

複数の誤差を伴なう分散分析の基礎
経時データへの応用
第8回 高橋セミナー

高橋 行雄

表紙裏

改訂の記録

2001年10月13日，新規作成

複数の誤差を伴う分散分析の基礎 経時データへの応用

目 次

1. はじめに	1
2. PK パラメータでの用量比例性	3
2.1. クロスオーバー法による実験.....	3
2.2. 誤差の構造.....	4
2.3. JMP によるランダム計数モデル	4
2.4. 被験者の対応を無視した解析.....	5
2.5. 被験者ごとの回帰係数.....	6
2.6. 各被験者に 2 ポイント.....	7
3. 症例数と測定回数 の設定	8
3.1. 実験計画の立案.....	8
3.2. 解析の事例.....	9
3.3. JMP による混合モデル	12
4. 経時データの検定の考え方	14
4.1. 反復投与.....	14
4.2. 単回投与.....	15
4.3. 差での比較.....	15
4.4. 群内の検定.....	16
4.5. 差か？ 比か？	16
4.6. 検定の多重性の問題.....	18
4.7. 全ての時点を用いた検定.....	18
5. 経時データの解析の基礎	20
5.1. 分割実験の基礎.....	20
5.2. 何が求めたいのか.....	22
5.3. 混合モデルによる解析.....	23

図 表 目 次

表 2.1	薬物濃度の投与量別変化.....	3
表 2.2	被験者を層別因子とした回帰分析（冪モデル）.....	5
表 2.3	6人の被験者の傾きの平均.....	7
表 2.4	薬物濃度の投与量別変化.....	7
表 3.1	測定の繰り返しが3回の実験.....	8
表 3.2	繰り返し.....	10
表 3.3	被験者を因子とした1元配置分散分析.....	10
表 3.4	被験者ごとの平均値についての分散分析.....	10
表 3.5	n_1 と n_2 を変えた場合の cl_{95}	11
表 3.6	薬理作用の推定と限界値との差.....	12
表 3.7	JMPの混合モデルによる解析.....	13
表 4.1	ビーグル犬に対するC薬反復投与による赤血球数の経時変化.....	14
表 4.2	経時データの平均値の推移.....	16
表 5.1	雌の対照群と300ng/kg群の比較.....	20
表 5.2	2元配置とした分散分析の誤用.....	20
表 5.3	3元配置とした分散分析の誤用.....	21
表 5.4	分割実験と見なした場合のランダム化の手順.....	21
表 5.5	分割実験として編成後の分散分析表.....	21
表 5.6	2方分割実験として組み直した分散分析表.....	22
表 5.7	投与群間の差の平均と分散の期待値.....	23
表 5.8	JMPによる分散分析表.....	24
表 5.9	差の推定値のマトリックスの見方.....	25
図 2.1	用量依存的な平均値とSDの上昇.....	3
図 2.2	被験者ごとの用量反応.....	4
図 2.3	個人間誤差と個人内誤差の合成構造.....	4
図 2.4	被験者の対応を無視した単回帰分析（冪モデル）.....	6
図 2.5	被験者ごとの回帰直線（冪モデル）の当てはめ.....	6
図 3.1	データの変動図.....	9
図 3.2	薬理作用を検証するために必要な投与量.....	11
図 3.3	変量効果を含んだ混合効果モデル.....	12

図 4.1	変数変換後の経時変化.....	17
図 5.1	JMP による混合効果モデル.....	24
図 5.2	投与量×週の推定平均と SE	25
図 5.3	差の推定と SE	26
図 5.4	対比による投与前との差の群間比較.....	27

1. はじめに

分散分析は、誤用されやすい統計手法である。この原因は、実験のランダム化手順に伴ない複数の実験誤差が生じているにもかかわらず、それを考慮しないことによる。これまでの高橋セミナーでも、たびたび取り上げてきた。

第1回目のセミナーは、1999年7月3日に行ったのであるが、まとまった資料を作成してなかった。1999年8月のSAS / JMP ユーザ会のハンズオンセミナーで「生物検定法入門」を行った。ここでは、「ヒト白血球のLPS刺激におけるD薬のサイトカイン産生抑制作用」をテーマとして、

複数の誤差を伴う生物検定法

JMPによる混合モデルの解析

を取り上げた。

第2回目は、ずばり「複数の誤差を持つ実験データ」であり、取り上げた事例は、

心不全ブタにたいする降圧剤の逐次増量による薬効評価

アトロピンによるウサギの流延抑制、乱塊法による用量反応

モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮反応

であった。これらの実験データには、複数の実験誤差が存在するが、それらが埋没しており、一見しただけでは時計手法が誤用されていても分かりにくいような事例であった。それらの、誤差構造を明示し、JMPを用いて線形混合モデルによる誤差の計量を経験してもらおう。それにより、多くの実験に含まれる誤差について見識を深める切っ掛けとなることを期待した。

第3回目および第4回目では、「モルモット摘出回腸のヒスタミン誘発収縮反応に及ぼすG薬の実験」は、1個体から摘出した回腸の中で4用量の実験が4匹について行なわれ、 4×4 のラテン方格となっていることを示した。そのために、用量反応を論ずるためには、個体内の誤差を用いる必要性を論じた。

第5回目は、線形ランダム係数モデルおよびトキシコキネティックから得られたスパースな薬物濃度曲線に非線形ランダム係数モデルを取り上げたが、これも複数の誤差、個体間誤差と個体内誤差を考慮したものであった。

第6回目は、計数データについての課題であった。計数データにも複数の誤差を考慮しなければならない実験データはあるが、ここでは扱わなかった。

第7回目は、ヒトにおける様々な臨床第1相試験データの解析を取り上げた。生物学的同等試験は基本的にクロスオーバー法が使われ、必然的に複数の誤差が実験データに入り込む。

このように、これまでのセミナーで扱ってきた課題には「複数の誤差」が共通していた。今回は、実験に伴う複数の誤差構造について、じっくりと基本に戻って講義と実習を行う。

これまでのセミナーのテキストおよびサンプルデータは、<http://www.yukms.com/biostat/> からダウンロードできるようにしてあります。どうぞ自由にご利用ください。

1. 実験のランダム化, 様々な分割と分散分析表
2. 固定効果と変量効果
3. JMPによる混合効果モデルの適用
4. 経時データの分散分析適用上の制約
5. 誤用の事例, 正しい解析

2. PKパラメータでの用量比例性

2.1. クロスオーバー法による実験

同一被験者に薬剤Aの複数の用量が、クロスオーバー法により経口単回投与され、それぞれの血中薬物濃度曲線から表 2.1に示すようなAUCが得られたとしよう。

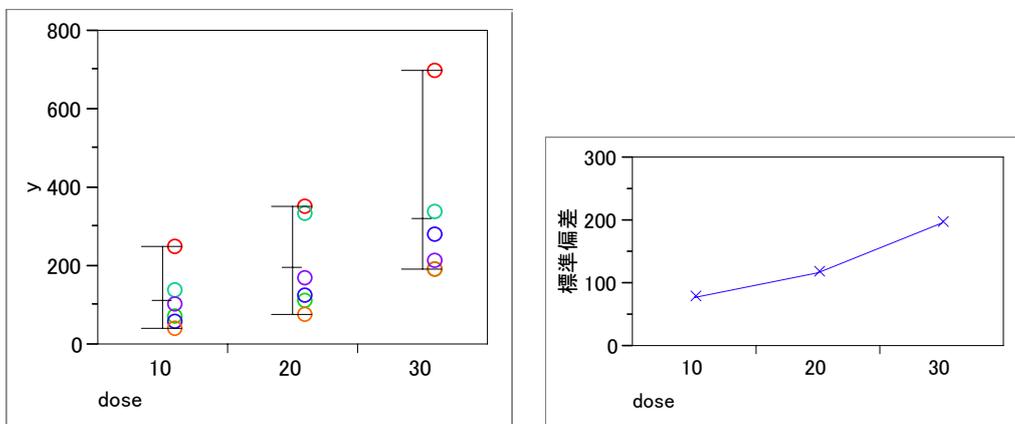
表 2.1 薬物濃度の投与量別変化

subject	10mg		20mg		30mg	
1	[1]	252	[2]	352	[3]	702
2	[1]	74	[3]	112	[2]	192
3	[2]	60	[1]	128	[3]	282
4	[2]	42	[3]	80	[1]	192
5	[3]	138	[1]	336	[2]	342
6	[3]	104	[2]	172	[1]	216

単位は $\text{ng}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ ，[] 内は実験順序．データは pk_6sub_3dose_art.jmp.

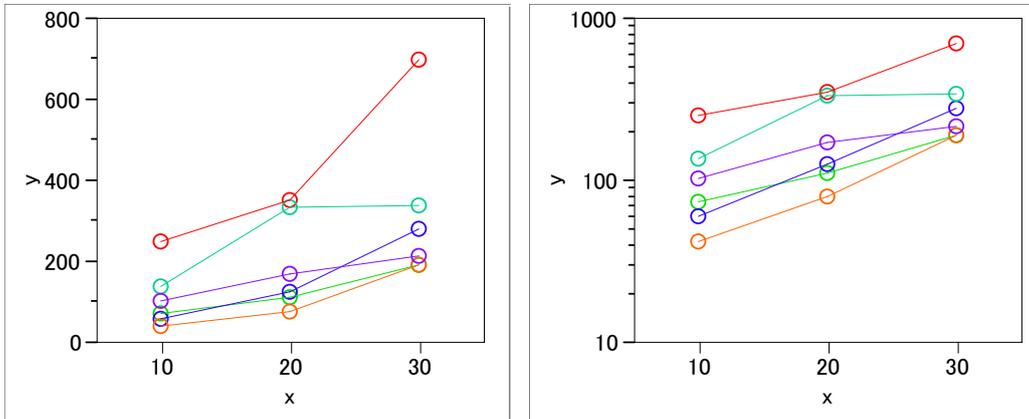
このデータは、投与量を x ，AUC を y としたときに、 y が x に比例して増大し、それに伴ない標準偏差も増大するようにして人工的に作成したデータである．このような現象は、薬物動態の試験からしばしば得られる．人工的に作成したのは、個人間の誤差、個人内の誤差が、得られたデータにどのように反映するのか、そのメカニズムを認識するためである．そして、得られたデータから2つの誤差を統計解析により分離して取り出し、人工的に与えた誤差とを対比する．このことにより、実験のランダム化に起因する様々な誤差を認識し、適切な統計解析が実施され、実験結果を正確に評価できるようになることを目的としている．

図 2.1 用量依存的な平均値とSDの上昇



Jmp テーブルに埋め込まれた「変動性図」プログラムを実行してみよ.

図 2.2 被験者ごとの用量反応



Jmp テーブルに埋め込まれた「二変量の関係」プログラムを実行してみよ.

2.2. 誤差の構造

表 2.1のデータは、 $y = 10x$ を母集団の用量反応関係とし、式 (2.1) のように個人間の誤差と個人内の誤差を与えて作成したものである.

$$y_{ij} = (10 + e_i^{(1)} + e_{ij}^{(2)})x_j, \quad i = 1, 2, \dots, 6, \quad j = 1, 2, 3 \quad (2.1)$$

$e_i^{(1)}$ □ 平均 0, 分散 6^2 , 右に歪んだ分布, 個人間誤差

$e_{ij}^{(2)}$ □ 平均 0, 分散 2^2 , 右に歪んだ分布, 個人内誤差

図 2.3 個人間誤差と個人内誤差の合成構造

subj	x	<table style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><th>10</th><th>20</th><th>30</th></tr> <tr><td>100</td><td>200</td><td>300</td></tr> <tr><td>100</td><td>200</td><td>300</td></tr> <tr><td>100</td><td>200</td><td>300</td></tr> <tr><td>100</td><td>200</td><td>300</td></tr> <tr><td>100</td><td>200</td><td>300</td></tr> <tr><td>100</td><td>200</td><td>300</td></tr> </table>	10	20	30	100	200	300	100	200	300	100	200	300	100	200	300	100	200	300	100	200	300	+ 6 x	<table style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><th>10</th><th>20</th><th>30</th></tr> <tr><td>1.8</td><td>1.8</td><td>1.8</td></tr> <tr><td>-0.4</td><td>-0.4</td><td>-0.4</td></tr> <tr><td>-0.2</td><td>-0.2</td><td>-0.2</td></tr> <tr><td>-0.9</td><td>-0.9</td><td>-0.9</td></tr> <tr><td>0.5</td><td>0.5</td><td>0.5</td></tr> <tr><td>-0.2</td><td>-0.2</td><td>-0.2</td></tr> </table>	10	20	30	1.8	1.8	1.8	-0.4	-0.4	-0.4	-0.2	-0.2	-0.2	-0.9	-0.9	-0.9	0.5	0.5	0.5	-0.2	-0.2	-0.2	+ 2 x	<table style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><th>10</th><th>20</th><th>30</th></tr> <tr><td>2.2</td><td>-1.6</td><td>1.3</td></tr> <tr><td>-0.1</td><td>-1</td><td>-0.6</td></tr> <tr><td>-1.4</td><td>-1.2</td><td>0.3</td></tr> <tr><td>-0.2</td><td>-0.3</td><td>0.9</td></tr> <tr><td>0.4</td><td>1.9</td><td>-0.8</td></tr> <tr><td>0.8</td><td>-0.1</td><td>-0.8</td></tr> </table>	10	20	30	2.2	-1.6	1.3	-0.1	-1	-0.6	-1.4	-1.2	0.3	-0.2	-0.3	0.9	0.4	1.9	-0.8	0.8	-0.1	-0.8	=	<table style="border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr><th>10</th><th>20</th><th>30</th></tr> <tr><td>252</td><td>352</td><td>702</td></tr> <tr><td>74</td><td>112</td><td>192</td></tr> <tr><td>60</td><td>128</td><td>282</td></tr> <tr><td>42</td><td>80</td><td>192</td></tr> <tr><td>138</td><td>336</td><td>342</td></tr> <tr><td>104</td><td>172</td><td>216</td></tr> </table>	10	20	30	252	352	702	74	112	192	60	128	282	42	80	192	138	336	342	104	172	216
10	20	30																																																																																										
100	200	300																																																																																										
100	200	300																																																																																										
100	200	300																																																																																										
100	200	300																																																																																										
100	200	300																																																																																										
100	200	300																																																																																										
10	20	30																																																																																										
1.8	1.8	1.8																																																																																										
-0.4	-0.4	-0.4																																																																																										
-0.2	-0.2	-0.2																																																																																										
-0.9	-0.9	-0.9																																																																																										
0.5	0.5	0.5																																																																																										
-0.2	-0.2	-0.2																																																																																										
10	20	30																																																																																										
2.2	-1.6	1.3																																																																																										
-0.1	-1	-0.6																																																																																										
-1.4	-1.2	0.3																																																																																										
-0.2	-0.3	0.9																																																																																										
0.4	1.9	-0.8																																																																																										
0.8	-0.1	-0.8																																																																																										
10	20	30																																																																																										
252	352	702																																																																																										
74	112	192																																																																																										
60	128	282																																																																																										
42	80	192																																																																																										
138	336	342																																																																																										
104	172	216																																																																																										
		真の反応		個人間誤差		個人内誤差																																																																																						

2.3. JMP によるランダム計数モデル

この実験データから求めたいのは、薬剤Aの用量比例性に関する情報である. 図 2.2

(右)の y を対数変換した場合に、それぞれの被験者の用量反応関係が平行と見なせるので、 x も対数変換して被験者を層別因子とした回帰分析(共分散分析)を行い、切片の傾きとその95%信頼区間により用量反応関係を調べることにする。

JMPのバージョン4から、因子を変量効果とし、REML法による混合効果モデルの解析ができるようになったので、その結果を示す。

表 2.2 被験者を層別因子とした回帰分析(冪モデル)

パラメータ推定値						
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)	下限95%	上限95%
切片	0.96323	0.171365	5.62	0.0002	0.5860588	1.3404013
subj[1]	0.3610298	0.10731	3.36	0.0063	0.1248411	0.5972186
subj[2]	-0.143524	0.10731	-1.34	0.2081	-0.379713	0.092665
subj[3]	-0.101114	0.10731	-0.94	0.3663	-0.337302	0.135075
subj[4]	-0.267754	0.10731	-2.50	0.0298	-0.503943	-0.031566
subj[5]	0.1728242	0.10731	1.61	0.1356	-0.063365	0.409013
subj[6]	-0.021462	0.10731	-0.20	0.8451	-0.257651	0.2147265
logX	0.9965368	0.111321	8.95	<.0001	0.7515205	1.2415531

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
subj&変量効果	6.3974022	0.05538	0.0444432	0.0180192	0.7174305	86.482
残差		0.0086566				13.518
合計		0.0640366				100.000
-2対数尤度= -13.02673						

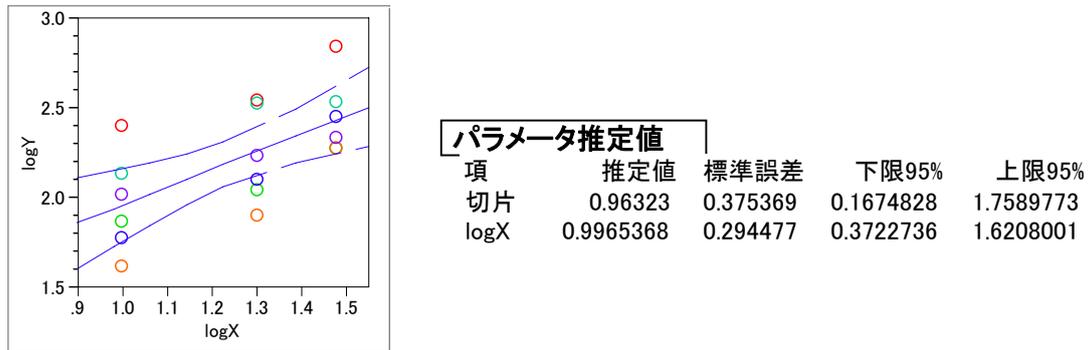
Jmp テーブルに埋め込まれた「層別 回帰分析」プログラムを実行してみよ。

Log(x) の回帰係数とその95%信頼区間が、0.997 (0.752~1.242) と1.0を包含しているので、用量比例性が成り立っていると判断できる。

2.4. 被験者の対応を無視した解析

被験者を無視した場合は、信頼区間の幅が(0.372~1.621)と大きくなり図 2.4に示したようにと用量比例性を強く言いがたくなる。

図 2.4 被験者の対応を無視した単回帰分析（冪モデル）

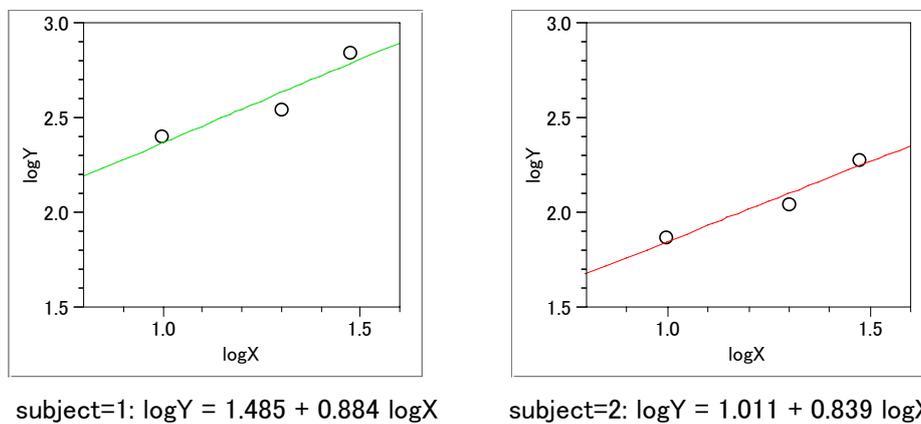


Jmp テーブルに埋め込まれた「層を無視した 回帰分析」プログラムを実行してみよ。

2.5. 被験者ごとの回帰係数

図 2.5に示すように被験者ごとに 3 ポイント以上のデータがあれば、それぞれの被験者ごとに回帰直線を当てはめて、それらの平均値と 95%信頼区間を出せば、ランダム係数モデルで求めた結果と同様な結果が得られる。

図 2.5 被験者ごとの回帰直線（冪モデル）の当てはめ



JMP の「2 変数の関係」で「by」に subject を入れて、直線の当てはめを行ってみよ。

6 人の被験者の冪モデルによる傾きの平均は、0.997 とほとんど 1.0 に近く用量比例性が成り立っており、その 95%信頼区間は、(0.694~1.299) とランダム係数モデルで求めた (0.752~1.242) よりは幅が広がっているが、被験者の対応を無視した場合の 95% 信頼区間 (0.372~1.621) と比べた場合に、その良さが分かるであろう。

表 2.3 6人の被験者の傾きの平均

subject	切片	傾き
1	1.48	0.88
2	1.01	0.84
3	0.38	1.37
4	0.26	1.33
5	1.30	0.88
6	1.35	0.67
平均	0.963	0.997
SD	0.524	0.288
SE	0.214	0.118
U95%	1.514	1.299
L95%	0.413	0.694

2.6. 各被験者に2ポイント

各被験者に2ポイントしかない場合には被験者ごとに回帰係数を形式的に求めることはできるが、個人内の変動の影響をもろに受けてしまい、95%信頼区間の増大が起きる。このような場合にでもランダム係数モデルの適用により、個人内誤差を分離することができ、精度の良い95%信頼区間が求められる。

表 2.4は、表 2.1のデータから1被験者ごとに1用量のデータを除いたものである。このデータのランダム係数モデルを適用してみる。結果のみを示すが、回帰係数とその95%信頼区間は、0.972 (0.602~1.342) となる。

表 2.4 薬物濃度の投与量別変化

subject	10mg		20mg		30mg	
1	[1]	-	[2]	352	[3]	702
2	[1]	74	[3]	-	[2]	192
3	[2]	60	[1]	128	[3]	-
4	[2]	-	[3]	80	[1]	192
5	[3]	138	[1]	-	[2]	342
6	[3]	104	[2]	172	[1]	-

pk_6sub_2dose_art.jmp テーブルに埋め込まれた

「層別 回帰分析」プログラムを実行してみよ。

3. 症例数と測定回数の設定

3.1. 実験計画の立案

対照群に対して、ある薬物 A の投与により、ある反応 y が 10% 増加する用量を設定したいとしよう。本試験に先立ち予備試験をして、本試験の実験計画を立てることにした。測定誤差が大きいことが予想されるので、予備試験では測定誤差も推定できるようにした。

予備試験から、表 3.1 のような結果が得られたとしよう。

表 3.1 測定の繰り返しが 3 回の実験

群	被験者	測定		
		1	2	3
対照	1	46.7	50.2	46.1
	2	49.3	46.2	47.3
	3	55.6	60.3	57.9
	4	55.2	51.2	52.3
1mg/kg	5	42.4	49.6	47.7
	6	52.9	52.5	51.4
2mg/kg	7	57.6	50.9	56.5
	8	52.9	53.3	52.6
3mg/kg	9	52.0	57.9	57.5
	10	57.5	57.5	50.3

データは pk_6sub_3dose_art.jsp.

検証試験として、A 薬の投与量を固定し、投与群の平均値の 95% 信頼区間が、対照群の平均値の 10% 以上となるような実験例数と測定回数を設定したい。

誤差分散の推定に分散分析を 2 段階に使う

統計的にはラフであるが例数設計の基本なので、手順を段階的に示す。1) 対照群の 4×3 個のデータから平均値 $\bar{y}_{\text{対照群}}$ を求める。2) 限界値として $\bar{y}_{\text{限界値}} = \bar{y}_{\text{対照}} \times 1.10$ を求める。3) 被験者と因子とした 1 元配置分散分析を行い誤差分散を $s_{\text{個人内}}^2$ とする。4) 被験者ごとに 3 回の測定の平均 \bar{y}_i , $i=1,2,\dots,10$ を求める。5) 投与群を因子とした繰り返し不揃いの 1 元配置分散分析を \bar{y}_i について行い誤差分散を $s_{\text{個人間}}^2$ とする。6) 投与群の平均値の 95% 信頼区間幅を $cl_{95} = 2\sqrt{(s_{\text{個人間}}^2 + s_{\text{個人内}}^2/n_2)/n_1}$ とする。7) n_1 と n_2 を現実的な実験例数として変化させ cl_{95} を求める。8) 用量反応関係としては、3 用量のデータすべてを用いて回帰分析分析を用いることにする。9) 用量反応関係から $\bar{y}_{\text{限界値}} + cl_{95}$ と

なる投与量 x を逆推定する。

この方法は、 $s_{\text{個人間}}^2$ に $s_{\text{個人内}}^2/3$ が含まれるので、実験例 n_1 と n_2 が過大評価となっている。しかし、この設定方法は統計的な検出力は 50% となっているので、 n_1 および n_2 を多めに設定することは、統計的な検出力の増加になり、妥当といえよう。

枝別れ型分散分析による 2 つの誤差の推定

この実験データは、4 水準の因子 A が設定され、その中で被験者が 4 人、2 人、2 人、2 人と設定され、それぞれの被験者の中で 3 回の測定がなされている実験となっている。これは、繰り返しが不揃いの枝別れ型分散分析といえる。ここで、被験者は変量効果（ランダム効果）として、その分散成分を推定する。2 つの分散が推定できれば、実験例数の設定は、分散分析を 2 段階に行った場合と同様に行えよう。

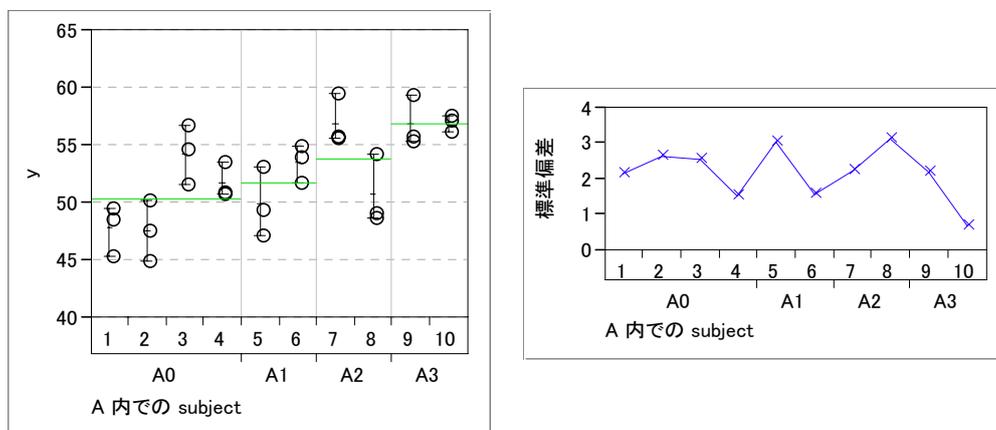
混合効果モデルによる誤差の推定

最近、固定効果と変量効果が含まれ、解析モデルに誤差が複数存在するような問題を取り扱うための混合効果モデル（Mixed Effect Model）が統計ソフトで提供されるようになってきた。JMP では、バージョン 4 から利用可能になったばかりである。混合効果モデルは、繰り返しが不揃いの枝別れ型分散分析も包含し、さらに、様々な分割実験で発生する複数の誤差を考慮した解析にも応用できる。

3.2. 解析の事例

データのグラフ化

図 3.1 データの変動図



Jmp テーブルに埋め込まれた「変動性図」プログラムを実行してみよ。

平均値の計算

表 3.2 繰り返し

番号	対照群	1mg/kg	2mg/kg	3mg/kg
1	47.8	49.9	56.9	56.9
2	47.6	53.5	50.7	57.0
3	54.3	-	-	-
4	51.7	-	-	-
群の平均	50.4	51.7	53.8	56.9

JMP による平均値の計算は、JMP テーブル・サブメニューの「要約」を用いる。

- 1) 対照群の平均値：

$$\bar{y}_{\text{対照群}} = 50.4$$

- 2) 限界値：

$$\bar{y}_{\text{限界値}} = \bar{y}_{\text{対照}} \times 1.10 = 50.4 \times 1.10 = 55.4$$

分散分析

表 3.3 被験者を因子とした 1 元配置分散分析

分散分析					
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
subject	9	360.03200	40.0036	7.6586	<.0001
誤差	20	104.46667	5.2233		
全体(修正済み)	29	464.49867			

Jmp テーブルに埋め込まれた「一元配置 被験者」プログラムを実行してみよ。

- 3) 個人内 誤差分散：

$$s_{\text{個人内}}^2 = 5.2233$$

表 3.4 被験者ごとの平均値についての分散分析

分散分析					
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
A	3	62.09067	20.6969	2.1440	0.1959
誤差	6	57.92000	9.6533		
全体(修正済み)	9	120.01067			

Jmp テーブル Study_pre_mean.jmp に埋め込まれた「一元配置」プログラムを実行してみよ。

- 4) 被験者ごとに 3 回の測定の平均 \bar{y}_i , $i=1,2,\dots,10$ を求める

5) 個人間 誤差分散を :

$$s_{\text{個人間}}^2 = 9.6533$$

6) 投与群の平均値の 95%信頼区間幅を $cl_{95} = 2\sqrt{(s_{\text{個人間}}^2 + s_{\text{個人内}}^2/n_2)/n_1}$ とする.

7) n_1 と n_2 を現実的な実験例数として変化させ cl_{95} を求める

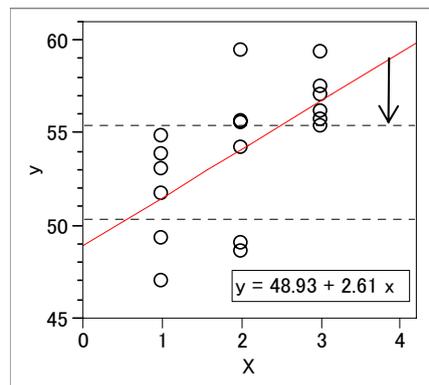
表 3.5 n_1 と n_2 を変えた場合の cl_{95}

n_1	n_2					
	1	2	4	6	8	10
4	3.9	3.5	3.3	3.2	3.2	3.2
6	3.1	2.9	2.7	2.6	2.6	2.6
8	2.7	2.5	2.3	2.3	2.3	2.3
10	2.4	2.2	2.1	2.1	2.0	2.0
15	2.0	1.8	1.7	1.7	1.7	1.6

$s_{\text{個人間}}^2 = 9.653$, $s_{\text{個人内}}^2 = 5.223$. 信頼区間の計算.xls で再計算できる.

8) 用量反応関係としては, 3 用量のデータすべてを用いて回帰分析を用いることにする.

図 3.2 薬理作用を検証するために必要な投与量



$\bar{y}_{\text{対照群}}$ と $\bar{y}_{\text{限界値}}$ が点線で示されている. 4mg当たりの下向きの矢印は, 期待される反応の平均値と $\bar{y}_{\text{限界値}}$ の cl_{95} を示している. 表 3.5の表中とを対比させ, 実験例数を定める.

9) 用量反応関係 :

$$\bar{y}_{\text{限界値}} + cl_{95} \quad \text{となる投与量 } x \text{ を逆推定する}$$

表 3.6 薬理作用の推定と限界値との差

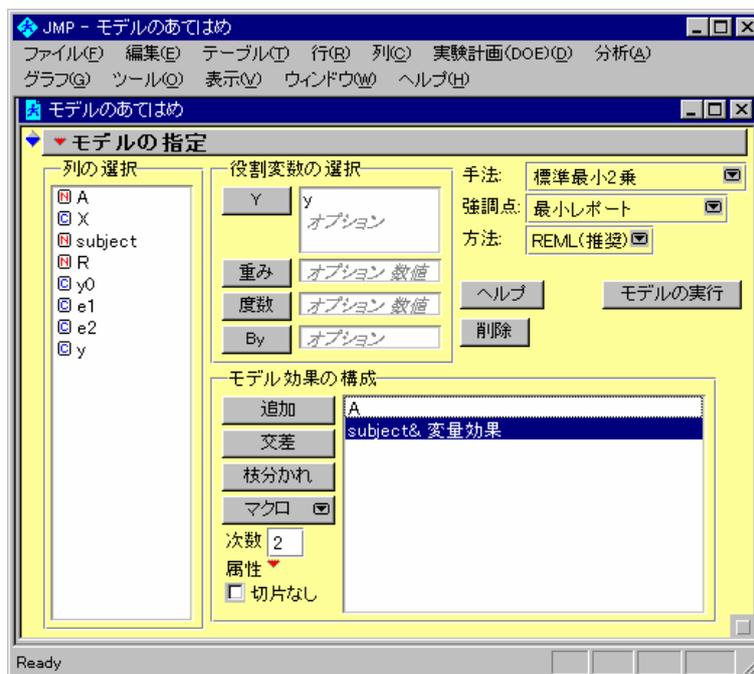
x	y	$delta$
0.0	48.9	-6.5
1.0	51.5	-3.9
2.0	54.2	-1.3
3.0	56.8	1.4
3.5	58.1	2.7
4.0	59.4	4.0
4.5	60.7	5.3
5.0	62.0	6.6

投与量 x に対し回帰直線から得られた反応の期待値 y を求めて、 $\bar{y}_{\text{限界値}}=55.4$ からの差が $delta$ として示されている。

3.3. JMP による混合モデル

JMPで枝別れ型分散分析の適用方法を図 2.2に示す。JMPの「モデルのあてはめ」には、選択した変数の性質によって、解析方法が自動的に選択されるようになっている。被験者を変数効果とすることにより「方法」がREML (Restricted Maximum Likelihood) が「モデルの指定」画面に現れる。

図 3.3 変数効果を含んだ混合効果モデル



変数効果の指定は、属性 ▼ メニューより、「変数効果」を選択する。

表 3.7 JMP の混合モデルによる解析

応答y							
分散分析							
要因	自由度	平方和	平均平方	F値			
モデル	9	328.69197	36.5213	6.9920			
誤差	20	104.46669	5.2233	p値(Prob>F)			
全体(修正済み)	29	464.49867		0.0002			
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	
subject&変量効果	1.5147826	7.9122158	6.354594	2.5728414	102.8206	60.235	
残差		5.2233343				39.765	
合計		13.13555				100.000	
-2対数尤度= 137.67579							
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	F値	p値(Prob>F)	
A	3	3	20	33.59674	2.1440	0.1266	
subject&変量効果	10	6	20	142.41997	.	.	縮小

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。

Jmp テーブルに埋め込まれた「変量モデルのあてはめ」プログラムを実行してみよ。

REML 分散成分の推定値より，個人間分散成分 = 7.912，個人内分散成分 = 5.223 であることがわかる。

4. 経時データの検定の考え方

4.1. 反復投与

薬物を反復投与して毒性や薬効を調べるために、生体反応を経時的に測定することが、しばしば行われている。大動物を用いた 13 週間の反復投与による毒性試験では、投与前、4 週後、8 週後、および投与終了時などの時点で、同じ動物から血液中のさまざまな成分が、測定される。表 4.1 に、赤血球数の経時データの例を示す。

ヒトを対象にした長期投与試験でも、投与前、1 ヶ月後、2 ヶ月後、... のようにあらかじめ定められた時点で、同様な経時データが得られる。

表 4.1 ビーグル犬に対する C 薬反復投与による赤血球数の経時変化

Dose (mg/kg)	動物 番号	雄			動物 番号	雌		
		投与前	4 週後	13 週後		投与前	4 週後	13 週後
0	1	807	815	810	21	634	681	709
	2	646	667	717	22	808	708	739
	3	695	774	780	23	706	706	690
	4	672	742	769	24	830	815	717
10	5	717	723	738	25	779	772	760
	6	741	656	744	26	706	714	703
	7	763	786	723	27	746	703	736
	8	637	764	741	28	650	716	656
30	9	730	670	722	29	812	772	736
	10	826	766	780	30	722	763	662
	11	785	772	771	31	846	785	808
	12	653	606	612	32	681	701	670
100	13	728	730	779	33	675	653	602
	14	661	591	620	34	731	667	667
	15	706	683	694	35	766	706	744
	16	681	678	678	36	640	602	631
300	17	730	604	601	37	738	684	676
	18	774	—	—	38	750	720	701
	19	742	634	653	39	697	665	706
	20	670	561	568	40	763	598	640

注) 8 週目のデータは省略してある。 単位： $\times 10^4/\mu\text{L}$

これらの経時データを測定する主な目的は、反復投与の終了時の変化を知ることにある。これは、一般的に投与量を設定するときに、短期的な反復投与試験の結果を知った上で、より長期の反復投与が可能な投与量が設定されされているからである。そのために、反復投与中のデータは、反復投与の終了時に何らかの変化があったときに、その変化の時間的経過を考察すべき性質のものとなされる。

統計的な仮説検定を用いて経時データから統計的な結論を得ようとするならば、主要

な変数を一つ定めた上で、帰無仮説、および対立仮説を明示することが不可欠である。時点ごとに輪切りの行われて検定結果は、探索的な知見とみなされる。表 4.1の経時データの場合は、13 週目が主要な変数であり、4 週目は副次的な変数である。

4.2. 単回投与

薬効を調べるための試験は、毒性の評価を目的とする試験とは異なり、経時的な変化の特徴を得ることが目的である。単回投与後の生体反応は、主に薬物濃度に関連して惹起される反応であることから、経時変化はベル型あるいはバスタブ型の形状となることが多い。そのために、反応曲線下面積 (AUC)、最大反応 E_{max} 、最大反応時間 T_{max} などを個体ごとに経時データから抽出し、それらの変数について用量反応関係を評価することが興味を中心である。したがって、各時点のデータは、副次的な変数となる。

このことは、時点ごとの輪切的な検定の実施を否定しているのではないが、その結果は、検定の多重性があるために探索的な知見とみなされる。輪切り検定しか示されていない報告は、統計的検定による結論が示されているわけではない、と見なさざるを得ない。

4.3. 差での比較

経時データを y_{ijk} 、ここで i は投与群、 j は群内の個体、 k は時点を表す添字としたときに、表 4.2に示すように、ある用量群 i の、ある時点 k の平均値 $\bar{y}_{i,k}$ に対して投与群間での平均値の比較を行う場合を「生データでの比較」という。これに対して、個体 j ごとに投与前 T_0 と各時点 k との差

$$d_{ijk} = y_{ijk} - y_{ij0}, \quad k = 1, 2$$

を計算し、平均値 $\bar{d}_{i,k}$ について群間比較をする場合を「差での比較」という。どちらの比較を用いるかについての明快な基準は、一般的には知られていない。そのため、「生データでの比較」と「差での比較」の検定結果が、報告書に併記されることになり、どちらが主たる結果であるのかと問われても、一長一短があり選択に迷うのである。

どちらの比較でも統計的な結論が一致すればよいのであるが、多くの実データでの検討から両者の統計的な結論の不一致がしばしば起きる。これは、投与前と投与後間の相関係数 r の大きさに起因する不一致であり、確率的な不一致ではない。そのために、前もって相関係数 r を予測して、 r が 0.5 以下であれば「生データでの比較」、 r が 0.5 以

上であれば「差での比較」、どちらを使うかを実験前に定めておく必要がある。主要な変数を事前に定めることができない毒性試験のような場合には、投与前値を共変量にした共分散分析が、時点間の相関係数に関係なく用いることができる。

表 4.2 経時データの平均値の推移

Dose	投与前	投与後 (生データ)		投与前との差	
	T_0	T_1	T_2	T_1	T_2
D ₁ : 対照	$\bar{y}_{1.0}$	$\bar{y}_{1.1}$	$\bar{y}_{1.2}$	$\bar{d}_{1.1}$	$\bar{d}_{1.2}$
D ₂ : 低用量	$\bar{y}_{2.0}$	$\bar{y}_{2.1}$	$\bar{y}_{2.2}$	$\bar{d}_{2.1}$	$\bar{d}_{2.2}$
D ₃ : 高用量	$\bar{y}_{3.0}$	$\bar{y}_{3.1}$	$\bar{y}_{3.2}$	$\bar{d}_{3.1}$	$\bar{d}_{3.2}$

4.4. 群内の検定

群間比較に加えて、投与前 $\bar{y}_{i,0}$ と k 時点 $\bar{y}_{i,k}$ の差 $\bar{d}_{i,k}$ について、群ごとに差の平均が 0 とする

$$\text{帰無仮説：} \quad \bar{d}_{i,1} = 0, \quad \bar{d}_{i,2} = 0, \quad i = 1, 2, 3$$

を群内の検定という。時点 $k=1, 2$ について対応のある t 検定、またはダネットの多重比較（誤差は個体と時点の交互作用）を形式的に併用する場合もしばしば見かけるが、対照群との比較を実験目的としているのならば、群内の検定は常に探索的である。

対照群が、平坦な経時変化であることを確認する目的で置かれている場合は、対照群との比較よりも、群内の変化が主要な検定となる。しかし、投与前と各時点間の比較のためにダネットの多重比較が適用は、任意に設定できる時点数に依存して有意となる差の大きさが変わるので、使うべきでない。

どうしても探索に時点間の比較を行いたい場合には、個体および時点を因子とした 2 元配置分散分析（誤差は交互作用）を行い、時点が有意となった場合に、比較が行えるシェッフェの多重比較が適している。これは、全体の有意水準を保しつつ、あらゆる時点間のみならず、任意の時点をまとめた平均値間の比較も可能だからである。

4.5. 差か？ 比か？

投与前からの差ではなく、比を各個体ごとに求めた上で群間比較を行うことがしばしば行われている。多くの検査項目の変化を相対的に比較する場合に、投与前からの比が差よりもよいと思われる。しかしながら、どちらにするかは注意深く検討しなければな

らない。

多くの臨床検査データは、対数正規分布に従うことが知られており、投与後に増加を期待する反応の場合には、比にすると投与前値の誤差的な変動も加わり、飛び離れた値的な値になることをしばしば経験する。

逆に減少する場合は、どうであろうか。比にすれば、本質的に対数変換後の差と同じであるのだから、比でよいではないかとも考えられる。しかし、経時的な変化率を評価したい場合には、対数変換が適している。

単回投与後に発現する血中の酵素の経時的な減少について考えよう。次のような2症例に対する予備試験の結果が得られたとしよう。

No.	投与前	1 時間	2 時間	3 時間
1	100 (100%)	35 (35%)	10 (10%)	5 (5%)
2	50 (100%)	20 (40%)	7 (14%)	4 (8%)

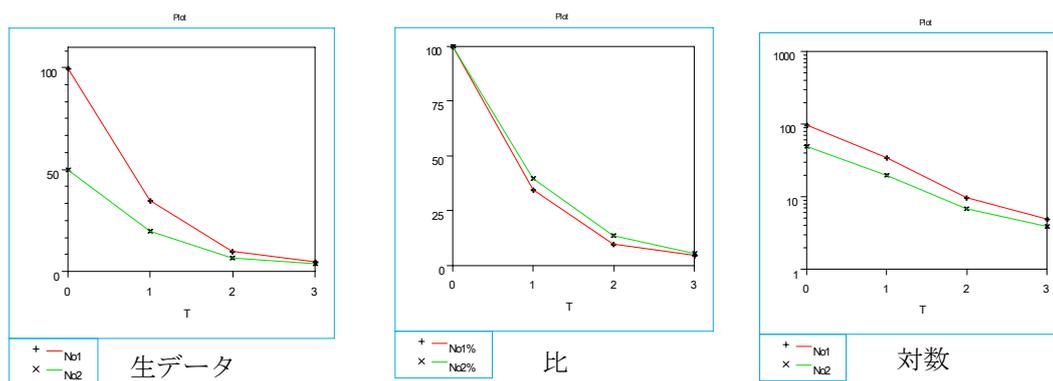


図 4.1 変数変換後の経時変化

生データのグラフからは、投与前値のばらつきが、反応に比較して大きいことが観察される。投与前値からの比のグラフにすると同じ2人とも同様な減少率で推移し、3時間目で反応が飽和しているように見える。ところが、対数変換した場合には、直線的な減少が3時間目まで続き、さらに減少するかのように見える。

比のグラフを主体に論ずるのであるならば、ほぼ最大反応とみなせる3時間目の減少率が主要変数となるであろう。対数変換した場合は、3時間目まで直線的に減少している。言い替えれば、どの時点を基準にしても一の減少率であることがわかる。このような場合に、1症例ごとに回帰直線を当てはめて、その回帰直線の傾き（単位時間当たりの減少率）を主要な変数にすることも考えられる。このような方法は、投与前の個体間のばらつきを取り除くだけでなく、主要な変数の個体内のばらつきも小さく抑えること

ができ、より少ない実験例数の設定が可能となる。

4.6. 検定の多重性の問題

そもそも、ダネット、あるいはチューキーの多重比較は、一元配置型の実験データを前提にした検定手法ある。薬効を検証しようとする場合に、時点ごとに多重比較を繰り返して、ある時点で5%の水準で有意な差が出たからといっても、検定の多重性の問題により5%の有意水準が保たれてはいない。さらに、投与前と各時点の差の検定を追加した場合にも、さらなる検定の多重性の問題が生じる。

多重性を回避するためには、これまで述べてきたように、試験目的に合わせた時点为主要変数として有意差検定を行うことにつきる。不幸にも、主要変数に有意差を見出せない場合には、潔く実験計画の失敗と認め、新たな実験を行う覚悟を持つべきである。副変数には有意差が出たからといって、薬効が統計的に証明されたことにはならない。

主要変数は、ある1時点の経時データである必要はない。単回投与試験であれば、反応が最大となる前後の時点の平均値を主要変数とし、ばらつきを減少させることも考えられるし、表4.1の反復投与の例であれば、4週目以後のデータの平均値を主要変数とすることも考えられる。

4.7. 全ての時点を用いた検定

経時データの全ての時点を用いた検定が無いわけではない。

- 1) 時点を多変量とみなした多変量分散分析モデル
- 2) 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）
- 3) 個体を変量効果、全ての時点を固定効果とした線形または非線形混合モデル
- 4) 各測定時点間の相関構造を考慮したGEE法（Generalized Estimating Equation Method）
- 5) その他：パターン分類、時系列モデル

などがあるが、これらの方法の解析手順を簡潔に示すことは困難であり、実際の解析にあたっては、専用の統計ソフトの使用が前提となるので、本書では取り扱わない。これらの方法は、経時的な反応の形状が定かでないときに、探索的に全ての時点の情報から投与量群間の差を検討するときに役立つ。

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。

5. 経時データの解析の基礎

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、何が問題なのであろうか．

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てたものと等しい。

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間分散 $s_{(1)}^2$ 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 投与群間の差の平均と分散の期待値

	week	0 mg/kg		分散の	30 mg/kg		分散の	差	分散の
		n	mean	期待値	n	mean	期待値		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の必要があり、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、リーリース 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。

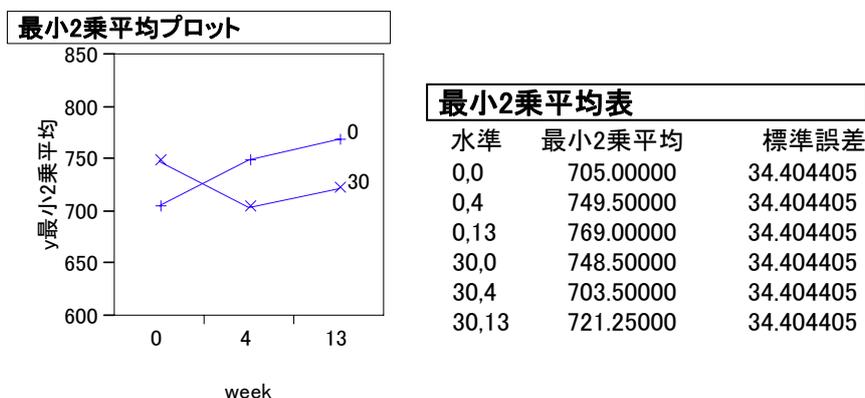
固定効果としての week, dose×week の平方和と平均平方 (分散), 2 次誤差は一致するが, dose と変量効果としての animal No の平方は完全に異なる. これは推定方法の違いに起因する. 効果の検定の平均平方 (分散) は, 12951.0 であり, REML 分散成分の推定値では 4316.9 となっている. 前者には, 3 時点分の分散であるのに対して, 後者は個体間分散 $s_{(1)}^2$ の推定値として 4316.9 が示されている.

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,

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

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
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

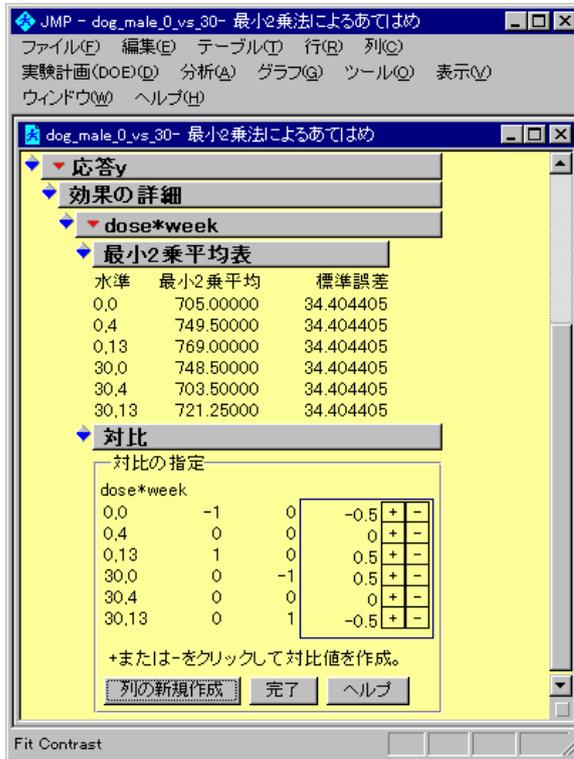
投与前と 4 週後、および 13 週後の群内比較のための SE は、図 5.3 から 14.45 となっている。これは、

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

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



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