

応用ロジスティック回帰  
—生物実験データの解析—

第 14 回 高橋セミナー

2003 年 7 月 19 日

高橋 行雄

表紙裏

改訂の記録

2003年7月10日，新規作成

## 目 次

1. 新たな生物検定法の構築へ向けて .....	5
2. 生物検定法と薬効評価 .....	8
2.1. 佐久間昭の生物検定法 .....	8
2.2. アーミテージの著書の中での記述 .....	9
2.3. フィネーの Bioassay .....	11
3. 佐久間の薬効評価での計量値の事例 .....	12
3.1. 標準直線の利用 .....	12
7章 [例 7] 未知用量の epinephrine の用量を推定 p277、 [例 5] p272 を使用 .....	12
[例 5] p272 を使用 .....	12
3.2. 直接法による効力比 .....	15
7章 [例 9] エーテルとクロロホルムの効力比、 p281 .....	15
7章 [例 10] ジギタリス、 p283 .....	19
3.3. 平行線検定法による効力比 .....	21
8章 [例 1] ヒスタミン様物質、 p293 .....	21
3.4. 対称計画 .....	25
8章 [例 2] 例 1 を 2×3 点法で解いた場合 .....	26
8章 [例 4] 例 1 で、未知検体の高用量を欠いた場合 .....	26
8章 [例 5] thiopental の例 .....	27
3.5. 勾配比 .....	27
8章 [例 6] p319、 nicotinic acid .....	27
[例 7] 例 6 の blank を除いて、2×2 点法として解く .....	30
4. 佐久間の薬効評価での 2 値反応の事例 .....	32
4.1. JMP の非線形回帰によるプロビット法 .....	32
[例 3] p336、 D50 .....	32
SAS のプロビット法による解 .....	33
JMP の非線形回帰での結果 .....	34

V5 での結果、推定は OK、SE は一致せず、要検討.....	34
非線形プロビット回帰、95%信頼区間は一貫していない。計算法、要チェック .....	36
SAS の NLIN でのプロビット法、 .....	36
[例 6] p347、trans- $\pi$ -Oxocampho、平行性検定、非線形は未 .....	38
[例 7] p347、trans- $\pi$ -Oxocampho、平行性検定、2×3 点法、角変換、非線形は未 .....	38
[例 10] p358、未熟児、ロジスティック回帰、非線形は未 .....	38

## 図 表 目 次

表 3.1	epinephrine 投与後の昇圧の大きさ .....	12
表 3.2	解析用データと推定値 .....	13
表 3.3	非線形回帰、 $b_2^{\wedge} = (x   y = 63)$ .....	13
表 3.4	線形回帰 .....	15
表 3.5	線形回帰後の逆推定 .....	15
表 3.6	正向反射の消失までの投与量 .....	16
表 3.7	解析用データと推定値 .....	17
表 3.8	非線形回帰の結果 .....	17
表 3.9	.....	18
表 3.10	.....	19
表 3.11	直接法での効力比 .....	21
表 3.12	モルモット回腸の収縮 .....	21
表 3.13	交互作用を含む解析 .....	22
表 3.14	効力比の直接推定 .....	24
表 3.15	平行線のあてはめ .....	25
表 3.16	.....	26
表 3.17	.....	27
表 3.18	菌の増殖 .....	27
表 3.19	線形回帰 .....	28
表 3.20	非線形、勾配比 .....	30
表 3.21	勾配比の直接推定 .....	31
表 4.1	死亡数 .....	33
表 4.2	非線形回帰を用いた（線形）プロビット回帰、95%cl、一致せず .....	35
表 4.3	非線形の逆推定 .....	35
表 4.4	非線形プロビット回帰による $D50$ の推定 .....	36
図 3.1	逆推定の表示 .....	14
図 3.2	$y = 63$ の場合の 95%信頼区間（拡大表示） .....	14
図 3.3	線形回帰分析 $y = b_0 + b_1 x$ の結果 .....	18
図 3.4	ダミー変数 $x$ に対する反応 .....	20
図 3.5	データのプロット .....	22

図 3.6 平行線の当てはめ.....	24
図 3.7 データのプロット.....	28
図 3.8.....	30
図 3.9.....	31

## 1. 新たな生物検定法の構築へ向けて

これまでのセミナーの成果は、2003年2月1日の安全研の定例会で、2値データのロジスティック回帰の応用による生物検定法入門という企画で実施した。

### 1. 50%有効量とは

昭和薬品化工(株)：杉山 公仁

### 2. ロジスティック回帰による $D_{xx}$ の推定理論

キッセイ薬品工業(株)：山田 雅之

### 3. SAS と Excel を用いた $D_{xx}$ の推定の実際

興和(株)：天竺桂 裕一郎

### 4. $D_{xx}$ を求める統計ソフト JMP の実演

(株) SAS インスティテュートジャパン, JMP ジャパン事業部 竹中 京子

第2弾は、2003年4月5日の安全研の定例会で、環境ホルモンの子宮肥大の用量反応に関連する計量値のシグモイド曲線を集めた。内容は、次のようであった。

### 1. 用量反応関係式の基礎知識

明治製菓(株) 馬場 淳

### 2. 環境ホルモンとは？

梅津 豊司(国立環境研究所)

### 3. 計量値のシグモイド曲線の求め方(Emax モデル)

昭和薬品化工(株) 杉山 公仁

### 4. シグモイド曲線の応用分野、反応に下限と上限がある場合

グラクソ・スミスクライン(株) 吉田 光宏

関連学会でも成果を発表し始めた、2003年5月27日の日本計量生物学会で、「非線形回帰モデルを用いた  $EC_{50}$  の比較」という演題で高橋が口演し、次いで、2003年8月1日に日本 SAS ユーザーの医薬特別セッション「シグモイド型用量反応曲線の解析」で、3演題をまとめて口演する予定である。

### 1. 2値および計量値のシグモイド曲線

— 曲線の推定および逆推定と 95%信頼区間 —

昭和薬品化工 杉山 公仁

2. 陰性および陽性対照があるシグモイド曲線

—ダミー変数を持つ非線型回帰モデルの応用—

キッセイ薬品 山田

3. 計量値のシグモイド用量反応曲線の同時推定

—効力比とその95%信頼区間—

中外製薬 高橋

さらに、2003年9月の統計連合大会の企画セッション「シグモイド型用量反応関連の問題」をでも発表することになった。

1. シグモイド型用量反応関連の問題を企画した経緯および概要

高橋 行雄 ○、中外製薬（株）臨床解析部

2. シグモイド型反応に関する古典的な線形化解析手法

馬場 淳、明治製菓株式会社 薬事部

高橋 行雄 ○、中外製薬（株）臨床解析部

3. 2値および計量値のシグモイド曲線の推定および逆推定

杉山 公仁 ○、昭和薬品化工（株）開発研究部

4. 細胞毒性試験における事例適用

大森 崇○、京都大学大学院医学研究科

佐藤真理、東京理科大学医薬統計コース

5. 複数のシグモイド曲線の同時推定

山田 雅之○、キッセイ薬品工業（株）開発企画部

吉田 光宏、グラクソ・スミスクライン（株）

6. 用量反応曲線のあてはめソフトの評価

<<板東さんの抄録、タイトルは修正前で登録してしまっている>>

<<<D50推定のためのソフトウェアの評価>>>こちらが修正版

板東 正博 ○、エーザイ（株） 研開試験監理部

高橋 行雄、中外製薬（株）臨床解析部

7. 身近な Excel のソルバーによる非線形回帰

芳賀 敏郎 ○、元東京理科大学

8. Bandwidth selection for kernel smoothing in binomial regression（公募演題）

奥村 英則○、中国短期大学 経営情報学科



内藤 貫太、島根大学 総合理工学部

さらに、これまでの活動の結果は、医薬安全性研究会で企画している、「続・毒性と薬効のデータ解析」の一章として反応がシグモイド型の用量反応関係の課題として取り上げられることになった。その節の案を次に示す。

0. はじめに

1.  $D50$  反応量を知りたい
2. 傾きを知りたい
3.  $D10$ 、 $D90$  等を知りたい
4. 複数の  $D50$  を比較したい
5. 傾きの違いを知りたい
6.  $D$  critical value を比較したい
7. この解析のメリット
8. 計算手順(解析上の注意)

計量値の問題を先にして、2 値反応は、この後にする

第 14 回のセミナーでは、「続・毒性と薬効のデータ解析」で用いる実験データの選択を兼ねて、生物検定法の古典、佐久間昭の「薬効評価—計画と解析— I および II」で用いられている例題を精査し、「続・毒性と薬効のデータ解析」で用いられる例題があるか検討しつつ、従来の生物検定法での解析法と、これまでに検討してきた解析法との対比を行なう。

## 2. 生物検定法と薬効評価

### 2.1. 佐久間昭の生物検定法

佐久間昭により 1977 年に出版された「薬効評価—計画と解析— I」の前書きで、この本と 1964 年に出版された「生物検定法」の関連を次のように述べている。

「生物検定法」(東京大学出版会)を出版したのは 1964 年であった。そのころ、専門家を含めて多くの人々が”薬効”に関心をもちはじめていた。その後、増刷にあたり、少しずつ手なおしをくり返したが、より広い薬効評価の話題を考えると、次第に窮屈な感じになってきた。このため改訂を計画しながらノートを整理しているうち、「薬効評価」として別にまとめた方がよかろうという雰囲気になり、さしあたり、寡特性データの扱いや本来の生物検定法の問題を” I”とし、多特性データ、やや特殊な問題、および臨床試験に関連した話題を” II”としてまとめることにした。

生物検定法と薬効評価の関連について、1.4 節で次のように述べている。

生物検定法に対比させて、薬効、薬理活性の把握そのものに重点をおいたとき、これを薬効評価 *pharmacometrics*, *drug evaluation* と呼んでいる。生物検定法と画然と区別することはできないであろうが、生物検定法では当面の“反応”を固定して用量を追いかける、薬効評価では“用量”を固定して反応を追いかけるというあたりに、アプローチの特徴があるといえるだろう。

このことから、ヒトにおける臨床試験では、薬物の用量の設定は、固定用量で高々 3 用量であり、かつ用量の設定幅も一般的には狭い (10 倍の違い以下) ので薬効評価となり、*in vivo* あるいは *in vitro* の実験のように 100 倍、1000 倍、さらに 10,000 の用量幅の設定は不可能である。生物検定法は、現在の生物を対象とした統計関連の書物では、極めてマイナーな存在となっている。これらの書物では、数用量に固定し、仮説検定により用量間の反応の違いを証明することに主体がおかれている。用量反応関係についても、用量の増加に伴い反応が有意に増加しているのかを“検定”する方法が主体となっている。これらのことから、佐久間昭が述べている“薬効評価”の方法論が主体になっていると理解される。

## 2.2. アーミテージの著書の中での記述

臨床統計の大御所、アーミテージの著書 *Statistical Methods in Medical Research*, 4<sup>th</sup> ed. (2002) では、第3版のxx章 *Bioassay* を第20章 *Laboratory assays* と章の名前を変更し、その中の20.1節で *bioassay* を概説している。

In this chapter the term 'assay' is used rather loosely to cover a variety of laboratory studies in which specified properties of preparations are measured and calibrated. *Biological assays*, or *bioassays*, form an important subset, defined below. The general principles were established mainly during the 1930s and 1940s, and the methods of analysis developed then and later are comprehensively described by Finney (1978).

A biological assay is an experiment to determine the concentration of a key substance  $S$  in a preparation  $\mathcal{P}$  by measuring the activity of  $\mathcal{P}$  in a biological system  $\mathcal{B}$ . The latter is usually a response in experimental animals which should as far as possible be specific to  $S$ . For example, vitamin D can be assayed by its anti-rachitic activity in rats. The biological material may, however, be humans, plants or microorganisms. The important point is that the system is purely a measuring device: the effect of  $S$  on  $\mathcal{B}$  is of interest only in so far as it permits one to measure the concentration of  $S$  in  $\mathcal{P}$ .

The strength of  $S$  in  $\mathcal{P}$  cannot usually be measured directly as a function of the response, since this is likely to vary according to experimental conditions and the nature of the biological material  $\mathcal{B}$ . This difficulty may be overcome by the use of a standard preparation containing  $S$  at constant concentration in an inert diluent and maintained under conditions that preserve its activity. The adoption of a standard preparation usually leads to the definition of a standard unit as the activity of a certain amount of the standard. Any test preparation,  $T$ , can then be assayed against the standard,  $S$ , by simultaneous experimentation. If, say,  $S$  is defined to contain 1000 units per g and  $T$  happens to contain 100 units per g, a dose  $10X$  g of  $T$  should give the same response as  $X$  g of  $S$ . The *relative potency* or *potency ratio* of  $T$  in terms of  $S$  is then said to be  $1/10$ , or equivalently  $T$  may be said to have a potency of 100 units per g.

In the ideal situation described above, we have assumed that  $S$  and  $T$  both contain different concentrations of the same substance  $S$  in inert diluents, and any assay with a response specific to  $S$  will measure the unique potency ratio. Such an assay is called an *analytical dilution assay*; it perhaps rarely exists in the real world. In practice, most

biological responses are specific to a range of substances, perhaps closely related chemically, like the various penicillins. In such cases, the potency may depend to some extent on the assay system, because different varieties of the active substances may have differential effects in different biological systems. An assay which for a particular biological system behaves *as though* the ideal situation were true is called a *comparative dilution assay*.

The term 'bioassay' is often used in a more general sense, to denote any experiment in which specific responses to externally applied agents are observed in animals or some other biological system. This usage is, for example, common in the extensive programmes for the testing of new drugs, pesticides, food additives, etc., for potential carcinogenic effects. Some of these broader types of assays are considered in § 20.6. At present, we are concerned solely with bioassays in the more specific sense described earlier, in which the central purpose is the estimation of relative potency.

アーミテージは、相対力価を求める狭義の意味で生物検定法 (bioassay) を用いている。では、laboratory assay は何と訳せば良いのであろうか。「実験室における分析」というのがいいのだろうか。アーミテージの著書の節は、次のようである。

20.1 Biological assay, 717

Direct assay

20.2 Parallel-line assays, 719

Radioligand assays

20.3 Slope-ratio assays, 724

20.4 Quantal-response assays, 727

20.5 Some special assays, 730

Michaelis-Menten assays

Limiting dilution assays

Mutagenicity assays

20.6 Tumour incidence studies, 740

20 章では、理論的な説明が主体であり、前の節で、laboratory assay の事例が数多く記載されているので、別の機会に紹介したい。<<ざっと見たところ数値例が乏しい>>

### 2.3. フィネーの Bioassay

生物検定法といえばフィネーの本が古典である。この中から例題を抽出し、追試する。ざっと見直した結果、計量値のシグモイド反応は、見当たらない。

### 3. 佐久間の薬効評価での計量値の事例

#### 3.1. 標準直線の利用

7章 [例7] 未知用量のepinephrineの用量を推定 p277、[例5] p272を使用

未知用量の epinephrine を 4 回投与して  $\bar{y}_0=63$  を得た. [例 5] の用量反応直線が利用できる条件では,  $\bar{y}=53.125$ ,  $\bar{x}=2.5$ ,  $\hat{\beta}=10.650$  であるから

$$\hat{x}_0 = \frac{63-53.125}{10.650} + 2.5 = 3.427$$

$$\log D_0 = (\hat{x}_0-1) \log 2 = 0.7306 \quad D_0 = 5.378 \mu\text{g/kg}$$

つぎに  $t_{0.05}[12]=2.179$ ,  $V_R=3.792$ ,  $S_{xx}=20$  などから

$$g = \frac{2.179^2 \times 3.792}{10.650^2 \times 20} = 0.0079 \quad 1-g = 0.9921$$

$$\begin{aligned} \xi_0^U &= \frac{1}{0.9921} \left[ 3.427 - 0.0079 \times 2.5 \pm \frac{2.179}{10.650} \right. \\ &\quad \left. \times \sqrt{3.792 \left\{ 0.9921 \times \frac{20}{4 \times 16} + \frac{(63-53.125)^2}{10.650^2 \times 20} \right\}} \right] \\ &= \frac{1}{0.9921} [3.407 \pm 0.2367] = 3.196; 3.673 \end{aligned}$$

これらのメタメターから  $D_0^U=4.582$ ;  $6.378 \mu\text{g/kg}$  が未知用量の 95% 信頼限界になる.  $g=0$  としても  $\xi_0^U=3.189$ ;  $3.665$ ,  $D_0^U=4.560$ ;  $6.342$  と, ほとんど同じ結果になる.

[例5] p272を使用

脊髄ラットに, 1, 2, 4,  $8 \mu\text{g/kg}$ のepinephrineを乱塊法にしたがって各用量とも 4 回ずつ注射して昇圧の大きさの半分mmHgを読みとった. 脊髄動物であるから基線はほぼ一定であり, 昇圧の大きさを反応として教えるものと考えた. また, 経時的な 4 回のくり返しの各回ごとの値はほとんど同じであるから, 一元配置として扱う. 用量はメタメターとして 1, 2, 3, 4 と書く.  $D=2^{(x-1)}$ である.

表 3.1 epinephrine 投与後の昇圧の大きさ

x	D	y (mmHg)			
	$\mu\text{g/kg}$				
1	1	39	38	34	37
2	2	48	46	50	47
3	4	59	61	57	59
4	8	66	68	71	70

ある反応に対する逆推定を非線形回帰で行うために式を変形する。  $y_0$  となる用量  $x$  を推定する。

$$y = b_0 + b_1 x$$

$$y + y_0 = b_0 + b_1 x$$

$$y = (b_0 - y_0) + b_1 x$$

$$y = b_1 ((b_0 - y_0) / b_1 + x)$$

$$b_2 = -(b_0 / b_1) \text{ とおいて}$$

$$y = b_1 (-b_2 + x) + y_0$$

ここで、 $b_2$  が  $y_0$  となる用量  $\hat{D}_{y_0=63}$  を推定する

表 3.2 解析用データと推定値

x	y	$\hat{y}$
1	39	37.15
1	38	37.15
1	34	37.15
1	37	37.15
2	48	47.80
2	46	47.80
2	50	47.80
2	47	47.80
3	59	58.45
3	61	58.45
3	57	58.45
3	59	58.45
4	66	69.10
4	68	69.10
4	71	69.10
4	70	69.10

$$\hat{y} = b_1 (-b_2 + x) + 63$$

$$b_1 = 10.6500, b_2 = 3.4272$$

表 3.3 非線形回帰、 $b_2^{\wedge} = (x | y = 63)$

**Solution**

	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	47.3	14	3.3785714	1.8380891	
Parameter	Estimate	ApproxStdErr	Lower CL	Upper CL	
b1	10.65	0.41100921	9.76847292	11.5315271	
b2	3.4272300469	0.05605547	3.31281612	3.55443706	

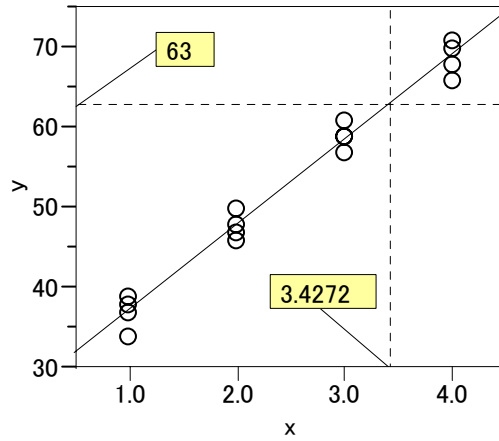


図 3.1 逆推定の表示

JMPによる非線形回帰の結果を 表 3.3 に示す。傾き  $\hat{\beta}_1 = 10.65$ 、 $y_0 = 63$ での用量の推定値  $\hat{\beta}_2 = 3.4272$  と推定され、95%信頼区間は、(3.3128、3.5544)である。佐久間の本では、95%信頼区間が、(3.196、3.673)とJMPでの推定変結果より広がっている。これは、回帰の誤差に佐久間は、回帰分析の誤差分散 3.38 (df = 14)ではなく、用量を4段階とした分散分析の誤差分散 3.79 (df = 12)を用いているためである。これは、表 3.4のJMPの回帰分析の結果から読み取れる。

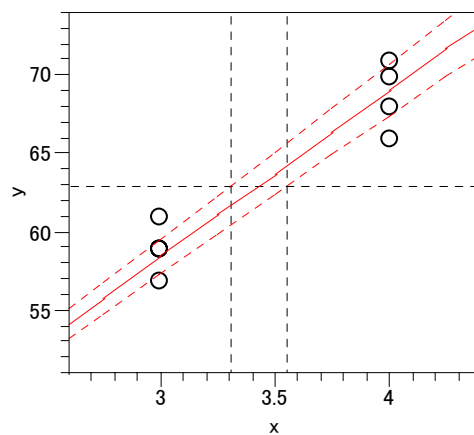


図 3.2  $y = 63$  の場合の 95%信頼区間 (拡大表示)



表 3.4 線形回帰

Parameter Estimates				
Term	Estimate	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	26.5	1.125595	24.085839	28.914161
x	10.65	0.411009	9.7684729	11.531527

Lack Of Fit				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Lack Of Fit	2	1.800000	0.90000	0.2374
Pure Error	12	45.500000	3.79167	Prob > F
Total Error	14	47.300000		0.7923
				Max RSq
				0.9804

Analysis of Variance				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	1	2268.4500	2268.45	671.4228
Error	14	47.3000	3.38	Prob > F
C. Total	15	2315.7500		<.0001

JMP では、通常の回帰分析において逆推定の機能があるのでこれを用いても非線形の結果と一致する。

表 3.5 線形回帰後の逆推定

逆推定				
y	予測値 x	下側限界	上側限界	1-Alpha
63.000000	3.42723005	3.31281612	3.55443706	0.9500

期待応答についての信頼区間

### 3.2. 直接法による効力比

#### 7章 [例9] エーテルとクロロホルムの効力比、p281

マウスを1匹ずつ、2i<sub>1</sub> ぐらいのガラス容器、グロッケに入れ、2分ごとにエーテルを0.07, 0.03, 0.04, … ml と追加して、追加のたびに総量が0.07, 0.10, 0.14, 0.20, 0.28, … ml になるようにする。これによって線量が等比数列になる。カメラの絞りを考えよ。正向反射の消失を終点として、何回の投与が必要であったかを記録する。同様にクロロホルムについても観測する・実際は、エーテルで5回目の総量0.28mlを初用量とし、クロロホルムでは0.97mlを初用量として、実際の追加回数を同じく3, 4回の見当にしておくとき ばらつきは少なくなるだろう。

表 3.6 正向反射の消失までの投与量

検体	y
エーテル S	8 9 8 7 6 (回)
クロロホルム U	3 3 5 4 5 6 (回)

独立な 2 群比較, あるいは 2 水準の一元配置のデータで, 等分散性があるとみて

$$S_{AR} = 414 - \frac{(38+26)^2}{11} = 41.636$$

$$S_A = \frac{38^2}{5} + \frac{26^2}{6} - \frac{(38+26)^2}{11} = 29.103$$

$$S_{R(A)} = S_R = 41.636 - 29.103 = 12.533$$

$$V_R = \frac{S_R}{4+5} = 1.393 \quad [\nu_R] = [9]$$

なお,  $S_R$  を直接に求めるなら

$$S_R = \sum D_S^2 + \sum D_U^2 - \frac{(\sum D_S)^2}{n_S} - \frac{(\sum D_U)^2}{n_U} = 414 - \frac{38^2}{5} - \frac{26^2}{6} = 12.533$$

とした方がよい.

平均値  $\bar{D}_S = 38/5 = 7.600$ ,  $\bar{D}_U = 26/6 = 4.333$  である.

正向反射消失の投与回数之比によって, 効力比が与えられると考えられるなら,  $t_{0.05}[9] = 2.262$  から

$$R = \frac{7.600}{4.333} = 1.754$$

$$g = \frac{2.262^2}{4.333^2} \cdot \frac{1.393}{6} = 0.0633 \quad 1-g = 0.9367$$

$$\rho_L^U = \frac{1}{0.9367} \left\{ 1.754 \pm \frac{2.262}{4.333} \sqrt{1.393 \left( \frac{0.9367}{5} + \frac{1.754^2}{6} \right)} \right\}$$

$$= \frac{1}{0.9367} \{ 1.754 \pm 0.5155 \} = 1.322; 2.423$$

これらから, クロロホルム 1 ml は, エーテルの 1.754 ml に相当し, 95% 信頼限界は 1.322, 2.423 ml となる.  $g=0$  としたときは  $\rho_L^U = 1.234; 2.274$  となる.

2 つの薬剤の平均投与回数之比, 効力比自体は簡単な計算でなのであるが, 比の信頼区間の計算は, 標準検体 S をエーテル, 未知検体 U としてクロロホルムおき, ダミー変数を用いた回帰分析を考え, その係数から効力比を出して信頼区間を計算するという手順による. 標準検体 S の場合  $x=1$  とし, 未知検体 U の場合  $x=0$  とし, 回帰分析

$$y = \beta_0 + \beta_1 x \tag{1}$$

を行うと  $\hat{\beta}_0$  が標準検体 S の平均値の推定値となり、 $\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1$  が未知検体 U の推定値となるので、効力比  $r$  の推定値は、 $(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1) / \hat{\beta}_0 = 1 + \hat{\beta}_1 / \hat{\beta}_0$  なので、式 (1) を

$$y = \beta_0(1 + (\beta_1 / \beta_0) x) \tag{2}$$

と変形し、 $\beta_2 = \beta_1 / \beta_0$  と置き換え

$$y = \beta_0(1 + \beta_2 x) \tag{3}$$

の回帰係数の比を非線形回帰で直接推定する。

表 3.7 解析用データと推定値

検体	x	y	y <sup>^</sup>
S_エーテル	1	8	7.60
S_エーテル	1	9	7.60
S_エーテル	1	8	7.60
S_エーテル	1	7	7.60
S_エーテル	1	6	7.60
U_クロロホルム	0	3	4.33
U_クロロホルム	0	3	4.33
U_クロロホルム	0	5	4.33
U_クロロホルム	0	4	4.33
U_クロロホルム	0	5	4.33
U_クロロホルム	0	6	4.33

$$y^{\wedge} = b0 ( 1 + b2 x )$$

$$b0=4.333、b2=0.7538$$

表 3.8 非線形回帰の結果

Solution				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	12.533333333	9	1.3925926	1.1800816
Parameter	Estimate	ApproxStdErr	Lower CL	Upper CL
b0	4.3333333333	0.4817663	3.24350225	5.42316441
b2	0.7538461538	0.22989629	0.3220429	1.42249914

$$\text{効力比} = 1 + b2^{\wedge} = 1 + 0.754 = 1.754$$

$$95\%ci = (1+0.322, 1+1.422) = (1.322, 2.422)$$

この結果は、佐久間の本と一致する。参考のために線形回帰を行なった結果を示す。

図 3.3 線形回帰分析  $y = b_0 + b_1 x$  の結果

Parameter Estimates				
Term	Estimate	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	4.3333333	0.481766	3.2435023	5.4231644
x	3.2666667	0.714575	1.6501859	4.8831474

この結果、 $b_0 = 4.333$  と非線形回帰の結果と一致する。変数  $x$  のパラメータ  $b_1 = 3.267$  となる。この結果から、クロロホルムの平均投与回数は、4.333 であり、エーテルは、 $4.333 + 3.267 = 7.600$  であり、効力比（回数）は、 $7.600 / 4.333 = 1.754$  となる。

しかし、投与回数の比をとることの妥当性は、この実験からは与えられない。扱いを変えて、額面の最終用量  $ml$  が、 $C = 0.07 \times \sqrt{2}^{(D-1)}$ ,  $D = 1, 2, \dots$ , であるから、 $\log C = \log 0.07 + (D-1) \log \sqrt{2}$  とする。ここで、 $C$  についての比を考えれば、 $\log R = \log C_S - \log C_U = (\bar{D}_S - \bar{D}_U) \log \sqrt{2}$  となるから

$$R = \text{antilog} \{ (7.600 - 4.333) \log \sqrt{2} \} = 3.103$$

$(\bar{D}_S - \bar{D}_U)$  の母数の信頼限界は

$$\delta \bar{D}_L = (7.600 - 4.333) \pm 2.262 \sqrt{1.393} \sqrt{\frac{1}{5} + \frac{1}{6}} = 1.6504; 4.8836$$

$$R_L = 1.7718; 5.4332$$

したがって、額面上の最終用量を基準にして考えると、効力比は 3.103 (1.772~5.433) になる。つまり、モデルのとり方で、結果は変わってくる。現実にはどのようなモデルをとったらよいかの吟味が必要となる。

ある反応がでる投与量が直接得られている場合は、投与量の対数を取り、クロロホルムの平均とエーテルの差を求め、その antilog から効力比が求められる。

表 3.9

検体	x	y	y^	dose	ln_dose
S_エーテル	1	8	7.6	0.79	-0.23
S_エーテル	1	9	7.6	1.12	0.11
S_エーテル	1	8	7.6	0.79	-0.23
S_エーテル	1	7	7.6	0.56	-0.58
S_エーテル	1	6	7.6	0.4	-0.93
U_クロロホルム	0	3	4.33	0.14	-1.97
U_クロロホルム	0	3	4.33	0.14	-1.97
U_クロロホルム	0	5	4.33	0.28	-1.27
U_クロロホルム	0	4	4.33	0.2	-1.62
U_クロロホルム	0	5	4.33	0.28	-1.27
U_クロロホルム	0	6	4.33	0.4	-0.93

$x$  を説明変数とし、 $\ln(\text{dose})$  を従属変数とする単回帰分析から、 $x$  の回帰パラメータが、平均値の差となるので、その antilog を計算し、効力比が求められる。

表 3.10

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	1	3.4956597	3.49566	20.8985
誤差	9	1.5054194	0.16727	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	10	5.0010791		0.0013

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	下側95%	上側95%
切片	-1.504015	0.166967	-1.881721	-1.126308
$x$	1.1321404	0.247653	0.5719109	1.6923699

ラベル	$\ln$	antilog
推定値	1.132	3.102
下側 95%	0.572	1.772
上側 95%	1.692	5.432

7章 [例10] ジギタリス、p283

ジギタリスの標準チンキ 1ut/15ml を  $S$  とし  $V$  を 0.11g/15ml のチンキとする。いずれも 5 分間隔で 1ml/kg あたり、ハトに静注して、致死に必要な注射回数、ml 数をしらべた。ジギタリスの標準チンキ 1ut/15ml を  $S$  とし  $V$  を 0.11g/15ml のチンキとする。いずれも 5 分間隔で 1ml/kg あたり、ハトに静注して、致死に必要な注射回数、ml 数をしらべた。

S_ジギタリス	14	16	15	18	13	15	
U_チンキ	15	16	13	14	12	15	13

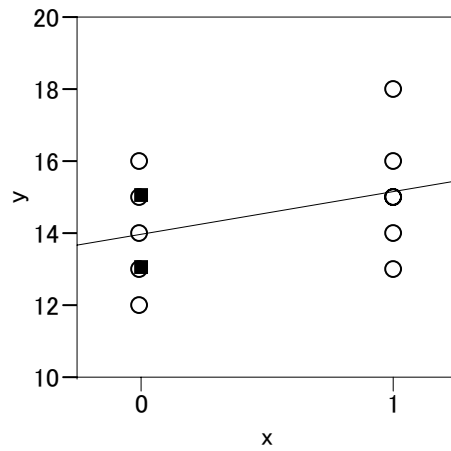


図 3.4 ダミー変数  $x$  に対する反応

$$S_{R(A)} = 2779 - \frac{91^2}{6} - \frac{98^2}{7} = 26.8333$$

$$V_R = \frac{26.8333}{6+7-2} = 2.4394 \quad (\nu_R) = 11$$

$$\gamma = \frac{1}{0.11} = 9.0909$$

$$t_{0.05}[11] = 2.201$$

$$R = \frac{15.1667}{14.0000} \times 9.0909 = 9.8485$$

$$g = \frac{2.4394 \times 2.201^2}{14.0000^2 \times 7} = 0.0086, \quad 1-g = 0.9914$$

$$\begin{aligned} \sigma_L &= \frac{1}{0.9914} \left\{ 9.8485 \pm \frac{2.201}{14.0000} \sqrt{\left( \frac{0.9914 \times 9.0909^2}{6} + \frac{9.8485^2}{7} \right) \times 2.4394} \right\} \\ &= \frac{1}{0.9914} \{ 9.8485 \pm 1.2879 \} = 8.6349; 11.2330 \end{aligned}$$

以上から、 $\mathcal{U}$  の 1g は  $\mathcal{S}$  の 9.849(8.635~11.233) ut に相当する。

表 3.11 直接法での効力比

Solution					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	26.833333333	11	2.4393939	1.5618559	
Parameter	Estimate	ApproxStdErr	Lower CL	Upper CL	
b0	14	0.59032605	12.7007011	15.2992989	
b2	0.0833333333	0.06450563	-0.0501563	0.23564693	

ジギタリス 1ut/15ml、チンキ 0.11g/15ml なので、チンキの 1g は、 $(1/0.11) \cdot (1+0.0833) = 9.848\text{ut}/15\text{ml}$  に相当する。95%信頼区間は、 $(1/0.11) \cdot (1-0.05016) = 8.63$ 、 $(1/0.11) \cdot (1+0.2356) = 11.23$  である。

### 3.3. 平行線検定法よる効力比

#### 8章 [例1] ヒスタミン様物質、p293

Superfusion 法で、 $S$  を histamine の 1,  $\sqrt{2}$ , 2 $\mu\text{g}/\text{L}$ ,  $U$  を histamine 様物質の  $2\sqrt{2}$ , 4,  $4\sqrt{2}\mu\text{g}/\text{L}$  として、乱塊法の割りつけにしたがい、モルモット回腸についての収縮を観測した。いずれも抗 histamine 剤の mepyramine で拮抗される。実際の解析は一元配置法にしたがった。 $D/M$  は用量メタメーターで log 濃度である。

表 3.12 モルモット回腸の収縮

substanse	$D/M$ dose	y			
		1	2	3	4
histamine	1	42	40	39	40
histamine	1.41	51	53	50	54
histamine	2	67	68	66	64
u_histamine	2.83	37	38	35	34
u_histamine	4	49	50	49	53
u_histamine	5.66	63	61	64	63

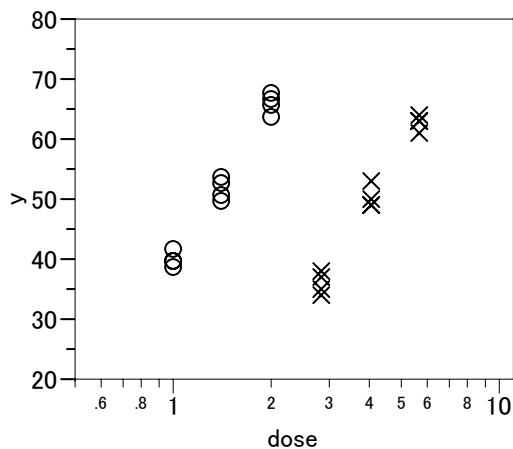


図 3.5 データのプロット

残差分散  $V_R=2.7222$  に比べて、 $V_{BC}$  ないし  $V_{BS}, V_{BU}$  が大きく、 $V_{DISP}, V_{LOFS}, V_{LOFU}$  が小さいことは、平行線検定法の基本的な正当性、つまり、 $\mathcal{S}$  と  $\mathcal{U}$  について、平行な用量反応直線をあてはめてよいことを支持する。

ダミー変数として、histamineの場合に $z_1=1, z_2=0$ 、histamine様物質の場合に $z_1=0, z_2=1$ とし、線形回帰分析により交互作用の解析をJMPで行なった。表 3.13 に示すように、交互作用  $z_2 \cdot \log_{10}(\text{dose})$  のP値は 0.6565 であり、異なる傾きを持つ直線の当てはめは支持されなかった。

表 3.13 交互作用を含む解析

Analysis of Variance				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	3	2843.2917	947.764	343.3409
Error	20	55.2083	2.760	Prob > F
C. Total	23	2898.5000		<.0001
Tested against reduced model: Y=mean				
Lack Of Fit				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Lack Of Fit	2	6.208333	3.10417	1.1403
Pure Error	18	49.000000	2.72222	Prob > F
Total Error	20	55.208333		0.3418
				Max RSq
				0.9831



Effect Tests					
Source	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
z0	1	1	5409.4095	1959.635	<.0001
z2	1	1	2503.9292	907.0838	<.0001
log10_dose	1	1	2782.5625	1008.023	<.0001
z2*log10_dose	1	1	0.5625	0.2038	0.6565

残差分散  $V_R=2.7222$  に比べて、 $V_{\beta C}$  ないし  $V_{\beta S}, V_{\beta U}$  が大きく、 $V_{DISP}, V_{LOFS}, V_{LOFU}$  が小さいことは、平行線検定法の基本的な正当性、つまり、 $\mathcal{S}$  と  $\mathcal{U}$  について、平行な用量反応直線をあてはめてよいことを支持する。

$F_{0.05}[1, 18]=t_{0.05}^2[18]=2.101^2$  を用いて、式 (4) から

$$M = 0.1505 - 0.6021 - \frac{52.8333 - 49.6667}{87.6407} = -0.4877$$

$$g = \frac{2.101^2 \times 2.7222}{87.6407^2(0.1812 + 0.1812)} = 0.0043 \quad 1-g = 0.9957$$

$$S_{xx}^* = 0.1812 + 0.1812 = 0.3624$$

$$\begin{aligned} \mu_L^U &= \frac{1}{0.9957} \left[ -0.4877 - 0.0043(0.1505 - 0.6021) \right. \\ &\quad \left. \pm \frac{2.101}{87.6407} \sqrt{2.7222 \left\{ 0.9957 \left( \frac{6}{4 \times 3 \times 3} \right) + \frac{(52.8333 - 49.6667)^2}{87.6407^2 \times 0.3624} \right\}} \right] \\ &= \frac{1}{0.9957} \{-0.4858 \pm 0.0163\} = -0.5043; -0.4715 \end{aligned}$$

これらから  $R = \text{antilog } M = 0.3253$ ,  $\rho_L^U = \text{antilog } \mu_L^U = 0.3131; 0.3377$  となり、粗物質  $\mathcal{U}$  の  $1 \mu\text{g}$  は、histamine  $\mathcal{S}$  の  $0.325 (0.313 \sim 0.338) \mu\text{g}$  に相当する。 $g=0$  としたとき  $\mathcal{Z}\{M\} \doteq 0.000060$  で、 $\mu_L^U \doteq -0.5040; -0.4714$  となり、 $\rho_L^U \doteq 0.3133; 0.3378$  と、Fieller の式での結果とほとんど等しい。

交互作用を含まない、平行線の当てはめを、非線形回帰で行なう。収縮量  $y$  が  $50\text{mm}$  となる場合の両薬の対数用量を推定し、その差の  $\text{antilog}$  から効力比を推定する。非線形回帰式は、次の線形回帰式

$$y - 50 = \beta_0 + \beta_{0,2}z_2 + \beta_1x$$

を考え、 $\beta_1$  を共通項として取り出すことにより、次式を得る。

$$y = \beta_1 \left( -\left( \frac{\beta_0}{\beta_1} + \frac{\beta_{0,2}}{\beta_1} z_2 \right) + x \right) + 50$$

この式の  $\beta_0/\beta_1$  を  $\beta_{2,0}$  と置き換え、 $\beta_{0,2}/\beta_1$  を  $\beta_{2,2}$  と置き換え非線形回帰を行ない、表 3.14を得る。

表 3.14 効力比の直接推定

Solution				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	55.770833277	21	2.655754	1.6296484
Parameter	Estimate	ApproxStdErr	Lower CL	Upper CL
b1	87.615853515	2.70678743	81.9867809	93.2449261
b2_0	0.1181768624	0.00546149	0.10666073	0.12942492
b2_2	0.4876876154	0.00767504	0.47184255	0.50383229

$y$  が 50mm となる histamine の用量は  $10^{0.1182} \mu\text{g/l}$ 、histamine 様物質は、 $10^{(0.1182+0.4877)} \mu\text{g/l}$  である。効力比は histamine を 1 とした場合に、 $10^{(-0.4877)} = 0.3253$  倍である。95%信頼区間は、 $10^{(-0.5038)} = 0.3134$ 、 $10^{(-0.4718)} = 0.3374$  である。

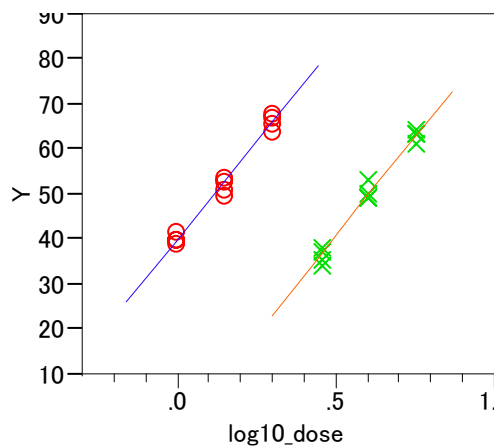


図 3.6 平行線の当てはめ

両薬剤に平行線を当てはめる回帰分析を参考のために示す。

表 3.15 平行線のあてはめ

Analysis of Variance				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	2842.7292	1421.36	535.2019
Error	21	55.7708	2.66	Prob > F
C. Total	23	2898.5000		<.0001
Tested against reduced model: Y=mean				

Lack Of Fit				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Lack Of Fit	3	6.770833	2.25694	0.8291
Pure Error	18	49.000000	2.72222	Prob > F
Total Error	21	55.770833		0.4951
				Max RSq
				0.9831

Parameter Estimates					
Term		Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	Zeroed	0	0	.	.
z0		39.645833	0.622332	63.71	<.0001
z2		-42.72917	1.391577	-30.71	<.0001
log10_dose		87.615854	2.706787	32.37	<.0001

この結果から、histamine の回帰式は、 $y = 39.646 + 87.616x$  となり、未知物質は  $y = 39.646 + (87.616 - 42.729)x$  となる。

### 3.4. 対称計画

2×2 点法、2×3 点法、p295

佐久間は、次のように説明してるが、この方法は、直交多項式をもちいた分散分析を手計算レベルで行なうために工夫された計算手順であり、非線形回帰による推定をが手軽にできるようになった現在では、もはや必要はない。

標準検体  $s$  と未知検体  $u$  の用量数を等しく、また用量の公比を等しく  $I$  にとり、各用量でのくり返し数が等しいとき、対称計画 Symmetric design という。実験は  $s$ 、 $u$  の用量についての 1 因子完全無作為化法に準じ、いわゆる一元配置法として扱うが、時間経過をブロック因子とするなど、2 因子の乱塊故にしたがい、必要とあれば本来の乱塊法として解析し、ブロック間に大きな差がなければ、用量だけに着目して扱うがよい。

用量が 2 水準ならば 2×2 点法、3 水準ならば 2×3 点法、一般には  $k$  水準で 2

×<sub>k</sub> 点法と呼ばれることが多い。(i) 直線性の許す範囲で用量間隔を広くとり、  
 (ii)  $\mu_S$  と  $\mu_U$  の平均反応がほぼ等しくなるように設計しておけば推定の精度はよ  
 く、(iii) 直線性の前提が満足されるなら、2×2 点法がよい。

8章 [例2] 例1を2×3点法で解いた場合

結果は同じである。

8章 [例4] 例1で、未知検体の高用量を欠いた場合

$F_{0.05}[1, 15]=2.131^2$  を用い、 $2.131^2 V_R=6.2865$  と比べて、直線性  $\beta_C$  は大きく、 $\mathcal{S}$  で  
 の2次性  $\beta_{QS}$ 、1次での非平行性  $DISP$  は小さいため、平行な2直線として扱える。式  
 (16) から

$$M = 0.1505 - 0.5268 - \frac{5}{6} \times 0.1505 \times \frac{233}{265} = -0.3763 - 0.1103 = -0.4866$$

$$C = \frac{265^2}{265^2 - 10 \times 4 \times 2.131^2 \times 2.95} = 1.0077$$

$$\mu_L^U = (0.0077)(0.3763) + 1.0077(-0.4866)$$

$$\pm \sqrt{0.0077 \left\{ \frac{25}{12} - 0.1505^2 + 1.0077(-0.4866 + 0.3763)^2 \right\}}$$

$$= -0.4874 \pm 0.0214 = -0.5088; -0.4660$$

これらから  $R=0.3261$ ,  $\rho_L^U=0.3099$ ;  $0.3420$  となり、histamine 様物質  $\mathcal{U}$  の  $1 \mu g$  は、  
 histamine  $\mathcal{S}$  の  $0.326$  ( $0.310 \sim 0.342$ )  $\mu g$  に相当する。

表 3.16

Solution				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	50.916666613	17	2.995098	1.7306352
Parameter	Estimate	ApproxStdErr	Lower CL	Upper CL
b1	88.03109452	3.63601566	80.5425801	95.5196089
b2_0	0.1183294008	0.00582878	0.10604422	0.13014537
b2_2	0.4865704962	0.01006309	0.4665579	0.50819081

$y$  が  $50 \text{ mm}$  となる histamine の用量は  $10^{0.1183} \mu g/l$ 、histamine 様物質は、  
 $10^{(0.1183+0.4866)} \mu g/l$  である。効力比は histamine を 1 とした場合に、 $10^{(-0.4866)} =$   
 $0.3261$  倍である。95%信頼区間は、 $10^{(-0.5082)} = 0.3103$ 、 $10^{(-0.4666)} = 0.3415$  である。

### 8章 [例5] thiopentalの例

脳波を指標に, thiopental を点滴注入して一定の麻酔レベルを保つ. 安定した時期に thiopental\_S のテスト用量を 31.5, 63mg とし, 他側の腕に静注し, これによって置換できた thiopental の点滴量を観測した. 同様に methohexital\_U のテスト用量として 10.2, 0.4mg を用い, これによって生じた thiopental の点滴注入の減少量を観測した. ただし, 1 例では thiopental\_S のテスト用量が 42, 84mg であった. \_S、\_U のそれぞれ 2 用量を乱塊法によって, 5 例に用いた (Bellville \_et \_al. : J. Pharmacol.129, 108, 1960) .

表 3.17

substanse	dose	y				
		1	2	3	4	5
thiopental	31.5	35	30	5	22	6
thiopental	63	65	55	14	48	21
metohexita	10.2	28	18	6	19	5
metohexita	20.4	56	52	7	40	22

追試は省略

### 3.5. 勾配比

#### 8章 [例6] p319、nicotinic acid

5 点法に準じて  $\mathcal{B}$ , nicotinic acid  $S$  の 5, 10  $\mu\text{g/ml}$ , 粗物質  $\psi$  の 1, 2mg/ml について菌の増殖を濁度で観測した. いずれも 4 回のくり返し観測を行ない. 一元配置のデータとして解析する。

表 3.18 菌の増殖

substanse	dose	y			
		1	2	3	4
blank	0	3	4	4	5
nicotinic acid	5	10	9	9	10
nicotinic acid	10	17	16	15	15
unknown	1	8	8	9	8
unknown	2	12	13	12	13

勾配比を求める線形回帰式は、切片が共通な、異なる傾きを持つ次の回帰式を当てはめることにより得られる。

$$y = \beta_0 + \beta_{1,1} x z_2 + \beta_{1,2} x z_2$$

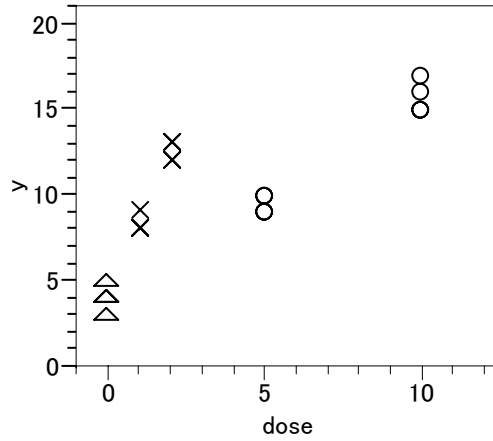


図 3.7 データのプロット

表 3.19 線形回帰

Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	
Model	2	314.11429	157.057	338.5833	
Error	17	7.88571	0.464	Prob > F	
C. Total	19	322.00000		<.0001	
Tested against reduced model: Y=mean					
Lack Of Fit					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	
Lack Of Fit	2	0.3857143	0.192857	0.3857	
Pure Error	15	7.5000000	0.500000	Prob > F	
Total Error	17	7.8857143		0.6865	
				Max RSq	
				0.9767	
Parameter Estimates					
Term		Estimate	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
Intercept	Zeroed	0	0	0	0
z0		3.8928571	0.287807	3.2856365	4.5000778
z1*dose		1.1728571	0.046049	1.0757018	1.2700124
z2*dose		4.3142857	0.230246	3.8285092	4.8000622

この結果から、nicotinic acid の回帰式は、 $y = 3.893 + 1.173x$  となり、unknown 物質の回

帰式は、 $y = 3.893 + 4.314x$  となる。これらから、unknown 物質の nicotinic acid に対する効力比  $r$  は、

$$r = 4.3143 / 1.1728 = 3.6786$$

となる。

式 (37) によって、 $t_{0.05}[15] = 2.131$  を用い

$$\begin{aligned} R_0 &= \frac{8.6286}{11.7286} = 0.7357 & R &= 0.7357 \times \frac{5}{1} = 3.6784 \\ g &= \frac{2.131^2 \times 0.5 \times 64}{11.7286^2 \times 35 \times 4} = 0.0075 & 1-g &= 0.9925 \\ \rho_{0L}^U &= \frac{1}{0.9925} \left[ 0.7357 - 0.0075 \frac{9}{16} \pm \frac{2.131}{11.7286} \right. \\ &\quad \left. \times \sqrt{\frac{0.5 \times 8}{35 \times 4} \left( 8 - 9 \times 0.7357 + 8 \times 0.7357^2 - \frac{175}{32} 0.0075 \right)} \right] \\ &= \frac{1}{0.9925} [0.7315 \pm 0.0731] = 0.6634; 0.8107 \\ \rho_L^U &= \rho_{0L}^U \times \frac{5}{1} = 3.3170; 4.0535 \end{aligned}$$

以上から、粗物質  $\mathcal{U}$  の 1 mg は nicotinic acid  $\mathcal{S}$  の 3.68 (3.32~4.05)  $\mu\text{g}$  に相当する。

非線形回帰で、効力比を直接推定するために線形回帰式を次のように変形する。

$$y = \beta_0 + \beta_{1,1} \left( x z_2 + \frac{\beta_{1,2}}{\beta_{1,1}} x z_2 \right)$$

この式の  $\beta_{1,2} / \beta_{1,1}$  を  $\beta_2$  と置き換え非線形回帰を行ない、表 3.20 を得る。

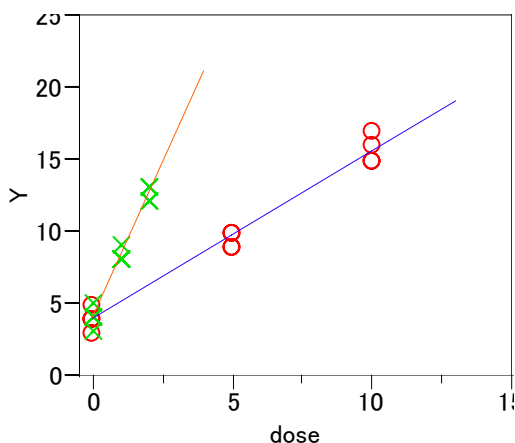


図 3.8

表 3.20 非線形、勾配比

Solution				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	7.8857142857	17	0.4638655	0.6810768
Parameter	Estimate	ApproxStdErr	Lower CL	Upper CL
b0	3.8928571429	0.28780746	3.29046921	4.49524508
b1_1	1.1728571429	0.04604919	1.07647507	1.26923921
b2	3.6784409257	0.16583288	3.33600854	4.03264837

この結果から、勾配比は 3.678、95%信頼区間は、(3.336、4.033) が得られる。佐久間の本では、(3.317、4.053) と広めになっているが、これは、分散を 1 元配置の誤差分散を用いているからである。

[例7] 例6のblankを除いて、2×2点法として解く

前出の [例 6] は、 $\emptyset$  を含めたままでも問題はなかったが、これを除いて、4 点法としたときを考えてみる。

$$\rho_L^U = \rho_0^U \times \frac{5}{1} = 3.3320; 4.0824$$

以上から、粗物質  $U$  の 1 mg は nicotinic acid  $\mathcal{S}$  の 3.71 (3.33~4.08)  $\mu\text{g}$  に相当している。



表 3.21 勾配比の直接推定

Solution				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	5.725	13	0.4403846	0.6636148
Parameter	Estimate	ApproxStdErr	Lower CL	Upper CL
b0	3.625	0.52463357	2.52692931	4.72307069
b1_1	1.205	0.06960051	1.05932446	1.35067554
b2	3.7136929461	0.16747098	3.35494324	4.06125312

非線形回帰の結果から、効力比は、3.714、95%信頼区間は、(3.355、4.061) となる。

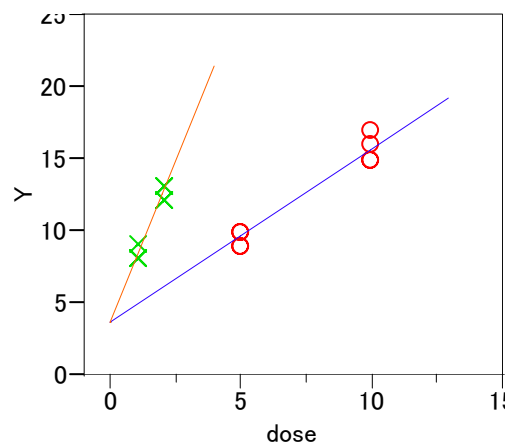


図 3.9

## 4. 佐久間の薬効評価での 2 値反応の事例

これまでの、高橋セミナーでは、2 値反応については、ロジスティック回帰分析を用いて、効力比の推定には、フィラーの式により、別途 95%信頼区間を計算してきた。JMP の非線形回帰で、損失関数 (尤度関数) を使うことにより、プロビット法、およびロジット法による  $D50$  の推定が可能である。計量値の場合に、線形回帰式を変形して非線形回帰式にして、直接、効力比と 95%信頼区間を計算したと同様に、2 値データの場合でも可能である。

2 値データについては、普通のロジスティック回帰分析があり、なぜ非線形回帰分析を適用するのかとの疑問が生ずるであろう。これは、反応を  $y$  としたときに、ある反応  $y_0$  となるような用量  $x$  を逆推定したい問題や、逆推定した 2 つの  $D50$  の結果から効力比を出したいという場合に、通常のロジスティック回帰分析では、これらの問題に対応していないからである。

推定したいパラメータを直接推定するために、線形ではない回帰式のあてはめができれば、問題は解決する。通常のロジスティック回帰分析は、線形のロジスティック回帰

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \cdots + \beta_k x_k$$

を解くことはとくことができても、

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_1(-\beta_2 + x)$$

の非線形のロジスティック回帰には対応できない。

### 4.1. JMP の非線形回帰によるプロビット法

[例3] p336、 $D50$

公比を一定にした 5 用量  $D_1, \dots, D_5$  に動物を無作為に割りつけ、死亡数を数えた。用量メタメターを 1,  $\dots$ , 5 で示す。

$D50$  を推定する目的で、予想される  $D50$  の付近の  $x = 3$  に動物数を多くしてある。用量メタメターは  $\log D$  とするよりも、 $x = 1, \dots, 5$  ないし  $0, \dots, 4$  としておいた方が手計算では楽であろう、必要に応じて、最後にもどせばよい。

表 4.1 死亡数

$x$	$n$	$r$	$n-r$
1	20	0	20
2	20	2	18
3	30	16	14
4	20	15	5
5	20	19	1

## SASのプロビット法による解

```

Title 'sakuma_ex9_3' ;
data d01 ;
  input x      n      r      n_r ;
  datalines ;
1      20      0      20
2      20      2      18
3      30      16     14
4      20      15      5
5      20      19      1
;
proc print data=d01 ;
run ;

proc probit data=d01 ;
  model r / n = x / inversecl ;
run ;

```

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-3.0724	0.5218	-4.0951	-2.0496	34.67	<.0001
x	1	0.9757	0.1586	0.6650	1.2865	37.87	<.0001

Probability	x	95% Fiducial Limits	
0.50	3.1487	2.8247	3.4734

SAS の PROBIT プロシジャによる  $D50$  の推定値は、3.1487、95%信頼区間は (2.8247、3.4734) であり、佐久間の本とは一致していない。原因は不明。

ちなみに、この例では桁数を多くとっているが、たとえば  $y$  は小数 2 桁程度でよからう。桁を多くとり、反復計算をさらに続けると、 $\hat{\mu}=3.1487(2.9046\sim 3.4016)$  となる。

### JMPの非線形回帰での結果

V5での結果、推定はOK、SEは一致せず、要検討

プロビットの関数と損失関数（対数尤度関数）を次のように指定する。

The screenshot shows the JMP interface with a data table and two dialog boxes for specifying functions.

	x	n	r	n-r	p <sup>^</sup>	loss
1	1	20	0	20	0.0180	0.3635
2	2	20	2	18	0.1312	6.5934
3	3	30	16	14	0.4423	21.2274
4	4	20	15	5	0.7969	11.3757
5	5	20	19	1	0.9646	4.0256

The top dialog box shows the 'Normal Distribution' function selected, with parameters  $b_0 = -3.072485$  and  $b_1 = 0.9757806$ . The bottom dialog box shows the loss function selected:  $-r * \text{Log}(p) + (n-r) * \text{Log}(1-p)$ .

非線形回帰で、予測式と損失関数を指定する。2次微分もオンにセットする。

The screenshot shows the '非線形回帰' (Nonlinear Regression) dialog box and two function specification dialog boxes.

The '非線形回帰' dialog box shows the following settings:

- Y, 応答変数: オプション 数値
- X, 予測変数:  $p^{\sim}$
- グループ化: オプション
- 重み: オプション 数値
- 度数: オプション 数値
- 損失: loss
- By: オプション
- 計算式:
  - 予測変数: Parameter (b0 = -3.07248536007303, b1 = 0.975780645264086); Normal Distribution (b0 + b1 \* :x))
  - 損失:  $-(r * \text{Log}(:\text{Name}('p^{\sim}')) + (:n - r) * \text{Log}(1 - :\text{Name}('p^{\sim}')))$
  - 2次微分した式

The top dialog box shows the 'Normal Distribution' function selected, with parameters  $b_0 = -3.072485$  and  $b_1 = 0.9757806$ . The bottom dialog box shows the loss function selected:  $-r * \text{Log}(p) + (n-r) * \text{Log}(1-p)$ .

損失は負の対数尤度をオンにすし、実行すると解が求まる。

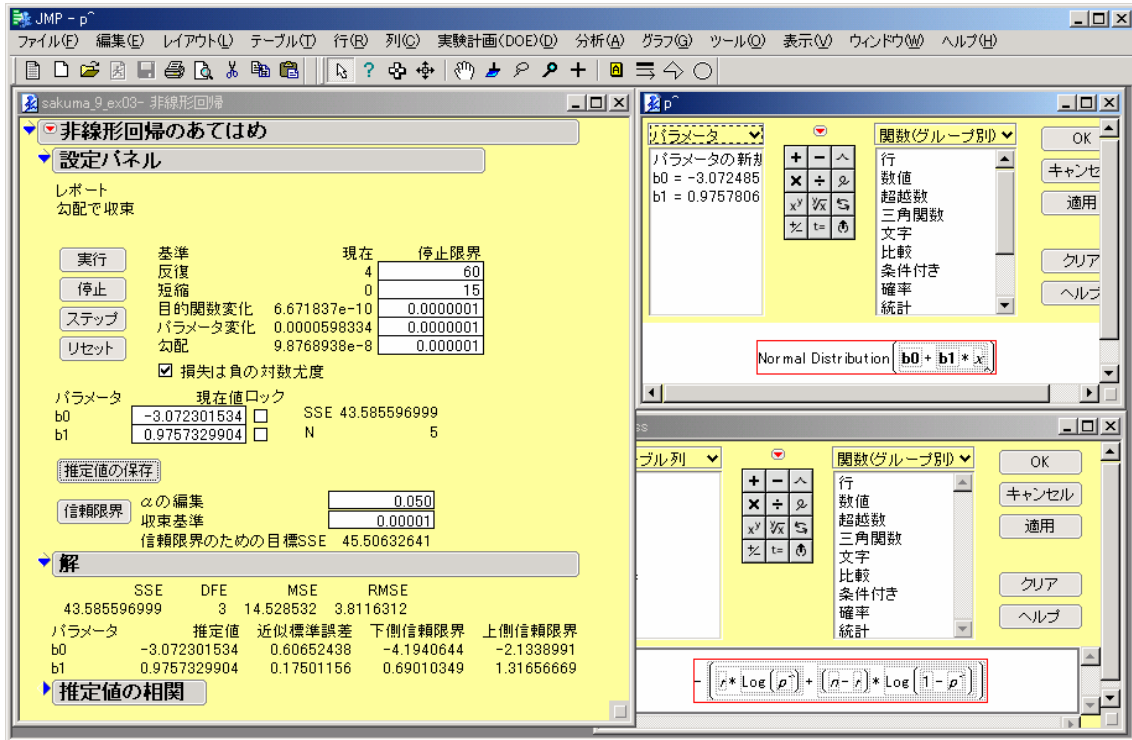


表 4.2 非線形回帰を用いた（線形）プロビット回帰、95%cl、一致せず

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	43.585596999	3	14.528532	3.8116312
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
b0	-3.072301534	0.60652438	-4.1940644	-2.1338991
b1	0.9757329904	0.17501156	0.69010349	1.31656669

次に、カスタム逆推定により、D50 を求める。（v5 からの新機能）

表 4.3 非線形の逆推定

Y=0.1の逆推定		
(Normal Quantile(0.1) - b0) / b1		
Y	x	標準誤差
0.1	1.8352869	0.3142553
Y=0.5の逆推定		
(Normal Quantile(0.5) - b0) / b1		
Y	x	標準誤差
0.5	3.1487113	0.1611023

非線形プロビット回帰、95%信頼区間は一致していない。計算法、要チェック

非線形のプロビット回帰式を作り、 $D50$  を直接推定する。表 4.4 のパラメータ  $b2$  が 3.1488 となり、表 4.3 で求めた逆推定値に一致する。SE も一致しているので、非線形化ができることはたしかめられた。

表 4.4 非線形プロビット回帰による  $D50$  の推定

解					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	43.585597532	3	14.528533	3.8116312	
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	
b1	0.975879297	0.17502753	0.69009976	1.31655267	
b2	3.148817753	0.16117234	2.8335972	3.46553438	

SASのNLINでのプロビット法、

こちらではうまく 95%cl が求まる

```

Title 'sakuma_ex9_3' ;
data d01 ;
  input x T      y      n ;
  like = 0 ;
  datalines ;
1  20      0      0
1  20      1      20
2  20      0      2
2  20      1      18
3  30      0      16
3  30      1      14
4  20      0      15
4  20      1      5
5  20      0      19
5  20      1      1
;
proc print data=d01 ;
run ;

proc probit data=d01 ;
class y ;
weight n ;
model y = x / inversecl ;
run ;

proc nlin data=d01 method=newton sigsq=1;
parms b0 -3 b1 1 ;
_weight_ = n ;
/* Linear portion of model -----*/

```

```

eq1 = b0 + b1*x ;
/* probit */
p = probnorm(eq1);
if ( y = 1 ) then p = 1-p;
model.like = sqrt(- 2 * log( p));
output out=p p=predict;
run;

proc print data=p ;
run ;

proc nlin data=d01 method=newton sigsq=1;
parms b1 1 b2 3 ;
_weight_ = n ;
/* Linear portion of model -----*/
eq1 = b1*(-b2 + x ) ;
/* probit */
p = probnorm(eq1);
if ( y = 1 ) then p = 1-p;
model.like = sqrt(- 2 * log( p));
output out=p p=predict;
run;

```

**proc probit data=d01 ;**

Analysis of Parameter Estimates							
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	-3.0724	0.5218	-4.0951	-2.0496	34.67	<.0001
x	1	0.9757	0.1586	0.6650	1.2865	37.87	<.0001

**proc nlin data=d01 method=newton sigsq=1;**

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Approx Pr > F
Regression	2	-87.1712	-43.5856	-3.50	.
Residual	7	87.1712	12.4530		
Uncorrected Total	9	0			
Corrected Total	8	0			

Parameter	Estimate	Approx Std Error	Approximate 95% Confidence Limits
b0	-3.0724	0.5218	-4.3062 -1.8385
b1	0.9757	0.1586	0.6008 1.3507

Parameter	Estimate	Std Error	Approximate 95% Confidence Limits
b1	0.9757	0.1586	0.6008 1.3507
b2	3.1487	0.1569	2.7778 3.5196

[例6] p347、trans- $\pi$ -Oxocampho、平行性検定、非線形は未

[例7] p347、trans- $\pi$ -Oxocampho、平行性検定、 $2 \times 3$ 点法、角変換、非線形は未

[例10] p358、未熟児、ロジスティック回帰、非線形は未