



7 変量模型、枝分れ実験

7.4 経時データの解析

テキスト

芳賀敏郎（2014）医薬品開発のための統計解析

第2部 実験計画法 改訂版、サイエンティスト社、p.294



第2部 実験計画法

- 1 因子実験・・・質的因子
 - 1.1 繰り返し数が等しい場合、1.2 繰り返し数が異なる場合
 - 1.3 多重比較、1.4 ばらつきを特性値とする実験
 - 1.5 ノンパラメトリック検定
- 量的因子
 - 2.1 直線関係の場合、2.2 非直線関係の場合
 - 2.3 ダミー変数による質的因子の効果の推定
- 乱塊法・・・3.1 質的因子の乱塊法、3.2 量的因子の乱塊法、3.3 欠測値のある場合
- 共分散分析・・・4.1 共分散分析の目的、4.2 解析手順、4.3 医薬品開発における共分散分析の例
- 2 因子実験・・・5.1 2 因子実験の基礎、5.2 質的因子×質的因子、5.3 質的因子×量的因子
- 5.4 質的因子×量的因子（変形）、5.5 量的因子×量的因子
- 多因子実験・・・6.1 多因子実験の基礎、6.2 スクリーニング計画、6.3 応答曲面計画
- 変量模型ほか**・・・7.1 1 因子実験、7.2 枝分れ実験、7.3 乱塊法の拡張、**7.4 経時データ**、7.5 交差試験



7.4 経時データの解析

p.268

- (1) 実験とデータ
- (2) 時間ごとの比較
- (3) 全体としての比較
- (4) AUC
- (5) JMP による解析

使用するファイル

Excel ファイル：「DE改7-変量.xlsx」

JMP ファイル：「7-経時.jmp」

サイエンティスト社ホームページからダウンロード

JMP 10.0.2 の出力を表示

テキストの
該当ページ

★プレゼンテーションの
スピーカーノートを、
PDF の注釈に変換してあります



●経時データ

経時的に連続して得たデータ

経済分野 : 株価・為替レートの時系列データなど

医学分野 : 脳波、心電図、薬物の血中濃度など時間と共に変化するデータ

気象学分野 : 気象観測データなど

農学分野 : 永年作物の毎年の収穫量、草丈の伸長量など

●ここで扱う経時データ

同一の被験者について、経時的に複数回にわたって測定した観測値（繰返し測定）

測定時点は予め決定しておく（数点～10点程度）

データは量的変数

経時データの解析には多くの問題があり、これが正解であるという解析法は確立していない

ここではごく一部の解析方法を説明



(1) 実験とデータ

ここで取り上げる経時データと
その問題点

- Excelファイルの読み込みと表示

Excelファイル「DE改7-変量.xls」、
名前ボックスから「表示7.4.1」(Fig74_01)を選択

- 経時データの事例

表示 7.4.1 : 経時データ

表示 7.4.2 : グラフ

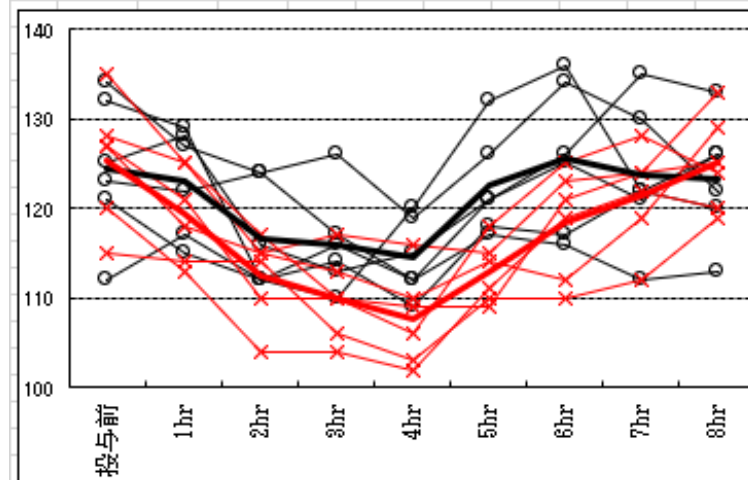
表示 7.4.1

表示 7.4.1 経時データ

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均
操縦者	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	115.25
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	114.50
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63	118.50
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38	124.50
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	125.38	126.25
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	119.00
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	119.67
操縦者	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	112.25
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	109.00
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00	117.75
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5

表示 7.4.2

表示 7.4.2 データのグラフ



●経時データ

被験者に2種類の降圧剤を投与
(対照薬 A1、治験薬 A2)

被験者ごとに血圧を繰り返し測定
(1時間ごとに8時間まで)

投与によって血圧は低下

治験薬と対照薬の降圧効果を比較

被験者の考え方

(1) 別々の被験者、12人の場合
「被験者に対応のない場合」

(2) 同一の被験者、6人の場合
「被験者に対応のある場合」

表示 7.4.1 経時データ (一部)

	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0

被験者ごとに
繰り返し測定した
血圧

●経時データ

被験者に2種類の降圧剤を投与
(対照薬 A1、治験薬 A2)

被験者ごとに血圧を繰り返し測定
(1時間ごとに8時間まで)

投与によって血圧は低下

治験薬と対照薬の降圧効果を比較

被験者の考え方

(1) 別々の被験者、12人の場合
「被験者に対応のない場合」

(2) 同一の被験者、6人の場合
「被験者に対応のある場合」

表示 7.4.1 経時データ (一部)

	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0

被験者ごとに
繰り返し測定した
血圧

●経時データ

被験者に2種類の降圧剤を投与
(対照薬 A1、治験薬 A2)

被験者ごとに血圧を繰り返し測定
(1時間ごとに8時間まで)

投与によって血圧は低下

治験薬と対照薬の降圧効果を比較

被験者の考え方

- (1) 別々の被験者、12人の場合
「被験者に対応のない場合」
- (2) 同一の被験者、6人の場合
「被験者に対応のある場合」

表示 7.4.1 経時データ (一部)

	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3
治験薬	1	127	119	115	112	110	114	112	119	129
	2	102	111	119	122	120	116	115	123	133
	3	116	115	123	124	133	106	118	125	128
	4	106	118	125	128	124	103	110	110	112
	5	103	110	110	112	119	109	109	121	124
	6	109	109	121	124	125	109	109	121	124
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0

被験者ごとに
繰り返し測定した
血圧

一人の被験者に、
十分な期間を空けて
複数の薬剤を投与することにより
それぞれの薬剤の観測値を別々に
得ることが可能であるという前提

●経時データ

表示 7.4.1

t: Excel の計算で使用
 投与後 1～8時間の平均
 投与後 3～6時間の平均

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	10		
		被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	115.25	
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	114.50	
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63	118.50	
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38	124.50	
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	125.38	126.25	
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	119.00	
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	119.67	
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	112.25	
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	109.00	
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00	117.75	
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75	
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25	
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25	
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21	
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5	

対照薬の平均

治験薬の平均

平均の差

●グラフ化

○：対照薬

×：治験薬

黒い太線：対照薬の平均

赤い太線：治験薬の平均

投与後に血圧は低下、
その後に増加（回復）

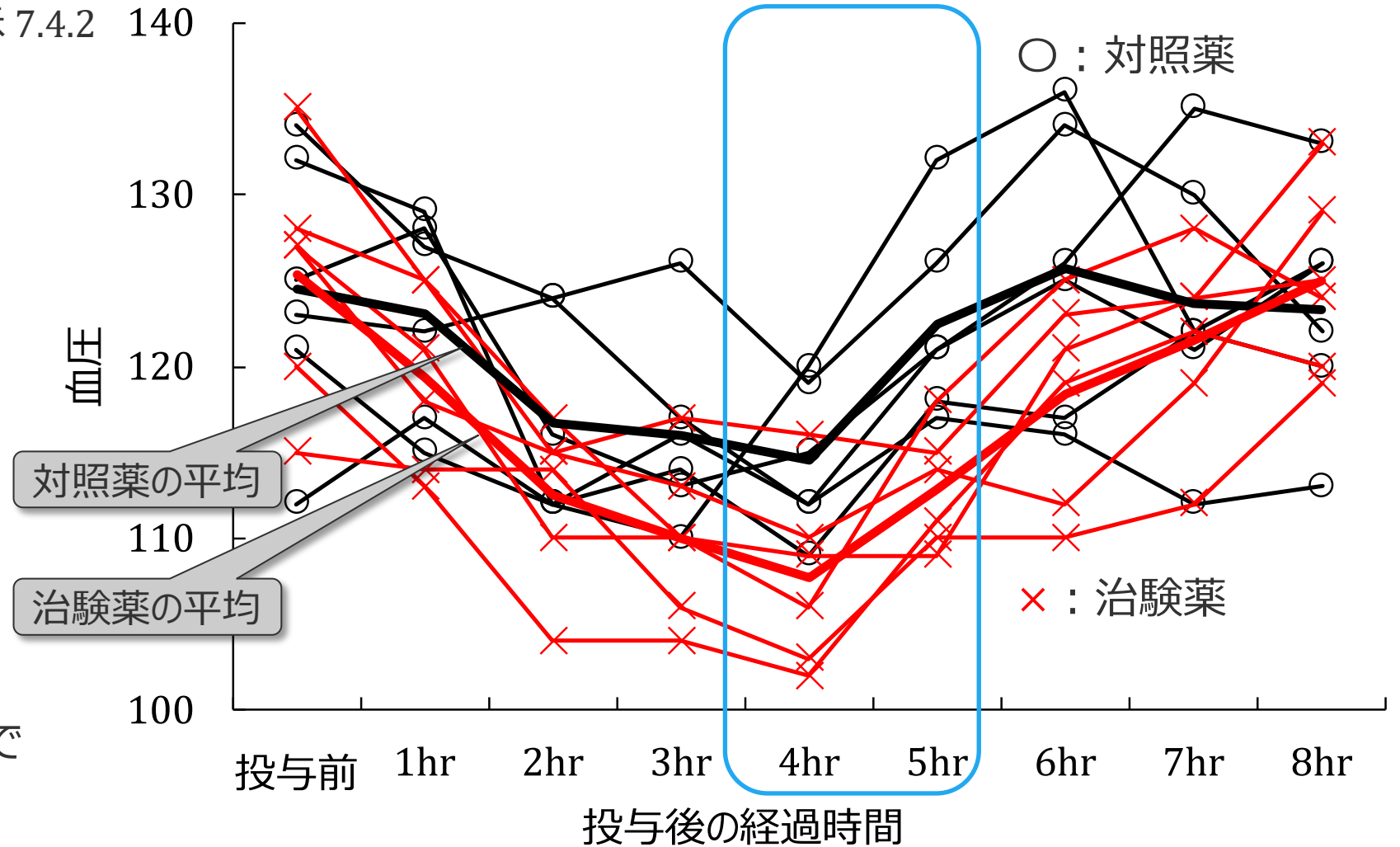
個人差が大きい

投与前の個人差が大きい

中央付近（4hr、5hr）で
対照薬 > 治験薬 の傾向

2 薬剤の降圧効果に差がありそう

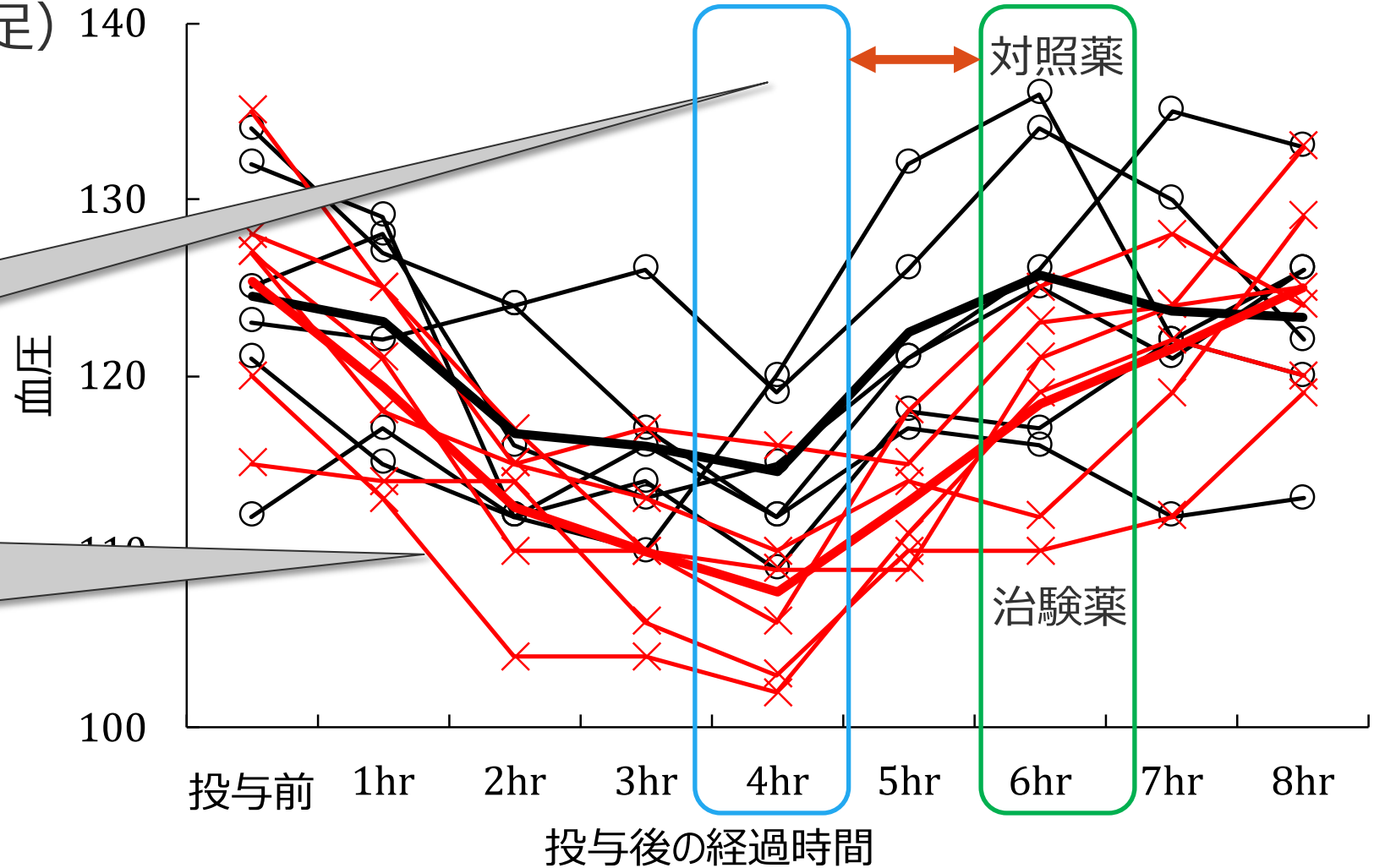
表示 7.4.2



●経時データの問題点 (補足)

薬剤間の比較、
測定時点間の比較では
多重性の問題がある [§1.3](#)

被験者 1 人について
繰り返し測定した観測値は
独立したデータではない
被験者の影響は**変量効果**
を考慮して解析



●エンドポイント (補足)

どのような評価項目で
優劣を判断するのか

- (1) ある特定の時点での値
- (2) 薬効の定常状態の期間
- (3) 薬効の有効な期間

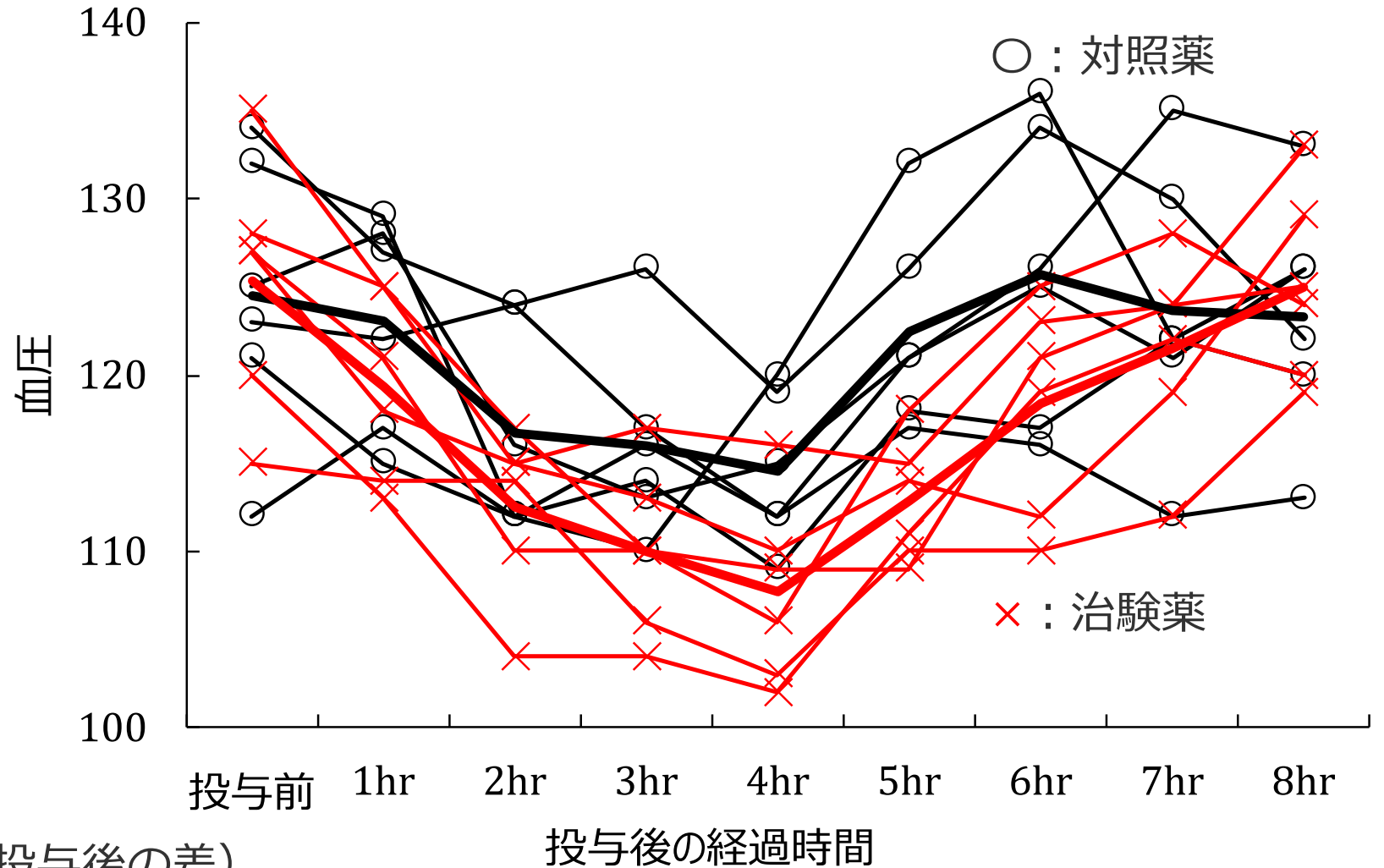
など様々

薬効の特徴が評価できる
エンドポイントを明確化

(作用メカニズムを考慮)

ここでのエンドポイント

- (1) ある特定時点での血圧
- (2) 血圧降下量 (投与前と投与後の差)





(2) 時間ごとの比較

輪切り検定

時間ごとの比較

●単純な比較

対照薬と治験薬を
時間ごとに比較

●比較する時間

5時間後、薬剤の
効果の差が最大になる

●検定方法

被験者に対応のない場合

t 検定 (第1部 §3.2)

被験者に対応のある場合

対応のある t 検定

(第1部 §3.5)

表示 7.4.1

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	115.25	
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	114.50	
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63	118.50	
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38	124.50	
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	125.38	126.25	
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	119.00	
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	119.67	
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	112.25	
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	109.00	
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00	117.75	
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75	
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25	
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25	
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21	
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5	

4時間後
2薬剤とも最低

5時間後
薬剤間の差が最大

2薬剤の血圧平均の差

時間ごとの比較

- 投与後の血圧 (t 検定、対応のある t 検定)

表示 7.4.1

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均	
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	115.25
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	114.50
	3	125	128	116	113	115	121					
	4	132	129	112	110	120	132					
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	125.38	126.25
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	119.00
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	114.50
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	117.50	112.25
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	118	111.88	109.00
	3	135	125	115	117	116	115	117	122	133	121.00	117.75
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5

表示 7.4.3

5	被験者	対照薬	治験薬	差
	1	117	114	-3
	2	118	111	-7
	3	121	115	-6
	4	132	118	-14
	5	126	110	-16
	6	121	109	-12
	平均	122.5	112.8	-9.7
	平方和	157.5	58.8	129.3
	s.e.		2.69	2.08
	t		-3.600	-4.656
	p		0.005	0.006

転記

転記

OFFSET 関数

t 検定

対応のある t 検定

●投与後の血圧 (t 検定、対応のある t 検定)

表示 7.4.3 5時間5の血圧 (y_5) の比較と時点ごとの p 値

$t = 0 \sim 10$ を入力して、
得られた2つの p 値を
右の表に転記

- 0 : 投与前
- 1 : 1hr
- 2 : 2hr
- ...
- 8 : 8hr
- 9 : 後平均 (1-8平均)
- 10 : 3-6平均

5	被験者	対照薬	治験薬	差
	1	117	114	-3
	2	118	111	-7
	3	121	115	-6
	4	132	118	-14
	5	126	110	-16
	6	121	109	-12
	平均	122.5	112.8	-9.7
	平方和	157.5	58.8	129.3
	s.e.		2.69	2.08
	t		-3.600	-4.656
	p		0.005	0.006

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653
0	0.851	0.809
9	0.079	0.103
10	0.014	0.036

t 検定

対応のある t 検定

p 値

転記

時間ごとの比較

●投与後の血圧 (t 検定、対応のある t 検定)

表示 7.4.1

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
被験者		投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	115.25
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	114.50
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	123.68	118.50
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	125.50	120.00
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	123.58	120.25
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	119.00
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	119.67
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	112.25
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	109.00
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00	117.75
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5

表示 7.4.3

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653
0	0.851	0.809
9	0.079	0.103
10	0.014	0.036

時点ごとに比較
輪切り検定

●投与前と投与後の血圧の差：血圧降下量（ t 検定、対応のある t 検定）

表示 7.4.4

5時間後の血圧降下量 ($y_5 - y_0$) の比較と時点ごとの p 値

$t=1 \sim 10$ を入力

$121 - 125 = -4$

血圧の個人差は大きい
 血圧降下量を比較することで
 （投与後と投与前の差）
 個人差の影響を小さくできるのでは？

被験者	投与前との差			t	対応	
	対照薬	試験薬	差		なし	あり
1	-4.00	-13.00	-9	1	0.092	0.162
2	6.00	-9.00	-15	2	0.256	0.144
3	-4.00	-20.00	-16	3	0.151	0.095
4	0.00	-9.00	-9	4	0.031	0.024
5	3.00	-5.00	-8	5	0.017	0.001
6	-13.00	-19.00	-6	6	0.049	0.019
平均	-2.0	-12.5	-10.5	7	0.466	0.391
平方和	222.0	179.5	81.5	8	0.754	0.764
s.e.		3.66	1.65	9	0.067	0.033
t		-2.870	-6.370	10	0.024	0.008
p		0.017	0.001			

血圧降下量

転記

t 検定

対応のある t 検定

時間ごとの比較

●投与前と投与後の血圧の差：血圧降下量（ t 検定、対応のある t 検定）

表示 7.4.1

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
		被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	115.25	
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	114.50	
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63	118.50	
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38	124.50	
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	125.38	126.25	
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	119.00	
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	119.67	
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	112.25	
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	109.00	
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00	117.75	
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75	
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25	
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25	
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21	
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5	

表示 7.4.4

t	対応	
	なし	あり
1	0.092	0.162
2	0.256	0.144
3	0.151	0.095
4	0.031	0.024
5	0.017	0.001
6	0.049	0.019
7	0.466	0.391
8	0.754	0.764
9	0.067	0.033
10	0.024	0.008

「9：後平均」
「10：3-6平均」は
後で説明

●投与後の血圧と血圧降下量の輪切り検定

血圧の変化量（血圧降下量）を解析した方が
 p 値が小さくなる（検出力が向上）

●輪切り検定の問題点と改善方法（p. 271 (3)）

複数の時点で輪切り検定をすると多重性が問題になる

全体で $\alpha=0.05$ が保証されない（[§1.3](#) 多重比較）

特定のある時点において 1 回だけ輪切り検定をする

比較する時点を計画的に設定（実験前に決めておく）

データを見て比較する時点を決めるのは多重性が問題

各被験者ごとに効果が最大になる時点の効果を比較

臨床的に意味があり、事前に設定することが必須条件

効果が最大になると予測される時点で 1 回比較する

効果が最大になる時点の判断で多重性の問題が残る → 全体としての比較

輪切り検定

表示 7.4.3

投与後の血圧の比較

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653

表示 7.4.4

血圧降下量の比較

t	対応	
	なし	あり
1	0.092	0.162
2	0.256	0.144
3	0.151	0.095
4	0.031	0.024
5	0.017	0.001
6	0.049	0.019
7	0.466	0.391
8	0.754	0.764

●投与後の血圧と血圧降下量の輪切り検定

血圧の変化量（血圧降下量）を解析した方が
 p 値が小さくなる（検出力が向上）

●輪切り検定の問題点と改善方法（p. 271 (3)）

複数の時点で輪切り検定をすると多重性が問題になる

全体で $\alpha=0.05$ が保証されない（§1.3 多重比較）

特定のある時点において 1 回だけ輪切り検定をする

比較する時点を計画的に設定（実験前に決めておく）

データを見て比較する時点を決めるのは多重性が問題

各被験者ごとに効果が最大になる時点の効果を比較

臨床的に意味があり、事前に設定することが必須条件

効果が最大になると予測される時点で 1 回比較する

効果が最大になる時点の判断で多重性の問題が残る → 全体としての比較

輪切り検定

表示 7.4.3
投与後の血圧の比較

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653

表示 7.4.4
血圧降下量の比較

t	対応	
	なし	あり
1	0.092	0.162
2	0.256	0.144
3	0.151	0.095
4	0.031	0.024
5	0.017	0.001
6	0.049	0.019
7	0.466	0.391
8	0.754	0.764

$\alpha=0.05$ の検定を
8 回実施

●投与後の血圧と血圧降下量の輪切り検定

血圧の変化量（血圧降下量）を解析した方が
 p 値が小さくなる（検出力が向上）

●輪切り検定の問題点と改善方法（p. 271 (3)）

複数の時点で輪切り検定をすると多重性が問題になる

全体で $\alpha=0.05$ が保証されない（§1.3 多重比較）

特定のある時点において 1 回だけ輪切り検定をする

比較する時点を計画的に設定（実験前に決めておく）

データを見て比較する時点を決めるのは多重性が問題

各被験者ごとに効果が最大になる時点の効果を比較

臨床的に意味があり、事前に設定することが必須条件

効果が最大になると予測される時点で 1 回比較する

効果が最大になる時点の判断で多重性の問題が残る → 全体としての比較

輪切り検定

表示 7.4.3
投与後の血圧の比較

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653

表示 7.4.4
血圧降下量の比較

t	対応	
	なし	あり
1	0.092	0.162
2	0.256	0.144
3	0.151	0.095
4	0.031	0.024
5	0.017	0.001
6	0.049	0.019
7	0.466	0.391
8	0.754	0.764



(3) 全体としての比較

経時データを要約する指標で比較
(多重性の問題、独立性の問題、変量効果の取り扱いを回避)

全体としての比較

●1~8hr、3~6hrの平均の比較

表示 7.4.1

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
被験者		投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	115.25
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	114.50
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63	118.50
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38	124.50
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	125.38	126.25
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	119.00
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	119.67
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	112.25
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	109.00
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00	117.75
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5

t = 9

t = 10

表示 7.4.3

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653
0	0.851	0.809
9	0.079	0.103
10	0.014	0.036

全体としての比較

●1~8hr、3~6hrの平均の比較

表示 7.4.1

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
被験者		投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	115.25
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	114.50
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63	118.50
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38	124.50
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	125.38	126.25
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	119.00
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	119.67
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	112.25
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	109.00
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00	117.75
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5

t=9
1~8hrの平均

t=10
3~6hrの平均

表示 7.4.3

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653
0	0.851	0.809
9	0.079	0.103
10	0.014	0.036

差が大きい時間帯

全体としての比較

●1~8hr、3~6hrの平均の比較

表示 7.4.1

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
被験者		投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	115.25
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	114.50
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63	118.50
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38	124.50
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	125.38	126.25
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	119.00
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	119.67
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	112.25
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	109.00
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00	117.75
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5

t=9
1~8hrの平均

t=10
3~6hrの平均

表示 7.4.3

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653
0	0.851	0.809
9	0.079	0.103
10	0.014	0.036

全体としての比較

- 1~8hr、3~6hrの平均と投与前との差（血圧降下量）の比較

表示 7.4.1

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
被験者		投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均	3-6平均
対照薬	1	121	114.13	被験者 1 114.13 - 121 = -6.87						113	114.13	115.25
	2	112	116.13	被験者 2 116.13 - 112 = 4.13						116.13	114.50	
	3	125	120.63	被験者 3 120.63 - 125 = -4.37						126	120.63	118.50
	4	132	123.38	被験者 4 123.38 - 132 = -8.62						126	123.38	124.50
	5	123	125.38	被験者 5 125.38 - 123 = 2.38						122	125.38	126.25
	6	134	124.38	被験者 6 124.38 - 134 = -9.62						133	124.38	119.00
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3	120.67	119.67
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	112.25
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	109.00
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00	117.75
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	114.75
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111.00	107.25
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.50	112.25
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0	115.90	112.21
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7	4.8	7.5

表示 7.4.4

t	対応	
	なし	あり
1	0.092	0.162
2	0.256	0.144
3	0.151	0.095
4	0.031	0.024
5	0.017	0.001
6	0.049	0.019
7	0.466	0.391
8	0.754	0.764
9	0.067	0.033
10	0.024	0.008

●1～8hr、3～6hr の平均の比較、 血圧降下量の比較

1～8 hr の平均 (t=9、後平均)

投与後 : 対応の有無に関わらず有意ではない ($\alpha=0.05$)

投与後－投与前 : 対応のある場合が有意 ($\alpha=0.05$)、対応がない場合は有意ではない

3～6 hr の平均 (t=10、3-6平均)

投与後 : 全て有意 ($\alpha=0.05$)

投与後－投与前 : 全て有意 ($\alpha=0.05$)

これらの平均値は経時データを
要約する指標になる

表示 7.4.5

投与後の平均値 (上) とその投与前値との差 (下) の p 値

	1～8 hr 平均		3～6 hr 平均	
	対応なし	対応あり	対応なし	対応あり
血圧値 投与後	0.076	0.103	0.014	0.036
降下量 投与後－投与前	0.067	0.033	0.024	0.008

●1～8hr、3～6hr の平均の比較、 血圧降下量の比較

投与前のバラツキの
大きさの影響

1～8 hr の平均 (t=9、後平均)

投与後 : 対応の有無に関わらず有意ではない ($\alpha=0.05$)

投与後－投与前 : 対応のある場合が有意 ($\alpha=0.05$)、対応がない場合は有意ではない

個人差の影響

3～6 hr の平均 (t=10、3-6平均)

投与後 : 全て有意 ($\alpha=0.05$)

投与後－投与前 : 全て有意 ($\alpha=0.05$)

これらの平均値は経時データを
要約する指標になる

表示 7.4.5

投与後の平均値 (上) とその投与前値との差 (下) の p 値

		1～8 hr 平均		3～6 hr 平均	
		対応なし	対応あり	対応なし	対応あり
血圧値	投与後	0.076	0.103	0.014	0.036
降下量	投与後－投与前	0.067	0.033	0.024	0.008

●1～8hr、3～6hr の平均の比較、 血圧降下量の比較

1～8 hr の平均 (t=9、後平均)

投与後 : 対応の有無に関わらず有意ではない ($\alpha=0.05$)

投与後－投与前 : 対応のある場合が有意 ($\alpha=0.05$)、対応がない場合は有意ではない

3～6 hr の平均 (t=10、3-6平均)

投与後 : 全て有意 ($\alpha=0.05$)

投与後－投与前 : 全て有意 ($\alpha=0.05$)

これらの平均値は経時データを
要約する指標になる

表示 7.4.5

投与後の平均値 (上) とその投与前値との差 (下) の p 値

	1～8 hr 平均		3～6 hr 平均	
	対応なし	対応あり	対応なし	対応あり
血圧値	0.076	0.103	0.014	0.036
降下量	0.067	0.033	0.024	0.008

●1～8hr、3～6hr の平均の比較、 血圧降下量の比較

1～8 hr の平均 (t=9、後平均)

投与後 : 対応の有無に関わらず有意ではない ($\alpha=0.05$)

投与後－投与前 : 対応のある場合が有意 ($\alpha=0.05$)、対応がない場合は有意ではない

3～6 hr の平均 (t=10、3-6平均)

投与後 : 全て有意 ($\alpha=0.05$)

投与後－投与前 : 全て有意 ($\alpha=0.05$)

「最初の 2 時間は効果が少なく
効果の持続時間が 6 時間程度」
この予想が事前情報としてある場合、
実験前に、3～6 時間後で比較すると決めておく
(結果を見てから採用するのではない)

これらの平均値は経時データを
要約する指標になる

表示 7.4.5

投与後の平均値 (上) とその投与前値との差 (下) の p 値

	1～8 hr 平均		3～6 hr 平均	
	対応なし	対応あり	対応なし	対応あり
血圧値	0.076	0.103	0.014	0.036
降下量	0.067	0.033	0.024	0.008

●因子が3水準以上の実験（補足）

被験者に対応がない場合、1因子実験として解析（被験者は12人）→ [§1.1](#)

被験者に対応がある場合、1因子実験（乱塊法）として解析（被験者は4人）→ [§1.3](#)

表示 7.4.1 経時データ（3水準に改変）

要約する指標
とした場合

	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38
治験薬1	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75
治験薬2	1	139	134	129	138	136	139	140	132	136	135.54
	2	127	139	129	131	128	134	139	140	136	134.47
	3	144	147	133	129	137	139	143	137	142	138.41
	4	154	148	128	130	140	154	159	138	146	142.80

1 因子実験として解析

薬剤	繰り返し			
対照薬	114.13	116.13	120.63	123.38
治験薬1	116.25	111.88	121.00	117.75
治験薬2	135.54	134.47	138.41	142.80

1 因子実験（乱塊法）として解析

薬剤	被験者（ブロック）			
	1	2	3	4
対照薬	114.13	116.13	120.63	123.38
治験薬1	116.25	111.88	121.00	117.75
治験薬2	135.54	134.47	138.41	142.80

●共分散分析（補足）

投与前の値を共変量（補助因子）として共分散分析を行う
 被験者は16人 → 「(5) JMPによる解析で」説明

表示 7.4.1 経時データ（3水準に改変）

要約する指標
とした場合

	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38
治験薬 1	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121.00
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75
治験薬 2	1	139	134	129	138	136	139	140	132	136	135.54
	2	127	139	129	131	128	134	139	140	136	134.47
	3	144	147	133	129	137	139	143	137	142	138.41
	4	154	148	128	130	140	154	159	138	146	142.80

1 因子実験（共分散分析）
として解析

共変量

薬剤	x(投与前)	y(後平均)
対照薬	121	114.13
対照薬	112	116.13
対照薬	125	120.63
対照薬	132	123.38
治験薬 1	127	116.25
治験薬 1	120	111.88
治験薬 1	135	121.00
治験薬 1	127	117.75
治験薬 2	139	135.54
治験薬 2	127	134.47
治験薬 2	144	138.41
治験薬 2	154	142.80



(4) AUC

Area Under the Curve
「全体としての比較」の一手法

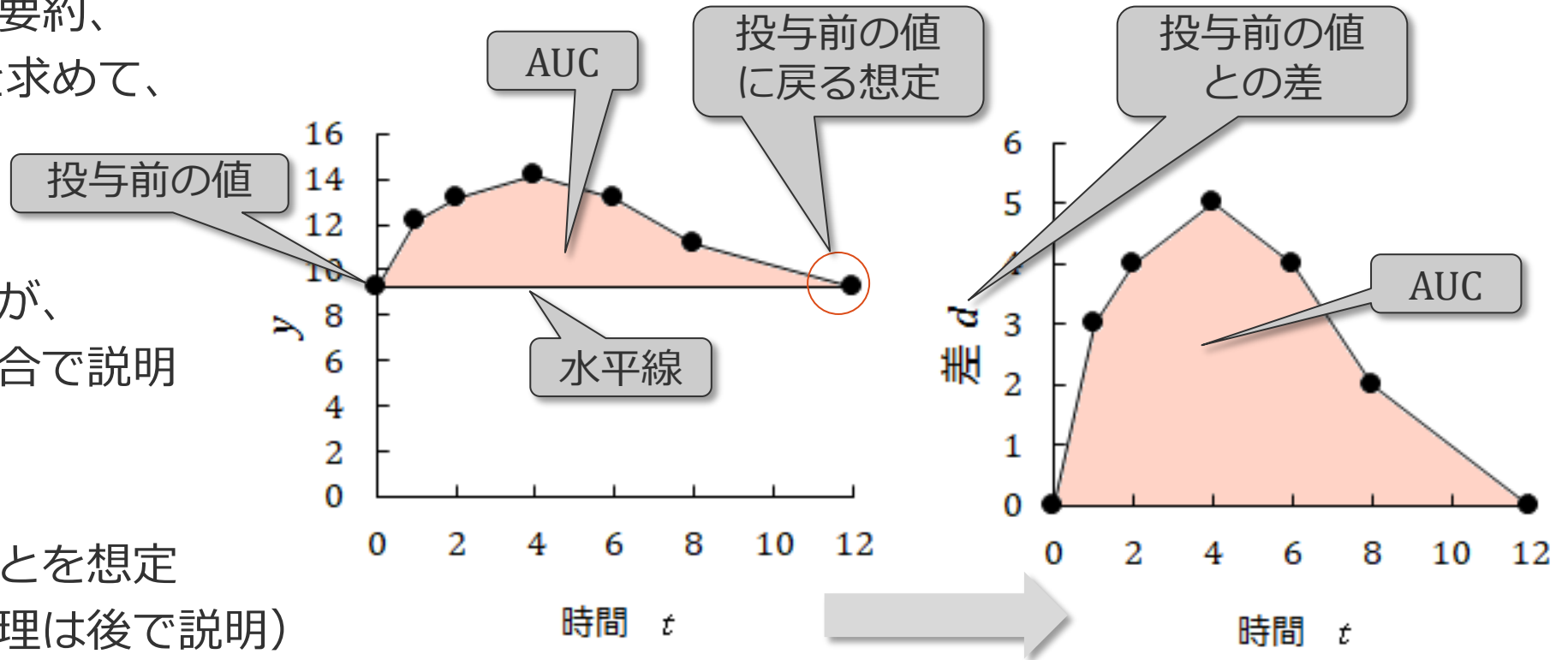
●AUC (Area Under the Curve)

経時変化を表す曲線に、投与前値の水平線を引き、両者の間の面積を投与の効果とする
この面積を AUC と呼ぶ

AUC で経時データを要約、
被験者ごとに AUC を求めて、
この値を解析

血圧の例のように
減少する場合もあるが、
ここでは増加する場合で説明

最終の測定時点で、
投与前の値に戻ることを想定
(戻らない場合の処理は後で説明)



●事例

投与直前から12時間までの間、7時点 ($i = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6$) で測定

i 番目の時間 (測定時点) が t_i

i 番目の値と投与前の値 y_0 との差が d_i

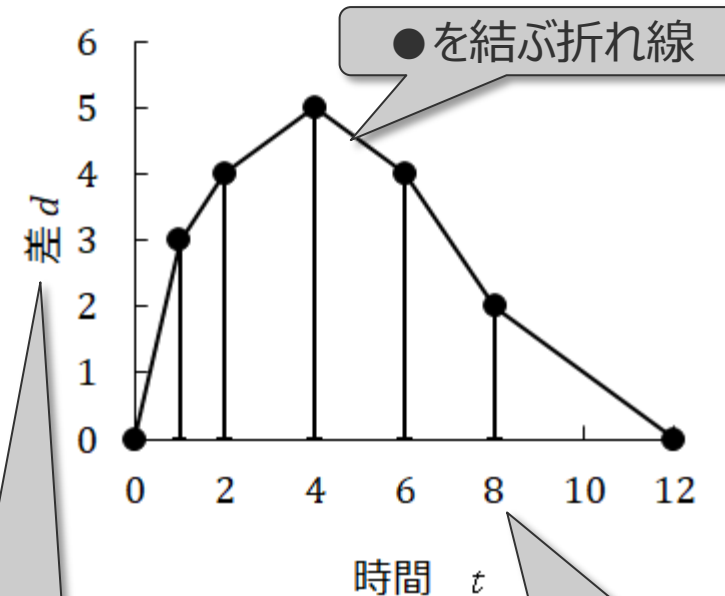
時間 (t_i) と投与値 y_0 との差 (d_i) を
プロット (●)、線で結ぶ

測定時点は等間隔でなくても対応可

投与後の測定時点
等間隔ではない

t_i d_i 表示 7.4.6 AUC の計算方法 (改変)

i	時間	y_0 との差	AUC
0	0	0	
1	1	3	3.0
2	2	4	6.0
3	4	5	10.0
4	6	4	8.0
5	8	2	6.0
6	12	0	
	0	計	33.0



算出方法を説明

投与前の値 y_0
との差

投与後の策定時間
等間隔ではない

●観測点と面積の分割

t_i ごとに縦線を引く

折れ線の下を面積を縦線で分割

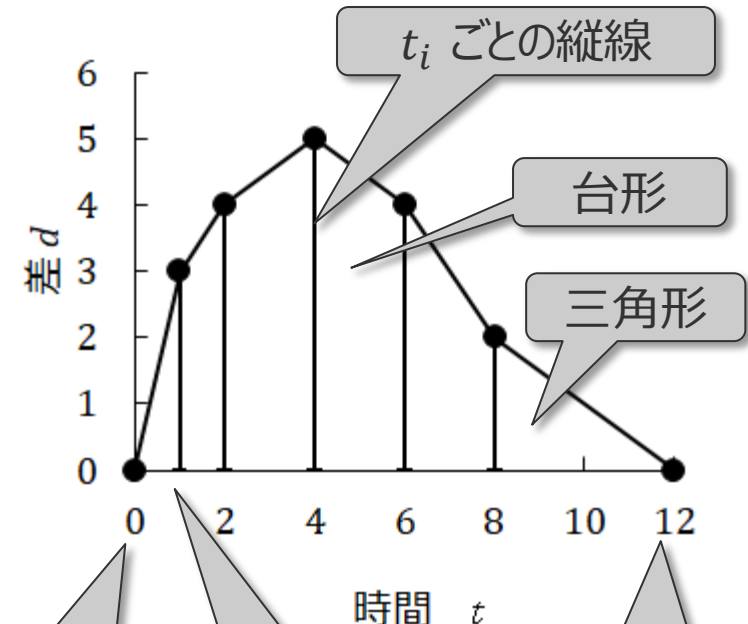
形成された**三角形**および**台形**の

面積を計算して合計 (台形法)

AUC は●を結ぶ折れ線の下を面積
(なめらかな曲線のあてはめも考えられる)

t_i d_i 表示 7.4.6 AUC の計算方法 (改変)

i	時間	y_0 との差	AUC
0	0	0	
1	1	3	3.0
2	2	4	6.0
3	4	5	10.0
4	6	4	8.0
5	8	2	6.0
6	12	0	
	0	計	33.0



$t_0 = 0$
 $d_0 = 0$

$t_1 = 1$
 $d_1 = 3$

$t_6 = 12$
 $d_6 = 0$

● 三角形の面積

$t_0 \sim t_1$ の三角形の部分の面積

$$\frac{\text{底辺} \times \text{高さ}}{2} = \frac{(t_1 - t_0)d_1}{2} = \frac{(1 - 0) \times 3}{2} = 1.5$$

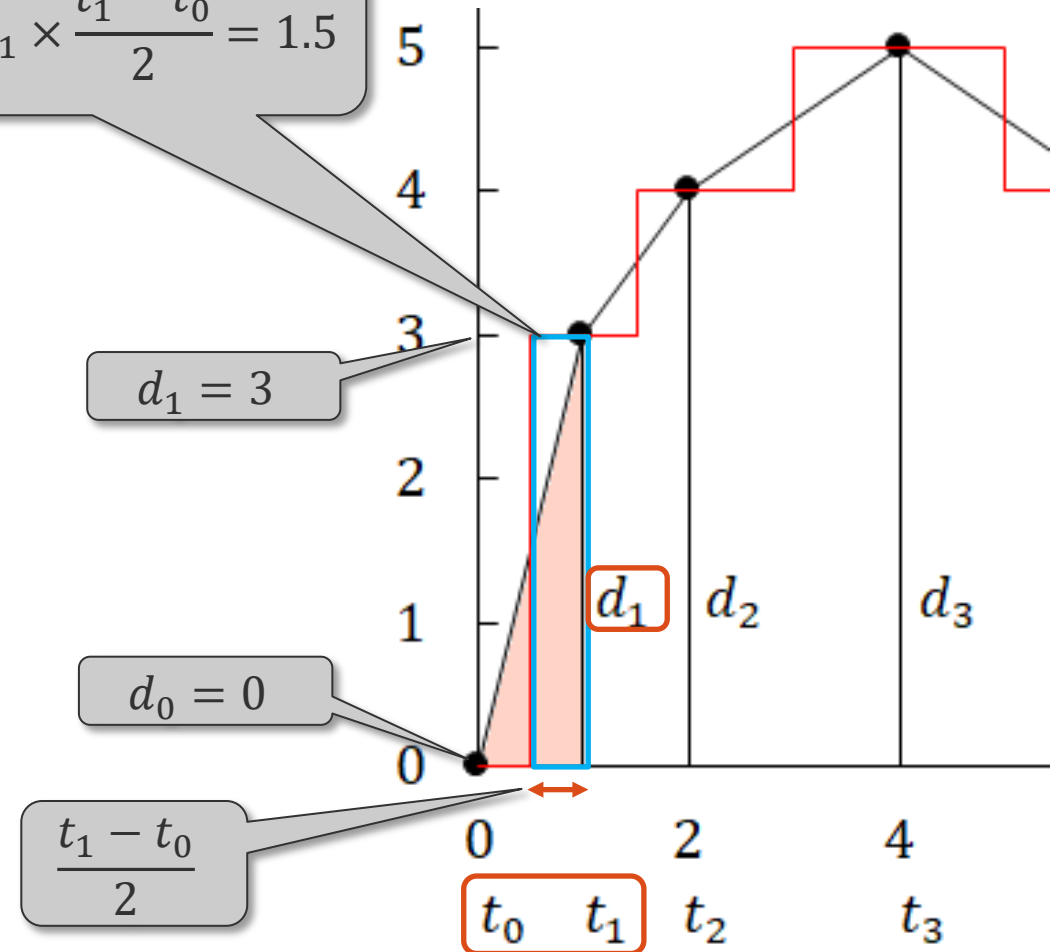
$$\frac{(t_1 - t_0)d_1}{2} = d_1 \times \frac{t_1 - t_0}{2} = 3 \times 0.5 = 1.5$$

t_0 と t_1 の中間 $t=0.5$ に縦線を引き
 d_0 と d_1 に横線を引いた階段状の線の下
 の面積（ブルーの長方形）に等しい

三角形
 の分

$$d_1 \times \frac{t_1 - t_0}{2} = 1.5$$

表示 7.4.6 (一部拡大)



●台形の面積

$t_1 \sim t_2$ の台形の面積

$$\frac{\text{底辺} \times (\text{左の高さ} + \text{右の高さ})}{2} = \frac{(t_2 - t_1)(d_1 + d_2)}{2}$$

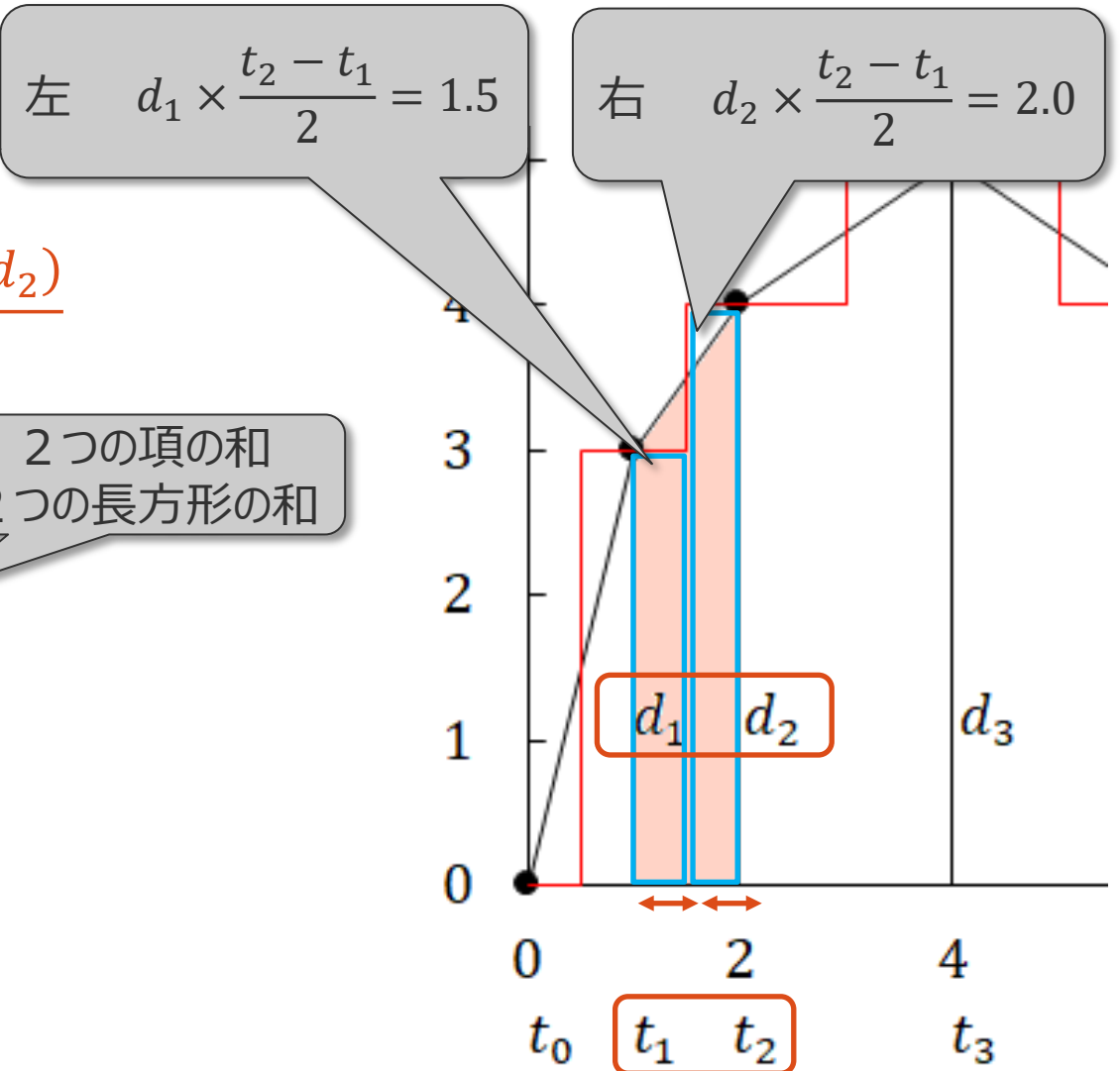
$$= \frac{(2 - 1) \times (3 + 4)}{2} = 3.5$$

$$\frac{(t_2 - t_1)(d_1 + d_2)}{2} = d_1 \times \frac{t_2 - t_1}{2} + d_2 \times \frac{t_2 - t_1}{2}$$

$$= 3 \times 0.5 + 4 \times 0.5 = 1.5 + 2.0 = 3.5$$

t_1 と t_2 の間に縦線を引く

d_1 と d_2 で形成される階段の下の面積に等しい
(2つのブルー枠の長方形の面積)



●階段状の線の下面積

階段状の線の下長方形（2つ）の面積の合計

$$\begin{aligned}
 & d_1 \times \frac{t_1 - t_0}{2} + d_1 \times \frac{t_2 - t_1}{2} \\
 &= d_1 \times \left(\frac{t_1 - t_0}{2} + \frac{t_2 - t_1}{2} \right) \\
 &= d_1 \frac{t_2 - t_0}{2} = 3 \times \frac{2 - 0}{2} = 3.0
 \end{aligned}$$

左 $d_1 \times \frac{t_2 - t_1}{2} = 1.5$ 長

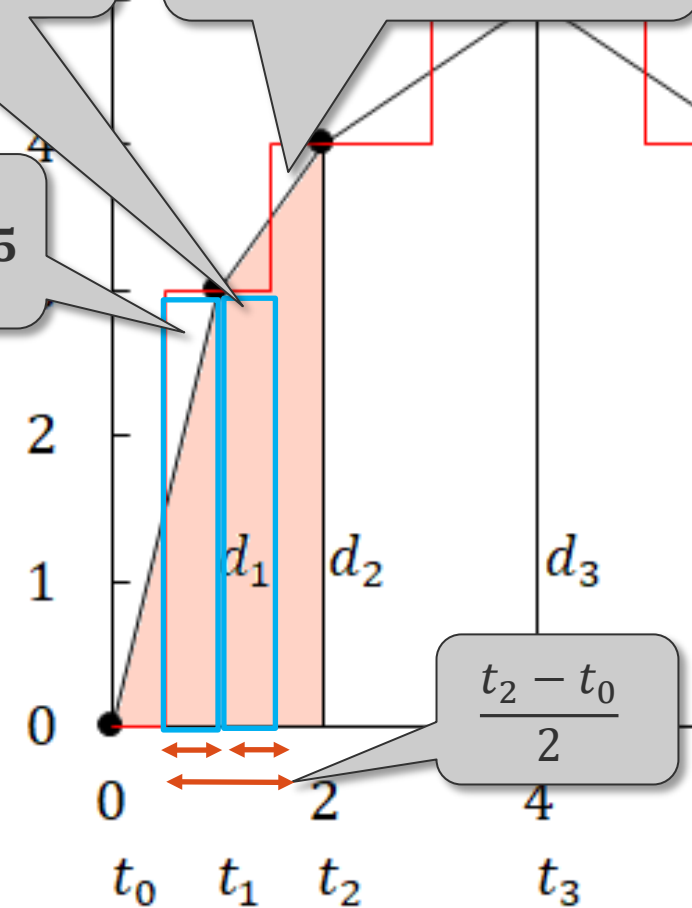
右 $d_2 \times \frac{t_2 - t_1}{2} = 2.0$

三角形
の分 $d_1 \times \frac{t_1 - t_0}{2} = 1.5$

折れ線の下面積は、階段状の長方形の面積として求められる

$$\text{AUC} = d_1 \frac{t_2 - t_0}{2} + d_2 \frac{t_3 - t_1}{2} + d_3 \frac{t_4 - t_2}{2} + d_4 \frac{t_5 - t_3}{2} \dots$$

左から右へ階段状の長方形を順番に足していく



AUC の計算方法

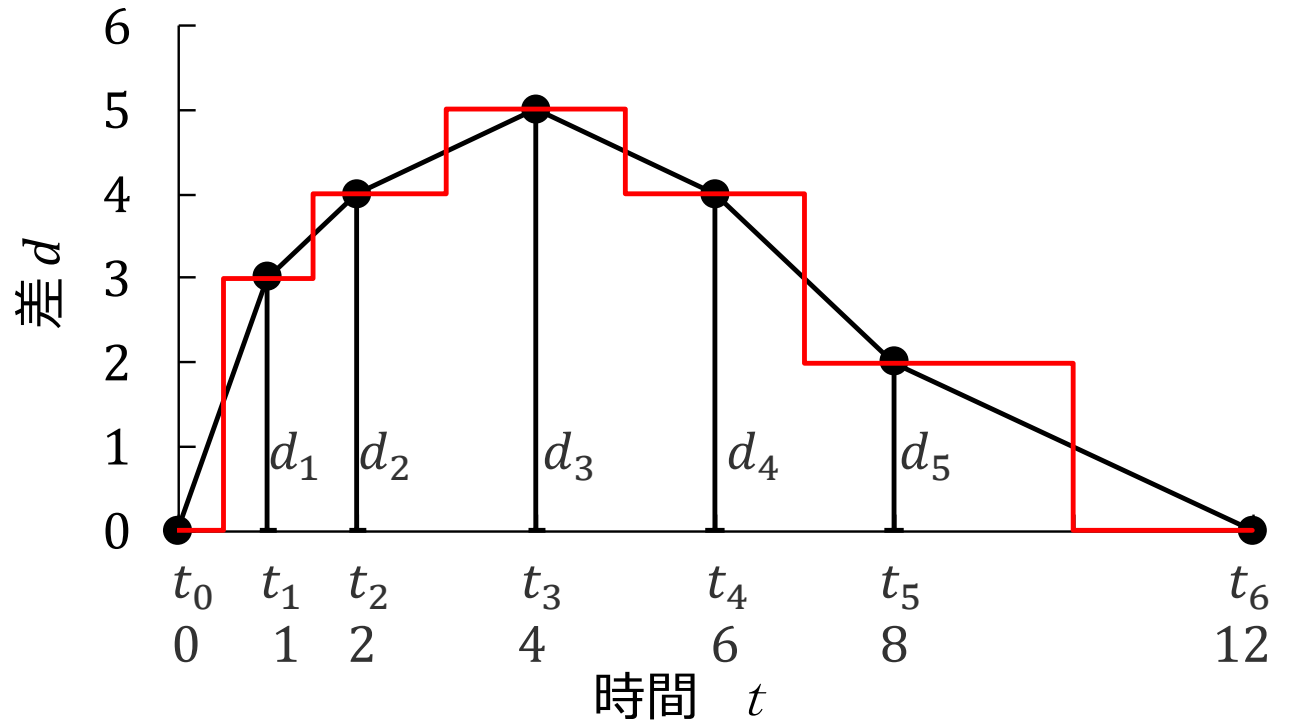
$$AUC = d_1 \frac{t_2 - t_0}{2} + d_2 \frac{t_3 - t_1}{2} + d_3 \frac{t_4 - t_2}{2} + d_4 \frac{t_5 - t_3}{2} + d_5 \frac{t_6 - t_4}{2} = \sum_{i=1}^{6-1} d_i \frac{t_{i+1} - t_{i-1}}{2} \quad (7.4.1)$$

$$AUC = 3 \times \frac{2-0}{2} + 4 \times \frac{4-1}{2} + 5 \times \frac{6-2}{2} + 4 \times \frac{8-4}{2} + 2 \times \frac{12-6}{2}$$

$$= 3.0 + 6.0 + 10.0 + 8.0 + 6.0 = 33.0$$

表示 7.4.6
AUCの計算方法

i	時間	y_0 との差	AUC
0	0	0	
1	1	3	3.0
2	2	4	6.0
3	4	5	10.0
4	6	4	8.0
5	8	2	6.0
6	12	0	
0	計		33.0



●観測時点が等間隔の場合

投与直後から7時点 ($t_0 \sim t_6$) で測定

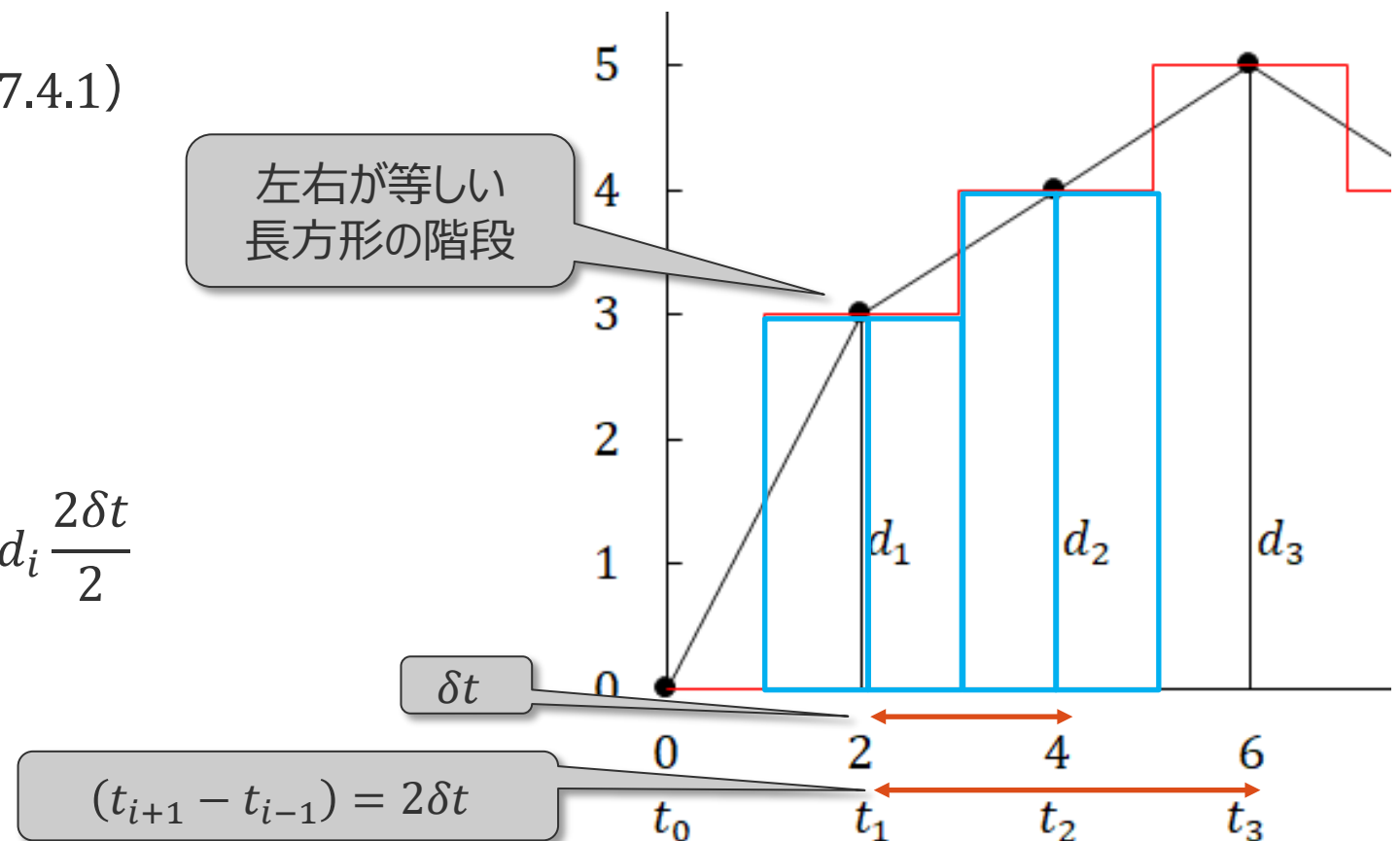
$$\text{AUC} = \sum_{i=1}^{6-1} d_i \frac{t_{i+1} - t_{i-1}}{2} \quad (7.4.1)$$

観測時点が等間隔の場合

($t_{i+1} - t_{i-1}$) がすべて等しく、
時間間隔 (δt) の2倍になる

$$\begin{aligned} \text{AUC} &= \sum_{i=1}^{6-1} d_i \frac{t_{i+1} - t_{i-1}}{2} = \sum_{i=1}^{6-1} d_i \frac{2\delta t}{2} \\ &= \delta t \sum_{i=1}^{6-1} d_i \quad (7.4.2) \end{aligned}$$

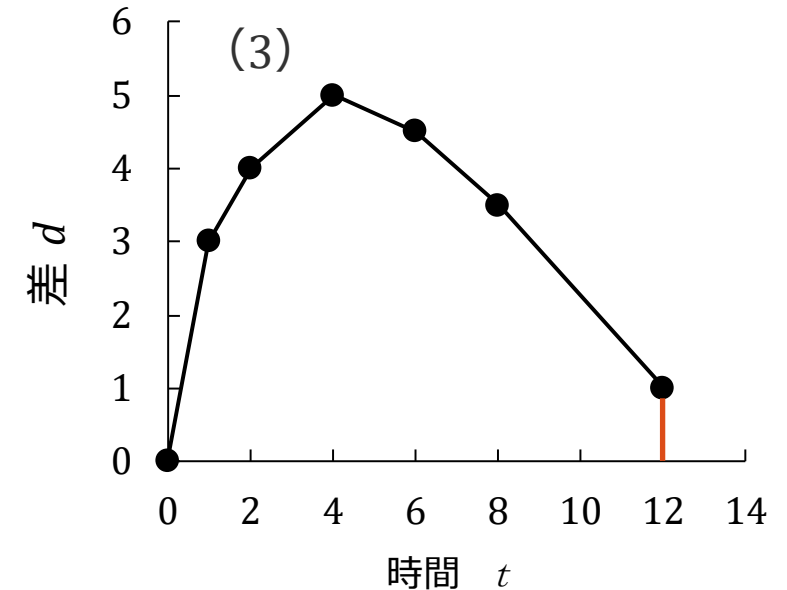
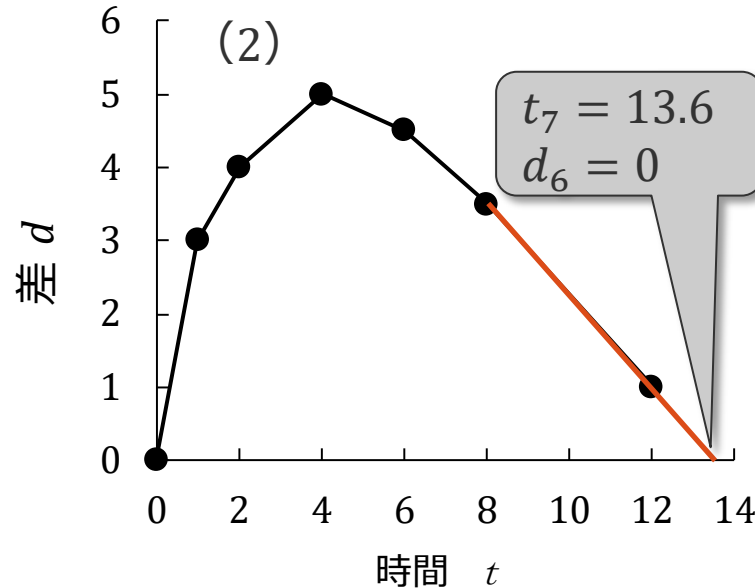
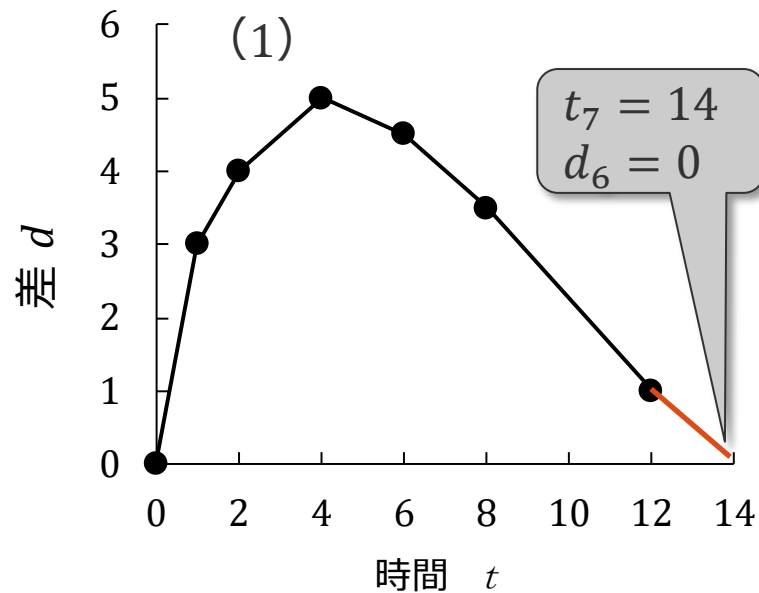
表示 7.4.6 (一部)



●最後の観測時点の扱い

これまでの説明では、最後の観測時点 ($t_6 = 12$) で投与前の値に戻ることが前提 ($d_6 = 0$)
 投与前値まで戻らない場合 ($d_6 \neq 0$) の処理

- (1) $d_7=0$ になる時点 (t_7) を想定して仮想値を設定 (たとえば $t_7 = 14$)
- (2) 最後の2時点の値に直線をあてはめて、 $d=0$ となる t を求める
- (3) AUC の面積の計算を最終時点で打ち切る (式(7.4.1) の最後の項を修正する必要がある)



AUC の計算方法

- 計算事例 (被験者 1)
観測時点が等間隔なので
式 (7.4.2) を用いる

表示 7.4.1
(一部)

	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	118	120.63

投与前の値、121 に
戻っていない

$$\begin{aligned}
 \text{AUC} &= \delta t \sum_{i=1}^{9-1} d_i \quad (7.4.2) \\
 &= 1 \times (-55.0) \\
 &= -55.0
 \end{aligned}$$

表示 7.4.7 対照薬、被験者 1 の AUC の計算

	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	9hr	計
観測値	121	115	112	116	112	117	116	112	113	121	
d_i 投与前値との差	0	-6	-9	-5	-9	-4	-5	-9	-8	0	-55

新たに 9 hr を設けて、
投与前値に戻るとい
仮定で $d_9 = 0$ とする

投与後の平均値と投与前値の差の解析は、AUCの解析と同じ

$$(114.13 - 121) \times 8 = -55.0$$

投与後の
平均値

投与前の
値

測定期間

AUC の計算方法

- 計算事例 (被験者 2)
観測時点が等間隔なので
式 (7.4.2) を用いる

表示 7.4.1
(一部)

	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	後平均
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	117	120.63

投与前の値、121 に
戻っていない

$$\begin{aligned}
 \text{AUC} &= \delta t \sum_{i=1}^{9-1} d_i \quad (7.4.2) \\
 &= 1 \times (33.0) \\
 &= 33.0
 \end{aligned}$$

表示 7.4.7 対照薬、被験者 2 の AUC の計算 (改変)

	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	9hr	計
観測値	112	117	112	114	109	118	117	122	120	112	
d_i 投与前値との差	0	5	0	2	-3	6	5	10	8	0	33

投与後の平均値と投与前値の差の解析は、AUCの解析と同じ

$$(116.13 - 112) \times 8 = 33.0$$

プラス・マイナスがあり
打ち消し合う

新たに 9 hr を設けて、
投与前値に戻るとい
仮定で $d_9 = 0$ とする

投与後の
平均値

投与前の
値

測定期間

●AUC の解析と血圧降下量の解析

表示 7.4.3 (改変)

AUC を直接入力した結果

AUC を直接入力

被験者	対照薬	試験薬	差
1	-55	-86	-31
2	33	-65	-98
3	-35	-112	-77
4	-69	-74	-5
5	19	-32	-51
6	-77	-84	-7
平均	-30.7	-75.5	-44.8
平方和	10747.3	3519.5	7108.8
s.e.		21.81	15.39
t		-2.056	-2.912
p		0.067	0.033

表示 7.4.4 (改変)

投与後の平均と投与前値の差の比較

		投与前との差		
9	被験者	対照薬	試験薬	差
	1	-7	-11	-4
	2	4	-8	-12
	3	-4	-14	-10
	4	-9	-9	-1
	5	2	-4	-6
	6	-10	-11	-1
	平均	-3.8	-9.4	-5.6
	平方和	167.9	55.0	111.1
	s.e.		2.73	1.92
	t		-2.056	-2.912
	p		0.067	0.033

5 → 9

同じ結果



(5) JMP による解析

輪切り検定

全体としての比較（要約指標の比較）で
経時データを解析

JMPによる解析

●JMPファイルの読み込み

JMPファイル
「7-経時.jmp」を
読み込み

●データ

表示 7.4.1 の
データ

	薬剤	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	平均	d5	d平均
1	A1	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	-4	-6.87
2	A1	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	6	4.13
3	A1	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63	-4	-4.37
4	A1	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126	123.38	0	-8.62
5	A1	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122	125.38	3	2.38
6	A1	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	-13	-9.62
7	A2	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	-13	-10.75
8	A2	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	-9	-8.12
9	A2	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121	-20	-14
10	A2	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	-9	-9.25
11	A2	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111	-5	-4
12	A2	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.5	-19	-10.5

ブロック因子
(名義尺度)

1 hr~8 hr
の平均

5 hr-投与前

平均-投与前

列パネル

列(14/1)

- 薬剤
- 被験者
- 投与前
- 1hr
- 2hr

名義尺度

JMPによる解析

●JMPファイルの読み込み

JMPファイル
「7-経時.jmp」を
読み込み

●データ

表示 7.4.1 の
データ

	薬剤	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	平均	d5	d平均
1	A1	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	-4	-6.87
2	A1	2	125	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	-4	-6.87
3	A1	3	125	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	-4	-6.87
4	A1	4	132	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	-13	-9.62
5	A1	5	123	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	-13	-9.62
6	A1	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133	124.38	-13	-9.62
7	A2	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129	116.25	-13	-10.75
8	A2	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120	111.88	-9	-8.12
9	A2	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133	121	-20	-14
10	A2	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124	117.75	-9	-9.25
11	A2	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119	111	-5	-4
12	A2	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125	117.5	-19	-10.5

ブロック因子
(名義尺度)

1 hr~8 hr
の平均

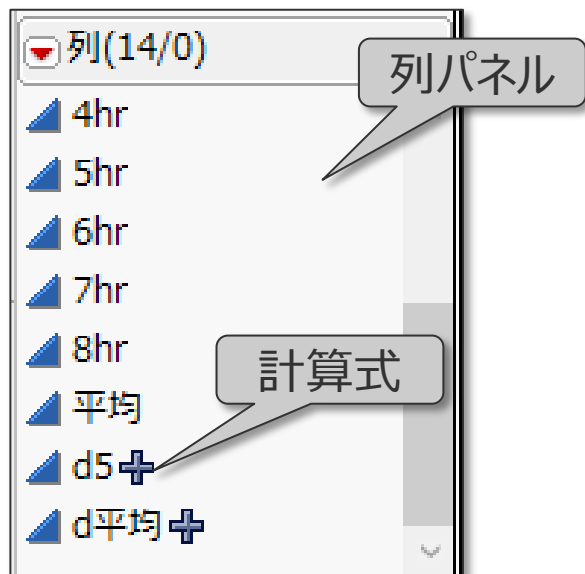
5 hr-投与前

平均-投与前

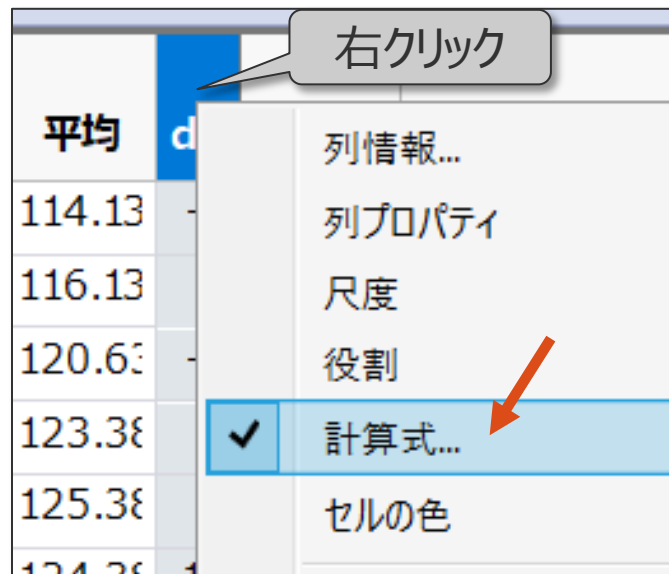
被験者に対応がない、12名
被験者をモデルに組み入れない
被験者に対応がある、6名
被験者をモデルに組み入れる

●計算式

列パネルの+をクリック



列名の上で右クリック> [計算式]



「d5」「d平均」は、
血圧降下量（2列の差）

5hr - 投与前

平均 - 投与前

hr	5hr	6hr	7hr	8hr	平均	d5	d平均
12	117	116	112	113	114.13	-4	-6.87
09	118	117	122	120	116.13	6	4.13
15	121	125	121	126	120.63	-4	-4.37
20	122	126	122	126	122.38	0	8.62

●JMPによる経時データの解析

2薬剤を比較するための要約指標

「5hr」：投与後5時間の血圧、「d5」：血圧降下量（5hr - 投与前）

「平均」：投与後8時間までの血圧の平均値、「d平均」：平均的な血圧降下量

被験者の扱い

被験者に対応がない場合（6人ずつ、計12人）、対応のある場合（同一の6人に投与）

解析方法

t検定・対応のあるt検定、1因子実験の分散分析・乱塊法（ブロック因子：「被験者」）

共分散分析（共変量：「投与前」）

各時点の観測値は独立性が損なわれているために多くのデータを捨てることになる

	薬剤	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr	平均	d5	d平均
1	A1	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113	114.13	-4	-6.87
2	A1	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120	116.13	6	4.13
3	A1	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126	120.63	-4	-4.37
4	A1	4	122	120	112	110	120	122	126	122	126	122.25	0	8.62

- 5 hr の血圧の値、被験者に対応がない場合、2 薬剤の比較

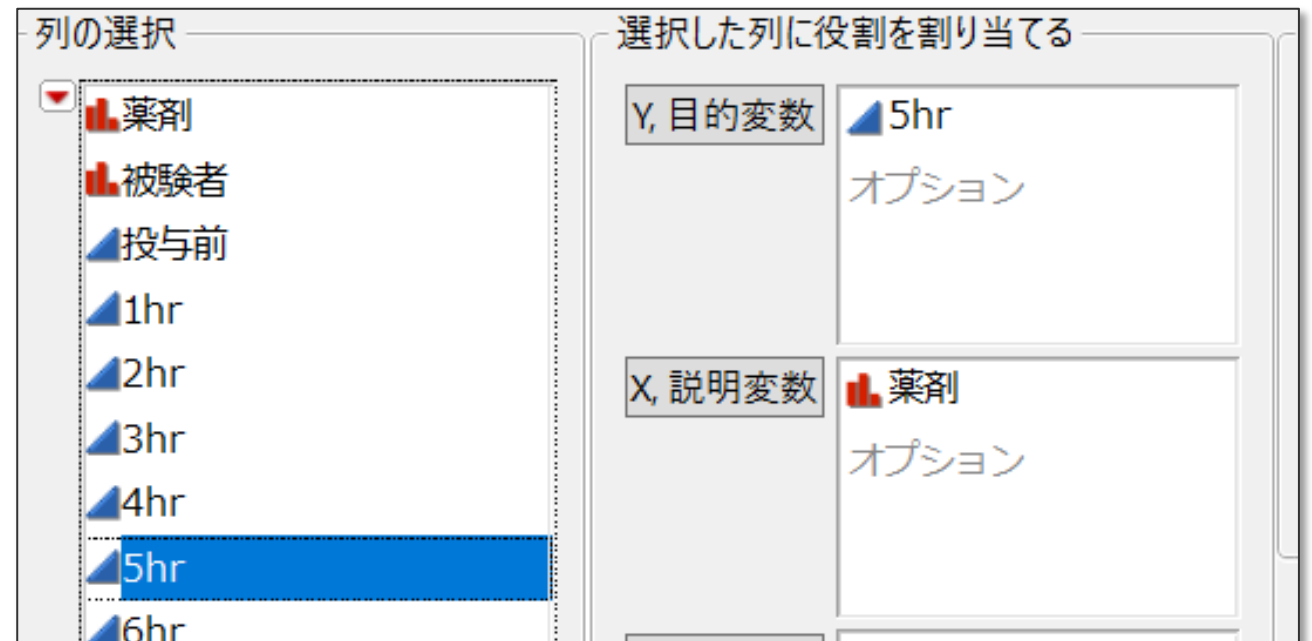
[分析] > [二変量の関係]

▼> [平均/ANOVA/プーリングしたt検定]

Y, 目的変数 : 「5hr」

X, 説明変数 : 「薬剤」

[分析] > [モデルのあてはめ] でも
解析は可能



●5 hr の血圧の値、被験者に対応がない場合、2薬剤の比較

[二変量の関係] の出力

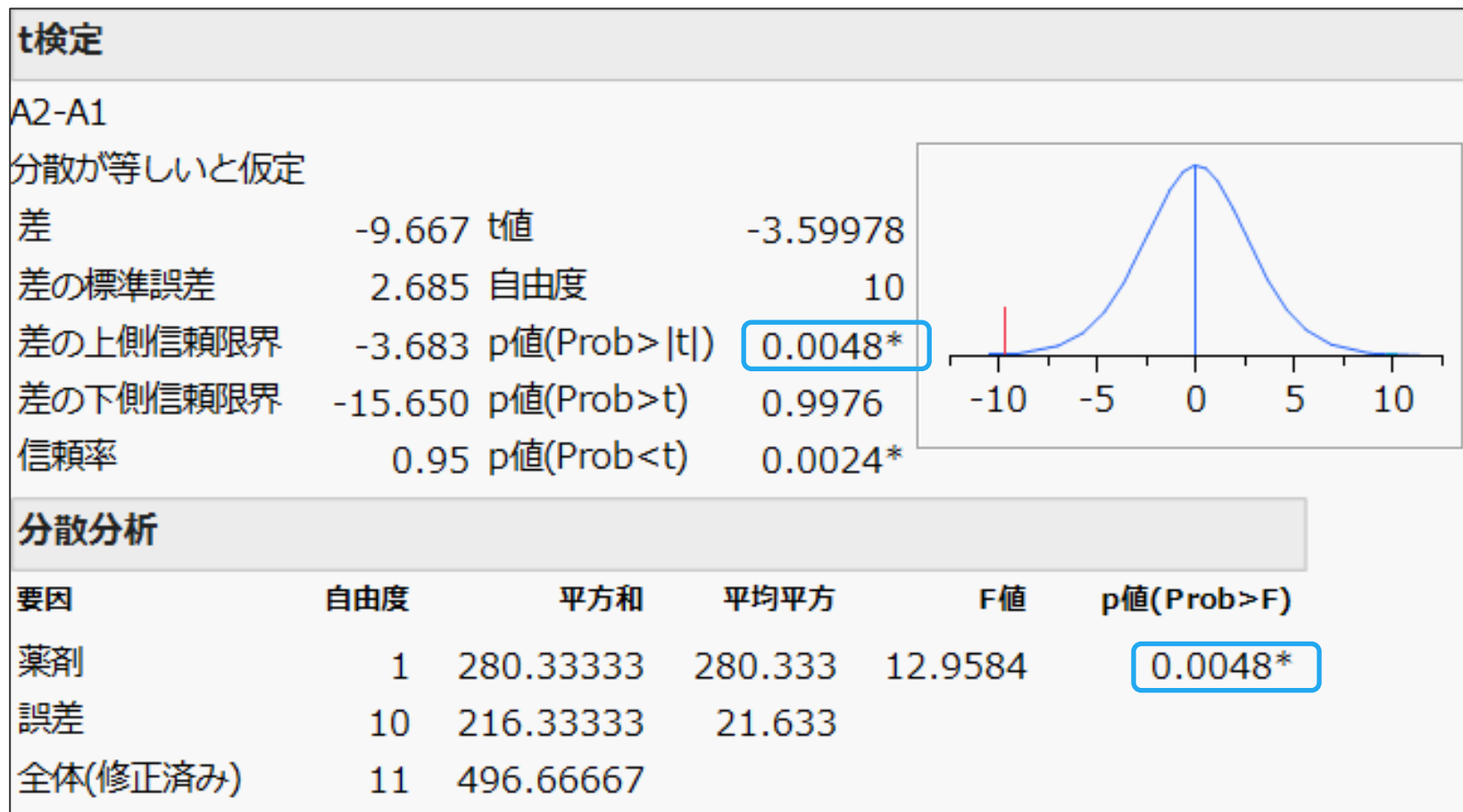
Excelの結果と一致

(表示7.4.3)

表示7.4.3
(一部)

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653
0	0.851	0.809
9	0.079	0.103
10	0.014	0.036

表示7.4.8 (改変)



●5 hr の血圧の値、被験者に対応がない場合、2 薬剤の比較

[二変量の関係] の出力

Excel の結果と一致

(表示7.4.3)

表示7.4.3
(一部)

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653
0	0.851	0.809
9	0.079	0.103
10	0.014	0.036

表示7.4.8 (改変)

t検定

A2-A1

分散が等しいと仮定

差	-9.667	t値	-3.59978
差の標準誤差	2.685	自由度	10
差の上側信頼限界	-3.683	p値(Prob> t)	0.0048*
差の下側信頼限界	-15.650	p値(Prob>t)	0.9976
信頼率	0.95	p値(Prob<t)	0.0024*

分散分析

要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	280.33333	280.333	12.9584	0.0048*
誤差	10	216.33333	21.633		
全体(修正済み)	11	496.66667			

$F = 12.95 = (-3.60)^2$
自由度 ν の t 分布の 2 乗は、自由度 $(1, \nu)$ の F 分布と一致 (第 1 部 §3.8 p.187)

- 5 hr の血圧の値、被験者に対応がある場合、2 薬剤の比較

[分析] > [対応のあるペア]

	薬剤	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr
1	A1	1	121	115	112	116	112	117
2	A1	2	112	117	112	114	109	118
3	A1	3	125	128	116	113	115	121
4	A1	4	132	129	112	110	120	132
5	A1	5	123	122	124	126	119	126
6	A1	6	134	127	124	117	112	121
7	A2	1	127	118	115	113	110	114
8	A2	2	120	113	104	104	102	111
9	A2	3	135	125	115	117	116	115
10	A2	4	127	121	110	110	106	118
11	A2	5	115	114	114	106	103	110
12	A2	6	128	125	117	110	109	109

並べ替え

	A1-5hr	A2-5hr
1	117	114
2	118	111
3	121	115
4	132	118
5	126	110
6	121	109

JMP の [対応のあるペア] を使う場合、
「5hr」の列を対照薬 (A1-5hr) と試験薬 (A2-5hr) の
2 列に分割しなくてはならない (やや煩雑な作業)

●5 hr の血圧の値、被験者に対応がある場合、2薬剤の比較

「被験者」をブロックとした乱塊法を用いて、
対応がある場合が解析可能

[分析] > [モデルのあてはめ]

役割変数の選択

Y : 「5hr」

モデル効果の構成

「薬剤」、「被験者」

ブロック因子
変量効果を指定しなくても
分散分析に影響はない

列の選択

- 薬剤
- 被験者
- 投与前
- 1hr
- 2hr
- 3hr
- 4hr
- 5hr
- 6hr
- 7hr
- 8hr
- 平均

役割変数の選択

Y : 5hr
オプション

重み : オプション(数値)

度数 : オプション(数値)

By : オプション

モデル効果の構成

追加 : 薬剤

交差 : 被験者

ブロック因子

- 5 hr の血圧の値、被験者に対応がある場合、2 薬剤の比較

[モデルのあてはめ] の出力

Excelの結果 (表示7.4.3) に一致

表示7.4.3 (一部)

t	対応	
	なし	あり
1	0.284	0.082
2	0.208	0.095
3	0.069	0.143
4	0.032	0.058
5	0.005	0.006
6	0.111	0.108
7	0.596	0.622
8	0.645	0.653
0	0.851	0.809
9	0.079	0.103
10	0.014	0.036

表示7.4.8 (改変)

効果の検定					
要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	280.33333	21.6753	0.0056*
被験者	5	5	151.66667	2.3454	0.1856
効果の詳細					
▼ 薬剤					
▲ 最小2乗平均表					
水準	最小2乗平均	標準誤差	平均		
A1	122.50000	1.4681810	122.500		
A2	112.83333	1.4681810	112.833		

●5 hr の血圧の値、被験者に対応がある場合、2薬剤の比較

[モデルのあてはめ] の出力

Excelの結果 (表示7.4.3) に一致

表示7.4.3 (一部)

5	被験者	対照薬	治験薬	差
	1	117	114	-3
	2	118	111	-7
	3	121	115	-6
	4	132	118	-14
	5	126	110	-16
	6	121	109	-12
	平均	122.5	112.8	-9.7
	平方和	157.5	58.8	129.3
	s.e.		2.69	2.08
	t		-3.600	-4.656
	p		0.005	0.006

表示7.4.8 (改変)

効果の検定					
要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	280.33333	21.6753	0.0056*
被験者	5	5	151.66667	2.3454	0.1856

効果の詳細			
薬剤			
最小2乗平均表			
水準	最小2乗平均	標準誤差	平均
A1	122.50000	1.4681810	122.500
A2	112.83333	1.4681810	112.833

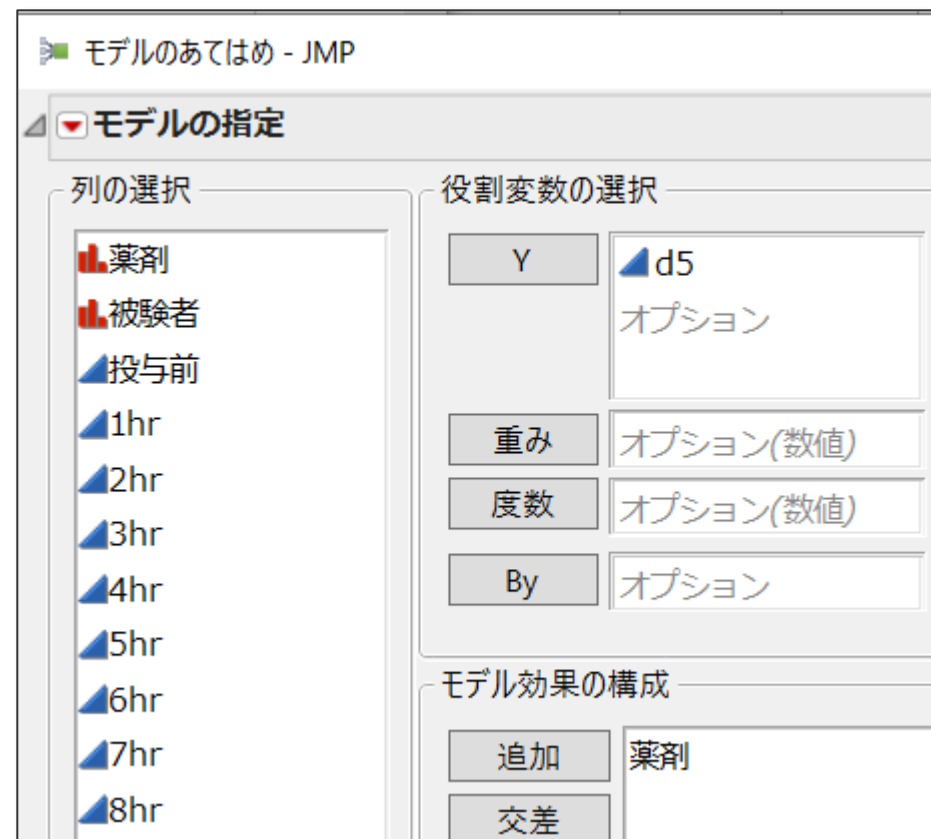
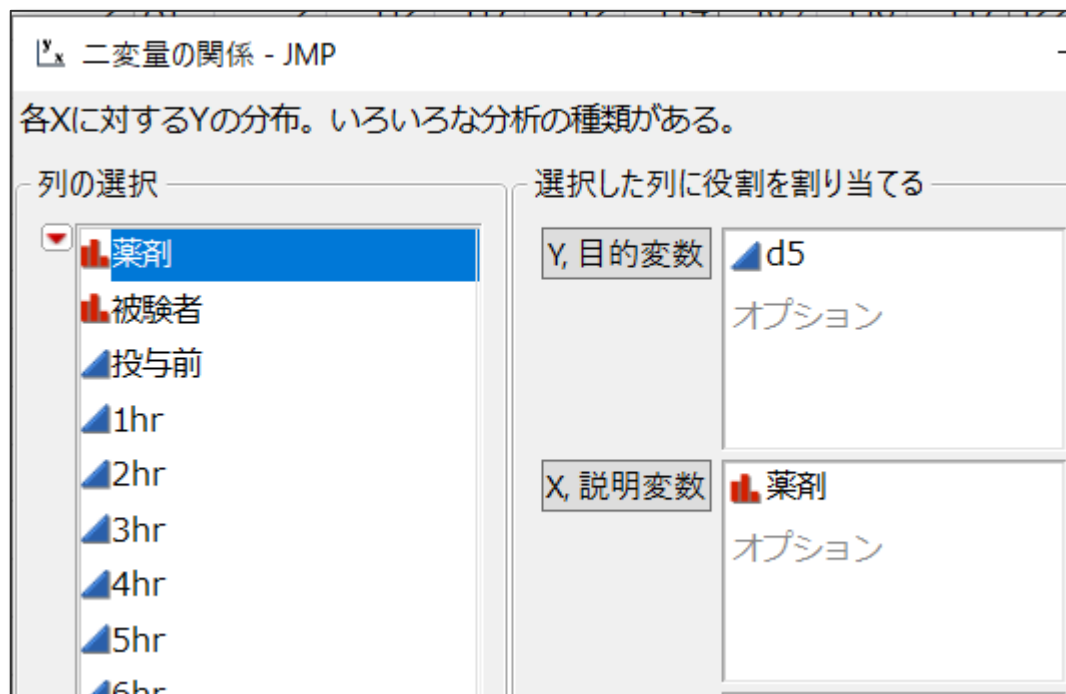
$F = 21.6753 = (-4.655)^2$
 自由度 ν の t 値の2乗は、
 自由度 $(1, \nu)$ の F 値と一致
 (第1部 §3.8 p.187)

●5 hr の血圧降下量、被験者に対応がない場合、2薬剤の比較

5 hr の血圧降下量（5hr – 投与前）である「d5」の列を使う

[分析] > [二変量の関係] ▼ > [平均/ANOVA/プーリングしたt検定]

[分析] > [モデルのあてはめ]



●5 hr の血圧降下量、被験者に対応がない場合、2薬剤の比較

[二変量の関係] の出力
Excelの結果 (表示7.4.4)
に一致

表示7.4.3
(一部)

t	対応	
	なし	あり
1	0.092	0.162
2	0.256	0.144
3	0.151	0.095
4	0.031	0.024
5	0.017	0.001
6	0.049	0.019
7	0.466	0.391
8	0.754	0.764
9	0.067	0.033
10	0.024	0.008

表示7.4.8 (改変)



●5 hr の血圧降下量、被験者に対応がある場合、2 薬剤の比較

5 hr の血圧降下量（5 hr – 投与前）である「d5」の列を使う

[分析] > [モデルのあてはめ]

「被験者」をモデルに追加して
ブロック因子とする

モデルのあてはめ - JMP

モデルの指定

列の選択

- 薬剤
- 被験者
- 投与前
- 1hr
- 2hr
- 3hr
- 4hr
- 5hr
- 6hr
- 7hr
- 8hr
- 平均

役割変数の選択

Y: d5
オプション

重み: オプション(数値)

度数: オプション(数値)

By: オプション

モデル効果の構成

追加: 薬剤

交差: 被験者

平均

ブロック因子

- 5 hr の血圧降下量、被験者に対応がある場合、2薬剤の比較

[モデルのあてはめ] の出力

Excelの結果 (表示7.4.4) に一致

表示7.4.3
(一部)

t	対応	
	なし	あり
1	0.092	0.162
2	0.256	0.144
3	0.151	0.095
4	0.031	0.024
5	0.017	0.001
6	0.049	0.019
7	0.466	0.391
8	0.754	0.764
9	0.067	0.033
10	0.024	0.008

効果の検定					
要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	330.75000	40.5828	0.0014*
被験者	5	5	360.75000	8.8528	0.0159*

効果の詳細			
薬剤			
最小2乗平均表			
水準	最小2乗平均	標準誤差	平均
A1	-2.00000	1.1654756	-2.000
A2	-12.50000	1.1654756	-12.500

ブロック因子

- 5 hr の血圧の値、被験者に対応がない場合、投与前を共変量、2 薬剤の比較 (共分散分析)

傾きの差の検定

共分散分析は、

「投与前」と「5hr」の傾きが等しいことが前提

前提が成立するか確認 ([§4.2](#) p.147)

[分析] > [モデルのあてはめ]

「薬剤」「投与前」と共に

「薬剤*投与前」をモデルに追加

列の選択

- 薬剤
- 被験者
- ▲ 投与前
- ▲ 1hr
- ▲ 2hr
- ▲ 3hr
- ▲ 4hr
- ▲ 5hr
- ▲ 6hr
- ▲ 7hr
- ▲ 8hr
- ▲ 平均
- ▲ 15

役割変数の選択

Y ▲ 5hr
オプション

重み オプション(数値)

度数 オプション(数値)

By オプション

モデル効果の構成

追加 薬剤

交差 投与前

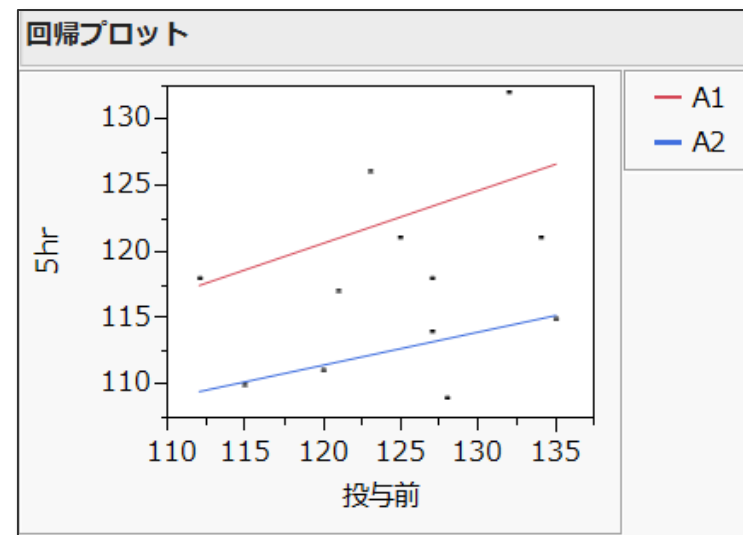
枝分かれ 薬剤*投与前

- 5 hr の血圧の値、被験者に対応がない場合、投与前を共変量、2薬剤の比較
(共分散分析)

傾きの差の検定

「薬剤*投与前」 : $p=0.6995 > 0.20$

p 値およびグラフから、傾きは等しいと見なせると判断
([§4.3](#) p.153 参照)



効果の検定

要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	295.10163	15.6502	0.0042*
投与前	1	1	57.64989	3.0574	0.1185
薬剤*投与前	1	1	3.02061	0.1602	0.6995

- 5 hr の血圧の値、被験者に対応がない場合、投与前を共変量、2 薬剤の比較
(共分散分析)

共分散分析

[分析] > [モデルのあてはめ]

モデル効果の構成

「薬剤」 「投与前」

列の選択

- 薬剤
- 被験者
- 投与前
- 1hr
- 2hr
- 3hr
- 4hr
- 5hr
- 6hr
- 7hr
- 8hr
- 平均

役割変数の選択

Y: 5hr
オプション

重み: オプション(数値)

度数: オプション(数値)

By: オプション

モデル効果の構成

追加: 薬剤

交差: 投与前



- 5 hr の血圧の値、被験者に対応がない場合、投与前を共変量、2薬剤の比較
(共分散分析)

共分散分析の結果、薬剤は高度に有意

表示7.4.9 JMPによる解析(2) 共分散分析 (改変)

パラメータ推定値					
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)	
切片	75.903594	21.88174	3.47	0.0071*	
薬剤[A1]	4.9726364	1.195839	4.16	0.0025*	
投与前	0.3343275	0.17491	1.91	0.0883	

効果の検定					
要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	295.62327	17.2913	0.0025*
投与前	1	1	62.46352	3.6536	0.0883

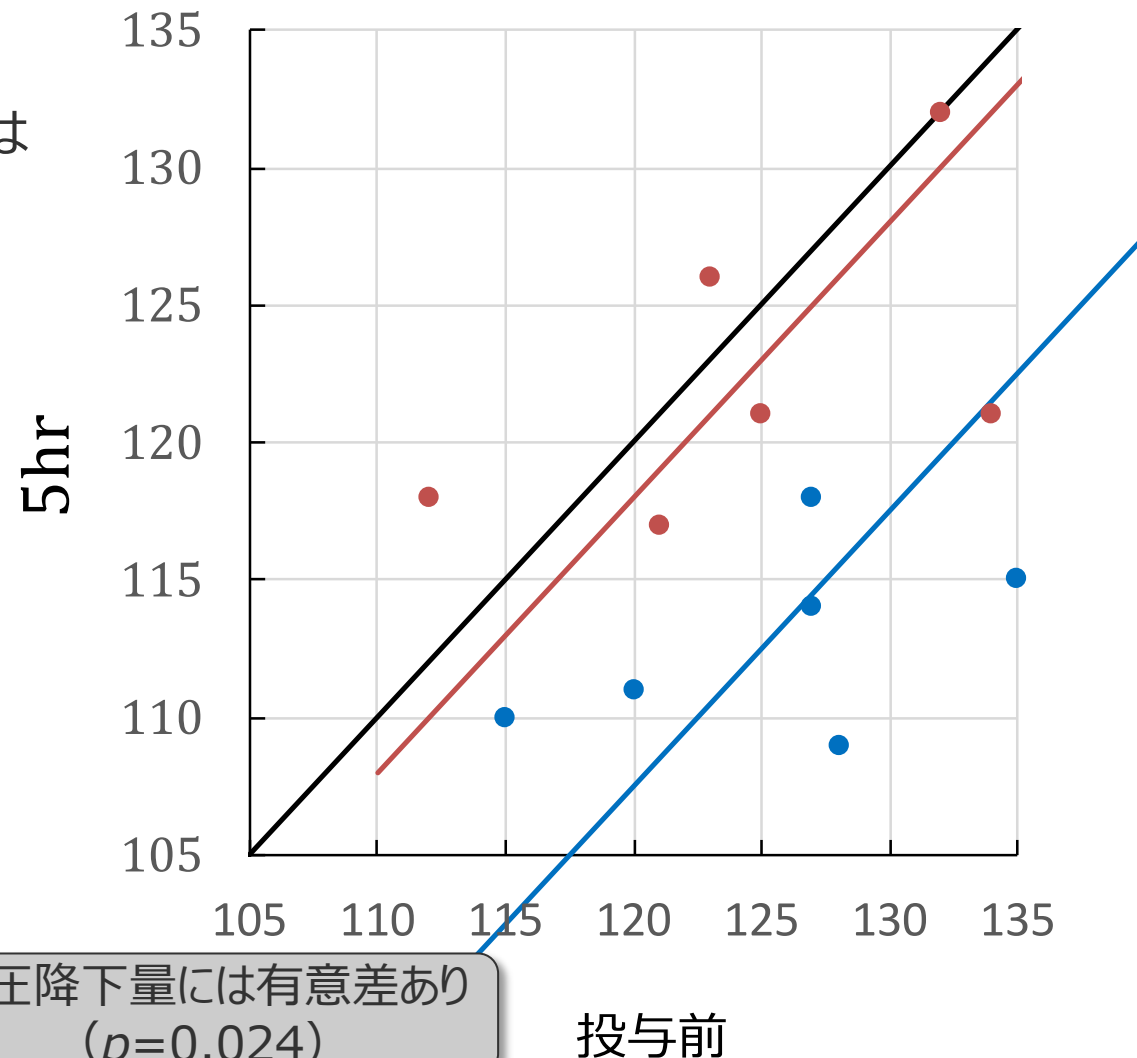
● 血圧降下量の解析

投与前値との差（血圧降下量）の解析は傾き1の直線で解析することに対応

表示7.4.4（改変）

投与前と5時間後の血圧の差（血圧降下量）

対照薬 A1			試験薬 A2		
投与前	5hr	差	投与前	5hr	差
121	117	-4.0	127	114	-13.0
112	118	6.0	120	111	-9.0
125	121	-4.0	135	115	-20.0
132	132	0.0	127	118	-9.0
123	126	3.0	115	110	-5.0
134	121	-13.0	128	109	-19.0
平均		-2.0	平均		-12.5



● 血圧降下量の解析

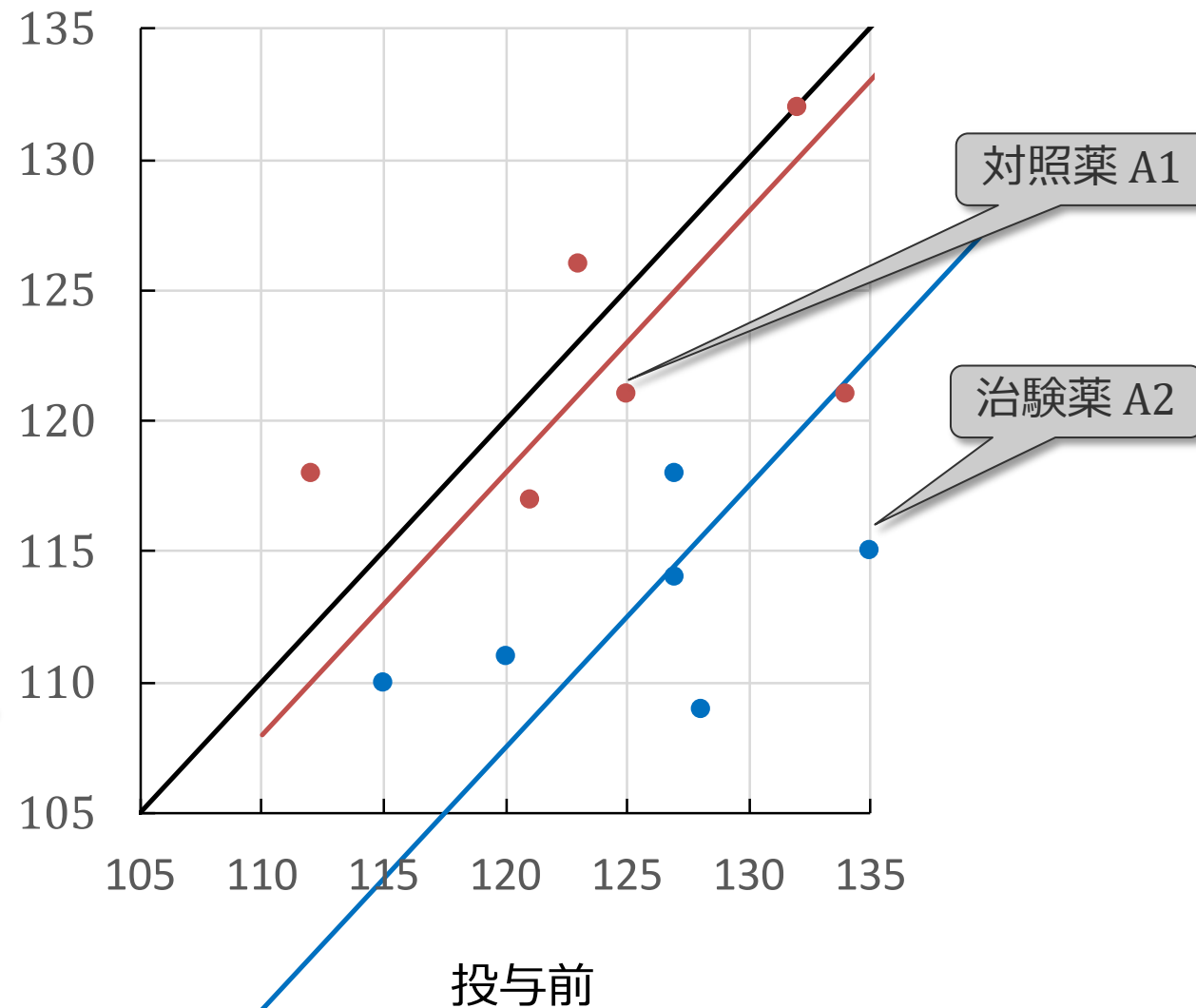
投与前値との差（血圧降下量）の解析は傾き 1 の直線で解析することに対応

表示7.4.4（改変）

投与前と5時間後の血圧の差（血圧降下量）

対照薬 A1			治験薬 A2		
投与前	5hr	差	投与前	5hr	差
121	117	-4.0	127	114	-13.0
112	118	6.0	120	111	-9.0
125	121	-4.0	135	115	-20.0
132	132	0.0	127	118	-9.0
123	126	3.0	115	110	-5.0
134	121	-13.0	128	109	-19.0
平均		-2.0	平均		-12.5

5hr



● 血圧降下量の解析

投与前値との差（血圧降下量）の解析は傾き 1 の直線で解析することに対応

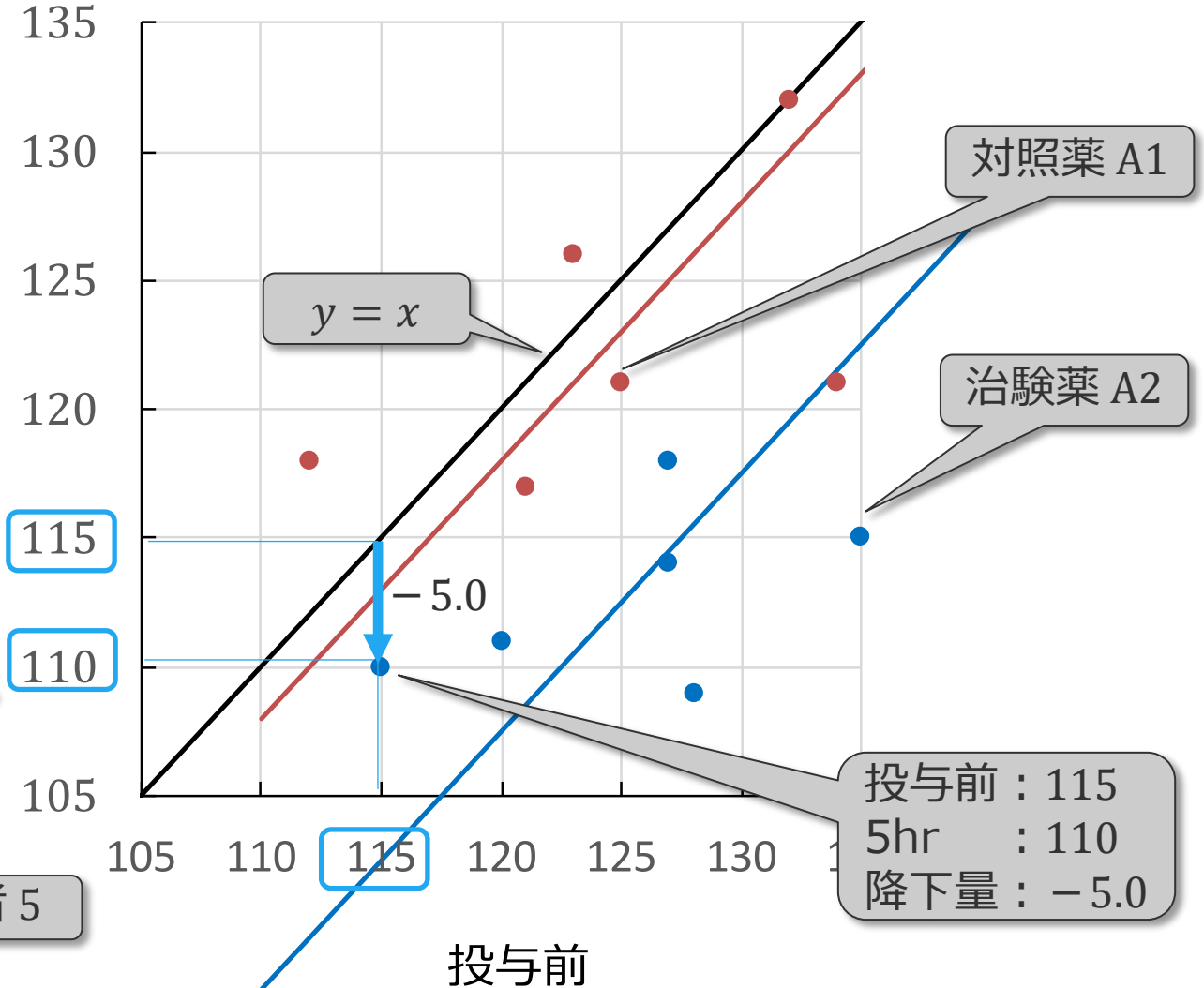
表示7.4.4 (改変)

投与前と5時間後の血圧の差（血圧降下量）

対照薬 A1			試験薬 A2		
投与前	5hr	差	投与前	5hr	差
121	117	-4.0	127	114	-13.0
112	118	6.0	120	111	-9.0
125	121	-4.0	135	115	-20.0
132	132	0.0	127	118	-9.0
123	126	3.0	115	110	-5.0
134	121	-13.0	128	109	-19.0
平均		-2.0	平均		-12.5

5hr

被験者 5



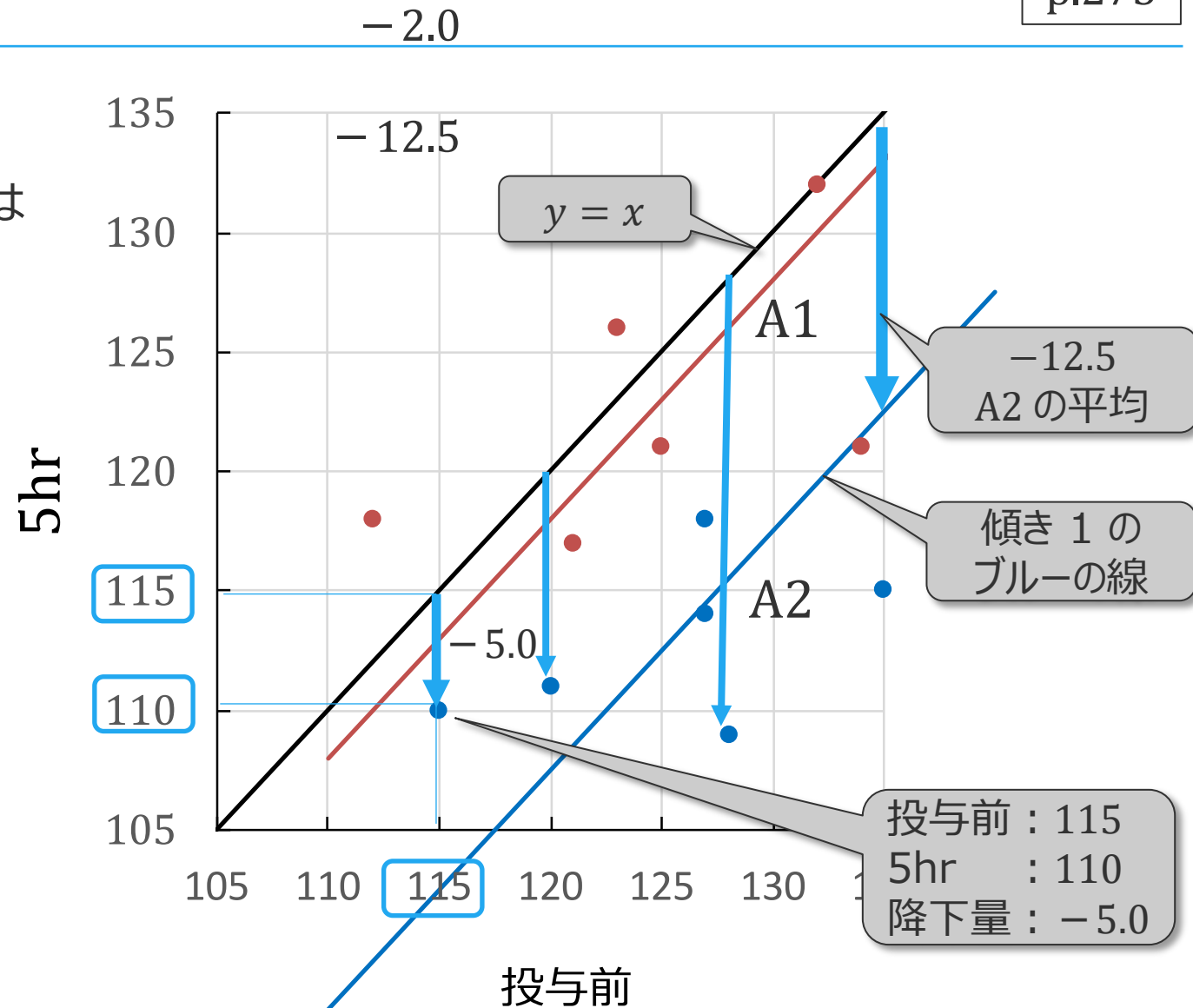
● 血圧降下量の解析

投与前値との差（血圧降下量）の解析は傾き 1 の直線で解析することに対応

表示7.4.4 (改変)

投与前と5時間後の血圧の差（血圧降下量）

対照薬 A1			試験薬 A2		
投与前	5hr	差	投与前	5hr	差
121	117	-4.0	127	114	-13.0
112	118	6.0	120	111	-9.0
125	121	-4.0	135	115	-20.0
132	132	0.0	127	118	-9.0
123	126	3.0	115	110	-5.0
134	121	-13.0	128	109	-19.0
平均		-2.0	平均		-12.5

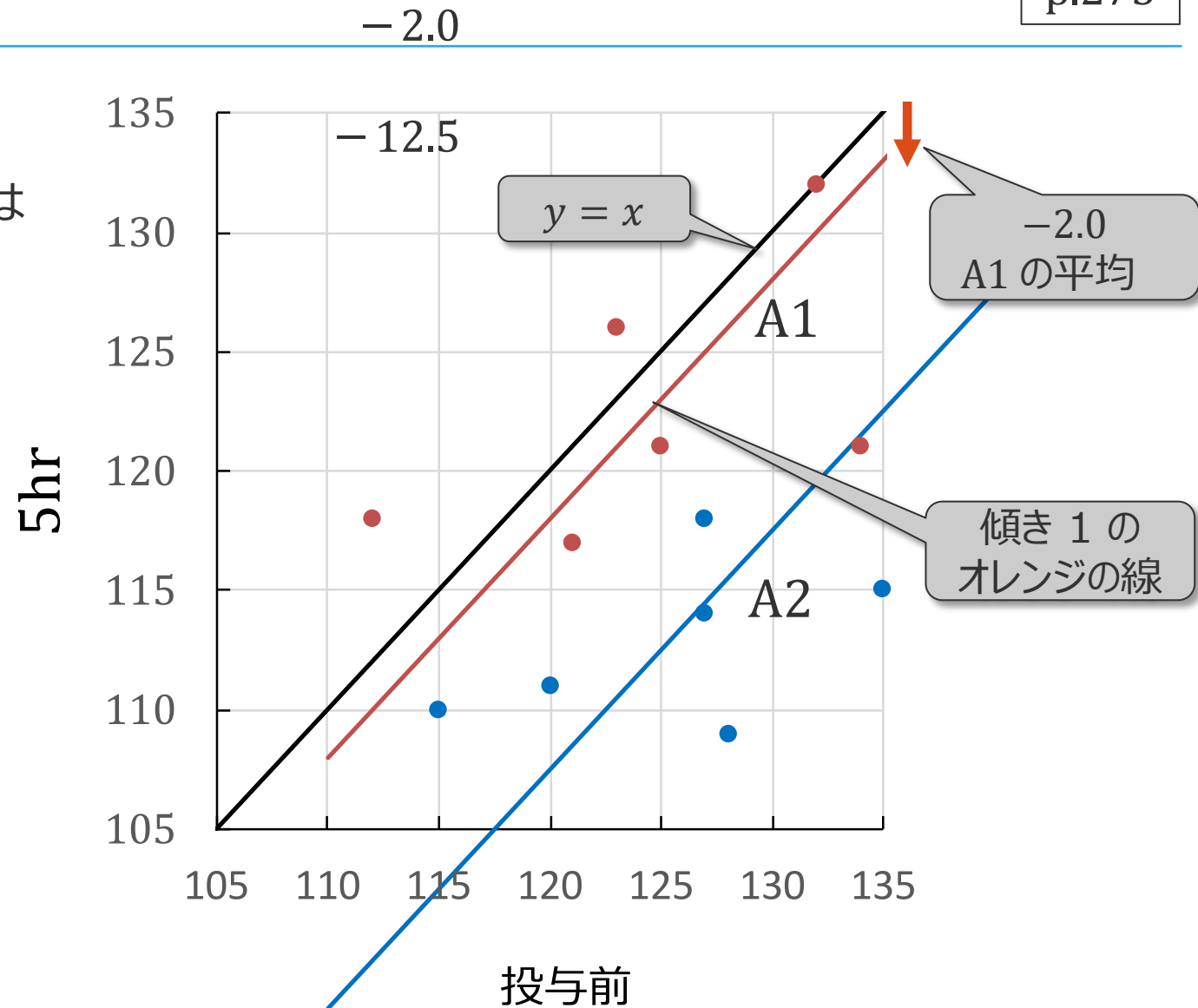


● 血圧降下量の解析

投与前値との差（血圧降下量）の解析は傾き 1 の直線で解析することに対応

表示7.4.4 (改変)
投与前と5時間後の血圧の差（血圧降下量）

対照薬 A1			試験薬 A2		
投与前	5hr	差	投与前	5hr	差
121	117	-4.0	127	114	-13.0
112	118	6.0	120	111	-9.0
125	121	-4.0	135	115	-20.0
132	132	0.0	127	118	-9.0
123	126	3.0	115	110	-5.0
134	121	-13.0	128	109	-19.0
平均		-2.0	平均		-12.5



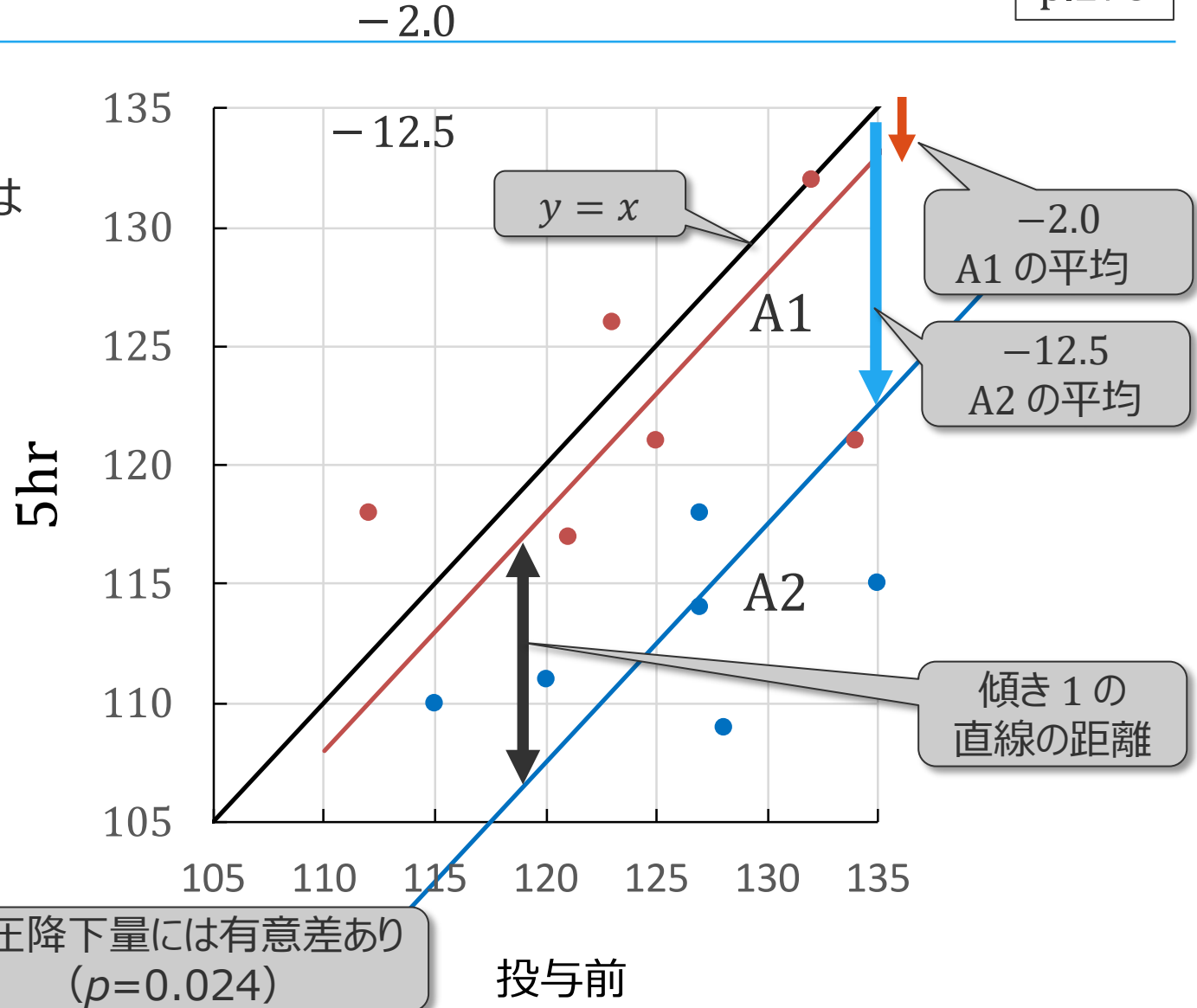
● 血圧降下量の解析

投与前値との差（血圧降下量）の解析は傾き 1 の直線で解析することに対応

表示7.4.4 (改変)

投与前と5時間後の血圧の差（血圧降下量）

対照薬 A1			試験薬 A2		
投与前	5hr	差	投与前	5hr	差
121	117	-4.0	127	114	-13.0
112	118	6.0	120	111	-9.0
125	121	-4.0	135	115	-20.0
132	132	0.0	127	118	-9.0
123	126	3.0	115	110	-5.0
134	121	-13.0	128	109	-19.0
平均		-2.0	平均		-12.5

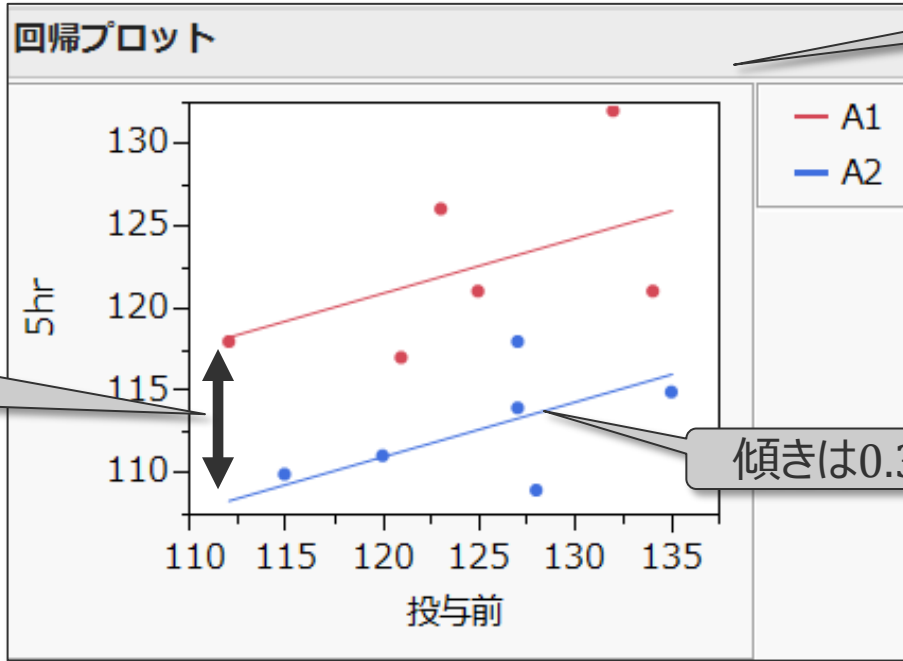


● 共分散分析と血圧降下量の解析の比較

予測式

$$\hat{y} = 75.90 + \begin{pmatrix} 4.97 \\ -4.97 \end{pmatrix} + 0.334x \quad \begin{matrix} (A1) \\ (A2) \end{matrix}$$

共分散分析
(表示7.4.9)



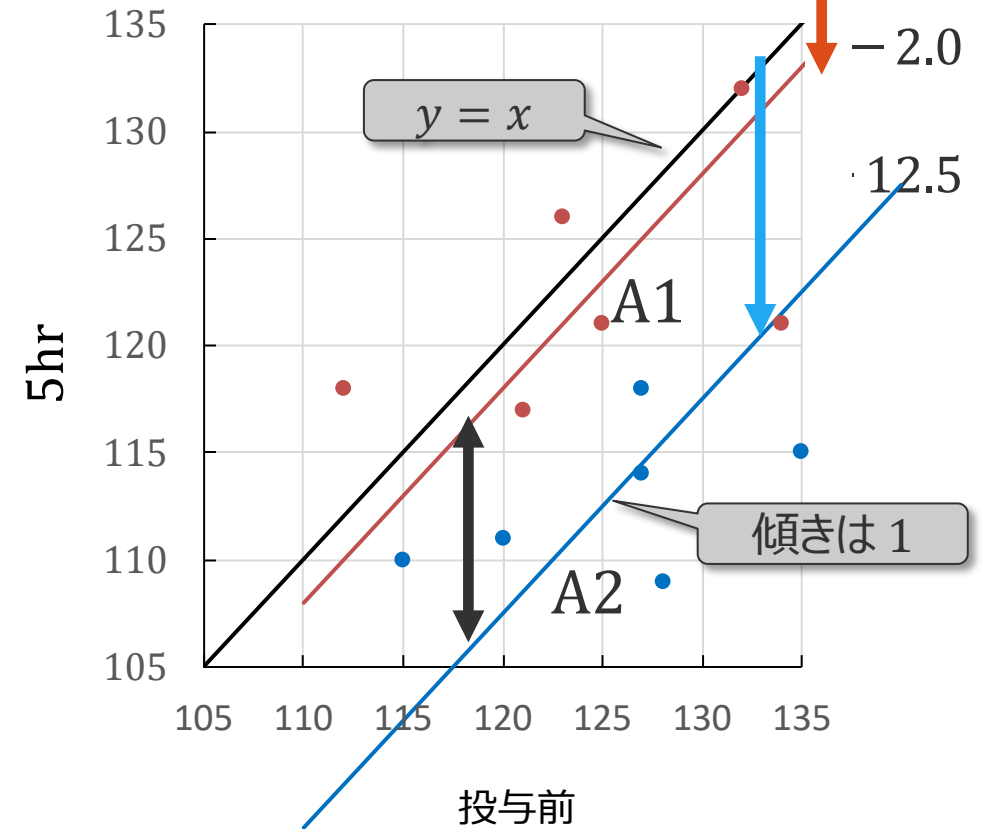
距離は
 4.97×2

傾きは0.33

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	75.903594	21.88174	3.47	0.0071*
薬剤[A1]	4.9726364	1.195839	4.16	0.0025*
投与前	0.3343275	0.17491	1.91	0.0883

傾きは0.33

投与前値と5hrとの差（血圧降下量）の解析



●被験者に対応のない場合の分析結果の比較

(1) 5時間後の血圧の値「5hr」

[二変量の関係] のANOVA (t検定)

分散分析					
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	280.33333	280.333	12.9584	0.0048*
誤差	10	216.33333	21.633		
全体(修正済み)	11	496.66667			

(2) 5時間後の血圧降下量「d5」

(5hr - 投与前)

[二変量の関係] のANOVA (t検定)

分散分析					
要因	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	330.75000	330.750	8.2379	0.0167*
誤差	10	401.50000	40.150		
全体(修正済み)	11	732.25000			

(3) 5時間後の血圧の値「5hr」

[モデルのあてはめ] で

投与前を共変量とした共分散分析

効果の検定					
要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	295.62327	17.2913	0.0025*
投与前	1	1	62.46352	3.6536	0.0883

最も小さい

●被験者の対応のない場合の分析結果の比較

(1) 5時間後の血圧の値「5hr」

[二変量の関係] のANOVA (t

分散分析

投与前値との差の解析 (2)の方法) よりも
投与前値を共変量とする共分散分析 (3)の方が
検出力は高かった (これは多くの事例で見られる)

F値	p値(Prob>F)
2.9584	0.0048*

11	496.66667
----	-----------

(2) 5時間後の血圧降下量「d5」

(5hr - 投与前値)

[二変量の関係] のANOVA (t検定)

	自由度	平方和	平均平方	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	330.75000	330.750	8.2379	0.0167*
誤差	10	401.50000	40.150		
全体(修正済み)	11	732.25000			

(3) 5時間後の血圧の値「5hr」

[モデルのあてはめ] で

投与前を共変量とした共分散分析

効果の検定

最も小さい

要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	295.62327	17.2913	0.0025*
投与前	1	1	62.46352	3.6536	0.0883

●投与前の値を共変量とした 2 薬剤の比較（共分散分析） 1~8 hr の平均

投与後 5 時間目の血圧「5hr」を用いる場合、投与後の全体の平均「平均」を用いる場合前者の方が p 値は小さい（検出力が高い）

注) 実証的試験では、実施する前に、
用いるデータや解析手法を決めておく

表示7.4.9 JMP による解析 (2) 共分散分析
[モデルのあてはめ] による「5hr」の解析

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	75.903594	21.88174	3.47	0.0071*
薬剤[A1]	4.9726364	1.195839	4.16	0.0025*
投与前	0.3343275	0.17491	1.91	0.0883

効果の検定					
要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	295.62327	17.2913	0.0025*
投与前	1	1	62.46352	3.6536	0.0883

[モデルのあてはめ] による「平均」の解析

パラメータ推定値				
項	推定値	標準誤差	t値	p値(Prob> t)
切片	60.740166	13.70663	4.43	0.0016*
薬剤[A1]	2.5794413	0.749069	3.44	0.0073*
投与前	0.4606591	0.109563	4.20	0.0023*

効果の検定					
要因	パラメータ数	自由度	平方和	F値	p値(Prob>F)
薬剤	1	1	79.54566	11.8579	0.0073*
投与前	1	1	118.58824	17.6780	0.0023*

●経時データの問題点

検定の多重性

同一対象を繰り返し測定した経時データは独立性を損なっている

●経時データの解析方法

(1) 経時データの問題点を回避した解析

- ・ 特定の測定時点における 1 回の輪切り検定
- ・ 要約する指標で解析

全体の平均、一部の測定時間帯の平均、AUC など

独立性が損なわれているために、
多くのデータを捨てることになる場合もある

(2) 各測定時点の観測値を用いる解析

(第 2 部では取り上げられていない、「JMP 資料」など他の参考資料を参照)

- ・ 反復測定分散分析、多変量分散分析
- ・ 混合効果モデル

→ モデル化による解析 (第 3 部 [§2.4](#) 参照)

●経時データ

同じデータでも、いろいろな解析方法がある

●共分散分析の利用

投与前の値との差を解析するのではなく、投与前の値を共変量とする共分散分析が有効

●解析方法の選択

機械的に解析するのではなく、対象とする薬剤の薬理作用のメカニズムを考慮
適切な解析方法を選択すべき

この分野の解析法には問題点が多々あり、今後の発展に期待



- 参考文献

Grafen and Hails (2002) 一般線形モデルによる生物
科学のための現代統計学（野間口・野間口訳），
共立出版

- 作成 片瀬雅彦
- 監修 松本一彦、長谷文雄
- 作成時期 2020年3月7日
- 改訂 2021年1月11日、2024年6月24日