

ISSN 0288-2906

# 医薬安全性研究会 会報

*Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.*

Jun. 2004

No. 49



サイエンティスト社

## 2004年 医薬安全性研究会 関連スケジュール

### 【定例会】

- |                   |                 |
|-------------------|-----------------|
| ☆第 99 回定例会 (総評会館) | 2004年 7月 3日 (土) |
| ☆第100 回定例会 (総評会館) | 2004年10月30日 (土) |
| ☆第101 回定例会 (総評会館) | 2005年 1月29日 (土) |
| ☆第102 回定例会 (総評会館) | 2005年 4月 2日 (土) |

### 【データ解析講習会】 (数学工房共催)

- |                |                  |
|----------------|------------------|
| ☆確率・統計入門 (第I期) | 2004年5月～7月 (全6回) |
| ☆線型代数入門 (第I期)  | 2004年5月～7月 (全6回) |

### 【新刊予告】

- 『キャサレット&ドール トキシコロジー』 (予約募集中)  
『臨床試験のための中間解析』 (予約募集中)

## [シリーズ] 統計モデルの有用性 No.1 多群の差の信頼区間の求め方

菅波秀規(興和)  
西山智(アベンティス ファーマ)

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

1

## シリーズの背景



Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

2

## シリーズの背景

- 検定ベースの推測ではなく統計モデルによる推測に慣れ親しんで頂きたい
- 簡単な事例を用いて統計モデルの有用性について紹介していきます



Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

3

## シリーズの背景

- 第1回目では、「多群の差の信頼区間」の構成を例として統計モデルと実際の計算手順を解説します (注意)同時信頼区間の話ではありません

まずは基本型の  
線型回帰モデルから



Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

4

## p値と信頼区間の正確利用上の違い

- ・ p値は特定の条件下の無関係性に対して棄却確率を用いて算出される

## 情報の有効利用

- ・ 信頼区間は 効果の存在の有無を評価する
- ・ 信頼区間が良いらしい

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

5

## アンケート

- 医薬安全性研究会世話人に対して
  - 2群比較を行う場合に用いる統計手法
    - ・ ①検定のみ... 0 ②差の信頼区間 1 ③その他... 0
  - 結果の表示方法
    - ・ ①星のみ... 0 ②p値... 4 ③p値+信頼区間 1
  - 多群比較を行う場合(P A B)の統計手法
    - ・ ①検定繰り返し0 ②多重比較... 5 ③統計モデル... 0

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

6

## アンケート結果

- 回答数が少ない
- 安全研
- だと考

「信頼区間はホリエラーな方法ではない」

なぜだろう？

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 7

## なぜだろう？

- 信頼区間の構成方法は代表的な医学生物関係の統計書籍では扱いが極めて小さい
- 吉村功(1987) 毒性・薬効データの統計解析
- 吉村功・大橋靖雄(1992) には記述がない 毒性試験データの統計解析

数式が手に入らないので  
手軽に計算することができない！？

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 8

## 代表的なツールでは？

- EXCELの中の“t検定”の出力

t-検定: 分散が等しくないと仮定した2標本による検定

	変数 1	変数 2		変数 1	変数 2
平均	84	-27.25	平均	84	-27.25
分散	1786.667	382.25	分散	1786.667	382.25
観測数	4	4	観測数	4	4
仮定平均との差異	0		グループされた分散	1084.458	0
自由度	4		仮定平均との差異	0	0
t	3.955		t	3.955	0
P(T<=t) 片側	0.0084		P(T<=t) 片側	0.0037	
t 境界値 片側	2.132		t 境界値 片側	1.943	
P(T<=t) 両側	0.0167		P(T<=t) 両側	0.0075	
t 境界値 両側	2.776		t 境界値 両側	2.447	

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 11

## 代表的なツールでは？

- SAS 6.12 (ttest procedure)の出力

```

TTEST PROCEDURE
Variable: DIF
DOSE  N      Mean      Std Dev  Std Error      Variances      T      DF      Prob>|T|
-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----+-----
0      4      64.00000      42.03173      21.01596      Unequal      3.9553      4.2      0.0157
30     4      -27.25000      19.03286      9.51643      Equal       3.9553      6.0      0.0075

F=0.90: Variances are equal, F = 4.88  DF = (3, 3)  Prob>F = 0.2208
    
```

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 10

## どちらも考え方が同じ

検定統計量とP値しか表示されていない！

群間比較では実務家は  
信頼区間を必要としてこなかった？

吉村先生のせいではないようです

まずは信頼区間のお話からですね

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 11

## そこで本日のお話

- 確認:P値よりも信頼区間
- 統計モデルを用いた信頼区間の構成法
  - インデックス変数の使い方
- 多群への拡張
  - 併合分散の話
    - (多重比較(同時信頼区間)ではありません)
- 統計モデルの有用性
  - 統計モデルで表すという為

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 12

## 本日使用するデータ

新版  
「毒性・薬効データの統計解析」  
に使用されているデータ

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

13

## 事例:ビーグル犬に対する反復投与による赤血球数の経時変化

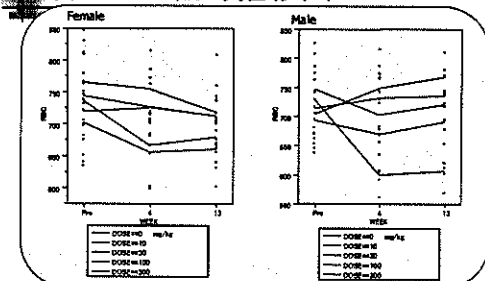
Week	Dog No.	13 W			12 W		
		Pre	4 W	13 W	Pre	4 W	12 W
1	1	697	658	858	711	654	846
	2	646	667	717	68	666	706
	3	698	774	788	83	764	796
	4	676	748	768	64	686	828
2	5	717	713	768	88	779	776
	6	746	684	744	86	766	796
	7	768	784	788	87	746	786
	8	657	704	748	86	686	736
3	9	706	679	722	87	686	726
	10	884	764	788	88	782	766
	11	788	774	771	86	646	706
	12	688	664	611	86	626	676
4	13	778	724	776	88	676	696
	14	644	691	688	84	716	667
	15	788	688	694	88	744	766
	16	644	678	678	86	746	688
5	17	774	844	846	87	746	696
	18	774	-	-	84	746	706
	19	748	644	688	88	697	646
	20	678	664	644	88	716	696

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

14

## 群ごとの経時推移図

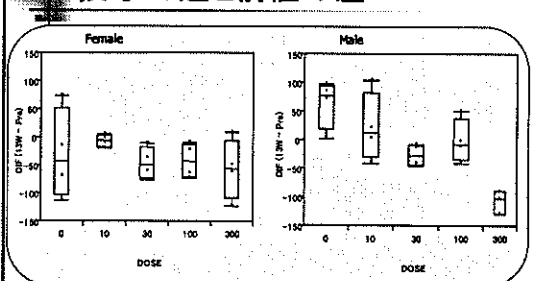


Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

15

## 投与13週と前値の差



Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

16

## 選手交代

- 本日のスライドにて使用する数値は全てExcelで再現可能です
  - 信頼区間
  - 検定から推定ベースの議論へ
  - インデックス変数を用いる線型回帰モデル

実務家の皆様も是非御自身でトライして下さい



Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

17

## P値よりも信頼区間

Jan 27, 2001

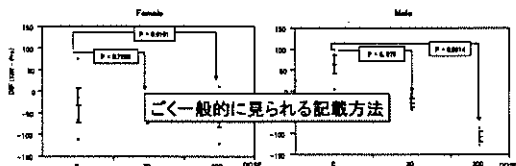
第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

18

## P値と信頼区間

- P値はある帰無仮説に対し、データがどの程度乖離しているかを帰無仮説下で求めたもの(吉村先生の講演より)

投与12週と投与4週の赤血球数の差の信頼区間(両群比較) (P値&SD)



Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 19

## P値と信頼区間

- P値はある帰無仮説に対し、データがどの程度乖離しているかを帰無仮説下で求めたもの

投与12週と投与4週の赤血球数の差の信頼区間(併用) (両群)

	Female			Male		
	Placebo	30mg	300mg	Placebo	30mg	300mg
平均	-30.75	-46.25	-58.25	64.00	-27.25	-106.67
分散	6542.9	784.9	2812.9	1788.7	382.3	418.3
確率度	4	4	4	4	4	3
自由度						
P(TCR) 片側						
P(TCR) 両側						

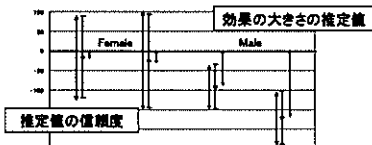
ごく一般的に見られる記載方法

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 20

## P値と信頼区間

- 信頼区間=母数の位置に関する情報

変化量(12W-4W)の信頼区間の95%信頼区間(両群-Placebo)



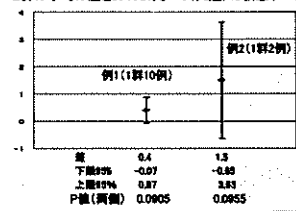
	P vs. 30mg	P vs. 300mg	P vs. 30mg	P vs. 300mg
差(点推定)	-12.5	-25.5	-81.3	-17.7
95%CI	[-120.3, 88.3]	[-148.8, 83.8]	[-147.7, -34.8]	[-228.4, -101.8]
P(TCR) 片側	0.3448	0.3596	0.0258	0.0207
P(TCR) 両側	0.7296	0.8191	0.0515	0.0414

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 21

## P値と信頼区間

- P値が小さい≠差が大きい

2群の平均の差と95%CI,  $\sigma=1$  (共通) の仮定データ



Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 22

## 差の存在だけ?

- P値が小さい  
→ 差の存在に対する統計学的証拠
  - 「差が大きい」の意見を聞き  
→ 差の大きさの推定値、P値より情報量が多いという意味
- ほとんど常に信頼区間は必要!

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 23

## 二群比較の場合

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 24

## 二群比較

- 0mg群と300mg群の比較 (T検定)
  - (スライド17の再表示)

投与13週と投与前の赤血球数の量の経時比較(両側T検定) (単位: g/dl)

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 25

## 二群比較

- 0mg群と300mg群の比較 (T検定)
  - EXCEL<ツール>分析ツール<t検定>の出力

Female P vs. 300mg	
名	1
平均	35.73
標準偏差	1541.3
標準誤差	4
観測された回数	4737.3
観測された観測	0
非正規度	4
観測した回数	0.324
観測した観測	1.8433
観測した観測	0.8191
観測した観測	7.4419

Male P vs. 300mg	
名	1
平均	64.00
標準偏差	1768.1
標準誤差	4
観測された回数	1121.3
観測された観測	0
非正規度	5
観測した回数	6.380
観測した観測	0.0007
観測した観測	2.0150
観測した観測	0.0014
観測した観測	2.5701

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 26

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 27

## 二群比較

- 信頼区間はどのように計算するのでしょうか？

標準の機能ではできないんじゃないの？

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 28

## 選手交代

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 29

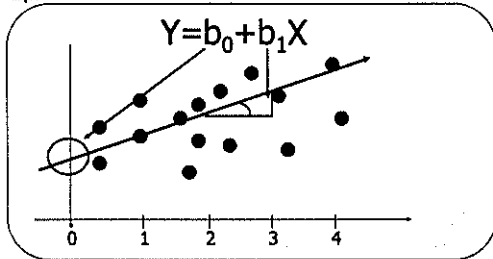
## 経時データは共分散分析が標準的解析法か

- 第82回例会にてご紹介いたしました
  - ダミー変数を用いた回帰分析によって表現
    - 0 or 1 の変数

当時はダミー変数と表現していましたが本シリーズでは「**インデックス変数**」と表現することにします

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 30

## 回帰分析の仕組み



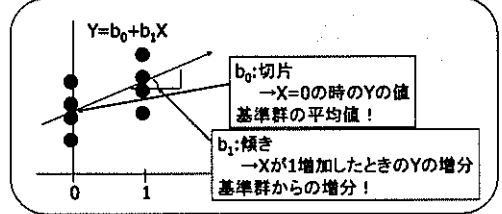
Jan 27, 2001

第85回 品質安全研 統計モデルの有用性 No.1

31

## 信頼区間の構成法

### ■ 回帰分析の仕組み



Jan 27, 2001

第85回 品質安全研 統計モデルの有用性 No.1

32

## インデックス変数

$$y_{ij} = b_0 + b_1 X + \varepsilon_{ij}$$

$$\begin{aligned}
 y_{11} &= b_0 + b_1 \times 0 + \varepsilon_{11} = b_0 + \varepsilon_{11} \\
 y_{12} &= b_0 + b_1 \times 0 + \varepsilon_{12} = b_0 + \varepsilon_{12} \\
 y_{13} &= b_0 + b_1 \times 0 + \varepsilon_{13} = b_0 + \varepsilon_{13} \\
 y_{21} &= b_0 + b_1 \times 1 + \varepsilon_{21} = b_0 + b_1 + \varepsilon_{21} \\
 y_{22} &= b_0 + b_1 \times 1 + \varepsilon_{22} = b_0 + b_1 + \varepsilon_{22} \\
 y_{23} &= b_0 + b_1 \times 1 + \varepsilon_{23} = b_0 + b_1 + \varepsilon_{23}
 \end{aligned}$$

Jan 27, 2001

第85回 品質安全研 統計モデルの有用性 No.1

33

## インデックス変数

データ	1群の平均	誤差	1群の平均	増分	誤差
9	10	1	10	5 × 0	1
10	10	0	10	5 × 0	0
11	10	1	10	5 × 0	1
14	15	1	10	5 × 1	1
15	15	0	10	5 × 1	0
16	15	1	10	5 × 1	1

2群の平均

Jan 27, 2001

第85回 品質安全研 統計モデルの有用性 No.1

34

## EXCELでの実行結果

Male 0vs.30の比較を  
EXCELで実行してみましょう

### Caution!

EXCELの結果は  
「品質管理の観点から保証が困難」  
なので実務では使ってはならない(by芳賀・高橋)

EXCELを使って解説する理由

- ・自分で確かめられる
- ・説明が簡単

Jan 27, 2001

第85回 品質安全研 統計モデルの有用性 No.1

35

## 多群比較の場合

Jan 27, 2001

第85回 品質安全研 統計モデルの有用性 No.1

36



## 生物実験

### <前提>

本解説では下記のような標準的な生物実験を想定

- 1) 対照および1化合物複数用量を含む並行試験
- 2) 事前の経験から正規性、等分散性が仮定できる
- 3) 毒性試験のように被験動物は限られている

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

37

## 三群比較の場合の信頼区間

- 比較する実験群が3つある場合に差の信頼区間をどうやってつくればいいのか

二群づつ抜き出してインデックス変数を用いて信頼区間を構成してみましょう

MaleのOvs.30, Ovs.100

Jan 27, 2001

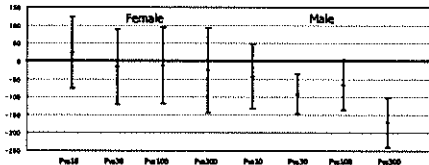
第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

38

## 誤差分散

- 信頼区間を構成するたび区間幅が異なる
  - 誤差分散が異なる→誤差分散の推定が安定していない

鼠化量(199-Pvs.)の差の信頼区間



Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

39

## 誤差分散 (t検定で用いられる)

$$\hat{\sigma}_{12}^2 = \frac{df_1 \hat{\sigma}_1^2 + df_2 \hat{\sigma}_2^2}{df_1 + df_2}$$

$$\hat{\sigma}_{13}^2 = \frac{df_1 \hat{\sigma}_1^2 + df_3 \hat{\sigma}_3^2}{df_1 + df_3}$$

$$\hat{\sigma}_{23}^2 = \frac{df_2 \hat{\sigma}_2^2 + df_3 \hat{\sigma}_3^2}{df_2 + df_3}$$

$$df_i = n_i - 1$$

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

40

誤差分散(1元配置分散分析で用いられる一度に取り扱う方法)

$$\hat{\sigma}_{123}^2 = \frac{df_1 \hat{\sigma}_1^2 + df_2 \hat{\sigma}_2^2 + df_3 \hat{\sigma}_3^2}{df_1 + df_2 + df_3}$$

EXCELでもできるかな?

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

41

## 三群比較のためのインデックス変数

$$y_{ij} = b_0 + b_1 \times \text{インデックス変数} + b_2 \times \text{群1の平均} + \varepsilon_{ij}$$

$y_{11} = b_0 + b_1 \times 0 + b_2 \times 0 + \varepsilon_{11} = b_0 + b_2 + \varepsilon_{11}$	群1に対する増分
$y_{12} = b_0 + b_1 \times 0 + b_2 \times 0 + \varepsilon_{12} = b_0 + b_2 + \varepsilon_{12}$	
$y_{21} = b_0 + b_1 \times 1 + b_2 \times 0 + \varepsilon_{21} = b_0 + b_1 + b_2 + \varepsilon_{21}$	
$y_{22} = b_0 + b_1 \times 1 + b_2 \times 0 + \varepsilon_{22} = b_0 + b_1 + b_2 + \varepsilon_{22}$	群2に対する増分
$y_{31} = b_0 + b_1 \times 0 + b_2 \times 1 + \varepsilon_{31} = b_0 + b_2 + \varepsilon_{31}$	
$y_{32} = b_0 + b_1 \times 0 + b_2 \times 1 + \varepsilon_{31} = b_0 + b_2 + \varepsilon_{31}$	群3に対する増分

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

42

## インデックス変数

インデックス変数

$y_{11}$	1	0	0
$y_{12}$	1	0	0
$y_{13}$	1	0	0
$y_{21}$	1	1	0
$y_{22}$	1	1	0
$y_{23}$	1	1	0
$y_{31}$	1	0	1
$y_{32}$	1	0	1
$y_{33}$	1	0	1

(群数-1) 列分できる

覚えておくと自分が見つけたインデックス変数を確認できる

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 43

## エクセルへ!

### 回帰モデルの考えでは

	$I_1$	$I_2$
0mg	0	0
30mg	1	0
300mg	0	1

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 44

## 二つの解析の違い

### 個別に解析

	係数	標準誤差	区間幅	0vs30	112.90
X 値 1	-91.25	23.07			
X 値 2	-65.25	28.47			139.34

### 同時に解析

	係数	標準誤差	区間幅	0vs30	110.90
X 値 1	-91.25	24.51			
X 値 2	-65.25	24.51			110.90

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 45

## 選手交代

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 46

## 統計モデルの良さ

- 外れ値なし、分散に用量依存的な傾向はなさそう
  - まとめて分散を推定すること(等分散性の仮定)の妥当性
- 1群少数例(4例、 $df=3$ )、群ごとの分散の推定値の信頼度は高くない
  - まとめて分散を推定すること( $df=(4-1) \times 5=15$ )のアドバンテージ
  - ・ 正確には300mg群1例欠測のため $df=14$

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 47

## 統計モデルの良さ

実用量(120mg-P<sub>m</sub>)の約1.5倍の信頼区間(対比較の誤り率)

実用量(120mg-P<sub>m</sub>)の約0.65倍の信頼区間(併合分散)  
→ 併合分散は、非劣性を考慮しないLSD法

	0 vs 10	0 vs 30	0 vs 100	0 vs 300	0 vs 10	0 vs 30	0 vs 100	0 vs 300
差(併合分散)	-42.0	-81.3	-89.3	-176.7	-42.0	-81.3	-89.3	-176.7
下側95%	-132.9	-141.7	-132.8	-238.4	-132.9	-141.7	-132.8	-238.4
上側95%	48.9	-24.8	4.4	-101.9	48.9	-24.8	4.4	-101.9
P <sub>TT</sub> の信頼	0.2970	0.0075	0.0418	0.0014	0.1815	0.0080	0.0375	0.0001

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 48

## 統計モデルの良さ

- 扱いの一貫性(インデックス変数を用いて統一的に)
- 群数3群(プラ)4群(実薬)複数用量5群

群	用量	性	用量×性
P	1 0 0	1 0	1 0 0 0
A1	1 1 0	1 0	1 1 0 0
A2	1 0 1	1 0	1 0 1 0
A3	1 0 0	1 1	1 0 0 1
A4	1 0 0	1 1	1 0 0 1

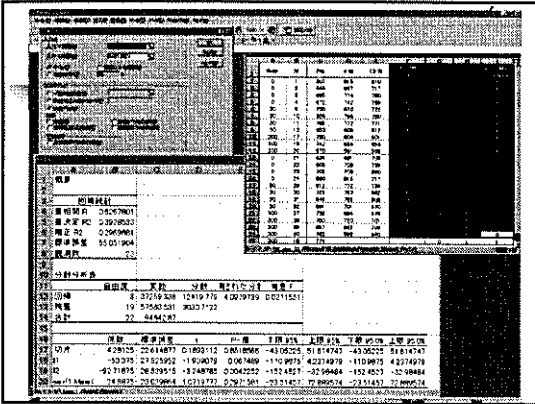
Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 49

## 統計モデルの良さ

- 扱いの一貫性
- 雄・雌を同時に扱う

用量(3)	性(2)	用量(3)×性(2)
P	1 0	P,♂ 1 0 0 0
A1	1 1	P,♀ 1 0 0 1
A2	1 0	A1,♂ 1 1 0 0
		A1,♀ 1 1 0 1
		A2,♂ 1 0 1 0
		A2,♀ 1 0 1 1

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 50



## 統計モデル(回帰モデル)の意義

- 誤差分散の安定した推定
  - 限られた例数を有効利用する1つのアイデア
- 統一的な方法で解析できる
  - 群数の増加
  - 興味ある比較対象群のペアの変化
  - 回帰モデルを通じて同じ方法
  - 共変量を考慮するモデル

基本的な(インデックス変数を用いた)回帰モデルで解決

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 52

## 差の信頼区間の意義

- 群間(性)差の大きさの推測

生物・医学的に興味ある実際の群間(性)差と、その大きさの統計学的な意味の関係を理解する

- P値はデータの一つの要約方法
  - 統計的な差の存在の証拠
  - P値のみでは情報不足のことが多い

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 53

## 統計モデルの意義(私案)

- データを目的に応じて要約する上手い方法の1つ
  - すべてのデータを同時に扱う(情報の有効利用)
  - 興味ある比較(任意の群、共変量)のペアをインデックス変数で表現できる
  - 共変量を同時に調整できる
- 実験目的(研究者の)ご意見を簡潔に要約して述べる
  - 知りたいことを簡潔に要約して述べる
  - 関数で記述することにより、応用範囲が広がる?
- 統計モデルを使いこなす(現象をうまく表す統計モデル)
  - 把握したいことを直接導くことができる
  - 解釈できない統計(モデル)解析に意味はない
  - (インデックス変数を用いる)線型回帰モデルは統計モデルの基本型

Jan 27, 2001 第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1 54

## 統計モデルの活用 ～二値データ～

2値データの解析はロジスティックモデル  
が一般的という噂を耳にします

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

55

## 統計モデルを用いて

- 正規応答のモデルでの表現

$$Y = b_0 + b_1 X \quad \text{いわゆる線形回帰モデル}$$

この形(線形)になれば統一的に扱うことができる

<前出の例>

$$y_{11} = b_0 + b_1 \times 0 = b_0 = b_0 \times 1 + b_1 \times 0$$

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

56

## 二値データ

- 二値応答の統計モデルでの表現  
→ロジスティックモデル

$$P = \frac{e^{b_0 + b_1 X}}{1 + e^{b_0 + b_1 X}}$$

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = b_0 + b_1 X$$

ちよろつと整理

あの形(線形)になった!

Jan 27, 2001

第85回 医薬

統計モデルの有用性 No.1

58

## ロジスティック回帰を使って

- ロジスティック回帰モデルでもインデックス変数の設定方法は同じ
- インデックス変数を覚えてしまえば二値データに対する推測も同様に行うことができる

### ただし!

- 統計解析ツールが必要
- Excelでは解けません
- なぜ解けないかは次回以降に誰かがお話すると思います

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

58

## まとめ

- 解析結果はP値だけでなく信頼区間も合わせて示すべき
- 回帰モデル(インデックス変数)を用いればExcelによって信頼区間を計算することができる
- 回帰モデルを利用すると
  - 差の信頼区間を計算できる
  - 共変量含むモデル(共分散分析)も同様に計算できる
- 統計モデルを用いるとデータの要約、情報の有効利用ができる

Jan 27, 2001

第85回 医薬安全研 統計モデルの有用性 No.1

59

## おまけ

- SASではVer8から二群比較時に標準で信頼区間出力されるように改善された

The TTEST Procedure

		Statistics									
		LowerCL					UpperCL				
Variable	DOSE	N	Mean	Mean	Mean	StdDev	StdDev	StdDev	StdErr	Min	Max
Y	0	8	22.99	54.25	85.50	24.72	37.389	76.09	13.21	3	97
Y	10	8	-38.07	18.87	77.81	45.82	69.308	141.01	24.50	-85	127
Y	Diff (1-2)		-25.34	34.37	84.09	40.76	55.684	87.82	27.84		

		T-Tests				
Variable	Method	Variations	DF	t Value	Pr >  t	
Y	Pooled	Equal	14	1.23	0.2373	
Y	Satterthwaite	Unequal	10.6	1.23	0.2433	

[シリーズ]統計モデルの有用性No.2  
 — パワーモデルを用いて —  
 \*薬物動態における用量比例性の評価

萩野 篤司(持田製薬)  
 天竺桂 裕一朗(興和)  
 杉山 公仁(昭和薬品化工)  
 鈴木 睦(キリンビール)  
 村岡 了一(味の素)

2001/8/4

第47回医薬安全性研究会

1

統計モデルの有用性 No.2  
 -パワーモデルを用いて-

- ①キーワードの説明 (萩野)
- ②パワーモデルとは何か (天竺桂・杉山)
- ③パワーモデルを活用するために (鈴木・村岡)

2001/8/4

第47回医薬安全性研究会

2

①キーワードの説明

萩野 篤司(持田製薬)

2001/8/4

第47回医薬安全性研究会

3

目的

本発表において、前提となる

- 用語
- キーワード

に関し、共通の認識をもつこと!

- <キーワード>①臨床薬理試験  
 ②“薬物動態学”における線形性  
 ③ブリッジング

2001/8/4

第47回医薬安全性研究会

4

①臨床薬理試験とは?

ICH-E8(臨床試験の一般指針について)には、

- “開発の相という概念が臨床試験の分類の基礎としてふさわしくない”
- (理由)ある種の臨床試験は複数の相において実施されることもあるため

よって、試験の目的で分類してみると・・・

2001/8/4

第47回医薬安全性研究会

5

薬物動態試験とは?

試験の種類	試験の目的	試験の例
臨床薬理試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 忍容性評価</li> <li>- 薬物動態、薬力学の検討</li> <li>- 薬物代謝と薬物相互作用の探索</li> <li>- 薬理活性の評価</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 忍容性試験</li> <li>- 単剤及び反復投与の薬物動態、薬力学試験</li> <li>- 薬物相互作用試験</li> </ul>
探索的試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 自薬動態に対する探索的使用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 比較的時間的、明確に定義され</li> </ul>
検証的試験	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 有効性の証明/確認</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 有効性確立のための適切でよく管</li> </ul>
治療的使用	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 一般的な患者又は特殊な患者薬</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 有効性比較試験</li> </ul>

薬物動態試験は「臨床薬理試験」に分類される!

2001/8/4

第47回医薬安全性研究会

6

## 薬物動態試験の目的は？

ヒトにおける「薬物動態試験」の目的

- 被験薬の吸収・分布・代謝・排泄  
⇒ 投与量に応じた薬物の体内での動態

影響する因子

- クリアランス経路
- 食事の影響
- …… など

2001/6/4

第87回医薬安全性研究会

7

## ②“薬物動態学”における線形性

- “薬物動態学”における線形性と
- “統計学”における線形性

は違う！

2001/6/4

第87回医薬安全性研究会

8

## 薬物動態学における線形性

薬物動態に関する速度が投与量に比例する場合に線形性があるという。

このとき、血中濃度、AUC、Cmaxなどは投与量に比例する。

即ち、横軸に投与量、縦軸にこれら薬物動態パラメータ値をとり、これらの関係をプロットしたとき、回歸線は原点を通る直線となる。

「医薬品の臨床薬物動態試験について」  
医薬審発796号（平成13年6月1日）“用語一覽”より

2001/6/4

第87回医薬安全性研究会

9

## “薬物動態”の線形性とは？

では、

薬物動態に関する速度が投与量に比例する場合に線形性があるという。

は？

と

2001/6/4

第87回医薬安全性研究会

10

## “薬物動態”の線形性とは？

化学反応論

(物質量が変化する速度)  
= (物質が入ってくる速度) - (物質が出て行く速度)

生体内における体内の薬物量が増える速度は、化学反応論に似せて次のように考えることができます。

「わかりやすい生体薬理学」辻 彰

(体内の薬物量が増える速度)  
= (薬物が入ってくる速度) - (薬物が出て行く速度)

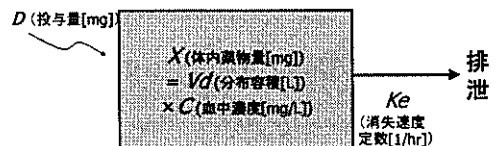
2001/6/4

第87回医薬安全性研究会

11

## “薬物動態”の線形性とは？

理解のために、  
急速静注による1-コンパートメント・モデルで考えます！

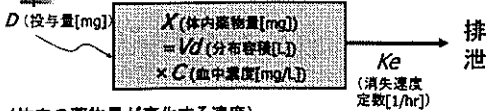


2001/6/4

第87回医薬安全性研究会

12

## “薬物動態”の線形性とは？



(体内の薬物量が変化する速度)  
 = (薬物が入ってくる速度[ここでは0]) - (薬物が出て行く速度)

$$\frac{dX}{dt} = 0 - k_e X$$

[mg / hr]                      [mg / hr]

X [mg]: 体内薬物量  
 ke[1/hr]: 消失速度定数  
 t[hr]: 時間

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

13

## “薬物動態”の線形性とは？

では、

このとき、血中濃度、AUC、Cmaxなどは投与量に比例する。  
 即ち、横軸に投与量、縦軸にこれら薬物動態パラメータ値をとり、これらの関係をプロットしたとき、回帰線は原点を通る直線となる。

は？

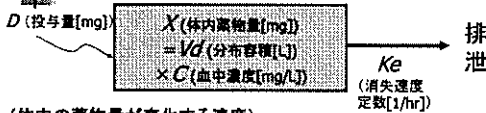
と

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

14

## “薬物動態”の線形性とは？



(体内の薬物量が変化する速度)  
 = (薬物が入ってくる速度[ここでは0]) - (薬物が出て行く速度)

$$\frac{dX}{dt} = 0 - k_e X$$

[mg / hr]                      [mg / hr]

X [mg]: 体内薬物量  
 ke[1/hr]: 消失速度定数  
 t[hr]: 時間

2001/8/4

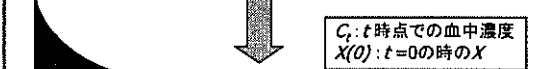
第87回医薬安全性研究会

15

## “薬物動態”の線形性とは？

微分方程式を解くと・・・

$$X = X(0)e^{-k_e t} \quad C_t = \frac{X(0)}{Vd} e^{-k_e t}$$



$$AUC = \frac{X(0)}{Vd} \int_0^{\infty} e^{-k_e t} dt$$

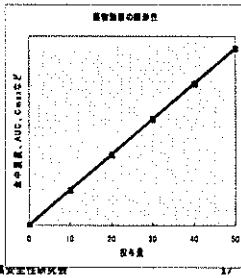
2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

16

## “薬物動態”の線形性とは？

- AUCの算出式からわかるように、投与量が2倍になれば、AUCも2倍になる。
- 回帰直線が原点を通る。



2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

17

## ③ブリッジングとは？

ICH-E5 (外国で実施された医薬品の臨床試験データの取扱いについては、

外国臨床データを利用して医薬品の承認申請を行なう際に

- 有効性及び安全性に与える民族的要因の影響を科学的に適正に評価するための基本的な考え方
- 当該外国臨床データの日本人への外挿可能性を評価するために国内で実施すべき臨床試験の内容

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

18

## ブリッジングとは？

ICH-E5のQ&Aに・・・

Q27:

日本人と外国人との薬物動態プロファイルの比較を行なう際の留意点は？

2001/6/4

第87回医薬安全性研究会

19

## ブリッジングとは？

A27:

- 両集団間の薬物動態プロファイルの比較は、…適切なパラメータ(AUC、Cmax、クリアランス等)を比較する。
- 結果の解釈については、特定のパラメータに関し、両集団に統計学的有意差がないことをもって「差がない」と結論づけることは適当でない。
- 薬物動態の非線形の有無を確認した上で、少なくともパラメータの「差」又は「比」の信頼区間を算出し、評価を行なうことが必要である。

2001/6/4

第87回医薬安全性研究会

20

## 薬物動態試験の解析に関する現状

薬物動態試験の解析担当部門は？

“臨床統計解析部門” < “非臨床(薬物動態研)部門”  
※今回の発表に携わったメンバーの中では...

共通の理解を深める必要があるのでは？

2001/6/4

第87回医薬安全性研究会

21

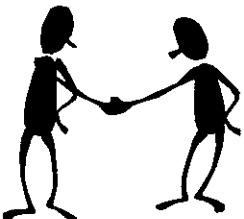


②パワーモデルとは何か

夫笠 佳 裕一朗 (興和)  
杉山 公仁 (昭和薬品化工)

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 1


パワーモデルとは何か？  
統計家と実務家のやりとり



2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 2

実務家の疑問


■ 最近、欧米の臨床薬物動態試験の解析手法においてよく見かけるパワーモデルってなんですか？



2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 3

統計家の疑問


■ その前に、パワーモデルが使われていた薬物動態試験のデータはどのような特徴があるのですか？



2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 4

薬物動態試験のデータとは


■ パワーモデルが使われているデータについてご説明します。



2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 5

臨床に薬物動態学を応用する場合

■ 1コンパートメントが最も利用される



$D$  (投与量)  $X$  (体内薬物量)  $= V_d$  (分布容積)  $\times C$  (血中濃度)  $K_e$

$K_e$ : 消失速度定数 elimination

$C$ : 血中薬物濃度  $V_d$ : (見かけの) 分布容積

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 6

臨床に薬物動態学を応用する場合

- 経口投与の薬物を想定
  - →消化管からの吸収過程が存在する

$Ka$ : 吸収速度定数 absorption  
 $Ke$ : 消失速度定数 elimination  
 $C$ : 血中薬物濃度  $Vd$ : (見かけの)分布容積

2001/6/4 第87回医薬安全性研究会 7

パワーモデルが使われている薬物動態のパラメータは！

- 経口投与の薬物を想定

2001/6/4 第87回医薬安全性研究会 8

例えば  
(小腸で吸収され、腎臓でのろ過により消失する薬物)

$Ka$ : 吸収速度定数  $Ke$ : 消失速度定数

2001/6/4 第87回医薬安全性研究会 9

仮定

投与量に比例

- $Ka$  ( $X_0$ に係わらず) と  $Ke$  ( $X$ に係わらず) が一定ならば

2001/6/4 第87回医薬安全性研究会 10

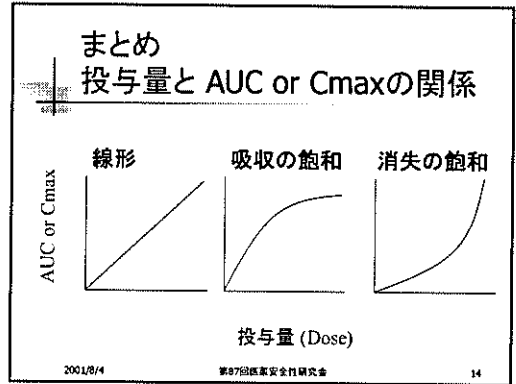
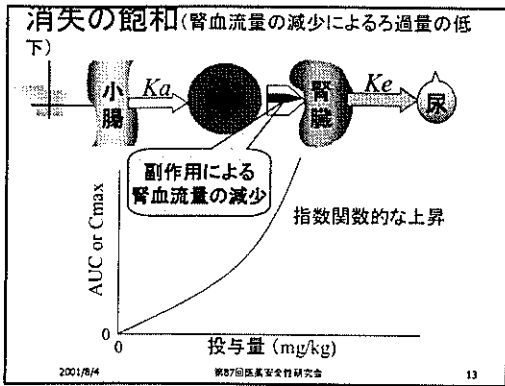
仮定

- $Ka$  と  $Ke$  が一定ならば

2001/6/4 第87回医薬安全性研究会 11

吸収の飽和

2001/6/4 第87回医薬安全性研究会 12



それでは  
パワーモデルを説明しましょう

パワーモデル = 冪乗モデル

- 始めに数式で説明
- 次にグラフで説明

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 15

パワーモデルとは?

■ パワーモデル  $y = ax^\beta$  式の変形をして

$\log(y) = \log(a) + \beta \log(x)$

$Y = \alpha + \beta X$  直線回帰式 ( $y = \alpha + \beta x$ ) と同じじゃありませんか?

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 16

第83回安全研(笠井、橋本)の復習  
— 薬物動態試験データの統計解析手法の検討 —

- (2) Phase I 試験における薬物動態値の線形性について
  1. 直線回帰分析  $Y = \alpha + \beta X$ 
    - 切点 ( $\alpha$ ) の95%信頼区間が0を含む
    - 直線性 ( $P \leq 0.05$ ), 非線形性 ( $P > 0.05$ ) と併用
  2. 対数変換後の直線回帰  $\log(Y) = \alpha + \beta \log(X)$ 
    - 傾き ( $\beta$ ) の95%信頼区間が1を含む
    - 直線性 ( $P \leq 0.05$ ), 非線形性 ( $P > 0.05$ ) と併用
    - 傾き ( $\beta$ ) の95%信頼区間が許容域に収まる
    - 傾き ( $\beta$ ) の推定値が許容域に収まる
  3. AUC/投与量に関する分散分析
    - 分散分析 ( $P > 0.05$ )

発表 笠井美奈(大日本製薬), コメント 橋本敏夫(ウエルファイド)

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 17

詳しいことは

橋本, 笠井, 山田, 榎, 半田, 滝沢, 平田

「臨床薬理試験における薬物動態の線形性に関する統計学的評価」

薬物動態 16(3), 244 - 252, 2001

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 18

### パワーモデルの解析手順は？

- X(投与量)及びY(AUCあるいはCmax)について対数変換を行う。
- 変換後の数値について直線回帰分析を行う。
- 傾き( $\beta$ )の推定値及び区間推定値を算出
- 線形性の判定

パワーモデルの性質について  
詳しく見ていきましょう

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 19

### パワーモデルの性質(1)

係数aを変えた場合

$y = 1.3 x^{1.0}$ ,  $y = 1.0 x^{1.0}$ ,  $y = 0.65 x^{1.0}$ の例

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 20

### パワーモデルの性質(2)

係数 $\beta$ を変えた場合

$y = 20^0 x^{1.0}$ ,  $y = 20^{0.5} x^{0.5}$ の例  
(20, 20)を通る曲線となるように係数aも変えている

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 21

### パワーモデルの性質(3)

係数 $\beta$ を変えた場合

$y = 20^{-1} x^{2.0}$ ,  $y = 20^0 x^{1.0}$ の例  
(20, 20)を通る曲線となるように係数aも変えている

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 22

### $\beta$ を変えた場合

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 23

### 薬物動態学的線形性がないデータにおける パワーモデルの有用性

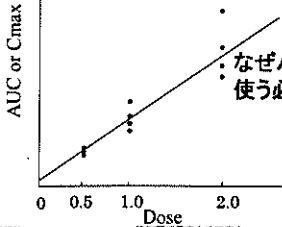
吸収の飽和  $y = ax^\beta$  消失の飽和

■ 上記のようなデータへの当てはめが容易であることは理解しました

2001/8/4 第87回医薬安全性研究会 24

データが直線に乗っているように見える時は

■ 直線回帰でも良いのでは？



なぜパワーモデルを使う必要があるの？



2001/5/4

第87回医薬安全性研究会

25

実データで説明しましょう！

ある薬剤A 0.5mg、1.0mg及び2.0mgを投与された各投与量群16名(合計48名)の被験者から得られた薬物動態パラメータAUC( $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )のデータで検討します。

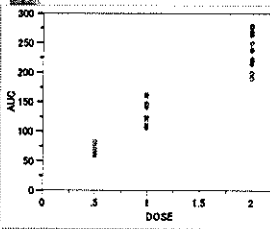
n	0.5mg	1.0mg	2.0mg
1	98.97	132.22	276.27
2	68	145.89	278.79
3	64.02	146.84	278.11
4	66.02	146.13	278.11
5	64.05	132.84	278.81
6	61.26	104.26	272.39
7	64.27	109.62	132.87
8	67.37	100.71	232.80
9	68.83	118.89	178.07
10	79.21	132.27	248.22
11	61.72	102.25	238.62
12	82.19	142.71	268.57
13	68.64	124.5	172.4
14	71.99	114.84	188.24
15	70.66	118.84	228
16	71.46	142.72	264.81

2001/5/4

第87回医薬安全性研究会

26

それではプロットしてみましょう



■ 投与量が高くなると分散も大きくなっていますね。

分散が等しくないと計算が困難です。通常は分散が一定であることが条件です。

分散が一定になるように対数変換をします。

2001/5/4

第87回医薬安全性研究会

27

薬物動態パラメータの特徴

■ 薬物動態パラメータの中では、AUCとCmax が対数正規分布することが知られている

- K. Gough, ASSESSMENT OF DOSE PROPORTIONALITY, DU, 1995, (29), 1039-1048
- GORDON, DOSE Proportionality, Encyclopaedia of Biopharmaceutical Statistics, Marcel Dekker, 2000, 167-170

■ 従って統計的には対数変換をして、データが正規分布になるように変換することが望ましい

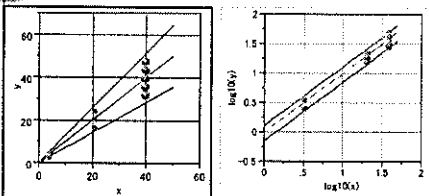


2001/5/4

第87回医薬安全性研究会

28

変数変換による等分散化



対数変換することによって高用量の分散が低用量の分散と等しくなる

2001/5/4

第87回医薬安全性研究会

29

直線回帰と  
パワーモデルの比較

■ 線形性の評価で、最も一般的に実施される方法といえ

■ 直線回帰分析ですよ



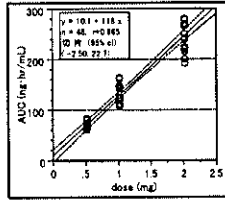
2001/5/4

第87回医薬安全性研究会

30

## それではやってみましょう 直線回帰による解析

- 3用量間の分散は統計的にも明らかに異なる。  
(Bartlett,  $\chi^2=12.62$ ,  $df=2$ ,  $P<0.0001$ )
- 切片の95%信頼区間が0を含むため、回帰直線の切片が原点を通ると判定する。



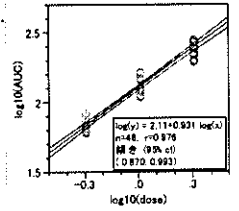
2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

31

## 続いて パワーモデルによる解析

- 3用量間の分散は等しい。  
(Bartlett,  $\chi^2=0.949$ ,  $df=2$ ,  $P=0.387$ )
- $\beta$  の95%信頼区間が1を含まないため用量比例性なしと判定する。



2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

32

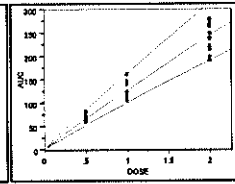
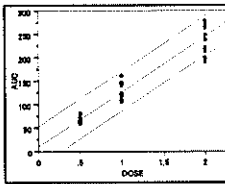
## 当てはまりの度合はどっちがいい？ データの95%信頼区間の正確さで比較

直線回帰

$$AUC = 118.1 \times DOSE + 10.1$$

パワーモデル

$$AUC = 128.4 \times DOSE^{0.931}$$



2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

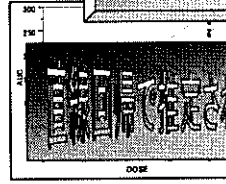
33

## 当てはまりの度合はどっちがいい？ データの95%信頼区間の正確さで比較

直線回

$$AUC =$$

データのデータに対する95% CIは統計モデルにより明らかに異なる



2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

34

## それでも直線回帰による解析を しますか？

### ■ 問題点

- ✓ 各投与量のデータが等分散ではない
  - 解析の前提条件が満たされていない
- ✓ 投与量=0の薬物動態パラメータの推定値は外挿になる
  - 信頼性に乏しい
- ✓ データがばらついている場合には信頼区間の幅は広がる
  - 信頼区間が0を含みやすくなる

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

35

## パワーモデルによる $y=ax^\beta$ 線形性の判断基準

解析手順に従ってやってみましょう

- I. 傾き( $\beta$ )の点及び区間推定値を算出
- ◇  $\beta$  (冪)の95%信頼区間が1を含む

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

36

### ③パワーモデルを活用するために

鈴木 睦(キリンビール)  
村岡 了一(味の素)

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

1

### パワーモデルは何に使えるのか

- 薬物動態パラメータの用量比例性の検討には使えそうだが、具体的にはどうするのか。
- とにかく、実際に用量比例性の検討をやってみる。応用として、以下が考えられる。
  - PK試験でブリッジングする際のパラメーターと用量関係の類似性の検討
  - 個体間変動や時期効果などをモデルに含めて、より精度の高い推定が可能(試験デザインに依存)

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

2

### データ

ある薬剤 0.25mg、0.5mg、1.0mg及び2.0mgを投与された各投与量群10名(合計40名)の被験者から得られた薬物動態パラメータAUC( $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )のデータで検討します。

0.25mg	0.5mg	1mg	2mg
74.445	121.72	217.61	451.38
73.02	163.43	260.43	408.9
75.452	148.09	191.53	451.86
88.694	133.59	255.74	541.07
71.059	123.33	230.55	749.55
62.282	160.62	238.32	542.4
72.615	114.45	250.03	596.63
66.72	131.98	255.09	580.1
66.223	139.52	233.87	517.67
93.579	131.52	265.52	567.72

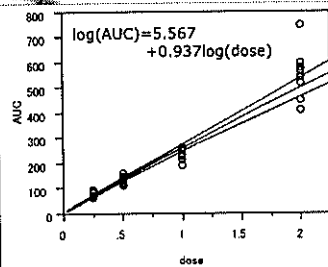
高橋 行雄(国研 第1号試験の計量と解析) 第7回薬量セミナー・テキストより引用

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

3

### パワーモデルの当てはめ



両対数スケール上で直線回帰を行い、実尺度に戻してプロットしたもの。推定曲線とその95%信頼区間を示す。

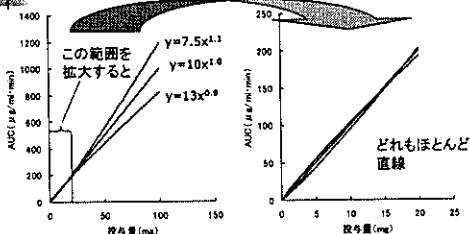
$y = ax^{\beta}$  の形にした場合、 $\beta$  の95%信頼区間は (0.881, 0.993)

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

4

### 投与量とAUCとの関係



$\beta$  が1に近ければ実際の投与量の範囲が狭いほど直線とみなしやすい

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

5

### 用量比例性について考える

- 多くの場合、用量を極端に増やせば用量比例性が得がなくなる。
- 大事なことは、用量比例性がいえるかといえないかということではない。
- どのくらいの用量の範囲内で「用量比例性が言えるとみなして差し支えない」ということが重要

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

6

## 比例性からのずれの許容範囲

- 1回あたりの投与量の範囲を $(x_{min}, x_{max})$ として $\rho = x_{max}/x_{min}$ とする。
- $(x_{max})$ におけるAUCの予測値/ $(x_{min})$ におけるAUCの予測値 $=\rho^\beta$
- $\eta$ をある定数として許容範囲を $1/\eta \sim \eta$ とする。例えば $\eta = 1.25$ ならば許容範囲は $(0.8 \sim 1.25)$
- $\rho/\eta < (\rho^\beta)$ の90%信頼区間の下限)かつ $(\rho^\beta)$ の90%信頼区間の上限)  $< \eta\rho$ ならば用量比例性を許容するということはいえないだろうか。

$\rho$	$\beta$ の許容範囲
2	0.68 ~ 1.32
10	0.90 ~ 1.10
20	0.93 ~ 1.07

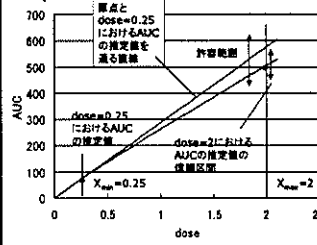
上段「日本統計学会要覧集(1999)」より引用

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

7

## 図で示すと



$y=ax^b$ のaは用量比例性の判断に直接関係ないので推定量で固定する。

$(x_{min}, x_{max}) = (0.25, 2)$

$\eta = 1.25$

とした場合に、dose=2におけるAUCの推定値の90%信頼区間が用量比例性を仮定したときのAUCの推定値の0.8倍から1.25倍の範囲にあれば許容する。

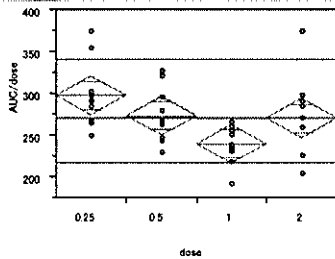
事例の場合 $\rho = 2/0.25 = 8$   
 →許容範囲:  $(0.893 \sim 1.107)$ 、 $\beta$ の90%信頼区間が $(0.890 \sim 0.984)$

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

8

## AUC/doseを用いたグラフ表示



- 菱形の中央が平均値、両端が90%信頼限界
- 点線は総平均の80%、125%の位置を示す。
- すべての用量の信頼区間がこの範囲内に含まれる。
- 用量比例性ありとみなして差し支えないと判断する。
- 視覚的には解りやすい。

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

9

## 用量比例性へのパワーモデルの応用の考え方

- 曲線がどのようにカーブしているかという形状の情報を得る。
- 曲線が上に凸か下に凸かで、吸収または排泄の飽和を予想できる。
- 生物学的に「用量比例的」であることを言えるかどうか検討する。

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

10

## パワーモデルと分散分析の比較

非線形モデルにおいて非線形と判定された確率(%)  
 血漿中薬物濃度Cが以下の微分方程式により表されるとした。

$$\frac{dC}{dt} = \frac{ka \cdot D}{Vd_a} \exp(-ka \cdot t) - \frac{V_{max} \cdot C}{Vd_a(K_m + C)}$$

$V_{max}$ は最大代謝速度、 $K_m$ はMichaelis-Menten定数

5群	CV小			CV大		
	n=3	n=6	n=10	n=3	n=6	n=10
線形分散分析	28.0	58.9	87.2	4.6	6.7	12.3
パワーモデル	86.0	99.2	100.0	26.3	46.0	64.7
元分散分析	58.4	96.4	99.9	15.8	23.8	57.1

※「臨床薬理試験における薬物動態の線形性に関する統計学的評価(薬物動態:2001)」より引用

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

11

## パワーモデルが適さないもの やってはいけないもの

- PD反応などのシグモイド曲線になるようなもの
- 適・不適はどのように判断するか。
  - 単調増加であり、かつ、2次曲線的であり、3次曲線的でない→適
  - log, log スケールで直線に乗らない→不適
- パワーモデル使用上の注意点
  - Y軸のみでなく、用量も対数変換する。
  - 有意差検定による用量比例性の判定より、信頼区間を示して用量-反応の形状を表現することを主要な目的とする。

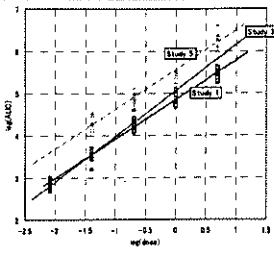
2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

12



## ブリッジングへの応用(1) パラメータの比較



両対数での回帰直線の当てはめ

	Study 1	Study 3	Study 5
Intercept	0.0117	0.1605	0.2070
Slope	2.2625	0.8457	2.2820
R-squared	0.9570	0.8787	0.9462

Study 1と5の回帰直線は実尺度に戻して考えると、傾きは違いますが形状は似ていることがわかる。

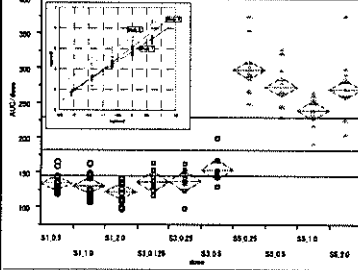
来源 行社「臨床第1相試験の計画と解析 第7版(高橋セミナー)学術出版社」

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

13

## ブリッジングへの応用(2) 用量ごとの比較



■ Study 1とStudy 5は同じように右下がりの傾向を示しているが、Study 3は右上がりの傾向を示している。

■ AUC/doseで比較するとStudy 1とStudy 3が近く、Study 5は大きく違っている。

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

14

## 用量比例性を見るための注意点

- 生物学的判断に用いた基準(80~125%)は、BE試験とは異なり、個体内比較ではないため、厳しい基準である。
- 1用量あたり3例くらいあるとよいが、「検証的な試験」ではないので、必要に応じて考える。
- パワーモデルの係数 $\beta$ は用量-反応関係の形状のよい測度である。

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

15

## 最後に

今回使用させていただいた「高橋セミナー」のデータは以下のホームページからダウンロードできます。

<http://www.yukms.com/biostat/download/download.html>

ご静聴ありがとうございました。

2001/8/4

第87回医薬安全性研究会

16

## 統計モデルの有用性 No.3

中外製薬(株)  
高橋 行雄

2009年12月1日 高橋行雄

1

## このセッションの目的 1

- ◆ 医薬安全性研究会は、主に製薬企業で統計解析を実践する人達が、大学、規制当局の専門家と共に長年に渡って相互研鑽の場として機能してきました。
- ◆ これまで、多重比較などの検定手法の適用をめぐって、啓蒙活動に貢献してきました。

2009年12月1日 高橋行雄

2

## このセッションの目的 2

- ◆ 最近、薬理試験などの統計解析をめぐる課題も多くなってきています。
- ◆ 薬理試験では、複数の実験条件下での“用量反応”関係の比較に興味が持たれています。
- ◆ これらの問題を取り扱うためには、“有意差検定”よりも“統計モデル”を使った解析結果の方が、実験結果を適切に表現しやすいのです。

2009年12月1日 高橋行雄

3

## このセッションの目的 3

- ◆ “生物検定法”は、統計モデルを用いて、複数の用量反応関係の比較を取り扱っていません。
- ◆ 薬理試験では、用量反応関係がシグモイド曲線となるデータをしばしば取り扱っています。
- ◆ これらのシグモイド曲線の統計解析はどのようにしたらよいのでしょうか。

2009年12月1日 高橋行雄

4

## 今回のテーマ1

- ◆ 2値反応データから、50%有効量、あるいは50%致死量を推定したい。さらに、その95%信頼区間も推定したい。
- ◆ 50%反応量ではなく、10%反応量を推定したいのだが、どうすればよいのか。90%反応量の場合はどうしたらよいのか。
- ◆ プロビット法としてよく知られている問題であるが、実際の計算はどうしたらよいのか。

2009年12月1日 高橋行雄

5

## 今回のテーマ2

- ◆ シグモイド曲線といえば、最近よく耳にするロジスティック回帰もシグモイド曲線を前提にした解析モデルではないのか？ 計量値にシグモイド曲線を当てはめることが、本当にできるか？
- ◆ プロビット法は、たしか、シグモイド曲線のあてはめてLD50を計算する手法と理解しているが、ロジスティック回帰でもできるのだろうか？

2009年12月1日 高橋行雄

6

## 今回のテーマ3

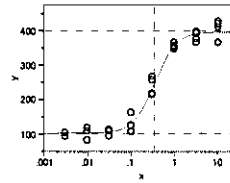
- ◆ 50%有効量とは
  - 昭和薬品化工(株): 杉山 公仁 (きみひと)
- ◆ ロジスティック回帰によるDxxの推定理論
  - キッセイ薬品工業(株): 山田 雅之 (まさゆき)
- ◆ SASとExcelを用いたDxxの推定の実際
  - 興和(株): 天竺桂 (たぶのき) 裕一朗
- ◆ Dxx を求める統計ソフトJMPの実演
  - (株)SASインスティテュートジャパン, JMPジャパン事業部 竹中 京子

2009年12月1日 第8版行直

7

## 次回 以後

- ◆ 用量反応関係がシグモイド曲線となる計量データの統計解析



事例: Response of blotted uterine weight to dose of estrogen agonist.

2009年12月1日 第8版行直

8

## 統計モデルの有用性 No.3 —ロジスティック回帰を用いて—

### 2値データの推定法—入門

- ・具体的手順から50%有効量及び95%信頼区間の求め方まで

昭和薬品化工(株)

杉山 公仁

1

## 発表内容

- 50%有効量とは
- 用量反応曲線(毒性データの例)
- ロジスティック回帰とは？
- 今までの解析方法
- 従来法とロジスティック回帰の比較
- 推定値  $\beta_0$ 、 $\beta_1$  の意味

2

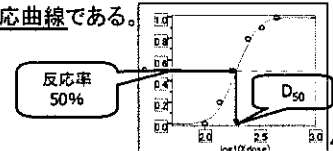
## 50%有効量(ED<sub>50</sub>)とは

- 化学物質や薬剤などの特徴を把握するために、いくつかの用量に分けて個体もしくは組織の一部に投与し、測定される反応の大きさを調べる試験において、物質の特徴を表わす指標である。
- 反応の大きさが50%となる投与用量のことで、反応が有効率である場合をED<sub>50</sub>という。
- 同一の反応系において、物質に固有の値であり、複数の物質の示す反応の強さを比較することができる。
- 50%有効量(ED<sub>50</sub>)以外に、50%致死量(LD<sub>50</sub>)などがあり、以後まとめて“D<sub>50</sub>”と呼ぶことにする。
- D<sub>50</sub>を求めることが必要となる分野として、薬理試験、毒性試験、細胞毒性試験、環境汚染物質の評価など

3

## D<sub>50</sub>を求めるには

- 用量反応曲線を求める必要がある。
- 化学物質の用量に対する反応の関係は 用量反応関係と呼ばれ、用量反応関係をグラフで表わしたときに示される曲線が 用量反応曲線である。



4

## 例えば、次のような毒性データがあったら

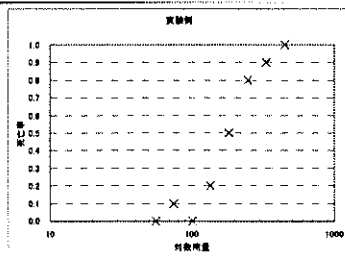
毒性・薬効データの統計解析(ピンク本)  
吉村 功 編著 p230データを改変

用量(mg)	個体数	死亡	死亡率
56	10	0	0.0
75	10	1	0.1
101	10	0	0.0
135	10	2	0.2
183	10	5	0.5
246	10	8	0.8
333	10	9	0.9
450	10	10	1.0

- グラフにプロットしてみると

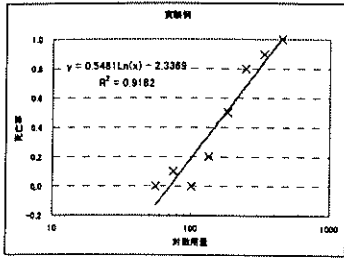
5

## D<sub>50</sub>を求めるために 用量反応曲線を描いてみよう



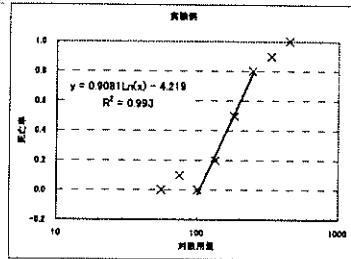
6

### 直線回帰ではどうでしょうか？



7

### 直線的な点だけにするのは？



8

### どっちがいいかな？



X軸	対数用量	
測定点	8	4
傾き	0.5481	0.9081
切片	-2.3369	-4.2190
R2	0.918	0.993
誤差分散	0.0166	0.0013
LD90	367.1	280.6
LD50	177.0	180.6
LD10	85.3	116.3
50mgの死亡率	-0.1	-0.6

なんかおかしい？

9

### 直線回帰の問題点

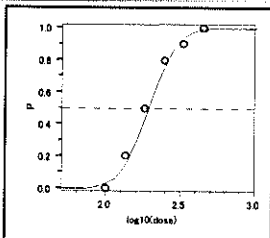
- 反応率pは0~1の範囲のはずが、当てはめにより得られる反応率は0より小さい場合あるいは1より大きい場合が生じてしまうことがある。

ではどうしよう？



10

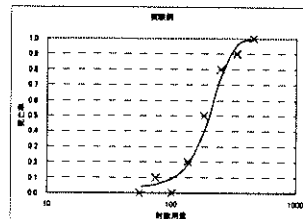
### 一般的に 用量-反応曲線は？



- シグモイド(S字)曲線ですね！

11

### ロジスティック曲線を 当てはめてみましょう



シグモイド曲線ではありませんか

## ロジスティック曲線は

- 下式で与えられるシグモイド曲線

$$f(\ln d) = p = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \cdot \ln d)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \cdot \ln d)} = \frac{1}{1 + \exp[-(\beta_0 + \beta_1 \cdot \ln d)]}$$

- 式の変形により下式が得られる

$$\ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot \ln d$$

これは対数オッズといいます

13

## 対数オッズ $\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$ の性質

- pは0~1をとる
- p/(1-p)はオッズといい、正の値(0~+∞)をとる
- 対数オッズ $\ln(p/(1-p))$ はオッズが1以下(0 ≤ p ≤ 0.5)の時、負の値(-∞ ~ 0)をとり、1以上(0.5 ≤ p ≤ 1)の時、正の値(0 ~ +∞)をとる
- 対数オッズでモデル化しておくと、pは必ず0~1の範囲に収まる

対数オッズはロジット(logit)ともいう

14

## ロジスティック回帰とは？

- 目的変数: 2値(比率)あるいは質的変数
- 説明変数: 量的及び質的変数
- 変換方法: ロジット変換(対数オッズ)
  - 従来法: 正規分布関数を使用する手法で、プロビット法という。

15

## 2値データの例

毒性・薬効データの統計解析  
吉村 功 編著 p230データ

死亡=1  
生存=0 2値

用量 種類	投与量 10mg	投与量 17mg	投与量 18mg	投与量 247mg	投与量 252mg	投与量 252mg	投与量 450mg
1	0	0	0	0	1	1	1
2	0	1	1	1	1	1	1
3	0	0	0	1	1	1	1
4	0	0	1	0	0	1	1
5	0	1	0	1	1	1	1
6	0	1	0	0	1	1	1
7	0	0	0	0	1	1	1
8	0	0	0	1	1	1	1
9	0	0	0	1	1	1	1
10	0	1	0	1	1	1	1

0 2 5 8 9 10

16

## 2値データの例

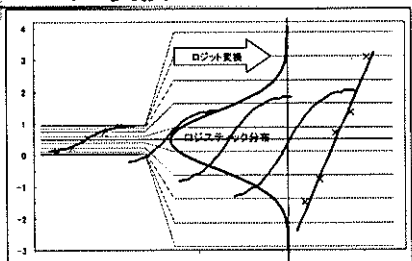
毒性・薬効データの統計解析  
吉村 功 編著 p230データ

用量 (mg)	個体数	死亡 (1)	生存 (0)	死亡率 p	生存率 1-p	オッズ p/(1-p)	ロジット $\ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$
101	10	0	10	0.0	1.0	0.000	-∞
136	10	2	8	0.2	0.8	0.250	-1.386
183	10	5	5	0.5	0.5	1.000	0.000
247	10	8	2	0.8	0.2	4.000	1.386
333	10	9	1	0.9	0.1	9.000	2.197
450	10	10	0	1.0	0.0	∞	∞

比率 0~1 ⇨ オッズ 0~+∞ ⇨ ロジット -∞~+∞

17

## ロジット変換のイメージ



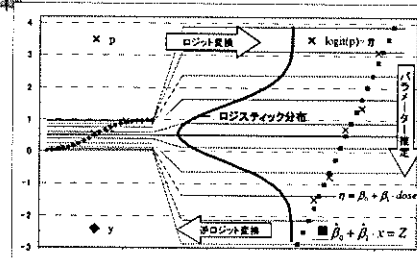
18

## データへのロジスティック曲線 当てはめの考え方

- ロジット変換で各反応率 $p$ から求めた  $\text{logit}(p)$  値と用量から傾き  $\beta_1$  と切片  $\beta_0$  を求める。
- 回帰式から用量範囲に対する推定値  $Z$  を算出し、 $Z$  から逆ロジット変換で  $y$  を求めて、横軸を用量、縦軸を  $y$  にしてプロットしたグラフを作成し、線で結ぶ。

19

## 用量反応曲線の当てはめ



20

## ところで、従来の用量反応曲線 それはプロビット曲線です

- プロビット曲線はこんな分布関数

$$p = \int_{-\infty}^{x} \frac{\exp\left\{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}\right\}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} dx$$



- 正規分布を利用するのがわかります。

21

## データにプロビット曲線を 当てはめるには？

- 次のプロビット関数を使う。

$$\text{probit}(p) = \left\{ p = \int_{-\infty}^y \frac{\exp\left(-\frac{x^2}{2}\right)}{\sqrt{2\pi}} dx \text{ となる } y \text{ の値} \right\}$$

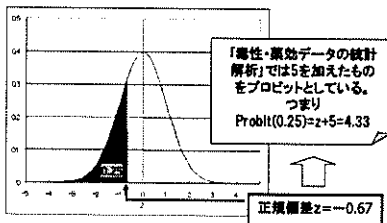
平均0、標準偏差1の標準正規分布の累積確率が反応率 $p$ となる横軸(正規偏差)の値

標準正規分布を用いて $p$ を $-\infty \sim \infty$ の数値へ変換

22

## 図で確認してみましょう

- 反応率 $p=0.25$ のプロビットは？



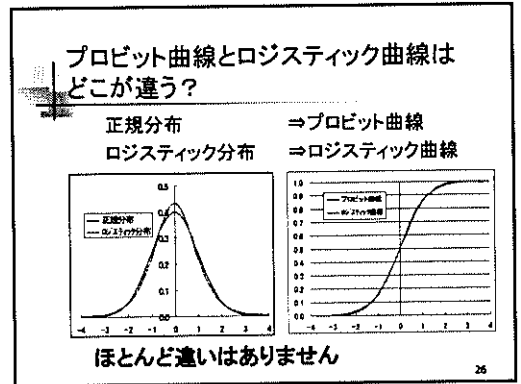
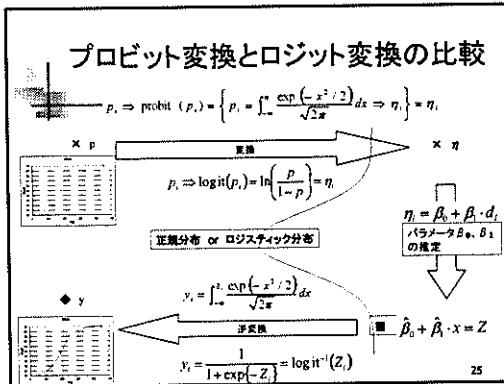
プロビット変換といいます

23

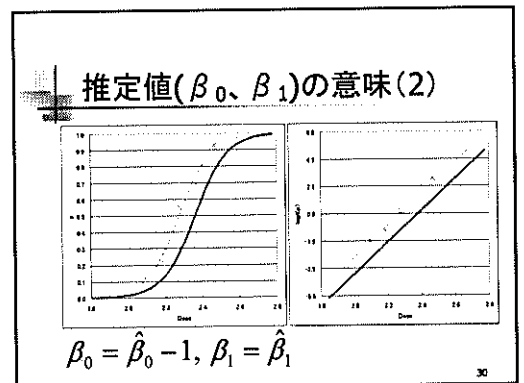
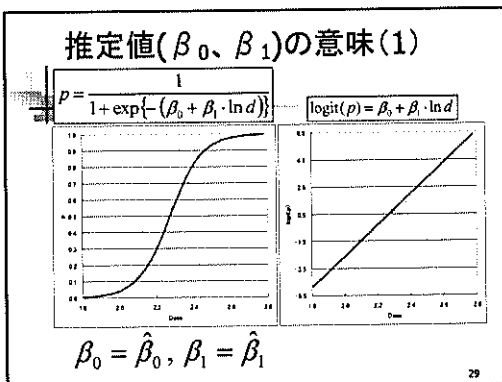
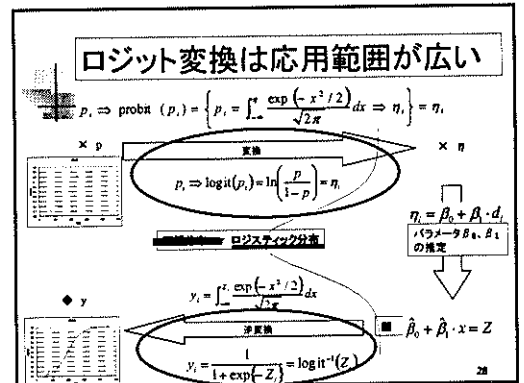
## データへのプロビット曲線 当てはめの考え方

- プロビット変換で各反応率 $p$ から求めた  $\text{Probit}(p)$  値と用量から傾き  $\beta_1$  と切片  $\beta_0$  を求める。
- 回帰式から用量範囲に対する推定値  $Z$  を算出し、 $Z$  から標準正規累積確率  $y$  を求めて、横軸に用量、縦軸を  $y$  にしたグラフを作成し、線で結ぶ。

24

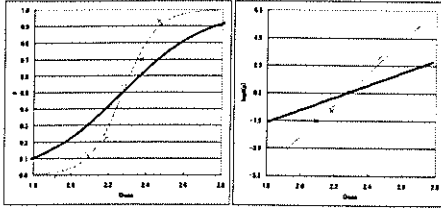


- ### プロビット関数とロジスティック関数はどちらがよい
- 逆累積正規確率関数や積分が必要となるプロビット関数よりロジスティック関数の方が計算機への負担が少ない。(昔の話かもしれないが)
  - ロジスティック関数のほうが、統計ソフトウェアのサポートも多い。
  - ロジスティック関数では、疫学等の分野で2値データの解析に汎用されているオッズ比の推定が可能のため、有用である。
  - 応用として、共変量を入れたいような場合は、プロビット関数ではサポートするソフトがありません。
- 27





推定値( $\beta_0, \beta_1$ )の意味(3)



$$\beta_0 = \hat{\beta}_0, \beta_1 = \hat{\beta}_1 - 7$$

仮定上、 $\beta_0$ を調整

では 山田さんへバトンタッチ



## 統計モデルの有用性 No.3 - D50の推定 -

キッセイ薬品工業㈱  
山田 雅之

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

1

## 発表要旨

- 得られているデータから、最も当てはまるロジスティック曲線の推定を行う。
- 推定されたロジスティック曲線を用いて、 $D_{50}$ 、 $D_{10}$ 、 $D_{90}$ の逆推定を行う。
- 逆推定された $D_{50}$ 、 $D_{10}$ 、 $D_{90}$ に対して、信頼区間を求める。

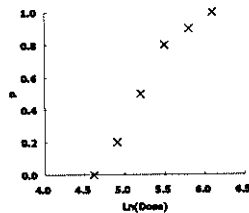
2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

2

## データ例

Dose	Ln(Dose)	例数	死亡数	死亡率
101	4.615	10	0	0.0
136	4.913	10	2	0.2
183	5.209	10	5	0.5
247	5.509	10	8	0.8
333	5.808	10	9	0.9
450	6.109	10	10	1.0



2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

3

## パラメータの推定

### 目的.

得られているデータから最もフィットするロジスティック曲線を構成するパラメータの値を推定する。

$$\text{ロジスティック曲線} \quad p_i = \frac{e^{A_0 + A_1 \ln d_i}}{1 + e^{A_0 + A_1 \ln d_i}}$$

### 手段.

最尤法、最小二乗法、推定方程式法、モーメント法etc.

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

4

## 尤度関数 (Likelihood Function)

- 尤度関数: データの観測されやすさをパラメータの関数として示したもの

投与量  $d_i$  における確率関数:  $f(d_i) = n_i C_i p_i^{y_i} (1 - p_i)^{n_i - y_i}$

- ただし、 $p_i$  は投与量によって異なり、以下の式で求められる。

$$p_i = \frac{e^{A_0 + A_1 \ln d_i}}{1 + e^{A_0 + A_1 \ln d_i}}$$

- 同時に観測される複数の投与量のデータがあるので、尤度関数は積の形を取り、以下ようになる。

$$L(\beta_0, \beta_1) = \prod_{i=1}^n \left\{ n_i C_i \left( \frac{e^{A_0 + A_1 \ln d_i}}{1 + e^{A_0 + A_1 \ln d_i}} \right)^{y_i} \left( 1 - \frac{e^{A_0 + A_1 \ln d_i}}{1 + e^{A_0 + A_1 \ln d_i}} \right)^{n_i - y_i} \right\}$$

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

5

## 最尤法

## (Maximum Likelihood Method)

- 尤度関数は、 $\beta_0$ 、 $\beta_1$  を決めると、得られているデータから尤度  $L(\beta_0, \beta_1)$  を求めることができる。
- $\beta_0$ 、 $\beta_1$  を調整して、 $L(\beta_0, \beta_1)$  を最大にする  $\hat{\beta}_0$ 、 $\hat{\beta}_1$  (最尤推定量) を探するのが最尤法
- 尤度を求める時には、尤度関数が積の形のままで取り扱いくいので、対数尤度が用いられる。

$$\ln(L(\beta_0, \beta_1)) = \sum_{i=1}^n \left( \ln(n_i C_i) + y_i \ln\left(\frac{e^{A_0 + A_1 \ln d_i}}{1 + e^{A_0 + A_1 \ln d_i}}\right) - n_i \ln\left(1 + e^{A_0 + A_1 \ln d_i}\right) \right)$$

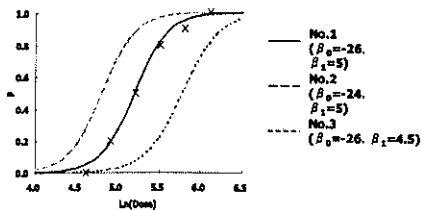
2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

6

## 尤度算出例(1)

- 以下のロジスティック曲線の対数尤度を求める。



2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

7

## 尤度算出例(2)

- 投与量 333mgの時に曲線から推定された事象の起こる確率は

■ No.1  ${}_{10}C_9 \left( \frac{e^{-26+5 \ln 333}}{1+e^{-26+5 \ln 333}} \right)^9 \left( 1 - \frac{e^{-26+5 \ln 333}}{1+e^{-26+5 \ln 333}} \right) = 0.2997$

■ No.2  ${}_{10}C_9 \left( \frac{e^{-24+5 \ln 333}}{1+e^{-24+5 \ln 333}} \right)^9 \left( 1 - \frac{e^{-24+5 \ln 333}}{1+e^{-24+5 \ln 333}} \right) = 0.0607$

■ No.3  ${}_{10}C_9 \left( \frac{e^{-26+4.5 \ln 333}}{1+e^{-26+4.5 \ln 333}} \right)^9 \left( 1 - \frac{e^{-26+4.5 \ln 333}}{1+e^{-26+4.5 \ln 333}} \right) = 0.0165$

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

8

## 尤度算出例(3)

d	Ln(d)	n	y	p	No.1		No.2		No.3	
					p	Ln(L)	p	Ln(L)	p	Ln(L)
101	4.615	10	0	0.000	0.051	-0.523	0.264	-3.340	0.005	-0.053
136	4.913	10	2	0.200	0.192	-1.199	0.638	-5.214	0.020	-4.178
183	5.209	10	5	0.500	0.511	-1.405	0.885	-5.912	0.072	-8.013
247	5.509	10	8	0.800	0.824	-1.217	0.972	-3.568	0.230	-6.480
333	5.808	10	9	0.900	0.954	-1.205	0.994	-2.802	0.534	-4.109
450	6.109	10	10	1.000	0.989	-0.106	0.999	-0.014	0.816	-2.032

対数尤度	-5.65	-20.85	-26.86
$\beta_0$	-26	-24	-26
$\beta_1$	5	5	4.5

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

9

## 最尤推定量の推定

- $\beta_0, \beta_1$ は様々な値をとり、最尤推定量である  $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1$ を見つけるのは大変!
- 効率よく最尤推定量を見つけ出すため、反復計算により近似値を求める方法が用いられている。



- 手段: Newton-Raphson法 etc

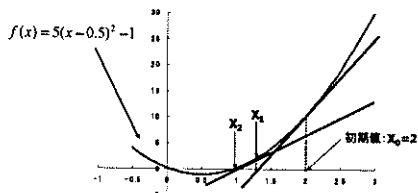
2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

10

## Newton-Raphson法(1)

- $f(x)=0$ を求めたい式の接線を用いて、初期値から反復計算をして近似解を求める方法



2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

11

## Newton-Raphson法(2)

手順

- 1番目の近似値は以下の式から求める。

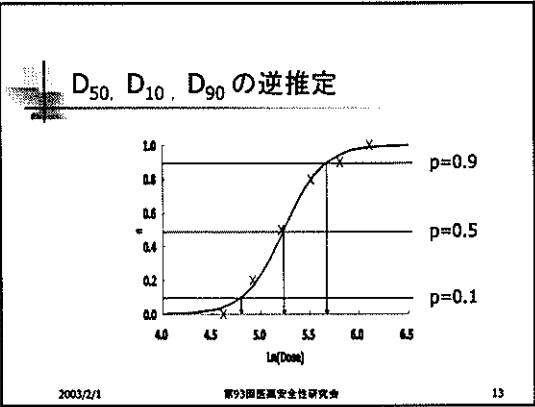
$$x_1 = x_0 - \frac{f(x_0)}{f'(x_0)}$$

- 得られた近似値を右辺に代入し、 $f(x_i) - f(x_{i-1})$ の変化が規定の水準以下になったら、近似解とする。

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

12



### 逆推定(D<sub>50</sub>の推定)

反応率 $p$ 、および用量 $d$ とすると

$$\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right) = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \ln d$$

$p = 0.5$ の時は  $\ln(D_{50})$  であることから、  
 $\text{logit}(0.5) = \ln(1) = 0$

したがって、 $\ln(D_{50})$ の時は、 $\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \cdot \ln(D_{50}) = 0$  となり、  
 $\ln(D_{50}) = -\frac{\hat{\beta}_0}{\hat{\beta}_1}$  ,  $D_{50} = e^{-\frac{\hat{\beta}_0}{\hat{\beta}_1}}$  となる。

2003/2/1 第93回医薬安全性研究会 14

### D<sub>10</sub>とD<sub>90</sub>の逆推定

D<sub>10</sub>およびD<sub>90</sub>の場合は、 $\text{logit}(p) = \ln\left(\frac{p}{1-p}\right)$  の値を変更することで算出可能である。

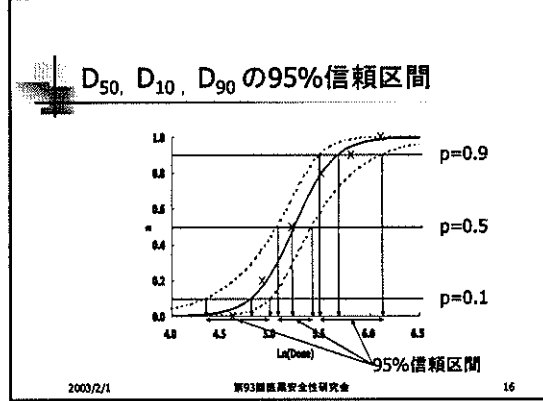
D<sub>10</sub>の場合は、 $\text{logit}(0.1) = \ln\left(\frac{0.1}{1-0.1}\right) = -2.197$   

$$\ln(D_{10}) = -\frac{\hat{\beta}_0 + 2.197}{\hat{\beta}_1} \quad D_{10} = e^{-\frac{\hat{\beta}_0 + 2.197}{\hat{\beta}_1}}$$

D<sub>90</sub>の場合は、 $\text{logit}(0.9) = \ln\left(\frac{0.9}{1-0.9}\right) = 2.197$   

$$\ln(D_{90}) = -\frac{\hat{\beta}_0 - 2.197}{\hat{\beta}_1} \quad D_{90} = e^{-\frac{\hat{\beta}_0 - 2.197}{\hat{\beta}_1}}$$

2003/2/1 第93回医薬安全性研究会 15



### 逆推定(D<sub>50</sub>)の(1- $\alpha$ )%信頼区間(2)

Fillerの方法による信頼区間の算出

- $\eta = \ln(D_{50})$ とすると、D<sub>50</sub>の場合は、 $\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \eta = 0$  として表される。
- $\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \eta$ の期待値と分散は、  

$$E[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \eta] = 0$$

$$V[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \eta] = V[\hat{\beta}_0] + 2\eta \text{Cov}[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1] + \eta^2 V[\hat{\beta}_1]$$
 となる。

2003/2/1 第93回医薬安全性研究会 17

### 逆推定(D<sub>50</sub>)の(1- $\alpha$ )%信頼区間(3)

- $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1$ は最尤推定量であり、正規分布と仮定すると、先に求めた期待値と分散により、D<sub>50</sub>の(1- $\alpha$ )%の信頼区間は、以下のように表される。  

$$\frac{E[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \eta] - E[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \eta]}{\sqrt{V[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 \eta]}} \leq Z_{\alpha/2}$$

2003/2/1 第93回医薬安全性研究会 18

### 逆推定(D<sub>50</sub>)の(1-α)%信頼区間(3)

- 両辺を2乗し、等式としてE,Vを代入し、ηの式に変形すると、ηの2次方程式となり、この解が(1-α)%信頼区間の上限と下限になる。

$$(\hat{\beta}_1^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{11}) \eta^2 + 2(\hat{\beta}_0 \hat{\beta}_1 - Z_{\alpha/2}^2 v_{01}) \eta + (\hat{\beta}_0^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{00}) = 0$$

$$v_{00} = V[\hat{\beta}_0] \quad v_{11} = V[\hat{\beta}_1] \quad v_{01} = Cov[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1]$$

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

19

### 逆推定(D<sub>50</sub>)の(1-α)%信頼区間(3)

- η : ln(D<sub>50</sub>)の(1-α)%信頼区間

$$\text{下限: } \frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

$$\text{上限: } \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}$$

$$a = \hat{\beta}_1^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{11} \quad b = 2(\hat{\beta}_0 \hat{\beta}_1 - Z_{\alpha/2}^2 v_{01})$$

$$c = \hat{\beta}_0^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{00}$$

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

20

### 逆推定(D<sub>50</sub>)の(1-α)%信頼区間(3)

- D<sub>50</sub>の(1-α)%信頼区間

$$\text{下限: } e^{\frac{-b - \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}}$$

$$\text{上限: } e^{\frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}}$$

$$a = \hat{\beta}_1^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{11} \quad b = 2(\hat{\beta}_0 \hat{\beta}_1 - Z_{\alpha/2}^2 v_{01})$$

$$c = \hat{\beta}_0^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{00}$$

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

21

### D<sub>10</sub>, D<sub>90</sub>の(1-α)%信頼区間(1)

- η = ln(D<sub>10</sub>) の場合、(β̂<sub>0</sub> + 2.197) + β̂<sub>1</sub>η = 0、η = ln(D<sub>90</sub>) の場合、(β̂<sub>0</sub> - 2.197) + β̂<sub>1</sub>η = 0として表される。
- ここで、β̂<sub>0</sub>に加わる値を+kとすると、(β̂<sub>0</sub> + k) + β̂<sub>1</sub>ηの期待値と分散は、

$$E[(\hat{\beta}_0 + k) + \hat{\beta}_1 \eta] = 0$$

$$V[(\hat{\beta}_0 + k) + \hat{\beta}_1 \eta] = V[\hat{\beta}_0] + 2\eta Cov[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1] + \eta^2 V[\hat{\beta}_1]$$

となる。

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

22

### D<sub>10</sub>, D<sub>90</sub>の(1-α)%信頼区間(2)

- (1-α)%信頼区間の場合の上限および下限を求めるηの式は、以下のように変化する。

$$(\hat{\beta}_1^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{11}) \eta^2 + 2((\hat{\beta}_0 + k) \hat{\beta}_1 - Z_{\alpha/2}^2 v_{01}) \eta + ((\hat{\beta}_0 + k)^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{00}) = 0$$

$$v_{00} = V[\hat{\beta}_0] \quad v_{11} = V[\hat{\beta}_1] \quad v_{01} = Cov[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1]$$

D<sub>10</sub>の場合はk=2.197、D<sub>90</sub>の場合はk=-2.197を代入して、D<sub>50</sub>と同様に求められる。

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

23

### 天竺桂さんへバトンタッチ

計算例を  
お願いします



2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

24

補足資料

スライド5～6の式の展開

$$L(\beta_0, \beta_1) = \prod_{i=1}^a \left\{ n_i C y_i \left( \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}} \right)^{y_i} \left( 1 - \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}} \right)^{n_i - y_i} \right\}$$

両辺の対数を取り、式を整理すると、

$$\ln(L(\beta_0, \beta_1)) = \sum_{i=1}^a \left( \ln(n_i C y_i) + y_i \ln \left( \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}} \right) + (n_i - y_i) \ln \left( 1 - \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}} \right) \right)$$

$$\ln(L(\beta_0, \beta_1)) = \sum_{i=1}^a \left( \ln(n_i C y_i) + y_i \ln \left( \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}} \right) + (n_i - y_i) \ln \left( \frac{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}} - \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}} \right) \right)$$

$$\ln(L(\beta_0, \beta_1)) = \sum_{i=1}^a \left( \ln(n_i C y_i) + y_i \ln \left( \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}} \right) + (n_i - y_i) \ln \left( \frac{1}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}} \right) \right)$$

$$\ln(L(\beta_0, \beta_1)) = \sum_{i=1}^a \left( \ln(n_i C y_i) + y_i \ln(e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}) - y_i \ln(1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}) + (n_i - y_i) \ln(1) - (n_i - y_i) \ln(1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}) \right)$$

$$\ln(L(\beta_0, \beta_1)) = \sum_{i=1}^a \left( \ln(n_i C y_i) + y_i \ln(e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}) - y_i \ln(1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}) - n_i \ln(1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}) + y_i \ln(1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}) \right)$$

$$\ln(L(\beta_0, \beta_1)) = \sum_{i=1}^a \left( \ln(n_i C y_i) + y_i \ln(e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}) - n_i \ln(1 + e^{\beta_0 + \beta_1 \ln d_i}) \right)$$

以上

スライド 17~18 の式の展開

$$\frac{|(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta) - E[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta]|}{\sqrt{V[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta]}} \leq Z_{\alpha/2}$$

信頼区間の上限と下限は、上記の式を満たす  $\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta$  の最大値と最小値なので、  
等号として、分母を移行し、両辺を二乗すると、

$$((\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta) - E[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta])^2 = Z_{\alpha/2}^2 V[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta]$$

ここに、 $E[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta] = 0$ 、 $V[\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta] = V[\hat{\beta}_0] + 2\eta \text{Cov}[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1] + \eta^2 V[\hat{\beta}_1]$  を代入すると、

$$(\hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1\eta)^2 = Z_{\alpha/2}^2 V[\hat{\beta}_0] + Z_{\alpha/2}^2 2\eta \text{Cov}[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1] + Z_{\alpha/2}^2 \eta^2 V[\hat{\beta}_1]$$

すべて左辺に移行して、 $\eta$  について整理すると、 $\eta$  の 2 次式になる。

$$\hat{\beta}_0^2 + 2\hat{\beta}_0\hat{\beta}_1\eta + \hat{\beta}_1^2\eta^2 - Z_{\alpha/2}^2 V[\hat{\beta}_0] - Z_{\alpha/2}^2 2\eta \text{Cov}[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1] - Z_{\alpha/2}^2 \eta^2 V[\hat{\beta}_1] = 0$$

$$\hat{\beta}_1^2\eta^2 - Z_{\alpha/2}^2 \eta^2 V[\hat{\beta}_1] + 2\hat{\beta}_0\hat{\beta}_1\eta - Z_{\alpha/2}^2 2\eta \text{Cov}[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1] + \hat{\beta}_0^2 - Z_{\alpha/2}^2 V[\hat{\beta}_0] = 0$$

$$(\hat{\beta}_1^2 - Z_{\alpha/2}^2 V[\hat{\beta}_1])\eta^2 + 2(\hat{\beta}_0\hat{\beta}_1 - Z_{\alpha/2}^2 \text{Cov}[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1])\eta + (\hat{\beta}_0^2 - Z_{\alpha/2}^2 V[\hat{\beta}_0]) = 0$$

以上

## 統計モデルの有用性 No.3 ーロジスティック回帰を用いてー

### SASとEXCELを用いた $D_{50}$ 推定の実際

興和株式会社  
天竺桂 裕一朗

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

1

## 発表要旨

- 状況説明
- SASを用いた推定値の算出
- 得られた推定値を用いて $D_{50}$ とその95%信頼区間を計算

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

2

## 状況説明-1

- 私は研究所の研究者(実務者)です。統計家ではありません。
- 杉山氏、山田氏のように統計ソフトを自在に使うことは出来ません。

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

3

## 状況説明-2

- 研究所には、非臨床試験用の統計解析ソフトがあります。
- 例：EXSAS、SAS前臨床パッケージ
  - ・これらはプロビット曲線を用いて推定
- 「SASは持っているが、自らプログラミングして使ったことはない。」という実務者の方が結構いらっしゃるのではないのでしょうか。

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

4

## 状況説明-3

- 最尤法の計算をするのは、EXCELではかなりの手間がかかります。
- 今回はSASを少しだけ使って、 $D_{50}$ とその95%信頼区間を計算してみようと思います。
  - ロジスティック回帰だけSASで計算する。
  - $D_{50}$ や信頼区間は手計算 or EXCELで計算する。

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

5

## 使用するデータ

用量(mg)	個体数	死亡	死亡率
101	10	0	0.0
136	10	2	0.2
183	10	5	0.5
247	10	8	0.8
333	10	9	0.9
450	10	10	1.0

- 毒性・薬効データの統計解析 (吉村 功 編著)
  - P230 表5-12

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

6



## 使用するSASプログラム

```

Title 'anz_2003_02_01_93kai.sas 2003-01-24 M.Yamada';

data d01;
  input i dose n y;
  log_dose=log(dose);
dimalines:
1 101 10 0
2 136 10 2
3 183 10 5
4 247 10 8
5 333 10 9
6 450 10 10
;
proc logistic data=d01;
  model y/n = log_dose / link=logit noprint covb;
run;
  
```

「実験名、日付、解析者名 など」

群番号、用量、個体数、死亡数を入力  
(スペース区切り)

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

7

## SASを用いた計算結果-1

最尤法による $\beta_0$ および $\beta_1$ の推定値

Analysis of Maximum Likelihood Estimates					
Parameter	DF	Estimate	Standard Error	Wald Chi-Square	Pr > ChiSq
Intercept	1	$\beta_0$ <u>-26.2115</u>	6.3504	17.0364	<.0001
log_dose	1	$\beta_1$ <u>5.0043</u>	1.2075	17.1754	<.0001

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

8

## SASを用いた計算結果-2

推定値の共分散行列

$\beta_0$ の推定値の分散

Estimated Covariance Matrix		
Variable	Intercept	log_dose
Intercept	40.32799	-7.65369
log_dose	-7.65369	1.458098

$\beta_0, \beta_1$ の両推定値の共分散

$\beta_1$ の推定値の分散

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

9

## SASを用いた計算結果(まとめ)

- $\beta_0$ の推定値:  $\hat{\beta}_0 = -26.2115$
- $\beta_1$ の推定値:  $\hat{\beta}_1 = 5.0043$
- $\hat{\beta}_0$ の分散:  $V[\hat{\beta}_0] = 40.32799$
- $\hat{\beta}_1$ の分散:  $V[\hat{\beta}_1] = 1.458098$
- $\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1$ の共分散:  
 $Cov[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1] = -7.65369$

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

10

## $D_{50}$ の算出

$$D_{50} = e^{\frac{\hat{\beta}_0}{\hat{\beta}_1}}$$

$\hat{\beta}_0 = -26.2115$
$\hat{\beta}_1 = 5.0043$

$$D_{50} = e^{(-26.2115 \div 5.0043)}$$

$$= e^{5.2378}$$

$$= 188.2555$$

$$D_{10} = e^{\frac{\hat{A} + 2.197}{\hat{h}}}$$

$$D_{90} = e^{\frac{\hat{A} - 2.197}{\hat{h}}}$$

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

11

## 95%信頼区間の算出

$$\text{信頼区間} = e^{\frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}}$$

$$v_{00} = V[\hat{\beta}_0] \quad v_{11} = V[\hat{\beta}_1] \quad v_{01} = Cov[\hat{\beta}_0, \hat{\beta}_1]$$

95%信頼区間を求める場合:  $Z_{\alpha/2} = 1.96$

$$a = \hat{\beta}_1^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{11} = (5.0043)^2 - (1.96)^2 \times 1.458098 = 19.4416$$

$$b = 2(\hat{\beta}_0 \hat{\beta}_1 - Z_{\alpha/2}^2 v_{01}) = 2 \times \{(-26.2115 \times 5.0043) - (1.96)^2 \times (-7.65369)\} = -203.5356$$

$$c = \hat{\beta}_0^2 - Z_{\alpha/2}^2 v_{00} = (-26.2115)^2 - (1.96)^2 \times 40.32799 = 532.1187$$

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

12

## 95%信頼区間の算出

$$\text{信頼区間} = e^{\frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}}$$

$$= e^{\frac{-(-203.5356) \pm \sqrt{(-203.5356)^2 - 4 \times 19.4416 \times 532.1187}}{2 \times 19.4416}}$$

$$= e^{(5.060519, 5.408558)}$$

$$= 157.6723, 223.3093$$

$D_{50} = 188.2555$

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

13

## EXCELを用いた $D_{50}$ とその信頼区間の算出

ロジスティック回帰の係数からの、EDxx%の推定および信頼区間の計算	
最小法 (Analysis of Maximum Likelihood Estimates)	共分散行列 (Estimated Covariance Matrix)
Parameter	Intercept log dose
切片 (Intercept) = 0 傾き (log dose) = 0	Intercept = 0 log dose = 0
$\beta_0$ の推定値 = ① $\beta_1$ の推定値 = ②	$\beta_0$ の推定値の分散 = ③ $\beta_1$ の推定値の分散 = ④ $\beta_0$ と $\beta_1$ の両推定値の共分散 = ⑤
$y =$ ⑥ $w(ED(x)) =$ ⑦	$\logit =$ ⑧ EDxx推定値 = ⑨
$Q_{.95} =$ ⑩ $Q_{.05} =$ ⑪	$w_{.95\%} =$ ⑫ $w_{.05\%} =$ ⑬ 95%信頼区間の推定値 下側 = ⑭ 上側 = ⑮

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

14

## EXCELを用いた $D_{50}$ とその信頼区間の算出

ロジスティック回帰の係数からの、EDxx%の推定および信頼区間の計算	
最小法 (Analysis of Maximum Likelihood Estimates)	共分散行列 (Estimated Covariance Matrix)
Parameter	Intercept log dose
切片 (Intercept) = -28.2115 傾き (log dose) = 5.0043	Intercept = 40.32799 log dose = -7.85369 1.458098
$\beta_0$ の推定値 = -28.2115 $\beta_1$ の推定値 = 5.0043	$\beta_0$ の推定値の分散 = 40.32799 $\beta_1$ の推定値の分散 = 1.458098 $\beta_0$ と $\beta_1$ の両推定値の共分散 = -7.85369
$y =$ 50 $w(ED(x)) = 5.237785486$	$\logit = 0$ ED50推定値 = 188.2554
$Q_{.95} = 18.44158921$ $Q_{.05} = -203.535588$ $Q_{.c} = 532.1187289$	$w_{.95\%} = 5.060490578$ $w_{.05\%} = 5.408591125$ 95%信頼区間の推定値 下側 = 157.6726 上側 = 223.3186

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

15

## EXCELを用いた $D_{10}$ とその信頼区間の算出

ロジスティック回帰の係数からの、EDxx%の推定および信頼区間の計算	
最小法 (Analysis of Maximum Likelihood Estimates)	共分散行列 (Estimated Covariance Matrix)
Parameter	Intercept log dose
切片 (Intercept) = -28.2115 傾き (log dose) = 5.0043	Intercept = 40.32799 log dose = -7.85368 1.458098
$\beta_0$ の推定値 = -28.2115 $\beta_1$ の推定値 = 5.0043	$\beta_0$ の推定値の分散 = 40.32799 $\beta_1$ の推定値の分散 = 1.458098 $\beta_0$ と $\beta_1$ の両推定値の共分散 = -7.85369
$y =$ 10 $w(ED(x)) = 4.798726178$	$\logit = -2.18728458$ ED10推定値 = 121.258
$Q_{.95} = 18.44158921$ $Q_{.05} = -181.548446$ $Q_{.c} = 321.7614177$	$w_{.95\%} = 4.344131808$ $w_{.05\%} = 4.98381089$ 95%信頼区間の推定値 下側 = 77.02519 上側 = 187.4895

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

16

## EXCELを用いた $D_{90}$ とその信頼区間の算出

ロジスティック回帰の係数からの、EDxx%の推定および信頼区間の計算	
最小法 (Analysis of Maximum Likelihood Estimates)	共分散行列 (Estimated Covariance Matrix)
Parameter	Intercept log dose
切片 (Intercept) = -28.2115 傾き (log dose) = 5.0043	Intercept = 40.32799 log dose = -7.85369 1.458098
$\beta_0$ の推定値 = -28.2115 $\beta_1$ の推定値 = 5.0043	$\beta_0$ の推定値の分散 = 40.32799 $\beta_1$ の推定値の分散 = 1.458098 $\beta_0$ と $\beta_1$ の両推定値の共分散 = -7.85369
$y =$ 90 $w(ED(x)) = 5.676967812$	$\logit = 2.187284577$ ED90推定値 = 287.031
$Q_{.95} = 18.44158921$ $Q_{.05} = -375.529479$ $Q_{.c} = 652.1216252$	$w_{.95\%} = 5.485908784$ $w_{.05\%} = 6.113412121$ 95%信頼区間の推定値 下側 = 241.4833 上側 = 451.8329

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

17

## まとめ

- SASを用いたパラメータの推定方法を示した。
- 得られたパラメータを用いて実際に計算を行なった。
- EXCELファイルの作成方法と使用方法を示した。

注意：EXCELファイルはあくまで学習用に作成したものです。  
申請資料の作成には使用しないで下さい

2003/2/1

第93回医薬安全性研究会

18

## 付録：SASの使用手順

- SASプログラムをTEXTファイルで作成する。
- SASを単体で起動する。
- 「エディタ」ウィンドウに、プログラムを貼り付ける。
- [実行(B)]→[サブミット(S)]を選択する。
- 計算結果が出力されるので、「アウトプット」ウィンドウを選択し、以下の項目を確認する。
  - Analysis of Maximum Likelihood Estimates
  - Estimated Covariance Matrix

## EXCEL を用いた $D_{xx}$ の推定値およびその 95%信頼区間の算出

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1	ロジスティック回帰の係数からの、ED <sub>xx</sub> %の推定および信頼区間の計算								
2									
3	最尤法 (Analysis of Maximum Likelihood Estimates)				共分散行列 (Estimated Covariance Matrix)				
4	Parameter				Intercept		log_dose		
5	切片 (Intercept)=	B5		Intercept		F5			
6	傾き (log_dose)=	B6		log_dose		F6	G6		
7									
8									
9	$\beta_0$ の推定値= ①B9			$\beta_0$ の推定値の分散= ③F9					
10	$\beta_1$ の推定値= ②B10			$\beta_1$ の推定値の分散= ④F10					
11	$\beta_0$ と $\beta_1$ の両推定値の共分散= ⑤F11								
12									
13									
14	y% = B14			logit= ⑩E14					
15							ED <sub>xx</sub> 推定値= ⑬I15		
16	$\ln(ED(y\%)) = ⑥B16$						95%信頼区間の推定値		
17									
18	Q_a= ⑦B18			$\ln L_{95\%} = ⑪E18$			下側= ⑭I18		
19	Q_b= ⑧B19			$\ln U_{95\%} = ⑫E19$			上側= ⑮I19		
20	Q_c= ⑨B20								

### 各セル内の数式一覧

- ①B9 =B5、②B10 =B6、③F9 =F5、④F10 =G6、⑤F11 =F6 :①～⑤は省略可能  
 ⑥B16 =(E14-B5)/B6  
 ⑦B18 =B6^2-1.96^2\*G6  
 ⑧B19 =-(2\*F6\*1.96^2-2\*(-E14+B5)\*B6)  
 ⑨B20 =(-E14+B5)^2-F5\*1.96^2  
 ⑩E14 =LN((B14/100)/(1-B14/100))  
 ⑪E18 =(-\$B\$19-SQRT(\$B\$19^2-4\*\$B\$18\*\$B\$20))/(2\*\$B\$18)  
 ⑫E19 =(-\$B\$19+SQRT(\$B\$19^2-4\*\$B\$18\*\$B\$20))/(2\*\$B\$18)  
 ⑬I15 =EXP(B16)  
 ⑭I18 =EXP(E18)  
 ⑮I19 =EXP(E19)

—複数の物質の変異原性の強さの比較—  
事例に基づく従来の解析法とその疑問点

2004.2.7 吳羽化学工業(株)  
雲山 茂巳

復帰突然変異試験 (Ames試験)

試験の原理

Ames試験(復帰突然変異誘発能の評価)

Dr. Bruce N. Amesにより、カリフォルニア大学バークレイ校、1960年代に開発された試験法

突然変異によりアミノ酸要求性になった菌株を用い、化学物質等による再度の突然変異(元の特性に戻る=復帰突然変異)により増殖するコロニー数を指標として復帰突然変異誘発能を評価する試験。

*Salmonella typhimurium* (ネズミチフス)菌株

野生型菌株 (Wild) ...  $His^+$ : 水+温度+糖  
突然変異型菌株 ...  $His^-$ : 水+温度+糖+要ヒスチジン

*Escherichia coli* (大腸菌)菌株

野生型菌株 (Wild) ...  $Trp^+$ : 水+温度+糖  
突然変異型菌株 ...  $Trp^-$ : 水+温度+糖+要トリプトファン

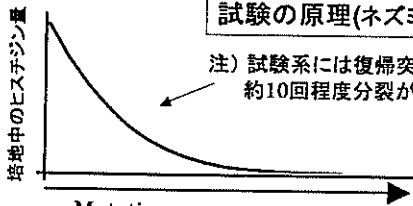
試験の原理

Ames試験(復帰突然変異誘発能の評価)

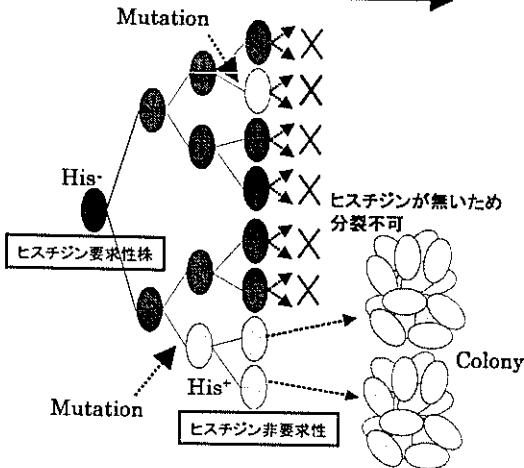
検出系

DNAの損傷とその傷が固定されることによる障害を検出する。固定されることにより、もたらされる遺伝子突然変異、染色体の広範囲な損傷、組換え及び致死的変化等は遺伝的障害の発現に不可欠なものであると同時に、癌化の過程においても発現機構の一部を担っている可能性がある。

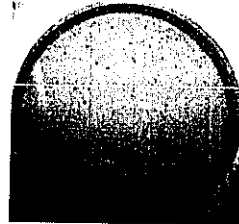
試験の原理(ネズミチフス菌を例に)



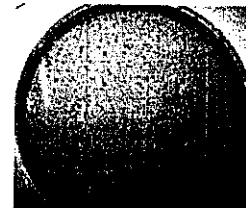
注) 試験系には復帰突然変異株を固定するために、約10回程度分裂ができる量のヒスチジンをあらかじめ加えておく



陰性物質  
(自然発生)



陽性物質



**試験に使用する菌株**

ネズミチフス菌 (ヒスチジン 要求性を指標として変異を検出 *His<sup>-</sup>→His<sup>+</sup>*)  
*Salmonella typhimurium* TA92 Amp<sup>r</sup> ..... 高感受性  
*Salmonella typhimurium* TA94 Amp<sup>r</sup> ..... 高感受性  
*Salmonella typhimurium* TA97 Amp<sup>r</sup> TA97A Amp<sup>r</sup> ..... 高感受性  
*Salmonella typhimurium* TA98 Amp<sup>r</sup> ..... 高感受性  
*Salmonella typhimurium* TA100 Amp<sup>r</sup> ..... 高感受性  
*Salmonella typhimurium* TA102 Amp<sup>r</sup> Tet<sup>r</sup> ..... 高感受性  
*Salmonella typhimurium* TA1535  
*Salmonella typhimurium* TA1537  
*Salmonella typhimurium* TA1538

大腸菌 (トリプトファン 要求性を指標として変異を検出 *Trp<sup>-</sup>→Trp<sup>+</sup>*)

*Escherichia coli* WP2  
*Escherichia coli* WP2 *uvrA*  
*Escherichia coli* WP2 *pKM101* Amp<sup>r</sup> ..... 高感受性  
*Escherichia coli* WP2 *uvrA/pKM101* Amp<sup>r</sup> ..... 高感受性

1) Ampicillin耐性 2) Tetracycline耐性

**試験の準備(サンプルの調製)**

**サンプルの調製**

① 用量設定試験

一般的に50mg/mLを最高濃度とし、公比2~10で数段階希釈、濃度設定する。

② 本試験

用量設定試験において少なくとも生育阻害を示した1濃度を含む濃度を最高濃度とし、公比2~10で5段階以上希釈、濃度設定する。  
 生育阻害が認められなかった場合は50mg/mLを最高濃度とする

**陽性対照物質**

菌の反応性を確認するため、設定する。  
 ただし、試験に使用する菌株およびS9 mixの有無によって使用する物質は異なる

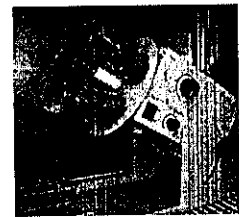
**試験の準備(菌液の調製)**

**試験に使用する菌液の調製(前培養)**

30mLのNB培溶液(Erlenmeyer flask)にストック菌液を60μL添加する

37°Cで回転式培養器で8時間培養する

菌液の吸光度を測定し、一定濃度以上(1x10<sup>9</sup> cells/mL)の菌数に増殖していることを確認する



回転式振とう培養器

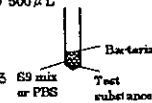
**試験の操作**

**分注**

サンプル、陽性対照もしくは陰性対照 100μL  
 S9 mix(代謝活性化)もしくはPBS(非代謝活性化) 500μL  
 菌液 100μL

**フレイクキュベーション**

分注した試験管を37°Cの湯浴中で20分振とうする  
 ★ 試験管等に時間差をつけて分注操作を実施する  
 (例えば(20分間隔))



**平板**

各試験管に少量のヒスチジンを含んだ2mLの軟寒天を加える  
 よく混合し、それぞれ少量の栄養素を含む寒天培地の入ったプレートに均一に広げる  
 ★ 分注操作での時間差に応じて至遅する



約10回程度分注ができる量

## 試験の操作

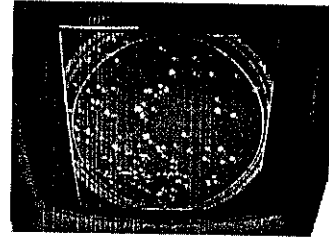
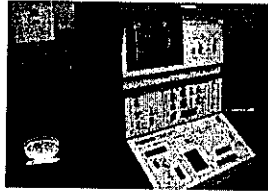
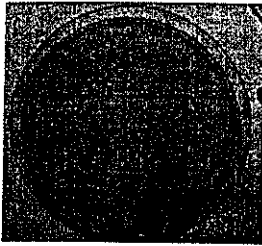
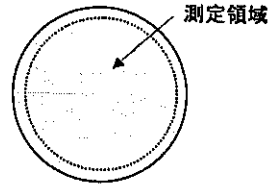
### 培養

37°Cで48時間培養し、菌を増殖させる

### コロニー計数

コロニーカウンターを使用し、計数する

尚、面積補正および数え落とし補正<sup>1)</sup>をした値をコロニー数とする



1) コロニー数が多くなるとコロニー同士の重なる確率が高くなることから補正を要する

## 試験の成立条件

- ・陰性(対照) 対照値が背景データより算出した管理範囲から逸脱していないこと
- ・陽性対照値が陰性対照値の2倍以上であり、背景データより算出した管理範囲から逸脱していないこと

過去に行われた試験で得られたデータから算出される範囲  
2SD, 3SD

- ・生育用語の認められない用量が4用量以上あること
- ・同一処理群のプレート間に著しいばらつきが認められないこと
- ・培養条件等、試験環境に異常が認められないこと

## 評価

### 陰性・陽性の判定

設定濃度範囲内において試験物質の濃度の増加にもない復帰変異コロニー数が増加(陰性対照における復帰変異コロニー数の2倍以上を増加の目安とする)し、再現性が認められた場合、陽性とする。

### 復帰突然変異誘発能の強さ(比活性)

復帰突然変異誘発能の強さについては、比活性を用いて相対比較を行う。一般的には陽性と判定した用量において次式で計算し、その最高値を求める。

$$\text{比活性} = \frac{\left( \frac{\text{当該用量におけるプレート当たりの復帰変異コロニー数}}{\text{当該用量(mg/プレート)}} \right) - \left( \frac{\text{陰性対照(用量)の復帰変異コロニー数}}{\text{当該用量(mg/プレート)}} \right)}$$

※参考文献: 微生物を用いた変異原性試験の手引き

## 復帰突然変異試験のデータの特徴

- ・培養条件や菌株の状態などによって自然復帰変異コロニー数が変動すること
- ・一群の使用プレートが2~3枚と少ないこと



適切な統計処理法は確立されていない。

[医薬品のための遺伝毒性試験Q&A サイエントリスト社(2000)]

## 変異原性試験におけるガイドライン上の統計学的手法の位置

- ・理想的には、試験結果が明らかな陰性あるいは明らかな陽性と確定できることである。しかし、時には試験結果が陰性や陽性の判定基準に合わないことがあり、その場合には「不確か(equivocal)」とせざるを得ない。このような状況下では、統計学的手法の適用が結果の解釈に役立つが、適切な生物学的解釈が極めて重要である。如何なる場合においても、「不確か」な結果が得られた場合には通常追加試験の実施が指摘される。「遺伝毒性試験: 医薬品の遺伝毒性試験の標準的組合せ」について(ICH S2B)

一試験目的は陽性・陰性の判断。統計学的手法は補助的  
統計学的手法も陽性・陰性の判断を目的として実施

## 今回の問題

- 復帰突然変異原性があることが確認された物質について、その強さはどの程度かを推定したい。

## 具体的なデータ例

溶液濃度 μg/plate	変異コロニー数					
	Test			Standard		
0	23	26	26	27	33	25
50	68	82	72	68	89	81
75	99	85	115	131	130	117
100	137	131	134	144	157	159
125	189	177	168	199	208	198
150	197	195	220	260	229	228

## 変異原性の強さの表示方法

[医薬品のための遺伝毒性試験O&A サイエンティスト社(2000)]より

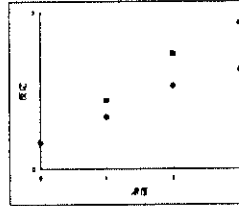
- 溶媒対照群を基準として、単位薬物量あたりのコロニーの増加数を求める

$$\frac{\text{当該用量におけるプレートあたりのコロニー数} - \text{溶媒対照のコロニー数}}{\text{プレートあたりの用量 (mg/plate)}}$$

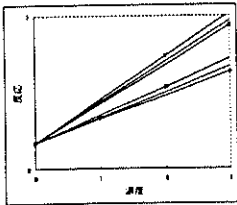
- 一番高い値を比活性とする。

## 式をグラフ化してみる

- このようなデータの場合



## 式をグラフ化してみる



- 濃度0と各濃度の反応の傾きを計算する。
- 傾きが最大の値を採用する。
- わかりやすいが、データとして特定の1用量しか用いないの??
- 各データの傾きの表を作成してみた

$$\frac{\text{当該用量におけるプレートあたりのコロニー数} - \text{溶媒対照のコロニー数}}{\text{プレートあたりの用量 (mg/plate)}}$$

## 比活性

溶液濃度 μg/plate	比活性					
	Test			Standard		
50	0.827	1.187	0.862	0.827	1.247	1.087
75	0.964	0.718	1.176	1.261	1.276	1.204
100	1.181	1.042	0.872	1.172	1.202	1.222
125	1.299	1.252	1.121	1.278	1.481	1.371
150	1.126	1.127	1.289	1.156	1.318	1.242

- 下式による値を「比活性」とした。
- 繰り返しのある二元配置型のデータとなった。
- 本データに基づく比較は杉本さんからお話しされます。お楽しみに。

$$\frac{\text{当該用量におけるプレートあたりのコロニー数} - \text{溶媒対照のコロニー数}}{\text{プレートあたりの用量 (mg/plate)}}$$



### ここで疑問

- コロニー増加数を算出するために溶媒対照群の値を減算したがよいのだろうか。

$$\frac{[\text{当該用量におけるプレートあたりのコロニー数}] - [\text{溶媒対照のコロニー数}]}{[\text{プレートあたりの用量 mg / plate}]}$$

- 比活性は同じ値を減算しているので独立ではない。
  - 各個体単位で誤差の変動が一斉に同じ方向に入るので各群の平均が異なる二元配置の場合よりずっと大きく誤差の変動に支配される。データ解析では、これを正しく考慮しなければならない。

(吉付功, 木橋晴雄 責任編集, 「毒性試験データの統計解析」 地人書館(1992) 2.4 経時測定データの解析, (D) 初期測定値を差し引いたデータの解析)

### 薬物の強さとは?

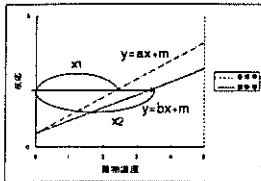
基準とする薬物との比較の視点から

- 下記のように定義しましょう。
- 同一の効果を示す薬物濃度の比の逆数。
  - 基準薬が1 mmol/Lで起こす反応の強さを、被験薬が0.5mmol/Lで起こす場合、強さは1/0.5=2(倍)

反応の結果として得られる数値は、反応の強さと比例しない場合がある。

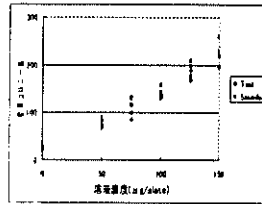
例) 反応率・薬物濃度が0でも反応を起こす場合

### 反応の強さが、共通の切片を持ち、直線的に増加する場合



- 被験薬の強さは基準薬の  $x_2/x_1$  倍
- $y = ax_1 + m = bx_2 + m$
- $x_2/x_1 = a/b$
- 反応の強さは、共通の切片を持つ回帰直線の傾きの比となる。

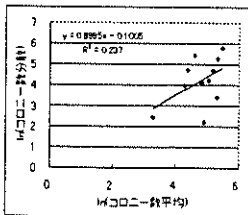
### データ例のプロット



- 切片を共通とし、傾きが異なる回帰直線で近似できそう。
- それでは誤差の分布はどうなっているか。
  - 変異コロニー数はポアソン分布(平均値=分散)になる。

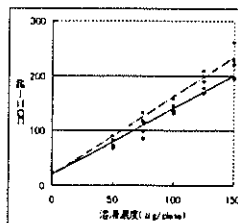
(吉付功, 木橋晴雄 責任編集, 「毒性試験データの統計解析」 地人書館(1992) |

### データのばらつき



- ポアソン分布であれば、平均と分散は傾きが1となる。
- 本データからは重み付きの回帰分析の必要は無さそう。
  - 傾きのp値 0.1289

### 妥当と思われる解析法



- 共通の切片を持つ傾きの比について推定値・信頼区間を求める。
- 具体的な計算手法は杉本さんから説明されます。

## 非線型回帰の活用 —複数の物質の変異原性の強さの比較—

### 非線型回帰を用いた解析法の提案

2004.2.7. 大日本製薬 杉本 忠則

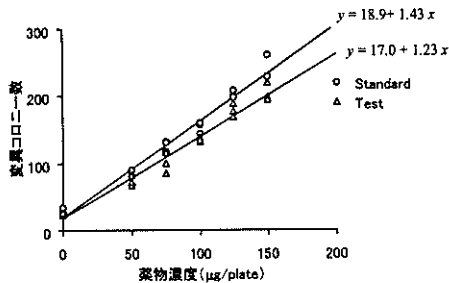
1

### 変異コロニー数

薬物濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	変異コロニー数	
	T	S
0	23	27
	26	33
	26	25
	68	68
	82	89
75	72	81
	99	131
	85	130
100	115	117
	137	144
	131	157
	134	159
125	189	199
	177	208
	168	198
	197	260
150	195	229
	220	228

2

### 2薬物の反応を別々にグラフ化すると



グラフより、薬物反応と薬物濃度には直線関係があり、2本の回帰直線は切片に違いは無く、傾きが異なると判断してしまいが、)

薬物濃度0での変異コロニー数は、薬物が何であるかとは無関係である。  
そこで、y切片を共有する直線回帰を行う。

#### 独立な二本の回帰式

$$y = \alpha_T + \beta_T \times x$$

$$y = \alpha_S + \beta_S \times x$$

#### y切片を共有する回帰式

$$y = \alpha + \beta_T \times x_T + \beta_S \times x_S$$

直線回帰には、ExcelのLINEST関数を用いる。

4

Excelには重回帰分析を行う関数として、LINEST関数がある

#### 重回帰

$$y = \alpha + \beta_1 \times x_1 + \beta_2 \times x_2 + \dots$$

#### LINEST関数の入力と出力

LINEST(既知のy, 既知のx, 定数, 補正)

既知のy : yの配列  
既知のx :  $x_1, x_2, \dots$ の配列  
定数 : TRUE (または省略)  $\alpha$ を計算  
          FALSE  $\alpha = 0$ と設定される  
補正 : TRUE  $\alpha, \beta_1, \beta_2, \dots$ と  
          標準偏差、寄与率、平方和などを出力  
          FALSE (または省略)  $\alpha, \beta_1, \beta_2, \dots$ のみ出力

5

注意:  
LINEST関数は出力が複数あるので、出力領域を指定(反転)して、式を入力後、CtrlキーとShiftキーを押しながら、Enterキーを押し入力する。

{=LINEST(C2:C37,A2:B37,FALSE)}

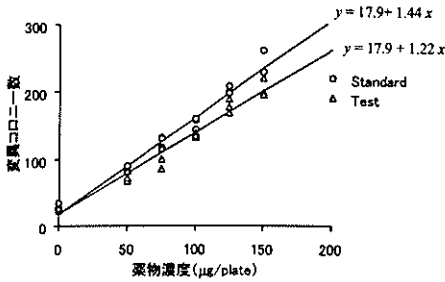
3つのセルは同じ式が入っているが、左から順に $\beta_2, \beta_1, \alpha$ が出力される

Excelの結果より、

回帰式:  $y = \alpha + \beta_T \times x_T + \beta_S \times x_S$  は  
 $y = 17.9 + 1.22 x_T + 1.44 x_S$  となる

6

共通のy切片を有する回帰式を別々にグラフ化する



グラフより、薬物反応と薬物濃度は直線関係にあり、2本の回帰直線の傾きは異なる。

7

傾きに違いがあることがわかったが

2本の回帰直線は、

Test:  $y = 17.9 + 1.22x$

Standard:  $y = 17.9 + 1.44x$

であり、傾き 1.22と 1.44は、各薬物の比活性である。

各薬物の比活性を統計的に解析することにより、2薬物の強さを論じることができる。

今回の解析法の提案の前に、一般に行われている手法により、各薬物の全ての反応における活性比を計算してみる。

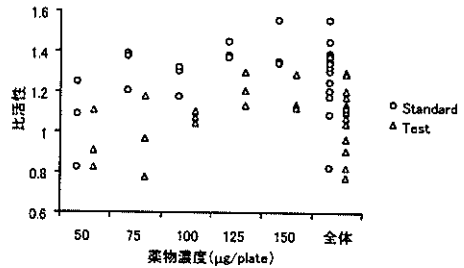
8

変異コロニー数と比活性

薬物濃度 (μg/plate)	変異コロニー数		比活性	
	T	S	T	S
0	23	27		
	26	33	平均 = 26.6667	
	26	25	単位薬物量当たりの作用 = (68 - 26.67) / 50	
50	68	68	0.827	0.827
	82	89	1.107	1.247
	72	81	0.907	1.087
75	99	131	0.964	1.391
	85	130	0.778	1.378
	115	117	1.178	1.204
100	137	144	1.103	1.173
	131	157	1.043	1.303
	134	159	1.073	1.323
125	189	199	1.299	1.379
	177	208	1.203	1.451
	168	198	1.131	1.371
150	197	260	1.136	1.556
	195	229	1.122	1.349
	220	228	1.289	1.342

9

各濃度と比活性



比活性の平均値と標準誤差は、 Test: 1.077 ± 0.039  
Standard: 1.292 ± 0.044

10

平均値が求めれば、

→ 平均値の差や比の推定値が算出できる。

$\bar{x}_T = 1.0772$

$\bar{x}_S = 1.2920$

$\text{delta} = \bar{x}_T - \bar{x}_S = 1.0772 - 1.2920 = -0.2148$

$\text{ratio} = \bar{x}_T / \bar{x}_S = 1.0772 / 1.2920 = 0.8337$

平均値とその標準誤差が求めれば、

→ 平均値の差や比の95%信頼区間が算出できる。

$\bar{x}_T = 1.0772 \quad SE_T = 0.03934$

$\bar{x}_S = 1.2920 \quad SE_S = 0.04445$

$95\%CL_T = \bar{x}_T \pm t(DF, 0.05) \times SE_T$

$95\%CL_S = \bar{x}_S \pm t(DF, 0.05) \times SE_S$

ただし、差と比の標準誤差(または分散)を算出しなければならない。

11

差と比の分散は、分散に関する公式を利用して求める

確率変数 y が確率変数 x の関数の場合

$$\text{var}(y) \approx \left( \frac{dy}{dx} \right)_{x=E(x)}^2 \times \text{var}(x)$$

確率変数 y が2確率変数  $x_1, x_2$  の関数の場合

$$\text{var}(y) \approx \left( \frac{\partial y}{\partial x_1} \right)^2 \times \text{var}(x_1) + 2 \left( \frac{\partial y}{\partial x_1} \right) \left( \frac{\partial y}{\partial x_2} \right) \times \text{cov}(x_1, x_2) + \left( \frac{\partial y}{\partial x_2} \right)^2 \times \text{var}(x_2)$$

ただし、各導関数の  $x_1, x_2$  には  $x_1, x_2$  の期待値を代入する

参考: 榊美智子・楳広計共訳、医学研究のための統計的方法(サイエンティスト社)、p84

12

公式を適用するためにdeltaとratioを $x_T, x_S$ で偏微分する

$$\text{delta} = x_T - x_S$$

$$\frac{\partial \text{delta}}{\partial x_T} = 1 \quad \frac{\partial \text{delta}}{\partial x_T} \Big|_{x_T=\bar{x}_T, x_S=\bar{x}_S} = 1$$

$$\frac{\partial \text{delta}}{\partial x_S} = -1 \quad \frac{\partial \text{delta}}{\partial x_S} \Big|_{x_T=\bar{x}_T, x_S=\bar{x}_S} = -1$$

$$\text{ratio} = x_T/x_S$$

$$\frac{\partial \text{ratio}}{\partial x_T} = 1/x_S \quad \frac{\partial \text{ratio}}{\partial x_T} \Big|_{x_T=\bar{x}_T, x_S=\bar{x}_S} = 1/\bar{x}_S$$

$$\frac{\partial \text{ratio}}{\partial x_S} = -x_T/x_S^2 \quad \frac{\partial \text{ratio}}{\partial x_S} \Big|_{x_T=\bar{x}_T, x_S=\bar{x}_S} = -\bar{x}_T/\bar{x}_S^2$$

13

分散の公式を用い差と比の分散を求める

$$\text{var}(y) \approx \left(\frac{\partial y}{\partial x_T}\right)^2 \times \text{var}(x_T) + 2\left(\frac{\partial y}{\partial x_T}\right)\left(\frac{\partial y}{\partial x_S}\right) \times \text{cov}(x_T, x_S) + \left(\frac{\partial y}{\partial x_S}\right)^2 \times \text{var}(x_S)$$

注意:  $x_T, x_S$ として推定値を使うので、 $\text{var}_T = SE_T^2, \text{var}_S = SE_S^2$ である。

差の分散は

$$\begin{aligned} \text{var}_{\text{delta}} &= 1^2 \times SE_{x_T}^2 + (-1)^2 \times SE_{x_S}^2 \\ &= 1^2 \times 0.03934^2 + (-1)^2 \times 0.04445^2 = 0.003523 \end{aligned}$$

比の分散は

$$\begin{aligned} \text{var}_{\text{ratio}} &= (1/\bar{x}_S)^2 \times SE_{x_T}^2 + (-\bar{x}_T/\bar{x}_S^2)^2 \times SE_{x_S}^2 \\ &= (1/1.2920)^2 \times 0.03934^2 + (-1.0772/1.2920^2)^2 \times 0.04445^2 \\ &= 0.001750 \end{aligned}$$

なお、TestとStandardとの間に相関は無いので、共分散は0である。

14

分散 ( $\text{var} = SE^2$ ) が求まったので、95%信頼区間を求める

自由度は14+14=28であるので、 $t(28, 0.05) = 2.0484$ を用いる

差の95%信頼区間は

$$\begin{aligned} \text{delta} \pm t(28, 0.05) \times SE_{\text{delta}} &= -0.2148 \pm 2.0484 \times \sqrt{0.003523} \\ &= -0.2148 \pm 0.1216 = -0.3364 \sim -0.0932 \end{aligned}$$

比の95%信頼区間は

$$\begin{aligned} \text{ratio} \pm t(28, 0.05) \times SE_{\text{ratio}} &= 0.8337 \pm 2.0484 \times \sqrt{0.001750} \\ &= 0.8337 \pm 0.0857 = 0.7480 \sim 0.9194 \end{aligned}$$

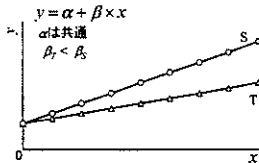
15

各薬物の活性比の推定値より、薬物間の比を求めた。しかし、各比活性を求めるときに、各濃度のデータを濃度0のデータ(の平均値)で割っているのが、この方法には問題がある。

そこで、各薬物の反応に回帰式をあてはめ、その係数を推定することにより、薬物間の比を求める方法を考えてみる。このとき、非線形回帰式と非線形回帰分析ソフトを利用する。

16

反応が次のグラフのパターンを示すと考えると



TestとStandardの比活性は次の2つ回帰式で表される。

$$y = \alpha + \beta_T \times x$$

$$y = \alpha + \beta_S \times x$$

17

データに次のようなダミー変数を入れる

薬物濃度 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	変異コロニー数	x	y	$z_T$	$z_S$
0	23	1	0	150	197
0	26	1	0	150	195
0	26	1	0	150	220
0	27	1	0	0	27
0	33	1	0	0	33
50	68	1	0	0	25
50	72	1	0	50	89
50	82	1	0	50	81
50	82	1	0	75	131
75	85	1	0	75	130
75	99	1	0	75	117
75	85	1	0	100	144
75	115	1	0	100	157
100	137	1	0	100	159
100	131	1	0	125	199
100	134	1	0	125	208
125	189	1	0	125	198
125	177	1	0	150	260
125	168	1	0	150	229
				150	228

18

TestとStandardの2つ式は、ダミー変数を入れることにより、1つの式で表される。

$$T: y = \alpha + \beta_1 \times x$$

$$S: y = \alpha + \beta_2 \times x$$

$$y = \alpha + \beta_1 \times z_1 \times x + \beta_2 \times z_2 \times x$$

$$T: z_1 = 1, z_2 = 0$$

$$S: z_1 = 0, z_2 = 1$$

式を展開すると

$$y = \alpha + \beta_1 \times z_1 \times x + \beta_2 \times z_2 \times x$$

$$= \alpha + \beta_2 \times \left( \frac{\beta_1}{\beta_2} \times z_1 \times x + z_2 \times x \right)$$

$$= \alpha + \beta_2 \times (\beta \times z_1 \times x + z_2 \times x) \quad \text{ただし、} \beta = \frac{\beta_1}{\beta_2}$$

$$= \alpha + \beta_2 \times (\beta \times z_1 + z_2) \times x$$

$\beta$ は2薬物の比活性の比であるため、これを推定する。 19

## 2薬物の活性比に関する回帰式

$$y = \alpha + \beta_2 \times (\beta \times z_1 + z_2) \times x$$

$\alpha$  : 薬物が存在しない時の反応値(バックグラウンド)

$\beta_2$  : Standardの単位用量における反応増加量

$\beta$  : TestとStandardの比活性の比

20

## Excelを用いての解析

$$\text{回帰式: } y = \alpha + \beta_2 \times (\beta \times z_1 + z_2) \times x$$

$$= \$I\$1 + \$I\$2 * (\$I\$3 * C2 + D2) * A2$$

$$= B2 * E2$$

$$= \$L\$M\$Q(\$F2:F37)$$

解析には、Excelのソルバーを利用する。 21

Excelには高次方程式や非線形方程式を解くツールとして、ソルバーがある。



ソルバーが無い場合は、アドインからアドインボックスを呼び出しソルバーアドインにチェックを入れる。

22

## Excelを用いての解析結果

残差の2乗の総和を最小にする各パラメータを求める

「ソルバー」パラメータ設定ボックスが現れるので、  
目的のセル: \$I\$4  
目的値: 最小値  
変化させるセル: \$I\$1:\$I\$3  
を代入し、実行する。

23

24

## SASを用いたの解析

SASには非線形回帰分析を行うためのプロシジャとして、proc nlinがある。

proc nlinの主な文法は次の通りである。

```
proc nlin data=SAS-data-set;
model dependent=expression;
parameters parameter=values;
```

data: 解析したいデータセット  
model: 回帰式  
parameters: 初期値

25

## SASデータセットの作成

```
data mutation;
input x y z1 z2;
cards;
0 23 1 0
0 26 1 0
0 26 1 0
50 68 1 0
50 82 1 0
50 72 1 0
75 99 1 0
75 85 1 0
75 115 1 0
.....
150 229 0 1
150 300 0 1
;
```

26

## SASプログラム

```
proc nlin data = mutation;
model y = alpha + beta_s * (beta * z1 + z2) * x;
parameters alpha = 1 beta_s = 1 beta = 1;
```

回帰式:  $y = \alpha + \beta_s \times (\beta \times z_1 + z_2) \times x$

27

## SASの出力結果1

The NLIN Procedure  
Dependent Variable:  
Method: Gauss-Newton

Iterative Phase				
Iter	alpha	beta_s	beta	Sum of Squares
0	1.0000	1.0000	1.0000	87996.0
1	17.9405	1.4371	0.7799	2800.1
2	17.9405	1.4371	0.8468	4237.4

NOTE: Convergence criterion met.

Estimation Summary

Method	Gauss-Newton
Iterations	2
R	0
ZPC	0
RPC2(beta)	0.028564
Objct	0.269429
Objective	4237.374
Observations Read	36
Observations Used	36
Observations Missing	0

28

## SASの出力結果2

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Regression	3	75280	25090	613.93	<.0001
Residual	33	4237.4	128.4		
Uncorrected Total	36	75717			
Corrected Total	33	162419			

Parameter	Estimate	Approx Std Error	Approximate 95% Confidence Limits
alpha	17.9405	3.7691	10.3942 - 25.3868
beta_s	1.4371	0.9630	1.3497 1.5246
beta	0.8468	0.0254	0.7951 0.8985

Approximate Correlation Matrix

	alpha	beta_s	beta
alpha	1.000000	-0.766950	-0.138181
beta_s	-0.766950	1.000000	-0.304389
beta	-0.138181	-0.304389	1.000000

回帰式で用いたパラメータの推定値、標準誤差、95%信頼区間が表示される。

29

## SASの実行結果より

回帰式:  $y = \alpha + \beta_s \times (\beta \times z_1 + z_2) \times x$

の薬効比を示すパラメータ $\beta$ の推定値と95%信頼区間は

$$\hat{\beta} = 0.8468 \quad 0.7951 \leq \beta \leq 0.8985$$

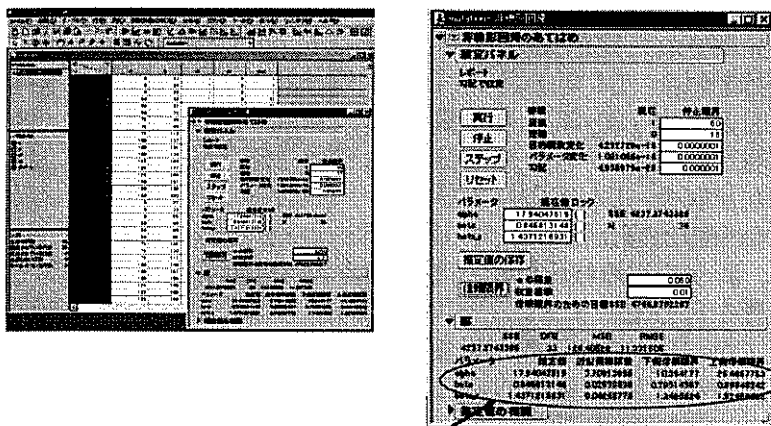
と推定される。

また、他のパラメータも入れて回帰式を表すと

$$y = 17.94 + 1.437 \times (0.8468 \times z_1 + z_2) \times x$$

となる。 30

## JMPを用いての解析



回帰式で用いたパラメータの推定値、標準誤差、95%信頼区間が表示される。

31

## 解析結果のまとめ

2薬物の比活性の比	①	②
推定値	0.8337	0.8468
95%信頼区間	0.7480~0.9194	0.7951~0.8985

①:各薬物の比活性の平均値と分散から推定した場合

②:Excelのソルバー、SAS、JMPを用いた場合

(なお、Excelのソルバーでは信頼区間を直接求めることはできない。  
求めるためには特別の工夫がいる。)

32

### [事務局だより]

会報第49号をお送りします。最近の定例会で断続的に発表された「統計モデルの有用性」をまとめました。充実した特集ができたのではないかと思います。

それぞれの発表された定例会は以下の通りです。

第85回定例会	01年1月27日	統計モデルの有用性	No.1
第87回定例会	01年8月4日	統計モデルの有用性	No.2
第93回定例会	03年2月1日	統計モデルの有用性	No.3
第97回定例会	04年2月7日	統計モデルの有用性	No.4

小社のこれからの出版企画の最大の目玉は、『キャサレット&ドール トキシコロジー』です。ようやく最終段階に入り、現在、総監訳者から戻ってきた三校の整理と索引の整理を行っています。1500頁の膨大な分量なので、物理的な時間がかかっていますが、8月末の刊行を目指しています。進行の不確定要素はないので、いかに時間を費やせるかだけです。ご期待下さい。

(大野)

## 医薬安全性研究会 会報No.49

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

---

2004年6月25日 発行 定価1,050円(本体1,000円+税)

編集・発行 ㈱サイエンティスト社

〒101-0063 東京都千代田区神田淡路町2-21-11 山崎ビル3F

TEL 03(3253)8992

FAX 03(3255)6847

振替 00180-1-71335

印刷・製本 ㈱エポ



# 医薬安全性研究会 会報

第49号 2004年6月

## 目 次

### \* 医薬安全性研究会と関連スケジュール

---

#### <シリーズ>統計モデルの有用性

- No. 1 多群の差の信頼区間の求め方  
菅波 秀規／西山 智……………1
- No. 2 パワーモデル（器乗モデル）を用いて  
薬物動態における用量比例性の評価
  - ① キーワードの説明  
萩野 篤司……………11
  - ② パワーモデルとは何か  
天竺桂 裕一郎／杉山 公仁……………15
  - ③ パワーモデルを活用するために  
鈴木 睦／村岡 了一……………21
- No. 3 ロジスティック回帰を用いて
  - ① セッションの目的と今回のテーマ  
高橋 行雄……………24
  - ② 2値データの推定法—入門  
具体的手順から50%有効量および95%信頼区間の求め方まで  
杉山 公仁……………26
  - ③ D50の推定  
山田 雅之……………32
  - ④ SASとEXCELを用いたD50推定の実際  
天竺桂 裕一郎……………38
- No. 4 非線型回帰の活用—複数の物質の変異原性の強さの比較—
  - ① 事例に基づく従来の解析法とその疑問点  
富山 茂巳……………43
  - ② 非線型回帰を用いた解析法の提案  
杉本 忠則……………48

---

事務局だより……………54

編集

医薬安全性研究会

定価(本体1,000円+税)