

応用ロジスティック回帰
計量値のシグモイド用量反応

第 13 回 高橋セミナー

高橋 行雄

表紙裏

改訂の記録

2003年1月9日，新規作成

目 次

1. 各種の統計ソフトによるあてはめ, 追加	1
1.1. Sigma Plot による計量値のシグモイド曲線のあてはめ	1
シグマプロットのログおよびテキスト出力	4
1.2. Sigma Plot による平行線検定	6
1.3. S pulsでの実行結果	7
Sプラスのログとテキスト出力	8
1.4. BMDS (Benchmark Dose Software)	9
BMDSのテキスト出力見本	10
2. Radioligand Assayにおけるシグモイド曲線	13
2.1. 実例	13
2.2. 再解析	14
3. 変数変換によるパラメータの推定 (ロジット変換を追加)	17
ロジット変換	17
4. 非線形回帰の計算方式 (幾つかの追加)	19
4.1. ガウス・ニュートン法による逐次計算, ドレーパー・スミスの事例	19
JMPのスク립ト言語での結果	19
JMPの非線形モデルでの結果	20
SAS/NLINでの結果	20
4.2. ニュートン・ラフソン法 (Newton-Raphson Method) 追加	22
4.3. テーラー近似 (approximation by Taylor expansion) 追加	23
4.4. ニュートン・ラフソン法の例題, 追加	24
4.5. ニュートン・ラフソン法の例題 (ドレーパー・スミスの例で) 追加、	25
5. 効力比	26
5.1. 反応が直線的な場合の効力比	26

5.2. 単回帰分析の問題を非線形回帰で解く方法（復習）	28
5.3. 平行線検定の効力比の直接推定.....	30
5.4. <i>E_{max}</i> が共通な計量値のシグモイド曲線の効力比.....	32
ヒスタミン誘発収縮反応による事例.....	33
実験手順.....	33
最大収縮高を用いた <i>E_{max}</i> の基準化.....	35
蒸留水を基準にした <i>EC₅₀</i> の差の推定と95%信頼区間.....	37
5.5. 陰性対照、および、陽性対象がある場合.....	38
JMPによる計算例	40

図 表 目 次

表 1.1	ヒスタミンによる平滑筋の収縮	1
表 1.2	シグマプロットでの推定結果	4
表 1.3	Sプラス上のスプレッドシート	7
表 1.4	Sプラスでの各点の予測値と 95%信頼区間	9
表 2.1	化合物Bに阻害されたモルモットの脳組織での化合物Aの結合率	14
表 2.2	陽性および陰性対照, ダミー変数	14
表 2.3	JMPによる推定値	16
表 3.1	経験ロジット変換	18
表 5.1	アンジオテンシンI注入後の血圧上昇 (mmHg)	26
表 5.2	S薬とT薬の逆推定、差の逆推定	27
表 5.3	直線状の用量反応	28
表 5.4	非線形回帰として解いた結果 ($\beta_2 = x_{y=0}$)	29
表 5.5	非線形回帰の結果 ($\hat{\beta}_{2(y=5)} = x_{y=5}$)	30
表 5.6	非線形回帰モデルによる 30mmHgでの逆推定	31
表 5.7	非線形回帰モデルによる効力比の推定	32
表 5.8	実験デザイン (ラテン方格、G薬の濃度)	33
表 5.9	モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮反応に及ぼすG薬の作用	34
表 5.10	最大収縮高を 100%とする反応率	35
表 5.11	G薬の濃度別の $\ln(EC50)$ の推定値	36
表 5.12	JMPによる $EC50$ の差の推定	38
表 5.13	効力比	38
表 5.14	2種類のダミー変数を持つ解析データ	41
表 5.15	非線型回帰のパラメータの推定値	42
表 5.16	収縮高を考慮した効力比と飽和点の位置 top の推定	44
表 5.17	収縮高を考慮した効力比	44
表 5.18	収縮高を考慮した飽和点の位置 top	44
図 1.1	シグマプロットで作成された曲線	4
図 1.2	降圧薬SとTのラットでの降圧効果	6
図 1.3	Sプラスでの作図例	7
図 1.4	Sプラスで、Emaxモデル式とパラメータの初期値を指定	8

図 1.5	BMDSデータ入力画面.....	9
図 1.6	BMDSのモデル選択画面.....	10
図 1.7	BMDSの出力画面例.....	12
図 2.1	JMPでの計算式	15
図 2.2	JMPによるラジオリガンド・アッセイのシグモイド曲線.....	15
図 3.1	ヒスタミンによる平滑筋の収縮	17
図 3.2	経験ロジット変換後の回帰直線のあてはめ	17
図 5.1	直線的な用量反応.....	27
図 5.2	回帰直線と 95%信頼幅	29
図 5.3	生データのプロット	34
図 5.4	共通のシグモイド曲線のJMPでの非線回帰式.....	36
図 5.5	傾きが 1.37 と共通のシグモイド曲線	37
図 5.6	インディケータ型ダミー変数を持つJMPの非線形回帰式.....	42
図 5.7	効力比を出すためのJMPの非線型回帰式.....	43
図 5.8	収縮高を考慮したシグモイド曲線	45

1. 各種の統計ソフトによるあてはめ, 追加

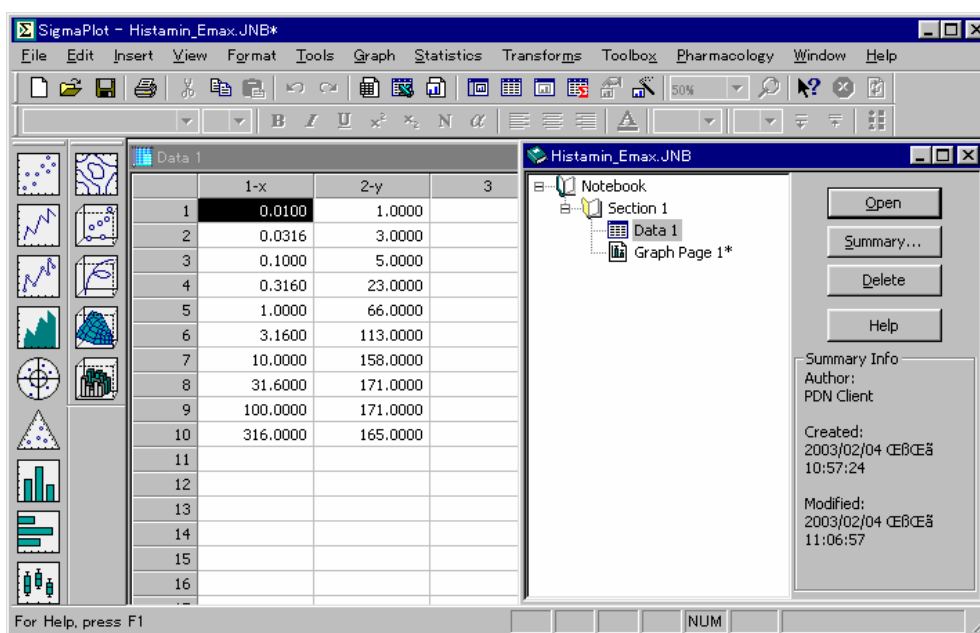
第 12 回目の高橋セミナーで, モルモットから抽出した平滑筋を用いた薬物 - 受容体モデルの実験データから EC_{50} の推定を Emax モデルなどの非線形回帰の問題を解くために WinNonlin, GraphPad Prism での結果を示した。これに引き続き SigamPlot, S、および BMDS (Benchmark Dose Software) についての結果を示す。

表 1.1 ヒスタミンによる平滑筋の収縮

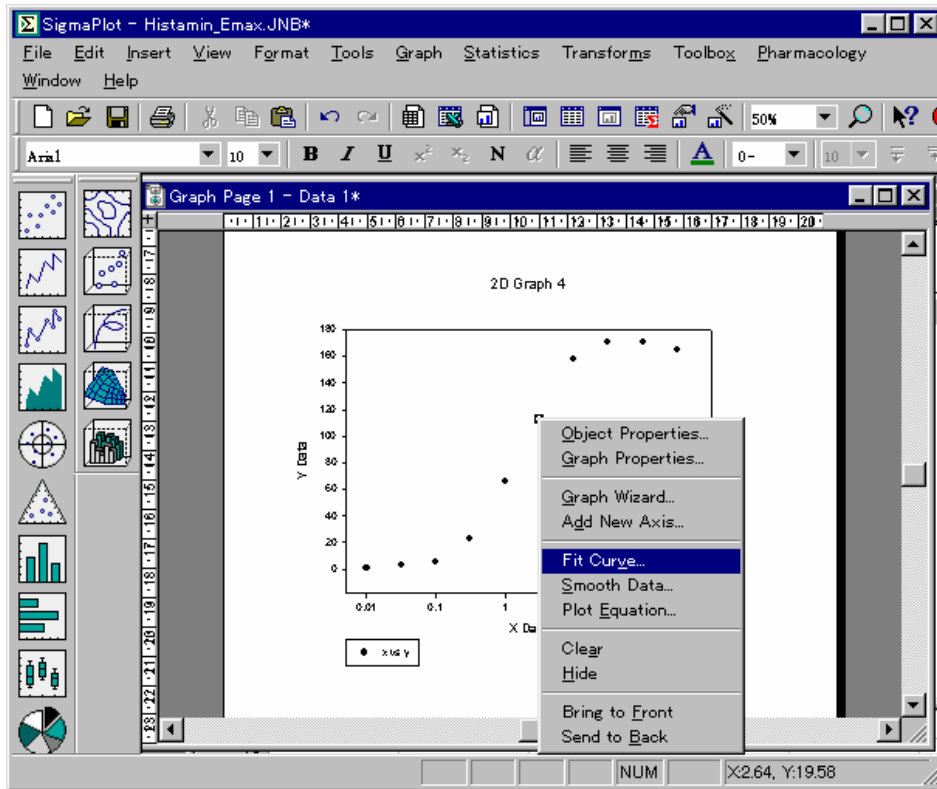
ヒスタミン 薬物濃度 (μ M)	平滑筋 収縮量 (mm)
0.0100	1
0.0316	3
0.100	5
0.316	23
1.00	66
3.16	113
10.00	158
31.60	171
100.00	171
316.00	165

1.1. Sigma Plot による計量値のシグモイド曲線のあてはめ

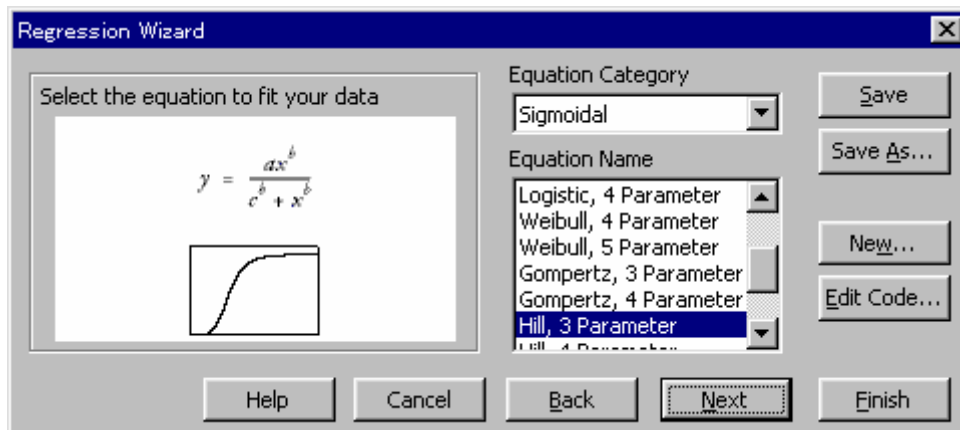
Sigma Plot 画面 1 データ入力画面



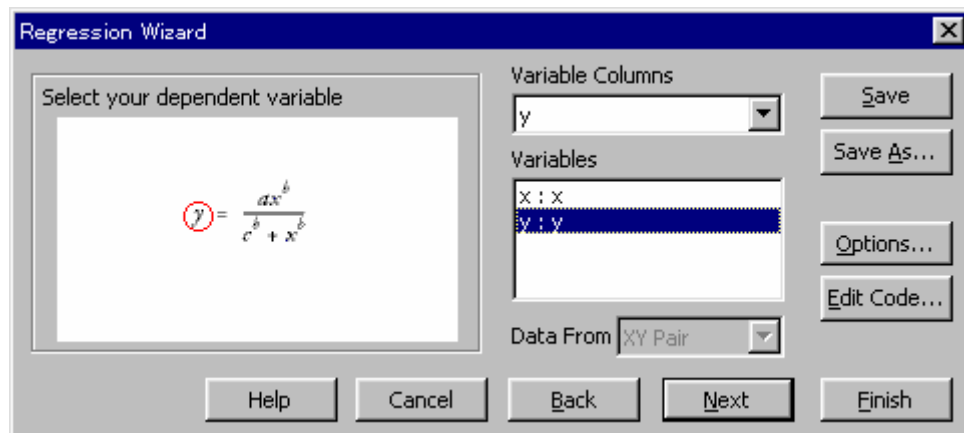
Sigma Plot 画面2 プロット図上で Fit Curve の実行



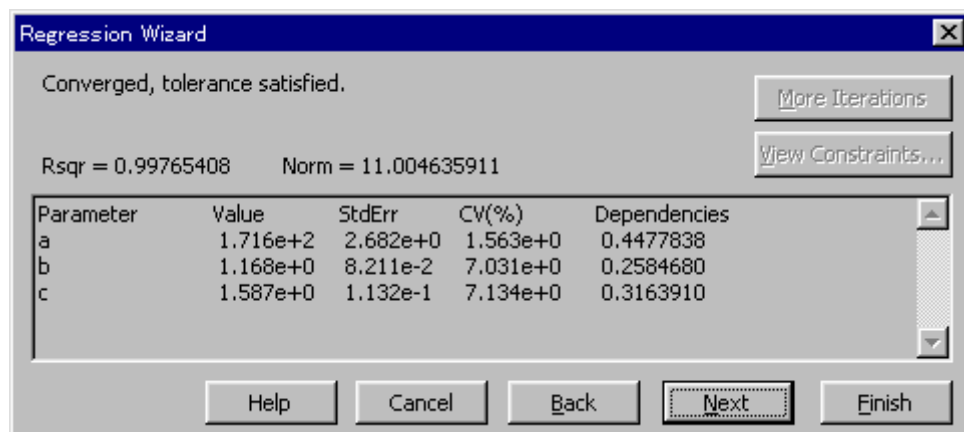
Sigma Plot 画面3 シグモイド曲線の選択



Sigma Plot 画面 4 変数 y と x の選択



Sigma Plot 画面 5 推定結果



$$E_{\max} = a = 1.716e + 2 = 171.6,$$

$$EC50 = c = 1.567$$

$$\gamma = b = 1.168$$

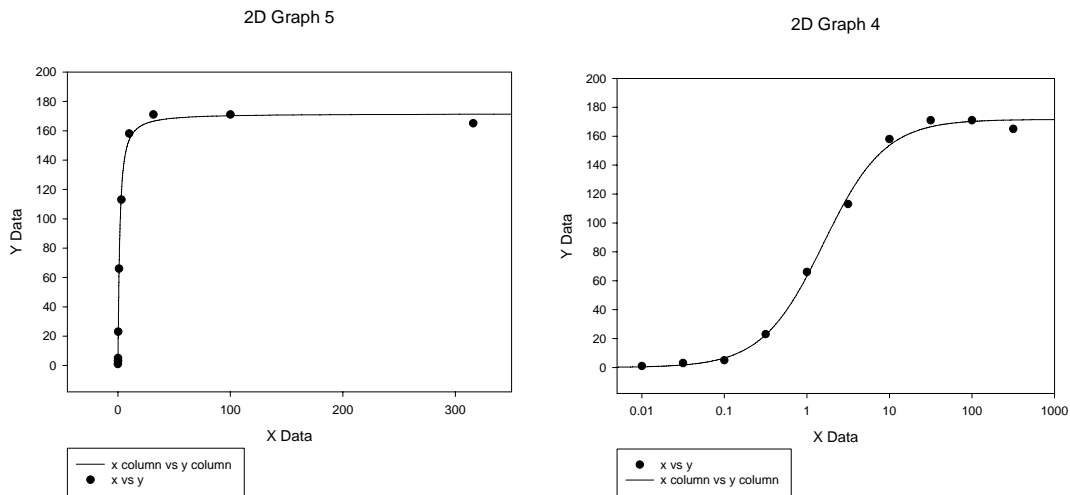


図 1.1 シグマプロットで作成された曲線

表 1.2 シグマプロットでの推定結果

x	y	Predicted	Residuals	Parameters
0.0100	1	0.4606	0.5394	171.5789
0.0316	3	1.7522	1.2478	1.1678
0.1000	5	6.5379	-1.5379	1.5873
0.3160	23	22.6184	0.3816	
1.0000	66	63.1898	2.8102	
3.1600	113	118.5343	-5.5343	
10.0000	158	153.6683	4.3317	
31.6000	171	166.5156	4.4844	
100.0000	171	170.2308	0.7692	
316.0000	165	171.2252	-6.2252	

シグマプロットのログおよびテキスト出力

```

Nonlinear Regression

[Variables]
x = col (1)
y = col (2)
reciprocal_y = 1/abs(y)
reciprocal_ysquare = 1/y^2
[Parameters]
a = max(y) ''Auto {{previous: 171.579}}
b = 1 ''Auto {{previous: 1.16781}}
c = x50(x,y) ''Auto {{previous: 1.58732}}
[Equation]
f=a*x^b/(c^b+x^b)
fit f to y
''fit f to y with weight reciprocal_y
''fit f to y with weight reciprocal_ysquare
[Constraints]
[Options]
tolerance=0.000100
stepsize=100
iterations=100
    
```

R = 0.99882635 Rsqr = 0.99765408 Adj Rsqr = 0.99698382

Standard Error of Estimate = 4.1594

	Coefficient	Std. Error	t	P
a	171.5789	2.6819	63.9764	<0.0001
b	1.1678	0.0821	14.2233	<0.0001
c	1.5873	0.1132	14.0170	<0.0001

Analysis of Variance:

	DF	SS	MS	F	P
Regression	2	51501.2980	25750.6490	1488.4521	<0.0001
Residual	7	121.1020	17.3003		
Total	9	51622.4000	5735.8222		

PRESS = 416.3449

Durbin-Watson Statistic = 2.0442

Normality Test: K-S Statistic = 0.2415 Significance Level = 0.5426

Constant Variance Test: Passed (P = 0.0537)

Power of performed test with alpha = 0.0500: 1.0000

Regression Diagnostics:

Row	Predicted	Residual	Std. Res.	Stud. Res.	Stud. Del. Res.
1	0.4606	0.5394	0.1297	0.1298	0.1203
2	1.7522	1.2478	0.3000	0.3026	0.2820
3	6.5379	-1.5379	-0.3698	-0.3930	-0.3679
4	22.6184	0.3816	0.0918	0.1215	0.1126
5	63.1898	2.8102	0.6756	0.9913	0.9898
6	118.5343	-5.5343	-1.3306	-2.1066	-3.2236
7	153.6683	4.3317	1.0414	1.2752	1.3474
8	166.5156	4.4844	1.0782	1.2432	1.3038
9	170.2308	0.7692	0.1849	0.2265	0.2104
10	171.2252	-6.2252	-1.4967	-1.9105	-2.5567

Influence Diagnostics:

Row	Cook's Dist	Leverage	DFFITS
1	0.0000	0.0020	0.0054
2	0.0005	0.0173	0.0374
3	0.0067	0.1148	-0.1325
4	0.0037	0.4292	0.0976
5	0.3775	0.5354	1.0627
6	2.2286	0.6011	-3.9567
7	0.2706	0.3330	0.9521
8	0.1698	0.2479	0.7485
9	0.0085	0.3331	0.1487
10	0.7658	0.3863	-2.0284

95% Confidence:

Row	Predicted	Regr. 5%	Regr. 95%	Pop. 5%	Pop. 95%
1	0.4606	0.0177	0.9035	-9.3847	10.3059
2	1.7522	0.4604	3.0440	-8.1676	11.6720
3	6.5379	3.2054	9.8705	-3.8466	16.9225
4	22.6184	16.1748	29.0619	10.8602	34.3765
5	63.1898	55.9929	70.3867	51.0026	75.3771
6	118.5343	110.9092	126.1594	106.0894	130.9792
7	153.6683	147.9927	159.3440	142.3129	165.0238
8	166.5156	161.6191	171.4121	155.5288	177.5024
9	170.2308	164.5547	175.9068	158.8751	181.5864
10	171.2252	165.1123	177.3380	159.6450	182.8053

1.2. Sigma Plot による平行線検定

シグマプロットで各種の非線形回帰が、適切に行なわれることがわかった。それでは、バイオアッセイの基本の一つである平行線検定は、できるのか。
暫定的なコメント==>若干の経験からだけであるが、道は険しそうである。

2D Graph 12

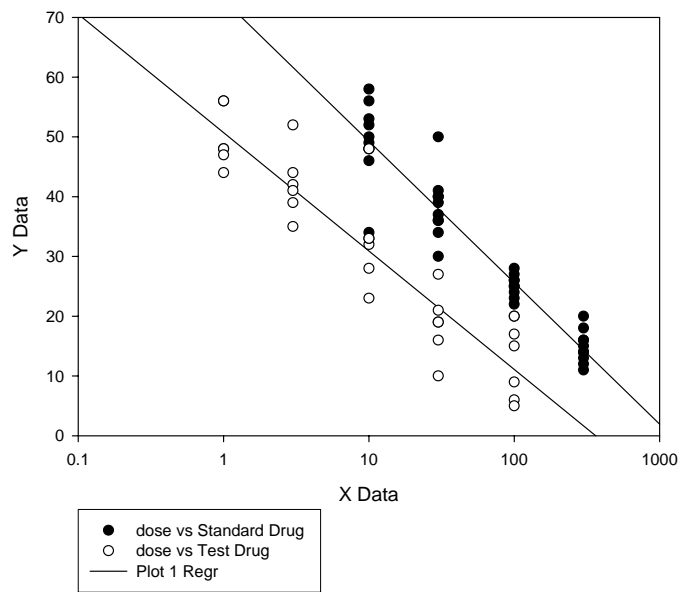


図 1.2 降圧薬 S と T のラットでの降圧効果

次なる課題、2 値データのロジスティック回帰はできるのだろうか、逆推定はどうだろうか、

1.3. S puls での実行結果

S プラスは、S に GUI (グラフィカル ユーザ インターフェイス) の機能を付与したものであり、UNIX 上の代表的な統計ソフトであり、近年は、ウィンドウズ上でも稼動するようになっており、ここに示す例は、ウィンドウズ版の S プラスを使用している。

表 1.3 S プラス上のスプレッドシート

RowNames	x	lnx	logx	y
1	0.01	-4.6052	-2.00	1
2	0.03	-3.4546	-1.50	3
3	0.10	-2.3026	-1.00	5
4	0.32	-1.1520	-0.50	23
5	1.00	0.0000	0.00	66
6	3.16	1.1506	0.50	113
7	10.00	2.3026	1.00	158
8	31.60	3.4532	1.50	171
9	100.00	4.6052	2.00	171
10	316.00	5.7557	2.50	165

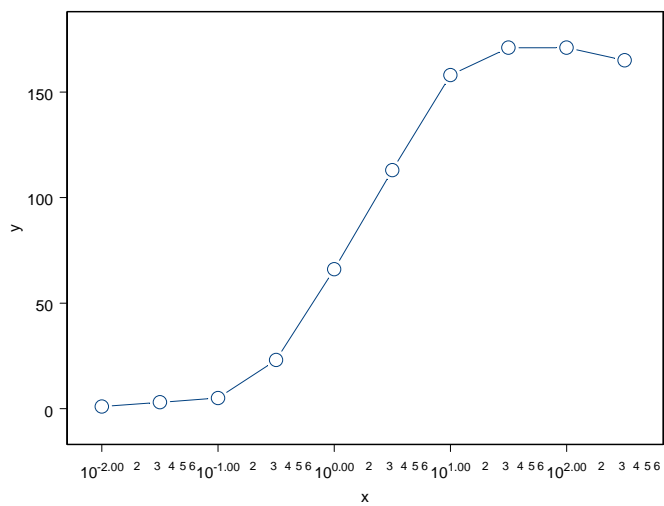


図 1.3 S プラスでの作図例

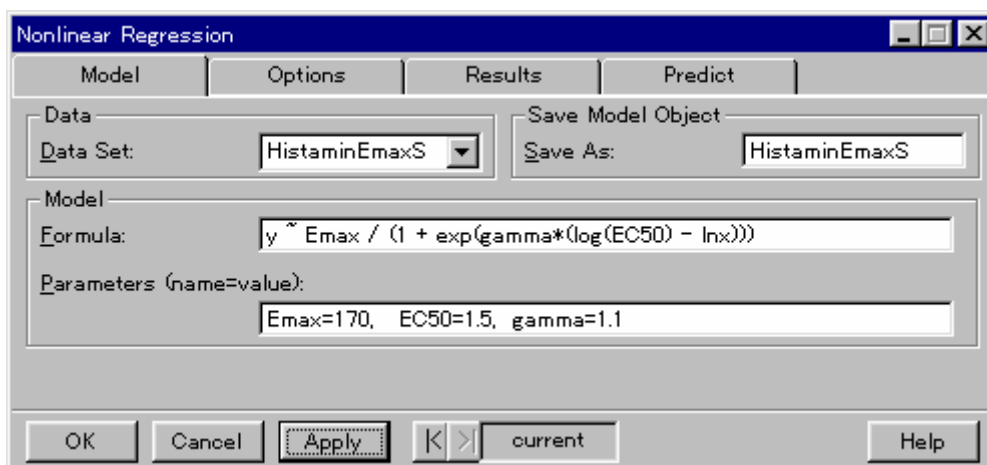


図 1.4 S プラスで、Emax モデル式とパラメータの初期値を指定

S プラスのログとテキスト出力

$y \sim Emax / (1 + \exp(\text{gamma} * (\log(\text{EC50}) - \ln(x))))$

Emax=170, EC50=1.5, gamma=1.1

```
163.749 : 170 1.5 1.1
121.17 : 171.433 1.5814 1.17015
121.103 : 171.588 1.58759 1.16728
121.102 : 171.579 1.58731 1.16784
```

*** Nonlinear Regression Model ***

Formula: $y \sim Emax / (1 + \exp(\text{gamma} * (\log(\text{EC50}) - \ln(x))))$

Parameters:

	Value	Std. Error	t value
Emax	171.57900	2.6813500	63.9896
EC50	1.58731	0.1131930	14.0230
gamma	1.16784	0.0821457	14.2166

Residual standard error: 4.15936 on 7 degrees of freedom

Correlation of Parameter Estimates:

	Emax	EC50
EC50	0.562	
gamma	-0.508	-0.286

表 1.4 S プラスでの各点の予測値と 95%信頼区間

RowNames	x	lnx	logx	y	fit	residual	fit.se	LCL95	LCU95
1	0.0100	-4.61	-2.00	1.00	0.4606	0.5394	0.1870	0.0184	0.9028
2	0.0316	-3.45	-1.50	3.00	1.7521	1.2479	0.5458	0.4615	3.0426
3	0.1000	-2.30	-1.00	5.00	6.5376	-1.5376	1.4086	3.2068	9.8684
4	0.3160	-1.15	-0.50	23.00	22.6178	0.3822	2.7249	16.1744	29.0612
5	1.0000	0.00	0.00	66.00	63.1896	2.8104	3.0442	55.9913	70.3880
6	3.1600	1.15	0.50	113.00	118.5349	-5.5349	3.2251	110.9086	126.1612
7	10.0000	2.30	1.00	158.00	153.6688	4.3312	2.3999	147.9939	159.3436
8	31.6000	3.45	1.50	171.00	166.5155	4.4845	2.0708	161.6189	171.4122
9	100.0000	4.61	2.00	171.00	170.2305	0.7695	2.4003	164.5546	175.9063
10	316.0000	5.76	2.50	165.00	171.2248	-6.2248	2.5848	165.1128	177.3368

推定値を入れた散布図はどのようにしたら出せるのだろうか、S プラスの使用経験が乏しいので、今後の検討課題。

1.4. BMDS (Benchmark Dose Software)

BMDS は、米国 EPA (Environmental Protection Agency) が、開発中の各種の用量反応に対応するソフトである。BMDS は、用量、反応の平均値、SD、n などを入力してシグモイド曲線のあてはめを基本としている。生データでも解析できるようであるが、うまく行かない。更に調査を行う。

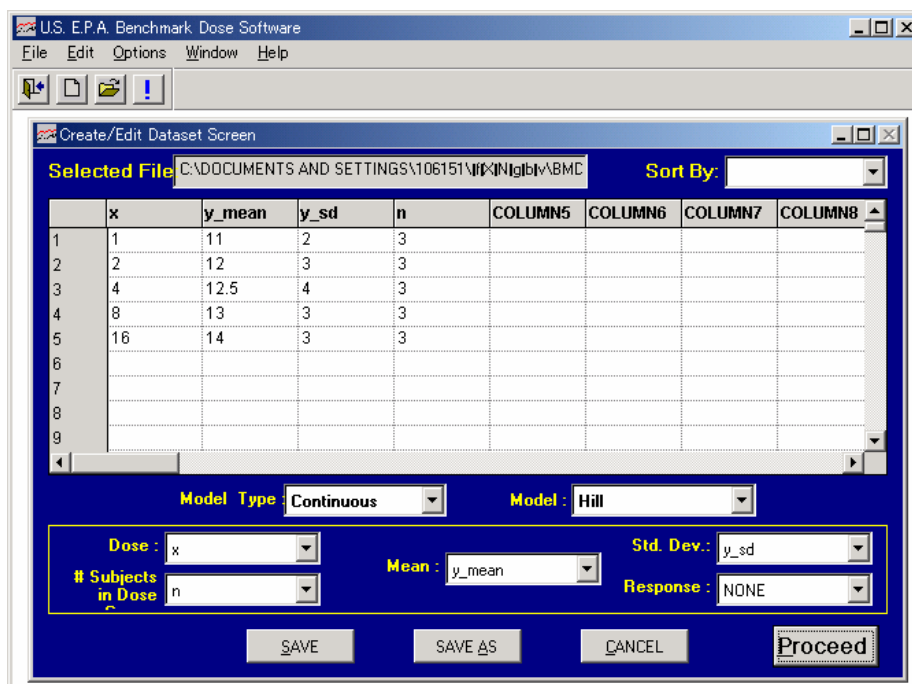


図 1.5 BMDS データ入力画面

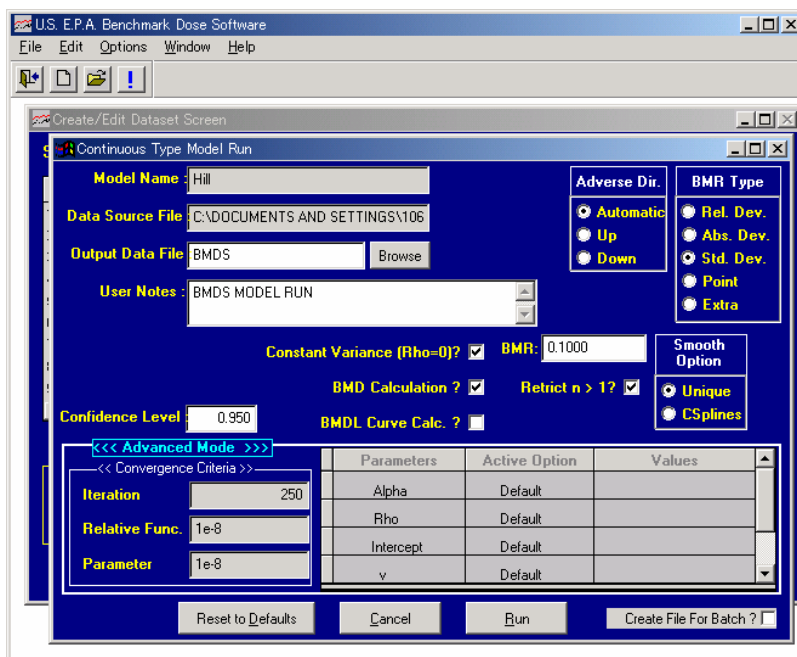


図 1.6 BMDS のモデル選択画面

BMDSのテキスト出力見本

```
=====
Hill Model. $Revision: 2.1 $ $Date: 2000/10/11 21:21:23 $
Input Data File: C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\106151\デスクトップ\BMDS\BMDS. (d)
Gnuplot Plotting File: C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\106151\デスクトップ\BMDS\BMDS.plt
                                                                Fri Feb 28 09:11:26 2003
=====

BMDS MODEL RUN
~~~~~
```

The form of the response function is:

$$Y[\text{dose}] = \text{intercept} + v \cdot \text{dose}^n / (k^n + \text{dose}^n)$$

Dependent variable = MEAN

Independent variable = x

rho is set to 0

Power parameter restricted to be greater than 1

A constant variance model is fit

Total number of dose groups = 5

Total number of records with missing values = 0

Maximum number of iterations = 250

Relative Function Convergence has been set to: 1e-008

Parameter Convergence has been set to: 1e-008

Default Initial Parameter Values

```
alpha =      8.58581
rho =         0   Specified
intercept =    11
v =           3
n =          18
k =           4
```


Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

	alpha	rho	intercept	v	n	k
alpha	1	0	0	0	0	0
rho	0	1	0	0	0	0
intercept	0	0	1	0	0	0
v	0	0	0	1	0	0
n	0	0	0	0	1	0
k	0	0	0	0	0	1

Parameter Estimates

Variable	Estimate	Std. Err.
alpha	6.46667	1
rho	0	1
intercept	11.5	1
v	2.00001	1
n	18	1
k	4	1

Table of Data and Estimated Values of Interest

Dose	N	Obs Mean	Obs Std Dev	Est Mean	Est Std Dev	Chi ² Res.
1	3	11	2	11.5	2.54	-0.197
2	3	12	3	11.5	2.54	0.197
4	3	12.5	4	12.5	2.54	-1.82e-006
8	3	13	3	13.5	2.54	-0.197
16	3	14	3	13.5	2.54	0.197

Model Descriptions for likelihoods calculated

Model A1: $Y_{ij} = \mu(i) + e(ij)$
 $\text{Var}\{e(ij)\} = \sigma^2$

Model A2: $Y_{ij} = \mu(i) + e(ij)$
 $\text{Var}\{e(ij)\} = \sigma(i)^2$

Model R: $Y_i = \mu + e(i)$
 $\text{Var}\{e(i)\} = \sigma^2$

Likelihoods of Interest

Model	Log(Likelihood)	DF	AIC
A1	-21.264334	6	54.528669
A2	-20.584847	10	61.169694
fitted	-21.499952	5	52.999905
R	-22.892179	2	49.784358

Test 1: Does response and/or variances differ among dose levels (A2 vs. R)

Test 2: Are Variances Homogeneous (A1 vs A2)

Test 3: Does the Model for the Mean Fit (A1 vs. fitted)

Tests of Interest

Test	-2*log(Likelihood Ratio)	Test df	p-value
Test 1	4.61466	8	0.3292
Test 2	1.35897	4	0.8513
Test 3	0.471236	1	0.4924

The p-value for Test 1 is greater than .05. There may not be a difference between responses and/or variances among the dose levels. Modelling the data with a dose/response curve may not be appropriate.

The p-value for Test 2 is greater than .05. A homogeneous variance model appears to be appropriate here.

The p-value for Test 3 is greater than .05. The model chosen appears to adequately describe the data.

Benchmark Dose Computation
Specified effect = 0.1
Risk Type = Relative risk
Confidence level = 0.95
BMD = 4.06774
BMDL = 3.25396e-007

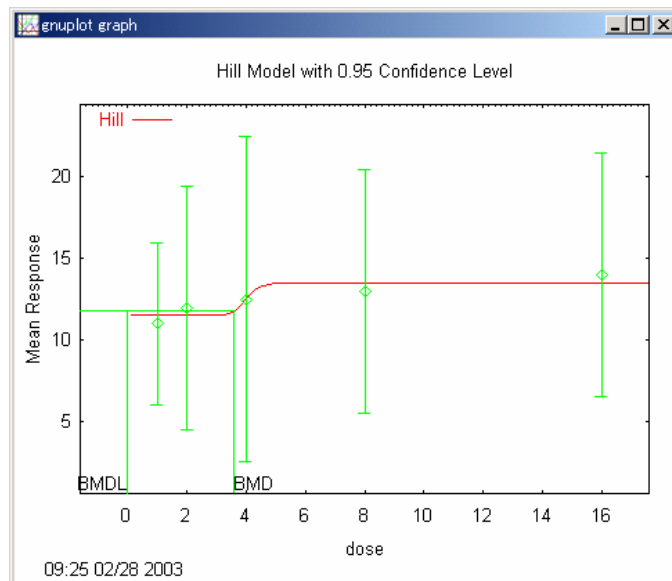


図 1.7 BMDS の出力画面例

2. Radioligand Assay におけるシグモイド曲線

Peace 編, 中上, 森川監訳 (1992), 医薬統計学の第 2 章, 「薬物の創製: 化合物の発見から最適化合物の探索まで」は, 医薬品のスクリーニング時における, シグモイド曲線の問題を取り上げている.

第 12 回のセミナーで取り上げた第 5 章「変数変換によるパラメータの推定」で示した, スキャッチャード・プロットなどの方法によるパラメータの推定方式についての記述のみならず, 非線形回帰によるラジオリガンド・アッセイのデータについて解析方法が示されている.

2.1. 実例

表 2.1 は, モルモットの脳での化合物Aの結合を, 種々の濃度の別のアヘン類縁物である化合物Bの存在下で示している. 化合物Bは, 受容体に対し, 化合物Aと競合し, そのため, 化合物Bの濃度が増加するとき, 化合物Aの受容体を結合する量は減少する. このデータを, 重みつき非線型解析で, ラングミュアの恒温結合式に直接当てはめるときには, 結果は, 疑わしいものとなる. NONLIN84 を用いた推定値は, 次のようになる:

$$\begin{aligned} B_{\max} &= 3221 \pm 4,172,000 \text{ CPM} \\ &= 6.95 \pm 9002 \text{ pmol/g tissue} \\ K_d &= 2.177 \pm 6057 \text{ nM} \\ K_i &= 175.9 \pm 261,600 \text{ nM} \\ C &= 207.1 \pm 15.36 \text{ CPM/nM} \\ &= 0.477 \pm 0.033 \text{ ml/gtissue} \end{aligned}$$

これらのデータの観測値と当てはめられた期待値を (原著: 図 17, JMPの結果は 図 2.2) に示している. これらの推定値の分散は, 大き過ぎるだけでなく, 飽和試験より求めた値と完全に食い違っている. より正確な推定値は, RIAについてのセクションで与えられた再パラメーター化から, 求められる.

データをプロビット法で解析すると, IC50 とヒルの係数のみを得られる. 先に述べたように, ヒルの係数は, プロビット・対数用量曲線の勾配によって, 推定される. この一組のデータより, 次の推定値が得られた:

$$\begin{aligned} \text{ヒルの係数} &= 0.556 \pm 0.035 \\ \text{IC}_{50} &= 122.7 \pm 24.29 \text{ nM} \end{aligned}$$

チェン・プル K_i は次のように推定することが出来る：

$$K_i = 105.6 \pm 20.92 \text{ nM}$$

表 2.1 化合物 B に阻害されたモルモットの脳組織での化合物 A の結合率

化合物 B nM	化合物 A 結合 CPM	化合物 B nM	化合物 A 結合 CPM
0.0 (a)	2494.5		
0.1	2416.7	39.8	1781.2
0.158	2705.8	63.1	1665.6
0.251	2402.8	100.0	1738.5
0.398	2543.2	158.0	1528.7
0.631	2228.5	251.0	1488.3
1.0	2216.4	631.0	1208.5
1.58	2137.9	1000.0	1149.4
2.51	2125.5	1580.0	973.1
3.98	1867.6	2510.0	832.2
6.31	1926.9	3980.0	716.1
10.0	1732.2	6310.0	684.0
15.8	1769.8	10000.0	613.3
25.1	1775.3	0.0 (b)	425.3

(a) 2.5nM 化合物 A, (b) 非特異結合

2.2. 再解析

原著および翻訳本を読んでも推定されたパラメータの意味が難解である．表 2.1 のデータを用いて，*Top*と*Bottom*を持つシグモイド曲線を当てはめてようとしても，解は収束しない．そこで，データリスト上で，(a)のデータを陽性対照，(b)のデータを陰性対照としたシグモイド曲線のあてはめを行った．

表 2.2 陽性および陰性対照，ダミー変数

x	z1	Z2	z3	y
陽性対照	0	0	1	2494.5
0.100	0	1	0	2416.7
0.158	0	1	0	2705.8
0.251	0	1	0	2402.8
⋮				
⋮				
6310	0	1	0	684.0
10000	0	1	0	613.3
陰性対照	1	0	0	425.3

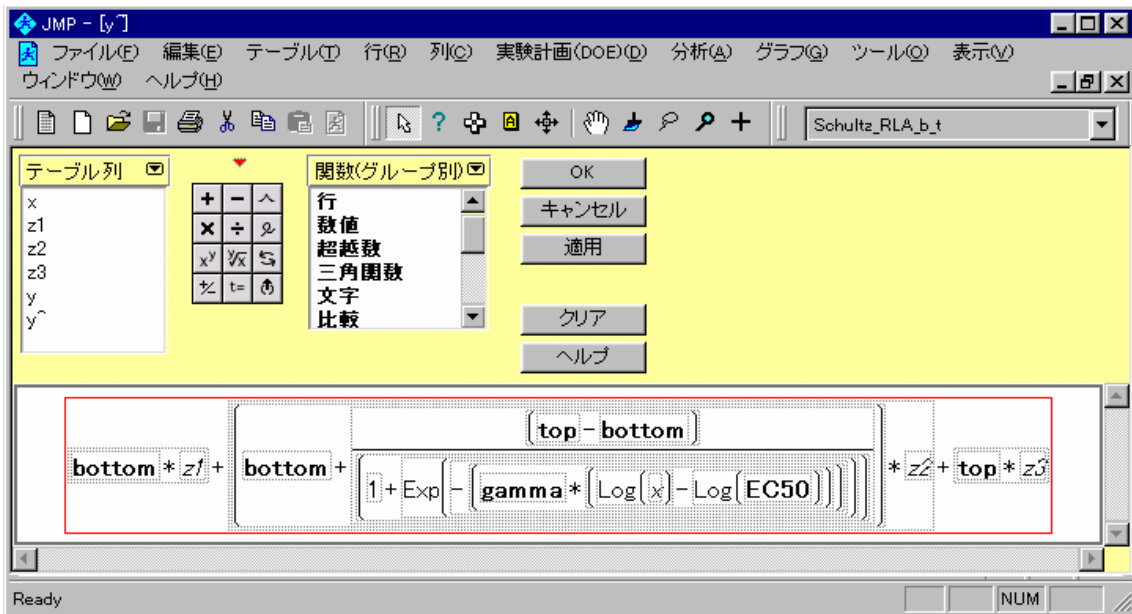


図 2.1 JMP での計算式

計算式中の“Log”は、自然対数“ln”である。

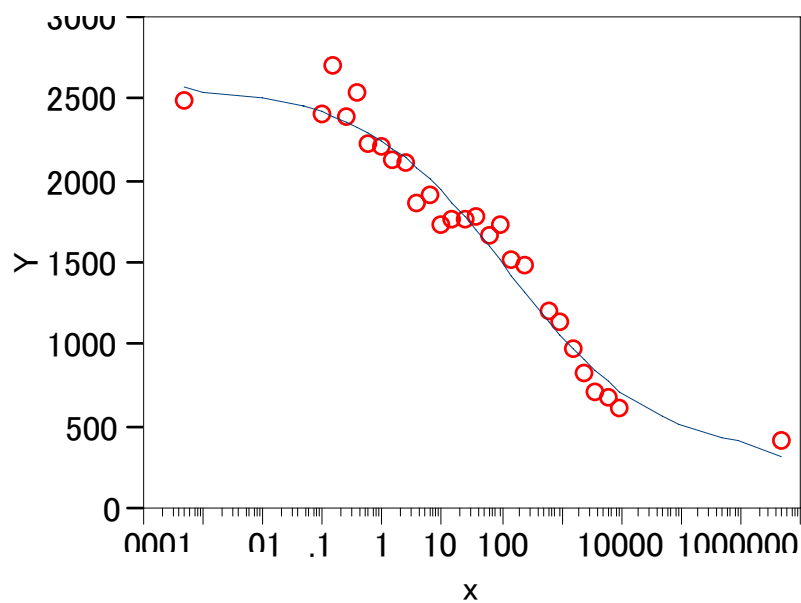


図 2.2 JMP によるラジオリガンド・アッセイのシグモイド曲線

表 2.3 JMP による推定値

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	428890.9616	23	18647.433	136.5556
パラメータ		推定値	近似標準誤差	下側信頼限界 上側信頼限界
gamma	-0.363918562		0.04836648	-0.469583 -0.28909
EC50	140.82452944		65.690243	51.6591548
bottom	326.60834391		127.455737	78.9965646 556.790037
top	2575.2579341		98.5331651	2391.51663 2791.56651

陰性および陽性対照をモデルに入れることにより解が求まった。ただし、EC50の95%信頼区間は、求められていない。

3. 変数変換によるパラメータの推定（ロジット変換を追加）

非線形での推定値

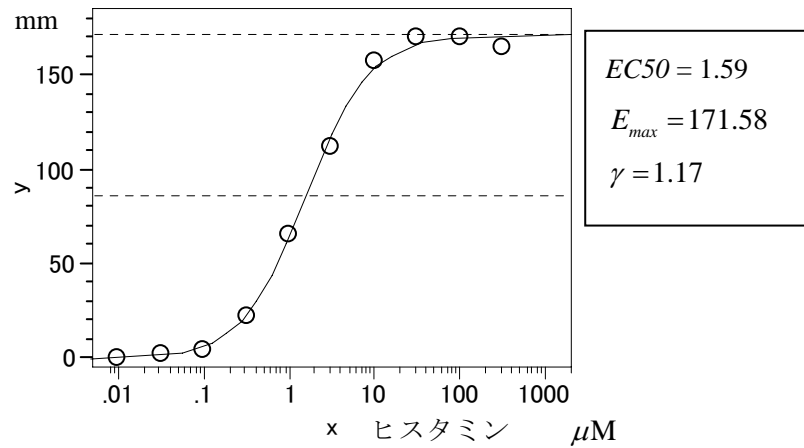


図 3.1 ヒスタミンによる平滑筋の収縮

ロジット変換

y を、最大値と最小値の範囲でロジット変換し、 x を自然対数として、回帰分析を行なう。これは非線型シグモイド曲線のあてはめの簡便法である。

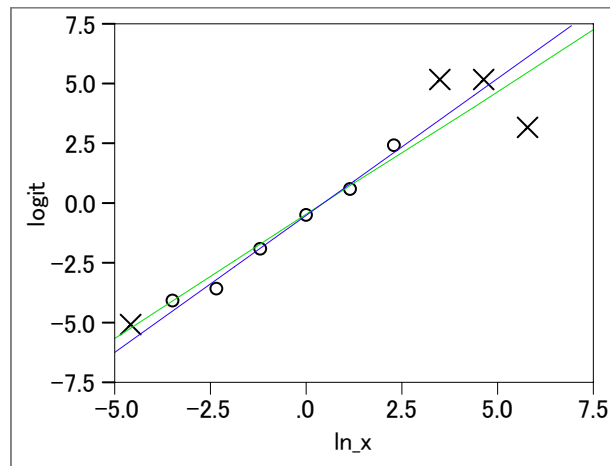


図 3.2 経験ロジット変換後の回帰直線のあてはめ

全データ: $\text{logit} = -0.444816 + 1.0327322 \ln_x$

○印のみ: $\text{logit} = -0.475207 + 1.1450823 \ln_x$

表 3.1 経験ロジット変換

x	$\ln x$	y	p^*	logit^*
0.01	-4.61	1	0.006	(-5.14)
0.0316	-3.45	3	0.017	-4.03
0.1	-2.30	5	0.029	-3.51
0.316	-1.15	23	0.134	-1.87
1	0.00	66	0.384	-0.47
3.16	1.15	113	0.657	0.65
10.0	2.30	158	0.919	2.42
31.6	3.45	171	0.994	(5.14)
100.0	4.61	171	0.994	(5.14)
316.0	5.76	165	0.959	(3.16)

$$p^* = (y+0.5) / (171+1), \quad \text{logit}^* = \ln(p^*/(1-p^*))$$

4. 非線形回帰の計算方式（幾つかの追加）

4.1. ガウス・ニュートン法による逐次計算，ドレーパー・スミスの事例

（JMP スクリプトで分散共分散行列の追加）

JMPのスク립ト言語での結果

```
// The Nonlinear regression model Dreper & Smith    2003-1-21  Y.Takahashi

x=[8, 8, 10, 10, 10, 10, 12, 12, 12, 12, 14, 14, 14, 16, 16, 16, 18, 18, 20, 20, 20, 22, 22, 22, 22, 24, 24, 2
4, 26, 26, 26, 28, 28, 30, 30, 30, 32, 32, 34, 36, 36, 38, 38, 40, 42] ;

y=[0.49, 0.49, 0.48, 0.47, 0.48, 0.47, 0.46, 0.46, 0.45, 0.43, 0.45, 0.43, 0.43, 0.44, 0.43, 0.
43, 0.46, 0.45, 0.42, 0.42, 0.43, 0.41, 0.41, 0.4, 0.42, 0.4, 0.4, 0.41, 0.4, 0.41, 0.41, 0.4, 0.
4, 0.4, 0.38, 0.41, 0.4, 0.4, 0.41, 0.38, 0.4, 0.4, 0.39, 0.39] ;

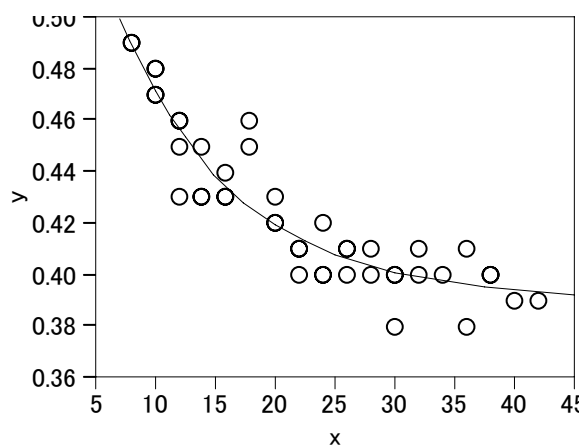
A = x || y ;
b = [0.30 , 0.02 ] ; show(round(b,4)) ;

for( i=1, i<=4, i++,
  alpha=b[1] ;
  beta=b[2] ;

  fx      = alpha+(0.49-alpha) :* exp(-beta :* (x-8)) ;
  d_alpha = 1-exp(-beta :* (x-8)) ;
  d_beta  = -(0.49-alpha) :* (x-8) :* exp(-beta :* (x-8)) ;
  z = d_alpha || d_beta ;

  delta=inverse(z`*z)*z`*(y-fx) ;
  b=b+delta ; show(round(b,4)) ;
);
```

```
Round(b, 4): [0.3, 0.02]
Round(b, 4): [0.8416, 0.1007]
Round(b, 4): [0.3901, 0.1004]
Round(b, 4): [0.3901, 0.1016]
Round(b, 4): [0.3901, 0.1016]
          alpha  beta
```



```
s = (y-fx)`*(y-fx) ; show(round(s,6)) ;
n=nrow(z) ;
```

```

p=ncol(z) ;
sigma2= s / (nrow(z)-ncol(z)) ; show(round(sigma2, 6)) ;
zpz=z`*z ;
cov=inv(z`*z) :* sigma2 ; show(round(cov, 6)) ;
Round(s, 6) : [0.005002]
Round(sigma2, 6) : [0.000119]
Round(cov, 8) :
[ 0.00002545 0.00005984,
  0.00005984 0.0001785 ] /* 分散共分散 */

SE(alpha)=0.005045      0.007736
                0.007736 SE(beta)=0.01336
    
```

JMPの非線形モデルでの結果

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.0050016796	42	0.0001191	0.0109127
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
alpha	0.3901398407	0.00504641	0.37794914	0.39916741
beta	0.1016321795	0.01335831	0.07679523	0.13207624

SAS/NLINでの結果

```

proc nlin data=d01 method=gauss listall ;
  parms alpha=0.30 beta=0.02 ;
  model y = alpha + (0.49 - alpha) * exp(-beta*(x-8)) ;
run ;
    
```

The NLIN Procedure Dependent Variable y Method: Gauss-Newton
Iterative Phase

Iter	alpha	beta	Sum of Squares
0	0.3000	0.0200	0.0263
1	0.3169	0.0225	0.0259
2	0.3312	0.0253	0.0253
3	0.3552	0.0313	0.0252
4	0.3806	0.0423	0.0249
5	0.4097	0.0729	0.0245
6	0.3968	0.1023	0.00594
7	0.3902	0.1016	0.00500
8	0.3901	0.1016	0.00500
9	0.3901	0.1016	0.00500

Estimation Summary

Method	Gauss-Newton
Iterations	9
Subiterations	9
Average Subiterations	1
R	1.511E-7
PPC(beta)	1.287E-7
RPC(beta)	5.613E-6

Object	1.42E-10
Objective	0.005002
Observations Read	44
Observations Used	44
Observations Missing	0

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Approx Pr > F
Regression	2	7.9820	3.9910	33513.1	<.0001
Residual	42	0.00500	0.000119		
Uncorrected Total	44	7.9870			
Corrected Total	43	0.0395			

Parameter	Estimate	Approx Std Error	Approximate 95% Confidence Limits	
alpha	0.3901	0.00504	0.3800	0.4003
beta	0.1016	0.0134	0.0747	0.1286

Approximate Correlation Matrix

	alpha	beta
alpha	1.0000000	0.8878601
beta	0.8878601	1.0000000

4.2. ニュートン・ラフソン法 (Newton-Raphson Method) 追加

統計学用語辞典、新曜社 () より

数値最適化法の1つで、目的関数を2次までのテイラー級数で局所的に近似し(→テイラー近似)、近似した二次関数の最適解を、目的関数の逐次近似改良に利用する方法。 x を n 次元変数、 f を2回以上微分可能な関数とすると、 $f(x)$ を x_k において2次までテイラー展開すると

$$f(x) \approx f(x_k) + g'(x_k)(x - x_k) + \frac{1}{2}(x - x_k)'H(x_k)(x - x_k) \quad (1)$$

を得る。ただし、

$$g(x) = \left. \frac{\partial f(x)}{\partial x} \right|_{x=x_k}$$

は x_k における $f(x)$ の勾配、また

$$H(x_k) = \left. \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x \partial x'} \right|_{x=x_k}$$

はヘシアン(→ヘシアン行列)と呼ばれている。(1)の右辺は

$$x_{k+1} = x_k - H^{-1}(x_k)g(x_k) \quad (2)$$

で最小値をとる。

注) {なぜ?}

$$f(x) \approx f(x_k) + g'(x_k)(x - x_k) + \frac{1}{2}(x - x_k)'H(x_k)(x - x_k)$$

終わり}

従って、ニュートン・ラフソン法の方角ベクトルは

$$d_k = -H^{-1}(x_k)g(x_k)$$

となる。移動の分量は、純粋な形では $\alpha_k = 1$ {これは何か?}とするが、 f の形が二次関数から離れているほど、 \dagger ラインサーチが勧められる。

制約のない最小値問題で、 x^* が局所最適解であるための必要十分条件は

(i) $g(x^*) = 0$

(ii) $H(x^*)$ は正値

で与えられる。 f が連続な二次偏導関数をもつとき、 $H(x)$ は x^* の近くでは正値とな

るが、 x^* から離れたところでは、その正值性が保証されない。このため、ニュートン・ラフソン法を用いるときは、できるだけ解 x^* に近い初期値 x_0 を探す工夫が必要であり、また、ある x_k で $H(x_k)$ が正值でなくなったときの解決法が必要となる。たとえば、可能な限り小さな非負の数 ε_k によって、 $\varepsilon_k I + H(x_k)$ の δ 固有値をすべて、ある正の定数 δ よりも大きくすることができる。このとき、方向ベクトルは

$$d_k = -[\varepsilon_k I + H(x_k)]^{-1} g(x_k)$$

で与えられる。解の近くで、 $H(x_k)$ の固有値がすべて δ より大きくなれば、当然 ε は0となり{どうということか?}、基本的なニュートン・ラフソン法に立ち戻ることになる。

また、 f が尤度関数の対数のとき(2)の $H(x_i)$ 代わりに

$$-I(x_k) = E \left. \frac{\partial^2 f}{\partial x \partial x'} \right|_{x=x_k} = -E \left[\frac{\delta f}{\delta x} \left(\frac{\delta f}{\delta x} \right)' \right]_{x=x_k}$$

を用いる方法をスコアリング法と呼ぶ。

ニュートン・ラフソン法は、2次のオーダーで収束するという望ましい収束特性を持つが、解から離れたところではスコアリング法の方が頑健である(→頑健性)といわれている。(Kendall, M.G. & Stuart, A., 1979; Luenberger, D. G., 1973) [石塚]

4.3. テーラー近似 (approximation by Taylor expansion) 追加

確率変数 X の関数 $g(X)$ に関して、 $g(X)$ を点 a の回りでテイラー展開

$$g(x) = g(a) + g'(a)(X-a) + \frac{g''(a)}{2}(X-a)^2 + \dots + \frac{g^{(n)}(a)}{n!}(X-a)^n + \dots$$

して、その低次の項、たとえば、 $g(x)$ の2つの項、だけを利用して各種の近似計算をおこなうことがあるが、これをテイラー近似と呼ぶ。

たとえば、確率変数 X の期待値が $E(X) = \mu$ 、分散が $V(X) = \sigma^2$ で与えられているとき、 X を関数 g によって変換して得られた確率変数 $Y = g(X)$ の期待値は、 $g(X)$ の回りでテイラー展開し、 $(X - \mu)^2$ の項までとって

$$g(X) \approx g(\mu) + g'(\mu)(X - \mu) + \frac{g''(\mu)}{2}(X - \mu)^2$$

とし、両辺の期待値をとることによって

$$E(Y) = E[g(X)] \approx g(\mu) + \frac{g''(\mu)}{2} \sigma^2$$

で近似的に与えられる． Y の分散については、

$$Y - g(\mu) - \frac{g''(\mu)}{2} \sigma^2 \approx g'(\mu)(X - \mu) + \frac{g''(\mu)}{2} [(X - \mu)^2 - \sigma^2]$$

とし、この両辺を二乗して期待値をとることによって $V(Y) \approx [g'(\mu)]^2 \sigma^2$ で近似的に与えられる． (Lindley, D.V., 1965; 竹内啓、1975c) 〔渡部〕

4.4. ニュートン・ラフソン法の例題，追加

$f = x^4 - x^3 - 20x$ が最小となる x をニュートン・ラフソン法で求めよう． このために

$$g = f' = 4x^3 - 3x^2 - 20 = 0$$

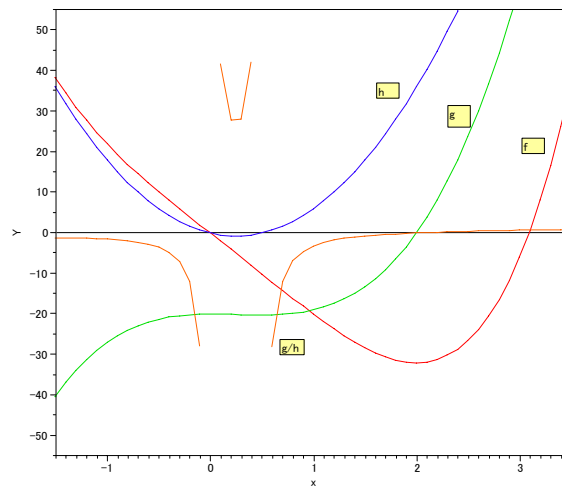
となる x を見つける．

$$h = g' = 12x^2 - 6x$$

として、

$$x_{k+1} = x_k - \frac{g}{h}$$

を g/h が 0 に近くなるまで反復する。



// Newton Raphson Method 2003-02-06 Y.Takahashi

```
x = [1] ;
```

```
d = [1] ;
```

```
for (i=1, (abs(d) > 0.0001), i++,  
  show(i) ;
```

```

f =      x^4 - x^3      -20  :* x  ;
g =  4 :* x^3 - 3  :* x^2 -20  ;
h = 12 :* x^2 - 6  :* x  ;
d = g / h  ;
a = x || f || g || h || d ;
show(round(a ,4)) ;
x = x - d  ;
) ;

i:1 Round(A, 4):[1      -20      -19      6      -3.1667]
i:2 Round(A, 4):[4.1667 145.7369 217.2685 183.3333 1.1851]
i:3 Round(A, 4):[2.9816 -7.1093  59.3521  88.7874  0.6685]
i:4 Round(A, 4):[2.3131 -30.0111 13.4526  50.3262  0.2673]
i:5 Round(A, 4):[2.0458 -31.9616  1.6926  37.948   0.0446]
i:6 Round(A, 4):[2.0012 -32      0.0425  36.0496  0.0012]
i:7 Round(A, 4):[2      -32      0      36      0 ]

```

4.5. ニュートン・ラフソン法の例題（ドレーパー・スミスの例で）追加、

2 次の偏微分

```

1 29:5 MODEL.y = alpha + (0.49 - alpha)
      * EXP(- beta * (x - 8));

1 29:5 @MODEL.y/@alpha = 1 + -1
      * EXP(- beta * (x - 8));

1 29:5 @MODEL.y/@beta = (0.49 - alpha) * -1
      * (x - 8) * EXP(- beta * (x - 8));

1 29:5 @@MODEL.y/@alpha/@beta = -1 * -1 *
      (x - 8) * EXP(- beta * (x - 8));

1 29:5 @@MODEL.y/@beta/@alpha = -1 * -1 *
      (x - 8) * EXP(- beta * (x - 8));

1 29:5 @@MODEL.y/@beta/@beta = (0.49 -
      alpha) * -1 * (x - 8) * -1 * (x
      - 8) * EXP(- beta * (x - 8));

```

非線形の JMP での数値解析で、ニュートン・ラフソンは不安定であること、次の文献もその他の方法として扱っているので、計算事例は作らない。

基本は、ガウス・ニュートン法

Bates,D.M. (1988), *Nonlinear Regression Analysis and its Applications*

3.5 Other Techniques, 3.5.1 A Newton-Raphson Method

5. 効力比

5.1. 反応が直線的な場合の効力比

標準の化合物に対して、新しい化合物の効力を比較するために、標準の化合物の用量反応関係から、ある反応となる用量を逆推定し、同様に新しい化合物でも同じ反応となる用量を逆推定し、その比あるいは差から、化合物間の効力を比較をする。用量反応関係が直線的で、それぞれの化合物の傾きが同じとみなすことができれば、さらに一般的に、新しい化合物は、標準の化合物に対して、 m 倍の効力があると、実験結果を要約できる。

この問題は、生物検定法で平行性検定といわれて定式化されている。この方法は、共分散分析の応用問題として簡単に解くことができるのであるが、効力比と、その 95% 信頼区間を出すためには、デルタ法、あるいは、フィラーの式を用いて信頼区間を計算する必要がある。しかし、多くの統計ソフトは、この問題をサポートしていない。

第 12 回のセミナーのテキスト 3.4 節で、回帰直線のあてはめを非線形回帰モデルで行い、逆推定とその 95% 信頼区間の算出も統計ソフトの標準的な出力で得ることができることを示したが、この方法を、さらにダミー変数を用いて、線形共分散分析を非線形に拡張することにより、効力比とその 95% 信頼区間も、ダミー変数の与え方により標準的な非線形回帰モデルの統計ソフトを用いて得ることができる。

第 1 回目の高橋セミナーで取り上げた例を再度用いる。アンジオテンシン I をラットの大腿静脈に注入すると、血圧上昇が起きる。降圧薬は、これを阻害し血圧を下げる。したがって、血圧上昇が少ないほど降圧効果があると判断する。(Hubert ら (1988) のラットに対する降圧薬のデータ)。

表 5.1 アンジオテンシン I 注入後の血圧上昇 (mmHg)

Drug	Dose (mg/kg)	データ									
S	10	48	49	52	53	34	50	58	48	46	56
	30	50	37	36	39	34	36	41	40	30	40
	100	26	20	25	26	27	24	28	25	22	23
	300	20	14	12	16	15	11	18	16	14	13
T	1	44	48	48	56	47	56				
	3	35	39	42	52	41	44				
	10	23	32	33	48	33	28				
	30	10	19	19	27	21	16				
	100	6	5	20	17	15	9				

表 5.2 S 薬と T 薬の逆推定、差の逆推定

降圧効果 Y	S 薬 log(dose) (95% cl)	T 薬 log(dose) (95% cl)	差の逆推定(S - T) log(dose) (95% cl)
40 mmHg	1.358 (1.267, 1.441)	0.577 (0.474, 0.673)	0.781 (0.659, 0.902)
30	1.822 (1.743, 1.902)	1.041 (0.950, 1.134)	0.781 (0.659, 0.902)
20	2.286 (2.195, 2.386)	1.505 (1.406, 1.614)	0.781 (0.659, 0.902)

結果を 表 5.2 に整理する。30mmHgの効果を得るためにS薬は、 $10^{1.822} = 66.4 \text{ mg/kg}$ を必要とし、T薬では $10^{1.041} = 11.0 \text{ mg/kg}$ と少量で同じ効果があることが示されている。

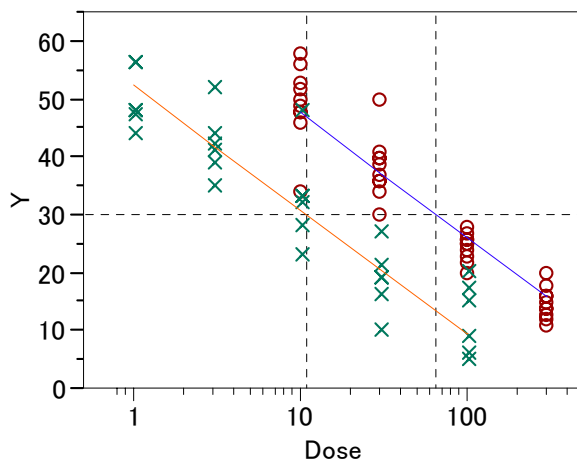


図 5.1 直線的な用量反応

反応 y が 30 となる標準薬 S : ○印の用量は 66.4, 試験薬 T : ×の用量は 11.0, 従って, 効力比は 6.03 倍である. 非線形回帰を用いると効力比と, その 95%信頼区間を直接求めることができる.

$$\text{S 薬} : \hat{y}_S = 69.27 - 21.55 \log(x)$$

$$\text{T 薬} : \hat{y}_T = 52.45 - 21.55 \log(x)$$

5.2. 単回帰分析の問題を非線形回帰で解く方法（復習）

表 5.3 に反応 y が x に対して直線となる例を示す. このデータをプロットして, 回帰直線を求め, その 95%信頼区間を図示している.

表 5.3 直線状の用量反応

x	y
-4.61	-5.14
-3.45	-4.03
-2.30	-3.51
-1.15	-1.87
0.00	-0.47
1.15	0.66
2.30	2.45
3.45	5.69
4.61	5.69
5.76	3.22

このデータは, 表 3.1 の \ln_x と \logit^* をそれぞれ, x と y にしたデータである.

回帰式は, $y = -0.346 + 1.070x$ であり, $y = 0$ となる x_0 は,

$$y = \beta_0 + \beta_1 x \quad (5.1)$$

なので,

$$0 = \beta_0 + \beta_1 x_0$$

とおいて,

$$x_0 = -\frac{\beta_0}{\beta_1}$$

$$\hat{x}_0 = -\frac{\hat{\beta}_0}{\hat{\beta}_1} = -\frac{-0.346}{1.070} = 0.323$$

と推定される.

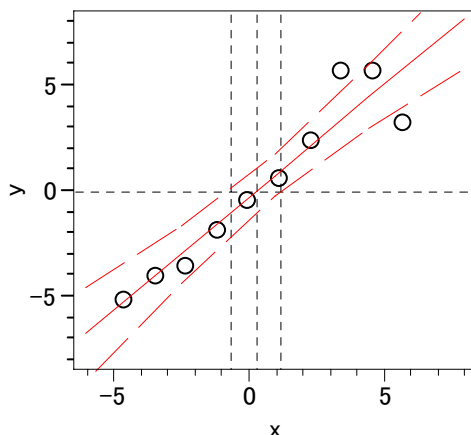


図 5.2 回帰直線と 95%信頼幅

$y = -0.346 + 1.070x$, 反応が $y = 0$ となる場合の逆推定

式 (5.1) の傾き β_1 の積の形となるように変形し,

$$y = \beta_1 \left(\frac{\beta_0}{\beta_1} + x \right) \quad (5.2)$$

推定したいパラメータを $\beta_2 = -(\beta_0 / \beta_1)$ と置き換え,

$$y = \beta_1 (-\beta_2 + x) \quad (5.3)$$

として, 非線形回帰モデルで解くと, $y = 0$ の場合 x の逆推定としての β_2 の推定値が 0.323 と直接求まり, その近似 SE とプロファイル尤度に基づいた正確な 95%信頼区間が求められる.

表 5.4 非線形回帰として解いた結果 ($\beta_2 = x_{y=0}$)

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	14.237022758	8	1.7796278	1.3340269
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
beta1	1.0702188163	0.12754627	0.77609659	1.36434104
beta2	0.3246495323	0.39531425	-0.6442115	1.25243882

次に, $y = 5$ となる $x_{y=5}$ は,

$$5 = \beta_0 + \beta_1 x_{y=5}$$

とおいて,

$$x_{y=5} = \frac{5 - \beta_0}{\beta_1}$$

$$\hat{x}_{y=5} = \frac{5 - \hat{\beta}_0}{\hat{\beta}_1} = \frac{5 - (-0.346)}{1.070} = 4.996$$

である。 $\beta_{2(y=5)} = x_{y=5}$ とおいて、簡単な式の変形を行い、

$$\beta_{2(y=5)} = \frac{5}{\beta_1} - \frac{\beta_0}{\beta_1}$$

式 (5.3) に代入すると次式が得られる。

$$\begin{aligned} y &= \beta_1 \left(\frac{5}{\beta_1} - \beta_{2(y=5)} + x \right) \\ y &= \beta_1 (-\beta_{2(y=5)} + x) + 5 \end{aligned} \quad (5.4)$$

β_1 と $\beta_{2(y=5)}$ を推定するために、非線形回帰モデルで解くと 表 5.5 のように $\beta_{2(y=5)}$ の推定値が 4.995 となり、その近似のSEと正確な 95%信頼区間が求められる

表 5.5 非線形回帰の結果 ($\hat{\beta}_{2(y=5)} = x_{y=5}$)

解					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	14.237022758	8	1.7796278	1.3340269	
パラメータ		推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
beta1	1.0702188163		0.12754627	0.77609659	1.36434104
beta2_y5	4.9965913108		0.65797594	3.73888982	6.97660895

5.3. 平行線検定の効力比の直接推定

効力比を求めるためには、ダミー変数を用いて共分散分析を非線型の回帰式とする必要がある。効力比を直接求める前に、S薬およびT薬の y の反応が y_0 である場合の $x_{y_0}^S$ および $x_{y_0}^T$ を求めよう。このためにインディケータタイプのダミー変数 z_1 : S薬のとき 1 それ以外は 0、ダミー変数 z_2 : T薬のとき 1 それ以外は 0 を用いて、

$$y_i = \beta_1 (-(\beta_{2,1}z_1 + \beta_{2,2}z_2) + \log x_i) + y_0 + e_i \quad (5.4)$$

としたときに、 $\log x_{y_0}^S = \hat{\beta}_{2,1}$ および $\log x_{y_0}^T = \hat{\beta}_{2,2}$ により、応が y_0 である場合の $\log x_{y_0}^S$ および $\log x_{y_0}^T$ が推定される (ここでの x に対しての対数は、常用対数 “log” を用いている)。

T薬のS薬に対する効力比は、

$$\rho^T = \frac{10^{\log x_{y_0}^S}}{10^{\log x_{y_0}^T}} = 10^{(\log x_{y_0}^S - \log x_{y_0}^T)}$$

である。これを直接求めるためには、ダミー変数を z_0 : 常に 1、を用いて、

$$y_i = \beta_1(-(\beta_{2,0}z_0 + \beta_{2,(2-1)}z_2) + \log x_i) + y_0 + e_i \quad (5.5)$$

のように、“切片”と T 薬のインディケータ型ダミー変数を用いたとき、“切片”の回帰係数の推定値は、簡単な計算からダミー変数が“0”となる S 薬の回帰係数の推定値となり、T 薬のインディケータ型ダミー変数に対応する回帰係数の推定値は、(T 薬-S 薬)

の回帰係数の推定値となることが分かるので、 $\log \hat{x}_{y_0}^S = \hat{\beta}_{2,1}$ および

$\log(\hat{x}_{y_0}^T - \hat{x}_{y_0}^S) = \hat{\beta}_{2,(2-1)}$ となる。効力比は、したがって、

$$\hat{\rho}_T = 10^{-\hat{\beta}_{2,(2-1)}} \quad (5.6)$$

で求められる。

JMPによる計算結果を、表 5.6 に示す。この推定されたパラメータを、式 (5.4) に代入して整理すると、図 5.1 のに示した回帰直線が求まる。

$$\begin{aligned} \text{S 薬: } \hat{y}_i &= \hat{\beta}_1(-\hat{\beta}_{2,1} + \log x_i) + y_0 \\ \hat{y}_i &= -21.55(-1.822 + \log x_i) + 30 \\ \hat{y}_i &= 69.27 - 21.55 \log x_i \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{T 薬: } \hat{y}_i &= \hat{\beta}_1(-\hat{\beta}_{2,2} + \log x_i) + y_0 \\ \hat{y}_i &= -21.55(-1.042 + \log x_i) + 30 \\ \hat{y}_i &= 52.45 - 21.55 \log x_i \end{aligned}$$

表 5.6 非線形回帰モデルによる 30mmHg での逆推定

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	1946.1877765	67	29.047579	5.3895806
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
beta1	-21.55162599	1.03188445	-23.611276	-19.491976
beta2_1	1.8220810077	0.03974245	1.74315249	1.90254559
beta2_2	1.0418887343	0.04572308	0.95067424	1.1340437

効力比を求める式 (5.5) に対応するJMPでの計算結果を表 5.7 に示す。T薬のS薬に対する効力比は、式 (5.6) より、

$$\hat{\rho}_T = 10^{-\hat{\beta}_{2,(2-1)}} = 10^{-(-0.7802)} = 6.028$$

6.028 倍となり、その 95%信頼区間は、 $(10^{0.6593}, 10^{0.9016}) = (4.56, 7.93)$ と、表 5.2 の結果と一致する。

表 5.7 非線形回帰モデルによる効力比の推定

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	1946.1877765	67	29.047579	5.3895806
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
beta1	-21.55162599	1.03188445	-23.611276	-19.491976
beta2_0	1.8220810077	0.03974245	1.74315249	1.90254559
beta2_21	-0.780192273	0.06041951	-0.9016366	-0.6593412

5.4. Emax が共通な計量値のシグモイド曲線の効力比

計量値のシグモイド反応は、

$$y = \frac{Emax}{1 + e^{\gamma(\ln(EC50) - \ln(x))}} \quad (5.7)$$

のように EC50 を用いた式で表してきた。式 (5.7) の指数部分

$$-\eta = \gamma(\ln(EC50) - \ln(x))$$

は、式 (5.3) の

$$\eta = \beta_1(-\beta_2 + x)$$

に対応するのであるが符号が異なっている。これは、式 (5.7) を η を用いたシグモイド曲線は、 $e^{-\eta}$ と回帰式/回帰式に対して負なのであるが、式を簡略化したために符号が異なっているように見える。

$$y = \frac{e^{\eta}}{1 + e^{\eta}} Emax = \frac{1}{1 + e^{-\eta}} Emax = \frac{Emax}{1 + e^{\gamma(\ln(EC50) - \ln(x))}} = \frac{Emax}{1 + e^{-\gamma(-\ln(EC50) + \ln(x))}} \quad (5.8)$$

反応が左右に振れる“平行な”シグモイド曲線の同時推定は、平行線検定法と同様に

ダミー変数を用いて解くことができる。標準薬を D_1 、試験薬を D_2 、および、 D_3 としたときに、インディケータ型ダミー変数をそれぞれ z_1 、 z_2 、および、 z_3 としたときに、

$$\beta_1(-(\beta_{2,1}z_1 + \beta_{2,2}z_2 + \beta_{2,3}z_3) + \ln x) \quad (5.9)$$

とダミー変数を用いた形に拡張すれば、標準薬を D_1 、試験薬を D_2 、および、 D_3 としての $EC50$ の推定値がダミー変数の回帰係数の推定値として求めることができる。

また、常に $z_0 = 1$ となる“切片”を求めるためのダミー変数としよう。 z_1 を z_0 に置き換えると、

$$\beta_1(-(\beta_{2,0}z_0 + \beta_{2,2}z_2 + \beta_{2,3}z_3) + \ln x) \quad (5.10)$$

z_0 の回帰係数 $\beta_{2,0}$ は、標準薬を D_1 の $\ln(EC50)$ の推定値となり、 z_2 の回帰係数 $\beta_{2,1}$ は、試験薬標 D_2 と標準薬を D_1 の $\ln(EC50)$ の差の推定値となり、同様に z_3 の回帰係数 $\beta_{2,3}$ は、試験薬標 D_3 と標準薬を D_1 の $\ln(EC50)$ の差の推定値となる。

試験薬間の効力比と 95%信頼区間を求めたい場合は、これらのダミー変数の性質を利用して、

$$\beta_1(-(\beta_{2,1}z_1 + \beta_{2,0}z_0 + \beta_{2,3}z_3) + x)$$

のように、 z_2 の代わりに z_1 をダミー変数とすると、試験薬 D_2 を基準とした、標準薬 D_1 との差、試験薬標 D_3 との差の推定値が得られる。

ヒスタミン誘発収縮反応による事例

モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮反応に及ぼす G 薬の実験について取り上げる。実験は、表 5.8 に示すように 4×4 のラテン方格で行われた。

表 5.8 実験デザイン (ラテン方格、G 薬の濃度)

実験日	モルモット 番号	標本				
		胃側	<----->			肛門側
		部位 1	部位 2	部位 3	部位 4	
1	1	A: 蒸留水	B: 0.01 μ M	C: 0.1 μ M	D: 1 μ M	
1	2	B: 0.01 μ M	C: 0.1 μ M	D: 1 μ M	A: 蒸留水	
2	3	C: 0.1 μ M	D: 1 μ M	A: 蒸留水	B: 0.01 μ M	
2	4	D: 1 μ M	A: 蒸留水	B: 0.01 μ M	C: 0.1 μ M	

実験手順

- 手順 1) 1 匹目のモルモットから回腸を摘出し、一本の長さが約 20mm となるように 4 本の標本を作製する。標本は、胃側から肛門側へ 1~4 の番号を付与する。
- 手順 2) 4 連のマグナス装置に標本を 1 ずつ懸垂し、それぞれヒスタミン濃度が 300 μ M と

なるまで累積的に添加し、懸垂した回腸の最大収縮高を添加前値とする。

手順 3) 回腸中のヒスタミンを洗浄する。

手順 4) 4 連のマグヌス装置に、それぞれ蒸留水、D 薬の 0.01、0.1、1.0 μM の順にする。

手順 5) マグヌス装置にヒスタミン濃度が 0.01 μM となるように添加し、回腸の収縮が止まっ

たら、次にヒスタミン濃度が 0.03 μM となるように添加する。この累積的添加をヒスタミン濃度が 300 μM となるまで繰り返す。この間の回腸の収縮高をキモグラフ

(kymograph、筋肉の運動や心臓の拍動などを記録する装置) に連続的に記録する。

手順 6) 2 匹目のモルモットについて手順 1 からの操作を繰り返す。ただし、注入順は表 1

に示した手順 4 で、G 薬の 3 用量を先に行い、蒸留水は最後とする。

この実験のモルモット番号 2 の場合の蒸留水と G 薬の 3 濃度のデータを取り上げる。

表 5.9 に実験から得られた生データを、表 5.10 に最大収縮高を 100% とする反応率にデータを変換した結果を示す。

表 5.9 モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮反応に及ぼす G 薬の作用

モルモット番号	回腸部位	処置	最大収縮高	ヒスタミンによる収縮(収縮高(mm))										
				処置後										
				300 μM	0.01 μM	0.03 μM	0.1 μM	0.3 μM	1 μM	3 μM	10 μM	30 μM	100 μM	300 μM
2	1	D-0.01 μM	158	1	1	3	9	50	98	141	165	170	169	
	2	D-0.1 μM	118	0	1	1	2	25	10	46	96	122	127	
	3	D-1 μM	163	0	0	1	0	1	2	6	54	120	136	
	4	蒸留水	165	1	3	5	23	66	113	158	171	171	165	

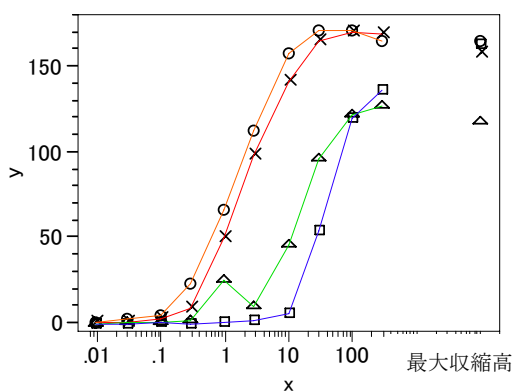


図 5.3 生データのプロット

○ : 蒸留水、× : G 薬 0.01 μM 、△ : G 薬 0.01 μM 、□ : G 薬 0.01 μM 、

最大収縮高を用いた E_{max} の基準化

図 5.3 から、それぞれのG薬存在下での収縮量を比較すると、明らかに異なる。これは、同じモルモットの回腸であっても、最大収縮高が固体内の変動により同じにならないことでも確認されている。そのような状況下においても、シグモイド曲線の傾きは同じとみなせる。そこで、最大収縮高を 100% とし、それぞれの収縮量を収縮率にすることにより、 E_{max} をすべて 100 になる。

非線型回帰式は、式 (5.8) および (5.9) より、

$$y_i = \frac{100}{1 + e^{\beta_1(-\beta_{2,1}z_1 + \beta_{2,2}z_2 + \beta_{2,3}z_3 + \beta_{2,4}z_4) + \ln x_i}} + e_i \quad (5.11)$$

となる。

表 5.10 最大収縮高を 100% とする反応率

ヒスタミン x	$\ln x$	蒸留水 (158mm)	0.01 μ M (118mm)	0.1 μ M (163mm)	1.0 μ M (165mm)
0.01	-4.61	0.6 %	0.6 %	0.0 %	0.0 %
0.0316	-3.45	1.8	0.6	0.8	0.0
0.1	-2.30	3.0	1.9	0.8	0.6
0.316	-1.15	13.9	5.7	1.7	0.0
1	0.00	40.0	31.6	21.2	0.6
3.16	1.15	68.5	62.0	8.5	1.2
10	2.30	95.8	89.2	39.0	3.7
31.6	3.45	103.6	104.4	81.4	33.1
100	4.61	103.6	107.6	103.4	73.6
316	5.76	100.0	107.0	107.6	83.4

() 内は最大収縮高、データは最大収縮高 (陽性対照) に対する割合

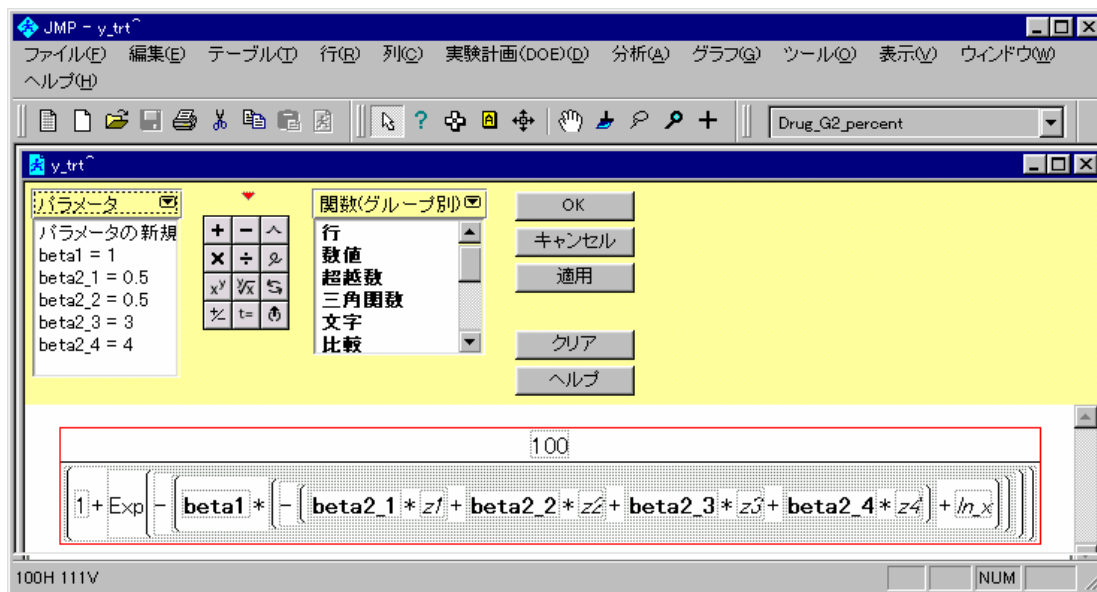


図 5.4 共通のシグモイド曲線の JMP での非線回帰式

beta2_1 : 蒸留水、beta2_2 : G 薬 0.01 μM、beta2_3 : G 薬 0.1 μM、beta2_4 : G 薬 1.0 μM

インディケータ型ダミー変数、z1、z2、z3、z4 は、G 薬の濃度に対応する

表 5.11 G 薬の濃度別の ln(EC50)の推定値

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	931.50834419	35	26.614524	5.1589266
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
beta1	1.3739628006	0.09635209	1.20199524	1.58373101
beta2_1	0.3727550281	0.11574561	0.13122245	0.6137519
beta2_2	0.6900832172	0.11581075	0.45293549	0.9262799
beta2_3	2.5079359239	0.11559046	2.2801506	2.73147241
beta2_4	3.9992948568	0.11605418	3.76792362	4.23439049

beta1 : 共通の傾き、beta2_i : G 薬の各濃度

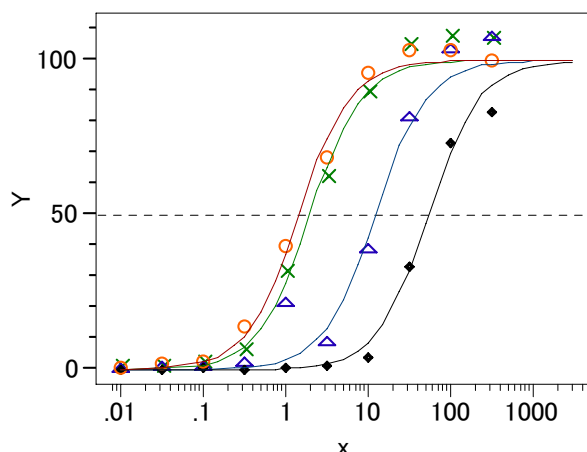


図 5.5 傾きが 1.37 と共通のシグモイド曲線

○ : 蒸留水、× : G 薬 0.01 μM 、△ : G 薬 0.01 μM 、□ : G 薬 0.01 μM 、

G 薬の各濃度に対して、平滑筋を 50%収縮させるヒスタミンの濃度 EC_{50} 解は、蒸留水では、 $e^{0.373} = 1.45 \mu\text{M}$ 、G 薬 0.01 μM 存在下では $e^{0.690} = 12.28 \mu\text{M}$ 、G 薬 0.1 μM 存在下では $e^{2.590} = 12.28 \mu\text{M}$ 、G 薬 1 μM 存在下では $e^{3.999} = 54.56 \mu\text{M}$ とそれぞれ推定される。

蒸留水を基準にした EC_{50} の差の推定と 95%信頼区間

蒸留水の場合のシグモイド曲線の EC_{50} を基準にして、G 薬の各濃度群の EC_{50} との差と 95 信頼区間を求めよう。差の信頼区間が 0 を含まなければ、蒸留水との間に統計的に有意な差があり、0 を含めば、有意な差でないことになる。

差の推定値を求めるのは、式 (5.9) と (5.10) から、蒸留水のインディケーター型ダミー変数 z_1 を、すべて 1 であるダミー変数“切片” z_0 に変更することにより、 z_2 の回帰係数の推定値 $\hat{\beta}_{2,2}$ が、G 薬 0.01 μM の EC_{50} の推定値から、蒸留水の EC_{50} からの差の推定値となる。

$$y_i = \frac{100}{1 + e^{\beta_1(-(\beta_{2,0}z_0 + \beta_{2,2}z_2 + \beta_{2,3}z_3 + \beta_{2,4}z_4) + \ln x_i)}} + e_i \quad (5.12)$$

表 5.12 JMP による EC50 の差の推定

解					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	931.50834477	35	26.614524	5.1589266	
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	
beta1	1.3739792482	0.09634361	1.20199524	1.58373101	
beta2.0	0.3727524702	0.11574905	0.13122245	0.61375191	
beta2.2	0.3173287085	0.16374038	-0.0205701	0.65502639	
beta2.3	2.1351650076	0.1635836	1.80452414	2.46384527	
beta2.4	3.6265499777	0.16391073	3.29204735	3.96377298	

表 5.11 と表 5.11 の JMP で推定されたパラメータ（回帰係数）を整理し、antilog の計算を追加し、元の濃度での EC50、蒸留水を基準にした場合の EC50 の比（倍）を示した。G薬の最小用量 0.01 μM の 95% の信頼区間の対数の下限がわずかに 0 を下回っているため、統計的には、「有意差なし」であるが、シグモイド曲線のわずかなずれに対し鋭敏にキャッチしている。

表 5.13 効力比

	ln(EC50)	EC50(μM)		ln(差)	倍	95%cl L	95%cl U	95%cl 倍
$\beta_{2,1}$	0.373	1.45	$\beta_{2,0}$	-				
$\beta_{2,2}$	0.690	1.99	$\beta_{2,2}$	0.317	1.4	-0.021	0.655	(0.98, 1.9)
$\beta_{2,3}$	2.508	12.28	$\beta_{2,3}$	2.135	8.5	1.805	2.464	(6.1, 11.7)
$\beta_{2,4}$	3.999	54.56	$\beta_{2,4}$	3.627	37.6	3.292	3.964	(26.9, 52.7)

5.5. 陰性対照、および、陽性対象がある場合

反応 y が計量値で、薬物濃度あるいは薬物量の対数 x に対してシグモイド曲線となる実験系で、薬物量が 0 の場合に、これは、溶媒対照群、コントロール群、あるいは、陰性対照などと呼ばれるが、薬物濃度 0 の対数はマイナス無限大となり、このままでは、シグモイド曲線をあてはめる非線型回帰モデルに、このデータを含めることができない。

陰性対照がある場合、薬物濃度を下げた場合に反応が、陰性対照に近づくような場合に、シグモイド曲線のあてはめで推定される下限値 *bottom* と、陰性対照群のデータから推定される下限値 *bottom* を同時に推定するような非線型回帰モデルを作ることにより解決できる。

$$\text{陰性対照} : y_k^{\text{陰性}} = \text{bottom} + e_k^{\text{陰性}}$$

$$\text{薬物濃度群 : } y_i^{\text{薬}} = \text{bottom} + \frac{\text{top} - \text{bottom}}{1 + \exp\{\gamma(\ln(\text{EC50}) - \ln(x_i))\}} + e_i^{\text{薬}}$$

$$\text{陽性対照 : } y_j^{\text{陽性}} = \text{top} + e_j^{\text{陽性}}$$

これらの3つの回帰式の誤差は、すべて平均0、分散 σ^2 と共通であるとする。ダミー変数、 d_1 : 陰性対照の場合に1、それ以外は0、 d_2 : 薬物濃度群の場合に1、それ以外は0、 d_3 : 陽性対照の場合に1、それ以外は0、を考えよう。

$$y_i = \text{bottom} \cdot d_1 + \left(\text{bottom} + \frac{\text{top} - \text{bottom}}{1 + \exp\{\gamma(\ln(\text{EC50}) - \ln(x_i))\}}\right) \cdot d_2 + \text{top} \cdot d_3 + e_i$$

または、

$$y_i = \beta_3 d_1 + \left(\beta_3 + \frac{\beta_4 - \beta_3}{1 + \exp\{-\beta_1(-\beta_2 + \ln(x_i))\}}\right) \cdot d_2 + \beta_4 d_3 + e_i \quad (5.13)$$

このモデルをさらに拡張して、複数のシグモイド曲線の同時あてはめに拡張しよう。その際に、複数のシグモイド曲線のパラメータ、傾き $\gamma(\beta_1)$ 、左右の位置 $\text{EC50}(\beta_2)$ 、裾の位置 $\text{bottom}(\beta_3)$ 、飽和点の位置 $\text{top}(\beta_4)$ のうち、どれが複数のシグモイド曲線に共通で、どれが異なるのかを、実験前に規定しておく必要がある。

前節の収縮率(%)に変換した場合は、

- 傾き $\gamma(\beta_1)$: 同じ
- 左右の位置 $\text{EC50}(\beta_2)$: 異なる
- 裾の位置 $\text{bottom}(\beta_3)$: 定数 = 0
- 飽和点の位置 $\text{top}(\beta_4)$: 定数 = 100

とし、左右の位置 $\text{EC50}(\beta_2)$ が異なる式(5.12)のような非線型回帰モデルを用いた。収縮量(%)ではなく、収縮高(mm)の場合は、図5.3に示すように、

- 傾き $\gamma(\beta_1)$: 同じ
- 左右の位置 $\text{EC50}(\beta_2)$: 異なる
- 裾の位置 $\text{bottom}(\beta_3)$: 定数 = 0
- 飽和点の位置 $\text{top}(\beta_4)$: 異なる

のように、2つのパラメータが異なるシグモイド曲線のあてはめが必用となる。左右の

位置 $EC50(\beta_2)$ が異なる場合に、 β_2 を次に示す、

$$\beta_2 = \beta_{2,1}z_1 + \beta_{2,2}z_2 + \beta_{2,3}z_3 + \beta_{2,4}z_4 \quad (5.14)$$

のように複数のシグモイド曲線を識別するインディケータ型ダミー変数に展開した。これと同様に、飽和点の位置 $top(\beta_4)$ が異なるので、 β_4 を

$$\beta_4 = \beta_{4,1}z_1 + \beta_{4,2}z_2 + \beta_{4,3}z_3 + \beta_{4,4}z_4 \quad (5.15)$$

とすればよい。裾の位置 $bottom(\beta_3)$ は 0 であるので、式 (5.13) から、 β_3 を消去した次ぎの式となり、

$$y_i = \frac{\beta_4}{1 + \exp\{-\beta_1(-\beta_2 + \ln(x_i))\}} \cdot d_2 + \beta_4 d_3 + e_i$$

この式の、 β_2 と β_4 をダミー変数を含む式 (5.14) と (5.15) に置き換え、

$$y_i = \frac{\beta_{4,1}z_1 + \beta_{4,2}z_2 + \beta_{4,3}z_3 + \beta_{4,4}z_4}{1 + \exp\{-\beta_1(-(\beta_{2,1}z_1 + \beta_{2,2}z_2 + \beta_{2,3}z_3 + \beta_{2,4}z_4) + \ln(x_i))\}} \cdot d_2 + (\beta_{4,1}z_1 + \beta_{4,2}z_2 + \beta_{4,3}z_3 + \beta_{4,4}z_4) \cdot d_3 + e_i \quad (5.14)$$

を得る。

JMPIによる計算例

この非線型回帰式は、ダミー変数が 2 種類あり、複雑なので、解析用のデータを表 5.14 に示す。ダミー変数 z_1 、 z_2 、 z_3 、および、 z_4 は、G 薬に対するインディケータ型ダミー変数とし、“切片” z_0 も加えてある。第 2 番目のダミー変数は、陽性対照とヒスタミンの逐次増量に対応したデータに対応する d_3 および d_2 である。

表 5.14 2種類のダミー変数を持つ解析データ

処置	z0	z1	z2	z3	z4	x	ln_x	d2	d3	y
蒸留水	1	1	0	0	0	0.01	-4.61	1	0	1
蒸留水	1	1	0	0	0	0.032	-3.44	1	0	3
蒸留水	1	1	0	0	0	0.1	-2.3	1	0	5
蒸留水	1	1	0	0	0	0.316	-1.15	1	0	23
蒸留水	1	1	0	0	0	1	0	1	0	66
蒸留水	1	1	0	0	0	3.16	1.15	1	0	113
蒸留水	1	1	0	0	0	10	2.3	1	0	158
蒸留水	1	1	0	0	0	31.6	3.45	1	0	171
蒸留水	1	1	0	0	0	100	4.61	1	0	171
蒸留水	1	1	0	0	0	316	5.76	1	0	165
蒸留水	1	1	0	0	0	-	9.21	0	1	165
0.01 μ M	1	0	1	0	0	0.01	-4.61	1	0	1
0.01 μ M	1	0	1	0	0	0.0316	-3.45	1	0	1
0.01 μ M	1	0	1	0	0	0.1	-2.3	1	0	3
0.01 μ M	1	0	1	0	0	0.316	-1.15	1	0	9
0.01 μ M	1	0	1	0	0	1	0	1	0	50
0.01 μ M	1	0	1	0	0	3.16	1.15	1	0	98
0.01 μ M	1	0	1	0	0	10	2.3	1	0	141
0.01 μ M	1	0	1	0	0	31.6	3.45	1	0	165
0.01 μ M	1	0	1	0	0	100	4.61	1	0	170
0.01 μ M	1	0	1	0	0	316	5.76	1	0	169
0.01 μ M	1	0	1	0	0	-	9.21	0	1	158
0.1 μ M	1	0	0	1	0	0.01	-4.61	1	0	0
0.1 μ M	1	0	0	1	0	0.032	-3.44	1	0	1
0.1 μ M	1	0	0	1	0	0.1	-2.3	1	0	1
0.1 μ M	1	0	0	1	0	0.316	-1.15	1	0	2
0.1 μ M	1	0	0	1	0	1	0	1	0	25
0.1 μ M	1	0	0	1	0	3.16	1.15	1	0	10
0.1 μ M	1	0	0	1	0	10	2.3	1	0	46
0.1 μ M	1	0	0	1	0	31.6	3.45	1	0	96
0.1 μ M	1	0	0	1	0	100	4.61	1	0	122
0.1 μ M	1	0	0	1	0	316	5.76	1	0	127
0.1 μ M	1	0	0	1	0	-	9.21	0	1	118
1.0 μ M	1	0	0	0	1	0.01	-4.61	1	0	0
1.0 μ M	1	0	0	0	1	0.032	-3.44	1	0	0
1.0 μ M	1	0	0	0	1	0.1	-2.3	1	0	1
1.0 μ M	1	0	0	0	1	0.316	-1.15	1	0	0
1.0 μ M	1	0	0	0	1	1	0	1	0	1
1.0 μ M	1	0	0	0	1	3.16	1.15	1	0	2
1.0 μ M	1	0	0	0	1	10	2.3	1	0	6
1.0 μ M	1	0	0	0	1	31.6	3.45	1	0	54
1.0 μ M	1	0	0	0	1	100	4.61	1	0	120
1.0 μ M	1	0	0	0	1	316	5.76	1	0	136
1.0 μ M	1	0	0	0	1	-	-	0	1	163

非線型の式 (5.14) を、JMPの計算式エディターでコーディングした結果を図 5.6 に示す。なお、図中のパラメータの“初期値”を入力するウィンドウには、最終的に得られたパラメータの推定値が代入されている。

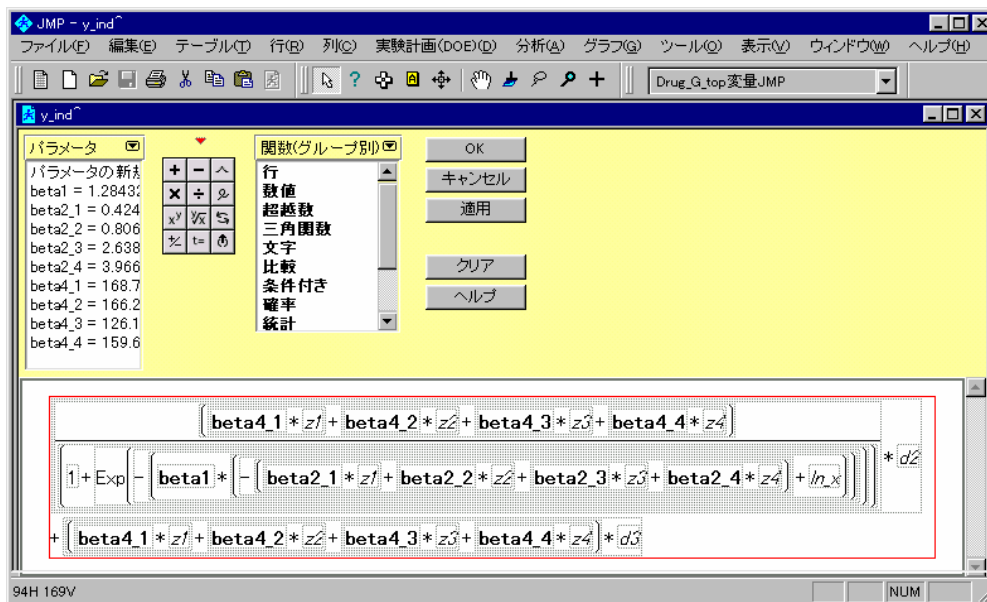


図 5.6 インディケータ型ダミー変数を持つ JMP の非線形回帰式

表 5.15 に推定されたパラメータを示す。Beta2_1、...、beta2_4 がそれぞれのG薬の濃度群でのEC50の推定値になっている。推定結果は、表 5.13 で収縮率 (%) で推定したものとほぼ等しいことが確認できる。Beta4_1、...、beta4_4 が、それぞれのG薬の濃度群での飽和点の位置 $top(\beta_4)$ の推定結果になっている。

表 5.15 非線型回帰のパラメータの推定値

解					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	1276.7521123	35	36.478632	6.0397543	
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	
beta1	1.2843204553	0.07345693	1.14954827	1.44346942	
beta2_1	0.4240098739	0.09258143	0.23142104	0.61494187	
beta2_2	0.8069533248	0.094702	0.61077494	1.00180794	
beta2_3	2.6386221302	0.13159696	2.37994064	2.89084097	
beta2_4	3.9664470978	0.1108687	3.74965543	4.18383549	
beta4_1	168.77751222	2.95739059	162.84797	174.799763	
beta4_2	166.20201185	3.07660091	160.030432	172.485352	
beta4_3	126.18190396	3.87379215	118.631273	133.947537	
beta4_4	159.69524062	4.9822623	149.931781	169.84355	

次に効力比を求める。ダミー変数 z_1 を“切片” z_0 に置き換えることにより、ダミー変数 z_2 、 z_3 、および、 z_4 の回帰係数（パラメータ）が、蒸留水と各 G 薬との差となり、antilog とすることにより、効力比が求まる。

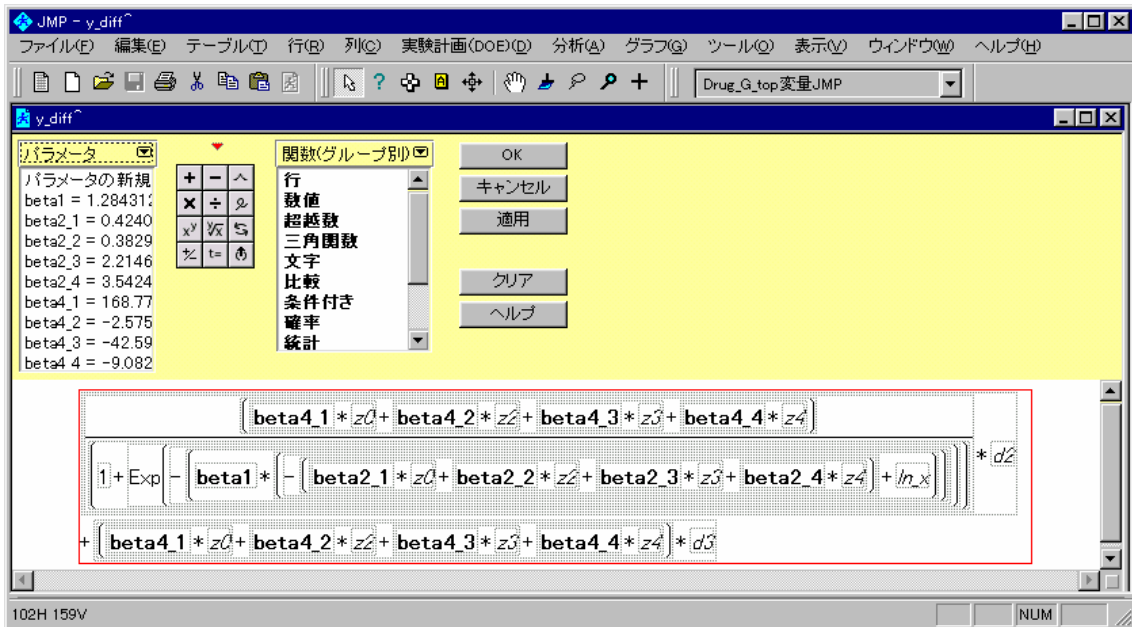


図 5.7 効力比を出すための JMP の非線型回帰式

表 5.16 に推定されたパラメータを示す。Beta2_0 が蒸留水の $EC50$ の推定値、beta2_2、beta2_3、beta2_4 がそれぞれの蒸留水と G 薬の濃度群での $EC50$ の差の推定値となっている。Beta4_0 は、蒸留水の飽和点の位置 top の推定値となって、beta4_2、beta4_3、beta4_4 が、蒸留水とそれぞれの G 薬の濃度群での飽和点の位置 top との差の推定値になっている。95%信頼区間から、beta4_2、および beta4_4 は、0 を含んでいるので、統計的には、差がないことが分かる。Beta4_3 は、推定値が -42.59 、95%信頼区間は、 $(-52.06, -33.05)$ と明らかに異なることが示されている。

表 5.16 収縮高を考慮した効力比と飽和点の位置 *top* の推定

解					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	1276.752112	35	36.478632	6.0397543	
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	
beta1	1.2843168929	0.07345873	1.14954827	1.44346942	
beta2_0	0.4240108758	0.09258053	0.23142104	0.61494187	
beta2_2	0.3829428171	0.1316101	0.11060091	0.65551037	
beta2_3	2.2146174567	0.15987521	1.8937312	2.53120255	
beta2_4	3.5424325527	0.14312366	3.25637614	3.82987897	
beta4_0	168.7775489	2.95737744	162.84797	174.799763	
beta4_2	-2.575505928	4.13347132	-10.933136	5.79274302	
beta4_3	-42.59551501	4.74144063	-52.067271	-33.051876	
beta4_4	-9.082347872	5.6266203	-20.217822	2.29040874	

表 5.17 収縮高を考慮した効力比

	ln(EC50)	EC50(μM)		ln(差)	倍	95%cl L	95%cl U	95%cl 倍
$\beta_{2,1}$	0.424	1.53	$\beta_{2,0}$	-				
$\beta_{2,2}$	0.807	2.24	$\beta_{2,2}$	0.383	1.5	0.111	0.656	(1.1, 1.9)
$\beta_{2,3}$	2.639	13.99	$\beta_{2,3}$	2.215	9.2	1.894	2.531	(6.6, 12.6)
$\beta_{2,4}$	3.966	52.80	$\beta_{2,4}$	3.542	34.6	3.256	3.830	(26.0, 46.1)

表 5.18 収縮高を考慮した飽和点の位置 *top*

	ln(EC50)		ln(差)	95%cl L	95%cl U
$\beta_{4,1}$	168.8	$\beta_{4,0}$	-		
$\beta_{4,2}$	166.2	$\beta_{4,2}$	-2.6	-10.9	5.8
$\beta_{4,3}$	126.2	$\beta_{4,3}$	-42.6	-52.1	-33.1
$\beta_{4,4}$	159.7	$\beta_{4,4}$	-9.1	-20.2	2.3

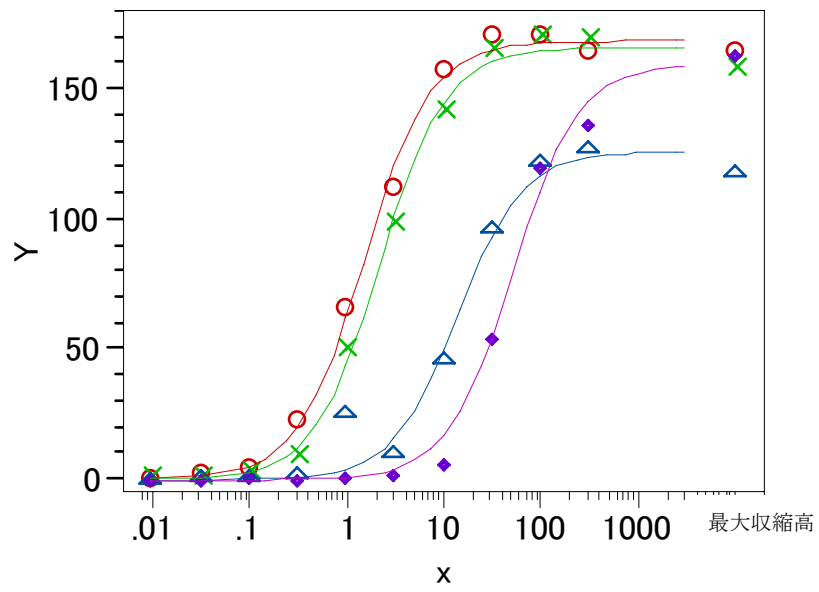


図 5.8 収縮高を考慮したシグモイド曲線

○ : 蒸留水、× : G 薬 $0.01 \mu\text{M}$ 、△ : G 薬 $0.01 \mu\text{M}$ 、◇ : G 薬 $0.01 \mu\text{M}$ 、