

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 θ ($|\theta| < \infty$), 分散 σ^2 (> 0) の正規分布 $N(\theta, \sigma^2)$ に従い, S^2/σ^2 は自由度 n のカイ 2 乗分布 χ_n^2 に従うとする. ただし, θ, σ^2 は未知の母数とする. あらかじめ定められた許容限界 Δ (> 0) に対して, 仮説

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

を有意水準 α ($0 < \alpha < 1/2$) 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 ϕ_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, σ^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 ϕ が不偏ならば, ϕ は相似検定であり, Neyman 構造を持つ, すなわち,

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

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 ϕ_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 ϕ_U とは異なる不偏検定 ϕ_M を構成し, ある σ^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, ϕ_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 ϕ_A を構成する方法が提案された. Tsuda [6] は, ϕ_U 型の検定は ϕ_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
α	$(0, \alpha_*)$	$(0, \alpha_*)$	(α_{**}, α_*)	(α_{**}, α_*)

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

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

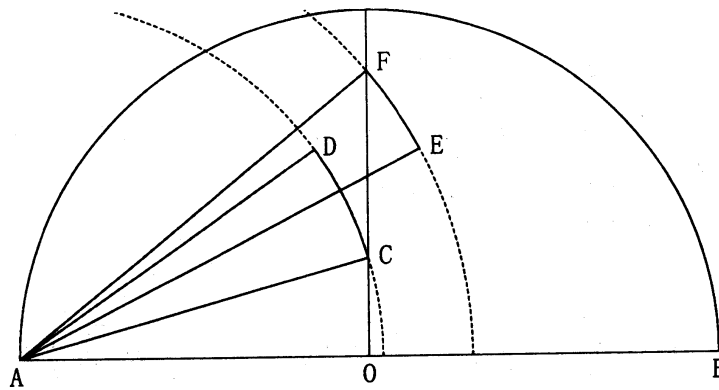


図 1: 点 C, D, E, F の配置.

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 $\text{dist}(A, C) = \text{dist}(A, D) = \text{dist}(B, E)$, $\text{dist}(A, E) = \text{dist}(A, F)$ となるように定める. ただし, $\text{dist}(P, Q)$ は点 P, Q 間の Euclid 距離を表す (図 1).

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

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

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, α のある関数 $c(n, \alpha)$ に対して $c(n, \alpha) < \text{dist}(O, D) < \Delta$ 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 $\text{dist}(O, D) < \Delta$, ならば, (2.1) が成り立つ.

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

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

証明 $r_1 := \text{dist}(A, C)$, $r_2 := \text{dist}(A, D)$ 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,

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

となるから, $h''(r_2)$ の形状は

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

となる. よって, (2.1) が示された. $\square$

補題 2.3 $n = 1$ または $n = 3$, かつ, $\text{dist}(O, D) < \Delta$, 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. $\square$

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.