

形状不変モデルのあてはめにおける残差診断

日本製薬株式会社 尾崎寿昭

あすか製薬株式会社 藤澤正樹

特定非営利活動法人医学統計研究会 後藤昌司

実験研究では、複数の対象からそれぞれ反復して観測応答を測定することがある。同一の現象から得られる観測応答は、共通の形状の特性曲線を有することが考えられる。しかし、その特性曲線のパラメトリック関数は未知であることが多い。このような特性をもつデータに対して、Lawton *et al.*(1972) は、関数形を具体的に規定しない共通の形状の特性曲線（形状関数）とそれぞれの対象への調整を施す位置・尺度パラメータをもつ形状不変モデルを提案した。さらに、Lindstrom(1995) は、形状不変モデルに変量効果を導入した。その後、Altman & Villarreal(2004) および Beath(2007) によって時間への非依存型と依存型の共変量を位置と尺度のパラメータに組み入れたモデルが提案された。本報告では、Beath(2007) と同様に対数変換を施すことにより応答の尺度パラメータを除くことのできる形状不変モデルの推測を行う。

Ke & Wang(2001) は、セミパラメトリック非線形混合効果モデルの推定方式として、変量効果の周辺尤度に Laplace 近似を施し、固定効果パラメータ部分の推定時と分散成分の推定時における近似を一部変更することにより、曲線部分の推定過程（罰則つき推定）と位置・尺度パラメータの推定過程（非線形混合効果モデルの推定）を反復する方式を示している。本報告では Ke & Wang(2001) で用いられている近似を用いて推定した。

説明変数と応答変数からなるモデルの適合では、応答の予測精度の向上だけでなくそのモデルに付随する前提条件の充足などの評価・診断が必要である。形状不変モデルの推測においても、誤差や変量効果の分散構造、正規性などの診断や観測値に含まれる外れ値や異常値の検出などの診断が必要になる。Lindstrom(1995) では、共通の形状関数を用いることを視覚的に診断するツールとして位置・尺度パラメータで変換した値のプロットなど二三の診断ツールを提案している。本報告では、形状不変モデルの推測過程における外れ値や異常値の検出を目標とする。

混合効果モデルの推測での残差は、線形モデル (Nobre & Singer,2007,2011) や非線形モデル (Hooker *et al.*,2007) の場合に規準化に基づく「てこ比」などが検討されている。本報告では、形状不変モデルの推測過程において、個体内の外れ値や異常値の診断に対して条件付残差を検討し、実際の適用への示唆を提示する。

参考文献

- Altman, N. & Villarreal, J.(2004). *Canad. J. Statist.*, **32**(3), 251-268./ Beath, K.J. (2007). *Stat. Med.*, **26**, 2547-2564./ Hooker, A.C., Staatz, C.E. & Karlsson, M.O.(2007). *Pharm. Res.*, **24**(12), 2187-2197./ Ke, C. & Wang, Y. (2001).*J. Amer. Statist. Assoc.*, **96**, 1272-1281./ Lawton, W.H., Sylvestre, E.A. & Maggio, M.S. (1972). *Technometrics*, **14**, 513-532./ Lindstrom, M.J. (1995).*Stat. Med.*, **14**, 2009-2021./ Nobre, J.S. & Singer, J.M.(2007).*Biom. J.*, **49**(6), 863-875./ Nobre, J.S. & Singer, J.M.(2011).*J. Appl. Statist.*, **38**(5), 1063-1072.