

経時データの解析

Repeated Measure ANOVA

時点間の相関構造について追加版

第 25 回 高橋セミナー

2006 年 10 月 21 日

高橋 行雄

10/25/2006 10:55 AM

表紙裏

2006年10月12日，新規作成，

ファイル名：H:\¥Q8_2006¥Q8_ANZ_S25_経時分散分析¥S25_経時分散分析.doc

経時データの解析 Repeated Measure ANOVA

目 次

1. はじめに	1
2. Repeated measures ANOVA とは何か.....	2
2.1. 浦狩らの解析.....	2
2.2. SAS 前臨床パッケージでの事例	3
SAS 前臨床パッケージの経時データ関連の目次.....	4
多群：分割型実験モデル 1 変量解析.....	4
多群：分割実験型モデル自由度調整 1 変量解析.....	6
分割実験後の群間の平均値の差の推定と検定.....	7
分割実験後，群内で時点間の平均値の差の推定と検定.....	8
2.3. EXSAS での事例.....	10
経時型分散分析.....	10
投与前値との差の検定.....	12
3. SAS の GLM と MIXED プロシジャのよる解析.....	13
3.1. GLM プロシジャによる分割型分散分析.....	13
標準的な分割実験モデル.....	14
多変量分散分析に引き続く分割実験モデル.....	15
Huynh Feldt の自由度調整.....	17
時点間の相関構造.....	21
経時データに分割型の分散分析を行う意義は何か.....	29
3.2. 水準間の差の推定と 95%信頼区間	29
4. JMP の混合モデルの適用.....	29
4.1. REML 法による解析	30
輪切り検定.....	31
5 時間目での投与量間の比較.....	33
4.2. EMS 法による解析	34

5. 経時データの解析の基礎.....	36
5.1. 分割実験の基礎.....	36
5.2. 何が求めたいのか.....	39
5.3. 混合モデルによる解析.....	39
6. Repeated measures ANOVA の使用に対する警告.....	44

図表目次

表 5.1 雌の対照群と 300ng/kg群の比較.....	36
表 5.2 2元配置とした分散分析の誤用.....	36
表 5.3 3元配置とした分散分析の誤用.....	37
表 5.4 分割実験と見なした場合のランダム化の手順.....	37
表 5.5 分割実験として編成後の分散分析表.....	38
表 5.6 2方分割実験として組み直した分散分析表.....	38
表 5.7 投与群間の差の平均と分散の期待値.....	39
表 5.8 JMPによる分散分析表.....	41
表 5.9 差の推定値のマトリックスの見方.....	42
図 2.1 抗炎症剤の抗浮腫作用についての分散分析表.....	2
図 2.2 JMPですべての要因を固定効果として解析した場合.....	3
図 3.1 投与前からの変化量についての分散共分散と相関係数.....	23
図 3.2 群別時間別の平均値.....	24
図 3.3 2元配置の予測値と残差.....	24
図 3.4 2元配置で得られたの時間ごとの残差.....	25
図 3.5 2元配置からの残差についての分散共分散と相関係数.....	26
図 3.6 生データでの分散共分散と相関係数.....	27
図 3.7 生データの2元配置後の残差についての分散共分散と相関係数.....	28
図 4.1 化合物の中で症例Noが枝分かれを变量効果と設定したREML解析.....	30
図 4.2 混合効果モデルREMLによる浮腫データの解析結果.....	30
図 4.3 混合効果モデルREMLによる組合せ水準の推定値と95%信頼区間.....	31
図 4.4 混合効果モデルREMLによる組合せ水準の推定値.....	31
図 4.5 輪切りの検定の選択.....	32
図 4.6 時間ごとに用量方向を輪切った検定.....	32
図 4.7 用量ごとに時間方向に輪切った検定.....	33
図 4.8 2水準間の差の95%信頼区間, 多重比較とあるがStudentのt検定と同じ.....	33
図 4.9 化合物の中で症例Noが枝分かれを变量効果と設定しEMS解析.....	34
図 4.10 混合効果モデルEMSによる浮腫データの解析結果.....	35
図 4.11 混合効果モデルEMSによる組合せ水準の推定値と過小な95%信頼区間.....	35
図 5.1 JMPによる混合効果モデル.....	40
図 5.2 投与量×週の推定平均とSE.....	41
図 5.3 差の推定とSE.....	42
図 5.4 対比による投与前との差の群間比較.....	43

1. はじめに

皆様へ、

2006年10月21日(土)の108回安全研の前に同じ会場で午前10時から第25回のセミナーを行います。

テーマは、「Repeated measures ANOVA」について理解を深めたいと思います。JMPでは計算ができないので、SASのGLMプロシジャの結果を示しつつ、JMPのスク립ト(行列演算)で、計算方法を示します。そして、この方法の特徴を理解し、その応用範囲、適用には無理がある課題について判断する見識を高めてもらいたいと思います。用いる経時データは、第24回で取り上げた抗炎症剤の抗浮腫作用のスクリーニング試験のデータ、およびHPD投与前後のDA遊離量のデータです。第25回の安全研で「経時データ」関連でかなりの時間枠をもらえそうですので、「Repeated measures ANOVA」についても取り組んでもらいたいと思います。

このセミナーは、安全研を実り豊かにするための基礎的な活動との位置づけで、安全研の空き時間を使わせてもらっています。大野さん亡き後、安全研のありかたについて今後議論されることになると思いますが、このセミナーについても再考する時期と思われる。皆様の忌憚りの無い意見をメールで送って下さい。

高橋行雄

注) JMPのスク립トは、未対応

注2) 時点間の相関構造についてセミナー当日、内容が不適切であるとの質問があり、私も了解した。経時データについて分散分析を検討する際の大切な概念であり、なぜ、不適切なのかについて解説をし、どのようにしたら適切な相関構造を得ることができるか追加した資料を公開することとした。 2006年10月23日

2. Repeated measures ANOVA とは何か

2.1. 浦狩らの解析

一元配置型の実験で経時的に測定されてデータに対して、様々な解析のアプローチがある。Repeated measures ANOVA に引き続き時点ごとの分散分析あるいは多重比較を行う方法が、SAS 前臨床パッケージなどで、手法として提供されている。Repeated measures ANOVA は、多変量分散分析の流れをくみつつ、結果の表示に分割実験型の分散分析表のスタイルをとっていて区別しづらい。

しばしば、Repeated measures ANOVA を適用することに何か問題はあるのか、との質問にしばしば遭遇する。図 2.1 に示す浦狩らの「抗炎症剤の抗浮腫作用のスクリーニング試験のデータ」での分散分析表も多変量分散分析の流れをくんでいる。分散分析表のHuynh-Feldtの自由度調整係数が表の脚注として示されていることから、それが判る。

分散分析の結果					
要因	df	SS	MS	F比	p値
個体間					
群間	4	2.015	0.504	11.15	0.0001
個体間誤差	30	1.355	0.045		
個体内					
時点間	4	5.744	1.436	390.90	0.0001
交互作用	16	0.517	0.032	8.80	0.0001
個体内誤差	120	0.441	0.004		
Huynh-Feldtの自由度調整係数=0.9794					

図 2.1 抗炎症剤の抗浮腫作用についての分散分析表

投与前からの増加量について解析をし、陽性対照は含まれていない。

JMPでもこの形式の分散分析を行うことができるが、Huynh-Feldt自由度調整係数は求めることができない。JMPでは、3通りの解析で同じ結果を得ることができる。第1は、すべて固定効果とする場合、第2は、個体をランダム効果としモーメント法(EMS)で解く場合、第3は、REMS法で解く場合である。第1の方法の場合についての結果を図2.2に示す。図2.1と要因名は同一ではないが、行方向の順番は対応している。群間(化合物)のF値は、2次誤差で割ったF値、137.09が出力されていて、図2.1のF=11.15を

求めるためには、1 次誤差での割り算、 $F=0.50369/0.045169=11.15$ のように、追加の計算が必要である。

あてはめの要約						
R2乗						0.95623
自由度調整R2乗						0.936533
誤差の標準偏差(RMSE)						0.060612
Yの平均						0.630571
オブザベーション(または重みの合計)						175

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	54	9.631091	0.178354	48.5479
誤差	120	0.440851	0.003674	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	174	10.071943		<.0001 *

効果の検定						
要因	パラメータ数	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
化合物	4	4	2.0146000	0.503650	137.0938	<.0001 *
NO. [化合物]	30	30	1.3550629	0.045169	12.2950	<.0001 *
h	4	4	5.7443600	1.436090	390.9045	<.0001 *
h*化合物	16	16	0.5170686	0.032317	8.7966	<.0001 *

逐次(タイプ1)検定					
要因	パラメータ数	自由度	逐次平方和	F値	p値(Prob>F)
化合物	4	4	2.0146000	137.0938	<.0001 *
NO. [化合物]	30	30	1.3550629	12.2950	<.0001 *
h	4	4	5.7443600	390.9045	<.0001 *
h*化合物	16	16	0.5170686	8.7966	<.0001 *

図 2.2 JMP ですべての要因を固定効果として解析した場合

2.2. SAS 前臨床パッケージでの事例

SAS 前臨床パッケージ Version5.0, 使用法ガイドの 10.1 節に、経時測定データの解析手法としてかなり多くの手法が列挙されている。10.1.3 節の多群：分割実験型モデル自由度調整 1 変量解析が、Repeated measures ANOVA に対応する。10.1.1 節の多群：分割型実験モデル 1 変量解析には、経時因子を各個体の中でランダムな順序で測定されたとみなす分割実験モデルが含まれている。SAS 前臨床パッケージで、経時データの解析手法がどのように解説されているかを確認してみる。次節では、EXSAS (イグザス) の対応について解説する。

SAS 前臨床パッケージの中から多群を対象にした手法について概観する。10.1.1 節の多群：分割実験型モデル 1 変量解析、10.1.3 節の多群：分割実験型モデル自由度調整 1 変量解析、10.1.6 節の時間別投与群間の多重比較、10.1.10 節の時点間の多重比較、に

ついて解説する.

SAS前臨床パッケージの経時データ関連の目次

10.1	計量値 経時測定データの解析.....	2
10.1.1	多群：分割実験型モデル1変量解析.....	2
10.1.2	多群：多変量分散分析.....	5
10.1.3	多群：分割実験型モデル自由度調整1変量解析.....	6
10.1.4	多群：投与前値を共変量とした共分散分析.....	8
10.1.5	2群：投与群間差の時点ごとの多重比較.....	10
10.1.6	多群：時間別投与群間の多重比較.....	11
10.1.7	多群：投与群間の多重比較.....	13
10.1.8	1群：時点の効果の検定.....	16
10.1.9	1群：投与前値を共変量とした共分散分析.....	19
10.1.10	1群：時点間の多重比較.....	21
10.1.11	1群：時点間の相関係数の算出.....	24
10.1.12	多群：時点間の相関係数の算出.....	24
10.1.13	経時測定データの解析のユーザ入力レイアウト.....	26
10.1.14	経時測定データの解析実行時に作成されるグラフ.....	30

多群：分割型実験モデル1変量解析

10.1.1	多群：分割実験型モデル1変量解析
解説	群が複数（多群）設定されている実験において、同一個体から時間を追って反復測定したデータを解析する手法です。実験群の効果、測定時点の効果、実験群と測定時点の交互作用に対して検定が行われます。 本メニューでは、推定方法としてREML（Restricted Maximum Likelihood：制約付き最尤法）とANOVA（Analysis of Variance：分散分析）の選択が手法オプションにより可能です。

REML法は、SASのMIXEDプロシジャをベースにした解析で、ANOVA法は、SASのGLMプロシジャをベースにした解析である。

REMLを選択した場合には、各個体の測定値が持つ時点間の相関を誤差間の相関としてモデルに組み込みます。
$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \gamma_k + u_{ik}$
$\text{Var}(u_j) = \sigma^2 + \sigma_1 \quad \dots \text{ある時点の分散}$
$= \sigma_1 \quad \dots \text{異なる時点の共分散}$
(Compound Symmetryの場合)
μ ：全体平均、 α ：実験群の効果、 γ ：時点の効果、 u ：誤差 ※Compound Symmetry 以外の場合については、手法オプションを参照 本メニューでは、この相関構造の指定として4種類の個体内分散共分散構造のいずれかを手法オプションにて選択することが可能です。

実験計画の段階で、時点間の相関構造をあらかじめ決めておかなければならない。実際のデータで、相関構造が想定したものとみなせるか、別物とみなさざるを得ないか判断する必要がある。

解析結果

解析を実行すると検定結果として次の表が作成されます。

<例：推定方法の指定-REML，交互作用の指定-あり，相関構造の指定-Compound Symmetry を指定した場合>

要因	変動因	推定値	NDF	DDF	統計量	p 値	判定
固定効果	実験群		3	8	1.45	0.2979	
固定効果	時点		2	16	7.88	0.0042	**
固定効果	実験群*時点		6	16	1.27	0.3257	
共分散パラメータ	CS	0.08153			0.44	0.6623	
共分散パラメータ	残差	0.7440			2.83	0.0023	**

①実験群、時点、実験群と時点の交互作用の効果に対する検定結果が表示されます

②指定した誤差の分散共分散構造に対する共分散パラメータの推定値が表示されます。

REML 法を用いる利点は、欠側データがあってもそれがランダムにおきていた場合には適切な解析ができることである。高用量で、作用が強く途中で打ち切りが起きた場合は、それ以後の欠側はランダムに起きたとみなせないのので、この方法は適用できない。MIXED プロシジャを使う別の利点は、複数の誤差を考慮した水準間の差の推定、検定が行えることにあるが、SAS 前臨床パッケージでは、この機能は使っていない。

ANOVA を選択した場合には、個体差を確率的に変動する量（確率変数）として扱い、個体の効果をブロック因子として取り込むことで、各個体の測定値が持つ時点間の相関を考慮した解析が行われます。この時、個体の時点間の相関を一定として解析したことと同等になります。

$$y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + u_{ijk}$$

$$\begin{aligned} \text{Var}(u_{ijk}) &= \sigma^2 \quad \dots \text{ある時点の分散} \\ &= 0 \quad \dots \text{異なる時点の共分散} \end{aligned}$$

μ : 全体平均, α : 実験群の効果, β : 個体の効果, γ : 時点の効果, u : 誤差

ANOVA (分散分析) は欠損値 (例: 個体 A は測定時点 1, 2, 3, 4 の 3 時点目までしか測定できず 4 時点目のデータは得られなかった) があるデータの場合にはあまり適していないのに対して、REML (制約付き最尤法) は欠損値と応答に関係 (測定値の値が大きくなると欠損が増えるなど) がない場合には、欠損値があることが解析上の問題になることはありません。

分割実験型の分散分析といえば、この方法をいう。欠側値がなければ、REML 法と結果は同じになる。SAS 前臨床パッケージでは、対応していないが、GLM プロシジャの手法としての限界から、ある時点での群間の差について検定を形式的には行える。しかしながら、複数ある誤差の一つしか用いていないので、有意な差が出やすくなるという誤用を招きやすい。

<推定方法の指定-ANOVA、交互作用の指定 - ありを設定した場合>

変動因	自由度	平方和	平均平方	F 統計量	p 値	判定
モデル	19	29.60555556	1.55818713	2.09	0.0704	
残差	16	11.90444444	0.74402778	-	-	●
全体	35	41.51000000	-	-	-	-
実験群	3	4.31444444	1.43814815	1.45	0.2979	
個体番号(実験群)	8	7.90888889	0.98861111	1.33	0.2983	●
時点	2	11.72166667	5.86083333	7.88	0.0042	**
実験群*時点	6	5.66055556	0.94342593	1.27	0.3257	

①モデル全体に対する検定結果が表示されます。

②実験群、個体、時点、実験群と時点の交互作用の効果に対する検定結果が表示されます

分散分析表で有意な差がないとの結果は、安全性試験などで多くの変数の中から問題となる変数のピックアップを目的とする場合は、問題がないと捨てるための方法として有意義である。薬効があることを示したい場合は、どのような薬効なのか分散分析表では、示すことができない。負け惜しみのように言えば、探索的な解析をする価値があるとの判断には役にたつ。

多群：分割実験型モデル自由度調整1変量解析

10.1.3 多群：分割実験型モデル自由度調整1変量解析

解説

群が複数（多群）設定されている実験において、同一個体に対して時間を追って反復測定した測定項目を解析する手法です。実験群の効果、測定時点の効果、群と測定時点の交互作用に対して分散分析が行われます。

分割実験型1変量解析メニュー（ANOVAを選択した場合）では、時点間の相関を一定として解析していますが、この条件から外れたデータを用いた場合にはリベラルな（p値が過小な）検定となります。多変量検定では、どのような相関構造にも対応していますが、時点間の相関が一定のデータに対しては保守的な（p値が過大になる）検定となります。この妥協的方法として1変量検定の自由度を調整する方法です。調整方法としては、Greenhouse-Geisser（略称 G-G）と Huynh-Feldt（略称 H-F）の2種類の方法が実施されます。ただし、この調整は測定時点の効果と、実験群と測定時点の交互作用に対してのみ行われるため、実験群の効果に解析者の興味がある場合、この調整は意味を持ちません。

また、欠損値（例：個体Aは測定時点1, 2, 3, 4の3時点目までしか測定できず4時点目のデータは得られなかった）があるデータの場合、欠損値がある個体のデータがすべて解析対象から除去されてしまう解析方法です。よって、このような状況を望まない場合には、用いることができません。

ANOVA法は、SASのGLMプロシジャの時点を多変量とした古典的な経時データの解析法である。時点間の相関が高い場合、相関が1に近いような場合に、分割実験型の解析では、自由度が水増しとなりがちである。このような自由度の水増し分を調整するために、自由度を割り引く係数を算出する方法である。

解析結果

解析を実行すると検定結果として次の表が作成されます。

変動因	要因	自由度	平方和	平均平方	F 統計量	p 値	調整済み p 値(G-G)	調整済み p 値(H-F)	割引係数 ϵ
① 個体間効果	実験群	3	4.31444444	1.43814815	1.45	0.2979			
	誤差	8	7.90888889	0.98861111					
② 個体内効果	時点	2	11.72166667	5.86083333	7.88	0.0042	0.0049	0.0042	
	時点*実験群	6	5.66055556	0.94342593	1.27	0.3257	0.3281	0.3257	
	誤差(時点)	16	11.90444444	0.74402778					
③	G-G 調整								0.949445
	H-F 調整								1.703517

浦狩らの「抗炎症剤の抗浮腫作用のスクリーニング試験のデータ」での分散分析表の脚注にある Huynh-Feldt の自由度調整係数は、H-F 調整値に対応する。第 3 章で、SAS の GLM プロシジャによる計算結果を別途示す。

分割実験後の群間の平均値の差の推定と検定

分散分析表で実験データの結果を概観した後には、必ず興味のある水準の推定値と 95%信頼区間、水準間の差の推定値と 95%信頼区間を示した上で、実験結果を考察しなければならない。

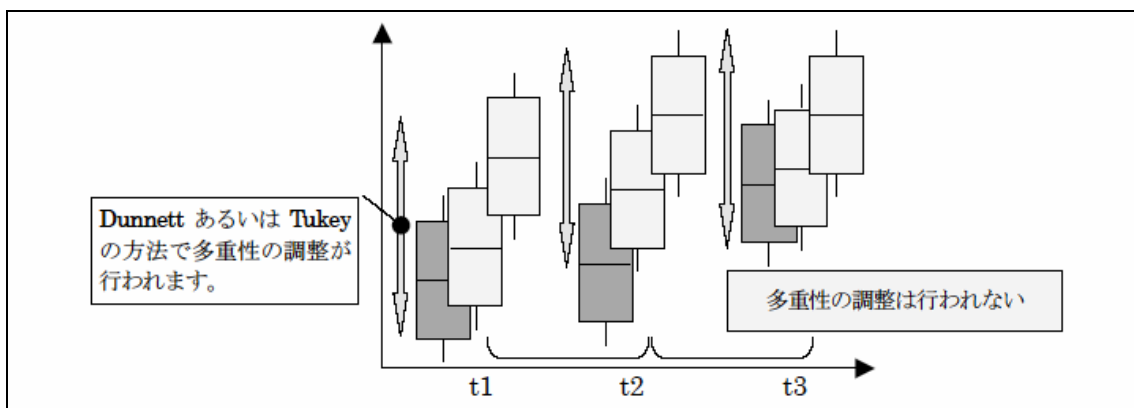
SAS 前臨床パッケージで提供している水準間の差の推定と検定について概観する。11.1.6 節が、時間ごとの処置の水準間の差についての多重比較である。水準間の差の推定値、95%信頼区間、検定結果が出力されて、十分なように見える。しかしながら、この方法は、10.1.1 節の多群：分割型実験モデル 1 変量解析に引き続き解析されたものではなく、各時点で 1 元配置分散分析に引き続き行われている結果であることに注意が必要である。これは、結果の例示で、差の推定値が同じでも 95%信頼区間が異なることからわかる。

10.1.6 多群：時間別投与群間の多重比較

解説

実験群が複数(多群)設定されている実験において、同一個体に対して時間を追って反復測定した測定項目に対し、各測定時点別々に群間比較を行う手法です。事前の解析で実験群の効果が有意であり、実験群と測定時点の交互作用も有意であった場合に、どの時点において実験群間に差があるのかを調べます。

複数の群間に対応のある t 検定を繰り返し行うことに対して Dunnett あるいは Tukey の多重性の調整方法を選択できます。Dunnett を選択した場合、対照群に対して他の群がどちらの方向にずれているかが明らかな場合には、検定の方向(上側 $H_1: \mu_{\text{対照群}} < \mu_{\text{群1}}, \mu_{\text{群2}}, \dots$ 、下側 $H_1: \mu_{\text{対照群}} > \mu_{\text{群1}}, \mu_{\text{群2}}, \dots$)を指定することが可能です。しかし、各時点において検定が繰り返されることに対する多重性の調整は行っていません。



解析結果

解析を実行すると検定結果として次の表が作成されます。

<多重比較法の指定 — Dunnnett、検定の方向 — 両側、 α 水準の指定 — 0.05 を設定した場合>

時点	比較群	対照群	調整済み p 値	判定	平均の差	下限信頼区間	上限信頼区間	自由度	t 統計量
0	処置群 A2	処置群 A1	0.9954		0.1333	-1.5499	1.8165	8	0.18
0	処置群 A3	処置群 A1	0.9994		0.06667	-1.6165	1.7499	8	0.09
0	処置群 A4	処置群 A1	0.9769		-0.2333	-1.9165	1.4499	8	-0.32
1	処置群 A2	処置群 A1	0.6513		0.4000	-0.5335	1.3335	8	0.99
1	処置群 A3	処置群 A1	0.5497		0.4667	-0.4669	1.4002	8	1.15
1	処置群 A4	処置群 A1	0.1892		0.8000	-0.1335	1.7335	8	1.98
2	処置群 A2	処置群 A1	0.7146		0.8667	-1.3862	3.1195	8	0.89
2	処置群 A3	処置群 A1	0.7567		0.8000	-1.4529	3.0529	8	0.82
2	処置群 A4	処置群 A1	0.0986		2.3667	0.1138	4.6195	8	2.42

平均値の差が 0.8000 の時点 1 と時点 2 の信頼区間が大きく異なることから、時点ごとに別々に Dunnnett の多重比較が行われていることがわかる。

分割実験後、群内で時点間の平均値の差の推定と検定

時点方向についても投与前値と各時点間で、平均値の差の推定と 95%信頼区間、および検定をしたいとの素朴な要望にこたえるために 10.1.10 節に、1 群：時点間の多重比較が用意されている。多群の場合には、それぞれの群ごとにこの方法を適用することになる。

10.1.10 1 群：時点間の多重比較

解説

すべての個体に同じ処置を行った 1 群の実験において、同一個体から時間を追って反復測定したデータを解析する手法です。どの時点とどの時点で測定値の平均に有意な差があるのか、時点間の多重比較を行います。

本手法では、対比較における多重性の調整方法として、Dunnett と Tukey の方法が選択可能です。Dunnett を選択した場合、対照群に対して他の群がどちらの方向にずれているかが明らかな場合には、検定の方向（上側 $H_1: \mu_{\text{対照群}} < \mu_{\text{群1}}, \mu_{\text{群2}}, \dots$ 、下側 $H_1: \mu_{\text{対照群}} > \mu_{\text{群1}}, \mu_{\text{群2}}, \dots$ ）を指定することが可能です。

また、対比較を行う際の推定方法として REML (Restricted Maximum Likelihood：制約付き最尤法) と ANOVA (Analysis of Variance：分散分析) の選択が手法オプションにより可能です。

各個体の測定値が持つ時点間の相関を誤差間の相関としてモデルに組み込みます。本メニューでは、この相関構造の指定として 4 種類の個体内分散共分散構造のいずれかを手法オプションにて選択することが可能です。ANOVA を選択した場合には、個体の効果をブロック因子として取り込むことで、各個体の測定値が持つ時点間の相関を考慮した解析が行われます。この時、個体の時点間の相関を一定として解析したことに同等になります。

また、ANOVA (分散分析) は欠損値 (例：個体 A は測定時点 1, 2, 3, 4 の 3 時点目までしか測定できず 4 時点目のデータは得られなかった) があるデータの場合にはあまり適していないのに対して、REML (制約付き最尤法) では欠損値と応答に関係 (測定値の値が大きくなると欠損が増えるなど) がない場合には、欠損値があることが解析上の問題になることはありません。

解析結果

解析を実行すると検定結果として次の表が作成されます。

<多重比較法の指定—Dunnett、検定の方向—両側、推定方法の指定—REML、相関構造の指定—Compound symmetry、 α 水準の指定—0.05>

比較時点	対照時点	調整済み p 値	判定	平均の差	下限信頼区間	上限信頼区間	自由度	統計量
1	0	0.1189		-0.482500	-1.065516	0.100516	9	-2.09
2	0	0.1073		-0.495000	-1.078016	0.088016	9	-2.15
3	0	0.0502		-0.582500	-1.165516	0.000516	9	-2.53

時点間の多重比較は、「有意差検定病」の人たちからの強い要請によるものであろう。明らかな反応が最終時点にあっても、測定時点数が多いと有意な差が検出されなくなってしまう。この矛盾を病気の人たちは気にしないのであろうか。

2.3. EXSAS での事例

EXSAS は、GLM プロシジャを使った、1 変量タイプの分割実験型を、Repeated Measurement ANOVA といっている。対数変換、投与前値からの増加量、増加率の計算が選択できる。時点別の解析は、独立した変数についての解析を別途行うように述べられている。

経時型分散分析

経時型分散分析について

個体間変動と個体内変動の双方を考慮し、群・時間・群×時間の交互作用の効果を調べます。群の効果では、時点をならした平均効果に、群間で違いがあるかどうかを調べることができます。群と時間の交互作用では、経時変化のパターンの群間における平行性について、調べることができます。

この分散分析は SAS の GLM プロシジャを用い、個体内で繰り返し測定されるデータの誤差構造に compound symmetry を仮定して行ないます。欠損データがあっても、それが non - informative であれば、一般線形モデルの枠組みの中で偏りのない推測を行なうことが可能です。

群と時間の交互作用が有意である場合は、時点別解析によって、どの時点で有意差があるかを調べることになります。

EXCEL で入力された時間が“0”であれば、その時点を除いて分散分析を行ないます。

直交分解型分散分析について

前述の経時型分散分析の時間・時間×群の交互作用を 1 次成分、2 次成分、高次成分に分解するものです。

個体間変動と個体内変動の双方を考慮し、群・時間（経時変化を 1 次成分、2 次成分、高次成分に分解）・群×時間の交互作用（群と時間の交互作用を 1 次成分、2 次成分、高次成分に分解）の効果を調べます。時間あるいは群と時間の交互作用について、より詳細に解析することができます。

EXCEL で入力された時間が“0”であれば、その時点を除いて分散分析を行ないます。

共分散分析

投与前値を共変量として調整して、群・時間・群×時間の交互作用を検討します。

時点別解析について

単測定型を参照してください。☞ p 23

例6) 次のデータは、2群のコレステロール (Cho) 値です。薬剤のコレステロール値への影響を調べるために、経時型分散分析、直交分解型分散分析を行ない、さらに群毎の基準時との対応のあるt検定を行ないます。

【メニュー選択】経時測定型

以下のデータを読み込みます。

	2	6	Cho					
			0	1	2	3	4	5
CONTROL	0	1	232	205	244	197	218	233
CONTROL	0	1	367	354	358	333	338	355
CONTROL	0	1	253	256	247	228	237	235
CONTROL	0	1	230	218	245	215	230	207
CONTROL	0	1	190	188	212	201	169	179
CONTROL	0	1	290	263	291	312	299	279
CONTROL	0	1	337	337	383	318	361	341
CONTROL	0	1	283	279	277	264	269	271
CONTROL	0	1	325	257	288	326	293	275
CONTROL	0	1	266	258	253	284	245	263
CONTROL	0	1	338	343	307	274	262	309
ARM-1234	3	2	317	260	255	250	254	246
ARM-1234	3	2	186	166	170	115	177	185
ARM-1234	3	2	377	375	348	314	318	314
ARM-1234	3	2	229	208	242	202	194	205
ARM-1234	3	2	276	290	286	289	280	244
ARM-1234	3	2	272	230	230	235	208	230
ARM-1234	3	2	219	190	216	219	222	201
ARM-1234	3	2	260	225	244	248	227	234
ARM-1234	3	2	284	236	221	222	223	221
ARM-1234	3	2	365	284	274	267	291	282
ARM-1234	3	2	298	281	276	280	260	270
ARM-1234	3	2	274	225	242	243	215	226

【メニュー選択】経時型分散分析 (Repeated Measurement ANOVA)

群、時間の主効果、群と時間との交互作用の効果をみることができます。

①	②				
Cho (変換なし, そのまま)					
③ 経時型分散分析結果					
因子	自由度	平均平方和	F統計量	p値	マーク
群	1	21727.3993	1.9386	0.1784	n.s.
個体間の誤差	21	11207.6659	38.1565	0.0000	***
時間	4	760.7550	2.5900	0.0424	*
群と時間の交互作用	4	90.6681	0.3087	0.8714	n.s.
個体内の誤差	84	293.7286	---	---	---

個体間の平均平方和 11207.6659 に対し、個体内の平均平方和は 293.7286 であり、個体間で非常に大きなバラツキがあることがわかります。群の効果は、有意ではなく (p=0.1784)、時間の効果は有意になっています (p=0.0424)。この時間の効果がどのような特徴をもつかを調べたい場合は、直交分解型分散分析を行ないます。

投与前値との差の検定

投与前値と各時点で対応のある t 検定を一律に行っている。

① ②
⑥ Cho (1 群目, CONTROL 0, 変換なし, そのまま)

対応のある t 検定

時間連番	時間	例数	平均	標準偏差	差の例数	差の平均	差の標準偏差	t 統計量	p 値	マーク
1	0	11	282.8182	54.8248	11	0.0000	0.0000	---	---	---
2	1	11	268.9091	55.8148	11	-13.9091	20.9402	-2.2030	0.0522	n.s.
3	2	11	282.2727	51.4997	11	-0.5455	23.7039	-0.0763	0.9407	n.s.
4	3	11	268.3636	51.2548	11	-14.4545	25.8471	-1.8548	0.0933	n.s.
5	4	11	265.5455	55.0824	11	-17.2727	25.5855	-2.2390	0.0491	*
6	5	11	267.9091	53.6087	11	-14.9091	15.1819	-3.2570	0.0086	**

Cho (2 群目, ARM-1234 3, 変換なし, そのまま)

対応のある t 検定

時間連番	時間	例数	平均	標準偏差	差の例数	差の平均	差の標準偏差	t 統計量	p 値	マーク
1	0	12	279.7500	55.6092	12	0.0000	0.0000	---	---	---
2	1	12	247.5000	55.2951	12	-32.2500	25.5739	-4.3684	0.0011	**
3	2	12	250.3333	43.8351	12	-29.4167	31.0614	-3.2807	0.0073	**
4	3	12	240.3333	50.6653	12	-39.4167	33.0274	-4.1342	0.0017	**
5	4	12	239.0833	41.9815	12	-40.6667	27.3740	-5.1463	0.0003	***
6	5	12	238.1667	36.4513	12	-41.5833	24.4409	-5.8938	0.0001	***

Control 群では、4 時間目以降に、コレステロール値の有意な減少がみられます (4 時間目 $p=0.0491$ 、5 時間目 $p=0.0086$)。ARM-1234 群では、投与 1 時間後からコレステロール値の有意な減少がみられます。ただし、この検定は時点多重性を考慮していないので解析に注意が必要です。

時点方向に多重比較を行うよりも、単純な 2 群間の差の検定の方が、どのような反応が起きているかを探索的に検討するには望ましいと思われる。

3. SAS の GLM と MIXED プロシジャのよる解析

3.1. GLM プロシジャによる分割型分散分析

SAS の前臨床パッケージでの典型的な解析を, 抗炎症剤の抗浮腫作用データについて SAS を用いて解析する.

```
Title 'ura01a.sas 2006-10-12 Y.Takahashi ' ;

data d01 ;
  input group $13. id bw @@ ;
  do time = 0, 1, 2, 3, 4, 5 ;
    input y @ ;
    if time=0 then y0=y ; else y_diff=y-y0 ;
    output ;
  end ;
datalines ;
A0_Vehicle 1 165 1.42 1.8 2.1 2.26 2.34 2.39
A0_Vehicle 2 170 1.44 1.74 1.8 2.1 2.29 2.45
A0_Vehicle 3 170 1.42 1.85 1.93 2.15 2.23 2.29
A0_Vehicle 4 170 1.42 1.77 1.93 2.1 2.23 2.31
A0_Vehicle 5 170 1.44 1.8 1.9 2.2 2.26 2.29
A0_Vehicle 6 170 1.44 1.88 2.12 2.42 2.42 2.61
A0_Vehicle 7 160 1.39 1.74 2.23 2.37 2.42 2.48
A1-0.3mg/kg 1 170 1.39 1.8 1.85 2.15 2.26 2.34
A1-0.3mg/kg 2 170 1.42 1.85 1.93 2.39 2.37 2.56
A1-0.3mg/kg 3 175 1.42 1.77 1.82 2.07 2.12 2.29
A1-0.3mg/kg 4 170 1.39 1.82 1.88 2.07 2.2 2.34
A1-0.3mg/kg 5 175 1.44 1.82 1.9 2.18 2.29 2.42
A1-0.3mg/kg 6 170 1.42 1.88 2.12 2.34 2.45 2.5
A1-0.3mg/kg 7 170 1.44 1.74 2.01 2.04 2.1
A2-1mg/kg 1 180 1.44 1.82 1.9 2.1 2.23 2.26
A2-1mg/kg 2 165 1.42 1.8 1.8 2.04 2.23 2.31
A2-1mg/kg 3 170 1.44 1.74 2.07 2.18 2.45 2.48
A2-1mg/kg 4 170 1.39 1.8 1.93 2.01 2.18 2.29
A2-1mg/kg 5 170 1.44 1.9 2.15 2.2 2.37 2.61
A2-1mg/kg 6 165 1.42 1.88 2.1 2.26 2.31 2.48
A2-1mg/kg 7 170 1.44 1.8 1.85 2.07 2.18 2.31
A3-3mg/kg 1 170 1.44 1.77 1.9 1.9 2.1 2.2
A3-3mg/kg 2 170 1.42 1.71 1.8 1.99 2.15 2.18
A3-3mg/kg 3 170 1.42 1.82 2.12 2.26 2.31 2.34
A3-3mg/kg 4 165 1.39 1.77 1.96 2.04 2.18 2.37
A3-3mg/kg 5 170 1.47 1.82 2.12 2.26 2.45 2.53
A3-3mg/kg 6 165 1.44 1.77 1.88 2.15 2.23 2.26
A3-3mg/kg 7 175 1.44 1.74 1.82 2.04 2.15 2.23
A4-10mg/kg 1 170 1.47 1.71 1.8 1.88 1.9 2.04
A4-10mg/kg 2 175 1.44 1.8 1.88 1.93 1.96 1.99
A4-10mg/kg 3 170 1.42 1.74 1.74 1.8 1.8 1.9
A4-10mg/kg 4 165 1.42 1.71 1.71 1.77 1.82 1.85
A4-10mg/kg 5 180 1.44 1.77 1.85 1.99 2.12 2.12
A4-10mg/kg 6 175 1.42 1.71 1.71 1.77 1.85 1.88
```

```

A4-10mg/kg 7 170 1.44 1.77 1.9 1.88 1.99 2.04
B0-对照化合物 1 165 1.36 1.74 1.88 2.01 2.15 2.18
B0-对照化合物 2 170 1.42 1.88 1.8 1.93 2.01 2.23
B0-对照化合物 3 165 1.39 1.85 2.01 2.04 2.15 2.29
B0-对照化合物 4 170 1.42 1.85 1.9 2.04 2.1 2.18
B0-对照化合物 5 165 1.42 1.71 1.77 1.8 1.93 2.04
B0-对照化合物 6 165 1.42 1.74 1.93 1.96 2.07 2.12
B0-对照化合物 7 170 1.39 1.82 1.99 2.12 2.26 2.31
;
data d02 ;
  set d01 ;
  if group = 'B0-对照化合物' then delete ;

```

浦狩らの分散分析表は、次に示す分割実験型に対する標準的な方法で追試が行える。しかしながら、この方法では、Huynh-Feldt 自由度調整係数は求められない。時点を多変量とみなした分散分析を行った場合に求めることができる。Random ステートメントを追加することにより、分散の期待値の構造に準拠した検定が追加出力される。Type1 の平方和と Type3 の平方和が完全に一致していることから、因子が互いに直交していることがわかる。食い違いがある場合は、例数が不揃いであったり、ある時点が欠測値となっていることがわかる。

標準的な分割実験モデル

```

proc glm data=d02 ;
  class group time id ;
  model y_diff = group group(id) time group*time ;
  random group(id) / test ;
run ;

```

The GLM Procedure					
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	54	9.63109143	0.17835354	48.55	<.0001
Error	120	0.44085143	0.00367376		
Corrected Total	174	10.07194286			

	R-Square	Coeff Var	Root MSE	y_diff Mean
	0.956230	9.612165	0.060612	0.630571

Source	DF	Type I SS	Mean Square	F Value	Pr > F
group	4	2.01460000	0.50365000	137.09	<.0001
group(id)	30	1.35506286	0.04516876	12.29	<.0001
time	4	5.74436000	1.43609000	390.90	<.0001
group*time	16	0.51706857	0.03231679	8.80	<.0001

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
group	4	2.01460000	0.50365000	137.09	<.0001
group(id)	30	1.35506286	0.04516876	12.29	<.0001
time	4	5.74436000	1.43609000	390.90	<.0001
group*time	16	0.51706857	0.03231679	8.80	<.0001

Source	Type III Expected Mean Square
group	Var(Error) + 5 Var(group(id)) + Q(group, group*time)
group(id)	Var(Error) + 5 Var(group(id))
time	Var(Error) + Q(time, group*time)
group*time	Var(Error) + Q(group*time)

Tests of Hypotheses for Mixed Model Analysis of Variance

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
* group	4	2.014600	0.503650	11.15	<.0001
Error: MS(group(id))	30	1.355063	0.045169		

* This test assumes one or more other fixed effects are zero.

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
* group(id)	30	1.355063	0.045169	12.29	<.0001
* time	4	5.744360	1.436090	390.90	<.0001
group*time	16	0.517069	0.032317	8.80	<.0001
Error: MS(Error)	120	0.440851	0.003674		

* This test assumes one or more other fixed effects are zero.

多変量分散分析に引き続く分割実験モデル

Huynh-Feldt 自由度調整係数は、GLM プロシジャで時点を多変量とみなした多変量分散分析によって求めることができる。SAS データセットは、投与前からの差について、5 変数として、それぞれについて 1 元配置分散分析を行い、統計的にそれらを併合する方法である。この方法は、すべての時点が揃っている症例のみを対象にしているので、どこかの時点で欠測値があった場合には、その症例は解析から除外されてしまう。

```
Title 'ura01a.sas 2006-10-12 Y.Takahashi ' ;

data d03 ;
    input group $13. id bw y0 y1 y2 y3 y4 y5 ;
    y1_diff = y1 -y0 ;
    y2_diff = y2 -y0 ;
    y3_diff = y3 -y0 ;
    y4_diff = y4 -y0 ;
    y5_diff = y5 -y0 ;
datalines ;
A0_Vehicle 1 165 1.42 1.8 2.1 2.26 2.34 2.39
A0_Vehicle 2 170 1.44 1.74 1.8 2.1 2.29 2.45
A0_Vehicle 3 170 1.42 1.85 1.93 2.15 2.23 2.29
A0_Vehicle 4 170 1.42 1.77 1.93 2.1 2.23 2.31
A0_Vehicle 5 170 1.44 1.8 1.9 2.2 2.26 2.29
A0_Vehicle 6 170 1.44 1.88 2.12 2.42 2.42 2.61
A0_Vehicle 7 160 1.39 1.74 2.23 2.37 2.42 2.48
A1-0.3mg/kg 1 170 1.39 1.8 1.85 2.15 2.26 2.34
A1-0.3mg/kg 2 170 1.42 1.85 1.93 2.39 2.37 2.56
A1-0.3mg/kg 3 175 1.42 1.77 1.82 2.07 2.12 2.29
A1-0.3mg/kg 4 170 1.39 1.82 1.88 2.07 2.2 2.34
A1-0.3mg/kg 5 175 1.44 1.82 1.9 2.18 2.29 2.42
A1-0.3mg/kg 6 170 1.42 1.88 2.12 2.34 2.45 2.5
```

```

A1-0.3mg/kg 7 170 1.44 1.74 1.74 2.01 2.04 2.1
A2-1mg/kg 1 180 1.44 1.82 1.9 2.1 2.23 2.26
A2-1mg/kg 2 165 1.42 1.8 1.8 2.04 2.23 2.31
A2-1mg/kg 3 170 1.44 1.74 2.07 2.18 2.45 2.48
A2-1mg/kg 4 170 1.39 1.8 1.93 2.01 2.18 2.29
A2-1mg/kg 5 170 1.44 1.9 2.15 2.2 2.37 2.61
A2-1mg/kg 6 165 1.42 1.88 2.1 2.26 2.31 2.48
A2-1mg/kg 7 170 1.44 1.8 1.85 2.07 2.18 2.31
A3-3mg/kg 1 170 1.44 1.77 1.9 1.9 2.1 2.2
A3-3mg/kg 2 170 1.42 1.71 1.8 1.99 2.15 2.18
A3-3mg/kg 3 170 1.42 1.82 2.12 2.26 2.31 2.34
A3-3mg/kg 4 165 1.39 1.77 1.96 2.04 2.18 2.37
A3-3mg/kg 5 170 1.47 1.82 2.12 2.26 2.45 2.53
A3-3mg/kg 6 165 1.44 1.77 1.88 2.15 2.23 2.26
A3-3mg/kg 7 175 1.44 1.74 1.82 2.04 2.15 2.23
A4-10mg/kg 1 170 1.47 1.71 1.8 1.88 1.9 2.04
A4-10mg/kg 2 175 1.44 1.8 1.88 1.93 1.96 1.99
A4-10mg/kg 3 170 1.42 1.74 1.74 1.8 1.8 1.9
A4-10mg/kg 4 165 1.42 1.71 1.71 1.77 1.82 1.85
A4-10mg/kg 5 180 1.44 1.77 1.85 1.99 2.12 2.12
A4-10mg/kg 6 175 1.42 1.71 1.71 1.77 1.85 1.88
A4-10mg/kg 7 170 1.44 1.77 1.9 1.88 1.99 2.04
B0-对照化合物 1 165 1.36 1.74 1.88 2.01 2.15 2.18
B0-对照化合物 2 170 1.42 1.88 1.8 1.93 2.01 2.23
B0-对照化合物 3 165 1.39 1.85 2.01 2.04 2.15 2.29
B0-对照化合物 4 170 1.42 1.85 1.9 2.04 2.1 2.18
B0-对照化合物 5 165 1.42 1.71 1.77 1.8 1.93 2.04
B0-对照化合物 6 165 1.42 1.74 1.93 1.96 2.07 2.12
B0-对照化合物 7 170 1.39 1.82 1.99 2.12 2.26 2.31

```

```

;
proc print data=d03 ;
run ;

data d04 ;
  set d03 ;
  if group = 'B0-对照化合物' then delete ;

proc print data=d04 ;
run ;

proc glm data=d04 ;
  class group ;
  model y1_diff y2_diff y3_diff y4_diff y5_diff = group ;
  repeated time 5 ;
run ;

```

Variables	Sphericity Tests			
	DF	Mauchly's Criterion	Chi-Square	Pr > ChiSq
Transformed Variates	9	0.1972545	46.127649	<.0001
Orthogonal Components	9	0.5249722	18.311982	0.0317

Tests of Hypotheses for Between Subjects Effects						
Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	
group	4	2.01460000	0.50365000	11.15	<.0001	
Error	30	1.35506286	0.04516876			

Univariate Tests of Hypotheses for Within Subject Effects						
Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	Adj Pr > F
time	4	5.74436000	1.43609000	390.90	<.0001	<.0001
time*group	16	0.51706857	0.03231679	8.80	<.0001	<.0001
Error (time)	120	0.44085143	0.00367376			
		Greenhouse-Geisser Epsilon		0.7678		
		Huynh-Feldt Epsilon		0.9794		

多変量分散分析は、主要な変数があらかじめ定められないような場合に、多くの観測された変数を多変量的に合成し、有意な差となる因子を見出したいような場合に有効な方法である。変数ごとの別々の分散分析表を合成し、分散分析表の形にまとめると、抗炎症剤の抗浮腫作用データの場合には、上に示すように分割型の分散分析と同じ分散分析表が得られる。

Huynh Feldt の自由度調整係数は、0.9794 であり、自由度の割引は、ほとんどないことから、各症例の時点はランダムな順序で行った実験データが得られたとみなせる。

Huynh Feldtの自由度調整

Huynh Feldt の自由度調整とは何なのか、高橋、大橋、芳賀 (1989)、SAS による実験データの解析 に次のような解説がある。経時データの解析に、分割実験型の分散分析をやむなく適用していた時代に、Huynh Feldt の自由度調整の方式は、魅力的ではあった。

12-6 モデルに関する仮定と自由度修正

本章では1群の経時観測データを扱い、次章では経時パターンの群間比較を行う。群間比較においては、個体間の因子（図表 13.10 の例では投与量や性）を1次因子、時間および時間と個体間因子の交互作用を2次因子とみなし、分割実験の場合と同様に、 F 検定を行っている。これらの F 検定、さらに § 12.4、§ 13.3 で述べるような乱塊法モデルに基づく解析が正確であるためには、経時観測データの分散構造がある条件を満足していなければならない。この条件が満たされない場合、 F 検定の第1種の過誤は名目の水準 α より大きくなる (P 値が実際より小さくなる)。これを補正するのが G-G、H-F の修正である。

ある群での経時観測値を x_1, x_2, \dots, x_p , これを p 次元の多変量確率変数ベクトルとみなしたときの分散共分散行列を $\Sigma = (\sigma_{ij})$ としよう. 分割型実験の F 検定や乱塊法モデルに基づく分散分析が正確であるための必要十分条件は, (x が正規分布に従うこと, さらに複数群の場合には分散共分散行列が均質であることに加え)

$$\sigma_{ij} = \begin{cases} 2\alpha_i + \tau & (i=j) \\ \alpha_i + \alpha_j & (i \neq j) \end{cases} \quad (12.1)$$

ただし $\tau > 0$

と書けることが Huynh and Feldt (1970) によって示された. (H-F 条件と書かれることがある.) 条件(12.1)は, すべての $i, j (i \neq j)$ の組み合わせについて

$$V(x_i - x_j) = \text{一定} = 2\tau$$

となることと同等である. 分散 σ_{ii} が i に依らず一定の場合には, 式(12.1)の条件はすべての相関係数が等しいことと同等である.

さらに, x_1, x_2, \dots, x_p から $(1, 1, \dots, 1)$ に直交する $p-1$ 本の (正規) 直交対比 z_1, z_2, \dots, z_{p-1} を作ったとしよう. たとえば $p=3$ なら

$$z_1 = \frac{1}{\sqrt{2}}(x_1 - x_2)$$

$$z_2 = \frac{1}{\sqrt{6}}(x_1 + x_2 - 2x_3)$$

がこの例である. このとき, 式(12.1)の条件は

$$z_1, z_2, \dots, z_{p-1} \text{ の分散共分散行列} = \begin{pmatrix} \tau & & & \mathbf{0} \\ & \tau & & \\ & & \ddots & \\ \mathbf{0} & & & \tau \end{pmatrix} \quad (12.2)$$

となることと同等であることもわかっている. (対比の定義には任意性があるが, 直交対比という制約を課せば, 条件(12.1)の下で, 分散共分散行列は単位行列の定数倍となる.)

個体数 n が時点数 p に比べて大きい場合には、式(12.2)が成立しているかどうか検定を行って確かめることができる。これを球面性 (sphericity) の検定といい、REPEATED ステートメントにおいて PRINTE オプションを指定することによって、検定統計量とその P 値が印刷される。検定統計量の定義は次の通り：

(正規)直交対比 z_1, z_2, \dots, z_{p-1} の偏差平方和積和行列を $A=(a_{ij})$ とする。すなわち、 z_{ki} を第 k 個体の第 i 対比の値として

$$a_{ij} = \sum_{k=1}^n (z_{ki} - \bar{z}_i)(z_{kj} - \bar{z}_j).$$

複数群の場合には、群ごとの偏差平方和積和行列をプールしたものを A とする。次に A の自由度を n' とする。1群なら $n'=n-1$ である。

$$l = \frac{|A|}{(\text{trace } A/p)^p} \tag{12.3}$$

を Mauchly の基準と言う。 $l^{1/p}$ は A の固有値の幾何平均と算術平均の比であり、 A が単位行列の定数倍のとき最大値 1 をとり、それ以外の一般の場合には 0 と 1 の間の値をとる。 n' が大きければ、仮説(12.2)の下で

$$\chi^2 = -\left(n' - \frac{2p^2 + p + 2}{6p}\right) \log l \tag{12.4}$$

は自由度 $\frac{1}{2}p(p+1)-1$ の χ^2 分布に従うことが知られている。SAS では Mauchly の基準とこの χ^2 値、 P 値が印刷出力される。

さて、分割実験においては、ランダム化の過程から、 x の分散共分散行列が

$$\sigma^2 \begin{pmatrix} 1 & \rho & \cdots & \rho \\ \rho & 1 & & \vdots \\ \vdots & & \ddots & \rho \\ \rho & \cdots & \rho & 1 \end{pmatrix} \tag{12.5}$$

となること、すなわち H-F 条件が満足されることを仮定しても差しつかえない。実際、第 k 番目の 1 次単位における第 i -2 次単位の観測値が 1 次誤差 ε_k とこれと独立な 2 次誤差 ε_{ki} によって

$$x_{ki} = \mu_i + \varepsilon_k + \varepsilon_{ki} \tag{12.6}$$

と書けるなら、分散共分散行列は式(12.2)の形で書ける。しかし経時データにおいては、互いに近い時点の観測値間の相関の方が離れた時点間のそれより大きい方がふつうであろう。

時間および時間と1次因子の交互作用の効果を検定するための F 統計量を

$$F = \frac{SS_1/df_1}{SS_2/df_2}$$

としよう。 SS が平方和、 df が分割型分散分析における（すなわち H-F 条件が満足されるときの）自由度である。 Greenhouse and Geisser (1959) は、 SS_1 および SS_2 の期待値を計算することにより、これらの分布が、それぞれ自由度 $\epsilon \cdot df_1$ 、 $\epsilon \cdot df_2$ の χ^2 分布の定数倍で近似できることを示した。ただし、

$$\epsilon = p^2(\bar{\sigma} - \bar{\sigma}_{..})^2 / \left\{ (p-1) \left(\sum_i \sum_j \sigma_{ij}^2 - 2p \sum_i \bar{\sigma}_{.i}^2 + p^2 \bar{\sigma}_{..}^2 \right) \right\} \quad (12.7)$$

$$\begin{aligned} \text{ただし} \quad \bar{\sigma} &= \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p \sigma_{ii} \\ \bar{\sigma}_{.i} &= \bar{\sigma}_i = \frac{1}{p} \sum_{j=1}^p \sigma_{ij} \\ \bar{\sigma}_{..} &= \frac{1}{p} \sum_{i=1}^p \bar{\sigma}_i \end{aligned}$$

H-F 条件が成立しているとき、 ϵ の値は当然 1 に一致する。また

$$1 \geq \epsilon \geq \frac{1}{p-1} \quad (12.8)$$

となることが知られている。したがって、もし ϵ がわかれば

$$F = \frac{SS_1/(\epsilon \cdot df_1)}{SS_2/(\epsilon \cdot df_2)}$$

を自由度 $(\epsilon \cdot df_1, \epsilon \cdot df_2)$ の F 分布を用いて検定すればよい。

G-G の方法とは、式(12.7)の σ_{ij} に標本値を代入する方法である（こうして得られる推定値を $\hat{\epsilon}_{GG}$ と書こう。当然 $1 \geq \hat{\epsilon}_{GG} \geq \frac{1}{p-1}$ である）。 n が大きくなれば $\hat{\epsilon}_{GG}$ は真値 ϵ に近づいていくが、 p

に比べ n がそれほど大きくないとき（例えば $n \leq 2p$ ）、 $\hat{\epsilon}_{GG}$ のバイアスは無視できない。とくに $\epsilon = 1$ のとき、すなわち修正は不必要であったとしても、標本誤差のため $\hat{\epsilon}_{GG}$ は必ず 1 より小さくなり、その分検定結果は保守的となる（すなわち第1種の過誤が名目の水準より小さくなる）。

Huynh and Feldt (1976) は、バイアスを修正した

$$\hat{\epsilon}_{HF} = \frac{n(p-1)\hat{\epsilon}_{GG} - 2}{(p-1)(n-1-(p-1)\hat{\epsilon}_{GG})} \quad (12.9)$$

を提唱した。常に

$$\hat{\epsilon}_{HF} \geq \hat{\epsilon}_{GG} \geq \frac{1}{p-1}$$

であり、 $\hat{\epsilon}_{HF}$ を用いる方が P 値は小さくなる。上式の等号は $\hat{\epsilon}_{GG} = \frac{1}{p-1}$ のときに限って成立する。

n が大きいときはバイアス修正の効果は小さい。なお、バイアスを修正していることから、 ϵ が 1 に近い場合には、 $\hat{\epsilon}_{HF}$ が 1 を超えることがある。 $\hat{\epsilon}_{HF} > 1$ のときには、一般には自由度修正を行わない。

ϵ が 1 に近い場合には $\hat{\epsilon}_{HF}$ を、 ϵ が小さい場合 (たとえば 0.5 以下) には $\hat{\epsilon}_{GG}$ を用いる方が良くとされているが、これらの使い分けについて明確な規準があるわけではない。しかし、いずれにせよ、 $\hat{\epsilon}_{HF}$ が 1 より小さかったり球面性の検定が有意となっているような場面で修正なしの F 検定を用いることは差し控えた方がよい。 $\hat{\epsilon}_{GG}$ が極端に小さい (たとえば $\frac{1}{p-1}$ に近い) ような場面では、分散共分散行列に何ら制約を置かない多変量分散分析 (第 14 章参照) を試みてもよい (ただし $n > p$ が必要である。 $\epsilon=1$ のときでも多変量分散分析を適用してかまわないが、分割型の F 検定に比べると検出力が小さい)。

分散共分散行列が

$$\begin{bmatrix} 1 & \rho & \rho^2 & \cdots & \rho^{p-1} \\ \rho & 1 & & \cdots & \rho^{p-2} \\ \vdots & & & & \vdots \\ \rho^{p-1} & \rho^{p-2} & \rho^{p-3} & \cdots & 1 \end{bmatrix} \quad (12.10)$$

という 1 次の “自己回帰型” の場合には、

$$\epsilon \geq \frac{5(p+1)}{2p^2+7}$$

となることが知られており、($p=3, 4, 5$ でそれぞれ $\epsilon \geq 0.800, 0.641, 0.526$)、時点間の間隔があくほど相関が減少していて、式(12.10)の仮定がもっともらしい場面では、この下限値を用いてもよいであろう。

時点間の相関構造

経時データを分割実験型の分散分析で行うためには、同じ症例内で継続する時点の分散が均一で、異なる時点が互いに独立であるとの前提条件が必要である。この条件の確認は困難なので、解析の対象となる症例について、時点間の共分散が同じになることとを使って検討する。

追加注 1) 「時点間の相関」が何を意味するのかは、これだけでは、幾つかの相関が連想される。

第 1 の例は、生体から連続的に観察される電気信号を一定間隔で計測した場合である。この時系列データを $y_i^{(0)}$, $i = 1, 2, \dots, n$ 計測されたデータを 1 時点ずらして $y_i^{(1)}$, 2 次点ずらして $y_i^{(2)}$ のように $n-1$ 時

点までずらす. $y_i^{(0)}$, $y_i^{(1)}$, ..., $y_i^{(n-1)}$ について相関係数を求め, その相関構造がどうなっているかを考える. 脳波の場合は, 隣り合う時点 ρ は相関が高く, 次第に相関が 0 に近くなり, さらに相関が -1 となるような振動をへて, 相関が 0 に収斂する. 相関が最初の 0 に近づくまでの相関係数の変化は, 経験的に ρ , ρ^2 , ρ^3 , ... となることが知られている. これを 1 次の自己回帰という.

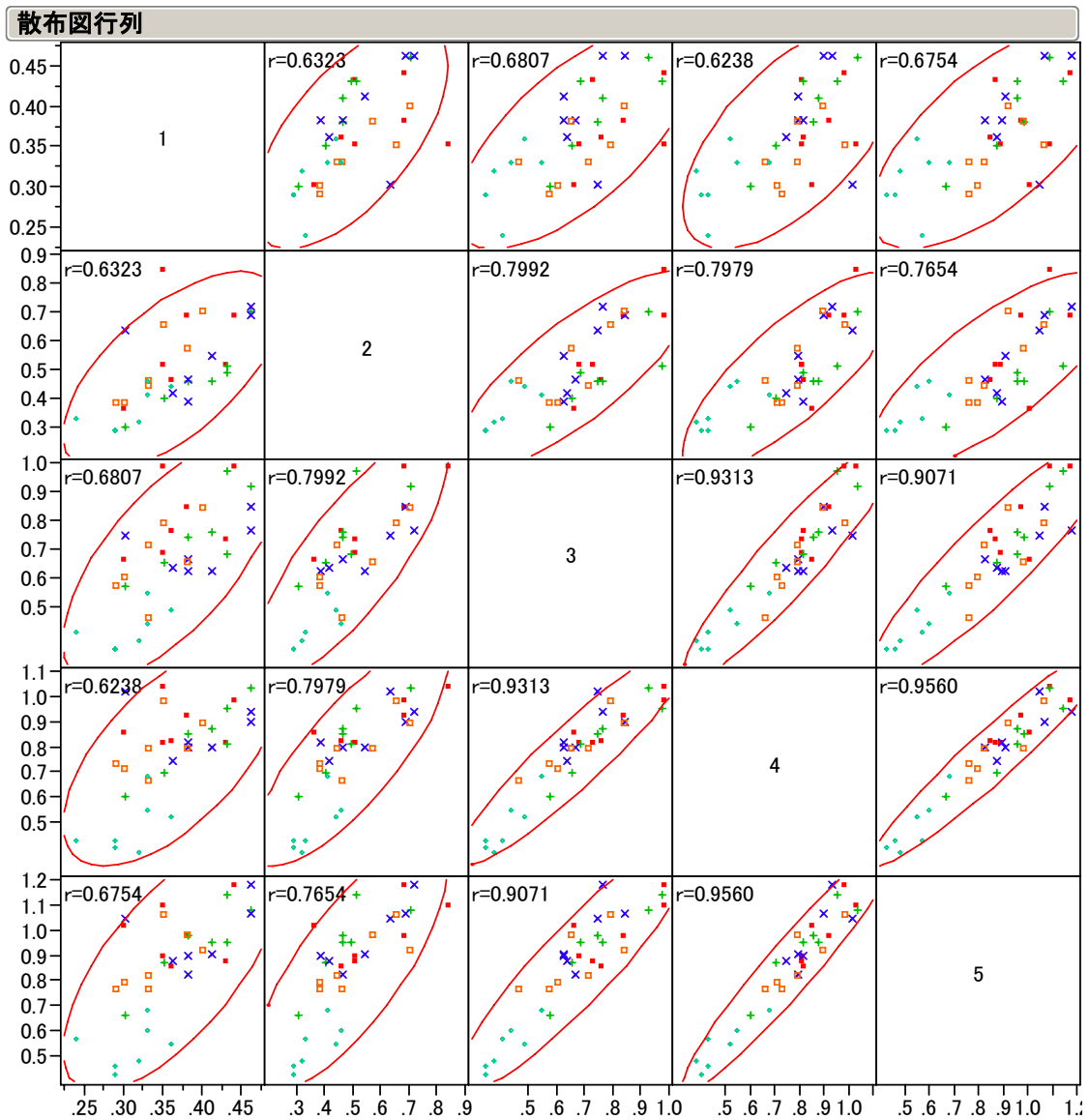
第 2 の例は, 1 分当たりの脈拍数を考える. 脈は, 身体の緊張状態, 運動量に関して絶えず変化している. 一人分の脈拍数を連続して何日も度観測すれば脳波と同じような性質をもつ経時データとなるであろう. 毎日, 起床時などの一定時刻で観察した場合はどうであろうか. 第 1 の例のように時点をずらした変数間の相関は, 日数の間隔に関わらず 0 であろう. 複数人の脈拍数の場合は, どうか. 各症例によって, 脈拍数が一定して高い人もいれば, 低い人もいるであろう. 一人一人の脈拍数は, 日数の間隔に関わらず 0 であろう. 複数人の脈拍数の時点間の相関は, どうなるのであろうか. 相関は 0 ではなく一定の大きくなると思われる. それぞれの日ごとの分散も一定であると期待され, 相関が一定ならば, 共分散も一定となる. このような相関構造を, Compound Symmetry (一定の日本語訳はないが, 語源からは, 組み立てが同じ尺度) という.

第 3 の例は, 血液生化学検査データである. 複数の症例の 1 ヶ月おきの 2 年分のデータを考えよう. 検査項目によっては, 1 週間ぐらいの間隔の場合, 週ごとの変化は, 個人内ではランダム (時点間の相関は 0) で, 複数人では一定の時点間の相関, ほぼ同様のデータが得られ検査もあるだろうし, 数ヶ月の間隔までは, 1 次の自己回帰型であるが, その先は時点間は, 相関が一定となる検査項目が多いことを経験的に感じている. 各時点の分散は一定で, 1 次の自己回帰型と Compound Symmetry 型の複合型の相関構造をもつ.

他にも多くの事例があるが, 抗炎症剤の抗浮腫作用データの相関構造を考える場合に, 時間の経過に従って, 化合物の用量にたいして明らかな増加があることである. 投与前からの差にした場合は, 生データに比して増加の程度は大きく時点との交互作用もある. このような場合に, 単に時点間の相関係数を求めると, 時点が離れた場合に, 時点間相関が高くなるとの偏りが混入する. これを除去するために, 各投与量の時間経過をモデル化し, そのモデルからの残差を各症例ごとに求めて相関を算出する必要がある.

追加注 1, 終わり)

投与前値からの差について時点間の分散共分散, および相関係数を算出してみよう. 抗炎症剤の抗浮腫作用データは, 時間の経過と共に浮腫が進み測定値が大きくなり, 分散も大きくなる. 1 時間目と各時点の分散比は, 4 倍から 8 倍へと増大し各時点の分散が等しいとの仮定は成り立たない. 時点間の相関は, 1 時間目と他時点は, 0.65 程度, 2 時間目とそれ以後は 0.8 弱, 3 時間から 5 時間目は, 1 次の自己回帰型となっている.



共分散行列					相関					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
1	0.00320	0.00505	0.00666	0.00639	0.00777	1.0000	0.6323	0.6807	0.6238	0.6754
2	0.00505	0.01992	0.01952	0.02039	0.02199	0.6323	1.0000	0.7992	0.7979	0.7654
3	0.00666	0.01952	0.02994	0.02918	0.03195	0.6807	0.7992	1.0000	0.9313	0.9071
4	0.00639	0.02039	0.02918	0.03279	0.03524	0.6238	0.7979	0.9313	1.0000	0.9560
5	0.00777	0.02199	0.03195	0.03524	0.04144	0.6754	0.7654	0.9071	0.9560	1.0000

図 3.1 投与前からの変化量についての分散共分散と相関係数

追加注 2) 投与群ごとの時間ごとの平均値を差し引いた残差について分散，共分散，および，相関係数行列

時間経過に従い浮腫の容積は増大していて，分散も大きくなっている．群ごとの増加量も一定でない．

そこで、群ごと時間ごとの平均値を算出して、各症例のデータとの差をモデルをあてめたあとの残差とする。Vehicle 群の 1 時間目のデータは、0.38, 0.30, 0.43, 0.35, 0.36, 0.44, 0.35 で、平均値は、0.3729 である。残差は、0.0071, -0.0729, ..., -0.0229 となる。

	化合物	行方向N	平均(y _d , 1)	平均(y _d , 2)	平均(y _d , 3)	平均(y _d , 4)	平均(y _d , 5)
1	A0_Vehicle	35	0.3729	0.5771	0.8043	0.8886	0.9786
2	A1-0.3mg/kg	35	0.3943	0.4743	0.7557	0.8300	0.9471
3	A2-1mg/kg	35	0.3929	0.5443	0.6957	0.8514	0.9643
4	A3-3mg/kg	35	0.3400	0.5114	0.6600	0.7929	0.8700
5	A4-10mg/kg	35	0.3086	0.3629	0.4243	0.4843	0.5386

図 3.2 群別時間別の平均値

これらの計算は、形式的に 2 元配置繰り返し 7, 交互作用あり, の分散分析を行い、残差を求めることと同じである。

	化合物	NO.	体重	h	浮腫の容積	浮腫の容積0h	y _d	予測式 y _d	残差 y _d
1	A0_Vehicle	1	165	1	1.80	1.42	0.38	0.3729	0.0071
2	A0_Vehicle	2	170	1	1.74	1.44	0.30	0.3729	-0.0729
3	A0_Vehicle	3	170	1	1.85	1.42	0.43	0.3729	0.0571
4	A0_Vehicle	4	170	1	1.77	1.42	0.35	0.3729	-0.0229
5	A0_Vehicle	5	170	1	1.80	1.44	0.36	0.3729	-0.0129
6	A0_Vehicle	6	170	1	1.88	1.44	0.44	0.3729	0.0671
7	A0_Vehicle	7	160	1	1.74	1.39	0.35	0.3729	-0.0229
8	A1-0.3mg/kg	1	170	1	1.80	1.39	0.41	0.3943	0.0157
9	A1-0.3mg/kg	2	170	1	1.85	1.42	0.43	0.3943	0.0357
168	A3-3mg/kg	7	175	5	2.23	1.44	0.79	0.8700	-0.0800
169	A4-10mg/kg	1	170	5	2.04	1.47	0.57	0.5386	0.0314
170	A4-10mg/kg	2	175	5	1.99	1.44	0.55	0.5386	0.0114
171	A4-10mg/kg	3	170	5	1.90	1.42	0.48	0.5386	-0.0586
172	A4-10mg/kg	4	165	5	1.85	1.42	0.43	0.5386	-0.1086
173	A4-10mg/kg	5	180	5	2.12	1.44	0.68	0.5386	0.1414
174	A4-10mg/kg	6	175	5	1.88	1.42	0.46	0.5386	-0.0786
175	A4-10mg/kg	7	170	5	2.04	1.44	0.60	0.5386	0.0614

図 3.3 2 元配置の予測値と残差

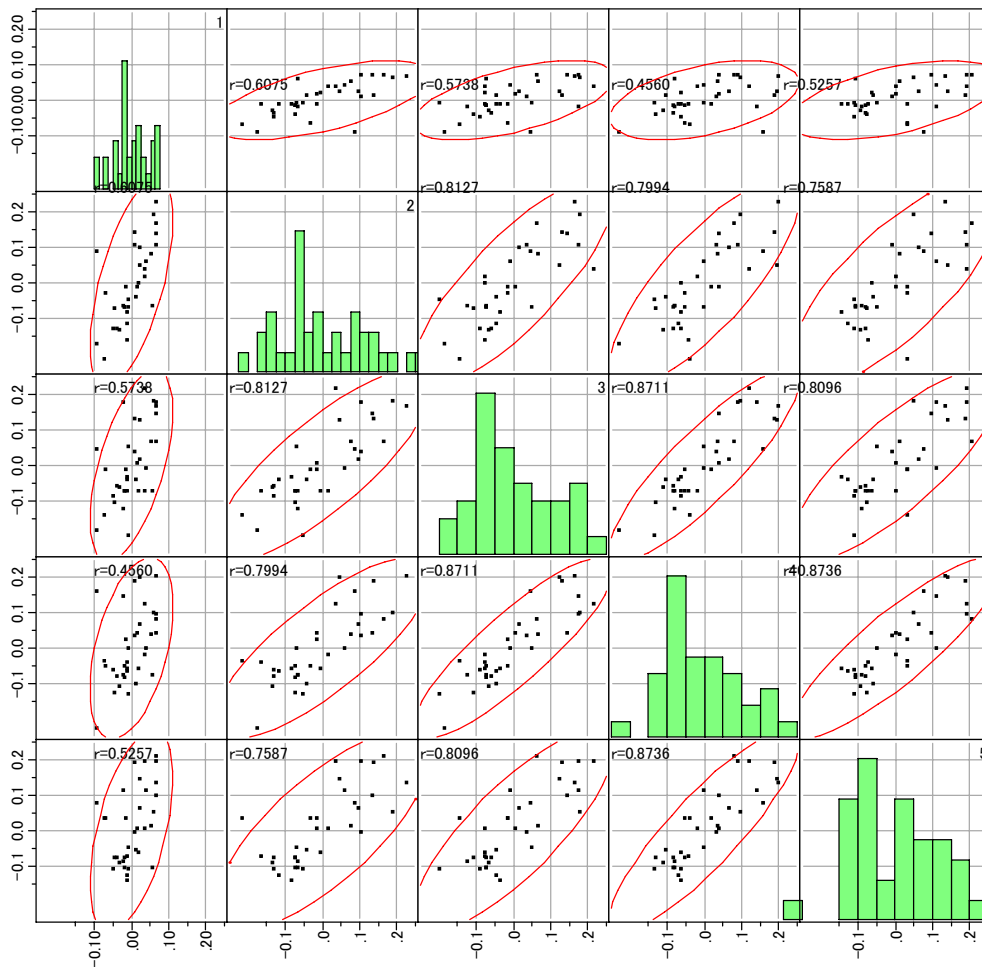
この残差について時点ごとの相関図, 分散共分散行列を求める。残差を (化合物*NO, 時間) の矩形データに JMP の「列の分割」機能を用いて組み直し, 「多変量の相関」を使うと 図 3.4 が得られる。

浮腫の容積_2元配置_残差

	化合物	NO.	1	2	3	4	5
1	A0_Vehicle	1	0.0071	0.1029	0.0357	0.0314	-0.0086
2	A0_Vehicle	2	-0.0729	-0.2171	-0.1443	-0.0386	0.0314
3	A0_Vehicle	3	0.0571	-0.0671	-0.0743	-0.0786	-0.1086
4	A0_Vehicle	4	-0.0229	-0.0671	-0.1243	-0.0786	-0.0886
5	A0_Vehicle	5	-0.0129	-0.1171	-0.0443	-0.0686	-0.1286
6	A0_Vehicle	6	0.0671	0.1029	0.1757	0.0914	0.1914
7	A0_Vehicle	7	-0.0229	0.2629	0.1757	0.1414	0.1114
8	A1-0.3mg/kg	1	0.0157	-0.0143	0.0043	0.0400	0.0029
28	A3-3mg/kg	7	-0.0400	-0.1314	-0.0600	-0.0829	-0.0800
29	A4-10mg/kg	1	-0.0686	-0.0329	-0.0143	-0.0543	0.0314
30	A4-10mg/kg	2	0.0514	0.0771	0.0657	0.0357	0.0114
31	A4-10mg/kg	3	0.0114	-0.0429	-0.0443	-0.1043	-0.0586
32	A4-10mg/kg	4	-0.0186	-0.0729	-0.0743	-0.0843	-0.1086
33	A4-10mg/kg	5	0.0214	0.0471	0.1257	0.1957	0.1414
34	A4-10mg/kg	6	-0.0186	-0.0729	-0.0743	-0.0543	-0.0786
35	A4-10mg/kg	7	0.0214	0.0971	0.0157	0.0657	0.0614

図 3.4 2元配置で得られたの時間ごとの残差

図 3.5 の分散共分散行列から、1時間の分散は、0.0207 と他時点の 6分の1 から 7分の1 と明らかに小さい。また、相関構造も1時間目と他時点は 0.45 から 0.61 であり、2時間とそれ以後は 0.8 前後であり、一定のようで、3時間目からは、1次の自己回帰型のものである。

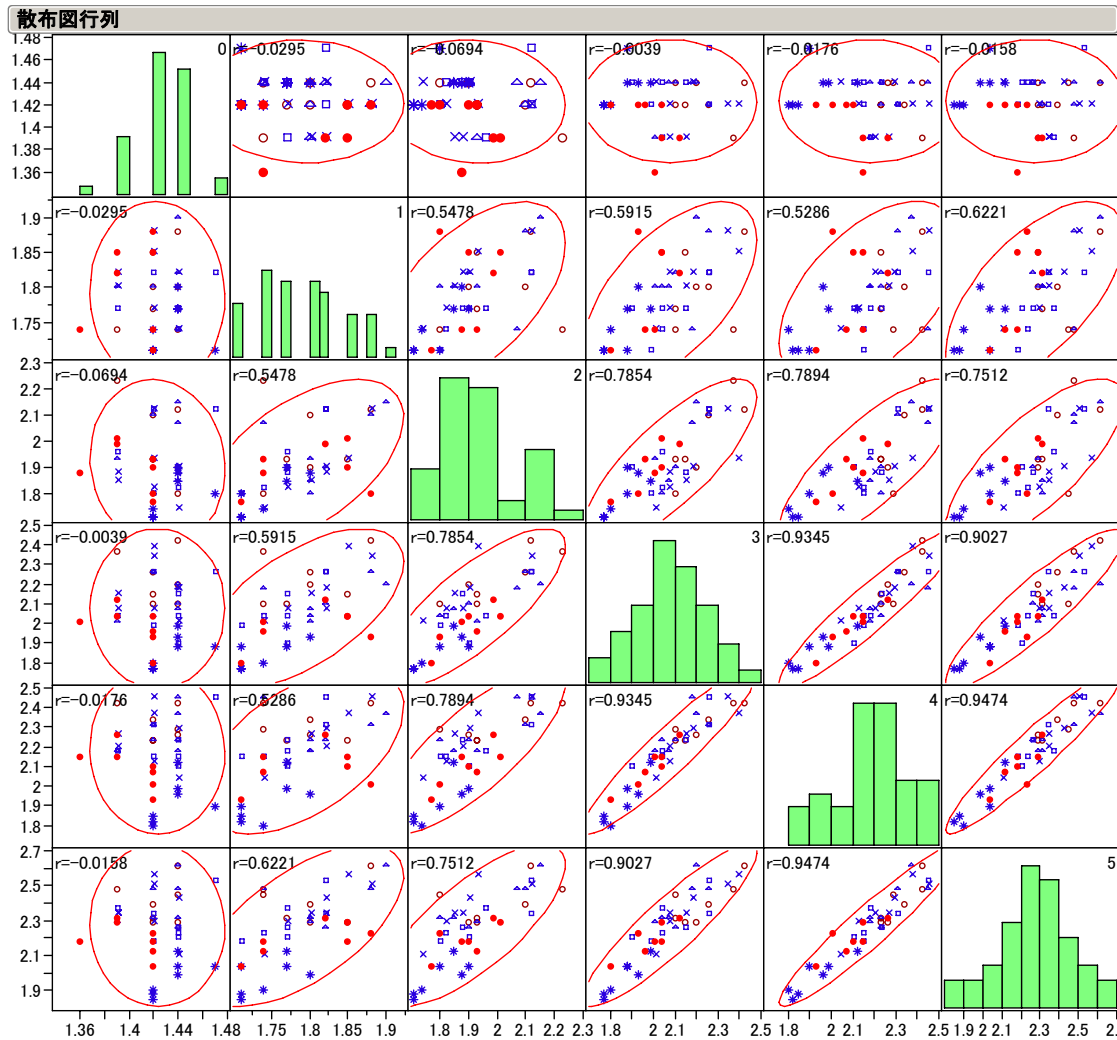


共分散行列						相関					
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	
1	0.00207	0.00331	0.00288	0.00217	0.00278	1	1.0000	0.6075	0.5738	0.4560	0.5257
2	0.00331	0.01429	0.01070	0.00997	0.01052	2	0.6075	1.0000	0.8127	0.7994	0.7587
3	0.00288	0.01070	0.01213	0.01000	0.01034	3	0.5738	0.8127	1.0000	0.8711	0.8096
4	0.00217	0.00997	0.01000	0.01087	0.01056	4	0.4560	0.7994	0.8711	1.0000	0.8736
5	0.00278	0.01052	0.01034	0.01056	0.01345	5	0.5257	0.7587	0.8096	0.8736	1.0000

図 3.5 2元配置からの残差についての分散共分散と相関係数

追加注 2 終り)

生データでの時点間の相関は、0時間目と1時間目の分散比は約6倍となり、他時点と相関係数は、ほぼ0である。1時間目以後は、投与前値からの差の場合と同様である。



共分散行列						相関							
	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3	4	5	
0	0.00050	-0.00004	-0.00020	-0.00001	-0.00007	-0.00007	0	1.0000	-0.0295	-0.0694	-0.0039	-0.0176	-0.0158
1	-0.00004	0.00292	0.00387	0.00528	0.00492	0.00639	1	-0.0295	1.0000	0.5478	0.5915	0.5286	0.6221
2	-0.00020	0.00387	0.01712	0.01698	0.01778	0.01867	2	-0.0694	0.5478	1.0000	0.7854	0.7894	0.7512
3	-0.00001	0.00528	0.01698	0.02729	0.02657	0.02833	3	-0.0039	0.5915	0.7854	1.0000	0.9345	0.9027
4	-0.00007	0.00492	0.01778	0.02657	0.02962	0.03097	4	-0.0176	0.5286	0.7894	0.9345	1.0000	0.9474
5	-0.00007	0.00639	0.01867	0.02833	0.03097	0.03608	5	-0.0158	0.6221	0.7512	0.9027	0.9474	1.0000

図 3.6 生データでの分散共分散と相関係数

追加注 3) 生データに 2 元配置モデルをあてはめた残差の時点間の相関

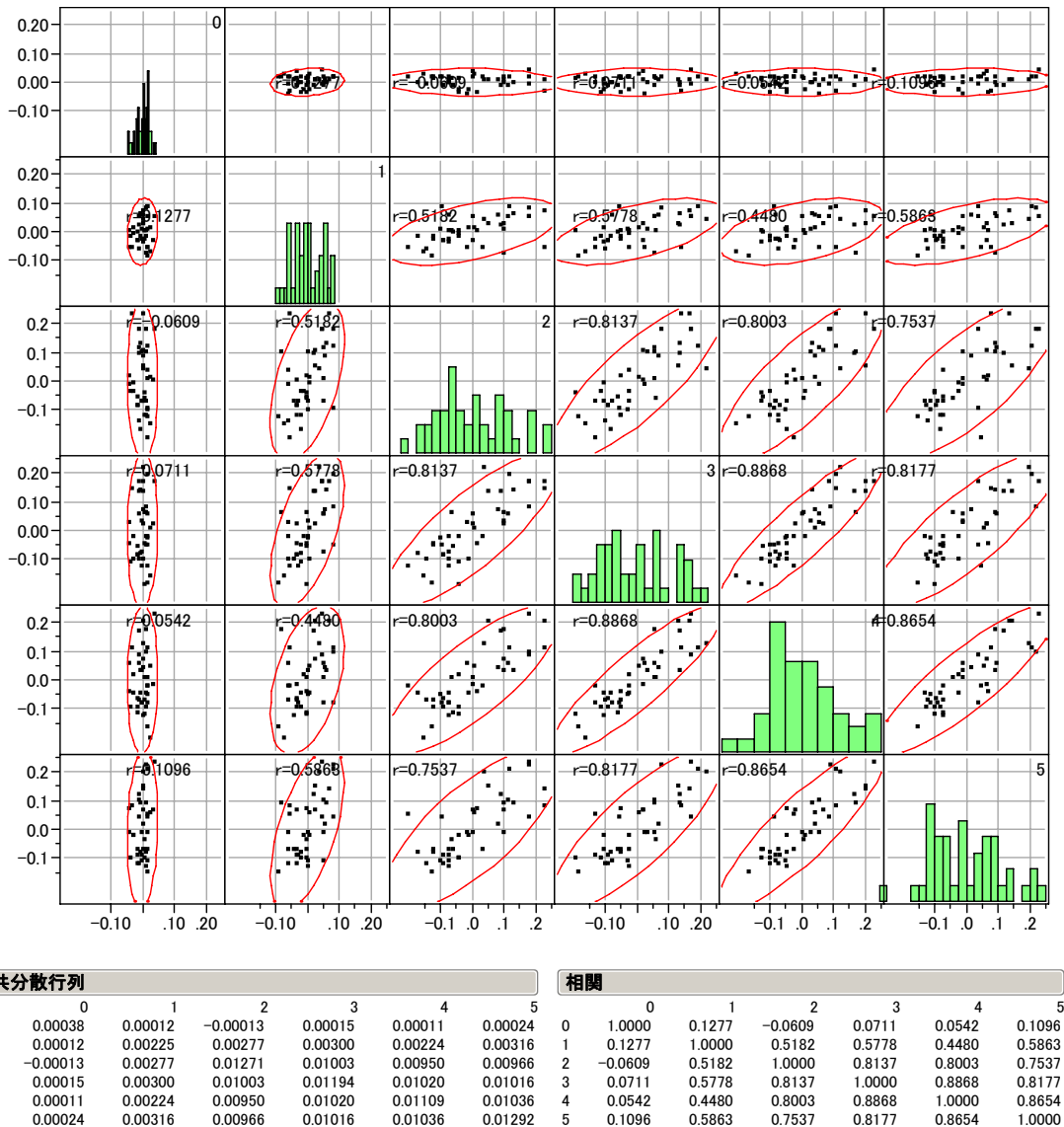


図 3.7 生データの 2 元配置後の残差についての分散共分散と相関係数

図 3.7 と図 3.6 の相関を比較すると、相関係数は図 3.7 の方が小さめになっており、図 3.6 は相関構造を論ずることには問題があることが示されている。

追加注 3 終り)

経時データに分割型の分散分析を行う意義は何か

分割型の分散分析を行う意義は、どこにあるのだろうか。分散分析表の形にすることにより、実験のランダム化がどのように行われたかを正確に理解するためには不可欠と考える。MIXED プロシジャを使う混合モデルでの解析と合わせて、逐次型（タイプ 1）の分散分析表を合わせて作成し、相互検証の手段として必要と考えている。これは、私にとっても、MIXED プロシジャの出力は、ブラック・ボックス的であるからである。

多変量型の分散分析に引き続き行なわれる Huynh Feldt の自由度調整は、適用上の制約がきついたために、他の解析手法が手軽に手軽に使えるようになった現在では、その存在意義はうすい。

3.2. 水準間の差の推定と 95%信頼区間

SAS 前臨床パッケージでは、時点を含めた分散分析と、時点ごとの解析が別々に行われている。安全性試験などで、観察された多くの変数のどこに毒作用があるかをスクリーニング（フラッキング）するための手段として、SAS 前臨床パッケージの統計的方法が構成されている。どこに差が出るか、実験前にはわからないことを前提とする安全性試験では、多重性を考慮しない時点ごとの検定は容認されているし、私も賛同する。この趣旨からすると時点を因子として含めた分割型の分散分析を行う必然性はない。

薬効を検証しようとした実験では、どうなのか。時点を含む実験データに分散分析を行ない、引き続き行う水準間の差の検定は、多重性が考慮されていないので、検証的な解析とは認められない。探索的な解析とみなさざるをえない。

4. JMP の混合モデルの適用

分割実験型の分散分析を発展させたのが、固定効果と変量効果を含んだ混合モデルである。JMP では、解析方法として、残差最尤法（REML 法）、分散の期待値法（EMS）が選択できる。REML 法が EMS 法を発展させた解法であり、REML 法は制限付き最尤法ともいわれている。

REML 法でも EMS ほうでも分散分析表は、同様の結果となるが、組合せ水準の推定値の信頼区間、水準間の差の信頼区間は、異なる。EMS 法では、複数の誤差項を考慮した信頼区間となっていないので、用いてはならない。特に、各時点での投与量群間の差の信頼区間は、複数の誤差を合成する必要があるが、これを無視しているため、有意

な差が出やすくなっている。

4.1. REML 法による解析

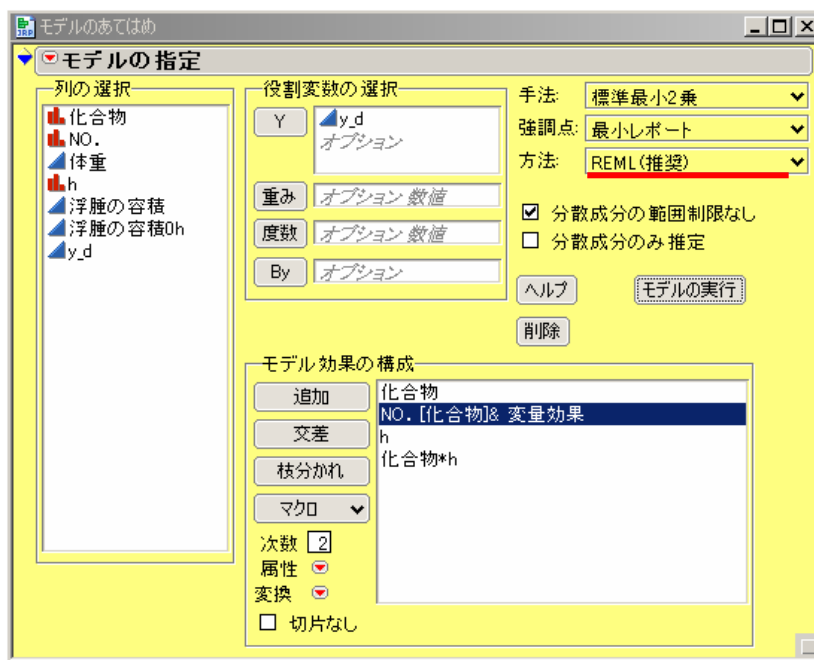


図 4.1 化合物の中で症例 No が枝分かれを变量効果と設定した REML 解析

あてはめの要約						
R2乗						0.95534
自由度調整R2乗						0.948194
誤差の標準偏差(RMSE)						0.060612
Yの平均						0.630571
オブザベーション(または重みの合計)						175
REML分散成分の推定値						
変量効果	分散比	分散成分	標準誤差	95%下限	95%上限	全体に対する百分率
NO. [化合物]	2.2589923	0.008299	0.0023344	0.0037235	0.0128745	69.316
残差		0.0036738	0.0004743	0.0028963	0.0048142	30.684
合計		0.0119728				100.000
-2対数尤度= -259.1871062						
固定効果の検定						
要因	パラメータ数	自由度	分母自由度	F値	p値(Prob>F)	
化合物	4	4	30	11.1504	<.0001 *	
h	4	4	120	390.9045	<.0001 *	
化合物*h	16	16	120	8.7966	<.0001 *	

図 4.2 混合効果モデル REML による浮腫データの解析結果

最小2乗平均表		
水準	最小2乗平均	標準誤差
A0_Vehicle,1	0.37285714	0.04135692
A0_Vehicle,2	0.57714286	0.04135692
A0_Vehicle,3	0.80428571	0.04135692
A0_Vehicle,4	0.88857143	0.04135692
A0_Vehicle,5	0.97857143	0.04135692
A1-0.3mg/kg,1	0.39428571	0.04135692
A1-0.3mg/kg,2	0.47428571	0.04135692
A1-0.3mg/kg,3	0.75571429	0.04135692
A1-0.3mg/kg,4	0.83000000	0.04135692
A1-0.3mg/kg,5	0.94714286	0.04135692
A2-1mg/kg,1	0.39285714	0.04135692
A2-1mg/kg,2	0.54428571	0.04135692
A2-1mg/kg,3	0.69571429	0.04135692
A2-1mg/kg,4	0.85142857	0.04135692
A2-1mg/kg,5	0.96428571	0.04135692
A3-3mg/kg,1	0.34000000	0.04135692
A3-3mg/kg,2	0.51142857	0.04135692
A3-3mg/kg,3	0.66000000	0.04135692
A3-3mg/kg,4	0.79285714	0.04135692
A3-3mg/kg,5	0.87000000	0.04135692
A4-10mg/kg,1	0.30857143	0.04135692
A4-10mg/kg,2	0.36285714	0.04135692
A4-10mg/kg,3	0.42428571	0.04135692
A4-10mg/kg,4	0.48428571	0.04135692
A4-10mg/kg,5	0.53857143	0.04135692

図 4.3 混合効果モデル REML による組合せ水準の推定値と 95%信頼区間

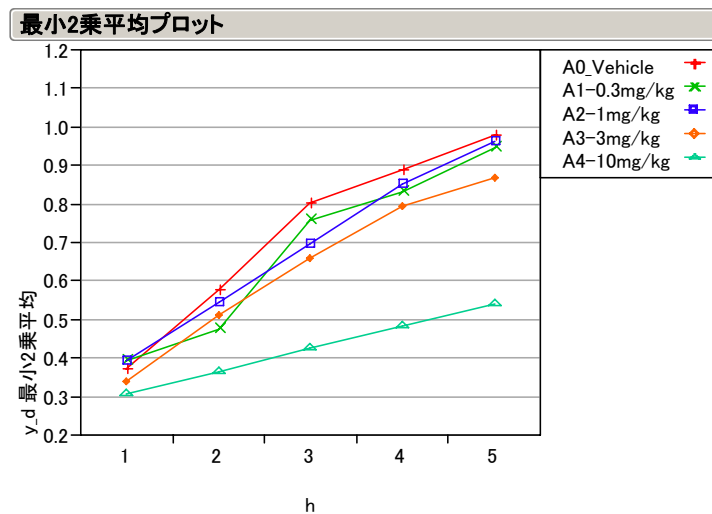


図 4.4 混合効果モデル REML による組合せ水準の推定値

輪切り検定

JMP では、様々な輪切り検定が用意されている。輪切り検定は、SAS 前臨床パッケージ、あるいは、EXSAS では、分割実験を前提にした解析とは、別な解析となっている。SAS 前臨床パッケージでは、時点ごとの投与量群間の多重比較は、時点ごとに独立した

解析結果を作表段階でまとめている。EXSA では、投与量群内で投与前から各時点の比較は、対応のある t 検定の結果を作表段階でまとめている。

JMP の解析では、指定したモデルによって得られた解析に引き続き、対比を用いて複数水準間の検定、あるいは、2 水準間の差の 95% 信頼区間を算出している。考えられるすべての組合せが結果として得られる。この中には、まったく意味の無いものも含まれる。たとえば、Vehicle 群の投与前と 10mg/kg の 5 時間目の比較などである。

時点ごとに投与量群間の F 検定、投与量群ごとの時点間の F 検定を合わせて行なうことが 図 4.5 に示すように効果の詳細の交互作用についての追加解析の機能を用いてできる。

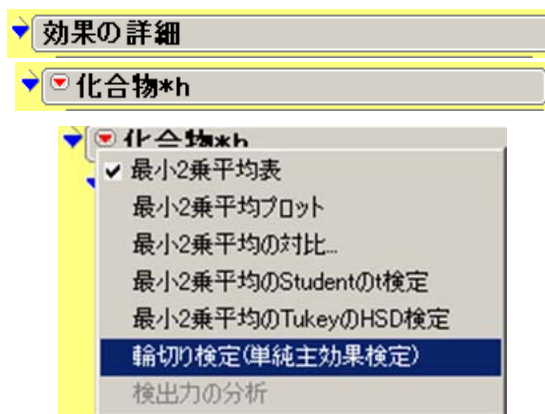


図 4.5 輪切りの検定の選択

h=1で輪切り	h=2で輪切り	h=3で輪切り
分子自由度 4	分子自由度 4	分子自由度 4
分母自由度 51.337077925	分母自由度 51.337077925	分母自由度 51.337077925
F値 0.7966893107	F値 3.9950204432	F値 12.642744643
p値(Prob>F) 0.5328640458	p値(Prob>F) 0.0067577243	p値(Prob>F) 3.1218114e-7

h=4で輪切り	h=5で輪切り
分子自由度 4	分子自由度 4
分母自由度 51.337077925	分母自由度 51.337077925
F値 15.558291042	F値 19.870340614
p値(Prob>F) 2.1213724e-8	p値(Prob>F) 6.200936e-10

図 4.6 時間ごとに用量方向を輪切った検定

化合物=A0_Vehicleで輪切り	化合物=A1-0.3mg/kgで輪切り	化合物=A2-1mg/kgで輪切り
分子自由度 4 分母自由度 120 F値 115.85049709 p値(Prob>F) 3.019674e-40	分子自由度 4 分母自由度 120 F値 106.48757599 p値(Prob>F) 1.589369e-38	分子自由度 4 分母自由度 120 F値 100.43889098 p値(Prob>F) 2.381198e-37
化合物=A3-3mg/kgで輪切り	化合物=A4-10mg/kgで輪切り	
分子自由度 4 分母自由度 120 F値 87.202556093 p値(Prob>F) 1.413887e-34	分子自由度 4 分母自由度 120 F値 16.111550377 p値(Prob>F) 1.381681e-10	

図 4.7 用量ごとに時間方向に輪切った検定

5時間目での投与量間の比較

Tukey の HSD 検定を実行してみよう。交互作用についての HSD 検定は、すべての水準の組合せを考慮しているのかと疑問に思ったのであるが、多重性はまったく考慮していないことが Student の t 検定の結果との比較で判明した。

最小2乗平均差のTukeyのHSD検定					
平均[]-平均[] 差の標準誤差 差の下側信頼限界 差の上側信頼限界	5,A0_Vehicle	5,A1-0.3mg/kg	5,A2-1mg/kg	5,A3-3mg/kg	5,A4-10mg/kg
5,A0_Vehicle	0	0.03143	0.01429	0.10857	0.44
	0	0.05849	0.05849	0.05849	0.05849
	0	-0.1946	-0.2117	-0.1174	0.21402
	0	0.25741	0.24027	0.33455	0.66598
5,A1-0.3mg/kg	-0.0314	0	-0.0171	0.07714	0.40857
	0.05849	0	0.05849	0.05849	0.05849
	-0.2574	0	-0.2431	-0.1488	0.18259
	0.19455	0	0.20884	0.30313	0.63455
5,A2-1mg/kg	-0.0143	0.01714	0	0.09429	0.42571
	0.05849	0.05849	0	0.05849	0.05849
	-0.2403	-0.2088	0	-0.1317	0.19973
	0.2117	0.24313	0	0.32027	0.6517
5,A3-3mg/kg	-0.1086	-0.0771	-0.0943	0	0.33143
	0.05849	0.05849	0.05849	0	0.05849
	-0.3346	-0.3031	-0.3203	0	0.10545
	0.11741	0.14884	0.1317	0	0.55741
5,A4-10mg/kg	-0.44	-0.4086	-0.4257	-0.3314	0
	0.05849	0.05849	0.05849	0.05849	0
	-0.666	-0.6346	-0.6517	-0.5574	0
	-0.214	-0.1826	-0.1997	-0.1054	0

図 4.8 2水準間の差の95%信頼区間、多重比較とあるが Student の t 検定と同じ

4.2. EMS 法による解析

EMS 法による解析は、分散の期待値の構造を知るために有益である。REML 法と合わせて使うことを薦める。

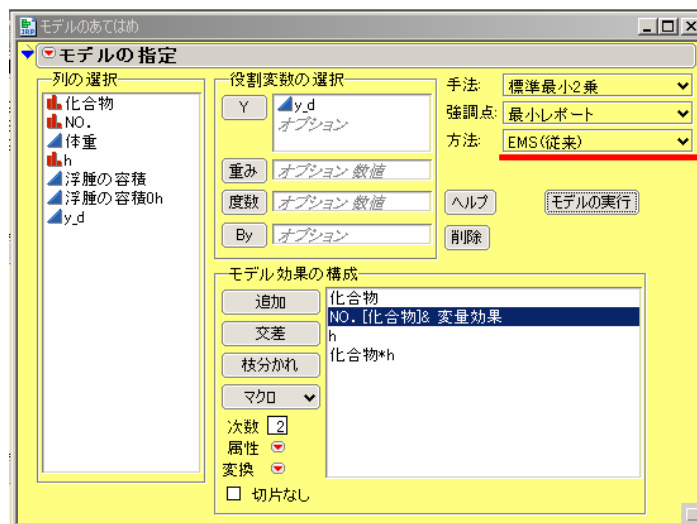


図 4.9 化合物の中で症例 No が枝分かれを变量効果と設定し EMS 解析

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	54	9.631091	0.178354	48.5479
誤差	120	0.440851	0.003674	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	174	10.071943		<.0001*

期待平均平方				
各行の平均平方の期待値を構成する各列の分散成分の係数				
期待平均平方				
	切片	化合物NO. [化合物]&変量効果	h	化合物*h
切片	0	0	0	0
化合物	0	35	5	0
NO. [化合物]&変量効果	0	0	5	0
h	0	0	0	35
化合物*h	0	0	0	0

プラス1.0倍の残差誤差分散

分散成分推定値		
成分	分散成分推定値	全体に対する百分率
NO. [化合物]&変量効果	0.008299	69.316
残差	0.003674	30.684
合計	0.011973	100.000

平均平方がその期待値に等しいものとして推定したものです。

F検定の分母			
要因	分母平均平方	分母自由度	分母平均平方合成
化合物	0.04517	30	NO. [化合物]&変量効果
NO. [化合物]&変量効果	0.00367	120	残差
h	0.00367	120	残差
化合物*h	0.00367	120	残差

変量効果を考慮した検定					
要因	平方和	分子平方平均	分子自由度	F値	p値(Prob>F)
化合物	2.0146	0.50365	4	11.1504	<.0001*
NO. [化合物]&変量効果	1.35506	0.04517	30	12.2950	<.0001*
h	5.74436	1.43609	4	390.9045	<.0001*
化合物*h	0.51707	0.03232	16	8.7966	<.0001*

図 4.10 混合効果モデル EMS による浮腫データの解析結果

最小2乗平均表		
水準	最小2乗平均	標準誤差
A0_Vehicle,1	0.37285714	0.02290902
A0_Vehicle,2	0.57714286	0.02290902
A0_Vehicle,3	0.80428571	0.02290902
A0_Vehicle,4	0.88857143	0.02290902
A0_Vehicle,5	0.97857143	0.02290902
A1-0.3mg/kg,1	0.39428571	0.02290902
A1-0.3mg/kg,2	0.47428571	0.02290902
A1-0.3mg/kg,3	0.75571429	0.02290902
A1-0.3mg/kg,4	0.83000000	0.02290902
A1-0.3mg/kg,5	0.94714286	0.02290902
A2-1mg/kg,1	0.39285714	0.02290902
A2-1mg/kg,2	0.54428571	0.02290902
A2-1mg/kg,3	0.69571429	0.02290902
A2-1mg/kg,4	0.85142857	0.02290902
A2-1mg/kg,5	0.96428571	0.02290902
A3-3mg/kg,1	0.34000000	0.02290902
A3-3mg/kg,2	0.51142857	0.02290902
A3-3mg/kg,3	0.66000000	0.02290902
A3-3mg/kg,4	0.79285714	0.02290902
A3-3mg/kg,5	0.87000000	0.02290902
A4-10mg/kg,1	0.30857143	0.02290902
A4-10mg/kg,2	0.36285714	0.02290902
A4-10mg/kg,3	0.42428571	0.02290902
A4-10mg/kg,4	0.48428571	0.02290902
A4-10mg/kg,5	0.53857143	0.02290902

図 4.11 混合効果モデル EMS による組合せ水準の推定値と過小な 95%信頼区間

5. 経時データの解析の基礎

第8回のセミナーでも経時データの解析を取り上げている。ランダム化が異なることによる分散分析の様々なバリエーションがあることを説明している。交互作用の水準間の差を求めるときの誤差構造についても詳細に示しているのので、再掲する。

5.1. 分割実験の基礎

表 5.1に典型的な経時データを示す。このデータに対して分散分析を適用したいとしよう。どのようなモデルを考え実施しようとするのだろうか。

表 5.1 雌の対照群と 300ng/kg 群の比較

Dose (mg/kg)	動物番号 animal [R]	雄		
		投与前	4 週後	13 週後
0	1 [1]	807	815	810
	2 [2]	646	667	717
	3 [3]	695	774	780
	4 [4]	672	742	769
30	9 [1]	730	670	722
	10 [2]	826	766	780
	11 [3]	785	772	771
	12 [4]	653	606	612

[] 内の番号は、単なる整理番号であり、0mg/kg の[1]番と 300mg/kg の[1]は異なる動物である。

完全ランダム

分散分析の誤用の典型例は、このデータを2因子繰り返しがある場合の分散分析として扱った場合である。この誤用は、入門的な統計ソフトが要因配置実験に対して完全ランダム化実験を前提にしていることにも一因がある。表 5.2に結果を示すが、何が問題なのだろうか。

表 5.2 2元配置とした分散分析の誤用

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
dose	1	1683.38	1683.38	0.36	0.5584
week	2	1825.58	912.79	0.19	0.8263
dose*week	2	10893.25	5446.63	1.15	0.3387
誤差	18	85223.75	4734.65	.	.
全体	23	99625.96	.	.	.

次の誤用の例は、動物の整理番号Rを用いて、表 5.3として 3 元配置分散分析を実施することである。結果がかなり異なることがわかるであろう。さて、この分散分析は何が問題なのであろうか。

表 5.3 3 元配置とした分散分析の誤用

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
dose	1	1683.38	1683.38	3.87	0.0968
R	3	29120.46	9706.82	22.30	0.0012
week	2	1825.58	912.79	2.10	0.2039
dose*R	3	51091.46	17030.49	39.13	0.0002
dose*week	2	10893.25	5446.63	12.51	0.0072
R* week	6	2400.42	400.07	0.92	0.5394
誤差	6	2611.42	435.24	.	.
全体	23	99625.96	.	.	.

要因の欄の R は、水準が同じでないと計算ができない統計ソフトを想定したことによる。

分割実験として

表 5.1を分割実験と見なした解析を試みてみよう。その前に、分割実験におけるランダム化の手順を表 5.4に例示する。

表 5.4 分割実験と見なした場合のランダム化の手順

Dose	animal	1 回目	2 回 目		
			投与前	4 週後	13 週後
0	1	④	ii	i	iii
	2	①	i	iii	ii
	3	⑤	iii	ii	i
	4	⑥	ii	iii	i
30	9	③	ii	i	iii
	10	②	i	ii	iii
	11	⑧	ii	iii	i
	12	⑦	iii	i	ii

第 1 回目のランダム化は 8 匹の animal について、ランダムな①～⑧の順行なわれたとし、それぞれの animal の中でさらにランダム化が行なわれ i, ii, iii, のような順序で実験が行われたとするのが、分割実験の前提である。

表 5.5 分割実験として編成後の分散分析表

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値	修正 F
dose	1	1683.38	1683.38	4.03	0.0677	0.13
(R)	3	29120.46	9706.82	23.24	0.0000	
(dose*R)	3	51091.46	17030.49	40.78	0.0000	
1 次誤差	6	80211.92	13368.65			32.01
week	2	1825.58	912.79	2.19	0.1551	
dose*week	2	10893.25	5446.63	13.04	0.0010	
2 次誤差	12	5011.83	417.65	.	.	
全体	23	99625.96	.	.	.	

1 次誤差は、R と dose*R の平方和を足しあわせて計算する。2 次誤差は、R*week と表 5.3 の誤差 (R*dose*week) を足しあわせたものになっている。

2 方分割実験

測定はまとめて行っていると見なすと、これは 2 方分割実験となり、表 5.3 の分散分析表を表 5.6 のように組み直すことになる。

2 方分割実験は、8 症例をランダムに 0mg/kg 群、30mg/kg 群に割り振ることにより 1 方のランダム化が行なわれたと見なされる。測定時期は、動物実験なので 8 症例がすべて同日におこなわれたと見なしたときに、実際には、(投与前、4 週後、13 週後) の順であるが、([Ⅲ] 投与前、[I] 4 週後、[Ⅱ] 13 週後) のようにランダムに測定されたと見なしたときに、2 つの方向で輪切的にランダム化が行なわれていることから 2 方分割実験と考える。

いずれにしても経時データに対する古典的な分散分析を適用することは、「期間の経過」が無視された方法であることに注意が必要である。

表 5.6 2 方分割実験として組み直した分散分析表

要因	自由度	平方和	平均平方	F 値	p 値
1 次単位 a					
dose	1	1683.38	1683.38	0.13	
1 次誤差 a	6	80211.92	13368.65		
1 次単位 b					
week	2	1825.58	912.79	-	
1 次誤差 b	0	-	-		
2 次単位					
dose*week	2	10893.25	5446.63	13.04	0.0010
2 次誤差	12	5011.83	417.65	.	
全体	23	99625.96	.	.	

1 次誤差 a は、R と dose*R の平方和を足しあわせて計算する。1 次誤差 b は、この実験では求められない。2 次誤差は R*dose*week と R*week の平方和を足しあわせたものと等しい。

5.2. 何が求めたいのか

0mg/kg群と 30mg/kgの 2 群間だけを考えた時に、13 週目で 2 群間に有意な平均値の差があるのかを主要な解析としよう。この場合に表 5.7に示す分散の期待値から個体内分散 $s_{(1)}^2$ が個体内分散 $s_{(2)}^2$ より小さければ、各症例ごとに投与前と 13 週目の差を計算し、群ごとにその平均値を計算し、2 群間に有意な平均値があるかの検討が望ましい。

この場合の個体内分散 $s_{(2)}^2$ を実験データ全体から推定するのが分散分析の課題である。群間で症例数が同数でかつ経時観察にも欠測値がなければ、完全ランダムと見なした要因配置の 3 元配置分散分析表から個体内分散 $s_{(2)}^2$ を再計算することが可能である。

個体内分散 $s_{(2)}^2$ の推定値は、表 5.5あるいは表 5.6の 2 次誤差の平均平方 417.65 である。

投与前からの差について、0mg/kg 群と 30mg/kg 群の差 t 検定は、

$$t = \frac{-27.3 - 64.0}{\sqrt{\frac{2 \cdot 2 \cdot s_{(2)}^2}{n}}} = \frac{-91.3}{\sqrt{\frac{4 \times 417.65}{4}}} = \frac{-91.3}{20.43} = 4.47 \quad (5.1)$$

が自由度 12 の t 分布に従うことから検定できる。

表 5.7 投与前群間の差の平均と分散の期待値

	week	0 mg/kg		分散の期待値	30 mg/kg		差 mean	分散の期待値	
		n	mean		n	mean			
生データ	0	4	705.0	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	4	748.5	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	43.5	$2 \cdot (s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$
	4	4	749.5	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	4	703.5	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	-46.0	$2 \cdot (s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$
	13	4	769.0	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	4	721.3	$(s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$	-47.8	$2 \cdot (s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2)/n$
投与前からの差	0	4	0		4	0		0.0	
	4	4	44.5	$2 \cdot s_{(2)}^2/n$	4	-45.0	$2 \cdot s_{(2)}^2/n$	-89.5	$2 \cdot 2 \cdot s_{(2)}^2/n$
	13	4	64.0	$2 \cdot s_{(2)}^2/n$	4	-27.3	$2 \cdot s_{(2)}^2/n$	-91.3	$2 \cdot 2 \cdot s_{(2)}^2/n$

5.3. 混合モデルによる解析

各投与前群の症例数が同数で、データに欠測値がなければ、完全ランダム化されていることを前提とした要因配置の分散分析表を組み直し、誤差分散を計算し直すして検定統

計量を計算できる。

一見簡単のように見えても、生データの 13 週目の平均値の群間比較には、個体間分散と個体内分散を合成する必要があるが、この問題の解決は、SAS などの世界標準といわれる統計ソフトにおいても長年の課題であった。SAS でも誤差の分解と合成および検定統計量の算出ができるようになったのは、リリース 6.07 からであった。

JMP では、バージョン 4 からのこの問題によりやく対応できるようになったばかりである。SAS の MIXED プロシジャに比べれば、その機能はかなり限られてるが、計算可能となったことは喜ばしい。

JMPでの解析は、表 5.5の分散分析表と再現と式 (5.1) のt検定の再現を試みる。変量因子としてはRではなく animal No. を用い、固定効果としてdose, week, dose×weekとする。

図 5.1 JMP による混合効果モデル



表 5.8に示す混合モデルの分散分析表は、表 5.5で示した組変え後の分散分析表と一部は同じであるが、異なる部分もある。

表 5.8 JMP による分散分析表

分散分析				
要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	11	92108.208	8373.47	20.0489
誤差	12	5011.834	417.65	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	23	99625.958		<.0001

REML分散成分の推定値						
変量効果	分散比	分散成分	標準誤差	95%下限	95%上限	全体に対する百分率
animal No&変量効果	10.336335	4316.9995	3151.0209	1512.6915	39507.507	91.179
残差		417.6528				8.821
合計		4734.6523				100.000

-2対数尤度= 197.3727

効果の検定								
要因	パラメータ数	自由度	分母の自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)	
dose		1	1	52.591	52.59	0.1259	0.7289	
animal No&変量効果		8	6	77706.000	12951.00			縮小
week		2	2	1825.583	912.79	2.1855	0.1551	
dose*week		2	2	10893.250	5446.63	13.0410	0.0010	

変量効果の検定は、従来のように推定値でなく縮小された予測変数が対象。

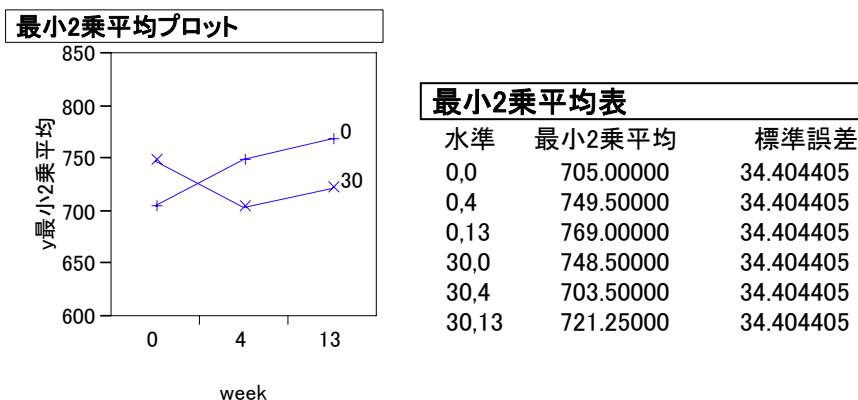
固定効果としての week, dose×week の平方和と平均平方 (分散), 2 次誤差は一致するが, dose と変量効果としての animal No の平方は完全に異なる. これは推定方法の違いに起因する. 効果の検定の平均平方 (分散) は, 12951.0 であり, REML 分散成分の推定値では 4316.9 となっている. 前者には, 3 時点分の分散であるのに対して, 後者は個体間分散 $s_{(1)}^2$ の推定値として 4316.9 が示されている.

図 5.2 の最小 2 乗平均は, 表 5.7 の単純平均に一致し, SE は,

$$SE = \frac{\sqrt{s_{(1)}^2 + s_{(2)}^2}}{n} = \sqrt{\frac{4316.9 + 417.6}{4}} = 34.4$$

となり, 図 5.2 の標準誤差が, 分散成分から計算されたことがわかる.

図 5.2 投与量×週の推定平均と SE



すべての投与量×週の水準平均間について総当たり式に差の推定量，差の SE，差の 95%信頼区間を求めることができる。

表 5.9 差の推定値のマトリックスの見方

		0mg/kg			30mg/kg		
		投与前	4 週	13 週	投与前	4 週	13 週
0mg/kg	投与前	—	群内	群内	群間		
	4 週	群内	—			群間	
	13 週	群内		—			群間
30mg/kg	投与前	群間			—	群内	群内
	4 週		群間		群内	—	
	13 週			群間	群内		—

図 5.3 差の推定と SE

最小2乗平均差のStudentのt検定

Alpha= 0.050 t= 2.17881

		最小2乗平均[j]					
平均[i]-平均[j]		0,0	0,4	0,13	30,0	30,4	30,13
最小2乗平均[i]	平均[i]-平均[j]	0,0	0,4	0,13	30,0	30,4	30,13
	差の標準誤差						
	差の信頼下限						
	差の信頼上限						
	0,0	0	<u>-44.5</u>	<u>-64</u>	-43.5	1.5	-16.25
		0	<u>14.4508</u>	<u>14.4508</u>	48.6552	48.6552	48.6552
		0	<u>-75.986</u>	<u>-95.486</u>	-149.51	-104.51	-122.26
	0	<u>-13.014</u>	<u>-32.514</u>	62.5105	107.511	89.7605	
0,4	<u>44.5</u>	0	-19.5	1	46	28.25	
	<u>14.4508</u>	0	14.4508	48.6552	48.6552	48.6552	
	<u>13.0144</u>	0	-50.986	-105.01	-60.011	-77.761	
	<u>75.9856</u>	0	11.9856	107.011	152.011	134.261	
0,13	<u>64</u>	19.5	0	20.5	65.5	47.75	
	<u>14.4508</u>	14.4508	0	48.6552	48.6552	48.6552	
	<u>32.5144</u>	-11.986	0	-85.511	-40.511	-58.261	
	<u>95.4856</u>	50.9856	0	126.511	171.511	153.761	
30,0	43.5	-1	-20.5	0	<u>45</u>	27.25	
	48.6552	48.6552	48.6552	0	<u>14.4508</u>	14.4508	
	-62.511	-107.01	-126.51	0	<u>13.5144</u>	-4.2356	
	149.511	105.011	85.5105	0	<u>76.4856</u>	58.7356	
30,4	-1.5	-46	-65.5	<u>-45</u>	0	-17.75	
	48.6552	48.6552	48.6552	<u>14.4508</u>	0	14.4508	
	-107.51	-152.01	-171.51	<u>-76.486</u>	0	-49.236	
	104.511	60.0105	40.5105	<u>-13.514</u>	0	13.7356	
30,13	16.25	-28.25	-47.75	-27.25	17.75	0	
	48.6552	48.6552	48.6552	14.4508	14.4508	0	
	-89.761	-134.26	-153.76	-58.736	-13.736	0	
	122.261	77.7605	58.2605	4.23565	49.2356	0	

投与前と 4 週後，および 13 週後の群内比較のためのSEは，図 5.3から 14.45 となっ

ている。これは、

$$SE_{\text{群内の差}} = \sqrt{\frac{2 \cdot s_{(2)}^2}{n}} = \sqrt{\frac{2 \times 417.65}{4}} = 14.45$$

で計算されたものである。

図 5.3には投与前との差の群間比較は行なわれていないので、対比による設定を行う必要がある。図 5.4に 0mg/kgおよび 30mg/kgの投与前と 13 週目の差の対比について再計算した結果を示す。図 5.3の結果と符号が異なるが同じ結果が得られている。それらの群間比較は、それらの対比の差により推定されるはずである。図 5.4に結果を示すが、対比の係数が半分になっているので、推定値の倍にすれば $45.625 \times 2 = 91.25$ と表 5.7に一致する。式 (5.1) の検定統計量は、当然のことから一致する。

図 5.4 対比による投与前との差の群間比較

The screenshot shows the JMP interface for a contrast analysis. The main window displays the 'Fit Contrast' dialog for the 'dose*week' factor. The contrast table is as follows:

dose*week	0,0	0,4	0,13	30,0	30,4	30,13
対比の指定	-1	0	1	0	0	0

Below the contrast table, there are buttons for '列の新規作成', '完了', and 'ヘルプ'. The summary table on the right provides the following statistical results:

対比			
警告: 検定不可能な対比です。			
検定の詳細			
0,0	-1	0	-0.5
0,4	0	0	0
0,13	1	0	0.5
30,0	0	-1	0.5
30,4	0	0	0
30,13	0	1	-0.5
推定値	64	-27.25	45.625
標準誤差	14.451	14.451	10.218
t値	4.4288	-1.886	4.465
p値(Prob> t)	0.0008	0.0838	0.0008
平方和	8192	1485.1	8326.6
平方和	9677.125		
分子の自由度	2		
分母の自由度	12		
F値	11.585131168		
p値(Prob>F)	0.0015777342		

6. Repeated measures ANOVA の使用に対する警告

前回の配布資料にも含めたが、繰り返し警告する。これは、1998年の第75回、医薬安全研の定例会の配布資料としたものであるが、現在でもこの認識に変わりはない。

1元配置の実験モデルが適用できる場合に、分散分析を多重比較に先立ち行う必要があるのか、との問題に対して、比較の型があらかじめ定められていれば、分散分析のような予備検定は必要なく多重比較を直接行って差し支えない。全ての時点を用いた解析手法も、これと同じ問題であり、主要変数についての検定がしっかり行ってあれば、全ての時点を用いた解析手法をあえて行う必要はない。

とはいえ、検定の多重性の批判にもめげずに、経時データに対する分散分析（時点を固定効果とみなした枝分かれモデル、自由度の調整法も含む）に引き続き、輪切りの分散分析の是非についての質疑が絶えない。これは、幾つかの統計計算ソフトにこのような解析手順が組み込まれていて、その手順の是非について判断に迷っているからである。そして、この問題に対する標準的な解析の考え方が、一般的な統計の教科書で示されてこなかったためでもある。

これまでも述べてきたのであるが、断定的に言えば、「経時データに対する分散分析に引き続く輪切りの分散分析」は、探索的な方法であり、統計的な仮説検定には使えない。次に、医薬安全性研究会でAさんの質問に対する回答を示す。

(1) 1回の試験から多くの情報を得ようとして何が悪い？

答：検証すべき命題を多重性、多項目性を考慮すればOK

検証すべき命題が無い試験は科学的な試験とは認めない、許されない

(2) 1次解析法として repeated measures ANOVA は、一般的になるか？

答：たいした答えが出ないので、はやらないであろう、薦められない

(3) 無相関、等分散を仮定してよいか？

答：No! 相関構造は常に注意しなければならない

(4) 投与前からの差および率への変換は問題ないか？

答：投与前と投与後のデータに、ほとんどの生物実験で相関が認められることから、統計的な検出力の低下が起こるので、薦められない、止めるべきだ

(5) 交互作用が量的に有意な場合に時点をおしなべて群間の検定をしてよいか？

交互作用が有意な場合、時点ごとに群間の検定をしてよいか？

答：探索的な解析としてならば、好きにすればよい

(6) Repeated measures ANOVA 後に時点での輪切りの多重比較を容認するか？

答：検証的な観点ならば容認しない、図を見て解釈できる以上のものは得られない

(7) 作用の発現時期、持続時間、可逆性を統計的検定で解決できないか？

答：薬理屋のプライドにより定義する問題であり、
検定で解決しようとするれば自己矛盾に陥る、
考えを変えなさい

(8) 非臨床薬理、毒性、臨床薬理で手法を使い分けるべきか？

答：試験分野ではなく、検証すべき命題で使い分けるべきである

(9) 用量反応性を知る手法はあるか？

答：経時データのままでの手法は思い当たらない

(10) 順序分類データに対しての方法論、ツールがあるか？

答：あるかと問われれば、SAS の CATMOD、GENMOD プロシジャがあるが、それらの方法を適用するための制約などがきつく実務に使ったことはない

