

用量反応試験において交互作用を 検出するための逐次型多重比較法

中村 智洋*, 八木 圭太†, 山本 義郎‡, 道家 暎幸§

Sequential Multiple Comparison Procedure for Detecting Interaction in Dose Response Test

Tomohiro Nakamura*, Keita Yagi†, Yoshiro Yamamoto‡ and Hideyuki Douke§

この研究は, 2 元表において, セル毎の逐次的な用量反応試験によって得られた観測値をもとに, 交互作用をもつ最小用量を逐次的に検出する逐次型多重比較法を提案する. この方法を実現するために, 2×2 対比を用い, 交互作用なしとする帰無仮説を逐次的に検定するこの手法に群逐次検定法を応用する. もし, この逐次検定で, 早い段階で交互作用を持つ用量を検出したら, その段階までの少ない観測値でこの手順を終了出来る. これより, 観測値を得るのに高い費用を必要とするとき, この手法は経済的に有効である. この方法の中で, 定義された Type I familywise error rate を満たすような繰返し信頼限界を決めるための積分公式を導出する. さらに, 検出力を保ちながら, 各セルにおける必要標本サイズをどのように求めるかを示す. シミュレーションでは, いくつかの母平均の配置に対し, 検出力や必要標本サイズに関して, 3 つのアルファ消費関数をもとにした方法間の有効性を比較する.

In this study, we propose a multiple comparison procedure for detecting sequentially a lowest dose having interaction based on the obtained observations by the sequential dose response experiment of cell-wise in the two-way table. For realizing our procedure, we apply group sequential procedure to our procedure that tests sequentially the null hypotheses of no interaction based on tetrad differences. If we can first detect a dose having interaction at an early stage in the sequential test, it is possible to terminate the procedure with a few observations up to the stage. Thus, the procedure is useful from an economical point of view when high costs are involved for obtaining the observations. In the procedure, we induce an integral formula to determine the repeated confidence boundaries for satisfying a predefined type I familywise error rate. Furthermore, we show how to decide the required sample size at each cell with guaranteeing the power of the test in the procedure. In the simulation studies, we compare the superiority among the procedures based on three α spending functions in terms of the power of the test and the required sample size for various configurations of population means.

キーワード: 2×2 対比, 群逐次検定, ステップワイズ法, シミュレーション

* 東北メディカル・メガバンク機構: 〒 980-8573 宮城県仙台市青葉区星陵町 2-1 (E-mail: tnakamura@megabank.tohoku.ac.jp).

† 東海大学大学院理学研究科: 〒 259-1292 神奈川県平塚市北金目 4-1-1 (E-mail: 3bsfm006@mail.tokai-u.jp).

‡ 東海大学理学部: 〒 259-1292 神奈川県平塚市北金目 4-1-1 (E-mail: yama@tokai-u.jp).

§ 東海大学: 〒 259-1292 神奈川県平塚市北金目 4-1-1 (E-mail: douke@tokai-u.jp).

1. はじめに

工学、生物学、薬学等多くの分野では、要因実験によって得られたデータから、繰返しがある 2 元配置分散分析法を用いて主効果や交互作用の有意性検定が行われている。特に分散分析の結果、交互作用が有意であると結論付けられた時、因子の水準間のどの組合せ(セル)で交互作用が存在するかを明らかにしたい場合もある。この問題について、主に交互作用対比を用いた多重比較法が用いられる。

Hochberg and Tamhane (1987) は、繰返しがある 2 元配置実験によって得られた 2 元表で、どのセルで交互作用が存在するかを調べるため、 2×2 対比と異常値型対比を用いた多重比較法について述べている。しかし、これらの交互作用対比を用いた多重比較法は、2 元表で行の数及び列の数が大きくなると、検定回数が大きくなり、効率的でないことが知られている。

一般に交互作用対比を用いた多重比較法は、2 元表での全てのセルで得られた繰返し観測値(群観測値)をもとに、交互作用の検定を行う方法である。今、セル単位に実験を行う際、多くの費用がかかる場合、あるいは容易に群観測値が得られない場合、少ない群観測値で、逐次的に交互作用を検出するための多重比較法の開発は意味がある。

そこで本研究では、用量反応試験において、用量の増加に伴い、複数の処置の反応より、初めて交互作用が現れる最小用量を逐次的に検出する問題を考える。そこで、2 元表において、セル単位の逐次的な実験により得られた群観測値をもとに、交互作用を逐次的に検出する多重比較法を提案する。この方法を実現するために、 2×2 対比を用い、交互作用なしとする帰無仮説を逐次的に検定するこの方法に群逐次検定法を応用する。もし、早い段階で交互作用を検出したら、その段階までの少ない群観測値でこの手順を終了出来るので、この手法は経済的に有効である。この問題に関し、中村・道家 (2014) はすでに $2 \times b$ 2 元表についての逐次型多重比較法を提案しており、今回は $3 \times b$ 2 元表についての逐次型多重比較法を開発する。

Pocock (1977) による群逐次検定法は、逐次的な各段階で得られた群観測値をもとに、2 処置の 2 母平均の差を逐次的に検定する方法である。この方法は、事前に指定された有意水準に対し、繰返し信頼限界の決定方法によって特徴付けられる。Lan and DeMets (1983) は、アルファ消費関数を用いて繰返し信頼限界を決定する独特な方法を提案した。本研究では、アルファ消費関数を用いての繰返し信頼限界の決定となるため、Lan and DeMets (1983) によって提案された 3 つのアルファ消費関数を採用する。

我々の手法は 2 元表で、指定された 2 つの行水準に対して、第 1 列水準の 2 セルの 2 母平均の差と、第 2 列水準以降の各 2 セルの 2 母平均の差を逐次的に比較し、交互作用を見つけるためのステップワイズ法であることより、Dunnett (1955) 法の応用であると考えら

れる。Nakamura and Douke (2007), 中村他 (2007) は, Dunnett (1955) 法を応用し, 用量反応試験において, 無用量より大きな効果をもつ効果最小用量を逐次的に検出するための多重比較法を提案した。我々は, これらの研究成果を参考にして, この逐次型多重比較法を考案する。

本研究の内容は, 第2節では, 先行研究として, 2×2 対比と異常値型対比を用いた多重比較法について簡単に紹介する。第3節では, 逐次検定のための各 step で 2×2 対比を用いた帰無仮説と対立仮説を設定し, それに対する検定統計量を提案する。次に Type I FWER (familywise error rate) を定義し, アルファ消費関数を用い, 繰返し信頼限界を逐次的に決定するための積分公式を導出する。また, 検出力についての積分公式を定義して, その検出力を保つように, 各セルにおける必要標本サイズの決定手順を示す。第4節のシミュレーションでは, 交互作用が存在するいくつかの母平均の配置を仮定し, 検出力そして必要標本サイズに関して, 3つのアルファ消費関数をもとにした方法間の有効性を比較する。第5節では, 事例研究を行う。第6節では, それらの結果についてまとめる。

2. 背景

本研究では, 交互作用対比を用いた逐次型多重比較法を開発するが, ここでは, 先行研究として, 2×2 対比と異常値型対比を用いた多重比較法について簡単に紹介する。

いま, 繰返しがある2元配置実験において, 2つの因子を A, B とし, 因子 A の水準を $A_1, \dots, A_a$, 因子 B の水準を $B_1, \dots, B_b$ とするとき, 各セルでの標本サイズ r は等しいと仮定する。この実験において, 得られた各セルでの群観測値は, $a \times b$ 2元表に表せる。いま, セル $(A_i, B_j) (i = 1, \dots, a, j = 1, \dots, b)$ について r 個の群観測値のうち, 第 m 番目の観測値について

$$X_{ijm} = \mu + a_i + b_j + (ab)_{ij} + e_{ijm}, \quad i = 1, \dots, a, \quad j = 1, \dots, b, \quad m = 1, \dots, r \quad (2.1)$$

というモデルを考える。ここで, μ は一般平均, a_i は A_i の主効果, b_j は B_j の主効果, $(ab)_{ij}$ は A_i と B_j の交互作用, また e_{ijm} は誤差で, 互いに独立に正規分布 $N(0, \sigma^2)$ に従うものとする。いま, 観測値 X_{ijm} の期待値は

$$\mu_{ij} = \mu + a_i + b_j + (ab)_{ij}, \quad i = 1, \dots, a, \quad j = 1, \dots, b \quad (2.2)$$

と表せる。特に (2.2) において

$$\mu_{ij} = \mu + a_i + b_j, \quad i = 1, \dots, a, \quad j = 1, \dots, b \quad (2.3)$$

と表せるとき, これを加法モデルと呼ぶ。いまセル (A_i, B_j) の標本平均 $\bar{X}_{ij}$ は

$$\bar{X}_{ij} = \frac{1}{r} \sum_{m=1}^r X_{ijm}, \quad i = 1, \dots, a, \quad j = 1, \dots, b \quad (2.4)$$

である。また、誤差分散は次に与えられる。

$$S^2 = \frac{S_e}{ab(r-1)}. \quad (2.5)$$

ここで

$$S_e = \sum_{i=1}^a \sum_{j=1}^b \sum_{m=1}^r (X_{ijm} - \bar{X}_{ij})^2 \quad (2.6)$$

である。Hochberg and Tamhane (1987, 10.5, p294) は、2 元表において、セル単位の交互作用を調べるため、セル間の交互作用対比として、 2×2 対比と異常値型対比を用いた多重比較法について述べている。

異常値型対比を用いた多重比較法は、各セルで加法モデルが成り立つという帰無仮説

$$H_0 : \mu_{ij} = \mu + a_i + b_j, \quad i = 1, \dots, a, \quad j = 1, \dots, b \quad (2.7)$$

の下で、各セルで交互作用を検出するための方法である。一方、 2×2 対比を用いた多重比較法は、初めに因子 A と因子 B の各々から任意に 2 水準ずつ選んだ 4 つのセルの観測値の期待値についての対比の集合

$$\mu_{ij} - \mu_{i'j} - \mu_{ij'} + \mu_{i'j'} = 0, \quad i, i' = 1, \dots, a, (i \neq i') \quad j, j' = 1, \dots, b, (j \neq j') \quad (2.8)$$

を考える。これは、選ばれた 4 セルの観測値の期待値を座標にもつ点として、図にプロットした時、行方向および列方向の平行性を表したものである。そこで、4 セルの全てで (2.7) が成り立つという帰無仮説の下で、検定統計量

$$\max_{i \neq i', j \neq j'} \frac{\sqrt{r} |\bar{X}_{ij} - \bar{X}_{i'j} - \bar{X}_{ij'} + \bar{X}_{i'j'}|}{2\sqrt{S^2}} \quad (2.9)$$

を与える。この検定で、もし帰無仮説が棄却された時、4 セルのうち少なくとも 1 つのセルで交互作用が存在することになる。

広津 (1993, 5.1.4, p103) は、 2×2 対比を用いた多重比較法が、 $\binom{a}{2} \times \binom{b}{2}$ 通りの 2×2 対比に限って多重比較を行う方法であるため、これはあまり効率が良くなく、得られる情報も少ないと述べている。

3. 逐次型多重比較法

本研究では、 $3 \times b$ 2 元表において、セル毎の逐次的な用量反応試験により、得られた群観測値をもとに、交互作用をもつ最小用量を逐次的に検出する逐次型多重比較法を構築する。

3.1 逐次検定のための仮説

初めに逐次検定のため、 2×2 対比を用いた帰無仮説と対立仮説を設定する。

今、3 つの処置を A_1, A_2, A_3 (3 水準) とし、自然な順序をもつ用量水準を $B_1, B_2, \dots, B_b$

(b 水準) とする. ただし, $B_1 < B_2 < \cdots < B_b$ とする. ここでは, セル単位の逐次的な実験によって, 各セルで標本サイズ r の群観測値が得られると仮定する. 更に, セル (A_i, B_j) ($i = 1, 2, 3, j = 1, \cdots, b$) での第 m ($m = 1, \cdots, r$) 番目の観測値 X_{ijm} は, セル (A_i, B_j) での母平均 μ_{ij} , 母分散 σ^2 の正規分布に従う確率変数と仮定する. これより, X_{ijm} は

$$X_{ijm} \sim N(\mu_{ij}, \sigma^2), \quad i = 1, 2, 3, \quad j = 1, \cdots, b, \quad m = 1, \cdots, r \quad (3.1)$$

と表す. 逐次実験は

(A_1, B_1) と (A_2, B_1) , (A_1, B_2) と (A_2, B_2) , (A_1, B_3) と $(A_2, B_3), \dots, (A_1, B_b)$ と (A_2, B_b) ,
 $(A_3, B_1), (A_3, B_2), \dots, (A_3, B_b)$

の順序で行われる. 最後のセルまでその実験が進んだ時, 得られた群観測値を次の $3 \times b$ 2 元表に示す.

表 1 $3 \times b$ 2 元表.

処置	用量水準			
	B_1	B_2	$\cdots$	B_b
A_1	X_{111}	X_{121}	$\cdots$	X_{1b1}
	$\vdots$	$\vdots$	$\cdots$	$\vdots$
	X_{11r}	X_{12r}	$\cdots$	X_{1br}
A_2	X_{211}	X_{221}	$\cdots$	X_{2b1}
	$\vdots$	$\vdots$	$\cdots$	$\vdots$
	X_{21r}	X_{22r}	$\cdots$	X_{2br}
A_3	X_{311}	X_{321}	$\cdots$	X_{3b1}
	$\vdots$	$\vdots$	$\cdots$	$\vdots$
	X_{31r}	X_{32r}	$\cdots$	X_{3br}

セル (A_i, B_j) ($i = 1, 2, 3, j = 1, \cdots, b$) での標本平均は

$$\bar{X}_{ij} = \frac{1}{r} \sum_{m=1}^r X_{ijm}, \quad i = 1, 2, 3, \quad j = 1, \cdots, b \quad (3.2)$$

であり,

$$\bar{X}_{ij} \sim N\left(\mu_{ij}, \frac{\sigma^2}{r}\right) \quad (3.3)$$

である. この研究では, $3 \times b$ 2 元表で, セル単位の逐次的に得られた群観測値をもとに, 交互作用をもつ最小用量を逐次的に検出する問題を考える.

そこで, 次のような 2×2 対比を用い, 4 セルの中の少なくとも 1 つのセルに交互作用が存在するという対立仮説 $H_1^{(k)}$ ($k = 1, \cdots, b-1$) に対して, 4 セル全てで交互作用が存在し

ないという帰無仮説 $H_0^{(k)}$ ($k = 1, \dots, b-1$) を逐次的に検定する step を考える.

$$\text{step 1} \begin{cases} \text{帰無仮説 } H_0^{(1)} : \mu_{12} - \mu_{22} - (\mu_{11} - \mu_{21}) = \gamma_{22} - \gamma_{21} = 0 \\ \text{対立仮説 } H_1^{(1)} : \mu_{12} - \mu_{22} - (\mu_{11} - \mu_{21}) = \gamma_{22} - \gamma_{21} \neq 0 \end{cases}$$

もし $H_0^{(1)}$ が棄却された時, セル $(A_1, B_1), (A_2, B_1), (A_1, B_2), (A_2, B_2)$ のうち少なくとも 1 つに交互作用がある事が分かる.

$$\text{step 2} \begin{cases} \text{帰無仮説 } H_0^{(2)} : \mu_{13} - \mu_{23} - (\mu_{11} - \mu_{21}) = \gamma_{23} - \gamma_{21} = 0 \\ \text{対立仮説 } H_1^{(2)} : \mu_{13} - \mu_{23} - (\mu_{11} - \mu_{21}) = \gamma_{23} - \gamma_{21} \neq 0 \end{cases}$$

もし $H_0^{(2)}$ が棄却された時, セル $(A_1, B_3), (A_2, B_3)$ のうち少なくとも一方に交互作用がある事が分かる.

$\vdots$

$\vdots$

$$\text{step } (b-1) \begin{cases} \text{帰無仮説 } H_0^{(b-1)} : \mu_{1b} - \mu_{2b} - (\mu_{11} - \mu_{21}) = \gamma_{2b} - \gamma_{21} = 0 \\ \text{対立仮説 } H_1^{(b-1)} : \mu_{1b} - \mu_{2b} - (\mu_{11} - \mu_{21}) = \gamma_{2b} - \gamma_{21} \neq 0 \end{cases}$$

もし $H_0^{(b-1)}$ が棄却された時, セル $(A_1, B_b), (A_2, B_b)$ のうち少なくとも一方に交互作用がある事が分かる.

$$\text{step } b \begin{cases} \text{帰無仮説 } H_0^{(b)} : \mu_{12} - \mu_{32} - (\mu_{11} - \mu_{31}) = \gamma_{32} - \gamma_{31} = 0 \\ \text{対立仮説 } H_1^{(b)} : \mu_{12} - \mu_{32} - (\mu_{11} - \mu_{31}) = \gamma_{32} - \gamma_{31} \neq 0 \end{cases}$$

もし $H_0^{(b)}$ が棄却された時, セル $(A_3, B_1), (A_3, B_2)$ のうち少なくとも一方に交互作用がある事が分かる.

$$\text{step } (b+1) \begin{cases} \text{帰無仮説 } H_0^{(b+1)} : \mu_{13} - \mu_{33} - (\mu_{11} - \mu_{31}) = \gamma_{33} - \gamma_{31} = 0 \\ \text{対立仮説 } H_1^{(b+1)} : \mu_{13} - \mu_{33} - (\mu_{11} - \mu_{31}) = \gamma_{33} - \gamma_{31} \neq 0 \end{cases}$$

もし $H_0^{(b+1)}$ が棄却された時, セル (A_3, B_3) に交互作用がある事が分かる.

$\vdots$

$\vdots$

$$\text{step } 2(b-1) \begin{cases} \text{帰無仮説 } H_0^{(2(b-1))} : \mu_{1b} - \mu_{3b} - (\mu_{11} - \mu_{31}) = \gamma_{3b} - \gamma_{31} = 0 \\ \text{対立仮説 } H_1^{(2(b-1))} : \mu_{1b} - \mu_{3b} - (\mu_{11} - \mu_{31}) = \gamma_{3b} - \gamma_{31} \neq 0 \end{cases}$$

もし $H_0^{(2(b-1))}$ が棄却された時, セル (A_3, B_b) に交互作用がある事が分かる.

(3.4)

ここで

$$\gamma_{ij} = \mu_{1j} - \mu_{ij}, \quad i = 2, 3, \quad j = 1, \dots, b \quad (3.5)$$

である.

3.2 検定統計量

ここで, step k ($k = 1, \dots, 2(b-1)$) で用いられる検定統計量を定義する.

$$Y_{ij} = \bar{X}_{1j} - \bar{X}_{ij}, \quad i = 2, 3, \quad j = 1, \dots, b \quad (3.6)$$

とおくと

$$\sqrt{\frac{r}{4\sigma^2}} Y_{ij} \sim N\left(\sqrt{\frac{r}{4\sigma^2}} \gamma_{ij}, \frac{1}{2}\right) \quad (3.7)$$

である. このとき

$$Z_k = \sqrt{\frac{r}{4\sigma^2}} (Y_{ij} - Y_{i1}) \sim N\left(\sqrt{\frac{r}{4\sigma^2}} (\gamma_{ij} - \gamma_{i1}), 1\right) \quad (3.8)$$

$$\begin{cases} k = 1, \dots, b-1 \text{ のとき, } i = 2, j = k+1, \\ k = b, \dots, 2(b-1) \text{ のとき, } i = 3, j = k-b+2 \end{cases}$$

となる. 帰無仮説 $H_0^{(k)}$ ($k = 1, \dots, 2(b-1)$) の下では

$$Z_k \sim N(0, 1) \quad (3.9)$$

である. 一方, セル (A_i, B_j) ($i = 1, 2, 3, j = 1, \dots, b$) の標本分散を

$$S_{ij} = \frac{\sum_{m=1}^r (X_{ijm} - \bar{X}_{ij})^2}{r-1}, \quad i = 1, 2, 3, \quad j = 1, \dots, b \quad (3.10)$$

とすると

$$V_{ij} = \frac{(r-1)S_{ij}}{\sigma^2} \sim \chi_{r-1}^2 \quad (3.11)$$

である. ここで χ_{r-1}^2 は, 自由度 $(r-1)$ の χ^2 分布である. また,

$$V_j = \frac{(r-1)}{\sigma^2} (S_{1j} + S_{2j}) \sim \chi_{2(r-1)}^2, \quad j = 1, \dots, b \quad (3.12)$$

である. このとき

$$U_k = \begin{cases} \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^{k+1} V_{ij} = \sum_{j=1}^{k+1} V_j \sim \chi_{2(k+1)(r-1)}^2, & k = 1, \dots, b-1 \\ \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^b V_{ij} + \sum_{j=1}^{k-b+2} V_{3j} = \sum_{j=1}^b V_j + \sum_{j=1}^{k-b+2} V_{3j} \sim \chi_{(b+k+2)(r-1)}^2, & k = b, \dots, 2(b-1) \end{cases} \quad (3.13)$$

である. よって, 帰無仮説 $H_0^{(k)}$ ($k = 1, \dots, 2(b-1)$) の下で, step k での検定統計量は

$$T_k = \begin{cases} \frac{Z_k}{\sqrt{\frac{U_k}{2(k+1)(r-1)}}}, & k = 1, \dots, b-1, \\ \frac{Z_k}{\sqrt{\frac{U_k}{(b+k+2)(r-1)}}}, & k = b, \dots, 2(b-1) \end{cases} \quad (3.14)$$

とする.

決定規則

事前に繰返し信頼限界 $d_1, \dots, d_{2(b-1)}$ が得られた後, 検定統計量 $T_1, \dots, T_{2(b-1)}$ の実現値 $t_1, \dots, t_{2(b-1)}$ が逐次的に得られると仮定し, 下記の決定規則に従い逐次検定を行う. (3.14) の検定統計量は以下の形に変形できるので, 実現値の計算には次式を用いる.

$$T_k = \begin{cases} \frac{Y_{2,k+1} - Y_{21}}{\sqrt{\frac{2}{(k+1)r} \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^{k+1} S_{ij}}}, & k = 1, \dots, b-1, \\ \frac{Y_{3,k-b+2} - Y_{31}}{\sqrt{\frac{4}{(b+k+2)r} \{ \sum_{i=1}^2 \sum_{j=1}^b S_{ij} + \sum_{j=1}^{k-b+2} S_{3j} \}}}, & k = b, \dots, 2(b-1). \end{cases} \quad (3.15)$$

(i) step k ($k = 1, \dots, 2(b-1) - 1$)

(a) $|t_k| \leq d_k$ ならば, step $(k+1)$ で $H_0^{(k+1)}$ について t_{k+1} をもとに検定を続ける,

(b) $|t_k| > d_k$ ならば帰無仮説 $H_0^{(k)}$ を棄却し, 交互作用は有意であるとし, 検定を終了する.

(ii) step $(2(b-1))$

(a) $|t_{2(b-1)}| \leq d_{2(b-1)}$ ならば $H_0^{(2(b-1))}$ を受容し, 検定を終了する,

(b) $|t_{2(b-1)}| > d_{2(b-1)}$ ならば $H_0^{(2(b-1))}$ を棄却し, 交互作用は有意であるとし, 検定を終了する.

3.3 繰返し信頼限界

この逐次検定は, 繰返し信頼限界を決定することにより実行できる. 始めに $\gamma_{21} = \dots = \gamma_{2b}, \gamma_{31} = \dots = \gamma_{3b}$ が真の下で, Type I FWER (familywise error rate) α を次のように定

義する.

$$\begin{aligned}
 \alpha &= \Pr \left\{ (H_0^{(1)} \text{棄却} \mid \gamma_{21} = \gamma_{22} \text{真}) \cup (H_0^{(1)} \text{保留}, H_0^{(2)} \text{棄却} \mid \gamma_{21} = \gamma_{22} = \gamma_{23} \text{真}) \cup \cdots \right. \\
 &\quad \cup (H_0^{(1)}, \dots, H_0^{(b-2)} \text{保留}, H_0^{(b-1)} \text{棄却} \mid \gamma_{21} = \cdots = \gamma_{2,b-1} = \gamma_{2b} \text{真}) \\
 &\quad \cup (H_0^{(1)}, \dots, H_0^{(b-1)} \text{保留}, H_0^{(b)} \text{棄却} \mid \gamma_{21} = \cdots = \gamma_{2b}, \gamma_{31} = \gamma_{32} \text{真}) \cup \cdots \\
 &\quad \left. \cup (H_0^{(1)}, \dots, H_0^{(2(b-1)-1)} \text{保留}, H_0^{(2(b-1))} \text{棄却} \mid \gamma_{21} = \cdots = \gamma_{2b}, \gamma_{31} = \cdots = \gamma_{3b} \text{真}) \right\} \\
 &= \Pr \{ (|T_1| > d_1) \cup (|T_1| \leq d_1, |T_2| > d_2) \cup \cdots \\
 &\quad \cup (|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{b-2}| \leq d_{b-2}, |T_{b-1}| > d_{b-1}) \\
 &\quad \cup (|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{b-1}| \leq d_{b-1}, |T_b| > d_b) \cup \cdots \\
 &\quad \cup (|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{2(b-1)-1}| \leq d_{2(b-1)-1}, |T_{2(b-1)}| > d_{2(b-1)}) \} \\
 &= \Pr(|T_1| > d_1) + \Pr(|T_1| \leq d_1, |T_2| > d_2) + \cdots \\
 &\quad + \Pr(|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{b-2}| \leq d_{b-2}, |T_{b-1}| > d_{b-1}) \\
 &\quad + \Pr(|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{b-1}| \leq d_{b-1}, |T_b| > d_b) + \cdots \\
 &\quad + \Pr(|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{2(b-1)-1}| \leq d_{2(b-1)-1}, |T_{2(b-1)}| > d_{2(b-1)}).
 \end{aligned} \tag{3.16}$$

ここで, Armitage *et al.* (1969) より, 次の関係を満たすように繰返し信頼限界 $d_1, \dots, d_{2(b-1)}$ を決定する.

$$\begin{aligned}
 \alpha_1^* &= \Pr(|T_1| > d_1), \\
 &\vdots \\
 \alpha_k^* &= \Pr(|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{k-1}| \leq d_{k-1}, |T_k| > d_k), \\
 &\vdots \\
 \alpha_{2(b-1)}^* &= \Pr(|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{2(b-1)-1}| \leq d_{2(b-1)-1}, |T_{2(b-1)}| > d_{2(b-1)}).
 \end{aligned} \tag{3.17}$$

ここで α_k^* は step k ($k = 1, \dots, 2(b-1)$) での名目有意水準である. このとき指定された α に対して, α_k^* は次式を満足しなければならない.

$$\alpha = \sum_{k=1}^{2(b-1)} \alpha_k^*. \tag{3.18}$$

ここで

$$1 - \alpha = 1 - \sum_{k=1}^{2(b-1)} \alpha_k^* = \Pr(|T_1| \leq d_1, \dots, |T_k| \leq d_k, \dots, |T_{2(b-1)}| \leq d_{2(b-1)}) \tag{3.19}$$

であり,

$$1 - (\alpha_1^* + \cdots + \alpha_k^*) = \Pr(|T_1| \leq d_1, |T_2| \leq d_2, \dots, |T_k| \leq d_k), \quad k = 1, \dots, 2(b-1) \tag{3.20}$$

である. ここで, $\alpha_1^*, \dots, \alpha_{2(b-1)}^*$ を与え, $d_1, \dots, d_{2(b-1)}$ を逐次的に決定するため, 次のように (3.20) を積分公式で表す.

まず, step k ($k = 1, \dots, 2(b-1)$) における $Z_s, Z_t (s < t)$ の共分散を求める. 帰無仮説 $H_0^{(0)}, \dots, H_0^{(b)}, \dots, H_0^{(2(b-1))}$ が真の下, $\gamma_{21} = \gamma_{22} = \dots = \gamma_{2b}$ かつ $\gamma_{31} = \gamma_{32} = \dots = \gamma_{3,2(b-1)}$ であり, 共分散, 及び繰返し信頼限界を求める上では, これを $\gamma_{21} = \gamma_{22} = \dots = \gamma_{2b} = \gamma_{31} = \gamma_{32} = \dots = \gamma_{3,2(b-1)} = 0$ としても一般性を失うことはない. このとき $Z_s, Z_t (s < t)$ の共分散 $\text{Cov}(Z_s, Z_t)$ は次のようになる.

(i) $s, t = 1, \dots, b-1, s < t$ のとき

$$\begin{aligned} \text{Cov}(Z_s, Z_t) &= E[\{Z_s - E(Z_s)\}\{Z_t - E(Z_t)\}] \\ &= E(Z_s Z_t) = \frac{r}{4\sigma^2} E[(Y_{2,s+1} - Y_{21})(Y_{2,t+1} - Y_{21})] \\ &= \frac{r}{4\sigma^2} E(Y_{21}^2) = \frac{r}{4\sigma^2} (V(Y_{21}) + \{E(Y_{21})\}^2) \\ &= \frac{r}{4\sigma^2} \left(\frac{2\sigma^2}{r} + \gamma_{21}^2 \right) = \frac{1}{2}, \end{aligned}$$

(ii) $s = 1, \dots, b-1, t = b, \dots, 2(b-1), s < t$ のとき

$$\begin{aligned} \text{Cov}(Z_s, Z_t) &= E[\{Z_s - E(Z_s)\}\{Z_t - E(Z_t)\}] \\ &= E(Z_s Z_t) = E[(Y_{2,s+1} - Y_{21})(Y_{3,t-b+2} - Y_{31})] = 0, \end{aligned}$$

(iii) $s, t = b, \dots, 2(b-1), s < t$ のとき

$$\text{Cov}(Z_s, Z_t) = \frac{1}{2}.$$

よって $\mathbf{Z}_k (k \times 1) = (Z_1, Z_2, \dots, Z_k)' \sim N_k(\mathbf{0}_k, \mathbf{\Sigma}_k)$ となる. ここで, $\mathbf{0}_k$ はゼロベクトル, $\mathbf{\Sigma}_k$ は

$$\mathbf{\Sigma}_k (k \times k) = \begin{pmatrix} 1 & 1/2 & \cdots & 1/2 \\ 1/2 & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & 1/2 \\ 1/2 & \cdots & 1/2 & 1 \end{pmatrix}, \quad k = 1, \dots, b-1,$$

$$\Sigma_k(k \times k) = \begin{pmatrix} 1 & 1/2 & \cdots & 1/2 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 1/2 & 1 & \ddots & \vdots & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ \vdots & \ddots & \ddots & 1/2 & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots \\ 1/2 & \cdots & 1/2 & 1 & 0 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 & 1/2 & \cdots & 1/2 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 1/2 & 1 & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & 1/2 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 1/2 & \cdots & 1/2 & 1 \end{pmatrix}, \quad k = b, \dots, 2(b-1)$$

1 2 $\cdots$ $b-1$ b $b+1$ $\cdots$ k

である。したがって、 $k = 1, \dots, b-1$ のとき、(3.20) は次式で表わせる。

$$\begin{aligned} 1 - (\alpha_1^* + \cdots + \alpha_k^*) &= \Pr(|T_1| \leq d_1, |T_2| \leq d_2, \dots, |T_k| \leq d_k) \\ &= \Pr\left(|Z_1| \leq d_1 \sqrt{\frac{U_1}{4(r-1)}}, |Z_2| \leq d_2 \sqrt{\frac{U_2}{6(r-1)}}, \dots, |Z_k| \leq d_k \sqrt{\frac{U_k}{2(k+1)(r-1)}}\right) \\ &= \Pr\left(-d_1 \sqrt{\frac{V_1+V_2}{4(r-1)}} \leq Z_1 \leq d_1 \sqrt{\frac{V_1+V_2}{4(r-1)}}, -d_2 \sqrt{\frac{V_1+V_2+V_3}{6(r-1)}} \leq Z_2 \leq d_2 \sqrt{\frac{V_1+V_2+V_3}{6(r-1)}}, \dots \right. \\ &\quad \left. , -d_k \sqrt{\frac{V_1+\cdots+V_{k+1}}{2(k+1)(r-1)}} \leq Z_k \leq d_k \sqrt{\frac{V_1+\cdots+V_{k+1}}{2(k+1)(r-1)}}\right) \\ &= \int_0^\infty \cdots \int_0^\infty \left\{ \Pr\left(-d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}} \leq Z_1 \leq d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}}, -d_2 \sqrt{\frac{v_1+v_2+v_3}{6(r-1)}} \leq Z_2 \leq d_2 \sqrt{\frac{v_1+v_2+v_3}{6(r-1)}}, \right. \right. \\ &\quad \left. \left. \cdots, -d_k \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_{k+1}}{2(k+1)(r-1)}} \leq Z_k \leq d_k \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_{k+1}}{2(k+1)(r-1)}}\right) \right\} g(v_1) \cdots g(v_{k+1}) dv_1 \cdots dv_{k+1} \\ &= \int_0^\infty \cdots \int_0^\infty \left\{ \int_{-d_k \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_{k+1}}{2(k+1)(r-1)}}}^{d_k \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_{k+1}}{2(k+1)(r-1)}}} \cdots \int_{-d_2 \sqrt{\frac{v_1+v_2+v_3}{6(r-1)}}}^{d_2 \sqrt{\frac{v_1+v_2+v_3}{6(r-1)}}} \int_{-d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}}}^{d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}}} f(z_k) dz_k \right\} \\ &\quad \times g(v_1) \cdots g(v_{k+1}) dv_1 \cdots dv_{k+1}. \end{aligned} \tag{3.21}$$

また $k = b, \dots, 2(b-1)$ のとき、(3.20) は次式で表わせる。

$$\begin{aligned} 1 - (\alpha_1^* + \cdots + \alpha_{b-1}^* + \alpha_b^* + \cdots + \alpha_k^*) \\ &= \Pr(|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{b-1}| \leq d_{b-1}, |T_b| \leq d_b, \dots, |T_k| \leq d_k) \\ &= \Pr\left(|Z_1| \leq d_1 \sqrt{\frac{U_1}{4(r-1)}}, \dots, |Z_{b-1}| \leq d_{b-1} \sqrt{\frac{U_{b-1}}{2(b+1)(r-1)}}, |Z_b| \leq d_b \sqrt{\frac{U_b}{2(b+1)(r-1)}}, \right. \\ &\quad \left. \cdots, |Z_k| \leq d_k \sqrt{\frac{U_k}{(b+k+2)(r-1)}}\right) \\ &= \Pr\left(-d_1 \sqrt{\frac{V_1+V_2}{4(r-1)}} \leq Z_1 \leq d_1 \sqrt{\frac{V_1+V_2}{4(r-1)}}, \dots, -d_{b-1} \sqrt{\frac{V_1+\cdots+V_b}{2b(r-1)}} \leq Z_b \leq d_{b-1} \sqrt{\frac{V_1+\cdots+V_b}{2b(r-1)}}, \right. \\ &\quad \left. -d_b \sqrt{\frac{V_1+\cdots+V_b+V_{b+1}+V_{b+2}}{2(b+1)(r-1)}} \leq Z_b \leq d_b \sqrt{\frac{V_1+\cdots+V_b+V_{b+1}+V_{b+2}}{2(b+1)(r-1)}}, \dots, \right. \\ &\quad \left. -d_k \sqrt{\frac{V_1+\cdots+V_{k+1}+V_{b+1}+\cdots+V_{b+k+2}}{(b+k+2)(r-1)}} \leq Z_k \leq d_k \sqrt{\frac{V_1+\cdots+V_{k+1}+V_{b+1}+\cdots+V_{b+k+2}}{(b+k+2)(r-1)}}\right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \int_0^\infty \cdots \int_0^\infty \Pr \left(-d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}} \leq Z_1 \leq d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}}, \dots, \right. \\
&\quad \left. -d_{b-1} \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b}{2b(r-1)}} \leq Z_{b-1} \leq d_{b-1} \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b}{2b(r-1)}}, \right. \\
&\quad \left. -d_b \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b+v_{31}+v_{32}}{2(b+1)(r-1)}} \leq Z_b \leq d_b \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b+v_{31}+v_{32}}{2(b+1)(r-1)}}, \dots, \right. \\
&\quad \left. -d_k \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_{k+1}+v_{31}+\cdots+v_{3,k-b+2}}{(b+k+2)(r-1)}} \leq Z_k \leq d_k \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_{k+1}+v_{31}+\cdots+v_{3,k-b+2}}{(b+k+2)(r-1)}} \right) \\
&\quad \times g(v_1) \cdots g(v_b) g(v_{31}) \cdots g(v_{3,k-b+2}) dv_1 \cdots dv_b v_{31} \cdots dv_{3,k-b+2} \\
&= \int_0^\infty \cdots \int_0^\infty \left\{ \int_{-d_k \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b+v_{31}+\cdots+v_{3,k-b+2}}{(b+k+2)(r-1)}}}^{d_k \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b+v_{31}+\cdots+v_{3,k-b+2}}{(b+k+2)(r-1)}}} \cdots \int_{-d_b \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b+v_{31}+v_{32}}{2(b+1)(r-1)}}}^{d_b \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b+v_{31}+v_{32}}{2(b+1)(r-1)}}} \int_{-d_{b-1} \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b}{2b(r-1)}}}^{d_{b-1} \sqrt{\frac{v_1+\cdots+v_b}{2b(r-1)}}} \cdots \right. \\
&\quad \left. \int_{-d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}}}^{d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}}} f(z_k) dz_k \right\} g(v_1) \cdots g(v_b) g(v_{31}) \cdots g(v_{3,k-b+2}) dv_1 \cdots dv_b dv_{31} \cdots dv_{3,k-b+2}.
\end{aligned} \tag{3.22}$$

ここで $f(z_k)$ は k 変量正規分布 $N_k(\mathbf{0}_k, \Sigma_k)$ の確率密度関数, $g(v_{ij})$ はそれぞれ自由度 $(r-1)$ の χ^2 分布の確率密度関数, $g(v_j)$ はそれぞれ自由度 $2(r-1)$ の χ^2 分布の確率密度関数である. これらの関係を用いて, $\alpha_1^*, \dots, \alpha_{2(b-1)}^*$ を与え, 指定された Type I FWER α を満たす繰返し信頼限界 $d_1, \dots, d_{2(b-1)}$ を決定する.

3.4 アルファ消費関数

通常, 逐次検定を行うと有意水準が膨らんでしまう多重性の問題が起こる. ここでは, Lan and DeMets (1983) の中で示された次のアルファ消費関数を用い, 与えられた Type I FWER を各 step に割り振ることで, 多重性の問題を防いでいる. いま, (3.21), (3.22) で繰返し信頼限界 $d_1, \dots, d_{2(b-1)}$ を求めるためには, 各 step に割り振られる $\alpha_1^*, \dots, \alpha_{2(b-1)}^*$ を決める必要がある. そこで, Lan and DeMets (1983) の中で述べられた次のアルファ消費関数 α_k を用いる.

(1) Normal

$$\alpha_k = 2 \left\{ 1 - \Phi \left(z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{\frac{2(b-1)}{k}} \right) \right\}, \quad k = 1, \dots, 2(b-1). \tag{3.23}$$

ただし, Φ は標準正規分布の分布関数, $z_{\frac{\alpha}{2}}$ は標準正規分布の上側 $100 \times \frac{\alpha}{2} \%$ 点である. Normal は, 早い step で名目有意水準を小さく割振り, step が増えるとその確率は増加する特徴がある.

(2) Log

$$\alpha_k = \alpha \times \log \left\{ 1 + (e-1) \frac{k}{2(b-1)} \right\}, \quad k = 1, \dots, 2(b-1). \tag{3.24}$$

Log は, 早い step で名目有意水準を大きく割振り, step が増えるとその確率は減少する特徴がある.

(3) αt

$$\alpha_k = \alpha \times \frac{k}{2(b-1)}, \quad k = 1, \dots, 2(b-1). \quad (3.25)$$

αt は各 step で名目有意水準を等しく割り振る. これより, この α_k の値は, Normal と Log の中間の値をとる.

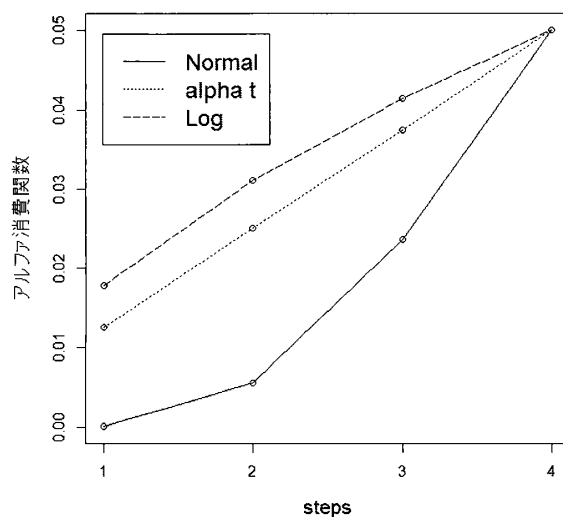
ここで, 表 2 は $\alpha = 0.05, b = 3$ とし, 最大 step 数 $2(b-1) = 4$ のとき, 各 step での 3 つのアルファ消費関数を示している.

表 2 3 つのアルファ消費関数の比較.

	step 1	step 2	step 3	step 4
アルファ消費関数	α_1	α_2	α_3	$\alpha_4 (= \alpha)$
Normal	0.00009	0.00557	0.02363	0.05
αt	0.01250	0.02500	0.03750	0.05
Log	0.01787	0.03101	0.04140	0.05

($\alpha = 0.05, b = 3$).

図 1 は 表 2 より, step の増加に伴う 3 つのアルファ消費関数の変化を示している.

図 1 3 つのアルファ消費関数の変化 ($\alpha = 0.05$).

これらのアルファ消費関数の中から 1 つを選び, 各 step に割り振られる $\alpha_1^*, \dots, \alpha_{2(b-1)}^*$ を次のように決める.

$$\alpha_k^* = \alpha_k - \alpha_{k-1}, \quad k = 1, \dots, 2(b-1). \quad (3.26)$$

ただし, $\alpha_0 = 0.0$ とする.

3.5 検出力と必要標本サイズ

ここでは、検出力を定義し、そして検出力を保ちながら各セルでの必要標本サイズを決めるための手順を与える。いま、交互作用が存在する母平均の配置をつぎに与える。

- step $(n-1)(1 \leq n-1 \leq b-1)$ で初めて交互作用が存在する母平均の配置を次に示す。

$$\begin{aligned} & (\gamma_{21}, \dots, \gamma_{2b}, \gamma_{31}, \dots, \gamma_{3b}) \\ \equiv & \gamma_{21} = \dots = \gamma_{2,n-1} \neq \gamma_{2n}, \gamma_{2,n+1} \neq^* \gamma_{21}, \dots, \gamma_{2l} \neq^* \gamma_{21}, \dots, \gamma_{2b} \neq^* \gamma_{21}, \\ & \gamma_{32} \neq^* \gamma_{31}, \dots, \gamma_{3b} \neq^* \gamma_{31}. \end{aligned} \quad (3.27)$$

- step $(n-1)(b \leq n-1 \leq 2(b-1))$ で初めて交互作用が存在する母平均の配置を次に示す。

$$\begin{aligned} & (\gamma_{21}, \dots, \gamma_{2b}, \gamma_{31}, \dots, \gamma_{3b}) \\ \equiv & \gamma_{21} = \dots = \gamma_{2b}, \gamma_{31} = \dots = \gamma_{3,n-1} \neq \gamma_{3n}, \gamma_{3,n+1} \neq^* \gamma_{31}, \dots, \gamma_{3l} \neq^* \gamma_{31}, \dots, \\ & \gamma_{3b} \neq^* \gamma_{31}. \end{aligned} \quad (3.28)$$

ここで $\gamma_{il} \neq^* \gamma_{i1}$ は step l で $\gamma_{il} = \gamma_{i1}$ または $\gamma_{il} \neq \gamma_{i1} (i=2, 3, l > n)$ を意味する。今、(3.27), (3.28) のもとで Z_k は

$$\begin{aligned} Z_k &= \sqrt{\frac{r}{4\sigma^2}}(Y_{il} - Y_{i1}) \sim N\left(\sqrt{\frac{r}{4\sigma^2}}(\gamma_{il} - \gamma_{i1}), 1\right) \\ &\begin{cases} k=1, \dots, b-1 \text{ のとき, } i=2, l=k+1, \\ k=b, \dots, 2(b-1) \text{ のとき, } i=3, l=k-b+2 \end{cases} \end{aligned} \quad (3.29)$$

である。したがって、交互作用が存在する母平均の配置が $(\gamma_{21}, \dots, \gamma_{2b}, \gamma_{31}, \dots, \gamma_{3b})$ であるとき、step $k(=1, \dots, 2(b-1))$ における検定統計量は、

$$T_k = \begin{cases} \frac{Z_k}{\sqrt{\frac{U_k}{2(k+1)(r-1)}}}, & k=1, \dots, b-1, \\ \frac{Z_k}{\sqrt{\frac{U_k}{(b+k+2)(r-1)}}}, & k=b, \dots, 2(b-1) \end{cases} \quad (3.30)$$

である。今、step $k(=1, \dots, 2(b-1))$ で初めてが交互作用が検出される確率 π_k^* は次式で表わせる。

$$\pi_k^* = \Pr(|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{k-1}| \leq d_{k-1}, |T_k| > d_k | (\gamma_{21}, \dots, \gamma_{2b}, \gamma_{31}, \dots, \gamma_{3b})). \quad (3.31)$$

ここで、次の確率を与える.

$$\begin{aligned}
 \pi_{2(b-1)} &= \sum_{k=1}^{2(b-1)} \pi_k^* \\
 &= 1 - \Pr(|T_1| \leq d_1, \dots, |T_{2(b-1)}| \leq d_{2(b-1)} | (\gamma_{21}, \dots, \gamma_{2b}, \gamma_{31}, \dots, \gamma_{3b})) \\
 &= 1 - \Pr \left(\frac{|Z_1|}{\sqrt{\frac{U_1}{4(r-1)}}} \leq d_1, \dots, \frac{|Z_{2(b-1)}|}{\sqrt{\frac{U_{2(b-1)}}{3b(r-1)}}} \leq d_{2(b-1)} | (\gamma_{21}, \dots, \gamma_{2b}, \gamma_{31}, \dots, \gamma_{3b}) \right) \\
 &= 1 - \int_0^\infty \dots \int_0^\infty \left\{ \int_{-d_{2(b-1)} \sqrt{\frac{v_1+\dots+v_b+v_{31}+\dots+v_{3b}}{3b(r-1)}}}^{d_{2(b-1)} \sqrt{\frac{v_1+\dots+v_b+v_{31}+\dots+v_{3b}}{3b(r-1)}}} \dots \int_{-d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}}}^{d_1 \sqrt{\frac{v_1+v_2}{4(r-1)}}} f(z_{2(b-1)}) dz_{2(b-1)} \right\} \\
 &\quad \times g(v_1) \dots g(v_b) g(v_{31}) \dots g(v_{3b}) dv_1 \dots dv_b dv_{31} \dots dv_{3b}.
 \end{aligned} \tag{3.32}$$

ここで、 $f(z_{2(b-1)})$ は $N_{2(b-1)}(\delta_{2(b-1)}, \Sigma_{2(b-1)})$ の確率密度関数であり,

$$\delta_{2(b-1)} = \sqrt{\frac{r}{4\sigma^2}} (\gamma_{22} - \gamma_{21}, \dots, \gamma_{2b} - \gamma_{21}, \gamma_{32} - \gamma_{31}, \dots, \gamma_{3b} - \gamma_{31})' \tag{3.33}$$

である. 今, 必要標本サイズを用いて (3.21), (3.22) により, 繰返し信頼限界を求めた後, その信頼限界をもとに (3.32) によって得られた確率を検出力 π と呼ぶ.

必要標本サイズを決定するための手順

ここで各セルでの必要標本サイズ r を決定するための手順を次に示す.

- (i) b, α, σ と検出力 π を事前に与える.
- (ii) Lan and DeMets のアルファ消費関数の中から 1 つ選び, $\alpha_1^*, \dots, \alpha_{2(b-1)}^*$ を決める.
- (iii) 1 つの交互作用が存在する母平均の配置を決める.
- (iv) 仮の必要標本サイズ r_1 を与える.
- (v) $i = 1$ とおく.
- (vi) (3.21), (3.22) より, 仮の繰返し信頼限界 $d_1^{(r_i)}, \dots, d_{2(b-1)}^{(r_i)}$ を求める.
- (vii) (vi) で得られた $d_1^{(r_i)}, \dots, d_{2(b-1)}^{(r_i)}$ を用い, (3.32) より確率 $\pi_{2(b-1)}^{(r_i)}$ を求める.
- (viii)

- $i = 1$ ならば, r_1 を変化させたものを $r_2 (r_1 \leq r_2)$, さらに $i = 2$ とし, (vi) へ行く.
- $i > 1$ ならば, (ix) へ行く.

(ix)

- もし, $\pi_{2(b-1)}^{(r_{i-1})} < \pi < \pi_{2(b-1)}^{(r_i)}$ ならば, その条件を満たす最小の r_i を必要標本サイズ r とする.
- もし, $\pi_{2(b-1)}^{(r_{i-1})} < \pi_{2(b-1)}^{(r_i)} < \pi$ ならば, r_i を $r_{i+1} (r_i \leq r_{i+1})$ に変化させ, $i = i + 1$ とし, (vi) へ行く.

4. シミュレーション

シミュレーションでは、3つのアルファ消費関数をもとにした逐次型多重比較法間の有効性を比較する。各方法の検出力は、繰返し信頼限界の形状に影響すると思われるので、3つのアルファ消費関数をもとにした繰返し信頼限界を調べる。また、いくつかの交互作用が存在する母平均の配置を仮定し、各配置についての検出力、必要標本サイズに関して、3つのアルファ消費関数をもとにした方法について比較する。

いま、 3×3 2元表で最大step数4, $\alpha = 0.05, r = 5, 10, 15$ の下で、3つのアルファ消費関数をもとにした繰返し信頼限界を計算する。表3は $r = 5, 10, 15$ の各々について、上側繰返し信頼限界のみの計算結果を示す。

表3 繰返し信頼限界 (3×3 2元表).

アルファ消費関数	r	d_1	d_2	d_3	d_4
Normal	5	5.195	3.034	2.483	2.265
	10	4.414	2.874	2.425	2.211
	15	4.226	2.834	2.399	2.203
αt	5	2.813	2.637	2.626	2.571
	10	2.629	2.529	2.553	2.500
	15	2.581	2.502	2.527	2.498
Log	5	2.639	2.600	2.701	2.721
	10	2.482	2.499	2.625	2.646
	15	2.440	2.472	2.597	2.651

($\alpha = 0.05, r = 5, 10, 15$).

図2～図4は、表3より、3つのアルファ消費関数をもとにした繰返し信頼限界の形状を示している。

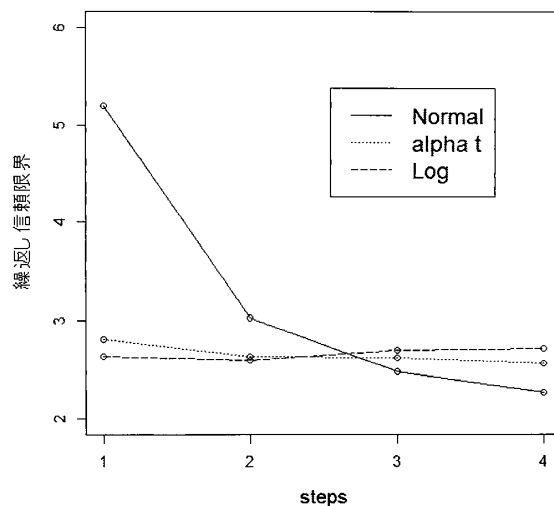


図2 繰返し信頼限界 ($r=5$).

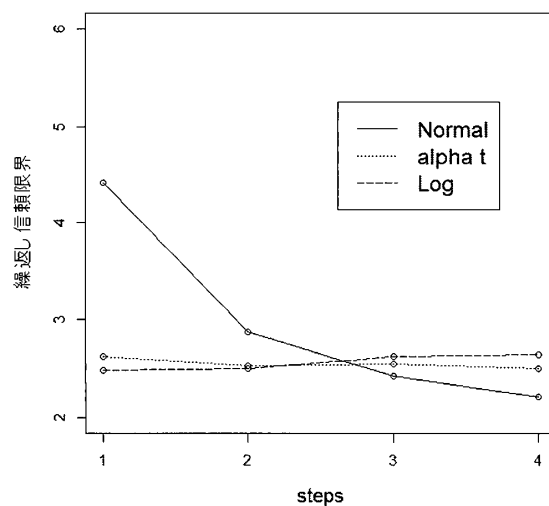
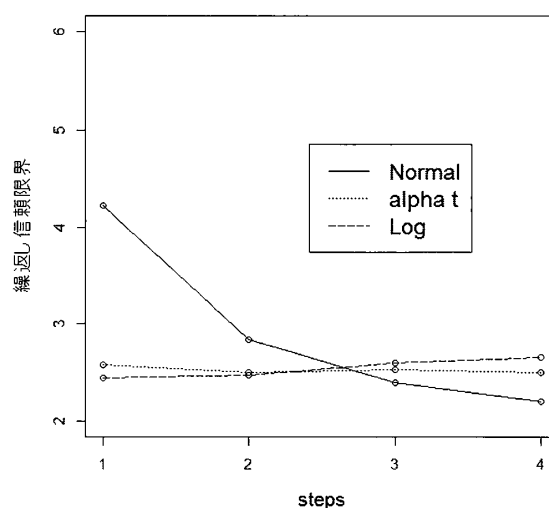
図3 繰返し信頼限界 ($r = 10$).図4 繰返し信頼限界 ($r = 15$).

表3, 図2～図4より, 次の結果を示す.

- (i) αt と Log をもとにした繰返し信頼限界は, 全ての step を通して概ね平坦である. また, step 1 では αt をもとにした繰返し信頼限界が, Log をもとにした繰返し信頼限界より, いく分広くなっているが, step 3 では, 2つの繰返し信頼限界は入れ替わっている. Normal をもとにした繰返し信頼限界は, step 1 では3つのアルファ消費関数の中で最も広く, step 4 では最も狭くなる.
- (ii) 3つのアルファ消費関数をもとにした繰返し信頼限界は, r の値が大きくなるほど繰返し信頼限界はより狭くなっている.

今, $3 \times 3 \times 2$ 元表で交互作用が存在する母平均の配置のパターンを与えるため

$$\delta_1 = \gamma_{22} - \gamma_{21}, \delta_2 = \gamma_{23} - \gamma_{21}, \delta_3 = \gamma_{32} - \gamma_{31}, \delta_4 = \gamma_{33} - \gamma_{31}$$

と置く. 表4は, 3×3 2元表で最大step数4, $\alpha = 0.05$, $\sigma = 1$, $r = 5, 10, 15$ のもとで, 8種類のパターンについての3つのアルファ消費関数をもとにした検出力を示している.

表4 各パターンについての検出力 (3×3 2元表).

No.	パターン ($\delta_1, \delta_2, \delta_3, \delta_4$)	Normal			Log			αt		
		5	10	15	5	10	15	5	10	15
1	(1.5,0,0,0)	0.054	0.084	0.156	0.225	0.482	0.690	0.192	0.431	0.642
2	(0,1.5,0,0)	0.150	0.347	0.551	0.225	0.473	0.680	0.218	0.463	0.670
3	(0,0,1.5,0)	0.248	0.500	0.706	0.201	0.428	0.636	0.216	0.454	0.661
4	(0,0,0,1.5)	0.304	0.576	0.766	0.195	0.420	0.617	0.227	0.472	0.671
5	(2,0,0,0)	0.063	0.180	0.407	0.390	0.758	0.925	0.339	0.713	0.903
6	(0,2,0,0)	0.272	0.630	0.853	0.395	0.755	0.922	0.384	0.745	0.917
7	(0,0,2,0)	0.431	0.779	0.934	0.360	0.715	0.902	0.384	0.739	0.914
8	(0,0,0,2)	0.506	0.834	0.955	0.353	0.709	0.893	0.401	0.755	0.918

($\alpha = 0.05$, $\sigma = 1$, $r = 5, 10, 15$).

図5～図7は, 表4より, 各パターンと3つのアルファ消費関数をもとにした検出力の関係を示している.

表4と図5～図7より, 次の結果を示す.

- (i) 表4より, 母平均の配置のパターン No.5～No.8で $r = 10, 15$ の時, 検出力は概ね0.7以上と高くなる. しかし, パターン No.1～No.4 または全てのパターンで $r = 5$ の時, 検出力はかなり低くなる.
- (ii) 最大step数4に対し, 早い段階のstepで交互作用が現れるパターンではLogの検出力が高くなり, 遅い段階のstepで交互作用が現れるパターンではNormalの検

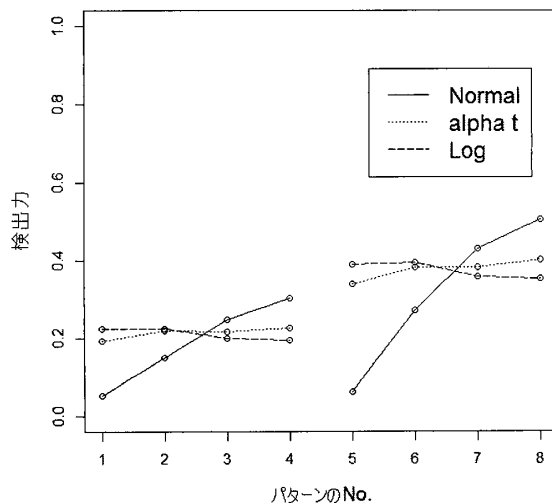
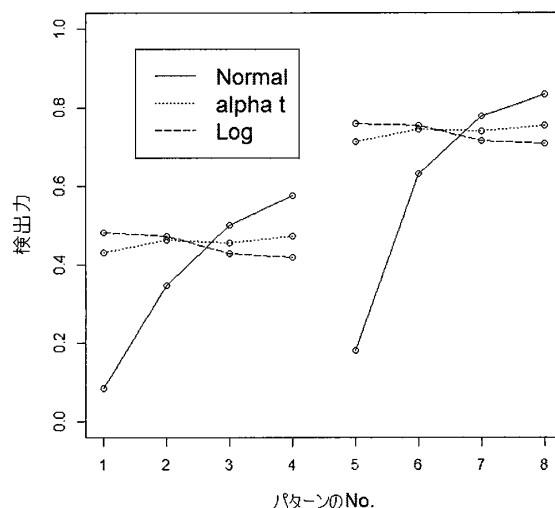
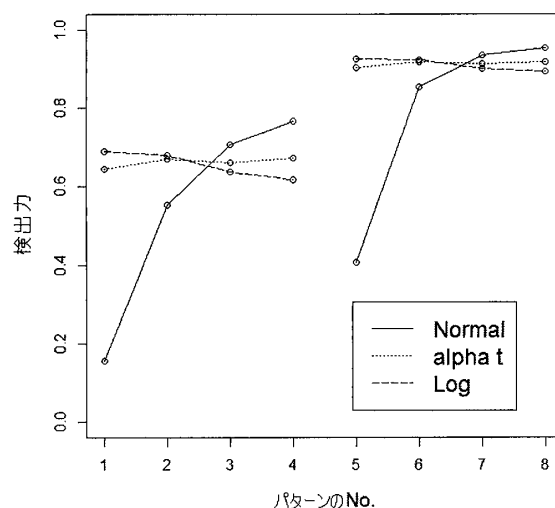


図5 各パターンと検出力 ($r = 5$).

図6 各パターンと検出力 ($r = 10$).図7 各パターンと検出力 ($r = 15$).

出力が高くなる。この傾向は、 r の増加と共に、より著しくなり、繰返し信頼限界の形状に影響したものと思われる。

表5は、 3×3 2元表で最大step数4, $\alpha = 0.05$, $\sigma = 1$ のもとで、検出力 $\pi = 0.8$ を保つための各セルの必要標本サイズを示している。

図8は、表5より、各パターンと3つのアルファ消費関数をもとにした必要標本サイズの間の関係を説明している。

表5と図8より、次の結果を示す。

- (i) 表5より、検出力 $\pi = 0.8$ を保つためには、母平均の配置のパターン No.1~No.4での必要標本サイズは、パターン No.1のNormalを除き、17~24と大きな値が必要でありアルファ消費関数間の差も大きい。一方、母平均の配置のパターン No.5~No.8の必要標本サイズは、パターン No.5のNormalを除き、10~14程度の値でよく、アル

表5 各パターンについての必要標本サイズ (3×3 2 元表).

No.	パターン	Normal	log	αt
1	(1.5,0,0,0)	42	19	21
2	(0,1.5,0,0)	24	20	20
3	(0,0,1.5,0)	19	21	20
4	(0,0,0,1.5)	17	21	20
5	(2,0,0,0)	25	11	12
6	(0,2,0,0)	14	11	12
7	(0,0,2,0)	11	12	12
8	(0,0,0,2)	10	13	11

($\pi = 0.8$, $\alpha = 0.05$, $\sigma = 1$).

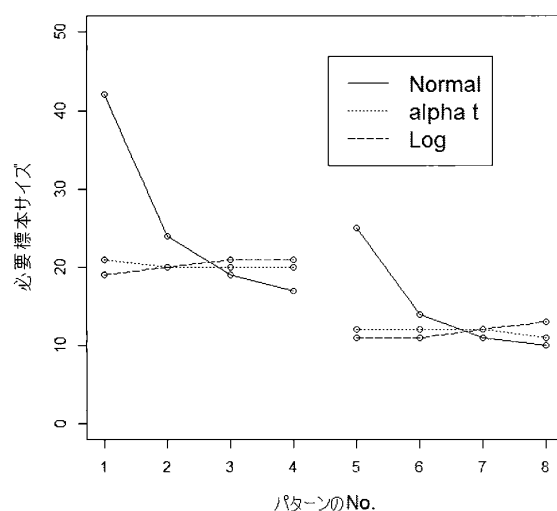


図8 各パターンと必要標本サイズ.

ファ消費関数間の差も小さい.

(ii) 一般に, 早い段階の step で交互作用が現れるパターンでは Log の必要標本サイズが小さく, 遅い段階の step で交互作用が現れるパターンでは Normal の必要標本サイズが小さくなる. しかし, パターン No.6 ~No.8 での必要標本サイズはアルファ消費関数間の差も小さく, その傾向は顕著でない.

5. 事例研究

この事例研究は, Montgomery (2008, 5.3.1, p187) の電池の寿命データの例を引用する. この2元配置実験で, 2つの因子は板の原料と温度であり, 反応変数は電池の寿命(時間)である. ここで, 板の原料のタイプを A_1, A_2, A_3 の3水準, 温度を $B_1(15), B_2(70), B_3(125)(^{\circ}\text{F})$ の3水準とし, 各セルで $r = 4$ の寿命データを表6で示す.

本研究では, このデータを我々のセル毎の逐次実験の順序に従い, 最終 step まで進んだ時に得られた群観測値と仮定する. ここで 3×3 2 元表において, 最大 step 数4, $\alpha = 0.05$, $r = 4$

表 6 板の原料と温度に対する電池の寿命データ.

板の原料の タイプ	温度 (°F)		
	$B_1(15)$	$B_2(70)$	$B_3(125)$
A_1	130	34	20
	74	80	82
	155	40	70
	180	75	58
A_2	150	136	25
	159	106	58
	188	122	70
	126	115	45
A_3	138	174	96
	168	150	82
	110	120	104
	160	139	60

表 7 繰返し信頼限界 ($3 \times 3 \times 2$ 元表).

アルファ消費関数	d_1	d_2	d_3	d_4
Normal	5.772	3.139	2.538	2.289
αt	2.934	2.703	2.683	2.607
Log	2.742	2.664	2.752	2.748

($\alpha = 0.05, r = 4$).

とし, 3つのアルファ消費関数をもとにした方法の繰返し信頼限界を次に示す.

逐次検定

表 6 をもとに, セル毎の群観測値が得られたと仮定し, 次の様に交互作用を検出するための逐次検定を行う.

step 1 $H_0^{(1)} : \gamma_{22} - \gamma_{21} = 0, H_1^{(1)} : \gamma_{22} - \gamma_{21} \neq 0$

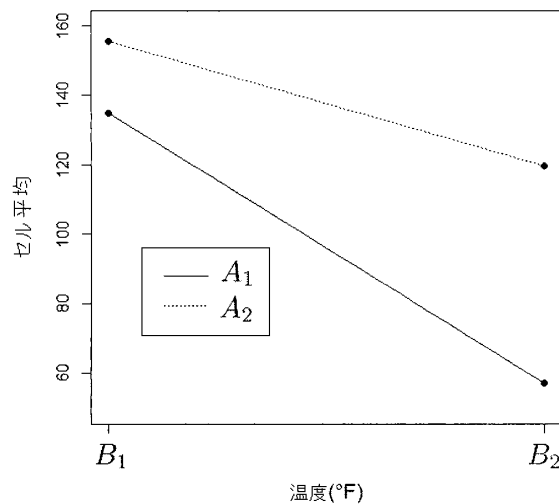
検定統計量の実現値は (3.15) より $t_1 = -2.714$ であり,

Normal : $|t_1| < d_1 = 5.772$ より, 決定を保留し, step 2 に移行する,

αt : $|t_1| < d_1 = 2.934$ より, 決定を保留し, step 2 に移行する,

表 8 原料のタイプ (A_1, A_2) と温度 (15, 70(°F)) でのセル平均.

板の原料の タイプ	温度 (°F)	
	$B_1(15)$	$B_2(70)$
A_1	134.75	57.25
A_2	155.75	119.75

図9 原料のタイプ (A_1, A_2) と温度 (15, 70(°F)) でのセル平均の変化.

Log : $|t_1| < d_1 = 2.742$ より, 決定を保留し, step 2 に移行する.

step 2 $H_0^{(2)} : \gamma_{23} - \gamma_{21} = 0$, $H_1^{(2)} : \gamma_{23} - \gamma_{21} \neq 0$

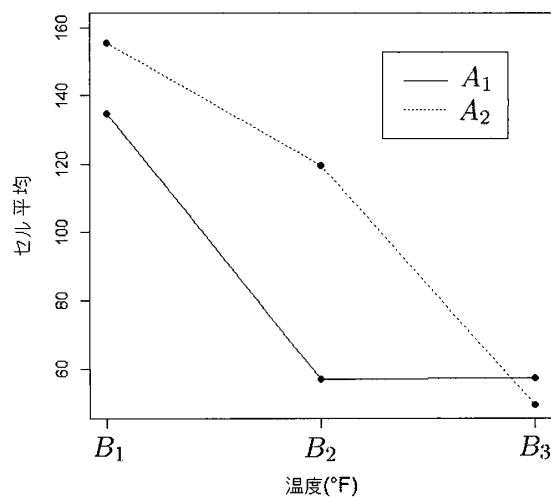
検定統計量の実現値は $t_2 = 2.096$ であり,

Normal : $|t_2| < d_2 = 3.139$ より, 決定を保留し, step 3 に移行する,

αt : $|t_2| < d_2 = 2.703$ より, 決定を保留し, step 3 に移行する,

表9 原料のタイプ (A_1, A_2) と温度 (15, 70, 125(°F)) でのセル平均.

板の原料の タイプ	温度 (°F)		
	$B_1(15)$	$B_2(70)$	$B_3(125)$
A_1	134.75	57.25	57.50
A_2	155.75	119.75	49.50

図10 原料のタイプ (A_1, A_2) と温度 (15, 70, 125(°F)) でのセル平均の変化.

Log : $|t_2| < d_2 = 2.664$ より, 決定を保留し, step 3 に移行する.

step 3 $H_0^{(3)} : \gamma_{32} - \gamma_{31} = 0, H_1^{(3)} : \gamma_{32} - \gamma_{31} \neq 0$

検定統計量の実現値は $t_3 = -5.392$ であり,

Normal : $|t_3| > d_3 = 2.538,$

αt : $|t_3| > d_3 = 2.683,$

Log : $|t_3| > d_3 = 2.752.$

これより, step 3 で 3 つのアルファ消費関数をもとにした方法の全てで $H_0^{(3)}$ を棄却し, セル $(A_3, B_1), (A_3, B_2)$ のうち少なくとも一方に交互作用があるとし, 検定を終了する.

表 10 原料のタイプ (A_1, A_2, A_3) と温度 (15, 70, 125($^{\circ}$ F)) でのセル平均.

板の原料の タイプ	温度 ($^{\circ}$ F)		
	$B_1(15)$	$B_2(70)$	$B_3(125)$
A_1	134.75	57.25	57.50
A_2	155.75	119.75	49.50
A_3	144.00	145.75	

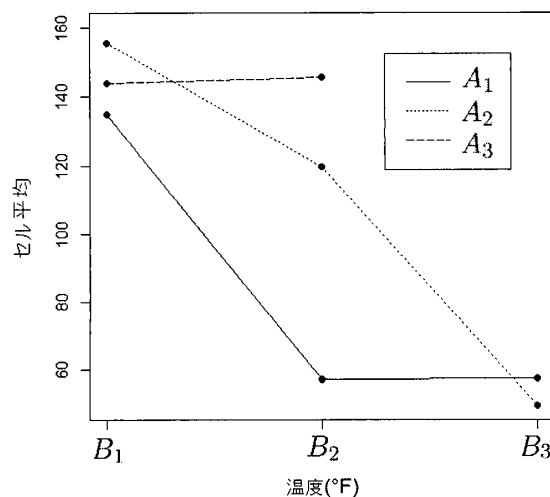


図 11 原料のタイプ (A_1, A_2, A_3) と温度 (15, 70, 125($^{\circ}$ F)) でのセル平均の変化.

6. まとめ

この研究は, 2 元表において, セル毎の逐次的な用量反応試験によって得られた群観測値をもとに, 交互作用をもつ最小用量を逐次的に検出する逐次型多重比較法を提案した. この手法を構築するために次のような理論的な解明を行った.

初めに各 step で交互作用を逐次的に検定するために、 2×2 対比を用いた仮説を考え、それに対する検定統計量を提案した。次に定義された Type I FWER を満たすような繰返し信頼限界を決めるための積分公式を導出した。更に検出力を定義し、その検出力を保ちながら、各セルにおける必要標本サイズを決める手順を示した。

シミュレーションでは、 $3 \times 3 \times 2$ 元表について、8 種類の交互作用が存在する母平均の配置を仮定し、検出力や必要標本サイズに関して、3 つのアルファ消費関数をもとにした方法の有効性を比較した。これにより、次の様な特徴を得た。

- (i) 最大 step 数 $2(b-1)$ に対し、早い段階の step で交互作用の出現が予想される時は、Log をもとにした方法が有効であり、後半の段階の step で交互作用の出現が予想できる時は、Normal をもとにした方法が有効である事が分かった。
- (ii) 交互作用が存在する母平均の配置で δ_i の値が大きい時、セル毎の必要標本サイズ r は小さくなり、逐次検定が最終 step まで進んだ時の全必要標本サイズ $r_t = 3 \times 3 \times r$ はさほど大きくならない。しかし、 δ_i の値が小さい時、必要標本サイズは大きくなり、この逐次試験の実施が可能かの検討が必要となる。

この研究を通じて、いくつかの問題もある。

繰返し信頼限界及び検出力の公式は多重積分で表されるため、因子の水準数が増加したとき、積分回数が増加し、計算が難渋する。また、この逐次検定を行うためには事前に Type I FWER α と検出力 π を指定し、母平均、母分散を推定し配置を決め、それに適したアルファ消費関数を選び、必要標本サイズと繰返し信頼限界を決めておかなければならない。特に母平均や母分散の推定に関し、推定誤差が大きい時、必要標本サイズや検出力に影響し、この方法を利用する際の性能面の問題となる。この研究では、各水準で等サンプル数を仮定しているが、不揃いのサンプル数でこの逐次型多重比較法の開発も価値がある。これを今後の課題とする。

参 考 文 献

- Armitage, P., McPherson, C. K. and Rowe, B. C. (1969). Repeated significance tests on accumulating data, *J. R. Stat. Soc. A*, **132**, 235–244.
- Dunnett, C. W. (1955). A multiple comparison procedure for comparing several treatments with a control, *J. Am. Stat. Assoc.*, **50**, 1096–1121.
- 広津千尋 (1993). 『統計的データ解析』日本規格協会.
- Hochberg, Y. and Tamhane, A. C. (1987). *Multiple Comparison Procedures*, John Wiley & Sons, Inc.
- Lan, K. K. G. and DeMets, D. L. (1983). Discrete sequential boundaries for clinical trials, *Biometrika*, **70**, 659–663.
- Montgomery, D. C. (2008). *Design and Analysis of Experiments*, John Wiley & Son.
- Nakamura, T. and Douke, H. (2007). Development of sequential multiple comparison procedure for dose response test, *Biom. J.*, **49**(1), 30–39.
- 中村智洋, 道家暎幸 (2014). 「用量反応試験における交互作用検出のための逐次型多重比較法について」『日本計算機統計学会第 28 回大会論文集』77–80.

中村智洋, 道家暎幸, 山本義郎 (2007). 「用量反応試験のための逐次型多重比較法の開発と比較研究」『計算機統計学』**20**(1-2), 33-47.

Pocock, S. J. (1977). Group sequential methods in the design and analysis of clinical trials, *Biometrika*, **64**, 191-199.