

R と RStudio の使い方

芳賀敏郎 (2016) 医薬品開発のための統計解析 第3部 非線形モデル
2 非線形最小2乗法 (応用)
2.4 モデルの探索 (複数の曲線の同時あてはめ)

テキストと利用上の注意

●テキスト

芳賀敏郎（2016）医薬品開発のための統計解析

第3部 非線形モデル 改訂版、サイエンティスト社、p.288

（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3部 非線形モデル

1. 非線形最小2乗法（基礎）

- 1.1 線形と非線形、1.2 非線形最小2乗法の基本的な考え方、1.3 指数曲線のあてはめ、
1.4 Emaxモデルとロジスティック曲線

2. 非線形最小2乗法（応用）

- 2.1 誤差を考慮した解析、2.2 効力比、2.3 併用効果（相乗・拮抗交換）、
2.4 モデルの探索（複数の曲線の同時あてはめ）、2.5 薬物動態の解析

3. 計数値の解析

- 3.1 2項分布、3.2 割合の推定・検定と区間推定、3.3 割合の差の推定・検定と区間推定、
3.4 多項分布（名義尺度）、3.5 多項分布（順序尺度）、3.6 要因が複数の場合

4. ロジスティック回帰分析

- 4.1 復習、4.2 ロジスティック回帰分析（基本）、4.3 ロジスティック回帰分析（応用）

- 表示2.4.2 ソルバーによる解析表

スクリプトファイル：Green3-2-4a.R、利用した関数：nls、ifelse

```
mdl <- y ~ ifelse(group == "cont",
  yinf1 + (y01 - yinf1) * exp(-B1 * x),
  ifelse(group == "low",
    yinf2 + (y02 - yinf2) * exp(-B2 * x),
    ifelse(group == "middle",
      yinf3 + (y03 - yinf3) * exp(-B3 * x),
      yinf4 + (y04 - yinf4) * exp(-B4 * x)
    )
  )
)

nls_out <- nls(formula = mdl,
  start = list(y01 = 0, y02 = 0, y03 = 0, y04 = 0,
    yinf1 = 1.9, yinf2 = 2.1, yinf3 = 2.2, yinf4 = 2.4,
    B1 = 1, B2 = 1, B3 = 1, B4 = 1),
  data = df)
```

投与群ごとのあてはめ (full モデル)

p.107

- 表示2.4.2 ソルバーによる解析表
スクリプトファイル

Green3-2-4b.R

利用した関数

nls、dplyr::case_when

```
mdl <- function(g, x, yinf1, y01, B1, yinf2, y02, B2,
                yinf3, y03, B3, yinf4, y04, B4) {
  case_when(
    g == "cont" ~ yinf1 + (y01 - yinf1) * exp(-B1 * x),
    g == "low"  ~ yinf2 + (y02 - yinf2) * exp(-B2 * x),
    g == "middle" ~ yinf3 + (y03 - yinf3) * exp(-B3 * x),
    g == "high"  ~ yinf4 + (y04 - yinf4) * exp(-B4 * x)
  )
}
nls_out <- nls(y ~ mdl(group, x, yinf1, y01, B1,
                      yinf2, y02, B2,
                      yinf3, y03, B3,
                      yinf4, y04, B4),
              start = list(yinf1 = 1.9, y01 = 0, B1 = 1,
                          yinf2 = 2.1, y02 = 0, B2 = 1,
                          yinf3 = 2.2, y03 = 0, B3 = 1,
                          yinf4 = 2.4, y04 = 0, B4 = 1),
              data = df)
```

- 表示2.4.2 ソルバーによる解析表

スクリプトファイル

Green3-2-4b.R

利用した関数

nls、dplyr::case_when

summary

confint

方法

この結果を「nls_out2」として保存

summary 関数による要約出力

```
## Parameters:
##           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## yinf1    2.59037    0.10808   23.966 1.67e-11 ***
## y01      1.42637    0.03758   37.959 7.19e-14 ***
## B1       0.36601    0.07344    4.984 0.000318 ***
## yinf2    2.48786    0.12409   20.048 1.36e-10 ***
## y02      1.44137    0.03746   38.477 6.12e-14 ***
## B2       0.33849    0.08273    4.091 0.001495 **
## yinf3    2.22357    0.06812   32.640 4.33e-13 ***
## y03      1.42600    0.03800   37.525 8.24e-14 ***
## B3       0.48293    0.10679    4.522 0.000699 ***
## yinf4    1.95965    0.04261   45.990 7.29e-15 ***
## y04      1.44829    0.03848   37.637 7.95e-14 ***
## B4       0.67370    0.18321    3.677 0.003165 **
```

y_0 を共通とするモデル (パラメータの制約)

p.108

- 表示2.4.3 y_0 を共通とするモデルの解析結果

スクリプトファイル

Green3-2-4c.R

利用した関数

nls、dplyr::case_when

```
mdl <- function(g, x, yinf1, y0, b1, yinf2, b2,
                yinf3, b3, yinf4, b4){
  case_when(
    g == "cont" ~ yinf1 + (y0 - yinf1) * exp(-b1 * x),
    g == "low" ~ yinf2 + (y0 - yinf2) * exp(-b2 * x),
    g == "middle" ~ yinf3 + (y0 - yinf3) * exp(-b3 * x),
    g == "high" ~ yinf4 + (y0 - yinf4) * exp(-b4 * x)
  )
}
nls_out <- nls(y ~ mdl(group, x, yinf1, y0, b1,
                      yinf2, b2,
                      yinf3, b3,
                      yinf4, b4),
              start = list(yinf1 = 1.9, y0 = 0, b1 = 1,
                          yinf2 = 2.1, b2 = 1,
                          yinf3 = 2.2, b3 = 1,
                          yinf4 = 2.4, b4 = 1),
              data = df)
```

y_0 に統一

y_0 に統一

y_0 に統一



y_0 を共通とするモデル (パラメータの制約)

● 表示2.4.3 y_0 を共通とするモデルの解析結果

スクリプトファイル

Green3-2-4c.R

利用した関数

nls

dplyr::case_when

summary

confint

方法

この結果を「nls_out3」

として保存

summary 関数による要約出力

```
## Parameters:
##           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## yinf1    2.59959    0.09701  26.797 4.39e-14 ***
## y0       1.43536    0.01711  83.883 < 2e-16 ***
## B1       0.35733    0.06016   5.940 2.71e-05 ***
## yinf2    2.48034    0.10278  24.131 2.04e-13 ***
## B2       0.34541    0.06728   5.134 0.000122 ***
## yinf3    2.23005    0.06257  35.643 6.48e-16 ***
## B3       0.46842    0.08854   5.291 9.07e-05 ***
## yinf4    1.95580    0.03608  54.213 < 2e-16 ***
## B4       0.70421    0.15657   4.498 0.000425 ***
##
## Residual standard error: 0.03532 on 15 degrees of freedom
##
## Number of iterations to convergence: 9
## Achieved convergence tolerance: 5.483e-06
```




y_0 と B を共通とするモデル (パラメータの制約)

- Excelファイル参照
スクリプトファイル
Green3-2-4d.R
利用した関数
nlm、dplyr::case_when

```
mdl <- function(g, x, yinf1, y0, B, yinf2, yinf3, yinf4){  
  case_when(  
    g == "cont" ~ yinf1 + (y0 - yinf1) * exp(-B * x),  
    g == "low" ~ yinf2 + (y0 - yinf2) * exp(-B * x),  
    g == "middle" ~ yinf3 + (y0 - yinf3) * exp(-B * x),  
    g == "high" ~ yinf4 + (y0 - yinf4) * exp(-B * x)  
  )  
}  
nls_out <- nls(y ~ mdl(group, x, yinf1, y0, B, yinf2, yinf3, yinf4),  
              start = list(yinf1 = 1.9, y0 = 0, B = 1, yinf2 = 2.1, yinf3 = 2.2, yinf4 = 2.4),  
              data = df)
```

y0、B に統一

y0、B に統一

y0、B に統一



y_0 と B を共通とするモデル (パラメータの制約)

- Excelファイル参照

スクリプトファイル

Green3-2-4d.R

利用した関数

nls

dplyr::case_when

summary

confint

方法

この結果を「nls_out33」

として保存

summary 関数による要約出力

```
## Parameters:
##           Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## yinf1    2.53982    0.05997  42.350 < 2e-16 ***
## y0       1.44213    0.01840  78.369 < 2e-16 ***
## b        0.39734    0.04595   8.647 7.96e-08 ***
## yinf2    2.40981    0.05393  44.682 < 2e-16 ***
## yinf3    2.28466    0.04831  47.287 < 2e-16 ***
## yinf4    2.06954    0.03935  52.596 < 2e-16 ***
##
## Residual standard error: 0.03837 on 18 degrees of freedom
##
## Number of iterations to convergence: 7
## Achieved convergence tolerance: 3.437e-06
```



y_∞ と B 間に直線を仮定したモデル (パラメータの制約)

- 表示2.4.5 y_∞ と B 間に直線を仮定したモデルのあてはめ

スクリプトファイル

Green3-2-4e.R

利用した関数

nls、

dplyr::case_when

```
mdl <- function(g, x, a, b, y0, yinf1, yinf2, yinf3, yinf4){
  case_when(
    g == "cont" ~ yinf1 + (y0 - yinf1) * exp(-(a + b * yinf1) * x),
    g == "low" ~ yinf2 + (y0 - yinf2) * exp(-(a + b * yinf2) * x),
    g == "middle" ~ yinf3 + (y0 - yinf3) * exp(-(a + b * yinf3) * x),
    g == "high" ~ yinf4 + (y0 - yinf4) * exp(-(a + b * yinf4) * x)
  )
}
nls_out <- nls(y ~ mdl(group, x, a, b, y0,
  yinf1, yinf2, yinf3, yinf4),
  start = list(a = 1.8, b = -0.5, y0 = 0,
  yinf1 = 1.9,
  yinf2 = 2.1,
  yinf3 = 2.2,
  yinf4 = 2.4),
  data = df)
```

B の代わりに
 $a + b * yinf$

a、b を追加



y_∞ と B 間に直線を仮定したモデル (パラメータの制約)

- 表示2.4.5 y_∞ と B 間に直線を仮定したモデルのあてはめ、
スクリプトファイル

Green3-2-4e.R

利用した関数

nls、

dplyr::case_when

summary

confint

方法

この結果を「nls_out333」
として保存

summary 関数による要約出力

```
## Parameters:
##      Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## a      1.20122    0.32159   3.735  0.00165 **
## b     -0.32844    0.12592  -2.608  0.01836 *
## y0      1.43676    0.01718  83.643 < 2e-16 ***
## yinf1   2.62909    0.10507  25.023 7.48e-15 ***
## yinf2   2.39851    0.05232  45.839 < 2e-16 ***
## yinf3   2.22921    0.04545  49.052 < 2e-16 ***
## yinf4   1.99642    0.03604  55.391 < 2e-16 ***
## ---
## Residual standard error: 0.0355 on 17 degrees of freedom
##
## Number of iterations to convergence: 14
## Achieved convergence tolerance: 4.066e-06
```

$x = 0$ での傾きを共通とするモデル (パラメータの制約)

p.111

- 表示2.4.6 y_0 と $x=0$ の傾き c を共通とするモデルの解析結果、表示2.4.10 JMP 出力
スクリプトファイル

Green3-2-4f.R

利用した関数

nls

dplyr::case_when

```
mdl <- function(g, x, k, y0, yinf1, yinf2, yinf3, yinf4){  
  case_when(  
    g == "cont" ~ yinf1 + (y0 - yinf1) * exp(k / (y0 - yinf1) * x),  
    g == "low" ~ yinf2 + (y0 - yinf2) * exp(k / (y0 - yinf2) * x),  
    g == "middle" ~ yinf3 + (y0 - yinf3) * exp(k / (y0 - yinf3) * x),  
    g == "high" ~ yinf4 + (y0 - yinf4) * exp(k / (y0 - yinf4) * x)  
  )  
}  
nls_out <- nls(y ~ mdl(group, x, k, y0, yinf1, yinf2, yinf3, yinf4),  
              start = list(k = 1,  
                           y0 = 0,  
                           yinf1 = 1.9,  
                           yinf2 = 2.1,  
                           yinf3 = 2.2,  
                           yinf4 = 2.4),  
              data = df)
```

cの代わりにk

$x = 0$ での傾きを共通とするモデル (パラメータの制約)

p.111

- 表示2.4.6 y_0 と $x=0$ の傾き c を共通とするモデルの解析結果、表示2.4.10 JMP 出力

スクリプトファイル

Green3-2-4f.R

利用した関数

nls

dplyr::case_when

summary

confint

方法

この結果を「nls_out4」

として保存

summary 関数による要約出力

```
## Parameters:
##      Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## k      0.38805   0.02743   14.15 3.42e-11 ***
## y0     1.43335   0.01620   88.49 < 2e-16 ***
## yinf1  2.67975   0.08792   30.48 < 2e-16 ***
## yinf2  2.42357   0.05633   43.02 < 2e-16 ***
## yinf3  2.21371   0.03817   58.00 < 2e-16 ***
## yinf4  1.94790   0.02425   80.32 < 2e-16 ***
##
## Residual standard error: 0.0337 on 18 degrees of freedom
##
## Number of iterations to convergence: 5
## Achieved convergence tolerance: 8.899e-06
```

- 表示2.4.7 分散分析表のまとめ
スクリプトファイル

Green3-2-4f.R

利用した関数 : anova

```
anova(nls_out3, nls_out2)
```













```
anova(nls_out33, nls_out3)
```

```
anova(nls_out333, nls_out3)
```

```
anova(nls_out4, nls_out3)
```

同一のプロジェクトで
共通

[Environment] タブに保存されているオブジェクト

Environment	History	Connections	Tutorial
   Import Dataset ▾ 			
R ▾  Global Environment ▾			
Data			
 df	24 obs. of 7 variables		
 nls_out	List of 6		
 nls_out2	List of 6		
 nls_out3	List of 6		
 nls_out33	List of 6		
 nls_out333	List of 6		
 nls_out4	List of 6		

モデル選択の過程のまとめ (パラメータの制約)

● 表示2.4.7 分散分析表のまとめ

スクリプトファイル : Green3-2-4f.R

利用した関数 : anova

F 検定の分母
であることを示す

表示 2.4.7

モデル (パラメータ数)	平方和	自由度	平均平方	F 比	p 値
(2) full	12	0.0183	12	0.0015	1.000
(3) y0 共通	9	0.0187	15	0.0012	1.000
(2)との差	0.0004	3	0.0001	0.082	0.968
(3') y0,B 共通	6	0.0265	18	0.0015	
(3)との差	0.0078	3	0.0026	2.082	0.146
(3'') yinf,B 直線	7	0.0214	17	0.0013	
(3)との差	0.0027	2	0.0014	1.089	0.362
(4) 初期傾斜共通	6	0.0204	18	0.0011	
(3)との差	0.0017	3	0.0006	0.462	0.713

```
> anova(nls_out3, nls_out2)
Res.Df Res.Sum Sq Df Sum Sq F value Pr(>F)
1 15 0.0187
2 12 0.0183 3 0.0004 0.082 0.968
```

```
> anova(nls_out33, nls_out3)
Res.Df Res.Sum Sq Df Sum Sq F value Pr(>F)
1 18 0.0265
2 15 0.0187 3 0.0078 2.082 0.146
```

```
> anova(nls_out333, nls_out3)
Res.Df Res.Sum Sq Df Sum Sq F value Pr(>F)
1 17 0.0214
2 15 0.0187 2 0.0027 1.089 0.362
```

```
> anova(nls_out4, nls_out3)
Res.Df Res.Sum Sq Df Sum Sq F value Pr(>F)
1 18 0.0204
2 15 0.0187 3 0.0017 0.462 0.713
```




- 作成 片瀬雅彦
- 作成時期 2021年5月5日