

薬物動態試験デザインと投与量比例性の統計的推測方法

日本イーライリリー株式会社
上坂浩之、藤越慎治

1. はじめに

薬物の体内動態における投与量比例性は、薬物の体内動態の性質を知るための基本的検討課題である。いま、個体 ω にある薬物の x 量を投与した時、投与より t 時間後の血中薬物濃度の測定値を $Z(t, x, \omega)$ とする。いま、個体 ω に同一の状態で投与した時の平均的な値を $C(t, x, \omega)$ とする。測定値は、個体の生理的変動や投与環境、投与条件の制御不能な変動及び採血から測定に至る種々の変動や誤差を伴う。これらの全体を $E(t, x, \omega)$ とする。この時、 $Z(t, x, \omega) = C(t, x, \omega) + E(t, x, \omega)$ と表される。線形薬物動態のもとでは、 $C(t, x, \omega)$ は投与量に比例する。即ち、 $C(t, x, \omega) = x \cdot C(t, 1, \omega)$ と表せる。薬物濃度曲線下面積 $AUC(x, \omega)$ 、最大血中薬物濃度 $C_{\max}(x, \omega)$ 等は、それ故投与量に比例する。一方、薬物濃度が投与量に比例していない場合には、投与量の増加速度に比べて濃度の増大が速い場合、或いは遅い場合等がある。またある投与量までは比例的であっても、ある用量を越えると比例性がくずれる場合がある。これらの多くの場合において、投与量 x に対して濃度又は AUC 、 $C_{\max}$ が投与量のべき乗で近似出来る。これらの知見により、薬物動態の特性を表す関数 $R(x, \omega)$ について、

$$R(x, \omega) = A(\omega)x^{b(\omega)}$$

を仮定して、投与量と薬物動態との関係を調べる事が出来る。 $b(\omega) = 1$ の時、特性 R は投与量比例性を示すと言う。薬物動態特性を、同一条件で多数の個人について観測すると正の歪みを示すことが多い。このことから、一般に $R(x, \omega)$ の個体間分布には対数正規分布を仮定する。いま、

$$\log R(x, \omega) = \log A(\omega) + b(\omega) \log x$$

より、以下では $\log x$ を改めて X とし、 $\log R(x, \omega)$ の観測値を $Y_{\omega X}$ 、 $\log A(\omega)$ を a_{ω} と表す。このとき、

$$Y_{\omega X} = a_{\omega} + b_{\omega} X + \varepsilon_{\omega X}$$

と表せる。いま、 $\theta_{\omega} = (a_{\omega}, b_{\omega})'$ と表し、 θ_{ω} は平均ベクトル $\theta = (\alpha, \beta)'$ 、分散共分散行列

$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_a^2 & \sigma_{ab} \\ \sigma_{ab} & \sigma_b^2 \end{pmatrix}$ の二次正規分布に従うものとする。また、 θ_{ω} は $\varepsilon_{\omega X}$ とは独立とする。 $\varepsilon_{\omega X}$ は正規分布

$N(0, \sigma^2)$ に従うと仮定する。

以下において薬物動態試験の 3 つの試験デザインについて、薬物動態パラメータに関する推測の問題を扱う。ここでは、投与量は K 水準: $X_1, \dots, X_K$ とする。

2. 薬物動態試験デザイン

2.1 一元配置型デザイン

多くの薬物動態試験は、安全性を評価する試験の一部として行われる。そこでは、低用量から順に、又異なる用量は別々の被験者に投与される。これは、投与順序については無作為化されてはいないが、投与量毎に被験者群が異なるので、ここでは一元配置型デザインと呼ぶ事とする。

観測データは次のように表される。

$$(2.1) \quad Y_{ik} = a_{ik} + b_{ik} X_k + \varepsilon_{ik} \quad [i = 1, 2, \dots, n_k, k = 1, 2, \dots, K, \sum_{k=1}^K n_k = N]$$

2.2 完備ブロック型デザイン

全ての被験者が K 個の用量の全てを投与されるとする。この場合も多くは全ての被験者が低用量から順に投与される。既に高用量の安全性が確かめられている場合には、ラテン方格配置に従った試験が行われる場合もある。いずれの場合であっても時期効果及び順序効果等は無視出来るものと仮定する。

観測データは次のように表される。

$$(2.2) \quad Y_{ik} = a_i + b_i X_k + \varepsilon_{ik} \quad [i = 1, 2, \dots, n, k = 1, 2, \dots, K]$$

2.3 不完備ブロック型デザイン

全ての用量を 1 人の被験者に投与するのは困難なことが多く、しばしば K 個のうち K^* 用量 ($2 \leq K^* < K$) を 1 人の被験者に投与する試験が行われる。いま第 l 群は n_l 人の被験者からなり、 $X_1^{(l)}, \dots, X_{K^*}^{(l)}$ が投与されるとする。ここでも投与順序や時期の影響は無視出来るものと仮定する。いま投与量の組は L 通りあるとする。

観測データは次のように表される。

$$(2.3) \quad Y_{ik}^{(l)} = a_i^{(l)} + b_i^{(l)} X_k + \varepsilon_{ik}^{(l)} \quad [i = 1, 2, \dots, n_l, k = 1, 2, \dots, K^*, l = 1, 2, \dots, L, \sum_{l=1}^L n_l = N]$$

3. 統計的推測

薬物の動態は、母集団パラメータ θ と、個体差の分散共分散行列 Σ 及び誤差変動の分散 σ^2 により記述出来る。しかし、上述の試験デザインにおける観測値の統計的モデルから容易に分かるように、デザインにより推測し得るパラメータの範囲が異なる。本章では各試験デザインでの推測方法を示す。

3.1 一元配置型デザイン

3.1.1 統計的推測

式(2.1)は、

$$(3.1.1) \quad Y_{ik} = \alpha + \beta X_k + e_{ik}$$

$$\text{但し、} \quad e_{1k}, \dots, e_{n_k k} \sim \text{i.i.d. } N(0, \sigma_{ek}^2), \quad \sigma_{ek}^2 = \sigma_a^2 + 2X_k \sigma_{ab} + X_k^2 \sigma_b^2 + \sigma^2$$

と表される。パラメータ θ の推定値及びその分散共分散行列は、重みつき回帰モデル(3.1.1)により、

$$(3.1.2) \quad \begin{pmatrix} \hat{\alpha} \\ \hat{\beta} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{Y}_{..} - \hat{\beta} \bar{X}_{..} \\ \sum_{k=1}^K w_k (X_k - \bar{X}_{..})(\bar{Y}_{..k} - \bar{Y}_{..}) / \sum_{k=1}^K w_k (X_k - \bar{X}_{..})^2 \end{pmatrix}$$

$$\text{及び} \quad V \begin{pmatrix} \hat{\alpha} \\ \hat{\beta} \end{pmatrix} = \frac{1}{W \sum_{k=1}^K w_k (X_k - \bar{X}_{..})^2} \begin{pmatrix} \sum_{k=1}^K w_k X_k^2 & -\bar{X}_{..} \\ -\bar{X}_{..} & 1 \end{pmatrix}$$

$$\text{但し、} \quad W = \sum_{k=1}^K \left(\frac{\sigma_{ek}^2}{n_k} \right)^{-1}, \quad w_k = \left(\frac{\sigma_{ek}^2}{n_k} \right)^{-1} / W,$$

$$\bar{Y}_{..} = \sum_{k=1}^K w_k \bar{Y}_{..k}, \quad \bar{Y}_{..k} = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} Y_{ik}, \quad \bar{X}_{..} = \sum_{k=1}^K w_k X_k$$

となる。 $w_1, \dots, w_K$ は未知であるので、次式で与えられる σ_{ek}^2 の不偏推定値を代入した推定値 $\hat{w}_1, \dots, \hat{w}_K$ を用いる。

$$\sigma_{ek}^2 \text{の不偏推定値は、} S_{ek}^2 = \sum_{i=1}^{n_k} (Y_{ik} - \bar{Y}_{..k})^2 / (n_k - 1) \text{により与えられる。又、式(3.1.1)より、} \sigma_a^2 + \sigma^2$$

は分離出来ないため、これらは個別に推定出来ない。 $\sigma_B^2 = \sigma_a^2 + \sigma^2$ とおく。 $(n_k - 1)S_{ek}^2 / \sigma_{ek}^2$ [$k=1, 2, \dots, K$]はそれぞれ独立に自由度 $(n_k - 1)$ のカイ二乗分布に従う事を利用すると、 σ_B^2 、 σ_{ab} 、 σ_b^2 の最尤解は、

$$(3.1.3) \quad \begin{pmatrix} \hat{\sigma}_B^2 \\ \hat{\sigma}_{ab} \\ \hat{\sigma}_b^2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} A_0 & 2A_1 & A_2 \\ A_1 & 2A_2 & A_3 \\ A_2 & 2A_3 & A_4 \end{pmatrix}^{-1} \begin{pmatrix} B_0 \\ B_1 \\ B_2 \end{pmatrix}$$

$$\text{但し、} \quad A_j = \sum_{k=1}^K (n_k - 3) X_k^j \quad [j=0, 1, 2, 3, 4], \quad B_j = \sum_{k=1}^K (n_k - 1) S_{ek}^2 X_k^j \quad [j=0, 1, 2, 3]$$

により与えられる。

3.1.2 傾きの個体差変動 σ_b^2 に関する評価

傾きが個体毎に異なり得るという事は、本質的には線形薬物動態に従わない事を意味している。この場合には、集団全体としてどれくらい線形性からずれているかが問題であろう。もし、 b_{ik} の分布が1を中心とした狭い範囲に留まるならば非線形性は重大でない。一方、たとえ $\beta=1$ とみなせても σ_b^2 が大きいと、集団としては線形理論に基づく推測に問題が生じるであろう。また傾きが全集団で一定とみなせれば、一元配置型デザインによる α に関する推測の意味が出てくる。従って、傾きの個体差変動、即ち σ_b^2 の大きさに関する推測は重要である。

$\sigma_b^2 = 0$ の場合、式(3.1.1)より、用量 X_k により、 σ_{ek}^2 は異なってくる。よって、 S_{ek}^2 [$k=1,2,\dots,K$] について、例えば Bartlett の検定により、評価が行える。より具体的には、 (X_k, S_{ek}^2) [$k=1,2,\dots,K$] の散布図を描き、 X_k との関係を見ると良い。

3.1.3 $\sigma_b^2 = 0$ の場合の統計的推測

式(2.1)は、

$$(3.1.4) \quad Y_{ik} = \alpha + \beta X_k + e_{ik}$$

$$\text{但し、} \quad e_{1k}, \dots, e_{n_k k} \sim \text{i.i.d. } N(0, \sigma_B^2), \quad \sigma_B^2 = \sigma_a^2 + \sigma^2$$

と表される。パラメータ θ の推定値及びその分散共分散行列は、回帰モデル(3.1.4)により、

$$(3.1.5) \quad \begin{pmatrix} \hat{\alpha} \\ \hat{\beta} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{Y}_{\bullet\bullet} - \hat{\beta} \bar{X}_{\bullet} \\ \sum_{k=1}^K n_k (X_k - \bar{X}_{\bullet})(\bar{Y}_{\bullet k} - \bar{Y}_{\bullet\bullet}) / \sum_{k=1}^K n_k (X_k - \bar{X}_{\bullet})^2 \end{pmatrix}$$

$$\text{及び } V \begin{pmatrix} \hat{\alpha} \\ \hat{\beta} \end{pmatrix} = \frac{\sigma_B^2}{\sum_{k=1}^K n_k (X_k - \bar{X}_{\bullet})^2} \begin{pmatrix} \sum_{k=1}^K n_k X_k^2 / N & -\bar{X}_{\bullet} \\ -\bar{X}_{\bullet} & 1 \end{pmatrix}$$

$$\text{但し、} \quad \bar{Y}_{\bullet\bullet} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^K n_k \bar{Y}_{\bullet k}, \quad \bar{Y}_{\bullet k} = \frac{1}{n_k} \sum_{i=1}^{n_k} Y_{ik}, \quad \bar{X}_{\bullet} = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^K n_k X_k$$

となる。

σ_B^2 の不偏推定値は、 $S_B^2 = \frac{1}{N-K} \sum_{k=1}^K \sum_{i=1}^{n_k} (Y_{ik} - \bar{Y}_{\bullet k})^2$ により与えられる。式(3.1.4)より、 $\sigma_a^2 + \sigma^2$ は分離出来ないため、これらは個別に推定出来ない。

3.2 完備ブロック型デザイン

完備ブロック型では、各被験者でのベキモデルの適合性を見ることが出来る。この方法は二段階推測を与え、個体差についてより詳細な情報をもたらす。

3.2.1 統計的推測

$\mathbf{Y}_i = (Y_{i1}, Y_{i2}, \dots, Y_{iK})'$ 、 $\mathbf{x} = (X_1, X_2, \dots, X_K)'$ 、 $\mathbf{1}_K = (1, 1, \dots, 1)'$ 、 $\mathbf{X} = (\mathbf{1}_K, \mathbf{x})$ 、 $\boldsymbol{\varepsilon}_i = (\varepsilon_{i1}, \varepsilon_{i2}, \dots, \varepsilon_{iK})'$ とすると、式(2.2)は、

$$(3.2.1) \quad \mathbf{Y}_i = \mathbf{X} \boldsymbol{\theta}_i + \boldsymbol{\varepsilon}_i$$

$$\text{但し、} \quad \boldsymbol{\theta}_i \sim \text{i.i.d. } N(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\Sigma}), \quad \boldsymbol{\varepsilon}_i \sim \text{i.i.d. } N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_K)$$

と表される。 $\boldsymbol{\theta}_i$ を定数とみなした $\boldsymbol{\theta}_i$ の推定値及びその分散共分散行列は、

$$(3.2.2) \quad \begin{pmatrix} \hat{a}_i \\ \hat{b}_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{Y}_{i\bullet} - \hat{\beta} \bar{X}_{\bullet} \\ \sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_{\bullet})(Y_{ik} - \bar{Y}_{i\bullet}) / \sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_{\bullet})^2 \end{pmatrix}$$

$$\text{及び } V \begin{pmatrix} \hat{a}_i \\ \hat{b}_i \end{pmatrix} = \frac{\sigma^2}{\sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_\bullet)^2} \begin{pmatrix} \sum_{k=1}^K X_k^2 / K & -\bar{X}_\bullet \\ -\bar{X}_\bullet & 1 \end{pmatrix}$$

となる。次に $\hat{\theta}_i$ [$i=1,2,\dots,n$] は互いに独立に $N(\theta, \Sigma^*)$ に従う。ここに $\Sigma^* = \Sigma + (X'X)^{-1}\sigma^2$ とする。
従って、 θ の推定値及びその分散共分散行列は、

$$(3.2.3) \quad \begin{pmatrix} \hat{\alpha} \\ \hat{\beta} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{a}_i \\ \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{b}_i \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{Y}_{\bullet\bullet} - \hat{\beta} \bar{X}_\bullet \\ \sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_\bullet)(\bar{Y}_{\bullet k} - \bar{Y}_{\bullet\bullet}) / \sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_\bullet)^2 \end{pmatrix}$$

$$\text{及び } V \begin{pmatrix} \hat{\alpha} \\ \hat{\beta} \end{pmatrix} = \frac{1}{n} \Sigma^* = \frac{1}{n} \begin{pmatrix} \sigma_a^2 + \frac{\sum X_k^2}{K \sum (X_k - \bar{X}_\bullet)^2} \sigma^2 & \sigma_{ab} - \frac{\bar{X}_\bullet}{\sum (X_k - \bar{X}_\bullet)^2} \sigma^2 \\ \sigma_{ab} - \frac{\bar{X}_\bullet}{\sum (X_k - \bar{X}_\bullet)^2} \sigma^2 & \sigma_b^2 + \frac{1}{\sum (X_k - \bar{X}_\bullet)^2} \sigma^2 \end{pmatrix}$$

となる。

σ^2 及び Σ^* の不偏推定値は、それぞれ

$$(3.2.4) \quad S^2 = \frac{1}{n(K-2)} \sum_{i=1}^n (Y_i - X\hat{\theta}_i)'(Y_i - X\hat{\theta}_i) \text{ 及び、 } \hat{\Sigma}^* = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\hat{\theta}_i - \hat{\theta})(\hat{\theta}_i - \hat{\theta})'$$

により与えられる。又、 σ_a^2 及び σ_b^2 の不偏推定値を、それぞれ

$$(3.2.5) \quad \hat{\sigma}_a^2 = S_a^2 - \left(\frac{\sum_{k=1}^K X_k^2}{K \sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_\bullet)^2} \right) S^2 \text{ 及び、 } \hat{\sigma}_b^2 = S_b^2 - \left(\frac{1}{\sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_\bullet)^2} \right) S^2$$

$$\text{但し、 } S_a^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\hat{a}_i - \hat{\alpha})^2, S_b^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\hat{b}_i - \hat{\beta})^2$$

とする。これらの自由度は Satterthwait の公式より近似的に得られる。

3.2.2 傾きの個体差変動 σ_b^2 に関する評価

$n(K-2)S^2/\sigma^2$ は自由度 $n(K-2)$ のカイ二乗分布に従う。また、 $\sigma_b^2=0$ の場合、

$(n-1)(\sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_\bullet)^2)S_b^2/\sigma^2$ は、 $n(K-2)S^2/\sigma^2$ と独立に自由度 $(n-1)$ のカイ二乗分布に従う。よつ

て、 $\sigma_b^2=0$ の検定は、 $\sigma_b^2=0$ のもとで、

$$(3.2.6) \quad F = \left(\sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_\bullet)^2 \right) S_b^2 / S^2$$

が自由度 $\{(n-1), n(K-2)\}$ の F 分布に従うことを用いて行える。

3.2.3 $\sigma_b^2=0$ の場合の統計的推測

式(2.2)は、

$$(3.2.7) \quad Y_i = X\theta_i + \varepsilon_i$$

但し、 $a_i \sim \text{i.i.d. } N(\alpha, \sigma_a^2)$ 、 $\varepsilon_i \sim \text{i.i.d. } N(0, \sigma^2 \mathbf{I}_K)$

と表される。各被験者が与えられたとの条件下で、 $a_1, \dots, a_n$ 及び β の推定値及びその分散共分散行列は、

$$(3.2.8) \quad \hat{a}_i = \bar{Y}_{i\cdot} - \hat{\beta} \bar{X}_{\cdot} \quad [i=1, 2, \dots, n], \quad \hat{\beta} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{b}_i = \frac{\sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_{\cdot})(\bar{Y}_{\cdot k} - \bar{Y}_{\cdot\cdot})}{\sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_{\cdot})^2}$$

$$\text{及び } V \begin{pmatrix} \hat{a}_1 \\ \vdots \\ \hat{a}_n \\ \hat{\beta} \end{pmatrix} = \frac{\sigma^2}{n \sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_{\cdot})^2} \begin{pmatrix} \bar{X}_{\cdot}^2 + n \sum (X_k - \bar{X})^2 / K & \vdots & \dots & \bar{X}_{\cdot}^2 & -\bar{X}_{\cdot} \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \bar{X}_{\cdot}^2 & \dots & \vdots & \bar{X}_{\cdot}^2 + n \sum (X_k - \bar{X})^2 / K & -\bar{X}_{\cdot} \\ -\bar{X}_{\cdot} & \dots & \dots & -\bar{X}_{\cdot} & 1 \end{pmatrix}$$

となる。次に $\hat{a}_i$ の分布を考える事によって、 α の推定値及びその分散は、

$$(3.2.9) \quad \hat{\alpha} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \hat{a}_i = \bar{Y}_{\cdot\cdot} - \hat{\beta} \bar{X}_{\cdot}$$

$$\text{及び } V(\hat{\alpha}) = \frac{1}{n} \left\{ (\sigma_a^2 + \frac{\sigma^2}{K}) + \frac{\bar{X}_{\cdot}^2}{\sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X}_{\cdot})^2} \sigma^2 \right\}$$

となる。

σ^2 及び $(\sigma_a^2 + \frac{\sigma^2}{K})$ の不偏推定値は、それぞれ

$$(3.2.10) \quad S^2 = \frac{1}{nK - n - 1} \sum_{i=1}^n \sum_{k=1}^K (Y_{ik} - \hat{a}_i - \hat{\beta} X_k)^2 \quad \text{及び、} \quad S_a^2 = \frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (\hat{a}_i - \hat{\alpha})^2$$

により与えられる。又、 σ_a^2 の不偏推定値は、

$$(3.2.11) \quad \hat{\sigma}_a^2 = S_a^2 - \frac{S^2}{K}$$

とする。又、この自由度は Satterthwait の公式より近似的に得られる。

3.3 不完備ブロック型デザイン

ブロックサイズが 3 以上の場合、二段階推測を適用出来る。この場合、投与量の組で定まる群 l での

第 i 被験者のパラメータ $\theta_i^{(l)}$ [$i=1, 2, \dots, n_l$ 、 $l=1, 2, \dots, L$] の条件つき推定値を統合する手続きを除け

ば、完備ブロックの解析がそのまま適用出来る。

3.3.1 統計的推測

3.3.1.1 $K^* \geq 3$ の場合

$\mathbf{x}^{(l)} = (X_1^{(l)}, \dots, X_{K^*}^{(l)})'$ 、 $\mathbf{X}^{(l)} = (\mathbf{1}_{K^*}, \mathbf{x}^{(l)})$ とすると、式(2.3)は、

$$(3.3.1) \quad \mathbf{Y}_i^{(l)} = \mathbf{X}^{(l)} \boldsymbol{\theta}_i^{(l)} + \varepsilon_i^{(l)}$$

但し、 $\boldsymbol{\theta}_i^{(l)} \sim \text{i.i.d. } N(\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{\Sigma})$ 、 $\varepsilon_i^{(l)} \sim \text{i.i.d. } N(0, \sigma^2 \mathbf{I}_{K^*})$

と表される。完備ブロックにおける二段階推測と同様に、第 l 群被験者による $\boldsymbol{\theta}$ の推定値及びその分散共分散行列は、

$$(3.3.2) \quad \begin{pmatrix} \hat{\alpha}^{(l)} \\ \hat{\beta}^{(l)} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \bar{Y}_{\bullet\bullet}^{(l)} - \hat{\beta} \bar{X}_{\bullet}^{(l)} \\ \sum_{k=1}^K (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)}) (\bar{Y}_{\bullet k}^{(l)} - \bar{Y}_{\bullet\bullet}^{(l)}) / \sum_{k=1}^K (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2 \end{pmatrix}$$

$$\text{及び } \mathbf{V} \begin{pmatrix} \hat{\alpha}^{(l)} \\ \hat{\beta}^{(l)} \end{pmatrix} = \frac{1}{n_l} \mathbf{V}^{(l)} = \frac{1}{n_l} \begin{pmatrix} \sigma_a^2 + \frac{\sum X_k^{(l)2}}{K \sum (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \sigma^2 & \sigma_{ab} - \frac{\bar{X}_{\bullet}^{(l)}}{\sum (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \sigma^2 \\ \sigma_{ab} - \frac{\bar{X}_{\bullet}^{(l)}}{\sum (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \sigma^2 & \sigma_b^2 + \frac{1}{\sum (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \sigma^2 \end{pmatrix}$$

となる。但し、 $\mathbf{V}^{(l)}$ は第 l 群の各被験者による $\boldsymbol{\theta}$ の推定値の分散共分散行列とする。次に、 $\boldsymbol{\theta}$ の推定を考える。(3.3.2)より $\hat{\boldsymbol{\theta}}$ は $\hat{\boldsymbol{\theta}}^{(l)}$ の重みつき平均により与えられ、

$$(3.3.3) \quad \hat{\boldsymbol{\theta}} = \left(\sum_{l=1}^L n_l \mathbf{V}^{(l)-1} \right)^{-1} \sum_{l=1}^L n_l \mathbf{V}^{(l)-1} \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(l)} \quad \text{及び、} \quad \mathbf{V}(\hat{\boldsymbol{\theta}}) = \left(\sum_{l=1}^L n_l \mathbf{V}^{(l)-1} \right)^{-1}$$

となる。

いま、 σ^2 の不偏推定値は、

$$(3.3.4) \quad S^2 = \frac{1}{N(K^* - 2)} \sum_{l=1}^L \sum_{i=1}^{n_l} (\mathbf{Y}_i^{(l)} - \mathbf{X}^{(l)} \hat{\boldsymbol{\theta}}_i^{(l)})' (\mathbf{Y}_i^{(l)} - \mathbf{X}^{(l)} \hat{\boldsymbol{\theta}}_i^{(l)})$$

で与えられる。これより $\mathbf{V}^{(l)}$ の不偏推定値を

$$(3.3.5) \quad \hat{\mathbf{V}}^{(l)} = \left[\frac{1}{N - L} \sum_{l=1}^L \left\{ \sum_{i=1}^{n_l} (\hat{\boldsymbol{\theta}}_i^{(l)} - \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(l)}) (\hat{\boldsymbol{\theta}}_i^{(l)} - \hat{\boldsymbol{\theta}}^{(l)})' \right\} - (n_l - 1) (\mathbf{X}'^{(l)} \mathbf{X}^{(l)}) S^2 \right] + (\mathbf{X}'^{(l)} \mathbf{X}^{(l)}) S^2$$

とする事が出来る。勿論、 $\mathbf{V}^{(l)}$ を $\hat{\boldsymbol{\theta}}_i^{(l)}$ の標本分散共分散行列とすることも出来るが、安定性に欠ける

ため、 $\boldsymbol{\Sigma}$ と σ^2 の推定値より算出した。又、 σ_a^2 、 σ_b^2 の不偏推定値を、

$$(3.3.6) \quad \hat{\sigma}_a^2 = S_a^2 - \nu S^2 \quad \text{及び、} \quad \hat{\sigma}_b^2 = S_b^2 - \xi S^2$$

$$\text{但し、} \quad S_a^2 = \frac{1}{N-L} \sum_{l=1}^L \sum_{i=1}^{n_l} (\hat{a}_i^{(l)} - \bar{\hat{a}}_{\bullet}^{(l)})^2, \quad v = \frac{1}{N-L} \sum_{l=1}^L \frac{(n_l-1) \sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)})^2}{K^* \sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2}$$

$$S_b^2 = \frac{1}{N-L} \sum_{l=1}^L \sum_{i=1}^{n_l} (\hat{b}_i^{(l)} - \bar{\hat{b}}_{\bullet}^{(l)})^2, \quad \xi = \frac{1}{N-L} \sum_{l=1}^L \frac{(n_l-1)}{\sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2}$$

とする。この自由度は Satterthwait の公式より近似的に得られる。

3.3.1.2 $K^* = 2$ の場合

二段階推測では、 $\sigma_b^2 \neq 0$ の時には σ^2 を推定出来ない。 $K^* \geq 3$ と同様にして、 $\theta_i^{(l)}$ 、 $\theta^{(l)}$ と順に求め、さらに、

$$(3.3.7) \quad \hat{\theta} = \left(\sum_{l=1}^L n_l \mathbf{V}^{(l)-1} \right)^{-1} \sum_{l=1}^L n_l \mathbf{V}^{(l)-1} \hat{\theta}^{(l)} \quad \text{及び} \quad V(\hat{\theta}) = \left(\sum_{l=1}^L n_l \mathbf{V}^{(l)-1} \right)^{-1}$$

となる。但し $\mathbf{V}^{(l)}$ は、

$$(3.3.8) \quad \hat{\mathbf{V}}^{(l)} = \frac{1}{n_l - 1} \sum_{i=1}^{n_l} (\hat{\theta}_i^{(l)} - \hat{\theta}^{(l)})(\hat{\theta}_i^{(l)} - \hat{\theta}^{(l)})'$$

で推定する。この場合明らかに、 $\sigma_b^2 \neq 0$ の時推定精度が落ちる。又、次項の $\sigma_b^2 = 0$ の検定は出来ない。

3.3.2 傾きの個体差変動 σ_b^2 に関する評価 ($K^* \geq 3$ の場合)

$N(K^* - 2)S^2 / \sigma^2$ は自由度 $N(K^* - 2)$ のカイ二乗分布に従う。また、 $\sigma_b^2 = 0$ の場合、 $(N-L)S_b^2 / \xi \sigma^2$ は、 $N(K^* - 2)S^2 / \sigma^2$ と独立に自由度 $(N-L)$ のカイ二乗分布に従う。よって、 $\sigma_b^2 = 0$ の検定は、 $\sigma_b^2 = 0$ のもとで、

$$(3.3.9) \quad F = S_b^2 / \xi S^2$$

が自由度 $(N-L, N(K^* - 2))$ の F 分布に従うことを用いて行える。

3.3.3 $\sigma_b^2 = 0$ の場合の統計的推測

式(2.3)は、

$$(3.3.10) \quad \mathbf{Y}_i^{(l)} = \mathbf{X}^{(l)} \begin{pmatrix} a_i^{(l)} \\ \beta \end{pmatrix} + \boldsymbol{\varepsilon}_i$$

$$\text{但し、} \quad a_i^{(l)} \sim \text{i.i.d. } N(\alpha, \sigma_a^2) \quad , \quad \boldsymbol{\varepsilon}_i^{(l)} \sim \text{i.i.d. } N(\mathbf{0}, \sigma^2 \mathbf{I}_{K^*})$$

と表される。各被験者が与えられたとの条件下で、第 l 群で $a_1^{(l)}, \dots, a_{n_l}^{(l)}$ 及び β の推定値及びその分

散共分散行列は、

$$(3.3.11) \quad \hat{a}_i^{(l)} = \bar{Y}_{i\bullet}^{(l)} - \hat{\beta}^{(l)} \bar{X}_{\bullet}^{(l)} \quad [i=1,2,\dots,n_l],$$

$$\hat{\beta}^{(l)} = \frac{1}{n_l} \sum_{i=1}^{n_l} \hat{b}_i^{(l)} = \frac{\sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)}) (\bar{Y}_{\bullet k}^{(l)} - \bar{Y}_{\bullet\bullet}^{(l)})}{\sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2}, \text{ 及び}$$

$$V \begin{pmatrix} \hat{a}_1^{(l)} \\ \vdots \\ \hat{a}_{n_l}^{(l)} \\ \hat{\beta}^{(l)} \end{pmatrix} = \frac{\sigma^2}{n_l \sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \begin{pmatrix} \bar{X}_{\bullet}^{(l)2} + n_l \sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2 / K^* & \vdots & \dots & \bar{X}_{\bullet}^{(l)2} & -\bar{X}_{\bullet}^{(l)} \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \vdots & \vdots \\ \bar{X}_{\bullet}^{(l)2} & \dots & \vdots & \bar{X}_{\bullet}^{(l)2} + n_l \sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2 / K^* & -\bar{X}_{\bullet}^{(l)} \\ -\bar{X}_{\bullet}^{(l)} & \dots & \dots & -\bar{X}_{\bullet}^{(l)} & 1 \end{pmatrix}$$

となる。次に $\hat{a}_i^{(l)}$ の分布を考えることによって、第 l 群内での $a_i^{(l)}$ $[i=1,2,\dots,n_l]$ の平均値 $\alpha^{(l)}$ の推定値及びその分散は、

$$(3.3.12) \quad \hat{\alpha}^{(l)} = \frac{1}{n_l} \sum_{i=1}^{n_l} \hat{a}_i^{(l)} = \bar{Y}_{\bullet\bullet}^{(l)} - \hat{\beta}^{(l)} \bar{X}_{\bullet}^{(l)} \text{ 及び、 } V(\hat{\alpha}^{(l)}) = \frac{1}{n_l} \left\{ (\sigma_a^2 + \frac{\sigma^2}{K^*}) + \frac{\bar{X}_{\bullet}^{(l)2}}{\sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \sigma^2 \right\}$$

となる。次に θ の推定値は $\hat{\theta}^{(l)}$ の重みつき平均により、

$$(3.3.13) \quad \hat{\theta} = \left(\sum_{l=1}^L V(\hat{\theta}^{(l)})^{-1} \right)^{-1} \left(\sum_{l=1}^L V(\hat{\theta}^{(l)})^{-1} \hat{\theta}^{(l)} \right),$$

で与えられ、その分散は、

$$(3.3.14) \quad V(\hat{\theta}) = \left(\sum_{l=1}^L V(\hat{\theta}^{(l)})^{-1} \right)^{-1} = \left[\sum_{l=1}^L n_l \begin{pmatrix} \sigma_a^2 + \frac{\sigma^2}{K^*} + \frac{\bar{X}_{\bullet}^{(l)2}}{\sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \sigma^2 & \frac{-\bar{X}_{\bullet}^{(l)}}{\sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \sigma^2 \\ \frac{-\bar{X}_{\bullet}^{(l)}}{\sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \sigma^2 & \frac{1}{\sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2} \sigma^2 \end{pmatrix} \right]^{-1},$$

で与えられる。

尚、この分散共分散行列は、釣合い型の場合 ($n_1 = n_2 = \dots = n_L = n$ 、 $L = \frac{K!}{K^*!(K-K^*)!}$) は、

$$V(\hat{\theta}) = \frac{(K^* \sigma_a^2 + \sigma^2)}{n K^* \left\{ K \sum_{l=1}^L \sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2 \sigma_a^2 + L \sum_{k=1}^K (X_k - \bar{X})^2 \sigma^2 \right\}} \begin{pmatrix} \left\{ K \sum_{l=1}^L \sum_{k=1}^{K^*} (X_k^{(l)} - \bar{X}_{\bullet}^{(l)})^2 \sigma_a^2 + L \sum_{k=1}^K X_k^2 \sigma^2 \right\} / L & -K \bar{X}_{\bullet} \sigma^2 \\ -K \bar{X}_{\bullet} \sigma^2 & K \sigma^2 \end{pmatrix}$$

と求まる。

σ^2 及び $(\sigma_a^2 + \frac{\sigma^2}{K^*})$ の不偏推定値は、それぞれ

$$(3.3.15) \quad S^2 = \frac{1}{NK^* - N - L} \sum_{l=1}^L \sum_{i=1}^{n_l} \sum_{k=1}^{K^*} (Y_{ik}^{(l)} - \hat{a}_i^{(l)} - \hat{\beta}^{(l)} X_k^{(l)})^2$$

$$\text{及び } S_a^2 = \frac{1}{N-L} \sum_{l=1}^L \sum_{i=1}^{n_l} (\hat{a}_i^{(l)} - \hat{\alpha}^{(l)})^2$$

により与えられる。又、 σ_a^2 の不偏推定値は、

$$(3.3.16) \quad \hat{\sigma}_a^2 = S_a^2 - \frac{S^2}{K^*}$$

とする。又、この自由度も Satterthwait の公式より近似的に得られる。

4. 最尤法による推測及び二段階推測法との比較

前節における推測は一元配置型デザインを除いては個体内分析に基礎を置く二段階推測であり、個体差を具体的に知り、その性質を明らかにする事を通して現象への理解を深めるのに役立つ。しかし、個体間情報を十分に利用しない事による効率の低下が生じる。

本節では、まず完備ブロック型デザインで $\sigma_b^2 = 0$ とおける場合の個体間情報を含めた最尤法による解析を簡単に述べ、次に最尤法と二段階推測法の推定精度をシミュレーションにより比較する。

4.1 完備ブロック型デザインにおける最尤法

第 i 被験者の観測ベクトル Y_i は平均 $X\theta$ 、分散 $\sigma^2 I + \sigma_a^2 L$ の K 次元正規分布に従う。ここに、 L は $K \times K$ の全ての要素が 1 である行列である。この時、各パラメータの推定値は、次の条件を満たす。

$$(4.1) \quad \hat{\theta} = [X'(I - \hat{a}L)X]^{-1} X'(I - \hat{a}L)\bar{Y}_\bullet, \quad V(\hat{\theta}) = [X'(I - \hat{a}L)X]^{-1} \hat{\sigma}^2$$

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{1}{nK} \sum_{i=1}^n (Y_i - X\hat{\theta})'[I - \hat{a}L](Y_i - X\hat{\theta}), \quad \hat{\tau} = \frac{1}{K} - \frac{n\hat{\sigma}^2}{\sum_{i=1}^n (Y_i - X\hat{\theta})'L(Y_i - X\hat{\theta})},$$

$$\hat{\sigma}_a^2 = \frac{\hat{\sigma}^2 \hat{\tau}}{1 - K\hat{\tau}}$$

但し、 $\tau = \frac{\sigma_a^2}{\sigma^2 + K\sigma_a^2}$ である。

これらは陽には解けないので、第一近似として二段階法の推定値を用い、逐次近似により解く。

4.2 完備ブロック型デザインにおける最尤法と二段階推測法の推定精度比較

小標本の場合で、 θ 、 σ^2 、 σ_a^2 の推定精度をシミュレーションにより比較する。結果を当日示す。

5. Sample Size を等しくした時の試験デザイン間の推定精度比較

小標本の場合で、試験デザイン間の $V(\hat{\theta})$ の大きさを比較する。結果を当日示す。

6. 今後の検討課題

- 一元配置型デザインで $\sigma_b^2 \neq 0$ 時の θ の重みつき最小二乗推定の精度と推定値の分布状況
- 一元配置型デザインで $\sigma_b^2 \neq 0$ 時の σ_B^2 と σ_b^2 の最尤推定の精度
- 不完備ブロックデザインで $K^* = 2$ 時の σ_b^2 の推測