◇◇レビュー◇◇

スパースサンプリングデータにおける *AUC* の推定

笠井 英史, 橋本 敏夫, 山田 雅之, 榎 秀之, 半田 淳,
滝沢 毅, 平田 篤由

Method of AUC Estimation from Sparse Sampling Data

Hidefumi KASAI, Toshio HASHIMOTO, Masayuki YAMADA, Hideyuki SAKAKI,
Jun HANDA, Tsuyoshi TAKIZAWA and Atsuyoshi HIRATA

Ad Hoc Committee on Statistics, Japan Pharmaceutical Manufacturers Association, Tokyo

Summary: Statistical analysis method on nonclinical pharmacokinetic data was studied. In this paper, the *AUC* estimation with its variance for sparse sampling data was considered. The methods to evaluate the variance of *AUC* based on the mean concentration and also to estimate the approximated confidence interval were presented.

Key words: Statistical analysis, *AUC*, Small animal, Sparse sampling, Variance, Confidence interval

はじめに

本レビューは、日本製薬工業協会の医薬品評価委員会・統計特別小委員会で、1999年4月から2001年3月にかけて非臨床薬物動態試験の生物統計的な側面について調査・研究した成果をもとに作成したものである。

イス、サル等の大動物あるいはヒトを用いた血漿中薬物動態試験においては、一個体から経時的に採血(本レビューでは、FULL サンプリングとよぶ)を行うことが可能である。このようにして得られた濃度データからは個体ごとに薬物動態パラメータ(*AUC*, $C_{\max}$ 等)を算出することが可能である。

一方、ラット、マウス等の齧歯類の場合は濃度測定感度に基づく採血量の問題から経時的採血が困難なため、一個体からは採血1回のみ(以下、SPARSE サンプリング)、もしくは2, 3回の採血(以下、PARTIAL サンプリング)といった採血デザインが用いられることが多い。

SPARSE, PARTIAL サンプリングから得られたデータについては、時点ごとの平均濃度に基づく *AUC*, $C_{\max}$ の値(点推定値という)のみが報告されることが多い。しかし、このようにして算出されたパラメータにも個体データの変動に基づく推定誤差が伴う。たとえば *AUC* に関してはある仮定のもと、推定誤差を算出することが可能である¹⁻⁴⁾。そこで本レビューでは、実データを用いて SPARSE, PARTIAL サンプリングから得られたデータにおける *AUC* 推定の考え方を示す。

方 法

1. 平均濃度に基づく *AUC* の分散の推定¹⁾

時点 $t_i (i=0, 1, \dots, a)$ における個体 $j (j=1, \dots, n_i)$ の血漿中濃度を Y_{ij} とする。このとき時点 t_i での平均濃度 $\bar{Y}_i$ に基づく群の *AUC* を次のように台形法で算出する。

———かさい ひでふみ———

笠井英史：1992年、東京大学大学院理学系研究科生物化学専攻修士課程中退。同年、大日本製薬株式会社に入社以来、薬物動態研究部にて非臨床および臨床薬物動態の研究に携わってきた。特に、市販後を含む臨床薬物動態学に興味があり、母集団薬物速度論的解析およびTDMのためのベイズ解析を中心に研究してきた。最近は薬物動態データの統計学からのアプローチにも関心がある。

$$A\hat{UC} = \frac{1}{2} \left[(t_1 - t_0) \hat{Y}_0 + \sum_{i=1}^{a-1} (t_{i+1} - t_i) \hat{Y}_i + (t_a - t_{a-1}) \hat{Y}_a \right]$$

$$\hat{Y}_i = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^{n_i} Y_{ij}, i=0, \dots, a$$

この公式を実データに適用して得られる AUC の点推定値は一つの試験データに対して一つの確定した値をとる。しかし、もし仮に同じ試験を繰り返したとすると、個体のばらつきのために異なる AUC 値が得られるはずである。すなわち、平均濃度に基づく AUC であっても必ずばらつきは伴っており、さらに、そのばらつきを算出することも可能である。つまり、この AUC 推定量の分散 $Var(A\hat{UC})$ は

$$Var(A\hat{UC}) = \sum_{i,j} c_i c_j Cov(\hat{Y}_i, \hat{Y}_j) \quad (式 1)$$

で与えられる。ただし

$$c_i = \begin{cases} (t_1 - t_0)/2, & i=0 \\ (t_{i+1} - t_i)/2, & i=1, \dots, a-1 \\ (t_a - t_{a-1})/2, & i=a \end{cases}$$

である。ここで、 $Cov(X, Y)$ は X と Y の共分散を表す。 $Y=X$ の場合は X の分散を表している。

各個体からの採血が 1 回ずつの場合はすべてのデータが独立になるので

$$Var(A\hat{UC}) = \sum_i c_i^2 Var(\hat{Y}_i)$$

となる。このとき自由度 ν が近似的に

$$\nu = \frac{\left[\sum_{i=0}^a c_i^2 Var(\hat{Y}_i) \right]^2}{\sum_{i=0}^a \frac{c_i^4 [Var(\hat{Y}_i)]^2}{n_i - 1}} \quad (式 2)$$

で与えられることを利用して $100(1-\alpha)\%$ 両側信頼区間を

$$(A\hat{UC} - t(\alpha/2, \nu) \cdot \sqrt{Var(A\hat{UC})}, A\hat{UC} + t(\alpha/2, \nu) \cdot \sqrt{Var(A\hat{UC})})$$

と構成することができる^{3,4)}。ただし、 $t(\alpha, \nu)$ は自由度 ν の t 分布の上側 $100\alpha\%$ 点である。

なお、各個体からの採血が 2 回以上の場合、自由度算出のための近似式は若干複雑となる。基本的考え方を Appendix に示すが、詳細は成書⁵⁾を参照されたい。

また、本レビューでは経口投与後の最終測定時点までの AUC のみを考える。無限大時間までの AUC あるいは静脈内投与後データの場合の時間 0 への外挿を伴う AUC に対する適用²⁾に関しては制限が多く、あまり実用的でないため、紹介は省略する。

2. 実データの解析

1) ヒト FULL サンプルングデータ⁶⁾

ヒトにおいて FULL サンプルングされたデータを表

1 に示す。このデザインにおいては 9 例の被験者に薬物を経口投与後、各被験者より 1, 2, 4, 6, 8, 12 時間後に採血を行い血漿中薬物濃度を測定した。次にこのデータより、個体あたり 2 回採血のデザイン(PARTIAL)、およびその変形として個体間で採血時点に重なりを持たせたデザイン(以下、PARTIAL-OV)になるようにデータを抽出した(表 2)。PARTIAL デザインにおいては採血時点ごとに個体を 3 群に分け、群あたりの例数を 3 例とした。個体 ID が 1~3 の症例においては投与後 1, 6 時間のみに濃度測定が行われたと想定してデータを抽出した。同様に ID 4~6, ID 7~9 においてはそれぞれ投与後 2, 8 時間、投与後 4, 12 時間に採血を行ったと想定した。一方、PARTIAL-OV デザインにおいては群あたりの例数 1 例ずつの 9 群に個体を割り付けるとみなす。すなわち、各被験者の 1 回目の採血時点は PARTIAL デザインと同様としたが、2 回目の採血を ID 1, 4, 7 においては投与後 6 時間、ID 2, 5, 8 においては投与後 8 時間、ID 3, 6, 9 においては投与後 12 時間とした。つまりこの場合、すべての被験者がそれぞれ異なるパターンで採血されることになる。

2) ラットデータ⁷⁾

ラットにおいて PARTIAL サンプルングされたデータを表 3 に示す。このデザインにおいては 8 匹のラットを 4 例ずつの 2 群に割り付け、薬物を経口投与後、ID 1~4 のラットからは 1, 4, 12 時間に、ID 5~8 のラットからは 2, 8, 24 時間に採血を行い血漿中薬物濃度が測定された。ID 1~4 と ID 5~8 の間で採血時点の重ならないデザインである。

表 1 ヒトにおいて FULL サンプルングされたデータ

ID	血漿中濃度 (ng/mL)					
	投与後の時間 (hr)					
	1	2	4	6	8	12
1	17	116	174	106	58	32
2	44	204	263	177	113	53
3	181	391	361	258	155	45
4	42	267	385	291	195	72
5	131	287	302	205	142	44
6	91	317	388	247	155	55
7	55	276	397	287	177	40
8	—	127	292	165	100	47
9	93	286	266	169	101	30
平均	82	252	314	212	133	46
分散	2915	7894	5593	3972	1871	162
標準偏差	54	89	75	63	43	13

—: データなし

表2 ヒト FULL サンプリングデータから抽出して構成した PARTIAL および PARTIAL-OV データ

PARTIAL		血漿中濃度 (ng/mL)					
群	ID	投与後の時間 (hr)					
		1	2	4	6	8	12
1	1	17	—	—	106	—	—
	2	44	—	—	177	—	—
	3	181	—	—	258	—	—
2	4	—	267	—	—	195	—
	5	—	287	—	—	142	—
	6	—	317	—	—	155	—
3	7	—	—	397	—	—	40
	8	—	—	292	—	—	47
	9	—	—	266	—	—	30
平均		81	290	318	180	164	39
分散		7732	633	4810	5784	763	73
標準偏差		88	25	69	76	28	9

PARTIAL-OV

PARTIAL-OV		血漿中濃度 (ng/mL)					
群	ID	投与後の時間 (hr)					
		1	2	4	6	8	12
1	1	17	—	—	106	—	—
2	2	44	—	—	—	113	—
3	3	181	—	—	—	—	45
4	4	—	267	—	291	—	—
5	5	—	287	—	—	142	—
6	6	—	317	—	—	—	55
7	7	—	—	397	287	—	—
8	8	—	—	292	—	100	—
9	9	—	—	266	—	—	30
平均		81	290	318	228	118	43
分散		7732	633	4810	11167	462	158
標準偏差		88	25	69	106	22	13

—: データなし

結 果

1. ヒト FULL サンプリングデータ

まず PARTIAL デザインのデータについて考える。時点ごとの平均濃度に基づく AUC_{0-12} は台形法により $2084 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ と算出される。次にこの AUC 推定値の分散を式(1)によって計算するわけであるが、そのためには各時点における濃度の分散に加えて、各時点間の濃度の共分散も必要になる。投与後 1 時間と 6 時間, 2 時間と 8 時間, 4 時間と 12 時間の濃度の間の共分散はそれぞれ 6324, -445, 170 ($\text{ng/mL})^2$ と計算される。これら以外の時間の組み合わせ間の共分散はすべて 0 である。したがって AUC 推定値の分散は

表3 ラットにおいて PARTIAL サンプリングされたデータ

		血漿中濃度 ($\mu\text{g/mL}$)					
群	ID	投与後の時間 (hr)					
		1	2	4	8	12	24
1	1	0.629	—	2.038	—	1.280	—
	2	0.572	—	2.431	—	1.346	—
	3	0.366	—	1.733	—	1.386	—
	4	0.718	—	4.979	—	3.611	—
2	5	—	1.207	—	1.377	—	0.122
	6	—	0.639	—	1.786	—	0.288
	7	—	0.675	—	1.088	—	0.277
	8	—	0.861	—	2.786	—	0.269
平均		0.571	0.846	2.795	1.759	1.906	0.239
分散		0.022	0.068	2.201	0.551	1.294	0.006
標準偏差		0.149	0.260	1.484	0.742	1.138	0.078

—: データなし

$$\begin{aligned}
 & \left(\frac{2-0}{2}\right)^2 \cdot \frac{7732}{3} + \left(\frac{4-1}{2}\right)^2 \cdot \frac{633}{3} + \left(\frac{6-2}{2}\right)^2 \cdot \frac{4810}{3} \\
 & + \left(\frac{8-4}{2}\right)^2 \cdot \frac{5784}{3} + \left(\frac{12-6}{2}\right)^2 \cdot \frac{763}{3} + \left(\frac{12-8}{2}\right)^2 \cdot \frac{73}{3} \\
 & + 2 \cdot \frac{2}{2} \cdot \frac{8-4}{2} \cdot \frac{6324}{3} + 2 \cdot \frac{4-1}{2} \cdot \frac{12-6}{2} \cdot \left(\frac{-445}{3}\right) \\
 & + 2 \cdot \frac{6-2}{2} \cdot \frac{12-8}{2} \cdot \frac{170}{3} = 27114
 \end{aligned}$$

となり, 標準誤差は $\sqrt{27114} = 165 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ と計算される。このときの自由度は 3.67 と算出されることから 95% 両側信頼区間は, 自由度 3.67 の t 分布の上側 2.5% 点 2.88 を用いて

$$(2084 - 165 \times 2.88, 2084 + 165 \times 2.88) = (1609, 2559)$$

と計算される。

なお, 一人の被験者からの 2 回の採血を仮に独立な二人の被験者からの 1 回ずつの採血とみなす。すなわち, 独立な 18 人の被験者から 1 回ずつ採血されたデータであると仮定すると, AUC 推定値の分散は, 時点間の濃度の共分散が 0 になるので

$$\begin{aligned}
 & \left(\frac{2-0}{2}\right)^2 \cdot \frac{7732}{3} + \left(\frac{4-1}{2}\right)^2 \cdot \frac{633}{3} + \left(\frac{6-2}{2}\right)^2 \cdot \frac{4810}{3} \\
 & + \left(\frac{8-4}{2}\right)^2 \cdot \frac{5784}{3} + \left(\frac{12-6}{2}\right)^2 \cdot \frac{763}{3} \\
 & + \left(\frac{12-8}{2}\right)^2 \cdot \frac{73}{3} = 19565
 \end{aligned}$$

すなわち標準誤差は $\sqrt{19565} = 140 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ と計算される。 AUC_{0-12} の値自体は $2084 \text{ ng} \cdot \text{hr/mL}$ で変わらない。さらにこのときの自由度は 6.79 と計算されることから 95% 両側信頼区間は (1751, 2417) となる。この場合, 相関を考慮した場合の信頼区間 (1609, 2559) に比べて若干狭い区間が得られることになる。

次に PARTIAL-OV デザインのデータの解析であるが、 AUC_{0-12} は $2052 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ と算出される。すべてのデータを独立と仮定する(共分散をすべて 0 とする)と、この値の標準誤差は上と同様の計算より、 $161 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ となる。また、自由度は 4.96、95% 両側信頼区間は (1635, 2466) と計算される。一方、データの相関構造を考慮した場合の計算は複雑になるが、 AUC の推定誤差として $336 \text{ ng}\cdot\text{hr/mL}$ という値が得られる。この値は相関を無視したときに比べて大きな値である。

なお、この PARTIAL-OV デザインでは群あたりの例数が 1 例となるため、相関を考慮したとき Appendix に示す方法での自由度の算出は不可能となる。群あたり 2 例以上を割り付けたデザインを採用するならば、自由度、信頼区間を求めることは可能である。

2. ラットデータ

時点ごとの平均濃度に基づく AUC_{0-24} は台形法により $33.9 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と推定される。この AUC の推定誤差は、測定値の時点間の相関を考慮すると 1. と同様の計算により $7.0 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と求められる。このときの自由度は 3.31、95% 両側信頼区間は (12.9, 55.0) となる。

一方、相関を無視した場合の推定誤差は同様にして $5.3 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ と求められる。この場合、自由度は 5.12、95% 両側信頼区間は (20.4, 47.4) と計算される。この場合も相関を考慮した場合と比較して狭い信頼区間が得られることになる。

考 察

齧歯類の血漿中濃度試験においては経時的採血が困難なため、従来は時点ごとの平均濃度を求め、その平均濃度に基づく薬物動態パラメータが報告されることが多かった。一方、時点ごとの濃度を要約する際には、母平均の点推定値およびその推定誤差が算出され、報告されてきた。しかしその時点ごとの平均濃度を用いて薬物動態パラメータを推定する際には、平均値の推定誤差を考慮せず、たとえば「平均濃度に基づく AUC の点推定値」のみが算出され、さらにこの値のみを用いてたとえば「条件 A での AUC は条件 B での AUC の何倍である」という議論がなされることが多かったように思われる。もっとも試験の目的によってはこれ以上の議論が不要な場合もある。

本レビューでは、経時的採血が不可能な場合に採用されることが多い SPARSE サンプルング、PARTIAL サンプルングデザインでの平均濃度に基づく AUC 推定の考え方、およびその AUC の分散、信頼区間の推定方法を示した。SPARSE サンプルングあるいは採血時点の重なりのない PARTIAL サンプルングデータならば Excel 等の表計算ソフトによっても平均濃度の AUC の

分散を容易に推定することができる。ただし、たとえば Excel で t 分布のパーセント点を求める TINV 関数は小数自由度に対応していない。したがって Excel を用いる場合は何らかの補間公式^{8,9)}を利用する必要がある。また Excel 等の表計算ソフトは専門の統計解析ソフトに比べるとその精度やプログラムのバリデーションの点で不十分なところがあることも考慮して使用しなければならない。一方、採血時点の重なりのある PARTIAL-OV サンプルングデータならば、たとえば SAS 等の専門の統計解析ソフトを用いれば算出することが可能である。

以上のように、SPARSE あるいは PARTIAL デザインのように経時的に採血が不可能な実験デザインのもとであっても AUC の点推定値のみでなく、その誤差をも算出し、評価することが可能である。また、得られた推定誤差を用いて構成できる信頼区間も有益な情報となるであろう。

また本レビューでは 1 群のみからなるデータを扱ったが、2 群以上のデータへの拡張も容易である。たとえば、2 群の AUC の差の信頼区間を推定する(あるいは 2 群間の差の有意差検定を行う)ことも可能である^{3,4)}。

なお、群間、時点間で濃度の分散に大きな不均一性が認められるデータの場合に、本レビューで示した考え方、特に式(2)、あるいは Appendix で示したような近似式がどの程度まで妥当であるかの検討は今後の課題である。特にトキシコキネティクス(TK)データにおいては一般に不等分散性が大きいことから、本解析法の妥当性が疑われる場合も多いと推察される。したがって TK データへの適用にあたっては、あらかじめ近似の正確さを検証しておく等、慎重な配慮が必要であると考えられる。

Appendix

i 番目の採血時点($i=1, 2, \dots, a$)における個体 j ($j=1, 2, \dots, n$)の血漿中濃度を Y_{ij} とする。また Y_{ij} を縦に辞書式に並べたベクトル $\mathbf{Y}$ は平均ベクトル μ 、分散共分散行列 Σ の多変量正規分布に従うと仮定する。このとき、時点ごとの平均濃度に基づく AUC の台形法による推定量の分散 $\text{Var}(A\hat{U}C)$ は $\mathbf{Y}'\mathbf{A}\mathbf{Y}$ で得られる。ここで $\mathbf{Y}'$ はベクトル $\mathbf{Y}$ の転置を表している。また、 $\mathbf{A}$ は

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} A_{k,1} & A_{k,1} & \cdots & A_{k,1} \\ A_{k,1} & A_{k,1} & \cdots & A_{k,1} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ A_{k,1} & A_{k,1} & \cdots & A_{k,1} \end{bmatrix},$$

$$A_{k,l} = \frac{\delta_{kl} c_k c_l}{n(n-1)} \left(I - \frac{1}{n} \mathbf{J} \right), k, l = 1, 2, \dots, a$$

で与えられる $an \times an$ 型の行列である。ただし、 c_k は「方法」の項で定義した係数、 $\mathbf{I}$ は $n \times n$ の単位行列、 $\mathbf{J}$

は要素がすべて 1 の $n \times n$ 行列である。また、 δ_{kl} は時点 k と l の濃度の間に相関があるとき 1、ないとき 0 をとるものとする。

このとき、 $\mathbf{Y}^t \mathbf{A} \mathbf{Y}$ の自由度は近似的に

$$\frac{[\text{tr}(\mathbf{A}\Sigma)]^2}{\text{tr}(\mathbf{A}\Sigma)^2}$$

で与えられる。ただし、 $\text{tr} \mathbf{B}$ は行列 $\mathbf{B}$ のトレース(すべての対角要素の和)を表している。

「結果」(ヒト FULL サンプリングデータ)の項での PARTIAL サンプリングデータにおける相関を考慮した場合の例を以下に簡単に示す。この場合、 $a=6$, $n=3$ であり、時点間で相関があるのは $i=1$ (1 時間)と $i=4$ (6 時間), $i=2$ (2 時間)と $i=5$ (8 時間), および $i=3$ (4 時間)と $i=6$ (12 時間)の 3 通りの組み合わせのみである。したがって $\mathbf{A}$ は

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} \mathbf{A}_{1,1} & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{1,4} & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 \\ \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{2,2} & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{2,5} & \mathbf{O}_3 \\ \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{3,3} & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{3,6} \\ \mathbf{A}_{1,4} & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{4,4} & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 \\ \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{2,5} & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{5,5} & \mathbf{O}_3 \\ \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{3,6} & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{A}_{6,6} \end{bmatrix},$$

$$\mathbf{A}_{k,l} = \frac{c_k c_l}{3 \times 2} \begin{bmatrix} 1 - \frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} \\ -\frac{1}{3} & 1 - \frac{1}{3} & -\frac{1}{3} \\ -\frac{1}{3} & -\frac{1}{3} & 1 - \frac{1}{3} \end{bmatrix},$$

$$(k, l) = (1, 1), (2, 2), (3, 3), (4, 4), (5, 5), (6, 6), \\ (1, 4), (2, 5), (3, 6)$$

なる 18×18 行列として表せる。ただし $\mathbf{O}_3$ は 3×3 の零行列である。一方、 Σ は

$$\begin{bmatrix} \sigma_1^2 \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \sigma_{14} \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 \\ \mathbf{O}_3 & \sigma_2^2 \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \sigma_{25} \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 \\ \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \sigma_3^2 \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \sigma_{36} \mathbf{I}_3 \\ \sigma_{14} \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \sigma_4^2 \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 \\ \mathbf{O}_3 & \sigma_{25} \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \sigma_5^2 \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 \\ \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \sigma_{36} \mathbf{I}_3 & \mathbf{O}_3 & \mathbf{O}_3 & \sigma_6^2 \mathbf{I}_3 \end{bmatrix}$$

となる。ただし、 σ_k^2 は時点 k での濃度の分散、 σ_{kl} ($k \neq l$) は時点 k と l の濃度の間の共分散、また、 $\mathbf{I}_3$ は 3×3 の単位行列である。これらの行列を用いて $[\text{tr}(\mathbf{A}\Sigma)]^2 / \text{tr}(\mathbf{A}\Sigma)^2$ を計算すると、自由度の近似値として 3.67 が得られる。

謝 辞: 本研究にあたり貴重なご意見を賜りました、日本イーライリリー株式会社 上坂浩之氏、日本ロシュ株式会社 高橋行雄氏、藤沢薬品工業株式会社 前田 博氏、持田製薬株式会社 舟喜光一氏をはじめとする統計特別小委員会の委員の皆様に篤く感謝申し上げます。

文 献

- 1) Bailer, A. J.: Testing for the equality of area under the curves when using destructive measurement techniques. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **16**: 303-309 (1988).
- 2) Yuan, J.: Estimation of variance for AUC in animal studies. *J. Pharm. Sci.*, **82**: 761-763 (1993).
- 3) Nedelman, J. R., Gibiansky, E., and Lau, D. T. W.: Applying Bailer's method for AUC confidence intervals to sparse sampling. *Pharm. Res.*, **12**: 124-128 (1995).
- 4) Hainzl, H.: A note on testing areas under the curve when using destructive measurement techniques. *J. Pharmacokinet. Biopharm.*, **24**: 651-655 (1996).
- 5) 廣津千尋: 分散分析, 教育出版(1976).
- 6) 高橋行雄, 大橋靖雄, 芳賀敏郎: クロスオーバー法, SAS による実験データの解析, 東京大学出版会(1989).
- 7) 高橋行雄: トキシコキネティクスにおける例数設計と統計解析. 医薬安全性研究会会報, **41**: 31-43 (1995).
- 8) 上坂浩之: 2 群の比較, 医学統計学ハンドブック. 宮原英夫, 丹後俊郎(編), 朝倉書店(1995).
- 9) 永田 靖: 統計的方法のしくみ, 日科技連(1996).