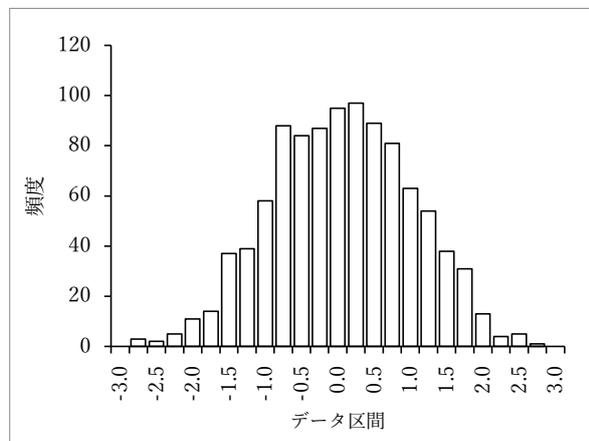
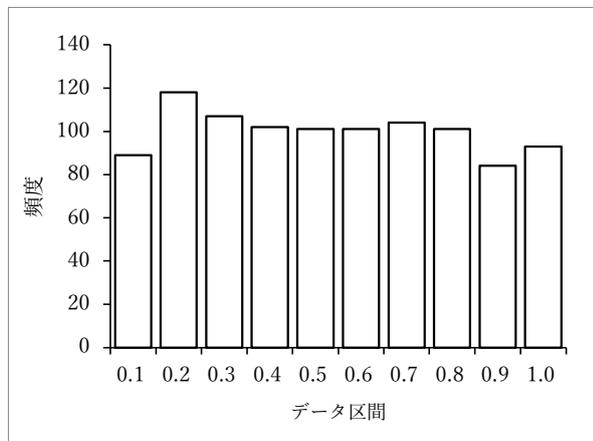


乱数の利用～発生方法とその使用事例。

コンピュータシミュレーションでは、誤差を含む架空データを作成（発生、シミュレート）し、そのデータを用いて誤差情報を考慮したモデル解析などの検討を行うことがある。シミュレーションは、条件に合った任意の統計分布に従う乱数を発生することで、実際に実験を行う前に結果を予想する際などに便利である。主な統計分布としては一様分布、正規分布などがあり、EXCELでは「0 以上 1 未満の一様乱数」を発生する RAND() 関数、また少し工夫して標準正規分布に従う標準正規乱数は NORMINV(RAND(), 0, 1) という関数式を定義すると得られる。図に 1,000 個のデータを発生させたときのヒストグラム（左：一様分布、右：標準正規分布、に従う乱数）を示した。計算ごとに新しい乱数を発生するので毎回全く同じ形状になるとは限らず、発生データ数が少ないと完全な分布形状とならない。



プログラム python では拡張モジュール（ライブラリ） Numpy を利用すると便利である。プログラムリスト例とヒストグラムを示す。図は最後の 3 行（正規乱数を 1,000 個発生）を実行したものである。

```

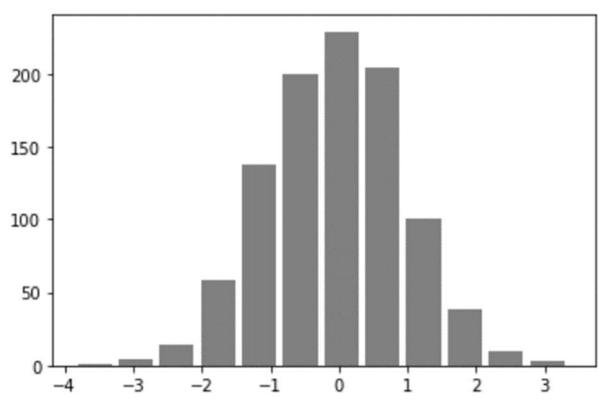
from numpy.random import *
import matplotlib.pyplot as plt

seed(1) # initialize
# Uniform distribution
rand() # Generate 1 random number
rand(1000) # Generate 1000 random numbers

# Standard Normal distribution
randn() # Generate 1 random number
randn(1000) # Generate 1000 random numbers
# Normal distribution with any mean and SD
normal(50,10) # Mean 50, SD 10

RN = randn(1000)
plt.hist(RN, bins = 12, color = "gray", width = 0.5)
plt.show()

```

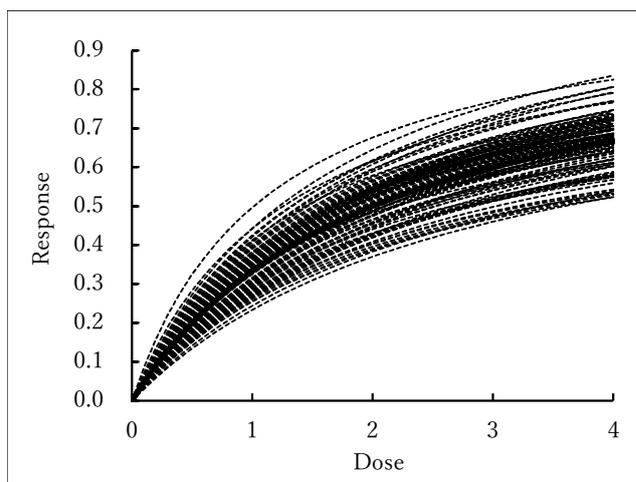


(次ページに続く)

乱数を用いたシミュレーション例として、投与量と薬理効果との関係を表す Emax モデル：

$$E_j = E_{max,j} \times \text{Dose} / (ED_{50,j} + \text{Dose})$$

の例を示す。ここで、E は投与量 Dose における効果の指標、Emax は最大効果、ED<sub>50</sub> は Emax の半分の効果を示すときの Dose、j は被験者を区別する変数である。Emax および ED<sub>50</sub> に、正規分布で近似できる個体差（誤差）があるとして乱数を用いて個人ごとの推移をシミュレートした例を示す。Emax = 1（分散 0.01）、ED<sub>50</sub> = 2（分散 0.1）とした。100 名の被験者を想定したシミュレーションは図のようになり、個体差を仮定した「(架空の) 用量-反応曲線」を得ることで集団全体の推移のばらつきが確認できる。



が確認できる。このような乱数を用いたシミュレーションは「モンテカルロ法」と呼ばれ、各種プログラム言語で実行可能で、今回のシミュレーションは Excel のセル定義のみを用いて行った（画面の一部を図に示す）。回帰分析やモデル解析では推移の平均値のみを描画することは多いが、誤差の程度（分散）までを考慮してシミュレーションを行うことで有用性が広がる。例えば母集団薬物速度論では、患者母集団の血中濃度推移の平均値に加えて個体間変動誤差を考慮したシミュレーションが行われ、モデル解析の適切さを視覚的に判断する方法として Visual Predictive Check (VPC) という手法がある。また、最近の医薬品開発などの分野では、定量的システム薬理学（Quantitative Systems Pharmacology：QSP）と称される生体と薬物との反応を詳細に記述した数理モデルを構築し、それにもとづいてシミュレートし、あるいは実測値に対するモデル解析を行うことが盛んに行われており、そのプロセスは Modeling and Simulation (M&S) といわれている。

|    | A | B | C          | D    | E | F      | G | H     | I        | J        | K        | L        | M        | N        | O        | P        | Q        | R        | S        |          |          |
|----|---|---|------------|------|---|--------|---|-------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 5  |   |   |            |      |   |        |   | Norm1 |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 6  |   |   |            |      |   | Rand1  |   | 0     | -0.81076 | 0.631157 | 1.60737  | -0.22586 | 1.946569 | -0.69123 | -0.81245 | 0.353003 | -0.22394 | 0.581971 | 1.119181 | -0.82449 |          |
| 7  |   |   |            |      |   | Rand2  |   | 0     | 0.142879 | -0.53015 | -0.76845 | -1.2344  | 0.087924 | -0.6045  | 0.898564 | -0.4223  | 2.057325 | 1.090959 | -0.14166 | -1.69116 |          |
| 8  |   |   |            |      |   | Emax,j |   | 1     | 0.918924 | 1.063116 | 1.160737 | 0.977414 | 1.194657 | 0.930877 | 0.918755 | 1.0353   | 0.977606 | 1.058197 | 1.111918 | 0.917551 |          |
| 9  |   |   | Parameters |      |   | ED50,j |   | 2     | 2.045182 | 1.832353 | 1.756996 | 1.609649 | 2.027804 | 1.808841 | 2.284151 | 1.866457 | 2.650583 | 2.344992 | 1.955202 | 1.465208 |          |
| 10 |   |   | Emax       | 1    |   | Gamma  |   | 1     | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        | 1        |          |
| 11 |   |   | EC50       | 2    |   |        |   |       |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |          |
| 12 |   |   | Gamma      | 1    |   |        |   | 0     | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        | 0        |          |
| 13 |   |   |            |      |   |        |   | 0.1   | 0.047619 | 0.042837 | 0.055017 | 0.062506 | 0.05717  | 0.056145 | 0.048767 | 0.038536 | 0.052648 | 0.035542 | 0.04328  | 0.054103 | 0.058622 |
| 14 |   |   | Sigma      | 0.01 |   |        |   | 0.2   | 0.090909 | 0.081857 | 0.104619 | 0.118624 | 0.108023 | 0.10725  | 0.092678 | 0.073969 | 0.100201 | 0.06859  | 0.083159 | 0.103185 | 0.110203 |
| 15 |   |   | Sigma2     | 0.1  |   |        |   | 0.3   | 0.130435 | 0.11     |          |          |          |          |          |          | 0.143363 | 0.099398 | 0.120023 | 0.147914 | 0.155939 |
| 16 |   |   |            |      |   |        |   | 0.4   | 0.166667 | 0.150    |          |          |          |          |          |          | 0.182717 | 0.128186 | 0.1542   | 0.188845 | 0.196772 |
| 17 |   |   |            |      |   |        |   | 0.5   | 0.2      | 0.180    |          |          |          |          |          |          | 0.218745 | 0.155147 | 0.185975 | 0.226441 | 0.233449 |
| 18 |   |   |            |      |   |        |   | 0.6   | 0.230769 | 0.200    |          |          |          |          |          |          | 0.251851 | 0.180449 | 0.215593 | 0.261095 | 0.266574 |
| 19 |   |   |            |      |   |        |   | 0.7   | 0.259259 | 0.234    |          |          |          |          |          |          | 0.282378 | 0.20424  | 0.243264 | 0.293139 | 0.296639 |
| 20 |   |   |            |      |   |        |   | 0.8   | 0.285714 | 0.25     |          |          |          |          |          |          | 0.310615 | 0.226653 | 0.269176 | 0.322856 | 0.32405  |
| 21 |   |   |            |      |   |        |   | 0.9   | 0.310345 | 0.280    |          |          |          |          |          |          | 0.33681  | 0.247803 | 0.293491 | 0.350492 | 0.349143 |
| 22 |   |   |            |      |   |        |   | 1     | 0.333333 | 0.30     |          |          |          |          |          |          | 0.361178 | 0.267795 | 0.316353 | 0.376258 | 0.3722   |
| 23 |   |   |            |      |   |        |   | 1.1   | 0.354839 | 0.32     |          |          |          |          |          |          | 0.383903 | 0.28672  | 0.337887 | 0.400337 | 0.39346  |
| 24 |   |   |            |      |   |        |   | 1.2   | 0.375    | 0.339    |          |          |          |          |          |          | 0.405145 | 0.304662 | 0.358206 | 0.42289  | 0.413124 |
| 25 |   |   |            |      |   |        |   | 1.3   | 0.393939 | 0.357    |          |          |          |          |          |          | 0.425046 | 0.321696 | 0.37741  | 0.444057 | 0.431366 |
| 26 |   |   |            |      |   |        |   | 1.4   | 0.411765 | 0.373    |          |          |          |          |          |          | 0.443729 | 0.337889 | 0.395589 | 0.463962 | 0.448335 |
| 27 |   |   |            |      |   |        |   | 1.5   | 0.428571 | 0.388    |          |          |          |          |          |          | 0.461301 | 0.353302 | 0.412822 | 0.482715 | 0.464159 |
| 28 |   |   |            |      |   |        |   | 1.6   | 0.444444 | 0.403    |          |          |          |          |          |          | 0.47786  | 0.36799  | 0.429181 | 0.500413 | 0.47895  |
| 29 |   |   |            |      |   |        |   | 1.7   | 0.459459 | 0.417115 | 0.511641 | 0.5708   | 0.502049 | 0.544802 | 0.451001 | 0.392024 | 0.49349  | 0.382002 | 0.444731 | 0.517143 | 0.492807 |
| 30 |   |   |            |      |   |        |   | 1.8   | 0.473684 | 0.430165 | 0.526823 | 0.587385 | 0.51599  | 0.56178  | 0.464298 | 0.404921 | 0.508267 | 0.395384 | 0.459532 | 0.532981 | 0.505815 |

