

医薬安全性研究会

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

会報 No. 32
Oct. 1990

目次

〈前 付〉

* 医薬安全性研究会スケジュール

* 『実験データのグラフ表示』正誤表 (続)

動物実験における対照群の入れ方とその利用方法 [II] 吉村 功 (名古屋大学).....	1
P値をどう見る、どう使う	10
[講演要旨] (第42回定例会).....	10
[第42回定例会資料] 吉村 功 (名古屋大学).....	13
[P-value (P値) とは? - 誤解を防ぐために -] 丹後俊郎 (国立公衆衛生院).....	19
Dunnett の片側・両側検定のP値計算プログラムおよび高精度パーセント点表 佐野正樹・岡山佳弘 (大鵬薬品工業).....	21
平行線検定と勾配比較検定 [最終回] 北村知宏 (山之内製薬).....	45

1990年医薬安全性研究会
これからのスケジュール

- ☆ 1990年11月16日(金)～17日(土)……………データ解析講習会(総評会館)
(余席あり)
 - ☆ 1990年12月14日(金)～15日(土)
毒性試験のための生物統計シンポジウム(野口英世記念会館)
 - ☆ 1991年1月26日(土)……………第45回定例会(総評会館)
最近のGLPの動向 坂野和英(厚生省)
-

★ 『小核実験—方法とデータの評価』 林 真(国立衛生試験所・変異遺伝部)著、がモノグラフシリーズの第2弾として12月刊行予定です。

★ 『実験データの統計解析』(中里溥志 著)がモノグラフシリーズの第3弾として、現在執筆中です。

★ 医学・薬学・生物学のための統計学(吉村 功著) 詳細は追ってお知らせします。

(1991年以降も沢山企画しています)

『実験データのグラフ表示』正誤表 (続)

ページ	行	誤	正
表紙	↓ 2	モノグラフシリーズ No 1	モノグラフ・シリーズ No 1
	↓ 4	…… Methods for Experiments	…… Methods for Experimenters
中表紙	↓ 2	モノグラフシリーズ No 1	モノグラフ・シリーズ No 1
	↓ 4	…… Methods for Experiments	…… Methods for Experimenters
目次 v	↓ 13	……, 忘れていません	……, 忘れていませんか
4	↓ 1	1.3 目盛りは, 軸の外側につける	1.3 目盛は, 軸の外側につける
	↓ 13	……, 図1.1と図1.11のように……	……, 図1.10と図1.11のように……
6	↓ 3	1.5 目盛りを分断したグラフは, …	1.5 目盛を分断したグラフは, ……
13	図3.2		
20	↓ 16	邦訳, Gnanadesikan (1977) の……	邦訳, Gnanadesikan (1977) の……
21	↓ 16	……, 1から64までの $X_{(1)}$ が……	……, 1から64までの $X_{(1)}$ が……
	↑ 14	求めた $X_{(1)}$ と p_1 を対に……	求めた $X_{(1)}$ と p_1 を対に……
26	↑ 8 図4.14	……, $X_{(1)}$ と z_1 を対にした……	……, $X_{(1)}$ と z_1 を対にした……
37	↑ 7	……, 母平均や観測値の信頼……	……, 母平均や測定値の信頼……
41	↑ 9	を行なうと有意水準1%で棄却……	を行なうと有意水準5%で棄却……
	↑ 8	なっても同様の結果が得られる。…	なうと差は1%水準で有意になる。…
64	↑ 5	…… Procedure, John Wiley	…… Procedures, John Wiley
65	↓ 11	……, Lifetime Learning ……	……, Lifetime Learning ……
66	↓ 7	……, W.S. and McGill, ……	……, W.S. and McGill, ……

こうすれば内容豊かな質問になる!

医薬安全性研究会 質問募集

医薬安全性研究会では現場での疑問をもとに、より興味深い議論を行いたいと考えています。しかし、質問の仕方がうまくないために答えが面白くなっていない場合があります。そこで次のように質問を募集します。

〔要 項〕

〈答えにくい質問が多い〉

- 1) 抽象的な質問……「Q：分散分析の位置づけは？」
「A：野球におけるキャッチボールのようなものだ。」
- 2) 状況説明が一般的……「Q：併用効果を調べるために、1. 対照群 2. Aを投与 3. Bを投与 4. AとBを投与という4群の実験をしたときの検定方法は？」
「A：単純な2元配置実験なので2元配置実験のデータ解析をするとよい。」

〈質問は具体的に〉

- 1) 質問の状況をできるだけ明らかに
 - 群の大きさ、群の数、動物種／● 測定変数は何か(血圧、時間、白血球数……)／
 - 測定値の例／● 測定条件／● 実験の目的 etc.
- 2) 具体的な説明が必要な理由
 - 質問者が気がついてないことで大切なことがある。
「イヌの実験で実験者は一元配置分散分析だと考えていたのが二元配置型の実験であった。」
 - 前提とする分布等を知ることにより、より適切な解答となる。

〈公開の原則〉

- 質問は医薬安全性研究会で公表し、討論することを原則とする。

〈公表してほしくない部分への配慮〉

- 公表してほしくない部分は、質問の際に付記してあれば尊重する。
質問者、対象動物種、疾患名、具体的な名前(測定変数、値の大きさ)

〔質問送付方法〕

- * 質問は随時受付けています。
- * 裏面の質問用紙をコピーして御記入の上、
右記宛お送り下さい。

医薬安全性研究会事務局

〒101 東京都千代田区神田駿河台3-2 山崎ビル
TEL 03<253>8992/FAX 03<255>6847
/振替 東京8-71335

株式会社 サイエコンディスト社 内

質問用紙

No. _____

御氏名		会員No	非会員	年 月 日
<p><具体的状況></p>				
<p><質問内容></p>				

(コピーしてお使い下さい)

〈動物実験における対照群の入れ方とその利用法Ⅱ〉

吉村 功 (名古屋大学工学部)

動物実験における対照群の利用法ということですが、対照群の役回りをちゃんと組み込んだデータ解析法を考えるべきであると、前々から考えていたわけです。その一つのやり方を国立衛生試験所の林真さんが考え、この研究会で話されました(第23会定例会)。それについて紹介しながら、少しだけ例えばこんなふうにということを言ってみようと思います。

ここでの動物実験というのは群がいくつかあって、それぞれの群に対して投与量が決まっているものを考えることにいたします。

小核試験における背景対照

林さんが行われている実験は変異原性試験の1種の小核試験です。小核試験では、マウスを用いて陰性対照と何群かの処理群とそれから陽性対照に分けて薬物を投与し、骨髓を

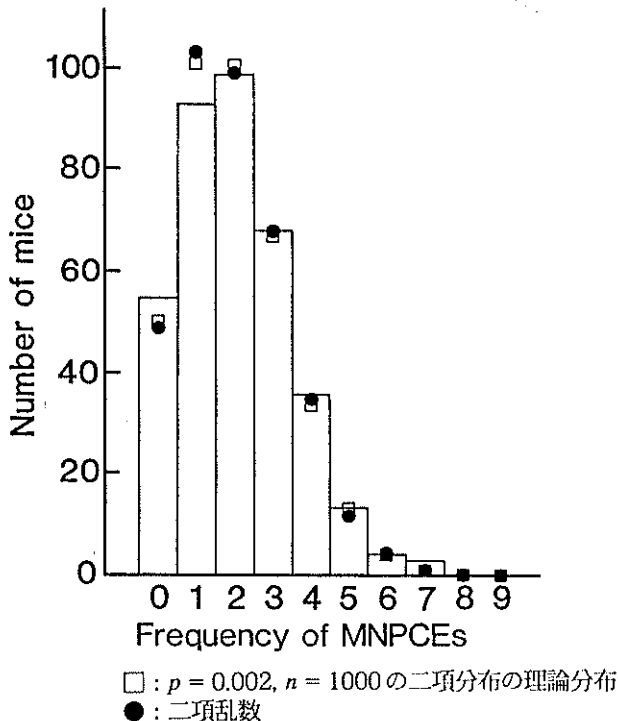


図1 陰性対照群におけるMNPCEの出現度数分布

スライドに塗抹して顕微鏡で多染性赤血球(PCE) というのを観察します。その中で小核を有する多染性赤血球(MNPCE) の頻度がどれくらいであるかが問題であるという試験です。各動物から m 個、実際には各動物から1000個のPCE を観察して、その中の MNPCEの数を調べる。そうすると第 i 群の第 j 番目の MNPCEの数というのは、二項分布か、ポアソン分布か、負の二項分布のどれかに収まる。(図1)

基本的には二項分布なんですけれども、二項分布というのはポアソン分布で近似できます。ただし、ある種の陽性対照になると、二項分布ではうまくいなくて、負の二項分布になります。

その出現頻度の平均は、大体 0.002くらいである。つまり0.2%ぐらいの出現頻度であるから、1000個観察すると2個ぐらい MNPCEがある。普通の実験では、用量の数 a は2から4ぐらいをとります。それに陰性対照がありますから全部で $a+1$ 群となる。各群で r 匹の動物を使う。 r は大体4ないし6匹程度だということです。この陰性対照をヒストグラムに書いてみるとわりときれいな二項分布になりまして、大体陰性対照は安定しているのではないかと考えられます。

問題は時間的に変化することです。管理図に書いてみました(図2)。横軸に実験を順番にとって、縦軸に MNPCEの頻度をプロットしていくと、わりときれいな管理図が出来上がって、上昇しているとか、下降しているとか、バラつきが巨大になっているとか、いうようなことはなくて、ほぼ $\pm 3\sigma$ の幅に入っている。

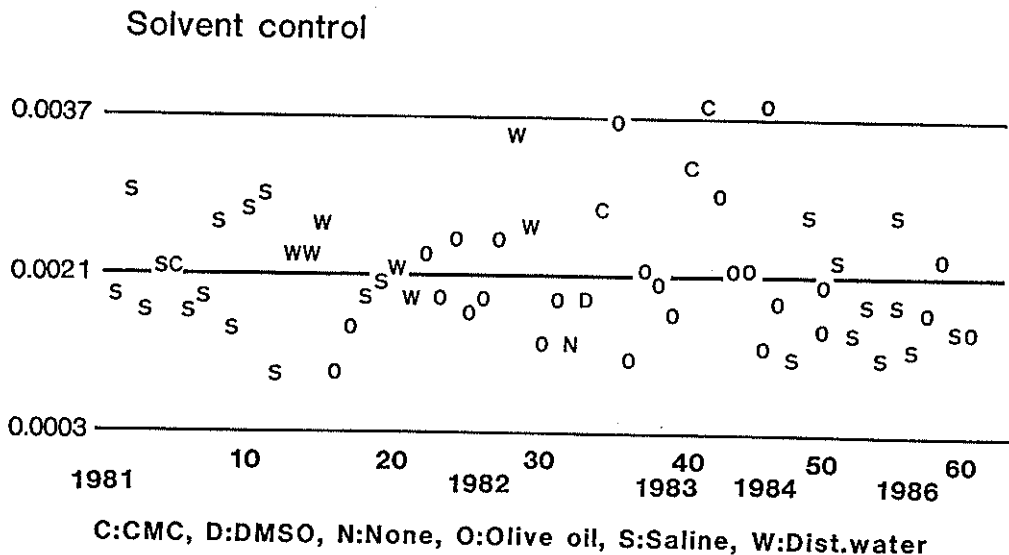


図2 陰性対照群におけるMNPCEの出現頻度のP-管理図

これだけきれいな陰性対照が出来るならば林さんの提案された3ステップ法でデータ解析をすることができるだろうと考えられます。

林・吉村の3ステップ法

第1ステップでは背景対照の管理図で現対照が 3σ の限界を越えたら実験をやり直すことにする。つまり、先ほどの管理限界線の外に出たらやり直す。背景対照には陽性対照と陰性対照の二つがありますから、別々に管理図を書いて、どちらかがアウトになればやり直す。慢性毒性実験だったらそんなことはできないでしょうが、小核試験というのは一週間もあればいいということで、比較的短い時間でなんとかやり直しができる。

第2ステップではこれで合格したものに対して各処置群でのMNPCEの出現率の二項検定を行いまして、その出現率がすべて陰性背景対照の上側(5/a)%点を越えていなかったら異常はなかったと判定する。つまりすべての処置群での出現率が、陰性背景対照の上側(5/a)%点を越えていなければ、変異原性なしと判断します。ここでは現対照は使いません。

第3ステップでは、第2ステップでどこかの群がアウトになった時に限って、Cochran-Armitageの傾向検定を5%の有意水準で行います。このCochran-Armitageの傾向検定というのは出現率について陰性現対照も入れて、回帰係数が正であるかどうかという検定です。回帰係数が有意に正であれば変異原性があると判断しようということです。

全体としては第2ステップで有意で且つ、第3ステップで有意となったときに変異原性ありと判定しようという評価方法です。

こういうやり方をすれば、少なくとも背景対照を考慮に入れて、それと陰性現対照を考慮に入れて、しかも単調増加傾向があるかどうかを調べている。これはきっといい方法に違いないから吟味してみようと、いわゆるモンテカルロシュミレーションをやりました。モンテカルロシュミレーションをやるからには、何と何を比べて良いか悪いかという議論をしなければいけませんから、方法として四つを比較しました。

林・吉村の3ステップ法の検証

一番目は、Cochran-Armitageの傾向検定を有意水準1%で行います。なぜ有意水準を1%にとったかといいますと、林さんの場合には、いろんな化学物質に対してルーティンワークとして実験をやっているわけです。つまり1ヶ月1度、場合によってはそれ以上の頻度で実験を行っているわけですから、第1種の過誤5%といいますと、わりとアウトになりやすく、1%ぐらいにした方がいいのではないかとということでそうしたわけです。有意水準1%で、Cochran-Armitageの傾向検定だけを行う。このときは、背景対照を一切考慮しない。

二番目は逆に背景対照だけを考慮する。つまり、各群における出現度数が背景対照の二項分布よりも大きかったならば、アウトと判断する。このときの有意水準は $(1/a)\%$ です。この2つは要するに、先ほどの下の2つのステップを別々に、単独にやって、しかも大体の有意水準が1%になるようにしたということです。

三番目は条件付二項検定という、Kastenbaum-Bowman の数表で行うものです。これもやはり有意水準1%とします。

四番目は林さんのいまの提案を行い、四つの方法を比較したわけです。

こういうものの比較というのは第1種の過誤と検出力を問題にしなければいけなくて、第1種の過誤に関しては、まず出現率が全部0.002の場合を考えるわけです。それから検出力については、陰性対照群、第1用量、第2用量、第3用量の順にだんだん出現率が増えるような場合を考える。そうした場合に果たしてどうなるかというのを見ようというわけで、モンテカルロシミュレーションをやったわけです。まず第1種の過誤について見たのが図3です。

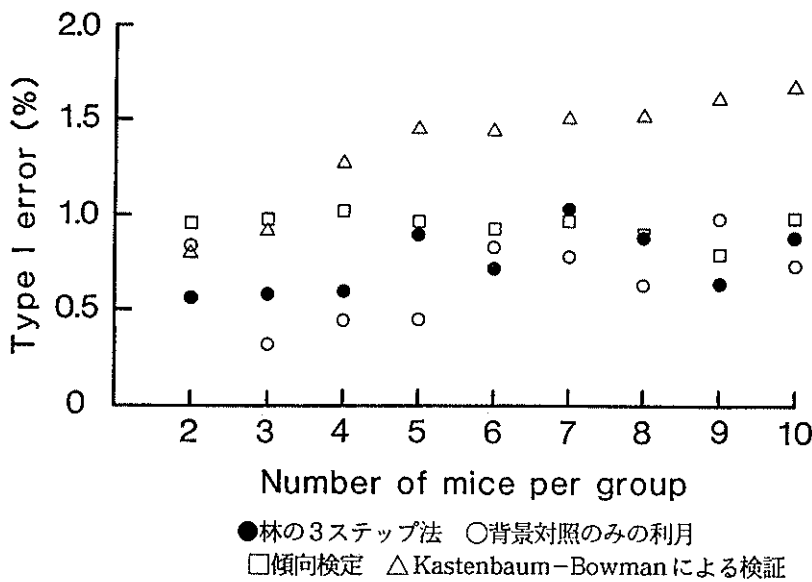


図3 $p = 0.002$ のときのシミュレーション実験による第一種の過誤の確率

有意水準1%をねらっていますから、大体1%ラインの辺に第1種の過誤が納まってくればOKです。他の三つは、ほぼその程度で納まっているけど、三角はどうもまずい。条件付検定は余り感心しない。実は、これは理由があるんですけど、どうせ検出力も悪いから、いまは考えなくていいだろうと思います。要するにこの三角は参考のために入れてあるけれど、基本的には他の三つが比較する対象で、第1種の過誤に対しては、この三つは差がな

いと考えてもいいだろう。

それに対して、検出力は図4のようになりまして、明らかに、背景対照だけに依拠したものと、林さんの提案がよくて、Cochran-Armitageの傾向検定は悪い。

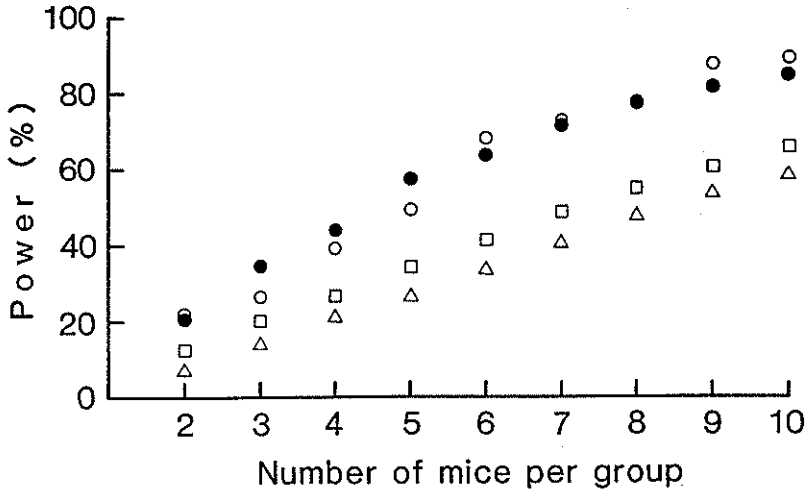


図4 対照群が $p = 0.002$ のときのシュミレーション実験による検出力 (図3の注参照)

これを見まして、最初は“林さんの提案なかなかいいじゃないか”と言ったんですけど、よくよく考えてみるとナンセンスで、要するに、背景対照だけを基準にして、現対照を無視した方が成績が良いんです。それは考えてみると当たり前なんです。なぜかという、このシュミレーションをやるときに、背景対照が正しいという前提でシュミレーションをやっていますから、それをフルに使った方がいいに決まっています。

そうすると、林さんの提案は全くナンセンスではないかというわけです。背景対照が安定しているときは、それを使えばいい、現対照なんか無視しなさいという当たりの結論となりがっかりしたわけです。先程言いましたように背景対照と現対照をうまく使い分ける標準的な手法を用意しなければいけないというわけでちゃんと用意し、これで安心したと思ったら、そんなものは役に立たなかったというわけです。

出現率が下がったときのブロック効果

これで理論的な検討は終わりかと思ってがっかりしたのですが、しかし、実際家の皆さんに、背景対照が安定しているときには現対照をやめなさいと言ったら、やめるかということですね。私は絶対やめないと思うんです。そんな恐ろしいことが出来るかというわけです。やはりそれは実際家の方が、何らかの意味で正しいのではないかと思っているわけです。そういうわけで、理論的な検討の間違ひがあろうかと色々考えてみて、はたと気が

ついたことがあります。それは、背景対照の自然出現率を 0.002としたわけですが、実際に現対照を入れる理由というのは、ブロック効果、つまり、この実験だけ全体に少し偏らせるということがあることを恐れているのだと思います。

そういう場合として、対照群の出現頻度が0.0018となった場合、それを基準にして、効果がある場合を考えてみました。背景対照は 0.002のままにしておき、背景対照に比べて現実験の出現頻度がすべて実験全体として下がってきているという場合は、一体どういう現象が起こるかを考えてみたわけです。

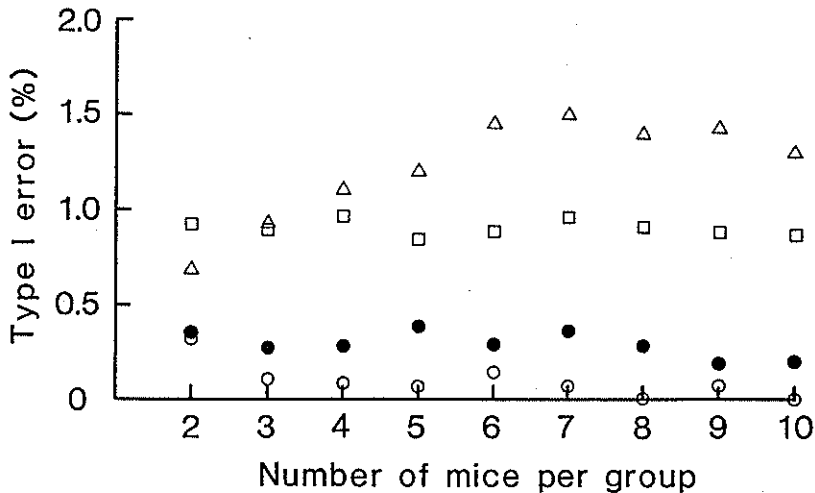


図5 $p = 0.0018$ のときのシュミレーション実験による第一種の過誤の確率 (図3の注参照)

図5はその場合の第1種の過誤です。第1種の過誤は、Cochran-Armitageの傾向検定が相変わらず1%であるのに対して、二項検定と林さんの検定は、第1種の過誤が非常に小さくなります。それは背景対照がもう駄目になったわけですから、それを使うとうまくいかないのは当たり前なんです。しかし第1種の過誤ですから、小さくなることについて文句を言う必要はありません。要するに間違いが減るだけの話ですから。問題は検出力なんです。

検出力はどうかということですが、あれだけ第1種の過誤が小さくなったにもかかわらず、検出力はよくなっています。これは非常におもしろく、ブロック効果みたいなものがある、実験自体が全体的に移動したときには、現対照をうまく使うと、現対照だけを使っている場合や背景対照だけを使っている場合よりも、両方共使った方が検出力はよくなります。これは、ぼくとしては非常におもしろい発見でした。だから、現対照と背景対照をうまく使い分けると、全体として性能の良いやり方が出てくるのではないかということです (図6)。

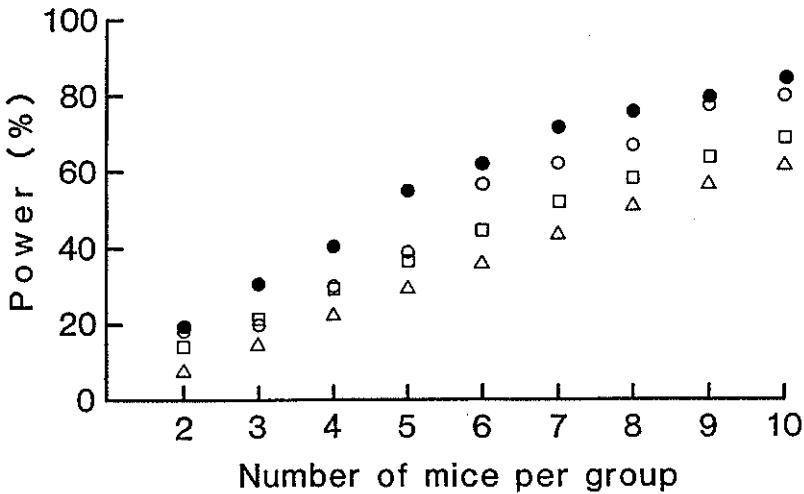


図6 対照群が $p = 0.0018$ のときのシュミレーション実験による検出力 (図3の注参照)

そういう意味で林さんの提案というのは、素晴らしいことをやったのではないかという気がしたわけです。しかしながら一つだけ気になったことがあります。というのは、全体として、背景対照が下がった場合だけうまくいったといって喜んでいるわけですが、逆だったらどうだろうか。つまり全体として、背景対照よりも上がってしまった場合はどうなるだろうかということです。そのときにまるで逆の結果になるのでは都合のいいところだけ出し過ぎているわけです。それで逆の場合を調べたのが図7です。

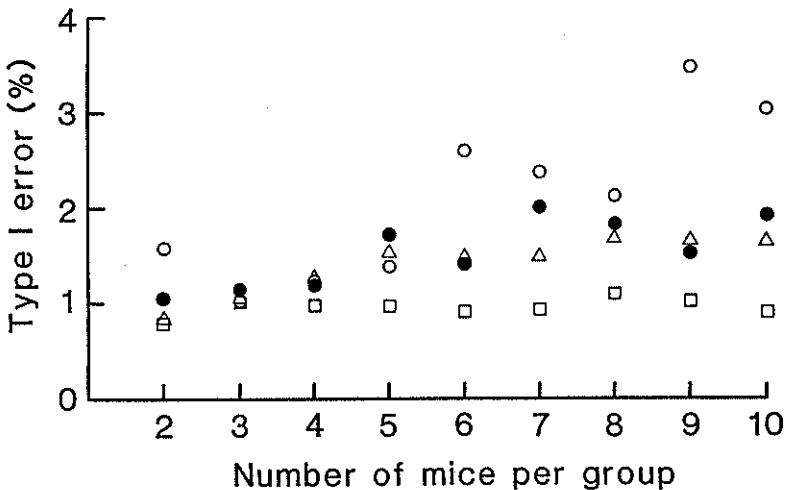


図7 $p = 0.0022$ のときのシュミレーション実験による第一種の過誤の確率 (図3の注参照)

出現率が上がったときのブロック効果

図7は第1種の過誤です。全体としてブロック効果があって、出現率が上へ上がってしまったという場合です。ねらっているところが1%で、さっきのCochran - Armitageの傾向検定は、背景対照と関係ありませんのでほぼ1%である。それに対して林さんの方法は、2%ぐらいまで第1種の過誤が上がります。2倍ぐらいまで上がる。しかし、背景対照だけでやっていますと、4%近くまでなってしまいますから、背景対照に全面的に依拠してしまうと、第1種の過誤が非常に大きくなるんです。それに対して林さんのやり方というのは、第1種の過誤については多少影響は受けるけれどもそれ程極端な影響は受けない。

検出力はどうかというのですが、検出力は全く落ちないのです (図8)。

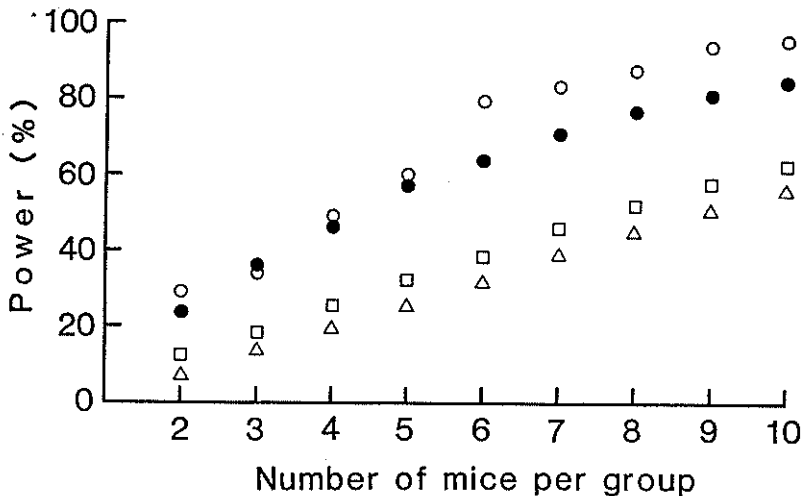


図8 対照群が $p = 0.0022$ のときのシュミレーション実験による検出力 (図3の注参照)

だから第1種の過誤はちょっと大きくなるけれども、検出力はほんのちょっと落ちるだけなんです。ところが、背景対照だけの方は検出力が一見大きそうですが、第1種の過誤が4倍にもなっているわけですから、これはちょっとまずいわけです。だから白丸を外して、この四角と黒丸を比較すると、黒丸はずっといいわけです。

結局、この背景対照と現対照を両方共うまく組み合わせて利用すると、かなりよい。つまり、ブロック効果があってもなくても、程ほどの検出力は保証できているし、第1種の過誤も程ほどには押さえられているという。こういうふうに背景対照と現対照を両方うまく組み入れると、別々にやるよりは、きつとうまいプロシージャーが出来るのではないかという感じがします。

今は二項分布という特別な場合についてやったのですが、他の場合でも似たようなことが言えます。それで先程言ったように陰性対照と陽性対照の使い方を標準化していくと、いままでとは違った少しましなやり方が出来るのではないかという気がします。

質疑応答

Q : このシュミレーションのときに、第一ステップのやり直しということがありますが、これはその第1種の過誤と第2種の過誤を計算するときどんなふうに考慮されているのですか。

吉村 : 実際にアウトになる場合は、1000回に3、4回なんです。それは完全に排除しました。つまり実験をやり直したと考えるわけです。そうすると第1種の過誤にも第2種の過誤にも入らない。

Q : 普通の毒性の実験では対照群のデータが実験ごとにかなり違って、それを集積するのが難しそうな面もあります。安定してるということの基準とか、集積していいということの基準というのは作れるものでしょうか。

吉村 : 林さんが言っていたのは、異常であるかどうかといったときに、異常の原因がはっきりしたのは排除すべきである。例えば最初にこの管理図を書いたときに、CMCが入っていたんですけども、CMCは値が高いんです。だからCMCは影響があるみたいだから、これはもう溶媒として一切使うのをやめようという話になって、従って、背景対照からは外したのです。だからそのようにはっきり原因がわかるのはいいだろう。しかし原因がなくて外してしまいますとどうしても偏りが生じるから、どう考えても原因が見つからないというのは入れた方がいいのではないかという議論はしました。やはり、管理図内に出るのは第1種の過誤としてあるわけです。その辺はこれからの問題だという気がします。

Q : $\pm 3\sigma$ というのは、一般的な管理図を使うときの3という意味でしょうか。

吉村 : はい、それだけの話です。ルーティンワークとしてやっているからという理由からです。実際にはもうちょっとせまくした方がいいのではないかという気がするんですが、他方でコストの問題があるでしょう。慢性毒性実験みたいなものだったら、そのようなわけにはいかないでしょう。だから、実験がどれくらいやりやすいかによって多少ルールは変えた方がいいという気がします。

*本論文は、1989年4月8日に開催された「第38回医薬安全性研究会」における講演の内容です。

〔講演要旨〕

はじめに 最近2、3の席上で、p値をどう解釈するかが話題となったので、今回「p値をどうみる、どう使う？」というタイトルでとりあげることにする。

「p値とは検定統計量を確率積分変換した値（ピンクの本 p.198を参照）」というのがp値の定義である。したがって統計量の観測値が決まるとそれに対応してp値が決まる。

p値を有意水準とってよいかというと、p値が0.00475ならばたしかに有意水準0.00475で検定を行なったとき有意な結果が出るが、それは二者択一問題である仮説検定の手法の適用ルールの変更である。このことはp値が小さいときのみ検定の有意水準を恣意的に変えて有意性を強調する傾向につながり、非常に危険である。

また、p値を信用・信頼の度合いと言い換えることに関しては、現実問題で利用するときは認めてもよいのでは、というのが私の考えである。ただしその際に確率というニュアンスを入れることは避けたい。丹後先生の意見に関しては、参考資料を参照していただきたいが、全体として私とほぼ同じ意見であると考えます。

p値に関しては数値計算上の定義にも疑問がある。例えば「2×2分割表でFisherの直接確率を計算する時、p値は片側で計算するか、両側で計算するか」という問題がある。これに関しては、「p値は片側で計算し、両側で利用する時は公称の有意水準を半分にして使う」というように考える。また、「同じ帰無仮説に対して複数の対立仮説があり、それぞれ違った検定方式がある場合にp値をどう定義するか」というような問題に対しては、p値を信頼の度合とする俗な言い換えにたよるのではなく、初めの正確な定義に戻って見なおす努力が望ましいと私は考える。

質疑応答

(滝沢) : その時の質問の当事者として補足すると、私の言いたかったのは「 $1 - p$ 値というのは対立仮説が正しい確率なのではないか」ということです。つまり、対立仮説を正しいと主張している主観的な確信の度合いのようなものが $1 - p$ で、 p 値にはそれほど意味はなく、むしろ $1 - p$ 値のほうに意味があるのではないかというのが私の考えです。

Y : それは誤解です。帰無仮説が表わす状態が非常にわずかなのに対し、対立仮説が表わす状態は無数にあり、 $1 - p$ 値がいくら大きくても、それはどの対立仮説が成立しているのかわからない。例えば、相関係数 $\rho = 0$ という帰無仮説に対して、対立仮説は $\rho \neq 0$ と普通書くが、 $\rho = 0.0001$ というのも 0 ではないし、 $\rho = 0.9999$ というのも 0 ではない。同じ対立仮説でも両者では天と地くらい違うので、 $1 - p$ 値を対立仮説の信頼できる確率という言い方は絶対してはいけない。

ついでに言うと、相関係数の検定に関しては誤解が多く、 $\rho = 0$ という仮説が棄却された瞬間に、影響は大きいという議論をしていたりするが、これは全くナンセンスである。相関係数が 0.99 であるか 0.01 であるかというのは本質的に違うのであり、 $\rho = 0$ を否定するだけではどちらであるかわからない。

相関の検定に関してはもう一つ別の問題があり、相関の検定という名前では実は dose-response の検定をやっていることが多い。両方の変数がランダムな場合が相関の問題であり、片方が指定された場合には相関の問題ではないので、これは非常によくない。

検定という手段は二者択一で決定を下そうという手段で、対立仮説の状態は無数にあ

るということを意識しなくてはいけない。だから、対立仮説の信頼の度合いのようなものは考え得ないということである。

—: p 値を信頼できる度合いというように言い換えを行なった場合、 $1 - p$ 値を帰無仮説が信頼できない度合い=検出力というような誤解が生じるとしたら、やはり言い換えはやめたほうがいいのでは。

—: p 値を有意確率と言うことに関して、吉村先生も丹後先生も批判的であることは共通しているが、吉村先生は確率と言う点にこだわっているのに対し、丹後先生は有意と言う点にこだわっている、という印象である。 p 値に関しては、事象の得にくさの指標が0から1で表わされているので、確率と言うこと自身はよいのでは？

Y: 私が確率と言うのにこだわる理由は、確率のイメージの中に「頻度的にどれくらい起こるか」というイメージがあるので、 p 値をそのようには考えないほうがよいと思う。つまり、帰無仮説が成立するということは、不確定現象の頻度のようなものではないということである。

p-値をどう見る、どう使う？

吉村 功 (名古屋大学)

1. どんな疑問が？

“p-値” (p-value) というのは、“p-value” の訳語である。まったく同じものを“有意確率” significance probability という人もいる。「毒性・薬効データの統計解析」、いわゆる「ピンク本」では、198頁でその内容を説明している。そこでは最初に、

「計算機で既成のソフトウェアを使って検定を行うと、しばしば、有意確率は0.00475 である、という類のメッセージが出てくる。これを、有意水準0.00475 で有意であった、と解釈する人がいるが、このメッセージはそういう意味ではない。」

と書いてある。

これについて、まえから

実際に危険率0.00475 で検定すれば、有意な結果がでると思われるので、」という質問が出ていた。ピンク本の著者の一人として、これに回答をする必要があると考えていた矢先に、今度は1989年10月21日の例会で、

「1からp-値を引いた値はどういう意味の確率か？たとえばp-値が1%なら、仮説の正しい確率は99%ということか？」

という質問が出た。そして、これに竹内 啓氏が

「それは誤解である。むしろp-値は仮説を信用・信頼できる確率と考えた方がよい。p-値が1%ということは、問題の仮説が1%程度しか信頼できないことなのである。」

と答えたのであるが、この答えに、後で丹後俊郎氏から、

「竹内先生の表現は誤解を生じ易いと思われる。たとえば、2群の平均値の差の検定では、両者の平均が等しければp-値が100%になるが、これは仮説を100%信用してよいということではない。p-値は仮説のもとでのそのような結果が得られることのえにくさの指標であり、今の結果がいかに珍しい現象かを示す確率である。その値が小さいほどその現象が珍しいことを意

味する。信用・信頼できる、という表現は使わない方がよい。」
という意見がとどいた。

これだけ関心があるのなら、もう一度議論をしても良いだろうというわけでこの例会で取り上げることになった。

2. 有意水準と言ってよいか？

p-値については、定義の問題と解釈表現・言い換えの問題とがある。上の議論は後者についてのことだから、まずこれについて考えよう。

問題の第1は、p-値を有意水準と言ってよいかである。これについての私の意見を述べるのには、一つのアナロジーを使いたい。

p-値というのは、ピンク本で説明したように、統計量の値の別表現である。統計量の値を確率積分変換した値である。アナロジーでいうと、1000点満点の試験で@@@点(たとえば983点)取ったことを、「###人(たとえば1000人)中の&&&番(たとえば7番)でした」、と報告するようなものである。そのp-値を有意水準というの、アナロジーでいうと、合格定員が50人で受験者が1000人の入学試験において、「もし定数が7人だったとしても合格していたはずの成績だった」というようなものである。成績の別表現としては、そう言えないこともないが、回りくどい妙な言い方である。

順位(p-値)という概念を知らない人に、合格(有意)という概念をとおして、成績の良さ(仮説不成立の確信の度合)をわからせるために、そういう言い換えをすることは許されないわけではないが、そこには別の危険もある。ピンク本で注意したのは、そのような危険をさけるためである。

危険は、p-値が70%とか80%というように大きな値になったとき、はつきりする。このときに有意水準70%で有意であった、という言い方をするだろうか。まず言わないだろう。ということは、p-値が小さいときのみこの言い方をすることである。すなわち、p-値が小さいときのみ、検定の有意水準を恣意的に変えて、有意性を強調する傾向が出ることである。検定という手法の適用ルールの変更の肯定である。現実のデータ解析では、しばしば有意という結果だけが一人歩きするから、これはかなり危険である。

全く個人としての主観的判断であるが、私は、5%あるいは1%という値は非常に手ごろな値だと考えている。かなり多くの状況において、この値を目安にして決定を下すことが、まあまあ納得できる reasonable 結果を与えと思

う。だから二者択一問題として仮説検定を行う場合には、有意水準をこの値に（データを見る前であれば状況によって、合理的な別の値を設定しても良いが）固定すべきだと考えている。その際、 p -値がたとえば 0.0001 だということは、マルメの誤差などがあっても 1% などにはなりえない、はるかに小さい値だというだけであって、それ以上の意味を付与しない方がよいと考えている。

特に「有意水準が小さいことは、大きな確信を持って仮説を棄却してよいことだ。それは仮説が全く間違いである強い証拠があることだ。」というようなことが、「無相関の検定が有意水準 0.0001 で有意であることは、相関が非常に大きいことだ。」という解釈に直結している現実を考えると、上のように恣意的に有意水準を変えることには、賛成できない。これは非常に危険であると思う。私は原則として、 p -値はそれ自体として理解すべきであると考えている。

3. 信用・信頼の度合か？

丹後俊郎氏のいうように、 p -値は仮説のもとでのそのような結果が得られることのえにくさの指標である。それを信頼の度合と言い換えてよいか、というのが第 2 の問題である。

表現あるいは言い換えが必要なのは、 p -値を現実問題で利用するときの解釈のためである。だから、この言い換えを認めるか否かは、それによって p -値が利用しやすくなるかどうか、誤解の危険が出てこないかどうかできめればよい。

最終的には、丹後氏の根拠をもう少しわしく聞いてから判断を下そうと思うが、今のところ私は、信頼の度合とっていいのではないかと考えている。ただしその際、それに“確率”というニュアンスを入れるのは避けた方がよい。

すなわち、信頼の度合を 0 と 1 の間の値で示したとき、これがほとんど 0 であれば、まず仮説は間違いだと判断してよい。これが 1 であれば、仮説の成立を十分信頼してよい。しかしそれが 1 だからといって、サイコロで 0 の目が絶対にでないことのように、それが絶対起こり得ないと考えてはいけないと考える。したがって、有意確率という言い方より、 p -値という言い方のほうがよいと考える。なまじつか確率というものだから、 $1-p$ は何の確率かという疑問が出るのでなかろうか。同じものを、見方によって、確率と言ったり尤度と言ったりするのと同じように、計算は確かに確率計算であるが、それをあえて確

率と言わないのは、こういう意味で重要なのではないだろうか。

3. 有意水準という概念の変更

以上の議論は、検定という手法と有意水準という概念を、ピンク本が一貫してとっているように、どちらかというと Neyman-Pearson 流の解釈のもとで利用した場合のものである。これにたいして Fisher 流では、検定の本質を p -値の計算だとしている面があるから、 p -値でもってすべてを理解しようということになる。このときは、 p -値を有意水準といってもおかしくない。そのような視点は、探索的データ解析においてよくとられるものである。ただしそのときは、有意水準自体が、ピンク本で説明するような客観的な過誤の確率ではなくなり、主観的な確信の強さという意味になる。

そういうことを理解した上で、筆者がすでに述べた説明をするのは、毒性・薬効データについては、實際上、検定という手法が二者択一の手法として使われているからである。

4. 両側検定の p -値

p -値については、数値の計算に関する定義にも疑問が生じている。たとえば、工藤昭夫氏は、かつて私に、

「 2×2 分割表で Fisher の直接確率計算法を使ったとき、 p -値は片側ある。そこには次の記述がある。

“,,These questions will be discussed in this paper, along with some comments about the need for making a clear distinction between statistical significance and practical significance in decision making.”

“ However, in all cases the P-value provides an objective measure which can be helpful to the ultimate decision maker, whether it is his sole basis for judgment or one of several input factors.”

“Some people claim that P-values are not appropriate in the two sided situation, but that seems an inappropriate dismissal of a problem which is not trivial and should be examined. Several different procedures will be described here.”

数値の定義に難点があることを認めつつも、 p -値の意義を肯定している。そ

れは私も当然だと思う。実際、もし決定を下す人が、 p -値を正確に理解する能力を持っているならば、それを記しておくほうが、単に検定で有意であったかどうかを記しておくより、よい決定を下すことができる。

しかし p -値の意味を正確に理解していない場合には、それが恣意的な結論を生むための口実になるから、ことは単純でない。データ解析というのは、ある意味で結論の単純化であるから、情報の減少がないことを重視して、結論の下ろしにくさを無視するわけにはいかない。

p -値は、一つの情報として、記録として残しておくべきだが、二者択一問題としては、それを補助的に使うのがよいのでなからうか。

で出すか、両側で出すか。もし両側で出すなら、それは統計量の値で極端さに順番をつけるか、それとも確率の大きさに極端さに順番をつけるか、どちらを選ぶか。」

という質問をしたことがある。それにたいして私は、

「私なら片側で p -値を計算する。それを両側検定で利用するときは、公称の有意水準を半分にして使う。すなわち、 p -値が 0.025 以下なら有意水準 5% で有意と判断する。」

と答えている。この判断は今もかわりない。

同様なことは、同じ帰無仮説たいして、対立仮説がいくつもあり、それぞれに違った検定方式があるときに問題となる。たとえば、用量の違う 3 群の実験で、平均値の差の検定をするのに、傾向のある対立仮説をとるか、そうでないかで、 p -値が違ってくる。同じデータにもとづいて、同じ帰無仮説の信頼の度合、あるいはそのもとでの珍しさの目安を計算しているのに、違った値があるのは奇妙だ、という疑問が生じて不思議でない。これにはどう答えるべきであろうか。

こういう状況での理解は、やはり、解釈のための言い換え表現に頼るのではなく、もともとの定義、 p -値は検定統計量の確率積分変換による表現、というところに戻るべきである。すなわち、帰無仮説が否定されるのにはそれにとって変わる状態が考えられるからであって、そのとって変わる相手の存在にたいしてのみ、帰無仮説の信頼度が評価できると考えるのである。

こういうことがあるから、基本的な概念については、疑問が生じたら、俗な説明にすぎらず、正確な定義をみなおす努力が望ましいのである。

5. Gibbons 氏の論文

自由度のときもそうであったが、われわれが疑問に思うことは、外国でも問題になっていることが多い。p-値についても、

Gibbons, J.D. & Pratt, J.W., "P-values: Interpretation and Methodology" The American Statistician, Vol.29, No.1, pp.20-25, 1975 という論文がある。そこには次の記述がある。

"...These questions will be discussed in this paper, along with some comments about the need for making a clear distinction between statistical significance and practical significance in decision making."

"However, in all cases the P-value provides an objective measure which can be helpful to the ultimate decision maker, whether it is his sole basis for judgment or one of several input factors."

"Some people claim that P-values are not appropriate in the two sided situation, but that seems an inappropriate dismissal of a problem which is not trivial and should be examined. Several different procedures will be described here."

数値の定義に難点があることを認めつつも、p-値の意義を肯定している。それは私も当然だと思う。実際、もし決定を下す人が、p-値を正確に理解する能力を持っているならば、それを記しておくほうが、単に検定で有意であったかどうかを記しておくより、よい決定を下すことができる。

しかしp-値の意味を正確に理解していない場合には、それが恣意的な結論を生むための口実になるから、ことは単純でない。データ解析というのは、ある意味で結論の単純化であるから、情報の減少がないことを重視して、結論の下ろしにくさを無視するわけにはいかない。

p-値は、一つの情報として、記録として残しておくべきだが、二者択一問題としては、それを補助的に使うのがよいのでなからうか。

P - v a l u e (p 値) と は ? — 誤解を防ぐために —

丹後俊郎 (国立公衆衛生院・理論疫学室)

以下は、以前に、吉村先生に送ったp-値の基本的な考え方の追加です。私は、次のように説明するのが誤解の少ない方法と考えています。

話を簡単にするために、ある薬の効果を評価するために対象を投与群と非投与群の2群に分けて比較する実験を考えてみよう。

通常、実験者は、この種の実験(調査)を始める前に、「薬の効果はある」つまり、2群間になんらかの「差がある」ことをひそかに「期待」しているのである。

したがって、実験結果から声を大にして「こんなに差があるではないか！」と主張したいのであるが、それではあまりにも主観的すぎるだろう。なぜなら「こんなに」ってどの程度の大きさ？その基準は？と言われると困るからである。

そこで、まずは「冷静」になって

①帰無仮説：2群には差がない

が正しいと仮定した場合に、実験結果に矛盾が生じないか否かを調べる。その結果、矛盾が検出されたら、帰無仮説が正しいと仮定したのが間違いであり、つまり

②対立仮説：2群には差がある

が正しいと考える。この方がはるかに客観的であろう。

この論理は、数学で、ある命題を証明するためによく使われる方法のひとつで「背理法」と呼ばれるものであるが、「実験結果が帰無仮説と矛盾する」という現象は、統計学的検定では次のように考える

ア) まず、帰無仮説のもとで、いま得られた実験結果が起こる確率を計算する。正確には、「今の結果の起こる確率」ではなく、「今の結果よりさらに偏った結果の起こる確率」であり、よりわかりやすく表現すれば、「今の結果がいかに得にくいかを示す指標」、または、「今の結果がいかに珍しい現象であるかを示す現す確率(1.0であれば全然珍しくなく、0.0001であれば極めて珍しい、など)」である。これがp値(p-value)である。

イ) この確率が、あらかじめ定めておいた小さな確率 α (これが有意水準、危険率である) よりも小さければ、帰無仮説のもとでの偶然変動だけでは説明が困難な、極めてまれな現象が起こった、すなわち「帰無仮説と矛盾した」として、帰無仮説を棄却し、対立仮説を受け入れるのである。

ここで、重要なのは、p-値自体には、有意とか有意でないとかという価値は含まれていないことである。あくまで、 $[0, 1]$ の間の数字である。したがって、p-valueを有意確率というのは正しくない。

有意か否かという価値は、このp-値をどこかで切って、こちらを有意としよう、などと決めた時点で付くものであり、しかもそれは事前にきめなければならぬ。

統計学的検定の重要な約束ごとは

「事前に、p-値が α より小さければ有意と決めよう」

ということである。現実には、有意さの程度を 5%, 1%, 0.1% などと3つに分類するのが慣例であるが。

もし事後的に計算されたp-valueに有意水準と同格の意味を持たせるのであればどんな検定でもその結果は全て有意である。

また、p-値を「信用・信頼できる確率」と言い替えるのは、以前に述べた意味で正しくない。この表現の危険性は、最近の薬剤の同等性の評価での問題点（有意でなければ同等であるという論理）を思い出せばすぐわかることであろう。

以上より、私にはp-値の意味を説明するのに、言い替える必要性は感じられない。むしろp-値そのものの意味を正しく説明すべきである。それが結局は正しい解釈につながるものと思われるからである。

<宣伝>

これらの考え方は、私の著書「医学への統計学」、「臨床検査への統計学」などで統一的に表現されています。

Dunnettの片側・両側検定のP値計算プログラムおよび
高精度パーセント点表

佐野正樹*、岡山佳弘**

はじめに

毒性・薬効データの解析において、対照群の平均と薬剤投与群の平均との差だけに比較の興味がある場合には、Dunnett検定が適用されます。また、この検定は各群の分散が同一であることを前提にした手法であり、群の大きさが等しいときに使われるのがふつうです。ところで、死亡などによる欠落で群の大きさが違った場合には、1) 違いを無視して検定する、2) 等相関のDunnett表を補間することで近似的に有意限界値を求める、3) 他の手法を用いる、などの取り扱いがされてきました。これに対して、検定統計量からP値を直接計算することができれば、群の大きさによらず正確にDunnett検定が実施できるのです。

本報告では、このP値計算（片側検定および両側検定）プログラムを、FORTRANの関数プログラムの形式で示します。このプログラムは、たとえば演算プロセッサ付きの32ビットパソコン（例えば、PC-9801RA）相当の演算速度をもつコンピュータ上であれば、実務的にさしつかえなく機能します。また、このプログラムの一部を修正したものを使って、高精度な片側および両側検定のパーセント点表をあらたに作成したので、プログラムの動作確認のために使ってください。なお、ピンク本の片側検定でのパーセント点の使い方は近似的なものですから、この報告の手順にしたがって高精度数表を利用するようにしてください。

* 〒357 埼玉県飯能市矢風字中矢下216-1

大鵬薬品工業株式会社 創薬センター 生物科学室

**〒771-01 徳島市川内町平石字夷野224-2

大鵬薬品工業株式会社 製薬センター 開発研究所

1. Dunnett 検定の P 値計算プログラム

アンバランスデータに対する Dunnett 検定の手順、P 値と分布関数、プログラムの順に解説する。

1.1 検定手順

この手法は各群の分散が等しいことを前提にしており、次の形式のデータに適用される。

第 1 群：対照群	$X_{11}, X_{12}, \dots, X_{1n_1}$
第 2 群：処理 A 群	$X_{21}, X_{22}, \dots, X_{2n_2}$
	\dots
第 a 群：処理 @ 群	$X_{a1}, X_{a2}, \dots, X_{an_a}$

手順 1) 各群における平均を求める。

$$\bar{X}_{1.} = (X_{11} + X_{12} + \dots + X_{1n_1}) / n_1$$

$$\bar{X}_{2.} = (X_{21} + X_{22} + \dots + X_{2n_2}) / n_2$$

\dots

$$\bar{X}_{a.} = (X_{a1} + X_{a2} + \dots + X_{an_a}) / n_a$$

手順 2) 平方和と自由度を計算して不偏分散 VE を求める。

$$SE = (X_{11} - \bar{X}_{1.})^2 + (X_{12} - \bar{X}_{1.})^2 + \dots + (X_{1n_1} - \bar{X}_{1.})^2 + \dots + (X_{21} - \bar{X}_{2.})^2 + \dots + (X_{2n_2} - \bar{X}_{2.})^2 + (X_{a1} - \bar{X}_{a.})^2 + (X_{a2} - \bar{X}_{a.})^2 + \dots + (X_{an_a} - \bar{X}_{a.})^2$$

$$\nu = (n_1 + n_2 + \dots + n_a) - a$$

$$VE = SE / \nu$$

手順 3) 次式の検定統計量を計算し、プログラムで両側検定の有意確率 P を求める。

$$\frac{|\bar{X}_{i.} - \bar{X}_{1.}|}{\sqrt{VE(1/n_i + 1/n_1)}}$$

手順4) P値が 0.05 以下なら、対照である第1群の平均と第i群の平均とには、有意な差があると判定する。

注) 片側検定の場合、たとえば投与群の平均が小さくなることを検定するのなら、分子の式を絶対値記号をはずして $\bar{X}_1 - \bar{X}_i$ とする。これとは逆に大きくなるのが問題なら、 $\bar{X}_i - \bar{X}_1$ とする。

1.2 P値と分布関数

上での記号をそのまま用い、 $r_i = n_i / (n_i + n_1)$ とおくと、片側検定および両側検定の分布関数は次式で示される。プログラム実行の時間短縮とその理解を容易にするために、式は若干変形されている。

まず、片側検定における有意確率 P_1 は薬物投与群の平均が大きい場合を考えれば十分であるから、分布関数 $1 - P_1$ は、

$$\begin{aligned}
 1 - P_1 &= P_r \left[\frac{\max_{2 \leq i \leq a} \bar{X}_i - \bar{X}_1}{\sqrt{V_E(1/n_i + 1/n_1)}} \leq t \right] \\
 &= \int_0^\infty \left(\int_{-\infty}^a \prod_{i=2}^a \Phi \left(\frac{r_i^{1/2} y + tS}{(1-r_i)^{1/2}} \right) \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-y^2/2} dy \right) \frac{\gamma^{1/2}}{\Gamma(\gamma/2) 2^{\gamma/2-1}} S^{\gamma-1} e^{-\gamma S^2/2} dS \\
 &= C_1 \int_0^\infty \left(\int_0^a \prod_{i=2}^a \Phi \left(\left(\frac{r_i}{1-r_i} \right)^{1/2} y + \frac{t}{(1-r_i)^{1/2}} S \right) e^{-y^2/2} dy \right. \\
 &\quad \left. - \int_0^a \prod_{i=2}^a \Phi \left(\left(\frac{r_i}{1-r_i} \right)^{1/2} y + \frac{t}{(1-r_i)^{1/2}} S \right) e^{-y^2/2} dy \right) e^{C_L + \{\nu(\ln S - S^2/2) - \ln S\}} dS
 \end{aligned}$$

となる。ただし、

$$\Phi(z) = \int_{-\infty}^z \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-u^2/2} du,$$

$$C_1 = \frac{1}{\sqrt{2\pi}}, \quad C_L = \ln 2 + \gamma/2 \ln \gamma/2 - \ln \Gamma(\gamma/2)$$

とする。

一方、両側検定における有意確率を P_2 とするとき、分布関数 $1 - P_2$ は、

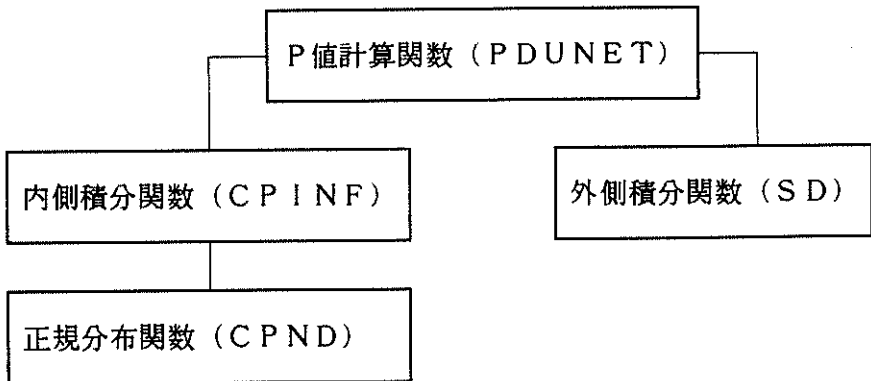
$$\begin{aligned}
 1 - P_2 &= P_r \left[\frac{\max_{2 \leq i \leq a} |\bar{X}_i - \bar{X}_1|}{\sqrt{VE(1/n_i + 1/n_1)}} \leq t \right] \\
 &= \int_0^\infty \left[\int_{-\infty}^a \prod_{i=2}^a \left\{ \Phi \left(\frac{r_i^{1/2} y + tS}{(1-r_i)^{1/2}} \right) - \Phi \left(\frac{r_i^{1/2} y - tS}{(1-r_i)^{1/2}} \right) \right\} \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-y^2/2} dy \right] \frac{\gamma^{1/2}}{\Gamma(\gamma/2) 2^{\gamma/2-1}} S^{\gamma-1} e^{-\gamma S^2/2} dS \\
 &= C_1 \int_0^\infty 2 \left[\int_0^a \prod_{i=2}^a \left\{ \Phi \left(\left(\frac{r_i}{1-r_i} \right)^{1/2} y + \frac{t}{(1-r_i)^{1/2}} S \right) - \Phi \left(\left(\frac{r_i}{1-r_i} \right)^{1/2} y - \frac{t}{(1-r_i)^{1/2}} S \right) \right\} e^{-y^2/2} dy \right] \\
 &\quad \cdot e^{C_2 + \{\gamma(\ln S - S^2/2) - \ln S\}} dS
 \end{aligned}$$

となる。

1.3 プログラム

付録 I に、P 値計算のための FORTRAN プログラムを示す。

プログラムは 4 種の関数から構成されており、最上位にある関数プログラム PDUNET が、必要に応じて下方の関数を呼び出す。



1.4 プログラムの使い方

一元配置分散分析のためのメインプログラム ANOVA がすでに作成されており、この中に Dunnett 検定ブロックを組み込むことを想定しよう。ただし、メインプログラムにおいて、群数が整数変数 K に、各群の平均値が実数型配

列XI(12)に、群でプールした分散が実数変数VEに求められており、配列NG(12)には対照群から KA群まで例数が順にセットされていることを前提にする。なお、すべての変数は単精度型である。また、K=1 は対照群を表し、検定結果であるP値をRT(K)に得るものとする。

例えば、両側検定の場合では、関数プログラムを次のように呼び出して使用する。

```

PROGRAM ANOVA
DIMENSION ..., NG(12), XI(12), PT(12), ...
.....
RVE=1.0/SQRT(VE)
N1=NG(1)
X1=XI(1)
DO 5000 K=2, KA
    TCAL=RVE*ABS(XI(K)-X1)/SQRT(1.0/N1+1.0/NG(K))
    PT(K)=PDUNET(2, TCAL, KA, NG)
5000 CONTINUE
    ....    <PT(K) の値を調べて適当な処理をする>
STOP
END

```

一方、片側検定の場合は、対照群と比べて薬物投与群の平均が小さくなるだろうと仮定したなら $KS=-1$ を、それとは逆に薬物投与群で大きくなるとしたなら $KS=1$ を代入しておくものとする。この代入はデータの入力以前に行われていなければならないことに注意せよ。このとき、プログラムのDOLープの内は、

```

.....
TCAL=RVE*(XI(K)-X1)/SQRT(1.0/N1+1.0/NG(K))
IF(KS.EQ.1) PT(K)=PDUNET(1, TCAL, KA, NG)
IF(KS.EQ.-1) PT(K)=PDUNET(1, -TCAL, KA, NG)
.....

```

と修正される。

なお、単精度実数TCALが0または負のときは、PDUNET関数は1を返す。すなわち、上記のプログラムでは、その時点のPT(K)の値が1となる。

1.5 プログラムの実行時間

この関数プログラムPDUNETの実行時間は、コンピュータの機種、コンパイラ、両側・片側検定、群数、自由度、t値によってさまざまに変動する。たとえば、片側検定では両側検定よりもわずかに長く、群数に比例して長くなる。したがって、すべての要因を網羅した実行時間表を作成することは不可能なわけである。そこで、使用機種の実用性を判定するために、市販の代表的なパソコン2種およびミニコン1種を選択し、いくつかの群数および自由度による片側検定での実行時間を測定した。測定にあたっては、有意水準10%と0.1%に相当する2種のt値を入力し、P値への変換時間の平均を実行時間とみなした。

下表に測定結果を秒単位で示す。この測定結果によると、6群構成くらいまでの大きさなら、32ビットパソコンでも実用可能なことが分かる。

a ν	3			6			12		
	3	29.1	7.4	2.7	----			----	
6	21.3	5.5	2.0	45.9	11.6	4.2	----		
12	21.4	5.5	2.0	46.9	11.8	4.4	97.3	24.3	8.9
24	17.6	4.5	1.6	39.0	9.8	3.6	81.4	20.6	7.4
48	17.9	4.6	1.7	40.1	10.0	3.7	84.0	21.1	7.8
120	18.2	4.6	1.7	40.7	10.2	3.8	86.6	21.8	8.0
240	17.7	4.5	1.7	39.5	9.9	3.9	84.3	21.2	7.8
∞	0.23	0.06	0.02	0.51	0.13	0.05	1.11	0.28	0.11

注：1組のセル内の3つの数値は、左から順に次の3種のコンピュータの実行時間を示している。

- 1) 16ビットパソコン PC-9801VX (10MH演算プロセッサ付き)
- 2) 32ビットパソコン PC-9801RA (20MH演算プロセッサ付き)
- 3) 32ビットミニコン MicroVAX 3600

パソコンでは、MS-FORTRAN Opt. Compiler Ver. 4.0 を使用した。

1.6 プログラムの高速化

もつと低速のコンピュータしか利用できない場合は、薬物群との比較の順序を工夫するか、関数プログラム群の低位にあるプログラムを工夫することになる。

薬物群との比較で、5%あるいは1%の有意水準での検定結果だけがあればいいのなら、まずすべての薬物群との検定統計量を計算しておき、その絶対値の大きいものから順にP値を計算すればよい。

プログラムを速くする工夫はいくつも考えられるが、本関数プログラムでは、積分を行なうサブルーチンが二重構造になっているので、

1) 関数PDUNET の積分きざみを大きくする。

(内側積分のサブルーチンを呼び出す回数を減少させる)

2) 内側積分関数CPINF の計算速度を高める。

3) 正規分布の分布関数CPND の計算速度を高める。

などが有効な手段であると考えられる。しかし、計算の速度と精度とのバランスを保持しながらプログラムを改変するのは、ここでの検討の範囲をこえるので、改変のポイントだけを記載するにとどめたい。

対策1: 積分のきざみは、自由度の小さいところ (特に $\nu \leq 8$) で細かく、大きいところで荒くなるようにする。

対策2: 分布関数CPNDの繰り返し数 (ICF の値) をやや小さくし、この関数の引数がある程度大きいところでは0を返すようにする。

対策3: 単精度変数を多用する (勧められない)。

対策4: プログラム群の引数をすべて、COMMON 領域に定義する。

対策5: 予算措置を検討する。

2. 数表の作成

付録IIに、バランスデータの場合、つまり相関係数が0.5のときの数表を示す。このうち、片側検定の数表を表1~4で、両側検定の数表を表5~8として与える。以下、数表の作成方法および使い方を簡単に説明する。

2.1 作成方法および精度

本報告の関数プログラムに若干の修正をほどこしたものを使って、片側および両側の有意水準 0.1, 0.05, 0.01 および 0.001 の有意限界値を計算した。すなわち、全群の相関係数 r_i を 0.5 に置きかえ、関数プログラムの一部を簡素化し、さらに演算精度を高める工夫を行なった。メインプログ

ラムでは、適当な初期値 T からその関数プログラムを用いて P 値を求め、この P 値が目的の有意確率に近づくように、自由度の対数で T 値を調整し、再び P 値を求めることを繰り返した。さらに、自由度によっては、積分のきざみを数十分の 1 程度まで段階的に細かくし、 T 値が 5 桁までは変化しなくなった時点で、その T 値を数表の有意限界値として採用した。

なお、このメインプログラムを、IBM-4341、PC-9801RA、PC-9801VX 上で走行させたが、それらの結果にはコンピュータの種類による精度上の違いは認められなかった。

2.2 数表の使い方

数表は、片側パーセント点が $d_1(a, \nu, \alpha)$ で、両側パーセント点が $d_2(a, \nu, \alpha)$ の形式で与えられている。たとえば、『毒性・薬効データの統計解析』の《§2.3.3 Dunnett の多重比較》の数値例にしたがうと、これらの数表の使い方は次のようになる。

両側検定のとき	
手順 1) ~ 手順 2) 同じ	
手順 3)	有意水準を 5%、すなわち $\alpha = 0.05$ とする。
手順 4)	付録の数表から、 $d_2(5, 45, 0.05) \approx 2.5313$ である。
手順 5)	$ \bar{X}_i - \bar{X}_1 > 2.5313 * \sqrt{2 * 27.18 / 10} \approx 5.902$ となる群を調べると、
	$ \bar{X}_2 - \bar{X}_1 = 0.8,$ $ \bar{X}_3 - \bar{X}_1 = 5.6,$ $ \bar{X}_4 - \bar{X}_1 = 9.7,$ $ \bar{X}_5 - \bar{X}_1 = 5.7$
	で、第 4 群が対照群と有意な差を持つといえる。

もし、対照群の平均値に比べて、薬物投与群の平均値が小さくなることを問題にしていたなら、

片側検定するとき	
手順 1) ~ 手順 2) 同じ	
手順 3) 有意水準を 5%、すなわち $\alpha=0.05$ とする。	
手順 4) 付録の数表から、 $d_1(5, 45, 0.05) \approx 2.2224$ である。	
手順 5) $\bar{X}_1 - \bar{X}_i > 2.2224 * \sqrt{2 * 27.18 / 10} \approx 5.182$ となる群を調べると、	
$\bar{X}_1 - \bar{X}_2 = 0.8,$	$\bar{X}_1 - \bar{X}_3 = 5.6,$
$\bar{X}_1 - \bar{X}_4 = 9.7,$	$\bar{X}_1 - \bar{X}_5 = 5.7$
で、第 3、4、5 群が対照群と有意な差を持つといえる。	

となる。

3. まとめ

検定統計量の有意性を判定する際には、有意限界値表を参照する方法が繁用されている。このためには、数表をコンピュータシステム中に作成し、検索と補間をおこなうプログラムが必要である。ところで、Dunnett 検定においては、群の例数が異なる場合には有意限界値も違ってくるため、事実上、有意限界値表は作成できない。これに対して、Dunnett の P 値計算プログラムによれば、このような場合にも検定が可能であるだけでなく、数表の作成・検索・補間の手間が省けるなどの利点もある。

そこで、今回われわれは、アンバランスデータに対して拡張された、Dunnett の片側および両側検定の P 値計算プログラムを FORTRAN 関数として作成した。このプログラムの欠点は、分布関数を積分（繰り返し計算）によつ

て求めるため、計算に時間がかかる点にある。たとえば、32ビットパソコンPC-9801RAの下では、6群構成のとき、P値の結果を得るのに約10秒必要である。しかし、この種のパソコンがさらに高速になるのは確実であるし、研究所の多くはパソコンよりも高速のコンピュータを使用できる環境下にある。したがって、DunnettのP値をプログラムの的に求める手法は、すでに実務に適用できる段階に入ったといえるだろう。

一方、Dunnettの片側検定と両側検定とでは、すでに示したように分布関数が異なっているので、それぞれの有意限界表が必要である。しかし、『薬効・毒性データ解析』には、Dunlapの式にもとづく両側パーセント点表が掲載されているだけであり、片側検定では有意水準を読みかえることによって両側パーセント点を流用している。

そこで、上記のプログラムの一部を改変して、高精度の片側パーセント点を新たに計算した。この片側パーセント点と読みかえによる従来のパーセント点とのくい違いは、有意水準の大きい側つまり $\alpha=0.1$ で、しかも群数 a が大きく、自由度が小さくなるにしたがって、目立ってくる。たとえば、 $\alpha=0.1$ 、群数 $a=12$ 、自由度 $\nu=3$ では、相対誤差は-4.2%ともっとも大きい。しかし、自由度5では-1.6%となり、自由度10では-0.4%に相対誤差は減少する。ところで、実際のデータ処理では、自由度が8以上、有意水準は5%か1%のところで検定することが多いのではないかと考えられる。この検定条件下では、従来の表は新規に作成した片側数表とは約3桁まで一致する。

最後に、今回の検討を行なう機会とご指導を賜った名古屋大学の吉村先生ならび松田先生にお礼申し上げます。また、十分な時間と便宜を計ってくださった安全性研究所の森田所長と山下副所長に感謝いたします。

参考図書・文献

- 1) 吉村功編著：毒性・薬効データの統計解析，サイエンティスト社，東京，1988.
 《Dunnett検定の手順；pp. 61-62. 》
 《Dunnett数表 ；pp. 262-268. 》

- 2) Yosef Hochberg & Ajit C. Tamhane：Multiple Comparison Procedures
 . Jhon Wiley & Sons, New York, 1987, pp. 140-144.
 《多変量 t分布関数. 》

- 3) William P. Dunlap, Marcia S. Marx, and Gregory J. Agamy：
 FORTRAN IV functions for calculating probabilities associated with
 Dunnett's test, Behavior Research Methods & Instrumentation,
 1981, Vol. 13(3), pp. 363-366.
 《Dunnett の両側検定の P 値計算プログラム. 》

- 4) Michihiro Yoshida：Exact probabilities associated with Tukey's
 and Dunnett's multiple comparisons procedures in imbalanced
 one-way ANOVA, J. Japanese Soc. Comp. Statist. 1, 1988, pp. 111-122.
 《変異点での分割積分. 》

- 5) 山内二郎編：統計数値表 JSA-1972，日本規格協会，東京，1972.
 《正規分布関数の展開式 ；付録pp. 2-3. 》
 《対数ガンマ関数の近似式；付録pp. 52-53. 》

付録 I

```

c
c  Dunnett P-Value Functions
c    1990.7.1.7.5
c    Ver 1.01
c
c    PDUNET ==> CPINF ==> CPND
c          |==> SD
c
c -----
c    double precision function cpnd(U)
c    --- Cumulative probability of the normal distribution
c        (-infinity to U)
c
c    implicit double precision (A-H,O-Z)
c    data
c  1    SQ2PI/0.39894228040143267806D0/.
c  2    ICF/13/. CM1/-1.D0/
c    --- SQ2PI=1/sqrt(2*PAI). ICF:Continued-fraction iteration
c
c    FF=ICF
c    AU=dabs(U)
c    U2=U*U
c    CPND=0.
c    if (AU.le.13.D0) then
c      if (AU.le.1.7D0) then
c        CPND=.5D0*(((0.00005383D0*AU+.0000488906D0)*AU+
c  1      .0000380036D0)*AU+.0032776263D0)*AU+.0211410061D0)*AU+
c  2      .049867347)*AU+1.D0)**(-16)
c      else
c        PDU=SQ2PI*dexp(-.5D0*U2)
c        if (AU.le.2.4D0) then
c          CS=CM1
c          if (mod(ICF,2).ne.0) CS=-CS
c          do 1000 I=1,ICF
c            CPND=FF*U2/(2.D0*FF+1.D0+CS*CPND)
c            CS=-CS
c            FF=FF+CM1
c 1000          continue
c            CPND=.5D0-PDU*AU/(1.D0-CPND)
c          else
c            do 1100 I=1,ICF
c              CPND=FF/(AU+CPND)
c              FF=FF+CM1
c 1100          continue
c            CPND=PDU/(AU+CPND)
c          endif
c        endif
c      endif
c    if (U.gt.0.) CPND=- (CPND+CM1)
c    return
c  end
c
c
c -----
c    double precision function cpinf(KTYPE,KA,S,RA,RB)
c    --- Integration of Dunnett's inner-function
c        without a constant (1/sqrt(2*PAI))
c    implicit double precision (A-H,O-Z)
c    dimension RA(12),RB(12),RBI(12)
c
c    do 1000 I=2,KA
c      RBI(I)=RB(I)*S
c 1000 CONTINUE
c    if (KTYPE.eq.1) then
c      --- for 1-tailed from 0 to +infinity
c      DY=+.14D0
c      assign 2000 to IRET
c      go to 3000
c 2000 CPINF=SUM
c      --- for 1-tailed from 0 to -infinity
c      DY=-.14D0
c      assign 2100 to IRET
c      go to 3000
c 2100 CPINF=CPINF+SUM
c    else

```

```

c      --- for 2-tailed from 0 to +/-infinity
      DY=.14D0
      assign 4000 to IRET
      go to 5000
4000  CPINF=SUX+SUX
      endif
      return
c
c      ---- 1-tailed integration block
3000  SUX=0.
      SUB=0.
      DYINC=1.05D0
      Y0=0.
      F0=dexp(-.5D0*Y0*Y0)
      do 3020 K=2,KA
          F0=F0*cpnd(RA(K)*Y0+RB1(K))
3020  continue
3100  if (SUB*.D7.lt.SUX) goto 3200
      Y1=Y0+DY
      F1=dexp(-.5D0*Y1*Y1)
      do 3120 K=2,KA
          F1=F1*cpnd(RA(K)*Y1+RB1(K))
3120  continue
      Y2=Y1+DY
      F2=dexp(-.5D0*Y2*Y2)
      do 3140 K=2,KA
          F2=F2*cpnd(RA(K)*Y2+RB1(K))
3140  continue
      SUB=dabs(DY/3.D0*(F0+4.D0*F1+F2))
      SUX=SUX+SUB
      Y0=Y2
      F0=F2
      DY=DY*DYINC
      goto 3100
3200  continue
      go to IRET (2000,2100)
c      ---- 2-tailed integration block
5000  SUX=0.
      SUB=0.
      DYINC=1.05D0
      Y0=0.
      F0=dexp(-.5D0*Y0*Y0)
      do 5020 K=2,KA
          F0=F0*(cpnd(RA(K)*Y0+RB1(K))-cpnd(RA(K)*Y0-RB1(K)))
5020  continue
5100  if (SUB*.D7.lt.SUX) goto 5200
      Y1=Y0+DY
      F1=dexp(-.5D0*Y1*Y1)
      do 5120 K=2,KA
          F1=F1*(cpnd(RA(K)*Y1+RB1(K))-cpnd(RA(K)*Y1-RB1(K)))
5120  continue
      Y2=Y1+DY
      F2=dexp(-.5D0*Y2*Y2)
      do 5140 K=2,KA
          F2=F2*(cpnd(RA(K)*Y2+RB1(K))-cpnd(RA(K)*Y2-RB1(K)))
5140  continue
      SUB=dabs(DY/3.D0*(F0+4.D0*F1+F2))
      SUX=SUX+SUB
      Y0=Y2
      F0=F2
      DY=DY*DYINC
      goto 5100
5200  continue
      go to IRET (4000)
      end
c
c
c      =====
      double precision function sd(CKL,DF,S)
c      --- S/Sigma distribution
c      CKL=ln2+DF/2*ln(DF/2)-ln(gamma(DF/2))
      implicit double precision(A-H,0-2)
c
      if (S.gt.0.) then
          SL=dlog(S)

```

```

        SD=dexp(CIL+DF*(SL-.5D0*S*S)-SL)
    else
        SD=0.
    endif
    return
end

c
c
c -----
c      function pdunet(KTYPE,KA,TCAL,NO)
c      --- P-Value for Dunnett test
c      KTYPE: If KTYPE=1, then 1-tailed, else 2-tailed.
c      KA: Number of Groups(including Control) less equal 12.
c      TCAL: Student's t between Control and a Treated.
c      NO: Size in each Group.
c      R1=NI.treat/(NI.treat+NI.cont), [1=2,--,KA]
c      CKL=ln2+DF/2*ln(DF/2)-ln(gamma(DF/2))
c      PDUNET: If TCAL less eq. 0.0, then PDUNET=1.0.
c      implicit double precision(A-H,O-Z)
c      real*4 PDUNET,TCAL
c      dimension NO(12),RA(12),RB(12)
c      data
1      CB      / 0.918938533204673D0 /.
1      CO      / 0.0833333333333169234D0 /.
1      C1      /-0.00277777775657725D0 /.
1      C2      / 0.0007936431104845D0 /.
1      C3      /-0.00059409561052D0 /.
1      C4      / 0.000766345188D0 /.
2      SQPI    / 1.772453850905516D0 /.
4      SQ2PI   / 0.39894228040143267806D0 /.
5      SQHPIL  / 0.2257913528447274D0 /
c      --- SQPI=sqrt(PA1)
c      --- SQ2PI=1/sqrt(2*PA1)
c      --- SQHPIL=0.5*ln(PA1/2)
c
c      if (TCAL.le.0.) then
c          PDUNET=1.
c          return
c      endif
c      T=TCAL
c      NO1=NO(1)
c      NDF=-KA
c      NDF=NDF+NO1
c      do 1000 K=2,KA
c          NOK=NO(K)
c          NDF=NDF+NOK
c          R=NOK
c          R=R/(NOK+NO1)
c          RA(K)=dsqrt(R/(1.D0-R))
c          RB(K)=T/dsqrt(1.D0-R)
1000 continue
c      DF=NDF
c      DFH=.5D0*DF
c      if (NDF.gt.2000) then
c          S=1.
c          PDUNET=1.D0-SQ2PI*cpinf(KTYPE,KA,S,RA,RB)
c      else
c      --- computation of integration constant(CKL)
c      --- Log of Gamma(DF/2) by Hart
c      if (NDF/2.le.8) then
c          if (mod(NDF,2).eq.0) then
c              GAM=1.D0
c              X=1.D0
c          else
c              GAM=SQPI
c              X=.5D0
c          endif
c      4000 if (X.ge.DFH) goto 4100
c              GAM=GAM*X
c              X=X+1.D0
c              goto 4000
c      4100 continue
c              GAML=dlog(GAM)
c      else
c          X=DFH

```

```

      X1=1. D0/X
      X12=X1*X1
      GAML=(X-. 5D0)*dlog(X)-X+CB+
1      (((C4*X12+C3)*X12+C2)*X12+C1)*X12+C0)*X1
      endif
      CKL=dlog(2. D0)+DFH*dlog(DFH)-GAML
c      --- Integration from X0 to +infinity
      SUM1=0.
      SUB=0.
      DS=. 07D0/dsqrt(DF)
      DSINC=1. 05D0
      S0=dsqrt((DF-1. D0)/DF)
      F0=cpinf(KTYPE, KA, S0, RA, RB)*sd(CKL, DF, S0)
4200  if (SUM1. gt. SUB*1. D7) goto 4300
      S1=S0+DS
      F1=cpinf(KTYPE, KA, S1, RA, RB)*sd(CKL, DF, S1)
      S2=S1+DS
      F2=cpinf(KTYPE, KA, S2, RA, RB)*sd(CKL, DF, S2)
      SUB=DS/3. D0*(F0+4. D0*F1+F2)
      SUM1=SUM1+SUB
      S0=S2
      F0=F2
      DS=DS*DSINC
      goto 4200
4300  continue
c      --- Integration from X0 to 0
      SUM0=0.
      SUB=0.
      EC=1. D0
      if (NDF. LE. 3) EC=. 5D0
      if (NDF. le. 12) then
        DS=-. 015825D0*EC
        DSINC=1. D0
      else
        DS=-. 07D0/dsqrt(DF)*EC
        DSINC=1. 05D0
      endif
      S0=dsqrt((DF-1. D0)/DF)
      F0=cpinf(KTYPE, KA, S0, RA, RB)*sd(CKL, DF, S0)
4400  if (SUM0. gt. SUB*1. D7. or. (S0+DS+DS). lt. 0. ) goto 4500
      S1=S0+DS
      F1=cpinf(KTYPE, KA, S1, RA, RB)*sd(CKL, DF, S1)
      S2=S1+DS
      F2=cpinf(KTYPE, KA, S2, RA, RB)*sd(CKL, DF, S2)
      SUB=-DS/3. D0*(F0+4. D0*F1+F2)
      SUM0=SUM0+SUB
      S0=S2
      F0=F2
      DS=DS*DSINC
      goto 4400
4500  continue
      PDUNET=1. -SQ2PI*(SUM1+SUM0)
      endif
      if (PDUNET. le. 0. ) PDUNET=0.
      return
      end
c
c
c -----
c ***** Dunnett's P-Value for unbalanced data *****
      program DUNETPY
      dimension NO(12)
c
      write (*,*)'Dunnett P-Value Calculation Test'
      write (*,*)'if you select 1-tailed, then entry 1. else another'
      read (*,*)IATYPE
      write (*,*)'input No. of Groups(including Control)=(12'
      read (*,*)KA
      write (*,*)'input the Size of Groups(Cont. T1, T2, --, T11)'
      read (*,20000)NO
20000  format(12I7)
      NDF=-KA
      do 1300 K=1, KA
        NDF=NDF+NO(K)
1300  continue

```

```
c ----
2000 write (*,*)'Entry T-Value'
      read (*,*)TCAL
      P=pdunet(KTYPE,KA,TCAL,NO)
      write (*,11100) NDF,KA,TCAL,P
11100 format(1h,'DF:',i6,' A:',i2,' T:',f12.7,' (P:',f12.7,')')
      goto 2000
      stop
      end
c -----
```

付録Ⅱ

表 1 Dunnett の多重比較の片側パーセント点 $d_1(a, \nu, \alpha)$

$\alpha = 0.10$

ν	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2	1.885617	2.538194	2.923628	3.195076	3.403305	3.571476	3.712079	3.832599	3.937868	4.031179	4.114877
3	1.637744	2.129630	2.410804	2.606177	2.754995	2.874684	2.974488	3.059885	3.134384	3.200364	3.259510
4	1.533206	1.962892	2.204247	2.370654	2.496858	2.598082	2.682331	2.754322	2.817064	2.872588	2.922332
5	1.475883	1.873005	2.093642	2.244991	2.359435	2.451048	2.527193	2.592193	2.648797	2.698860	2.743887
6	1.439755	1.816937	2.024934	2.167099	2.274366	2.360109	2.431301	2.492024	2.544872	2.591588	2.633403
7	1.414923	1.778669	1.978168	2.114158	2.216598	2.298391	2.366246	2.424088	2.474403	2.518862	2.558642
8	1.396815	1.750901	1.944302	2.075861	2.174834	2.253789	2.319247	2.375016	2.423508	2.466342	2.504657
9	1.383028	1.729841	1.918654	2.046879	2.143245	2.220062	2.283714	2.337922	2.385040	2.426648	2.463859
10	1.372183	1.713323	1.898562	2.024189	2.118520	2.193672	2.255915	2.308903	2.354949	2.395600	2.431948
11	1.363430	1.700023	1.882398	2.005944	2.098646	2.172461	2.233574	2.285586	2.330770	2.370654	2.406308
12	1.356217	1.689084	1.869114	1.990955	2.082323	2.155044	2.215231	2.266441	2.310919	2.350173	2.385259
13	1.350171	1.679930	1.858004	1.978424	2.068678	2.140486	2.199900	2.250441	2.294331	2.333058	2.367669
14	1.345030	1.672157	1.848576	1.967792	2.057103	2.128138	2.186897	2.236871	2.280261	2.318543	2.352752
15	1.340605	1.665474	1.840474	1.958659	2.047161	2.117532	2.175730	2.225217	2.268179	2.306078	2.339941
16	1.336756	1.659668	1.833437	1.950727	2.038528	2.108324	2.166035	2.215100	2.257690	2.295257	2.328820
17	1.333379	1.654577	1.827269	1.943776	2.030963	2.100255	2.157539	2.206235	2.248499	2.285775	2.319076
18	1.330390	1.650078	1.821818	1.937633	2.024279	2.093126	2.150034	2.198403	2.240380	2.277399	2.310467
19	1.327728	1.646068	1.816965	1.932166	2.018330	2.086782	2.143354	2.191434	2.233155	2.269945	2.302807
20	1.325340	1.642477	1.812618	1.927269	2.013002	2.081100	2.137373	2.185192	2.226684	2.263269	2.295946
21	1.323187	1.639240	1.808701	1.922858	2.008202	2.075981	2.131984	2.179570	2.220855	2.257256	2.289767
22	1.321236	1.636309	1.805154	1.918862	2.003856	2.071347	2.127105	2.174479	2.215577	2.251812	2.284171
23	1.319459	1.633641	1.801926	1.915227	1.999902	2.067130	2.122666	2.169847	2.210776	2.246859	2.279081
24	1.317835	1.631202	1.798976	1.911906	1.996289	2.063278	2.118611	2.165616	2.206390	2.242334	2.274431
25	1.316344	1.628965	1.796271	1.908860	1.992975	2.059744	2.114891	2.161735	2.202366	2.238183	2.270165
26	1.314971	1.626905	1.793780	1.906055	1.989924	2.056492	2.111467	2.158163	2.198663	2.234363	2.266239
27	1.313702	1.625002	1.791479	1.903465	1.987107	2.053488	2.108305	2.154864	2.195243	2.230835	2.262613
28	1.312526	1.623239	1.789347	1.901065	1.984497	2.050705	2.105376	2.151808	2.192075	2.227566	2.259254
29	1.311433	1.621600	1.787367	1.898836	1.982073	2.048120	2.102655	2.148969	2.189132	2.224530	2.256134
30	1.310414	1.620074	1.785522	1.896759	1.979814	2.045712	2.100121	2.146325	2.186391	2.221703	2.253228
31	1.309463	1.618649	1.783800	1.894820	1.977706	2.043464	2.097755	2.143856	2.183832	2.219063	2.250515
32	1.308572	1.617315	1.782188	1.893006	1.975732	2.041361	2.095540	2.141545	2.181437	2.216592	2.247976
33	1.307736	1.616064	1.780678	1.891304	1.973882	2.039388	2.093464	2.139379	2.179191	2.214275	2.245595
34	1.306951	1.614888	1.779255	1.889705	1.972143	2.037534	2.091512	2.137343	2.177080	2.212098	2.243358
35	1.306211	1.613780	1.777917	1.888200	1.970506	2.035789	2.089675	2.135427	2.175094	2.210048	2.241251
36	1.305513	1.612736	1.776655	1.886780	1.968962	2.034143	2.087943	2.133619	2.173220	2.208116	2.239265
37	1.304854	1.611749	1.775463	1.885439	1.967503	2.032588	2.086306	2.131912	2.171450	2.206290	2.237388
38	1.304229	1.610816	1.774335	1.884169	1.966123	2.031116	2.084758	2.130296	2.169775	2.204562	2.235613
39	1.303638	1.609931	1.773267	1.882967	1.964815	2.029722	2.083290	2.128765	2.168188	2.202925	2.233931
40	1.303076	1.609091	1.772252	1.881825	1.963575	2.028399	2.081898	2.127312	2.166682	2.201371	2.232334
41	1.302543	1.608293	1.771288	1.880741	1.962395	2.027142	2.080575	2.125932	2.165252	2.199895	2.230817
42	1.302035	1.607534	1.770371	1.879709	1.961274	2.025947	2.079316	2.124619	2.163890	2.198491	2.229374
43	1.301551	1.606810	1.769498	1.878726	1.960205	2.024807	2.078117	2.123368	2.162594	2.197153	2.227999
44	1.301089	1.606120	1.768665	1.877789	1.959186	2.023721	2.076974	2.122175	2.161357	2.195878	2.226688
45	1.300649	1.605462	1.767869	1.876894	1.958213	2.022684	2.075882	2.121036	2.160176	2.194660	2.225437
46	1.300227	1.604832	1.767109	1.876039	1.957283	2.021693	2.074839	2.119948	2.159048	2.193496	2.224241
47	1.299824	1.604230	1.766382	1.875221	1.956393	2.020744	2.073841	2.118907	2.157969	2.192383	2.223096
48	1.299438	1.603653	1.765686	1.874437	1.955542	2.019836	2.072885	2.117910	2.156935	2.191316	2.222001
49	1.299068	1.603100	1.765018	1.873686	1.954725	2.018966	2.071969	2.116954	2.155945	2.190295	2.220950
50	1.298713	1.602570	1.764378	1.872966	1.953942	2.018131	2.071091	2.116037	2.154994	2.189314	2.219943
60	1.295820	1.598250	1.759164	1.867101	1.947566	2.011335	2.063938	2.108575	2.147259	2.181334	2.211742
80	1.292223	1.592883	1.752687	1.859816	1.939647	2.002894	2.055055	2.099308	2.137653	2.171425	2.201558
120	1.286645	1.587550	1.746254	1.852583	1.931784	1.994514	2.046235	2.090107	2.128116	2.161586	2.191447
240	1.285088	1.582252	1.739866	1.845400	1.923978	1.986194	2.037480	2.080973	2.118647	2.151819	2.181409
INF	1.281551	1.578989	1.733521	1.838268	1.916227	1.977934	2.028787	2.071905	2.109248	2.142122	2.171444

表 2 Dunnett の多重比較の片側パーセント点 $d_1(a, \nu_E, \alpha)$

$\alpha=0.05$

ν_E	2	3	4	5	a	7	8	9	10	11	12
2	2.919983	3.804450	4.335483	4.712111	5.002202	5.237124	5.433922	5.602864	5.750604	5.881692	5.993371
3	2.353362	2.939313	3.279242	3.518307	3.701421	3.849261	3.972888	4.078904	4.171556	4.253736	4.327496
4	2.131845	2.610420	2.884664	3.075620	3.221340	3.338725	3.436744	3.520717	3.594054	3.659069	3.717401
5	2.015047	2.440377	2.681422	2.848444	2.975552	3.077768	3.163020	3.235993	3.299684	3.356121	3.406738
6	1.943179	2.336803	2.558136	2.710948	2.827000	2.920197	2.997853	3.064279	3.122223	3.173545	3.219558
7	1.894578	2.267238	2.475561	2.618993	2.727742	2.814980	2.887612	2.949704	3.003843	3.051777	3.094740
8	1.859547	2.217344	2.416454	2.553242	2.656816	2.739827	2.808896	2.867912	2.919349	2.964876	3.005671
9	1.833112	2.179833	2.372082	2.503921	2.603639	2.683500	2.749911	2.806632	2.856052	2.899782	2.938957
10	1.812460	2.150613	2.337558	2.465571	2.562306	2.639729	2.704083	2.759026	2.806884	2.849221	2.887141
11	1.795884	2.127214	2.309937	2.434904	2.529264	2.604745	2.667459	2.720986	2.767597	2.808823	2.845742
12	1.782287	2.108056	2.287341	2.408826	2.502249	2.576147	2.637524	2.689895	2.735490	2.775810	2.811911
13	1.770932	2.092084	2.268514	2.388938	2.479754	2.552336	2.612602	2.664012	2.708762	2.748327	2.783748
14	1.761309	2.078566	2.252588	2.371273	2.460732	2.532204	2.591532	2.642131	2.686167	2.725096	2.759443
15	1.753049	2.066976	2.238940	2.356139	2.444438	2.514961	2.573486	2.623392	2.666817	2.705201	2.739556
16	1.745882	2.056930	2.227115	2.343029	2.430325	2.500027	2.557858	2.607163	2.650060	2.687973	2.721902
17	1.739605	2.048140	2.216770	2.331563	2.417983	2.486967	2.544192	2.592973	2.635408	2.672908	2.706466
18	1.734062	2.040382	2.207645	2.321450	2.407098	2.475451	2.532142	2.580460	2.622488	2.659625	2.692855
19	1.729132	2.033487	2.199536	2.312464	2.397427	2.465219	2.521436	2.569344	2.611011	2.647825	2.680763
20	1.724717	2.027317	2.192282	2.304426	2.388778	2.456069	2.511862	2.559403	2.600747	2.637272	2.669950
21	1.720741	2.021764	2.185755	2.297195	2.380997	2.447837	2.503249	2.550460	2.591513	2.627780	2.660223
22	1.717143	2.016740	2.179851	2.290655	2.373959	2.440392	2.495460	2.542373	2.583163	2.619195	2.651427
23	1.713870	2.012173	2.174484	2.284710	2.367564	2.433627	2.488381	2.535024	2.575576	2.611395	2.643434
24	1.710881	2.008003	2.169585	2.279285	2.361726	2.427452	2.481921	2.528316	2.568651	2.604275	2.636139
25	1.708139	2.004181	2.165095	2.274312	2.356377	2.421793	2.476001	2.522170	2.562305	2.597751	2.629454
26	1.705616	2.000684	2.160965	2.269739	2.351457	2.416589	2.470557	2.516517	2.556469	2.591751	2.623306
27	1.703287	1.997418	2.157153	2.265518	2.346916	2.411787	2.465532	2.511301	2.551083	2.586214	2.617633
28	1.701129	1.994413	2.153624	2.261610	2.342713	2.407341	2.460881	2.506472	2.546098	2.581089	2.612382
29	1.699126	1.991622	2.150348	2.257983	2.338811	2.403214	2.456564	2.501990	2.541470	2.576332	2.607507
30	1.697259	1.989024	2.147298	2.254606	2.335179	2.399372	2.452545	2.497818	2.537163	2.571903	2.602699
31	1.695517	1.986599	2.144452	2.251455	2.331789	2.395788	2.448795	2.493925	2.533143	2.567771	2.598735
32	1.693887	1.984331	2.141789	2.248508	2.328619	2.392435	2.445288	2.490283	2.529384	2.563906	2.594775
33	1.692359	1.982205	2.139294	2.245745	2.325648	2.389292	2.442000	2.486870	2.525860	2.560284	2.591063
34	1.690923	1.980207	2.136949	2.243150	2.322857	2.386341	2.438913	2.483665	2.522551	2.556882	2.587577
35	1.689571	1.978327	2.134743	2.240708	2.320231	2.383563	2.436007	2.480649	2.519437	2.553680	2.584297
36	1.688296	1.976555	2.132663	2.238406	2.317755	2.380945	2.433268	2.477805	2.516501	2.550662	2.581205
37	1.687092	1.974881	2.130699	2.236233	2.315417	2.378473	2.430682	2.475120	2.513729	2.547813	2.578285
38	1.685953	1.973297	2.128842	2.234176	2.313206	2.376134	2.428236	2.472581	2.511108	2.545117	2.575523
39	1.684874	1.971797	2.127082	2.232229	2.311111	2.373919	2.425919	2.470175	2.508624	2.542564	2.572907
40	1.683850	1.970374	2.125412	2.230381	2.309124	2.371818	2.423721	2.467893	2.506269	2.540143	2.570426
41	1.682877	1.969022	2.123826	2.228626	2.307237	2.369822	2.421633	2.465726	2.504031	2.537842	2.568068
42	1.681951	1.967736	2.122318	2.226957	2.305442	2.367924	2.419647	2.463665	2.501903	2.535654	2.565827
43	1.681069	1.966511	2.120882	2.225367	2.303733	2.366116	2.417757	2.461702	2.499876	2.533571	2.563692
44	1.680229	1.965344	2.119512	2.223852	2.302103	2.364393	2.415954	2.459830	2.497944	2.531585	2.561657
45	1.679426	1.964229	2.118205	2.222405	2.300547	2.362748	2.414233	2.458044	2.496100	2.529689	2.559714
46	1.678659	1.963164	2.116956	2.221023	2.299061	2.361176	2.412589	2.456337	2.494338	2.527878	2.557858
47	1.677925	1.962145	2.115761	2.219701	2.297640	2.359673	2.411017	2.454705	2.492653	2.526146	2.556083
48	1.677223	1.961170	2.114617	2.218436	2.296279	2.358234	2.409512	2.453143	2.491040	2.524487	2.554384
49	1.676549	1.960235	2.113521	2.217223	2.294975	2.356855	2.408070	2.451645	2.489494	2.522898	2.552756
50	1.675904	1.959339	2.112470	2.216060	2.293724	2.355533	2.406686	2.450209	2.488012	2.521374	2.551194
60	1.670647	1.952046	2.103920	2.206600	2.283553	2.344777	2.395436	2.438531	2.475955	2.508979	2.538494
80	1.664123	1.943000	2.093319	2.194873	2.270945	2.331446	2.381493	2.424056	2.461012	2.493617	2.522753
120	1.657650	1.934033	2.082813	2.183253	2.258453	2.318239	2.367679	2.409717	2.446209	2.478399	2.507160
240	1.651226	1.925144	2.072401	2.171740	2.246077	2.305155	2.353995	2.395512	2.431544	2.463323	2.491713
INF	1.644853	1.916331	2.062083	2.160333	2.233816	2.292193	2.340438	2.381440	2.417017	2.448389	2.476410

表 3 Dunnett の多重比較の片側パーセント点 $d_i(a, \nu_e, \alpha)$

$\alpha = 0.01$

ν_e	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
2	6.964529	8.878240	10.042063	10.872006	11.513273	12.033675	12.470285	12.845531	13.173988	13.465642	13.727629
3	4.540689	5.482196	6.042348	6.438937	6.744493	6.992181	7.199923	7.378485	7.534831	7.673720	7.798542
4	3.746938	4.407738	4.795796	5.069283	5.279568	5.449863	5.592630	5.715323	5.822749	5.918187	6.003971
5	3.364922	3.899620	4.210752	4.429255	4.596974	4.732671	4.846372	4.944056	5.029569	5.105533	5.173809
6	3.142662	3.607157	3.875568	4.063535	4.207601	4.324061	4.421589	4.505348	4.578654	4.643762	4.702275
7	2.997946	3.418119	3.659694	3.828302	3.957442	4.061754	4.149064	4.224020	4.289604	4.347844	4.400178
8	2.896453	3.286243	3.509268	3.664779	3.783687	3.879687	3.959964	4.028875	4.089155	4.142674	4.190757
9	2.821432	3.189153	3.398784	3.544713	3.656186	3.746109	3.821305	3.885819	3.942239	3.992320	4.037308
10	2.763764	3.114755	3.314237	3.452902	3.558737	3.644064	3.715390	3.776564	3.830052	3.877521	3.920157
11	2.718074	3.059960	3.247493	3.380467	3.481884	3.563608	3.631898	3.690453	3.741639	3.787059	3.827848
12	2.680993	3.008342	3.193486	3.321884	3.419747	3.498573	3.564419	3.620865	3.670198	3.713967	3.753268
13	2.650302	2.969000	3.148898	3.273539	3.368483	3.444927	3.508765	3.563477	3.611287	3.653698	3.691775
14	2.624488	2.935957	3.111473	3.232975	3.325479	3.399931	3.462900	3.518352	3.561887	3.603161	3.640214
15	2.602474	2.907815	3.079616	3.198458	3.288891	3.361654	3.422388	3.474420	3.519872	3.560182	3.596365
16	2.583481	2.883562	3.052175	3.168729	3.257387	3.328700	3.388210	3.439184	3.483707	3.523188	3.558623
17	2.566928	2.862445	3.028291	3.142863	3.229979	3.300032	3.358479	3.408536	3.452251	3.491012	3.525798
18	2.552374	2.843894	3.007318	3.120153	3.205918	3.274868	3.332384	3.381635	3.424643	3.462772	3.496989
19	2.539477	2.827468	2.988754	3.100055	3.184627	3.252603	3.309296	3.357837	3.400219	3.437790	3.471503
20	2.527971	2.812824	2.972207	3.082145	3.165656	3.232764	3.288725	3.336633	3.378458	3.415533	3.448798
21	2.517641	2.799685	2.957366	3.066082	3.148643	3.214975	3.270280	3.317622	3.358948	3.395578	3.428442
22	2.508318	2.787832	2.943980	3.051598	3.133303	3.198935	3.253651	3.300481	3.341359	3.377588	3.410090
23	2.499860	2.777086	2.931847	3.038469	3.119400	3.184400	3.238580	3.284949	3.325420	3.361286	3.393461
24	2.492153	2.767297	2.920798	3.026515	3.106742	3.171166	3.224860	3.270808	3.310909	3.346445	3.378321
25	2.485101	2.758345	2.910693	3.015585	3.095168	3.159066	3.212316	3.257880	3.297643	3.332877	3.364481
26	2.478623	2.750125	2.901418	3.005552	3.084545	3.147981	3.200804	3.246016	3.285468	3.320426	3.351780
27	2.472654	2.742552	2.892874	2.986311	3.074761	3.137734	3.190202	3.235089	3.274256	3.308958	3.340083
28	2.467134	2.735553	2.884978	2.977771	3.065721	3.128293	3.180405	3.224993	3.263896	3.298363	3.329276
29	2.462015	2.729064	2.877659	2.970566	3.057342	3.119525	3.171326	3.216536	3.254296	3.288545	3.319260
30	2.457255	2.723032	2.870855	2.962500	3.049554	3.111385	3.162888	3.206941	3.245373	3.279420	3.309952
31	2.452818	2.717410	2.864516	2.955645	3.042298	3.103800	3.155026	3.198839	3.237060	3.270918	3.301280
32	2.448671	2.712157	2.858594	2.949242	3.035521	3.096716	3.147684	3.191272	3.229296	3.262978	3.293181
33	2.444788	2.707240	2.853049	2.943248	3.029176	3.090085	3.140810	3.184189	3.222028	3.255545	3.285599
34	2.441144	2.702626	2.847848	2.937624	3.023224	3.083864	3.134362	3.177545	3.215211	3.248573	3.278488
35	2.437716	2.698288	2.842958	2.932338	3.017629	3.078017	3.128301	3.171299	3.208802	3.242020	3.271803
36	2.434488	2.694202	2.838353	2.927360	3.012360	3.072511	3.122594	3.165418	3.202768	3.235849	3.265509
37	2.431441	2.690347	2.834008	2.922664	3.007390	3.067316	3.117210	3.159870	3.197076	3.230027	3.259571
38	2.428562	2.686704	2.829902	2.918226	3.002694	3.062408	3.112123	3.154628	3.191698	3.224527	3.253961
39	2.425835	2.683256	2.826017	2.914026	2.998249	3.057763	3.107309	3.149668	3.186608	3.219322	3.248652
40	2.423251	2.679987	2.822334	2.910046	2.994037	3.053361	3.102746	3.144966	3.181784	3.214389	3.243620
41	2.420797	2.676884	2.818838	2.916268	2.990039	3.049183	3.098416	3.140504	3.177206	3.209707	3.238844
42	2.418464	2.673935	2.815515	2.912677	2.986239	3.045212	3.094300	3.136263	3.172855	3.205258	3.234306
43	2.416244	2.671129	2.812353	2.909260	2.982623	3.041434	3.090384	3.132228	3.168715	3.201024	3.229988
44	2.414128	2.668455	2.809341	2.906005	2.979178	3.037834	3.086654	3.128384	3.164771	3.196991	3.225874
45	2.412110	2.665904	2.806468	2.902899	2.975893	3.034400	3.083095	3.124717	3.161009	3.193144	3.221950
46	2.410182	2.663468	2.803724	2.899934	2.972755	3.031122	3.079697	3.121216	3.157417	3.189471	3.218203
47	2.408339	2.661139	2.801101	2.897100	2.969757	3.027988	3.076450	3.117870	3.153984	3.185960	3.214622
48	2.406575	2.658911	2.798591	2.894389	2.966887	3.024990	3.073343	3.114669	3.150699	3.182601	3.211196
49	2.404886	2.656777	2.796188	2.891792	2.964139	3.022119	3.070367	3.111602	3.147553	3.179384	3.207915
50	2.403266	2.654731	2.793884	2.889302	2.961505	3.019366	3.067514	3.108663	3.144538	3.176300	3.204770
60	2.390114	2.638126	2.775187	2.869103	2.940135	2.997037	3.044374	3.084821	3.120076	3.151286	3.179256
80	2.373863	2.617628	2.752116	2.844183	2.913774	2.969495	3.015833	3.055415	3.089909	3.120437	3.147792
120	2.357819	2.597413	2.729373	2.819623	2.887797	2.942358	2.987714	3.026445	3.060188	3.090046	3.116795
240	2.341980	2.577475	2.706952	2.795417	2.862198	2.915618	2.960008	2.997902	3.030907	3.060105	3.086257
INF	2.326345	2.557813	2.684851	2.771562	2.836973	2.889271	2.932711	2.969781	3.002060	3.030609	3.056174

表 4 Dunnett の多重比較の片側パーセント点 $d_1(a, \nu, \alpha)$

$\alpha = 0.001$

ν_E	2	3	4	5	a 6	7	8	9	10	11	12
2	22.326243	28.333841	31.997787	34.613775	36.636462	38.278680	39.656938	40.841791	41.879114	42.800363	43.628018
3	10.214225	12.195344	13.383552	14.227983	14.880072	15.409495	15.854052	16.236512	16.571631	16.869511	17.137358
4	7.173016	8.300910	8.971667	9.447345	9.814523	10.112691	10.363174	10.578786	10.767818	10.935940	11.087195
5	5.893315	6.694372	7.167933	7.503224	7.761930	7.972019	8.148549	8.300549	8.433855	8.552456	8.659194
6	5.207537	5.843821	6.218190	6.482861	6.686976	6.852713	6.991982	7.111914	7.217113	7.310725	7.394990
7	4.785215	5.324337	5.640274	5.863331	6.035256	6.174825	6.292098	6.393086	6.481676	6.560515	6.631489
8	4.500721	4.976494	5.254352	5.450275	5.601200	5.723685	5.826589	5.915202	5.992933	6.062110	6.124388
9	4.298743	4.728240	4.979489	5.156443	5.292677	5.403206	5.496049	5.575990	5.646112	5.708515	5.764895
10	4.143643	4.542585	4.774271	4.937272	5.062694	5.164419	5.249850	5.323400	5.387911	5.445319	5.497000
11	4.024647	4.398711	4.615448	4.767782	4.884934	4.979922	5.059680	5.128336	5.188549	5.242129	5.290362
12	3.929582	4.284052	4.489015	4.632944	4.743578	4.833253	4.908534	4.973329	5.030150	5.080707	5.126217
13	3.851917	4.190575	4.386037	4.523180	4.628549	4.713932	4.785596	4.847269	4.901346	4.949459	4.992766
14	3.787328	4.112970	4.300610	4.432166	4.533198	4.615045	4.683727	4.742826	4.794641	4.840738	4.882227
15	3.732774	4.047522	4.228616	4.355494	4.452895	4.531778	4.597962	4.654904	4.704823	4.749228	4.789194
16	3.686097	3.991598	4.167134	4.290041	4.384357	4.460724	4.524785	4.579893	4.628199	4.671168	4.709837
17	3.645711	3.943268	4.114031	4.233524	4.325189	4.399392	4.461628	4.515159	4.562078	4.603810	4.641364
18	3.610430	3.901091	4.067709	4.184239	4.273602	4.345925	4.406575	4.458735	4.504449	4.545106	4.581690
19	3.579346	3.863967	4.026954	4.140888	4.228233	4.298908	4.358167	4.409126	4.453783	4.493496	4.529230
20	3.551755	3.831041	3.990823	4.102463	4.188025	4.257245	4.315275	4.365171	4.408894	4.447774	4.482755
21	3.527092	3.801634	3.958564	4.068164	4.152140	4.220064	4.277000	4.325952	4.368842	4.406980	4.441292
22	3.504932	3.775226	3.929604	4.037378	4.119934	4.186698	4.242655	4.290759	4.332905	4.370377	4.404089
23	3.484905	3.751377	3.903457	4.009587	4.090864	4.156583	4.211658	4.259000	4.300474	4.337347	4.370518
24	3.466719	3.729731	3.879733	3.984374	4.064495	4.129268	4.183544	4.230195	4.271061	4.307392	4.340073
25	3.450131	3.709999	3.858110	3.961399	4.040467	4.104380	4.157930	4.203952	4.242466	4.280103	4.312339
26	3.434940	3.691937	3.838323	3.940376	4.018483	4.081611	4.134497	4.179946	4.219754	4.255140	4.286969
27	3.420977	3.675342	3.820147	3.921068	3.998294	4.060702	4.112979	4.157902	4.197246	4.232219	4.263674
28	3.408099	3.660044	3.803393	3.903273	3.979689	4.041434	4.093151	4.137590	4.176508	4.211099	4.242211
29	3.396185	3.645895	3.787902	3.886821	3.962488	4.023621	4.074822	4.118813	4.157338	4.191578	4.222372
30	3.385130	3.632772	3.773536	3.871565	3.946539	4.007106	4.057828	4.101405	4.139565	4.173480	4.203980
31	3.374845	3.620567	3.760177	3.857379	3.931711	3.991752	4.042029	4.085222	4.123043	4.156855	4.186882
32	3.365252	3.609187	3.747723	3.844156	3.917889	3.977440	4.027304	4.070138	4.107644	4.140974	4.170947
33	3.356284	3.598551	3.736085	3.831800	3.904974	3.964068	4.013546	4.056046	4.093257	4.126225	4.156060
34	3.347881	3.588589	3.725186	3.820229	3.892881	3.951547	4.000664	4.042851	4.079787	4.112608	4.142121
35	3.339992	3.579238	3.714957	3.809371	3.881533	3.939799	3.988576	4.030470	4.067147	4.099738	4.129043
36	3.332572	3.570445	3.705339	3.799162	3.870863	3.928753	3.977212	4.018830	4.055265	4.087639	4.116749
37	3.325579	3.562160	3.696278	3.789545	3.860813	3.918348	3.966508	4.007867	4.044074	4.076244	4.105169
38	3.318977	3.554342	3.687727	3.780470	3.851330	3.908532	3.956409	3.997524	4.033515	4.065493	4.094244
39	3.312736	3.546951	3.679646	3.771894	3.842368	3.899254	3.946865	3.987749	4.023537	4.055333	4.083920
40	3.306826	3.539953	3.671995	3.763775	3.833885	3.890472	3.937831	3.978497	4.014092	4.045716	4.074148
41	3.301221	3.533319	3.664742	3.756078	3.825843	3.882148	3.929268	3.969727	4.005140	4.036601	4.064886
42	3.295899	3.527020	3.657856	3.748772	3.818209	3.874246	3.921139	3.961402	3.996642	4.027949	4.056904
43	3.290839	3.521032	3.651311	3.741827	3.810953	3.866735	3.913413	3.953489	3.988565	4.019726	4.047738
44	3.286021	3.515332	3.645081	3.735217	3.804047	3.859588	3.906060	3.945960	3.980879	4.011900	4.039786
45	3.281429	3.509901	3.639144	3.728919	3.797467	3.852777	3.899055	3.938785	3.973556	4.004444	4.032210
46	3.277048	3.504718	3.633481	3.722911	3.791190	3.846280	3.892372	3.931941	3.966571	3.997331	4.024983
47	3.272862	3.499769	3.628072	3.717173	3.785196	3.840076	3.885991	3.925406	3.959900	3.990540	4.018083
48	3.268860	3.495036	3.622901	3.711688	3.779466	3.834146	3.879891	3.919159	3.953524	3.984048	4.011486
49	3.265029	3.490508	3.617953	3.706439	3.773983	3.828471	3.874054	3.913182	3.947422	3.977836	4.005174
50	3.261359	3.486169	3.613213	3.701411	3.768731	3.823036	3.868463	3.907457	3.941579	3.971887	3.999129
60	3.231661	3.451083	3.574889	3.660767	3.726279	3.779103	3.823279	3.861188	3.894354	3.923808	3.950278
80	3.195211	3.408071	3.527935	3.610986	3.674294	3.725314	3.767963	3.804550	3.836550	3.864961	3.890489
120	3.159493	3.365978	3.482012	3.562316	3.623483	3.672749	3.713913	3.749213	3.780078	3.807474	3.832085
240	3.124491	3.324782	3.437095	3.514731	3.573817	3.621377	3.661097	3.695146	3.724907	3.751315	3.775033
INF	3.090211	3.284484	3.393183	3.468225	3.525289	3.571191	3.609507	3.642338	3.671024	3.696471	3.719320

表 5 Dunnett の多重比較の両側パーセント点 $d_2(a, \nu_E, \alpha)$

$\alpha=0.10$

	2	3	4	5	a 6	7	8	9	10	11	12
2	2.919884	3.720782	4.181707	4.499804	4.740154	4.932028	5.090984	5.226224	5.343622	5.447143	5.539582
3	2.353363	2.912110	3.231833	3.452999	3.620648	3.754887	3.866383	3.961458	4.044147	4.117184	4.182499
4	2.131846	2.598222	2.863076	3.046121	3.184953	3.296224	3.388738	3.467702	3.536442	3.597208	3.651589
5	2.015048	2.433426	2.669426	2.832239	2.955678	3.054621	3.136910	3.207173	3.268361	3.322472	3.370916
6	1.943180	2.332322	2.550604	2.700908	2.814780	2.906031	2.981919	3.046720	3.103160	3.153079	3.197777
7	1.894578	2.264099	2.470422	2.612240	2.719594	2.805587	2.877088	2.938139	2.991310	3.038340	3.080453
8	1.859547	2.215011	2.412730	2.548419	2.651051	2.733223	2.801530	2.859844	2.910628	2.955543	2.995762
9	1.833112	2.178019	2.369257	2.500316	2.599370	2.678643	2.744520	2.800749	2.849712	2.893012	2.931783
10	1.812461	2.149152	2.335337	2.462776	2.559029	2.636026	2.699994	2.754582	2.802109	2.844136	2.881763
11	1.795884	2.126005	2.308140	2.432674	2.526673	2.601838	2.664266	2.717530	2.763897	2.804894	2.841595
12	1.782287	2.107034	2.285852	2.408002	2.500151	2.573809	2.634970	2.687142	2.732553	2.772699	2.808636
13	1.770933	2.091203	2.267256	2.387417	2.478019	2.550417	2.610516	2.661774	2.706382	2.745815	2.781110
14	1.761309	2.077795	2.251507	2.369982	2.459273	2.530600	2.589799	2.640279	2.684205	2.723030	2.757779
15	1.753050	2.066292	2.237998	2.355028	2.443193	2.513601	2.572024	2.621836	2.665174	2.703477	2.737755
16	1.745893	2.056317	2.226284	2.342060	2.429248	2.498858	2.556607	2.605838	2.648666	2.686513	2.720381
17	1.739606	2.047584	2.216030	2.330708	2.417040	2.485951	2.543110	2.591831	2.634211	2.671659	2.705167
18	1.734063	2.039875	2.206980	2.320689	2.406265	2.474558	2.531195	2.579466	2.621449	2.658544	2.691734
19	1.729132	2.033021	2.196932	2.311780	2.396685	2.464427	2.520601	2.568470	2.610100	2.646880	2.679786
20	1.724718	2.026885	2.191731	2.303808	2.388111	2.455361	2.511119	2.558628	2.599342	2.636440	2.669092
21	1.720742	2.021362	2.185248	2.296632	2.380393	2.447200	2.502583	2.549768	2.590797	2.627041	2.659463
22	1.717144	2.016364	2.179382	2.290138	2.373409	2.439815	2.494859	2.541751	2.582521	2.618535	2.650749
23	1.713871	2.011820	2.174049	2.284234	2.367606	2.433101	2.487836	2.534461	2.574996	2.610800	2.642825
24	1.710881	2.007669	2.169178	2.278843	2.361262	2.426969	2.481423	2.527804	2.568125	2.603737	2.635589
25	1.708140	2.003865	2.164714	2.273902	2.355947	2.421349	2.475544	2.521701	2.561825	2.597261	2.628955
26	1.705617	2.000364	2.160606	2.269355	2.351057	2.416178	2.470135	2.516086	2.556029	2.591303	2.622850
27	1.703288	1.997132	2.156814	2.265158	2.346543	2.411404	2.465142	2.510903	2.550678	2.585803	2.617215
28	1.701130	1.994139	2.153303	2.261272	2.342364	2.406984	2.460518	2.506104	2.545724	2.580710	2.611937
29	1.699126	1.991360	2.150043	2.257663	2.338483	2.402880	2.456225	2.501647	2.541123	2.575980	2.607151
30	1.697260	1.988772	2.147007	2.254303	2.334869	2.399059	2.452228	2.497497	2.536839	2.571576	2.602639
31	1.695518	1.986356	2.144174	2.251167	2.331497	2.395492	2.448497	2.493624	2.532841	2.567466	2.598428
32	1.693888	1.984097	2.141523	2.248234	2.328342	2.392156	2.445007	2.490001	2.529100	2.563621	2.594488
33	1.692360	1.981978	2.139038	2.245483	2.325384	2.389208	2.441735	2.486605	2.525594	2.560016	2.590795
34	1.690924	1.979988	2.136704	2.242900	2.322606	2.386090	2.438662	2.483414	2.522300	2.556830	2.587325
35	1.689572	1.978114	2.134507	2.240468	2.319991	2.383325	2.435769	2.480411	2.519200	2.553443	2.584059
36	1.688297	1.976348	2.132435	2.238178	2.317526	2.380717	2.433042	2.477580	2.516276	2.550438	2.580980
37	1.687093	1.974680	2.130479	2.236011	2.315197	2.378255	2.430466	2.474906	2.513516	2.547600	2.578072
38	1.685954	1.973102	2.128628	2.233963	2.312995	2.375926	2.428030	2.472376	2.510904	2.544915	2.575322
39	1.684874	1.971606	2.126875	2.232023	2.310908	2.373719	2.425721	2.469980	2.508431	2.542372	2.572716
40	1.683850	1.970188	2.125212	2.230182	2.308929	2.371626	2.423532	2.467707	2.506084	2.539959	2.570243
41	1.682877	1.968840	2.123631	2.228433	2.307048	2.369637	2.421452	2.465547	2.503854	2.537667	2.567895
42	1.681952	1.967558	2.122128	2.226770	2.305260	2.367746	2.419473	2.463493	2.501733	2.535487	2.565661
43	1.681070	1.966337	2.120697	2.225186	2.303556	2.365944	2.417588	2.461537	2.499714	2.533411	2.563533
44	1.680229	1.965173	2.119332	2.223676	2.301932	2.364227	2.415792	2.459671	2.497788	2.531431	2.561505
45	1.679427	1.964062	2.118029	2.222234	2.300382	2.362587	2.414077	2.457891	2.495950	2.529541	2.559668
46	1.678660	1.963000	2.116784	2.220857	2.298900	2.361021	2.412438	2.456190	2.494194	2.527735	2.557718
47	1.677926	1.961984	2.115593	2.219539	2.297484	2.359522	2.410871	2.454562	2.492514	2.526008	2.555948
48	1.677224	1.961012	2.114453	2.218277	2.296127	2.358088	2.409370	2.453005	2.490905	2.524355	2.554254
49	1.676550	1.960080	2.113361	2.217069	2.294827	2.356713	2.407932	2.451512	2.489364	2.522770	2.552630
50	1.675904	1.959186	2.112313	2.215909	2.293580	2.355395	2.406553	2.450080	2.487885	2.521250	2.551073
60	1.670648	1.951913	2.103787	2.206476	2.283437	2.344668	2.395332	2.438431	2.475959	2.508886	2.538404
80	1.664124	1.942889	2.093213	2.194778	2.270858	2.331367	2.381419	2.423986	2.460946	2.493554	2.522693
120	1.657650	1.933942	2.082730	2.181882	2.258390	2.318183	2.367628	2.409670	2.446165	2.478358	2.507121
240	1.651227	1.925069	2.072337	2.171687	2.246033	2.305117	2.353961	2.395481	2.431516	2.463298	2.491689
INF	1.644853	1.916271	2.062035	2.160295	2.233786	2.292168	2.340416	2.381420	2.417000	2.448374	2.476396

表 6 Dunnett の多重比較の両側パーセント点 $d_2(a, \nu, \alpha)$

$\alpha=0.05$

	2	3	4	5	a	7	8	9	10	11	12
ν_c					6						
2	4.302649	5.417848	6.064842	6.512971	6.852308	7.123608	7.348608	7.540200	7.706628	7.853464	7.984644
3	3.182444	3.866507	4.262614	4.538239	4.747944	4.916292	5.056394	5.176043	5.280237	5.372362	5.454819
4	2.776443	3.310350	3.617653	3.831522	3.994467	4.125484	4.234684	4.328073	4.409501	4.481579	4.546158
5	2.570580	3.030234	3.293153	3.475891	3.615116	3.727107	3.820502	3.900422	3.970147	4.031900	4.087258
6	2.446911	2.862749	3.099292	3.263415	3.388385	3.488899	3.572730	3.644479	3.707090	3.762556	3.812291
7	2.364623	2.751701	2.970849	3.122639	3.238130	3.330988	3.408422	3.474695	3.532528	3.583767	3.629715
8	2.306003	2.672810	2.879660	3.022701	3.131447	3.218844	3.291706	3.354058	3.408466	3.456668	3.499893
9	2.262156	2.613933	2.811643	2.948165	3.051875	3.135185	3.204622	3.264030	3.315864	3.361781	3.402958
10	2.228138	2.568338	2.758996	2.890479	2.990289	3.070431	3.137206	3.194326	3.244156	3.288294	3.327870
11	2.200984	2.531999	2.717056	2.844531	2.941235	3.018849	3.083500	3.138791	3.187018	3.229732	3.268026
12	2.178812	2.502366	2.682869	2.807082	2.901254	2.976807	3.039724	3.093520	3.140437	3.181984	3.219230
13	2.160367	2.477742	2.654472	2.775979	2.868050	2.941891	3.003365	3.055918	3.101743	3.142320	3.178692
14	2.144785	2.456361	2.630514	2.749741	2.840040	2.912436	2.972633	3.024196	3.069099	3.108854	3.144486
15	2.131448	2.439189	2.610031	2.727311	2.816097	2.887258	2.946473	2.997078	3.041191	3.080243	3.115242
16	2.119904	2.423817	2.592320	2.707919	2.795397	2.865490	2.923805	2.973632	3.017062	3.055506	3.089956
17	2.109814	2.410392	2.576854	2.690987	2.777324	2.846485	2.904014	2.953162	2.995996	3.033907	3.067877
18	2.100921	2.398565	2.563233	2.676077	2.761410	2.829750	2.886587	2.935137	2.977444	3.014886	3.048434
19	2.093023	2.388068	2.551146	2.662847	2.747289	2.814902	2.871124	2.919143	2.960984	2.998009	3.031182
20	2.085962	2.378689	2.540348	2.651028	2.734676	2.801639	2.857313	2.904857	2.946280	2.982934	3.015771
21	2.079613	2.370258	2.530644	2.640408	2.723341	2.789721	2.844901	2.892020	2.933068	2.969387	3.001922
22	2.073872	2.362638	2.521875	2.630811	2.713100	2.778953	2.833688	2.880421	2.921130	2.957147	2.989409
23	2.068656	2.355718	2.513912	2.622098	2.703802	2.769176	2.823507	2.869891	2.910292	2.946034	2.978049
24	2.063897	2.349407	2.506650	2.614152	2.695323	2.760261	2.814223	2.860288	2.900409	2.935901	2.967689
25	2.059537	2.343626	2.500000	2.606876	2.687559	2.752097	2.805722	2.851495	2.891359	2.926622	2.958203
26	2.055528	2.338312	2.493888	2.600189	2.680424	2.744595	2.797910	2.843415	2.883042	2.918094	2.949485
27	2.051829	2.333410	2.488250	2.594022	2.673843	2.737676	2.790705	2.835963	2.875373	2.910230	2.941446
28	2.048406	2.328875	2.483035	2.588316	2.667756	2.731276	2.784041	2.829069	2.868278	2.902955	2.934009
29	2.045228	2.324667	2.478196	2.583023	2.662108	2.725338	2.777857	2.822674	2.861696	2.896206	2.927109
30	2.042271	2.320751	2.473693	2.578098	2.656853	2.719814	2.772105	2.816724	2.855572	2.889927	2.920690
31	2.039512	2.317098	2.469494	2.573505	2.651953	2.714662	2.766740	2.811176	2.849861	2.884072	2.914704
32	2.036932	2.313683	2.465568	2.569211	2.647372	2.709846	2.761725	2.805989	2.844523	2.878598	2.909107
33	2.034514	2.310484	2.461890	2.565188	2.643080	2.705334	2.757027	2.801129	2.839521	2.873469	2.903865
34	2.032243	2.307479	2.458436	2.561411	2.639051	2.701098	2.752616	2.796567	2.834826	2.868655	2.898943
35	2.030107	2.304653	2.455187	2.557858	2.635260	2.697113	2.748467	2.792276	2.830409	2.864126	2.894313
36	2.028093	2.301989	2.452126	2.554510	2.631689	2.693359	2.744558	2.788232	2.826248	2.859859	2.889951
37	2.026191	2.299474	2.449236	2.551350	2.628318	2.689814	2.740868	2.784415	2.822319	2.855831	2.885833
38	2.024393	2.297096	2.446503	2.548362	2.625130	2.686463	2.737379	2.780807	2.818605	2.852023	2.881939
39	2.022690	2.294844	2.443916	2.545532	2.622112	2.683291	2.734075	2.777390	2.815088	2.848417	2.878253
40	2.021074	2.292709	2.441462	2.542849	2.619249	2.680282	2.730942	2.774149	2.811753	2.844998	2.874757
41	2.019540	2.290680	2.439132	2.540301	2.616531	2.677424	2.727967	2.771072	2.808587	2.841751	2.871438
42	2.018080	2.288752	2.436916	2.537878	2.613947	2.674708	2.725138	2.768147	2.805576	2.838663	2.868281
43	2.016691	2.286916	2.434806	2.535572	2.611487	2.672122	2.722446	2.765362	2.802709	2.835724	2.865277
44	2.015366	2.285165	2.432795	2.533373	2.609142	2.669657	2.719879	2.762707	2.799977	2.832923	2.862413
45	2.014102	2.283495	2.430877	2.531276	2.606904	2.667304	2.717430	2.760174	2.797370	2.830250	2.859680
46	2.012894	2.281899	2.429044	2.529272	2.604767	2.665058	2.715091	2.757755	2.794880	2.827697	2.857070
47	2.011739	2.280374	2.427291	2.527356	2.602723	2.662909	2.712854	2.755441	2.792499	2.825255	2.854574
48	2.010634	2.278913	2.425614	2.525522	2.600767	2.660853	2.710713	2.753227	2.790220	2.822919	2.852185
49	2.009574	2.277514	2.424006	2.523784	2.598893	2.658883	2.708662	2.751106	2.788037	2.820680	2.849897
50	2.008558	2.276172	2.422465	2.522080	2.597096	2.656994	2.706695	2.749072	2.785943	2.818534	2.847702
60	2.000297	2.265266	2.409941	2.508389	2.582495	2.641647	2.690716	2.732545	2.768935	2.801094	2.829873
80	1.990062	2.251765	2.394442	2.491450	2.564430	2.622660	2.670949	2.712102	2.747895	2.779521	2.807819
120	1.979929	2.238410	2.379115	2.474702	2.546571	2.603891	2.651409	2.691894	2.727098	2.758198	2.786019
240	1.969896	2.225197	2.363958	2.458142	2.528916	2.585337	2.632094	2.671919	2.706542	2.737121	2.764472
INF	1.959963	2.212127	2.348970	2.441770	2.511463	2.568996	2.613001	2.652175	2.686223	2.716288	2.743175

表 7 Dunnett の多重比較の両側パーセント点 $d_2(a, \nu_E, \alpha)$

$\alpha = 0.01$

ν_E	2	3	4	5	a 6	7	8	9	10	11	12
2	9.924802	12.387686	13.825694	14.824572	15.582254	16.188728	16.692131	17.121073	17.493874	17.822932	18.117013
3	5.840892	6.973867	7.638598	8.104120	8.459726	8.746003	8.984745	9.188970	9.367051	9.524681	9.665900
4	4.604084	5.363939	5.808919	6.121360	6.360759	6.554032	6.715617	6.854143	6.975168	7.082477	7.178759
5	4.032134	4.627453	4.974685	5.218523	5.405548	5.556723	5.683265	5.791873	5.886859	5.971161	6.046867
6	3.707421	4.212436	4.505720	4.711489	4.869325	4.996954	5.103840	5.195626	5.275943	5.347262	5.411340
7	3.499477	3.948130	4.207620	4.389452	4.528873	4.641607	4.736030	4.817129	4.888111	4.951156	5.007814
8	3.355381	3.765760	4.002249	4.167744	4.294566	4.397087	4.482949	4.556697	4.621248	4.678585	4.730120
9	3.249830	3.632627	3.852517	4.006198	4.123892	4.219003	4.298645	4.367043	4.426909	4.480086	4.527881
10	3.169267	3.531296	3.738673	3.883435	3.994230	4.083732	4.158661	4.223002	4.279312	4.329328	4.374280
11	3.105801	3.451652	3.649276	3.787080	3.892485	3.977602	4.048842	4.110006	4.163529	4.211065	4.253787
12	3.054535	3.387442	3.577260	3.709490	3.810574	3.892172	3.960451	4.019061	4.070344	4.115886	4.156812
13	3.012269	3.334595	3.518028	3.645695	3.743241	3.821956	3.887806	3.944323	3.993767	4.037671	4.077123
14	2.976836	3.290353	3.468470	3.592338	3.686934	3.763245	3.827070	3.881839	3.929747	3.972284	4.010504
15	2.946707	3.252780	3.426405	3.547059	3.639161	3.713438	3.775547	3.828836	3.875444	3.916822	3.953997
16	2.920776	3.220478	3.390257	3.508161	3.598126	3.670659	3.731299	3.783318	3.828811	3.869194	3.905474
17	2.898225	3.192414	3.358865	3.474387	3.562520	3.633525	3.692891	3.743810	3.788336	3.827858	3.863360
18	2.878435	3.167807	3.331351	3.444791	3.531288	3.600991	3.659243	3.709200	3.752880	3.791647	3.826469
19	2.860929	3.146057	3.307039	3.418644	3.503716	3.572254	3.629524	3.678632	3.721568	3.759667	3.793889
20	2.845334	3.126695	3.285402	3.395379	3.479184	3.546689	3.603086	3.651440	3.693710	3.731220	3.764908
21	2.831353	3.109348	3.266023	3.374544	3.457218	3.523798	3.579414	3.627095	3.668771	3.705762	3.738962
22	2.818750	3.093719	3.248567	3.355780	3.437436	3.503184	3.558099	3.605173	3.646316	3.682820	3.715601
23	2.807329	3.079564	3.232762	3.338792	3.419528	3.484525	3.538805	3.585330	3.625990	3.662064	3.694457
24	2.796933	3.066685	3.218384	3.323340	3.403241	3.467555	3.521259	3.567285	3.607507	3.643189	3.675229
25	2.787430	3.054917	3.205249	3.309226	3.388364	3.452055	3.505233	3.550805	3.590626	3.625951	3.657668
26	2.778708	3.044123	3.193202	3.296282	3.374722	3.437843	3.490538	3.535694	3.575148	3.610146	3.641567
27	2.770577	3.034185	3.182114	3.284369	3.362167	3.424764	3.477017	3.521789	3.560906	3.595603	3.626562
28	2.763256	3.025007	3.171875	3.273369	3.350576	3.412688	3.464532	3.508951	3.547757	3.582176	3.613075
29	2.756380	3.016505	3.162391	3.263182	3.339840	3.401505	3.452971	3.497062	3.535580	3.569742	3.600409
30	2.749990	3.008606	3.153581	3.253719	3.329870	3.391119	3.442234	3.486022	3.524272	3.558195	3.588647
31	2.744036	3.001249	3.145377	3.244908	3.320585	3.381448	3.432236	3.475741	3.513743	3.547444	3.577695
32	2.738476	2.994379	3.137711	3.236882	3.311918	3.372420	3.422904	3.466145	3.503915	3.537409	3.567473
33	2.733271	2.987951	3.130550	3.229895	3.303810	3.363974	3.414173	3.457168	3.494720	3.528020	3.557910
34	2.728389	2.981923	3.123830	3.221768	3.296207	3.356055	3.405987	3.448751	3.486100	3.519218	3.548944
35	2.723800	2.976258	3.117516	3.214988	3.289064	3.348616	3.398297	3.440844	3.478002	3.510950	3.540521
36	2.719479	2.970925	3.111571	3.208606	3.282340	3.341613	3.391058	3.433401	3.470379	3.503167	3.532593
37	2.715403	2.965895	3.105966	3.202588	3.276000	3.335010	3.384233	3.426384	3.463193	3.495829	3.525118
38	2.711552	2.961144	3.100671	3.196903	3.270012	3.328774	3.377787	3.419756	3.456405	3.488898	3.518059
39	2.707908	2.956648	3.095682	3.191525	3.264347	3.322875	3.371689	3.413488	3.449984	3.482342	3.511381
40	2.704454	2.952388	3.090916	3.186430	3.258980	3.317285	3.365912	3.407546	3.443901	3.476131	3.505054
41	2.701176	2.948346	3.086412	3.181596	3.253888	3.311982	3.360431	3.401911	3.438130	3.470238	3.499052
42	2.698061	2.944506	3.082133	3.177003	3.249051	3.306944	3.355223	3.395577	3.432647	3.466441	3.493350
43	2.695096	2.940852	3.078063	3.172634	3.244449	3.302152	3.350270	3.391465	3.427432	3.459316	3.487926
44	2.692273	2.937371	3.074186	3.168472	3.240066	3.297588	3.345553	3.386615	3.422465	3.454244	3.482760
45	2.689579	2.934052	3.070489	3.164504	3.235887	3.293236	3.341055	3.381990	3.417729	3.449409	3.477835
46	2.687008	2.930883	3.066960	3.160716	3.231897	3.289082	3.336761	3.377576	3.413208	3.444793	3.473134
47	2.684550	2.927855	3.063587	3.157096	3.228085	3.285112	3.332658	3.373358	3.408888	3.440383	3.468642
48	2.682199	2.924958	3.060360	3.153634	3.224438	3.281315	3.328734	3.369323	3.404757	3.436164	3.464345
49	2.679946	2.922183	3.057271	3.150319	3.220947	3.277679	3.324976	3.365460	3.400801	3.432125	3.460231
50	2.677788	2.919525	3.054310	3.147141	3.217601	3.274195	3.321375	3.361758	3.397009	3.428255	3.456288
60	2.660278	2.897968	3.030311	3.121390	3.190484	3.245960	3.292195	3.331760	3.366290	3.396891	3.424342
80	2.638665	2.871412	3.000759	3.089687	3.157105	3.211210	3.256284	3.294844	3.328488	3.358297	3.385033
120	2.617416	2.845282	2.971695	3.058177	3.124293	3.177053	3.220989	3.258563	3.291339	3.320371	3.346405
240	2.596464	2.819569	2.943110	3.027869	3.092036	3.143478	3.186299	3.222906	3.254829	3.283100	3.308446
INF	2.575827	2.794270	2.914997	2.997736	3.060327	3.110477	3.152204	3.187863	3.218951	3.246474	3.271143

表 8 Dunnett の多重比較の両側パーセント点 $d_2(a, \nu, \alpha)$

$\alpha=0.001$

ν	2	3	4	5	a 6	7	8	9	10	11	12
2	31.597764	39.364003	43.905012	47.061348	49.456453	51.374073	52.966095	54.322833	55.502135	56.543166	57.473612
3	12.923605	15.333170	16.754383	17.752236	18.515696	19.130994	19.644552	20.084144	20.467663	20.807287	21.111666
4	8.610111	9.925892	10.703530	11.252106	11.673697	12.014780	12.300403	12.545579	12.760005	12.950296	13.121162
5	6.868700	7.775139	8.310289	8.688497	8.979795	9.215961	9.414102	9.584474	9.733704	9.866318	9.985541
6	5.958721	6.662359	7.076834	7.369863	7.595769	7.779113	7.933096	8.065628	8.181819	8.285158	8.378134
7	5.407804	5.993506	6.337598	6.580783	6.768313	6.920581	7.048533	7.158719	7.255369	7.341371	7.418785
8	5.041229	5.550904	5.849537	6.060452	6.223084	6.355154	6.466159	6.561776	6.645670	6.720343	6.787577
9	4.780845	5.237880	5.504998	5.693505	5.838820	5.956821	6.056007	6.141453	6.216433	6.283182	6.343290
10	4.586832	5.005466	5.249575	5.421700	5.554339	5.662032	5.752549	5.830529	5.898961	5.959884	6.014750
11	4.436922	4.826407	5.053040	5.212710	5.335703	5.435545	5.519455	5.591720	5.655174	5.711648	5.762510
12	4.317738	4.684395	4.897336	5.047242	5.162687	5.256345	5.335064	5.402872	5.462375	5.515349	5.563058
13	4.220764	4.569091	4.771034	4.913092	5.022431	5.111148	5.185689	5.249891	5.306227	5.356379	5.401546
14	4.140390	4.473692	4.666620	4.802240	4.906585	4.991230	5.062338	5.123578	5.177310	5.225143	5.268219
15	4.072703	4.393478	4.578887	4.709138	4.803913	4.890558	4.958799	5.017564	5.069121	5.115014	5.156342
16	4.014937	4.325113	4.504161	4.629866	4.726513	4.804878	4.870690	4.927357	4.977069	5.021318	5.061163
17	3.965069	4.266168	4.439766	4.561577	4.655198	4.731093	4.794822	4.849690	4.897819	4.940657	4.979229
18	3.921590	4.214830	4.383710	4.502147	4.593147	4.666903	4.728827	4.782134	4.828892	4.870505	4.907974
19	3.883351	4.169723	4.334480	4.449968	4.538677	4.610561	4.670905	4.722847	4.768404	4.808946	4.845448
20	3.849463	4.129782	4.290905	4.403795	4.490483	4.560718	4.619668	4.670407	4.714904	4.754501	4.790150
21	3.819217	4.094164	4.252062	4.362643	4.447538	4.516306	4.574020	4.623688	4.667244	4.706001	4.740892
22	3.792071	4.062219	4.217234	4.325754	4.409045	4.476504	4.533111	4.581823	4.624536	4.662542	4.696755
23	3.767568	4.033402	4.185828	4.292494	4.374343	4.440624	4.496236	4.544088	4.586044	4.623374	4.656977
24	3.745341	4.007278	4.157363	4.262355	4.342901	4.408117	4.462830	4.509903	4.551175	4.587893	4.620945
25	3.725087	3.983486	4.131447	4.234918	4.314281	4.378530	4.432425	4.478792	4.519442	4.555605	4.588155
26	3.706556	3.961728	4.107752	4.209836	4.288120	4.351487	4.404638	4.450360	4.490442	4.526098	4.558191
27	3.689536	3.941756	4.086006	4.186820	4.264117	4.326676	4.379144	4.424275	4.463837	4.499029	4.530702
28	3.673852	3.923357	4.065978	4.165626	4.242014	4.303831	4.355671	4.400260	4.439344	4.474109	4.505397
29	3.659351	3.906355	4.047473	4.146045	4.221596	4.282728	4.333990	4.378078	4.416721	4.451092	4.482024
30	3.645905	3.890595	4.030324	4.127901	4.202678	4.263176	4.313903	4.357528	4.395762	4.429769	4.460372
31	3.633403	3.875947	4.014388	4.111042	4.185100	4.245011	4.295241	4.338436	4.376292	4.409960	4.440258
32	3.621749	3.862298	3.999540	4.095336	4.168726	4.228090	4.277857	4.320652	4.358156	4.391510	4.421524
33	3.610861	3.849548	3.985673	4.080668	4.153435	4.212289	4.261626	4.304048	4.341223	4.374283	4.404032
34	3.600664	3.837612	3.972693	4.066940	4.139125	4.197502	4.246436	4.288509	4.325377	4.358163	4.387664
35	3.591095	3.826415	3.960517	4.054064	4.125703	4.183635	4.232191	4.273937	4.310517	4.343046	4.372315
36	3.582098	3.815889	3.949074	4.041964	4.113090	4.170603	4.218805	4.260245	4.296554	4.328842	4.357892
37	3.573624	3.805977	3.938299	4.030570	4.101215	4.158334	4.206203	4.247354	4.283410	4.315470	4.344315
38	3.565627	3.796627	3.928135	4.019824	4.090016	4.146763	4.194318	4.235197	4.271013	4.302859	4.331511
39	3.558070	3.787791	3.918533	4.009672	4.079435	4.135832	4.183090	4.223713	4.259304	4.290947	4.319417
40	3.550918	3.779429	3.909446	4.000065	4.069424	4.125489	4.172468	4.212848	4.248224	4.279677	4.307974
41	3.544134	3.771504	3.900834	3.990962	4.059937	4.115689	4.162402	4.202553	4.237726	4.268999	4.297132
42	3.537696	3.763982	3.892661	3.982323	4.050935	4.106389	4.152851	4.192784	4.227766	4.258867	4.286845
43	3.531576	3.756834	3.884895	3.974114	4.042381	4.097553	4.143776	4.183502	4.218302	4.249240	4.277071
44	3.525752	3.750032	3.877506	3.966304	4.034243	4.089147	4.135143	4.174672	4.209298	4.240081	4.267773
45	3.520202	3.743551	3.870466	3.958864	4.026491	4.081139	4.126919	4.166262	4.200723	4.231358	4.258917
46	3.514908	3.737370	3.863753	3.951768	4.019098	4.073503	4.119077	4.158241	4.192545	4.223040	4.250472
47	3.509853	3.731468	3.857343	3.944995	4.012041	4.066214	4.111591	4.150585	4.184739	4.215100	4.242410
48	3.505020	3.725827	3.851217	3.938520	4.005296	4.059247	4.104436	4.143268	4.177279	4.207512	4.234706
49	3.500395	3.720430	3.845355	3.932327	3.998843	4.052582	4.097592	4.136268	4.170142	4.200253	4.227337
50	3.495965	3.715261	3.839743	3.926396	3.992665	4.046201	4.091039	4.129566	4.163309	4.193302	4.220280
60	3.460154	3.673500	3.794410	3.878503	3.942776	3.994678	4.038133	4.075463	4.108149	4.137199	4.163323
80	3.416292	3.622414	3.738988	3.819972	3.881821	3.931738	3.973513	4.009366	4.040788	4.068689	4.093776
120	3.373410	3.572538	3.684915	3.762889	3.822391	3.870384	3.910531	3.944993	3.975150	4.001937	4.026017
240	3.331483	3.523841	3.632156	3.707216	3.764445	3.810576	3.849145	3.882238	3.911188	3.936895	3.959998
INF	3.290507	3.476311	3.580695	3.652935	3.707964	3.752290	3.789330	3.821098	3.848878	3.873538	3.895694

Practical Statistics for
Experimental Biologists

A. C. Wardlaw

10章 平行線検定と勾配比検定

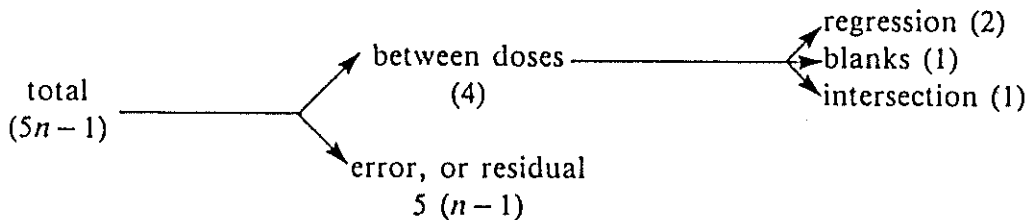
Parallel-Line and Slope-Ratio Assays

第9回 北村 知宏（山之内製薬）訳

10.5.3 分散分析

他の検定（アッセイ）デザインを用いた場合と同じく、分散分析を用いることにより誤差の標準偏差（ s ）の計算と同時に検定（アッセイ）に妥当性を与えることが可能である。分散分析を行う最良の方法は、“用量”平方和を分ける計算過程で直交対比係数を用いることである。

用量当り n 個の観察値を有する対称的な5点法における自由度の図式を以下に示す。



新たな“ブランク”項および“交差”項の意味するところは、分散分析を行なうに従い明らかになるだろう。

他の分散分析と同様に、処置毎の合計（T値）を計算し、データを規則正しくテーブル化することが第一段階である（表 10.10）。その次に、回帰および対比係数両者を含む表 10.11（Finney-1971, p.204）を作成し、考察する。

Table 10.11 Coefficients of regression and orthogonal contrasts for the 5-point slope-ratio assay

Symbol ^a for row sum	Coefficient for dose-total					Divisor ^b
	B T ₁	S _L T ₂	S _H T ₃	U _L T ₄	U _H T ₅	
L _S	-15	1	17	-6	3	17.5n
L _U	-15	-6	3	1	17	17.5n
L _B	2	-2	1	-2	1	14n
L _I	0	2	-1	-2	1	10n

^bn = number of observations at each dose.

^aL_S and L_U are regression contrasts while L_B and L_I are orthogonal contrasts.

初めに記載された L_S および L_U は、2つの用量反応線の傾きを計算するためのものであり、分散分析には用いられない。しかしながら、他の2つの数値 L_B および L_I は分散分析に用いられる。

L_B は“ブランク”対比であり、表 10.10 の T 値に表 10.11 中央の対比係数を乗じ、以下のように計算したものである。

$$L_B = (2 \times 0.06) - (2 \times 0.93) + (1 \times 1.83) - (2 \times 0.72) + (1 \times 1.27) \\ = -0.08$$

同様に“交差”対比 (L_I) も以下のように求められる。

$$L_I = (0 \times 0.06) + (2 \times 0.93) - (1 \times 1.83) - (2 \times 0.72) + (1 \times 1.27) \\ = -0.14$$

分散分析の残りの手順は簡単であり、表 10.12 の一般的な図式に従って進められる。そして結果として、表 10.13 に示される数値が得られる。

Table 10.12 Analysis of variance table for 5-point slope-ratio assay with n observations at each dose

Source of variation	Degrees of freedom	Sums of squares ^a	V	F
Total	$5n - 1$	$\Sigma y^2 - CF \dots\dots$ ①	—	—
Doses	4	$\Sigma T^2/n - CF \dots\dots$ ②	—	—
'Blanks'	1	$(L_B)^2/14n \dots\dots$ ③	③	③/⑦
'Intersection'	1	$(L_I)^2/10n \dots\dots$ ④	④	④/⑦
Regression	2	② - ③ - ④ .. ⑤	⑤/2	⑤/⑦
Residual	$5(n - 1)$	① - ② .. ⑥	⑥/5 ($n - 1$) = ⑦	

Standard (s) = $\sqrt{⑦}$

^aCF = $(\Sigma y)^2/5n$.

Table 10.13 Analysis of variance of the nicotinic acid assay by inserting the results from Table 10.10 into the scheme of Table 10.12

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	V	F
Total	14	0.579893	—	—
Doses	4	0.573827	—	—
'Blanks'	1	0.000152	0.000152	0.25 ^a (NS)
'Intersection'	1	0.000653	0.000653	1.08 (NS)
Regression	2	0.573022	0.286511	472 (**)
Residual	10	0.006066	0.0006066	—

$s = 0.02463$.

^aAs explained previously (e.g. Table 8.5), this ratio must be inverted for significance testing. When this is done, $1/0.25 = 4.0$ with 10 and 1 d.f. Since the tabulated F for d.f. 10, 1 is 241.9 and 6056, the result is still not significant.

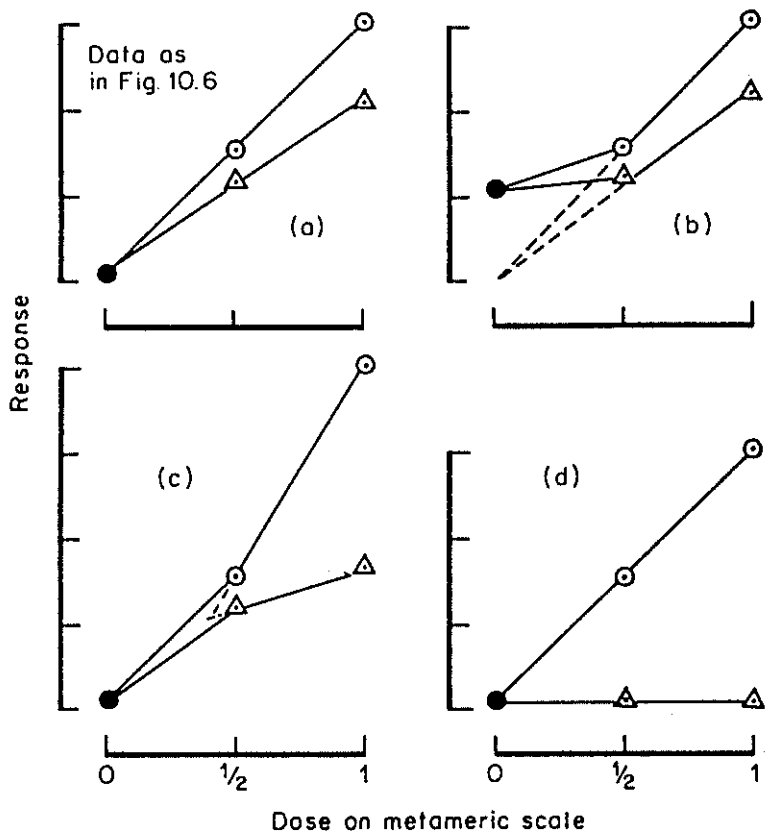


Fig. 10.7 Valid (a) and invalid (b and c) slope-ratio assay dose-response relationships. In (b), the 'blanks' term of the analysis of variance is significant, while in (c), the 'intersection' term is significant. (d) is not invalid, but because the 'unknown' line is horizontal, the relative potency is zero

検定（アッセイ）の妥当性を保持するためには、“ブランク”および“交差”の項が有意であってはならない。図 10.7に妥当性を欠く様々な型を図示する。“ブランク”項が有意である図 10.7bでは、実際の用量反応線が両方とも同方向にねじれており、用量ゼロに近づくほど反応が直線からずれていることを意味している。“交差”項が有意である図 10.7cでは、2つの線のねじれは反対方向であり、そのために2つの線の見かけ上の焦点は用量ゼロ点から水平方向にずれている。図 10.7dは妥当な検定（アッセイ）であるが、この場合は傾きゼロで示すように、未知試料は効力ゼロである。2つの用量反応線が有意でない傾きを有する場合にのみ、分散分析の回帰の項が有意でなくなるということに注意せよ。

分散分析テーブルの最後に、次節で要する標準偏差 $s=0.02463$ を得る。

10.5.4 相対効力および傾き

2つの用量反応線の傾きを計算する最も簡単な方法は、表 10.11の回帰対比を用いることである。標準試料の傾き (b_s) は以下の式により与えられる。

$$b_s = L_s / 17.5n \dots\dots\dots \text{Eq. 10.15}$$

表 10.10からの数値を代入すると、

$$b_s = \frac{(-15 \times 0.06) + (1 \times 0.93) + (17 \times 1.83) + (-6 \times 0.72) + (3 \times 1.27)}{17.5 \times 3}$$

$$= 0.5834$$

この数値はグラフから得られた数値0.595に近い。同様に、未知試料の傾き (b_u) は以下の式で与えられる。

$$b_u = L_u / 17.5n \dots\dots\dots \text{Eq. 10.16}$$

$$b_u = \frac{(-15 \times 0.06) + (-6 \times 0.93) + (3 \times 1.83) + (1 \times 0.72) + (17 \times 1.27)}{17.5 \times 3}$$

$$b_u = 0.4061$$

この数値もグラフから得られた数値0.405に非常に近い。公式10.14から、相対効力 (R) は以下のようなになる。

$$R = 0.4061 / 0.5834$$

$$= 0.6961$$

この数値は、グラフから得られた数値0.68の3%以内に含まれている。

Finney (1971) の本により勾配比検定を数学的に追求すれば、ここで扱われている方法が一次の重回帰分析であり、2つの用量反応線は単一の公式で表現できることがわかるだろう。2つの線が同一のブランク値を通ることから、典型的なモデルにおいては、それらが互いに独立ではないという事実がそれを裏付けている。

10.5.5 信頼限界

信頼限界は、平行線検定の場合と同様に近似的にあるいは正確に計算でき、正確な計算の場合はより複雑な公式を用いる。

5点勾配比検定（アッセイ）の95%信頼限界を算出する近似式は、以下のようになる。

$$LL, UL = R \pm \frac{t}{b_s} \sqrt{\frac{8s^2}{35n} (8 - 9R + 8R^2)} \dots\dots\dots \text{Eq. 10.17}$$

この例では、 $t = 2.228$ （つまり標準偏差 s の自由度10および $P = 0.05$ に対する t 表からの数値）である。

各数値を代入すると、

$$LL, UL = 0.6961 \pm \frac{2.228}{0.5834} \sqrt{\frac{8 \times 0.02463^2}{35 \times 3} (8 - 9 \times 0.6961 + 8 \times 0.6961^2)}$$

$$= 0.63 \text{ and } 0.76$$

しかしながら公式 10.18は、Fiellerの g 項が無視できる場合（約0.05より小さい）にのみ使用できる。

これをチェックするために、以下の公式で g 項を計算するべきである。

$$g = \frac{64}{35n} \left(\frac{t \cdot s}{b_s} \right)^2 \dots\dots\dots \text{Eq. 10.18}$$

数値を代入すると、

$$g = \frac{64}{35 \times 3} \left(\frac{2.228 \times 0.02463}{0.5834} \right)^2$$

$$= 0.0054$$

このように g は無視できる大きさであり、公式 10.18 の適用は適当といえる。

しかしながら、もし g が無視できなかった場合は、公式 10.18 よりやや複雑であるがルーチンとして使用される正確な公式を用いて信頼限界を計算したであろう。厳密に 95% 信頼限界を算出するこの公式は以下のようなになる。

$$UL, LL = \frac{1}{1-g} \left[R - \frac{9g}{16} \pm \frac{t}{b_s} \sqrt{\frac{8s^2}{35n} \left(8 - 9R + 8R^2 - \frac{175g}{32} \right)} \right]$$

.....Eq. 10.19

その結果、正確な 95% 信頼限界として、先の数値に非常に近い $LL = 0.635$ 、 $UL = 0.759$ を得る。

10.5.6 他のアッセイへの適用

勾配比検定（アッセイ）のデザインは、ビタミン B の微生物学的検定（アッセイ）への適用により解説される傾向が古くからある。しかしながら、他の多くのアッセイ系も原則的にこのデザインに適用できる。例えば、9.4 節で標準曲線補間 (?) 検定（アッセイ）として解説したタンパク質に対するビューレット法にも勾配比検定デザインは適用可能であろう。未知試料は単一用量でなく 2 用量をとり、標準線はいくつかのポイントで決定するかわりに 2 ポイントで充分である。これらの標準試料および未知試料からなる 2 組のポイントは、ブランクと共に 5 点勾配比検定のデザインを成す。

他の適用可能な例として、抗体と結合させた感作赤血球を含む寒天培地に補体を添加して反応させるゲル内拡散法（Hiramotoら、1970）を利用した溶血抗体アッセイがある。寒天ゲル中の抗原抗体反応による拡散-沈降素法（Man-ciniら、1965）も、勾配比検定デザインで適用可能である。

*****第42回定例会出席者名簿*****

日時：1990年4月7日(土) 11:00~12:00基礎講座
 場所：総評会館 (途中昼食)
 13:00~17:00 定例会

ご出席頂いた先生方

- *菅野 純(東京医科歯科大学)
- *吉村 功(名古屋大学 工学部)
- *大橋靖雄(東京大学 医学部)
- *橋本修二(国立公衆衛生院)
- *岩崎 学(防衛大学校)

- | | |
|-------------------------|----------------------------------|
| 1 恩田威俊(第一製薬) | 33 渡辺 徹(クミアイ化学工業) |
| 2 土門総二(第一製薬) | 34 吉田和彦(ヘキストジャパン) |
| 3 五十嵐幸信(住友製薬) | 35 大西健三(アース製薬) |
| 4 荒川和仁(ヘキストジャパン) | 36 安井忠良(雪印乳業) |
| 5 本川 裕(キリンビール) | 37 五十嵐俊二(エーザイ) |
| 6 清水辰巳(キリンビール) | 38 坂口信樹(参天製薬) |
| 7 久勝 諭(アイシーアイジャパン) | 39 吉田秀信(北陸製薬) |
| 8 三浦哲朗(山之内製薬) | 40 大原直樹(大塚製薬) |
| 9 田村博信(日本新薬) | 41 三郎丸清志(大塚製薬) |
| 10 岡山佳弘(大鵬薬品工業) | 42 角元慶二(大塚製薬) |
| 11 聳城 豊(ライオン) | 43 滝沢 博(協和発酵) |
| 12 荒野龍昭(ワーナー・ランバード) | 44 坂原久子(協和発酵) |
| 13 池田高志(帝国臓器製薬) | 45 中沢紀恵(協和発酵) |
| 14 桑山典之(帝国臓器製薬) | 46 牧田壽男(キッセイコムテック) |
| 15 永見俊之(日本農薬) | 47 大塚芳正(日本ロシュ) |
| 16 山下久美(和光堂) | 48 諫山真樹(中外製薬) |
| 17 緒方秀俊(バナファーム・ラボラトリーズ) | 49 石橋直久(ミドリ十字) |
| 18 松林哲夫 | 50 川瀬芳克(愛知県総合保健センター) |
| 19 池見直起(大塚化学) | 51 田村幸資(雪印乳業) |
| 20 今井節夫(動物繁殖研究所) | 52 大治政夫(富士生物研究所) |
| 21 国場節子(日本ルセル) | 53 中濱多恵子(KRI International, Inc) |
| 22 川野泰司(資生堂) | 54 田村友子(ファルミタリア カルロエルバ) |
| 23 矢島 勉(持田製薬) | 55 佐々木貴(ファルミタリア カルロエルバ) |
| 24 石垣智子(日本シンテックス) | 56 赤木健秀(ファルミタリア カルロエルバ) |
| 25 光森達博(鐘紡) | 57 塚越普佐雄(大塚製薬工場) |
| 26 小林克己(安評センター) | 58 正本文夫(富士生物研究所) |
| 27 中辻堅造(明治製薬) | 59 下井信夫(ユックムス) |
| 28 松本正人(明治製薬) | 60 滝沢 毅(日本ロシュ) |
| 29 木村克彦(小野薬品工業) | 61 西村英明(日本ロシュ) |
| 30 村野弘行(持田製薬) | 62 相馬義徳(日本ロシュ) |
| 31 中川照文(科研製薬) | 63 木村 滋(日本ロシュ) |
| 32 日南田義隆(第一製薬) | 64 新井知恵子(日本ロシュ) |

- 65 渡辺敏彦 (科研製薬) 110 中里溥志 (雪印乳業)
 66 朝波省吾 (大塚製薬工場) 111 花房 孝 (メクト)
 67 野崎 (日本バイオアッセイ研究センター) 112 栗原泰蔵 (化学品検査協会)
 68 山本 (日本バイオアッセイ研究センター) 113 武田量雄 (三菱化成工業)
 69 大林 (日本バイオアッセイ研究センター) 114 七田 修 (東菱薬品工業)
 70 山崎 (日本バイオアッセイ研究センター) 115 河村 寿 (ブリス トルマイヤーズ研究所)
 71 奥田 (日本バイオアッセイ研究センター) 116 真坂美智子 (日本バイオラットラボラトリーズ)
 72 三内卓子 (日本生物科学研究所) 117 木船義久 (武田薬品工業)
 73 平河 威 (三井製薬工業) 118 山下和昭 (森下製薬)
 74 野田義寛 (テルモ) 119 高山 衛 (雪印乳業)
 75 水野隆一 (ファイザー製薬) 120 萩原孝一
 76 樋口允子 (日本ペイント) 121 近藤専治 (エーザイ)
 77 和気洋一 (中外製薬) 122 佐久間伸一 (根本特殊化学)
 78 市原理恵子 (ファイザー製薬) 123 吉川加代子 (大塚製薬)
 79 数納明美 (ファイザー製薬) 124 柴野隆司 (イナリサーチ)
 80 浜田知久馬 (武田薬品工業) 125 佐々木晶子 (日本ルセル)
 81 清水 (三井製薬工業) 126 寺島達夫 (参天製薬)
 82 木住野容子 (日本レダリー) 127 鶴亀隆之 (鐘紡)
 83 桂島直人 (日本電気) 128 松本道治 (日本バイオアッセイ研究センター)
 84 佐伯達夫 (日本電気) 129 伊川 (日本バイオアッセイ研究センター)
 85 川原 修 (日本新薬) 130 斉藤富貴子 (スミスクラインピーチャム製薬)
 86 久保田潔 (ツムラ) 131 杉山公仁 (昭和薬品化工)
 87 池田正己 (日本ハイボックス) 132 栗原律子 (エーザイ)
 88 倉石忠幸 (エスエス製薬) 133 酒井芳紀 (小野薬品)
 89 石塚修司 (エスエス製薬) 134 高田 (日本ロシュ)
 90 池田陽一 (ミドリ十字) 135 河上喜之 (実中研付属前臨床医学研究所)
 91 馬場百合子 (キリンビール) 136 奥村 (ヒューマンライフ)
 92 近藤正秀 (日本チバガイギー) 137 神谷達郎 (保健科学研究所)
 93 野田 勉 (大阪市立環境科学研究所) 138 高橋みち子 (日本実験医学研究所)
 94 小牧真理子 (ファイザー製薬) 139 山縣清壮 (呉羽化学工業)
 95 山田英樹 (興和) 140 青木敏春 (呉羽化学工業)
 96 松本一彦 (東洋醸造)
 97 佐野正樹 (大鵬薬品工業)
 98 高橋行雄 (日本ロシュ)
 99 半田 淳 (日本化薬)
 100 長谷文雄 (日本ルセル)
 101 三浦昌巳 (東洋醸造)
 102 今溝 裕 (東洋醸造)
 103 奥村紘二 (イナリサーチ)
 104 林 真 (国立衛生試験場)
 105 森龍太郎 (東洋醸造)
 106 徳富 淳 (協和安全性研究所)
 107 温井一彦 (住友製薬)
 108 安田 (住友製薬)
 109 富田恭如 (大塚製薬)

〔事務局だより〕

10月の第44回定例会基礎講座で、共分散行列や、それを使った、無作為化 χ^2 統計量の一般化された二次形式が出てきて、その検討だけで1時間を費してしまいました。振り返ってみると、定例会においてこの共分散行列は今までも何回か登場してきましたが、必ずしもよく理解されてこなかったように思われます。多くの会員にとって行列と実務とが結びつかず、具体的な納得できるイメージを結んでいないからのようです。行列を通して何が見通せるのか了解できない、という声をよく聞きます。しかし、そろそろ当会でも行列について、いろいろな機会を捉えて取り組んでもいいのではないのでしょうか。ただし、線形代数の基礎から始めるのではなく、実務にむすびついたアプローチを企画してみたいと思います。

12月14、15日に行われる「毒性試験のための生物統計シンポジウム」が近づいて参りました。今回は実務家と統計家のタッグマッチという新機軸を打ち出し、現在、準備が進められています。もともと当会は、実務家と統計家の対話を意図しているのですが、実際には統計学の高い壁があって、まだ充分とは言えないのではないのでしょうか。今回のシンポジウムを機に、より密度の濃い相互交流、協同研究への道が拓かれることを期待して、皆様の参加をお待ちしております。(M.O.)

医薬安全性研究会 会報NO. 32

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

1990年10月31日 発行

定価1,030円(本体1,000円)

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
FAX. 03 (255) 6847
振替 東京8-71335

印刷・製本 (有)ナガノ印刷