

# 内臓痛試験における 統計解析

寄山陽二郎、大橋雅津代、小宮山靖

ファイザー株式会社

## 1. ファイザー中央研究所における研究領域

## 2. 内臓痛試験の概要および結果

## 3. 検定: Wilcoxonの順位和検定を閉検定手順で適用

## 4. Hodges-Lehmann推定量による群間差の推定

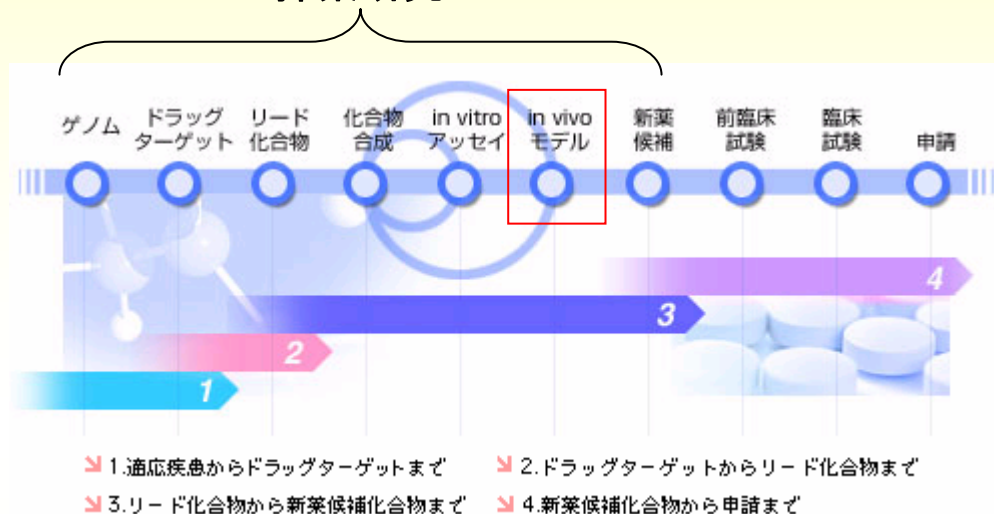
## 5. ロバスト回帰による改善率の計算

## 6. 結論

# ファイザー中央研究所における研究領域



## 探索研究



## 研究領域

- 痛みの研究
- 消化器疾患研究
- 肝臓疾患研究

本日の話題の位置づけ

1. ファイザー中央研究所における研究領域

2. 内臓痛試験の概要および結果

3. 検定: Wilcoxonの順位和検定を閉検定手順で適用

4. Hodges-Lehmann推定量による群間差の推定

5. ロバスト回帰による改善率の計算

6. 結論

# 内臓痛試験の概要

●動物： Male SD rats (術時:240-270 g) 5群(Sham, TNBS, 3 dose)、各群n=8で計n=40

●モデルの作成：

ケタミン／キシラジン(ketamine/xylazine)麻酔下でラット結腸起始部内にトリニトロベンゼンスルホン酸(TNBS, 50 mg/kg, with 30 % EtOH)を投与し作成した。

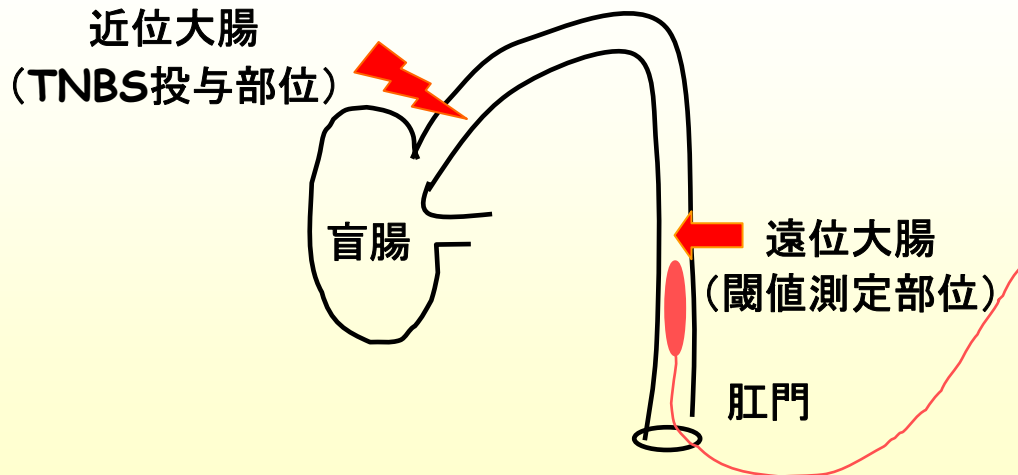
●薬剤： Alosetron (5-HT<sub>3</sub>アンタゴニスト) 0.003, 0.03, 0.3 mg/kg を経口投与

●内臓痛閾値の測定：

閾値の測定にはCRD(colorectal balloon-distension)法を用い、結直腸内に挿入したバルーン内に5mmHgの間隔で段階的に圧を負荷し、ラットが疼痛行動(abdominal cramp:  $\alpha$ -position)を示した時点での圧力(mmHg)を内臓痛閾値とする。

測定は薬剤投与の直前、30分後および2時間後に実施した。

正規分布の想定が困難



The experiments were carried out according to a protocol approved by Animal Ethics Committee at Nagoya Laboratories of Pfizer Global Research and Development.

# 実験結果

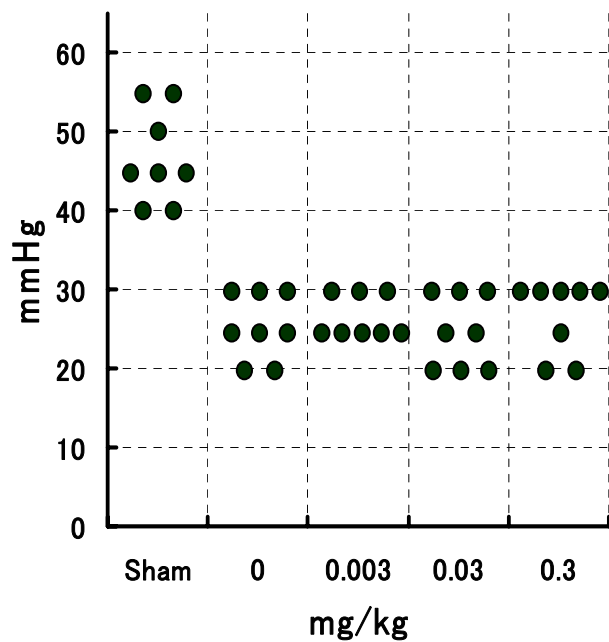
Treatment	Sham			TNBS			Alosetron								
Dose (mg/kg)	Vehicle			Vehicle			0.003			0.03			0.3		
Route	p.o.			p.o.			p.o.			p.o.			p.o.		
Animal #	pre	0.5 h	2 h	pre	0.5 h	2 h	pre	0.5 h	2 h	pre	0.5 h	2 h	pre	0.5 h	2 h
1	50	55	50	30	30	30	25	30	25	30	40	35	30	35	30
2	45	40	45	25	20	25	25	20	25	25	45	35	30	45	30
3	40	45	45	25	25	20	25	20	20	25	30	30	20	35	20
4	55	50	60	20	20	25	30	35	30	20	40	35	30	40	35
5	55	60	50	20	25	20	30	30	25	30	35	30	30	50	40
6	45	45	50	30	30	30	25	25	30	20	25	20	25	45	35
7	45	45	45	30	25	30	30	30	25	20	40	30	30	50	45
8	40	50	45	25	20	25	25	25	20	30	45	45	20	40	40

(単位:mmHg)

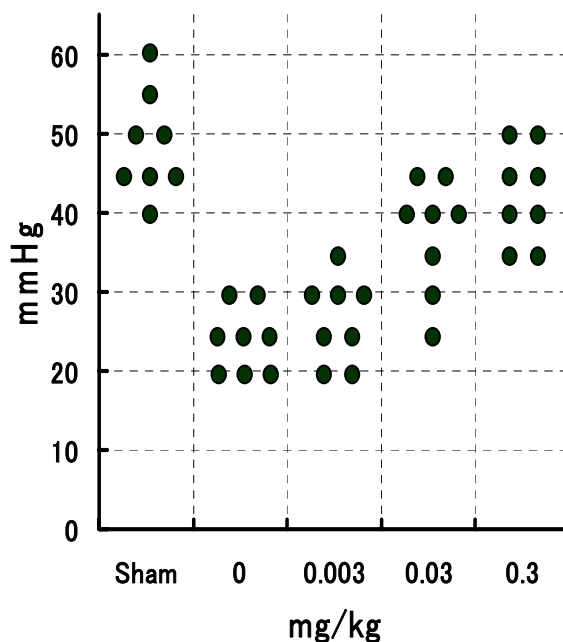
データは5 mmHg間隔の離散値

正規分布の想定が困難→検定にはノンパラメトリック法を適用

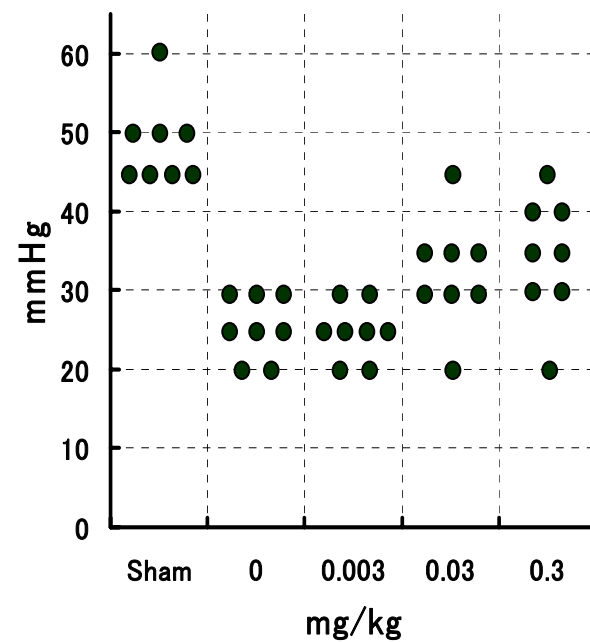
# 実験結果(グラフ)



投与前



投与30分後



投与2時間後

用量依存的な回復は投与30分後が最も著明に観察された。

1. ファイザー中央研究所における研究領域

2. 内臓痛試験の概要および結果

3. 検定: Wilcoxonの順位和検定を閉検定手順で適用

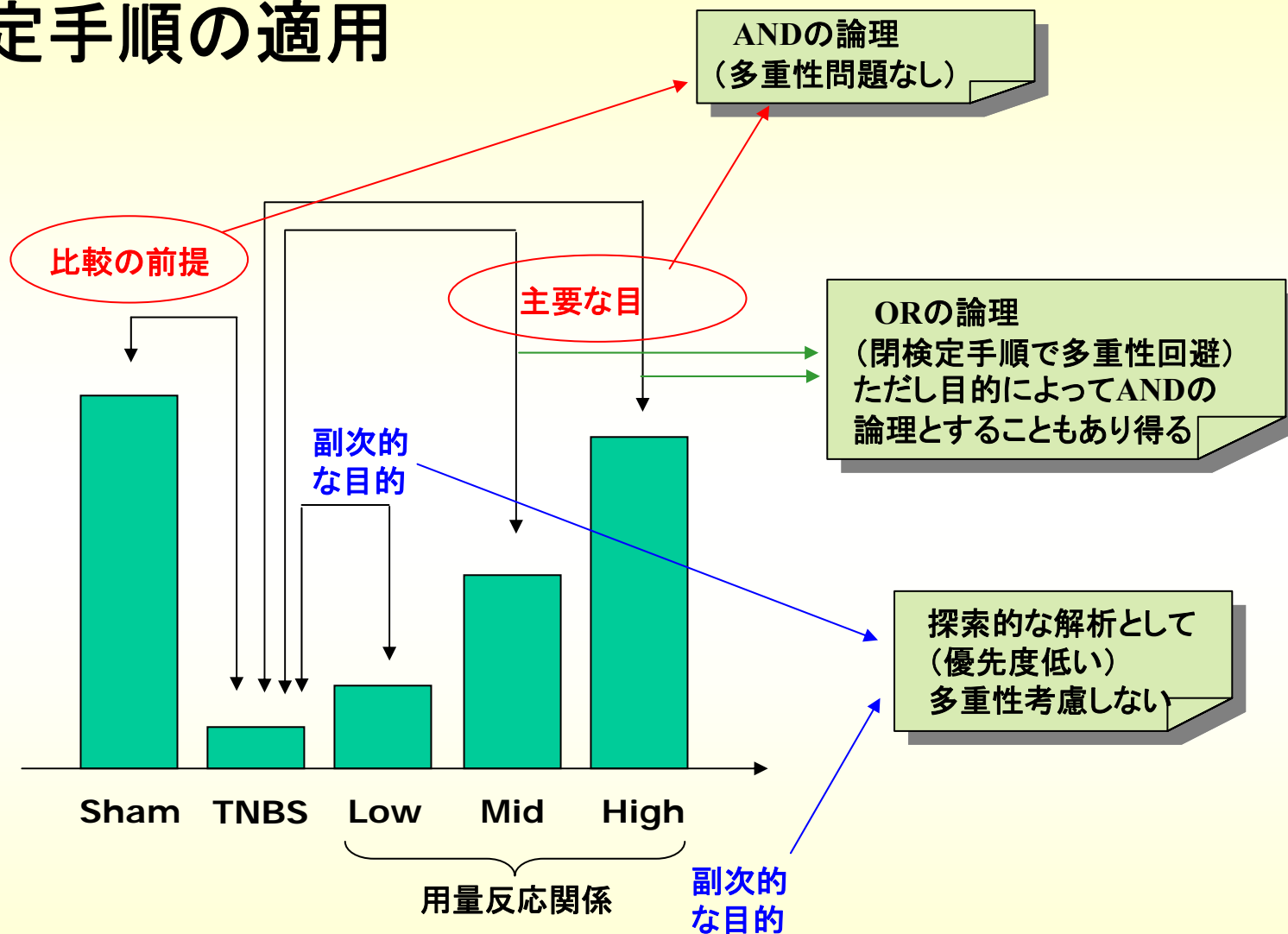
4. Hodges-Lehmann推定量による群間差の推定

5. ロバスト回帰による改善率の計算

6. 結論



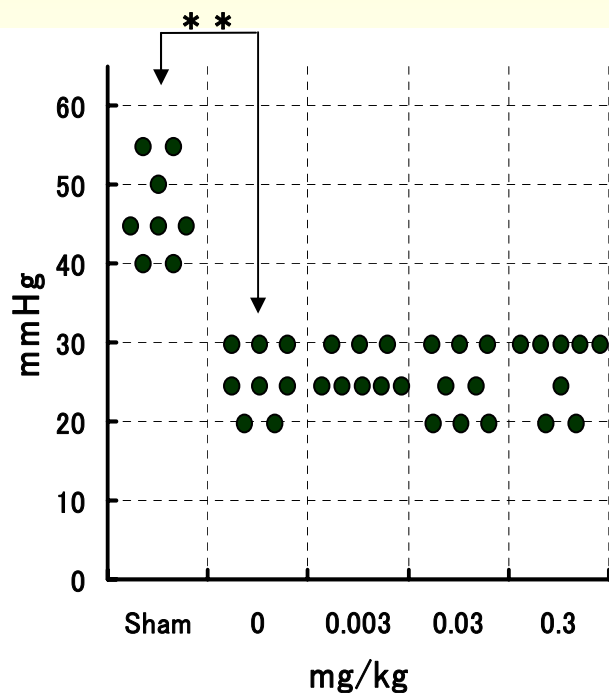
# 閉検定手順の適用



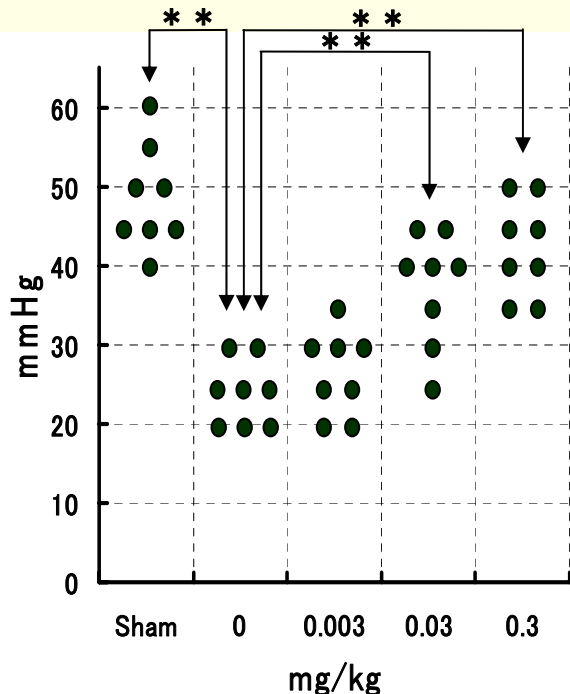
# 閉検定手順によるWilcoxonの順位和検定

	比較する群			Priority	Wilcoxon順位和検定のp値	
					正規近似	正確なp値
Pre	Sham	vs.	TNBS	1	0.0008	1.55E-04
	TNBS	vs.	0.3	2	0.5303	0.5953
	TNBS	vs.	0.03	3	ND	ND
	TNBS	vs.	0.003	4	ND	ND
0.5hr	Sham	vs.	TNBS	1	0.0008	1.55E-04
	TNBS	vs.	0.3	2	0.0008	1.55E-04
	TNBS	vs.	0.03	3	0.0039	0.0025
	TNBS	vs.	0.003	4	0.3499	0.4429
2hr	Sham	vs.	TNBS	1	0.0008	1.55E-04
	TNBS	vs.	0.3	2	0.0209	0.0149
	TNBS	vs.	0.03	3	0.0295	0.0247
	TNBS	vs.	0.003	4	0.7788	0.8687
					赤: $p < 0.01$ 青: $p < 0.05$	

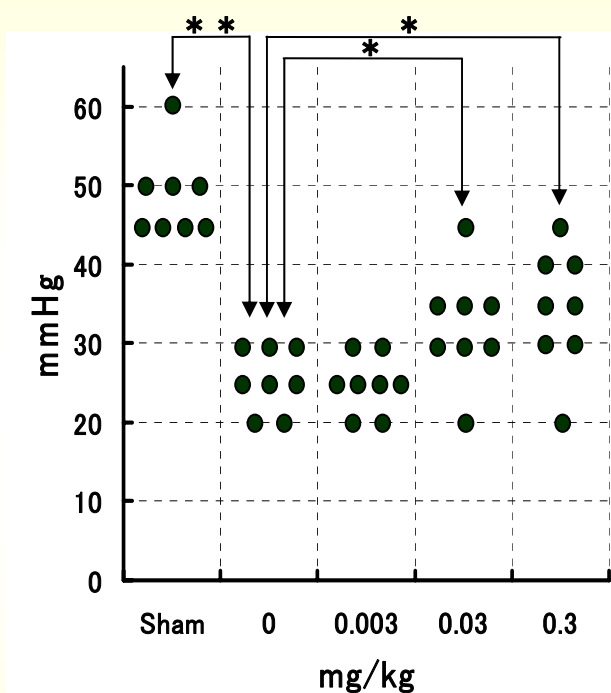
# 実験結果(グラフ、最終)



投与前



投与30分後



投与2時間後

\*\*  $p < 0.01$ , \*  $p < 0.05$   
by Wilcoxon's rank sum test

1. ファイザー中央研究所における研究領域
2. 内臓痛試験の概要および結果
3. 検定: Wilcoxonの順位和検定を閉検定手順で適用
4. Hodges-Lehmann推定量による群間差の推定
5. ロバスト回帰による改善率の計算
6. 結論

# Hodges-Lehmann推定量について

Wilcoxonの順位和検定では、差が有意かどうかは評価できるが、差の大きさまではわからない。  
差の大きさを推測するには、Hodges-Lehmann 推定量を用いる。

2群(各群はm個、n個)の差のHodges-Lehmann推定量  $\hat{\Delta}$  は、

$$\hat{\Delta} = \text{median}\{(Y_j - X_i), i = 1, \dots, m; j = 1, \dots, n\}$$

t検定で2群の差が有意水準5%で有意  
= 2群の差の平均値の95%信頼区間が0を含まない

Wilcoxonの順位和検定2群の差が有意水準5%で有意  
= 2群の差のHL推定量の95%信頼区間が0を含まない

# 検定結果との比較

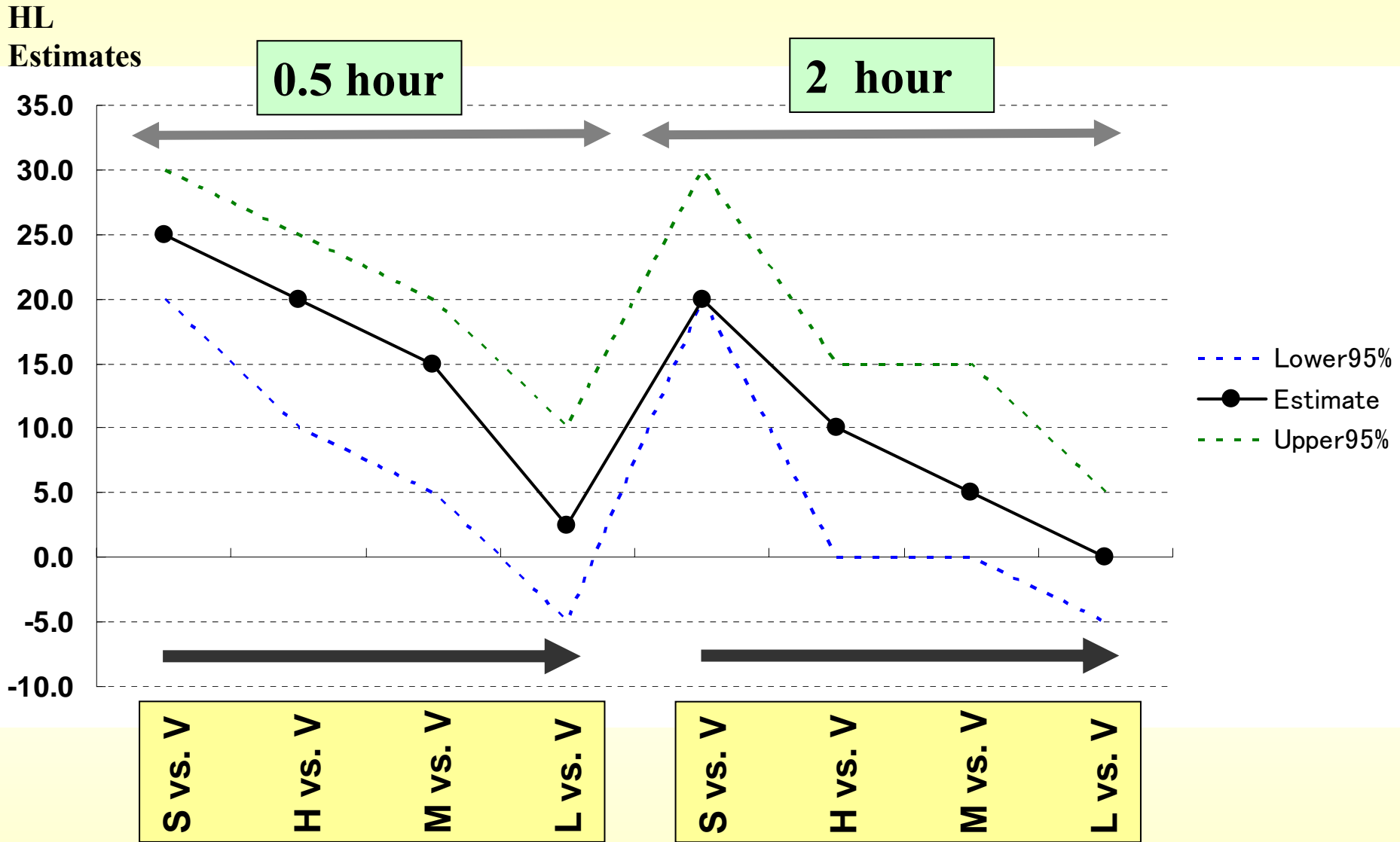
	比較する群			Priority	Wilcoxon順位和検定のp値		Hodges-Lehmann 推定量			
					正規近似	正確なp値	推定量	下側信頼限界	上側信頼限界	信頼区間は、
Pre	Sham	vs.	TNBS	1	0.0008	1.55E-04	20.0	15.0	25.0	Oを横切らない
	High	vs.	TNBS	2	0.5303	0.5953	0.0	-5.0	5.0	Oを横切る
	Mid	vs.	TNBS	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	Low	vs.	TNBS	4	ND	ND	ND	ND	ND	ND
0.5hr	Sham	vs.	TNBS	1	0.0008	1.55E-04	25.0	20.0	30.0	Oを横切らない
	High	vs.	TNBS	2	0.0008	1.55E-04	20.0	10.0	25.0	Oを横切らない
	Mid	vs.	TNBS	3	0.0039	0.0025	15.0	5.0	20.0	Oを横切らない
	Low	vs.	TNBS	4	0.3499	0.4429	2.5	-5.0	10.0	Oを横切る
2hr	Sham	vs.	TNBS	1	0.0008	1.55E-04	20.0	20.0	30.0	Oを横切らない
	High	vs.	TNBS	2	0.0209	0.0149	10.0	0.0	15.0	Oを横切らない
	Mid	vs.	TNBS	3	0.0295	0.0247	5.0	0.0	15.0	Oを横切らない
	Low	vs.	TNBS	4	0.7788	0.8687	0.0	-5.0	5.0	Oを横切る

赤:p<0.01 青:p<0.05

SASで計算

ProcStatXactで計算

# Hodges-Lehmann推定量と信頼区間

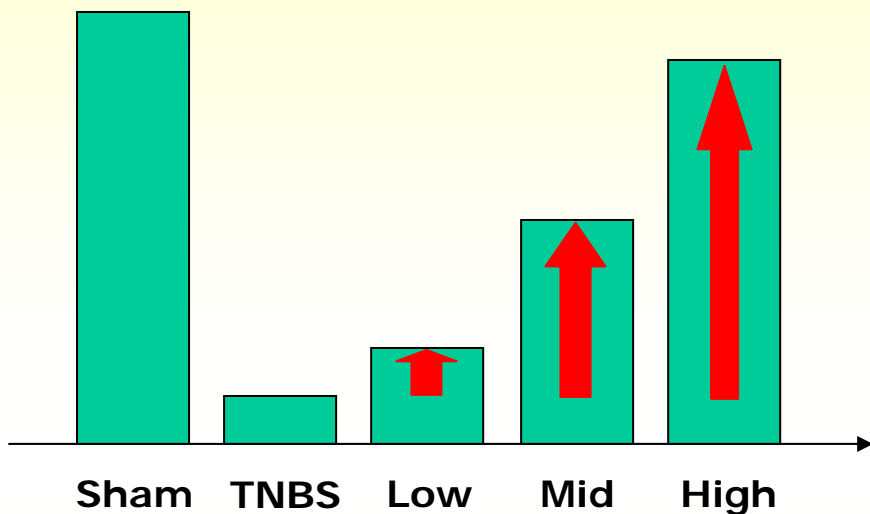


差の大きさには用量依存性有り。  
検定結果を包含するとともに、差の大きさについての考察も可能。

1. ファイザー中央研究所における研究領域
2. 内臓痛試験の概要および結果
3. 検定: Wilcoxonの順位和検定を閉検定手順で適用
4. Hodges-Lehmann推定量による群間差の推定
5. ロバスト回帰による改善率の計算
6. 結論



# 改善率について



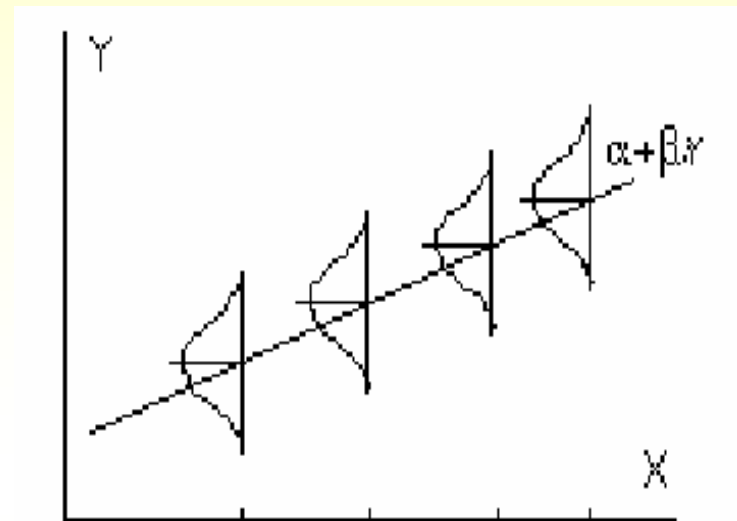
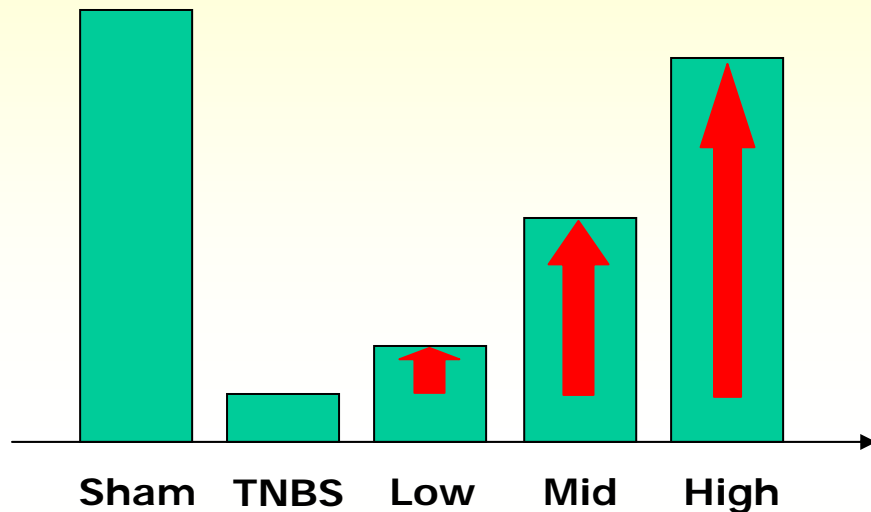
↑ の割合(改善率)は薬効評価のよい指標になる。

連続値の場合は % of (Sham – TNBS)

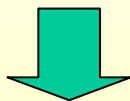
では、今回の場合どうするか。

データが離散的な値なので、%による単純計算は難しい。

# 回帰分析の場合



回帰分析による推定も考えられるが、  
回帰分析の場合選ばれた各々のXに対しYの正規分布が前提として必要。  
今回の例は離散的な値で、正規分布の想定は困難である。



ロバスト回帰を適用する。

# ロバスト回帰の実行

## 1. L2-Regression (残差の2乗和を最小化; 普通の回帰分析)

$$\underset{\hat{\beta}}{\text{minimizing}} \sum_{i=1}^n \{Y_i - \mathbf{x}_i' \beta\}^2$$

## 2. L1-Regression (残差の絶対値の和の最小化; ロバスト回帰)

$$\underset{\hat{\beta}}{\text{minimizing}} \sum_{i=1}^n |Y_i - \mathbf{x}_i' \beta|$$

## 3. R-Estimation (残差をランキングし最小化; ロバスト回帰)

$$\underset{\hat{\beta}}{\text{minimizing}} 12^{1/2} \sum_{i=1}^n \left\{ \frac{i}{n+1} - \frac{1}{2} \right\} \{Y_i - \mathbf{x}_i' \beta\}$$

# データは0.5hr値を用いた

Experimental ID; Alosetron_po_exp1.																
Experimental day; Apr./22/2005																
Experimenter; K. Ohashi																
Model: TNBS @7th day after injection																
Animal: Male IgS rat, 9 wks,																
Condition; Fasting																
Dose; 0.5% MC, 2 ml/kg, po																
Treatment	Sham			TNBS			Alosetron; CJ-035123									
Dose (mg/kg)	V			V			0.003			0.03			0.3			
Route	po			po			po			po			po			
Animal #	s-pre	s-0.5 h	s-2 h	t-pre	t-0.5 h	t-2 h	l-pre	l-0.5 h	l-2 h	m-pre	m-0.5 h	m-2 h	h-pre	h-0.5 h	h-2 h	
1	50	55	50	30	30	30	25	30	25	30	40	35	30	35	30	
2	45	40	45	25	20	25	25	20	25	25	45	35	30	45	30	
3	40	45	45	25	25	20	25	20	20	25	30	30	20	35	20	
4	55	50	60	20	20	25	30	35	30	20	40	35	30	40	35	
5	55	60	50	20	25	20	30	30	25	30	35	30	30	50	40	
6	45	45	50	30	30	30	25	25	30	20	25	20	25	45	35	
7	45	45	45	30	25	30	30	30	25	20	40	30	30	50	45	
8	40	50	45	25	20	25	25	25	20	30	45	45	20	40	40	

用量は等間隔にするため、  
対数変換する。よってTNBS群は  
回帰分析に使わない。

今回のロバスト回帰の対象

# L2-Regression(残差の2乗和を最小化)

投与群(0.5hr)のデータ

L2回帰(最小2乗法)

X軸のDoseは対数変換

最小化はソルバーで実行

i	Xi	logxi	Yi	Yihat	Ei
1	0.003	-2.523	30	27.813	2.187
2	0.003	-2.523	20	27.813	-7.813
3	0.003	-2.523	20	27.813	-7.813
4	0.003	-2.523	35	27.813	7.187
5	0.003	-2.523	30	27.813	2.187
6	0.003	-2.523	25	27.813	-2.813
7	0.003	-2.523	30	27.813	2.187
8	0.003	-2.523	25	27.813	-2.813
9	0.03	-1.523	40	35.625	4.375
10	0.03	-1.523	45	35.625	9.375
11	0.03	-1.523	30	35.625	-5.625
12	0.03	-1.523	40	35.625	4.375
13	0.03	-1.523	35	35.625	-0.625
14	0.03	-1.523	25	35.625	-10.625
15	0.03	-1.523	40	35.625	4.375
16	0.03	-1.523	45	35.625	9.375
17	0.3	-0.523	35	43.438	-8.438
18	0.3	-0.523	45	43.438	1.562
19	0.3	-0.523	35	43.438	-8.438
20	0.3	-0.523	40	43.438	-3.438
21	0.3	-0.523	50	43.438	6.562
22	0.3	-0.523	45	43.438	1.562
23	0.3	-0.523	50	43.438	6.562
24	0.3	-0.523	40	43.438	-3.438
平均	0.1		35.6		839.1
b0	b1				
47.522	7.8125				

切片

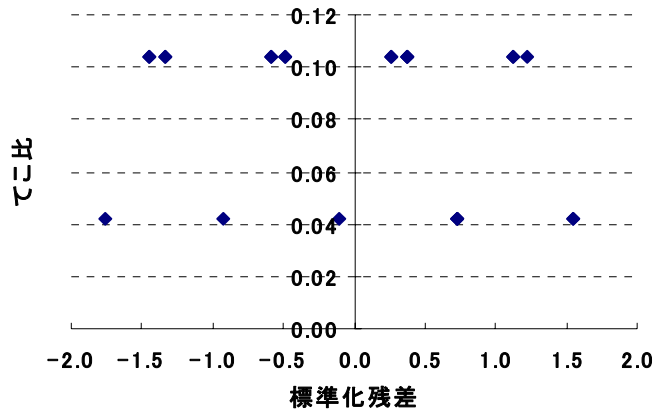
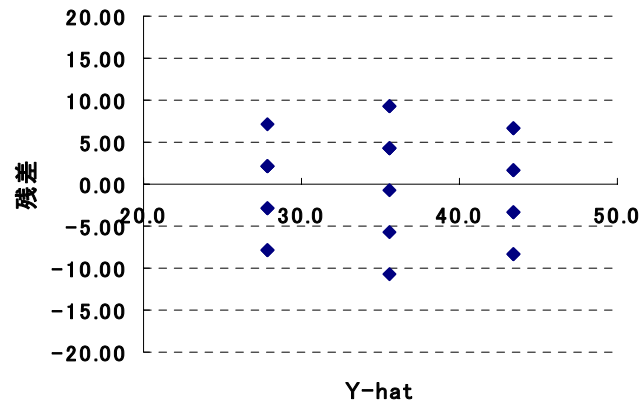
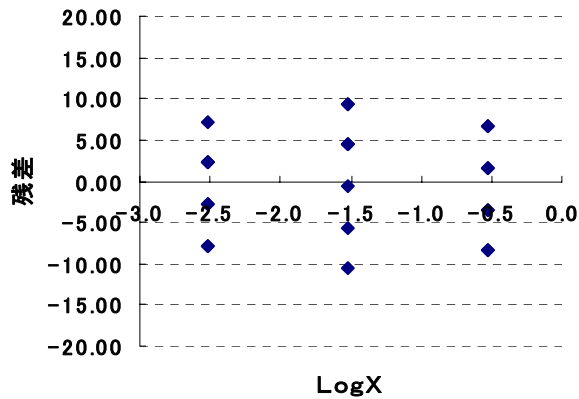
傾き

変化させるセル

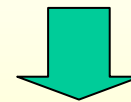
最小化するセル

<Diagnosis>回帰診断							残差	てこ比	残差の標準誤差	標準化残差	COOKの距離
i	logxi	Yi	gxi-logx	Yi-Ym	Yihat	Yihat-Ym	Ei	hi	SER	ti	Di
1	-2.5229	30	-1.0	-5.6	27.813	-7.813	2.188	0.104	5.845	0.374	0.008
2	-2.5229	20	-1.0	-15.6	27.813	-7.813	-7.813	0.104	5.845	-1.337	0.104
3	-2.5229	20	-1.0	-15.6	27.813	-7.813	-7.813	0.104	5.845	-1.337	0.104
4	-2.5229	35	-1.0	-0.6	27.813	-7.813	7.188	0.104	5.845	1.230	0.088
5	-2.5229	30	-1.0	-5.6	27.813	-7.813	2.188	0.104	5.845	0.374	0.008
6	-2.5229	25	-1.0	-10.6	27.813	-7.813	-2.813	0.104	5.845	-0.481	0.013
7	-2.5229	30	-1.0	-5.6	27.813	-7.813	2.188	0.104	5.845	0.374	0.008
8	-2.5229	25	-1.0	-10.6	27.813	-7.813	-2.813	0.104	5.845	-0.481	0.013
9	-1.5229	40	0.0	4.4	35.625	0	4.375	0.042	6.046	0.724	0.011
10	-1.5229	45	0.0	9.4	35.625	0	9.375	0.042	6.046	1.551	0.052
11	-1.5229	30	0.0	-5.6	35.625	0	-5.625	0.042	6.046	-0.930	0.019
12	-1.5229	40	0.0	4.4	35.625	0	4.375	0.042	6.046	0.724	0.011
13	-1.5229	35	0.0	-0.6	35.625	0	-0.625	0.042	6.046	-0.103	0.000
14	-1.5229	25	0.0	-10.6	35.625	0	-10.625	0.042	6.046	-1.757	0.067
15	-1.5229	40	0.0	4.4	35.625	0	4.375	0.042	6.046	0.724	0.011
16	-1.5229	45	0.0	9.4	35.625	0	9.375	0.042	6.046	1.551	0.052
17	-0.5229	35	1.0	-0.6	43.438	7.8125	-8.438	0.104	5.845	-1.443	0.121
18	-0.5229	45	1.0	9.4	43.438	7.8125	1.563	0.104	5.845	0.267	0.004
19	-0.5229	35	1.0	-0.6	43.438	7.8125	-8.438	0.104	5.845	-1.443	0.121
20	-0.5229	40	1.0	4.4	43.438	7.8125	-3.438	0.104	5.845	-0.588	0.020
21	-0.5229	50	1.0	14.4	43.438	7.8125	6.563	0.104	5.845	1.123	0.073
22	-0.5229	45	1.0	9.4	43.438	7.8125	1.563	0.104	5.845	0.267	0.004
23	-0.5229	50	1.0	14.4	43.438	7.8125	6.563	0.104	5.845	1.123	0.073
24	-0.5229	40	1.0	4.4	43.438	7.8125	-3.438	0.104	5.845	-0.588	0.020
平均	-1.5	35.6	0.0	0.0	35.6	0.0	0.0	0.083	5.9	0.0	0.042
平方和				S(T)		S( R)	S(e)	Σ hi			
積和			16.0	1815.6		976.6	839.1	2.000			RMSE
傾き		切片		125.0	決定係数	回帰平方和4	残差平方和				
b1	se(b1)	b0	se(b0)	R2	n	fT	fR	fe	Ve	F	RMSE
7.8125	1.544	47.522	2.668	0.538	24.000	23.000	1.000	22.000	38.139	25.605	6.176

# L2—Regression

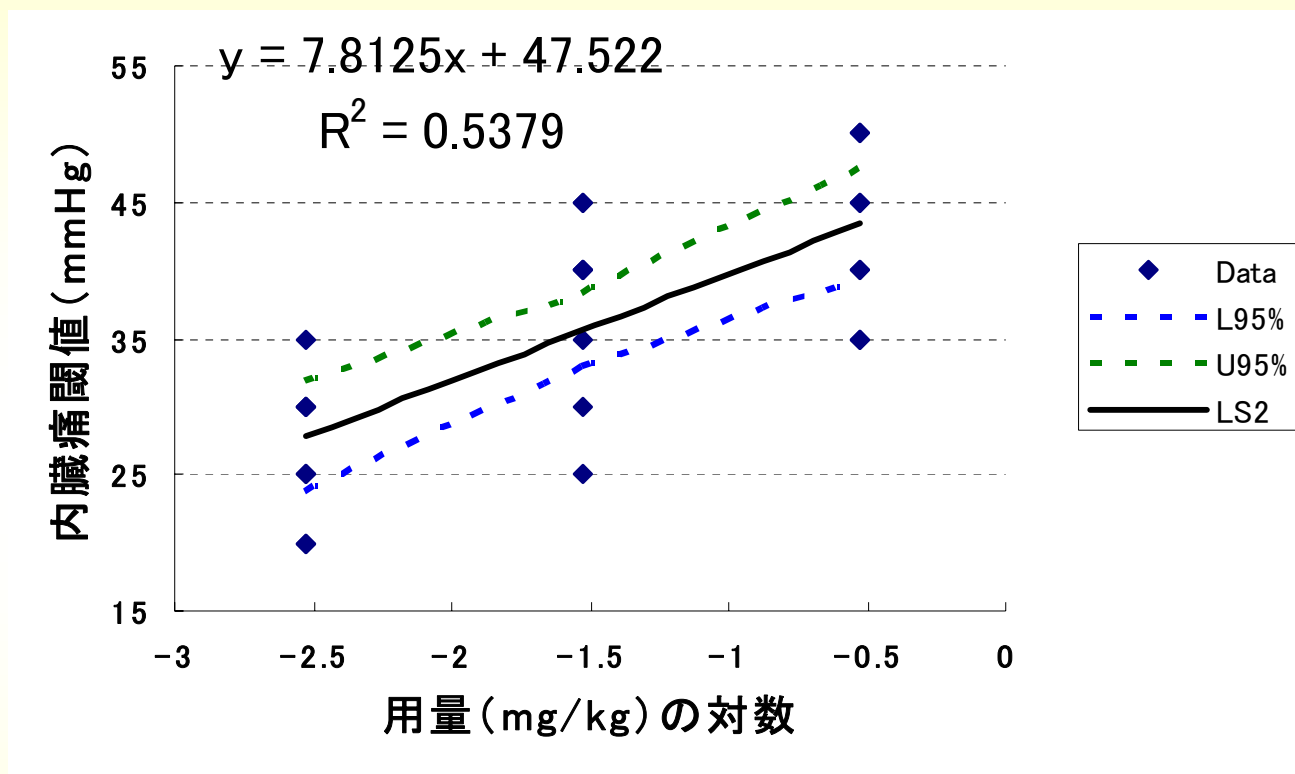


- 残差プロット: 特に奇異な傾向はなし
- てこ比: どの値も平均値の2倍(0.16)以内
- 標準化残差: 値がすべて2以内



特に大きな問題はないと考えられる。

## L2—Regressionの結果



項	推定値	標準誤差
切片	47.522	2.668
傾き	7.8125	1.544



# L1-Regression (残差の絶対値の和を最小化)

i	$X_i$	$\log x_i$	$Y_i$	$\hat{Y}_i$	$E_i$
1	0.003	-2.523	30	30.000	0.000
2	0.003	-2.523	20	30.000	10.000
3	0.003	-2.523	20	30.000	10.000
4	0.003	-2.523	35	30.000	5.000
5	0.003	-2.523	30	30.000	0.000
6	0.003	-2.523	25	30.000	5.000
7	0.003	-2.523	30	30.000	0.000
8	0.003	-2.523	25	30.000	5.000
9	0.03	-1.523	40	37.500	2.500
10	0.03	-1.523	45	37.500	7.500
11	0.03	-1.523	30	37.500	7.500
12	0.03	-1.523	40	37.500	2.500
13	0.03	-1.523	35	37.500	2.500
14	0.03	-1.523	25	37.500	12.500
15	0.03	-1.523	40	37.500	2.500
16	0.03	-1.523	45	37.500	7.500
17	0.3	-0.523	35	45.000	10.000
18	0.3	-0.523	45	45.000	0.000
19	0.3	-0.523	35	45.000	10.000
20	0.3	-0.523	40	45.000	5.000
21	0.3	-0.523	50	45.000	5.000
22	0.3	-0.523	45	45.000	0.000
23	0.3	-0.523	50	45.000	5.000
24	0.3	-0.523	40	45.000	5.000
平均	0.1		35.6		120.0
b0	b1				
48.922	7.5001				

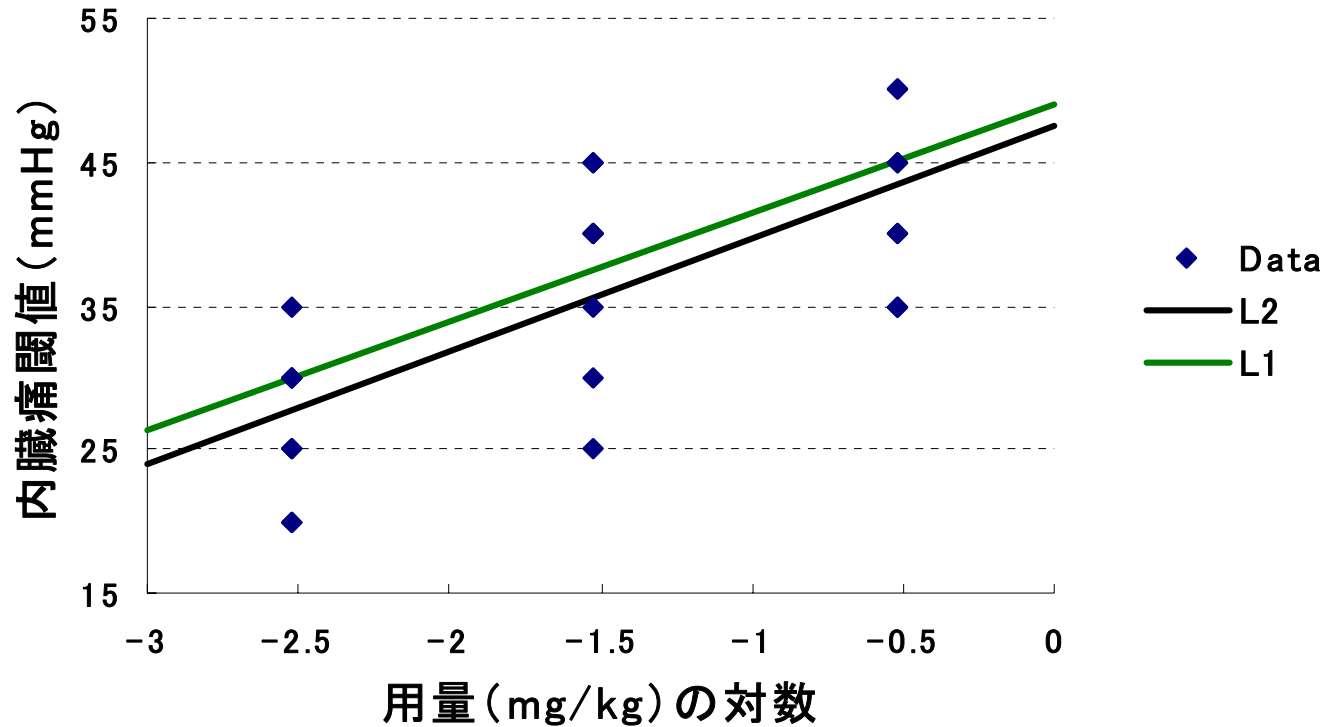
切片

傾き

変化させるセル

最小化するセル

# L1 — Regressionの結果



推定値		
	L1-regression	L2-regression
切片	48.922	47.522
傾き	7.5001	7.8125

# R-Estimationの実行

回帰分析の残差

残差の順位

$$12^{1/2} \left\{ \frac{i}{n+1} - \frac{1}{2} \right\} \{Y_i - \mathbf{x}_i' \boldsymbol{\beta}\}$$

i	Xi	logxi	Yi	Yihat	Ei	Ri	DWB	Yihat2
1	0.003	-2.523	30	28.125	1.875	15.000	0.650	28.125
2	0.003	-2.523	20	28.125	-8.125	4.500	9.007	28.125
3	0.003	-2.523	20	28.125	-8.125	4.500	9.007	28.125
4	0.003	-2.523	35	28.125	6.875	22.000	9.050	28.125
5	0.003	-2.523	30	28.125	1.875	15.000	0.650	28.125
6	0.003	-2.523	25	28.125	-3.125	9.500	1.299	28.125
7	0.003	-2.523	30	28.125	1.875	15.000	0.650	28.125
8	0.003	-2.523	25	28.125	-3.125	9.500	1.299	28.125
9	0.03	-1.523	40	35.625	4.375	18.000	3.334	35.625
10	0.03	-1.523	45	35.625	9.375	23.500	14.289	35.625
11	0.03	-1.523	30	35.625	-5.625	6.000	5.066	35.625
12	0.03	-1.523	40	35.625	4.375	18.000	3.334	35.625
13	0.03	-1.523	35	35.625	-0.625	11.000	0.130	35.625
14	0.03	-1.523	25	35.625	-10.625	1.000	16.931	35.625
15	0.03	-1.523	40	35.625	4.375	18.000	3.334	35.625
16	0.03	-1.523	45	35.625	9.375	23.500	14.289	35.625
17	0.3	-0.523	35	43.125	-8.125	2.500	11.258	43.125
18	0.3	-0.523	45	43.125	1.875	12.500	0.000	43.125
19	0.3	-0.523	35	43.125	-8.125	2.500	11.258	43.125
20	0.3	-0.523	40	43.125	-3.125	7.500	2.165	43.125
21	0.3	-0.523	50	43.125	6.875	20.500	7.621	43.125
22	0.3	-0.523	45	43.125	1.875	12.500	0.000	43.125
23	0.3	-0.523	50	43.125	6.875	20.500	7.621	43.125
24	0.3	-0.523	40	43.125	-3.125	7.500	2.165	43.125
	0.1		35.6		840.6		134.4	

最初これを  
0とし、b1を  
最小化した  
後、EiのHL  
推定量を計  
算し入力す  
る。

切片

傾き

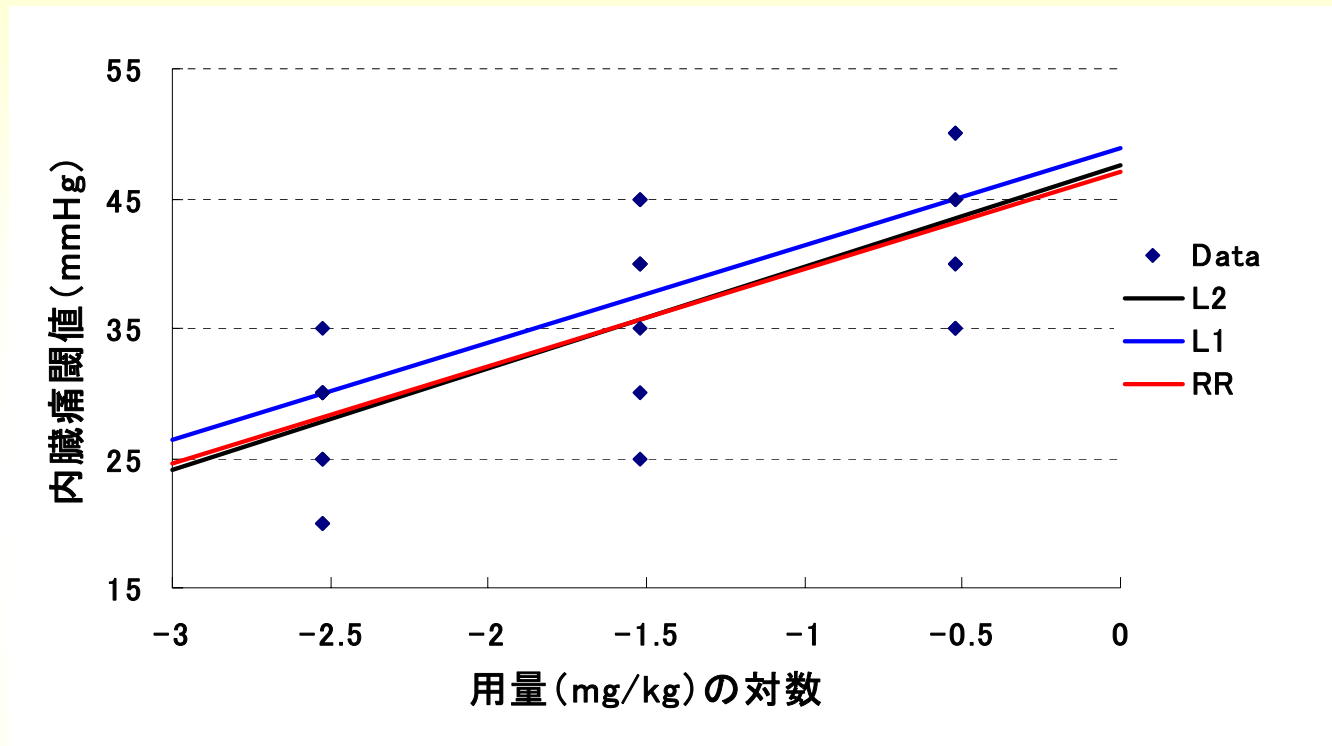
変化させるセル

最小化するセル

```
Exact Wilcoxon signed rank test
data: x
V = 300, p-value = 1.192e-07
alternative hypothesis: true mu is not equal to 0
95 percent confidence interval:
 43.92159 50.17159
sample estimates:
(pseudo)median
 47.04659
```

b0	b1
47.047	7.5000

# R-Estimationの結果



推定値			
	L1-regression	L2-regression	R-estimation
切片	48.922	47.522	47.047
傾き	7.5001	7.8125	7.5000

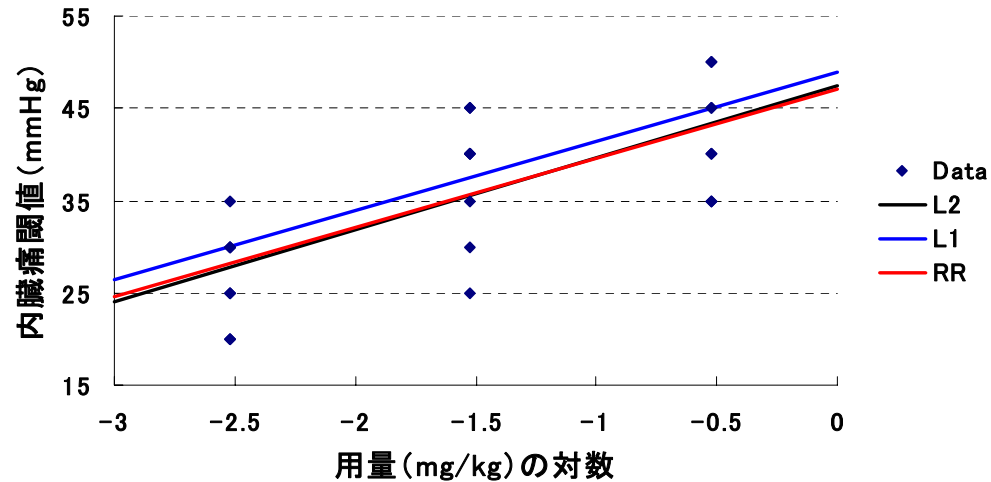
# 外れ値の影響評価(端に外れ値がある場合)

試しにこの値を30→100としてみる

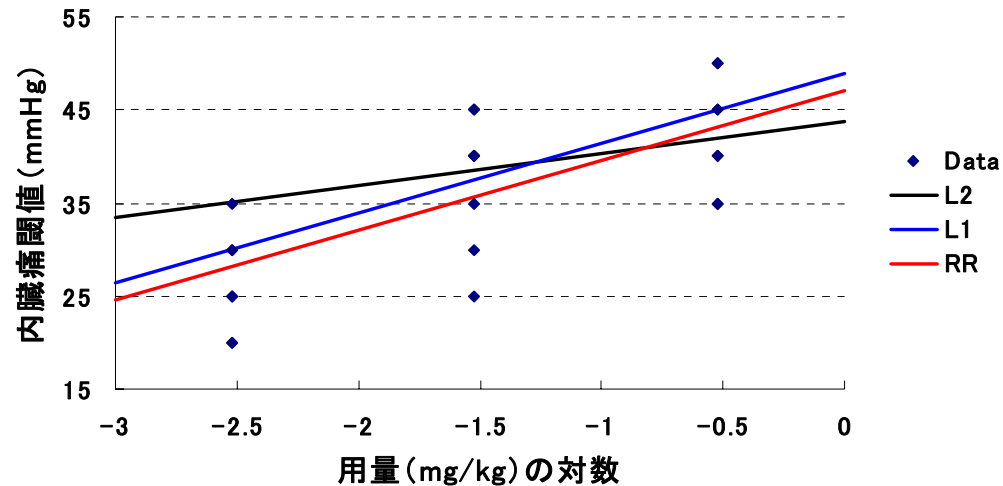
i	Xi	logxi	Yi	Yihat	Ei	aRi	DWB	Yihat2
1	0.003	-2.523	100	35.104	64.896			
2	0.003	-2.523	20	35.104	-15.104			
3	0.003	-2.523	20	35.104	-15.104			
4	0.003	-2.523	35	35.104	-0.104			
5	0.003	-2.523	30	35.104	-5.104			
6	0.003	-2.523	25	35.104	-10.104			
7	0.003	-2.523	30	35.104	-5.104			
8	0.003	-2.523	25	35.104	-10.104			
9	0.03	-1.523	40	38.542	1.458			
10	0.03	-1.523	45	38.542	6.458			
11	0.03	-1.523	30	38.542	-8.542			
12	0.03	-1.523	40	38.542	1.458			
13	0.03	-1.523	35	38.542	-3.542			
14	0.03	-1.523	25	38.542	-13.542			
15	0.03	-1.523	40	38.542	1.458			
16	0.03	-1.523	45	38.542	6.458			
17	0.3	-0.523	35	41.979	-6.979			
18	0.3	-0.523	45	41.979	3.021			
19	0.3	-0.523	35	41.979	-6.979			
20	0.3	-0.523	40	41.979	-1.979			
21	0.3	-0.523	50	41.979	8.021			
22	0.3	-0.523	45	41.979	3.021			
23	0.3	-0.523	50	41.979	8.021			
24	0.3	-0.523	40	41.979	-1.979			
	0.1		38.5		5534.9			
b0	b1							
43.777	3.4375							

# 外れ値の影響評価(端に外れ値がある場合)

元データ



外れ値設定



L2は影響を受けたが、RとL1はほとんど影響なし

# 外れ値の影響評価(中央に外れ値がある場合)

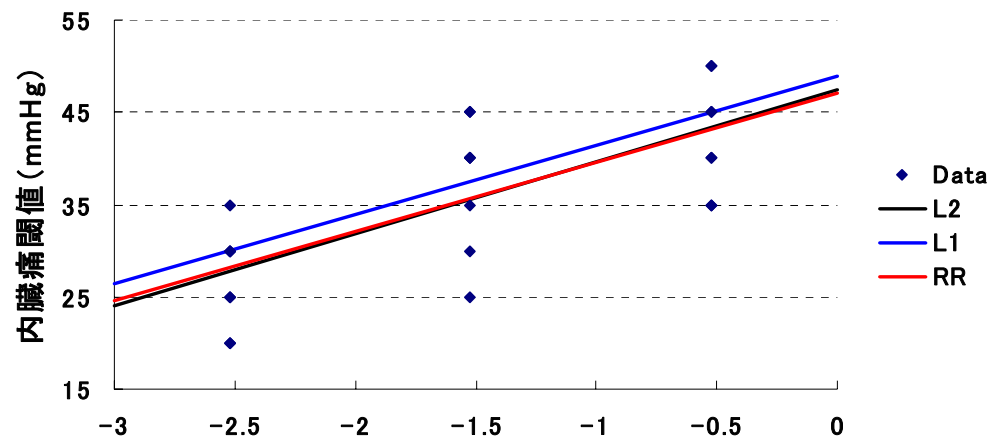
i	Xi	logxi	Yi	Yihat	Ei	aRi	DWB	Yihat2
1	0.003	-2.523	30	35.104	-5.104			
2	0.003	-2.523	20	35.104	-15.104			
3	0.003	-2.523	20	35.104	-15.104			
4	0.003	-2.523	35	35.104	-0.104			
5	0.003	-2.523	30	35.104	-5.104			
6	0.003	-2.523	25	35.104	-10.104			
7	0.003	-2.523	30	35.104	-5.104			
8	0.003	-2.523	25	35.104	-10.104			
9	0.03	-1.523	40	38.542	1.458			
10	0.03	-1.523	45	38.542	6.458			
11	0.03	-1.523	100	38.542	61.458			
12	0.03	-1.523	40	38.542	1.458			
13	0.03	-1.523	35	38.542	-3.542			
14	0.03	-1.523	25	38.542	-13.542			
15	0.03	-1.523	40	38.542	1.458			
16	0.03	-1.523	45	38.542	6.458			
17	0.3	-0.523	35	41.979	-6.979			
18	0.3	-0.523	45	41.979	3.021			
19	0.3	-0.523	35	41.979	-6.979			
20	0.3	-0.523	40	41.979	-1.979			
21	0.3	-0.523	50	41.979	8.021			
22	0.3	-0.523	45	41.979	3.021			
23	0.3	-0.523	50	41.979	8.021			
24	0.3	-0.523	40	41.979	-1.979			
	0.1		38.5		5053.6			
b0	b1							
43.777	3.4375							

試みにこの値を30→100としてみる

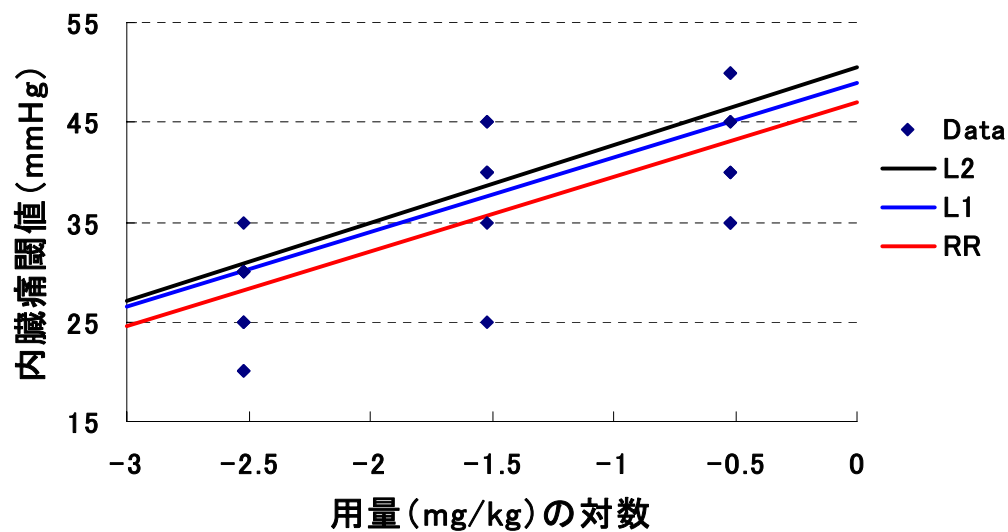


# 外れ値の影響評価(中央に外れ値がある場合)

元データ



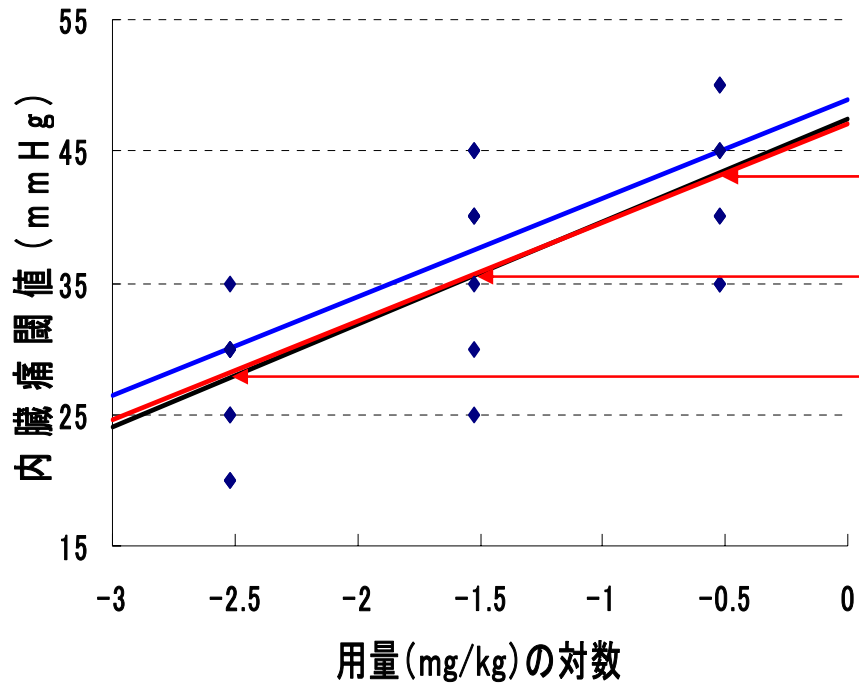
外れ値設定



L2に若干の影響あり。ほとんど影響なし。



# 改善率の計算



Sham群の  
中央値

**b**

改善率 (%)

$$= \frac{a}{b} \times 100$$

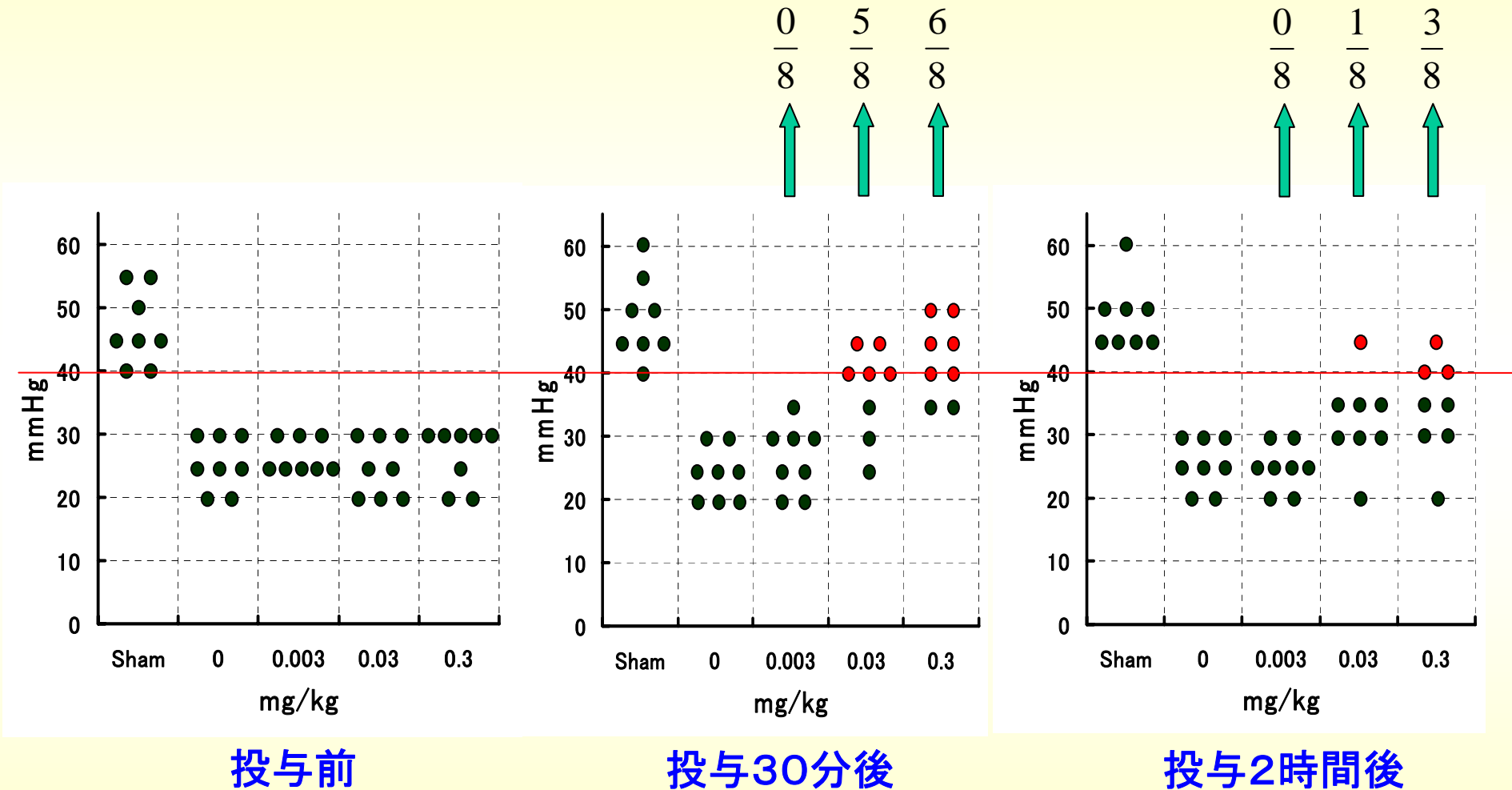
**a**

TNBS群の  
中央値

## 結果(30分值)

投与量 (mg/kg)	閾値 (mmHg)	Ratio(%)
0	25.00	0.0
0.003	28.13	13.9
0.03	35.62	47.2
0.3	43.12	80.6
Sham	47.50	100.0

# 改善率のもう一つの表現方法(簡易法)



Sham群の最小値は40なので、少なくとも40mmHgに達した数の比により評価する。

## ロバスト回帰と簡易法との比較(30分値)

投与量 (mg/kg)	閾値 (mmHg)	R回帰 (%)	簡易法 (%)
0	25.00	0.0	0.0
0.003	28.13	13.9	0.0
0.03	35.62	47.2	62.5
0.3	43.12	80.6	75.0
Sham	47.50	100.0	100.0

いずれの手法でも用量依存的な改善が確認可能である。

1. ファイザー中央研究所における研究領域
2. 内臓痛試験の概要および結果
3. 検定: Wilcoxonの順位和検定を閉検定手順で適用
4. Hodges-Lehmann推定量による群間差の推定
5. ロバスト回帰による改善率の計算

## 6. 結論

# 結論

1. 薬剤による内臓痛閾値の有意な変化を確認。
2. Hodges-Lehmann推定量は0.5hr値、中高用量で15 mmHg, ただし95%信頼区間の幅は $\pm 10$  mmHgで、差の定性的な解釈が可能。
3. ロバスト回帰により、改善率の計算を行った。
  - 外れ値に対する頑健性が確認された。
  - R-Estimationの結果とL2-Regressionの結果はほぼ一致した。今回のデータは離散的な値ではあるが、正規性の逸脱が顕著ではなかったため、近い結果が得られたと予想される。
  - 用量依存的変化は簡易法でも確認が可能。

# 参考文献

1. Eutamene H et al. Antinociceptive effect of pregabalin in septic shock-induced rectal hypersensitivity in rats. J Pharm Exp Ther 2000, 295:162–167.
2. Nonparametric Statistical Methods 2nd Ed.  
Hollander M, Wolfe DA. , pp.35–140, Wiley–Interscience 1999
3. Applied Regression Analysis 3<sup>rd</sup> Ed.  
Draper NR, Smith H , pp.567–584 , Wiley–Interscience 1998
4. Janne Heikkilä  
Robust Regression  
Graduate course on advanced statistical signal processing  
Univ. of Oulu  
<http://www.ee.oulu.fi/~jth/robust.pdf>

**Backup**



# Walsh Differenceを用いたHL推定量の計算

		Sham群										
		B群	40	45	45	45	50	50	55	60		
TNBS群	20	20	25	25	25	30	30	35	40	上から10	最大値	40.000
	20	20	25	25	25	30	30	35	40		最小値	10.000
	20	20	25	25	25	30	30	35	40	数表の棄却限界値 10を超えるので有	Un	0.000
	25	15	20	20	20	25	25	30	35		Um	64.000
	25	15	20	20	20	25	25	30	35		mn	64.000
	25	15	20	20	20	25	25	30	35		HL推定量	25.000
	30	10	15	15	15	20	20	25	30		L95%	20.000
	30	10	15	15	15	20	20	25	30		U95%	30.000

下から10

0を横切らない→有意

		Two-tail test																		
	<i>n</i>	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20			
<i>m</i>																				
5			3	5	6	7	8	9	11	12	13	14	15	17	18	19	20			
6	1			6	8	10	11	13	14	16	17	19	21	22	24	25	27			
7	1	3		10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34				
8	2	4	6		15	17	19	22	24	26	29	31	34	36	38	41				
9	3	5	7	9		20	23	26	28	31	34	37	39	42	45	48				
10	4	6	9	11	13		26	29	33	36	39	42	45	48	52	55				
11	5	7	10	13	16	18		33	37	40	44	47	51	55	58	62				
12	6	9	12	15	18	21	24		41	45	49	53	57	61	65	69				
13	7	10	13	17	20	24	27	31		50	54	59	63	67	72	76				
14	7	11	15	18	22	26	30	34	38		59	64	69	74	78	83				
15	8	12	16	20	24	29	33	37	42	46		70	75	80	85	90				
16	9	13	18	22	27	31	36	41	45	50	55		81	86	92	98				
17	10	15	19	24	29	34	39	44	49	54	60	65		93	99	105				
18	11	16	21	26	31	37	42	47	53	58	64	70	75		106	112				
19	12	17	22	28	33	39	45	51	57	63	69	74	81	87		119				
20	13	18	24	30	36	42	48	54	60	67	73	79	86	92	99					

## Proc StatXactの結果

Output created by Cytel Software Corporation (c) 2002

### HODGES-LEHMAN ESTIMATION OF SHIFT PARAMETER

Data file name : < ST >  
Population Variable Name : TRT  
Outcome Variable Name : FCE  
Strata Variable Name : .  
Weight Variable Name : .

POP\_1 : 1.0 POP\_2 : 2.0  
Summary of WILCOXON MANN-WHITNEY statistic for POP\_1

Min	Max	Mean	Std-dev	Observed	Standardized
36.000000	100.000000	68.000000	9.423375	100.000000	3.395811

Mann-Whitney Statistic = 84.000000

Point Estimate of Shift : Theta = POP\_1 - POP\_2 = 25.000000

95.00% Confidence Interval for Theta :  
Asymptotic : ( 20.000000 , 30.000000 )  
Exact : ( 20.000000 , 30.000000 )