

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 28 日

第 13 章 ロジスティック曲線のさらなる活用

前章のミカエリス・メンテン式は、酵素反応速度論の代表的な式であり、基質濃度 $[S]$ の対数を取ると 2 パラメータ・ロジスティック曲線となることを示した。多くの生物を用いた実験における化学物質の濃度あるいは用量の設定は、等比で与えることが一般的であり、対数変換した濃度に対する反応についての解析が主体となっている。これまでも示してきたように、Excel のソルバーによりロジスティック曲線のパラメータの推定が、容易にできることを示してきた。ただし、対数変換した濃度（用量）を用いる場合に、厄介な問題が発生する。濃度がゼロの対照群に対しては、対数変換ができないので、低めの濃度を便宜的に与え、最大反応となるような陽性対照群がある場合に、高めの濃度を便宜的に与えることで良いのだろうか。反応がロジスティック曲線となる場合であっても、最大反応の 20% から 80% 程度の範囲の濃度を設定することにより、直線のあてはめによる解析が便宜的に行なわれてきた。実際に、平行な直線をあてはめた事例ではあるが、シグモイド曲線らしき痕跡が残る場合に、平行とみなすことに無理が生ずる。このような場合に、曲線の傾きは同じだが、曲線の位置が異なる「平行なロジスティック曲線」のあてはめにチャレンジする。

第 13 章 目 次

13. ロジスティック曲線のさらなる活用 ----- 455

13.1. 陰性対照と陽性対照を含むロジスティック曲線のあてはめ ----- 455

内臓痛試験データ、非線形モデルを用いたパラメータの同時推定、ダミー変数を用いた非線形の解析モデル、JMP の「非線形回帰」、Excel のソルバーを用いたパラメータの推定、SAS の NLIN プロシジャによる解析、NLIN プロシジャによるパラメータに関する偏微分、残差線形化法によるロジスティック曲線のあてはめ

次ページに続く

13.2. 平行でない直線のあてはめによる効力比の推定-----	469
血圧の上昇作用の抑制, 用量別の比較, 同一の反応となる用量の比較, 効力比 p の 95%信頼区間,	
13.3. 平行な直線のあてはめによる効力比の推定 -----	475
切片が異なる平行な直線のあてはめ, SAS の NLIN プロシジャによる 効力比の直接推定, 平行でない回帰直線 vs. 平行な回帰直線	
13.4. 平行なロジスティック曲線による効力比の推定-----	481
直線のあてはめは便宜的, ロジスティック曲線による効力比の直接推定, NLIN プロシジャによるパラメータの標準誤差と 95%信頼区間, Excel による効力比の 95%信頼区間の推定, 線形モデルと非線形 モデルの解法の対比	
文献索引, 索引, 解析ファイル一覧 -----	(489)

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
文献, 文献索引, 索引, 解析用ファイル一覧 -----	489

13. ロジスティック曲線のさらなる活用

前章のミカエリス・メンテン式は、酵素反応速度論の代表的な式であり、基質濃度 $[S]$ の対数を取ると 2 パラメータ・ロジスティック曲線となることを示した。多くの生物を用いた実験における化学物質の濃度あるいは用量の設定は、等比で与えることが一般的であり、対数変換した濃度に対する反応についての解析が主体となっている。これまでも示してきたように、Excel のソルバーによりロジスティック曲線のパラメータの推定が、容易にできることを示してきた。ただし、対数変換した濃度（用量）を用いる場合に、厄介な問題が発生する。濃度がゼロの対照群に対しては、対数変換ができないので、低めの濃度を便宜的に与え、最大反応となるような陽性対照群がある場合に、高めの濃度を便宜的に与えることで良いのだろうか。反応がロジスティック曲線となる場合であっても、最大反応の 20% から 80% 程度の範囲の濃度を設定することにより、直線のあてはめによる解析が便宜的に行なわれてきた。実際に、平行な直線をあてはめた事例ではあるが、シグモイド曲線らしき痕跡が残る場合に、平行とみなすことに無理が生ずる。このような場合に、曲線の傾きは同じだが、曲線の位置が異なる「平行なロジスティック曲線」のあてはめにチャレンジする。

13.1. 陰性対照と陽性対照を含むロジスティック曲線のあてはめ

第 11.2 節で取り上げた環境ホルモン投与後の子宮重量データにゴンペルツ・最大極値曲線をあてはめた際に、Vehicle 群について用量段階を 2 段階落とした $dose = 0.001$ として扱った。Vehicle 群は、環境ホルモンが含まれない媒体のみが投与された群であり、 $dose = 0.0$ であり対数を取るとマイナス無限大となり、対数変換が不可能になってしまうためである。

内臓痛試験データ

本節で取り上げるのは、陰性対照群としての Vehicle 群、さらに陽性対照群としての Sham 群を含む実験データに対するロジスティック曲線のあてはめの事例である。寄山・大橋・高橋 (2008)、「薬理試験における統計解析の Q&A 用量依存性データへの非線形モデルの活用」で取り上げられた内臓痛試験データを取り上げる。内臓痛を緩和することが既知の薬剤 Alosetron の 3 用量に対し、Vehicle 群と Sham 群を含む 5 群で、1 群たり 8 匹のラット、全体で 40 匹の実験データである。

表 13.1 に内臓痛試験で得られたデータを示す．図 13.1 は，用量ごとの平均値に対する折れ線に対し Excel のスムージングの機能による平滑線を重ね書きした結果である．Vehicle 群と Sham 群は，マイナス無限大とプラスの無限大とすべきであるが，便宜的に

$$x_{\text{Vehicle}} = \log_{10}(0.003) = -2.52, \quad x_{\text{Sham}} = \log_{10}(300000) = 5.48$$

と設定している．

表 13.1 内臓痛試験データ

No	Vehicle	Alosetron ($\mu\text{g/kg}$)			Sham
		3	30	300	
1	30	30	40	35	55
2	20	20	45	45	40
3	25	20	30	35	45
4	20	35	40	40	50
5	25	30	35	50	60
6	30	25	25	45	45
7	25	30	40	50	45
8	20	25	45	40	50
平均	24.38	26.88	37.50	42.50	48.75

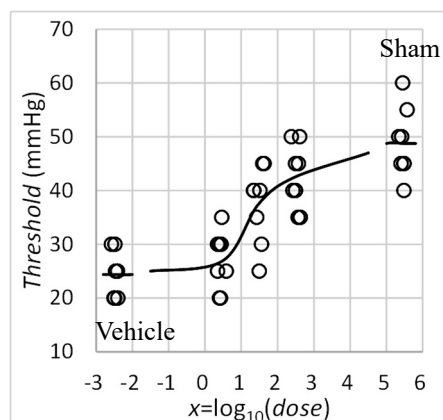


図 13.1 陰性・陽性対照を含むシグモイド状の反応

図 13.1 の散布図で，反応 *Threshold* が同値となる場合に左右に○印を左右にずらしている．これは， $x = \log_{10}(\text{dose})$ に対し，Excel の Rand () 関数による一様乱数 (0～1) から 0.5 を差し引き，幅を調整するような係数 0.20 を掛けて変換

$$x' = x + (\text{Rand}() - 0.5) * 0.20 \quad (13.1)$$

した x' を用いて実現している．また，平均を通る平滑線は，Excel の「データ系列の書式設定」で「スムージング」を設定し，Vehicle の後の空白と Sham の前の空白は，該当する点のみを選択し「線なし」としている．

非線形モデルを用いたパラメータの同時推定

寄山ら (2008) では，「3) 非線形モデルを用いた同時推定」で次のように述べている．

本実験の反応は，以下のようなモデル式で記述することができる．

$$y = \beta_1 \quad \dots (1)$$

$$y = \beta_1 + \frac{\beta_2 - \beta_1}{1 + \exp\{-\beta_3(x - \beta_4)\}} \quad \dots (2)$$

$$y = \beta_2 \quad \dots (3)$$

すなわち，(1) 式の y は反応の基点と考えられる陰性対照群での反応値で， $x = -\infty$ に相当し，(2) 式は用量反応関係を示すロジスティック曲線をあてはめる

モデル式 (x : 対数用量, y : 対数用量 x における反応値, β_1 : 最小反応値, β_2 : 最大反応値, β_3 : 曲線の勾配, β_4 : 最小と最大反応の和の $1/2$ となる反応を示す対数用量) であり, (3) 式の y は, 反応の終点と考えられる Sham 群での反応値で, $x = +\infty$ に相当する. 現実の実験データではこれに誤差が加わる. 本試験で知りたい情報は, これらのモデル式について同時推定を行うことにより求めた用量反応のパラメータ ($\beta_1 \sim \beta_4$) である.

この当時, Excel による残差線形化法 (ガウス・ニュートン法) によるパラメータの共分散行列を求める方法は, 模索中であり, 近似的な方法によりパラメータの標準誤差 SE を計算したために, JMP の非線形モデルで出力される標準誤差 SE を完全に再現することができなかった. 現在, Excel による残差線形化法によるパラメータの推定法も確立でき, JMP の非線形モデルで推定されたロジスティック曲線の 95%信頼区間の再現もできるようになった.

ダミー変数を用いた非線形の解析モデル

この当時は, β_3 を曲線の勾配を表すパラメータとして扱っていたのであるが, 得られた推定値の統計的な意味付けがしにくい. そのために, $\beta_3 = 1/\sigma_{LGS}$ のように勾配パラメータの逆数とした形状パラメータ σ_{LGS} で置き換え,

$$\beta_3(x - \beta_4) = \frac{1}{\sigma_{LGS}}(x - \beta_4) = \frac{x - \beta_4}{\sigma_{LGS}} \quad (13.2)$$

が得られる. さらに, β_4 を位置パラメータ μ_{LGS} で置き換え規準化

$$\beta_3(x - \beta_4) = \frac{x - \beta_4}{\sigma_{LGS}} = \frac{x - \mu_{LGS}}{\sigma_{LGS}} \quad (13.3)$$

する. 図 13.1 から位置パラメータ μ_{LGS} は, 50%反応量となり $\hat{\mu}_{LGS} = 1.5$, 形状パラメータ σ_{LGS} は, おおよそ 0.5 から 3.5 の範囲の $1/6$ の $\hat{\sigma}_{LGS} = 0.5$ として推定される. あらためて, この内臓痛試験データについて, JMP での解析を行うと共に Excel を用いて追試することにより, ブラック・ボックス的である JMP の「非線形回帰」の解析方法について理解が深められることを期待している.

Vehicle を陰性対照群, Shame を陽性対照群として, 表 13.2 に示すように (1, 1) 標示型ダミー変数を用い,

表 13.2 (1, 1) 標示型ダミー変数の設定

A	群	a_1	a_2	a_3
A ₁	Vehicle; 陰性対照群	1	0	0
A ₂	投与群	0	1	0
A ₃	Sham: 陽性対照群	0	0	1

β_1 を θ_{min} , β_2 を θ_{max} と置き換え, (1, 1) 標示型ダミー変数を用いた式

$$y_i = \theta_{min} a_1 + \left\{ \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{1 + \exp \left[- \left(\frac{x_i - \mu_{LGS}}{\sigma_{LGS}} \right) \right]} \right\} a_2 + \theta_{max} a_3 + \varepsilon_i, \quad \varepsilon_i \sim \text{正規分布} \quad (13.4)$$

を用いる.

JMP の「非線形回帰」

JMP の「非線形回帰」による推定結果を, 表 13.3 に示す. 嵯山ら (2008) に示されている推定結果, および, 標準誤差 SE は, $\hat{\beta}_3 = 1/\hat{\sigma}_{LGS}$ を除いて一致する. 推定された $\hat{\theta}_{min} = 23.8358$ は, Vehicle 群の平均値 24.38 より小さい. これは, 投与群のデータに対しロジスティック曲線をあてはめようとする際に θ_{min} が, Vehicle 群の平均値 24.38 より小さ目となり, 双方を満足させるための推定値となっている. 同様に, 推定された $\hat{\theta}_{max} = 48.2225$ は, Shame 群の平均値 48.75 より小さいが, これも Vehicle 群の場合と同様の理由である.

位置パラメータの推定値 $\hat{\mu}_{LGS} = 1.4843$ は, $\hat{\theta}_{min}$ と $\hat{\theta}_{max}$ の平均値 36.0292 ($\hat{\theta}_{min}$ と $\hat{\theta}_{max}$ 間の 50% 点) に対応する逆推定値であり, いわゆる 50% 反応となる用量 ED_{50} である. $\hat{\sigma}_{LGS} = 0.6595$ は, ロジスティック分布の形状パラメータで, 正規分布の標準偏差 σ_{NOR} と同様の性質を持つが, 小さ目の推定値であり, $2\sigma_{NOR}$ と $3\hat{\sigma}_{LGS}$ が同程度と換算できる.

表 13.3 JMP の非線形回帰によるパラメータ推定

解		
	SSE	DFE
	1256.8502	36
	MSE	
	34.9125	
パラメータ	推定値	近似標準誤差
θ_{min}	23.8358	2.0405
θ_{max}	48.2225	2.0426
μ_{LGS}	1.4843	0.2616
σ_{LGS}	0.6595	0.2119
解法: 解析 Gauss-Newton		

JMP のパラメータの 95% 信頼区間は, プロファイル尤度に基づくために割愛している.

表 13.4 に示すのは, 原著に図示されているロジスティック曲線の 95% 信頼区間を再現するために, 解析用の JMP データファイルの末尾に用量 (0.001, 0.003, ..., 1,000,000) を付与し, その常用対数 (-3.0, -2.52, ..., 6.0) に対する予測値および 95% 信頼区間の出力を Excel に取り込んで整えた結果である. 図 13.2 に示すのは, 元の散布図に推定されたロジスティック曲線の予測値と 95% 信頼区間を重ね書きしている. 各種の参照線は, Excel シート

表 13.4 JMP の非線形回帰で求めた 95%信頼区間

dose	x	y [^]	L 95%	U 95%
Vehicle	-3.00	23.8	19.7	28.0
0.003	-2.52	23.8	19.7	28.0
	-2.00	23.8	19.7	28.0
	-1.52	24.1	20.3	27.8
	-1.00	24.4	20.9	27.9
	-0.52	24.9	21.6	28.2
	0.00	26.2	22.8	29.5
3	0.48	28.2	24.6	31.8
	1.00	31.7	28.1	35.3
30	1.48	36.0	32.6	39.3
	2.00	40.6	36.9	44.2
300	2.48	43.8	40.2	47.4
	3.00	46.0	42.7	49.3
	3.48	47.1	43.8	50.4
	4.00	47.7	44.2	51.2
	4.48	48.0	44.2	51.7
Sham	5.00	48.2	44.1	52.4
300000	5.48	48.2	44.1	52.4
	6.00	48.2	44.1	52.4

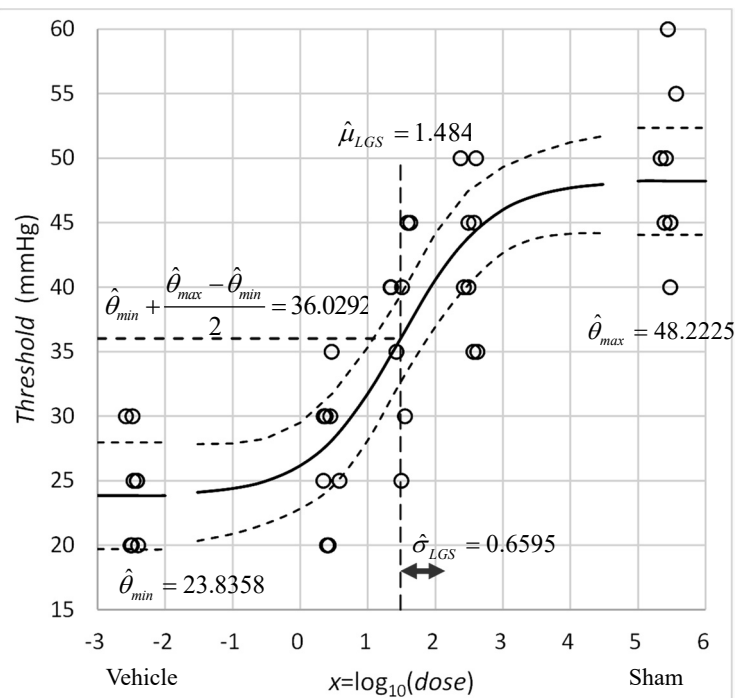


図 13.2 推定されたロジスティック曲線と 95%信頼区間

上に（始点，終点）の座標を設定して重ね書きし，散布図中の $\hat{\mu}_{LGS}$ ， $\hat{\sigma}_{LGS}$ ， $\hat{\theta}_{min}$ および $\hat{\theta}_{max}$ などの説明書きは，ワードの「テキストボックス」を挿入して書き込んでいる．

Vehicle 群は，本質的にはマイナス無限大なのであるが，便宜的に $x = -2.52$ に，陽性対象は $x = 5.48$ 上に示してある．そのために，ロジスティック曲線を不連続として表示してある．このように，連続した曲線を途中で不連続とするためには，Excel の散布図で不連続にしたい曲線の特定の位置のみを選択し，「データ系列の書式設定」により「線なし」にすると左側の点の位置までが「線なし」となる．各種の参照点なども Excel シート上に初めの位置と終わりの位置をセットし，「データの選択」で「追加」して作図している．なお，散布図上の点が重ならないように左右にずらしてあるが，常用対数用量 x に対し，式 (13.1) を適用し左右に振らした結果である．

Excel のソルバーを用いたパラメータ推定

Excel のソルバーを用いることにより，ロジスティック曲線のパラメータ推定が簡単にできることを示す．表 13.1 の内臓痛のデータを表 13.5 に示すように，行方向に展開し，表 13.2 に示した (1, 1) 標示型ダミー変数 (a_1 , a_2 , a_3) を Vehicle 群，投与群，Sham 群に与え，常用対数用量 $x = \log_{10}(\text{dose})$ の計算式を入力する．推定式を \hat{y} とし，Excel の計算式で

$$\left. \begin{aligned} y^{\wedge} &= \theta^{\wedge}_{min} * a_1 \\ &+ (\theta^{\wedge}_{min} + (\theta^{\wedge}_{max} - \theta^{\wedge}_{min}) / (1 + \exp(-(x - \mu^{\wedge}_{LGS}) / \sigma^{\wedge}_{LGS}))) * a_2 \\ &+ \theta^{\wedge}_{max} * a_3 \end{aligned} \right\} \quad (13.5)$$

を与える．残差平方和 S_e を

$$S_e = \text{SumSq}(\mathbf{y} \text{ の範囲} - \mathbf{y}^{\wedge} \text{ の範囲}), \quad S_e = \sum_i (y_i - \hat{y}_i)^2 \quad (13.6)$$

のようにベクトル「 \mathbf{y} の範囲」で与えることにより，残差の計算の列を Excel シート上に設定することなしに行列計算で直接求められる．

パラメータの欄に初期値を設定し，Excel のソルバーで「目的セルの設定」に残差平方和 S_e を，「目標値」を「最小値」にする．「変数セルの変更」でパラメータの範囲を設定し，「解決」により，ロジスティック曲線のパラメータ推定が瞬時に行なわれる．解は，初期値を設定したセルに得られるのであるが，表 13.5 では，得られた解を，右横にコピーし，あらためて初期値を設定し直した結果が表示されている．解の右側に JMP の結果を示すが， $\hat{\theta}_{max}$ が少数点 4 桁目で異なるものの他は一致していることが確認できる．

表 13.5 Excel のソルバーによるパラメータ推定

		初期値	25			$\theta^{\wedge}_{min} =$	25.0000	解	23.8358
			50			$\theta^{\wedge}_{max} =$	50.0000		48.2224
			1.5			$\mu^{\wedge}_{LGS} =$	1.5000		1.4843
			0.5			$\sigma^{\wedge}_{LGS} =$	0.5000		0.6595
					残差平方和 $S_e =$		1385.0421		1256.8502
No	dose	a_1	a_2	a_3	x	y	y^{\wedge}		y^{\wedge}
1	Vehicle	1	0	0	0	30	25.0000		23.8358
2	Vehicle	1	0	0	0	20	25.0000		23.8358
:									
8	Vehicle	1	0	0	0	20	25.0000		23.8358
9	3	0	1	0	0.4771	30	27.8620		28.1863
:									
16	3	0	1	0	0.4771	25	27.8620		28.1863
17	30	0	1	0	1.4771	40	37.2141		35.9623
:									
24	30	0	1	0	1.4771	45	37.2141		35.9623
25	300	0	1	0	2.4771	35	46.8977		43.7930
:									
32	300	0	1	0	2.4771	40	46.8977		43.7930
33	Sham	0	0	1	0	55	50.0000		48.2224
:					0				
39	Sham	0	0	1		45	50.0000		48.2224
40	Sham	0	0	1	0	50	50.0000		48.2224
					$x = \text{if}(\text{isnumber}=\text{dose}, \log_{10}(\text{dose}), 0)$				

推定値
23.8358
48.2225
1.4843
0.6595

表 13.3 の JMP の出力結果

Vehicle 群の推定値 $\hat{y}_{\text{Vehicle}} = 23.8358$ は，推定された最小値 $\hat{\theta}_{min} = 23.8358$ に一致し，Shame 群の推定値は $\hat{y}_{\text{Shame}} = 48.2224$ は，推定された最大値 $\hat{\theta}_{max} = 48.2224$ に一致している．これらの推定値は，表 13.1 で示したそれぞれの群平均（24.38，48.75）とは異なる．最小値 $\hat{\theta}_{min}$

$= 23.8358$ と最大値 $\hat{\theta}_{max} = 48.2224$ の推定値は、投与群のデータから推定される最小値および最大値も同時に考慮し、全体の残差平方和が最小になるように推定された結果となっている。位置パラメータ $\hat{\mu}_{LGS} = 1.4843$ は、図 13.1 に示したロジスティック曲線の最大値 $\hat{\theta}_{max}$ と最小値 $\hat{\theta}_{min}$ の平均値 36.0292 に対する逆推定値となっている。

Excel のソルバーは、表 13.5 に示したように、どのような推定式に対しても、残差平方和 S_e を最小化するようなパラメータの推定を瞬時に行ってくれる優れたものである。パラメータの標準誤差を求めるためには、非線形の式 (13.4) をパラメータによって偏微分した微係数行列を用いる必要がある。幸い SAS の NLIN プロシジャの「list」オプションにより表 13.9 に示すように偏微分式を出力することができる。

SAS の NLIN プロシジャによる解析

最近、統計分析フリーソフト「R」が多くの人達によって使われるようになり、Web 上でも R によるロジスティック（シグモイド）曲線をあてはめてパラメータの推定値および標準誤差を求めている事例を数多く見いだすことができるようになったことは、喜ばしいことである。ただし、図 13.2 に示したように、推定されたロジスティック曲線に 95%信頼区間を重ね書きするような事例を見いだすことができない。私もチャレンジしてはいるのだが、いまだに満足する結果が得られない。

そこで、無償で継続的に使える OnDemand SAS の NLIN プロシジャを用いて、ロジスティック曲線の 95%信頼区間を得る方法を示す。表 13.4 の JMP で求めた 95%信頼区間の推定方法も、同様の方法である。SAS データファイルを作成する DATA ステップを次に示す。デー

SAS プログラム 13.1 /* SAS データファイルの作成 */

```
TITLE1 '内臓痛.SAS << ラットの内臓痛 >>' ;

DATA d01 ;
    input dose a1 a2 a3 @ ;
    x = log10(dose) ;
    do i=1 to 8 ;
        input y @ ; output ;
    end;
/*dose a1 a2 a3 1 2 3 4 5 6 7 8 */
datalines ;
0.003 1 0 0 30 20 25 20 25 30 25 20
3 0 1 0 30 20 20 35 30 25 30 25
30 0 1 0 40 45 30 40 35 25 40 45
300 0 1 0 35 45 35 40 50 45 50 40
300000 0 0 1 55 40 45 50 60 45 45 50
;
proc print data=d01 ; run;
```

タの並びは、ダミー変数をデータとして与えるために、表 13.1 に示した元のデータを Excel の「行と列の入れ替え」によって転置した並びにし、「タブ」を「スペース」に置き換え、整形している。表 13.6 に SAS の DATA ステップで作成されたデータファイルを PRINT プロシジャで出力した結果をコピーし、Excel シート上にペーストした結果を示す。全体で $5 \times 8 = 40$ 行となっている。

表 13.6 作成された SAS データファイル

OBS	dose	a1	a2	a3	x	i	y
1	0.003	1	0	0	-2.5229	1	30
2	0.003	1	0	0	-2.5229	2	20
:							
8	0.003	1	0	0	-2.5229	8	20
9	3	0	1	0	0.4771	1	30
:							
16	3	0	1	0	0.4771	8	25
17	30	0	1	0	1.4771	1	40
:							
24	30	0	1	0	1.4771	8	45
25	300	0	1	0	2.4771	1	35
:							
32	300	0	1	0	2.4771	8	40
33	300000	0	0	1	5.4771	1	55
:							
39	300000	0	0	1	5.4771	7	45
40	300000	0	0	1	5.4771	8	50

SAS データファイル data=d01 の作成に引き続き、滑らかなロジスティック曲線を描くための *dose* を読み込み、SAS データファイル data=d02 を作成し、DATA ステップの set ステートメントそれらを行方向に併合したファイルを data=d03 として作成する。

SAS プログラム 13.2 /* dose のみの SAS データファイルの作成 */

```

data d02 ;
  input a1 a2 a3 @ ;
  do i=1 to 7 ;
    input dose @ ;
    if dose = . then delete ;
    x = log10(dose) ;
    output ;
  end ;
datalines ;
1 0 0 0.001 0.003 0.01 . . .
0 1 0 0.03 0.1 0.3 1 3 10 .
0 1 0 30 100 300 1000 3000 10000 30000
0 0 1 100000 300000 1000000 . . .
;
data d03 ;
  set d01 d02 ;
proc print data=d03 ; run;

```

表 13.7 に行方向に併合された SAS データファイル d03 を示す. OBS=1~40 が d01 ファイルであり, OBS=41~59 が d02 ファイルのデータであり, 行方向に連結されている.

表 13.7 行方向に併合された SAS データファイル d03

OBS	dose	a1	a2	a3	x	i	y
1	0.003	1	0	0	-2.5229	1	30
:							
40	300000	0	0	1	5.4771	8	50
41	0.001	1	0	0	-3	1	.
42	0.003	1	0	0	-2.5229	2	.
43	0.01	1	0	0	-2	3	.
44	0.03	0	1	0	-1.5229	1	.
:							
56	30000	0	1	0	4.4771	7	.
57	100000	0	0	1	5	1	.
58	300000	0	0	1	5.4771	2	.
59	1000000	0	0	1	6	3	.

このように反応 y が含まれない, 解析に用いられない無駄なデータを結合するのは, 最初に SAS の NLIN プロシジャで OBS=1~40 の反応 y を含むデータを対象にしたロジスティック曲線のパラメータ推定を行なわせる. 次に, OBS=1~59 全体に対し, 推定されたパラメータを用い, ロジスティック曲線の推定値, その標準誤差と 95%信頼区間を計算させ, 別のデータファイルに出力させる. さらに, その出力ファイルを用いて SAS で作図することができる. ただし, 手間の割には, きれいな図の作成ができないので, Excel に取り込み, 表 13.4, および, 図 13.2 で例示した Excel による作図を参考にしてもらいたい.

SAS プログラム 13.3 /* ロジスティック曲線 */

```
proc nlin data=d03 ;
  parms       $\theta$ min=25     $\theta$ max=50     $\mu$ LGS=1.5     $\sigma$ LGS=0.5;
  model y =    $\theta$ min*a1
             + ( $\theta$ min + ( $\theta$ max- $\theta$ min)/(1 + exp( - (x -  $\mu$ LGS)/ $\sigma$ LGS) ))*a2
             +  $\theta$ max*a3 ;
  output out=out1 predicted=y_hat stdp=SE L95M=L95 U95M=U95 ;
run ;
proc print data=out1 ; run ;
```

NLIN プロシジャに限らず SAS のプロシジャに共通する方法であるが, 予測値および 95% 信頼区間などの計算結果を計算させるためには, output ステートメントの中で出力したい統計量に関するキーワードに引き続き出力ファイルでの変数名を

predicted = y_hat, stdp = SE, L95M = L95, M95M = M95

のように設定する. 計算結果は, out=out1 で指定された「out1」SAS ファイルに出力されるので, PRINT プロシジャで書き出し, 出力結果をコピーして Excel シート上にペーストする.

若干の書式の設定した結果を、表 13.8 に示す。表 13.4 に示した JMP の非線形回帰によって得られた結果に一致する。

表 13.8 SAS の NLIN プロシジャによる予測値の 96%信頼区間の Excel への取り込み

OBS	dose	a1	a2	a3	x	i	y	y_hat	SE	L95	U95
1	0.003	1	0	0	-2.52	1	30	23.8	2.04	19.70	27.97
:											
40	300000	0	0	1	5.48	8	50	48.2	2.04	44.08	52.36
41	0.001	1	0	0	-3.00	1	.	23.8	2.04	19.70	27.97
42	0.003	1	0	0	-2.52	2	.	23.8	2.04	19.70	27.97
43	0.01	1	0	0	-2.00	3	.	23.8	2.04	19.70	27.97
44	0.03	0	1	0	-1.52	1	.	24.1	1.85	20.33	27.85
45	0.1	0	1	0	-1.00	2	.	24.4	1.73	20.88	27.90
46	0.3	0	1	0	-0.52	3	.	24.9	1.63	21.65	28.24
47	1	0	1	0	0.00	4	.	26.2	1.64	22.83	29.49
48	3	0	1	0	0.48	5	.	28.2	1.78	24.57	31.80
49	10	0	1	0	1.00	6	.	31.7	1.78	28.14	35.35
50	30	0	1	0	1.48	1	.	36.0	1.65	32.61	39.32
51	100	0	1	0	2.00	2	.	40.6	1.79	36.94	44.19
52	300	0	1	0	2.48	3	.	43.8	1.79	40.16	47.43
53	1000	0	1	0	3.00	4	.	46.0	1.64	42.67	49.32
54	3000	0	1	0	3.48	5	.	47.1	1.63	43.78	50.39
55	10000	0	1	0	4.00	6	.	47.7	1.74	44.16	51.23
56	30000	0	1	0	4.48	7	.	48.0	1.85	44.20	51.72
57	100000	0	0	1	5.00	1	.	48.2	2.04	44.08	52.36
58	300000	0	0	1	5.48	2	.	48.2	2.04	44.08	52.36
59	1000000	0	0	1	6.00	3	.	48.2	2.04	44.08	52.36

NLIN プロシジャによるパラメータに関する偏微分

Excel のソルバーを用いることにより、ロジスティック曲線のパラメータの推定値を手軽に推定できることを示してきた。ただし、推定されたパラメータの標準誤差を求めるために、ロジスティック曲線式をパラメータに関する偏微分式を必要とする。なかなか難儀ではあるが、偏微分式が得られれば、残差線形化の方法（ガウス・ニュートン法）により統一した手順で Excel によりパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta})$ を求め、対角要素の平方根により標準誤差を求め、一般的な方法で 95%信頼区間を求めることができる。

地道に微分公式を適用することにより、各種のロジスティック曲線のパラメータに関する偏微分式を得ることができるのだが、緻密で細かな配慮が必要であることから得られた偏微分式が正しいのか疑心暗鬼となる。正しいことの証明は、実データを用いた Excel による残差線形化法により、残差平方和が収束することで検証できる。得られた偏微分式に少しでも不具合があれば、残差平方和が発散してしまう。ただし、どこに不具合があるのか発見することは難儀であり、何らかの思い込みに阻まれるので、日を改めてプラス・マイナスなどの確認をするなどすると細かなミスを見い出すことができる。

パラメータに関する正しい偏微分式を得るために、JMP の自動偏微分の結果を参照したり、SAS の NLIN プロシジャによる偏微分式の出力を参考にしたりしてきた。ここでは、NLIN プロシジャの list オプションによる偏微分式の出力結果の見方を示す。その偏微分式を用いた Excel による残差線形化法によるパラメータの推定を行ない、微係数行列 \mathbf{Z} を用いたパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta})$ の計算方法を示す。さらに、 $\Sigma(\hat{\theta})$ の対角要素の平方根が、パラメータの標準誤差 SE となることを示す。

これまで、SAS の NLIN プロシジャの model ステートメントでのモデル式を一つの式で設定すると、得られる偏微分式が冗長となり活用しづらい。そこで、NLIN プロシジャで提供されているプログラミング機能を使い、モデル式を階層的に与えることにより偏微分式を簡潔化する方法を示す。式 (13.4) を次のように段階的に与え、

$$\left. \begin{aligned} g &= \exp\left(-\frac{x - \mu_{LGS}}{\sigma_{LGS}}\right) \\ y &= \theta_{\min} a_1 + \left(\theta_{\min} + \frac{\theta_{\max} - \theta_{\min}}{1 + g}\right) a_2 + \theta_{\max} a_3 \end{aligned} \right\} \quad (13.7)$$

NLIN プロシジャの list オプションで表 13.9 に示すように偏微分式を出力させる。

```
SAS プログラム 13.4                      /* ロジスティック曲線 */
proc nlin data=d03 list ;
  parms      theta_min=25  theta_max=50  mu_LGS=1.5  sigma_LGS=0.5;
  g =      exp(-(x-mu_LGS)/sigma_LGS) ;
  model  y =      theta_min*a1
                + (theta_min + (theta_max - theta_min)/(1 + g)) * a2
                + theta_max*a3 ;
run;
```

表 13.9 NLIN プロシジャによる偏微分式の出力

Listing of Compiled Program Code		
Stmt	Line:Col	Statement as Parsed
1	71:11:00	g = EXP(- (x - mu_LGS) / sigma_LGS);
1	71:11:00	@g/@mu_LGS = g / sigma_LGS;
1	71:11:00	@g/@sigma_LGS = - (- (x - mu_LGS) / sigma_LGS) / sigma_LGS * g;
2	72:05:00	MODEL.y = theta_min * a1 + (theta_min + (theta_max - theta_min) / (1 + g)) * a2 + theta_max * a3;
2	72:05:00	@MODEL.y/@theta_min = a1 + (1 + -1 / (1 + g)) * a2;
2	72:05:00	@MODEL.y/@theta_max = a2 / (1 + g) + a3;
2	72:05:00	@MODEL.y/@mu_LGS = - (@g/@mu_LGS * (theta_max - theta_min) / (1 + g)) / (1 + g) * a2;
2	72:05:00	@MODEL.y/@sigma_LGS = - (@g/@sigma_LGS * (theta_max - theta_min) / (1 + g)) / (1 + g) * a2;

表 13.9 に示す偏微分式を Excel シート上で再現するためには、きちっとした数式で示すことが望ましいので、偏微分式の出力の順に数式化する。

$$\left. \begin{aligned} g &= \exp\left(-\frac{x - \mu_{LGS}}{\sigma_{LGS}}\right) \\ \frac{\partial g}{\partial \mu_{LGS}} &= \frac{1}{\sigma_{LGS}} \cdot g \\ \frac{\partial g}{\partial \sigma_{LGS}} &= \frac{x - \mu_{LGS}}{(\sigma_{LGS})^2} \cdot g \end{aligned} \right\} \quad (13.8)$$

$$\left. \begin{aligned} y &= \theta_{min} a_1 + \left(\theta_{min} + \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{1 + g} \right) a_2 + \theta_{max} a_3 \\ z_1 = \frac{\partial y}{\partial \theta_{min}} &= a_1 + \left(1 - \frac{1}{1 + g} \right) a_2 \\ z_2 = \frac{\partial y}{\partial \theta_{max}} &= \left(\frac{1}{1 + g} \right) a_2 + a_3 \end{aligned} \right\} \quad (13.9)$$

$$\left. \begin{aligned} z_3 = \frac{\partial y}{\partial \mu_{LGS}} &= -\frac{\partial g}{\partial \mu_{LGS}} \cdot \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{(1 + g)^2} \cdot a_2 = \frac{g}{\sigma_{LGS}} \cdot \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{(1 + g)^2} \cdot a_2 \\ z_4 = \frac{\partial y}{\partial \sigma_{LGS}} &= -\frac{\partial g}{\partial \sigma_{LGS}} \cdot \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{(1 + g)^2} \cdot a_2 = \frac{(x - \mu_{LGS})g}{(\sigma_{LGS})^2} \cdot \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{(1 + g)^2} \cdot a_2 \end{aligned} \right\} \quad (13.10)$$

残差線形化法によるロジスティック曲線のあてはめ

表 13.10 に示す Excel シートの \hat{y} 列までは、表 13.5 に示したソルバーを用いたパラメータの推定と同じ内容で、残差平方和 $S_e = 1256.85 = \text{SumSq}(y \text{ の範囲} - \hat{y} \text{ の範囲})$ が計算されている。次の残差 $\hat{\varepsilon} = y - \hat{y}$ 列を明示的に与えたのは、 $\hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)}$ の計算で必要となるためであり、 \hat{g} 列は、式 (13.8) による計算結果であり、パラメータによる偏微分式による計算結果が順次示されている。表 13.10 右上段に (40行×4列) の微係数行列 \mathbf{Z} の積和行列 ($\mathbf{Z}^T \mathbf{Z}$) の逆行列 ($(\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1}$) が示され、残差 $\hat{\varepsilon}_i$ を反応とする回帰分析の推定値 $\hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)}$ ベクトル、 $\hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)}$ を増分とした $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(m)} = \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(m-1)} + \hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)}$ も計算されている。 $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(m-1)}$ に対する増分 $\hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)}$ は、

$$\hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)} = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \mathbf{Z}^T \hat{\boldsymbol{\varepsilon}} \quad (13.11)$$

のように、残差のベクトル $\hat{\boldsymbol{\varepsilon}}$ を反応とし、微係数行列 \mathbf{Z} をデザイン行列とみなした回帰分析による推定結果である。推定値は、 $\hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)} = [0 \ 0 \ 0 \ 0]^T$ となっていて、 $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(m-1)}$ と $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(m)}$ が等しく、解が求まった状態が示されている。

すっきりと解を求めることができれば嬉しいのであるが、小さくなるはずの残差線形和 S_e が逆に大きくなることも、しばしば経験する。収束しない原因のほとんどは、Excel シート上に偏微分式を設定する際に式のマイナスを付け忘れたりすることもあるし、入力した偏微分式にミスがある場合もあり、細心の注意が必要である。

表 13.10 残差線形化法による 4P ロジスティック曲線のあてはめ

							$\theta^{\wedge(m-1)}$	$\delta^{\wedge(m-1)}$	$\theta^{\wedge(m)}$	$(Z^T Z)^{-1}$				
	初期値	25					$\theta^{\wedge}_{min} =$	23.8358	0.0000	23.8358	0.1193	-0.0056	0.0079	-0.0049
		50					$\theta^{\wedge}_{max} =$	48.2225	0.0000	48.2225	-0.0056	0.1195	0.0079	0.0048
		1.5					$\mu^{\wedge}_{LGS} =$	1.4843	0.0000	1.4843	0.0079	0.0079	0.0020	0.0000
		0.5					$\sigma^{\wedge}_{LGS} =$	0.6595	0.0000	0.6595	-0.0049	0.0048	0.0000	0.0013
		残差平方和 $S_e =$					1256.85			———— 微係数行列 Z ————				
	ダミー変数						残差				z_1	z_2	z_3	z_4
No	dose	a_1	a_2	a_3	x	y	y^{\wedge}	$\varepsilon^{\wedge} = y - y^{\wedge}$	g^{\wedge}	$\partial \theta^{\wedge}_{min}$	$\partial \theta^{\wedge}_{max}$	$\partial \mu^{\wedge}_{LGS}$	$\partial \sigma^{\wedge}_{LGS}$	
1	Vehicle	1	0	0		30	23.8358	6.1642	9.4944	1	0	0	0	
2	Vehicle	1	0	0		20	23.8358	-3.8358	9.4944	1	0	0	0	
:												0		
8	Vehicle	1	0	0		20	23.8358	-3.8358	9.4944	1	0	0	0	
9	3	0	1	0	0.477	30	28.1863	1.8137	4.6055	0.8216	0.1784	-5.4198	8.2774	
:														
16	3	0	1	0	0.477	25	28.1863	-3.1863	4.6055	0.8216	0.1784	-5.4198	8.2774	
17	30	0	1	0	1.477	40	35.9623	4.0377	1.0110	0.5027	0.4973	-9.2440	0.1013	
:														
24	30	0	1	0	1.477	45	35.9623	9.0377	1.0110	0.5027	0.4973	-9.2440	0.1013	
25	300	0	1	0	2.477	35	43.7931	-8.7931	0.2219	0.1816	0.8184	-5.4964	-8.2738	
:														
32	300	0	1	0	2.477	40	43.7931	-3.7931	0.2219	0.1816	0.8184	-5.4964	-8.2738	
33	Sham	0	0	1		55	48.2225	6.7775	9.4944	0	1	0	0	
:														
39	Sham	0	0	1		45	48.2225	-3.2225	9.4944	0	1	0	0	
40	Sham	0	0	1		50	48.2225	1.7775	9.4944	0	1	0	0	
		$x = \log_{10}(dose)$												

初期値 $= [25 \ 50 \ 1.5 \ 0.5]^T$ を $\hat{\theta}^{(m-1)}$ にセットすると、表 13.11 に示す ($m=1$) の結果が得られる。増分 $\hat{\delta}^{(m-1)}$ は、式 (13.11) で計算された結果で、 $\hat{\delta}^{(m-1)}$ 加えた $\hat{\theta}^{(m)}$ が計算されている。これを $\hat{\theta}^{(m)}$ コピーし、 $\hat{\theta}^{(m-1)}$ に値のみをペーストすると自動的に ($m=2$) の計算が瞬時に得られる。これを繰り返し、増分 $\hat{\delta}^{(m-1)}$ が全て 0.0000 となるまで繰り返す。表 13.11 に示すように ($m=9$) 回目で、増分 $\hat{\delta}^{(m-1)}$ が全て 0.0000 となる。ただし、表示型式を指数とすると少数点以下 5 桁以下に何がしかの推定誤差が含まれていることを確認できる。

表 13.11 残差線形化法による繰り返し計算の過程

	$\theta^{\wedge(m-1)}$	$\delta^{\wedge(m-1)}$	$\theta^{\wedge(m)}$			$\theta^{\wedge(m-1)}$	$\delta^{\wedge(m-1)}$	$\theta^{\wedge(m)}$
$m=1$	25.0000	-1.4205	23.5795		$m=2$	23.5795	0.2802	23.8597
	50.0000	-1.9760	48.0240			48.0240	0.1419	48.1660
	1.5000	-0.0634	1.4366			1.4366	0.0434	1.4800
	0.5000	0.1478	0.6478			0.6478	0.0018	0.6496
			$m=3, 4, 5, 6, 7$					
	$\theta^{\wedge(m-1)}$	$\delta^{\wedge(m-1)}$	$\theta^{\wedge(m)}$			$\theta^{\wedge(m-1)}$	$\delta^{\wedge(m-1)}$	$\theta^{\wedge(m)}$
$m=8$	23.8357	0.0001	23.8358		$m=9$	23.8358	0.0000	23.8358
	48.2224	0.0001	48.2225			48.2225	0.0000	48.2225
	1.4843	0.0000	1.4843			1.4843	0.0000	1.4843
	0.6595	0.0000	0.6595			0.6595	0.0000	0.6595

初期値をセットし、残差平方和 S_e が最小になるようにソルバーで $\hat{\theta}^{(m-1)}$ を変化させると表 13.5 に示した結果が得られるが、増分 $\hat{\delta}^{(m-1)}$ が、全て 0.0000 とならないので、 $\hat{\theta}^{(m)}$ を $\hat{\theta}^{(m-1)}$ に値のみをペーストすると $\hat{\delta}^{(m-1)}$ が、全て 0.0000 となる。

残差 $\hat{\epsilon}$ を反応とした回帰分析を繰り返すことにより、 $m=9$ 回目でパラメータの推定が行なえたので、パラメータの推定値に対する標準偏差 SE を計算し、さらに、推定値 \hat{y} の分散の計算を行い 95%信頼区間の計算を行なう。

表 13.12 に示すようにパラメータの分散は、パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta}) = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \hat{\sigma}^2$ の対角要素であり、標準誤差 SE は、分散の平方根で計算されていて、表 13.3 に示した JMP の結果に一致する。推定値 \hat{y} は、式 (13.4) によって求められ、 \hat{y} の分散は、パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta})$ に関する推定値 \hat{y} に対応する微係数ベクトルを \mathbf{z} としたときの 2 次形式

$$Var(\hat{y}) = \mathbf{z} \Sigma(\hat{\theta}) \mathbf{z}^T \quad (13.12)$$

によって計算される。分散が計算されれば、一般的な計算により、(L95%, U95%) が計算できる。この結果は、表 13.8 に示した SAS の NLIN プロシジャによる結果に一致する。もちろん表 13.4 に示した JMP の結果にも一致する。

表 13.12 残差線形化法による 4P ロジスティック曲線の 95%信頼区間の計算

				$\theta^{(m-1)}$	$\Sigma(\theta^{\wedge})=(\mathbf{Z}^T\mathbf{Z})^{-1}\sigma^{\wedge^2}$						SE $L\ 95\%$ $U\ 95\%$					
				$\theta^{\wedge}_{min}=$	23.8358					4.163	-0.196	0.276	-0.169	2.040	19.70	27.97
				$\theta^{\wedge}_{max}=$	48.2225					-0.196	4.172	0.276	0.168	2.043	44.08	52.37
				$\mu^{\wedge}_{LGS}=$	1.4843					0.276	0.276	0.068	0.000	0.262	0.954	2.015
				$\sigma^{\wedge}_{LGS}=$	0.6595	σ^{\wedge^2}	-0.169	0.168	0.000	0.045				0.212	0.230	1.089
誤差平方和 $S_e=$				1256.85	36.966	—— 微係数ベクトル \mathbf{z} ——						$t_{0.05}(40-4)=$ 2.028				
ダミー変数										分散		95%信頼区間				
$dose$	a_1	a_2	a_3	x	y^{\wedge}	g^{\wedge}	$\partial\ \theta^{\wedge}_{min}$	$\partial\ \theta^{\wedge}_{max}$	$\partial\ \mu^{\wedge}_{LGS}$	$\partial\ \sigma^{\wedge}_{LGS}$	$Var\ (y^{\wedge})$	SE	$L\ 95\%$	$U\ 95\%$		
0.003	1	0	0	-2.523	23.84	435.3	1	0	0	0	4.163	2.040	19.70	27.97		
	0	1	0	-1.000	24.39	43.25	0.977	0.023	-0.817	3.077	2.995	1.731	20.88	27.90		
	0	1	0	0.000	26.16	9.494	0.905	0.095	-3.188	7.175	2.692	1.641	22.83	29.49		
3	0	1	0	0.477	28.19	4.605	0.822	0.178	-5.420	8.277	3.178	1.783	24.57	31.80		
	0	1	0	1.000	31.74	2.084	0.676	0.324	-8.102	5.950	3.155	1.776	28.14	35.35		
30	0	1	0	1.477	35.96	1.011	0.503	0.497	-9.244	0.101	2.733	1.653	32.61	39.31		
	0	1	0	2.000	40.57	0.458	0.314	0.686	-7.964	-6.227	3.198	1.788	36.94	44.19		
300	0	1	0	2.477	43.79	0.222	0.182	0.818	-5.496	-8.274	3.210	1.792	40.16	47.43		
	0	1	0	3.000	46.00	0.100	0.091	0.909	-3.067	-7.049	2.692	1.641	42.67	49.32		
	0	1	0	4.000	47.70	0.022	0.022	0.978	-0.781	-2.977	3.039	1.743	44.16	51.23		
300000	0	0	1	5.477	48.22	0.002	0	1	0	0	4.172	2.043	44.08	52.37		

13.2. 平行でない直線のあてはめによる効力比の推定

これまでは、観察されたデータに対し、層別因子を考慮した回帰直線をあてはめ、各種の推定の問題を扱ってきた。本節で取り上げるのは、血圧を下げる薬物 S（標準薬）と新たな薬物 T（試験薬）の効果の比較するために動物を用いた実験データである。実験の目的は、ある一定量の血圧を下げるために必要となる薬物の投与量の比較である。動物に薬剤を少しずつ投与して、ある一定の血圧が得られるまで投与量を増やして行く直接法もあるが、ここでは、幾つかの投与量をあらかじめ設定する間接法による実験データを取り上げる。

血圧の上昇作用の抑制

表 13.13 は、ピース編，中上・森川監訳（1992），「医薬統計学，第 3 章 薬理学的活性の評価」に示されている「アンジオテンシン I 注入後の血圧上昇データ」である。アンジオテンシン I をラットの大腿静脈に注入すると、血圧上昇が起きる。降圧薬を前もって投与しておくことにより血圧の上昇を抑制する。したがって、血圧上昇が少ないほど降圧効果があると判断される。

表 13.13 アンジオテンシン I 注入後の血圧上昇 (mmHg)

	S 薬 dose (mg/kg)				T 薬 dose (mg/kg)				
	10	30	100	300	1	3	10	30	100
1	48	50	26	20	44	35	23	10	6
2	49	37	20	14	48	39	32	19	5
3	52	36	25	12	48	42	33	19	20
4	53	39	26	16	56	52	48	27	17
5	34	34	27	15	47	41	33	21	15
6	50	36	24	11	56	44	28	16	9
7	58	41	28	18					
8	48	40	25	16					
9	46	30	22	14					
10	56	40	23	13					
平均	49.4	38.3	24.6	14.9	49.8	42.2	32.8	18.7	12.0
(総平均, SD)=(31.8, 14.0)									

用量別の比較

このような実験データの解析方法として思いつくのは、標準薬 S と試験薬 T の同一用量に対し、対応のない t 検定を行なうことであろう。その前に、用量を一致させた平均値とその 95%信頼区間の線グラフを描くことも必要となる。図 13.3 に示すように、用量を一致させた標準薬 S と試験薬 T の平均値の 95%信頼区間が重なり合うことがないので、 t 検定をするまでもなく明らかな差がある。

表 13.14 薬剤別の血圧上昇の基本統計量

薬剤	dose	n	平均	分散	$t_{0.05} \times SE$	L 95%	U 95%
S薬	10	10	49.40	43.38	4.97	44.43	54.37
	30	10	38.30	27.79	3.97	34.33	42.27
	100	10	24.60	5.82	1.82	22.78	26.42
	300	10	14.90	7.43	2.06	12.84	16.96
T薬	1	6	49.83	24.97	5.74	44.09	55.58
	3	6	42.17	32.57	6.56	35.61	48.73
	10	6	32.83	70.17	9.63	23.20	42.46
	30	6	18.67	38.40	7.12	11.54	25.79
	100	6	12.00	38.40	7.12	4.88	19.12
				$t_{0.05}(9)=$	2.262		
				$t_{0.05}(5)=$	2.571		

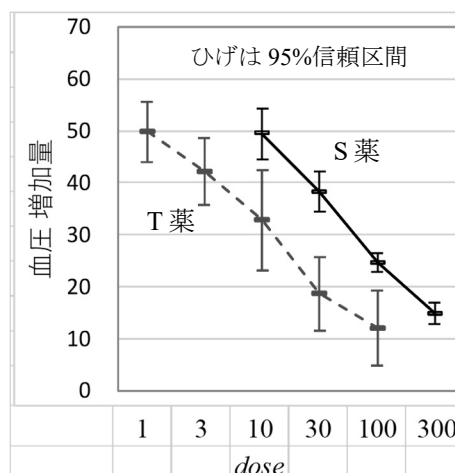


図 13.3 用量群間の比較

この実験の目的は、標準薬 S の用量反応関係に対する試験薬 T の用量反応関係の相対的な比較検討である。そのために、標準薬 S に対する 4 用量に対する血圧上昇が、対数用量に関して直線的であることを確認しつつ試験薬 T の用量反応関係を総合的に評価したい。図 13.3 から、試験薬 T の用量反応関係も対数用量に関して直線的であることが示されている。試験薬 T は少ない用量で標準薬 S と同様の血圧上昇を抑える作用を持つことが確認され、実験の目的は達成できたと解される。

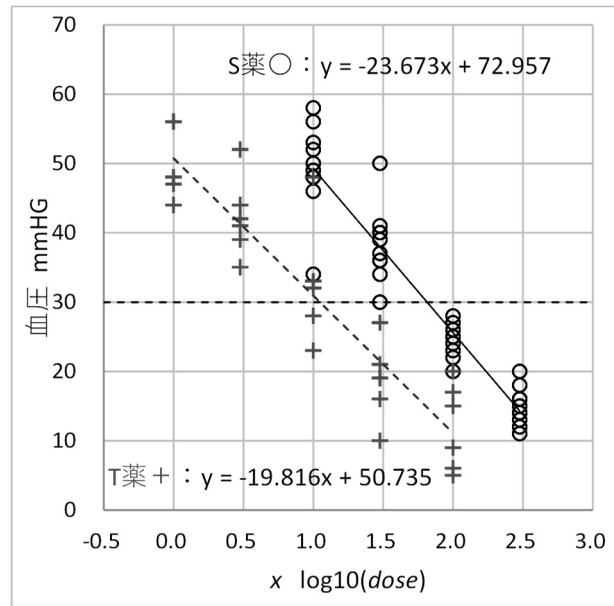
同一の反応となる用量の比較

薬物の作用の評価として、既存の標準薬と同等の効果を発現するための用量の比較が一般的に行なわれている。これは、薬物の持つ多面的な薬理作用を比較検討するための方法であり、図 13.3 に血圧の増加量の抑制を 30 mmHg とするための標準薬 S の用量と試験薬 T の用量の比較を行いたい。そのためには、回帰直線をあてはめて、30 mmHg となる用量を逆推定する必要がある。

図 13.4 に示すのは、用量 *dose* を常用対数変換した変数 x に対して Excel による散布図に「近似曲線」を用いた回帰直線を重ね書きした結果である。標準薬 S および試験薬 T の回帰直線は、

$$\left. \begin{aligned} y^{(S)} &= 72.957 - 23.673x \\ y^{(T)} &= 50.735 - 19.816x \end{aligned} \right\} \quad (13.13)$$

が示されている。血圧の増加が 30 mmHg となる標準薬 S と試験薬 T の対数用量 $x_{y=30}^{(S)}$ と $x_{y=30}^{(T)}$ は、式 (13.13) の $y^{(S)}$ および $y^{(T)}$ に 30 を代入して x について解くと

図 13.4 標準薬 S と試験薬 T の対数用量 x に対する用量反応直線

$$\left. \begin{aligned} \hat{x}_{y=30}^{(S)} &= \frac{30 - 72.957}{-23.673} = 1.815 \\ \hat{x}_{y=30}^{(T)} &= \frac{30 - 50.735}{-19.816} = 1.046 \end{aligned} \right\} \quad (13.14)$$

と逆推定され、元の用量 $dose$ に戻すと

$$\left. \begin{aligned} \widehat{dose}_{y=30}^{(S)} &= 10^{1.815} = 65.25 \\ \widehat{dose}_{y=30}^{(T)} &= 10^{1.046} = 11.13 \end{aligned} \right\} \quad (13.15)$$

と推定される．効力比 ρ は、標準薬 S の用量と等価となる ρ 倍の試験薬 T の用量

$$dose_{y=30}^{(S)} = \rho_{y=30} \cdot dose_{y=30}^{(T)} \quad (13.16)$$

として定義されているので、効力比は、

$$\hat{\rho}_{y=30} = \frac{\widehat{dose}_{y=30}^{(S)}}{\widehat{dose}_{y=30}^{(T)}} = \frac{65.25}{11.13} = 5.86 \text{ (倍)} \quad (13.17)$$

5.86 倍となる．同様に、血圧の増加が 20 mmHg の場合は、表 13.15 に示ように 4.85 倍、40 mmHg で 7.09 倍となる．

表 13.15 標準薬 S に対する試験薬 T の効力比

		S 薬		T 薬		
回帰係数	$\beta^{\wedge}_0 =$	72.9570		50.7345		
	$\beta^{\wedge}_1 =$	-23.6730		-19.8158		
		対数用量	$dose$	対数用量	$dose$	効力比
	血圧 y_0	x^{\wedge}_0	$10^{x^{\wedge}_0}$	x^{\wedge}_0	$10^{x^{\wedge}_0}$	ρ^{\wedge}
逆推定	20	2.2370	172.59	1.5510	35.56	4.85
	30	1.8146	65.25	1.0464	11.13	5.86
	40	1.3922	24.67	0.5417	3.48	7.09
	$x^{\wedge}_0 = (y_0 - \beta^{\wedge}_0) / \beta^{\wedge}_1$					

効力比 ρ の 95%信頼区間

推定された効力比 $\hat{\rho}$ の 95%信頼区間を求めたい．効力比 $\hat{\rho}$ の常用対数は，式 (13.17) から

$$\left. \begin{aligned} \log_{10} \hat{\rho}_{y_0} &= \log_{10} \widehat{dose}_{y_0}^{(S)} - \log_{10} \widehat{dose}_{y_0}^{(T)} \\ \text{ただし, } \log_{10} \widehat{dose}_{y_0}^{(S)} &= \hat{x}_{y_0}^{(S)} = \frac{y_0 - \hat{\beta}_0^{(S)}}{\hat{\beta}_1^{(S)}} \\ \log_{10} \widehat{dose}_{y_0}^{(T)} &= \hat{x}_{y_0}^{(T)} = \frac{y_0 - \hat{\beta}_0^{(T)}}{\hat{\beta}_1^{(T)}} \end{aligned} \right\} \quad (13.18)$$

であり， $\log_{10} \widehat{dose}_{y_0}^{(S)}$ と $\log_{10} \widehat{dose}_{y_0}^{(T)}$ は互いに独立である．したがって， $\log_{10} \hat{\rho}_{y_0}$ の分散は， $Var(\log_{10} \widehat{dose}_{y_0}^{(S)})$ および $Var(\log_{10} \widehat{dose}_{y_0}^{(T)})$ の和として求めることができる．それぞれの分散は，逆推定値 $\hat{x}_{y_0}^{(S)}$ および $\hat{x}_{y_0}^{(T)}$ なので，回帰パラメータで偏微分し，パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ に関する 2 次形式（デルタ法）で求めることができる．

$$\left. \begin{aligned} \hat{x}_{y_0}^{(S)} &= \frac{y_0 - \hat{\beta}_0^{(S)}}{\hat{\beta}_1^{(S)}}, & \hat{x}_{y_0}^{(T)} &= \frac{y_0 - \hat{\beta}_0^{(T)}}{\hat{\beta}_1^{(T)}} \\ d_0^{(S)} &= \frac{\partial \hat{x}_{y_0}^{(S)}}{\partial \hat{\beta}_0^{(S)}} = -\frac{1}{\hat{\beta}_1^{(S)}}, & d_0^{(T)} &= \frac{\partial \hat{x}_{y_0}^{(T)}}{\partial \hat{\beta}_0^{(T)}} = -\frac{1}{\hat{\beta}_1^{(T)}} \\ d_1^{(S)} &= \frac{\partial \hat{x}_{y_0}^{(S)}}{\partial \hat{\beta}_1^{(S)}} = -\frac{y_0 - \hat{\beta}_0^{(S)}}{(\hat{\beta}_1^{(S)})^2}, & d_1^{(T)} &= \frac{\partial \hat{x}_{y_0}^{(T)}}{\partial \hat{\beta}_1^{(T)}} = -\frac{y_0 - \hat{\beta}_0^{(T)}}{(\hat{\beta}_1^{(T)})^2} \end{aligned} \right\} \quad (13.19)$$

効力比の 95%信頼区間を求めるためには，パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ が必要となる．標準薬 S および試験薬 T について別々に求めることも可能であるが，2 つの直線のパラメータの共分散が 0 であることを示すために (1, 1) 標示型ダミー変数 (a_1 , a_2) を用いて一括して推定することにする．表 13.16 左に示すように変数名を (a_1 , a_1x , a_2 , a_2x) とし，標準薬 S の場合に a_1 および $a_1x = a_1 \log_{10}(\text{dose})$ ，試験薬 T の場合に a_2 および $a_2x = a_2 \log_{10}(\text{dose})$ を与える．ただし，試験薬 T の場合に (a_1 , a_1x) は共に 0，標準薬 S の場合に (a_2 , a_2x) は共に 0 となる (70 行×4 列) のデザイン行列 X をセットする．

Excel の回帰分析を起動し，「定数に 0 を使用」をオンとし，「入力 X の範囲」に (70 行×4 列) のデザイン行列 X 全体を設定する．表 13.16 右上段に回帰分析の分散分析表とパラメータの推定値を示す．推定された標準薬 S と試験薬 T のパラメータは，図 13.4 に示されている回帰式に一致する．表 13.16 右下段は，Excel の行列関数を用いて計算したパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ であり，標準薬 S の場合は左上の (2×2)，試験薬 T の場合は右下の (2×2) を用いる． $\Sigma(\hat{\beta})$ の対角要素は，パラメータの分散であり，平方根を取るとパラメータの SE となる．ちなみに 1 行 1 列目は， $\sqrt{7.5846} = 2.7540$ と標準薬 S の切片 $\hat{\beta}_0^{(S)}$ の SE に一致することが確かめられる．

表 13.16 標準薬 S および試験薬 T の回帰直線のパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ の推定

			デザイン行列 X					分散分析表（定数に 0 を使用） on					
No.	drug	dose	a_1	a_1x	a_2	a_2x	y		自由度	変動	分散	分散比	
1	S	10	1	1.00	0	0.00	48		回帰	4	82237.27	20559.32	735.16
:									残差	66	1845.73	27.9657	$=\sigma^2$
11	S	30	1	1.48	0	0.00	50		合計	70	84083.00		
:													
21	S	100	1	2.00	0	0.00	26			係数	標準誤差	t	P-値
:									切片	0.0000	#N/A	#N/A	#N/A
31	S	300	1	2.48	0	0.00	20	$\beta_0^{(S)}$	a_1	72.9570	2.7540	26.4911	0.0000
:								$\beta_1^{(S)}$	a_1x	-23.6730	1.5093	-15.6847	0.0000
41	T	1	0	0.00	1	0.00	44	$\beta_0^{(T)}$	a_2	50.7345	1.6620	30.5267	0.0000
:								$\beta_1^{(T)}$	a_2x	-19.8158	1.3653	-14.5144	0.0000
47	T	3	0	0.00	1	0.48	35						
:													
53	T	10	0	0.00	1	1.00	23		パラメータの共分散行列				
:									$\Sigma(\beta^{\wedge}) = (X^T X)^{-1} \sigma^2$				
59	T	30	0	0.00	1	1.48	10	$\beta_0^{(S)}$		7.5846	-3.9604	0	0
:								$\beta_1^{(S)}$		-3.9604	2.2780	0	0
65	T	100	0	0.00	1	2.00	6	$\beta_0^{(T)}$		0	0	2.7621	-1.8469
:								$\beta_1^{(T)}$		0	0	-1.8469	1.8639
70	T	100	0	0.00	1	2.00	9						
					$x=\log_{10}(dose)$								

表 13.17 に示すのは、標準薬 S および試験薬 T の逆推定値の分散と SE の計算結果であり、標準薬 S の $y_0^{(S)} = 20\text{mmHg}$ に対する逆推定 $\hat{x}_0^{(S,20)} = 2.2370$ の偏微分値 $d_0^{(S,20)}$ と $d_1^{(S,20)}$ は、

$$\left. \begin{aligned} d_0^{(S,20)} &= -\frac{1}{\hat{\beta}_1^{(S)}} = -\frac{1}{-23.6730} = 0.0422 \\ d_1^{(S,20)} &= -\frac{y_0^{(S,20)} - \hat{\beta}_0^{(S)}}{(\hat{\beta}_1^{(S)})^2} = -\frac{20 - 72.9570}{(-23.6730)^2} = 0.0945 \end{aligned} \right\} \quad (13.20)$$

と計算されている.

表 13.17 標準薬 S および試験薬 T の逆推定値の分散と SE

	y_0	$x_0^{(S)}$	$d_0^{(S)}$	$d_1^{(S)}$	分散	SE
S薬	20	2.2370	0.0422	0.0945	0.0023	0.0475
	30	1.8146	0.0422	0.0767	0.0013	0.0357
	40	1.3922	0.0422	0.0588	0.0017	0.0417
	y_0	$x_0^{(T)}$	$d_0^{(T)}$	$d_1^{(T)}$	分散	SE
T薬	20	1.5510	0.0505	0.0783	0.0039	0.0622
	30	1.0464	0.0505	0.0528	0.0024	0.0489
	40	0.5417	0.0505	0.0273	0.0033	0.0577
			分散 $Ver(x^\wedge) = \mathbf{d} \Sigma(\boldsymbol{\beta}^\wedge) \mathbf{d}^T$			

この偏微分値をベクトル $\mathbf{d}^{(S,20)} = [0.0422 \quad 0.0945]$ としたときに, $\hat{x}_0^{(S,20)}$ の分散は, 標準薬 S についてのパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ に関する $\mathbf{d}^{(S,20)} = [d_0^{(S,20)} \quad d_1^{(S,20)}]$ の 2 次形式を用い

$d^{(S,20)}$		S薬: $\Sigma(\hat{\beta})$		$d^{(S,20)T}$	$Var[x^{(S,20)}]$
0.0422	0.0945	7.5846	-3.9604	0.0422	0.0023
		-3.9604	2.2780	0.0945	

として計算されている．標準薬 S の 30 mmHg, 40 mmHg については，式 (13.20) の $y_0^{(S,20)}$ に (30, 40) に代入して計算されている．試験薬 T についても同様に Excel シート上で計算した結果である．

表 13.17 で求められた標準薬 S の逆推定値と T 薬の逆推定値の差

$$\left. \begin{aligned} \log_{10} \hat{\rho}_{y_0^{(20)}} &= \hat{x}_{y_0}^{(S,20)} - \hat{x}_{y_0}^{(T,20)} \\ &= 2.2370 - 1.5510 = 0.6860 \end{aligned} \right\} \quad (13.21)$$

を求める．差の分散については，分散の加法性が成り立つので，表 13.17 の分散を用いて

$$\left. \begin{aligned} Var(\hat{x}_{y_0}^{(S,20)} - \hat{x}_{y_0}^{(T,20)}) &= Var(\hat{x}_{y_0}^{(S,20)}) + Var(\hat{x}_{y_0}^{(T,20)}) \\ &= 0.0023 + 0.0039 = 0.0061 \end{aligned} \right\} \quad (13.22)$$

が得られ，95%信頼区間が (0.5299, 0.8422) として計算されている．効力比 ρ は，

$$\hat{\rho}_{y_0^{(20)}} = 10^{0.6860} = 4.85 \quad (13.23)$$

となり，95%信頼区間も同様に 10 の冪乗を取り (3.39, 6.95) となる．同様に 30mmHg の場合は，5.86 (4.44, 7.74)，40mmHg の場合は，7.09 (5.11, 9.83) が計算されている．

表 13.18 効力比の 95%信頼区間の推定

y_0	$\hat{x}_0^{(S)} - \hat{x}_0^{(T)}$	分散	SE	L 95%	U 95%
20	0.6860	0.0061	0.0782	0.5298	0.8422
30	0.7682	0.0037	0.0605	0.6475	0.8890
40	0.8505	0.0051	0.0712	0.7083	0.9926
y_0	$\hat{\rho}$			L 95%	U 95%
20	4.85	—	—	3.39	6.95
30	5.86	—	—	4.44	7.74
40	7.09	—	—	5.11	9.83
		$t_{0.05}(70-4)=$		1.9966	

効力比を求める反応を設定する際に，図 13.4 から切の良い (20, 30, 40) を選択したのであるが，実験に先立ち設定する必要もある．その際には，標準薬 S の反応 y の全体の平均と標準偏差 SD を用いて (平均- SD , 平均, 平均+ SD) とあらかじめ設定しておく必要性もある．その際には，表 13.13 に示されている y の総平均 $\hat{\mu}=31.8$, $SD=14.0$ から ($y_0^{\mu-SD}=17.8$, $y_0^{\mu}=31.8$, $y_0^{\mu+SD}=45.8$) における効力比の算出を行なうことになる．

13.3. 平行な直線のあてはめによる効力比の推定

平行でない直線のあてはめでは、用量によって効力比が異なるので、平行な直線をあてはめることにより、どの用量でも均一となる効力比を求めたい。

切片が異なる平行な直線のあてはめ

標準薬 S と試験薬 T で切片が異なるが傾き β_1 は共通とした平行な直線は、標準薬 S を 0、試験薬 T を 1 とする (0, 1) 型ダミー変数 a_2 を用い、 $x = \log_{10}(\text{dose})$ としたときに、

$$y_i = \beta_0^{(S)} + \beta_0^{(T-S)} a_2 + \beta_1 x_i + \varepsilon_i \quad (13.24)$$

により推定できる。パラメータ $\beta_0^{(T-S)}$ は、標準薬 S の切片と試験薬の切片との差分 ($\beta_0^{(T)} - \beta_0^{(S)}$) となる。効力比 ρ は、標準薬 S の用量 $\text{dose}_{y=y_0}^{(S)}$ と同じ反応 y_0 が得られる試験薬 T の用量 $\text{dose}_{y=y_0}^{(T)}$ とした場合に、 $\text{dose}_{y=y_0}^{(S)} = \rho \cdot \text{dose}_{y=y_0}^{(T)}$ のように定義されている。試験薬 T が、標準薬 S に比べて少ない用量で同じ反応となれば、 $\rho > 1.0$ となり、逆に同じ反応を得るために用量を増やさなければならない場合には、 $\rho < 1.0$ となる。

用量 dose の設定は、(1, 3, 10, 30, ...), (1, 10, 100, 1000, ...) のように等比で与え対数用量 $x = \log_{10}(\text{dose})$ に対し、反応 y が平行な直線となることを期待している。式 (13.24) では、Y 軸方向の差が $\beta_0^{(T-S)}$ となるので、X 軸方向の差を $\rho' = \log_{10} \rho$ としたときに、

$$\left. \begin{aligned} \rho &= \frac{\text{dose}_{y=y_0}^{(S)}}{\text{dose}_{y=y_0}^{(T)}} \\ \log_{10} \rho &= \rho' = x_{y_0}^{(S)} - x_{y_0}^{(T)} = \frac{\beta_0^{(T-S)}}{\beta_1} \end{aligned} \right\} \quad (13.25)$$

との関係が導き出される。したがって、効力比 ρ は、

$$\rho = \frac{\text{dose}_{y=y_0}^{(S)}}{\text{dose}_{y=y_0}^{(T)}} = \frac{10^{x_{y_0}^{(S)}}}{10^{x_{y_0}^{(T)}}} = \frac{10^{x_{y_0}^{(S)}}}{10^{x_{y_0}^{(S)} - \rho'}} = 10^{\rho'} \quad (13.26)$$

として求めることができる。

対数効力比 ρ' の分散は、 $\beta_0^{(T-S)}$ と β_1 の比なので、 ρ' を式 (13.24) のパラメータで偏微分し、

$$\left. \begin{aligned} \rho' &= \frac{\beta_0^{(T-S)}}{\beta_1} \\ d_0 &= \frac{\partial \rho'}{\partial \beta_0^{(S)}} = 0 \\ d_1 &= \frac{\partial \rho'}{\partial \beta_0^{(T-S)}} = \frac{1}{\beta_1} \\ d_2 &= \frac{\partial \rho'}{\partial \beta_1} = -\frac{\beta_0^{(T-S)}}{\beta_1^2} \end{aligned} \right\} \quad (13.27)$$

得られた偏微分値を $\mathbf{d}=[d_0 \ d_1 \ d_2]$ ベクトルにまとめ、パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ を挟んだ 2 次形式 $Var(\rho')=\mathbf{d} \Sigma(\hat{\beta}) \mathbf{d}^T$ で対数効力比 ρ' の分散を求めることができる。

表 13.19 に示すのは、式 (13.24) に対応した (70 行×3 列) のデザイン行列 \mathbf{X} を用いた Excel の回帰分析による結果である。推定されたパラメータは、 $\hat{\beta}_0^{(T-S)}=-16.8144$ 、 $\hat{\beta}_1=-21.5516$ なので、対数効力比 $\rho'=(-16.8144)/(-21.5516)=0.7802$ 、効力比 $\rho=10^{0.7802}=6.03$ が得られる。

表 13.19 切片が異なる平行な直線のあてはめ

No.	drug	dose	デザイン行列 \mathbf{X}				分散分析表 (定数に 0 を使用) off				
			x_0	a_2	x	y		自由度	変動	分散	分散比
1	S	10	1	0	1.00	48	回帰	2	12679.31	6339.66	218.25
2	S	10	1	0	1.00	49	残差	67	1946.19	29.0476	
:							合計	69	14625.50		
40	S	300	1	0	2.48	13					
41	T	1	1	1	0.00	44		係数	標準誤差	t 値	p 値
42	T	1	1	1	0.00	48	$\hat{\beta}_0^{(S)}=$ 切片 x_0	69.2688	1.9861	34.8768	0.0000
:							$\hat{\beta}_0^{(T-S)}=$ a_2	-16.8144	1.5132	-11.1119	0.0000
70	T	100	1	1	2.00	9	$\hat{\beta}_1=$ x	-21.5516	1.0319	-20.8857	0.0000
					$x=\log_{10}(\text{dose})$						

効力比 $\rho=6.03$ の 95%信頼区間を求めるために、対数効力比 $\rho'=0.7802$ の 95%信頼区間を先に求め、それらから $(10^{L_{95\%}(\rho')}, 10^{U_{95\%}(\rho')})$ を計算する。そのためには、表 13.20 に示すように、デザイン行列 \mathbf{X} と誤差分散の推定値 $\hat{\sigma}^2=29.0476$ を用いたパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})=(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \hat{\sigma}^2$ を必要とする。

表 13.20 パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})=(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \hat{\sigma}^2$

$(\mathbf{X}^T \mathbf{X})$			$(\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1}$			$\hat{\sigma}^2$
70.0	30.0	99.2679	0.1358	-0.0727	-0.0637	* 29.0476
30.0	30.0	29.7255	-0.0727	0.0788	0.0274	
99.2679	29.7255	177.6374	-0.0637	0.0274	0.0367	
			$=$			
			3.9446	-2.1103	-1.8512	$\beta_0^{(S)\wedge}$
			-2.1103	2.2897	0.7962	$\beta_0^{(T-S)\wedge}$
			-1.8512	0.7962	1.0648	β_1^\wedge
パラメータの共分散行列 $\Sigma(\beta^\wedge)$						

次に、式 (13.27) に示したパラメータに関する偏微分式を用い

$$d_0=0, \quad d_1=\frac{1}{\hat{\beta}_1}=-0.0464, \quad d_2=-\frac{\hat{\beta}_0^{(T-S)}}{\hat{\beta}_1^2}=0.0362 \quad (13.28)$$

を求める。これらをベクトル $\mathbf{d}=[d_0 \ d_1 \ d_2]$ としてまとめ、表 13.21 に示すように、パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\beta})$ に関する 2 次形式により、対数効力比 ρ' の分散 $Var(\rho')=0.0037$ を求め、その平方根で $SE(\rho')=\sqrt{0.0037}=0.0604$ が得られる。

表 13.21 2 次形式による対数効力比 ρ' の分散の推定

d_0	d_1	d_2	パラメータの共分散行列 $\Sigma(\beta^*)$			d^T	$Var(\rho')$	$SE(\rho')$
0.0000	-0.0464	0.0362	3.9446	-2.1103	-1.8512	0.0000	0.0037	0.0604
			-2.1103	2.2897	0.7962	-0.0464		
			-1.8512	0.7962	1.0648	0.0362		

対数効力比 $\rho' = 0.7802$ の 95%信頼区間は、自由度 $(70 - 3)$ の両側 5%の $t_{0.05}(67) = 1.9960$ から、

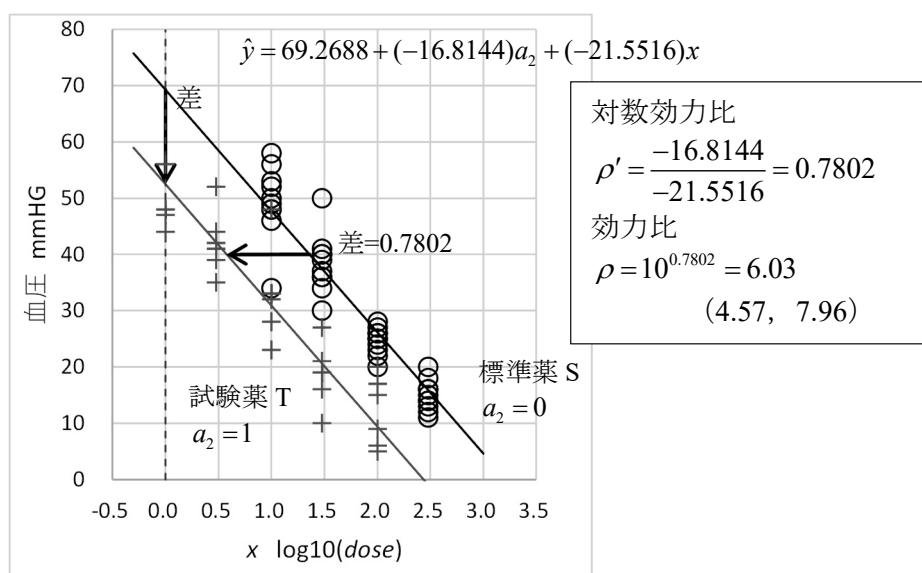
$$L95\%\rho' = 0.7802 - 1.9960 \times 0.0604 = 0.6596$$

$$U95\%\rho' = 0.7802 + 1.9960 \times 0.0604 = 0.9008$$

が得られる。効力比 $\rho = 10^{0.7802} = 6.03$ の 95%信頼区間は、

$$\left. \begin{aligned} L95\%\rho &= 10^{0.6596} = 4.57 \\ U95\%\rho &= 10^{0.9008} = 7.96 \end{aligned} \right\} \quad (13.29)$$

となる。図 13.5 に、これらの結果を示す。

図 13.5 対数効力比 ρ' の算出方法

SAS の NLIN プロシジャによる効力比の直接推定

無償で継続的に提供されている OnDemand SAS の NLIN プロシジャを用いることにより、効力比とその 95%信頼区間を直接推定することができる。同様に JMP の「非線形のあてはめ」、R の `nls()` 関数によっても同様の結果が得られる。

平行な回帰直線のあてはめは、一般的に式 (13.24) を用いて、対数効力比 $\rho' = 0.7802$ から効力比 $\rho = 10^{0.7802} = 6.03$ は、簡単に求まるのであるが、その 95%信頼区間の算出に際しては、面倒な行列計算を必要とした。式 (13.24) の $\beta_0^{(T-S)}$ に代えて、式 (13.25) から導出される $\beta_0^{(T-S)}$

$= \beta_1 \rho'$ を代入し整理し、対数効力比 ρ' をパラメータとした推定式

$$\left. \begin{aligned} y &= \beta_0^{(S)} + \beta_1 \rho' a_2 + \beta_1 x \\ &= \beta_0^{(S)} + \beta_1 (x + \rho' a_2) \end{aligned} \right\} \quad (13.30)$$

が得られる．標準薬 S の場合は， $a_2 = 0$ なので $y = \beta_0^{(S)} + \beta_1 x$ となり，試験薬 T の場合は， $a_2 = 1$ なので $y = \beta_0^{(S)} + \beta_1 (x + \rho')$ のように対数用量 x に代えて $(x + \rho')$ のように試験薬 T すべての対数用量 x に ρ' を加えて回帰直線を推定することになる．実際の指定に際し，試験薬 T の回帰直線が，標準薬 S の回帰直線に重なるように X 軸方向にオフセットすることになる．

式 (13.30) は，推定したいパラメータ β_1 と ρ' の積が含まれパラメータに関して線形ではないので，非線形回帰による解析が必要となる．効力比のみの推定であれば，式 (13.24) の回帰式が手軽であるが，煩雑な効力比の分散を行わなければならない．式 (13.30) による非線形回帰を適用することにより，対数効力比 ρ' の標準誤差 SE および 95%信頼区間を直接推定することができる．

SAS で解析を行うためには，前もって解析用の SAS データファイルを作成しておく必要がある．ここで示すのは，表 13.13 のデータを Excel で転置し，スペース区切りのテキストデータとして，SAS の DATA ステップの中で，解析用の SAS データファイルを作成している．

SAS プログラム 13.5 /* SAS データファイルの作成 */

```
TITLE1 'アンジオテンシン.SAS << アンジオテンシンによる血圧上昇 >>' ;
DATA d01 ;
  input D$ a2 dose @ ;
  x = log10(dose) ;
  do i=1 to 10 ;
    input y @ ; if y=. then delete ; output ;
  end;

/* D a2 dose 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 */
datalines ;
S 0 10 48 49 52 53 34 50 58 48 46 56
S 0 30 50 37 36 39 34 36 41 40 30 40
S 0 100 26 20 25 26 27 24 28 25 22 23
S 0 300 20 14 12 16 15 11 18 16 14 13
T 1 1 44 48 48 56 47 56 . . . .
T 1 3 35 39 42 52 41 44 . . . .
T 1 10 23 32 33 48 33 28 . . . .
T 1 30 10 19 19 27 21 16 . . . .
T 1 100 6 5 20 17 15 9 . . . .
;
proc print data=d01 ; run;
```

作成された SAS データファイル “d01” は，表 13.22 に示すように PRINT プロシジャで 70 行が出力される．

表 13.22 解析用 SAS データファイル “d01”

OBS	D	a2	dose	x	i	y
1	S	0	10	1.0000	1	48
:						
11	S	0	30	1.4771	1	50
:						
21	S	0	100	2.0000	1	26
:						
31	S	0	300	2.4771	1	20
:						
40	S	0	300	2.4771	10	13
41	T	1	1	0.0000	1	44
:						
47	T	1	3	0.4771	1	35
:						
53	T	1	10	1.0000	1	23
:						
59	T	1	30	1.4771	1	10
:						
65	T	1	100	2.0000	1	6
:						
70	T	1	100	2.0000	6	9

式 (13.30) を用いて NLIN プロシジャによる解析を行う。式 (13.24) の場合、GLM プロシジャならば、`model y = a2 x ;` のように変数名の指定だけであるが、NLIN プロシジャの場合は、`parms` ステートメントでパラメータの初期値を設定し、パラメータを含めたモデル式にする必要がある。

SAS プログラム 13.6 /* 対数効力比の直接推定 */
/* X 軸方向の移動 */

```
proc nlin data=d01 ;
  parms      β 0=70  β 1=-20  log10ρ=1 ;
  model y = β 0 + β 1 * (x + (log10ρ)*a2 ) ;
run ;
```

SAS/NLIN プロシジャの結果を表 13.23 に示す。ここで得られた対数効力比 ρ' (SAS の計算式で使えない記号が含まれているので $\log_{10}\rho$ としている) ように効力比は、10 の冪乗で

表 13.23 対数効力比 ($\log_{10}\rho$) の直接推定

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	近似 Pr > F
Model	2	12679.3	6339.7	218.25	<.0001
Error	67	1946.2	29.0476		
Corrected Total	69	14625.5			
パラメータ	推定値	近似標準誤差	近似 95% 信頼限界		
β0	69.2688	1.9861	65.3045	73.2331	
β1	-21.5516	1.0319	-23.6113	-19.4920	
log10ρ	0.7802	0.0604	0.6596	0.9008	

$\rho = 10^{0.7802} = 6.03$ となり、95%信頼区間は、 $(10^{0.6596}, 10^{0.9008}) = (4.57, 7.96)$ と Excel の表計算で求めている．この推定値は、式 (13.29) の結果に一致する．

表 13.24 Excel による効力比 ρ と 95%信頼区間の計算

パラメータ	推定値	近似標準誤差	近似 95% 信頼限界	
log10 ρ	0.7802	0.0604	0.6596	0.9008
$\rho = 10^{\log 10 \rho} =$	6.03		4.57	7.96

平行でない回帰直線 vs. 平行な回帰直線

平行な直線をあてはめて効力比を求める解析方法は「共分散分析」と類似しているが、対数用量 x は、実験者が能動的に設定している．したがって、 x は共変量ではなく実験計画法的には、制御因子と呼ぶべき変数である．ただ、どのような場合でも平行な直線をあてはめる際に、交互作用がないことの確認が形式的に求められる．この事例で交互作用は、幸い $p = 0.0624$ と有意な差ではないが、微妙な結果ではある．交互作用が有意な差であった場合に、用量ごとに効力比を出すことは、表 13.15 に示したように容易であるが、それらの使い方・表現方法などについては、今後の課題である．

原田（2017）は、「平行線検定を利用した薬物の効力比較」で、標準薬 S と試験薬 T 薬の傾きの差が同一の場合であっても、ばらつきが小さい場合に交互作用が有意な差となり、ばらつきが大きい場合には有意な差とならないことを指摘し、「交互作用が有意だから平行線をあてはめることができない」などの短絡的な判断をいさめている．それに代えて、標準薬 S の推定される傾きに対し、T 薬との傾きの差について「同等と見なせる傾きの差の範囲」をあらかじめ設定し、傾きの差の 95% が、同等と見なせる範囲に入っていれば、交互作用があったとしても平行線のあてはめる手順を提言している．

なお、平行な回帰直線をあてはめて効力比を算出する方法は、「平行線検定法」として Finney（1978）, 「Statistical Method in Biological Assay 3rd ed., Chap. 4 Parallel line assay」で偏差平方和を用いて定式化されているが、煩雑なのでダミー変数を用いた回帰分析を適用する方法が簡潔で見通しが良い．佐久間著、五所ら編（2017）, 「新版 薬効評価、第 7 章 計量的反応」に、偏差平方和を用いた平行線検定法が、「7.1 平行線検定法の原理、7.2 平行線検定法の計算、7.3 対称計画、7.4 精度係数と観測例数、7.5 変則的な平行線検定法」に詳しく示されているので、参考にされたい．

13.4. 平行なロジスティック曲線による効力比の推定

直線のあてはめは便宜的

表 13.13 に示したように、降圧剤を前もって投与した後に、アンジオテンシン I を規定用量投与し血圧を上昇させているので、降圧剤を投与しない場合に血圧の上昇には、上限が存在する。そのために、降圧剤の用量をさらに少なくした場合に、血圧上昇に上限が存在する。また、降圧剤の用量をさらに多くした場合に、血圧の上昇は抑えられ下限が存在し、0 以下となることは考えにくい。

図 13.3 に示した試験薬 T の平均値の折れ線グラフから、ごくわずかにロジスティック曲線らしき形状が浮かび上がっている。標準薬 S については、試験薬 T ほどではないがロジスティック曲線らしき形状となっている。そのために、共通の最大値および最小値を持ち、標準薬 S の X 軸上の位置パラメータを基準として、試験薬 T で左方向に移動するが、ロジスティック曲線の形状は同じであると仮定する。単調減少のロジスティック曲線なので、生存関数 $S_{LGS}(x) = 1 - F_{LGS}(x)$ を使うことになり、式を整理すると指数の中のマイナスがプラスに代わった式となる。

$$F_{LGS}(x) = \frac{1}{1 + \exp\left[-\frac{(x - \mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right]}, \quad S_{LGS}(x) = 1 - F_{LGS}(x) = \frac{1}{1 + \exp\left[\frac{(x - \mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right]} \quad (13.31)$$

ロジスティック曲線による効力比の直接推定

最大値を θ_{max} 、最小値を θ_{min} とする生存関数型のロジスティック曲線 $S_{LGS}(x)$ に拡張する。薬剤は (0, 1) 型ダミー変数として a_2 を用い、そのパラメータを ρ' とした場合に、

$$S_{LGS}(x) = \theta_{min} + \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{1 + \exp\left[\frac{(x + \rho'a_2 - \mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right]} \quad (13.32)$$

により、対数効力比 ρ' を直接推定することができる。

表 13.25 左にロジスティック曲線のパラメータ推定のための Excel シートを示す。推定値の計算式の設定のために、前もっておおよそのパラメータの初期値を設定する必要がある。最大値 θ_{max} は、得られたデータの最大値が増加量の 58 mmHg なので、区切りよく $\hat{\theta}_{max} = 60$ とする。最小値 θ_{min} は、増加量が 0 mmHg と設定したいのであるが、少し下駄をはかせて $\hat{\theta}_{min} = 1$ とする。位置パラメータ μ_{LGS} は、標準薬 S にロジスティック曲線をあてはめた場合の変曲点（中心位置）の x なので、おおよそ 1.75 となるが、少しずらして $\hat{\mu}_{LGS} = 1$ とする。形状パラ

メータ σ_{LGS} は、正規分布の標準偏差の半分弱であり、対数用量 x の 0~3 の 6 分の 1 として $\hat{\sigma}_{LGS} = 0.5$ ぐらいと推測されるが、切のよい $\hat{\sigma}_{LGS} = 1$ と設定する. X 軸方向の標準薬 S と試験薬 T の差 ρ' は、標準薬 S を試験薬 T に合わせるためのオフセットなので、おおよそ $\hat{\rho}' = 1$ とする.

表 13.25 左は、初期値に対して式 (13.32) による推定値 \hat{y} の計算、 $\text{SumSq}(y - \hat{y})$ による残差平方和 $S_e = 14372.5$ が計算されている. 表 13.25 右は、ロジスティック曲線を描くため、用量の設定範囲を広めにし、式 (13.32) を標準薬 S と試験薬 T に別々に適用して推定した結果である. 図 13.6 左に初期値に対する 2 本のロジスティック曲線を描いた結果を示す.

表 13.25 Excel ソルバーによる初期値に対するロジスティック曲線のパラメータ推定

初期値:			1.00	$\theta^{\wedge}_{min} =$	1.0000	$S_{LGS}(x) = \theta_{min} + \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{1 + \exp\left[\frac{(x + \rho'a_2 - \mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right]}$						
			60.00	$\theta^{\wedge}_{max} =$	60.0000							
			1.00	$\mu^{\wedge}_{LGS} =$	1.0000							
			1.00	$\rho^{\wedge}' =$	1.0000							
			1.00	$\sigma^{\wedge}_{LGS} =$	1.0000							
$(y - y^{\wedge})^2$ 残差平方和			$S_e =$		14372.51							
No.	drug	dose	x	a_2	y	y^{\wedge}	dose	x	S 薬		T薬	
1	S	10	1.00	0	48	30.500	0.01	-2.00	0	57.202	1	52.967
2	S	10	1.00	0	49	30.500	0.10	-1.00	0	52.967	1	44.132
:							1	0.00	0	44.132	1	30.500
40	S	300	2.48	0	13	11.966	10	1.00	0	30.500	1	16.868
41	T	1	0.00	1	44	30.500	50	1.70	0	20.590	1	10.121
42	T	1	0.00	1	48	30.500	100	2.00	0	16.868	1	8.033
:							1000	3.00	0	8.033	1	3.798
70	T	100	2.00	1	9	8.033	10000	4.00	0	3.798	1	2.061
$S_e = \text{Sumsq}(\mathbf{y} \text{ の範囲} - \mathbf{y}^{\wedge} \text{ の範囲})$						100000	5.00	0	2.061	1	1.395	

表 13.26 Excel ソルバーによるロジスティック曲線のパラメータ推定

	初期値:		1.00	$\theta^{\wedge}_{min} =$	7.3674	$S_{LGS}(x) = \theta_{min} + \frac{\theta_{max} - \theta_{min}}{1 + \exp\left[\frac{(x + \rho'a_2 - \mu_{LGS})}{\sigma_{LGS}}\right]}$						
		60.00	$\theta^{\wedge}_{max} =$	55.0173								
		1.00	$\mu^{\wedge}_{LGS} =$	1.7623								
		1.00	$\rho^{\wedge}' =$	0.7675								
		1.00	$\sigma^{\wedge}_{LGS} =$	0.4337								
	$(y - y^{\wedge})^2$ 残差平方和			$S_e =$	1813.86							
No.	drug	dose	x	a_2	y	y^{\wedge}	S 薬		T薬			
1	S	10	1.00	0	48	48.009	dose	x	a_2	$y^{\wedge(S)}$	a_2	$y^{\wedge(T)}$
2	S	10	1.00	0	49	48.009	0.01	-2.00	0	55.009	1	54.970
:							0.10	-1.00	0	54.936	1	54.543
40	S	300	2.48	0	13	15.055	1	0.00	0	54.212	1	50.651
41	T	1	0.00	1	44	50.651	10	1.00	0	48.009	1	31.050
42	T	1	0.00	1	48	50.651	50	1.70	0	32.928	1	15.215
:							100	2.00	0	24.821	1	11.640
70	T	100	2.00	1	9	11.640	1000	3.00	0	9.963	1	7.831
$S_e = \text{Sumsq}(y \text{ の範囲} - y^{\wedge} \text{ の範囲})$							10000	4.00	0	7.640	1	7.414
							100000	5.00	0	7.395	1	7.372

表 13.26 に示すのは、表 13.25 に対し、Excel のソルバーにより残差平方和 S_e を、最小にするようにパラメータ $[\hat{\theta}_{\min}, \hat{\theta}_{\max}, \hat{\mu}_{LGS}, \hat{\sigma}_{LGS}, \hat{\rho}']$ を変更させた結果である。誤差平方和は、 $S_e = 1813.86$ となっている。

表 13.19 および表 13.23 に示した平行な直線をあてはめた場合の残差平方和 S_e は、1946.2 であるので、パラメータ数が 3 から 5 に増えたとしてもその残差平方和の減少は、 $1946.2 - 1813.86 = 132.34$ と大きく、ロジスティック曲線のあてはめが適していると判断される。図 13.6 左に示すのがパラメータに初期値を与えた場合で、図 13.6 右に示すのが、パラメータをソルバーで変更させ残差平方和 S_e を最小化させた平行なロジスティック曲線である。

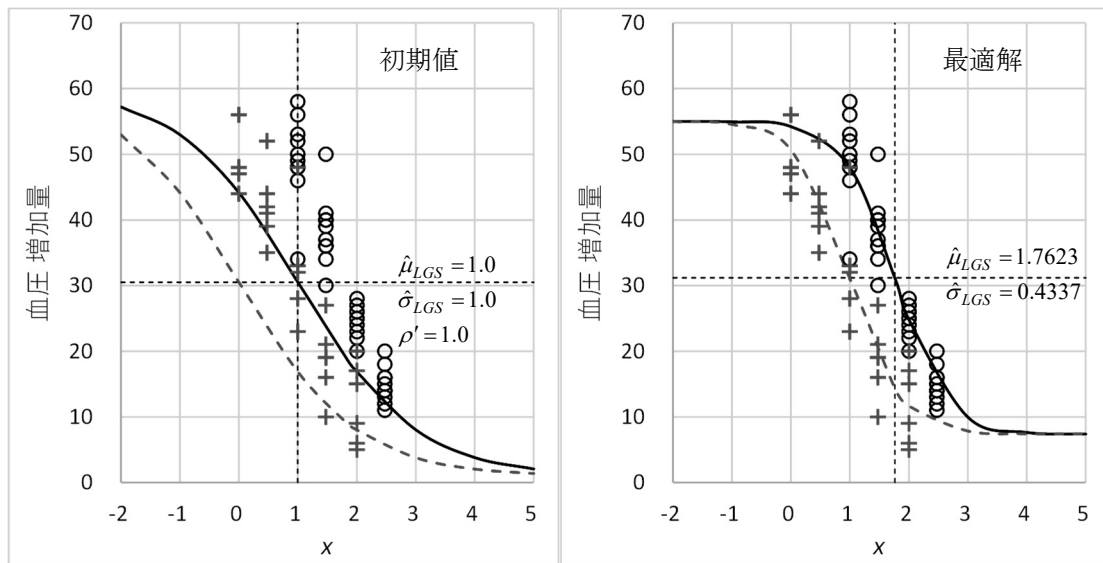


図 13.6 平行なロジスティック曲線のあてはめ

図 13.4 に示した 2 本の直線をあてはめた結果を、平行なロジスティック曲線をあてはめた図 13.6 右と対比して見ると、標準薬 S および試験薬 T どちらの場合でも、各用量のデータの平均値に近づく方向に移動し、図 13.3 の平均値を通る折れ線グラフに近い形状が得られている。

NLIN プロシジャによるパラメータの標準誤差と 95%信頼区間

さて、X 軸方向の差 $\hat{\rho}' = 0.7675$ の 95%信頼区間を Excel で求めたいのであるが、式 (13.32) をパラメータで偏微分した式を用いて計算した微係数行列 \mathbf{Z} から $\mathbf{\Sigma}(\hat{\theta}) = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1}$ を計算し、その対角要素から $\hat{\rho}'$ の分散 $\text{Var}(\hat{\rho}')$ を求めればよいのであるが、言うが易しである。ここでも、無償で継続的に使える OnDemand SAS の NLIN プロシジャを使った事例を示しつつ、NLIN プロシジャの list オプションで出力されるパラメータで偏微分した式の見方も合わせて示す。SAS プログラム 13.7 に示すのは、SAS プログラム 13.5 で作成された SAS データファ

イル「data=d01」を用いて、表 13.25 に示したパラメータを初期値として設定した 2 本の平行なロジスティック曲線をあてはめ検出力 ρ' を直接求めるための SAS プログラムである。

SAS プログラム 13.7 /* ロジスティック曲線 効力比 */

```
proc nlin data=d01 list ;
  parms       $\theta_{\max}=60$   $\theta_{\min}=1$   $\mu_{\text{LGS}}=1$   $\sigma_{\text{LGS}}=1$   $\log_{10}\rho=10$  ;
  g = exp( (x + ( $\log_{10}\rho$ )*a2 -  $\mu_{\text{LGS}}$ ) /  $\sigma_{\text{LGS}}$ ) ;
  model y =  $\theta_{\min} + (\theta_{\max} - \theta_{\min}) / (1 + g)$  ;
run ;
```

表 13.27 に示すのは、NLIN プロシジャの実行結果である。分散分析表の誤差平方和 $S_e = 1813.9$ は、表 13.26 に示した Excel のソルバーで求めた 1813.86 に一致し、引き続き出力されているパラメータの推定値も一致している。X 軸方向の 2 本のロジスティック曲線の X 軸方向の間隔は、 $\log_{10}\rho = 0.7675$ となっていて、 $SE = 0.0663$ 、95%信頼区間が (0.6350, 0.8999) として求められている。

表 13.27 による平行なロジスティック曲線のあてはめ

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	近似 Pr > F
Model	4	12811.6	3202.9	114.78	<.0001
Error	65	1813.9	27.9055		
Corrected Total	69	14625.5			
パラメータ	推定値	近似標準誤差	近似 95% 信頼限界		
θ_{\min}	7.3667	5.2326	-3.0836	17.817	
θ_{\max}	55.0179	5.2038	44.6252	65.4106	
μ_{LGS}	1.7623	0.1013	1.5599	1.9646	
$\log_{10}\rho$	0.7675	0.0663	0.635	0.8999	
σ_{LGS}	0.4337	0.137	0.16	0.7074	

表 13.27 に示したように、対数効力比 ρ' のままでは、評価しにくいので表 13.28 に示すように Excel に取り込んだ結果に対し、10 の冪乗として効力比 ρ および 95%信頼区間を計算する。試験薬 T は標準薬 S に対し 5.85 倍の効力があり、その 95%信頼区間は (4.32, 7.94) となる。

表 13.28 Excel により計算した効力比と 95%信頼区間

パラメータ	推定値	近似標準誤差	近似 95% 信頼限界	
$\log_{10}\rho$	0.7675	0.0663	0.635	0.8999
$\rho=10^{\log_{10}\rho}$	5.85		4.32	7.94
	効力比		効力比の95%信頼区間	

Excel による効力比の 95%信頼区間の推定

実務的には、表 13.28 に示すようにロジスティック曲線をあてはめた場合の効力比の推定と 95%信頼区間を正確に求めることが、解析の最終的な目的である。ただし、対数効力比 ρ' がどのようにして求められたのか、また、その 95%信頼区間を求めるための標準誤差 SE の算出方法については、統計ソフトまかせでブラック・ボックスのままである。第 10 章では、最小値が異なる 3 本のロジスティック曲線の 95%信頼区間の推定について Excel を主体にした解析方法を示し、JMP と SAS による検証結果を示したので、同様の手順で Excel による効力比 ρ の 95%信頼区間の推定方法を示す。

偏微分式の簡単化のために式 (13.32) の分母の指数項を $g(x)$ とした NLIN プロシジャから出力されるパラメータに関する偏微分式の出力結果を次に示す。

表 13.29 NLIN プロシジャによる偏微分式の出力

Listing of Compiled Program Code		
Stmt	Line:Col	Statement as Parsed
1	72:12:00	$g = \text{EXP}((x + \log_{10}\rho * a_2 - \mu_{LGS}) / \sigma_{LGS});$
1	72:12:00	$@g/@\mu_{LGS} = -1 / \sigma_{LGS} * g;$
1	72:12:00	$@g/@\log_{10}\rho = a_2 / \sigma_{LGS} * g;$
1	72:12:00	$@g/@\sigma_{LGS} = -((x + \log_{10}\rho * a_2 - \mu_{LGS}) / \sigma_{LGS}) / \sigma_{LGS} * g;$
2	73:05:00	$\text{MODEL.y} = \theta_{\min} + (\theta_{\max} - \theta_{\min}) / (1 + g);$
2	73:05:00	$@\text{MODEL.y}/@\theta_{\min} = 1 + -1 / (1 + g);$
2	73:05:00	$@\text{MODEL.y}/@\theta_{\max} = 1 / (1 + g);$
2	73:05:00	$@\text{MODEL.y}/@\mu_{LGS} = -(@g/@\mu_{LGS} * (\theta_{\max} - \theta_{\min}) / (1 + g)) / (1 + g);$
2	73:05:00	$@\text{MODEL.y}/@\log_{10}\rho = -(@g/@\log_{10}\rho * (\theta_{\max} - \theta_{\min}) / (1 + g)) / (1 + g);$
2	73:05:00	$@\text{MODEL.y}/@\sigma_{LGS} = -(@g/@\sigma_{LGS} * (\theta_{\max} - \theta_{\min}) / (1 + g)) / (1 + g);$

$$\left. \begin{aligned} g &= \exp\left(\frac{x + \rho' a_2 - \mu_{LGS}}{\sigma_{LGS}}\right) \\ \frac{\partial g}{\partial \sigma_{LGS}} &= -\frac{1}{\sigma_{LGS}} \cdot g \\ \frac{\partial g}{\partial \rho'} &= \frac{a_2}{\sigma_{LGS}} \cdot g \\ \frac{\partial g}{\partial \sigma_{LGS}} &= -\frac{x + \rho' a_2 - \mu_{LGS}}{(\sigma_{LGS})^2} \cdot g \end{aligned} \right\} \quad (13.33)$$

$$\left. \begin{aligned} y &= \theta_{\min} + \frac{\theta_{\max} - \theta_{\min}}{1 + g} \\ z_1 = \frac{\partial y}{\partial \theta_{\min}} &= 1 - \frac{1}{1 + g} \\ z_2 = \frac{\partial y}{\partial \theta_{\max}} &= \frac{1}{1 + g} \end{aligned} \right\} \quad (13.34)$$

$$\left. \begin{aligned} z_3 &= \frac{\partial y}{\partial \mu_{LGS}} = -\frac{\partial g}{\partial \sigma_{LGS}} \cdot \frac{\theta_{\max} - \theta_{\min}}{(1+g)^2} \\ z_4 &= \frac{\partial y}{\partial \rho'} = -\frac{\partial g}{\partial \rho'} \cdot \frac{\theta_{\max} - \theta_{\min}}{(1+g)^2} \\ z_5 &= \frac{\partial y}{\partial \sigma_{LGS}} = -\frac{\partial g}{\partial \sigma_{LGS}} \cdot \frac{\theta_{\max} - \theta_{\min}}{(1+g)^2} \end{aligned} \right\} \quad (13.35)$$

表 13.30 に示すように、表 13.26 に示した Excel ソルバーによるパラメータ推定欄の右側に式 (13.33) から式 (13.35) に示したパラメータの偏微分式を順次入力し、微係数行列 \mathbf{Z} を完成させる。この微係数行列 \mathbf{Z} を線形モデルのデザイン行列 \mathbf{X} とみなし、残差ベクトル $\hat{\boldsymbol{\varepsilon}}$ を反応ベクトル \mathbf{y} とみなし、パラメータ $\hat{\boldsymbol{\delta}}$ を残差による回帰分析

$$\hat{\boldsymbol{\delta}} = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \mathbf{Z}^T \hat{\boldsymbol{\varepsilon}} \quad (13.36)$$

により推定する。表 13.30 に示された残差 $\hat{\varepsilon}_i$ 、微係数行列 \mathbf{Z} を用いて $(\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1}$ が表の上部に、パラメータ $\hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)}$ の推定結果が中ほどに示されている。左側の $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(m-1)}$ は、表 13.26 のソルバーで求めた推定値であり、その推定値を用いて微係数行列 \mathbf{Z} が計算され、その \mathbf{Z} から $\hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)}$ が推定されている。パラメータ $\hat{\boldsymbol{\delta}}^{(m-1)}$ の値が全て 0 となれば、表示されている小数点 4 桁まで正確に推定されていることになるが、 $\hat{\theta}_{\min}$ と $\hat{\theta}_{\max}$ は (0.0009, -0.0009) と 0.0000 ではない。

表 13.30 Excel による残差線形化法による効力比 ρ と 95%信頼区間

				θ	$\theta^{\wedge(m-1)}$	$\delta^{\wedge(m-1)}$	$\theta^{\wedge(m)}$	$(\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1}$					
	初期値:	1.00	$\theta^{\wedge}_{min} =$	7.3674	-0.0009	7.3665	0.9810	-0.6986	-0.0065	0.0003	-0.0231		
		60.00	$\theta^{\wedge}_{max} =$	55.0173	0.0009	55.0182	-0.6986	0.9702	-0.0065	0.0004	0.0231		
		1.00	$\mu^{\wedge}_{LGS} =$	1.7623	0.0000	1.7623	-0.0065	-0.0065	0.0004	0.0000	0.0000		
		1.00	$\rho^{\wedge}_{\log 10} =$	0.7675	0.0000	0.7675	0.0003	0.0004	0.0000	0.0002	0.0000		
		1.00	$\sigma^{\wedge}_{LGS} =$	0.4337	0.0000	0.4337	-0.0231	0.0231	0.0000	0.0000	0.0007		
$(y - y^{\wedge})^2$ 誤差平方和				$S_e =$	1813.86	—————微係数行列 \mathbf{Z} —————							
No.	drug	dose	x	a ₂	y	y [^]	ε [^]	g [^]	∂ θ [^] _{min}	∂ θ [^] _{max}	∂ μ [^] _{LGS}	∂ ρ [^] _{log10}	∂ σ [^] _{LGS}
1	S	10	1.00	0	48	48.009	-0.009	0.1724	0.1471	0.8529	13.7834	0.000	-24.226
2	S	10	1.00	0	49	48.009	0.991	0.1724	0.1471	0.8529	13.7834	0.000	-24.226
:													
40	S	300	2.48	0	13	15.055	-2.055	5.1981	0.8387	0.1613	14.8665	0.000	24.504
41	T	1	0.00	1	44	50.651	-6.651	0.1009	0.0916	0.9084	9.1456	-9.146	-20.978
42	T	1	0.00	1	48	50.651	-2.651	0.1009	0.0916	0.9084	9.1456	-9.146	-20.978
:													
70	T	100	2.00	1	9	11.640	-2.640	10.1532	0.9103	0.0897	8.9679	-8.968	20.786

表 13.26 に示した Excel のソルバーで求めたパラメータの推定値に対し、表 13.27 の NLIN プロシジャの結果は、小数点 4 桁目で異なる結果が示されていた。推定結果の有効数字をどこまで求めるかを変更することができるようになっているが、解析の目的によって使い分ける必要がある。

表 13.30 に示されている $\hat{\theta}^{(m-1)}$ に $\hat{\delta}^{(m-1)}$ を加えた $\hat{\theta}^{(m)}$ の結果を $\hat{\theta}^{(m-1)}$ に値のみをペースとすると、改めて $\hat{\delta}^{(m-1)}$ が計算されるようになっている。表 13.31 に示すように 2 回ほどコピー&ペーストを繰り返すと $\hat{\delta}^{(m-1)}$ が全て 0.0000 となる。もちろん、こ少数点 5 桁以下には、なにがしかの数値が存在している。Excel での結果は、表 13.27 の NLIN プロシジャの結果と比較すると、 θ_{max} で 0.0002 の差異があるが、NLIN プロシジャの収束の判定基準を変更することにより、Excel での計算結果に一致する。

表 13.31 残差線形化法によるパラメータの推定精度の改善

θ	$\theta^{(m-1)}$	$\delta^{(m-1)}$	$\theta^{(m)}$	$\theta^{(m-1)}$	$\delta^{(m-1)}$	$\theta^{(m)}$	推定値
$\theta_{min}^{\wedge} =$	7.3674	-0.0009	7.3665	7.3667	0.0000	7.3666	7.3667
$\theta_{max}^{\wedge} =$	55.0173	0.0009	55.0182	55.0181	0.0000	55.0181	55.0179
$\mu_{LGS}^{\wedge} =$	1.7623	0.0000	1.7623	1.7623	0.0000	1.7623	1.7623
$\rho_{\log 10}^{\wedge} =$	0.7675	0.0000	0.7675	0.7675	0.0000	0.7675	0.7675
$\sigma_{LGS}^{\wedge} =$	0.4337	0.0000	0.4337	0.4337	0.0000	0.4337	0.4337

少数定以下 3 から 4 桁まで一致 NLIN プロシジャ

厄介な微係数行列 \mathbf{Z} を Excel で作成し、残差線形化法により非線形モデルのパラメータ推定を行う目的は、求めたい対数効力比 ρ' の 95%信頼区間を計算するための SE を自ら計算できる力を付けてもらいたいと願うからである。表 13.32 に示したのは、表 13.30 で示した $(\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1}$ に誤差分散 $\hat{\sigma}^2$ を掛けパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta})$ を求め、該当する対角要素の平方根により求めた $SE=0.0663$ である。表 13.27 に示した NLIN プロシジャの結果と一致している。

表 13.32 対数効力比 ρ' の SE の計算

θ^{\wedge}	$\Sigma(\theta^{\wedge}) = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \sigma^2$					SE
$\theta_{min}^{\wedge} =$	27.3814	-19.5016	-0.1818	0.0091	-0.6441	5.2327
$\theta_{max}^{\wedge} =$	-19.5016	27.0809	-0.1827	0.0109	0.6452	5.2039
$\mu_{LGS}^{\wedge} =$	-0.1818	-0.1827	0.0103	0.0012	-0.0001	0.1013
$\rho_{\log 10}^{\wedge} =$	0.0091	0.0109	0.0012	0.0044	0.0000	0.0663
$\sigma_{LGS}^{\wedge} =$	-0.6441	0.6452	-0.0001	0.0000	0.0188	0.1370
$\sigma^2 = S_e / df = 1813.86 / (70 - 5) = 24.1848$						

線形モデルと非線形モデルの解法の対比

SAS/NLIN プロシジャでは、線形モデル式であれ、非線形モデル式であれ、モデル式に対し内部でパラメータに関して自動的に偏微分が行われ、微係数行列 \mathbf{Z} が内部で生成される。微係数行列 \mathbf{Z} をデザイン行列 \mathbf{X} に代え、反応 y_i に対する推定値 $\hat{y}_i^{(m)}$ との残差 $\hat{\varepsilon}_i^{(m)}$ の列ベクトルを $\hat{\varepsilon}^{(m)}$ としたときに、線形モデルによるパラメータの推定式に対応し、

$$\hat{\beta} = (\mathbf{X}^T \mathbf{X})^{-1} \mathbf{X}^T \mathbf{y} \quad \Leftrightarrow \quad \delta^{(m-1)} = (\mathbf{Z}^T \mathbf{Z})^{-1} \mathbf{Z}^T \hat{\varepsilon}^{(m-1)} \quad (13.37)$$

のように、非線形モデルでは、残差 $\hat{\epsilon}^{(m-1)}$ に対して線形モデルと同様なパラメータ推定式を用い、 $\hat{\theta}^{(m-1)}$ が $\hat{\theta}^{(m)}$ とほぼ等しくなるまで繰り返し演算が行なわれている。そのために、非線形モデルの解法は、残差線形モデルとも称されている。また、パラメータの共分散行列は、線形モデルの場合と同様に、

$$\Sigma(\hat{\beta}) = (X^T X)^{-1} \hat{\sigma}^2 \Leftrightarrow \Sigma(\hat{\theta}) = (Z^T Z)^{-1} \hat{\sigma}^2 \quad (13.38)$$

で与えられる。

パラメータの標準誤差 SE は、線形モデルの場合と同様にパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta})$ の対角要素の平方根で与えられる。表 13.33 に示すように SAS/NLIN プロシジャでは、outest オプションでパラメータの共分散行列を別の SAS データセットに出力されるので、PRINT プロシジャにより出力された末尾にパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta})$ が計算されている。この $\Sigma(\hat{\theta})$ は、表 13.32 で示した Excel による反復計算の結果に対応する。

```
SAS プログラム 13.8 /* ロジスティック曲線 パラメータの共分散行列 */
proc nlin data=d01 outest=o01 converge=0.0000000001 ;
  parms      theta_min=1 theta_max=60 theta_min=1  muLGS=1 log10p=1  sigmaLGS=1 ;
  g = exp( (x + (log10p)*a2 - muLGS) / sigmaLGS ) ;
  model y = theta_min + (theta_max - theta_min) / (1 + g) ;
proc print data=o01 ;
run ;
```

パラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta})$ の計算に際し、誤差分散の推定値 $\hat{\sigma}^2$ も加わるので、Excel の結果と NLIN プロシジャの結果が部妙異なる。そのために、Excel では、表 13.31 に示した再計算をさらに繰り返し表 13.32 の精度を高め、NLIN プロシジャでは、収束の条件設定 $\text{converge}=10^{-5}$ を 10^{-9} に変更して実行した結果を表 13.33 に示す。これにより、小数点以下 4 桁まで一致する。

表 13.33 NLIN プロシジャによるパラメータの共分散行列 $\Sigma(\hat{\theta})$ の出力

OBS	_TYPE_	_STATUS_	_NAME_	_SSE_	theta_min	theta_max	muLGS	log10p	sigmaLGS
11	FINAL	0 Converged		1813.86	7.3667	55.0179	1.7623	0.7675	0.4337
12	COVB	0 Converged	theta_min	1813.86	27.3814	-19.5016	-0.1818	0.0091	-0.6441
13	COVB	0 Converged	theta_max	1813.86	-19.5016	27.0809	-0.1827	0.0109	0.6452
14	COVB	0 Converged	muLGS	1813.86	-0.1818	-0.1827	0.0103	0.0012	-0.0001
15	COVB	0 Converged	log10p	1813.86	0.0091	0.0109	0.0012	0.0044	0.0001
16	COVB	0 Converged	sigmaLGS	1813.86	-0.6441	0.6452	-0.0001	0.0001	0.0188

第13章 文献索引

寄山・大橋・高橋(2008) - 薬理試験における統計解析のQ&A 用量依存性データへの非線形モデルの活用	455
佐久間著, 五所ら編(2017) - 新版 薬効評価, 第7章 計量的反応	480
原田(2017) - 平行線検定を利用した薬物の効力比較	480
ピース編, 中上・森川監訳(1992) - 医薬統計学, 第3章 薬理学的活性の評価	469
Finney(1978) - Statistical Method in Biological Assay 3rd ed., Chap. 4 Parallel line assay	480










第13章 索引

あ outest オプション - NLINプロシジャ	488	か 95%信頼区間の計算 - 残差線形化法	468
- パラメータの共分散行列	488	共分散行列 - パラメータ	457
outputステートメント - 95%信頼区間	463	共分散分析 - 平行な直線	480
Alosetronの3用量 - 内臓痛を緩和	455	行方向に併合 - set ステートメント	462
アンジオテンシン I - 血圧上昇	469	繰り返し計算 - 残差線形化法	467
(1, 1) 標示型 - ダミー変数	457, 472	計算結果 - 95%信頼区間	458
位置パラメータ - 規準化	457	形状パラメータ - 勾配パラメータの逆数	457
一様乱数 - Rand () 関数	456	血圧の上昇 - 下限が存在	481
陰性対照群 - Vehicle群	455	- 上限が存在	481
Excel - ガウス・ニュートン法	457	血圧上昇 - アンジオテンシン I	469
- 効力比の95%信頼区間	485	血圧上昇データ - 薬理学的活性の評価	469
- Rand () 関数	456	勾配/ 曲線の - パラメータ	457
Excel のソルバー - パラメータ推定	459, 460	勾配パラメータの逆数 - 形状パラメータ	457
X軸方向 - オフセット	478	効力比 - 平行でない直線	469
NLINプロシジャ - outest オプション	488	効力比 ρ - 95%信頼区間	472, 474
- 効力比の直接推定	477	- 残差線形化法	486
- SAS	461	- 対数効力比 ρ'	484
- パラメータに関する偏微分	464	- 定義	471
- プログラミング機能	465	効力比の95%信頼区間 - Excel	485
- 平行なロジスティック曲線	484	効力比の推定 - 平行なロジスティック曲線	481
- 偏微分した式	483	- 平行な直線	475
- 偏微分式の出力	465, 485	効力比の直接推定 - NLINプロシジャ	477
- list オプション	465	- ロジスティック曲線	481
オフセット - X軸方向	478	さ 最小化 - 残差平方和 S_e	461
折れ線グラフ - ロジスティック曲線	481	最小に - 残差平方和 S_e	483
OnDemand SAS - 無償で継続的	483	最適解 - 初期値	483
か 回帰直線 - 逆推定	470	寄山ら(2008) - 推定結果	455, 458
- パラメータの共分散行列 $\Sigma(\beta^{\wedge})$	473	- 非線形モデル	456
回帰分析/ Excel - 定数に0を使用	472	- 薬理試験における統計解析	455
回帰分析を繰り返す - 残差 ε^{\wedge} を反応	468	佐久間(2017) - 平行線検定法	480
解法の対比 - 線形モデルと非線形モデル	487	SAS - NLINプロシジャ	461
ガウス・ニュートン法 - Excel	457	SAS/ OnDemand - 無償で継続的	461, 477
- 残差線形化法	457	SASデータファイル - DATAステップ	461, 478
下限が存在 - 血圧の上昇	481	差の分散 - 分散の加法性	474
傾きの差の範囲 - 同等と見なせる	480	残差 ε^{\wedge} を反応 - 回帰分析を繰り返す	468
活用/ さらなる - ロジスティック曲線	455	残差線形モデル - 非線形モデルの解法	488
規準化 - 位置パラメータ	457	残差線形化法 - ガウス・ニュートン法	457
疑心暗鬼 - 偏微分式が正しいのか	464	- 95%信頼区間の計算	468
逆推定 - 回帰直線	470	- 繰り返し計算	467
逆推定値 - 分散とSE	473	- 効力比 ρ	486
95%信頼区間 - outputステートメント	463	- 推定精度の改善	487
- 計算結果	458	- ロジスティック曲線/ 4P	467
- 効力比 ρ	472, 474	- ロジスティック曲線のあてはめ	466
- 対数効力比 ρ'	476	残差平方和 S_e - 最小化	461
- 非線形回帰/ JMPの	459	- 最小に	483
- ロジスティック曲線	458	Sham群 - 陽性対照群	455

さ JMP - 非線形回帰	458	た 同等と見なせる - 傾きの差の範囲	480
JMP の自動偏微分 - 正しい偏微分式	465	等比で - 濃度あるいは用量の設定	455
収束しない原因 - 元の偏微分式にミス	466	な 内臓痛を緩和 - Alosetronの3用量	455
出力ファイルでの変数名-統計量に関するキーワード	463	内臓痛試験 - 用量依存性データ	455
上限が存在 - 血圧の上昇	481	2次形式 - 対数効力比 ρ' の分散	477
初期値 - 最適解	483	- デルタ法	472
- 2本のロジスティック曲線	482	2本のロジスティック曲線 - 初期値	482
初期値を設定 - paramステートメント	479	濃度あるいは用量の設定 - 等比で	455
推定結果 - 寄山ら(2008)	458	濃度がゼロ - 対数変換した濃度(用量)	455
推定精度の改善 - 残差線形化法	487	- 低めの濃度を与え	455
スムージング/ Excelの - 平滑線	456	は 原田(2017) - 平行線検定	480
制御因子 - 対数用量 x	480	- 薬物の効力比較	480
積和行列 $\mathbf{Z}^T \mathbf{Z}$ - 微係数行列 \mathbf{Z}	466	paramステートメント - 初期値を設定	479
set ステートメント - 行方向に併合	462	パラメータ - 共分散行列	457
- DATAステップ	462	- 勾配/ 曲線の	457
切片が異なる - 平行な直線	475	- 対数効力比 ρ'	478
- 平行な直線	476	- 偏微分式の出力結果	485
(0, 1)型 - ダミー変数	475	パラメータで偏微分 - 対数効力比 ρ'	475
線形ではない - パラメータに関して	478	パラメータに関して - 線形ではない	478
線形モデルと非線形モデル - 解法の対比	487	パラメータに関する偏微分 - NLINプロシジャ	464
相対的な比較検討 - 用量反応関係	470	パラメータの共分散行列 - outest オプション	488
ソルバー/ Excel - パラメータ推定	482	パラメータの共分散行列 $\Sigma(\theta^{\wedge})$ - 微係数行列 \mathbf{Z}	465
- 変数セルの変更	460	パラメータの共分散行列 $\Sigma(\beta^{\wedge})$ - 回帰直線	473
- ロジスティック曲線	481	パラメータの同時推定 - 非線形モデル	456
た 対応のない t 検定 - 同一用量	469	パラメータ推定 - Excel のソルバー	459, 460
対数効力比 ρ' の分散 - 2次形式	477	- ソルバー/ Excel	482
対数効力比 ρ' - 95%信頼区間	476	- 非線形回帰	458
- 効力比 ρ	484	- ロジスティック曲線/ Excel	459
- 直接推定	478	Vehicle群 - 陰性対照群	455
- パラメータ	478	ピース編(1992) - 薬理学的活性の評価	469
- パラメータで偏微分	475	低めの濃度を与え - 濃度がゼロ	455
- $\log_{10} \rho$	479	微係数行列 \mathbf{Z} - 積和行列 $\mathbf{Z}^T \mathbf{Z}$	466
対数変換した濃度(用量) - 濃度がゼロ	455	- デザイン行列 \mathbf{X}	486
対数用量 x - 制御因子	480	- パラメータの共分散行列 $\Sigma(\theta^{\wedge})$	465
- 用量反応直線	471	非線形の解析モデル - ダミー変数	457
高めの濃度を便宜的に - 陽性対照群	455	非線形の式 - 偏微分/ パラメータ	461
正しい偏微分式 - JMP の自動偏微分	465	非線形モデル - 寄山ら(2008)	455, 456
ダミー変数 - (1, 1)標示型	457, 472	- パラメータの同時推定	456
- (0, 1)型	475	- 薬理試験における統計解析	455
- 非線形の解析モデル	457	非線形モデルの解法 - 残差線形モデル	488
直接推定 - 対数効力比 ρ'	478	非線形回帰 - JMP	458
直線のあてはめ - 便宜的	481	- パラメータ推定	458
直線的 - 用量反応	470	非線形回帰/ JMPの - 95%信頼区間	459
定義 - 効力比 ρ	471	Finney(1978) - 平行線検定法	480
定数に0を使用 - 回帰分析/ Excel	472	プログラミング機能 - NLINプロシジャ	465
DATAステップ - SASデータファイル	461	分散とSE - 逆推定値	473
- SASデータファイル	478	分散の加法性 - 差の分散	474
- set ステートメント	462	平滑線 - スムージング/ Excelの	456
適している - ロジスティック曲線	483	平行でない回帰直線 - 平行な回帰直線	480
デザイン行列 \mathbf{X} - 微係数行列 \mathbf{Z}	486	平行でない直線 - 効力比	469
デルタ法 - 2次形式	472	平行な - ロジスティック曲線	455
同一の反応 - 用量の比較	470	平行なロジスティック曲線 - NLINプロシジャ	484
同一用量 - 対応のない t 検定	469	- 効力比の推定	481
統計量に関するキーワード-出力ファイルでの変数名	463	平行な回帰直線 - 平行でない回帰直線	480

は 平行な直線 - 共分散分析	480	や 薬理試験における統計解析 - 寄山ら(2008)	455
- 効力比の推定	475	- 非線形モデル	455
- 切片が異なる	475, 476	陽性対照群 - Sham群	455
- ロジスティック曲線らしき痕跡	455	- 高めの濃度を便宜的に	455
平行線検定 - 原田(2017)	480	用量の比較 - 同一の反応	470
平行線検定法 - 佐久間(2017)	480	用量依存性データ - 内臓痛試験	455
- Finney(1978)	480	用量反応 - 直線的	470
- 偏差平方和	480	用量反応関係 - 相対的な比較検討	470
便宜的 - 直線のあてはめ	481	用量反応直線 - 対数用量 x	471
偏差平方和 - 平行線検定法	480	ら Rand () 関数 - 一様乱数	456
変数セルの変更 - ソルバー	460	- Excel	456
偏微分/パラメータ - 非線形の式	461	list オプション - NLINプロシジャ	465
偏微分した式 - NLINプロシジャ	483	- 偏微分した式	483
- list オプション	483	- 偏微分式を出力	461
偏微分式が正しいのか - 疑心暗鬼	464	log10 ρ - 対数効力比 ρ'	479
偏微分式の出力 - NLINプロシジャ	465, 485	ロジスティック曲線 - 折れ線グラフ	481
偏微分式の出力結果 - パラメータ	485	- 活用/さらなる	455
偏微分式を出力 - list オプション	461	- 95%信頼区間	458
ま 無償で継続的 - OnDemand SAS	483	- 効力比の直接推定	481
- SAS/ OnDemand	461, 477	- ソルバー/ Excel	481
目的セルの設定/ソルバー - 目標値/最小値	460	- 適している	483
目標値/最小値 - 目的セルの設定/ソルバー	460	- 平行な	455
元の偏微分式にミス - 収束しない原因	466	ロジスティック曲線/ 4P - 残差線形化法	467
薬物の効力比較 - 原田(2017)	480	ロジスティック曲線/ Excel - パラメータ推定	459
や 薬理学的活性の評価 - 血圧上昇データ	469	ロジスティック曲線のあてはめ - 残差線形化法	466
- ピース編(1992)	469	ロジスティック曲線らしき痕跡 - 平行な直線	455

第 13 章 解析用ファイル一覧

サイズ	名前	種類
 14 KB	第13章_01_1_内臓痛	JMP Data Table
 192 KB	第13章_01_2_内臓痛	Microsoft Excel ワークシート
 2 KB	第13章_01_3_内臓痛_SAS	テキストドキュメント
 11 KB	第13章_02_1_アンジオテンシン	JMP Data Table
 66 KB	第13章_02_2_平行でない直線	Microsoft Excel ワークシート
 59 KB	第13章_03_1_平行な直線	Microsoft Excel ワークシート
 2 KB	第13章_03_2_平行な直線_SAS	テキストドキュメント
 83 KB	第13章_04_1_ロジスティック	Microsoft Excel ワークシート
 2 KB	第13章_04_2_ロジスティック_SAS	テキストドキュメント

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 13 章 ロジスティック曲線のさらなる活用

BioStat 研究所(株)
〒105-0014 東京都 港区 芝 1-12-3 の1005
2024 年 3 月 28 日 高橋 行雄
takahashi.stat@nifty.com , FAX : 03-342-8035