

# 尤度関数を用いた2値・順序データの解析

## 第 21 回 高橋セミナー

2005 年 7 月 16 日

高橋 行雄

10/31/2005 8:01 PM

表紙裏

2005年6月16日, 新規作成,

ファイル名 : H:\R1\_進行中\_from\_2005\_6\_16\R1\_ANZ\_S21\_JMPによる効力比S21\_2値\_順序\_尤度関数.doc

## 尤度関数を用いた 2 値・順序データの解析

## 目 次

---

1. はじめに.....	1
2. $LD_{50}$ の最尤法による直接推定.....	2
2.1. P本の復習.....	2
2.2. プロビット法による $LD_{50}$ の直接推定.....	5
2.3. JMPの非線形回帰での尤度関数の使い方.....	6
2.4. $LD_{10}$ などの推定.....	8
3. 効力比の推定.....	10
3.1. 効力比の定義の原典.....	10
3.2. FinneyのProbit Analysis 3ed. (1971) の例.....	10
SAS/NLMIXEDによる検証.....	14
3.3. コクヌストモドキに対する殺虫剤の毒性 (Colett Ex. 4.3).....	15
4. 自然反応, 閾値がある場合.....	18
4.1. SASマニュアルの事例.....	18
4.2. JMPによる解析.....	21
4.3. 自然反応がある場合の効力比.....	23
4.4. 免疫反応がある場合.....	25
5. 反応が非線形の場合, 極値分布のあてはめの検討.....	27
5.1. 2次式のあてはめ.....	27
5.2. 極値分布のあてはめ.....	28
5.3. 反復を考慮した場合.....	30
5.4. Colett本での 極値分布のあてはめについての記述.....	30
5.5. 極値分布をあてはめた場合の $D_{50}$ および $D_{10}$ の推定.....	31
6. 順序データへの比例オッズモデルの活用.....	33

1. はじめに.....	33
2. 順序データにおける効力比の定義.....	33
3. 抗体価データによる解析事例.....	34
4. 考察.....	36
比例オッズモデルによる効力比, SASプログラム.....	36
<b>7. その他の2値反応の事例.....</b>	<b>38</b>
7.1. 3元配置要因実験.....	38
7.2. バッチ間の変動, Overdispersionの検討.....	41
7.3. 2変数モデル.....	42
<b>8. ベータ2項分布.....</b>	<b>44</b>
8.1. ベータ二項分布.....	44
8.2. ベータ2項分布をもちいた群間比較の妥当性.....	47
8.3. Williamsの方法にベータ2項分布のあてはめが帰着.....	48
8.4. Agresti本での繁殖試験の例示.....	50
8.5. Collett本でのベータ2項分布についての記載.....	56
8.6. 手法の比較 (Collett).....	60

## 図 表 目 次

図 2.1	P本での説明のための図	4
図 2.2	非線形回帰の実行	7
図 2.3	プロビット法による $LD_{10}$ および $LD_{50}$ の推定	9
図 3.1	プロビット変換後の平行線のあてはめ (Finneyの著書)	11
図 3.2	4種の鎮痛剤に対する正規分布のあてはめ	13
図 3.3	$\ln(\text{dose})$ に対するロジスティック回帰直線のあてはめ	16
図 4.1	自然反応があり 0% への収束がみられない例	20
図 4.2	SASのPROBITプロシジャによる結果	20
図 4.3	自然反応がある場合の $D_{50}$ の逆推定	22
図 4.4	SASのPROBITプロシジャによる対数尤度	22
図 4.5	自然反応がある場合の正規分布のあてはめ	24
図 4.6	免疫反応があると仮定した場合	26
図 5.1	経験ロジットについての線グラフ	28
図 5.2	正規分布のあてはめ	29
図 5.3	極値分布のあてはめ	29
図 5.4	極値分布での $D_{10}$ の推定	32
図 6.1	対数変換後のデータの分布	35
図 6.2	比例オッズモデルのあてはめ	36
図 7.1	$\log(\text{Pyrothrin})$ に対するプロット	39
図 7.2	各因子ごとのプロファイル	40
図 7.3	交互作用プロット	40
図 7.4	バッチ間変動	42
図 7.5		43
図 8.1	各種の $\alpha$ と $\beta$ に対するベータ二項分布	47
図 8.2	対照群と投与群の生存子の母体あたりの生存率	48
図 8.3	生存子率の比較	51
図 8.4	ランダム効果による調整法	62
図 8.5	ランダム効果モデルでのLitterサイズに対する調整量	62
表 2.1	$LD_{50}$ を求めるための数値例 (P本, 表 5-12)	6
表 2.2	死亡率の推定値および尤度の計算式 (probit_yoshimura.jmp)	7
表 2.3	$LD_{50}$ の推定値と正確な95%信頼区間	8
表 2.4	$LD_{10}$ の推定値 (probit_yoshimura_LDp.JMP)	9
表 3.1	マウスの電気刺激反応によるMorphineに対する3種の鎮痛剤の反応	11
表 3.2	FinneyによるMorphineに対する相対力価の推定値	12
表 3.3	Morphineに対する3種の鎮痛剤の効力比を推定するためのJMPシート	12
表 3.4	非線形回帰による対数効力比の推定	12
表 3.5	3種の鎮痛薬のMorphineに対する効力比	13
表 3.6	SASのNLMIXEDプロシジャの結果, 表 3.4 の検証	14
表 3.7	DDT, $\gamma$ -BHCおよび併用スプレアのcockroachesにたいする毒性	15
表 3.8	ED50と95%信頼区間	16
表 3.9	殺虫剤の併用効果 (C_ex403_Toxicity_beetle_S21.JMP)	17
表 3.10	併用効果の効力比	17
表 4.1	SASのマニュアルでの自然反応の事例	19
表 4.2	JMPの計算シート (SAS_natural_response.jmp)	21
表 4.3	自然反応がある場合の正規分布のあてはめ	21
表 4.4	JMPの尤度 (Loss)	22
表 4.5	自然反応がある場合の効力比の計算シート (Finney_natural_T7_1.Jmp)	23
表 4.6	JMPの非線形回帰分析の結果	24
表 4.7	自然反応と免疫反応が共にある場合 (Finney_natural_T7_1_immu.jmp)	25
表 4.8	免疫反応Dの推定	26
表 5.1	正規分布および極値分布のあてはめの計算シート (C_ex405_CS2_r.JMP)	28

表 5.2	極値分布のあてはめ .....	29
表 5.3	反復を考慮した極値分布のあてはめ (C_ex405_CS2_r2.JMP) .....	30
表 5.4	極値分布での 10%点の推定 (C_ex405_CS2_D10x.JMP) .....	32
表 5.5	$D_{10}$ の推定値 $\alpha$ .....	32
表 6.1	生データ .....	34
表 6.2	順序データ .....	35
表 6.3	SASのNLMIXDプロシジャによる解析結果 .....	35
表 7.1	経験ロジット (Finney_Factorial_T8_10.JMP) .....	39
表 7.2	経験ロジットに対する元配置分散分析 .....	40
表 8.1	$\alpha$ と $\beta$ を変化させた場合のベータ二項分布の分散 (n=20) .....	46
表 8.2	$\mu$ が 0.8 となるベータ二項分布の分散 (n=12) .....	46
表 8.3	データリスト (Agresti_T4_5_litter.JMP) .....	51

## 1. はじめに

用量反応関係が 2 値データで得られた場合に、標準薬 S と試験薬 T との効力比とその信頼区間をいかにして求めるかは、このセミナーの第 1 回目からのテーマであった。現代の統計学の進歩、統計ソフトの進歩から忘れ去られた問題にスポットライトをあてたいとの思いがあった。JMP のロジスティック回帰分析、および、計量値に対する回帰分析に反応が  $y_0$  となる用量  $x_0$  を逆推定し、その信頼区間をフィラーの式で推定できることを知ったことも第 1 回目のテーマ「生物検定法リバイバル」にしたのであが、私の力不足のため満足できる内容ではなかった。

第 9 回目、第 10 回目で再度「生物検定法の故郷、2 値データの用量反応に対する逆推定、平行性検定」を取り上げ、生物検定法の統計数理および数値計算法について復習を行った。効力比の信頼区間の計算が JMP のロジスティック回帰ではできないので、SAS でロジスティック回帰の分散共分散行列を出力し、その結果を Exce に貼り付けてフィラー式、および、デルタ法による信頼区間の計算例を示した。このことから、用量反応関係が 2 値データの場合、JMP での計算を薦めることができなかった。

反応が計量値の場合に JMP の非線形回帰を用いて効力比とその信頼区間を直接算出することに気がつき、様々な事例研究をおこなってきた。そして、効力比だけでなくメタアナリシスで使われているオッズ比なども含めて、“比”の統計学の重要性に気がつき、関連する課題についてセミナーで取り上げた。2 値・順序データにおける効力比の問題も非線形回帰分析のなかで負の尤度関数を最小化する方法により、すべての生物検定法の課題をクリアすることができた。そこで、初心に立ち返り“比”の統計学について、あらためて論じ直す。

皆様へ、

医薬安全研 103 回、2005 年 7 月 16 日（土）の午前中 10～12 時に、第 21 回の高橋セミナーを開催します。

テーマは、「2 値および順序データでのプロビットによる効力比」です。JMP では、2 値データについてロジスティック回帰による逆推定の機能を用いて  $D50$  の算出は手軽にできましたが、「効力比」を求めることができませんでした。これまで SAS の NLIN で負の対数尤度を最小化する方法により、2 値データについて効力比を算出する方法を示してきました。JMP の非線形でも「損失関数（対数尤度）」を用いれば同様の解が得られるはずだと思い検討を重ねていました。JMP の次のバージョン  $\beta$  版で、SAS と同じ結果（SE）が得られることが確認できました。そこで、対数尤度を用いる非線形回

帰の考え方，使い方の基本の演習を行います．バージョン 5 までは，推定値は SAS と一致しますが SE が少々異なっています．しかしながら，JMP ですべてで見通しが立ちましたので，早速セミナーで取り上げることにしました．

典型的な 2 値データの例だけではなく，自然反応および免疫反応がある場合（反応が 0% から 100% にならない），データは計量値であるが，下方のはずれ値が多数あり，順序データとして取り扱い，JMP で比例オッズモデルを使った効力比の考え方，求め方を演習します．

補足として，前回のテーマ「繁殖試験での母体当たりの胎児の奇形発生率の群間比較」についてベータ 2 項分布を使う解析の考え方が，20 回目の資料で示した Williams の重み付ロジスティック回帰と同様の結果となることを示します． Agresti, A. (2002), *Categorical Data Analysis 2nd. ed.*, Wiley.

## 2. $LD_{50}$ の最尤法による直接推定

第 18 回のセミナーで取り上げたのであるが，アプローチ法を全面的に変える．プロビット変換、あるいは、ロジット変換などの線形化のための“変換”を使わないアプローチである。プロビット変換にかえて、正規分布曲線のあてはめ、ロジット変換にかえてロジスティック曲線のあてはめ、のようなアプローチである。

### 2.1. P 本の復習

#### § 5.4 $LD_{50}$ の推定法

##### § 5.4.1 $LD_{50}$

毒性学では，化学物質の毒性試験を，一般毒性試験と特殊毒性試験とに分ける．そしてそれぞれをさらに，次のように分ける．

一般毒性試験：急性，亜急性，慢性

特殊毒性試験：催奇形性，繁殖・生殖，依存性

発癌性，抗原性，局所刺激性，変異原性

このなかで，“急性毒性試験”というのは，1 回または短時間での数回投与で，死亡あるいは機能の破壊が起こるような毒性を問題にする試験である．破壊的な現象であるから，同一個体に，用量をいく通りかに変えて投与するわけにはいかない．そこで実験



は、個体を 4 ~ 5 群に分け、各群に異なった用量を投与し、どの程度の用量で、群内の何%が反応するか調べることになる。

同じ種の動物に同じ量の化学物質を与えて、死亡という極端な反応を観察しているのに、個体の中には、その反応を現すものとそうでないものがある。そこで普通は集団の何%にその反応が現れるかで、急性毒性を評価する。症状として、特に“死亡”を取り上げ、集団の  $p\%$  が死亡する用量を考えたとき、これを“ $p\%$ 致死量”という。記号では、 $LD_p$  (lethal dose) と表す習慣がある。

一般に化学物質は、用量を増やすと死亡率も増える。したがって、毒性の強さを評価するには、死亡の割合が 0%に近いところ、50%のところ、100%に近いところの投与量を把握しておけばよい。すなわち、 $LD_{10}$ 、 $LD_{50}$  (エル・ディ・ゴジュー)、 $LD_{90}$ などを求めれば、その物質の急性毒性を評価できる。こういう考え方で、日本では許可や認可の既に必ず  $LD_{50}$  の大きさを示す資料を添えることになっている。

$LD_{50}$  を毒性の目安にするときには、暗黙のうちに、用量と反応の関係が単調増加であることを前提にしている。その単調増加曲線としては、ほとんどの場合プロビット曲線を想定している。“プロビット曲線” probit curve とは、図 5-3 (a) に示すように反応率が用量の対数に対して、正規分布の累積確率、すなわち正規分布関数の関係をもつ曲線のことである。見方を変えれば、用量を横軸に取り、反応率を縦軸に取って、データを対数正規確率紙にプロットしたとき、関係が正の勾配を持った直線になることである。式で書けば用量と反応率  $y$  の関係が

$$y = \int_{-\infty}^{\log_{10} d} \frac{\exp\left\{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} dx \quad (1)$$

となるものである。このとき、 $\mu = \log_{10} LD_{50}$  である。“probit”は probability unit の省略。

以下に、プロビット曲線を前提にして、実験のデータから  $LD_{50}$  を推定する手法を紹介するが、計算では次の式で定義するプロビット関数を使う。

$$\text{probit}(p) = \left\{ \int_{-\infty}^{y-5} \frac{\exp\left\{-\frac{x^2}{2}\right\}}{\sqrt{2\pi}} dx \quad \text{となる } y \text{ の値} \right\} \quad (2)$$

$y$  は規準正規分布の累積確率が  $p$  になるところの横軸の値 (正規偏差) に 5 を加えたものである。

$p$  が 50% なら  $\text{probit}(p) = 5$

$p$  が 25% なら  $\text{probit}(p) = 4.33$

$p$  が 75% なら  $\text{probit}(p)=5.67$  である。

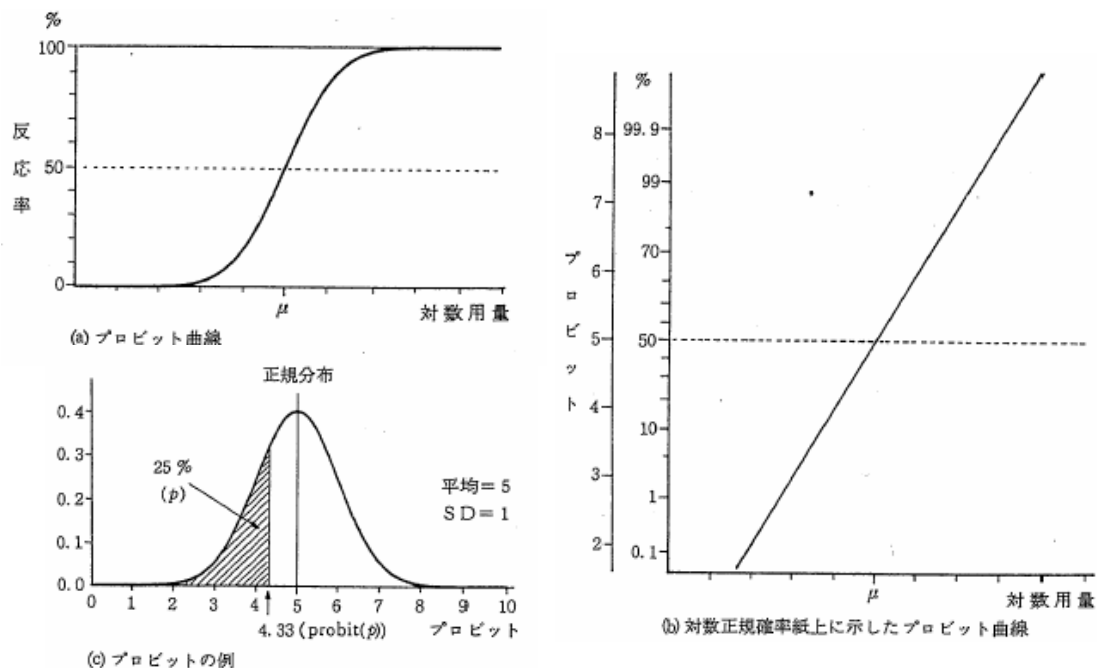


図5-3 プロビットの説明

図 2.1 P 本での説明のための図

プロビット変換し、直線のあてはめがこの問題で説明のために常に用いられているが、正規分布のあてはめを見えなくしてしまうこと、0%または100%の場合に表示できないこともあり、今後はこの図は作成せず、正規分布のあてはめのみを示すことにする。

### § 5.4.2 基本的な $LD_{50}$ の求め方

$LD_{50}$  は動物の種や系によって異なる。それ故これを求めるには、まず種や系を指定する。そして、それを偏りなく代表する実験動物を入手し、予備的な実験で  $LD_{50}$  のおおよその値を見当づける。その上で、大きさ  $n$  の群を、 $k$  群作り、用量を  $d_1, d_2, \dots, d_k$  と  $k$  通りに定める。 $k$  は、4 ないし 6 が普通である。 $d_1, d_2, \dots, d_k$  は、等比数列にするのが普通であるが、後から、追加実験をするときは、その間に用量を設定することもある。各群に各用量を投与し、各群における死亡数  $Y_1, Y_2, \dots, Y_k$  を観察する。こうして得られる次のようなデータが、 $LD_{50}$  を推定するための生データである。

群	投与量	群の大きさ	死亡数	死亡率
1	$d_1$	$n_1$	$Y_1$	$p_1 = Y_1 / n_1$
2	$d_2$	$n_2$	$Y_2$	$p_2 = Y_2 / n_2$
...				
$k$	$d_k$	$n_k$	$Y_k$	$p_k = Y_k / n_k$

$p_i, i=1, 2, \dots, k$ , の値が 0 でも 1 でもないものが, 4 群以上ある場合を考えよう. この場合には普通 “プロビット法” が用いられる. その一つの手順は次の通りである.

<< 注) この手順化は, 古典的, 以下中略 >>

### § 5.4.3 プロビット法の説明

これは, 最尤法 (サイユウホウ) と呼ばれる方法を, 手順として書いたものである. “最尤法” というのは,

$$\prod_{i=1}^k n_i C_{y_i} \pi_i^{y_i} (1-\pi_i)^{n_i-y_i} \quad (6)$$

ただし,

$$\pi_i = \int_{-\infty}^{\log_{10} d_i} \frac{\exp\left\{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} dx \quad (7)$$

を最大にする,  $\mu$  と  $\sigma$  を求めるものである. このとき  $10^\mu$  が  $LD_{50}$  である. 最尤法の計算は簡単ではなく, この手順は, 反復計算で逐次近似をするものである. 手準 9) では, どれくらいで反復計算をやめるかの判定基準が, 0.2 という値で示してあるが, 佐久間<sup>1)</sup>は, 限界値として, 0.1~0.2 と幅をつけることを提案している.

<< 注) ここからの記述は, 新規手順化に書き換える, 以下中略 >>

## 2.2. プロビット法による $LD_{50}$ の直接推定

プロビット法は,  $\eta = \beta_0 + \beta_1 x$  としたときに, 反応率  $p$  に標準正規分布  $N(\eta)$  があてはまるような  $\beta_0$  と  $\beta_1$  を推定する方法である.  $\pi = N(\beta_0 + \beta_1 x)$  で  $\pi = 0.5$  となるのは,  $\eta$  が 0 となる場合であり, したがって,  $\hat{x}_{(\eta=0)} = -\hat{\beta}_0 / \hat{\beta}_1$  が  $D_{50}$  ( $LD_{50}$ ) の推定値となる.

NLIN プロシジャで  $D_{50}$  を直接推定するために,  $\eta = \beta_0 + \beta_1 x$  を  $\eta = \beta_1(\beta_0 / \beta_1 + x)$  と  $\beta_1$  をくくり出し,  $\beta_2 = -\beta_0 / \beta_1$  を,  $\eta = \beta_1(-\beta_2 + x) = \beta_1(x - \beta_2)$  とおきなおして  $\pi = N(\eta)$  を解けばよい. プロビット法の尤度関数は,

$$\prod_{i=1}^k B(r_i; \pi_i, n_i) = \prod_{i=1}^k \binom{n_i}{r_i} \pi_i^{r_i} (1-\pi_i)^{n_i-r_i}, \quad i=1, 2, \dots, k \quad (16)$$

$B(r_i; \pi_i, n_i)$ : 期待値が  $\pi_i$  で  $n_i$  の試行で反応が  $r_i$  回となる 2 項分布の確率であり, 式(16)の  $\binom{n_i}{r_i}$  は,  $\pi_i$  が変わっても変化しない定数なので, 尤度の計算から除いて, 対数を取り線形化する. 尤度関数は,

$$L = \log \left\{ \prod_{i=1}^k \pi_i^{r_i} (1 - \pi_i)^{n_i - r_i} \right\} = \sum_{i=1}^k \{ r_i \log \pi_i + (n_i - r_i) \log(1 - \pi_i) \} \quad (17)$$

となる. この尤度関数の  $\sqrt{-L}$  を最小化するようにする. 平方根を取るのは, NLIN では最小 2 乗法を使用しているため, 最尤解が適切かを他のプロシジャと照合するためである. NLIN プロシジャで最尤法による計算をするために, 前もって data ステップで尤度に対する変数を設定し 0 とおいておく. Program 16 で like = 0 としたのがこのための準備である. さらに, nlin ステートメントで, sigsq=1 と平方和を強制的に 1 とするようにマニュアルで指示されている.

<< 注) SAS の NLIN プロシジャの方法は 2 値データでは設定が冗長 >>

<< NLMIXD プロシジャの法が簡潔であり, 今後はこちらを使う >>

### 2.3. JMP の非線形回帰での尤度関数の使い方

JMP の非線形回帰では, 尤度関数のことを損失関数と表示していて紛らわしいのであるが, マニュアルには損失関数 (対数尤度関数) と記されている. 計算に際しては, 負の対数尤度関数を指定することになっている.

#### § 5.4.4 数 値 例

6 群での実験結果が, 表 5-12 の場合の数値計算をしてみよう.

表 2.1  $LD_{50}$  を求めるための数値例 (P 本, 表 5-12)

群 $i$	投与量 mg/kg (公比 1.35)	群の大きさ	死亡数	死亡率 $p_i$	プロビット probit( $p_i$ )
1	101	10	0	0.000	$-\infty$
2	136	10	2	0.200	4.1584
3	183	10	5	0.500	5.0000
4	247	10	8	0.800	5.8416
5	333	10	9	0.900	6.2816
6	450	10	10	1.000	$\infty$

プロビットは, JMP の関数 probit=Normal Quantile(:p)+5 によって計算される. 非線形回帰に必要な初期値  $\beta_1$  と  $\beta_2$  は,  $probit = \beta_0 + \beta_1 \log(x)$  を単回帰分析から,  $\hat{\beta}_0^{(0)} = -7.6208$ ,  $\hat{\beta}_1^{(0)} = 5.5594$  が得られるので,  $\beta_2 = -(\beta_0 - 5) / \beta_1$  の関係から,  $\hat{\beta}_2^{(0)} = -(-7.6208 - 5) / 5.5594 = 2.27017$  となる. 推定値  $\hat{p}^{(1)}$  は, これを JMP の計算式を用いて, 次の関数により計算する.

```
Parameter({beta1=5.5594, beta2=2.27017},
Normal Distribution(beta1*(log_x - beta2)))
```

負の対数尤度  $-\log L^{(1)}$  は、推定値  $\hat{p}$  を用いて、JMP の計算式を用いて、次のように計算する。

$$\text{like} = -(:r * \text{Log}(:\text{Name}("p^")) + (:n - :r) * \text{Log}(1 - :\text{Name}("p^")))$$

計算結果は、表 2.2 の JMP のワークシートに示されている。

表 2.2 死亡率の推定値および尤度の計算式 (probit\_yoshimura.jmp)

i	x	r	n	p	log_x	probit	$\hat{p}$	like
1	101	0	10	0.00	2.0043	.	0.0697	0.7226
2	136	2	10	0.20	2.1335	4.1584	0.2238	5.0207
3	183	5	10	0.50	2.2625	5.0000	0.4829	6.9373
4	247	8	10	0.80	2.3927	5.8416	0.7521	5.0685
5	333	9	10	0.90	2.5224	6.2816	0.9196	3.2751
6	450	10	10	1.00	2.6532	.	0.9834	0.1675

$p^{\wedge}$  : Normal Distribution (  $\text{beta1} * (\text{log\_x} - \text{beta2})$  )
   
パラメータの新規作成...  
beta1 = 5.5594  
beta2 = 2.27017

$$\text{like} : - \left( r * \text{Log}(p^{\wedge}) + (n - r) * \text{Log}(1 - p^{\wedge}) \right)$$

JMP の非線形回帰で  $p^{\wedge}$  を **x 予測式列** , like を **損失** に **2 次微分した式** にチェックを入れ、図 2.2 に示すように **損失は負の対数尤度** にチェックを入れて **実行** する。

**非線形回帰のあてはめ**

予測変数:  $p^{\wedge}$ , 損失: like

**設定パネル**

[実行]をクリックして開始。

<b>実行</b>	基準	現在	停止限界
<b>停止</b>	反復	0	60
<b>ステップ</b>	目的関数変化	1.34078e+154	1e-15
<b>リセット</b>	相対的な勾配	1.34078e+154	0.000001
	勾配	1.34078e+154	0.000001

損失は負の対数尤度

パラメータ      現在値    ロック

beta1	5.5594	<input type="checkbox"/>	Loss	.
beta2	2.27017	<input type="checkbox"/>	N	0

図 2.2 非線形回帰の実行

2 次式の解を使うフィラーの式は、かなり精度のよい近似式であるが、JMPの非線形回帰の 95%信頼区間は、プロファイル尤度による正確な計算結果が示されている。表 2.3 に結果と別途計算したantilogのを示す。  $LD_{50} = 189.7$ ,  $95\%ci = (161.6 \sim 221.1)$  とP本 (161~223) の 2 回の反復計算とほぼ同様の値に収束している。

表 2.3  $LD_{50}$  の推定値と正確な 95%信頼区間

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	6.6152	1.4150	4.1508	9.7590
beta2	2.2781	0.0333	2.2084	2.3445

パラメータ	ラベル	log	antilog
beta2	推定値	2.2781	189.7314
beta2	下側信頼限界	2.2084	161.5788
beta2	上側信頼限界	2.3445	221.0741

単に  $LD_{50}$  を推定したい場合は、JMP のロジスティック回帰の逆推定の機能を使えばよいのであるが、2 つの薬物間の効力比とその信頼区間の推定はできない。また、自然反応がある場合など、様々な応用を考えると、負の対数尤度を最大化する非線形回帰を生物検定法の標準的な解析方法として位置づけられる。

#### 2.4. $LD_{10}$ などの推定

$LD_{10}$  など任意のパーセント点の推定は、 $\pi = N(\beta_1(\log x - \beta_2)) = 0.1$  となる  $x$  の推定値である。 $LD_{50}$  の推定値  $\hat{\beta}_2$  を  $x$  に代入すると、 $\hat{\eta} = \hat{\beta}_1(\log x - \hat{\beta}_2) = 0$  となる。正規分布の下側 10%点、 $z_{0.1} = -1.28$  となるような  $\hat{\beta}'_2$  を  $x$  に代入すると  $\hat{\eta} = \hat{\beta}_1(\hat{\beta}'_2 - \hat{\beta}_2) = 1.28$  となり、 $\eta' = \beta_1(\log x - \beta_2) - 1.28$  とおくと、 $\log x = \hat{\beta}'_2$  のとき、 $\eta' = 0$  となる。したがって、正規分布の下側  $p\%$ 点  $z_p$  に対し、式  $\pi = N(\beta_1(\log x - \beta_2) + z_p)$  の  $\beta_2$  の推定値が  $LD_p$  の推定値になる。

表 2.4  $LD_{10}$  の推定値 (probit\_yoshimura\_LDp.JMP)

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	6.6152	1.4150	4.1507	9.7590
beta2	2.0844	0.0548	1.9396	2.1722

パラメータ	ラベル	log	antilog
beta2	推定値	2.0844	121.4534
beta2	下側信頼限界	1.9396	87.0077
beta2	上側信頼限界	2.1722	148.6732

$$p^{\wedge} = \text{Normal Distribution} \left( \text{beta1} * (\log x - \text{beta2}) + z_{\alpha/2} \right)$$

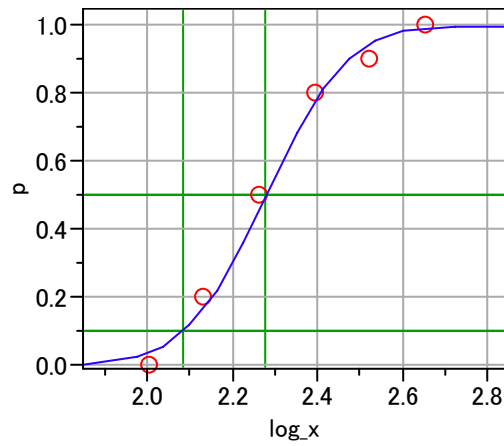


図 2.3 プロビット法による  $LD_{10}$  および  $LD_{50}$  の推定

$LD_{10}$  は, 表 2.4 の beta2 から 2.0844 となり  
 $LD_{50}$  は, 表 2.3 の beta2 から 2.2781 と推定される.

### 3. 効力比の推定

#### 3.1. 効力比の定義の原典

2 値反応データとなる標準薬 S に対する試験薬 T の効力比は、標準薬 S の用量反応がある関数  $f(x)$  となったときに、試験薬 T の用量反応が  $f(\rho x)$  となる場合に  $\rho$  は効力比と定義される。対数用量  $f(\log x)$  の場合は、 $f(\log \rho + \log x)$  により効力比が定義される。第 21 回目以前のセミナーでは、効力比の定義を、標準薬 S のある反応、例えば反応が 50% となるような用量  $LD_{50S}$  と試験薬 T の  $LD_{50T}$  の比  $LD_{50T}/LD_{50S}$  で効力比  $\rho$  を定義していた。そのために、 $LD_{50S}$  および  $LD_{50T}$  を求めてから効力比  $\rho$  を求める手順としていた。この定義は、対数用量で、用量反応関係が平行線となる場合には理解しやすいのであるが、計算手順が煩雑になるだけでなく、反応が順序データのような場合には破綻する。多くの生物検定法の生書でこの定義が使われていたので、これらに影響されていたためであるが、今回から、基本の定義式を使った記述に変える。

標準薬のプロビット関数

$$f(\log x) = N(\beta_1(\log x - \beta_2))$$

に対して、試験薬 T のプロビット関数

$$f(\log \rho + \log x) = N(\beta_1(\log \rho + \log x - \beta_2))$$

があてはまるときに試験薬の効力比は  $\rho$  である。

#### 3.2. Finney の Probit Analysis 3ed. (1971) の例

第 1 回目のセミナーでも取り上げたのであるが、JMP の Ver.3 のロジスティック回帰で、逆推定の機能を技巧的に使って、自己満足したのであるが、その後のバージョンでは計算結果が合わなくなり、JMP での対応を薦められなくなってしまった。Finney の Probit Analysis 3ed. (1971) のマウスの電気刺激反応による Morphine に対する 3 種の鎮痛剤の反応例を表 3.1 に示す。



表 3.1 マウスの電気刺激反応による Morphine に対する 3 種の鎮痛剤の反応

Drug	Log Dose	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>probit</i>	<i>logit</i>
Morphine	0.18	103	19	0.18	4.10	-1.48
	0.48	120	53	0.44	4.85	-0.23
	0.78	123	83	0.67	5.45	0.72
Amidone	0.18	60	14	0.23	4.27	-1.18
	0.48	110	54	0.49	4.98	-0.03
	0.78	100	81	0.81	5.88	1.45
Phenadoxone	-0.12	90	31	0.34	4.60	-0.64
	0.18	80	54	0.67	5.45	0.73
	0.48	90	80	0.88	6.22	2.07
Pethidine	0.70	60	13	0.21	4.22	-1.28
	0.88	85	27	0.31	4.53	-0.76
	1.00	60	32	0.53	5.08	0.13
	1.18	90	55	0.61	5.28	0.45
	1.30	60	44	0.73	5.62	1.01

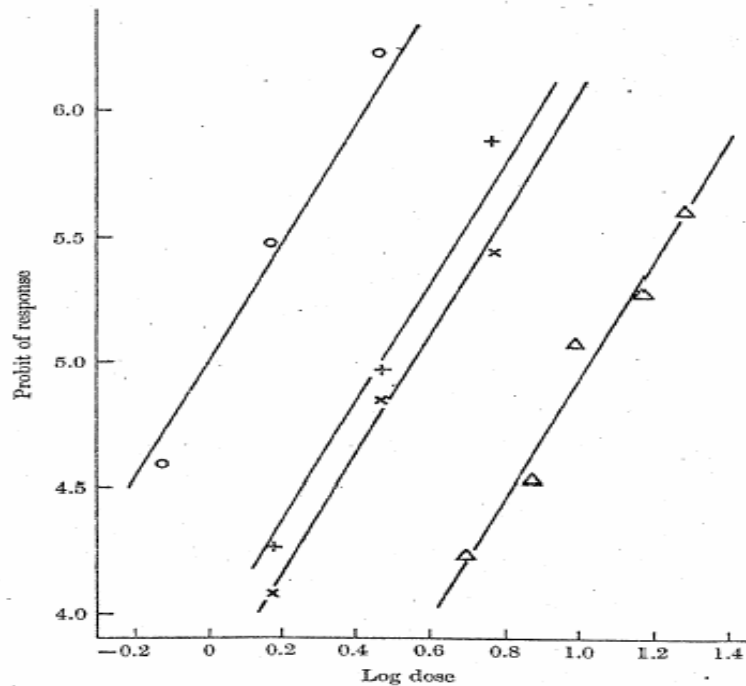


Fig. 6.1. Probit diagram, with provisional regression lines, for effects of four analgesics on mice (Ex. 13).

x : morphine                      o : phenadoxone  
 + : amidone                        Δ : pethidine

図 3.1 プロビット変換後の平行線のあてはめ (Fenney の著書)

プロビット変換し線形化した図は、反応が 0%、100% の場合に表示できないこともあり、正規分布などのシグモイド曲線のあてはめた図が本質の理解には優れている。

表 3.2 Finney による Morphine に対する相対力価の推定値

Drug	効力比	95%信頼区間
Morphine	1	-
Amidone	1.248	1.024, 1.535
Phenadoxone	3.554	2.894, 4.431
Pethidine	0.333	0.277, 0.401

効力比の定義は、標準薬Sと試験薬Tに対するものであった。試験薬が 3 種類あるの  
で、インディケータ型ダミー変数 $z_2, z_3, z_4$ を表 3.3 に示すように作成する。それぞれの  
効力比を $\log\_rho_2, \log\_rho_3, \log\_rho_4$ として、推定値 $p^\wedge$ を表の注のように設定する。  
負の対数尤度は、表 2.2 と同じである。

表 3.3 Morphine に対する 3 種の鎮痛剤の効力比を推定するための JMP シート

	Drug	z2	z3	z4	LogX	r	n	p	probit	$p^\wedge$	like	
○	1	Morphine	0	0	0	0.18	19	103	0.18	4.10	0.173	49.29
○	2	Morphine	0	0	0	0.48	53	120	0.44	4.85	0.420	82.47
○	3	Morphine	0	0	0	0.78	83	123	0.67	5.45	0.706	77.86
×	4	Amidone	1	0	0	0.18	14	60	0.23	4.27	0.240	32.60
×	5	Amidone	1	0	0	0.48	54	110	0.49	4.98	0.515	76.35
×	6	Amidone	1	0	0	0.78	81	100	0.81	5.88	0.782	48.86
△	7	Phenadoxone	0	1	0	-0.12	31	90	0.34	4.60	0.372	58.10
△	8	Phenadoxone	0	1	0	0.18	54	80	0.68	5.45	0.661	50.48
△	9	Phenadoxone	0	1	0	0.48	80	90	0.89	6.22	0.876	31.46
■	10	Pethidine	0	0	1	0.7	13	60	0.22	4.22	0.201	31.41
■	11	Pethidine	0	0	1	0.88	27	85	0.32	4.53	0.347	53.30
■	12	Pethidine	0	0	1	1	32	60	0.53	5.08	0.462	42.07
■	13	Pethidine	0	0	1	1.18	55	90	0.61	5.28	0.637	60.27
■	14	Pethidine	0	0	1	1.3	44	60	0.73	5.62	0.741	34.80

$$p^\wedge = \text{Normal Distribution} \left[ \text{beta1} * \left( \log\_pho2 * z_2 + \log\_rho3 * z_3 + \log\_rho4 * z_4 + \text{LogX} - \text{beta2} \right) \right]$$

(Finney\_potency\_T6.1.JMP)

表 3.4 に非線形回帰の結果を示す。モルヒネの $D_{50}$ は、Beta2 の推定値となり、  
 $\log\_rho2$ は、AmidoneのMorphineに対する効力比の対数として求められている。この  
結果をJMPのシートに取り出してantilogを計算した結果を表 3.5 に示した。

表 3.4 非線形回帰による対数効力比の推定

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	2.4755	0.1732	2.1382	2.8171
beta2	0.5614	0.0291	0.5046	0.6199
log_pho2	0.0961	0.0443	0.0104	0.1854
log_rho3	0.5490	0.0466	0.4600	0.6443
log_rho4	-0.4776	0.0404	-0.5569	-0.3971

表 3.5 3種の鎮痛薬の Morhine に対する効力比

パラメータ	log 推定値	log 下側	log 上側	antilog 推定値	antilog 下側	antilog 上側
beta2	0.5614	0.5047	0.6198	3.6423	3.1963	4.1670
log_pho2	0.0961	0.0104	0.1854	1.2476	1.0241	1.5324
log_rho3	0.5490	0.4600	0.6442	3.5398	2.8837	4.4080
log_rho4	-0.4776	-0.5569	-0.3972	0.3330	0.2774	0.4007

Finney の結果と有効数字 3 桁まで一致, log\_rho3 の antilog では有効数字 2 桁まで一致.

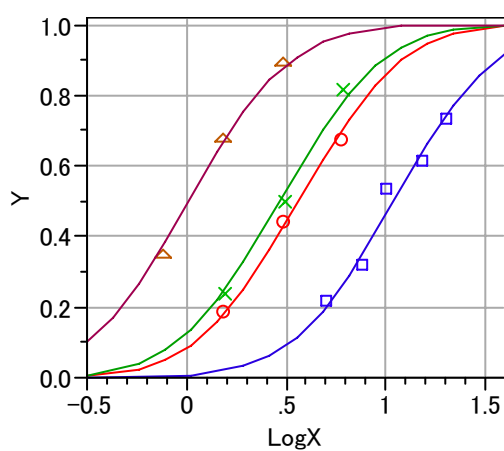


図 3.2 4種の鎮痛剤に対する正規分布のあてはめ

○ : Morphine, × : Amidone, △ : Phenadoxone, □ : Pethidine

## SAS/NLMIXEDによる検証

### PROBIT の場合

```

Title1 'Finney_T6_3 2005-7-14 Y.Takahashi' ;

data d01 ;
  input drug $11. log_x r n ;
  z1 = (drug='Morphine') ;
  z2 = (drug='Amidone') ;
  z3 = (drug='Phenadoxone') ;
  z4 = (drug='Pethidine') ;
  like = 0 ;
datalines ;
Morphine 0.18 19 103
Morphine 0.48 53 120
Morphine 0.78 83 123
Amidone 0.18 14 60
Amidone 0.48 54 110
Amidone 0.78 81 100
Phenadoxone -0.12 31 90
Phenadoxone 0.18 54 80
Phenadoxone 0.48 80 90
Pethidine 0.7 13 60
Pethidine 0.88 27 85
Pethidine 1 32 60
Pethidine 1.18 55 90
Pethidine 1.3 44 60
;

proc print data=d01 ;
run ;

Title2 '<<< Parallel lines (class) >>>>';
proc genmod data=d01 ;
  class drug ;
  model r / n = drug log_x / dist=binomial link=probit noint covb;
run ;

proc nlmixed data=d01 df=9e+8 ;
  parms beta1 3 beta2 0.5 log_rho2 0 log_rho3 0 log_rho4 0 ;
  eta = beta1*(log_rho2*z2 + log_rho3*z3 + log_rho4*z4 + log_x - beta2) ;
  * pi = 1 / (1 + exp(-eta)) ;
  pi = probnorm(eta) ;
  log_L= r*log(pi) + (n-r)*log(1-pi) ;
  model like ~ general(log_L) ;
run ;

```

表 3.6 SASのNLMIXEDプロシジャの結果, 表 3.4 の検証

Parameter	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t	Alpha	Lower	Upper
beta1	2.4755	0.1732	9E8	14.29	<.0001	0.05	2.1361	2.8149
beta2	0.5614	0.02915	9E8	19.26	<.0001	0.05	0.5042	0.6185
log_rho2	0.09609	0.04428	9E8	2.17	0.0300	0.05	0.009306	0.1829
log_rho3	0.5490	0.04661	9E8	11.78	<.0001	0.05	0.4576	0.6403
log_rho4	-0.4776	0.04041	9E8	-11.82	<.0001	0.05	-0.5568	-0.3984

### 3.3. コクヌストモドキに対する殺虫剤の毒性 (Colett Ex. 4.3)

ここに示すのは、改定 P 本の原稿として書き、第 18 回のセミナーの資料に示したものであるが、これまでの解析手順の変更により、全面的に書き直す。

Hewlett と Plackett (1950) によって報告された殺虫試験に、コクヌストモドキ (Toxicity of insecticides flour beetles), *Tribolium castaneum* は、Shell 油 P31 に溶解された 3 つ異なる殺虫剤の一つについて噴霧された。使われた 3 種の殺虫剤は、2.0% w/v の dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT), 1.5% w/v の  $\gamma$ -benzene hexachloride ( $\gamma$ -BHC), および、2 つの混合物であった。実験は、約 50 匹のバッチが、噴霧器の varying deposits で曝露され、 $\text{mg}/10\text{cm}^2$  単位に換算された。6 日後に殺された害虫の割合が実験結果のデータであり、表 3.7 に示す。

これらのデータのモデル化で、殺虫剤の蓄積量の対数は、線形ロジスティックモデルで説明変数として用いられる。最初のステップは、殺虫剤間の違いについて、死亡の確率と蓄積量の関係に基づいて、その広がりを見ることである。

表 3.7 DDT,  $\gamma$ -BHC および併用スプレーのコクヌストモドキにたいする毒性

Dose $\text{mg}/10\text{cm}^2$	DDT	$\gamma$ -BHC	DDT+ $\gamma$ -BHC
2.00	3 / 50	2 / 50	28 / 50
2.64	5 / 49	14 / 49	37 / 50
3.48	19 / 47	20 / 50	46 / 50
4.59	19 / 50	27 / 50	48 / 50
6.06	24 / 49	41 / 50	48 / 50
8.00	35 / 50	40 / 50	50 / 50

3 つの殺虫剤の線形ロジスティックモデルの回帰式は次に示す。

$$\begin{aligned} \text{DDT} : & \quad \text{logit}(p) = -4.555 + 2.696 \log(\text{dose}) \\ \gamma\text{-BHC} : & \quad \text{logit}(p) = -3.842 + 2.696 \log(\text{dose}) \\ \text{DDT} + \gamma\text{-BHC} : & \quad \text{logit}(p) = -1.425 + 2.696 \log(\text{dose}) \end{aligned}$$

3 つの殺虫剤に対する  $ED_{50}$  値は、すでにモデルのあてはめた場合のパラメータ推定から得られていて、

$$\text{DDT については } \exp\{-(-4.555/2.696)\} = 5.417 \text{ mg}/10\text{cm}^2,$$

$$\gamma\text{-BHC については } \exp\{-(-3.842/2.696)\} = 4.158,$$

$$\text{DDT と } \gamma\text{-BHC の混合物については } \exp\{-(-1.425/2.696)\} = 1.696$$

である。2つの元の殺虫剤に対する混合物の相対力価は、推定された  $ED_{50}$  値の適切な比から推定される。それゆえに、

DDT 単独の場合に対する

DDT と  $\gamma$ -BHC の混合物の相対力価は、 $5.417/1.696 = 3.19$

であり、同時に、

$\gamma$ -BHC に対する

混合物の相対力価は、 $4.158/1.696 = 2.45$

である。それゆえに、DDT と  $\gamma$ -BHC の混合物は、DDT 単独の3倍以上の力価であり、 $\gamma$ -BHC 単独の2.5倍より少し低い力価である。二つの基本的な毒素については、 $\gamma$ -BHC がコクヌストモドキに対してより力価があるのは、同様に明らかである。

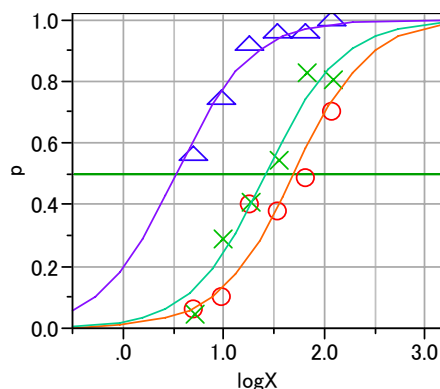


図 3.3  $\ln(\text{dose})$ に対するロジスティック回帰直線のあてはめ

DDT(—○—),  $\gamma$ BHC (—×—), 併用 (—△—)

表 3.8  $ED_{50}$  と 95%信頼区間

薬剤	$\ln(ED_{50})$	$\ln(L95\%)$	$\ln(U95\%)$	$ED_{50}$	L95%	U95%
DDT	1.690	1.587	1.800	5.418	4.888	6.051
$\gamma$ BHC	1.425	1.326	1.526	4.159	3.764	4.600
併用	0.529	0.362	0.670	1.696	1.436	1.954

DDT と併用薬,  $\gamma$ BHC と併用薬の効力比はそれぞれ,  $5.417/1.696 = 3.19$ ,  $4.158/1.696 = 2.45$  であるが, JMP では現在のところ推定できない。<<2005 年にはできることが判明し, 以下に結果を示す>>

JMPで効力比を直接求めてみよう。用量は自然対数, シグモイド曲線はロジスティック曲線として解析した結果を 表 3.9 に示す。DDTの混合物に対する相対力価と 95%信

頼区間は, 3.1940 (2.6672, 3.9552) となり,  $\gamma$ -BHC の場合は, 2.4519 (2.0663, 2.9889) である.

表 3.9 殺虫剤の併用効果 (C\_ex403\_Toxicity\_beetle\_S21.JMP)

▼	Compound	z1	z2	z3	x	logX	r	n	p	p <sup>^</sup>	like
○	1:DDT	1	0	0	2.00	0.6931	3	50	0.060	0.0638	11.3544
○	2:DDT	1	0	0	2.64	0.9708	5	49	0.102	0.1258	16.2813
○	3:DDT	1	0	0	3.48	1.2470	19	47	0.404	0.2326	35.1221
○	4:DDT	1	0	0	4.59	1.5239	19	50	0.380	0.3900	33.2138
○	5:DDT	1	0	0	6.06	1.8017	24	49	0.490	0.5749	34.6706
○	6:DDT	1	0	0	8.00	2.0794	35	50	0.700	0.7409	30.7538
×	2:γ-BHC	0	1	0	2.00	0.6931	2	50	0.040	0.1220	10.4515
×	8:2:γ-BHC	0	1	0	2.64	0.9708	14	49	0.286	0.2270	29.7714
×	9:2:γ-BHC	0	1	0	3.48	1.2470	20	50	0.400	0.3821	33.6844
×	10:2:γ-BHC	0	1	0	4.59	1.5239	27	50	0.540	0.5660	34.5657
×	11:2:γ-BHC	0	1	0	6.06	1.8017	41	50	0.820	0.7339	24.5995
×	12:2:γ-BHC	0	1	0	8.00	2.0794	40	50	0.800	0.8536	25.5461
△	3:DDT+γ-BH	0	0	1	2.00	0.6931	28	50	0.560	0.6092	34.5470
△	14:3:DDT+γ-BH	0	0	1	2.64	0.9708	37	50	0.740	0.7671	28.7533
△	15:3:DDT+γ-BH	0	0	1	3.48	1.2470	46	50	0.920	0.8740	14.4806
△	16:3:DDT+γ-BH	0	0	1	4.59	1.5239	48	50	0.960	0.9360	8.6718
△	17:3:DDT+γ-BH	0	0	1	6.06	1.8017	48	50	0.960	0.9687	8.4546
△	18:3:DDT+γ-BH	0	0	1	8.00	2.0794	50	50	1.000	0.9849	0.7584

$$p^{\wedge} = \frac{1}{1 + \text{Exp} \left[ - \left( \text{beta1} * \left( \text{log\_rho1} * -z1 + \text{log\_rho2} * -z2 + \text{logX} - \text{beta2} \right) \right) \right]}$$

ロジスティック曲線のあてはめている. z1 および z2 を負にしているのは, 単剤を基準とした併用による効力比を出したいためである.

表 3.10 併用効果の効力比

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	2.6958	0.2157	2.2842	3.1307
beta2	0.5285	0.0773	0.3602	0.6677
log_rho1	1.1613	0.0991	0.9810	1.3750
log_rho2	0.8969	0.0930	0.7258	1.0949

パラメータ	ラベル	log	antilog
beta2	推定値	0.5285	1.6964
beta2	下側信頼限界	0.3602	1.4336
beta2	上側信頼限界	0.6678	1.9499
log_rho1	推定値	1.1613	3.1940
log_rho1	下側信頼限界	0.9810	2.6672
log_rho1	上側信頼限界	1.3751	3.9553
log_rho2	推定値	0.8969	2.4519
log_rho2	下側信頼限界	0.7256	2.0660
log_rho2	上側信頼限界	1.0947	2.9883

## 4. 自然反応，閾値がある場合

SAS の Probit プロシジャは，2 値データの反応に自然反応がある場合について，得られたデータから自然反応を推定しシグモイド曲線（正規分布）の当てはめを行う機能をもっている． JMP で SAS の事例について追試を行い，次に，自然反応がある場合の効力比へ拡張をおこなう．

### 4.1. SAS マニュアルの事例

Chapter 54  
The PROBIT Procedure

#### Overview

The PROBIT procedure calculates maximum likelihood estimates of regression parameters and the natural (or threshold) response rate for quantal response data from biological assays or other discrete event data. This includes probit, logit, ordinal logistic, and extreme value (or gompit) regression models.

Probit analysis developed from the need to analyze qualitative (dichotomous or polytomous) dependent variables within the regression framework. Many response variables are binary by nature (yes/no), while others are measured ordinally rather than continuously (degree of severity). Ordinary least squares (OLS) regression has been shown to be inadequate when the dependent variable is discrete (Collett, 1991 and Agresti, 1990). Probit or logit analyses are more appropriate in this case.

The PROBIT procedure computes maximum likelihood estimates of the parameters  $\beta$  and  $C$  of the probit equation using a modified Newton-Raphson algorithm. When the response  $Y$  is binary, with values 0 and 1, the probit equation is

$$p = \Pr(Y = 0) = C + (1 - C)F(\mathbf{x}'\boldsymbol{\beta})$$

where

$\boldsymbol{\beta}$  is a vector of parameter estimates

$F$  is a cumulative distribution function (the normal, logistic, or extreme value)

$\mathbf{x}$  is a vector of explanatory variables

$p$  is the probability of a response



$C$  is the natural (threshold) response rate

Notice that PROC PROBIT, by default, models the probability of the *lower* response levels. The choice of the distribution function  $F$  (normal for the probit model, logistic for the logit model, and extreme value or Gompertz for the gompit model) determines the type of analysis. For most problems, there is relatively little difference between the normal and logistic specifications of the model. Both distributions are symmetric about the value zero. The extreme value (or Gompertz) distribution, however, is not symmetric, approaching 0 on the left more slowly than it approaches 1 on the right. You can use the extreme value distribution where such asymmetry is appropriate.

## Getting Started

The following example illustrates how you can use the PROBIT procedure to compute the threshold response rate and regression parameter estimates for quantal response data.

### Estimating the Natural Response Threshold Parameter

Suppose you want to test the effect of a drug at 12 dosage levels. You randomly divide 180 subjects into 12 groups of 15—one group for each dosage level. You then conduct the experiment and, for each subject, record the presence or absence of a positive response to the drug. You summarize the data by counting the number of subjects responding positively in each dose group. Your data set is as follows:

表 4.1 SAS のマニュアルでの自然反応の事例

$x$	$\log_x$	$r$	$n$	$p$
0	.	3	15	0.20
1.1	0.0414	4	15	0.27
1.3	0.1139	4	15	0.27
2.0	0.3010	3	15	0.20
2.2	0.3424	5	15	0.33
2.8	0.4472	4	15	0.27
3.7	0.5682	5	15	0.33
3.9	0.5911	9	15	0.60
4.4	0.6435	8	15	0.53
4.8	0.6812	11	15	0.73
5.9	0.7709	12	15	0.80
6.8	0.8325	13	15	0.87

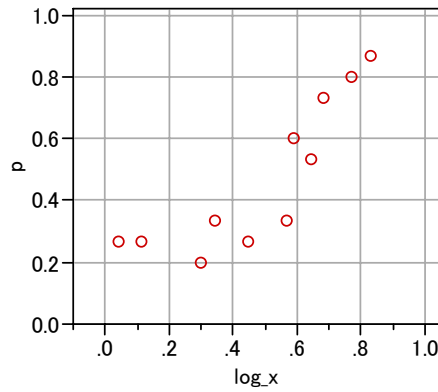


図 4.1 自然反応があり 0% への収束がみられない例

Figure 54.2 displays the table of parameter estimates for the model. The parameter  $C$ , which is the natural response threshold or the proportion of individuals responding at zero dose, is estimated to be 0.2409. Since both the intercept and the slope coefficient have significant  $p$ -values (0.0020, 0.0010), you can write the model for

$$\text{Pr}(\text{response}) = C + (1 - C)F(\mathbf{x}'\beta)$$

as

$$\text{Pr}(\text{response}) = 0.2409 + 0.7591(\Phi(-4.1439 + 6.2308 \times \log_{10}(\text{dose})))$$

where  $\Phi$  is the normal cumulative distribution function.

Probit Procedure						
Analysis of Parameter Estimates						
Variable	DF	Estimate	Standard Error	Chi-Square	Pr > ChiSq	Label
Intercept	1	-4.14385	1.34149	9.5419	0.0020	Intercept
Log10(Dose)	1	6.23076	1.89958	10.7588	0.0010	
_C_		0.24088	0.05226			Lower threshold

Figure 54.2. Model Parameter Estimates for the PROBIT Procedure

Probit Analysis on Dose			
Probability	Dose	95% Fiducial Limits	
0.10	2.87993	1.23353	3.65153
0.50	4.62448	3.64352	5.39397

図 4.2 SAS の PROBIT プロシジャによる結果

## 4.2. JMP による解析

自然反応が見込まれる場合には、表 4.2 に示すように対照群が設定されることが普通である。反応率の推定値として、 $x=0$  の場合  $\log(x)$  が負の $\infty$ となり JMP では欠側値となり、プロビット変換ができないので、単に自然反応  $C$  を代入するように推定式を拡張する。負の対数尤度関数は、これまでの事例と同じである。

表 4.2 JMP の計算シート (SAS\_natural\_response.jmp)

	x	log_x	r	n	p	p <sup>^</sup>	like
1	0	.	3	15	0.20	0.2409	7.58
2	1.1	0.0414	4	15	0.27	0.2409	8.73
3	1.3	0.1139	4	15	0.27	0.2411	8.72
4	2	0.3010	3	15	0.20	0.2497	7.61
5	2.2	0.3424	5	15	0.33	0.2577	9.76
6	2.8	0.4472	4	15	0.27	0.3071	8.76
7	3.7	0.5682	5	15	0.33	0.4482	9.96
8	3.9	0.5911	9	15	0.60	0.4856	10.49
9	4.4	0.6435	8	15	0.53	0.5798	10.43
10	4.8	0.6812	11	15	0.73	0.6509	8.93
11	5.9	0.7709	12	15	0.80	0.8065	7.51
12	6.8	0.8325	13	15	0.87	0.8873	5.92

$$p^{\wedge} = \begin{cases} \text{Is Missing}(\log_x) \Rightarrow C \\ \text{else} \Rightarrow C + (1-C) * \text{Normal Distribution}(\text{beta1} * (\log_x - \text{beta2})) \end{cases}$$

$$\text{like} = - \left[ r * \text{Log}(p^{\wedge}) + (n-r) * \text{Log}(1-p^{\wedge}) \right] \quad (\text{これまでと同じ})$$

JMP の非線形回帰の結果を 表 4.3 に示す。自然反応は、 $\hat{C} = 0.2409$  となり、SAS の結果と一致している。beta2 は、図 4.3 にも示すように反応が自然反応の推定値と 1 の差の半分  $0.2409 + (1-0.2409)/2 = 0.6204$  となる対数用量で 0.6651、antilog で、4.6345 と推定され、図 4.2 に示した SAS の逆推定の結果と一致している。

表 4.3 自然反応がある場合の正規分布のあてはめ

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	6.2308	1.8996	3.0993	10.5666
beta2	0.6651	0.0340	0.5881	0.7364
C	0.2409	0.0523	0.1365	0.3449

Parameter	ID	log10	antilog
beta2	Estimate	0.6651	4.6245
beta2	Lower CL	0.5881	3.8732
beta2	Upper CL	0.7364	5.4497

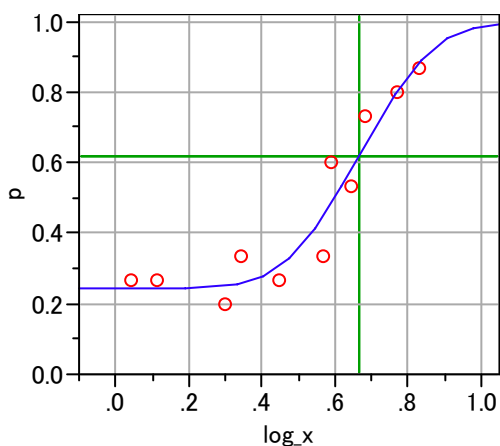


図 4.3 自然反応がある場合の  $D_{50}$  の逆推定

負の対数尤度は、JMP で Loss（損失）に次のように出力され、SAS の出力の対数尤度  $-104.39$  に一致する。

表 4.4 JMP の尤度 (Loss)

解	Loss	DFE	Avg Loss	Sqrt Avg Loss
	104.39457832	9	11.599398	3.4057888

```

Probit Procedure

Model Information

Data Set                WORK.STUDY
Events Variable         Respond
Trials Variable         Number
Number of Observations      12
Number of Events          81
Number of Trials          180
Number of Events In Control Group    3
Number of Trials In Control Group    15
Name of Distribution      NORMAL
Log Likelihood           -104.3945783
    
```

図 4.4 SAS の PROBIT プロシジャによる対数尤度

### 4.3. 自然反応がある場合の効力比

Finney(1971) の Probit Analysis に自然反応がある場合の効力比をもとめている事例がある。この場合には、SAS の PROBIT プロシジャでは、対応できないので、非線形回帰分析を使う方法の価値が出てくる。

Ex. 19. *Maximum likelihood estimation with a natural response rate.*

Martin (1940, Table 5) reported tests of the toxicity of two derris roots, W.213 and W.214, to the grain beetle *Oryzaephilus surinamensis*. Of 129 control insects, sprayed with the alcohol-sulphonated lorol medium but no derris, 21 were affected; hence

$$c = 0.163$$

deriss : デリス:マメ科ドクフジ属の総称, 1 の根から採る粉末 (殺虫剤用)

The first column of Table 7.1 (表 4.5) contains the log concentration (mg dry root per litre), and this is followed by  $n, r, p^*$ . All mortality percentages substantially exceeded 16.3%, so that most of the information on  $C$  comes from  $c$ .

A provisional value of  $C$  was taken as 17.0%. The response rates due to the poisons alone are then estimated: at the lowest concentration of root W.213, equation (7.2) gives

$$p = (0.460 - 0.170) / (1 - 0.170) = 0.349.$$

表 4.5 自然反応がある場合の効力比の計算シート (Finney\_natural\_T7\_1.Jmp)

	Drug	z2	LogX	r	n	p	p̂	like
○	1 root W213	0	2.17	142	142	1.000	0.997	0.49
○	2 root W213	0	2	126	127	0.992	0.987	5.97
○	3 root W213	0	1.68	115	128	0.898	0.915	42.27
○	4 root W213	0	1.08	58	126	0.460	0.453	86.95
×	5 root W214	1	1.79	125	125	1.000	0.990	1.28
×	6 root W214	1	1.66	115	117	0.983	0.975	10.28
×	7 root W214	1	1.49	114	127	0.898	0.934	43.14
×	8 root W214	1	1.17	40	51	0.784	0.748	26.77
×	9 root W214	1	0.57	37	132	0.280	0.271	78.34
●	10 controls	.	.	21	129	0.163	0.169	57.33

$$p^{\wedge} = \text{If} \left( \begin{array}{l} \text{Is Missing}(\text{LogX}) \Rightarrow C \\ \text{else} \Rightarrow C + (1 - C) * \text{Normal Distribution} \left( \text{beta1} * \left( \text{log\_rho2} * z2 + \text{LogX} - \text{beta2} \right) \right) \end{array} \right)$$

The new version of Table 7.2 is easily formed, and of course the interpretation is the same.

The computer analysis leads to

$$C = 16.95\% \pm 3.17\%$$

and

$$b = 2.793 \pm 0.209,$$

very close to the values in Example 19. The regression lines are

$$Y_1 = 1.576 + 2.793x,$$

$$Y_2 = 2.243 + 2.793x.$$

The potency of W.214 relative to W.213 is now estimated as 1.734, with 95% limits at 2.209, 1.375.

JMPによる解析の結果を 表 4.6 に示す.  $C = 16.93\% \pm 3.24\%$ ,  $b = \hat{\beta}_1 = 2.797 \pm 0.234$ , 効力比は, 1.739, 95%信頼限界は 1.373, 2.200 と有効数字で3桁まで一致した. 図 4.5 に 16.92%から 100%の範囲で自然反応を調整した正規分布をあてはめた結果を示す.

表 4.6 JMP の非線形回帰分析の結果

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	2.7973	0.2182	2.4169	3.3041
beta2	1.2259	0.0462	1.1355	1.3187
log_rho2	0.2402	0.0521	0.1384	0.3424
C	0.1693	0.0328	0.1112	0.2377

ラベル	log rho	rho
推定値	0.2402	1.739
下側信頼限界	0.1384	1.375
上側信頼限界	0.3424	2.200

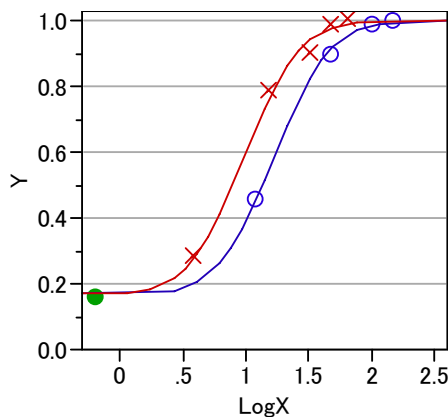


図 4.5 自然反応がある場合の正規分布のあてはめ  
正規分布は, 0.164~1.0 の範囲について 0~1 となるように調整している.

#### 4.4. 免疫反応がある場合

反応が 100%にならない場合に、Finney は、簡単な説明をし、文献を示しているが、計算事例はない。

Occasionally account must be taken of natural immunity as well as of natural responsiveness. A proportion  $D$  of subjects may be incapable of responding even at very high doses. Equation (7.1) becomes

$$P^* = C + P(1 - C - D), \quad (7.3)$$

whence

$$P = \frac{P^* - C}{1 - C - D}. \quad (7.4)$$

Van Soestbergen (1956) gave examples of the occurrence and statistical analysis of this problem in estimating the *Toxoplasma* antibody content of sera from persons and animals infected with the parasite *Toxoplasma*.

$D$  を免疫反応量としたときに、

$$P^* = C + P(1 - C - D)$$

$P^*$  が、自然反応  $C$  から免疫反応を考慮した  $(1 - D)$  の間を 0% から 100% になるような正規分布のあてはめることになる。JMP では、反応率の推定で、パラメータ  $D$  を加えるだけで、免疫反応がある場合について拡張が可能である。対数尤度は、これまでと同様である。表 4.5 のデータで高用量に免疫反応が出るように、データを一部変えて解析できるか確認した。

表 4.7 自然反応と免疫反応が共にある場合 (Finney\_natutal\_T7\_1\_immu.jmp)

	Drug	z2	LogX	r2	n	p	p <sup>^</sup>	like
○	1 root W213	0	2.17	135	142	0.951	0.971	28.71
○	2 root W213	0	2	126	127	0.992	0.964	7.92
○	3 root W213	0	1.68	115	128	0.898	0.906	42.09
○	4 root W213	0	1.08	58	126	0.460	0.462	86.94
×	5 root W214	1	1.79	120	125	0.960	0.966	21.07
×	6 root W214	1	1.66	115	117	0.983	0.956	11.40
×	7 root W214	1	1.49	114	127	0.898	0.925	42.54
×	8 root W214	1	1.17	40	51	0.784	0.761	26.67
×	9 root W214	1	0.57	37	132	0.280	0.276	78.31
●	10 controls	.	.	21	129	0.163	0.165	57.31

$$p^{\wedge} = \begin{cases} \text{Is Missing}(\text{LogX}) = C \\ \text{else} & = C + (1 - C - D) * \text{Normal Distribution} \left( \text{beta1} * \left( \text{log\_rho2} * z2 + \text{LogX} - \text{beta2} \right) \right) \end{cases}$$

表 4.8 免疫反応 D の推定

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	2.8757	0.3029	2.3432	3.5897
beta2	1.1971	0.0476	1.1033	1.2918
log_rho2	0.2491	0.0606	0.1301	0.3682
C	0.1645	0.0323	0.1076	0.2325
D	0.0273	0.0098	0.0093	0.0483

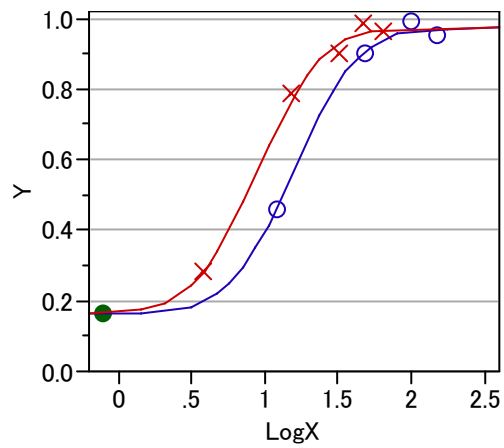


図 4.6 免疫反応があると仮定した場合

正規分布は,  $0.164 \sim (1 - 0.0273)$  の範囲について  $0 \sim 1$  となるように調整している



## 5. 反応が非線形の場合，極値分布のあてはめの検討

### 5.1. 2次式のあてはめ

Collett の例で，ロジット変換して2次式をあてはめているが，直線のアてはめには問題があることを示す一つの方法であり，2反応が2次曲線になることを積極的に支持しているわけではない．2次曲線のアてはめは，線形のロジスティック回帰の枠組みで対処できるので，便宜的な使用と解するべきである．

#### *Example 4.5 Mortality of confused flour beetles*

The aim of an experiment originally reported by Strand (1930) and quoted by Bliss (1935) was to assess the response of the confused flour beetle, *Tribolium confusum*, to gaseous carbon disulphide ( $\text{CS}_2$ ). In the experiment, prescribed volumes of liquid carbon disulphide were added to flasks in which a tubular cloth cage containing a batch of about thirty beetles was suspended. Duplicate batches of beetles were used for each concentration of  $\text{CS}_2$ . At the end of a five-hour period, the proportion killed was recorded and the actual concentration of gaseous  $\text{CS}_2$  in the flask, measured in mg/l, was determined by a volumetric analysis. The mortality data are given in Table 4.2.

In a number of articles that refer to these data, the responses from the first two concentrations are omitted because of apparent non-linearity. Bliss himself remarks that

**Table 4.2** *The number of beetles killed,  $y$ , out of  $n$  exposed to different concentrations of gaseous carbon disulphide.*

conc $\text{CS}_2$	logX	Replicate 1		Replicate 2	
		r	n	r	n
49.06	1.69	2	29	4	30
52.99	1.72	7	30	6	30
56.91	1.76	9	28	9	34
60.84	1.78	14	27	14	29
64.76	1.81	23	30	29	33
68.69	1.84	29	31	24	28
72.61	1.86	29	30	32	32
76.54	1.88	29	29	31	31

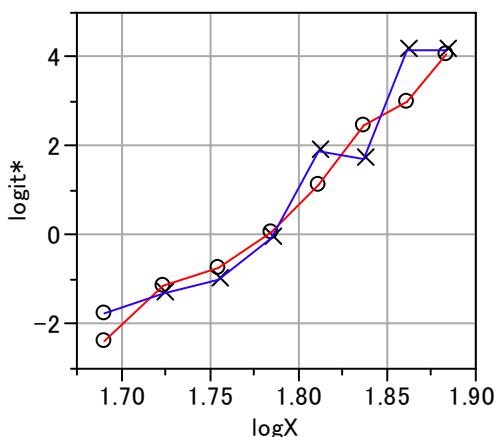


図 5.1 経験ロジットについての線グラフ

経験ロジットで反応が直線ではなく，低用量の用量反応関係が寝ている。

## 5.2. 極値分布のあてはめ

Collett は，極値分布について述べているが，数値例は示していない．極値分布は，ガンベル分布，あるいは，2重対数モデルとも言われている。

表 5.1 正規分布および極値分布のあてはめの計算シート (C\_ex405\_CS2\_r.JMP)

	EX	conc	logX	n	r	p	p*	logit*	p <sup>probit</sup>	p <sup>extrem</sup>	like	
○	1	1	49.06	1.69	29	2	0.07	0.08	-2.3979	0.0570	0.1121	7.5867
○	2	2	49.06	1.69	30	4	0.13	0.15	-1.7731	0.0570	0.1121	11.8449
○	3	1	52.99	1.72	30	7	0.23	0.24	-1.1421	0.1786	0.1967	16.4205
×	4	2	52.99	1.72	30	6	0.20	0.21	-1.3269	0.1786	0.1967	15.0131
○	5	1	56.91	1.76	28	9	0.32	0.33	-0.7191	0.3787	0.3315	17.5888
×	6	2	56.91	1.76	34	9	0.26	0.27	-0.9874	0.3787	0.3315	20.0050
○	7	1	60.84	1.78	27	14	0.52	0.52	0.0715	0.6038	0.5237	18.6979
×	8	2	60.84	1.78	29	14	0.48	0.48	-0.0667	0.6038	0.5237	20.1815
○	9	1	64.76	1.81	30	23	0.77	0.76	1.1421	0.7876	0.7444	16.3380
×	10	2	64.76	1.81	33	29	0.88	0.87	1.8803	0.7876	0.7444	14.0161
○	11	1	68.69	1.84	31	29	0.94	0.92	2.4681	0.9037	0.9190	7.4764
×	12	2	68.69	1.84	28	24	0.86	0.84	1.6946	0.9037	0.9190	12.0798
○	13	1	72.61	1.86	30	29	0.97	0.95	2.9789	0.9623	0.9902	4.9083
×	14	2	72.61	1.86	32	32	1.00	0.98	4.1744	0.9623	0.9902	0.3163
○	15	1	76.54	1.88	29	29	1.00	0.98	4.0775	0.9871	0.9998	0.0058
×	16	2	76.54	1.88	31	31	1.00	0.98	4.1431	0.9871	0.9998	0.0062

$$p^{\text{extrem}} = 1 - \text{Exp} \left[ - \text{Exp} \left( \frac{\log X - \alpha}{\kappa} \right) \right]$$

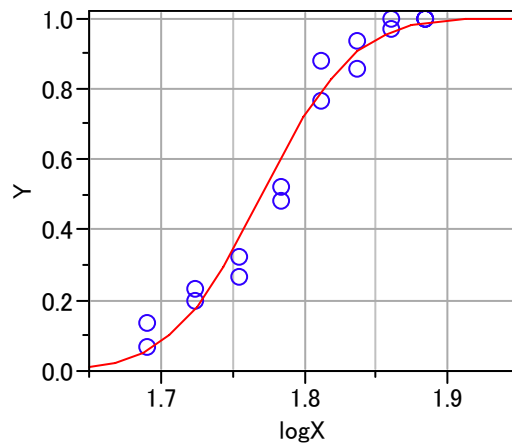


図 5.2 正規分布のあてはめ

低用量で推定値が下方となり，中用量では上方と，あてはまりが悪い。

極値分布のあてはめ結果を 表 5.2，図 5.3 に示す．あてはまりは極めてよい．極値分布は，位置パラメータ  $\alpha$  と曲線の立ち上がりパラメータ  $\kappa$  であらわされるのであるが， $D_{50}$  あるいは  $D_{10}$  の推定が直接するにはどうしたらよいのだろうか。

表 5.2 極値分布のあてはめ

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	1.7953783448	0.00362549	1.78821521	1.80250611
kappa	0.0453676382	0.00369052	0.03887678	0.05349997

SSE	DFE	MSE	RMSE
182.33920322	14	13.024229	3.6089096

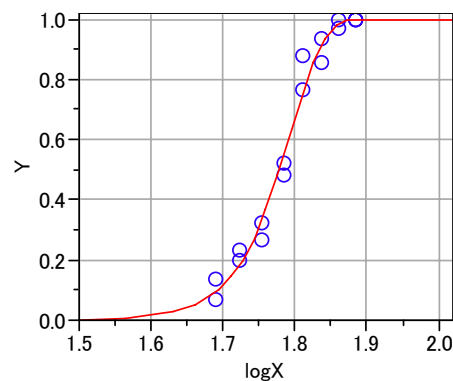


図 5.3 極値分布のあてはめ

### 5.3. 反復を考慮した場合

ところで、実験は2回の反復が行われているが、図 5.2 では同一用量で2点が表示されているが、実験の反復に伴う系統的な誤差があった場合に、それを実験誤差として含めてしまっている。そこで、反復を固定効果としてモデルに取り込み、実験誤差を分離してみよう。実験の反復に対して、シグモイド曲線が左右にふれるとして、位置パラメータ  $\alpha$  にダミー変数を入れて確かめて見よう。

表 5.3 反復を考慮した極値分布のあてはめ (C\_ex405\_CS2\_r2.JMP)

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	1.7953044345	0.00503936	1.78546724	1.80532452
kappa	0.0453638009	0.003694	0.03887122	0.05351175
alpha_d	0.0001523545	0.00721693	-0.014153	0.01430052

SSE	DFE	MSE	RMSE
182.33898041	13	14.026075	3.7451402

$$p^{\wedge} = 1 - \text{Exp} \left\{ - \text{Exp} \left[ \frac{\log X - (\text{alpha} + \text{alpha}_d * z)}{\text{kappa}} \right] \right\}$$

パラメータ  $\alpha_d$  を反復間の差としたときに、推定値は 0.00015 と極めて小さく反復による反応の違いを考慮する必要はないことがわかる。反復ではなく2つの化合物間の効力比を求めたい場合は  $\alpha_d$  を  $\log \rho$  とおきかえればよい。

### 5.4. Colett 本での 極値分布のあてはめについての記述

#### 4.6 Applications of the complementary log-log model

A transformation of the probability scale that is sometimes useful in modelling binomial response data is the complementary log-log transformation where  $\log\{-\log(1-p)\}$  is modelled as a linear function of explanatory variables. This transformation was described in Section 3.5.3. In the context of a bioassay, the complementary log-log model can be derived by supposing that the tolerances of individuals have an extreme value distribution known as the *Gumbel distribution*, with probability density function,

$$f(u) = \frac{1}{\kappa} e^{(u-\alpha)/\kappa} \exp\{-e^{(u-\alpha)/\kappa}\}, \quad -\infty < u < \infty,$$

where  $-\infty < \alpha < \infty$  and  $\kappa > 0$  are unknown parameters. Unlike the normal and logistic distributions, on which the probit and logistic transformations are based, this is an asymmetric tolerance distribution with a mode at  $\alpha$  and a mean that is greater than  $\alpha$ . The variance of the distribution is  $1.645\kappa^2$ . The probability of a response when exposed to dose  $d_i$  is

$$p_i = \int_{-\infty}^{d_i} f(u)du = 1 - \exp\{-e^{(d_i-\alpha)/\kappa}\},$$

A Gumbel tolerance distribution is also encountered in problems concerning the breaking strength of materials. The weakest link theory, according to which a component breaks when the applied force is larger than the tolerance of the weakest section or link, suggests that a distribution of minima, such as the Gumbel distribution, should be used to model the breaking strength. This leads to a complementary log-log model for the probability of the component failing. Some other contexts that lead directly to the complementary log-log model are described in the following sections.

### 5.5. 極値分布をあてはめた場合の $D_{50}$ および $D_{10}$ の推定

極値分布は,

$$\pi = 1 - \exp\left\{-\exp\left(\frac{\log x - \alpha}{\kappa}\right)\right\}$$

であり,  $\eta = \frac{\log x - \alpha}{\kappa}$  とおいて,  $\eta$  について解くと,

$$\eta = \log\{-\log(1 - \pi)\}$$

を得る. 正規分布をあてはめて  $LD_{10}$  など任意のパーセント点の推定と同様に, 極値分布をあてはめたときに,  $\pi = 1 - \exp\{-\exp(\eta)\} = p$  となる  $x$  の推定値は,  $\hat{\eta} = \log\{-\log(1 - p)\}$  であり,  $D_{50}$  は,  $\hat{\eta} = -0.3665$ ,  $D_{10}$  は,  $\hat{\eta} = -2.2504$  となる. 一般的に  $D_{100-p}$  点を  $z_p$  としたときに,

$$\pi = 1 - \exp\left\{-\exp\left(\frac{\log x - \alpha}{\kappa} + z_p\right)\right\}$$

極値分布の  $\eta$  に  $z_p$  を加えたばあいに,  $z_p$  となるような  $\hat{\alpha}'$  を  $\log x$  に代入すると  $\hat{\eta} = (\hat{\alpha}' - \alpha) / \kappa = -z_p$  となり,  $\eta' = (\log x - \alpha) / \kappa + z_p$  とおくと,  $\log x = \hat{\alpha}'$  のとき,  $\eta' = 0$  となる. したがって, 極値分布の下側  $p$  %点  $z_p$  に対し,  $\alpha$  の推定値が  $D_p$  の推定値になる.

表 5.4 極値分布での 10%点の推定 (C\_ex405\_CS2\_D10x.JMP)

EX	conc	logX	n	r	p	p <sup>^</sup> extrem	like	
1	1	49.06	1.69	29	2	0.07	0.0948	7.5867
2	1	52.99	1.72	30	7	0.23	0.1880	16.4205
3	1	56.91	1.76	28	9	0.32	0.3379	17.5888
4	1	60.84	1.78	27	14	0.52	0.5422	18.6979
5	1	64.76	1.81	30	23	0.77	0.7584	16.3380
6	1	68.69	1.84	31	29	0.94	0.9177	7.4764
7	1	72.61	1.86	30	29	0.97	0.9857	4.9083
8	1	76.54	1.88	29	29	1.00	0.9991	0.0058
9	2	49.06	1.69	30	4	0.13	0.0948	11.8449
10	2	52.99	1.72	30	6	0.20	0.1880	15.0131
11	2	56.91	1.76	34	9	0.26	0.3379	20.0050
12	2	60.84	1.78	29	14	0.48	0.5422	20.1815
13	2	64.76	1.81	33	29	0.88	0.7584	14.0161
14	2	68.69	1.84	28	24	0.86	0.9177	12.0798
15	2	72.61	1.86	32	32	1.00	0.9857	0.3163
16	2	76.54	1.88	31	31	1.00	0.9991	0.0062
17	.	49.3497	1.69	.	.	.	0.1000	.

$$p^{\wedge}extrem = 1 - \text{Exp} \left( - \text{Exp} \left( \frac{\log X - \alpha}{\kappa} + \text{Log} \left( - \text{Log} \left( 1 - p\_point \right) \right) \right) \right)$$

表 5.5 D<sub>10</sub>の推定値 alpha

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	1.6932844935	0.00942037	1.67275913	1.71007956
kappa	0.0453676384	0.00369052	0.03887678	0.05349997

antilog(1.6932) = 49.3497

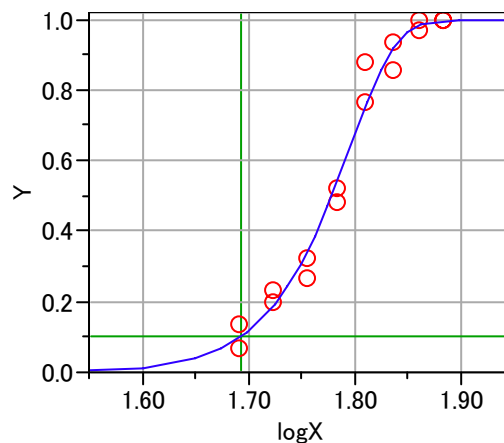


図 5.4 極値分布での D<sub>10</sub>の推定

## 6. 順序データへの比例オッズモデルの活用

### 1. はじめに

用量に対して反応がシグモイド状となるような生物実験において、用量ごとに輪切りの有意差検定が適用された場合、実験の生物学的な要約と統計の結果が遊離しがちとなる。生物検定法で用いられている効力比とその 95%信頼区間を用いた実験結果の要約は、両者の乖離をなくすために極めて有用である。しかしながら、従来の生物検定法での定式化は、2 値反応の場合であれば、ロジット変換などで反応を線形化した上でその 50%が反応する用量を逆推定し、化合物 S と化合物 T の対数用量の差の antilog から効力比を求めるというものである。反応が計量値の場合の効力比を非線形回帰分析により直接推定する方法については、すでに提案してきた。今回は、2 値データおよび順序データについて非線形回帰分析を用いて対数尤度を最大化することにより効力比とその 95%信頼区間を直接求める方法と応用例を示す。

### 2. 順序データにおける効力比の定義

化合物 S の用量  $x$  に対する反応  $Y_S$  に用量反応曲線  $y_S = f(x)$  が、化合物 T の反応  $Y_T$  には  $y_T = f(\rho x)$  があてはめられたときに、 $\rho$  が効力比として定義される。化合物 S の用量  $x$  を対数変換して  $y_S = f(\log x)$  が、化合物 T に  $y_T = f(\log \rho x)$  があてはめられたときも、 $\rho$  が効力比として定義される。 $f(\log \rho x) = f(\log \rho + \log x)$  であるので 2 つの曲線は、対数目盛りの X 軸に対して  $\log \rho$  分平行移動した曲線となる。

反応が 1, 2, 3 となるような順序データで観察された用量  $x$  での  $n$  個のデータが、それぞれ  $r_1, r_2, r_3$  個に分類されたとする。それぞれの期待値が  $\pi_1, \pi_2, \pi_3$  とする。 $\pi_1$  に対するロジスティック曲線は、

$$\pi_1 = 1/[1 + \exp(\beta_1(\beta_2^{(1)} - (\log \rho \cdot z + \log x)))] \quad (1)$$

となる。ここで、 $z$  は、化合物 T の場合に 1、それ以外は 0 となるダミー変数、 $\beta_1$  は曲線の立上りパラメータで、 $\beta_2^{(1)}$  は  $\pi_1$  が 0.5 となる対数用量の位置パラメータである。 $\pi_1 + \pi_2$  に対するロジスティック曲線を  $\pi_1$  を移行して、次式

$$\pi_2 = 1/[1 + \exp(\beta_1(\beta_2^{(2)} - (\log \rho \cdot z + \log x)))] - \pi_1 \quad (2)$$

を得る。 $\beta_1$  は  $\pi_1$  の曲線の立上りパラメータと同じで、 $\beta_2^{(2)}$  が  $\pi_1 + \pi_2$  の反応が 0.5 となる対数用量の位置パラメータである。 $\pi_3$  は、 $\pi_1$  と  $\pi_2$  を 1 から引いて次式

$$\pi_3 = 1 - (\pi_1 + \pi_2) \quad (3)$$

を得る。比例オッズモデルの対数尤度関数は、

$$\log L = r_1 \log(\pi_1) + r_2 \log(\pi_2) + r_3 \log(\pi_3) \quad (4)$$

となり、対数尤度  $\log L$  を最大化することにより、パラメータの推定を行う。計算には、SAS の NLMIXED プロシジャ内で 式 (1), 式 (2), 式 (3) を定義し、式 (4) は、model ステートメントで `general (log L)` と対数尤度を指定する。

### 3. 抗体価データによる解析事例

マウスを用いた B 型肝炎ワクチンの抗体価データは、左裾のはずれ値が高用量で多発し、計量値のままでは適切な解析が行えない。

表 6.1 生データ

群	No.	0.125	0.25	0.5	1	2
S (d1)	1	3.501	3.934	190.001	0	229.284
	2	2.636	56.812	11.204	0	0
	3	0	0	6.271	140.643	0
	4	0	68.445	26.089	35.182	575.378
	5	0	63.822	46.558	193.312	51.634
	6	0	14.146	0	177.106	157.217
	7	0	10.684	0	0	531.917
	8	0	2.117	11.982	64.647	360.282
	9	0	0	61.399	21.432	140.889
	10	0	25.807	4.929	123.488	1.06
	11	0	11.584	154.634	39.478	187.933
	12	0	3.834	3.834	6.399	0
	13	0	14.046	135.214	22.063	5379.75
	14	0	31.004	14.228	44.028	292.295
	15	9.578	1.92	10.949	47.353	416.385
	16	2.649	6.843	26.001	5.261	68.093
	17	3.834	6.387	3.073	46.741	89.008
	18	11.493	11.675	15.762	46.391	258.954
T (d2)	1	0	0	95.542	91.451	230.531
	2	6.194	2.104	7.702	29.231	218.905
	3	0	0	32.999	6.087	175.093
	4	0	0	4.364	1236.583	63.247
	5	0	19.65	77.349	574.787	276.281
	6	0	0	0	50.222	80.57
	7	0	2.75	10.5	10.393	1679.286
	8	0	0	33.537	9.747	0
	9	0	0	0	42.715	80.094
	10	0	1.545	120.417	5.402	1193.745
	11	0	0	33.717	147.066	144.962
	12	0	0	288.03	208.256	213.516
	13	3.648	0	13.029	270.409	120.329
	14	0	8.47	0	0	1463.154
	15	0	0	0	317.397	180.169
	16	2.071	138.388	0	120.767	245.878
	17	0	0	0	21.094	38.371
	18	0	6.892	18.201	93.855	1065.105



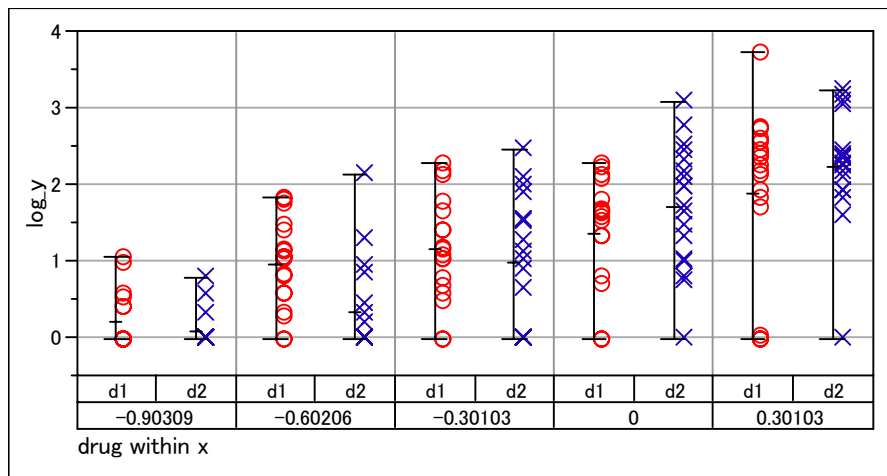


図 6.1 対数変換後のデータの分布

生データが 0 の場合は，便宜的に対数変換値を 0 として表示した．

計量値を，0，0 以上 10 以下，10 以上で，順序尺度化したデータを表 6.2 に示す．比例オッズモデルによる解析の結果は以下のごとくである． $\log \rho$  の 95% 信頼区間  $(-0.3813, -0.00576)$  の antilog が  $(0.416, 0.987)$  と上限が 1 を越えない．したがって，化合物 S に対する化合物 T の効力比  $\rho = \text{antilog}(-0.1935) = 0.640$  は，統計的に有意な差であると結論される．

表 6.2 順序データ

用量 $x$	化合物 S				化合物 T			
	$r_1$	$r_2$	$r_3$	$n$	$r_1$	$r_2$	$r_3$	$n$
0.125	1	5	12	18	0	3	15	18
0.25	10	6	2	18	2	5	11	18
0.5	12	4	2	18	10	2	6	18
1	13	2	3	18	14	3	1	18
2	14	1	3	18	17	0	1	18

表 6.3 SAS の NLMIXD プロシジャによる解析結果

Parameter	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr >  t	Alpha	Lower	Upper
beta1	3.4063	0.4631	9E8	7.36	<.0001	0.05	2.4987	4.3139
beta2_1	-0.4428	0.07054	9E8	-6.28	<.0001	0.05	-0.5810	-0.3045
beta2_2	-0.7593	0.08025	9E8	-9.46	<.0001	0.05	-0.9166	-0.6020
log_rho	-0.1935	0.09580	9E8	-2.02	0.0434	0.05	-0.3813	-0.00576

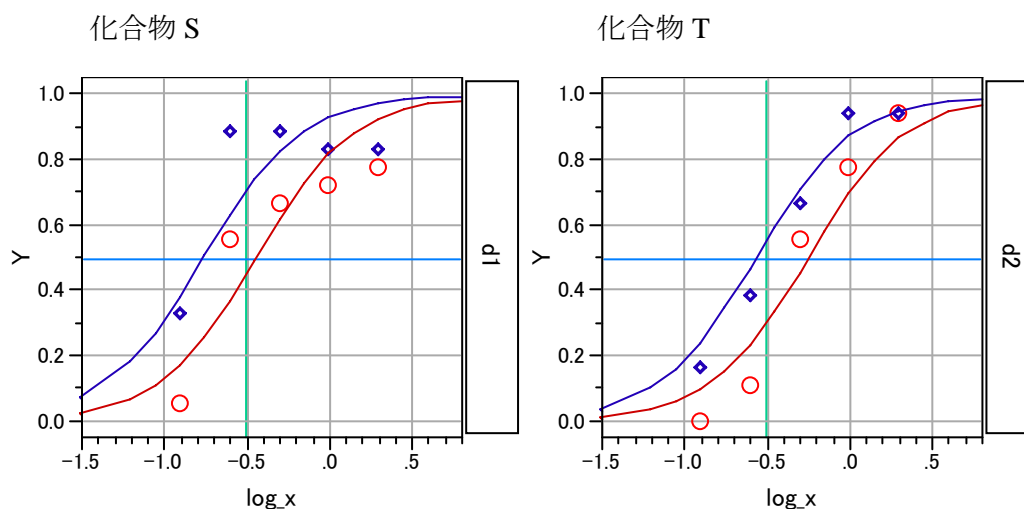


図 6.2 比例オッズモデルのあてはめ

○ :  $r_1/n$ ,    ◇ :  $(r_1+r_2)/n$

#### 4. 考察

順序データに比例オッズを仮定した解析は，SAS/GENMOD などの一般化線形モデルによって解析は行える．しかし，推定されるパラメータは，ロジットに対する切片と傾きであり，式 (1) および式 (2) においては，推定したいパラメータ  $\log \rho$  が入れ子になっており，パラメータに関して非線形で， $\log \rho$  を直接推定することができない．そのために非線形回帰分析で対数尤度を最大化する機能を使うことにより，特別なプログラミングなしに順序データについての効力比を手軽に推定できることを示した．シグモイド曲線に正規分布をあてはめる場合は，式 (1) を  $\pi_1 = N[\beta_1(\beta_2^{(1)} - (\log \rho \cdot z_2 + \log x))]$ ，ここで  $N$  は正規分布，に置き換え，式 (2) も同様に置き換えることにより，効力比を推定できる．すそが重い極値分布を仮定することも容易である．

#### 比例オッズモデルによる効力比，SASプログラム

```
Title 'Bvaccine 2005-07-13 Y.Takahashi' ;
```

```
data vaccine ;
  input dose @@ ;
  log_x = log10(dose) ;
  like = 0 ;
  do drug = 'S', 'T' ;
    z = (drug='T') ;
    input r1 r2 r3 @@ ;
    output ;
  end ;
  datalines ;
0.125 1 5 12 0 3 15
```

```

0.25  10  6  2    2  5  11
0.5   12  4  2   10  2  6
1     13  2  3   14  3  1
2     14  1  3   17  0  1
;

proc nlmixed data=vaccine      df=9e+8 ;
  parms  beta1 3.5  beta2_1 -0.5  beta2_2 -0.8  log_rho 0 ;
  pi1 = 1 / (1 + exp(beta1*(beta2_1 - (log_rho*z + log_x)))) ;
  pi2 = 1 / (1 + exp(beta1*(beta2_2 - (log_rho*z + log_x)))) - pi1 ;
  pi3 = 1 - (pi1 + pi2) ;
  log_L= r1*log(pi1) + r2*log(pi2) + r3*log(pi3) ;
  model  like ~ general(log_L) ;
run ;

data rho ;
  input  log_pho  log_L95  log_U95 ;
  pho = 10**log_pho ;
  L95 = 10**log_L95 ;
  U95 = 10**log_U95 ;
datalines ;
-0.1935  -0.3813  -0.00576
;
proc print data=rho ;
run ;

```

## 文献)

- 1) Agresti (2002). *Categorical Data Analysis*, 2<sup>nd</sup>ed. Wiley & Sons.
- 2) Finney, D.J. (1978). *Statistical Method in Biological Assay*, 3<sup>rd</sup> ed., Charles Griffin.
- 3) Draper, N.R., and Smith, H. (1998). *Applied Regression Analysis*, 3rd ed., Wiley & Sons.
- 4) Bates, D.M., and Watts, D.G. (1988). *Nonlinear Regression Analysis and Its Applications*. Wiley & Sons.
- 5) 高橋行雄 (1991). SAS による生物検定法とその応用, SAS ユーザー会論文集(3-40).

## 7. その他の 2 値反応の事例

### 7.1. 3 元配置要因実験

Finney(1972) Probit analysis より

**Ex. 23.** *The effect of concentration and deposit on the toxicity of a pyrethrum preparation to Tribolium castaneum.* Tattersfield and Potter (1943) described experiments on the toxicity of a pyrethrum extract in a heavy oil to the beetle *T. castaneum*; they used combinations of several concentrations of the pyrethrum extract and several weights of spray deposit on the glass disk (covered with fabric) on which the insects were placed. In the first experiment, four concentrations and three deposits were tested; each combination of concentration and deposit was used, on separate batches of insects, both as a direct spray and as a film on which the insects were afterwards placed. Batches of about ten insects were used for each spraying, and all treatments had three-fold replication.

Other insects were exposed to different deposits of the base oil alone, applied as a spray or as a film. The mortalities gave no indication of difference from that of unsprayed controls and all control batches have been added: of 311 beetles, 12 were 'badly affected, moribund, or dead', giving a control rate of 3.86 %. The data (*loc. cit.* Table 2) are presented in Table 8.10.

Table 8.10 Responses of *Tribolium castaneum* when exposed to a pyrethrum spray or film (responses/insects exposed)

Pyrothrin I Concentration (mg/ml)	Deposit (mg/cm <sup>2</sup> )					
	Direct spray			Film		
	0.29	0.57	1.08	0.29	0.57	1.08
0.5	1/27	4/29	6/30	3/29	4/27	8/28
1.0	15/29	19/29	15/24	10/30	14/28	17/28
2.0	27/30	26/27	31/31	24/29	27/28	26/28
4.0	28/28	30/30	19/19	29/29	29/29	17/17

表 7.1 経験ロジット (Finney\_Factorial\_T8\_10.JMP)

	Pyrothrin	log_Py	Exposure	EX_Deposit	Deposit	r	n	p	log_Pyr	log_Dep	p*	logit*	
○	1	0.5	-0.30	1:Direct	Direct_029	0.29	1	27	0.037	-0.69	-1.24	0.054	-2.872
○	2	1	0.00	1:Direct	Direct_029	0.29	15	29	0.517	0.00	-1.24	0.517	0.067
○	3	2	0.30	1:Direct	Direct_029	0.29	27	30	0.900	0.69	-1.24	0.887	2.061
○	4	4	0.60	1:Direct	Direct_029	0.29	28	28	1.000	1.39	-1.24	0.983	4.043
×	5	0.5	-0.30	1:Direct	Direct_057	0.57	4	29	0.138	-0.69	-0.56	0.150	-1.735
×	6	1	0.00	1:Direct	Direct_057	0.57	19	29	0.655	0.00	-0.56	0.650	0.619
×	7	2	0.30	1:Direct	Direct_057	0.57	26	27	0.963	0.69	-0.56	0.946	2.872
×	8	4	0.60	1:Direct	Direct_057	0.57	30	30	1.000	1.39	-0.56	0.984	4.111
△	9	0.5	-0.30	1:Direct	Direct_108	1.08	6	30	0.200	-0.69	0.08	0.210	-1.327
△	10	1	0.00	1:Direct	Direct_108	1.08	15	24	0.625	0.00	0.08	0.620	0.490
△	11	2	0.30	1:Direct	Direct_108	1.08	31	31	1.000	0.69	0.08	0.984	4.143
△	12	4	0.60	1:Direct	Direct_108	1.08	19	19	1.000	1.39	0.08	0.975	3.664
■	13	0.5	-0.30	2:Film	Film_029	0.29	3	29	0.103	-0.69	-1.24	0.117	-2.024
■	14	1	0.00	2:Film	Film_029	0.29	10	30	0.333	0.00	-1.24	0.339	-0.669
■	15	2	0.30	2:Film	Film_029	0.29	24	29	0.828	0.69	-1.24	0.817	1.494
■	16	4	0.60	2:Film	Film_029	0.29	29	29	1.000	1.39	-1.24	0.983	4.078
◇	17	0.5	-0.30	2:Film	Film_057	0.57	4	27	0.148	-0.69	-0.56	0.161	-1.653
◇	18	1	0.00	2:Film	Film_057	0.57	14	28	0.500	0.00	-0.56	0.500	0.000
◇	19	2	0.30	2:Film	Film_057	0.57	27	28	0.964	0.69	-0.56	0.948	2.909
◇	20	4	0.60	2:Film	Film_057	0.57	29	29	1.000	1.39	-0.56	0.983	4.078
*	21	0.5	-0.30	2:Film	Fim_108	1.08	8	28	0.286	-0.69	0.08	0.293	-0.880
*	22	1	0.00	2:Film	Fim_108	1.08	17	28	0.607	0.00	0.08	0.603	0.420
*	23	2	0.30	2:Film	Fim_108	1.08	26	28	0.929	0.69	0.08	0.914	2.361
*	24	4	0.60	2:Film	Fim_108	1.08	17	17	1.000	1.39	0.08	0.972	3.555

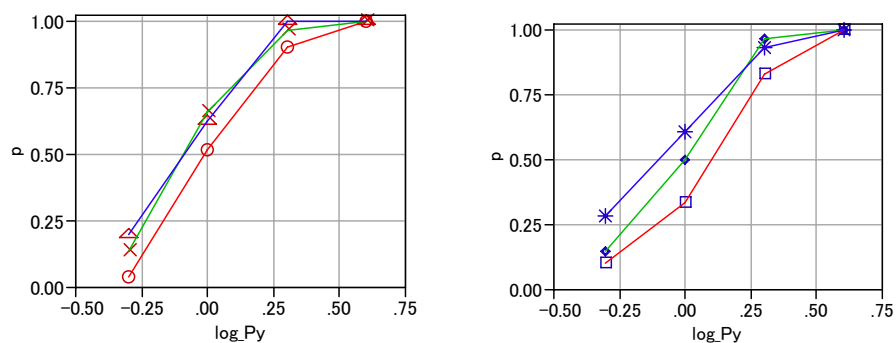


図 7.1 log(Pyrothrin) に対するプロット

要因配置型での実験の場合に、どの化合物に対する用量反応関係が明確でない場合には、実験結果を俯瞰するために、経験ロジットについて、繰り返しが1の要因配置実験とみなして予備的な分散分析を行うことが有益である。

表 7.2 の分散分析の結果から、2 因子交互作用はなく、Direct sprayかFilimの差もなく、DepositのP値は0.0211と有意な差で、Pyrothrinは高度に有意である。

表 7.2 経験ロジットに対する元配置分散分析

Analysis of Variance					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio	Prob > F
Model	17	122.30511	7.19442	41.2478	
Error	6	1.04652	0.17442		Prob > F
C. Total	23	123.35162			<.0001

Effect Tests					
Source	Nparm	DF	Sum of Squares	F Ratio	Prob > F
Pyrothrin	3	3	115.55354	220.8347	<.0001
Exposure	1	1	0.25395	1.4560	0.2730
Deposit	2	2	2.74002	7.8547	0.0211
Pyrothrin*Exposure	3	3	1.29293	2.4709	0.1593
Pyrothrin*Deposit	6	6	2.37441	2.2689	0.1710
Exposure*Deposit	2	2	0.09025	0.2587	0.7802

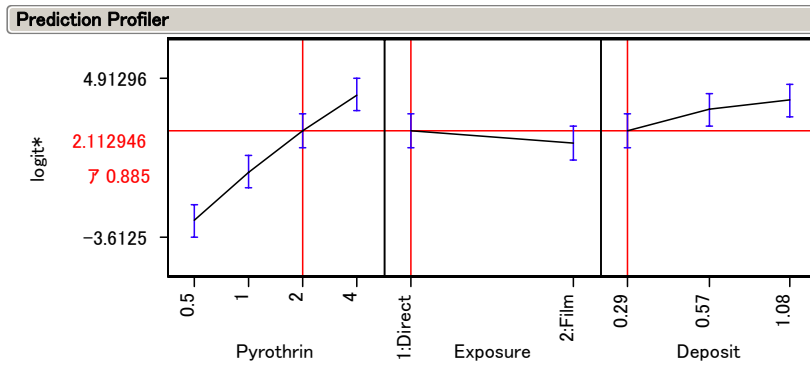


図 7.2 各因子ごとのプロファイル

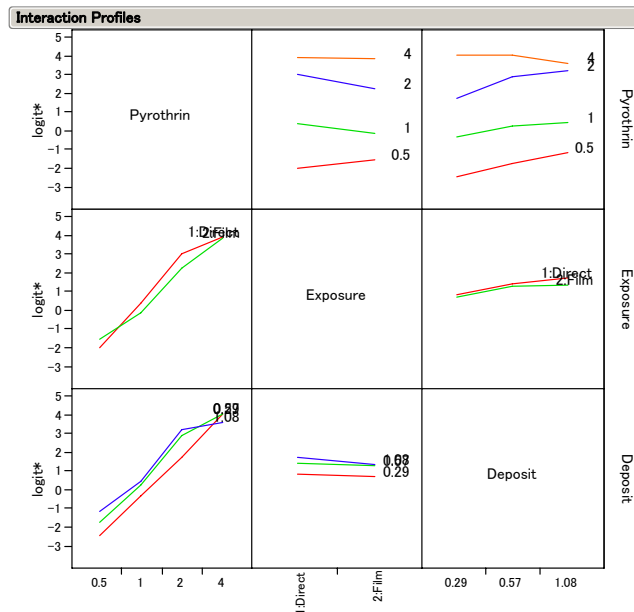


図 7.3 交互作用プロット

## 7.2. バッチ間の変動, Overdispersion の検討

## 9.1 Variation between batches

Ex. 25. *The toxicity of ammonia to Tribolium confusum*. Strand (1930) tested ammonia as a fumigant for *T. confusum*, using two batches of insects at each of eight concentrations. The tests may have constituted two distinct experiments, one batch in each, but for present purposes the pairs of batches will be assumed to be replicates of the type just discussed. Table 9.1 contains the results.

Table 9.1 Results of exposure of *Tribolium Confusum*  
to ammonia (Strand, 1930, Table I)

Log concentration (mg/l)	No. of subjects (n)	No. of responding (r)	% responso p
0.72	29	2	7
	29	1	3
0.80	30	7	23
	31	12	39
0.87	31	12	39
	32	4	12
0.93	28	19	68
	31	18	58
0.98	26	24	92
	31	25	81
1.02	27	27	100
	28	27	96
1.07	26	26	100
	31	29	94
1.10	30	30	100
	31	30	97

(Finney\_Batches\_T9\_1.JMP)

この実験は, 同一投与量に対して2回の繰り返しがある枝分かれ型の実験モデルである. 実験の繰り返しによる過大発散があるかどうかの検討について, PROC/GENMODの場合と対比してみる.

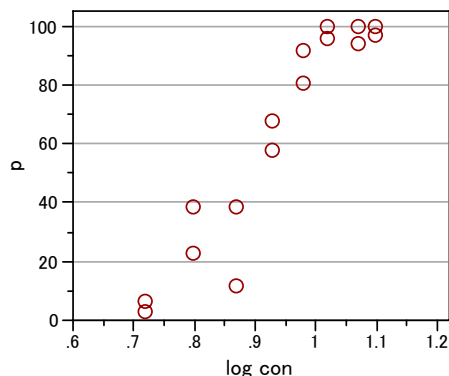


図 7.4 バッチ間変動

### 7.3. 2変数モデル

Finey の本には，次のような事例があるが，今後の課題とする．

### 9.3 Records of individuals

*Ex. 27. Deep inspiration and vaso-constriction of a finger.* Under carefully controlled conditions, a deep breath may produce a transient reflex vaso-constriction in the skin of the fingers. Gilliatt (1947) reported tests of whether or not this phenomenon occurred in three subjects, in a number of tests for each of which the volume of air inspired and the average rate of inspiration were measured. Assessment of the degree of vaso-constriction was not practicable, and the record of response was therefore quantal.

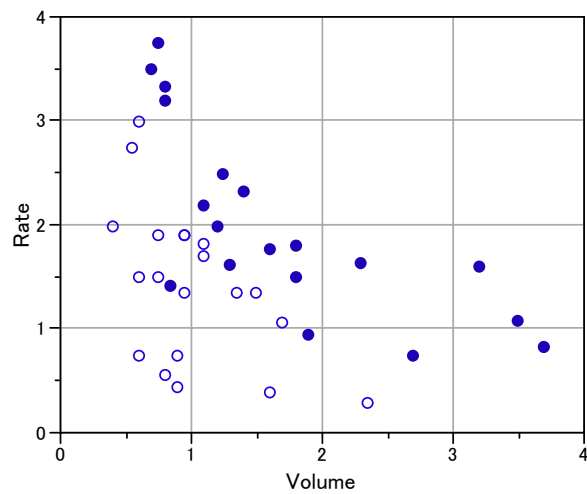
Table 9.3 summarizes the thirty-nine tests; the first nine, the next eight, and the remaining twenty-two correspond with the three subjects. Had the tests been more numerous, differences between subjects would have needed investigation, but these few data conform well to a hypothesis that subjects do not differ in sensitivity. The tests are represented as points in Fig. 9.1.



Table 9.3 Records of vaso-constriction after deep inspiration (Grilliatt, 1947)

Volume of air (l)	Rate of inspiration (1/s)	Response	Volume of air (l)	Rate of inspiration (1/s)	Response
3.7	0.825	+	1.8	1.8	+
3.5	1.09	+	0.4	2	-
1.25	2.5	+	0.95	1.36	-
0.75	1.5	-	1.35	1.35	-
0.8	3.2	+	1.5	1.36	-
0.7	3.5	+	1.6	1.78	+
0.6	0.75	-	0.6	1.5	-
1.1	1.7	-	1.8	1.5	+
0.9	0.75	-	0.95	1.9	-
			1.9	0.95	+
0.9	0.45	-	1.6	0.4	-
0.8	0.57	-	2.7	0.75	+
0.55	2.75	-	2.35	0.3	-
0.6	3	-	1.1	1.83	-
1.4	2.33	+	1.1	2.2	+
0.75	3.75	+	1.2	2	+
2.3	1.64	+	0.8	3.33	+
3.2	1.6	+	0.95	1.9	-
			0.75	1.9	-
0.85	1.415	+	1.3	1.625	+
1.7	1.06	-			

(Finney\_2variables\_T9\_3.JMP)



☒ 7.5

## 8. ベータ 2 項分布

第 20 回のセミナーのテーマ「繁殖試験での母体当たりの胎児の奇形発生率の群間比較」について、ベータ 2 項分布を使う解析の考え方について質疑があった。しかし、Collett 本で、ベータ 2 項分布の適用範囲は狭いと記述もあり、深く掘り下げずにいた。そこで、ベータ 2 項分布のあてはめは Williams の重み付ロジスティック回帰と同様の結果となることを示す。 Agresti, A. (2002), *Categorical Data Analysis 2nd. ed.*, Wiley.

### 8.1. ベータ二項分布

SAS および JMP の標準の分布関数としてサポートされていないので、ベータ分布二項分布がどのようなものなのかを最初に示す。

Agresti, A. (2002), *Categorical Data Analysis*, 2<sup>nd</sup>. ed. Section 13.3 Beta-Binomial Models および、岩崎学 (web) , 二値データの解析, <http://www.is.seikei.ac.jp/~iwasaki/kouginote/B/B.00.1.Contents.htm>. も参考にした。

#### 13. Other Mixture Models for Categorical Data\*

- 13.1 Latent Class Models, 538
- 13.2 Nonparametric Random Effects Models, 545
- 13.3 Beta-Binomial Models, 553
- 13.4 Negative Binomial Regression, 559
- 13.5 Poisson Regression with Random Effects, 563
- Notes, 565
- Problems, 566

### 13.3 BETA-BINOMIAL MODELS

The beta-binomial model is a parametric mixture model that is another alternative to binary GLMMs with normal random effects. As with other mixture models that assume a binomial distribution at a fixed parameter value, the marginal distribution permits more variation than the binomial. Thus, a model using the beta-binomial is a way to handle overdispersion occurring with ordinary binomial models.

#### 13.3.1 Beta-Binomial Distribution

The beta-binomial distribution results from a beta distribution mixture of binomials. Suppose that (a) given  $\pi$ ,  $Y$  has a binomial distribution,  $\text{bin}(n, \pi)$ , and (b)  $\pi$  has a

beta distribution.

The beta probability density function is

$$f(\pi; \alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} \pi^{\alpha-1} (1-\pi)^{\beta-1}, \quad 0 \leq \pi \leq 1, \quad (13.8)$$

with parameters  $\alpha > 0$  and  $\beta > 0$ , for the gamma function  $\Gamma(\cdot)$ . Let

$$\mu = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}, \quad \theta = \frac{1}{\alpha + \beta}.$$

The beta distribution for  $\pi$  has mean and variance

$$E(\pi) = \mu, \quad \text{var}(\pi) = \frac{\mu(1-\mu)\theta}{1+\theta}.$$

When  $\alpha$  and  $\beta$  exceed 1.0, the distribution is unimodal, with skew to the right when  $\alpha < \beta$ , skew to the left with  $\alpha > \beta$ , and symmetry when  $\alpha = \beta$ . It simplifies to the uniform distribution when  $\alpha = \beta = 1$ .

Marginally, averaging with respect to the beta distribution for  $\pi$ ,  $Y$  has the *beta-binomial distribution*. Its mass function is

$$P(y; \alpha, \beta) = \binom{n}{y} \frac{B(\alpha + y, n + \beta - y)}{B(\alpha, \beta)}, \quad y = 0, 1, \dots, n.$$

In terms of  $\mu$  and  $\theta$ , the beta-binomial mass function is

$$p(y; \mu, \theta) = \binom{n}{y} \frac{[\prod_{k=0}^{y-1} (\mu + k\theta)] [\prod_{k=0}^{n-y-1} (1 - \mu + k\theta)]}{\prod_{k=0}^{n-1} (1 + k\theta)}. \quad (13.9)$$

It is easier to understand the nature of this distribution from its moments than from its mass function. The first two moments are

$$E(Y) = n\mu, \quad \text{var}(Y) = n\mu(1-\mu) \left[ 1 + \frac{(n-1)\theta}{1+\theta} \right].$$

As  $\theta \rightarrow 0$  in the beta distribution,  $\text{var}(\pi) \rightarrow 0$  and that distribution converges to a degenerate distribution at  $\mu$ . Then  $\text{var}(Y) \rightarrow n\mu(1-\mu)$  and the beta-binomial distribution converges to the  $\text{bin}(n, \mu)$ .

ベータ二項分布の形状を視覚化してみる。ベータ二項分布の形状は $\alpha$ と $\beta$ によって規定される。 $\alpha$ と $\beta$ は、0以上であるが、元の二項分布に較べて、分散がどの程度大きくなるのかを、表 8.1 に示す。 $\alpha$ と $\beta$ が小さいときは、ベータ分布のSDが大きくなり、

$\pi$  の揺らぎが大きくなり、その結果ベータ二項分布の分散は大きくなる。  $\alpha$  と  $\beta$  が等しい場合は  $\pi = 0.5$  となる。

表 8.1  $\alpha$  と  $\beta$  を変化させた場合のベータ二項分布の分散 (n=20)

alpha	beta	mu	平均 Y	theta	2 項 分散 Y	ベータ二項 分散 Y	二項 SD	ベータ SD
0.2	0.5	0.29	5.70	1.43	4.08	49.70	0.45	0.35
0.5	0.5	0.50	10.00	1.00	5.00	52.50	0.50	0.35
1	0.5	0.67	13.30	0.67	4.44	38.22	0.47	0.30
1	1	0.50	10.00	0.50	5.00	36.67	0.50	0.29
2	1	0.67	13.30	0.33	4.44	25.56	0.47	0.24
2	2	0.50	10.00	0.25	5.00	24.00	0.50	0.22
2	5	0.29	5.70	0.14	4.08	13.78	0.45	0.16
5	1	0.83	16.70	0.17	2.78	10.32	0.37	0.14
5	5	0.50	10.00	0.10	5.00	13.64	0.50	0.15
5	10	0.33	6.70	0.07	4.44	9.72	0.47	0.12
10	5	0.67	13.30	0.07	4.44	9.72	0.47	0.12
10	10	0.50	10.00	0.05	5.00	9.52	0.50	0.11
10	20	0.33	6.70	0.03	4.44	7.17	0.47	0.08
20	10	0.67	13.30	0.03	4.44	7.17	0.47	0.08
20	20	0.50	10.00	0.03	5.00	7.32	0.50	0.08
20	40	0.33	6.70	0.02	4.44	5.83	0.47	0.06
100	50	0.67	13.30	0.01	4.44	5.00	0.47	0.04
100	100	0.50	10.00	0.01	5.00	5.47	0.50	0.04
100	200	0.33	6.70	0.00	4.44	4.72	0.47	0.03
10000	10000	0.50	10.00	0.00	5.00	5.00	0.50	0.00

(alpha\_beta\_n.JMP)

繁殖試験の投与群の生存子率を 0.80, 1 母体あたりの平均出生子数を 12 匹として,  $\alpha$  と  $\beta$  を変化させたベータ二項分布の形状を見てみよう. 図 8.1 は, 二項分布  $\text{bin}(n, \mu) = \text{bin}(12, 0.8)$  に対して, ベータ二項分布の広がり の程度を視覚化したものである.

表 8.2  $\mu$  が 0.8 となるベータ二項分布の分散 (n=12)

alpha	beta	mu	平均 Y	theta	2 項 分散 Y	ベータ二項 分散 Y	二項 SD	ベータ SD
0.1	0.025	0.80	9.6	8.00	1.92	20.69	0.40	0.38
0.4	0.1	0.80	9.6	2.00	1.92	16.00	0.40	0.33
0.8	0.2	0.80	9.6	1.00	1.92	12.48	0.40	0.28
1.6	0.4	0.80	9.6	0.50	1.92	8.96	0.40	0.23
4	1	0.80	9.6	0.20	1.92	5.44	0.40	0.16
8	2	0.80	9.6	0.10	1.92	3.84	0.40	0.12
16	4	0.80	9.6	0.05	1.92	2.93	0.40	0.09

(alpha\_beta0\_8\_n12.JMP)

$\alpha = 0.8, \beta = 0.2$  の場合のベータ二項分布の分散の計算

$$\mu = \frac{\alpha}{\alpha + \beta} = \frac{0.8}{0.8 + 0.2} = 0.8, \quad \theta = \frac{1}{\alpha + \beta} = \frac{1}{0.8 + 0.2} = 1.0.$$

$$E(\pi) = n\mu = 12 \times 0.8 = 9.6,$$

$$\text{var}(Y) = n\mu(1 - \mu) \left[ 1 + \frac{(n-1)\theta}{1+\theta} \right] = 12 \times 0.8 \times (1 - 0.8) \left[ 1 + \frac{(12-1) \times 1}{1+1} \right] = 1.92 \times \left[ 1 + \frac{11}{2} \right].$$

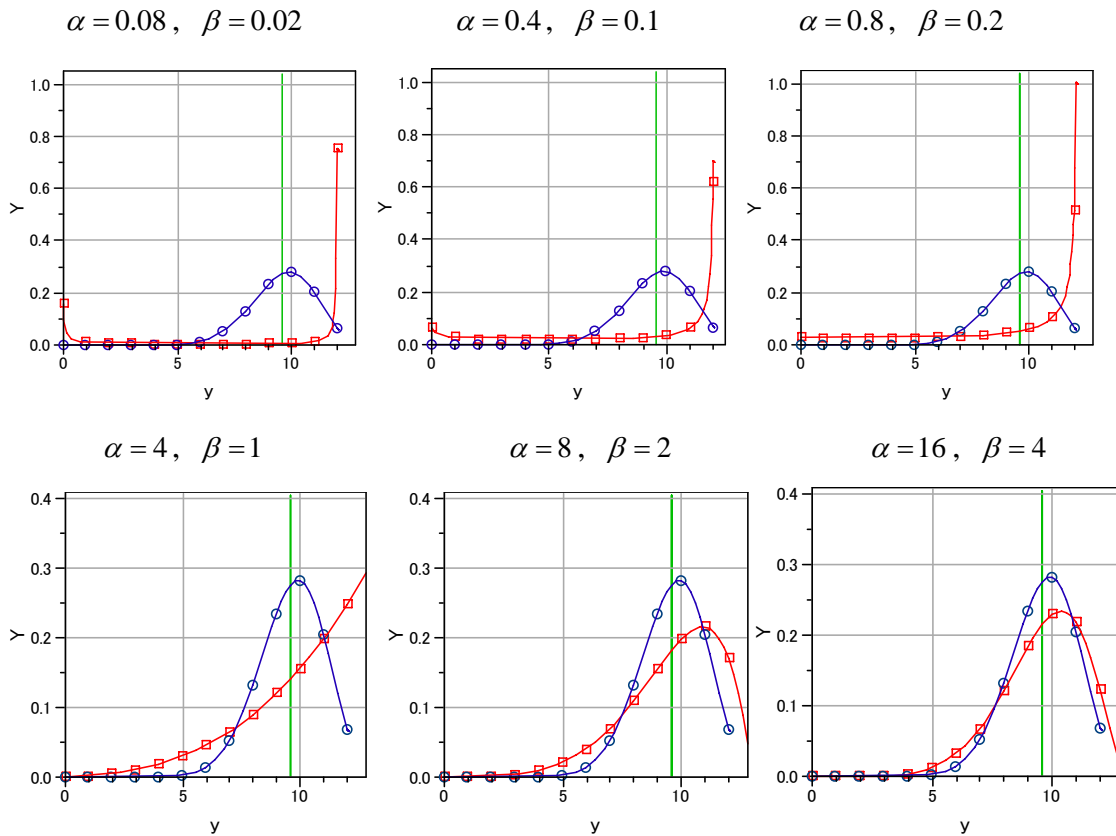


図 8.1 各種の  $\alpha$  と  $\beta$  に対するベータ二項分布

Y ■ — beta\_binomial      ○ — binomial

(beta-binomial\_vs\_binomial.JMP)

## 8.2. ベータ 2 項分布をもちいた群間比較の妥当性

繁殖試験の出生子の数の不揃いを無視して生存子率の頻度を観察すると、投与群で明らかに左に裾を引いていて、ベータ二項分布のあてはめが妥当と思われる。しかし、対象群では、左に裾を引くことはなく、通常の二項分布のあてはめが妥当である。したがって、同じ  $\alpha$  と  $\beta$  を用いて、対象群と投与群を同時にあてはめることの妥当性を欠く。投与量の増加に伴って、左に裾を強く引くようになる場合には、それぞれの用量ごとに

ベータ二項分布をあてはめることは妥当である。しかしながら、異なる分布となるような、対照群と投与群の平均生存子率を比較するために、一律にベータ二項分布を使用することは、支持できない。====> ほんとうか、今後検討を続ける。

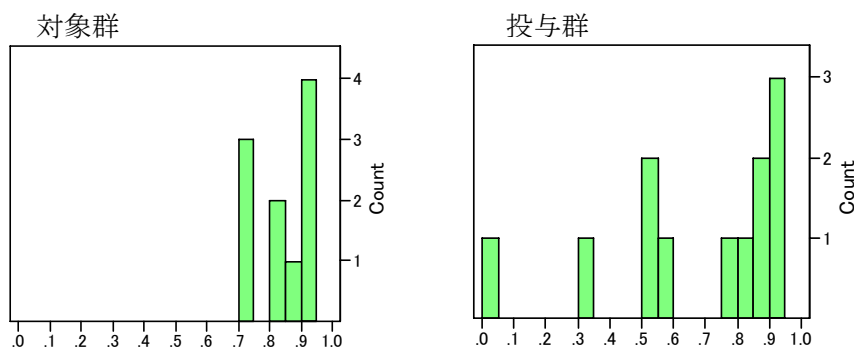


図 8.2 対照群と投与群の生存子の母体あたりの生存率

### 8.3. Williams の方法がベータ 2 項分布のあてはめに帰着

#### 13.3.2 Models Using the Beta-Binomial Distribution

Models using the beta-binomial distribution permit  $\mu$  [and hence  $E(Y)$ ] to depend on explanatory variables. The simplest models let  $\theta$  be the same unknown constant for all observations. [Prentice (1986) considered extensions where it could also depend on covariates.] Like GLMs, models can use various link functions, but the logit is most common. For observation  $i$  with  $n_i$  trials, assuming that  $y_i$  has a beta-binomial distribution with index  $n_i$  and parameters  $(\mu_i, \theta)$ , the model links  $\mu_i$  to predictors by

$$\text{logit}(\mu_i) = \alpha + \boldsymbol{\beta}'\mathbf{x}_i$$

The beta-binomial is not in the natural exponential family, even for known  $\theta$ . Articles using beta-binomial models have employed a variety of fitting methods (Note 13.4). Crowder (1978) discussed the likelihood behavior for an ANOVA-type model. Hinde and Demetrio (1998) obtained the ML fit by iterating between solving the likelihood equations for the regression parameters  $\boldsymbol{\beta}$ , for fixed  $\theta$ , and solving the likelihood equation for  $\theta$  for fixed  $\boldsymbol{\beta}$ . Each part can use Newton-Raphson. McCulloch and Searle (2001, p. 61) showed the asymptotic covariance matrix of  $(\hat{\mu}, \hat{\theta})$  and of  $(\hat{\alpha}, \hat{\boldsymbol{\beta}})$  for independent observations from a single beta-binomial distribution.

A related but simpler approach for overdispersed binary counts uses quasi-likelihood with similar variance function as the beta-binomial. The quasi-likelihood variance function is

$$v(\mu_i) = n_i \mu_i (1 - \mu_i) [1 + (n_i - 1) \rho] \quad (13.10)$$

with  $|\rho| \leq 1$ . Although motivated by the beta-binomial model, this variance function results merely from assuming that  $\pi_i$  has a distribution with  $\text{var}(\pi_i) = \rho \mu_i (1 - \mu_i)$ . It also results from assuming a common correlation  $\rho$  between each pair of the  $n_i$  individual binary random variables that sum to  $y_i$  (Altham 1978). The ordinary binomial variance results when  $\rho = 0$ . Overdispersion occurs when  $\rho > 0$ .

For this quasi-likelihood approach, Williams (1982) gave an iterative routine for estimating  $\beta$  and the overdispersion parameter  $\rho$ . He let  $\hat{\rho}$  be such that the resulting Pearson  $X^2$  that sums the squared Pearson residuals for this variance function equals the residual df for the model. This requires an iterative two-step process of (1) solving the quasi-likelihood equations for  $\rho$  for a given  $\beta$ , and then (2) using the updated  $\hat{\beta}$ , solving for  $\hat{\rho}$  in the equation that equates  $X^2$  (which depends on  $\hat{\beta}$  and  $\hat{\rho}$ ) to its df.

An alternative quasi-likelihood approach uses the simpler variance function

$$v(\mu_i) = \phi n_i \mu_i (1 - \mu_i) \quad (13.11)$$

introduced in Section 4.7.3. The ordinary binomial variance has  $\phi = 1.0$  and overdispersion has  $\phi > 1$ . With this approach,  $\hat{\beta}$  is the same as its ML estimate for the ordinary binomial model. Commonly,  $\hat{\phi} = X^2 / \text{df}$ , where  $X^2$  is the Pearson fit statistic for the binomial model (Finney 1947). The standard errors for the overdispersion approach multiply those for the binomial model by  $\hat{\phi}^{1/2}$ .

Liang and McCullagh (1993) showed several examples using these two variance functions. A plot of the standardized residuals for the ordinary binomial model against the indices  $\{n_i\}$  can provide insight about which is more appropriate. When the

residuals show an increasing trend in their spread as  $n_i$  increases, the beta-binomial-type variance function may be more appropriate. This is because when the beta-binomial variance holds, the residuals from an ordinary binomial model have denominator that is progressively too small as  $n_i$  increases. The two quasi-likelihood approaches are equivalent when  $\{n_i\}$  are identical. Only when the indices vary considerably might results differ much. Because the variance function  $v(\mu_i) = \phi n_i \mu_i (1 - \mu_i)$  has a structural problem when  $n_i = 1$  (Problem 13.33) and has less direct motivation, we prefer quasi-likelihood with the beta-binomial variance function.

8.4. Agresti 本での繁殖試験の例示

### 13.3.3 Teratology Overdispersion Example Revisited

Refer back to Table 4.5 on results of a teratology experiment analyzed by Liang and McCullagh (1993) and Moore and Tsiatis (1991). Female rats on iron-deficient diets were assigned to four groups. Group 1 was given only placebo injections. The other groups were given injections of an iron supplement according to various schedules. The rats were made pregnant and then sacrificed after 3 weeks. For each fetus in each rat's litter, the response was whether the fetus was dead. Because of unmeasured covariates, it is natural to permit the probability of death to vary from litter to litter within a particular treatment group.

**TABLE 4.5 Response Counts of (Litter Size, Number Dead) for 58 Litters of Rats in Low-Iron Teratology Study**

---

Group 1: Untreated (low iron)
(10, 1) (11, 4) (12, 9) (4, 4) (10, 10) (11, 9) (9, 9) (11, 11) (10, 10) (10, 7) (12, 12)
(10, 9) (8, 8) (11, 9) (6, 4) (9, 7) (14, 14) (12, 7) (11, 9) (13, 8) (14, 5) (10, 10)
(12, 10) (13, 8) (10, 10) (14, 3) (13, 13) (4, 3) (8, 8) (13, 5) (12, 12)
Group 2: Injections days 7 and 10
(10, 1) (3, 1) (13, 1) (12, 0) (14, 4) (9, 2) (13, 2) (16, 1) (11, 0) (4, 0) (1, 0) (12, 0)
Group 3: Injections days 0 and 7
(8, 0) (11, 1) (14, 0) (14, 1) (11, 0)
Group 4: Injections weekly
(3, 0) (13, 0) (9, 2) (17, 2) (15, 0) (2, 0) (14, 1) (8, 0) (6, 0) (17, 0)

---

Source: Moore and Tsiatis (1991).



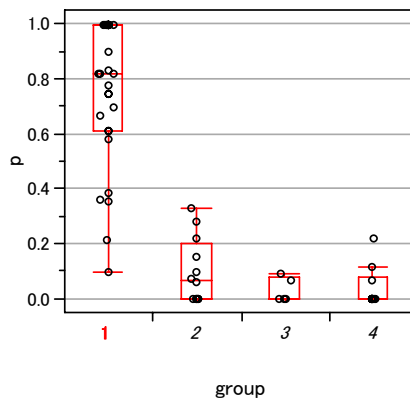


図 8.3 生存子率の比較

表 8.3 データリスト (Agesti\_T4\_5\_litter.JMP)

group	litter	n	y	p	group	litter	n	y	p
1	1	10	1	0.10	2	35	12	0	0.00
1	26	14	3	0.21	2	40	11	0	0.00
1	21	14	5	0.36	2	41	4	0	0.00
1	2	11	4	0.36	2	42	1	0	0.00
1	30	13	5	0.38	2	43	12	0	0.00
1	18	12	7	0.58	2	39	16	1	0.06
1	20	13	8	0.62	2	34	13	1	0.08
1	24	13	8	0.62	2	32	10	1	0.10
1	15	6	4	0.67	2	38	13	2	0.15
1	10	10	7	0.70	2	37	9	2	0.22
1	3	12	9	0.75	2	36	14	4	0.29
1	28	4	3	0.75	2	33	3	1	0.33
1	16	9	7	0.78	3	44	8	0	0.00
1	6	11	9	0.82	3	46	14	0	0.00
1	14	11	9	0.82	3	48	11	0	0.00
1	19	11	9	0.82	3	47	14	1	0.07
1	23	12	10	0.83	3	45	11	1	0.09
1	12	10	9	0.90	4	49	3	0	0.00
1	4	4	4	1.00	4	50	13	0	0.00
1	5	10	10	1.00	4	53	15	0	0.00
1	7	9	9	1.00	4	54	2	0	0.00
1	8	11	11	1.00	4	56	8	0	0.00
1	9	10	10	1.00	4	57	6	0	0.00
1	11	12	12	1.00	4	58	17	0	0.00
1	13	8	8	1.00	4	55	14	1	0.07
1	17	14	14	1.00	4	52	17	2	0.12
1	22	10	10	1.00	4	51	9	2	0.22
1	25	10	10	1.00	-	-	-	-	-
1	27	13	13	1.00	-	-	-	-	-
1	29	8	8	1.00	-	-	-	-	-
1	31	12	12	1.00	-	-	-	-	-

Let  $y_i$  denote the number dead out of the  $n_i$  fetuses in litter  $i$ . Let  $\pi_{it}$  denote the probability of death for fetus  $t$  in litter  $i$ . First, suppose that  $y_i$  is a  $\text{bin}(n_i, \pi_{it})$  variate, with

$$\text{logit}(\pi_{it}) = \alpha + \beta_2 z_{2i} + \beta_3 z_{3i} + \beta_4 z_{4i},$$

where  $z_{gi} = 1$  if litter  $i$  is in group  $g$  and 0 otherwise. This model treats all litters in a group  $g$  as having the same probability of death,  $\exp(\alpha + \beta_g) / [1 + \exp(\alpha + \beta_g)]$ , where  $\beta_1 = 0$ . However, it has evidence of overdispersion,

**TABLE 13.5** Estimates for Several Logit Models Fitted to Table 4.5

Parameter	Type of Logit Model <sup>a</sup>				
	Binomial ML	QL(1)	QL(2)	GEE	GLMM
Intercept	1.144 (0.129)	1.212 (0.223)	1.144 (0.219)	1.144 (0.276)	1.802 (0.362)
Group 2	-3.322 (0.331)	-3.370 (0.563)	-3.322 (0.560)	-3.322 (0.440)	-4.515 (0.736)
Group 3	-4.476 (0.731)	-4.585 (1.303)	-4.476 (1.238)	-4.476 (0.610)	-5.855 (1.190)
Group 4	-4.130 (0.476)	-4.250 (0.848)	-4.130 (0.806)	-4.130 (0.576)	-5.594 (0.919)
Overdispersion	None	$\hat{\rho} = 0.192$	$\hat{\phi} = 2.86$	$\hat{\rho} = 0.185$	$\hat{\sigma} = 1.53$

<sup>a</sup>Binomial ML assumes no overdispersion, QL(1) is quasi-likelihood with beta-binomial-type variance, QL(2) is quasi-likelihood with inflated binomial variance; QL(2) and GEE (independence working equations) estimates are the same as binomial ML estimates. Values in parentheses are standard errors.

**Binomial** (Agresti\_T4\_5\_litter.sas)

```
proc logistic ;
  model y/n = z2 z3 z4 ;
run ;
```

Analysis of Maximum Likelihood Estimates

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square
Intercept	1	1.1440	0.1292	78.4095
z2	1	-3.3225	0.3308	100.8525
z3	1	-4.4762	0.7311	37.4831
z4	1	-4.1297	0.4762	75.1974

with  $X^2 = 154.7$  and  $G^2 = 173.5$  (df = 54). Table 13.5 shows ML estimates and standard errors.

Table 13.5 also shows results for the two quasi-likelihood approaches. Estimates and standard errors are qualitatively similar for each. For variance function  $v(\mu_i) = \phi n_i \mu_i(1 - \mu_i)$ , the estimates equal the binomial ML estimates but standard errors are multiplied by  $\hat{\phi}^{1/2} = (X^2/\text{df})^{1/2} = \sqrt{154.7/54} = 1.69$ . For the beta-binomial-type variance function,  $\hat{\rho} = 0.192$ . This fit treats the variance of  $Y_i$  as

$$n_i \mu_i(1 - \mu_i)[1 + 0.192(n_i - 1)].$$

**QL(1) Beta-binomial (Williams) (Agresti\_T4\_5\_litter.sas)**

```
proc logistic;
  model y/n = z2 z3 z4 / scale=williams;
run ;
```

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square
Intercept	1	1.2124	0.2233	29.4778
z2	1	-3.3696	0.5626	35.8715
z3	1	-4.5853	1.3027	12.3885
z4	1	-4.2502	0.8484	25.0968

Weight Variable: 1/(1+0.192285\*(n-1))

This corresponds roughly to a doubling of the variance relative to the binomial with a litter size of 6 and a tripling with  $n_i = 11$ . Even with these adjustments for overdispersion, Table 13.5 shows that strong evidence remains that the probability of death is substantially lower for each treatment group than the placebo group.

Figure 13.4 plots the standardized Pearson residuals against litter size for the binomial logit model. The apparent increase in their variability as litter size increases suggests that the beta-binomial variance function is plausible. The term  $\rho$  in that variance function corresponds to  $\theta/(1 + \theta)$  in the variance of the beta-binomial distribution. For that distribution or more generally,  $\hat{\rho} = 0.192$  means that the probabilities of death for litters of a particular group have estimated standard deviation  $\sqrt{0.192 \mu_i(1 - \mu_i)}$ . This equals 0.22 when the mean is 0.5 and 0.13 when the mean is 0.1 or 0.9, which is considerable heterogeneity. More generally, a model could let  $\rho$  vary by treatment group or be different for the placebo group than the others. We leave this to the reader.

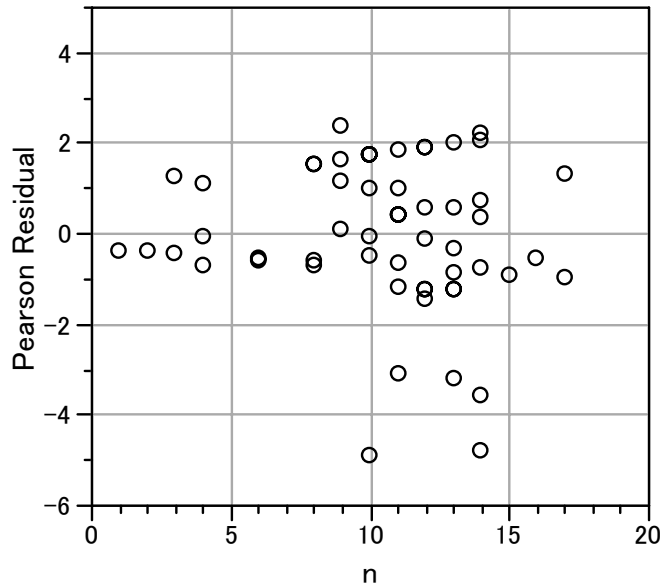
**QL(2) Pearson** (Agresti\_T4\_5\_litter.sas)

```
proc logistic;
  model y/n = z2 z3 z4 / scale=pearson;
run ;
```

Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square
Intercept	1	1.1440	0.2187	27.3686
z2	1	-3.3225	0.5600	35.2023
z3	1	-4.4762	1.2375	13.0834
z4	1	-4.1297	0.8061	26.2474

Deviance and Pearson Goodness-of-Fit Statistics				
Criterion	Value	DF	Value/DF	Pr > ChiSq
Pearson	154.7069	54	2.8649	<.0001

For comparison, Table 13.5 also shows results with the GEE approach to fitting the logit model, assuming an independence working correlation structure for observations within a litter. The estimates are the same as the ML



**FIGURE 13.4** Standardized Pearson residuals for binomial logit model fitted to Table 4.5.

estimates for the binomial logit model, but the empirical adjustment increases the standard errors. Similar results occur with an exchangeable working correlation structure. For it, the estimated within-litter correlation between the binary responses is 0.185. This is comparable to the value of 0.192 that yields the quasi-likelihood results with beta-binomial variance function. The GEE standard errors are somewhat different from those with the quasi-likelihood approach. It may be that the sample size is insufficient for the GEE sandwich adjustment, which tends to underestimate standard errors unless the number of clusters is quite large. Or, this may simply reflect the different variance function for the GEE approach.

**GEE** (Agresti\_T4\_5\_litter\_gee.sas)

```
proc genmod data=moore2 ;
  class litter ;
  model y = z2 z3 z4 / link=logit dist=binomial ;
  repeated subject=litter / corrb corrw mcorrb ;
run ;
```

Analysis Of GEE Parameter Estimates  
Empirical Standard Error Estimates

Parameter	Estimate	Standard Error	95% Confidence Limits		Z
Intercept	1.1440	0.2759	0.6033	1.6847	4.15
z2	-3.3225	0.4401	-4.1850	-2.4600	-7.55
z3	-4.4762	0.6105	-5.6727	-3.2797	-7.33
z4	-4.1297	0.5764	-5.2593	-3.0000	-7.16

Finally, Table 13.5 also shows results for the GLMM that adds a normal random intercept  $u_i$  for litter  $i$  to the binomial logit model. Results are also similar in terms of significance of the treatment groups relative to placebo. Estimated effects are larger for this logistic-normal model, since they are subject-specific (i.e., litter-specific) rather than population-averaged.

**GLMM** (Agresti\_T4\_5\_litter.sas)

Parameter	Estimate	Standard Error	DF	t Value
alpha	1.8024	0.3622	57	4.98
beta2	-4.5147	0.7360	57	-6.13
beta3	-5.8551	1.1899	57	-4.92
beta4	-5.5945	0.9191	57	-6.09
sigma	1.5331	0.2877	57	5.33

### 13.3.4 Conjugate Mixture Models

The beta-binomial model is an example of a *conjugate mixture model*. These are models for which the marginal distribution has closed form. The data have a particular distribution, conditional on a parameter, and then the parameter has its own distribution such that the marginal distribution has closed form.

Similarly, in Bayesian methods the conjugate prior distribution is a distribution that when combined with the likelihood, gives a closed form for the posterior distribution. For instance, for observations from a binomial distribution with beta prior distribution for the binomial parameter, the posterior distribution of that parameter is also beta. Conjugate models were the primary method of conducting Bayesian analysis before the development of computationally intensive methods, such as Markov chain Monte Carlo, for evaluating the integral that determines the posterior distribution.

The beta-binomial conjugate mixture model applies with totals from binary trials. In the next section we study a conjugate mixture model for count data. It uses a gamma distribution to mix the Poisson parameter. A disadvantage of the conjugate mixture approach is the lack of generality and flexibility, requiring a different mixture distribution for each type of problem. In addition, the extra variability need not enter on the same scale as the ordinary predictors, and it can be difficult to have multivariate random effects structure. Lee and Nelder (1996) discussed this approach and considered a variety of hierarchical models of GLMM form in which the random effect need not be normal.

#### 8.5. Collett 本でのベータ 2 項分布についての記載

So far, a rather general assumption has been made about the form of variation about the response probabilities, but there are alternative models based on more specific assumptions. For example, we could assume that the variability about the mean response probability can be modelled by a *beta distribution*. A random variable  $X$  is said to have a beta distribution with parameters  $a$  and  $b$  if the probability density function of  $X$  is

$$\frac{1}{B(a, b)} x^{a-1} (1-x)^{b-1}, \quad 0 \leq x \leq 1,$$

where  $B(a, b)$ , a function known as a beta function, is such that the integral of this density function is unity. The beta distribution is defined over the range  $(0, 1)$ , and can take a variety of forms, depending on the values of the two parameters,  $a$  and  $b$ . The mean and variance of  $X$  are  $a/(a + b)$  and  $ab/\{(a + b)^2 (a+b+1)\}$ , respectively, and the distribution is unimodal. if  $a$  and  $b$  are both greater than unity.

We now assume that the variance of  $\pi_i$  about the mean response probability  $p_i$ , for the  $i$ th observation, can be modelled by a beta distribution with parameters  $a_i$  and  $b_i$ . Since  $E(\pi_i) = p_i$ , we have that  $p_i = a_i / (a_i + b_i)$  and the variance of  $\pi_i$  can be written as

$$\text{var}(\pi_i) = p_i(1 - p_i) / \{a_i + b_i + 1\} = p_i(1 - p_i)\tau_i,$$

where  $\tau_i = 1 / \{a_i + b_i + 1\}$  is expression has the same formn as that in equation (6.1), except that the constant term  $\phi$  has been replaced by the term  $\tau_i$ , which takes different values for each observation. The model based on this variance is known as the *beta-binomial* Model for the analysis of proportions. If there is reason to believe that values of  $\pi_i$  near zero or unity are unlikely, the density function of the beta distribution must be unimodal, and zero at both zero and unity. Then,  $a_i > 1$  and  $b_i > 1$ , and so the variance of  $\pi_i$  cannot exceed  $p_i(1 - p_i) / 3$ . This could be rather restrictive. Moreover, in fitting this model it is often assumed that  $a_i$  and  $b_i$ , and therefore  $\tau_i$ , are constant for all  $i$ . This model then reduces to that described by equation  $\text{var}(\pi_i) = \phi p_i(1 - p_i)$  (6.1), but with the scale. parameter restricted to be less than one third.

In *beta-binomial* modelling, differences in deviance will have an approximate  $\chi^2$ -distribution. Accordingly, the assumption of a common value of  $\tau$  can be tested in any particular application by comparing the deviance for the model with individual values of  $\tau_i$  for each observation with that for the model where  $\tau$  is constant. However, since the model is less flexible than that in equation (6.1) when  $\tau$  is assumed to be constant, and because it can be difficult to fit the model when the  $\tau$ 's are not constant, this model for variation in the response probabilities will not be considered in greater detail.

Example 6.7 Germination of Orobanche

**Table 1.3** Number of *Orobanche* seeds germinating  $y$ , out of  $n$ , in extracts of bean and cucumber roots

<i>O. aegyptiaca</i> 75				<i>O. aegyptiaca</i> 73			
Bean		Cucumber		Bean		Cucumber	
$y$	$n$	$y$	$n$	$y$	$n$	$y$	$n$
10	39	5	6	8	16	3	12
23	62	53	74	10	30	22	41
23	81	55	72	8	28	15	30
26	51	32	51	23	45	32	51
17	39	46	79	0	4	3	7
		10	13				

**Table 6.1** Deviances on fitting linear logistic models to the data on the germination of Orobanche.

Terms fitted in model	Deviance	d.f.
$\beta_0$	98.72	20
$\beta_0 + \text{Species}_j$	96.18	19
$\beta_0 + \text{Extract}_k$	42.75	19
$\beta_0 + \text{Species}_j + \text{Extract}_k$	39.69	18
$\beta_0 + \text{Species}_j + \text{Extract}_k + (\text{Species} \times \text{Extract})_{jk}$	33.28	17

**Table 6.2** Deviances on fitting weighted linear logistic models to the data on the germination of Orobanche.

Terms fitted in model	Deviance	d.f.
$\beta_0$	47.26	20
$\beta_0 + \text{Species}_j$	44.94	19
$\beta_0 + \text{Extract}_k$	24.63	19
$\beta_0 + \text{Species}_j + \text{Extract}_k$	21.99	18
$\beta_0 + \text{Species}_j + \text{Extract}_k + (\text{Species} \times \text{Extract})_{jk}$	18.45	17

**Table 6.7** Analysis of deviance for the data on the germination of Orobanche.

Source of variance	d.f.	Deviance	Mean deviance	$F$ -ratio
<i>Species</i> adjusted for <i>Extract</i>	1	3.06	3.06	1.56
<i>Extract</i> adjusted for <i>Species</i>	1	56.49	56.49	28.86
<i>Species</i> $\times$ <i>Extract</i> interaction	1	6.41	6.41	3.27
Residual	17	33.28	1.96	



In this example, the overdispersion in the data on seed germination is modelled by assuming a *beta binomial* distribution for the variation in the response probabilities. Denote by  $Y_{jkl}$  the random variable associated with the number of seeds that germinate out of  $n_{jkl}$  in the  $l$ th batch of seeds of the  $j$ th species exposed to the  $k$ th root extract. The full model for the probability that seeds of the  $j$ th species germinate in the  $k$ th root extract is then

$$\text{logit}(p_{jk}) = b_0 + \text{Species}_j + \text{Extract}_k + (\text{Species} \times \text{Extract})_{jk},$$

with  $\text{var}(Y_{jkl}) = n_{jkl} p_{jk}(1 - p_{jk}) / \tau_{jk}$ , where  $\tau_{jk} = 1/\{a_{jk} + b_{jk} + 1\}$ , and  $a_{jk}, b_{jk}$  are the parameters of a *beta distribution* for the variation in the response probabilities for the  $j$ th species and the  $k$ th root extract. The deviance on fitting this model is found to be 30.74 on 13 d.f. When the  $\tau$ 's are constrained to be equal, the deviance is increased by 0.20 to 30.94 on 16 d.f. This increase is certainly not significant when judged against percentage points of the  $\chi^2$ -distribution of 3 d.f., and so the  $\tau$ 's may be assumed to be equal. Under this assumption, the deviance on fitting the linear logistic model that contains the main effects of *Species* and *Extract* alone is 35.07 on 17 d.f., and so the change in deviance on including the interaction term in the model is 4.13 on 1 d.f. This is significant at the 5% level ( $P = 0.042$ ), and the  $P$ -value for this test is very similar to that in Example 6.4. The fitted germination probabilities under the *beta-binomial* model that includes the interaction term are 0.37, 0.69, 0.39 and 0.52, which are again very close to those reported in Table 6.3.

**Table 6.3** *Estimated germination probabilities for different species of Orobanche germinated in different root extracts, after allowing for overdispersion.*

<i>Species</i>	Root extract	Estimated probability
<i>O.a.</i> 75	Bean	0.37
	Cucumber	0.69
<i>O.a.</i> 73	Bean	0.39
	Cucumber	0.51

## 8.6. 手法の比較 (Collett)

Litter (同腹) 効果の調整法として、自由度による調整、Williams の重みの使用、ランダム効果モデルの使用を試みてきたのであるが、自由度による調整は、litter サイズが異なる場合には問題があり、使えない。ランダム効果モデルには魅力を感じずるものの、使いかが煩雑であるにもかかわらず、litter のランダム効果として、プロビット変換あるいはロジット変換値についてランダム効果が正規分布  $\alpha \sim \text{normal}(0, x_1*s_1*s_1+x_2*s_2*s_2)$  となることを仮定している。従って、Litter 効果のような場合には、William の重みつきロジスティック回帰が望ましいように思われる。

どちらが一般的に望ましいのか、Colette の著書に手法の比較があるので、見てみよう。

Of the models for overdispersion in this chapter, the beta-binomial model described in Section 6.6 has been shown to be less flexible than the Williams procedure of Section 6.4, and so cannot be recommended for general use. As Example 6.6 shows, even when the numbers of binary observations that make up the observed proportions vary considerably, the simple method of adjusting for overdispersion described in Section 6.5 can lead to results that are not much different from those obtained using the more complicated Williams procedure. However, the Williams procedure has the advantage that correct standard errors can be obtained directly, and since it gives the same results as the method of Section 6.5 when the  $n_i$  are all equal, this procedure is recommended for use on a routine basis.

手法 1 : ウィリアム法 (6.4 節)

手法 2 : 不均一要素の使用 (自由度による調整) (6.5 節)

手法 3 : ベータ 2 項モデル (6.6 節)

手法 4 : ランダム効果 (6.7 節)

手法 5 : モデル 4 の近似 (6.7.2 節)

この章で過大発散のための方法として、6.6 節で述べたベータ 2 項モデル (手法 3) が、6.4 節のウィリアムの方法 (手法 1) に基づく形の手順に比べて柔軟性に乏しいことが示され、そのために、一般的な使用に対して薦めることができない。事例 6.6 で示したように、観察された割合が相当ぶれているような 2 値のお観察データ数であっても、6.5 節で述べた過大発散のための簡単な調整法は、込み入ったウィリアムの方法を使って得られるとさほど変わらない結果をを導くことができる。しかしながら、ウィリアム

の方法は、標準誤差の補正が直接得ることができ、 $n_i$  がすべて等しい場合に 6.5 節の方法と同じ結果を与えるという利点をもっており、この方法は、ルーチンのように使うことが推奨される。

We have seen that one possible explanation for overdispersion is that there is variation in the response probabilities for different batches of identically treated experimental units. As noted in Section 6.1.1, this variation could be attributed to relevant explanatory variables not having been recorded, or to the inclusion in the model of certain explanatory variables that have not been adequately measured or controlled. This suggests that overdispersion might be accommodated by including what is termed a *random effect* in the model. Since models with random effects are useful in other settings, they are considered in detail in Chapter 8, and we return to modelling overdispersion in Section 8.6 of that chapter.

過大発散についての可能な説明のひとつが、同一の処置群の異なるバッチでの反応確率の中での変動があることを見てきた。6.1.1 節で示したように、この変動は、記録されていない関連する説明変数に起因すると考えられか、あるいは、モデルの中の変数が適切に測定されていないかコントロールされていないときであろう。これは、過大発散が、モデルの中のランダム効果と呼ばれるものを含むことにより説明されるかもしれない。ランダム効果を含むモデルが、他の場面で有用であるので、第 8 章で詳細に検討され、8.6 節で過大発散のモデル構築にもどる。

#### 高橋のコメント

ランダム効果モデルによる litter 効果の調整法は、各群内で、平均的な反応よりも大きいか小さいかによって平均値に回帰するように調整がなされている。これは、ウイリアムの方法で、litter サイズが大きい時に重みを小さくする方法とか異なる。ランダム効果モデルは、litter 間の変動に正規分布を仮定していることもあり、この問題に対しては、ウイリアムの方法が適切と思われる。

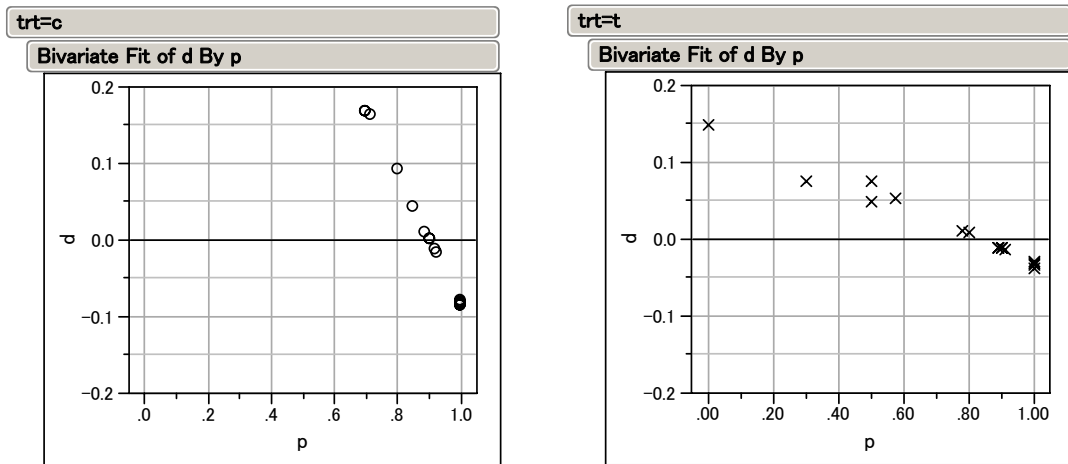


図 8.4 ランダム効果モデルによる調整法

各 litter の反応の平均からのずれの大きさに比例した推定値の調整,  $d = \hat{p} - p$

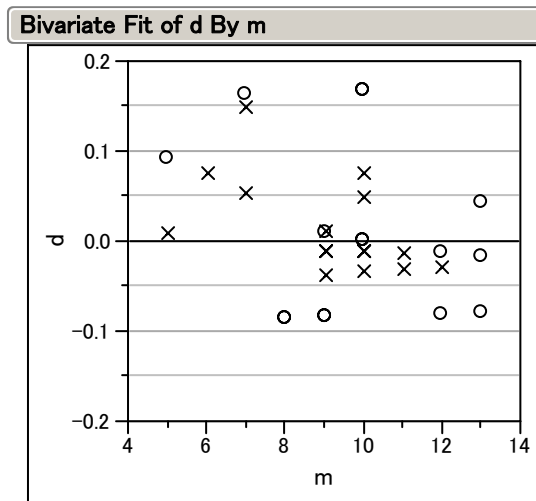


図 8.5 ランダム効果モデルでの Litter サイズに対する調整量

各 litter サイズについて負の相関があるように見受けられるが, litter サイズが小さいときには反応の平均からのずれが大きくなっている. これは, litter サイズが大きい場合に, その影響を弱めようとするウィリアムの方法とは逆である.