

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
7.5 交差試験

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**



2 剤 2 期の交差試験

● 表示7.5.1 交差試験データと解析(1)

スクリプトファイル：Green2-7-5a.R

利用した関数：readxl::read_excel

方法

Excelファイルからデータを読み込み、
オブジェクト df にデータフレームとして付値

group : 群

p : 被験者

tiem : 先・後 (時期)

A : 薬剤

```
df
##      group P   time  A  y ID
##  1  A1=>A2 P1  before A1 32  1
##  2  A1=>A2 P2  before A1 27  2
##  3  A1=>A2 P3  before A1 32  3
##  4  A1=>A2 P4  before A1 32  4
##  5  A1=>A2 P5  before A1 37  5
##  6  A2=>A1 P1  before A2 33  6
##  7  A2=>A1 P2  before A2 32  7
##      . . . . .
## 15  A1=>A2 P5   after A2 40  5
## 16  A2=>A1 P1   after A1 32  6
## 17  A2=>A1 P2   after A1 30  7
## 18  A2=>A1 P3   after A1 31  8
## 19  A2=>A1 P4   after A1 26  9
## 20  A2=>A1 P5   after A1 35 10
```

2 剤 2 期の交差試験

- 表示7.5.3 交差試験の分散分析表(1)、表示7.5.4 JMP用データとモデルの指定、表示7.5.5 JMPの出力

スクリプトファイル：Green2-7-5a.R

利用した関数：lme4::lmer、lmerTest::lmer、pbkrtest

lmerTest::summary、lmerTest::anova

方法：lmer 関数を用い、変量効果と枝分れを指定

参照 [§7.1](#)、[§7.2](#)、[§7.3](#)

```
lmer_out1 <- lmer(y ~ group + (1 | P:group) + time + A,  
                data = df, REML = TRUE)
```

```
anova(lmer_out1, ddf = "Kenward-Roger")
```

```
## Type III Analysis of Variance Table with Kenward-  
Roger's method
```

##		Sum Sq	Mean Sq	NumDF	DenDF	F value	Pr(>F)	
##	group	2.339	2.339	1	8	0.9356	0.361733	
##	time	8.450	8.450	1	8	3.3800	0.103286	
##	A	48.050	48.050	1	8	19.2200	0.002336	**

df		group	P	time	A	y	ID
##	1	A1=>A2	P1	before	A1	32	1
##	2	A1=>A2	P2	before	A1	27	2
##	3	A1=>A2	P3	before	A1	32	3
##	4	A1=>A2	P4	before	A1	32	4
##	5	A1=>A2	P5	before	A1	37	5
##	6	A2=>A1	P1	before	A2	33	6
##	7	A2=>A1	P2	before	A2	32	7
	
##	15	A1=>A2	P5	after	A2	40	5
##	16	A2=>A1	P1	after	A1	32	6
##	17	A2=>A1	P2	after	A1	30	7
##	18	A2=>A1	P3	after	A1	31	8
##	19	A2=>A1	P4	after	A1	26	9
##	20	A2=>A1	P5	after	A1	35	10



2 剤 2 期の交差試験

- 表示7.5.3 交差試験の分散分析表(1)、表示7.5.4 JMP用データとモデルの指定、表示7.5.5 JMPの出力

スクリプトファイル：Green2-7-5a.R

利用した関数：lme4::lmer、lmerTest::lmer、pbkrtest

lmerTest::summary、lmerTest::anova

emmeans::emmeans

方法：lmer 関数の結果を基に emmeans 関数で

因子 A (A1, A2) の比較 参照 [§5.2](#)

```
emmeans(lmer_out, specs = pairwise ~ A)
```

```
## $emmeans
```

##	A	emmean	SE	df	lower.CL	upper.CL
##	A1	31.4	1.34	9.19	28.4	34.4
##	A2	34.5	1.34	9.19	31.5	37.5

```
##
```

```
## $contrasts
```

##	contrast	estimate	SE	df	t.ratio	p.value
##	A1 - A2	-3.1	0.707	8	-4.384	0.0023

df	##	group	P	time	A	y	ID	
	##	1	A1=>A2	P1	before	A1	32	1
	##	2	A1=>A2	P2	before	A1	27	2
	##	3	A1=>A2	P3	before	A1	32	3
	##	4	A1=>A2	P4	before	A1	32	4
	##	5	A1=>A2	P5	before	A1	37	5
	##	6	A2=>A1	P1	before	A2	33	6
	##	7	A2=>A1	P2	before	A2	32	7
		
	##	15	A1=>A2	P5	after	A2	40	5
	##	16	A2=>A1	P1	after	A1	32	6
	##	17	A2=>A1	P2	after	A1	30	7
	##	18	A2=>A1	P3	after	A1	31	8
	##	19	A2=>A1	P4	after	A1	26	9
	##	20	A2=>A1	P5	after	A1	35	10



3 剤 3 期の交差試験

● 表示7.5.6 交差試験データと解析仮定

スクリプトファイル：Green2-7-5b.R

利用した関数：readxl::read_excel

方法

Excelファイルからデータを読み込み、
オブジェクト df にデータフレームとして付値

G：群

p：被験者

B：時期（投与順序）

A：薬剤

```
df
##      G  B  P  A    y
##  1  G1 B1 P1 A1  7.2
##  2  G1 B1 P2 A1  8.4
##  3  G1 B1 P3 A1  9.2
##  4  G2 B1 P4 A3  7.9
##  5  G2 B1 P5 A3  7.8
##  6  G2 B1 P6 A3  6.0
##  7  G3 B1 P7 A2  5.6
##  8  G3 B1 P8 A2  6.4
##  . . . . .
## 21  G1 B3 P3 A3  8.8
## 22  G2 B3 P4 A2  9.2
## 23  G2 B3 P5 A2 10.1
## 24  G2 B3 P6 A2 10.2
## 25  G3 B3 P7 A1  9.2
## 26  G3 B3 P8 A1  8.6
## 27  G3 B3 P9 A1  9.5
```



3 剤 3 期の交差試験

- 表示7.5.7 交差試験の分散分析表(2)、表示7.5.8 JMP用データとモデルの指定、表示7.5.9 JMP出力

スクリプトファイル：Green2-7-5a.R

利用した関数：lme4::lmer、lmerTest::lmer、pbkrtest

lmerTest::summary、lmerTest::anova

方法：lmer 関数を用い、変量効果と枝分れを指定

参照 [§7.1](#)、[§7.2](#)、[§7.3](#)

```
lmer_out <- lmer(y ~ G + (1 | P:G) + B + A, data = df,
                REML = TRUE)

anova(lmer_out, ddf = "Kenward-Roger")

## Type III Analysis of Variance Table with Kenward-Roger's
method
##      Sum Sq Mean Sq NumDF DenDF F value    Pr(>F)
## G   2.4048  1.2024     2     6  1.9784 0.218830
## B  12.1756  6.0878     2    14 10.0165 0.001993 **
## A  10.4422  5.2211     2    14  8.5905 0.003678 **
```

df		G	B	P	A	y
##	1	G1	B1	P1	A1	7.2
##	2	G1	B1	P2	A1	8.4
##	3	G1	B1	P3	A1	9.2
##	4	G2	B1	P4	A3	7.9
##	5	G2	B1	P5	A3	7.8
##	6	G2	B1	P6	A3	6.0
##	21	G1	B3	P3	A3	8.8
##	22	G2	B3	P4	A2	9.2
##	23	G2	B3	P5	A2	10.1
##	24	G2	B3	P6	A2	10.2
##	25	G3	B3	P7	A1	9.2
##	26	G3	B3	P8	A1	8.6
##	27	G3	B3	P9	A1	9.5



3 剤 3 期の交差試験

- 表示7.5.7 交差試験の分散分析表(2)、表示7.5.8 JMP用データとモデルの指定、表示7.5.9 JMP出力

スクリプトファイル：Green2-7-5a.R

利用した関数：lme4::lmer、lmerTest::lmer、pbkrtest

lmerTest::summary、lmerTest::anova、

emmeans::emmeans

方法：lmer 関数の結果を基に emmeans 関数で対比較 参照 [§5.2](#)

```
df
##      G  B  P  A  y
## 1  G1 B1 P1 A1 7.2
## 2  G1 B1 P2 A1 8.4
## 3  G1 B1 P3 A1 9.2
## 4  G2 B1 P4 A3 7.9
## 5  G2 B1 P5 A3 7.8
## 6  G2 B1 P6 A3 6.0
## . . . . .
## 21 G1 B3 P3 A3 8.8
## 22 G2 B3 P4 A2 9.2
## 23 G2 B3 P5 A2 10.1
## 24 G2 B3 P6 A2 10.2
## 25 G3 B3 P7 A1 9.2
## 26 G3 B3 P8 A1 8.6
## 27 G3 B3 P9 A1 9.5
```

```
emmeans(lmer_out, specs = pairwise ~ A)

## contrast estimate SE df t.ratio p.value
## A1 - A2      0.589 0.368 14  1.602  0.2771
## A1 - A3      1.511 0.368 14  4.112  0.0028
## A2 - A3      0.922 0.368 14  2.509  0.0610

## Results are averaged over the levels of: G, B
## Degrees-of-freedom method: kenward-roger
## P value adjustment: tukey method for comparing a family
of 3 estimates
```



- 作成 片瀬雅彦
- 作成時期 2022年1月4日