

じっくり勉強すれば身につく統計入門

“「今さら聞けない統計初歩の初歩」講義で使用する

「Pharmaco Basic データ解析ソフト」の紹介“

2015年6月6日 森戸記念館

松本一彦

演者は長年、医療関係者や大学、企業研究者向けに「今さら聞けない統計初歩の初歩」を講義してきました。そのときに使用しているデータ解析ソフトがヒューマンライフと 共同で20年来企画制作している Pharmaco Basic ソフトです。

本講演では、SAS や市販ソフトを用いて統計解析を仕事にしている方達および統計解析教育に従事している方達に向けて、本ソフトを紹介し、使用にあたっての問題点をご指摘いただければ幸いです。

今日使用するソフトは、近々、サイエンティスト社から CD-ROM として出版する予定です。購買対象は JMP や SPSS 等の市販ソフトを持っていない研究者、医療関係者層になります。したがって、値段も 4500 円という安価なものです。

お配りするソフトは期限付きのβ版です。今日の紹介で問題なければ製品版の制作にかかります。もし、本ソフトにご感想、ご意見をいただいた方には製品版 CD-ROM をお届けします。

そのようなわけで、今日の講演では実際にソフトを使ってのお話になりますので、ご自分のパソコンをご用意ください。どのようなパソコンでも動くことになっていますが、万が一動かなければそれも情報になります。なお、Mac は Windows 使用の場合でも動かないこともあり保証しかねます、でもトライしてみてください。多くの方のご参加をお待ちしています。

講演は「問いと回答」の形で進めます。そのタイトルを列記しておきます。

- 問1. 個別データを描きたいのですが？
- 問2. 「対応のない t 検定」と「対応のある t 検定」があると聞いたのですが？
- 問3. 外れ値と思われるデータがあります。外した時と外さない時とを比べたいのですが？
- 問4. 外れ値を確認するのに、「箱ひげ図」があると聞いたのですが、その読み方を教えてください
- 問5. 外れ値を外す前に、対数変換をするようにといわれたのですが？
- 問6. 少数例で Wilcoxon 検定を使っているのですが？
- 問7. レフリーから「t 検定の繰り返しはダメ、多重比較せよ！」といわれたのですが？
- 問8. 生殖試験で骨格異常出現率は Shirley-Williams 検定が推奨されています。Pharmaco でできますか？（この例題は 2002 年第 90 回医薬安全性研究会で取り上げられたものです）
- 問9. 多重比較する前に一元配置分散分析を実施しなければいけませんか？
- 問10. Pharmaco で F 検定以外の分散の検定ができますか？
- 問11. Pharmaco で Welch 検定できますか？
- 問12. Pharmaco での相関解析の特徴は何ですか？
- 問13. 計量値と計数値それぞれで傾向検定をしたいのですが Pharmaco でできますか？
- 問14. 個別データが無くて、「平均値・標準偏差・N数」だけで検定したいのですが、Pharmaco でできますか？
- 問15. 2 群間の比較で「例数設計」をしたいのですが Pharmaco でできますか？
- 問16. カテゴリカルデータ（計数値）で出現率の検定をしたいのですが、Pharmaco ではどのような検定ができますか？

第16回第2期医薬安全性研究会 午前講座

「今さら聞けない統計初歩の初歩」講義で
使用する「Pharmaco Basicデータ解析ソフト」
の紹介

松本一彦

2015年6月6日

1

Pharmaco Basicでできること

1. 入力はエクセルで行い、検定結果をビジュアルに解析できる。
2. 個体グラフで同値データが分離できる。
3. 箱ひげ図、ヒストグラムを使って、外れ値の有無や正規分布の確認ができる。
4. 探索研究に用いることを主眼とし、外れ値の処理が自在にできる。
5. 対数変換、順位変換で比較解析が1クリックでできる。
6. 「群比較」では2群比較で、Studentのt検定、Wilcoxon順位和検定、多重比較でDunnett, Williams, Tukey, Bonferroni, Holm, Steel, Shirley-Williams, Steel-Dwass,
7. 「対比較」では対応のあるt検定、符号付きWilcoxon順位検定、1因子/2因子反復測定ができる。
8. 「相関」では12項目の相関関係が相関係数、p値と共に図示され、相関係数の大きい順から並ぶ相関行列が示される。
9. 「傾向検定」ではJonckheere/ Cochran-Armitageができる。
10. 「データ解析」は直接数値入力形式で
 - 「計量値」では「平均値, SD, N数」でStudentのt検定, Welch, Dunnett, Williams, Tukey, Bonferroni, Holm検定と例数設計(nと検出力)ができる。
 - 「計数値」では²検定, Fisher正確検定, Holm検定, McNemar検定, 累積²検定ができる。

3

Pharmaco Basic とは？

1998年以来、ヒューマンライフ社との共同作業で作成している
研究者・実務者支援のビジュアル統計ソフトです。



発売元:サイエンティスト社、制作:ヒューマンライフ、企画・監修:松本一彦

2

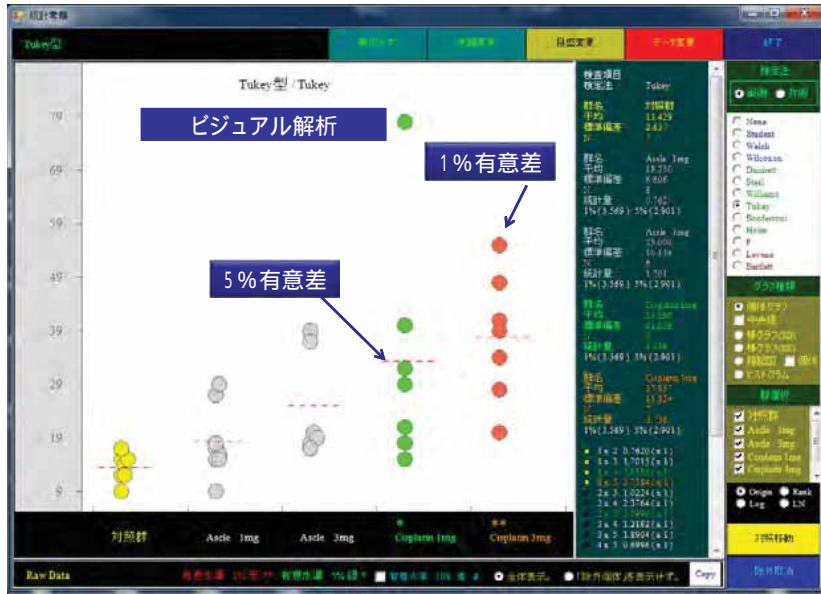
3

ビジュアルである必要性

- 【統計的有意差と生物学的有意差】
どちらを優先させますか？
- 解析したデータが自分の仮説と違っていたときには、まず、統計手法の誤りがあるのでは？と振り返ってみる。
- それには、データを平均値や標準偏差でみるのではなく、個別データをしっかり見る必要があります。
- その個別データを見るにはビジュアル解析ソフトが必要になります。

4

4



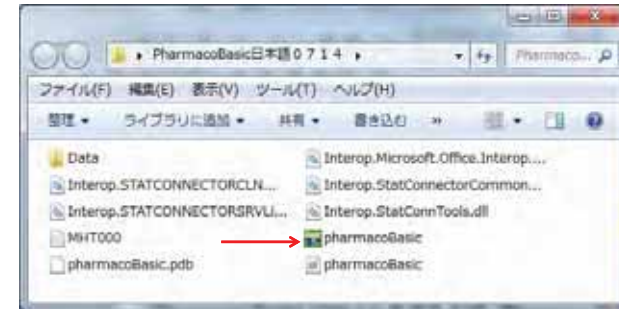
5

Pharmacoで個体グラフを描いてみる

手順1.

Pharmaco Basicの立ち上げ

「Pharmaco Basic ver.15.0.1」ファイルをクリック Pharmaco のロゴを右クリック Pharmaco Basicトップ画面



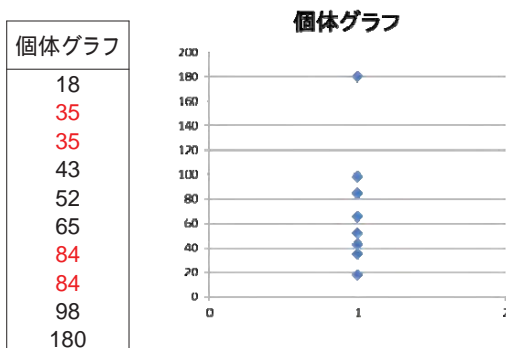
*自分のパソコンでは「Pharmaco Basic」ファイルをデスクトップに移してから作業を開始する。

*ロゴを右クリックして「ショートカット」を作成して、それをデスクトップに移しておくで常時使える。ロゴそのものを移してはいけません。

7

問1. 個別データを描きたいのですが？

回答: SASやエクセルでは同値を分離してくれません。エクセルで個体グラフを描くとこのようになります。



同値が分離されていません(10例中8例表示)

5

6

手順2.

トップ画面で「開始」をクリック



6

8

手順3.

入力画面で「横列数を1」、「縦行数を10」にして、数値を直接入力する。



入力後、「考察」をクリック。

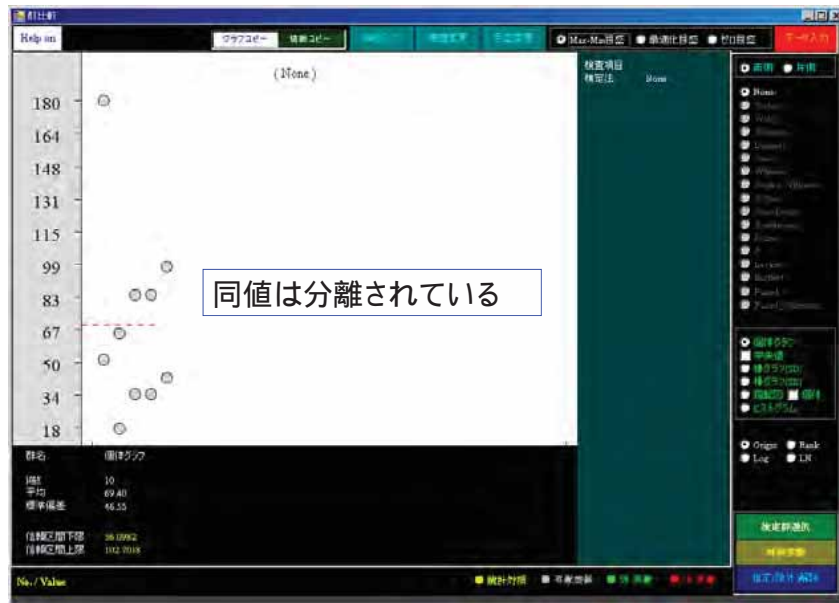
9

中央値を平均値と併記



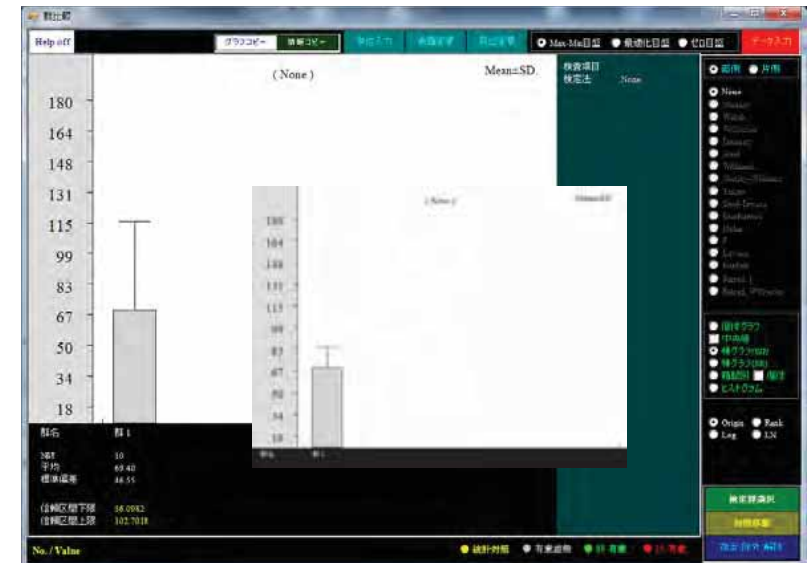
11

棒グラフSDとSE



10

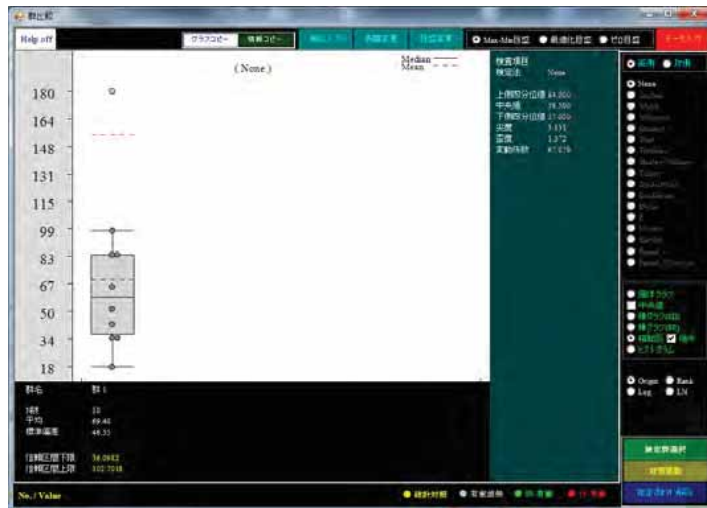
7



2

8

箱髷図(個体)



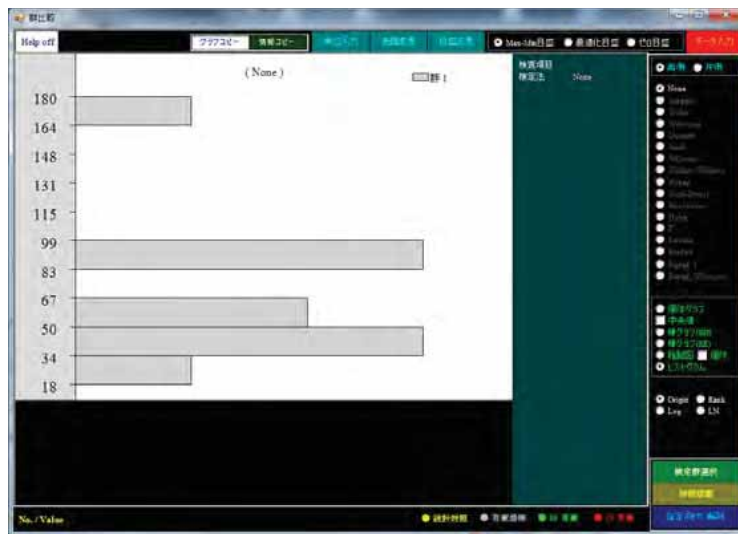
13

単位入力



15

ヒストグラム



14

表題変更



16

目盛変更



17

問2. 「対応のないt検定」と「対応のあるt検定」があると思いますが？

回答: そもそも「t検定」って何を比較しているのでしょうか？

$$t = \frac{|\text{平均値の差}|}{\text{平均値の差の標準誤差}} = \frac{|X_1 - X_2|}{s.e [d]}$$

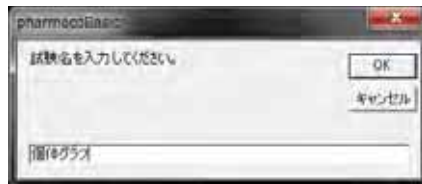
「平均値の差」が「平均値の差の誤差」の何倍あるのか。それをt分布の統計量と比較することで検定します。それを「Studentのt検定」と呼びます。

その差を求める時に、同じ個体を用いるか、異なる個体を用いるかで「対応のある」ときと「ない」ときを区別します。

19

手順4.

「登録」するとCドライブのPharmaco Dataフォルダーに自動的に取り込まれます。次からは必要なときに「読込」から呼び出すことができます。



18

Pharmacoで“Studentのt 検定”をやってみる

「群比較」を選択 「例題」 「例題1-1.Student t 検定」を選択するとデータが貼付される 「考察」

20

検定法 (例題)

- 例題1-1 Student t検定
- 例題1-2 Welch検定
- 例題1-3 Wilcoxon順位和検定
- 例題2-1 Dunnett検定
- 例題2-2 Steel検定
- 例題2-3 Williams検定
- 例題2-4 Shirley-Williams検定
- 例題2-5 Tukey検定
- 例題2-6 Steel-Dwass検定
- 例題2-7 Bonferroni検定
- 例題2-8 Holm検定
- 例題2-9 多群検定
- 例題3-1 F検定
- 例題3-2 Levene検定
- 例題3-3 Bartlett検定
- 例題4 信頼区間

21

Pharmaco解

検定法	Student			
	(両側)			
群名	対照群	投与群		
N	9	10		
平均値	159.5556	145.3		
標準偏差	19.3204	9.5807		
P値	-----	0.0538		
平均値の差	-----	14.2556		
信頼区間下限	-----	-0.2612		
信頼区間上限	-----	28.7723		

グリーン本解



JMP解

対照群	組合せ	統計量	統計量5%	統計量1%	有意差
1	1 x 2	2.07	2.11	2.9	

平均値の差の有意差検定	
t値	2.072
p値(片側)	0.02690 *
p値(両側)	0.05381 -



23

対応のあるt検定 (Paired t test)

癌患者10人に新抗がん剤アスクルを10mg投与し、24時間後の血清中IL-Xを測定し、次の結果を得た。投与前後で差があるだろうか。

	投与前	投与後
1	78	78
2	88	98
3	62	72
4	29	27
5	21	21
6	28	24
7	12	39
8	31	31
9	57	79
10	41	68

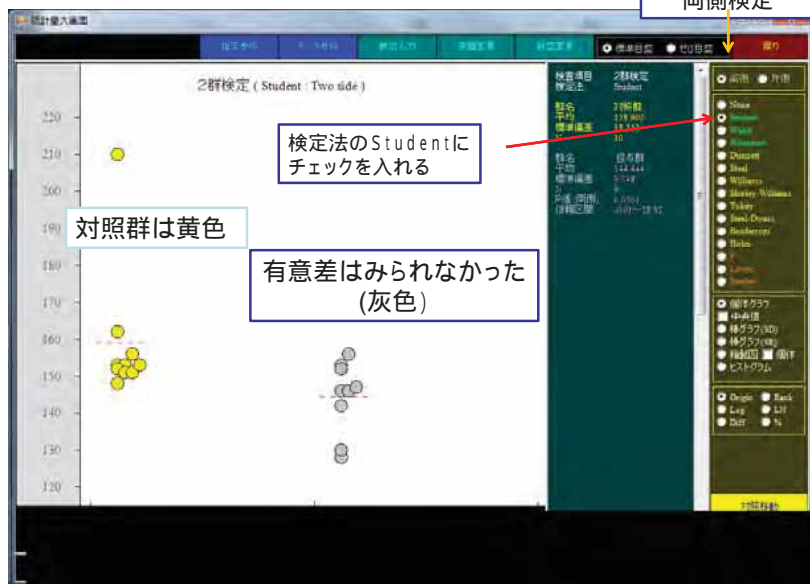
24

対照群は黄色

有意差はみられなかった (灰色)

検定法のStudentにチェックを入れる

両側検定



22

対応のある t 検定とは？

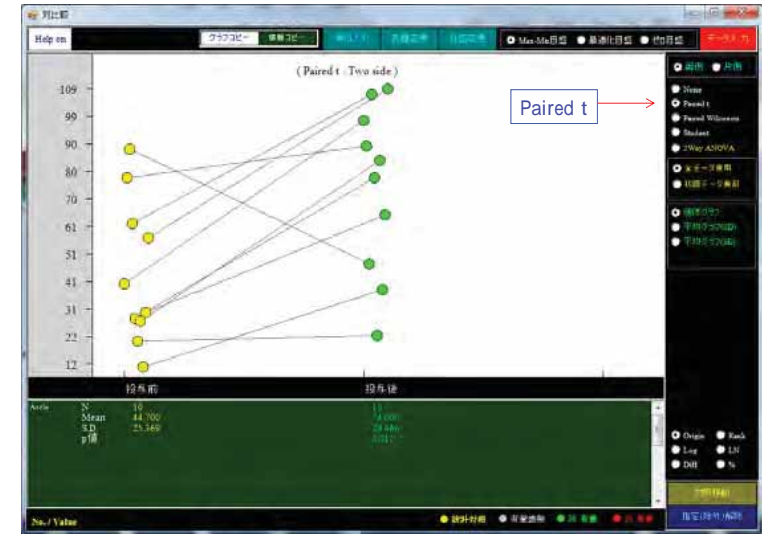
同一患者でデータをとるので、個体差は除かれます。従って、その差が0かどうかをt検定します。

患者番号	投与前	投与後	差
1	78	89	-11.0
2	88	48	40.0
3	62	107	-45.0
4	29	78	-49.0
5	21	23	-2.0
6	28	84	-56.0
7	12	39	-27.0
8	31	65	-34.0
9	57	109	-52.0
10	41	98	-57.0
n		10	
平均	44.7	74.0	-29.30
平方和			8540.100
自由度			9
分散			948.900
平均値の差の標準誤差			9.741

$t = \frac{\text{平均値の差}}{\text{標準誤差}} = \frac{-29.30}{9.741} = -3.008$
 $p\text{値(片側)} = 0.007^{**}$
 $p\text{値(両側)} = 0.0148^*$

$t(9, 0.05) = 1.833$
 $t(9, 0.025) = 2.262$

$3.008 > 2.262$ であるから、差は両側で有意である。



「対応のあるt検定」をPharmacoでやってみる

- 「データ入力画面」で「対比較」を選定
- 「例題」 「例題1-1 対応のあるt検定」をクリック

Pharmaco解

例題1-1 対応のあるt検定	Paired t	両側	投与前	投与後
Ascle	N		10	10
	Mean		44.7	74
	S.D.		25.369	29.466
	p値	-----		0.015
	平均の差			29.3
	95%信頼区間下限			7.264
	95%信頼区間上限			51.336

グリーン本解

平均値の差の有意差検定	t	p値(片側)	p値(両側)
	3.008	0.0074**	0.0148*

JMP解

データ貼付にあたっての注意事項

例題1.1のデータ

群名	投与前	投与後
Ascle	78	89
Ascle	88	48
Ascle	62	107
Ascle	29	78
Ascle	21	23
Ascle	28	84
Ascle	12	39
Ascle	31	65
Ascle	57	109
Ascle	41	98

必ずこの形式で入力する

入力したいデータ

患者No.	A法	B法
1	3.80	3.91
2	4.00	3.71
3	3.20	4.31
4	3.80	4.51
5	5.00	5.10
6	4.10	4.90
7	2.90	4.31
8	3.40	3.91

群名の代わりに患者No.が入っている。
患者No.は群名に置き換える。

入力形式に従った表

群名	A法	B法
A病院	3.80	3.91
A病院	4.00	3.71
A病院	3.20	4.31
A病院	3.80	4.51
A病院	5.00	5.10
A病院	4.10	4.90
A病院	2.90	4.31
A病院	3.40	3.91

タイトルと数値をコピーしてPharmaco入力画面で貼付する。

29

問3. 外れ値と思われるデータがあります。外した時と外さない時とを比べたいのですが？

回答: < Pharmaco > では数値を右クリックすると、データを外した後の結果が示されます。ただし、データが白抜きで残るようにしてあります。



30

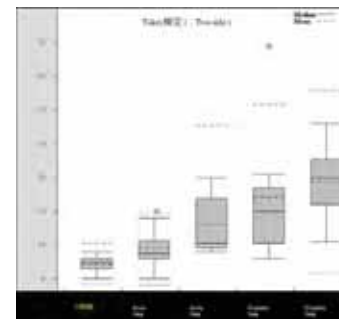


31

問4. 外れ値を確認するのに、「箱ひげ図」があると聞いたのですが、その読み方を教えてください

回答: 外れ値や異常値をデータ解析に含めるか否かを検討し、適正な解析に臨むことができます。

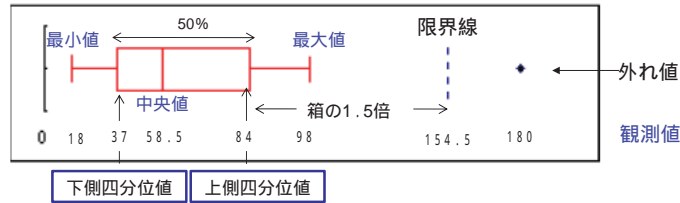
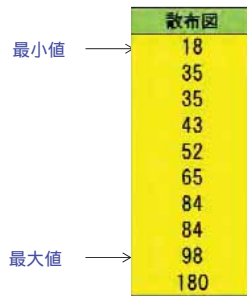
そのためには、箱ひげ図(Box whisker plot)を活用することが奨められています。



32

箱ひげ図を読む

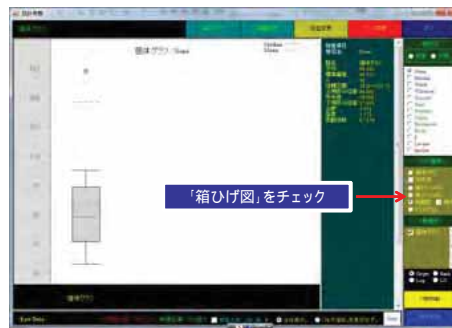
- 下側四分値 = 37、上側四分値 = 84、中央値 = 58.5
- 箱の幅 $W = 84 - 37 = 47$ は四分位範囲 (半数が入る範囲) .
- 箱の両端から $1.5W$ 離れた位置に点線を引き (限界線), その外側の点を外れ値 (Outlier) とする .
- この例では, $84 + 1.5 \times 47 = 154.5$ に点線が引かれ, $X_8 = 180$ は限界線外であり, 外れ値と判断される .
- **外れ値を除く**, 最小値, 最大値まで箱からひげを伸ばす .
- これから, 箱の両端から箱の幅 W の1.5倍以上離れた値は $\pm (1.35/2 + 1.5 \times 1.35) = \pm 2.70$ となり, 正規分布がこの範囲外に出る確率は約1%である .



33

Pharmacoで箱ひげ図を描いてみる

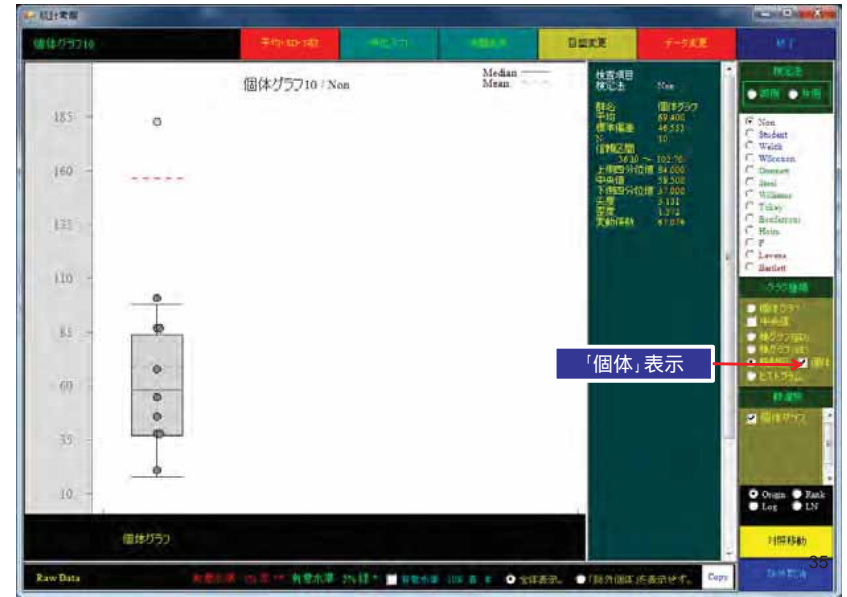
先ほど描いた個体グラフを使う。



検定法	(両側)
群名	個体グラフ
上側四分位値	84
中央値	58.5
下側四分位値	37
尖度	3.131
歪度	1.572
変動係数	67.079
平均	69.4
標準偏差	46.553
N	10

基本統計量

34



問5. 外れ値を外す前に、対数変換をするように
といわれたのですが？

回答: 統計家は外れ値を外す前に「変数変換」をしましたか? と聞きます。基本的には“対数変換”をして、歪んだ正規分布を“対数正規分布”にしてから検定に付けることを推奨しています。Pharmacoでは「常用対数Log」と「自然対数LN」があります。



36



37

n=3例でt検定とWilcoxon検定を比較してみる

t検定				Wilcoxonの順位検定		
	測定値	癌患者群	非癌患者群		癌患者群	非癌患者群
1	153	116		1	5	1
2	152	124		2	4	2
3	156	143		3	6	3
n	3	3	6	n	3	3
合計	461	383	78	平均	5.000	2.000
平均	153.667	127.7	26.00	Wilcoxon Z	1.528	-3.000
残差平方和	8.67	384.667	393.33	u(z)	-1.964	-1.746
se[d]	8.097		98.33	p値	0.0495	0.0809
t	3.2112				カイニ乗近似	正規近似
p値	0.0326					

このようにデータが一方に偏っている場合、t検定では有意差がみられたときでも、wilcoxon検定の正規近似ではいつも有意にならない。一方、カイニ乗近似ではいつも有意となる。

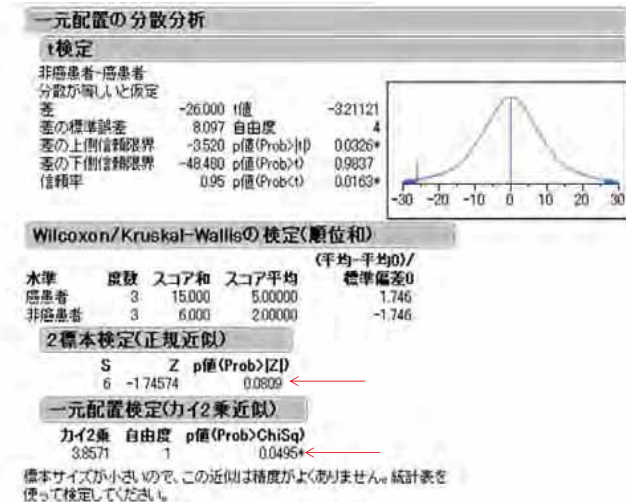
39

問6. 少数例でWilcoxon検定を使っているのですが？

回答: 少数例って何例でしょう？ 4例以下はだめです。5例はマージナル(限界ぎりぎり)です。なぜでしょう？

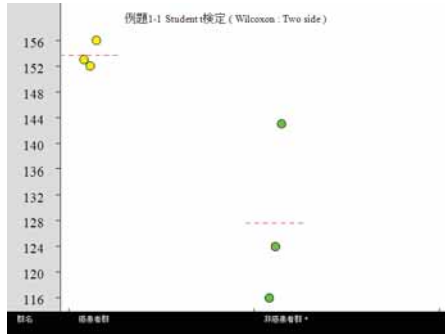
- Wilcoxon検定はパソコンがない時代に考えられた順位をつけて解析するt検定に代わる方法ですが、現在はパソコンによる正規近似法が使われています。
- その正規近似法ってなんでしょう？

38



標本サイズが小さいので、この近似は精度がよくありません。統計表を使って検定してください。

40



検定法	Wilcoxon (両側)	
群名	癌患者群	非癌患者群
N	3	3
平均値	153.6667	127.6667
標準偏差	2.0817	13.8684
P値	-----	0.0495*

Pharmacoはカイ二乗近似を採用しています。

Wilcoxon順位和検定はn=4例以下では 使うべきではない

- N = 3例ではどんなに差があっても有意とならないことがある。
- N = 4例では全く差がなくても有意となることがある。
- JMPでは
「標本サイズが小さいので、この近似は精度がよくありません。統計表を使って検定してください」と書かれています。このコメントはN=6例で消えます。

n=4例でt検定とWilcoxon検定を比較してみる

t検定				Wilcoxonの順位検定			
	癌患者群	非癌患者群		癌患者群	非癌患者群		
1	153	152		1	5	4	
2	163	148		2	7	1	
3	186	150		3	8	3	
4	155	149		4	6	2	
n	4	4	8	n	4	4	8
合計	657	599	58	平均	6.500	2.500	-4.000
平均	164.25	149.8	14.50	se[d]	1.732		6.00
残差平方和	686.75	8.75	695.50	u(z)	-2.309	-2.165	
se[d]	7.613		115.92	p値	0.0209	0.0304	
t	1.9046				カイ二乗近似	正規近似	
p値	0.1055						

このように4例でデータが一方に偏っている場合、t検定では有意差がみられないが、wilcoxon検定の正規近似およびカイ二乗近似ではいつも有意となる。

問7. レフリーから「t検定の繰り返しはダメ、多重比較せよ！」といわれたのですが？

回答: 多重比較検定には、データ構造によって、それぞれ使い方に違いがあります。Pharmacoには8種類の検定法が用意されています。

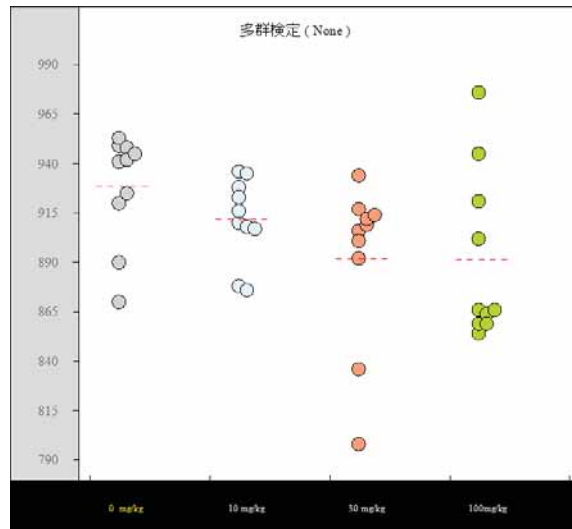
パラメトリック	ノンパラメトリック	
Dunnett	Steel	
Williams	Shiarly Williams	
Tukey	Steel Dwass	
Bonferroni		
Holm		

投稿論文

新抗癌剤Ascleの試験でサイトカインIL-Xを測定し、次のような結果を得た。

群	対照群	10mg/kg群	30mg/kg群	100mg/kg群
例数	10	10	10	10
平均値	928.3	911.7	891.9	891.2
標準偏差	27.9	21.2	41.9	42.9

45



でも、個別値で見ると、30mg/kgと100mg/kgは平均値は等しいがバラツキは正反対の向き。これは平均値とSDのデータからだけでは、全く解らない。

46

投稿論文に載せた表

	平均値の差	t値	p値
対照群 - 10 mg/kg	-16.6	1.066	0.152
対照群 - 30 mg/kg	-36.5	2.289	0.034*
対照群 - 100 mg/kg	-37.1	2.293	0.034*

棄却限界値
(2.101)

対照群と各群との間で2群のt検定を行った結果30mg/kg群から有意差がみられたと考察した。レフリーコメントで“t検定を繰り返している”からダメ、多重比較検定をせよとのこと。⁴⁷

- そこで、Dunnett検定を実施したところ、いずれの群も対照群との間に差はみられず、t検定とは違った結果となった。

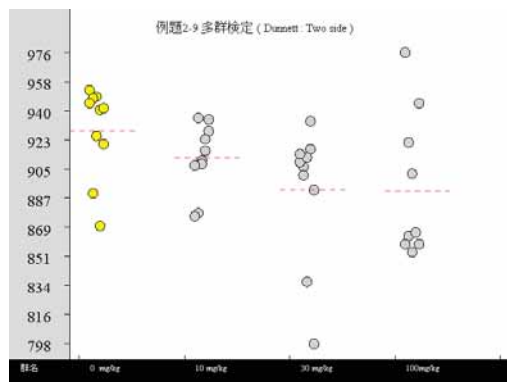
	平均値の差	t値		有意確率	
		t検定	Dunnett	t検定	Dunnett
対照群-10mg	16.6	1.495	1.067	0.152	>0.05
対照群-30mg	36.5	2.289	2.344	0.034*	>0.05
対照群-100mg	37.1	2.293	2.389	0.034*	>0.05
棄却限界値 (5%)		2.101	2.452		

Dunnett検定では有意差がみられなかった!

48

Pharmacoで「Dunnett検定」をやってみる

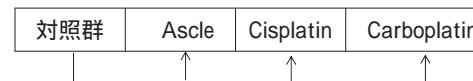
- 「群比較」から「例題」「多重比較」「考察」



Dunnett検定では有意差がみられなかった。

Steel(スチール)検定

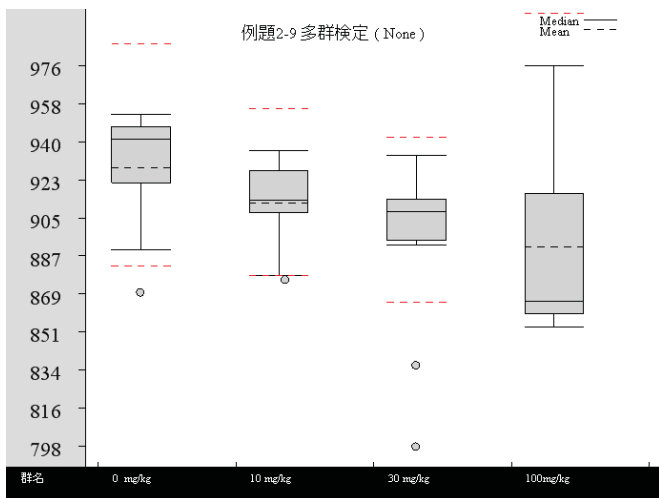
Dunnett検定のノンパラメトリック版。



Steel検定はn数が4例のとき、4群以上では使ってはいけません。

その理由が書かれた論文

永田 靖; 多重比較法の実際、応用統計学 27(2)、93 - 108, 1998



スティール検定の棄却限界値を求めると次のようになります。

Steel検定の棄却限界値

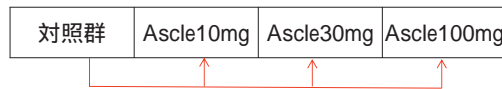
	3群	4群	5群	6群	7群	8群
d(a, .05,0.05)(両側5%)	2.212	2.349	2.442	2.511	2.567	2.613
d(a, .05,0.05)(片側5%)	1.916	2.062	2.160	2.234	2.292	2.340
	n=3	n=4	n=5	n=6	n=7	n=8
t _{ij}	1.964	2.309	2.611	2.882	3.130	3.361

永田 靖; 多重比較法の実際、応用統計学 27(2)、93 - 108, 1998、一部改変

n数が4例で4群比較の場合はDunnettで有意になっていても、t値が棄却限界値を超えることはなく(2.309 < 2.349)決して有意にはならない(両側検定)。

Williams(ウィリアムズ)検定

- ・ **ウィリアムズ法...1つの対照群と2つ以上の処理群があって、各群に順序(Williams) 付けがあるものとする。そして、母平均に単調性(単調増加もしくは単調減少)を想定することができるとき、母平均について対照群と処理群の対比較を検定する。**



Dunnettと対照群と比較することは同じだが、高用量群から検定をかける下降手順なので群を入れ替えることはできない。

Williams 検定の基本的考え方

1. 対照群に比べてどの群から、有意に変化しているかを明らかにできる。
2. 対立仮説として用量反応関係に単調性を仮定する(片側検定)。
3. 下降手順であり、用量の高い群から対照群との比較を行い、有意差が出なくなった用量で終了する。

したがって、Dunnett検定と異なり、低用量で有意差がつくが、高用量では有意差が付かないような、結果の解釈に困ることはない。

4. 用量の値が逆転しているときは、その調整平均をとることで用量依存性を確保するが、統計家により調整平均の取り方はまちまちであり、その結果も異なる。Pharmacolは、永田・吉田著「統計的多重比較法の基礎」をベースに作成されており、内容に関して永田先生のご意見をいただいている。



Williams検定の原則

- 例えば対照群、10mg、30mg、100mg、300mg投与群の5群での比較の場合、まず最高用量群の300mgが棄却されて、 $\mu_1 < \mu_5$ であると判定されたでしょう。
- 次の投与量群も棄却されて「 $\mu_1 < \mu_4$ である」と判定されたけれども、その次の段階で30mg群は棄却されなかったとする。
- この場合には「 μ_4 および μ_5 は μ_1 より大きい」という結論を出し、30mg群と10mg群については検定統計量の計算を行わずに自動的に保留しなければならない。
- この状況で10mgについて検定統計量の計算を行なえば、 $t_p(p, \epsilon;)$ となることが実際に起こりうる。
- しかし、そのような結果を考慮すれば手法の妥当性がぐずれ、また、単純増加/低下の想定に矛盾する結論を許すことになってしまうからである。

「永田、吉田;統計的多重比較法の比較」一部改変)

多重比較法には大きく分けて3つの型があります

Dunnett型					Williams型					
動物No.	A剤	B剤	C剤	E剤	用量 (mg/kg)	0 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg	90 mg/kg
1	7	8	11	13	1	415	387	357	361	299
2	9	9	12	12	2	380	378	379	351	308
3	8	10	12	12	3	391	359	401	378	323
4	6	8	10	11	4	413	391	412	332	351
5	9	9	11	14	5	372	362	392	318	311
6	8	9	13	12	6	359	351	356	344	285
7	11	10	9	11	7	401	348	366	315	297
8	10	12	10	10						
9	8									

Tukey型					
対照群	Ascle 1mg	Ascle 3mg	Cisplatin 1mg	Cisplatin 3mg	
12	17	18	40	28	
15	16	39	21	20	
14	27	20	29	39	
12	9	19	78	34	
15	15	37	15	48	
9	18	17	32	55	
17	29		18	41	
	15				

問8. 生殖試験で骨格異常出現率をShirley-Williamsでやることを推奨されています。Pharmacoでできますか？(この例題は2002年第90回医薬安全性研究会で取り上げられたものです)。

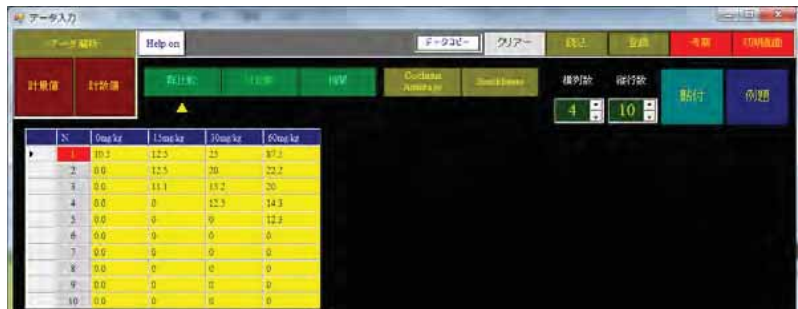
例題: 生殖毒性試験においてラットの波状肋骨の出現率が新製剤Ascleで変化するか否かを検討した。ガイドラインでは対照群と高用量群で有意差検定を実施し、有意となった場合には、多重比較検定をすることになっている。予備試験で下記の結果が得られた。どのような多重比較検定をすべきだろうか？

N=10		出現率%			
0 mg/kg	10.5	0.0	0.0	0.0	0.0
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
15 mg/kg	12.5	12.5	11.1	0.0	0.0
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
30 mg/kg	25.0	20.0	12.5	12.5	0.0
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
60 mg/kg	87.5	22.2	20.0	14.3	12.3
	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0

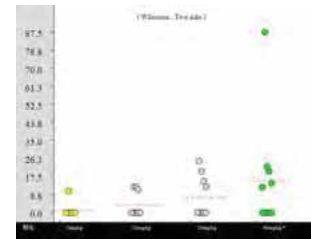
一部変更

回答: できます。

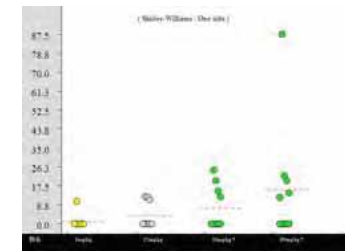
Pharmaco入力形式				
0 mg/kg	15 mg/kg	30 mg/kg	60 mg/kg	
10.5	12.5	25.0	87.5	
0.0	12.5	20.0	22.2	
0.0	11.1	15.2	20.0	
0.0	0.0	12.5	14.3	
0.0	0.0	0.0	12.3	
0.0	0.0	0.0	0.0	
0.0	0.0	0.0	0.0	
0.0	0.0	0.0	0.0	
0.0	0.0	0.0	0.0	
0.0	0.0	0.0	0.0	
0.0	0.0	0.0	0.0	
0.0	0.0	0.0	0.0	
0.0	0.0	0.0	0.0	



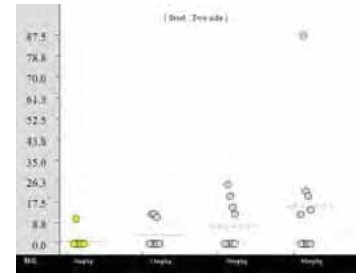
Wilcoxon順位和検定



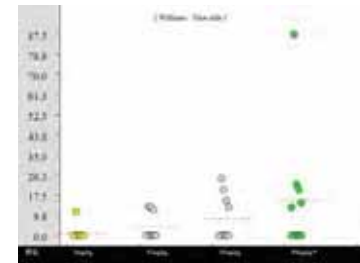
Shirley-Williams検定



Steel検定

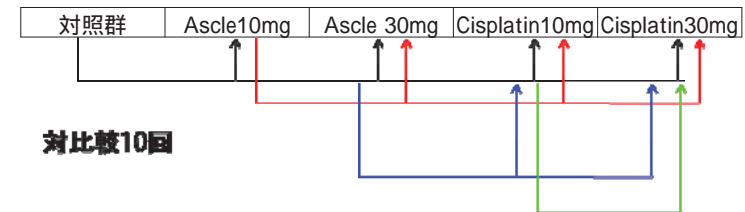


Williams検定



Tukey(チューキー)検定

全群で対比較を行うためDunnett、Williamsより検出力は低い



対比較10回

対照群 A剤 B剤
 対照群 10mg/kg 30mg/kg 10mg/kg 30mg/kg

- 対照群と - A 10群、 - A 30群、 - B 10群、 - B 30群
- A 10群と - A 30群、 - B 10群、 - B 30群
- A 30群と - B 10群、 - B 30群
- B 10群と - B 30群

Tukey検定の例

表 4.2 データ

方法	n_i	データ								T_i	\bar{x}_i	V_i
A_1	7	14	15	14	16	15	17	17	-	108	15.429	1.6190
A_2	8	17	16	17	16	15	18	19	15	133	16.625	1.9821
A_3	6	18	19	20	19	17	17	-	-	110	18.333	1.4667
A_4	7	20	21	19	20	19	22	20	-	141	20.143	1.1429
A_5	7	19	20	19	17	17	17	18	-	127	18.143	1.4762

表 4.3 $|t_{ij}|$ の値

	A_1	A_2	A_3	A_4	A_5
A_1		1.853	4.186*	7.073*	4.072*
A_2			2.537	5.452*	2.352
A_3				2.609	0.274
A_4					3.001*

61

Tukey検定



Tukey検定は全群間での比較なので、対照群が移動する必要がある。

63

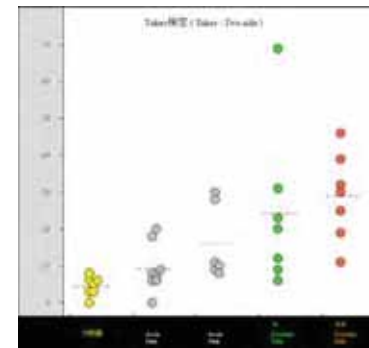
TukeyとSteel-Dwass検定を Pharmacoでやってみる

「群比較」から「例題」「Tukey検定」を選択

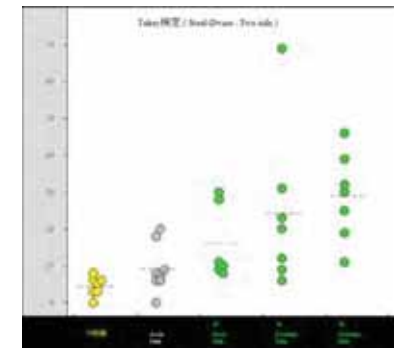


62

Tukey検定



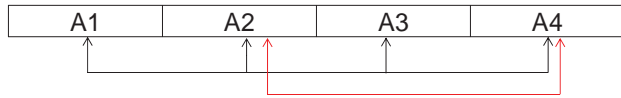
Steel-Dwass検定



64

Bonferroni(ボーンフェローニ)検定

検定の回数に注目して危険率を調整する方法。帰無仮説の個数(対比較する数; k個)を数えて、有意水準を調整し(/k), 棄却域を決定するという方法



対比較5回

1回当たりの検定の危険率が α である検定を k 回繰り返した場合、全体の危険率は $k \times \alpha$ を越えることはない。つまり $\alpha = \alpha / k$ とすれば k 回検定したときの全体の危険率を α 以下に抑えられる。

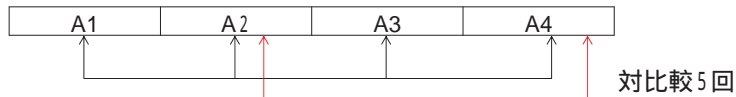
$\alpha = \alpha / k$ として検定する。上の例では $\alpha = \alpha / 5$

しかし、対比較の数が多くなったときは、保守的になりすぎて検出力が低くなる。

65

Holm検定

/k を工夫することでBonferroniを改良した方法。



対比較する数(k)を使って、

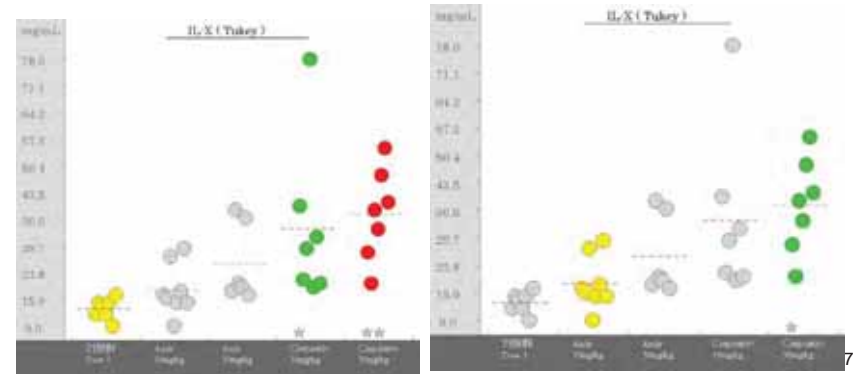
$\alpha_1 = \alpha / k, \alpha_2 = \alpha / (k-1), \alpha_3 = \alpha / (k-2), \dots, \alpha_k = \alpha$ で計算するため、Bonferroni検定よりも検出力が高い方法といえる。

例えば、4群の場合で対比較数が5。したがって、 $\alpha_1 = \alpha / 5, \alpha_2 = \alpha / 4, \dots, \alpha_6 = \alpha / 1$ となり、それぞれの対比較t統計量から得られたp値を小さい順にならべて、上記 α_1 から α_6 を用いて、順に検定していく。

有意差が認められない段階で、それ以降の検定には進まず、解析は終了する。(* Pharmaco Basic例題集参照)

66

PharmacoではTukey, Bonferroni, Holm検定は対照移動でビジュアルに解析。



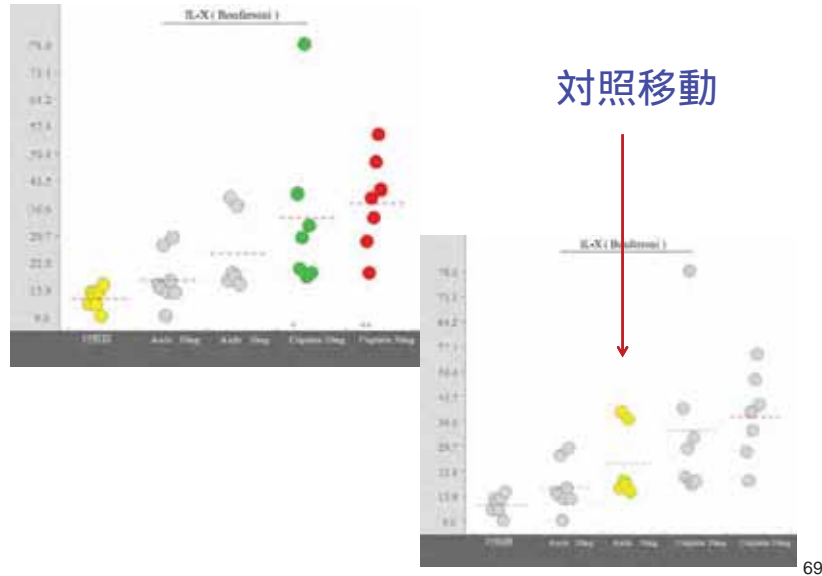
7

PharmacoでBonferroni検定&Holm検定をやってみる



- 比較する項目にチェックを入れる。
- 対照移動で対比が可能になる。

68

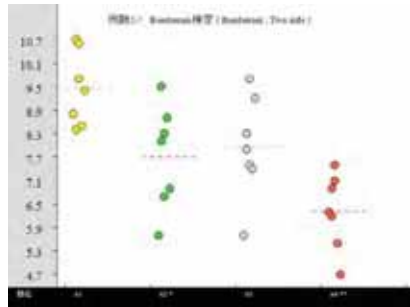


問9. 多重比較する前に一元配置分散分析を実施しなければいけませんか？

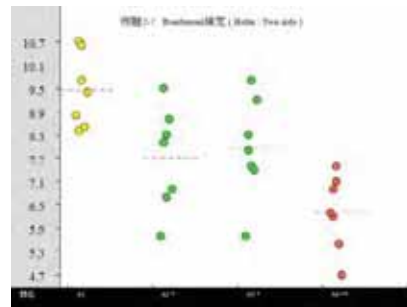
回答: する必要はありません。直接, 多重比較検定を実施することをお奨めします。

- 多重比較法を適用するときは, 前もって一元配置分散分析により, 母平均の一樣性の帰無仮説についての検定をおこない, 有意になった場合にのみ多重比較を行うと述べられることがある。
- しかし, これは正しくない。
- というのは, 「一元配置分散分析」と「多重比較法」の2つの検定を行うことになり, ここにまた検定の多重性が生じるためである。
- したがって, 『多重比較法と通常の一元配置分散分析とは 別物であり, 多重比較法を適用するときは, その手順の中に示されていない限りはF検定による一元配置分散分析を併用するべきではない』と考えておいてほしい。
- (「永田、吉田; 統計的多重比較法の比較」一部改変)

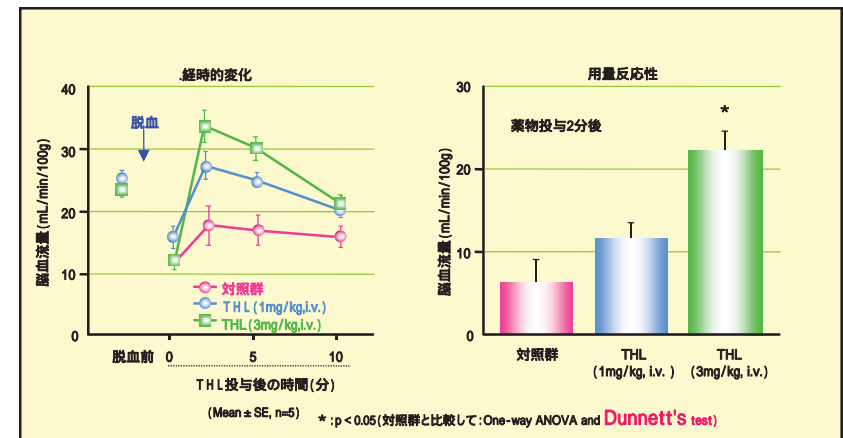
Bonferroni検定



Holm検定



“一元配置分散分析とDunnett検定”を実施した論文



OECE GUIDELINES FOR THE TESTING OF CHEMICALS
Fish, Early-life Stage Toxicity Test
 OECE/ODCE
ANNEX 5 **210**
Adopted:
26 July 2013

- Dunnett検定やWilliams検定を行う前にANOVA検定を実施することや, Jonckheere-Terpstra (ヨンキー-terpstra) 検定, Mann-Whitney検定およびDunn検定を行う前にKruskal-Wallis検定の有意性を求めることは必要としない。

ANOVAを多重比較検定をする前に実施するか否かは統計家の中でも意見が分かれていたがOECDガイドラインでは必要ないと結論づけられた。

F検定とLeven(レビン)の検定

- F検定(平均平方の比)は
 偏差(観測値-平均値, $x_{ij} - \bar{x}_i$)の
 2乗の和(平方和) $(x_{ij} - \bar{x}_i)^2$ を使っている。

検定法	F(両側)		
群名	対照群	投与群	
N	9	10	
平均値	159.6	145.6	
F比	-----	4.60	373.28/81.16
平方和	2986.22	730.40	
平均平方	373.28	81.16	
P値	-----	0.0351	*

問10. PharmacoでF検定以外の分散の検定ができますか？

回答: Pharmacoでは分散の検定にF検定以外で, Levene(レビン)検定とBartlett (バートレット)検定を用意しています。



例題3-1 F検定
 例題3-2 Levene検定
 例題3-3 Bartlett検定

- レビンの検定は偏差の絶対値の和 $|x_{ij} - \bar{x}_i|$ を使っている(平方和ではない)。
 $x_{ij} = |x_{ij} - \bar{x}_i| \quad 6.6 = |153 - 159.6|$
- x_{ij} を観測値と見なして, 平均値の差のt検定をするのがレビンの検定である。

原表			偏差表		
	対照群	投与群		対照群	投与群
1	153	153	1	6.6	7.4
2	153	146	2	6.6	0.4
3	152	131	3	7.6	14.6
4	156	152	4	3.6	6.4
5	162	130	5	2.4	15.6
6	151	146	6	8.6	0.4
7	151	156	7	8.6	10.4
8	148	142	8	11.6	3.6
9	210	147	9	50.4	1.4
10		153	10		7.4
n	9	10	n	9	10
平均	159.6	145.6	平均	11.8	6.8
			平方和	1743.0	273.4
			自由度	8	9
			平均平方	217.88	30.38
平均値の差の有意差検定			t		118.61
t	-0.998		p値(片側)	0.1662	-
p値(片側)	0.1662	-	p値(両側)	0.3324	-
p値(両側)	0.3324	-	平均値の差の標準誤差		5.00

- もしデータに外れ値が含まれているとき，“偏差の2乗を用いる **F 検定**”はその影響を強く受ける。
- **レビンの検定は外れ値の影響を受け難い**という利点がある。
- 言い換えると，F検定で有意となる場合は**外れ値がある時が多く，外れ値のない時はLeveneの方が有意となる可能性が高い。**

Bartlett(バートレット)の分散の検定

帰無仮説の分散がすべて等しい($\sigma_1^2 = \sigma_2^2 = \dots = \sigma_j^2$)が、自由度 = 水準数 - 1 の**カイ2乗分布**に従うことを利用して検定する。

Bartlett検定は**群の大きさが異なる場合**でも適応可能である。

Bartlett の検定は、**各水準の平均平方** V_i と**併合した平均平方** V から、 χ^2 を計算する。

$$V_i = S_{ei}/(n_i-1) \quad V = \sum_i (n_i-1)V_i/(n-a)$$

$$\chi^2 = 2.3026 \times \frac{(n-a)\log V - \sum_i (n_i-1)\log V_i}{1 + \frac{(1/n_i-1) - (1/n-a)}{3a-3}}$$

$$\chi^2 = 18.67 \quad \chi^2(4,0.05)=9.49$$

Levene検定はOECDガイドラインでもとりあげられている。

OECD GUIDELINES FOR THE TESTING OF CHEMICALS

210
Adopted:
26 July 2013

Fish, Early-life Stage Toxicity Test

OECD/OCDE
ANNEX 5

STATISTICAL GUIDANCE FOR NOEC DETERMINATION
無影響濃度 (NOEC) 決定に向けた統計ガイドライン

Consistency with variance homogeneity can be assessed from a visual examination of the same scatter plot or formally from Levene's test.
等分散性の一貫性に関しては、散布図のビジュアル解析ないし、**レビンの検定**できちんと確認することができる。

Bartlett検定



Bartlett検定は多重比較のときに用いられる。この結果は、いずれかの群間で有意差がみられることを示しているにすぎない。

問11. PharmacoでWelch検定できますか？

回答:もちろんできます。

- 教科書的には、分散が異なった場合にはWelch検定を奨めているものが多いと思います。
- 分散の検定でF検定をすると、有意となることがしばしばあります。
- であれば、「どんな場合にでもt検定の代わりにWelch検定を用いればいいのに」と考えがちですが、等分散のときは、正規近似が正確ではないため、t検定のようにはいきません
- したがって、分散が異なるときにのみ使用されています。
- さて、Welch検定って何をやってるんでしょうか？

Pharmacoで研究者Aの“Studentのt検定”をやってみてください。

癌患者群	非癌患者群
103	108
73	118
69	90
103	90
89	49
58	58
81	59
78	61
48	97
59	39
50	99
71	52
72	43
42	87
47	104
90	65
	123
	42
	74
	116
	36
	53
	93
	78
	80
	125
	110
	58
	139
	132
	57
	65
	138
	119
	111
	100



検定法	Student (両側)
群名	癌患者
平均	70.8125
標準偏差	19.3053
N	16
群名	非癌患者
平均	85.2222
標準偏差	30.7451
N	36
p値	0.0908
平均値の差	-14.41
信頼区間	-31.19 ~ 2.37

p=0.0908で有意差なし

あなたなら、どのような検定を行いますか？

例題; 癌患者(16名)と非癌患者(36名)の新癌マーカーIL-X値の活性値を比較した。
両群で差があるといえるだろうか？

検定法について2人の研究者にお聞きした。

研究者A: 2群の検定だから、いつもの“Studentのt検定”をやるね。

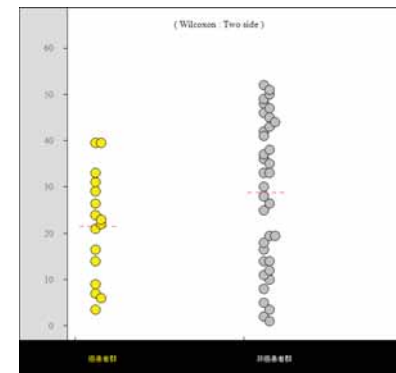
研究者B: いつものノンパラ手法の“Wilcoxon順位和検定”だね。臨床データはパラツキが多いからこれしか考えられないね。

Pharmaco Basic例題集<1.群比較>のWelchを開く

癌患者	非癌患者
103	108
73	118
69	90
103	90
89	49
58	58
81	59
78	61
48	97
59	39
50	99
71	52
72	43
42	87
47	104
90	65
	123
	42

IL-X濃度 (μg/mL)

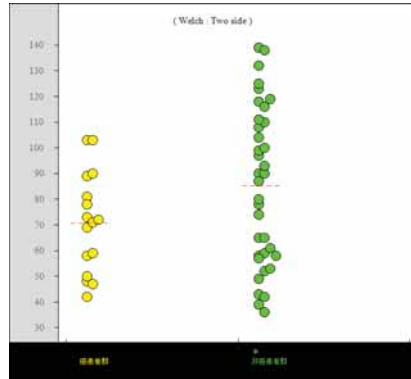
研究者Bの“Wilcoxon検定”をやってみてください。



検定法	Wilcoxon (両側)
群名	癌患者群
平均	21.5313
標準偏差	11.468
N	16
群名	非癌患者群
平均	28.7083
標準偏差	16.1804
N	36
p値	0.1149

p=0.1149で有意差なし

“Welch検定”をやってみてください。



検定法	Welch (両側)
群名	癌患者群
平均	70.8125
標準偏差	19.3053
N	16
群名	非癌患者群
平均	85.2222
標準偏差	30.7451
N	36
p値	0.0467

p=0.0467で有意差あり

そもそも“Welch検定”って何？

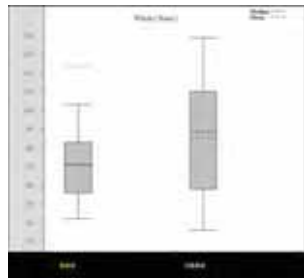
- t検定が等分散を仮定しているのに対して2群の分散が異なる**不等分散**の時に用いる検定(パラメトリック)。
- 分散が異なるため、**自由度を調整**したt検定を実施する**等価自由**

$$\frac{(V_1/n_1 + V_2/n_2)^2}{\nu^*} = \frac{(V_1/n_1)^2}{\nu_1} + \frac{(V_2/n_2)^2}{\nu_2}$$

* は整数とはならない。

nが等しいと等分散仮定と同じt値になる、すなわちWelch検定する必要はない。
nが大きく異なるときにt検定と違いがみられることがある。

何で2群の検定の内Welch検定だけ有意差がみられたのだろうか？



検定法	Leven (両側)
群名	癌患者
平均	70.8125
標準偏差	19.3053
N数	16
群名	非癌患者
平均	85.2222
標準偏差	30.7451
N数	36
p値	0.0081**

箱ひげ図では外れ値はみられないが、**バラツキに差**があるようだ。

Levene検定で有意差がみられた。また、両群でn数がかなり異なる。

Welchの検定

エクセル(グリーン本)

エクセル2010
分析ツール

	0.050	
t	2.646	自由度
p値(両側)	0.0202	13.00
p値(両側)	0.0192	14.00
p値(両側)	0.0201	13.02
	t検定	Welch
se	2.330	2.154
t	2.446	2.646
自由度	16	13.02
p値(両側)	0.0264	0.0201

t-検定: 分散が等しくないと仮定した2標本による検定

	変数 1	変数 2
平均	154.6	143.1
分散	17.38	133.90
観測数	10	12
仮説平均との差異	11.5	
自由度	14	少数点がない
t	0.0046	
P(T<=t) 片側	0.4982	
t 境界値 片側	1.7613	
P(T<=t) 両側	0.9964	
t 境界値 両側	2.1448	

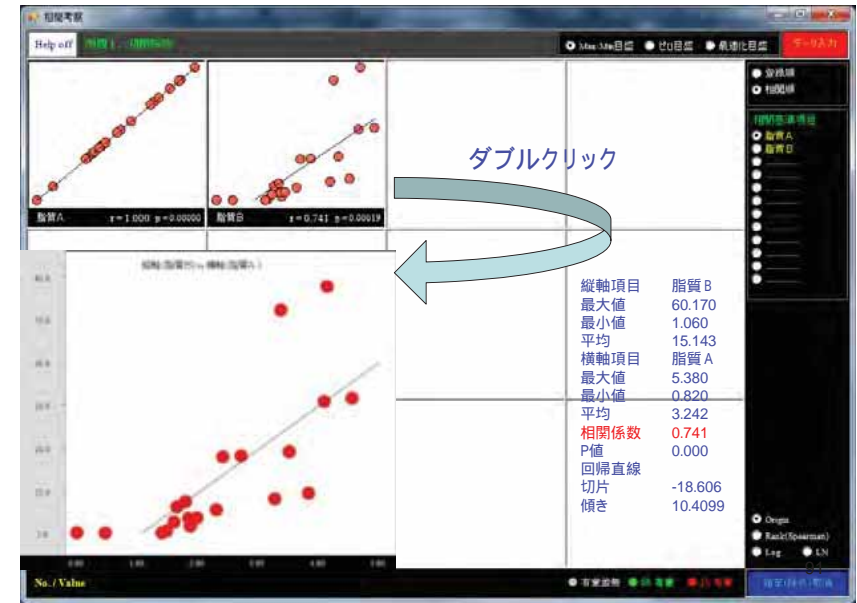
等価自由度

エクセル分析ツールでは等価自由度になっていない(小数点自由度が求められない)。t値、p値も異常であることに注意

今回の結論

- Nが2倍以上異なり, 外れ値は無いが, Levene検定で有意差がみられていることから, 等分散性が疑われるため, Welch検定が対象となる。
- その結果, t検定, Wilcoxon検定でみられなかった有意差がWelch検定でのみ見られたものと思われる。
- エクセル分析ツールは「小数自由度が求められないため, Welch検定はできない。
- グリーン本は「ユーザー定義関数」を用いて小数自由度を算出しているのでWelch検定ができる。

Pearson相関係数

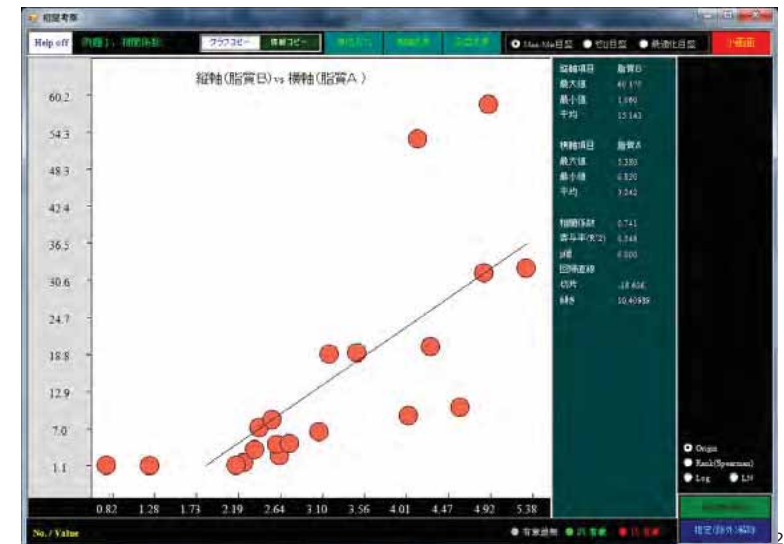


問12. Pharmacoでの相関解析の特徴は何ですか？

回答: 相関係数はパラとノンパラのPearsonとSpearman順位相関が求められます。
また, 12項目の相関行列が登録順と相関順に図示されます。



大画面



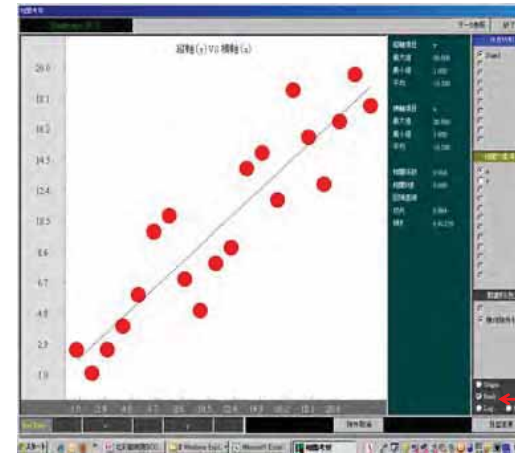
相関係数でノンパラは？

スピアマン (Spearman)
の順位相関

93

< Spearman順位相関係数 >

Pearson相関係数の画面から「Rank」を選択する = Spearman順位相関



Rank

95

Spearmanの相関係数って？

xとy別々に順位をつけて、その順位を観測値として、普通に相関を求める

	x	y	順位(x)	順位(y)
1	2.70	2.70	12.0	16.0
2	3.24	19.32	9.0	7.0
3	4.20	54.52	6.0	2.0
4	0.82	1.12	20.0	18.5
5	4.10	9.24	7.0	9.0
6	2.31	1.54	17.0	17.0
7	1.29	1.06	19.0	20.0
8	2.23	1.12	18.0	18.5
9	2.43	3.68	16.0	15.0
10	3.13	6.61	10.0	12.0
11	2.67	4.56	13.0	14.0
12	4.34	20.55	5.0	5.0
13	2.81	4.68	11.0	13.0
14	4.97	60.17	2.0	1.0
15	5.38	33.37	1.0	3.0
16	4.66	10.61	4.0	8.0
17	3.54	19.54	8.0	6.0
18	4.92	32.60	3.0	4.0
19	2.48	7.29	15.0	11.0
20	2.62	8.58	14.0	10.0
	$r(x,y)$	0.7406		0.916

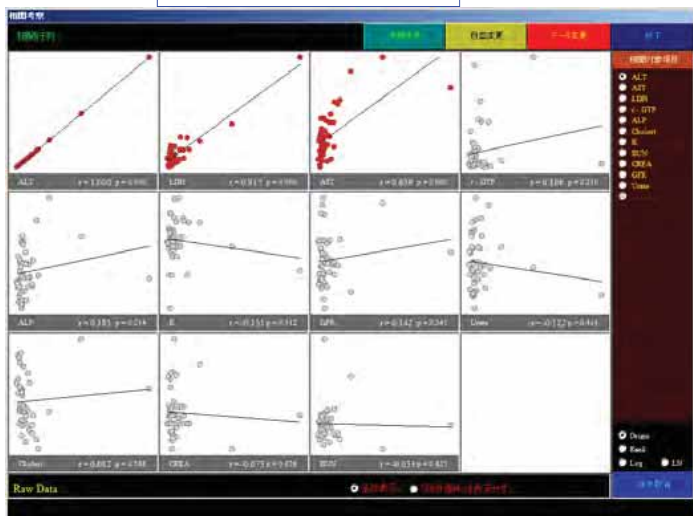
94

相関行列



96

相関行列

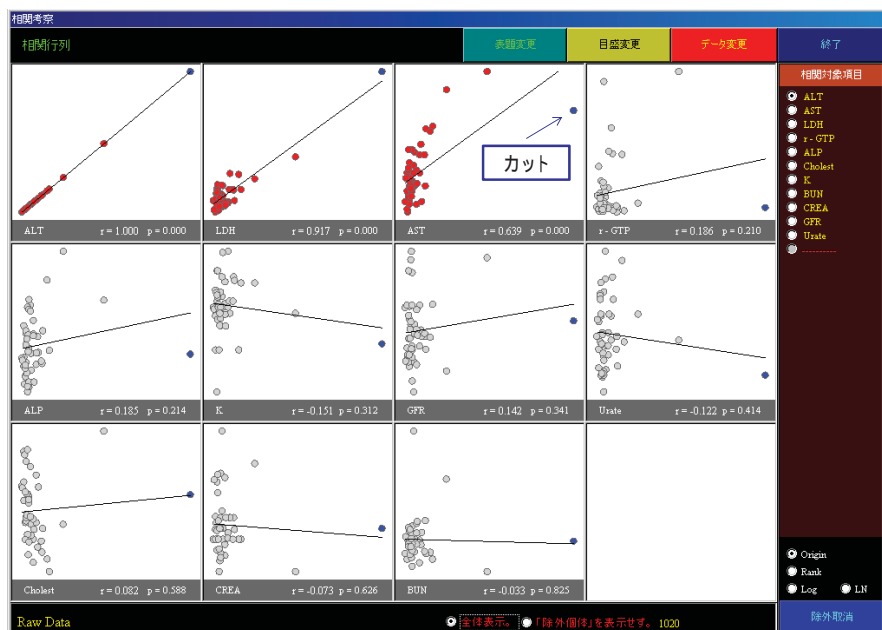


「相関順」 = 「値の高い順に並ぶ」



外れ値をカットすることで結果が大きく異なる。

相関係数は外れ値の影響を強く受ける。それをカットするとどうなるだろうか？



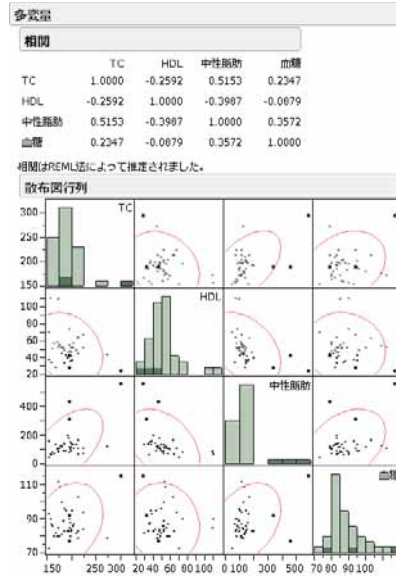
「相関行列」で新知見を得る
— 攻めの統計の真髄 —

エクセルで「相関行列」は次のように表される。

エクセル相関行列

	GOT	GPT	ALP	LDH	ChE	LAP	BIL	UN
GOT	1							
GPT	0.934772	1						
ALP	0.160336	0.212972	1					
LDH	0.821485	0.865246	0.236861	1				
ChE	0.002134	0.141474	0.471049	0.139711	1			
LAP	0.38435	0.409795	0.481858	0.431822	0.533186	1		
BIL	0.153611	0.057693	-0.14759	-0.00686	-0.29075	0.040719	1	
UN	0.172715	0.230721	0.413437	0.206154	-0.16735	0.105129	0.258735	1

JMPの相関行列アウトプット



101

相関係数を用いるときの注意点

- 2変数とも個体の無作為標本について観測されていること。
- X軸に投与量や測定時点のように自分で決められるような変数を扱うときは回帰分析になる。
- データは母集団で正規分布していること。
- 観測値すべてが独立であること。
- 相関係数 r の検定で有意となっても、それは「母相関係数が0でない」というだけで、相関の強さは論じられない。
- 検定式をみてもわかるように、 n 数が増えれば相関係数 r が小さくても、有意な結果になる。 $t_0 = |r| \sqrt{(n-2)/(1-r^2)}$
- 相関係数が**0.5以下**では有意となっても意味がないぐらいに考えておく必要がある。

53

「医学・薬学・健康の統計学」から

- 「相関係数の検定の p 値については値が小さい方が高い、すなわち関連が強いことを意味するという解釈が広く普及しているが、これは**全くの誤解**である」。
- 「-----、 p 値は**0.0007**以下と非常に小さい。しかし、これは、体脂肪率が体重と強い関連を持っていることを意味しているわけではない。
体重が大きい方がやや体脂肪率が大きいという傾向があるにすぎない」
- 相関係数は**0.333**で統計家が見れば、ほとんど問題にしない小さな値である」
- 相関係数の検定の p 値は**相関がないわけではないという程度**の意味しかない。



(「医学・薬学・健康の統計学」吉村功他、サイエンティスト社 2009)一部改変

103

問13. 計量値と計数値それぞれで傾向検定をしたいのですがPharmacoでできますか？

回答: 計量値ではJonckheere傾向検定
計数値ではCochran-Armitage傾向検定が用意されています。



104

54

Jonckheere検定 (ヨンキー傾向性検定)

例題: 新抗癌剤Ascleの薬効を新癌バイオマーカーIL-X値を用いて検討した。
 用量を10, 20, 40mg/kgで投与し, 用量依存性をみたい。
 本剤投与により, IL-X値は単調に減少するだろうか? (「毒性・薬効データの統計解析」サイエンティスト社よりデータ, 解説引用)

群	投与量	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
第1群	0mg/kg	153	153	152	156	158	151	151	150	148	157
第2群	10mg/kg	158	152	152	152	151	151	157	147	155	146
第3群	20mg/kg	153	146	138	152	140	146	156	142	147	153
第4群	40mg/kg	137	139	141	141	143	133	147	144	151	156



105

Cochran-Armitage傾向検定

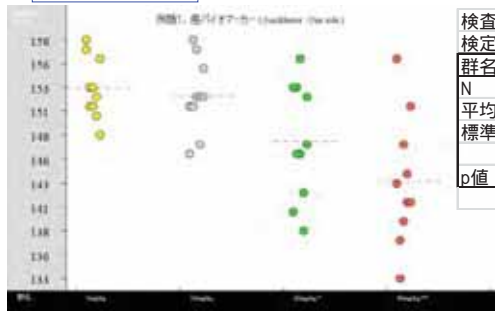
例題: 新抗癌剤Ascleの腎毒性をラット尿における腎マーカーの出現率で検討した。異常発現率は用量とともに変化するだろうか?
 なお, 用量は対数に変換するが, 対照群の0mgは5mgの半量として計算に用いることにした。

吉村功「毒性・薬効データの統計解析」からデータ使用

投与量	対数変換	N数	発生数
0 mg/kg	0.398	10	3
5 mg/kg	0.699	10	4
10 mg/kg	1.000	10	7
20 mg/kg	1.301	10	8

107

Pharmaco解



下降手順

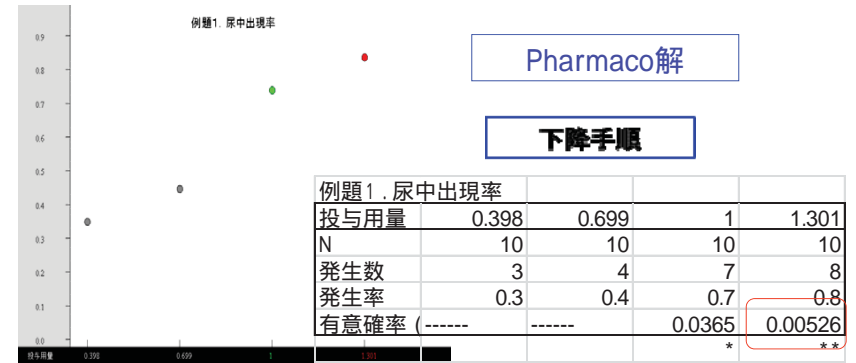
検査項目	例題1. 癌バイオマーカー			
検定法	Jonckheere(片側)			
群名	0mg/kg	10mg/kg	20mg/kg	40mg/kg
N	10	10	10	10
平均値	152.9	152.1	147.3	143.2
標準偏差	3.2128	3.8427	6.0928	6.7462
p値	-----	0.3305	0.0239	0.0002

ピンク本解

$$J_0 = \frac{\{51 + 73 + 88 + 67 + 86 + 67 + \frac{9+6+3+6+3+2}{2} - \frac{40^2 - 10^2 \times 4}{4} - 0.5\}}{\sqrt{1705.08}} = 3.536$$

標準正規分布の上側100点の値 $u(\quad)$ を求める。
 $=0.05$ の場合は, $u(0.05) = 1.6457$
 $J_0 > u(\quad)$ ならば帰無仮説を棄却する。すなわち, 母平均は単調に増加・減少していると判定する。
 本試験では $J_0=3.536 > 1.645$ なので有意である。すなわち, 単調に減少していると判定する。
 「毒性・薬効データの統計解析」サイエンティスト社

106



Pharmaco解

下降手順

例題1. 尿中出現率				
投与用量	0.398	0.699	1	1.301
N	10	10	10	10
発生数	3	4	7	8
発生率	0.3	0.4	0.7	0.8
有意確率 (-----)	-----	-----	0.0365	0.00526

JMP解

Cochran-Armitageの傾向検定

漸近検定	Z	p値(Prob<Z)	p値(Prob> Z)
	-2.55841	0.0053*	0.0105*

108

問14. 個別データがなくて、「平均値・標準偏差・N数」だけで検定したいのですが、Pharmacoでできますか？

問15. 2群間の比較で「例数設計」をしたいのですがPharmacoでできますか？

回答: パラメトリック検定で2群と多群検定ができます。また、2群で検出力も求めることができます。したがって、例数設計が可能です。

「データ解析」「計量値」を選択



個別データが入手できない時
「平均値・SD・N数」で

「Student's t, Dunnett, Williams, Tukey, Bonferroni, Holm, F, Bartlett検定と検出力」を
求めることができる。

例数設計

【データ解析(計量値)】 2群比較

例題名 < 例題1 > 群数2

例題: 1群5頭の高血压犬を用いて、対照群に対する、薬剤の降圧効果を調べた。得られた結果で検出力を算出したい。また、 $\alpha=0.05$ (両側)、検出力0.8では何頭必要になるだろうか？

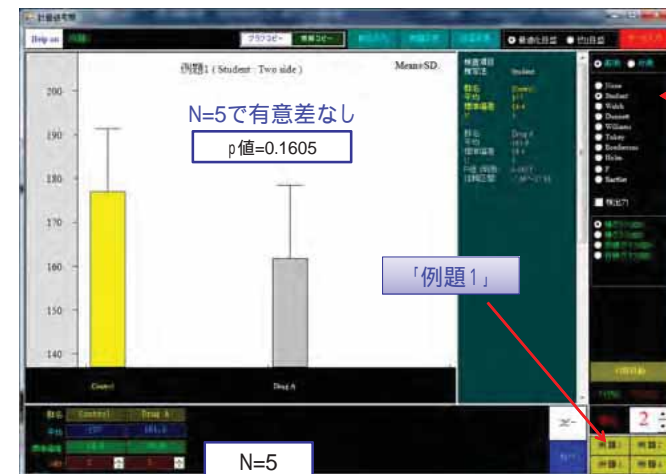
イヌの血圧データ(mmHg)

	n数	平均値	標準偏差
対照群	186	168	156
薬剤群	154	191	155

浜田知久馬(興交易出版部)一部改変



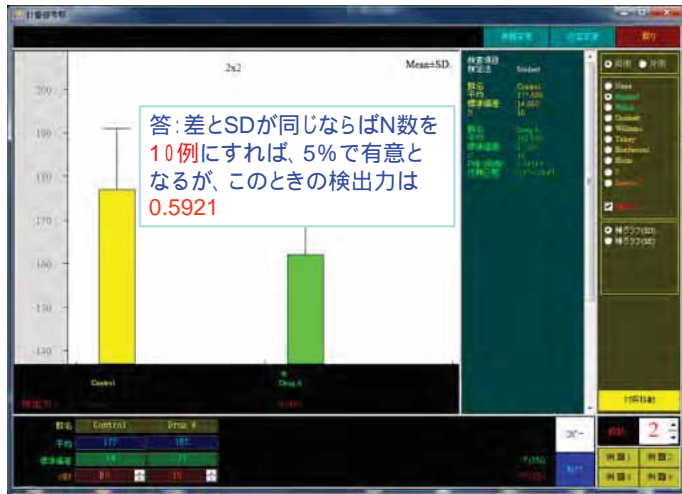
Pharmaco < データ解析(計量値) > 例題1を選択



Student

N=5

< 予備試験での差とSDが同じならば > N数を何例にすれば有意差が得られるだろうか？



113

< データ解析(計量値) > 例題2

【データ解析(計量値)】 多重比較(Dunnett型)

例題名 < 例題2 > 群数4

群名	Control	Drug A	Drug B	Drug C
平均	8.4	9.4	11.0	11.9
標準偏差	1.4	1.3	1.3	1.2
N数	10	8	8	8

115

検出力を80%にするとN数はいくらになるだろうか？



114

例題2 ; Dunnett検定



検出力はControl群との2群比較での値。

116

Pharmaco解

検定法	Student (両側)
群名	Control
平均	177
標準偏差	14.4
N	17
群名	Drug A
平均	161.8
標準偏差	16.6
N	17
p値	0.0076 **
平均値の差	15.2
信頼区間	4.34 ~ 26.06
検出力	0.8157

浜田本解

例数設計を行う際に必要な条件

- 検定の有意水準 (通常は5%)
- 有意差を見落とす確率 (通常は20%)
- SD:ばらつきの大きさ (デルタ): 予想される差
- Nは次の式から求める。

$$N = 2 \{ z_{\alpha/2} + z_{\beta} \}^2 SD^2 / \Delta^2$$

α = 0.05 β = 0.2

$Z_{0.025} = \text{NORMSINV}(1-0.025) = 1.96$

$Z_{0.20} = \text{NORMSINV}(1-0.2) = 0.84$ を求める。

$$N = 2 \{ z_{\alpha/2} + z_{\beta} \}^2 SD^2 / \Delta^2$$

N = 16.3

必要症例数 **17**

< データ解析 (計量値) > 例題3

例題 : 新抗癌剤Ascleの制癌効果を新バイオマーカーIL-X活性で検討した結果を得た。データは平均値と標準偏差、n数のみで、検定はDunnett検定で有意差は認められなかった。群は用量であり、単調減少のようであったのでWilliams検定を試みたい。

データ

群	用量	平均値	標準偏差	n数
A1	0 mg/kg	928	28	10
A2	10 mg/kg	912	21	10
A3	30 mg/kg	892	42	10
A4	100mg/kg	891	43	10

例題3 . Williams検定



結果: Dunnett検定では100mg/kg群でのみ有意差がみられたが, Williams検定では30mg/kg群より有意差がみられた。

< データ解析 (計量値) > 例題4

群名	Control	A1	A2	A3	A4	A5	A6	A7
平均	928	912	892	891	950	921	930	970
標準偏差	28	21	42	43	52	41	32	43
N数	10	10	10	10	10	10	10	10



群数は8群まで

問16. カテゴリカルデータ(計数値)で出現率の検定をしたいのですが, Pharmacoではどのような検定ができますか?

回答: 2x2分割表(χ^2 , Fisher), a x b分割表, Holm検定, McNemar検定, 累積 2検定ができます。
 入力は, エクセルデータのコピーペーストでもできますが, 直接入力もできます。



2 x 2 分割表

【例題】 既存抗癌剤シスプラチンでは, 有効例は15例中4例に過ぎなかったが, 新抗癌剤アスクルでは, 10例中7例を示した。

- すなわち, 有効率は $4 / 15 = 27\%$ から $7 / 10 = 70\%$ に上昇した。
- これから新薬アスクルは既存薬より有効といえるであろうか。

実測度数	有効	無効	計
シスプラチン	4	11	15
アスクル	7	3	10
計	11	14	25

2 x 2 分割表(イエーツ補正付き)

分類A/分類B	B1	B2	計
A1	f_{11}	f_{12}	$f_{1.}$
A2	f_{21}	f_{22}	$f_{2.}$
計	$f_{.1}$	$f_{.2}$	$f_{..} = n$

$$\chi^2 = \frac{(|f_{11} \times f_{22} - f_{12} \times f_{21}| - n/2)^2 \times n}{f_{1.} \times f_{2.} \times f_{.1} \times f_{.2}}$$

n/2を引くことをイエーツの補正という。

実測度数	有効	無効	計
シスプラチン	4	11	15
アスクル	7	3	10
計	11	14	25

$$\chi^2 = \frac{(|4 \times 3 - 11 \times 7| - 25/2)^2 \times 25}{11 \times 14 \times 15 \times 10} = 2.98$$

イエーツ補正あり				イエーツ補正なし			
	B1	B2	計		B1	B2	計
	有効	無効	計		有効	無効	計
Cysplatin (A1)	4	11	15	Cysplatin (A1)	4	11	15
Ascle (A2)	7	3	10	Ascle (A2)	7	3	10
計	11	14	25	計	11	14	25
	0.050				0.050		
2	2.98			2	4.57		
2()	3.84			2()	3.84		
p値	0.0841			p値	0.0325*		



Pharmacoで2x2分割表をやってみる

例題; 新抗癌剤AscleとCisplatinの効果を患者25人で検討した。両薬剤で有効性に差があるだろうか？

	有効	無効	計
Cisplatin	4	11	15
Ascle	7	3	10
計	11	14	25

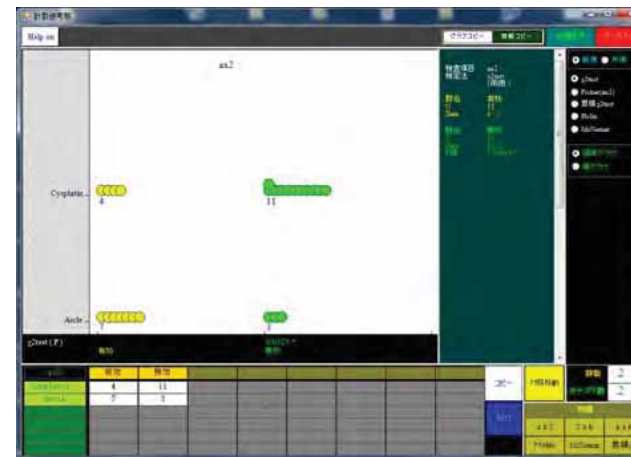
「計数値」をクリック



125

ax2	有効	無効
Cysplatin	4	11
Ascle	7	3

直接入力



2 test

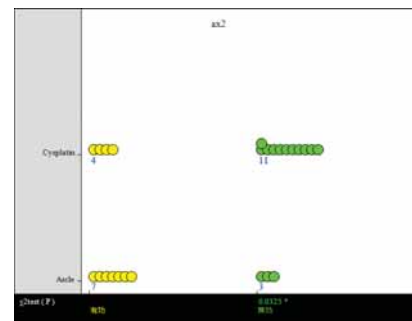
127



126

グラフコピー

情報コピー



検査項目	ax2	
検定法	2test	
	(両側)	
群名	有効	
N	11	
Data	4 / 7	
群名	無効	
N	14	
Data	11 / 3	
P値	0.03249 *	

PharmacoはJMPと同様、イエーツの補正をやっていない。

128

Fisher正確検定(直接確率計算) - 表に5以下の数値があるので -

	有効	無効	計
Cisplatin	4	11	15
Ascle	7	3	10
計	11	14	25

129

Pharmaco で片側と両側確率を求めてみる



67

130

Pharmaco 解				グリーン本解								
検査項目	Fisher(ax2)	検査項目	Fisher(ax2)	有効	無効							
検定法	(片側)	検定法	(両側)	シスプラチン	4	11						
				アスケル	7	3						
群名	Group 1	群名	Group 1	f11	f12	f21	f22	p	pL	pU		
N	15	N	15	1	14	10	0	0.0000	0.0000	1.0000		
Data	4 / 11	Data	4 / 11	2	13	9	1	0.0002	0.0002	1.0000		
				3	12	8	2	0.0046	0.0048	0.9998		
				4	11	7	3	0.0367	0.0416	0.9952		
群名	Group 2	群名	Group 2	5	10	6	4	0.1415	0.1831	0.9584		
N	10	N	10	6	9	5	5	0.2830	0.4660	0.8169		
Data	7 / 3	Data	7 / 3	7	8	4	6	0.3032	0.7692	0.5340		
				8	7	3	7	0.1732	0.9424	0.2308		
				9	6	2	8	0.0505	0.9930	0.0576		
				10	5	1	9	0.0067	0.9997	0.0070		
P値	0.04158 *	P値	0.08316	11	4	0	10	0.0003	1.0000	0.0003		
			片側の2倍						両側検定	0.0486		

JMP 解

検定	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
尤度比	4.682	0.0305*
Pearson	4.573	0.0325*

JMPおよびグリーン本の両側確率(0.0486)は該当累積片側確率(0.0416)に反対片側でそれより同等あるいは小さな確率(0.0070)を加えて求める。

Fisherの正確検定

検定	p値	対立仮説
左片側検定	0.9952	処方o=旧処方の場合の確率(効果o=有効)は、処方o=新処方の場合よりも大きい
右片側検定	0.0416*	処方o=新処方の場合の確率(効果o=有効)は、処方o=旧処方の場合よりも大きい
両側検定	0.0486*	「効果o=有効」である確率は、「処方o」の水差間で異なる

131

JMPとPharmacoの両側確率の違い

	Cisplatin	Ascle		Cisplatin	Ascle		Cisplatin	Ascle
有効	3	0	有効	3	1	有効	3	2
無効	1	6	無効	1	5	無効	1	4
	JMP	Pharmaco	JMP	Pharmaco	JMP	Pharmaco	JMP	Pharmaco
片側検定	0.0333	0.0333	0.1190	0.1190	0.2619	0.2619		
両側検定	0.0333	0.0667	0.1905	0.2381	0.5238	0.5238		

片側=両側

片側x2倍=両側

JMPの結果

両側確率の求め方

1. 片側確率 + (= 1倍, 2倍, x倍) : SAS, JMP, SPSS, 芳賀本
2. 片側確率 x 2: Pharmaco, 丹後本

Pharmacoは両側=片側x2を採用しています。

68

132

丹後俊郎氏は「医学への統計学」で次のように述べている。
 「両側検定の場合のp値の計算方法はいくつか考えられているが、推奨されている方法は片側p値を単純に2倍することである。
 近年「mid-p値」と呼ばれる「観察された度数を境にした上側確率と下側確率にその観察度数の生起確率を半分ずつ公平に分配する方法」が提案されているが、先の単純に2倍する方法と比べて、どちらが良いかは議論の多い問題である。
 特別な事情がない限り、通常の「正確な両側p値」を計算することを薦めたい。」

丹後本



133

a x b 分割表 - 対比較もできます -

例題名 < a x b >

例題：抗癌薬4剤 (A1 ~ A4) の薬効試験で免疫細胞Xの出現率を4臓器で調べた。
 薬剤間で臓器における免疫細胞Xの出現率に違いがあるといえるだろうか？

実測度数	前立腺	精巣上体	白色脂肪	褐色脂肪	計
(A1)Ascle	5	2	11	1	19
(A2)Chogen	8	4	3	1	16
(A3)Cisplatin	10	4	2	0	16
(A4)Carboplatin	13	5	3	2	23
計	36	15	19	4	74

135

竹森幸一氏は「弘前医療福祉大学紀要 5(1), 77-81,2014, わが国の統計解説書に見られるFisherの直接確率法の両側確率と片側確率をめぐる混乱」で

「片側確率はいずれの解説書でも同じであるが、両側確率は次の2つの型にわかれる」という。

1. 片側確率に観察パターンの起こる確率と同等あるいはそれより小さい確率を全て加えた場合
2. 片側確率を2倍したもの。

この1の方法はJMPの方法で、2. は前述の丹後氏が述べている方法である。

竹森氏は1.を採用することを奨めているが、Pharmacoでは2.の2倍法を採用している。

134

Pharmaco「計数値」から例題「axb」を選択



136

グリーン本解

自由度	9
2	15.98
	0.05
2()	16.92
p値	0.0672

Pharmaco 解

検定				
	N	自由度	(-1)*対数尤度	R2乗(U)
	74	9	7.9161811	0.0776
検定				
	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)		
尤度比	15.936	0.0704		
Pearson	15.985	0.0672		

全体ではp=0.0672で有意差はみられないが、
2検定で1群x3群, 1群x4群間で有意差が
みられている。

Pharmaco 解

検査項目	axb
検定法	2test
群名	Ascle
N	19
Data	5 / 2 / 11 / 1
群名	Chogen
N	16
Data	8 / 4 / 3 / 1
P値	0.12632
群名	Cisplatin
N	16
Data	10 / 4 / 2 / 0
P値	0.02469 *
群名	Carboplatin
N	23
Data	13 / 5 / 3 / 2
P値	0.02386 *
1 x 2 0.12632 (x 1)	
1 x 3 0.02469 (x 1) *	
1 x 4 0.02386 (x 1) *	
2 x 3 0.70033 (x 1)	
2 x 4 0.94207 (x 1)	
3 x 4 0.68362 (x 1)	
2値	15.98472
P値	0.0672

[Pharmaco]

Pharmaco入力形式

Holm	Ascle	Chogen	Cisplatin	Carboplatin
前立腺	14	30	18	8
精巣上体	16	25	32	12
白色脂肪	30	18	25	23
褐色脂肪	40	27	25	57



Holm検定

—カテゴリカルデータの多重性調整—

例題: 臓器におけるIL-X細胞出現率を新抗癌剤Ascle (A1) と他3剤間で比較したい(順序はなし)。

Ascleと他剤間で有意差はあるだろうか?

永田靖, 吉田道弘著「統計的多重比較法の基礎」サイエンティスト社より一部引用

薬剤(群)	臓器				計
	前立腺	精巣上体	白色脂肪	褐色脂肪	
Ascle (A1)	14	16	30	40	100
Chogen (A2)	30	25	18	27	100
Cisplatin (A3)	18	32	25	25	100
Carboplatin (A4)	8	12	23	57	100



	統計量	0.01/k	0.05/k	有意差	補正係数(K)
1 x 2	13.3162	11.3449	7.8147	**	K = 1
1 x 3	9.7494	12.8382	9.3484	*	K = 2
1 x 4	6.1117	13.7064	10.2355		K = 3

表示項目	群名	Ascle	Chogen	Cisplatin	Carboplatin
統計量	Ascle	-	13.3162	9.7494	6.1117
有意差			**	*	

McNemar検定 < 一致性の統計量 >

例題: 患者50名で新薬Ascleの抗嘔吐作用を嘔吐出現率で調べた。嘔吐出現率はAscle処置前後で差があるだろうか？

嘔吐出現		処置後		
		あり	なし	計
処置前	あり	26	8	34
	なし	1	15	16
	計	27	23	50

< Pharmaco入力形式 >

McNemar	P	N
P	26	8
N	1	15

141



検定法	McNemar	
【処置A】	【処置B】	【例数】
P	P	26
P	N	1
N	P	8
N	N	15

P値	0.0196 *
----	----------

一致性の統計量				
カッパ係数				
一致性の度合い	カッパ	標準誤差	下側95%	上側95%
	0.629325	0.107025	0.41956	0.839089
漸近検定				
	p値(Prob>Z)	p値(Prob> Z)		
	<.0001*	<.0001*		
Bowkerの検定				
対称性	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)		
	5.44444	0.0196*		

2x2表の場合、Bowker検定はMcNemar検定と等価です。

142

2 x b 累積カイ二乗法

例題: 新抗癌剤Ascleの薬効を肝臓内に出現するターゲット細胞の消失率から無効~著効の順序カテゴリーに分類し評価した。Cisplatinと比べて、その薬効に差があるだろうか？

	無効	やや有効	有効	著効
Control	40	23	10	7
DrugC	24	32	12	12

[Pharmaco解]

<Pharmaco入力形式>>

累積 ²	Control	DrugC
無効	40	24
やや有効	23	32
有効	10	12
著効	7	12

143



検定法	累積 2test
群名	Control
N	80
Data	7 / 10 / 23 / 40
群名	DrugC
N	80
Data	12 / 12 / 32 / 24
P値	0.03771 *

2検定では	
検定法	2test
群名	Control
N	80
Data	7 / 10 / 23 / 40
群名	DrugC
N	80
Data	12 / 12 / 32 / 24
P値	0.07285

144

Pharmaco シリーズが記載された外国誌

- *Physiol Genomics* 37:79-87, 2009

Keiko Motoyama et al: Isolation stress for 30 days alters hepatic gene expression profiles, especially with reference to lipid metabolism in mice.

Statistical analysis for biochemical parameters and real-time quantitative PCR data. Statistical analysis was performed using the Student's t-test with Pharmaco Analyst II (Hakuhousha, Tokyo, Japan). P values of <0.05 were considered to indicate statistically significant differences.

- *Free Radical Resarch*, October 2009; 43(10):913-921

AKIYUKI YOKOYAMA et al:Quercetin metabokites and protection against peroxynitrite-induced oxidative hepatic injury in rats

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using the Dunnett test with *Pharmaco Analyst II* (Hakuhousha Co., Ltd., Tokyo, Japan). A *p*-value of less than 0.05 was considered to indicate a statistically significant difference.

145

TOXICOLOGICAL SCIENCES 133(1), 13–21 (2013)
doi:10.1093/toxsci/kfs036
Advance Access publication March 1, 2013

[¹⁸F]FDG-PET as an Imaging Biomarker to NMDA Receptor Antagonist-Induced Neurotoxicity

Takaomi Shirakawa,^{1,3} Keisuke Mitsuoka,¹ Kanae Kuroda,² Sosuke Miyoshi,¹ Katsuhisa Shiraki,² Hitoshi Naraoka,² Akihiro Noda,¹ Akihiko Fujikawa,¹ and Michio Fujiwara²

¹Drug Safety Research Labs, Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., Osaka 532-8514, Japan; and ²Immunaging Research Labs, Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., Danmori, 505-8583, Japan

³To whom correspondence should be addressed at Drug Safety Research Labs, Drug Discovery Research, Astellas Pharma Inc., 2-1-6, Kashima, Yokogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan. Fax: +81-6-6300-0715. E-mail: takaomi.shirakawa@astellas.com

Received December 11, 2012; accepted February 9, 2013

Statistical Analysis

Histological data for MK-801 and scopolamine coadministration were analyzed using the Holm's method. SUV data were analyzed using one-way ANOVA followed by the Dunnett's multiple comparison test or the *post hoc* Tukey's test. Statistical analyses were performed using *Pharmaco Analyst II* (Hakuhousha, Tokyo, Japan) for histological data and *GraphPad Prism 5* (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA) for SUV data; and *P* values less than 0.05 were considered to be significant. SUV data are presented as the mean and SEM.

147

Psoriasis: Targets and Therapy

Dove

8

ORIGINAL RESEARCH

Safety profiles of topical vitamin D₃ in psoriasis patients: a retrospective large-scale study

Ai Yamamoto¹
Takuya Furuhashi¹
Kazuhiko Matsumoto²
Akimichi Morita¹

Psoriasis: Targets and Therapy 2012;2: 81–88
© 2012 Yamamoto et al, publisher and licensee Dove Medical Press Ltd. This is an Open Access article which permits unrestricted noncommercial use, provided the original work is properly cited. 81

Statistical analysis

Pharmaco Analyst III (Three S Japan Co Ltd, Tokyo, Japan) (Student's *t*-test, Dunnett's test) was used to compare groups.

¹Department of Geriatric and Environmental Dermatology, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Nagoya, Japan;
²Biosafety Research Center, Foods, Drugs and Pesticides, Shizuoka, Japan

146



2.4. Statistical analysis

Means and standard deviation (SD) of the individual litter values were calculated. Dunnett's multiple comparison test was performed (Pharmaco Analyst I, Three S Japan, Tokyo, Japan). The level of significance was set at *P* < 0.05 and < 0.01.

148



Statistical Analysis

All values are expressed as the means \pm SE. The statistical analysis was conducted using a two-way ANOVA (mercury concentration in the blood), chi-squared test (pathological evaluation), two-tailed Student's *t*-test (tissues weight) with the Pharmaco Basic (Three S, Tokyo, Japan). The level of significance was indicated by **P* < 0.05 and ***P* < 0.01.

149

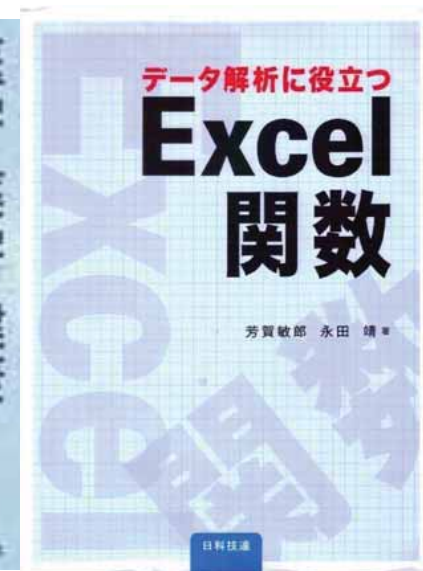


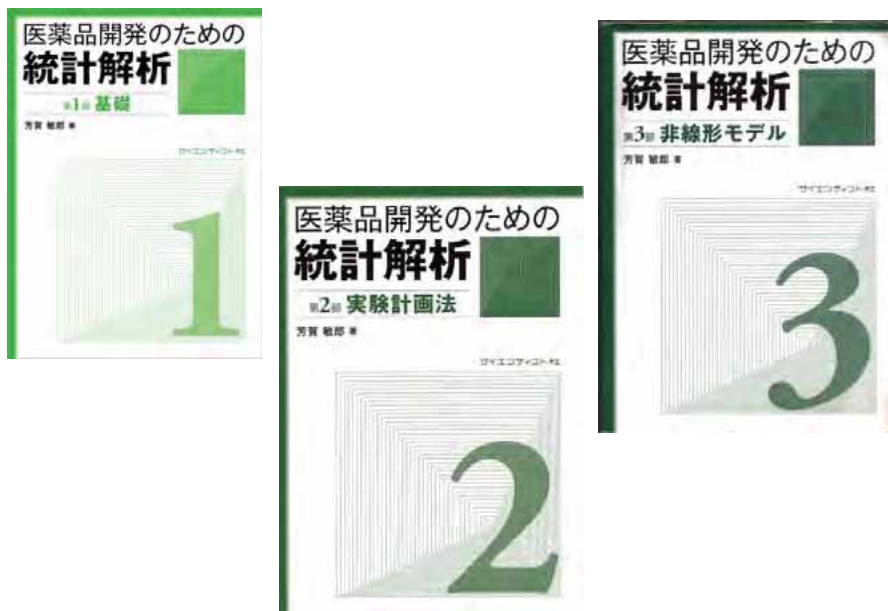
151



サイエントリスト社
151-0051 東京都渋谷区千駄ヶ谷5-8-10
外苑マンション605
TEL.03-3354-2004
Fax.03-3354-2017
<http://www.scientist-press.com/>

150





153

【Pharmaco Analyst Series】

1. Pharmaco Basic (標準的統計解析)
2. Pharmaco ANOVA (実験計画法)
3. Pharmaco Tox (毒性研究者向け)
4. Pharmaco Pharma (薬理研究者向け)
5. Pharmaco Clinic (臨床家向け)

154

Pharmaco ANOVA: 実験計画法



例: 2因子解析
質的因子x質的因子
傾きを共通とするモデル
傾きの違いを含むモデル
切片を共通とするモデル
効力比

例: イヌを使った実験でn数が少ないので、できれば雌雄を一緒に解析したいのだが、許されるだろうか?

155

Pharmaco Pharma: 薬理研究者向け



- ・ロジスティック回帰も! 止動点も!
- ・日本製薬界で使われている
- ・「動物のイボマシ」の増殖率を量るための実験計画? 何で?
- ・薬理学者の領域でChol, Tox, AUCも使われている



Pharmaco Tox: 毒性研究者向け

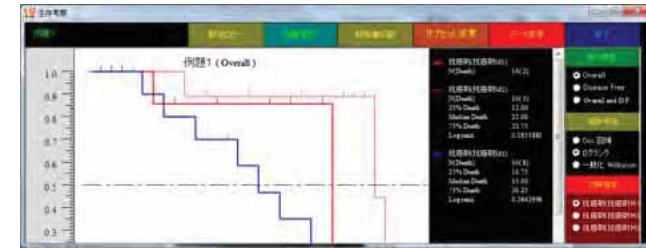
- 血液、生化学、体重、臓器重量などが同一個体で捉えることができる。



例: [背景データの利用]
今回の対照群は、過去の対照群と異なり、低用量群から納得のいかなる有意差がみられた。過去のデータの対照群と入れ替えて再考察したい。

157

生存解析

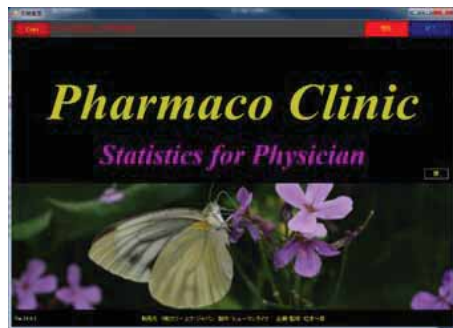


抗癌剤M1 (検定対照)	
No.(Death)	10(2)
ハザード比	1
95%信頼区間	0.16 - 6.17
抗癌剤M2	
No.(Death)	10(3)
ハザード比	0.6827
95%信頼区間	0.14 - 3.22
抗癌剤M3	
No.(Death)	10(8)
ハザード比	1.6663
95%信頼区間	0.36 - 7.70

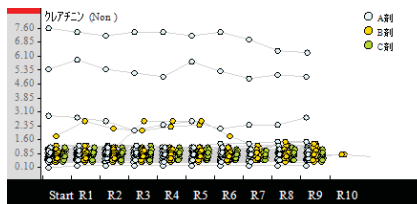
抗癌剤M1 (検定対照)	
No.(Death)	10(2)
抗癌剤M3	
No.(Death)	10(8)
Wilcoxon	0.241028
抗癌剤M2	
No.(Death)	10(3)
Wilcoxon	0.397191

159

Pharmaco Clinic: 臨床家向け



同一個体の反復測定データを用いて層別解析(性別、年齢別、合併症の有無等)ができる。



158