数理解析研究所講究録 1224 巻 2001 年 114-117



# Shape of an approximately unbiased test for the bioequivalence problem

筑波大・数学　津田 美幸 (Yoshiyuki TSUDA)

## 1　はじめに

確率変数 $X$, $S$ は互いに独立で, $X$ は平均 $\theta$ ($|\theta|<\infty$), 分散 $\sigma^2$ ($>0$) の正規分布 $N(\theta,\sigma^2)$ に従い, $S^2/\sigma^2$ は自由度 $n$ のカイ 2 乗分布 $\chi_n^2$ に従うとする. ただし, $\theta$, $\sigma^2$ は未知の母数とする. あらかじめ定められた許容限界 $\Delta$ ($>0$) に対して, 仮説

$$H_0: |\theta| \geq \Delta \text{ vs. } H_1: |\theta| < \Delta$$

を有意水準 $\alpha$ ($0<\alpha<1/2$) で検定する. この問題は, bioequivalence 問題と呼ばれ, 医薬の分野で用いられている (Brown, Hwang and Munk [1]). この問題に対して, Schuirmann [4] は尤度比検定 $\phi_L$ の性質を用いることを提案した. ところで, $\theta=\pm\Delta$ ならば, $\sigma^2$ に対する完備十分統計量は

$$R_{\pm} := \sqrt{(X\mp\Delta)^2+S^2}$$

である. ただし, 複号同順である. 検定 $\phi$ が不偏ならば, $\phi$ は相似検定であり, Neyman 構造を持つ, すなわち,

$$E_{(\pm\Delta,\sigma^2)}(\phi \mid R_{\pm}) = \alpha \tag{1.1}$$

が確率 1 で成り立つ. Brown *et al.* [1] は, 再起的な方法により, (1.1) が成り立つ検定の構成法を提案し,

$$\alpha \geq \alpha_* := \int_0^{\pi/4} (\sin\beta)^{n-1}/B(n/2,1/2)$$

ならば $\phi_U$ を構成可能であることを示した. Munk [2] は, $n=1$, $\alpha=1/3$ の場合に $\phi_U$ とは異なる不偏検定 $\phi_M$ を構成し, ある $\sigma^2$ が存在して $E_{0,\sigma^2}(\phi_M)>E_{0,\sigma^2}(\phi_U)$ となることを数値的に示した. これにより, $\phi_U$ は UMP 不偏検定ではないことが明らかになった. $\alpha<\alpha_*$ の場合に対しては, Munk [3], Tsuda [5, 6] によって Brown *et al.* [1] の方法が拡張され, 近似的な不偏検定 $\phi_A$ を構成する方法が提案された. Tsuda [6] は, $\phi_U$ 型の検定は $\phi_M$ を含むある検定の族のなかで許容的であることを示し, さらに,

| $n$ | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|
| $\alpha$ | $(0,\alpha_*)$ | $(0,\alpha_*)$ | $(\alpha_{**},\alpha_*)$ | $(\alpha_{**},\alpha_*)$ |

の場合に, 任意の $x$, $x'$, $s$ ($|x|<|x'|$, $s>0$) に対して,

$$\phi_A(x',s)=1 \text{ ならば } \phi_A(x,s)=1 \tag{1.2}$$

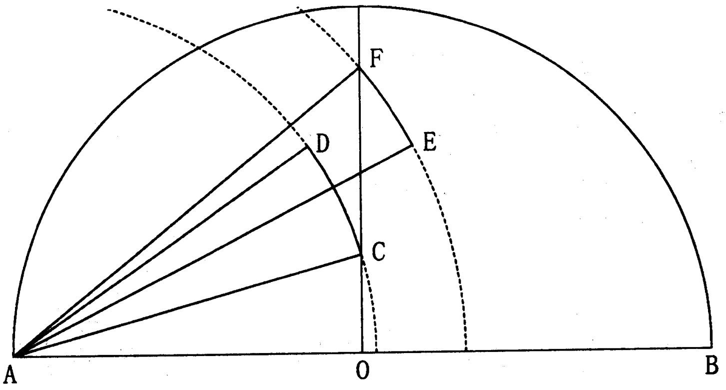


図 1: 点 $C$, $D$, $E$, $F$ の配置.

となることを示した. ただし,

$$\begin{aligned}\alpha_{**} &:= \int_0^{\arctan(1/\sqrt{2})} (\sin\beta)^{n-1}\, d\beta / B(n/2,\, 1/2) \\ &\approx \begin{cases} 0.0458606 & (n=3), \\ 0.0237103 & (n=4) \end{cases}\end{aligned}$$

である. 本論では, Tsuda [6] に従って (1.2) を証明する.

## 2 主結果

まず, 標本空間 $x$-$s$ の原点を $O$ とし, $A := (-\Delta, 0)$, $B := (\Delta, 0)$ とする. 実数 $C_2$ を任意に固定し, $C := (0, C_2)$, $D := (D_1, D_2)$, $E := (0, E_2)$, $F := (F_1, F_2)$ を $\mathrm{dist}(A,C) = \mathrm{dist}(A,D) = \mathrm{dist}(B,E)$, $\mathrm{dist}(A,E) = \mathrm{dist}(A,F)$ となるように定める. ただし, $\mathrm{dist}(P,Q)$ は点 $P$, $Q$ 間の Euclid 距離を表す (図 1).

Brown *et al.* [1] は, $\mathrm{dist}(O,D) \geq 1$ の場合に

$$P_{-\Delta}\{\angle OAC < \eta < \angle OAD \mid R_-\} \geq P_{-\Delta}\{\angle OAE < \eta < \angle OAF \mid R_-\} \tag{2.1}$$

が確率 1 で成り立つことを示した. ただし, $\eta := \arctan(S/(X+\Delta))$ $(\arctan(\infty) := \pi/2)$ とする. Tsuda [6] は $n$, $\alpha$ のある関数 $c(n,\alpha)$ に対して $c(n,\alpha) < \mathrm{dist}(O,D) < \Delta$ となる場合にも (2.1) が成り立つことを示した. その証明のための補題を以下に示す.

**補題 2.1** $n = 2$ かつ $\mathrm{dist}(O,D) < \Delta$, ならば, (2.1) が成り立つ.

**証明**

$$\begin{aligned} P_{-\Delta}\{\angle OAC < \eta < \angle OAD\} &= \frac{\mathrm{dist}(A,E)^2 - \mathrm{dist}(A,C)^2}{16\mathrm{dist}(A,C)} \\ &> \frac{\mathrm{dist}(A,E)^2 - \mathrm{dist}(A,C)^2}{16\mathrm{dist}(A,E)} \\ &= P_{-\Delta}\{\angle OAE < \eta < \angle OAF\}. \quad \square \end{aligned}$$

**補題 2.2** $n=4$ かつ $\mathrm{dist}(O,D)<\Delta$, ならば, (2.1) が成り立つ.

**証明** $r_1 := \mathrm{dist}(A,C)$, $r_2 := \mathrm{dist}(A,D)$ とすると

$$\begin{aligned}&P_{-\Delta}\{\angle OAC<\eta<\angle OAD\}-P_{-\Delta}\{\angle OAE<\eta<\angle OAF\}\\ &=\frac{(r_1+r_2)(r_1-r_2)^2}{r_2^3}h(r_2)\end{aligned}$$

となる. ただし,

$$\begin{aligned}h(r_2) := \;& \frac{-3}{16r_1}+\frac{3r_1}{64}-\frac{r_1^3}{256}+\left(\frac{3}{64}-\frac{3}{16r_1^2}-\frac{r_1^2}{256}\right)r_2\\ &-\left(\frac{3}{16r_1^3}-\frac{3}{16r_1}-\frac{r_1}{256}\right)r_2^2\\ &+\left(\frac{1}{128}+\frac{3}{64r_1^2}\right)r_2^3+\left(\frac{3}{64r_1^3}+\frac{1}{256r_1}\right)r_2^4\\ &-\frac{r_2^5}{256r_1^2}-\frac{r_2^6}{256r_1^3}\end{aligned}$$

とする. $\sqrt{3/2}<r_1<\sqrt{2}$ ならば,

$$\begin{aligned}h(r_1) &= \frac{-9}{16r_1}+\frac{r_1}{8} > 0,\\ h'(r_1) &= \frac{3}{4}-\frac{9}{16r_1^2} > 0,\\ h''(r_1) &= \frac{-3}{8r_1^3}+\frac{39}{32r_1}-\frac{3r_1}{32} > 0,\\ h'''(r_1) &= -\frac{9}{16}+\frac{45}{32r_1^2} > 0,\\ h''''(r_1) &= -\frac{45}{32r_1^3}\left(r_2-\frac{5r_1+\sqrt{5}\sqrt{144+17r_1^2}}{30}\right)\\ &\quad\times\left.\left(r_2-\frac{5r_1-\sqrt{5}\sqrt{144+17r_1^2}}{30}\right)\right|_{r_2=r_1}\\ &= \frac{9}{8r_1^3}-\frac{57}{32r_1} < 0,\\ h''(\sqrt{4-r_1^2}) &= \frac{15}{16r_1}-\frac{5r_1}{32}+\left(\frac{1}{8}-\frac{1}{32r_1^2}\right)\sqrt{4-r_1^2} > 0.\end{aligned}$$

となるから, $h''(r_2)$ の形状は

| $r_2$ | $(-\infty, r_1)$ | $r_1$ | $\left(r_1, \sqrt{4-r_1^2}\right)$ | $\sqrt{4-r_1^2}$ |
|---|---|---|---|---|
| $h''(r_2)$ | $\nearrow\searrow\nearrow$ | $+$ | $\nearrow\searrow$ または $\nearrow$ | $+$ |

となる. よって, (2.1) が示された. □

**補題 2.3** $n=1$ または $n=3$, かつ, $\mathrm{dist}(O,D)<\Delta$, ならば, (2.1) が成り立つ.

**証明** $n=1, 2, 3, 4$ に対して,

$$P_{-\Delta}\{\angle OAF<\eta<\angle OAD\}/P_{-\Delta}\{\angle OAC<\eta<\angle OAE\}$$

は単調に増加する. よって, 補題 2.1, 2.2 より, (2.1) が成り立つ. □

また, $x$-$s$ 平面上の領域 $A_1$, $A_2$ を

$$\begin{aligned} A_1 &:= \{(x,s) \mid x>0,\ (x-\Delta)\tan(\zeta)<s<(x+\Delta)\tan(\zeta)\}, \\ A_2 &:= \{(x,s) \mid x>0,\ -(x+\Delta)\tan(\zeta)<s<(\Delta-x)\tan(\zeta)\} \end{aligned}$$

で定めると,

$$P_{-\Delta}\{(X,S)\in A_1\} < P_{-\Delta}\{(X,S)\in A_2\}$$

である. 以上のことを用いて, Tsuda [6] は (1.2) を示した.

## 参考文献


[1] Brown, L. D., Hwang, J. T. and Munk, A. (1997). An unbiased test for the bioequivalence problem. *Ann. Statist.*, **25**, 2345–2367.

[2] Munk, A. (1999). A note on unbiased testing for the equivalence problem–another christmas tree. *Statist. Probab. Lett.*, **41**, 401-406.

[3] Munk, A. (2000). An unbiased test for the average equivalence problem–the small sample case. *J. Statist. Plann. Infer.*, **87**, 69-86.

[4] Schuirmann, D. J. (1987). A comparison of the two one-sided test procedure and the power approach for assessing the equivalence of coverage bioavailability. *J. Pharmacokinetics and Biopharmaceutics* **15**, 657-680.

[5] Tsuda, Y. (1999). The approximation of an unbiased test with a small level for the bioequivalence problem. *Commun. Statist.-Theory and Meth.*, **28**, 1105-1114.

[6] Tsuda, Y. (2000). On the bioequivalence problem and a testing hypothesis problem for the bivariate normal distribution. *J. Japan Statist. Soc.*, **30**, 213-236.