
計量値のシグモイド
用量反応曲線の同時推定
- 効力比とその95%信頼区間 -

中外製薬(株)臨床解析部
高橋 行雄

シグモイド曲線の比較

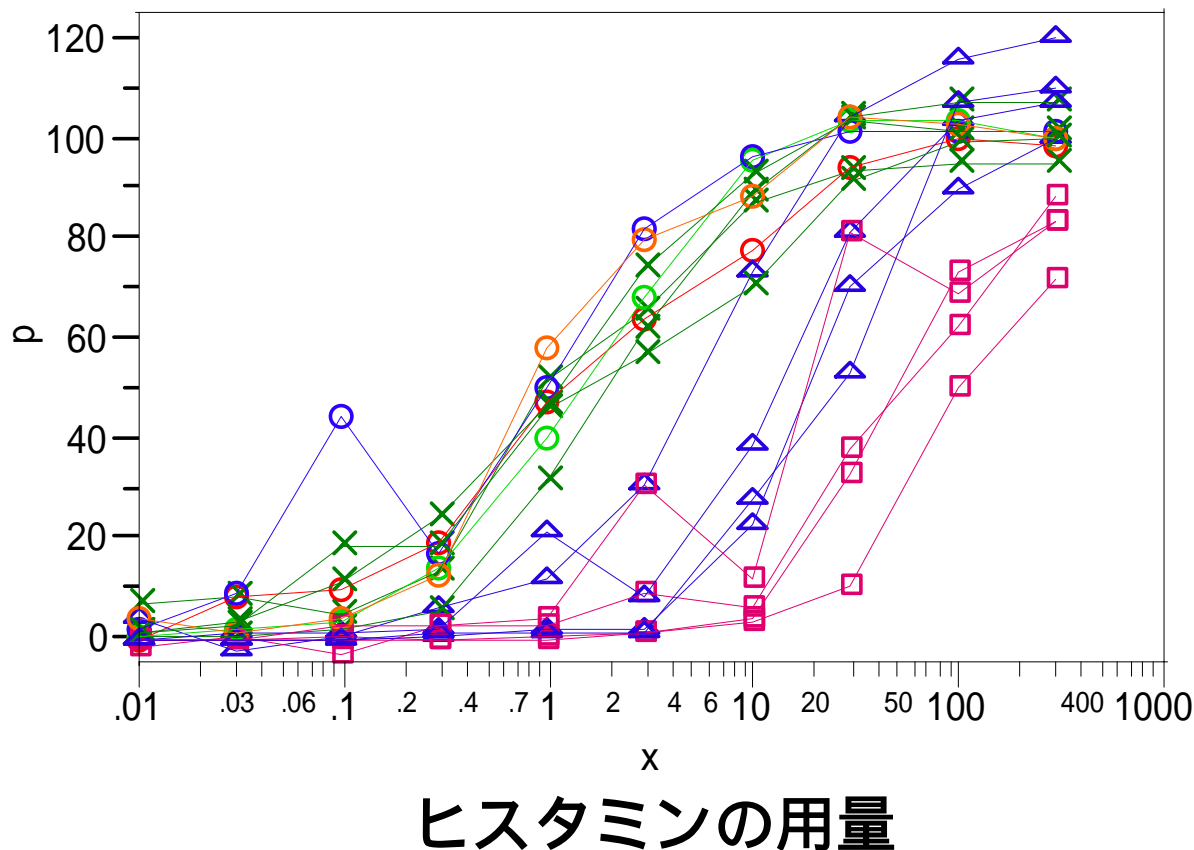
- ◆ 新化合物の薬理学的活性の評価、標準品との**比較**
- ◆ 反応が計量値
 - 用量反応関係が直線の場合の**効力比**
 - **平行線検定法**として知られている
- ◆ 用量の設定範囲を広く設定
 - 用量反応関係が**シグモイド状の曲線**
 - **効力比**とその95%信頼区間を求めたい
 - **有意差検定**としても使える

実験デザイン

実験デザイン（ラテン方格，G 薬の濃度）

実験日	モルモット 番号	胃側 < - - - - > 肛門側			
		部位 1	部位 2	部位 3	部位 4
1	1	A: 0 μ M	B: 0.01 μ M	C: 0.1 μ M	D: 1 μ M
1	2	B: 0.01 μ M	C: 0.1 μ M	D: 1 μ M	A: 0 μ M
2	3	C: 0.1 μ M	D: 1 μ M	A: 0 μ M	B: 0.01 μ M
2	4	D: 1 μ M	A: 0 μ M	B: 0.01 μ M	C: 0.1 μ M

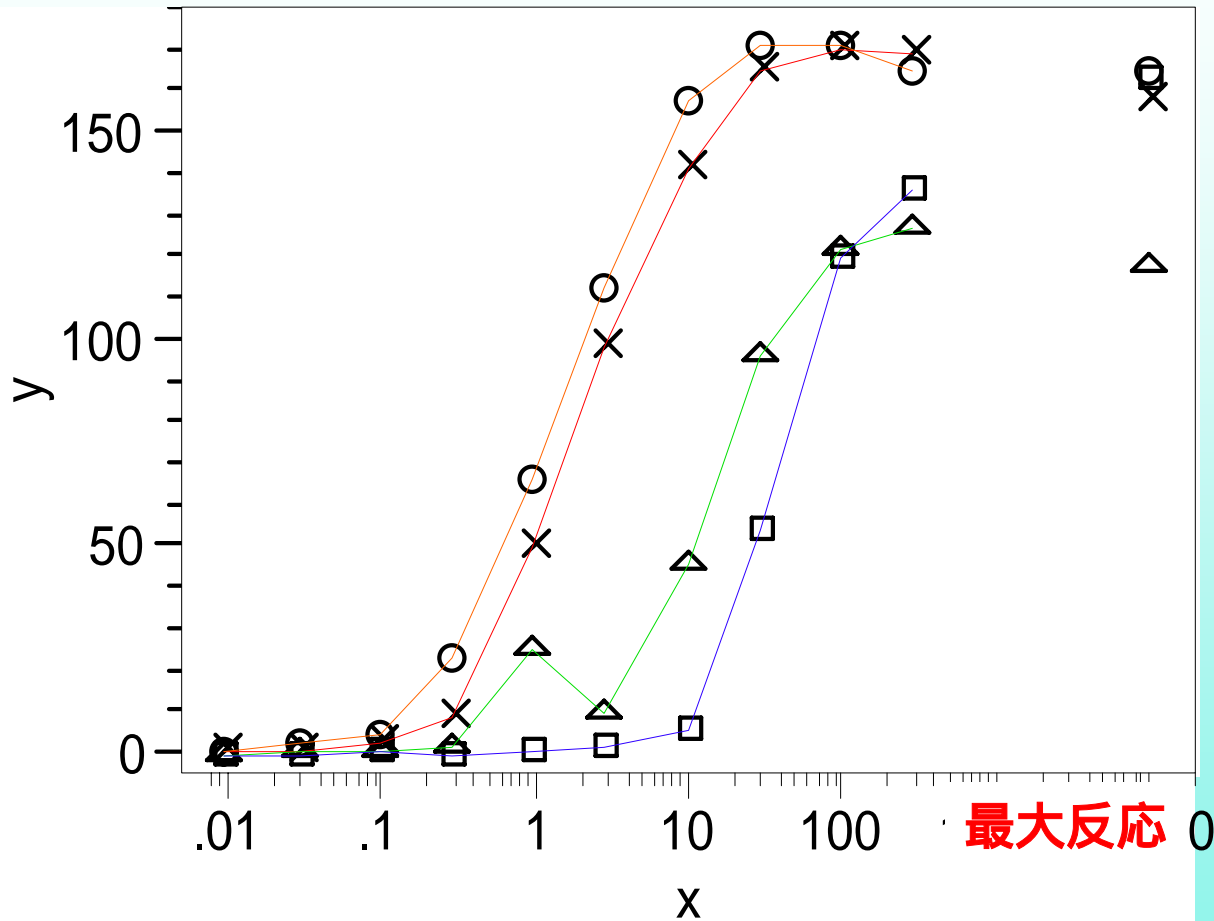
なぜ効力比の95%信頼区間



: G薬0.0 μ M
× : G薬0.01 μ M
: G薬0.1 μ M
: G薬1.0 μ M

に比べてどの
用量から統計
的に差が出る
のか検討したい

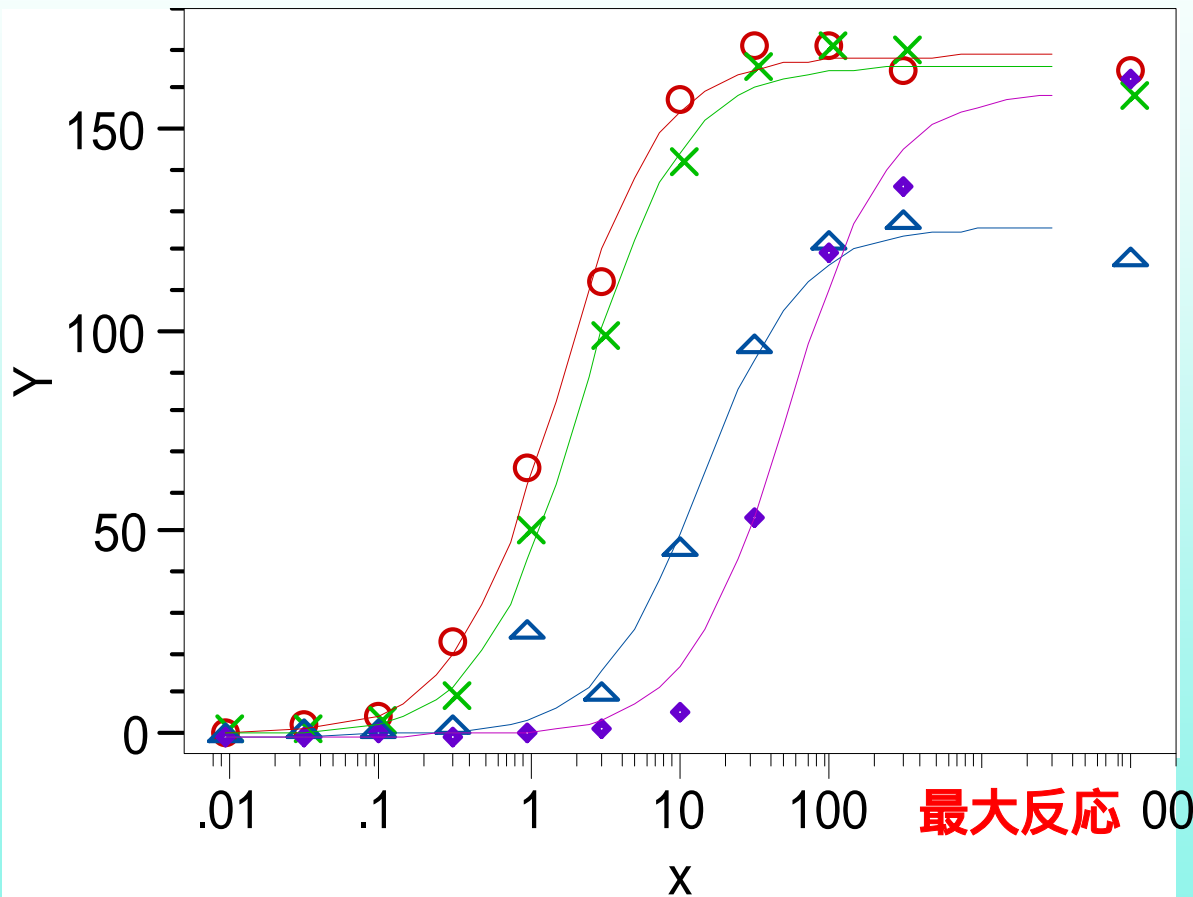
モルモット No.2 の反応



○ : G薬0.0 μ M
× : G薬0.01 μ M
△ : G薬0.1 μ M
□ : G薬1.0 μ M

に比べてどの
用量から統計
的に差が出る
のか検討でく
るのだろうか

4本のシグモイド曲線のあてはめ



: G薬0.0μM
× : G薬0.01μM
: G薬0.1μM
: G薬1.0μM

に比べてどの
用量から統計
的に差が出る
のか検討でく
るのだろうか

ダミー変数の活用

◆ 線形モデルでの場合

- 4本の切片が異なるが、傾きが共通の直線

$$y = \beta_0 + \beta_{0,2}z_2 + \beta_{0,3}z_3 + \beta_{0,4}z_4 + \beta_1x$$

- z_i はインディケータ型ダミー変数
- $\beta_{0,2}$ が、1本目と2本目の直線の y 方向の差

複数のシグモイド曲線の同時推定

傾き (β_1) :	同じ
左右の位置 (β_2) :	異なる
下限値 (β_3) :	定数 = 0
上限値 (β_4) :	異なる

シグモイド曲線

$$y_i = \frac{\beta_4}{1 + \exp\{-\beta_1(-\beta_2 + \ln(x_i))\}} \cdot d_2 + \beta_4 d_3 + e_i$$

2 と 4 をインディケータ型ダミー変数で展開

ダミー変数の作り方

Program 1 < < SASデータセットの作成 > >

```
data d01 ;  
    input G_dose @@ ;  
    z0 = 1 ;  
    z1 = ( G_dose = 1 ) ;  
    z2 = ( G_dose = 2 ) ;  
    z3 = ( G_dose = 3 ) ;  
    z4 = ( G_dose = 4 ) ;
```

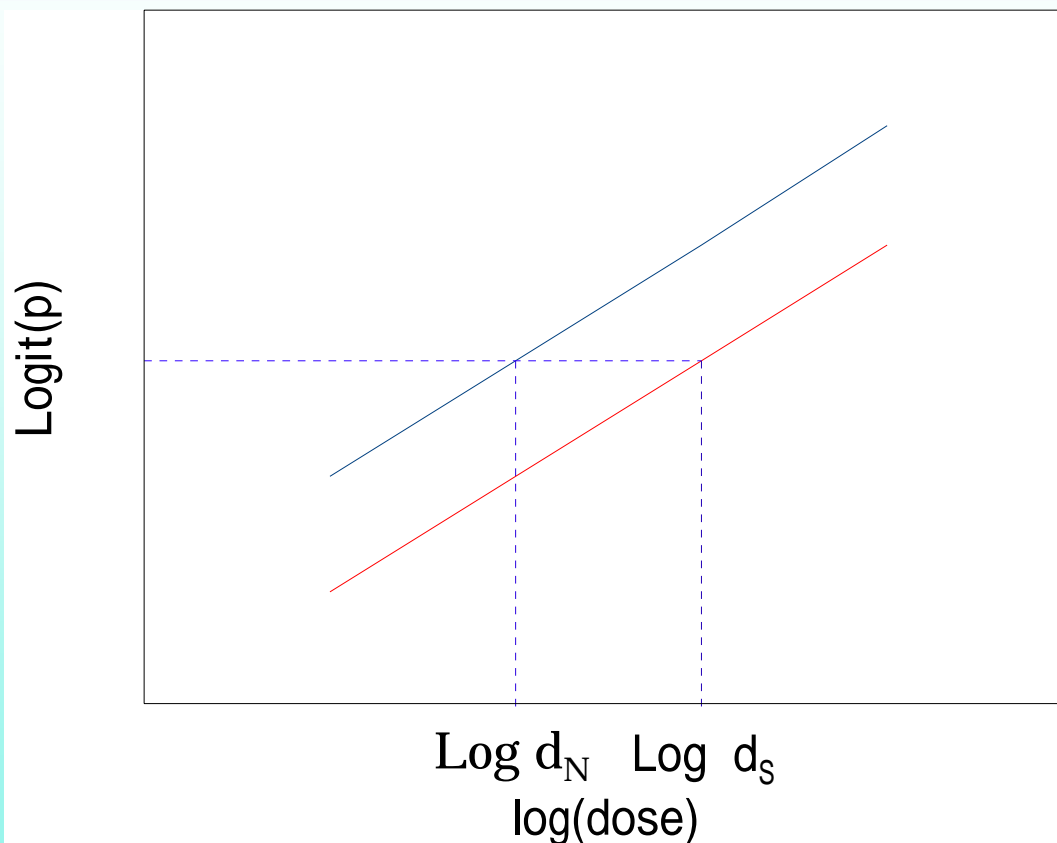
G薬の投与量のダミー変数

OBS	top	G_dose	z0	z1	z2	z3	z4	x
1	165	1	1	1	0	0	0	99999.00
2	165	1	1	1	0	0	0	0.01
:								
12	158	2	1	0	1	0	0	99999.00
13	158	2	1	0	1	0	0	0.01
:								
23	118	3	1	0	0	1	0	99999.00
24	118	3	1	0	0	1	0	0.01
:								
34	163	4	1	0	0	0	1	99999.00
35	163	4	1	0	0	0	1	0.01

非線形ソフトは使いやすくなった

- ◆ SASのproc NLINでコーディング
- ◆ 反復計算法は標準的なガウス・ニュートン法
- ◆ SAS 6.12以前は1次の導関数をプログラムに含める必要があった
- ◆ SAS 6.12より内部計算

効力比の考え方



2つの化合物の相対力価 $r_{NS} = d_S / d_N$

効力比(差)の信頼区間

収縮高 (E_{max}) を考慮した場合の相対力価

差	ln (差)	倍	95%cl L	95%cl U	95%cl 倍
$\beta_{2,0}$	-				
$\beta_{2,2}$	0.383	1.5	0.116	0.650	(1.1, 1.9)
$\beta_{2,3}$	2.215	9.2	1.890	2.539	(6.6, 12.7)
$\beta_{2,4}$	3.542	34.6	3.252	3.833	(25.8, 46.2)

収縮量を変化率にした場合

傾き (β_1) :	同じ
左右の位置 (β_2) :	異なる
下限値 (β_3) :	定数 = 0
上限値 (β_4) :	定数 = 100

非線形回帰式の拡張

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

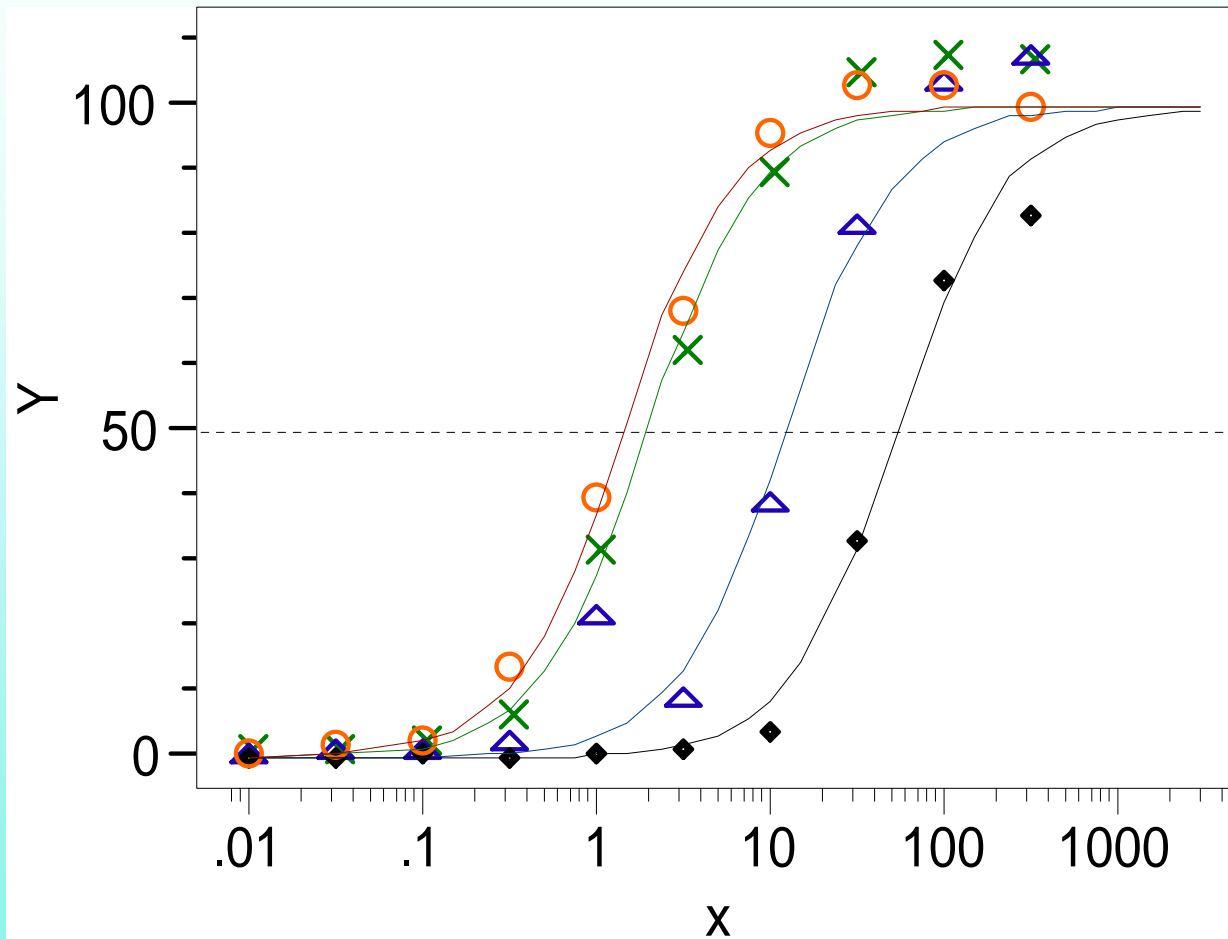
インディケータ型ダミー変数

z_1, z_2, z_3, z_4

$Emax = 100$

$$\beta_2 = \beta_{2,1}z_1 + \beta_{2,2}z_2 + \beta_{2,3}z_3 + \beta_{2,4}z_4$$

各群の EC_{50} の同時推定



ln(EC50)の差と95%CIの推定

インディケータ型ダミー変数

z_1, z_2, z_3, z_4 , z_1 を切片 $z_0 = 1$ に置き換える

解

	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	931.50834477	35	26.614524	5.1589266	
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	
beta1	1.3739792482	0.09634361	1.20199524	1.58373101	
beta2_0	0.3727524702	0.11574905	0.13122245	0.61375191	
beta2_2	0.3173287085	0.16374038	-0.0205701	0.65502639	
beta2_3	2.1351650076	0.1635836	1.80452414	2.46384527	
beta2_4	3.6265499777	0.16391073	3.29204735	3.96377298	

SASのNLINの95%信頼区間は、近似

この結果は、JMPで、正確な信頼区間

効力比 (SAS/NLIN)

	ln (差)	倍	95%cl L	95%cl U	95%cl 倍
$\beta_{2,0}$	-				
$\beta_{2,2}$	0.317	1.4	-0.015	0.650	(0.90, 1.9)
$\beta_{2,3}$	2.135	8.5	1.803	2.467	(6.1, 11.8)
$\beta_{2,4}$	3.627	37.6	3.294	3.959	(26.9, 52.4)

G薬の最小用量0.01 で95%信頼区間の対数の下限がわずかに0を下回っている。統計的には、「有意差なし」であるが、シグモイド曲線のわずかなずれを反映している。

応用分野

- ◆ 各種の環境ホルモンの *in vivo* の実験
- ◆ Kano,et al. (2001).
- ◆ The OECD program to validate the rat uterotrophic bioassay to screen compounds for *in vivo* estrogenic responses: phase 1
 - 実験データの要約のために *ED10* および *ED90* が使用されている

さらなる一般化の必要性

- ◆ 陰性対照がある場合
 - 各群に共通、各群で異なる場合
- ◆ 今回は固定効果モデル、複数の個体間変動を考慮した非線形混合モデルの適用

ご清聴ありがとうございました