2 非線形最小 2 乗法（応用）

2.2 効力比

テキスト

芳賀敏郎（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、サイエンティスト社、p.288

第３部　非線形モデル

1. 非線形最小２乗法（基礎）

　1.1 線形と非線形、1.2 非線形最小２乗法の基本的な考え方、1.3 指数曲線のあてはめ、

　1.4 Emaxモデルとロジスティック曲線

2. 非線形最小２乗法（応用）

　2.1 誤差を考慮した解析、**2.2 効力比**、2.3 併用効果（相乗・拮抗交換）、

　2.4 モデルの探索（複数の曲線の同時あてはめ）、2.5 薬物動態の解析

3. 計数値の解析

　3.1 ２項分布、3.2 割合の推定・検定と区間推定、3.3 割合の差の推定・検定と区間推定、

　3.4 多項分布（名義尺度）、3.5 多項分布（順序尺度）、3.6 要因が複数の場合

4. ロジスティック回帰分析

　4.1 復習、4.2 ロジスティック回帰分析（基本）、4.3 ロジスティック回帰分析（応用）

2.2 効力比

p.78

テキストの
該当ページ

（1）問題提起
（2）データとグラフ
（3）モデル
（4）Excel ソルバーによるモデルの確認
（5）JMP ［非線形回帰］によるモデルの確認
（6）Excel ソルバーによる効力比の推定
（7）JMP ［非線形回帰］による効力比の推定

使用するファイル
　Excelファイル「改2非線形.xlsm」
　JMPファイル「24-複数曲線.jmp」「演22-3.jmp」
　　サイエンティスト社ホームページからダウンロード
JMP 10.0.2 の出力を表示

★プレゼンテーションの
スピーカーノートを、
PDF の注釈に変換してあります

はじめに

●課題 2.2

２薬剤の効果の比較を行う

どちらの薬剤が、どのくらい効果が高いか

効力比で評価

投与量 x と薬効 y との間に直線関係がある場合

（第２部 §5.4「2 因子実験（質的因子×量的因子）変形」）

↓

投与量 x と薬効 y との間に曲線関係がある場合に拡張

効力比の定義

効力比のモデルをあてはめる条件の確認

効力比とその信頼区間の推定方法

はじめに

p.78

●Excel のソルバー、JMP の［非線形回帰］による非線形回帰分析

前章「非線形最小２乗法（基礎）」の内容を理解していることを前提に説明

Excel のソルバー、JMP の［非線形回帰］の詳しい操作手順は省略

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値 − 予測値）の設定
（5）残差の２乗和 S の設定
（6） S を最小にするパラメータを推定

p.78

（1）問題提起

２薬剤の効果を比較する「効力比」の考え方

用量反応関係が直線の場合

効果モデル、投与量モデル

用量反応関係が曲線の場合（２次式、指数曲線、Emax モデル）

効果モデル、投与量モデル

2 薬剤の効力比

●復習：２因子実験（質的因子×量的因子）

２薬剤 A_1, A_2 の薬効を比較（第２部 §5.4 ）
投与量 x を 0、1，2，3 mg と変化させ，
それぞれ2 匹に投与、薬効 y を観測

得られた２つの回帰直線

$$\hat{y}_1 = a + b_1x_1 = 10.845 + 0.913x_1$$
$$\hat{y}_2 = a + b_2x_2 = 10.845 + 1.227x_2$$

定数項は共通

効力比＝傾きの比

$$\frac{b_2}{b_1} = \frac{1.227}{0.913} = 1.34$$

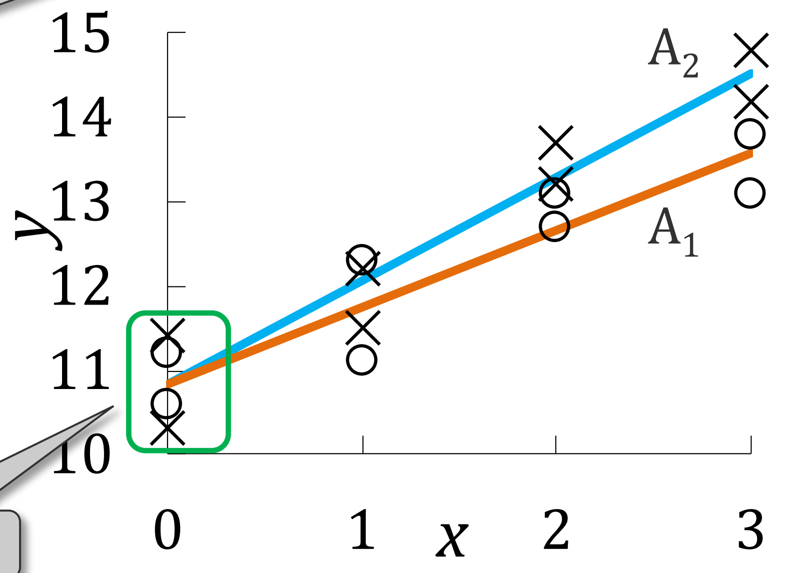
薬剤 A_2 が薬剤 A_1 よりも 1.34 倍の効果
（薬剤 A_2 の方が効果が大きい）

表示 2.2.1 直線関係の例

x	A_1	A_2
0	11.2	10.3
0	10.6	11.4
1	11.1	11.5
1	12.3	12.2
2	12.7	13.2
2	13.1	13.7
3	13.8	14.2
3	13.1	14.8

無投与 $x = 0$
薬剤の効果は入らない
２薬剤で共通

切片が一致



2 薬剤の効力比

●復習：２因子実験（質的因子×量的因子）

２薬剤 A_1, A_2 の薬効の大きさを比較（第２部 §5.4 ）

投与量 x を 0、1，2，3 mg と変化させ，

それぞれ2 匹に投与、薬効 y を観測

得られた２つの回帰直線

$$\hat{y}_1 = a + b_1x_1 = 10.845 + 0.913x_1$$
$$\hat{y}_2 = a + b_2x_2 = 10.845 + 1.227x_2$$

定数項は共通

効力比＝傾きの比

$$\frac{b_2}{b_1} = \frac{1.227}{0.913} = 1.34$$

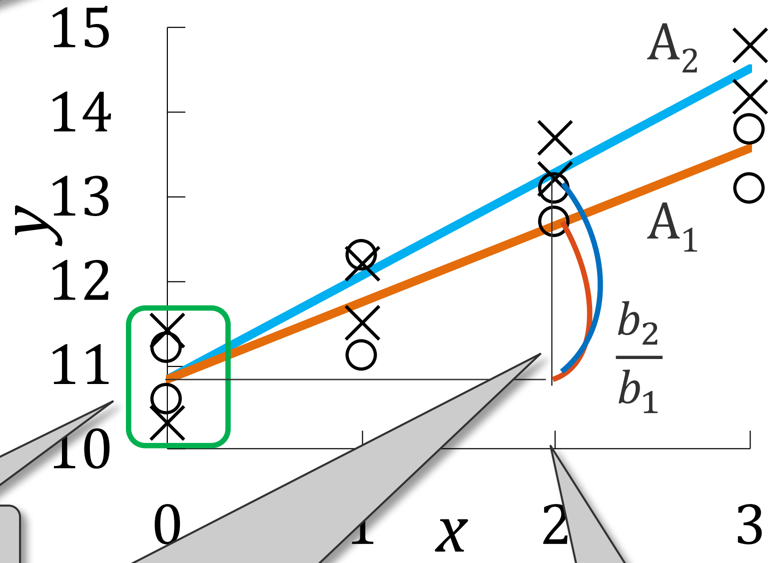
薬剤 A_2 が薬剤 A_1 よりも 1.34 倍の効果

（薬剤 A_2 の方が効果が大きい）

表示 2.2.1 直線関係の例

x	A_1	A_2
0	11.2	10.3
0	10.6	11.4
1	11.1	11.5
1	12.3	12.2
2	12.7	13.2
2	13.1	13.7
3	13.8	14.2
3	13.1	14.8

無投与 $x = 0$
薬剤の効果は入らない
２薬剤で共通



切片が一致

効力比： A_2 の効果は A_1 の効果の 1.34倍

$x_1 = x_2$

2 薬剤の効力比

●復習：２因子実験（質的因子×量的因子）

２薬剤 A_1, A_2 の薬効の大きさを比較（第２部 §5.4 ）

投与量 x を 0、1，2，3 mg と変化させ，

それぞれ2 匹に投与、薬効 y を観測

得られた２つの回帰直線

$$\hat{y}_1 = a + b_1 x_1 = 10.845 + 0.913 x_1$$
$$\hat{y}_2 = a + b_2 x_2 = 10.845 + 1.227 x_2$$

定数項は共通

効力比＝傾きの比

$$\frac{b_2}{b_1} = \frac{1.227}{0.913} = 1.34$$

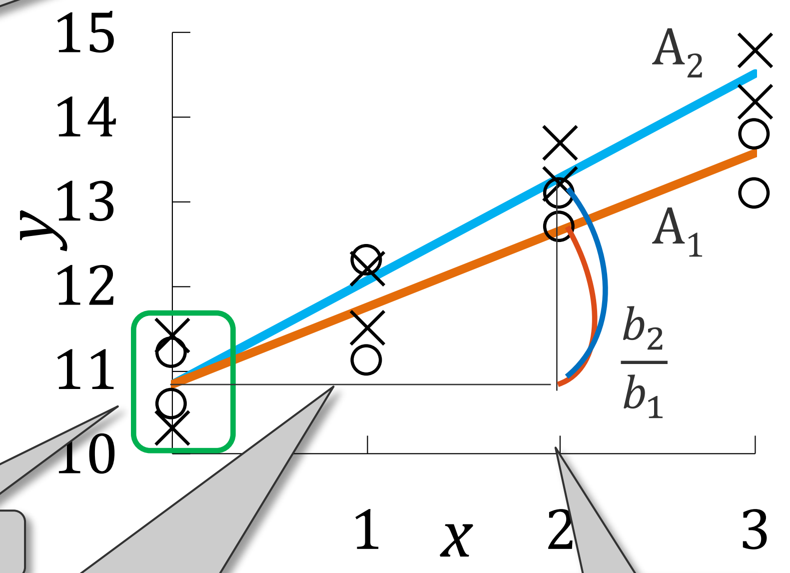
薬剤 A_2 が薬剤 A_1 よりも 1.34 倍の効果

（薬剤 A_2 の方が効果が大きい）

無投与 $x = 0$
薬剤の効果は入らない
２薬剤で共通

表示 2.2.1 直線関係の例

x	A_1	A_2
0	11.2	10.3
0	10.6	11.4
1	11.1	11.5
1	12.3	12.2
2	12.7	13.2
2	13.1	13.7
3	13.8	14.2
3	13.1	14.8



切片が一致

定数項は共通
定数項の大きさは無関係
切片より上の三角形で比較

$x_1 = x_2$

2薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

p.79

●直線関係での効力比

投与量（x_1, x_2）と効果（y_1, y_2）が1次式の関係

投与量 (x)	0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	･･･
薬剤A_1 (y_1)	0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	･･･
薬剤A_2 (y_2)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	･･･

a=0：定数項

効力比を考える前提

2薬剤の無投与での効果は0

薬剤の定数項（切片）は共通

原点を通る直線（切片 $a = 0$）で考える

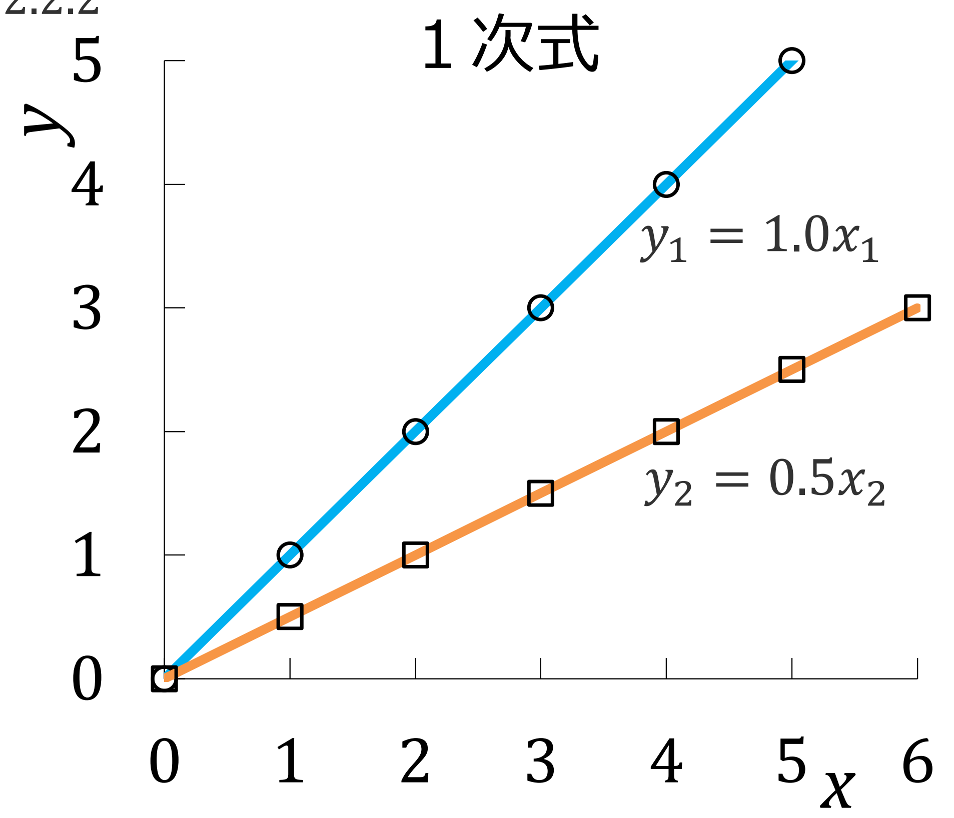
↓

効力比を求めるための2つのモデル

［効果モデル］

［投与量モデル］

表示 2.2.2



2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

●直線関係での効力比

投与量（x_1, x_2）と効果（y_1, y_2）が 1 次式の関係

投与量	(x)	0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	⋯
薬剤A_1	(y_1)	0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	⋯
薬剤A_2	(y_2)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	⋯

$x = 3$ の縦線で切る

[効果モデル]

$x = 3$ のときに得られる効果：$y_1 = 3.0, y_2 = 1.5$

A_2 の効果は A_1 の半分（どの x でも）

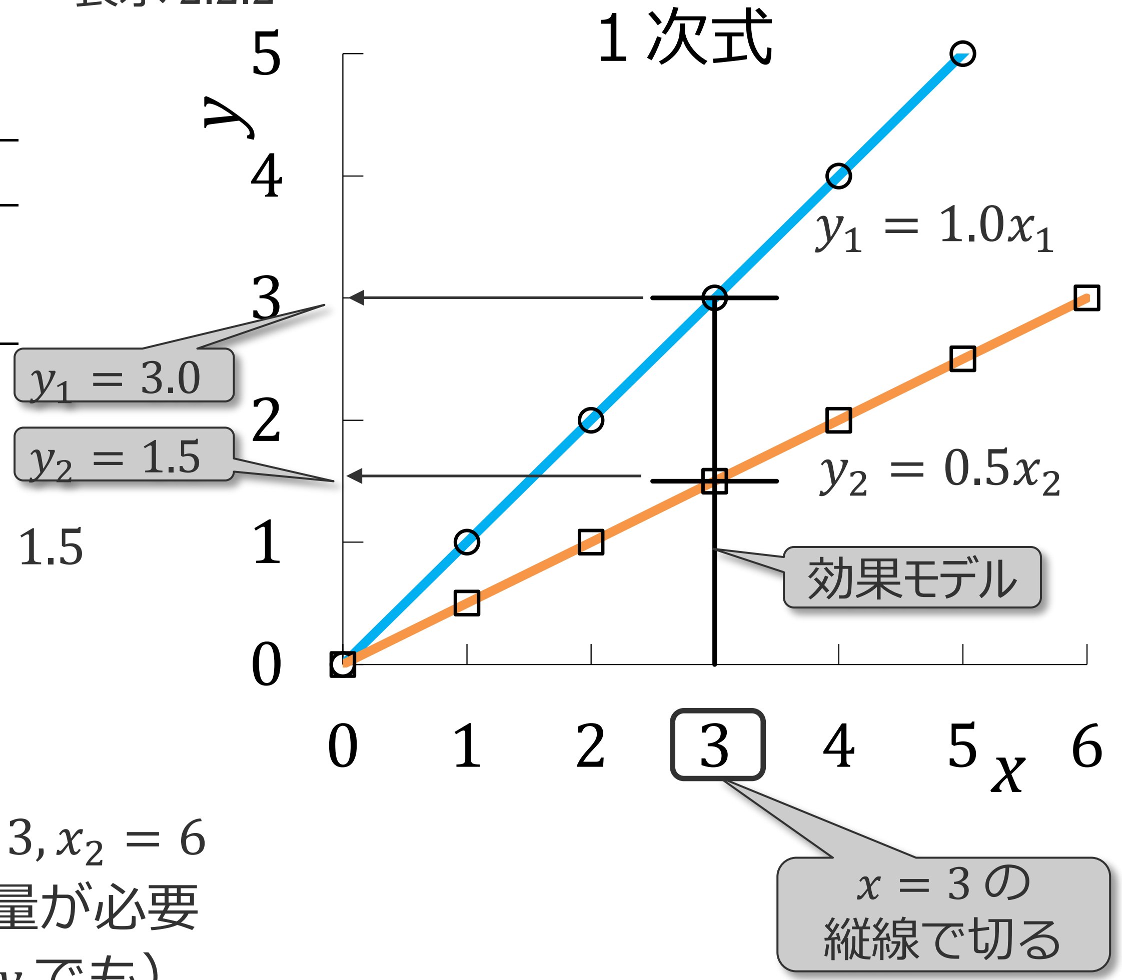
[投与量モデル]

$y = 3$ の効果を得るのに必要な投与量：$x_1 = 3, x_2 = 6$

A_1 と同等の効果を得るのに A_2 は 2 倍の投与量が必要

A_2 の投与量の効果は A_1 の半分と同等（どの y でも）

表示 2.2.2



2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

●直線関係での効力比

投与量（x_1, x_2）と効果（y_1, y_2）が 1 次式の関係

投与量	(x)	0	1.0	2.0	$\boxed{3.0}$	4.0	5.0	$\boxed{6.0}$	⋯
薬剤A_1	(y_1)	0	1.0	2.0	$\boxed{3.0}$	4.0	5.0	6.0	⋯
薬剤A_2	(y_2)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	$\boxed{3.0}$	⋯

$y = 3$ の横線で切る

[効果モデル]

$x = 3$ のときに得られる効果：$y_1 = 3.0, y_2 = 1.5$

A_2 の効果は A_1 の半分（どの x でも）

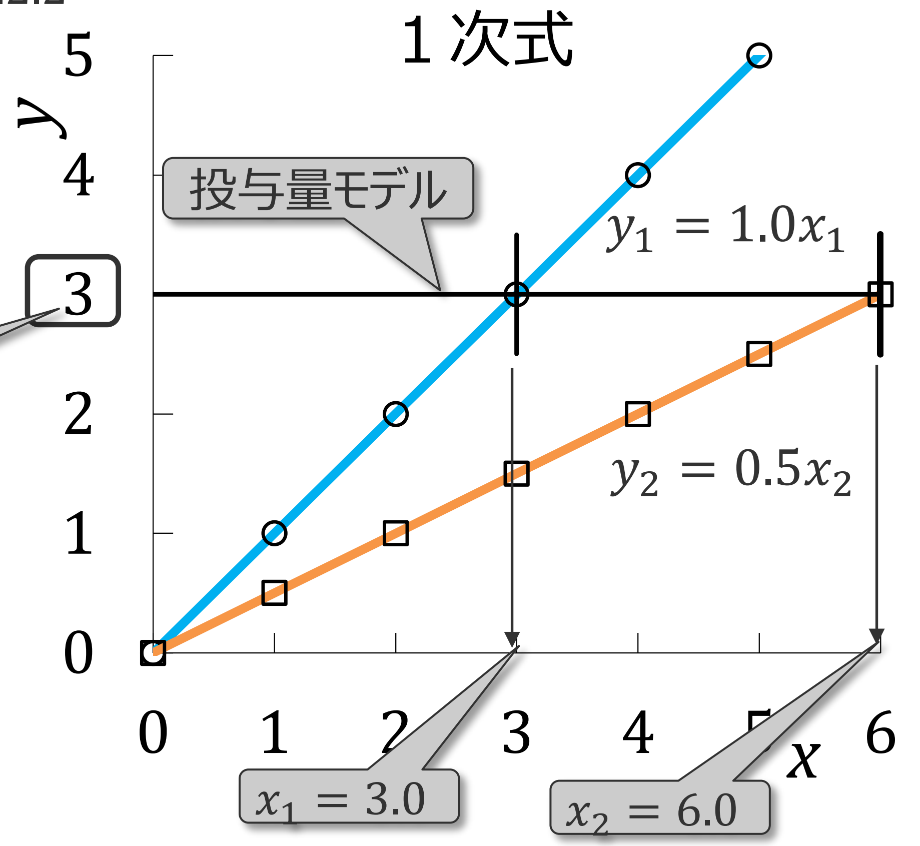
[投与量モデル]

$y = 3$ の効果を得るのに必要な投与量：$x_1 = 3, x_2 = 6$

A_1 と同等の効果を得るのに A_2 は 2 倍の投与量が必要

A_2 の投与量の効果は A_1 の半分の投与量と同等（どの y でも）

表示 2.2.2



2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

p.79

●直線関係での効力比

投与量（x_1, x_2）と効果（y_1, y_2）が 1 次式の関係

投与量 (x)	0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	⋯
薬剤A_1 (y_1)	0	1.0	2.0	3.0	4.0	5.0	6.0	⋯
薬剤A_2 (y_2)	0	0.5	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	⋯

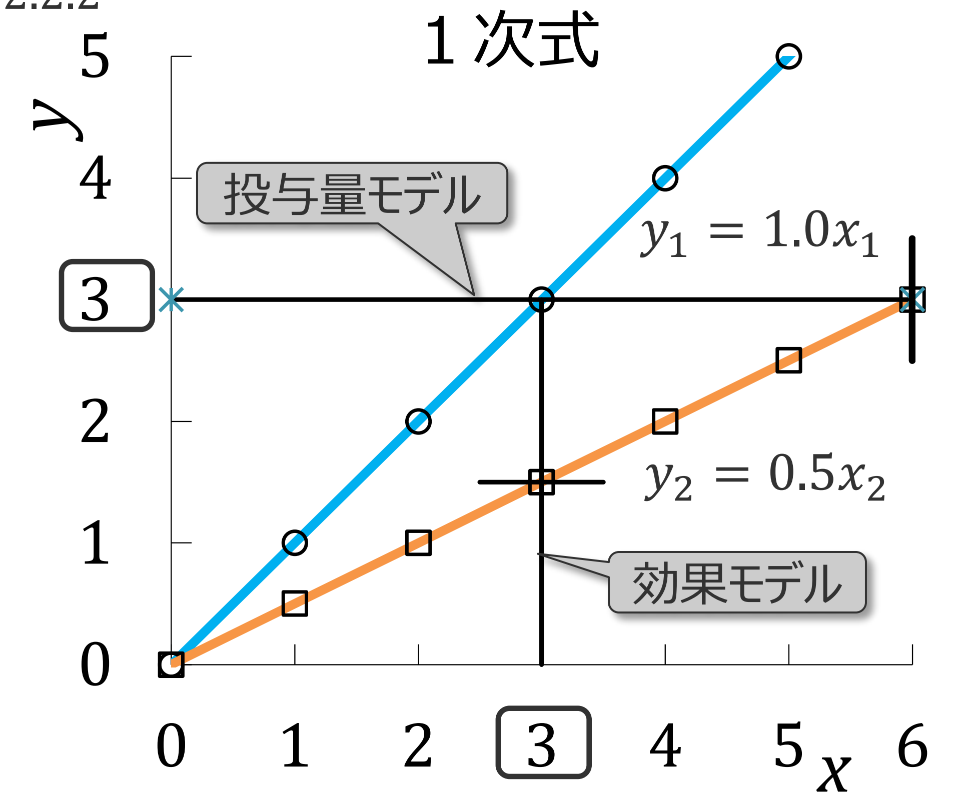
[効果モデル]

$x = 3$ のときに得られる効果： $y_1 = 3.0, y_2 = 1.5$
A_2 の効果は A_1 の半分（どの x でも）

[投与量モデル]

$y = 3$ の効果を得るのに必要な投与量：$x_1 = 3, x_2 = 6$
A_1 と同等の効果を得るのに A_2 は 2 倍の投与量が必要
A_2 の投与量の効果は A_1 の半分と同等（どの y でも）

表示 2.2.2



効力比 0.5
A_2 の効果は A_1 の半分
2つのモデルの結論は同じ

2薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

●曲線関係（2次式）での効力比

投与量（x_1, x_2）と効果（y_1, y_2）が2次式の関係

薬剤 A_1：基準

$$y_1 = b_1 x_1 + b_2 x_1^2$$
$$= 1.0x_1 + 0.2x_1^2 \qquad (2.2.1)$$

定数項 b_0 がない2次式
$y_1 = b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_1^2$

薬剤 A_2：効果は A_1 の効果の半分（0.5倍）

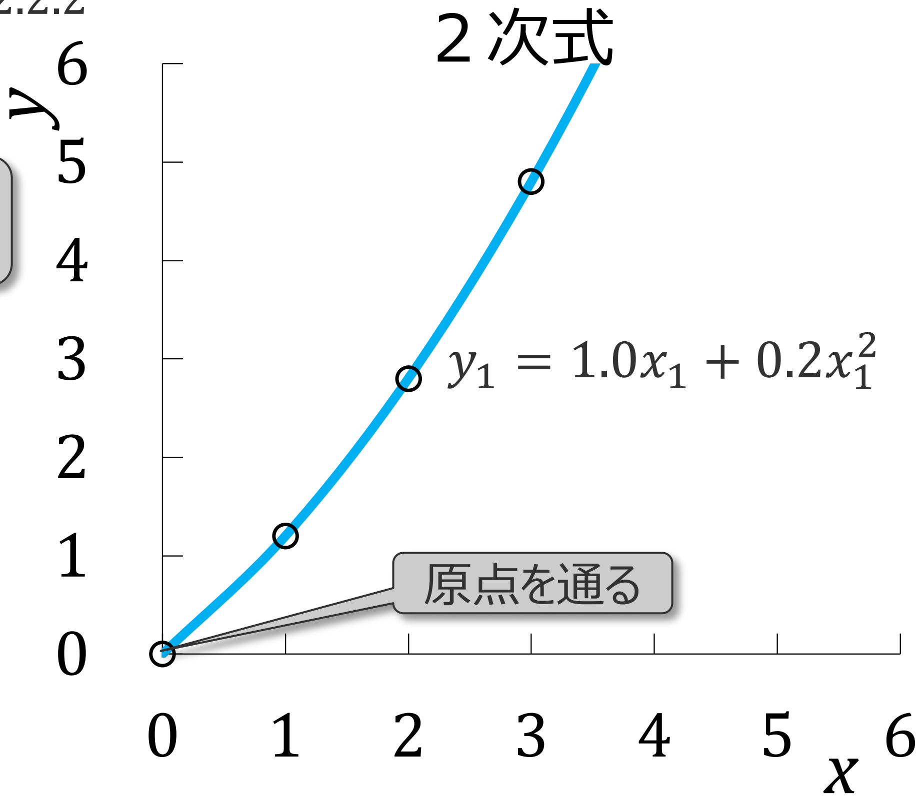
↓

効力比を求めるための2つのモデル

[効果モデル]

[投与量モデル]

表示 2.2.2



2薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

p.80

●曲線関係（2次式）での効力比

投与量（x_1, x_2）と効果（y_1, y_2）が2次式の関係

薬剤 A_1：基準

$$y_1 = b_1 x_1 + b_2 x_1^2$$
$$= 1.0x_1 + 0.2x_1^2 \qquad (2.2.1)$$
$$= 1.0 \times 3 + 0.2 \times 3^3 = 4.80$$

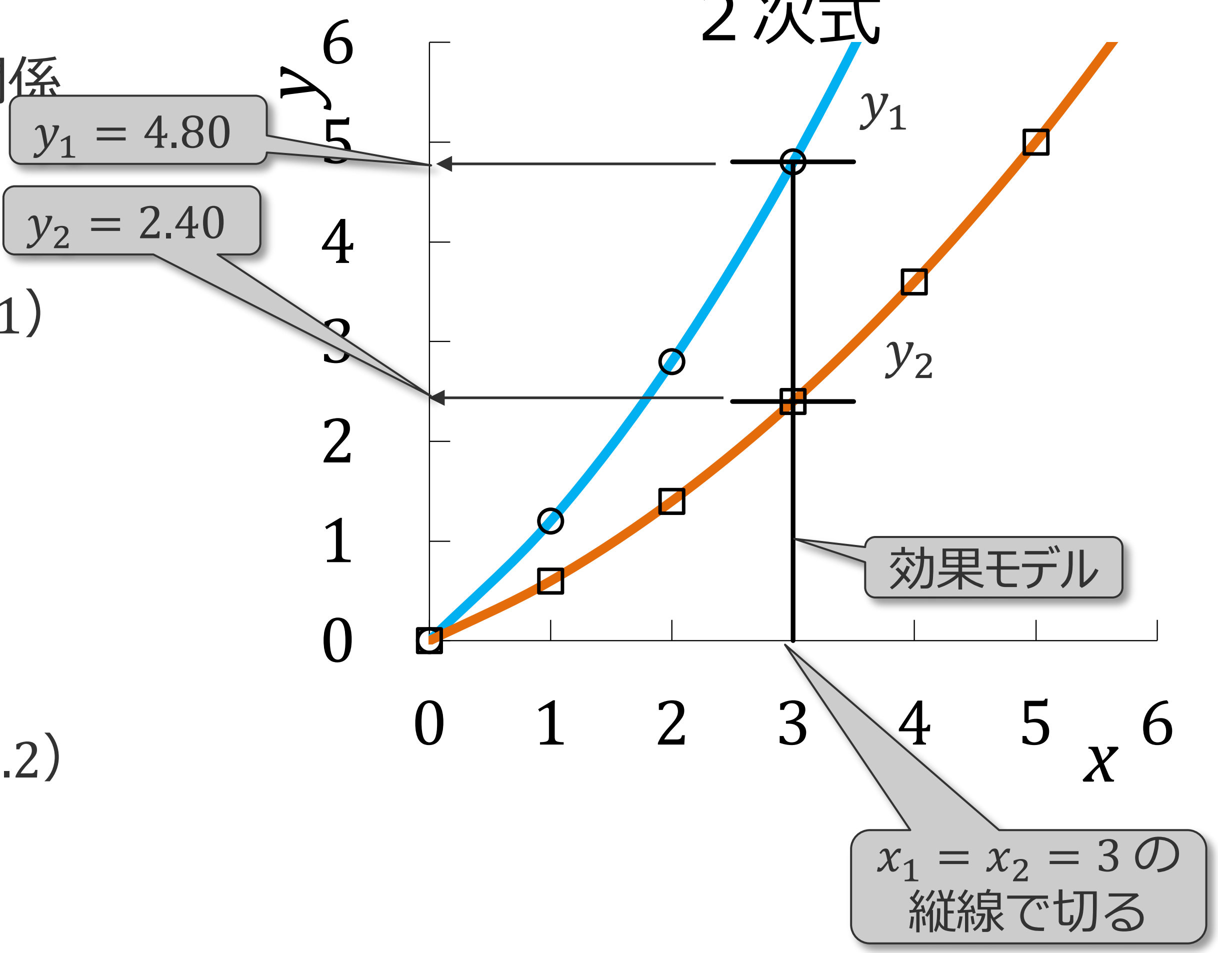
薬剤 A_2：効果は A_1 の半分（0.5倍）

［効果モデル］

同じ投与量で、 A_2 の効果は A_1 の半分

$$y_2 = 0.5 \times (1.0x_2 + 0.2x_2^2) \qquad (2.2.2)$$
$$= 0.5 \times (1.0 \times 3 + 0.2 \times 3) = 2.40$$

表示 2.2.2



2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

p.80

●曲線関係（2 次式）での効力比

投与量（x_1, x_2）と効果（y_1, y_2）が 2 次式の関係

薬剤 A$_1$ ：基準

$$y_1 = b_1 x_1 + b_2 x_1^2$$
$$= 1.0 x_1 + 0.2 x_1^2 \qquad (2.2.1)$$
$$= 1.0 \times 3 + 0.2 \times 3^3 = 4.80$$

薬剤 A$_2$：効果は A$_1$ の半分（0.5倍）

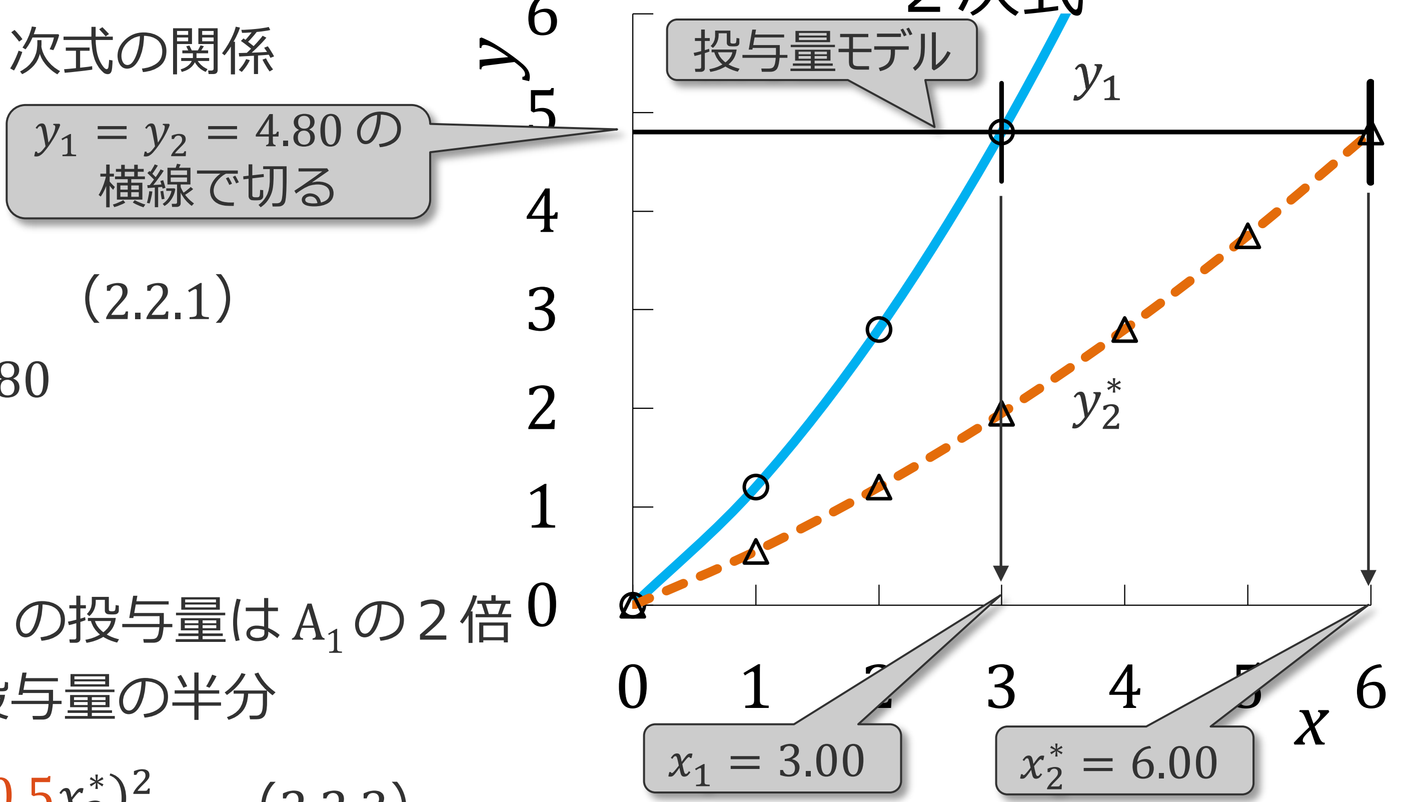
［投与量モデル］

A$_1$ と同じ効果を得るのに、 A$_2$ の投与量は A$_1$ の 2 倍

A$_2$ の投与量の効果は、 A$_1$ の投与量の半分

$$y_2^* = 1.0 \times (0.5 x_2^*) + 0.2 \times (0.5 x_2^*)^2 \qquad (2.2.3)$$
$$= 1.0 \times (0.5 \times 6) + 0.2 \times (0.5 \times 6)^2$$
$$= 4.80$$

表示 2.2.2



2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

●曲線関係（２次式）での効力比

投与量（x_1, x_2）と効果（y_1, y_2）が２次式の関係

薬剤 A_1：基準

$$y_1 = b_1 x_1 + b_2 x_1^2 = 1.0 x_1 + 0.2 x_1^2 \quad (2.2.1)$$

薬剤 A_2：効果は A_1 の半分（0.5倍）

［効果モデル］

$$y_2 = 0.5 \times (1.0 x_2 + 0.2 x_2^2) \quad (2.2.2)$$

$$= 0.50 x_2 + 0.10 x_2^2$$

不一致

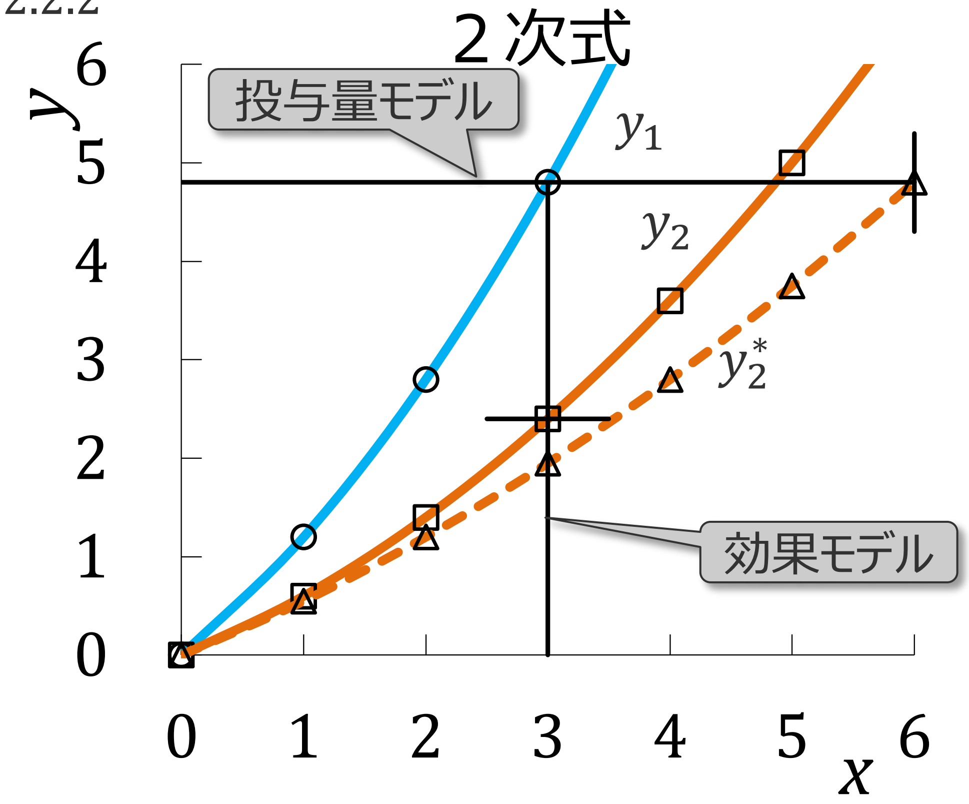
［投与量モデル］

$$y_2^* = 1.0(0.5 x_2^*) + 0.2(0.5 x_2^*)^2 \quad (2.2.3)$$

$$= 0.50 x_2^* + 0.05 x_2^{*2}$$

不一致

表示 2.2.2



効果モデルと投与量モデルは一致しない
（直線関係では一致した）

2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

p.80

●曲線関係（２次式）での効力比

投与量（x_1, x_2）と効果（y_1, y_2）が２次式の関係

一般化

薬剤 A_1： 基準

$$y_1 = b_1 x_1 + b_2 x_1^2 = 1.0x_1 + 0.2x_1^2 \quad (2.2.1) \quad \rightarrow \quad y_1 = f(x_1) \quad (2.2.4)$$

薬剤 A_2：効果は A_1 の半分（0.5倍）

［効果モデル］

$$y_2 = 0.5 \times (1.0x_2 + 0.2x_2^2) \quad (2.2.2) \quad \rightarrow \quad y_2 = cf(x_2) \quad (2.2.5)$$

［投与量モデル］

$$y_2^* = 1.0(0.5x_2^*) + 0.2(0.5x_2^*)^2 \quad (2.2.3) \quad \rightarrow \quad y_2 = f(cx_2) \quad (2.2.6)$$

一般化した式の係数 c が**効力比**（上の事例では 0.5）

係数c：効力比

2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

p.81

●曲線関係（指数曲線）での効力比

$$y = y_\infty\left(1 - \exp(Bx_1)\right) = 100 \times \left(1 - \exp(-0.2x)\right) \tag{2.2.7}$$

薬剤 A_1 ： 基準

$$y_1 = 100 \times \left(1 - \exp(-0.2 \times x_1)\right)$$

薬剤 A_2：効果は A_1 の半分（0.5）

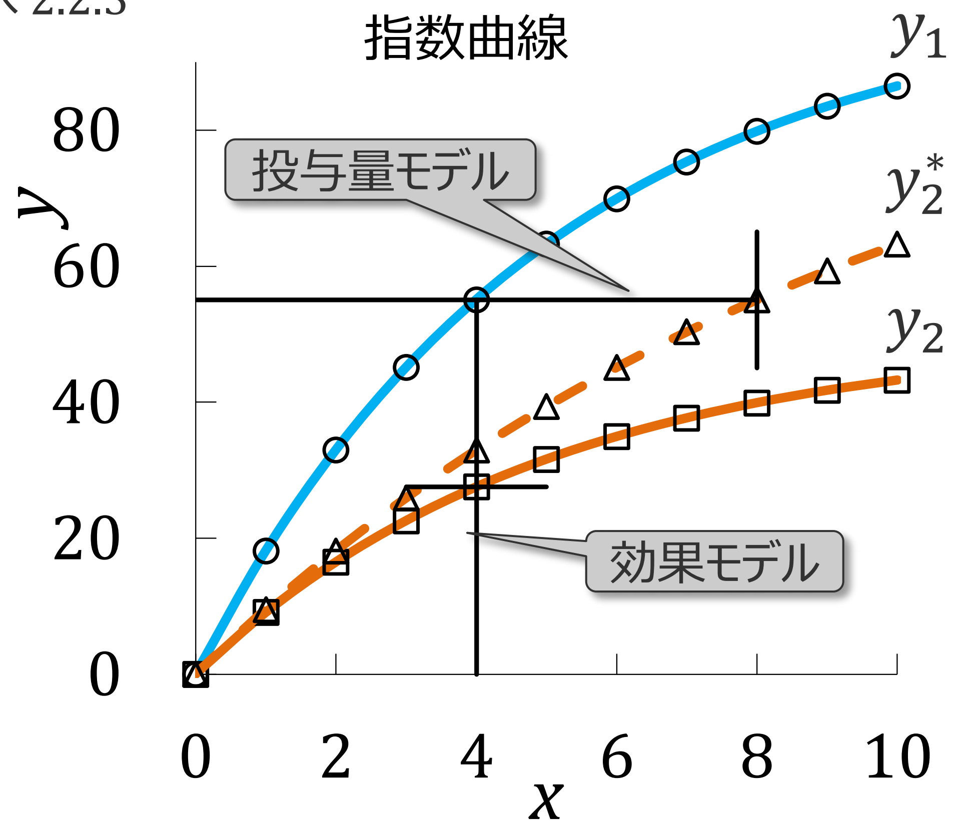
[効果モデル]

$$y_2 = 0.5 \times 100 \times \left(1 - \exp(-0.2 \times x_2)\right)$$

[投与量モデル]

$$y_2^* = 100 \times \left(1 - \exp(-0.2 \times 0.5x_2^*)\right)$$

表示 2.2.3



効果モデルと投与量モデルは一致しない
（直線関係では一致した）

2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

p.81

●曲線関係（Emax モデル）での効力比

$$y = y_\infty/\left(1 + (x_{50}/x)^b\right) = 100/(1 + (3/x)^1) \quad (2.2.8)$$

薬剤 A_1 の場合 $x_{50(1)}$

薬剤 A_1：基準

$$y_1 = 100/(1 + (3/x_1)^1)$$

薬剤 A_2：効果は A_1 の半分（0.5）

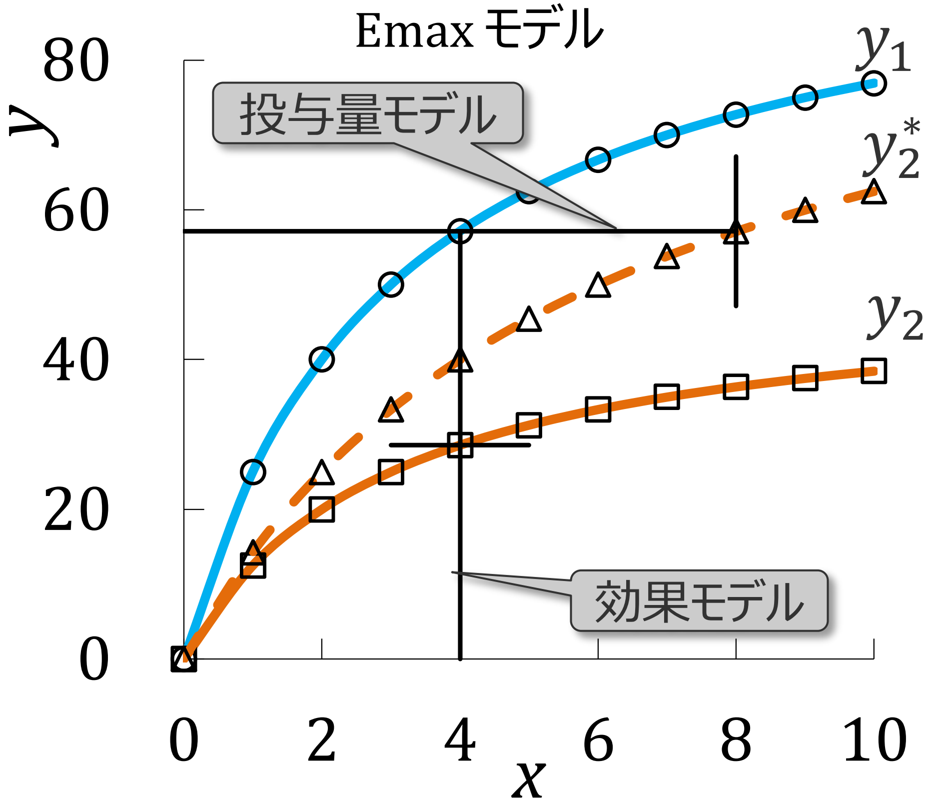
[効果モデル]

$$y_2 = 0.5 \times 100/(1 + (3/x_2)^1)$$

[投与量モデル]

$$y_2^* = 100/(1 + (3/0.5x_2^*)^1)$$

表示 2.2.3



効果モデルと投与量モデルは一致しない
（直線関係では一致した）

2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

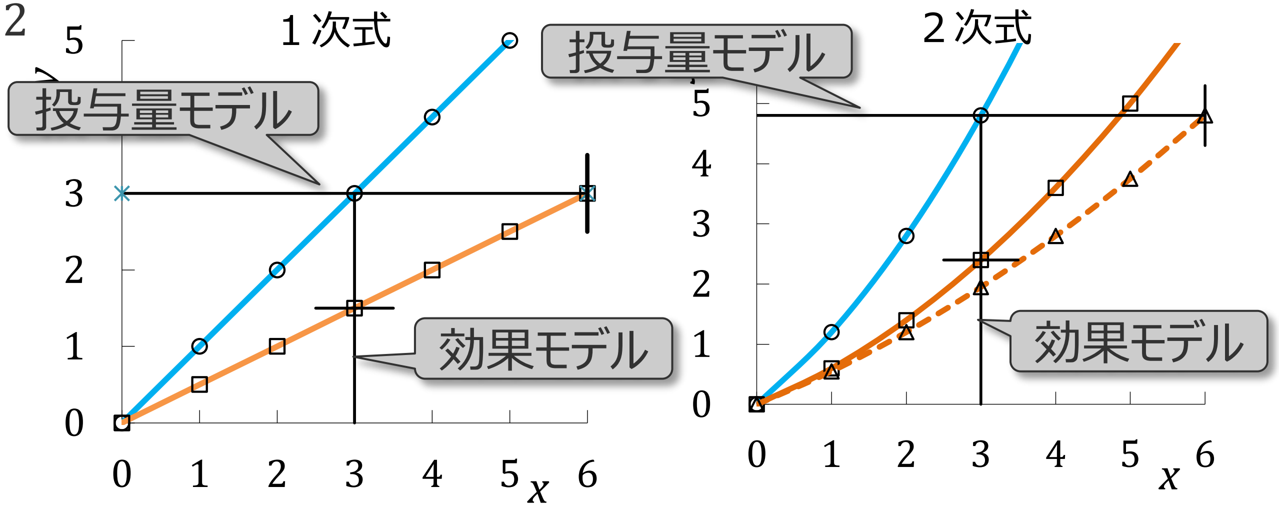
p.81

●効力比の考え方

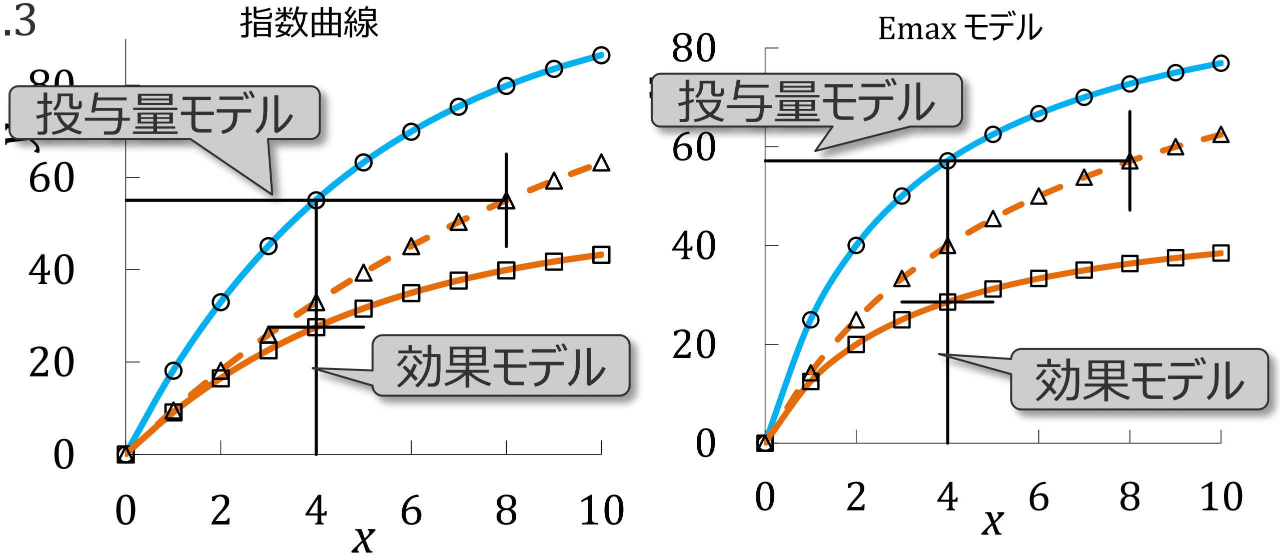
効果モデルと投与量モデル、
直線関係では一致、曲線関係では不一致
どちらが現実の薬剤モデルに近いか
決定的なことは言えない

本テキストでは、
投与量モデルのみを取り上げている
（相乗・拮抗効果を考慮）
↓
これ以降、
投与量モデルを「**効力比モデル**」とする

表示 2.2.2



表示 2.2.3



2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

p.82

●効力比モデルをあてはめられる条件

Emax モデルを利用した効力比モデル

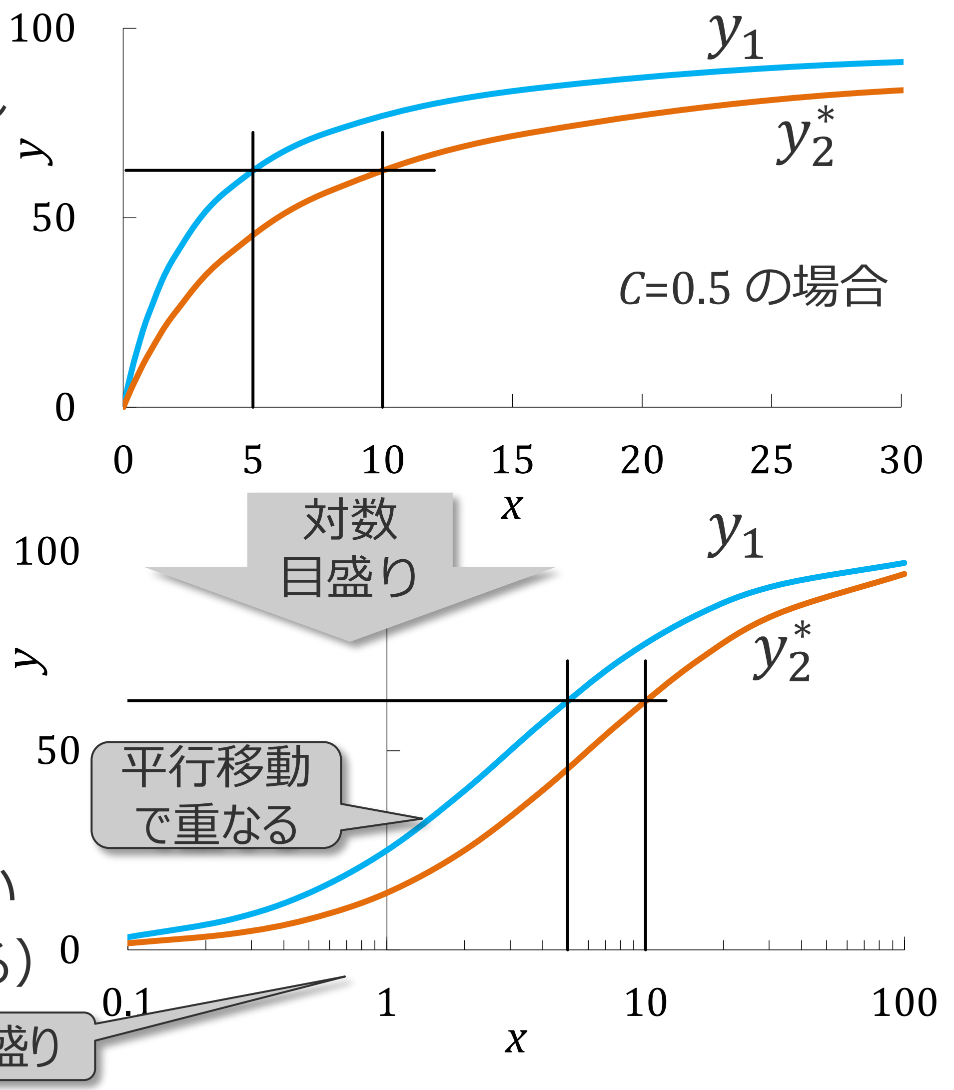
$$y = y_{\infty}/\left(1 + (x_{50}/x)^{b}\right) \quad (2.2.8)$$

薬剤 A1　$y_1 = 100/(1 + (3/x_1)^1)$

薬剤 A2　$y_2^* = 100/(1 + (3/cx_2^*)^1)$

c ：効力比

表示 2.2.4
効力比モデル



横軸に投与量の対数を取った場合

2 薬剤のロジスティック曲線は平行移動で重なる

↓

2 薬剤の y_0、 y_{∞}、b は共通であることが前提

この前提がないと効力比モデルの効力比は定義できない

（この前提がないと異なる x において効力比の値が異なる）

2 薬剤の効力比：効果モデル、投与量モデル

p.82

●効力比モデルをあてはめられる条件

薬剤 A_1　$y_1 = 100/(1 + (3/x_1)^1)$

薬剤 A_2　$y_2^* = 100/(1 + (3/cx_2^*)^1)$

（y_0, y_∞, b は共通）

$y_1 = y_2^*$

$100/(1 + (3/x_1)^1) = 100/(1 + (3/cx_2^*)^1)$

$x_1 = cx_2^*$

$c = \dfrac{x_1}{x_2^*}$

同じ y の値における
x1/x2 の比は常に効力比 c

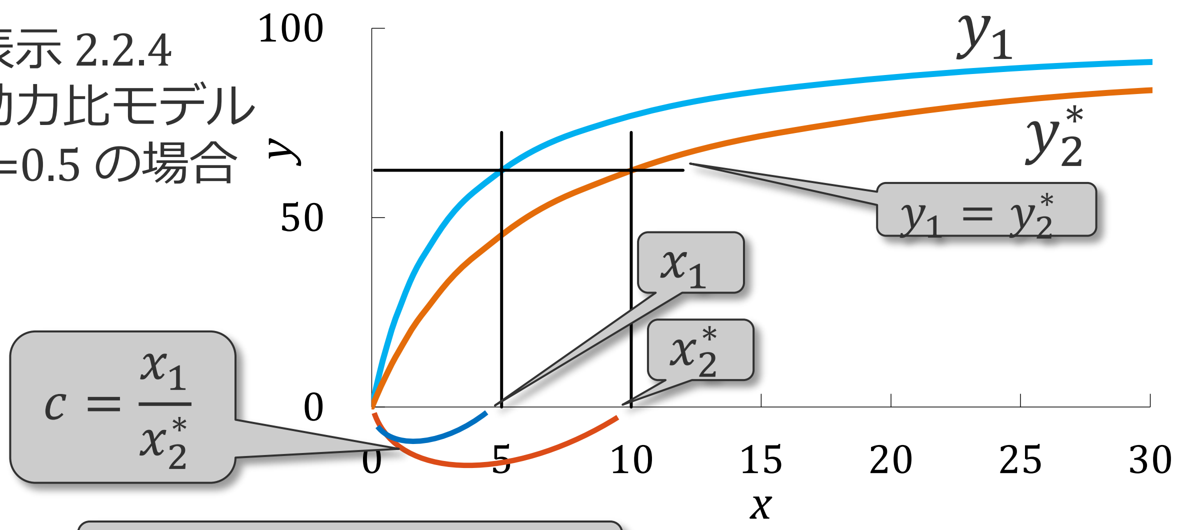
$\log x_1 = \log(cx_2^*)$

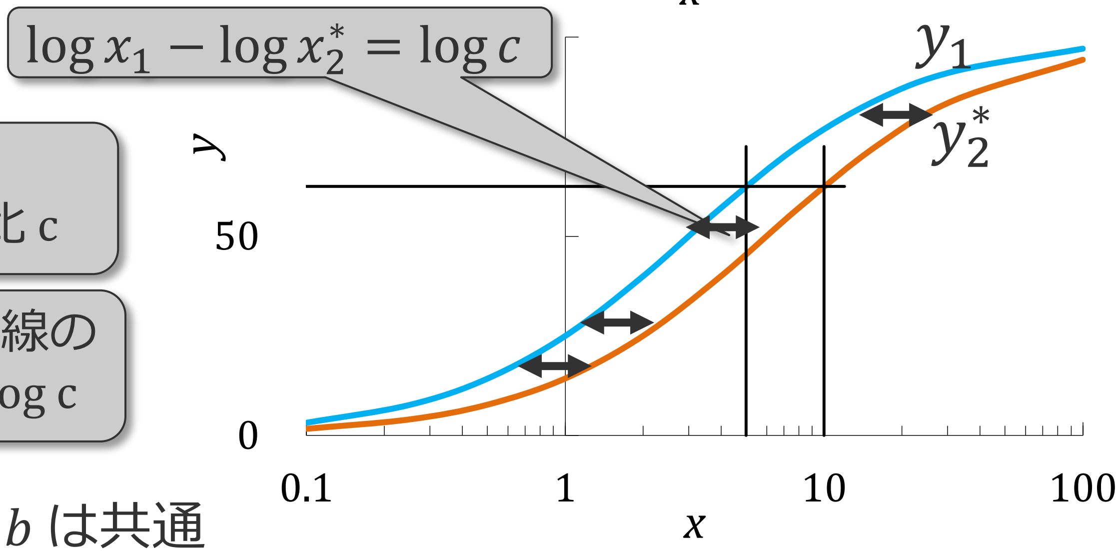
$\log x_1 = \log c + \log x_2^*$

$\log x_1 - \log x_2^* = \log c$

2 本のロジスティック曲線の
横軸方向の距離は常に log c

表示 2.2.4
効力比モデル
C=0.5 の場合





以上の関係が成立する前提：２薬剤の y_0、y_∞、b は共通

p.82

（2） データとグラフ

実際のデータで
効力比モデルにより効力比を求める

データとグラフ

●事例

２薬剤 A_1 と A_2 を、５水準で４匹ずつの動物に投与

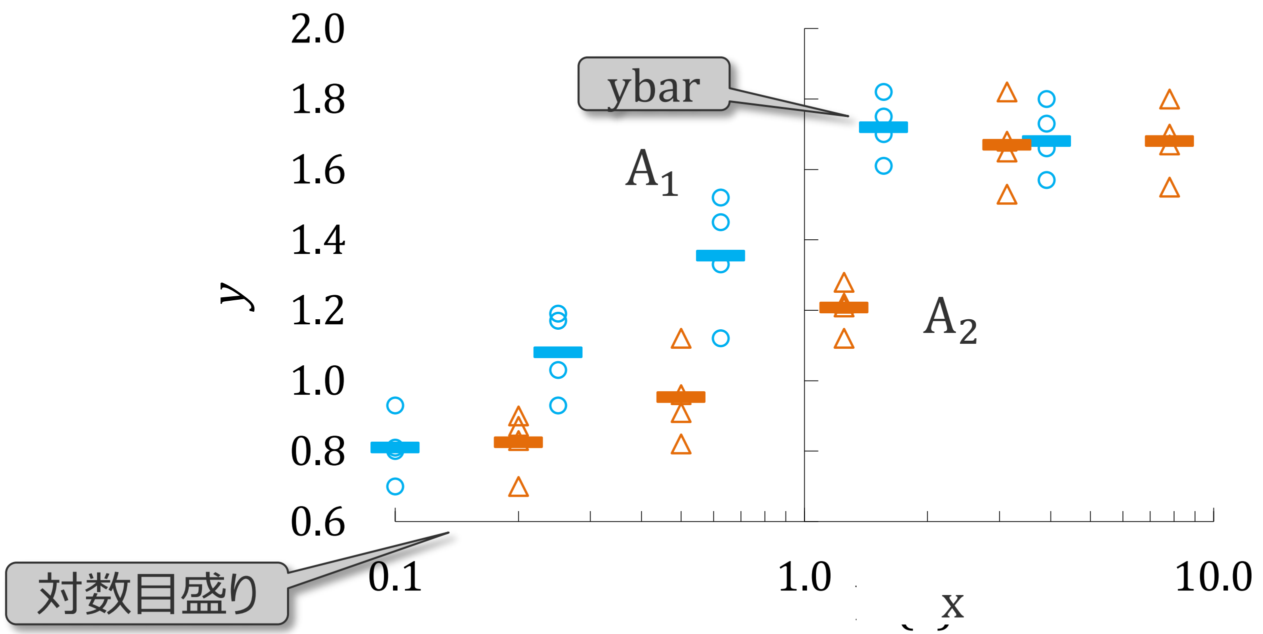
薬剤 A_1 の投与量は、最低水準を 0.1、公比 2.5 の等比級数的に５水準

薬剤 A_2 の効力は A_1 の 0.5 倍程度（効力比 c=0.5）と予想 → 投与量を薬剤 A_1 の２倍に設定

表示 2.2.5 ２種類の薬剤の効果の比較データ

薬剤	x	y				ybar	平方和
A_1	0.100	0.81	0.80	0.93	0.70	0.81	0.0266
	0.250	0.93	1.17	1.03	1.19	1.08	0.0452
	0.625	1.33	1.52	1.45	1.12	1.36	0.0921
	1.563	1.61	1.82	1.75	1.70	1.72	0.0234
	3.906	1.73	1.57	1.66	1.80	1.69	0.0290
A_2	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.83	0.0233
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.95	0.0475
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.21	0.0131
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.67	0.0426
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.68	0.0318
平方和		5.3996				5.0250	0.3746

表示 2.2.6 観測値のグラフ化



データとグラフ

●事例

2 薬剤 A_1 と A_2 で共通の添え字

x_i ：$i = 1\sim5$ （2 薬剤を合わせて1～10）

y_{ij} ：$i = 1\sim5$、$j = 1\sim4$

n_i ：$i = 1\sim4$・・・いずれも値は 4

表示 2.2.5 2 種類の薬剤の効果の比較データ

薬剤	x	y				ybar	平方和
A_1	0.100	0.81	0.80	0.93	0.70	0.81	0.0266
	0.250	0.93	1.17	1.03	1.19	1.08	0.0452
	0.625	1.33	1.52	1.45	1.12	1.36	0.0921
	1.563	1.61	1.82	1.75	1.70	1.72	0.0234
	3.906	1.73	1.57	1.66	1.80	1.69	0.0290
A_2	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.83	0.0233
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.95	0.0475
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.21	0.0131
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.67	0.0426
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.68	0.0318
平方和		5.3996				5.0250	0.3746

2 薬剤ごとに算出　（第 2 部 §1.1 参照）

平均（ybar）　$\bar{y}_{i\cdot} = \left(\sum_{j=1}^{4} y_{ij}\right)/4$

繰り返し誤差の平方和（平方和）

$$S_i = \sum_{j=1}^{4} \left(y_{ij} - \bar{y}_{i\cdot}\right)^2$$

2 薬剤を合わせて算出（x を質的因子と見なす）

総平方和　$S_T = \sum_{i=1}^{10} \sum_{j=1}^{4} \left(y_{ij} - y_{\cdot\cdot}\right)^2 = 5.3996$

水準間平方和　$S_A = 4 \times \sum_{i=1}^{10} (\bar{y}_{i\cdot} - y_{\cdot\cdot})^2 = 5.0250$

繰返し誤差平方和
（残差平方和）　$S_e = \sum_{i=1}^{10} S_i = 0.3746$

データとグラフ

●事例

2 薬剤 A_1 と A_2 で共通の添え字

x_i ：$i = 1\sim5$ （2 薬剤を合わせて1～10）

y_{ij} ：$i = 1\sim5$、$j = 1\sim4$

n_i ：$i = 1\sim4$・・・いずれも値は 4

表示 2.2.5 2 種類の薬剤の効果の比較データ

薬剤	x	y				ybar	平方和
A_1	0.100	0.81	0.80	0.93	0.70	0.81	0.0266
	0.250	0.93	1.17	1.03	1.19	1.08	0.0452
	0.625	1.33	1.52	1.45	1.12	1.36	0.0921
	1.563	1.61	1.82	1.75	1.70	1.72	0.0234
	3.906	1.73	1.57	1.66	1.80	1.69	0.0290
A_2	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.83	0.0233
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.95	0.0475
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.21	0.0131
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.67	0.0426
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.68	0.0318
平方和		5.3996				5.0250	0.3746

2 薬剤ごとに算出 （第 2 部 §1.1 参照）

平均（ybar） $\bar{y}_{i\cdot} = \left(\sum_{j=1}^{4} y_{ij}\right)/4$

繰り返し誤差の平方和（平方和）

$$S_i = \sum_{j=1}^{4} \left(y_{ij} - \bar{y}_{i\cdot}\right)^2$$

2 薬剤を合わせて算出（x を質的因子と見なす）

総平方和 $S_T = \sum_{i=1}^{10} \sum_{j=1}^{4} \left(y_{ij} - y_{\cdot\cdot}\right)^2 = 5.3996$

水準間平方和 $S_A = 4 \times \sum_{i=1}^{10} (\bar{y}_{i\cdot} - y_{\cdot\cdot})^2 = 5.0250$

繰返し誤差平方和
（残差平方和） $S_e = \sum_{i=1}^{10} S_i = 0.3746$

データとグラフ

p.82

●事例

各水準の平方和はほぼ同じで、
等分散性を仮定できる
ロジスティック曲線があてはまりそう

量的因子 x を質的因子と見なした平方和の分解

総平方和＝水準間平方和＋繰り返し誤差平方和

5.3996　＝　5.0250　＋　0.3746

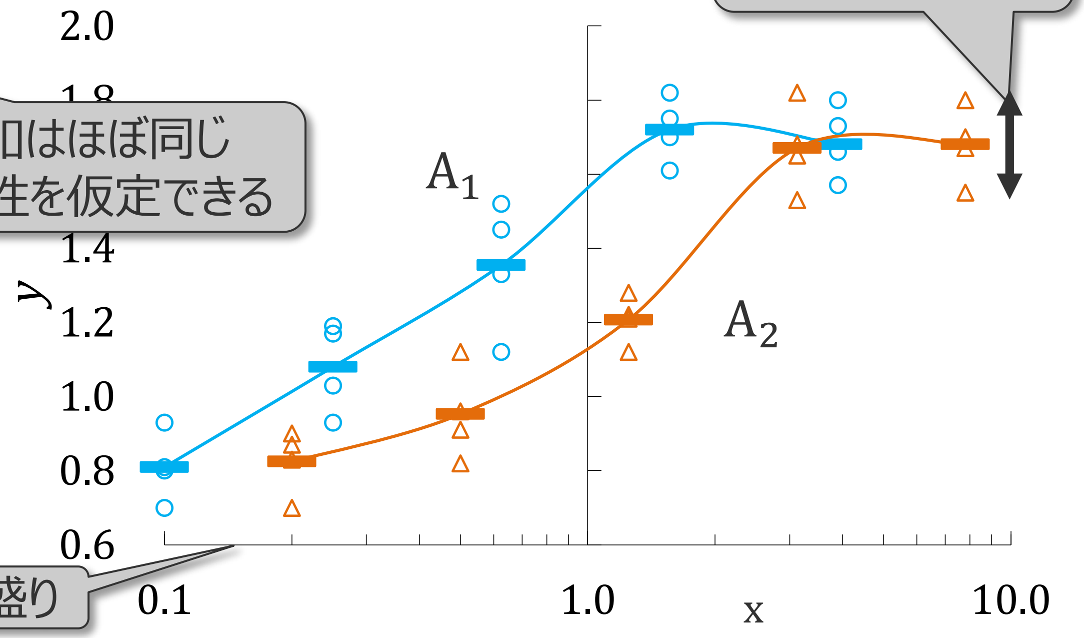
表示 2.2.5 2 種類の薬剤の効果の比較データ

薬剤	x	y				ybar	平方和
A_1	0.100	0.81	0.80	0.93	0.70	0.81	0.0266
	0.250	0.93	1.17	1.03	1.19	1.08	0.0452
	0.625	1.33	1.52	1.45	1.12	1.36	0.0921
	1.563	1.61	1.82	1.75	1.70	1.72	0.0234
	3.906	1.73	1.57	1.66	1.80	1.69	0.0290
A_2	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.83	0.0233
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.95	0.0475
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.21	0.0131
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.67	0.0426
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.68	0.0318
平方和		5.3996				5.0250	0.3746

平方和はほぼ同じ
等分散性を仮定できる

表示 2.2.6 観測値のグラフ化

繰り返し誤差の
イメージ



対数目盛り

データとグラフ

p.83

●解析の進め方

（3）モデル　・・・・・・・・・・・・・・・・・効力比モデルの設定

（4）Excel ソルバーによるモデルの確認　・・・・効力比モデルの条件が成立しているか検定
（5）JMP「非線形回帰」によるモデルの確認　　前提条件：２薬剤の y_0、y_∞、b は共通

（6）Excelソルバーによる効力比の推定　・・・・効力比とその信頼区間の推定
（7）JMP「非線形回帰」による効力比の推定

（3）モデル

Emax モデルを基にした効力比モデル

（投与量モデル）

効力比モデル

p.83

- Emax モデルから効力比モデルを設定

  ２薬剤 A_1 と A_2 の Emax モデル：式(1.4.10)　（ §1.4 p.49 ）

  （ $x \to 0$ で $y \to y_0$， $x \to \infty$ で $y \to y_\infty$ になる拡張モデル）

  薬剤 A_2 は薬剤 A_1 に対して c 倍の薬効をもつ効力比モデル

$$y_1 = f(x) = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x}\right)^b} \qquad A_1 \qquad (2.2.9)$$

$$y_2 = f(cx) = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{cx}\right)^b} \qquad A_2 \qquad (2.2.10)$$

c ：効力比

効力比モデル

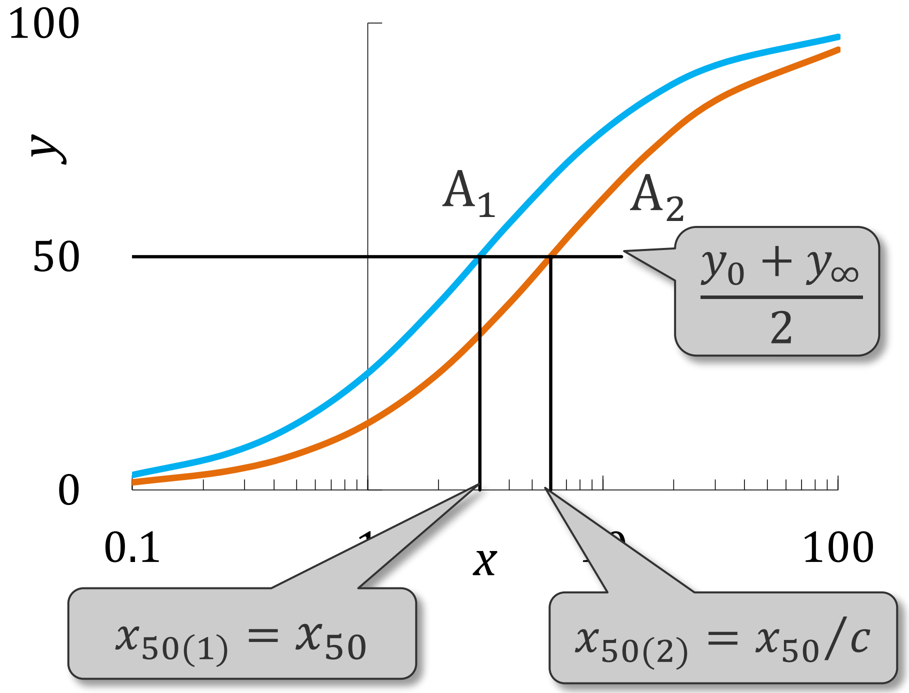
p.83

●Emax モデルから効力比モデルを設定

2 薬剤 A_1 と A_2 の Emax モデル：式(1.4.10)　（ §1.4 p.49 ）

（ $x \to 0$ で $y \to y_0$， $x \to \infty$で $y \to y_\infty$ になる拡張モデル）

薬剤 A_2 は薬剤 A_1 に対して c 倍の薬効をもつ効力比モデル



$$y_1 = f(x) = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x}\right)^b} \qquad A_1 \qquad (2.2.9)$$

$$y_2 = f(cx) = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{cx}\right)^b} \qquad A_2 \qquad (2.2.10)$$

$$= y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}/c}{x}\right)^b}$$

$$x_{50(2)} = \frac{x_{50(1)}}{c} \quad \to \quad c = \frac{x_{50(1)}}{x_{50(2)}}$$

2 薬剤の x_{50} 値から効力比が求められる

p.84

（4）Excel ソルバーによるモデルの確認

Emax モデルを基にした効力比モデルを
あてはめるための条件の確認

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.84

●準備

表示2.2.7 の作成過程を順を追って説明

水準 x と観測値 y のみの表から作成開始

表示 2.2.5

薬剤	x	y				ybar	平方和
A_1	0.100	0.81	0.80	0.93	0.70	0.81	0.0266
	0.250	0.93	1.17	1.03	1.19	1.08	0.0452
	0.625	1.33	1.52	1.45	1.12	1.36	0.0921
	1.563	1.61	1.82	1.75	1.70	1.72	0.0234
	3.906	1.73	1.57	1.66	1.80	1.69	0.0290
A_2	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.83	0.0233
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.95	0.0475
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.21	0.0131
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.67	0.0426
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.68	0.0318
平方和		5.3996				5.0250	0.3746

表示 2.2.7 効力比モデルを確認するための解析

x		y									
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.822	0.865
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.048	0.902
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.40[illegible]	[illegible]
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.647	1.640
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.730	1.703

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	

コピー

水準 x と観測値 y

x		y							
A1	A2	A1				A2			
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80

Excel ソルバーによるモデルの確認

●目的

Emax モデルを効力比モデルとして利用する前提条件を確認：２薬剤の y_0、 y_∞、b が等しいと見なせる

モデル　$\hat{y} = y_0 + \dfrac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x}\right)^b}$　(2.2.9)

●方法

Excel ソルバーによる非線形回帰（§1.2）で、２薬剤のパラメータを推定・比較（手順(1)〜(6)）

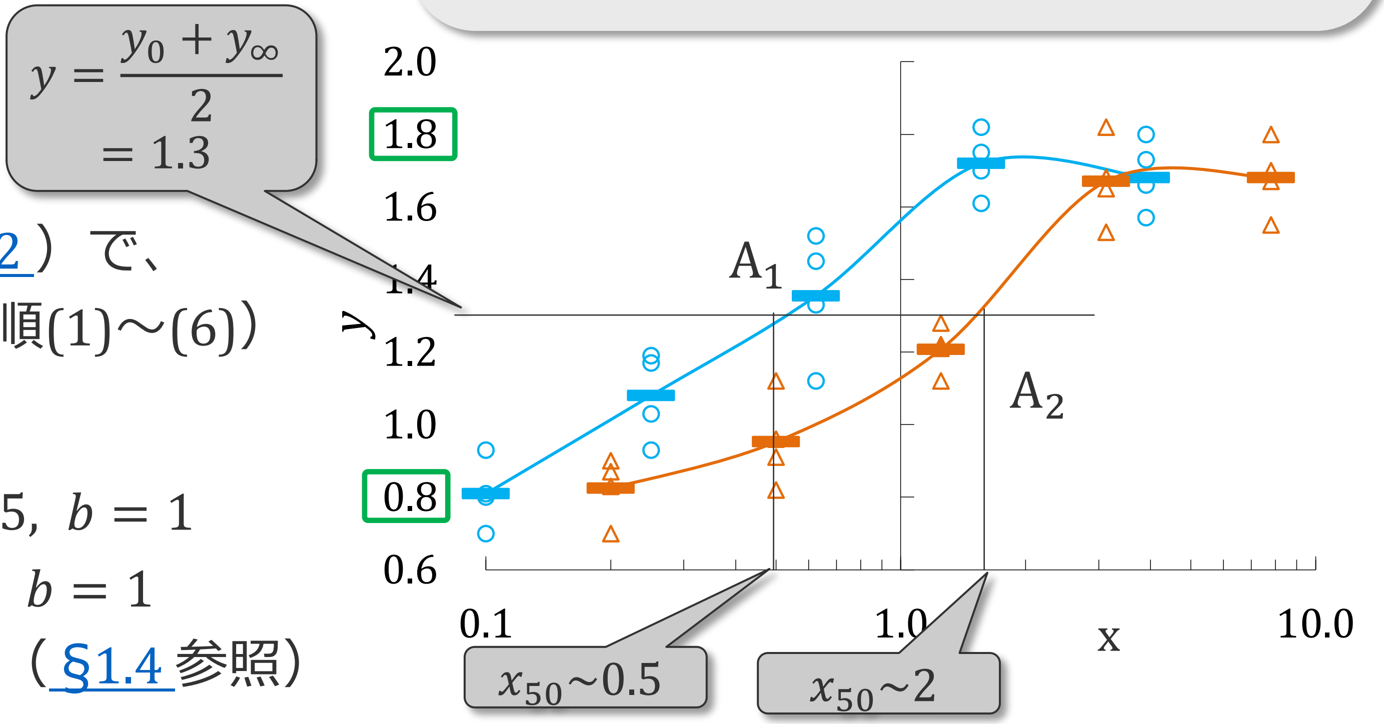
パラメータ初期値

薬剤１：$y_0 = 0.8,\ y_\infty = 1.8,\ x_{50} = 0.5,\ b = 1$

薬剤２：$y_0 = 0.8,\ y_\infty = 1.8,\ x_{50} = 2,\ b = 1$

グラフおよびゴールシークを利用（§1.4 参照）

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値－予測値）の設定
（5）残差の２乗和 S の設定
（6）S を最小にするパラメータを推定



Excel ソルバーによるモデルの確認

p.84

●パラメータの推定

2 薬剤 A_1 , A_2 のパラメータ 8 個を別々に設定して
それぞれの yhat を計算

(1) モデル式（計算式）の選択
(2) パラメータ初期値の設定
(3) 予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
(4) 残差 e（観測値 − 予測値）の設定
(5) 残差の 2 乗和 S の設定
(6) S を最小にするパラメータを推定

表示 2.2.7 効力比モデルを確認するための解析（一部）

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.822	0.865
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.048	0.902
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.408	1.225
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.647	1.640
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.730	1.703

	A1	A2
y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

2 薬剤のパラメータ 計 8 個

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.84

●パラメータの推定

2 薬剤 A_1, A_2 のパラメータ 8 個を別々に設定して
それぞれの yhat を計算

(1) モデル式（計算式）の選択
(2) パラメータ初期値の設定
(3) 予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
(4) 残差 e（観測値－予測値）の設定
(5) 残差の 2 乗和 S の設定
(6) S を最小にするパラメータを推定

表示 2.2.7 効力比モデルを確認するための解析（一部）

x_i　y_{ij}

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.822	0.865
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.048	0.902
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.408	1.225
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.647	1.640
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.730	1.703

	A1	A2
y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

$$\hat{y}_i = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x_i}\right)^b} \qquad (2.2.9)$$

2 薬剤のパラメータ 8 個

水準（投与量）：i= 1, 2, 3, 4, 5
繰り返し　　　：j= 1, 2, 3, 4

初期値 薬剤 1 ：$y_0 = 0.8$, $y_\infty = 1.8$, $x_{50} = 0.5$, $b = 1$
　　　 薬剤 2 ：$y_0 = 0.8$, $y_\infty = 1.8$, $x_{50} = 2$, $b = 1$

Excel ソルバーによるモデルの確認

●パラメータの推定

残差の 2 乗和 S を 2 薬剤の合計で計算

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値－予測値）の設定
（5）残差の 2 乗和 S の設定
（6） S を最小にするパラメータを推定

表示 2.2.7 効力比モデルを確認するための解析（一部）

y_{ij}

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.822	0.865
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.048	[illegible]
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.408	1.225
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.647	1.640
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.730	1.703

	A1	A2
y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

薬剤 A_1 の 2 乗和

薬剤 A_2 の 2 乗和

{=SUMSQ(D5:G9j－U6:U10)
＋ SUMSQ(D10:G14－V6:V10)}
配列数式

$$\hat{y}_i = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x_i}\right)^b} \qquad (2.2.9)$$

$$S_i = \sum_{i,j} (y_{ij} - \hat{y}_i)^2$$

残差の 2 乗和
2 薬剤の合計を S のセルで計算
SUMSQ 関数を配列数式で利用
（第 1 部 §2.2 ）

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.84

●パラメータの推定

2 薬剤 A_1 , A_2 のパラメータを別々に設定

残差の 2 乗和 S を 2 薬剤分の合計で計算

これを最小にするパラメータ 8 つをソルバーで求める

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値 − 予測値）の設定
（5）残差の 2 乗和 S の設定
（6） S を最小にするパラメータを推定

表示 2.2.7 効力比モデルを確認するための解析（一部）

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.822	0.865
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.048	[illegible]
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.408	1.225
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.647	1.640
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.730	1.703

$$\hat{y}_i = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x_i}\right)^b} \qquad (2.2.9)$$

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

ソルバーのダイアログ

[目的のセルの設定]： オレンジの S のセル

[目標値]：最小値

[変数セルの変更]：イエローの 8 個のセル

$$S = \sum_{i,j} \left(y_{ij} - \hat{y}_i\right)^2$$

残差の 2 乗和

2 薬剤の合計を S のセルで計算

SUMSQ 関数を配列数式で利用

（第 1 部 §2.2 ）

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.84

●パラメータの比較

(1) 「Full」

8 つのパラメータを独立させたモデルの解（無制約モデルの解）

2 薬剤のパラメータの単純比較

表示 2.2.7 効力比モデルを確認するための解析（一部）

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.822	0.865
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.048	0.902
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.408	1.225
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.647	1.640
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.730	1.703

	A1	A2
y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

2 薬剤のパラメータを比較
y0、yinf はほぼ同じ
この解を「**(1)** Full」と命名

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.84

●パラメータの比較

(1)「Full」

８つのパラメータを独立させたモデルの解（無制約モデルの解）

２薬剤のパラメータの単純比較

表示 2.2.7

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.822	0.865
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.048	0.902
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.408	1.225
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.647	1.640
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.730	1.703

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

パラメータの解を下にコピー

下方にコピー
（S は数値として）

「(1) Full」と明記

(1) Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

残差平方和
残差の２乗和が最小になった数値

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.84

●パラメータの比較

(2) yinf(1)=yinf(2)

2 薬剤の yinf （y_∞）を共通にしたモデルの解

表示 2.2.7 効力比モデルを確認するための解析（一部、改変）

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.825	0.858
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.043	0.908
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.412	1.228
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.643	1.637
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.712	1.723

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	

薬剤 A_2 の yinf のセルに
「=左のセル」の式を入力
2 薬剤の yinf は常に等しくなる

この解を
(2) yinf(1)=yinf(2) と命名

ソルバーの［変数セルの変更］に
イエローの 7 個のセルを指定、実行

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.84

●パラメータの比較

(2)

2

目的セルの設定:(T) $U$16

目標値: ○ 最大値(M) ◉ 最小値(N ○ 指定値:(V)

変数セルの変更:(B)

$O$18:$P$18,$O$19,$O$20:$P$21

表示 2.2.

x											
A1	A										
0.100	0.2										
0.250	0.5										
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.	1.412	1.228
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.	1.643	1.637
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.8	.712	1.723

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	

Ctrl キーを押しながら、
複数の範囲を指定
表示では、「,」で区切られる

ソルバーの［変数セルの変更］に
黄色いセルを指定して実行

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

パラメータ設定が異なるモデルの解を下にコピー

表示 2.2.7

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.825	0.858
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.043	0.908
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.412	1.228
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.643	1.637
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.712	1.723

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	

1 つの制約

コピー
（S は数値として）

（1）「Full」
8 つのパラメータを独立させたモデルの解（無制約モデルの解）

（2）「yinf(1)=yinf(2)」
2 薬剤の yinf を共通にしたモデルの解

(1)
Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

(2)
yinf(1) = yinf(2)

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	

1 つの制約

(2) yinf(1)=yinf(2) の残差平方和は
(1) よりも 0.0040 増加
0.4455－0.4415＝0.0040

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

パラメータ設定が異なるモデルの解を下にコピー

表示 2.2.7

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.825	0.858
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.043	0.908
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.412	1.228
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.643	1.637
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.712	1.723

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	

２つの制約

コピー
（S は数値として）

（1）「Full」

８つのパラメータを独立させたモデルの解（無制約モデルの解）

（2）「yinf(1)=yinf(2)」

２薬剤の yinf を共通にしたモデルの解

（3）「y0(1)=y0(2)」

(2)に加えて、

２薬剤の y0 を共通にしたモデルの解

(1)
Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

(2)
yinf(1) = yinf(2)

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	

(3)
y0(1) = y0(2)

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

パラメータ設定が異なるモデルの解を下にコピー

表示 2.2.7

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.825	0.858
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.043	0.908
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.412	1.228
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.643	1.637
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.712	1.723

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	

３つの制約

コピー
（S は数値として）

(1)　「Full」

８つのパラメータを独立させたモデルの解（無制約モデルの解）

(2)　「yinf(1)=yinf(2)」

２薬剤の yinf を共通にしたモデルの解

(3)　「y0(1)=y0(2)」

(2)に加えて、

２薬剤の y0 を共通にしたモデルの解

(4)　「b(1)=b(2)」

(3)に加えて、

２薬剤の b を共通にしたモデルの解

(1)
Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

(2)
yinf(1) = yinf(2)

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	

(3)
y0(1) = y0(2)

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	

(4)
b(1) = b(2)

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	

Excel ソルバーによるモデルの確認

●パラメータの比較

パラメータの制約が増えると、残差平方和が増加　　→JMP でも、同様の解析を行う

パラメータの制約が増えると、回帰式から求めた予測値と観測値との乖離が大きくなっていく

表示 2.2.7（一部、改変）

(1) Full　無制約

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	
ν	32	
Ve	0.0138	

(2) yinf(1)= yinf(2)　制約１つ

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	
ν	33	
Ve	0.0135	

(3) y0(1) =y0(2)　制約２つ

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	
ν	34	
Ve	0.0134	

(4) b(1) = b(2)　制約３つ

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	
ν	35	
Ve	0.0132	

残差平方和

自由度
40－8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

制約を増やすと
観測値と予測値
の乖離が増大
S が増加

テキストに追加

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

パラメータの制約による残差平方和の変化量

(1) Full の残差の平均平方（分散）が、誤差分散の推定値になる

表示 2.2.7（一部、改変）

	(1) Full		**(2)** yinf(1)= yinf(2)		**(3)** y0(1) =y0(2)		**(4)** b(1) = b(2)	
y0	0.721	0.863	0.742	0.853	0.821	0.821	0.808	0.808
yinf	1.759	1.708	1.732	1.732	1.734	1.734	1.739	1.739
b	1.581	2.973	1.708	2.623	1.953	2.325	2.006	2.006
x50	0.409	1.377	0.405	1.398	0.467	1.338	0.462	1.313
S	0.4415		0.4455		0.4555		0.4604	
ν	32		33		34		35	
Ve	0.0138		0.0135		0.0134		0.0132	

8 個

残差平方和

自由度
40 − 8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

40 − 8=32

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

パラメータの制約による残差平方和の変化量

表示 2.2.7（一部、改変）

	(1) Full		(2) yinf(1)= yinf(2)		(3) y0(1) = y0(2)		(4) b(1) = b(2)	
y0	0.721	0.863	0.742	0.853	0.821	0.821	0.808	0.808
yinf	1.759	1.708	1.732	1.732	1.734	1.734	1.739	1.739
b	1.581	2.973	1.708	2.623	1.953	2.325	2.006	2.006
x50	0.409	1.377	0.405	1.398	0.467	1.338	0.462	1.313
S	0.4415		0.4455		0.4555		0.4604	
ν	32		33		34		35	
Ve	0.0138		0.0135		0.0134		0.0132	

8 個

7 個

6 個

5 個

残差平方和

自由度
40－8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

40－8=32

40－7=33

40－6=34

40－5=35

Excel ソルバーによるモデルの確認

●パラメータの比較

パラメータの制約による残差平方和の変化量

(1)から(2)(3)(4)と
パラメータの制約を増やすと
モデルとデータとのズレが
大きくなって残差平方和が増加
自由度で除して平均平方を算出

表示 2.2.7（一部、改変）

	(1) Full		**(2)** yinf(1)= yinf(2)		**(3)** y0(1) =y0(2)		**(4)** b(1) = b(2)	
y0	0.721	0.863	0.742	0.853	0.821	0.821	0.808	0.808
yinf	1.759	1.708	1.732	1.732	1.734	1.734	1.739	1.739
b	1.581	2.973	1.708	2.623	1.953	2.325	2.006	2.006
x50	0.409	1.377	0.405	1.398	0.467	1.338	0.462	1.313
S	0.4415		0.4455		0.4555		0.4604	
ν	32		33		34		35	
Ve	0.0138		0.0135		0.0134		0.0132	

残差平方和

自由度
40－8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

制約なし（Full）の誤差分散

パラメータの
制約

残差平方和
の変化量
↓
平均平方
で F 検定

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

(1) → **(2)** の残差平方和の変化量から、制約（２薬剤の yinf に差はない）の妥当性を F 検定

F 比 0.2880、p 値 0.5952、有意水準 0.05 で有意ではない（(1)の平均平方を誤差分散とする）

２薬剤の yinf に差がないという帰無仮説は棄却されない（yinf は等しいと認められる）

(1)
Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	
v	32	
Ve	0.0138	

(2) 検定(2)-(1)
yinf(1) = yinf(2)

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	
ΔS	0.0040	
v	1	
V	0.0040	
F	0.2880	
p	0.5952	

F = 変化した分の平均平方 ／ (1)の平均平方

残差平方和

自由度
40 − 8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

残差平方和の変化量 0.4455 − 0.4415 = 0.0040

その自由度（パラメータ１つ分）

その平均平方　0.0040/1 = 0.0040

F = 0.0040/0.0138 = 0.2880　（丸め誤差あり）

=FDIST(0.2880, 1, 32) = 0.5952　（Excel 関数）

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

(2) → (3) の残差平方和の変化量から、制約（２薬剤の y0 に差はない）の妥当性を F 検定

F 比 0.7279、p 値 0.3999、有意水準 0.05 で有意ではない（(1)の平均平方を誤差分散とする）

２薬剤の y0 に差がないという帰無仮説は棄却されない（y0 は等しいと認められる）

(1)
Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	
ν	32	
Ve	0.0138	

(2)
yinf(1) = yinf(2)

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	
ΔS	0.0040	
ν	1	
V	0.0040	
F	0.2880	
p	0.5952	

(3)　**検定(3)-(2)**
y0(1) = y0(2)

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	
ΔS	0.0100	
ν	1	
V	0.0100	
F	0.7279	
p	0.3999	

残差平方和

自由度
40－8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

0.4555－0.4450＝0.0100

その自由度（パラメータ１つ）

0.0100/1＝ 0.0100

F = 0.0100/0.0138 ＝0.7279

=FDIST(0.7279,1, 32)＝0.3999

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

(3) → (4) の残差平方和の変化量から、制約（２薬剤の b に差はない）の妥当性を F 検定

F 比 0.3543、p 値 0.5559、有意水準 0.05 で有意ではない（(1)の平均平方を誤差分散とする）

２薬剤の b に差がないという帰無仮説は棄却されない（y0 は等しいと認められる）

(1)
Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	
ν	32	
Ve	0.0138	

(2)
yinf(1) = yinf(2)

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	
ΔS	0.0040	
ν	1	
V	0.0040	
F	0.2880	
p	0.5952	

(3)
y0(1) = y0(2)

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	
ΔS	0.0100	
ν	1	
V	0.0100	
F	0.7279	
p	0.3999	

(4)　検定(4)-(3)
b(1) = b(2)

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	
ΔS	0.0049	
ν	1	
V	0.0049	
F	0.3543	
p	0.5559	

残差平方和

自由度
40－8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

0.4604－0.4555

0.0049/0.0138

Excel ソルバーによるモデルの確認

●パラメータの比較

(1) → **(3)** の残差平方和の変化量から、制約（２薬剤の yinf と y0 に差はない）の妥当性をF 検定

F 比 0.5079、p 値 0.6065、有意水準 0.05 で有意ではない（(1)の平均平方を誤差分散とする）

２薬剤の yinf と y0 に差がないという帰無仮説は棄却されない（等しいと認められる）

(1)
Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	
ν	32	
Ve	0.0138	

残差平方和

自由度
40－8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

(3) 検定(3)-(1)
y0(1) = y0(2)

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	
ΔS	0.0140	
ν	2	
V	0.0070	
F	0.5079	
p	0.6065	

0.4555－0.4415＝0.0140

その自由度（パラメータ２つ分）

0.0140/2＝ 0.0070

F = 0.0070/0.0138 ＝0.5079

=FDIST(0.5079,2, 32)＝0.6065

Excel ソルバーによるモデルの確認

●パラメータの比較

(1) → **(4)** の残差平方和の変化量から、制約（２薬剤の yinf 、y0、b が等しい）の妥当性をF検定
F 比 0.4567、p 値 0.7144、有意水準 0.05 で有意ではない（(1)の平均平方を誤差分散とする）
２薬剤の yinf、y0、b に差がないという帰無仮説は棄却されない（等しいと認められる）

(1)
Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	
ν	32	
Ve	0.0138	

残差平方和

自由度
40－8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

(4) 検定(4)-(1)
b(1) = b(2)

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	
ΔS	0.0189	
ν	3	
V	0.0063	
F	0.4567	
p	0.7144	

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

2 薬剤の yinf（y_∞）、y0（y_0）、b に差はないと見なせる → 効力比モデルの前提条件を満たす
(4) の制約を付けたモデル（2.2.9）（2.2.10）を効力比モデルとして用いる
x_{50} の推定値から、効力比は 0.3522 と推定

(1)
Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	
ν	32	
Ve	0.0138	

(2) 検定(2)-(1)
yinf(1) = yinf(2)

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	
ΔS	0.0040	
ν	1	
V	0.0040	
F	0.2880	
p	0.5952	

(3) 検定(3)-(1)
y0(1) = y0(2)

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	
ΔS	0.0140	
ν	2	
V	0.0070	
F	0.5079	
p	0.6065	

(4) 検定(4)-(1)
b(1) = b(2)

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	
ΔS	0.0189	
ν	3	
V	0.0063	
F	0.4567	
p	0.7144	

残差平方和

自由度
40－8=32

平均平方
0.4415/32=
0.0138

効力比モデルの前提条件

効力比

$$c = \frac{x_{50(1)}}{x_{50(2)}} = \frac{0.462}{1.313} = 0.3522$$

Excel ソルバーによるモデルの確認

●パラメータの比較

表示2.2.7 から，薬剤 A_1， A_2 の効力比モデルにおいて、
x50 だけが異なり，他のパラメータは共通であると判断される
すなわち，効力比モデルとして用いるための前提条件を満たしている

表示2.2.7

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.822	0.865
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.048	0.902
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.408	1.225
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.647	1.640
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.730	1.703

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	

Excel ソルバーによるモデルの確認

p.85

●パラメータの比較

観測値の散布図に、 yhat の曲線を描いたグラフから、あてはまりの程度が可視化される（配布されているExcel ファイルを参照）

散布図

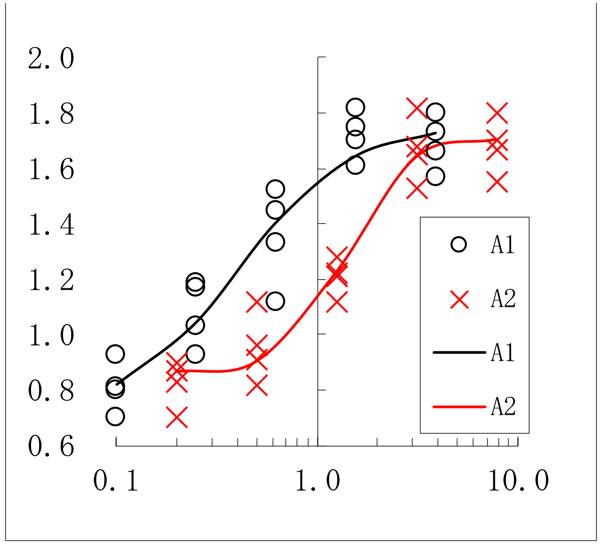
曲線

表示2.2.7

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.822	0.865
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.048	0.902
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.408	1.225
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.647	1.640
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.730	1.703

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

表示2.2.6



y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377
S	0.4415	

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398
S	0.4455	

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338
S	0.4555	

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	

Excel ソルバーによるモデルの確認

●パラメータの比較

(1) パラメータの設定・修正、ソルバーを実行

(2) グラフへの反映、結果の確認

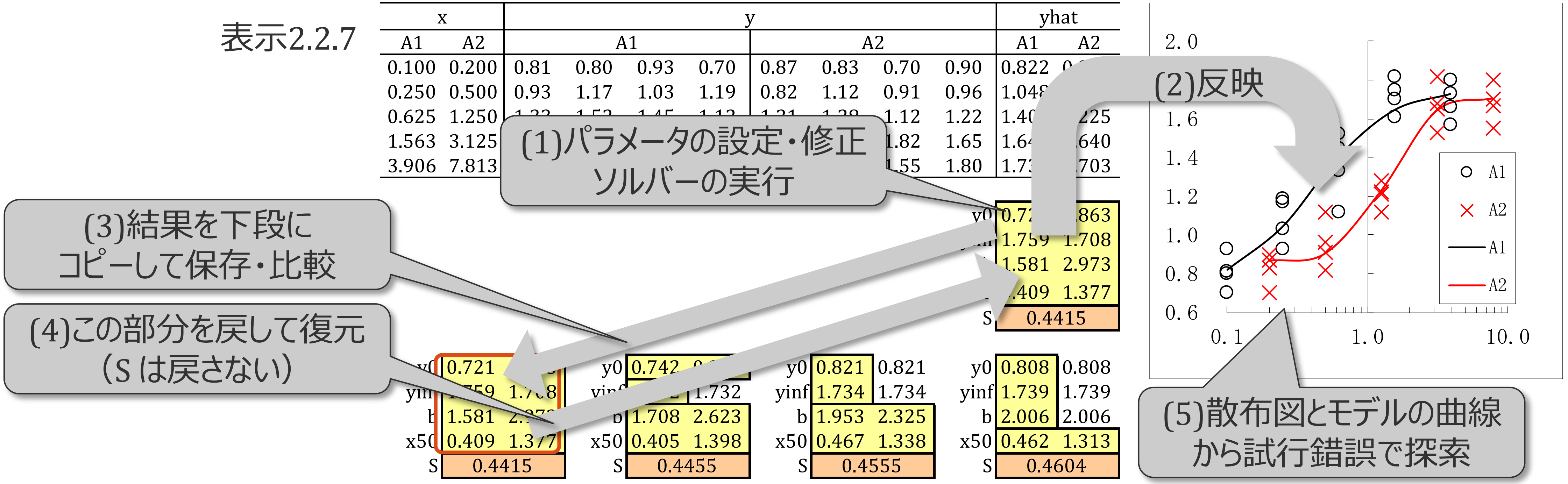
(3) 解を下段にコピーして保存（S は数値として）

(4) 保存した解の復元（S は戻さない）

(5) 試行錯誤でモデルを探索

これらの方法はモデルの探索に有用

表示2.2.7



Excel ソルバーによるモデルの確認

●分散分析表と LOF

残差平方和と純粋誤差の差を LOF とする

0.4604－0.3746＝0.0859

繰り返し誤差＝純粋誤差

表示 2.2.8

要因	平方和	自由度	平均平方	*F* 比	*p* 値
モデル	4.9392	4			
残差	0.4604	35	0.0132		
LOF	0.0859	5	0.0172	1.375	0.2614
純粋誤差	0.3746	30	0.0125	1.000	
全体	5.3996	39			

利用しない

残差平方和

繰り返し誤差の平方和

モデルの平方和は利用しない

（§1.3 補足 参照）

表示 2.2.5（一部）

量的因子（x）を質的因子として計算した平方和

薬剤	x	y				ybar	平方和
A_1	0.100	0.81	0.80	0.93	0.70	0.81	0.0266
	0.250	0.93	1.17	1.03	1.19	1.08	0.0452
	0.625	1.33	1.52	1.45	1.12	1.36	0.0921
	1.563	1.61	1.82	1.75	1.70	1.72	0.0234
	3.906	1.73	1.57	1.66	1.80	1.69	0.0290
A_2	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.83	0.0233
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.95	0.0475
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.21	0.0131
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.67	0.0426
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.68	0.0318
平方和		5.3996				5.0250	0.3746

表示 2.2.7（一部）

(4) のモデル

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	

繰り返し誤差の平方和

全体の平方和

残差平方和

Excel ソルバーによるモデルの確認

●分散分析表と LOF　　表示 2.2.8

残差平方和と純粋誤差の差を LOF とする

$0.4604 - 0.3746 = 0.0859$

繰り返し誤差＝純粋誤差

残差平方和　：観測値 y_{ij} と予測値 $\hat{y}_i$ の差を反映

LOF ：水準の平均 $\bar{y}_i$ と予測値 $\hat{y}_i$ の差を反映

ロジスティック曲線がすべての平均値を

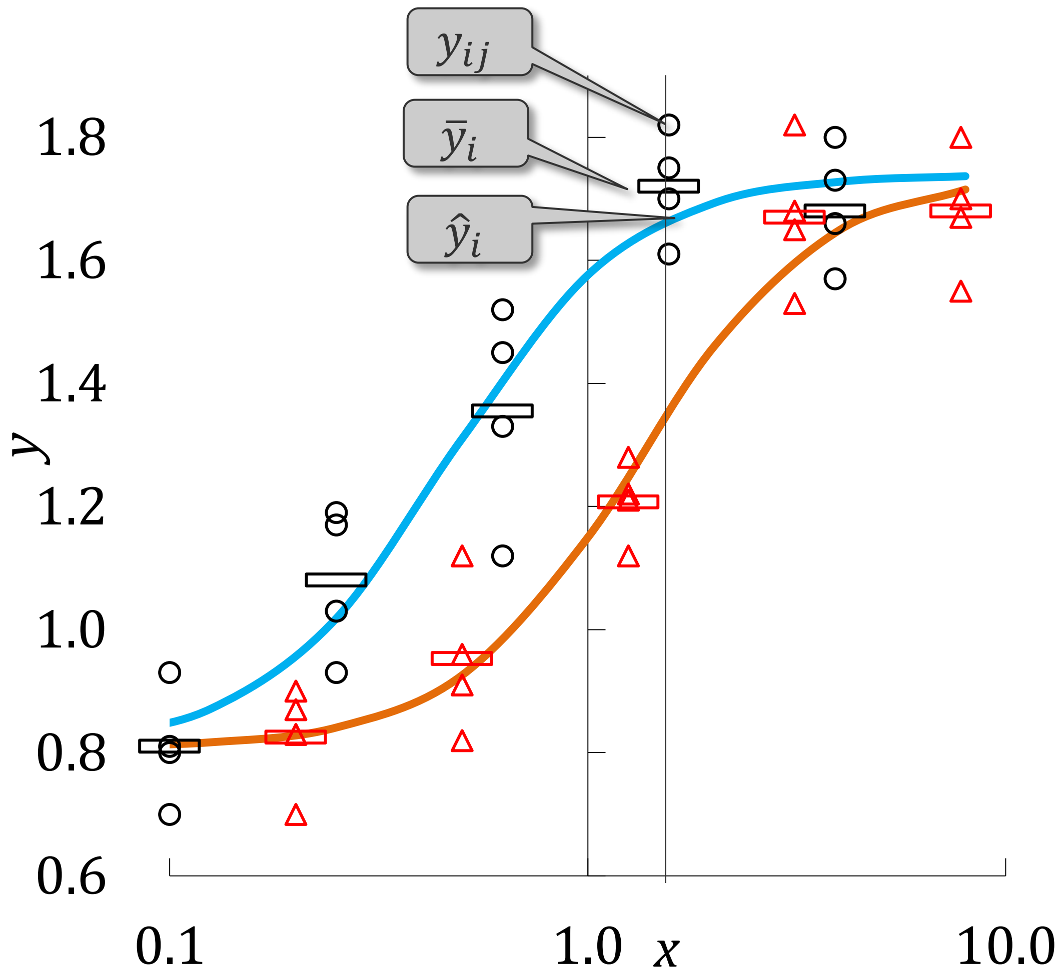
通る場合（$\hat{y}_i = \bar{y}_i$）、 LOF は 0 になる

（モデルが完全にあてはまっている場合）

LOF（あてはまりの悪さ）の値が

大きいほどあてはまりが悪い

（§1.3 、第 2 部 §2.1 参照）



Excel ソルバーによるモデルの確認

p.86

●分散分析表と LOF

表示 2.2.8

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値
モデル	4.9392	4			
残差	0.4604	35	0.0132		
LOF	0.0859	5	0.0172	1.375	0.2614
純粋誤差	0.3746	30	0.0125	1.000	
全体	5.3996	39			

F 検定の分母であることを示す（本テキスト独自）

LOF （あてはまりの悪さ）の F 検定

F 比は 1.375、p 値は0.2614 で有意ではない

Emax モデルを仮定して効力比モデルをあてはめることは妥当である

LOF が有意の場合（p 値が0.05 以下）、または有意に近い場合（p 値が0.20 以下）、

投与量と薬効の間には Emax モデルがあてはまらない

薬剤 A_1 と薬剤 A_2 の曲線は，横軸に対数を取り，水平移動すると重ならない

（$y0$, $y\infty$, b は 2 薬剤で共通ではない）

→ 薬剤 A_1， A_2 を別々に解析する過程を検討して確認

（5）JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

効力比モデルにより効力比を求める条件の確認

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.86

●目的

効力比モデルをあてはめる前提条件として

２薬剤のパラメータ y_0、 y_∞、b が等しいとみなせるか確認

●データテーブルの作成

新規に JMP のデータテーブルを作成

Excel からコピー&ペースト、加工（§2.1 参照）

「22-効力比.jmp」で、左３列のみを利用

	薬剤	x	y
1	A1	0.1	0.81
2	A1	0.1	0.8
3	A1	0.1	0.93
4	A1	0.1	0.7
5	A1	0.25	0.93
35	A2	3.125	1.82
36	A2	3.125	1.65
37	A2	7.813	1.67
38	A2	7.813	1.7
39	A2	7.813	1.55
40	A2	7.813	1.8

表示 2.2.7 効力比モデルを確認するための解析（一部）

x		y								yhat	
A1	A2	A1				A2				A1	A2
0.100	0.200	0.81	0.80	0.93	0.70	0.87	0.83	0.70	0.90	0.850	0.829
0.250	0.500	0.93	1.17	1.03	1.19	0.82	1.12	0.91	0.96	1.018	0.926
0.625	1.250	1.33	1.52	1.45	1.12	1.21	1.28	1.12	1.22	1.410	1.251
1.563	3.125	1.61	1.82	1.75	1.70	1.53	1.68	1.82	1.65	1.665	1.600
3.906	7.813	1.73	1.57	1.66	1.80	1.67	1.70	1.55	1.80	1.727	1.714

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.86

●解析手順とモデル

薬剤 A_1

$$\hat{y} = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x}\right)^b} \qquad (2.2.9)$$

薬剤 A_2

差のパラメータ

$$\hat{y} = y_0 + d_{y\infty} + \frac{(y_\infty + d_{y\infty}) - (y_0 + d_{y0})}{1 + \left(\frac{x_{50} + d_{x50}}{x}\right)^{b+d_b}}$$

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値－予測値）の設定
（5）残差の 2 乗和 S の設定
（6） S を最小にするパラメータを推定

薬剤 A_1 では、通常のパラメータと初期値を設定
薬剤 A_2 では、薬剤 A_1 との「差のパラメータ」を追加し、初期値を 0 に設定
「差のパラメータ」が 0 と有意に異なれば、そのパラメータは 2 薬剤で有意に異なると判断
求めるパラメータの数は 8 個、前項（4）の Excel の場合と変わらない

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

●パラメータの初期値

薬剤 A_1

$$\hat{y} = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x}\right)^b} \qquad (2.2.9)$$

差のパラメータ

薬剤 A_2

$$\hat{y} = y_0 + d_{y\infty} + \frac{(y_\infty + d_{y\infty}) - (y_0 + d_{y0})}{1 + \left(\frac{x_{50} + d_{x50}}{x}\right)^{b+d_b}}$$

$y_0 = 0.8$　　$d_{y0} = 0$

$y_\infty = 1.8$　　$d_{y\infty} = 0$

$b = 1$　　$d_b = 0$

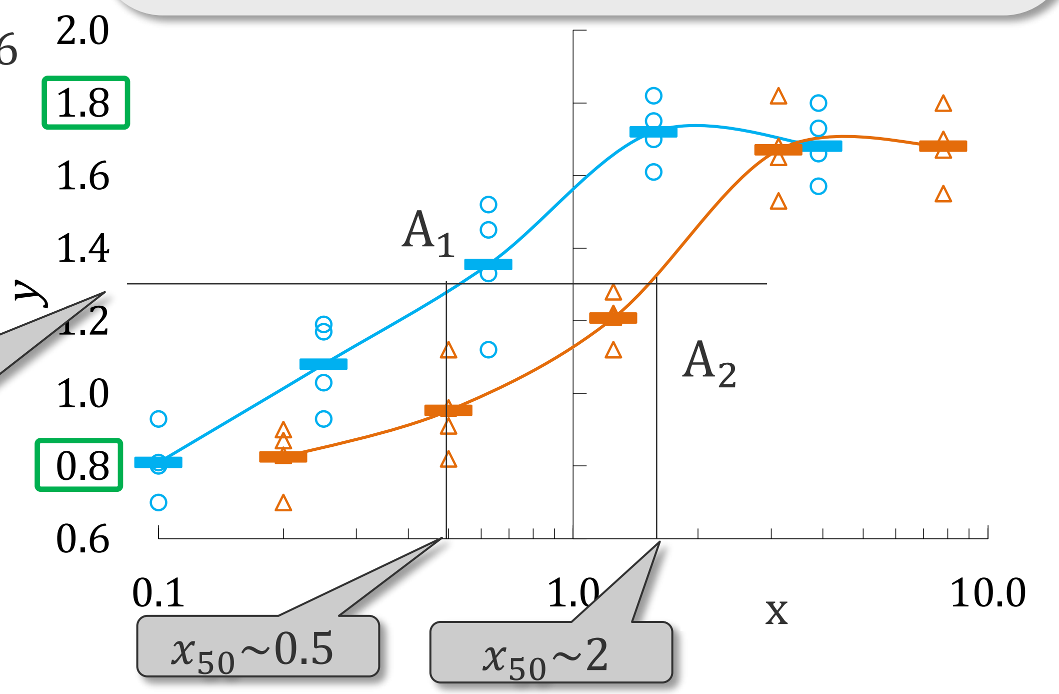
$x_{50} = 0.5$　　$d_{x50} = 0$

テキストでは 0
1.5 も可

$$y = \frac{y_0 + y_\infty}{2} = 1.3$$

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値－予測値）の設定
（5）残差の 2 乗和 S の設定
（6） S を最小にするパラメータを推定

表示 2.2.6



JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

●予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力

薬剤 A_1

$$\hat{y} = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x}\right)^b}$$

薬剤 A_2

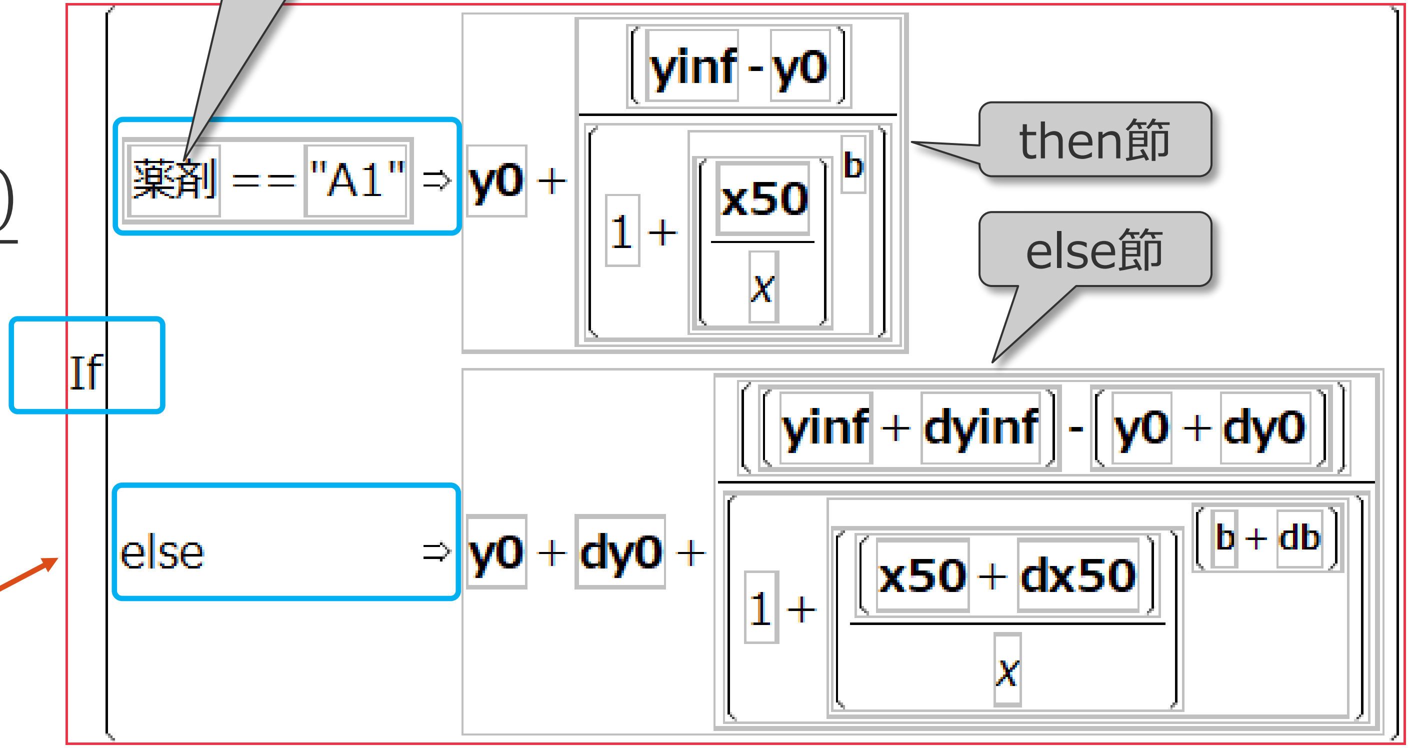
$$\hat{y} = y_0 + d_{y\infty} + \frac{(y_\infty + d_{y\infty}) - (y_0 + d_{y0})}{1 + \left(\frac{x_{50} + d_{x50}}{x}\right)^{b+d_b}}$$

	薬剤	x	y	yhat
1	A1	0.1	0.81	0.8221
2	A1	0.1	0.8	0.8221
3	A1	0.1	0.93	0.8221

データテーブルの
列名「薬剤」

「If then else」を利用して、
薬剤ごとに条件分岐

表示 2.2.9



then節

else節

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

●予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力

最初に全ての
パラメータを
作成しておく

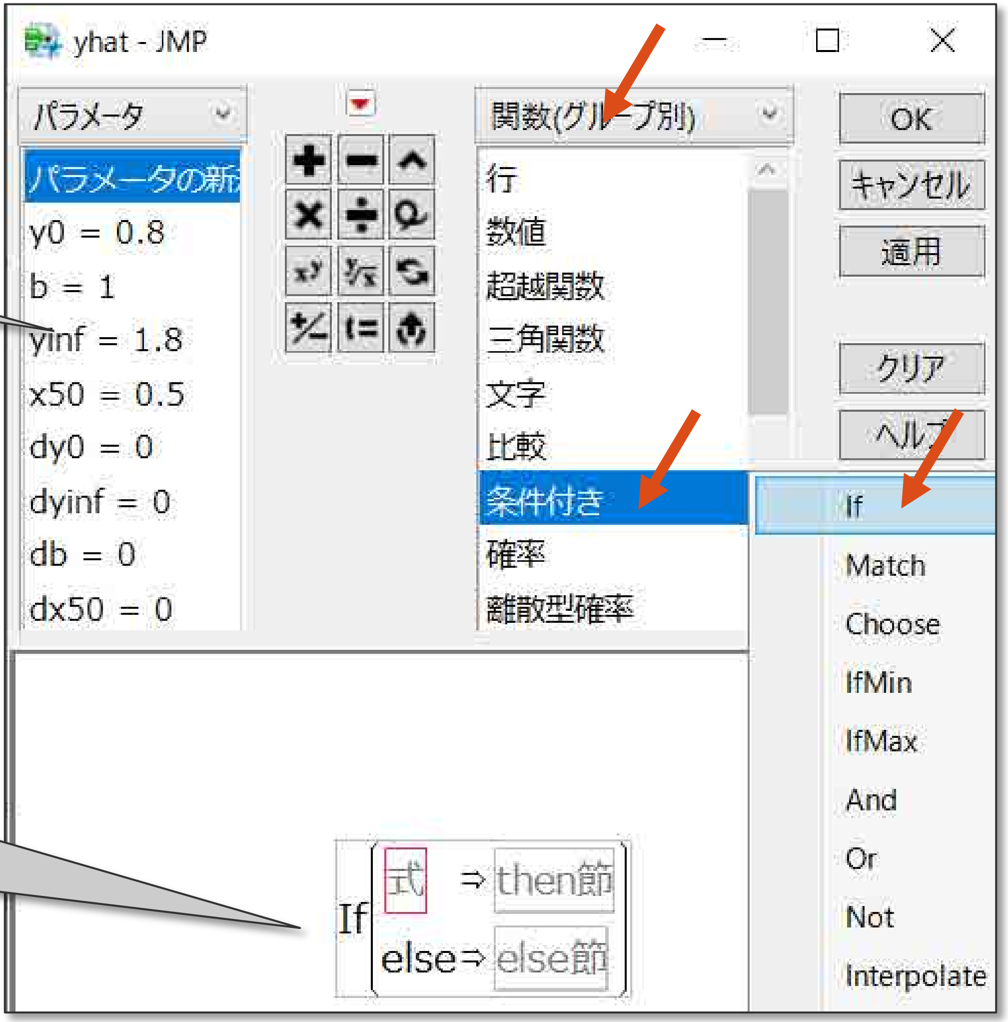
$y_0 = 0.8 \quad d_{y0} = 0$

$y_\infty = 1.8 \quad d_{y\infty} = 0$

$b = 1 \quad d_b = 0$

$x_{50} = 0.5 \quad d_{x50} = 0$

［関数］＞
［条件付き］＞
［If］



［比較］＞［a==b］

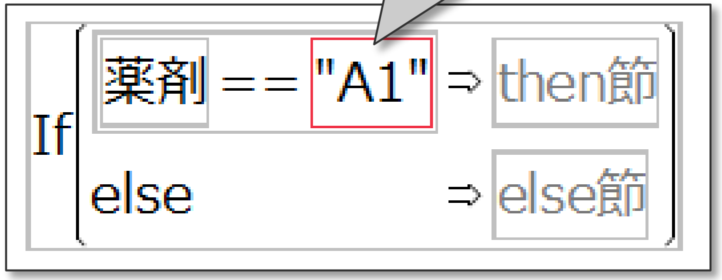
JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.87

●予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力

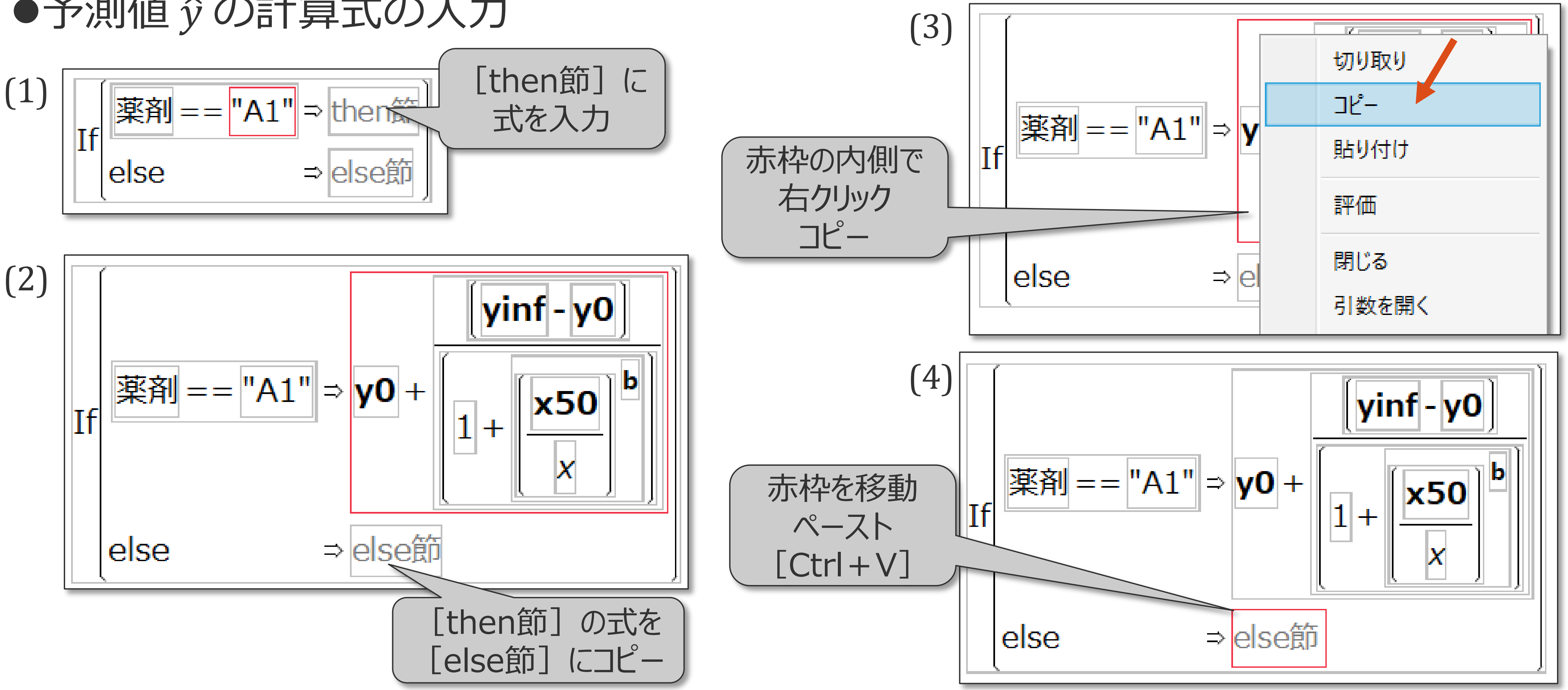
テーブル列から
「薬剤」を選択

赤枠を移動
キーボードから「"A1"」を入力
「"」を忘れないこと



JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

●予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力

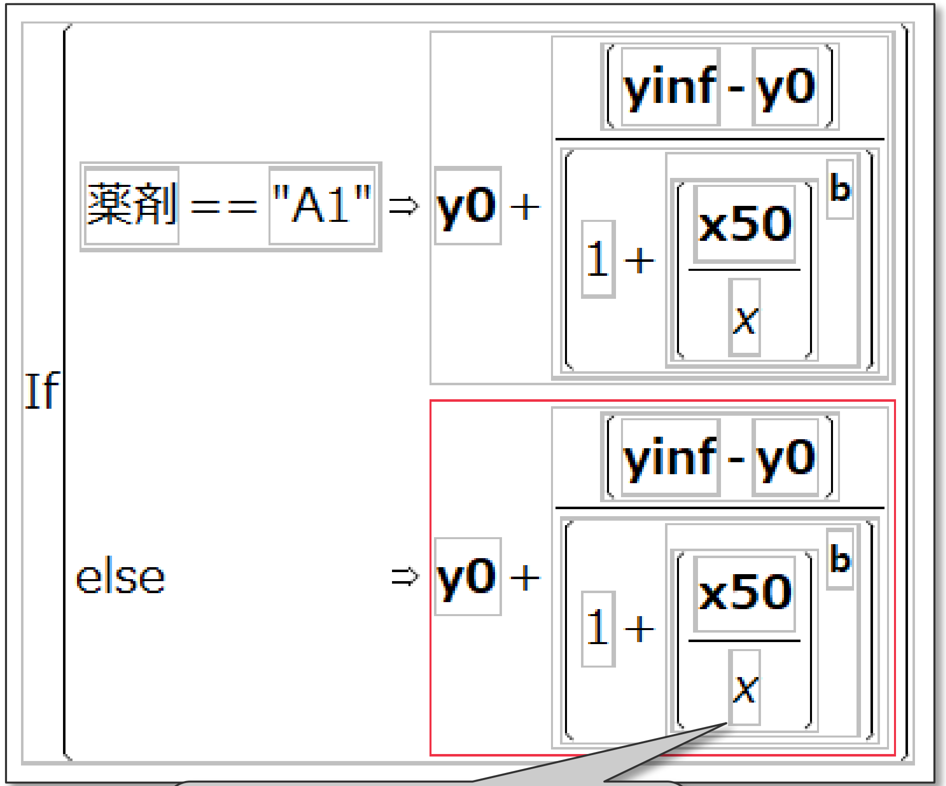


JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.87

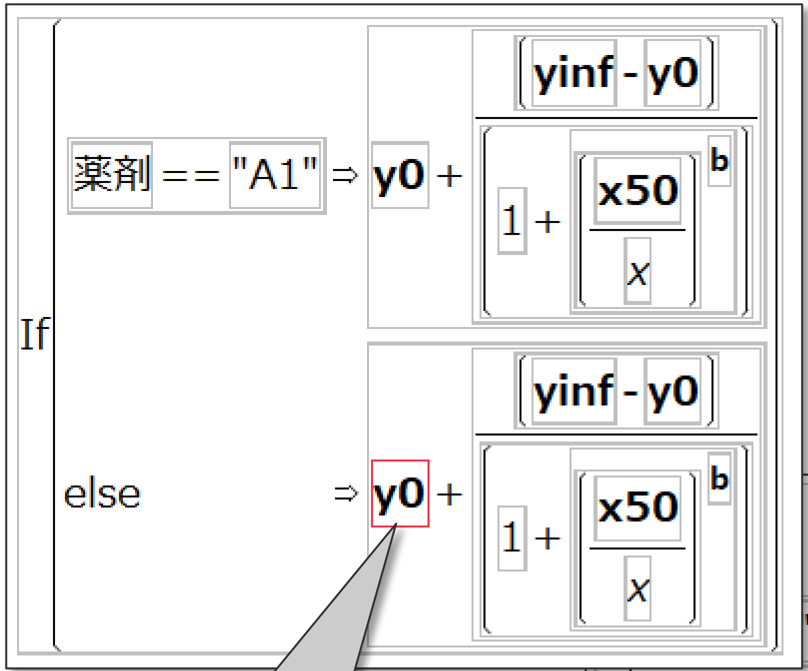
●予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力

(1)



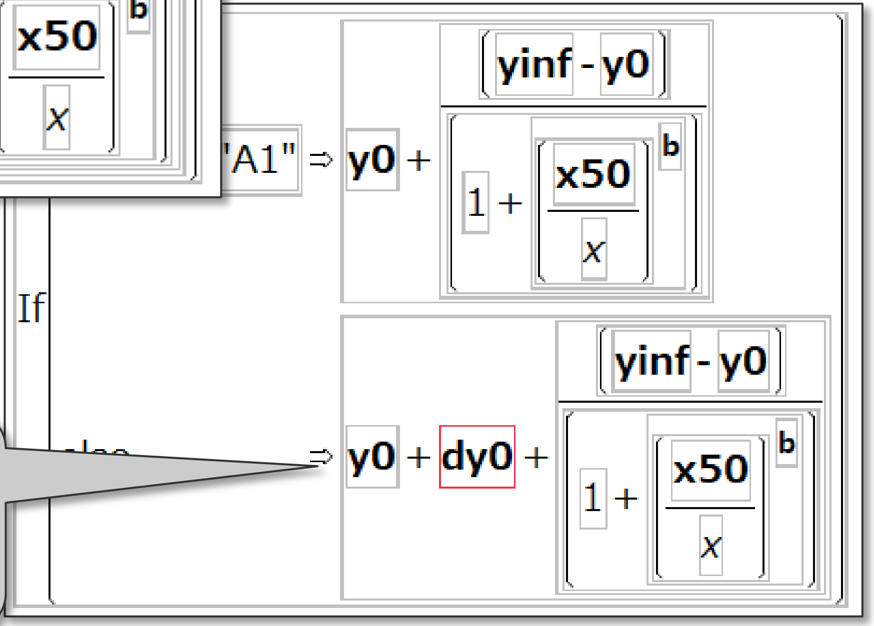
［then節］の式を
［else節］にペースト

(2)



赤枠を移動

(3)

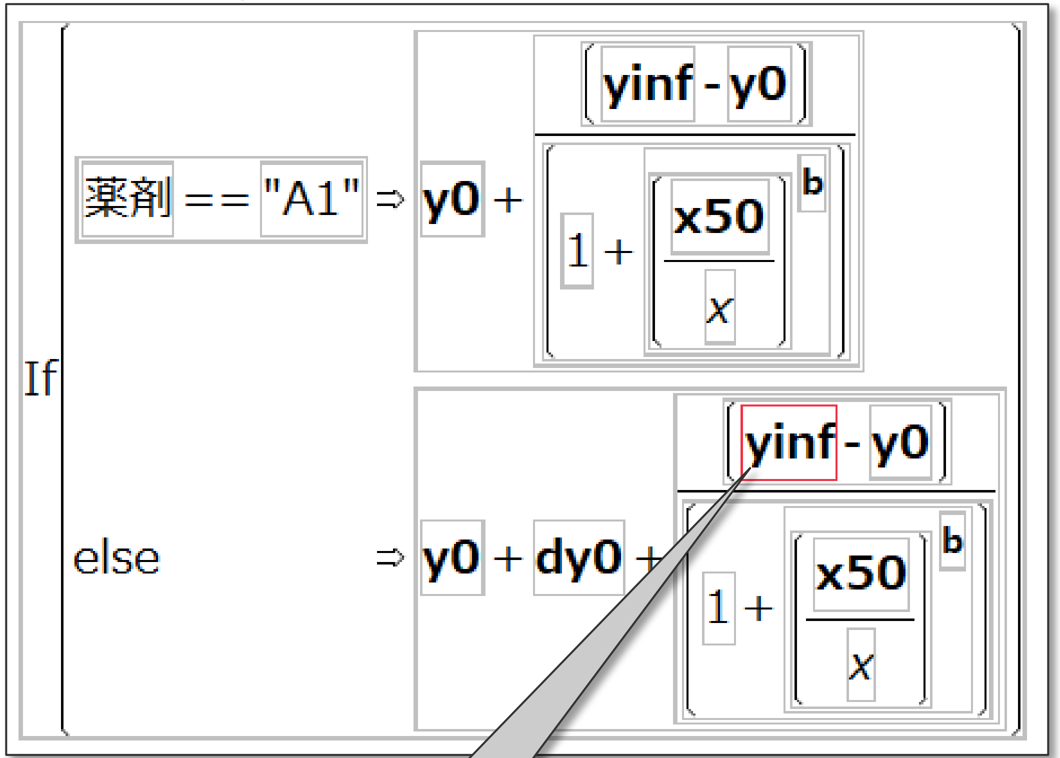


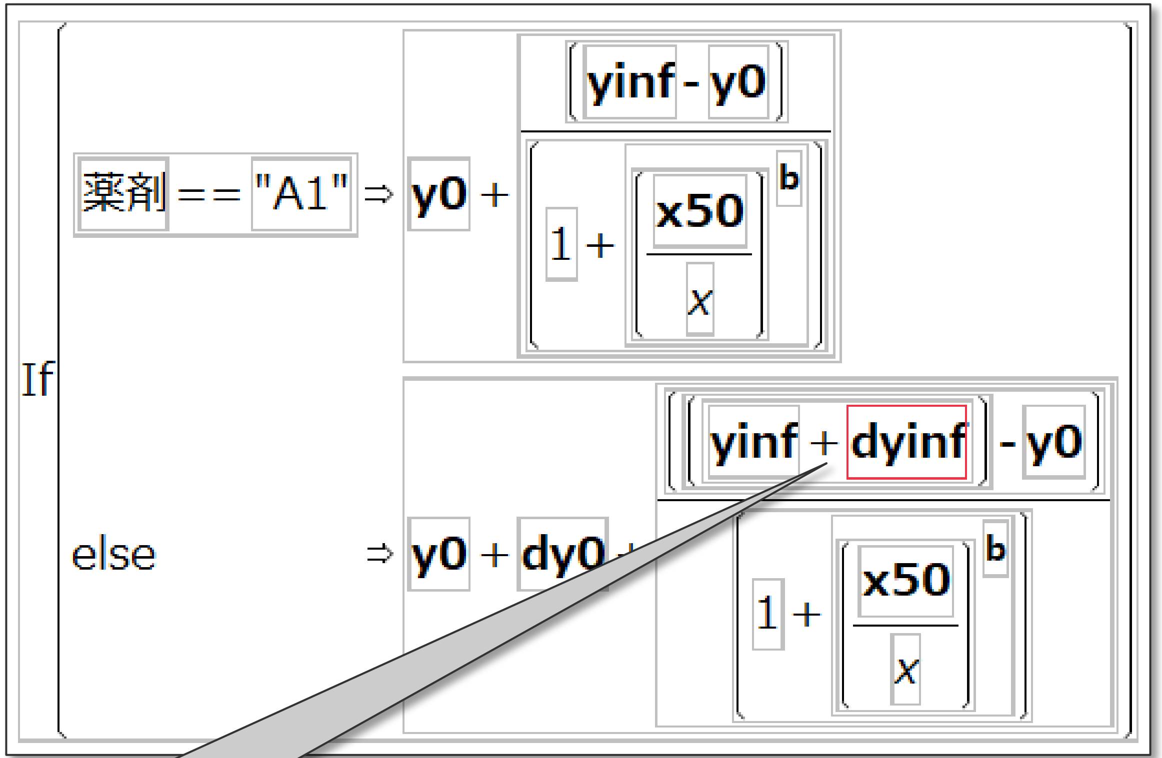
キーパッドから「＋」
パラメータから「dy0」
「y0」の後ろに入る

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.87

●予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力





赤枠を移動

キーパッドから「＋」
パラメータから「dyinf」
「yinf」の後ろに入る

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.87

●予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力

表示 2.2.9 JMP の計算式（1）

$$
\text{If}\begin{cases}
薬剤 == \text{"A1"} \Rightarrow y0 + \dfrac{(yinf - y0)}{\left(1 + \left(\dfrac{x50}{x}\right)^{b}\right)} \\[2ex]
\text{else} \Rightarrow y0 + dy0 + \dfrac{((yinf + dyinf) - (y0 + dy0))}{\left(1 + \left(\dfrac{(x50 + dx50)}{x}\right)^{(b + db)}\right)}
\end{cases}
$$

予測値
（予測式列）

	薬剤	x	y	yhat
1	A1	0.1	0.81	0.96666
2	A1	0.1	0.8	0.96666
3	A1	0.1	0.93	0.96666
4	A1	0.1	0.7	0.96666
5	A1	0.25	0.93	1.13333
6	A1	0.25	1.17	1.13333
7	A1	0.25	1.03	1.13333
8	A1	0.25	1.19	1.13333
9	A1	0.625	1.33	1.35555
10	A1	0.625	1.52	1.35555
11	A1	0.625	1.45	1.35555
12	A1	0.625	1.12	1.35555

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.87

●非線形回帰の実行

［分析］＞［非線形回帰］

表示 2.2.10 JMP ［非

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値－予測値）の設定
（5）残差の 2 乗和 S の設定
（6）S を最小にするパラメータを推定

非線形回帰のあてはめ

応答: y, 予測式: yhat

設定パネル

試行を続行するには［実行］をクリックします。

エラー: 最大反復回数を超えました。

エラー表示
さらに実行

	基準	現在	停止限界
実行	反復	60	60
停止	目的関数変化	0.001107608	1e-15
ステップ	相対的な勾配	0.2349061121	0.000001
リセット	勾配	0.0127471463	0.000001

解

SSE			
0.4414680305	32	0.0137959	0.1174558

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
y0	0.7210131258	0.15925121	.	0.93405561
b	1.5802		.	3.13026335
yinf	1.7586		1.63677997	.
x50	0.4088619243	0.111729	.	0.64333349
dy0	0.1416911016	0.17078002	-0.146564	.
dyinf	-0.051000529	0.0968289	.	0.16584196
db	1.3930642402	1.63732516	-0.9330776	.
dx50	0.9682829528	0.19570749	0.52042158	.

解法: 数値 Gauss-Newton

［信頼限界］を
クリックして表示

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.87

●パラメータの推定

パラメータの薬剤間の差を表わす
dy0，dyinf，db の推定値の絶対値は
近似標準誤差よりも小さい
推定値の絶対値／近似標準誤差の
検定統計量は１以下、きわめて小
３つのパラメータ y0、yinf、b は
2 つの薬剤で等しいとみなせる
↓
Excelと同様に、
パラメータの差 dy0，dyinf，db を
１つずつ 0 にして
残差平方和の変化から判断

表示 2.2.10 JMP ［非線形回帰］の結果（1）

解

SSE	DFE	MSE	RMSE
0.4414680305	32	0.0137959	0.1174558

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
y0	0.7210131258	0.15925121	.	0.93405561
b	1.5802555756	0.55737837	[illegible]	[illegible]
yinf	1.7586535688	0.07404059	[illegible]	.
x50	0.4088619243	0.111729	.	[illegible]
dy0	0.1416911016	0.17078002	-0.146564	.
dyinf	-0.051000529	0.0968289	.	0.16584196
db	1.3930642402	1.63732516	-0.9330776	.
dx50	0.9682829528	0.19570749	0.52042158	.

解法: 数值 Gauss-Newton

データ不足
信頼限界が求まらない

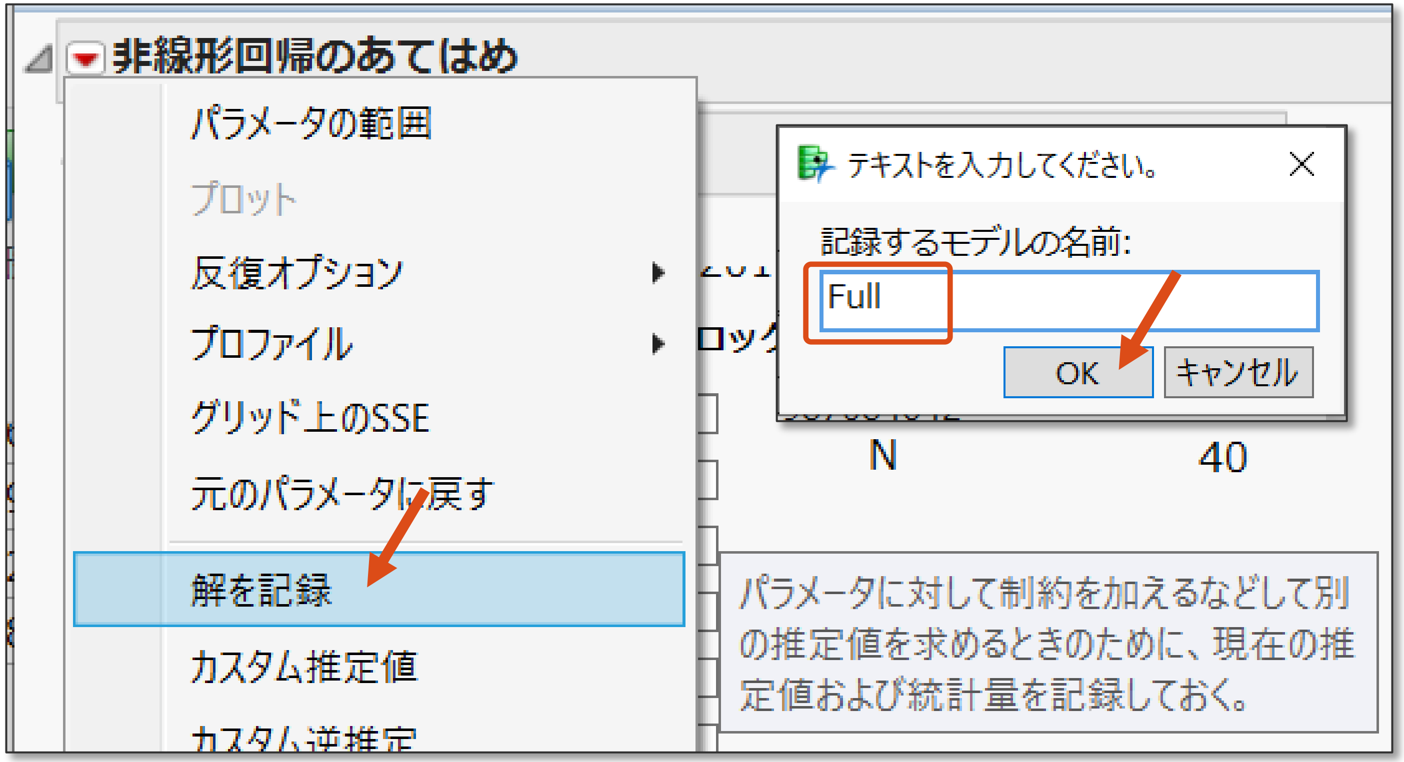
JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

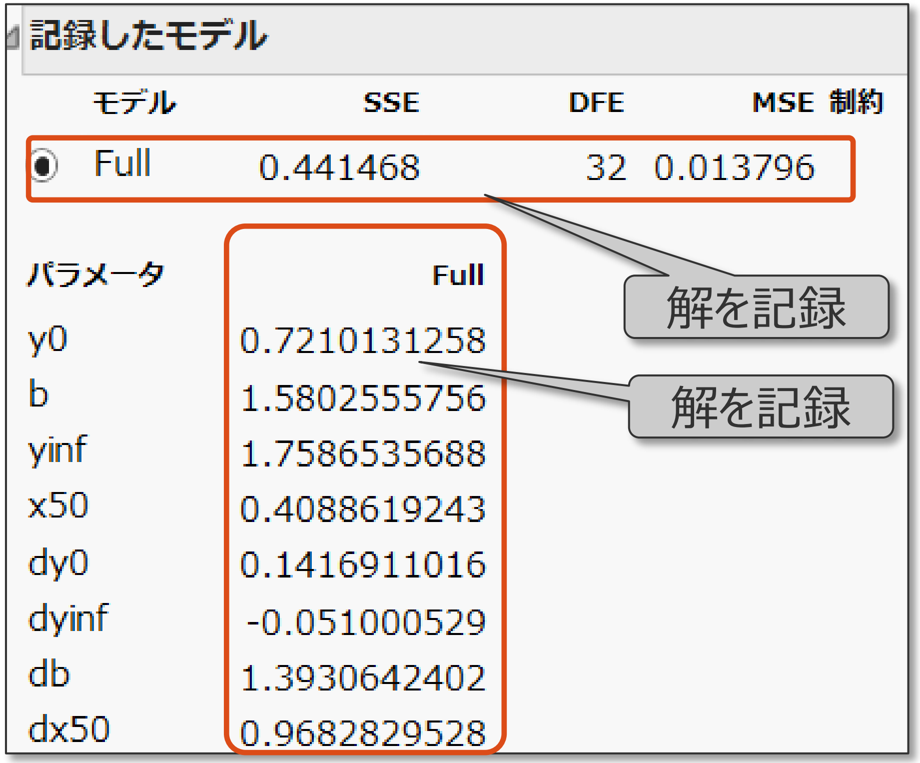
●パラメータの比較

Excelで行ったパラメータの比較（表示 2.2.7）をJMPで実施

現在、dy0，dyinf，db の推定値をそれぞれ計算した状態 → Excelで解析した「(1) Full」の状態

▼オプションメニュー＞［解を記録］＞［記録するモデルの名前］＞「Full」に設定



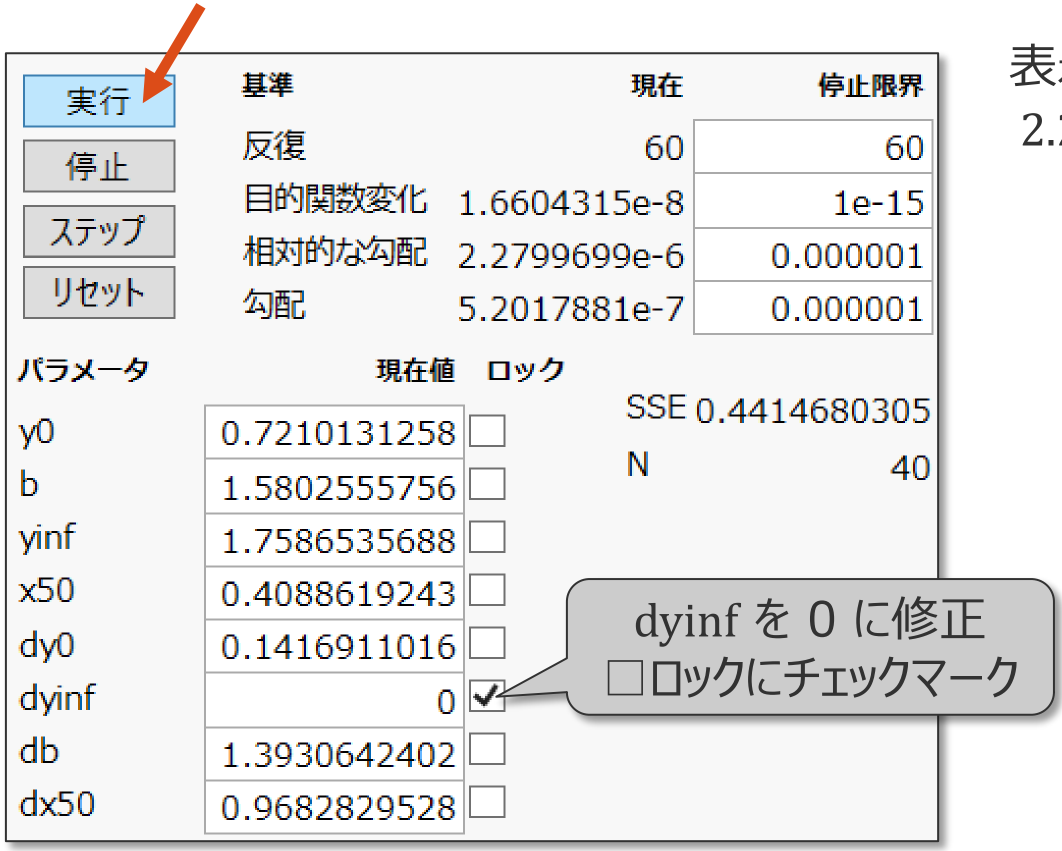


JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

●パラメータの比較

設定パネルで、パラメータ dyinf を 0 に固定して［実行］、他のパラメータを推定

▼オプションメニュー>［解を記録］>［記録するモデルの名前］>「dyin=0」に設定



基準	現在	停止限界
反復	60	60
目的関数変化	1.6604315e-8	1e-15
相対的な勾配	2.2799699e-6	0.000001
勾配	5.2017881e-7	0.000001

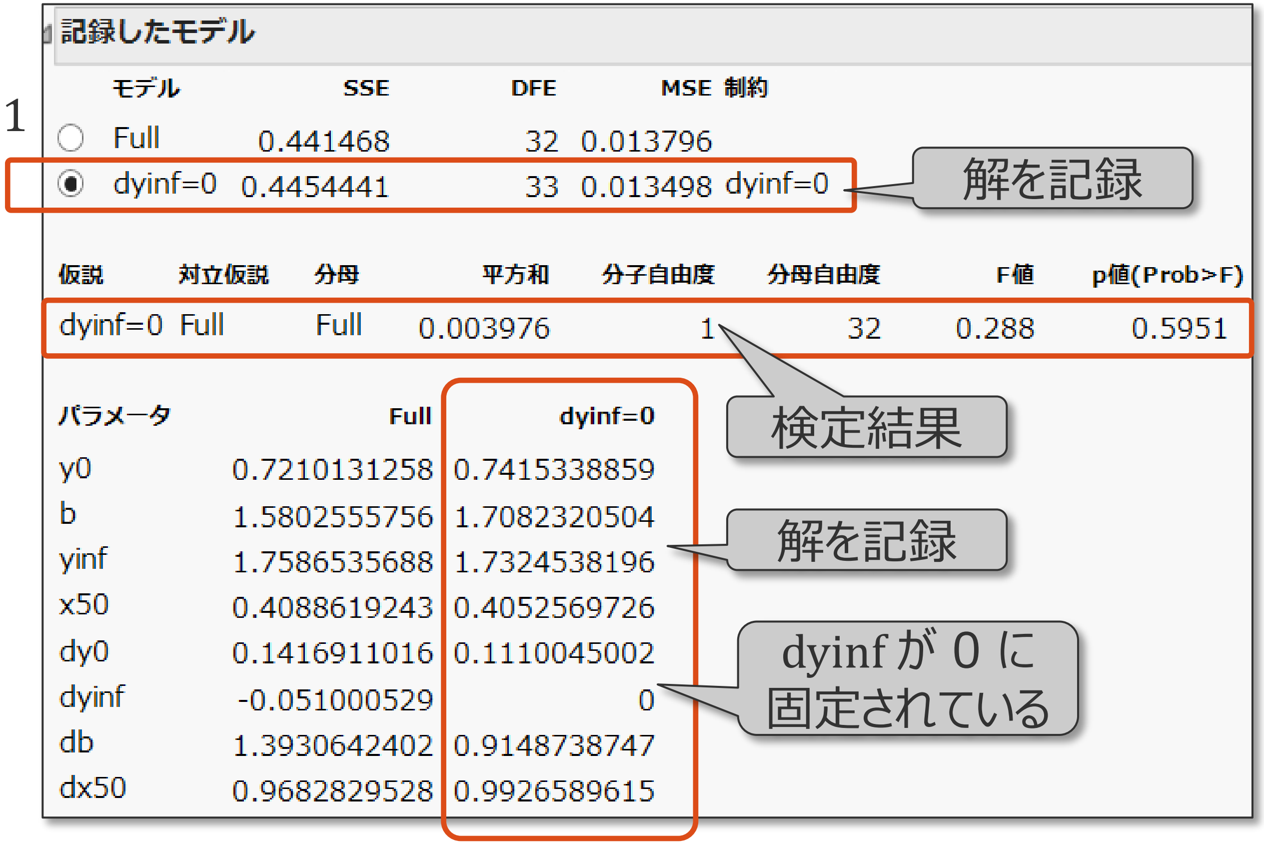
パラメータ	現在値	ロック
y0	0.7210131258	☐
b	1.5802555756	☐
yinf	1.7586535688	☐
x50	0.4088619243	☐
dy0	0.1416911016	☐
dyinf	0	☑
db	1.3930642402	☐
dx50	0.9682829528	☐

SSE 0.4414680305

N 40

表示

2.2.11



記録したモデル

モデル	SSE	DFE	MSE	制約
○ Full	0.441468	32	0.013796	
◉ dyinf=0	0.4454441	33	0.013498	dyinf=0

仮説	対立仮説	分母	平方和	分子自由度	分母自由度	F値	p値(Prob>F)
dyinf=0	Full	Full	0.003976	1	32	0.288	0.5951

パラメータ	Full	dyinf=0
y0	0.7210131258	0.7415338859
b	1.5802555756	1.7082320504
yinf	1.7586535688	1.7324538196
x50	0.4088619243	0.4052569726
dy0	0.1416911016	0.1110045002
dyinf	-0.051000529	0
db	1.3930642402	0.9148738747
dx50	0.9682829528	0.9926589615

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.88

●パラメータの比較

表示 2.2.11

dy0 を 0 に固定して、
他のパラメータを推定

［解を記録］　「dy0=0」に設定

実行 / 停止 / ステップ / リセット	基準	現在	停止限界
	反復	6	60
	目的関数変化	1.629897e-11	1e-15
	相対的な勾配	2.3757271e-9	0.000001
	勾配	4.718796e-10	0.000001

パラメータ	現在値	ロック
y0	0.7415338859	☐
b	1.7082320504	☐
yinf	1.7324538196	☐
x50	0.4052569726	☐
dy0	0	☑
dyinf	0	☑
db	0.9148738747	☐
dx50	0.9926589615	☐

SSE 0.4454440704
N 40

dy0 を 0 に修正
☐ロックにチェックマーク

記録したモデル

	モデル	SSE	DFE	MSE	制約
○	Full	0.441468	32	0.013796	
○	dyinf=0	0.4454441	33	0.013498	dyinf=0
●	dy0=0	0.455491	34	0.013397	dy0=0,dyinf=0

仮説	対立仮説	分母	平方和	分子自由度	分母自由度	F値	p値(Prob>F)
dyinf=0	Full	Full	0.003976	1	32	0.288	0.5951
dy0=0	Full	Full	0.014023	2	32	0.508	0.6063
dy0=0	dyinf=0	Full	0.0100469	1	32	0.728	0.3998

パラメータ	Full	dyinf=0	dy0=0
y0	0.7210131258	0.7415338859	0.8205701889
b	1.5802555756	1.7082320504	1.952477935
…nf	1.7586535688	1.7324538196	1.7339618844
…0	0.4088619243	0.4052569726	0.4669275894
…0	0.1416911016	0.1110045002	0
dyinf	-0.051000529	0	0
db	1.3930642402	0.9148738747	0.3728154516
dx50	0.9682829528	0.9926589615	0.8708927878

解を記録

検定結果

解を記録

dyinf、dy0 が
0 になっている

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

●パラメータの比較

db を 0 に固定して、
他のパラメータを推定
［解を記録］　「db=0」に設定

実行
停止
ステップ
リセット

基準	現在	停止限界
反復	4	60
目的関数変化	8.776221e-10	1e-15
相対的な勾配	9.6241741e-8	0.000001
勾配	2.2344264e-8	0.000001

パラメータ	現在値	ロック
y0	0.8205701889	☐
b	1.952477935	☐
yinf	1.7339618844	☐
x50	0.4669275894	☐
dy0	0	☑
dyinf	0	☑
db	0	☑
dx50	0.8708927878	☐

SSE 0.4554909826
N 40

dyb を 0 に修正
☐ロックにチェックマーク

表示 2.2.11

上段

記録したモデル

	モデル	SSE	DFE	MSE	制約
○	Full	0.441468	32	0.013796	
○	dyinf=0	0.4454441	33	0.013498	dyinf=0
○	dy0=0	0.455491	34	0.013397	dy0=0,dyinf=[illegible]
●	db=0	0.4603827	35	0.013154	dy0=0,dyinf=0,db=0

解を記録

中段

仮説	対立仮説	分母	平方和	分子自由度	分母自由度	F値	p値(Prob>F)
dyinf=0	Full	Full	0.003976	1	32	0.288	0.5951
dy0=0	Full	Full	0.014023	2	32	[illegible]	[illegible]
dy0=0	dyinf=0	Full	0.0100469	1	32	[illegible]	0.3998
db=0	Full	Full	0.0189147	3	32	0.457	0.7142
db=0	dyinf=0	Full	0.0149386	2	32	0.541	0.5872
db=0	dy0=0	Full	0.0048917	1	32	0.355	0.5557

検定結果

下段

パラメータ	Full	[illegible]	dy0=0	db=0
y0	0.7210131258	[illegible]	[illegible]	0.8084262676
b	1.5802555756	[illegible]	[illegible]	2.0054699694
yinf	1.7586535688	[illegible]	[illegible]	1.7393006514
x50	0.4088619243	[illegible]	[illegible]	[illegible]
dy0	0.1416911016	0.1110045002	0	0
dyinf	-0.051000529	[illegible]	0	0
db	1.3930642402	[illegible]	[illegible]	0
dx50	0.9682829528	0.9926589615	0.8708927878	0.8506318103

dyinf
dy0
db
が 0

解を記録

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.88

●パラメータの比較

表示 2.2.11

パラメータ	(1) Full	(2) dyinf=0	(3) dy0=0	(4) db=0
y0	0.7210131258	0.7415338859	0.8205701889	0.8084262676
b	1.5802555756	1.7082320504	1.952477935	2.0054699694
yinf	1.7586535688	1.7324538196	1.7339618844	1.7393006514
x50	0.4088619243	0.4052569726	0.4669275894	0.4624291341
dy0	0.1416911016	0.1110045002	0	0
dyinf	-0.051000529	0	0	0
db	1.3930642402	0.9148738747	0.3728154516	0
dx50	0.9682829528	0.9926589615	0.8708927878	0.8506318103

下段

薬剤 A_1 のパラメータ

薬剤 A_2 のパラメータ

0.721 + 0.141 = 0.862
1.759 – 0.051 = 1.708
1.580 + 1.393 = 2.973
0.409 + 0.968 = 1.377

薬剤 A_1 のパラメータ

表示 2.2.7（一部、改変）

(1) Full

y0	0.721	0.863
yinf	1.759	1.708
b	1.581	2.973
x50	0.409	1.377

(2) yinf(1)= yinf(2)

y0	0.742	0.853
yinf	1.732	1.732
b	1.708	2.623
x50	0.405	1.398

(3) y0(1) =y0(2)

y0	0.821	0.821
yinf	1.734	1.734
b	1.953	2.325
x50	0.467	1.338

(4) b(1) = b(2)

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

●パラメータの比較

表示 2.2.11

記録したモデル

	モデル	SSE	DFE	MSE	制約
(1)	Full	0.441468	32	0.013796	
(2)	dyinf=0	0.4454441	33	0.013498	dyinf=0
(3)	dy0=0	0.455491	34	0.013397	dy0=0,dyinf=0
(4)	db=0	0.4603827	35	0.013154	dy0=0,dyinf=0,db=0

上段

残差平方和

残差自由度

残差平均平方

パラメータの制約条件

パラメータの制約条件

表示 2.2.7

	(1) Full		(2) yinf(1)= yinf(2)		(3) y0(1) =y0(2)		(4) b(1) = b(2)	
y0	0.721	0.863	0.742	0.853	0.821	0.821	0.808	0.808
yinf	1.759	1.708	1.732	1.732	1.734	1.734	1.739	1.739
b	1.581	2.973	1.708	2.623	1.953	2.325	2.006	2.006
x50	0.409	1.377	0.405	1.398	0.467	1.338	0.462	1.313
S	0.4415		0.4455		0.4555		0.4604	
v	32		33		34		35	
Ve	0.0138		0.0135		0.0134		0.0132	

パラメータの制約条件

残差平方和

残差自由度
残差平均平方

SSE ：残差平方和
DEF：残差自由度
MSE：残差平均平方
（平方和／自由度）

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.88

表示 2.2.11

	仮説	対立仮説	分母	平方和	分子自由度	分母自由度	F値	p値(Prob>F)
(2)-(1)	dyinf=0	Full	Full	0.003976	1	32	0.288	0.5951
(3)-(1)	dy0=0	Full	Full	0.014023	2	32	0.508	0.6063
	dy0=0	dyinf=0	Full	0.0100469	1	32	0.728	0.3998
(4)-(1)	db=0	Full	Full	0.0189147	3	32	0.457	0.7142
	db=0	dyinf=0	Full	0.0149386	2	32	0.541	0.5872
	db=0	dy0=0	Full	0.0048917	1	32	0.355	0.5557

中段

表示 2.2.7

	(1) Full		検定(2)-(1)		検定(3)-(1)		検定(4)-(1)	
y0	0.721	0.863	0.742	0.853	0.821	0.821	0.808	0.808
yinf	1.759	1.708	1.732	1.732	1.734	1.734	1.739	1.739
b	1.581	2.973	1.708	2.623	1.953	2.325	2.006	2.006
x50	0.409	1.377	0.405	1.398	0.467	1.338	0.462	1.313
S	0.4415		0.4455		0.4555		0.4604	
ΔS			0.0040		0.0140		0.0189	
ν	32		1		2		3	
Ve / V	0.0138		0.0040		0.0070		0.0063	
F			0.2880		0.5079		0.4567	
p			0.5952		0.6065		0.7144	

この場合の検定統計量

検定(2)-(1)・・・(1)→(2)の変化量

検定(3)-(1)・・・(1)→(3)の変化量

検定(4)-(1)・・・(1)→(4)の変化量

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.88

表示 2.2.11

	仮説	対立仮説	分母	平方和	分子自由度	分母自由度	F値	p値(Prob>F)
(2)-(1)	dyinf=0	Full	Full	0.003976	1	32	0.288	0.5951
	dy0=0	Full	Full	0.014023	2	32	0.508	0.6063
(3)-(2)	dy0=0	dyinf=0	Full	0.0100469	1	32	0.728	0.3998
中段	db=0	Full	Full	0.0189147	3	32	0.457	0.7142
	db=0	dyinf=0	Full	0.0149386	2	32	0.541	0.5872
(4)-(3)	db=0	dy0=0	Full	0.0048917	1	32	0.355	0.5557

自由度が
１の行

表示 2.2.7

	(1) Full		検定(2)-(1)		検定(3)-(2)		検定(4)-(3)	
y0	0.721	0.863	0.742	0.853	0.821	0.821	0.808	0.808
yinf	1.759	1.708	1.732	1.732	1.734	1.734	1.739	1.739
b	1.581	2.973	1.708	2.623	1.953	2.325	2.006	2.006
x50	0.409	1.377	0.405	1.398	0.467	1.338	0.462	1.313
S	0.4415		0.4455		0.4555		0.4604	
ΔS			0.0040		0.0100		0.0049	
ν	32		1		1		1	
V / Ve	0.0138		0.0040		0.0100		0.0049	
F			0.2880		0.7279		0.3543	
p			0.5952		0.3999		0.5559	

この場合の検定統計量

(2)-(1)・・・(1)→(2)の変化量

(3)-(2)・・・(2)→(3)の変化量

(4)-(3)・・・(3)→(4)の変化量

２薬剤でパラメータが有意に異なるか否か、等しいと見なせるか否か、この結果から判断

JMP［非線形回帰］によるモデルの確認

p.88

上段

記録したモデル

	モデル	SSE	DFE	MSE	制約
○	Full	0.441468	32	0.013796	
○	dyinf=0	0.4454441	33	0.013498	dyinf=0
○	dy0=0	0.455491	34	0.013397	dy0=0,dyinf=0
●	db=0	0.4603827	35	0.013154	dy0=0,dyinf=0,db=0

モデルの名称だけでは制約の内容はわからない

中段

仮説	対立仮説	分母	平方和	分子自由度	分母自由度	F値	p値(Prob>F)
dyinf=0	Full	Full	0.003976	1	32	0.288	0.5951
dy0=0	Full	Full	0.014023	2	32	0.508	0.6063
dy0=0	dyinf=0	Full	0.0100469	1	32	0.728	0.3998
db=0	Full	Full	0.0189147	3	32	0.457	0.7142
db=0	dyinf=0	Full	0.0149386	2	32	0.541	0.5872
db=0	dy0=0	Full	0.0048917	1	32	0.355	0.5557

p.88

（6）Excel ソルバーによる効力比の推定

効力比モデルのあてはめによる効力比の推定

Excel ソルバーによる効力比の推定

p.88

●効力比モデル

薬剤 A_1

$$\hat{y} = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x}\right)^b} \qquad (2.2.9)$$

薬剤 A_2

$$\hat{y} = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{cx}\right)^b} \qquad (2.2.10)$$

上記の 2 つの式に代わるモデル式
yhat にこの 1 つの式を入力する

$$\hat{y} = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x_1 + cx_2}\right)^b} \qquad (2.2.11)$$

(1) モデル式(計算式)の選択
(2) パラメータ初期値の設定
(3) 予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
(4) 残差 e (観測値－予測値)の設定
(5) 残差の 2 乗和 S の設定
(6) S を最小にするパラメータを推定

表示 2.2.14 Excelソルバーによる計算表(一部)

薬剤	x1	x2	y				yhat
A1	0.100		0.81	0.80	0.93	0.70	0.8497
	0.250		0.93	1.17	1.03	1.19	1.0184
	0.625		1.33	1.52	1.45	1.12	1.4104
	1.563		1.61	1.82	1.75	1.70	1.6648
	3.906		1.73	1.57	1.66	1.80	1.7266
A2		0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.8293
		0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.9258
		1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.2509
		3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.6002
		7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.7140

2列に分割

空白(= 0)

Excel ソルバーによる効力比の推定

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値－予測値）の設定
（5）残差の 2 乗和 S の設定
（6） S を最小にするパラメータを推定

●効力比モデルとパラメータの初期値

効力比モデル

$$\hat{y} = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x_1 + cx_2}\right)^b} \qquad (2.2.11)$$

パラメータの初期値

$y_0 = 0.8$

$y_\infty = 1.8$

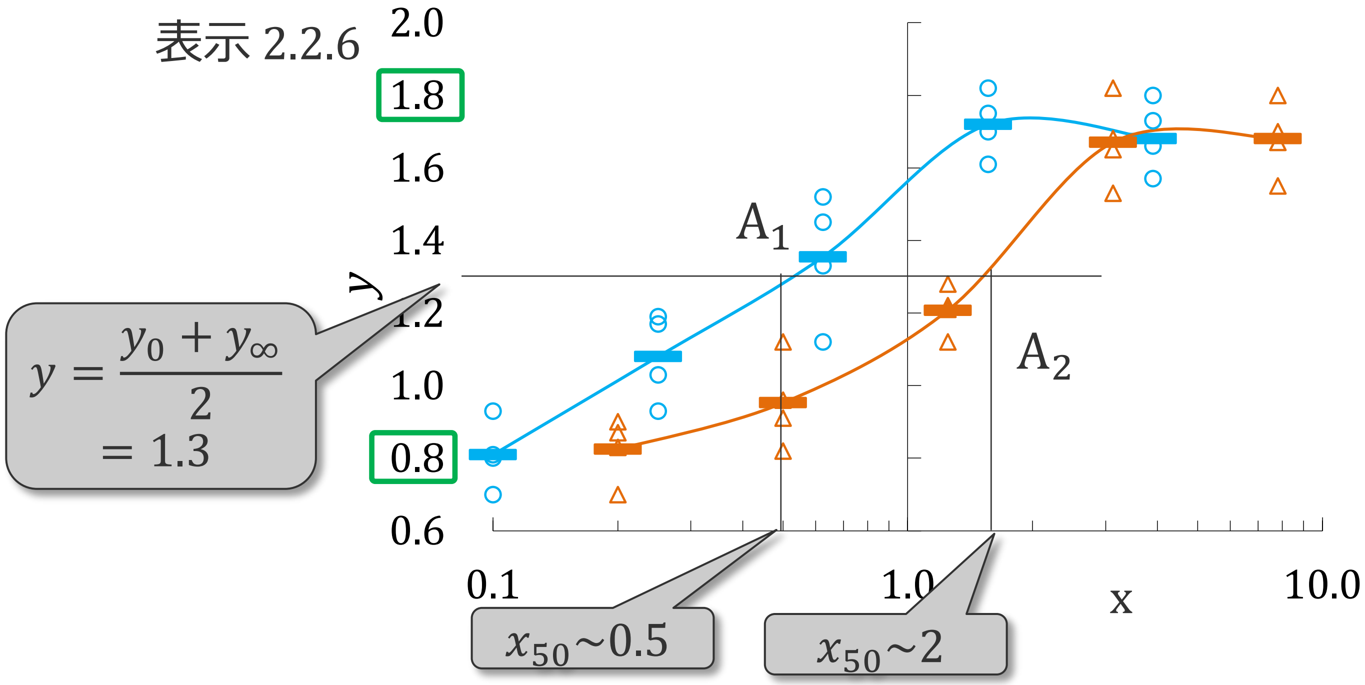
$b = 1$

$x_{50} = x_{50(1)} = 0.5$

$c \sim x_{50(1)}/x_{50(2)} = 0.5/2 = 0.25$

（実験前、c=0.5 と予測していた）

表示 2.2.6



Excel ソルバーによる効力比の推定

●ソルバーによる解析

表示 2.2.12

薬剤	x1	x2	y				yhat
A1	0.100		0.81	0.80	0.93	0.70	0.8497
	0.250		0.93	1.17	1.03	1.19	1.0184
	0.625		1.33	1.52	1.45	1.12	1.4104
	1.563		1.61	1.82	1.75	1.70	1.6648
	3.906		1.73	1.57	1.66	1.80	1.7266
A2		0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.8293
		0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.9258
		1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.2509
		3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.6002
		7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.7140
						c	0.3522
						y0	0.8084
						yinf	1.7393
						b	2.0056
						x50	0.4624
						S	0.4604

$x1_i$　$x2_i$　y_{ij}

空白のままでも構わない（= 0）

初期値 $c = 0.25, y_0 = 0.8,\ y_\infty = 1.8,\ x_{50} = 0.5,\ b = 1$

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値－予測値）の設定
（5）残差の２乗和 S の設定
（6） S を最小にするパラメータを推定

$$\hat{y}_i = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\dfrac{x_{50}}{x1_i + cx2_i}\right)^b} \quad (2.2.11)$$

水準（２薬剤分）：$i = 1 \sim 10$
繰り返し　　　　：$j = 1,\ 2,\ 3,\ 4$

Excel ソルバーによる効力比の推定

p.88

●ソルバーによる解析

表示 2.2.12

薬剤	x1	x2	y				yhat
A1	0.100		0.81	0.80	0.93	0.70	0.8497
	0.250		0.93	1.17	1.03	1.19	1.0184
	0.625		1.33	1.52	1.45	1.12	1.4104
	1.563		1.61	1.82	1.75	1.70	1.6648
	3.906		1.73	1.57	1.66	1.80	1.7266
A2		0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.8293
		0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.9258
		1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.2509
		3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.6002
		7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.7140
						c	0.3522
						y0	0.8084
						yinf	1.7393
						b	2.0056
						x50	0.4624
						S	0.4604

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値－予測値）の設定
（5）残差の２乗和 S の設定
（6） S を最小にするパラメータを推定

$$\hat{y}_i = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x1_i + cx2_i}\right)^b}$$

水準（２薬剤分）　: i= 1 ～ 10
繰り返し　　　　　: j= 1, 2, 3, 4

{=SUMSQ(AP6:AS15 − AT6:AT15)}
配列数式、表示 2.2.7 参照

$$S = \sum_{i=1}^{10}\sum_{j=1}^{4}\left(y_{ij} - \hat{y}_{i\cdot}\right)^2$$

薬剤ごとの残差平方和
２薬剤の合計を S のセルで計算

Excel ソルバーによる効力比の推定

p.88

●ソルバーによる解析

表示 2.2.12

薬剤	x1	x2	y				yhat
A1	0.100		0.81	0.80	0.93	0.70	0.8497
	0.250		0.93	1.17	1.03	1.19	1.0184
	0.625		1.33	1.52	1.45	1.12	1.4104
	1.563		1.61	1.82	1.75	1.70	1.6648
	3.906		1.73	1.57	1.66	1.80	1.7266
A2		0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.8293
		0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.9258
		1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.2509
		3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.6002
		7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.7140

c	0.3522
y0	0.8084
yinf	1.7393
b	2.0056
x50	0.4624
S	0.4604

効力比

ソルバーのダイアログ

[目的のセルの設定]：オレンジの S のセル

[目標値]：最小値

[変数セルの変更]：イエローの 8 個のセル

（1）モデル式（計算式）の選択

（2）パラメータ初期値の設定

（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力

（4）残差 e（観測値－予測値）の設定

（5）残差の 2 乗和 S の設定

（6） S を最小にするパラメータを推定

$$\hat{y}_i = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x1_i + cx2_i}\right)^b} \quad (2.2.11)$$

水準（2 薬剤分）：i= 1 ～ 10

繰り返し：j= 1, 2, 3, 4

$$S = \sum_{i=1}^{10}\sum_{j=1}^{4}\left(y_{ij} - \hat{y}_{i\cdot}\right)^2$$

薬剤ごとの残差平方和

2 薬剤の合計を S のセルで計算

p.89

（7）JMP［非線形回帰］による効力比の推定

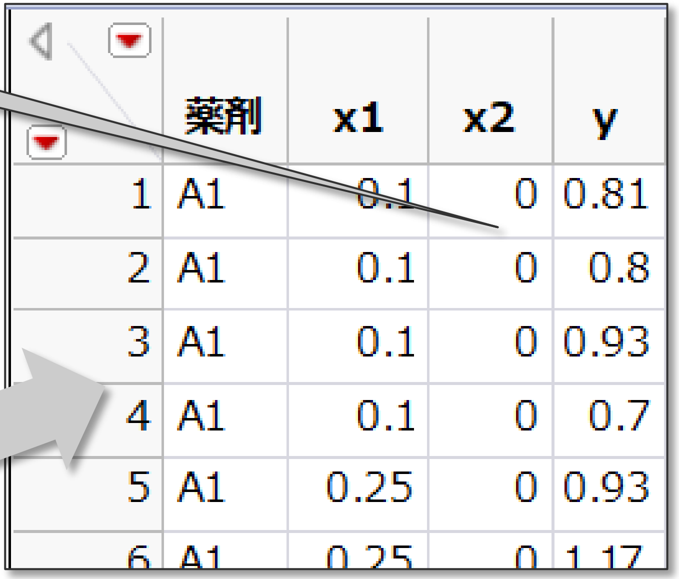
効力比モデルのあてはめによる効力比の推定

JMP［非線形回帰］による効力比の推定

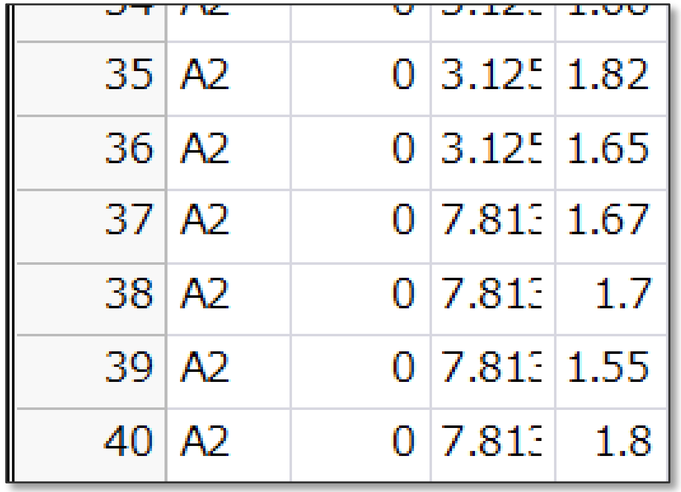
●データテーブルの作成

新規に JMP のデータテーブルを作成し、表示2.2.14を入力
または Excel からコピー
「22-効力比.jmp」で、必要な列を選択して利用することも可

空白ではなく 0



	薬剤	x1	x2	y
1	A1	0.1	0	0.81
2	A1	0.1	0	0.8
3	A1	0.1	0	0.93
4	A1	0.1	0	0.7
5	A1	0.25	0	0.93
6	A1	0.25	0	1.17



	薬剤	x1	x2	y
35	A2	0	3.125	1.82
36	A2	0	3.125	1.65
37	A2	0	7.813	1.67
38	A2	0	7.813	1.7
39	A2	0	7.813	1.55
40	A2	0	7.813	1.8

表示 2.2.14 Excelソルバーによる計算表（一部）

薬剤	x1	x2	y				y hat
A1	0.100		0.81	0.80	0.93	0.70	0.8497
	0.250		0.93	1.17	1.03	1.19	1.0184
	0.625		1.33	1.52	1.45	1.12	1.4104
	1.563		1.61	1.82	1.75	1.70	1.6648
	3.906		1.73	1.57	1.66	1.80	1.7266
A2		0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.8293
		0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.9258
		1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.2509
		3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.6002
		7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.7140

JMP［非線形回帰］による効力比の推定

p.89

- ［非線形回帰］の実行

  パラメータと初期値

  $y_0 = 0.8$

  $y_\infty = 1.8$

  $b = 1$

  $x_{50} = x_{50(1)} = 0.5$

  $c \sim x_{50(1)}/x_{50(2)} = 0.5/2 = 0.25$

（1）モデル式（計算式）の選択
（2）パラメータ初期値の設定
（3）予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力
（4）残差 e（観測値 − 予測値）の設定
（5）残差の 2 乗和 S の設定
（6） S を最小にするパラメータを推定

	薬剤	x1	x2	y	yhat
1	A1	0.1	0	0.81	0.84968
2	A1	0.1	0	0.8	0.84968
3	A1	0.1	0	0.93	0.84968
4	A1	0.1	0	0.7	0.84968
5	A1	0.25	0	0.93	1.01841
6	A1	0.25	0	1.17	1.01841

$$\mathrm{y0} + \frac{\mathrm{yinf} - \mathrm{y0}}{1 + \left(\dfrac{\mathrm{x50}}{x1 + \mathrm{c} * x2}\right)^{\mathrm{b}}}$$

JMP［非線形回帰］による効力比の推定

p.90

●解析結果

効力比 c とその95% 信頼区間は 0.352［0.262, 0.473］、近似標準誤差は 0.050

95%信頼区間に 1.0 が含まれないので、２薬剤の効果には有意差がある

実験前の予想値 0.5 はこの区間に含まれないので、予想より２薬剤の効果の差は大きい

表示 2.2.13 JMP［非線形回帰］の結果（2）

解

SSE	DFE	MSE	RMSE
0.4603826886	35	0.0131538	0.11469

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
y0	0.8084264687	0.05905147	0.61588182	0.91602014
yinf	1.7393002479	0.05006097	1.65813216	1.86230431
b	2.0054739334	0.48947874	1.18090585	3.40803228
x50	0.4624289365	0.06477592	0.32996865	0.62171129
c	0.3521765418	0.05075642	0.26178991	0.4729993

解法: 解析 Gauss-Newton

95% 信頼区間に
１が含まれない

JMP［非線形回帰］による効力比の推定

p.90

●効力比モデルの一般式

一般式

薬剤 A_1

$$y_1 = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x_1}\right)^b} \quad (2.2.9)$$

$$y_1 = f(x_1) \quad (2.2.4)$$

薬剤 A_2

$$y_2 = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{cx_2}\right)^b} \quad (2.2.10)$$

$$y_2 = f(cx_2) \quad (2.2.6)$$

上の式を合わせた効力比モデル

$$y = y_0 + \frac{y_\infty - y_0}{1 + \left(\frac{x_{50}}{x_1 + cx_2}\right)^b} \quad (2.2.11)$$

$$y = f(x_1 + cx_2) \quad (2.2.12)$$

→ §2.3「併用効果（相乗・拮抗効果)」

演習2.2.1

p.133

●効力比 c の近似標準誤差と信頼限界

表示 2.2.12
Excelソルバーによる計算表

x1	x2	y				yhat
0.100		0.81	0.80	0.93	0.70	0.85
0.250		0.93	1.17	1.03	1.19	1.02
0.625		1.33	1.52	1.45	1.12	1.41
1.563		1.61	1.82	1.75	1.70	1.66
3.906		1.73	1.57	1.66	1.80	1.73
	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.83
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.93
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.25
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.60
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.71
					δ	
					c	0.352
					y0	0.808
					yinf	1.739
					b	2.006
					x50	0.462
					S	0.460

c の推定値を中心に、c を δ だけ変化
パラメータを変化させて
最小になる S を算出

S_e 残差平方和

演習内容

JMP で効力比 c の近似標準誤差と信頼限界が推定された・・・推定方法を Excel で確認

表示2.2.12 の右側に yhat 列を追加

c の推定値を中心に δ だけ変化させ、ソルバーで最小になる S（残差平方和）を算出

c とS の関係から推定方法を確認（§1.2 参照）

要点

信頼限界の推定方法

S が $S_e + FV_e$ になるパラメータ が信頼限界
（プロファイル尤度法　§1.2 ）

近似標準誤差の推定方法

推定値の近傍に 2 次式をあてはめて推定

演習2.2.1

p.133

●効力比 c の近似標準誤差と信頼限界

表示 2.2.12
Excelソルバーによる計算表

x1	x2	y				yhat
0.100		0.81	0.80	0.93	0.70	0.85
0.250		0.93	1.17	1.03	1.19	1.02
0.625		1.33	1.52	1.45	1.12	1.41
1.563		1.61	1.82	1.75	1.70	1.66
3.906		1.73	1.57	1.66	1.80	1.73
	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.83
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.93
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.25
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.60
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.71

δ	
c	0.352
y0	0.808
yinf	1.739
b	2.006
x50	0.462
S	0.460

c の推定値を中心に、c を δ だけ変化
パラメータを変化させて
最小になる S を算出

S_e 残差平方和

効力比モデルの解の概要

表示 2.2.7
効力比モデルを確認するための解析

(4) b(1) = b(2)

y0	0.808	0.808
yinf	1.739	1.739
b	2.006	2.006
x50	0.462	1.313
S	0.4604	
ν	35	
Ve	0.0132	

パラメータ共通

S_e 残差平方和

ν 残差自由度

V_e 平均平方

$$\nu = 40 - 5 = 35$$
$$V_e = 0.4604/35 = 0.0132$$
$$F(1{,}35; 0.05) = 4.121$$

演習2.2.1

p.133

●効力比 c の近似標準誤差と信頼限界

表示 2.2.12
Excelソルバーによる
計算表

x1	x2	y				yhat
0.100		0.81	0.80	0.93	0.70	0.85
0.250		0.93	1.17	1.03	1.19	1.02
0.625		1.33	1.52	1.45	1.12	1.41
1.563		1.61	1.82	1.75	1.70	[illegible]
3.906		1.73	1.57	1.66	1.80	1.73
	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	[illegible]
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	[illegible]
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	[illegible]
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.60
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.71
					δ	
					c	0.352
					y0	0.808
					yinf	1.739
					b	2.006
					x50	0.462
					S	0.460

表示 2.2.12 全体を
空いているスペースにコピー

７列コピー

演習2.2.1

p.133

●効力比 c の近似標準誤差と信頼限界

表示 2.7.1
Excelによる
効力比の
区間推定
（改変）

(1) 7 列コピー

x1	x2	y				yhat	yhat	yhat	yhat	yhat	yhat	yhat	yhat
0.100		0.81	0.80	0.93	0.70	0.85	0.88	0.87	0.86	0.85	0.85	0.84	0.84
0.250		0.93	1.17	1.03	1.19	1.02	1.14	1.09	1.05	1.02	1.00	0.98	0.97
0.625		1.33	1.52	1.45	1.12	1.41	1.52	1.48	1.44	1.41	1.38	1.35	1.33
1.563		1.61	1.82	1.75	1.70	1.66	1.68	1.68	1.67	1.66	1.66	1.64	1.63
3.906		1.73	1.57	1.66	1.80	1.73	1.71	1.72	1.73	1.73	1.73	1.72	1.72
	0.200	0.87	0.83	0.70	0.90	0.83	0.82	0.82	0.82	0.83	0.83	0.84	0.84
	0.500	0.82	1.12	0.91	0.96	0.93	0.89	0.90	0.91	0.93	0.94	0.96	0.97
	1.250	1.21	1.28	1.12	1.22	1.25	1.14	1.18	1.22	1.25	1.28	1.31	1.33
	3.125	1.53	1.68	1.82	1.65	1.60	1.52	1.56	1.58	1.60	1.61	1.63	1.63
	7.813	1.67	1.70	1.55	1.80	1.71	1.68	1.70	1.71	1.71	1.72	1.72	1.72
					δ		-0.15	-0.10	-0.05	0.00	0.05	0.10	0.15
					c	0.352	0.202	0.252	0.302	0.352	0.402	0.452	0.502
					y0	0.808	0.809	0.805	0.806	0.808	0.811	0.812	0.811
					yinf	1.739	1.721	1.731	1.736	1.739	1.741	1.742	1.742
					b	2.006	2.004	1.999	2.001	2.006	2.004	1.988	1.958
					x50	0.462	0.334	0.379	0.422	0.462	0.499	0.532	0.561
					S	0.460	0.648	0.529	0.475	0.460	0.471	0.499	0.539
					ΣS		3.622						

(2) c の変化量：0.05 間隔

(3) c = 0.352 + δ

(3) 効力比

(4) c を δ だけ加減したときに
最小となる S をソルバーで得る

グラフ化

(4) 各列の S の合計

演習2.2.1

p.133

●効力比 c の近似標準誤差と信頼限界

左右非対称の曲線

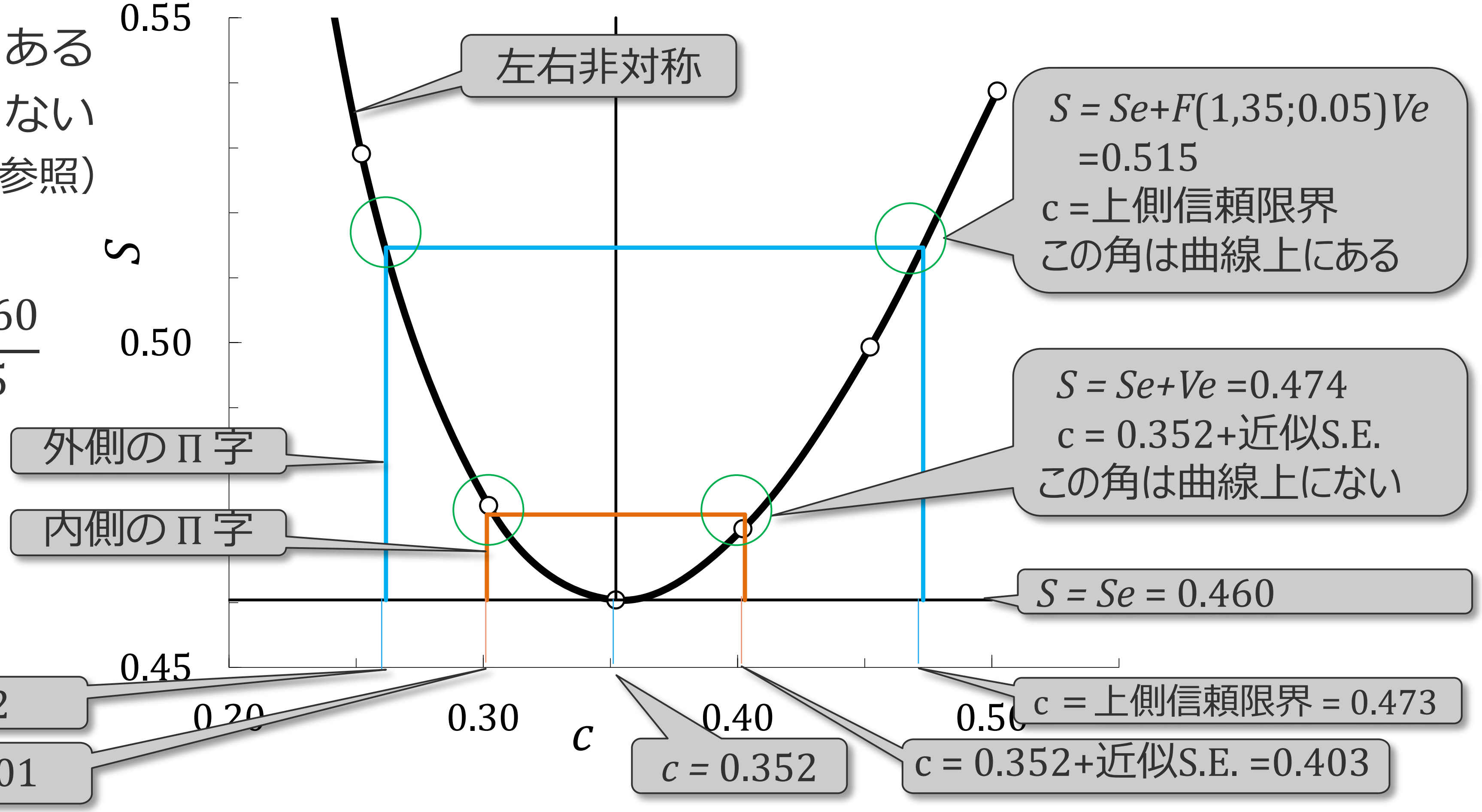
外の Π 字の角は曲線上にある

内の Π 字の角は曲線上にない

（§1.2 表示1.2.17, 表示1.2.18 参照）

$$S = S_e + F(1,35;0.05)V_e$$
$$= 0.460 + 4.121 \times \frac{0.460}{35}$$
$$= 0.515$$

$$S = S_e + V_e$$
$$= 0.460 + \frac{0.460}{35}$$
$$= 0.474$$



補足

p.90

●投与量の単位

効力比を求めるとき，投与量の単位をどう取るか

投与量 は、mg/体重kg とするのが普通

薬剤 A_1, A_2 で分子量に差のあるときには，モル（重量/分子量）を取ることも考えられる

1 つの分子に活性基が複数個ついているときには，
活性基の個数も考慮して重量/(分子量/活性基の個数) をとるべきかもしれない

単位を変えると効力比の値が変化する.

まとめ

p.90

- 効力比
  - 効力比は、薬理学の分野において薬剤間の比較に頻繁に用いられる
  - 効力比は、「同じ効果を得るための投与量の比（用量比）」と定義
  - 比較する薬剤の効果は、同じ関数で表わせることが必要条件
    - この条件は，「横軸に投与量の対数を取ったとき，曲線を水平に移動すると重なる」
    - これを確認することが必要
    - 次項で取り上げる相乗・拮抗効果の解析でも，この条件が必須

- パラメータに制約を加えて，モデルを探索する方法
  - 今後も度々用いられる
  - Excel シート上で実行することにより、マスターしておくことが必要
  - Emax モデル（ロジスティック曲線）以外のモデルにも拡張できる非常に拡張性の高い手法

● 作成	片瀬雅彦
● 監修	松本一彦、長谷文雄
● 作成時期	2020年5月25日
● 改訂	2021年2月12日、2022年6月6日 2023年2月16日