

「内臓痛試験における統計解析」 に対するコメント

芳賀敏郎

表記報告のパワーポイントを見てのコメントを、順不同で記す。

この分野の実務に経験がないため、見当外れのコメントが含まれるかもしれない。

2 内臓痛試験の概要および結果

「データが 5mmHg 間隔の離散量であるから、正規分布の想定が困難であり、ノンパラメトリック法を適用する。」というストーリーは不自然である。

大部分の測定値は数値が丸められている。1mmHg なら良いが 5mmHg はだめであるという基準が不明確である。

「正規分布の想定が困難」と書かれているが、正規分布を当てはめるとどのような不都合が起るかの検討がなされていない。

正規分布から外れているとき、問題となるのは、分布が非対称であったり、裾を長く引いている場合である。

この例では、このような傾向は見られない。30 分のデータを取り出し、各水準の平均からの残差を求め、ひずみ と とがり を計算すると、-0.09, -0.65 となる。左右の対称性は成立し、正規分布よりも裾が短い。これから、ノンパラを用いる必然性が感じられない。

「用量依存的な回帰は投与 30 分後が最も顕著に観察された」と書かれ、以降は 30 分値だけが解析の対象となっている。

30 分後は効果が消滅すると考えられるから、このような解析を適用したのか？

次回の安全研でこの報告と合わせて取上げられるテーマは 経時データの解析であり、「従来の輪切り検定から脱却しよう」が主題である。両者の基本的な考え方の不一致は好ましくない。

3. 検定：Wilcoxon の順位検定を開検定手順で適用

正規近似 と 正確な値 が併記されているが、どのように使い分けるとの説明が欲しい。正規近似の方が p 値が小さくなり有意になり易いのか？

通常の t 検定の結果を示し、ノンパラを利用したメリットを示すべき。t 検定の結果はノンパラと変わらないようである。

4. Hodge-Lehmann 推定量による群間差の推定

H-L 推定量の式は示されているが、信頼限界の求め方は示されていない。ProcStatXact を信用するということか？推定値と下側限界が一致する個所があるが、どのような時に？

この例では、Wilcoxon の検定の p 値と W-L の信頼限界から得られた結論は一致しているが、一致しない場合はどうするのか？

5. ロバスト回帰による改善率の計算

「データが離散的な値なので」とあるが、本質的ではない。

L1-Regression は外れ値が含まれ、とがり が+である場合に有効な方法である。この例に適用するのは場違いであろう。

3つの用量 x の常用対数を説明変数として、効果 y との直線回帰分析を適用している。x = 0 の値は無視している。

得られた回帰直線で、x = 3, log(x) = 0.5 に外挿すると、Sham の値を超える。

このような解析で得られた回帰直線は用いられた x の範囲でのみ適用できる近似直線に過ぎない。

R-Estimation が適用されているが、どのような考えで導かれた手法であるかの説明がない。

「外れ値の影響評価」について説明されているが、ここで取上げられた例とは無関係な話で、一般的な解説に過ぎない。

提案：

無投与を $\log(x) = -\infty$, Sham を $\log(x) = \infty$ とし、 $\log(x)$ と 効果の間にロジスティック曲線を当てはめるのは如何なものだろうか。

y として、各水準の 平均値 を取るか 中央値 を取るかの選択の余地が残されている（中央値を取ったとき、当てはまりが良い）。

付記：

この報告では L2 と L1 が取上げられている。中間に L1.5 が考えられる。この方法は、従来計算がほとんど不可能であったので、議論されることはなかったが、現在の Excel のソルバーで任意の目的関数を用いることができるようになった。1.5 に限られないので、データの汚さに応じて 1.5 を変更できるので、現実のデータの解析には広く利用することができるであろう。

ただし、今回の例にこの方法を適用してもメリットがない。外れ値を含むデータの解析が取上げられる機会に、試用しても有効であれば紹介するのがよいであろう。

x									平均值				中央值			
	1	2	3	4	5	6	7	8	平均值	y-hat	e		中央值	y-hat	e	
-2	30	20	25	20	25	30	25	20	24.38	23.84	0.54	0.0%	24.11	23.80	0.30	0.0%
-1										24.09		1.0%		23.86		0.2%
0										24.95		4.5%		24.20		1.7%
1	30	20	20	35	30	25	30	25	26.88	28.19	-1.31	17.8%	25.94	26.45	-0.51	11.8%
2	40	45	30	40	35	25	40	45	37.50	35.96	1.54	49.7%	35.48	35.05	0.43	50.0%
3	35	45	35	40	50	45	50	40	42.50	43.79	-1.29	81.8%	43.15	43.66	-0.51	88.2%
4										47.09		95.4%		45.92		98.3%
5										47.96		98.9%		46.26		99.8%
6	55	40	45	50	60	45	45	50	48.75	48.22	0.53	100.0%	46.61	46.31	0.30	100.0%

ymin 23.84
 ymax 48.22
 x50 2.01
 b 1.52
 S 6.325

ymin 23.80
 ymax 46.31
 x50 2.00
 b 2.01
 S 0.892

