

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
7 変量模型、枝分れ実験
7.4 経時データの解析

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 応答曲面計画
- 変量模型ほか**・・・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



実験とデータ

●表示7.4.1 経時データ

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：readxl::read_excel

方法：Excelファイルのシートからデータを読み込み

群 : A (A1 : 対照薬、 A2 : 治験薬)

被験者 : B (B1 ~ B6)

投与前 : before

投与後 : after1 ~ after8

テキストでは
0 hr ~ 8 hr

データフレーム	##	A	B	before	after1	after2	after3	after4	after5	after6	after7	after8
df1	## 1	A1	B1	121	115	112	116	112	117	116	112	113
	## 2	A1	B2	112	117	112	114	109	118	117	122	120
	## 3	A1	B3	125	128	116	113	115	121	125	121	126
	## 4	A1	B4	132	129	112	110	120	132	136	122	126
	## 5	A1	B5	123	122	124	126	119	126	134	130	122
	## 6	A1	B6	134	127	111	112	112	121	126	135	133
	## 7	A2	B1	127	118	111	110	110	114	112	119	129
	## 8	A2	B2	120	113	104	104	102	111	119	122	120
	## 9	A2	B3	135	125	115	117	116	115	123	124	133
	## 10	A2	B4	127	121	110	110	106	118	125	128	124
	## 11	A2	B5	115	114	114	106	103	110	110	112	119
	## 12	A2	B6	128	125	117	110	109	109	121	124	125

A1:対照薬
A2:治験薬

B1:~B6 :
被験者

血圧の
経時変化



実験とデータ

●表示7.4.1 経時データ

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：readxl::read_excel

方法：Excelファイルのシートからデータを読み込み

群 : A (A1 : 対照薬、 A2 : 治験薬)

被験者 : B (B1 ~ B6)

投与前 : before

投与後 : after1 ~ after8

テキストでは
0 ~ 8

データフレーム	##	A	B	before	after1	after2	after3	after4	after5	after6	after7	after8
df1	## 1	A1	B1	121	115	112	116	112	117	116	112	113
	## 2	A1	B2	112	117	112	114	109	118	117	122	120
	## 3	A1	B3	125	128	116	113	115	121	125	121	126
	## 4	A1	B4	132	129	112	110	120	132	136	122	126
	## 5	A1	B5	123	122	124	126	119	126	134	130	122
	## 6	A1	B6	134	127	110	112	112	121	126	135	133
	## 7	A2	B1	127	118	110	110	110	114	112	119	129
	## 8	A2	B2	120	113	104	104	102	111	119	122	120
	## 9	A2	B3	135	125	115	117	116	115	123	124	133
	## 10	A2	B4	127	121	110	110	106	118	125	128	124
	## 11	A2	B5	115	114	114	106	103	110	110	112	119
	## 12	A2	B6	128	125	117	110	109	109	121	124	125

A1:対照薬
A2:治験薬

B1:~B6 :
被験者

血圧の
経時変化

被験者の対応
→あり、なし

●表示7.4.2 データのグラフ

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：plot、axis、lines、for、apply

		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
データフレーム	##	A	B	before	after1	after2	after3	after4	after5	after6	after7	after8
df1	## 1	A1	B1	121	115	112	116	112	117	115	112	113
	## 2	A1	B2	112	117	112	114	109	118	117	122	120
	## 3	A1	B3	125	128	116	113	115	121	125	121	126
	## 4	A1	B4	132	129	112	110	120	132	136	122	126
	## 5	A1	B5	123	122	124	126	119	126	134	130	122
	## 6	A1	B6	134	127	117	112	112	121	126	135	133
	## 7	A2	B1	127	118	117	110	114	112	119	119	129
	## 8	A2	B2	120	113	104	104	102	111	119	122	120
	## 9	A2	B3	135	125	115	117	116	115	123	124	133
	## 10	A2	B4	127	121	110	110	106	118	125	128	124
	## 11	A2	B5	115	114	114	106	103	110	110	112	119
	## 12	A2	B6	128	125	117	110	109	109	121	124	125

df1[1:6, 3:11]

df1[7:12, 3:11]

A1:対照薬
A2:治験薬

血圧の
経時変化

●表示7.4.2 データのグラフ

```
plot(NA, type = "n", xlim = c(0, 8), ylim = c(100, 140), xaxt = "n", xlab = "", ylab = "")
axis(side = 1, at = 0:8, labels = colnames(df1)[3:11])
for (i in 1:6) lines(x = 0:8, y = df1[i, 3:11], col = "red")
for (i in 7:12) lines(x = 0:8, y = df1[i, 3:11], col = "blue")
mn1 <- apply(df1[1:6, 3:11], 2, mean)
mn2 <- apply(df1[7:12, 3:11], 2, mean)
lines(x = 0:8, y = mn1, col = "red", lwd = 3)
lines(x = 0:8, y = mn2, col = "blue", lwd = 3)
```

グラフの枠

グラフの横軸

A1 : 1~6行

A2 : 7~12行

A1 の平均

A2 の平均

##	A	B	before	after1	after2	after3	after4	after5	after6	after7	after8
## 1	A1	B1	121	115	112	116	112	117	116	112	113
				df1[1:6, 3:11]						
## 6	A1	B6	134	127	124	117	112	121	126	135	133
## 7	A2	B1	127	118	115	113	110	114	112	119	129
				df1[7:12, 3:11]						
## 12	A2	B6	128	125	117	110	109	109	121	124	125

●表示7.4.2 データのグラフ

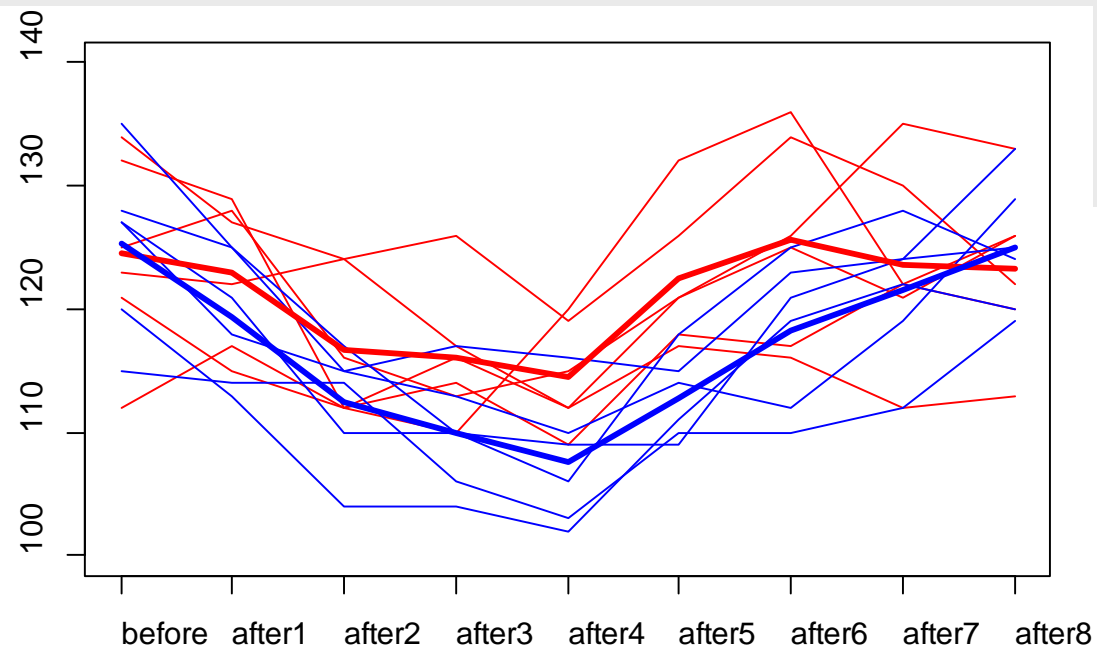
```
plot(NA, type = "n", xlim = c(0, 8), ylim = c(100, 140), xaxt = "n", xlab = "", ylab = "")
axis(side = 1, at = 0:8, labels = colnames(df)[3:11])

for (i in 1:6) lines(x = 0:8, y = df1[i, 3:11], col = "red")
for (i in 7:12) lines(x = 0:8, y = df1[i, 3:11], col = "blue")

mn1 <- apply(df1[1:6, 3:11], 2, mean)
mn2 <- apply(df1[7:12, 3:11], 2, mean)
lines(x = 0:8, y = mn1, col = "red", lwd = 3)
lines(x = 0:8, y = mn2, col = "blue", lwd = 3)
```

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：plot、axis、lines、for、apply



時間ごとの比較と全体の比較

- 表示7.4.3 5時間後の血圧の比較と時点ごとの p 値

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：t.test

方法：等分散を課程しした t 検定（対応がない場合、対応がある場合）

```
t.test(df1$after5 ~ df1$A, var.equal = TRUE, paired = FALSE)
```

```
t.test(df1$after5 ~ df1$A, var.equal = TRUE, paired = TRUE)
```

データフレーム

df	##	A	B	before	after1	after2	after3	after4	after5	after6	after7	after8
	## 1	A1	B1	121	115	112	116	112	117	116	112	113
df1\$A											
	## 6	A1	B6	134	127	124	117	112	121	126	135	133
	## 7	A2	B1	127	118	115	113	110	114	112	119	129
df1\$after5											
	## 12	A2	B6	128	125	117	110	109	109	121	124	125

●表示7.4.3 5時間後の血圧の比較と時点ごとの p 値

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：t.test、apply、cbind、matrix、colnames、rownames、for

方法：after1～after8を抽出、平均値を計算して ave18 に付値、データフレームに列として追加
after3～after6を抽出、平均値を計算して ave36 に付値、データフレームに列として追加

df1 から after1～after8、ave18、ave36 を
1列ずつ取り出して、
群間（薬剤A1、A2）を t 検定
after1～after8 ごとの比較：輪切り検定

##		t-test	paired t-test
##	before	0.85076113	0.809008495
##	after1	0.28446595	0.081722566
##	after2	0.20754944	0.094533530
##	after3	0.06886598	0.142918092
##	after4	0.03226111	0.058482070
##	after5	0.00484970	0.005553696
##	after6	0.11123504	0.108366668
##	after7	0.59565922	0.621979198
##	after8	0.64498606	0.653082460
##	ave18	0.07933897	0.102697240
##	ave36	0.01359143	0.036472454

after1～after8 の平均

after3～after6 の平均

時間ごとの比較と全体の比較

- 表示7.4.4 5時間後の血圧の降下量の比較と時点ごとのp値

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：t.test

方法：投与後の血圧と投与前の血圧の差（降下量）を df2 に付値し、表示7.4.3 と同様に処理

```
df2 <- df1  
df2[, 4:13] <- df2[, 4:13] - df2[, 3]
```

血圧降下量
after1~after8

投与後の血圧
after1~after8

投与前の血圧
before

データフレーム
df2

##	A	B	before	after1	after2	after3	after4	after5	after6	after7	after8
## 1	A1	B1	121	115	112	116	112	117	116	112	113
## 6	A1	B6	134	127	124	117	112	121	126	135	133
## 7	A2	B1	127	118	115	113	110	114	112	119	129
## 12	A2	B6	128	125	117	110	109	109	121	124	125

df2[, 3]

df[, 4:13]



時間ごとの比較と全体の比較

●表示7.4.4 5時間後の血圧の降下量の比較と時点ごとのp値

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：t.test

方法：投与後の血圧と投与前の血圧の差（降下量）を df2 に付値し、表示7.4.3 と同様に処理

##	A	B	before	after1	after2	after3	after4	after5	after6	after7	after8	ave18	ave36
## 1	A1	B1	121	-6	-9	-5	-9	-4	-5	-9	-8	-6.875	-5.75
## 2	A1	B2	112	5	0	2	-3	6	5	10	8	4.125	2.50
## 3	A1	B3	125	3	-9	-12	-10	-4	0	-4	1	-4.375	-6.50
## 4	A1	B4	132	-3	-20	-22	-12	0	4	-10	-6	-8.625	-7.50
## 5	A1	B5	123	-1	1	3	-4	3	11	7	-1	2.375	3.25
## 6	A1	B6	134	-7	-10	-17	-2	8	8	1	-1	-9.625	-15.00
## 7	A2	B1	127	-9	-12	-14	-1	15	-8	-8	2	-10.750	-14.75
## 8	A2	B2	120	-7	-16	-16	-18	-9	-1	2	0	-8.125	-11.00
## 9	A2	B3	135	-10	-20	-18	-19	-20	-12	-11	-2	-14.000	-17.25
## 10	A2	B4	127	-6	-17	-17	-21	-9	-2	1	-3	-9.250	-12.25
## 11	A2	B5	115	-1	-1	-9	-12	-5	-5	-3	4	-4.000	-7.75
## 12	A2	B6	128	-3	-11	-18	-19	-19	-7	-4	-3	-10.500	-15.75

血圧降下量の
経時変化



時間ごとの比較と全体の比較

● 表示7.4.4 5時間後の血圧の降下量の比較と時点ごとの p 値

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：t.test

方法：投与後の血圧と投与前の血圧の差（降下量）を df2 に付値し、表示7.4.3 と同様に処理

df2 から after1～after8、ave18、ave36 を

1列ずつ取り出して、

群間（薬剤A1、A2）を t 検定

after1～after8 ごとの比較：輪切り検定

```
mx2
##          t-test paired t-test
## after1  0.09243591  0.161649172
## after2  0.25643836  0.143810809
## after3  0.15147585  0.094706260
## after4  0.03125605  0.023779426
## after5  0.01666397  0.001409682
## after6  0.04855401  0.019199930
## after7  0.46582113  0.390684017
## after8  0.75363138  0.763786074
## ave18   0.06684688  0.033303641
## ave36   0.02435465  0.007557726
```

全体の比較：AUC

p.272

●表示7.4.6 AUC の計算方法

スクリプトファイル：Green2-7-4b.R

利用した関数：DescTools::AUC

方法

時間の t1 と、y0 との差 d1 をベクトルとして付値

AUC 関数で AUC を計算

method 引数に "trapezoid" (台形) を指定

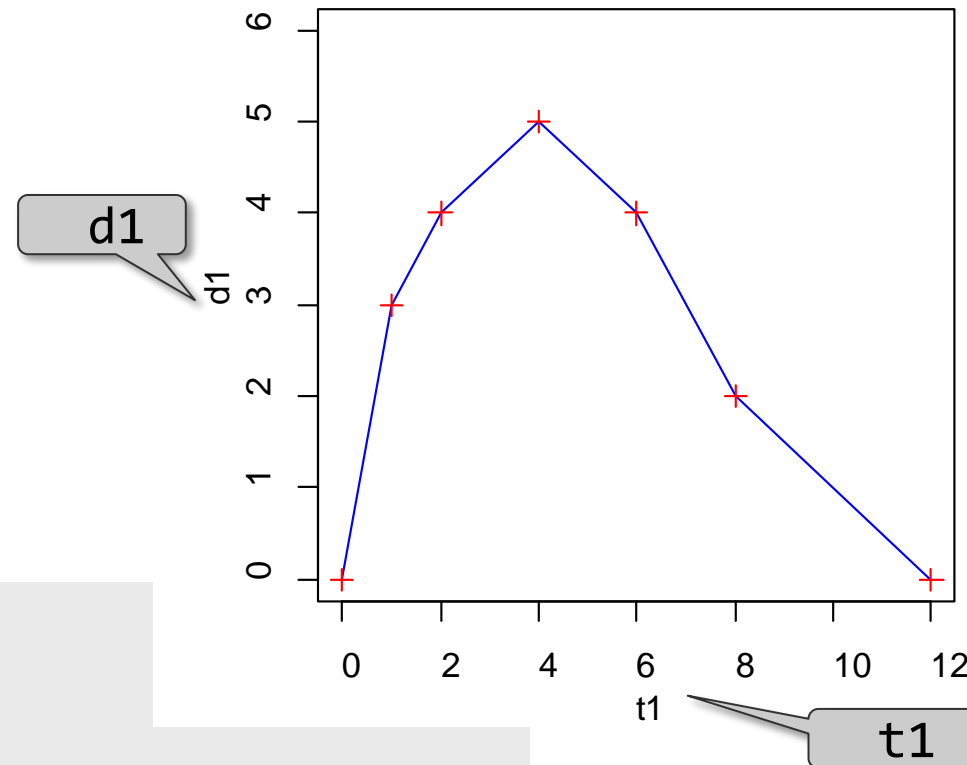
```
t1 <- c(0, 1, 2, 4, 6, 8, 12)
d1 <- c(0, 3, 4, 5, 4, 2, 0)
```

```
plot(x = t1, y = d1, type = "l", col = "blue", ylim = c(0, 6))
points(x = t1, y = d1, pch = 3, col = "red")
```

```
AUC(x = t1, y = d1, from = min(t1), to = max(t1), method = "trapezoid")
```

```
## [1] 33
```

AUC



"step"
"linear"
"spline"

全体の比較：AUC

p.274

●表示7.4.7 対照薬、治験者 1 のAUC の計算

スクリプトファイル：Green2-7-4b.R

利用した関数：DescTools::AUC

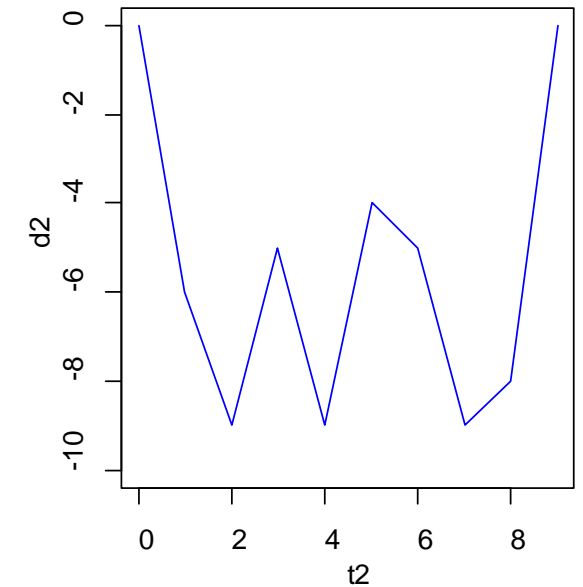
方法

```
df2 <- df[1, 3:11] # 対照薬、被験者 1 を抽出
df2 <- data.frame(df2, "after9" = 121) # 最終時点を追加
df2 <- df2 - df2[, 1] # 投与前との差

d2 <- as.vector(df2[1, ], mode = "numeric") # ベクトルに変換 yの値
t2 <- 0:9 # xの値

plot(x = t2, y = d2, type = "l", col = "blue", ylim = c(-10, 0))
points(x = t2, y = d2, pch = 3, col = "red")

AUC(x = t2, y = d2, from = min(t), to = max(t), method = "trapezoid")
## [1] -55
```



- 表示7.4.8 表示 JMPによる解析(1)

スクリプトファイル：Green2-7-4a.R

利用した関数：lm、car::Anova

方法

5時間後の値を目的変数、薬剤（A）と被験者（B）を説明変数として回帰分析

（被験者に対応がある場合）



被験者 B をブロック因子とする乱塊法

5時間後の値と薬剤の解析、被験者に対応がある場合

```
lm_out2 <- lm(after5 ~ A + B, data = df)
```

```
Anova(lm_out2, type = 3)
```

```
## Anova Table (Type III tests)
```

```
##
```

```
## Response: after5
```

```
##           Sum Sq Df   F value    Pr(>F)
```

```
## (Intercept) 166145  1 12846.2887 1.014e-09 ***
```

```
## A           280   1   21.6753  0.005554 **
```

```
## B           152   5    2.3454  0.185559
```

```
## Residuals      65   5
```

薬剤 A

被験者 B が
ブロック因子

被験者 B が
ブロック因子

● 表示7.4.9 JMPによる解析(2)

共分散分析

スクリプトファイル

Green2-7-4a.R

利用した関数

lm、car::Anova

方法

事前に、傾きの検定で、
交互作用は有意ではない
ことを確認

投与前の値 (before) を
共変量とした共分散分析

参照 第2部 [§4.3](#)

```
## 5時間後の値と薬剤の関係、投与前の値を補助因子とした共分散分析  
# (被験者に対応がない)
```

```
lm_out3 <- lm(after5 ~ A + before, data = df)  
summary(lm_out3)
```

```
## Coefficients:
```

##	Estimate	Std. Error	t value	Pr(> t)	
## (Intercept)	75.9036	21.8817	3.469	0.00706	**
## A1	4.9726	1.1958	4.158	0.00245	**
## before	0.3343	0.1749	1.911	0.08826	.

```
Anova(lm_out3, type = 3)
```

```
## Anova Table (Type III tests)
```

```
## Response: after5
```

##	Sum Sq	Df	F value	Pr(>F)	
## (Intercept)	205.718	1	12.0326	0.007062	**
## A	295.623	1	17.2913	0.002454	**
## before	62.464	1	3.6536	0.088260	.
## Residuals	153.870	9			

共変量
(補助因子)



- 作成 片瀬雅彦
- 作成時期 2022年1月3日