

# 逐次選択における順序づけのための ストップング・ルール

城島 邦行・浅野長一郎

## はじめに

停止規則の論議は、当然その過程におけるサンプリング規則と判定規則に係って機能し、本稿では臨床評価の場における処理法の逐次選択方式に関して考察しよう。一般に逐次決定方式が論じられたときは、その目的によって best one の選択と ranking order の順位づけに大別して扱われる。ここではサンプリング規則・判定規則とともに「停止規則」の観点から、主として前者の立場で論じ、ranking order に関してはその中で付随的に記述することにする。

## 1. 逐次選択方式の背景

統計的逐次選択の方式は、sampling inspection における逐次確率比検定 (SPRT) の問題として Dodge-Romig らによる 1 回、2 回、多回抜取検査の延長上で考察され、やがて逐次抜取方式が Statistical Research Group (Columbia Univ.), Barnard や Wald らの論文や成書に体系化されてきたことは周知である。

この逐次抜取検査の斬新さと利点は、第二次大戦後における臨床医学分野の科学的比較研究に被験患者数が期待的に少なくすむなどの方法論的関心から統計的適用方式として種々考案されてきた。これらの研究は Bross, Armitage, Anderson, Schneiderman, Anscombe, Wetherill, Ghosh らに代表される。ここでは処理法 A, B

に関して、仮説  $H_1: A > B$ , 仮説  $H_2: B > A$ , 仮説  $H_3: A = B$  のいずれかを真と判定できるように、検出力と平均検査個数への配慮とともに実用的に種々の閉鎖型や開放型として工夫され特性が論じられた。またこれらの逐次選択方式は Choi らによりマルコフ過程としての定式化も示され、最適逐次決定方式の設計が論じられている。

サンプリング規則としては、その後 Hall や Read らの部分的逐次確率比検定方式、Choi-Clark らの遅延観測値のための SPRT がある。さらに、Jackson-Bradley, Appleby-Freund, Grimm らは多変量観測値ベクトルの SPRT を論じた。この多変量逐次検定方式は定式化、数値表および具体的な意味合いの複雑さのため、その後の展開はみられていない。

これらの品質管理から出発した逐次検定は、適用の場と目的を臨床試験に置いただけでは、試験対象が患者であるという倫理性の立場を尊重し、これを積極的に取り入れた方式とは言い難い。期待的に少ない被験者数で結論づけられるとする品質管理の場で考えるものと異なっていない。Colton は「期待的に少ない被験者数で処理法に関する判定を得ることはもちろん好ましいが、なお臨床試験中にも劣性処理を受ける被験者は可及的に少なくなければならない」という被験者への倫理を強調した。そこでは判定を得るにいたるまでの被験者の蒙る期待損失を誤選択による患者の損失とともに考慮に入れて定式化し、最小期待損失の

方式を提唱した。この方策の定式化では、本質的に、最小期待損失の適用で、2種類の過誤確率をあらかじめ設定することが不必要になる。

他方、このような逐次判定の方式は確率過程における two-armed bandit の問題として定式化し展開する研究系統がある。Zelen は逐次選択の問題として、Robbins, Isbell らを引用して臨床試験にはじめて Play-the-Winner Rule(PWR) を導入した。このサンプリング規則によれば選定にいたる過程で2処理法のいずれを適用するかは、それまでの試行成績に応じて定め、優位にある側の処理法を適用する。ただし、

初回はランダムに1処理を選ぶ。このような規則によると、結果として、劣る側の処理を受ける被験者を必然的に少なくすることが可能になることは、それまでの臨床治療成績をいつも学習しながら正しい方向に制御しているとも表現される。また、従来の Wald, Armitage らに多くみられる両処理法を対にして同時に観測する Vector-at-a-Time Rule(VTR) よりもすぐれることが示唆された。これを契機に、Sobel-Weiss, Kiefer-Weiss, Hoel, Nebenzahl-Sobel, Fushimi らによって、untruncated と truncated の型について、種々の停止規則(表1)の下で PWR と VTR に関する逐次選択の特性が論じられている。これらは主として無限母集団を対象とし、異なる二項確率をもつ二つの処理法において、両処理法の成功率の差を  $\Delta$  としたとき、事前に設定された定数  $P^*(1/2 < P^* < 1)$ ,  $\Delta^*(0 < \Delta^* < 1)$  に対し、所与の検出力として  $\Delta > \Delta^*$  かつ  $Pr(\text{Correct Selection} | R) \geq P^*$  を設計条件とする方式 R を定めるのである。

われわれは、一貫して選択方式の設計基準を期待損失の最小化におき、また定式化の理論を有限

表 1 PWR, VTR にみられる典型的な停止規則

	停止規則	判定規則	例
定差規則	$ S_1 - S_2  = d$	$\max(S_1, S_2)$	Sobel Weiss (70) Kiefer-Weiss (71) Nebenzahl-Sobel (72)
逆(累積成功)規則	$S_i = r$	$S_i$	Sobel-Weiss (71)
結合規則	$S_i + F_j = r$	$\max S_i$	Hoel (72)
	$ S_1 - S_2  = r$ or $F_1 + F_2 = s$	$\max(S_1, S_2)$	Fushimi (73)
連続成功規則	$RS_i = s$	$RS_i$	Asano-Jojima (76)
比(優差比)	$\frac{S_i}{S_i + F_i}$		
上記の混合	$ S_1 - S_2  = d$ or $S_i = r$		

$S_i, F_i$  は処理法  $T_i$  の累積成功数, 累積失敗数を,  
 $RS_i$  は処理法  $T_i$  の成功の連の長さを表わす。  
 $d, r, s$  は所与の正整数を表わす。

対象母集団において、具体的な逐次サンプリング規則を VTR および PWR とその一般化拡張方式として、従来の諸停止規則や新しく提唱する停止規則による方式を研究開発してきた。[4]

また、数種の処理法全体の中から一挙に最良の1処理法を選択するよりも、劣性である処理法を段階的に1種ずつ除去し、最終的に残された処理法を最良とする方式も人知としてごく自然に気づくところである。このように劣者を次第に除去してゆく規則を Drop-the-Loser(DL)規則とよび、いちじるしく劣性な処理法が存在するとき、とくに効率的選別方式を与え、同時に倫理的観点からも望ましい。また、この方式によると、除去された処理法から順に劣性に関する ranking order 情報を付することができる。われわれは上記で展開した一般化 PWR 方式に DL 規則を適用した選択方式についても研究を展開した。[1]

このような研究の背景を文献的に図1で系譜化し、定式化の方法論、サンプリング規則、停止規則、判定規則および選択方式の特性や目的関数の相互関係を示している。われわれの提唱する方式は要約的に言うと、きわめて倫理的かつ実効的な

新しい最適逐次選択方式を示唆して有意義と思われる。

2. 対象領域における課題

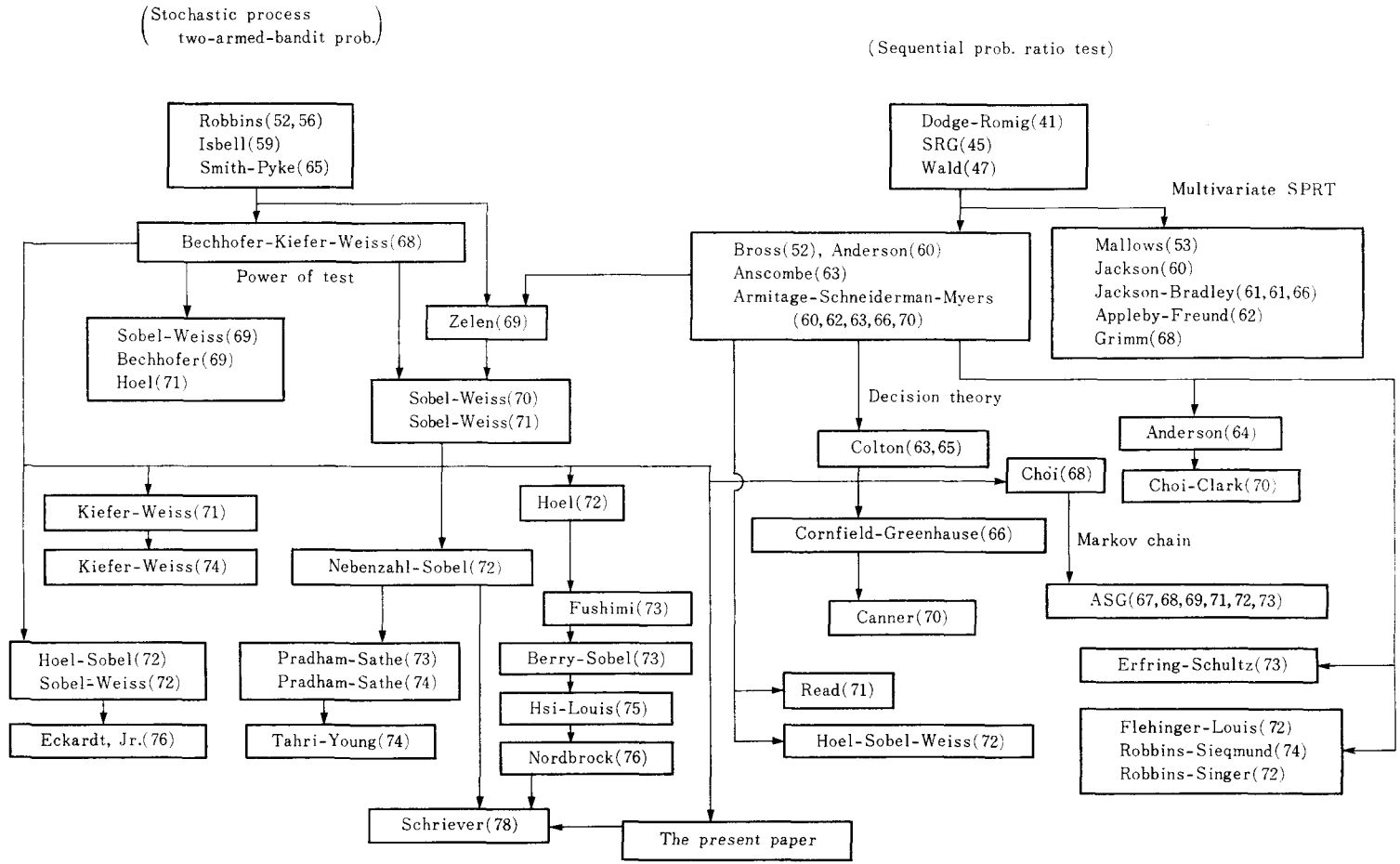


図 1 References of Sequential Selection Problems

表 2 The Present Situation of Sequential Selection Procedure

i) Evaluation of treatments	ii) Observations	iii) Experiments
⇒ Absolute evaluation	⇒ Deterministic obs.	⇒ Fixed-size trial
⇒ Relative evaluation	⇒ Stochastic obs.	⇒ Sequential trial
iv) Decision rules	v) Sampling rules	
⇒ Best-one	⇒ Vector-at-a-Time Rule	
⇒ Ranking order	⇒ Play-the-Winner Rule (1F-type, 2F-type, mF-type)	
vi) Stopping rules		
1) Specified number of successes (Inverse stopping)	2) Relative difference	
3) Successive success	4) Relative ratio	
5) Combined number of successes and failures		

診断や治療などの臨床医学領域の日常業務の中では同様の目的に適用できる数種の処理法や薬剤があり、それらの適用過程において逐次的な臨床治療の蓄積により優劣を判断し、処理法を選択適用することが倫理的に行なわれねばならない。すなわち、少ない被験者で勝る処理法を選択するとともに、実験試用中に劣性処理を受ける被験者数をできる限り抑制しなければならない。従来の科学的方法論がとかく非倫理的と批判される現状においては、積極的に被験者への倫理的配慮を込めた最適逐次選択の方式を実地に適用しやすいように、具体的な定式化と最適設計が行なえなければならない。

われわれは、ある医療施設で具体的に定められた有限対象集団に対し、サンプリング規則としてPWRの利点を認めて、この改良や一般化に対し、従来の停止規則や新しく提唱した停止規則による諸方式を定式化する。そして、このような諸方式の評価基準の定義に際しては、被験者への倫理的配慮として実験中に被験者が劣性処理を施されて蒙る損失と、その判定が誤判定のとき以降の被験者が蒙る損失を定式化する。このようにして、問題は選択と適用にわたる全過程で生ずる期待的損失の最小化またはミニマックスの意味での最適な選択方式を具体的に設計することになる。なお、この際の臨床的実験の立場を表2に示しておく。

すなわち、われわれの逐次選択の方式は処理法に関し相対評価の立場をとり、観測結果は確率分

布し、逐次方式によって最良の処理法を選定し適用する。またDL規則を付加したときは、順位情報も得られる。

### 3. 処理法の選択方式の理論構成

逐次実験は1)サンプリング規則、2)停止規則、判定規則の組合せによって特徴づけられるが、その評価は方式の目的とする基準値と実行の容易さに依存する。この情況にあって、数多くの逐次選択の方式が組合せとして成り立つが、つぎに系統的に各規則に関し考察を加えていく。

#### (1) サンプリング規則

##### (a) Vector-at-a-Time 規則(VTR)

この方式は、 $k$ 種の処理法をベクトル状に組にして、毎回一斉に実験観測を行なう。したがって、実験の場や条件が多少変化しても相対的な対照試験を行なっている意味で信頼性がある。ただし、Wald以来の定常的母数による定式化では理論的にVTRの良さが積極的に出てこない。

しかし、通常の試験は十分な管理状態のもとで実施されることを考えるとき、VTRより勝る方式があっても不思議はない。

##### (b) Play-the-Winner 規則(PWR)

この方式は、最初ランダムに選んだ一つの処理法から試験を開始し、その処理法の試行の結果が有効であれば同一の処理を続行するが、反対に無効と判定されれば直ちに他方の処理法へ切り換える。そして、結果的に劣る側の処理の試行を積極

的に少なくすることが自動的に行なわれる。一般に、 $k$  処理法の場合にはあらかじめランダムに試行順序を定めておき、この順に従って巡回的に処理法の切り換えを行なうことが考えられる。

また、この切り換えに関し、通常は1回の失敗をみれば切り換えるのであるが、これを1回の play で2回とか3回(野球のように)の失敗で切り換える規則にしてもよい。これを  $m$  回として、最も一般的な PWR を  $mF-kPW$  規則と記すことにする。

## (2) 停止・判定規則

上のサンプリング規則を適用していく過程で、処理法  $T_i (i=1, 2, \dots, k)$  の成功、失敗の累積数を  $S_i, F_i$  と書くと、つぎの停止・判定規則が通常である。

### (a) 定差停止・判定規則

処理法  $T_i, T_j (i \neq j)$  について  $S_i, S_j$  の差があらかじめ定められた正整数  $d$  に達すれば試行を停止する。すなわち  $S_i - S_j = d$  が達成されたとき停止し、処理法  $T_i$  を優性と判定する。

### (b) 逆停止・判定規則

所与の正整数  $r$  に、任意の処理法  $T_i$  の  $S_i$  が  $r$  に到達したとき、直ちに試行を停止する。すなわち、最初に  $S_i = r$  が実現すれば停止し、その処理法  $T_i$  を優性と判定する。

### (c) 結合停止・判定規則

上記のどの規則も成功数  $S_i$  のみに着目しているのに対し、この規則は  $S_i$  と  $F_i$  の両方の絡みで停止規則を構成するものである。適用の場により、なおいくつかの規則が考えられるが、つぎに代表的なものを示しておく。

(c1) 処理法  $T_i, T_j (i \neq j)$  について、 $T_i$  を主体にして考えた場合、 $F_j$  を  $T_i$  の得点と考え、 $S_i + F_j$  が所与の定数に達すれば試行を停止し、処理法  $T_i$  を優性と判定する。

(c2) 上と同じ記号を用いて、 $S_i - S_j = r$  または  $F_i + F_j = s$  を実現したとき、試行を停止し、 $S_i$  を優性と判定する。

### (d) 連続成功停止・判定規則

処理法  $T_i$  について観測される成功の連の長さ  $RS_i$  が所与の正整数  $s$  に達すれば試行を停止し、この処理法  $T_i$  を優性と判定する。この停止・判定規則は多者択一の選択を行なう場合の容易な思考の一つの形式であろう。また、この停止規則は、その定式化および計算が容易で諸種サンプリング規則の特性研究にきわめて便利であることも付記しておく。

### (e) 混合型停止・判定規則

この型は上記(a)~(d)の各規則のいくつかについて、その中のどれかの停止規則に合致すれば試行を停止し、その判定規則に従うもので、種々の組合せが考えられる(図2の下方参照)。

### (f) 劣者除去判定規則

上記の規則は、停止とともに最良の処理法の判定を伴って記述したが、最良処理法でなく、最劣処理法を判定して除去するとすれば、 $k$  処理法の場合、逐次的に  $k-1$  回のサンプリング規則と停止規則の適用によって、処理法間の ranking order, したがって最良処理法も判定できる。このように  $k$  種の処理法から逐次的に劣者(または優者)を除去する判定規則もある。

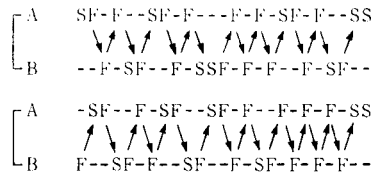
これらのサンプリング規則、停止・判定規則の様相を例示したものが図2である。

## (3) 逐次選択方式の諸特性

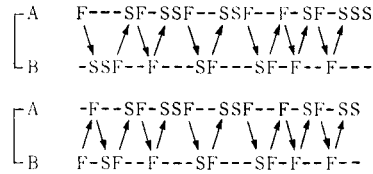
上記の諸規則によって形成された逐次選択の方式が基礎的にもつ諸特性をつぎに列挙しておく。

- (a) 最良の処理法が選択される確率  $P(CS)$
- (b) 最良でない任意の処理法  $T_i$  が最良と誤選択される確率  $P(WS : T_i)$
- (c) 所与の被験者数内で選択の判定が下せない確率  $P(NS)$
- (d) 上記(a), (b), (c)の各場合に各処理法が適用される期待被験者数  $E(N_i | CS), E(N_i | WS : T_j), E(N_i | NS)$
- (e) 上記(a), (b), (c)の各場合に生ずる期待損失

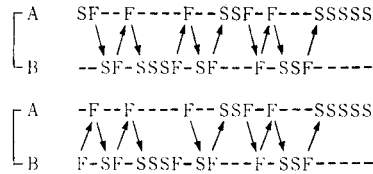
INVERSE STOPPING RULE ( $I = 5$ )



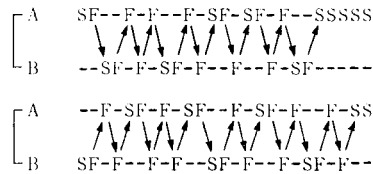
DIFFERENCE STOPPING RULE ( $D = 5$ )



SUCCESSIVE SUCCESS STOPPING RULE ( $S = 5$ )



JOINT STOPPING RULE (e.g.  $I = 5, S = 5$ )



EXTENSIVE PLAY-THE-WINNER SAMPLING (e.g. TWO-FAILURE RULE, THREE-FAILURE RULE,...)

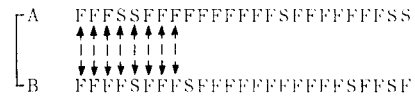
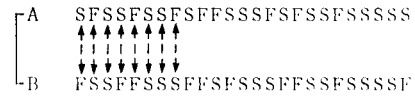
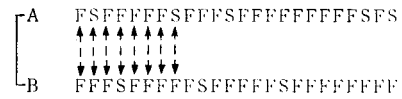
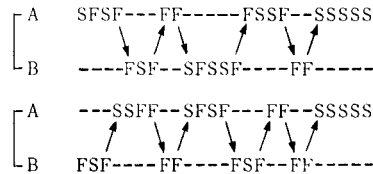


図 2 Play-the-Winner Sampling and Vector-at-a-Time Sampling

$E(\text{Loss}, CS)$ ,  $E(\text{Loss}, WS : T_i)$ ,  $E(\text{Loss}, NS)$

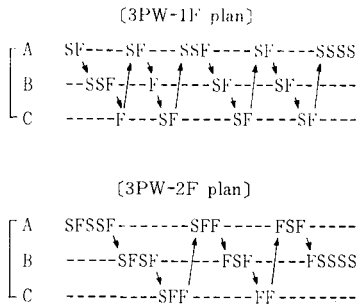
(f) 上記(a), (b), (c)を同時に考えた際の期待損失  $E(\text{Loss})$

もとより、これらの値は所与の条件、とくに、各処理法の成功率 ( $p_i$ ) が母数として既知でなければ得られない。しかし、各  $p_i$  の事前分布または十分な分布範囲が仮定されるならば、逐次方式を総合的に評価する  $E(\text{Loss})$  の分布幅は知れ、 $E$

(Loss) または、そのミニマックス値の比較によって評価は簡単に行なえることになる。

4. 諸方式に関する研究知見

一般にサンプリング規則・停止規則・判定規則を組合せた諸種の逐次選択方式について、上記の特性を定式化し、その数値的考察を行なうことは、それほど容易でない。しかし整数の分割に関する特性関数論とそれらの組合せ論に確率を配した



Generalized PW plan with s.s. stopping rule  
( $k$ PW- $m$ F plan),  $k, m$ : integers.

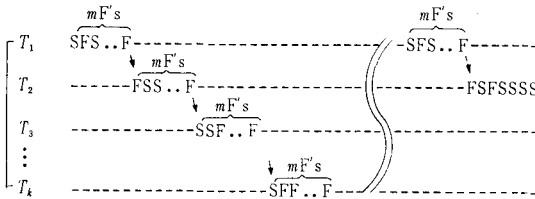


図 3 Some Illustrative Plans and the Generalized PW Plan

定式化によると、系統的に正確な一般定式化が可能で、しかもこれを数値的に評価するには好適なアルゴリズムが存在することが知れた。われわれは、この定式化とアルゴリズムを採用して大方の諸方式の特性を正確に比較的短期間を知ることができた。つぎに、それらの中で典型的と思われる若干の知見を簡単なものから順に要約的に記述しよう。これらは計算時間の制約のため小標本について試験的に計算した結果によるものである。

#### 4.1. 逆停止規則による二者択一の PWR と VTR サンプルング規則

$N=100$ ,  $N_0=16$ ,  $p_A \in [0.6, 0.8]$ ,  $p_B \in [0.4, 0.7]$ として、両サンプルング規則を比較すると、ミニマックスの意味で最適な逆停止規則設定の  $r$  は双方とも 4 で、そのとき  $P(CS)$  はほぼ同等で、その他の特性ではいずれも VTR より PWR がすぐれていることが知れた。

#### 4.2. 連続成功停止規則による二者択一の PWR と VTR サンプルング規則

上記 4.1 とまったく同じ設定において、ミニマックスの意味で最適な連続成功停止規則の  $s$  はい

ずれのサンプルング規則でも 3 であり、この際の逐次選択方式の特性はすべて PWR のほうが勝って示された。また、PWR と VTR を個別に 4.1 と 4.2 によって、停止規則の比較を行なうと、 $r=4$  と  $s=3$  の  $P(CS)$  はほぼ同じであるが連続成功停止規則は逆停止規則に比しいくぶん期待被験者数が小さく、 $E(\text{loss})$  はほぼ同等であった。このことから、両停止規則の特性的差異は  $r$  と  $s$  の調整によって、それほど異なるものでないと考えられた。

#### 4.3. 連続成功停止規則による $m$ F-2PWR 方式

上記と同様に二者択一の方式であるが、この場合は 1 play での処理法の切り換えを  $m$  回の失敗をみた直後に行なうことになる。したがって、ここでの関心は、 $m$  の大小による逐次方式の特性の変化にある。いま、 $N=75$ ,  $N_0=15$ ,  $p_A=0.9$ ,  $p_B \in [0.4, 0.8]$  で  $m=1, 2, 3$  の各場合、いずれもミニマックスの意味での最適  $s$  は 5 を示し、 $m=1, 2, 3$  の順に逐次方式の諸特性がすぐれている。すなわち、 $m$  を大きくすると各処理法に滞留することが多くなり、相対的に当り外れは大きく、攪乱されるものと考えられる。

#### 4.4. 連続成功停止規則による $m$ F- $k$ PWR 方式

上記を  $k$  者択一の方式に一般化したもので、1 play において  $m$  回の失敗後、play の処理法を切り換える方式は巡回的に行なわれるものとする。この様相を例示したのが図 3 である。

ここでは、 $k=3$  で  $N=100$ ,  $N_0=15$ ,  $p_A \in [0.7, 0.9]$ ,  $p_B \in [0.6, 0.8]$ ,  $p_C \in [0.4, 0.5]$  の場合に  $m=1, 2, 3$  として逐次方式の諸特性を吟味した。図 4 に  $m=3$  の場合の方式の諸特性一式を例示しておく。

この場合のミニマックスな  $s$  の値は、いずれも 4 である。 $m$  の変化に関して、最適方策の特性を比較すると、やはり選択方式間で  $1F-3PWR > 2F-3PWR > 3F-3PWR$  の傾向がみられる。これ

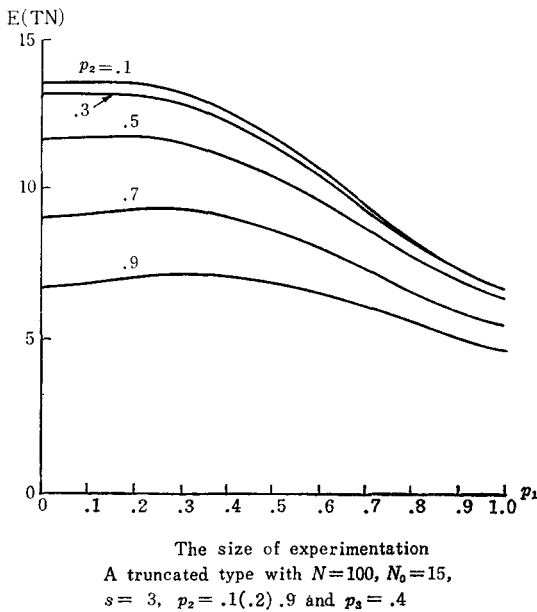
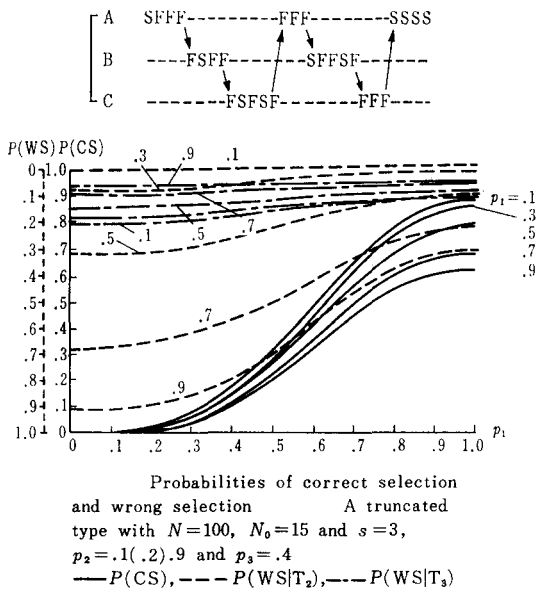
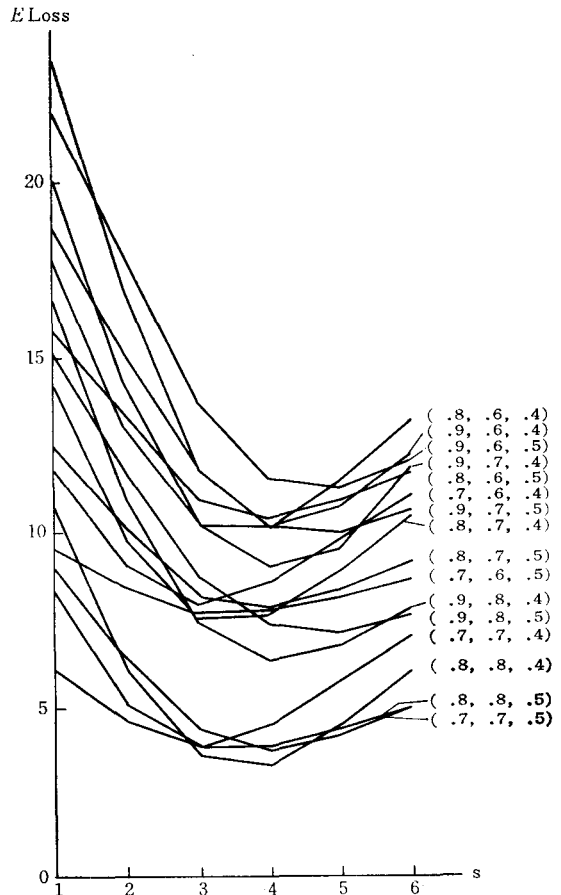


図 4 The Feature of 3F-3PW Plan

はサンプリング規則に起因するものであろう。劣性処理法の試行でも  $m$  回の失敗を観測しなければ他処理法へ切り換えない鈍性によると考えられる。ここに劣者逐次除去判定規則の必要性がうかがえる。



$s$	2	3	4	5	6
$(p_1, p_2, p_3)$	(.9, .6, .5)	(.9, .6, .5)	(.9, .6, .5)	(.8, .6, .4)	(.8, .6, .4)
Max $E_{Loss}$	17.94	13.62	11.53	11.49	13.17
$P(CS)$	0.51	0.63	0.66	0.48	0.19
$E(TN)$	3.76	6.72	8.60	11.56	12.80

#### 4.5. 劣者除去規則をもつ一般化 $mF-kPWR$ 方式

この劣者除去方式は最良処理法の選択に対し一見消極的な選択方式のように思われるが、われわれは劣性処理法を施すことによる損失を考慮する



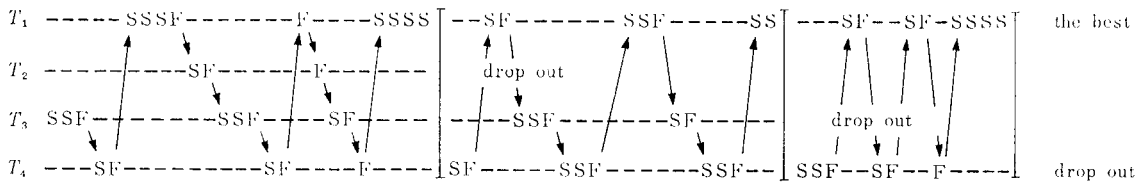


図 5 An Illustration to show the proposed drop-the-loser procedure with PW sampling for  $k$  treatments with a successive success stopping rule,  $k=4$  and  $s=4$ .

立場に立つのであるから、この方式はわれわれの主張を強調こそすれ何等変更するものではない。さらに、この方式は処理法の最良なもの一つを選択するばかりでなく、処理法間に ranking order の情報を与えることができる特徴をもつ。

$k=4, m=1$  の場合の様相を図 5 に例示している。

ここでの劣者除去の判定は各段階で独立に行なうものとする。この逐次方式の諸特性も得られているが、この方式は単なる  $mF-kPWR$  方式に比し、著明に期待損失が小さくてすむ特長を示すことが知られている。[2]

## 5. 実施例

われわれは、上に開発してきた逐次方式を試験的にすでに数種の薬剤に適用研究してきている。その一例をつぎにあげよう。

### 3 種薬剤への適用

この一般化 PWR 適用の逐次選択方式を 3 種薬剤の評価に適用した資料は、つぎの手続きによって得られた成績である。

対象は諸種内科疾患で入院中に睡眠障害を訴えた患者 22 名である。用いられた薬剤は Y-6047 (10 mmg), diazepam (4 mmg), あるいは placebo のいずれかで、二重盲検法によった。有効性の評価は、寝つき・熟眠度・翌朝の体の調子・翌朝のめざめについて総合的に行なった。その結果、3 種薬剤の有効率を著効例で評価すると、それぞれ 0.55, 0.44, 0.33 と得られた。さらに、やや有効例までで評価すると、3 種薬剤の有効率の範囲はそれぞれ [0.55, 0.88], [0.44, 0.77], [0.33,

0.55] と考えられた。これらの有効率の組合せについて、最小期待損失を最適性の基準とする逐次選択方式 1F-3PWR の具体的設計として  $s=3$  が得られた。

この結果は、実施例から得られた結果とよく符合しており、Y-6047 が最も優性と選択された。

また、この研究により、一般化 PWR 逐次選択方式が実用に供し得ることが明らかにされた。[3]

## 文 献

- [1] 浅野長一郎, 城島邦行: 逐次二者択一の最適方式. 生体情報科学研究 1, 13-28, 1974.
  - [2] Jojima, K. and Asano, Ch.: A Generalized Sequential Selection Procedure with Play-the-Winner Sampling and Drop-the-Loser Decision Rule in a finite Population, Proceedings of the International Conference on Cybernetics and Society, ICCS, '78, 1373-1377, 1978.
  - [3] 小川暢也, 浅野長一郎, 城島邦行, 大里栄子: 臨床評価における一般化 Play-the-Winner Rule の適用, 臨床薬理 9(1), 95-97, 1978.
  - [4] 浅野長一郎, 小川暢也, 杉村正彦, 城島邦行, 坂田利家, 大里栄子: 処理法の選択に関する最適逐次決定方式の理論と実用数表の作成, 文部省科学研究費補助金総合研究(A)研究成果報告書 1979. (参考文献はこれに詳しい)
- (じょうじま・くにゆき 熊本女子大学,  
あさの・ちょういちろう 九州大学理学部)