

## 用量反応検査における多重逐次型検定の研究

中村智洋 東海大  
道家暎幸 東海大・理  
氏家勝巳 東海大

### 1 はじめに

多重比較法は、複数の処置に対し、処置間の効果の差を対比較する検定方法であり、代表的な Tukey(1953), Dunnett(1955) などのシングルステップ法が知られている。一方、各処置の母平均間について傾向性変動が有るか否かを調べる多重比較法は、母平均間の順序関係の種類により、Williams(1971,1972), 広津・西原・杉原(1997) などの独特の検定手法が有る。特に、Williams は、仮説の集合が閉じたファミリーである仮定の下で、全母平均の差の検定から始まり、順次対象となる母平均の数を減らしながら母平均間の差を見つけるステップダウン法を考案している。しかし、この手法は、全処置に対するデータが全て得られているという仮定の下で、検定理論が展開されている。

本研究は、用量反応試験のような場合を想定し、用量を何段階かに変化させ、用量の大きさに依存し、反応が増加する段階(処置)を逐次的に見つける多重比較法を提案する。これは、基準となる用量と対象となる用量の2母平均の差を逐次的に比較検定するもので、早い段階で差が認められれば、その段階までに得られたデータだけで結論が得られることから、データが容易に得られない場合、データを得るのに費用がかさむ場合などに適した方法と考えられる。

### 2 逐次型検定方式の構築

全ての処置(段階)の数を  $K$  とし、 $i(i=1, \dots, K)$  段階での反応の確率変数  $X_i$  は、 $X_i \sim N(\mu_i, \sigma^2)$  ( $\sigma^2$  は未知) とする。本研究では、基準となる第1段階の母平均  $\mu_1$  と  $\mu_{i+1}(i=1, \dots, K-1)$  との差を逐次的に比較する。このように逐次的に比較検定を行うことを step という。今、 $i$ -step( $i=1, \dots, K-1$ ) では、帰無仮説  $H_0^{(i)}$  と対立仮説  $H_1^{(i)}$  をそれぞれ

$$H_0^{(i)} : \mu_1 = \mu_{i+1}, \quad H_1^{(i)} : \mu_1 < \mu_{i+1}, \quad i=1, \dots, K-1 \quad (2.1)$$

とする。 $i$ -step では逐次検定の性質より、 $H_0^{(1)}, \dots, H_0^{(i)}$  が全て真であると考えられる。このとき  $\mu_1 = \dots = \mu_{i+1} = 0$  としても一般性を失うことはない。今、 $i$  番目の母集団から  $n$  個ずつの互いに独立な標本が得られたとすると、 $i$  番目の標本平均は  $\bar{x}_i \sim N(\mu_i, \frac{\sigma^2}{n})$  となる。今、 $i$ -step( $i=1, \dots, K-1$ ) では  $H_0^{(i)}$  の下、統計量  $Y_i = (\bar{x}_{i+1} - \bar{x}_1) / \sqrt{\frac{2\sigma^2}{n}}$  は、標準正規分布  $N(0, 1)$  に従う。また、統計量  $U_i = \sum_{j=1}^n (x_{ij} - \bar{x}_i)^2 / \sigma^2$  は、自由度  $(n-1)$  の  $\chi^2$  分布に従うので  $S_i = U_{i+1} + U_1 \sim \chi^2(2(n-1))$  となる。このとき、次の検定統計量を用いる。

$$T_i = \frac{Y_i}{\sqrt{\frac{S_i}{2(n-1)}}} \sim t(2(n-1)). \quad (2.2)$$

この逐次検定においては、各 step の棄却限界  $r$  を指定し、 $T_1, \dots, T_{K-1}$  の実現値  $t_1, \dots, t_{K-1}$  が与えられたとき、決定規則は次のようになる。

- $i$ -step ( $i = 1, \dots, K - 2$ )
    - (a)  $t_i \leq r$  ならば、仮説  $H_0^{(i)}$  を保留し、次の step へ進む。
    - (b)  $t_i > r$  ならば、仮説  $H_0^{(i)}$  を棄却し、検定を終了する。
  - $(K - 1)$ -step
    - (c)  $t_{K-1} \leq r$  ならば、仮説  $H_0^{(K-1)}$  を採択し、検定を終了する。
    - (d)  $t_{K-1} > r$  ならば、仮説  $H_0^{(K-1)}$  を棄却し、検定を終了する。
- ここでは、有意水準  $\alpha$  と棄却限界  $r$  は次の関係で表す。

$$1 - \alpha = \Pr(T_1 \leq r, \dots, T_{K-1} \leq r). \quad (2.3)$$

### 3 棄却限界値の決定

今、統計量 (2.2) を変形すると次のようになる。

$$T_i = \sqrt{\frac{n-1}{S_i}} \times \frac{\bar{x}_{i+1} - \bar{x}_1}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}} = \sqrt{\frac{n-1}{S_i}} \times \tilde{T}_i. \quad (3.1)$$

ここで  $Z_1 = \bar{x}_1 / \sqrt{\frac{\sigma^2}{n}} \sim N(0, 1)$ ,  $S_i = U_{i+1} + U_1 \sim \chi^2(2(n-1))$  とし、これらの確率密度関数をそれぞれ  $g(z_1)$ ,  $h(s_i)$  と表す。(2.3) での棄却限界を直接求めることができないので、 $Z_1 = z_1^*$ ,  $S_i = s_i^*$  を与えたとき、統計量 (3.1) は

$$T_i^* = \sqrt{\frac{n-1}{s_i^*}} \left( \frac{\bar{x}_{i+1}}{\sqrt{\frac{\sigma^2}{n}}} - z_1^* \right) = \sqrt{\frac{n-1}{s_i^*}} \times \tilde{T}_i^* \quad (3.2)$$

となる。ここで  $\tilde{T}_i^* \sim N(-z_1^*, 1)$  である。この確率密度関数を  $f(t_i^*)$  と表すと、(2.3) は次のように表せる。

$$1 - \alpha = \int_{-\infty}^{\infty} \left( \int_0^{\infty} \int_{-\infty}^r \sqrt{\frac{s^*}{n-1}} f(t^*) h(s^*) dt^* ds^* \right)^{K-1} g(z_1^*) dz_1^*. \quad (3.3)$$

ここで  $f(t_i^*)$ ,  $h(s_i^*)$  ( $i = 1, \dots, K - 1$ ) は、それぞれ  $i$  によらず同じ分布に従う確率密度関数であるので、それぞれ  $f(t^*)$ ,  $h(s^*)$  と表すことにする。

### 参考文献

- [1] Dunnett, C. W. (1955). A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control, *Journal of the American Statistical Association* **50**, 1096–1121.
- [2] 広津千尋, 西原健自, 杉原正顕 (1997). 最大  $t$  法のための有意確率、検出力、例数設計計算アルゴリズム, *応用統計学* **26**, 1–16.
- [3] Tukey, J. W. (1953). *The Problem of Multiple comparisons*, Mimeographed monograph.
- [4] Williams, D. A. (1971). A test for differences between treatment means when several dose levels are compared with a zero dose control, *Biometrics* **27**, 103–117.
- [5] Williams, D. A. (1972). The comparison of several dose levels with a zero control, *Biometrics* **28**, 519–531.