2 非線形最小 2 乗法（応用）

2.4 モデルの探索
（複数の曲線の同時あてはめ）

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・拮抗効果）、

    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）

●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

非線形最小２乗法の解析手順

（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

2.4 モデルの探索（複数の曲線の同時あてはめ）

p.106

テキストの
該当ページ

（1）問題提起
（2）投与群ごとのあてはめ
（3）y_0 を共通とするモデルのあてはめ
（4）$x = 0$ での傾きを共通とするモデル
（5）モデル選択の過程のまとめ
（6）JMP による解析
（7）個々の観測値へのあてはめと平均値へのあてはめ

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」
　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

p.106

●課題 2.4

前節まで内容：モデルのあてはめ（モデル式を仮定、観測値からモデルのパラメータを推定）

本節の内容　：モデルの探索的なあてはめ

(1) データのグラフ化、あるモデルのあてはめ
↓
(2) モデルを改良：固有技術的な意味を理解しやすいモデル

↓↑・・・・＜試行錯誤を繰り返す探索的な解析＞

(3) 改良前のモデルと比較：妥当性の検証
↓
(4) 最良なモデルの構築

１つの事例を通して、このような過程を説明

（1）問題提起

事例の内容

問題提起

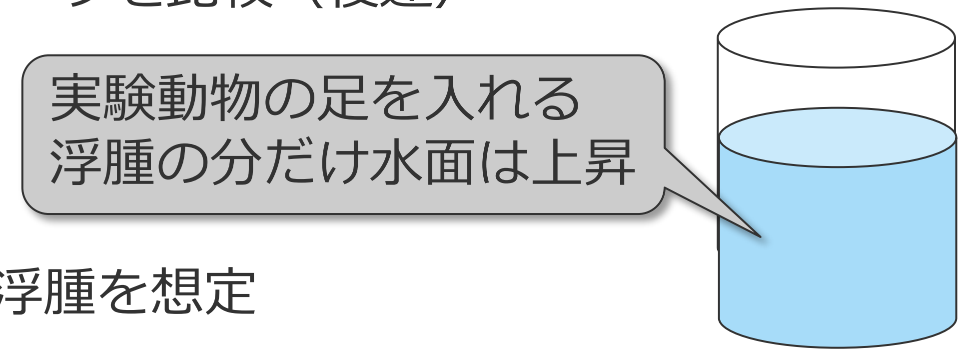
p.106

●事例

目的：浮腫を抑制する薬剤の効果を評価する
無投与、低用量、中用量、高用量で、
浮腫の大きさ（浮腫量）が時間とともにどのように変化するか調べる
この経時データにモデルをあてはめる

１個体から経時的に得た観測値は独立していない（第２部 §7.4「経時データの解析」）
経時データにモデルをはてはめ、そのパラメータを比較（後述）

浮腫
皮下組織に水がたまって生じた「むくみ」
ここでは、蚊などに刺された刺激で生じる浮腫を想定



（専用の測定機器を利用）

実験動物の足の浮腫を測定する方法
水が入った容器に実験動物の足を入れ、水面の変化から浮腫の大きさを測定

問題提起

●事例

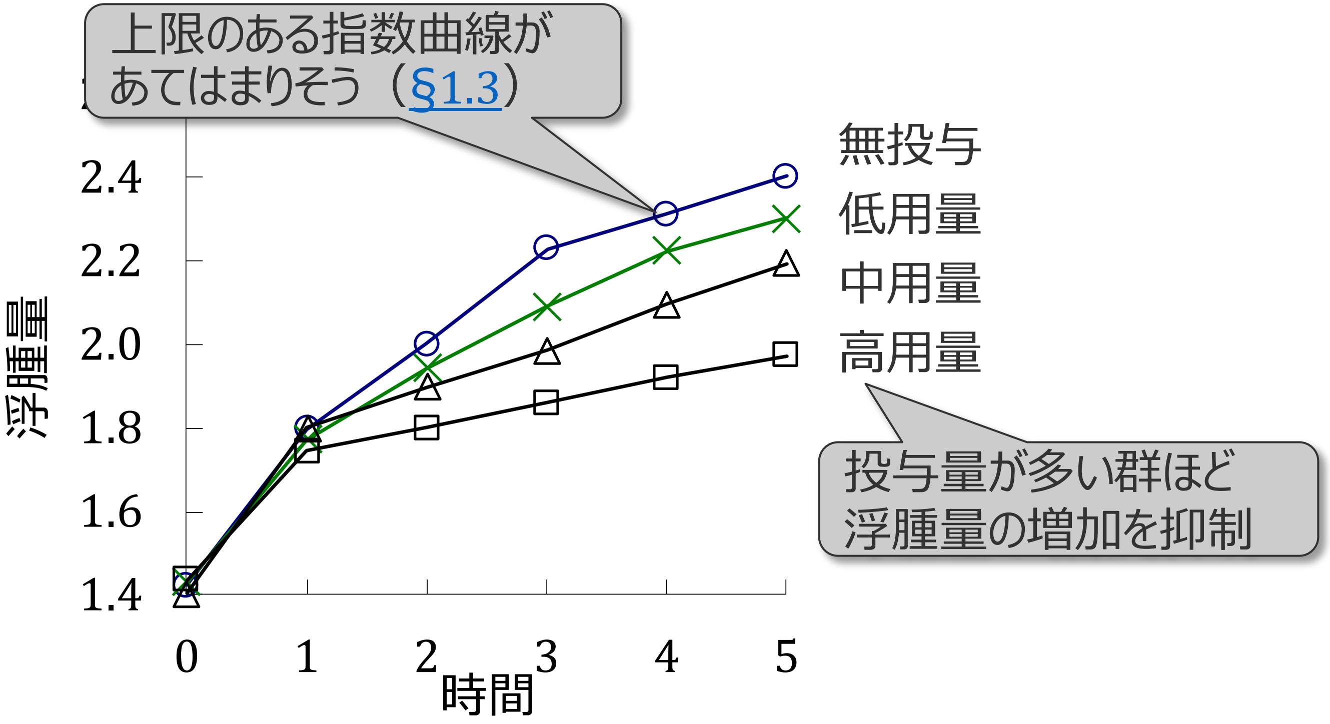
実験方法　　無投与、低用量、中用量、高用量を設定（４群）
投与群ごとに、７匹の実験動物を割り当て、足に刺激を与えた直後に薬剤を投与
投与前（0 時間）、投与後 1、2、3、4、5 時間の浮腫の大きさ（浮腫量）を測定

結果

７匹の平均値

表示 2.4.1 データとグラフ（平均値）

時間	無投与	低用量	中用量	高用量
0	1.424	1.431	1.403	1.436
1	1.797	1.771	1.799	1.744
2	2.001	1.943	1.897	1.799
3	2.229	2.091	1.986	1.860
4	2.313	2.224	2.096	1.920
5	2.403	2.301	2.193	1.974



p.107

（2）投与群ごとのあてはめ

投与群ごとに、
「上限のある指数曲線（§1.3）」をあてはめ

投与群ごとのあてはめ

●実習の準備

Excelファイル「改2非線形.xlsm」を読み込み

表示2.4.2 を表示
（名前ボックスから「表示2.4.2」（Fig24_02）を選択）

書き込みを行うため、
このシートをコピーするか、ファイル自体をコピー

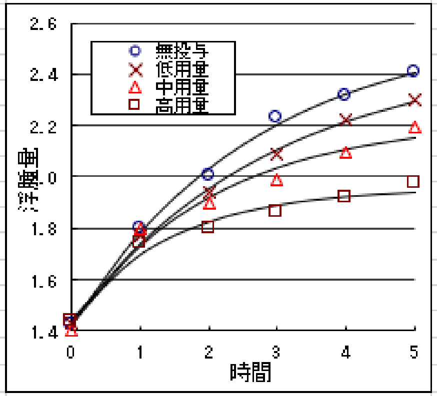
表示2.4.2 の上部を残し、54行以下を全て削除

書き換え：表示2.4.2 → 表示2.4.3 → 表示2.4.5 → 表示2.4.6

54 行以下を全て削除

表示 2.4.2

17	表示2.4.2　ソルバーによる解析表					
18						
19	観測値					
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量	
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436	
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744	
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799	
24	3	2.229	2.091	1.986	1.860	
25	4	2.313	2.224	2.096	1.920	
26	5	2.403	2.301	2.193	1.974	
27	予測値					
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量	
29	0	1.426	1.441	1.426	1.448	
30	1	1.783	1.742	1.731	1.699	
31	2	2.031	1.956	1.920	1.827	
32	3	2.202	2.109	2.036	1.892	
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925	
34	5	2.404	2.295	2.152	1.942	
35	残差					
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量	
37	0	-0.002	-0.010	-0.023	-0.012	
38	1	0.014	0.029	0.068	0.045	
39	2	-0.030	-0.013	-0.023	-0.028	
40	3	0.027	-0.018	-0.050	-0.032	
41	4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005	
42	5	-0.001	0.006	0.041	0.032	
43						
44						
45	y0	1.426	1.441	1.426	1.448	
46	yinf	2.590	2.488	2.224	1.960	
47	B	0.366	0.339	0.483	0.674	
48	S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050	
49	ΣS	0.0183				
50						
51						
52						
53						
54	y0	1.426	1.441	1.426	1.448	fullモデル.
55	yinf	2.590	2.488	2.224	1.960	
56	B	0.366	0.339	0.483	0.674	
57	S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050	
58	ΣS	0.0183				



投与群ごとのあてはめ

● 上限のある指数曲線のあてはめ

$$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-Bx) \qquad (B > 0)$$

（2.4.1）

$$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(Bx) \qquad (B < 0)$$

（1.3.9）　（§1.3）

複数の曲線をあてはめるときは,
観測値 y, 予測値 $\hat{y}$, 残差 e 、パラメータを,
縦に並べると処理し易い

yinf ・・・ y_∞
y0 ・・・ y_0

表示 2.4.2
ソルバーによる解析表

時間 x

観測値 y
(平均値)

予測値 $\hat{y}$

残差 e

パラメータ
y0、yinf、B

残差の２乗和 S

観測値

時間	無投与	低用量	中用量	高用量
0	1.424	1.431	1.403	1.436
1	1.797	1.771	1.799	1.744
2	2.001	1.943	1.897	1.799
3	2.229	2.091	1.986	1.860
4	2.313	2.224	2.096	1.920
5	2.403	2.301	2.193	1.974

予測値

時間	無投与	低用量	中用量	高用量
0	1.426	1.441	1.426	1.448
1	1.783	1.742	1.731	1.699
2	2.031	1.956	1.920	1.827
3	2.202	2.109	2.036	1.892
4	2.321	2.218	2.108	1.925
5	2.404	2.295	2.152	1.942

残差

時間	無投与	低用量	中用量	高用量
0	-0.002	-0.010	-0.023	-0.012
1	0.014	0.029	0.068	0.045
2	-0.030	0.013	-0.023	-0.028
3	0.027	-0.018	-0.050	-0.032
4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005
5	-0.001	0.006	0.041	0.032

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			

投与群ごとのあてはめ

● 上限のある指数曲線のあてはめ

表示 2.4.2 ソルバーによる解析表

	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	[illegible]	[illegible]	1.744
23	2	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.799
24	3	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.860
25	4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.920
26	5	2.403	2.301	2.193	1.974
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.426	1.441	1.426	1.448
30	1	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.699
31	2	[illegible]	[illegible]	[illegible]	1.827
32	3	2.202	2.109	2.036	1.892
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925
34	5	2.404	2.295	2.152	1.942

観測値 y
(平均値)

予測値 $\hat{y}$

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	0	-0.002	-0.010	-0.023	-0.012
38	1	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0.045
39	2	[illegible]	[illegible]	[illegible]	-0.028
40	3	0.027	-0.018	-0.050	-0.032
41	4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005
42	5	-0.001	0.006	0.041	0.032
43					
44					
45	y0	1.426	1.441	1.426	1.448
46	yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
47	B	0.366	0.339	0.483	0.674
48	S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
49	ΣS	0.0183			

残差 e

セル E37

$e = y - \hat{y}$

=E21 − E29

セル E29

$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-Bx)$

=E$46+(E$45-E$46)*
EXP(-E$47*$A29)

セル E48

$S = \sum e^2 = \sum (y - \hat{y})^2$

=SUMSQ(E37:E42)

投与群ごとのあてはめ

p.107

●full モデル

$$\hat{y} = y_{\infty} + (y_0 - y_{\infty})\exp(-Bx)$$

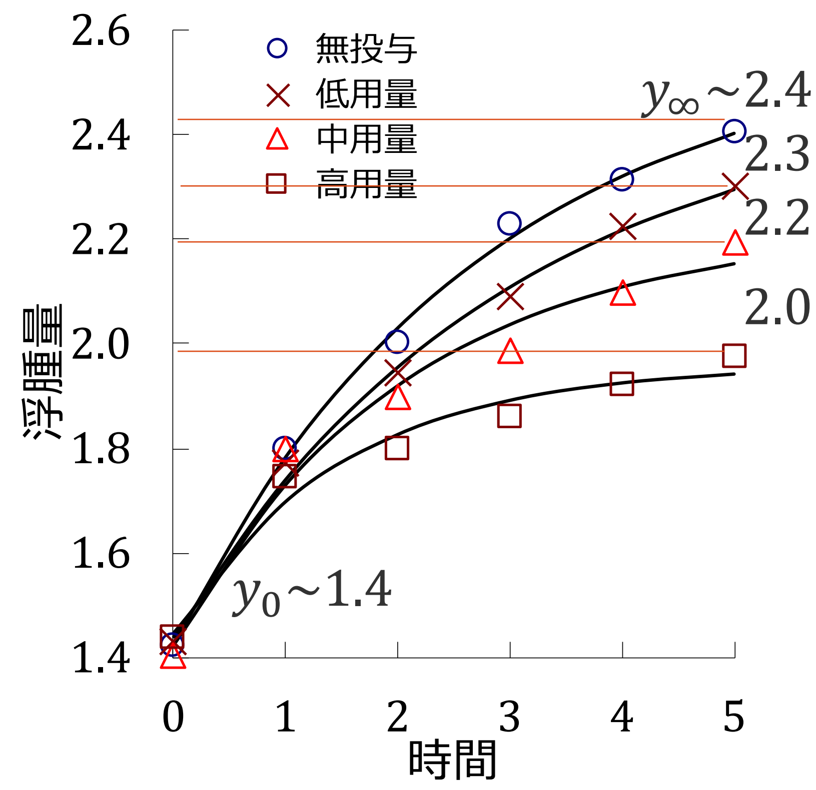
ソルバー ［目的セルの設定］ ：B49
［目標値］ ：最小
［変数セルの変更］ ：B45:E47

表示 2.4.2 ソルバーによる解析表

	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.43
22	1	1.797	1.771	1.799	1.7
23	2	2.001	1.943	1.897	1.7
24	3	2.229	2.091	1.986	1.8
25	4	2.313	2.224	2.096	1.9
26	5	2.403	2.301	2.193	1.9
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.426	1.441	1.426	1.448
30	1	1.783	1.742	1.731	1.699
31	2	2.031	1.956	1.920	1.827
32	3	2.202	2.109	2.036	1.892
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925
34	5	2.404	2.295	2.152	1.942

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
				0.023	-0.012
				068	0.045
				023	-0.028
				050	-0.032
				012	-0.005
				041	0.032
43					
44					
45	y0	1.426	1.441	1.426	1.448
46	yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
47	B	0.366	0.339	0.483	0.674
48	S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
49	ΣS	0.0183			

ソルバーを実行した結果を
初期値に変更
y0 ： 1.4, 1.4, 1.4, 1.4
yinf：2.4, 2.3, 2.2, 2.0
B ：0.5 0.5, 0.5, 0.5



投与群ごとのあてはめ

p.107

●full モデル

$$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-Bx)$$
$$2.2 = 2.4 + (1.4 - 2.4)\exp(-3B)$$

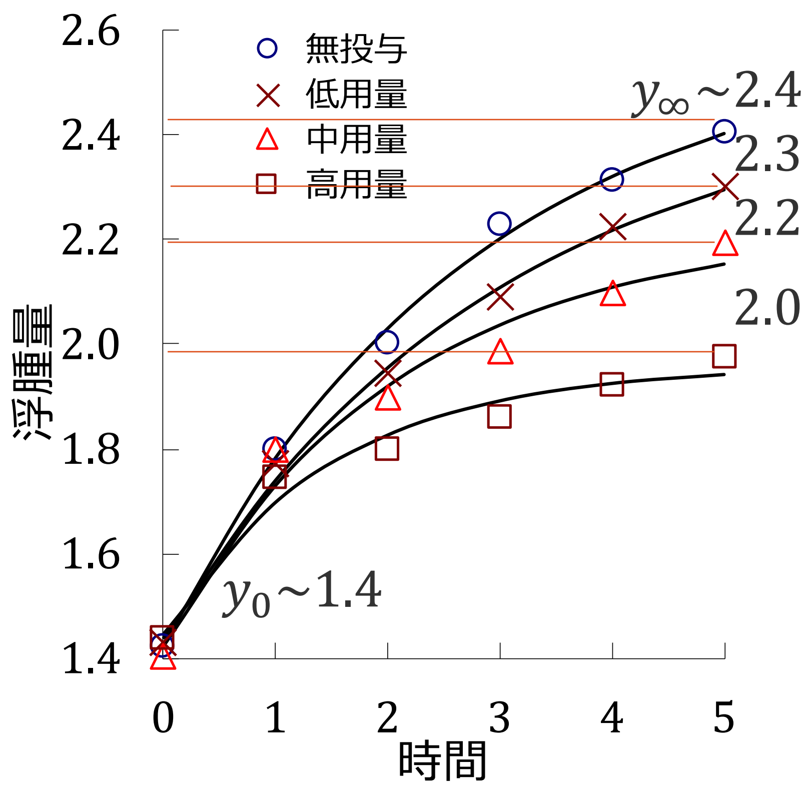
B を代数的に解く代わりに、ゴールシークで解を求める

表示 2.4.2 ソルバーによる解析表

	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.43[illegible]
22	1	1.797	1.771	1.799	1.7[illegible]
23	2	2.001	1.943	1.897	1.7[illegible]
24	3	2.229	2.091	1.986	1.8[illegible]
25	4	2.313	2.224	2.096	1.9[illegible]
26	5	2.403	2.301	2.193	1.9[illegible]
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.426	1.441	1.426	1.448
30	1	1.783	1.742	1.731	1.699
31	2	2.031	1.956	1.920	1.827
32	3	2.202	2.109	2.036	1.892
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925
34	5	2.404	2.295	2.152	1.942

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	[illegible]	[illegible]	[illegible]	0.023	-0.012
38	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]068	0.045
39	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]023	-0.028
40	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]050	-0.032
41	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]012	-0.005
42	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]041	0.032
43					
44					
45	y0	1.426	1.441	[illegible].426	1.448
46	yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
47	B	0.366	0.339	0.483	0.674
48	S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
49	ΣS	0.0183			

ソルバーを実行した結果
初期値に変更
y0 ： 1.4, 1.4, 1.4, 1.4
yinf ： 2.4, 2.3, 2.2, 2.0
B ： 0.5 0.5, 0.5, 0.5



投与群ごとのあてはめ

p.107

●full モデル

$$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-Bx)$$

ソルバー ［目的セルの設定］ ：B49
［目標値］ ：最小
［変数セルの変更］ ：B45:E47

表示 2.4.2 ソルバーによる解析表

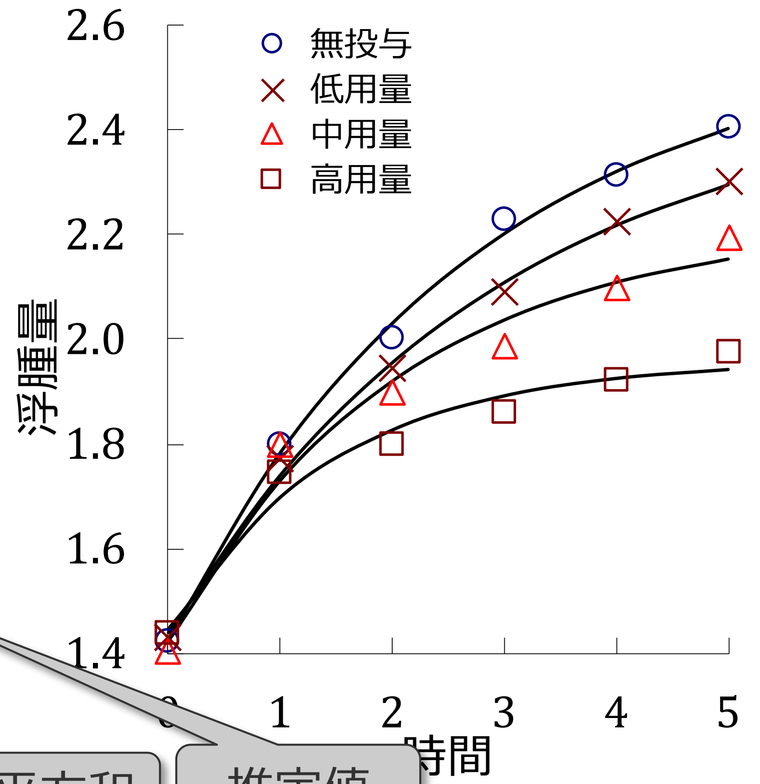
	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799
24	3	2.229	2.091	1.986	1.860
25	4	2.313	2.224	2.096	1.920
26	5	2.403	2.301	2.193	1.974
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.426	1.441	1.426	1.448
30	1	1.783	1.742	1.731	1.699
31	2	2.031	1.956	1.920	1.827
32	3	2.202	2.109	2.036	1.892
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925
34	5	2.404	2.295	2.152	1.942

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	0	-0.002	-0.010	-0.023	-0.012
38	1	0.014	0.029	0.068	0.045
39	2	-0.030	-0.013	-0.023	-0.028
40	3	0.027	-0.018	-0.050	-0.032
41	4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005
42	5	-0.001	0.006	0.041	0.032
43					
44					
45	y0	1.426	1.441	1.426	1.448
46	yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
47	B	0.366	0.339	0.483	0.674
48	S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
49	ΣS	0.0183			

(2) full

残差平方和

推定値



投与群ごとのあてはめ

- full モデル

「(2)full」と名付けた結果と、
式(2.4.1) を出発点として、
探索的な解析をしながらモデルを改良

表示 2.4.2 ソルバーによる解析表（一部）

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			

(2) full

残差平方和の合計

$$y = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-Bx)$$

$$= \begin{pmatrix} 2.590 \\ 2.488 \\ 2.224 \\ 1.960 \end{pmatrix} + \left(\begin{pmatrix} 1.426 \\ 1.441 \\ 1.426 \\ 1.448 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 2.500 \\ 2.488 \\ 2.224 \\ 1.960 \end{pmatrix} \right) \exp\left(- \begin{pmatrix} 0.366 \\ 0.339 \\ 0.483 \\ 0.674 \end{pmatrix} x \right) \quad \begin{pmatrix} \text{無投与} \\ \text{低用量} \\ \text{中用量} \\ \text{高用量} \end{pmatrix} \qquad (2.4.1)$$

$$\sum S = 0.0183$$

残差平方和の合計

投与群ごとのあてはめ

p.108

●Excel のコピー

表示 2.4.2 ソルバーによる解析表（一部）

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			

貼り付け

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	8.8788	8.3815	7.2110	6.3917
ΣS	######			

数式の部分の
値が変わる

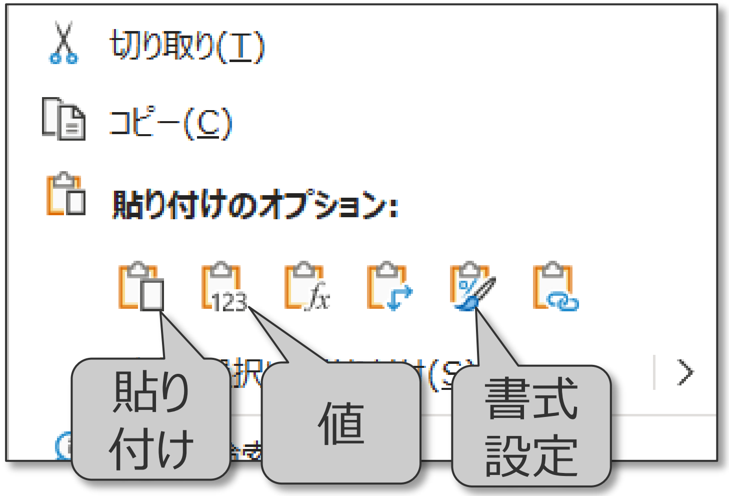
(1)値

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.5904	2.4878	2.2236	1.9596
B	0.3660	0.3385	0.4829	0.6737
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.005
ΣS	0.0183			

(2)書式設定

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			

範囲指定の後
右クリックで表示されるメニュー

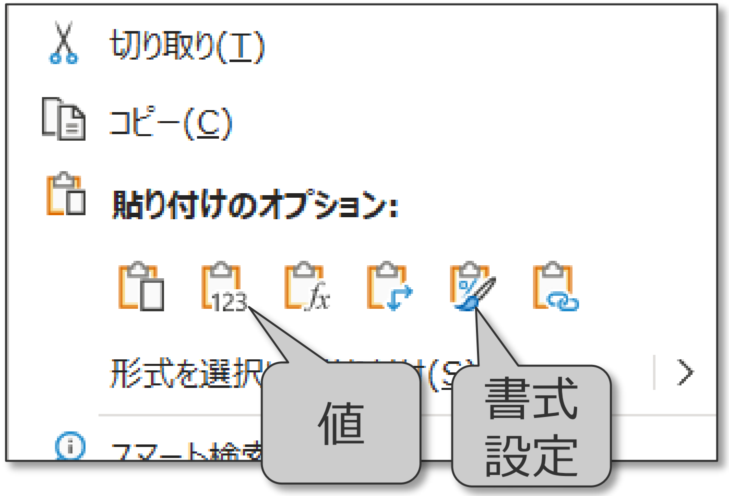


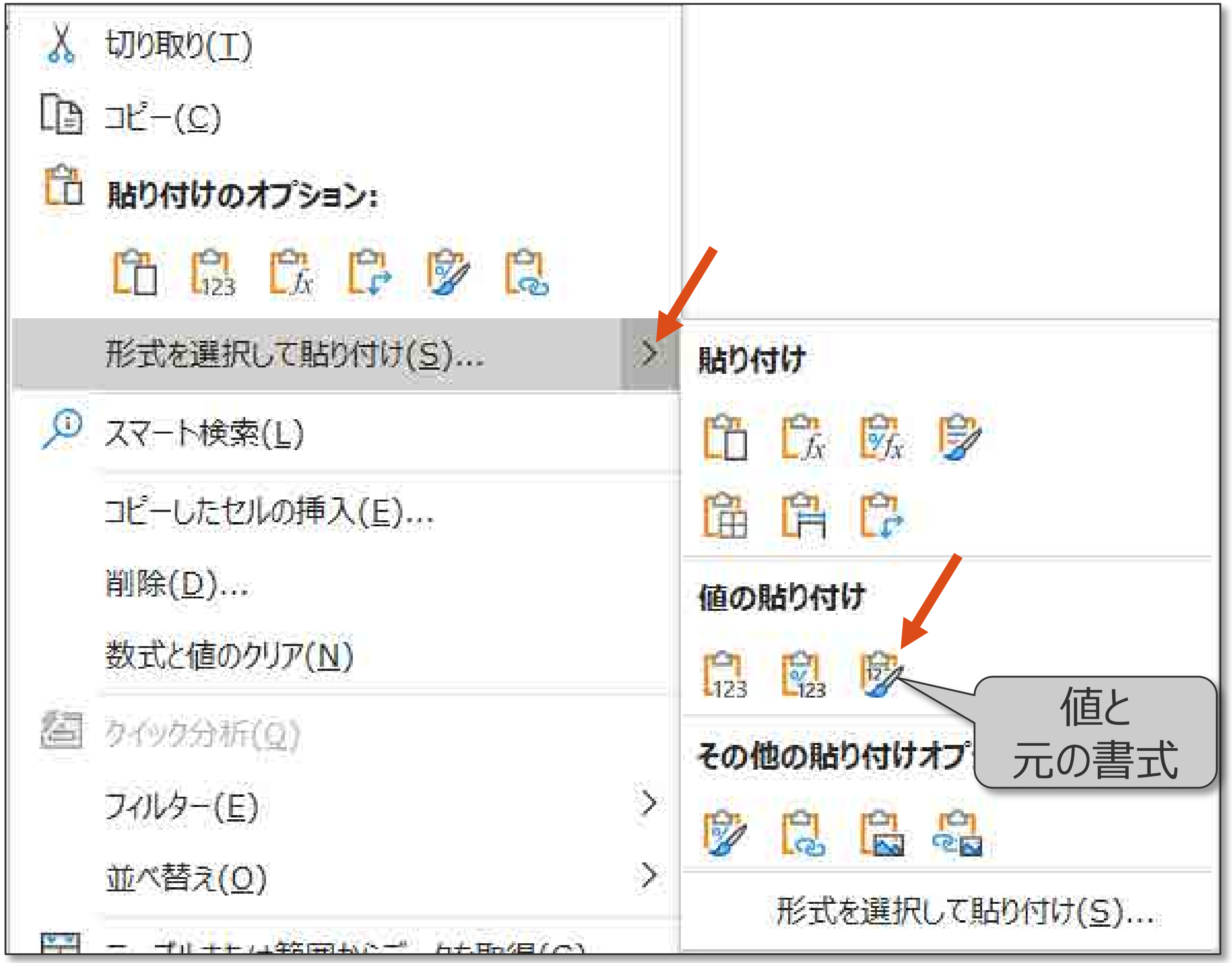
投与群ごとのあてはめ

p.108

●Excel のコピー

範囲指定の後
右クリックで表示されるメニュー





投与群ごとのあてはめ

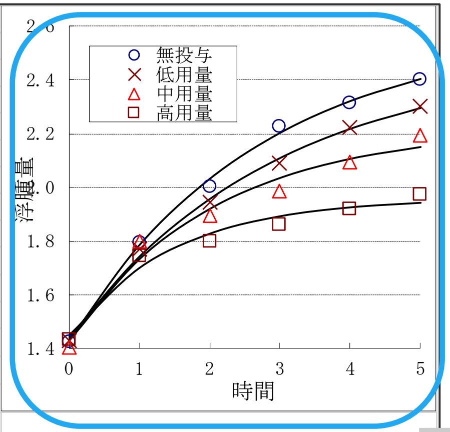
p.108

●結果の保存

(2)full と名付けた結果を下にコピー（値と書式）

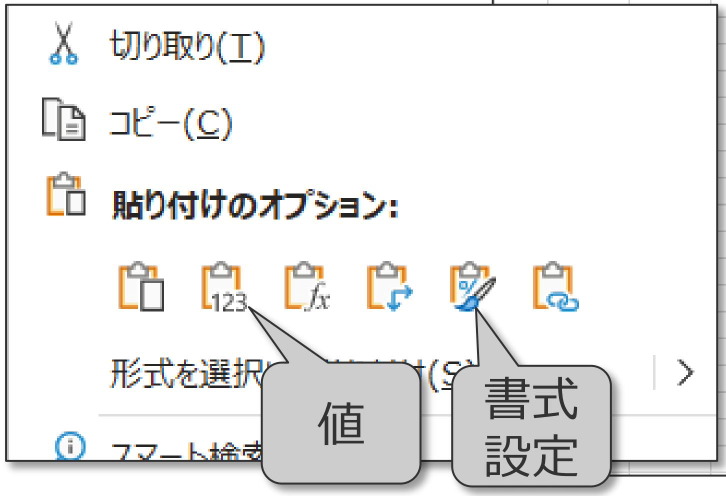
グラフを図（JPEGなど）としてコピー

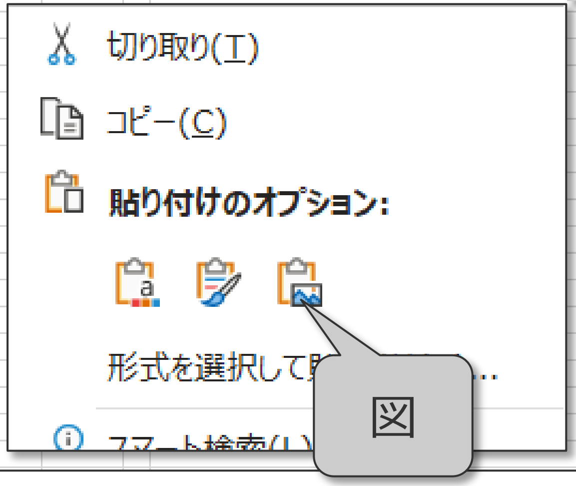
残差				
時間	無投与	低用量	中用量	高用量
0	-0.002	-0.010	-0.023	-0.012
1	0.014	0.029	0.068	0.045
2	-0.030	-0.013	-0.023	-0.028
3	0.027	-0.018	-0.050	-0.032
4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005
5	-0.001	0.006	0.041	0.032
y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			



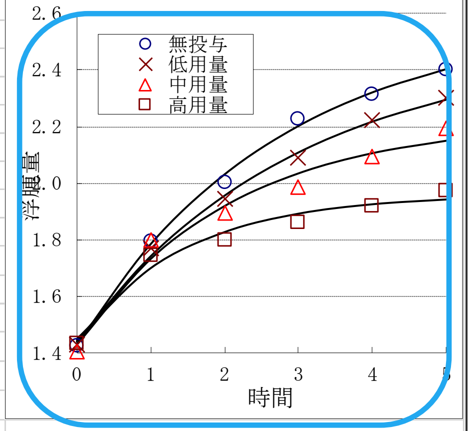
コピー

コピー



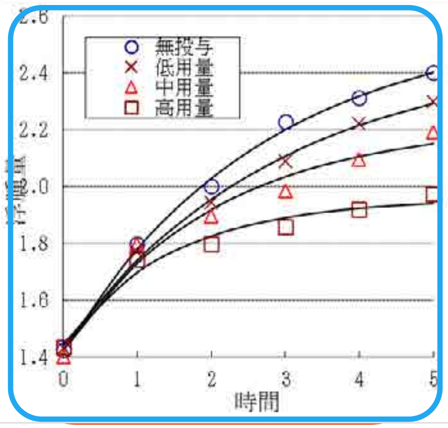


残差				
時間	無投与	低用量	中用量	高用量
0	-0.002	-0.010	-0.023	-0.012
1	0.014	0.029	0.068	0.045
2	-0.030	-0.013	-0.023	-0.028
3	0.027	-0.018	-0.050	-0.032
4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005
5	-0.001	0.006	0.041	0.032
y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			



y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			

(2) full



投与群ごとのあてはめ

p.108

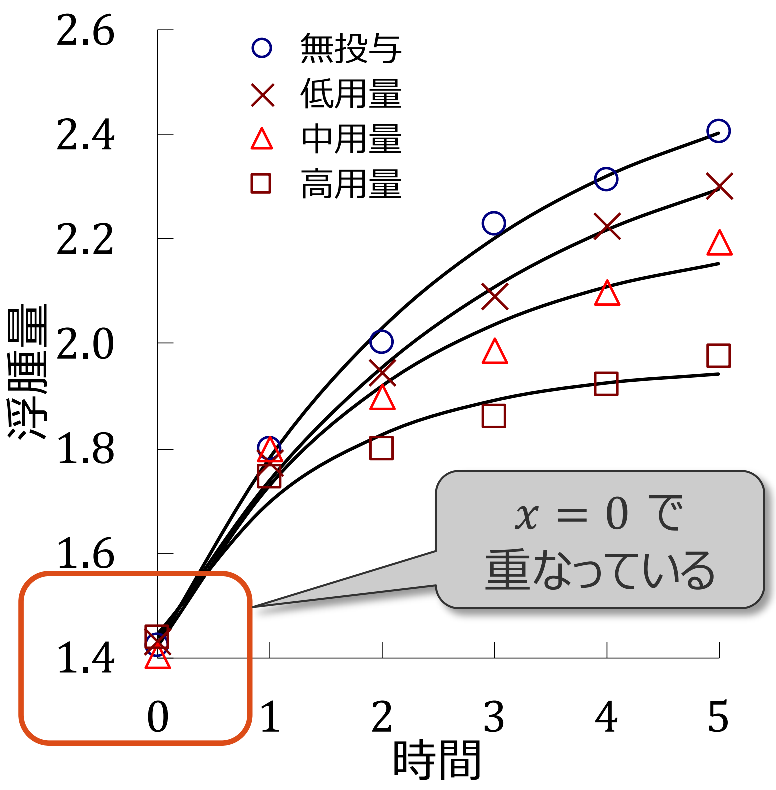
● full モデルの改良

表示 2.4.2 ソルバーによる解析表

	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799
24	3	2.229	2.091	1.986	1.860
25	4	2.313	2.224	2.096	1.920
26	5	2.403	2.301	2.193	1.974
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.426	1.441	1.426	1.448
30	1	1.783	1.742	1.731	1.699
31	2	2.031	1.956	1.920	1.827
32	3	2.202	2.109	2.036	1.892
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925
34	5	2.404	2.295	2.152	1.942

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	0	-0.002	-0.010	-0.023	-0.012
38	1	0.014	0.029	0.068	0.045
39	2	-0.030	-0.013	-0.023	-0.028
40	3	0.027	-0.018	-0.050	-0.032
41	4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005
42	5	-0.001	0.006	0.041	0.032
43					
44					
45	y0	1.426	1.441	1.426	1.448
46	yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
47	B	0.366	0.339	0.483	0.674
48	S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
49	ΣS	0.0183			

ほぼ同じ



投与群ごとのあてはめ

p.108

- full モデルの改良

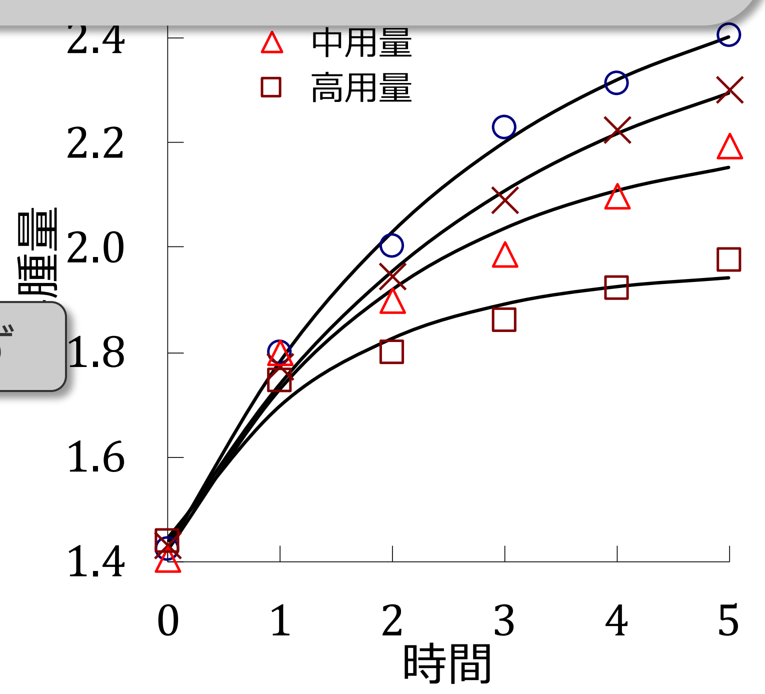
表示 2.4.2 ソルバーによる解析表

	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799
24	3	2.229	2.091	1.986	1.860
25	4	2.313	2.224	2.096	1.920
26	5	2.403	2.301	2.193	1.974
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.426	1.441	1.426	1.448
30	1	1.783	1.742	1.731	1.699
31	2	2.031	1.956	1.920	1.827
32	3	2.202	2.109	2.036	1.892
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925
34	5	2.404	2.295	2.152	1.942

	A	B			
35	残差				
36	時間	無投与			
37	0	-0.002	-0.010	-0.023	-0.012
38	1	0.014	0.029	0.068	0.045
39	2	-0.030	-0.013	-0.023	-0.028
40	3	0.027	-0.018	-0.050	-0.032
41	4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005
42	5	-0.001	0.006	0.041	0.032
43					
44					
45	y0	1.426	1.441	1.426	1.448
46	yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
47	B	0.366	0.339	0.483	0.674
48	S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
49	ΣS	0.0183			

本来は同じ値になるはず

技術情報
「$x = 0$ の観測値は，本来同じになるはずで，
その違いは測定誤差である。」
このような，実験の裏の事情を
良く知っておくことが妥当なモデルの構築に役立つ



（3）y_0を共通とするモデルのあてはめ

「(2) full モデル」の改良

y_0を共通とするモデルのあてはめ

p.108

- full モデルの改良

y_0 が共通になるように変更（45行目）

C45:E45 は B45 を参照するようにして、黄色→白色に変更

ソルバーで再計算

表示 2.4.2 ソルバーによる解析表

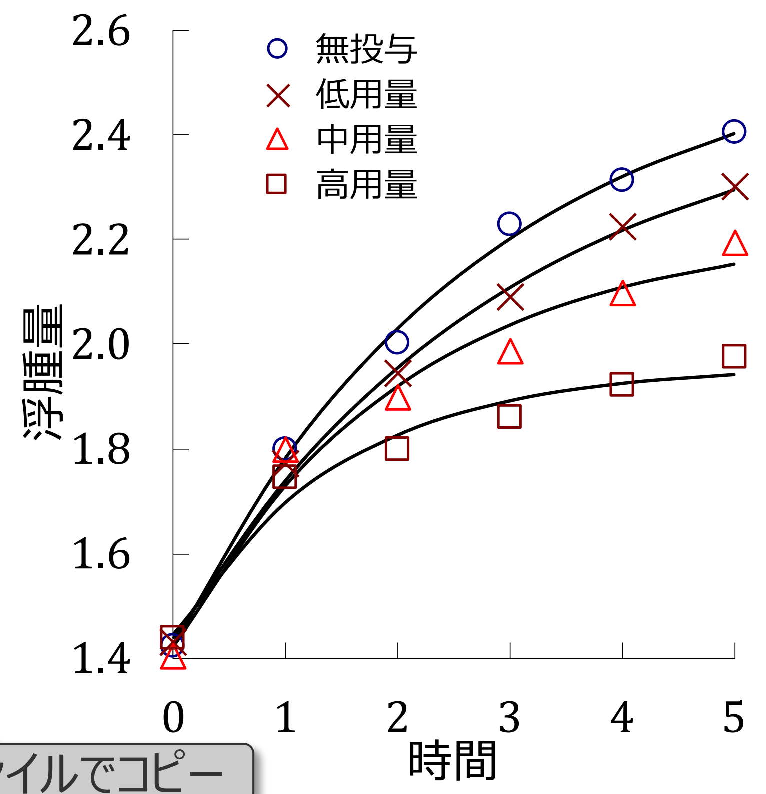
	A	B	C	D	E
19	観				
20					
21					
22					
23					
24					
25					
26					
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.426	1.441	1.426	1.448
30	1	1.783	1.742	1.731	1.699
31	2	2.031	1.956	1.920	1.827
32	3	2.202	2.109	2.036	1.892
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925
34	5	2.404	2.295	2.152	1.942

y0	1.426	1.426	1.426	1.426
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0020	0.0099	0.0057
ΣS	0.0194			

	A	B	C	D	E
	残差				
			低用量	中用量	高用量
			-0.010	-0.023	-0.012
			0.029	0.068	0.045
			-0.013	-0.023	-0.028
			-0.018	-0.050	-0.032
			0.006	-0.012	-0.005
			.006	0.041	0.032
43					
44					
45	y0	1.426	1.441	1.426	1.448
46	yinf	2.590	2.488	2.224	.960
47	B	0.366	0.339	0.483	74
48	S	0.0019	0.0015	0.0099	0.
49	ΣS	0.0183			

=$B45

オートフィルでコピー



y_0を共通とするモデルのあてはめ

p.108

- y_0 共通モデル

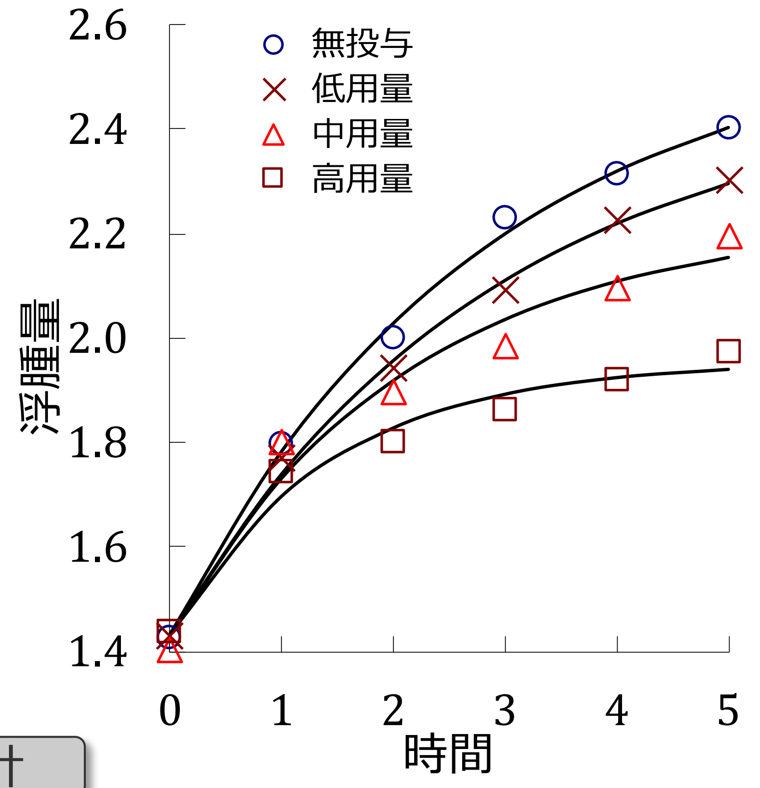
y_0 が共通になるように変更（45行目）
C45:E45 は B45 を参照するようにして、黄色→白色に変更
ソルバーで再計算

表示 2.4.3 y_0 を共通とするモデルの解析結果

	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799
24	3	2.229	2.091	1.986	1.860
25	4	2.313	2.224	2.096	1.920
26	5	2.403	2.301	2.193	1.974
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.435	1.435	1.435	1.435
30	1	1.785	1.741	1.733	1.698
31	2	2.030	1.957	1.919	1.829
32	3	2.201	2.110	2.035	1.893
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925
34	5	2.405	2.295	2.154	1.940

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	0	-0.011	-0.004	-0.032	0.001
38	1	0.012	0.030	0.066	0.046
39	2	-0.029	-0.014	-0.022	-0.030
40	3	0.028	-0.019	-0.049	-0.033
41	4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005
42	5	-0.002	0.006	0.039	0.034
43					
44					
45	y0	1.435	1.435	1.435	1.435
46	yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
47	B	0.357	0.345	0.468	0.704
48	S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
49	ΣS	0.0187			

残差平方和の計



y_0を共通とするモデルのあてはめ

p.108

- y_0 共通モデル

表示 2.4.3 y_0 を共通とするモデルの解析結果

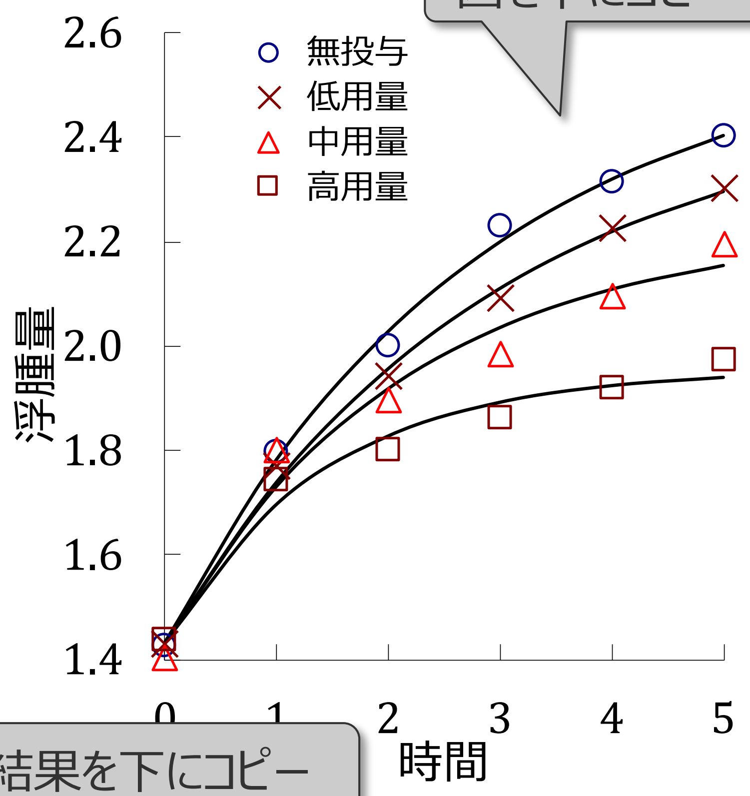
	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799
24	3	2.229	2.091	1.986	1.860
25	4	2.313	2.224	2.096	1.920
26	5	2.403	2.301	2.193	1.974
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.435	1.435	1.435	1.435
30	1	1.785	1.741	1.733	1.698
31	2	2.030	1.957	1.919	1.829
32	3	2.201	2.110	2.035	1.893
33	4	2.321	2.218	2.108	1.925
34	5	2.405	2.295	2.154	1.940

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	0	-0.011	-0.004	-0.032	0.001
38	1	0.012	0.030	0.066	0.046
39	2	-0.029	-0.014	-0.022	-0.030
40	3	0.028	-0.019	-0.049	-0.033
41	4	-0.008	0.006	-0.012	-0.005
42	5	-0.002	0.006	0.039	0.034
43					
44					
45	y0	1.435	1.435	1.435	1.435
46	yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
47	B	0.357	0.345	0.468	0.704
48	S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
49	ΣS	0.0187			

(3) y0 共通

結果を下にコピー

図を下にコピー



y_0を共通とするモデルのあてはめ

p.109

(2) full モデル

$$y = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-Bx)$$

$$y = \begin{pmatrix}2.590\\2.488\\2.224\\1.960\end{pmatrix} + \left(\begin{pmatrix}1.426\\1.441\\1.426\\1.448\end{pmatrix} - \begin{pmatrix}2.500\\2.488\\2.224\\1.960\end{pmatrix}\right)\exp\left(-\begin{pmatrix}0.366\\0.339\\0.483\\0.674\end{pmatrix}x\right) \quad (2.4.1) \qquad \sum S = 0.0183$$

(3) y_0 共通モデル

$$y = \begin{pmatrix}2.600\\2.480\\2.230\\1.956\end{pmatrix} + \left(1.435 - \begin{pmatrix}2.600\\2.480\\2.230\\1.956\end{pmatrix}\right)\exp\left(-\begin{pmatrix}0.357\\0.345\\0.468\\0.704\end{pmatrix}x\right) \quad (2.4.2) \qquad \sum S = 0.0187$$

パラメータ３個の減

y0	1.435	1.435	1.435	1.435
yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
B	0.357	0.345	0.468	0.704
S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
ΣS	0.0187			

パラメータ９個

ΣSの増加： 0.0187 − 0.0183 = 0.0004

残差平方和の増加はわずか

y_0 と B を共通とするモデルのあてはめ

p.109

● y_0 , B 共通モデル

B が共通になるように変更（47行目）
C47:E47は B47 を参照させ、黄色→白色に変更
ソルバーで再計算

表示2.4.3 （改変） y_0 , B を共通とするモデル

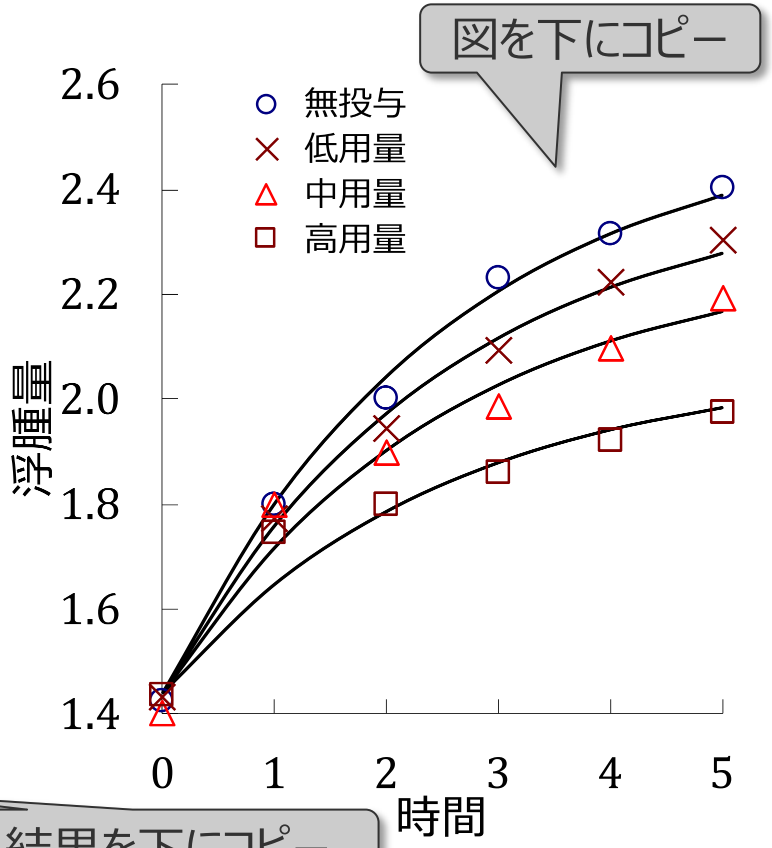
	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799
24	3	2.229	2.091	1.986	1.860
25	4	2.313	2.224	2.096	1.920
26	5	2.403	2.301	2.193	1.974
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.442	1.442	1.442	1.442
30	1	1.802	1.759	1.718	1.648
31	2	2.044	1.973	1.904	1.786
32	3	2.207	2.116	2.029	1.879
33	4	2.316	2.212	2.113	1.942
34	5	2.389	2.277	2.169	1.983

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	0	-0.018	-0.011	-0.039	-0.006
38	1	-0.005	0.012	0.081	0.096
39	2	-0.043	-0.030	-0.007	0.013
40	3	0.022	-0.025	-0.043	-0.019
41	4	-0.003	0.012	-0.017	-0.022
42	5	0.014	0.024	0.024	-0.009
43					
44					
45	y0	1.442	1.442	1.442	1.442
46	yinf	2.540	2.410	2.285	2.070
47	B	0.397	0.397	0.397	0.397
48	S	0.0029	0.0025	0.0108	0.0104
49	ΣS	0.0265			

=$B47

(3') y0,B 共通

結果を下にコピー



y_0 と B を共通とするモデルのあてはめ

p.109

●モデルの比較

表示 2.4.2
(2) full

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			

パラメータ 12 個

表示 2.4.3
(3) y_0 共通

y0	1.435	1.435	1.435	1.435
yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
B	0.357	0.345	0.468	0.704
S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
ΣS	0.0187			

パラメータを 3 個減
残差平方和の増加 は少

ΣS 0.0187 − 0.0183 = 0.0004
パラメータ 9 個

表示2.4.3（改変）
(3') y_0, B 共通

y0	1.442	1.442	1.442	1.442
yinf	2.540	2.410	2.285	2.070
B	0.397	0.397	0.397	0.397
S	0.0029	0.0025	0.0108	0.0104
ΣS	0.0265			

パラメータをさらに 3 個減
残差平方和の増加 は大

ΣS 0.0265 − 0.0187 = 0.0078
パラメータ 6 個

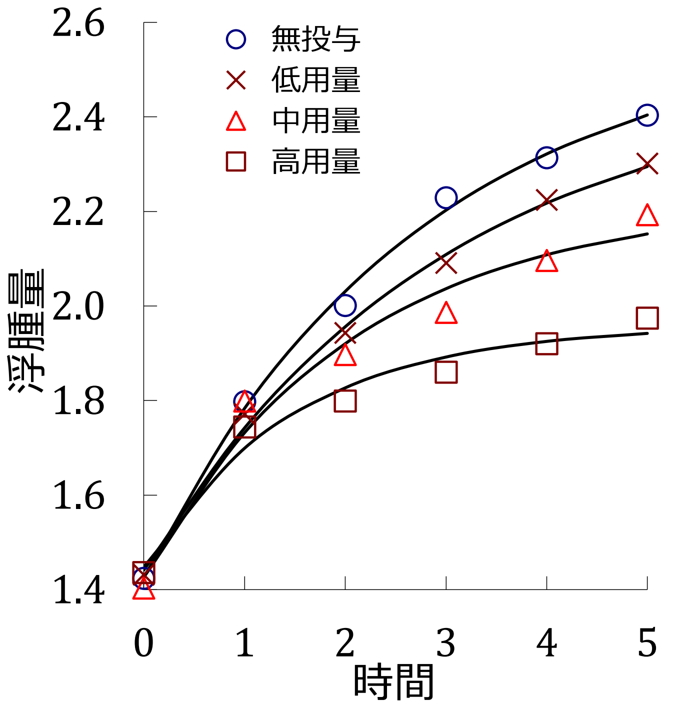
y_0 と B を共通とするモデルのあてはめ

p.109

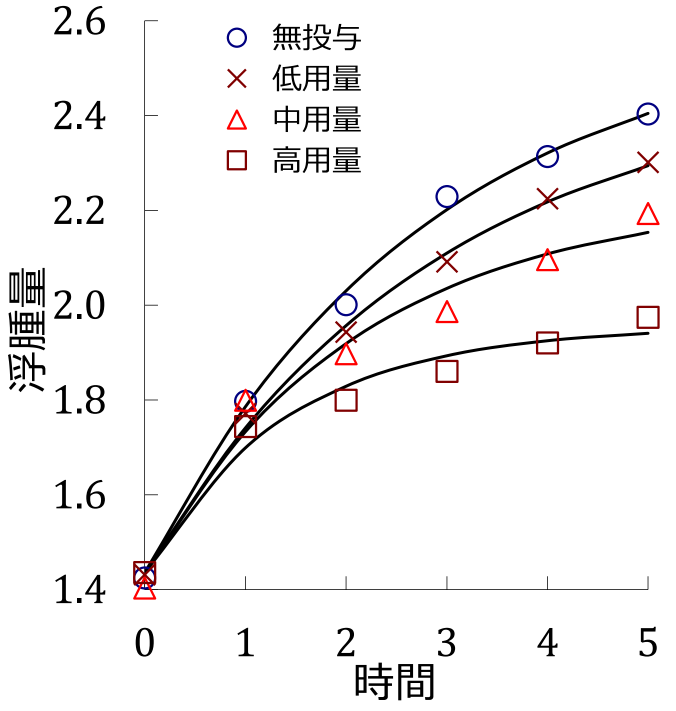
●モデルの比較

(3) から増大

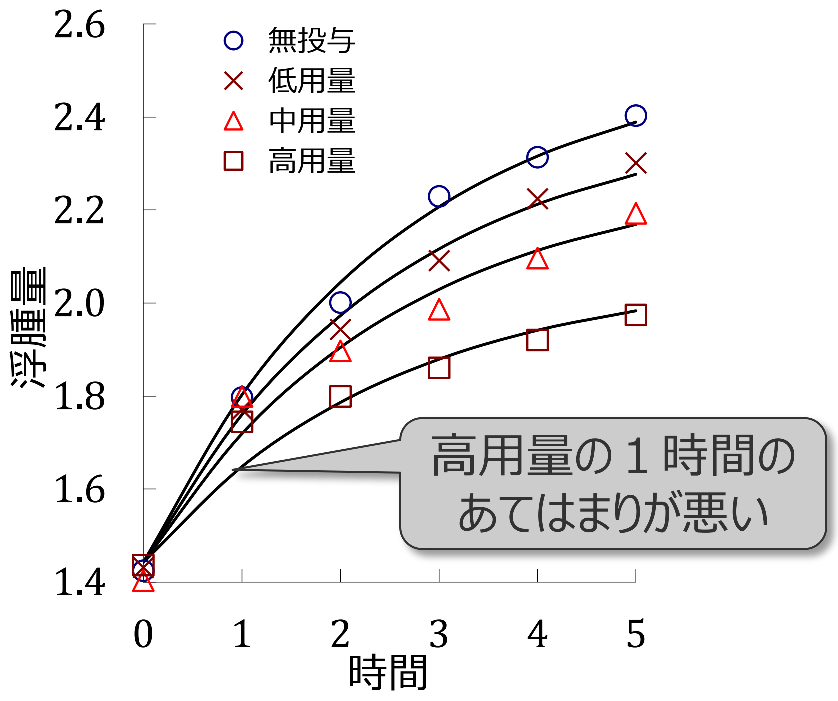
(2)full モデル
パラメータ 12、ΣS=0.0183



(3) y_0 共通モデル
パラメータ 9、ΣS=0.0187



(3') y_0, B 共通モデル
パラメータ 6、ΣS=0.0265



y_0 と B を共通とするモデルのあてはめ

p.109

- y_0 と B の関連性

(2) full

$$y = y_\infty + (y_0 - \boxed{y_\infty}) \exp(-\boxed{B} x)$$

$$\begin{pmatrix} 無投与 \\ 低用量 \\ 中用量 \\ 高用量 \end{pmatrix}$$

$$y = \begin{pmatrix} 2.590 \\ 2.488 \\ 2.224 \\ 1.960 \end{pmatrix} + \left(\begin{pmatrix} 1.426 \\ 1.441 \\ 1.426 \\ 1.448 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} 2.500 \\ 2.488 \\ 2.224 \\ 1.960 \end{pmatrix} \right) \exp\left(- \begin{pmatrix} 0.366 \\ 0.339 \\ 0.483 \\ 0.674 \end{pmatrix} x \right) \qquad (2.4.1) \qquad \sum S = 0.0183$$

(3) y0 共通

$$y = \begin{pmatrix} 2.600 \\ 2.480 \\ 2.230 \\ 1.956 \end{pmatrix} + \left(1.435 - \begin{pmatrix} 2.600 \\ 2.480 \\ 2.230 \\ 1.956 \end{pmatrix} \right) \exp\left(- \begin{pmatrix} 0.357 \\ 0.345 \\ 0.468 \\ 0.704 \end{pmatrix} x \right) \qquad (2.4.2) \qquad \sum S = 0.0187$$

ΣS　0.0187 − 0.0183 = 0.0004

用量増加で減少

用量増加で増加

← 関連性がみられる

y_0 と B に直線関係があるモデルのあてはめ

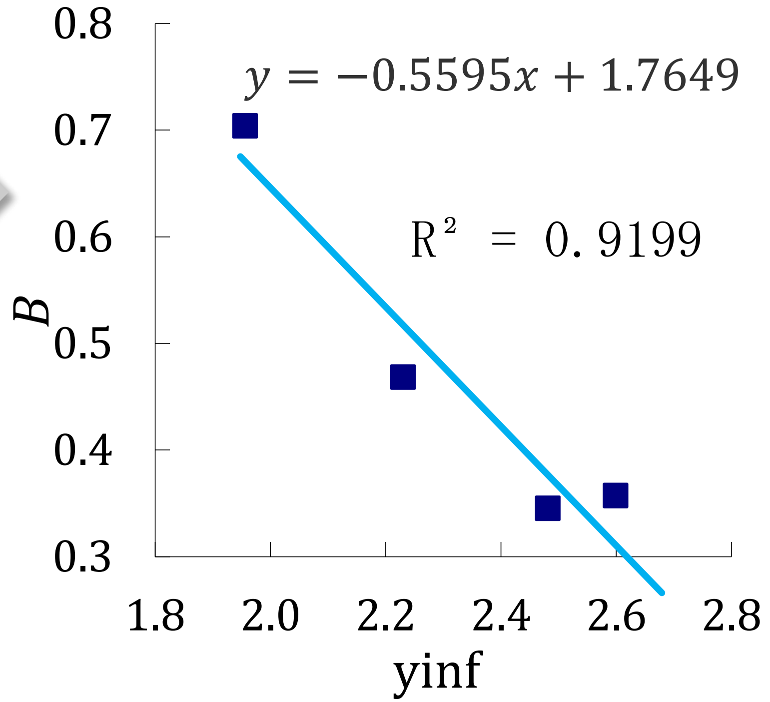
p.109

- y_0 と B の関連性

表示 2.4.3
(3) y0 共通

y0	1.435	1.435	1.435	1.435
yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
B	0.357	0.345	0.468	0.704
S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
ΣS	0.0187			

表示 2.4.4 y_∞ と B の関係



y_0 と B は強い関連性をもって変化している（$R^2 = 0.9199$）

y_0 と B が直線上に並ぶという制約を加える

$$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-Bx)$$
$$= y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-(a + by_\infty)x)$$

$$B = a + by_\infty \quad (2.4.3)$$

$a{\sim}1.8$

$b{\sim}-0.5$ 初期値

y_0 と B に直線関係があるモデルのあてはめ

p.110

制約（y_0 と B に直線関係がある）（44行目、47行目）
B44 は切片、D44 は傾き、47行に１次回帰式
ソルバーで再計算

- y_0, B 直線モデル

表示 2.4.5 y0 と B 間に直線かを仮定したモデルのあてはめ

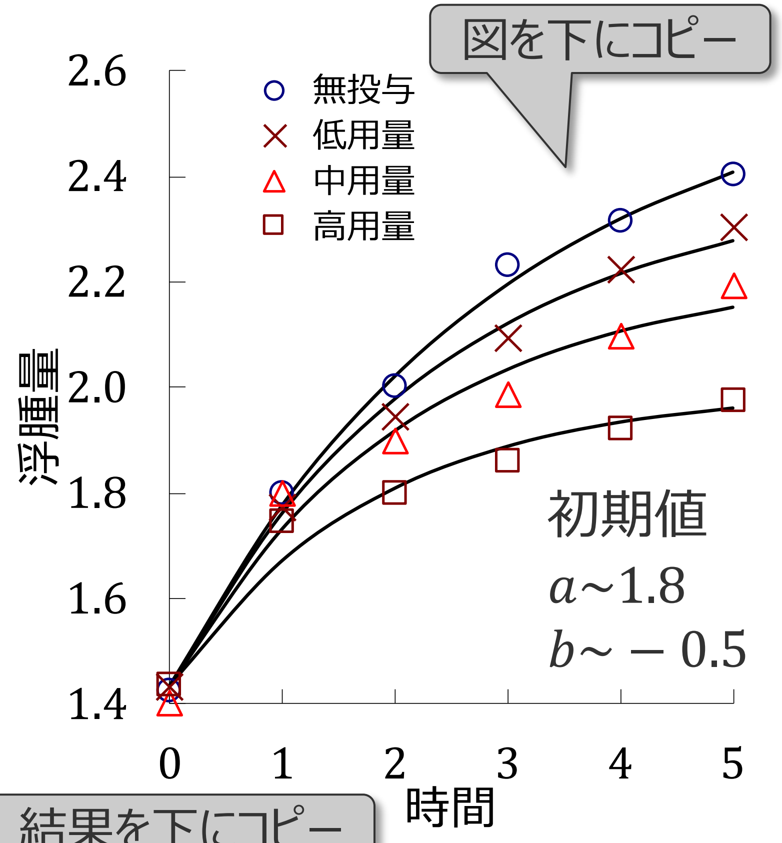
	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799
24	3	2.229	2.091	1.986	1.860
25	4	2.313	[illegible]	[illegible]	[illegible]
26	5	2.403	[illegible]	[illegible]	[illegible]
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.437	1.437	1.437	1.437
30	1	1.778	1.762	1.733	1.672
31	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
32	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
33	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
34	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]

初期値
a：1.8、b：-0.5

セル B47
= $B44 + $D44 * B46
$B = a + by_\infty$ （2.4.3）

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	0	-0.013	-0.006	-0.034	-0.001
38	1	0.019	0.009	0.066	0.072
39	2	-0.021	-0.035	-0.022	-0.009
40	3	0.033	-0.029	-0.049	-0.027
41	4	-0.007	0.009	-0.012	-0.013
42	5	-0.006	0.024	0.040	0.014
43					
44	a	1.202	b	-0.329	
45	y0	1.437	1.437	1.437	1.437
46	yinf	2.629	2.398	2.229	1.996
47	B	0.338	0.414	0.469	0.546
48	S	0.0021	0.0029	0.0101	0.0064
49	ΣS	0.0214			

(3'') yinf, B 直線



結果を下にコピー

y_0 と B に直線関係があるモデルのあてはめ

p.110

●モデルの比較

表示 2.4.2
(2) full

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			

パラメータ 12 個

表示 2.4.3
(3) y_0 共通

y0	1.435	1.435	1.435	1.435
yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
B	0.357	0.345	0.468	0.704
S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
ΣS	0.0187			

ΣS　0.0187 − 0.0183 = 0.0004
パラメータ 9 個

表示 2.4.5
(3'') yinf, B 直線

a	1.201	b	-0.328	
y0	1.437	1.437	1.437	1.437
yinf	2.629	2.399	2.229	1.996
B	0.338	0.413	0.469	0.545
S	0.0021	0.0029	0.0101	0.0064
ΣS	0.0214			

ΣS　0.0214 − 0.0187 = 0.0027
パラメータ 7 個

ΣS の増加は少、あてはまりが良い
y_0 と B との間の直線関係の
生物学的な意味？

p.110

（4）$x = 0$ での傾きを共通とするモデル

(2)　full モデル
(3)　y_0 共通モデル
(3')　y_0, B 共通モデル
(3'')　y_0, B 直線 モデル

x = 0 での傾きを共通とするモデル

p.111

●残差の傾向

現在のモデルよりも、x=0～1 付近の群間差がより少なく、
立ち上がりがより強い方が、よりフィットするようである

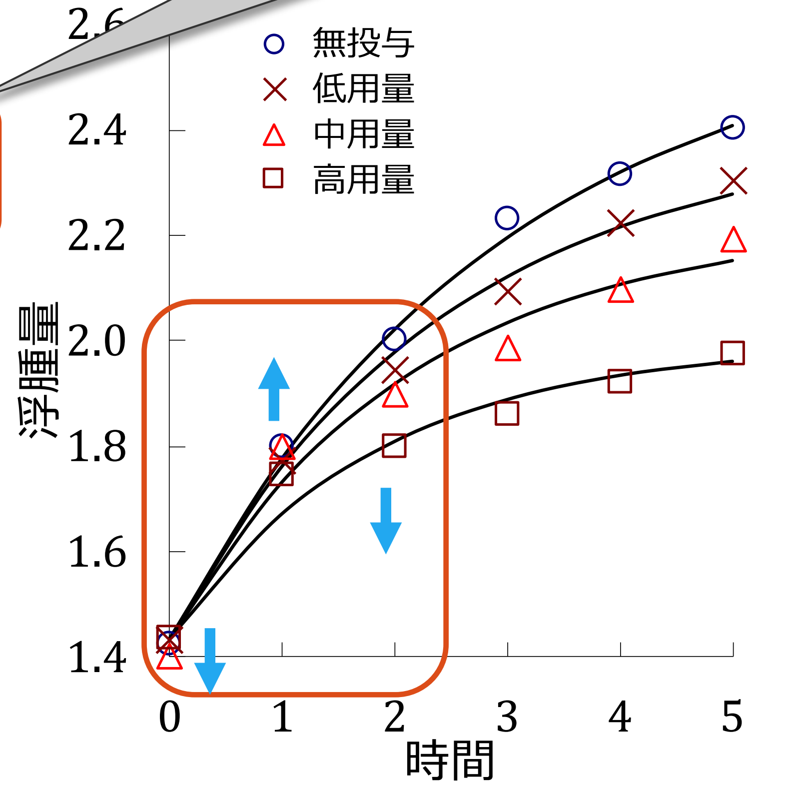
表示 2.4.5 y_0 と B 間に直線を仮定したモデルのあてはめ

	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799
24	3	2.229	2.091	1.986	1.860
25	4	2.313	2.224	2.096	1.920
26	5	2.403	2.301	2.193	1.974
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.437	1.437	1.437	1.437
30	1	1.778	1.762	1.733	1.672
31	2	2.022	1.978	1.919	1.808
32	3	2.196	2.120	2.035	1.887
33	4	2.320	2.215	2.108	1.933
34	5	2.409	2.277	2.153	1.960

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	0	-0.013	-0.006	-0.034	-0.001
38	1	0.019	0.009	0.066	0.072
39	2	-0.021	-0.035	-0.022	-0.009
40	3	0.033	-0.029	-0.049	-0.027
41	4	-0.007	0.009	-0.012	-0.013
42	5	-0.006	0.024	0.040	0.014
43					
44	a	1.202	b	-0.329	
45	y0	1.437	1.437	1.437	1.437
46	yinf	2.629	2.398	2.229	1.996
47	B	0.338	0.414	0.469	0.546
48	S	0.0021	0.0029	0.0101	0.0064
49	ΣS	0.0214			

(3'') yinf, B 直線

残差の符号
時間 0 ： −
時間 1 ： +
時間 2 ： −



$x = 0$ での傾きを共通とするモデル

p.111

● 初期傾斜共通モデル

仮説：刺激を与えると浮腫が進むが，薬剤の効果が表われるには時間を要する．

したがって，最初の間は薬剤の影響は現れず，同じ傾きで浮腫が進む → 初期傾斜が共通

$x = 0$ における共通の傾き c を求めるため、式(2.4.4) の x について微分する（脚注 *9）

$$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty) \cdot \exp(-Bx) \qquad (B > 0) \quad (2.4.4)$$

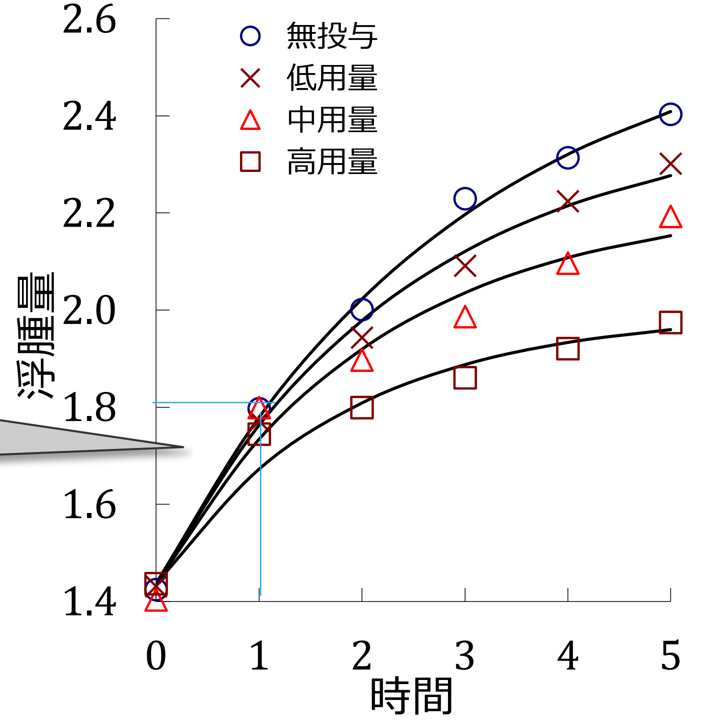
$$c = \frac{dy}{dx} = -(y_0 - y_\infty)B \cdot \exp(-Bx)$$

上式の x に 0 を代入する

$$c = -(y_0 - y_\infty)B$$

$$B = -c/(y_0 - y_\infty) \qquad (2.4.5)$$

$$c \sim \frac{1.8 - 1.4}{1} = 0.4$$



$$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty) \cdot \exp\left(\frac{c}{y_0 - y_\infty} x\right) \qquad (2.4.6)$$

$x = 0$ での傾きを共通とするモデル

●初期傾斜共通モデル

表示 2.4.6 y_0 と x=0 の傾き c を共通とするモデルの解析結果

	A	B	C	D	E
19	観測値				
20	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
21	0	1.424	1.431	1.403	1.436
22	1	1.797	1.771	1.799	1.744
23	2	2.001	1.943	1.897	1.799
24	3	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
25	4	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
26	5	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
27	予測値				
28	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
29	0	1.433	1.433	1.433	1.433
30	1	1.767	1.754	1.739	1.706
31	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
32	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
33	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]	[illegible]
34	5	2.417	2.284	2.149	1.936

$$c \sim \frac{1.8 - 1.4}{1} = 0.4$$

= - $B44/(B45 - B46)

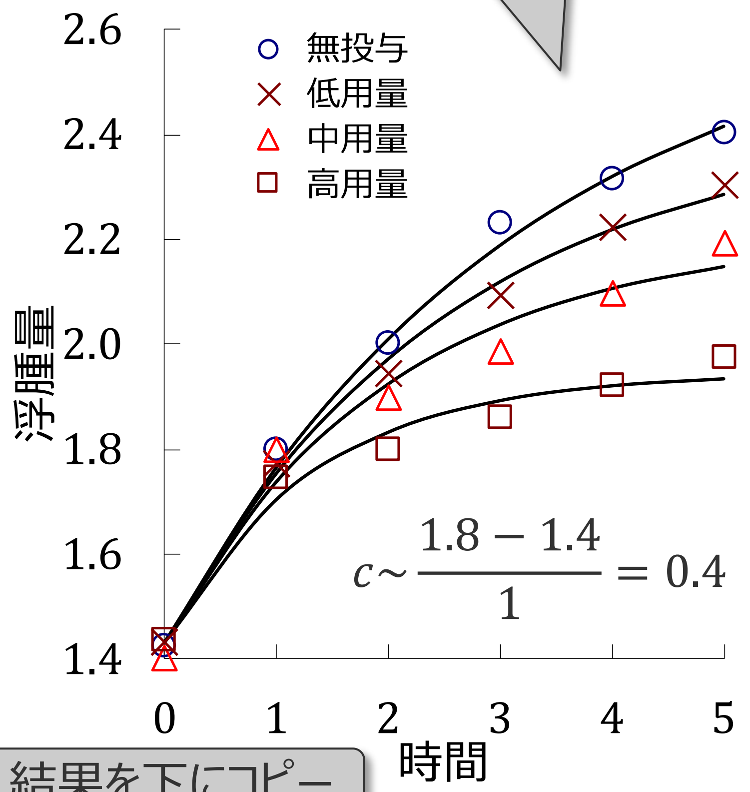
$$B = -c/(y_0 - y_\infty) \qquad (2.4.5)$$

	A	B	C	D	E
35	残差				
36	時間	無投与	低用量	中用量	高用量
37	0	-0.009	-0.002	-0.030	0.003
38	1	0.030	0.017	0.060	0.038
39	2	-0.010	-0.028	-0.028	-0.035
40	3	0.039	-0.027	-0.052	-0.034
41	4	-0.008	0.007	-0.011	-0.003
42	5	-0.014	0.017	0.044	0.038
43					
44	c	0.388			
45	y0	1.433	1.433	1.433	1.433
46	yinf	2.680	2.424	2.214	1.948
47	B	0.311	0.392	0.497	0.754
48	S	0.0029	0.0021	0.0101	0.0053
49	ΣS	0.0204			

(4) 初期傾斜共通

結果を下にコピー

図を下にコピー



$x = 0$ での傾きを共通とするモデル

p.112

(2) y0 共通

$$y = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-B x)$$

$$y = \begin{pmatrix}2.600\\2.480\\2.230\\1.956\end{pmatrix} + \left(1.435 - \begin{pmatrix}2.600\\2.480\\2.230\\1.956\end{pmatrix}\right)\exp\left(-\begin{pmatrix}0.357\\0.345\\0.468\\0.704\end{pmatrix}x\right) \quad (2.4.2) \qquad \sum S = 0.0187$$

パラメータ　9 個

(4) 初期傾斜共通

$$y = \begin{pmatrix}2.680\\2.424\\2.214\\1.948\end{pmatrix} + \left(1.433 - \begin{pmatrix}2.680\\2.424\\2.214\\1.948\end{pmatrix}\right)\exp\left(-\begin{pmatrix}0.311\\0.392\\0.497\\0.754\end{pmatrix}x\right) \quad (2.4.7) \qquad \sum S = 0.0204$$

ΣS　0.0204 – 0.0187 = 0.0017

パラメータ　6 個

c	0.388			
y0	1.433	1.433	1.433	1.433
yinf	2.680	2.424	2.214	1.948
B	0.311	0.392	0.497	0.754
S	0.0029	0.0021	0.0101	0.0053
ΣS	0.0204			

表示 2.4.6

$x = 0$ での傾きを共通とするモデル

p.112

●モデルの比較

表示 2.4.3
(3) y_0 共通

y0	1.435	1.435	1.435	1.435
yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
B	0.357	0.345	0.468	0.704
S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
ΣS	0.0187			

パラメータ 9 個

表示 2.4.5
(3'') yinf, B 直線

a	1.201	b	-0.328	
y0	1.437	1.437	1.437	1.437
yinf	2.629	2.399	2.229	1.996
B	0.338	0.413	0.469	0.545
S	0.0021	0.0029	0.0101	0.0064
ΣS	0.0214			

ΣS　$0.0214 - 0.0187 = 0.0027$
パラメータ 7 個

表示 2.4.6
(4) 初期傾斜共通

c	0.388			
y0	1.433	1.433	1.433	1.433
yinf	2.680	2.424	2.214	1.948
B	0.311	0.392	0.497	0.754
S	0.0029	0.0021	0.0101	0.0053
ΣS	0.0204			

ΣS　$0.0204 - 0.0214 = -0.0010$
ΣS　$0.0204 - 0.0187 = 0.0017$
パラメータ 6 個

$x = 0$ での傾きを共通とするモデル

●モデルの比較

表示 2.4.3
(3) y_0 共通

y0	1.435	1.435	1.435	1.435
yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
B	0.357	0.345	0.468	0.704
S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
ΣS	0.0187			

yinf と B を別々の
パラメータとしてあてはめ

表示 2.4.5
(3'') yinf, B 直線

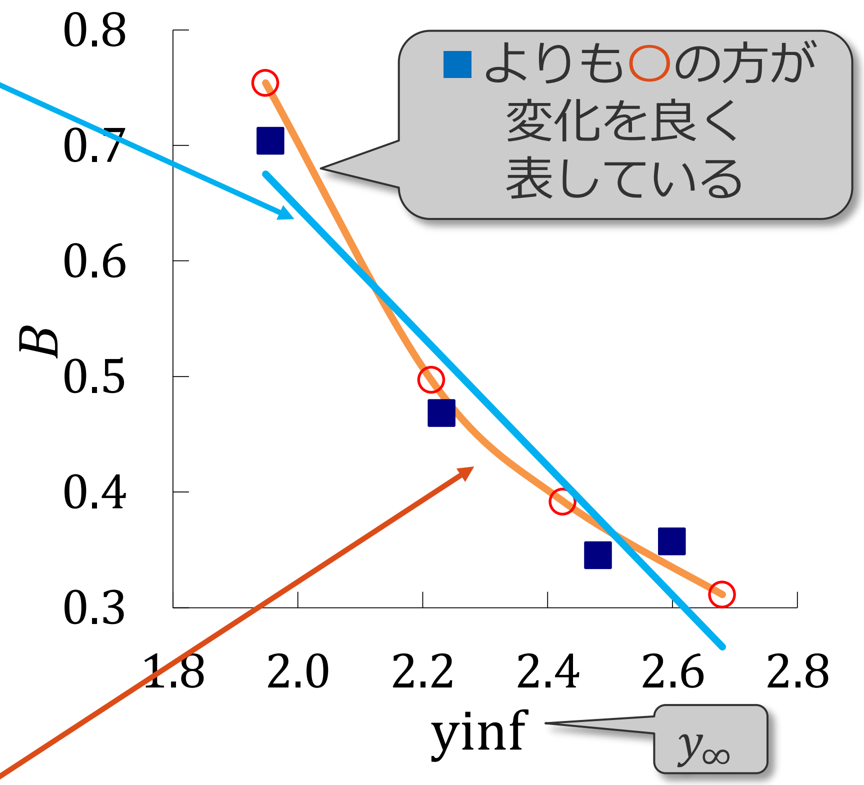
a	1.201	b	-0.328	
y0	1.437	1.437	1.437	1.437
yinf	2.629	2.399	2.229	1.996
B	0.338	0.413	0.469	0.545
S	0.0021	0.0029	0.0101	0.0064
ΣS	0.0214			

表示 2.4.6
(4) 初期傾斜共通

c	0.388			
y0	1.433	1.433	1.433	1.433
yinf	2.680	2.424	2.214	1.948
B	0.311	0.392	0.497	0.754
S	0.0029	0.0021	0.0101	0.0053
ΣS	0.0204			

$$B = \frac{-c}{y_0 - y_\infty} = \frac{-0.388}{1.433 - y_\infty}$$

表示 2.4.4 y_∞ と B の関係



$x = 0$ での傾きを共通とするモデル

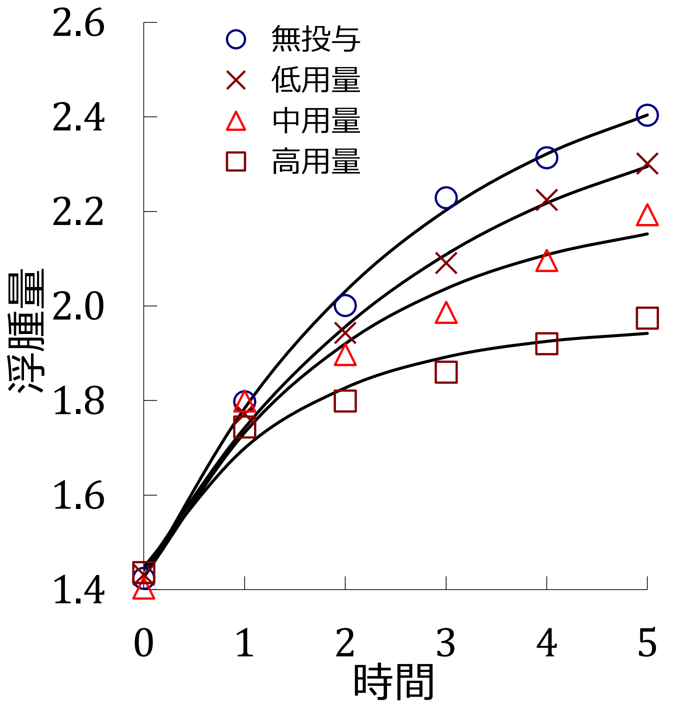
p.112

●モデルの比較

パラメータ個数が減

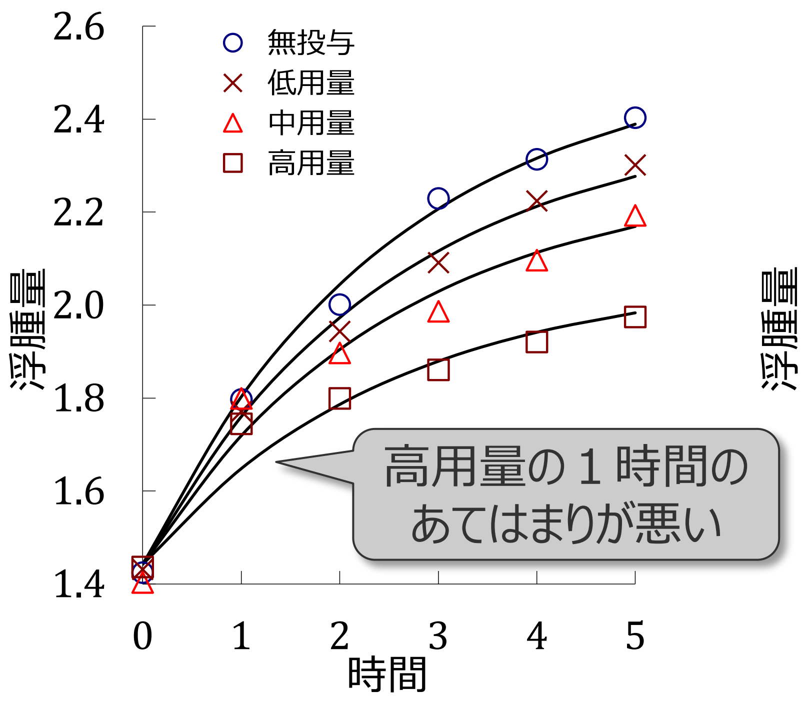
(2)full モデル

パラメータ 12、ΣS=0.0183



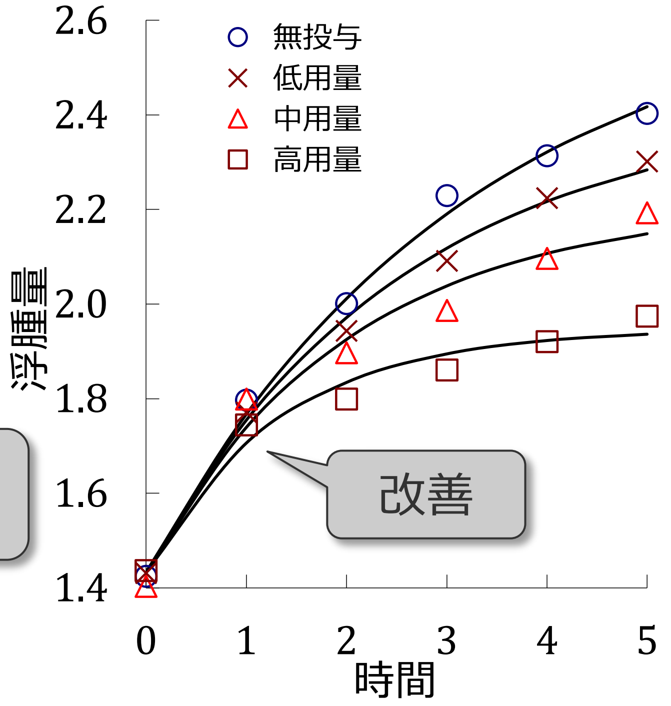
(3'') y_∞, B 直線

パラメータ 7、ΣS=0.214



(4) 初期傾斜共通

パラメータ 6、ΣS=0.0204



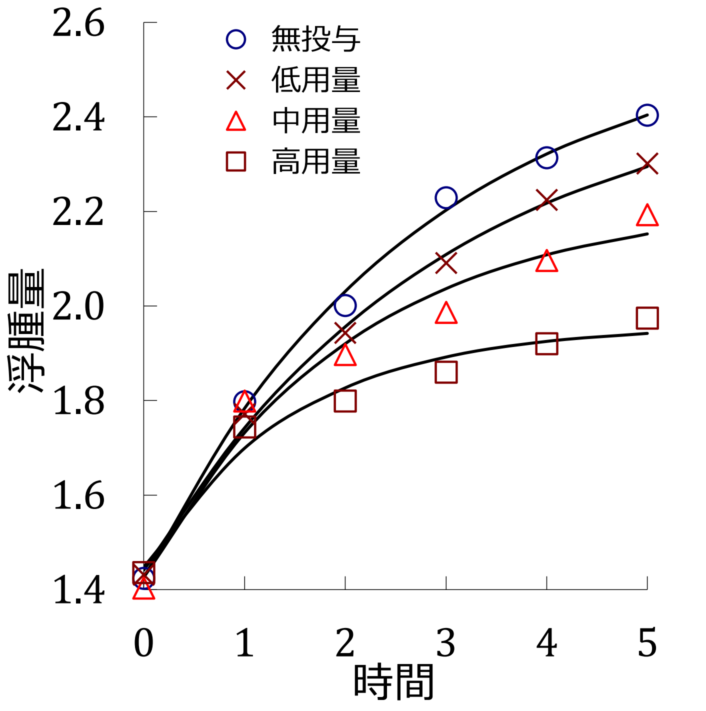
$x = 0$ での傾きを共通とするモデル

p.112

●モデルの比較

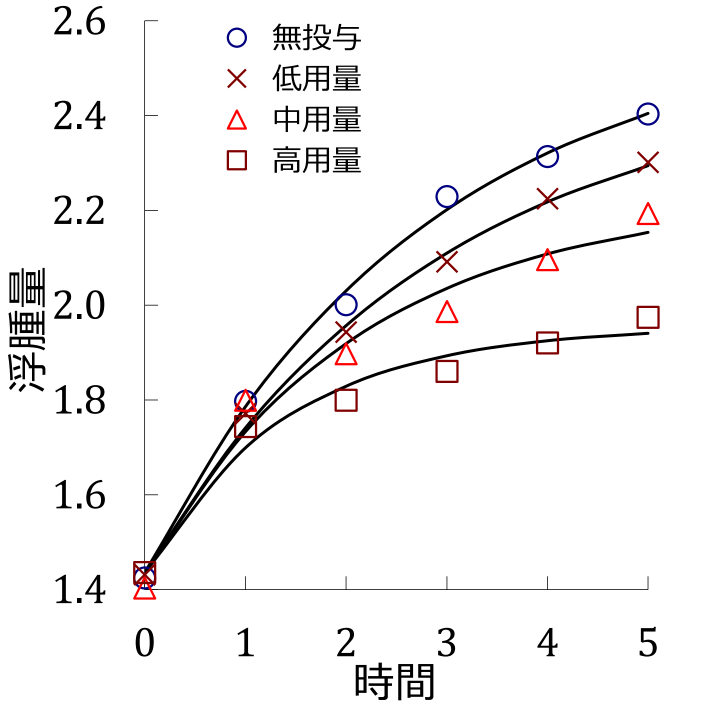
(2)full モデル

パラメータ 12、ΣS=0.0183



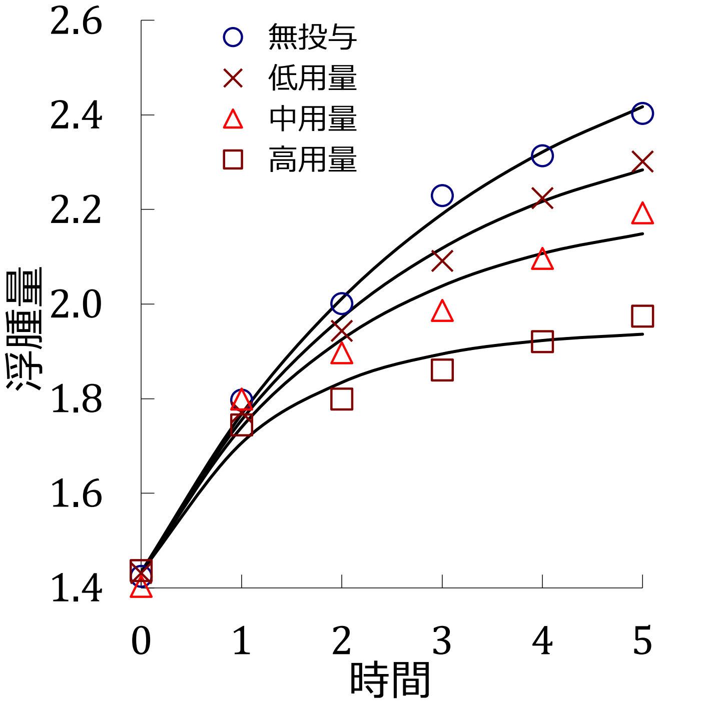
(3) y_0 共通モデル

パラメータ 9、ΣS=0.0187



(4) 初期傾斜共通

パラメータ 6、ΣS=0.0204



（5）モデル選択の過程のまとめ

統計的な解析（残差の F 検定）

モデル選択の過程のまとめ

p.112

●残差の *F* 検定

モデルの残差平方和とその自由度

残差平方和：観測値と予測値の差の２乗和の最小値

両者が乖離する（モデルがフィットしない）ほど大きくなる

残差平方和の自由度
データ数－パラメータ数
24 － 12

薄い黄色のセル 12個

(2) full （表示2.4.2 ）

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			

(3) y0 共通 （表示2.4.2 ）

y0	1.435	1.435	1.435	1.435
yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
B	0.357	0.345	0.468	0.704
S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
ΣS	0.0187			

９個

表示 2.4.7　分散分析表のまとめ

モデル（パラメータ数）		平方和	自由度	平均平方	*F* 比	*p* 値
(2) full	12	0.0183	12	0.0015	1.000	
(3) y0 共通	9	0.0187	15	0.0012	1.000	
(2)との差		0.0004	3	0.0001	0.082	0.968
(3') y0,B 共通	6	0.0265	18	0.0015		
(3) との差		0.0078	3	0.0026	2.082	0.146
(3'') yinf,B 直線	7	0.0214	17	0.0013		
(3) との差		0.0027	2	0.0014	1.089	0.362
(4) 初期傾斜共通	6	0.0204	18	0.0011		
(3) との差		0.0017	3	0.0006	0.462	0.713

モデル選択の過程のまとめ

p.112

(3') y0, B 共通

y0	1.442	1.442	1.442	1.442
yinf	2.540	2.410	2.285	2.070
B	0.397	0.397	0.397	0.397
S	0.0029	0.0025	0.0108	0.0104
ΣS	0.0265			

6 個

(3'') yinf, B 直線　（表示2.4.2 ）

a	1.201	b	-0.328	
y0	1.437	1.437	1.437	1.437
yinf	2.629	2.399	2.229	1.996
B	0.338	0.413	0.469	0.545
S	0.0021	0.0029	0.0101	0.0064
ΣS	0.0214			

7 個

(4) 初期傾斜共通　（表示2.4.2 ）

c	0.388			
y0	1.433	1.433	1.433	1.433
yinf	2.680	2.424	2.214	1.948
B	0.311	0.392	0.497	0.754
S	0.0029	0.0021	0.0101	0.0053
ΣS	0.0204			

6 個

残差平方和の自由度
データ数－パラメータ数
24 － 6

表示 2.4.7　分散分析表のまとめ

モデル（パラメータ数）		平方和	自由度	平均平	*F* 比	*p* 値
(2)　full	12	0.0183	12	0.[illegible]15	1.000	
(3)　y0 共通	9	0.0187	15	0.0012	1.000	
(2)との差		0.0004	3	0.0001	0.082	0.968
(3')　y0,B 共通	6	0.0265	18	0.0015		
(3)との差		0.0078	3	0.0026	2.082	0.146
(3'')　yinf,B 直線	7	0.0214	17	0.0013		
(3)との差		0.0027	2	0.0014	1.089	0.362
(4)　初期傾斜共通	6	0.0204	18	0.0011		
(3)との差		0.0017	3	0.0006	0.462	0.713

モデル選択の過程のまとめ

p.112

●残差の F 検定

モデルの残差の平均平方

残差平方和／自由度

$0.0183/12 = 0.0015$

$0.0187/15 = 0.0012$

$0.0265/18 = 0.0015$

$0.0214/17 = 0.0013$

$0.0204/18 = 0.0011$

表示 2.4.7　分散分析表のまとめ

モデル（パラメータ数）			平方和	自由度	平均平方	F比		p値
(2)	full	12	0.0183	12	0.0015	1.000		
(3)	y0 共通	9	0.0187	15	0.0012		1.000	
	(2)との差		0.0004	3	0.0001	0.082		0.968
(3')	y0,B 共通	6	0.0265	18	0.0015			
	(3) との差		0.0078	3	0.0026		2.082	0.146
(3'')	yinf,B 直線	7	0.0214	17	0.0013			
	(3) との差		0.0027	2	0.0014		1.089	0.362
(4)	初期傾斜共通	6	0.0204	18	0.0011			
	(3) との差		0.0017	3	0.0006		0.462	0.713

モデル選択の過程のまとめ

p.112

●残差の F 検定

2 つのモデルの残差平方和の差（増加分）、その自由度と平均平方

表示 2.4.7　分散分析表のまとめ

モデル（パラメータ数）			平方和	自由度	平均平方	F 比	p 値
(2)	full	12	0.0183	12	0.0015	1.000	
(3)	y0 共通	9	0.0187	15	0.0012	1.000	
	(2)との差		0.0004	3	0.0001	0.082	0.968
(3')	y0,B 共通	6	0.0265	18	0.0015		
	(3) との差		0.0078	3	0.0026	2.082	0.146
(3'')	yinf,B 直線	7	0.0214	17	0.0013		
	(3) との差		0.0027	2	0.0014	1.089	0.362
(4)	初期傾斜共通	6	0.0204	18	0.0011		
	(3) との差		0.0017	3	0.0006	0.462	0.713

$0.0187 - 0.0183 = 0.0004$
$15 - 12 = 3$

$0.0265 - 0.0187 = 0.0078$
$18 - 15 = 3$

$0.0214 - 0.0187 = 0.0027$
$17 - 15 = 2$

$0.0204 - 0.0187 = 0.0017$
$18 - 15 = 3$

モデル選択の過程のまとめ

p.112

●残差の F 検定

(3) は (2) full モデルの残差平均平方を分母にして F 検定

(3') 以下は (3) の残差平均平方を分母にして F 検定（本来、y0 は共通なので）

F 分布から p 値を計算

F 比の分母の行を示す

有効桁数が十分表示されていない

$0.0001/0.0015 = 0.082$
$\mathrm{FDIST}(0.082, 3, 12) = 0.968$

$0.00267/0.0012 = 2.082$
$\mathrm{FDIST}(2.082, 3, 15) = 0.146$

$0.0014/0.0012 = 1.089$
$\mathrm{FDIST}(1.089, 2, 15) = 0.362$

$0.0006/0.0012 = 0.462$
$\mathrm{FDIST}(0.462, 3, 15) = 0.713$

表示 2.4.7　分散分析表のまとめ

モデル（パラメータ数）		平方和	自由度	平均平方	F 比	p 値
(2)　full	12	0.0183	12	0.0015	1.000	
(3)　y0 共通	9	0.0187	15	0.0012	1.000	
(2)との差		0.0004	3	0.0001	0.082	0.968
(3')　y0,B 共通	6	0.0265	18	0.0015		
(3) との差		0.0078	3	0.0026	2.082	0.146
(3'')　yinf,B 直線	7	0.0214	17	0.0013		
(3) との差		0.0027	2	0.0014	1.089	0.362
(4)　初期傾斜共通	6	0.0204	18	0.0011		
(3) との差		0.0017	3	0.0006	0.462	0.713

モデル選択の過程のまとめ

p.113

●残差の *F* 検定

(3) は (2) full モデルの残差平均平方を分母にして *F* 検定
(3') 以下は (3) の残差平均平方を分母にしてで *F* 検定
F 検定からパラメータの制約の
妥当性を評価できる

平方和の差だけではなく、
F 検定の結果も参考にする
探索的解析では
あまり *p* 値にこだわらず
固有技術的な判断を重視

F 比 = 効果の大きさ／誤差の大きさ
値が大きいほど、パラメータ数の
変化（制約）の影響が大きい

表示 2.4.7　分散分析表のまとめ

モデル（パラメータ数）		平方和	自由度	平均平方	*F* 比	*p* 値
(2)　full	12	0.0183	12	0.0015	1.000	
(3)　y0 共通	9	0.0187	15	0.0012	1.000	
(2)との差		0.0004	3	0.0001	0.082	0.968
(3')　y0,B 共通	6	0.0265	18	0.0015		
(3) との差		0.0078	3	0.0026	2.082	0.146
(3'')　yinf,B 直線	7	0.0214	17	0.0013		
(3) との差		0.0027	2	0.0014	1.089	0.362
(4)　初期傾斜共通	6	0.0204	18	0.0011		
(3) との差		0.0017	3	0.0006	0.462	0.713

（6）JMP による解析

複数の曲線の同時あてはめを
JMP で実行
～モデル式の入力方法～

JMPによる解析

p.113

●複数の曲線のあてはめをJMPで解析

投与量ごとに、４本の指数曲線を同時にあてはめた

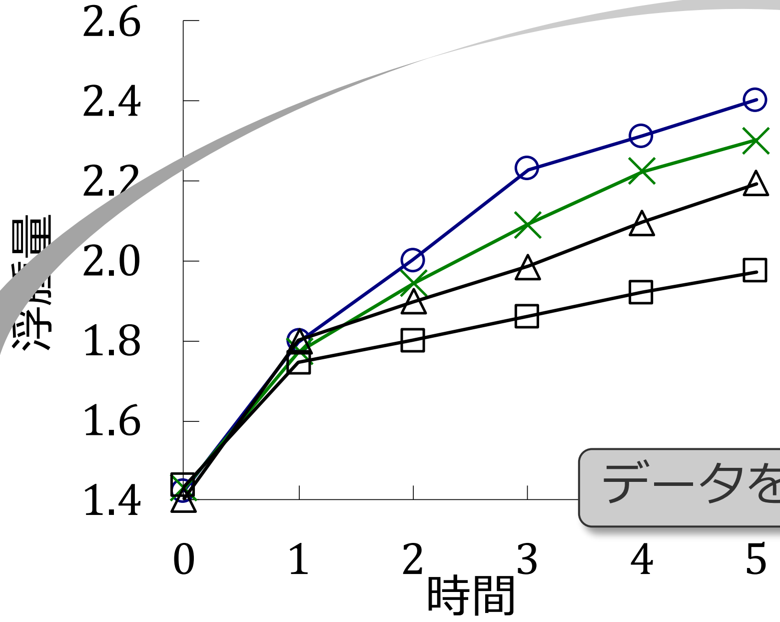
データテーブルの作成：「投与量」、時間の「x」、観測値の「y」

JMPファイル「24-複数曲線.jmp」の利用（３列以外を削除）

「fullモデル」「y_0 共通モデル」「初期傾斜共通モデル」のあてはめ

表示2.4.1

時間	無投与	低用量	中用量	高用量
0	1.424	1.431	1.403	1.436
1	1.797	1.771	1.799	1.744
2	2.001	1.943	1.897	1.799
3	2.229	2.091	1.986	1.860
4	2.313	2.224	2.096	1.920
5	2.403	2.301	2.193	1.974



データを縦に並べる

JMPデータテーブル

	投与量	x	y
1	無投与	0	1.424
2	無投与	1	1.797
3	無投与	2	2.001
4	無投与	3	2.229
5	無投与	4	2.313
6	無投与	5	2.403
7	低用量	0	1.431
8	低用量	1	1.771
9	低用量	2	1.943
10	低用量	3	2.091

JMP による解析

●full モデル

上限のある指数曲線

$$y = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\exp(-B\,x)$$

$$= \left(\begin{pmatrix}2.590\\2.488\\2.224\\1.960\end{pmatrix} + \left(\begin{pmatrix}1.426\\1.441\\1.426\\1.448\end{pmatrix} - \begin{pmatrix}2.500\\2.488\\2.224\\1.960\end{pmatrix}\right)\exp\left(-\begin{pmatrix}0.366\\0.339\\0.483\\0.674\end{pmatrix}x\right)\right)\begin{pmatrix}\text{無投与}\\\text{低用量}\\\text{中用量}\\\text{高用量}\end{pmatrix} \quad (2.4.1)$$

JMP では

列ごとに 1 つのモデル式

を設定する

Match 関数で

条件分岐により

複数の式をあてはめる

表示2.4.8 JMP の計算式

```
Match( 投与量 )
  "無投与" ⇒ yinf1 + (y0_1 - yinf1) * Exp(- b1 * x)
  "低用量" ⇒ yinf2 + (y0_2 - yinf2) * Exp(- b2 * x)
  "中用量" ⇒ yinf3 + (y0_3 - yinf3) * Exp(- b3 * x)
  "高用量" ⇒ yinf4 + (y0_4 - yinf4) * Exp(- b4 * x)
```

条件分岐

条件

JMP による解析

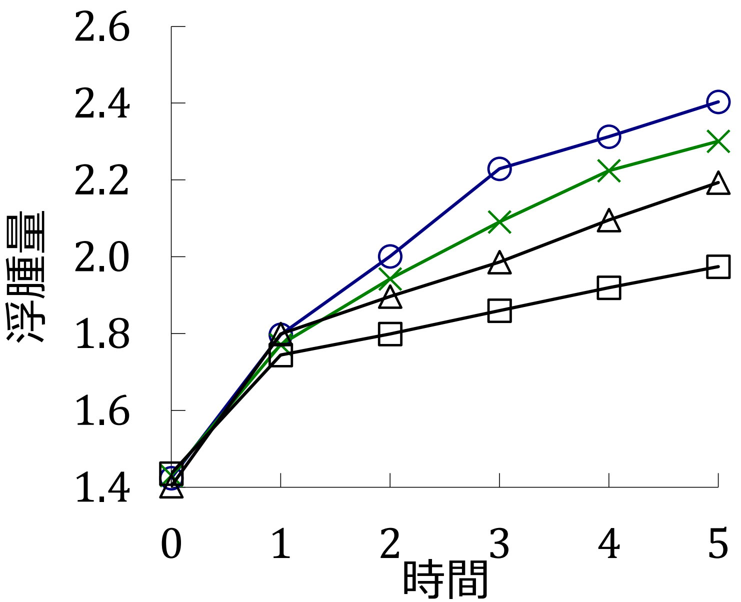
●full モデル：パラメータ初期値の設定

$$y_{0\_1} = 1.4,\ y_{0\_2} = 1.4,\ y_{0\_3} = 1.4,\ y_{0\_4} = 1.4$$

$$y_{\infty 1} = 2.4,\ y_{\infty 2} = 2.2,\ y_{\infty 3} = 2.1,\ y_{\infty 4} = 1.9$$

$$b_1 = 0.5,\ b_2 = 0.5,\ b_3 = 0.5,\ b_4 = 0.5$$

（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2.4.8 JMP の計算式

```
Match( 投与量 )
  "無投与" ⇒ yinf1 + ( y0_1 - yinf1 ) * Exp( - b1 * x )
  "低用量" ⇒ yinf2 + ( y0_2 - yinf2 ) * Exp( - b2 * x )
  "中用量" ⇒ yinf3 + ( y0_3 - yinf3 ) * Exp( - b3 * x )
  "高用量" ⇒ yinf4 + ( y0_4 - yinf4 ) * Exp( - b4 * x )
```

JMP による解析

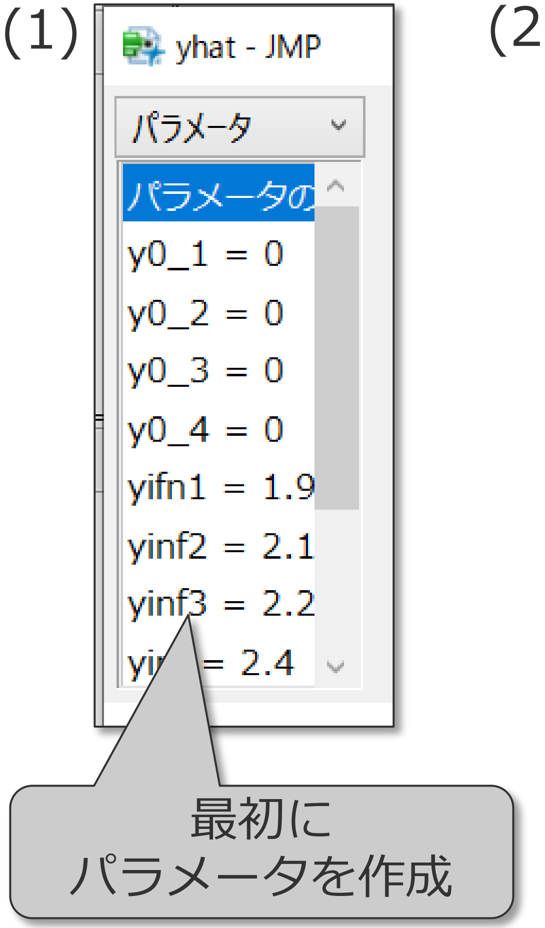
p.114

●full モデル：予測値 $\hat{y}$ の計算式の入力

新規に「yhat2」列を作成、計算式を入力

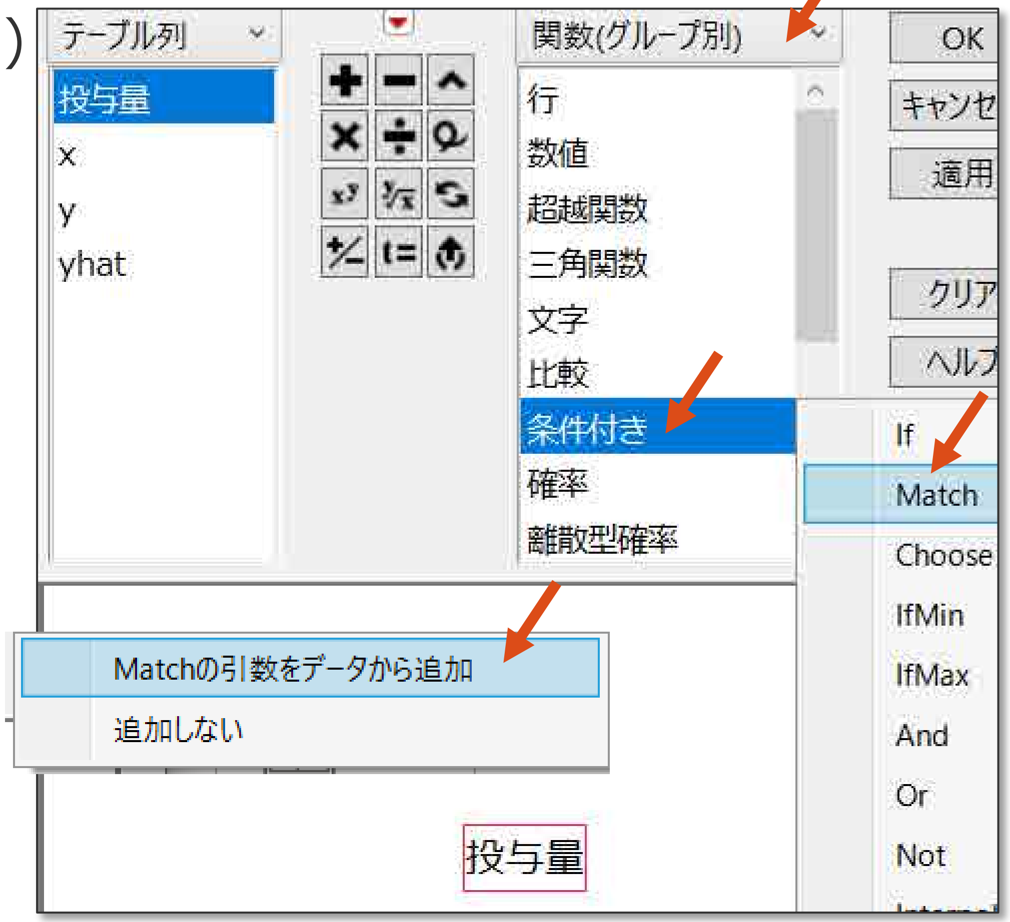
［関数］ ＞ ［条件付き］ ＞ ［Match］

(1)



(2)

(3)



JMP による解析

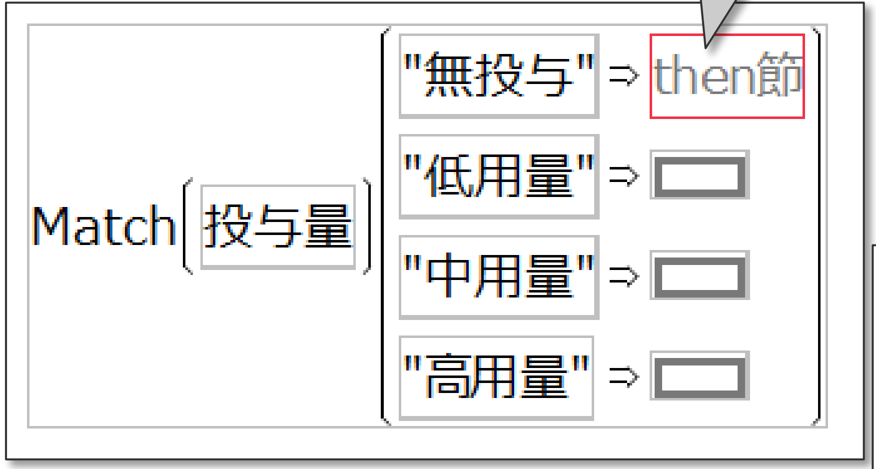
$y = y_{\infty} + (y_0 - y_{\infty}) \times \exp(-Bx)$

p.114

(1)

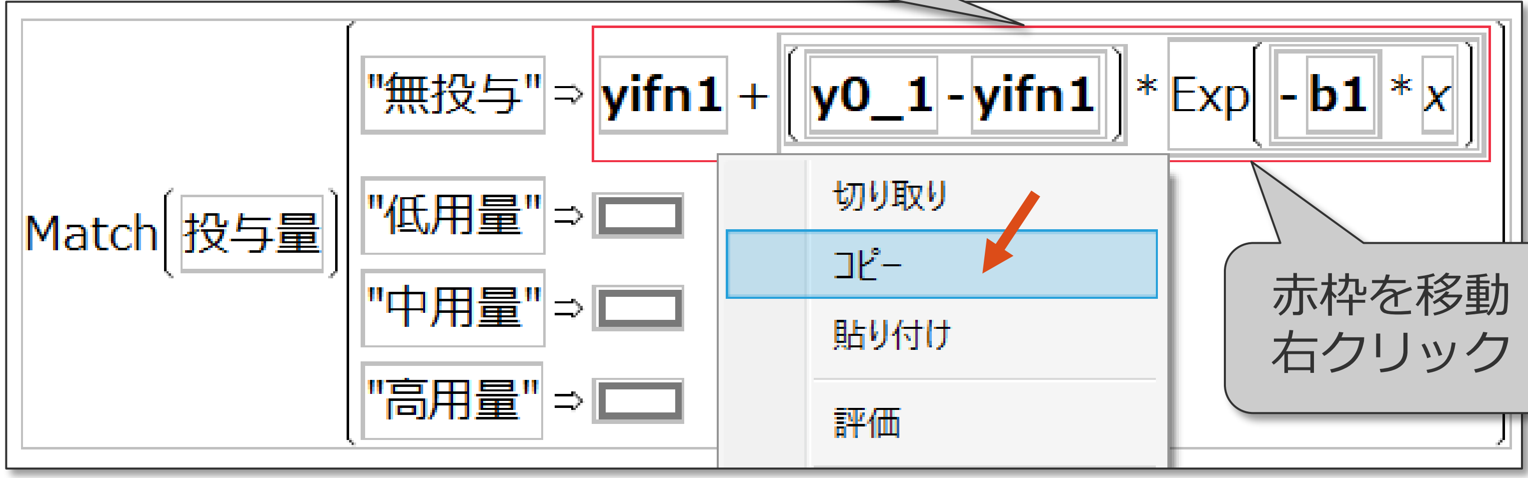
表示2.4.8（左半分）

数式を入力



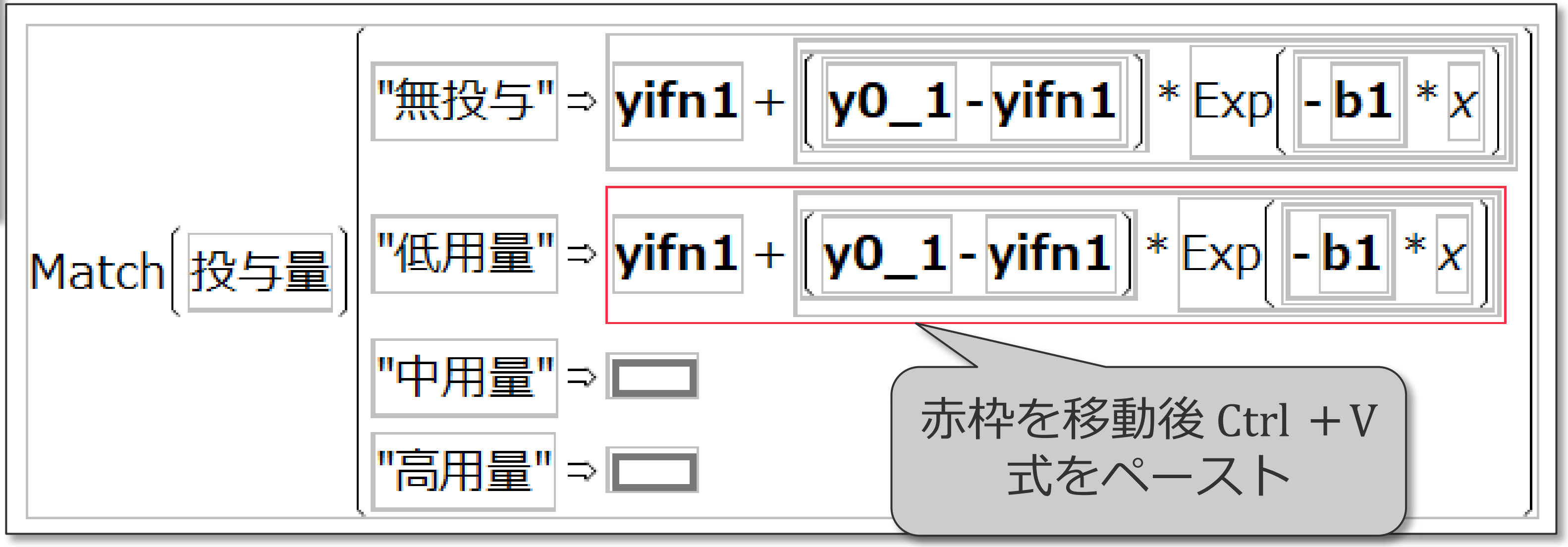
赤枠を移動するには、
枠をクリック、
または、↓↑キー

(2)



赤枠を移動
右クリック

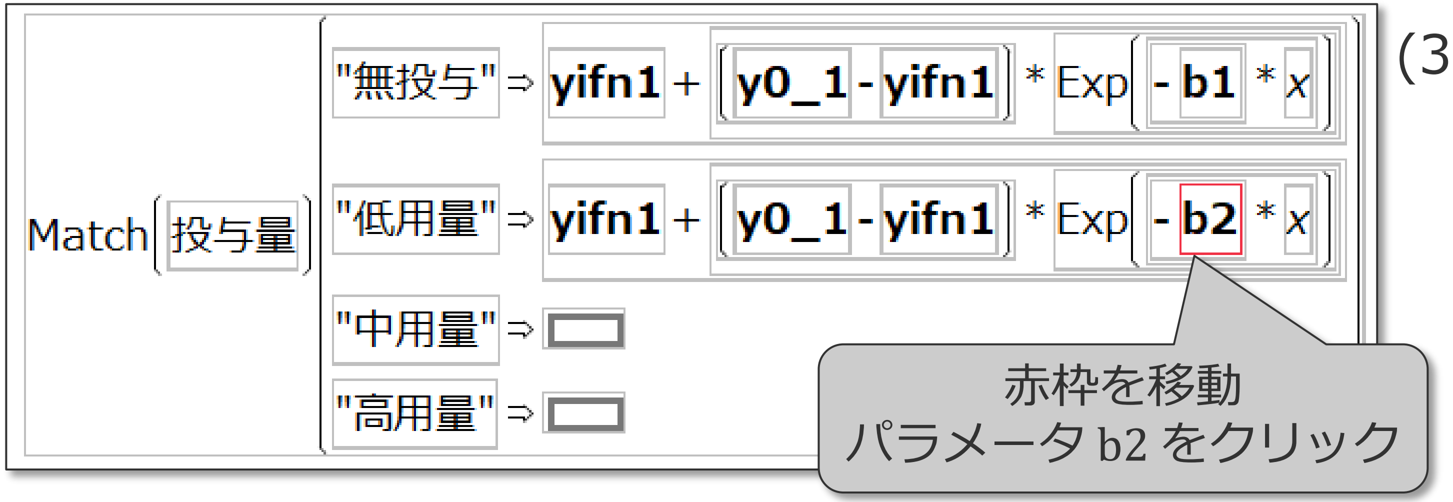
(3)



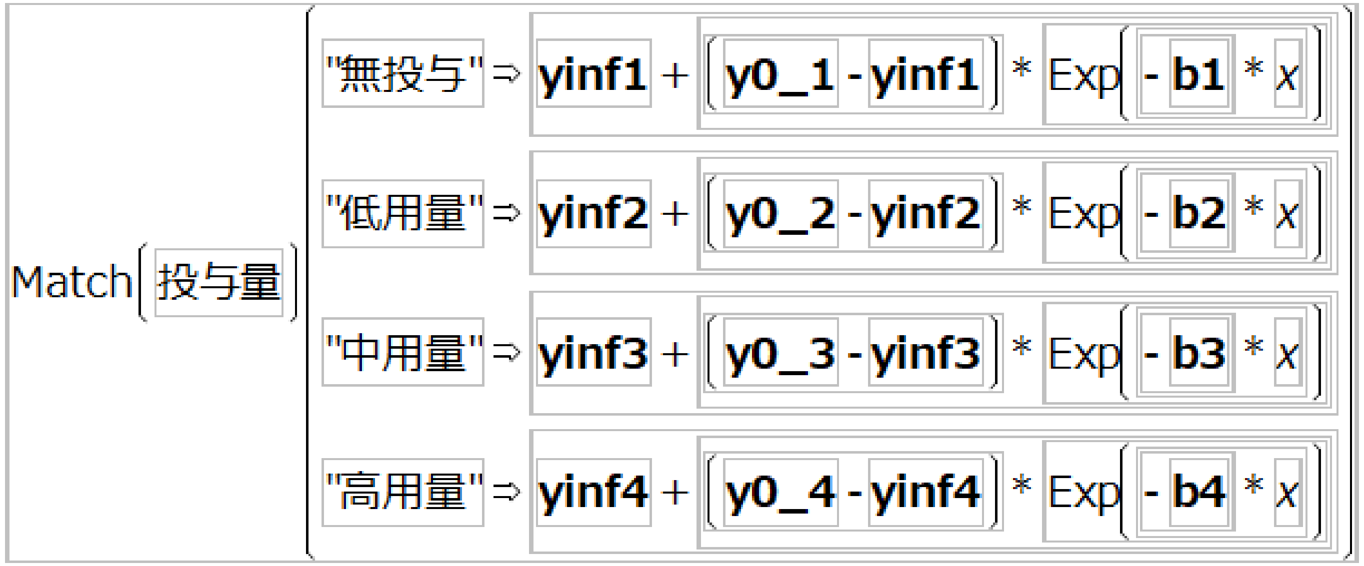
赤枠を移動後 Ctrl ＋V
式をペースト

JMP による解析

(1)



(2)



(3)

新規作成

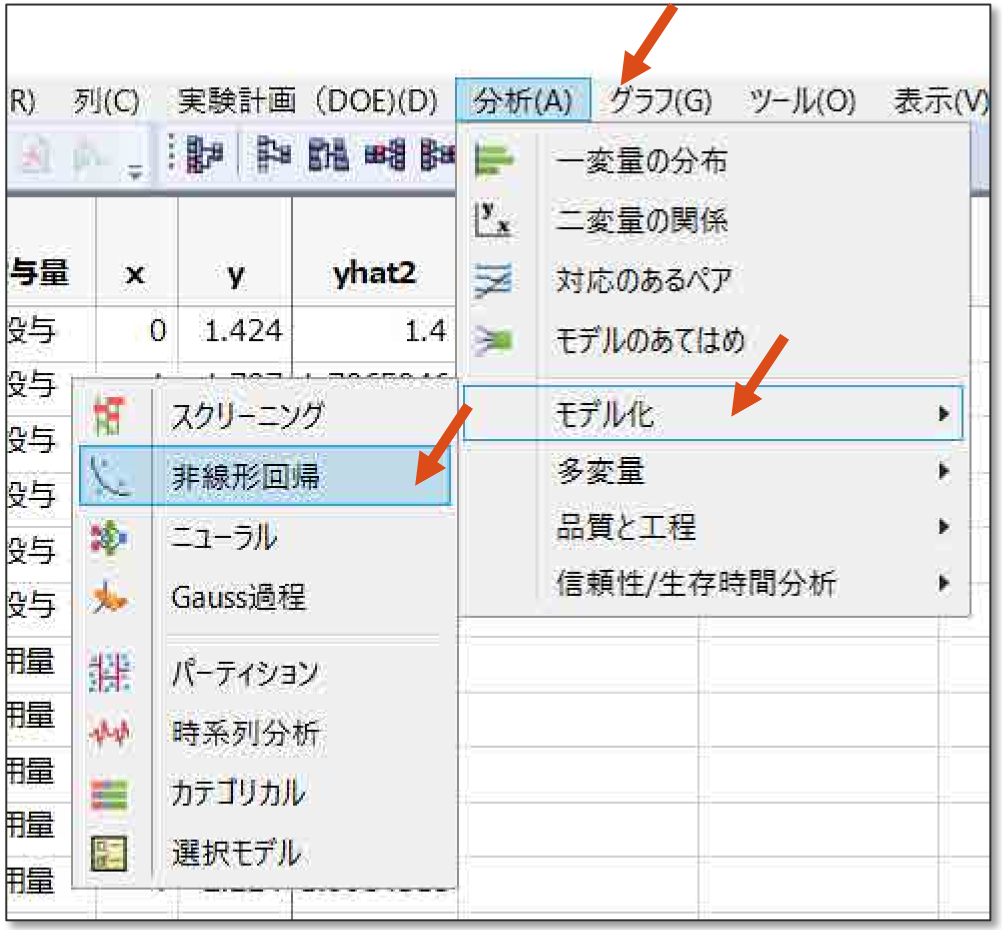
	投与量	x	y	yhat2
1	無投与	0	1.424	1.4
2	無投与	1	1.797	1.7934
3	無投与	2	2.001	2.0321
4	無投与	3	2.229	2.1768
5	無投与	4	2.313	2.2646
6	無投与	5	2.403	2.3179
7	低用量	0	1.431	1.4
8	低用量	1	1.771	1.7147
9	低用量	2	1.943	1.9056
10	低用量	3	2.091	2.0214
11	低用量	4	2.224	2.0917

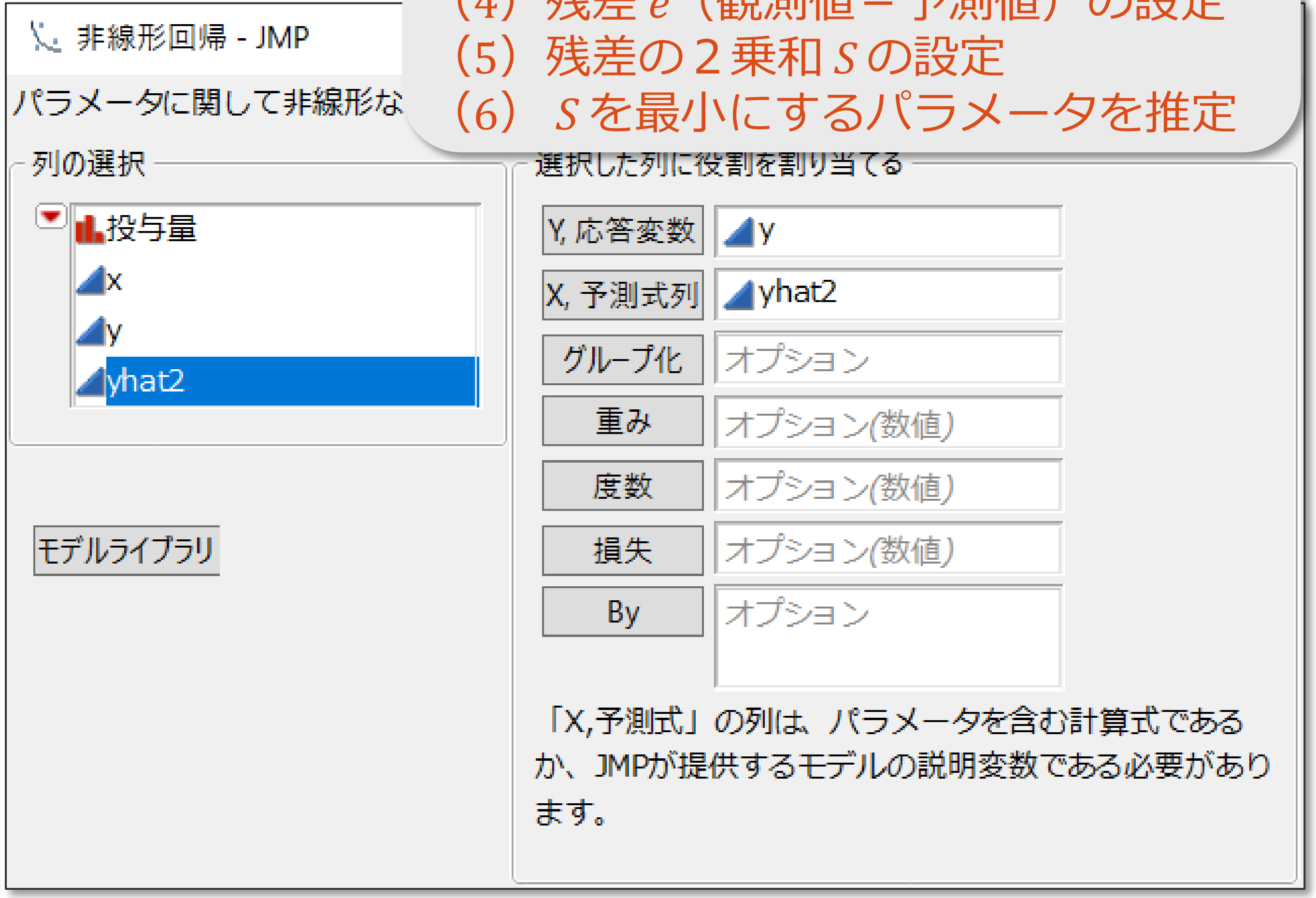
JMP による解析

●full モデル：結果

［分析］＞［モデル化］＞［非線形回帰］

（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





JMP による解析

● full モデル：結果

JMP［非線形回帰］の解
Excel ソルバーの解と一致

注）計算式の修正を繰り返すと
外見上は数式が正しくても
正常に機能しない場合がある
→新規に入力し直し

表2.4.2　（(2) full の解）

y0	1.426	1.441	1.426	1.448
yinf	2.590	2.488	2.224	1.960
B	0.366	0.339	0.483	0.674
S	0.0019	0.0015	0.0099	0.0050
ΣS	0.0183			

解

SSE	DFE	MSE	RMSE
0.0183343643	12	0.0015279	0.0390879

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_1	1.4263672718	0.037577	1.34418123	1.50783156
y0_2	1.441369084	0.03746031	1.35878121	1.52307174
y0_3	1.4260017816	0.03800125	1.34057915	1.51075901
y0_4	1.448288673	0.03848038	1.36218709	1.53393964
yifn1	2.5903682349	0.10808353	2.41544206	2.97220883
yinf2	2.4878553638	0.12409246	2.29596285	3.03639258
yinf3	2.2235619295	0.06812099	2.10244573	2.51923636
yinf4	1.9596441511	0.04260873	1.88061244	2.15469144
b1	0.3660107545	0.0734406	0.21264468	0.53608505
b2	0.3384947309	0.08273347	0.16126074	0.53749125
b3	0.4829437645	0.10679384	0.24137309	0.78514455
b4	0.6737152119	0.18321263	0.28384853	1.30924755

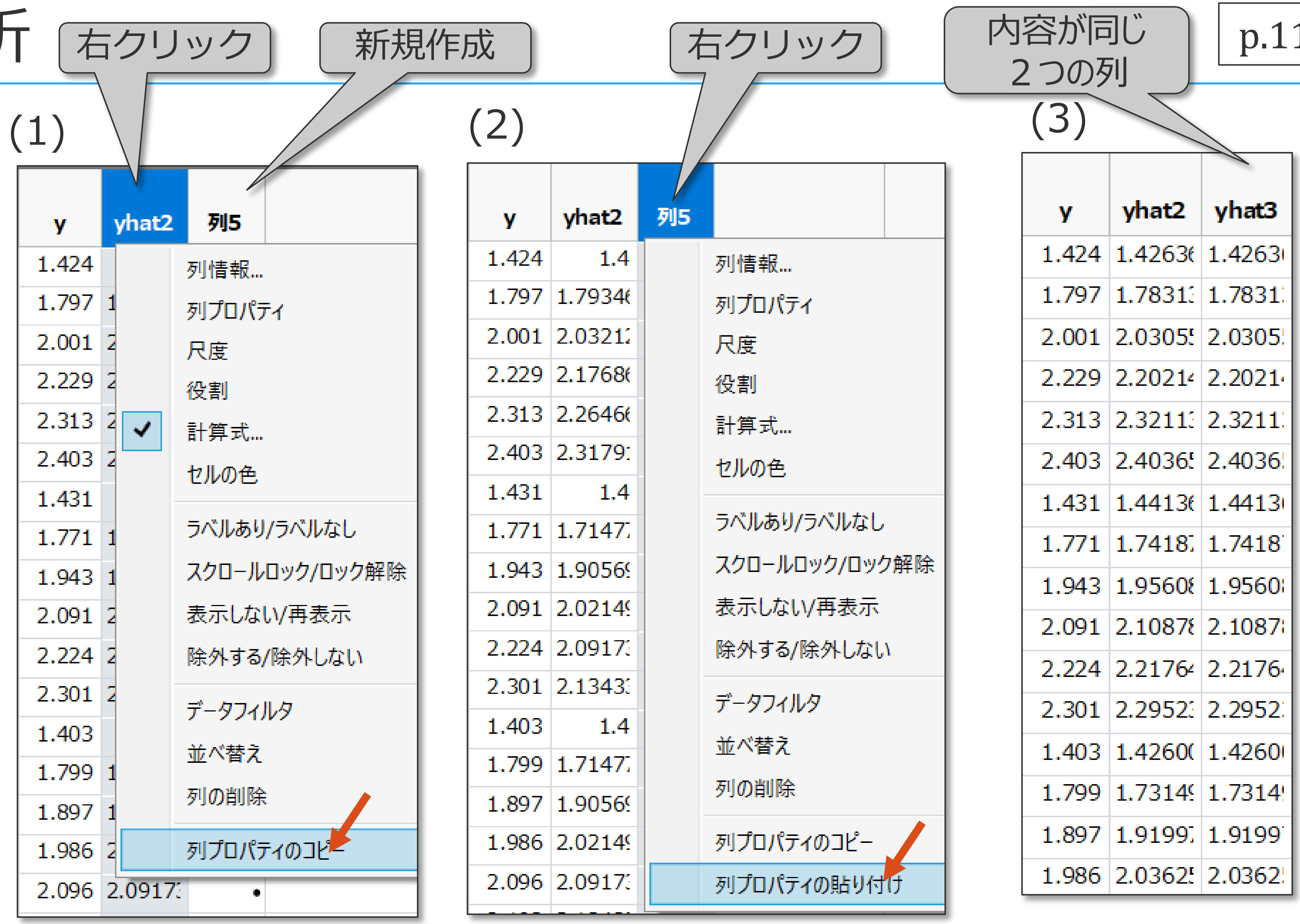
解法: 解析 Gauss-Newton

JMP による解析

p.114

- y_0 共通モデル
  「yhat3」列の新設

  「yhat2」を
  「yhat3」にコピー



JMP による解析

$$y = y_\infty + (y_0 - y_\infty) \times \exp(-Bx)$$

p.114

●y_0 共通モデル

(1)
「yhat」列の計算式
full モデル

パラメータ y0（初期値 1.4）を
新規に作成して置き換える
JMP［非線形回帰］で解を求める

(2)
「yhat2」列の計算式
y0 共通モデル

新規のパラメータ y0 に
置き換え

JMP による解析

p.114

●y_0 共通モデル：結果

JMP［非線形回帰］の解

Excel ソルバーの解と一致

表示 2.4.3 (3) y0 共通

y0	1.435	1.435	1.435	1.435
yinf	2.600	2.480	2.230	1.956
B	0.357	0.345	0.468	0.704
S	0.0019	0.0016	0.0100	0.0052
ΣS	0.0187			

解

SSE	DFE	MSE	RMSE
0.0187124686	15	0.0012475	0.0353199

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
yifn1	2.5995834697	0.09701005	2.43868407	2.89464283
yinf2	2.4803315182	0.1027829	2.31309768	2.83079356
yinf3	2.2300343671	0.06256051	2.11808272	2.44980984
yinf4	1.9557883789	0.03607121	1.88722512	2.07907185
b1	0.3573295874	0.06015518	0.23630769	0.49471893
b2	0.3454145715	0.06728429	0.20761173	0.50506341
b3	0.4684460602	0.08854172	0.28041413	0.7084915
b4	0.7042931622	0.15658747	0.39160357	1.21940651
y0	1.4353575148	0.01711144	1.39830078	1.47228789

解法: 解析 Gauss-Newton

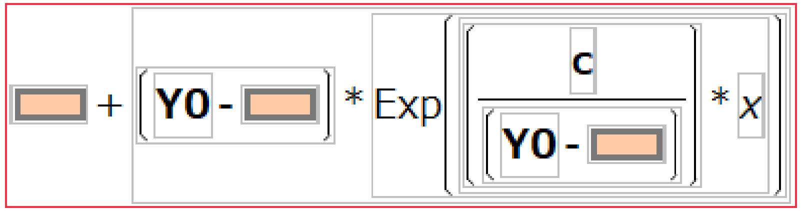
JMP による解析

●初期傾斜共通モデル

$$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty) \cdot \exp\left(\frac{c}{y_0 - y_\infty} x\right) \quad (2.4.6)$$

式が複雑であり、共通している
入力の効率化と計算式の簡潔化
↓
投与量ごとに異なるパラメータを
「ローカル変数」に置き換える

上記４つの式ともに共通
yinf1～yinf4 を３個ずつ含む



JMP による解析

●初期傾斜共通モデル

ローカル変数の利用

Match 関数で
yinf1～yinf4 が
t1 に割り当てられる

表示 2.4.9

```
Local( {t1},
    t1 = Match( 投与量,
        "無投与" ⇒ yinf1,
        "低用量" ⇒ yinf2,
        "中用量" ⇒ yinf3,
        "高用量" ⇒ yinf4
    );
    t1 + (y0 - t1) * Exp( c / (y0 - t1) * x );
)
```

```
Match( 投与量,
    "無投与" ⇒ yinf1 + (y0 - yinf1) * Exp( c / (y0 - yinf1) * x ),
    "低用量" ⇒ yinf2 + (y0 - yinf2) * Exp( c / (y0 - yinf2) * x ),
    "中用量" ⇒ yinf3 + (y0 - yinf3) * Exp( c / (y0 - yinf3) * x ),
    "高用量" ⇒ yinf4 + (y0 - yinf4) * Exp( c / (y0 - yinf4) * x )
)
```

共通部分をまとめる

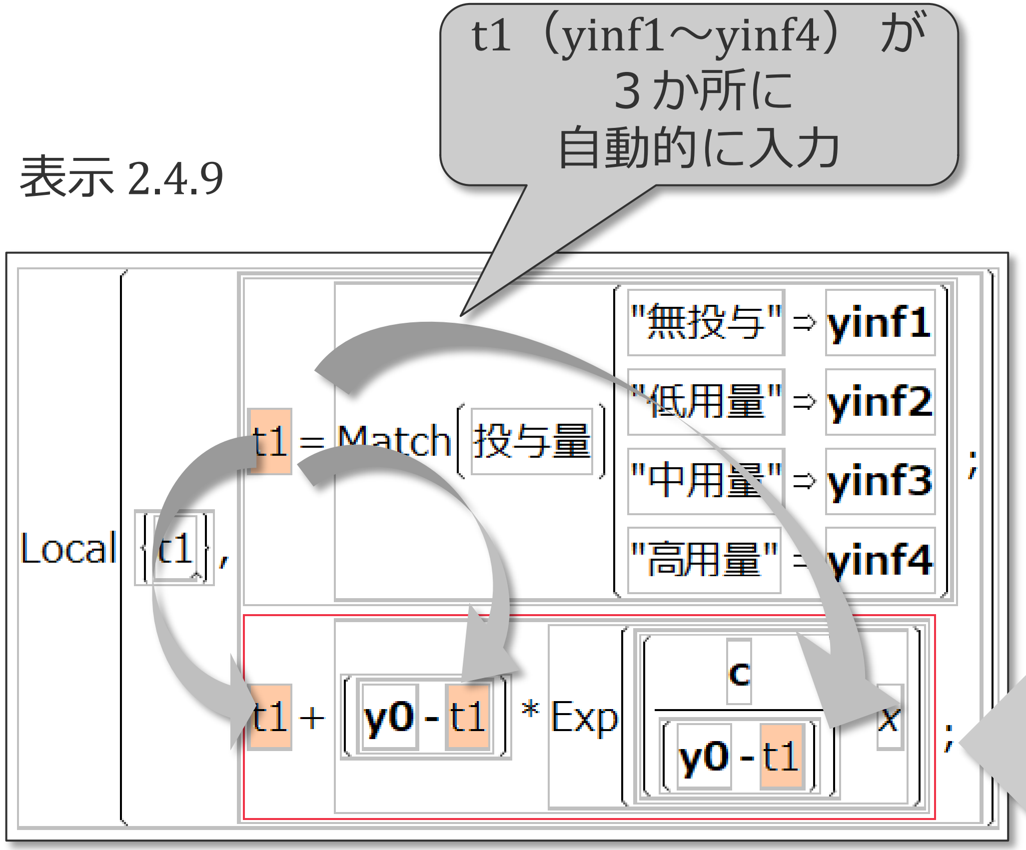
```
□ + (Y0 - □) * Exp( c / (Y0 - □) * x )
```

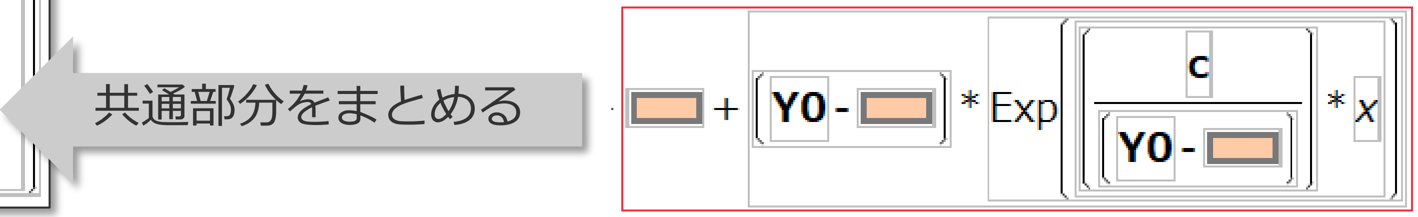
JMP による解析

●初期傾斜共通モデル

ローカル変数の利用

表示 2.4.9





JMP による解析

●初期傾斜共通モデル

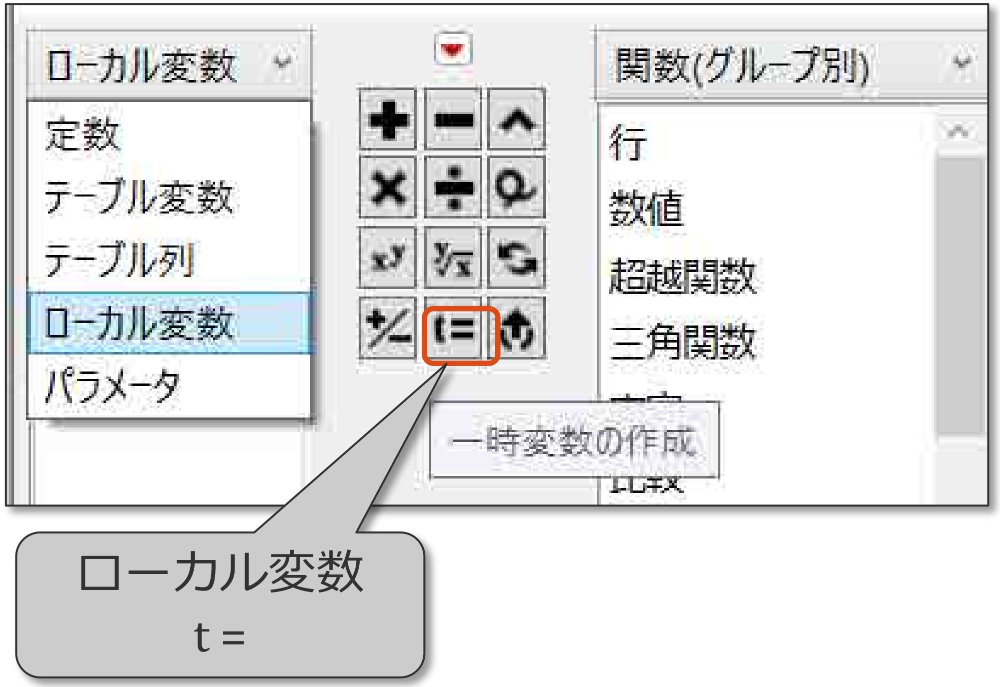
新規に「yhat4」列を作成

ローカル変数を使った計算式の入力

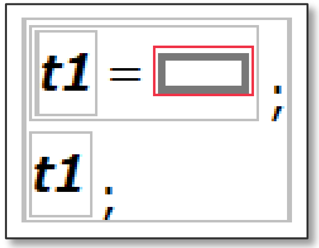
キーバッドの「ローカル変数」の

ボタンをクリック

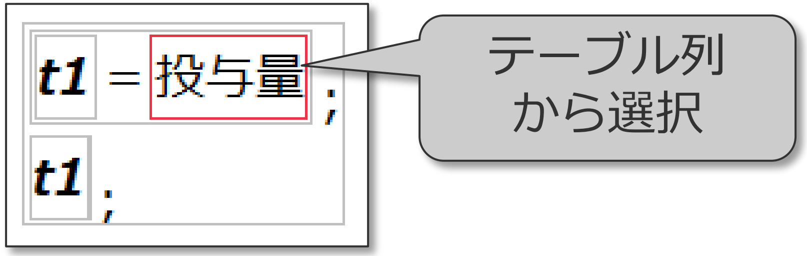
(1)



(2)

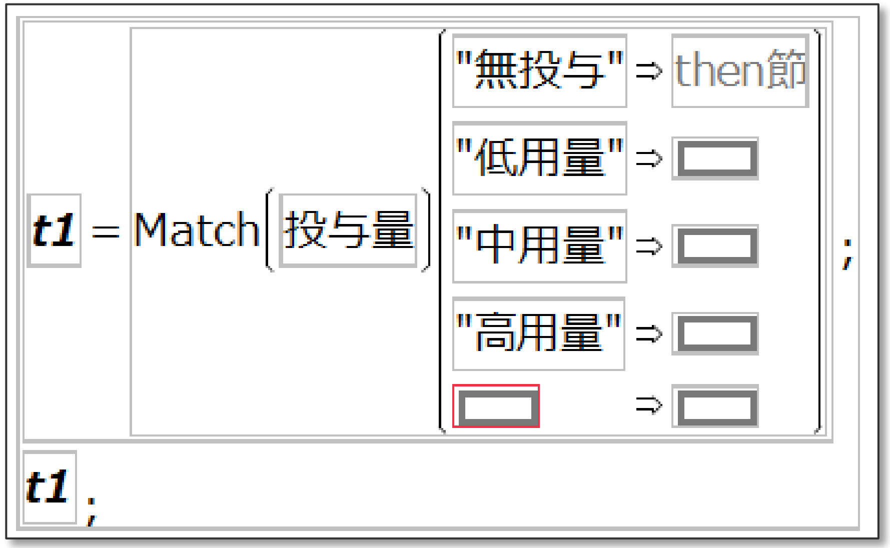


(3)



(4)

(5)



JMP による解析

p.114

●初期傾斜共通モデル：モデル式

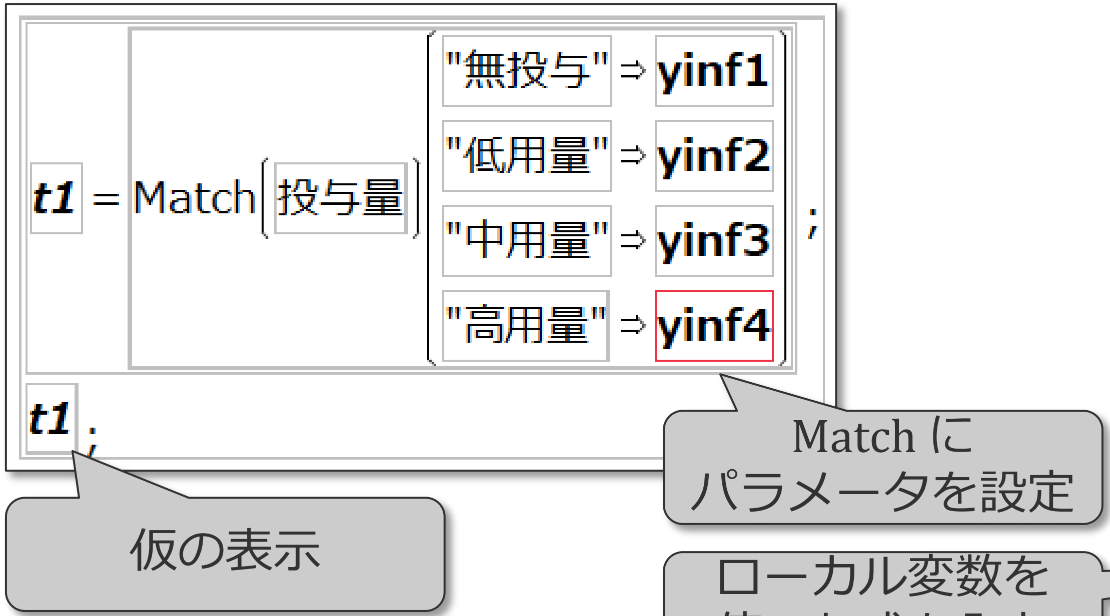
ローカル変数を使った計算式の入力

パラメータを設定（初期値）

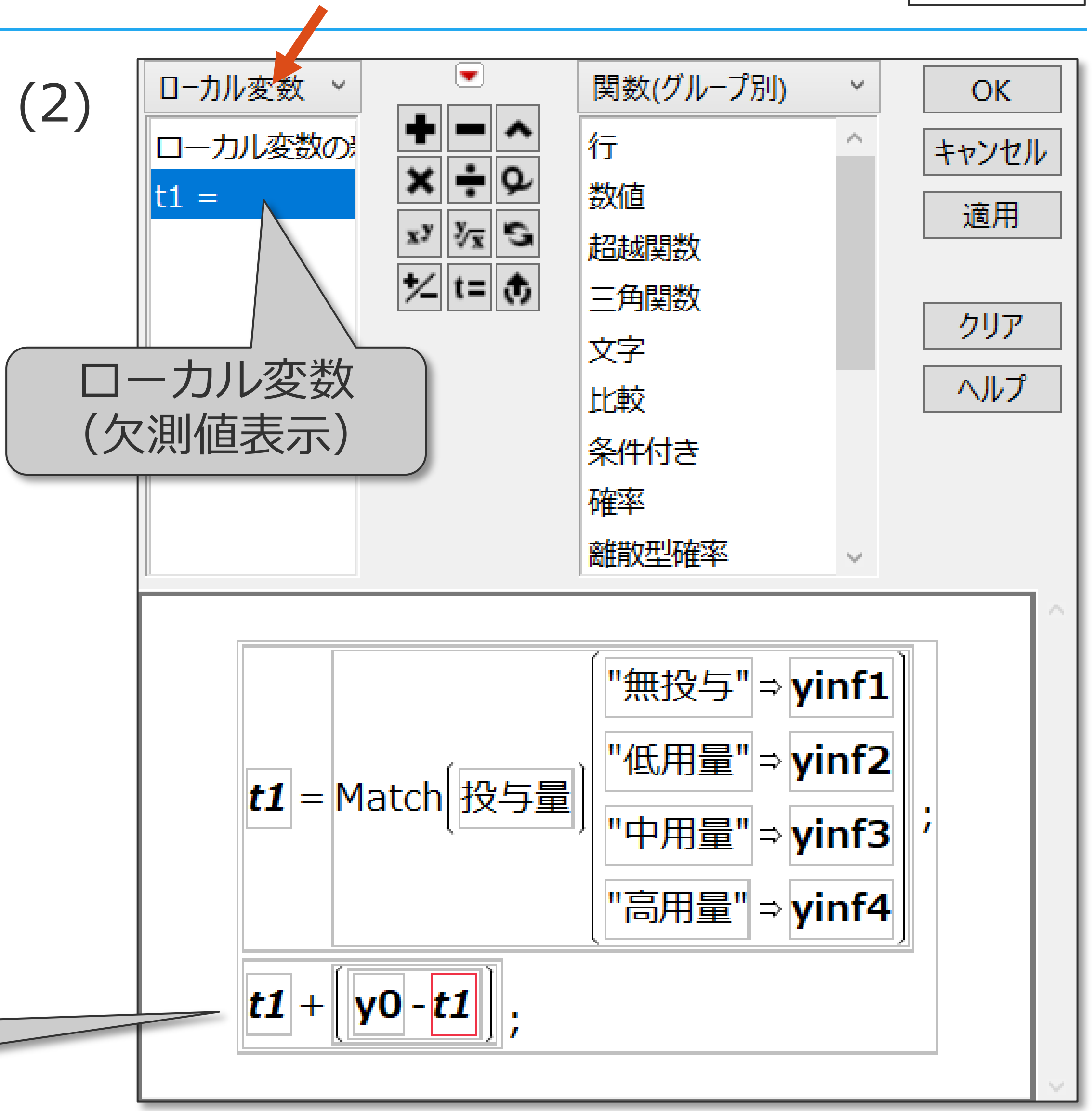
yinf=2.4, yinf2=2.2, yinf3=2.1, yinf4=1.9

c=0.4

(1)

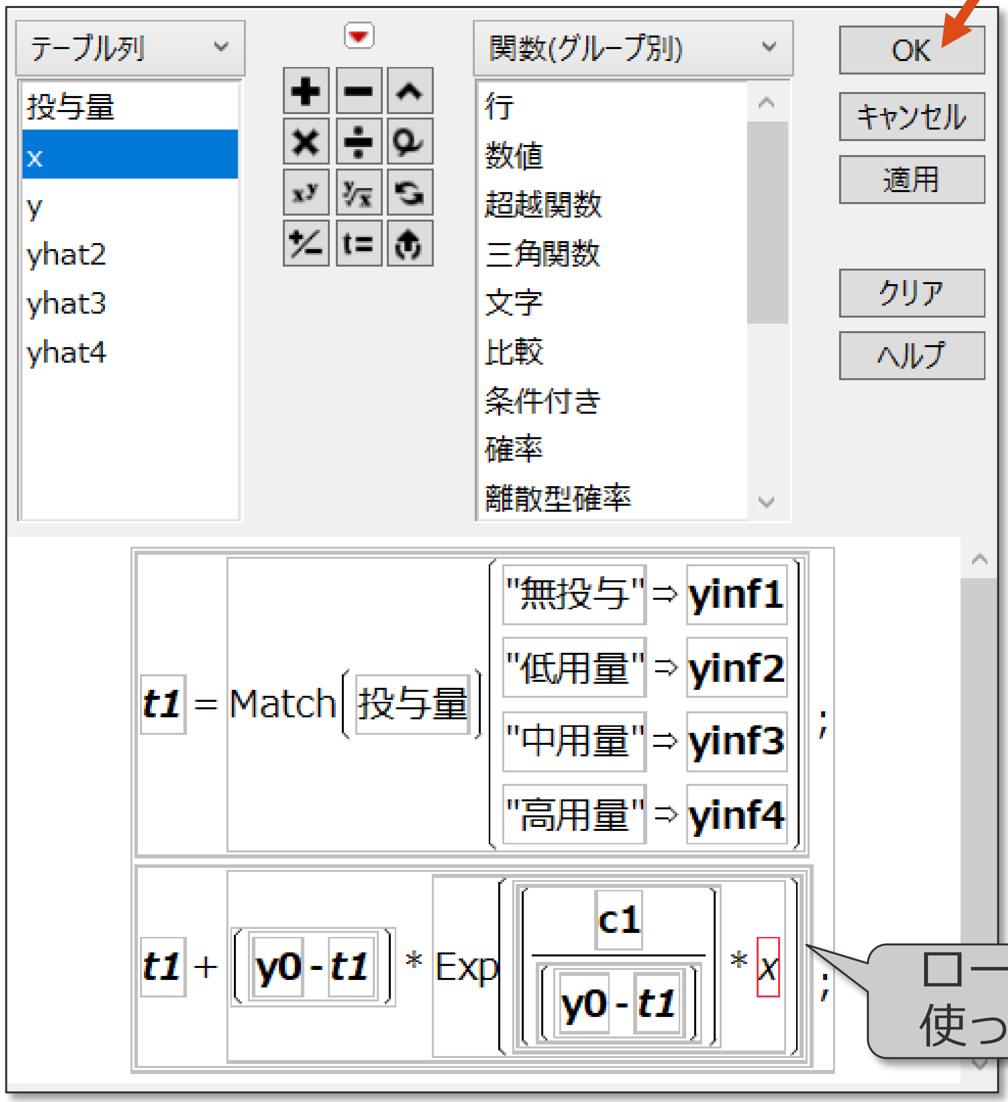


(2)



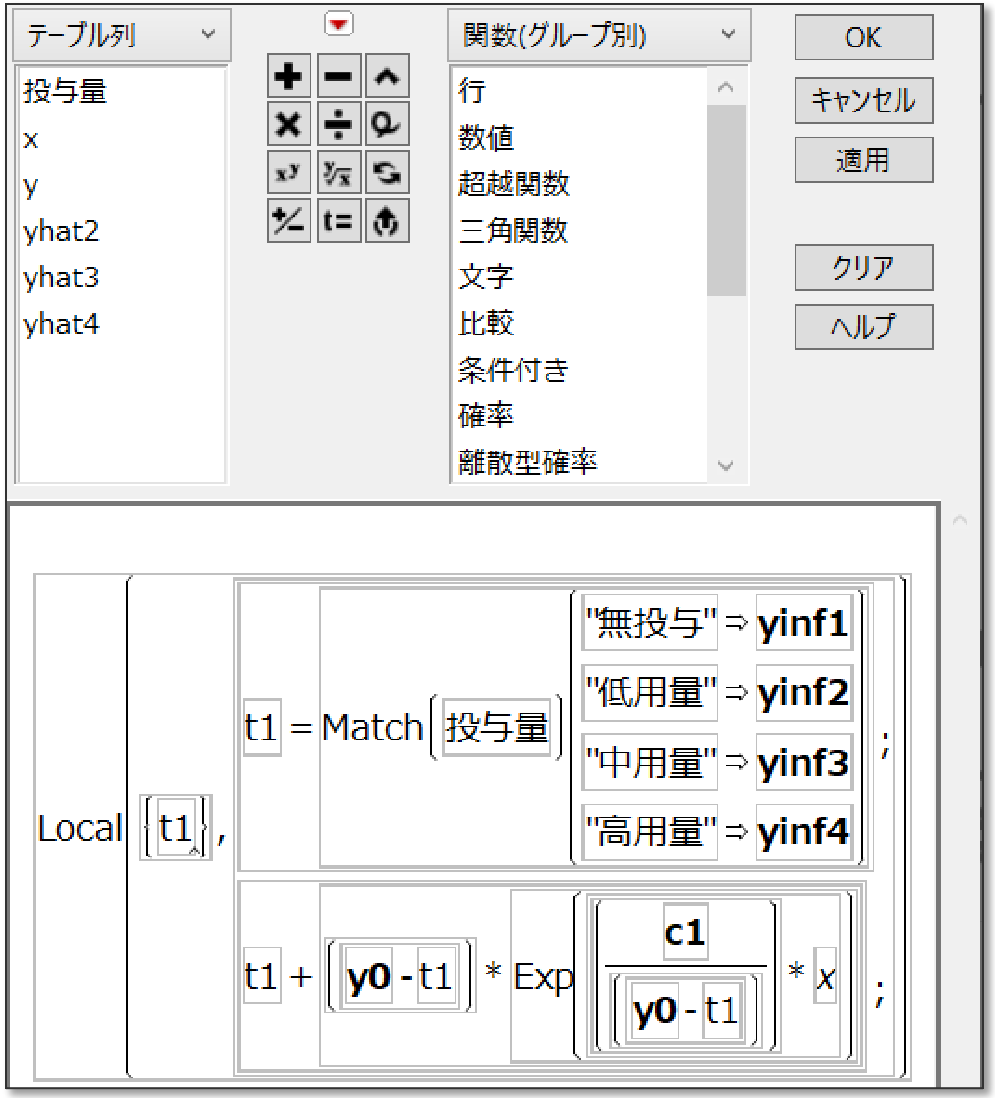
JMP による解析

(1)



ローカル変数を使った式を入力

(2)



JMP による解析

p.114

●初期傾斜共通モデル：モデル式

ローカル変数を使った計算式

ローカル変数のデフォルトの名前はt1

さらに追加すると、t2、t3になる

パラメータ名にt1・・・などを使わない

$$\hat{y} = y_\infty + (y_0 - y_\infty) \cdot \exp\left(\frac{c}{y_0 - y_\infty} x\right)$$

表示 2.4.9

```
Local({t1},
  t1 = Match(投与量,
    "無投与" ⇒ yinf1,
    "低用量" ⇒ yinf2,
    "中用量" ⇒ yinf3,
    "高用量" ⇒ yinf4);
  t1 + (y0 - t1) * Exp((c / (y0 - t1)) * x);
)
```

ローカル変数を使った計算式

```
Match(投与量,
  "無投与" ⇒ yinf1 + (y0 - yinf1) * Exp((c / (y0 - yinf1)) * x),
  "低用量" ⇒ yinf2 + (y0 - yinf2) * Exp((c / (y0 - yinf2)) * x),
  "中用量" ⇒ yinf3 + (y0 - yinf3) * Exp((c / (y0 - yinf3)) * x),
  "高用量" ⇒ yinf4 + (y0 - yinf4) * Exp((c / (y0 - yinf4)) * x))
```

ローカル変数を使わない計算式

JMP による解析

●初期傾斜共通モデル：結果

新規の計算式列「yhat4」を作成

JMP ［非線形回帰］の実行

Excel ソルバーの解と一致

ただし、各水準の B の値は

別に計算する

$$B = \frac{-c}{y_0 - y_\infty} = \frac{-0.388}{1.433 - y_\infty} \qquad (2.4.5)$$

yinf1, yinf2, yinf3, yinf4

表示 2.4.6　(4) 初期傾斜共通

c	0.388			
y0	1.433	1.433	1.433	1.433
yinf	2.680	2.424	2.214	1.948
B	0.311	0.392	0.497	0.754
S	0.0029	0.0021	0.0101	0.0053
ΣS	0.0204			

表示 2.4.10　JMP 出力

解

SSE	DFE	MSE	RMSE
0.0204425414	18	0.0011357	0.0337001

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
yinf1	2.6797524	0.0897163	2.52486943	2.92532365
yinf2	2.4235708988	0.05821036	2.31810154	2.57237539
yinf3	2.2137130696	0.03933029	2.13908763	2.30817403
yinf4	1.9479044862	0.02462578	1.89852085	2.00274326
y0	1.4333532176	0.01629531	1.39904146	1.46750438
c	0.3880490631	0.02846551	0.33149705	0.45140079

解法: 数值 Gauss-Newton

p.115

（7）個々の観測値へのあてはめと平均値へのあてはめ

これまでの解析は７匹の個別の観測値の平均値を解析
個別の観測値を使った解析の場合はどうなるか？

別の簡単な事例で比較

個別の観測値 or 平均値を使った解析

線形モデル or 非線形モデルの場合

個々の観測値へのあてはめと平均値へのあてはめ

p.115

●事例

時間（x） に対して、２匹の動物をそれぞれ無作為に割り当てて実験

観測値（$y1, y2$）とその平均値（$xbar$）を得た

観測値（$y1, y2$）、平均値（$ybar$）で、

時間（x） との関係にそれぞれモデルをあてはめ

(1) 線形モデル（２次式）をあてはめ

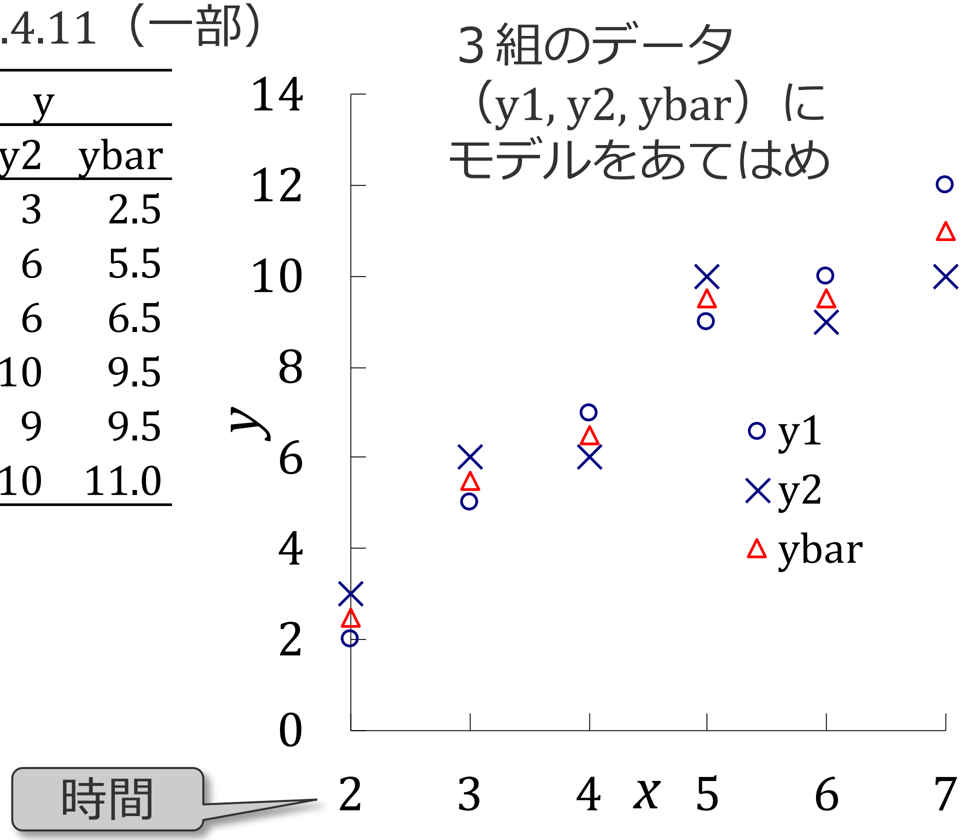
$$y = b_0 + b_1 x + b_2 x^2$$

(2) 非線形モデル（指数関数）をあてはめ

$$y = y_\infty + (y_0 - y_\infty) \cdot \exp(-Bx)$$

表示 2.4.11（一部）

x	y		
	y1	y2	ybar
2	2	3	2.5
3	5	6	5.5
4	7	6	6.5
5	9	10	9.5
6	10	9	9.5
7	12	10	11.0



個々の観測値へのあてはめと平均値へのあてはめ

p.116

●線形モデル（２次式）のあてはめ

y(y1), y(y2), y(ybar)

yhat(y1), yhat(y2), yhat(ybar)

$y = b_0 + b_1 x + b_2 x^2$

表示 2.4.11
２匹のデータと
２次式のあてはめ

x	y			yhat		
	y1	y2	ybar	y1	y2	ybar
2	2	3	2.5	2.2	3.1	2.6
3	5	6	5.5	4.7	5.4	5.1
4	7	6	6.5	7.0	7.3	7.1
5	9	10	9.5	8.9	8.7	8.8
6	10	9	9.5	10.5	9.6	10.0
7	12	10	11.0	11.8	9.9	10.8

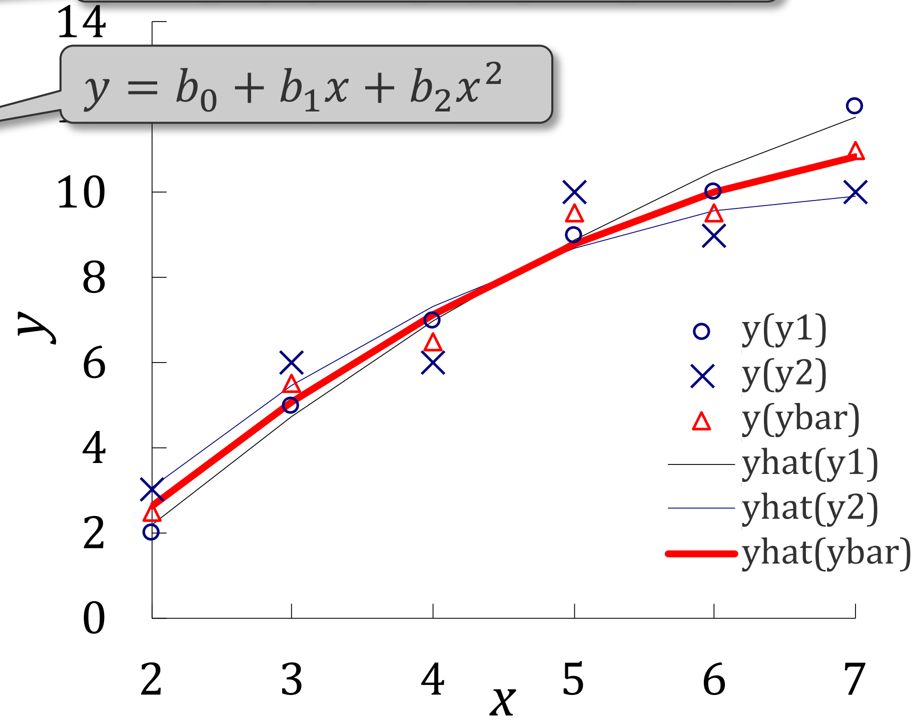
	y1	y2	ybar	平均
b0	-3.90	-3.17	-3.54	-3.54
b1	3.36	3.62	3.49	3.49
b2	-0.16	-0.25	-0.21	-0.21
S	0.41	4.09	1.40	
ΣS	5.89			

残差（e）の２乗和の算出

e = y(y1) − yhat(y1)

e = y(y2) − yhat(y2)

e = y(ybar) − yhat(ybar)



個々の観測値へのあてはめと平均値へのあてはめ

p.116

●線形モデル（２次式）のあてはめ

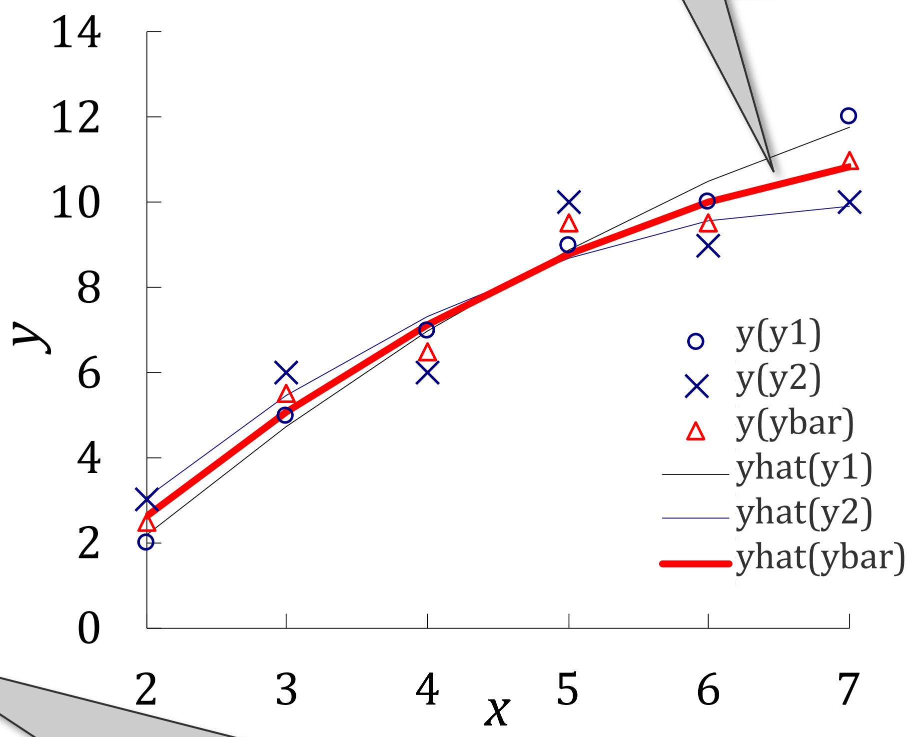
表示 2.4.11
２匹のデータと
２次式のあてはめ

x	y			yhat		
	y1	y2	ybar	y1	y2	ybar
2	2	3	2.5	2.2	3.1	2.6
3	5	6	5.5	4.7	5.4	5.1
4	7	6	6.5	7.0	7.3	7.1
5	9	10	9.5	8.9	8.7	8.8
6	10	9	9.5	10.5	9.6	10.0
7	12	10	11.0	11.8	9.9	10.8

				平均
b0	-3.90	-3.17	-3.54	-3.54
b1	3.36	3.62	3.49	3.49
b2	-0.16	-0.25	-0.21	-0.21
S	0.41	4.09	1.40	
ΣS	5.89			

残差（e）の２乗和の算出
e = y(y1) − yhat(y1)
e = y(y2) − yhat(y2)
e = y(ybar) − yhat(ybar)

y(ybar) から求めた曲線は，
y(y1)とy(y2)から求めた曲線の間にある



y(y1)、y(y2)から求めたパラメータの平均
y(ybar から求めたパラメータ（ブルー枠）と一致

個々の観測値へのあてはめと平均値へのあてはめ

●非線形モデル（指数関数）のあてはめ

表示 2.4.12
２匹のデータと
指数関数のあてはめ

y(y1), y(y2), y(ybar)

yhat(y1), yhat(y2), yhat(ybar)

$$y = y_\infty + (y_0 - y_\infty)\cdot\exp(-Bx)$$

x	y			yhat			
	y1	y2	ybar	y1	y2	ybar	平均
2	2	3	2.5	2.1	3.0	2.6	3.0
3	5	6	5.5	4.8	5.6	5.2	5.8
4	7	6	6.5	7.0	7.3	7.2	7.9
5	9	10	9.5	8.9	8.6	8.7	9.6
6	10	9	9.5	10.4	9.4	10.0	10.8
7	12	10	11.0	11.7	10.1	10.9	11.8

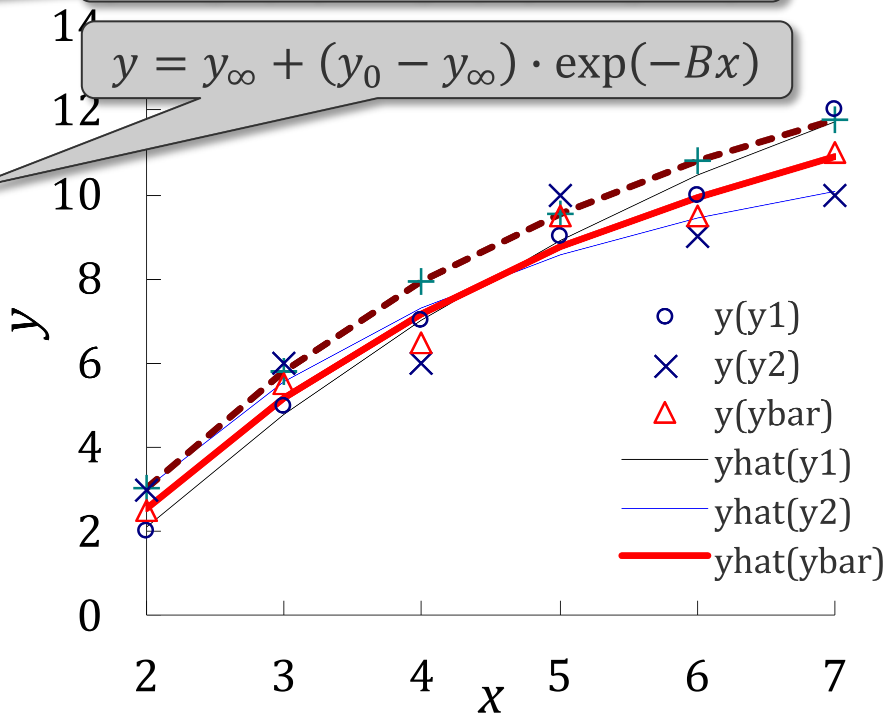
				平均
y0	-4.95	-5.59	-5.15	-5.27
yinf	18.27	11.55	14.08	14.91
B	0.18	0.35	0.26	0.27
S	0.33	4.20	1.37	4.77
ΣS	5.91			

残差（e）の２乗和の算出

e = y(y1) − yhat(y1)

e = y(y2) − yhat(y2)

e = y(ybar) − yhat(ybar)



個々の観測値へのあてはめと平均値へのあてはめ

p.116

●非線形モデル（指数関数）のあてはめ

$\hat{y} = 14.91 + (-5.27 - 14.91) \cdot \exp(-5.27x)$
y1, y2 から求めたパラメータの平均から算出

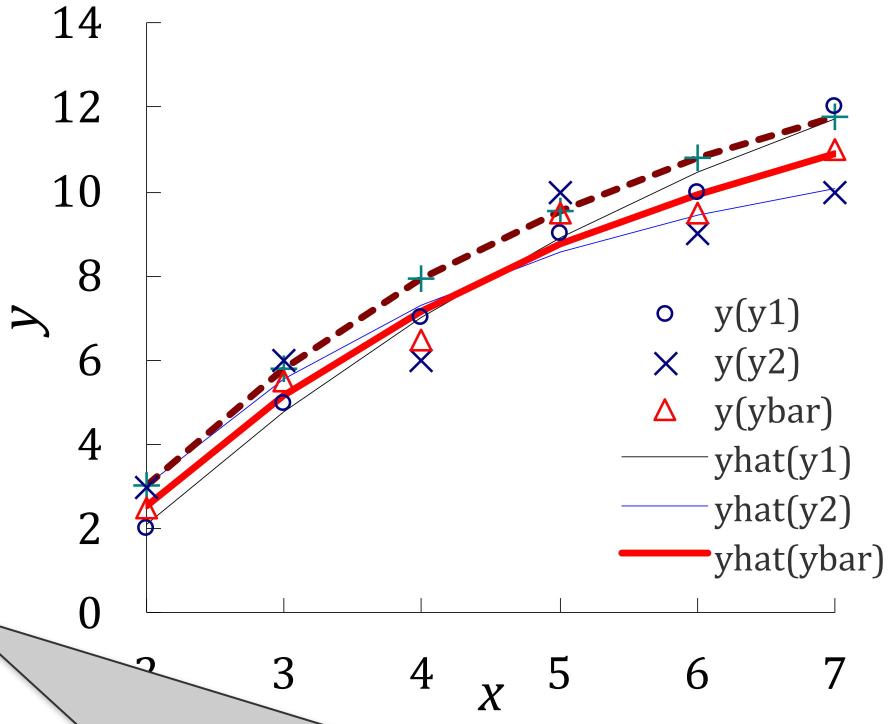
表示 2.4.12
２匹のデータと
指数関数のあてはめ

x	y			yhat			
	y1	y2	ybar	y1	y2	ybar	平均
2	2	3	2.5	2.1	3.0	2.6	3.0
3	5	6	5.5	4.8	5.6	5.2	5.8
4	7	6	6.5	7.0	7.3	7.2	7.9
5	9	10	9.5	8.9	8.6	8.7	9.6
6	10	9	9.5	10.4	9.4	10.0	10.8
7	12	10	11.0	11.7	10.1	10.9	11.8

				平均
y0	-4.95	-5.59	-5.15	-5.27
yinf	18.27	11.55	14.08	14.91
B	0.18	0.35	0.26	0.27
S	0.33	4.20	1.37	4.77
ΣS	5.91			

残差（e）の２乗和の算出
e = y(y1) − yhat(y1)
e = y(y2) − yhat(y2)
e = y(ybar) − yhat(ybar)

残差（e）の２乗和の算出
e = y(ybar) − yhat(平均)



y(y1)、y(y2) から求めたパラメータの平均と
y(ybar)から求めたパラメータとは一致しない

個々の観測値へのあてはめと平均値へのあてはめ

p.116

●非線形モデル（指数関数）のあてはめ

$\hat{y}$ = 14.91 + (−5.27 − 14.91) · exp(−5.27x)
y1, y2 から求めたパラメータの平均から算出

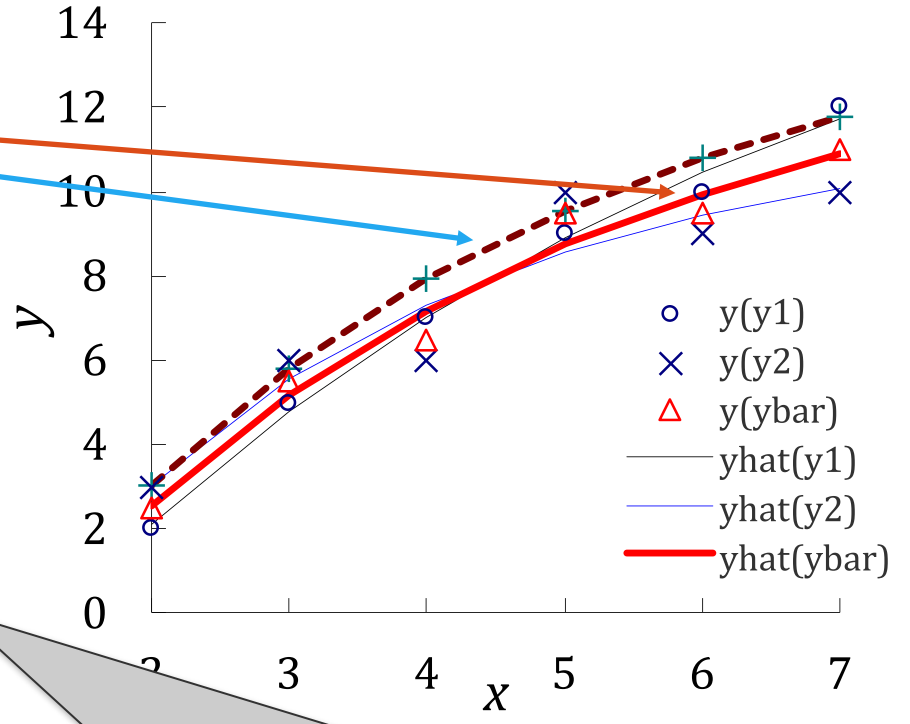
表示 2.4.12
２匹のデータと
指数関数のあてはめ

x	y			yhat			
	y1	y2	ybar	y1	y2	ybar	平均
2	2	3	2.5	2.1	3.0	2.6	3.0
3	5	6	5.5	4.8	5.6	5.2	5.8
4	7	6	6.5	7.0	7.3	7.2	7.9
5	9	10	9.5	8.9	8.6	8.7	9.6
6	10	9	9.5	10.4	9.4	10.0	10.8
7	12	10	11.0	11.7	10.1	10.9	11.8

				平均
y0	-4.95	-5.59	-5.15	-5.27
yinf	18.27	11.55	14.08	14.91
B	0.18	0.35	0.26	0.27
S	0.33	4.20	1.37	4.77
ΣS	5.91			

残差（e）の２乗和の算出
e = y(y1) − yhat(y1)
e = y(y2) − yhat(y2)
e = y(ybar) − yhat(ybar)

残差（e）の２乗和の算出
e = y(ybar) − yhat(平均)



y(y1)、y(y2) から求めたパラメータの平均と
y(ybar)から求めたパラメータとは一致しない

個々の観測値へのあてはめと平均値へのあてはめ

p.117

●個々の動物の観測値にモデルをあてはめるか，全動物の平均にあてはめるか

前の事例

４水準に７匹ずつの動物を割り当て、経時的に得た観測値にモデルをあてはめ

(1) ７匹の平均値にモデルをあてはめた結果を、その水準の効果とする

(2) ７匹ごとにそれぞれモデルをあてはめて、これらを平均してその水準の効果とする

線形モデルの場合

(1) と (2) の解析で、同じパラメータが得られる

非線形モデルの場合

(1) と (2) の解析で、異なるパラメータが得られる

(1) と (2) のどちらを選択するか、定説はないようである.

経験によれば，1つの観測値の影響によってパラメータが大きく変化することがある

平均値に対してモデルをあてはめる方法（1）が，安定した推定値を得ることができる

補足：経時データの解析

p.117

●経時データ（対応のあるデータ）と独立したデータ

(1) 本節の事例（表示 2.4.11）

1 個体を経時的に測定したデータ・・・経時データ（対応のあるデータ、独立していない）

（第２部 §7.4「経時データの解析」）

(2) 例えば §2.1

x は量的変数で、それぞれ１匹の動物を割り付けて観測値を得る（独立している）

（例えば投与量）

表示 2.4.11

（1）

x	y	
	y1	y2
2	2	3
3	5	6
4	7	6
5	9	10
6	10	9
7	12	10

2 匹を経時的に
6 回ずつ測定

経時時間

対応がある
測定の繰返し

（2）

x	y	
	y1	y2
2	2	3
3	5	6
4	7	6
5	9	10
6	10	9
7	12	10

12匹を割り付け
1 回ずつ測定

量的変数

独立

補足：経時データの解析

●経時データの解析

（1）経時データの問題点を回避した解析（第２部 §7.4「経時データの解析」）

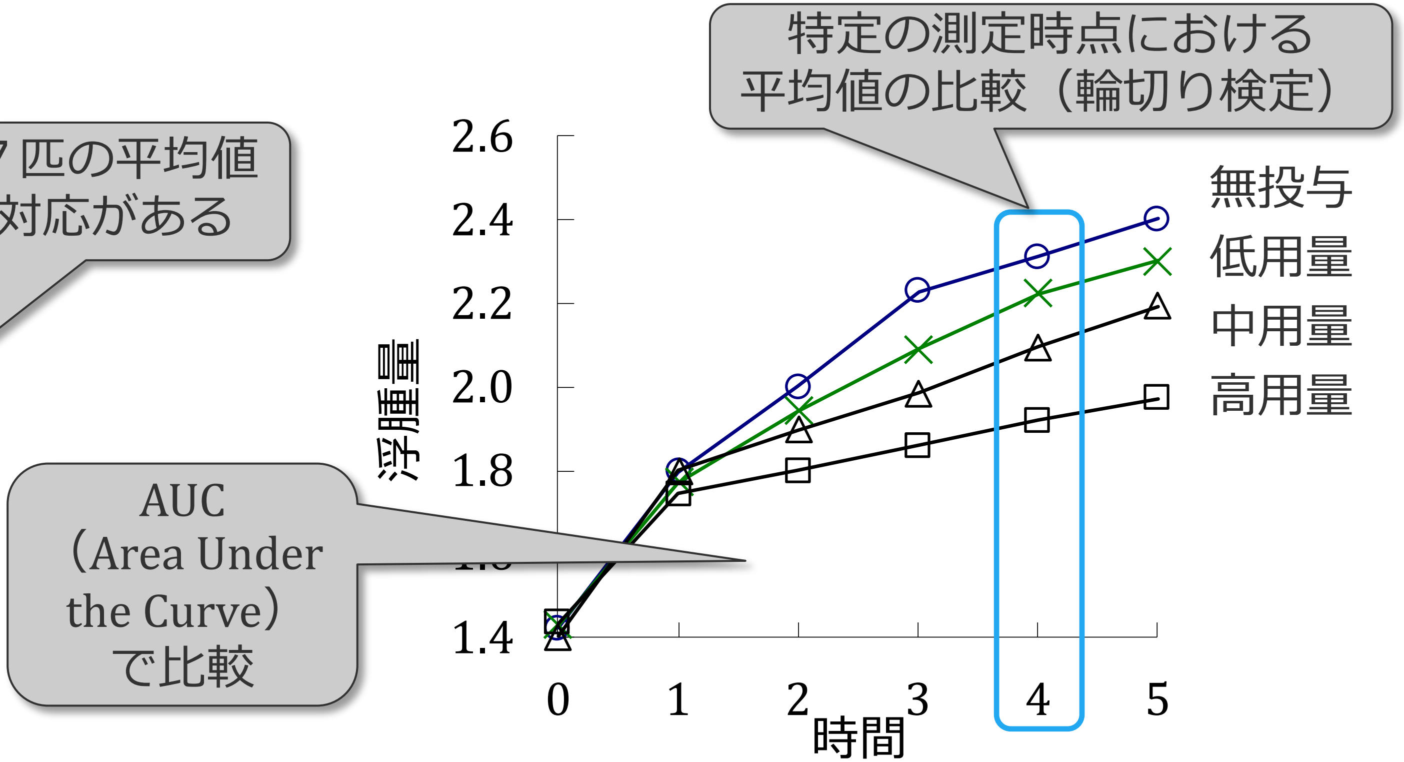
特定の測定時点における１回の平均値の比較（輪切り検定）

要約する指標で解析（AUC、全体の合計・平均、一部の測定時間帯の平均など）

表示 2.4.1 データとグラフ（平均値）

時間	無投与	低用量	中用量	高用量
0	1.424	1.431	1.403	1.436
1	1.797	1.771	1.799	1.744
2	2.001	1.943	1.897	1.799
3	2.229	2.091	1.986	1.860
4	2.313	2.224	2.096	1.920
5	2.403	2.301	2.193	1.974

７匹の平均値
対応がある



補足：経時データの解析

●経時データの解析

（1）経時データの問題点を回避した解析（第２部 §7.4「経時データの解析」）

特定の測定時点における１回の平均値の比較（輪切り検定）

要約する指標で解析（AUC、全体の合計・平均、一部の測定時間帯の平均など）

（2）経時データの各観測点を用いる解析

モデル化による解析（本節）

指数曲線モデルのあてはめ

第２部 §7.4「経時データの解析」参照

本節
モデルをあてはめて
パラメータを比較

表示 2.4.10　JMP 出力

解

SSE	DFE	MSE	RMSE
0.0204425414	18	0.0011357	0.0337001

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
yinf1	2.6797524	0.0897163	2.52486943	2.92532365
yinf2	2.4235708988	0.05821036	2.31810154	2.57237539
yinf3	2.2137130696	0.03933029	2.13908763	2.30817403
yinf4	1.9479044862	0.02462578	1.89852085	2.00274326
y0	1.4333532176	0.01629531	1.39904146	1.46750438
c	0.3880490631	0.02846551	0.33149705	0.45140079

解法: 数値 Gauss-Newton

まとめ

p.117

- モデルを探索的に構築する方法
  - モデルを改良
    - まず単純なモデルのあてはめから開始
    - 結果をよく観察しながらモデルを少しずつ改良、改良前のモデルと比較
    - 試行錯誤を繰り返すことにより，最終的に納得のいく妥当なモデルが導かれる
  - 要点
    - 生物学的（一般的には固有技術的）に妥当な改良であることも十分に考慮
    - 最後の結果ではなく，そこに到達するまでの過程が非常に大切
    - 幅広い知識に基づく洞察力で、データの裏側にある現象を観察することが求められる
    - 解析技術も含めた自己研鑽が必要となる.
  - JMP による解析
    - 計算式の入力に役立つMatch、ローカル変数、これらの機能を身に付ける
  - 個体別のモデルのあてはめと平均値へのモデルのあてはめの議論
    - ケースバイケースで問題に対応、一般解を示せない、基本的考え方や特徴を理解

- 作成　片瀬雅彦
- 監修　松本一彦、長谷文雄
- 作成時期　2020年6月18日
- 改訂　2021年2月27日、2022年6月6日
  2023年5月14日