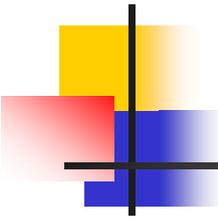


陰性および陽性対照があるシグモイド曲線
- ダミー変数を持つ非線型回帰モデルの応用 -

キッセイ薬品工業(株) 山田 雅之
グラクソ・スミスクライン(株) 吉田 光宏
中外製薬(株) 高橋 行雄



論文集の訂正

- β_2 の定義

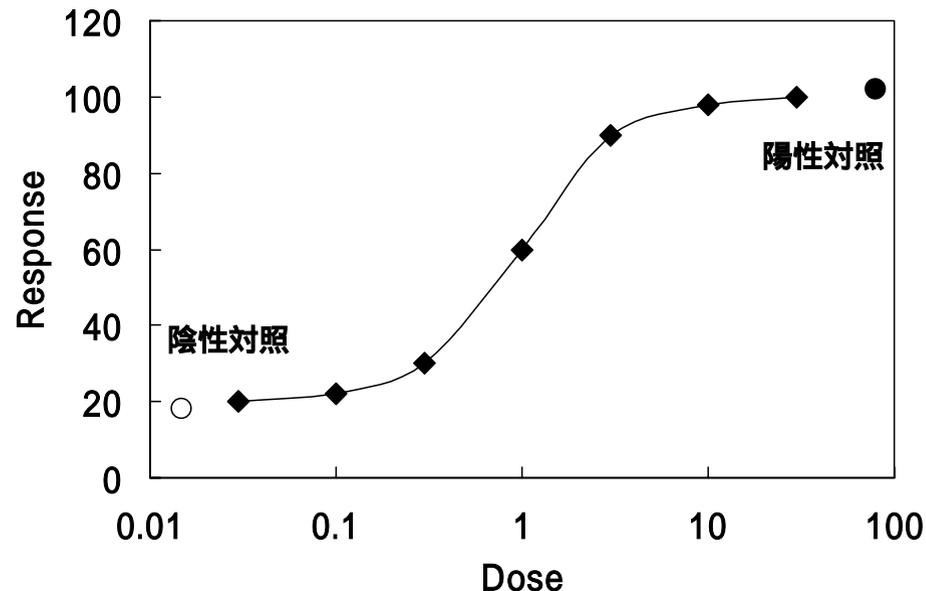
誤： $\ln(ED50) = \beta_2$

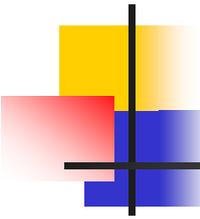
正： $ED50 = \beta_2$

式(5), (6), (9)の β_2 は、 $\ln(\beta_2)$ と読み替えをお願いします。

計量値の用量反応関係

- 試験デザインとして、1化合物の複数用量の他に、陰性対照・陽性対照を同時に設定する場合がある。



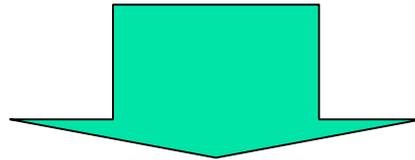


従来の用量反応関係の解析

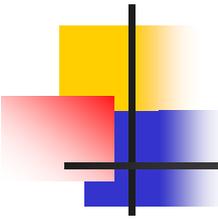
- 陰性対照の反応の平均値を0% , 陽性対照の反応の平均値を100%とする。
- 各投与量の反応を%に換算する。
- 2値データに換算して , シグモイド曲線の当てはめを行う。

従来解析の問題点

- 陰性対照・陽性対照の誤差を考慮していない。
- 0%を下回るデータ, 100%を超えるデータが出てしまうことがある。



- これらを考慮した上で解析する方法として、「ダミー変数を持つ非線型回帰モデル」を利用した。



ダミー変数を持つ非線型回帰モデル

- Emaxモデル

$$y = \frac{Emax}{1 + \exp(-\gamma(-\ln(ED50) + \ln(x)))}$$

- $\gamma = \beta_1$, $ED50 = \beta_2$ として, 2値のロジスティック回帰式の形式に合わせる

$$y = \frac{Emax}{1 + \exp(-\beta_1(-\ln(\beta_2) + \ln(x)))}$$

陰性・陽性対照がある場合の非線形回帰モデル

薬物濃度群:

$$y_i = \beta_3 + \frac{\beta_4 - \beta_3}{1 + \exp(-\beta_1(-\ln(\beta_2) + \ln(x)))} + e_i, \quad i = 1, 2, \dots, n_1$$

陰性対照:

$$y_j = \beta_3 + e_j, \quad j = 1, 2, \dots, n_2$$

陽性対照:

$$y_k = \beta_4 + e_k, \quad k = 1, 2, \dots, n_3$$

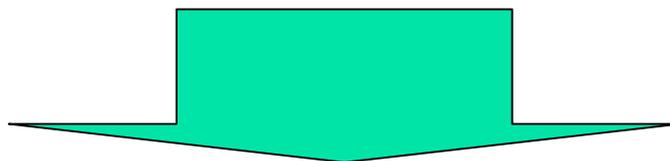
x : 投与量, y_i, y_j, y_k : 個体データ, e_i, e_j, e_k : 誤差 $\sim N(0, \sigma^2)$

β_3 : 陰性対照のデータから推定される反応値,

β_4 : 陽性対照のデータから推定される反応値

ダミー変数を用いた非線形回帰モデル (1)

- 先の薬物濃度群，陰性対照及び陽性対照を同時に推定するため，ダミー変数を用いて1つの式にまとめるとめる。



「大森崇，加藤麻矢子(1998)．細胞毒性試験のED50推定法 - 原理，SASプログラム，使い方 - ，サイエンティスト．」にて，実験デザインに合わせて方法が示されている。

ダミー変数を用いた非線形回帰モデル (2)

- 大森らの方法に, 更にダミー変数を追加して, 陰性・陽性対照の有無, 反応パターンによらず, 利用可能な式を設定した。

$$y_i = \beta_3 \cdot d_1 + \left\{ \frac{|\beta_4 - \beta_3|}{1 + \exp(-\beta_1(-\ln(\beta_2) + \ln(x)))} + \beta_3 \cdot d_4 + \beta_4 \cdot d_5 \right\} \cdot d_2 + \beta_4 \cdot d_3 + e_i$$

ダミー変数: d_1 : 陰性対照 1, その他 0

ダミー変数: d_2 : 薬物群 1, その他 0

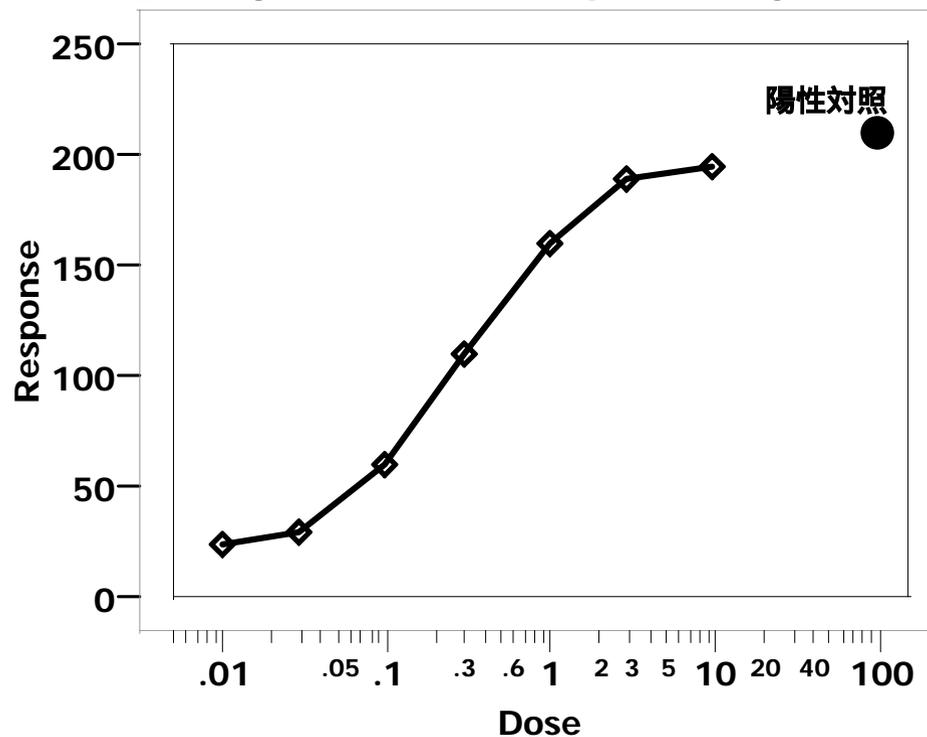
ダミー変数: d_3 : 陽性対照 1, その他 0

ダミー変数: d_4 : 陰性対照 < 陽性対照 1, その他 0

ダミー変数: d_5 : 陰性対照 > 陽性対照 1, その他 0

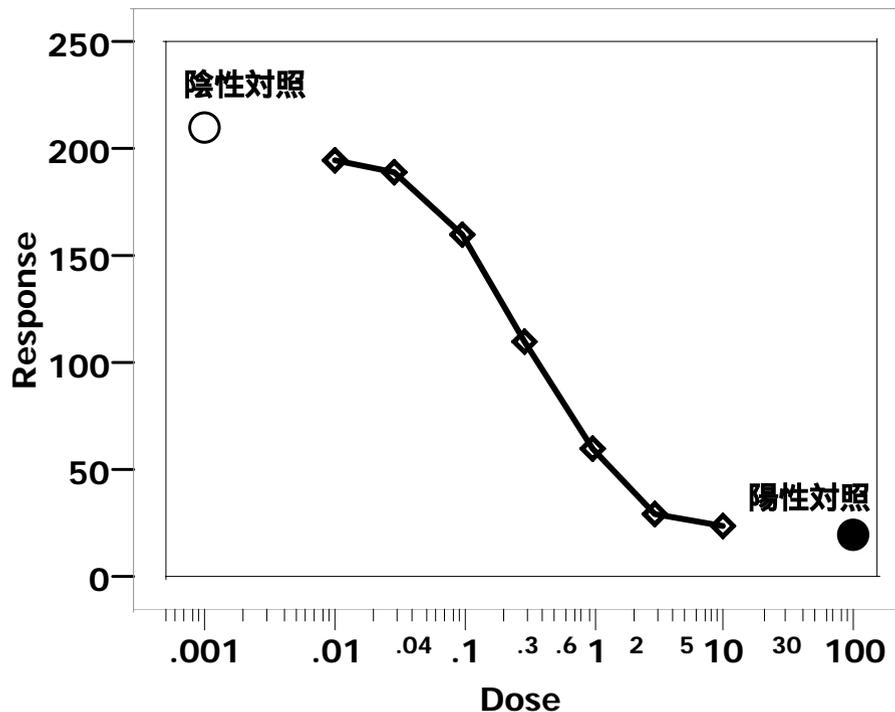
ダミー変数の例(1)

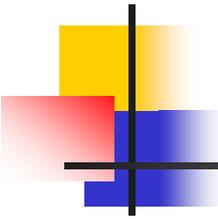
- 陽性対照のみ有し、単調増加する場合
 $d_1=0, d_2=d_3=1$ or $0, d_4=1, d_5=0$



ダミー変数の例(2)

- 陰性・陽性対照を有し、単調減少する場合
 $d_1=d_2=d_3=1$ or 0 , $d_4=0$, $d_5=1$





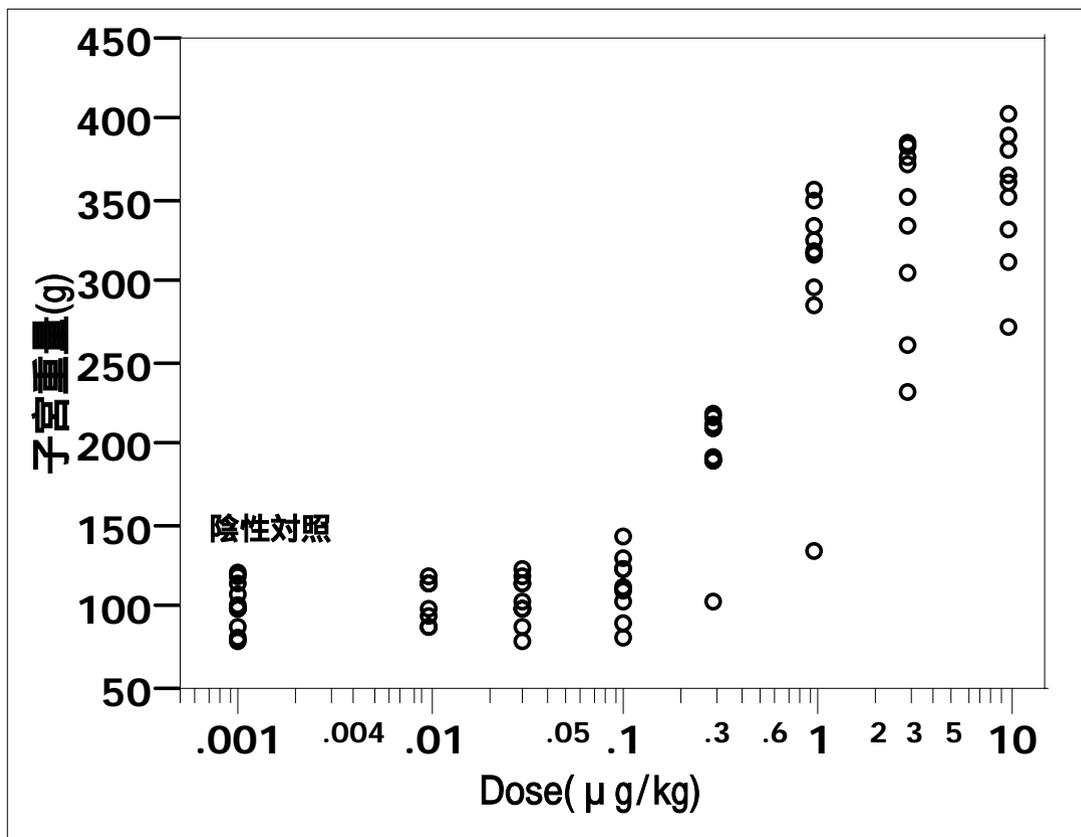
解析例

- 環境ホルモンEE (ethinyl estradiol) 投与後のラット子宮重量
- 環境ホルモンの評価系を確立するため、
卵巣を摘出した雌ラットに環境ホルモンEE
を投与し、その後の子宮重量の変化を観
察する試験系

投与後の子宮の変化



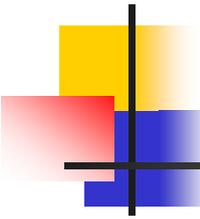
試験データ



解析用データセットの作成

dose	uterus	d1	d2	d3	d4	d5	
0.001	100	1	0	0	1	0	} 陰性対照
0.001	102.35	1	0	0	1	0	
	:				:		
0.01	95	0	1	0	1	0	} 薬物群
0.01	115	0	1	0	1	0	
	:				:		
10	366.2	0	1	0	1	0	
10	332.67	0	1	0	1	0	

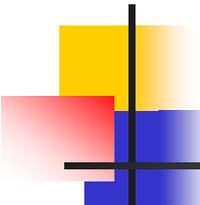
- ダミー変数: 右方上がりの反応のため, $d4=1$, $D5=0$ となる。
- 陰性対照の投与量は, 欠測と出来ないため, 適当な数値を入力した。



SASプログラム-初期値設定-

パラメータの初期値

- 1: 右肩上がりなので正の整数として, 1を設定**
- 2: ED50に近い数値として, 1を設定**
- 3: 陰性対照の平均値として, 102を設定**
- 4: 最大投与量の平均値として, 353を設定**

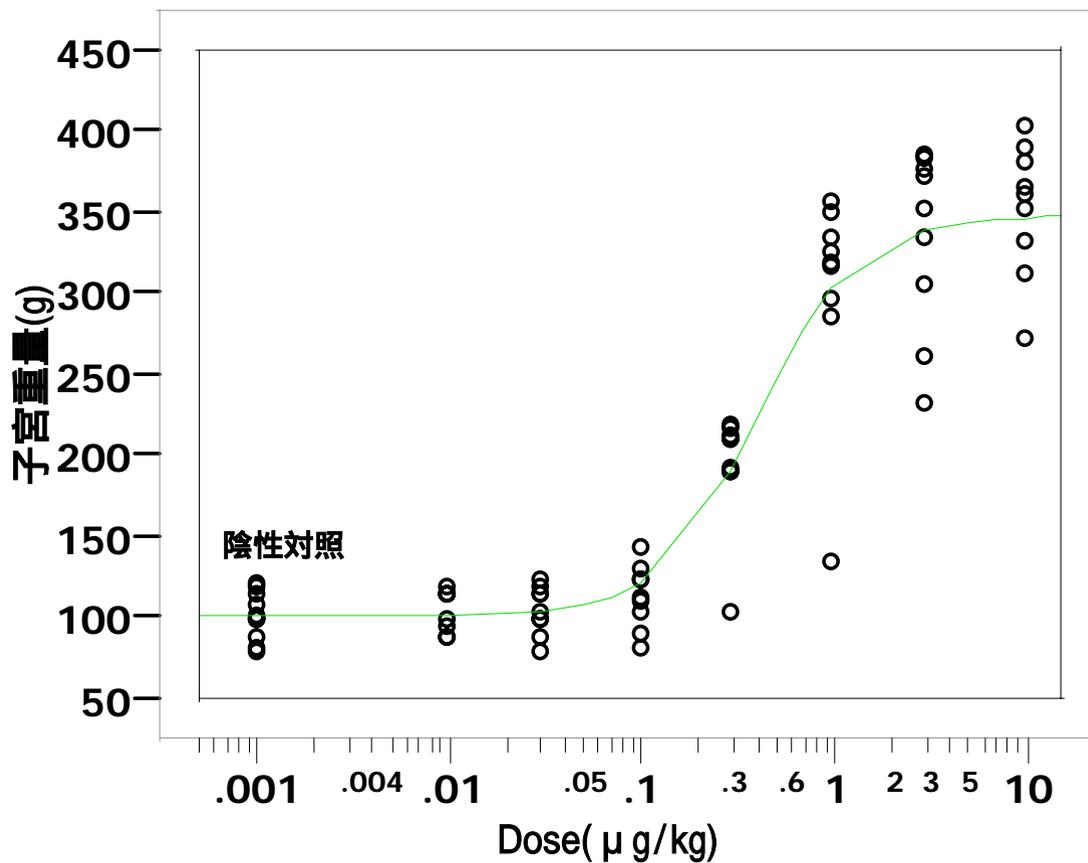


解析結果

ED50

	Parameter	漸近標準誤差	95% C.I.
1	1.721	0.339	1.044 , 2.398
2	0.415	0.056	0.303 , 0.527
3	101.5	7.3	87.0 , 116.0
4	348.7	10.7	327.3 , 370.1

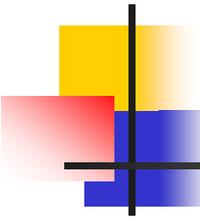
シグモイド曲線の当てはめ



解析結果(ED10 & 90)

ED10	Parameter	漸近標準誤差	95%C.I.
1	1.721	0.339	1.044 , 2.398
2	<i>0.116</i>	<i>0.030</i>	<i>0.057 , 0.175</i>
3	101.5	7.3	87.0 , 116.0
4	348.7	10.7	327.3 , 370.1

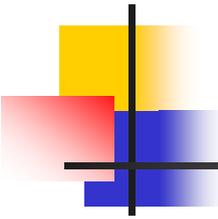
ED90	Parameter	漸近標準誤差	95%C.I.
1	1.721	0.339	1.044 , 2.398
2	<i>1.487</i>	<i>0.465</i>	<i>0.560 , 2.415</i>
3	101.5	7.3	87.0 , 116.0
4	348.7	10.7	327.3 , 370.1



JMPを用いた解析例

- SASと同様にJMPを用いて、非線形回帰を行うことが可能である。

以後、JMPによる実演



まとめ

- ダミー変数を用いることで、陰性及び陽性対照を含むシグモイド型用量反応曲線の当てはめにおいて、陰性及び陽性対照の反応量も同時に推定することが可能であった。
- 解析には、SAS Proc NLIN及びJMPの非線形回帰を用いることが可能であった。