

医薬安全性研究会

会報 No.13

June 1984

目 次

生物学的同等性の試験方法についての解説	日本ロシュ 滝沢 毅	1
1 - β (検出力) の意味について	日本ロシュ 相馬義徳	4
毒性学者のための統計学<連載第3回>.....	シャニー・C・カッド カロール・S・ウェイル	6
第18回定例会出席者名簿.....	20 / 事務局だより.....	21

生物学的同等性の試験方法についての解説

滝沢毅

1984年1月14日 医薬安全性研究会で国立衛生試験所緒方宏泰先生（薬品部室長・薬学博士）に上記テーマについて講演していただいた。同講演と質疑応答によって私が理解したことを下記に記す。なお講演後さらに質疑確認したことも補足した。

1. 対数変換について

生物学の世界ではしばしばデータの対数が正規分布することが指摘され、pharmacokineticsからもAUCあるいは $AUC \cdot ke1$ が対数正規分布することも指摘されている。そこで「解説・その3」では対数変換した場合の計算式と計算例を示したが、この計算例では対数変換によって検出力は悪くなっている。私達の経験では対数変換しても検出力が良くなったことはない。いずれにしても検出力の高い方法で計算してよい。

2. $\Delta = 0.2$ について

製剤中の薬物の含量規定が多くの場合10%以下に設定されている現状から米国FDAの基準に準じて $\Delta = 0.2$ を設定した。生物学的製剤などのように力価で設定され、変動の大きいもの、血中濃度の変化に対して治療効果の変化がゆるやかなものなどでは Δ をゆるめて、設定してもよい。しかし厚生省は、各々の医薬品についての Δ 値を示すことはしていない。会社側でその設定に対する理由・意味付けをして提出してほしい。

3. 比較項目

AUC及び C_{max} で行う。 T_{max} は精度が他のパラメーターにくらべ悪いため用いない。又、 T_{max} は、 C_{max} と逆相関関係にあって C_{max} が分れば T_{max} が分るので比較項目からはずした。各時間ごとの濃度を比較項目とすると、同等性を証明

する場合 AUC や C_{max} だけの比較に比べて 5 倍以上の例数が必要で实际的でない。むかしは各社から出ていたほとんどのものが 1 群 5 例で各時間ごとの比較をしていて、2 つの製剤の濃度の平均値が各時間で芸術的に重ね合わさったものだった。徐放性製剤など吸収速度が問題になってくる製剤についてはまだ特にそれを問題とするものが出ていないので明確な方針はないが、米国では連投で恒常状態になったときの濃度で比較しているようだ。

T_{max} を pharmacokinetics から計算する方法もあるが、モデル依存性が強いので使えない。

4. 有意差が出た場合

律儀な会社で 1 群 20 例にして AUC の平均の差が 5 % なのに有意差が出て相談に来たことがある。95 % 信頼限界を計算して 20 % 以内に入っていれば同等であるから 95 % 信頼限界を計算するように言った。この方法は平均値の差が 10 % 以下でないと有効ではない。

5. 標準的な例数

これまでの 5 例/群では少なすぎるのではないか、現在は精度が比較的よい例でも最低 7 例/群で、7 例から 10 例/群と思われる。

6. 検出限界以下の値の処理

各時間での平均血中濃度などを算出するときに検出限界以下の値は 0 として算出している。欠測値とするのはおかしい。理論的には検出限界の値を使うかあるいは検出限界の半分の値を使ったほうが良いのかもしれないが、0 としても実際上あまり変わらないと思う。欠測値として平均を算出する例数からはずすのはまったく納得がいかない。

7. 正規性の検定

1 群 7 例から 10 例、トータル 20 例程度の小数例では変換した方がよくなるかどうかの検定はできない。

8. 追加実験の意味

第 1 回目の実験結果から検出力 80 % 以上を満たすための必要例数を算出し、足りない例数について第 1 回目と同じ条件で実験し、追加例数のデータについて分散分析

を行なう。追加実験で第1回目と同じ結果になったら、結果は信頼出来るのではないかと考えている。第1回目と第2回目のデータを一緒にして分散分析することは抵抗のある人もいて別々に解析するというようにした。

9. 未変化体のかわりに代謝物と未変化体の和 Totalを用いることについて

初回通過効果を受けないなら 又、受けても飽和に達していない条件では Totalと未変化体とはだいたいパラレル（ふるいわけられて未変化体と代謝物は一定の割合）になる。血中に未変化体が非常に少ない場合 代謝物や和を測る。この場合 未変化体と代謝物あるいは和とが比例関係にあることが条件となる。

初回通過効果で飽和現象が認められる場合、つまり、投与量に対して未変化体量と代謝物量とが直線関係が成立しない場合には、ゆっくり少しずつ入れれば100%近く代謝され、急激に入れば50%まで落ちるといった現象が現れる。するとこういう速度の違いが体内循環血液における薬物量を完全に支配してしまう。例えば 悪い製剤（持続性）をつくとゆっくり少しずつ吸収されるので100%近く代謝され、free体は血中濃度に5%程度しか現れないが、爆発的に吸収されるものをつくと急激に吸収されて入るので50%程度しか代謝されず、free体は50%にもものぼる。どちらも吸収は全部されていて、Totalは100と100であったとしても、Totalでこの2つの製剤を評価できるかということそれは絶対にできない。あくまでもfree体で評価しないことには inputにおける吸収速度の差、即ち 製剤における品質の差を見逃すことになる。このときには、Totalとfree体の関係をとっても直線にはならない。そういう場合は Totalとfree体と別に見なければならぬ。こういう場合も含めて単に検出力があがるからTotalが良いんだという議論は残念ながら first pass effectを理解していない証拠と言わざるをえない。

又、Totalをとるときは完全なTotalでやってほしい。20あるうちの3つだけをとって Totalと言ってもらっても困る。あるいはそれができないならばっきりしたmetabolite1つとする。なにがなにかわからないTotalであっては速度論的に考えてなにをやっているのか分らなくなる。

(1984年4月10日)

1- β (検出力) の意味について

相馬 義徳

1984年4月14日(土) 医薬安全性研究会定例会で、吉村功先生に1- β の意味について説明していただいた。以下に、その内容を記す。

統計的推測、あるいは統計的議論を行う場合、必ず、何等かの意味で真の状態 (true state of nature) というものを頭の中に考えている。

ところが、我々はそれを知らない。

しかし、我々は、何等かのデータを持っている。

そして、真の状態は、そのデータに反映している。

そこで、我々は、データから真の状態について判断を下したい。

以上が、統計的推測の中身である。こういう仕組みの中で、仮説検定の場合には、真の状態というものを帰無仮説と対立仮説の二つに分けて考える。

帰無仮説 H_0 が棄却される確率を考えると、その確率は真の状態しだいで変わってくる。

真の状態が H_0 である時に H_0 が棄却される確率のことを危険率といい、 α で表す。

今、議論を明確にするために、単純な場合の状態を考える。

分布が二つあり、一方の平均が μ_1 、もう一方の平均が μ_2 であるとする。

帰無仮説 H_0 を $\mu_1 - \mu_2 = 0$ とし、

対立仮説 H_1 を $\mu_1 - \mu_2 \neq 0$ とする。

それで、真の状態が H_1 である時に、 H_0 が棄却される確率が検出力と呼ばれるものである。何故検出力と言うかということ、 H_1 が正しい時に H_0 が確かに否定される、即ち、真実を正しく検出する確率であるからである。

ここで混乱が起る。と言うのは、検定の場合には上記のように真の状態を二つに分けるが、真の状態というのは、このように単純に二つに分けられるものではなく、連続的に存在する。即ち、 $\mu_1 - \mu_2 = 0$ という状態はこれ一つであるが、 $\mu_1 - \mu_2 \neq 0$ という状態は無数に存在する。そして、真の状態のそれぞれの場合に対して、検出力がすべ

日本ロシュ (株) EDP部技術課

〒247 鎌倉市梶原200

Tel 0467(45)3191

て違っている。それを、 H_0 が否定されるから、それでは検出力はいくらかと言うものだから、検出力をすぐ確率で計算出来るものだと錯覚してしまう。

検出力を計算する場合、 $\mu_1 - \mu_2$ がいくらの際の検出力を計算するのかということがはっきりしていないと計算できない。

もう一つ注意することは、我々は、 H_0 と H_1 とを区別すると言っても、 $\mu_1 - \mu_2 = 0$ と $\mu_1 - \mu_2 = 0.001$ とを区別したいわけではない。 $\mu_1 - \mu_2 \approx 0$ という状態と $|\mu_1 - \mu_2| > \Delta_0$ (Δ_0 は正のある設定値)という状態とを区別したいのである。

そして、その中間についてはどうでもいい(議論しない)。こういう考え方をしないと、生物学的同等性試験における検出力というものを議論することが出来なくなる。

即ち、技術的に見てこれだけ差があったら、差があると考えなければならないという部分と、そうでない部分に分けて考えなければならない。

(1984年5月25日)

毒性学者のための統計学

ジャーニー・C・ガッド， カロル・S・ウェイル

連載第3回

記 松本一彦
東洋醸造(株)

Kruskal-Wallis ノンパラメトリック分散分析

Kruskal-Wallis ノンパラメトリックの一元配置分散分析 (One Way Analysis of Variance) は、ノンパラメトリックな性質をもつデータが3グループ以上の群にわかれる時に、最初に用いられるべき方法である。

ノンパラメトリックな性質とは正規分布でもなく、非連続量 (discontinuous nature) で、またいずれの群も通常の基本的母集団を仮定できないものを指すか、順序がつけられないようなカテゴリ的な性質あるいは符号のようなものとは異なる。

通常、これには行動毒性 (behavioral toxicity) 観察スコアのような、順序評価データ (rank type evaluation data) あるいは、繁殖試験データが属する。

分析は先ず、グループを一括に合わせて、その実測値 (observations) 全てを順序づける。[Pollard (57), pp. 170-173] タイ (すなわち、2つ以上の値が同じもの、同順位) は、タイとなった値の平均順位をあたえる。(もし、2つの値が12番目でタイの場合、12番目と13番目に位置するため、平均順位は12.5となる。)

各グループの順位を全て加えて順位和を計算する。検定値 H は、次のように計算する。

$$H = \frac{12}{n(n+1)} ((\sum r_1)^2/n_1 + (\sum r_2)^2/n_2 + \dots + (\sum r_k)^2/n_k) - 3(n+1)$$

ここで n_1, n_2, \dots, n_k は各群の実測値である。

検定はH値表 (Beyer) と比較する。もし計算値が各群のN数より求めた表の値より大きい時は群間に有意差が認められる。しかし、どこに差があるのかを求めるそれ以上の検定は分布に無関係な多重比較による検定を必要とする。

< 例題 10 >

神経・行動毒性 (neuro/behavioral toxicology) の一つである正向反射値 (0~10までの範囲) が1群5匹のラットで得られた。測定値と順位は次の通りである。

Control group		5mg/kg group		10mg/kg group	
Reflex score	Rank	Reflex score	Rank	Reflex score	Rank
0	2	1	5.5	4	10.5
0	2	1	5.5	4	10.5
1	5.5	2	8.5	8	14.5
0	2	6	12.5	8	14.5
1	5.5	2	8.5	6	12.5
Sums of ranks (Σr) 17.0		40.5		62.5	

これからH値を次のように計算する。

$$\begin{aligned}
 H &= \frac{12}{15(15+1)} \left(\frac{(17.0)^2}{5} + \frac{(40.5)^2}{5} + \frac{(62.5)^2}{5} \right) - 3(15+1) \\
 &= \frac{12}{240} \left(\frac{289+1640.25+3906.25}{5} \right) - 48 \\
 &= \frac{1}{20} (1167.1) - 48 \\
 &= 58.355 - 48 \\
 &= 10.355
 \end{aligned}$$

Hの値を表よりひくと、3群5列の場合には検定値は4.56 ($p=0.10$)
5.78 ($p=0.05$), 7.98 ($p=0.01$) である。

計算で得たH値は $p=0.01$ より大きいので、 $p<0.01$ の水準で3つの群間には有意差があることがわかった。そこで、どこの群に差があるのかを知るために、多重比較を行なわなければならない。

Wilcoxon 順位和検定

Wilcoxon順位和検定は間隔データ (interval date), 非正規分布, ノンパラメトリックな2群間の比較に用いられる。ノンパラメトリックデータとは正確には測定されないがある範囲にはおさまるようなもの (例えば、急毒における時間あたりの死亡動物数) を指す。また、本検定は検定しようと思う群の中で1つ以上に変動 (variability) がない時、すなわち分散が0の場合にも用いられる。〔Sokal and Rohlf (66) pp391-395〕

初めに、比較する2群のデータを低値から順に高値に向かって並べかえる。それから、2群の各値に順位をつける。2群の中で最小値に1.0を付し、それぞれの数に順位をつける。もし同一値がある場合 (これをタイと呼ぶ) は平均順位をとる。このように、もし最低値が2つ出現した時は両数に順位1.5を与える。これは、順位に1.0と2.0が使われていることを意味しており、次順位は3.0である。もし最低値が3回表われたら、順位はそれぞれ、2.0か与えられ、次の順位は4.0となる。このように、各数は中間順位をとる。この過程は、全数に順位がつけられるまで続く。各群の順位和を群ごとに計算する。チェックとして、 $N(N+1)/2$ を計算しておく。なおNは2群のデータ総数である。その結果は2群の順位和の合計に等しくなる筈である。

合計順位値を表の値と比較し〔Beyer (6) pp 409-413〕有意差を検定する。この表は2群におけるデータ数と確率レベルによる上限、下限の2つの限界値 (limits)を示している。もしデータ数が2群で同じ時は ($N_1=N_2$)、両方の計算された順位和は2つの限界値内に入る筈である。そのような場合、2群間に統計的な差はない。

もし、どちらか一方の順位和が表の値と等しいかそれより外れたら、

その確率レベルで群間に差があることになる。

2群でデータ数が異なる時 ($N_1 \neq N_2$) は有意水準を得るために少ない方の N の順位和を検定に用いる。通常の場合、2群間の比較はここまでで有意差を知ることができない。

<例題 11>

ある物質の 5.0g/kg (Group A) と 2.5g/kg (Group B) を投与されたラットのおおよその死亡時間は次のようであった。

Hours to death (Group A)	Hours to death (Group B)	Group A ranks	Group B ranks
1	1	2.5	2.5
1	2	2.5	6.6
1	4	2.5	9.5
2	4	6.0	9.5
2	5	6.0	11.5
3	7	8.0	14.5
5	7	11.5	14.5
6	8	13.0	16.0
Sums		52.0	84.0

$$\text{Sum of sums} = 52.0 + 84.0 = 136$$

$$\text{Check} = \frac{16(17)}{2} = 136$$

確率表より $N_1 = 8$ は 0.05 で限界値 49 と 87 を得る。計算で得た順位和はこの範囲に入る。2群間には $P = 0.05$ で有意差はみられない。

付表 9. 相関係数の分布の限界の値

Table with columns for correlation coefficient (r) and sample size (n). Rows show values for n=2 to n=15. Columns show values for r=0.10, 0.05, 0.01, 0.10, 0.05, 0.01.

付表 10. 直交多項式の限界の値

Table with columns for sample size (n) and orthogonal polynomial order (m). Rows show values for n=2 to n=14. Columns show values for m=1 to m=14.

付表 11. 順位相関数の限界の値 (Wilcoxon 検定)

Table with columns for sample size (n) and significance level (alpha). Rows show values for alpha=0.10, 0.05, 0.01, 0.10, 0.05, 0.01. Includes a note: alpha: (阿利危険率)

付表 12. Kruskal-Wallis 検定の表(2)

N, n_1, n_2, n_3	.10	.05	.025	.01	.005
6 2 2 2	4.5714 .0667	—	—	—	—
7 2 2 3	4.5009 .0667	4.1743 .0678	—	—	—
8 2 2 4	4.4543 .1000	4.3133 .0933	4.0024 .0728	—	—
2 3 3	4.5356 .1000	4.2911 .0931	4.0156 .0735	—	—
9 2 2 5	4.3728 .0692	4.1800 .0580	4.0150 .0584	4.5531 .0103	—
2 3 4	4.5111 .0984	4.1444 .0460	4.0000 .0238	4.4144 .0700	—
3 3 3	4.6223 .1000	4.2600 .0500	4.0558 .0306	4.2000 .0608	—
10 2 2 6	4.5455 .0888	4.3455 .0725	4.0845 .0518	4.1600 .0348	—
2 3 5	4.6569 .0813	4.3029 .0755	4.0901 .0518	4.2001 .0348	—
2 4 4	4.5845 .0813	4.3273 .0728	4.0991 .0518	4.2118 .0348	—
3 3 4	4.7091 .0624	4.1515 .0458	4.0655 .0312	4.3182 .0718	—
4 3 3	4.5135 .0618	4.2275 .0512	4.0954 .0348	4.2818 .0694	—
11 2 2 7	4.5760 .0950	4.1812 .0458	4.0000 .0238	4.3000 .0700	—
2 3 6	4.6818 .0854	4.3184 .0618	4.0954 .0348	4.2818 .0694	—
2 4 5	4.6062 .0854	4.3452 .0618	4.1048 .0348	4.2572 .0694	—
3 3 5	4.7271 .0624	4.1648 .0458	4.0100 .0238	4.3400 .0700	—
12 2 2 8	4.5965 .0984	4.1912 .0458	4.0000 .0238	4.3000 .0700	—
2 3 7	4.7929 .0624	4.1715 .0458	4.0100 .0238	4.3500 .0700	—
2 4 6	4.6818 .0854	4.3184 .0618	4.0954 .0348	4.2818 .0694	—
3 3 6	4.8118 .0624	4.1812 .0458	4.0000 .0238	4.3400 .0700	—
13 2 2 9	4.5845 .0984	4.2073 .0458	4.0000 .0238	4.3000 .0700	—
2 3 8	4.9118 .0624	4.1812 .0458	4.0100 .0238	4.3500 .0700	—
2 4 7	4.7929 .0854	4.1715 .0458	4.0100 .0238	4.3500 .0700	—
2 5 6	4.8965 .0854	4.1648 .0458	4.0100 .0238	4.3500 .0700	—

付表 12. Kruskal-Wallis 検定の表(3)

N, n_1, n_2, n_3, n_4	.10	.05	.025	.01	.005
16 2 2 12	4.3781 .0798	4.1743 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 3 11	4.4866 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 4 10	4.4025 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 5 9	4.4617 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 6 8	4.4531 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 7 7	4.4025 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 3 10	4.5092 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 4 9	4.4531 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 5 8	4.4025 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 6 7	4.4531 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
4 4 8	4.5092 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
4 5 7	4.5092 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
4 6 6	4.5092 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
5 5 6	4.5092 .0692	4.2144 .0418	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
17 2 2 13	4.3846 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 3 12	4.4771 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 4 11	4.4839 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 5 10	4.4839 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 6 9	4.4839 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 7 8	4.4839 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 3 11	4.6001 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 4 10	4.5876 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 5 9	4.5876 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 6 8	4.5876 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 7 7	4.5876 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
4 4 8	4.6818 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
4 5 7	4.6818 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
4 6 6	4.6818 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
5 5 6	4.6818 .0854	4.1912 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
18 2 2 14	4.4346 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 3 13	4.5271 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 4 12	4.5271 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 5 11	4.5271 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 6 10	4.5271 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
2 7 9	4.5271 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 3 12	4.6438 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 4 11	4.6438 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 5 10	4.6438 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 6 9	4.6438 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
3 7 8	4.6438 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
4 4 9	4.7479 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
4 5 8	4.7479 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
4 6 7	4.7479 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
5 5 7	4.7479 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048
5 6 6	4.7479 .0984	4.2073 .0458	4.0576 .0249	4.7610 .0648	7.2944 .0048

上表は引かれた下線に引かれた正標名を補填せよ。

分布によらない多重比較

(訳) 香 田 繁
(株)日本ハイボックス

分布によらない多重比較は3群以上のノンパラメトリック・データの比較に用いられる。それらの群について一時点には2群間の有意差検定を行なうものである [Hollander and Wolfe (39), pp. 124-129]。本法は順位和検定で比較できるようなデータに対して適用できる。我々は生殖試験や変異毒性試験において(例えば、被験物質を混餌投与したラットの子孫の生存率の比較などに)本法をしばしば用いている。

検定では、対にした群の各々について2つの値、即ち、①平均順位の差と②検定したい有意水準における差の限界値を算出しなければならない。平均順位を算出するには、まず、それぞれの群の中で各データに小さなものから順位をつける。次に、すべての群を通して最も小さいものから順位をつける。この順位づけはWilcoxonの検定における順位づけと全く同様に行なう(ただし、本法では3群以上を込みにして順位づけを行なう点がWilcoxonの検定とは違う)。

次に、各群毎に順位和を求める。計算のチェックとして、 N_{tot} を全データ数とすると各群の順位和の総和は $\frac{N_{tot}(N_{tot}+1)}{2}$ に等しいはずである。次に各群の順位和をそのデータ数(N)で除して、その群の平均順位(R)を求める。次に、比較したい群の対(通常は各テスト群 vs 対照群)の平均順位をとり出し、その差($|R_1 - R_2|$)を求める。この差は絶対値で表わし、必ず正の数にしておく。

次に、比較する群の対について第2の値(限界値)を次式によって求める:

$$Z_{[\alpha/k(k-1)]} \sqrt{\frac{N_{tot}(N_{tot}+1)}{12}} \sqrt{\frac{1}{N_1} + \frac{1}{N_2}}$$

ここで、 α は有意水準(通常、0.05, 0.01, 0.001等)、 K は群の数、 Z は正規確率表から得られる値である。この Z は正規確率表の $\alpha/k(k-1)$ におけるpercent pointを読み、その値から対応する限界値“Z-score”が求まる。^(**)

求めた各群の対に対する限界値を対応する平均順位の差 $|R_1 - R_2|$ と比較する。もし、 $|R_1 - R_2|$ の方が小さければその群間に有意差はない。差の方が大きければ有意であり、 $\alpha=0.01$ や $\alpha=0.001$ における限界値を求めて、それと比較すべきである。

例題 12

次の1組のデータ(昇順に順位づけされている)について考えてみよう。このデータは4用量水準の被検物質を含有する食餌を与え、一定期間以上生存したラットの比率(生存指数)を表わしている。

I		II		III		IV	
5.0 mg/kg		2.5 mg/kg		1.25 mg/kg		0.0 mg/kg	
<u>名値</u>	<u>順位</u>	<u>名値</u>	<u>順位</u>	<u>名値</u>	<u>順位</u>	<u>名値</u>	<u>順位</u>
40	2.0	40	2.0	50	5.5	60	9.0
40	2.0	50	5.5	50	5.5	60	9.0
50	5.5	80	12.0	60	9.0	80	12.0
100	17.5	80	12.0	100	17.5	90	14.0
		100	17.5	100	17.5	100	17.5
						100	17.5
順位和	27.0	49.0		55.0		79.0	
$N_I = 4$		$N_{II} = 5$		$N_{III} = 5$		$N_{IV} = 6$	

$N_{tot} = 20$

チェック: 順位和の総和 = 210 ; $\frac{20(21)}{2} = 210$

平均順位 (R):

$$R_1 = \frac{27.0}{4} = 6.75$$

$$R_2 = \frac{49.0}{5} = 9.80$$

$$R_3 = \frac{55.0}{5} = 11.00$$

$$R_4 = \frac{79.0}{6} = 13.17$$

比較する群	$ R_1 - R_2 $	Z (***)	限界値 (***)
5.0 vs 0.0	6.42	$Z(0.05/4(3)) = Z_{0.00417} = 2.673$	$2.673 \sqrt{\frac{20(21)}{12}} \sqrt{\frac{1}{4} + \frac{1}{6}} = 10.07$
2.5 vs 0.0	3.37		$2.673 \sqrt{\frac{20(21)}{12}} \sqrt{\frac{1}{5} + \frac{1}{6}} = 9.45$
1.25 vs 0.0	2.17		$2.673 \sqrt{\frac{20(21)}{12}} \sqrt{\frac{1}{5} + \frac{1}{6}} = 9.45$

各 $|R_1 - R_2|$ はそれぞれ対応する限界値よりも小さいので、比較した群の対には有意水準 0.05 で有意な差はない。

(*) 到着では "+" が欠落している。

(**) このような Z-score を求める根拠について次頁に吉村先生の解説がある。

(***) この部分の到着の記述は間違っていると思われるので、一部改変した。

"z-score" について

(吉村先生)

以下の解説は正確な議論ではなく、近似的な解説である。

今、有意水準 0.05 で 100 個の検定を行えば、全く差が無いものでも 5 個くらいは有意となる。沢山の検定を行うとき、トータルとして有意水準 0.05 で検定したいのならば、個々の検定の有意水準はもっと下げて置かなければならない。

それでは、有意水準がどれくらい変わるかというと、今、有意水準 α' で独立な検定 a 個行なうとする。帰無仮説が正しいとき、どれも有意とならない確率は

$$(1 - \alpha')^a$$

である。 a 個のうち 1 個が有意となる確率 (即ち、本当は差が無いのに有意となる確率) は

$$1 - (1 - \alpha')^a$$

である。ここで、 α' が十分小さければ

$$1 - (1 - \alpha')^a \approx \alpha'a$$

となる。

そこで、どれか 1 つの検定が有意となる確率を丁度 α にする為には、1 つ 1 つの検定の有意水準 α' は

$$\alpha' = \frac{\alpha}{a}$$

にしておかなければならない。

さて、この *distribution free multiple comparison* では、 K 個の群を 2 つづつ対にして検定する。それで、その対の数は $\frac{K(K-1)}{2}$ 個出来る。そこで、先ほどの議論によって、個々の検定の有意水準は

$$\frac{\alpha}{\frac{K(K-1)}{2}} = \frac{2\alpha}{K(K-1)}$$

にしておかなければならない。ところで、この検定は両側検定であるから上側と下側にそれぞれ $\alpha/(K(K-1))$ の危険率を割り振るとして、原著の *z-score* の根拠となる正規確率が得られる。

ところで、本法は近似的な方法である。どこで近似しているかというと、

① 独立でないものを独立とみなしている (K 個のものから $K(K-1)/2$ 個の pair を作ったのだから各 pair は独立? はない)。

② $1 - (1 - \alpha)^a \approx \alpha a$ 。

③ 順位和は正規分布に従うとみなす近似。

このうち、① と ③ は conservative (有意と出にくくする) な近似であり、真の有意水準は α より小さくなっていることを念頭に置いておく必要がある。

Q: Dunnett 型 (対照群と各処置群) の比較の場合の α のとり方は?

A: 先ほどの議論の中の $\frac{K(K-1)}{2}$ のところを $(K-1)$ とするのが自然でしょう。

Q: 各群の例数が違っても使えるか?

A: 本法はかなり粗い近似であるから一応の有効性はあるでしょう。しかし、「例数が違っても使える!!」と喜ぶほどの方法ではないでしょう。

Fisherの正確確率検定法(直接確率計算法)

(訳) 香田 繁
(株)日本ハイボックス

Fisherの正確確率検定法は2群の不連続な悉無型(all or none型)のデータの比較に用いられる。データが少数例のときならば、例えばFinney(28)が発表している分割表有意差早見表で有意差の有無をチェックできる(*)しかし、少数例でないときは計算しなければならない。この種のデータとしては死七数や病理所見などの頻度データがある。これらのデータは比率として表示することもできる。この種のデータは連続量として扱うのは適切でなく、通常、“+”又は“-”に分類される反応数—即ち、偶然性の表(分割表)—である[Sokal and Rohlf (66), pp. 589-595]。

分析は、まず、以下のように、+の反応数、-の反応数および合計をまとめて2x2分割表をつくることから始める:

	+	-	計
グループ I	A	B	A+B
グループ II	C	D	C+D
計	A+C	B+D	A+B+C+D = N _{total}

この表の記号を使えば、Pが次式によって計算できる。

$$P = \frac{(A+B)! (C+D)! (A+C)! (B+D)!}{N! A! B! C! D!}$$

正確確率検定法では2つの変数の与えられた配置およびそれよりもより大きな隔たりを生ずる方向における上記の4つのセル内の数値がとりうる配置の各々について上述の計算を繰り返し、その確率の和を求める。

この計算で得られる確率の和は、実施した組合せのとり方の方向によって、片側または両側の正確な確率を与える。この値は(0.05より小さいか否かによって)群間の差が有意か否かを物語っており、同時に有意性の度合いをも表示している。

例題 13

対照群22例、処置群48例からなる病理検査で、脾腫を有する動物が対照群1例、処置群に3例みられた。これを分割表にすると次のようになる:

	腫瘍あり	腫瘍なし	計
対照群	1	21	22
処置群	3	45	48
計	4	66	70

この例における最も隔たりの少ない配置での確率は次のように計算できる:

$$P = \frac{(1+21)! (3+45)! (1+3)! (21+45)!}{70! 1! 21! 3! 45!}$$

$$= \frac{22! 48! 4! 66!}{70! 1! 21! 3! 45!} = 0.415002$$

この他の、隔たりが一層大きくなる方向でのとりうる組合せのすべてについて順次計算する(この例では、0, 22, 4, 44 が唯一のとりうる組合せであり、 $P=0.212216970$ となる)。確率の和を求め、合計の $P=0.627$ (片側確率, これについては後で検討する)となる。

(*) 訳注: Geigy Scientific Tables, Vol. 2 (1982, CIBA-GEIGY) に $N_{total}=8$ から $N_{total}=60$ までの有意差早見表が収載されている。

Q: 与えられた分割表から 隔たりが大きくなる方向 への度数の調整とはどういうことか。例えば、 T_0 :

3	12
4	18

 という分割表が得られた場合、出現比率は R_0 :

0.20	0.80
0.18	0.82

となる。この比率の差がより大きくなるように次の表は T_1 :

4	11
3	19

 を作るのか?

(この件については、当日吉村先生から、そして後日(株)生物科学技術研究所 佐野正樹さんから教えて戴いたことを要約して記します)

A1: 一般的に Fisher の正確確率法で有意差があるかどうかを検定するのは、2群の出現比率にかなりの開きがあって、それが有意であるかどうかを知りたいときであり、例えば「質固の例の場合は有意でないことは明らかであり、検定の必要はない。一般的には質固者が言われたように「比率の小さい方を0にする」方向に調整して間違いない。また、一般的には、2群の供試例数に極端な差がなければ、4つのセルのうちの最小度数を0に近づけて行く方向での度数調整でほとんどの場合間違いないでしょう。(吉村先生)

A2: 表 T_0 から得られる期待度数 E_0 および E_0 からの実測値の隔たり D_0 は次のようになる。
 T_0 :

3	12	15
4	18	22
7	30	37

 $\Rightarrow E_0$:

$\frac{7 \times 15}{37} = 2.8$	$\frac{30 \times 15}{37} = 12.2$
$\frac{7 \times 22}{37} = 4.2$	$\frac{30 \times 22}{37} = 17.8$

 $\Rightarrow D_0$:

+0.2	-0.2
-0.2	+0.2

ここで、 D_0 の4つのセルは絶対値は等しく、符号は対角セルで等しくなる。そこで、 D_0 の符号“-”の対角セルに着目し、この2つのセルの実測値の小さい方が0になる方向に度数調整すればよい(佐野さん)。

Q: Fisher法は片側確率であり、一般に両側確率を求めるときは片側確率を2倍しているのが普通だと思ふ。しかし、両側確率の求め方は片側ずつ求めて両方を加えるのが正しいとする報告がある(米虫ら)。そこで、一般的に両側検定が妥当なのか、片側が妥当なのか、そして、両側確率の求め方について吉村先生の見解を聴かせてほしい。

A: この問題はこの研究会で以前にかなり議論したが、はっきりした結論はつかなかったという経緯があります(会報7号, pp.20-21, 特に両側確率の求め方についてはこれを参照して下さい…香田)。ところで、与えられた分割表におけるより極端な場合というのは

片側なら比較的理解しやすいが、両側という場合の反対側の極端な場合というのはどういう場合か、そして、その場合元の分割表とどういう様に較べられるかというような問題がある。(中略) 結局、この種の議論は趣向として片側をとるか、両側をとるかというような議論になってしまう。強いて、僕の考え方を述べれば、この例題のような事例では片側検定を支持する。一般的に、片側をとるか両側をとるかで微妙な場合には、全体としての結論のあとのリスクを小さくする方(例えば、これ1つが有意ならば何か処置を取ろうというような場合であるならば、有意になりやすい方をとる)を採用するのが良いのではないかと思う(吉村先生)。

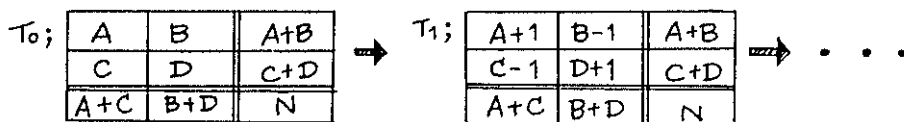
Q: 直接確率検定法は 2xK 分割表に拡張可能か?

A: 2x3 くらいまでなら拡張可能ではあるが、上の質問と同様の議論、即ち、極端な場合とはどういう場合かという問題が起る。自明である場合、例えば最小度数が0とか1で、他は大きな値ばかりというときには明らかであるからよいが、そうでないときは無理ではないかと思う。そういう場合、むしろ、初めに χ^2 統計量みたいなものを持ってきておいて、それによって極端な場合というのを順序づけてみて、その結果 χ^2 統計量は近似確率であるからどうも気持ちが悪いという場合にだけその直接確率を計算してみたらどうだろうかと思う。この問題も理論的にはおそろく結着のつかない問題だろうと思う(吉村先生)。

.....

(補足) 2x2 分割表における P の算出方法

日本ロシユ(株) 高橋行雄氏
 (株)生物科学技術研究所 佐野正樹氏
 — まとめ 春田 —

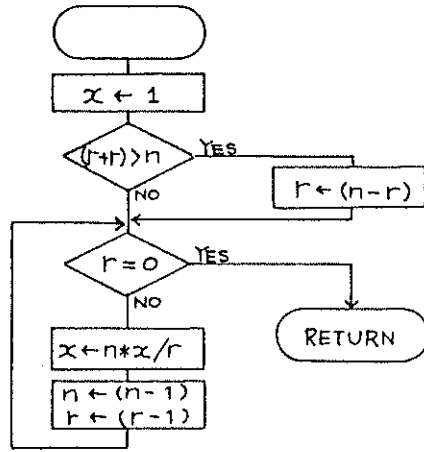


a) T_0 に対する P_0 の求め方

$$P_0 = \frac{(A+B)! (C+D)! (A+C)! (B+D)!}{N! A! B! C! D!} \dots \dots \dots (1)$$

$$\begin{aligned} \langle \text{方法1} \rangle P_0 &= \frac{(A+C)!}{C! A!} \times \frac{(B+D)!}{D! B!} \times \frac{N!}{(C+D)! (A+B)!} \\ &= \binom{A+C}{A} \times \binom{B+D}{B} \times \binom{N}{A+B} \end{aligned}$$

ところで、 $x = \binom{N}{r}$ とすると、 x の求め方は



<方法2> (1)式の対数をとると、

$$\ln(P_0) = \ln\{(A+B)!\} + \ln\{(C+D)!\} + \ln\{(A+C)!\} + \ln\{(B+D)!\} \\ - \ln\{N!\} - \ln\{A!\} - \ln\{B!\} - \ln\{C!\} - \ln\{D!\}$$

$$P_0 = \exp\{\ln(P_0)\}$$

とすると $\ln(n!)$ は Stirling の近似式から

$$\ln(n!) \approx \frac{1}{2} \ln(2\pi) + (n + \frac{1}{2}) \ln(n) - n + \frac{1}{12n} - \frac{1}{360n^3}$$

で求められる。

b) P_0 が得られた後の P_1, \dots の求め方

P_0 が求まれば、漸化式により、 T_1 に対する P_1 は次のように算出できる。

$$P_1 = P_0 \times \frac{B \cdot C}{(A+1) \cdot (D+1)}$$

$$\left[\begin{aligned} \because P_1 &= \frac{(A+B)! (C+D)! (A+C)! (B+D)!}{N! (A+1)! (B-1)! (C-1)! (D+1)!} \\ &= P_0 \times \frac{A! B! C! D!}{(A+1)! (B-1)! (C-1)! (D+1)!} \\ &= P_0 \times \frac{B \cdot C}{(A+1) \cdot (D+1)} \end{aligned} \right]$$

以下、 P_2, \dots も同様に算出できる。

第19回定例会出席者名簿

日時：1984年4月14日(土)

11:00~14:00 基礎講座(金中層食)

14:00~17:00 定例会

場所：総評会館 2F 会議室

御出席頂いた先生方(五増順)

- ・鈴木徳治 (千葉大学 薬学部)
- ・高橋暁正 (和光大学)
- ・柳本武美 (統計数理研究所)
- ・吉村 功 (名古屋大学)

1 長谷文雄 (ケセラノ製薬)	29 吉良和世 (澤永製薬)	57 北島省吾 (日本化成)
2 水橋福太郎 (シリア化学工業)	30 大内幹夫 (サントリー)	58 彌富耿彦 (日本精糖製薬)
3 松下 (雪印乳業)	31 飯田博司 (ハッパライバル)	59 長田明彦 (住友化学工業)
4 滝沢 毅 (日本ロシユ)	32 五島滋喜 (大鶴薬品工業)	60 中村 昭 (京田田製薬)
5 井野裕子 (")	33 " (")	61 小林 (協和発酵)
6 内田 (")	34 佐野正樹 (生科技研)	62 高橋行雄 (日本ロシユ)
7 相馬 (")	35 田中光男 (田辺製薬)	63 朝野芳郎 (エーザイ)
8 高田邦夫 (日本化薬)	36 中原 (持田製薬)	64 長谷川良夫 (日本ロシユ)
9 田中 健 (日科技研)	37 掛川 (")	65 桑山典之 (帝國糖器)
10 高木 悟 (アキストシイツ)	38 永見俊之 (日本製薬)	66 河上喜之 (実中研)
11 三内貞子 (日生研)	39 半田 淳 (日本化薬)	67 中田 宏 (エーザイ)
12 下井信夫 (安部センワ)	40 山岡秀明 (住友化学工業)	68 岩瀬博明 (日本ロシユ)
13 楯山静優 (イスリス製薬)	41 三浦昌己 (東洋醸造)	69 中岡 稔 (第一製薬)
14 本間 (")	42 富安泰山 (台糖万伊)	70 杉本清一 (マルホ)
15 石山浩之 (日新製薬)	43 小崎章夫 (鐘紡)	71 下田 (農工大)
16 芳尾荘吉	44 小笠原定則 (関東医師製薬)	72 大西 (")
17 戸塚和男 (東菱薬品工業)	45 溝口徳実 (持田製薬)	73 阿部俊一 (シロヤ)
18 田中 (")	46 中村 厚 (ボソ)	74 村上 (旭化成)
19 大窪 (")	47 芹沢 功 (日本クレア)	75 中嶋康彦 (キコマン)
20 藤井 興 (三共)	48 日浦謙一郎 (ヒネム薬品)	76 小島 暁 (養命酒)
21 高市雄二 (田辺製薬)	49 福田武司 (日本生物化学センター)	77 奥村 紘二 (ヒノリライフ)
22 中村良治 (日本アッパシ)	50 石塚修司 (イスリス製薬)	78 神津佳弘 (")
23 斉藤 博 (アキストシイツ)	51 岡 基 (家畜衛試)	79 佐々木保 (")
24 森本 (")	52 高橋昌三 (日本ロシユ)	80 (")
25 山下哲司 (ロート製薬)	53 長尾一洋 (サツト薬品)	
26 笠城 豊 (ライオン)	54 島村和位 (鳥居薬品)	
27 香田 繁 (日本化成)	55 泰 正弘 (")	
28 松本 健 (日本製薬)	56 奥留敏之 (")	

電話受付のため、席のみの
方、当日直接出席され、
御氏名の確認ができてない方が
いらっしゃることをお詫言申し
上げます。

[事務局より]

第13号をお届けします。先にお願ひ致しましたアンケートは12名の方から回答を頂きました。有難うございます。それぞれ有益な提案がなされたので今後の定例会において取り上げて参るつもりです。各位の御協力をお願ひ申し上げます。段々とテーマが多岐に亘り、小社もしがみついて勉強しなければなりません。また、方向を見定めて舵を取ることも重要になってきました。ますます多くの意見を聞かねばならないでしょう。

[世話人会のお知らせ]

去る6月9日(84)に東洋醸造(株)安全性研究所において、世話人会を開催致しました。吉村先生を初め12名(事務局含む)の出席を得て行われました。今回は特に、「毒性と薬効を検討するのための統計手法とその実際的使用」をテーマとする単行本の企画について検討致しました。安全研の質疑を通して得られた統計手法の実際的な使い方や各実験系への適用について、固苦しい理論書ではなく実務者が使えるような実用書を目指しています。来春の刊行を目指して準備を始めるところですが、詳細が次号の案内申し上げます。その折りは是非ご購読のほどお願ひ申し上げます。体裁はB5判 並製150~200頁 予定価格2400円というところです。こういう点を本に盛り込んで欲しいということがありましたら是非、事務局宛、御一報下さい！

医薬安全性研究会 No.13

昭和59年6月30日 発行

編集・発行 (株)サイエンティスト社

〒101 東京都千代田区神田駿河台

3-2 山崎ビル

Tel. 03(253)8992

振替 東京 8-71335

©1984

印刷製本 ナカソ印刷