

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.12

1984年3月

目 次

病理組織学所見の統計処理について —特に Peto の検定法—	安評センター 小林克己 井上博之 榎本 真/カリ・デュファー 北川裕行 1
飛び離れた変量の取扱法	安評センター 小林克己 15
毒性学者のための統計学〈連載第2回〉	シャニー・C・ガッド カロール・S・ウエイル 19
〔質問〕 χ^2 検定においても多重比較の考え方があるのでしょうか	グレラン製薬㈱ 長谷文雄 35
第17回定例会出席者名簿	37 / 事務局だより 38

病理組織学所見の統計処理について

— 特に Peto の検定法 —

小林克己* 井上博之*
榎本 真* 北川裕行**

序

毒性試験における病理組織学所見データ、いわゆるノンパラメトリック値の検定は、従来、 χ^2 -検定¹⁾や順位和検定(U-検定²⁾等によって実施されている場合が散見されるが、多くの場合、これらの値の取り扱いは生物統計法がなされず背景データと比較し考察がなされている。これら統計処理の応用が少ない理由は、病理所見の変量は非連続型で、変量の幅も限られ、定性的である。これらの要因に薬量の要素が加わると統計処理が一層困難となる。

最近これら病理所見の持つ問題解決の一例としてWHOからLONG-TERM AND SHORT-TERM SCREENING ASSAY FOR CARCINOGENS: A critical appraisal, 1980. が示唆されているので、その概要を述べる。

1. 特徴

本検定は腫瘍発生率の取り扱いを中心に述べられており、標本の抽出は試験経過に従い、三つの群に分けられる。一群は切迫屠殺および死亡動物で、その原因が腫瘍である場合。二群は切迫屠殺および死亡動物で腫瘍があるが死因が腫瘍でない場合。三群は計画屠殺動物で腫瘍の発生を認めた場合。

これら一～三群を取り入れる事によって、試験期間を通して均一に腫瘍発生を把握でき、併せて薬量の要因も加わることから、このpetoの検定法は他の検定法に比べて説得力が高いと考えられる。本検定法はすでにOECD圏で使用されている。

発生率の有意差判定法はZ値が正の場合(対照群に対して投薬群の発生が大きい場合、逆の場合はZが負となり検定から除外される)のみに実施される期待

* (財) 食品農薬薬品安全性評価センター

〒437-12 静岡県磐田郡福田町塩新田字荒浜582-2

** カリ・デュジャー株式会社

〒103 東京都中央区日本橋1-1-7 OP日本橋ビル6階

値 (Expected value) に対して大きい群のみ有意と判定されるのも本検定法の特徴である。

2. データの整理

表-1 に示すごとく、臓器および腫瘍別に分類コードを作成。次いで腫瘍ごとに表-2 に示すごとく、切迫屠殺および死亡動物用コード分類表に従い、腫瘍とその因果関係を分類する。この分類で重要なことは Context Code 1 および 2 (腫瘍が原因でない) と 3 および 4 (腫瘍が原因) の分類に注意を払うこと。

3. 例題および計算手順

1) 試験概要

試験期間：110週

試験群：対照群、50ppm、400ppm および 3,200ppm の4群 (60頭/群)

計画屠殺：試験開始後52週および78週で各群約10頭、110週で残りの40頭

2) 調査項目

雌の肝の adenoma と hepatocellular adenoma

(Tumour code 4+5, 表-1 参照)

3) 計算手順

表-3 に従って記入する。すなわち、Tumour Code 4+5 は52週の計画屠殺を含め77週までその発生が全く認められず、78週の計画屠殺で始めて、3,200ppm 群で発生を認めた。その後110週の計画屠殺時までの間100週で1例、103週で2例、いずれも3,200ppm 群に認められた。しかし、100週の Context code は(4)、すなわち腫瘍が原因である。一方、103週の Context code は(1)、すなわち本例の死因または切迫屠殺の理由は腫瘍ではないと認められた。110週の計画屠殺時は400ppm 群で2例、3,200ppm 群で4例腫瘍が発生した。このように Context code の分類に留意する。

次に表-3 中の N (標本数) 値について説明する。計画屠殺時は群中の解剖動物数を記入する。100週で発生した腫瘍 (Context code 3 と 4) はその週の生存動物数を記入する。次いで103週で発生した腫瘍 (Context code 1 と 2) は各群とも100週から109週の間は全 Tumour (Tumour code 1~5) の発生を認めた動物数を個体表から抽出する。このように100週と103週における N 数の違いは表-2 の Context code による。

これから切迫屠殺および死亡動物の原因が腫瘍によって誘因されたか否によって大きく結果に変化を与える。

次いで表-3を表-4に集計する。この表に記載のZ値は後で述べる最終の判定基準を示す。次いで表-4から表-5(100週)、表-6(103~110週)、表-7(78週)および表-8(110週)へ各々移し記入された計算式によって、各々のO、VおよびT値を算出する。全て算出したら表-9へ集計する。この場合の計算は上記(表-5~8)の単純総和で示される。Expected(E)値およびV値は4つ(100、103~110、78および110週)の単純総和で示す。

次いで最終Z値を算出する。本例の場合は4.17である。この値を表-10の確率表からZ値4.17に対応する1P(有意水準)を求める。この場合4.17に対応する1P値は < 0.00005 となり、一般的には $P < 0.001$ と現し、有意差ありと判定する。

4. 考察

表-9に示すごとく、この場合 Observed(O)と Expected(E)を比べて Observed(O)値が大きい群が0.1%水準で対照群との間に有意差を示すことが判断できる。

従って本例の場合、肝の adenoma + hepatocellular carcinoma の発生は対照群と3.200ppm群との間のみ0.1%水準で有意差を示したことになる。

Table- 1. Tumour classification code number

Organ	Tumour	Code
Thymus Spleen Marrow Lymph node Small intestine	lymphoma	1
Kidney	adenocarcinoma	2
Adrenal gland	pheochromocytoma	3
Liver	adenoma	4
Liver	hepatocellular carcinoma	5
Thyroid	c-cell adenoma	6
Thyroid	adenoma	7
Skin	malignant fibrous histiocyoma	8
Skin Mammary Uterus Spleen Vagina Small intestine	sarcomas	9
Code not used		10
Code not used		11
Uterus	fibromixoma	12
Mammary	fibroadenoma	13
Pituitary	adenoma	14
Pituitary	adenocarcinoma	15
Blood	leukemia	16
Stomach	papilloma	17
Testis	interstitial cell tumour	18
Epididymis	mesothelioma	19
Skin	fibroma	20
Skin	keratocanthoma	21
Various	leiomyoma	22
Skin	basal cell carcinoma	23
Mammary	adenocarcinoma	24
Pancreas	islet cell carcinoma	25

Table- 2. Definition of Peto context codes used

Context code	Definition used
0	- scheduled kill : tumour <u>absent or present</u>
1	- unscheduled death or kill : tumour <u>not</u> causative factor
2	- unscheduled death or kill : tumour <u>probably not</u> causative factor
3	- unscheduled death or kill : tumour <u>probably</u> causative factor
4	- unscheduled death or kill : tumour <u>causative</u> factor
5	- <u>clinically observed</u> superficial tumour(animal alive)
6	- unscheduled death or kill : tumor <u>absent</u>
7	- not used
8	- not used
9	- animal <u>not examined</u> in histopathology

Table- 3. Raw data to Peto analysis

Sex:Female

Tumour code:4+5(adenoma + hepatocellular carcinoma/liver)

Item	Period ppm: (week)	0		50		400		3,200	
		N	O	N	O	N	O	N	O
50									
51									
52									
53									
54									
55									
56									
57									
58									
59									
60									
61									
62									
63									
64									
65									
66									
67									
68									
69									
70									
71									
72									
73									
74									
75									
76									
77									
78		10	0	9	0	10	0	10	1(0)
79									
80									
81									
82									
83									
84									
85									
86									
87									
88									
89									
90									
91									
92									
93									
94									
95									
96									
97									
98									
99									
100		38	0	45	0	40	0	42	1(4)
101									
102									
103		4	0	7	0	4	0	9	2(1)
104									
105									
106									
107									
108									
109									
110		33	0	37	0	34	2(0)	28	4(0)

():Peto contex code N=標本数, O=発生数

Table- 5. Peto analysis/week

The following tumours were examined using Peto analysis:

Sex:Female Week: 100 Tumour code:4+5

Concentration of test drug in diet,ppm(D)	0	50	400	3,200	
No. of finding	0	0	0	1	
Observed (O)	38	45	40	42	
Expected (E)	0.230	0.272	0.242	0.254	
(O) - (E)	-0.230	-0.272	-0.242	0.745	
A	0	-13.636	-96.969	2385.454	$\Sigma A = 2274.848$
B	0	13.636	96.969	814.545	$\Sigma B = 925.151$
C	0	681.818	38787.878	2606545.5	$\Sigma C = 2646015.151$

$A = D \times (O - E)$ $B = D \times E$ $C = D \times D \times E$

$Q = C_{sum} - (B_{sum} \times B_{sum} + E_{sum})$

$= 1790009.825$

=

$V = Q \times (N - E_{sum}) / (N - 1)$

$= 1790109.825$

=

$T = 0(O^* - E) + 50(O^* - E) + 400(O^* - E) + 3,200(O^* - E)$

$= 2274.848$

=

$Z = T + \sqrt{V}$

$= 1.700$

=

Remake: Σ =sum

*Observed

Table-6 . Peto analysis/week

The following tumours were examined using Peto analysis:

103-
Sex:Female Week: 110 Tumour code:4+5

Concentration of test drug in diet,ppm(D)	0	50	400	3,200	
No. of finding	0	0	0	2	
Observed (O)	4	7	4	9	
Expected (E)	0.333	0.583	0.333	0.750	
(O) - (E)	-0.333	-0.583	-0.333	1.250	
A	0	-29.166	-133.333	4000.000	$\Sigma A = 3837.500$
B	0	29.166	133.333	2400.000	$\Sigma B = 2562.499$
C	0	1458.333	53333.333	7680000.0	$\Sigma C = 734791.666$

$$A = D \times (O - E) \quad B = D \times E \quad C = D \times D \times E$$

$$Q = C_{sum} - (B_{sum} \times B_{sum} \div E_{sum})$$

$$= 451588.541$$

=

$$V = Q \times (N - E_{sum}) / (N - 1)$$

$$= 4258041.213$$

=

$$T = 0(O^* - E) + 50(O^* - E) + 400(O^* - E) + 3,200(O^* - E)$$

$$= 3837.5$$

=

$$Z = T \div \sqrt{V}$$

$$= 1.859$$

=

Remake: Σ =sum

*Observed

Table- 7. Peto analysis/week

The following tumours were examined using Peto analysis:

Sex:Female Week: 78 Tumour code:4+5

Concentration of test drug in diet,ppm(D)	0	50	400	3,200	
No. of finding	0	0	0	1	
Observed (O)	10	9	10	10	
Expected (E)	0.256	0.230	0.256	0.256	
(O) - (E)	-0.256	-0.230	-0.256	0.743	
A	0	-11.53846	-102.564	2379.487	$\Sigma A = 2265.384$
B	0	11.53846	102.564	820.512	$\Sigma B = 934.615$
C	0	576.923	41025.641	2625641.0	$\Sigma C = 2667243.539$

$$A = D \times (O - E) \quad B = D \times E \quad C = D \times D \times E$$

$$Q = C_{sum} - (B_{sum} \times B_{sum} + E_{sum})$$

$$= 1793737.672$$

=

$$V = Q \times (N - E_{sum}) / (N - 1)$$

$$= 1793737.672$$

=

$$T = 0(O^* - E) + 50(O^* - E) + 400(O^* - E) + 3,200(O^* - E)$$

$$= 2265.384$$

=

$$Z = T + \sqrt{V}$$

$$= 1.691$$

=

Remake: Σ =sum

*Observed

Table-8. Peto analysis/week

The following tumours were examined using Peto analysis:

Sex:Female Week: 110 Tumour code:4+5

Concentration of test drug in diet,ppm(D)	0	50	400	3,200	
No. of finding	0	0	2	4	
Observed (O)	33	37	34	28	
Expected (E)	1.500	1.681	1.545	1.272	
(O) - (E)	-1.500	-1.681	0.454	2.727	
A	0	-84.090	118.818	8727.272	$\Sigma A = 8825.000$
B	0	84.090	618.181	4072.727	$\Sigma B = 4774.999$
C	0	4204.545	247272.727	13032727	$\Sigma C = 13284204.55$

$A = D \times (O - E)$ $B = D \times E$ $C = D \times D \times E$

$Q = C_{sum} - (B_{sum} \times B_{sum} \div E_{sum})$

= 9484100.378

=

$V = Q \times (N - E_{sum}) / (N - 1)$

= 9122111.814

=

$T = 0(O^* - E) + 50(O^* - E) + 400(O^* - E) + 3,200(O^* - E)$

= 8825.00

=

$Z = T \div \sqrt{V}$

= 2.921

=

Remake: $\Sigma =$ sum

*Observed

Table-9. Peto analysis/final

Sex:Female Week:Total period Tumor code:4+5

Concentration of test drug in diet,ppm(D)	0	50	400	3,200	
No. of finding					
Observed (O)	0	0	2	8	
Expected (E)	2.319	2.766	2.376	2.532	
(O) - (E)					
A					ΣA=
B					ΣB=
C					ΣC=

A= Dx(O-E) B= Dx E C= Dx Dx E

Q= Csum-(Bsum x Bsum ÷ Esum)

=

=

V = Q x (N - Esum)/(N-1)

= 1790109+4258041+1793737+9122111

= 16963998

T = 0(O* - E) + 50(O* - E) + 400(O* - E) + 3,200(O* - E)

= 0(0-2.319)+50(0-2.766)+400(2-2.376)+3,200(8-2.532)

= 0+50(-2.766)+400(-0.376)+3,200(5.468)=17208.9

Z = T ÷ √V

= 17208.9 ÷ √16963998 = 4.178

=

P value is determined by One-tailed P-value from table-10.

Result: P < 0.00005

P < 0.001 in report

Remake: Σ=sum

*Observed

Table-10. The one-tailed probability, 1P, that a normally distributed random variable will by chance alone fall more than a certain number, Z, of standard deviations above its expectation

Z	1P	Z	1P	Z	1P
0.00	0.50	1.55	0.06	2.46	0.007
0.25	0.40	1.64	0.05	2.52	0.006
0.52	0.30	1.75	0.04	2.58	0.005
0.67	0.25	1.88	0.03	2.65	0.004
0.84	0.20	1.96	0.025	2.75	0.003
1.04	0.15	2.05	0.020	2.88	0.002
1.28	0.10	2.17	0.015	3.09	0.001
1.34	0.09	2.33	0.010	3.29	0.0005
1.41	0.08	2.37	0.009	3.66	0.0001
1.48	0.07	2.41	0.008	3.89	0.00005

- Notes: (i) When citing P-values from tests for positive trend, always make it very clear that they are one-tailed P-values for positive trend, as unless otherwise stated 'P-value' usually means the two-tailed P-value (which is double the one-tailed P-value).
- (ii) A negative value of Z that is not an arithmetical error indicates that the higher-dosed groups contained fewer tumour-bearing animals than expected: there is an approximately even chance of this happening in tests with noncarcinogens.

文献

- 1) 竹内雅也ら Cholestyramive のラットにおける発癌性試験
The Journal of Toxicological Sciences vol 8, 71-86, 1983.
- 2) Wilcoxon F. et al. Some Rapid Approximate Statistical Procedures
1965. Translation distributed by LEDERLE (Japan), LTD. Tokyo, Japan

飛び離れた変量の取扱法

小林克己
(財)食品農薬品質安全性研究所

一般毒性試験において、特に2年間に渡る慢性毒性試験を実施した場合、いわゆる異常値〔飛び離れた変量 (Outlier) と呼んだ方が正確と思う〕と呼ばれる値が散見される。これらの値の取り扱いについては、いくつかの方法があるがその応用になると迷う点が多々ある。

そこで今回、これらの飛び離れた変量を分類し、特に問題があると思われる老齢期 (78週以降) の臓器重量について若干の知見を加えてみた。

1. 飛び離れた変量の分類

一般的には第1表に示すような変量の幅が示される。対照群 (試験中の無処理無投薬群または背景データを示す) の値に対して差の大きい値の項目順は臓器重量 (腫瘍等の発生しやすい臓器)、血液検査値そして一般臨床値である。

第1表 一般毒性試験における飛び離れた変量の分類

		対照群に対する増減	棄却検定の使用
調 査 項 目	一般臨床	体 量 -40 ~ +10 %	
		飼料摂取量 -90 ~ +30 %	
血液 検査	血球恒数	-50 ~ +300 %	×
	血清生化学*	-90 ~ +500 %	
臓器 重量	肝・心・脾・他	-50 ~ +200 %	
	卵巣・脾	+10 ~ + > 1,000倍	○

*ヒルビンおよび酵素類は 100 倍以上を示す場合がある。

一般臨床値の内、体重は増加してもせいぜい10%以内、約40%減少すればもはや切迫屠殺または死亡動物となる。一方、飼料摂取量は増加30%以内、減少90%以内を示し、これらの棄却は血液検査値を含め不用と考へる。まして、78週齢以降臓器重量を含めこれらの値は若齢時に比べて変動が大きく、統計処理を必要とすることが無意味と考へる。だが、登録データとしては何らかの方

去で処理を行う必要がある。

特に今回提起したいのは98週以降の臓器中、特に腫瘍発生が起こりやすく、またその重量が正常に対して極めて大きい卵巣および脾臓等である。従って登録データにおいてこれら腫瘍を持った臓器の取り扱いほ明らかに棄却検定の対象になろう。だがどの方法で、またどの程度の目安（危険率および棄却しようとする個体値）によって実施するか否かの判断は好みの問題となろう。

2. 棄却検定の応用 (例題)

第2表はマウス投薬群・104週時の卵巣重量である。

第2表 マウス(B6C3F1)投薬群の104週時の卵巣(左右)重量

Ovaries weight (mg)								
60	7	8	6	10	11	10	78	4
8	4	7	5	6	6	5	3	20
11	10	6	9	343*	5	5	6	8
6	5	7	6	6	4866*	8	6	7

* 印は棄却し平均±標準偏差は 11 ± 15 となる。

動物試験のための棄却検定法は一般的に下記の三法¹⁾が常用されている。

1) 増山の棄却限界法

$$\bar{x} \pm \left(Sx \sqrt{\frac{N+1}{N}} \cdot t(N-1)0.05 \right)$$

2) Thompsonの棄却検定法

$$t = \frac{\tau \sqrt{N-2}}{\sqrt{N-1-\tau^2}}$$

3) Smirnovの棄却検定法

Thompsonの棄却検定法の t -検定を行う前の段階で、式 $\delta/S_n = \tau$ より得られたこの τ の値と N 、Smirnovの表の数値とを比較して、棄却してよいか否かを判定する方法である。

さて、ここでどの棄却検定を用いるかである。

増山の棄却限界法を用いて検定した結果を第3表に示した。

第3表 増山の棄却限界による検定結果

棄却回数	5%危険率		20%危険率		50%危険率		90%危険率		
	棄却限界	棄却値	棄却限界	棄却値	棄却限界	棄却値	棄却限界	棄却値	
1	N=36 M=154.9 SD=809.6	-1519.5 ~1829.4	4866	-928.5 ~1238.4	4866	-403.2 ~713.1	4866	48.2 ~261.6	4866 343
2	N=35 M=20.3 SD=58.1	-99.9 ~140.6	343	-56.9 ~97.5	343	-19.7 ~60.4	78	12.7 ~28.0	全データ
3	N=34 M=10.9 SD=15.1	-20.5 ~42.4	78 60	-9.4 ~31.1	78 60	2.1 ~15.5	60 20		
4	N=32 M=7.2 SD=3.1	0.8 ~13.6	20	3.1 ~11.3	20	5.4 ~8.2	11.10 10.11 10		
5	N=31 M=6.8 SD=2.1	2.5 ~11.1	ナシ	4.0 ~9.6	11.10 10.10				

N : 標本数
M : 平均値
SD : 標準偏差

一般的に危険率の5%水準で1回検定した結果は棄却限界>1829.4mgで4866mgが除外される。次いで残った標本数35で2回目の検定結果は棄却限界>140.6mgで343mgが除外される。残った標本数34で3回目の検定結果は棄却限界>42.4mgで78と60mgが除外される。標本数32で4回目の検定結果は棄却限界0.8~13.6mgで20mgが除外される。このように何回棄却検定を実施して良いか根拠が不明となる。一方、5%危険率以外の20%、50%および90%水準で実施し棄却幅を大きくし1回で検定終了も考えられるが、一般的には5%水準で1回または1~3回、その外に20%水準で1回それぞれ棄却検定を行なうようである。

いずれにしても登録に必要な標本数(最低8/群)を満足しなくてはならない大前提がある以上、棄却検定を繰り返して標本数が著しく少数にならないように留意しなくてはならない。

Thompsonの棄却検定法は一つの値を棄却した場合仮説に合致する場合や、一つの値がどうも背景データと比較して著しい差があるように思われる場合等に使用する。

従って、第2表の例題のように明らかに飛び離れた変量を棄却する場合以外に標本数が少ない場合、群内分散が著しく他群と異り有意差検定に移れない場合等に有用な検定と思われる。

3.まとめ

原因を把握できない個体は原則として棄却しない。つまり病理組織検査成績の知見から明らかでない理由を認められた個体の変量は除外し、残った個体で有意差検定を実施する。

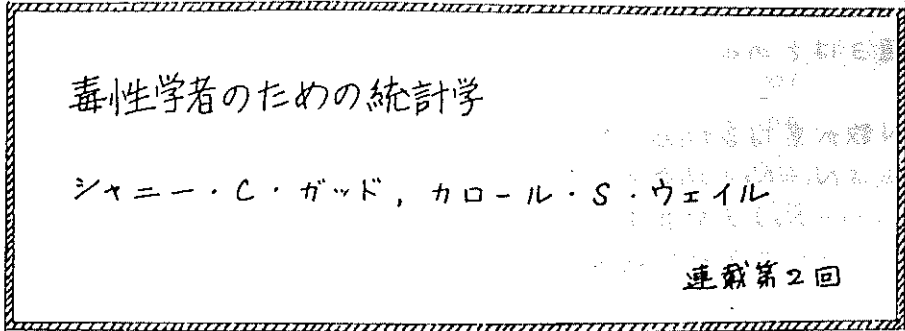
しかし、この除外された数値は報告書に残し、注釈を付ける。

- 1) 体重、飼料摂取量、飼料要求率および飲水量等は変動が少ないことから、一切棄却検定をしない。
- 2) 血液、血清パラメータは原因が明確かまたは極めて飛び離れた変量について任意に選んで Thompson の棄却検定法を使用する。
- 3) 年齢時(78週以降)の卵巣および脾臓等の臓器重量は通常の10~50倍以上のものについてのみ Thompson の棄却検定法を使用する。

従って、第2表に示した例題は Thompson の棄却検定法を2回以上実施し、4866 および 243mg を除外し、標本数34、平均値11、標準偏差15となる。報告書中ではこの除外された動物の値の肩口に*印を付し、除外されたことを記述している。

参考文献

- 1) 柴田寛三. 新・生物統計学序説、創文、1983、東京。



(訳) 下井 信夫
食品農医薬品安全性評価センター

ダンカン多重範囲検定法

ダンカン多重範囲検定法 (Ref 65, PP 274-275, Ref 19) は体重の臓器重量等、均一分布データもしくは連続量データの群比較に用いられる。実際の群比較は3群以上含む群から一度に1対の群の組み合わせを作り、それぞれの対について検定を行なう。この方法は一元配置分析法で有意なF値が見られた時にだけ使用する事が出来るが、群間のN数が等しい場合とそうでない場合に分けて計算を行う。

<群間のN数が等しい場合 ($N_1 = N_2$) >

まず初めに対となる群間の平均値の差を求める。次にそれぞれの平均値に対して、大きい順もしくは小さい順に順位をつける (例題3, 4参照)。もし2つの平均値が同じ場合は同順位を与える (例えば1, 2, 2, 4という具合に)。通常、対となる組み合わせは対照群と試験群となるが、試験群同士の組み合わせを行っても差し支えはない。

群間の平均値の差による相関順位を考えた場合、試験の平均順位が2で対照群のそれが1であった場合、この群間には "2 places" ある事になる。また、試験群の平均順位が3であった場合 "3 places" 対照群との間にある事になる。

例題3にある確率表を設定するためには平均標準誤差 (SEM) が計算されなければならぬ。

$$SEM = \sqrt{\frac{\text{error mean square}}{N}}$$

$$= \sqrt{\frac{\text{mean square with group}}{N}}$$

Nは動物数もしくは群数であり、MSwgは一元配置分析法 (例題2参照) で算出したものを使用する。
(mean square with group)

Harter (37), Beyer (6) PP 369 ~ 378 にある表を使い、自由度 No. of mean apart として確率値 0.05, 0.01 および 0.001 のそれぞれと SEM 値で積を行い修正確率表を作成する。使用する自由度で表値が得られない場合は補間法を使用

する。例題3はそのような場合である。

〈群間のN数が異なる場合 ($N_1 \neq N_2$)〉

この方法は $N_1 = N_2$ の場合と大体同じで、それぞれの平均値を順位付けし、平均値の差 ($\bar{X}_1 - \bar{X}_2$) を計算する。

次にN数が異なる条件を補正する係数 Q_{ij} を求める。

$$Q_{ij} = \sqrt{\frac{2N_i N_j}{(N_i + N_j)}} = \sqrt{\frac{2N_1 N_2}{(N_1 + N_2)}}$$

Q_{ij} 値はそれぞれの平均値の差と積を行い、 t 値を算出する。この t 値は下記の修正した確率表と比較する際に用いる。

$N_1 = N_2$ の場合、修正確率表は SEM を積して算出したが、 $N_1 \neq N_2$ では SEM を $\sqrt{MS_{wg}}$ として上側を除いたものを使用する。すなわち $(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)Q_{ij}$ を求め Harter, Beyer の表からそれぞれの確率値を Mean apart 数(自由度)に基づいて引用し、修正確率表を作り比較を行う。もし 0.05 確率修正値が出力値より大きい場合、この群間には統計学的有意性があるとは考えられない。またその反対であった場合には、さらに 0.01 または 0.001 確率での検定を行う。

0.01 確率で有意性がなく 0.05 確率で有意性があった場合、この有意性は $0.05 > P > 0.01$ で表示される。例題4にこの場合を表した。

例題3

例題2にある腎相対重量(4群, 1群それぞれ4頭)を使って下記の計算を行う。

順位	1	2	3	4
濃度	0 ppm	100 ppm	200 ppm	400 ppm
平均腎重量 (\bar{X})	0.345	0.390	0.428	0.483

群比較	$\bar{X}_1 - \bar{X}_2$	No. of means apart
2 vs 1 (100 vs 0 ppm)	0.045	2
3 vs 1 (200 vs 0 ppm)	0.083	3
4 vs 1 (400 vs 0 ppm)	0.138	4
4 vs 2 (400 vs 100 ppm)	0.093	3

例題2からこれらの群の平均平方は 0.00275 であることから SEM は $\sqrt{0.00275/4} = 0.02622$ である。

df (dfwg) は 12 で、これを下記の表に使う。

	確率値		
No. of mean apart	0.05	0.01	0.001
2	3.082	4.320	6.106
3	3.225	4.504	6.340
4	3.313	4.622	6.494

上の表値と SEM 値の積を取ると

	確率値		
No. of mean apart	0.05	0.01	0.001
2	0.0808	0.1133	0.1601
3	0.0846	0.1181	0.1662
4	0.0869	0.1212	0.1703

Mean apart 数により修正された確率表の値でそれぞれの平均値の差を比較すると、0ppm群と100ppm群および0ppm群と200ppm群には5%有意性はなし。0ppm群と400ppm群には $0.01 > P > 0.001$ の有意性があり、また、100ppm群と400ppm群には5%有意性が認められる。400ppm群と200ppm群および200ppm群と100ppm群には5%有意性は認められない。

例題4

例題3から400ppm群の頭数を3頭にし、平均値は変わらないものとする。また、すべての群の平均平方も変わらないものとして、下記の計算を行う。

$$\begin{array}{l}
 100\text{ppm vs } 0\text{ ppm} \\
 200\text{ppm vs } 0\text{ ppm} \\
 400\text{ppm vs } 0\text{ ppm} \\
 400\text{ppm vs } 100\text{ppm}
 \end{array}
 \left. \begin{array}{l} \\ \\ \\ \end{array} \right\} \begin{array}{l} N_1=4, N_2=4 \\ N_3=3, N_4=4 \end{array}
 \quad \begin{array}{l} a_{ij} = \sqrt{\frac{2(4)(4)}{4+4}} = 2.00 \\ a_{ij} = \sqrt{\frac{2(3)(4)}{3+4}} = 1.852 \end{array}$$

例題3と同様に $\bar{x}_1 - \bar{x}_2$ を使用して計算すると

濃度	No. of mean apart	$\bar{x}_1 - \bar{x}_2$	a_{ij}	$(\bar{x}_1 - \bar{x}_2) a_{ij}$
100 vs 0	2	0.045	2.000	0.090
200 vs 0	3	0.083	2.000	0.166
400 vs 0	4	0.138	1.852	0.256
400 vs 100	3	0.093	1.852	0.172

SEMに計算すべきMSwgは0.05244となり、dfwg=11を使って下記の表を作る。

No. of mean apart	確率値		
	0.05	0.01	0.001
2	0.1632	0.2303	0.3291
3	0.1707	0.2401	0.3417
4	0.1753	0.2463	0.3501

この表とt値を比較する事で下記の結果となる。

比較		確率
100ppm	VS 0ppm	$P > 0.05$
200ppm	VS 0ppm	$P > 0.05$
400ppm	VS 0ppm	$0.01 > P > 0.001$
400ppm	VS 100ppm	$0.05 > P > 0.01$

Scheffé's Multiple Comparison Test (シェッフエの多重比較検定)

(訳) 長谷文雄

ケレラン製薬(株)臨床部

シェッフエの方法は連続かつランダムに分布するデータ群の post hoc 比較法の一つである。3群以上が通例である [Scheffé (61); Harris (36)] Duncanの方法よりも以下の点により、強力な検定法と考えられている。

1. Schefféの方法は正規性および均質性について、さほどの厳密さを要求しない。
2. Duncanの方法のように同例数群の比較に基づく公式でなく、 N_1 と N_2 のときは個々の重み付け法と同じである。
3. 本法は、ある例数の平均値間のすべての線形比較を行う方法である (Bonferroniを除く、全ての二者択一法は、対様により比較するには方法自体に制限がある)。

個々の post hoc 比較は、ある有意水準の適当な危険率の F 値 (表の F 値は $K-1$ と $N-K$ の自由度の F 値に $K-1$ を乗じた) と、得られた計算値 (F_{contr}) と比較することによって検定を行う。

K : 群の数 N : 総データ数

F_{contr} は次のように計算する。

- (a) それぞれのサンプル (群) の平均値を計算する。
- (b) MS_{wg} は残差平均平方和を示す。
- (c) 検定統計量は次のように計算する。

$$F_{\text{contr}} = \frac{(C_1 \bar{X}_1 + C_2 \bar{X}_2 + \dots + C_k \bar{X}_k)^2}{(K-1) MS_{\text{wg}} (C_1^2/n_1 + \dots + C_k^2/n_k)}$$

ここで C_k は C_1, C_2, \dots, C_k までの合計が 0 となるような比較数である。
(例 5 を参照)

注) $\sum_{i=1}^k C_i = 0$ 日科技連の数値表 B (P34) に S の表あり。
 $S(K-1, \phi, 0.05) = \sqrt{(K-1) F_{N-K}^{K-1}(0.05)}$
 $K=2$ の時は $t(N-2, 0.05)$ と同じ。

短期飼育実験終了時において次のような体重変化を記録した。

	グループ1	グループ2	グループ3
	10.2	12.2	9.2
	8.2	10.6	10.5
	8.9	9.9	9.2
	8.0	13.0	8.7
	8.3	8.1	9.0
	8.0	10.8	
		11.5	
計	51.6	76.1	44.6
平均	8.60	10.87	9.32
$MS_{wg} = 1.395$			

対比較での理論上の矛盾をさけるために、最大のサンプル平均を持つ群（グループ2）と最小のサンプル平均を持つ群（グループ1）を比較し、その後2番目に小さいサンプル平均を持つ群と比較し、そして次々と、この過程で有意差のみらいなくなった時点（もしくは、より小さなサンプル平均を持つ群がなくなった時点）で最大のサンプル平均を持つ群と2番目に大きいサンプル平均を持つ群と置き換える、そして比較を続ける。

ゆえに、我々の最初の比較はグループ2とグループ1である。 $C_1 = -1, C_2 = 1, C_3 = 0$ と定め、統計量を計算する。

$$F_{\text{contr}} = \frac{(10.87 - 8.60)^2}{(3-1)1.395(1/6 + 1/7)} = 5.97$$

2と11の自由度における $P \leq 0.05$ のF分布有意限界値は3.98である。ゆえにこの2群は、この水準で有意に異なっているといえる。次にグループ2とグループ3を $C_1 = 0, C_2 = 1, C_3 = -1$ を用いて比較する。

$$F_{\text{contr}} = \frac{(10.87 - 9.32)^2}{(3-1)1.395(1/7 + 1/5)} = 2.51$$

これは、有意限界値よりも小さい。ゆえにこれらのグループは有意に異なっていないと言えない。

Scattergram (点状度数図)

この章を通じて2つの重要な点がある。

- 適切な統計手法の使用。
- 統計手法の選択における（毒性研究でしばしば遭遇するが）少数サンプルによる影響。

この2点が Scattergram とその使用についての項を設けた理由である。

Bartlett's Test は、グループの値が均質かどうかを決めるのに使えるかもしれないことをすでに示した。それならば、これは(連続分布からのデータについての知識により)パラメトリック法が適切であると信ずるに十分な理由となる。

しかし、もし(連続データ)群の値が Bartlett's を満足しないならば(例えば、一様でなく)、測定値が正規性を持ち分布しているという確信を得るまでは、パラメトリックな方法が適切であると確証できない。多群データから、分布パラメーター(尖度、歪度を個々に)を計算できる。そして(ある程度までは)分布が正規かどうかは、これらのパラメーターより決定できる。これらの場合に特に注目するならば、正規性検定の適合性にカイ二乗検定(chi-square)を用いることができる。しかし、各々の群のデータ数が25かあるいはもっと少数の場合は、これらの検定(尖度、歪度、 χ^2 値への適合性)は正規性の決定に適當でない。そのかわり、これらの場合には Scattergram を用意し、それからこのデータが正規分布するかどうかについて Scattergram をみて評価する。この方法は、データのヒストグラムを作成することからなる。

横座標(水平スケール)は、測定値と同じスケールにすべきである。そして我々の決めた横座標スケールによって観測値の全範囲をカバーできるように分割すべきである。このようなスケールに対して、観測値の各々を(☆, x, または点)の記号で記入するだけである。

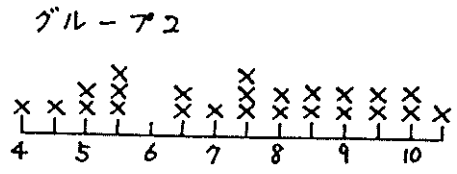
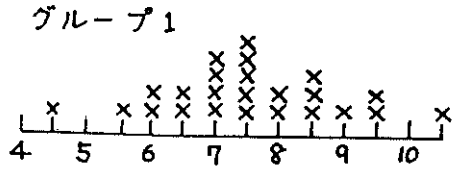
例6

2群のデータが下記のようなものであるとする：

グループ1 : 4.5, 5.4, 5.9, 6.0, 6.4, 6.5, 6.9, 7.0, 7.1, 7.0,
7.4, 7.5, 7.5, 7.5, 7.6, 8.0, 8.1, 8.4, 8.5, 8.6,
9.0, 9.4, 9.5, 10.4

グループ2 : 4.0, 4.5, 5.0, 5.1, 5.4, 5.5, 5.6, 6.5, 6.4, 7.0,
7.4, 7.5, 7.5, 8.0, 8.1, 8.5, 8.5, 9.0, 9.1, 9.5,
9.5, 10.1, 10.0, 10.4

両群ともに24の値があり、同じ範囲となっている。これより以下の Scattergram を作成する。

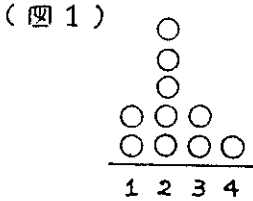


グループ1はほぼ正規分布(釣り鐘型曲線)とみなせる;このようなデータに適切なパラメトリックの検定を行うことができる。しかしグループ2は、はっきりと正規性のある分布とはみなせない。この場合においては、適切なノンパラメトリック法を用いるべきである。

(参考)

歪度と尖度

いま、図1のようなデータが与えられているとする。



平均と分散を求めてみると

$$\bar{x} = 2.2, \quad S^2 = 0.76 = (0.87)^2$$

のように算出される。次に、平均からの偏差の3乗の平均値——3次のモーメントと呼び、 m_3 と書く——を求めてみる。

$$m_3 = \frac{2(1-2.2)^3 + 5(2-2.2)^3 + 2(3-2.2)^3 + (4-2.2)^3}{10}$$

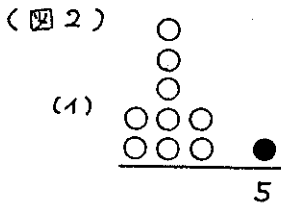
$$= 0.336$$

これを S^3 (標準偏差の3乗)で割り算した値

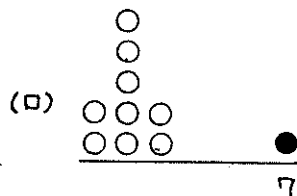
$$g = \frac{m_3}{S^3} = \frac{0.336}{(0.87)^3} = 0.510$$

を歪度と呼んでいる。つまり、この値が正(負)の場合には、データの分布形が右(左)に傾いている。その絶対値の大きさが“歪み”の程度を表わすものと解釈されている。図1の例では若干右に傾いている。歪度の値も正の小さな値が対応している。

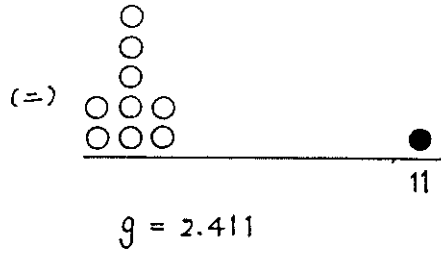
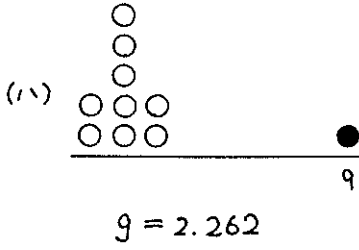
さて、図2をみてみよう。(1)から(2)まで順次 g の値が増加しているが、データの分布形全体の歪み具合よりはむしろ、とび離れた値「●」に影響を受けていることがわかる。



$$g = 1.190$$



$$g = 1.935$$



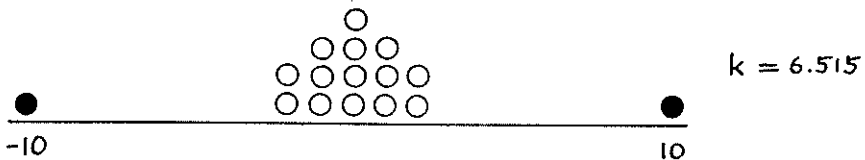
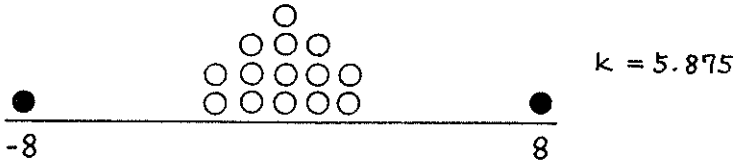
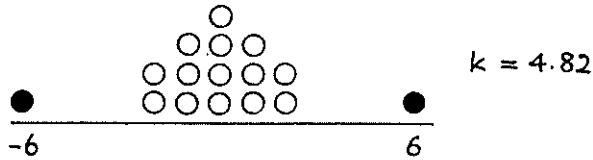
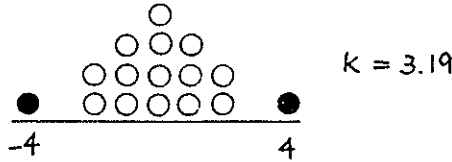
同様に、平均からの偏差の4乗の平均値——4次のモーメントと呼ぶ—— m_4 を S^4 (標準偏差の4乗) で割り算した

$$k = \frac{m_4}{S^4} \quad (\text{3を中心として判断する, 3より大はスソをひく})$$

を尖度と呼び、分布形の“尖り”を表わすものと解釈されている。

ところが図3をみてもわかるように、 k の値の増大はやはりとび離れた値「●」に帰因している。つまり尖度という名で呼ばれている k という尺度は、“long-tailedness”を示すもの (結果的に真中辺が尖ることもある!!) と解釈すべき筋合いのものなのである。

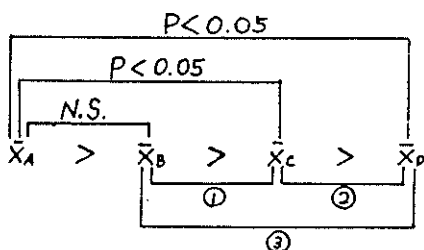
(図3)



Scheffé'sの多重比較に関する質疑応答

(質問) この論文では差が見られなくなった時点でヤメて良いとしているのはなぜグループ3とグループ1の比較もしなければいけないと言われるのか。

(答) 他の例を出して議論するとします。各群の平均値を $\bar{X}_A, \bar{X}_B, \bar{X}_C, \bar{X}_D$ として、この間に $\bar{X}_A > \bar{X}_B > \bar{X}_C > \bar{X}_D$ の関係があるとします。そして下図の結果の場合。



①, ②, ③も比較する必要がある。

そして、コントロール(例えば \bar{X}_A がコントロールとして)との比較だけが(上記図の上側)必要ならば Dunnett の比較法を用いれば良い。

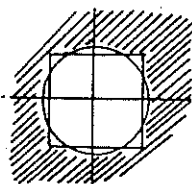
(吉村先生)

Dunnettの方法よりも Schefféの方法が検出力が低い。つまり、有意となりにくい。

(質問) Tukeyの方法と Schefféの方法の検出力の差はどのくらいですか。

(吉村先生)

2つの平均値間の比較のみを計画している場合はTukey法で十分であり、検出力も上がる。検出力について例え話をすると、左の図のように同じ面積



の円と正方形を書くと、円の外側が Scheffé の棄却域で正方形の外側が Tukey の棄却域である。図において Tukey は 2 群の比較しかしないから、縦軸、横軸のわずかな差である。しかしながら、 k 次群のように k が大きくなれば体積になるので、球と正方形の体積の差になるので、Scheffé の検出力はうんと悪くなる。

(会員) Tukeyの方法は各群の例数が同じでなければならぬが、Schefféは違っていても良いという利点がある。

(吉村先生) その通りである。

Scattergramに関する質疑応答

(山岡先生)

2次積率でもバラツキが大きいので3次、4次となると、科学的に議論する価値がないと考へる。

(柳本先生)

山岡先生の見解にある意味では賛成する。しかし、とび離れた値などがあった場合、 t 検定など行うのは問題があり、その場合の見解に、歪度、尖度を計算するか、グラフを書くことによつてできる。また、このデータがlog正規とするのか、また他のものかなどを経験的に歪度、尖度の数値より推測できる。

F検定とStudentのt検定

P285~287

(訳) 河上 喜之

実中研付属前臨床医学研究所

F検定

この検定は2群のデータ間の分散の異同の検定である。これは2つの場合に使用される。第1はBartlettの検定において3群以上の間で分散の差が示される場合で、すなわちどの群間に差があるかを決定する時に使用される。第2の場合ではF検定は母数的であると考えられる連続型データの2群間の比較における第1段階として使用される(通常、分散分析は2群間の比較には使用されない)。その結果はデータが母数的であるか、また、続いて行なわれる母数的比較が妥当であるかを示す。

F値は大きい方の分散を小さい方の分散で割ることで計算される。分散は次式で計算される。

$$S^2 = \frac{N\sum X^2 - (\sum X)^2}{N-1}$$

ここでNは群のデータ数、Xは群の個々の値である。しばしば S^2 は分散分析の計算から得られる。

計算されたF値は分子の自由度(N-1)(表の上の数値)と分母の自由度(表の横の数値)に対するF表の値と比較する。もし計算値の方が小さければ有意差はなく、分散は同一と考えられる(それ以上の比較はStudentのt検定が適切である)。もし計算されたF値の方が大きければ、Fは有意で分散は異なる(続いての検定としては、もし $N_1 = N_2$ ならばStudentのt検定の修正法、もし $N_1 \neq N_2$ ならばCochranのt検定が適切である)。

例題 7

もし飼料中に検体を与えられたラットの赤血球数(RBC)と対照のラットのRBCを比較しようとする、下の様な結果を得る。

検体RBC		対照RBC	
(X_1)	X_1^2	(X_2)	X_2^2
8.23	67.73	7.22	52.13
8.59	73.79	7.55	57.00
7.51	56.40	7.53	56.70
6.60	43.56	7.32	53.58
6.67	44.49		
$\sum X_1 = 37.60$	$\sum X_1^2 = 285.97$	$\sum X_2 = 29.62$	$\sum X_2^2 = 219.41$

$$X_1 \text{の分散} = S_1^2 = \frac{5(285.97) - (37.60)^2}{5 - 1}$$

$$= 0.804$$

$$X_2 \text{の分散} = S_2^2 = \frac{4(219.41) - (29.62)^2}{4 - 1}$$

$$= 0.025$$

$$F = \frac{0.804}{0.025} = 32.16$$

F表から自由度4(分子)と3(分母)に対し、有意水準0.05で15.1の値を読みとる。計算値の方が大きい(それゆえ有意である)ので分散は異なっており、Cochranのt検定が2群のデータの比較に適しているだろう。

Studentのt検定(対応のないt検定)

2群間の連続型、無作為配置データがこの検定で比較される。この検定を3群以上のデータの比較に使用することもできるが、一度では2群間で行なわれる検定により、相互に比較しなければならぬし、また通常この場合は分散分析により比較する。通常検体群と対照群を比較するが、2つの検体群もまた比較しうる。この章に述べられている3種のt検定のいずれを使用すべきかを決定するために、F検定を通常は最初に行なう。これによりデータが確実に母数的かどうかを示される。もしF検定が分散の同一性を示し群のデータ数(N)が等しければStudentのt検定が適切な処理である。もしF値が有意(データが同一母集団に属さない)で2群のデータ数が等しければStudentのt検定の修正法が適用できる。

Studentのt検定のt値は次の公式により計算される。

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{\sum D^2 + \sum D^2}} \sqrt{\frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2} (N_1 + N_2 - 2)}$$

$$\text{ここで } \sum D^2 = \frac{N \sum X^2 - (\sum X)^2}{N}$$

上の計算から得られたt値は、どの標準的教科書にでも掲載されているt分布表の適切な自由度の数(df)に対する値と比較される。もしF値が有意でない(分散が同一)ならば $df = N_1 + N_2 - 2$ である。もしF値が有意で $N_1 = N_2$ ならば $df = N - 1$ である。この場合は非無作為配置(非母数的データ)を示しているが、修正

t検定はしかしながら妥当である。もし計算値が表の0.05に対する値より大きければ、2群間の有意差の程度を決定するために順に危険率を小さくして表の値と比較することができる。

例題 8

2群（検対群と対照群）の気体吸入後の犬の体重を比較しようとしている。最初にF検定を使い分散の同一性を検定する。この検定で陰性（同一）の結果が得られたと仮定すると、t検定を下記のように実行する。

犬番号	検体体重		対照体重	
	(X ₁ in kg)	X ₁ ²	(X ₂ in kg)	X ₂ ²
1	8.3	68.89	8.4	70.56
2	8.8	77.44	10.2	104.04
3	9.3	86.49	9.6	92.16
4	9.3	86.49	9.4	88.36
合計	ΣX ₁ = 35.7	ΣX ₁ ² = 319.31	ΣX ₂ = 37.6	ΣX ₂ ² = 355.12
平均	8.92		9.40	

$$\text{平均の差} = 9.40 - 8.92 = 0.48$$

$$\Sigma D_1^2 = \frac{4(319.31) - (35.7)^2}{4} = \frac{2.75}{4} = 0.6875$$

$$\Sigma D_2^2 = \frac{4(355.12) - (37.6)^2}{4} = \frac{6.72}{4} = 1.6800$$

$$t = \frac{0.48}{\sqrt{0.6875 + 1.6800}} \sqrt{\frac{4(4)}{4+4}} (4+4-2)$$

$$= 1.08$$

有意水準0.05での自由度(4+4-2)すなわち6に対するt表の値は2.447である。それゆえ犬の体重はP=0.05で有意差はない。

(記) 戸塚 和男
東菱薬品工業(株)

Cochran の t -検定

Cochranの検定法はF検定で有意差があり、かつ2群の例数が等しくない時 ($N_1 \neq N_2$) に用いるべきである。

この検定では2種類の t 値を計算しなければならない。一つは“観察値” t (t_{obs})、もう一つは“期待値” t (t') である。 t_{obs} は次の式で与えられる。

$$t_{obs} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{W_1 + W_2}}$$

$$\begin{aligned} \text{ただし } W &= SEM^2 \text{ (平均値の標準誤差の二乗)} \\ &= S^2 / N \end{aligned}$$

ただし、 S^2 は次の式で与えられる。

$$S^2 = \frac{N \sum X^2 - (\sum X)^2}{N - 1}$$

t' は次の式で与えられる。

$$t' = \frac{t_1' W_1 + t_2' W_2}{W_1 + W_2}$$

t_1' と t_2' は t 分布表の 0.05 またはその他任意に選んだ有意水準において各群の自由度 $N - 1$ に対応する値である。

一つまたはいくつかの有意水準で計算した t' の値を t_{obs} と比較し、 t_{obs} が t' より小さければその有意水準ではその群に有意差はないと考えられる。

例題 9

赤血球数比較の F 検定 ($N_1 = 5, N_2 = 4$) から次の結果が得られた。

$$\bar{X}_1 = \frac{37.60}{5} = 7.52 \quad W_1 = \frac{0.804}{5} = 0.1608$$

$$\bar{X}_2 = \frac{29.62}{4} = 7.40 \quad W_2 = \frac{0.025}{4} = 0.0062$$

(注: S^2 の値 0.804 と 0.025 は例題 7 で算出したものである)

$$t_{obs} = \frac{7.52 - 7.40}{\sqrt{0.1608 + 0.0062}} = 0.29$$

t分布表から有意水準0.05の時の $t_1 = 2.1776$ ($df=4$) 及 $t_2 = 3.182$ ($df=3$)
を用いて.

$$t_{05'} = \frac{2.1776(0.1608) + 3.182(0.0062)}{0.1608 + 0.0062} = 2.79$$

t_{obs} が有意水準0.05の時のよりも小さいので、 $P = 0.05$ では2群間に統計学的に有意差はない。

[訂正] No.11のp-8で、一元配置分散分析を記された岡中 健氏の所属が「科学技術研修所」となっておりましたが、「(株)日本科学技術研修所」の誤りでしたので、お詫言ひして訂正致します(事務局)

質問 χ^2 検定においても多重比較の考え方があるのでしょうか。

長谷文雄

グレン製薬(株)研究開発部 部長 森田

下記の例のように同じデータにくり返し、 χ^2 検定を使用する場合があります。三つ以上の代表値間の比較については多重比較が利用できますが、 χ^2 検定を利用するようなデータではどうすべきでしょうか。

(例) ある病院の全身麻酔手術

(肺機能)				
	RA群	対照群♂	対照群♀	
拘束性変化	38	18	25	
閉塞性変化	15	16	5	
混合性変化	10	8	7	
(小計)	63	42	37	
変化なし	111	208	213	
2群ずつの比較	$\chi^2 = 24.04^{**}$ $\chi^2 = 7.03$ $\phi = 3$ $\phi = 3$		$\chi^2 = 27.59^{**}$ $\phi = 3$	
	正常と変化(小計)についての 2群ずつの比較	$\chi^2 = 20.74^{**}$ $\chi^2 = 0.376$ $\phi = 1$ $\phi = 1$		$\chi^2 = 26.09^{**}$ $\phi = 1$
全 体		$\chi^2 = 38.45^{**}$ $\phi = 6$		

注) **: $P < 0.01$

$\chi^2_{0.005}(3) = 12.84$, $\chi^2_{0.05}(3) = 7.81$, $\chi^2_{0.1}(3) = 6.25$

$\chi^2_{0.005}(1) = 7.88$, $\chi^2_{0.1}(1) = 2.71$

$\chi^2_{0.005}(6) = 18.55$

(吉村先生、柳本先生)

まず、RA群は男女に分けて例を示す必要がある。

(柳本先生)

検定論の考え方とモデルの推論的考え方があ。

- { 検定論的考え方……検定は1度限り
- { モデルの推論的考え方……くり返して最も適切なものを取る

リウマチの薬効検定委員会で意見を求められたこともあるが、同じ問題でゴタゴタしたことが過去にある。

(吉村先生)

仮に解析するとしたら、

(1) 男性と女性の差があるかないかみる

イ) 差があったら → 男・女別々のデータとする

ロ) 差がなかったら → 男女込みにしたデータとする

(2) 正常と異常の2×2の検定を行なう

(3) 異常の中の差をみる

これ以上はしないで意味を考える。

(山岡先生)

検定(5%の神話)か、AIC(少なくとも5%の神話はなくモデル選定)かの問題についてどう考えられますか。

(吉村先生)

AICも値の大きさおよび数における神話があり、検定の5%の神話と比べて、どうとも言えないのではないかと。

(高橋暁正先生)

母集団にもどして考える時にも、男女には分けられていなければならぬと考える。また年齢差も重要な因子と考えられる。治療対策からみると、肺機能の変化の順序性があるのかどうかを良く知っておく必要がある。

(質問者)

肺機能だけでなく、年齢や生化学的検査値もあります。

(柳本先生)

説明変数(年齢、その他)があるのなら、それごとに推論していくと、それぞれが交絡しているので、各説明変数をパラメトライズして多変量的手法で一度に解析する方がよい。

(吉村先生)

例えば一次式などのモデルで解析する。ただし、これはモデル式をどう立てるかのむずかしい点がある。パラメーターを最小二乗法で推定する。

(高橋暁正先生)

この問題から離れて、 χ^2 検定の場合の多重比較はどうするのかという解答をするべく、一度整理する必要がある。

◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇ 第17回医薬安全性研究会 定例会 ◇◇◇◇◇◇◇◇◇◇

出席者名簿

日時：1984年1月14日(土)

11:00~13:50 基礎講座
(金中昼食)

14:00~17:00 定例会

場所：東医健保会館

3F会議室

御出席頂いた先生方(五十音順)

- ・緒方 宏泰 (国立衛試 薬品部)
- ・高橋 純正 (和光大学)
- ・増山 元三郎 (東京理科大学)
- ・柳本 武美 (統計数理研究所)
- ・吉村 功 (名古屋大学)

1 長谷又雄 (ケルラン製薬)	28 近藤 (山玉)	55 山内秀康 (参天製薬)
2 菅原 豊 (ライオン)	29 鈴木 祐 (帝國機器製薬)	56 若田部 (日本テバケイビー)
3 田中光男 (田辺製薬)	30 飯田博司 (日本ペリソナー)	57 赤川 (")
4 水橋福太郎 (クミア化学工業)	31 大内幹夫 (サントリー)	58 永見俊之 (日本農薬)
5 長田明彦 (住友化学工業)	32 日浦謙一郎 (ピチム薬品)	59 石山浩之 (日新製薬)
6 戸塚和男 (東菱薬品工業)	33 福田武司 (日本生物化学社)	60 森口幸栄 (富山化学)
7 田中 (")	34 三内貞子 (日生研)	61 大塚寺俊平 (科研製薬)
8 大室 (")	35 香田 繁 (ハイホックス)	62 五島滋喜 (大鵬薬品工業)
9 斎藤 博 (アキストジャパン)	36 北島省吾 (")	63 諸岡 (マルコ製薬)
10 武井 (")	37 松居 (アムリタカロビル)	64 鈴木民和 (三和化学研究所)
11 小林克己 (安評センター)	38 吉田 剛 (アメリガイビル)	65 半田 淳 (日本化薬)
12 木村寛三 (住友化学工業)	39 高田邦夫 (日本化薬)	66 三浦昌己 (東洋醸造)
13 山下哲司 (ロート製薬)	40 吉良和也 (源永製薬)	67 奥村紘二 (ヒューマンライフ)
14 舟喜光一 (特田製薬)	41 高橋行雄 (日本ロシュ)	68 尾上正治 (メクルト)
15 早川 (")	42 森 剛彦 (小野薬品工業)	69 玉井幸子 (ホリワチセンター)
16 掛川 (")	43 滝沢 毅 (日本ロシュ)	70 三上 (東洋リソグロフス)
17 富山泰山 (合糖ファイザ)	44 井野裕子 (")	71 相馬 (日本ロシュ)
18 芳尾荘吉 (")	45 内田 (")	72 高木 悟 (アキストジャパン)
19 相山静優 (イスエ製薬)	46 松本一彦 (東洋醸造)	73 中村 昭 (田辺製薬)
20 下井信夫 (安評センター)	47 種村 (")	74 熊倉 (ピチム薬品)
21 田中 健 (日科技研)	48 岡 基 (家畜衛試)	75 植村 (")
22 佐藤勝彦 (ホ-ユ-)	49 藤井 興 (三共)	76 河上喜之 (実中研)
23 小笠原定則 (関東医師製薬)	50 島村和佐 (鳥居薬品)	77 石塚 (イスエ製薬)
24 小島 晁 (養命酒製造)	51 桑山典之 (帝國機器)	78 河村重幸 (日本化薬)
25 川畑好之康 (ミドリ十字)	52 加藤正己 (トアイヨ-)	79 佐野正樹 (生科技研)
26 長谷川良夫 (日本ケミファ)	53 山岡秀明 (住友化学工業)	
27 久保田 (小玉)	54 鬼頭寛和 (参天製薬)	

電話受付のため姓のみの方、当日直接出席され「御氏名の確認が」
出来ない方がいらしやることをお断り申し上げます

[事務局より]

第12号をお届け致します。会を通うごとに定例会も盛り上がりを見せ、多くのテーマが出されるようになっていきました。その内容をフォローしつつ、より広がりをもったものにこの会報を作りたいと願っています。その一環として会員各位にアンケートを送致しましたので、是非とも御回答下さるよう重ねてお願い申し上げます。

[世話人会のお知らせ]

去る12月27日('83)、1月14日('84)、2月17日('84)にそれぞれ世話人会を開催し、10回定例会で取り上げた生物学的同義性試験における検出力や生物学的有意差のこと、および統計以前における動物実験の諸問題について定例会での取り上げ方を討議致しました。「統計以前…」は19回以降の定例会で取り上げる予定です。

また、1月14日の世話人会において、事務局から定例会にかかる経費の明細と参加料とのアンバランス(下記参照)について報告し、次回定例会より参加料を1,000円アップし、会員3,000円、非会員5,000円とさせて頂く旨了承された。会員各位には事後承認となりましたが、よろしく御了承下さい。

[定例会収支明細]

第10回定例会の収支を御報告し、上記参加料の算定根拠につきご理解を頂きたいと存じます。

収 入

参加料(会員)	50 ^人 × 2000円	= 100,000円	
(非会員)	30 ^人 × 4,000円	= 120,000円	
会報売上げ		60,000円	
計		280,000円	(登会代は除く)

支 出

定例会案内印刷費	5,000円	
" 送達費	25,920円	
資料印刷代	30,000円	
" コピー代	15,500円	
" 送達費	31,480円	
会場使用料	30,000円	
マイクロ料	15,000円	
交通費	31,000円	
講師謝礼	20,000円	
アルバイト料	6,820円	
コーヒー	5,520円	
世話人会経費	265,200円	(登会代除く)
計	243,160円	

(以上のように、参加料だけで23,160円の赤字となり、当日の会報売上げで何とかカバーしてゐるのが現状です。経費的にも切り詰めたものであり、今後の会の発展を望み、心やせしいと思ひます。

※なお、年会費の便益は会報制作費と送達費に大部分使われ、入会金等で小社の事務経費に当てて頂いております。この点については改めて御報告する予定です。

医薬安全性研究会 会報 No. 12

昭和59年3月31日発行

編集・発行：(株)サイエント社

〒101 千代田区神田駿河台3-2

山崎ビル TEL. 03(253)8792

振替 東京 8-71335

印刷・装本：共栄印刷

© 1984