

# 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 で見ることが出来ます

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

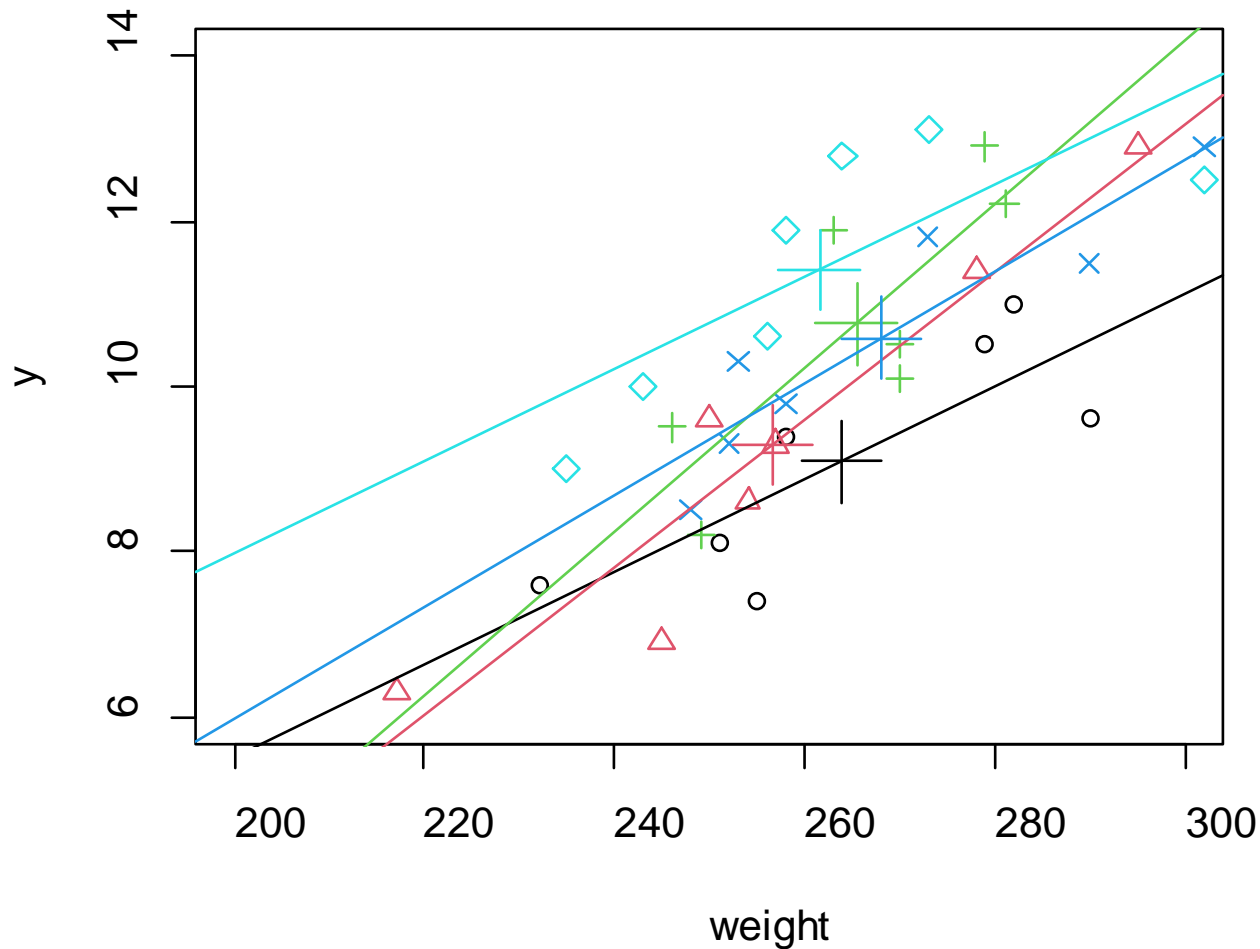
lm、plot、function、curve、  
coef、points

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

## ● 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

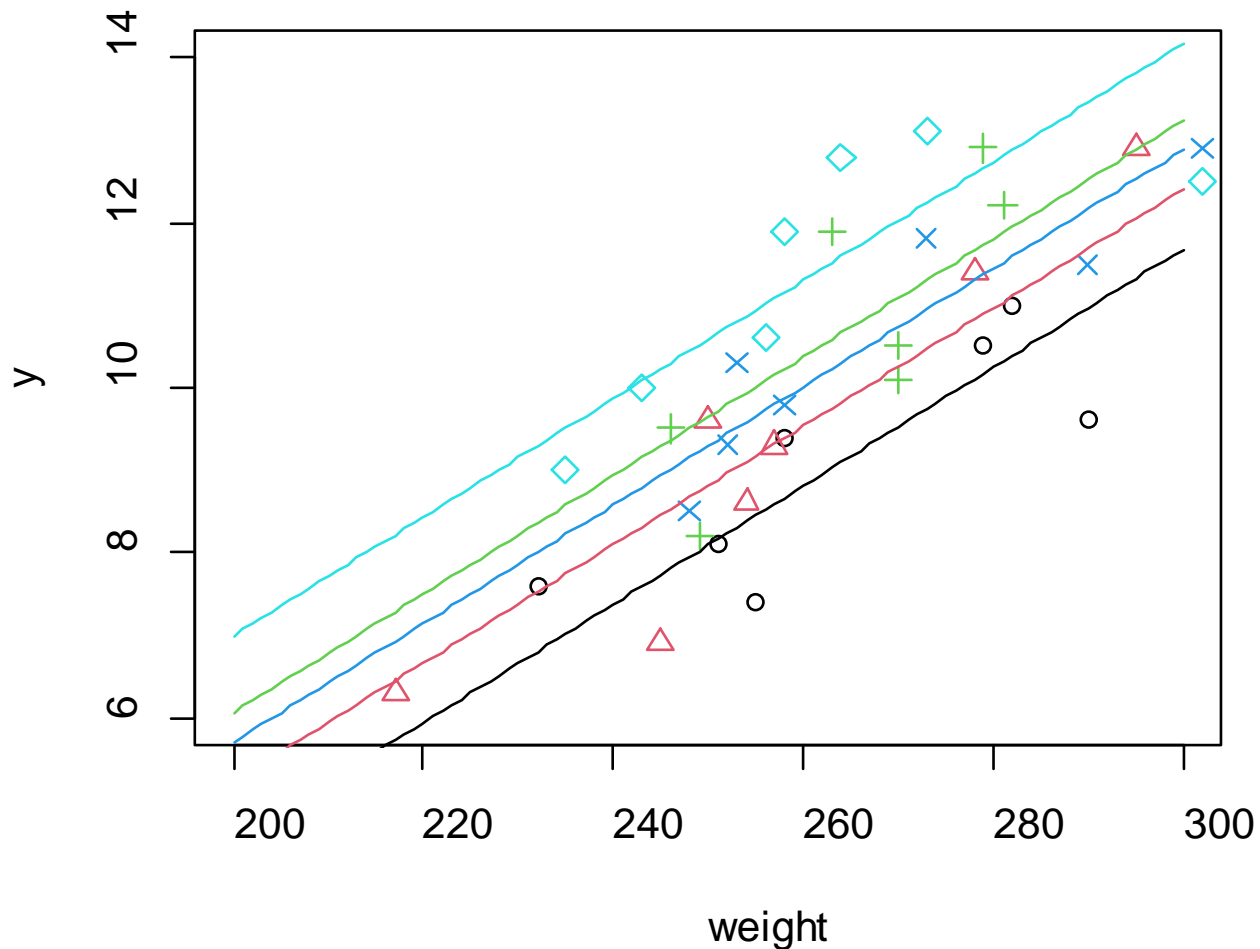
lm、plot、function、curve、coef

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)

## 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
```

pe : pure error

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 | A2 | ##       | z   | x     | y     | delta1 |
|----|----------|-------|-----|-------|--------|----|----------|-----|-------|-------|--------|
|    | ## 1     | 135.0 | 159 | 158.0 | -1.0   |    | ## 1     | 133 | 181.0 | 162.0 | -19.0  |
|    | ## 2     | 96.0  | 127 | 126.0 | -1.0   |    | ## 2     | 127 | 162.0 | 149.0 | -13.0  |
|    | ## 3     | 111.0 | 142 | 137.0 | -5.0   |    | ## 3     | 160 | 188.0 | 173.0 | -15.0  |
|    | ## 4     | 95.0  | 146 | 134.0 | -12.0  |    | ## 4     | 102 | 130.0 | 122.0 | -8.0   |
|    | ## 5     | 136.0 | 157 | 148.0 | -9.0   |    | ## 5     | 100 | 127.0 | 110.0 | -17.0  |
|    | ## 6     | 157.0 | 183 | 176.0 | -7.0   |    | ## 6     | 145 | 186.0 | 159.0 | -27.0  |
|    | ## 7     | 122.0 | 149 | 136.0 | -13.0  |    | ## 7     | 110 | 137.0 | 129.0 | -8.0   |
|    | ## 8     | 122.0 | 141 | 131.0 | -10.0  |    | ## 8     | 117 | 173.0 | 141.0 | -32.0  |
|    | ## 9     | 154.0 | 189 | 177.0 | -12.0  |    | ## 9     | 116 | 143.0 | 124.0 | -19.0  |
|    | ## 10    | 130.0 | 167 | 151.0 | -16.0  |    | ## 10    | 140 | 150.0 | 144.0 | -6.0   |
|    | ## means | 125.8 | 156 | 147.4 | -8.6   |    | ## 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

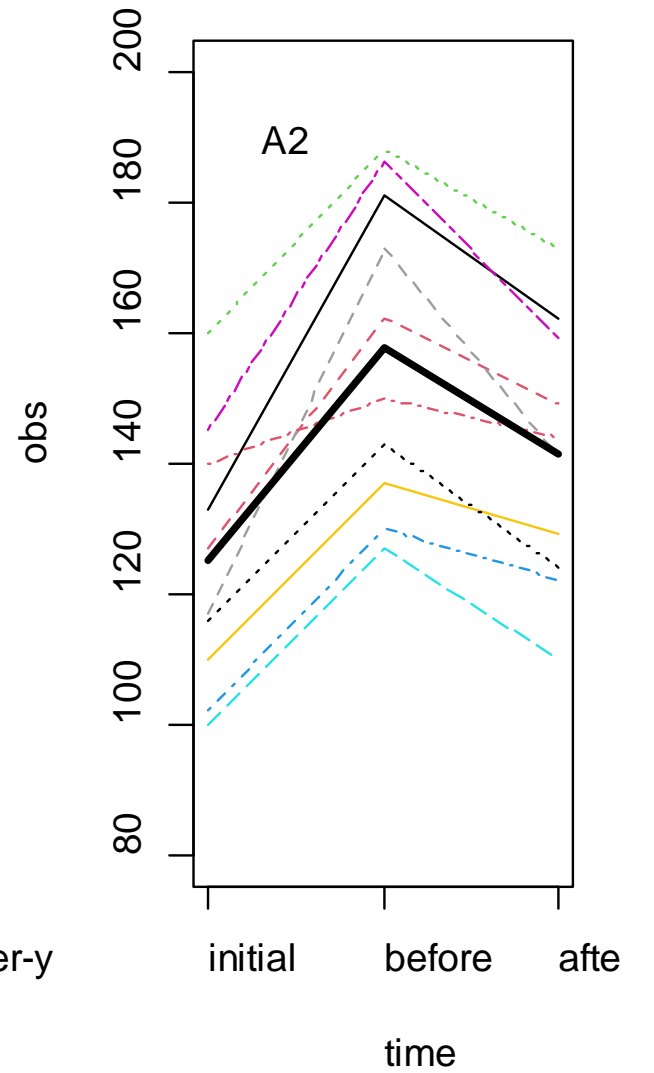
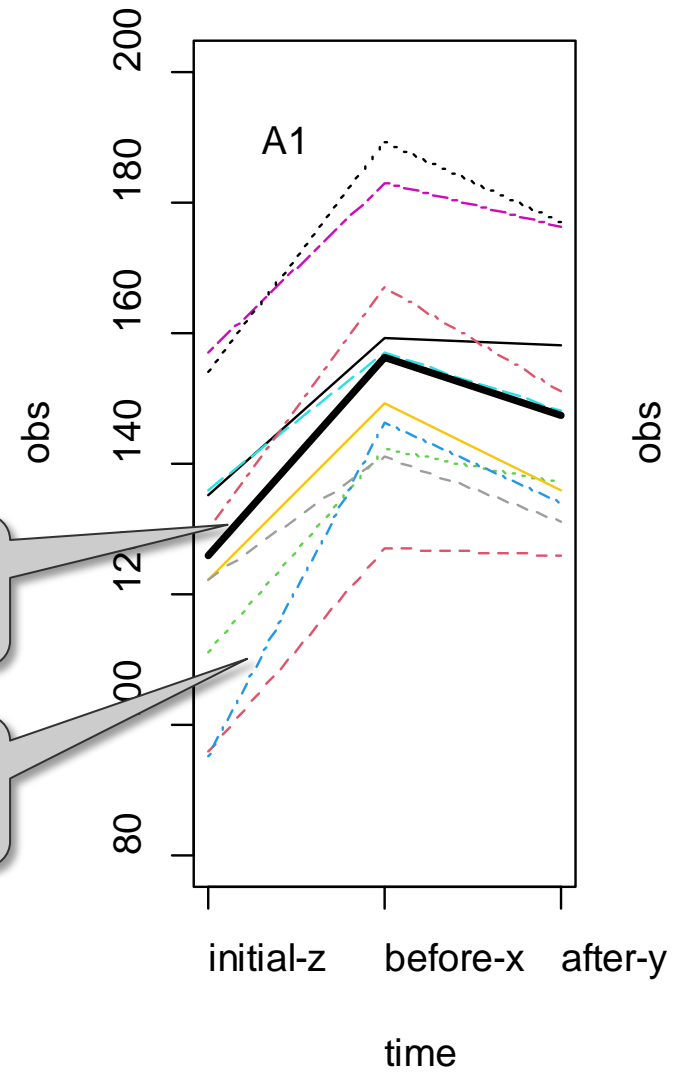
方法

plot 関数で枠を作り、

lines で折れ線グラフを描く

10匹の  
平均値

10匹の  
実験動物





## 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

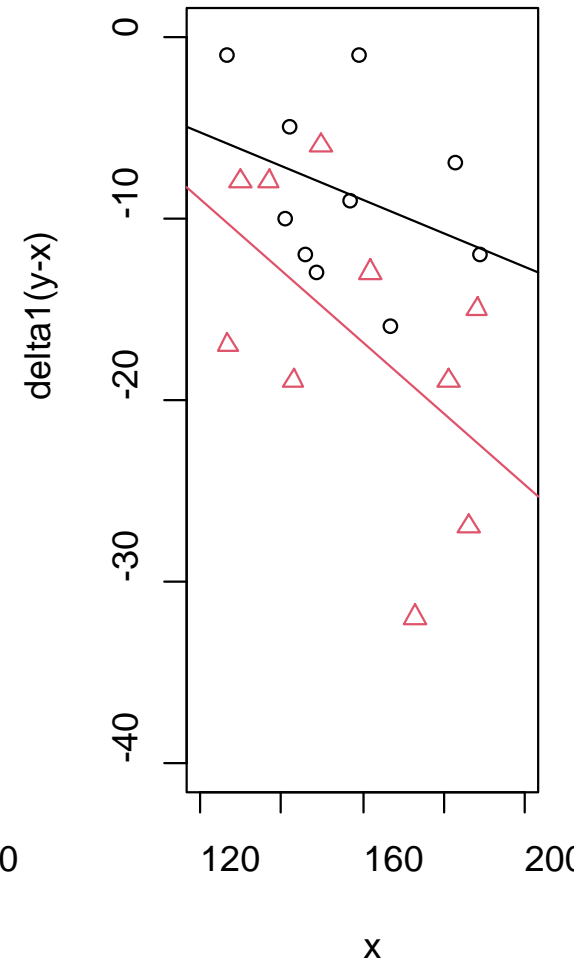
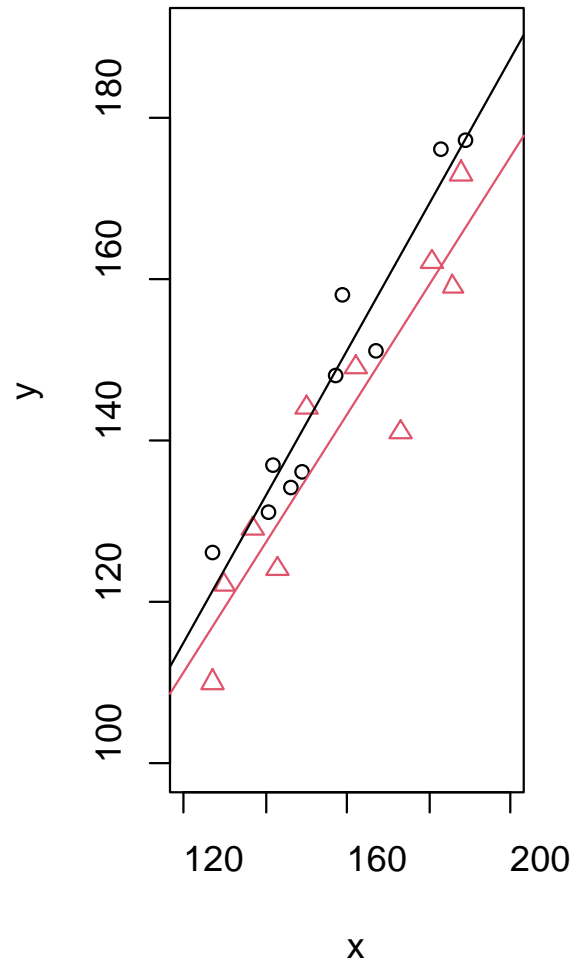
利用した関数

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、

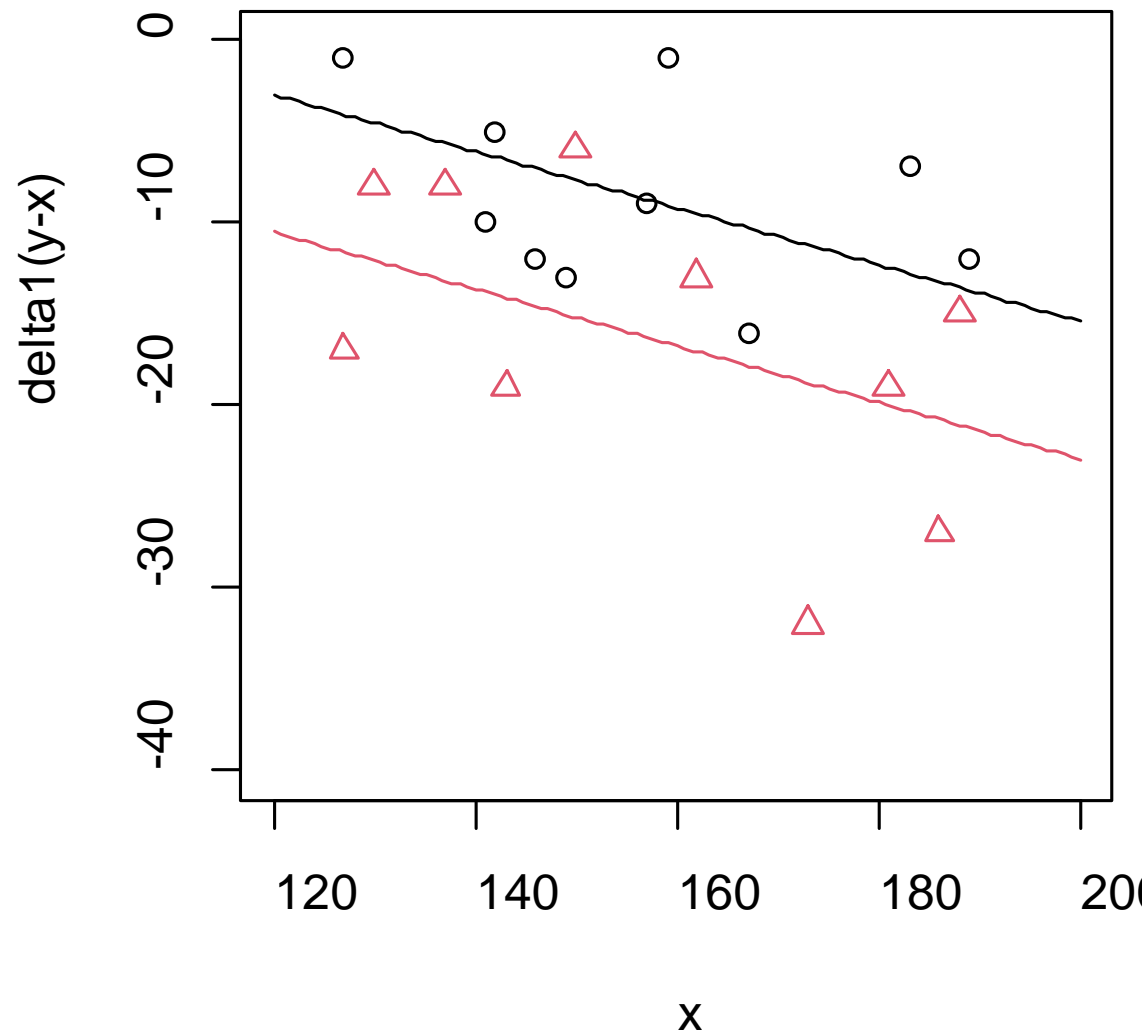
summary

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

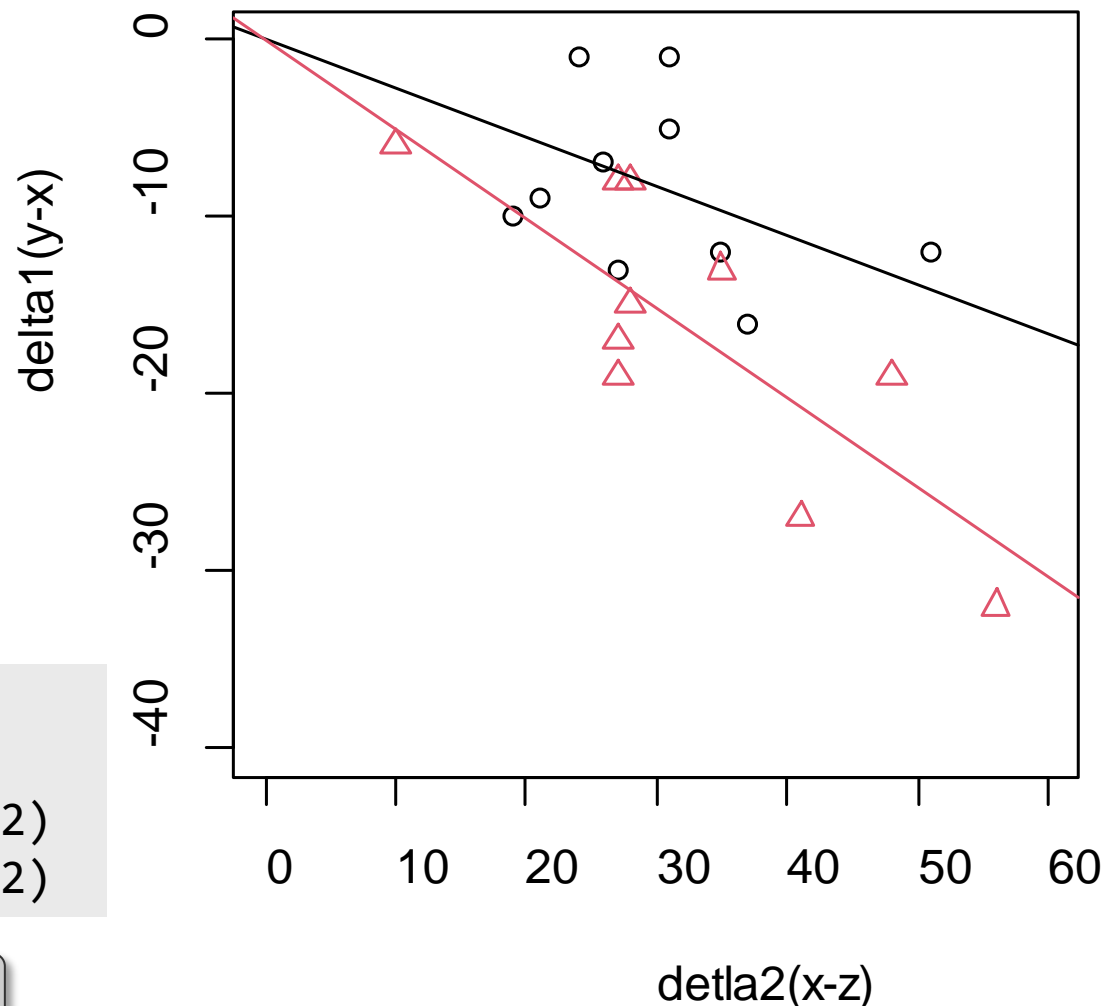
plot、abline、lm、subset

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