

医薬安全性研究会

No.9 ~ No.12 合併号

構 成

No. 9 (1983年5月)	P. 1 ~ 24
No. 10(1983年8月)	P. 1 ~ 18
No. 11(1983年12月)	P. 1 ~ 25
No. 12(1984年3月)	P. 1 ~ 38

医薬安全性研究会

会 報 No.10

1983年8月

目 次

毒性試験における時系列データの 多変量解析法と三元配置法 東洋醸造(株) 松本一彦	1
ゲンネットの多重比較検定法について (財)食品農医薬品安全性評価センター 小林克己	11
第15回医薬安全性研究会定例会出席者名簿	16
事務局だより	17

毒性試験における時系列データの 多変量解析法と三元配置法

松本一彦*

毒性試験の中でも、イヌ、サルを用いた実験では薬物投与前と投与後の時間経過を追って、毒性発現の有無を検討することが通常の試験法であるが、現状では観察時点での対照群との比較を主とした統計処理が行なわれており、時系列的变化に対する検討は未だ十分行なわれていない。

ここでは、時系列データの多変量解析法と従来、行なわれている三元置法とを比較して、多変量解析法が有用であるか否かを検討した。

〔仮設例題 1〕

1群5匹のラットを用いて2種の抗生物質AとBの比較腎毒性試験を行なった。次の値は投与前; W_0 , 投与1週間; W_1 , 投与2週間; W_2 , 投与3週間; W_3 , の尿中酵素Lの酵素活性値である。

両薬剤の腎毒性発現に関し、時間的経過の型は異なるといえるだろうか。(数値は活性値を示すが、便宜上1桁にした。)

原表	A					B				
	B_1	B_2	B_3	B_4	B_5	B_6	B_7	B_8	B_9	B_{10}
W_0	2	1	1	3	3	2	1	2	2	3
W_1	2	6	4	5	3	3	5	5	3	4
W_2	6	6	8	7	8	4	7	5	4	5
W_3	8	7	8	8	9	7	8	8	5	7

§ 1. 三元配置法; $[(P-B) \cdot W] = P \cdot B(P) + R \cdot P \cdot W + B(P) \times W$

補助表 I を作成する。W を消去

補助表 II を作成する。B を消去

W=4 / A=P ₁	B=P ₂
B ₁ 18	B ₆ 16
B ₂ 20	B ₇ 21
B ₃ 21	B ₈ 20
B ₄ 23	B ₉ 14
B ₅ 23	B ₁₀ 19
計 105	90

	P ₁	P ₂	計
W ₀	10	10	20
W ₁	20	20	40
W ₂	35	25	60
W ₃	40	35	75
計	105	90	195

総計 195

原表より全変動を求めると、

$$S_{PBW} = 2^2 + 1^2 + \dots + 7^2 - CF = 1173 - CF = 222.375 \quad CF = 195^2 / 40 = 950.625$$

補助表 I より

$$S_P = (105^2 + 90^2) / 4 \times 5 - CF = 5.625$$

$$S_{PB} = (18^2 + 20^2 + \dots + 19^2) / 4 - CF = 18.625$$

$$S_{P(B)} = S_{PB} - S_P = 18.625 - 5.625 = 13.0$$

補助表 II より

$$S_{PW} = (10^2 + 20^2 + \dots + 35^2) / 5 - CF = 184.375$$

$$S_W = (20^2 + 40^2 + \dots + 75^2) / 5 \times 2 - CF = 171.875$$

$$S_{P \times W} = S_{PW} - S_P - S_W$$

$$= 184.375 - 5.625 - 171.875 = 6.875$$

$$S_{W \times B(P)} = S_{PBW} - S_P - S_{B(P)} - S_W - S_{P \times W} = 25.0$$

よってこの自由度を求めると、

$$P-1 = 2-1=1, \quad P(b-1) = 2 \times (5-1) = 8 \quad W-1 = 4-1=3$$

$$(P-1)(W-1) = 1 \times 3 = 3, \quad P(b-1)(W-1) = 2 \times (5-1) \times 3 = 24$$

$$P.b.W-1 = 2 \times 5 \times 4 - 1 = 39$$

	要因	変動	自由度	分散	期待値
分散 分析表 ↳	P(薬剤)	5.625	1	5.625	$\sigma^2 + r\sigma^2_{B(P)} + t\sigma^2_{P^2}$
	B(P)(個体)	13.0	8	1.625	$\sigma^2 + t\sigma^2_{B(P)}$
	W(週)	171.875	3	57.292	$\sigma^2 + p\sigma^2_W$
	P×W	6.875	3	2.292	$\sigma^2 + b\sigma^2_{P \times W}$
	E=W×B(P)	25.0	24	1.042	σ^2
	PBW	950.625	39		

帰無仮説, 分散比 F_S , F_0 値を表にまとめると。

	H_0	F_S	F_0
P(薬剤)	$\sigma_P^2=0$	$V_P / V_{B(P)} = 3.46$	$F_{8}^1(0.05) = 5.32$
B(P)(個体)	$\sigma_{B(P)}^2=0$	$V_{B(P)} / V_E = 1.56$	$F_{24}^8(0.05) = 2.36$
W(週)	$\sigma_W^2=0$	$V_W / V_E = 54.98^*$	$F_{24}^3(0.05) = 3.01$
P×W	$\sigma_{P×W}^2=0$	$V_{P×W} / V_E = 2.20$	$F_{24}^3(0.05) = 3.01$

すなわち, W(週)の変化のみに有意差がみられた。

§2 時系列データの多変量解析法

ここでは二群の標本ベクトルが与えられた時にそれぞれの母平均ベクトルを比較する方法について述べる

N頭およびM頭の群の測定方法, 頻度等は全く同じとすると,

$$X_1 = (\alpha_{11}, \alpha_{12}, \dots, \alpha_{1d}, \dots, \alpha_{1\beta}, \dots, \alpha_{1k})$$

$$X_2 = (\alpha_{21}, \alpha_{22}, \dots, \alpha_{2d}, \dots, \alpha_{2\beta}, \dots, \alpha_{2k})$$

.....

$$X_i = (\alpha_{i1}, \alpha_{i2}, \dots, \alpha_{id}, \dots, \alpha_{i\beta}, \dots, \alpha_{ik})$$

.....

$$X_N = (\alpha_{N1}, \alpha_{N2}, \dots, \alpha_{Nd}, \dots, \alpha_{N\beta}, \dots, \alpha_{Nk})$$

$$\text{平均 } (\bar{\alpha}_{\cdot 1}, \bar{\alpha}_{\cdot 2}, \dots, \bar{\alpha}_{\cdot d}, \dots, \bar{\alpha}_{\cdot \beta}, \dots, \bar{\alpha}_{\cdot k})$$

$$Y_1 = (\gamma_{11}, \gamma_{12}, \dots, \gamma_{1d}, \dots, \gamma_{1\beta}, \dots, \gamma_{1k})$$

.....

.....

$$Y_M = (\gamma_{M1}, \gamma_{M2}, \dots, \gamma_{Md}, \dots, \gamma_{M\beta}, \dots, \gamma_{Mk})$$

$$\text{平均 } (\bar{\gamma}_{\cdot 1}, \bar{\gamma}_{\cdot 2}, \dots, \bar{\gamma}_{\cdot d}, \dots, \bar{\gamma}_{\cdot \beta}, \dots, \bar{\gamma}_{\cdot k})$$

測定方法, 形式が同じということは, 各 X_i Y_i 各りは K 個の測定値から成るが, $(\alpha_{11}, \alpha_{21}, \dots, \alpha_{M1}; \gamma_{11}, \gamma_{21}, \dots, \gamma_{M1})$ は処理前 (W_0) の値, $(\alpha_{12}, \alpha_{22}, \dots, \alpha_{M2}; \gamma_{12}, \gamma_{22}, \dots, \gamma_{M2})$ は1週間後の値であるという具合に一貫していることを意味している。

平均とは

$$\bar{\alpha}_{\cdot 1} = \frac{1}{N} (\alpha_{11} + \alpha_{12} + \dots + \alpha_{d1} + \dots + \alpha_{N1})$$

あるいは

$$\bar{\gamma}_{\cdot \beta} = \frac{1}{M} (\gamma_{1\beta} + \gamma_{2\beta} + \dots + \gamma_{i\beta} + \dots + \gamma_{M\beta}) \quad (\beta=1, 2, \dots, k)$$

である。

両群で母平均経過が等しいとすると,

$$F = \frac{(M+N-K-1)MN}{K(M+N)} \sum_{\alpha=1}^K \sum_{\beta=1}^K \varphi_{\alpha\beta} (\bar{x}_{\cdot\alpha} - \bar{y}_{\cdot\alpha})(\bar{x}_{\cdot\beta} - \bar{y}_{\cdot\beta})$$

は自由度 $n_1 = k$, $n_2 = M+N-K-1$ の F 分布することを検定に利用する。

$\varphi_{\alpha\beta}$ とは

$$\varphi_{\alpha\beta} = \sum_{i=1}^N (x_{i\alpha} - \bar{x}_{\cdot\alpha})(x_{i\beta} - \bar{x}_{\cdot\beta}) + \sum_{i=1}^M (y_{i\alpha} - \bar{y}_{\cdot\alpha})(y_{i\beta} - \bar{y}_{\cdot\beta})$$

として

$$\sum_{\beta=1}^K \varphi_{\alpha\beta} \varphi_{\beta\gamma} = \delta_{\alpha\gamma} \quad \begin{cases} \alpha = \gamma \text{ の時 } \delta = 1 \\ \alpha \neq \gamma \text{ の時 } \delta = 0 \end{cases} \quad \begin{aligned} \varphi_{\alpha\beta} &= \varphi_{\beta\alpha} \\ \varphi_{\alpha\beta} &= \varphi_{\beta\alpha} \end{aligned}$$

$\alpha, \beta = 1, 2, \dots, K$

を解いて求めらるものである。

$$\sum_{\beta=1}^K \varphi_{\alpha\beta} \varphi_{\beta\gamma} = \delta_{\alpha\gamma} \quad \text{とは}$$

$K=4$ の場合では,

$$\begin{aligned} \varphi_{11}\varphi_{11} + \varphi_{12}\varphi_{21} + \varphi_{13}\varphi_{31} + \varphi_{14}\varphi_{41} &= 1 \\ \varphi_{11}\varphi_{12} + \varphi_{12}\varphi_{22} + \varphi_{13}\varphi_{32} + \varphi_{14}\varphi_{42} &= 0 \\ \varphi_{11}\varphi_{13} + \varphi_{12}\varphi_{23} + \varphi_{13}\varphi_{33} + \varphi_{14}\varphi_{43} &= 0 \\ \varphi_{11}\varphi_{14} + \varphi_{12}\varphi_{24} + \varphi_{13}\varphi_{34} + \varphi_{14}\varphi_{44} &= 0 \\ \varphi_{21}\varphi_{11} + \varphi_{22}\varphi_{21} + \varphi_{23}\varphi_{31} + \varphi_{24}\varphi_{41} &= 0 \\ \varphi_{21}\varphi_{12} + \varphi_{22}\varphi_{22} + \varphi_{23}\varphi_{32} + \varphi_{24}\varphi_{42} &= 1 \\ \varphi_{21}\varphi_{13} + \varphi_{22}\varphi_{23} + \varphi_{23}\varphi_{33} + \varphi_{24}\varphi_{43} &= 0 \\ \varphi_{21}\varphi_{14} + \varphi_{22}\varphi_{24} + \varphi_{23}\varphi_{34} + \varphi_{24}\varphi_{44} &= 0 \\ \varphi_{31}\varphi_{11} + \varphi_{32}\varphi_{21} + \varphi_{33}\varphi_{31} + \varphi_{34}\varphi_{41} &= 0 \\ \varphi_{31}\varphi_{12} + \varphi_{32}\varphi_{22} + \varphi_{33}\varphi_{32} + \varphi_{34}\varphi_{42} &= 1 \\ \varphi_{31}\varphi_{13} + \varphi_{32}\varphi_{23} + \varphi_{33}\varphi_{33} + \varphi_{34}\varphi_{43} &= 0 \\ \varphi_{31}\varphi_{14} + \varphi_{32}\varphi_{24} + \varphi_{33}\varphi_{34} + \varphi_{34}\varphi_{44} &= 0 \\ \varphi_{41}\varphi_{11} + \varphi_{42}\varphi_{21} + \varphi_{43}\varphi_{31} + \varphi_{44}\varphi_{41} &= 0 \\ \varphi_{41}\varphi_{12} + \varphi_{42}\varphi_{22} + \varphi_{43}\varphi_{32} + \varphi_{44}\varphi_{42} &= 0 \\ \varphi_{41}\varphi_{13} + \varphi_{42}\varphi_{23} + \varphi_{43}\varphi_{33} + \varphi_{44}\varphi_{43} &= 0 \\ \varphi_{41}\varphi_{14} + \varphi_{42}\varphi_{24} + \varphi_{43}\varphi_{34} + \varphi_{44}\varphi_{44} &= 1 \end{aligned}$$

となる。

原表より

	P ₁				P ₂				
	x_{i1}	x_{i2}	x_{i3}	x_{i4}	y_{i1}	y_{i2}	y_{i3}	y_{i4}	
B ₁	2	2	6	8	B ₆	2	3	4	7
B ₂	1	6	6	7	B ₇	1	5	7	8
B ₃	1	4	8	8	B ₈	2	5	5	8
B ₄	3	5	7	8	B ₉	2	3	4	5
B ₅	3	3	8	9	B ₁₀	3	4	5	7
$\sum x_i$	10	20	35	40	$\sum y_i$	10	20	25	35
$\sum x_i^2$	24	90	249	322	$\sum y_i^2$	22	84	131	251
$\bar{x} \cdot 1$	2	4	7	8	$\bar{y} \cdot 1$	2	4	5	7
$\bar{x} \cdot 2$	4	16	49	64	$\bar{y} \cdot 2$	4	16	25	49
$\bar{x} \cdot 1 \times \bar{x} \cdot 2 = 2 \times 4 = 8$					$\bar{y} \cdot 1 \times \bar{y} \cdot 2 = 2 \times 4 = 8$				
$\bar{x} \cdot 1 \times \bar{x} \cdot 3 = 2 \times 7 = 14$					$\bar{y} \cdot 1 \times \bar{y} \cdot 3 = 2 \times 5 = 10$				
$\bar{x} \cdot 1 \times \bar{x} \cdot 4 = 2 \times 8 = 16$					$\bar{y} \cdot 1 \times \bar{y} \cdot 4 = 2 \times 7 = 14$				
$\bar{x} \cdot 2 \times \bar{x} \cdot 3 = 4 \times 7 = 28$					$\bar{y} \cdot 2 \times \bar{y} \cdot 3 = 4 \times 5 = 20$				
$\bar{x} \cdot 2 \times \bar{x} \cdot 4 = 4 \times 8 = 32$					$\bar{y} \cdot 2 \times \bar{y} \cdot 4 = 4 \times 7 = 28$				
$\bar{x} \cdot 3 \times \bar{x} \cdot 4 = 7 \times 8 = 56$					$\bar{y} \cdot 3 \times \bar{y} \cdot 4 = 5 \times 7 = 35$				

	$x_{i1} \times x_{i2}$	$x_{i1} \times x_{i3}$	$x_{i1} \times x_{i4}$	$x_{i2} \times x_{i3}$	$x_{i2} \times x_{i4}$	$x_{i3} \times x_{i4}$
B ₁	4	12	16	12	16	48
B ₂	6	6	7	36	42	42
B ₃	4	8	8	32	32	64
B ₄	15	21	24	35	40	56
B ₅	9	24	27	24	27	72
計	38	71	82	139	157	282

	$y_{i1} \times y_{i2}$	$y_{i1} \times y_{i3}$	$y_{i1} \times y_{i4}$	$y_{i2} \times y_{i3}$	$y_{i2} \times y_{i4}$	$y_{i3} \times y_{i4}$
B ₆	6	8	14	12	21	28
B ₇	5	7	8	35	40	56
B ₈	10	10	16	25	40	40
B ₉	6	8	10	12	15	20
B ₁₀	12	15	21	20	28	35
計	39	48	69	104	144	179

$$\phi_{11} = \sum_{i=1}^5 x_i^2 - 5\bar{x}^2 + \sum_{i=1}^5 y_i^2 - 5\bar{y}^2 = 24 - 5 \times 4 + 22 - 5 \times 4 = 6$$

$$\phi_{12} = \sum_{i=1}^5 x_i \cdot y_i - 5\bar{x} \cdot \bar{y} = 38 - 5 \times 8 + 39 - 5 \times 8 = -3$$

$$\phi_{13} = 71 - 5 \times 14 + 48 - 5 \times 10 = -1$$

$$\phi_{14} = 82 - 5 \times 16 + 69 - 5 \times 14 = 1$$

$$\phi_{22} = 90 - 5 \times 16 + 84 - 5 \times 16 = 14$$

$$\phi_{23} = 139 - 5 \times 28 + 104 - 5 \times 20 = 3$$

$$\phi_{24} = 157 - 5 \times 32 + 144 - 5 \times 28 = 1$$

$$\phi_{33} = 249 - 5 \times 49 + 131 - 5 \times 25 = 10$$

$$\phi_{34} = 282 - 5 \times 56 + 179 - 5 \times 35 = 6$$

$$\phi_{44} = 322 - 5 \times 64 + 251 - 5 \times 49 = 8$$

左の10コだけ求めれば $\phi_{23} = \phi_{32}$ より

16コはすべて求まることになる。

更に、16コの方程式により $\phi_{\alpha\beta}$ を求める。

	ϕ_{1r}	ϕ_{2r}	ϕ_{3r}	ϕ_{4r}	$r=1$	$r=2$	$r=3$	$r=4$
A)	6	-3	-1	1	1	0	0	0
B)	-3	14	3	1	0	1	0	0
C)	-1	3	10	6	0	0	1	0
D)	1	1	6	8	0	0	0	1

$r=1$ に対して、

$$6\phi_{11} + 3\phi_{21} - 1\phi_{31} + 1\phi_{41} = 1$$

$$-3\phi_{11} + 14\phi_{21} + 3\phi_{31} + 1\phi_{41} = 0$$

$$-1\phi_{11} + 3\phi_{21} + 10\phi_{31} + 6\phi_{41} = 0$$

$$1\phi_{11} + 1\phi_{21} + 6\phi_{31} + 8\phi_{41} = 0$$

を意味しており、これを行列式を用いて

解くと、

$$\begin{pmatrix} \phi_{11} \\ \phi_{21} \\ \phi_{31} \\ \phi_{41} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 6 & -3 & -1 & 1 \\ -3 & 14 & 3 & 1 \\ -1 & 3 & 10 & 6 \\ 1 & 1 & 6 & 8 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

ϕ_{11} について解くと、

$$\phi_{11} = \frac{\begin{vmatrix} 1 & -3 & -1 & 1 \\ 0 & 14 & 3 & 1 \\ 0 & 3 & 10 & 6 \\ 1 & 1 & 6 & 8 \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} 6 & -3 & -1 & 1 \\ -3 & 14 & 3 & 1 \\ -1 & 3 & 10 & 6 \\ 1 & 1 & 6 & 8 \end{vmatrix}} = \frac{\begin{vmatrix} 14 & 3 & 1 \\ 3 & 10 & 6 \\ 1 & 6 & 8 \end{vmatrix}}{3052} = \frac{570}{3052} = 0.1868$$

$r=2$ に対して $r=3$ について $r=4$ について

同様にして $\psi_{21} = -0.0347$ $\psi_{22} = 0.0767$
 $\psi_{31} = 0.0452$ $\psi_{32} = 0.0203$ $\psi_{33} = 0.1881$
 $\psi_{41} = 0.0616$ $\psi_{42} = 0.0013$ $\psi_{43} = 0.1442$ $\psi_{44} = 0.2294$

ここで $\psi_{\alpha\beta}$ は全部求められたことになるから、これを使って、標本における F_s を求める。

$$F_s = \frac{(M+N-K-1)MN}{K(M+N)} \sum_{\alpha=1}^K \sum_{\beta=1}^K \psi_{\alpha\beta} (\bar{x}_\alpha - \bar{y}_\alpha)(\bar{x}_\beta - \bar{y}_\beta)$$

において、 $M=N=5$ 、 $K=4$ であるから、

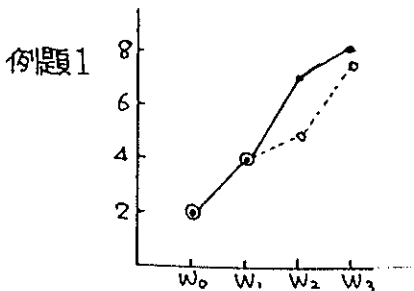
$$\begin{aligned} F_s &= \frac{(5+5-4-1) \cdot 5 \cdot 5}{4(5+5)} \sum_{\alpha=1}^4 \sum_{\beta=1}^4 \psi_{\alpha\beta} (\bar{x}_\alpha - \bar{y}_\alpha)(\bar{x}_\beta - \bar{y}_\beta) \\ &= \frac{125}{40} \left\{ \psi_{11}(\bar{x}_1 - \bar{y}_1)^2 + 2\psi_{12}(\bar{x}_1 - \bar{y}_1)(\bar{x}_2 - \bar{y}_2) + 2\psi_{13}(\bar{x}_1 - \bar{y}_1)(\bar{x}_3 - \bar{y}_3) \right. \\ &\quad \left. + 2\psi_{14}(\bar{x}_1 - \bar{y}_1)(\bar{x}_4 - \bar{y}_4) + \psi_{22}(\bar{x}_2 - \bar{y}_2)^2 \right. \\ &\quad \left. + 2\psi_{23}(\bar{x}_2 - \bar{y}_2)(\bar{x}_3 - \bar{y}_3) + 2\psi_{24}(\bar{x}_2 - \bar{y}_2)(\bar{x}_4 - \bar{y}_4) \right. \\ &\quad \left. + \psi_{33}(\bar{x}_3 - \bar{y}_3)^2 + 2\psi_{34}(\bar{x}_3 - \bar{y}_3)(\bar{x}_4 - \bar{y}_4) \right. \\ &\quad \left. + \psi_{44}(\bar{x}_4 - \bar{y}_4)^2 \right\} \end{aligned}$$

ここで $\bar{x}_1 = \bar{y}_1 = 2$ 、 $\bar{x}_2 = \bar{y}_2 = 4$ であることより、上の式は

$$\begin{aligned} &\frac{125}{40} \left\{ \psi_{33}(\bar{x}_3 - \bar{y}_3)^2 + 2\psi_{34}(\bar{x}_3 - \bar{y}_3)(\bar{x}_4 - \bar{y}_4) + \psi_{44}(\bar{x}_4 - \bar{y}_4)^2 \right\} \\ &= \frac{125}{40} \times 0.1881 \times (7-5)^2 + 2 \times 0.1442 \times (7-5)(8-7) + 0.2294 \times (8-7)^2 \\ &= \frac{125}{40} \times 1.5586 = 4.871 \end{aligned}$$

$$F_{M+N-K-1}^*(0.05) = F_5^*(0.05) = 5.19$$

したがって、両薬剤間で時間経過による型の違いはみられない。



三元配置法: W(週)差のみ有意
 多変量解析: 5%危険率で両薬剤間の差は有意でない。

[例題2]

	P_1			P_2			
	W_0	W_1	W_2	W_0	W_1	W_2	
B_1	37	33	36	B_{11}	35	37	40
B_2	42	39	43	B_{12}	41	42	38
B_3	36	37	38	B_{13}	39	41	40
B_4	43	41	38	B_{14}	35	37	40
B_5	39	40	37	B_{15}	43	45	43
B_6	35	30	32	B_{16}	38	40	41
B_7	41	40	38	B_{17}	35	36	40
B_8	38	36	40	B_{18}	37	40	38
B_9	44	41	39				
B_{10}	33	30	35				

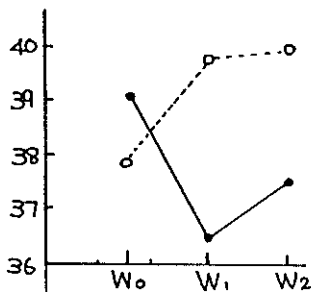
$\sum x_i$ 338 367 376 $\sum y_i$ 303 318 320

\bar{x}_i 33.8 36.7 37.6 \bar{y}_i 37.9 39.8 40.0

要因	H_0	F_S	F_0
P(薬剤間)	$\sigma^2_P = 0$	$V_P / V_{B(P)} = 1.20$	$F_{16}^1(0.05) = 4.49$
B(P)(個体)	$\sigma^2_{B(P)} = 0$	$V_{B(P)} / V_E = 7.67^*$	$F_{32}^6(0.05) = 1.97$
W(週)	$\sigma^2_W = 0$	$V_W / V_E = 0.51$	$F_{32}^2(0.05) = 3.30$
$P \times W$	$\sigma^2_{P \times W} = 0$	$V_{P \times W} / V_E = 6.13^*$	$F_{32}^2(0.05) = 3.30$

多変量解析: $F_S = 10.08^*$, $F_0 = F_{14}^3(0.01) = 5.56$

[例題2]



三元配置法: 個体差 B(P)
 交互作用 $P \times W$ 有意
 多変量解析: 5% 危険率で薬剤
 間の差は有意である。

[例題3]

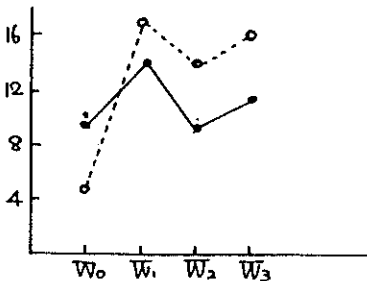
	P_1				P_2				
	W_0	W_1	W_2	W_3	W_0	W_1	W_2	W_3	
B_1	0	-2	2	4	B_{18}	10	30	28	30
B_2	16	26	10	10	B_{19}	12	28	16	8
B_3	8	32	8	22	B_{20}	-6	20	2	2
B_4	28	24	12	6	B_{21}	-2	26	26	2
B_5	12	22	6	8	B_{22}	4	0	2	14
B_6	0	10	16	22	B_{23}	8	16	6	24
B_7	-8	10	-2	-2	B_{24}	-2	2	16	10
B_8	2	-6	12	6	B_{25}	10	28	26	30
B_9	4	0	4	14	B_{26}	10	4	14	24
B_{10}	6	4	6	8					
B_{11}	6	8	12	6					
B_{12}	18	22	14	16					
B_{13}	12	20	10	18					
B_{14}	8	14	4	6					
B_{15}	16	20	12	10					
B_{16}	8	26	26	22					
B_{17}	20	18	14	22					

$\sum x_i$	156	248	166	198	$\sum y_i$	44	154	136	144
\bar{x}_i	9.2	14.6	9.8	11.6	\bar{y}_i	4.9	17.1	15.1	16.0

要因	H_0	F_S	F_0
P	$\sigma_P^2 = 0$	$V_P / V_{B(P)} = < 1$	
$B(P)$	$\sigma_{B(P)}^2 = 0$	$V_{B(P)} / V_E = 352^*$	$F_{22}^{24}(0.01) < 2.07$
W	$\sigma_W^2 = 0$	$V_W / V_E = 534^*$	$F_{22}^3(0.01) < 4.08$
$P \times W$	$\sigma_{P \times W}^2 = 0$	$V_{P \times W} / V_E = 2.15$	$F_{22}^3(0.05) > 2.72$

多変量解析 = $F_S = 7.03^*$, $F_0 = F_{22}^3 = 4.32$ 3.05

[例題3]



三元配置法: W (組)および $B(P)$ 個体差が有意
 多変量解析: 5%危険率で両薬剤間の差は有意である。

参考図書: 医学と生物学のための推計学: 鳥居, 高橋, 土肥; 東大出版会

1) 三元配置では誤差が独立であると考え、自由度は例題1の場合は $\phi=24$ になるが、多変量解析では自由度は独立でないとするため、 $n_1=k=4$, $n_2=M+N-k-1=5+5-4-1=5$, と三元配置にくらべ、小さくなる。誤差が小さいというのは検出力が悪くなることであり、したがって三元配置の方が有意に出やすく、多変量解析では、一般に有意と出にくい。

2) この多変量解析による検定法では $W_0 \rightarrow W_3$ までの順序はほとんど影響をもっていない。ただ単に4次元であるというだけである。三元配置法においても、時間的差は無視されており、いずれも、時系列的解析法とはいえない。

3) 時間的経過を重視するのであれば、多元配置の中に回帰式を挿入することが必要である。

$$X_{ijk} = \mu + d_{io} + d_{ik} + \beta_j(t) + \epsilon_{ijk}$$

4) 時間的経過のモデルを想定し、そのモデルからのずれについて、検討する。

[結論]

- 1) 本報告の多変量解析法は、正しい時系列的変化の解析法とはいえない。さらに、回帰式を入れた方法を検討すべきである。
- 2) 三元配置法で薬剤間の差はみられなくても、多変量解析法では、有意差がみられることがある。

ダンネットの多重比較検定法について

(Dunnett's multiple comparison test)

財団法人 食品製薬品安全性評価センター 小林 克己*

最近米国EPAおよび外国メーカーでは従来用いられてきたt-検定の代わりにダンネットの多重比較検定法(以下ダンネットの検定)が使用されつつあります。これらの企業を含め国内メーカーからもダンネットの検定を用いる要望があります。

本法は分散分析を実施後有意差を認めた場合に群間を検定する多重範囲検定法(Duncan and Turkeyの multiple range test)とほぼ同様の考え方は同様の計算手順を取っております。これら多重範囲検定法¹⁾²⁾は各群の標本数(N)が不足の場合および各群間の分散が著しく変化している場合でも、一般的に計算を実施しております。一方ダンネットの検定は各群間の(N)が一定の場合および各群間の分散が一定の範囲内のみを実施³⁾⁴⁾⁵⁾し、これらに反する場合はダンネットの検定の他の計算式で行う様に記載されていますが、この場合の計算方法と又これらの条件を考えずに多重範囲検定法と同様に実施しても良いのか、併せてダンネットの検定の有用性等について御教授下さい。

1. 例題 (ラット, 赤血球数, N=10/群, 群=4)

本法の特徴の一端を把握する為、t-検定と併せて標本数が一定の場合のダンネットの検定法について述べる。

右記試験結果を一元配置の分散分析を実施し、表-1に示した。

Example data

Erythrocyte number of rats fed the diet containing chemical compound for 13 weeks

ppm in diet	0	1000	10000	100000
8.06	8.06	7.97	7.66	8.00
8.27	8.27	7.65	7.71	7.89
7.45	7.45	7.59	7.88	7.79
8.05	8.05	8.44	8.04	8.10
8.51	8.51	8.05	8.30	7.91
8.14	8.14	8.08	7.71	6.40
8.09	8.09	8.35	7.91	7.79
8.15	8.15	7.77	8.00	7.84
8.16	8.16	7.98	7.75	8.11
8.42	8.42	8.15	8.15	7.92

Ex	82.30	80.04	79.11	77.75
Ex ²	677.59	641.32	626.24	606.72
Ex ² /N	67.75	64.13	62.62	60.67
CV(%)	2.08	3.44	2.67	6.38
N	10.00	10.00	10.00	10.00
Mean	8.23	8.00	7.91	7.77
Std. dev.	0.17	0.28	0.21	0.50
Sum of sq.	0.26	0.68	0.40	2.21
Variance	0.03	0.08	0.04	0.25
F value(9/9)from table		3.23	3.23	3.23
F value from 2 group		2.59	1.52	8.37
t value		2.20*	3.70**	2.74*
DF		18	18	11.12

* (財)食品製薬品安全性評価センター 資料作成室: 437-12 静岡県磐田郡福田町 塩新田字荒浜 582-2 TEL 05385 (8) 1266

Table-1. Analysis of variance

Item	Sum of square	DF	Variance	F value	P
Total	4.6686	39			
Drug	1.0981	3	0.366	3.697	< 0.05
Error	3.5701	36	0.099		

2. ダンネットの検定の計算例

① Steel & Torrie 1960

$$\text{式} = t \text{ (Dunnett)} S \bar{d} \quad p = 5, \quad df = 36$$

・ダンネット (5%水準) の表から 3 と 36 を用いて 2.47 を読みとる。

$$\therefore 2.47 \sqrt{2(0.099)/10} = 0.35$$

$\begin{matrix} \uparrow & \uparrow & \leftarrow \\ \text{定数} & \text{誤差項の分散} & N/\text{群} \end{matrix}$

従って群間の平均値の差が 0.35 以上あれば 5%水準で有意差を示す。

・ダンネット (1%水準) の表から 3 と 36 を用いて 3.10 を読みとる。

$$\therefore 3.10 \sqrt{2(0.099)/10} = 0.44$$

従って群間の平均値の差が 0.44 以上あれば 1%水準で有意差を示す。

結果

対照群に対してのみを検定し下記に示す。

$$0 \text{ 群対 } 1,000 \text{ 群} = 8.23 - 8.00 = 0.23 \quad p > 0.05$$

$$0 \text{ 群対 } 10,000 \text{ 群} = 8.23 - 7.91 = 0.32 \quad p > 0.05$$

$$0 \text{ 群対 } 100,000 \text{ 群} = 8.23 - 7.77 = 0.46 \quad p < 0.01$$

② 米国某メーカーのプログラム

X_1 = Mean of group I

S_1 = Variance of group I

N_1 = Number of observations of group I

SP = Pooled standard deviation

TI = Calculated T comparing group I to group 0

K = Number of group not counting control

$$SP = \sqrt{\frac{(N_0 - 1)S_0 + (N_1 - 1)S_1 + (N_2 - 1)S_2 + \dots + (N_k - 1)S_k}{(N_0 + N_1 + N_2 + \dots + N_k) - k}}$$

$$NN = \sqrt{1/N_1 + 1/N_0}$$

$$T_i = \frac{N_1 - x_0}{(SP)(NN)}$$

$$SP = 0.3106, \quad NN = 0.4472$$

$$(SP) \times (NN) = 0.1389$$

$$p = 3, \quad df = 36$$

$$p = 0.05 = 2.47$$

$$p = 0.01 = 3.10$$

結果

$$0 \text{ 群} \quad 1,000 \text{ 群} = 8.23 - 8.00 / 0.1389 = 1.65 \quad p > 0.05$$

$$0 \text{ 群} \quad 10,000 \text{ 群} = 8.23 - 7.91 / 0.1389 = 2.30 \quad p > 0.05$$

$$0 \text{ 群} \quad 100,000 \text{ 群} = 8.23 - 7.77 / 0.1389 = 3.21 \quad p < 0.01$$

本法はコンテラータで用いられている。

③ C. W. Dunnett

$$t = \frac{|\bar{X}_x - \bar{X}_c|}{S \sqrt{(1/md) + (1/mc)}}$$

$$S = 0.099, \quad p = 3, \quad df = 36$$

$$p = 0.05 = 2.47$$

$$p = 0.01 = 3.10$$

0 群対 1,000 群

$$t = \frac{8.23 - 8.00}{\sqrt{0.099} \times \sqrt{2/10}} = 1.63 \quad p > 0.05$$

0 群対 10,000 群

$$t = \frac{0.32}{0.141} = 2.26 \quad p > 0.05$$

0 群対 100,000 群

$$t = \frac{0.46}{0.141} = 3.26 \quad p < 0.01$$

④ 本文南式下式の解析法が不明なので御教授下さい。群間のバラツキが大きい場合に用いる様です。

$$t = \frac{\bar{X}_x - \bar{X}_c}{\sqrt{S^2_x / mt + S^2_c / m}}$$

3. Student の t と Dunnett の検定等の比較結果

検定結果は表-2に示した。 t -検定は周知の通り二群間の検定の為、相方の分散値に大きく左右されることから、この様に平均値と有意水準値に相関性が見られない。一方多重比較(範囲)検定法は全群の誤差項分散を用いる為、一見し葉量相関性が示される。

Table-2 Comparison of t-test and multiple test
表-2 t -検定と種々マルチプル検定の比較

Sex	Dose level ppm	Erythorocyte no., $\times 10^6 / \text{mm}^3$				
		Student t	Dunnett t	Dunnett t	Duncan	Turkey
Male	0	8.23 \pm 0.17	8.23 \pm 0.17	8.23 ^a	8.23 ^a	8.23 ^a
	1,000	8.00 \pm 0.28*	8.00 \pm 0.28	8.00 ^{ab}	8.00 ^{ab}	8.00 ^{ab}
	10,000	7.91 \pm 0.21**	7.91 \pm 0.21	7.91 ^{ab}	7.91 ^b	7.91 ^{ab}
	100,000	7.77 \pm 0.50*	7.77 \pm 0.50**	7.77 ^b	7.77 ^b	7.77 ^b

* $P < 0.05$
** $P < 0.01$

Means with different superscript letters differ significantly ($P < 0.05$)
異付号間は 5% 水準で有意差を示す。

4. 考察

近年、各試験場は精度・再現性高い微量分析機器の導入、採血技術の向上、飼育環境の向上*および重量測定時間の短縮化**によって得られたデータは、10数年前と比べてバラツキの少ない傾向にあると思われる。従ってこれらの条件下では t -検定法が最良と考える。しかし、初題の場合を含め長期試験(78~104週)で得られる各パラメータの内、特に血液、血清(数)および臓器重量等は複雑である。 t -検定は動物数、分散(各種近似法を用いた場合)に無関係に実施できる利点を持っている。又得られた確率は周囲の状況や背景データを含めて考察すれば何ら問題がないと思う。

t -検定に対してダンネットの検定は有意差が出にくい傾向(5%水準で有意差を示したデータをダンネットの検定で実施した場合約60%が有意差を示さず、逆に40%が新たに5%水準で有意差を示す傾向にある)にあるが、これは分散が著しく大きい群が一群以上ある場合に起こりやすい事から、各群とも分散値が一樣の場合には両検定法から算出される有意水準値に大き

な変化が無いと思われる。逆に分散の著しく大きい群を含めてこれらマルチプル検定を実施する事は有意水準が出にくい為、殊、た考察を得る可能性があると思う。

* 当センターでは薬物のクロスコンタミを防ぐ為、空気は水平流式を採用し、換気回数 ≥ 20 回/時でオールフレッシュを用いています。

** 体重および飼料重量の測定時間は各々640検体を1時間30分で実施しています。

5. 解説および会員の意見

① 吉村功先生(名大)の御意見

1) 群間の個体数が異なるとした場合、

極端にちがわなければ確率に変化はない。従って群間の個体数が異なっても記載された方法でよい。

2) 群間の分散が著しく異なるとした場合

変法を用いず、始めにバートレット又は F 検定によって群間の均一性を確かめた後 Dunnett の検定で実施する。

3) 例題に対する注意事項

この例の様に高葉量に従って値が小さい場合、且つ高葉量の分散が他群に比べて大きい場合は有意差が出にくいのが当然で、むしろ順位付けを持った統計手法が望ましい。

② 会員の意見

1) 本法は有意差が出にくく、程度印で葉量相関が一見して理解できる為、本法を使用した報告の登録審査は有利であるとの声もあつた。

文献

- 1) 吉田 実, 畜産を中心とする実験計画法, 84~85頁, 養賢堂・東京, 1980.
- 2) 柴田寛三, 生物統計学講義, 66~67頁, 東京農業大学家畜育種学研究室・東京, 1970.
- 3) steel and Torrie, principles and procedures of statistics. chapter 7. Analysis of variance I: The one-way classification
- 4) Dunnett, C.W., New table for multiple comparisons with a control. Biometrics, September 482-491. 1964.
- 5) Dunnett, C.W., A multiple comparison procedure for comparing several Treatment with control J. Am. Stat. Assoc., 50: 1096~1121. 1955

医薬安全性研究会 第15回定例会 出席者名簿

時：1983年7月23日(土)
 11:00~13:50 基礎講座(途中昼食)
 14:00~17:00 定例会
 場所：御茶ノ水 鴻池ビル9F会議室

御出席頂いた先生方

- ・ 増山元三郎 (東京理科大学 応用数学科)
- ・ 柳本武美 (統計数理研究所)
- ・ 吉村 功 (名古屋大学 工学部)

- | | | |
|--------------------|-----------------------|------------------|
| 1 中島康彦 (キッコーマン) | 22 石田 (") | 39 高橋行雄 (日本ロシユ) |
| 2 戸塚和男 (東菱薬品) | 23 尾上正治 (マクリト) | 40 滝沢 毅 (") |
| 3 大窪 (") | 24 森口 (富士化学工業) | 41 滝沢 (専売公社) |
| 4 水橋福太郎 (クミア化学) | 25 高木 悟 (アキザシモン) | 42 河上 (実中研) |
| 5 半田 淳 (日本化薬) | 26 田中 健 (日科技研) | 43 鈴木 (帝国機器) |
| 6 岸 (") | 27 香田 (日本Vitec) | 44 小川 實裕 (干寿製薬) |
| 7 飯田博司 (ペリンガ・システム) | 28 北島 (") | 45 池田茂美子 (研留製薬研) |
| 8 長田明彦 (住友化学工業) | 29 大林 (クレラン) | 46 小坂 忠司 (") |
| 9 田中光男 (田辺製薬) | 30 長谷 (") | 47 下井信夫 (電評センター) |
| 10 三内 子 (日本生物科学研) | 31 横田ニミ夫 (日本生物化学センター) | 48 芳尾 荘吉 |
| 11 塚田 (アキザシモン) | 32 芦沢 (日本Vitec) | 49 安田 (サト-製薬) |
| 12 平川公夫 (生物科学技術研) | 33 松本一彦 (東洋醸造) | 50 成田 (日生研) |
| 13 山下哲司 (ロート製薬) | 34 長谷川良夫 (日本ケミカ) | 51 山下和男 (三共) |
| 14 小林克己 (電評センター) | 35 梶山静優 (エスエス製薬) | 52 山口和子 (実中研) |
| 15 佐藤 義5名 (サシ薬品) | 36 大内幹夫 (サントリー) | 53 佐藤七平 (日本実験学) |
| 20 中村 昭 (東京田辺製薬) | 37 近藤専治 (イーザイ) | 55 岡 基 (家畜衛生) |
| 21 高島宏昌 (") | 38 池田陽一 (ミドリ十字) | 56 栗山敏治 (東洋醸造) |

※電話受付のため姓のみの方、当日直接出席さい、御氏名の確認のできなから、ご方か教名いらしることをお断り申し上げます。(合計で約65名出席されました)

- 定例会参加費として、現在、会員1000円、非会員3000円にて、資料代、郵送費、会場経費、講師交通費などに充てさせておりましたが、本席者の増加に伴い資料代、郵送費が膨れ上がっている点々、講師謝礼など、より充実した例会と致したく、とり返すには参加費を会員2000円、非会員4000円とさせて頂きたい、お願い申し上げます。なお、この件および諸々の運営方法については改めて議論して、方向付けをなしたと考えております。

【前号の訂正】

会報No.9の「Fisherの直接確率と2×2分割表をめぐって」のp.3「3. Cox & Hinkleyの反論」中に、文章のものがありませんでしたので、お詫びして訂正致します。

(誤) [p.3-1行~2行目] Cox & Hinkley⁹⁾はその理論統計学の教科書の中で上記の議論を、引用展開し、Armsenに反論している。

—————→

(正) Cox & Hinkley⁹⁾はその理論統計学の教科書の中で上記の議論を展開している。橋¹⁰⁾はCox & Hinkleyの教科書の議論を引用展開し、Armsenに反論している。

【資料紹介】

- A.R. Jonckheere: A distribution-free k-Sample Test against Ordered Alternatives

医薬安全性研究会 会報 No.10

昭和58年8月30日 発行

編集・発行: 医薬安全性研究会

事務局: (株)サイエンティスト社

〒101 千代田区神田駿河台3-2

山崎ビル TEL 03(253)8992

振替 東京 8-7/335

印刷・製本 芙蓉印刷

©1983

〔事務局 ちより〕

●会報No.10をお届けします。本会も会員数が100名を越える組織となり、回を追うごとに活発になり、いく定例会や会報の業務に追われながら、最近では満足感よりも、恐ろしい観念を覚えてしまいます。一度ふくらみ始めた会は、いつも新鮮な問題意識を求めていかねばなりません。事務局としても、会員各位からどんなことが問題か、テーマを集め、魅力ある研究会作りに走り廻っている次第です。

実際、「魅力」を作り出すというのは、美や芸術の専売ではなく、このような会にとっても重要なことだと思います。そして、その実現のためには相当の「実力」がないとしんどいことだと、自らを痛めて痛感しています。

●定例会での議論や、会員各位のお話を聞いていると、本会のテーマとして、統計的手法だけではなく、それ以前に安全性試験そのものの方法や、データの生物学的意義などのテーマが浮かび上がっているように感じられます。そこで新たに分科会を設定して、よりしぼったテーマを討議する場も必要ではないかと思ひます。また、数学の理論的な解説なども、分科会形式でできないだろうか、とも考えております。定例会などで話し合っ頂いて、進めていきたいと思ひます。

●次号に、会員名簿を掲載する予定です。

☆ 第16回 定例会 のお知らせ

時：1983年10月22日(土) A.M.11:00～P.M.5:00

場所：鴻池ビル 9F会議室(お茶/水)

基礎講座：「Statistics for Toxicologists」翻訳と解説(1-2) (2)

Duncan's Multiple Range 下井信夫(安評センター)

Scheffé's Multiple Comparison Test 長谷文雄(グリーン製薬)

F Test & Student's t-Test 河上喜之(実中研)

Cochran t-Test 戸塚和男(東菱薬品)

Kruskal-Wallis Nonparametric ANOVA 松本一孝(東洋醸造)

定例会：

毒理学のための薬物速度論入門 山岡 清(京都大学・薬)

Probit法とLitchfield-Wilcoxon法の比較(続) 滝沢 毅(日本ロシュ)

その他

〔お願い〕

○申込みはお早目をお願い申し上げます。前回の出席者数約65名で、ほぼ満席となり、入りきれない恐れがでて参りました。また、資料配布で、当日御出になられた方に行き届かないで、御迷惑をかける恐れもありますので。