

じっくり勉強すれば身につく統計入門

2016年11月12日 森戸記念館

「じっくり勉強すれば身につく統計解析」を副題としたシリーズ全3巻がサイエンティスト社から刊行されている。タイトルは「医薬品開発のための統計解析：第1部基礎，第2部実験計画法，第3部非線形モデル」である。今回は，この本の第3部の§2.5の薬物動態を元にコンパートメントモデルについてじっくりと解説する。また，経時測定データを適切に可視化するためにJMPのグラフ作成機能をどう使えばよいか丁寧に解説する。

Excel 及び JMP による 血中薬物濃度のコンパートメントモデルあてはめ

伏見 啓（一般財団法人日本食品分析センター）

- 第3部 非線形モデル
 - 2章5節 薬物動態の解析
 - (1) 薬物動態モデルの導出
 - (2) モデルの性質
 - (3) Excel ソルバーによるパラメータ推定
 - (4) JMP 非線形回帰によるパラメータ推定
 - (5) 水準のとりかた
- 補遺

JMP のグラフ作成機能を使いこなそう：経時測定データのケース

福島 慎二（アステラスリサーチテクノロジー）

- 第2部 実験計画法改訂版
- 7章4節 経時データの解析
 - グラフ化の重要性
 - データの紹介
 - JMP データテーブルの基礎
 - 「グラフビルダー」の使い方
 - 「重ね合わせプロット」の使い方
 - まとめ

じっくり勉強すれば身につく統計入門 薬物動態の解析

第3部 非線形モデル

第2章 非線形最小2乗法(応用) 5節

(一財)日本食品分析センター
伏見啓

はじめに

「じっくり勉強すれば身につく統計入門」の発表も13回目となりました。
なお、過去の発表資料はサイエントリスト社のホームページで公開されています。
http://www.scientist-press.com/12_280.html

今回は、
医薬品開発のための統計解析
-第3部 非線形モデル- 2章5節
薬物動態の解析

演習ファイルの入手先
http://www.scientist-press.com/12_336.html



通称：グリーン本

薬物動態の解析

ここでは

- 投与された薬物が体内に吸収され、体内の薬物量が増加する。
- 体内の薬物が（分布・代謝された後）排出されて体内から消失する。という過程を取り上げる。

薬物が体内でどのように移動・変化するのか

吸収(absorption)→分布(distribution)→代謝(metabolism)→排泄(excretion)という過程を薬物動態 (pharmacokinetic, **ADME**)という。

最も単純なモデルを用い、基本的な考え方だけに限定して説明する。現実のデータを解析する場合は、適宜専門書を確認してほしい。

また、薬物動態の分野で用いられる記号にとらわれずに、グリーン本内での記号と関連したものを使用している。

3

2.5 薬物動態の解析

- (1) 薬物動態モデルの導出
- (2) モデルの性質
- (3) Excel ソルバーによるパラメータ推定
- (4) JMP 非線形回帰によるパラメータ推定
- (5) 水準の取り方

4

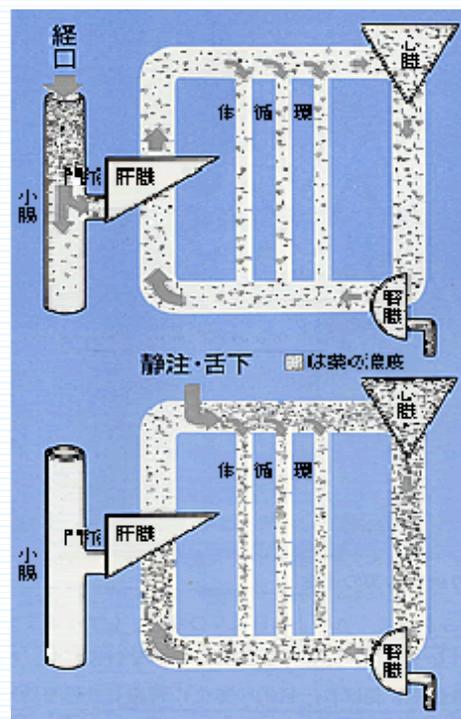
(1) 薬物動態モデルの導出

薬物が血液中に投入されるプロセスには

- ① 静脈に一度に注射
 - ② 薬物を経口投与→消化管に入り小腸などで徐々に吸収
薬物を皮下注射→皮下から血液中に徐々に吸収
 - ③ 静脈に点滴で連続的に投入
- などが考えられる。

- ①③の場合 ; 投与した薬物は全量血液中に入る。
- ②の場合 ; 錠剤を経口投与した場合
錠剤が崩壊・薬物が溶出→吸収部位まで移動→吸収→血液中に移行する
(全量血液中に入るわけではない)。

血液中の薬物は各臓器を出入りしながら体中に分布し、肝臓やその他の臓器で代謝され、糞便中にあるいは腎臓を介して尿中移行して体外に排泄される。



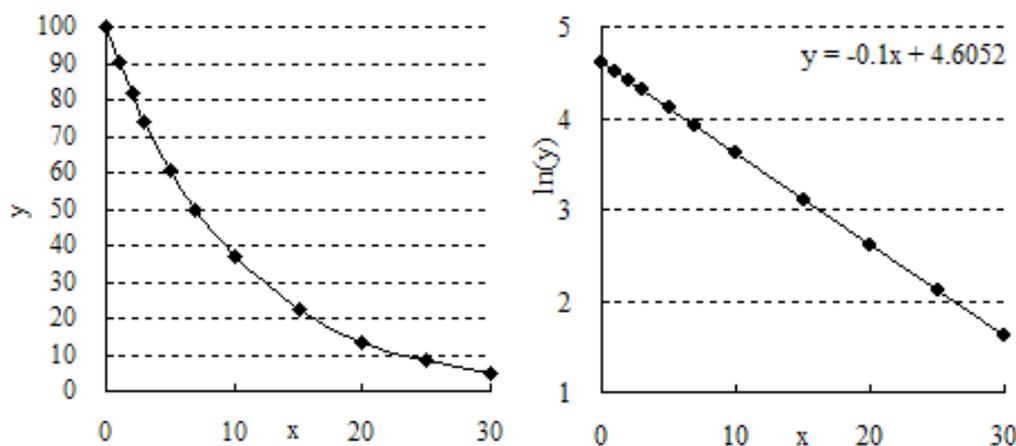
5

①の『静脈に一度に注射』→ 血液中の薬物は投与量に比例して体外に排泄される, という場合を考えてみる。

この場合, 血液中の薬物量 y は, 表示1.3.2のような指数曲線 $y = y_0 \exp(-Bx)$ で表される。

(表示1.3.2は投与量 100 mg, 消失率10%/hr.)

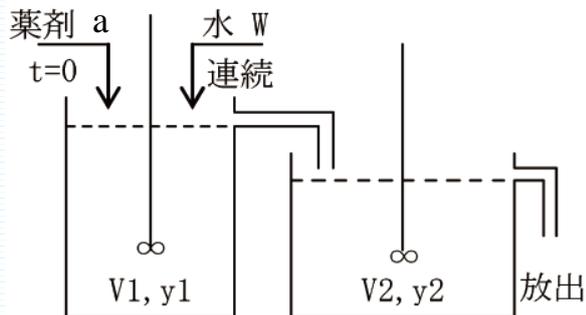
表示1.3.2 静脈内投与後の血液中薬物量時間推移 ($y_0=100, B=0.1$)



6

②の『消化管(皮下)から徐々に吸収される』場合を考えてみる。

表示2.5.1 吸収と排出の単純モデル

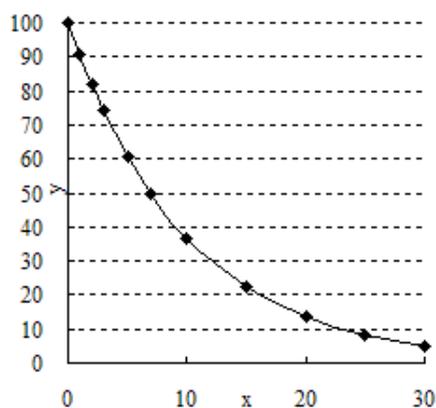


$t = 0$ のとき、水槽中の薬物量 $y_1 = a$
 薬物は時間に比例して右の水槽に移っていくので、 y_1 は時間と共に減少する。
 y_1 の濃度の変化は表示1.3.2のグラフで表される。

$$y = y_0 \exp(-Bx)$$

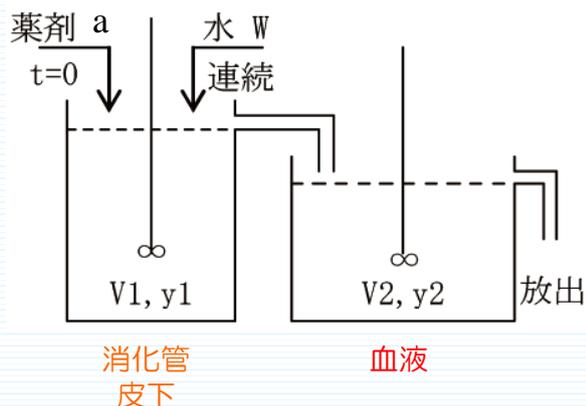
この式の記号を置き変えて $y_1 = a \exp(-b_1 t)$ (2.5.1式)

表示1.3.2 静脈内投与後の血液中薬物量時間推移 ($y_0=100, B=0.1$)



7

表示2.5.1 吸収と排出の単純モデル



$$y_1 = a \exp(-b_1 t) \quad (2.5.1式)$$

減少する速度 b_1 は水槽の容積 V_1 と
 単位時間に投入される水の量 W から

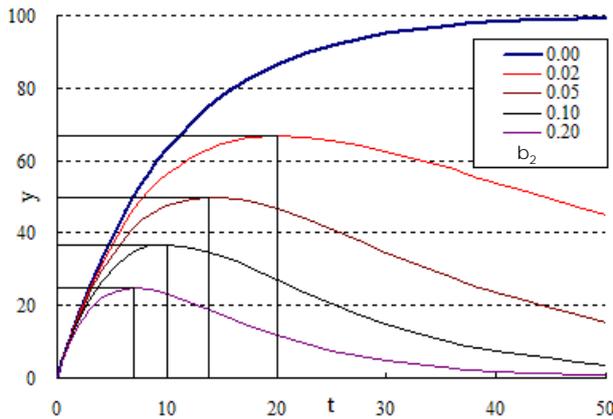
$$b_1 = \frac{W}{V_1} \quad (2.5.2式)$$

溢れた溶液は右の水槽に流れ込むので時間 t までに右の水槽に流れ込む
 薬物量は

$$y_2 = a \{1 - \exp(-b_1 t)\} \quad (2.5.3式)$$

8

表示2.5.2 血中薬物量の時間変化(1)



← y_2 の時間的な変化
表示1.3.2のグラフを上下を逆にした形

右の水槽にも水で満たされていて、左の水槽から溶液が流れ込むと流入量分の溶液が溢れ出すとすると右の水槽の薬物量 y_2 は単調増加しない。

左の水槽から流れ出す溶液の薬物量は y_1 に比例する。同様に右の水槽から流れ出す溶液の薬物量は y_2 に比例する。

y_2 の薬物変化量は流入する量と流出する量の差となるので

$$\frac{dy_2}{dt} = \boxed{b_1 y_1} - \boxed{b_2 y_2} = b_1 a \exp(-b_1 t) - b_2 y_2 \quad (2.5.4式)$$

9

$$\frac{dy_2}{dt} = b_1 y_1 - b_2 y_2 = b_1 a \exp(-b_1 t) - b_2 y_2 \quad (2.5.4式)$$

b_2 は流出する速度を表すパラメータで、右の水槽の容積を V_2 とすると

$$b_2 = \frac{W}{V_2} \quad \text{となる。}$$

右の水槽にも水が投入されるとすると、別の式になる。

腎臓から尿中に薬物が排泄される、と考えると、血液の循環量や濾過速度によっても薬物濃度は変化する。

ここでは、これらを統合した排泄速度を b_2 で表すこととする。

2.5.4式を解いて y_2 を求めると

$$y_2 = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} \{-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)\} \quad (2.5.5式)$$

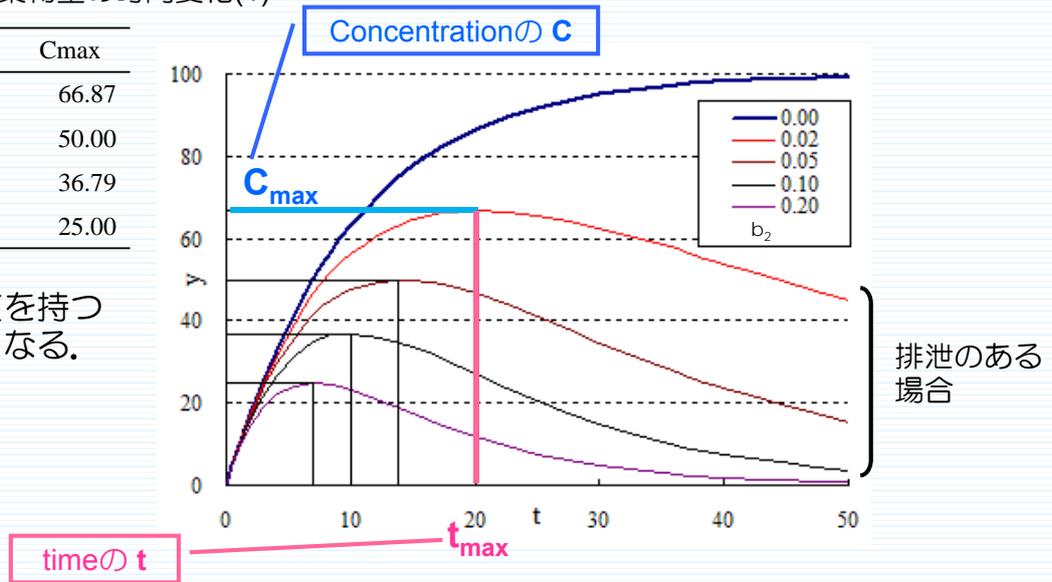
数式の誘導は § 2.6 補遺 (1) を参照

10

表示2.5.2 血中薬物量の時間変化(1)

b2	tmax	Cmax
0.02	20.12	66.87
0.05	13.86	50.00
0.10	10.00	36.79
0.20	6.93	25.00

曲線は最大値を持つ山形の曲線となる。



排出速度 b_2 が速くなると山の高さ (C_{max}) は低くなり、その位置 (t_{max}) は左に移動する。

(2) モデルの性質

(1)では、 y_1 や y_2 を薬物量として説明した。

しかし、現実の場で測定可能なのは血中の薬物濃度である。

血中濃度は血液中の薬物総量を全血液量で割ったもの、と考えると、血液濃度の時間的変化は表示2.5.2の縦軸の単位が違うだけで形は同じ、と考えられる。

薬物動態では血中濃度が関心の対象である。

y_2 を y と置き換えると、2.5.5式は

$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} \{-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)\} \quad (2.5.6式)$$

この式から、血中濃度 y の時間的変化を表す曲線は a , b_1 , b_2 の3つのパラメータで変化することがわかる。

曲線の特長を表す量としては、 y が最大になる時間 t_{max} 、山の高さ C_{max} 、曲線下の面積 AUC (Area Under the Curve) がある。

これらの量も a , b_1 , b_2 の3つのパラメータで表すことができる。

$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} = \frac{\ln(b_2) - \ln(b_1)}{b_2 - b_1} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.7 \text{ 式})$$

$$t_{max} = \frac{1}{b_1} = \frac{1}{b_2} \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1 / \left(\frac{b_1}{b_2} - 1 \right)} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.8 \text{ 式})$$

$$C_{max} = \frac{a}{e} \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

eは自然対数の底

C_{max} は a と b_1/b_2 の比で決まり排泄速度が速くなると山の高さは低くなる。

$$AUC = \int_0^{\infty} y dt = \frac{a}{b_2} \quad (2.5.9 \text{ 式})$$

AUCは a と b_2 だけで決まる (吸収速度は無関係)。

つまり、静脈内に直接1度に注入したときのAUCと等しい。

式の誘導は § 2.6 補遺 (1) を参照

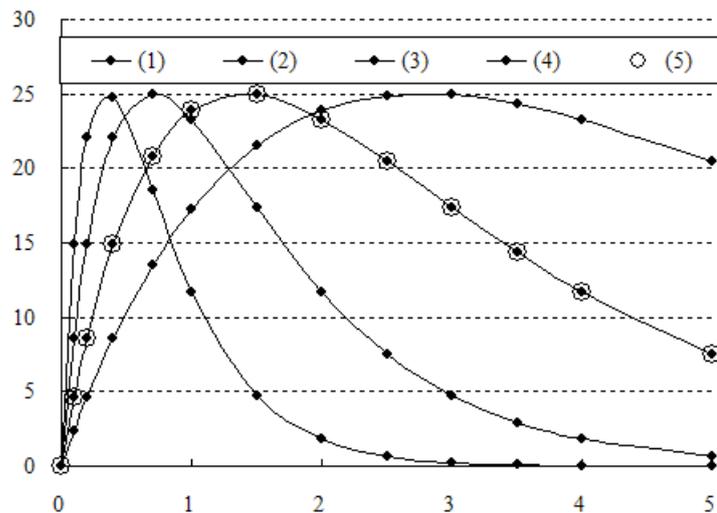
13

表示2.5.3 血中薬物量の時間変化(2)

$a=100, b_2=2 \times b_1$ に固定 (5) 除く

a	100.00	100.00	100.00	100.00	50.00
b1	2.00	1.00	0.50	0.25	1.00
b2	4.00	2.00	1.00	0.50	0.50
tmax	0.35	0.69	1.39	2.77	1.39
Cmax	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
AUC	25.00	50.00	100.00	200.00	100.00

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.1	14.84	8.61	4.64	2.41	4.64
0.2	22.10	14.84	8.61	4.64	8.61
0.4	24.74	22.10	14.84	8.61	14.84
0.7	18.58	25.00	20.81	13.48	20.81
1.0	11.70	23.25	23.87	17.23	23.87
1.5	4.73	17.33	24.92	21.49	24.92
2.0	1.80	11.70	23.25	23.87	23.25
2.5	0.67	7.53	20.44	24.88	20.44
3.0	0.25	4.73	17.33	24.92	17.33
3.5	0.09	2.93	14.36	24.31	14.36
4.0	0.03	1.80	11.70	23.25	11.70
5.0	0.00	0.67	7.53	20.44	7.53



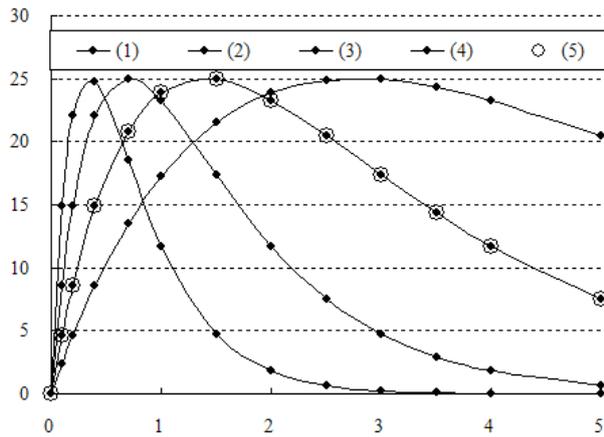
b_1 が小さくなくても C_{max} は変わらない。

b_1 が小さくなると t_{max} は右に移動する。

b_1 と b_2 を入れ替えた場合、グラフは完全に一致する。

14

表示2.5.3 血中薬物量の時間変化(2)



$a=100, b_2=2 \times b_1$ に固定

b_1 と b_2 を入れ替えた場合、グラフは完全に一致する。

⇒ 同じ曲線に2つのモデルがあてはめられるということを意味する。

b_1 と b_2 の初期値の設定により異なる解が得られてしまう。

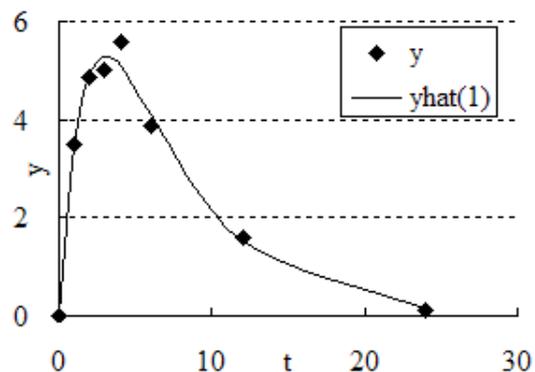
どちらの解が適切かは固有技術による判断にゆだねられる。

事前情報として $b_1 > b_2$ であることがわかっているのであれば、初期値がこの条件を満たすように設定しなければならない。

(3) Excel ソルバーによるパラメータ推定

表示2.5.4 データとExcelソルバーによる解析結果

t	y	yhat(1)	yhat(2)	e
0	0.00	0.00	0.00	0.00
1	3.49	3.44	3.44	0.05
2	4.87	4.90	4.90	-0.03
3	5.01	5.28	5.28	-0.27
4	5.57	5.10	5.10	0.47
6	3.86	4.12	4.12	-0.26
12	1.60	1.52	1.52	0.08
24	0.12	0.16	0.16	-0.04



	初期値1	初期値2
a	9.39	26.02
b1	0.52	0.19
b2	0.19	0.52
S	0.37	0.37

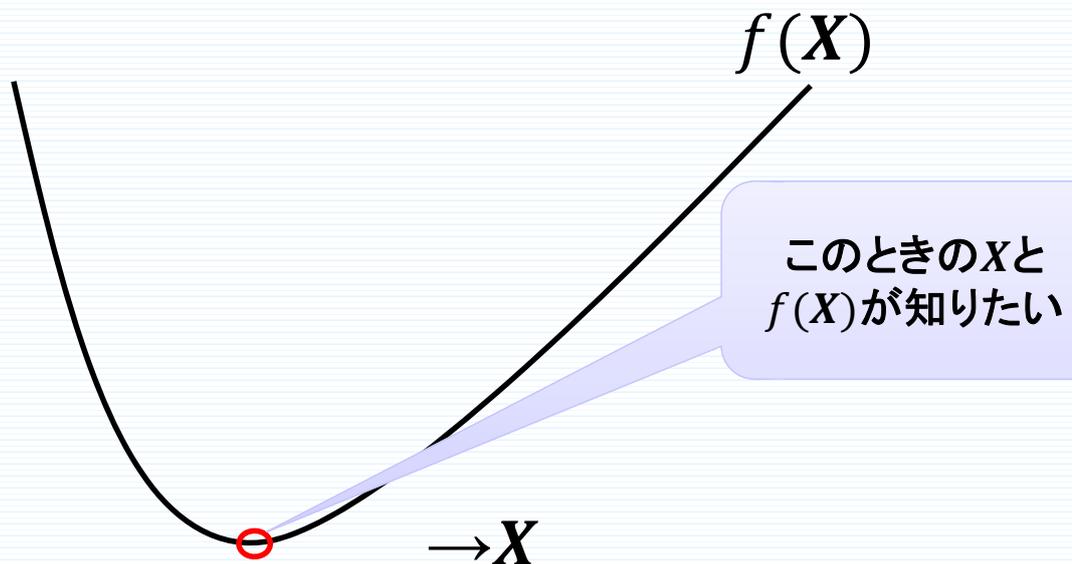
ある薬物を経口投与した。

投与後の時間 $t = 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24$ 時間後の血漿中薬物濃度 y の結果が得られた。

このデータについて解析を試みる。

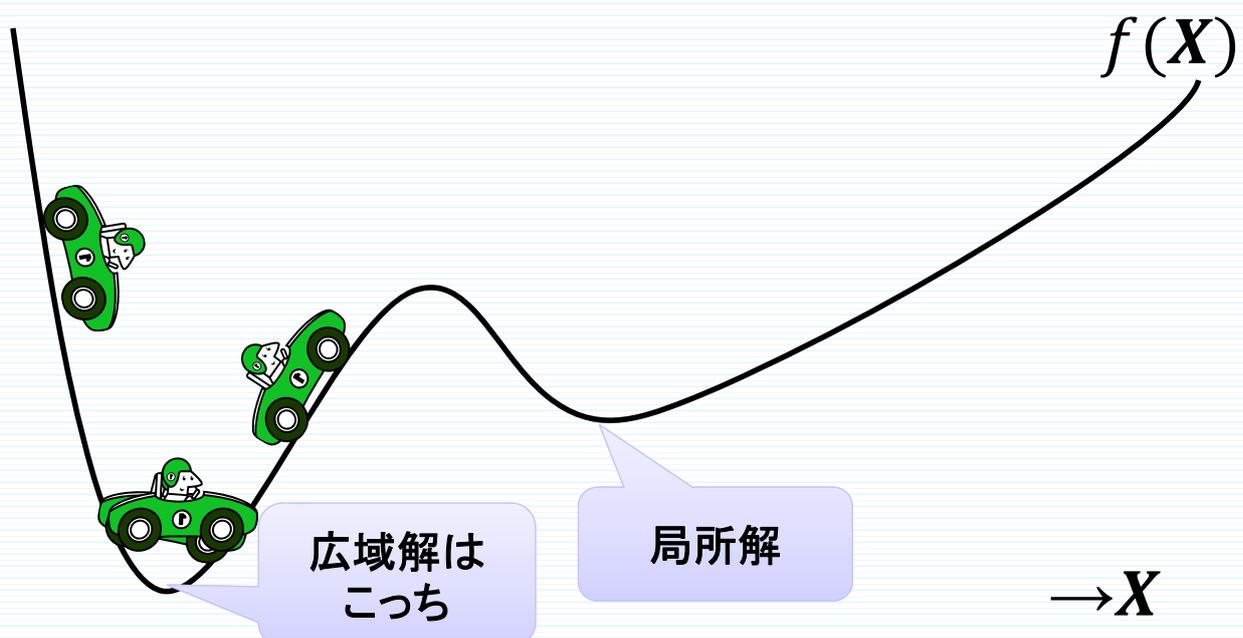
ソルバーのアルゴリズムイメージ

- ソルバーは“最小化問題”を“反復計算”で解くアルゴリズムです。



17

ソルバーのアルゴリズムイメージ



!注意!

パラメータの初期値が解からあまりにも乖離していると解が求められない、間違った解が得られる、など不具合が生じるころがあるので、グラフを描く習慣をつけたほうが良い。

18

Excel ソルバーによる回帰式の解析

EXCEL 2010の場合

トップメニューの『データ』から
“分析”メニューの『ソルバー』
を選択

↓
[目的セル] 残差平方和 S のセルを指定

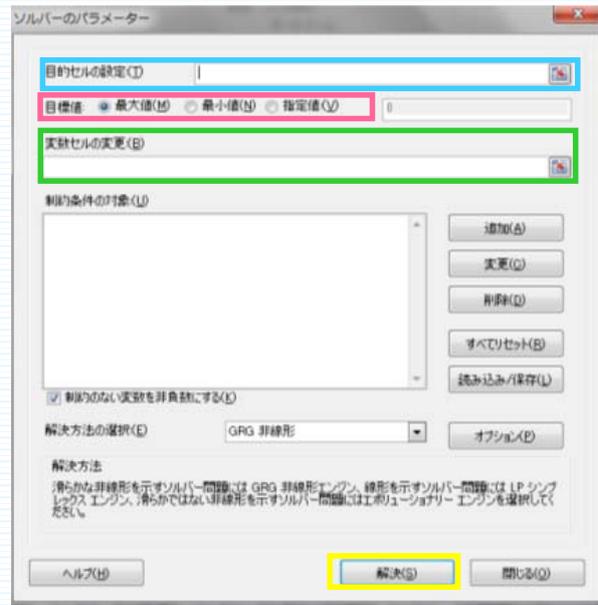
[目標値] 最小値を選択

[変化させるセル] パラメータのセルを指定

↓
[解決] ボタンをクリック

(y が最小値になるためのパラメータが計算
され、 \hat{y} ・残差 e ・残差平方和 S も連動し
て更新される)。

↓
ソルバーの解で良ければ [OK] をクリック、
推定されたそれぞれの値が確定する。



19

表示2.5.4 データとExcelソルバーによる解析結果

t	y	yhat(1)	yhat(2)	e
0	0.00	0.00	0.00	0.00
1	3.49	3.54	3.54	0.05
2	4.87	5.04	5.04	0.17
3	5.01	5.43	5.43	0.42
4	5.57	5.23	5.23	0.34
6	3.86	4.19	4.19	0.33
12	1.60	1.47	1.47	0.13
24	0.12	0.14	0.14	0.02

	初期値1	初期値2
a	10.00	25.00
b1	0.50	0.20
b2	0.20	0.50
S	0.45	0.45

yhatの列にはモデル式、
Sのセルには残差平方和
の計算式が入力されている。
a・b1・b2の各セルに初期値を入力する。

↓
ソルバーを呼び出して、
S = 目的セル、目標値 = 最小値、
a・b1・b2 = 変化させるセル、
に指定して実行

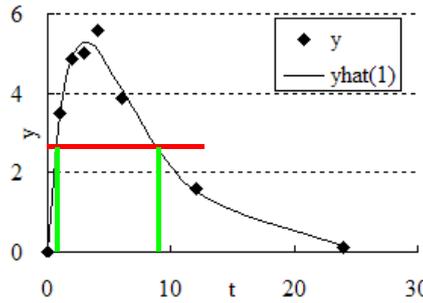
↓
a・b1・b2に解が求められる。

b_1 と b_2 が逆に推定されていても残差平方和Sは一致する。

20

表示2.5.4 データとExcelソルバーによる解析結果

t	y	yhat(1)	yhat(2)	e
0	0.00	0.00	0.00	0.00
1	3.49	3.44	3.44	0.05
2	4.87	4.90	4.90	-0.03
3	5.01	5.28	5.28	-0.27
4	5.57	5.10	5.10	0.47
6	3.86	4.12	4.12	-0.26
12	1.60	1.52	1.52	0.08
24	0.12	0.16	0.16	-0.04



<練習問題>
 血中濃度1.5以上になる時間は、投与後何時～何時の間か？
 ↓
 0.35～12.07時間

0.69	2.64	2.64
8.86	2.64	2.64

tmax	3.07	3.07
Cmax	5.28	5.28
AUC	50.07	50.07

血中濃度がある濃度 (例えば C_{max} の半分) になる時間を求めたいときはゴールシークを使う。

グラフから初期値を読み取り t のセルに入力

↓

ゴールシークを呼び出して、

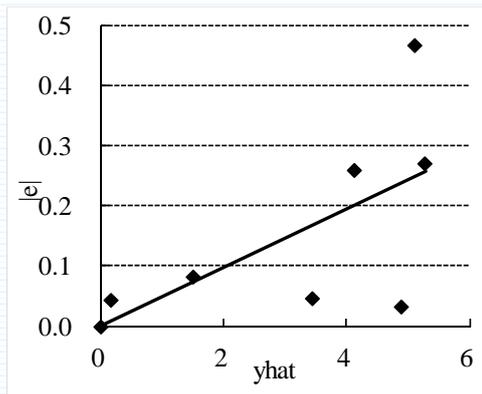
yhat=数式入力セル, 目標値=2.64, t=変化させるセル, に指定して実行

↓

解が求められる。

表示2.5.4 データとExcelソルバーによる解析結果

t	y	yhat(1)	yhat(2)	e
0	0.00	0.00	0.00	0.00
1	3.49	3.44	3.44	0.05
2	4.87	4.90	4.90	-0.03
3	5.01	5.28	5.28	-0.27
4	5.57	5.10	5.10	0.47
6	3.86	4.12	4.12	-0.26
12	1.60	1.52	1.52	0.08
24	0.12	0.16	0.16	-0.04



$$e = y_i - y_{i\hat{}}$$

	初期値 1	初期値 2
a	9.39	26.02
b1	0.52	0.19
b2	0.19	0.52
S	0.37	0.37

yhatが大きくなるにつれて残差 e の絶対値が大きくなるのがわかる。

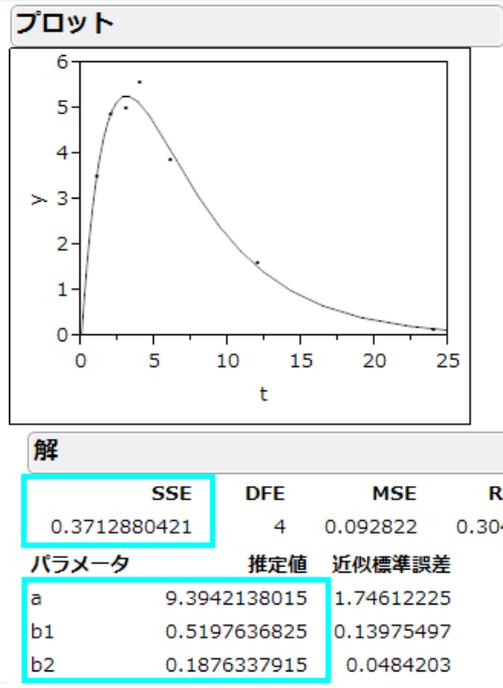
血中濃度の値が大きくなるにつれて誤差も大きくなり、その大きさが濃度に比例する (=変動係数が一定) ことがしばしばある。

このような場合は対数変換した値について非線形最小2乗法を適用したほうが良いかもしれない。

(4) JMP 非線形回帰によるパラメータ推定

【25-PK1.jmp】を開く
 データテーブルに[yhat]の列を追加して計算式を入力し, [OK]
 ↓
 トップメニュー[分析]
 ↓
 [モデル化]
 ↓
 [非線形回帰]
 『y』を” Y, 応答変数”, 『yhat』を” X, 予測式列”
 [OK]
 ↓
 『非線形回帰のあてはめ』画面で [実行]をクリック
 ↓
 解などを求める.

表示 2.5.5 JMPによる解析結果 (左)



表示2.5.4 データとExcelソルバーによる解析結果 (一部)

	初期値1
a	9.39
b1	0.52
b2	0.19
S	0.37

パラメータの推定値は Excelと一致

表示 2.5.5 JMPによる解析結果 (左中下)

解

	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667

パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関

	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9616	0.9706
b1	-0.9616	1.0000	-0.9147
b2	0.9706	-0.9147	1.0000

パラメータb1, b2の相対誤差 (近似標準誤差/推定値) は

$$s.e.[b1] / b1 = 0.140 / 0.520 = 0.269$$

$$s.e.[b2] / b2 = 0.048 / 0.188 = 0.255$$

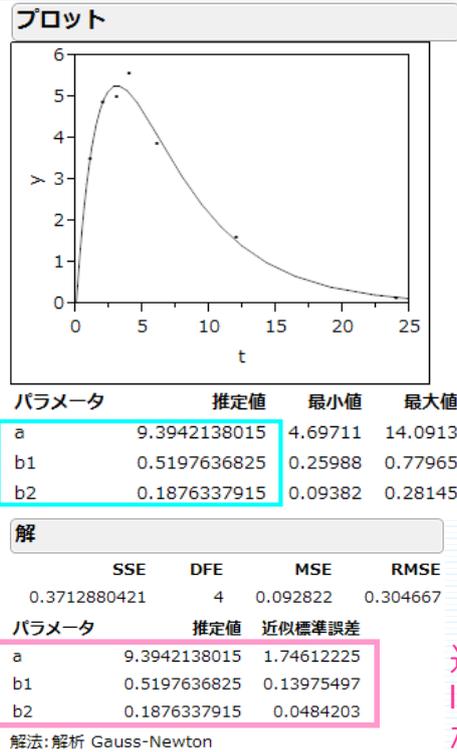
と予想外に大きいことがわかる。これは、b1とb2の相関が0.915と大きいためである。

パラメータの標準誤差は大きくても、そこから計算される t_{max} , C_{max} , AUCなどの標準誤差はそれほど大きくないことがシミュレーションで確かめられている。

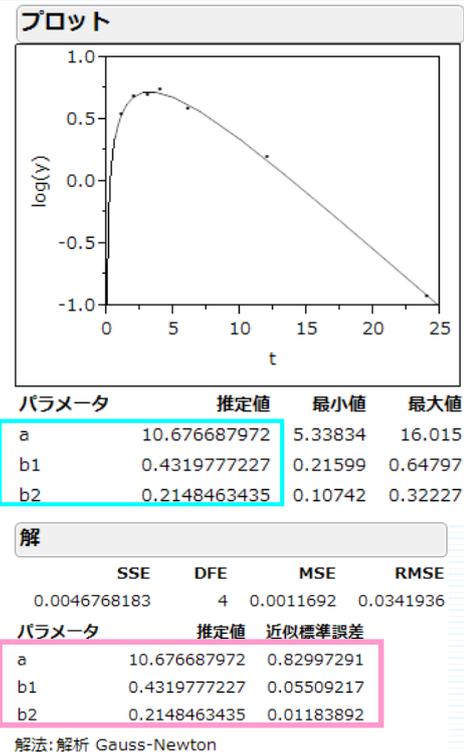
§ 2.6 補遺(3)参照

パラメータの信頼限界が片側しか計算されていないが、信頼限界を利用することはないと考えられるので問題はない。 § 2.6補遺 (2)参照

表示 2.5.5 JMPによる解析結果
(データをそのまま解析)



(log₁₀に変換して解析)



推定値は一致はしないが、かなり近い。

近似標準誤差はlog変換によりかなり小さくなった。

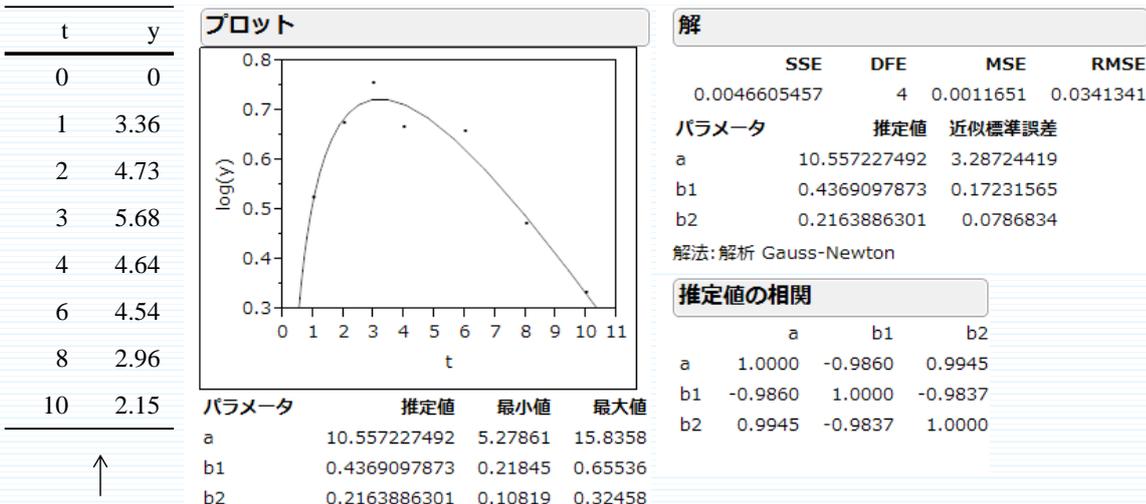
(5) 水準の取り方

表示2.5.4では、血中濃度の測定範囲が t = 1~24時間であった。

血中濃度の測定範囲が t = 1~10時間のように狭くなった場合、パラメータの推定値はどのような影響を受けるだろうか？

以下のようなデータに対して log(y) をJMPで解析した。【25-PK2.jmp】

表示 2.5.6 測定範囲を狭めた場合のデータと解析



残差平方和Sとパラメータ推定値が表示2.5.5とほぼ同じになるデータ

血中濃度が t=1~24のときの解析結果

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.0046768183	4	0.0011692	0.0341936
パラメータ	推定値	近似標準誤差		
a	10.676687972	0.82997291		
b1	0.4319777227	0.05509217		
b2	0.2148463435	0.01183892		
解法: 解析 Gauss-Newton				
推定値の相関				
	a	b1	b2	
a	1.0000	-0.8660	0.9224	
b1	-0.8660	1.0000	-0.9169	
b2	0.9224	-0.9169	1.0000	

血中濃度が t=1~10のときの解析結果

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.0046605457	4	0.0011651	0.0341341
パラメータ	推定値	近似標準誤差		
a	10.557227492	3.28724419		
b1	0.4369097873	0.17231565		
b2	0.2163886301	0.0786834		
解法: 解析 Gauss-Newton				
推定値の相関				
	a	b1	b2	
a	1.0000	-0.9860	0.9945	
b1	-0.9860	1.0000	-0.9837	
b2	0.9945	-0.9837	1.0000	

表示 2.5.7 水準の取り方による近似標準誤差の違い

t の範囲	a	b1	b2
0~24	0.830	0.055	0.012
0~10	3.287	0.172	0.079

t の範囲が1~10の方が1~24に比べて近似標準誤差が大きい.

t = 1~10の方が1~24に比べてパラメータ推定値の相関が±1.0により近い.

測定幅はパラメータの推定精度に大きく影響する。
⇒測定幅は広く取ったほうがよい。

薬物動態の解析

まとめ

薬物動態は変化に富んだ分野の

ほんの一部だけを説明したに過ぎない。

この分野で統計解析を適切に適用するためには、

薬物の吸収・分布・代謝・排泄の過程についての固有技術を正しく把握し、適切なモデルを適用しなければならない。

また、一般にパラメータの推定精度が悪いので、解析結果を適切に把握して正しい結論を導くのは大変難しい。

今後、この分野の解析手法の発展が期待される。

出典と謝辞

本発表は、「医薬品開発のための統計解析-第3部 非線形モデル」及び、過去の SAS Institute Japan JMP事業部主催セミナー「医薬品開発のための統計解析」講師資料を元に構成致しました。

ご指導、資料の提供を頂きましたJMPセミナー講師陣の皆様にお礼申し上げますとともに、本発表の機会をいただきましたことをお礼申し上げます。

じっくり勉強すれば身につく統計入門 JMP® のグラフ作成機能を使いこなそう： 経時測定データのケース

2016年11月12日

アステラスリサーチテクノロジー株式会社

福島 慎二

JMP® is a registered trademark of SAS Institute Inc. in the USA and other countries. ® indicates USA registration

はじめに

データの解析に先立ち、グラフによる可視化は重要な作業になります。

後半は『医薬品開発のための統計解析 第2部 実験計画法 改訂版』から7章4節「経時データの解析」を題材として使用し、JMP のグラフ機能を使いこなすための方法を解説します。

本日使用する数値が入力された Excel ファイルはサイエンティスト社のHPからダウンロードできます。

http://www.scientist-press.com/12_277.html



通称：グリーン本

後半の発表内容

- グラフ化の重要性
- データの紹介
- JMP データテーブルの基礎
- 「グラフビルダー」の使い方
- 「重ね合わせプロット」の使い方
- まとめ

3

グラフ化の重要性

- グリーン本では、繰り返しグラフ化の重要性を述べている。まず最初にグラフを作成してから解析がスタートする。
- グリーン本で市販の解析ソフトとして JMP を採用した理由は以下の通り述べられている（引用：第1部基礎 §0. はじめに）。

本書では次に記す理由でJMPを用いる。

JMPは、データのグラフ化機能が豊富である。変数を指定して解析を指示すると、まず、データの持つ特徴を端的に表わすグラフが表示される。解析者はグラフを見て考え、次の解析や別のグラフを指示する。JMPはこのような試行錯誤を反復する解析（探索的解析）に最適なプログラムで、実務家の持つ固有技術をフルに生かすことができる。

4

データの紹介

- 同一の被験者について、経時的に複数回の観測値が得られているデータ ⇒ **経時データ**

<例（第2部「実験計画法」表示7.4.1）>

開発した降圧剤（治験薬）が既存の降圧剤（対照薬）と比べて優れていることを確認する目的で、6人の被験者に、2剤を投与し、1時間ごとに投与8時間後まで血圧を測定した。

⇒ どのように解析するのが良いだろうか

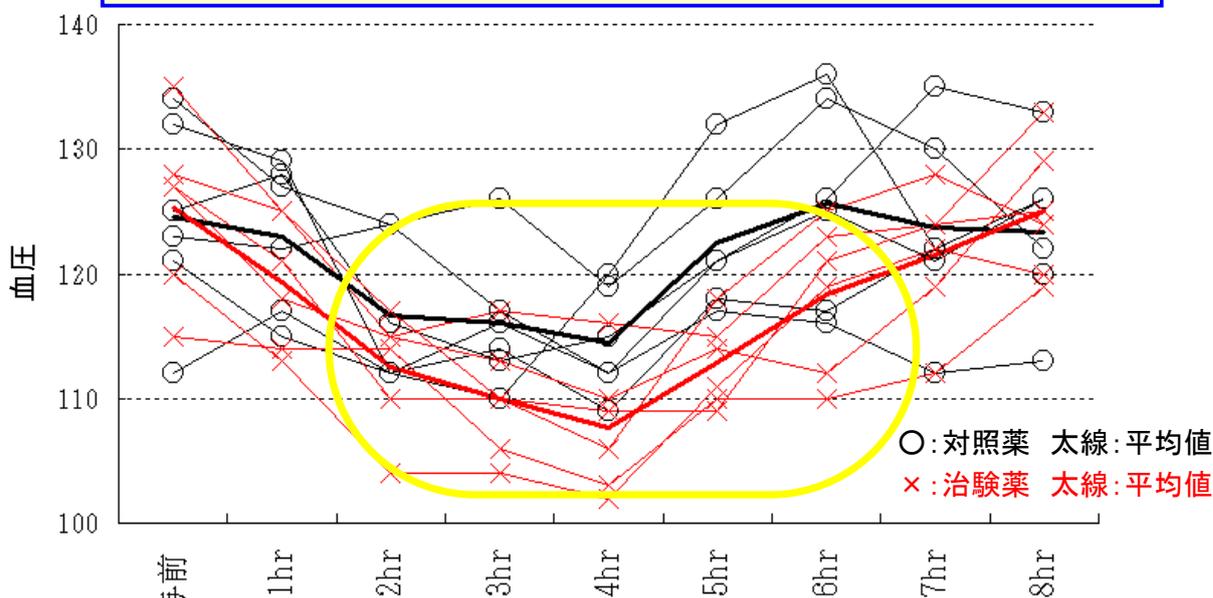
データの紹介

表示 7.4.1 経時データ

		0	1	2	3	4	5	6	7	8
	被験者	投与前	1hr	2hr	3hr	4hr	5hr	6hr	7hr	8hr
対照薬	1	121	115	112	116	112	117	116	112	113
	2	112	117	112	114	109	118	117	122	120
	3	125	128	116	113	115	121	125	121	126
	4	132	129	112	110	120	132	136	122	126
	5	123	122	124	126	119	126	134	130	122
	6	134	127	124	117	112	121	126	135	133
	平均	124.5	123.0	116.7	116.0	114.5	122.5	125.7	123.7	123.3
治験薬	1	127	118	115	113	110	114	112	119	129
	2	120	113	104	104	102	111	119	122	120
	3	135	125	115	117	116	115	123	124	133
	4	127	121	110	110	106	118	125	128	124
	5	115	114	114	106	103	110	110	112	119
	6	128	125	117	110	109	109	121	124	125
	平均	125.3	119.3	112.5	110.0	107.7	112.8	118.3	121.5	125.0
差		-0.8	3.7	4.2	6.0	6.8	9.7	7.3	2.2	-1.7

データのグラフ化 (Excel)

(目的) 治験薬が対照薬より優れているかどうかを知りたい。



(データは表示7.4.1参照)

7

JMP データテーブルの基礎

- データテーブルは統計解析ソフトに一般的な構成となっている
 - 行: オブザベーション
 - 列: 変数 (群の情報なども下記の「薬剤」のように列として扱う)
- Excel ファイルやSAS データセット (*.sas7bdat) を直接読み込むことが可能

薬剤	被験者	時点	血圧
1 対照薬	1	0	121
2 対照薬	1	1	115
3 対照薬	1	2	112
4 対照薬	1	3	116
5 対照薬	1	4	112
6 対照薬	1	5	117
7 対照薬	1	6	116
8 対照薬	1	7	112
9 対照薬	1	8	113
10 対照薬	2	0	112
11 対照薬	2	1	117
12 対照薬	2	2	112
13 対照薬	2	3	114

8

JMP データテーブルの基礎

■ JMP データテーブルの特徴

列（変数）に「尺度」を設定することが必要

- ▲ 連続尺度：今回は「血圧」および「時点」
- ▲ 順序尺度：今回は設定しない（スコア等）
- ▲ 名義尺度：今回は「薬剤」および「被験者」

	薬剤	被験者	時点	血圧
1	対照薬	1	0	121
2	対照薬	1	1	115
3	対照薬	1	2	112
4	対照薬	1	3	116
5	対照薬	1	4	112
6	対照薬	1	5	117
7	対照薬	1	6	116
8	対照薬	1	7	112
9	対照薬	1	8	113
10	対照薬	2	0	112
11	対照薬	2	1	117
12	対照薬	2	2	112
13	対照薬	2	3	114
14	対照薬	2	4	112

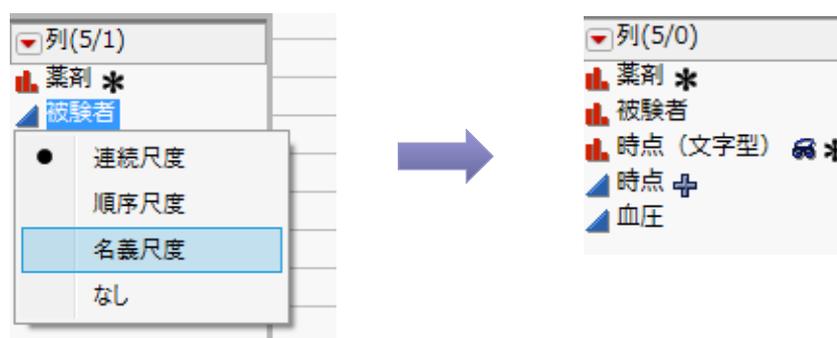
9

JMP データテーブルの基礎

■ 尺度の変更方法

「尺度」のアイコンをクリックして適切なものを選択する

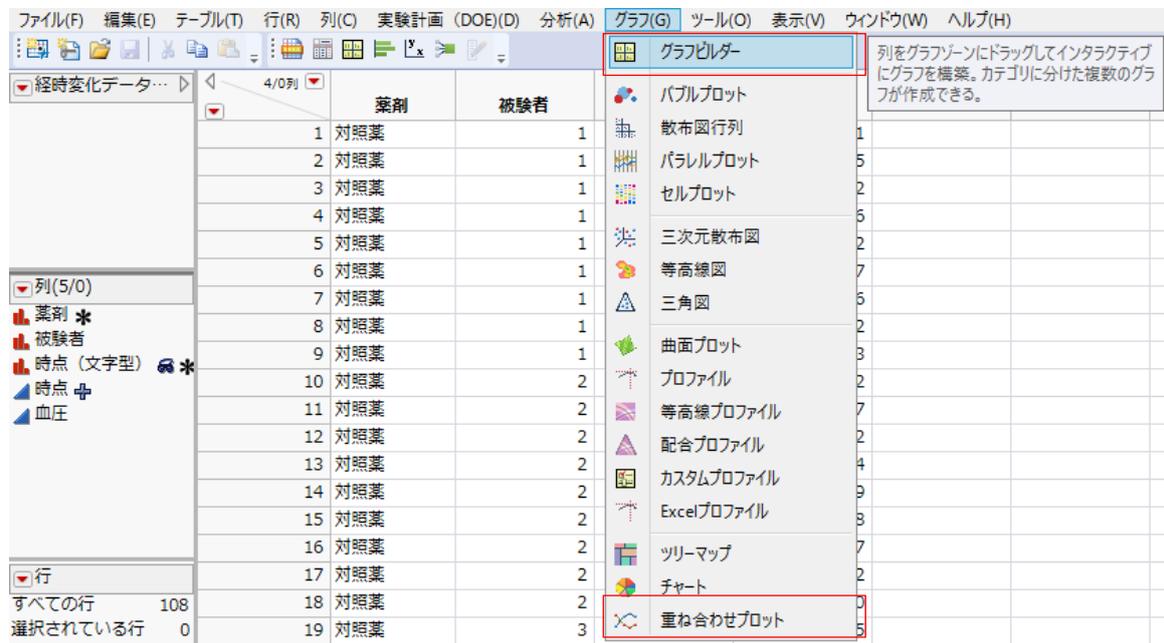
- 通常，Excel から読み込んだ直後は数値は連続尺度に設定されている。
- 「被験者」の変数を名義尺度に変更する
- JMP は尺度に応じて適切な統計手法が自動的に選択される仕様のため，尺度を正しく設定することが重要となる。



10

「グラフビルダー」の使い方

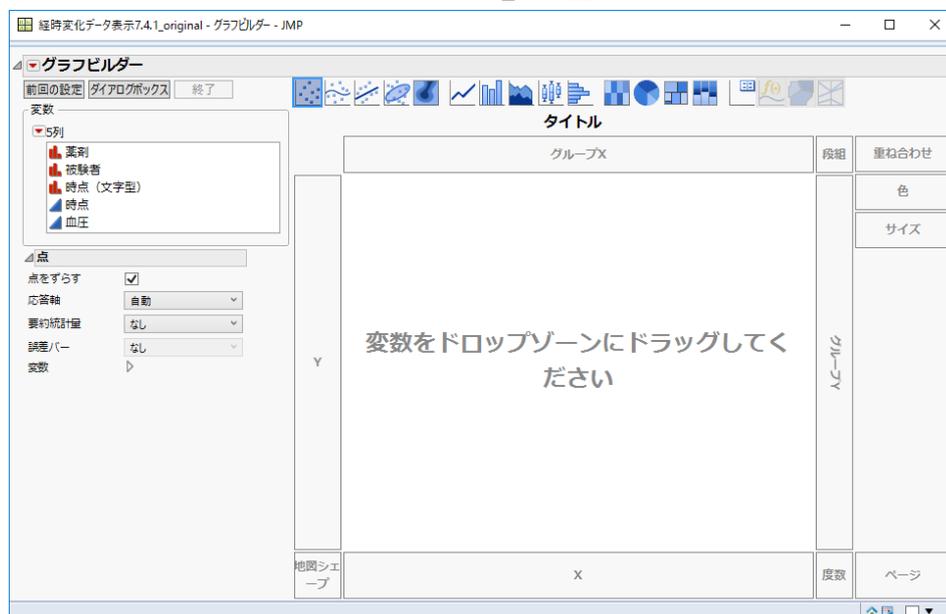
- JMP のグラフメニューには種々のプラットフォームが存在
経時変化グラフの作成に「グラフビルダー」と「重ね合わせプロット」を紹介



11

「グラフビルダー」の使い方

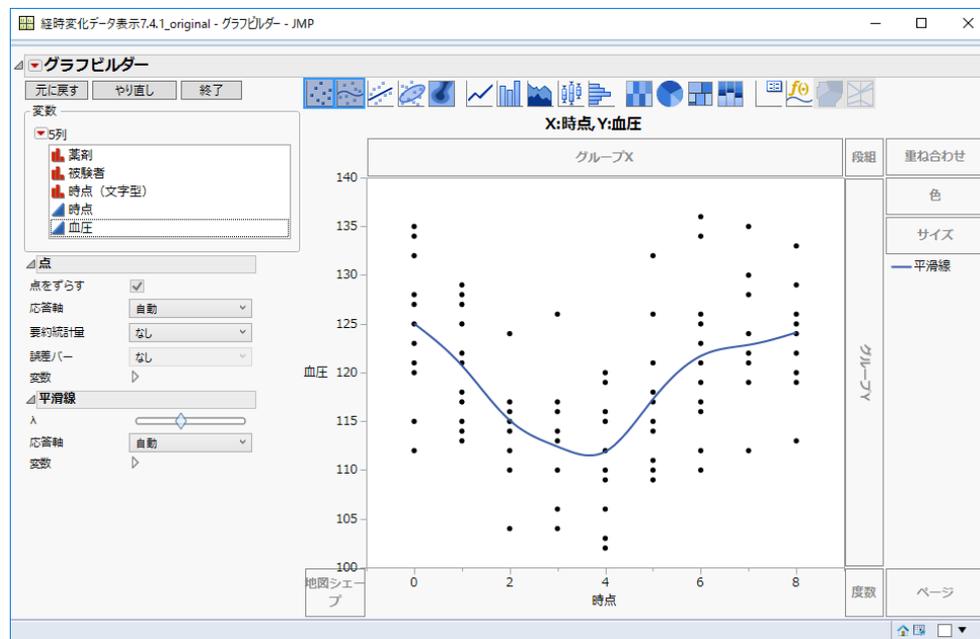
- グラフビルダー（**“データを眺める”** ためのグラフツール）
インタラクティブにグラフを作成する比較的新しいツール
 - グラフメニューから「グラフビルダー」を選択



12

「グラフビルダー」の使い方

- 変数をドロップゾーンにドラッグする（時点毎に 12 名のデータ）
 - 「血压」を [Y] にドロップ
 - 「時点」を [X] にドロップ



13

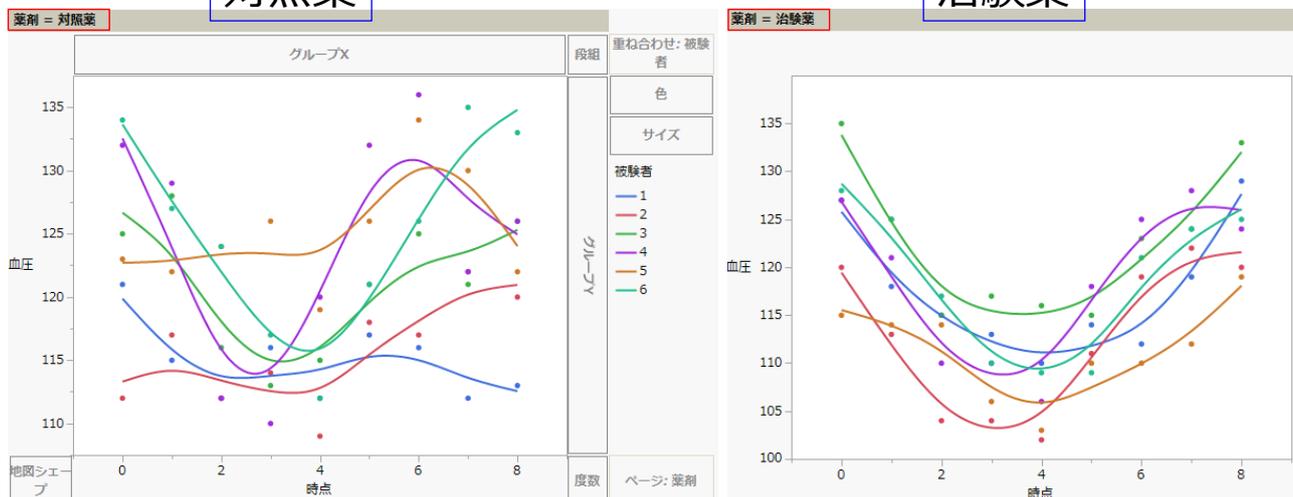
「グラフビルダー」の使い方

[ページ] の機能は
JMP Ver. 12 以降

- 変数をドロップゾーンにドラッグする
 - 「被験者」を [重ね合わせ] にドロップ（被験者毎に色分け表示）
 - 「薬剤」を [ページ] にドロップ（薬剤毎にページを分割）

対照薬

治験薬

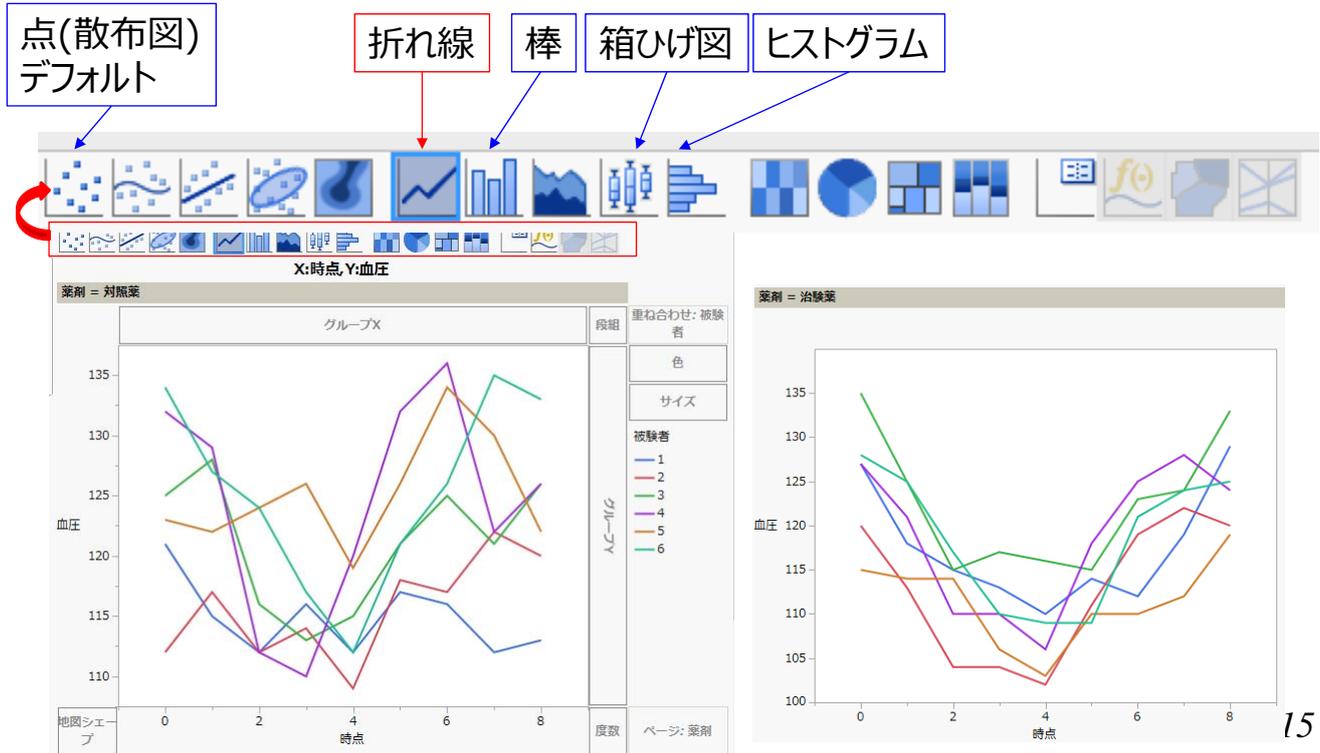


何ページもあるグラフ作成の繰り返し作業に便利

14

「グラフビルダー」の使い方

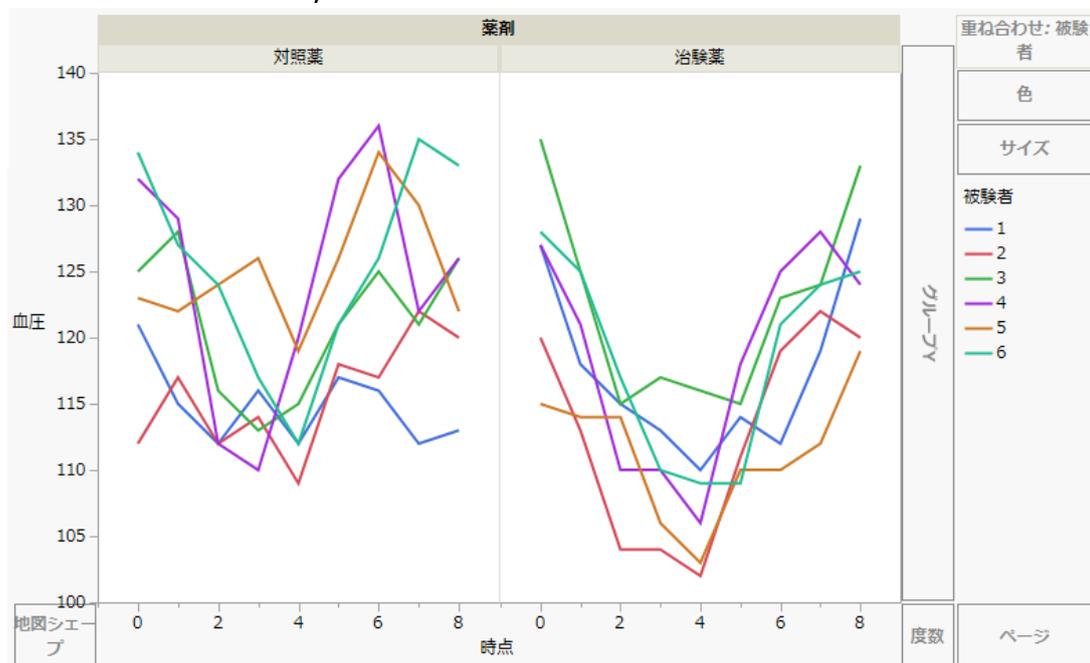
- グラフ種類として今回は「折れ線」を選択する



「グラフビルダー」の使い方

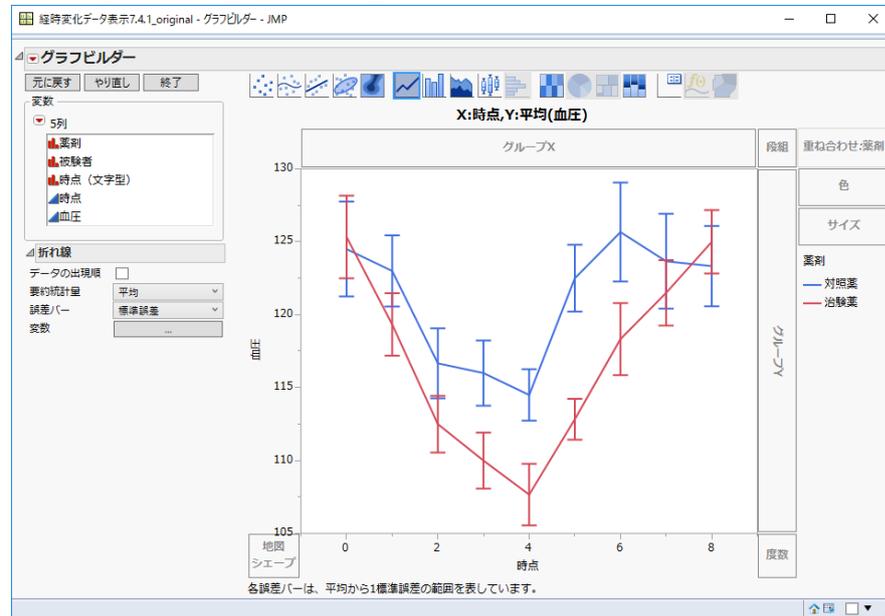
- [段組み] の使い方 (任意)

- 「薬剤」を [ページ] から [段組み] にドラッグして移動する。
- 「ページ」とは異なり、同じページ内にグラフを分割表示する



「グラフビルダー」の使い方

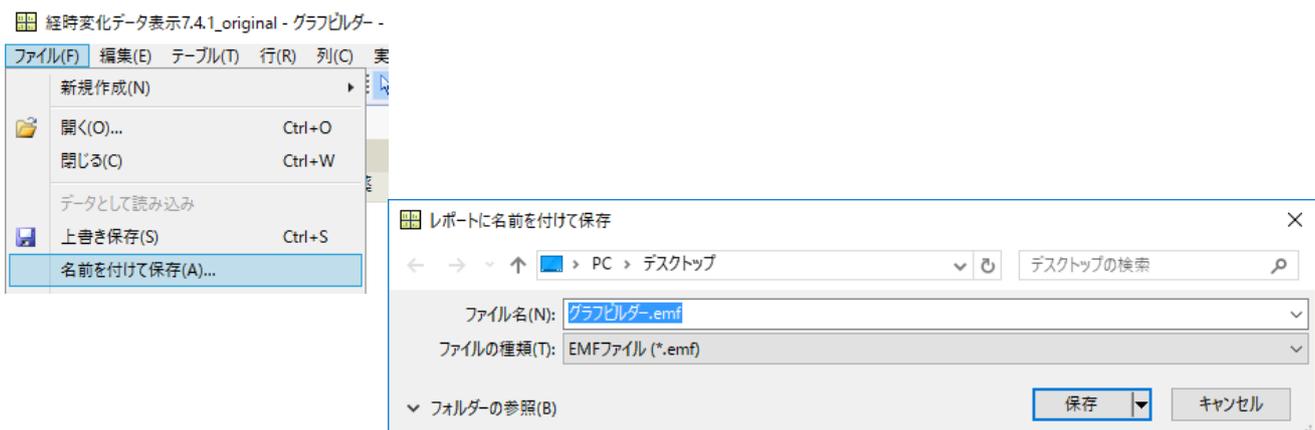
- データの吟味が済んだ後に、薬剤毎の平均値と標準誤差のグラフを作成することも可能である。
 - [重ね合わせ] から「被験者」を削除する。代わりに「薬剤」を指定する。
 - [要約統計量] および [誤差バー] をそれぞれ平均および標準誤差に設定する。



17

「グラフビルダー」の使い方

- グラフ画像のエクスポート
 - 青いラインをクリックして、隠れているファイルメニューを表示させる。
 - 「名前を付けて保存」で保存形式を選択する。
 - ビットマップ画像 (tiff や jpeg 等) よりも、拡大・縮小に便利な拡張メタファイル (emf) 形式がおすすめ
 - 保存形式は Word あるいは PowerPoint ファイルも指定可能

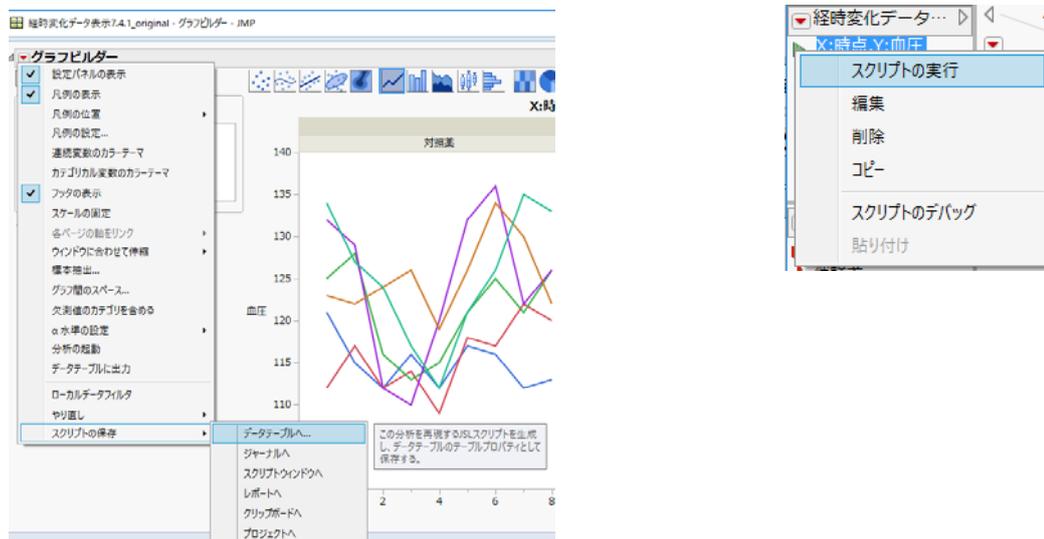


18

「グラフビルダー」の使い方

■ グラフの保存

- ▶ ▼をクリックして、スクリプトをデータテーブルに保存
- ▶ データテーブル左上（テーブルパネル）のスクリプトの▼から「スクリプトの実行」でグラフ描画可能



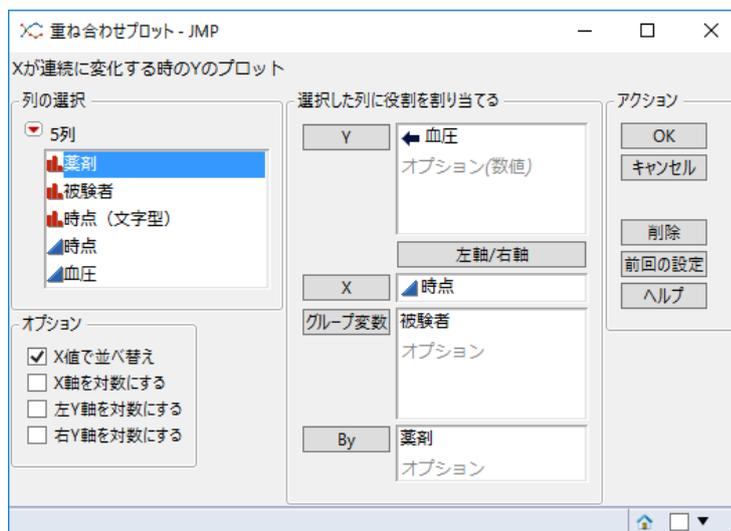
19

「重ね合わせプロット」の使い方

■ 重ね合わせプロット

古いバージョンの JMP から搭載されているツール

- ▶ グラフメニューから「重ね合わせプロット」を選択
- ▶ [Y] に「血圧」、[X] に「時点」、[グループ変数] に「被験者」、[By] に「薬剤」を指定し、アクションの [OK] を押下



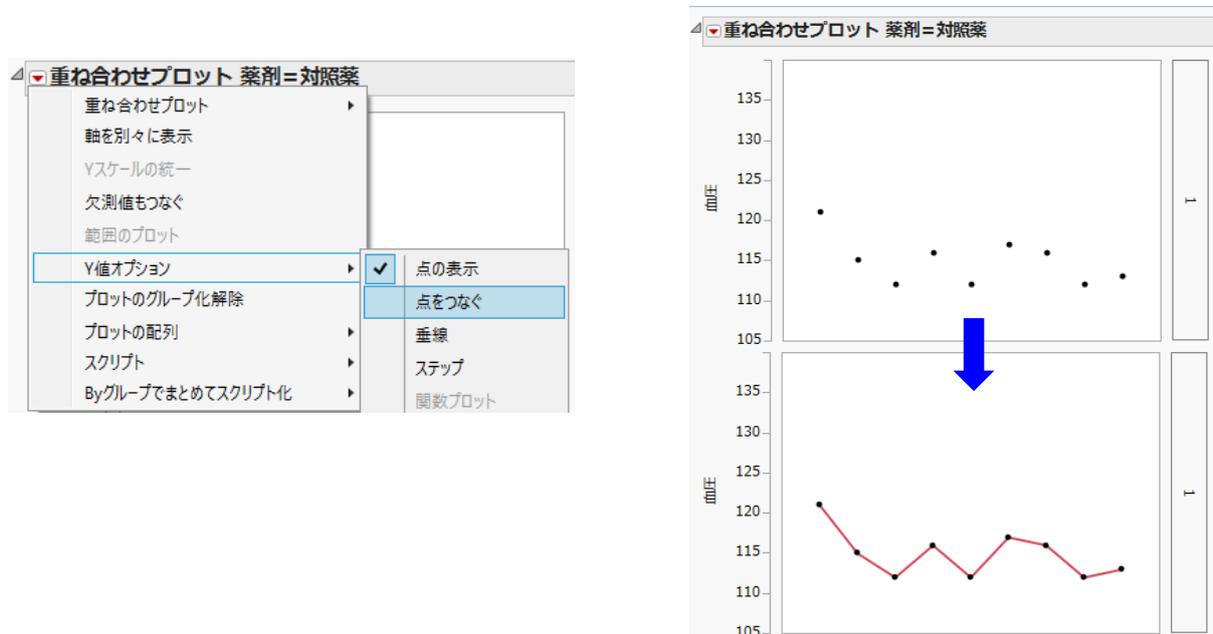
20

「重ね合わせプロット」の使い方

■ 重ね合わせプロットの変更

- 点をつなぐ
- Ctrl キーを押下しながら, ▼の [Y値オプション] から [点をつなぐ] を指定

Ctrl キー押下により, By 項目すべてが変更される



21

「重ね合わせプロット」の使い方

■ 重ね合わせプロットの変更

- 最初は被験者毎に別々のグラフとして表示されるため, 重ね合わせグラフに変更する
- ▼の [重ね合わせプロット] から [グループの重ね合わせ] を指定

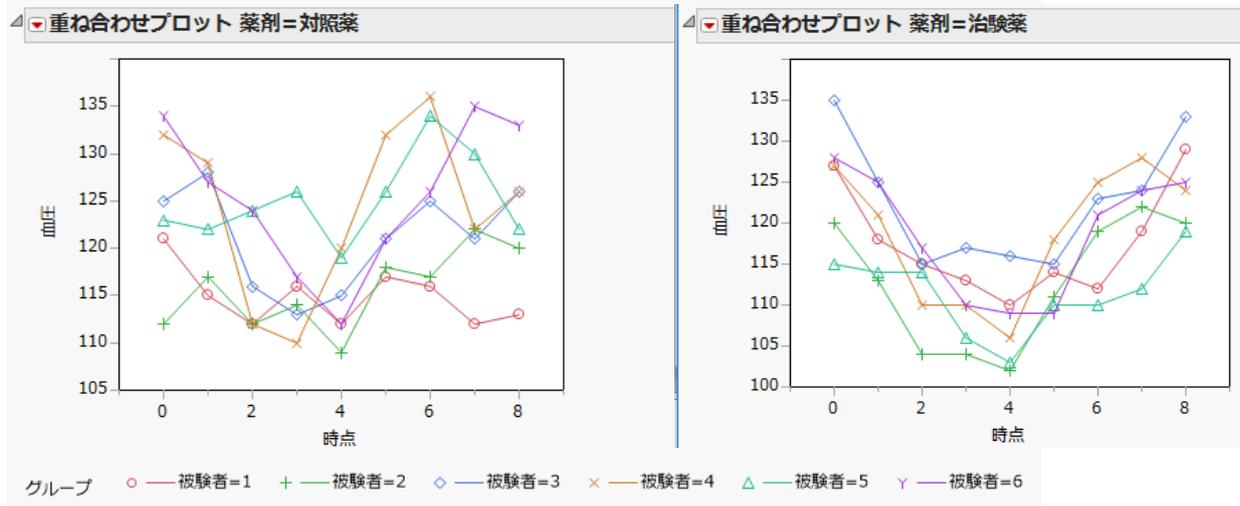


105

22

「重ね合わせプロット」の使い方

■ 重ね合わせプロットの完成



23

「重ね合わせプロット」の使い方

■ 平均値プロットの作成

- ▶ 「重ね合わせプロット」では平均値を指定したグラフ描画機能は搭載されていない。平均値のデータセットを新規作成する必要があるため、簡単に解説する。
- ▶ テーブルメニューの「要約」を選択する。

被験者	時点	血圧
1	0	121
1	1	115
1	2	112
1	3	116
1	4	112
1	5	117
1	6	116
1	7	112
1	8	113
2	0	112

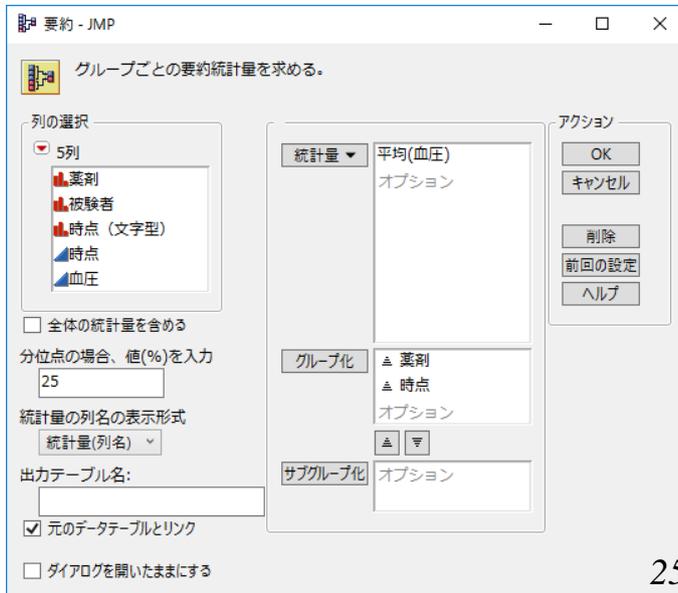
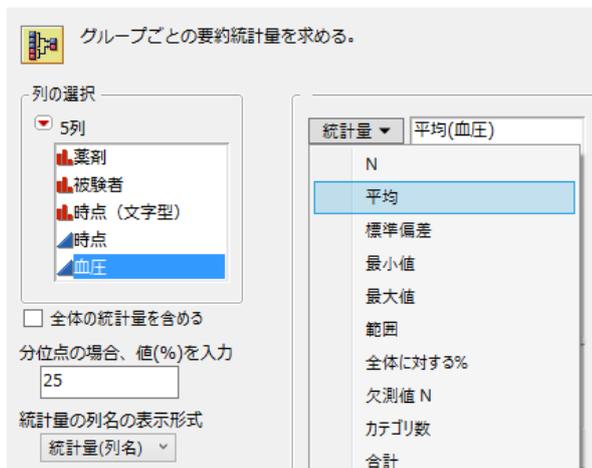
24

「重ね合わせプロット」の使い方

■ 平均値プロットの作成

- 「血圧」の列を選択し、[統計量] の▼を押下し、平均を指定する。
- 右の通り [グループ化] に薬剤と時点を指定する。

要約 - JMP



25

「重ね合わせプロット」の使い方

■ 平均値プロットの作成

- 以下の通り平均値データセットが作成される。6 症例の平均値であることを、行数が 6 になっていることで確認する。

経時変化データ表示7.4.1_originalの要約(薬剤、時点) - JMP

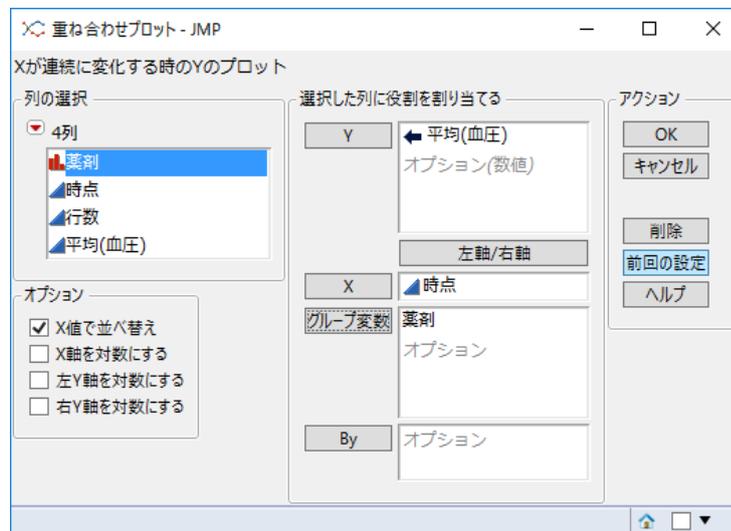
薬剤	時点	行数	平均(血圧)
1 対照薬	0	6	124.5
2 対照薬	1	6	123
3 対照薬	2	6	116.66666667
4 対照薬	3	6	116
5 対照薬	4	6	114.5
6 対照薬	5	6	122.5
7 対照薬	6	6	125.66666667
8 対照薬	7	6	123.66666667
9 対照薬	8	6	123.33333333
10 治療薬	0	6	125.33333333
11 治療薬	1	6	119.33333333
12 治療薬	2	6	112.5
13 治療薬	3	6	110
14 治療薬	4	6	107.66666667
15 治療薬	5	6	112.83333333
16 治療薬	6	6	118.33333333

26

「重ね合わせプロット」の使い方

■ 平均値プロットの作成

- 重ね合わせプロットで平均値プロットを作成する。「薬剤」は今回 [グループ変数] として指定する例を示す。

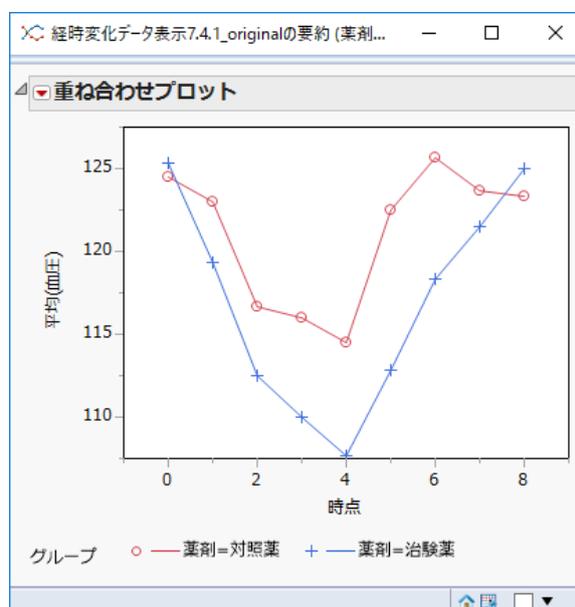


27

「重ね合わせプロット」の使い方

■ 平均値プロットの完成

- 「点をつなぐ」および「グループの重ね合わせ」を同様に実施



28



後半のまとめ

- JMP は統計解析（検定・推定）のみを実施するソフトウェアではなく，探索的データ解析に有用なグラフ作成機能を有する.
- 今回は経時変化データを例として，「グラフビルダー」および「重ね合わせプロット」の使い方を簡単に説明した.
- JMP でデータ解析を行う際は，グラフ作成機能もあわせて活用することが望まれる.

29



出典及び謝辞

本日の発表は「医薬品開発のための統計解析（グリーン本）第2部 実験計画法 改訂版」，過去の SAS Institute Japan JMP 事業部主催セミナー「医薬品開発のための統計解析」講師資料および JMP のヘルプファイル等を参考に，構築させていただきました.

ご指導いただきました，JMP セミナー講師陣の皆様，第2期医薬安全性研究会企画編集グループの皆様に厚く御礼申し上げます.

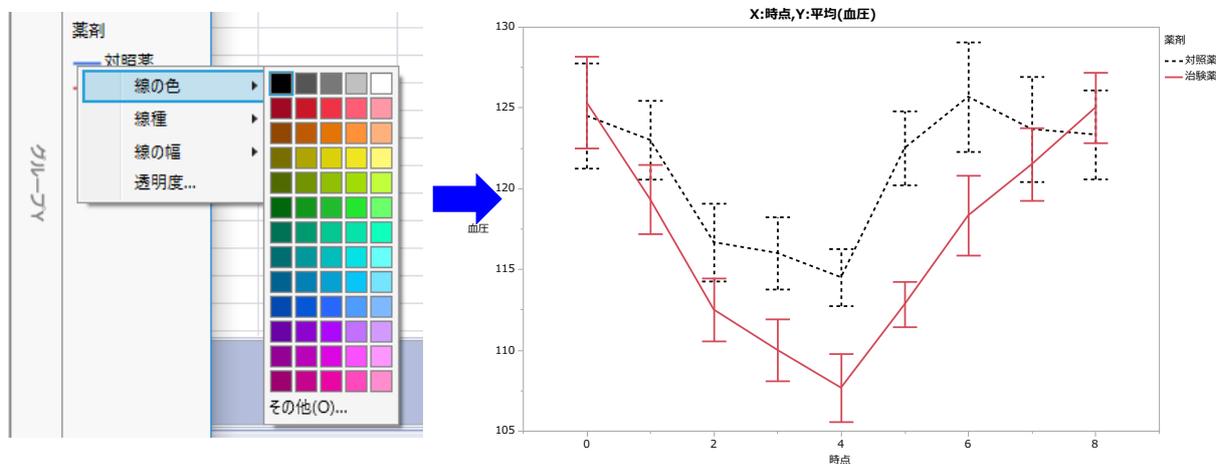
30

補足資料

31

「グラフビルダー」の種々の使い方

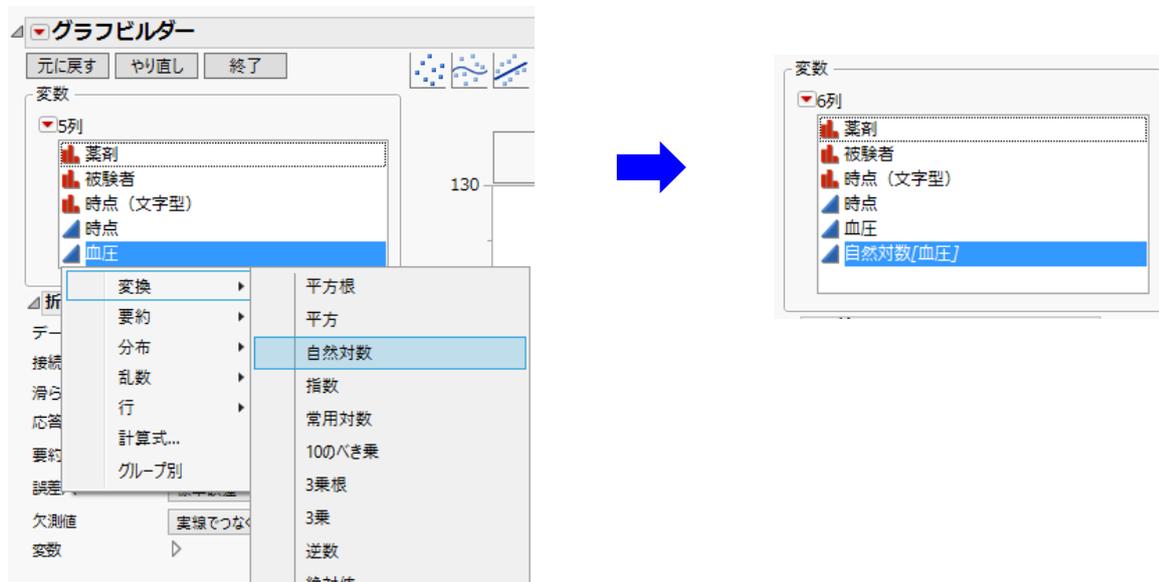
- 折れ線の色や線種の変更
 - 凡例を右クリックして変更



「グラフビルダー」の種々の使い方

■ 対数変換値グラフの作成

- ▶ 選択した変数を右クリックして対数変換をその場で実施することも可能

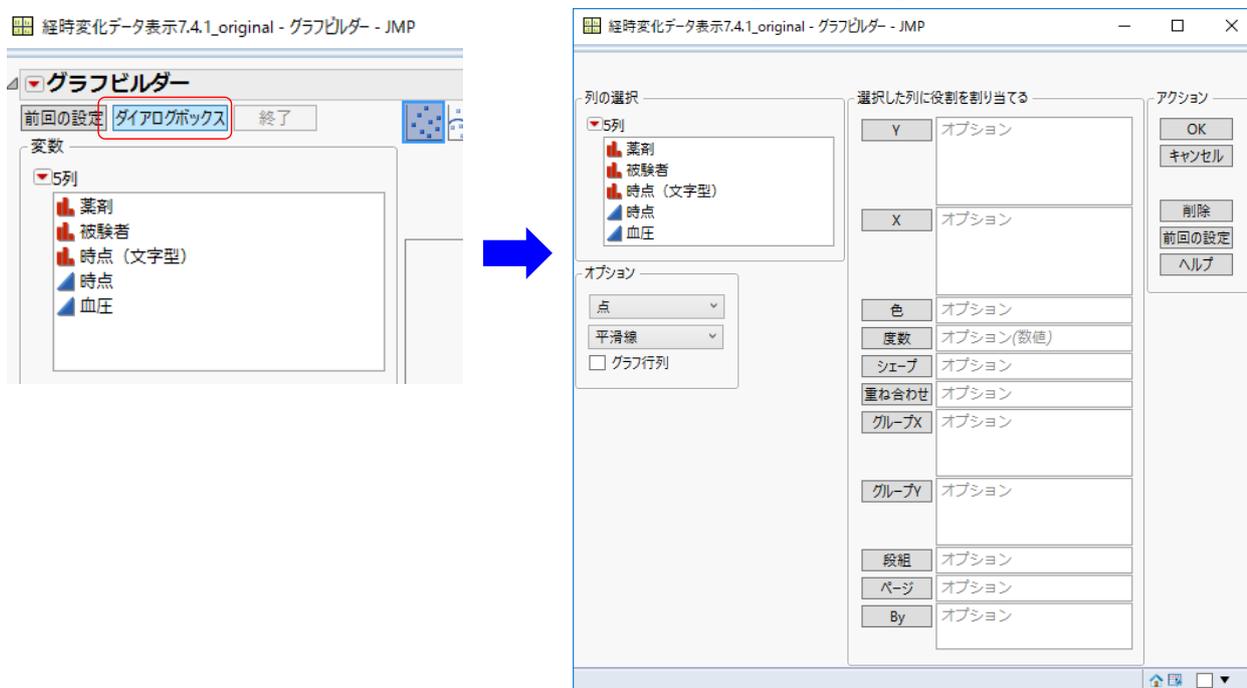


33

「グラフビルダー」の種々の使い方

■ インターフェイスの変更

- ▶ ダイアログボックスによる指定でグラフ描画も可能



34