

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
4 ロジスティック回帰分析
4.3 応用

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）**

ロジスティック回帰 p の変化範囲が限られている場合

p.262

- 表示4.3.1 拡張されたロジスティック回帰モデル

スクリプトファイル

Green3-4-3a.R

利用した関数

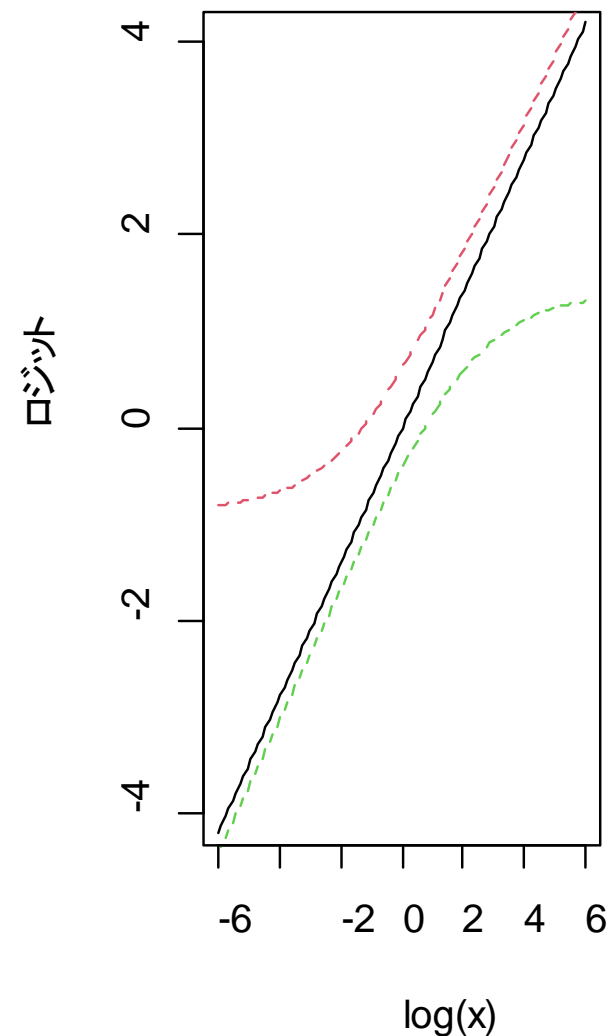
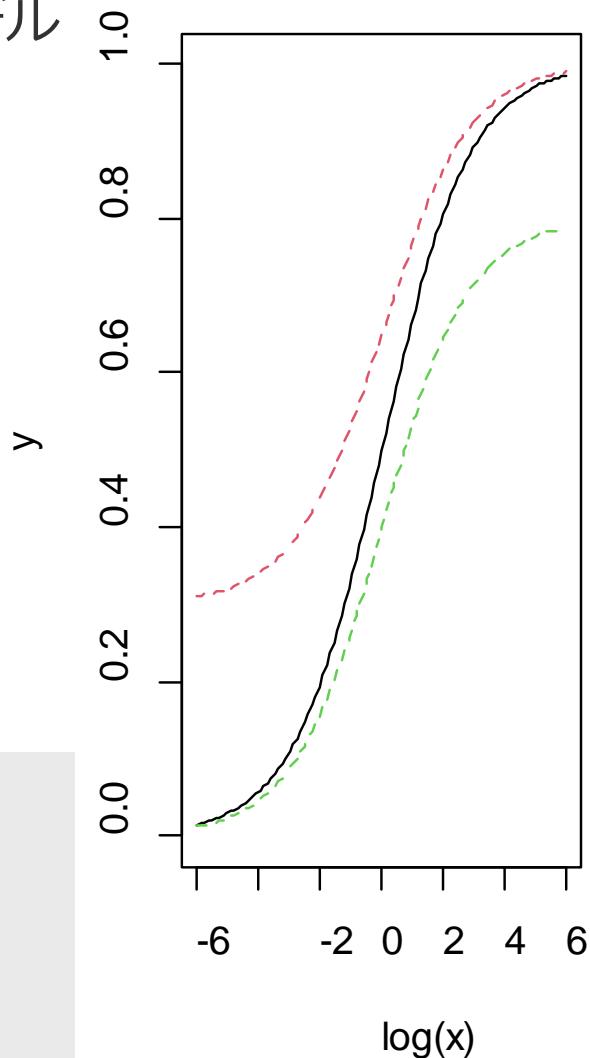
plot、curve、function、if~else

方法

function 関数でロジスティック曲線の
モデル式を定義

curve 関数で描画

```
fn <- function(X, p0, pinf, b, X50, logit) {  
  p = p0 + (pinf - p0) / (1 + exp(-b * (X - X50)))  
  if (logit) return(log(p / (1 - p))) else return(p)  
}  
# logit = c(TRUE, FALSE)
```





ロジスティック回帰 p の変化範囲が限られている場合

p.263

● 表示4.3.2 Excelによる回帰(1)

表示4.3.3 Excelによる回帰(2)

表示4.3.4 JMP「非線形回帰」による解析(1)

表示4.3.5 JMP「非線形回帰」による解析(2)

スクリプトファイル

Green3-4-3b.R

利用した関数

bbmle::mle2、dbinom、function、

表示 4.3.2 に対応
すべてのパラメータを
求めたスクリプト

```
# 予測式
phat <- function(p0, pinf, x50, b) {
  p = p0 + (pinf - p0) / (1 + exp(-b * (log10(x) - log10(x50))))
  return(p)
}
# -対数尤度
LL <- function(p0, pinf, x50, b) {
  -sum(dbinom(f, n, phat(p0, pinf, x50, b), log = TRUE))
}

mle_out <- mle2(minuslogl = LL,
               start = list(p0 = 0.9, pinf = 0.4, x50 = 10, b = 3),
               control = list(maxit = 5000))
```



ロジスティック回帰 p の変化範囲が限られている場合

- 表示4.3.2 Excelによる回帰(1)
- 表示4.3.3 Excelによる回帰(2)
- 表示4.3.4 JMP「非線形回帰」による解析(1)
- 表示4.3.5 JMP「非線形回帰」による解析(2)

スクリプトファイル
Green3-4-3b.R
利用した関数
bbmle::mle2、dbinom、
function、

表示 4.3.3 に対応 (summary 関数の出力) すべてのパラメータを求めた結果

```
## Maximum likelihood estimation

## Coefficients:
##      Estimate Std. Error z value Pr(z)
## p0      0.92110         NA      NA    NA
## pinf    0.42772         NA      NA    NA
## x50     8.07615         NA      NA    NA
## b       4.03296         NA      NA    NA
##
## -2 log L: 18.72076
```

途中の警告は省略

近似標準誤差などは出力されない



ロジスティック回帰 p の変化範囲が限られている場合

p.264

- 表示4.3.2 Excelによる回帰(1)
- 表示4.3.3 Excelによる回帰(2)
- 表示4.3.4 JMP「非線形回帰」による解析(1)
- 表示4.3.5 JMP「非線形回帰」による解析(2)

スクリプトファイル
Green3-4-3b.R
利用した関数
bbmle::mle2、dbinom、function、

表示 4.3.3 に対応
summary 関数の出力、 $p_0=1$ に固定したパラメータの推定値 (モデル 1)

```
## Maximum likelihood estimation
##
## Coefficients:
##      Estimate Std. Error z value Pr(z)
## pinf  0.32628    0.29088  1.1217 0.26198
## x50   8.68462   10.33968  0.8399 0.40095
## b     2.19942    1.18007  1.8638 0.06235 .
##
## -2 log L: 19.02046
```

途中の警告は省略



ロジスティック回帰 p の変化範囲が限られている場合

p.264

- 表示4.3.2 Excelによる回帰(1)
- 表示4.3.3 Excelによる回帰(2)
- 表示4.3.4 JMP「非線形回帰」による解析(1)
- 表示4.3.5 JMP「非線形回帰」による解析(2)

スクリプトファイル
Green3-4-3b.R
利用した関数
bbmle::mle2、dbinom、function、

表示 4.3.3 に対応
summary 関数の出力、 $p_0=1$, $p_{inf}=0$ に固定したパラメータの推定値 (モデル2)

```
## Maximum likelihood estimation
##
## Coefficients:
##      Estimate Std. Error z value Pr(z)
## x50 27.61008    11.08543  2.4907 0.0127505 *
## b    1.57796     0.40839  3.8639 0.0001116 ***
##
## -2 log L: 19.35701
```

途中の警告は省略

ロジスティック回帰 p の変化範囲が限られている場合

p.266

- 表示4.3.2 Excelによる回帰(1)
- 表示4.3.3 Excelによる回帰(2)
- 表示4.3.4 JMP「非線形回帰」による解析(1)
- 表示4.3.5 JMP「非線形回帰」による解析(2)

スクリプトファイル

Green3-4-3b.R

利用した関数

bbmle::mle2、dbinom、function、
anova

表示 4.3.5 JMP「非線形回帰」による解析(2)

記録したモデル

モデル	損失	平均損失	制約
<input type="radio"/> full	9.3603599	4.68018	
<input type="radio"/> p0=1	9.5102262	3.170075	p0=1
<input checked="" type="radio"/> pinf=0	9.6785047	2.419626	p0=1, pinf=0

仮説	対立仮説	分母	損失	分子自由度	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
p0=1	full	full	0.1498663	1	0.300	0.5841
pinf=0	full	full	0.3181448	2	0.636	0.7275
pinf=0	p0=1	full	0.1682785	1	0.337	0.5618

```
## Likelihood Ratio Tests
## Model 1: mle_out, [LL]: p0+pinf+x50+b
## Model 2: mle_out1, [LL]: pinf+x50+b
##   Tot Df Deviance  Chisq Df Pr(>Chisq)
## 1     4   18.721
## 2     3   19.020  0.2997  1   0.5841
```

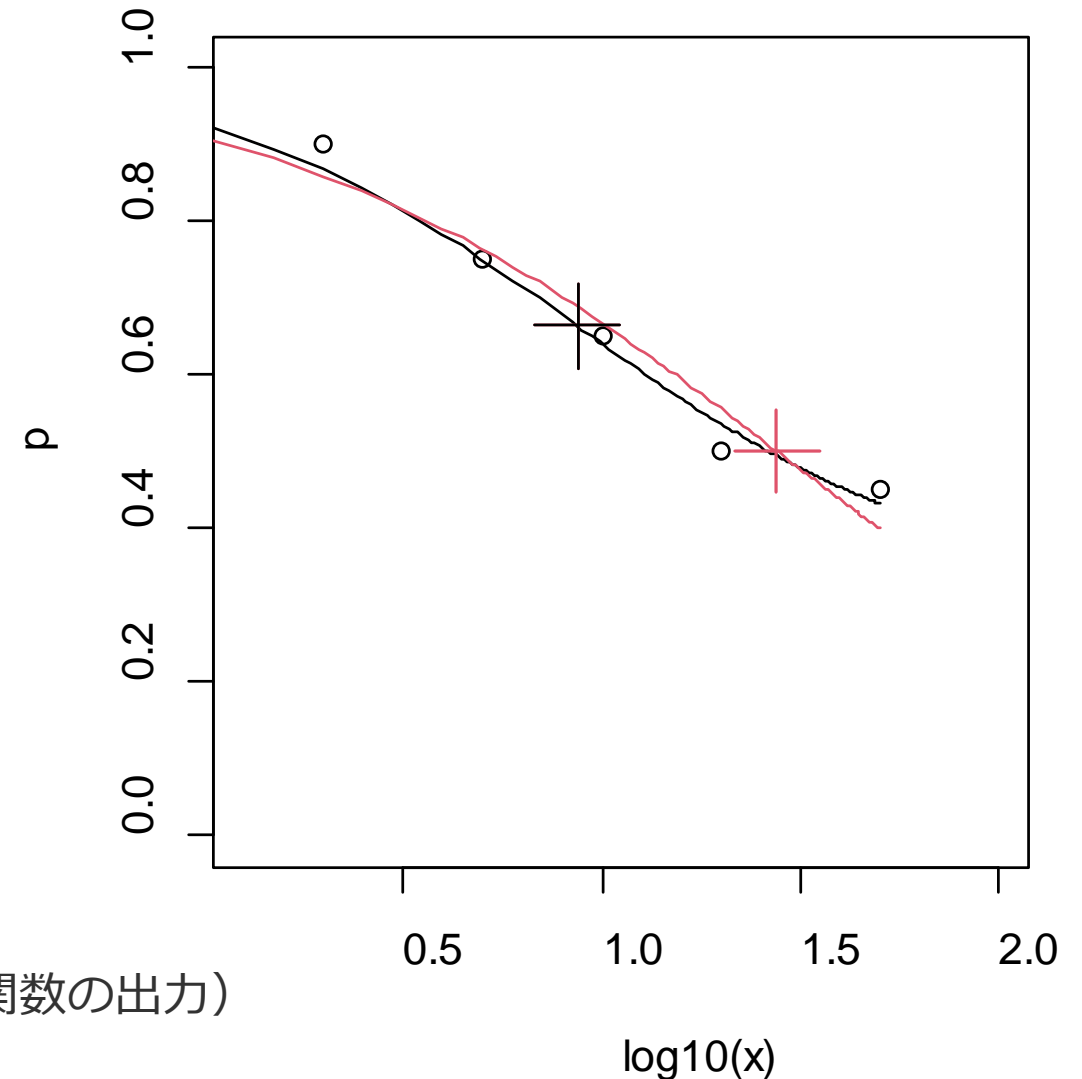
表示4.3.5に対応 (anova の出力)
フルモデルとモデル1を比較



ロジスティック回帰 p の変化範囲が限られている場合

p.266

- 表示4.3.2 Excelによる回帰(1)
- 表示4.3.3 Excelによる回帰(2)
- 表示4.3.4 JMP「非線形回帰」による解析(1)
- 表示4.3.5 JMP「非線形回帰」による解析(2)
- スクリプトファイル
Green3-4-3b.R
- 利用した関数
bbmle::mle2、dbinom、function、anova
plot、lines、points



表示 4.3.3 に対応 (plot、lines 関数の出力)
モデル1 とモデル2 の回帰曲線



ロジスティック回帰 効力比

●表示4.3.6 2つの薬剤についてのデータとグラフ

表示4.3.7 Excel による解析

表示4.3.9 JMP「非線形回帰」による解析結果

スクリプト

Green3-4-3c.R

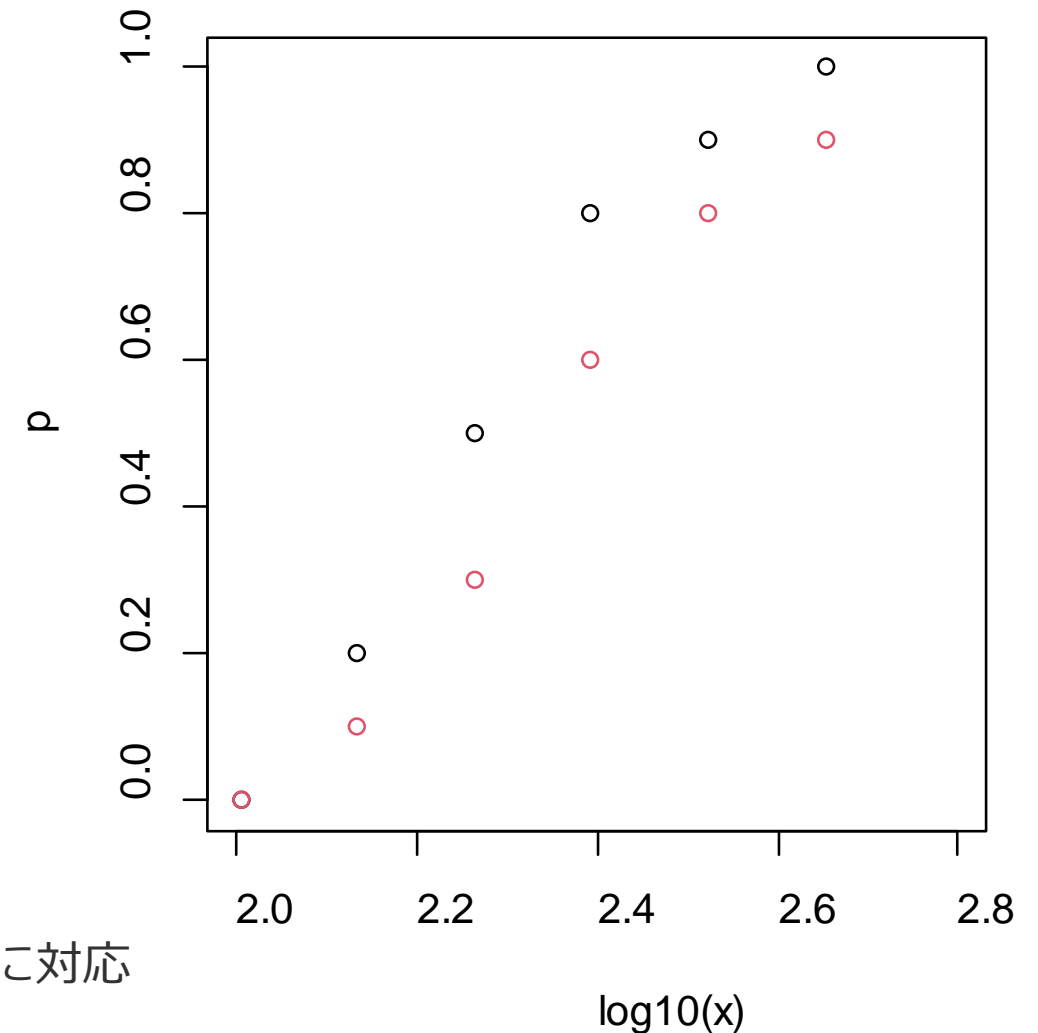
利用した関数

bbmle::mle2、summary、

plot

方法

plot 関数により描画



表示 4.3.6 に対応



ロジスティック回帰 効力比

●表示4.3.6 2つの薬剤についてのデータとグラフ

表示4.3.7 Excelによる解析

表示4.3.9 JMP「非線形回帰」による解析結果

スクリプト：Green3-4-3c.R、利用した関数：bbmle::mle2、ifelse、summary

表示 4.3.7に対応
すべての
パラメータを
求めたスクリプト

「効力比」につい
ては、78ページを
参照

```
# 予測式
phat <- function(p0, pinf, x50, b, k) {
  p <- p0 + (pinf - p0) / (1 + exp(-b * (ifelse(g == "A1", log10(x),
                                               log10(k * x)) - log10(x50))))
  return(p)
}
# -対数尤度
LL <- function(p0, pinf, x50, b, k) {
  -sum(dbinom(f, n, phat(p0, pinf, x50, b, k), log = TRUE))
}
mle_out <- mle2(minuslogl = LL,
               start = list(p0 = 0, pinf = 1, x50 = 177, b = 9, k = 0.8),
               control = list(maxit = 5000))
```

テキストでは「c」



ロジスティック回帰 効力比

- 表示4.3.6 2つの薬剤についてのデータとグラフ

表示4.3.7 Excelによる解析

表示4.3.9 JMP「非線形回帰」による解析結果

スクリプト：Green3-4-3c.R、利用した関数：bbmle::mle2、summary

p0=0, pinf=1 に固定した
スクリプト

```
mle_out1 <- mle2(minuslogl = LL,  
fixed = list(p0 = 0, pinf = 1) ,  
start = list(x50 = 177, b = 9, k = 0.8),  
control = list(maxit = 5000))
```

制約を加える

表示 4.3.7 に対応
(summary 関数の出力)
p0=0, pinf=1 に固定した
パラメータの推定値
(モデル1)

```
## Maximum likelihood estimation  
## Coefficients:  
##      Estimate Std. Error z value Pr(z)  
## x50 187.864935 15.686643 11.9761 < 2.2e-16 ***  
## b    10.266063  1.734994  5.9171 3.277e-09 ***  
## k     0.804874  0.095073  8.4659 < 2.2e-16 ***  
## ---  
## -2 log L: 24.03285
```



ロジスティック回帰 効力比

- 表示4.3.6 2つの薬剤についてのデータとグラフ

表示4.3.7 Excelによる解析

表示4.3.9 JMP「非線形回帰」による解析結果

スクリプト：Green3-4-3c.R、利用した関数：bbmle::mle2、summary

制約を追加

p0=0, pinf=1, c=1 に
固定したスクリプト

```
mle_out2 <- mle2(minuslogl = LL,  
                 fixed = list(p0 = 0, pinf = 1, k = 1),  
                 start = list(x50 = 177, b = 9),  
                 control = list(maxit = 5000))
```

表示 4.3.7 に対応
(summary 関数の出力)
p0=0, pinf=1, k=1 に
固定したパラメータの
推定値
(モデル2)

```
## Maximum likelihood estimation  
## Coefficients:  
##      Estimate Std. Error z value      Pr(z)  
## x50  209.4047    12.6150 16.5996 < 2.2e-16 ***  
## b      9.8670     1.6547  5.9632 2.474e-09 ***  
## ---  
## -2 log L: 27.35612
```

- 表示4.3.6 2つの薬剤についてのデータとグラフ
- 表示4.3.7 Excelによる解析
- 表示4.3.9 JMP「非線形回帰」による解析結果
 - スクリプト：Green3-4-3c.R
 - 利用した関数：bbmle::mle2、summary、anova

表示4.3.9 JMP「非線形回帰」による解析結果
(一部)

記録したモデル						
モデル	損失	平均損失	制約			
<input type="radio"/> full	12.016411	1.335157	p0=0,pinf=1			
<input checked="" type="radio"/> c=1	13.678058	1.367806	p0=0,pinf=1,c=1			

仮説	対立仮説	分母	損失	分子自由度	カイ2乗	p値(Prob>ChiSq)
c=1	full	full	1.6616472	1	3.323	0.0683

```
anova(mle_out1, mle_out2)
## Likelihood Ratio Tests
## Model 1: mle_out1, [LL]: x50+b+c
## Model 2: mle_out2, [LL]: x50+b
##   Tot Df Deviance  Chisq Df Pr(>Chisq)
## 1      3   24.033
## 2      2   27.356  3.3233  1   0.06831
```

表示4.3.9に対応 (anovaの出力)
モデル1とモデル2を比較



ロジスティック回帰 効力比

- 表示4.3.6 2つの薬剤についてのデータとグラフ

表示4.3.7 Excel による解析

表示4.3.9 JMP「非線形回帰」による解析結果

スクリプト

Green3-4-3c.R

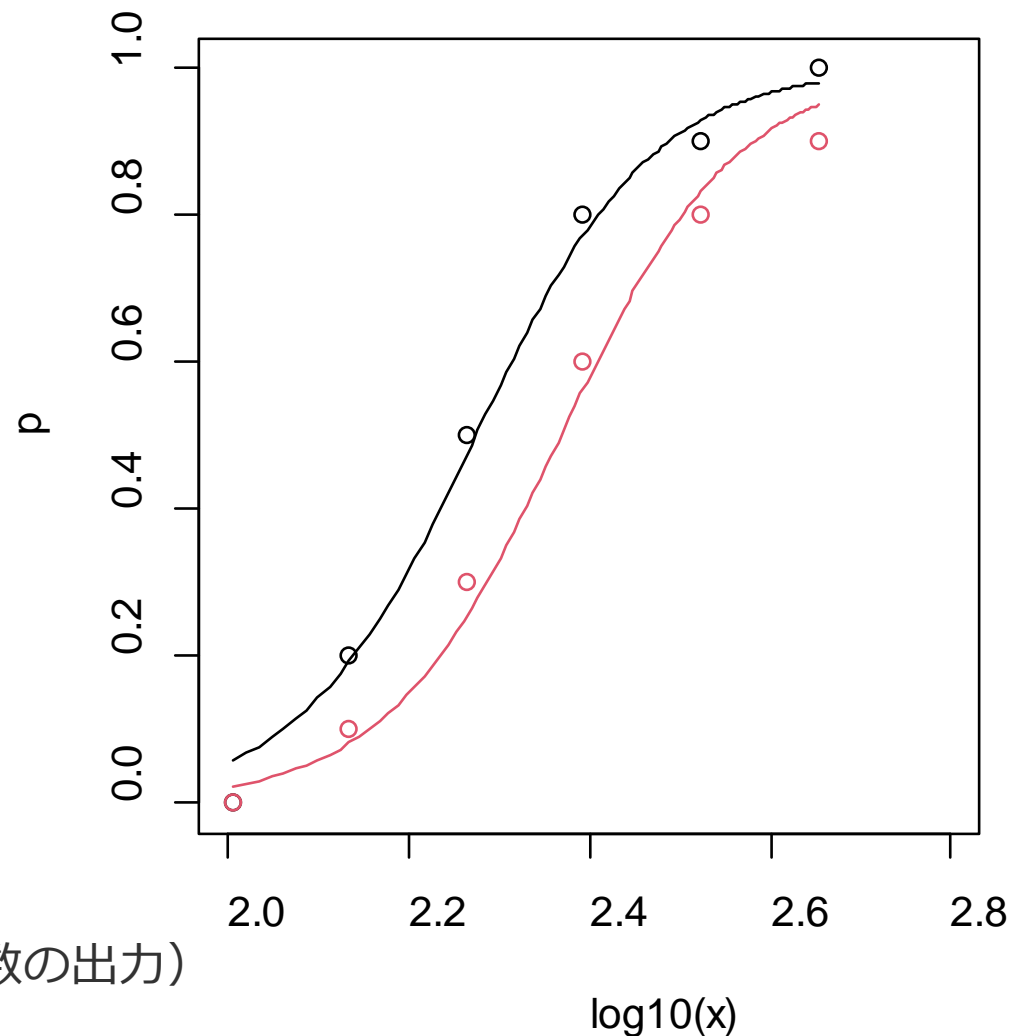
利用した関数

bbmle::mle2、summary、

plot、lines

方法

plot 関数により描画



表示 4.3.6 に対応 (plot、lines 関数の出力)
モデル1 とモデル2 の回帰曲線

ロジスティック回帰 個別データの場合（1組のデータ）

p.268

●表示4.3.10 個々の観測値によるロジスティック回帰分析

スクリプトファイル

Green3-4-3d.R

利用した関数

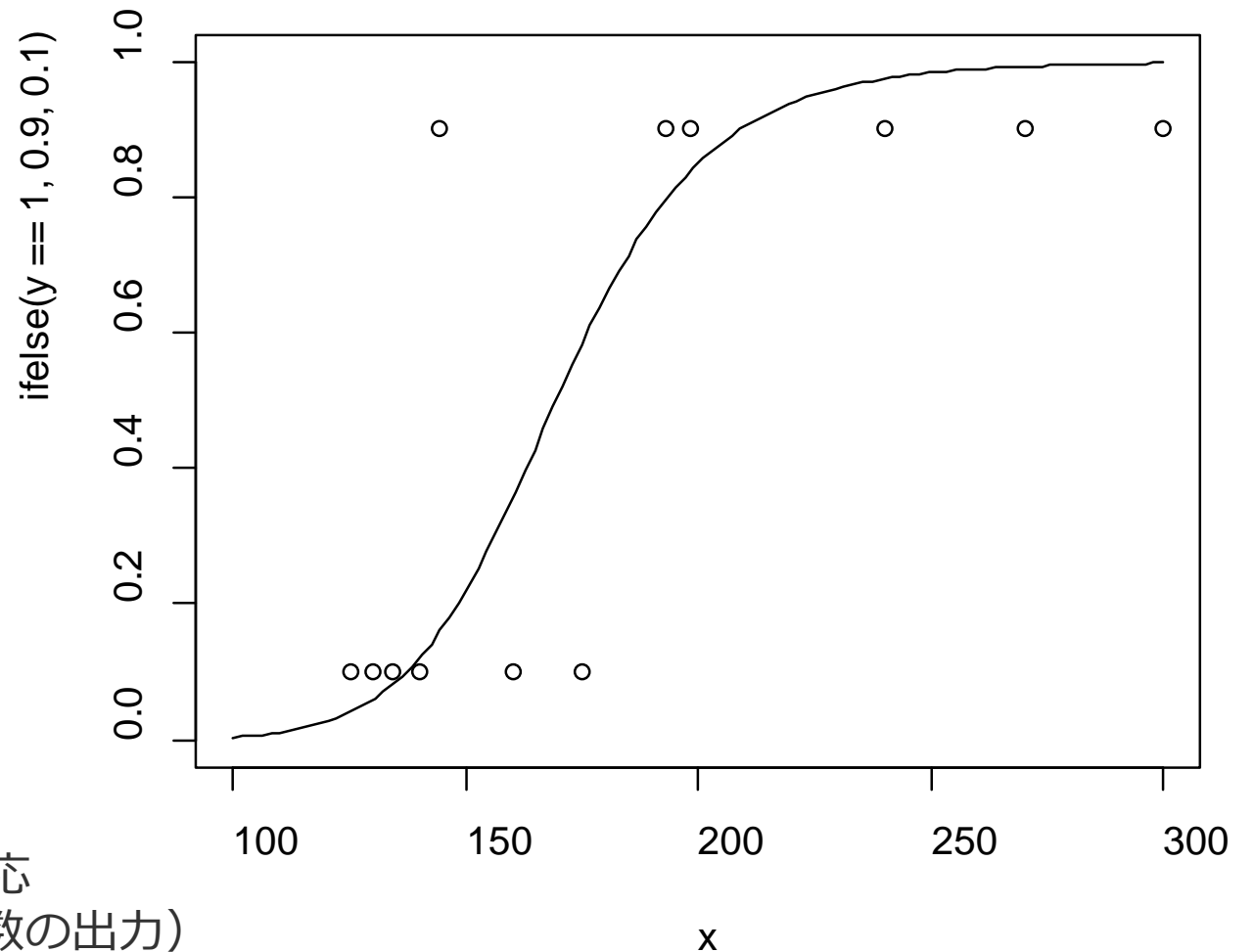
bbmle::mle2、summary、

plot、lines、ifelse

方法

plot 関数により描画

x	y
125	no
134	no
175	no
144	yes
140	no
198	yes
193	yes
130	no
270	yes
160	no
240	yes
300	yes



表示 4.3.10 に対応
(plot、lines 関数の出力)

ロジスティック回帰 個別データの場合（1組のデータ）

p.270

- 表示4.3.10 個々の観測値によるロジスティック回帰分析

スクリプトファイル

Green3-4-3d.R

利用した関数

bbmle::mle2、summary、

plot、lines、ifelse

方法

y == 1 の場合は p、

そうでない場合は 1-p

これを ifelse 文で

条件分岐する

（イコールを重ねる）

	x	y
Green3-4-3d.R	125	no
利用した関数	134	no
bbmle::mle2、summary、	175	no
plot、lines、ifelse	144	yes
方法	140	no
y == 1 の場合は p、	198	yes
そうでない場合は 1-p	193	yes
これを ifelse 文で	130	no
条件分岐する	270	yes
（イコールを重ねる）	160	no
	240	yes
	300	yes

変換 yes = 1
no = 0

```
phat <- function(p0, pinf, x50, b) {  
  p <- p0 + (pinf - p0) / (1 + exp(-b *  
    (log10(x) - log10(x50))))  
  return(p)  
}  
# -対数尤度  
LL <- function(p0, pinf, x50, b) {  
  -sum(log(ifelse(y == 1,  
    phat(p0, pinf, x50, b),  
    1 - phat(p0, pinf, x50, b))))  
}  
mle_out <- mle2(minuslogl = LL,  
  fixed = list(p0 = 0, pinf = 1),  
  start = list(x50 = 170, b = 25),  
  control = list(maxit = 5000))
```

テキスト参照
p.270

ロジスティック回帰 個別データの場合（2組のデータ）

p.271

- 表示4.3.11 2組のデータの場合、表示 4.3.12 JMP [非線形回帰] による解析結果

スクリプトファイル

Green3-4-3e.R

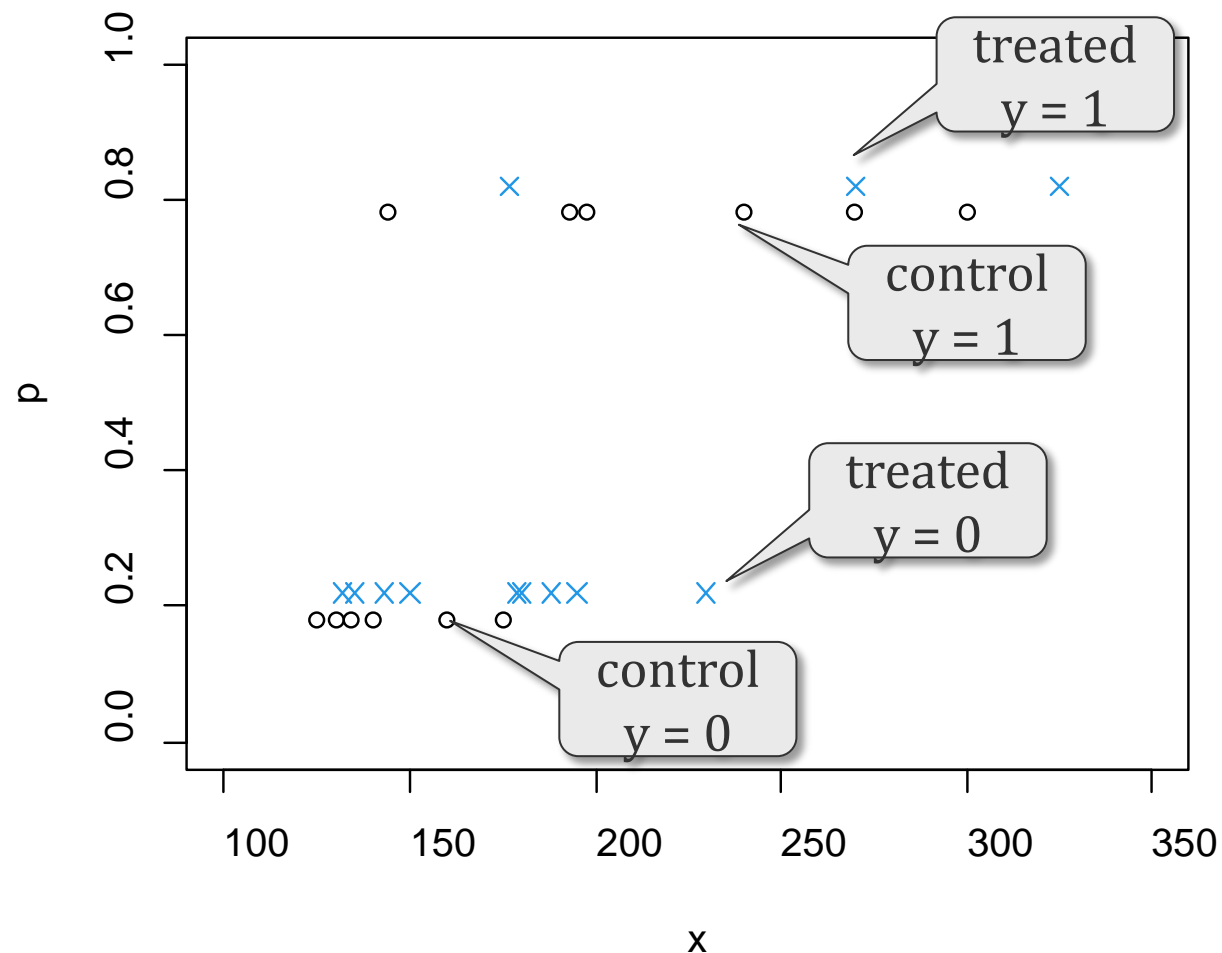
利用した関数

bbmle::mle2、summary、

function、

plot、lines、ifelse、

dplyr::case_when



group	x	y
control	125	0
control	134	0
control	175	0
control	144	1
control	140	0
control	198	1
control	193	1
control	130	0
control	270	1
control	160	0
control	240	1
control	300	1
treated	195	0
treated	143	0
...

ロジスティック回帰 個別データの場合（2組のデータ）

p.271

予測式

```
phat <- function(p0, pinf, x50, b, k) {  
  p <- ifelse(g == "control",  
    p0 + (pinf - p0) / (1 + exp(-b * (log10(x) - log10(x50)))),  
    p0 + (pinf - p0) / (1 + exp(-b * (log10(x * k) - log10(x50))))  
  )  
  return(p)  
}
```

テキストでは c

-対数尤度

```
LL <- function(p0, pinf, x50, b, k) {  
  -sum(log(ifelse(y == 1,  
    phat(p0, pinf, x50, b, k),  
    1 - phat(p0, pinf, x50, b, k))))  
}
```

テキスト参照
p.270

```
mle_out <- mle2(minuslogl = LL,  
  fixed = list(p0 = 0, pinf = 1),  
  start = list(x50 = 150, b = 11, k = 0.7),  
  control = list(maxit = 5000))
```

制約



ロジスティック回帰 個別データの場合（2組のデータ） p.271

- 表示4.3.11 2組のデータの場合、表示 4.3.12 JMP [非線形回帰] による解析結果

スクリプトファイル

Green3-4-3e.R

利用した関数

bbmle::mle2、function、summary

```
## Maximum likelihood estimation
##
## Call:
## mle2(minuslogl = LL, start = list(x50 = 150, b = 11, k = 0.7),
##      fixed = list(p0 = 0, pinf = 1), control = list(maxit = 5000))
##
## Coefficients:
##      Estimate Std. Error z value      Pr(z)
## x50 169.96240   16.22190 10.4773 < 2.2e-16 ***
## b    20.60767    8.24039  2.5008  0.01239 *
## k     0.74490    0.10931  6.8146 9.456e-12 ***
## -2 log L: 15.94891
```

ロジスティック回帰 個別データの場合（2組のデータ）

p.271

- 表示4.3.11 2組のデータの場合、表示 4.3.12 JMP [非線形回帰] による解析結果

スクリプトファイル

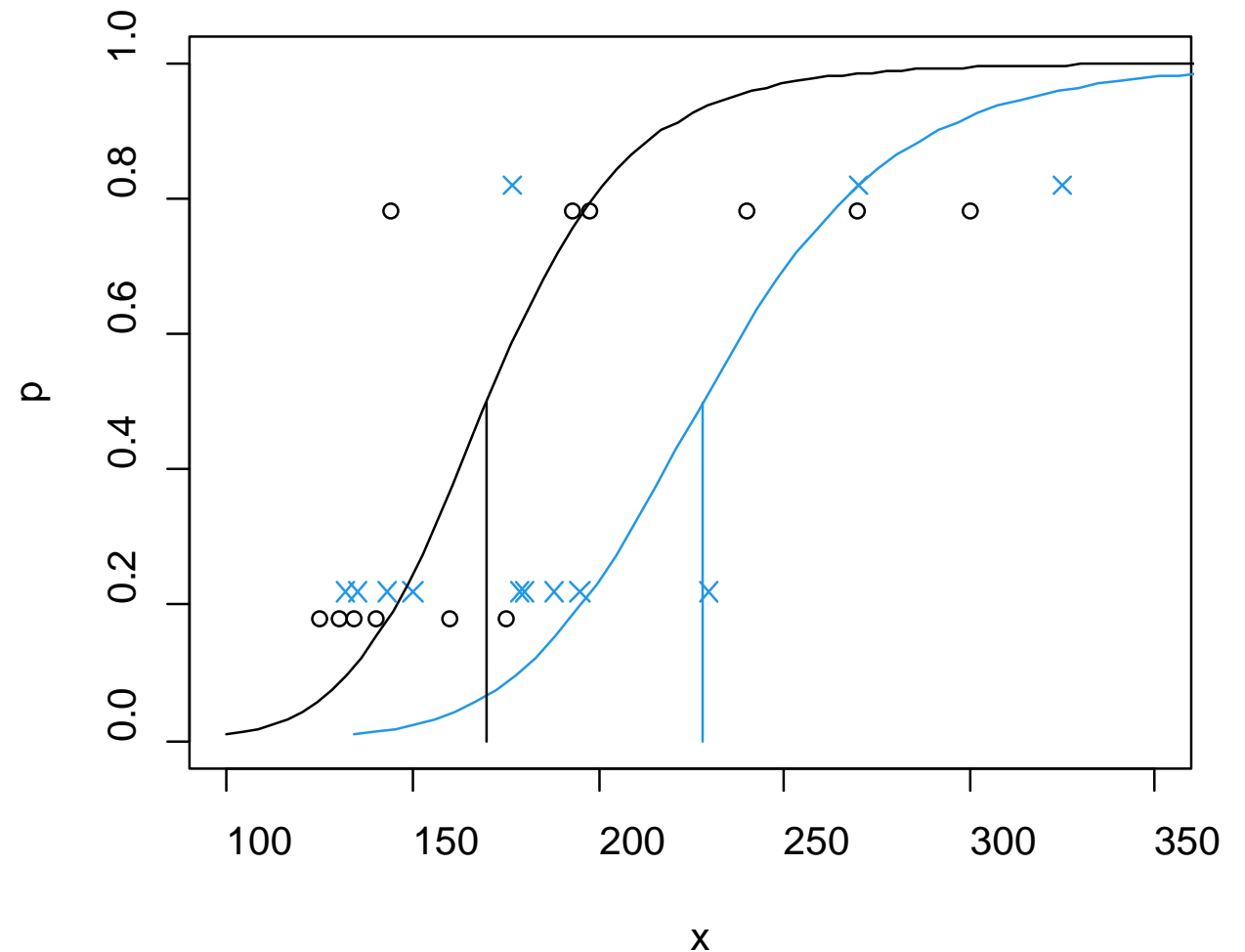
Green3-4-3e.R

利用した関数

bbmle::mle2、

plot、lines、ifelse、coef、

plot、lines、segments



累積ロジスティック回帰（順序ロジスティック回帰）

- 表示4.3.16 [モデルのあてはめ]、表示4.3.17 Excelソルバーによる解析

スクリプトファイル

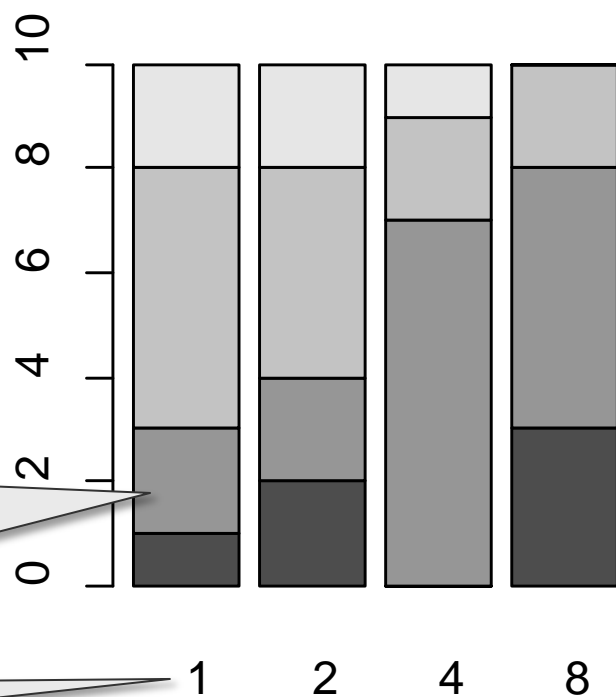
Green3-4-3f.R

利用した関数

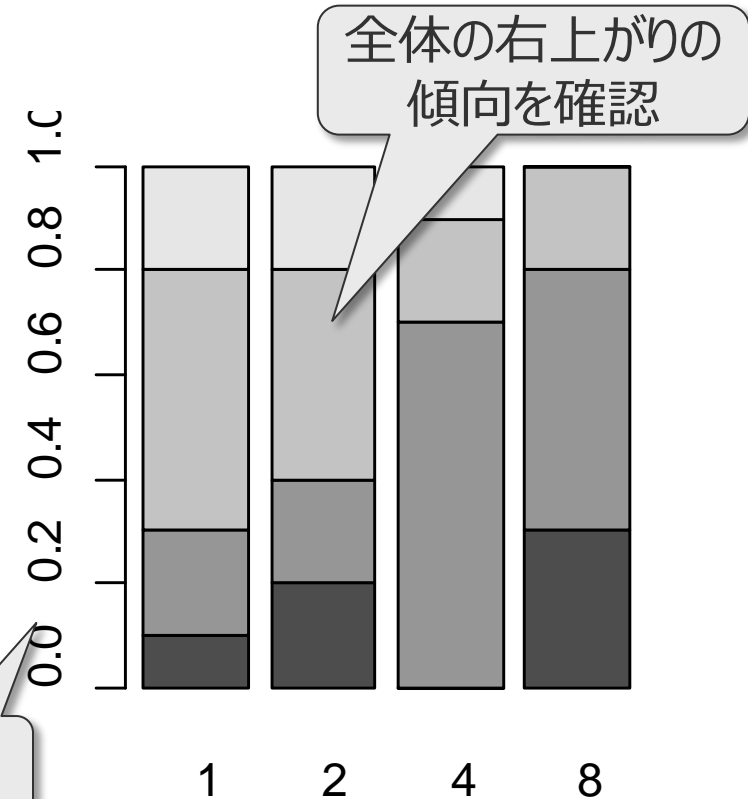
ordinal::clm、plot

効果
因子型に指定
順番は下から
3, 2, 1, 0

投与量



割合



全体の右上がりの傾向を確認

因子型に指定
順番を指定

```
df <- read_excel("Green3-4.xlsx", sheet = "43-takoulogi")
df <- data.frame(df)
df$effect <- factor(df$effect, levels = c(3, 2, 1, 0), ordered = TRUE)
```

- 表示4.3.16 [モデルのあてはめ]、表示4.3.17 Excelソルバーによる解析

スクリプトファイル

Green3-4-3f.R

利用した関数

ordinal::clm、

summary

```
clm_out <- clm(effect ~ X, weights = freq, data = df, link = "logit")
```

```
## link threshold nobs logLik AIC niter max.grad cond.H
## logit flexible 40 -48.04 104.08 5(0) 4.82e-10 2.1e+01
##
## Coefficients:
## Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
## X -2.2230 0.9371 -2.372 0.0177 *
## ---
## Threshold coefficients:
## Estimate Std. Error z value
## 3|2 -2.9626 0.7156 -4.140
## 2|1 -0.8130 0.5395 -1.507
## 1|0 1.1408 0.5741 1.987
```

log(x)

度数

- 表示4.3.16 [モデルのあてはめ]、表示4.3.17 Excelソルバーによる解析

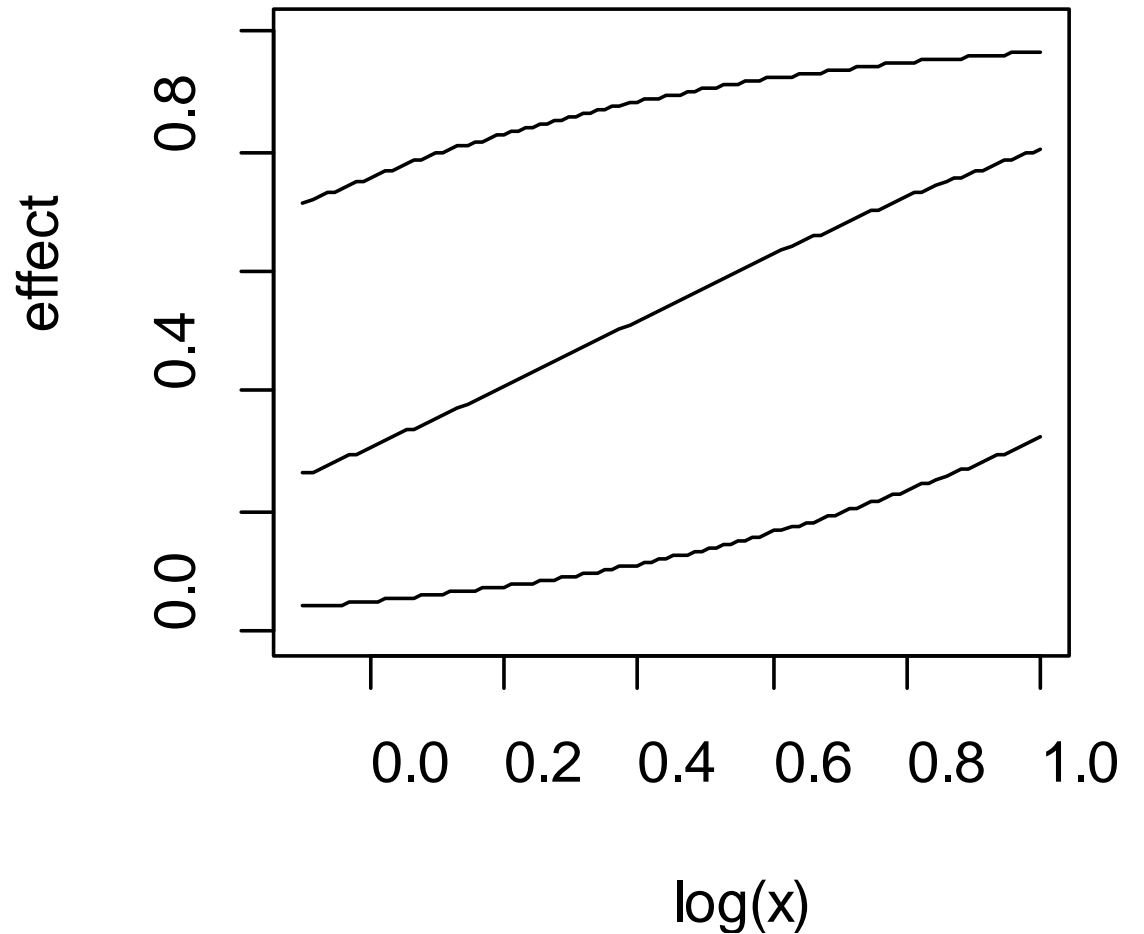
スクリプトファイル

Green3-4-3f.R

利用した関数

ordinal::clm、plot、

coef、function、curve



- 表示4.3.16 [モデルのあてはめ]、表示4.3.17 Excelソルバーによる解析

スクリプトファイル

Green3-4-3f.R

利用した関数

ordinal::clm、anova

切片だけの
モデル式の解

```
clm_out1 <- clm(effect ~ 1, weights = freq, data = df, link = "logit")
anova(clm_out, clm_out1, test = "Chisq")
```

```
## Likelihood ratio tests of cumulative link models:
```

```
##
```

```
##          formula:    link: threshold:
```

```
## clm_out1 effect ~ 1 logit flexible
```

```
## clm_out  effect ~ X logit flexible
```

```
##
```

```
##          no.par      AIC  logLik LR.stat df Pr(>Chisq)
```

```
## clm_out1      3 108.10 -51.052
```

```
## clm_out      4 104.08 -48.039  6.0254  1  0.0141
```

切片だけの
モデル式の解

あてはめた
モデル式の解



- 作成 片瀬雅彦
- 作成時期 2021年5月23日