

R と RStudio の使い方

芳賀敏郎 (2014) 医薬品開発のための統計解析 第2部 実験計画法
1 質的因子の1因子実験
1.3 多重比較

テキストと利用上の注意

●テキスト

芳賀敏郎（2011）医薬品開発のための統計解析

第2部 実験計画法 改訂版、サイエンティスト社、p.294

（サイトへアップすることに対して、サイエンティスト社の了解を得ています）

●Rによる解析事例を紹介

R スクリプトの出力結果を紹介します（tidyverse 系には次期バージョンで対応します）

R スクリプト（文字コードUTF-8に設定）を、このサイトからダウンロードできます

R スクリプトを [Compile Report] することにより、Word または HTML で見ることができます

R と RStudio の設定と基本的な使い方は「[R と RStudio の使い方](#)」を参照してください

R の出力結果の見方は、テキストとそれを解説した [PDF ファイル](#) を参照してください

グラフ表示は、解析手段として、必要最小限の表現に止めています

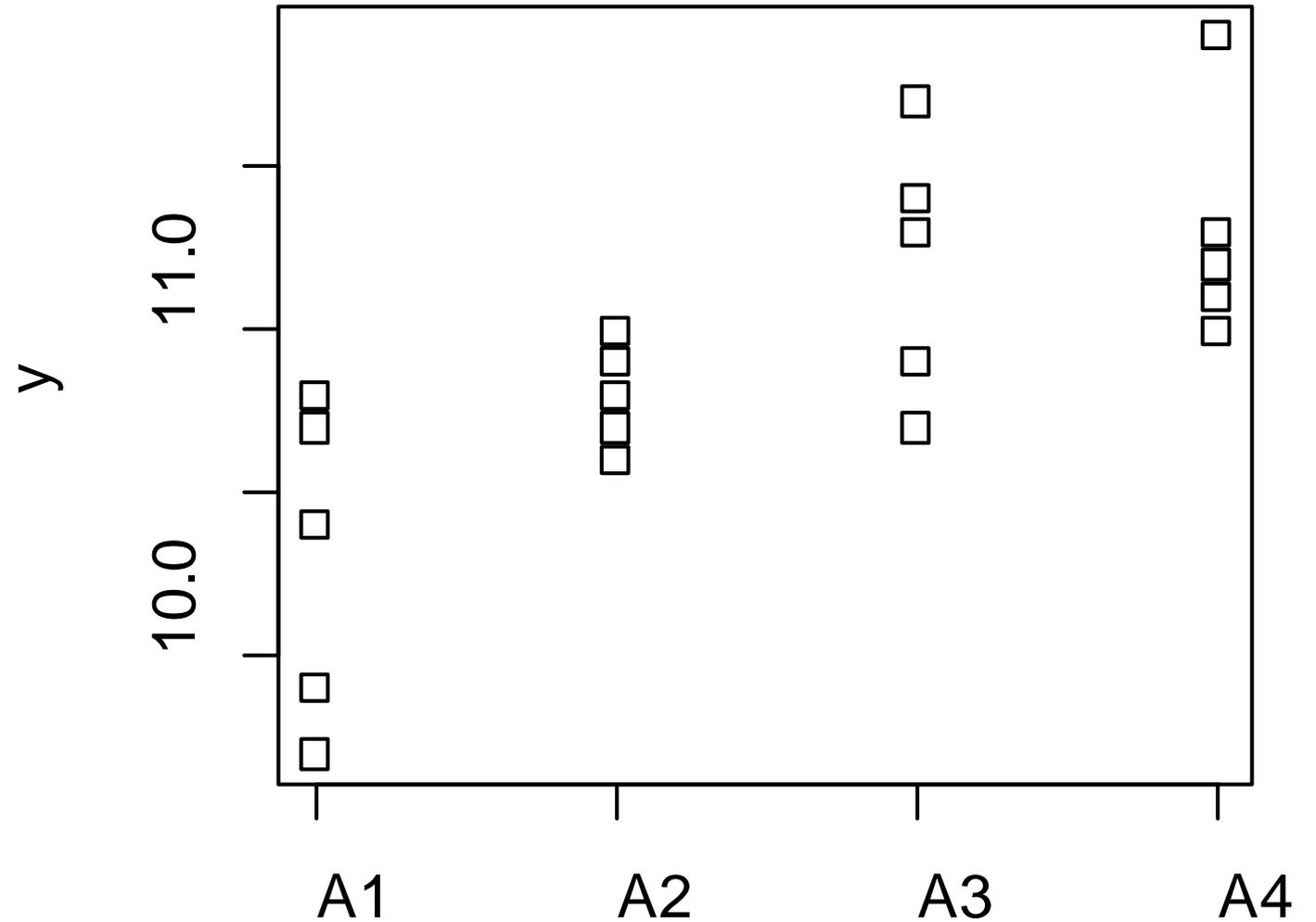
●自己責任で利用

上記のことを理解した上で、自己責任により利用してください

第2部 実験計画法

- 1 因子実験・・・質的因子
 - 1.1 繰り返し数が等しい場合、1.2 繰り返し数が異なる場合
 - 1.3 多重比較、1.4 ばらつきを特性値とする実験
 - 1.5 ノンパラメトリック検定
- 量的因子
 - 2.1 直線関係の場合、2.2 非直線関係の場合
 - 2.3 ダミー変数による質的因子の効果の推定
- 乱塊法・・・3.1 質的因子の乱塊法、3.2 量的因子の乱塊法、3.3 欠測値のある場合
- 共分散分析・・・4.1 共分散分析の目的、4.2 解析手順、4.3 医薬品開発における共分散分析の例
- 2 因子実験・・・5.1 2 因子実験の基礎、5.2 質的因子×質的因子、5.3 質的因子×量的因子
- 5.4 質的因子×量的因子（変形）、5.5 量的因子×量的因子
- 多因子実験・・・6.1 多因子実験の基礎、6.2 スクリーニング計画、6.3 応答局面計画
- 変量モデルほか・・・7.1 1 因子実験、7.2 枝分れ実験、7.3 乱塊法の拡張、7.4 経時データ、7.5 交差試験

- 表示1.1.1 データと平均・標準偏差
表示1.3.3 JMPによる多重比較 (1)
スクリプトファイル: Green2-1-3a.F
利用した関数: stripchart



Studentの t 検定を使ったペアごとの比較

p.33

● 表示1.1.11 平均の比較の初期出力

スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

pairwise.t.test、

emmeans::emmeans

方法

多重性を考慮していない

利用方法はテキストを参照

(→ Bonferroni法、Holm法)

「studentのt検定を
使ったペアごとの比較」

上段：pairwise.t.test 関数

下段：emmeans 関数

```
## Pairwise comparisons using t tests with pooled SD
## A2 0.04795 - -
## A3 0.00140 0.10594 -
## A4 0.00057 0.04795 0.67410
## P value adjustment method: none
```

```
## contrast estimate SE df t.ratio p.value
## A1 - A2 -0.5 0.233 16 -2.142 0.0479
## A1 - A3 -0.9 0.233 16 -3.855 0.0014
## A1 - A4 -1.0 0.233 16 -4.284 0.0006
## A2 - A3 -0.4 0.233 16 -1.713 0.1059
## A2 - A4 -0.5 0.233 16 -2.142 0.0479
## A3 - A4 -0.1 0.233 16 -0.428 0.6741
```

```
## group emmean SE df lower.CL upper.CL .group
## A1 10.3 0.165 16 9.95 10.6 a
## A2 10.8 0.165 16 10.45 11.1 b
## A3 11.2 0.165 16 10.85 11.5 bc
## A4 11.3 0.165 16 10.95 11.6 c
```

Studentの t 検定を使ったペアごとの比較

p.33

● 表示1.1.11 平均の比較の初期出力

スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

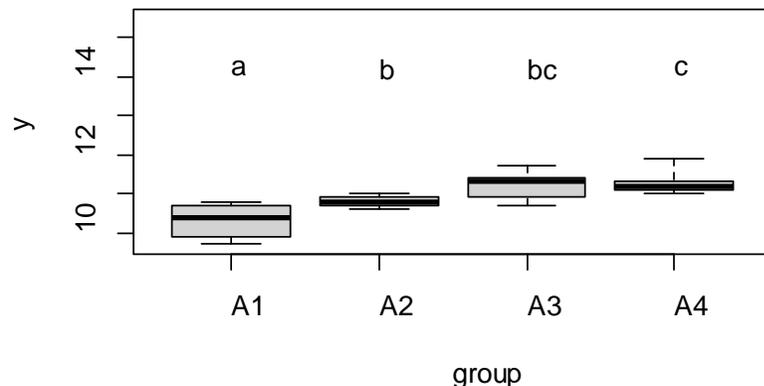
PMCMRplus::lsdTest,

方法

多重性を考慮していない

利用方法はテキストを参照

(→ Bonferroni法、Holm法)



```
## Pairwise comparisons using
## Least Significant Difference Test
## P value adjustment method: none
## H0
##           t value  Pr(>|t|)
## A2 - A1 == 0    2.142 0.0479457  *
## A3 - A1 == 0    3.855 0.0014000  **
## A4 - A1 == 0    4.284 0.0005699  ***
## A3 - A2 == 0    1.713 0.1059420
## A4 - A2 == 0    2.142 0.0479457  *
## A4 - A3 == 0    0.428 0.6741049
```

- 表示1.3.1 すべての比較の検定

スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

pairwise.t.test

emmeans::emmeans

「Bonferroni 法により有意水準を調整し、
t検定を使ってペアごとに比較」

上段：pairwise.t.test 関数

下段：emmeans 関数

```
## Pairwise comparisons using t tests with pooled SD
##      A1      A2      A3
## A2 0.2877 -        -
## A3 0.0084 0.6357 -
## A4 0.0034 0.2877 1.0000
## P value adjustment method: bonferroni
```

```
## contrast estimate      SE df t.ratio p.value
## A1 - A2          -0.5 0.233 16 -2.142  0.2877
## A1 - A3          -0.9 0.233 16 -3.855  0.0084
## A1 - A4          -1.0 0.233 16 -4.284  0.0034
## A2 - A3          -0.4 0.233 16 -1.713  0.6357
## A2 - A4          -0.5 0.233 16 -2.142  0.2877
## A3 - A4          -0.1 0.233 16 -0.428  1.0000
```

```
## group emmean      SE df lower.CL upper.CL .group
## A1      10.3 0.165 16      9.84      10.8    a
## A2      10.8 0.165 16     10.34      11.3    ab
## A3      11.2 0.165 16     10.74      11.7    b
## A4      11.3 0.165 16     10.84      11.8    b
```

Studentの t 検定を使ったペアごとの比較 (Holm の方法)

p.47

●表示1.3.1 すべての比較の検定

スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

pairwise.t.test

emmeans::emmeans

★検定の手順に注意

有意差がなくなった時点で

検定終了 (A2-A4)

「Holm 法により有意水準を調整し
t検定を使ってペアごとに比較」

上段：pairwise.t.test 関数

下段：emmeans 関数

```
## Pairwise comparisons using t tests with pooled SD
##      A1      A2      A3
## A2 0.1918 -        -
## A3 0.0070 0.2119 -
## A4 0.0034 0.1918 0.6741
## P value adjustment method: holm
```

検定の手順に
注意

```
## contrast estimate      SE df t.ratio p.value
## A1 - A2          -0.5 0.233 16 -2.142  0.1918
## A1 - A3          -0.9 0.233 16 -3.855  0.0070
## A1 - A4          -1.0 0.233 16 -4.284  0.0034
## A2 - A3          -0.4 0.233 16 -1.713  0.2119
## A2 - A4          -0.5 0.233 16 -2.142  0.1918
## A3 - A4          -0.1 0.233 16 -0.428  0.6741
```

検定
終了

```
##
## group emmean      SE df lower.CL upper.CL .group
## A1      10.3 0.165 16      9.84      10.8 a
## A2      10.8 0.165 16     10.34      11.3 ab
## A3      11.2 0.165 16     10.74      11.7 b
## A4      11.3 0.165 16     10.84      11.8 b
```

Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

p.51

●表示1.3.4 JMPによる多重比較 (2)

スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

TukeyHSD

multcompView::multcompLetters

emmeans::emmeans

「Tukey-KramerのHSD検定を使った
すべてのペアの比較」
上段：TukeyHSD 関数
下段：emmeans 関数

```
##          diff          lwr          upr          p adj
## A2-A1    0.5 -0.1679118  1.1679118  0.1822341
## A3-A1    0.9  0.2320882  1.5679118  0.0068802
## A4-A1    1.0  0.3320882  1.6679118  0.0028773
## A3-A2    0.4 -0.2679118  1.0679118  0.3492010
## A4-A2    0.5 -0.1679118  1.1679118  0.1822341
## A4-A3    0.1 -0.5679118  0.7679118  0.9727565
##
##      A2      A3      A4      A1
## "ab"  "a"   "a"   "b"
```

```
## contrast estimate      SE df t.ratio p.value
## A1 - A2      -0.5 0.233 16 -2.142  0.1822
## A1 - A3      -0.9 0.233 16 -3.855  0.0069
## A1 - A4      -1.0 0.233 16 -4.284  0.0029
## A2 - A3      -0.4 0.233 16 -1.713  0.3492
## A2 - A4      -0.5 0.233 16 -2.142  0.1822
## A3 - A4      -0.1 0.233 16 -0.428  0.9728
```

Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

p.51

- 表示1.3.4 JMP による多重比較 (2)

スクリプトファイル

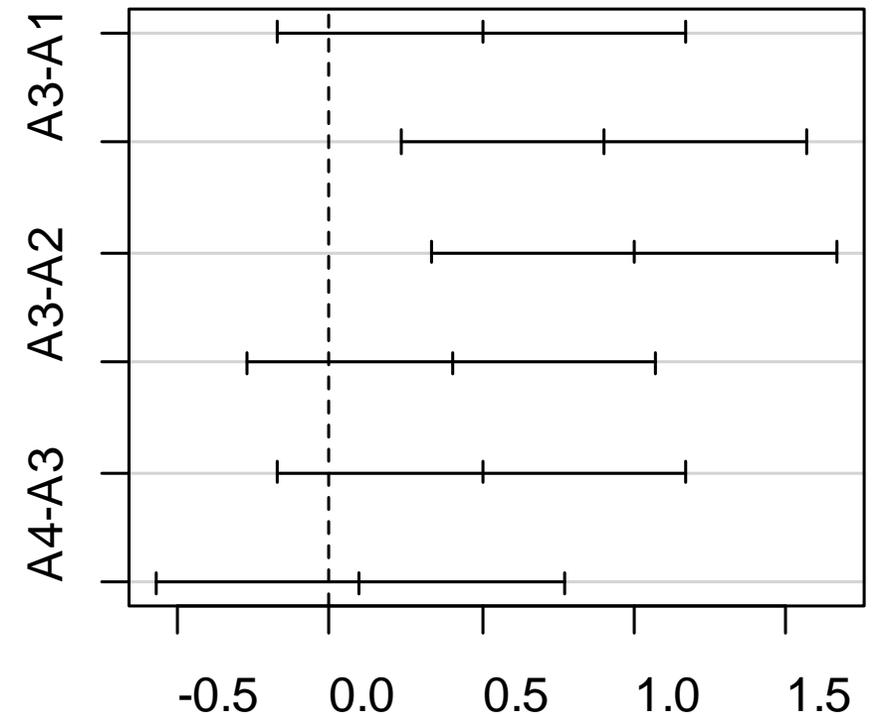
Green2-1-3a.R

利用した関数

TukeyHSD

「Tukey-KramerのHSD検定を使っ
すべてのペアの比較」
TukeyHSD 関数

95% family-wise c



Differences in mean lev

Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

p.51

●表示1.3.4 JMPによる多重比較 (2)

スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

PMCMRplus:: tukeyTest,

PMCMRplus:: summaryGroup

「Tukey-KramerのHSD検定を使った
すべてのペアの比較」

tukeyTest 関数

```
## Pairwise comparisons using Tukey's test
## data: y by group
## alternative hypothesis: two.sided
## P value adjustment method: single-step
## H0
##           q value  Pr(>|q|)
## A2 - A1 == 0    3.029 0.1822341
## A3 - A1 == 0    5.452 0.0068802 **
## A4 - A1 == 0    6.058 0.0028773 **
## A3 - A2 == 0    2.423 0.3492010
## A4 - A2 == 0    3.029 0.1822341
## A4 - A3 == 0    0.606 0.9727565
##
##      mean      sd  n Sig.  group
## A1  10.3  0.485  5
## A2  10.8  0.158  5      ab
## A3  11.2  0.400  5      b
## A4  11.3  0.354  5      b
```

Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

p.51

●表示1.3.4 JMPによる多重比較 (2)

スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

multcomp::glht、cld

```
## Simultaneous Tests for General Linear Hypotheses
##
## Multiple Comparisons of Means: Tukey Contrasts
##
##
## Fit: aov(formula = y ~ group, data = df)
##
## Linear Hypotheses:
##           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## A2 - A1 == 0    0.5000    0.2334   2.142  0.18238
## A3 - A1 == 0    0.9000    0.2334   3.855  0.00701 **
## A4 - A1 == 0    1.0000    0.2334   4.284  0.00287 **
## A3 - A2 == 0    0.4000    0.2334   1.713  0.34920
## A4 - A2 == 0    0.5000    0.2334   2.142  0.18216
## A4 - A3 == 0    0.1000    0.2334   0.428  0.97275
## ---
##   A1   A2   A3   A4
##  "a" "ab" "b"  "b"
```

「Tukey-KramerのHSD検定を使った
すべてのペアの比較」

glht 関数

Tukey-KramerのHSD検定を使ったすべてのペアの比較

p.51

- 表示1.3.4 JMP による多重比較 (2)

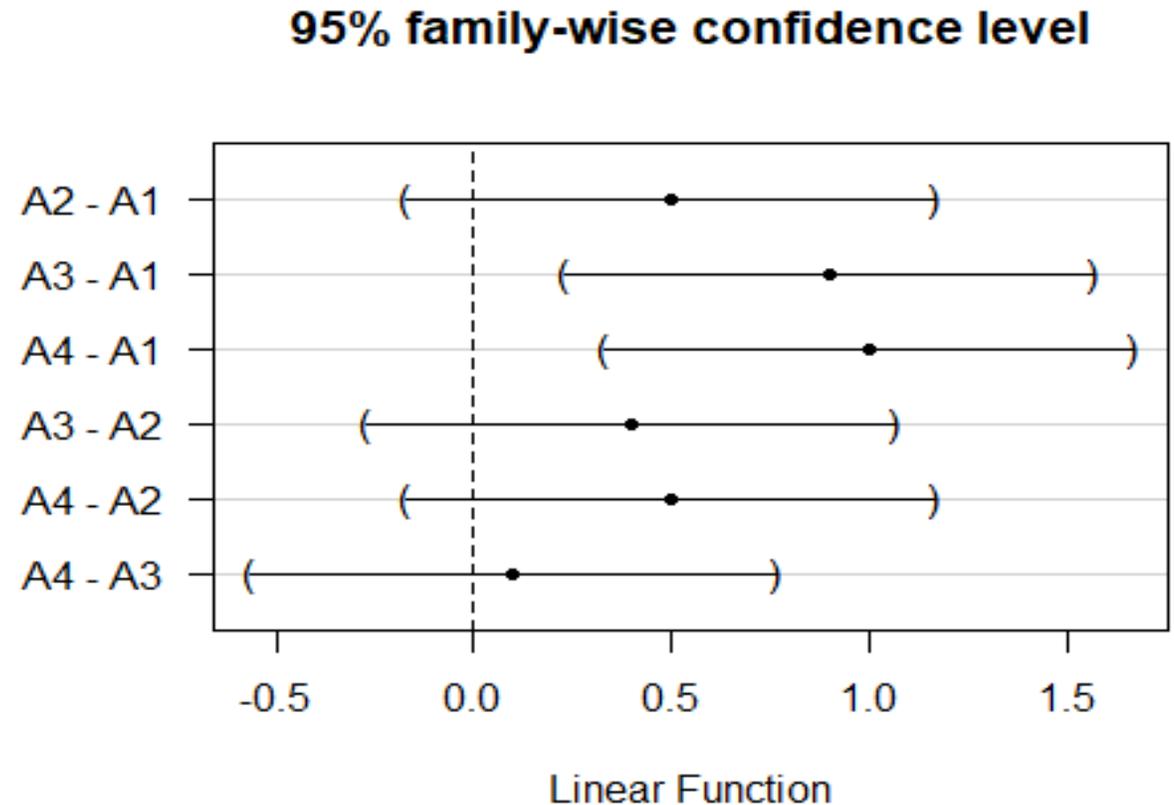
スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

multcomp::glht、plot

「Tukey-KramerのHSD検定を使った
すべてのペアの比較」
glht 関数、plot 関数



- 表示1.3.4 JMP による多重比較 (2)

基準の水準を指定

スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

PMCMRlus::dunnettTest

```
df$group <- relevel(df$group, ref = "A1")
aov_out <- aov(y ~ group, data = df)
dunnett_out <- dunnettTest(aov.out)
summary(dunnett_out)
```

```
## Pairwise comparisons using Dunnett's-test for multiple
## comparisons with one control
## data: y by group
## alternative hypothesis: two.sided
## P value adjustment method: single-step
## H0
##
##          t value  Pr(>|t|)
## A2 - A1 == 0    2.142 0.1164068
## A3 - A1 == 0    3.855 0.0037702 **
## A4 - A1 == 0    4.284 0.0016461 **
## ---
```

- 表示1.3.4 JMP による多重比較 (2)

スクリプトファイル

Green2-1-3a.R

利用した関数

DescTools::DunnettTest

基準の水準を指定

```
DunnettTest(y ~ group, data = df, control = "A1")
```

```
##
##   Dunnett's test for comparing several treatments with a control :
##     95% family-wise confidence level
##
## $A1
##      diff      lwr.ci    upr.ci    pval
## A2-A1  0.5 -0.105251  1.105251  0.1169
## A3-A1  0.9  0.294749  1.505251  0.0038 **
## A4-A1  1.0  0.394749  1.605251  0.0016 **
##
```

- Williams の方法

スクリプトファイル

Green2-1-3b.R

利用した関数

PMCMRPlus::williamsTest

方法

永田・吉田(1997) の
表 4.5 (p.50) のデータを
解析して結果の一致を
確認

永田・吉田(1997)の
表 4.5 (p.50) の
データを解析した結果

前の段階で
検定終了

ctr : 対照 A1群
mu1 : A2群
mu2 : A3群
mu3 : A4群
mu4 : A5群

Williams trend test
data: y by group
alternative hypothesis: less

H0

	t'-value	df	t'-crit	decision	alpha
mu1 - ctr >= 0	1.416	30	1.697	accept	0.05
mu2 - ctr >= 0	1.416	30	1.776	accept	0.05
mu3 - ctr >= 0	4.218	30	1.801	reject	0.05
mu4 - ctr >= 0	7.076	30	1.814	reject	0.05

帰無仮説を棄却

水準の順番を指定

単調減少を想定

```
# williams Test
```

```
df$group <- factor(df$group, levels = c("A1","A2","A3", "A4","A5"))
```

```
williamsTest(y ~ group, data = df, alternative = "less")
```



- 引用文献

永田靖・吉田道弘（1997）「統計的多重比較法の基礎」、サイエンティスト社、p187

- 作成

片瀬雅彦

- 作成時期

2021年4月24日