

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)
2.5 薬物動態

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2.5.2 血中薬物量の時間変化 (1)

スクリプトファイル

Green3-2-5a.R

利用した関数

function、ifelse

方法

function でそれぞれを定義

血中濃度 : fy

tmax : ftmax

Cmax : fcmax

AUC : fauc

```
fy <- function(t, a, b1, b2){  
  a * b1 / (b1 - b2) * (-exp(-b1 * t) + exp(-b2 * t))  
}
```

```
ftmax <- function(a, b1, b2) {  
  ifelse(b1 == b2,  
         1 / b1,  
         (log(b1) - log(b2)) / (b1 - b2))  
}
```

```
fcmax <- function(a, b1, b2) {  
  ifelse(b1 == b2,  
         a / 2.71928,  
         a * (b1 / b2) ^ (-1 / (b1 / b2 - 1)))  
}
```

```
fauc <- function(a, b2) {a / b2}
```

● 表示2.5.2 血中薬物量の時間変化 (1)

スクリプトファイル

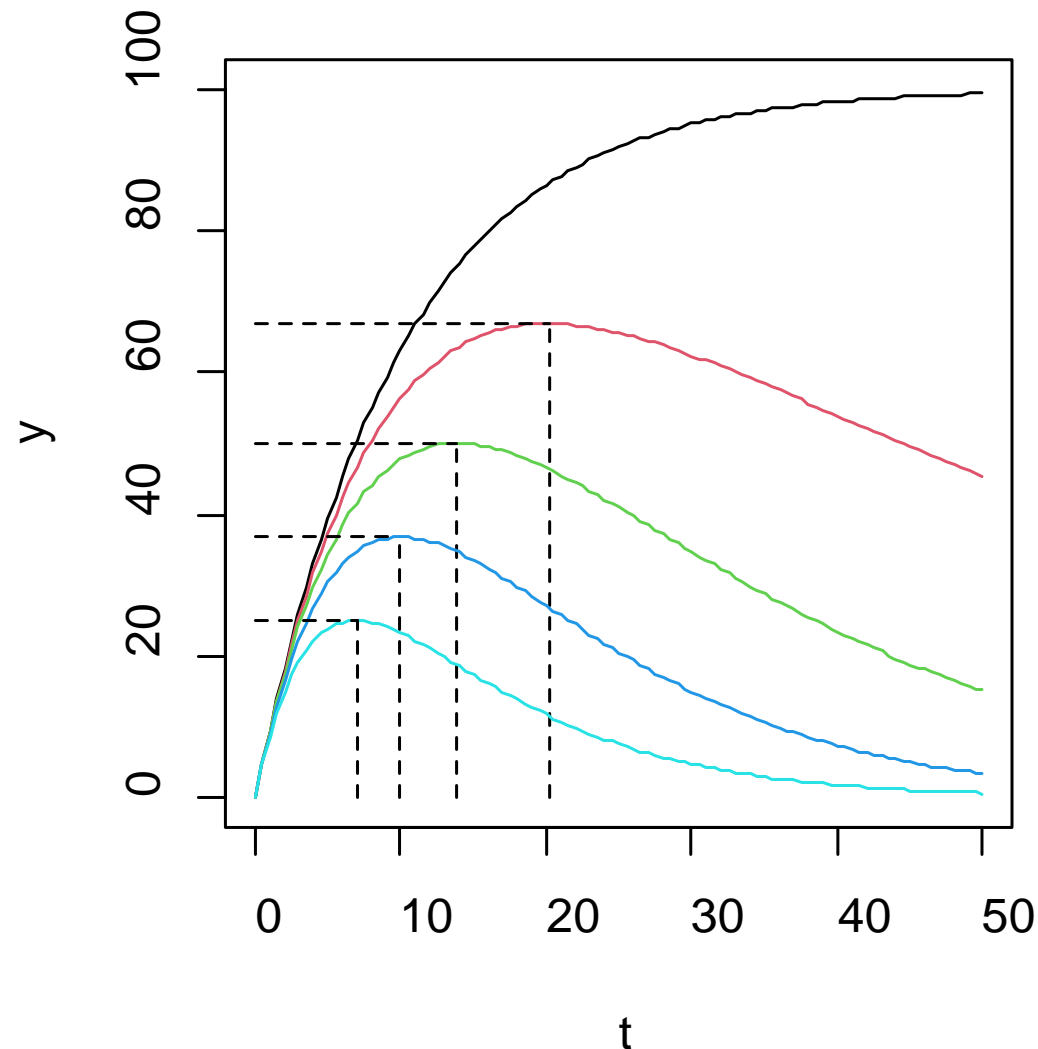
Green3-2-5a.R

利用した関数

function、ifelse

plot、segments、rbind、cbind

##		a	b1	b2	tmax	Cmax
##	[1,]	100	0.1	0.02000	20.117974	66.87403
##	[2,]	100	0.1	0.05000	13.862944	50.00000
##	[3,]	100	0.1	0.09999	10.000500	36.78978
##	[4,]	100	0.1	0.20000	6.931472	25.00000



● 表示2.5.3 血中薬物量の時間変化 (2)

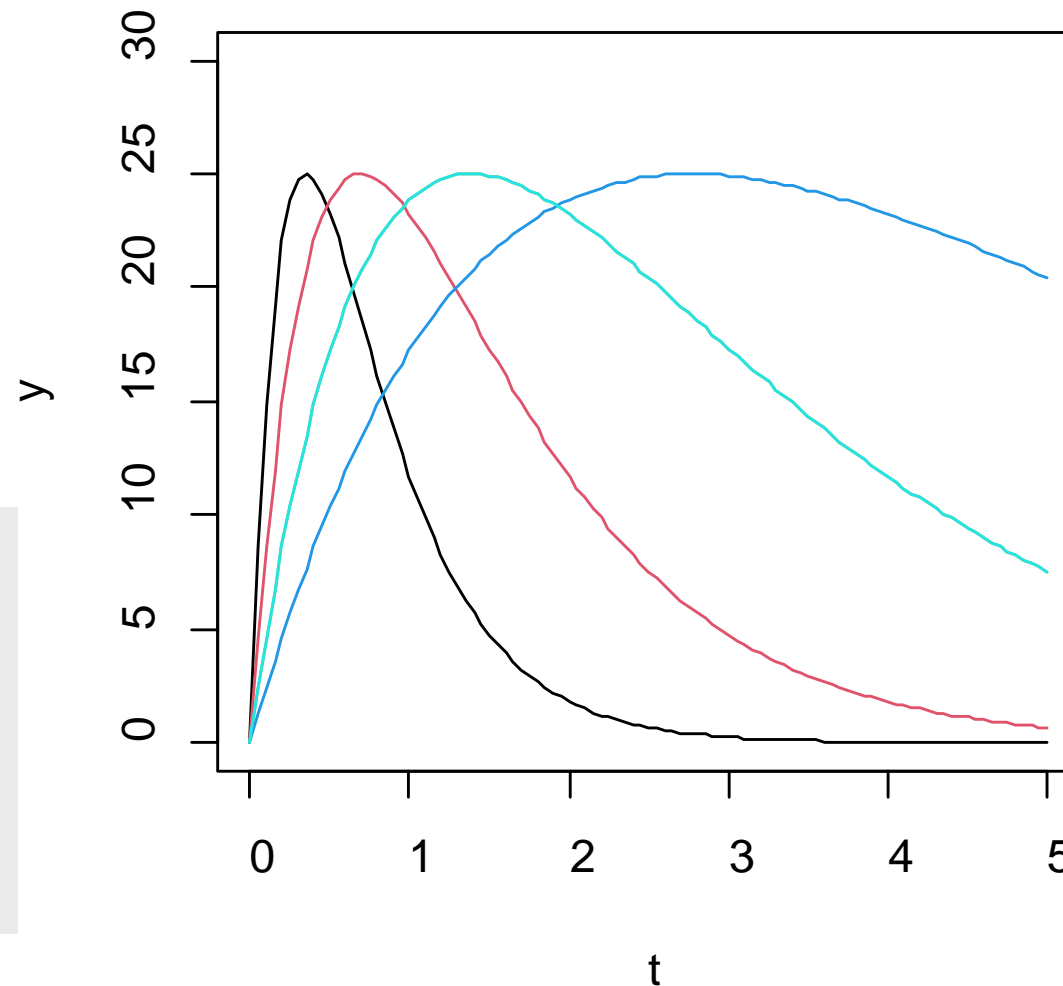
スクリプトファイル

Green3-2-5a.R

利用した関数

function、plot、segments、rbind、cbind

##	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
## a	100.000	100.000	100.000	100.000	50.000
## b1	2.000	1.000	0.500	0.250	1.000
## b2	4.000	2.000	1.000	0.500	0.500
## tmax	0.347	0.693	1.386	2.773	1.386
## Cmax	25.000	25.000	25.000	25.000	25.000
## AUC	25.000	50.000	100.000	200.000	100.000





- 表示2.5.4 データとExcelソルバーによる解析結果

スクリプトファイル

Green3-2-5b.R

利用した関数

nls、summary、confint、
coefficient、cbind

```
mdl<- y ~ a * (b1 / (b1 - b2)) * (-exp(-b1 * t) + exp(-b2 * t))  
  
nls_out1 <- nls(formula = mdl,  
               start = list(a = 10, b1 = 0.5, b2 = 0.2),  
               data = df
```

初期値の
設定変更

```
##          Initial values-1  
## a      9.3942054  
## b1     0.5197644  
## b2     0.1876336  
## tmax   3.0677208  
## Cmax   5.2829552  
## AUC    50.0667617
```

```
##          Initial values-2  
## a      26.0229210  
## b1     0.1876336  
## b2     0.5197644  
## tmax   3.0677208  
## Cmax   5.2829552  
## AUC    50.0667620
```



- 表示2.5.5 JMP による解析結果 (左 y、右log(y))

スクリプトファイル

Green3-2-5c.R

利用した関数

nls、summary、confint、
coefficient、cbind

```
mdl1 <- y ~ a * (b1 / (b1 - b2)) * (-exp(-b1 * t) + exp(-b2 * t))
mdl2 <- log10(y) ~ log10(a * (b1 / (b1 - b2)) * (-exp(-b1 * t) + exp(-b2 * t)))

nls_out1 <- nls(formula = mdl1,
               start = list(a = 10, b1 = 0.5, b2 = 0.2),
               data = df)
summary(nls_out1)
confint(nls_out1)
```


パラメータ推定

- 表示2.5.5 JMP による解析結果 (左 y、右log(y))

スクリプトファイル

Green3-2-5c.R

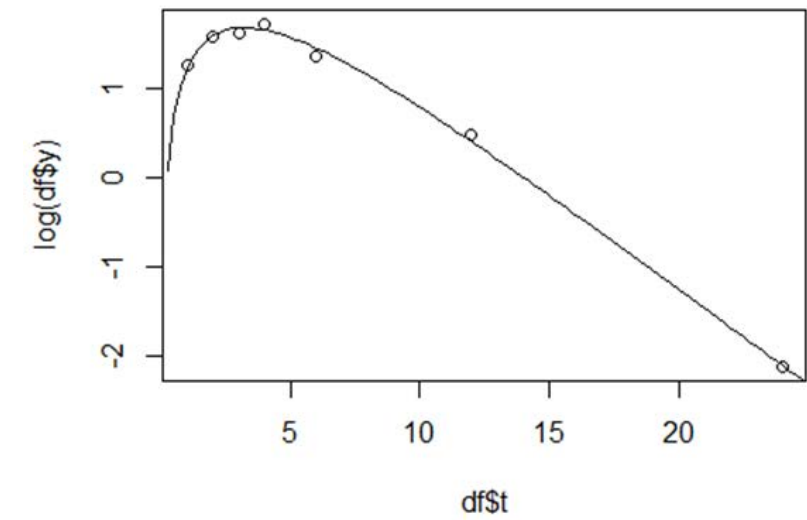
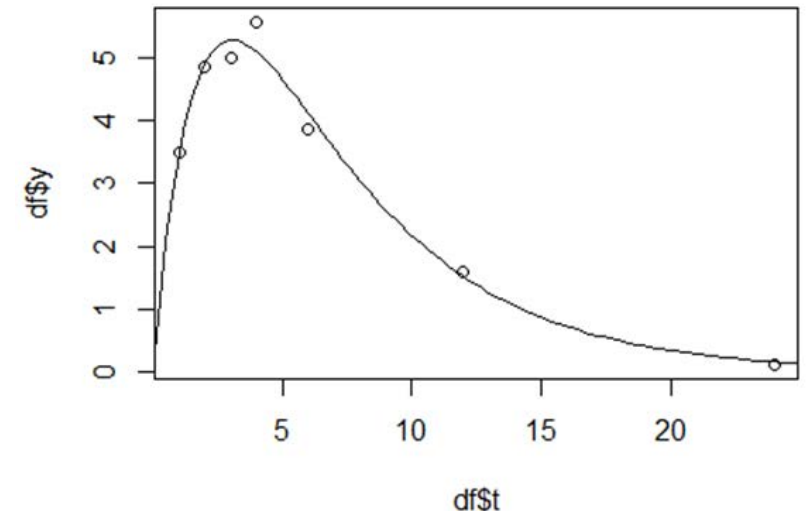
利用した関数

nls、summary、confint、

coefficient、cbind

対数変換して得られたパラメータ推定値

```
## Parameters:
##      Estimate Std. Error t value Pr(>|t|)
## a  10.67671    0.82998  12.864 0.000211 ***
## b1  0.43198    0.05509   7.841 0.001429 **
## b2  0.21485    0.01184  18.147 5.42e-05 ***
## ---
## Residual standard error: 0.03419 on 4 degrees of
## freedom
```





- 作成 片瀬雅彦
- 作成時期 2021年5月6日