

第 9 回 続高橋セミナー
最尤法によるポアソン回帰分析入門
2020 年 6 月 27 日

第 8 章 2 本の回帰直線の比較

第 8 章は、2 本の回帰直線をあてはめた後の各種の推定法を扱う。第 1.8 節で細菌を用いた用量反応試験データについてポアソン回帰による効力比の解析を示した。従来の回帰分析を用いた偏差平方和ベースの解析法は、ポアソン回帰の場合に適用できない。ポアソン回帰の場合にパラメータの共分散行列を使うことを示してきたが、従来の回帰分析での事例にもポアソン回帰の場合と同様な方法で解析することができる。従来の偏差平方和ベースの回帰分析の解析法に代え、パラメータの共分散行列による方法が、ポアソン回帰にも共通な汎用的な解析法であることを示す。

第 8 章 目 次

8.	2 本の回帰直線の比較	269
8.1.	共通の切片を持つ回帰直線の傾きの比較	269
	デザイン行列を用いたパラメータの推定, 傾きの差の 95%信頼区間, 傾きの比, 効力比の近似の 95%信頼区間, ソルバーを用いた 95%信頼区間, 2 次式の解を 用いた正確な 95%信頼区間, 非線形回帰による効力比の 95%信頼区間の推定	
8.2.	切片は異なるが共通の傾きをもつ 2 本の回帰直線	277
	平行線検定法, Y 軸方向の差, 効力比, 効力比の近似 95%信頼区間, ソルバーを 用いた正確な 95%信頼区間, 非線形回帰による効力比の 95%信頼区間の推定	
8.3.	ポアソン回帰による勾配の比による効力比の推定	284
	誤差分布の同定の難しさ, 群ごとのポアソン回帰, 切片を共通とするポアソン回帰, 効力比および近似の 95%信頼区間, 効力比の正確な 95%信頼区間, ソルバーを 用いた正確な 95%信頼区間の推定	
	文献索引, 索引, 解析用ファイル一覧	293

第9回 続高橋セミナー 最尤法によるポアソン回帰分析入門

第9回 続高橋セミナー「最尤法によるポアソン回帰分析入門」は、ページ数が多いので章ごとに公開する。全体の章立てを次に示す。

目 次

はじめに -----	1
1. ポアソン分布に従う各種のカウント・データ-----	7
2. ニュートン・ラフソン法によるポアソン回帰 -----	63
3. 尤度比検定のためのデザイン行列-----	95
4. デザイン行列を用いた回帰分析入門-----	135
5. 反復重み付き最尤法によるポアソン回帰 -----	175
6. 過分散・ゼロ過剰への対応 -----	207
7. 過分散がある場合の探索的ポアソン解析 -----	237
8. 2本の回帰直線の比較 -----	269
9. 花数を共変量とした種子数の探索的ポアソン回帰-----	293
10. オフセットを含む探索的ポアソン回帰-----	323
11. デビアンس・逸脱度・残差・テコ比・4種の残差 -----	359
12. パラメータの共分散行列の活用 -----	383
13. 最小2乗平均の謎を予測プロファイルで解く -----	421
文献, 文献索引, 索引, 解析用ファイル一覧 -----	461

8. 2本の回帰直線の比較

第8章は、2本の回帰直線をあてはめた後の各種の推定法を扱う。第1.8節で細菌を用いた用量反応試験データについてポアソン回帰による効力比の解析を示した。従来の回帰分析を用いた偏差平方和ベースの解析法は、ポアソン回帰の場合に適用できない。ポアソン回帰の場合にパラメータの共分散行列を使うことを示してきたが、従来の回帰分析での事例にもポアソン回帰の場合と同様な方法で解析することができる。従来の偏差平方和ベースの回帰分析の解析法に代え、パラメータの共分散行列による方法が、ポアソン回帰にも共通な汎用的な解析法であることを示す。

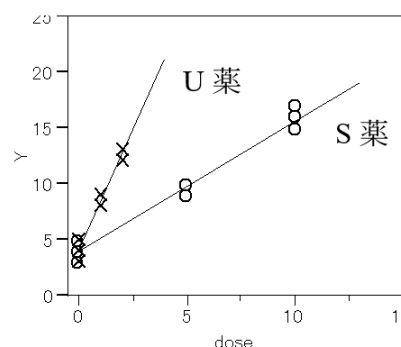
8.1. 共通の切片を持つ回帰直線の傾きの比較

複数の薬物の直線的な用量反応を比較する際に、投与量 x が 0 mg/kg の場合の反応 y が複数の薬物で共通と見なせる場合、切片を共通にする複数の回帰直線の同時あてはめが行なわれる。複数の直線をあてはめた後に、基準となる薬物 S との回帰直線の傾きの比（勾配比）を求め、未知の物質 U との薬効の関係を計量化する方法を取り上げる。

佐久間（1977）、「薬効評価 - 計画と解析 - I」の第8章の〔例6〕に、細菌の増殖の事例がある。この事例は、表8.1に示すように5点法に準じて blank の B 、nicotinic acid S の $5, 10 \mu\text{g/mL}$ 、粗物質 U の $1, 2 \text{ mg/mL}$ について菌の増殖を濁度で観測した。いずれも4回のくり返し観測を行なったデータである。なお、この事例は、佐久間著、五所・酒井・佐藤・竹内 編（2017）「新版 薬効評価」の7章の〔例7.5〕にも再掲されている。また、高橋（2004）、「各種の効力比の統計を支える非線形最小2乗法入門」にも取り上げられている。

表 8.1 標準薬 S 薬と未知物質 U 薬の細菌増殖

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



この実験の目的は、S 薬に対する U 薬の効力比をそれぞれの薬剤の回帰直線の傾きの比から推定し、その 95%信頼区間を推定することである。これは、古典的な生物検定法の代表的な方法であるが、伝統的にシグマ表記による計算で定式化されていて、ポアソン回帰の場合に応用できない。正規分布を仮定し、デザイン行列を用いた最小 2 乗法による解析方法は、最尤法によるポアソン回帰と多くの共通点を持つので、各種の推定の問題について応用できる。

デザイン行列を用いたパラメータの推定

第 3.5 節の「切片を共通とする場合」の考え方により、第 4 章で示した Excel の行列計算を用いた回帰分析の方法を拡張する。第 4 章では、説明変数が 1 変数の単回帰分析に対する方法であったが、説明変数が 2 変数となる重回帰分析に対しても計算方法は、全く同じである。このような途切れのない応用のためには、シグマによる計算に代えてデザイン行列による計算方法が必須の基礎知識である。

表 8.2 示した S 薬と U 薬の細菌増殖データのデザイン行列は、第 3.5 節の表 3.26 の形式のデザイン行列を拡張したものである。表 3.26 では、T 薬と S 薬それぞれに濃度 0 が別々に示されているが、表 8.1 では「blank」として S 薬と U 薬の共通の $0\mu\text{g/mL}$ となっている。どちらの場合でもデザイン行列の設定は「切片」に 1 を設定し、他は 0 とすることは同じである。S 薬の場合は、共通の切片を 1、 x_1 は S 薬の濃度、 x_2 は 0 とする。U 薬の場合は、共通の切片を 1、 x_1 は 0、 x_2 は U 薬の濃度とする。

デザイン行列を用いた「回帰パラメータの推定」および「分散分析表」については第 4.5 節に準じている。

- 1) 表 8.1 のデータを表 8.2 に示すように行方向に展開し、 Y の平均値 $\bar{y}=10.00$ を計算し、列方向に張り付ける。データ Y の自由度はデータ数の 20 である。平均の自由度は、用いているパラメータ数が 1 つなので 1 となる。
- 2) 偏差 $(y_i - \bar{y})$ を計算し、さらに平方を SumSq() 関数で足し合わせて平方和 $S_T = 322.00$ を計算する。自由度は、データの自由度 20 から、平均の自由度 1 を引いて 19 となる。
- 3) デザイン行列 X および反応 Y から、 $X^T X$ 、 $(X^T X)^{-1}$ 、 $X^T Y$ 、 $\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y$ を順次計算する。Excel による行列計算については第 4.1 節に詳しく説明しているが、 $X^T X$ の場合であれば、行列の転置を行う Transpose() 関数、行列の積を計算する Mmult() 関数を使う。

$$X^T X = \text{Mmult}(\text{Transpose}(X \text{ の範囲}), X \text{ の範囲})$$

表 8.2 標準薬 S 薬と未知物質 U 細菌増殖の回帰分析

i	$substance$	$dose$	デザイン行列 X			Y	\bar{y}	S_T	\hat{y}	S_R	S_e
			x_0	$x_1:x_S$	$x_2:x_U$			$y - \bar{y}$		$\hat{y} - \bar{y}$	$y - \hat{y}$
1	blank	0	1	0	0	3	10.00	-7.00	3.89	-6.11	-0.89
2			1	0	0	4	10.00	-6.00	3.89	-6.11	0.11
3			1	0	0	4	10.00	-6.00	3.89	-6.11	0.11
4			1	0	0	5	10.00	-5.00	3.89	-6.11	1.11
5	nicotinic acid	5	1	5	0	10	10.00	0.00	9.76	-0.24	0.24
6	S薬		1	5	0	9	10.00	-1.00	9.76	-0.24	-0.76
7			1	5	0	9	10.00	-1.00	9.76	-0.24	-0.76
8			1	5	0	10	10.00	0.00	9.76	-0.24	0.24
9		10	1	10	0	17	10.00	7.00	15.62	5.62	1.38
10			1	10	0	16	10.00	6.00	15.62	5.62	0.38
11			1	10	0	15	10.00	5.00	15.62	5.62	-0.62
12			1	10	0	15	10.00	5.00	15.62	5.62	-0.62
13	unknown	1	1	0	1	8	10.00	-2.00	8.21	-1.79	-0.21
14	U薬		1	0	1	8	10.00	-2.00	8.21	-1.79	-0.21
15			1	0	1	9	10.00	-1.00	8.21	-1.79	0.79
16			1	0	1	8	10.00	-2.00	8.21	-1.79	-0.21
17		2	1	0	2	12	10.00	2.00	12.52	2.52	-0.52
18			1	0	2	13	10.00	3.00	12.52	2.52	0.48
19			1	0	2	12	10.00	2.00	12.52	2.52	-0.52
20			1	0	2	13	10.00	3.00	12.52	2.52	0.48
						10.00		322.00		314.11	7.89
						平均		S_T		S_R	S_e
					自由度 df	20	1	20-1	3	3-1	20-3

	$X^T X$			Excel の行列計算式			
x_0	20	60	12	$X^T X = \text{Mmult}(\text{Transpose}(X), X)$			
x_1	60	500	0	$(X^T X)^{-1} = \text{Minverse}(X^T X)$			
x_2	12	0	20	引数はセル範囲で設定する			
	$(X^T X)^{-1}$			分散分析表			
x_0	0.1786	-0.0214	-0.1071	要因	平方和	自由度	平均平方
x_1	-0.0214	0.0046	0.0129	回帰 R	314.1143	2	157.0571
x_2	-0.1071	0.0129	0.1143	誤差 e	7.8857	17	0.4639 : σ^{2^*}
				全体 T	322.0000	19	
	$X^T Y$			$\beta = (X^T X)^{-1} X^T Y$			
x_0	200	$\beta_0^{\wedge} =$	3.8929				
x_1	820	$\beta_1^{\wedge} =$	1.1729				
x_2	133	$\beta_2^{\wedge} =$	4.3143				
	共分散 $\Sigma(\beta^{\wedge}) = (X^T X)^{-1} \sigma^{2^*}$			パラメータの推定値			
β_0^{\wedge}	0.0828	-0.0099	-0.0497	β_0^{\wedge}	3.8929	0.0828	0.2878
β_1^{\wedge}	-0.0099	0.0021	0.0060	S β_1^{\wedge}	1.1729	0.0021	0.0460
β_2^{\wedge}	-0.0497	0.0060	0.0530	U β_2^{\wedge}	4.3143	0.0530	0.2302
						SE	t

注) Excel の「分析ツール」の「回帰分析」を使えば、この表に示した「パラメータの推定値」および「分散分析表」が得られる。ただし、応用の元となる「パラメータの共分散行列」を得るためには、デザイン行列を用いた計算が必要となる。

- 4) 反応 Y の推定値を $\hat{Y} = X\hat{\beta}$ により計算し、平均値からの偏差 $(\hat{y}_i - \bar{y})$ の平方を足し合わせて平方和 $S_R = 314.11$ を計算する。推定値 \hat{y}_i の自由度は、パラメーターとしてデザイン行列の 3 変数を用いているので 3 となり、偏差 $(\hat{y}_i - \bar{y})$ の回帰の平方和 S_R の自由度は、平均の自由度 1 を引いて 2 となる。
- 5) 観測値 y_i と推定値 \hat{y}_i の偏差 $(y_i - \hat{y}_i)$ の平方和（誤差平方和） $S_e = 7.89$ を計算する。自由度は、 y_i の自由度 20 から \hat{y}_i の自由度 3 を引いて 17 となる。
- 6) これらの平方和（ S_T , S_R , S_e ）と自由度の計算結果から、「分散分析表」を作成し、誤差分散 $\hat{\sigma}^2 = 0.4639$ を得る。
- 7) 自由度については、平方和の計算に準じてそれぞれの自由度の差から次のように求める。
 S_R は、 \hat{y}_i の推定に用いたデザイン行列の列数 3 と平均の 1 の差で 2,
 S_e は、データ数 20 とデザイン行列の列数 3 の差で 17,
 S_T は、データ数 20 と平均の 1 との差で 19 となる。
- 8) パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ は、 $(X^T X)^{-1}$ に誤差分散 $\hat{\sigma}^2 = 0.4639$ を掛け、
 $\Sigma(\hat{\beta}) = (X^T X)^{-1} \hat{\sigma}^2$ で求められる。
- 9) パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ の対角要素が、 $(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)$ の分散であるので、それらの平方根をとりパラメータの SE とし、 t 値を計算し「パラメータの推定値」を完成させる。
- 注) 手順 8) を除いて他の手順は、Excel の「回帰分析」で代替できる。

傾きの差の 95%信頼区間

この実験で求めたいのは 2 本の回帰直線の傾きの比であるが、まず傾きの差の 95%信頼区間の推定方法について示す。推定されたパラメータより S 薬と U 薬の回帰直線は、

$$\text{S 薬: } \hat{y}_{S,i} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_{S,i} = 3.8929 + 1.1729 x_{S,i}$$

$$\text{U 薬: } \hat{y}_{U,i} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_2 x_{U,i} = 3.8929 + 4.3143 x_{U,i}$$

であり、その差は、

$$(\hat{\beta}_2 - \hat{\beta}_1) = 4.3143 - 1.1729 = 3.1414$$

となる。その 95%信頼区間は、分散 $Var(\hat{\beta}_2 - \hat{\beta}_1)$ をパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ を用いて

$$\begin{aligned} Var(\hat{\beta}_2 - \hat{\beta}_1) &= Var(\hat{\beta}_2) - 2Cov(\hat{\beta}_2, \hat{\beta}_1) + Var(\hat{\beta}_1) \\ &= 0.0530 - 2 \times 0.0060 + 0.0021 \\ &= 0.0432 \end{aligned}$$

として求め、

$$\begin{aligned}
 (L95\%, U95\%) &= (\hat{\beta}_2 - \hat{\beta}_1) \pm t_{0.05}(17) \sqrt{\text{Var}(\hat{\beta}_2 - \hat{\beta}_1)} \\
 &= 3.1414 \pm 2.1098 \times \sqrt{0.0432} \\
 &= (2.7029, 3.5800)
 \end{aligned}$$

と推定される．傾きの差で結果を評価することも可能であるが，得られた推定値に対して「用量が 1 mg/ml における濁度の差」というような回りくどい説明となってしまう．

傾きの比

効力比 ρ は，2 種類の化学物質の効果を比較する際に，基準とする S 薬のある濃度 x_S での反応と同じ反応を得るために必要となる U 薬の濃度 x_U とするために係数として，次のように

$$x_U = \rho x_S$$

定義される．S 薬の濁度が $y_0 = 10$ となる濃度は，

$$\begin{aligned}
 y_0 &= \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_S \\
 \hat{x}_S &= \frac{y_0 - \hat{\beta}_0}{\hat{\beta}_1} = \frac{10 - 3.8929}{1.1729} = 5.2071
 \end{aligned}$$

であり，U 薬の場合は，

$$\hat{x}_U = \frac{y_0 - \hat{\beta}_0}{\hat{\beta}_2} = \frac{10 - 3.8929}{4.3143} = 1.4156$$

従って，効力比 $\hat{\rho}$ は，

$$\hat{\rho} = \frac{\hat{x}_U}{\hat{x}_S} = \frac{(10 - \hat{\beta}_0) / \hat{\beta}_1}{(10 - \hat{\beta}_0) / \hat{\beta}_2} = \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} = \frac{4.3143}{1.1729} = 3.6784$$

となり，傾きの比に帰着する．切片が共通で，傾きだけが異なる場合，効力比 $\hat{\rho}$ は，濃度 x に依存せず，傾きの比となることから，勾配比検定として知られている．ここで定式化したのは，誤差分布に正規分布を仮定した最小 2 乗法による回帰分析による場合であるが，誤差にポアソン分布を仮定した最尤法によるポアソン回帰でも手順は，全く同じである．

効力比の近似の 95%信頼区間

効力比の近似の 95%信頼区間は，第 1.8 節で示したと同様のデルタ法の手順で求めることができる．まず，効力比 ρ

$$\hat{\rho} = \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} : \frac{\text{U薬の傾き}}{\text{S薬の傾き}}$$

を $\hat{\beta}_0$ ， $\hat{\beta}_1$ ，および $\hat{\beta}_2$ で偏微分すると

$$\begin{aligned}
 d_0 &= \frac{\partial \hat{\rho}}{\partial \hat{\beta}_0} = 0 \\
 d_1 &= \frac{\partial \hat{\rho}}{\partial \hat{\beta}_1} = \frac{-\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1^2} = \frac{-4.3143}{1.1729^2} = -3.1363
 \end{aligned}$$

$$d_2 = \frac{\partial \hat{\rho}}{\partial \hat{\beta}_2} = \frac{1}{\hat{\beta}_1} = 0.8526$$

が得られる．これらを行ベクトル d

$$d = [d_0 \ d_1 \ d_2] = [0 \ -3.1363 \ 0.8526]$$

としてまとめる．パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ を挟み込むデルタ法にて効力比 $\hat{\rho}$ の分散 $Var(\hat{\rho})$

$$Var(\hat{\rho}) = d \Sigma(\hat{\beta}) d^T$$

d							
d_0	d_1	d_2	共分散 $\Sigma = (X^T X)^{-1} \sigma^2$			d^T	$Var(\hat{\rho})$
0.0000	-3.1363	0.8526	0.0828	-0.0099	-0.0497	0.0000	0.0275
			-0.0099	0.0021	0.0060	-3.1363	
			-0.0497	0.0060	0.0530	0.8526	
			$\hat{\beta}_0$	$\hat{\beta}_1$	$\hat{\beta}_2$		

を求める．得られた分散 $Var(\hat{\rho})$ を用い 95%信頼区間を

$$\begin{aligned} (L95\%, U95\%) &= \hat{\rho} \pm t(0.05, 17) \sqrt{Var(\hat{\rho})} \\ &= 3.6784 \pm 2.1098 \times \sqrt{0.0275} \\ &= (3.3286, 4.0283) \end{aligned}$$

として求める．信頼区間が 1 を含んでいないので，統計的には有意であると言える．

2 本の回帰直線の傾きの比の 95%信頼区間を求めるために，パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ を用いたデルタ法で求めた．この方法は，第 8.3 節でも示すように最尤法によるポアソン回帰による比の 95%信頼区間の推定にも適用できる汎用的な方法である．

ソルバーを用いた正確な 95%信頼区間

効力比の正確な 95%信頼区間の算出は，伝統的には定式化されてはいるが複雑で難解であり，避けて通りたい．これは，元になる計算原理から計算公式の導出が技巧的であり，説明を簡略化するために，「この式で与えられる」との紋切り型の記述となっていることも起因する．そこで，パラメータ共分散行列を用いた 2 次方程式の解を Excel のソルバーで解いて，正確な勾配比の 95%信頼区間を算出する方法を示すことにより，見通しを良くしたい．

推定された傾き $\hat{\beta}_1$ および $\hat{\beta}_2$ の分散を $Var(\hat{\beta}_1)$ と $Var(\hat{\beta}_2)$ ，共分散を $Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)$ とする．勾配比の定義式から，次の関数 $\psi = \rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2$ を考える． $\hat{\beta}_1$ と $\hat{\beta}_2$ が不偏推定量なので， ψ の期待値は，

$$E(\psi) = \rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2 = 0$$

となり， ψ の分散は，パラメータの共分散行列を $\Sigma(\hat{\beta})$ とし， $E(\psi)$ について $\hat{\beta}$ の係数は， $g=[0 \ \rho \ -1]$ となるので， $Var(\hat{\psi})$ は

$$\begin{aligned} Var(\hat{\psi}) &= g\Sigma(\hat{\beta})g^T \\ &= \rho^2 Var(\hat{\beta}_1) - 2\rho Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) + Var(\hat{\beta}_2) \end{aligned}$$

のように ρ に関して 2 次式となる．そのとき， $\hat{\beta}_1$ と $\hat{\beta}_2$ は，正規分布に従うと仮定されるので， ψ は，同様に正規分布に従い

$$z_\alpha = \frac{\rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2}{\sqrt{Var(\hat{\psi})}}$$

は，標準正規分布に従う．従って， z_α を自由度 df の t 分布の両側 α 点であるとしたときに， ρ の $100 \cdot (1-\alpha)\%$ 信頼区間は，不等式

$$|\rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2| \leq z_\alpha \sqrt{Var(\hat{\psi})}$$

で与えられる．ここで ρ を変化させ等式が成り立つ場合の ρ が，推定された効力比 $\hat{\rho}$ の正確な 95%信頼区間となる．そこで，両辺を 2 乗し右边を移項して等式とすると，

$$\begin{aligned} f(\rho) &= (\rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2)^2 - z_\alpha^2 Var(\hat{\psi}) \\ &= (\rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2)^2 - z_\alpha^2 [\rho^2 Var(\hat{\beta}_1) - 2\rho Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) + Var(\hat{\beta}_2)] \end{aligned}$$

となる．この関数 $f(\rho)$ は，2 つの 2 次式を複合したもので，全体としても ρ に関して 2 次式である．図 8.1 に ρ を 3.0～5.0 と変化させ， $z_\alpha = t(0.05, 17)$ とし， $f(\rho)$ の計算結果を図示する．図に示すように $\hat{\rho}$ の解は 2 つあり効力比の正確な 95%信頼区間の下限と上限となる．

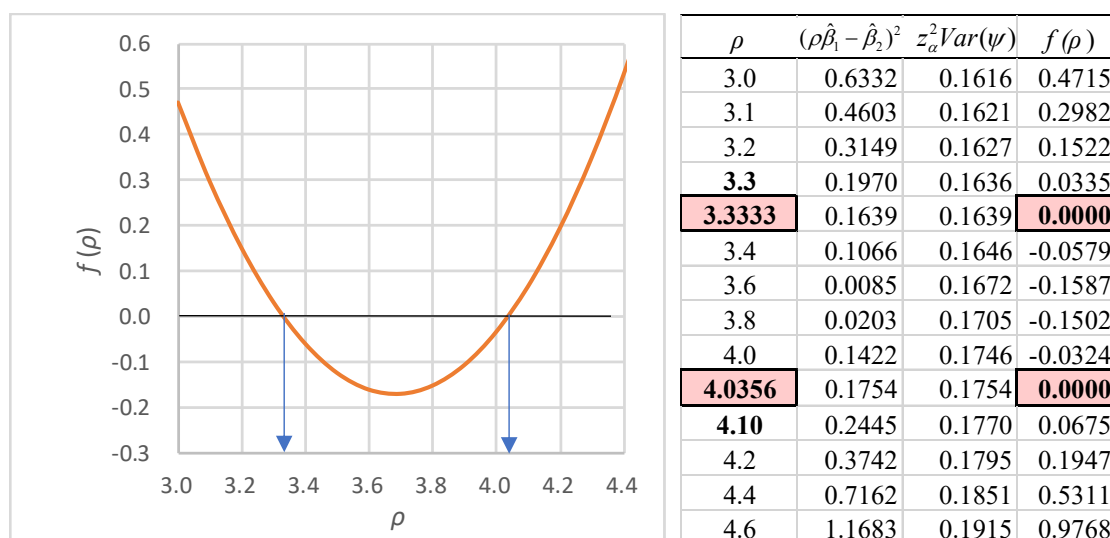


図 8.1 勾配比 ρ を変化させたときの $f(\rho)$ の 2 次曲線から求めた正確な 95%信頼区間

Excel のソルバーを使って効力比の推定値 $\hat{\rho} = 3.6784$ よりも小さい方へ $f(\rho)$ がマイナスからプラスに変化する $f(\rho: 3.3) = 0.0335$ に対し，ソルバーで $f(\rho) = 0$ となるように $\rho = 3.3$ を変化させて 95%信頼区間の下限 $\hat{\rho}_{L95\%} = 3.3333$ を得ることができる．推定値 $\hat{\rho} = 3.6784$ よりも大

きい方へく $f(\rho)$ がマイナスからプラスに変化する $\rho=4.1$ に対し $f(\rho)=0.06750$ が 0 となるように $\rho=4.1$ をソルバーで変化させれば、95%信頼区間の上限 $\rho_{U95\%}=4.0356$ も得ることができる。ただし、 z_{α}^2 は、自由度 17 の t 分布の 5%点 $t_{\alpha}^2=2.1098$ としている。この結果から勾配比の正確な 95%信頼区間は、

$$(L95\%, U95\%) = (3.3333, 4.0356)$$

として得られる。

2 次式の解を用いた正確な 95%信頼区間

伝統的には、 $f(\rho)$ に含まれる 2 つの 2 次式を ρ について整理し、分散、共分散を偏差平方和に落とし込み、2 次式の解の公式で解いた複雑な計算式が天下りの示されており、理解の妨げになってきた。どのようなものかは、杉本（我楽多）、「統計学入門、13.3 節 勾配比検定法」に詳しく述べられている。同じデータが用いられているので、計算結果は一致している。

$f(\rho)$ の分散および共分散をそのまま用いて、2 次式の解の公式による効力比の正確な 95% 信頼区間を求める方法については、第 8.3 に示してあるので、ここでは Excel での計算結果のみを示す。

2次式の解の公式を用いた正確な95%信頼区間の計算						
		共分散 $\Sigma=(X^T X)^{-1} \sigma^2$			$t_{\alpha}=$ 2.1098	$df=$ 17
β_0^{\wedge}	3.8929	0.0828	-0.0099	-0.0497	$a=$ 18.3771	$\rho =$ 3.6784
S β_1^{\wedge}	1.1729	-0.0099	0.0021	0.0060	$b=$ -10.0670	L95%= 3.3333
U β_2^{\wedge}	4.3143	-0.0497	0.0060	0.0530	$c=$ 1.3662	U95%= 4.0356
		β_0^{\wedge}	β_1^{\wedge}	β_2^{\wedge}		

非線形回帰による効力比の 95%信頼区間の推定

ポアソン回帰への応用のために Excel の行列計算による効力比の 95%信頼区間の推定方法を示したのであるが、JMP の「非線形回帰のあてはめ」を用いれば、効力比の正確な 95% 信頼区間の推定が表 8.3 に示すように直接求めることができる。

表 8.3 JMP の「非線形回帰のあてはめ」を用いた効力比の 95%信頼区間の直接推定

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	7.8857	17	0.4639	0.6811
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
β_0	3.8929	0.2878	3.2856	4.5001
β_1	1.1729	0.0460	1.0757	1.2700
ρ	3.6784	0.1658	3.3333	4.0356
解法: 解析 Gauss-Newton				

8.2. 切片は異なるが共通の傾きを持つ2本の回帰直線

薬物の薬理作用は、対数用量に対してシグモイド曲線状になることが経験的に知られている。シグモイド曲線の中ほどは、直線的であることを利用して、複数の薬物の効力を比較する方法が平行線検定法として定式化されている。効力比は、同じ反応が得られる用量の比として定義されているので、基準となる薬物 S と未知の物質 U の対数用量について平行な直線をあてはめ、ある反応 y_0 となる S 薬の対数用量 $\log \hat{x}_S$ と U 薬の対数用量 $\log \hat{x}_U$ を推定し、

$$\hat{x}_{S,y_0} = \rho \hat{x}_{U,y_0}$$

となる ρ が効力比である。これは、第 8.1 節の勾配比の場合と同じ考え方である。

平行な直線をあてはめる方法は、共分散分析として定式化されている。この方法は、2 群の反応の比較をする実験で、測定したい反応に明らかに影響することが分かっているが、実験をする際に実験者が制御できないような変数を共変量とする方法である。そして、共変量を含めて 2 群間の比較を行うために、2 群それぞれに平行な直線をあてはめ、共変量のある値 x_0 となる反応を \hat{y}_S と \hat{y}_U を求め、その差 \hat{y}_d

$$\hat{y}_d = \hat{y}_{U,x_0} - \hat{y}_{S,x_0}$$

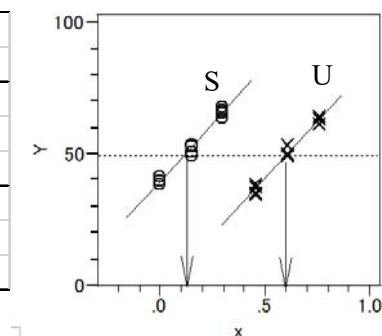
を比較する。

平行線検定法

佐久間（1977）の第 8 章の [例 1] に、モルモット回腸の収縮試験の例がある。Superfusion（還流）法で、S を histamine の 1, $\sqrt{2}$, $2\mu\text{g/L}$, U を histamine 様物質の $2\sqrt{2}$, 4, $4\sqrt{2}\mu\text{g/L}$ として、乱塊法の割りつけにしたがい、モルモット回腸についての収縮を観測した。いずれも抗 histamine 剤の mepyramine で拮抗される。用量 x はメタメーターで \log_{10} 濃度である。なお、この事例は、佐久間ら（2017）の 7 章の [例 71] にも再掲されている。表 8.4 にデータを示す。

表 8.4 ヒスタミンとヒスタミン様物質に対するモルモット回腸の収縮量（単位 mm）

substance	dose	log10: x	繰返し			
			1	2	3	4
histamine	1.00	0.000	42	40	39	40
S薬	1.41	0.149	51	53	50	54
	2.00	0.301	67	68	66	64
U histamine	2.83	0.452	37	38	35	34
U薬	4.00	0.602	49	50	49	53
	5.66	0.753	63	61	64	63



この実験は、平行線検定法として知られている生物検定法の代表的な方法であるが、シグマ表記による計算で定式化されていて、ポアソン回帰の場合に応用できない。デザイン行列を用いた共分散分析は、効力比 ρ の 95%信頼区間が容易に計算でき、ポアソン回帰の場合にも応用できる。効力比の推定は、先人たちによって定式化された回帰パラメータの分散・共分散を用いた応用問題である。ここでは、ポアソン回帰による効力比の前振りなので、詳しくは、Web 上の公開資料、橋田・福島 (2013)、「効力比の推定」を参照のこと。平行線検定法の応用例については、原田 (2017)、「平行線検定を利用した薬物の効力比較」が詳しい。なお、高橋 (2004) では、非線形回帰 SAS の NLIN プロシジャを用いて、平行線検定法による効力比 ρ とその 95%信頼区間を直接推定する方法が示されている。

デザイン行列は、第 3.5 節の表 3.28 と同様であり、表 8.5 に示すように、共通の傾きを持つが、S 薬と U 薬に対して別々の切片が推定できるようなデザイン行列となっている。

$$y_i = \beta_{0S}x_{0S,i} + \beta_{0U}x_{0U,i} + \beta_1x_i + \varepsilon_i$$

デザイン行列は勾配比の推定のための表 8.2 と微妙に異なるが、計算手順は同様である。

- 1) 表 8.4 のデータを表 8.5 に示すように行方向に展開する。Excel の分析ツールの回帰分析により分散分析表と回帰パラメータの推定を行う。誤差平方和 $S_e = 55.15$ ，誤差分散 $\hat{\sigma}^2 = 2.6261$ ，回帰パラメータ $(\hat{\beta}_{0S}, \hat{\beta}_{0U}, \hat{\beta}_1) = (39.6823, -3.1030, 87.6251)$ が得られる。
- 2) デザイン行列を \mathbf{X} とし， $\mathbf{X}^T \mathbf{X}$ ， $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$ ，パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta}) = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \hat{\sigma}^2$ を計算する。
- 3) 共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ の対角要素の平方根をパラメータの SE として計算し，Excel のパラメータの推定値の標準誤差と一致することを確認する。

Y 軸方向の差

得られた回帰式は，

$$\text{S 薬: } \hat{y}_{S,i} = 39.6823 + 87.6251x_i$$

$$\text{U 薬: } \hat{y}_{U,i} = -3.1030 + 87.6251x_i$$

である。S 薬薬に対する U 薬の効果の推定するために、Y 軸方向の 2 本の回帰直線の差は、切片の差

$$\begin{aligned} (\hat{y}_U - \hat{y}_S) &= (\hat{\beta}_{0U} - \hat{\beta}_{0S}) \\ &= -3.1030 - 39.6823 \\ &= -42.7853 \end{aligned}$$

となる。差の分散は，

表 8.5 モルモット回腸の収縮量を用いた平行線のあてはめ

	薬		デザイン行列 X			Y		分散分析表 (分析ツール: 回帰分析)					
i	剤	dose	x_{0S}	x_{0U}	x	y			自由度	変動	分散	分散比	
1	S薬	1.00	1	0	0.0000	42		回帰	3	65880.9	21960.3	8362.3	
2			1	0	0.0000	40		残差	21	55.1482	2.6261		
3			1	0	0.0000	39		合計	24	65936.0			
4			1	0	0.0000	40							
5		1.41	1	0	0.1492	51			係数	標準誤差	t	P-値	
6			1	0	0.1492	53		切片	0	#N/A	#N/A	#N/A	
7			1	0	0.1492	50	x_{0S}	X 値 1	39.6823	0.6181	64.2019	0.0000	
8			1	0	0.1492	54	x_{0U}	X 値 2	-3.1030	1.6871	-1.8392	0.0801	
9		2.00	1	0	0.3010	67	x	X 値 3	87.6251	2.6916	32.5548	0.0000	
10			1	0	0.3010	68							
11			1	0	0.3010	66		$X^T X = \text{Mmult}(\text{Transpose}(X), X)$					
12			1	0	0.3010	64	x_{0S}	12.0000	0.0000	1.8010	$z_\alpha : t_\alpha =$	2.0796	
13	U薬	2.83	0	1	0.4518	37	x_{0U}	0.0000	12.0000	7.2267			
14			0	1	0.4518	38	x	1.8010	7.2267	4.9848			
15			0	1	0.4518	35							
16			0	1	0.4518	34		$(X^T X)^{-1} = \text{Minvse}(X^T X)$					
17		4.00	0	1	0.6021	49	x_{0S}	0.1455	0.2493	-0.4140			
18			0	1	0.6021	50	x_{0U}	0.2493	1.0839	-1.6614			
19			0	1	0.6021	49	x	-0.4140	-1.6614	2.7588			
20			0	1	0.6021	53							
21		5.66	0	1	0.7528	63		共分散 $\Sigma(\hat{\beta}) = (X^T X)^{-1} \sigma^2$					SE
22			0	1	0.7528	61	x_{0S}	0.3820	0.6548	-1.0873	$\hat{\beta}_{0S}$	0.6181	
23			0	1	0.7528	64	x_{0U}	0.6548	2.8463	-4.3630	$\hat{\beta}_{0U}$	1.6871	
24			0	1	0.7528	63	x	-1.0873	-4.3630	7.2448	$\hat{\beta}_1$	2.6916	
			$x = \log_{10}(\text{dose})$										

$$\begin{aligned} Var(\hat{y}_U - \hat{y}_S) &= Var(\hat{\beta}_{0U} - \hat{\beta}_{0S}) \\ &= Var(\hat{\beta}_{0U}) - 2Cov(\hat{\beta}_{0U}, \hat{\beta}_{0S}) + Var(\hat{\beta}_{0S}) \\ &= 0.3820 - 2 \times 0.6548 + 2.8463 \\ &= 1.9187 \end{aligned}$$

となり、差の 95%信頼区間は、

$$\begin{aligned}(L95\%, U95\%) &= (\hat{\beta}_{0U} - \hat{\beta}_{0S}) \pm t_{0.05}(21) \sqrt{Var(\hat{\beta}_{0U} - \hat{\beta}_{0S})} \\ &= -42.7853 \pm 2.0796 \times \sqrt{1.9187} \\ &= (-45.6659, -39.9047)\end{aligned}$$

と計算できる。ただし、S 薬に対する U 薬の効果の比較をする際に、「同じ用量を投与したときに、作用が U 薬は、S 薬に対して -42.7853 mm である」などの表現になり、冗長で歯切れが悪い。

効力比

効力比は、2種類の化学物質の効果を比較する際に、基準とする化合物 S のある用量 ($10^{\wedge}x_s$) での反応と同じ反応を得るために必要となる化合物 U の用量 ($10^{\wedge}x_t$) としたときの両者の効

力比を ρ としたときに

$$(10^{\wedge} x_S) = \rho \cdot (10^{\wedge} x_U)$$

で定義される．標準薬 S の濁度が $y_0 = 50$ となる対数用量は、

$$50 = 39.6823 + 87.6251x_S$$

$$\hat{x}_S = \frac{50 - 39.6823}{87.6251} = 0.1177, \quad 10^{\wedge} 0.1177 = 1.3114 \mu\text{g/L}$$

であり、化合物 U の場合は、

$$\hat{x}_U = \frac{50 - (-3.1030)}{87.6251} = 0.6060, \quad 10^{\wedge} 0.6060 = 4.0367 \mu\text{g/L}$$

従って、効力比 $\hat{\rho}$ は、

$$\hat{\rho} = \frac{10^{\wedge} \hat{x}_S}{10^{\wedge} \hat{x}_U} = \frac{1.3114}{4.0367} = 0.3249$$

となる．収縮量が $y_0 = 50$ として効力比を求めたが、 y_0 のままで、式を整理すると y_0 が消えて、次式が得られる．

$$\begin{aligned} \hat{\rho} &= \frac{[10^{\wedge} (y_0 - \hat{\beta}_{0S})] / \hat{\beta}_1}{[10^{\wedge} (y_0 - \hat{\beta}_{0U})] / \hat{\beta}_1} \\ &= 10^{\wedge} \left(\frac{-\hat{\beta}_{0S} + \hat{\beta}_{0U}}{\hat{\beta}_1} \right) \\ &= 10^{\wedge} \left(\frac{-39.6823 - 3.1030}{87.6251} \right) \\ &= 10^{\wedge} (-0.4883) = 0.3249 \end{aligned}$$

効力比が $\hat{\rho} = 0.3249$ と 1 よりも小さいので、未知のヒスタミン U 薬は標準のヒスタミン S 薬に比べて効力が弱いことになる．

効力比の近似の 95%信頼区間

効力比 ρ の 95%信頼区間は、対数用量での効力比 ρ' の 95%信頼区間として求め 10^{\wedge} （べき乗）で元の用量に戻す．対数用量での効力比 ρ' は、

$$\log_{10} \hat{\rho} = \hat{\rho}' = \frac{-\hat{\beta}_{0S} + \hat{\beta}_{0U}}{\hat{\beta}_1}$$

なので対数効力比 ρ' を $\hat{\beta}_{0S}$ 、 $\hat{\beta}_{0U}$ および $\hat{\beta}_1$ で偏微分すると

$$d_{0S} = \frac{\partial \hat{\rho}'}{\partial \hat{\beta}_{0S}} = \frac{-1}{\hat{\beta}_1} = -0.0114$$

$$d_{0U} = \frac{\partial \hat{\rho}'}{\partial \hat{\beta}_{0U}} = \frac{1}{\hat{\beta}_1} = 0.0114$$

$$d_1 = \frac{\partial \hat{\rho}'}{\partial \hat{\beta}_1} = \frac{\hat{\beta}_{0S} - \hat{\beta}_{0U}}{\hat{\beta}_1^2} = 0.0056$$

が得られる．それらを行ベクトル \mathbf{d}

$$\mathbf{d} = [d_{0S} \ d_{0U} \ d_1] = [-0.0114 \ 0.0114 \ 0.0056]$$

として，2次形式のデルタ法にて効力比 $\hat{\rho}$ の分散

$$Var(\hat{\rho}) = \mathbf{d} \boldsymbol{\Sigma}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) \mathbf{d}^T$$

	\mathbf{d}			$\boldsymbol{\Sigma}(\hat{\boldsymbol{\beta}}) = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \sigma^2$			\mathbf{d}^T	
	d_{0S}	d_{0U}	d_1					$Var(\hat{\rho})$
=	-0.0114	0.0114	0.0056	0.3820	0.6548	-1.0873	-0.0114	= 5.8236E-05
				0.6548	2.8463	-4.3630	0.0114	
				-1.0873	-4.3630	7.2448	0.0056	
				$\hat{\beta}_{0S}$	$\hat{\beta}_{0U}$	$\hat{\beta}_1$		

を求める．対数 95%信頼区間は，

$$\begin{aligned} \log_{10}(L95\%, U95\%) &= \hat{\rho}' \pm t(0.05, 20) \sqrt{Var(\hat{\rho}')} \\ &= -0.4883 \pm 2.0796 \times \sqrt{5.8236 \times 10^{-5}} \\ &= (-0.5041, -0.4724) \end{aligned}$$

として求める．元の用量に戻すと

$$\begin{aligned} \hat{\rho} &= 10^{(-0.4883)} = 0.3249 \\ L95\% &= 10^{(-0.5041)} = 0.3132 \\ U95\% &= 10^{(-0.4724)} = 0.3370 \end{aligned}$$

が得られる．

ソルバーを用いた正確な 95%信頼区間

平行線検定法の効力比の正確な信頼区間の算出は，定式化されてはいるが複雑で難解であり，避けて通りたくなる．そこで，勾配比検定の場合と同様に 2 次方程式の解を Excel のソルバーで解いて，正確な勾配比の 95%信頼区間を算出する方法を示す．

平行線検定法での効力比の正確な 95%信頼区間を求めたい．対数効力比は，次式で定義されているので，

$$\rho' = \frac{-\beta_{0S} + \beta_{0U}}{\beta_1}$$

式を変形し，次の関数 $\psi = \beta_{0S} - \beta_{0U} + \rho' \beta_1$ を考える．推定されたパラメータ $\hat{\beta}_{0U}, \hat{\beta}_{0S}, \hat{\beta}_1$ が $\beta_{0U}, \beta_{0S}, \beta_1$ の不偏推定量となるので， ψ の期待値は，

$$E(\psi) = \hat{\beta}_{0S} - \hat{\beta}_{0U} + \rho' \hat{\beta}_1 = 0$$

となる．また， ψ の分散は， $\hat{\beta}_{0S}, \hat{\beta}_{0U}, \hat{\beta}_1$ の係数を $\mathbf{g} = [1 \ -1 \ \rho']$ ， $\hat{\beta}_{0U}, \hat{\beta}_{0S}, \hat{\beta}_1$ の共分散行列を $\boldsymbol{\Sigma}(\hat{\boldsymbol{\beta}})$ としたときに $E(\psi)$ は， $E(\psi) = \mathbf{g} \hat{\boldsymbol{\beta}}$ と表すことができ，分散 $Var(\hat{\psi})$ は

$$\begin{aligned}
Var(\hat{\psi}) &= \mathbf{g}\Sigma(\hat{\beta})\mathbf{g}^T \\
&= Var(\hat{\beta}_{0S}) - Var(\hat{\beta}_{0U}) + (\rho')^2 Var(\hat{\beta}_1) \\
&\quad - 2Cov(\hat{\beta}_{0S}, \hat{\beta}_{0U}) + 2\rho' Cov(\hat{\beta}_{0S}, \hat{\beta}_1) - 2\rho' Cov(\hat{\beta}_{0U}, \hat{\beta}_1)
\end{aligned}$$

$\Sigma(\hat{\beta}) =$	$Var(\beta_{0S}^{\wedge})$	$Cov(\beta_{0S}^{\wedge}, \beta_{0U}^{\wedge})$	$Cov(\beta_{0S}^{\wedge}, \beta_1^{\wedge})$	$=$	$\Sigma = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \sigma^2$	
	$Cov(\beta_{0U}^{\wedge}, \beta_{0S}^{\wedge})$	$Var(\beta_{0U}^{\wedge})$	$Cov(\beta_{0U}^{\wedge}, \beta_1^{\wedge})$			β_{0S}^{\wedge}
	$Cov(\beta_1^{\wedge}, \beta_{0S}^{\wedge})$	$Cov(\beta_1^{\wedge}, \beta_{0U}^{\wedge})$	$Var(\beta_1^{\wedge})$			β_{0U}^{\wedge}
						β_1^{\wedge}

で与えられる．このとき， $\hat{\beta}_{0U}, \hat{\beta}_{0S}, \hat{\beta}_1$ は，正規分布に従うと仮定されるので， ψ は，同様に正規分布に従い，

$$z = \frac{\hat{\psi}}{\sqrt{Var(\hat{\psi})}} = \frac{\hat{\beta}_{0S} - \hat{\beta}_{0U} + \rho' \hat{\beta}_1}{\sqrt{Var(\hat{\psi})}}$$

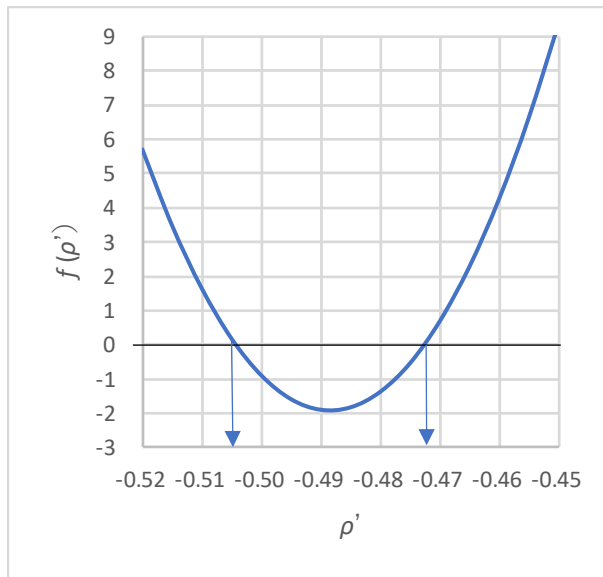
は，標準正規分布に従う．従って， z_{α} を標準正規分布の両側 α 点としたときに， ρ' の $100 \cdot (1 - \alpha)\%$ 信頼区間は，

$$|\hat{\beta}_{0S} - \hat{\beta}_{0U} + \rho' \hat{\beta}_1| \leq z_{\alpha} \sqrt{Var(\hat{\psi})}$$

で与えられる．ここで ρ' を変化させ等式が成り立つ場合の ρ' が効力比 $\hat{\rho}'$ の正確な95%信頼区間となる．そこで，両辺を2乗して右辺を移項して等式

$$f(\rho') = (\hat{\beta}_{0S} - \hat{\beta}_{0U} + \rho' \hat{\beta}_1)^2 - z_{\alpha}^2 Var(\hat{\psi})$$

とする．この関数 $f(\rho')$ は， ρ' に関する2つの2次式の複合式であり， $\hat{\rho}'$ の解は2つあり効力比の95%信頼区間の下限と上限となる．



g_1	g_2	$g_3: \rho'$	$(\mathbf{g}\hat{\beta})^2$	$z_{\alpha}^2 Var(\hat{\psi})$	$f(\rho')$
1	-1	-0.5200	7.7270	2.0372	5.6899
1	-1	-0.5150	5.4832	2.0167	3.4665
1	-1	-0.5100	3.6233	1.9978	1.6255
1	-1	-0.5050	2.1473	1.9804	0.1669
1	-1	-0.5043	1.9782	1.9782	0.0000
1	-1	-0.5000	1.0552	1.9647	-0.9094
1	-1	-0.4950	0.3471	1.9505	-1.6034
1	-1	-0.4900	0.0228	1.9378	-1.9150
1	-1	-0.4850	0.0824	1.9267	-1.8443
1	-1	-0.4800	0.5260	1.9172	-1.3912
1	-1	-0.4750	1.3534	1.9093	-0.5558
1	-1	-0.4725	1.9059	1.9059	0.0000
1	-1	-0.4700	2.5648	1.9029	0.6619
1	-1	-0.4650	4.1601	1.8981	2.2620
1	-1	-0.4600	6.1392	1.8948	4.2444
1	-1	-0.4550	8.5023	1.8931	6.6092
1	-1	-0.4500	11.2493	1.8930	9.3563

図 8.2 効力比 ρ' を変化させた場合の $f(\rho')$ の2次曲線と正確な95%信頼区間の推定

Excel のソルバーを使って推定値 $f(\rho')$ が 0 をまたぐ近傍の $\rho' = -0.5050$ に着目し、セルの $f(\rho') = 0.1669$ が指定値 0 になるように $\rho' = -0.5050$ を変化させれば 95%信頼区間の下限 $\hat{\rho}'_{L95\%} = -0.5043$ を得ることができる。次に推定値 $f(\rho')$ が 0 をまたぐ近傍の $\rho' = -0.4750$ に着目し、セルの $f(\rho') = -0.55580$ が 0 となるように $\rho' = -0.4750$ を変化させれば、95%信頼区間の上限 $\hat{\rho}'_{U95\%} = -0.4725$ を得ることができるただし、 z_{α}^2 は、自由度 21 の t 分布の 5%点 $t_{\alpha}^2 = 2.0796$ としている。これらから対数効力比の正確な 95%信頼区間は

$$\log_{10}(L95\%, U95\%) = (-0.5043, -0.4725)$$

となり、10 の冪乗を取り効力比の正確な 95%信頼区間

$$(L95\%, U95\%) = (0.3131, 0.3369)$$

が得られる。

伝統的には、 $f(\rho')$ に含まれる 2 つの 2 次式を ρ' について整理し、分散、共分散を偏差平方和に落とし込み、2 次式の解の公式で解いた複雑な計算式が天下りの示されており、理解の妨げになってきた。どのようなものかは、杉本（我楽多）、「統計学入門、13.2 節 平行線検定法」に詳しく述べられている。同じデータが用いられているので、計算結果は一致している。

非線形回帰による効力比の 95%信頼区間の推定

ポアソン回帰への応用のために Excel の行列計算による効力比の 95%信頼区間の推定方法を示したのであるが、JMP の非線形回帰を用いれば、対数での効力比の正確な 95%信頼区間の推定が行なえる。

表 8.6 JMP の非線形回帰のあてはめを用いた対数効力比の 95%信頼区間の直接推定

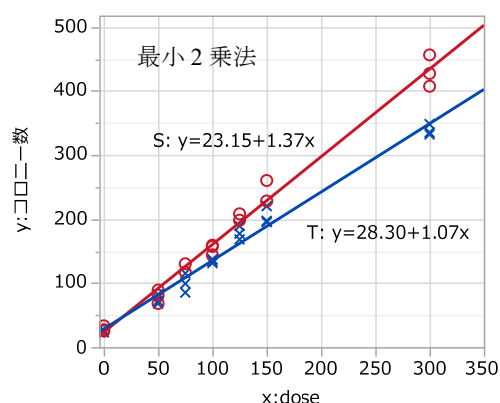
解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	55.1482	21	2.6261	1.6205
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
β_{0S}	39.6823	0.6181	38.3969	40.9677
β_{0U}	-3.1030	1.6871	-6.6115	0.4055
ρ	-0.4883	0.0076	-0.5043	-0.4725
解法: 解析 Gauss-Newton				

8.3. ポアソン回帰による勾配の比による効力比の推定

第 1.8 節では、細菌を用いた用量反応試験について概説し、SAS/GENMOD プロシジャを用いたポアソン回帰を行い、共分散行列を用いたデルタ法による効力比の近似計算の結果を示した [富山・杉本 (2004)]。表 8.7 は、第 1.8 節で示した Ames 試験の結果であり、散布図上に示した S 薬と T 薬それぞれに各用量の分散の違いを無視した最小 2 乗法による回帰直線を引いた結果である。各用量の分散と平均の比が、S 薬と T 薬の 14 用量の平均で 0.77 と 1 よりも小さいが、比の 95%信頼区間が 0.40~1.14 と 1 を包含していることからポアソン分布にしたがっていると判断し、ポアソン回帰を行う妥当性について示した。

表 8.7 Ames 試験での変異コロニー数の比較 (表 1.27 再掲)

濃度 mg/plate	陽性対照 S			代替物質 T		
	変異コロニー数			変異コロニー数		
0	27	33	25	23	26	26
50	68	89	81	68	82	72
75	131	130	117	99	85	115
100	144	157	159	137	131	134
125	199	208	198	189	177	168
150	260	229	228	197	195	220
300	427	407	456	335	332	348



誤差分布の同定の難しさ

得られた実験データからだけで、分布を同定することの困難さは、第 1.7 節で示したように、4 群の各 50 個のデータの場合でも、適合度の検定の p 値からは、「ポアソン分布」のあてはめは否定できないので「ポアソン分布らしい」とのあいまいな結論であった。「正規分布があてはめられるのか」の検定でも、第 4 群のみが「正規分布があてはまっているとは言えない」との茫洋とした結論である、分布の同定にはあいまいさが残る。他方、群間で分散が異なるかの検定では、分散が 4 群間で等しいとは言えないとの結果であったが、ポアソン分布のあてはめを肯定的に示しているわけではない。

用量が増えるに従いデータの変動が大きくなる場合に、標準偏差を平均で割ったパーセント表示の変動係数 CV が一定であるような場合には、対数変換することにより標準偏差が同一な正規分布になることが知られている。S 群の場合は、(14.7%, 13.4%, 6.2%, 5.3%, 2.7%, 7.6%, 5.7%) 用量が増えるに従い CV は減少傾向で、CV 一定とは言えない。

では、各用量の分散が異なるかのバートレットの検定を行うと、S 群では $p=2.518$ 、T 群では $p=0.2140$ となり、分散が異なるとは言えない。これは、各用量のデータが 3 個しかないために検出できにくくなっていることによる。このように得られたデータだけから分布の同定は、困難を極めるので、過去の実験データあるいは観察データから総合的な判断が求められる。

実用的には、何らかの回帰直線（曲線）の個別データの 95%信頼区間を描き散布図上の点が適切に包含されているかで判断することを第 1.9 節の表 1.35、第 1.13 節の図 1.15 などで行ってきた。表 8.7 の変異コロニー数について、最小 2 乗法で求めた回帰直線の残差プロットを図 8.3 に示す。

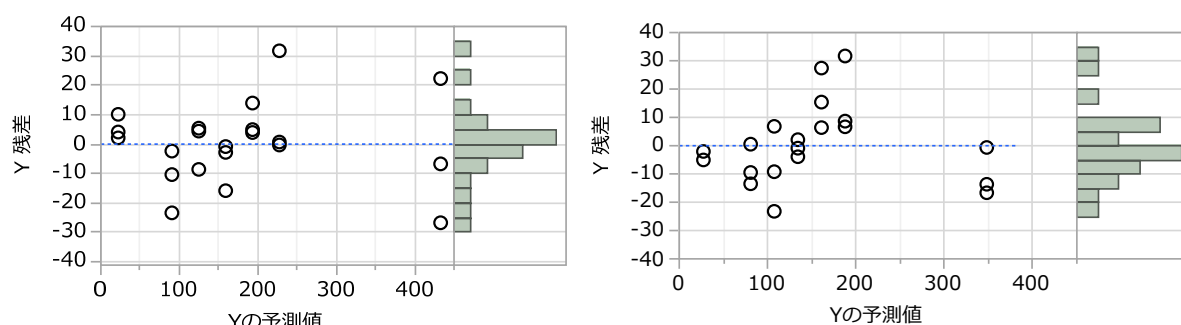


図 8.3 最小 2 乗法による残差プロット

散布図上の点は、個別データの 95%信頼区間内に収まってはいるが、残差プロットは扇型となっており、用量が少ない場合と多い場合に同程度の幅を与えていることに疑問が生ずるが、ポアソン回帰の適用に不慣れであれば、通常の回帰分析の適用を問題視するほどではない。

群ごとのポアソン回帰

群ごとに Excel シート上で反復重み付き回帰によるポアソン回帰を行い、得られた回帰パラメータおよび共分散行列を用いて個別データの 95%信頼区間を計算し、散布図上に回帰直線と個別の 95%信頼区間を上書きする。表 8.8 は、反復重み付き回帰の Excel の計算シートで、適当な初期値を $(m-1)$ にセットすると (m) に新たなパラメータが、

$$\hat{\beta}^{(m)} = [(X^* w)^T X]^{-1} (X^* w)^T Z$$

によって計算される。パラメータ間の差がなくなるまで、 (m) のパラメータの値のみを $(m-1)$ にペーストを繰り返した結果である。

表 8.8 S 薬に対する反復重み付き回帰によるポアソン回帰

		$X^T W X=(X^*w)^T X$			$\Sigma(\beta^\wedge):(X^T W X)^{-1}$		$X^T W Z=(X^*w)^T Z$		
		0.2276	11.2591		6.8168	-0.0490		21.0000	
		11.2591	1566.42		-0.0490	0.0010		2400.00	
				$(m-1)\beta_0^\wedge=$	25.5584		$(m)\beta_0^\wedge=$	25.5584	平方和
				$\beta_s^\wedge=$	1.3484		$\beta_s^\wedge=$	1.3484	0.0000
	薬	X		推定値	重み	リンク	反復推定値		
i	剤	x_0	x_1	Y	Y^\wedge	$w=1/Y^\wedge$	$Z=Y$	Z^\wedge	$Y^\wedge-Z^\wedge$
1	S	1	0	27	25.56	0.0391	27	25.56	0.000
2	S	1	0	33	25.56	0.0391	33	25.56	0.000
3	S	1	0	25	25.56	0.0391	25	25.56	0.000
4	S	1	50	68	92.98	0.0108	68	92.98	0.000
5	S	1	50	89	92.98	0.0108	89	92.98	0.000
6	S	1	50	81	92.98	0.0108	81	92.98	0.000
7	S	1	75	131	126.69	0.0079	131	126.69	0.000
8	S	1	75	130	126.69	0.0079	130	126.69	0.000
9	S	1	75	117	126.69	0.0079	117	126.69	0.000
10	S	1	100	144	160.40	0.0062	144	160.40	0.000
11	S	1	100	157	160.40	0.0062	157	160.40	0.000
12	S	1	100	159	160.40	0.0062	159	160.40	0.000
13	S	1	125	199	194.11	0.0052	199	194.11	0.000
14	S	1	125	208	194.11	0.0052	208	194.11	0.000
15	S	1	125	198	194.11	0.0052	198	194.11	0.000
16	S	1	150	260	227.83	0.0044	260	227.83	0.000
17	S	1	150	229	227.83	0.0044	229	227.83	0.000
18	S	1	150	228	227.83	0.0044	228	227.83	0.000
19	S	1	300	427	430.09	0.0023	427	430.09	0.000
20	S	1	300	407	430.09	0.0023	407	430.09	0.000
21	S	1	300	456	430.09	0.0023	456	430.09	0.000

表 8.9 に濃度 x を 0~350 mg/plate まで変化させた場合の S 薬のポアソン回帰直線に対する 95%信頼区間の推定値を示す. 共分散行列を $\Sigma(\hat{\beta}) = (X^T W X)^{-1}$, 行ベクトルを $\mathbf{x} = [1 \ x]$ とした場合の $\hat{y} = \mathbf{x}\hat{\beta}$ に対する分散は, $Var(\hat{y}) = \mathbf{x}\Sigma(\hat{\beta})\mathbf{x}^T$ であり, $\mathbf{x} = [1 \ 50]$ の場合は,

$$\begin{aligned}
 Var(\hat{y}_{x=50}) &= \mathbf{x}\Sigma(\hat{\beta})\mathbf{x}^T \\
 &= Var(\hat{\beta}_0) + 2 \times 50 \times Cov(\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1) + 50^2 \times Var(\hat{\beta}_1) \\
 &= 6.8168 + 2 \times 50 \times (-0.0490) + 50^2 \times 0.0010 \\
 &= 4.39
 \end{aligned}$$

となり, 回帰の 95%信頼区間は, $\hat{y} \pm 1.96\sqrt{Var(\hat{y})}$ となり, 個別データの 95%信頼区間は, \hat{y} の分散はポアソン回帰の場合は \hat{y} なので,

$$\begin{aligned}
 (\text{個別}L95\%, U95\%) &= \hat{y}_{x=50} \pm 1.96\sqrt{\hat{y} + Var(\hat{y}_{x=50})} \\
 &= 92.98 \pm 1.96\sqrt{92.98 + 4.39} \\
 &= (73.64, 112.32)
 \end{aligned}$$

として推定される.

表 8.9 S 薬に対するポアソン回帰の 95%信頼区間

x_0	x_1	y^{\wedge}	$Var(y^{\wedge})$	回帰		個別	
				L 95%	U 95%	L 95%	U 95%
1	0	25.56	6.82	20.44	30.68	14.41	36.71
1	25	59.27	4.99	54.89	63.65	43.56	74.98
1	50	92.98	4.39	88.87	97.09	73.64	112.32
1	75	126.69	5.04	122.29	131.09	104.20	149.19
:							
1	350	497.52	93.87	478.53	516.50	449.85	545.18

表 8.9 に示した S 薬の個別データの 95%信頼区間を図 8.4 左に示す．濃度が低い場合には幅が狭まり，濃度が高い場合には，逆に広がっていることが読み取れる．図 8.4 右は T 薬についての結果であり，S 薬と同様の個別データの 95%信頼区間となっている．

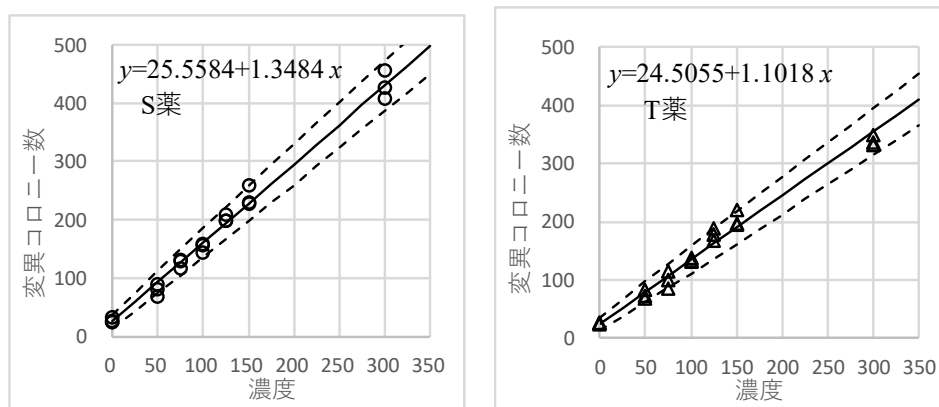


図 8.4 S 薬および T 薬に対するポアソン回帰直線の個別データの 95%信頼区間

散布図上のポイントは，個別の 95%信頼区間内のギリギリの範囲となっていて，ポアソン回帰の適用の妥当性が示されている．このように個別データの 95%信頼区間を描くことにより，通常の回帰分析に対してポアソン回帰がより妥当であるとの確証が得られる．

切片を共通とするポアソン回帰

S 薬と T 薬の傾きは 1.3484 と 1.1018 のように異なるが，切片の違いは 25.5584 と 24.5055 とわずかであり，変異コロニー数のプロット点は，ほぼ個別の 95%信頼区間内に含まれるので，切片を 2 群で共通とし，傾きだけが異なる回帰直線のあてはめを行い，勾配比検定を行う．ポアソン回帰の推定方法として，表 8.10 に示すように反復重み付き回帰による方法は，変数が増えた場合にデザイン行列の変数を増やし，推定値の計算式を変更するだけで済むので，対数尤度を用いる場合に比べ容易である．

表 8.10 は、適当な初期値 $\hat{\beta}=[25 \ 1 \ 1]^T$ をセットして重み付き回帰の結果として $\hat{\beta}=[24.7993 \ 1.3546 \ 1.0997]^T$ を得た結果である。あてはまりの良さは、反復 $(m-1)$ の回帰係数から計算された予測値 \hat{Y} と、反復 (m) の回帰係数から計算された予測値 \hat{Z} の差の平方和であり、 $5.91E+04$ とかなり大きい。

表 8.10 反復重み付き回帰による切片を共通にするポアソン回帰 (初期値)

			$X^T W X = (X^* w)^T X$			$\Sigma(\beta^{\wedge}) = (X^T W X)^{-1}$			$X^T W Z = (X^* w)^T Z$		
			0.5207	14.4907	14.4907	3.1781	-0.0226	-0.0226		48.5	
			14.4907	2037.73	0.0000	-0.0226	0.0007	0.0002		3119.7	
			14.4907	0.0000	2037.73	-0.0226	0.0002	0.0007		2600.3	
			$(m-1) \beta_0^{\wedge} =$			25.0000			$(m) \beta_0^{\wedge} =$	24.7993	
			$\beta_1^{\wedge} =$			1.0000			$\beta_1^{\wedge} =$	1.3546	平方和
			$\beta_2^{\wedge} =$			1.0000			$\beta_2^{\wedge} =$	1.0997	5.91E+04
			薬			重み			リンク		
i	剤	dose	x_0	x_1	x_2	Y	Y^{\wedge}	$w = 1/Y^{\wedge}$	$Z=Y$	Z^{\wedge}	$Y^{\wedge} - Z^{\wedge}$
1	S	0	1	0	0	27	25.00	0.040	27	24.80	0.201
2	S	0	1	0	0	33	25.00	0.040	33	24.80	0.201
3	S	0	1	0	0	25	25.00	0.040	25	24.80	0.201
4	S	50	1	50	0	68	75.00	0.013	68	92.53	-17.529
5	S	50	1	50	0	89	75.00	0.013	89	92.53	-17.529
6	S	50	1	50	0	81	75.00	0.013	81	92.53	-17.529
:											
40	T	300	1	0	300	335	325.00	0.003	335	354.72	-29.723
41	T	300	1	0	300	332	325.00	0.003	332	354.72	-29.723
42	T	300	1	0	300	348	325.00	0.003	348	354.72	-29.723

得られたパラメータ $\hat{\beta}$ を $(m-1)$ のセルに値だけをペーストして、平方和が 0 に近づくまでペーストを繰り返した過程を表 8.11 に示す。反復の 3 回目の結果は (25.0403, 1.3521, 1.0980) で、平方和は $2.66E-03$ と 0 に近ずき、反復の 4 回目の結果のパラメータは小数点以下 4 桁まで一致しているが、平方和はさらに小さく $4.15E-06$ となっている。反復をさらに繰り返すことにより、平方和は小さくなるが、パラメータが小数点以下 4 桁まで一致したときに繰返しを終了するとすれば、反復 4 で収束したとみなせる。さらに反復を繰り返すと表 8.12 に示すように平方和は更に小さくなる。

表 8.11 反復重み付き回帰の収束過程

反復 m	β_0^{\wedge}	β_1^{\wedge}	β_2^{\wedge}	平方和
0	25.0000	1.0000	1.0000	
1	24.7993	1.3546	1.0997	5.91E+04
2	25.0503	1.3520	1.0979	1.72E+00
3	25.0403	1.3521	1.0980	2.66E-03
4	25.0407	1.3521	1.0980	4.15E-06
5	25.0407	1.3521	1.0980	6.47E-09

表 8.12 反復重み付き回帰による切片を共通にするポアソン回帰(収束値)

			$X^T W X = (X^* w)^T X$			$\Sigma = (X^T W X)^{-1}$			$X^T W Z = (X^* w)^T Z$	
			0.4805	11.2676	13.4178	3.2931	-0.0237	-0.0235		42.0
			11.2676	1566.33	0.0000	-0.0237	0.0008	0.0002		2400.0
			13.4178	0.0000	1879.77	-0.0235	0.0002	0.0007		2400.0
					$(m-1) \beta_0 =$	25.0407			$(m) \beta_0 =$	25.0407
					$\beta_1 =$	1.3521			$\beta_1 =$	1.3521
					$\beta_2 =$	1.0980			$\beta_2 =$	1.0980
										平方和
										1.40E-10

効力比および近似の 95%信頼区間

効力比の求め方, 近似の 95%信頼区間, 正確な 95%信頼区間の求め方は, 第 8.1 節と同じ考え方で求められる. S 薬の傾きは $\hat{\beta}_1 = 1.3521$, T 薬の傾きは $\hat{\beta}_2 = 1.0980$ であり, 効力比 $\hat{\rho}$ は,

$$\hat{\rho} = \frac{\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1} = \frac{1.0980}{1.3521} = 0.8121$$

となる. デルタ法による近似の 95%信頼区間を計算するために, 効力比 $\hat{\rho}$ をパラメータ ($\hat{\beta}_0$, $\hat{\beta}_1$, $\hat{\beta}_2$) で偏微分した結果は,

$$d_0 = \frac{\partial \hat{\rho}}{\partial \hat{\beta}_0} = 0$$

$$d_1 = \frac{-\hat{\beta}_2}{\hat{\beta}_1^2} = -0.6006$$

$$d_2 = \frac{1}{\hat{\beta}_1} = 0.7396$$

となり,

$$d = [0.0000 \quad -0.6006 \quad 0.7396]^T$$

として, $\hat{\rho}$ の分散は,

			d								
			d_0	d_1	d_2	共分散 $\Sigma = (X^T W X)^{-1}$			d^T		$Var(\rho)$
$Var(\rho^{\wedge}) =$			0.0000	-0.6006	0.7396	3.2931	-0.0237	-0.0235	0.0000	=	0.0005
						-0.0237	0.0008	0.0002	-0.6006		
						-0.0235	0.0002	0.0007	0.7396		
						β_0^{\wedge}	β_1^{\wedge}	β_2^{\wedge}			

と推定され, 95%信頼区間は,

$$\begin{aligned}
 (L95\%, U95\%) &= \hat{\rho} \pm 1.96 \sqrt{Var(\hat{\rho})} \\
 &= 0.8121 \pm 1.96 \times 0.0229 \\
 &= (0.7672, 0.8569)
 \end{aligned}$$

となり、1 を含まないので、代替物質 T 薬は、標準品 S 薬に比べて変異原性が有意に減弱していると判断される。このように、第 8.1 節で示した最小 2 乗による勾配比の近似 95%信頼区間の計算式が、反復重み付きによるポアソン回帰の場合でも応用できるには、どちらも計算過程で得られる共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ を用いているためである。

効力比の正確な 95%信頼区間

効力比の正確な 95%信頼区間の求め方は、第 8.1 節と同じ考え方で求められる。推定された傾き $\hat{\beta}_1$ および $\hat{\beta}_2$ の分散を $Var(\hat{\beta}_1)$ と $Var(\hat{\beta}_2)$ 、共分散を $Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)$ とする。勾配比の定義式から、次の関数 $\psi = \rho\beta_1 - \beta_2$ を考える。 $\hat{\beta}_1$ と $\hat{\beta}_2$ が β_1 と β_2 の不偏推定量となるので、 ψ の期待値は、

$$E(\psi) = \rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2 = 0$$

となり、 ψ の分散は、共分散行列を $\Sigma(\hat{\beta})$ とし $E(\psi)$ の係数を $\mathbf{g} = [0 \quad \rho \quad -1]$ とすれば、

$$\begin{aligned} Var(\hat{\psi}) &= \mathbf{g}\Sigma(\hat{\beta})\mathbf{g}^T \\ &= \rho^2 Var(\hat{\beta}_1) - 2\rho Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) + Var(\hat{\beta}_2) \end{aligned}$$

と ρ に関して 2 次式となる。そのとき、 $\hat{\beta}_1$ と $\hat{\beta}_2$ は、正規分布に従うと仮定されるので、 ψ は、同様に正規分布に従い

$$z = \frac{\rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2}{\sqrt{Var(\hat{\psi})}}$$

は、標準正規分布に従う。従って、 z_α を正規分布の両側 α 点であるとしたときに、 ρ の $100 \cdot (1 - \alpha)\%$ 信頼区間は、不等式

$$|\rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2| \leq z_\alpha \sqrt{Var(\hat{\psi})}$$

で与えられる。ここで ρ を変化させ等式が成り立つ場合の ρ が推定された効力比 $\hat{\rho}$ の正確な 95%信頼区間となる。そこで、両辺を 2 乗し、右辺を移項して等式とすると、2 つの 2 次式の複式

$$f(\rho) = (\rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2)^2 - z_\alpha^2 Var(\hat{\psi}) = 0$$

となる。

第 8.1 節では、 $f(\rho)$ が 0 になるように ρ を Excel のソルバーで変化させ正確な (L95%, U95%) を求めたのであるが、ここでは、 ρ についての 2 次式に展開し、2 次式の解の公式で直接求めることにする。 $Var(\psi)$ を $f(\rho)$ に代入すると

$$f(\rho) = \rho^2 \hat{\beta}_1^2 - 2\rho \hat{\beta}_1 \hat{\beta}_2 + \hat{\beta}_2^2 - z_\alpha^2 [\rho^2 Var(\hat{\beta}_1) - 2\rho Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2) + Var(\hat{\beta}_2)] = 0$$

$$\left[\hat{\beta}_1^2 - Var(\hat{\beta}_1)z_\alpha^2\right]\rho^2 + \left[-2\hat{\beta}_1\hat{\beta}_2 + 2Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)z_\alpha^2\right]\rho + \left[\hat{\beta}_2^2 - Var(\hat{\beta}_2)z_\alpha^2\right] = 0$$

2 次式 $a+b\rho+c\rho^2=0$ の 係数 a, b, c は, それぞれ,

$$a = \hat{\beta}_2^2 - Var(\hat{\beta}_2)z_\alpha^2,$$

$$b = -2\hat{\beta}_1\hat{\beta}_2 + 2Cov(\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2)z_\alpha^2,$$

$$c = \hat{\beta}_1^2 - Var(\hat{\beta}_1)z_\alpha^2$$

となり，式は複雑であるが， \hat{x}_{L95} に関して 2 次式

$$a + b\hat{\rho} + c\hat{\rho}^2 = 0$$

$$(L95\%, U95\%) = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2c}$$

により ρ の 95%信頼区間を求めることができる. 解は 2 つあるが, 小さい方が $\hat{\rho}_{L95}$ となり, 大きい方が $\hat{\rho}_{U95}$ となる.

正確な $(L95\%, U95\%) = (0.7682, 0.8580)$

表 8.13 2 次式の解の公式による効力比の正確な 95%信頼区間

			共分散行列 $\Sigma=(-X^T W X)^{-1}$		
$\beta^0_0=$	25.041		3.1732	-0.0225	-0.0226
$\beta^0_1=$	1.3521		-0.0225	0.0008	0.0002
$\beta^0_2=$	1.0980		-0.0226	0.0002	0.0007
			β^0_0	β^0_1	β^0_2

$z_\alpha=$	1.96		
$a=$	1.2030	$=\hat{\beta}_2^2-Var(\hat{\beta}_2)z_\alpha^2$	$\rho=$ 0.8121
$b=$	-2.9680	$=-2\hat{\beta}_1\hat{\beta}_2+2Cov(\hat{\beta}_1,\hat{\beta}_2)z_\alpha^2$	$L95\%=$ 0.7682
$c=$	1.8251	$=\hat{\beta}_1^2-Var(\hat{\beta}_1)z_\alpha^2$	$U95\%=$ 0.8580
		$\hat{\rho}_{95\%}=(-b\pm\sqrt{b^2-4ac})/2c=(0.7682, 0.8580)$	
		2次式の解:	

ソルバーを用いた正確な 95%信頼区間の推定

第 8.1 節の図 8.1 で示したと同様にポアソン回帰で得られたパラメータの推定値 $\hat{\beta}$ および共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ を用い、図 8.5 に示すように勾配比 ρ を 0.70~0.95 変化させたときの $f(\rho)$ を計算する。

$$f(\rho) = (\rho\hat{\beta}_1 - \hat{\beta}_2)^2 - z_\alpha^2 \text{Var}(\hat{\psi})$$

ソルバーを用い、2 次式 $f(\rho)$ がマイナスからプラスに代わる $\rho=0.76$ および $\rho=0.86$ の $f(\rho)$ がゼロになるように ρ を変化させた結果が、(0.7682, 0.8580) となり、2 次式の解の公式で求めた正確な 95%信頼区間が推定されている。

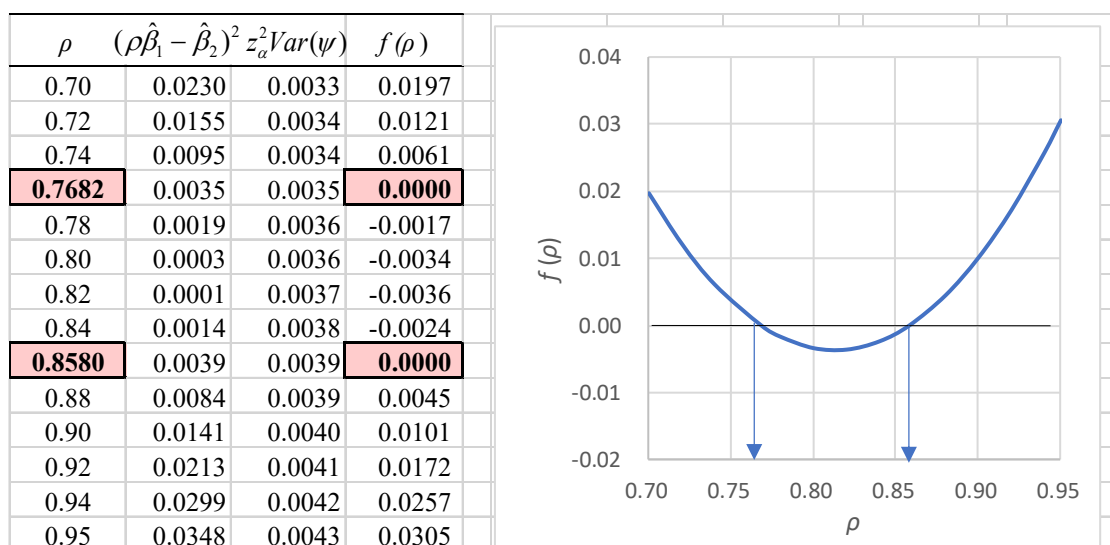


図 8.5 勾配比 ρ を変化させたときの $f(\rho)$ の 2 次曲線から求めた正確な 95%信頼区間

第8章 文献索引







橘田・福島(2013) - 効力比の推定	278
佐久間(1977) - 薬効評価 - 計画と解析 - I	269
佐久間著, 五所・酒井・佐藤・竹内 編(2017) - 新版 薬効評価	269
杉本(我楽多) - 統計学入門, 13.2節 平行線定法	283
- 統計学入門, 13.3節 勾配比検定法	276
高橋(2004) - 各種の効力比の統計を支える非線形最小2乗法入門	269
原田(2017) - 平行線検定を利用した薬物の効力比較	278
原田・吉池(2017) - 平行線検定(直線及びシグモイド曲線)による効力比較	278

第8章 索引

あ Ames試験 - 変異コロニー数	284	さ CV一定 - 対数変換	284
Excel - 回帰分析	271	JMP - 非線形回帰のあてはめ	276, 283
か 回帰の95%信頼区間 - ポアソン回帰	286	収縮試験 - モルモット回腸	277
回帰直線の差 - Y軸方向の差	278	Superfusion法 - 灌流	277
回帰分析 - Excel	271	杉本(我楽多) - 勾配比検定法	276
傾きの差 - 95%信頼区間	272	- 平行線検定法	283
傾きの比 - 95%信頼区間	273	正確な95%信頼区間 - 効力比	274, 290
- 効力比 p	273	- ソルバー	292
傾きの比較 - 共通の切片	269	- 2次式の解の公式	291
灌流 - Superfusion法	277	- 平行線検定法	281
橘田・福島(2013) - 効力比の推定	278	生物検定法 - 平行線検定法	278
95%信頼区間 - 傾きの差	272	切片を共通 - ポアソン回帰	287
- 傾きの比	273	ソルバー - 指定値ゼロ 0	275, 283
共通の傾き - 2本の回帰直線	277	- 正確な95%信頼区間	292
- 別々の切片	278	- 平行線検定法	281
共通の切片 - 傾きの比較	269	た 対数効力比 - 指数	283
共分散行列 - デルタ法	274	- 平行線検定法	281
- 2次形式	274	対数変換 - CV一定	284
菌の増殖 - 5点法	269	- 変動係数CV	284
近似の95%信頼区間 - 効力比	273, 280, 289	対数用量 - 平行線検定法	277
- デルタ法	273, 289	高橋(2004) - 効力比の統計	269
効力を比較 - 平行線検定法	277	- 効力比の統計	269
効力比 - 近似の95%信頼区間	273, 280, 289	- 平行線検定法	278
- 正確な95%信頼区間	274, 290	デザイン行列 - パラメータの共分散行列	270
- 2次方程式の解	274	デルタ法 - 共分散行列	274
効力比 p - 傾きの比	273	- 近似の95%信頼区間	273, 289
- デルタ法	273	- 効力比 p	273
効力比の95%信頼区間 - 非線形回帰	276	- 偏微分	273
- 非線形回帰	283	- 2次形式	274
効力比の推定 - 橘田・福島(2013)	278	偏微分 - デルタ法	273
効力比の統計 - 高橋(2004)	269	富山・杉本(2004) - 用量反応性試験	284
勾配比 - 佐久間ら(2017)	269	な 2次形式 - 共分散行列	274
- 複数の直線	269	- デルタ法	274
勾配比検定法 - 杉本(我楽多)	276	2次式 - 複合	275
誤差分布 - 分布を同定	284	- 複合式	283
5点法 - 菌の増殖	269	- 分散および共分散	276
個別データの95%信頼区間 - ポアソン回帰	286	2次式の解の公式 - 正確な95%信頼区間	291
さ 細菌の増殖 - 佐久間(1977)	269	2次方程式の解 - 平行線検定法	281
佐久間(1977) - 細菌の増殖	269	2本の回帰直線 - 共通の傾き	277
佐久間ら(2017) - 勾配比	269	は バートレットの検定 - 分散	285
- 平行線検定法	277	原田(2017) - 薬物の効力比較	278
佐久間(1977) - 平行線検定法	277	原田・吉池(2017) - 平行線検定	278
シグモイド曲線状 - 薬理作用	277	パラメータの共分散行列 - デザイン行列	270
指数 - 対数効力比	283	反復重み付き回帰 - ポアソン回帰	285, 288
指定値ゼロ 0 - ソルバー	275, 283	histamine様物質 - モルモット回腸	277

は	非線形回帰 - 効力比の95%信頼区間	276
	- 効力比の95%信頼区間	283
	非線形回帰のあてはめ - JMP	276, 283
	複合 - 2次式	275
	複合式 - 2次式	283
	複数の直線 - 勾配比	269
	分布を同定 - 誤差分布	284
	分散 - バートレットの検定	285
	分散および共分散 - 2次式	276
	平行な直線 - 共分散分析	277
	平行線のあてはめ - モルモット回腸	279
	平行線検定 - 原田・吉池 (2017)	278
	平行線検定法 - 効力を比較	277
	- 佐久間ら (2017)	277
	- 佐久間 (1977)	277
	- 杉本 (我楽多)	283
	- 正確な95%信頼区間	281
	- 生物検定法	278
	- ソルバー	281
	- 対数効力比	281
	- 対数用量	277
	- 高橋 (2004)	278
	- 2次方程式の解	281
	別々の切片 - 共通の傾き	278
	変異コロニー数 - Ames試験	284
	変動係数CV - 対数変換	284
	ポアソン回帰 - 回帰の95%信頼区間	286
	- 個別データの95%信頼区間	286
	- 切片を共通	287
	- 反復重み付き回帰	285, 288
ま	モルモット回腸 - 収縮試験	277
	- histamine様物質	277
	- 平行線のあてはめ	279
や	薬物の効力比較 - 原田 (2017)	278
	薬理作用 - シグモイド曲線状	277
	用量反応性試験 - 富山・杉本 (2004)	284
	Y軸方向の差 - 回帰直線の差	278

第 8 章 解析用ファイル一覧

	4 KB	第8章01_細菌の増殖_勾配比	JMP Data Table
	57 KB	第8章01_細菌の増殖_勾配比	Microsoft Excel ワークシート
	4 KB	第8章02_ヒスタミン平行線	JMP Data Table
	41 KB	第8章02_ヒスタミン平行線	Microsoft Excel ワークシート
	119 KB	第8章03_Ames_ポアソン	Microsoft Excel ワークシート
	14 KB	第8章03_Ames_回帰_別々ポアソン	JMP Data Table

非売品, 無断複製を禁ずる

第 9 回 続高橋セミナー

最尤法によるポアソン回帰分析入門 <<第 8 章>>

第 8 章 2 本の回帰直線の比較

BioStat 研究所(株)

〒105-0014 東京都 港区 芝 1-12-3 の 1005

2020 年 6 月 27 日 高橋 行雄