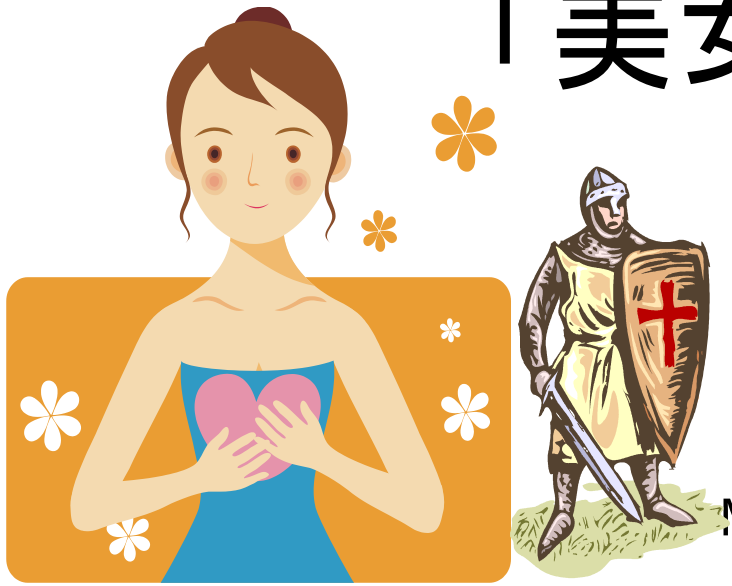
SASによる多重比較

「美女と野獣」の統計学



浜田知久馬
東京理科大学

Multiple comparison using SAS

Statistics for “Beauty and Beast”

Chikuma Hamada
Tokyo University of Science

内容

多重性とその対処

Bonferroniの方法の修正

（Holm，Sidak，Hochberg，Hommel，FDR）

　２回の場合の棄却域

　３回の場合の棄却域

ゲートキーピングと有意水準の配分

要旨

検定を繰り返すと多重性によってαエラーが増大する．この多重性について対処する方法についてチュートリアルを行う．Bonferroniの方法とその修正法であるHolm，Sidak，Hochberg，Hommel，FDRについて解説し，MULTTESTプロシジャでの実行例を示す．また検定が2回と3回の場合の棄却域を視覚的に示し，性能の違いを示す．更にゲートキーピング法について解説する．

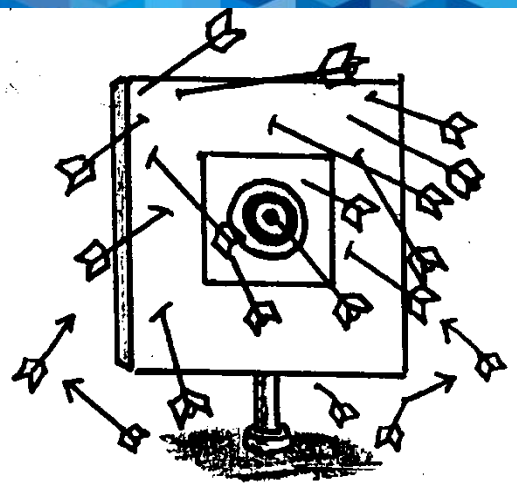
キーワード　MULTTEST Bonferroni resampling gatekeeping

美女と野獣
野獣が絶世の美女と結婚する方法
検定の結果と2つの誤り
検定ではαエラーを有意水準未満に制御

検定結果 ＼ 真実	野獣 差がない	王子 差がある
結婚しない 有意差なし	正しく判定できた	βエラー （ぼんやり者の誤り）
結婚する 有意差あり	αエラー （あわて者の誤り）	正しく判定できた

101回目のプロポーズ大作戦
星野達郎(武田鉄矢)戦法

1回のお見合いで美女が誤って
野獣と結婚する(αエラー)
確率は低い(有意水準5%).
101回のお見合いを美女達とする.
美女達のαエラーの確率は
多重性でほぼ100%
(ただし,それだけの
コネがあれば)



多重性

=まぐれ当たり

「下手な鉄砲も
数撃ちゃ当たる」

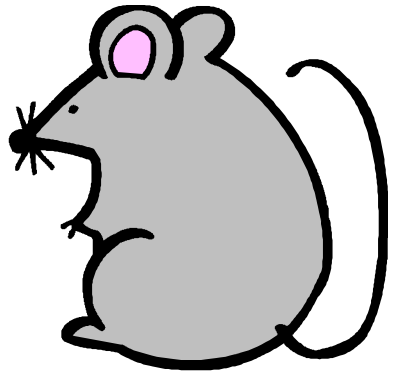
100回の失敗
1回の成功

“Poor gun also hit
if shoot number“

多群比較の多重性

3回のt検定の繰り返し

$$t_{ij} = \frac{\bar{y}_j - \bar{y}_i}{\sqrt{s^2\left(\frac{1}{n_j} + \frac{1}{n_i}\right)}}$$



ラット(雄)のＲＢＣ（赤血球数） 単位（$\times 10^4/mm^3$）

	対照群 —	低用量群—	中用量群—	高用量群 —
平均値	926.0 y_1	911.9 y_2	891.5 y_3	893.0 y_4
標準偏差	25.7	20.1	39.8	35.4
N	１０	１０	１０	１０

$t_{12} = -1.01$

$t_{13} = -2.47$

$t_{14} = -2.36$

自由度36のt分布の5%点：2.03

検定の多重性と多重比較

1回の比較あたりの有意水準：5%

3回の比較全体で偶然で有意差が出る確率：>>5%（約12.5%）

t_{12}, t_{13}, t_{14}のいずれかが有意

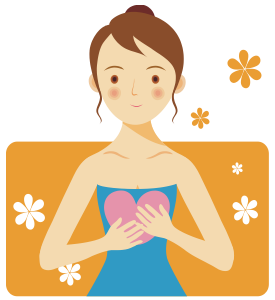
検定の多重性(multiplicity)：複数の検定を同時に行うことで，偶然によって有意になる確率が大きくなる現象．

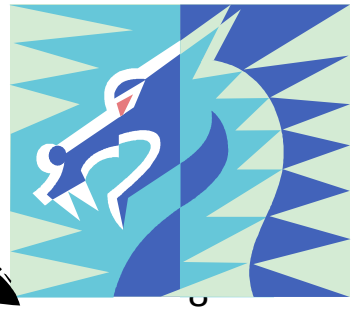
多重比較(multiple comparison)：野獣から美女を守る方法．全体での第Ⅰ種の過誤の確率を有意水準以下に制御しようとする統計手法．

Dunnett：対照群との対比較

Tukey　：全ての群間の対比較

Bonferroni：有意水準／検定の回数





臨床試験における多重性の問題

1)多群(剤)比較

2)多種検定(ログランク,ウイルコクソン,Cox）

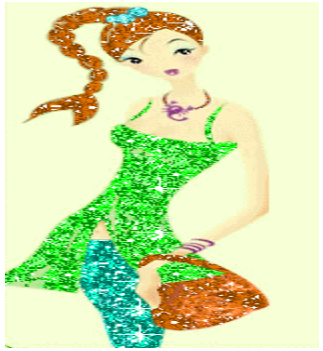
3)多時点の経時的比較

4)多項目比較

5)サブグループ解析

6)中間解析

多重性の対処



1)検定の回数の減少・絞込み

主要評価項目の設定

複数の経時時点の要約：血中濃度のAUC，Cmax

2)検定の優先順位付け：閉手順

仮説Aを検定　有意　⇒　仮説Bを検定

主要評価項目(PFS)で有意　⇒　副次評価項目（OS)

3)and論理（全ての検定で有意なときのみ有意）

4)多重比較（有意水準を複数の検定に配分）

多重性によるαエラーの上昇

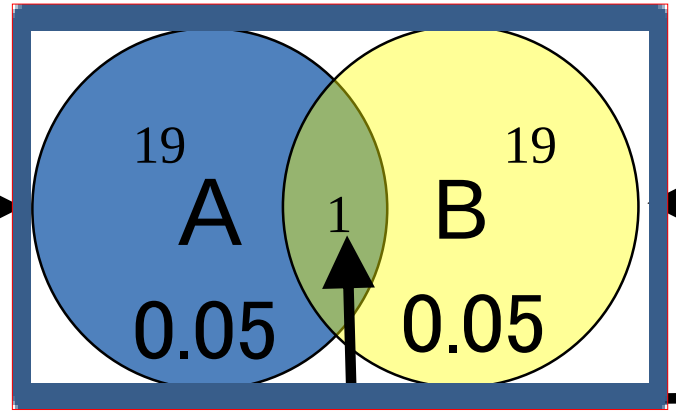
独立な仮説AとBを有意水準5%で検定

本当は差がないときに両方とも有意に

ならない確率: $(1-0.05)^2 = 361/400 = 0.9025$

少なくとも1つは有意になるαエラーの確率

$$1-(1-0.05)^2 = 39/400 = 0.0975 > 0.05$$

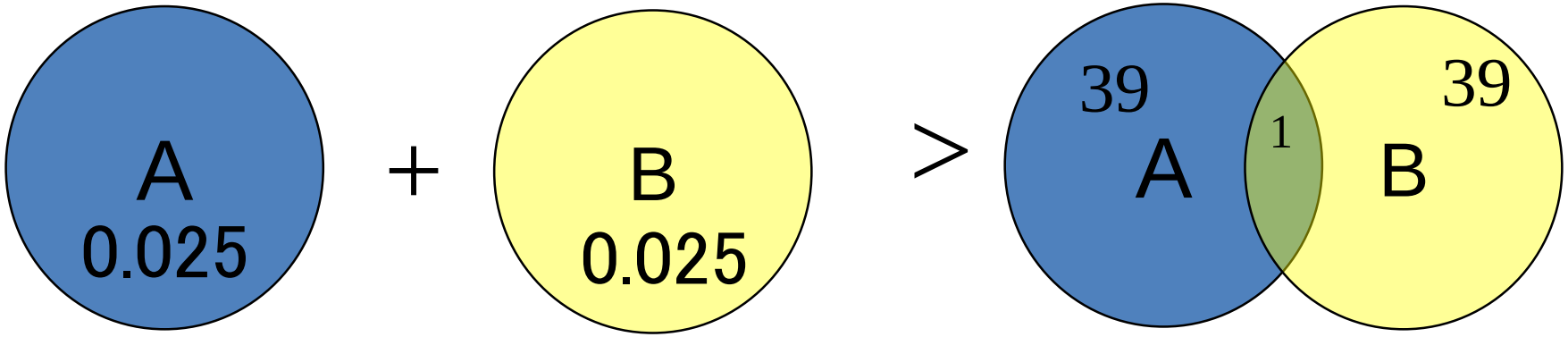


Aのみ誤る確率 19/400

Bのみ誤る確率 19/400

AとBを両方誤る確率 1/400

有意水準の配分
Bonferroniの方法



$0.05/2$

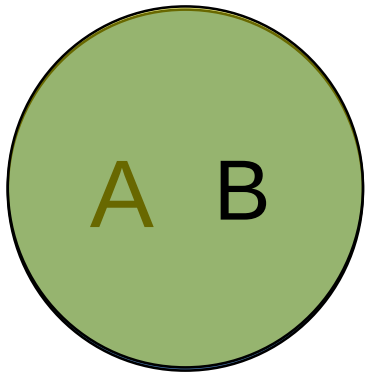
$0.05/2$

$79/1600$

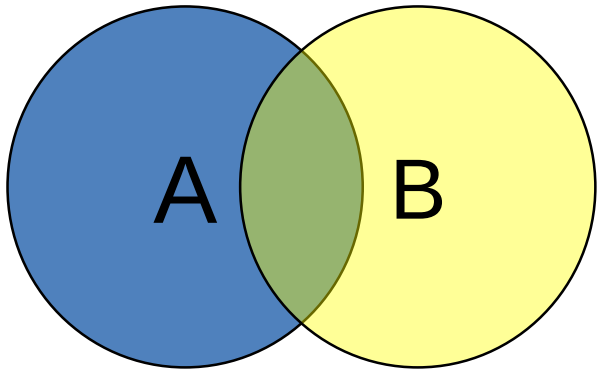
$= 0.049375 < 0.05$

Bonferroni ：R回比較を行うときは，
１回あたりの比較を有意水準0.05/Rで行う．
全体での誤りは0.05以下になる．

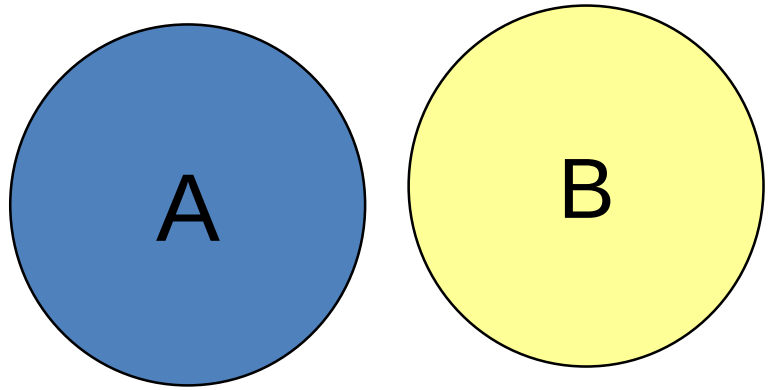
Bonferroniの方法のαエラー



相関=1
0.025<0.05



相関=0
0.049375<0.05



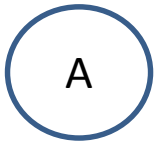
相関=-1
0.025+0.025=0.05

$$1-(1-0.025)^2 = 79/1600$$

有意水準をα/2で検定　＝　p値を2倍してからαで検定

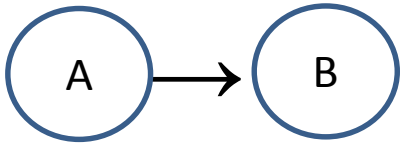
多重性への対処（A,Bの2項目）

1)検定の回数の減少・絞込み(A)



Aのみ検定(0.05)，Bは参考

2)検定の優先順位付け：閉手順(A→B)



Aを検定(0.05)　有意　　⇒　Bを検定(0.05)

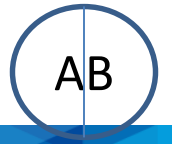
Aを検定(0.05)　非有意　⇒　Bは検定せず

3)and論理(A and B)

Aを検定(0.05) and Bを検定(0.05) 両方有意なとき有意

4)多重比較（有意水準を複数の検定に配分）(A or B)

Aを検定(0.05/2)，Bを検定(0.05/2)



各手法のαエラー

0)調整なし

0.0975

1)検定の回数の減少・絞込み(A)

0.05

2)検定の優先順位付け：閉手順(A→B)

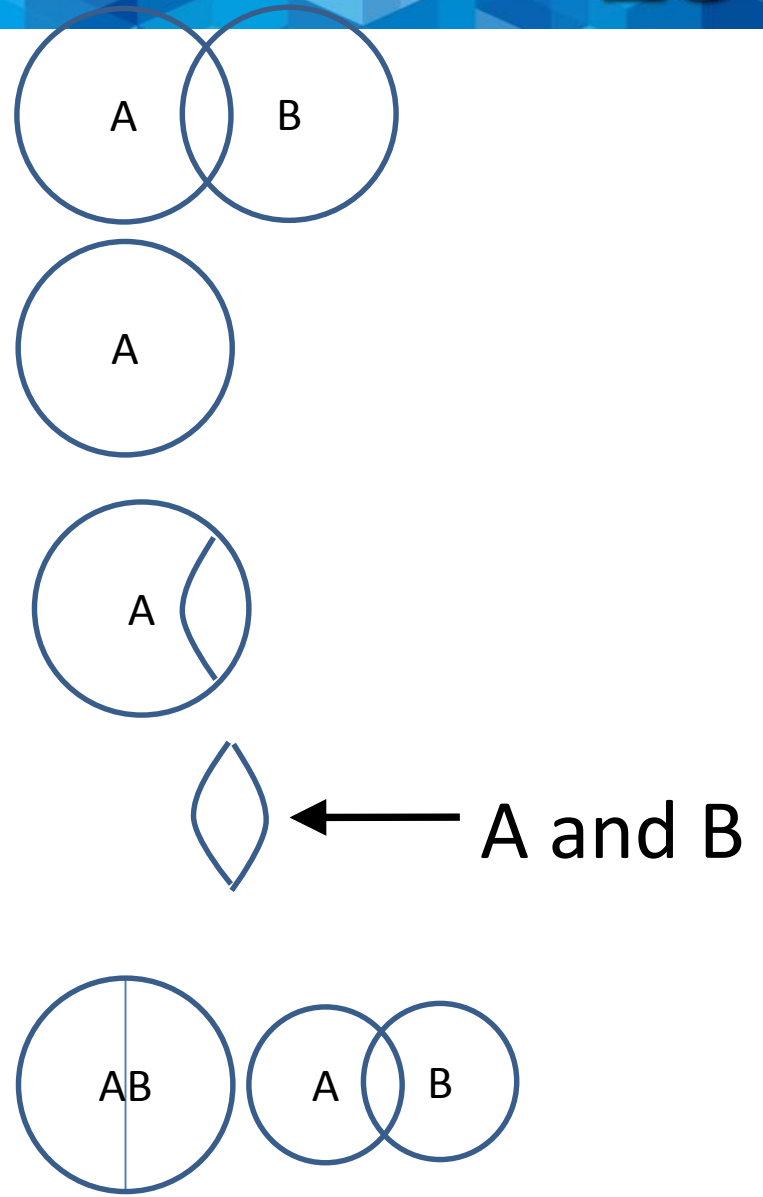
0.05　B単独で有意になることはなし

3)and論理(A and B)

0.05×0.05=0.0025

4)Bonferroni(A or B)

0.049375



各手法の適用結果　*5%有意

A　B　の p値	調整なし	1)A	2)A→B	3)A and B	4)A or B
0.10 0.10					
0.03 0.10	*	*	*		
0.01 0.10	*	*	*		*
0.03 0.04	* *	*	* *	* *	
0.01 0.04	* *	*	* *	* *	*
0.01 0.01	* *	*	* *	* *	* *
0.07 0.01	*				*

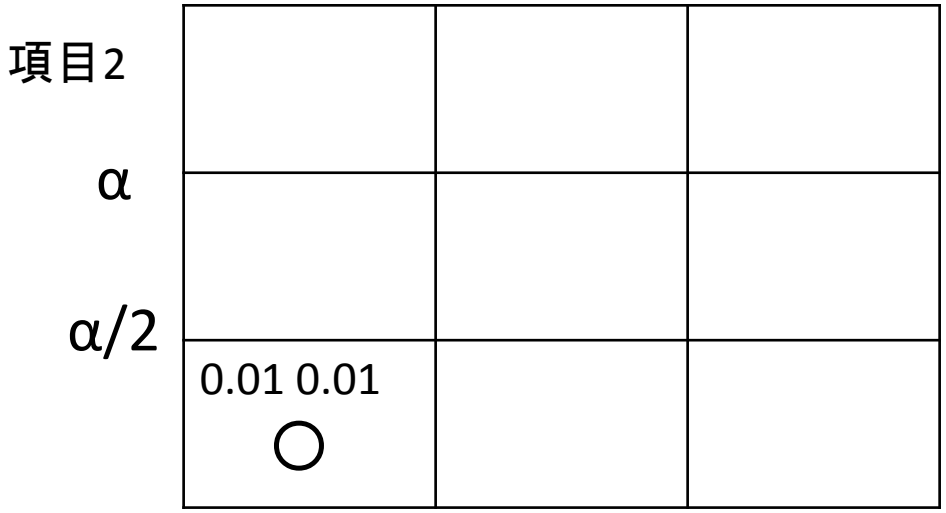
閉手順(A→B)は適切な順序で行えば性能がよい

MULTTESTのプログラム

2回の場合：Hochberg,Hommel,FDRは同一

```
data test;
   do type=1 to 5;
   do item=1 to 2;
   input Raw_P @@;output;end;end;
cards;
0.01 0.01   0.01 0.03   0.01 0.07
0.03 0.04   0.03 0.07
proc multtest
inpvalues=a bonferroni holm hoc;by type;run;
```

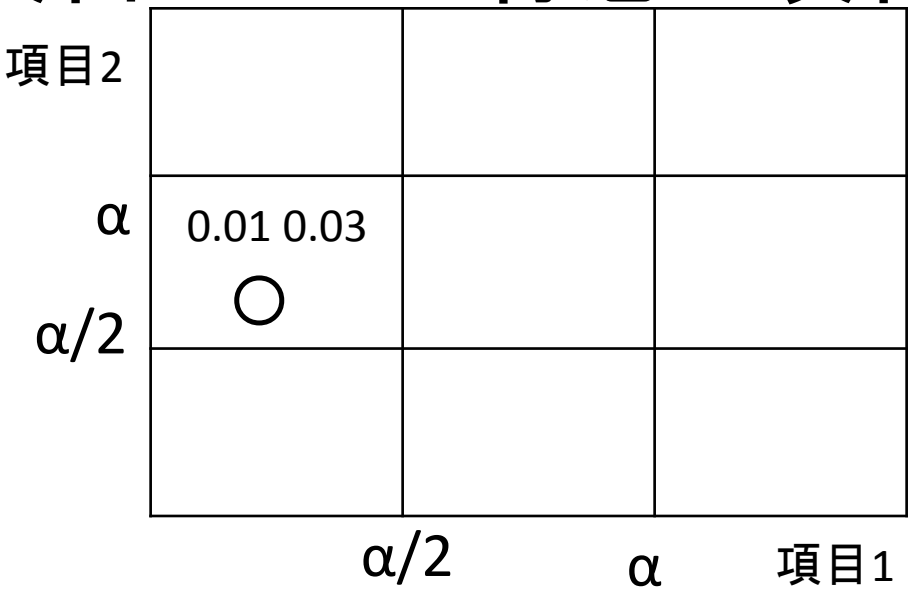
a:0.01 0.01　項目1，２　全て有意



Stepup
Hochberg
Hommel
FDR

p-Values				
Test	Raw	Bonferroni	Stepdown Bonferroni (Holm)	Stepup Bonferroni
1	0.0100*	0.0200*	0.0200*	0.0100*
2	0.0100*	0.0200*	0.0200*	0.0100*

b:0.01 0.03項目1:全て有意　項目2:B法:ns 逐次法:*



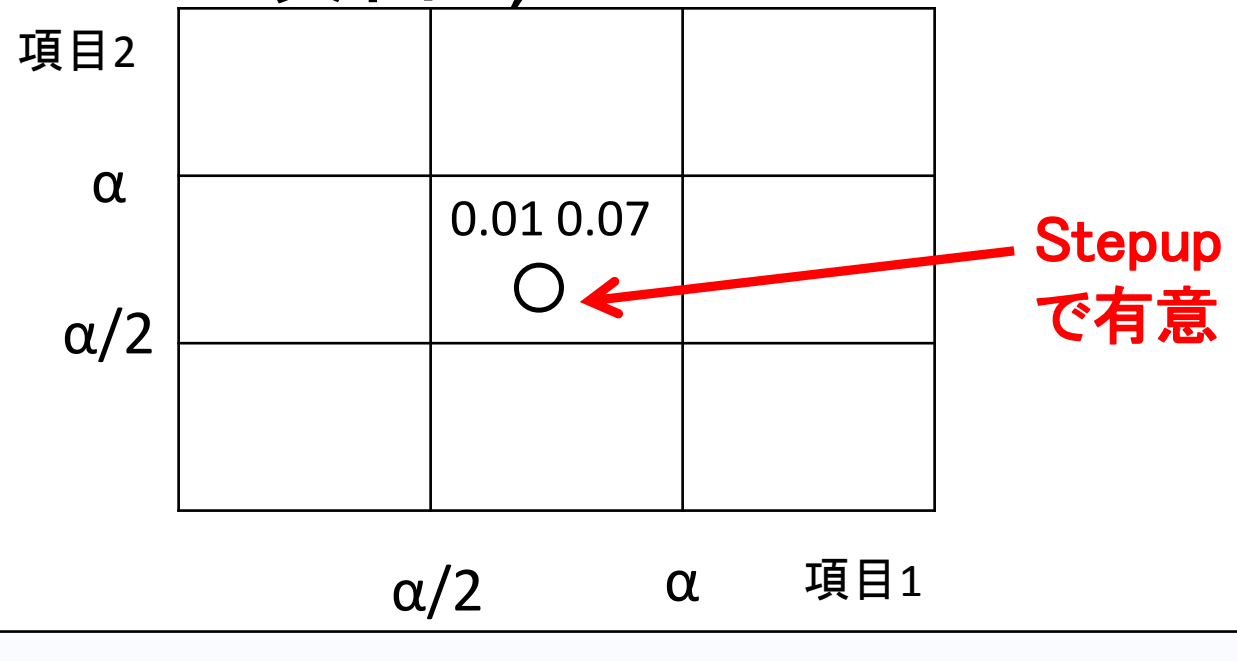
p-Values				
Test	Raw	Bonferroni	Stepdown Bonferroni	Stepup Bonferroni
1	0.0100*	0.0200*	0.0200*	0.0200*
2	0.0300*	0.0600	0.0300*	0.0300*

c:0.01 0.07　項目1のみ全て有意

項目2 ＼ 項目1	α	α/2
0.01 0.07 ○		
α		
α/2		

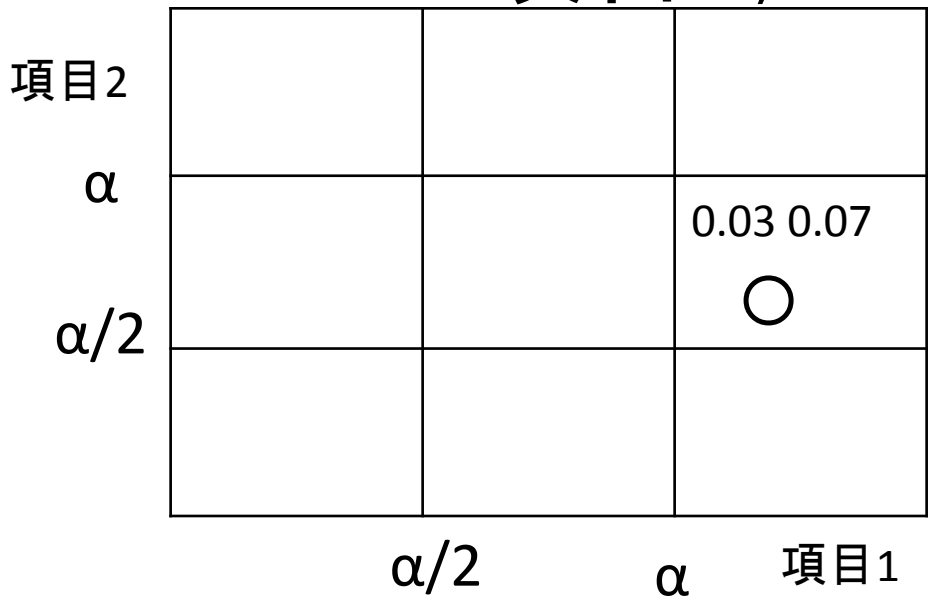
p-Values				
Test	Raw	Bonferroni	Stepdown Bonferroni	Stepup Bonferroni
1	0.0100*	0.0200*	0.0200*	0.0200*
2	0.0700	0.1400	0.0700	0.0700

d:0.03 0.04　項目1,2　Holm:ns　Hochberg:*



p-Values				
Test	Raw	Bonferroni	Stepdown Bonferroni	Stepup Bonferroni
1	0.0300*	0.0600	0.0600	0.0400*
2	0.0400*	0.0800	0.0600	0.0400*

e:0.03 0.07　項目1，２　全てns



p-Values				
Test	Raw	Bonferroni	Stepdown Bonferroni	Stepup Bonferroni
1	0.0300*	0.0600	0.0600	0.0600
2	0.0700	0.1400	0.0700	0.0700

結果のまとめ

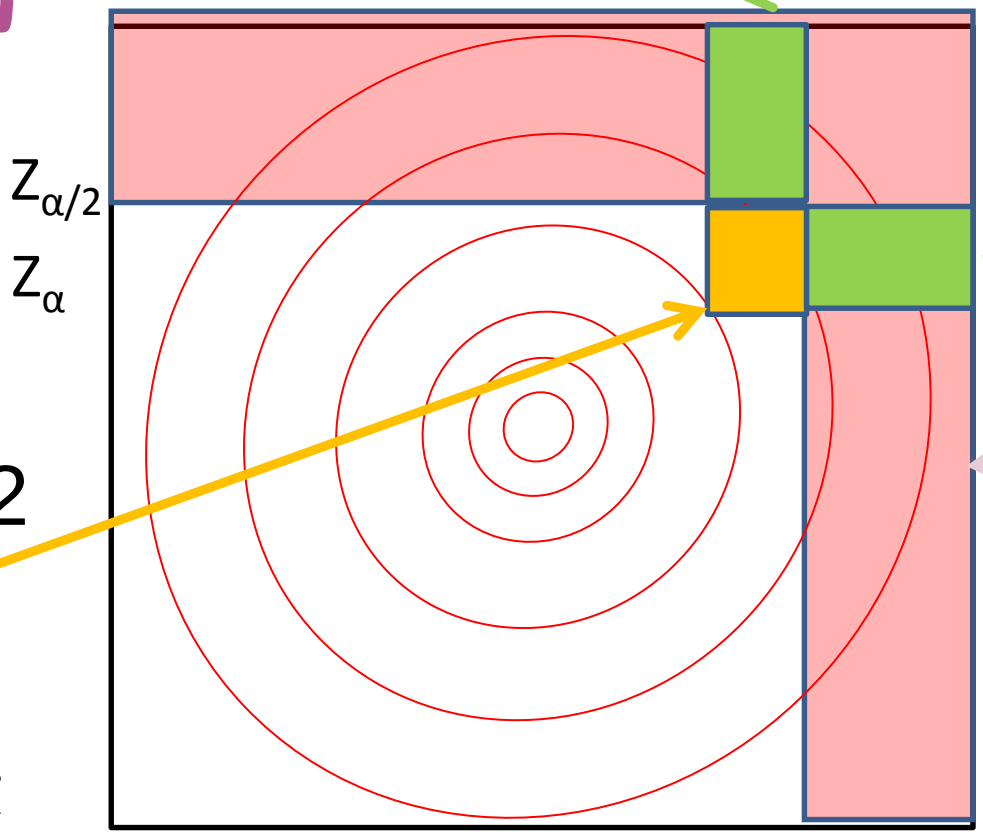
赤字
5%水準で
有意

R:Raw-p
B:Bonferroni
SD:Stepdown
SU:Stepup

Z統計量の同時分布と片側棄却域

$$1-(1-(\alpha/2))^2+(\alpha/2)^2=\alpha$$

$$Z=\frac{\bar{y}_2-\bar{y}_2}{\sigma\sqrt{\frac{1}{n_2}+\frac{1}{n_1}}}\ Z_2$$

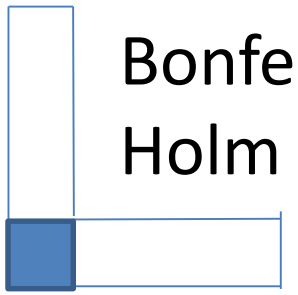


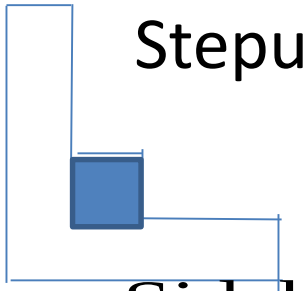
Holm(Stepdown)でZ_1とZ_2が有意

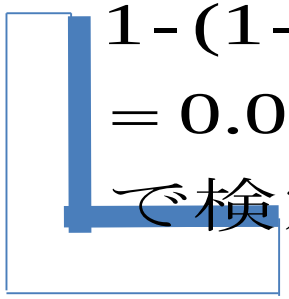
BonferroniでZ_1orZ_2が有意
$\alpha-\alpha^2/4$

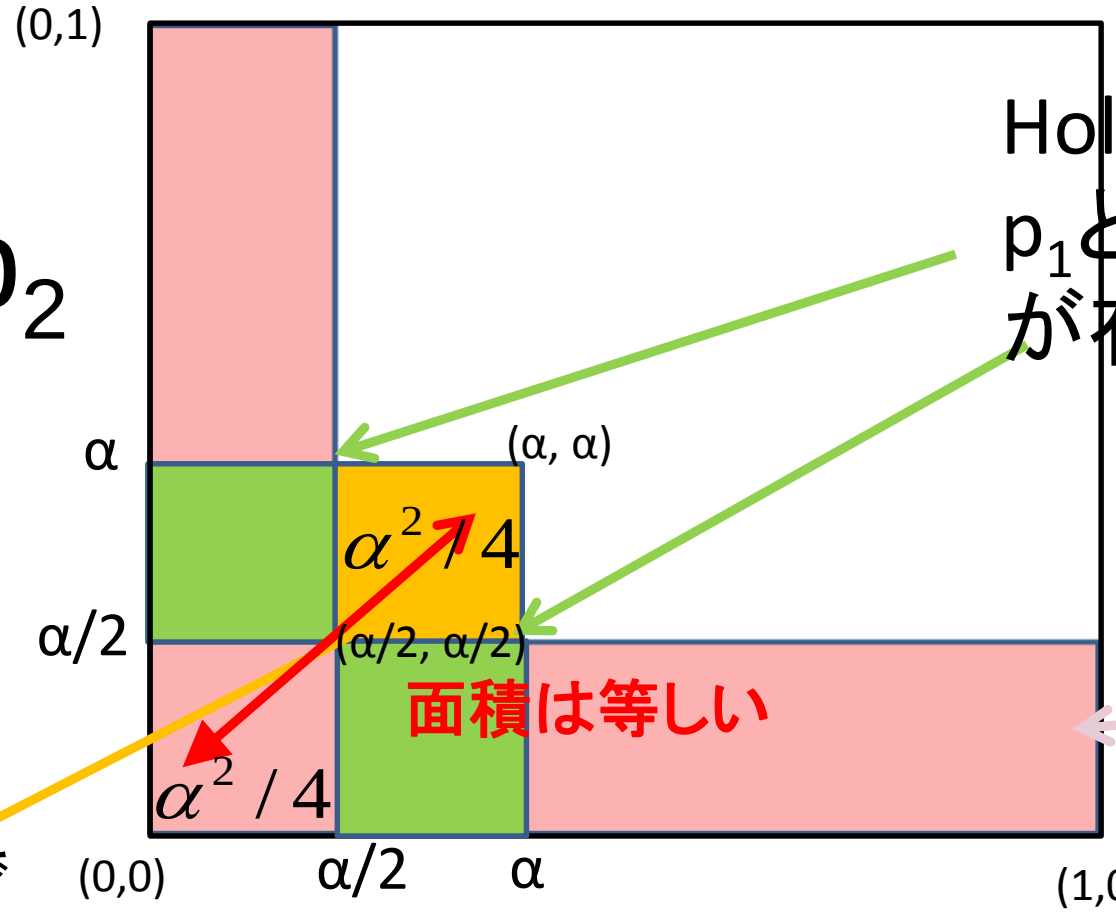
Hochberg (Stepup)でZ_1とZ_2が有意
$\alpha^2/4$

p値の同時分布と棄却域(独立)









Holmで
p_1とp_2
が有意

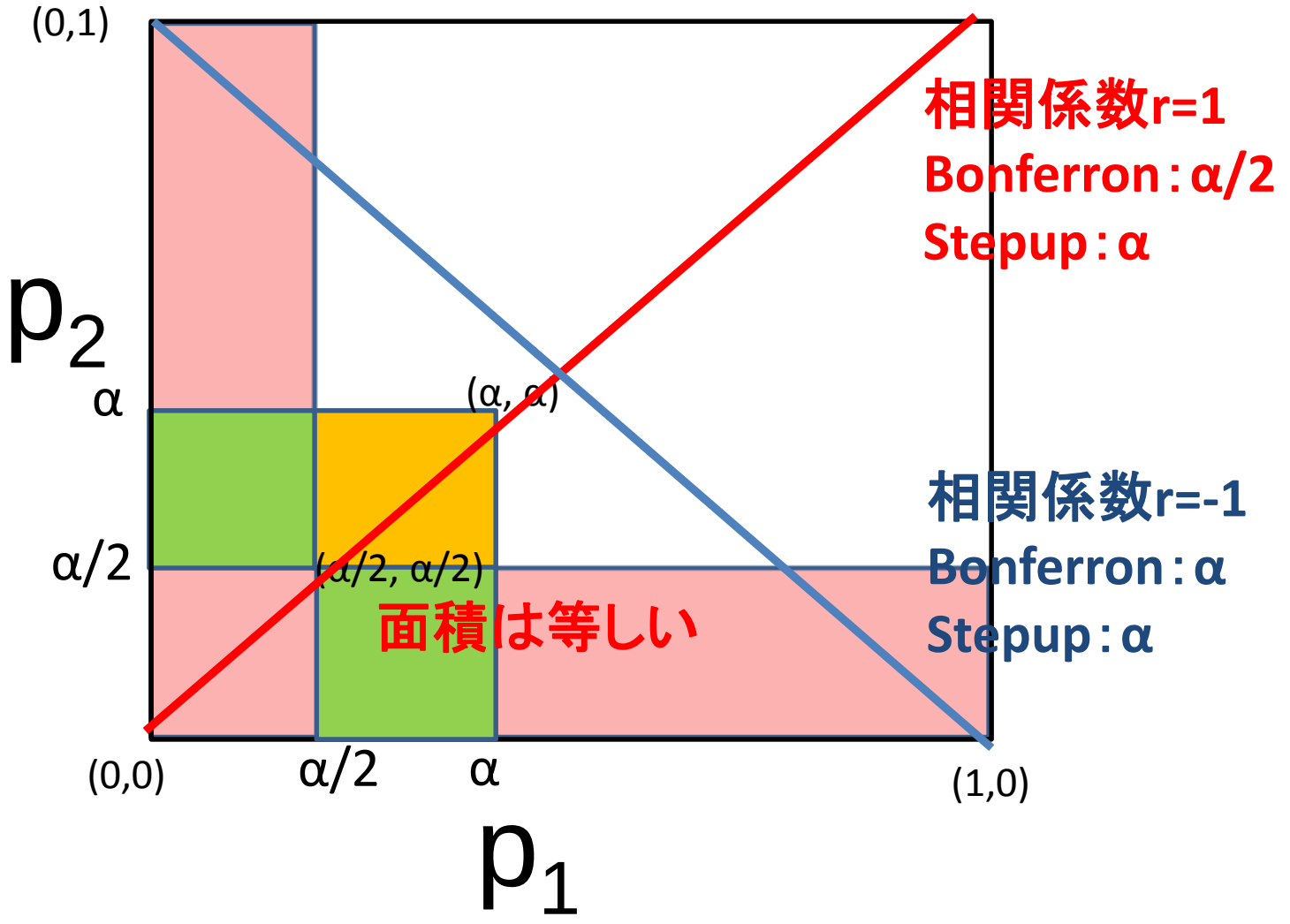
Stepup
の座布団

$\alpha-\alpha^2/4$
Bonferroniで
$p_1$or p_2が有意

Stepupで
p_1 and p_2が有意
$(\alpha/2)^2=\alpha^2/4$

$1-(1-(\alpha/2))^2+(\alpha/2)^2=\alpha$

p値の同時分布と棄却域（相関がある場合）



相関と各手法のαエラー

r 相関	αエラー Bonferroni	αエラー Stepup	αエラー Sidak
−1.0	0.050000	0.050000	0.050641
−0.8	0.050000	0.050000	0.050641
−0.6	0.050000	0.050006	0.050641
−0.4	0.049978	0.050060	0.050618
−0.2	0.049832	0.050119	0.050468
0.0	0.049375	0.050000	0.050000
0.2	0.048392	0.049479	0.048998
0.4	0.046640	0.048341	0.047217
0.6	0.043775	0.046362	0.044311
0.8	0.039029	0.043300	0.039505
1.0	0.025000	0.050000	0.025321

Sidak

$1-(1-\alpha)^{0.5} = 0.02532$

$\fallingdotseq \alpha/2$で検定

Bonferroniは

相関に関わらαを保つ

Sidak，Stepupは

負の相関では

αを保てない

Bonferroni, Holm, Hochberg（2項目）

1)Bonferroniは相関にかかわらず，αエラーを保つ

2)Holmの全体のαエラー（FWER)

はBonferroniと同じ(2項目を合わせた棄却域が同じため）

3)Stepup（Hochberg，Hommel，FDR）は同一の棄却域

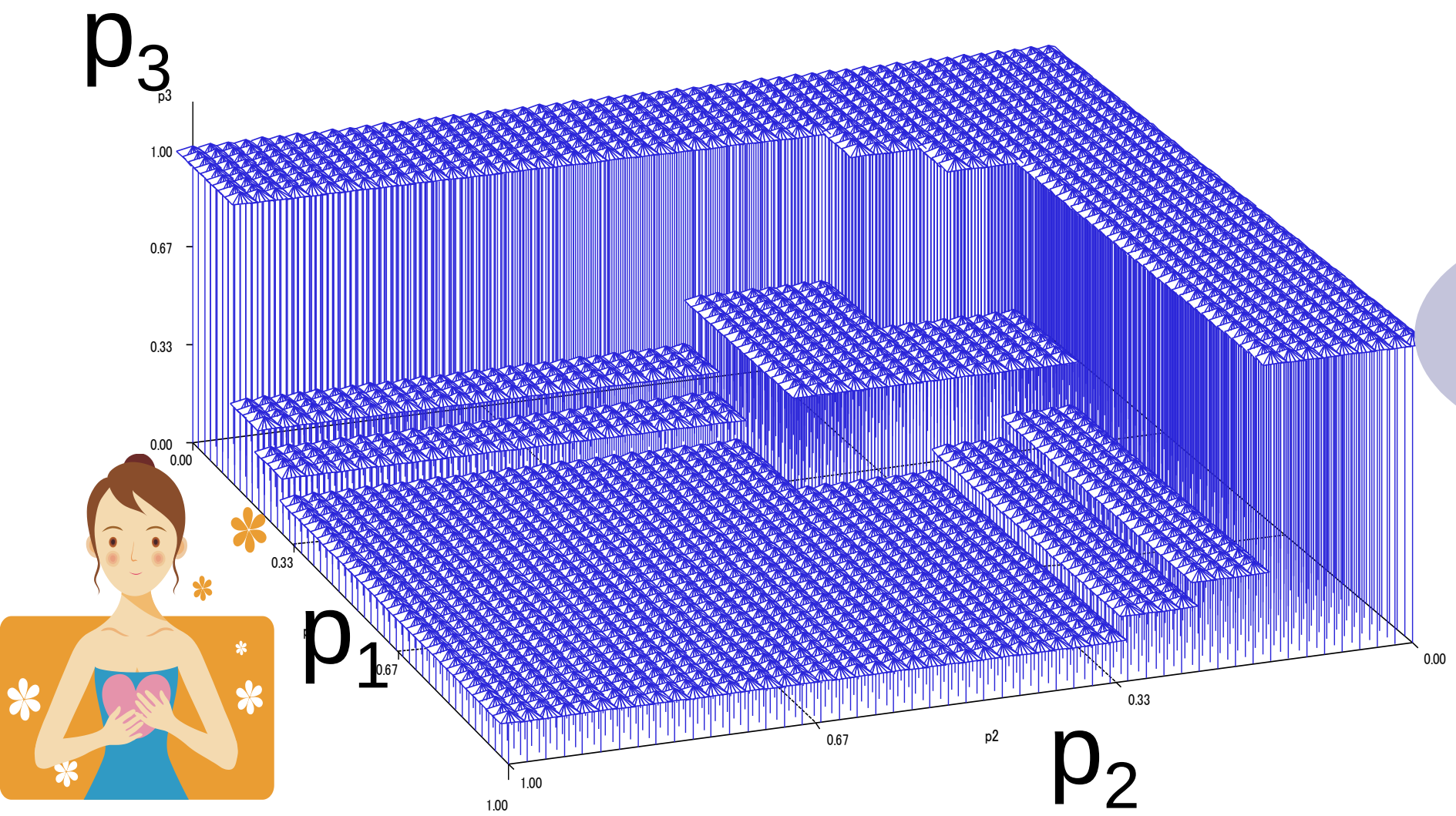
Hochbergは，αエラーを正の相関で，名義水準以下に保つ．負では保たれない場合がある．ただし，かなり名義水準に近い．相関が1,0,-1のときは0.05

4)Sidakは，αエラーを正の相関で，名義水準以下に保つ．　負では保たれない場合がある．ただし，かなり名義水準に近い．相関が0のときは0.05

修正Bonferroni　3項目

```
data antihyp1;
    input test $ raw_p @@;
    datalines;
    H 0.015   M 0.0167  L 0.047
;
proc multtest plots = (adjusted)
 pdata=antihyp1 bonferroni sidak holm hochberg hommel fdr;run;
```

Hommelで棄却される領域



Hommel域

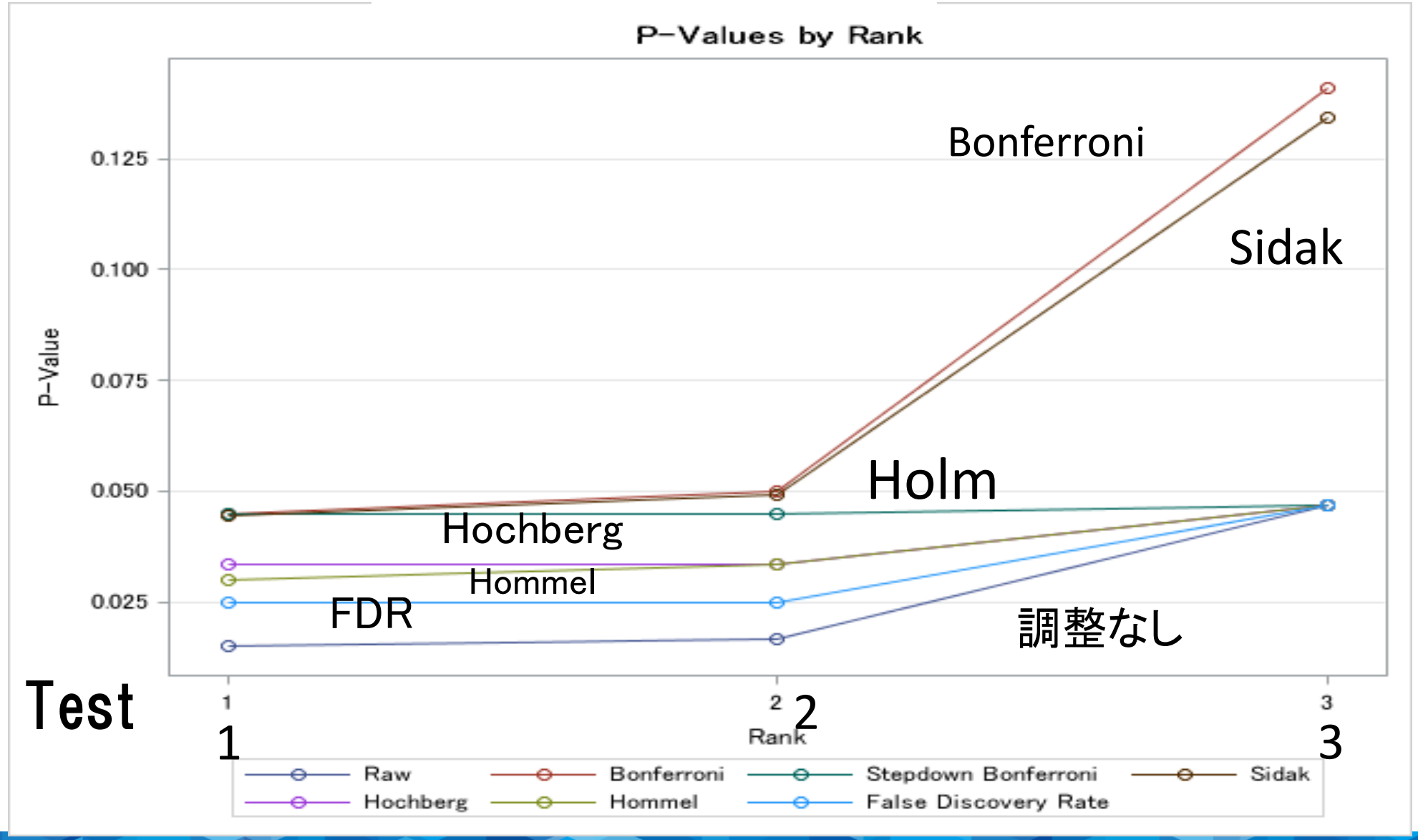
修正Bonferroni

p-Values							
Test	Raw	Bonferroni RAW × 3	Stepdown Bonferroni Holm	Sidak	Stepup Bonferroni Hochberg	Hommel	FDR False Discovery Rate
1 H	0.0150*	0.0450*	0.0450*	0.0443*	0.0334*	0.0300*	0.0251*
2 M	0.0167*	0.0501	0.0450*	0.0493*	0.0334*	0.0334*	0.0251*
3 L	0.0470*	0.1410	0.0470*	0.1345	0.0470*	0.0470*	0.0470*

検出力（p値の大きさは逆順）

Bonferroni＜Holm＜Hochberg＜Hommel＜FDR＜Sidak

修正Bonferroni



Test

1 2 3

有意性の判定
p値または有意水準の調整

名義有意水準(5%)＞調整したp値

調整した有意水準＞生のp値

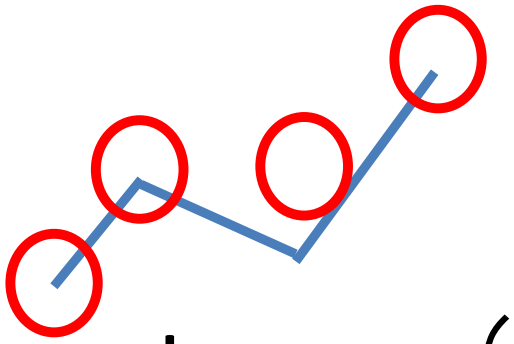
Bonferroni（R回の検定）

調整したp値：　調整しないp値×R

調整した有意水準：　調整しない有意水準/R

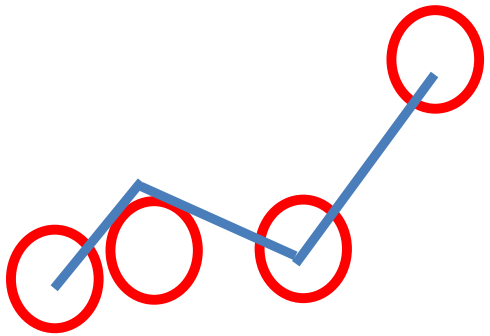
stepdown（有意性↓）とstepup（有意性↑）

stepdown：(Holm)　　○ 調整p値 p_i ― p値×(R-i+1)



p値が小さいものから固定して，有意性が単調に低下するようにする.

stepup：（Hochberg　FDR）



p値が大きいものから固定して，有意性が単調に増加するようにする.

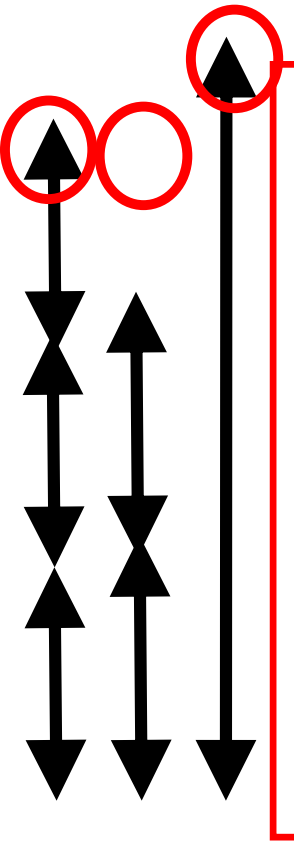
p_1 p_2 p_3 p_4　　p値：stepdown＞ stepup

Holmによる調整p値(stepdown)

$p_1 < p_2 < p_3$

p1が有意でないと以降は有意差なし

0.0150< 0.0167<0.0470 R=3



$s_1 = R \cdot p_1$

$= 3 \times 0.015 = 0.0450$

有意水準(1/3)α

$s_2 = \max(s_1, (R-1) \cdot p_2)$

$= \max(0.045, 2 \times 0.0167) = 0.0450$

有意水準(1/2)α

$s_3 = \max(p_2, (R-2) \cdot p_3)$

$= \max(0.045, 0.0470) = 0.0470$

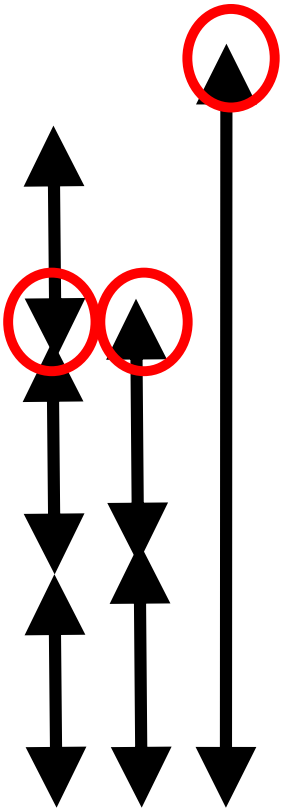
有意水準α

Hochbergによる調整p値（stepup）

$p_1 < p_2 < p_3$

0.0150< 0.0167<0.0470

p3が有意でなくても以降で有意の可能性



$$s_3 = p_3 = 0.0470$$

$$s_2 = \min(s_3, 2p_{(R-1)}) = \min(0.0470, 2 \times 0.0167) = 0.0334$$

$$s_1 = \min(s_2, 3 \cdot p_1) = \min(0.0334, 3 \cdot 0.0150) = 0.0334$$

有意水準α

有意水準(1/2)α

有意水準(1/3)α

BonferroniとSimesのグローバル検定

Bonferroniのグローバル検定 : $p1 < \alpha/R$

Bonferroniの α エラー:$1-(1-\alpha/R)^R < \alpha$

Bonferroniのグローバル検定の拡張

$pi < \alpha \frac{i}{R}$　$i = 1,2,\cdots,R$の特定のiを用いる

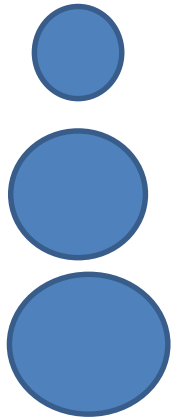
Simesのグローバル検定（独立性を前提に α エラーを制御）

$pi < \alpha \frac{i}{R}$　$i = 1,2,\cdots,R$のいずれかのiについて

Simesの調整 p 値 : $p_{sim} = R \times \min\left(\frac{p1}{1}, \frac{p2}{2}, \cdots, \frac{p_R}{R}\right)$

Simesのグローバル検定　R=3の場合

$$pi < \alpha \frac{i}{R} \quad i = 1,2,\cdots,R$$



p1：有意水準(1/3)αで検定　　1つは(1/3)α以下

p2：有意水準(2/3)αで検定　　2つは(2/3)α以下

p3：有意水準(3/3)αで検定　　3つとも(3/3)α以下

1つのみ有望：有意水準(1/3)αで検定　完全帰無仮説$H_0^{\{1,2,3\}}$下

2つ有望：　　有意水準(2/3)αで検定　のFWERを制御

3つ有望：　　有意水準(3/3)αで検定

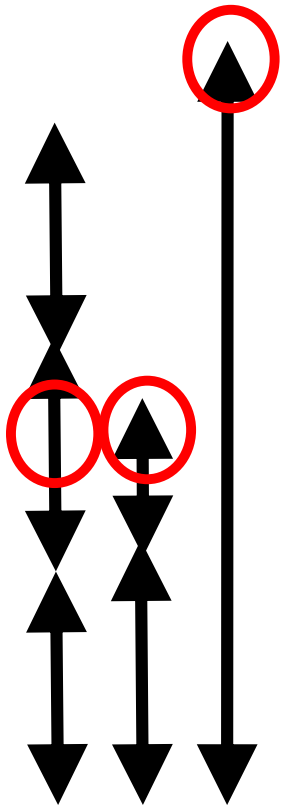
Simesを順じ適用：FDR（棄却したもので真の帰無仮説の割合を制御）

FDR（Simesの多重比較：stepup）

$p_1 < p_2 < p_3$

0.0150< 0.0167<0.0470

Benjamini and Hochberg



$$s_3 = p_3$$

$$= 0.0470$$

有意水準α

$$s_2 = \min(s_3, 3/2\, p_{(R-1)})$$

$$= \min(0.0470, 3/2 \times 0.0167) = 0.0251$$

有意水準(2/3)α

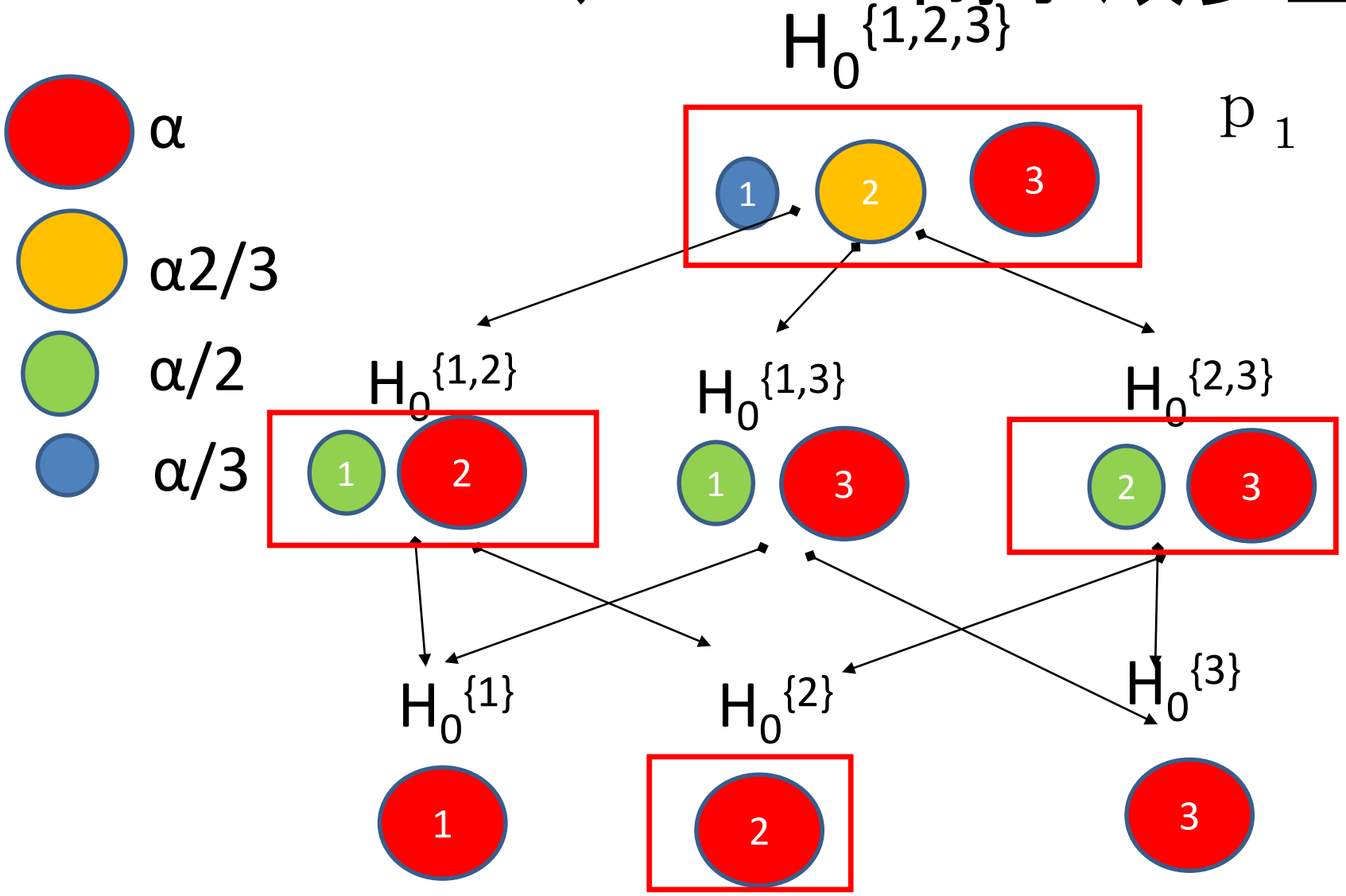
$$s_1 = \min(s_2, 3 \cdot p_1)$$

$$= \min(0.0251, 3 \cdot 0.0150) = 0.0251$$

有意水準(1/3)α

αエラーは部分帰無仮説の下では制御できない

Hommel（Simesの閉手順多重比較）



$p_1 < p_2 < p_3$

H2(1/2α)とH3（α）で検定

Hommelの決定行列

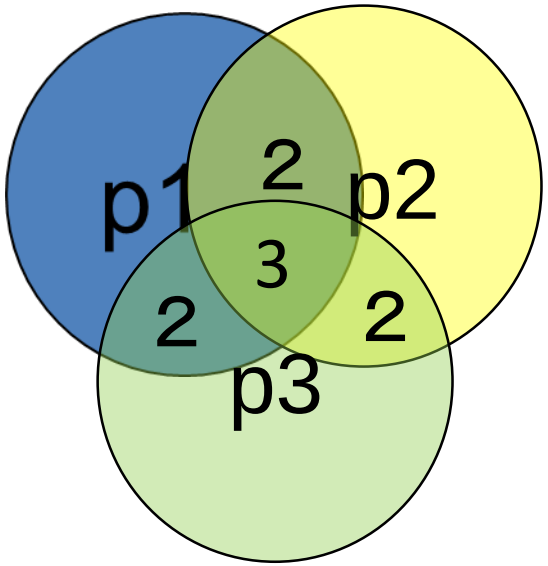
番号	積仮説	p値		H1	H2	H3
7	H123	3 × min(p1,p2/2, p3/3)	H1を	yes	yes	yes
6	H12	2 × min(p1,p2/2)	implyする仮説の	yes	yes	no
5	H13	2 × min(p1,p3/2)	p値の最大値が	yes	no	yes
4	H1	p1	調整p値	yes	no	no
3	H23	2 × min(p2,p3/2)		no	yes	yes
2	H2	p2		no	yes	no
1	H3	p3		no	no	yes

全ての仮説で有意になる必要があるため，調整p値は最大値

Hommelの決定行列 p1=0.0150 <p2=0.0167 <p3=0.0470

番号	積仮説	p値	H1	H2	H3
7	H123	3 × min(p1,p2/2,p2/3)=0.0251	yes	yes	yes
6	H12	2 × min(p1,p2/2)=0.0167	yes	yes	no
5	H13	2 × min(p1,p3/2)=0.0300	yes	no	yes
4	H1	p1=0.0150	yes	no	no
3	H23	2 × min(p2,p3/2)=0.0334	no	yes	yes
2	H2	p2=0.0167	no	yes	no
1	H3	p3=0.0470	no	no	yes
		yesで列の最大値	0.0300	0.0334	0.0470
		参考　FDR(Simes)	0.0251	0.0251	0.0470

Bonferroni, Sidak, Simes



有意水準α/3で検定したときの

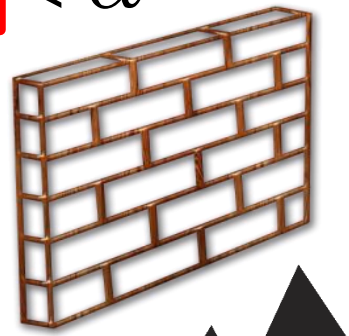
Bonferroni法のαエラーの確率

$$1-(1-(\alpha/3))^3=\alpha-\alpha^2/3+\alpha^3/27<\alpha$$

差の$\alpha^2/3-\alpha^3/27$を配分

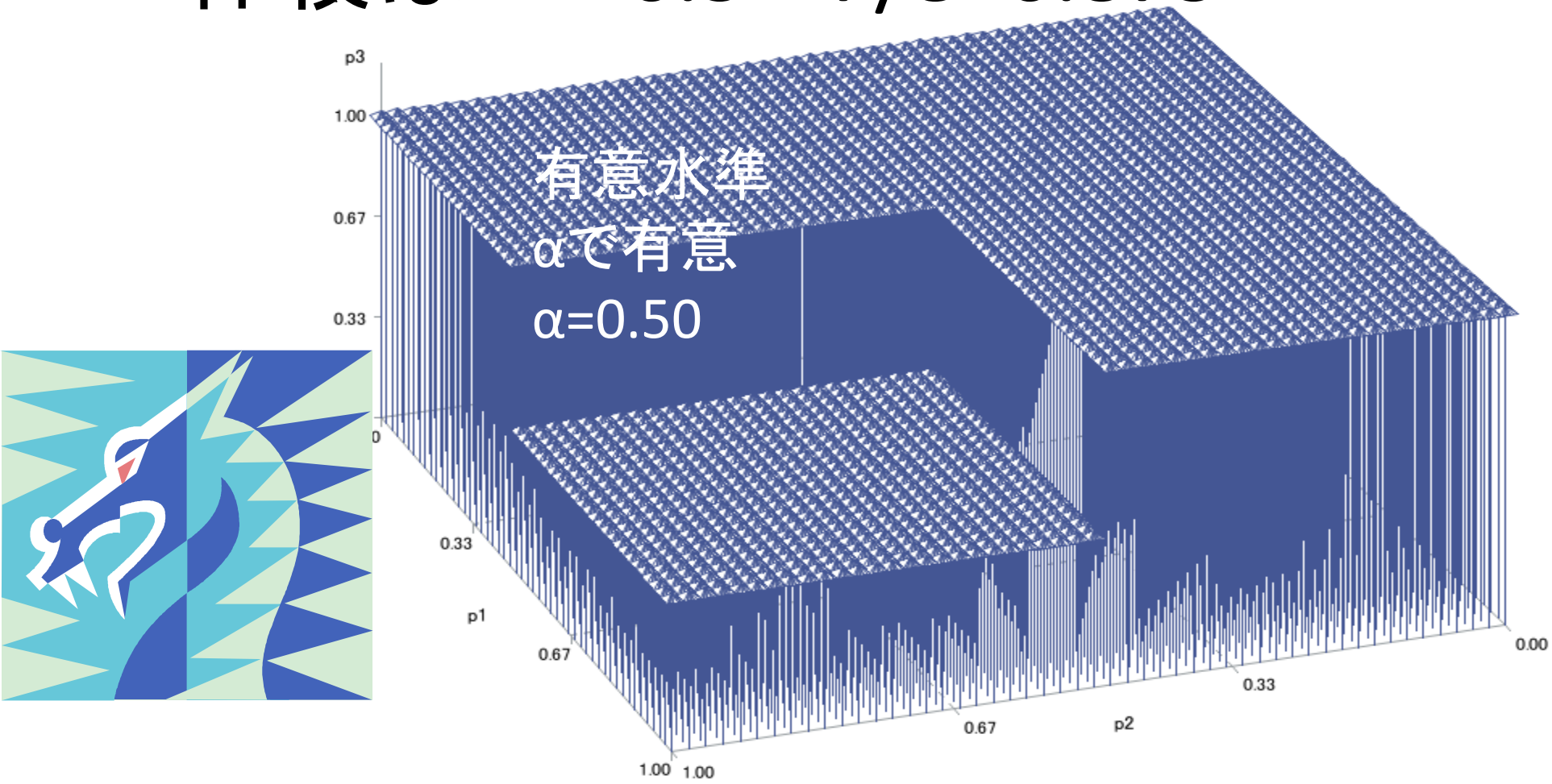
Sidak：境界線（壁）を厚くする

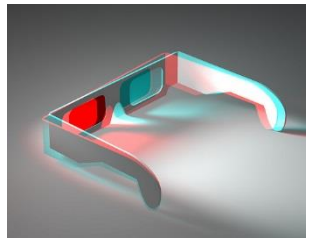
Simes：影の外に出城を築く



多重性を調整しない棄却域　有意水準0.5

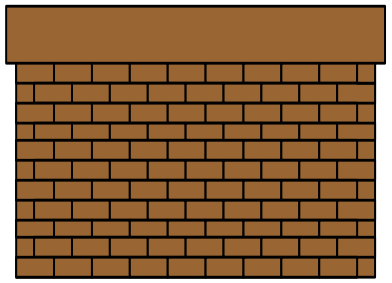
体積は$1-0.5^3=7/8=0.875$

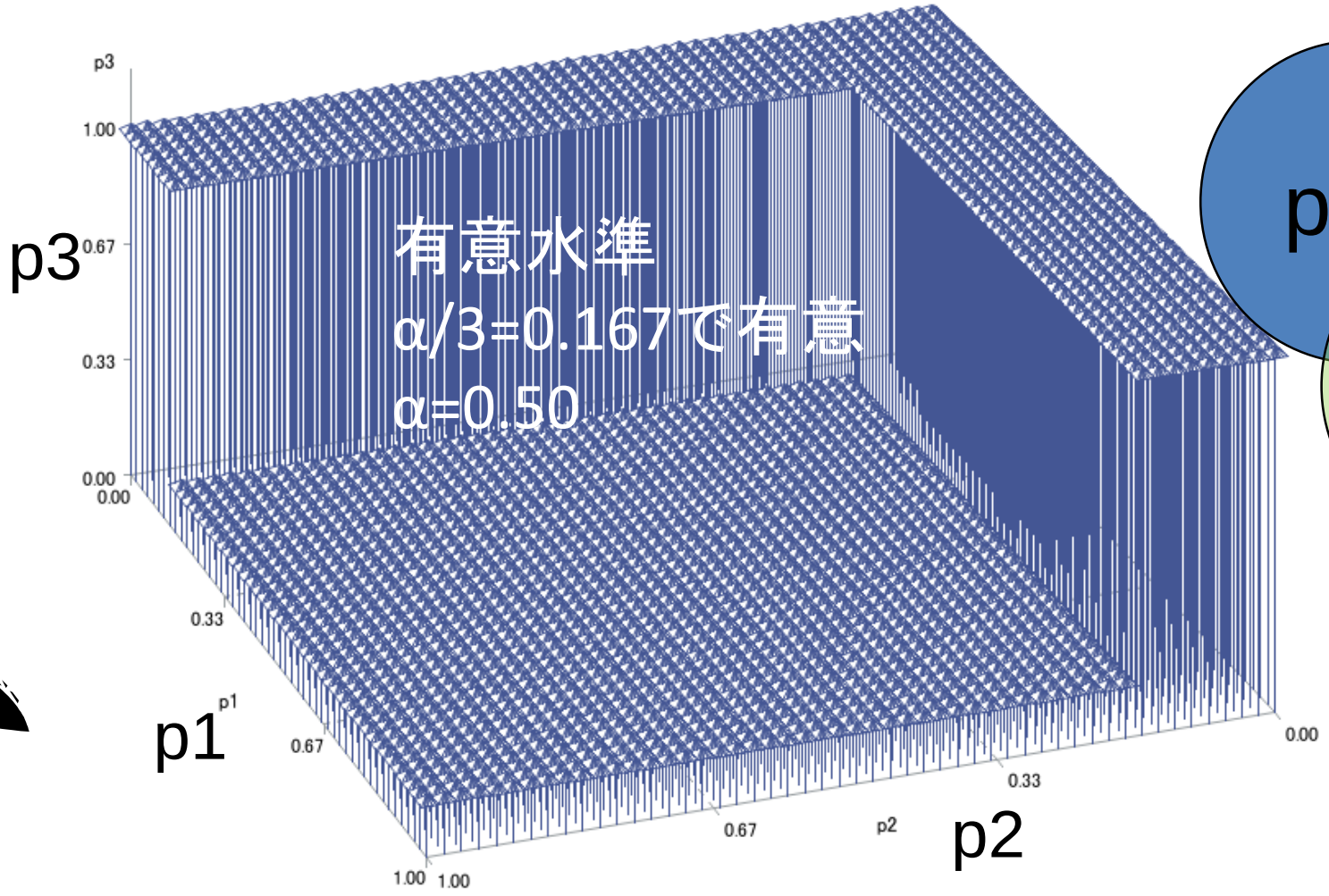


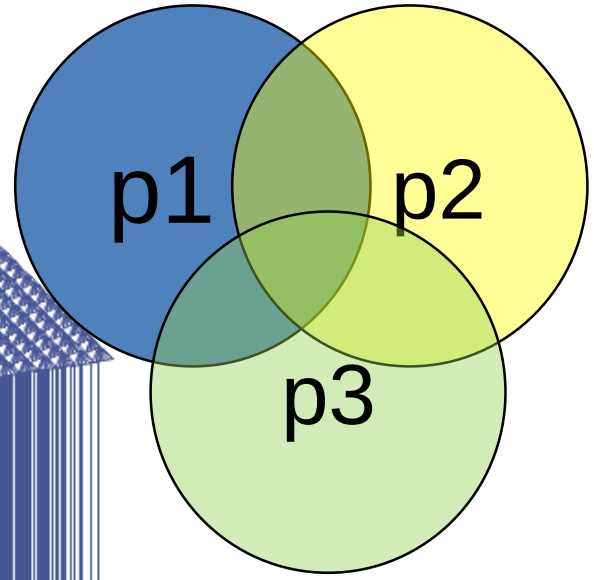


Bonferroniで棄却される領域：体積は0.421
壁の厚さはα/3

Bonferroniの壁

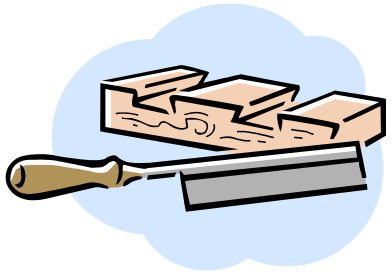


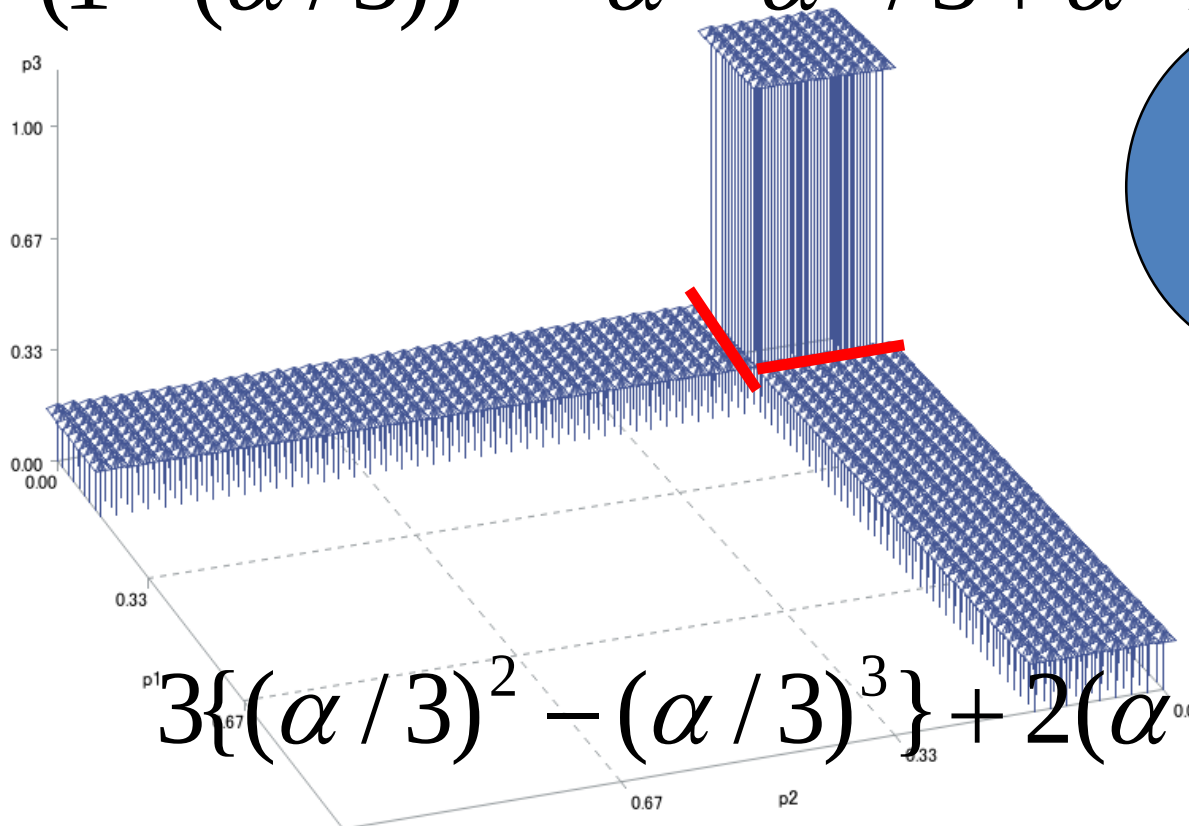


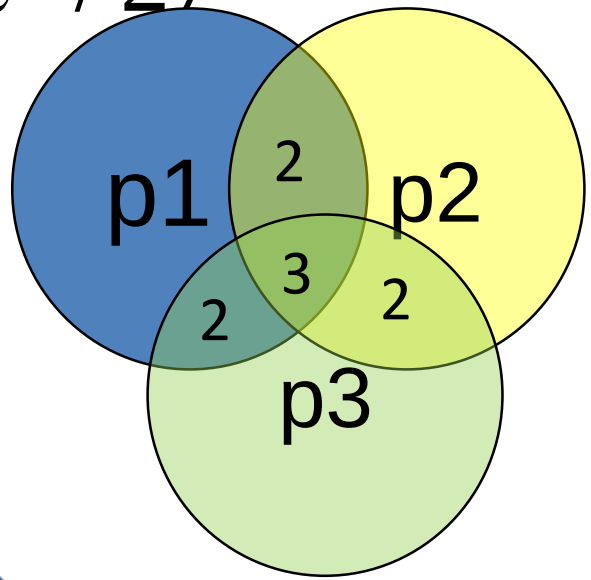


Bonferroniで確率が重なる領域
Sidakの壁，Simes城の建設資材

$$1-(1-(\alpha/3))^3=\alpha-\alpha^2/3+\alpha^3/27$$





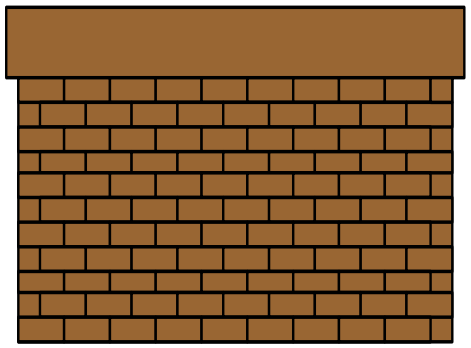


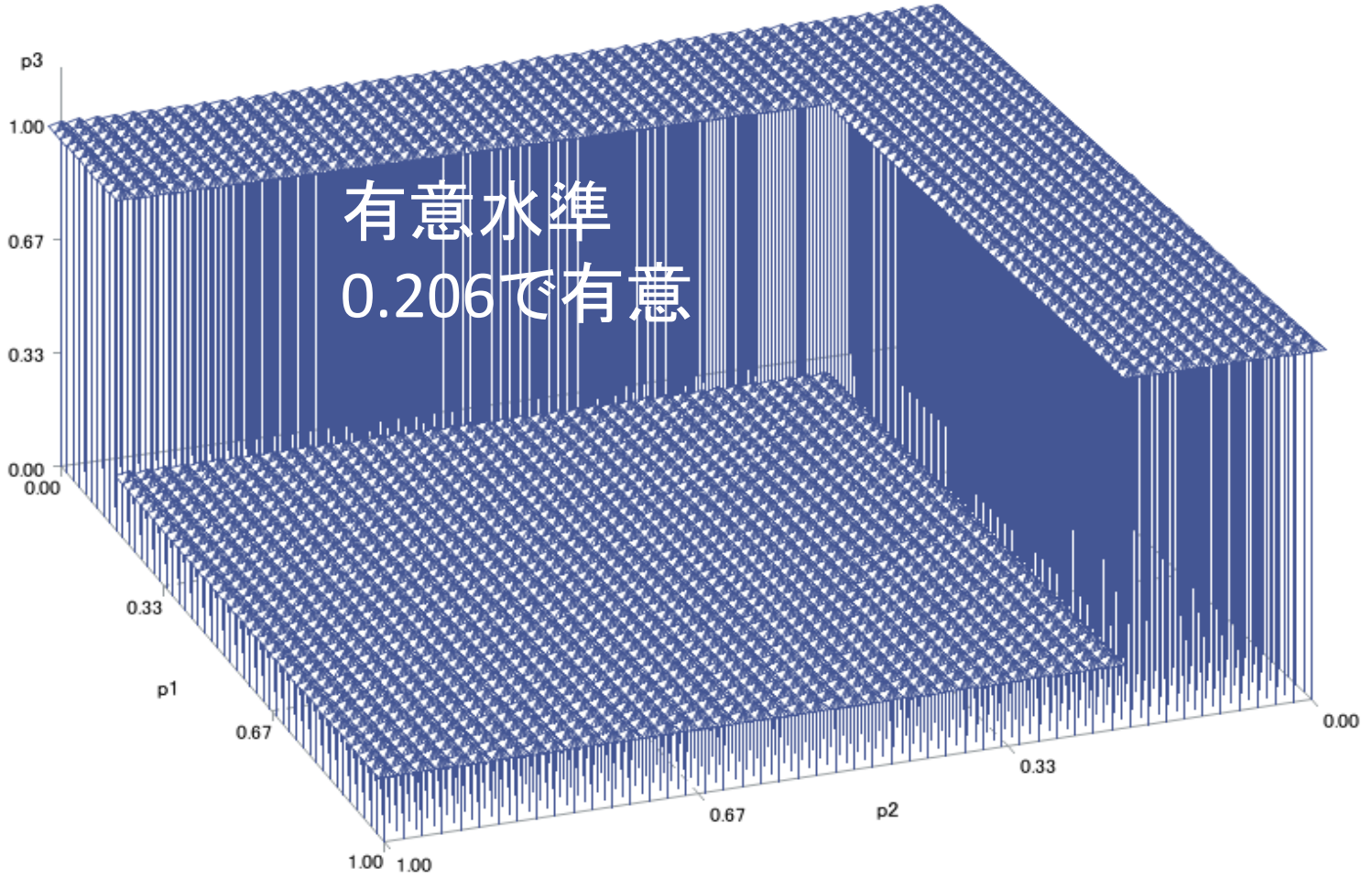
$$3\{(\alpha/3)^2-(\alpha/3)^3\}+2(\alpha/3)^3$$

$$=\alpha^2/3-(\alpha/3)^3$$

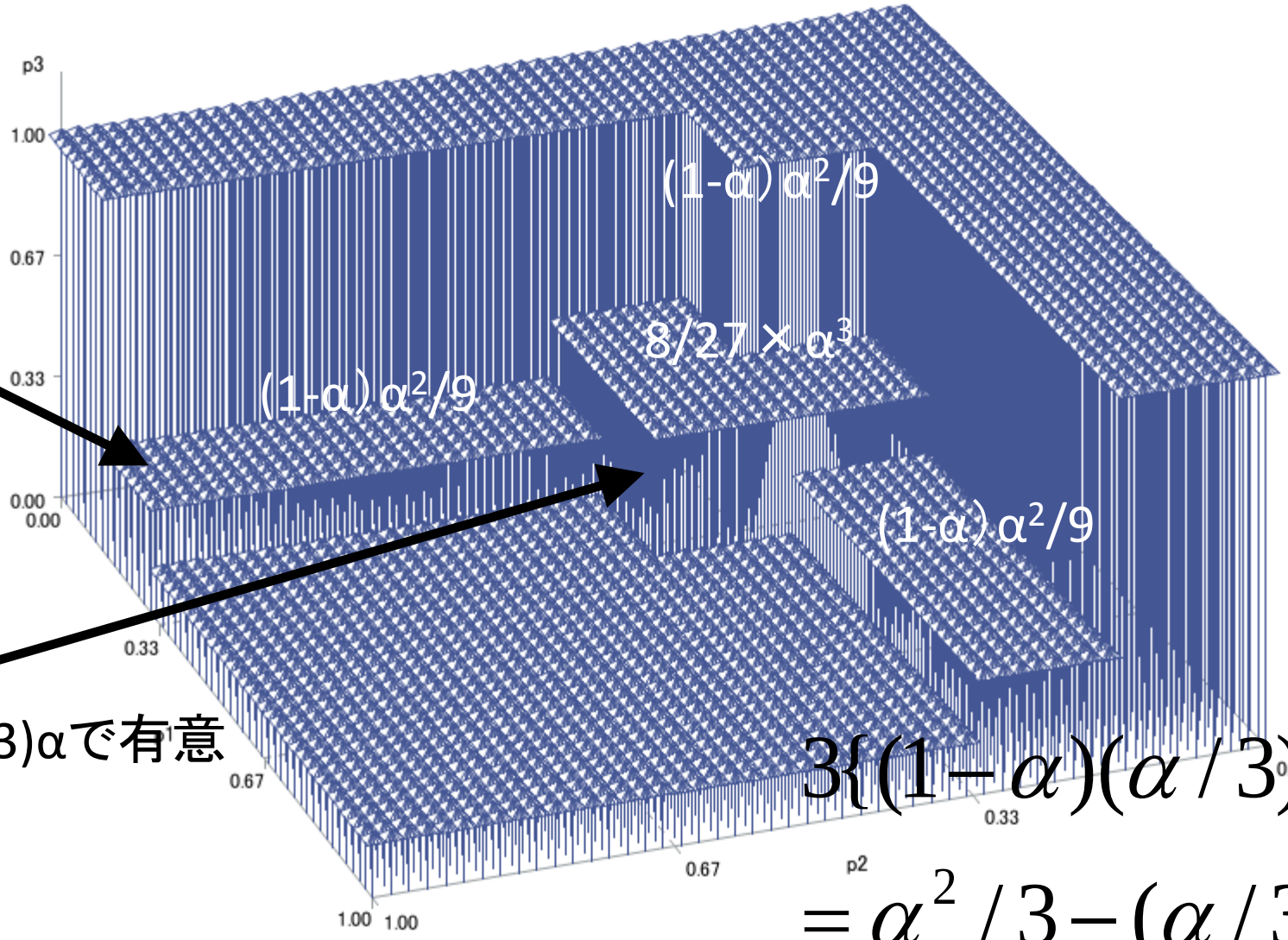
Sidakで棄却される領域
壁の体積は0.500　壁の厚さ＞α/3

Sidakの壁





Simes（FDR)で棄却される領域
4つの塔から構成　体積は0.500



有意水準
(2/3)αで有意

有意水準(3/3)αで有意

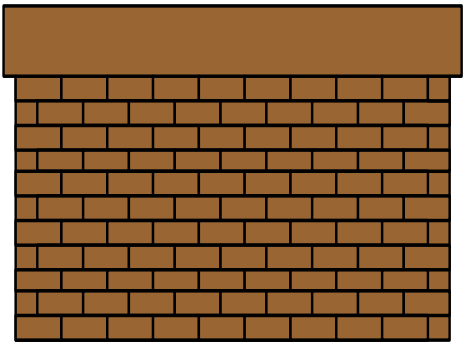
Simes域

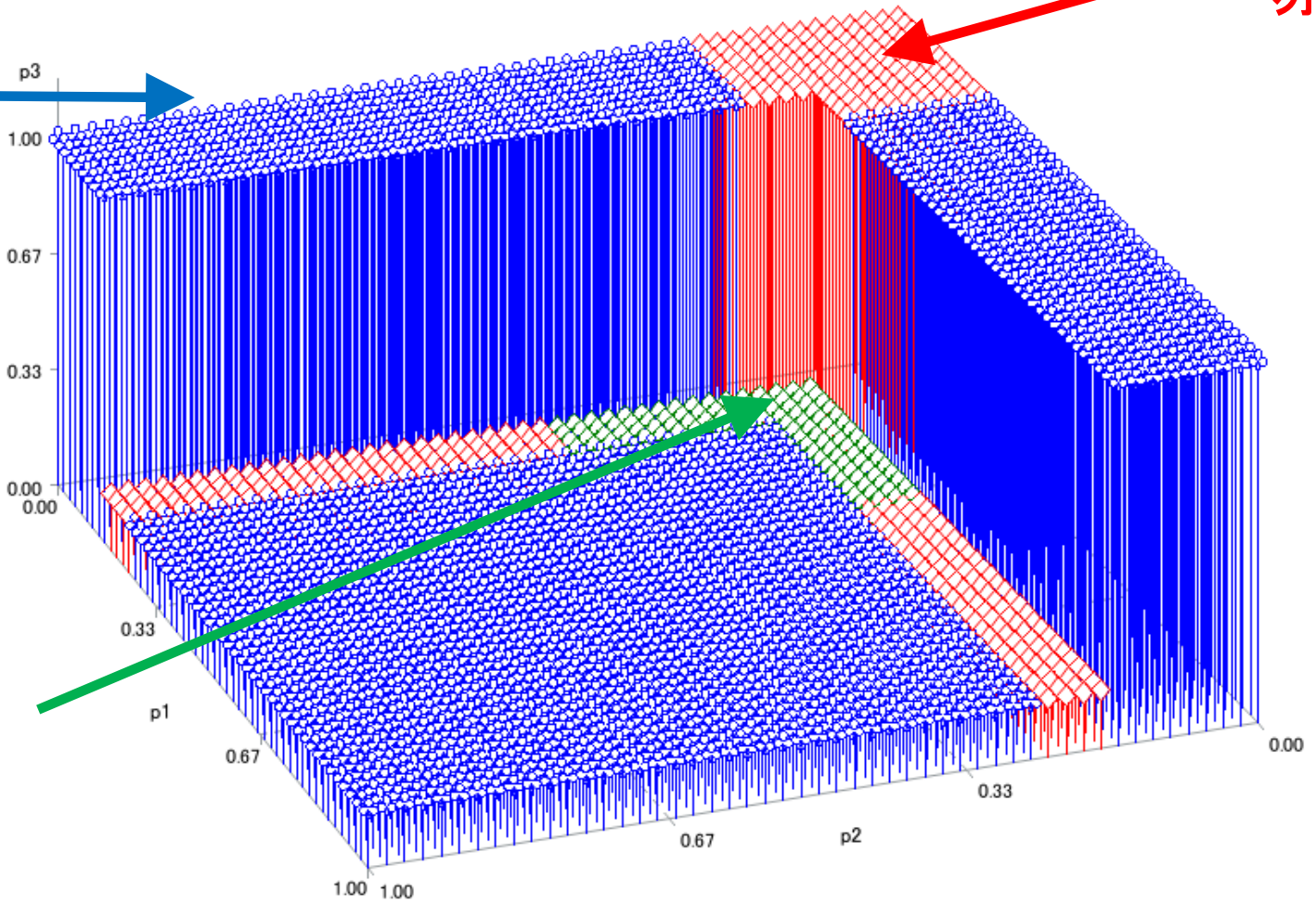
$$3\{(1-\alpha)(\alpha/3)^2\}+8(\alpha/3)^3$$
$$=\alpha^2/3-(\alpha/3)^3$$

Holmで棄却される領域（壁の体積は0.421）

赤2項目が有意

青1項目が有意

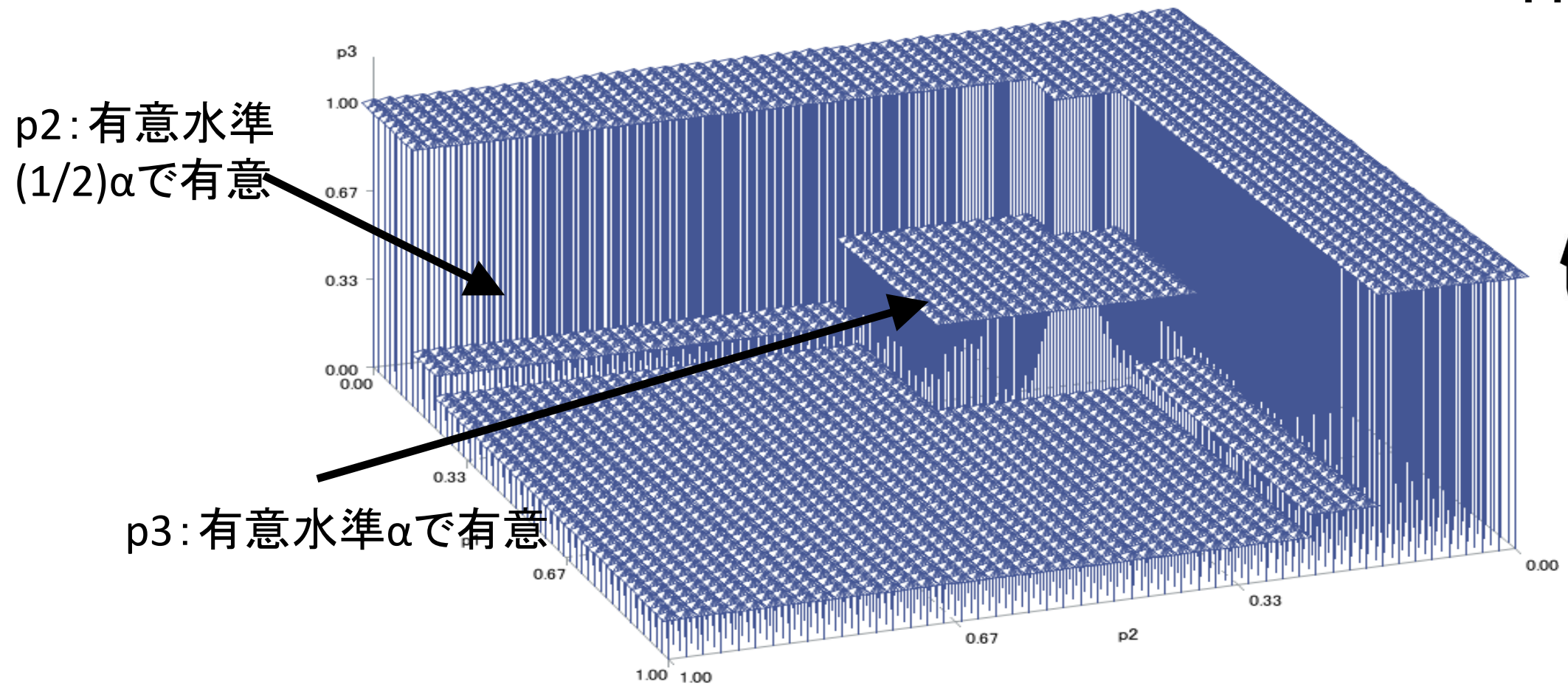


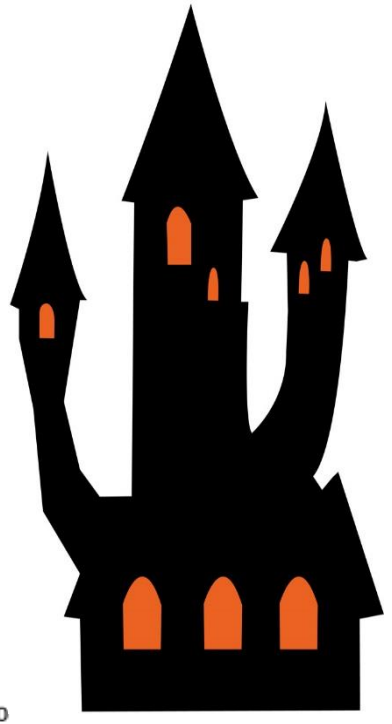


緑3項目が有意

Hochberg棄却される領域4つの塔から構成
廊下が狭い体積は0.448

Hochberg城

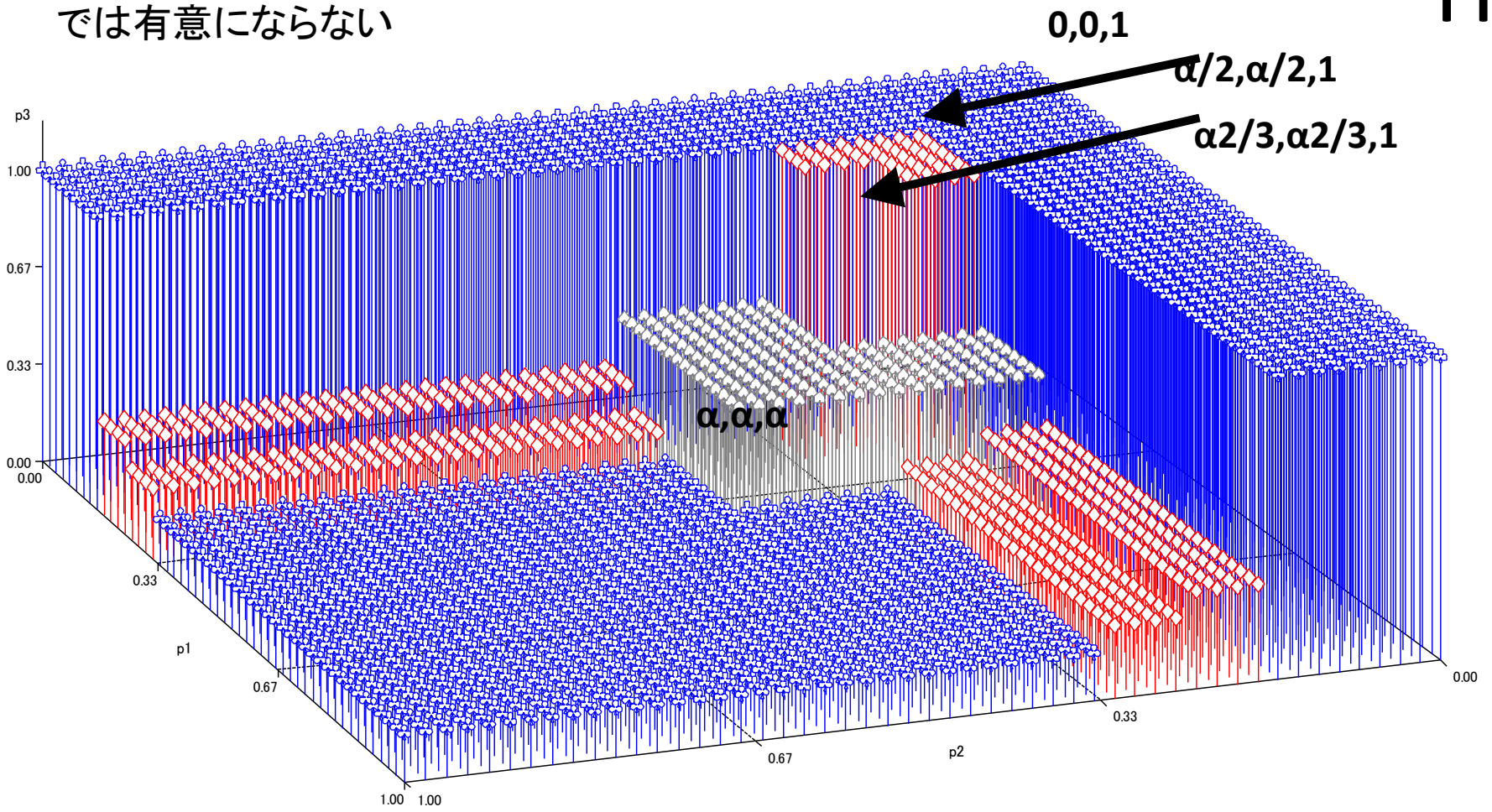




Hommelの棄却域
体積は0.476

1/2α−2/3α, 1/2α−2/3α, α−1
では有意にならない

Hommel城



Bonferroni, Holm, Hochberg（3項目）

1)Holmの全体のαエラー（FWER）はBonferroniと同じ(3項目を合わせた棄却域が同じため），αを名義水準以下に常に保つ.

2)棄却域

Bonferroni＜ Hochberg＜Hommel<FDR

3)Sidak，Hochberg，Hommel

0以上の正の相関で，名義水準以下に保つ.

負では保たれない場合がある．ただし，かなり名義水準に近い.

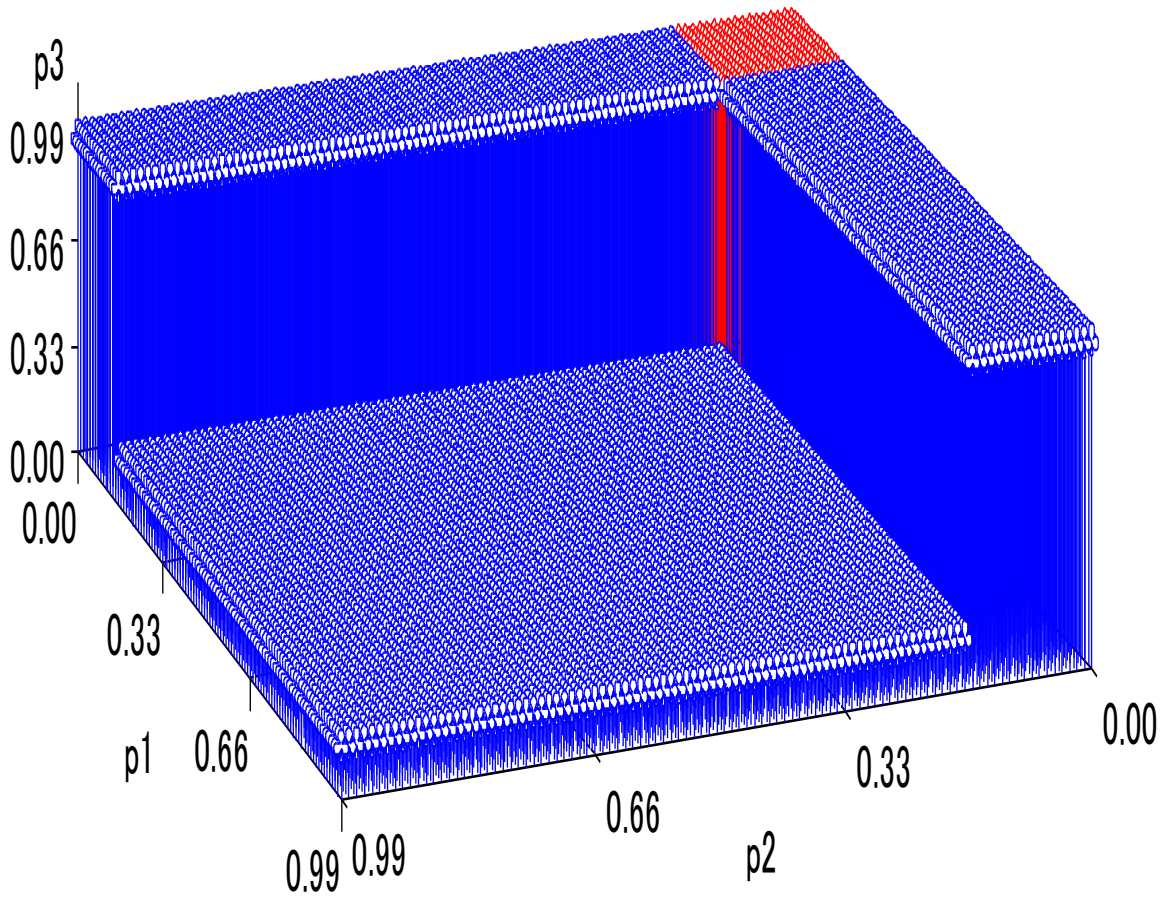
4) FDRはFWERが部分帰無仮説の下では保たれないが，

FDRを制御

6つの方法の棄却域の比較1

bonferroni

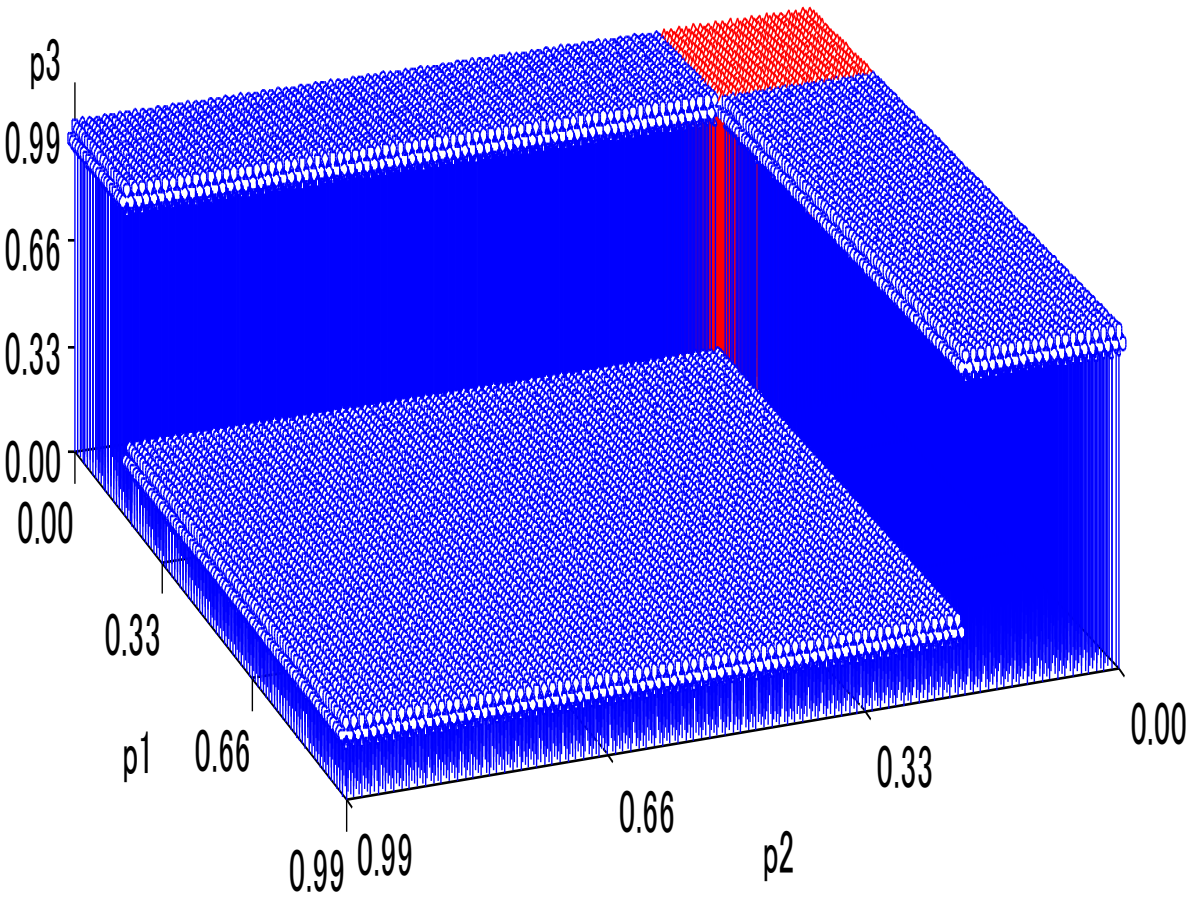
体積：0.421



total alpha=0.50 blue:1 red:2 green:3 N of sig.

sidak

体積：0.500

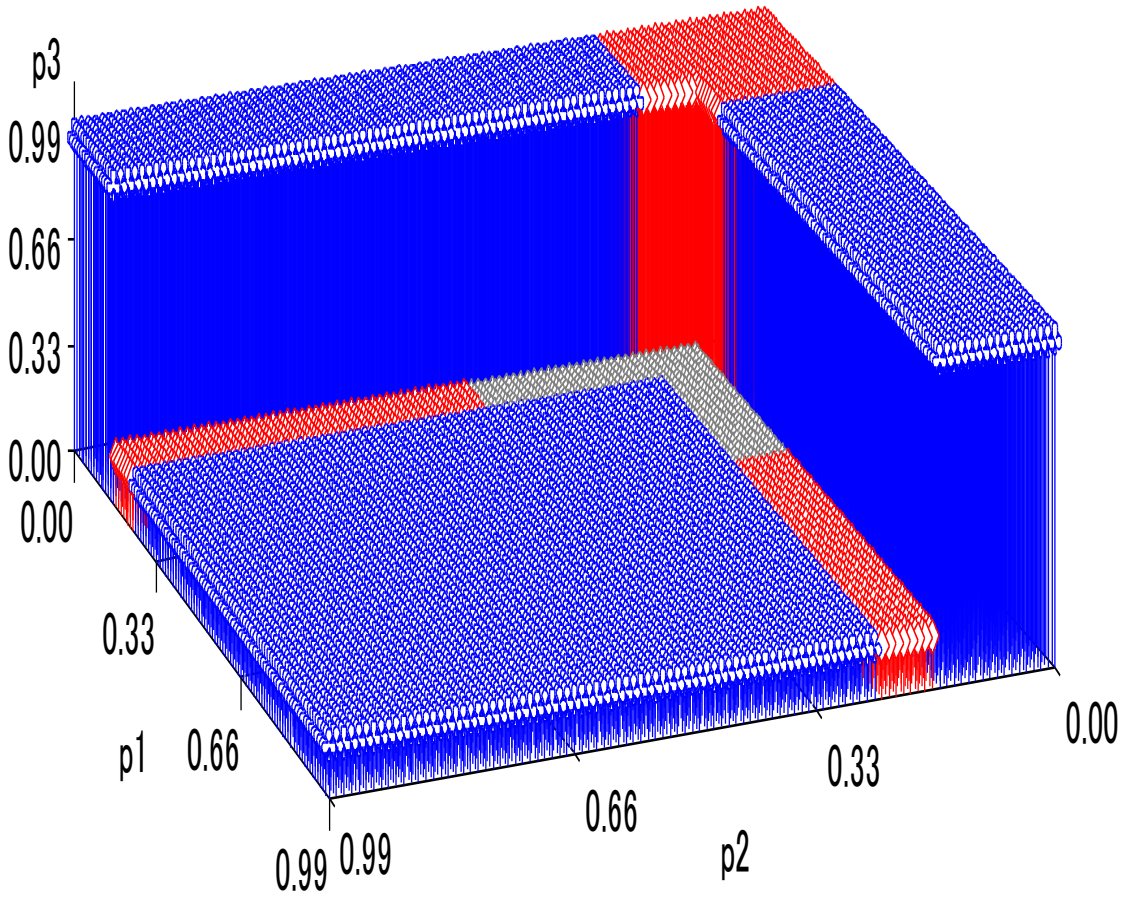


total alpha=0.50 blue:1 red:2 green:3 N of sig.

6つの方法の棄却域の比較2

stepdownbonferroni （Holm）

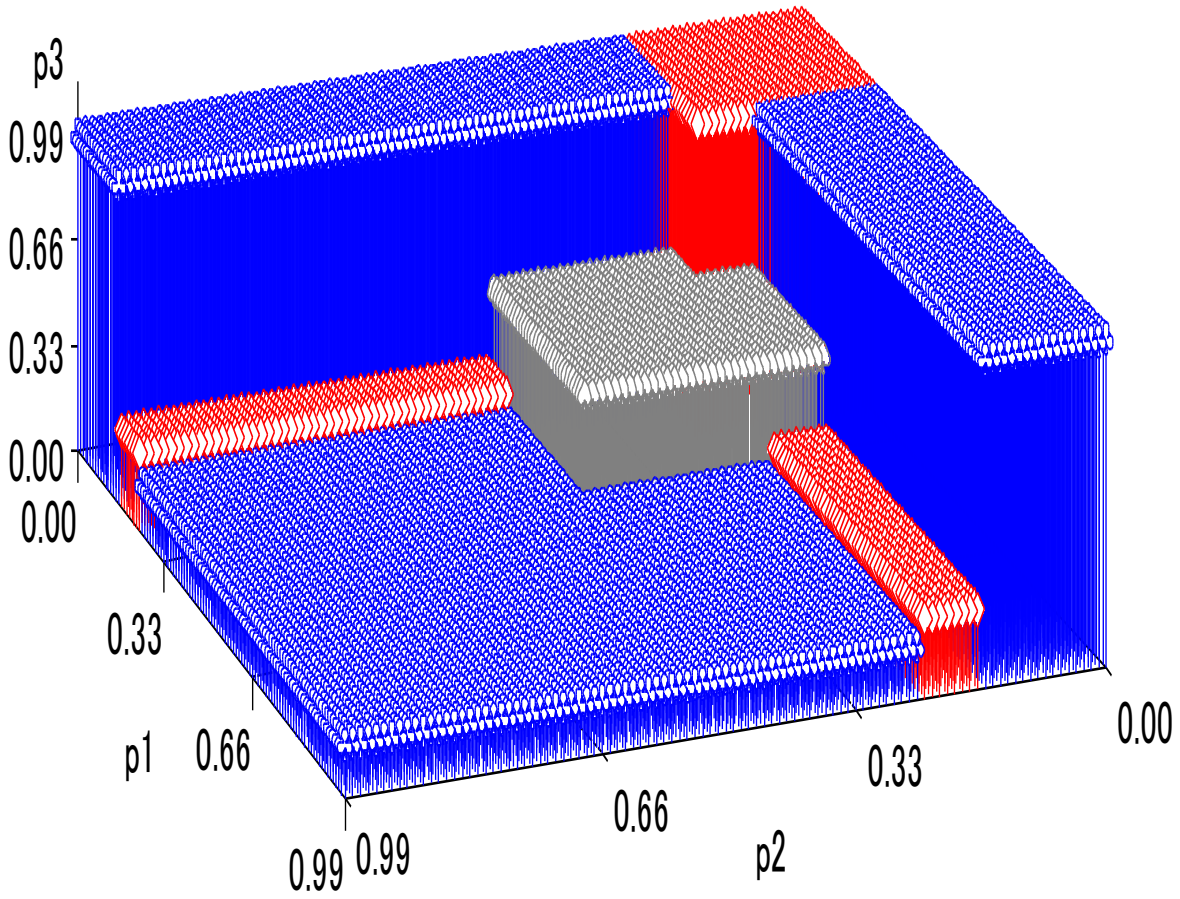
体積：0.421



total alpha=0.50 blue:1 red:2 green:3 N of sig.

hochberg

体積：0.448

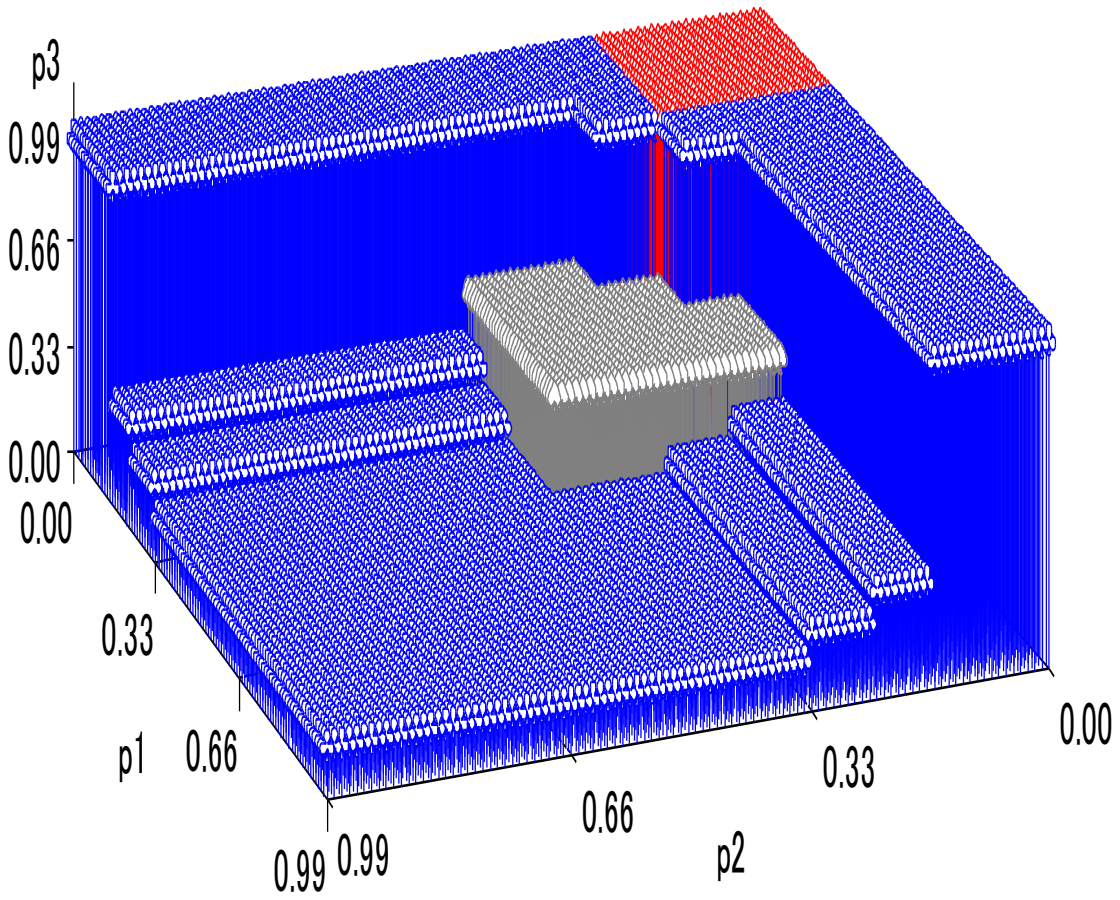


total alpha=0.50 blue:1 red:2 green:3 N of sig.

6つの方法の棄却域の比較3

hommel

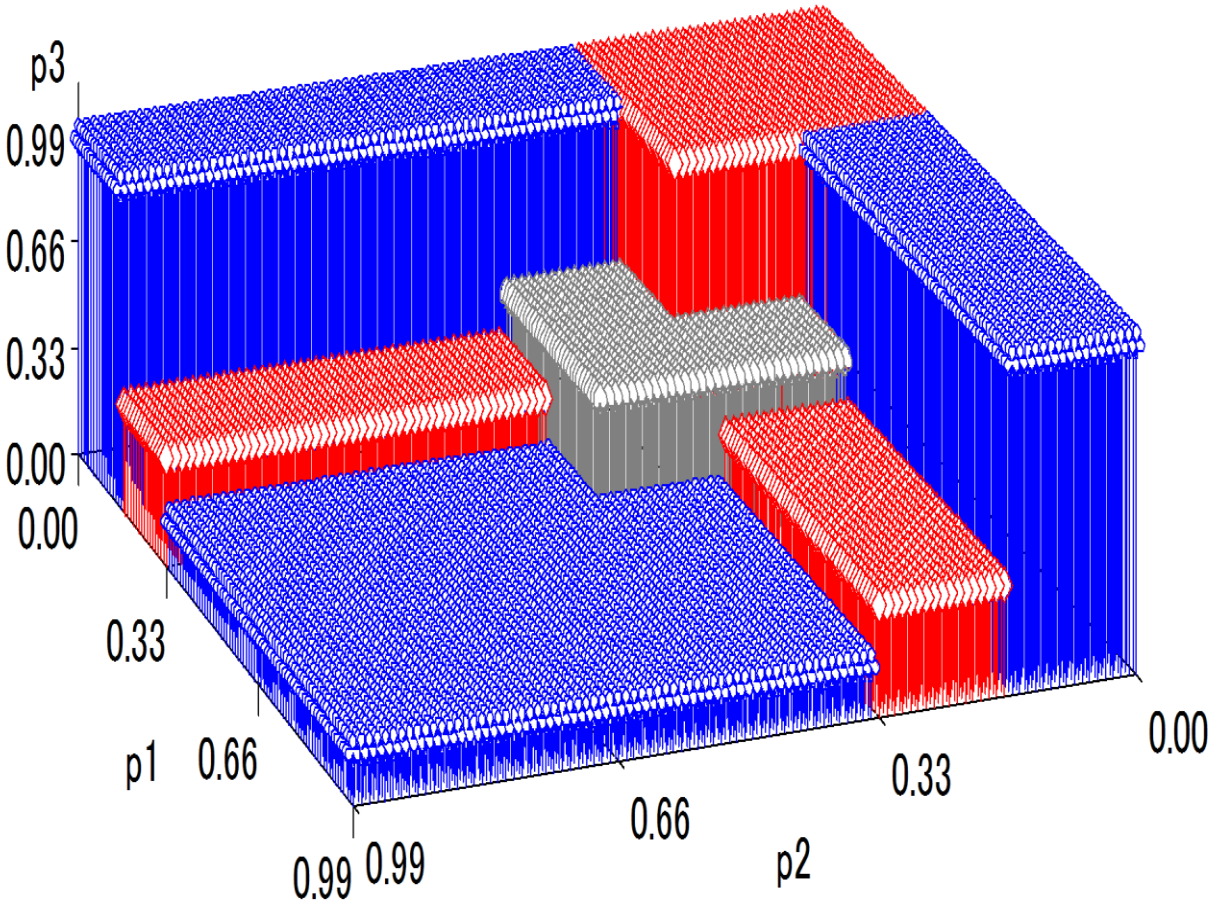
体積：0.476



total alpha=0.50 blue:1 red:2 green:3 N of sig.

falsediscoveryrate（FDR）

体積：0.500



total alpha=0.50 blue:1 red:2 green:3 N of sig.

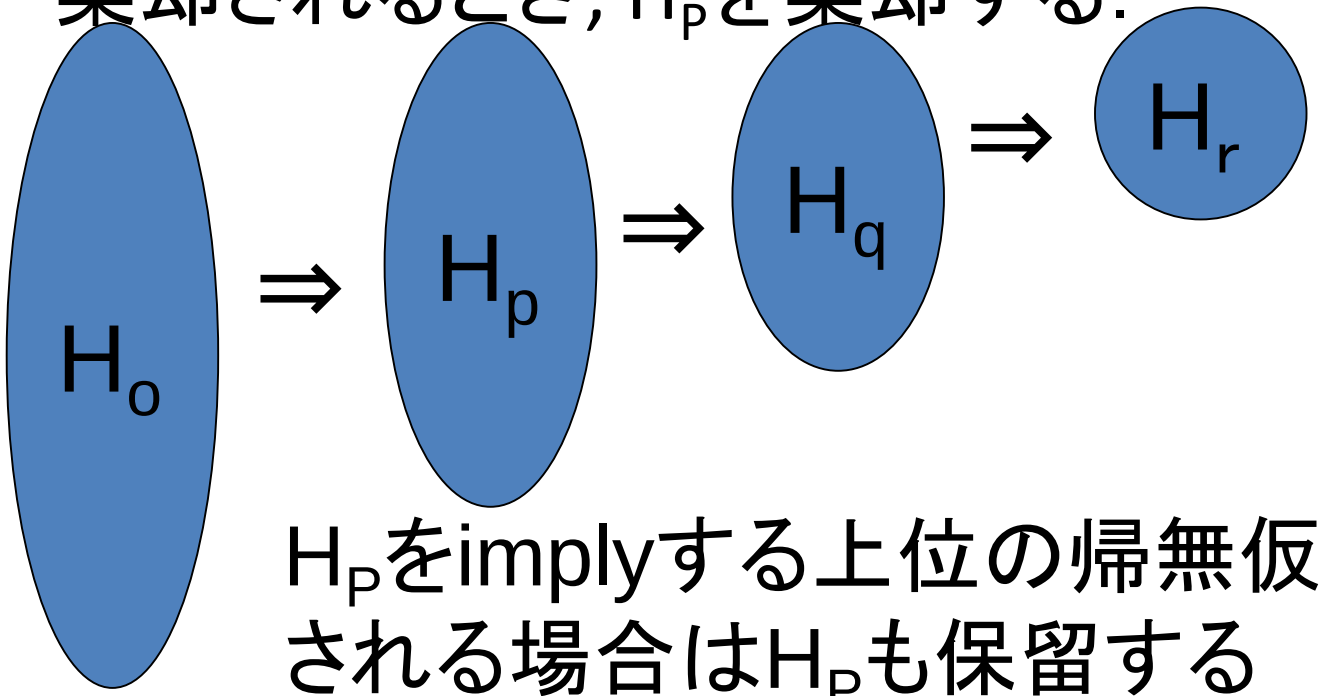
まとめ

多重比較法	棄却域の形状(3項目)	体積	原理	妥当性（αの制御）	検出力	調整p値 0.0150 0.0167 0.0470
Bonferroni	α/3の厚さの壁	＜α	Bonferroniの不等式	正,独立,負の相関	5	0.0450 0.0501 0.1410
Holm	α/3の厚さの壁	＜α	Stepdown Bonferroni	正,独立,負の相関	4	0.0450 0.0450 0.0470
Sidak	α/3より厚い壁	＝α	独立性を仮定してαエラーを制御	正,独立	B法より大	0.0443 0.0493 0.1345
Hochberg	4層の城 塔が狭い	＜α	Stepup Bonferroni	正,独立	3	0.0334 0.0334 0.0470
Hommel	5層の城	＜α	Simesの閉手順	正,独立	2	0.0300 0.0334 0.0470
FDR	4層の城 塔が広い	＝α	Simesの1段階手順	FDRを制御	1	0.0251 0.0251 0.0470

Closed Testing Procedure（閉手順）

閉じた帰無仮設の族について，仮説H_Pをimplyするすべての上位の仮説$H_Q \in F$および

H_P自身が,それぞれ比較当たり有意水準αで棄却されるとき, H_Pを棄却する.



H_Pをimplyする上位の帰無仮説が保留される場合はH_Pも保留する

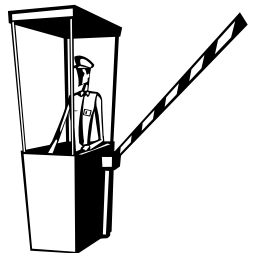
ゲートキーピング(gatekeeping):family単位の閉手順

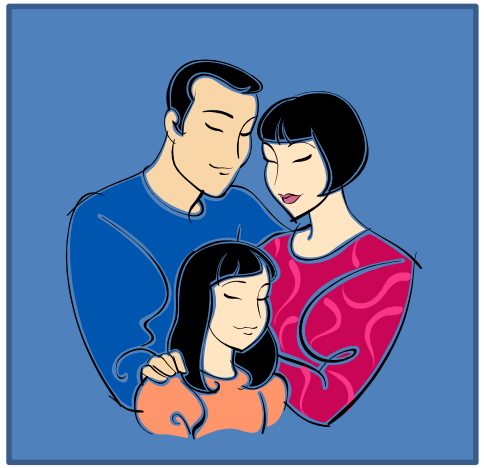
重要度によりまとめた帰無仮説の集合(族:family)のうち,

重要度の高い族から順に検定を行う方法.

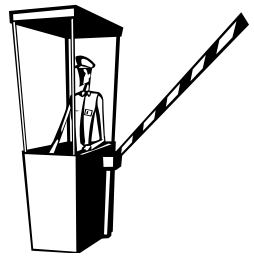
族内では検定の優先順位を事前に決めない.

family1





family2



family3

直列(serial)と並列(parallel)ゲートキーピング

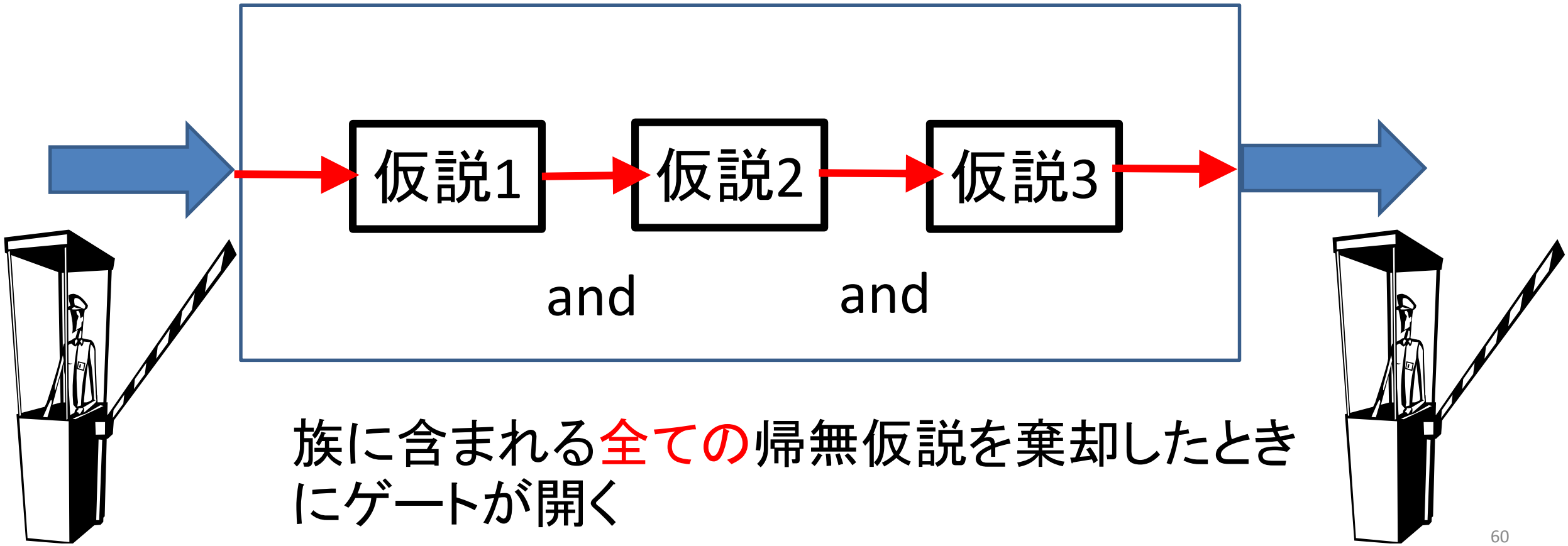
直列(serial)ゲートキーピング(and)

族に含まれる全ての帰無仮説を棄却したときに，次の族を検定する方法．族1と族2の積仮説に対して，族1のみの積仮説と同様の検定を行う．族2の検定結果は族1に影響しない．

並列(parallel)ゲートキーピング(or)

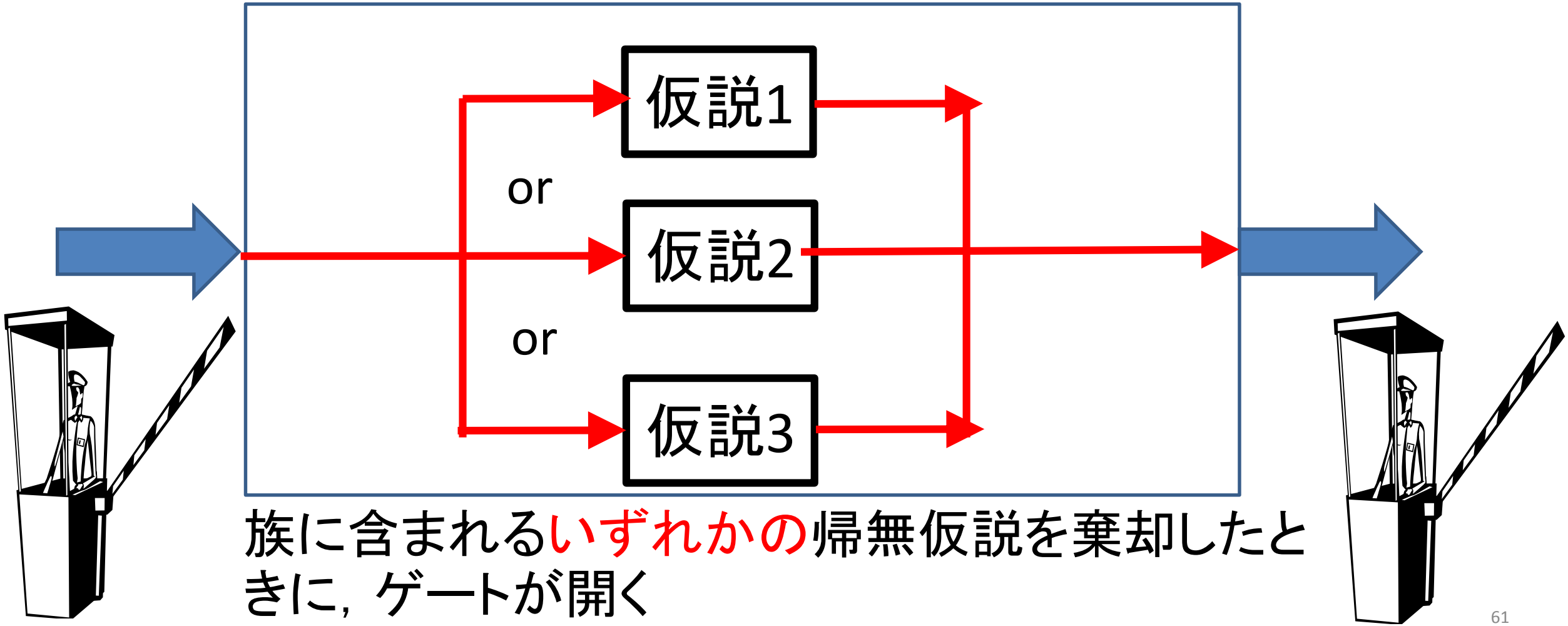
族に含まれるいずれかの帰無仮説を棄却したときに，次の族を検定する方法．族1の全ての仮説と族2の積仮説に対して，族1の全ての仮説の積仮説と同様の検定を行う．

直列(serial)ゲートキーピング



族に含まれる全ての帰無仮説を棄却したときにゲートが開く

並列(parallel)ゲートキーピング



族に含まれるいずれかの帰無仮説を棄却したときに，ゲートが開く

2種類の並列(parallel)ゲートキーピング
条件Aと条件B

条件A（修正Bonferroni） family i→ family i+1

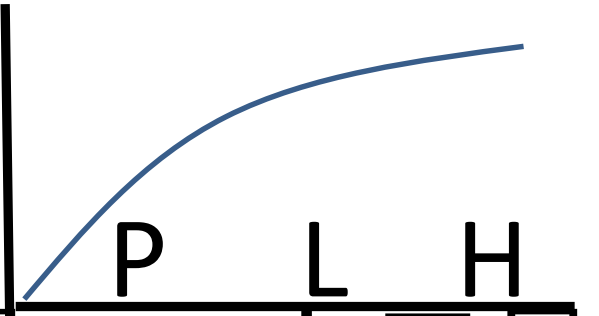
族i+1以降の検定結果が，族iの結果に影響を与える.

条件B（Bonferroni） family i→ family i+1

族i+1以降の検定結果が，族iの結果に影響を与えない.

検出力は A：修正Bonferroni＞B: Bonferroni

想定する状況



後期Ⅱ相用量反応試験

3群試験　P:プラセボ　L:低用量　H:高用量

（用量相関性あり）

閉手順　P-H　→　P-L

主要評価:2項目（A,B）　優先順位なし

H_{11}:A,P-H　H_{12}:B,P-H　H_{21}:A,P-L　H_{22}:B,P-L

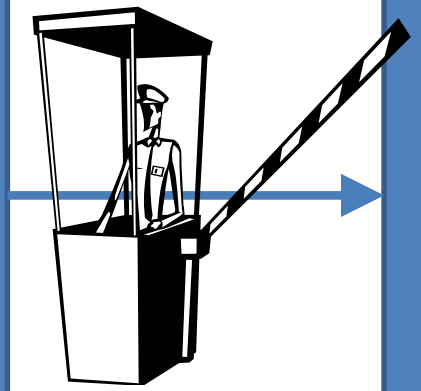
$\mu_{AP} = \mu_{AH}$　$\mu_{BP} = \mu_{BH}$　$\mu_{AP} = \mu_{AL}$　$\mu_{BP} = \mu_{BL}$

直列(serial)ゲートキーピング手順:Holm×2

主要評価（Holm）

H_{11}：P-H　項目A
H_{12}：P-H　項目B

Gatekeeper



副次評価（Holm）

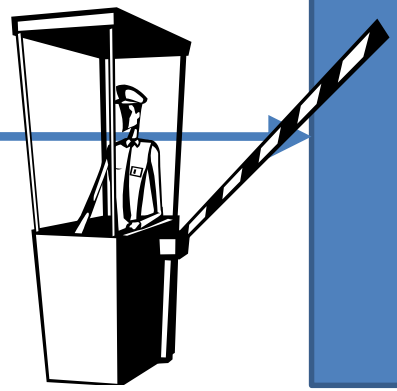
H_{21}：P-L　項目A
H_{22}：P-L　項目B

主要評価が2項目で有意→　副次を有意水準αでHolm
主要評価が有意差なし　→　副次を評価せず

並列(parallel)ゲートキーピング手順

主要評価　　Gatekeeper　　副次評価

H_{11}:P-H　項目A
H_{12}:P-H　項目B



H_{21}:P-L　項目A
H_{22}:P-L　項目B

主要評価のいずれかが有意　→　副次を検定
主要評価が有意差なし　→　副次を評価せず

閉じた帰無仮説の族

1:H_{11}A,P-H　2:H_{12}B,P-H　3:H_{21}A,P-L　4:H_{22}B,P-L

閉じた帰無仮説
族が全ての積仮説を
含んでいる.

$H_0^{\{1,2,3,4\}}: H_{11} \cap H_{12} \cap H_{21} \cap H_{22}$

$H_0^{\{1,2,3\}}: H_{11} \cap H_{12} \cap H_{21}$　$H_0^{\{1,2,4\}}: H_{11} \cap H_{12} \cap H_{22}$

$H_0^{\{1,3,4\}}: H_{11} \cap H_{21} \cap H_{22}$　$H_0^{\{2,3,4\}}: H_{12} \cap H_{21} \cap H_{22}$

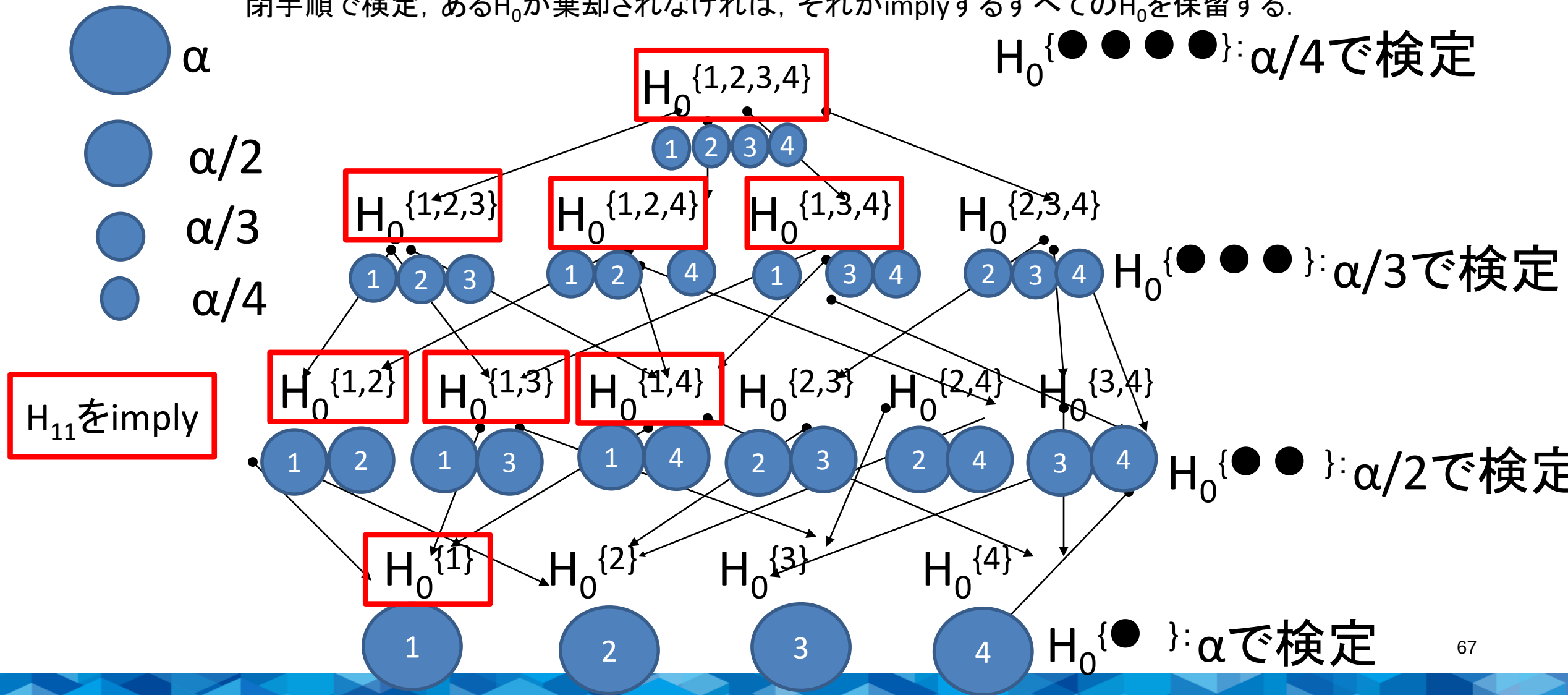
$H_0^{\{1,2\}}: H_{11} \cap H_{12}$　$H_0^{\{1,3\}}: H_{11} \cap H_{13}$　$H_0^{\{1,4\}}: H_{11} \cap H_{22}$

$H_0^{\{2,3\}}: H_{12} \cap H_{21}$　$H_0^{\{2,4\}}: H_{12} \cap H_{22}$　$H_0^{\{3,4\}}: H_{21} \cap H_{22}$

$H_0^{\{1\}}: H_{11}$　$H_0^{\{2\}}: H_{12}$　$H_0^{\{3\}}: H_{21}$　$H_0^{\{4\}}: H_{22}$

Holm

閉手順で検定，あるH_0が棄却されなければ，それがimplyするすべてのH_0を保留する.



Holmの判定行列

番号	積仮説	p値	1H11	2H12	3H21	4H22
15	H1234	4 × min(p11,p12,p21,p22)	yes	yes	yes	yes
14	H123	3 × min(p11,p12,p21)	yes	yes	yes	no
13	H124	3 × min(p11,p12,p22)	yes	yes	no	yes
12	H12	2 × min(p11,p12)	yes	yes	no	no
11	H134	3 × min(p11,p21,p22)	yes	no	yes	yes
10	H13	2 × min(p11,p21)	yes	no	yes	no
9	H14	2 × min(p11,p22)	yes	no	no	yes
8	H1	p11	yes	no	no	no
7	H234	3 × min(p12,p21,p22)	no	yes	yes	yes
6	H23	2 × min(p12,p21)	no	yes	yes	no
5	H24	2 × min(p12,p22)	no	yes	no	yes
4	H2	p12	no	yes	no	no
3	H34	2 × min(p21,p22)	no	no	yes	yes
2	H3	p21	no	no	yes	no
1	H4	p22	no	no	no	yes

最小p値を4倍

最小p値を3倍

最小p値を2倍

H11を
implyする仮説の
p値の最大値が
調整p値

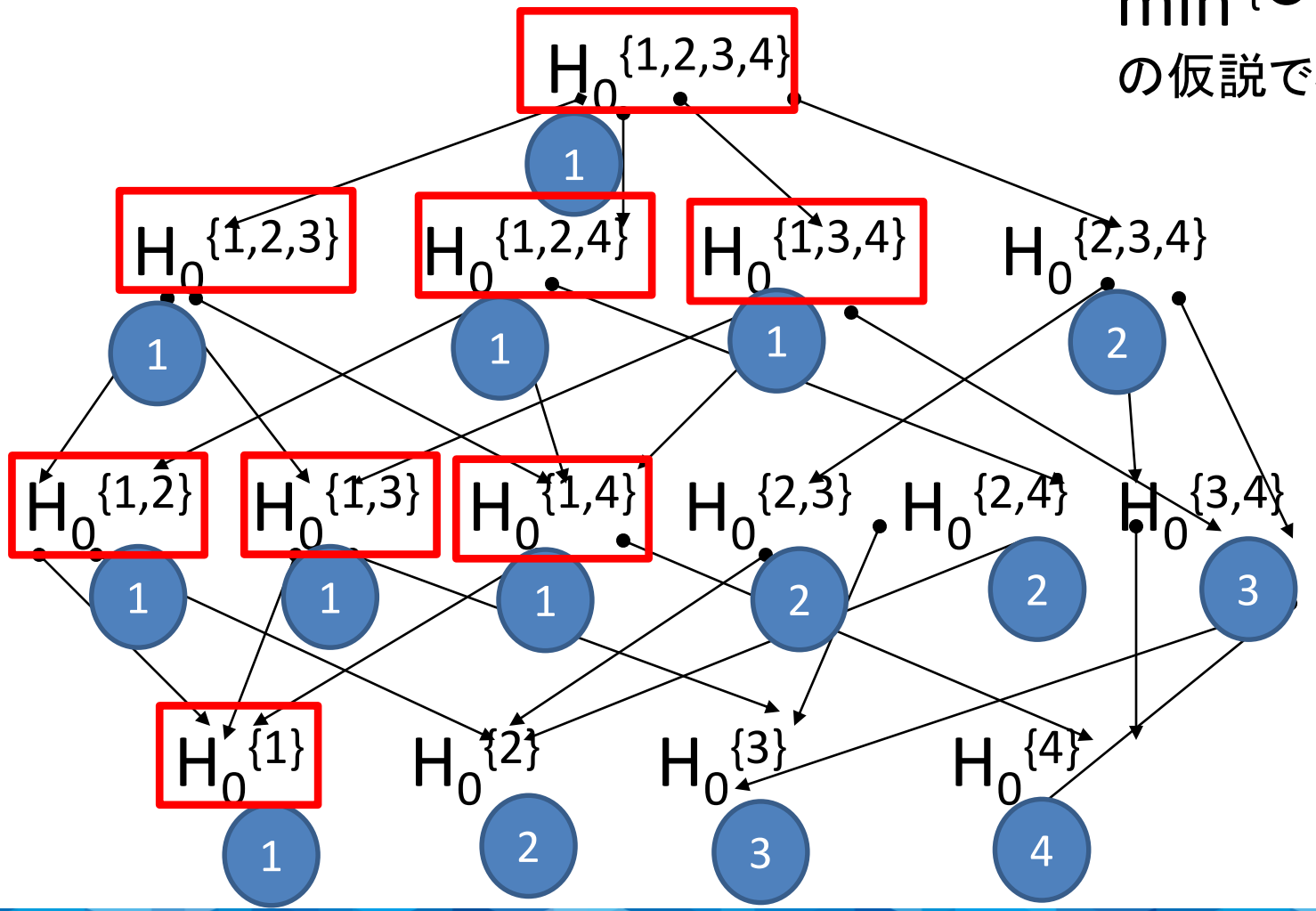
閉手順

$H_1 \rightarrow H_2 \rightarrow H_3 \rightarrow H_4$

α

H_{11}をimply

$H_0^{\{●●●●\}}$
min $^{\{●●●●\}}$
の仮説で検定



閉手順の判定行列

番号	積仮説	p値	1H11	2H12	3H21	4H22
15	H1234	p11	yes	yes	yes	yes
14	H123	p11	yes	yes	yes	no
13	H124	p11	yes	yes	no	yes
12	H12	p11	yes	yes	no	no
11	H134	p11	yes	no	yes	yes
10	H13	p11	yes	no	yes	no
9	H14	p11	yes	no	no	yes
8	H1	p11	yes	no	no	no
7	H234	p12	no	yes	yes	yes
6	H23	p12	no	yes	yes	no
5	H24	p12	no	yes	no	yes
4	H2	p12	no	yes	no	no
3	H34	p21	no	no	yes	yes
2	H3	p21	no	no	yes	no
1	H4	p22	no	no	no	yes

P11で検定

P12で検定

P21で検定

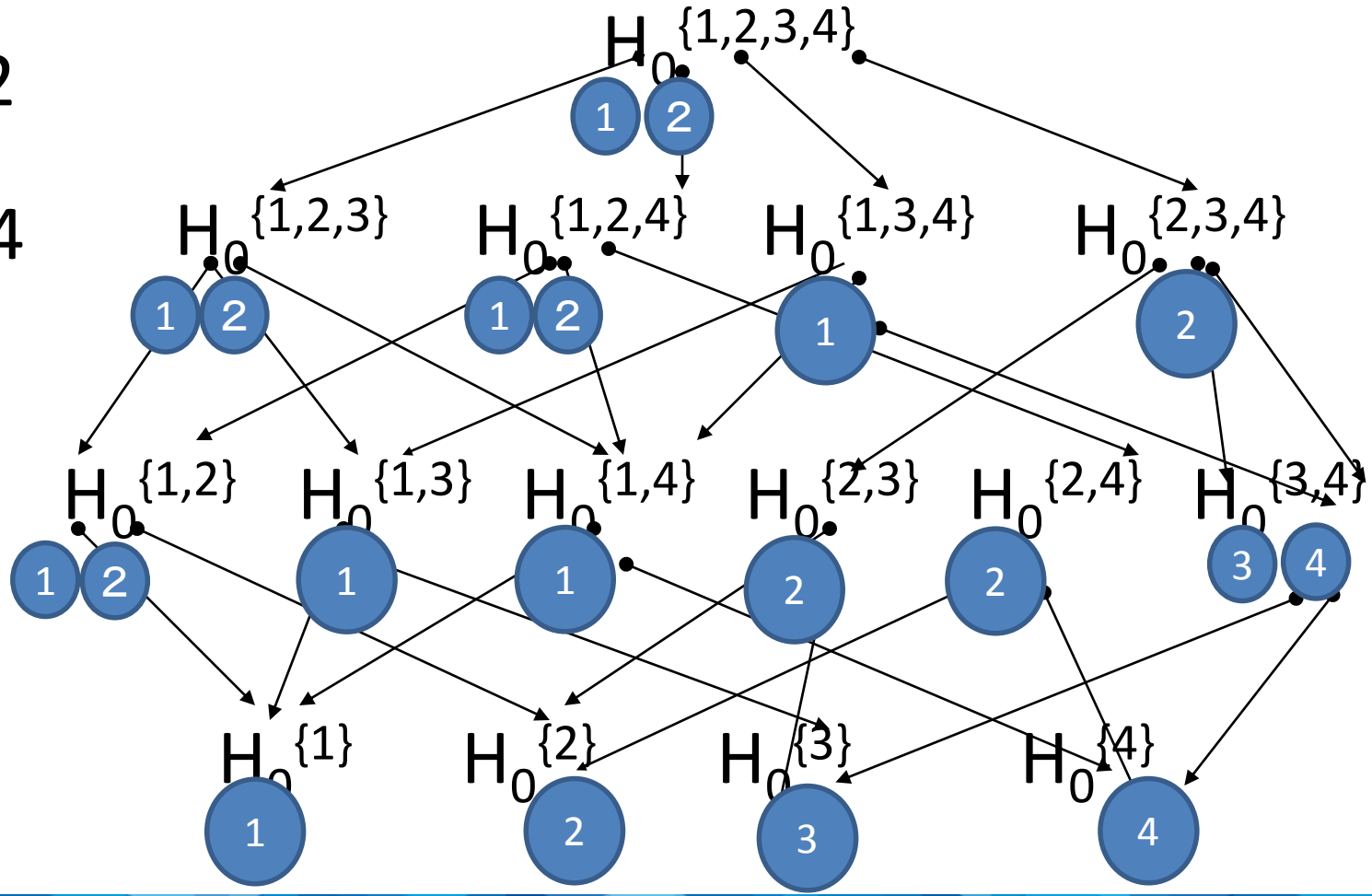
P22で検定

直列ゲートキーピング

α　H_0 1:H_{11}A,P-H　2:H_{12}B,P-H　3:H_{21}A,P-L　4:H_{22}B,P-L

α/2

α/4



直列ゲートキーピング

番号	積仮説	p値		1H11	2H12	3H21	4H22
15	H1234	min(2×p11,2×p12)	主要評価は副次評価の影響を受けない	yes	yes	yes	yes
14	H123	min(2×p11,2×p12)		yes	yes	yes	no
13	H124	min(2×p11,2×p12)		yes	yes	no	yes
12	H12	min(2×p11,2×p12)		yes	yes	no	no
11	H134	p11		yes	no	yes	yes
10	H13	p11		yes	no	yes	no
9	H14	p11		yes	no	no	yes
8	H1	p11		yes	no	no	no
7	H234	p12		no	yes	yes	yes
6	H23	p12		no	yes	yes	no
5	H24	p12		no	yes	no	yes
4	H2	p12		no	yes	no	no
3	H34	min(2×p21,2×p22)		no	no	yes	yes
2	H3	p21		no	no	yes	no
1	H4	p22		no	no	no	yes

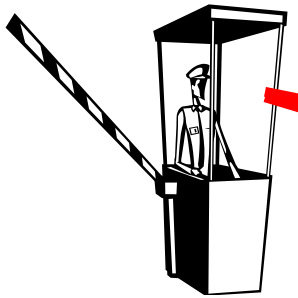
並列ゲートキーピング（A）

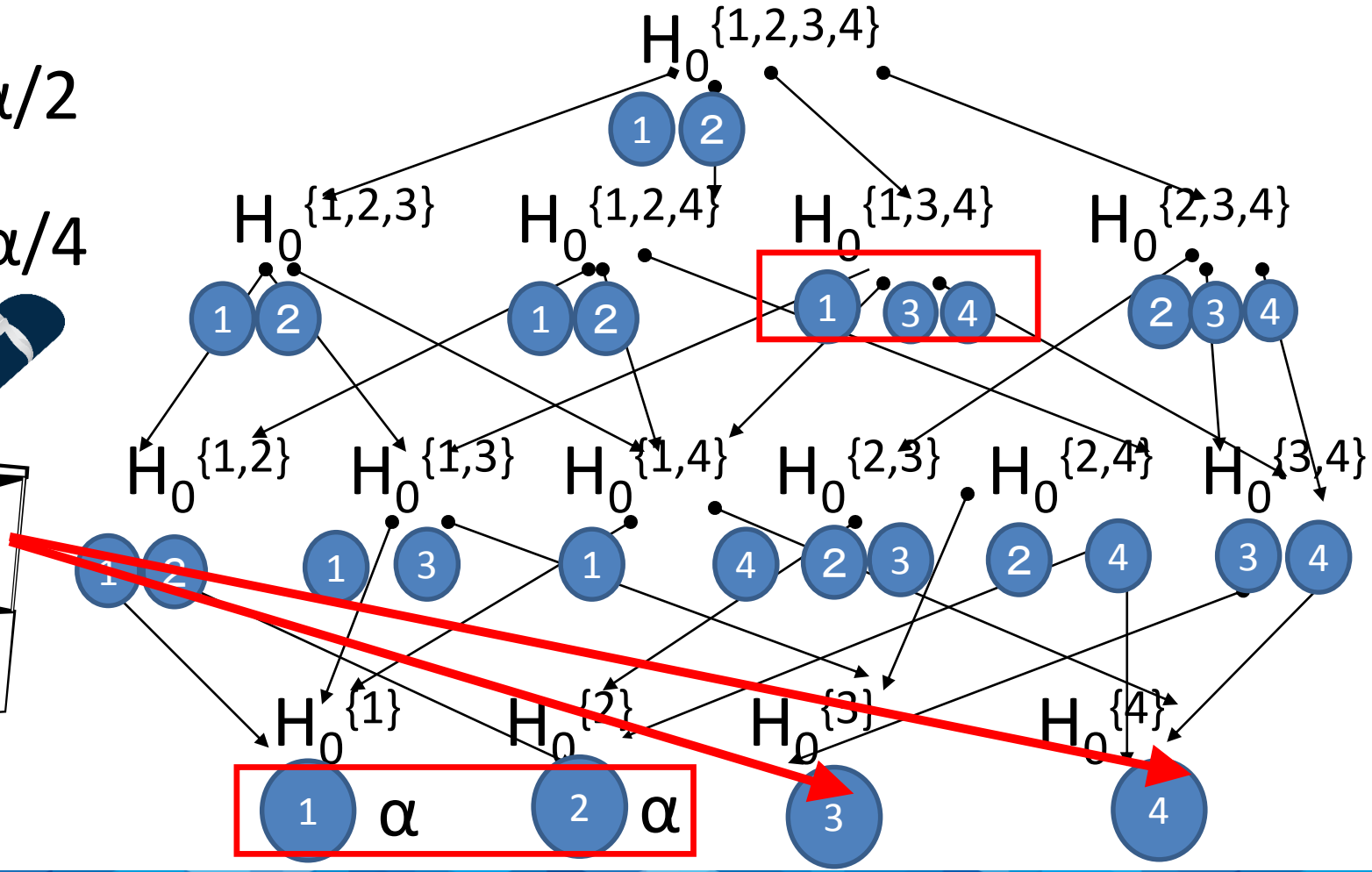
α

α/2

α/4

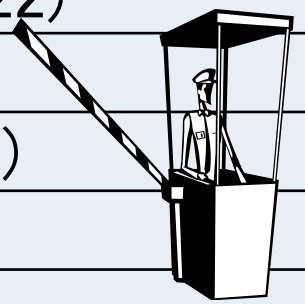
H_0 1:H_{11}A,P-H 2:H_{12}B,P-H 3:H_{21}A,P-L 4:H_{22}B,P-L





並列ゲートキーピング（A）

番号	積仮説	p値	1H11	2H12	3H21	4H22
15	H1234	min(2×p11,2×p12)	yes	yes	yes	yes
14	H123	min(2×p11,2×p12)	yes	yes	yes	no
13	H124	min(2×p11,2×p12)	yes	yes	no	yes
12	H12	min(2×p11,2×p12)	yes	yes	no	no
11	H134	min(2×p11,4×p21,4×p22)	yes	no	yes	yes
10	H13	min(2×p11,2×p21)	yes	no	yes	no
9	H14	min(2×p11,2×p22)	yes	no	no	yes
8	H1	p11	yes	no	no	no
7	H234	min(2×p12,4×p21,4×p22)	no	yes	yes	yes
6	H23	min(2×p12,2×p21)	no	yes	yes	no
5	H24	min(2×p12,2×p22)	no	yes	no	yes
4	H2	p12	no	yes	no	no
3	H34	min(2×p21,2×p22)	no	no	yes	yes
2	H3	p21	no	no	yes	no
1	H4	p22	no	no	no	yes

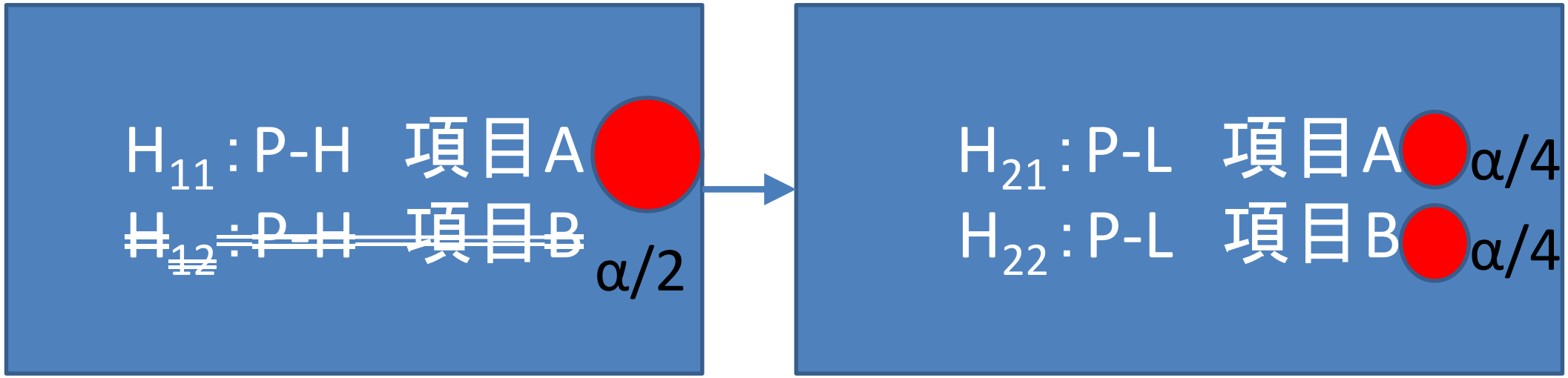


並列ゲートキーピング

H134の検定

H_{21} or H_{22} : がα/4未満であれば棄却

min(2 × p11,4 × p21,4 × p22)



帰無仮設

H_{12} : P-H 項目Bは成立してないので門番はいない

H_{11} : α H_{21} : α/2 H_{22} : α/2 で検定するとαを越えてしまう.

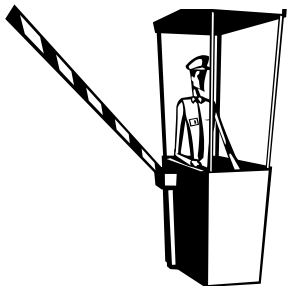
H_{11} の検定はH_{21} H_{22} :に依存

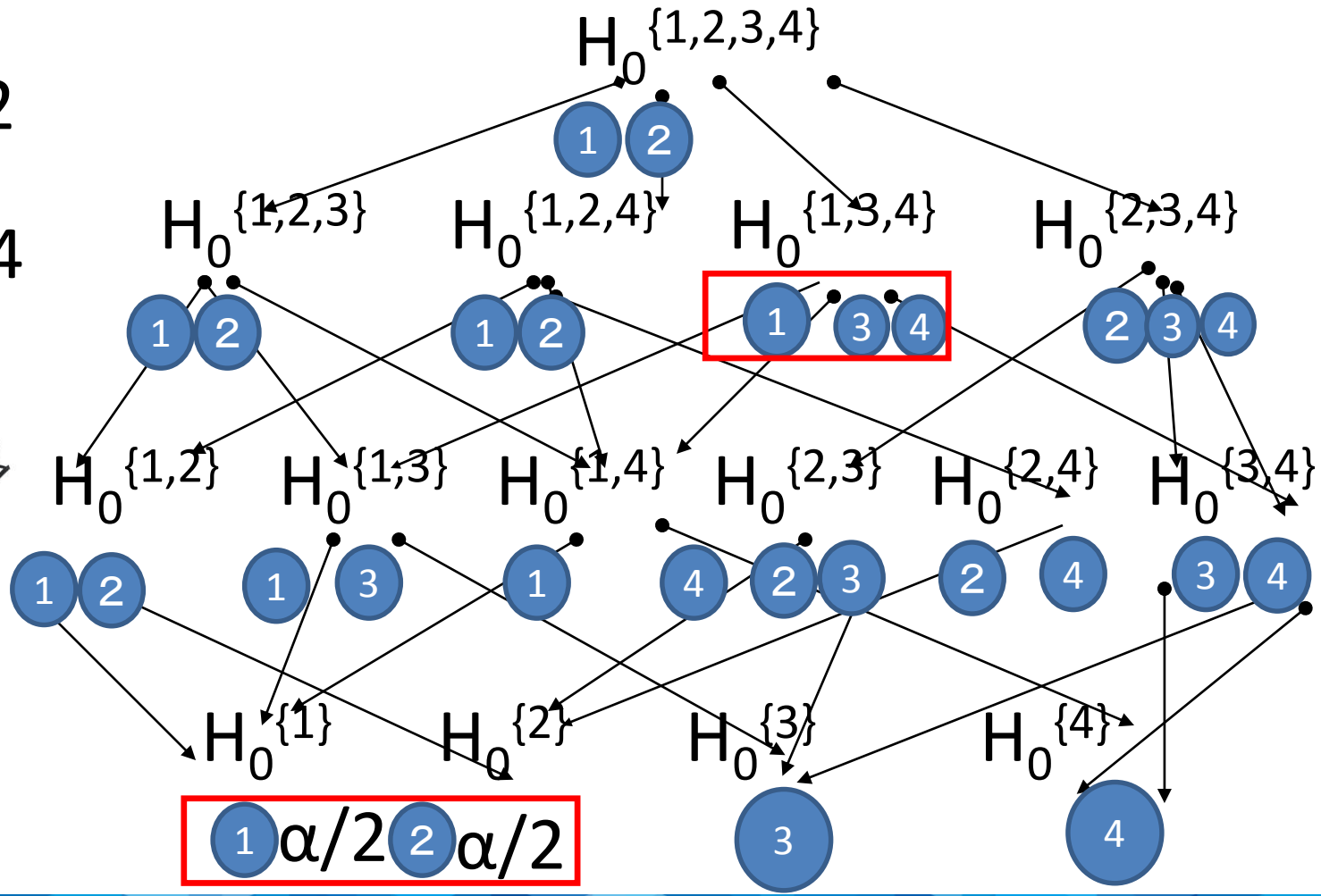
並列ゲートキーピング（B）

α H_0 1:H_{11}A,P-H 2:H_{12}B,P-H 3:H_{21}A,P-L 4:H_{22}B,P-L

α/2

α/4





並列ゲートキーピング（B）

常に
$\alpha/2$で
検定

番号	積仮説	p値	1H11	2H12	3H21	4H22
15	H1234	min(2×p11,2×p12)	yes	yes	yes	yes
14	H123	min(2×p11,2×p12)	yes	yes	yes	no
13	H124	min(2×p11,2×p12)	yes	yes	no	yes
12	H12	min(2×p11,2×p12)	yes	yes	no	no
11	H134	min(2×p11,4×p21,4×p22)	yes	no	yes	yes
10	H13	min(2×p11,2×p21)	yes	no	yes	no
9	H14	min(2×p11,2×p22)	yes	no	no	yes
8	H1	2×p11	yes	no	no	no
7	H234	min(2×p12,4×p21,4×p22)	no	yes	yes	yes
6	H23	min(2×p12,2×p21)	no	yes	yes	no
5	H24	min(2×p12,2×p22)	no	yes	no	yes
4	H2	2×p12	no	yes	no	no
3	H34	min(2×p21,2×p22)	no	no	yes	yes
2	H3	p21	no	no	yes	no
1	H4	p22	no	no	no	yes

マクロ%GateKeeper(dataset,test,outdata)

dataset:順序付けされた仮説族に対する情報と
未調整p値を含んだデータセット

test:”B” Bonferroni(B) ”MB” 修正Bonferroni（A）
”S” Simes

outdata:調整p値を出力するデータセット

マクロ%GateKeeper の対象データ

変数FAMILY 仮説の族

変数SERIAL 0:並列 1:直列

変数WEIGHT 族内の有意水準の配分 族内の和は1

変数RELIMP 後の族に対する相対的重要度

変数RAW_P 未調整p値

Alex Dmitrienko, Geert Molenberghs, Christy Chuang-Stein, Walter W. Offen(2005)

Analysis of Clinical Trials Using SAS: A Practical Guide SAS Institute

http://ftp.sas.com/samples/A59390よりプログラムは入手可能

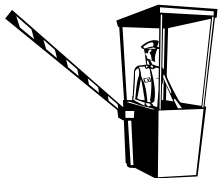
直列と並列データセット

```
data examplea; *直列;
    input hyp $ family serial weight relimp raw_p @@;
    datalines;
    H11 1 1 0.5 0 0.052    H12 1 1 0.5 0 0.002
    H21 2 0 0.5 0 0.010    H22 2 0 0.5 0 0.015
data examplea; *並列;
    input hyp $ family serial weight relimp raw_p @@;
    datalines;
    H11 1 0 0.5 0 0.052    H12 1 0 0.5 0 0.002
    H21 2 0 0.5 0 0.010    H22 2 0 0.5 0 0.015
```

並列Bon，並列Bon修正が一致する場合

仮説	hyp	family	raw_p	直列Bon	並列A	並列B
A P−H	H11	1	0.002	0.004*	0.004*	0.004*
B P−H	H12	1	0.026	0.026*	0.052	0.052
A P−L	H21	2	0.300	0.600	0.600	0.600
B P−L	H22	2	0.400	0.600	0.600	0.600

H11(0.002) H12(0.026)

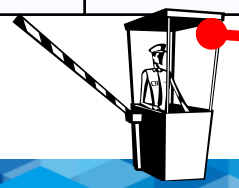


H21(0.300) H22(0.400)

p12が修正の有無で異なる場合

仮説	hyp	family	raw_p	直列Bon Holm**2	並列A	並列B
A P−H	H11	1	0.002	0.004*	0.004*	0.004*
B P−H	H12	1	0.026	0.026*	0.030* (0.015×2)	0.052 (0.026×2)
A P−L	H21	2	0.001	0.026*	0.004*	0.004*
B P−L	H22	2	0.015	0.026*	0.030*	0.030*

H11(0.002) H12(0.026)



H21(0.001) H12(0.015)

直列でgateが開かない場合

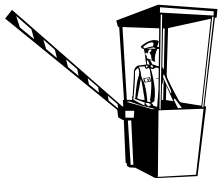
仮説	hyp	family	raw_p	直列Bon	並列A	並列B
A　P−H	H11	1	0.002	0.004*	0.004*	0.004*
B　P−H	H12	1	0.052	0.052	0.052	0.104 (0.052×2)
A　P−L	H21	2	0.001	0.052	0.004*	0.004* (0.001×4)
B　P−L	H22	2	0.015	0.052	0.030*	0.030* (0.015×2)

$H_0^{\{2,3\}}$

$H_0^{\{2,3\}}$

$H_0^{\{2,4\}}$

H11(0.002) H12(0.052)



H21(0.001) H22(0.015)

直列ゲートキーピング：重みを非等配分

番号	積仮説	p値	1H11	2H12	3H21	4H22
15	H1234	min(p11/w11,p12/w12)	yes	yes	yes	yes
14	H123	min(p11/w11,p12/w12)	yes	yes	yes	no
13	H124	min(p11/w11,p12/w12)	yes	yes	no	yes
12	H12	min(p11/w11,p12/w12)	yes	yes	no	no
11	H134	p11	yes	no	yes	yes
10	H13	p11	yes	no	yes	no
9	H14	p11	yes	no	no	yes
8	H1	p11	yes	no	no	no
7	H234	p12	no	yes	yes	yes
6	H23	p12	no	yes	yes	no
5	H24	p12	no	yes	no	yes
4	H2	p12	no	yes	no	no
3	H34	min(p21/w21,p22/w22)	no	no	yes	yes
2	H3	p21	no	no	yes	no
1	H4	p22	no	no	no	yes

$w11+w12=1$

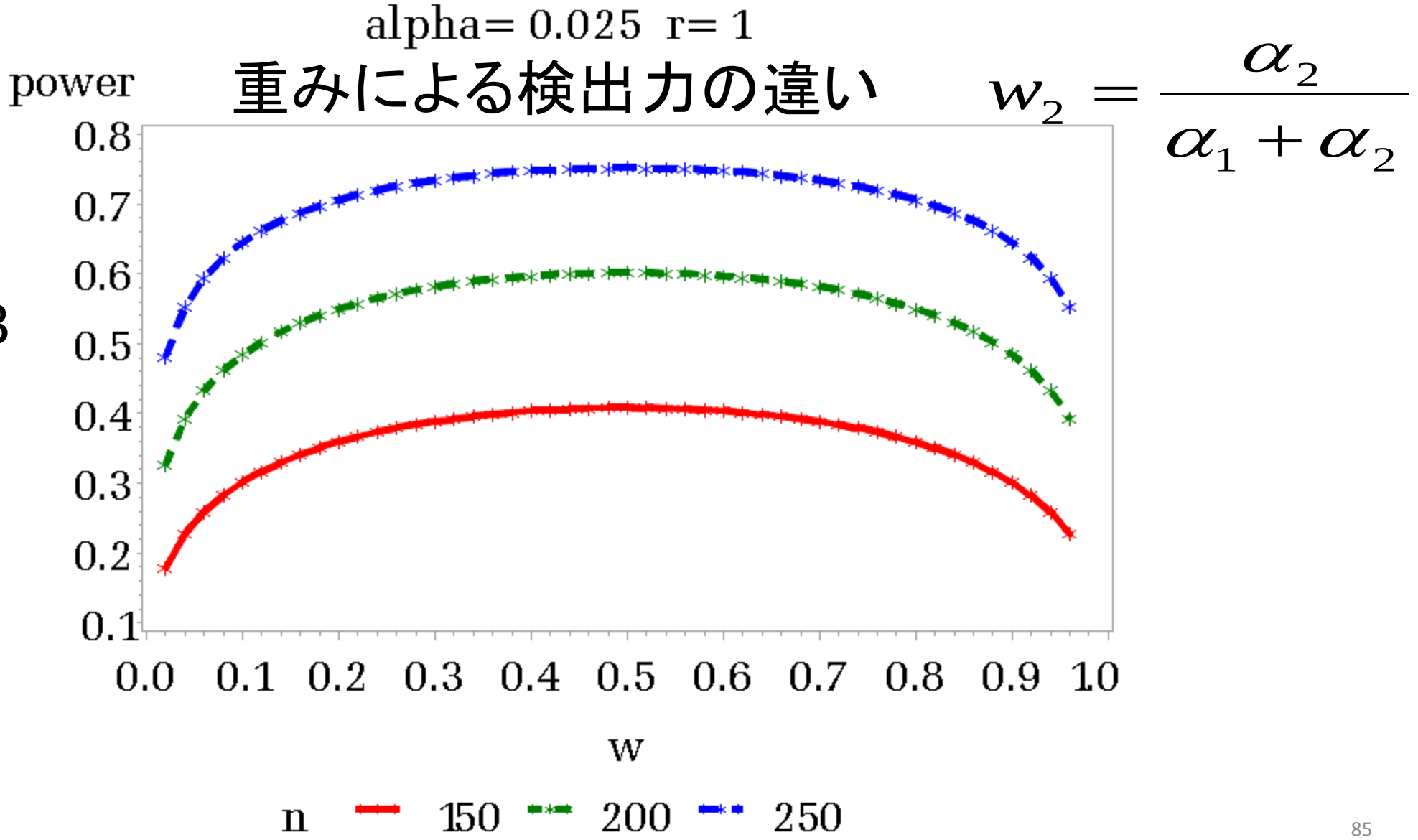
$w21+w22=1$

$w-0.5:\mathrm{Bonferroni}$

重みによる検出力の違い

$$w_2 = \frac{\alpha_2}{\alpha_1 + \alpha_2}$$

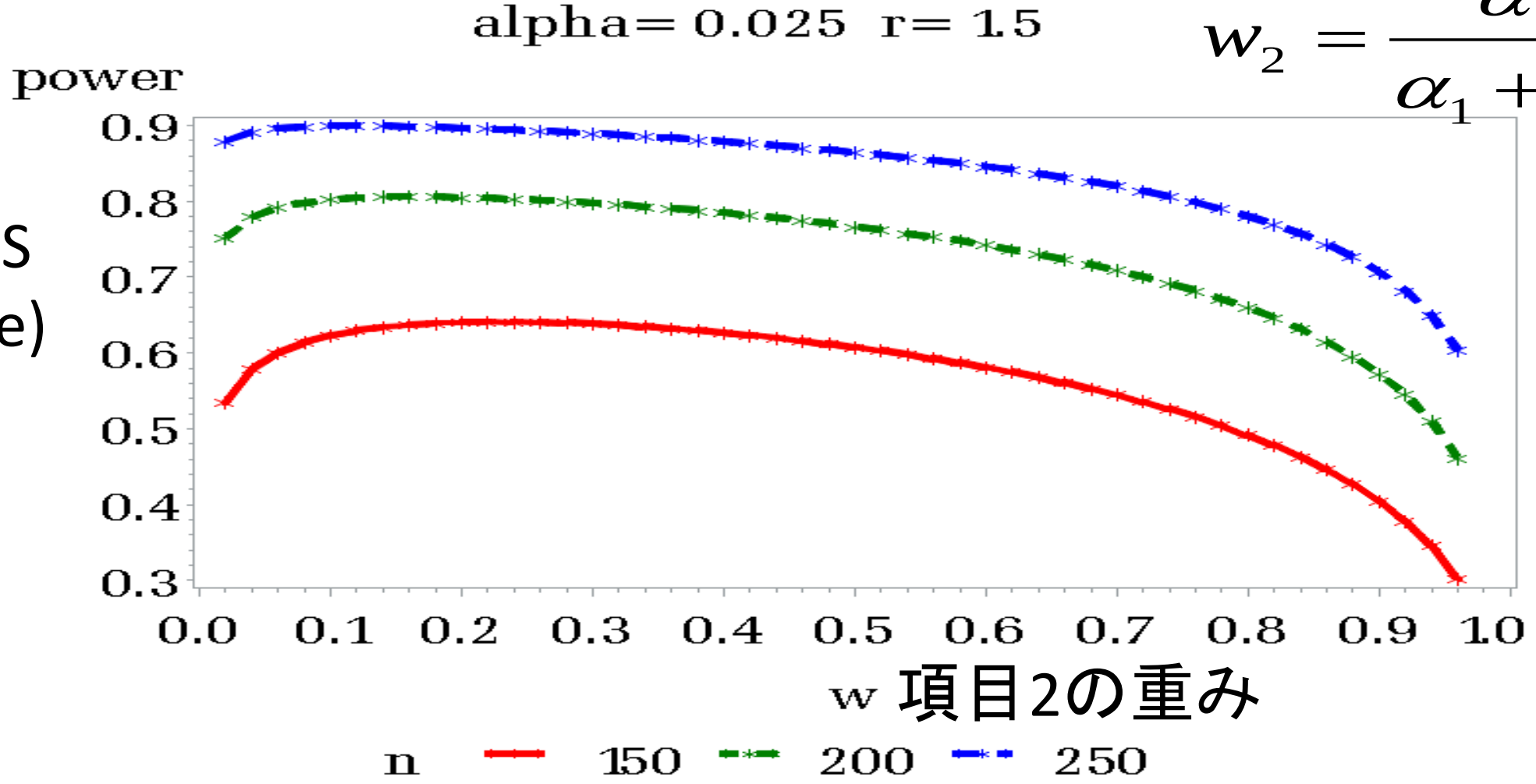
2項目のES
(Effect Size)
ES1=ES2=0.3
r=1



重みによる検出力の違い

$$w_2 = \frac{\alpha_2}{\alpha_1 + \alpha_2}$$

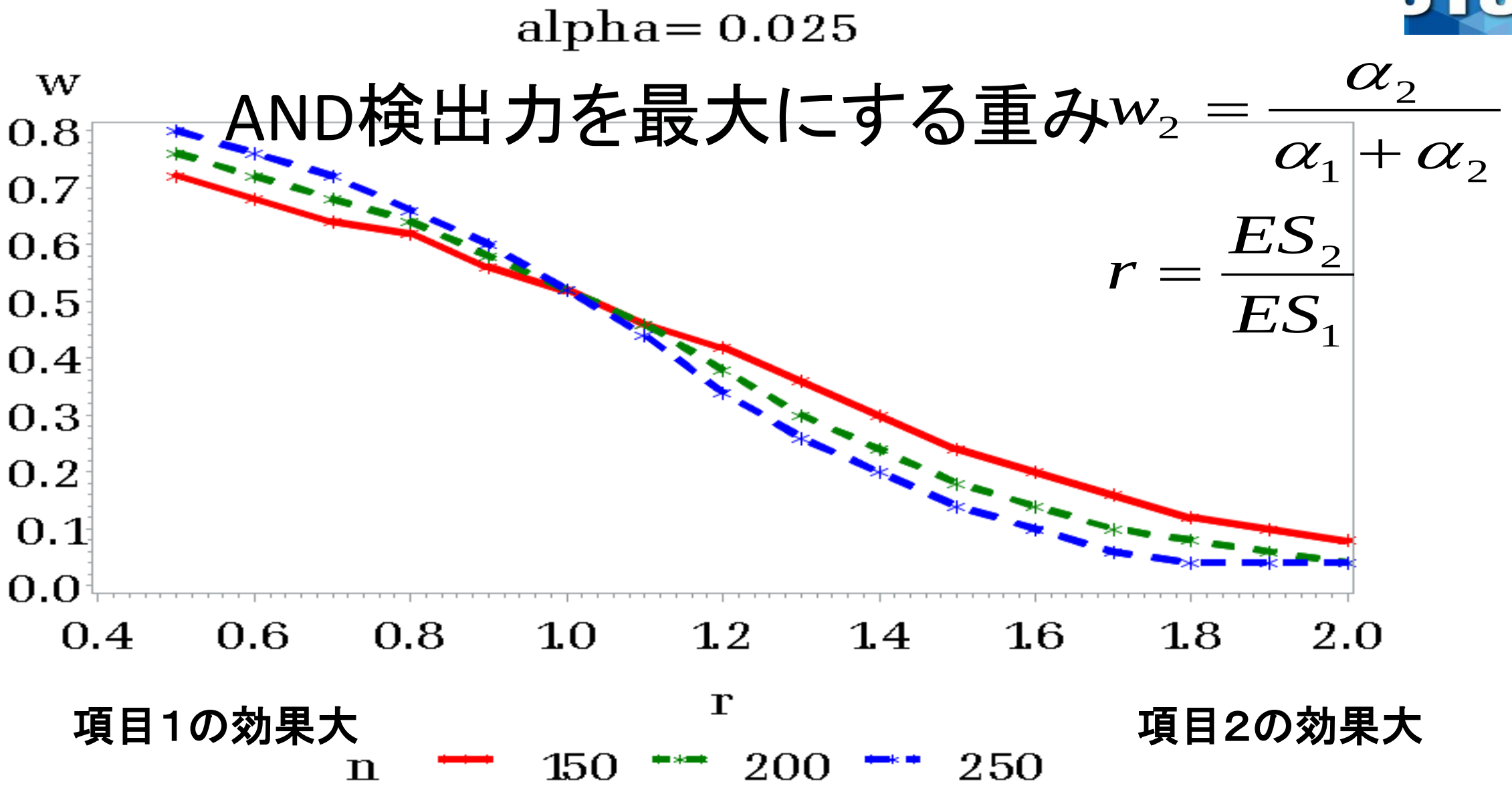
2項目のES
(Effect Size)
ES1=0.30
ES2=0.45
r=1.5



AND検出力を最大にする重み

$$w_2 = \frac{\alpha_2}{\alpha_1 + \alpha_2}$$

$$r = \frac{ES_2}{ES_1}$$



参考文献

森川馨　田崎武信(2009)
治験の統計解析 理論とSAS®による実践. 講談社

Alex Dmitrienko, Geert Molenberghs, Christy Chuang-Stein

Walter Offen(2005) Analysis of clinical trials using SAS : a practical guide. SAS Institute

Peter H. Westfall, Randall D. Tobias, Russell D. Wolfinger (2011) Multiple Comparisons and Multiple Tests Using SAS. SAS Institute