセル形式で作成し、テキスト形式 (タブ区切り) に変換する。列は、用量、反応量及びその他の関連因子で構成される。行は、個々の動物 (又はその他の試験単位) のデータ、又は用量群毎の要約データである。要約データの場合は、列に群の個体数の情報が必要である。連続値データでかつ要約データの場合は、用量群毎の平均値と標準偏差 (SD) (又は標準誤差 (SEM)) の情報が必要となる。

---

[53] https://www.rivm.nl/documenten/proast655 (2019 年 1 月現在)

[54] www.cran.r-project.org

sample data_Continuous - メモ帳

ファイル(F)　編集(E)　書式(O)　表示(V)　ヘルプ(H)

dose	sex	mean.bw	sd.bw	n.bw
0	1	704	124.7	33
0.5	1	739	140.5	35
3.5	1	742	97.7	40
25	1	646	119.4	41
50	1	572	97	49
0	2	496	105.7	37
0.5	2	477	132.6	33
3.5	2	480	106.8	32
25	2	402	106.8	27
50	2	361	81.1	20

図 3.2-1　解析するデータファイルの一例 (連続値データ (要約))

2)　PROAST GUI の起動

ダウンロードした R ソフトウェアを開くと、Console ウィンドウが立ち上がる。同ウィンドウのパッケージタブから PROAST パッケージをロードした後 (図 3.2-2)、Console ウィンドウにコマンド「> g.proast()」を入力すると PROAST GUI が表示される (図 3.2-3)。PROAST GUI は R ウィンドウとは独立して配置され、いつでもアクセスできるようになっている。その後の作業は基本的に PROAST GUI 画面上で操作する。

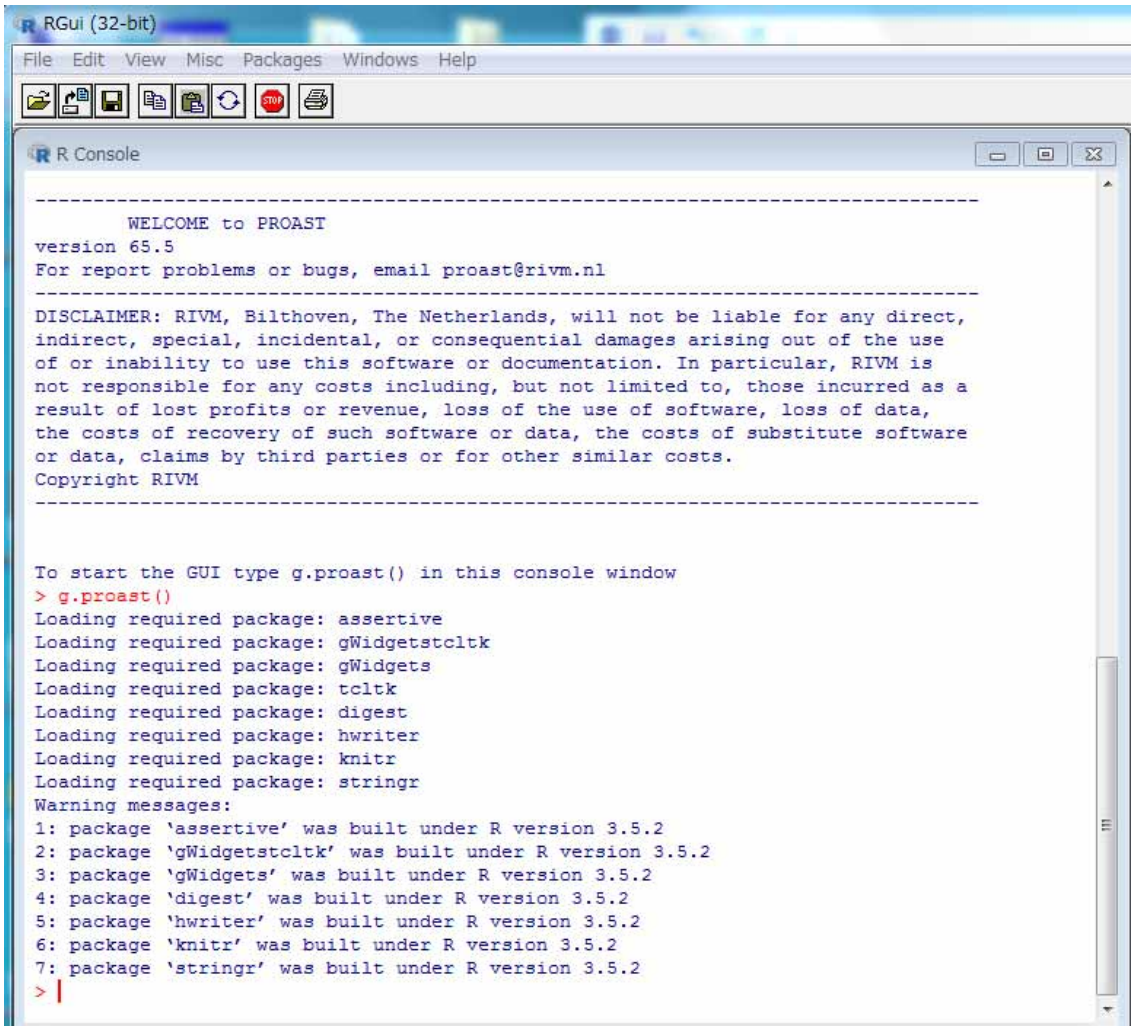


図 3.2-2　PROAST パッケージの呼び出し

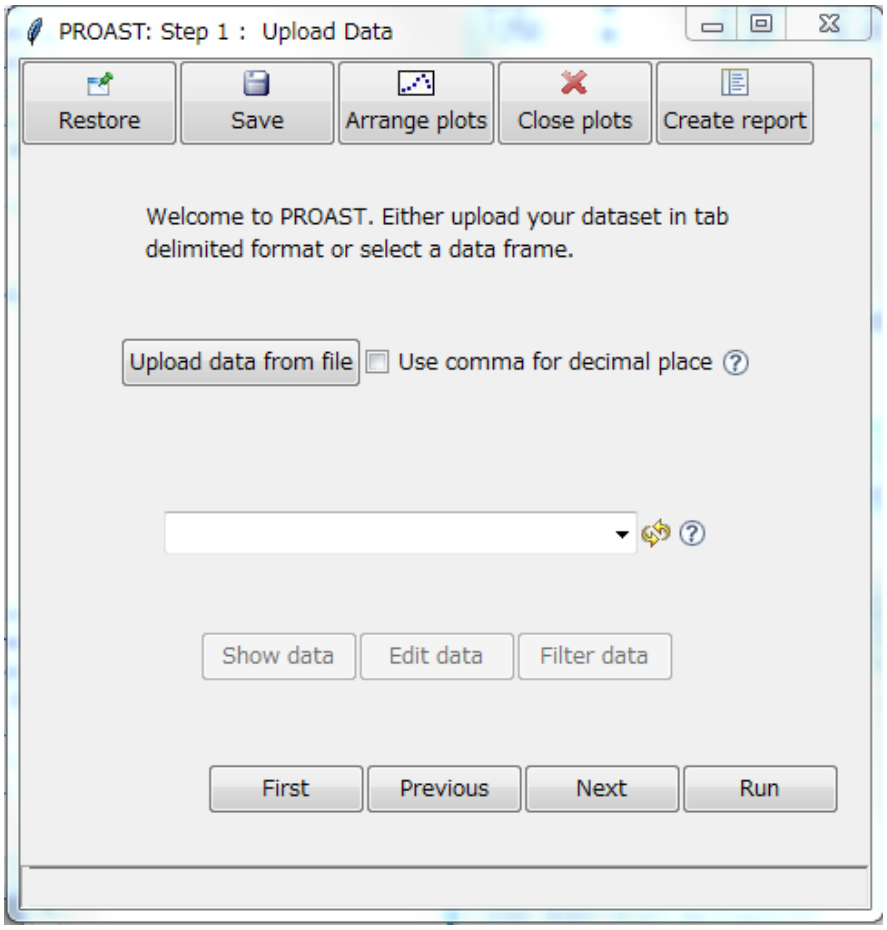


図 3.2-3　PROAST GUI の画面

3)　データセットの呼び出しと解析の設定

「upload data from file」を選択し 1) で作成したデータファイルをアップロードする。「show data」をクリックするとデータが確認できる。PROAST GUI の画面に従い、データの種類 (二値データ/連続値データ、個体データ/要約データ、同腹効果の有無) を選択し、解析データ (データのタイプ、標準偏差 (SD)/標準誤差 (SEM) (要約データの場合)、個体数 (要約データの場合)、反応データ、共変量の有無等) の列を指定する。その後 BMR (デフォルト値は二値データの場合 10%、連続値データの場合 5%) を指定し数理モデルを選択する。「run」をクリックし解析を実行する。最終的なプロットのフォーマットを変更したい場合は、「Advanced plotting options」を選択する。

4)　モデリング結果の出力、記録

連続値データの場合は 2 つの数理モデ (Exponential model, Hill model) のフィッティングの結果がプロットとして表示される。各プロットの右側には表 3.2-2 に示す凡例が表示さ

れる。プロット上の印 (△) は各用量における反応量の幾何学平均を示す。水平方向の破線は BMR を表し、垂直方向の線は近似曲線の BMD を表す。

二値データの場合は 8 つの数理モデルのフィッティングの結果がプロットとして表示される。垂直方向のバーで示される範囲は、信頼区間を表す。また、共変量を設定した場合は、同一プロット内に複数の用量反応曲線が表示される。

レポートを作成する場合は、Create report を選択し、レポートを表示させる。モデリングの結果、出力される内容の例を、入力したデータセットと共に以下に示す。

4)-1 連続値データ (要約) を用いた解析例 (性別を共変量とした例)

- i) データセット
- ii) 表示されるプロット
- iii) Console ウィンドウに表示される結果
- iv) 出力レポート

4)-2 連続値データ (個体) を用いた解析例

- i) データセット
- ii) 表示されるプロット
- iii) Console ウィンドウに表示される結果
- iv) 出力レポート

4)-3 二値データを用いた解析例

- i) データセット
- ii) 表示されるプロット
- iii) Console ウィンドウに表示される結果
- iv) 出力レポート

1

2 **表 3.2-2　連続値データ (要約及び個体) で出力されるプロットの凡例**

凡例	内容
version	PROAST のバージョン
loglik	最良のフィッティングに関連する対数尤度の値
var	群内の分散 (自然対数応答に関連)
a	近似モデルに従った a (background response (バックグラウンド反応)) の値
CED	臨界影響用量 (Critical Effect Dose) 又はそれと同等の、平均反応が指定パーセント変化する BMD
c	近似モデルによる c (maximum response) の値
d	近似モデルによる d (steepness) の値
CES	臨界影響サイズ (Critical Effect Size)。平均反応の変化率に対する BMR
CEDL	CED の信頼区間の下限値
CEDU	CED の信頼区間の上限値
b	近似モデルに従った b (background response (バックグラウンド反応)) の値
conv	近似アルゴリズムは収束したか？ 1 の場合は Yes、0 の場合は No
scaling factor on x	GUI バージョンでは常に 1 (Menu バージョンでのみこの値を調整可)
dtype	データタイプ
covariate	共変量として使用されたデータ

3

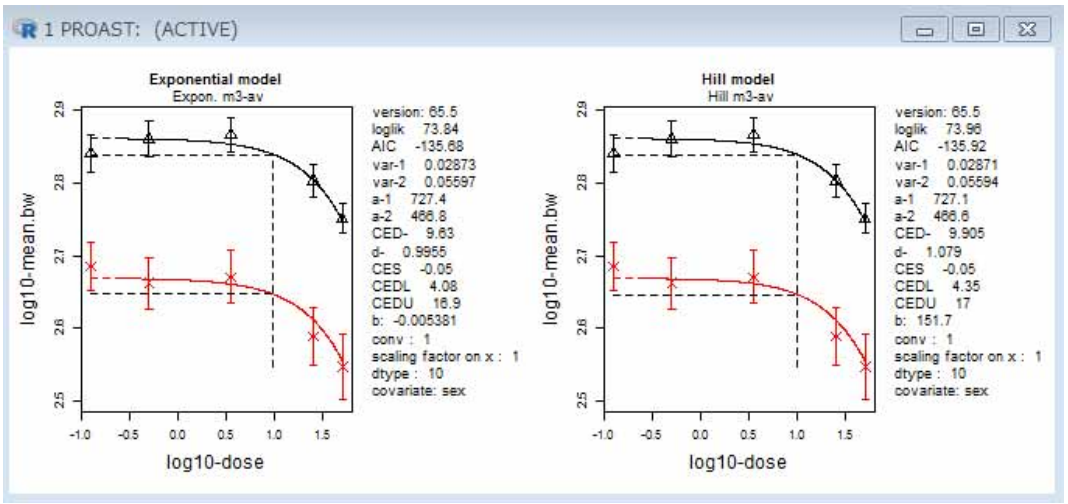
4)-1 連続値データ (要約) を用いた解析例

i) データセット

sample data_Continuous.txt

	dose	sex	mean.bw	sd.bw	n.bw
1	0	1	704	124.7	33
2	0.5	1	739	140.5	35
3	3.5	1	742	97.7	40
4	25	1	646	119.4	41
5	50	1	572	97	49
6	0	2	496	105.7	37
7	0.5	2	477	132.6	33
8	3.5	2	480	106.8	32
9	25	2	402	106.8	27
10	50	2	361	81.1	20

ii) 表示されるプロット



iii) Console ウィンドウに表示される結果

```
 -----------  CES =  0.05  ---------------------------------
The lowest BMDL and highest BMDU from exponential and Hill models are:
  covar.txt bmdl.lowest bmdu.highest
1       all        4.08           17
 ----------------------------------------------------
calculations started at: Wed Mar 13 13:47:10 2019
and ended at: Wed Mar 13 13:47:12 2019
------------------------- The analysis is complete. -------------------------
```

iv) 出力レポート

Benchmark dose analysis for continuous summary data0313.txt

This report was generated by `hayashi-tae` on `2019-03-13` using PROAST version `65.5` and `R version 3.5.1 (2018-07-02)`.

Dose

The dose variable was `'dose'`.

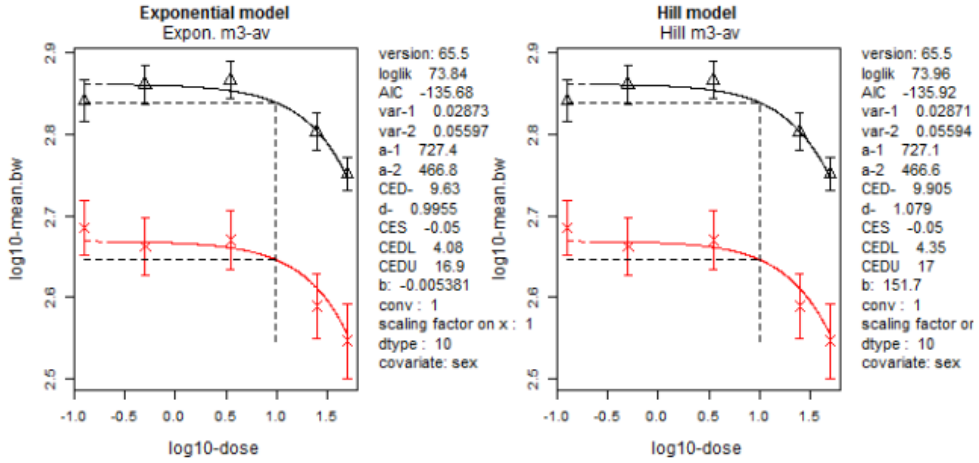
Response

The response variable was `'mean.bw'`.

Covariate

The covariate was 'sex' with levels '1', '2'.

Fitted Models



Exponential model

The chosen exponential model was `Expon. m3-av`.

Hill model

The chosen Hill model was `Hill m3-av`.

Benchmark dose

	Covariate	Lowest BMDL	Highest BMDU
1	All subgroups	4.08	17

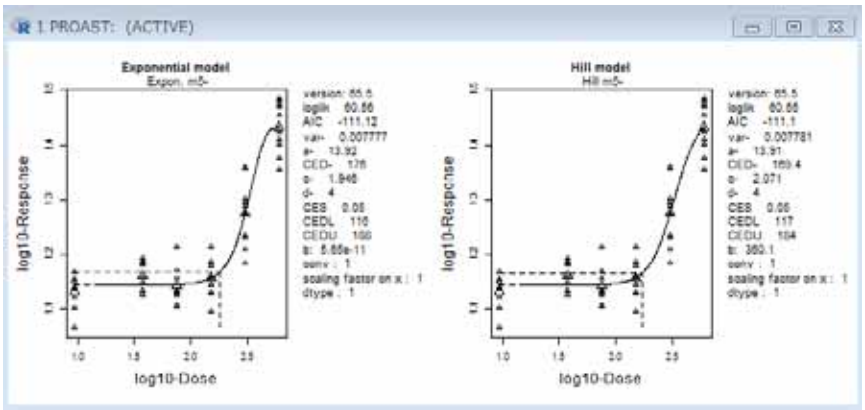
4)-2 連続値データ (個体) を用いた解析例

i) データセット (一部)

sample.data_C...

	Dose	Response
1	0.0	14.71
2	0.0	13.19
3	0.0	14.11
4	0.0	14.12
5	0.0	13.80
6	0.0	11.59
7	0.0	12.65
8	0.0	14.21
9	0.0	13.69
10	0.0	13.21
11	37.5	15.22
12	37.5	14.07
13	37.5	15.18
14	37.5	15.31
15	37.5	15.61
16	37.5	14.38
17	37.5	14.10
18	37.5	13.38
19	37.5	14.08
20	37.5	13.60
21	75.0	14.03
22	75.0	12.75
23	75.0	13.34
24	75.0	12.81
25	75.0	13.35
26	75.0	16.32
27	75.0	14.80

ii) 表示されるプロット



iii) Console ウィンドウに表示される結果

```
-----------  CES =  0.05  ---------------------------------
The lowest BMDL and highest BMDU from exponential and Hill models are:
  covar.txt bmdl.lowest bmdu.highest
1       all         116          188
 ----------------------------------------------------
```

iv) 出力レポート

Benchmark dose analysis for sample.data_Continu_indiv.txt

This report was generated by hayashi-tae on 2019-03-13 using PROAST version 65.5 and R version 3.5.1 (2018-07-02).

Dose

The dose variable was 'Dose'.

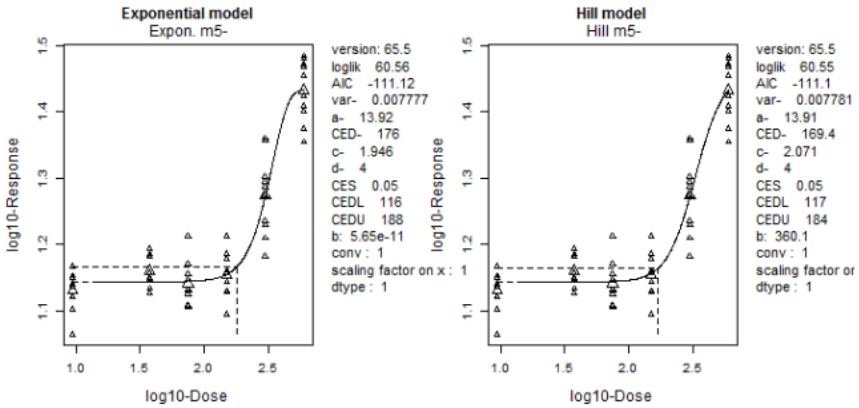
Response

The response variable was 'Response'.

Covariate

There was no covariate.

Fitted Models



Exponential model

The chosen exponential model was Expon. m5-.

Hill model

The chosen Hill model was Hill m5-.

Benchmark dose

	Covariate	Lowest BMDL	Highest BMDU
1	All data	116	188

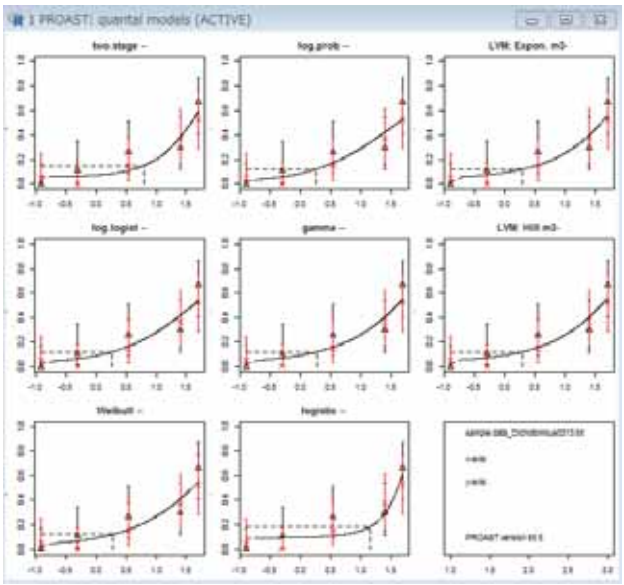
4)-3 二値データを用いた解析例

i) データセット

sample data_Dichotomous0313.txt

	dose	sex	response	group.size
1	0.0	1	0	20
2	0.5	1	2	18
3	3.5	1	5	19
4	25.0	1	6	20
5	50.0	1	12	18
6	0.0	2	1	20
7	0.5	2	0	19
8	3.5	2	3	20
9	25.0	2	7	19
10	50.0	2	10	19

ii) 表示されるプロット



iii) Console ウィンドウに表示される結果

```
                                                                    11
response
              model No.par  loglik    AIC accepted  BMDL BMDU  BMD conv
1              null      1 -105.72 213.44             NA   NA   NA
2              full      5  -82.05 174.10             NA   NA   NA
3         two.stage      3  -84.20 174.40       no    NA   NA  6.3  yes
4        log.logist      3  -83.14 172.28      yes 0.438 6.72  1.9  yes
5           Weibull      3  -83.03 172.06      yes 0.401 7.21  1.9  yes
6          log.prob      3  -83.15 172.30      yes 0.484 5.92  1.8  yes
7             gamma      3  -82.98 171.96      yes 0.352 7.00  1.9  yes
8          logistic      2  -85.66 175.32       no    NA   NA 14.0  yes
9            probit      2  -85.45 174.90       no    NA   NA 13.0  yes
10 LVM: Expon. m3-      3  -83.01 172.02      yes 0.670 8.34  2.0  yes
11   LVM: Hill m3-      3  -83.05 172.10      yes 0.491 8.16  2.0  yes
BMR: 0.1 extra risk
constraint: no
no litter effects
critical AIC value: 2
PROAST version: 65.5


             lowest BMDL    highest BMDU    nr. of models
response          0.352           8.34                6


calculations started at: Wed Mar 13 14:30:53 2019
and ended at: Wed Mar 13 14:30:57 2019
------------------------- The analysis is complete. -------------------------
```

iv) 出力レポート

Benchmark dose analysis for sample data_Dichotomous0313.txt

This report was generated by **hayashi-tae** on 2019-03-13 using PROAST version 65.5 and R version 3.5.1 (2018-07-02).

Dose

The dose variable was '**dose**'.

Response

The response variable was '**response**'.

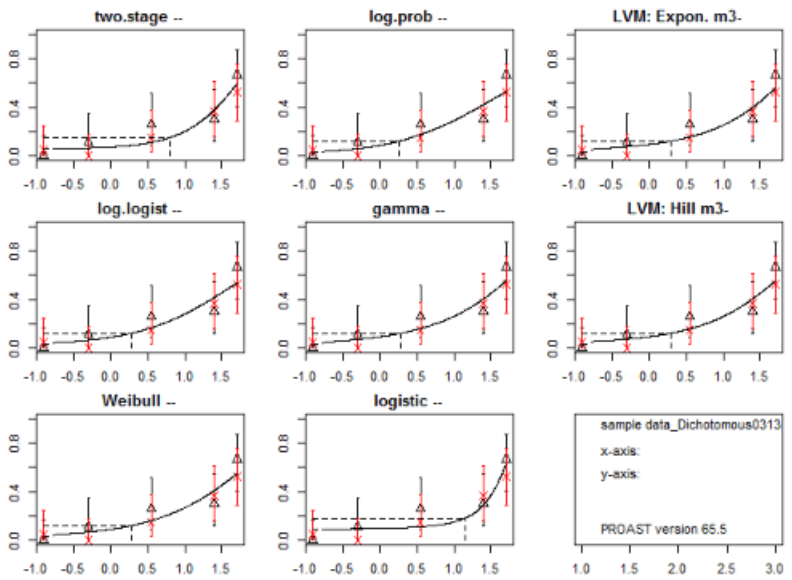
Covariate

The covariate was 'sex' with levels '1', '2'.

Fitted Models

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	sens.subgr	conv
null	1	-105.72	213.44						
full	10	-78.98	177.96						
two.stage	3	-84.20	174.40	no			6.3	--	yes
log.logist	3	-83.14	172.28	yes	0.438	6.72	1.9	--	yes
Weibull	3	-83.03	172.06	yes	0.401	7.21	1.9	--	yes
log.prob	3	-83.15	172.30	yes	0.484	5.92	1.8	--	yes
gamma	3	-82.98	171.96	yes	0.352	7.00	1.9	--	yes
logistic	2	-85.66	175.32	no			14.0	--	yes
LVM: Expon. m3-	3	-83.01	172.02	yes	0.670	8.34	2.0	1	yes
LVM: Hill m3-	3	-83.05	172.10	yes	0.491	8.16	2.0	1	yes

```
BMR: 0.1 extra risk
constraint: no
P-value GoF: 0.05
no litter effects
0
```



Benchmark dose

Lowest BMDL	Highest BMDU
0.352	8.34

(2)-2　Menu バージョン

Menu バージョンの操作については PROAST マニュアル (Menu バージョン) に詳細が記載されている。Menu バージョンでは、数理モデルのフィッティングを行う前に、図 3.2-4 の Change Setting (data specification) にある設定条件の設定ができる。また、メインメニュー (Main menu) からも設定可能である。

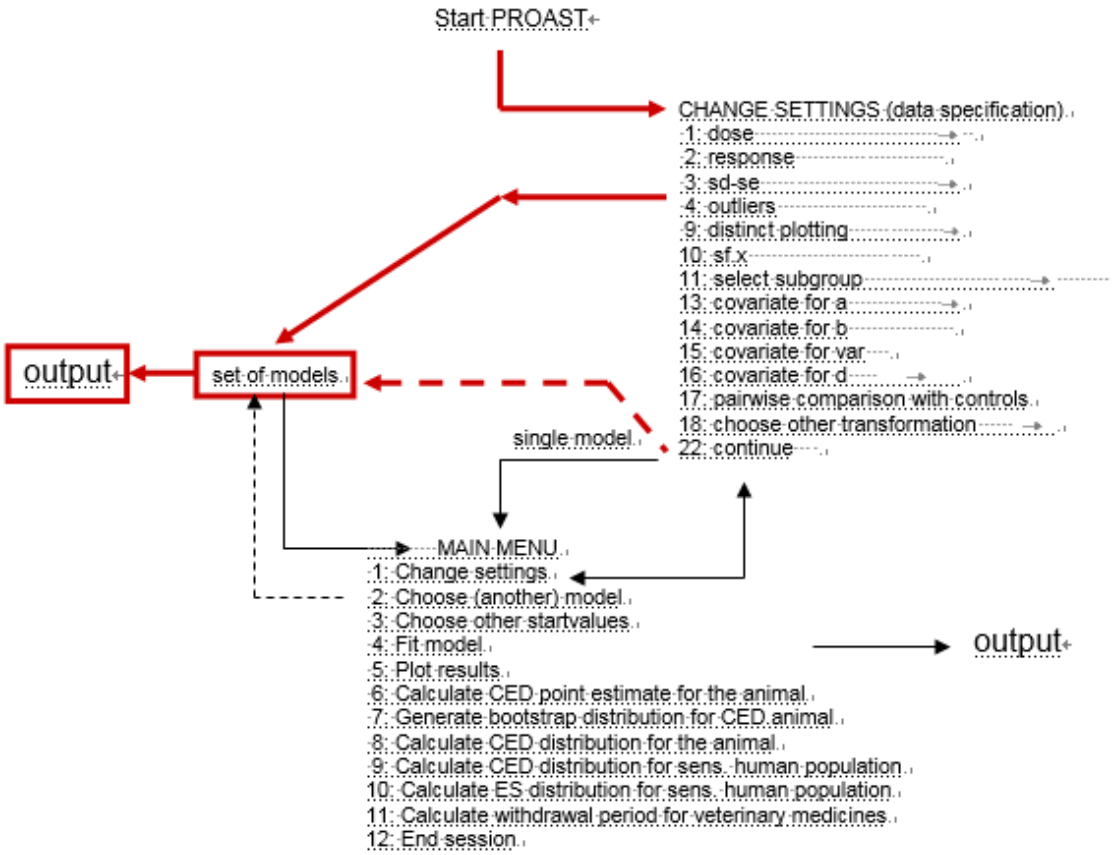


図3.2-4　Menuバージョンの解析の流れ
(PROASTマニュアル (Menuバージョン) より引用))

1) データファイルの作成

GUI バージョンと同様の方法でデータファイルを作成する。

2) データセットの呼び出し

R ソフトウェアを開くと、Console ウィンドウが立ち上がる。同ウィンドウのパッケージタブから PROAST パッケージをロードする (ここまでは GUI バージョンと同様)。

Menu バージョンは、Console ウィンドウ上にコマンドを入力することにより操作する。

まず、Console ウィンドウにコマンド「getwd()」を入力し、作業ディレクトリ[55]を表示させる。表示されたディレクトリが、解析に用いるデータセットを保存したディレクトリと異なる場合、解析に用いるデータセットを作業ディレクトリに移動する、又は、作業ディレクトリを変更する必要がある。作業ディレクトリを変更する場合は、R ウィンドウの左上隅にある「File」をクリックし、「Change dir ...」を選択し、データセットを保存したフォルダを参照する。参照が適切に行われたか否かは、再度コマンド「getwd()」を入力することにより確認できる。

Console ウィンドウにコマンド「1“データファイルのファイル名”.txt)」を入力し、ファイルを呼び出す (図 3.2-5)。呼び出しが可能なデータファイルについては Console ウィンドウにコマンド「ls()」を入力することで確認できる。なお、コマンド「f.proast()」に、解析結果のファイル名(「f.proast (,“解析結果のファイル名“)」) を入力することにより、過去に実施した解析結果を表示し、過去の解析を再開することも可能である。

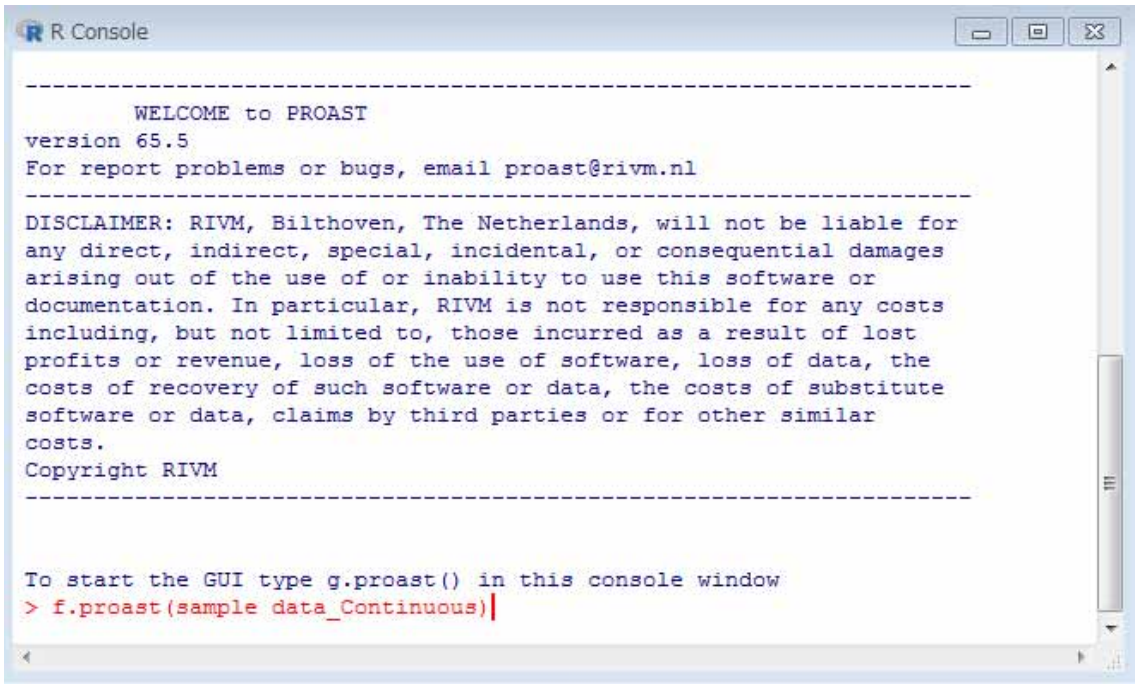


図 3.2-5　ファイルの呼び出し

[55]ファイルからデータを呼び出したり、解析結果をファイルで出力するコンピュータ上のフォルダのこと。

3) 解析の設定

データファイルを呼び出すと、基本的な解析条件の設定に関する質問が Console ウィンドウに順次表示される。解析を開始した際に表示される最初の質問は、以下の通りである。解析に用いるデータタイプを選択する。

What type of response data do you want to consider?

1: continuous, individual data
2: binary
3: ordinal
4: quantal
5: clustered continuous, individual data
6: clustered quantal
7: continuous, summary data
8: clustered continuous, summary data
9: quantal, CxT
10: other

データタイプの選択後は、PROAST からの質問に回答していく形で、基本的な解析条件の設定を行う (図 3.2-6)。連続値データ及び二値データの解析時に表示される基本的な解析条件を表 3.2-3 及び表 3.2-4 に示す。

また、Menu バージョンではそのほかにも、多岐にわたる解析条件の設定が「Change Settings」から可能である (図 3.2-7、表 3.2-5 及び表 3.2-6)。Change Settings は、基本的な解析条件の設定の過程やメインメニュー (Main menu) においてコマンド選択することで移行可能となる。Main menu の設定画面及び操作内容について図 3.2-8 及び表 3.2-7 に示す。

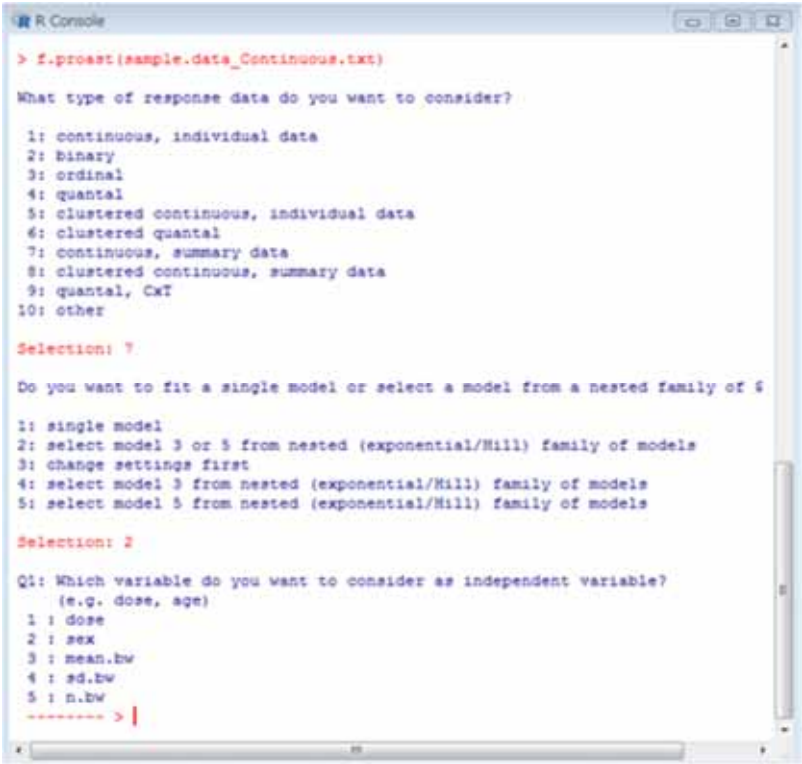


図 3.2-6　基本的な解析条件の設定画面

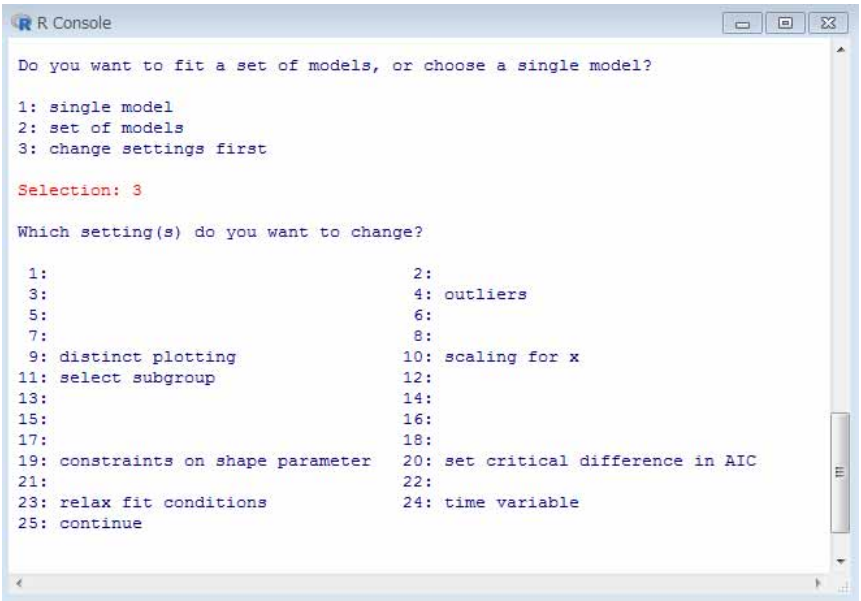


図 3.2-7　基本的な解析条件の設定の過程で **Change Settings** を選択した場合の解析条件の設定画面 **(**連続値データの例**)**

1 **表 3.2-3　連続値データにおける基本的な解析条件**

番号	設定項目	選択/入力項目
1	**データタイプの選択** (What type of response data do you want to consider?)	1: continuous, individual data、 2: binary、 3: ordinal、 4: quantal、 5: clustered continuous, individual data、 6: clustered quantal、 7: continuous, summary data、 8: clustered continuous, summary data、 9: quantal, CxT、10: other
2	**数理モデルの選択** (Do you want to fit a single model or select a model from a nested family of models?)　フィッティングさせる単一又は一連の数理モデルを選択できる。選択肢 1 (単一モデル) を選択することで、選択肢 2、4、5 と比べユーザーが解析を行う際の自由度と選択肢が増す。一連の数理モデルを一度にフィッティングさせる自動解析の方が速く作業できる。選択肢のうち 3 を選択すると、各種条件（表 3.2-5 参照）の変更ができる。	1: single model、2: select model 3 or 5 from nested (exponential/Hill) family of models、3: change settings first、4: select model 3 from nested (exponential/Hill) family of models、5: select model 5 from nested (exponential/Hill) family of models
3	**独立変数の指定** (Which variable do you want to consider as independent variable?)　独立変数、すなわち x 軸にプロットする変数の列を選択する。	該当項目の番号を選択する
4	**反応データの指定** (Give number(s) of the response(s) you want to analyse)	該当項目の番号を選択する
5	**分散値 (SD 又は SE) の指定** (要約データの場合) (Give number(s) of the variation statistic associated to these endpoints)	(要約データの場合)該当項目の番号を選択する
6	**群サイズの指定** (要約データの場合) (Give number(s) of the groups size associated to these endpoints)	(要約データの場合)該当項目の番号を選択する
7	**共変量の指定** (Give number of factor serving as potential covariate (e.g. sex))	(共変量がある場合は) 該当項目の番号を選択する
8	**BMR の入力** (Give value for CES (always positive))	任意の値を入力（5%であれば 0.05）

1

表 3.2-4　二値データにおける基本的な解析条件

番号	設定項目	選択/入力項目
1	**データタイプの選択** (What type of response data do you want to consider?)	1: continuous, individual data、2: binary、3: ordinal、4: quantal、5: clustered continuous, individual data、6: clustered quantal、7: continuous, summary data、 8: clustered continuous, summary data、9: quantal, CxT、10: other
2	**数理モデルの選択** (Do you want to fit a set of models, or choose a single model?) フィッティングさせる単一又は一連の数理モデルを選択できる。選択肢 1 (単一モデル) を選択することで、選択肢 2、4、5 と比べユーザーが解析を行う際の自由度と選択肢が増す。一連の数理モデルを一度にフィッティングさせる自動解析の方が速く作業できる。選択肢のうち 3 を選択すると、各種条件（表 3.2-6 参照）の変更ができる。	1: single model、2: set of models、3: change settings first
3	**独立変数の指定** (Which variable do you want to consider as independent variable?) 独立変数、すなわち x 軸にプロットする変数の列を選択する。	該当項目の番号を選択する
4	**反応データの指定** (Which response(s) you want to analyse)	該当項目の番号を選択する
5	**群サイズの指定** (Enter column number(s) with the associated sample sizes)	該当項目の番号を選択する
6	**共変量の指定** (Give number of factor serving as potential covariate (e.g. sex))	(共変量がある場合は) 該当項目の番号を選択する
7	**BMR のタイプの指定** (What type of Benchmark response do you want to consider?) 過剰リスクの場合は 3 を選択	1: ED50、2: Additional risk, i.e. P[BMD] - P[0]、3: Extra risk, i.e. (P[BMD]-P[0])/(1-P[0])、4: CED for latent variable

番号	設定項目	選択/入力項目
8	**BMR の入力** (Give value for the BMR)	任意の値を入力 (10%であれば 0.1)
9	**モデル平均化の実施/非実施の指定** (Do you want to calculate the BMD confidence interval by model averaging?)	1: no、2: yes
10	**潜在変数モデルに関する指定（9 でモデル平均化の実施を選択した場合）** (Do you want to include the latent variable models in model averaging?)	1: no、2: yes
11	**ブートストラップ反復回数の設定（9 でモデル平均化の実施を選択した場合）** (give number of bootstrap runs for calculating BMD confidence interval (e.g. 200 or more)) モデル平均化で行われるブートストラップの反復回数を入力する。マニュアルでは、通常、200 回で合理的かつ正確な回答が得られるとされ、また、ブートストラップの反復回数が多いほど計算結果はより正確になるが、計算にはより多くの時間がかかるとされている。 一連の数理モデルを用いて通常通りフィッティングが行われた後、モデル平均化が開始される。平均化で得られたデータの新しいプロットが表示され、同プロットに、各ブートストラップによって得られたモデル平均化曲線を表す新しい破線で書かれた曲線が追加される。	任意の値を入力

1

1

表 3.2-5　連続値データの Change Settings から設定できる項目

番号	設定項目	内容
1	independent variable	ユーザーが独立変数、すなわち x 軸にプロットする変数とする変数の列を選択することができる。
2	response variable	解析の対象となる反応変数の列を選択する。
4	outliers	あるデータポイントが外れ値であり、解析に用いることが適切でない場合に、当該データポイントを除外することができる。
5	denominator	同じデータセットに含まれる体重のデータで除す必要のある臓器重量のデータがある場合などに利用できる。
6	detection limit	当該検出限界値を入力する。
7	small value	全ての反応データに追加する小さい値を入力することができる。
9	distinct plotting	データを分割して表示することができる。例として、データセットに性別のデータがある場合、これらのデータが体系的に異なるか否かを目視で判断するため、両者を別々にプロットできる。その他、異なるばく露期間や異なる化合物の間等でデータ比較する場合もある。
10	scaling factor on X	X 軸の数値 (用量) が入力した値 (scaling factor) で除される。例えば、1 を入力した場合、元の値が使用される。解析における数値上の問題を防ぐ上で、用量の値をスケール調整することが有用な場合がある。例えば、最大用量が 5,000 (mg/kg) であった場合、scaling factor1,000 を入力することで、解析時の最大用量の値を 5 (g/kg) とすることができる。
11	subgroup	データ分析に当たって制限（解析対照から除外）したい要因（subgroup）を指定できる。
13	covariate with respect to parameter a	モデルのフィッティングに当たりパラメータ a の共変量として含めたい因子について、表示されたリスト中の対応する番号を入力する。
14	covariate with respect to parameter b	モデルのフィッティングに当たりパラメータ b の共変量として含めたい因子について、表示されたリスト中の対応する番号を入力する。指定した共変量の各レベルに対して、異なるパラメータ b の値が推定される。
15	covariate with respect	モデルのフィッティングに当たりパラメータ ver の共変量として含めたい因子について、表示されたリスト中の対

	to parameter var	応する番号を入力する。指定した共変量の各レベルに対して、異なる分散パラメータの値が推定される。分散パラメータ（var）は、実測値の（自然）対数に関連する。
16	covariate with respect to parameter d*	パラメータ d が異なるサブグループ間で等しいと仮定可能かどうか調べる際に使用する場合がある。その場合は、用量反応（曲線）が、対数スケールで平行の位置関係にある。
17	covariate with respect to parameter c	特定の用途、例えば定数 c の仮定が合理的であるかを確認する等の場合において、パラメータ c に対する共変量を設定することが有用な場合がある。
18	pairwise comparison of dose groups	yes と回答することで、対照群に対する用量群のペアワイズ比較の結果が得られる。
19	other transformation	デフォルト (対数変換) から、無変換又は平方根変換を選択できる。
20	critical difference in AICs	EFSA で推奨する AIC の有意な差 (2 単位) を変更できる。
21	value for right censoring	反応変数の上限値としての右側打ち切り値を設定できる。
22	type of regression	x と y の両方でエラーが起こるデータには、二乗和よりも積和を最小化する方がより適切である。
23	relax fit conditions	多数のパラメータを推定する場合や、複数のサブグループの信頼区間を計算する場合、計算時間が長くなることがある。最適化アルゴリズム (R 関数の nlminb) において、より緩やかな条件を選択することにより、計算時間を削減できる。ただし、状況によってはフィッティング結果が不正確なものとなる場合がある。
24	time variable	2 つの独立変数 (CxT) とフィッティングさせたい場合、時間を表す列の番号を入力する。

*PROAST マニュアル (Menu バージョン) には通常、リスク評価者は変更しないと記載されている。

1 **表 3.2-6　二値データの Change Settings から設定できる項目***

番号	設定項目	内容
15	covariate with respect to parameter theta	パラメータ theta に関して共変量として働く因子の数を与える。
19	finite slope at zero	原点付近の傾きを制限し BMDS 計算結果と比較することが有用な場合がある。
20	critical difference in AICs among models	AIC の有意な差として 2 単位が推奨される。ただし、デフォルトの AIC 差がフィッティングさせたモデルにおいて許容できない場合は変更 (増加) できる。

2 *連続値データと共通の項目については表 3.2-5 を参照

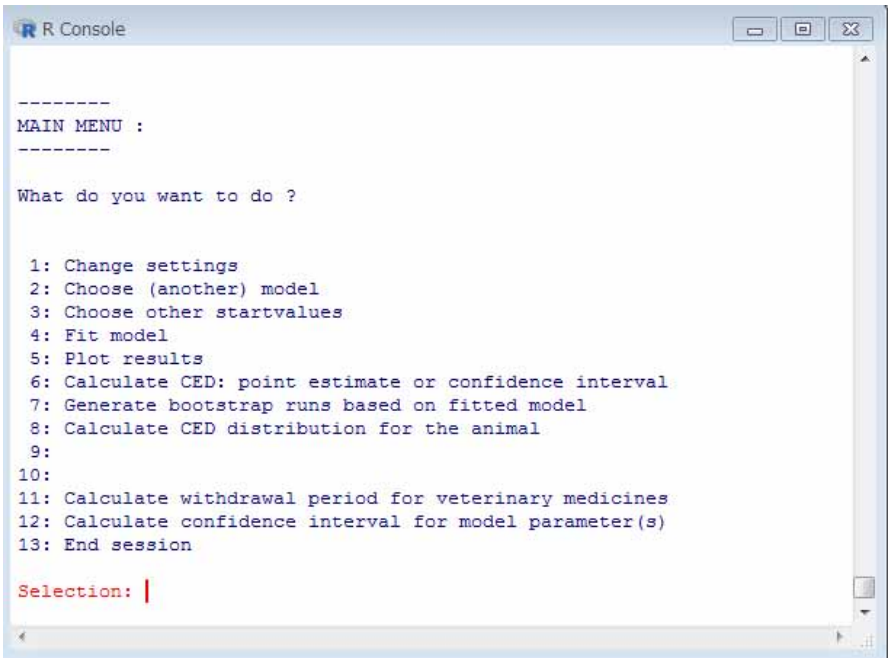


図 3.2-8　Main menu の解析の設定画面

表 3.2-7　Main menu における操作内容

操作*	内容
Option 1: Change settings	設定変更 (表 3.2-5 及び表 3.2-6 参照)
Option 2: Choose (another) model	フィッティングに用いる特定の数理モデルを指定する。 【連続値データ】 モデル 38 又は 39 を選択することにより、自動モデルフィッティングに進む 【二値データ、クラスター化したデータの場合】 フィッティングさせるモデルとして、単一の古典的モデル(classical models)もしくは単一の潜在変数モデル、又は一連のモデルセットを選択する (選択肢 3 は欠番)。 1: classical models 2: latent variable models 4: set of models 【順序カテゴリーデータ】 連続値データのモデルのリストからのサブセットである、31 モデルのリストが表示される
Option 3: Choose other startvalues	パラメータ推計を行う際の開始値を変更する。 フィッティングさせた数理モデルとデータとの一致が良好で

操作*	内容
	ない場合、推計開始時のパラメータの値を変更することにより、より良好な値が得られる可能性がある。
Option 4: Fit model	数理モデルのフィッティングを行う。
Option 5: Plot results	用量反応データとフィッティングさせた数理モデルのプロットの表示形式を変更する。設定項目は以下の通り。 【連続値データの場合】 1: x-y、2: log(x)-y、3: x-log(y)、4: log(x)-log(y)、5: sqrt(x)-y、6: sqrt(x)-log(y)、7: x-sqrt(y) 8: log(x)-sqrt(y)、9: qq-plot of residuals、10: residuals against dose、11: residuals against model prediction、12: change plot limits、13: shift datapoints at same dose、14: use current plot for identifying points、15: back to main menu 【二値データの場合】 1: y vs. x、2: y vs. log(x)、3: log(y) vs. x、4: log(y) vs. log(x)、5: arcsin.sqrt(y) vs. x、6: arcsin.sqrt(y) vs. log(x)、7: latent variable vs. x、8: latent variable vs. log-x、9: log(latent variable) vs. x、10: log(latent variable) vs. log-x、11: qqplot for betadistr、12: change plot limits、13: back to main menu
Option 6: Calculate BMD/CED point estimate or confidence interval	プロファイル尤度法に基づき BMD/CED 値の推定又は信頼区間の算出を行う。CED 及び CES (critical effect size) は以下の式により定義される。 $CES = \frac{f(CED) - f(0)}{f(0)} = \frac{f(CED)}{f(0)} - 1$
Option 7: Generate bootstrap runs based on fitted model	フィッティングした数理モデルに基づいてブートストラップを実行する。CED 周辺の不確実性分布を作成し定量化できる。CED 周辺の信頼区間を評価するための Option 6 (プロファイル尤度法) の代替法としても用いることができる。 クラスター化した連続値データの場合、CED の信頼区間をプロファイル尤度法で計算できないため、ブートストラップ法で評価する。
Option 8: Calculate CED distribution for the animal	ブートストラップ解析を実行後、ブートストラップ CED のヒストグラムを作成し、そのヒストグラムに基づいて動物試験の CED の信頼区間を推定できる。
Option 11: Calculate withdrawal period for	食肉中の動物用医薬品濃度の時間当たりの濃度減少率から休薬期間を計算するなど、特殊な用途で利用する場合の設定。

操作*	内容
veterinary medicines	その目的は、あるマトリクス中の濃度が、試験動物の 95%で参照値を下回る時点を、その 95%信頼区間とともに推計すること。
Option 12: Calculate confidence interval for model parameter(s)	プロファイル尤度法に基づき、数理モデルのフィッティングにおいて推定されたパラメータの信頼区間を計算できる。

* Option 9: Calculate CED distribution for sens.及び Option 10: Calculate ES distribution for sens. human population については現バージョンの解析画面では表示されない

4) モデリング結果の出力、記録

解析の設定が完了すると、解析が開始され計算過程と結果が表示される。モデリングの結果、出力される内容の例を、入力したデータセットと共に以下に示す。また、連続値データ及び二値データのプロットの右側に表示される凡例を表 3.2-8 及び表 3.2-9 に示す。

4)-1 連続値データ (要約) を用いた解析例 (性別を共変量とした例)

- i) データセット
- ii) 表示されるプロット
- iii) Console ウィンドウに表示される結果

4)-2 連続値データ (個体) を用いた解析例

- i) データセット
- ii) 表示されるプロット
- iii) Console ウィンドウに表示される結果

4)-3 二値データを用いた解析例

- i) データセット
- ii) 表示されるプロット
- iii) Console ウィンドウに表示される結果
- iv) モデル平均化に基づくブートストラップ曲線

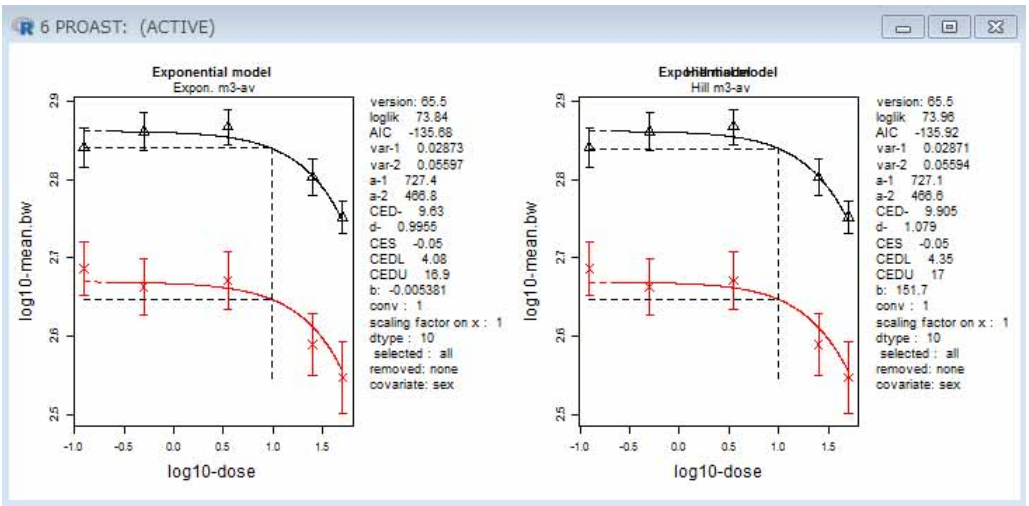
4)-1 連続値データ (要約) を用いた解析例

i) データセット

ファイル(F)　編集(E)　書式(O)　表示(V)　ヘルプ(H)

dose	sex	mean.bw	sd.bw	n
0	1	704	124.7	33
0.5	1	739	140.5	35
3.5	1	742	97.7	40
25	1	646	119.4	41
50	1	572	97	49
0	2	496	105.7	37
0.5	2	477	132.6	33
3.5	2	480	106.8	32
25	2	402	106.8	27
50	2	361	81.1	20

ii) 表示されるプロット



iii) Console ウィンドウに表示される結果

```
response:  mean.bw
ANALYSIS WITH EXPONENTIAL MODELS
model     converged       npar     loglik          aic
 full            1        11       67.63   -113.26
 full-v          1        12       77.28   -130.56
 null-v          1        3        -56.45          118.9
 null-av         1        4        29.21   -50.42
 Expon. m3-v     1        5        -32.07          74.14
 Expon. m3-av    1        6        73.84   -135.68
 Expon. m3-abv   1        7        74.46   -134.92
 Expon. m5-av    1        7        74.79   -135.58
 Expon. m5-abv   1        8        75.42   -134.84
---------------------------------------------------
Best model with covariates is: Expon. m3-av
However Expon. m5-av is a reasonable model as well
and so is Expon. m3-abv
and so is Expon. m5-abv
---------------------------------------------------

-----------------------------------------------------
selected model: Expon. m3-av
 estimate for  var-1 :  0.02873
  estimate for  var-2 :  0.05597
  estimate for  a-1 :  727.4
  estimate for  a-2 :  466.8
  estimate for  CED- :  9.63
  estimate for  d- :  0.9955
-----------------------------------------------------

 calculating confidence intervals ....

the CED (in orig. units) and the 90 % confidence interval is:
 9.6
 4.08
 16.9

response:  mean.bw
ANALYSIS WITH HILL MODELS
model     converged       npar     loglik          aic
 Hill m3-av      1        6        73.96   -135.92
 Hill m3-abv     1        7        74.61   -135.22
 Hill m5-av      1        7        74.78   -135.56
 Hill m5-abv     1        8        75.54   -135.08
---------------------------------------------------
Best model with covariates is: Hill m3-av
However Hill m5-av is a reasonable model as well
and so is Hill m3-abv
and so is Hill m5-abv
---------------------------------------------------

-----------------------------------------------------
selected model: Hill m3-av
 estimate for  var-1 :  0.02871
  estimate for  var-2 :  0.05594
  estimate for  a-1 :  727.1
  estimate for  a-2 :  466.6
  estimate for  CED- :  9.905
  estimate for  d- :  1.079
-----------------------------------------------------

 calculating confidence intervals ....

the CED (in orig. units) and the 90 % confidence interval is:
 9.9
 4.35
 17


 -----------  CES =  0.05  --------------------------------
The lowest BMDL and highest BMDU from exponential and Hill models are:
  covar.txt bmdl.lowest bmdu.highest
1       all        4.08          17
 ---------------------------------------------------- end of analysis for response:  mean.bw
```

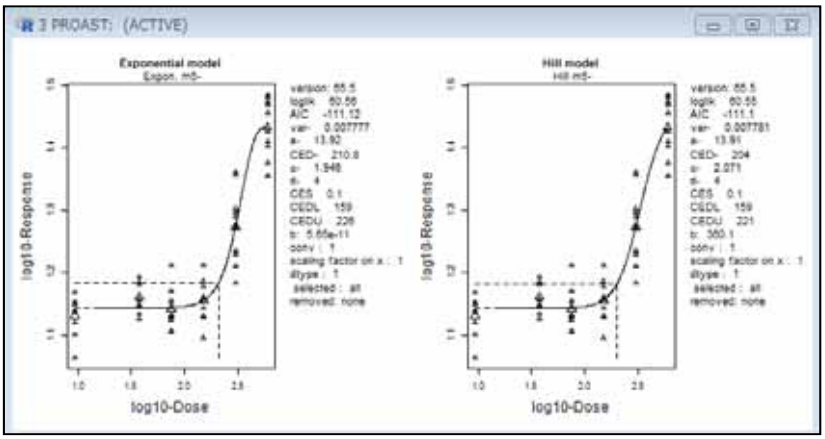
4)-2 連続値データ (個体) の表示例

i) データセット (一部分)

ファイル(F)　編集(E)

Dose	Response
0	14.71
0	13.19
0	14.11
0	14.12
0	13.8
0	11.59
0	12.65
0	14.21
0	13.69
0	13.21
37.5	15.22
37.5	14.07
37.5	15.18
37.5	15.31
37.5	15.61
37.5	14.38
37.5	14.1
37.5	13.38
37.5	14.08
37.5	13.6
75	14.03
75	12.75
75	13.34
75	12.81
75	13.35
75	16.32
75	14.8
75	14.3
75	13.53
75	13.54
150	15.36
150	15.06
150	14.35

ii) 表示されるプロット



iii)　Console ウィンドウに表示される結果

```
response:  Response
ANALYSIS WITH EXPONENTIAL MODELS
model     converged       npar    loglik          aic
 full             1       7       62.22   -110.44
 null-   1        2       -5.03   14.06
 Expon. m3-       1       4       56.94   -105.88
 Expon. m5-       1       5       60.56   -111.12
-------------------------------------------------------
selected model: Expon. m5-
 estimate for  var- :  0.007777
  estimate for  a- :  13.92
  estimate for  CED- :  176
  estimate for  c- :  1.946
  estimate for  d- :  4
-------------------------------------------------------

The Grubb outlier for this sample size is: 3.19966

No outliers detected

 calculating confidence intervals ....

the CED (in orig. units) and the 90 % confidence interval is:
 180
 116
 188


response:  Response
ANALYSIS WITH HILL MODELS
model     converged       npar    loglik          aic
 Hill m3-         1       4       56.07   -104.14
 Hill m5-         1       5       60.55   -111.1
-------------------------------------------------------
selected model: Hill m5-
 estimate for  var- :  0.007781
  estimate for  a- :  13.91
  estimate for  CED- :  169.4
  estimate for  c- :  2.071
  estimate for  d- :  4
-------------------------------------------------------

The Grubb outlier for this sample size is: 3.19966

No outliers detected

 calculating confidence intervals ....

the CED (in orig. units) and the 90 % confidence interval is:
 170
 117
 184


 -----------  CES =  0.05  ---------------------------------
The lowest BMDL and highest BMDU from exponential and Hill models are:

  covar.txt bmdl.lowest bmdu.highest
1       all         116          188
 ------------------------------------------------------ end of analysis for response:  Response
```

表 3.2-8　連続値データで出力されるプロットの凡例

凡例	内容
version	PROAST のバージョン
loglik	最良のフィッティングに関連する対数尤度の値
AIC	赤池情報量規準
var	標準偏差/標準誤差
a-f and a-m	雌雄のパラメータ a の値 (MLEs)
CED	臨界影響用量 (Critical Effect Dose)
d	近似モデルによる d (steepness) の値
CES	臨界影響サイズ (Critical Effect Size)
CEDL and CEDU	プロファイル尤度法により得られた CED の信頼区間の下限値 ブートストラップ法により得られた値の場合は CEDL.bt 及び CEDU.bt と表示される
b	近似モデルに従った b (background response (バックグラウンド反応)) の値
conv	近似アルゴリズムは収束したか？ 1 の場合は Yes、0 の場合は No
scaling factor on x	change settings 後に入力された値。データが分割された要因
dtype	データタイプ
selected	選択されたプラスレベル因子 (Factor plus levels that were selected)
removed	除外されたプラスレベル因子 (Factor plus levels that were removed)
covariate	共変量として使用された因子
fact1	パラメータ a に対する共変量として使用された因子
fact2	パラメータ b に対する共変量として使用された因子
fact3	パラメータ c に対する共変量として使用された因子
fact4	パラメータ d に対する共変量として使用された因子
fact5	パラメータ e に対する共変量として使用された因子

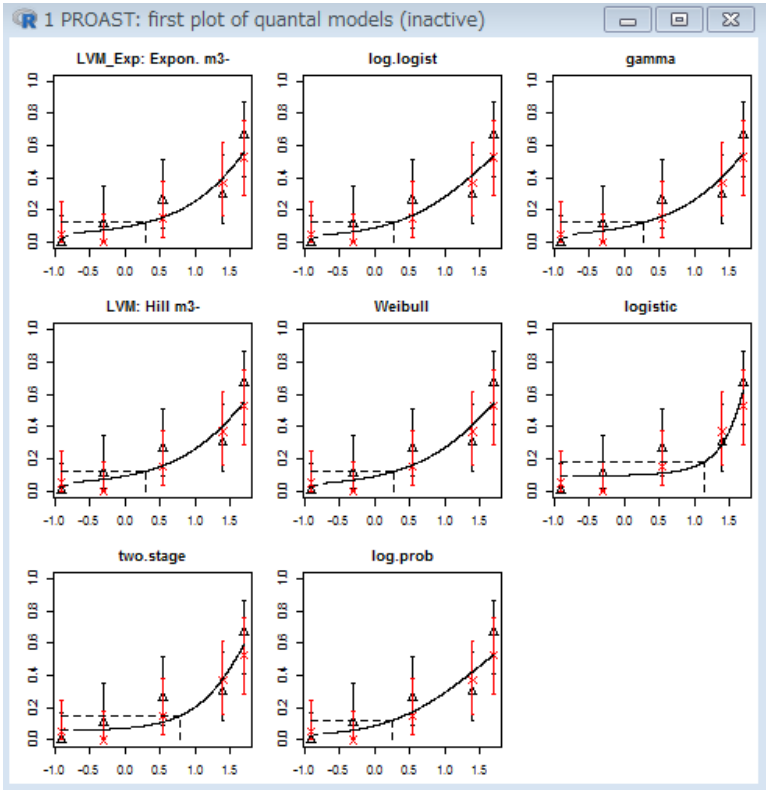
4)-3 二値データの表示例

i) データセット

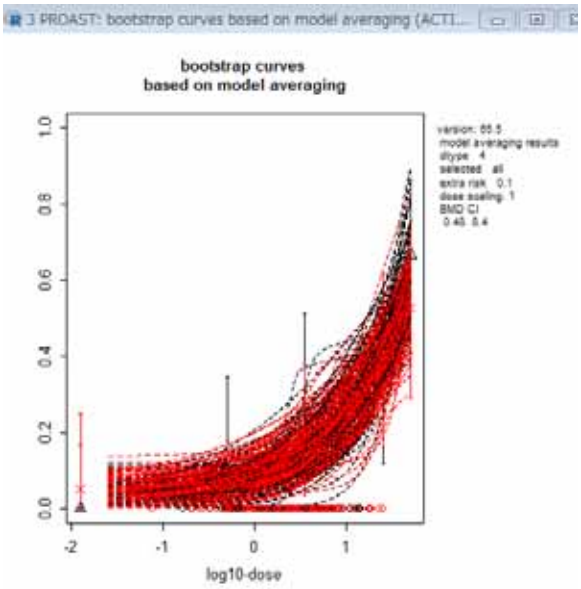
ファイル(F)　編集(E)　書式(O)　表示(V)　ヘルプ(H)

dose	sex	response	group.size
0	1	0	20
0.5	1	2	18
3.5	1	5	19
25	1	6	20
50	1	12	18
0	2	1	20
0.5	2	0	19
3.5	2	3	20
25	2	7	19
50	2	10	19

ii) 表示されるプロット



iii) モデル平均化に基づくブートストラップ曲線



iv) Console ウィンドウの結果表示 Console ウィンドウに表示される結果

```
Calculating BMD confidence intervals for all models

              model No.par  loglik    AIC accepted  BMDL BMDU  BMD sens.subgr conv
1              null      1 -105.72 213.44             NA   NA   NA
2              full     10  -78.98 177.96             NA   NA   NA
3         two.stage      3  -84.20 174.40         no  NA   NA  6.3              yes
4       log.logist       3  -83.14 172.28        yes 0.438 6.72  1.9              yes
5           Weibull      3  -83.03 172.06        yes 0.401 7.21  1.9              yes
6          log.prob      3  -83.15 172.30        yes 0.484 5.92  1.8              yes
7             gamma      3  -82.98 171.96        yes 0.352 7.00  1.9              yes
8          logistic      2  -85.66 175.32         no  NA   NA 14.0              yes
9  LVM: Expon. m3-       3  -83.01 172.02        yes 0.670 8.34  2.0           1  yes
10   LVM: Hill m3-       3  -83.05 172.10        yes 0.491 8.16  2.0           1  yes
BMR: 0.1 extra risk
constraint: no
no litter effects
critical AIC value: 2
PROAST version: 65.5

     lowest BMDL     highest BMDU     nr. of models
          0.352            8.34                 6

 The weights used in model averaging are:
        model weight
1  two.stage 0.0489
2 log.logist 0.1413
3    Weibull 0.1577
4   log.prob 0.1399
5      gamma 0.1658
6   logistic 0.0309
7        EXP 0.1609
8       HILL 0.1546
Calculating model-average BMD confidence interval, this may take some time ...
run   1  2  3  4  5  6  7  8  9  10  11  12  13  14  15  16  17  18  19  20  21$
ATTENTION: no convergence was reached for the following models:
 two.stage
  68  69  70  71  72  73  74  75  76  77  78  79  80  81  82  83  84  85  86  8$
ATTENTION: no convergence was reached for the following models:
 two.stage
  123  124  125  126  127  128  129  130  131  132  133  134  135  136  137  13$
ATTENTION: no convergence was reached for the following models:
 two.stage
  157  158  159  160  161  162  163  164  165  166  167  168  169  170  171  17$

duration of bootstrap calculations:
[1] "Wed Mar 13 17:01:59 2019"
[1] "Wed Mar 13 17:12:01 2019"

The model-average BMD confidence interval is:
  subgroup Vlower.ma Vupper.ma
1        1     0.476      8.36
2        2     0.486      9.05
```

表 3.2-9　二値データで出力されるプロットの凡例

凡例	内容
version	PROAST のバージョン
model	A: 古典的モデル (classical models) B: 潜在変数モデル モデル平均化の結果
dtype	データタイプ
ces.ans	BMR のタイプ (50%有効量 (ED50)、追加リスク (additional risk) 過剰リスク (extra risk))
dose scaling	用量単位
BMD	ベンチマークドーズ
CI	信頼区間

3.3 Benchmark Dose Modelling (Efsa)

3.3.1 名称及びバージョン

BMD 分析用の EFSA Web ツール

(基礎となる計算は R-package PROAST ver. 66.24 で実行 (2019 年 3 月 12 日時点))

3.3.2 Benchmark Dose Modelling の概要

(1) 概要

Benchmark Dose Modelling は、EFSA、RIVM と OpenAnalytics の共同プロジェクトにより作成され 2017 年から公開された無償の web アプリケーションである (https://shiny-efsa.openanalytics.eu/app/bmd)。利用に際しては、利用者の EFSA アカウントを作成する必要がある。アカウントは EFSA ShinyProxy に必要事項を入力、登録することにより作成できる。

(2) 主要な機能

(2)-1 利用可能なデータ及び使用される数理モデル

主要な機能としては、連続値データ (要約、個体)、二値データ、2 進データ、順序カテゴリーデータを対象とした BMDL、BMDU、BMD の算出であり、BMDL の計算は PROAST を使用している (3.2 PROAST 参照)。モデル平均化については、ver.65.7 では MADr-BMD (Wheeler & Bailer (2007)) と同様に二値データに対してのみ対応していたが、現時点 (2019 年 3 月) の ver. 66.24 では、連続値データ、二値データ及び 2 進データに対応している (順序カテゴリーデータは未対応)。

収載されている数理モデルを表 3.3-1 に示す。

表 3.3-1　Benchmark Dose Modelling に収載されている数理モデル

モデル	パラメータ数	式	データ			
			連続値	二値	2進	順序カテゴリー
Null	1	$y = a$	○	○	○	○
Full	no. of groups	$y = \text{group mean}$	○	○	○	○
Logistic	2	$y = \frac{1}{1 + \exp(-a - bx)}$		○	○	
Probit	2	$y = pnorm((x - a) \cdot b)$		○	○	
Log-logistic	3	$y = a + \frac{1 - a}{1 + \exp\left(c \cdot \log\left(\frac{b}{x}\right)\right)}$		○	○	
Log-probit	3	$y = a + (1 - a) \cdot pnorm\left(c \cdot \log\left(\frac{x}{b}\right)\right)$		○	○	
Weibull	3	$y = a + (1 - a)\left(1 - \exp\left(-\left(\frac{x}{b}\right)^c\right)\right)$		○	○	
Gamma	3	$y = pgamma(bx; c)$		○	○	
Two-stage	3	$y = a + (1 - a)\left(1 - \exp\left(-\frac{x}{b} - c\left(\frac{x}{b}\right)^2\right)\right)$		○	○	
Exp model 3	3	$y = a \cdot \exp(bx^d)$	○	○	○	○
Exp model 5	4	$y = a \cdot (c - (c - 1)\exp(-bx^d))$	○	○	○	○
Hill model 3	3	$y = a \cdot \left(1 - \frac{x^d}{b^d + x^d}\right)$	○	○	○	○

モデル	パラメータ数	式	データ			
			連続値	二値	2進	順序カテゴリー
Hill model 5	4	$y = a \cdot \left(1 + (c-1)\frac{x^d}{b^d + x^d}\right)$	○	○	○	○
Inverse Exponential	4	$y = a \cdot (1 + (c-1)\exp(-bx^{-d}))$	○			○
Log-Normal Family	4	$y = a \cdot (1 + (c-1)\Phi(\ln b + d\ln x))$	○			○

(2)-2　BMR の設定

数理モデルのフィッティング及びパラメータ推定には頻度論に基づく統計学的アプローチ (すなわち最尤推定) が使用される。全ての数理モデルで BMD を計算後、AIC に基づいて AIC 間の 2 単位差を臨界値とし、すなわち最小の AIC に 2 を加えた数値以下の AIC を示す数理モデルが選択される (AIC ≤ AICMin + 2 の数理モデル)。AIC の臨界値はユーザーによる変更が可能であり、選択された数理モデルについてのみ BMDL、BMDU が算出される。なお、モデル平均化の場合は、全ての数理モデルが用いられ、AIC を基にした重み付けが行われる。連続値データについては同一用量に対する反応量分布を対数正規分布であると仮定している。

3.3.3　利用方法に関する情報

(1)　セットアップ方法

操作方法に関する資料 (操作マニュアル、ガイダンス等) として EFSA から公表されている「Manual for BMD Modeling」がある。また、本 web アプリケーション操作画面の右上にある About ボタンを押すことにより同マニュアルが表示され、印刷、ダウンロードすることができる。[56]

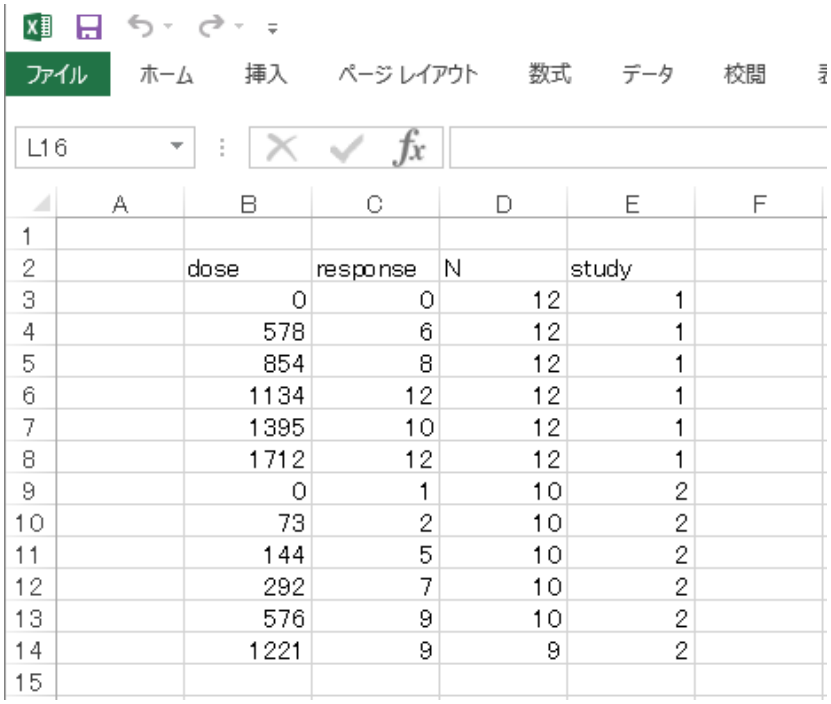
[56] https://shiny-efsa.openanalytics.eu/app/bmd

(2)　操作の流れ

操作の概要を以下に示す。

1)　データファイルの作成

エクセルで作成し、保存する際に CSV ファイル又はテキストファイルの形式を選択する (タブ区切り等) (図 3.3-1)。



	A	B	C	D	E	F
1						
2		dose	response	N	study	
3		0	0	12	1	
4		578	6	12	1	
5		854	8	12	1	
6		1134	12	12	1	
7		1395	10	12	1	
8		1712	12	12	1	
9		0	1	10	2	
10		73	2	10	2	
11		144	5	10	2	
12		292	7	10	2	
13		576	9	10	2	
14		1221	9	9	2	
15						

図 3.3-1　入力データの例

2)　Web アプリケーション

タブページを使用して、以下の項目を切り替えることができる (図 3.3-2)。

- Data (データ)：分析に使用するデータの指定
- Fit Models (数理モデルのフィッティング)：PROAST を使用して数理モデルをフィッティングし、可能な場合はモデル平均化を実行
- Advanced Plotting: 最終的なプロットのフォーマットの変更

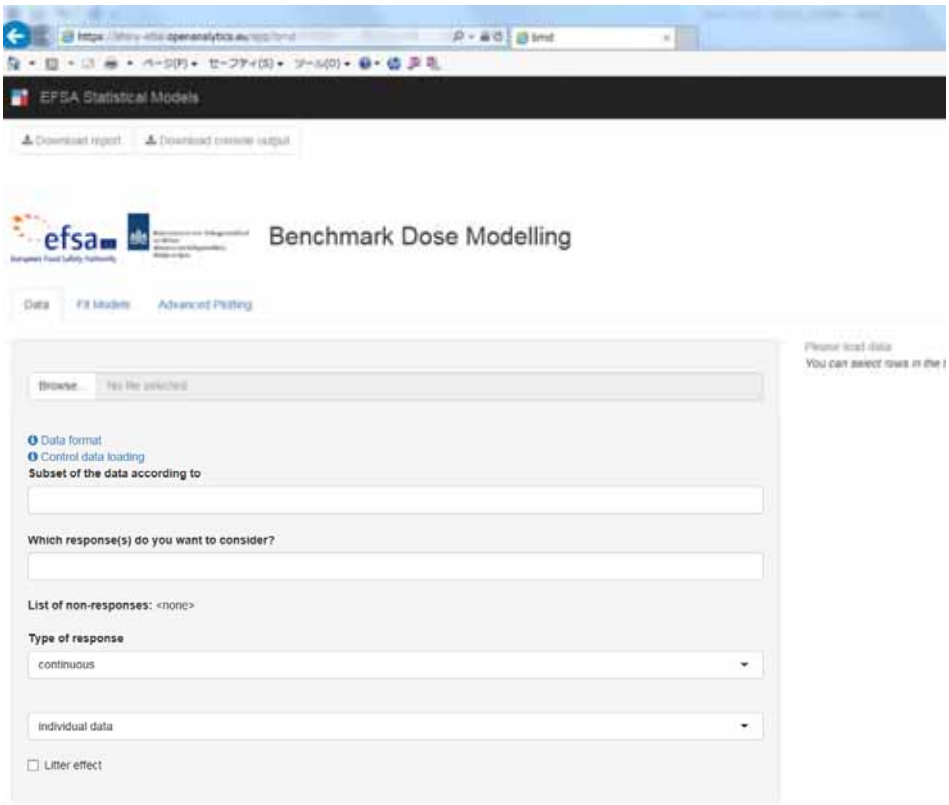


図 3.3-2　Web アプリケーションの開始画面

3)　データファイルの読み込み

Data タブページを開き、Browse ボタンを押し、読み込むデータファイルを指定する (図 3.3-3)。

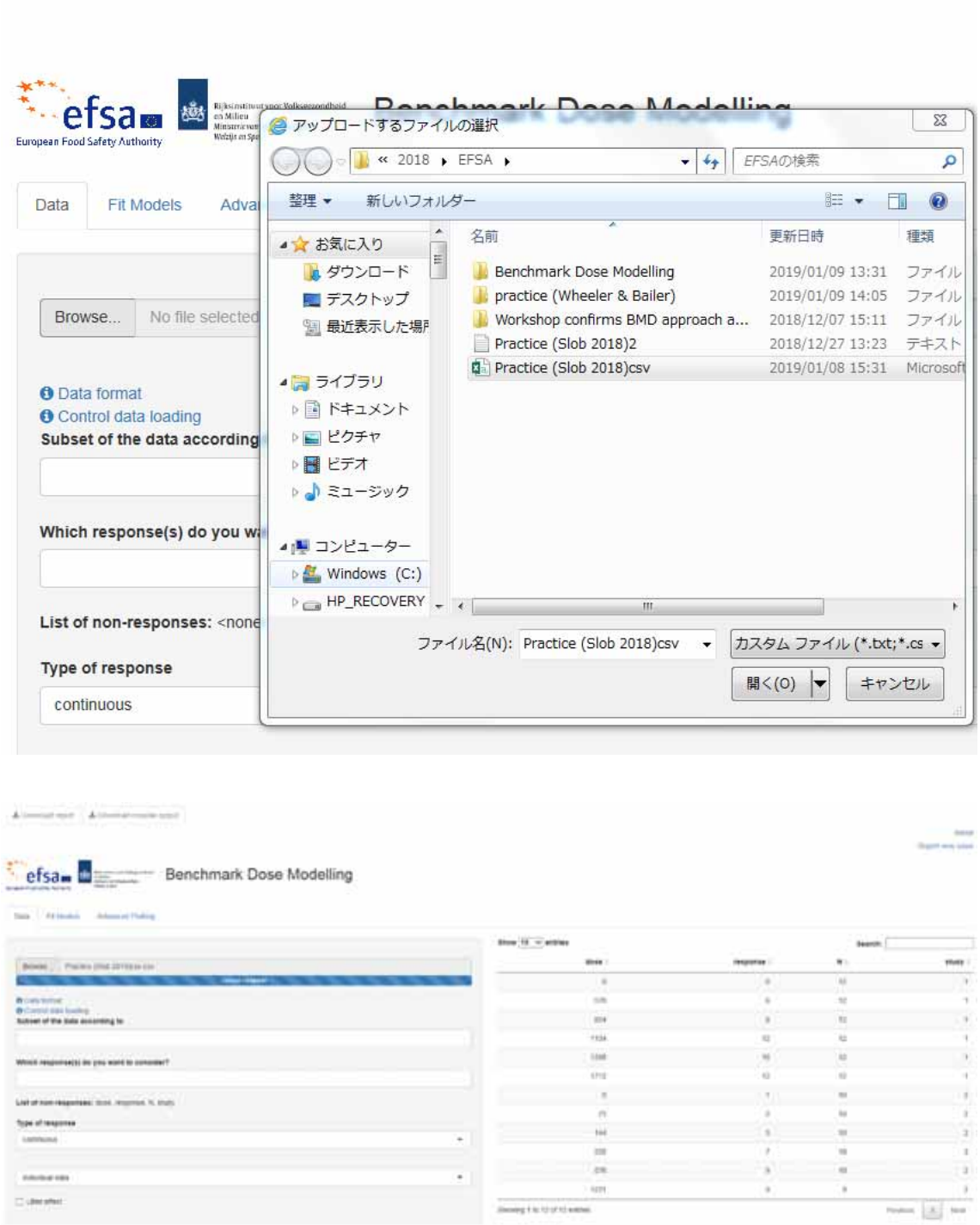


図 3.3-3　データファイルの読み込み画面

4)　データの設定

Data タブページを開き、必要項目を設定する (図 3.3-4)

Subset of the data according to (データのサブセットの設定) では、解析対象のデータセットをサブセットに分割する場合に用いるデータを指定することができる (サブセットを使用しない場合は空欄とする)。全てのデータセットをサブセットに分割して詳細に指定する必要はなく、通常は用量にあたるデータ（列）を指定し、解析に用いる用量を指定する(通常は全ての用量を指定するが、特定の用量で死亡が多くみられた場合等でその用量を解析から除外した方が良いと考えられる場合等では用量の指定を考慮する)。Which response(s) do you want to consider? (解析対象とする反応の設定) では、解析に用いる Response Variable (反応変数) となるデータ (列) を指定する。Type of response（反応変数の設定）では、Response のタイプ (連続値データ (要約又は個体)/二値データ/2 進データ/順序カテゴリーデータ) を指定する

Litter effect （同腹効果の有無の設定）では同腹効果が考えられる場合に指定する。

図 3.3-4　データの設定画面

5)　データ変数の設定

Fit Models タブページを開き、必要項目を入力する。

Data Variables (データの変数) の設定画面で Independent variable (独立変数、例えば、用量)、Response variable(s) (反応変数、例えば、平均体重) 、Sample size (サンプルサイズ、例えば n 数)となるデータ (列) を指定する。なお、連続値データの要約データの場合、Variation statistic (反応変数のばらつきに関する指標) のタイプ (標準偏差/標準誤差)とデータ(列) を選択する。

また、用いるデータファイルに共変量 (従属変数と最も関心のある独立変数との関係に影響を与える二次的な変数) が含まれる場合、例えば、雌雄両方のデータが同一データファイルに含まれる場合等は、必要に応じて Covariate(s) (共変量) とするデータ（列）を指定する。

6) 解析条件の設定

Fit Models タブページを開き、必要項目に入力する。

(ア)二値データ及び 2 進データ

平均化実施の有無 (デフォルト：実施)、ブートストラップの反復回数 (モデル平均化から得られる BMD の信頼区間を計算するためのブートストラップの反復回数、デフォルト：200)、AIC 間の臨界値 (BMD の推定に用いるモデルの選択基準である AIC の最小モデルと比較した AIC 値の差、デフォルト：2)、Benchmark metric (ベンチマーク判定基準) ：ED50／Additional risk (追加リスク) ／Extra risk (過剰リスク(デフォルト))、過剰リスクや追加リスクの BMR (デフォルト：0.1)、BMD 信頼区間の信頼水準 (デフォルト：0.9)) を変更する。

(イ)連続値データ (要約、個体)

平均化実施の有無 (デフォルト：実施)、ブートストラップの反復回数 (デフォルト：200)、AIC 間の臨界値 (デフォルト：2)、臨界影響サイズ (CES：Critical Effect Size) (平均反応量からの変化率を基にした BMR、デフォルト：0.05)、BMD 信頼区間の信頼水準 (デフォルト：0.9)を変更する。

(ウ)順序カテゴリーデータ (2019 年 3 月 12 現在、モデル平均化は未対応)

AIC 最大値 (デフォルト：2)、臨界影響サイズ (CES、デフォルト：0.05)、BMD 信頼区間の信頼水準 (デフォルト：0.9)を変更する。

7) 解析の実行

Fit Models のタブページの左上の Fit Model (s) ボタンを押す (図 3.3-5)。

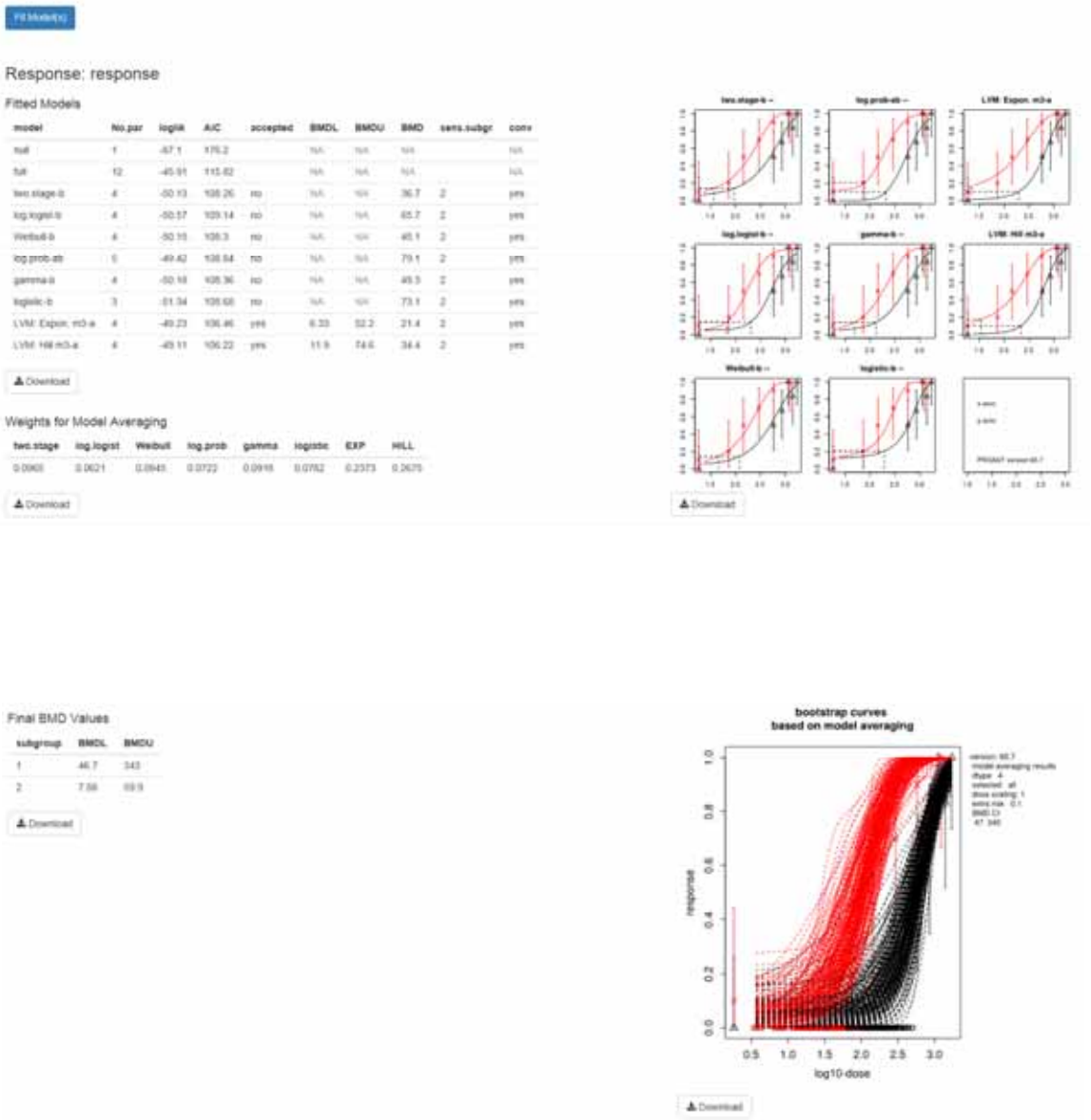


図 3.3-5　解析の実行画面 (二値データ)

Fit Models のタブページの左上の Download report を押すと要約された結果を含む Word 文書が得られる。

高度なプロット

Advanced Plotting のタブページ上で設定、表示を行う。

解析結果から、デフォルトプロットに加えてインタラクティブプロットと非インタラクティブプロットを作成することができる。インタラクティブプロットは対話型のプロット

でグラフにデータが埋め込まれており、利用者の操作に対して応答して、画面上で拡大縮小、マウスを置いた場所のデータの表示、選択したモデルのグラフの表示・非表示等が行える。Advanced Plotting のタブページ画面の左側では、プロットに使用されるデータを決定し、X 軸と Y 軸にプロットする変数の変更、X 軸と Y 軸のスケールの変更 (変更無し、log10、平方根) 等を行う。画面の右側ではプロットの外観のデフォルト設定をユーザーが変更することができる。

8) 解析結果の出力

解析結果の出力例 (連続値データ及び二値データ) を以下に示す。

(ア) 連続値データ (要約)

Benchmark Dose Modeling: Report

European Food Safety Authority (EFSA)

1. Abstract

(Max. 300 words, no paragraph breaks; no tables, footnotes, graphs or figures. Note that the abstract should end with the copyright)

© European Food Safety Authority, 20YY

Key words: (max. seven key words)

Requestor: add requesting party

Question number: EFSA-Q-YYYY-NNNNN

Correspondence: xxx@efsa.europa.eu

Acknowledgements: [Scientific Committee OR EFSA] wishes to thank the following for the support provided to this scientific output: [staff members or others who made a contribution but are not eligible as authors]. The Panel [Scientific Committee OR EFSA] wishes to acknowledge all European competent institutions, Member State bodies and other organisations that provided data for this scientific output.

Suggested citation: EFSA (European Food Safety Authority), Individual authors [add names in the format Surname followed by Initial(s), Surname followed by Initial(s) and Surname followed by Initial(s)], 20YY. Title of the report. EFSA supporting publication 20YY:EN-NNNN. 10 pp. doi:10.2903/sp.efsa.20YY.EN-NNNN

ISSN: 2397-8325

© European Food Safety Authority, 20YY

Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Reproduction of the images listed below is prohibited and permission must be sought directly from the copyright holder:

Figure 1: © Stockphoto; Figure 5: © WHO

2. Summary

The summary should not include tables, footnotes, graphs or pictures or references.

Table of Contents

Abstract

Summary

1. Data Description

2. Selection of the BMR

3. Software Used

4. Specification of Deviations from Default Assumptions

5. Results

6. Advanced Plots

7. Conclusions

Appendix

References

3. Data Description

The endpoint to be analyzed is: mean.bw.

Subset of the data is taken for dose, retaining value(s) 0, 0.5, 3.5, 25, 50.

Data used for analysis:

dose	mean.bw	sd.bw	n.bw	sex
0.0	704	124.7	33	1
0.5	739	140.5	35	1
3.5	742	97.7	40	1
25.0	646	119.4	41	1
50.0	572	97.0	49	1
0.0	496	105.7	37	2
0.5	477	132.6	33	2
3.5	480	106.8	32	2
25.0	402	106.8	27	2
50.0	361	81.1	20	2

Information pertaining to this endpoint.

4. Selection of the BMR

The BMR (benchmark response) used is a 5% change in mean response compared to the controls. The BMD (benchmark dose) is the dose corresponding with the BMR of interest.

A 90% confidence interval around the BMD will be estimated, the lower bound is reported by BMDL and the upper bound by BMDU.

5. Software Used

Results are obtained using the EFSA web-tool for BMD analysis, which uses the R-package PROAST, version 66.24, for the underlying calculations.

6. Specification of Deviations from Default Assumptions

General assumptions

Please motivate in detail assumptions made when deviating from the recommended defaults (e.g. gamma distributional assumption instead of log-normal, heteroscedasticity instead of homoscedasticity).

Dose-response models

Other models than the recommended ones that were fitted should be listed, with the respective description of reasons to include them.

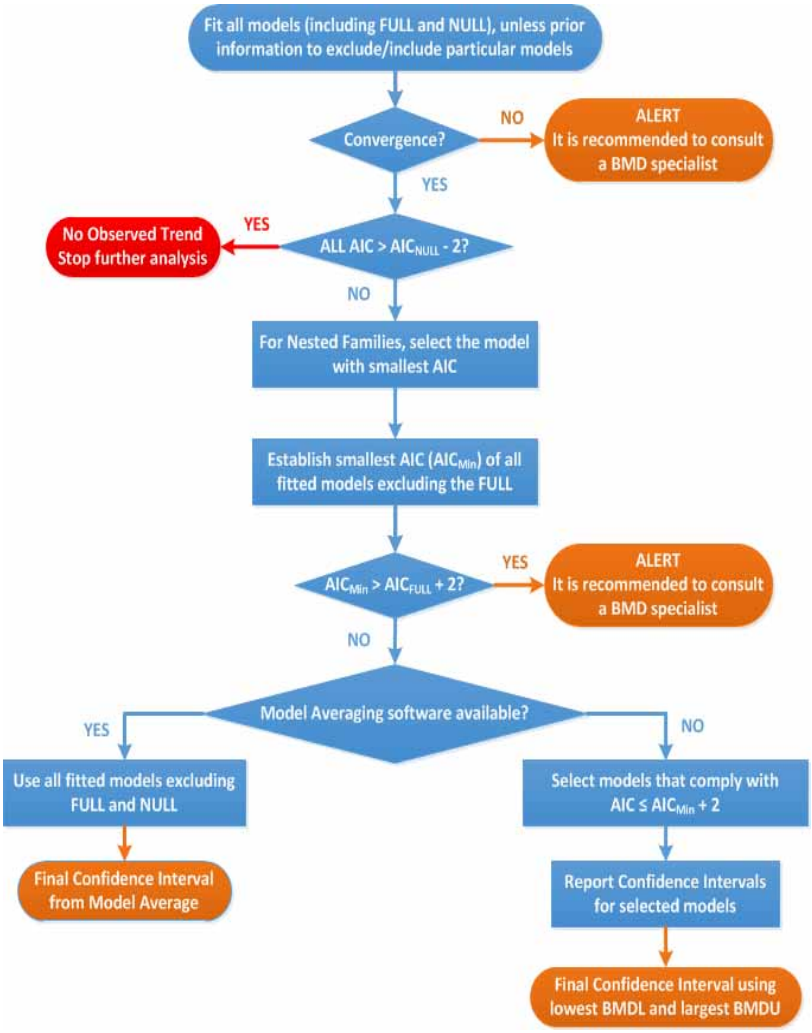
Default set of fitted models:

Model	Number of parameters	Formula
Null	1	$y = a$
Full	no. of groups	$y = \text{group mean}$
Exp model 3	3	$y = a \cdot \exp(bx^d)$
Exp model 5	4	$y = a \cdot (c - (c-1)\exp(-bx^d))$
Hill model 3	3	$y = a \cdot \left(1 - \frac{x^d}{b^d + x^d}\right)$
Hill model 5	4	$y = a \cdot \left(1 + (c-1)\frac{x^d}{b^d + x^d}\right)$
Inverse Exponential	4	$y = a \cdot (1 + (c-1)\exp(-bx^{-d}))$
Log-Normal Family	4	$y = a \cdot (1 + (c-1)\Phi(\ln b + d\ln x))$

As a covariate is included in the analysis, these models will also be fitted assuming that some of the parameters [background response parameter (a), potency parameter (BMD) and/or variance (var)] depend on the subgroup defined by the covariate. Therefore the number of parameters in each model might be larger than indicated in the table above.

Procedure for selection of BMDL

Description of any deviation from the procedure described in the flow chart to obtain the final BMD confidence interval.



Flowchart for selection of BMDL

7. Results

Response variable: mean.bw

Fitted Models

model	converged	loglik	npar	AIC
full model	yes	67.63	11	-113.26
full-v	yes	77.28	12	-130.56
null modelv	yes	-56.45	3	118.90
null model-a-v	yes	29.21	4	-50.42
Expon. m3-v	yes	-32.07	5	74.14

Expon. m3-av	yes	73.84	6	-135.68
Expon. m3-abv	yes	74.46	7	-134.92
Expon. m5-av	yes	74.78	7	-135.56
Expon. m5-abv	yes	75.44	8	-134.88
Hill m3-av	yes	73.84	6	-135.68
Hill m3-abv	yes	74.46	7	-134.92
Hill m5-av	yes	74.78	7	-135.56
Hill m5-abv	yes	75.54	8	-135.08
Inv.Expon. m3-av	yes	74.23	6	-136.46
Inv.Expon. m3-abv	yes	74.90	7	-135.80
Inv.Expon. m5-av	yes	74.79	7	-135.58
Inv.Expon. m5-abv	yes	75.60	8	-135.20
LN m3-av	yes	74.07	6	-136.14
LN m3-abv	yes	74.72	7	-135.44
LN m5-av	yes	74.79	7	-135.58
LN m5-abv	yes	75.59	8	-135.18

Estimated Model Parameters

EXP

estimate for var-1 : 0.02873

estimate for var-2 : 0.05597

estimate for a-1 : 727.4

estimate for a-2 : 466.8

estimate for CED- : 9.637

estimate for d- : 0.9975

HILL

estimate for var-1 : 0.02873

estimate for var-2 : 0.05597

estimate for a-1 : 727.4

estimate for a-2 : 466.8

estimate for CED- : 9.644

estimate for d- : 0.9994

INVEXP

estimate for var-1 : 0.02864

estimate for var-2 : 0.05592

estimate for a-1 : 725.8

estimate for a-2 : 465.8

estimate for CED- : 10.52

estimate for d- : 0.1789

LOGN

estimate for var-1 : 0.02868

estimate for var-2 : 0.05594

estimate for a-1 : 726.4

estimate for a-2 : 466.2

estimate for CED- : 10.17

estimate for d- : 0.3351

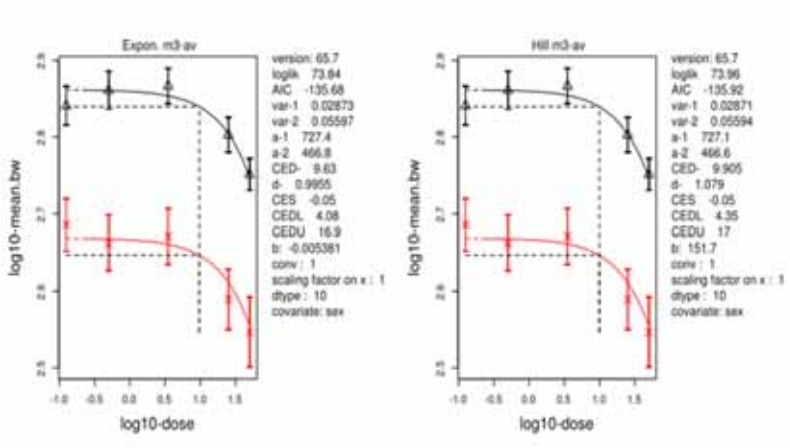
Final BMD Values

model	BMDL	BMDU	BMD
Expon. m3-av	4.08	16.9	9.63
Hill m3-av	4.35	17.0	9.90

Lowest BMDL and highest BMDU Values

subgroup	bmdl.lowest	bmdu.highest
all	4.08	17

Visualization



Plot for response 'mean.bw

Advanced Plots

No results available: If needed, please create advanced plots in the application.

Conclusions

The section should discuss the results for the different endpoints and, if applicable, specific issues such as:

- *Discuss if there were any alerts, and if so, how they well dealt with.*
- *Discuss any particular circumstances, if relevant for the final outcome of the BMD confidence interval.*

The BMD confidence interval of the critical endpoint (and the BMDL selected as reference point) should be reported and discussed.

Appendix

References

(イ) 二値データ

Benchmark Dose Modeling: Report

European Food Safety Authority (EFSA)

1. Abstract

(Max. 300 words, no paragraph breaks; no tables, footnotes, graphs or figures. Note that the abstract should end with the copyright)

© European Food Safety Authority, 20YY

Key words: (max. seven key words)

Requestor: add requesting party

Question number: EFSA-Q-YYYY-NNNNN

Correspondence: xxx@efsa.europa.eu

Acknowledgements: [Scientific Committee OR EFSA] wishes to thank the following for the support provided to this scientific output: [staff members or others who made a contribution but are not eligible as authors]. The Panel [Scientific Committee OR EFSA] wishes to acknowledge all European competent institutions, Member State bodies and other organisations that provided data for this scientific output.

Suggested citation: EFSA (European Food Safety Authority), Individual authors [add names in the format Surname followed by Initial(s), Surname followed by Initial(s) and Surname followed by Initial(s)], 20YY. Title of the report. EFSA supporting publication 20YY:EN-NNNN. 10 pp. doi:10.2903/sp.efsa.20YY.EN-NNNN

ISSN: 2397-8325

© European Food Safety Authority, 20YY

Reproduction is authorised provided the source is acknowledged.

Reproduction of the images listed below is prohibited and permission must be sought directly from the copyright holder:

Figure 1: © Stockphoto; Figure 5: © WHO

2. Summary

The summary should not include tables, footnotes, graphs or pictures or references.

3. Table of Contents

Abstract

Summary

1. Data Description

2. Selection of the BMR

3. Software Used

4. Specification of Deviations from Default Assumptions

5. Results

6. Advanced Plots

7. Conclusions

Appendix

References

3. Data Description

The endpoint to be analyzed is: response.

Subset of the data is taken for dose, retaining value(s) 0, 578, 854, 1134, 1395, 1712, 73, 144, 292, 576, 1221.

Data used for analysis:

dose	response	N	study
0	0	12	1
578	6	12	1
854	8	12	1
1134	12	12	1
1395	10	12	1
1712	12	12	1
0	1	10	2
73	2	10	2
144	5	10	2
292	7	10	2
576	9	10	2
1221	9	9	2

Information pertaining to this endpoint.

4. Selection of the BMR

The BMR (benchmark response) used is an extra risk of 10% compared to the controls.

When the specified BMR deviates from the default value, the rationale behind the choice made should be described.

The BMD (benchmark dose) is the dose corresponding with the BMR of interest.

A 90% confidence interval around the BMD will be estimated, the lower bound is reported by BMDL and the upper bound by BMDU.

5. Software Used

Results are obtained using the EFSA web-tool for BMD analysis, which uses the R-package PROAST, version 66.24, for the underlying calculations.

6. Specification of Deviations from Default Assumptions

General assumptions

Please motivate in detail assumptions made when deviating from the recommended defaults (e.g. gamma distributional assumption instead of log-normal, heteroscedasticity instead of homoscedasticity).

Dose-response models

Other models than the recommended ones that were fitted should be listed, with the respective description of reasons to include them.

Default set of fitted models:

Model	Number of parameters	Formula
Null	1	$y = a$
Full	no. of groups	$y =$ group mean
Logistic	2	$y = \frac{1}{1 + \exp(-a - bx)}$
Probit	2	$y = pnorm((x - a) \cdot b)$

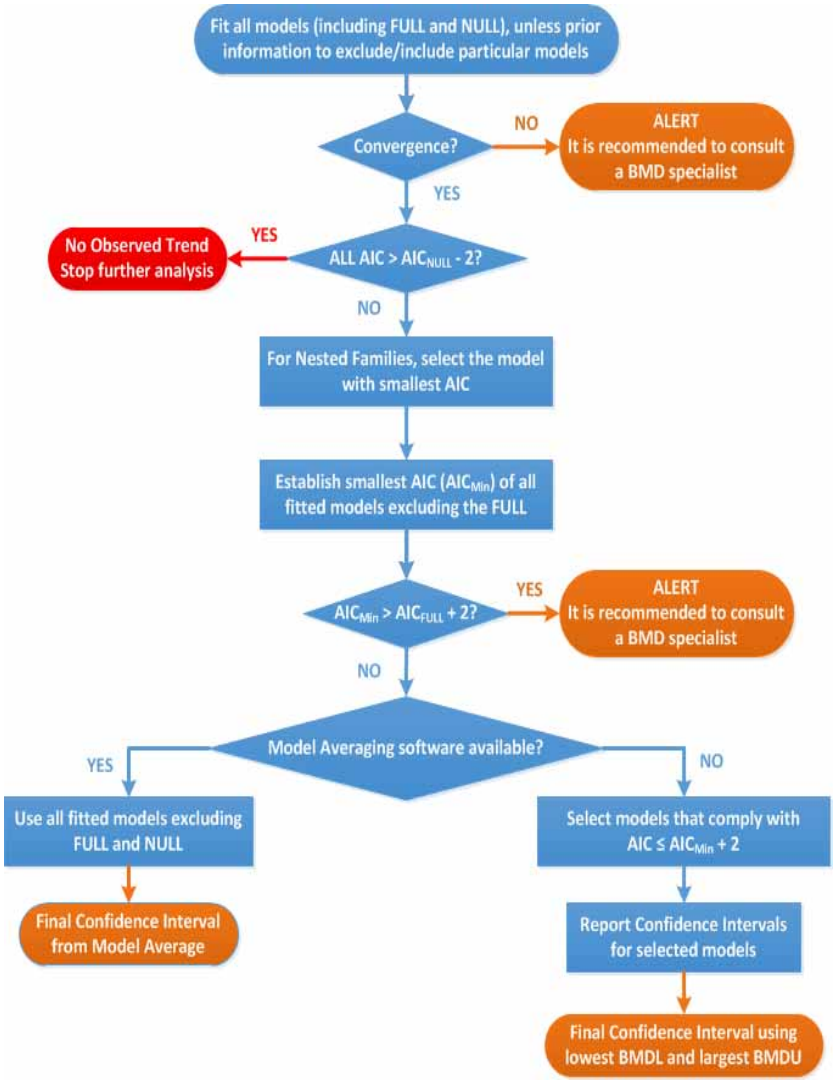
Model	Number of parameters	Formula
Log-logistic	3	$y = a + \frac{1-a}{1+\exp\left(c \cdot \log\left(\frac{b}{x}\right)\right)}$
Log-probit	3	$y = a + (1-a) \cdot pnorm\left(c \cdot \log\left(\frac{x}{b}\right)\right)$
Weibull	3	$y = a + (1-a)\left(1 - \exp\left(-\left(\frac{x}{b}\right)^c\right)\right)$
Gamma	3	$y = pgamma(bx; c)$
Two-stage	3	$y = a + (1-a)\left(1 - \exp\left(-\frac{x}{b} - c\left(\frac{x}{b}\right)^2\right)\right)$
Exp model 3	3	$y = a \cdot \exp(bx^d)$
Exp model 5	4	$y = a \cdot (c - (c-1)\exp(-bx^d))$
Hill model 3	3	$y = a \cdot \left(1 - \frac{x^d}{b^d + x^d}\right)$
Hill model 5	4	$y = a \cdot \left(1 + (c-1)\frac{x^d}{b^d + x^d}\right)$

For the Exp and Hill family, we fit models with 3 and 4 parameters as listed in the table. The 3-parameter model is selected if the difference in AIC is smaller than 5, otherwise the 4-parameter model is selected.

As a covariate is included in the analysis, these models will also be fitted assuming that some of the parameters [background response parameter (a), potency parameter (BMD) and/or variance (var)] depend on the subgroup defined by the covariate. Therefore the number of parameters in each model might be larger than indicated in the table above.

Procedure for selection of BMDL

Description of any deviation from the procedure described in the flow chart to obtain the final BMD confidence interval.



Flowchart for selection of BMDL

7. Results

Response variable: response

Fitted Models

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	sens.subgr	conv
null	1	-87.10	176.20		NA	NA	NA		NA
full	12	-45.91	115.82		NA	NA	NA		NA

model	No.par	loglik	AIC	accepted	BMDL	BMDU	BMD	sens.subgr	conv
two.stage-b	4	-50.13	108.26	no	NA	NA	36.7	2	yes
log.logist-b	4	-50.57	109.14	no	NA	NA	65.7	2	yes
Weibull-b	4	-50.15	108.30	no	NA	NA	45.1	2	yes
log.prob-ab	5	-49.42	108.84	no	NA	NA	79.1	2	yes
gamma-b	4	-50.18	108.36	no	NA	NA	49.3	2	yes
logistic-b	3	-51.34	108.68	no	NA	NA	73.1	2	yes
LVM: Expon. m3-a	4	-49.23	106.46	yes	6.343	52.32	21.4	2	yes
LVM: Hill m3-a	4	-49.11	106.22	yes	11.90	74.6	34.4	2	yes

Estimated Model Parameters

two.stage

estimate for a- : 0.04506

estimate for BMD-1 : 94.14

estimate for BMD-2 : 36.73

estimate for c : 0.4479

log.logist

estimate for a- : 0.04977

estimate for BMD-1 : 200.9

estimate for BMD-2 : 65.67

estimate for c : 2.239

Weibull

estimate for a- : 0.0459

estimate for BMD-1 : 119.2

estimate for BMD-2 : 45.1

estimate for c : 1.279

log.prob

estimate for a-1 : 1e-06

estimate for a-2 : 0.121

estimate for BMD-1 : 209.7

estimate for BMD-2 : 79.11

estimate for c : 1.389

gamma

estimate for a- : 0.04606

estimate for BMD-1 : 132.4

estimate for BMD-2 : 49.26

estimate for cc : 1.556

logistic

estimate for a- : -2.035

estimate for BMD-1 : 195.2

estimate for BMD-2 : 73.13

EXP

estimate for a-1 : 2.016

estimate for CED1 : 194.3

estimate for CED2 : 21.37

estimate for d- : 0.5325

estimate for th : 0

estimate for sigma : 0.25

HILL

estimate for a-1 : 2.029

estimate for CED1 : 216.6

estimate for CED2 : 34.44

estimate for d- : 0.7636

estimate for th : 0

estimate for sigma : 0.25

Weights for Model Averaging

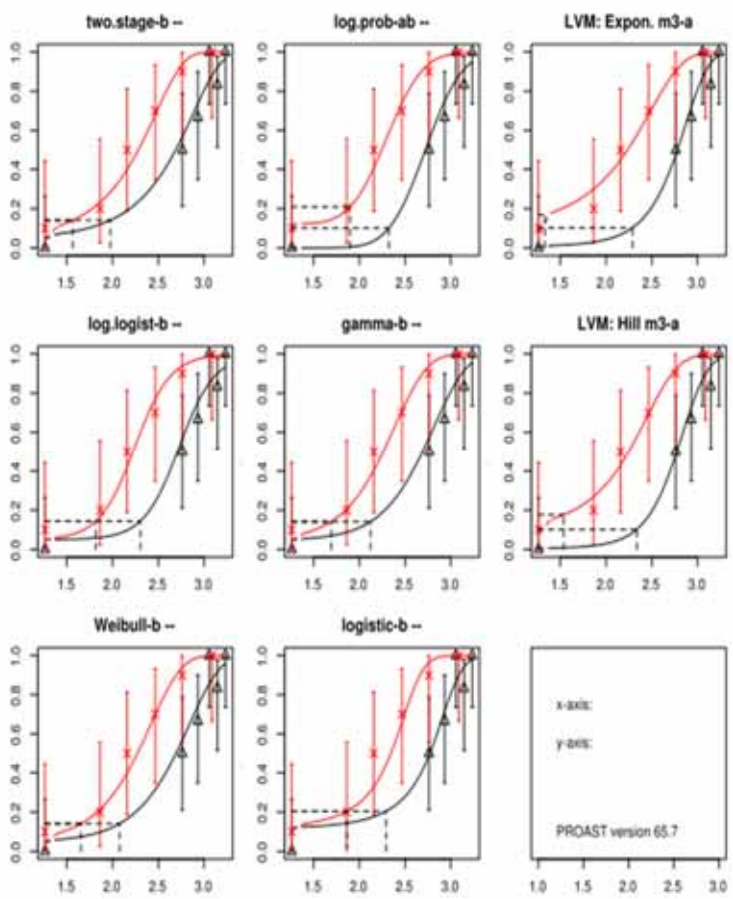
two.stage	log.logist	Weibull	log.prob	gamma	logistic	EXP	HILL
0.1	0.06	0.09	0.07	0.09	0.08	0.24	0.27

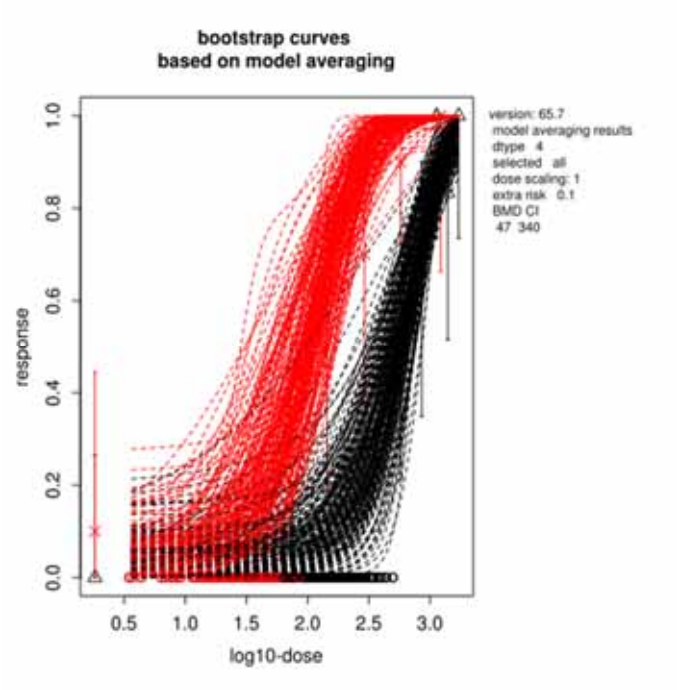
Final BMD Values

subgroup	BMDL	BMDU

1	46.70	343.0
2	7.88	59.9

Confidence intervals for the BMD are based on 200 bootstrap data sets.Visualization





8. Advanced Plots

No results available: If needed, please create advanced plots in the application.

9. Conclusions

The section should discuss the results for the different endpoints and, if applicable, specific issues such as:

- *Discuss if there were any alerts, and if so, how they well dealt with.*
- *Discuss any particular circumstances, if relevant for the final outcome of the BMD confidence interval.*

The BMD confidence interval of the critical endpoint (and the BMDL selected as reference point) should be reported and discussed.