

第 12 回 続高橋セミナー
層別因子を含む探索的な回帰分析入門
2024 年 3 月 19 日

第 11 章 各種のシグモイド曲線を用いた逆推定

人間を含む生物に対する化合物の作用の多くは，シグモイド曲線状の反応になることが知られており，シグモイド曲線となる関数として累積分布関数が使われてきた．化合物の急性毒性データの 50 パーセント致死量 (LD_{50}) を推定するためのプロビット法は，正規分布の累積分布関数が用いられている．正規分布の累積分布関数に代え，ロジスティック分布の累積分布関数も広く使われている．累積分布関数は，0.0 から 1.0 の範囲で単調増加する関数であるが，前章で例示したように，最小反応から最大反応の範囲となるようなシグモイド曲線に拡張することも容易である．反応が 2 値の場合には，ロジスティック回帰分析として多くの説明変数含む標準的な解析法として活用されている．しかしながら，反応が連続量の場合には，一般的な解析法として普及していない．本章では，シグモイド曲線のあてはめの基本に戻り，典型的な事例について例示する．

第 11 章 目 次

11. 各種のシグモイド曲線を用いた逆推定-----	367
11.1. 累積分布関数のシグモイド曲線としての活用 -----	367
正規分布， ロジスティック分布， パラメータの線形化， 累積ロジスティック 分布関数の量的な反応への拡張， 酵素反応速度論のヒルの式， ゴンペルツ・ 最大極値分布， ワイブル・最小極値分布	
11.2. ロジスティック・ゴンペルツ・ワイブル曲線のあてはめ-----	379
3 種のシグモイド曲線のあてはめ， 10 パーセント反応の用量 D_{10} の逆推定， 50 パーセント反応の用量 D_{50} の逆推定， 正規分布 vs. ロジスティック分布	
次ページに続く	

11.3. ギンペルツ・最大極値曲線に対する各種の 95%信頼区間 -----	385
残差線形化法によるパラメータ推定, ギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間, 10 パーセント反応の逆推定値の 95%信頼区間, Excel および統計ソフトの脆弱性	
11.4. JMP によるギンペルツ・最大極値曲線の推定および逆推定 -----	392
JMP の「曲線のあてはめ」, 「非線形回帰」によるギンペルツ・最大極値曲線の あてはめと逆推定, シグモイド曲線の 95%信頼区間	
11.5. オフセットを活用したシグモイド曲線の逆推定 -----	397
オフセットを活用した逆推定, SAS の非線形 NLIN プロシジャによる解析, ラットの子宮重量の SAS データセット化, オフセット無しの解析・オフセットを 用いた逆推定, ギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間, SAS の結果は正しいのか?	
文献索引, 索引, 解析ファイル一覧 -----	(405)

第 12 回 続・高橋セミナー

層別因子を含む探索的な回帰分析入門

目次 (全章)

はじめに -----	1
1. 層別因子を含む各種の回帰分析の実際 -----	7
2. デザイン行列を活用した 1 因子実験データの解析 -----	55
3. 繰り返しが不揃いの 2 因子実験データの解析 -----	89
4. 欠測値がある直交表の線形モデルによる解析 -----	121
5. デザイン行列を用いた回帰分析の基礎 -----	155
6. 伝統的な共分散分析からの脱却 -----	195
7. 共変量を含む 3 因子実験データの探索的解析 -----	219
8. 交絡変数と共変量を含む 2 群比較 -----	243
9. 前後差の前値は常に共変量 -----	281
10. 層別因子を含むロジスティック曲線のあてはめ -----	327
11. 各種のシグモイド曲線を用いた逆推定 -----	367
12. ミカエリス・メンテン式をめぐる新たな統計解析 -----	405
13. ロジスティック曲線のさらなる活用 -----	455
参考文献, 文献索引, 索引, 解析用ファイル一覧 -----	489

11. 各種のシグモイド曲線を用いた逆推定

人間を含む生物に対する化合物の作用の多くは、シグモイド曲線状の反応になることが知られており、シグモイド曲線となる関数として累積分布関数が使われてきた。化合物の急性毒性データの 50 パーセント致死量 (LD_{50}) を推定するためのプロビット法は、正規分布の累積分布関数が用いられている。正規分布の累積分布関数に代え、ロジスティック分布の累積分布関数も広く使われている。累積分布関数は、0.0 から 1.0 の範囲で単調増加する関数であるが、前章で例示したように、最小反応から最大反応の範囲となるようなシグモイド曲線に拡張することも容易である。反応が 2 値の場合には、ロジスティック回帰分析として多くの説明変数含む標準的な解析法として活用されている。しかしながら、反応が連続量の場合には、一般的な解析法として普及していない。本章では、シグモイド曲線のあてはめの基本に戻り、典型的な事例について例示する。

11.1. 累積分布関数のシグモイド曲線としての活用

正規分布

正規分布の確率密度関数 $f_{NOR}(x)$ は、位置パラメータ μ 、形状パラメータ^{注)} σ を用いて

$$f_{NOR}(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left[-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right] \quad (11.1)$$

として定義される。その累積分布関数 $F_{NOR}(x)$ は、

$$F_{NOR}(x) = \int_{-\infty}^x f_{NOR}(x) dx \quad (11.2)$$

と積分で定義され、シグモイド曲線の代表的な存在であり、プロビット法として 50 パーセント致死量の推定に用いられてきた。ただし、累積分布関数は、一般的な関数を用いて表すことができないこともあり、ロジスティック分布が広く使われるようになってきた。ただし、表 11.1 に示すように Excel の Norm.dist () 関数により、 $f_{NOR}(x)$ および $F_{NOR}(x)$ の計算が簡単に行なえるようになり、シグモイド曲線として手軽に使えるようになった。なお、シグモイド曲線は、単調増加だけではなく、単調減少となる場合もあり、1 から $F_{NOR}(x)$ を差し引いた

$$S_{NOR}(x) = 1 - F_{NOR}(x) \quad (11.3)$$

のように、いわゆる生存関数 $S_{NOR}(x)$ となる場合もあるので、使い分けが必要となる。

表 11.1 に示すのは、位置パラメータを $\mu=5.0$ 、形状パラメータを $\sigma=1.5$ とした場合に、 x を 0 から 1 刻みで 10 まで変化させ、正規分布の確率密度関数 $f_{NOR}(x)$ 、累積分布関数 $F_{NOR}(x)$ 、生存関数 $S_{NOR}(x)$ を Excel の関数を用いて計算した結果である。正規分布のパラメータは、期待値 μ （平均値）と分散 σ^2 （標準偏差 σ ）であるが、各種のシグモイド曲線をなす分布関数のパラメータも μ と σ で表わすことができる。ただし、平均と標準偏差に一致しない場合もあるので、正規分布の場合に位置パラメータを μ_{NOR} 、形状パラメータを σ_{NOR} と明示する必要もある。図 11.1 に示すのは、Excel の散布図で 3 種の関数を重ね書きし、「データ系列の書式設定」で「スムージング」を適用して滑らかな曲線とした結果である。

表 11.1 正規分布の 3 種の関数

$\mu_{NOR} =$	5	位置パラメータ	
$\sigma_{NOR} =$	1.5	形状パラメータ	
	密度	累積	生存
x	$f_{NOR}(x)$	$F_{NOR}(x)$	$1-F_{NOR}(x)$
0.0	0.0010	0.0004	0.9996
1.0	0.0076	0.0038	0.9962
2.0	0.0360	0.0228	0.9772
3.0	0.1093	0.0912	0.9088
4.0	0.2130	0.2525	0.7475
5.0	0.2660	0.5000	0.5000
6.0	0.2130	0.7475	0.2525
7.0	0.1093	0.9088	0.0912
8.0	0.0360	0.9772	0.0228
9.0	0.0076	0.9962	0.0038
10.0	0.0010	0.9996	0.0004
$f_{NOR}(x) = \text{Norm.dist}(x, 5, 1.5, \text{false})$			
$F_{NOR}(x) = \text{Norm.dist}(x, 5, 1.5, \text{true})$			

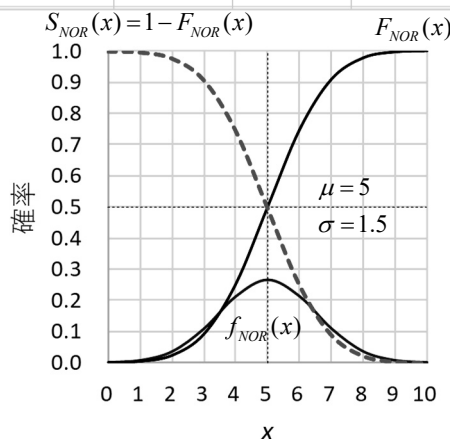


図 11.1 正規分布の 3 種の関数の例示

反応の有無のような 2 値データに対し、半数の個体に反応が起きる化合物の 50%反応量 D_{50} を推定したい。幾つかの固定用量 $x_i = \log_{10}(\text{dose}_i)$ に対し、 n_i 回の試行に対する反応があった場合を y_i 回とする。各用量 x_i における出現率 $p_i = y_i / n_i$ は、用量 x_i に関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。

$$\frac{y_i}{n_i} = F_{NOR}\left(\frac{x_i - \mu_{NOR}}{\sigma_{NOR}}\right) + \varepsilon_i, \quad \varepsilon_i \sim \text{二項分布} \quad (11.4)$$

誤差分布に二項分布を仮定するので、尤度関数 L

$$\left. \begin{aligned} L &= \prod_i \text{Binomial}(y_i, n_i, \hat{\pi}_i) \\ \text{ただし, } \hat{\pi}_i &= F_{NOR}\left(\frac{x_i - \hat{\mu}_{NOR}}{\hat{\sigma}_{NOR}}\right)_i \end{aligned} \right\} \quad (11.5)$$

が最大になるような $\hat{\mu}_{NOR}$ および $\hat{\sigma}_{NOR}$ を推定したい。歴史的には、式 (11.4) を標準正規分布の逆関数 $F_{NOR}^{-1}()$ を用い

$$\left. \begin{aligned} F_{NOR}^{-1}\left(\frac{y_i}{n_i}\right) &= -\frac{\mu_{NOR}}{\sigma_{NOR}} + \frac{1}{\sigma_{NOR}}x_i + \varepsilon'_i \\ &= \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon'_i \end{aligned} \right\} \quad (11.6)$$

と線形化し、反復重み付き回帰による最尤法で解く方法がプロビット法として定式化されている。求めたい 50%反応量 D_{50} は、 $F_{NOR}^{-1}(0.50)=0$ なので、用量 x_i について解いて、推定された回帰直線の切片 $\hat{\beta}_0$ と傾き $\hat{\beta}_1$ の比によって

$$D_{50} = -\frac{\hat{\beta}_0}{\hat{\beta}_1} = \mu_{NOR} \quad (11.7)$$

として推定される。詳しくは、吉村編著（1987）、「毒性・薬効データの統計解析，5.4 節 LD_{50} の推定法」，ドブソン著・田中ら訳（2008），「一般化線形モデル入門，7.3 節 用量反応モデル」，Dobson, Barnett（2018），「An Introduction to Generalized Linear Model 4th Ed.」，高橋（2017），「第 6 回 続高橋セミナー：一般化線形モデルを Excel で極め活用するープロビット法・ロジット法・補 2 重対数法ー」を参照のこと。

注) 「 σ 」は、尺度パラメータとも言われるが、信頼性工学でワイブル分布 [式 (11.37)] の「尺度 (scale) パラメータ η 」は、実際には「位置パラメータ」であり、「形状 (shape) パラメータ m 」の逆数が、 σ であり、確率密度関数の形状を変化させる σ として、形状パラメータとすることにする。

ロジスティック分布

ロジスティック分布の累積分布関数 $F_{LGS}(x)$ は、 μ_{LGS} を位置パラメータ、 σ_{LGS} を形状パラメータとした場合に、

$$F_{LGS}(x) = \frac{1}{1 + \exp\left[-\frac{(x - \mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right]} \quad (11.8)$$

と定義され、確率密度関数 $f_{LGS}(x)$ は、 $F_{LGS}(x)$ を x で微分して

$$f_{LGS}(x) = \frac{\exp\left[-\frac{(x - \mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right]}{\sigma_{LGS} \left\{1 + \exp\left[-\frac{(x - \mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right]\right\}^2} \quad (11.9)$$

として求められる。正規分布のパラメータ σ_{NOR} の推定値は、算術平均 $\hat{\mu}$ からの偏差平方和を自由度 $(n-1)$ で除した不偏分散 $\hat{\sigma}^2$ の平方根を取った標準偏差 $\hat{\sigma}$

$$\hat{\mu} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}, \quad \hat{\sigma} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \hat{\mu})^2}{n-1}} \quad (11.10)$$

に一致する．しかし，ロジスティック分布の形状パラメータ σ_{LGS} は，正規分布の σ_{NOR} と異なり，

$$\sigma_{NOR}^2 = \frac{\pi^2}{3} \sigma_{LGS}^2 \quad (11.11)$$

との関係が知られており， σ_{LGS} は，

$$\sigma_{LGS}^2 = \frac{3}{\pi^2} \sigma_{NOR}^2 = 0.3040 \sigma_{NOR}^2, \quad \sigma_{LGS} = 0.5513 \sigma_{NOR} \quad (11.12)$$

と σ_{NOR} の 0.5513 倍となる．ただし， σ_{LGS} は， σ_{NOR} と同様にロジスティック分布の広がりの規定するパラメータである．

表 11.2 に示すのは，表 11.1 の正規分布の σ_{NOR} と同じ $\sigma_{LGS} = 1.5$ の場合，正規分布と同様にするための $\sigma_{LGS} = 0.5513 \times 1.5 = 0.8270$ とした場合の 2 通りについての計算結果である．図 11.1 と図 11.2 を比べると， $\sigma_{LGS} = 0.8270$ の場合には，正規分布と完全には一致しないがほぼ同様の形状となっている．このことが，正規分布をシグモイド曲線として使うのではなく，ロジスティック分布が広く使われるようになった理由である．

表 11.2 ロジスティック分布の 2 種の関数

$\mu_{LGS} =$		5		5	
$\sigma_{LGS} =$		1.5		0.8270	
x	密度	累積	密度	累積	$F_{LGS}(x)$
	$f_{LGS}(x)$	$F_{LGS}(x)$	$f_{LGS}(x)$	$F_{LGS}(x)$	
0.0	0.0222	0.0344	0.0028	0.0024	
1.0	0.0405	0.0650	0.0094	0.0079	
2.0	0.0700	0.1192	0.0305	0.0259	
3.0	0.1101	0.2086	0.0908	0.0818	
4.0	0.1494	0.3392	0.2141	0.2298	
5.0	0.1667	0.5000	0.3023	0.5000	
6.0	0.1494	0.6608	0.2141	0.7702	
7.0	0.1101	0.7914	0.0908	0.9182	
8.0	0.0700	0.8808	0.0305	0.9741	
9.0	0.0405	0.9350	0.0094	0.9921	
10.0	0.0222	0.9656	0.0028	0.9976	

図 11.2 ロジスティック分布の 2 種の関数の例示

パラメータの線形化

式 (11.8) の，分母の指数関数 $\exp()$ の中の分子を σ_{LGS} でそれぞれ除し，

$$F_{LGS}(x) = \frac{1}{1 + \exp \left[- \left(- \frac{\mu_{LGS}}{\sigma_{LGS}} + \frac{1}{\sigma_{LGS}} x \right) \right]} \quad (11.13)$$

さらに, β_0 と β_1 で

$$\beta_0 = -\frac{\mu_{LGS}}{\sigma_{LGS}}, \quad \beta_1 = \frac{1}{\sigma_{LGS}} \quad (11.14)$$

と置き換えることにより,

$$F_{LGS}(x) = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \beta_1 x)]} \quad (11.15)$$

元のパラメータ (μ_{LGS} , σ_{LGS}) に代え線形式として表すことができる. ただし, このような線形式へのパラメータの置き換えによって, 得られたデータからロジスティック分布の位置 (中心位置) と形状 (分布の広がり) についてイメージできにくくなる. ただし, $(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$ のように多変数の線形式への拡張が容易に行なえるメリットがある. なお, 図 11.2 の $\sigma_{LGS} = 1.5$ 場合であれば, 線形化した場合のパラメータは,

$$\beta_0 = -\frac{\mu_{LGS}}{\sigma_{LGS}} = -\frac{5}{1.5} = -3.3333, \quad \beta_1 = \frac{1}{\sigma_{LGS}} = \frac{1}{1.5} = 0.6667$$

となるが, この数値からでは, どのような累積分布関数になるか, 見当が付きにくい. なお, β_1 の逆数が σ_{LGS} , 負の (β_0 / β_1) が μ_{LGS} となることから換算することが容易にできる.

$$\sigma_{LGS} = \frac{1}{\beta_1} = 1.5, \quad \mu_{LGS} = -\frac{\beta_0}{\beta_1} = 5.0 \quad (11.16)$$

反応が 2 値の場合に対するロジスティック回帰分析は, 式 (11.15) を, n_i 回の試行に対する反応ありの回数を y_i とし, 出現率を $p_i = y_i / n_i$ とした場合に累積分布関数 $F_{LGS}(x)$ は,

$$p_i = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \beta_1 x_i)]} + \varepsilon_i, \quad \varepsilon_i \sim 2\text{項分布} \quad (11.17)$$

となる. 誤差 ε_i を無視し両辺の逆数を取り, 1 を左辺に移行し, 対数を取ると

$$\left. \begin{aligned} \ln\left(\frac{1-p_i}{p_i}\right) &= \ln\{\exp[-(\beta_0 + \beta_1 x_i)]\} + \varepsilon'_i \\ \ln\left(\frac{p_i}{1-p_i}\right) &= \beta_0 + \beta_1 x_i + \varepsilon'_i \end{aligned} \right\} \quad (11.18)$$

のように, いわゆる, ロジット $\ln[p_i / (1-p_i)]$ に関する線形式となり, ロジスティック回帰回帰分析として多変数への拡張が容易になり, 反応が 2 値データの場合の探索的な解析法として広く使われている. 厄介なのは, 誤差 ε'_i が, 位置パラメータ $\mu_{LGS} = -(\beta_0 / \beta_1)$ で最小となるが, それよりも小さい場合でも大きい場合でも発散してしまい, 誤差分布を特定できない. そのために反復重み付き回帰を適用する最尤法によるパラメータの推定が必要となる. 詳細は, ドブソン (2008), 高橋 (2017) を参照のこと.

累積ロジスティック分布関数の量的な反応への拡張

式 (11.17) を量的な反応に拡張する．最小の反応を θ_{min} ，最大の反応を θ_{max} とし，出現率 (0~1) の範囲の累積分布関数を $[0.0 \sim (\theta_{max} - \theta_{min})]$ の範囲に広げ，最小の反応 θ_{min} の下駄をはかせて

$$y^{(LGS)} = \theta_{min} + \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{1 + \exp[-(\beta_0 + \beta_1 x)]} \quad (11.19)$$

のように拡張する．この式は， θ_{min} から θ_{max} の範囲のロジスティック曲線となり，4パラメータモデルとも言われている．最小の反応が 0.0 の場合は， θ_{min} がなくなり 3パラメータモデルとなる．前章での式 (10.17) は，最小値 θ_{min} に対し，(1, 1) 型のダミー変数 (a_1 , a_2 , a_3) を加え，

$$\theta_{min} = \theta_1 a_1 + \theta_2 a_2 + \theta_3 a_3 \quad (11.20)$$

とし，4パラメータモデルをさらに拡張した事例である．

式 (11.8) の μ_{LGS} を $\mu_{LGS}^{(k)}$ とし，

$$y^{(LGS)} = \theta_{min} + \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{1 + \exp\left[-\frac{(x - \mu_{LGS}^{(k)})}{\sigma_{LGS}}\right]} \quad (11.21)$$

$\mu_{LGS}^{(0)}$ を式 (11.20) と同様に (1, 1) 標示型ダミー変数を用いて

$$\mu_{LGS}^{(k)} = \mu_{LGS}^{(1)} a_1 + \mu_{LGS}^{(2)} a_2 + \mu_{LGS}^{(3)} a_3 \quad (11.22)$$

と拡張することにより，3本の位置が異なる平行なロジスティック曲線の同時あてはめが行なえる．第 13.4 節では，2本の平行なロジスティック曲線の位置の差を求める事例を導入する．

酵素反応速度論のヒルの式

酵素反応速度論のヒルの式は，

$$V = \frac{V_{max} [S]^h}{[S]^h + K_{0.5}^h} \quad (11.23)$$

ただし， $[S]$ は基質濃度， V_{max} は基質濃度が無限大のときの反応速度

h はヒル係数， $K_{0.5}$ は (最大速度 V_{max} の半分の速度) を与える基質濃度

として定義されている．詳しくは，芳賀 (2016)，「医薬品開発のための統計解析，第 3 部 非線形モデル 改訂版」の「第 1.4 節 E_{max} モデルとロジスティック回帰」を参照されたい．

ヒルの式を統計的な観点から， $V = y$ ， $V_{max} = \theta_{max}$ ， $[S] = x$ ， $K_{0.5} = \mu$ ， $h = \beta_1$ と置き換え，

$$V = \frac{V_{max} [S]^h}{[S]^h + K_{0.5}^h}, \quad y = \frac{\theta_{max} x^{\beta_1}}{x^{\beta_1} + \mu^{\beta_1}} \quad (11.24)$$

分子と分母を x^{β_1} で除し、指数と対数をセットで加え、整理すると、

$$\left. \begin{aligned} y &= \frac{\theta_{max}}{1 + \frac{\mu^{\beta_1}}{x^{\beta_1}}} \\ &= \frac{\theta_{max}}{1 + \exp\left[\ln\left(\frac{\mu^{\beta_1}}{x^{\beta_1}}\right)\right]} \\ &= \frac{\theta_{max}}{1 + \exp\{-\beta_1 [\ln(x) - \ln(\mu)]\}} \end{aligned} \right\} \quad (11.25)$$

ロジスティック曲線式が得られる。この式は、 $K_{0.5} = \mu$ 、 $V_{max} = \theta_{max}$ など、ヒルの式のパラメータを置き変えるだけなので、ヒルの式になじみがある人達には好まれている。

基質濃度 $[S]$ を 0.125 から倍々に、 $V_{max} = 10$ 、 $K_{0.5} = 5$ を設定し、ヒル係数 $h = 0.5, 1.0, 2.0$ と変化させた場合の反応を V とした場合を図 11.3 に示す。基質濃度 $[S]$ を対数目盛にすると式 (11.25) に示すロジスティック回帰線となることが確認できる。

表 11.3 ヒルの式の形状の変化

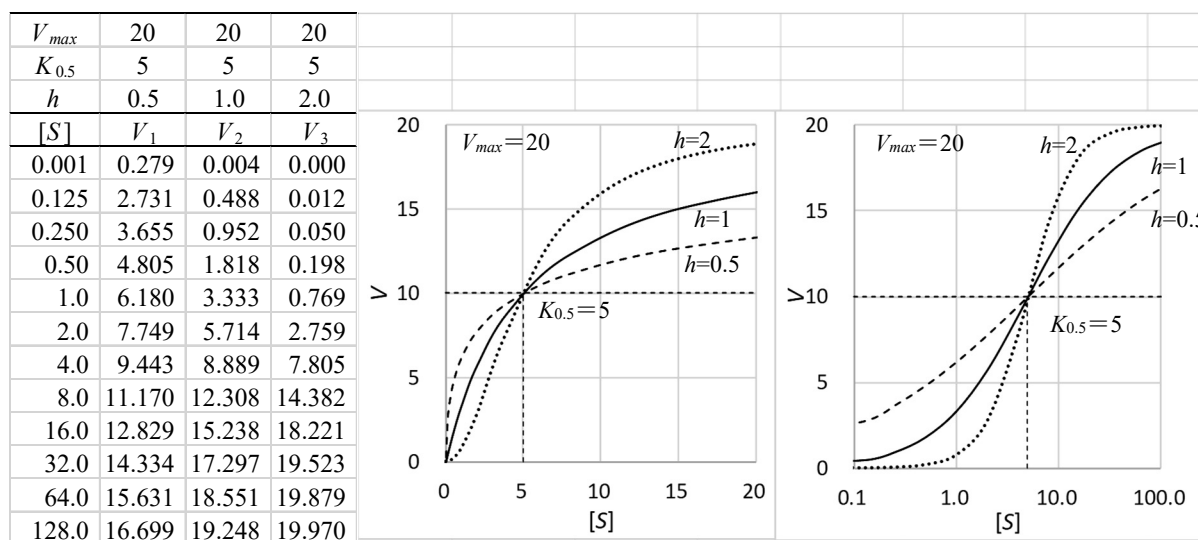


図 11.3 ヒルの式に対する対数目盛によるロジスティック曲線

線形化にこだわりがある人達には、式 (11.25) の 2 つのパラメータの積を $\beta_1 \ln(\mu) = -\beta_0$ に置き換えると、

$$y = \frac{\theta_{max}}{1 + \exp[-(\beta_0 + \beta_1 \ln(x))]} \quad (11.26)$$

x の対数 $\ln(x)$ に関して最小値を 0.0、最大値を θ_{max} とする 3 パラメータ・ロジスティック回帰モデルに帰着する。

ロジスティック曲線を統計的に理解しやすくするためには， $\beta_1 = 1/\sigma_{LGS}$ ， $\beta_0 = -\ln(\mu_{LGS})/\sigma_{LGS}$ と置き換えることにより，

$$\left. \begin{aligned} y &= \frac{\theta_{max}}{1 + \exp\left[-\left(-\frac{\ln(\mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}} + \frac{1}{\sigma_{LGS}} \ln(x)\right)\right]} \\ &= \frac{\theta_{max}}{1 + \exp\left[-\left(\frac{\ln(x) - \ln(\mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right)\right]} \end{aligned} \right\} \quad (11.27)$$

位置パラメータ $\ln(\mu_{LGS})$ と形状パラメータ $\ln(\sigma_{LGS})$ を用いた 3 パラメータモデルで表わすことができ，得られたデータの散布図などから，パラメータについておおよその見当が付けられるなどの利点がある．

酵素反応速度論でのヒルの式は，基質濃度 $[S]$ に対し対数を取ることで，ロジスティック曲線になることを示した．各種の薬理試験で用いられている *E_{max}* モデル式，受容体結合実験で用いられる式

$$y = \frac{E_{max} \cdot x^\gamma}{x^\gamma + D_{50}^\gamma}, \quad L_B = \frac{B_{max}[F_L]^n}{[F_L]^n + K_D^n} \quad (11.28)$$

なども式 (11.23) で示したヒルの式と同様にロジスティック曲線となる．ただし，式を見ただけでは，統計的な観点から，変数はどれなのか，推定したいパラメータはどれなのかが，統計的には判読がしにくい．ただし，よく見れば，どれもヒルの式に類似していることが認識されるであろう．ミカエリス・メンテン式

$$V = \frac{V_{max}[S]}{[S] + K_m} \quad (11.29)$$

は，式 (11.23) のヒル係数が $h=1.0$ の場合に帰着することも自明である．ミカエリス・メンテン式は，非線形モデルの典型例としても知られており，第 10.6 節で取り上げた Wikipedia の「ガウス・ニュートン法」事例でも取り上げられている．

ゴンペルツ・最大極値分布

生物の成長の経年変化，新製品の売り上げ数の年次変化，新しく作成された大規模なソフトウェアの累積バグ数の経時変化などは，ゴンペルツ曲線に従うことが経験的に知られている．ゴンペルツ曲線は，ある時点から急激に伸び始め，それが直線的になる時期を経て，次第に伸び悩みが出始め，最終的には天井を打つようなシグモイド曲線である．

ゴンペルツ曲線の式には，様々な表記法

$$1) y = Kb^{e^{-cx}}, \quad 2) y = Ka^{b^x}, \quad 3) y = \alpha \exp[-\beta e^{-kx}], \quad 4) y = \exp[-\exp(a - bx)] \quad (11.30)$$

などが混在している．これは，異なる学問分野で定式化されたためであるが，これまで示してきた統計的な観点からは，分布の位置パラメータ μ_{GMP} ，形状パラメータ σ_{GMP} を用いた式，あるいは，線形式 $(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_p x_p)$ を用いた式としたい．

これらの式 (11.30) は，互いに変換可能である．

- 1) 式で $e^{-c} = b$ とすれば 2) 式となり，
- 1) 式で $b e^{-cx} = \exp[\ln(b e^{-cx})]$ とすれば，3) 式となり，
- 3) 式で $\beta = e^a$ ， $\alpha = 1$ とすれば，4) 式となる．

統計的な観点からは，4) 式に対し最小値を $\beta_0 = a$ ， $b = -\beta_1$ として，

$$y = \theta_{\min} + (\theta_{\max} - \theta_{\min}) \cdot \exp[-\exp(\beta_0 + \beta_1 x)] \quad (11.31)$$

のように 2 重指数関数として扱える．または，これまでと同様に形状パラメータ σ_{GMP} を用いて $\beta_1 = 1/\sigma_{GMP}$ ，位置パラメータ μ_{GMP} に対し $\beta_0 = -\mu_{GMP}/\sigma_{GMP}$ と置き換え，

$$y^{GMP} = \theta_{\min} + (\theta_{\max} - \theta_{\min}) \cdot \exp\left[-\exp\left(-\frac{x - \mu_{GMP}}{\sigma_{GMP}}\right)\right] \quad (11.32)$$

とすることで，パラメータの推定に関して見通しが良くなる．

ゴンペルツ曲線の最小値を $\theta_{\min} = 0$ ，最大値を $\theta_{\max} = 1$ とすることで，最大極値分布 (Maximam Extreme Value Distribution) となり，累積分布関数 $F_{MEV}(x)$ は， $\mu_{MEV} = \mu_{GMP}$ ， $\sigma_{MEV} = \sigma_{GMP}$ と置き換え，

$$F_{MEV}(x) = \exp\left[-\exp\left(-\frac{x - \mu_{MEV}}{\sigma_{MEV}}\right)\right] \quad (11.33)$$

となる．累積分布関数 $F_{MEV}(x)$ を x で微分し，確率密度関数 $f_{MEV}(x)$ は，

$$f_{MEV}(x) = \frac{1}{\sigma_{MEV}} \exp\left(-\frac{x - \mu_{MEV}}{\sigma_{MEV}}\right) \exp\left[-\exp\left(-\frac{x - \mu_{MEV}}{\sigma_{MEV}}\right)\right] \quad (11.34)$$

のように導出される．

表 11.1 に示した正規分布，表 11.2 に示したロジスティック分布と同様に，表 11.4 にゴンペルツ・最大極値分布について，確率密度関数と累積分布関数を示す．明らかに異なるのは，累積分布の変曲点が，正規分布およびロジスティック分布の $(x=5, y=0.5)$ から $(x=5, y=0.368)$ となる．そのために確率密度関数 $f_{MEV}(x)$ が，右に大きく裾を引き，それに伴い累積分布関数が，急速に立ち上がり，徐々に最大値に収束するシグモイド曲線となっている．変曲点は，式 (11.33) で $x = \mu_{MEV}$ とした場合で，

$$F_{MEV}(x = \mu_{MEV}) = \exp[-\exp(-0)] = 0.368 \quad (11.35)$$

となる．

表 11.4 ゴンペルツ・最大極値分布

$\mu_{MEV}=$	5			5		
$\sigma_{MEV}=$	1.5			1.0		
		密度	累積		密度	累積
x	x'	$f_{MEV}(x)$	$F_{MEV}(x)$	x'	$f_{MEV}(x)$	$F_{MEV}(x)$
0.0	-3.33	0.000	0.000	-5.00	0.000	0.000
1.0	-2.67	0.000	0.000	-4.00	0.000	0.000
2.0	-2.00	0.003	0.001	-3.00	0.000	0.000
3.0	-1.33	0.057	0.023	-2.00	0.005	0.001
4.0	-0.67	0.185	0.143	-1.00	0.179	0.066
5.0	0.00	0.245	0.368	0.00	0.368	0.368
6.0	0.67	0.205	0.598	1.00	0.255	0.692
7.0	1.33	0.135	0.768	2.00	0.118	0.873
8.0	2.00	0.079	0.873	3.00	0.047	0.951
9.0	2.67	0.043	0.933	4.00	0.018	0.982
10.0	3.33	0.023	0.965	5.00	0.007	0.993

$$x' = (x - \mu_{MEV}) / \sigma_{MEV}$$

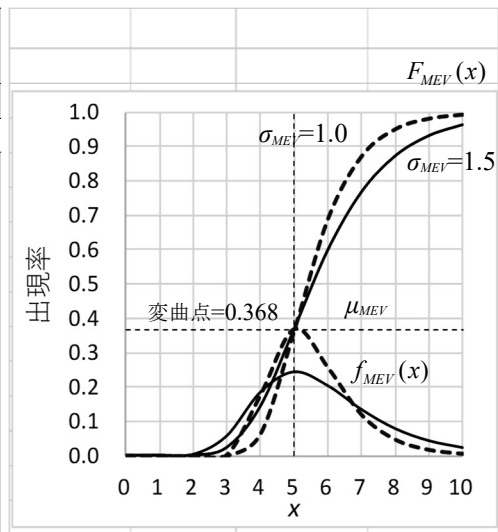


図 11.4 最大極値分布

ワイブル・最小極値分布

ワイブル分布は、故障あるいは寿命データの解析で標準的に用いられているが、一般化線形モデルでの 2 値反応に対する解析法として、プロビット法、ロジット法などと同様に「補 2 重対数法」のための分布としても知られている。ワイブル分布に基づくシグモイド曲線は、ゴンペルツ曲線とは対照的に、 x が小さい場合には反応がゆっくりと上昇し、 x が大きくなるにつれて急激に上昇するシグモイド曲線となる。

ワイブル分布の累積分布関数 $F_{WBL}(x)$ は、 x を寿命時間とし、

$$F_{WBL}(x) = 1 - \exp \left\{ - \left(\frac{x}{\alpha} \right)^\beta \right\} \quad (11.36)$$

で与えられる。ゴンペルツ曲線の場合と同様に、関数の形式はまちまちであり、Excel の関数 Weibull.dist () のように、パラメータ (α, β) が逆となる場合もある。日本の信頼性工学分野では、 x を t (time) として

$$F_{WBL}(t) = 1 - \exp \left\{ - \left(\frac{t}{\eta} \right)^m \right\} \quad (11.37)$$

のようにパラメータに m と η が使われ、 m を形状パラメータ、 η を尺度パラメータとしている。さらに（尺度・形状・位置など）のパラメータも乱れて使われているので、ここでは深入りしない。累積分布関数 $F_{WBL}(x)$ を x で微分して確率密度関数 $f_{WBL}(x)$

$$f_{WBL}(x) = \frac{\beta}{\alpha^\beta} x^{\beta-1} \exp \left\{ - \left(\frac{x}{\alpha} \right)^\beta \right\} \quad (11.38)$$

が得られる。

ワイブル分布の $F_{WBL}(x)$ の α を $\alpha = \exp(\mu_{SEV})$ 、 β を $\beta = 1/\sigma_{SEV}$ とすることにより、最小極値分布 (SEV : Smallest Extreme Value Distribution) の関数形式 $F_{SEV}(\ln(x))$ に変換することができる。さらに、指数と対数をセットで加えることにより、

$$\begin{aligned} F_{SEV}(\ln(x)) &= 1 - \exp \left\{ -\exp \left[\ln \left(\frac{x}{\exp(\mu_{SEV})} \right)^{1/\sigma_{SEV}} \right] \right\} \\ &= 1 - \exp \left[-\exp \left(\frac{\ln(x) - \mu_{SEV}}{\sigma_{SEV}} \right) \right] \end{aligned} \quad (11.39)$$

を得る。

ワイブル分布と最小極値分布の関係は、対数正規分布と正規分布の関係と同様である。このような対数変換を行うことにより、ワイブル分布を正規分布と同様に、位置パラメータ μ_{SEV} を“平均値”として、形状パラメータ σ_{SEV} を“標準偏差”として用いて表すことができる。

最小極値分布の確率密度関数 $f_{SEV}(y)$ は、累積分布関数 $F_{SEV}(x)$ を $\ln(x)$ で微分することにより、

$$f_{SEV}(\ln(x)) = \frac{1}{\sigma_{SEV}} \cdot \exp \left(\frac{\ln(x) - \mu_{SEV}}{\sigma_{SEV}} \right) \cdot \exp \left\{ -\exp \left(\frac{\ln(x) - \mu_{SEV}}{\sigma_{SEV}} \right) \right\} \quad (11.40)$$

として得られる。位置パラメータ μ_{SEV} を 5、形状パラメータ σ_{SEV} を (1.5, 1.0) と変えたときの確率密度関数および累積分布関数を表 11.5 に示す。

表 11.5 ワイブル・最小極値分布

$\mu_{SEV} =$		5		5	
$\sigma_{SEV} =$		1.5		1.0	
		密度	累積	密度	累積
$\ln(x)$	$\ln x'$	$f_{SEV}(x)$	$F_{SEV}(x)$	$\ln x'$	$f_{SEV}(x)$
0.0	-3.33	0.023	0.035	-5.00	0.007
1.0	-2.67	0.043	0.067	-4.00	0.018
2.0	-2.00	0.079	0.127	-3.00	0.047
3.0	-1.33	0.135	0.232	-2.00	0.118
4.0	-0.67	0.205	0.402	-1.00	0.255
5.0	0.00	0.245	0.632	0.00	0.368
6.0	0.67	0.185	0.857	1.00	0.179
7.0	1.33	0.057	0.977	2.00	0.005
8.0	2.00	0.003	0.999	3.00	0.000
9.0	2.67	0.000	1.000	4.00	0.000
10.0	3.33	0.000	1.000	5.00	0.000

$$\ln(x') = [\ln(x) - \mu_{SEV}] / \sigma_{SEV}$$

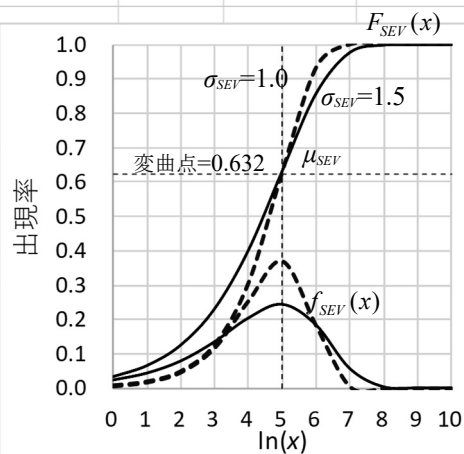


図 11.5 最小極値分布

式 (11.38) のワイブル分布の確率密度関数の形状は、形状パラメータ $\beta \leq 1$ の場合に単調減少、 $\beta > 1.0$ の場合は右に裾を引く分布で一山型ではあるがその位置が一定ではない。なお、ワイブル分布の累積分布関数は、 $\beta \leq 1$ の場合に上に凸の単調増加、 $\beta > 1.0$ の場合に S 字型となる。図 11.6 に示すのは、式 (11.38) のワイブル分布の確率密度関数 $f_{WBL}(x)$ 、式 (11.36) の累積分布関数 $F_{WBL}(x)$ で $\alpha = 10.0$ と固定し、 β を (0.5, 1.0, 2, 4, 6) と変化させた場合の例示である。この様な多彩な形状の変化が、寿命データの解析に貢献している。

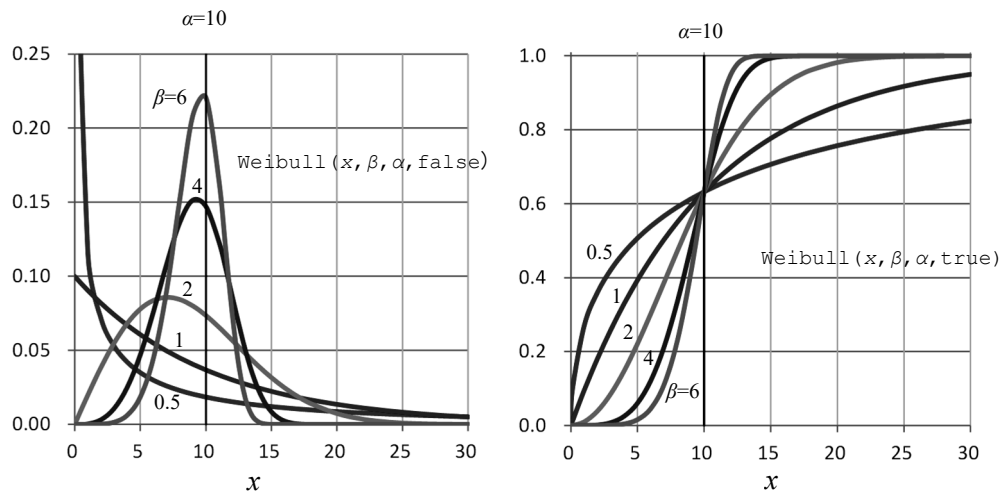


図 11.6 ワイブル分布の確率密度関数（左）と累積分布関数（右）

ワイブル分布に対し、最小極値分布は、パラメータ μ_{SEV} および σ_{SEV} に関して正規分布と同様の性質を持つために、寿命データの解析に際してワイブル分布のままでは推定が困難な各種の信頼区間の推定に際して黒子的な役割を果たしている。図 11.5 の最小極値分布の $\sigma_{SEV} = 1.0$ の場合の累積分布関数は、シグモイド曲線となっているが、 $\beta = 1/\sigma_{SEV}$ の関係から $\beta = 1.0$ であり、図 11.6 右のワイブル分布の累積分布関数は、単調増加となっていて形状が異なる。図 11.6 の X 軸を対数目盛にすると、確率密度関数は、 $\mu = \ln(\alpha)$ をピークとする一山型となり、累積分布関数は、 $\mu = \ln(\alpha)$ を変曲点とするシグモイド曲線となる。詳しくは、ネルソン著・奥野監訳（1988）、「寿命データの解析」、高橋（2015）、「第 4 回 続高橋セミナー：寿命試験データの統計解析」を参照されたい。

11.2. ロジスティック・ゴンペルツ・ワイブル曲線のあてはめ

山田・吉田・高橋（2003），「陰性および陽性対照があるシグモイド曲線ーダミー変数を持つ非線型回帰モデルの応用ー」の事例で表 11.6 に示すような「環境ホルモン EE (ethinyl estradiol) 投与後のラット子宮重量」が取り上げられている．データは，共同研究の施設ごとの平均値が示されている．

表 11.6 環境ホルモン EE (ethinyl estradiol) 投与後のラットの子宮重量 (blotted uterine)

施設 番号	Vehicle	ethinyl estradiol (EE), $\mu\text{g/kg}$						
		0.01	0.03	0.1	0.3	1	3	10
1	102.35	95	105	112.22	190.45	319.78	373.72	382.00
2	120.82	115	115	123.47	217.48	351.32	384.72	404.32
3	115.92	115	120	144.42	213.95	326.07	378.37	354.37
7	121.62	120	125	131.25	220.83	317.52	387.43	391.67
8	79.22	90	80	105.08	211.13	287.68	262.20	273.73
9	108.47	115	115	123.60	211.37	357.57	353.82	362.05
11	82.45	100	100	113.38	191.23	297.67	307.60	312.40
18	89.25	90	90	91.80	193.07	334.95	334.48	366.20
19	99.17	100	100	83.17	104.67	135.17	234.17	332.67
平均	102.14	104.44	105.56	114.27	194.91	303.08	335.17	353.27

0.01, 0.03群はグラフから読み取り，0.03, 0.3, 3 群は，0.0316, 0.316, 3.16 の略表示

Kano, J., Onyon, L., Haseman, J., et al. (2001). The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay to screen compounds for in vivo estrogenic responses: phase 1, Environmental Health Perspectives, 109(8);(785-794).Table 5.

この事例に対し，山田ら（2003）では，累積ロジスティック分布関数を拡張したロジスティック曲線が適用されているが，図 11.7 に示すように用量反応関係を平均値で概観すると， $0.1\mu\text{g/kg}$ から $0.3\mu\text{g/kg}$ に掛けて子宮重量が急激に増加し， $1.0\mu\text{g/kg}$ 以上では緩やかな子宮重

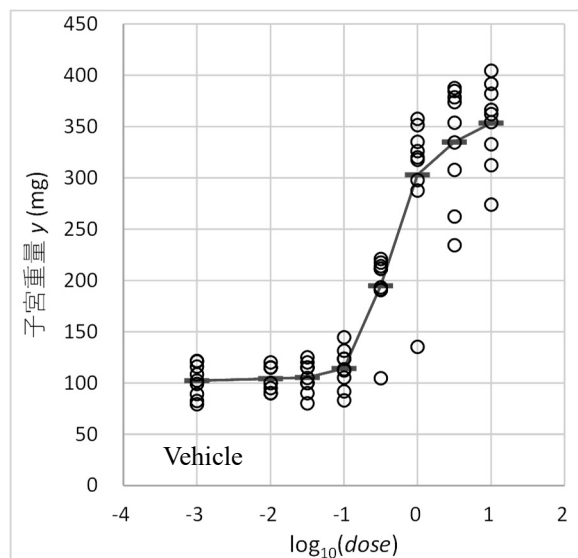


図 11.7 子宮重量の変化

量の増加となっており，ゴンペル曲線（最大極値分布）のあてはめが適切と思われる．Excel のソルバーを用いて 3 種のシグモイド曲線をあてはめ，それぞれの残差平方和の大きさで，あてはまりの性能評価を行なう．

3 種のシグモイド曲線のあてはめ

図 11.7 から，Vehicle 群の平均値は，低用量群の平均値の延長線上にあると判断されるので，用量を 2 段階落とした $dose=0.001\mu\text{g/kg}$ として解析する．常用対数用量 $x = \log_{10}(dose)$ に対して，3 種のシグモイド曲線をあてはめ，性能評価を行なう．

$$\text{ロジスティック曲線: } y_i^{LGS} = \theta_{min}^{LGS} + \frac{\theta_{max}^{LGS} - \theta_{min}^{LGS}}{1 + \exp\left[-\frac{(x_i - \mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right]} + \varepsilon_i \quad (11.41)$$

$$\text{ゴンペルツ曲線: } y_i^{MEV} = \theta_{min}^{MEV} + (\theta_{max}^{MEV} - \theta_{min}^{MEV}) \cdot \exp\left[-\exp\left(-\frac{x_i - \mu_{MEV}}{\sigma_{MEV}}\right)\right] + \varepsilon_i \quad (11.42)$$

最大極値

$$\text{対数ワイブル曲線: } y_i^{SEV} = \theta_{min}^{SEV} + (\theta_{max}^{SEV} - \theta_{min}^{SEV}) \cdot \left\{1 - \exp\left[-\exp\left(\frac{x_i - \mu_{SEV}}{\sigma_{SEV}}\right)\right]\right\} + \varepsilon_i \quad (11.43)$$

最小極値

表 11.7 左には，表 11.6 の Vehicle を含め 8 用量群×9 施設=72 のデータを行方向に展開し，表 11.7 右には，グラフ表示のために $dose$ 間隔を細かく設定し，滑らかなシグモイド曲線が

表 11.7 子宮重量データに対する 3 種のシグモイド曲線のあてはめ

				MEV	LGS	SEV					
	初期値	350	θ_{max}^{\wedge}	355.3908	348.4339	343.6261					
		100	θ_{min}^{\wedge}	105.1279	101.9131	99.5568	MEV	ゴンペルツ・最大極値曲線			
		-0.5	μ^{\wedge}	-0.5005	-0.3677	-0.2209	LGS	ロジスティック曲線			
		0.5	σ^{\wedge}	0.3657	0.2460	0.3510	SEV	ワイブル・最小極値曲線			
	残差平方和	S_e		93259.73	93602.41	95712.09					
No.	dose	x	y	$y^{\wedge MEV}$	$y^{\wedge LGS}$	$y^{\wedge SEV}$	dose	x	$y^{\wedge MEV}$	$y^{\wedge LGS}$	$y^{\wedge SEV}$
1	0.001	-3.0	102.35	105.13	101.92	99.65	0.001	-3.00	105.13	101.92	99.65
2	0.001	-3.0	120.82	105.13	101.92	99.65	0.01	-2.00	105.13	102.24	101.09
:							0.0316	-1.50	105.13	104.36	105.85
9	0.001	-3.0	99.17	105.13	101.92	99.65		-1.25	105.23	108.55	112.22
10	0.01	-2.0	95.00	105.13	102.24	101.09	0.1	-1.00	110.10	119.43	124.69
11	0.01	-2.0	115.00	105.13	102.24	101.09		-0.75	139.74	144.93	148.05
:							0.316	-0.50	197.24	192.73	188.17
:								-0.25	256.29	254.12	246.40
63	3	0.5	234.17	339.66	341.39	343.53	1	0.00	299.16	303.28	306.24
64	10	1.0	382.00	351.29	347.49	343.63		0.25	325.22	329.93	338.30
65	10	1.0	404.32	351.29	347.49	343.63	3.16	0.50	339.66	341.39	343.53
:								0.75	347.33	345.84	343.63
71	10	1.0	366.20	351.29	347.49	343.63	10	1.00	351.29	347.49	343.63
72	10	1.0	332.67	351.29	347.49	343.63		1.50	354.34	348.31	343.63
dose の 0.03, 0.3, 3 は, 0.0316, 0.316, 3.16 の略表示								2.00	355.12	348.42	343.63

得られるように 3 種のシグモイド曲線の推定値を計算した結果が示されている。初期値は、図 11.7 から推定されるパラメータとして共通の $\hat{\theta}_{max} = 350$, $\theta_{min} = 100$, $\hat{\mu} = -0.5$, $\hat{\sigma} = 0.5$ とした。この初期値をそれぞれの曲線のパラメータの欄にコピー&ペーストし、Excel のソルバーで残差平方和 S_e が最小になるようにパラメータを変化させた結果が示されている。残差平方和 S_e は、 $\{\text{=SumSq}(y \text{ の範囲} - \hat{y} \text{ の範囲})\}$ のように反応変数 y の列ベクトルとそれぞれの曲線の推定値 \hat{y} の列ベクトルの差を引数にして求めている。なお、計算式の外側の $\{\}$ は、行列計算として扱われているために自動的に付けられている。

Excel のソルバーで誤差平方和 S_e を最小化した結果、

MEV	ゴンペルツ・最大極値曲線	$S_e^{MEV} = 93,259.73$	-342.69
LGS	ロジスティック曲線	$S_e^{LGS} = 93,602.41$	規準
SEV	ワイブル・最小極値曲線	$S_e^{SEV} = 95,712.09$	+2109.68

に示すように、ゴンペルツ・最大極値曲線が、ロジスティック曲線に対し、残差平方和 S_e が -342.69 と減少し、あてはまりが良くなり、ワイブル・最小極値曲線は、逆に +2109.68 増加し、あてはまりが悪くなっている。

図 11.8 に示すのは、表 11.7 の対数用量 x と子宮重量 y の散布図を描き、その上に 3 本のシグモイド曲線を重ね書きした結果である。ゴンペルツ・最大極値曲線は、 $x = \log_{10}(0.10) = -1$ を過ぎてから急速に立ち上がり、 $x = \log_{10}(1.0) = 0$ からは、他の曲線に比べ緩やかに上昇している。この実験は、環境ホルモンが生態系に与える影響が、どのくらいの *dose* から起きるのかを見極めて規制のための *dose* を推定することを目的としている。あてはめたシグモイド曲線から、最大反応と最小反応 ($\theta_{max} - \theta_{min}$) の 10 分の 1 の推定値の 95%信頼区間の下限などが、規制用量の目安とされている。図 11.8 では、おおよそ $y = 120 \text{ mg}$ あたりで 3 本のシグモイド曲線の位置が大きく開いている。このことから、実験結果に最もあてはまるシグモイド曲線を選択する必要がある、統計的にもロジスティック曲線ではなく、ゴンペルツ・最大極値曲線が、尤もあてはまりが良いとの推論される。

10 パーセント反応の用量 D_{10} の逆推定

シグモイド曲線をあてはめて最大反応の半分となる用量 *dose* の推定は、急性毒性試験の 2 値反応データに対するプロビット法による 50%致死量 LD_{50} (*Lethal Dose 50*) の推定が、古くから行なわれてきた。表 11.3 に示したように、酵素反応速度論で使われているヒルの式には、パラメータとして 50%反応となる用量が $K_{0.5}$ として直接推定される。また、ヒルの式を

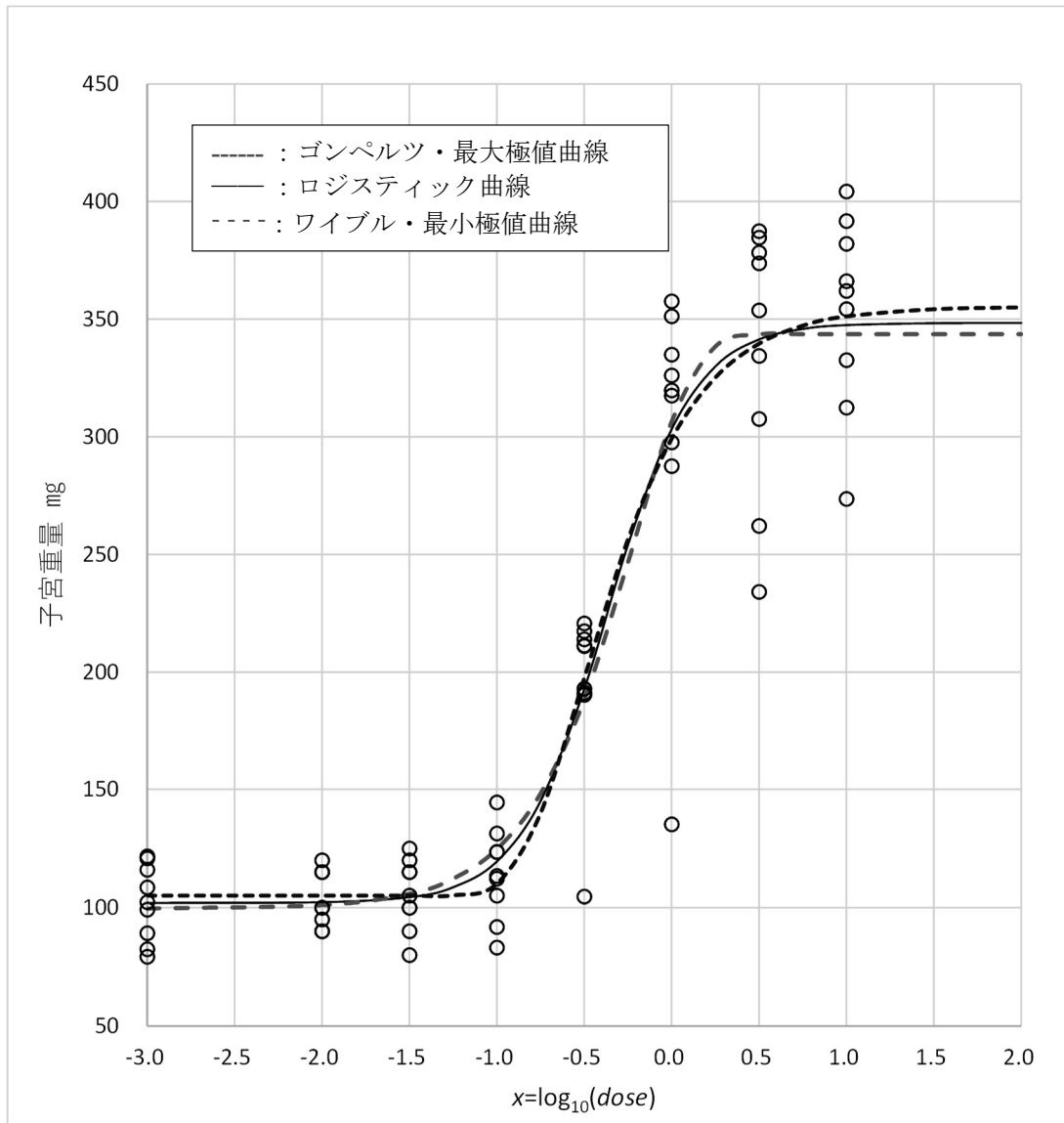


図 11.8 子宮重量の変化に対する各種のシグモイド曲線のあてはめ

ロジスティック曲線に変換した場合にも 50%反応となる用量 D_{50} が表 11.7 上段の LGS 欄に示すように位置パラメータの推定値 $\hat{\mu}_{LGS} = -0.3677$ ($dose = e^{-0.3677} = 0.69$ mg) として得られる．環境ホルモンなど環境汚染物質の場合は，規制用量の設定のために 10%反応となる用量 D_{10} などの推定が求められている．詳しくは，広瀬ら (2021)，「ベンチマークドース手法の適用の現状と課題 —動物実験データへの適用を中心に—」を参照のこと．

D_{10} を推定するためには，式 (11.41)，式 (11.42)，式 (11.43) において， $\pi_0^{\text{分布}} = 0.10$ となる反応を

$$y_{D_{10}}^{\text{分布}} = \theta_{\min}^{\text{分布}} + (\theta_{\max}^{\text{分布}} - \theta_{\min}^{\text{分布}}) \times 0.10 \quad (11.44)$$

とにおいて，用量 x について解くことによって推定式が得られる．

$$\text{ロジスティック曲線: } x_{D_{10}}^{LGS} = -\ln\left(\frac{\theta_{\max}^{LGS} - \theta_{\min}^{LGS}}{y_{D_{10}}^{LGS} - \theta_{\min}^{LGS}} - 1\right) \sigma_{LGS} + \mu_{LGS} \quad (11.45)$$

$$\text{ゴンペルツ曲線: } x_{D_{10}}^{MEV} = -\ln\left(-\ln\frac{y_{D_{10}}^{MEV} - \theta_{\min}^{MEV}}{\theta_{\max}^{MEV} - \theta_{\min}^{MEV}}\right) \sigma_{MEV} + \mu_{MEV} \quad (11.46)$$

最大極値

$$\text{対数ワイブル曲線: } x_{D_{10}}^{SEV} = \ln\left\{-\ln\left[-\left(\frac{y_{D_{10}}^{SEV} - \theta_{\min}^{SEV}}{\theta_{\max}^{SEV} - \theta_{\min}^{SEV}} - 1\right)\right]\right\} \sigma_{SEV} + \mu_{SEV} \quad (11.47)$$

最小極値

これらの逆推定の式を用いて Excel シート上で D_{10} を計算した結果を表 11.8 に示す。元の用量に 10 の冪乗で戻した結果は、あてはまりの順にゴンペルツ曲線が $0.156 \mu\text{g/kg}$ 、ロジスティック曲線が $0.124 \mu\text{g/kg}$ 、ワイブル・最小極値曲線が $0.098 \mu\text{g/kg}$ となる。この実験の目的は、環境ホルモン EE (ethinyl estradiol) の規制用量の推定であり、3 種のシグモイド曲線のあてはめにより、 D_{10} の推定用量が大きく異なる。図 11.8 から 50%反応 D_{50} ならば、違いは線の幅程度と小さいので気にすることはないが、 D_{10} の場合には、残差平方和の最も小さいゴンペルツ曲線・最大極値分布の $D_{10}^{(MEV)} = 0.156 \mu\text{g/kg}$ を選ぶべきである。図 11.7 の元のデータの平均値の推移の形状からもゴンペルツ・最大極値曲線の選択の妥当性は揺るがない。

表 11.8 3 種のシグモイド曲線に対する 10 パーセント反応となる用量の推定

	最大	最小	位置	形状	D_{10}	D_{10} となる $\log_{10}(\text{dose})$			dose
	θ_{\max}^{\wedge}	θ_{\min}^{\wedge}	μ^{\wedge}	σ^{\wedge}	$y_{D_{10}}^{\wedge}$	$x^{\wedge MEV}$	$x^{\wedge LGS}$	$x^{\wedge SEV}$	($\mu \text{ g/kg}$)
ゴンペルツ・最大極値 MEV	355.4	105.1	-0.500	0.366	130.2	-0.806			0.156
ロジスティック LGS	348.4	101.9	-0.368	0.246	126.6		-0.908		0.124
ワイブル・最小極値 SEV	343.6	99.6	-0.221	0.351	124.0			-1.011	0.098
個別の $y_{D_{10}}^{\wedge} = \theta_{\min}^{\wedge} + (\theta_{\max}^{\wedge} - \theta_{\min}^{\wedge}) * 0.10$					$\pi_0 = 0.10$				

50 パーセント反応の用量 D_{50} の逆推定

ロジスティック曲線のあてはめでは、 $\hat{\mu}_{LGS} = -0.3677$ が D_{50} の推定値として得られるのであるが、ゴンペルツ・最大極値曲線の場合は、 $\hat{\mu}_{MEV}$ の推定値が 36.8%点となり、対数ワイブル・最小極値曲線の場合は、 $\hat{\mu}_{SEV}$ の推定値が 63.2%点となるので、表 11.8 に示したように別途計算する必要がある。表 11.9 に示すように、それぞれの曲線に対する $\hat{y}_{D_{50}}^{\text{分布}}$ を推定し、式

表 11.9 3 種のシグモイド曲線に対する 50 パーセント反応となる用量の推定

	最大	最小	位置	形状	D_{50}	D_{50} となる $\log_{10}(\text{dose})$			dose
	θ_{\max}^{\wedge}	θ_{\min}^{\wedge}	μ^{\wedge}	σ^{\wedge}	$y_{D_{50}}^{\wedge}$	$x^{\wedge MEV}$	$x^{\wedge LGS}$	$x^{\wedge SEV}$	($\mu \text{ g/kg}$)
ゴンペルツ・最大極値 MEV	355.4	105.1	-0.500	0.366	230.3	-0.366			0.430
ロジスティック LGS	348.4	101.9	-0.368	0.246	225.2		-0.368		0.429
ワイブル・最小極値 SEV	343.6	99.6	-0.221	0.351	221.6			-0.350	0.447
個別の $y_{D_{50}}^{\wedge} = \theta_{\min}^{\wedge} + (\theta_{\max}^{\wedge} - \theta_{\min}^{\wedge}) * 0.50$					$\pi_0 = 0.50$				

(11.45), 式 (11.46), 式 (11.47) の $\hat{y}_{D_{10}}^{\text{分布}}$ を $\hat{y}_{D_{50}}^{\text{分布}}$ に代えて D_{50} の推定値 $\hat{x}_{D_{50}}^{\text{分布}}$ を求めている. ロジスティック曲線の場合は, 計算結果と $\hat{\mu}_{LGS}$ と $\hat{y}_{D_{50}}^{(LGS)} = -0.368$ と一致していることが確かめられる.

10 パーセント反応量に対する逆推定値の用量 D_{10} は, あてはめるシグモイド曲線の種類によって $\hat{D}_{10}^{MEV} = 0.156 \text{ mg/kg}$, $\hat{D}_{10}^{LGS} = 0.124 \text{ mg/kg}$, $\hat{D}_{10}^{SEV} = 0.098 \text{ mg/kg}$ とかなり異なる. ただし, 50 パーセント反応量に対する逆推定値の用量 D_{50} は, $\hat{D}_{50}^{MEV} = 0.430 \text{ mg/kg}$ と $\hat{D}_{50}^{LGS} = 0.429 \text{ mg/kg}$ は, ほとんど同じ用量であり, $\hat{D}_{50}^{SEV} = 0.447 \text{ mg/kg}$ についても 0.018 mg/kg の差があるが, 相対的には D_{10} の場合に比べて小さい. 図 11.8 のおおよその 50 パーセント反応である $y = 225 \text{ mg}$ における各シグモイド曲線の位置の違いは, 線の太さ程度の違いである. このように 50 パーセント反応の D_{50} の推定ならば, あてはめるシグモイド曲線の選択について神経質になる必要なく, ロジスティック曲線を標準的に使えばよいことがわかる.

正規分布 vs. ロジスティック分布

図 11.1 に示した正規分布と図 11.2 に示したロジスティック分布を比較すると若干の差異があるかのように見える. 表 11.7 に正規(分布)曲線のあてはめを追加し, ロジスティック曲線を重ね書きした結果を図 11.9 に示す. ほとんど全ての範囲で線の太さ程度の違いであり, 正規(分布)曲線とロジスティック曲線どちらを使っても本質的な差はない.

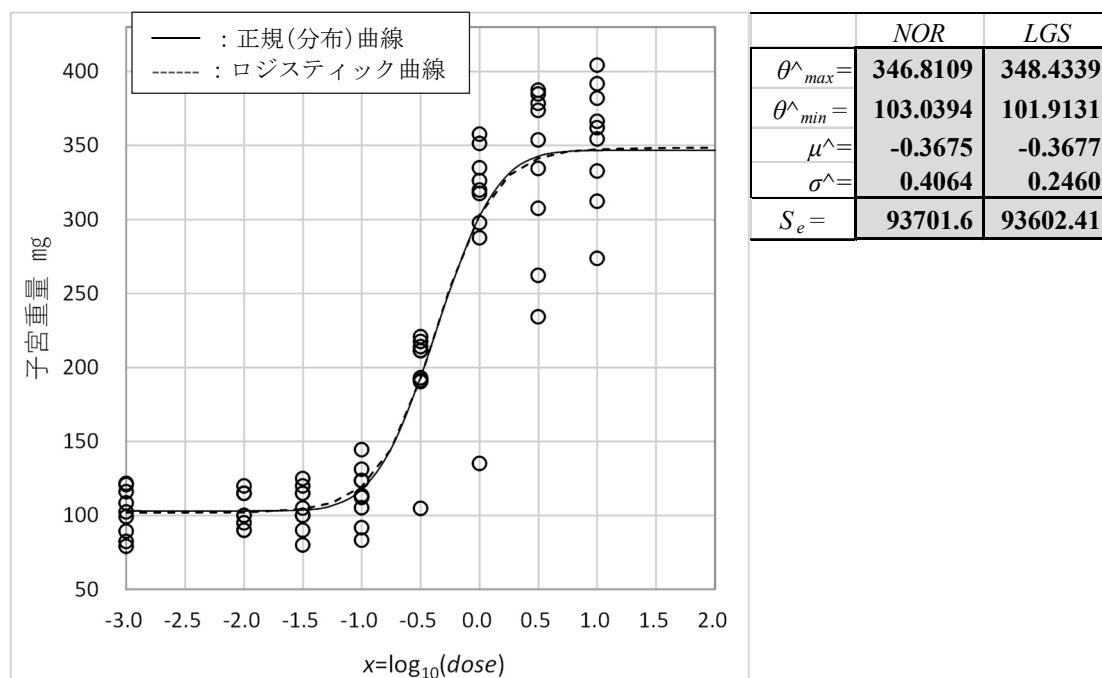


図 11.9 子宮重量の変化に対する正規(分布)曲線とロジスティック曲線のあてはめ

11.3. ギンペルツ・最大極値曲線に対する各種の 95%信頼区間

残差線形化法によるパラメータの推定

前節では、子宮重量データに 3 種のシグモイド曲線をあてはめ、ギンペルツ・最大極値曲線が最もあてはまりが良いことを示した。10%反応量 D_{10} の 95%信頼区間を推定するためには、第 10.3 章でロジスティック曲線に対する 95%信頼区間の推定で示したように、ギンペルツ・最大極値曲線の式のパラメータについて偏微分した式による微分係数の行列 \mathbf{Z} が必要となる。式 (11.42) で示したギンペルツ・最大極値曲線の式は、

$$y_i^{MEV} = \theta_{min}^{MEV} + (\theta_{max}^{MEV} - \theta_{min}^{MEV}) \cdot \exp \left[-\exp \left(-\frac{x_i - \mu_{MEV}}{\sigma_{MEV}} \right) \right] + \varepsilon_i$$

であり、偏微分を簡単化するために

$$\left. \begin{aligned} g(x_i) &= \exp \left(-\frac{x_i - \mu_{MEV}}{\sigma_{MEV}} \right) \\ \frac{\partial g(x_i)}{\partial \mu_{MEV}} &= \frac{g(x_i)}{\sigma_{MEV}} \\ \frac{\partial g(x_i)}{\partial \sigma_{MEV}} &= -\frac{(x_i - \mu_{MEV}) \cdot g(x_i)}{\sigma_{MEV}^2} \end{aligned} \right\} \quad (11.48)$$

とすると見通しがよくなり、パラメータに関する偏微分式、

$$\left. \begin{aligned} z_{1,i} &: \frac{\partial y}{\partial \theta_{max}^{MEV}} = \exp(-g(x_i)) \\ z_{2,i} &: \frac{\partial y}{\partial \theta_{min}^{MEV}} = 1 - \exp(-g(x_i)) \\ z_{3,i} &: \frac{\partial y}{\partial \mu_{MEV}} = -\frac{g(x_i)}{\sigma_{MEV}} \cdot (\theta_{max}^{MEV} - \theta_{min}^{MEV}) \cdot \exp(-g(x_i)) \\ z_{4,i} &: \frac{\partial y}{\partial \sigma_{MEV}} = -\frac{(x_i - \mu_{MEV}) \cdot g(x_i)}{\sigma_{MEV}^2} \cdot (\theta_{max}^{MEV} - \theta_{min}^{MEV}) \cdot \exp(-g(x_i)) \end{aligned} \right\} \quad (11.49)$$

が得られる。

表 11.10 に示すのは、表 11.7 に示した 3 種のシグモイド曲線のあてはめからギンペルツ・最大極値曲線の式 \hat{y}^{MEV} を抜き出し、残差 $\varepsilon_i = y_i - \hat{y}_i^{MEV}$ 、 $g(x_i)$ 、 $z_{1,i}$ 、 $z_{2,i}$ 、 $z_{3,i}$ 、 $z_{4,i}$ を加えている。表 11.10 右上段に、残差線形化法によるパラメータの推定に必要な微分係数の行列 \mathbf{Z} による $(\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1}$ の計算結果が示され、残差の列ベクトル $\hat{\varepsilon}$ を用い、増減パラメータ $\hat{\delta}^{(m-1)}$ の推定のための回帰式

$$\hat{\delta}^{(m-1)} = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \mathbf{Z}^T \hat{\varepsilon} \quad (11.50)$$

表 11.10 Excel による残差線形化法によるゴンペルツ・最大極値曲線のパラメータ推定

		$\xi^{(0)}$		$\xi^{\wedge(m-1)}$	$\delta^{\wedge(m-1)}$	$\xi^{\wedge(m)}$	$(\boldsymbol{Z}^T \boldsymbol{Z})^{-1}$			
	初期値	350	$\theta^{\wedge}_{max}=$	355.3920	0.0000	355.3920	0.1338	-0.0095	0.0002	0.0006
		100	$\theta^{\wedge}_{min}=$	105.1279	0.0000	105.1279	-0.0095	0.0322	0.0001	-0.0001
		-0.5	$\mu^{\wedge}_{MEV}=$	-0.5005	0.0000	-0.5005	0.0002	0.0001	2.08E-06	-1.81E-07
		0.5	$\sigma^{\wedge}_{MEV}=$	0.3657	0.0000	0.3657	0.0006	-0.0001	-1.81E-07	5.66E-06
	残差平方和		$S_e=$	93259.73			———微係数行列 \boldsymbol{Z} ———			
No.	dose	x	y	$y^{\wedge MEV}$	ε^{\wedge}	$g(x)$	$\partial_{\theta^{\wedge}_{max}}$	$\partial_{\theta^{\wedge}_{min}}$	$\partial_{\mu^{\wedge}_{MEV}}$	$\partial_{\sigma^{\wedge}_{MEV}}$
1	0.001	-3.0	102.35	105.13	-2.78	929.144	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000
2	0.001	-3.0	120.82	105.13	15.69	929.144	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000
:										
9	0.001	-3.0	99.17	105.13	-5.96	929.144	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000
10	0.01	-2.0	95.00	105.13	-10.13	60.342	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000
11	0.01	-2.0	115.00	105.13	9.87	60.342	0.0000	1.0000	0.0000	0.0000
:										
:										
63	3	0.5	234.17	339.66	-105.49	0.065	0.9371	0.0629	-41.627	-113.84
64	10	1.0	382.00	351.29	30.71	0.017	0.9836	0.0164	-11.125	-45.641
65	10	1.0	404.32	351.29	53.03	0.017	0.9836	0.0164	-11.125	-45.641
:										
71	10	1.0	366.20	351.29	14.91	0.017	0.9836	0.0164	-11.125	-45.641
72	10	1.0	332.67	351.29	-18.62	0.017	0.9836	0.0164	-11.125	-45.641

が、埋め込まれている。さらに、パラメータ $\hat{\xi}^{(m-1)}$ に $\hat{\delta}^{(m-1)}$ を加えた $\hat{\xi}^{(m)} = \hat{\xi}^{(m-1)} + \hat{\delta}^{(m-1)}$ の結果も示されている。パラメータのベクトル名とし、これまで、 $\hat{\beta}$ あるいは $\hat{\theta}$ を用いてきたのであるが、パラメータに μ と σ も含まれているので、 $\hat{\theta}$ ではなく $\hat{\xi}$ （グザイ、クサイ）を使うことにする。

表 11.11 左上の初期値 $\hat{\xi}^{(0)}$ をコピーし $\hat{\xi}^{(m-1)}$ に値のみをペーストすると、表 11.11 に示すように、 $\hat{\varepsilon}_i$ に関する残差平方和 $S_e = 106023.5$ が計算され、残差 $\hat{\varepsilon}_i = y_i - \hat{y}_i^{MEV}$ に対し式 (11.50) を用いて増減パラメータ $\hat{\delta}^{(m-1)}$ が推定され、新たなパラメータの推定値として $\hat{\xi}^{(m)}$ が計算されている。

表 11.11 初期値に対する残差線形化による計算結果 ($m=1$)

		$\xi^{(0)}$		$\xi^{(m-1)}$	$\delta^{(m-1)}$	$\xi^{(m)}$
	初期値	350	$\theta_{max}^{\wedge} =$	350.0000	3.9643	353.9643
		100	$\theta_{min}^{\wedge} =$	100.0000	4.7949	104.7949
		-0.5	$\mu_{MEV}^{\wedge} =$	-0.5000	-0.0179	-0.5179
		0.5	$\sigma_{MEV}^{\wedge} =$	0.5000	-0.1369	0.3631
	残差平方和	$S_e =$		106023.53		

表 11.12 に示すのは、ソルバーで残差平方和 S_e を最小にするように $\hat{\xi}^{(m-1)}$ を変化させた結果である。残差平方和が $S_e = 93259.73$ と減少し、増減パラメータ $\hat{\delta}^{(m-1)}$ は、 $\hat{\theta}_{max}^{MEV}$ を除いて 0.0000 となっている。 $\hat{\theta}_{max}^{MEV}$ の増減パラメータが 0.0011 なので、表 11.12 の $\hat{\xi}^{(m)}$ をコピーし、 $\hat{\xi}^{(m-1)}$ に値のみをペーストすると表 11.13 に示すように $\hat{\delta}^{(m-1)}$ がすべて 0.0000 となる。ただし、

表 11.12 ソルバーを用いた残差平方和 S_e の最小化

	$\xi^{(0)}$		$\xi^{(m-1)}$	$\delta^{(m-1)}$	$\xi^{(m)}$
初期値	350	$\theta_{max}^{\wedge} =$	355.3908	0.0011	355.3919
	100	$\theta_{min}^{\wedge} =$	105.1279	0.0000	105.1279
	-0.5	$\mu_{MEV}^{\wedge} =$	-0.5005	0.0000	-0.5005
	0.5	$\sigma_{MEV}^{\wedge} =$	0.3657	0.0000	0.3657
残差平方和	$S_e =$		93259.73		

小数点以下 5 桁目での四捨五入のために $\hat{\xi}^{(m-1)}$ と $\hat{\xi}^{(m)}$ の $\hat{\theta}_{min}$ が完全に一致しないので、さらにコピー&値のみペーストした結果を表 11.13 に示す。残差平方和 S_e は、表 11.12 と見た目は変化しないが、小数点以下の表示を増やすと 5 桁目で小さくなっていることが確認できる。

表 11.13 増減パラメータ $\delta^{(m-1)}$ の更なる最小化

	$\xi^{(0)}$		$\xi^{(m-1)}$	$\delta^{(m-1)}$	$\xi^{(m)}$
初期値	350	$\theta_{max}^{\wedge} =$	355.3920	0.0000	355.3920
	100	$\theta_{min}^{\wedge} =$	105.1279	0.0000	105.1279
	-0.5	$\mu_{MEV}^{\wedge} =$	-0.5005	0.0000	-0.5005
	0.5	$\sigma_{MEV}^{\wedge} =$	0.3657	0.0000	0.3657
残差平方和	$S_e =$		93259.73		

推定されたパラメータの 95%信頼区間およびギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間を求めるためにパラメータに関する偏微分係数行列 \mathbf{Z} を必要とするのであるが、Excel シート上で正しく設定することは、簡単ではない。正しく設定されていれば、表 11.11 から表 11.13 で示した計算が可能であるが、少しでも数式にミスがあると直ぐに発散し計算不能になってしまう。冷静に特に式のプラス・マイナスなどにも注意を払う必要がある。

ギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間

表 11.14 にギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間の計算結果を示す。そのためにパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\xi})$ の算出が必要となる。線形モデルの場合は、デザイン行列 \mathbf{X} に対しパラメータの推定のために用いた $(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$ に誤差分散 $\hat{\sigma}^2$ を掛けることによりパラメータ $\hat{\theta}$ について共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta}) = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \hat{\sigma}^2$ が求められた。これと同様に、微分係数行列 \mathbf{Z} をデザイン行列とみなした $\Sigma(\hat{\xi}) = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \hat{\sigma}^2$ が、線形モデルの $\Sigma(\hat{\theta})$ に相当する。

第 10 章でロジスティック曲線について活用事例を示してきたので、ここでは、ギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間について示す。表 11.14 上段に示すように、表 11.10 でパラメータ推定のために用いた $(\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1}$ に残差平方和 $S_e = 93259.73$ を自由度 $df = 72 - 4 = 68$ で除し、誤差分散 $\hat{\sigma}^2 = 93259.73 / 68 = 1371.47$ を掛けたパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\xi}) = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \hat{\sigma}^2$ が示されている。この $\Sigma(\hat{\xi})$ の対角要素がパラメータ $\hat{\xi}$ の分散となるので、その

表 11.14 ギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間の推定

	ξ	$\xi^{\wedge(m-1)}$		$\Sigma(\xi^{\wedge})=(\mathbf{Z}^T\mathbf{Z})^{-1}\sigma^{\wedge^2}$					SE	$L95\%$	$U95\%$	
	$\theta^{\wedge}_{max}=$	355.392		183.50	-13.02	0.220	0.887		13.546	328.36	382.42	
	$\theta^{\wedge}_{min}=$	105.128		-13.02	44.190	0.134	-0.153		6.6476	91.86	118.39	
	$\mu^{\wedge}_{MEV}=$	-0.5005		0.220	0.134	0.003	0.000		0.0534	-0.6071	-0.3938	
	$\sigma^{\wedge}_{MEV}=$	0.3657	σ^{\wedge^2}	0.887	-0.153	0.000	0.008	$t_{0.05}(68)$	0.0881	0.1900	0.5415	
残差平方和 $S_e=$				93259.73	1371.47	z_1	z_2	z_3	z_4	1.9955		
$dose$	x	$y^{\wedge MEV}$	$g(x)$	$\partial_{\theta^{\wedge}_{max}}$	$\partial_{\theta^{\wedge}_{min}}$	$\partial_{\mu^{\wedge}_{MEV}}$	$\partial_{\sigma^{\wedge}_{MEV}}$	$Var(y^{\wedge})$	SE	$L95\%$	$U95\%$	
0.001	-3.00	105.13	929.14	0.000	1.000	0.000	0.000	44.190	6.648	91.86	118.39	
0.01	-2.00	105.13	60.342	0.000	1.000	0.000	0.000	44.190	6.648	91.86	118.39	
0.0316	-1.50	105.13	15.391	0.000	1.000	-0.002	0.006	44.188	6.647	91.86	118.39	
	-1.25	105.23	7.763	0.000	1.000	-2.259	4.629	42.310	6.505	92.25	118.21	
0.1	-1.00	110.10	3.919	0.020	0.980	-53.27	72.754	59.379	7.706	94.72	125.48	
	-0.75	139.74	1.978	0.138	0.862	-187.2	127.73	214.72	14.653	110.50	168.98	
0.316	-0.50	197.24	1.000	0.368	0.632	-251.7	-0.120	133.81	11.568	174.16	220.32	
	-0.25	256.29	0.504	0.604	0.396	-208.4	-142.7	121.58	11.026	234.29	278.30	
1	0.00	299.16	0.255	0.775	0.225	-135.0	-184.8	116.74	10.805	277.60	320.72	
	0.25	325.22	0.128	0.879	0.121	-77.31	-158.7	71.87	8.478	308.30	342.14	
3.16	0.50	339.66	0.065	0.937	0.063	-41.63	-113.8	57.94	7.612	324.47	354.85	
	0.75	347.33	0.033	0.968	0.032	-21.68	-74.13	78.29	8.848	329.68	364.99	
10	1.00	351.29	0.017	0.984	0.016	-11.12	-45.64	109.10	10.445	330.45	372.13	
	1.50	354.34	0.004	0.996	0.004	-2.870	-15.70	154.79	12.441	329.51	379.17	
	2.00	355.12	0.001	0.999	0.001	-0.734	-5.016	174.06	13.193	328.80	381.45	
	-0.5005	197.19	1.0000	0.3679	0.6321	-251.7	0.000	133.88	11.571	174.11	220.28	

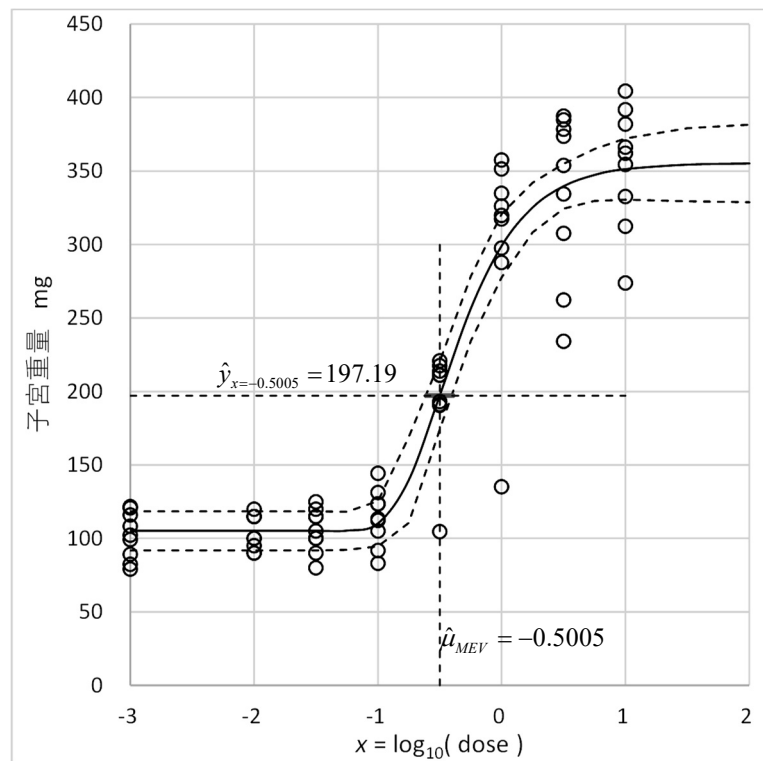


図 11.10 ギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間

平方根によって標準誤差 SE と 95%信頼区間が求められている。最大値 $\hat{\theta}_{max}^{MEV} = 355.392$ に対する 95%信頼区間が (328.36, 382.42) と推定され、最小値 $\hat{\theta}_{min}^{MEV} = 105.128$ に対する 95%信頼区間が (91.86, 118.39) と推定されていて図 11.10 に反映されている。

推定された位置パラメータは、 $\hat{\mu}_{MEV} = -0.5005$ 、95%信頼区間は (-0.6071, -0.3938) であり、子宮重量 $\hat{y}_{x=-0.5005}$ の推定値は、表 11.14 の最終行に $x = -0.5005$ を追加することにより、

$$\begin{aligned} \hat{y}_{x=-0.5005} &= \theta_{min}^{(MEV)} + (\theta_{max}^{(MEV)} - \theta_{min}^{(MEV)}) \cdot \exp\left[-\exp\left(-\frac{x_i - \mu_{MEV}}{\sigma_{MEV}}\right)\right] \\ &= 105.1279 + (355.3920 - 105.1279) \times \exp\left[-\exp\left(-\frac{-0.5005 - (-0.5005)}{0.3657}\right)\right] \\ &= 105.1279 + 250.2641 \times \exp[-\exp(0)] \\ &= 105.1279 + 250.2641 \times 0.3679 = 197.19 \end{aligned} \quad (11.51)$$

として計算されている。

表 11.14 に示すように、ギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間は、 $x = \log_{10}(dose)$ に対し -3.00 から 2.00 までの範囲で適当な間隔で変化させ、式 (11.51) と同様に \hat{y}_x を計算している。その分散 $Var(\hat{y}_x)$ は、偏微分式に x を代入した $\mathbf{z}_x = [z_{1,x} \ z_{2,x} \ z_{3,x} \ z_{4,x}]$ に対し、パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\xi})$ に対する 2 次形式

$$Var(\hat{y}_x) = \mathbf{z}_x \Sigma(\hat{\xi}) \mathbf{z}_x^T \quad (11.52)$$

によって求められる。

投与量 $dose = 0.316$ に対する推定値は、 $\hat{y}_{x=-0.5} = 197.24$ と計算され、その微分係数のベクトルは、

$$\mathbf{z}_{x=-0.5} = [0.368 \quad 0.632 \quad -251.7 \quad -0.120] \quad (11.53)$$

として計算されている。推定値 $\hat{y}_{x=-0.5}$ に対する分散 $Var(\hat{y}_{x=-0.5})$ は、表 11.15 に示す $\mathbf{z}_{x=-0.5}$ の $\Sigma(\hat{\xi})$ に対する 2 次形式によって $Var(\hat{y}_{x=-0.5}) = 133.81$ として求められ、その 95%信頼区間は、(174.16, 220.32) が示されている。

表 11.15 ギンペルツ・最大極値曲線のパラメータの分散の計算

$\mathbf{z}_{x=-0.5}$								$\mathbf{z}_{x=-0.5}^T$		
z_1	z_2	z_3	z_4	$\Sigma(\hat{\xi}) = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \sigma^2$				$Var(\hat{y}_{x=-0.5})$		
0.3681	0.6319	-251.73	-0.1196	183.50	-13.02	0.2204	0.8870	0.3681	=	133.81
$\partial \theta_{max}^M$	$\partial \theta_{min}^M$	$\partial \mu_{MEV}$	$\partial \sigma_{MEV}$	-13.02	44.19	0.1344	-0.1528	0.6319		
				0.2204	0.1344	0.0029	-0.0002	-251.73		
				0.8870	-0.1528	-0.0002	0.0078	-0.1196		

10 パーセント反応の逆推定値の 95%信頼区間

表 11.14 に残差線形化法を用いて推定した推定値 \hat{y}^{MEV} の 95%信頼区間の計算結果を示し、図 11.10 にこれらを重ね書きした結果を示した。表 11.7 では、Excel のソルバーを用いて、残差平方和を最小にするようにパラメータを変化させてきたのであるが、Excel のソルバーには、更に優れた機能が備わっている。第 10 章の図 10.2 で示したのは、2 本の直線の差の回帰直線 $d = 2.5031 - 0.0545x$ の 95%信頼区間の上限が、 $d = 0.0$ となる x をソルバーを用いて推定した。これにより、傾きが異なる 2 本の回帰直線に対し、有意な差となる x を推定することができた。

式 (11.44) に示した 10 パーセント反応量の計算式から

$$\left. \begin{aligned} y_{D10} &= \theta_{min} + (\theta_{max} - \theta_{min}) \times 0.10 \\ &= 105.1279 + (355.3920 - 105.1279) \times 0.10 = 130.15 \end{aligned} \right\} \quad (11.54)$$

$y_{D10}^{MEV} = 130.15$ が推定され、式 (11.46) から表 11.8 に示すように、逆推定の対数用量 $x_{D10}^{MEV} = -0.806$ および $dose_{D10}^{MEV} = 10^{-0.806} = 0.156$ を求めた。この 10 パーセント反応量に対する 95%信頼区間を求めたい。これは、図 11.10 に示したゴンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間に対し、 $y_{D10}^{MEV} = 130.15$ を通る水平線が、 $L95\%$ と $U95\%$ とクロスする対数用量 x をソルバーで求めることで実現できる。

表 11.16 は、表 11.7 の任意の 3 行を取り出し、第 1 行目の \hat{y}^{MEV} を Excel のソルバーの「目的セルの設定」で選択設定し「目標値」の「指定値」で、 $\hat{y}_{D10}^{MEV} = 130.15$ を入力、「変数セルの変更」に変数 x セルを設定して実行した結果である。その結果、 $\hat{y}_{D10}^{MEV} = 130.15$ となるように変数 x が変化し、 $\hat{x}_{D10}^{MEV} = -0.8055$ が推定されている。

表 11.16 ソルバーによるゴンペルツ・最大極値曲線の 10 パーセント点の推定

dose	x	y^{MEV}	$g(x)$	$\partial_{\theta_{max}}$	$\partial_{\theta_{min}}$	$\partial_{\mu^{MEV}}$	$\partial_{\sigma^{MEV}}$	$Var(y^{\wedge})$	SE	L95%	U95%
0.156	-0.8055	130.15	2.303	0.100	0.900	-157.5	131.41	192.54	13.876	102.46	157.84
0.220	-0.6582	158.82	1.539	0.215	0.785	-226.0	97.46	206.44	14.368	130.15	187.49
0.109	-0.9622	112.43	3.534	0.029	0.971	-70.57	89.10	78.85	8.880	94.71	130.15

U95%のセルが **130.15** となるように設定する

x のセルを変化させる

引き続き、第 2 行目の $L95\%$ のセルが 130.15 となるように変数 x セルを変化させると $\hat{x}_{D10(L95\%)}^{MEV} = -0.6582$ が推定される。同様に、第 3 行目の $U95\%$ のセルが 130.15 となるように変数 x セルを変化させると $\hat{x}_{D10(U95\%)}^{MEV} = -0.9622$ が推定される。求められた 10 パーセント反応となる 95%信頼区間 $(-0.9622, -0.6582)$ を図 11.11 に重ね書きする。

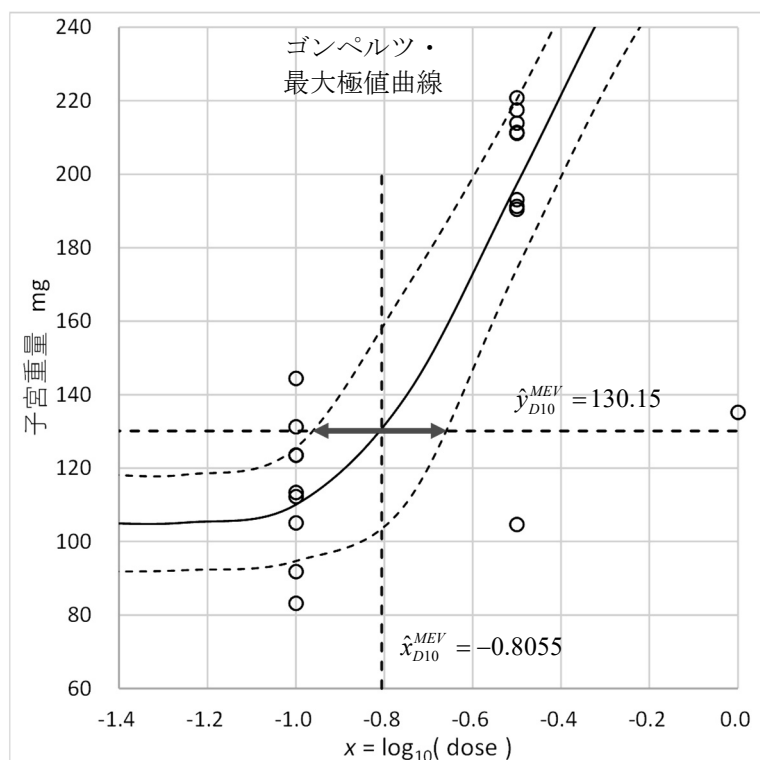


図 11.11 10 パーセント反応の逆推定値に対する 95%信頼区間

Excel および統計ソフトの脆弱性

このようにソルバーを用いて、任意のパーセント点の逆推定値の 95%信頼区間が手軽に求められることを示したのであるが、何段階もの計算過程を経ており、推定された結果が正しいかは、しかるべき統計ソフトによる検証が必要である。また、ここに示した結果が正しいと検証されたとしても、新たなデータセットに対しては、Excel の計算シートに何らかの変更が必要であり、このことが、正しくセットされた計算手順が、どこかで知らないうちに変更されてしまう可能性があり、また、それを防止するすべもない。これが、Excel による解析の本質的な脆弱性であり、Excel を統計解析の業務として用いることは推奨できない。ただし、統計ソフトで出力された結果を整理し、ここに示したようなグラフ表示には、Excel が適している。

Excel の本質的な脆弱性について指摘したのであるが、統計ソフトの結果が常に信頼できるとも限らない。典型的な事例に対し結果が再現できれば、使い方に間違いはないと判断できるが、応用事例に対して結果が正しいと自信をもって判断できるのだろうか。同じ統計ソフトを用いて別の人が同じ結果を出したと言っても、どこかで同じミスを犯しているかも知れない。別の人が別の統計ソフトを使って、同じ結果が得られれば、ほぼ正しいと言えるかもしれないが、微妙に異なる結果が得られた場合に、どれが正しいか苦しむことになる。

11.4. JMP によるゴンペルツ・最大極値曲線の推定および逆推定

各種のシグモイド曲線のパラメータ推定が、表 11.7 に示したように Excel のソルバーにより手軽にでき、Excel の散布図にシグモイド曲線を重ね書きした結果も図 11.8 に示した。また、得られたデータに、どのようなシグモイド曲線のあてはめが適しているかを、残差平方和の比較によってゴンペルツ曲線が適していることを示した。

JMP の「曲線のあてはめ」

JMP によるゴンペルツ・最大極値曲線のあてはめは、簡易版と精密版がある。まず、簡易版の「曲線のあてはめ」を用いて、ロジスティック曲線およびゴンペルツ・最大極値曲線をあてはめて、残差平方和の比較を行う。表 11.7 に示した $dose$ および y を JMP データファイルとし、 $x = \log_{10}(dose)$ を新たな列として追加する。「曲線のあてはめ」を起動し、プルダウンメニューから、「ロジスティック 4P のあてはめ」、および、「Gompertz 4P のあてはめ」を選択すると、即座に図 11.12 が得られる。「Gompertz 4P」の残差平方和 $SSE=93259.73$ が「ロジスティック 4P」の $SSE=93602.41$ に比べ 342.68 小さいことが確認でき、表 11.7 の結果に一致している。

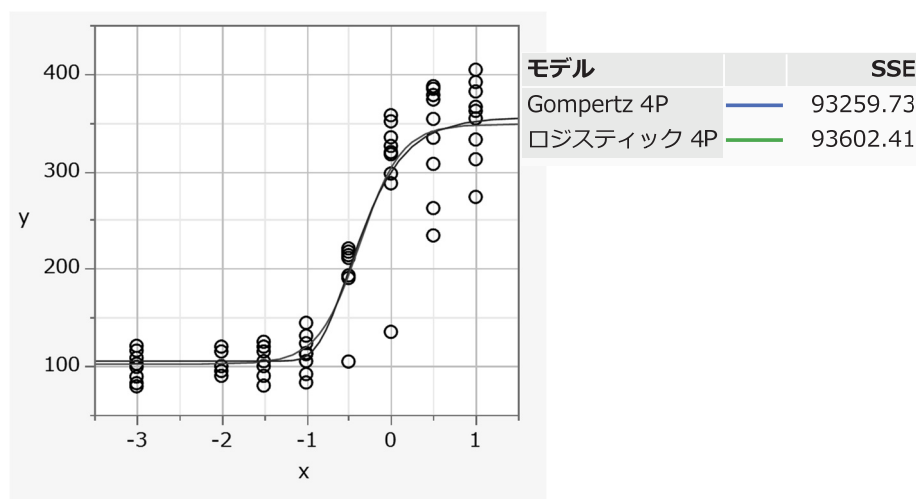


図 11.12 JMP の「曲線のあてはめ」の結果の表示

表 11.17 に示すのは、「ロジスティック 4P」のパラメータ推定であり、変数 a （増加率）の逆数 $1/a = 1/4.0655$ が、表 11.7 に示した $\hat{\sigma}_{LGS} = 0.2460$ に一致し、変曲点 $b = -0.3677$ が位置パラメータに一致する。下側漸近線は最小値 $\hat{\theta}_{min}$ ，上側漸近線は最大値 $\hat{\theta}_{max}$ を意味する。

表 11.17 「ロジスティック 4P」によるパラメータの推定

a = 増加率	$c + \frac{(d - c)}{\left(1 + \text{Exp}(-a \cdot (x - b))\right)}$	パラメータ	推定値	標準誤差
b = 変曲点		増加率	4.0655	0.8133
c = 下側漸近線		変曲点	-0.3677	0.0563
d = 上側漸近線		下側漸近線	101.9132	7.2030
		上側漸近線	348.4343	10.5196

表 11.18 に示すのは、「Gompertz 4P」のパラメータ推定であり増加率 c の逆数 $1/c = 1/2.7342$ が、式 (11.42) の $\hat{\sigma}_{MEV} = 0.3657$ に一致する。

表 11.18 「Gompertz 4P」によるパラメータの推定

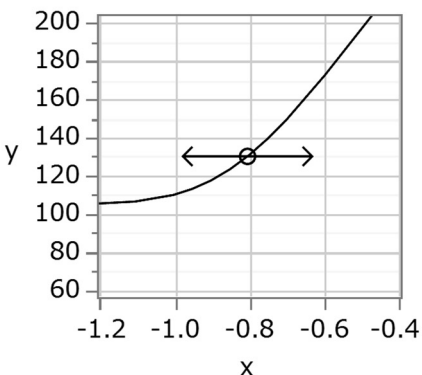
a = 下側漸近線	$a + (b - a) \cdot \text{Exp} \left(-\text{Exp} \left(-c \cdot (x - d) \right) \right)$	パラメータ	推定値	標準誤差
b = 上側漸近線		下側漸近線	105.1279	6.6476
c = 増加率		上側漸近線	355.3920	13.5461
d = 変曲点		増加率	2.7342	0.6584
		変曲点	-0.5005	0.0534

前節で Excel のソルバーを用いた 10 パーセント反応に対する逆推定の方法を示したが、JMP の「曲線のあてはめ」の「カスタム逆推定」で 10%点に相当する $\hat{y}_{D10}^{MEV} = 130.15$ を入力すると表 11.19 に示すように逆推定値 $\hat{x}_{D10}^{MEV} = -0.8055$ が得られ、標準誤差と 95%信頼区間の推定値が得られる。

表 11.19 「Gompertz 4P」による 10%反応量の逆推定

予測値					y	x
指定されたy	xの予測値	標準誤差	下側95%	上側95%		
130.1500	-0.8055	0.0881	-0.9782	-0.6329	130	-0.8

95%信頼区間が、Excel のソルバーで求めたプロフィアル法による (-0.9622, -0.6582) と異なるのは、逆推定の計算式を用いた線形近似計算による標準誤差 0.0881 を用い、正規分布の 95%点 1.96 による幅を計算しているためである。



このように手軽に「ロジスティック 4P」および「Gompertz 4P」のあてはめができることは、精密版の「非線形モデル」を使うための準備として適している。ただし、「曲線のあてはめ」で用いている計算式は、これまで用いてきた位置パラメータと形状パラメータを用いた計算式および変数名が異なることに注意が必要である。

「非線形回帰」によるゴンペルツ・最大極値曲線のあてはめと逆推定

表 11.20 に示したように JMP データファイルにゴンペルツ・最大極値曲線の推定値のための変数「y^_MEV」を新たに追加し、「計算式」の設定を行なう。

表 11.20 ゴンペルツ・最大極値曲線のあてはめのための JMP データファイル

		No.	dose	x	y	y^_MEV
	1	1	0.001	-3.00	102.35	100.00
	2	2	0.001	-3.00	120.82	100.00
	3	3	0.001	-3.00	115.92	100.00
⋮						
	71	71	10	1.00	366.2	337.86
	72	72	10	1.00	332.67	337.86

表 11.21 に示すように計算式エディタ上で、パラメータの初期値を設定する。JMP は 2 バイトコードなので、「しーた」と入力し、変換された「θ」を選択し、「θmax_M」のようなパラメータ名設定が行なえる。GUI 形式の計算式エディタでゴンペルツ・最大極値曲線式を完成させると、表 11.20 に y^_MEV に初期値を適用した計算結果が表示されている。

表 11.21 JMP の計算式エディタ上でのパラメータの初期値の設定

パラメータ

パラメータの新規作成...

θmax_M = 350

θmin_M = 100

μ_MEV = -0.5

σ_MEV = 0.5

$$\theta_{\min_M} + \left(\theta_{\max_M} - \theta_{\min_M} \right) \cdot \text{Exp} \left(- \text{Exp} \left(- \left(\frac{(x - \mu_MEV)}{\sigma_MEV} \right) \right) \right)$$

JMP の「非線形回帰」の設定画面で、「Y 応答変数」に変数 Y を、「X 予測式列」に y^_MEV 変数をセットし「実行」すると、表 11.22 に示すようにパラメータの推定が行なわれ、表 11.14 に示した Excel での結果と一致することが確認される。

表 11.22 JMP によるゴンペルツ曲線のあてはめ結果

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	93259.73	68	1371.4666	37.0333
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
θmax_M	355.3920	13.5461	330.6990	390.3705
θmin_M	105.1279	6.6476	91.1320	118.2310
μ_MEV	-0.5005	0.0534	-0.6170	-0.3927
σ_MEV	0.3657	0.0881	0.1911	0.5846

解法: 解析 Gauss-Newton

JMP の信頼区間はプロファイル法によるので、表 11.14 に示した Excel の結果と異なる。

図 11.13 左に推定されたゴンペルツ曲線を重ね書きした結果を示し、図 11.13 右には、予測プロファイルの機能によりゴンペルツ曲線に対する 95%信頼区間を示す。X 軸には、位置パラメータ $x_0 = \hat{\mu}_{MEV} - 0.5005$ を設定した結果として、 $y_0 = \hat{y}_{MEV} = 197.1915$ におよび 95%信頼区間が示されている。

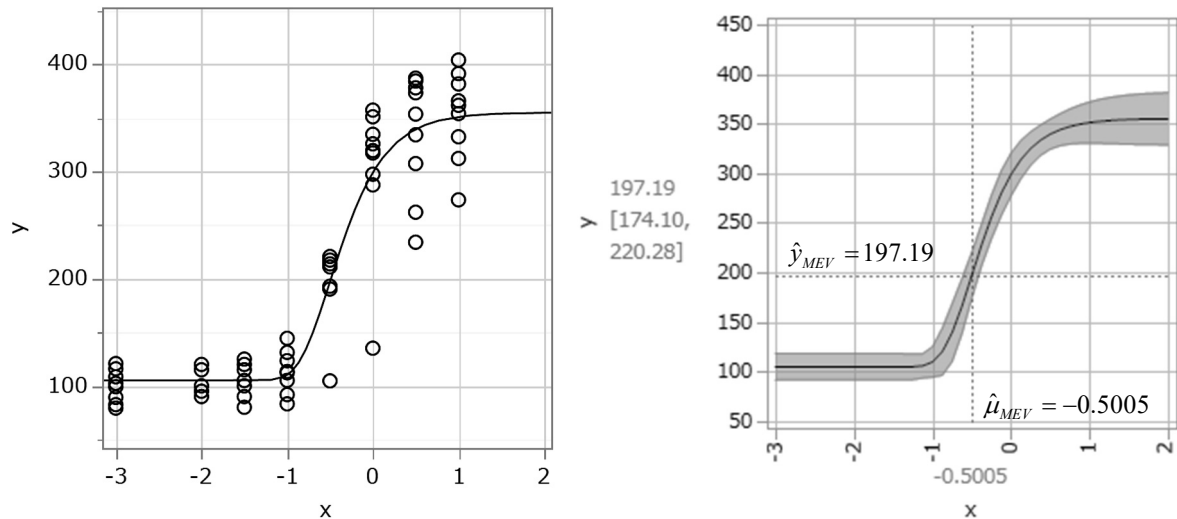


図 11.13 ギンペルツ曲線に対する予測プロファイルによる 95%信頼区間の表示

表 11.23 に示すのは、JMP の「非線形回帰」の逆推定の結果で、式 (11.46) に示した逆推定の計算式も示され、 $\hat{x}_{D10}^{MEV} = -0.8055$ が得られている。

表 11.23 ギンペルツ曲線の 10%反応量の逆推定

逆推定				
$-\text{Log}(-\text{Log}((130.15 - \theta_{\min_M}) / (\theta_{\max_M} - \theta_{\min_M}))) * \sigma_{\text{MEV}} + \mu_{\text{MEV}}$				
指定されたy	xの予測値	標準誤差	下側0.95	上側0.95
130.1500	-0.8055	0.0881	-0.9813	-0.6298

逆推定値 $\hat{x}_{D10}^{MEV} = -0.8055$ の標準誤差は、0.0881 は、表 11.19 に示した「曲線のあてはめ」に一致するが、95%信頼区間が一致しない。これは、信頼区間の計算に自由度 (72-4) の t 分布の両側 5%点 1.9955 を用いているのに対し、「曲線のあてはめ」では、正規分布の両側 5%点 1.96 を使用しているために起きた不整合である。

シグモイド曲線の 95%信頼区間

JMP の「非線形回帰」では、図 11.13 右に示すようにゴンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間が予測プロファイルとして図示できることを示した。この結果を図 11.13 右の散布図上に重ね書きしたいのであるが、残念ながらできない。そのために、「予測式の保存」およ

表 11.24 JMP データファイルに書き込まれた予測値および 95%信頼区間

	No.	dose	x	y	y^_MEV	予測値 y^_MEV	分散	予測値の 標準誤差 y^_MEV	下限M y^_MEV	上限M y^_MEV	
○	70	70	10.000	1.00	312.40	337.86	351.29	109.097	10.445	330.45	372.13
○	71	71	10.000	1.00	366.20	337.86	351.29	109.097	10.445	330.45	372.13
○	72	72	10.000	1.00	332.67	337.86	351.29	109.097	10.445	330.45	372.13
	73	•	0.001	-3.00	•	100.00	105.13	44.190	6.648	91.86	118.39
	74	•	0.010	-2.00	•	100.00	105.13	44.190	6.648	91.86	118.39
	75	•	0.032	-1.49	•	100.17	105.13	44.187	6.647	91.86	118.39
:											
	86	•	31.623	1.50	•	345.46	354.34	154.786	12.441	329.51	379.17
	87	•	100.000	2.00	•	348.32	355.12	174.059	13.193	328.80	381.45

元のデータは、72 行目までで、73 行目～87 行目に表 11.14 に示した 95%信頼区間の作図用の *dose* と *x* が追加されている。この追加データも含めて、予測値および 95%信頼区間の推定値が書き込まれている。JMP では、「非線形回帰」に限らず、95%信頼区間の推定式が、埋め込まれているので、図 10.13 に示したと同様の「計算式」を表示することができる。ここでは、省略するが、表 11.15 に示した Excel の行列計算式と同じ計算式であることが確認できる。

び「予測信頼限界の計算式の保存」をプルダウンメニューから選択し、表 11.24 に示すように元の JMP データファイルに書き出し、図 11.14 に示すようにグラフ・ビルダーで作図することにより可能となる。

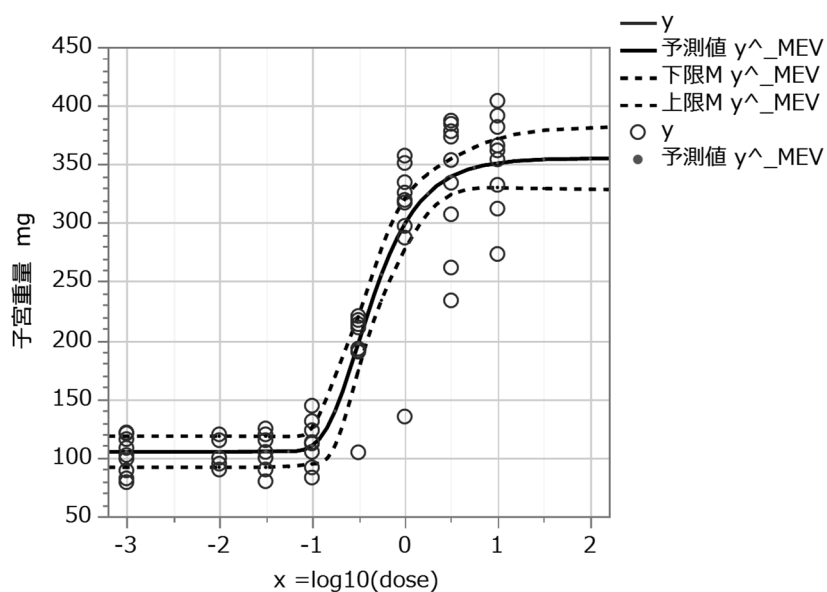


図 11.14 JMP のグラフ・ビルダーによるゴンペルツ曲線と 95%信頼区間

11.5. オフセットを活用したシグモイド曲線に対する逆推定

得られたデータに各種のシグモイド曲線をあてはめ、パラメータを推定しつつ残差平方和を算出し、最適なシグモイド曲線を選択する目的であれば、Excel のソルバーを用いた方法が簡便である。10 パーセントの反応となるような用量 x を逆推定し、その 95%信頼区間を推定したいとの目的のためには、逆推定の機能が組込まれている JMP が最強である。ただし、有償であり誰でも手軽に使えるわけではない。そこで、無償で継続的に使える OnDemand SAS の NLIN プロシジャにより、オフセットを活用した逆推定値の 95%信頼区間の推定法を導入する。

オフセットを活用した逆推定

累積分布関数を活用したシグモイド曲線のあてはめのパラメータとして、 $\theta_{\max}^{\text{分布}}$ 、 $\theta_{\min}^{\text{分布}}$ 、 $\mu_{\text{分布}}$ 、 $\sigma_{\text{分布}}$ の 4 つのパラメータを用いてきた。シグモイド曲線について、位置パラメータと形状パラメータを用いて次のような規準化

$$\eta^{LGS} = \frac{x - \mu_{LGS}}{\sigma_{LGS}}, \quad \eta^{MEV} = \frac{x - \mu_{MEV}}{\sigma_{MEV}}, \quad \eta^{SEV} = \frac{x - \mu_{SEV}}{\sigma_{SEV}} \quad (11.55)$$

を行ってきた。この基準化した変数 $\eta^{\text{分布}}$ を用いることにより、 $\theta_{\max}^{\text{分布}} = 1$ 、 $\theta_{\min}^{\text{分布}} = 0$ とするシグモイド曲線は、

$$LGS \text{ ロジスティック曲線:} \quad \pi^{LGS} = \frac{1}{1 + \exp(-\eta^{LGS})} \quad (11.56)$$

$$MEV \text{ ゴンペルツ・最大極値曲線:} \quad \pi^{MEV} = \exp[-\exp(-\eta^{MEV})] \quad (11.57)$$

$$SEV \text{ 対数ワイグル・最小極値曲線:} \quad \pi^{SEV} = 1 - \exp[-\exp(\eta^{SEV})] \quad (11.58)$$

のように簡単化することができる。基準化した変数 $\eta^{\text{分布}}$ が 0.0 となるのは、それぞれ $(\hat{\mu}_{LGS}, \hat{\mu}_{MEV}, \hat{\mu}_{SEV})$ であることは式 (11.55) から自明である。

これらのシグモイド曲線のパーセント点 $\pi^{\text{分布}}$ を $\eta^{\text{分布}}$ に関して解くと

$$\text{ロジスティック曲線:} \quad \eta_{\pi}^{LGS} = \ln \left(\frac{\pi^{LGS}}{1 - \pi^{LGS}} \right) \quad (11.59)$$

$$\text{ゴンペルツ・最大極値曲線:} \quad \eta_{\pi}^{MEV} = -\ln[-\ln(\pi^{MEV})] \quad (11.60)$$

$$\text{対数ワイグル・最小極値曲線:} \quad \eta_{\pi}^{SEV} = \ln[-\ln(1 - \pi^{SEV})] \quad (11.61)$$

が得られる。これらの変数 $\eta_{\pi}^{\text{分布}}$ が、任意の反応のパーセント点 $\pi^{\text{分布}}$ (0.0~1.0) に対するシグモイド曲線の X 軸の位置となっている。これらの変数 $\eta_{\pi}^{\text{分布}}$ を式 (11.55) に加えることによ

り，推定される位置パラメータ $\mu_{\text{分布}}$ が元の位置からオフセットされたパラメータ $\mu_{\text{分布}}^{\text{offset}}$ として推定される．

実際に反応が $\pi = 0.10$ となる オフセット変数 $\eta_{\pi=0.10}^{\text{分布}}$ を式 (11.55) に加えたシグモイド曲線は，

$$\text{ロジスティック曲線：} \quad \pi^{LGS} = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{x - \mu_{LGS}^{\text{offset}}}{\sigma_{LGS}} + \eta_{\pi=0.10}^{LGS}\right)} \quad (11.62)$$

$$\text{ゴンペルツ・最大極値曲線：} \quad \pi^{MEV} = \exp\left[-\exp\left(-\frac{x - \mu_{MEV}^{\text{offset}}}{\sigma_{MEV}} + \eta_{\pi=0.10}^{MEV}\right)\right] \quad (11.63)$$

$$\text{対数ワイグル・最小極値曲線：} \quad \pi^{SEV} = 1 - \exp\left[-\exp\left(\frac{x - \mu_{SEV}^{\text{offset}}}{\sigma_{SEV}} + \eta_{\pi=0.10}^{SEV}\right)\right] \quad (11.64)$$

のように設定することができる．

このような式で，推定された位置パラメータ $\mu_{\text{分布}}^{\text{offset}}$ が，どうして 10 パーセント反応量となるか，謎めいており，なかなか理解しづらい．実際のデータ y_i に対しシグモイド曲線のあてはめる場合を想定する．残差線形化法によりシグモイド曲線の推定値 \hat{y}_i に対する位置パラメータ $\hat{\mu}_{\text{分布}}$ が得られたとしたときに，オフセット変数が $\eta_{\pi}^{\text{分布}} = 0.0$ となっていれば，なんにも悪さはしないので通常的位置パラメータが推定される．シグモイド曲線の 10 パーセント点は $\eta_{\pi=0.10}^{\text{分布}} \neq 0.0$ なので，実際のデータ y_i にシグモイド曲線をあてはめようとしたときに，オフセット値 $\eta_{\pi=0.10}^{\text{分布}}$ が邪魔をするので，本来の位置パラメータ $\hat{\mu}_{\text{分布}}$ ではなく，邪魔された分だけ位置を変えて $\hat{\mu}_{\text{分布}}^{\text{offset}}$ が，残差平方和を最小にするパラメータとして推定される．したがって，オフセット変数 $\eta_{\pi}^{\text{分布}}$ を適切に調整することにより，任意のパーセント点の推定が可能となる．

シグモイド曲線のパーセント点についての逆推定を行なうためのオフセット変数 $\eta_{\pi}^{\text{分布}}$ がどのように変化するかを概観する．表 11.25 に示すのは，幾つかのパーセント点に対し，各シグモイド曲線のオフセット値を計算した結果である．

表 11.25 各シグモイド曲線に対応するオフセット変数 $\eta_{\pi}^{\text{分布}}$ の推定値

パーセント点		η_{π}^{LGS}	η_{π}^{MEV}	η_{π}^{SEV}
π	変曲点	$=\ln(\pi/(1-\pi))$	$=-\ln(-\ln(\pi))$	$=\ln(-\ln(1-\pi))$
0.9000		2.1972	2.2504	0.8340
0.6321	$=\exp(-\exp(-0))$	0.5413	0.7794	0
0.5000	$=1/(1+\exp(-0))$	0	0.3665	-0.3665
0.3679	$=1-\exp(-\exp(0))$	-0.5413	0	-0.7794
0.1000		-2.1972	-0.8340	-2.2504

図 11.15 に示すのは、ゴンペルツ・最大極値曲線 π^{MEV} に対し表 11.25 に示した各パーセント点に対するオフセット値を重ね書きした結果である。これだけを見れば、単にゴンペルツ・最大極値曲線のパーセント点 π^{MEV} に対する η^{MEV} の位置を示しているに過ぎない。ただし、オフセット値を含む式 (11.63) を用いて実際のデータに対し残差線形化法により推定した場合に、位置パラメータ $\hat{\mu}_{MEV}^{offset}$ の 95%信頼区間を得ることができる。

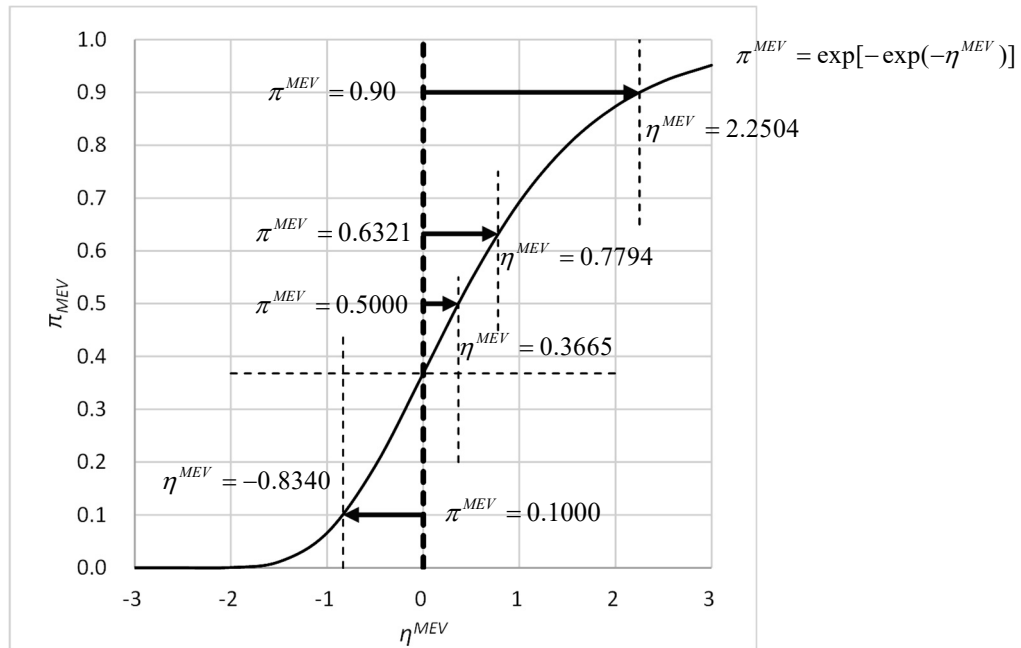


図 11.15 ギンペルツ・最大極値曲線に対するオフセット

SAS の非線形 NLIN プロシジャによる解析

無償で継続的に使える OnDemand SAS の NLIN プロシジャにより、ゴンペルツ・最大極値曲線をあてはめ、10 パーセント点の逆推定と 95%信頼区間を求める。NLIN プロシジャでは、パラメータに関する偏微分を自動的に行う機能が含まれており、式 (11.63) に θ_{max}^{MEV} , θ_{min}^{MEV} を付加した計算式を与えるだけで μ_{MEV}^{offset} と 95%信頼区間を求めてくれる。なお、NLIN プロシジャの詳細については、SAS Institute (2014), 「The NLIN Procedure」を参照のこと。

SAS による解析を行うためには、データを SAS データセット化する必要がある。Excel 形式でも、CSV 形式のテキストデータを読み込むことも自在であるが、解析に用いるデータが表 11.6 で示した表で与えられている場合には、そのままの形式のテキストデータとして SAS プログラムの中で明示することが、解析結果の再現性にとって望ましい。ただし、表 11.6 に示されている *dose* をそのまま読み込んでデータとして扱うことは難しいので、表 11.6 全体を

Excel 上で転置して SAS に取り込むことにする。ただし、SAS でのデータの区切りは、スペースなので、Excel のデータを「メモ帳」などのエディタ上にペースとし、標準の区切りコードである Tab をスペースに全置換して SAS のプロフラムエディタに取り込む。

ラットの子宮重量の SAS データセット化

データの SAS への読み込みは、DATA ステップで行う。SAS データセット名は「d01」とし、input ステートメントで、1 行目の *dose* を読み込み、常用対数変換で *x* とし、do ステートメントで、9 個のデータを読み込みつつ、output ステートメントで逐次「d01」に書き出す。読み込むデータなくなると自動的に終了となる。作成された「d01」の変数は、(*dose*, *x*, *i*, *y*) の 4 変数であり、 $8 \times 9 = 72$ 行のデータセットとなり、表 11.26 に示すように print プロシジャで確認することができる。

SAS プログラム 11.1

```
TITLE1 '環境ホルモン.SAS << ラットの子宮重量 >>' ;
DATA d01 ;
    input dose @ ;
    x = log10(dose) ;
    do i=1 to 9 ;
        input y @ ; output ;
    end;
/* dose 1 2 3 7 8 9 11 18 19 */
datalines ;
0.0010 102.35 120.82 115.92 121.62 79.22 108.47 82.45 89.25 99.17
0.0100 95 115 115 120 90 115 100 90 100
0.0316 105 115 120 125 80 115 100 90 100
0.100 112.22 123.47 144.42 131.25 105.08 123.60 113.38 91.80 83.17
0.316 190.45 217.48 213.95 220.83 211.13 211.37 191.23 193.07 104.67
1.00 319.78 351.32 326.07 317.52 287.68 357.57 297.67 334.95 135.17
3.16 373.72 384.72 378.37 387.43 262.20 353.82 307.60 334.48 234.17
10.00 382.00 404.32 354.37 391.67 273.73 362.05 312.40 366.20 332.67
;
proc print data=d01 ; run;
```

表 11.26 Excel に取り込んだ SAS データセット「d01」の出力

OBS	dose	x	i	y
1	0.001	-3	1	102.35
2	0.001	-3	2	120.82
3	0.001	-3	3	115.92
:				
71	10	1	8	366.2
72	10	1	9	332.67

オフセット無しの解析・オフセットを用いた逆推定

オフセットを含む解析に先立ち、NLIN プロシジャによるゴンペルツ・最大極値曲線のあてはめを行いパラメータの推定結果を、Excel および JMP の結果と照合する。NLIN プロシジ

は、初期値設定のための `parms` ステートメントでの初期値設定に引き続き、`model` ステートメントでの式 (11.42) で示した式

$$y_i^{MEV} = \theta_{min}^{MEV} + (\theta_{max}^{MEV} - \theta_{min}^{MEV}) \cdot \exp \left[-\exp \left(-\frac{x_i - \mu_{MEV}}{\sigma_{MEV}} \right) \right] + \varepsilon_i$$

を設定する.

SAS プログラム 11.2 /* ギンペルツ・最大極値曲線の推定 */

```
proc nlin data=d01 list ;
  parms      theta_maxM=350 theta_minM=100 mu_MEV=-0.5 sigma_MEV=0.5 ;
  g = Exp( -(x-mu_MEV)/sigma_MEV ) ;
  model y = theta_minM + ( theta_maxM - theta_minM ) * Exp( - g );
run ;
```

表 11.27 にギンペルツ・最大極値曲線のパラメータの推定結果を示す. 残差平方和 $S_e = 93259.7$ と表 11.14 に示した Excel での結果に一致し, 推定されたパラメータの表示桁数が少なくなっているが, 表 11.14 と一致することが確認できる.

表 11.27 NLIN プロシジャによるギンペルツ・最大極値曲線のパラメータの推定

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	近似Pr > F
Model	3	785681	261894.00	190.96	<.0001
Error	68	93259.7	1371.50		
Corrected Total	71	878941			
パラメータ	推定値	近似標準誤差	近似 95% 信頼限界		(注)
theta_maxM	355.4	13.5461	328.4	382.4	t 分布の
theta_minM	105.1	6.6476	91.8628	118.4	両側5%点を
mu_MEV	-0.5005	0.0534	-0.6071	-0.3938	用いている
sigma_MEV	0.3657	0.0881	0.1900	0.5415	

オフセット無しでの結果の再現性が確認できたので, 反応の 10 パーセント点における逆推定を式 (11.60), および, 式 (11.63) で示したオフセット変数 η_{π}^{MEV} を用いて NLIN プロシジャに組み込み推定する. NLIN プロシジャの中で「 $\pi=0.1$ 」を与え, 式 (11.63) により, `model` 式の中で「 $(-\log(-\log(\pi)))$ 」として与えている. ここで, 「 $\pi=0.9$ 」とすれば, 90 パーセント点を推定することができる.

SAS プログラム 11.3 * ギンペルツ・最大極値曲線 D10% 用量の推定 */

```
proc nlin data=d01 list ;
  pi=0.1 ;
  offset = -log(-log(pi)) ;
  parms      theta_maxM=350 theta_minM=100 mu_MEV_offset=-0.5 sigma_MEV=0.5 ;
  g = exp(- ( x - mu_MEV_offset ) / sigma_MEV + offset ) ;
  model y = theta_minM + ( theta_maxM - theta_minM ) * exp( - g );
run ;
```

表 11.28 に示すようにパラメータ「 μ_MEV_offset 」の行に 10 パーセント点の推定値 $\hat{x}_{y=D_{10}}^{MEV} = -0.8055$ が得られ、近似標準誤差が $SE(\hat{x}_{y=D_{10}}^{MEV}) = 0.0931$ となる。この結果は、表 11.23 に示した JMP の逆推定で求めた $SE = 0.0881$ とは異なる。JMP では、逆推定式をパラメータに関する偏微分した式を用いた 2 次形式での近似計算であるのに対し、NLIN プロシジャでの逆推定は、非線形モデルとして直接推定しているためである。なお、表 11.10 に示した Excel の計算シートにオフセットを加えれば、SAS の NLIN プロシジャの結果と同じ結果が得られる。

表 11.28 ギンペルツ・最大極値曲線の 10 パーセント点に対する逆推定

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	近似 Pr > F
Model	3	785681	261894	190.96	<.0001
Error	68	93259.7	1371.5		
Corrected Total	71	878941			
パラメータ	推定値	近似標準誤差	近似 95% 信頼限界		
θ	355.4	13.5460	328.4	382.4	
θ_{minM}	105.1	6.6476	91.8629	118.4	
μ_MEV_offset	-0.8055	0.0931	-0.9913	-0.6197	
σ_MEV	0.3657	0.0881	0.19	0.5415	

ギンペルツ・最大極値曲線の 95%信頼区間

NLIN プロシジャで計算された 10 パーセント点の推定値 $\hat{x}_{y=D_{10}}^{MEV} = -0.8055$ 、および、95%信頼区間 $(-0.9913, -0.6197)$ が適切に推定されているか自己検証するには、どうしたら良いのであろうか。JMP のように手軽に結果のグラフ表示ができれば良いのだが、SAS ではなかなか思うようにできないので、Excel の力を借るのが現実的である。表 11.14 で示したと同様の出力を NLIN プロシジャで再現することに挑戦する。

表 11.14 には、元の $dose$ 、常用対数変換した x 、推定値 \hat{y}^{MEV} 、分散 $Var(\hat{y}^{MEV})$ 、 SE 、 $L95\%$ 、 $U95\%$ などが示され、これらを元に図 11.10 が作成されている。また、図 11.11 には、10 パーセント点の拡大表示もなされている。SAS により表 11.14 と同じ内容のものを作成するために解析用の SAS データセットに、新たな推定用のデータを結合する。結合データセットには、 $dose = 10^x$ または $x = \log_{10}(dose)$ だけが含まれていれば、推定値 \hat{y}^{MEV} などが自動的に計算されるので、それを Excel シートに取り出すことにする。

SAS の DATA ステップで「d02」データセット作成を宣言し、do ステートメントを用いて表 11.14 に示されている x の並びを再現するために、do ステートメントを 3 回繰り返し、 $dose = 10^x$ も同時に計算する。作成された「d02」SAS データセットを元の「d01」に set ステートメントで行方向に結合し「d03」データセットを作成する。この「d03」に対し NLIN プロ

シジヤで解析しつつ、output ステートメントで (y_{hat} , SE , $L95$, $U95$) を「Out03」データセットに書き出す。表 11.29 に Excel に取り込んだ結果を示す。

SAS プログラム 11.4 /* 95% 信頼区間 */

```

ddata d02 ;
  retain dose ;
  do x = -3, -2 ;          dose=10**x; output; end;
  do x = -1.5 to 1 by 0.25 ; dose=10**x; output; end;
  do x = 1.5, 2 ;          dose=10**x; output; end;

data d03 ;
  set d01 d02 ;

proc nlin data=d03 ;
  parms     $\theta_{\text{maxM}}=350$   $\theta_{\text{minM}}=100$   $\mu_{\text{MEV}}=-0.5$   $\sigma_{\text{MEV}}=0.5$  ;
  g = exp(-(x -  $\mu_{\text{MEV}}$ )/ $\sigma_{\text{MEV}}$ ) ;
  model y =  $\theta_{\text{minM}}$  + ( $\theta_{\text{maxM}}$  -  $\theta_{\text{minM}}$ ) * exp(-g) ;
  output out=Out03 predicted=y_hat STDP=SE L95M=L95 U95M=U95 ;
run ;
proc print data=out03 ; run;

```

表 11.29 に示すのは、NLIN プロシジャの output ステートメントで出力された SAS データセット「do3」の出力結果を Excel に取り込んだ結果である。OBS 変数の 1 から 72 は、元々のデータ y について推定値 \hat{y} などの計算結果が示され、OBS 変数の 73 から 87 が、表 11.14 の内容に対応する。

表 11.29 ギンペルツ・最大極値曲線の推定値および 95%信頼区間の計算結果

OBS	dose	x	i	y	y_hat	SE	L95	U95
1	0.001	-3	1	102.35	105.13	6.6476	91.86	118.39
2	0.001	-3	2	120.82	105.13	6.6476	91.86	118.39
:								
71	10	1	8	366.2	351.29	10.4449	330.45	372.13
72	10	1	9	332.67	351.29	10.4449	330.45	372.13
OBS	dose	x	i	y	y_hat	SE	L95	U95
73	0.001	-3	.	.	105.13	6.648	91.86	118.39
74	0.01	-2	.	.	105.13	6.648	91.86	118.39
75	0.032	-1.5	.	.	105.13	6.647	91.86	118.39
76	0.056	-1.25	.	.	105.23	6.505	92.26	118.21
77	0.1	-1	.	.	110.10	7.706	94.72	125.48
78	0.178	-0.75	.	.	139.74	14.654	110.50	168.98
79	0.316	-0.5	.	.	197.32	11.563	174.24	220.39
80	0.562	-0.25	.	.	256.29	11.027	234.29	278.30
81	1	0	.	.	299.16	10.805	277.60	320.72
82	1.778	0.25	.	.	325.22	8.478	308.30	342.14
83	3.162	0.5	.	.	339.68	7.612	324.49	354.87
84	5.623	0.75	.	.	347.33	8.848	329.68	364.99
85	10	1	.	.	351.29	10.445	330.45	372.13
86	31.623	1.5	.	.	354.34	12.441	329.51	379.17
87	100	2	.	.	355.12	13.193	328.80	381.45

図 11.16 に示すのは、表 11.29 に示した SAS の出力を Excel に取り込んだデータに基づいて作成している。10 パーセント反応量における逆推定は、表 11.28 のパラメータ $\mu_offsetM$ についての「近似 95%信頼限界」が重ね書きされている。よく見ると曲線の 95%信頼区間の幅よりも広めになっているが、計算方法に依存し微妙な差異となるためである。

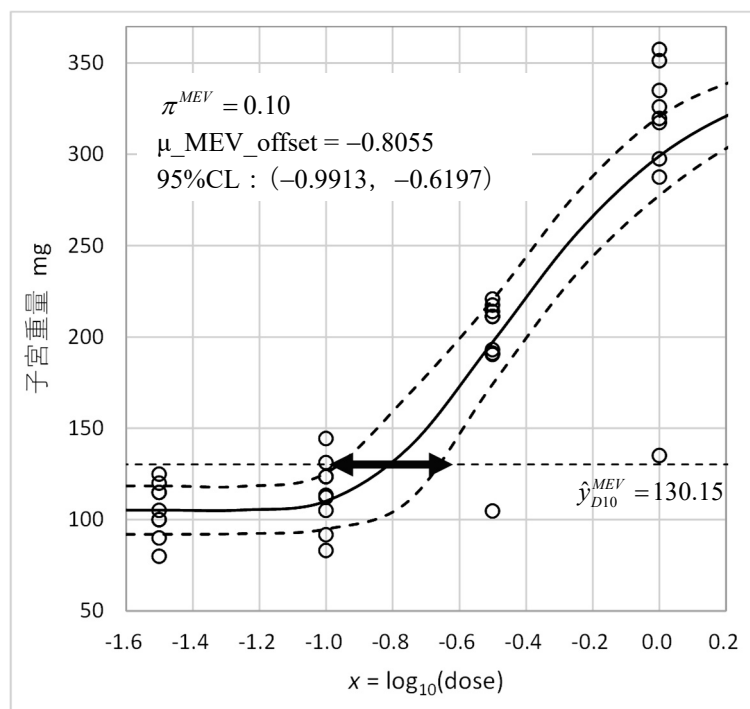


図 11.16 SAS の結果によるゴンペルツ・最大極値曲線に対する 10%点の推定

SAS の結果は正しいのか？

表 11.28 に示した SAS/NLIN プロシジャによる 10 パーセント点の推定値 -0.8055 ，95%信頼区間 $(-0.9913, -0.6197)$ は、正しく計算されているのであろうか。表 11.19 に示した JMP の「曲線のあてはめ」では、推定値は一致するが 95%信頼区間 $(-0.9782, -0.6329)$ と一致しない、表 11.23 の JMP の「非線形回帰」の逆推定では、推定値は一致するが 95%信頼区間 $(-0.9813, -0.6298)$ と一致しない。その理由は、JMP では、表 11.23 に示されている逆推定式を用いたデルタ法による近似計算、SAS/NLIN プロシジャでは、非線形回帰による直接推定の違いと推測される。

表 11.10 に示した Excel による残差線形化表の計算シートに、オフセットを組み込んで計算すると

ξ	$\xi^{(m-1)}$	SE	L95%	U95%
μ^{MEV}	-0.8055	0.0931	-0.9913	-0.6197

との結果が得られ、SAS/NLIN プロシジャ

による計算結果が Excel で再現できたことは喜ばしい。

第11章 文献 索引

高橋(2015) - 第4回 続高橋セミナー:寿命試験データの統計解析	378
高橋(2017) - 一般化線形モデルをExcelで極め活用するープロビット法・ロジット法・補2重対数法ー	369
Dobson, Barnett(2018) - An Introduction to Generalized Linear Model 4th Ed.	369
ドブソン著・田中ら訳(2008) - 一般化線形モデル入門, 7.3節 用量反応モデル	369
ネルソン著・奥野監訳(1988) - 寿命データの解析	378
芳賀(2016) - 医薬品開発のための統計解析, 第3部 非線形モデル 改訂版	372
広瀬ら(2021) - ベンチマークドース手法の適用の現状と課題 - 動物実験データへの適用を中心に -	382
山田・吉田・高橋(2003) - 陰性および陽性対照があるシグモイド曲線ーダミー変数を持つ非線形回帰モデルの応用ー	379
吉村編著(1987) - 毒性・薬効データの統計解析, 5.4節 LD50の推定法	369
SAS Institute(2014) - The NLIN Procedure, SAS/STAT® 13.2 User's Guide.	399






第11章 索引

あ outputステートメント - NLINプロシジャ	403	か 基質濃度 $[S]$ - 対数目盛	373
- DATAステップ	400	基準化した変数 - η 分布	397
η 分布 - 基準化した変数	397	逆推定 - オフセット	397
η 分布に関して解く - パーセント点 π 分布	397	- Gompertz 4P	393
E _{max} モデル - 芳賀(2016)	372	- シグモイド曲線	367
位置パラメータ μ - 形状パラメータ σ	367	- 10パーセント反応	381
位置パラメータ μ_{GMP} - 形状パラメータ σ_{GMP}	375	- 非線形回帰	395
位置パラメータ μ_{MEV} - 95%信頼区間	389	逆推定式を偏微分 - JMP の逆推定のSE	402
位置パラメータ μ_{SEV} - 形状パラメータ σ_{SEV}	377	逆推定値 - 95%信頼区間	390
位置を変える - 邪魔された分	398	- 95%信頼区間	397
陰性および陽性対照 - シグモイド曲線	379	95%信頼区間 - 位置パラメータ μ_{MEV}	389
inputステートメント - DATAステップ	400	- 逆推定値	390, 397
Excel - Norm.dist () 関数	367	- ギンペルツ曲線	387, 402
Excel による解析 - 本質的な脆弱性	391	- 10パーセント点	390
Excelで再現 - SASの結果は正しいのか?	404	95%信頼区間の推定 - ギンペルツ曲線	388
NLINの逆推定のSE - 直接推定	402	曲線のあてはめ - JMP	392
NLINプロシジャ - outputステートメント	403	グラフ・ビルダー - ギンペルツ曲線	396
- オフセット変数	401	黒子の役割 - 最小極値分布	378
- ギンペルツ曲線	399	計算結果 - 初期値	386
- SAS	397	計算式の保存 - 予測信頼限界	396
- SAS Institute(2014)	399	形状 - ワイブル分布	378
- parms ステートメント	401	形状パラメータ σ - 位置パラメータ μ	367
- modelステートメント	401	形状パラメータ σ_{GMP} - 位置パラメータ μ_{GMP}	375
$f_{NOR}(x)$ - 正規分布の確率密度関数	368	形状パラメータ σ_{SEV} - 位置パラメータ μ_{SEV}	377
- 正規分布の累積分布関数 $F_{NOR}(x)$	368	酵素反応速度論 - ヒルの式	372
$F_{LGS}(x)$ - ロジスティック分布の累積分布関数	369	50%反応量 D_{50} - 2値データ	368
LD_{50} - 50パーセント致死量	367	50パーセント致死量 - LD_{50}	367
LD_{50} の推定法 - 吉村編著(1987)	369	- プロビット法	367
オフセット - 逆推定	397	50パーセント反応 - 用量の推定	383
- ギンペルツ曲線	399	Gompertz 4P - 逆推定	393
オフセットの推定値 - 各シグモイド曲線	398	- パラメータの推定	393
オフセット値 η 分布 $\pi=0.10$ - 邪魔をする	398	- ロジスティック 4P	392
オフセット変数 - NLINプロシジャ	401	ギンペルツ曲線 - 95%信頼区間の推定	388
OnDemand SAS - 無償で継続的	397	- NLINプロシジャ	399
か 各種の95%信頼区間 - ギンペルツ曲線	385	- オフセット	399
各種のシグモイド曲線 - オフセットの推定値	398	- 各種の95%信頼区間	385
拡張 - 4パラメータモデル	372	- 95%信頼区間	387, 402
確率密度関数 - 累積分布関数	367	- グラフ・ビルダー	396
環境ホルモン - ラットの子宮重量	379	- 様々な表記法	374
関数の形式はまちまち - ワイブル分布	376	- 最大極値分布	374

か ギンペルツ曲線		さ 正規分布の確率密度関数 $-f_{NOR}(x)$	368
- 10%点の推定	404	正規分布の累積分布関数 $-F_{NOR}(x)$	368
- パラメータで偏微分	385	性能評価 - 3種のシグモイド曲線	380
- パラメータの分散	389	線形化 - パラメータ	370
- 予測プロファイル	395	ソルバー - 10パーセント点	390
- 累積バグ数の経時変化	374	た 対数目盛 - 基質濃度 $[S]$	373
- ロジスティック曲線	379	高橋(2017) - 反復重み付き回帰	371
ギンペルツ曲線の逆推定 - JMP	392	直接推定 - NLINの逆推定のSE	402
- 非線形回帰	394	DATAステップ - outputステートメント	400
さ 最小の反応を θ_{min} - 最大の反応を θ_{max}	372	- inputステートメント	400
最小極値分布 - 黒子的な役割	378	- doステートメント	400
- ワイブル分布	376, 378	統計ソフト - 微妙に異なる結果	391
- Smallest Extreme Value Distribution	377	doステートメント - DATAステップ	400
最大の反応を θ_{max} - 最小の反応を θ_{min}	372	Dobson, Barnett(2018) - Generalized Linear Model	369
最大極値分布 - ギンペルツ	374	ドブソン(2008) - 反復重み付き回帰	371
- Maximam Extreme Value Distribution	375	- 用量反応モデル	369
最尤法で解く方法 - 反復重み付き回帰	369	な 2値データ - 50%反応量 D_{50}	368
SAS - NLINプロシジャ	397	ネルソン1988) - 寿命データの解析	378
SASの結果は正しいのか? - Excelで再現	404	Norm.dist () 関数 - Excel	367
- JMPはデルタ法	404	- 正規分布	367
SAS Institute(2014) - NLINプロシジャ	399	は パーセント点 π 分布 - η 分布に関して解く	397
SASデータセット化 - ラットの子宮重量	400	芳賀(2016) - Emaxモデル	372
様々な表記法 - ギンペルツ曲線	374	parms ステートメント - NLNプロシジャ	401
残差線形化法 - パラメータの推定	385	パラメータ - 線形化	370
3種のシグモイド曲線 - 性能評価	380	パラメータで偏微分 - ギンペルツ曲線	385
3種の関数 - 正規分布	368	- 自動的に行う機能	399
Generalized Linear Model - Dobson, Barnett(2018)	369	パラメータの推定 - Gompertz 4P	393
σ_{LGS} - σ_{NOR} の0.5513倍	370	- 残差線形化法	385
σ_{NOR} の0.5513倍 - σ_{LGS}	370	- ロジスティック 4P	393
シグモイド曲線 - 陰性および陽性対照	379	パラメータの線形式 - メリット	371
- 逆推定	367	パラメータの分散 - ギンペルツ曲線	389
- 山田ら(2003)	379	反復重み付き回帰 - 最尤法で解く方法	369
- 累積分布関数	367	- 高橋(2017)	371
自動的に行う機能 - パラメータで偏微分	399	- ドブソン(2008)	371
邪魔された分 - 位置を変える	398	- ロジット	371
邪魔をする - オフセット値 η ^{分布} $\pi=0.10$	398	非線形回帰モデル - 山田ら(2003)	379
JMP - 曲線のあてはめ	392	非線形モデル - ミカエリス・メンテン式	374
- ギンペルツ曲線の逆推定	392	非線形回帰 - 逆推定	395
JMPの逆推定のSE - 逆推定式を偏微分	402	- ギンペルツ曲線の逆推定	394
JMPはデルタ法 - SASの結果は正しいのか?	404	- 予測式の保存	395
10%点の推定 - ギンペルツ曲線	404	微妙に異なる結果 - 統計ソフト	391
10パーセント反応 - 逆推定	381	ヒル係数が $h=1$ - ミカエリス・メンテン式	374
- 用量の推定	383	ヒルの式 - 酵素反応速度論	372
10パーセント点 - 95%信頼区間	390	- ロジスティック曲線式	373
- ソルバー	390	広瀬ら(2021) - ベンチマークドース	382
寿命データの解析 - ネルソン1988)	378	4パラメータモデル - 拡張	372
寿命試験データの統計解析 - 高橋(2015)	378	- 3パラメータモデル	372
初期値 - 計算結果	386	プロビット法 - 50パーセント致死量	367
Smallest Extreme Value Distribution - 最小極値分布	377	プロビット法・ロジット法・補2重対数法 - 高橋(2017)	369
3パラメータモデル - 4パラメータモデル	372	ベンチマークドース - 広瀬ら(2021)	382
正規分布 - 3種の関数	368	偏微分式の出力 - list オプション	401
- Norm.dist () 関数	367	補2重対数法 - ワイブル分布	376
- ロジスティック分布	384	本質的な脆弱性 - Excel による解析	391
正規分布の σ_{LGS} - ロジスティック分布 σ_{LGS}	370	ま Maximam Extreme Value Distribution - 最大極値分布	375

ま	ミカエリス・メンテン式 - 非線形モデル	374	ら	累積分布関数 - 確率密度関数	367
	- ヒル係数が $h=1$	374		- シグモイド曲線	367
	無償で継続的 - OnDemand SAS	397		ロジスティック 4P - Gompertz 4P	392
	メリット - パラメータの線形式	371		- パラメータの推定	393
	modelステートメント - NLNプロシジャ	401		ロジスティック回帰 - ロジットに関する線形式	371
や	山田ら(2003) - シグモイド曲線	379		ロジスティック曲線 - ギンペルツ曲線	379
	- 非線型回帰モデル	379		- ヒルの式	373
	- ロジスティック曲線	379		- 山田ら(2003)	379
	用量の推定 - 50パーセント反応	383		- ワイブル曲線	379
	- 10パーセント反応	383		ロジスティック分布 - 正規分布	384
	用量反応モデル - ドブソン(2008)	369		ロジスティック分布 σ_{LGS} - 正規分布の σ_{LGS}	370
	吉村編著(1987) - LD_{50} の推定法	369		ロジスティック分布の確率密度関数 - $f_{LGS}(x)$	369
	予測プロファイル - ギンペルツ曲線	395		ロジスティック分布の累積分布関数 - $F_{LGS}(x)$	369
	予測式の保存 - 非線形回帰	395		ロジット - 反復重み付き回帰	371
	予測信頼限界 - 計算式の保存	396		ロジットに関する線形式 - ロジスティック回帰	371
ら	ラットの子宮重量 - 環境ホルモン	379	わ	ワイブル曲線 - ロジスティック曲線	379
	- SASデータセット化	400		ワイブル分布 - 関数の形式はまちまち	376
	list オプション - 偏微分式の出力	401		- 形状	378
	量的な反応 - 累積ロジスティック分布	372		- 最小極値分布	376, 378
	累積バグ数の経時変化 - ギンペルツ曲線	374		- 補2重対数法	376
	累積ロジスティック分布 - 量的な反応	372			

第 11 章 解析用ファイル一覧

サイズ	名前	種類
 93 KB	第11章_01_1_シグモイド曲線	Microsoft Excel ワークシート
 68 KB	第11章_01_2_ワイブル_最小極値	Microsoft Excel ワークシート
 117 KB	第11章_02_3種のシグモイドのあてはめ	Microsoft Excel ワークシート
 142 KB	第11章_03_ゴンペルツ	Microsoft Excel ワークシート
 7 KB	第11章_04_1_曲線のあてはめ	JMP Data Table
 18 KB	第11章_04_2_ゴンペルツ非線形D10	JMP Data Table
 3 KB	第11章_05_1_ゴンペルツSAS	テキストドキュメント
 132 KB	第11章_05_2_ゴンペルツ_SAS	Microsoft Excel ワークシート

空白ページ

非売品，無断複製を禁ずる

第 12 回 続高橋セミナー
層別因子を含む探索的な回帰分析入門

第 11 章 各種のシグモイド曲線を用いた逆推定

BioStat 研究所(株)
〒105-0014 東京都 港区 芝 1-12-3 の1005
2024 年 3 月 19 日 高橋 行雄
takahashi.stat@nifty.com , FAX : 03-342-8035