

医薬安全性研究会

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

会報 No. 33

Apr. 1991

目次

〈前 付〉

*医薬安全性研究会スケジュール

毒性試験のための生物統計シンポジウム

フォトアルバム	1
開会のあいさつ	佐久間昭 (東京医科歯科大学) 4
長期動物発癌性試験成績の評価方法について	青木繁伸 (群馬大学医学部) 6
二次形式統計量とカイ二乗分布	岩崎 学 (防衛大学校) 13
[Q & A] No. 102 毒性問題に対する検定手法の意味	A: 吉村 功 (名古屋大学) 22
[Q & A] No. 103 計算の桁数	A: 吉村 功 24
[Q & A] No. 104 Williamsの多重比較法について	Q: 金沢孝志 (富士通大分ソフトウェアラボ) A: 吉村 功 25

〔基礎講座〕

応答をカテゴリカル・データで表した臨床薬効試験の解析 (連載 第1回)	中里溥志 (雪印乳業 技術研究所) 訳 29
-------------------------------------	------------------------

第36回定例会出席者名簿 (74名)	35
--------------------	----

1991年医薬安全性研究会
これからのスケジュール

- ☆ 1991年5月23日(木)～25日(土)……………計量生物国際会議(東大 山上会館)
- ☆ 1991年5月31日(金)～6月1日(土)……………データ解析講習会(総評会館)
(余席あり)
- ☆ 1991年8月3日(土)……………第47回定例会(総評会館)
臨床家からみたPhase IIIの比較試験
— その統計学的側面 —……………前谷俊三(京都大学 医学部)
- ☆ 1991年10月26日(土)……………第48回定例会(総評会館)
- ☆ 1991年11月15日(金)～16日(土)……………データ解析講習会(総評会館)

★ 『医薬統計学 — 医薬品開発のための統計学』

今、基礎講座で取り上げている“Biopharmaceutical Statistics for Drug Development”
の完訳が、この夏、刊行の予定です！

中上節夫・森川敏彦 監訳・KR研究会 訳 B5判 約600頁 予定価格9,300円

予約募集開始。

BIostatISTICS IN CANCER RISK ASSESSMENT

Edited by D. G. Hoel (NIEHS) and T. Yanagawa (Kyushu Univ.)

A4 Size 176pp. ¥ 4,000 (¥ 310YEN)

This monograph is a set of selected papers from the two proceedings of the conferences that we organized in 1984 and 1989 in Japan. These proceedings are:

Environmental Risk Assessment and Statistical Methods,

Environmental Health Perspectives, Vol 63, 1985

The Third Japan-US Conference on Biostatistics in the Study of Human Cancer

Environmental Health Perspectives, Vol 87, 1989

The papers selected in this monograph cover important and essential topics relevant to a range of human health studies. After the publication of these proceedings, we have been asked by many mathematical scientists to make them more accessible to the statistical community so that they may be used for the purpose of training and education of Biostatistics.

<Part of Contents>

"Statistical Studies in Genetic Toxicology : A Perspective from the U.S. National Toxicology Program" by B. H. Margolin

"Multistage Models of Carcinogenesis" by P. Armitage

"Statistical Analysis of Disease Onset and Lifetime Data from Tumorigenicity Experiments" by S. W. Lagakos and L. M. Ryan

"Use of Historical Controls in Animal Experiments" by T. Yanagawa and D. G. Hoel

"Confidence Intervals for Effect Parameters Common in Cancer Epidemiology" by T. Sato

"Statistical Analysis of $K \times 2$ Tables : A Comparative Study of Estimators/Test Statistics for Association and Homogeneity" by T. W. O'Gorman, R. F. Woolson, M. P. Jones, and Jon H. Lemke

"Relative Risk Regression Analysis of Epidemiologic Data" by R. L. Prentice

"Empirical Bayes Methods for Smoothing Data and for Simultaneous Estimation of Many Parameters" by T. Yanagimoto and N. Kashiwagi

"A Nonparametric Method for Estimating Interaction Effect of Age and Period on Mortality" by M. Ohtaki, D. Kim, and M. Munaka

"An Index for Cancer Clustering" by T. Tango

.....

Orders should be directed to :Scientist Inc.

Yamazaki - bldg. 3 - 2

Kanda Surugadai, Chiyodaku,

Tokyo, 101 Japan

Proceedings of the First Workshop on Computational Statistics

Theory and Applications in Computational Statistics

Edited by Ch. Asano, N. Niki and T. Okazaki (Kyushu Univ.)
B5 Size 290pp. ¥ 5,000YEN (¥ 310)

The effects and implications of the computerization of society are vast and universal. The impacts on statistics have been bearing a large amount and wide variety of fruits: new concepts, new methods and statistical softwares for creative problem-solving. *Computational Statistics* has been developing in these circumstances into a major research area in information science and technology.

This book contains research papers meant for presentation at the First Workshop on Computational Statistics held at Kyushu University, Fukuoka, in February 1991. Those papers cover a wide scope of topics in this promising research field.

Part of Contents

- "An Algorithm for Linear Structural Equation Model" by H. Ke and Ch. Asano
- "Study on Efficiency of Maximum Likelihood Estimates from Incomplete Data in Latent Class Analysis" by M. Watanabe
- "On the Latent Markov Chain Model and the Maximum Likelihood Estimation of the Parameters" by N. Eshima
- "Pooling of Data and Estimation after a Preliminary Test" by T. Okazaki
- "Strong Uniform Consistency of Regression Function Estimators When Errors are Dependent" by K. Liu *et al.*
- "Robust Estimation Using Iteratively Reweighted Least Squares Technique" by K. Yamaguchi
- "An Improved Algorithm of Interaction Spline Fitting" by X. Chen *et al.*
- "Collapsibility of Parameters in Logit Models" by Z. Liang and Z. Geng
- "An Overview of Analysis of Ordinal Data" by H. Uesaka
- "Normal Orthant Probability and its Application in Order Restricted Inference" by H.-J. Sun
- "Change of Bases of Symmetric Polynomials of Several Systems of Quantities and their Applications to Distribution Theory of Multivariate Statistics" by S. Nakagawa and N. Niki
- "Random Sequences and Runs Test" by M. Ichimura
- "The Z-Chain Structure—A Data Storage Form for Map Informations" by D. Hu *et al.*
- "Recent Developments in Statistical Methods Applied to Survey Research" by H. Ke
- "A Study on Sampling Inspection Plans with Adjustment—ISO 3951—" by H. Kimura
- "CAT: A Statistical System for Analysis of Categorical Data" by Z. Geng *et al.*

.....

Orders should be addressed to: Scientist Inc.
Yamazaki-bldg. 3-2
Kanda Surugadai, Chiyoda-ku
Tokyo 101, JAPAN

K o c h教授 大阪講演会
ご あ ん ない

繰り返し測定値やカテゴリーデータの解析に関する研究で有名な Gary Koch (ゲイリー・クック)教授が来日し、大阪でも講演して戴くことになりました。GSKモデルの提唱者として同教授をご存じの方も多いことと思います。同教授は、米国ノースカロライナ大学の生物統計学科の教授として研究・教育に携わっておられます。同学科を卒業した多くの生物統計の専門家が、米国の製薬企業のみならずFDAや大学で活躍していることはよく知られております。Koch教授は上記の専門領域に限らず、生物統計や医学統計全般に深い関心と見識を持っておられます。生物統計や医学統計に関心をお持ちの統計研究者、統計学に関心をお持ちの医学研究者および生物学研究者、また医薬品開発に必須な生物統計や臨床統計の業務に携わっている方々にとって、著名なKoch教授のご講演を親しく聴くことの出来るよい機会です。今回の講演会ではKoch教授には繰り返し測定値の解析に関する研究をご紹介戴く予定です。

講演会は下記の要領で計画しております。参加ご希望の方は申し込み書にご記入のうえ、6月末日までに事務局へ郵送またはファクシミリにてお申し込み下さい。併せて関係各位へもご案内下さいますようお願い致します。なお、定員になり次第締め切らせて戴きますのでご了承下さい。お申し込み戴いた方には、プログラムおよび会場案内を後日事務局よりお送り致します。

日 時	: 平成3年7月27日(土) 13:30~17:00
会 場	: 日本シェーリング(株)新館(2F)講堂(新大阪駅から徒歩15分)
参加費	: 5,000円(当日ご持参下さい)
定 員	: 60名(先着順で定員になり次第締め切らせていただきます)
主 催	: KR研究会
事務局	: 日本規格協会 関西支部 Koch教授大阪講演会事務局 北川 〒541 大阪府中央区本町3丁目4-10 TEL (06)261-9928 FAX (06)261-9114

プログラム

(敬称略)

座長：丘本 正 (追手門学院大学 経済学部)

13:30~14:00 カテゴリー・データの解析
辻谷将明 (神戸女子大学 文学部)

14:00~14:30 Koch教授の業績紹介
松岡 浄 (藤沢薬品工業(株) 医学調査部)

14:50~17:00 繰り返し測定値の解析 —医学データへの応用— (仮題)
Gary G. Koch (University of North Carolina)
指定討論者：岩崎正和 (バイエル薬品(株) 開発企画)

-----ま---り---と---り---日-----

Koch教授大阪講演会 申込書

平成3年 月 日

氏名 (ふりがな) :	()
勤務先・所属 :	
連絡先 : 〒	(勤務先・自宅)
TEL () -	FAX () -
連絡事項 :	

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くなっている場合があります。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〕

- * 質問は随時受け付けています。
- * 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 サイエコティスト社 内

質問用紙

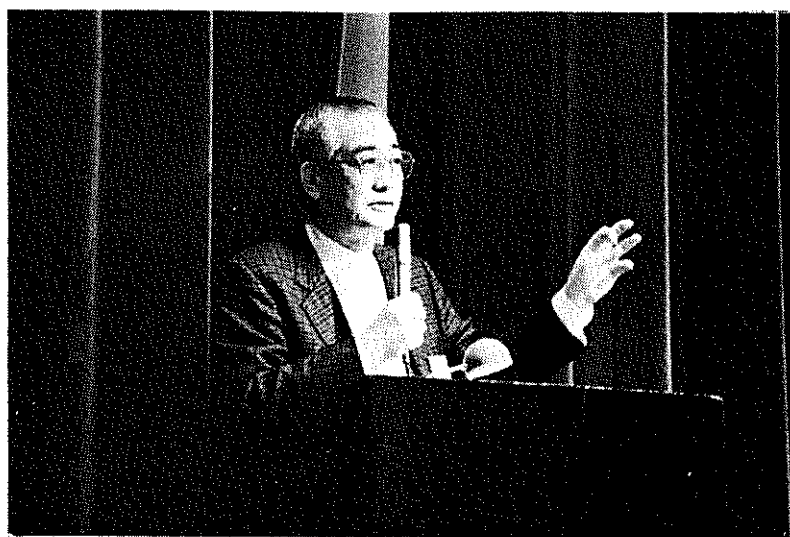
No. _____

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)

毒性試験のための 生物統計シンポジウム フォトアルバム

90. 12. 14~15.



開会のあいさつをされる佐久間 昭先生
(東京医科歯科大学 難治疾患研究所)

第一部 毒性試験における多重性への対処

▼(左) 鎌倉 稔成先生 (中央大学工学部)、
(右) 栗原 律子先生 (エーザイ研究開発本部)
の統計家チーム



▼(左) 実務家の滝沢 毅先生 (日本ロシユ情報技術部) と
(右) 司会の大野氏 (サイエンティスト社)



第二部 変異原性試験のデータ解析

▼統計家

(右) 橋本 修二先生 (国立公衆衛生院統計学部)、
(左) 浜田知久馬先生 (武田薬品工業薬剤安全性研究所)



▼実務家

(右) 林 真先生 (国立衛生試験所変異遺伝部)、
(左) 坂本 豊先生 (武田分析研究所生物試験部)



▶ 参加者とのやりとりも熱がこもる



第三部 癌原性試験データ解析の現状と問題

▼ 実務家 菅野 純先生
(東京医科歯科大学医学部)



▶ 統計家
大橋靖雄先生
(東京大学医学部)



第四部 背景データ利用上の諸問題

▼ 統計家 吉村 功先生
(名古屋大学工学部)



▼ 実務家 松本 一彦先生
(東洋醸造医薬品研究所)



◀ 5月に行われる計量生物国際会議
に関する話題提供
柳川 堯先生 (九州大学理学部)

毒性試験のための生物統計シンポジウム

開会のあいさつ

佐久間 昭 (東京医科歯科大学)

おはようございます。会の性格が少々複雑なものですから、まず若干の説明をしておく必要があるかと思えます。

今から4年ぐらい前でしょうか、九大の柳川先生から話がありまして、いわゆる生物統計に関する国際会議、シンポジウムといったものを是非やりたいということでありまして、実は昨年開催の予定だったのですが、いろんな事情で来年1991年に開催することになりました。

これはもともとは、1974年に始まったと思いますが、US-Japan Cooperative Cancer Researchという会がありまして、統計家が主体になり3回程開催し、1988年に、柳川先生とホーエル教授が一応日米の代表として、いろいろ話を進めまして、癌に限らず化学物質の毒性、リスクの評価、こういうものをもう少し強力に進めてみたい、如何だろうかという話があって、国立衛生試験所、変異原学会、並びに医薬安全性研究会と、3つぐらいの流れと言いましょうか、それぞれに足を突っ込んでいる方々に呼びかけ、計量生物学会が一応オーガナイズすることになりました。すでにご案内のとおり、来年の5月、東大で国際シンポジウムをやることになりました。

これにつきまして、課題そのものが毒性評価、リスク評価の方法論、解析法の確立と言いましても、一方では最近とみに問題になっておりますが、いわゆる動物愛護の問題、それから一般の研究資源の問題、こうした制約から、研究というものをもっと効率的に進めるべきであるという考え、その裏付けとしての統計学というものが、改めて浮かび上がってきたわけです。

従来統計学と言いますと、論文の飾り物、アクセサリ的になって、それがないとレフリーが見てくれないからという程度のももありましたが、もっと積極的にということをおねらひまして、こんな会をもう少し押し進めてみたいということでありました。当然統計学、生物学、化学、その他のいわゆるインターディシプリナリーと言いましょうか、学際的な問題でありますので、いきなり統計や生物の専門の人たちをお呼びして話

を聞くよりも、その前にオリエンテーションをしたほうがいいのではないかという話が出まして、来年の本会議に向けての準備ということ兼ね、あるいはこれだけでも、独立でシンポジウム形式で聞けるものということで、柳川先生、大橋先生、並びに大野さんに大変お世話になりました、今日ここでプレシンポジウムを開催する運びとなったわけでありませう。

この間いろいろな方々にお世話になりましたが、いちいちお名前を挙げるわけにもいきりませう。ここで御礼申し上げて、この会のいきさつ、並びにねらいといったところがどのようなところにあるか、かいつまんでお話しして、この会の開会のことばに替えたいと思ひます。

司会：どうもありがとうございました。

今回のシンポジウムの特色と進め方について

司会：それでは早速第一ラウンドの、「毒性試験における多重性への対処」を始めたいと思ひますが、その前に今回の会の進め方について、どのようにやりたいか少しご説明させていただきたいと思ひます。

舞台が今、青コーナーが統計家で、赤コーナーが実務家というふうに分かれておりませうけれども、できるだけ統計家と実務家のタッグマッチというようなことが出来るようになったらいいのではないかと思ひております。

今回は、統計の専門家の方もかなり来ていらっしゃるし、勿論実務家の方も多数来ていらっしゃると思ひますので、その両者の共通理解を進めるような、チュートリアル的なQ&Aというのが、まず最初にあるのではないかと思ひます。

やはり実務家にとって、統計というのは非常に難しいものだと思うし、その辺を余り避けてわかったような顔をして過ぎていってしまうと、結局実りある議論になかなかならないと思ひるので、せつかく時間を取ってありますので、そのうちの3分の1ぐらひは基本的な共通理解の質問をどんどん会場のほうからもしていただき、また司会のほうからも、素人の立場で質問をさせていただきたいと思ひております。それから次第に実務家と統計家の、どういうことが問題点になっているとかということが明確になってくるのではなからうかと思ひます。さらに議論を進めていけば、それが今後どういふような研究テーマを進めていけばいいか、そういう展望が開けてくるのではなからうか、そのような流れで、積極的な議論を展開するように進めていきたいと思ひます。従って講演をずっとやるというよりも、出来るだけ区切り、区切りのところで、舞台上の実務家と統計家もディスカッションするし、それを受けて会場のほうの方も、いろいろなディスカッションをしていただきたいと思ひます。

長期動物発癌性試験成績の評価方法について

群馬大学医学部公衆衛生学教室 青木繁伸

1. 序論

発癌性に関する研究としては、発癌性の有無を調べるいわゆる「発癌性試験」、用量－反応関係の定量的な評価および発癌メカニズムの解明の3種類がある。ここでは、発癌性試験成績の評価方法について詳説し、用量－反応関係の定量的解析について概説する。

2. 発癌性試験の方法

長期動物発癌性試験は、腫瘍の自然発生率が適度に少なく、購入及び飼育の容易なラット、マウスまたはハムスターを用いて行う。雌雄各50匹以上の群内匹数を持つ、対照群及び2ないし3投与群を設ける。高用量群には発癌以外の原因で動物の寿命に影響することのない最大耐量「MTD」(maximum tolerated dose)と推定される用量を、それ以下の投与群にはMTDに一定の公比(1/2または1/3)をかけた用量を設定する。対照群には被験物質を含まない投与媒体のみを与える。各群の動物は無作為に割り付け、また遺伝的素因、飼育環境のムラ等実験データに影響する可能性のある要因が特定の群に偏らないよう注意する。被験物質の曝露はヒトが受ける経路と同等な方法(例えば混餌)で行う。曝露は離乳後まもない一定の齢から各群同時に開始し、寿命に応じて通常ラットは24カ月以上、マウスは18カ月以上の期間曝露するが、対照群の死亡率が一定以上になればそこで曝露を打ち切る。曝露期間中は癌の発生について各動物を継続的に観察する。曝露期間終了後すべての生存動物を屠殺し、途中死亡動物と同様に病理学的検査を行う。各動物について記録される事項は、「観察可能腫瘍」(生存時でも肉眼的確認ないし触診可能な腫瘍)とその発生時期(曝露日数または週数)、死亡時期(屠殺を含む)、転帰(自然死・切迫屠殺か計画屠殺か)、死因、病理検査した臓器のリスト、死後の剖検でのみ認知できる体内の腫瘍である「オカルト腫瘍」、およびこれらの腫瘍が死因たりうる「致死腫瘍」かまたは死因ではない「偶発腫瘍」かの識別である。その他、付加的な情報として体重変化、摂食量、血液・生化学検査結果等を得る。これらのデータを雌雄別に、またさらに必要に応じて層別化し評価する。

3. 生存率曲線

雌雄別に各群の生存率をKaplan-Meier法によって図示(別図参照)し、被験物質の曝露が生存率に影響を与えていないか否かを検討する。

今K個の時点 t_k , $k = 1, 2, \dots, K$ で死亡が認められたとする。寿命に対する被験物質の影響を検討することが目的なので、偶発的ないし計画的屠殺および脱落動物は「観察打ち切り」として、ここでの死亡に含めない。 t_k における死亡数を x_k 、 t_k までの生存数を n_k とする。任意の t について、 t 直前までの死亡時点集合を $R(t)$ とすると、生存関数のKaplan-Meier推定量は

$$\hat{S}(t) = \prod_{k \in R(t)} (1 - x_k/n_k)$$

で表わされる。

4. 生存率の検定

生存率に差があるか否かを以下に述べる「一般化サベージ検定」(Generalized Savage test)で確認する。たとえば、対照群+2投与群 ($0 = d_0 < d_1 < d_2$) の発癌性試験において、全群を通じ死亡がK個の時点 t_k ($k = 1, 2, \dots, K$) で観察されたとする。(より多群の場合はdを増やせばよい)

(1) kごとに以下の計算をする。

用 量	d_0	d_1	d_2	Total
t_k での死亡数	x_{0k}	x_{1k}	x_{2k}	$x_{\cdot k}$
t_k までの生存数	n_{0k}	n_{1k}	n_{2k}	$n_{\cdot k}$
A_{ik} ($i = 0, 1, 2$)	$n_{0k} / n_{\cdot k}$	$n_{1k} / n_{\cdot k}$	$n_{2k} / n_{\cdot k}$	
E_{ik} ($i = 0, 1, 2$)	$x_{\cdot k} \cdot A_{0k}$	$x_{\cdot k} \cdot A_{1k}$	$x_{\cdot k} \cdot A_{2k}$	

$\alpha_{\cdot k}$ に $x_{\cdot k} \cdot (n_{\cdot k} - x_{\cdot k}) / (n_{\cdot k} - 1)$

(2) 以下の値を求める。(Σは $k = 1, 2, \dots, K$ の総和)

用 量	d_0	d_1	d_2
O_i ($i = 0, 1, 2$)	Σx_{0k}	Σx_{1k}	Σx_{2k}
E_i	ΣE_{0k}	ΣE_{1k}	ΣE_{2k}
D_i	$O_0 - E_0$	$O_1 - E_1$	$O_2 - E_2$

(3) 分散共分散行列Vの各要素を計算する。(Σは $k = 1, 2, \dots, K$ の総和)

$$V = \begin{pmatrix} \Sigma \alpha_{\cdot k} \cdot A_{0k} \cdot (1 - A_{0k}) & \Sigma \alpha_{\cdot k} \cdot A_{0k} \cdot (0 - A_{1k}) & \Sigma \alpha_{\cdot k} \cdot A_{0k} \cdot (0 - A_{2k}) \\ \Sigma \alpha_{\cdot k} \cdot A_{1k} \cdot (0 - A_{0k}) & \Sigma \alpha_{\cdot k} \cdot A_{1k} \cdot (1 - A_{1k}) & \Sigma \alpha_{\cdot k} \cdot A_{1k} \cdot (0 - A_{2k}) \\ \Sigma \alpha_{\cdot k} \cdot A_{2k} \cdot (0 - A_{0k}) & \Sigma \alpha_{\cdot k} \cdot A_{2k} \cdot (0 - A_{1k}) & \Sigma \alpha_{\cdot k} \cdot A_{2k} \cdot (1 - A_{2k}) \end{pmatrix}$$

(4) 行列計算で各統計量を求める。(パソコンソフト Lotus 1-2-3 等に行列計算機能あり)

$$D = \begin{pmatrix} D_0 \\ D_1 \\ D_2 \end{pmatrix} \quad V = \begin{pmatrix} V_{11} & V_{12} & V_{13} \\ V_{21} & V_{22} & V_{23} \\ V_{31} & V_{32} & V_{33} \end{pmatrix} \quad \mathbf{d} = \begin{pmatrix} d_0 \\ d_1 \\ d_2 \end{pmatrix}$$

$$D_1 = \begin{pmatrix} D_1 \\ D_2 \end{pmatrix} \quad \text{----- } D \text{ の第1要素を除いた列ベクトル}$$

$$V_1 = \begin{pmatrix} V_{22} & V_{23} \\ V_{32} & V_{33} \end{pmatrix} \quad \text{----- } V \text{ の第1行、第1列を除いた行列}$$

とする。 V_1 の逆行列を求め、 V_1^{-1} とする。

$$V_1 = \begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix} \quad \text{とすると、} \quad V_1^{-1} = \begin{pmatrix} d/(ad-bc) & -b/(ad-bc) \\ -c/(ad-bc) & a/(ad-bc) \end{pmatrix}$$

①生存率に関する群間の不均一性に対応する統計量は

$$\chi_H^2 = \mathbf{D}_1' \mathbf{V}_1^{-1} \mathbf{D}_1 = (\mathbf{D}_1 \mathbf{D}_2) \begin{pmatrix} d/(ad-bc) & -b/(ad-bc) \\ -c/(ad-bc) & a/(ad-bc) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_1 \\ D_2 \end{pmatrix}$$

で表され、これは帰無仮説のもとで漸近的に投与群数分（ここでは2）の自由度の χ^2 分布をする。帰無仮説が棄却されれば、生存率が群間で異なるとする。

②生存率が用量に対し直線的な傾向（上昇または低下）を持つかどうか、以下の統計量について自由度1の χ^2 検定をする。

$$\chi_T^2 = (\mathbf{d}' \mathbf{D})^2 / (\mathbf{d}' \mathbf{V} \mathbf{d})$$

$$= \begin{pmatrix} d_0 & d_1 & d_2 \\ D_1 \\ D_2 \end{pmatrix} / \begin{pmatrix} d_0 & d_1 & d_2 \\ V_{11} & V_{12} & V_{13} \\ V_{21} & V_{22} & V_{23} \\ V_{31} & V_{32} & V_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} d_0 \\ d_1 \\ d_2 \end{pmatrix}$$

③直線的な用量-反応（生存率）関係からの乖離に関しては、

$$\chi_Q^2 = \chi_H^2 - \chi_T^2$$

について、自由度 = 投与群数 - 1 の χ^2 検定をする。

5. 観察可能腫瘍の分析

病理学的に同定された観察可能腫瘍ごとに、生存率の分析と同様に各群の腫瘍発生率をKaplan-Meier法によって図示し、被験物質の曝露が当該腫瘍の発生率に影響を与えていないか否かを検討する。腫瘍発生率の有意差検定は一般化サベージ検定による。ただし、生存率の分析における「死亡時期」に「腫瘍発生時期」、「生存数」に「(腫瘍発生を観察すべき)対象動物数」および「死亡数」に「腫瘍発生動物数」を対応させて分析する。

6. 致死腫瘍の分析

剖検によって発見されるオカルト腫瘍のうち、病理学的に同定された致死腫瘍ごとに、生存率の評価と同様にKaplan-Meier法による分析および一般化サベージ検定を行う。ただし、採用するデータは、いつ何匹の生存動物のうち何匹の動物が当該致死腫瘍によって死亡したか?、であり、致死腫瘍発生時期ではなくその腫瘍による死亡時期を用いて分析するが、致死腫瘍は進行が速いのでそれらの時期のずれは問題にならない。

7. 偶発腫瘍の分析

オカルト腫瘍のうちの偶発腫瘍について、病理学的に同定された腫瘍ごとに一般化サベージ検定を行う。ただし、4.(1)における死亡時点に相当するものとして実験期間を細分化した「区間」を用い、「生存数」には「その区間内で死亡し、着目する部位の病理検査をされた動物数」を、「死亡数」には「そのうち当該偶発腫瘍が発見された動物数」を対応させる。

Petoらの“ad-hoc run”（非減少分割）による「区間」設定方法を以下に述べる。

(1) 全群を通じ、すべての動物（病理検査できたもの）の死亡時期を若い順にリストする。そ

のうち当該偶発腫瘍が発見された動物の死亡時期に印をつける。同一死亡時期に当該腫瘍を持つ動物と持たない動物が混在する場合、前者を優先させる。

- (2) 若いもの順に死亡時期を見て、当該腫瘍を持たない動物の死亡時期から持つ動物の時期に変わる境目ごとに区切りを入れ、区間を作る。
- (3) 各区間ごとに、その中での死亡動物数に対する当該腫瘍保有動物数の比率を求める。
- (4) 最終屠殺時を除き、最小限の区間併合により、(3)の各区間の比率が経時的に単調増加（非減少）となるよう調整する。

8. 致死腫瘍の分析と偶発腫瘍の分析の統合（「Petoの方法」）

オカルト腫瘍について、病理学的に同定された腫瘍ごとに各動物における当該腫瘍を以下のように分類する。

- 1：まったくの偶発腫瘍、2：たぶん偶発腫瘍であろう、3：たぶん致死腫瘍であろう、4：まったくの致死腫瘍

通常は分類1と2を併せて第7節の分析を行い、分類3と4を併せて第6節の分析を行う。前者における一般化サベージ検定の結果を D_p および V_p 、また後者の結果を D_L および V_L とし、 $D_c = D_p + D_L$ および $V_c = V_p + V_L$ について第4節(4)以降の計算をすることにより、当該腫瘍について統合的な評価をすることができる。

9. 粗率の分析

生存率に差が認められない場合、病理学的に同定された腫瘍ごとに実測発生率（粗率）の群間比較を行う。

オカルト腫瘍の場合、発生率を求める際の分子は当該腫瘍保有動物数であるが、分母としては、当初設定された動物のうち着目する部位の病理検査をされた動物数から早期死亡数を引いたものを用いる。「早期」とは、着目する部位に初めて腫瘍が発見される以前のこととする。

(1) 多群比較

多群の腫瘍発生率について、ロジスティックモデルに基づく分析を以下の手順で行う。

用 量	d_0	d_1	...	d_l	Total
担癌動物数 (O_i)	x_0	x_1	...	x_l	x
Total	n_0	n_1	...	n_l	n

とすると、

E_i	xn_0/n	xn_1/n	...	xn_l/n
$D_i (O_i - E_i)$	$O_0 - E_0$	$O_1 - E_1$...	$O_l - E_l$

$$T = \sum_{i=0}^l d_i D_i, \quad \bar{d} = \left(\sum_{i=0}^l n_i d_i \right) / n$$

$$V_T = \left[\{x(n-x)\} / \{n(n-1)\} \right] \sum_{i=0}^l n_i (d_i - \bar{d})^2$$

$$Z_T = T / \sqrt{V_T}$$

腫瘍発生率が用量に対し直線的な傾向（増加または減少）を持つか否かは、

$$\chi_T^2 = Z_T^2$$

について自由度1の χ^2 検定をする。これは「コ克蘭・アーミテジの傾向検定」そのものである。

各群の腫瘍発生率の不均一性に関しては、

$$\chi_H^2 = (n-1)/n \left[\sum_{i=0}^I D_i^2 \{1/E_i + 1/(n_i - E_i)\} \right]$$

について自由度Iの χ^2 検定を、また直線的な用量-反応関係からの乖離に関しては、

$$\chi_Q^2 = \chi_H^2 - \chi_T^2$$

について、自由度=I-1の χ^2 検定をする。

(2) 1対1比較

傾向検定とともに、対照群に対する各投与群の1対1比較を、 2×2 表による χ^2 検定やFisher-Irwin exact test等の検定で行う。その際、問題にしている腫瘍に関する2群間比較検定の全体の有意水準を所定の値（例えば $\alpha = 0.05$ ）に保つため、通常「ボンフェローニの補正」が最も簡単で最もよく使われる。

2群間比較検定の各有意水準を α_i ($i = 1, 2, \dots, I$) とするとき、

$$\sum_{i=0}^I \alpha_i = \alpha, \alpha_i \leq \alpha, (i = 1, 2, \dots, I-1)$$

となるように α を分割する。

10. 用量-反応関係の定量的解析

化学物質による発癌は原則的には非可逆反応であり、非可逆反応には一般的に閾値は存在しないとされている。すなわち、どのようにわずかの曝露であっても曝露量が0でない限り反応は0ではないことを意味する。しかし、発癌性が疑われる化学物質の中にも有用なものがあるので、現実的にはRisk-Benefitの観点に立って当該化学物質の使用・規制の基準が定められる。

このような背景の基に「実質的安全用量」(VSD; Virtually Safe Dose)が提唱されている。VSDとは、ある化学物質を生産続けて曝露した場合、それによって生じる発癌率の増加分（超過リスク）が所定の値（ 10^{-6} 、 10^{-8} など）になるとされるとき、その曝露用量のことである。この程度の発癌率の増加を直接動物実験で検出することは実際上不可能なので、動物実験は高濃度曝露によって行い、実験結果に用量-反応関数をあてはめ、これを低濃度領域に外挿してVSDを求めらる。

用量-反応関係を記述する数学モデルとして、現在では多くの場合発癌メカニズムを想定した「リアライズド・マルチステージモデル」が採用されている。

〈付録：数値例〉

生存率の分析、偶発腫瘍の分析、および粗率の多群比較について「別表」に関する計算結果を以下に例示する。(計算機によると思われる若干の誤差あり)

1. 生存率の検定 (Kaplan-Meier 分析は別図参照)

$\chi_H^2 = 127.8, \chi_T^2 = 85.3, \chi_Q^2 = 42.5$ (自由度は各2、1、1)

2. 偶発腫瘍の分析

(1) "ad-hoc run" による区間分け及び各区間における分割表

区間 ₁	d _i	0	1	2	計	区間 ₂	d _i	0	1	2	計
= 62-88	x _i	0	0	14	14	= 90	x _i	2	7	1	10
	n _i	4	13	35	52		n _i	33	35	1	69

(2) 検定

$\chi_H^2 = 14.49, \chi_T^2 = 13.23, \chi_Q^2 = 1.25$ (自由度は各2、1、1)

3. 粗率の多群比較

各群の担癌動物合計数/群内有効匹数を粗率として分析する。なお、発癌は62週から。

$\chi_H^2 = 16.33, \chi_T^2 = 14.90, \chi_Q^2 = 1.43$ (自由度は各2、1、1)

以上

〈別表〉

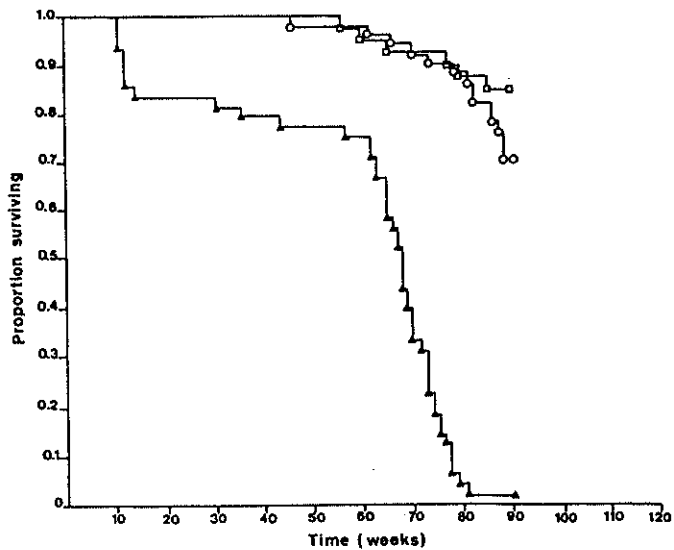
Table 4.1 Alveolar/bronchiolar adenomas of the lung in female B6C3F1 mice treated with 1,2-dichloroethane by gavage

Control group			Low-dose group			High-dose group		
Time (weeks)	No. of deaths	No. of animals with tumours	Time (weeks)	No. of deaths	No. of animals with tumours	Time (weeks)	No. of deaths	No. of animals with tumours
22	1		46	1		11	3	
56	1		61	1		12	4	
60	1		66	1		14	1	
65	1		70	1		31	1	
77	1		73	1		36	1	
79	1		78	1		44	1	
85	1		81	1		57	1	
90	33	2	82	2		62	2	1
			86	2		63	2	2
			87	1		65	4	2
			88	3		66	1	
			90	35	7	67	2	1
						68	4	
						69	2	1
						70	3	1
						71	1	
						73	4	2
						74	2	1
						75	2	1
						76	1	1
						77	3	
						79	1	
						80	1	1
						90	1	1
Total	40	2		50	7		48	15

ただし、対象群22週目の死亡例は試験から除外する。

〈別図〉

Fig. 5.1 Kaplan-Meier estimates of survival curves for three groups of female mice (□, control; ○, low dose; ▲, high dose) treated with 1,2-dichloroethane



以上 J. J. Gart 他著 "THE DESIGN AND ANALYSIS OF LONG-TERM ANIMAL EXPERIMENTS" (1986) より

0. はじめに

基礎講座で取り上げられている Biopharmaceutical Statistics for Drug Development (G.D.Peace (ed.)) の Chapter 9. Clinical Efficacy Trials with Categorical Data の III. ANALYSIS OF $s \times r$ TABLES には、次の 2×3 分割表を例にとって分割表に関する検定法が紹介されている。

処置	改善度			総数
	改善なし	軽度	著効あり	
被験薬	13	7	21	41
偽薬	29	7	7	43
総数	42	14	28	84

一般に、分割表の第 (i, j) 要素を n_{ij} 、第 i 行和を n_{i+} 、第 j 列和を n_{+j} 、全データ数を n とする。そして、各度数を上から順に並べた $s \times r$ 次のベクトルを $\underline{n} = (n_{11}, n_{12}, \dots, n_{rs})'$ とし、帰無仮説

H_0 : 行の効果と列の効果は独立

の下での \underline{n} の各要素の期待値からなるベクトルを \underline{m} と置き、 \underline{n} の分散共分散行列を \underline{V} とすると、 $\underline{A} \underline{V} \underline{A}'$ が正則であるような任意の行列 \underline{A} に対して、標本数 n が大きいとき、帰無仮説の下で

$$Q = (\underline{n} - \underline{m})' \underline{A}' (\underline{A} \underline{V} \underline{A}')^{-1} \underline{A} (\underline{n} - \underline{m})$$

が近似的に自由度 $(s-1)(r-1)$ のカイ二乗分布に従うことが用いられている。

本稿の目的は、上に述べた事柄の解説をしながら、行列の有用性を説くことにある。

1. 何故行列なのか

何故行列を使うのか、あるいは、行列を用いることのメリットは何か、との問いに対する回答を思い付くままにいくつかあげてみる。

(7) 多変数を扱う際、表現がコンパクトになる

- (4) 変数の数（次元）に無関係な議論ができる。
- (7) 1変数の場合とのアナロジーが明確になる。
- (I) 抽象的，一般的な議論が展開できる。
- (1) 数学が苦手な人達をタジタジとさせることができる。

このようにメリットはたくさんあるが，それに対して，行列を使うことのデメリットはただ一点，すなわち，行列表現に慣れない人にとっては極めて分かりにくい，に尽きると思う。

数学は科学の言葉であり，したがって，外国語と同様何度も使って慣れることが必要であろう。大学教養程度の数学は，決して難しく理解を越えるほどのことはなく，慣れさえすればその有用性が実感される。大学にはびこる不親切な数学教師，および親切そうでいてやはり不親切な数学の書物に惑わされてはいけない。

私見では，線型代数（行列論）で最も重要な事柄は「ベクトル空間における一次独立の概念」と「行列の固有値・固有ベクトル分解」であり，これらが分かれば，他の大抵のことは容易に理解される（と思われる）。

2. 行列に関する基本的事項

$s \times r$ 個の数字 a_{ij} ($i = 1, \dots, s; j = 1, \dots, r$) を縦 s 行，横 r 列に並べたものを $s \times r$ の行列と言い，

$$A = \{ a_{ij} \}$$

のように書く。行列はアルファベットの大文字で表わされるのが普通である。 a_{ij} は A の第 (i, j) 要素と呼ばれる。そして， $r \times 1$ の行列を r 次の列ベクトル， $1 \times s$ のものを s 次の行ベクトルと言う。行列，ベクトルに対し，普通の数（ 1×1 行列！）をスカラーと呼ぶこともある。そして $s = r$ のとき s 次の正方行列と呼ぶ。また，特に s 次の正方行列で

$$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & 1 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 1 \\ 0 & 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 \end{pmatrix}$$

であるものを s 次の単位行列といい、通常 \underline{I} と書く（数学の本ではよく \underline{E} が用いられるが、単位行列は数字の 1 の役割を果たすので \underline{I} としたほうが 1 と形が似ていて分かりやすい気がする）。

$s \times r$ 行列 \underline{A} の行と列とを入れ替えた $r \times s$ の行列を \underline{A} の転置行列といい、 \underline{A}' と書く（ \underline{A} プライムと読む）。転置を表わすのに \underline{A}' の他に \underline{A}^T と書くこともある。数学の本ではほとんど \underline{A}' となっている。そして、 $\underline{A}' = \underline{A}$ となる正方行列（すなわち $a_{ij} = a_{ji}$ である行列）を対称行列という。

行列同士の演算のうち、和および差は行列の要素同士の和および差として定義され、これは簡単に理解されるが、積は若干分かりづらい。 $s \times r$ 行列 $\underline{A} = \{a_{ij}\}$ と $r \times t$ 行列 $\underline{B} = \{b_{jk}\}$ に対し、それらの積 $\underline{C} = \underline{AB}$ は $s \times t$ 行列で、その第 (i, k) 要素 c_{ik} は

$$c_{ik} = \sum_{j=1}^r a_{ij} b_{jk}$$

と計算される。特に、 \underline{x} , \underline{y} を共に r 次の列ベクトルとすると、行ベクトル \underline{x}' と列ベクトル \underline{y} との積は

$$z = \underline{x}' \underline{y} = \sum_{k=1}^r x_k y_k$$

となり、これはスカラー量である（ \underline{x} と \underline{y} との内積と言われる）。

正方行列 \underline{A} に対し、

$$\underline{AB} = \underline{BA} = \underline{I} \text{ (単位行列)}$$

となる行列 \underline{B} が存在するとき（このとき \underline{B} は一意的に定まることが示される）、これを \underline{A} の逆行列といい、通常 \underline{A}^{-1} と書く。逆行列の存在する行列を正則行列という。

r 次列ベクトル \underline{x} と r 次対称行列 $\underline{A} = \{a_{ij}\}$ に対し、スカラー量

$$Q = \underline{x}' \underline{A} \underline{x} = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^r a_{ij} x_i x_j$$

を二次形式という。

3. カイ二乗分布の導出

まずカイ二乗分布の定義から始める。

定義 1

z_1, \dots, z_p を互いに独立に標準正規分布 $N(0, 1)$ に従う確率変数としたとき、それらの二乗和 $z_1^2 + \dots + z_p^2$ は自由度 p のカイ二乗分布に

従うと言う。

これをベクトル表示すると次のようになる。まず $\underline{z} = (z_1, \dots, z_p)'$ を z_1 から z_p までを縦に並べた n 次元列ベクトルとする。このとき、 \underline{z} は、平均ベクトル $\underline{0}$ 、分散共分散行列 \underline{I}_p (p 次の単位行列) を持つ p 次元正規分布 $N_p(\underline{0}, \underline{I}_p)$ に従うと見なすことができる。 \underline{z} が $N_p(\underline{0}, \underline{I}_p)$ に従うことを $\underline{z} \sim N_p(\underline{0}, \underline{I}_p)$ と書く。

$$z_1^2 + \dots + z_p^2 = \underline{z}' \underline{z}$$

となることから、定義1は次の定義と同等である。

定義2

$\underline{z} \sim N_p(\underline{0}, \underline{I}_p)$ のとき、 $\underline{z}' \underline{z}$ は自由度 p のカイ二乗に従うという。

p 次元確率変数ベクトル \underline{x} が平均ベクトル $\underline{\mu}$ 、分散共分散行列 $\underline{\Sigma}$ を持つ多変量正規分布 $N_p(\underline{\mu}, \underline{\Sigma})$ に従うとする。通常 $\underline{\Sigma}$ は正則行列であるが、一般には、 $\underline{\Sigma}$ が正則でない場合にもこのように言う。このとき、次が成り立つ。

定理1

$\underline{x} \sim N_p(\underline{\mu}, \underline{\Sigma})$ のとき、 \underline{A} を $k \times p$ 行列とすると、 k 次元確率変数ベクトル $\underline{y} = \underline{A} \underline{x}$ は $N_k(\underline{A} \underline{\mu}, \underline{A} \underline{\Sigma} \underline{A}')$ に従う。

この定理1は、正規分布に従う確率変数を線型変換したものもまた正規分布に従うことを表わしている。

定理2

$\underline{x} \sim N_p(\underline{0}, \underline{\Sigma})$ で、 $\underline{\Sigma}$ が正則のとき、 $\underline{x}' \underline{\Sigma}^{-1} \underline{x}$ は自由度 p のカイ二乗分布に従う。

(定理2の証明)

$\underline{\Sigma}^{-1}$ を $\underline{\Sigma}^{-1} \underline{\Sigma}^{-1} = \underline{\Sigma}^{-1}$ であるような行列とする ($\underline{\Sigma}^{-1}$ の具体的な作り方は省略)。そのとき、 $\underline{\Sigma}^{-1} \underline{\Sigma}^{-1} = \underline{\Sigma}^{-1}$ となる。 $\underline{z} = \underline{\Sigma}^{-1} \underline{x}$ とすると、 $\underline{\Sigma}^{-1} \underline{\Sigma} \underline{\Sigma}^{-1} = \underline{I}_p$ であるから、定理1より $\underline{z} \sim N_p(\underline{0}, \underline{I}_p)$ となり、よって定義2から $\underline{z}' \underline{z}$ は自由度 p のカイ二乗分布に従うことが分かる。また

$$\underline{z}' \underline{z} = (\underline{\Sigma}^{-1} \underline{x})' (\underline{\Sigma}^{-1} \underline{x}) = \underline{x}' \underline{\Sigma}^{-1} \underline{\Sigma}^{-1} \underline{x} = \underline{x}' \underline{\Sigma}^{-1} \underline{x}$$

であるから $\underline{x}' \underline{\Sigma}^{-1} \underline{x}$ は自由度 p のカイ二乗分布に従う。(証明終)

一般に確率変数ベクトル \underline{x} と、ある対称な定数行列 \underline{T} に対し、 $\underline{x}'\underline{T}\underline{x}$ の形の統計量を二次形式統計量と言う。

定理1および定理2の1変量版は次のようである。

定理1'

$\underline{x} \sim N(\mu, \sigma^2)$ のとき、定数 a に対し、 $y = ax$ は $N(a\mu, a^2\sigma^2)$ に従う。

定理2'

$\underline{x} \sim N(0, \sigma^2)$ で、 $\sigma^2 > 0$ のとき (すなわち、 σ^2 の逆数 $(\sigma^2)^{-1}$ が存在するとき)、 $(\sigma^2)^{-1} x^2$ は自由度1のカイ二乗分布に従う。

ここで $a^2\sigma^2 = a(\sigma^2)a$ が $\underline{A}\underline{\Sigma}\underline{A}'$ に対応し、また $(\sigma^2)^{-1} x^2 = \underline{x}(\sigma^2)^{-1}\underline{x}$ が $\underline{x}'\underline{\Sigma}^{-1}\underline{x}$ に対応しているところに注目されたい。

定理1と定理2から次の重要な定理が導かれる。

定理3

$\underline{x} \sim N_p(\underline{\mu}, \underline{\Sigma})$ のとき、 \underline{A} を $k \times p$ 行列とすると、 $\underline{A}\underline{\Sigma}\underline{A}'$ が正則のとき、二次形式統計量

$$(\underline{x} - \underline{\mu})' \underline{A}' (\underline{A}\underline{\Sigma}\underline{A}')^{-1} \underline{A} (\underline{x} - \underline{\mu})$$

は自由度 k のカイ二乗分布に従う。

(証明)

まず $\underline{y} = \underline{A}\underline{x}$ と置く。 \underline{y} は k 次元確率変数ベクトルであり、定理1から $\underline{y} \sim N_k(\underline{A}\underline{\mu}, \underline{A}\underline{\Sigma}\underline{A}')$ となる。 $(\underline{y} - \underline{A}\underline{\mu}) \sim N_k(0, \underline{A}\underline{\Sigma}\underline{A}')$ であり、また仮定より $\underline{A}\underline{\Sigma}\underline{A}'$ は逆行列を持つので、定理2より

$$\begin{aligned} & (\underline{y} - \underline{A}\underline{\mu})' (\underline{A}\underline{\Sigma}\underline{A}')^{-1} (\underline{y} - \underline{A}\underline{\mu}) \\ &= (\underline{x} - \underline{\mu})' \underline{A}' (\underline{A}\underline{\Sigma}\underline{A}')^{-1} \underline{A} (\underline{x} - \underline{\mu}) \end{aligned}$$

は自由度 k のカイ二乗分布に従う。

4. 基礎講座の例の解説

以上の議論を「基礎講座」の「Ⅲ. $s \times r$ 表の解析」に適用する。記号の定義および実際の数値は次のようである。

分割表

n_{11}	n_{12}	n_{13}	n_{1+}	13	7	21	41
n_{21}	n_{22}	n_{23}	n_{2+}	29	7	7	43
n_{+1}	n_{+2}	n_{+3}	n	42	14	28	84

期待値

m_{11}	m_{12}	m_{13}	n_{1+}	20.5	6.8	13.7	41
m_{21}	m_{22}	m_{23}	n_{2+}	21.5	7.2	14.3	43
n_{+1}	n_{+2}	n_{+3}	n	42	14	28	84

分散共分散行列

$$\underline{V} = \{ \text{Cov}\{n_{ij}, n_{i'j'} \mid H_0\} \}$$

$$= \{ m_{ij} (n \delta_{ii'} - n_{i+})(n \delta_{jj'} - n_{+j'}) / \{n(n-1)\} \}$$

$$= \begin{matrix} & \begin{matrix} n_{11} & n_{12} & n_{13} & n_{21} & n_{22} & n_{23} \end{matrix} \\ \begin{matrix} n_{11} \\ n_{12} \\ n_{13} \\ n_{21} \\ n_{22} \\ n_{23} \end{matrix} & \left[\begin{matrix} 5.31 & -1.77 & -3.54 & -5.31 & 1.77 & 3.54 \\ -1.77 & 2.95 & -1.18 & 1.77 & -2.95 & 1.18 \\ -3.54 & -1.18 & 4.72 & 3.54 & 1.18 & -4.72 \\ -5.31 & 1.77 & 3.54 & 5.31 & -1.77 & -3.54 \\ 1.77 & -2.95 & 1.18 & -1.77 & 2.95 & -1.18 \\ 3.54 & 1.18 & -4.72 & -3.54 & -1.18 & 4.72 \end{matrix} \right] \end{matrix}$$

相関行列

$$\begin{matrix} & \begin{matrix} n_{11} & n_{12} & n_{13} & n_{21} & n_{22} & n_{23} \end{matrix} \\ \begin{matrix} n_{11} \\ n_{12} \\ n_{13} \\ n_{21} \\ n_{22} \\ n_{23} \end{matrix} & \left[\begin{matrix} 1.00 & -0.45 & -0.71 & -1.00 & 0.45 & 0.71 \\ -0.45 & 1.00 & -0.32 & 0.45 & -1.00 & 0.32 \\ -0.71 & -0.32 & 1.00 & 0.71 & 0.32 & -1.00 \\ -1.00 & 0.45 & 0.71 & 1.00 & -0.45 & -0.71 \\ 0.45 & -1.00 & 0.32 & -0.45 & 1.00 & -0.32 \\ 0.71 & 0.32 & -1.00 & -0.71 & -0.32 & 1.00 \end{matrix} \right] \end{matrix}$$

度数ベクトル

$$\underline{n} = (n_{11}, n_{12}, n_{13}, n_{21}, n_{22}, n_{23})'$$

$$= (13, 7, 21, 29, 7, 7)'$$

期待値ベクトル

$$\begin{aligned} \underline{m} &= (m_{11}, m_{12}, m_{13}, m_{21}, m_{22}, m_{23})' \\ &= (20.5, 6.8, 13.7, 21.5, 7.2, 14.3)' \end{aligned}$$

(度数-期待値)ベクトル

$$\begin{aligned} \underline{n} - \underline{m} &= (n_{11} - m_{11}, n_{12} - m_{12}, n_{13} - m_{13}, n_{21} - m_{21}, n_{22} - m_{22}, n_{23} - m_{23})' \\ &= (-7.5, 0.2, 7.3, 7.5, -0.2, -7.3)' \end{aligned}$$

制約条件

$$\begin{aligned} &\underline{R} (\underline{n} - \underline{m}) \\ &= \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} n_{11} - m_{11} \\ n_{12} - m_{12} \\ n_{13} - m_{13} \\ n_{21} - m_{21} \\ n_{22} - m_{22} \\ n_{23} - m_{23} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 1 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \\ 1 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -7.5 \\ 0.2 \\ 7.3 \\ 7.5 \\ -0.2 \\ -7.3 \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} (n_{11} - m_{11}) + (n_{12} - m_{12}) + (n_{13} - m_{13}) \\ (n_{21} - m_{21}) + (n_{22} - m_{22}) + (n_{23} - m_{23}) \\ (n_{11} - m_{11}) + (n_{21} - m_{21}) \\ (n_{12} - m_{12}) + (n_{22} - m_{22}) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} (n_{11} + n_{12} + n_{13}) - (m_{11} + m_{12} + m_{13}) \\ (n_{21} + n_{22} + n_{23}) - (m_{21} + m_{22} + m_{23}) \\ (n_{11} + n_{21}) - (m_{11} + m_{21}) \\ (n_{12} + n_{22}) - (m_{12} + m_{22}) \end{bmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

(注) 制約条件 $(n_{13} + n_{23}) - (m_{13} + m_{23}) = 0$ に対応するベクトルは $[0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 1]$ であるが、これは行列 \underline{R} において

(第1行) + (第2行) - (第3行) - (第4行)

として求められる。したがって、 $[001001]$ を \underline{R} に付け加えても新たな制約条件を加えたことにならず、無駄である。それに対し、 \underline{R} の各行は、どのひとつも他の行の線型結合としては表現されず、無駄がない。このようなとき、 \underline{R} の各行は互いに一次独立であるという。

4.1. カイ二乗分布の導出

分割表において、各周辺和を固定して考えると、セルの度数（すなわちベクトル \underline{n} ）は多項超幾何分布に従い、これは標本数 n が大きいとき多変量正規分布で近似される（各セルの期待度数が5以上というのがひとつの目安とされている）。したがって、ここでは6次元確率変数ベクトル ($\underline{n-m}$) は近似的に6次元正規分布 $N_6(\underline{0}, \underline{V})$ に従うとする。 $(\underline{n-m})$ は6次元ベクトルであるが、行列 \underline{R} によって、 $\underline{R}(\underline{n-m}) = \underline{0}$ という4個の制約条件があるため、6次元すべてを動くものではなく、(\underline{R} の行ベクトルの張る空間の直交補空間であるところの) 2次元空間しか動けない。したがって、分散共分散行列 \underline{V} は正則ではなく、 \underline{V} の階数 (rank) は2となる。

今、 2×6 行列 \underline{A} を、 $\underline{A} \underline{V} \underline{A}'$ が正則となるような適当な行列とする。 $\underline{A} \underline{V} \underline{A}'$ が正則となるための必要十分条件が、

$$\text{Rank}[\underline{A}', \underline{R}'] = \text{Rank}[\underline{A}'] + \text{Rank}[\underline{R}']$$

で与えられる。これは、 \underline{R} の行ベクトルの線型結合では表現できないような互いに一次独立なベクトルを \underline{A} の行ベクトルとして持ってくる必要があることを意味する。例えば、上の $[001001]$ とかあるいは $[111111]$ などは \underline{A} としては駄目な例である。

そして、 $\underline{y} = \underline{A}(\underline{n-m})$ とし、定理1より、 \underline{y} は分散共分散行列 $\underline{A} \underline{V} \underline{A}'$ を持つ2次元正規分布であることに注意すると、二次形式統計量

$$Q = \underline{y}' (\underline{A} \underline{V} \underline{A}')^{-1} \underline{y} = (\underline{n-m})' \underline{A}' (\underline{A} \underline{V} \underline{A}')^{-1} \underline{A} (\underline{n-m})$$

は、定理3より、自由度2のカイ二乗分布に従うことが示される。 $(\underline{n-m})$ の正規性は近似的なものであったから、 Q のカイ二乗性も近似的なものである。

4.2. 行列 \underline{A} の具体的な選択

さて、次の問題は、列カテゴリー間に順序がある場合に、上記の \underline{A} として何を持ってきたらよいかである。 $s=2$, $r=3$, すなわち 2×3 表の場合、 \underline{A} としては $\underline{a} = (a_1, a_2, a_3)$ と置いて、 $\underline{A}_2 = [\underline{a}, -\underline{a}]$ とすることが考えられる。 \underline{A}_2 は、上記 \underline{A} (これは 2×6 行列だった) の第1行目を

$[\underline{a}, -\underline{a}]$ とし、第2行目をゼロベクトルとしたものに相当する 1×6 行列 (すなわち6次の横ベクトル) である。したがって、カイ二乗分布の自由度は1となる。これによって、

$$\begin{aligned} & \underline{A}_2 (\underline{n} - \underline{m}) \\ &= a_1 (n_{11} - m_{11}) + a_2 (n_{12} - m_{12}) + a_3 (n_{13} - m_{13}) \\ & \quad - a_1 (n_{21} - m_{21}) - a_2 (n_{22} - m_{22}) - a_3 (n_{23} - m_{23}) \\ &= a_1 \{(n_{11} - m_{11}) - (n_{21} - m_{21})\} \\ & \quad + a_2 \{(n_{12} - m_{12}) - (n_{22} - m_{22})\} \\ & \quad + a_3 \{(n_{13} - m_{13}) - (n_{23} - m_{23})\} \end{aligned}$$

となり、同じカテゴリーにおける第1行目のデータと第2行目のデータとの比較のための統計量が得られることになる。

すなわち \underline{A} は、検定したいカテゴリー間の対比に基づいて定められる性質のものである。スコア $\underline{a} = (a_1, a_2, a_3)$ の具体的な選択については資料の16ページ以降に示されているが、幾通りものスコアが提案されているということは、決定版はないということで、問題の性格に応じて良いと思われるものを選び出さなくてはならない。検出したい構造をうまく反映したスコアの選択が重要であろう。

5. 蛇足

n 個のデータ x_1, \dots, x_n から計算された、例えば標本平均といったある種の統計量を T とする。 x_1, \dots, x_n がある母集団からのランダム・サンプルと見なされる時、「 x_1, \dots, x_n の分布」と「統計量 T の分布」とを混同してはならない。前者は具体的にヒストグラムを描きその概形を目で見ることができのに対し、後者(標本分布と呼ばれる)は、実際に得られる値はひとつしかないのだからグラフ化はできない。後者の分布は、 n 個のデータのランダム・サンプリングを多数回繰り返したときの分布といういわば概念的に想定される分布である。

本稿で取り上げたカイ二乗分布はもちろん後者の標本分布であり、その基となるランダムネスは、周辺度数が実測値に固定されたという条件の下で各セルの度数が多項超幾何分布にしたがって分布するところにある。標本分布を実際ヒストグラムとして目で見るとするには、想定された確率分布に従う乱数をコンピュータで生成し、それらに基づいて問題とする統計量の値を実際に計算する必要がある。

毒性問題に対する検定手法の意味

Q: 毒性データの場合、毒性ありを毒性なしと判定する第2種の過誤の確率を、ある値以下にするという検定をすべきなのに、毒性薬効データの統計解析に出てくる手法は、毒性なしを毒性ありとする第1種の過誤の確率をある値以下にして、第2種の過誤を野放しにしている。これはおかしいのではないか。]

A: 理念としては、確かに第2種の過誤の確率をある値以下にする手法を用いたい。だからこのような疑問が出て当然である。しかし実際には、そういう手法を用いることはできない。検定という手法を使う限り、毒性ありという状態における過誤の確率をある値以下にすることは、ほとんどあらゆるものに毒性ありと結論づけることになるからである。

たとえば、“ある症状がでる”という毒性を考え、対照群と処置群を大きさ n に設定し、結果として症状の出た動物数を X_1 、 X_2 としよう。それぞれが、二項分布 $B(n, \phi_1)$ 、 $B(n, \phi_2)$ に従うとし、常識にしたがって

毒性なしという仮説 H_0 を、 $\phi_1 = \phi_2$ とし、

毒性ありという仮説 H_1 を、 $\phi_1 < \phi_2$ としよう。

そして、質問で主張されているように、ここで第2種の過誤を α 以下にする判定方式、統計手法を考えることにする。

このときこれは、 $\phi_1 < \phi_2$ なる任意の ϕ_1 、 ϕ_2 にたいして、毒性ありと判定する確率を $1 - \alpha$ 以上にすることを意味する。たとえば、 $\phi_2 = \phi_1 + 0.000001$ でも、これは毒性ありを意味するから、この状態にたいして、毒性ありと判定する確率を $1 - \alpha$ 以上にしなければならない。ところがこのような ϕ_2 と ϕ_1 のもとでの X_1 、 X_2 の確率分布は、毒性なしという仮説 $H_0: \phi_1 = \phi_2$ のもとでの X_1 、 X_2 の確率分布とほとんど同じである。だから、 $\phi_2 = \phi_1 + 0.000001$ のもとで確率 $1 - \alpha$ 以上で毒性ありと判定する方式は、 $\phi_1 = \phi_2$ のもとでも確率がほぼ $1 - \alpha$ 以上で毒性ありと判定する方式になる。 α が小さければ、質問で主張されている方式は、どんなデータにたいしてもほとんど常に、毒性ありと判定する方式になるわけである。これは合理的なことだろうか。

現実にはこのような判定方式は、採用しえない。われわれが日常使用しているどんな飲食物でもこの方法で判定したら、たいてい毒性ありという判定になるからである。

何がおかしいのであろうか。検定という形式はそもそも毒性の判定には使えないのだ、というのがこのような非現実的状態にたいする一つの評価である。それはそうかもしれない。

では、ほかに何か有効な方法があるだろうか。少なくとも現在の時点では、特に有

効な方法は提案されていない。しかもよく考えてみると、検定という方式もそれほど否定的に評価されるべきものでもなさそうだ。過去の人間の毒性認識の歴史、論理は検定という手法の論理と十分似ているのである。

人間の毒性認識の歴史は、抽象化すると次のようなステップでなされている。

- ① 毒性を示唆する目だった事件、流行現象がおきる
- ② 毒性の全体像と原因を追究する
- ③ 毒性の全体像と原因がある程度わかる
- ④ メカニズムがわかる
- ⑤ 関連した毒性のスクリーニングが常識となる
- ⑥ 規制が定められる。

つまり毒性というものは、非常に極端であるがゆえに明らかに現象として観察されたとき、はじめてそれを認識するようになる。その後比較的感度のよい方法で、類似の毒性を検討、監視するようになる。そのように検討してもその種の毒性があると確かに認められないなら、一応毒性がないものとする。そういう認識のやりかたで、毒性に対処するというのがわれわれの過去の歴史であった。それより有力な方法論はまだ見いだされていない。だから、毒性のないことの証明がなければ有毒だという論理は、少なくとも人間の認識の論理ではないのでなかろうか。

以上のようなことで、テキストでは、15-16(頁)で次のように説明している。

“可能な限り多くの側面から、毒性を検討してそれでも毒性が見いだされないならば、毒性がないとしよう。その際、第1種の過誤の確率をある値以下にしておくことは、すべてを有毒としないための一つの知恵である。”

ただし、だからといって、検定で有意とならないことで無条件に毒性なしとしていいわけではない。以上の論理で検定という手法を用いるときは、検出力をある程度以上にすることが必要であるし、探索的手法で毒性の見落としの吟味をすることも必要である。また、用量との単調な反応関係があるときは、低用量でも毒性があるのではないかと慎重に吟味する必要があるし、化学構造にもとづいて、生化学的知識も利用して検討をすることも必要である。検定という手法をそのような作業の一環で使うならば、理念的に否定的に評価する必要はないのでなかろうか。

1988年5月28日 データ解析講習会の質問から
A：吉村 功 (名古屋大)

計算の桁数

Q：統計計算を行う場合に、計算途中の数値の丸めかたなど、有効数字の取扱方の基本を教えてください。

A：最終的に押さえるべき有効数字は、

平均：生データの有効数字にたいして、1桁を増やす

標準偏差：平均の最後の桁まで求める

検定統計量の値：3桁、ただし最初の数字が1、2のときは4桁

である。これが確実に手に入ればよい。ただし、測定値がデジタル表示のときは、生データが意味のない桁まで多めに示されていることが多い。そのときはむしろ、生データの有効数字を吟味して、信頼できるところまで減らした方がよい。また、桁をそろえるという美的な面から、上の原則を修正することも大切である。

それで途中の計算であるが、このテキストにある程度の統計計算を、パソコン・電卓でプログラム計算するのなら単精度でよい。つまり計算機に勝手にやらせて、最終結果だけを、上のルールで丸めればよい。ただし、引算はなるべく前の段階ですませるようプログラムを組むべきである。他の書物にある手法のうち、固有値問題や逆問題を解くとき、あるいはシミュレーションを行うとき、あるいはまた多変量データや多量のデータを扱うときは、倍精度あるいは、4倍精度が必要で、ときにはそれでも駄目なことがあるから注意しなければならない。

このテキストにある程度の統計計算を、プログラム計算でなく手計算で、しかも何の工夫もせず単純に計算するときは、“有効数字の2倍+1”桁の入力・出力をすることをすすめたい。後で検算をしたときの間違いを発見するには、途中の計算の桁数を多くしておいた方がよいからである。

1988年5月28日 データ解析講習会の質問から

A：吉村 功（名古屋大）

Q : Williamsの多重比較法について

- (1) 「毒性・薬効データの統計解析」のp. 63の手順3~5では平均が傾向を持つように平均値を修正しています。その修正のやりかたですが、最初のデータが

群番号	①	②	③	④	⑤
データの平均値	4	5	6	3	4
群の大きさ	n	n	n	n	n

のときに、母平均の推定値を

群番号	①	②	③④	⑤	→	①	②③④	⑤	→	①	②③④⑤
平均の推定値	4	5	4.5	4	→	4	14/3	4	→	4	4.5
群の大きさ	n	n	2n	n		n	3n	n		n	4n

と修正し、①と(②③④⑤)の2組の間を検定する、というので正しいでしょうか。ただし母平均については、群の間に $① \leq ② \leq ③ \leq ④ \leq ⑤$ という関係があるとします。

- (2) 検定において、 $① \leq ② \leq ③ \leq ④ \leq ⑤$ を想定するか、 $① \geq ② \geq ③ \geq ④ \geq ⑤$ を想定するかは、オプションとして利用者が決めてよいもののでしょうか。
- (3) 「多重比較法の諸問題」では、Williamsの多重比較法に対応するノンパラ手法としてShirley-Williamsの多重比較法が説明されています。そこでは、(1)のような操作をしておらず、最も遠い群から内側に向けて順に検定をしています。この場合、最も遠い群との間に有意差がなければ他の群との有意差もないと考えてかまわないでしょうか。

A :

- (1) このデータでの統計量の計算は正しいのですが、一般的には、p. 63の手順4~6に問題があることに気がつきました。後の補足説明を読んでください。
- (2) オプションとして決めるのが妥当です。
- (3) 「考えてかまわない」のではなく「考えるべき」です。

補足説明：

- ① 疑問が出てきたのは「毒性・薬効データの統計解析」のWilliams の手法の説明と「多重比較法の諸問題」での Shirley-Williams の手法の説明とが首尾一貫していなかったためだと思います。疑問は当然で前者の説明を次のように修正します。

* * *

p. 62↑ 4： A@群 → Aa群

p. 62↑ 2： どの群の間で母平均にギャップがあるか

→ どの群より先の群で第1群と母平均に差があるか

p. 63、手順3) ~手順8) を次のように変更する：

手順3) 次の統計量を計算する。

$$y_{2a} = (\bar{x}_2. + \bar{x}_3. + \cdots + \bar{x}_a.) / (a - 1)$$

$$y_{3a} = (\bar{x}_3. + \cdots + \bar{x}_a.) / (a - 2)$$

...

$$y_{aa} = \bar{x}_a.$$

手順4) $y_{2a}, y_{3a}, \dots, y_{aa}$ の最大値 y_a を求める。

手順5) $t_a = (y_a - \bar{x}_{1.}) / \sqrt{2V_E/n}$ を計算する。

手順6) 有意水準を定め、これを α とする。

手順7) 付録のウィリアムズの限界値表より、 $\nu = \nu_E$ に対応する限界値 $w(a, \nu_E, \alpha)$ を求め、 $t_a < w(a, \nu_E, \alpha)$ ならば「第a群以下は第1群と母平均に有意差がない」と判定し手順を終える。 $t_a \geq w(a, \nu_E, \alpha)$ ならば、第a群は第1群と母平均に有意な差があると判定し、手順8を行う。

手順8) 第a群の平均を無視し、 $a - 1$ を新たに a とし群の数を減らしたもので手順3から先を繰り返す。

p. 63、解説111)：手順3)、5) の... にする。

→ 手順4)の「最大値」を「最小値」に替え、手順5)の t_a を $t_a = (x_{1.} - y_a) / \sqrt{2V_E/n}$ にする。

p. 63、解説に次の項を追加する：

iV) 手順8で操作を繰り返すとき、統計量 t_a と限界値 $w(a, \nu_E, \alpha)$ を求めるための群の数は逐次減らすが、 ν_E と V_E は手順2で求めた値を変更せずに使う。

* * *

- ② ①の修正を考えているにもかかわらず質問の(1)にたいして「統計量の計算は正しい」としているのは、手順を修正しなくても、結果として得られる母平均 $\mu_i, i=1, 2, \dots, a$ の推定値は同じだからです。注意しなければならないのは、①での修正が検定の仕方にあることです。ウィリアムズは、1971年のBiometricsの論文で、推定量の求め方をp. 63のように説明しています。しかし、Shirley の手法の改良を提案した1986年のBiometrics の論文では、手法本来の使い方を、上に説明したように最大用量群から低用量群に向かって順に有意差検定し、有意差が認められなくなったところで検定を止めるものと強調しています。そこで1971年の論文を見直してみま

すと、ウィリアムズの手法はそういう使い方をするように作ったものと書いてあります。そこで手法は①のように修正すべきだと気がつきました。この機会に修正します。

③ ご質問の(1)の最後に「2組の間を検定する」という文章がありますが、問題は比較する棄却限界値を求めるとき、群の数をいくつにするかです。上に修正した手順では、群の数を5として棄却限界値 $w(5, \nu_E, \alpha)$ を求め使うことになります。その上で群の数を4、3、2と減らして限界値 $w(4, \nu_E, \alpha)$ 、 $w(3, \nu_E, \alpha)$ 、 $w(2, \nu_E, \alpha)$ を求め、逐次有意差を見ることになります。やればわかりますが、この例では最初に有意差があれば後は全部有意差が認められます。最初に有意差がなければもちろんすべてに有意差がないという判定になります。しかし、群の数を減らしてゆくと、限界値は少し小さくなりますから、最初に群の数を2として棄却限界値を設定しますと、微妙なデータの場合では判定が変わり、ウィリアムズの手法としては誤りになります。

④ 「毒性・薬効データの統計解析」のpp. 62~63での誤りは、検定の順序の他にもう一つあります。手順6で検定統計量 t_i を

$$t_i = (\mu_i - \mu_1) / \sqrt{2V_E/n}$$

としていますが、引く量は μ_1 でなく \bar{x}_1 が正しいのです。 μ_1 を用いたのは修正ウィリアムズ法 modified Williams method といい、Mercus (1976, Biometrika) によればこの方が検出力が高いのですが、分散未知のときの棄却限界値の求め方が複雑でまだ正確な棄却限界値表ができていません。「毒性・薬効データの統計解析」の表は、修正しない方法の表ですから、検定統計量を $t_i = (\mu_i - \bar{x}_1) / \sqrt{2V_E/n}$ にせざるをえないのです。

Q : 説明④で μ_1 でなく \bar{x}_1 を用いるという意味は、第1群の平均値 \bar{x}_1 を合併処理の対象から外し、合併処理は第2群以降に限るということでしょうか。

A : Williams の原論文も Shirley の原論文も、平均の推定値の定義には、現在の「毒性・薬効データの統計解析」p. 63にあるものを使っています。それにたいして、ここで修正したものは二つの点に違いがあります。一つは第a群(最大用量群)に有意差を認めたとときにその群を除外し第(a-1)群までのデータで推定値を求めていること、もう一つは第1群(対照群あるいは基準群)を入れないで、平均の推定値を求めていることです。当然、このように違っていてもよいかという疑問が出ます。

違いの前者についてはWilliams自身が注意をしています。第a群のデータが第(a-1)群の推定値に利用されるのは、 \bar{x}_a が低用量群の平均より小さいときです。そのとき第a群と第(a-1)群の平均の推定値は同じになります。ということは第(a-1)群での検定統計量の値 t_{a-1} も t_a と同じになることです。棄却限界値は $w(a, \nu_E, \alpha) \geq w(a-1, \nu_E, \alpha)$ ですから、このとき第(a-1)群にも自動的に有意

差が生じます。このとき、第a群を除外して第(a-1)群の推定値を作っても、推定値は第a群を入れたときより大きな値になりますから、有意差ありという結論は変わりません。したがって \bar{x}_a が低用量群の平均より小さいときは、現在のp. 63にある手順で推定値を求めても、修正した手順で推定値を求めても、有意性についての結論は変わりません。逆に \bar{x}_a が大きな値のときは、もともと第(a-1)群の平均の推定に \bar{x}_a は使いませんから、第a群を除外してもしなくても結果は同じです。結局ここでの修正は違いになりません。

違いの后者についても同様な状況があります。第1群を入れることによって第a群の平均の推定値が変わりうるのは、 \bar{x}_1 が第a群の推定値より小さいときに限ります。このとき t_a は0以下になりますから、検定の有意水準を5%程度(50%以下)にしてある限り有意になることはありません。有意性が問題になるのは \bar{x}_1 がある程度小さい値のときであり、このときは \bar{x}_1 を除外してもしなくても第(a-1)群の平均の推定値は変わりません。結局、検定を考えている限り、第a群の平均の推定値はどちらを使ってもよいわけです。

Q : [富士通大分ソフトウェアラボ 金沢孝志]

A : [名古屋大学 吉村 功]

〔基礎講座〕

Biopharmaceutical Statistics for Drug Development

9 応答をカテゴリカル・データで表した臨床薬効試験の解析

GARY G. KOCH Biostatistics Department, School of Public Health,
University of North Carolina, Chapel Hill, North Carolina

SUZANNE EDWARDS Clinical Statistics Department, Burroughs Wellcome Co.,
Research Triangle Park, North Carolina

〔連載 第1回〕

中里博志 (雪印乳業 技術研究所) 訳

I. はじめに

臨床試験では薬効の応答尺度が、カテゴリカル変数の形式をとることが多い。このような応答変数として、次のものがあげられる。

- (1) 2値 (例えば, 治癒 対 非治癒)
- (2) 順序 (例えば, 「なし」, 「軽度」, 「中程度」, 「高度」で表現した症状の重さ)
- (3) 離散的な計数 (例えば, ある症状の発現個数)
- (4) グループ分けした生存時間 (例えば, 「2週間目までに再発」, 「2週間目までは再発していなかったが4週間目までに再発」, 「4週間目まで再発せず」のようにグループ分けした, 症状が再発するまでの時間間隔)

カテゴリカルな薬効の応答尺度を解析するのに適用される主要な方法を概観して, 表1に示した。Fisherの精密検定 (直接確率計算法) のような, 患者を処置群に割り当てるときに無作為化を実施したことに基づいたノンパラメトリックな方法と, ロジスティック回帰のような, モデルに基づいた方法の両方の例が, この表に出ている。これらの推測方法のうちから他を差し置いて特定の一つを選択する根拠は, 試験に登録された患者からなる標本と, 結果を一般化する際の対象母集団とのあいだの関係について, 設定しようとしている仮定に依存している。

ほとんどの場合, 臨床試験の患者は研究プロトコルを満足しているかの属性に従って選ばれた便宜的な標本であり, 臨床試験担当の研究者はその研究分野の専門能力に従って選ばれた審査された標本である。このような標本抽出過程をとると, 臨床試験の患者は統計学的に, いかなる明確な対象母集団の代表にもなり得ない可能性がある。大きな対象母集団から無作為標本抽出を行うことを含む, いくつかの仮定を主張できないのであれば, 無作為化に基づいたノンパラメトリックな方法は, モデルに基づいた方法よりも妥当な結果を与える。これらの方法は, 患者を処置群に割り当てるとき無作為化を実施すること以外に, いかなる仮定も必要としない。しかし, 統計学的な基礎のうえに導きだされた結論は, 実際は無作為化した患者に対してだけしか適用できないという範囲が限定されたものであって, 大きな母集団に対して一般化する際には, 観察した患者の代表性につ

表1 カテゴリカルな薬効応答変数の解析に適した統計的方法の概観

応答変数	a 無作為化に基づいたノンパラメトリックな方法		モデルに基づいた方法 (担当研究者は単独または協同)
	担当研究者は単独	担当研究者は協同	
2値	Fisherの精密検定 (直接確率計算法)	Mantel-Haenszelの 検定	最尤推定によるロジスティック回帰, 経時測定からくる相関の比率に対 して重みを付けた最小2乗法
順序または 離散的な 計数	Wilcoxonの順位検定 または Kruskal- Wallisの検定	Mantel-Haenszel法 の拡張	ロジスティック回帰の拡張(例えば, 比例オッズモデル), 関連の順位 尺度または評点の平均値に対して 重みを付けた最小2乗法
グループ分 けした生 存時間	ログランク検定	層別したログランク 検定	区分指数モデルの最尤推定による当 てはめ

a

多値名義変数は、臨床試験で薬効を表す変数に用いられることは稀なので、この表には含めていない。このような変数は、カイ2乗検定、Mantel-Haenszel検定の多変量型、ロジスティック回帰を拡張した対数線形モデルなどで、解析することができる。

いて、統計学とは別の検討を必要とする(Koch et al., 1982 と Koch and Gillings, 1983 を参照)。そしてまた、無作為化に基づいたノンパラメトリックな方法は、おもに仮説検定で役立つのであって、推定の目的のためには他の方法で補わなければならない。

モデルに基づいた方法は、試験のために選ばれた患者が、ある大きな母集団からの無作為標本(あるいは層別無作為標本)と同等であると仮定できる場合に、妥当な結果を与える。そのとき仮定された確率モデルは、処置、研究者、処置前の患者特性といった説明変数と応答変数の関係を記述するのに使用することができる。KochとSollecito(1984)が記述しているように、モデルに基づいた方法は、無作為化に基づいたノンパラメトリックな方法より、いくつかの点で有利である。

- (1) 複数の層にまたがって効果が均一であるか(例えば、施設と処置のあいだに交互作用が存在しないか)を評価する能力
- (2) 処置群のあいだで同等に分布していない、人口統計学上のまたは処置前の変数の影響を調整する際の、柔軟性の大きさ

(3) 応答変数と強く関連している説明変数を調整することによって得られる、ばらつきを低減させた枠組を用いることによる、より強力な解析

患者の人口統計学上および処置前の特性を表す変数が、処置群間で同等に分布しているかは、処置を無作為に割り当てた結果として期待可能になるのだということに注意を向ければ、(2)と(3)の有利な点が一段と明瞭になる。重要な説明変数のなかに顕著な不均衡が存在する場合に、無作為化に基づいた方法に対しては、層別で調整することができる。このような調整にあたって、モデルに基づいた方法が有利な点は、説明変数の大多数をモデルのなかに取り込むことで調整可能であり、しかもそれらの変数はカテゴリカルであっても連続であってもよいことである。モデルに基づいた方法の不利な点は、無作為化に基づいた方法よりも、実施と解釈が難しいことである。そしてまた、モデルに基づいた方法が必要とする仮定を証明することは不可能なので、このような解析の結果は議論的になりやすい。そこで分別のあるストラテジーは、両方のタイプの方法を組合せて適用することである。

この章では、カテゴリカル・データを解析するためのモデルに基づいた方法と無作為化に基づいたノンパラメトリックな方法の多様な取り合わせを、臨床試験からの、データ構造（すなわち、一変量と多変量）や、応答変数と説明変数の測定尺度を異にしている例題を用いて論考する。

[引用文献]

- Koch, G.G., Amara, I.A., Davis, G.W., and Gillings, D.B. (1982). A Review of Some Statistical Methods for Covariance Analysis for Categorical Data, Biometrics, 38: 563-595.
- Koch, G.G. and Gillings, D.B. (1983). Inference, Design Based vs. Model Based, Encyclopedia of Statistical Sciences, vol. 4 (N.L. Johnson and S. Kolz, eds.), Wiley, New York, pp. 128-133.
- Koch, G.G. and Sollecito, W.A. (1984). Statistical Considerations in the Design, Analysis, and Interpretation of Comparative Clinical Studies: An Academic Perspective, Durg Inf. J., 18: 131-151.

質疑応答

["target (薬を使う可能性のある対象患者) population" と
"study (実際にプロトコルに登録された患者) population" の関係]

Koch, G.G. et al. (1990)に、次のような記述がある。こちらの方が、テキストより分かりやすい。

For most clinical trials, patients are selected for study by convenience mechanisms related to their need or eligibility for treatment at a particular time as opposed to a probabilistic sampling process. Similarly, centers are selected according to judgmental criteria for their qualifications and willingness to conduct the study. These considerations imply that the patients in a clinical trial might not represent a general target population in a formal statistical way. Thus distributions of background variables such as age, sex, and baseline status in the study population (which the patients in a clinical trial constitute) might be different from those in the target population (to which conclusions concerning treatments are to be generalized). For example, the study population for a clinical trial might have relatively more patients who are younger, male, or have more favorable baseline status than the target population.

One way to evaluate treatments in a clinical trial relative to the issue about how a study population represents a target population is for the statistical analysis to have the following two parts:

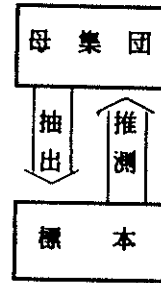
- I. Usage of nonparametric statistical tests to compare treatment groups with respect to background variables and response variables in the study population under minimal assumptions that involve only study design considerations
- II. Usage of statistical models to describe the relationships between response variables and treatment, center, and background variables for the target population under the (not provable) assumption that the conditional distributions of response variables given treatment, center, and background variables for patients in the study reasonably represent those in the target population

The objective for part I is the determination of the existence of a treatment difference for the study population; whereas the objective for part II is the evaluation of the extent to which a treatment difference is generalizable throughout a target population. Since the nonparametric methods for part I are based only on study design considerations, the conclusions from them are often called design-based inferences (for the study population). In a similar spirit, the conclusions from analysis in part II are often called model-based inferences (for the target population). Both parts I and II serve important roles. The primary advantage of part I is its applicability without assumptions external to the study design; but this is counterbalanced by the limitation of its scope of inference to the study population. In contrast, part II has the advantage of providing conclusions about the target population, but its applicability has the limitation of requiring potentially debatable assumptions that express how patients in the study population are conceptually representative of their counterparts in the target population. Also, any need for assumptions about model structure would be another concern. Since the advantages and limitations of parts I and II are in some sense complementary, the combined usage of both is recommended in this chapter.

「母集団と標本」の関係を問題にするとき、次の三つの場合を区別する必要がある。

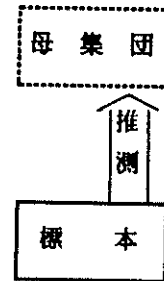
(1) 抜取検査の場合

- ① 母集団は、実在する。
- ② 標本抽出を、無作為化する。
- ③ 実験の実施を、無作為化する。
- ④ 推測の結果は、「実在する母集団」に適用できる。



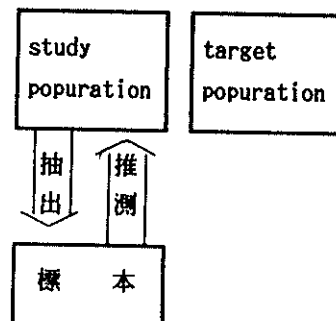
(2) 基礎研究の場合

- ① 母集団は、実在しない。
- ② 標本抽出の過程は、存在しない。
- ③ 実験の実施を、無作為化する。
- ④ 推測の結果は、実験に使用した標本の背後に想定する「仮想的な母集団」に適用できる。(吉村先生は多くの統計の教科書が採用している「仮想的な母集団」には批判的で、標本に確率モデルの想定を行なうという立場をとっておられる。ただし、当日はコメントなされなかった。)



(3) 臨床試験の場合

- ① "target population" は実在するが、そこからの無作為標本抽出はできない。
- ② "study population" を設定する。
- ③ 実験の実施を、無作為化する。
- ④ 推測の結果は、"study population"に適用できる。"target population"にまで一般化してよいかは、統計学だけからは決められない



【層別の必要性とその限界】

[大橋先生のコメント]

ガン患者の生存率に対しては、治療法よりも予後因子の影響の方が格段に大きい。胃ガンであれば、漿膜への浸潤やリンパ節への転移の有無は、生存率に大きく影響する。制ガン剤の効果を比較するとき、このような予後因子を層別因子にとりあげて解析しないと、正しい効果の評価ができない。

[吉村先生のコメント]

異なった層を混ぜたまま解析すると、誤った判断を下す危険がある。しかし、層を分け過ぎると、サンプルサイズが小さくなり、個性が結果に大きく影響するよになる。適切な限界があるはずだが、それは探的に決めるしかないで、どうしても後知恵になる。層別のやりすぎは避けたほうがよいのではないか。

[大橋先生のコメント]

とりあげる層別因子の数は、二つくらいが妥当なところである。予防研究などのように、因子の数が非常に多いときは、いくつかの因子をあわせた総合スコアを使うことを考えてもよいのではないか。

参考書

- (1) 廣津千尋(1983), 統計的データ解析—工学, 医学, 薬学, 社会データの实例による解析—, 日本規格協会. (『第2部 計数データの解析』)
- (2) 柳川堯(1986), 離散多変量データの解析 (応用統計数学シリーズ), 共立出版.
- (3) Freemann, D., H., Jr. (1987), Applied Categorical Data Analysis (STATISTICS: textbooks and monographs, Vol.79), Marcel Dekker.
- (4) Koch, G.G., Carr, G.J., Amara, I.A., Stokes, M.E. and Uriniak, T.J. (1990), Categorical Data Analysis. In Statistical Methodology in the Pharmaceutical Sciences (D.A. Berry, ed., STATISTICS: textbooks and monographs, Vol.104), Marcel Dekker.

翻訳や説明の誤りや不備をご教示いただいた、吉村功先生、大橋靖雄先生、橋本修二先生、岩崎学先生、滝沢毅氏、木船義久氏に、深謝いたします。

以上

*****第36回定例会出席者名簿*****

日時：1988年10月8日(土)
場所：総評会館

11:00~12:00 基礎講座
(途中昼食)
13:00~17:00 定例会

ご出席頂いた先生方

*吉村 功 (名古屋大学 工学部)
*大橋靖雄 (東京大学 医学部)
*井村伸正 (北里大学 薬学部)

- | | |
|---------------------|----------------------|
| 1 本川 裕 (麒麟ビール) | 38 赤木 健秀 (ファルミタリア) |
| 2 東宮 (住友製薬) | 39 野田 勉 (大阪市立環境科学研) |
| 3 安田 (住友製薬) | 40 徳富 淳 (協和発酵) |
| 4 水野隆一 (台糖ファイザー) | 41 関島 勝 (相互生物医学研究所) |
| 5 数納明美 (台糖ファイザー) | 42 河内 (アップジョンファーマ) |
| 6 谷口久美子(台糖ファイザー) | 43 桑山典之 (帝国臓器) |
| 7 平間伸一 (資生堂) | 44 服部充晴 (日本生物化学センター) |
| 8 川野泰司 (資生堂) | 45 矢島 勉 (持田製薬) |
| 9 北村知宏 (山之内製薬) | 46 田中俊和 (持田製薬) |
| 10 滝沢 毅 (日本ロシュ) | 47 平尾昭法 (日研化学) |
| 11 相馬義徳 (日本ロシュ) | 48 佐々木晶子 (日本ルセル) |
| 12 井野裕子 (日本ロシュ) | 49 大塚芳正 (持田製薬) |
| 13 内田 (日本ロシュ) | 50 山岡秀明 (住友化学) |
| 14 田中耕吾 (日本ロシュ) | 51 佐々木秀雄 (東洋醸造) |
| 15 岡本博夫 (森下製薬) | 52 小野沢 (日本レダリー) |
| 16 渡辺敏彦 (科研製薬) | 53 大道寺俊平 (科研製薬) |
| 17 吉家重夫 (協和発酵) | 54 丸山 潔 (科研製薬) |
| 18 藤村隆夫 (森下製薬) | 55 永見俊之 (日本農薬) |
| 19 山下久美 (和光堂) | 56 松本一彦 (東洋醸造) |
| 20 田中 健 (日本科学技術研修所) | 57 佐野正樹 (大鵬薬品工業) |
| 21 井本精一 (化合物安全正研究所) | 58 高橋行雄 (日本ロシュ) |
| 22 五十嵐 (住友製薬) | 59 下井信夫 (ユックムス) |
| 23 池見直起 (大塚化学) | 60 長谷文雄 (日本ルセル) |
| 24 戸塚和男 (東菱薬品) | 61 今溝 裕 (東洋醸造) |
| 25 福士敏彦 (日本スクイブ) | 62 橋本修二 (国立公衆衛生院) |
| 26 東野浩司 (日本製薬) | 63 門馬純子 (国立衛生試験所) |
| 27 五島滋喜 (大鵬薬品) | 64 佐藤 (国立衛生試験所) |
| 28 峯城 豊 (ライオン) | 65 中里溥志 (雪印乳業) |
| 29 村野弘行 (持田製薬) | 66 芳尾荘吉 |
| 30 渡部一彦 (大塚製薬) | 67 小林高之 (鳥居薬品) |
| 31 田村博信 (日本新薬) | 68 堀江成光 |
| 32 池田陽一 (ミドリ十字) | 69 牧田寿男 (キッセイ薬品) |
| 33 花房 孝 (メクト) | 70 菅生象一郎 (クミアイ化学工業) |
| 34 田村友子 (ファルミタリア) | 71 高橋昌三 (日本チバガイギー) |
| 35 正田友章 (協和発酵) | 72 大林繁夫 (グレラン製薬) |
| 36 五味克成 (協和発酵) | 73 松本道治 (日本バイオアッセイ) |
| 37 佐々木貴 (ファルミタリア) | 74 萩原孝一 (セローノジャパン) |

〔事務局だより〕

昨年12月の「毒性試験のための生物統計シンポジウム」を前哨戦に、いよいよ今年の5月に「毒性研究のための計量生物国際会議」が開催されます（5月23日～25日、於東京大学山上会館）。事務局を担当させて頂いて、いざ準備を始めてみると英語のハンディが大きく、いつもの2倍の時間がかかってしまいました。そのため今号の編集もつい遅れてしまった次第です。もっとも、海外から次々にFaxが入り、段々と会議の形ができてくるのは嬉しいものです。大変いい経験をさせてもらっていると同時に、これから小社もどンドン世界に目を向けていきたいと願っています。うん、これは実感です。（M.O.）

〔お詫びと訂正〕

*前号（32号）の「 p -値をどう見る、どう使う？」のなかに本文の重複がありましたのでお知らせしますとともにお詫び申し上げます。

p.16 ↑ 12行 ~ p.17 ↓ 9行 がp.18と重複していますので、飛ばして下さい。

*定例会出席者名簿の第36回が脱落していたので今回、掲載致します。なお第43回以降は、次号にまとめて掲載する予定です。

医薬安全性研究会 会報NO. 33

Bulletin of Japanese Society for Biopharmaceutical Statistics.

1991年4月30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 (3253) 8992
FAX. 03 (3255) 6847
振替 東京8-71335

印刷・製本 （有）ナガノ印刷