じっくり勉強すれば身につく統計入門

誤差が複数ある場合の実験計画法による解析手順

2015 年 11 月 14 日 森戸記念館

「じっくり勉強すれば身につく統計解析」を副題としたシリーズ全 3 巻がサイエンティスト社から刊行されている．タイトルは「医薬品開発のための統計解析，第 1 部基礎，第 2 部実験計画法，第 3 部非線形モデル」である．今回は，この本の第 2 部の主題である実験計画法の概略を取り上げ，続いて§7.1 の変量模型をじっくりと解説し，複数の誤差要因が含まれる場合の適切な実験計画と解析手順を理解する一助としたい．

誤差が複数ある場合の実験計画法による解析手順（前半）

福島 慎二（アステラスリサーチテクノロジー），本田 主税（小野薬品工業株式会社）

- 復習：平方和・自由度・平均平方
- 実験計画法の基礎と実験誤差の適切な選び方
- 統計モデルと 1 因子実験の解析
- 系統誤差の分離例 1：乱塊法実験
- 系統誤差の分離例 2：クロスオーバー（交差）実験
- まとめ

誤差が複数ある場合の実験計画法による解析手順（後半）

橘田 久美子（シミックバイオリサーチセンター）

一因子実験（変量模型）

(1) 実験とデータ
(2) 分散成分の推定
(3) 分散成分の区間推定
(4) JMP による解析（EMS）
(5) JMP による解析（REML）
(6) 最適繰り返し数の算出

枝分れ実験

(1) 実験の考え方
(2) 実験とデータ
(3) 解析

じっくり勉強すれば身につく統計入門
誤差が複数ある場合の実験計画法による解析手順（前半）

2015年11月14日

アステラスリサーチテクノロジー株式会社
福島 慎二
小野薬品工業株式会社　本田 主税

はじめに

「じっくり勉強すれば身につく統計入門」の発表も11回目となりました．なお，過去の発表資料はサイエンティスト社のホームページで公開されています．

http://www.scientist-press.com/12_280.html

今回は『医薬品開発のための統計解析　第**2**部 実験計画法 改訂版』から7章1節「変量模型」，2節「枝分れ実験」を取り上げ，午後の演題で取り上げられる複数の誤差要因がある場合の適切な解析の理解の一助とします．

本日の前半は実験計画法の復習です

通称：グリーン本

グリーン本以外の一部の事例を除き，本日参照するファイルはサイエンティスト社のHPからダウンロードできます．　**http://www.scientist-press.com/12_277.html**

はじめに

統計解析は，誤差が含まれるデータから，誤差に惑わされないで正しい結論を導き出す方法です．

本日午後の定例会では，複数の誤差成分を持つテレメトリー実験の結果が取り上げられます．

本日の午前のセミナーでは複数の誤差要因がある場合の適切な実験計画とその解析方法に関して取り上げます．

- グリーン本は Excel を用いて計算過程を丁寧に追いかけ，解析の考え方と手順を理解した後に，統計ソフト（JMP）を利用する流れで執筆されています．
- しかし，本日の 2 時間のセミナーで第 2 部を網羅することは困難であるため，本日はエッセンスを中心とした紹介となります．是非ともグリーン本で「じっくり勉強」することをお勧めします．

通称：グリーン本

前半の発表内容

- 復習：平方和・自由度・平均平方
- 実験計画法の基礎と実験誤差の適切な選び方
- 統計モデルと 1 因子実験の解析
- 系統誤差の分離例1：乱塊法実験
- 系統誤差の分離例2：クロスオーバー（交差）実験
- まとめ

復習：平方和

平均値x_bar 10.3

i	観測値x_i	残差e_i x_i-x_bar	残差平方e_i^2 $(x_i$-x_bar$)^2$
1	**10.8**	0.5	0.25
2	**9.9**	-0.4	0.16
3	**9.7**	-0.6	0.36
4	**10.4**	0.1	0.01
5	**10.7**	0.4	0.16
		残差平方和 S	**0.94**

残差の合計は 0

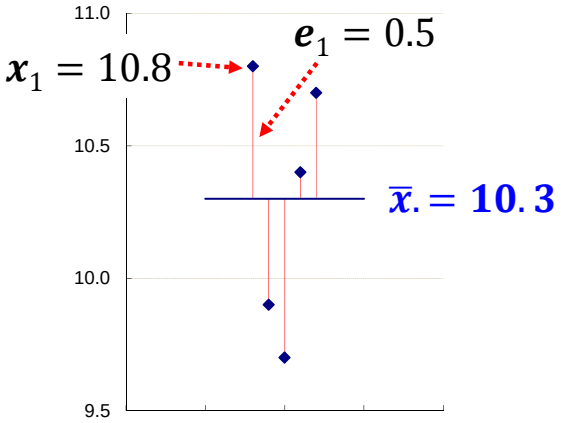
個々の観測値 x_i が平均値 $\bar{x}.$ からどれだけ離れているかを求め，ばらつきの大きさとしたい．

$$S = \sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x}.)^2 = \sum_{i=1}^{n} {e_i}^2$$

このときの

$e_i = x_i - \bar{x}.$ ：残差 （Residual）

S ：残差平方和，又は平方和（Sum of Squares）と呼び，**ばらつきの総量**をあらわす．



詳細はグリーン本第 1 部　基礎　第 2 章をご参照ください．

復習：平均平方（分散）

平方和はデータ数が多くなる （n数が増える）と大きくなるのでばらつきの大きさの比較には使えない．

$$S = \sum_{i=1}^{n}(x_i - \bar{x}.)^2 = \sum_{i=1}^{n} {e_i}^2$$

→データ1個当たりのばらつきで比較すればよい．

平方和 S	0.94
自由度 ν	4
平均平方（分散） V	0.24
標準偏差 s	0.48

平方和は ${e_i}^2$ を n 個加えたもの

→**データ 1 個当たりのばらつきにする**には，平方和を **(n-1)**

(=自由度*，Degree of Freedom，ν) で割る．

* nでなく(n-1)で割る理由はグリーン本第1部§2.5(1)，§2.7(3)補遺参照

$$V = \frac{S}{n-1} = \frac{S}{\nu}$$

←平均平方(Mean Square)

分散(Variance)本によっては不偏分散と呼ぶ

復習：自由度と標準偏差

自由度とは？

平方和は n 個の残差 e_i を 2 乗して加えたものである．ここで，**e_i の合計は必ず 0 になる**ので，任意の n-1 個の e_i を決めると残りの 1 個 e_i は自動的に決まってしまう．すなわち，自由に決められるのは n-1 個になる．これが自由度という語源である．

標準偏差

S（平方和）は $e_i{}^2$ (残差 2 乗) の合計だった

→V（平均平方）の単位も観測値の 2 乗

→観測値と単位を揃える（単位を戻す）には**平方根**を取ればよい

$$\boxed{s = \sqrt{V}}$$

←**平均平方 V** の平方根を取った s が

標準偏差 (Standard Deviation，SD)

実験計画法とは

例えば，15 匹のラットを 3 群に分けて，得られたデータから，薬剤の投与量によって薬効がどのように変化したかを明らかにすることができる．

因子が 1 つのため，1 因子実験と呼ぶ

因子	mg/dL				
媒体群	21.3	26.5	30.2	29.0	22.2
低用量群	27.5	29.9	32.1	35.6	30.3
高用量群	42.1	36.9	56.9	54.5	40.1

実験データ

実験計画法の基礎

- Sir R. A. Fisher (1890 – 1962)により確立された

イギリス生まれ, 20世紀最大の統計学者
ロザムステッド農事試験場の統計研究員
遺伝学・進化生物学者でもあった

実験計画法（Design of Experiment）とは
①どのような計画を立てデータを採取すればよいのか
②そのデータをどのように解析すればよいのか
についての統計的方法論の総称である

実験計画法の基礎

①どのような計画を立てればよいのか

Fisherの3原則

反復 (Replication)	→誤差分散の評価
無作為化 (Randomization)	→系統誤差の偶然誤差への転化
局所管理 (Local control)	→系統誤差の除去

⇒サンプリング方法の確立

②そのデータをどのように解析すればよいのか

どの要因が観測値に影響を与えているのか
それがどのくらいの大きさなのか計る方法の定式化

⇒統計モデルと分散分析の方法論の確立

実験の計画，統計モデルと分散分析の基礎からお話しする

実験誤差の適切な選び方

- 実験のどの段階で誤差が入るかを考慮して実験を立案することが必要.
- 2 種類の石油ストーブの芯の良否を，CO ガスの発生量の大小で評価する実験を考える.

  評価対象＝石油ストーブの芯：A と B

  良否の評価方法＝CO 発生量

  評価機器＝石油ストーブ

  点火＝実験回数

- データをゆるがす材料

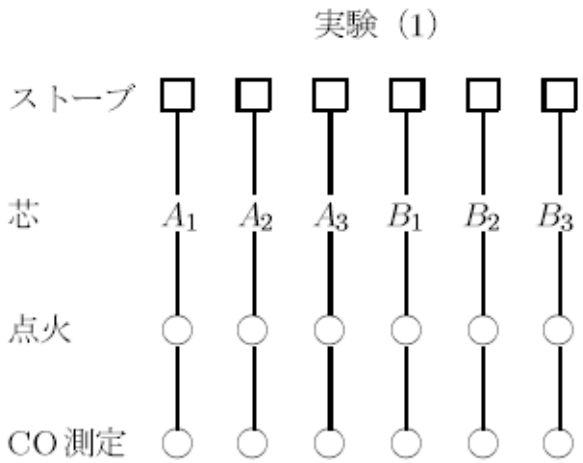
  石油ストーブと芯を どのように組み合わせるか.

  CO の測定を どのように繰り返すか.

測定結果に影響を与える要因のピックアップ

- ストーブ（評価機器の誤差）
- **芯**
- 点火（実験毎の誤差）
- CO 測定（測定の誤差）

グリーン本では 5 種の実験デザインを紹介しているが，本日は 3 種のみ紹介する.



実験(1) ：A, B それぞれの芯を取り付けた石油ストーブを 3 台ずつ用意し，各 1 回ずつ点火してCO量を測る.

石油ストーブ＝6 台

芯＝各 3 個

点火＝6 回

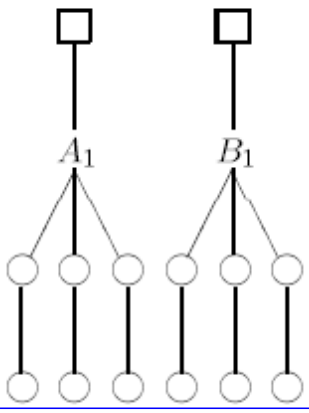
測定＝6 回

- 「ストーブの個体差」を「誤差」の中に含めているから，その「誤差」に対して有意であれば，「芯の差」があったと認めることができる.

  ＊他の実験では誤差に含めていない.

- 「ストーブの個体差」が大きい場合は「芯の差」の検出力が低い

実験（2）



実験(2) ：A, B それぞれの芯を取り付けた石油ストーブを 1 台ずつ用意し，各 3 回ずつ点火してCO量を測る.

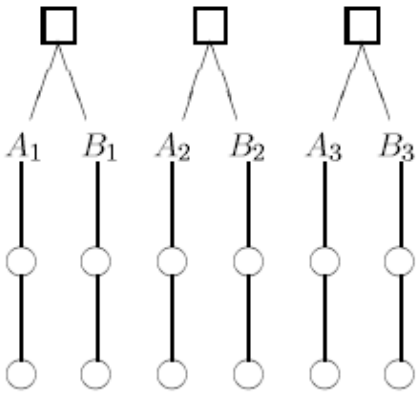
石油ストーブ＝２台
芯＝各１個
点火＝６回
測定＝６回

- A, B の間に有意差が検出できても，それは，芯 A1 と B1 の違いによるものか，用いた 2 台のストーブのばらつきに起因するのかを区別できない

→ 実験デザインとして失格

薬理分野での失格例
日内変動がある実験系において，媒体5匹→低用量5匹→中用量5匹→高用量5匹を午前から順に群ごとに測定する類の，日内変動効果と薬剤効果を区別できない実験デザイン

実験（5）



実験(5) ：3 台の石油ストーブを用意し，それぞれに 2 種類の芯 A, B を交互に取り付けて，各 1 回ずつ点火し CO 量を測る. ただし，A, B の芯は各石油ストーブごとに別のものを使用する.

石油ストーブ＝３台
芯＝それぞれ３個
点火＝６回
測定＝６回

- 同じストーブから A,B のデータが得られることで，ストーブ間の個体差が誤差から除去される.
- ストーブ間の差が非常に大きい場合でも，「どのストーブでも芯Aの方が，芯BよりもCO発生量が多い」ということが分かれば，これは貴重な情報であって，われわれは B を採用するであろう.
- このような発見は，実験(1) からは得られないが，実験(5) からは得られることが期待できる.

実験計画法の基礎：小括

- 統計手法は，誤差が含まれるデータから，誤差に惑わされないで正しい結論を導き出す方法である．
- 実験には複数の誤差が存在し，関連している．それらをどのように考えて，より妥当な実験を計画するかが重要である．

分散分析の統計モデルとは？

例えば群ごとの効果

観測値＝　総平均 μ　＋　要因効果　＋誤差 ε

データは統計モデルに基づいて得られた観測値であると考える

制約式

$\varepsilon \sim N\ (0\ ,\sigma^2)$

μ　全体の平均．総平均（general mean）と呼ぶ

要因効果（以下，効果と記載）

要因効果は複数存在することもある

ε　誤差（pure error）

互いに独立で，平均0の同じ分散σ^2の正規分布に従うと仮定する

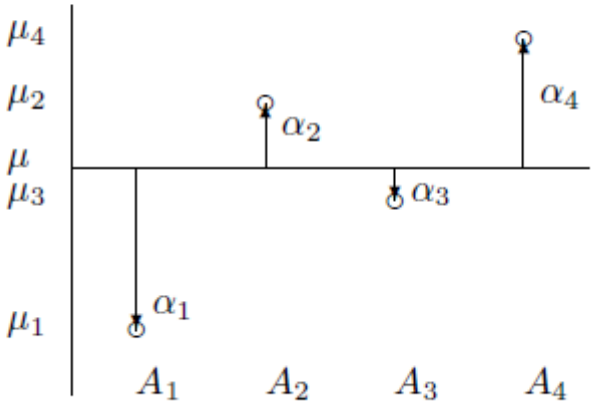
要因効果

実験計画法では群に水準という用語を用いる

4 群（4 水準）の場合の例

4 つの平均値について，この関係を表示 1.1.9 に示す．

表示 1.1.9　μ, μ_i, α_i の関係



$$\sum_{i=1}^{a} \alpha_i = 0$$

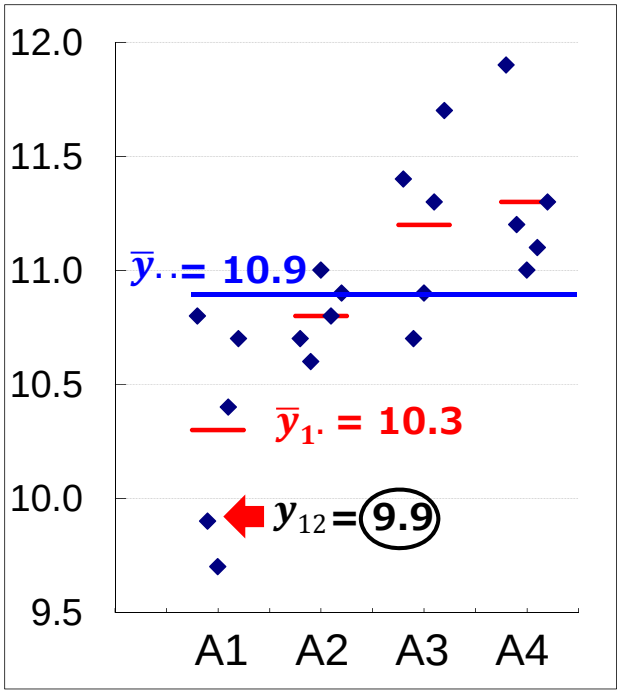
要因効果　合計が 0 になるような制約を置く
パラメーターの無駄をなくすため

まずは統計モデルに慣れよう

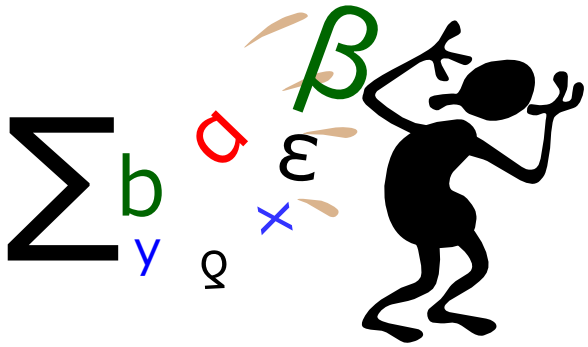
薬剤を4つの群（A1～4），各5匹の動物に投与したデータを考える

y_{ij} 観測値 群数i	1	2	3	4	5	群平均 $\bar{y}_{i\cdot}$
A1	10.8	9.9	9.7	10.4	10.7	10.3
A2	10.7	10.6	11.0	10.8	10.9	10.8
A3	11.4	10.7	10.9	11.3	11.7	11.2
A4	11.9	11.2	11.0	11.1	11.3	11.3

繰り返しj



このデータを　1 因子（一元配置）
モデルに基づいて分解してみよう！



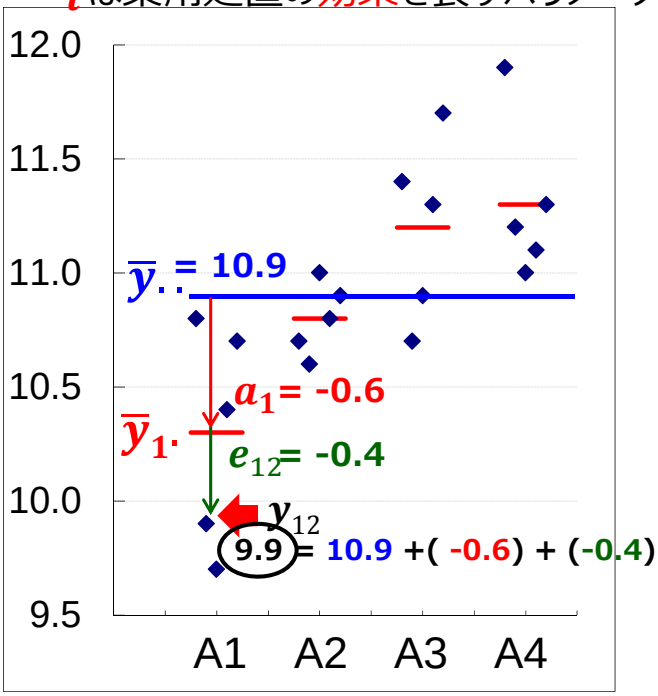
データの構造と分解

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$$

= 総平均 + 効果 +誤差

$$\sum \alpha_i = 0 \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

α_i は薬剤処置の効果を表すパラメータ



$$y_{ij} = \bar{y}_{..} + a_i + e_{ij}$$

$$= \bar{y}_{..} + (\bar{y}_{i\cdot} - \bar{y}_{..}) + (y_{ij} - \bar{y}_{i\cdot})$$

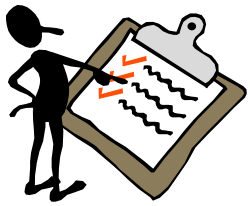
		1	2	3	4	5	$\bar{y}_{i\cdot}$
y_{ij} 観測値	A1	10.8	9.9	9.7	10.4	10.7	10.3
	A2	10.7	10.6	11.0	10.8	10.9	10.8
	A3	11.4	10.7	10.9	11.3	11.7	11.2
	A4	11.9	11.2	11.0	11.1	11.3	11.3
				=			
$\bar{y}_{..}$ 総平均	A1	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	
	A2	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	
	A3	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	
	A4	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	
				+			
a_i 効果	A1	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	
	A2	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	
	A3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	
	A4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	
				+			
e_{ij} 残差 = 誤差の推定値	A1	0.5	-0.4	-0.6	0.1	0.4	
	A2	-0.1	-0.2	0.2	0.0	0.1	
	A3	0.2	-0.5	-0.3	0.1	0.5	
	A4	0.6	-0.1	-0.3	-0.2	0.0	

縦方向に足すと0

横方向に足すと0

分散分析

要因効果の大きさを総合的にみるために分散分析を行う



手順

①各成分の平方和を計算する（平方和の分解）

②各成分の平方和を自由度で割って平均平方（分散）を算出する

③残差と群効果の平均平方の比（分散比）をとり，F検定する

要因	平方和	自由度	平均平方	F 比	E[平均平方]
水準間 (A)	S_A	$\nu_A = a - 1$	$V_A = S_A/\nu_A$	V_A/V_e	$\sigma_e^2 + n\sigma_A^2$
残差 (e)	S_e	$\nu_e = a(n-1)$	$V_e = S_e/\nu_e$	1.000	σ_e^2
全体 (T)	S_T	$\nu_T = an - 1$			
（検算）	$S_A + S_e$	$\nu_A + \nu_e$	エラーマーク		

解析手順

①平方和の計算：総平方和を水準間平方和と残差平方和へ分解

y_{ij} = $\bar{y}_{..}$ + a_i + e_{ij}

	1	2	3	4	5
A1	10.8	9.9	9.7	10.4	10.7
A2	10.7	10.6	11.0	10.8	10.9
A3	11.4	10.7	10.9	11.3	11.7
A4	11.9	11.2	11.0	11.1	11.3

=

10.9	10.9	10.9	10.9	10.9
10.9	10.9	10.9	10.9	10.9
10.9	10.9	10.9	10.9	10.9
10.9	10.9	10.9	10.9	10.9

+

-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6
-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

+

0.5	-0.4	-0.6	0.1	0.4
-0.1	-0.2	0.2	0.0	0.1
0.2	-0.5	-0.3	0.1	0.5
0.6	-0.1	-0.3	-0.2	0.0

y_{12} = 9.9= 10.9 +(-0.6) + (-0.4) でしたね

$\bar{y}_{..}$ を左辺に移項

$y_{ij} - \bar{y}_{..}$ = a_i + e_{ij}

-0.1	-1.0	-1.2	-0.5	-0.2
-0.2	-0.3	0.1	-0.1	0.0
0.5	-0.2	0.0	0.4	0.8
1.0	0.3	0.1	0.2	0.4

=

-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6
-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

+

0.5	-0.4	-0.6	0.1	0.4
-0.1	-0.2	0.2	0.0	0.1
0.2	-0.5	-0.3	0.1	0.5
0.6	-0.1	-0.3	-0.2	0.0

見やすさのため
途中の計算は
桁丸めしています

各成分を個々に2乗する

0.01	1.00	1.44	0.25	0.04
0.04	0.09	0.01	0.01	0.00
0.25	0.04	0.00	0.16	0.64
1.00	0.09	0.01	0.04	0.16

0.36	0.36	0.36	0.36	0.36
0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
0.09	0.09	0.09	0.09	0.09
0.16	0.16	0.16	0.16	0.16

0.25	0.16	0.36	0.01	0.16
0.01	0.04	0.04	0.00	0.01
0.04	0.25	0.09	0.01	0.25
0.36	0.01	0.09	0.04	0.00

jは5個なので
n=5ですよね

2乗した各成分を合計する

5.28 = **3.10** + **2.18**

S_T = S_A + S_e

$$\sum\sum(y_{ij} - \bar{y}_{..})^2 = \sum\sum(\bar{y}_{i\cdot} - \bar{y}_{..})^2 + \sum\sum(y_{ij} - \bar{y}_{i\cdot})^2$$

$\hookrightarrow n\sum a_i^2$ $\hookrightarrow \sum\sum e_{ij}^2$

Sは平方和
（Sum of Square）
の略号です

解析手順

■ 自由度の分解

自由度 ν とは　自由に動ける個数（母数から拘束される数を差し引く）

$y_{ij} - \bar{y}_{..}$ = a_i + e_{ij}

-0.1	-1.0	-1.2	-0.5	-0.2
-0.2	-0.3	0.1	-0.1	0.0
0.5	-0.2	0.0	0.4	0.8
1.0	0.3	0.1	0.2	0.4

20個

=

-0.6	-0.6	-0.6	-0.6	-0.6
-0.1	-0.1	-0.1	-0.1	-0.1
0.3	0.3	0.3	0.3	0.3
0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

4個

+

0.5	-0.4	-0.6	0.1	0.4
-0.1	-0.2	0.2	0.0	0.1
0.2	-0.5	-0.3	0.1	0.5
0.6	-0.1	-0.3	-0.2	0.0

5個

20個算出するが，
1個は自動で定まる
20個-1個 ＝ **19**

i は4個あるが，和が
0と制約したから，
1個は自動で定まる
4個-1個 ＝ **3**

j は5個あるが，横の
和は0なので，
1個は自動で定まる.
(5-1)個×4個 ＝ **16**

ν_T		ν_A		ν_e
19	=	**3**	+	**16**

解析手順

②平方和を自由度で割って平均平方（分散）を算出

平方和	S_T	5.28	S_A	3.10	S_e	2.18
自由度	ν_T	19	ν_A	3	ν_e	16
		‖		‖		‖
平均平方	V_T	0.278	V_A	1.033	V_e	0.136

分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値
効果 A	3.10	3	1.033	7.584	0.0022
残差 e	2.18	16	0.136	1.000	
全体	5.28	19	0.278		

平方和はデータ数が多くなれば必ず大きくなる

自由度で割ることで，要因のばらつきの大きさを比較できるようにする

解析手順

③残差と効果の平均平方の比をとり，F 検定する

平均平方の比（V_A / V_e）を

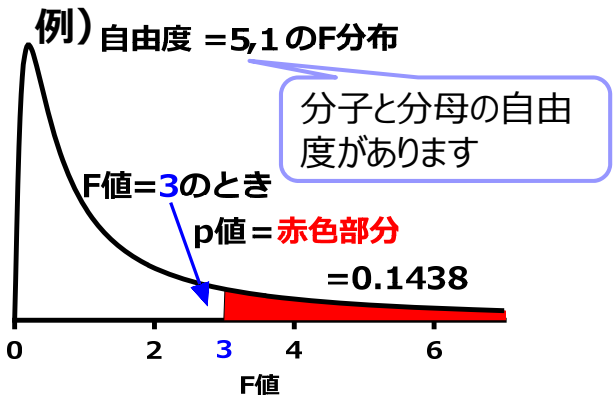
F比 という

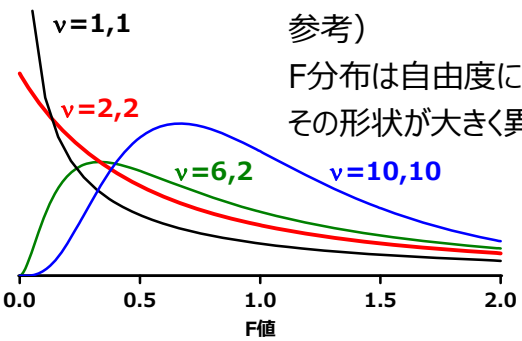
帰無仮説

$\alpha_1=\alpha_2=\cdots=0$が正しいとき，

この F 比は理論的に自由度 ν_A，ν_e の F 分布に従う.

この理論を用いて，調べたい要因が有意かどうか検定する





参考）
F分布は自由度によってその形状が大きく異なる

数理の詳細及び正確な記述はグリーン本を参照してください

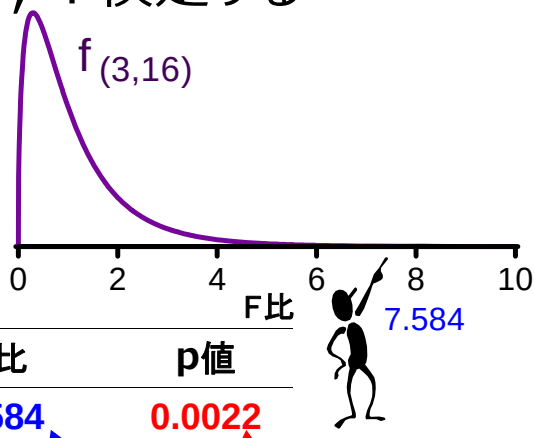
解析手順

③残差と効果の平均平方の比をとり，F検定する

F比　（V_A / Ve ）

= 1.033/0.136

= 7.584



分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値
効果 A	3.10	3	1.033	7.584	0.0022
残差 e	2.18	16	0.136	1.000	
全体	5.28	19	0.278		

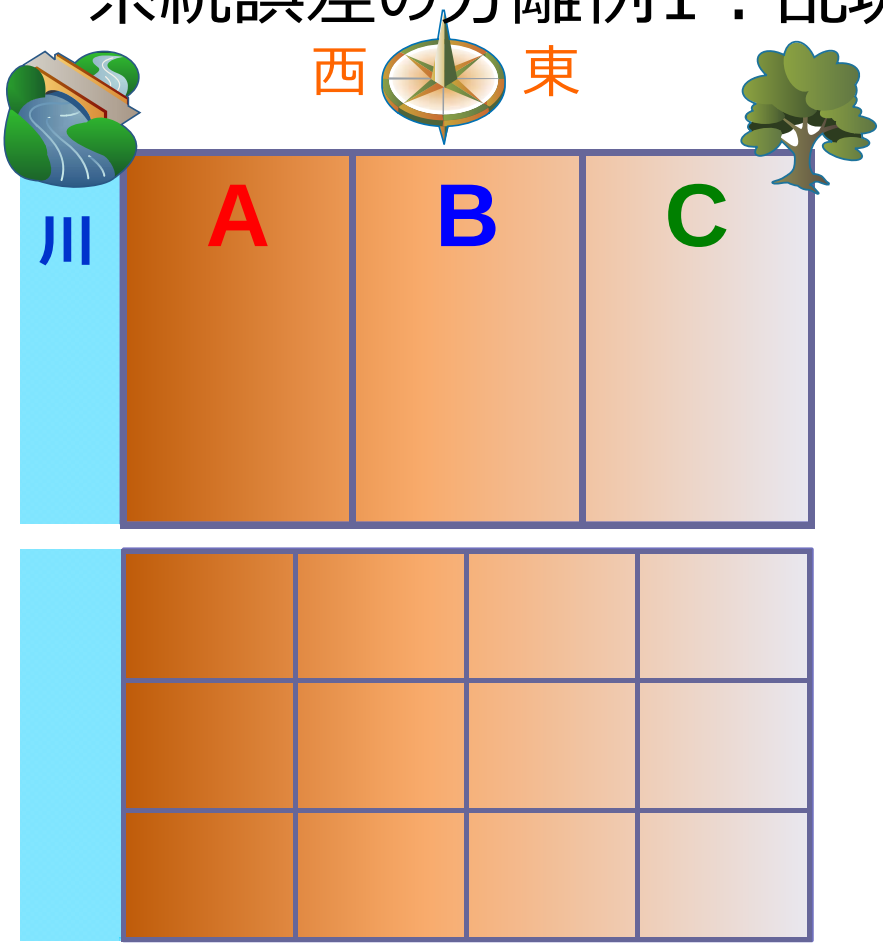
1を記載することで
F比の分母を明示
↓
誤差が複数ある
分析表の場合に
誤差項を特定しやすい

Ve/Ve
=0.136/0.136
=1.000

グリーン本の
特長

群の平均平方は誤差のそれより
はるかに大きく　　このことが
偶然で起こる確率は非常に小さい

系統誤差の分離例1：乱塊法実験



3種類の肥料A, B, C
の効果を比較したい

実験農場は広いので場所によって水はけのよさや土地の肥沃の程度にはムラがある.

そこで農場を12の区画に分け，それぞれの肥料を4つの区画で使用して栽培実験を行なうことにした.

各肥料を施す4つの区画をどのように割付けるかはランダムに決める.

乱塊法実験の計画

西　　東

A	B	C	C
B	C	B	B
A	A	A	C

偶然，西に肥料A，東に肥料Cが偏ってしまった！

そこで，Fisher は

農場全体を4**ブロック**にわけ，(ブロック間は条件が違う,**局所管理**)

↓ ブロックを3**区分**にして，(ブロック内は均一，**反復**)

肥料をブロック毎に1回ずつ**ランダム**に(**無作為化**) 割り当てた.

1	2	3	4
C	B	C	A
B	A	A	B
A	C	B	C

肥料 A, B, C の比較に与える農地条件の違いの影響を小さくできた

このように

ランダム化にブロックを導入した実験方法を

乱塊法 (Randomized Block Design)

という.

乱塊法の実験とデータ

4 種類の薬剤（A）を各5匹の動物に投与する場合を考える

個体差を小さくするため，同腹の新生仔を用いる

5匹の母獣から生まれた各4匹，計20 匹の新生仔を準備する

同じ母獣から生まれた4 匹の新生仔をブロック（B）とし，

4群の内のどの群に割り当てるかはランダムに決める

1因子実験と数字は同じにしてあります

ブロック（母獣） B →

薬剤 A ↓

	B1	B2	B3	B4	B5	行平均
A1	10.8	9.9	9.7	10.4	10.7	10.30
A2	10.7	10.6	11.0	10.8	10.9	10.80
A3	11.4	10.7	10.9	11.3	11.7	11.20
A4	11.9	11.2	11.0	11.1	11.3	11.30
列平均	11.20	10.60	10.65	10.90	11.15	10.90

この実験は薬剤の比較が目的であり,ブロック（母獣）は実験の誤差を小さくするために取り上げた因子である

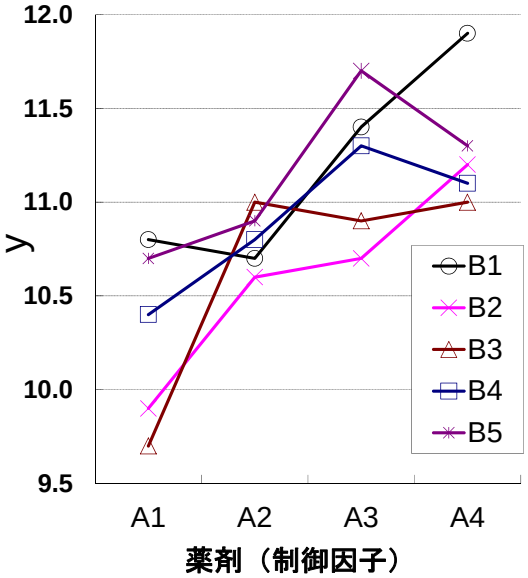
本来の比較目的因子 (ここでは薬剤) を**制御因子**,

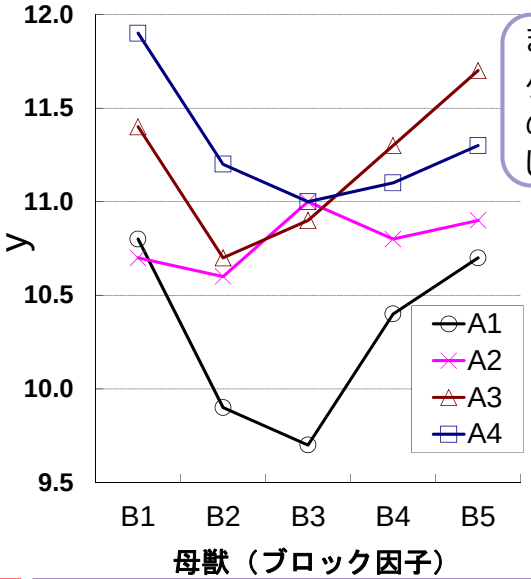
制御因子の推定精度を上げるための因子を**ブロック因子**という

測定結果に影響を与える要因のピックアップ

- **薬剤**
- ブロック（母獣）

乱塊法の実験とデータ（グラフ化）





薬剤（制御因子）によって反応 y がどのように変化するか，ブロック毎に 線を結んだグラフ

母獣（ブロック因子）によって反応 y がどのように変化するか，薬剤毎に線を結んだグラフ

母獣ごとに反応は違うが
薬剤A1→A4の方向で反応yが増加

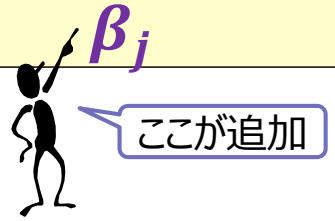
薬剤ごとに反応は違うが
母獣B2，B3は反応が低くB1,B5は高い

乱塊法モデルとデータの分解

モデル

観測値＝総平均 ＋ 薬剤効果 ＋ブロック（母獣）効果＋誤差

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ij}$$



制約条件 $\sum \alpha_i = 0$

$\beta_j \sim N(0, \sigma_b{}^2)$　$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$

乱塊法ではブロックの効果を追加したモデルを設定する

ブロック効果を表わす記号を β_jとする

ブロック効果にも合計＝0という制約を置くが，**ブロック効果**には再現性がないので，平均0，分散$\sigma_b{}^2$の正規分布に従うと考える
→ 詳しくは後半に変量模型で説明

データの分解

薬剤 ＋ ブロック（母獣） ＋ 残差

$$y_{ij} = \bar{y}_{..} + a_i + b_j + e_{ij}$$

$$= \bar{y}_{..} + (\bar{y}_{i.} - \bar{y}_{..}) + (\bar{y}_{.j} - \bar{y}_{..}) + (y_{ij} - (\bar{y}_{..} + \bar{y}_{i.} + \bar{y}_{.j}))$$

$$y_{ij} - (\bar{y}_{..} + a_i + b_j)$$

分散分析を行う前に　分解したデータをじっくり見てみよう

データの分解を簡潔にした表

薬剤＼ブロック	B1	B2	B3	B4	B5	薬剤効果 a_i
A1	0.20	-0.10	-0.35	0.10	0.15	-0.60
A2	-0.40	0.10	0.45	0.00	-0.15	-0.10
A3	-0.10	-0.20	-0.05	0.10	0.25	0.30
A4	0.30	0.20	-0.05	-0.20	-0.25	0.40
ブロック効果 b_j	0.30	-0.30	-0.25	0.00	0.25	10.90 総平均$\bar{y}_{..}$

ここで，A1B1 のデータを見てみると…

10.8 – (10.90 + (-0.60) + 0.30) = 0.20

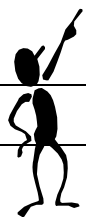
y_{11}　$\bar{y}_{..}$　a_1　b_1　e_{11}

この値は，先の一元配置分散分析で計算された残差**0.50**から
ブロックの**0.30**を引いた値と同じである
つまり，1因子実験では残差とされた **0.50**のうち **0.30** は
ブロックの効果として説明できたことになる

乱塊法の分散分析表

分散分析表の作成

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値
薬剤 A	3.10	3	1.033	12.92	0.0005
ブロック B	1.22	4	0.305	3.81	0.0318
残差 e	0.96	12	0.080	1.00	
全体	5.28	19			



ブロック効果が大きい

系統的な誤差が含まれることが予想されるとき，それをブロック因子として実験を計画すると，F比の分母から系統的な誤差を除くことができ，制御因子の効果の検出力を高められる

解析方法の詳細に関する紹介は今回は省略します．グリーン本第 2 部改訂版の 3 章 1 節「質的因子の乱塊法」及び本セミナーの第 8 回資料（サイエンティスト社 HP）をご参照ください．

乱塊法と 1 因子実験の比較

乱塊法

観測値＝総平均＋薬剤効果＋ブロック効果＋誤差

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \varepsilon_{ij}$$

$\sum \alpha_i = 0 \quad \beta_j \sim N(0, \sigma_b^2) \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$

薬剤	B1	B2	B3	B4	B5
A1	10.8	9.9	9.7	10.4	10.7
A2	10.7	10.6	11.0	10.8	10.9
A3	11.4	10.7	10.9	11.3	11.7
A4	11.9	11.2	11.0	11.1	11.3

数字は同じ
構造異なる

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値
薬剤 A	3.10	3	1.033	12.92	0.0005
ブロック B	1.22	4	0.305	3.81	0.0318
残差 e	0.96	12	0.080	1.00	
全体	5.28	19			

平方和 1.22+ 0.96

自由度 4+12

1 因子実験

観測値＝総平均＋ 効果 ＋ 誤差

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$$

$\sum \alpha_i = 0 \quad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$

効果					
A1	10.8	9.9	9.7	10.4	10.7
A2	10.7	10.6	11.0	10.8	10.9
A3	11.4	10.7	10.9	11.3	11.7
A4	11.9	11.2	11.0	11.1	11.3

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値
効果 A	3.10	3	1.033	7.58	0.0022
残差 e	2.18	16	0.136	1.00	
全体	5.28	19			

= 2.18

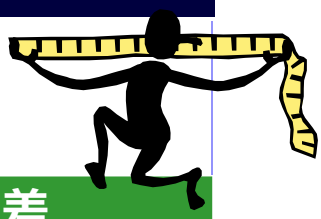
= 16

平方和と自由度の関係

全体

全体

S_T 5.28 ($\nu = 19$)



1 因子実験

薬剤	残差
S_A	S_e
3.10 ($\nu = 3$)	2.18 ($\nu = 16$)

乱塊法

薬剤	ブロック	残差
S_A	S_B	S_e
3.10 ($\nu = 3$)	1.22 ($\nu = 4$)	0.96 ($\nu = 12$)

この関係は群間で例数がアンバランスな場合は成立しない

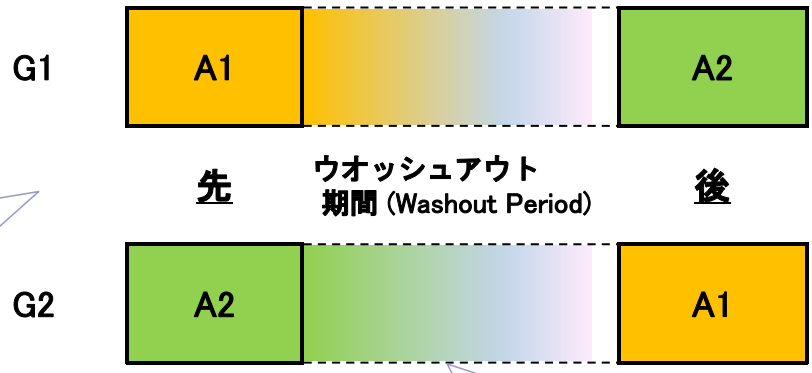
アンバランスの場合の解析についてはグリーン本を参照

系統誤差の分離例2：クロスオーバー（交差）試験

- **2×2 Crossover Design (薬剤 A1 と A2 の比較)**
  2 群は無作為に割付ける

先の薬剤の効果が後の効果に与える影響が小さくなるように配慮する必要がある

第1群はA1 ⇒ A2,
第2群はA2 ⇒ A1の
順序で投与する



次のスライドの表示7.4.1に，10人の被験者を5人ずつの2群に分けて実施した実験データを示す

クロスオーバー（交差）試験

- **薬剤 A1とA2の比較**

（ ）は投与薬剤

現実のデータでは ID 番号

表示7.4.1 交差試験データの解析(1)

群	被験者	先	後	平均
A1=>A2		(A1)	(A2)	
	1	32	37	34.5
	2	27	29	28.0
	3	32	36	34.0
	4	32	40	36.0
	5	37	40	38.5
	平均	**32.0**	**36.4**	34.2
A2=>A1		(A2)	(A1)	
	6	33	32	32.5
	7	32	30	31.0
	8	33	31	32.0
	9	25	26	25.5
	10	40	35	37.5
	平均	**32.6**	**30.8**	31.7

測定結果に影響を与える要因のピックアップ

- **薬剤**
- 群
- 被験者
- 時期（先・後）

クロスオーバー（交差）試験

■ モデル

観測値＝総平均＋薬剤効果＋時期効果＋群効果＋被験者効果＋誤差

$$y_{ijkl} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \gamma_k + \varepsilon_{(1)kl} + \varepsilon_{(2)ijkl}$$

$\varepsilon_{(1)kl} \sim N(0, {\sigma_1}^2)$　被験者の効果（被験者間のばらつき）

被験者の効果には再現性がないので，平均0，分散$\boldsymbol{\sigma_1}^2$の正規分布に従うと考える　→　詳しくは後半に変量模型で説明

$\varepsilon_{(2)ijkl} \sim N(0, {\sigma_2}^2)$　個々の観測値の誤差（被験者内のばらつき）

解析方法の詳細に関する紹介は今回は省略します．グリーン本第 2 部改訂版の 7 章 5 節「交差試験」及び本セミナーの第 8 回資料（サイエンティスト社 HP）をご参照ください．

クロスオーバー（交差）試験

交差試験としての解析と仮に 1 因子実験として解析した結果の比較

交差試験としての解析

表示 7.4.3 交差試験の分散分析表（1）

	平方和	自由度	平均平方	F比		p値
群	31.25	1	31.3		0.94	0.362
被験者	267.20	8	33.4	13.36	1.00	0.001
薬剤	48.05	1	48.1	19.22		0.002
時期	8.45	1	8.5	3.38		0.103
残差	20.00	8	2.5	1.00		
全体	374.95	19				

1 因子実験としての解析（仮）

	平方和	自由度	平均平方	F比	p 値
薬剤	48.05	1	48.1	2.65	0.121
残差	326.90	18	18.2	1.00	
全体	374.95	19			
検算	374.95	19			

交差試験として解析することにより，1 因子実験として解析した際の残差平方和が群，被験者，時期と純粋誤差（残差）の平方和にさらに分解され，目的とする薬剤効果の解析の効率が高まる．

前半のまとめ

- 統計手法は，誤差が含まれるデータから，誤差に惑わされないで正しい結論を導き出す方法である.
- 前半では，実験計画法の中でこの一般論がどのように適用されるかを取り上げた.
- さらに，発展させて誤差の影響を小さくするための方法である乱塊法及びクロスオーバー試験を説明し，誤差から系統誤差を除いて検出力を上げる例を紹介した.
- 後半では前半で説明を省略した変量効果を取り上げ，さらに分散成分の推定方法（EMS法，REML法）とその解析結果を解説する.

出典及び謝辞

本日の発表は「医薬品開発のための統計解析（グリーン本）第2部 実験計画法 改訂版」，過去の SAS Institute Japan JMP 事業部主催セミナー「医薬品開発のための統計解析」講師資料，及び第2期医薬安全性研究会「じっくり勉強すれば身に付く統計入門」第8回資料を元に，構築させていただきました.

ご指導いただきました，JMP セミナー講師陣の皆様に厚く御礼申し上げます.

補足資料

補足資料　添字の説明

水準	繰り返し						平均
	1	2	…	j	…	n	
A_1	y_{11}	y_{12}	…	y_{1j}	…	y_{1n}	$\bar{y}_{1\cdot}$
A_2	y_{21}	y_{22}	…	y_{2j}	…	y_{2n}	$\bar{y}_{2\cdot}$
…	…	…	…	…	…	…	…
A_i	y_{i1}	y_{i2}	…	y_{ij}	…	y_{in}	$\bar{y}_{i\cdot}$
…	…	…	…	…	…	…	…
A_a	y_{a1}	y_{a2}	…	y_{aj}	…	y_{an}	$\bar{y}_{a\cdot}$

第 i 水準の平均を $\bar{y}_{i\cdot}$ で表す　　$\bar{y}_{i\cdot} = \dfrac{\sum_{j=1}^{n_i} y_{ij}}{n_i}$

添え字の . は y_{ij} の j について平均したことを表す

$\bar{y}_{\cdot\cdot}$　添え字の . .は ij すべてについて平均したことを表す

補足資料　統計モデルと用語の整理

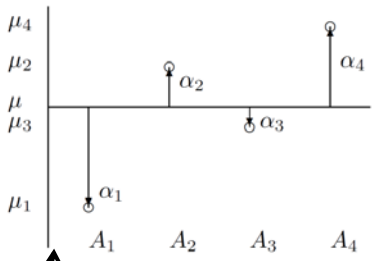
統計モデル

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$$

観測値＝総平均 ＋ 効果 ＋ 誤差

制約条件 $\sum \alpha_i = 0$　$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$

パラメータの無駄をなくすため



用語の整理

統計モデルの分布を特徴づける要素を**パラメータ**（**Parameter**）といい，
慣例的に**ギリシャ文字**で表す
パラメータを推定するときに使う統計量を**推定量**（**Estimator**）といい，慣例的に
ローマ字で表す．　実際の観測値から計算した値は**推定値**（**Estimate**）という

μ ：総平均を表すパラメータ
$\bar{y}_{\cdot\cdot}$ ：総平均の推定量
α_i ：効果を表すパラメータ
a_i ：効果の推定量
ε_{ij} ：誤差を表すパラメータ
e_{ij} ：誤差の推定量⇒推定値を残差とよぶ

モデルに基づいたデータの分解

$$y_{ij} = \bar{y}_{\cdot\cdot} + a_i + e_{ij}$$ 残差

$$= \bar{y}_{\cdot\cdot} + (\bar{y}_{i\cdot} - \bar{y}_{\cdot\cdot}) + (y_{ij} - \bar{y}_{i\cdot})$$

じっくり勉強すれば身につく統計入門

誤差が複数ある場合の実験計画法による解析手順(後半)

株式会社シミックバイオリサーチセンター
橘田久美子

はじめに

今回は『医薬品開発のための統計解析 第2部 実験計画法　改訂版』から

7.1章「1因子実験（変量模型）」

7.2章「枝分れ実験」

を参照して

誤差が複数ある場合の解析手順

を取り上げます.

参照するファイルのダウンロード先はサイエンティスト社の HPから

http://www.scientist-press.com/12_277.html

7.1 一因子実験 (変量模型)

(1) 実験とデータ
(2) 分散成分の推定
(3) 分散成分の区間推定
(4) JMPによる解析 (EMS)
(5) JMPによる解析 (REML)
(6) 最適繰り返し数の算出

7.1 一因子実験 (変量模型)

- 統計手法の基本は，誤差を含むデータから，誤差に惑わされないで正しい結論を効率良く導き出すことである.
- この機能を十分に発揮するためには，データが取られる過程のどこでどのような誤差が生じ，その大きさはどの位かを十分に把握して置くことが必要である.
- 多くの実験データでは複数の原因の誤差が含まれる.
- たとえば，人について血圧を測定する場合を考える.
  測定条件を管理して（たとえば，食事後十分に安静を保った後）測定しても，数回測定すると，10～20の違いが生じる.
- 複数人について血圧を測定したとき，測定値には個人差と測定誤差が含まれる.

(1) 実験とデータ

薬剤の異なる a 通りの条件 (A) に，それぞれ b 人を割り付けて特性値 （血圧）を測定した.
血圧の測定誤差を考慮して同一人について r 回測定した.

表示7.1.1 データの形式

条件	人	血圧観測値 1	…	k	…	r	平均値		
A_1	1	y_{111}	…	y_{11k}	…	y_{11r}	$\overline{y}_{11\cdot}$		
	j	y_{1j1}	…	y_{1jk}	…	y_{1jr}	$\overline{y}_{1j\cdot}$	$\overline{y}_{1\cdot\cdot}$	
	b	y_{1b1}	…	y_{1bk}	…	y_{1br}	$\overline{y}_{1b\cdot}$		
A_2	1	y_{211}	…	y_{21k}	…	y_{21r}	$\overline{y}_{21\cdot}$		
	j	y_{2j1}	…	y_{2jk}	…	y_{2jr}	$\overline{y}_{2j\cdot}$	$\overline{y}_{2\cdot\cdot}$	$\overline{y}_{\cdots}$
	b	y_{2b1}	…	y_{2bk}	…	y_{2br}	$\overline{y}_{2b\cdot}$		
A_i	j			y_{ijk}			$\overline{y}_{ij\cdot}$	$\overline{y}_{i\cdot\cdot}$	
A_a	…								

水準内（個人間）と
水準間（個人内）の
2種類の誤差がある.

条件間の比較をするとき，**誤差**として，個々の観測値・各人の平均値 のいずれの誤差を使えば良いであろうか.
また，実験対象の人数 b と測定の繰り返し数 r はどのように決めると良いだろうか.

(2) 分散成分の推定

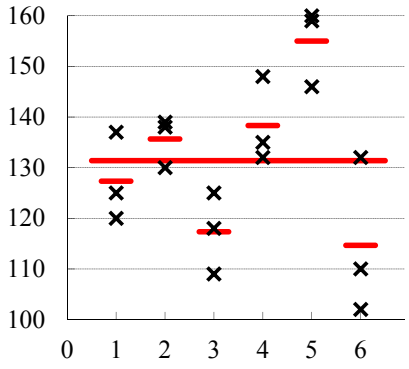
表示7.1.1 データの形式

条件	人	血圧観測値 1	…	k	…	r	平均値		
A_1	1	y_{111}	…	y_{11k}	…	y_{11r}	$\overline{y}_{11\cdot}$		
	j	y_{1j1}	…	y_{1jk}	…	y_{1jr}	$\overline{y}_{1j\cdot}$	$\overline{y}_{1\cdot\cdot}$	
	b	y_{1b1}	…	y_{1bk}	…	y_{1br}	$\overline{y}_{1b\cdot}$		
A_2	1	y_{211}	…	y_{21k}	…	y_{21r}	$\overline{y}_{21\cdot}$		
	j	y_{2j1}	…	y_{2jk}	…	y_{2jr}	$\overline{y}_{2j\cdot}$	$\overline{y}_{2\cdot\cdot}$	$\overline{y}_{\cdots}$
	b	y_{2b1}	…	y_{2bk}	…	y_{2br}	$\overline{y}_{2b\cdot}$		
A_i	j			y_{ijk}			$\overline{y}_{ij\cdot}$	$\overline{y}_{i\cdot\cdot}$	
A_a	…								

変量効果モデルの考え方を説明するために条件 A_1 部分のデータを取り出す.

表示7.1.2 実験データと基本解析 (上)

水準	r	平均	データ 1	2	3
B1	3	127.33	120	125	137
B2	3	135.67	139	138	130
B3	3	117.33	118	125	109
B4	3	138.33	132	148	135
B5	3	155.00	159	146	160
B6	3	114.67	102	132	110
全体	18	131.39			
標準偏差		14.95			



表示7.1.2 実験データと基本解析 (上) データ

水準	r	平均	1	2	3
B1	3	127.33	120	125	137
B2	3	135.67	139	138	130
B3	3	117.33	118	125	109
B4	3	138.33	132	148	135
B5	3	155.00	159	146	160
B6	3	114.67	102	132	110
全体	18	131.39			
標準偏差		14.95			

表示1.1.1 データと平均・標準偏差

水準	1	2	3	4	5	平均	標準偏差
A1	**10.8**	**9.9**	**9.7**	**10.4**	**10.7**	10.30	0.48
A2	**10.7**	**10.6**	**11.0**	**10.8**	**10.9**	10.80	0.16
A3	**11.4**	**10.7**	**10.9**	**11.3**	**11.7**	11.20	0.40
A4	**11.9**	**11.2**	**11.0**	**11.1**	**11.3**	11.30	0.35

「1 因子実験（質的因子）」の場合は，各水準にはその水準で投与された薬剤の効果という意味があり，各水準の効果を知る必要があった．

ここで取り上げる実験では，j 番目の水準は**ランダムに選んだj 番目の人**であって，**その人がどうであるという結論は必要ない．**

水準が固有の意味を持たない因子 → **変量因子（Random Factor）**

＊ 乱塊法ではブロックが変量因子でした

変量因子の場合は，b 個の**水準間のばらつき**（ここでは個人差）の大きさを知ることが目的である．

変量模型のデータ構造

j 番目の人の k 番目の測定値 y_{jk} は

$$y_{jk} = \mu + \beta_j + \varepsilon_{jk}$$

$$\beta_j \sim N(0, \sigma_B^2)$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_W^2)$$

と，平均 μ と2つの誤差 σ_B^2・σ_W^2 で表される．

母数模型（母数モデル）の場合

$$y_{ij} = \mu + \alpha_i + \varepsilon_{ij}$$

$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$$

このようなモデルを**変量模型**と呼ぶ．

誤差が2種類あるので，区別するためにそれぞれの誤差の標準偏差を σ_B^2・σ_W^2 と表わすことにする．

添え字の B, W は Between, Within の頭文字である．

σ_B は個人間のばらつき，σ_W は同一人での繰り返し測定値間のばらつきの大きさを表わす．

表示7.1.2　実験データと基本解析 (上・中)

水準	r	平均	データ 1	2	3
B1	3	127.33	120	125	137
B2	3	135.67	139	128	130
B3	3	117.33	118	125	109
B4	3	138.33	132	148	135
B5	3	155.00	159	146	160
B6	3	114.67	102	132	110
全体	18	131.39			
標準偏差		14.95			

y_{jk}　$\bar{y}_{..}$

水準	標準偏差	効果	残差 1	2	3
B1	8.74	5.06	-7.33	2.33	9.67
B2	4.93	2.28	3.33	2.33	-5.67
B3	8.02	-14.06	0.67	7.67	-8.33
B4	8.50	6.94	-6.33	9.67	-3.33
B5	7.81	23.61	4.00	-9.00	5.00
B6	15.53	-16.72	-12.67	17.33	-4.67

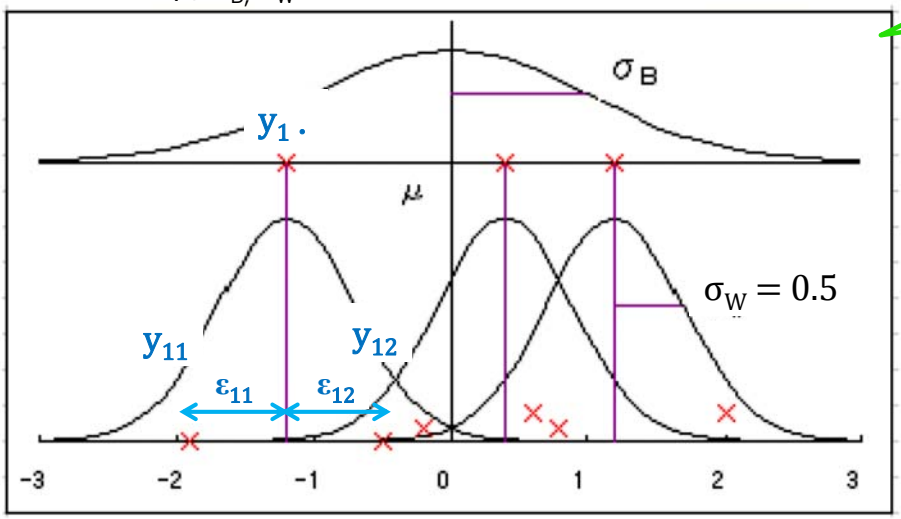
β_j　ε_{jk}

$$y_{jk} = \mu + \beta_j + \varepsilon_{jk}$$

$$\beta_j \sim N(0, \sigma_B^2) \qquad \varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_W^2)$$

表示7.1.3　μ, σ_B, σ_W と観測値との関係

イメージのための図で
実験データとは違う



μ+β_j の分布

μ+β_j +ε_{jk} の分布

上半分は μ = 0, σ_B = 1.0 としたときの μ+β_j の分布

因子B の水準数 b = 3 として，μ+β_j = −1.2，　0.4，　1.4 の位置に×マークが記されている.

下半分は ε の分布

μ+β_j を中心としてσ_W = 0.5 の正規分布である.

繰り返し数　r = 2 として，y_{jk} の位置に×マークが描かれている.

表示7.1.2　実験データと基本解析

水準	r	平均	データ 1	2	3
B1	3	127.33	120	125	137
B2	3	135.67	139	138	130
B3	3	117.33	118	125	109
B4	3	138.33	132	148	135
B5	3	155.00	159	146	160
B6	3	114.67	102	132	110
全体	18	131.39			
標準偏差		14.95			

水準	標準偏差	効果	残差 1	2	3
B1	8.74	-4.06	-7.33	-2.33	9.67
B2	4.93	4.28	3.33	2.33	-5.67
B3	8.02	-14.06	0.67	7.67	-8.33
B4	8.50	6.94	-6.33	9.67	-3.33
B5	7.81	23.61	4.00	-9.00	5.00
B6	15.53	-16.72	-12.67	17.33	-4.67

水準内の平方和 ＝ 残差の平方和
＝ 1079.33

水準内の自由度は
水準=6, 繰り返し数=3 なので
6×(3−1) = 12

水準内の平均平方V_Wは

$$V_w = \frac{1079.33}{12} = 89.94$$

$\hat{\sigma}_W^2$は水準内の平均平方V_wで推定できる.

$$\hat{\sigma}_W^2 = V_w = 89.94$$

$$\hat{\sigma}_W = \sqrt{V_w} = \sqrt{89.94} = 9.48$$

分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値	分散成分	標準偏差
水準間(B)	3352.94	5	670.59	7.456	0.002	193.55	13.91
水準内(W)	1079.33	12	89.94	1.000		89.94	9.48
全体	4432.28	17	260.72				

誤差が2種類あるので分散分析表の「要因」は水準間(B) と水準内(W) になる.

表示7.1.2　実験データと基本解析

水準	r	平均	データ 1	2	3
B1	3	127.33	120	125	137
B2	3	135.67	139	138	130
B3	3	117.33	118	125	109
B4	3	138.33	132	148	135
B5	3	155.00	159	146	160
B6	3	114.67	102	132	110
全体	18	131.39			
標準偏差		14.95			

水準	標準偏差	効果	残差 1	2	3
B1	8.74	-4.06	-7.33	-2.33	9.67
B2	4.93	4.28	3.33	2.33	-5.67
B3	8.02	-14.06	0.67	7.67	-8.33
B4	8.50	6.94	-6.33	9.67	-3.33
B5	7.81	23.61	4.00	-9.00	5.00
B6	15.53	-16.72	-12.67	17.33	-4.67

水準間の平方和 S_B
＝ 効果の平方和×繰り返し数

$$S_B = r\sum_{j=1}^{b}\hat{\beta}_j^2 = r\sum_{j=1}^{b}(\bar{y}_{j\bullet} - \bar{y}_{\bullet\bullet})^2$$
$$= 3 \times 1117.65 = 3352.94$$

水準間の自由度は
水準=6 なので 6−1=5

水準間の平均平方V_Bは

$$V_B = \frac{S_B}{b-1} = \frac{3352.94}{5} = 670.59$$

分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値	分散成分	標準偏差
水準間(B)	3352.94	5	670.59	7.456	0.002	193.55	13.91
水準内(W)	1079.33	12	89.94	1.000		89.94	9.48
全体	4432.28	17	260.72				

表示7.1.2　実験データと基本解析

水準	r	平均	データ 1	2	3
B1	3	127.33	120	125	137
B2	3	135.67	139	138	130
B3	3	117.33	118	125	109
B4	3	138.33	132	148	135
B5	3	155.00	159	146	160
B6	3	114.67	102	132	110
全体	18	131.39			
標準偏差		14.95			

分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値	分散成分	標準偏差
水準間(B)	3352.94	5	670.59	7.456	0.002	193.55	13.91
水準内(W)	1079.33	12	89.94	1.000		89.94	9.48
全体	4432.28	17	260.72				

水準間の平方和=効果の平方和×繰り返し数

$$\frac{V_B}{r} = \frac{670.59}{3} = 223.53$$ ←j 番目の人の分散 $V[\bar{y}_{j\bullet}]$の推定値

平方根を取ると

$$\sqrt{\frac{V_B}{r}} = \sqrt{\frac{670.59}{3}} = 14.95$$

標準偏差には σ_Bと σ_Wが含まれている

⇒ σ_Bだけを取り出したい.

j 番目の人の平均値 $\bar{y}_{j\bullet}$ とその分散 $V[\bar{y}_{j\bullet}]$は

$$y_{j\bullet} = \mu + \beta_j + \frac{\sum_{k=1}^{r} \varepsilon_{jk}}{r}$$

$$y_{jk} = \mu + \beta_j + \varepsilon_{jk}$$
$$\beta_j \sim N(0, \sigma_B^2)$$
$$\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma_W^2)$$

$$V[\bar{y}_{j\bullet}] = V[\beta_j] + V[\bar{\varepsilon}_{j\bullet}] = \boxed{\sigma_B^2 + \frac{\sigma_W^2}{r}}$$ 推定値は $\frac{V_B}{r} = \frac{670.59}{3} = 223.53$

つまり「 V_B が $r\sigma_B^2 + \sigma_W^2$ で推定できる」ということ

$$\frac{V_B}{r} = \sigma_B^2 + \frac{\sigma_W^2}{r}$$

$$V_B = r\hat{\sigma}_B^2 + \hat{\sigma}_W^2$$

分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値	分散成分	標準偏差
水準間(B)	3352.94	5	670.59	7.456	0.002	193.55	13.91
水準内(W)	1079.33	12	89.94	1.000		89.94	9.48
全体	4432.28	17	260.72				

$$\hat{\sigma}_B^2 = \frac{V_B - V_W}{r} = \frac{670.59 - 89.944}{3} = 193.55$$

$$\sigma_B = \sqrt{193.55} = 13.91$$

「 V_Wでσ_W^2が，V_B が $r\sigma_B^2+\sigma_W^2$ で推定できる」ということは，
「平均平方V_W・V_B の期待値がそれぞれσ_W^2・$r\sigma_B^2+\sigma_W^2$ である」ということ

$$E[V_W]=\sigma_W^2$$

$$E[V_B]=\sigma_W^2+r\sigma_B^2$$

F検定の分子と分母を決めるときは，検定したい成分（今回は水準間の差 σ_B^2）の項を除いた σ_W^2 が期待値となっている平均平方を分母とする．

表示7.1.2　実験データと基本解析

	分散分析表						
要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値	分散成分	標準偏差
水準間(B)	3352.94	5	670.59	7.456	0.002	193.55	13.91
水準内(W)	1079.33	12	89.94	1.000		89.94	9.48
全体	4432.28	17	260.72				

(3) 分散成分の区間推定

2つの分散成分の母分散の点推定値が求められた．

$$\hat{\sigma}_W^2=V_w=89.94$$

$$\hat{\sigma}_B^2=\frac{V_B-V_W}{r}=\frac{670.59-89.944}{3}=193.55$$

今度は2つの分散成分の母分散の区間推定の手順を説明する．

区間推定は

$$\chi^2(\nu,1-{}^{\alpha}/_{2})<\chi^2=\frac{S}{\sigma^2}<\chi^2(\nu,{}^{\alpha}/_{2})$$

区間推定の式を導く詳細は，グリーン本第1部§2.5 (2)を参照

この式を σ² に付いて変形すると

$$\frac{S}{\chi^2(\nu,{}^{\alpha}/_{2})}<\sigma^2<\frac{S}{\chi^2(\nu,1-{}^{\alpha}/_{2})}$$

$$\frac{S}{\chi^2(\nu, 0.025)} < \sigma^2 < \frac{S}{\chi^2(\nu, 0.975)}$$

区間推定の信頼率は
(1-α) = 0.95とする.

これに，それぞれの値を当てはめて計算すると

$$\frac{S_w}{\chi^2(\nu_w, 0.025)} < \sigma_w^2 < \frac{S_w}{\chi^2(\nu_w, 0.975)}$$

$$\frac{1079.33}{23.337} < \sigma_w^2 < \frac{1079.33}{4.404}$$

$$46.25 < \sigma_w^2 < 245.09$$

$$\boxed{6.80 < \sigma_w < 15.66}$$

Excel関数
=CHIINV(確率, 自由度)
または=CHISQ.INV.RT(確率, 自由度)

=CHISQ.INVだと下側確率
が計算されるので注意!!

	分散分析表						
要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値	分散成分	標準偏差
水準間(B)	3352.94	5	670.59	7.456	0.002	193.55	13.91
水準内(W)	1079.33	12	89.94	1.000		89.94	9.48
全体	4432.28	17	260.72				

一方，σ_B^2はV_BとV_Wという2つの平均平方から推定されているので正確な区間推定値を算出することはできない.

$$\hat{\sigma}_B^2 = \frac{V_B - V_W}{r}$$

そこで，いくつかの近似方法が提案されている.

もっとも**単純な方法**はσ_W^2と同様に考えて

$$\frac{S_B}{\chi^2(\nu_B, 0.025)} < \sigma_w^2 + r\sigma_B^2 < \frac{S_B}{\chi^2(\nu_B, 0.975)}$$

$$\frac{S_B}{\chi^2(\nu_B, 0.025)} - \sigma_w^2 < r\sigma_B^2 < \frac{S_B}{\chi^2(\nu_B, 0.975)} - \sigma_w^2$$

両辺の **σ_W^2**はわからないのでその推定値である**V_W**を代わりに代用する.

両辺の σ_W^2の替わりにその推定値であるV_Wを代入すると

$$\frac{S_B}{\chi^2(\nu_B, 0.025)} - \sigma_w^2 \le r\sigma_B^2 \le \frac{S_B}{\chi^2(\nu_B, 0.975)} - \sigma_w^2$$

$$\frac{S_B / \chi^2(\nu_B, 0.025) - \boldsymbol{V_W}}{r} \le \sigma_B^2 \le \frac{S_B / \chi^2(\nu_B, 0.975) - \boldsymbol{V_W}}{r}$$

$$\frac{3352.94 / 12.833 - \mathbf{89.94}}{3} \le \sigma_B^2 \le \frac{3352.94 / 0.831 - \mathbf{89.94}}{3}$$

$$57.11 \le \sigma_B^2 \le 1314.62$$

$$\boxed{7.56 \le \sigma_B \le 36.26}$$

推定した範囲の下限値が
負になった場合は 0 とする.

この単純な方法ではV_Wを用いているので**信頼率が(1-α)= 0.95よりも若干小さくなる**.

信頼率が0.95よりも大きくなる (保守的になる) 近似方法もある.

単純な方法では σ_W^2の推定値としてV_W=89.94を代入した.

保守的な方法では, σ_W^2 の推定範囲 (46.25< σ_W^2 <245.09) を使用し,
下側限界値の算出には **σ_W^2 の上限** 245.09 を代入する
上側限界値の算出には **σ_W^2 の下限** 46.25 を代入する.

$$\frac{3352.94 / 12.833 - \mathbf{245.09}}{3} \le \sigma_B^2 \le \frac{3352.94 / 0.831 - \mathbf{46.25}}{3}$$

$$5.40 \le \sigma_B^2 \le 1329.18$$

$$\boxed{2.32 \le \sigma_B \le 36.46}$$

JMPでは，変量模型の解析方法（平均と分散成分の推定方法）として「EMS」と「REML」という2つの解析方法が準備されている・

EMS = Expectation of Mean Square (平均平方の期待値)

分散分析法で得られる平均平方から分散分析を推定する方法
(単純法と同じ方法)

REML = Restricted Maximum Likelihoodまたは
Residual Maximum Likelihood （制限付き最尤法)

世の中の第一推奨はREML法

REMLによる解析の詳細な解説資料

- 続・高橋セミナー　第1回 JMP による各種分割実験入門 －変量効果モデルの基礎－
  http://www.yukms.com/biostat/takahasi2/rec/archive/JMP2011_12_27.zip
- **REML**法入門－スタッガード型枝分かれ実験を例にして－
  http://www.sascom.jp/download/pdf/usergroups11_A-12.pdf
- 線形モデルとその拡張
  McCulloch, Searle，Neuhaus 著, 土居正明 ら 翻訳　株式会社シーエーシー（2011）

(4) JMPによる解析（EMS）

表示7.1.7　JMPの出力 (EMS)

分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値
モデル	5	3352.9444	670.589	7.4556
誤差	12	1079.3333	89.944	p値(Prob>F)
全体(修正済み)	17	4432.2778		0.0022*

分散分析表の内容はEXCELと一致する.

表示7.1.2　実験データと基本解析 – 分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値	分散成分	標準偏差
水準間(B)	3352.94	5	670.59	7.456	0.002	193.55	13.91
水準内(W)	1079.33	12	89.94	1.000		89.94	9.48
全体	4432.28	17	260.72				
（検算）	4432.28	17					

JMP『REML法』では分散分析表は表示されない.

表示7.1.7　JMPの出力 (EMS)

期待平均平方

各行の平均平方の期待値を構成する各列の分散成分の係数

期待平均平方

	切片	B&変量効果
切片	0	0
B&変量効果	0	3

変量効果に指定した成分の後ろには＆変量効果と表示される.

プラス1.0倍の残差誤差分散

期待平均平方の『B&変量効果』の『3』は水準内繰り返し数 r に相当し,

$$E[V_B] = \sigma_W^2 + r\sigma_B^2$$

水準間の平均平方の期待値が $E[V_B] = \sigma_W^2 + 3\sigma_B^2$ であることを示している.

この問題では『切片』は関係ない.

表示7.1.7　JMPの出力 (EMS)

分散成分推定値

成分	分散成分推定値	全体に対する百分率
B&変量効果	193.5481	68.273
残差	89.94444	31.727
合計	283.4926	100.000

平均平方がその期待値に等しいものとして推定したものです。

分散成分推定値はEXCELで計算した分散成分『σ_B^2』『σ_W^2』に相当する.

表示7.1.2　実験データと基本解析 – 分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F 比	p値	分散成分	標準偏差
水準間(B)	3352.94	5	670.59	7.456	0.002	193.55	13.91
水準内(W)	1079.33	12	89.94	1.000		89.94	9.48
全体	4432.28	17	260.72				
（検算）	4432.28	17					

表示7.1.7　JMPの出力 (EMS)

F検定の分母

要因	分母平均平方	分母自由度	分母平均平方合成
B&変量効果	89.9444	12	残差

変量効果を考慮した検定

要因	平方和	分子平均平方	分子自由度	F値	p値(Prob>F)
B&変量効果	3352.94	670.589	5	7.4556	0.0022*

F検定の分母と分子について表示される.

表示7.1.2　実験データと基本解析 – 分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F比	p値	分散成分	標準偏差
水準間(B)	3352.94	5	670.59	7.456	0.002	193.55	13.91
水準内(W)	1079.33	12	89.94	1.000		89.94	9.48
全体	4432.28	17	260.72				
（検算）	4432.28	17					

JMP『EMS』では EXCELで算出した“分散成分の区間推定値”は 表示されない.

(5) JMPによる解析（REML）

表示7.1.9　JMPの出力 (REML)

REML法による分散成分推定値

変量効果	分散比	分散成分	標準誤差	95%下側	95%上側	全体に対する百分率
B	2.1518633	193.54815	141.90142	67.589541	1797.8454	68.273
残差		89.944444	36.719666	46.250541	245.092	31.727
合計		283.49259				100.000

-2対数尤度= 137.66536956

『REML法による分散成分推定値』の各分散成分の値はEMSの結果と同じである.
『分散比』は２つの分散成分の比である.

表示7.1.7　JMPの出力 (EMS)

分散成分推定値

成分	分散成分推定値	全体に対する百分率
B&変量効果	193.5481	68.273
残差	89.94444	31.727
合計	283.4926	100.000

平均平方がその期待値に等しいものとして推定したものです。

表示7.1.9　JMPの出力 (REML)

REML法による分散成分推定値

変量効果	分散比	分散成分	標準誤差	95%下側	95%上側	全体に対する百分率
B	2.1518633	193.54815	141.90142	67.589541	1797.8454	68.273
残差		89.944444	36.719666	46.250541	245.092	31.727
合計		283.49259				100.000

-2対数尤度= 137.66536956

いろいろな方法で計算した分散成分の区間推定結果を比較する.

表示7.1.5　分散成分の区間推定

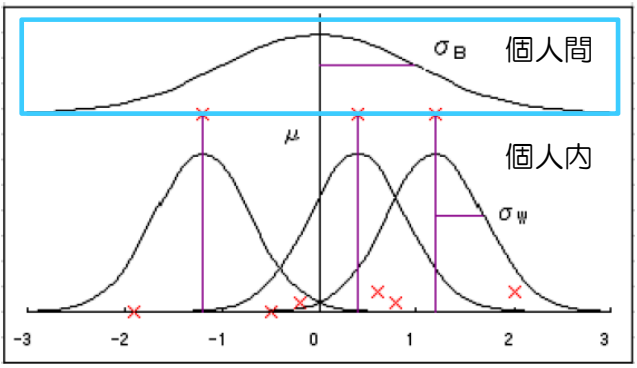
		下限	点推定	上限	点-下限	上限-点	点/下限	上限/点
水準内		46.25	89.94	245.09	43.69	155.15	1.94	2.72
水準間	単純	57.11	193.55	1314.62	136.43	1121.07	3.39	6.79
	保守的	5.40		1329.18	188.15	1135.64	35.86	6.87
	JMP(REML)	67.59		1797.85	125.96	1604.30	2.86	9.29

点推定値と上下の信頼限界の距離は**非対称**で上側限界値の方に広い距離があることが判る.

水準間の標準偏差の推定値は，水準内の標準偏差の影響を受けるために推定精度が極めて悪く，必要な精度で推定したい場合の水準間の繰り返し数 b や水準内の繰り返し数 r の設定は非常に重要である.

(6) 最適繰り返し数の算出

条件	人	血圧観測値 1	…	k	…	r	平均値		
A_1	1	y_{111}	…	y_{11k}	…	y_{11r}	$\bar{y}_{11\cdot}$		
	j	y_{1j1}	…	y_{1jk}	…	y_{1jr}	$\bar{y}_{1j\cdot}$	$\bar{y}_{1\cdot\cdot}$	
	b	y_{1b1}	…	y_{1bk}	…	y_{1br}	$\bar{y}_{1b\cdot}$		
A_2	1	y_{211}	…	y_{21k}	…	y_{21r}	$\bar{y}_{21\cdot}$		
	j	y_{2j1}	…	y_{2jk}	…	y_{2jr}	$\bar{y}_{2j\cdot}$	$\bar{y}_{2\cdot\cdot}$	$\bar{y}_{\cdots}$
	b	y_{2b1}	…	y_{2bk}	…	y_{2br}	$\bar{y}_{2b\cdot}$		
A_i	j			y_{ijk}			$\bar{y}_{ij\cdot}$	$\bar{y}_{i\cdot\cdot}$	
A_a	…								



左のような形式のデータからAの水準間の差について解析する場合，水準間の差の検出力を高めるためには第i水準の平均値 $\bar{y}_{i\cdot\cdot}$の標準誤差 (=個人間の標準誤差) を小さくしなければならない.

$\bar{y}_{i\cdot\cdot}$の分散は

$$V[\bar{y}_{i\cdot\cdot}] = \frac{\sigma_B^2}{b} + \frac{\sigma_w^2}{br}$$

つまり，$\bar{y}_{i\cdot\cdot}$の分散を小さくするにはb (1群あたりの個体数) や r (繰り返し数) を大きくすればよいが，その分コストがかかる.

コストに制限がある場合どうすればよいかを検討する.

被験者1人にかかるコストを C_B，1回の測定にかかるコストを C_W とすると，実験の総コスト C は

$$C = bC_B + brC_W$$

C が一定とした場合を b について式変形すると

$$b = \frac{C}{C_B + rC_W}$$

この b を$\bar{y}_{i\cdot\cdot}$の分散に代入すると

$$V[\bar{y}_{i\cdot\cdot}] = \frac{\sigma_B^2}{b} + \frac{\sigma_w^2}{br}$$

$$= \frac{(C_B + rC_W)\sigma_B^2}{C} + \frac{(C_B + rC_W)\sigma_w^2}{rC}$$

$$= \frac{1}{C}\left(C_B\sigma_B^2 + rC_W\sigma_B^2 + \frac{1}{r}C_B\sigma_W^2 + C_W\,\sigma_W^2\right)$$

rで微分して
=0 とおくと

$$\frac{dV[\bar{y}_{i\cdot\cdot}]}{dr} = \frac{1}{C}\left(C_W\sigma_B^2 - \frac{C_B\sigma_W^2}{r^2}\right) = 0$$

これを解くと

$$r^2 = \frac{C_B}{C_W} \times \frac{\sigma_W^2}{\sigma_B^2} \quad \text{なので} \quad r = \sqrt{\frac{C_B}{C_W}} \times \frac{\sigma_W}{\sigma_B}$$

例えば，

今回のデータで，被験者を1人増やす場合のコスト (C_B) が測定1回にかかるコスト (C_W) の10倍とすると，σ_B =13.91，σ_W =9.48 なので

$$r = \sqrt{10} \times \frac{9.48}{13.91} = 2.16 \approx 2$$

C_B が C_W の100倍とすると

$$r = \sqrt{100} \times \frac{9.48}{13.91} = 6.82 \approx 7$$ と r を求めることができる.

- **水準内**の推定の自由度は **b×(r−1)** であるのに対し，**水準間**の推定の自由度は **b − 1** である．
  したがって，**b を多くすれば自然に b(r − 1) は大きくなる．**
  すなわち，繰り返し数 r を大きくすることはあまり意味がなく，r = 2～4程度で充分と考えられる．
- 多くの実験では複数の段階で誤差が入る．たとえば，化学分析ではサンプルの前処理（有効成分の抽出など）と濃度測定の両方に誤差が含まれる．
  抽出を b 回繰り返し，1 つの抽出物について r 回の測定をする場合，r をいくつにするのが最も効率が良いかは，それぞれの段階の誤差とコストの大きさを配慮して決定される
- 以上の説明から，**σ_B^2 / σ_W^2 の比の大きさを把握しておくことは実験の計画に必須**である．

7.1 変量模型

まとめ

- 1因子実験には水準間に固有の意味を持つ母数因子と，意味を持たない変量因子の2つがある．
- 変量因子の場合，各水準の効果の推定は目的ではなく水準間のばらつきの大きさを知ることが目的である．
- 変量因子を扱うモデルを変量模型という．1因子の変量模型では水準間 (σ_B^2)・水準内 (σ_W^2) という2種の誤差がある．
- σ_W^2 はV_Wで推定できるが，V_Bにはσ_W^2 が含まれるためσ_B^2を推定する場合にはσ_W^2 を除く必要があり，そのためにσ_B^2の区間推定は近似となる．
- 変量因子の実験で推定された2つの分散から最適な繰り返し数を計算する方法について学習した．この考え方は枝分れ試験や交差試験など，変量因子を含む実験を計画する際に役立つであろう．

7.2 枝分れ実験

(1) 実験の考え方

(2) 実験とデータ

(3) EXCELによる解析

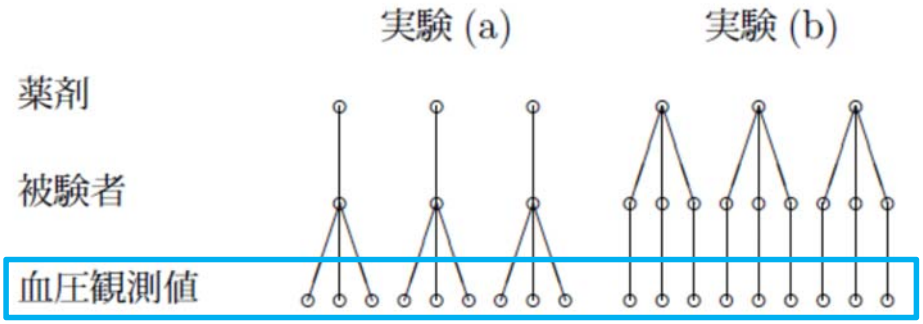
(1) 実験の考え方

3種類の薬剤の比較方法として以下の2つの方法を考えた.

(a) 3 種類の薬剤を各 1 人に投与し，各人について血圧を 3 回測定する.

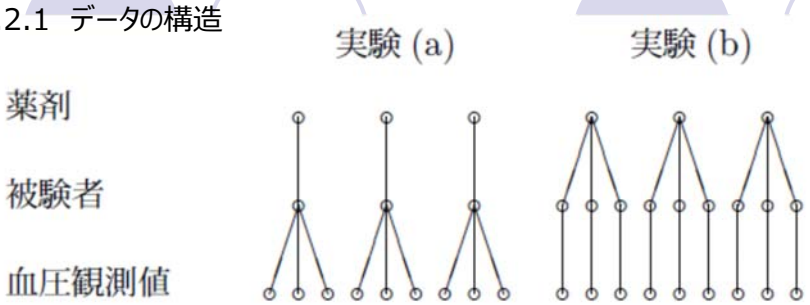
(b) 3 種類の薬剤を各 3 人に投与し，各人について血圧を 1 回測定する.

表示7.2.1　データの構造



どちらの実験でも 3 水準 (薬剤) について各薬剤あたり3つの繰り返し数 (測定データ)が得られており，外見は一緒だがデータの内容は異なる.

表示7.2.1　データの構造



実験 (a)

水準間に有意差があった場合に，被験者の個体差があったためなのか，薬剤間に差があったためなのかが分別して判断できない．

⇒薬剤の良し悪しを判断できない．

実験 (b)

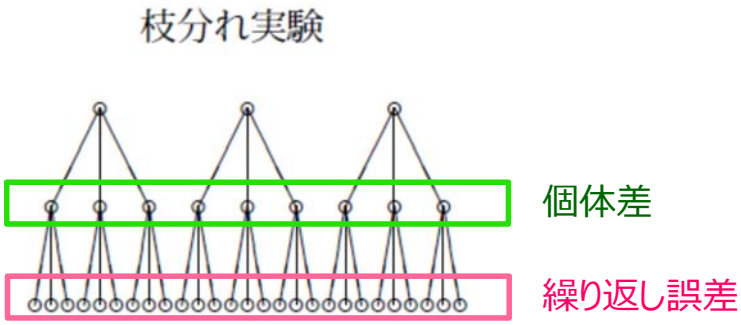
水準間に有意差があった場合に，薬剤間の差として判断できる．

⇒被験者が3の倍数の人数が必要となりコストがかかる割に得られるデータ数が少ない．

薬剤の比較を効率よく行うにはどうしたらよいだろうか．

(2) 実験とデータ

表示7.2.1　データの構造



薬剤を投与された1人の被験者から繰り返して測定したデータを用いるような実験を**枝分れ実験 (Nested Design)** という

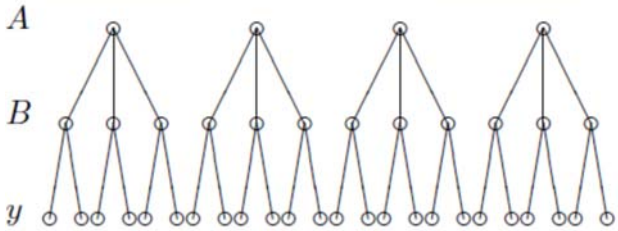
このような実験では**個体差**と**測定誤差**の両方を考慮してデータを得ることで，実験の効率を高くすることを目指している．

このような実験で，繰り返し数をいくつにしたらよいか？

⇒『最適繰り返し数の算出』の考え方で決定する．

表示7.2.2　枝分れ実験データ

薬剤	被験者 B1		被験者 B2		被験者 B3	
A1	113	103	93	109	141	130
A2	153	135	125	155	164	178
A3	119	129	143	166	162	171
A4	93	103	100	126	85	98



4 種類の薬剤 (A1･A2･A3･A4) を各 3人の被験者 (4種×3人= 計12人) に投与して各人の血圧を 2 回ずつ測定した.

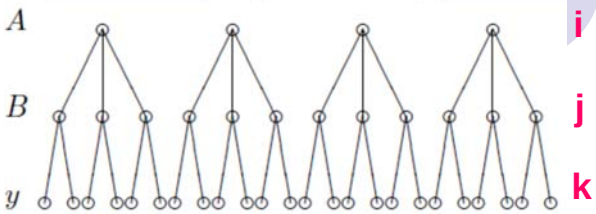
このデータは繰り返しのある 2 因子実験と同様の形を示すが，薬剤 A1を投与された B1 さんと，薬剤 A2 を投与された B1 さんは別人であり，B1･B2･B3 のデータ間には対応がない．

薬剤(A)の比較が目的　⇒ **母数因子**

被験者 (B) には意味がない　⇒ **変量因子**

表示7.2.2　枝分れ実験データ

薬剤	被験者 B1		被験者 B2		被験者 B3	
A1	113	103	93	109	141	130
A2	153	135	125	155	164	178
A3	119	129	143	166	162	171
A4	93	103	100	126	85	98



i 番目の薬剤を投与された j 番目の被験者の k 番目のデータは

$$y_{ijk} = \mu + \boldsymbol{\alpha_i} + \beta_{ij} + \varepsilon_{ijk}$$

変量模型ではβ_jであったが，枝分れ実験では繰り返しがあるのでβ_{ij}になる

各要素の性質は　$\Sigma\, \alpha_i = 0$

$\beta_{ij} \sim N(0, \sigma^2{}_B)$

$\varepsilon_{ijk} \sim N(0, \sigma^2{}_e)$　で表される.

(3) Excelによる解析

表示7.2.2　枝分れ実験データ

	被験者					
薬剤	B1		B2		B3	
A1	113	103	93	109	141	130
A2	153	135	125	155	164	178
A3	119	129	143	166	162	171
A4	93	103	100	126	85	98

説明のために，枝分れ実験のデータ（左）を薬剤と被験者の順番に合わせて右のような形に並べ替える.

表示7.2.3　Excelの出力

A	B	y1	y2
1	1	113	103
1	2	93	109
1	3	141	130
2	1	153	135
2	2	125	155
2	3	164	178
3	1	119	129
3	2	143	166
3	3	162	171
4	1	93	103
4	2	100	126
4	3	85	98

表示7.2.3　Excelの出力

		データ			平均	
A	B	y1	y2	総平均	A	B
1	1	113	103	128.92	114.83	108.00
1	2	93	109			101.00
1	3	141	130			135.50
2	1	153	135		151.67	144.00
2	2	125	155			140.00
2	3	164	178			171.00
3	1	119	129		148.33	124.00
3	2	143	166			154.50
3	3	162	171			166.50
4	1	93	103		100.83	98.00
4	2	100	126			113.00
4	3	85	98			91.50

$\overline{y}_{ij.}$
同一の人の2回の血圧観測値の平均

$\overline{y}_{i..}$
同一の薬剤を投与された3人の繰り返し各2回 計6データの平均

総平均 $\overline{y}_{\cdots}$ = 128.92

＊ 同一の人 (B) の薬剤間 (A) の平均 $\overline{y}_{.j.}$ には意味がない (薬剤ごとに異なる人に投与しているから) ので計算していない.

表示7.2.3　Excelの出力

効果と誤差

A	B	y1	y2	総平均	A	B	A	B	y1	y2
1	1	113	103	128.92	114.83	108.00	-14.08	-6.83	5.00	-5.00
1	2	93	109			101.00		-13.83	-8.00	8.00
1	3	141	130			135.50		20.67	5.50	-5.50
2	1	153	135		151.67	144.00	22.75	-7.67	9.00	-9.00
2	2	125	155			140.00		-11.67	-15.00	15.00
2	3	164	178			171.00		19.33	-7.00	7.00
3	1	119	129		148.33	124.00	19.42	-24.33	-5.00	5.00
3	2	143	166			154.50		6.17	-11.50	11.50
3	3	162	171			166.50		18.17	-4.50	4.50
4	1	93	103		100.83	98.00	-28.08	-2.83	-5.00	5.00
4	2	100	126			113.00		12.17	-13.00	13.00
4	3	85	98			91.50		-9.33	-6.50	6.50
							SA	SB(A)	Se	
							11290	4874	1776	

薬剤の効果　　被験者間の違い　　観測値自体の誤差

$a_i = \bar{y}_{i\bullet\bullet} - \bar{y}_{\bullet\bullet\bullet}$　　$b_{ij} = \bar{y}_{ij\bullet} - \bar{y}_{i\bullet\bullet}$　　$e_{ijk} = y_{ijk} - \bar{y}_{ij\bullet}$

データ $y_{ijk} = \bar{y}_{...} + (\bar{y}_{i..} - \bar{y}_{...}) + (\bar{y}_{ij.} - \bar{y}_{i..}) + (y_{ijk} - \bar{y}_{ij.})$

$y_{ijk} = \bar{y}_{...} + a_i + b_{ij} + e_{ijk}$

表示7.2.3　Excelの出力

A	B	y1	y2	総平均	A	B	A	B	y1	y2
1	1	113	103	128.92	114.83	108.00	-14.08	-6.83	5.00	-5.00
1	2	93	109			101.00		-13.83	-8.00	8.00
1	3	141	130			135.50		20.67	5.50	-5.50
2	1	153	135		151.67	144.00	22.75	-7.67	9.00	-9.00
2	2	125	155			140.00		-11.67	-15.00	15.00
2	3	164	178			171.00		19.33	-7.00	7.00
3	1	119	129		148.33	124.00	19.42	-24.33	-5.00	5.00
3	2	143	166			154.50		6.17	-11.50	11.50
3	3	162	171			166.50		18.17	-4.50	4.50
4	1	93	103		100.83	98.00	-28.08	-2.83	-5.00	5.00
4	2	100	126			113.00		12.17	-13.00	13.00
4	3	85	98			91.50		-9.33	-6.50	6.50
							SA	SB(A)	Se	
							11290	4874	1776	

$$y_{ijk} = \bar{y}_{...} + a_i + b_{ij} + e_{ijk}$$

$$y_{ijk} - \bar{y}_{...} = a_i + b_{ij} + e_{ijk}$$

被験者間の平方和は A の水準ごとの B の水準間の平方和なので$S_{B(A)}$という記号で表している.

$$\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{r}(y_{ijk} - \bar{y}_{...})^2 = \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{r}(a_i + b_{ij} + e_{ijk})^2$$

$$= \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{r} a_i^2 + \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{r} b_{ij}^2 + \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{r} e_{ijk}^2$$

$$= br\sum_{i=1}^{a} a_i^2 + r\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b} b_{ij}^2 + \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{r} e_{ijk}^2$$

$$S_T = S_A + S_{B(A)} + S_e$$

データ

1	1	113	103
1	2	93	109
1	3	141	130
2	1	153	135
2	2	125	155
2	3	164	178
3	1	119	129
3	2	143	166
3	3	162	171
4	1	93	103
4	2	100	126
4	3	85	98

−

総平均

128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92
128.92	128.92

=

薬剤の効果 a_i

-14.08	-14.08
-14.08	-14.08
-14.08	-14.08
22.75	22.75
22.75	22.75
22.75	22.75
19.42	19.42
19.42	19.42
19.42	19.42
-28.08	-28.08
-28.08	-28.08
-28.08	-28.08

b

r

+

被験者間の違い b_{ij}

-6.83	-6.83
-13.83	-13.83
20.67	20.67
-7.67	-7.67
-11.67	-11.67
19.33	19.33
-24.33	-24.33
6.17	6.17
18.17	18.17
-2.83	-2.83
12.17	12.17
-9.33	-9.33

r

+

観測誤差 e_{ij}

5.00	-5.00
-8.00	8.00
5.50	-5.50
9.00	-9.00
-15.00	15.00
-7.00	7.00
-5.00	5.00
-11.50	11.50
-4.50	4.50
-5.00	5.00
-13.00	13.00
-6.50	6.50

$$br\sum_{i=1}^{a} a_i^2 + r\sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b} b_{ij}^2 + \sum_{i=1}^{a}\sum_{j=1}^{b}\sum_{k=1}^{r} e_{ijk}^2$$

$$S_T \qquad S_A + S_{B(A)} + S_e$$

効果と誤差

A	B	y1	y2
-14.08	-6.83	5.00	-5.00
	-13.83	-8.00	8.00
	20.67	5.50	-5.50
22.75	-7.67	9.00	-9.00
	-11.67	-15.00	15.00
	19.33	-7.00	7.00
19.42	-24.33	-5.00	5.00
	6.17	-11.50	11.50
	18.17	-4.50	4.50
-28.08	-2.83	-5.00	5.00
	12.17	-13.00	13.00
	-9.33	-6.50	6.50
SA	SB(A)	Se	
11290	4874	1776	

a　b　r

S_Aの自由度; a-1 = 4-1 = 3

$S_{B(A)}$の自由度; a(b-1) = 4(3-1) = 8

S_eの自由度; ab(r-1)=4×3(2-1)=12

表示7.2.4　分散分析表 (一部)

要因	平方和	自由度	平均平方
薬剤 間 (A)	11289.50	3	3763.17
被験者間 (B(A))	4874.33	8	609.29
残差　(e)	1776.00	12	148.00
全体 (T)	17939.83	23	779.99

表示7.2.4　分散分析表

要因	平方和	自由度	平均平方	F 比		p値	分散成分	標準偏差
薬剤 間 (A)	11289.50	3	3763.17		6.176	0.018		
被験者間 (B(A))	4874.33	8	609.29	4.117	1.000	0.014	230.65	15.19
残差　(e)	1776.00	12	148.00	1.000			148.00	12.17
全体 (T)	17939.83	23	779.99					
(検算)	17939.83	23						

3つの平均平方の期待値について考えてみよう.

$$E[V_A] = \sigma_e^2 + r\sigma_B^2 + br\frac{\sum_{i=1}^{a}\alpha_i^2}{a-1}$$

$$E[V_{B(A)}] = \sigma_e^2 + r\sigma_B^2$$

$$E[V_e] = \sigma_e^2$$

$\sum_{i=1}^{a}\alpha_i^2 = 0$

A (薬剤間) の帰無仮説は

$H_0: \alpha_1 = \alpha_2 = \cdots \alpha_i = 0$

⇒ 帰無仮説が正しければ $\Sigma\alpha_i^2 = 0$ となる.

同じ薬剤を投与された被験者間のばらつきに比べて薬剤間のばらつきが有意に大きいかどうかを比較する.

帰無仮説が正しければ $E[V_A] = E[V_{B(A)}]$

逆に言えば，薬剤 [A] と被験者 [B(A)] 間に違いがなければ $\Sigma\alpha_i^2 = 0$ となる.

従って，**薬剤 [A] 間のF比を計算する分母は，被験者間 [B(A)]** となる.

【芳賀先生からのコメント】

前述の例では，被験者は全て異なるヒトでデータを採取した．
では，同じ3人のヒトで各薬剤についてデータを採取したとするとどうなるだろうか．

被験者は3人なので被験者の自由度は 3-1=2 となる．
被験者の自由度が小さくなったので被験者間の平均平方が大きくなる．
従い，被験者間に対する薬剤間のF比が小さく (F=1.544) なり，有意差があるとはいえなくなくなった．

要因	平方和	自由度	平均平方	F比		p値	分散成分	標準偏差
薬剤 間（A)	11289.50	3	3763.17		1.544	0.416		
被験者間（B(A))	4874.33	2	2437.17	16.467	1.000	0.000	1144.58	33.83
残差 (e)	1776.00	12	148.00	1.000			148.00	12.17
全体 (T)	17939.83	23	779.99					

!! この問いの解答は変量模型・枝分れ実験の事例として考えました．
つまり（実際にはありえないですが）各薬剤を同時に同じ被験者に投与した場合にどうなるか，という試験デザインです．
クロスオーバー試験のような試験時期が異なる場合の解析は，グリーン本第2部の『交差試験』を参照してください．

7.2 枝分れ実験

まとめ

- 枝分れ実験とは，被験者間のばらつき・測定誤差のような2つの誤差成分を含む実験である．
- 総平方和を分解して分散分析表を作成する場合に，どの誤差の平均平方をF比の分母とするか，を正しく理解しなければならない．
- 今回紹介した例では誤差成分が2つであったが，実際には誤差成分が3つ以上になることもある．
- 誤差成分が複数含まれる実験を解析する場合の解析の基礎である．

【謝辞】

本発表に際し終始適切にご助言を戴き
丁寧に指導して下さいました
JMPセミナー講師の皆様

どうもありがとうございました.

心より感謝申し上げます.