

スパースな TK データの統計解析
第 5 回・高橋セミナー

2000 年 10 月 21 日

高橋 行雄

ファイル名：文書 4

最終 保存 日：2000 年 10 月 21 日/0 時 4 分

最終印刷日時：2005 年 10 月 6 日/20 時 38 分

表紙裏

改訂の記録

2000年10月19日，新規作成

高橋 行雄

ファイル名：非線型共分散分析.doc

目 次

1	はじめに	1
2	ランダム係数モデル	5
2.1	心不全ブタの事例	5
2.2	単位用量当りの血圧の降下量	6
2.3	ランダム係数モデルによる傾き b_1 の群間比較	7
3	TK でのスパースな薬物濃度測定	11
3.1	データ	11
3.2	データをプールした解析	12
3.3	2 個体をまとめた非線型共分散分析	13
3.4	16 個体を全部用いた非線型共分散分析	16
4	JMP による実習	17
4.1	ランダム係数モデル	17
4.2	非線型 JMP 実習 2	23
4.3	16 個体の非線型共分散分析	29

図表目次

表 2.1	心不全ブタに対する血圧下降作用表	5
表 2.2	各個体ごとの回帰係数の推定値	7
表 2.3	JMP によるランダム係数モデルによる解析結果	9
表 2.4	Excel による回帰係数の計算	9
表 2.5	ランダム係数モデルによる各群の切片と傾きの推定値	10
表 2.6	SAS の MIEXD プロシジャによる検証を兼ねた群間の検定	10
表 3.1	ラットに X 薬を単回投与した後の薬物濃度	11
表 3.2	パラメータの推定結果	13
表 3.3	JMP による計算結果	14
表 3.4	Excel による AUC の計算	16
図 2.1	個体ごとの回帰直線の当てはめ	6
図 2.2	血圧下降の比較、Oneway Analysis of b_1 By DRUG	7
図 3.1	投与量別の個体ごとの薬物濃度	11
図 3.2	用量ごとの平均薬物濃度	12
図 3.3	1 コンパートメントモデルによる薬物濃度の推定	13
図 3.4	ID=1、5、11、15 の薬物濃度	14
図 3.5	薬物濃度推定曲線	15
表示 4.1	データ	17
表示 4.2	Fit X by X	17
表示 4.3	グループ ID の指定	18
表示 4.1	B 群での回帰直線の当てはめ	18
表示 4.1	回帰係数	19
表示 4.1	Fit Y by X による傾きの群間比較	19
表示 4.1	ダネットの多重比較	20
表示 4.1	ランダム係数モデル	20
表示 4.1	ランダム係数モデル、分散分析表	21
表示 4.1	交互作用の表示	21
表示 4.1	ランダム係数の推定値	22
表示 4.1	TK のデータ	23

表示 4.1	群ごとの延べ例数での非線型回帰.....	23
表示 4.1	D1 群の結果	24
表示 4.1	D2 群の結果	24
表示 4.1	推定曲線のグラフ用のデータ	25
表示 4.1	計算式	25
表示 4.1	2 個体同時推定の結果	26
表示 4.1	推定曲線の算出式.....	26
表示 4.1	オーバーレイプロットのための準備	27
表示 4.1	オーバーレイプロット	27
表示 4.1	作成途中	28
表示 4.1	16 個体の解析のためのダミー変数	29
表示 4.1	推定結果を JMP テーブルへの書出し.....	29

1 はじめに

医薬安全研で繰り返し繰り返し質疑応答されているが、なかなか統計家と実験研究者との議論が噛み合わないように思うのは、私（高橋）だけであろうか。私なりに考えたのは、実験研究者は、仮説検定論の枠にしばられ、常にそこに回帰するように思われる。統計家が、何度も統計モデルを用いた解決策を提示しても、なかなか実験研究者に受け入れてもらえない。こうのように言ってしまうと、何時までも平行線のままのように思われる。

小動物 生・死 のような 2 値データから薬物の 50%致死量 LD_{50} を推定するために、プロビット法が実験研究者と統計家により開発され、これらは生物検定法として応用統計学の一分野として認知されてきた。2 値データのデータ解析は、さらに医学研究の分野でロジスティック回帰に発展し、最近では多くの統計パッケージで手軽に計算できるようになってきた。

2 値データに対する生物検定法は、「検定法」というものの、いわゆる有意差検定ではなく、統計モデルによる実験データの解析法の集大成であった。過去形で書いたのは、現在の実験研究者たちから「生物検定法」は忘れ去られてしまっているからである。これまで、日本でも世界でも市販されている何冊かの生物統計分野の教科書を紐解いてみたが、統計モデルをベースにした実験データの解析に言及しているものは、極めてまれである。ほとんどが、有意差検定、単回帰分析がベースになっている。

生物検定法は、考え方としては確立はしたものの、反復計算を前提にする最尤法がベースにあり、実験研究者が実際に応用しようと思っても、計算が必要になった場合に、そのつど大型コンピュータとコンピュータプログラムの力をつど借りられない限り計算は困難であった。そのために、比較的容易に統計処理ができる有意差検定が汎用されるようになったのである。

話を元に戻すと、実験研究者自身が、有意差検定のみならず、統計モデルを用いた実験データの解析を物にしない限り、いくら統計家に質問をしても問題の解決にはならない。

今回取り上げるスパースなTK¹ データの問題は、1994年の医薬安全研でシンポジウムとして取り上げられたテーマである。私もシンポジストとして参加したが、私に与えられ課題に対して自分自身で満足できる結果でなかったと思いつけてきた。この問題は、ヒトのスパースな薬物濃度から、母集団のPKパラメータを推定し、様々に応用しようとしているポピュレーションPK/PDの問題と同じである。

PK/PDの実験データの解析は、本質的に非線型回帰の問題であり、統計の問題としてよりは、個別の学問分野でのデータ解析の課題として取り扱われてきた。過去の生物検定法の研究者たちの著書からも、この問題は提起されていたことは窺われるが、反復計算を伴う現在でも厄介な非線型モデルを前提となり、生物検定法の枠外として取り扱われてきた。

薬物受容体モデルの研究のために、試験管内で実験動物から摘出した平滑筋の収縮試験が広く行われるようになってきた。このデータ解析の課題は、生物検定法のテーマであった用量反応の問題であるにもかかわらず、医薬安全研でも実験研究者からは、有意差検定の課題として提起されてきた。

第4回目の高橋セミナーで、平滑筋の収縮試験データを非線型のE_{max}モデルにより50%反応量を推定する課題を取り上げ、JMPで手軽に非線型モデルを取り扱えることを解説し、実習もしてきた。今回は、これを少し拡張することによって、スパースなTKデータから個々の動物の薬物濃度曲線を推定することが可能であることを解説し、実習を行う。

スパースな薬物濃度データより、群間の比較も行いたいであるが、この課題のためには、非線型混合モデルを前提にする必用があり、残念ながらJMPでは、まだサポートされていないので、機会を改めて紹介したい。

ダミー変数を回帰モデルに含めることにより、Excelによっても共分散分析が行え、投与前値を共変量とし、さらに群間比較が容易に行えことを医薬安全研でも何回か紹介

¹TK：トキシコキネティクス、反復投与による毒性試験で、試験薬が動物の血液中にどの程度入っているか確認することが必要になった。しかし、小動物の場合、血液量の少ないために、1匹からスパースな時点からしか採血できない。そのために、1用量ごと時点ごとに平均を計算し、薬物濃度プロファイルを推定している。

してきた。これと同じように、各個体をダミー変数として非線型回帰モデルに含めることにより、各個体の薬物濃度を推定することが可能である。

いきなり非線形の問題に入る前に、線形のランダム係数モデルで、練習をしておくことは、問題の本質を理解するために不可欠である。

2 ランダム係数モデル

2.1 心不全ブタの事例

経時データの解析事例としてこれまでの医薬安全研で使ってきた事例である。心不全ブタにおける A 薬と B 薬の降圧効果を持続点滴増量法による用量反応を比較するのが実験目的である。実験は、心不全ブタ 18 匹を溶媒、A 薬、および B 薬に群分けをし、持続点滴増量法により投与する。始めの 30 分間は 1 mg/kg/min を投与し 15 分目と 30 分に血圧を測定する。次の 30 分間は 3 mg/kg/min を投与し 45 分目と 60 分に血圧を測定し、更に 10 mg/kg/min に増量し、75 分と 90 分に血圧を測定する。血圧の下降は、これまでの実験結果より 15 分目には定常となることが経験的に知られているとしよう。さらに、持ち越し効果は、投与量を 3 倍に増量した場合には、その効果に比べて相対的に小さく誤差程度と見なせるとしよう。時点間の相関は、0.8 前後で、複合対称 (Compound Symmetry) であることも知られていたとしよう。

得られた経時データを表 2.1 に示す。A 薬は、1 mg/kg/min, 3 mg/kg/min まで用量の増加を反映して血圧の下降しているが、10 mg/kg/min では、更なる下降には陰りが見えて

表2.1 心不全ブタに対する血圧下降作用表

処置	個体番号	0分 投与前	15分	30分	45分	60分	75分	90分
			投与量：1 1 mg/kg/min		投与量：2 3 mg/kg/min		投与量：3 10 mg/kg/min	
溶媒	1	110	107	105	108	105	107	110
	2	100	100	100	100	102	100	102
	3	107	108	108	107	106	106	106
	4	97	97	100	97	98	100	97
	5	108	105	105	105	108	105	106
	6	87	87	90	86	88	85	86
A 薬	7	108	105	105	100	100	103	100
	8	99	95	93	93	90	92	91
	9	117	116	116	113	111	105	104
	10	112	106	106	102	102	99	100
	11	112	112	110	100	100	100	96
	12	95	93	93	91	88	88	85
B 薬	13	122	125	125	117	120	115	125
	14	107	105	110	108	108	106	110
	15	97	98	100	98	99	90	88
	16	100	100	98	102	98	94	93
	17	112	109	100	100	109	103	110
	18	91	90	88	87	85	83	82

単位：血圧(mmHg)

いるようである。B薬は、10 mg/kg/minからはっきりとした下降が観察されている。投与後30分間の血圧の戻りは、A薬では戻りが遅いが、B薬では、血圧が低下している時間がA薬に比べ短いこと、血圧の絶対値が高いことを無視すれば、血圧の戻りが速やかである。溶媒群は、ほぼ一定の血圧で推移している。

2.2 単位用量当りの血圧の降下量

時間経過を無視して各個体ごとの6個のデータに用量反応直線を引いてみると、次のようになる。

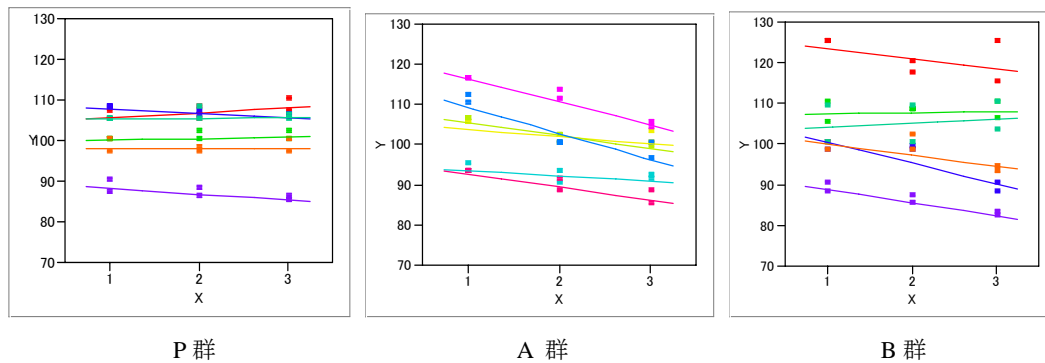


図 2.1 個体ごとの回帰直線の当てはめ

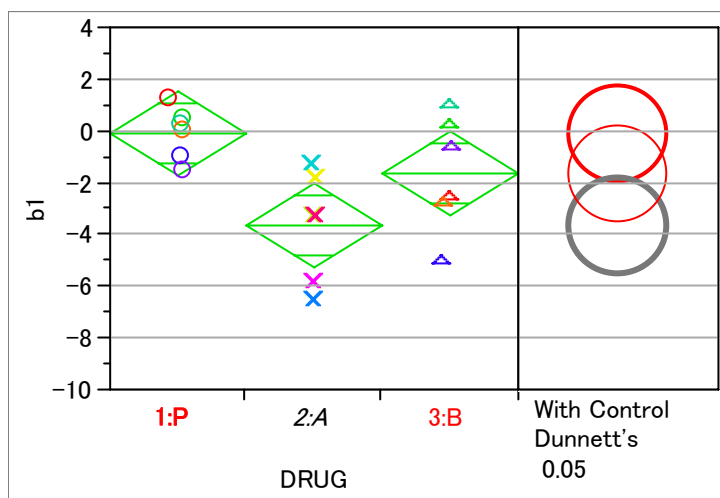
各薬物の用量反応の強さを計量するために、

$$y = b_0 + b_1 x$$

各個体の用量反応の強さとして傾き b_1 を取るのが妥当であろう。切片 b_0 は、用量 0 mg/kgでの反応を個体の反応の推定値となり、動物に由来する個体差を示す値と考えられる。薬剤群間の用量反応の比較のためには、各群ごとにこの傾きを反応変数として群間比較を行えばよい。「傾き」は、単位用量当りの血圧の降下量を意味する。

表 2.2 各個体ごとの回係数の推定値

ID	Drug	b_0	b_1
1	1:P	104.50	1.25
2	1:P	99.67	0.50
3	1:P	108.83	-1.00
4	1:P	98.17	0.00
5	1:P	105.17	0.25
6	1:P	90.00	-1.50
7	2:A	105.67	-1.75
8	2:A	94.83	-1.25
9	2:A	122.33	-5.75
10	2:A	109.00	-3.25
11	2:A	116.00	-6.50
12	2:A	96.17	-3.25
13	3:B	126.17	-2.50
14	3:B	107.33	0.25
15	3:B	105.50	-5.00
16	3:B	103.00	-2.75
17	3:B	103.17	1.00
18	3:B	103.55	-0.58



Level	Number	Mean	Std Error	Lower 95%	Upper 95%
1:P	6	-0.08333	0.76166	-1.7068	1.5401
2:A	6	-3.62500	0.76166	-5.2484	-2.0016
3:B	6	-1.59717	0.76166	-3.2206	0.0263

図 2.2 血圧下降の比較、Oneway Analysis of b_1 By DRUG

2.3 ランダム係数モデルによる傾き b_1 の群間比較

表 2.2 の回帰係数は、個体ごとに単回帰分析を行ってもよいのであるが、ダミー変数を使って同時に推定することができる。この方法は、傾きをランダムとし、群間の比

較を行うランダム係数モデルのための準備ともいえる。18 個体に対してダミー変数は 18 用意し、さらに、このダミー変数と用量の関を用意する。JMPのスク립トは、

```
Fit Model( Y( :Y),
           Effects( :ID, :X, :ID * :X),
           Personality(Standard Least Squares),
           Run Model ( :Y << {Expanded Estimates(1)} ))
```

であり、これにより推定された係数をExceに掃出して、整理したのが実は 表 2.2 である。

従来の線形モデルでは、このように係数を求めて、それを用いて再度群間比較を行うといった手順で、このような問題に対応していた。これをまとめて1度に行うためには、個体、および、個体と用量の交互作用をランダム変量とした線形混モデルが必要である。次に、JMP のスク립トを示す。

```
Fit Model( Y( :Y),
           Effects( :ID & Random,
                   :G,
                   :X,
                   :X * :ID & Random,
                   :G * :X ),
           Personality(Standard Least Squares),
           Run Model ( :Y << {Expanded Estimates(1), Interaction Plots(1)} ))
```

ランダム係数モデルによって得られた傾きと個別に係数を求めて平均したものを比較するとほぼ一致することがわかる。

表 2.3 JMP によるランダム係数モデルによる解析結果

Effect Tests							
Source	Nparm	DF	DFDen	SS	F Ratio	Prob > F	
ID&Random	18	17	17	7921.13	85.58	<.0001	Shrunk
G	2	2	68	0.81	0.07	0.9283	
X	1	1	17	102.41	18.81	0.0004	
X*ID&Random	18	17	68	129.25	1.39	0.1661	Shrunk
G*X	2	2	68	58.49	5.37	0.0068	

Tests on Random effects refer to shrunken predictors rather than traditional estimates.

Expanded Estimates		Nominal factors expanded to all levels		
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	104.87963	2.391898	43.85	<.0001
ID[1]	6.04874	3.926478	1.54	0.1281
ID[2]	-0.21995	3.926478	-0.06	0.9555
:	:			
ID[18]	-16.16666	3.926478	-4.12	0.0001
G[1]	-0.15740	3.143248	-0.05	0.9602
G[2]	-0.96296	3.143248	-0.31	0.7603
G[3]	1.12037	3.143248	0.36	0.7226
X	-1.91666	0.44192	-4.34	<.0001
(X-2)*ID[1]	0.81706	1.026695	0.80	0.4289
(X-2)*ID[2]	0.35746	1.026695	0.35	0.7288
:	:			
(X-2)*ID[18]	-0.74046	1.026695	-0.72	0.4732
G[1]*(X-2)	1.83333	0.624969	2.93	0.0046
G[2]*(X-2)	-1.70833	0.624969	-2.73	0.0080
G[3]*X	-0.12500	0.624969	-0.20	0.8421

表 2.4 Excel による回帰係数の計算

	bi	Int, X	推定値
Intercept	104.8796		
ID[1]	6.0487	104.8796	109.2943
ID[2]	-0.2200	104.8796	103.9448
ID[18]	-16.1667	104.8796	90.1939
G[1]	-0.1574	104.8796	101.0556
G[2]	-0.9630	104.8796	107.3333
G[3]	1.1204	104.8796	106.2500
X	-1.9167		
(X-2)*ID[1]	0.8171	-1.9167	-1.0996
(X-2)*ID[2]	0.3575	-1.9167	-1.5592
(X-2)*ID[18]	-0.7405	-1.9167	-2.6571
G[1]*(X-2)	1.8333	-1.9167	-0.0833
G[2]*(X-2)	-1.7083	-1.9167	-3.6250
G[3]*X	-0.1250	-1.9167	-2.0417

表 2.5 ランダム係数モデルによる各群の切片と傾きの推定値

	b0	b1	G[1] - G[i]	G[2] - G[i]
G[1]	101.06	-0.08	0.00	-3.54
G[2]	107.33	-3.63	3.54	0.00
G[3]	106.25	-2.04	1.96	-1.58

表 2.6 SAS の MIEXD プロシジャによる検証を兼ねた群間の検定

Parameter	Estimate	SE	DF	t	Pr > t	Alpha	Lower	Upper
Slope (P - A)	3.5417	1.0622	15.8	3.33	0.0043	0.05	1.2870	5.7963
Slope (P - B)	1.9583	1.0622	15.8	1.84	0.0841	0.05	-0.2963	4.2130
Slope (A - B)	-1.5833	1.0622	15.8	-1.49	0.1558	0.05	-3.8380	0.6713

3 TK でのスパースな薬物濃度測定

3.1 データ

表 3.1 ラットに X 薬を単回投与した後の薬物濃度

用量	ID	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	12 時間	24 時間
D1	1	0.629	.	2.038	.	1.28	.
	2	0.572	.	2.431	.	1.346	.
	3	0.366	.	1.733	.	1.386	.
	4	0.718	.	4.979	.	3.611	.
	5	.	1.207	.	1.377	.	0.112
	6	.	0.639	.	1.786	.	0.288
	7	.	0.675	.	1.088	.	0.277
	8	.	0.861	.	2.786	.	0.269
D2	11	0.657	.	6.012	.	2.495	.
	12	0.875	.	4.125	.	2.689	.
	13	0.614	.	6.257	.	1.965	.
	14	0.902	.	5.356	.	3.902	.
	15	.	1.689	.	3.695	.	0.689
	16	.	1.515	.	3.516	.	0.918
	17	.	2.267	.	4.074	.	0.627
	18	.	1.706	.	3.927	.	0.937

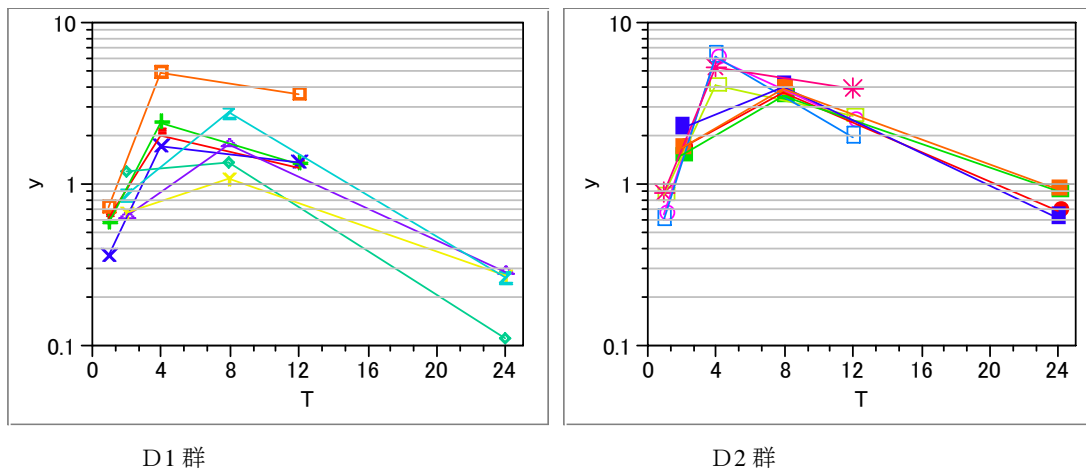
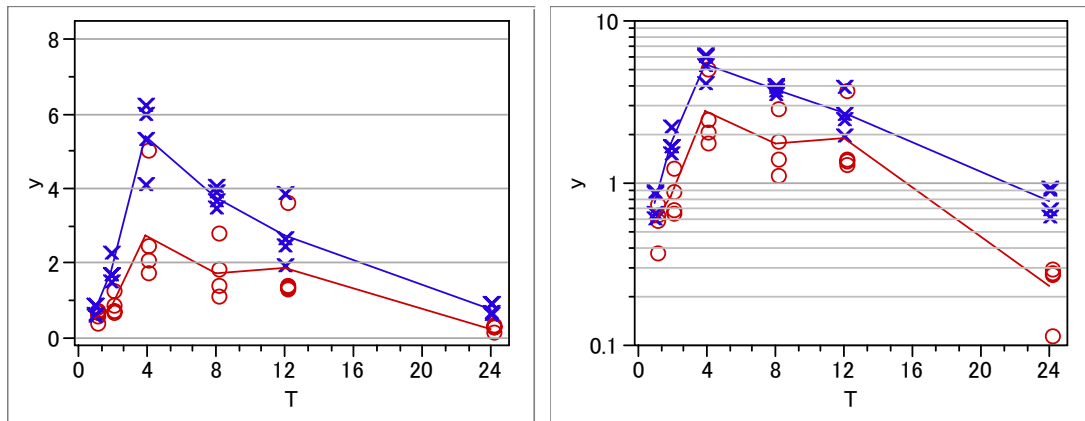


図 3.1 投与量別の個体ごとの薬物濃度

個体ごとに線で薬物濃度曲線を結んだ結果を 図 3.1 に示す。



○ : D1 群、 × : D2 群

生データの平均

常用対数での表示、算術平均での表示

図 3.2 用量ごとの平均薬物濃度

個体の対応を無視し、各時点ごとに別々の個体からデータが得られたとした場合の平均薬物濃度を ○ :

D1 群、 × : D2 群

生データの平均

常用対数での表示、算術平均での表示

図 3.2 に示す。低用量群D1 の 8 時間目が、4 時間目および 12 時間目に比べて落ち込んでいる。これは、2、8、24 時間目に測定が行われた 4 匹の薬物濃度が、1、4、12 時間目の測定群に比べて相対的に薬物濃度が引低いためと思われる。

3.2 データをプールした解析

コンパートメントモデルを用いてスムーズな薬物濃度曲線を、投与群ごとに求めてみよう。JMP の非線型モデルで用いたスクリプトを次に示す。

```
Parameter({ A = 11.4257,
            alpha = 0.33527,
            beta = 0.13782,
            T_Lag = 0.8238},
            A * (- Exp(-(alpha * ( T - T_Lag))) + Exp(-(beta * ( T - T_Lag)))) )
```

表 3.2 パラメータの推定結果

Parameter	D1		D2	
	Estimate	ApproxStdErr	Estimate	ApproxStdErr
A	14.3280	118.2590	14.6239	14.2777
α	0.2488	0.5012	0.3556	0.1794
β	0.1562	0.2978	0.1408	0.0655
T_Lag	0.6944	0.4369	0.8719	0.1420

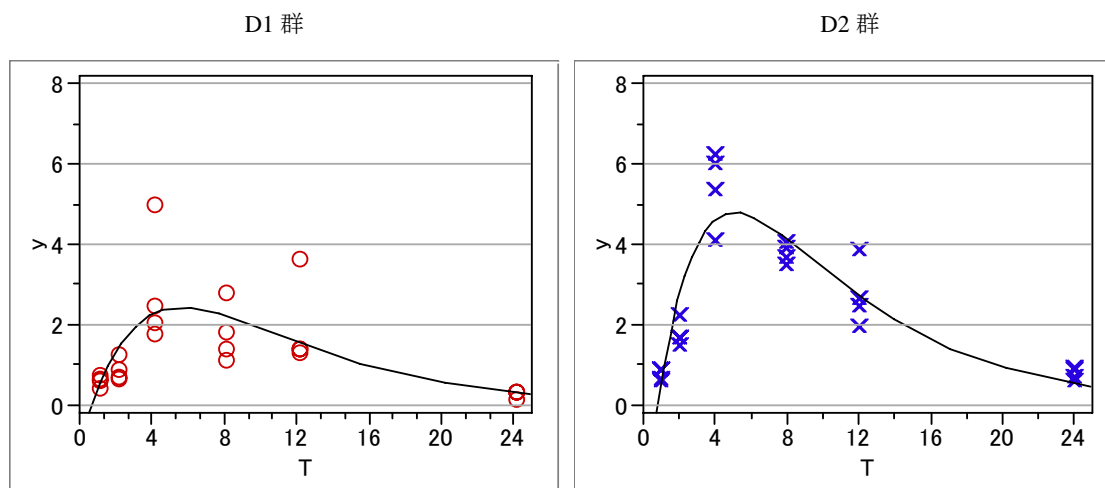


図 3.3 1 コンパートメントモデルによる薬物濃度の推定

3.3 2 個体をまとめた非線型共分散分析

D1 群のID=1 とID=5 の 2 匹を取り出したのが 図 3.4 である。この 2 匹にパラメータ α 、および β を共通とし、パラメータ A が異なるコンパートメントモデルを当てはめてみる。これは、2 匹に共通な傾きを持つ平行な直線を当てはめることを考えたばあいには、線形モデルにおける共分散分析になる、とおなじ考え方を非線型モデルに応用するのである。 α も β も両方、あるいは片方を 2 匹で異なるモデルとすることも可能であるが、手始めに、薬物濃度がピークとなる時間が一定と仮定しよう。この場合は、 α も β 共通、 A が異なるとする場合に対応する。

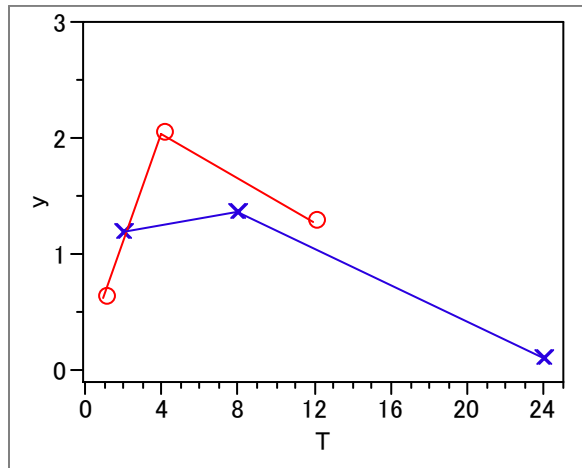


図 3.4 ID=1、5、11、15 の薬物濃度

○ : ID=1、× : ID=5

低用量群についての 2 個体の推定するためにダミー変数 a_5 を非線型モデルに組み込む。
JMPのスク립トを次に示す。

```

Parameter({ A = 16.29,
            alpha = 0.2603,
            beta = 0.1799,
            _Lag = 0.791,
            b5 = -3.1197},
(A + b5 * a5) * ( - Exp(-(alpha * ( T - T_Lag)))
                  Exp(-( beta * ( T - T_Lag))) ) )

```

表 3.3 JMPによる計算結果

Parameter	Estimate	ApproxStdErr
<i>A</i>	7.4542	11.7089
<i>alpha</i>	0.3213	0.2236
<i>beta</i>	0.1453	0.0887
<i>T_Lag</i>	0.4247	0.2271
<i>b5</i>	-1.6119	2.6577

得られた表 3.3 の結果から、次に示すように 2 個体分の薬物濃度を同時に推定する非線型モデル式が得られる。

$$y_i = (7.4542 + (-1.6119 \cdot a_5)) \cdot (-e^{-0.3213 \cdot (t_i - 0.4247)} + e^{-0.1453 \cdot (t_i - 0.4274)})$$

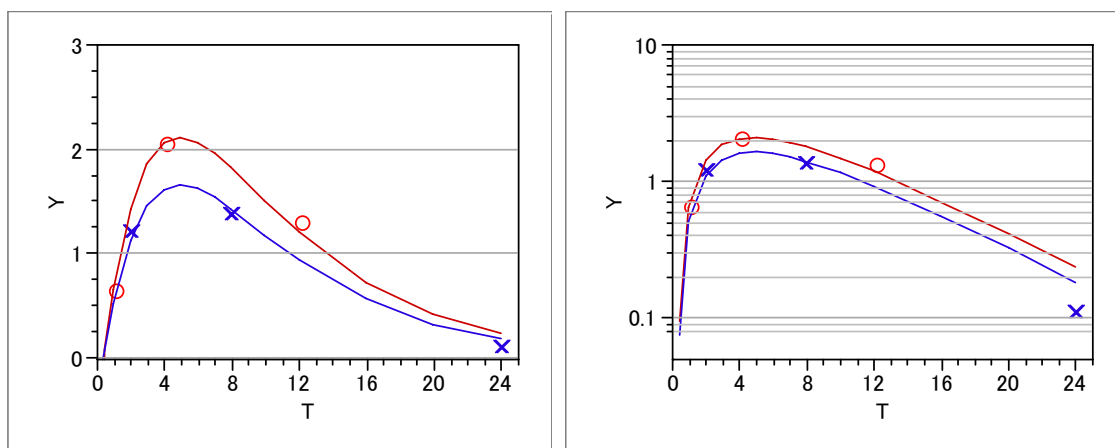


図 3.5 薬物濃度推定曲線

3.4 16 個体を全部用いた非線型共分散分析

3.3節の2 個体をまとめた非線型共分散分析を拡張して 16 個体全部を用いてパラメータを推定し、さらに個体ごとのAUCを計算したのが、表 3.4 である。

表 3.4 Excel による AUC の計算

	A	B	C	D	E
		推定値	SE		AUC
1	A	16.31	66.13		
2	alpha	0.18	0.13		
3	beta	0.26	0.20		
4	T_Lag	0.79	0.08		
5	b0	0.00			27.96 D1
6	b2	2.39	10.76		32.06 D1
7	b3	-1.53	7.76		25.34 D1
8	b4	24.64	99.88		70.19 D1
9	b5	-3.56	15.33		21.86 D1
10	b6	-3.10	13.60		22.63 D1
11	b7	-7.14	29.42		15.71 D1
12	b8	3.67	15.43		34.25 D1
13	b9	26.52	107.47		73.40
14	b10	16.76	68.04		56.69
15	b11	26.02	105.47		72.55
16	b12	27.89	113.04		75.76
17	b13	12.43	50.25		49.26
18	b14	10.86	43.97		46.57
19	b15	16.79	67.79		56.73
20	b16	14.03	56.71		52.01
21					
22		AUC=(B\$2+B7)*((B\$4-B\$3)/(B\$3*B\$5))			

4 JMPによる実習

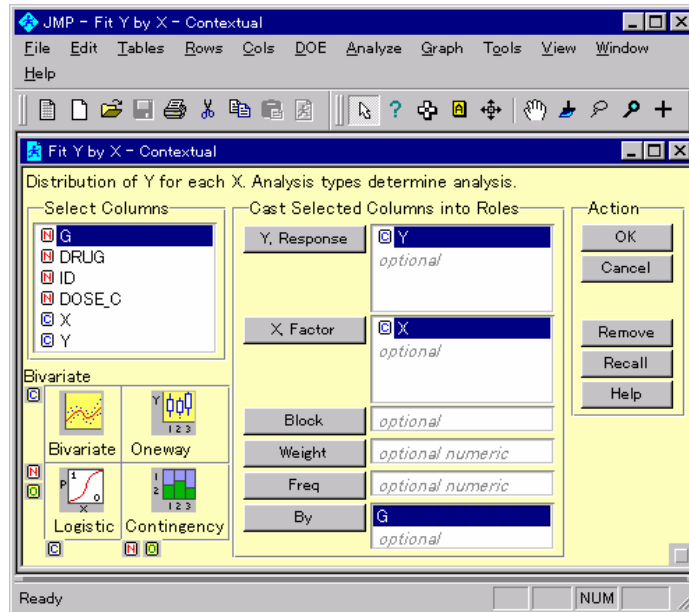
4.1 ランダム係数モデル

表示 4.1 データ

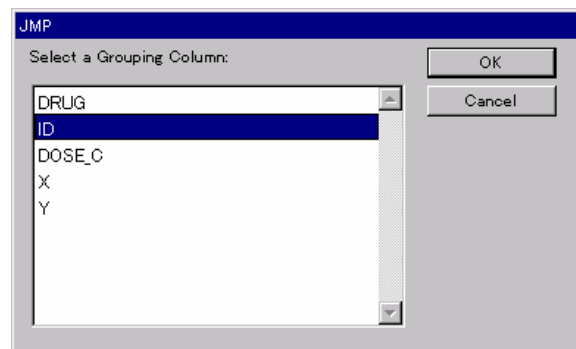
The screenshot shows the JMP software window titled "JMP - Tab_Pig_G_ID_T_Y". The main data table is displayed with the following columns: G, DRUG, ID, DOSE_C, X, and Y. The data is organized into 24 rows, with each row starting with a small colored square icon. The sidebar on the left shows the column list: G, DRUG, ID, DOSE_C, X, and Y. The row list shows "All Rows" as 108, and "Selected", "Excluded", "Hidden", and "Labelled" as 0.

	G	DRUG	ID	DOSE_C	X	Y
5	1	P	1	D3	3	107
6	1	P	1	D3	3	110
7	1	P	2	D1	1	100
8	1	P	2	D1	1	100
9	1	P	2	D2	2	100
10	1	P	2	D2	2	102
11	1	P	2	D3	3	100
12	1	P	2	D3	3	102
13	1	P	3	D1	1	108
14	1	P	3	D1	1	108
15	1	P	3	D2	2	107
16	1	P	3	D2	2	106
17	1	P	3	D3	3	106
18	1	P	3	D3	3	106
19	1	P	4	D1	1	97
20	1	P	4	D1	1	100
21	1	P	4	D2	2	97
22	1	P	4	D2	2	98
23	1	P	4	D3	3	100
24	1	P	4	D3	3	97

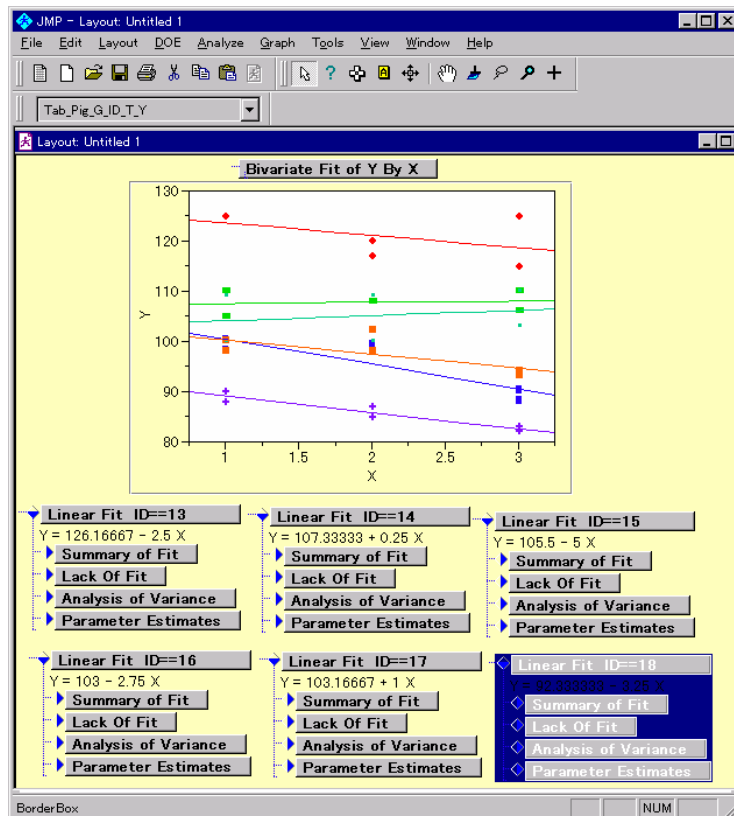
表示 4.2 Fit X by X



表示 4.3 グループ ID の指定



表示 4.4 B 群での回帰直線の当てはめ

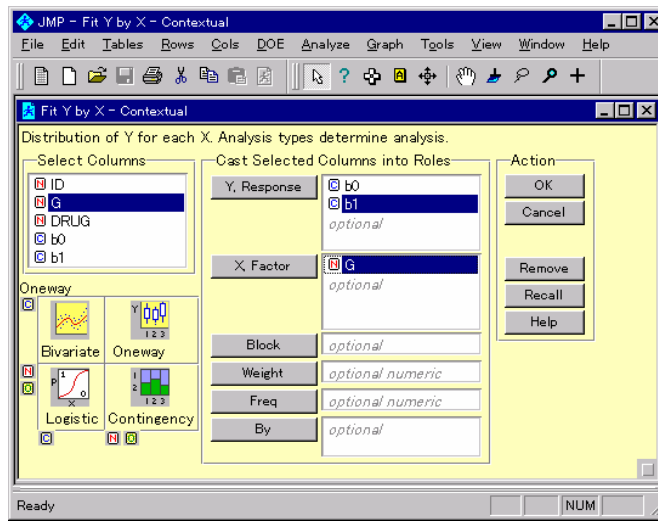


表示 4.5 回帰係数

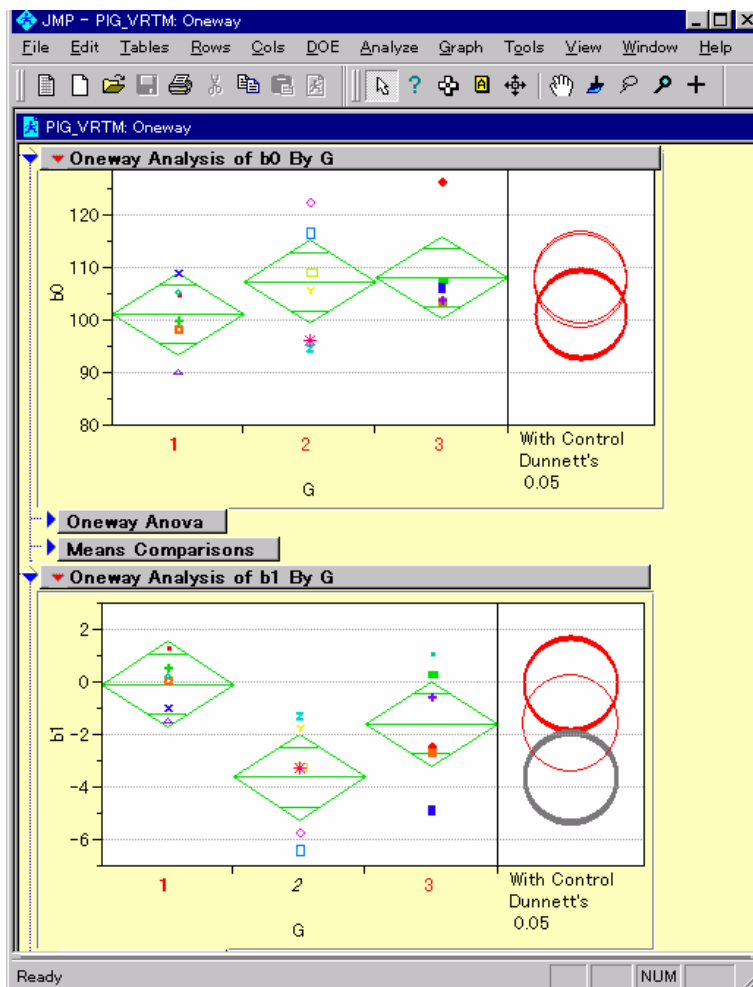
The screenshot shows a data table with the following columns: ID, G, DRUG, b0, and b1. The data is as follows:

ID	G	DRUG	b0	b1
1	1	P	104.50	1.25
2	2	P	99.67	0.50
3	3	P	108.83	-1.00
4	4	P	98.17	0.00
5	5	P	105.17	0.25
6	6	P	90.00	-1.50
7	7	2 A	105.67	-1.75
8	8	2 A	94.83	-1.25
9	9	2 A	122.33	-5.75
10	10	2 A	109.00	-3.25
11	11	2 A	116.00	-6.50
12	12	2 A	96.17	-3.25
13	13	3 B	126.17	-2.50
14	14	3 B	107.33	0.25
15	15	3 B	105.50	-5.00
16	16	3 B	103.00	-2.75
17	17	3 B	103.17	1.00
18	18	3 B	103.55	-0.58

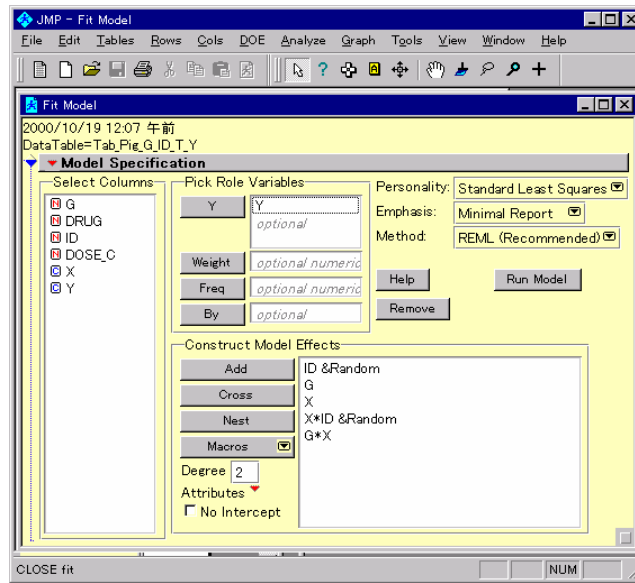
表示 4.6 Fit Y by X による傾きの群間比較



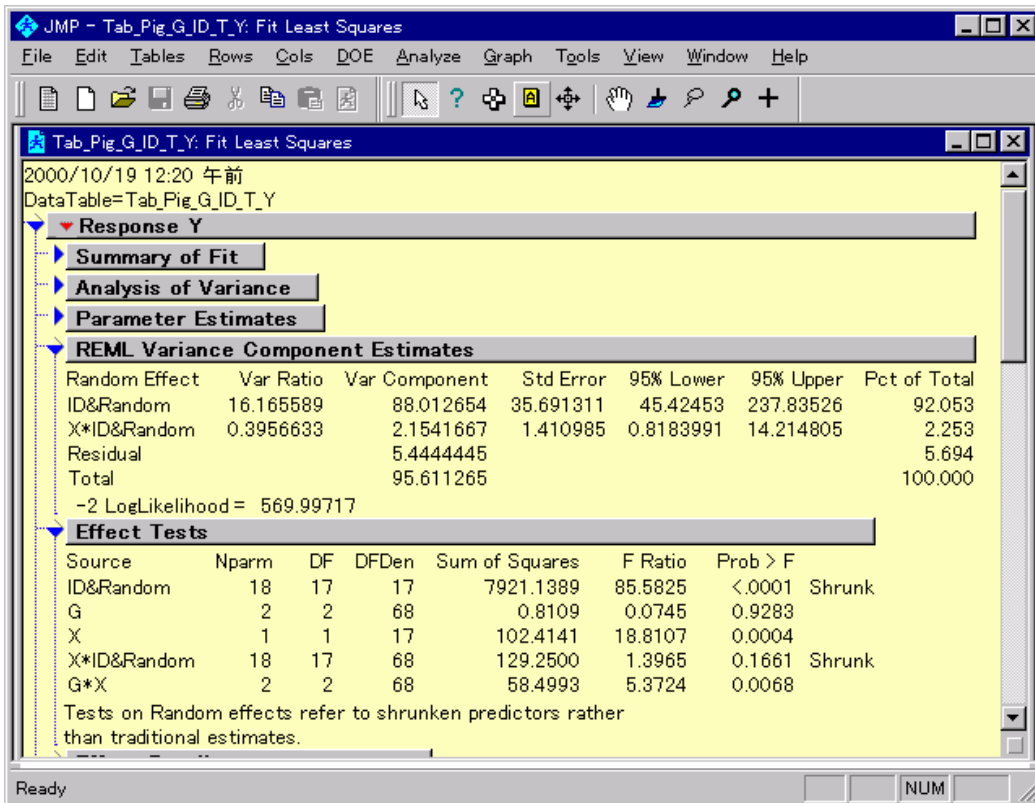
表示 4.7 ダネットの多重比較



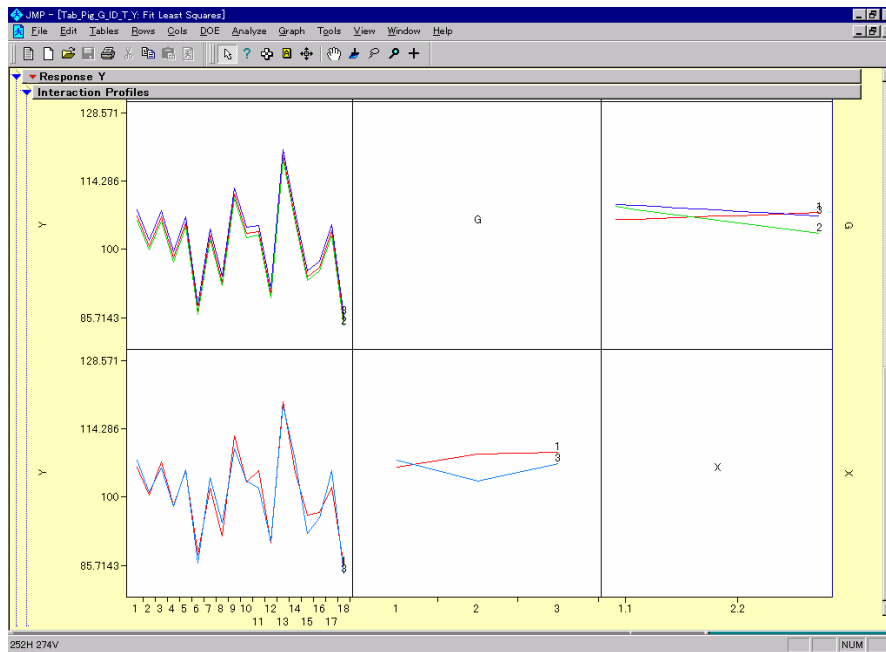
表示 4.8 ランダム係数モデル



表示 4.9 ランダム係数モデル、分散分析表



表示 4.10 交互作用の表示



表示 4.11 ランダム係数の推定値

JMP - Tab_Pig_G_ID_T_Y: Fit Least Squares

File Edit Tables Rows Cols DOE Analyze Graph Tools View Window Help

Tab_Pig_G_ID_T_Y: Fit Least Squares

Response Y

Expanded Estimates

Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
X	-1.916667	0.44192	-4.34	<.0001
(X-2)*ID[1]	0.8170684	1.026695	0.80	0.4289
(X-2)*ID[2]	0.3574674	1.026695	0.35	0.7288
(X-2)*ID[3]	-0.561734	1.026695	-0.55	0.5861
(X-2)*ID[4]	0.0510668	1.026695	0.05	0.9605
(X-2)*ID[5]	0.2042671	1.026695	0.20	0.8429
(X-2)*ID[6]	-0.868135	1.026695	-0.85	0.4008
(X-2)*ID[7]	1.1490024	1.026695	1.12	0.2670
(X-2)*ID[8]	1.455403	1.026695	1.42	0.1609
(X-2)*ID[9]	-1.302203	1.026695	-1.27	0.2090
(X-2)*ID[10]	0.2298005	1.026695	0.22	0.8236
(X-2)*ID[11]	-1.761804	1.026695	-1.72	0.0907
(X-2)*ID[12]	0.2298005	1.026695	0.22	0.8236
(X-2)*ID[13]	-0.280867	1.026695	-0.27	0.7852
(X-2)*ID[14]	1.4043362	1.026695	1.37	0.1759
(X-2)*ID[15]	-1.81287	1.026695	-1.77	0.0819
(X-2)*ID[16]	-0.434068	1.026695	-0.42	0.6738
(X-2)*ID[17]	1.8639372	1.026695	1.82	0.0739
(X-2)*ID[18]	-0.740468	1.026695	-0.72	0.4732
G[1]*(X-2)	1.8333333	0.624969	2.93	0.0046
G[2]*(X-2)	-1.708333	0.624969	-2.73	0.0080
G[3]*X	-0.125	0.624969	-0.20	0.8421

Ready NUM

4.2 非線型 JMP 実習 2

表示 4.12 TK のデータ

	State	Dose	G	ID	TIME_C	T	y	Y_hat
○	1	D1	1	H01	1	1	0.629	0.381
○	2	D1	1	H04	4	4	2.038	3.436
○	3	D1	1	H12	12	12	1.280	2.179
○	4	D1	1	H01	2	1	0.572	0.381
○	5	D1	1	H04	4	4	2.431	3.436
○	6	D1	1	H12	12	12	1.346	2.179
○	7	D1	1	H01	1	1	0.366	0.381
○	8	D1	1	H04	4	4	1.733	3.436
○	9	D1	1	H12	12	12	1.386	2.179
○	10	D1	1	H01	1	1	0.718	0.381
○	11	D1	1	H04	4	4	4.979	3.436
○	12	D1	1	H12	12	12	3.611	2.179
○	13	D1	2	H02	2	2	1.207	2.014
○	14	D1	2	H08	8	8	1.377	3.219
○	15	D1	2	H24	24	24	0.112	0.464
○	16	D1	2	H02	2	2	0.639	2.014
○	17	D1	2	H08	8	8	1.786	3.219
○	18	D1	2	H24	24	24	0.288	0.464
○	19	D1	2	H02	2	2	0.675	2.014
○	20	D1	2	H08	8	8	1.088	3.219
○	21	D1	2	H24	24	24	0.277	0.464
○	22	D1	2	H02	2	2	0.861	2.014
○	23	D1	2	H08	8	8	2.786	3.219
○	24	D1	2	H24	24	24	0.269	0.464
×	25	D2	1	H01	1	1	0.657	0.381
×	26	D2	1	H04	4	4	6.012	3.436

表示 4.13 群ごとの延べ例数での非線型回帰

Fitting parameters in formula of Predictor column to Y column

Select Columns: Dose, G, ID, TIME_C, T, y, Y_hat

Cast Selected Columns into Roles:

- Y, Response: y
- X, Predictor: Y_hat
- Weight: optional numeric
- Freq: optional numeric
- Loss: optional numeric
- By: Dose (optional)

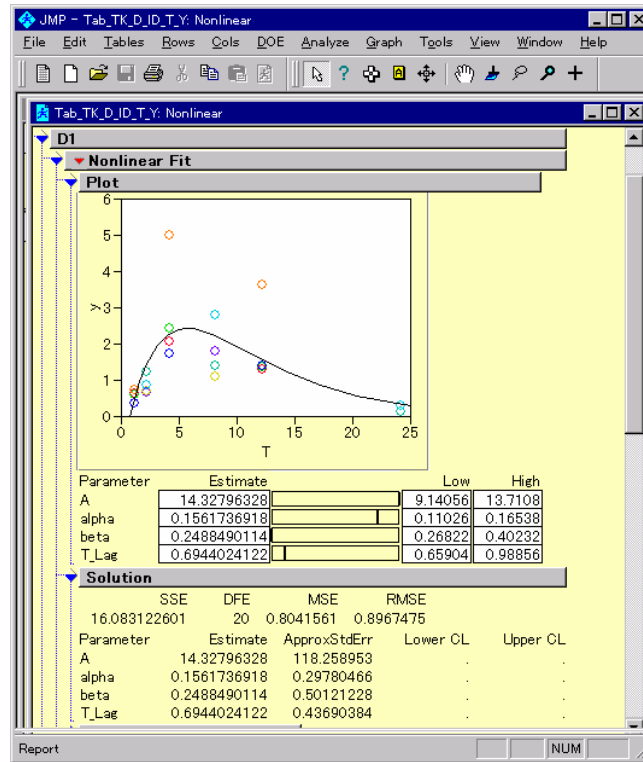
X Predictor column must have formula.

Formulas:

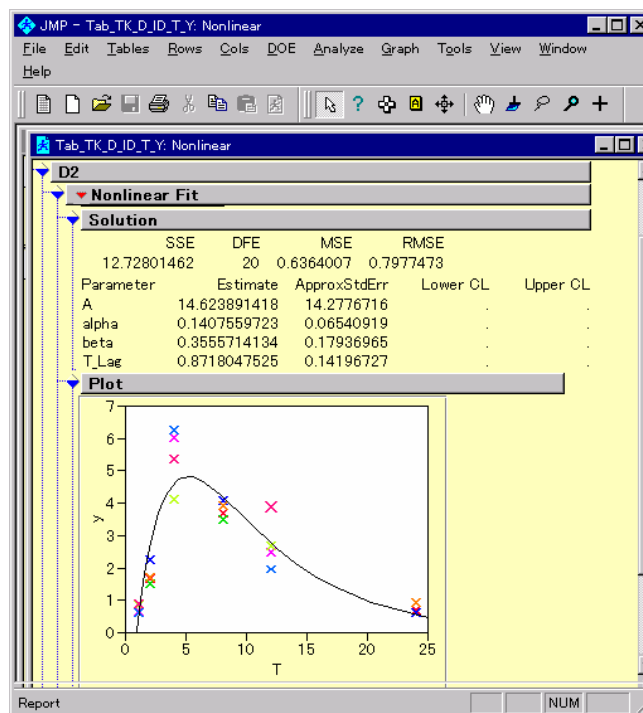
Predictor: $\text{Parameter}(A = 11.4257, \alpha = 0.13782, \beta = 0.33527, T_Lag = 0.8238), A * (\text{Exp}(-(\alpha * (:T - T_Lag))) - \text{Exp}(-(\beta * (:T - T_Lag))))$

Loss: The loss column does not have a formula. Edit this box to provide a formula

表示 4.14 D1 群の結果



表示 4.15 D2 群の結果



表示 4.16 推定曲線のグラフ用のデータ

	Dose	G	ID	a1	a5	T	y	Y_initial	\hat{y}
1	D1	1	1	1	0	1	0.629	0.26	0.660
2	D1	1	1	1	0	4	2.038	2.08	2.071
3	D1	1	1	1	0	12	1.28	1.29	1.206
4	D1	2	5	0	1	2	1.207	0.98	1.125
5	D1	2	5	0	1	8	1.377	1.58	1.431
6	D1	2	5	0	1	24	0.112	0.17	0.187
7		*	*	*	0	0	*	*	-0.615
8		*	*	*	0	0.5	*	*	0.097
9		*	*	*	0	2	*	*	1.436
10		*	*	*	0	3	*	*	1.869
11		*	*	*	0	5	*	*	2.121
12		*	*	*	0	6	*	*	2.073
13		*	*	*	0	7	*	*	1.966
14		*	*	*	0	8	*	*	1.826
15		*	*	*	0	10	*	*	1.511
16		*	*	*	0	14	*	*	0.942
17		*	*	*	0	20	*	*	0.420
18		*	*	*	0	24	*	*	0.239
19		*	*	*	1	0	*	*	-0.482
20		*	*	*	1	0.5	*	*	0.076
21		*	*	*	1	1	*	*	0.518
22		*	*	*	1	3	*	*	1.465
23		*	*	*	1	4	*	*	1.623
24		*	*	*	1	5	*	*	1.662
25		*	*	*	1	6	*	*	1.625
26		*	*	*	1	7	*	*	1.541
27		*	*	*	1	10	*	*	1.184
28		*	*	*	1	12	*	*	0.945
29		*	*	*	1	14	*	*	0.738
30		*	*	*	1	20	*	*	0.329

表示 4.17 計算式

Table Columns

- Dose
- G
- ID
- a1
- a5
- T
- y
- Y_initial
- \hat{y}

Functions (grouped)

- Row
- Numeric
- Transcendental
- Trigonometric
- Character
- Comparison
- Conditional
- Probability
- Statistical

OK

Cancel

Apply

Clear

Help

Ready

NUM

表示 4.18 2 個体同時推定の結果

The screenshot shows the 'Nonlinear Fit' dialog box in JMP. The 'Control Panel' section indicates that the fit has converged in the gradient. A table shows the convergence criteria:

Go	Criterion	Current	Stop Limit
Stop	Iteration	7	60
Step	Shortening	0	15
Reset	Obj Change	0.000006711	0.0000001
	Prm Change	0.001197042	0.0000001
	Gradient	0.000000126	0.0000001

Below this, the 'Parameter' table shows the current values and locks for the fit:

Parameter	Current Value	Lock	SSE	N
A	7.4541996908	<input type="checkbox"/>	0.0227906252	6
alpha	0.1452890063	<input type="checkbox"/>		
beta	0.3213211113	<input type="checkbox"/>		
T_Lag	0.4246756545	<input type="checkbox"/>		
b5	-1.611913901	<input type="checkbox"/>		

The 'Solution' section provides a summary of the fit statistics:

SSE	DFE	MSE	RMSE
0.0227906252	1	0.0227906	0.1509656

Finally, the 'Correlation of Estimates' section shows the parameter estimates and their confidence intervals:

Parameter	Estimate	ApproxStdErr	Lower CL	Upper CL
A	7.4541996908	11.7088975	.	.
alpha	0.1452890063	0.08871381	.	.
beta	0.3213211113	0.22362979	.	.
T_Lag	0.4246756545	0.22713071	.	.
b5	-1.611913901	2.65762829	.	.

表示 4.19 推定曲線の算出式

The screenshot shows the 'Functions (grouped)' dialog box in JMP. The 'Table Columns' list includes 'Dose', 'G', 'ID', 'a1', 'a5', 'T', 'y', 'Y_initial', and 'y'. The 'Functions (grouped)' list includes 'Row', 'Numeric', 'Transcendental', 'Trigonometric', 'Character', 'Comparison', 'Conditional', 'Probability', and 'Statistical'. The calculated formula is displayed in the main window:

$$7.45419969 + -1.6119139 * a5$$

$$* \left(\text{Exp} \left[- \left(0.145289 * \left(T - 0.42467565 \right) \right) \right] - \text{Exp} \left[- \left(0.321321 * \left(T - 0.42467565 \right) \right) \right] \right)$$

表示 4.20 オーバレイプロットのための準備

	T	y 1	y 5	y 1	y 5
1	0			-0.615	-0.482
2	0.5			0.097	0.076
3	1	0.629		0.660	0.518
4	2		1.207	1.436	1.125
5	3			1.869	1.465
6	4	2.038		2.071	1.623
7	5			2.121	1.662
8	6			2.073	1.625
9	7			1.966	1.541
10	8		1.377	1.826	1.431
11	10			1.511	1.184
12	12	1.28		1.206	0.945
13	16			0.726	0.569
14	20			0.420	0.329
15	24		0.112	0.239	0.187

表示 4.21 オーバレイプロット

The Plot of Y as X varies continuously

Select Columns:

- T
- y 1
- y 5
- y 1
- y 5

Options:

- Sort X
- X Log scale
- Y Log scale

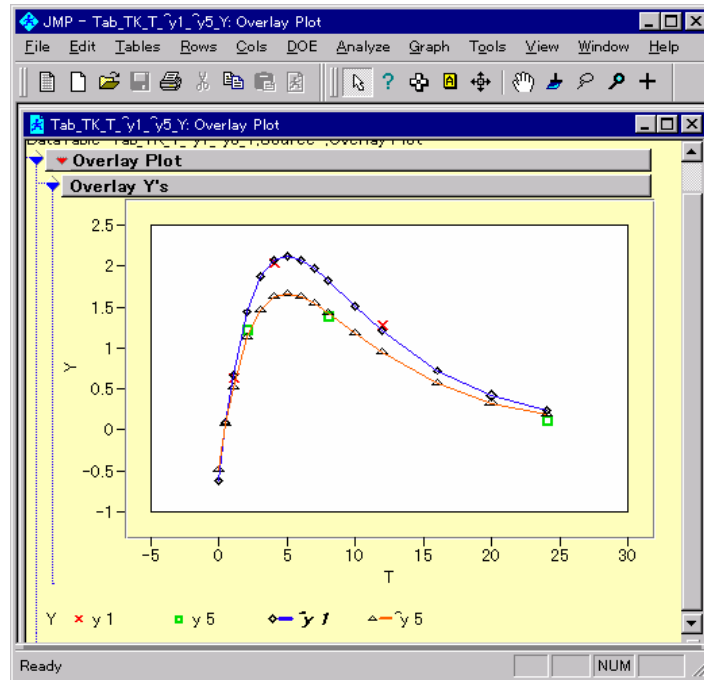
Cast Selected Columns into Roles:

- Y: y 1, y 5, y 1, y 5
- X: T
- Grouping: optional
- By: optional

Action:

OK, Cancel, Remove, Recall, Help

表示 4.22 作成途中



4.3 16 個体の非線型共分散分析

表示 4.23 16 個体の解析のためのダミー変数

	Dose	G	ID	a1	a2	a3	a4	a5	a6	a7	a8	a9	a10	a11	a12	a13	a14	a15	a16	TIME_C	T	y	Y_hat	Y_hat.fix
1	D1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H01	1	0.629	0.381	0.26
2	D1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H04	4	2.038	3.436	2.08
3	D1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H12	12	1.28	2.179	1.29
4	D1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H01	1	0.572	0.381	0.30
5	D1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H04	4	2.431	3.436	2.40
6	D1	1	2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H12	12	1.346	2.179	1.49
7	D1	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H01	1	0.366	0.381	0.24
8	D1	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H04	4	1.733	3.436	1.93
9	D1	1	3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H12	12	1.386	2.179	1.19
10	D1	1	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H01	1	0.718	0.381	0.64
11	D1	1	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H04	4	4.979	3.436	5.10
12	D1	1	4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	H12	12	3.611	2.179	3.16

表示 4.24 推定結果を JMP テーブルへの書出し

Parameter	Estimate	ApproxStdErr
1 A	16.3100358	66.1255442
2 alpha	0.18001083	0.1340973
3 beta	0.26033354	0.19939316
4 T_Lag	0.79173757	0.07957133
5 b2	2.39236158	10.7630783
6 b3	-1.5269105	7.7608743
7 b4	24.6406618	99.8847991
8 b5	-3.5582907	15.3275517
9 b6	-3.1047747	13.601605
10 b7	-7.143676	29.4237468
11 b8	3.6708382	15.4331467
12 b9	26.516466	107.471503
13 b10	16.7633468	68.039706
14 b11	26.0205825	105.465158
15 b12	27.8934596	113.043168
16 b13	12.4269394	50.250281
17 b14	10.862907	43.9672797
18 b15	16.785767	67.7931614
19 b16	14.0338218	56.7131732

