

# 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

4 共分散分析

4.3 医薬品開発における共分散分析

# 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



# 例 1 : 実験方法とデータ

## ● 表示4.3.1 データと基本統計量

スクリプトファイル

Green2-4-3a.R

利用した関数

subset、lm、coef、cor、mean、sd、

cbind、rbind、for

rownames、colnames

各群の y と weight(x) の相関係数と単回帰分析の切片と傾き

##	(Intercept)	weight	r
## control	-5.766659	0.05628945	0.8164620
## D1	-13.662512	0.08944186	0.9494473
## D2	-15.515283	0.09898115	0.8137237
## D3	-7.574679	0.06776266	0.9195568
## D4	-3.166431	0.05574277	0.7791321

各群の y と weight(x) の平均

##	y	weight
## control	1.417073	20.55423
## D1	2.334829	24.78479
## D2	1.663187	13.67305
## D3	1.547502	21.00000
## D4	1.563573	21.85450

各群の y と weight(x) の標準偏差

##	y	weight
## control	9.085714	263.8571
## D1	9.285714	256.5714
## D2	10.757143	265.4286
## D3	10.585714	268.0000
## D4	11.414286	261.5714



# 例 1 : 傾きの差の検定

● 表示4.3.2 層別散布図、群ごとの回帰直線と平均

表示4.3.3 傾きの差の検定

スクリプトファイル

Green2-4-3a.R

利用した関数

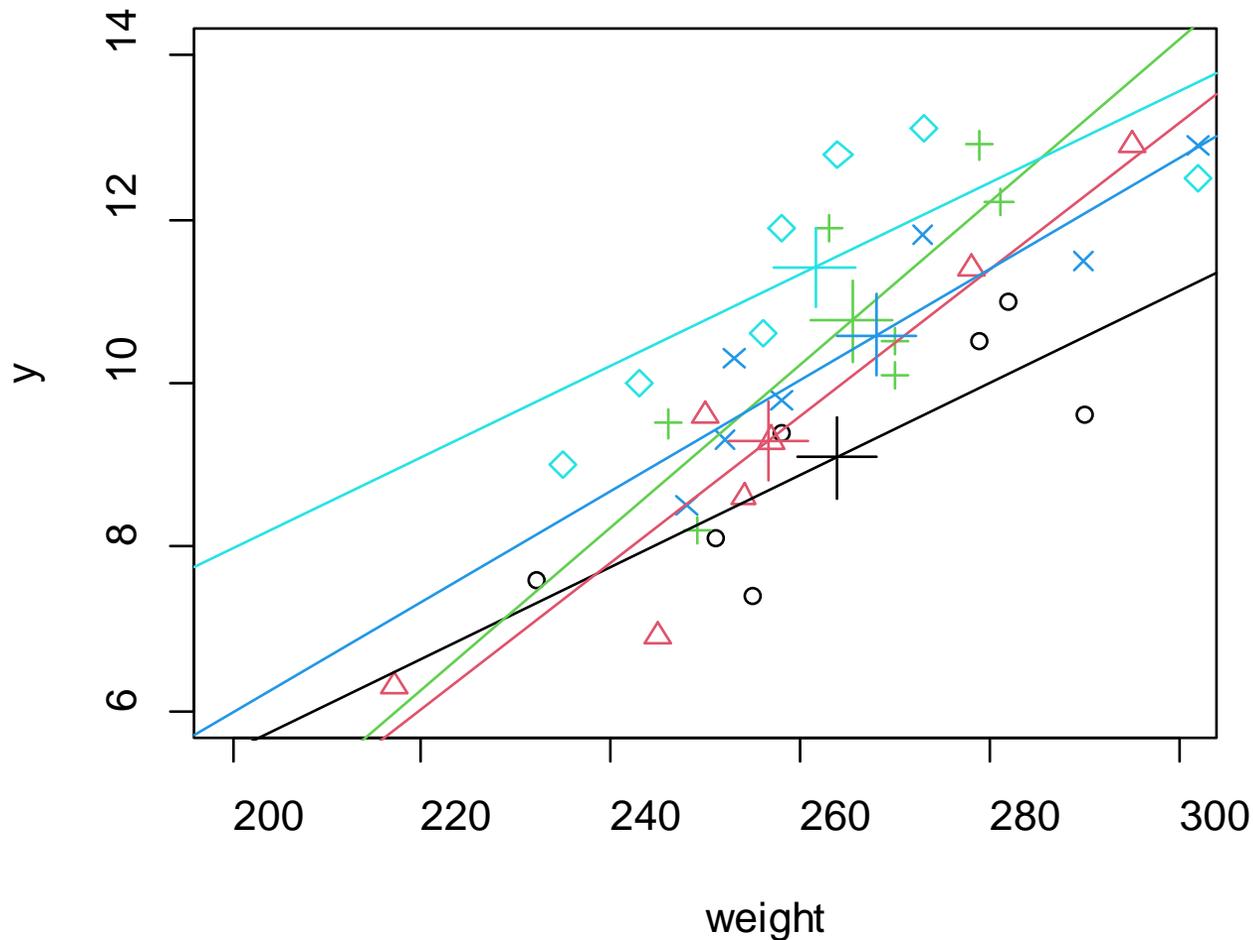
lm、plot、function、curve、  
coef、points

方法

それぞれの群ごとにfunction 関数で  
回帰式を設定

curve 関数で描画

前節の表示4.2.11 参照



# 例 1 : 傾きの差の検定

## ●表示4.3.3 傾きの差の検定

スクリプトファイル : Green2-4-3a.R

利用した関数 : lm、car::Anova

方法 : 中心化し、交互作用を含めて回帰分析して、分散分析表を作成

中心化

```
center <- mean(df$weight)
lm_out1 <- lm(y ~ group * I(weight - center), data = df,
             contrasts = list(group = "contr.sum"))
Anova(lm_out1, type = 3)
```

タイプIII

効果の和が0

```
## Anova Table (Type III tests)
##
##              Sum Sq Df  F value    Pr(>F)
## (Intercept)   3536.6  1  4244.5534 < 2.2e-16 ***
## group         22.5   4    6.7509 0.0007913 ***
## I(weight - center)  59.4  1   71.2390 8.726e-09 ***
## group:I(weight - center)  3.4  4    1.0104 0.4208762
## Residuals     20.8  25
```



# 例 1 : 体重を補助因子とする共分散分析

p.155

## ● 表示4.3.4 共分散分析の結果

スクリプトファイル : Green2-4-3a.R

利用した関数 : lm、car::Anova

方法 : 中心化し、交互作用を含めずに回帰分析

```
lm_out2 <- lm(y ~ group + weight, data = df,
              contrasts = list(group = "contr.sum"))
Anova(lm_out2, type = 3)

## Anova Table (Type III tests)
##
## Response: y
##
```

	Sum Sq	Df	F value	Pr(>F)	
(Intercept)	13.834	1	16.579	0.0003292	***
group	24.265	4	7.270	0.0003494	***
weight	66.193	1	79.329	8.524e-10	***
Residuals	24.198	29			

# 例 1 : 体重を補助因子とする共分散分析

p.155

## ● 表示4.3.4 共分散分析の結果

スクリプトファイル : Green2-4-3a.R

利用した関数

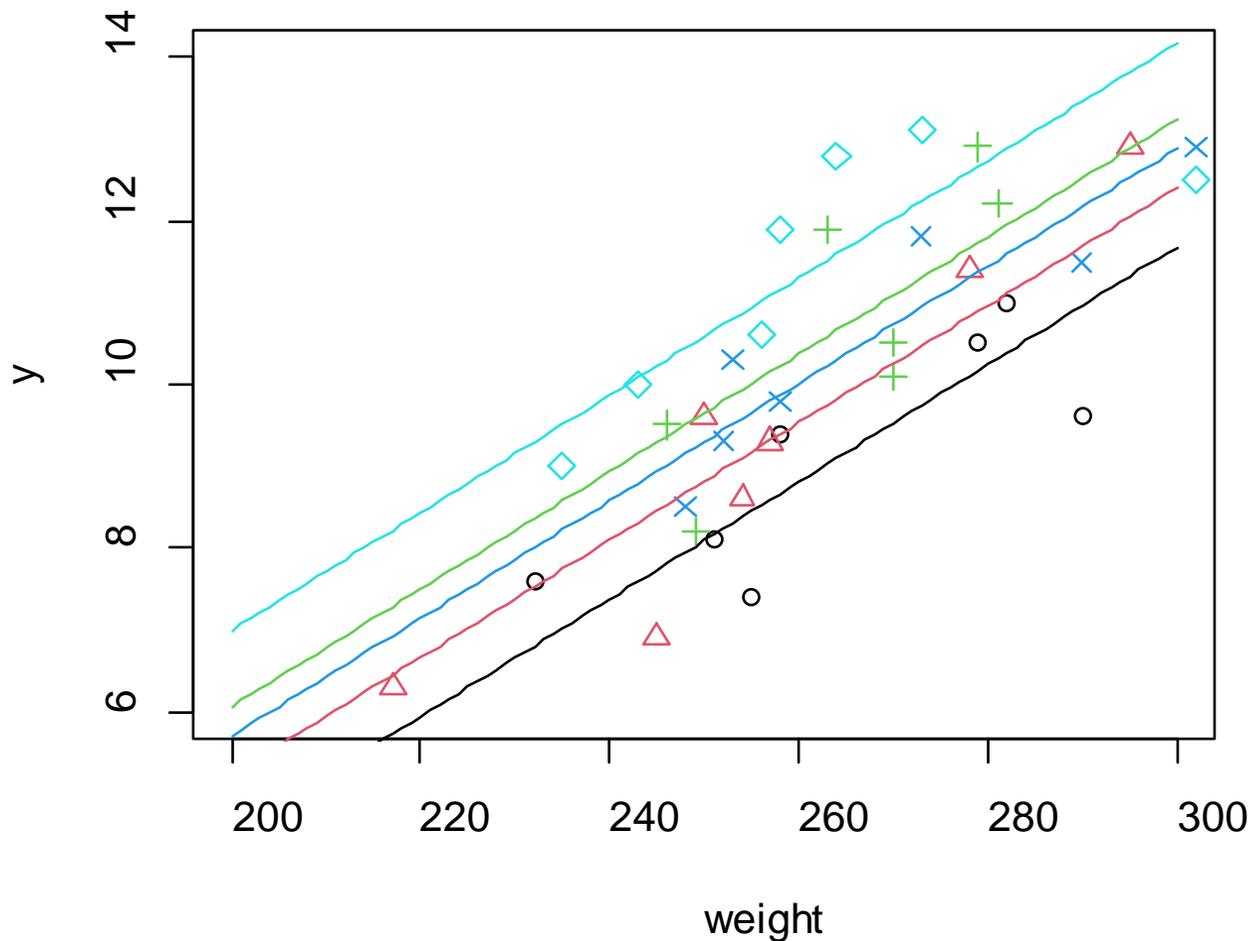
lm、plot、function、curve、coef

方法

5群ごとに function 関数で回帰式を設定

curve 関数で描画

前節の表示4.2.11 参照





# 例 1 : 体重を補助因子とする共分散分析

- 表示4.3.6 各薬剤とコントロールとの比較

スクリプトファイル

Green2-4-3a.R

利用した関数

lm、emmeans::emmeans

pairs、

方法

多重性を考慮しない比較

```
emmeans_out1 <- emmeans(lm_out2, specs = "group")
pairs(emmeans_out1, adjust = "none")
```

##	contrast	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
##	Control - D1	-0.723	0.492	29	-1.470	0.1524
##	Control - D2	-1.559	0.488	29	-3.191	0.0034
##	Control - D3	-1.203	0.489	29	-2.457	0.0202
##	Control - D4	-2.493	0.489	29	-5.101	<.0001
##	D1 - D2	-0.836	0.493	29	-1.694	0.1010
##	D1 - D3	-0.480	0.497	29	-0.966	0.3421
##	D1 - D4	-1.770	0.490	29	-3.612	0.0011
##	D2 - D3	0.356	0.489	29	0.728	0.4722
##	D2 - D4	-0.934	0.489	29	-1.909	0.0662
##	D3 - D4	-1.290	0.491	29	-2.627	0.0136



# 例 1 : 体重を共変量とする共分散分析

## ● 表示4.3.6 各薬剤とコントロールとの比較

対照群の指定

スクリプトファイル

Green2-4-3a.R

利用した関数

lm

emmeans::emmeans

方法

多重性を考慮した比較

DunnettX の方法

```

emmeans(lm_out2, specs = trt.vs.ctrl ~ "group", ref = 1)
## $emmeans
##   group    emmean      SE df lower.CL upper.CL
## Control    9.03 0.345 29     8.32     9.74
##   D1      9.75 0.349 29     9.04    10.47
##   D2     10.59 0.346 29     9.88    11.30
##   D3     10.23 0.348 29     9.52    10.94
##   D4     11.52 0.345 29    10.82    12.23
##
##   contrast      estimate      SE df t.ratio p.value
## D1 - Control    0.723 0.492 29  1.470  0.4044
## D2 - Control    1.559 0.488 29  3.191  0.0123
## D3 - Control    1.203 0.489 29  2.457  0.0681
## D4 - Control    2.493 0.489 29  5.101  0.0001
## P value adjustment: dunnettX method for 4 tests

```



# 例 1 : 量的因子の場合の解析

## ● 表示4.3.7 量的因子の場合の解析結果

スクリプトファイル

Green2-4-3b.R

利用した関数

lm、car::Anova、as.factor

方法

量的因子を質的因子とみなして回帰分析

量的因子として回帰分析した残差平方和と

質的因子として回帰分析した残差平方和から

LOF (あてはまりの悪さ) を算出

##	group	y	weight	dose
## 1	Control	7.6	232	0
## 2	Control	11.0	282	0
## 3	Control	10.5	279	0
## 4	Control	7.4	255	0
## 5	Control	8.1	251	0
## 6	Control	9.4	258	0
## 7	Control	9.6	290	0
## 8	D1	9.6	250	2
## 9	D1	11.4	278	2
## 10	D1	9.3	257	2
## 11	D1	6.9	245	2
## 12	D1	8.6	254	2
## 13	D1	12.9	295	2
## 14	D1	6.3	217	2
## 15	D2	12.9	279	4
...	...	...	...	...



# 例 1 : 量的因子の場合の解析

## ● 表示4.3.7 量的因子の場合の解析結果

スクリプトファイル : Green2-4-3b.R

利用した関数 : lm、car::Anova

方法

量的因子 dose と

共変量 weight による

共分散分析

```
lm_out <- lm(y ~ dose + weight, data = df)
summary(lm_out)

## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept) -9.38025     2.11892  -4.427 0.000104 ***
## dose         0.27373     0.05550   4.932 2.42e-05 ***
## weight       0.07036     0.00803   8.763 5.17e-10 ***

Anova(lm_out, type = 3)

##              Sum Sq Df F value    Pr(>F)
## (Intercept) 16.863  1  19.598 0.0001041 ***
## dose        20.929  1  24.323 2.422e-05 ***
## weight      66.071  1  76.787 5.172e-10 ***
## Residuals  27.534 32
```

タイプIII



# 例 1 : 量的因子の場合の解析

- 表示4.3.8 量的因子の場合の分散分析表 (LOF の算出)

スクリプトファイル : Green2-4-3b.R

利用した関数 : lm、factor、anova

方法 : 量的因子 dose を factor 関数で質的因子に変換、共変量 weight による共分散分析を行う  
両者の残差平方和から LOF (あてはまりの悪さ) を算出

```
lm_out <- lm(y ~ dose + weight, data = df)
```

```
lm_out_pe <- lm(y ~ factor(dose) + weight, data = df)
```

```
anova(lm_out, lm_out_pe)
```

pe : pure error

```
## Model 1: y ~ dose + weight
```

```
## Model 2: y ~ factor(dose) + weight
```

```
##   Res.Df    RSS Df Sum of Sq      F Pr(>F)
```

```
## 1     32 27.534
```

```
## 2     29 24.198  3     3.3362 1.3327 0.2829
```

LOF  
(あてはまりの悪さ)



# 例 2 : 降圧剤の比較 (方法とデータ)

## ● 表示4.3.9 降圧剤 A1、A2 の効果の比較データ

スクリプトファイル : Green2-4-3c.R

利用した関数 : trnasform、subset、rbind、rownames

方法 : 2種類の降圧剤 A1, A2 の効果 (投与後の血圧 y) を比較する

変化量  
 $d = y - x$

10匹の  
実験動物

A1	##	z	x	y	delta1
	## 1	135.0	159	158.0	-1.0
	## 2	96.0	127	126.0	-1.0
	## 3	111.0	142	137.0	-5.0
	## 4	95.0	146	134.0	-12.0
	## 5	136.0	157	148.0	-9.0
	## 6	157.0	183	176.0	-7.0
	## 7	122.0	149	136.0	-13.0
	## 8	122.0	141	131.0	-10.0
	## 9	154.0	189	177.0	-12.0
	## 10	130.0	167	151.0	-16.0
	## means	125.8	156	147.4	-8.6

A2	##	z	x	y	delta1
	## 1	133	181.0	162.0	-19.0
	## 2	127	162.0	149.0	-13.0
	## 3	160	188.0	173.0	-15.0
	## 4	102	130.0	122.0	-8.0
	## 5	100	127.0	110.0	-17.0
	## 6	145	186.0	159.0	-27.0
	## 7	110	137.0	129.0	-8.0
	## 8	117	173.0	141.0	-32.0
	## 9	116	143.0	124.0	-19.0
	## 10	140	150.0	144.0	-6.0
	## means	125	157.7	141.3	-16.4

## 例 2 : 降圧剤の比較 (方法とデータ)

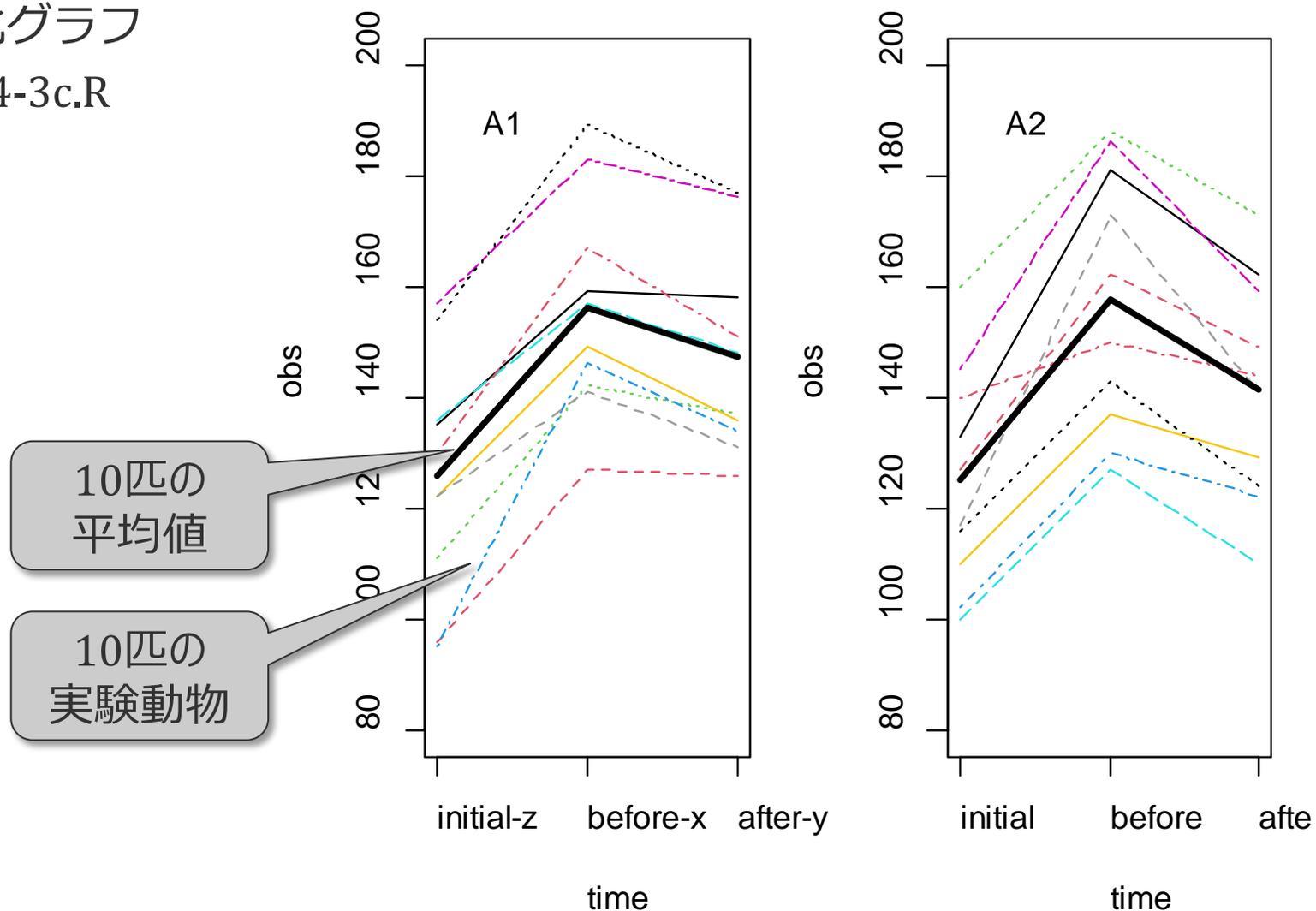
- 表示4.3.10 個体ごとの血圧の変化グラフ

スクリプトファイル : Green2-4-3c.R

利用した関数 :

plot、axis、text、lines、text  
方法

plot 関数で枠を作り、  
lines で折れ線グラフを描く





## 例 2 : 単純な比較

p.159

- 表示4.3.11 血圧の変化量 (d) の違いの検定

スクリプトファイル : Green2-4-3c.R

利用した関数 : t.test

方法 : 投与後の血圧  $y$ 、血圧の変化量  $d=y-x$  について、2 薬剤で t 検定

```
t.test(delta1 ~ group, data = df, paried = FALSE, var.equal = TRUE)
##
## Two Sample t-test
## data: delta1 by group
## t = 2.5192, df = 18, p-value = 0.02143
## alternative hypothesis: true difference in means is not equal to 0
## 95 percent confidence interval:
##  1.295053 14.304947
## sample estimates:
## mean in group A1 mean in group A2
##                -8.6                -16.4
```



# 例 2 : 投与前値を補助因子とする共分散分析

- 表示4.3.12 投与前値  $x$  を横軸とする  $y$  と  $d=y-x$  の散布図

スクリプトファイル

Green2-4-3c.R

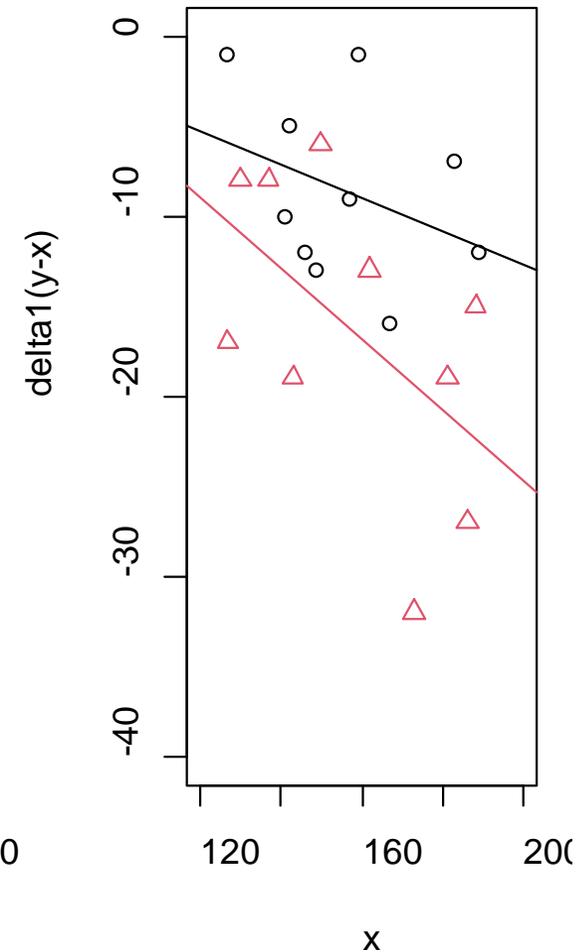
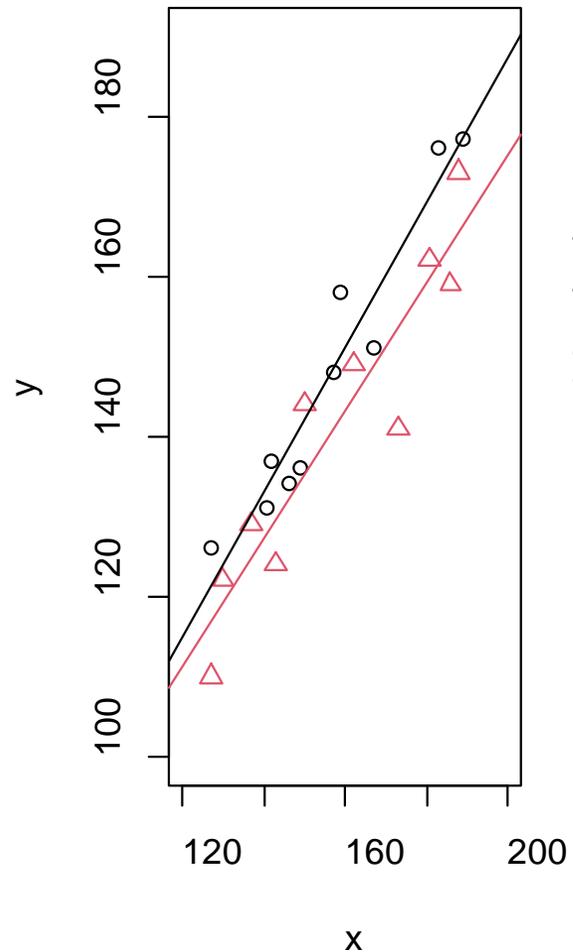
利用した関数

plot、abline、lm

emmeans::emmeans

方法

lm で単回帰分析を行い、  
その結果を abline に渡して  
回帰直線を描く





## 例 2 : 投与前値を補助因子とする共分散分析

p.160

- 表示4.3.13 共分散分析の結果

表示4.3.14 JMP による共分散分析の結果

スクリプトファイル

Green2-4-3c.R

利用した関数

lm、car::Anova、

summary

方法

目的変数  $\text{delta1}(y-x)$ 、を

説明変数  $\text{group}$  (薬剤) と

共変量  $x$  で

共分散分析を行う

```
lm_out1 <- lm(delta1 ~ group + x, data = df,
               contrasts = list(group = "contr.sum"))
summary(lm_out1)

## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -13.227  -5.053   1.221   4.376   9.206
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## (Intercept)  11.82205    10.85384   1.089   0.2913
## group1       3.76819     1.39818   2.695   0.0153 *
## x            -0.15507     0.06862  -2.260   0.0373 *
```

## 例 2 : 投与前値を補助因子とする共分散分析

p.160

- 表示4.3.14 JMP による共分散分析の結果

スクリプトファイル

Green2-4-3c.R

利用した関数

lm、car::Anova、

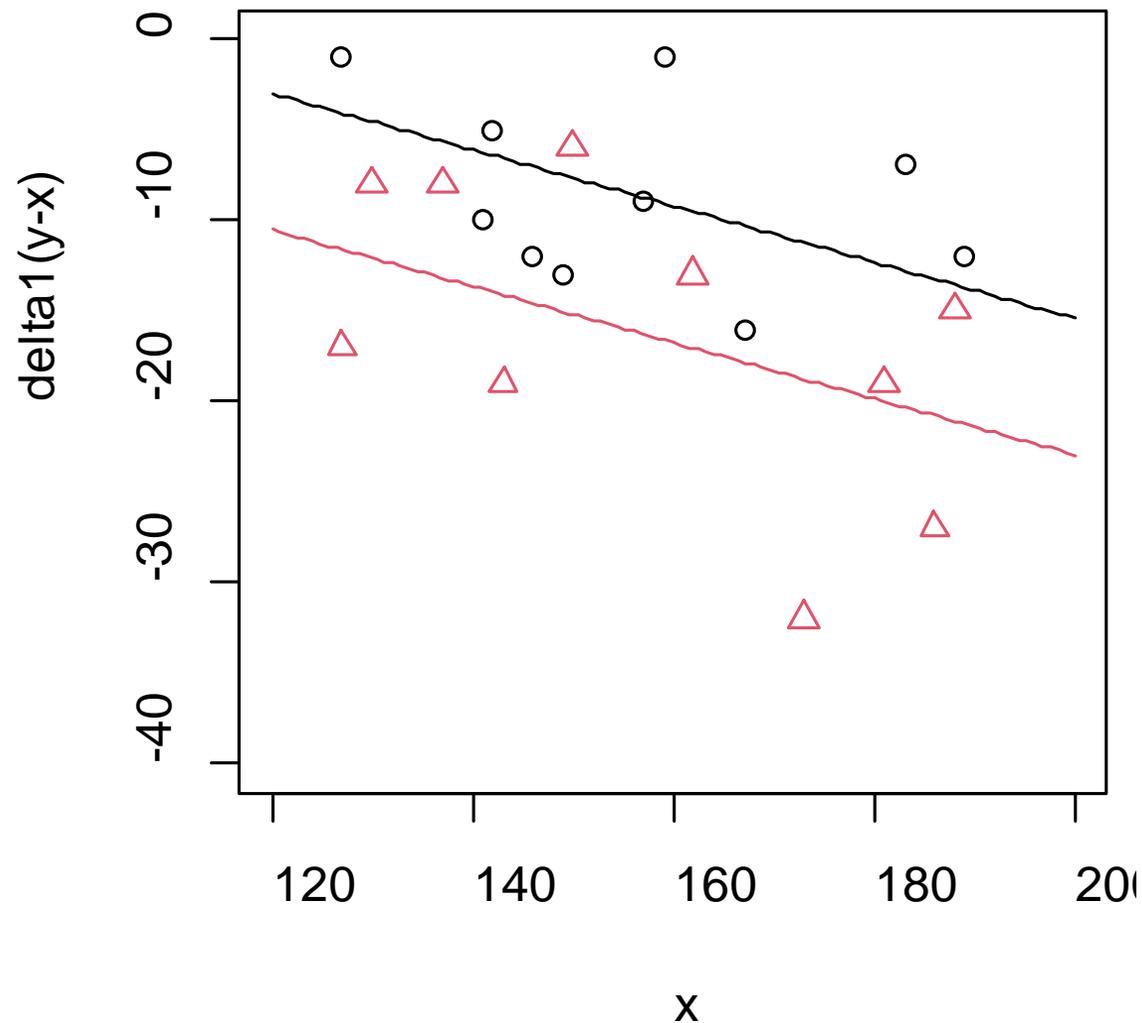
summary

方法

plot 関数で散布図を描画

2 群ごとにfunction 関数で回帰式を設定

curve 関数で描画



## 例 2 : 実験前の血圧を補助因子とする共分散分析

p.162

- 表示4.3.15 横軸を x-z とする散布図

表示4.3.17 JMPによる別のモデルの結果

スクリプトファイル

Green2-4-3c.R

利用した関数

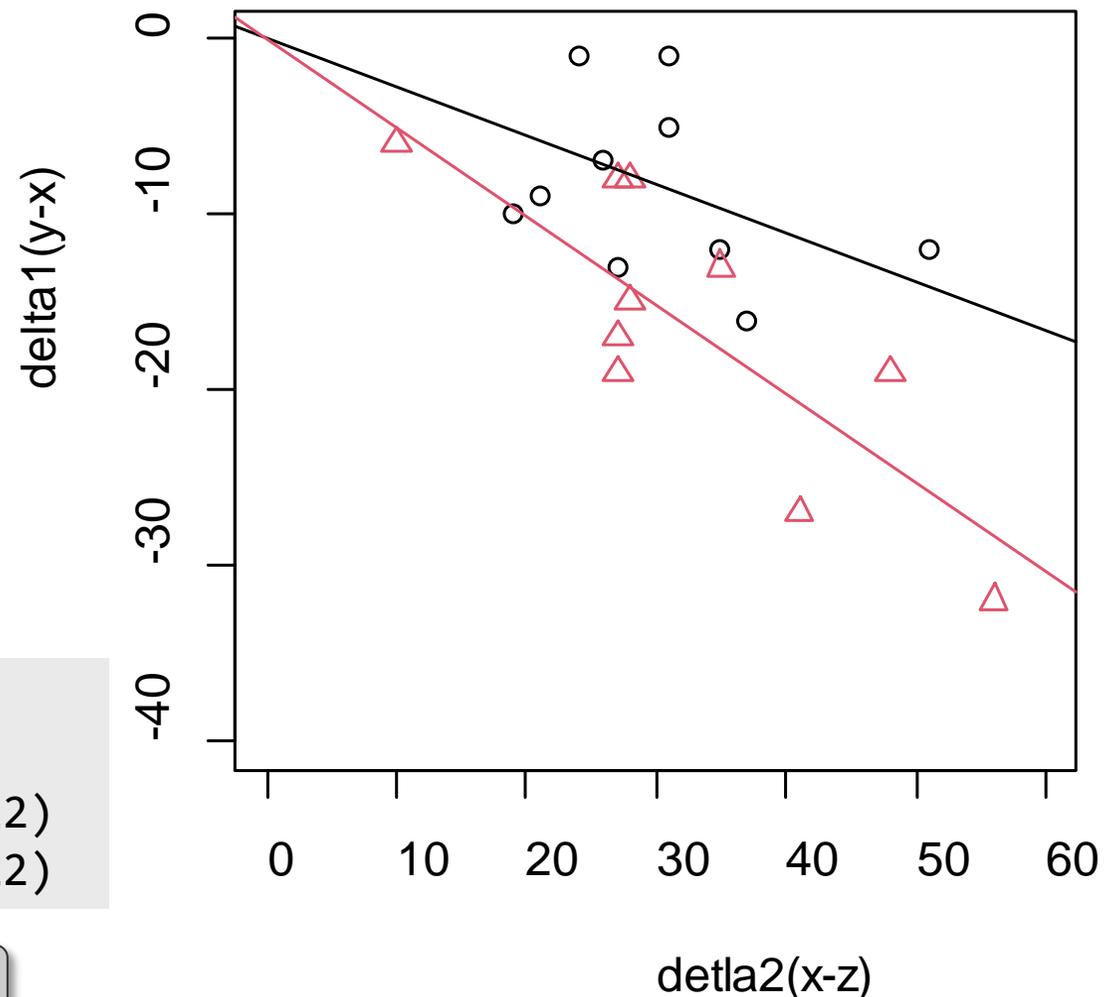
plot、abline、lm、subset

方法

縦軸に $\text{delta1}(y-x)$ 、横軸に $\text{delta2}(x-z)$ を取り、  
原点を通る2本の直線をあてはめ

```
df12 <- subset(df, subset = group == "A1")
df22 <- subset(df, subset = group == "A2")
lm_out12 <- lm(delta1 ~ delta2 + 0, data = df12)
lm_out22 <- lm(delta1 ~ delta2 + 0, data = df22)
```

切片 = 0



## 例 2 : 実験前の血圧を補助因子とする共分散分析

p.163

### ● 表示4.3.16 LINST 関数による解析結果

スクリプトファイル

Green2-4-3c.R

利用した関数

lm、car::Anova、

summary

方法

ダミー変数 1 で

回帰分析を行う

切片=0 の制約

```
dA2 <- c(rep(0, 10), rep(1, 10))
delta2dA2 = delta2 * dA2
df31 <- cbind(df, dA2, delta2dA2)
lm_out31 <- lm(delta1 ~ delta2 + delta2dA2 + 0, data = df31)
summary(lm_out31)
```

ダミー変数 A2

$(y-z)A2$

```
## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -6.3068  -3.9845  -0.9105   4.8053   7.5986
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## delta2         -0.27737    0.04868  -5.698 2.11e-05 ***
## delta2dA2      -0.22734    0.06552  -3.470 0.00273 **
```



## 例 2 : 実験前の血圧を補助因子とする共分散分析

p.164

- 表示4.3.17 JMP による別のモデルの結果

スクリプトファイル

Green2-4-3c.R

利用した関数

lm、car::Anova、

summary

方法

ダミー変数 2 で

回帰分析を行う

切片=0 の制約

ダミー変数

```
DA1 <- c(rep(1, 10), rep(-1, 10))
delta2DA1 = delta2 * DA1
df32 <- cbind(df, DA1, delta2DA1)
lm_out32 <- lm(delta1 ~ delta2 + delta2DA1 + 0, data = df32)

## Residuals:
##      Min       1Q   Median       3Q      Max
## -6.3068 -3.9845 -0.9105  4.8053  7.5986
##
## Coefficients:
##              Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## delta2        -0.39104    0.03276  -11.94  5.49e-10 ***
## delta2DA1     0.11367     0.03276   3.47  0.00273 **
```



- 作成 片瀬雅彦
- 作成時期 2021年7月5日