

## 10. モデル解析/Modeling

### (1) 背景

自然科学では、「なぜ」という問いに対して、繰り返し観察し、蓄積された観察事実から仮説を構築し、仮説の予測性（すなわち「確からしさ」）を演繹的に証明することで、「なぜ」に対する答えを提供する学問としての客観性を主張している。あるいは、その方法論は“科学的な”アプローチとも表現される。この方法論のなかで、「モデル」は観察事実を数学的に記述する目的や仮説を構築し理解しやすい形式で提示する目的で用いられている。

薬物動態学では、初学者に求める数学的素養として、例えば、以下のことが挙げられている [[Basic Pharmacokinetics](#) Chapter 2 Background Mathematical Material by [David W. A. Bourne \(david@boomer.org\)](#)].

- 対数とべき乗を代数的及びグラフ的に理解していること
- 正方眼（デカルト座標/Cartesian）及び片対数/semi-log のグラフ用紙を使えること
- 表計算ソフト/spreadsheet を使えること
- 微分・積分の計算法を（いくらか）理解していること
- 図示あるいは記述的に示されたコンパートメントモデルのスキームを微分方程式で表現できること
- 血漿中薬物濃度－時間曲線下面積(AUC)を線形台形法で計算できること

このように薬物動態学に必要なとされる数学的素養は、極めて限られたもので、自然科学の他の領域とも共通するスキルである。

### (2) 用語としてのモデル/Model

#### 1) 生体の簡略化模型

薬物動態/pharmacokineticsに関連してモデル/modelの語を用いている文献を検索してみると、1960年代には吸収/absorptionの機構を検討した研究で、小腸における水と $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$ の吸収（膜透過）を単純化して記述するため模式図として「a model system」という使い方で用いられている。生体系を単純化した模型という意味のモデルである。生体膜の両側をそれぞれ異なる穴/poreの大きさで厚みとしてモデル化している。

図 10-1 ( [Curran, 1960])

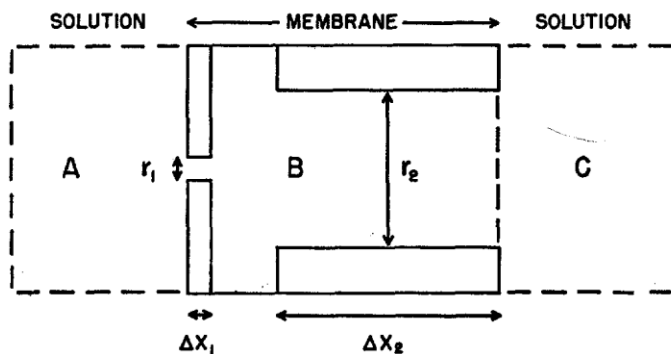


FIGURE 5. Schematic model system for water transport. A and C represent external solution.  $r$  and  $\Delta x$  represent pore radius and membrane thickness respectively.

同じように、Goldner ら ( [Goldner, Schultz, Curran, 1969]) は小腸における糖の吸収に関する研究で、Na 依存のグルコース取り込み[注：現在では SGLT1 と呼んでいる Na-グルコース共輸送トランスポーター/transporter である]について、その機構を模して、"a model for sugar transport" という使い方で、"model" を用いている。

図 10-2 ( [Goldner, Schultz, Curran, 1969])

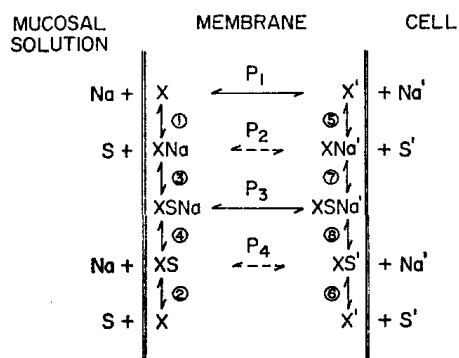


FIGURE 6. Model system for sugar and Na transport across the mucosal border of the intestinal epithelial cell.

生体の機能を模したモデルとしては、肝臓からの薬物の消失のモデルについて、1970 年台に well-stirred model と parallel-tube model の 2 つのモデルを中心に、多くの研究が行われている ( [Wagner, 1981])。

## 2) 数学モデル/Mathematical model

一方、同じ頃 (1960 年代) に速度論的データを解析するための線形コンパートメント系 /linear compartmental system の定形的な解法が報告されていて ( [Berman, Weiss, Shahn, 1962] )、生体成分であるグルコース、ヨウ素、アルドステロン、クエン酸などの速度論的データの解析に用いられている。Berman らは、同時に、コンピュータ [注：この頃の論文ではコンピュータをしばしば "digital computer" と呼んでいる。] を用いたデータフィッティングについても報告している ( [Berman, Shahn, Weiss, 1962])。これらの線形コンパートメント系は図 8-1 に示した n-極マミラー開放系モデルにも応用可能で、生体機序を模すというより、Berman ら記述しているように、物理・数学モデル/physical and mathematical models と呼ぶべきで、微分方程式で記述したモデルが、速度論的観察データをうまく表現している。薬物動態への応用に関しては、1960 年代後半には、"pharmacokinetic model" ( [Portmann, McChesney, Stander, Moore, 1966]) の使用例があり、Nagashima ら ( [Nagashima, Levy, : O'Reilly, 1968]) は bishydroxycoumarin を静脈内投与したときの血漿中濃度推移データに対して、3-コンパートメントモデルをあてはめ、同時にそのモデルの解析解を報告している。また、Nagashima らは、この論文の中で、消失相 (β 相) における経時的な体内薬物量を表現するために、みかけの分布容積 /apparent volume of distribution [注：この論文では  $V_d^*$  と表記しているが、 $V_{d\beta}$  とも表記される] を定義している。こうした薬物濃度推移を記述するための数学モデルは、組織中の薬物濃度を介して、薬理作用の経時推移を表すことにも応用可能で、Metzler らのアイデ

ア ([Metzler, Levy, Mainland, 1969]) に PK-PD (前項参照) モデル解析の先駆けをみる  
ことができる。

例えば、2-コンパートメントモデル/Two-compartment model は”[Pharmacokinetics two-compartment model](#)”にモデルの図、微分方程式による数学的モデル記述が説明されて  
いる。

### 3) 生理学的薬物動態モデル/Physiologically based pharmacokinetic model

血流速度、組織・臓器容積、遊離型分率、など生理学的パラメータを用いて、薬物動態  
をモデル化する「生理学的薬物動態モデル/physiologically based pharmacokinetic model」  
は 1974 年頃から用例がみられる ([Harrison Gibaldi, 1977])。生理学的薬物動態モデル  
解析/[physiologically based pharmacokinetic \(PBPK\) modeling](#) は Wikipedia に詳しい解  
説があるが、まだ十分に理解されて広く普及した解析法とはいえないため、FDA は  
investigational new drug applications (INDs), new drug applications (NDAs), biologics  
license applications (BLAs), あるいは abbreviated new drug applications (ANDAs)のよ  
うな規制上の申請資料に用いる場合の報告書に関するガイダンス (“[Physiologically Based  
Pharmacokinetic Analyses — Format and Content](#)”) を公表している。

### 4) 統計モデル/Statistical model

薬物動態の領域、特に母集団薬物動態解析では、統計モデルは、集団の代表値 (平均値、  
中央値など) と様々な水準のばらつきの構造を表現するために用いることが多い。

例えば、CL の個体間変動が CL の大きさに比例するばらつきとすると、個体  $i$  の CL  
( $CL_i$ ) は個体  $i$  の変動 ( $\omega_i$ ) と母集団代表値 ( $\mu$ ) を用いて、式 32 あるいは式 32' のよ  
うに表現できる (比例誤差モデル)。

$$CL_i = \mu \times (1 + \omega_i) \quad [\text{式 32}]$$

$$\ln(CL_i) = \ln(\mu) + \ln(1 + \omega_i) \quad [\text{式 32'}]$$

さらに、 $CL_i$  の観察データ ( $CL_{ij}$ :  $CL_i$  の  $j$  番目の観察値) は  $CL_i$  ( $CL_i = \mu \times (1 + \omega_i)$ )  
に比例するばらつき ( $\varepsilon_{ij}$ :  $CL_i$  の  $j$  番目の観察値のばらつき) を持っているとする、式  
33 あるいは式 33' のように表現される。

$$CL_{ij} = \mu \times (1 + \omega_i) \times (1 + \varepsilon_{ij}) \quad [\text{式 33}]$$

$$\ln(CL_{ij}) = \ln(\mu) + \ln(1 + \omega_i) + \ln(1 + \varepsilon_{ij}) \quad [\text{式 33'}]$$

$\omega_i$  や  $\varepsilon_{ij}$  に関して、その分布の形態・性状を統計学的に仮定して、 $CL_i$  に関する情報を  
より確からしいものとする解析手法が母集団薬物動態解析に用いられている。

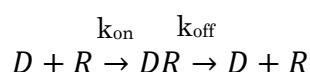
このように、臨床薬理学では代表値からの個体値の偏差である変動をモデル化するため  
に統計モデル/Statistical model を用いることが多い。

### 5) 薬力学モデル/Pharmacodynamic model

PK-PD の項で「Emax モデル」に触れているが、「薬力学モデル/Pharmacodynamic model」の場合、前述の「生体の簡略化模型」、「物理・数学モデル」、「統計モデル」など、薬理反応と薬物濃度の関係を研究するなかで、種々のモデルが解析に用いられてきた。薬力学モデルに関する詳細な記述は Applied Pharmacokinetics & Pharmacodynamics Principles of Therapeutic Drug Monitoring [Burton, Shaw, Schentag, Evans, 2006]あるいはその日本語完訳版である「薬物動態学と薬力学の臨床応用 TDM の正しい理解のために」 [篠崎公一、平岡聖樹、渋谷正則、鈴木昭之 (監訳), 2009]を参照されたい。

それらのモデルの中でも、Emax モデル/Emax model およびその発展形であるシグモイド Emax モデル/sigmoid Emax model は、薬理反応/pharmacodynamic response が、薬物/drug と受容体/receptor の結合に依存して発現するという機序/mechanism に基づいていることから mechanistic model と呼ばれることもある。

Emax モデル/Emax model : 薬物(D)と受容体(R)が結合し、複合体(DR)を形成する平衡反応を考える。



平衡状態ではDRの結合速度 $v_{on} = k_{on} \cdot [D] \cdot [R]$ とDRの解離速度 $v_{off} = k_{off} \cdot [DR]$ が等しい。よって、

$$k_{on} \cdot [D] \cdot [R] = k_{off} \cdot [DR]$$

$$\text{解離速度定数} \quad K_d = \frac{k_{off}}{k_{on}} = \frac{[D] \cdot [R]}{[DR]}$$

受容体の総濃度 $[R_T] = [R] + [DR]$ から $[R] = [R_T] - [DR]$ を上記の式に代入して、 $[DR]$ について整理すると

$$[DR] = \frac{R_T \cdot [D]}{K_d + [D]} \quad \text{[式 34]}$$

この薬物-受容体複合体の濃度に比例して薬理反応が発現すると考えると

$$\text{薬理反応} E = k \cdot [DR] = \frac{k \cdot R_T \cdot [D]}{K_d + [D]}$$

ここですべての受容体 ( $R_T$ ) が薬理反応に関与した最大反応 $E_{max} = k \cdot R_T$ を代入し、式 35 の Emax モデル式を得る。

$$E = \frac{E_{max} \cdot [D]}{K_d + [D]} \quad \text{[式 35]}$$

このように、Emax モデル式は、ミカエリス-メンテン/Michaelis-Menten の反応速度式と同じ形をしている。 $[D]=K_d$ の時に $E = \frac{1}{2} E_{max}$ となるので、 $K_d$ を  $E_{50}$ あるいは  $EC_{50}$ と呼ぶことも多い。

シグモイド Emax モデル/sigmoid Emax model : 薬物(D)n 分子が一つの受容体(R)と結合し、複合体(nDR)を形成する平衡を考えると、以下の式 36 が導かれる。

$$E = \frac{E_{max} \cdot [D]^n}{EC_{50}^n + [D]^n} \quad \text{[式 36]}$$

さらに、n を整数に限定せず、正の実数として  $\gamma$  に置き換えると、式 37 のシグモイド Emax モデル式となる。

$$E = \frac{E_{max} \cdot [D]^\gamma}{EC_{50}^\gamma + [D]^\gamma} \quad \text{[式 37]}$$

[D]=EC<sub>50</sub> の時、 $E = \frac{1}{2} E_{max}$  となる関係は Emax モデルと同じで、 $\gamma = 1$  の場合が Emax モデルである。シグモイド Emax モデル式は Hill 式/Hill equation として知られていた式で、 $\gamma$  は Hill 係数/Hill coefficient と呼ばれ、 $E=f([D])$  の E-[D] 平面上の曲線の形状を決定する。Wikipedia では [Hill equation/ヒルの式](#) の項に詳述されている。

#### 6) 曝露-応答モデル/Exposure-response model [注：PK-PD の項 6) 曝露-応答 (E-R) 解析 参照]

薬力学モデルでは、薬物濃度と薬理反応の関係を記述することを意図しているが、薬物療法に対する臨床反応を血中薬物濃度や薬物曝露量を指標に解析する際には、曝露-応答モデル/exposure-response model が用いられる。曝露変数として、定常状態の平均濃度 (C<sub>ss,ave</sub>)、24 時間 AUC(AUC<sub>0-24h</sub>)、C<sub>max</sub> (C<sub>peak</sub>)、C<sub>min</sub> (C<sub>trough</sub>)などが用いられる。応答変数としては、臨床評価項目/clinical endpoint が用いられ、個体としては生/死あるいは有効/無効の変数データを、集団として一定期間の生存率/survival rate あるいは有効率/response rate として扱ったり、生存期間/overall survival のように、治療開始 (観察開始) 後の時間軸上に個体をそろえた解析が行われる。また、「血圧」、「HbA1c」、「ウイルス量」、などの連続変数/continuous variables の検査値や疼痛スケール/pain scale のような離散変数/discrete variables の評価値も応答変数として用いられる。

具体的なモデルとしては、生存率や有効率のような割合(p)を [ロジット/logit](#) に変換し(式 38)、その逆関数であるロジスティック関数 (式 39) と曝露変数の [ロジスティック回帰](#) /logistic regression が用いられる。

$$\text{ロジット変換 } x = \text{Logit}(p) = \ln \left( \frac{p}{1-p} \right) \quad \text{式 38}$$

$$\text{ロジスティック関数 } p = \frac{1}{1+e^{-x}} \quad \text{式 39}$$

例えば、有効(1)/無効(0)の 2 値/binary データ(X<sub>i</sub>)と対応する曝露データ(Y<sub>i</sub>)が以下の表であったとする。Y<sub>i</sub> を横軸に縦軸に X<sub>i</sub> と Z<sub>i</sub> (累積頻度  $Z_i = \sum_1^i X_i / i$ ) をプロットすると、図 10-1 のようになる。

i	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Y <sub>i</sub>	10	12	15	18	20	22	25	28	30	31
X <sub>i</sub>	0	1	0	0	1	1	0	1	1	1
Z <sub>i</sub>	0	0.5	0.33	0.25	0.4	0.5	0.43	0.5	0.67	0.7

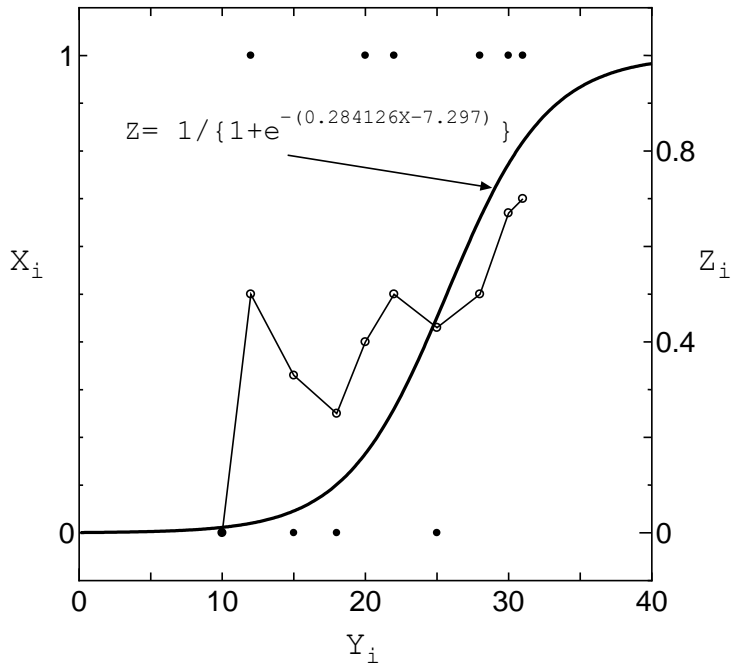


図 10-1

この Z<sub>i</sub> に対して  $Z_i = \frac{1}{1+e^{-(aY_i+b)}}$  のような回帰式を考える。

$\ln\left(\frac{Z_i}{1-Z_i}\right) = aY_i + b$  の a, b を求めるのである。最小 2 乗法で a=0.284126、b=-7.297 が得られ、ロジスティック回帰曲線は、図 10-1 の曲線となる。[注 : i=1 の点を解析に含めるため、Z<sub>1</sub>=0.00001 としている。]

生存期間のようなあるイベントまでの時間/time to event データには、 Kaplan-Meier 生存曲線/[Kaplan-Meier estimator](#) や Cox 回帰分析 (比例ハザードモデル) /Cox regression ([Proportional hazard model](#)) が用いられる。