

## レクチャーノート：統計質問箱(5)

慶應義塾大学病院薬剤部 笠井英史

Table 1 に示すのは、ある薬物 X の Phase I 単回投与試験における血漿中濃度-時間曲線下面積(AUC)である。投与量は 1, 2, 4, 8 mg の 4 用量であり、8 人の被験者全員がこの全ての用量を投与された。

さて、この薬物の AUC は用量比例性を示しているか、否か。今回はこの問題を考えてみよう。

まずデータをプロットしてみると Fig. 1 のようになる。ただし、同一被験者が 4 用量を投与されているという対応関係を無視して、AUC を図示している。

非常にばらつきが大きいことは一目でわかる。したがって、用量比例関係があるか否かをこのプロットだけで判断することはやや困難である。そこで、統計解析の力を借り

Table 1. 薬物 X の AUC

被験者 ID	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{mL}$ )			
	投与量(mg)			
	1	2	4	8
1	3.177	4.397	8.587	24.434
2	0.418	1.161	3.465	7.893
3	2.388	7.808	13.394	25.243
4	0.377	0.496	2.376	2.496
5	10.597	14.322	38.444	46.688
6	1.385	1.805	5.696	11.515
7	11.416	15.630	50.871	25.617
8	6.947	11.815	30.516	47.380
平均	4.588	7.179	19.169	23.908
標準偏差	4.480	6.116	18.364	16.662

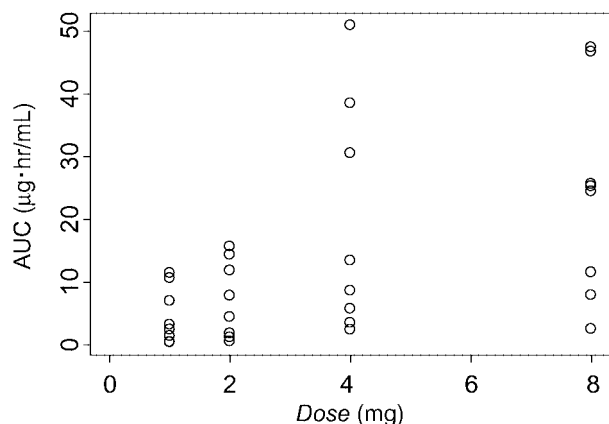


Fig. 1. 薬物 X の AUC と投与量の関係(個人の対応を無視してプロット)

ることにしよう。

薬物動態の用量比例性を検討する統計手法としては、大きくわけて、次の三種類が提案されている<sup>1)</sup>。

1. 直線回帰分析.  $AUC = a + b \times Dose + (\text{誤差 } \epsilon)$  のモデルを当てはめる. 薬物動態が用量比例的であるならば切片  $a$  が 0 になることを利用して、「帰無仮説:  $a = 0$ 」を検定する, あるいは,  $a$  の信頼区間を求める(信頼区間が 0 を含んでいけばよしとする), という方法である. ここで  $a$  は用量 0 での AUC に相当する. すなわち, 試験用量範囲外の外挿値を求めているわけであり, 精度が悪い. 直線回帰分析にはそのほかにも欠点があることが知られている<sup>1)</sup>.
2. 一元配置分散分析. AUC が用量比例的に増加するならば, 投与量で規格化した  $AUC/Dose$  が一定値となることを利用して, 「帰無仮説:  $AUC/Dose$  が全用量群で等しい」を一元配置分散分析で検討する手法である.
3. パワーモデルによる解析.  $\log_e(AUC) = a + b \times \log_e(Dose) + (\text{誤差 } \epsilon)$  のモデルを当てはめる. この式を変形すると  $AUC = e^a Dose^b e^\epsilon$  となる. したがって, 薬物動態が用量比例的であるならば  $b$  が 1 になることを利用して, 「帰無仮説:  $b = 1$ 」を検定する, あるいは,  $b$  の信頼区間を求める(信頼区間が 1 を含んでいけばよしとする), という方法である.

今回はパワーモデルによる解析を試みてみよう. 投与量, AUC をそれぞれ自然対数変換し, 直線回帰を行うと, 次のような結果が得られる. すなわち,  $a = 0.881 \pm 0.345$  (推定値  $\pm$  標準偏差, 以下同じ),  $b = 0.988 \pm 0.266$ . 誤差  $\epsilon$  の標準偏差 = 1.17. 自由度は  $32 - 2 = 30$ . したがって,

$$AUC = e^{0.881} Dose^{0.988} = 2.41 \times Dose^{0.988}$$

という関係がえられた. 「帰無仮説:  $b = 1$ 」を両側  $t$  検定すると,  $t = |0.988 - 1| / 0.266 = 0.045$  に対して, 自由度 30 であるから,  $P = 0.964$  となり, 薬物 X の AUC は用量比例的である, と考えてもよさそうに思える.

しかし, 本当にこれでよいのであろうか. 誤差の標準偏差が 1.17 ということは, AUC のばらつきが 100% 以上もあるということを意味する(AUC の誤差を  $e^\epsilon$  とモデル化しているので,  $\epsilon$  の標準偏差(1.17)が近似的に変動係数 CV に等しいとみなせる). ばらつきが大きいゆえに,  $t$  検定の検出力が小さくなり, 有意差が出なかっただけではないのか. そこで,  $b$  の 95% 信頼区間を求めてみよう. 自由度 30 の  $t$  分布の 97.5% 点 2.04 を用いると, 信頼区間は  $0.988 \pm 0.266 \times 2.04 = (0.445, 1.53)$  と求められる. この信頼区間は確かに 1 (= 用量比例的) を含んでいるが, Fig. 2 に示した  $b = 0.445, 1.53$  の場合の曲線(これはもはや, 明らかに直

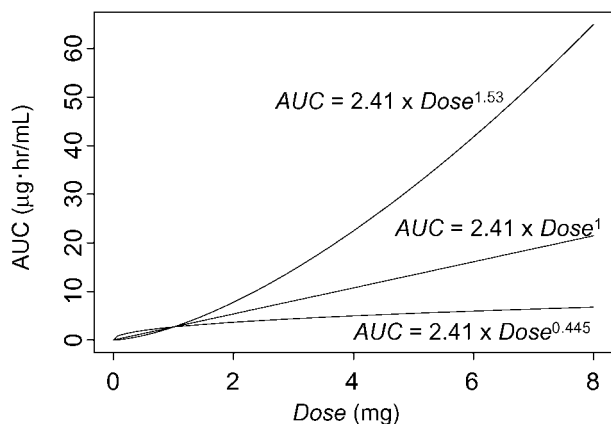


Fig. 2 パワーモデルの  $b=0.445\sim 1.53$  の場合の AUC と投与量の関係

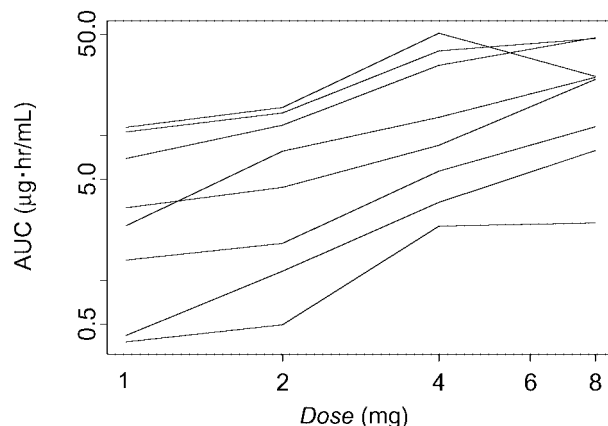


Fig. 4 薬物 X の AUC と投与量の関係(個人の対応を考慮して両対数プロット)

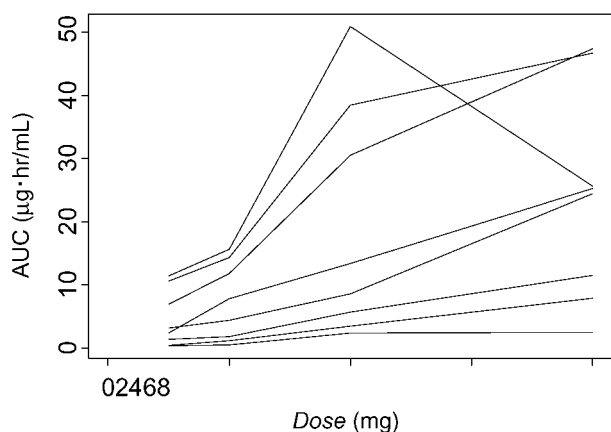


Fig. 3 薬物 X の AUC と投与量の関係(個人の対応を考慮してプロット)

線ではない!)をご覧いただきたい。信頼区間としてこれだけの幅があるのに、用量比例的であると結論してよいだろうか?

ここで、Table 1 の数値をよく見直してみよう。データのばらつきは大きい、そのほとんどは個人差に起因しているようである。実際、Fig. 1 を同一被験者の値を結んでプロットしなおしてみると、Fig. 3 のようになる。絶対的な個人差は確かに大きい、個人内の推移自体には個人差はあまりないようである。Fig. 3 を両対数プロットしてみるとこのことがさらによくわかる (Fig. 4)。この両対数プロットの「切片」には大きな個人差があるが、個人ごとの線の傾きはほぼ共通とみなしても差し支えないであろう。

これは、パワーモデルの式  $\log_e(AUC) = a + b \times \log_e(Dose) + (\text{誤差 } \epsilon)$  でいうと、 $a$  には個人差があるが、 $b$  は個人間で共通の値をとる、と仮定することに相当する。すなわち、薬物 X をある用量で投与したときの暴露量には大きな個人差があるが、用量を変更したときの暴露の変化率自

体には個人差はない、というわけである。暴露量そのものに大きな個人差が存在する原因については別途検討する必要があるが、今回はこの点は無視する。ここで検討するのは、「切片  $a$  には個人差があり、傾き  $b$  は共通の値をとるものと仮定する。さてそのときの  $b$  は 1 とみなせるであろうか」という問題である。言い換えれば次のようになる。「暴露の絶対値に個人差がある点はさておき、個人内では用量比例性が成り立っているだろうか」。

以上の仮定を式に表すと次のようになる。

$$\log_e(AUC_{ij}) = a_i + b \times \log_e(Dose_{ij}) + \epsilon_{ij}$$

ここで、 $i$  は被験者 ID ( $=1\sim 8$ )、 $j$  は投与量を表すインデックス ( $j=1\sim 4$  がそれぞれ投与量 1, 2, 4, 8 mg に対応する) である。切片には個人差が存在すると仮定しているので  $a_i$  としている。一方、傾きは個人間で共通であるという仮定なので、共通の値  $b$  としている。 $\epsilon_{ij}$  は誤差である。

さて、このモデルを各被験者ごとのデータに個別に当てはめてもよいが、一人当たり 4 用量のデータしかないのに、パラメータを二個(切片と傾き)ずつ推定するのはあまり望ましくない。また、今知りたいのは、「ある特定の被験者のデータにおいて  $b=1$  であるかどうか」ではなく、「被験者母集団において  $b=1$  であるかどうか」である。

この目的のためには、線形混合効果モデル<sup>2)</sup>を用いた解析が適切である。この解析においては、 $a_i$  に個人差があるとして、その個人差は分散  $\omega^2$  の正規分布に従うと仮定する。この  $\omega^2$  が個人間のばらつきを表す指標となるわけである。一方、 $\epsilon_{ij}$  は分散  $\sigma^2$  の正規分布に従うと仮定する。こちらは、個人内でのばらつきの指標である(ある特定の被験者に同一用量を二回投与しても、結果は全く同一にはならずばらつく。そのばらつきのこと)。

線形混合効果モデル解析は Excel では不可能であり、何

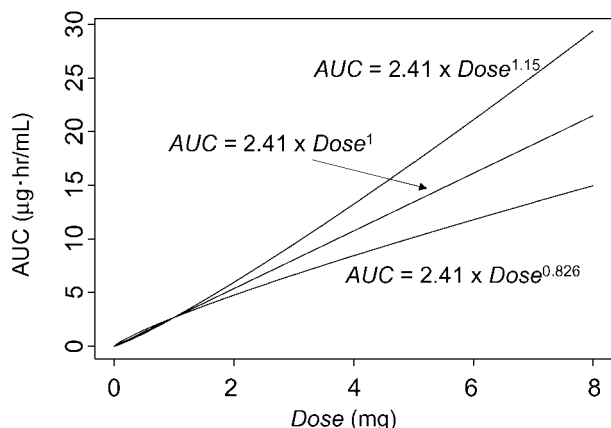


Fig. 5 パワーモデルの  $b=0.826\sim 1.15$  の場合の AUC と投与量の関係

らかの統計解析ソフトウェアを用いる必要がある。今回は SAS (Version 8.2) を用いることとする。詳細は省略するが、次のような簡単なプログラムで解析できる。

```
PROC MIXED DATA = data1;
  CLASS ID;
  MODEL logAUC = logDose/CL;
  RANDOM INT/SUB = ID;
RUN;
```

ここで、data1 という SAS データファイルに、被験者番号を表す ID、 $\log_e(Dose)$  の値である logDose、 $\log_e(AUC)$  の値である logAUC の 3 つの変数が格納してあるものとする。また、'MODEL' の行の 'CL' はパラメータの信頼区間を出力するためのオプション指定である。

解析結果は次のようになった。すなわち、傾き  $b$  は  $0.988 \pm 0.079$ 、その 95% 信頼区間は  $0.826\sim 1.15$ 。切片  $a$  の母集団平均は  $0.881 \pm 0.421$ 、個人差は  $\omega = 1.15$ 。一方、個人内誤差は  $\sigma = 0.344$ 。

前述の、個人の対応を無視した(単純な)パワーモデルでの解析と比較して、 $b$  の推定値そのものは同一(0.988)であるが、標準誤差は本解析のほうが小さい(0.266 に対して 0.079) ことがわかる。それに伴って、信頼区間の幅も非常に狭くなっている。 $b$  の信頼区間  $0.826\sim 1.15$  に対応するプロットを Fig. 5 に示す。これならば、AUC は用量比例的に増加する、と結論して構わないと考えられるが、いかがであろうか。

なお、 $b$  の信頼区間がどの範囲に入っていれば用量比例的と判断してよいか、についてのコンセンサスはまだ存在しない<sup>1)</sup>。しかし、どんなに厳しい基準を採用したとしても  $0.8\sim 1.2$  の範囲ならば文句無しに用量比例的のといって差し支えないであろう。

本解析の結果、個人差(の標準偏差)は 1.15 であるのに対

して、個人内のばらつき(の標準偏差)は 0.344 であると推定された。つまり、最初に行った単純なパワーモデル解析での誤差標準偏差(1.17)のほとんどは個人差に起因していたわけである。そのため、個人の対応を無視した解析を行うと、用量比例的かどうかの判断があいまいにしかできなかったのだが、個人の対応をきちんと考慮することによって、明確な結論が導けたことになる。

なお、今回の解析では「切片  $a$ 」、すなわち、個人差は絶対的な暴露量のみが存在し、用量との関係を表すパラメータ(「傾き  $b$ 」)は個人間(さらには被験者母集団)で一定であると仮定した。しかし、もちろん、薬物によっては  $b$  にも個人差が存在することもありうる。その場合は  $b_i$  も分散  $\omega_b^2$  の正規分布に従うと仮定して解析を行えばよい。この解析の結論は、例えば、「平均的には  $b=1$  であり、用量比例的とみなせる。ただし、 $b$  には個人差が存在し、 $b=0.5$  になる被験者も、 $b=2$  になる被験者も存在しうる」となるう。

#### 参考文献

- 1) 橋本敏夫, 笠井英史, 山田雅之, 榎秀之, 半田淳, 滝沢毅, 平田篤由(2001), 臨床薬理試験における薬物動態の線形性に関する統計学的評価. 薬物動態16: 244-252.
- 2) G. Verbeke, G. Molenberghs(訳: 松山裕, 山口拓洋)(2001), 医学統計のための線型混合モデル. サイエンスティスト社, 東京.

## レクチャーノート：母集団薬物動態解析のイロハ(7)

慶應義塾大学病院薬剤部 笠井英史

### 1. 解析バリデーションとは

今回はバリデーションの問題を取り上げる。ここでいうバリデーションとは母集団薬物動態解析(PPK 解析)の結果得られたモデルがどの程度妥当なものであるかを検証するプロセスのことであり、「解析バリデーション」とも言う。

今まで述べてきたように、PPK 解析は極めて高度な統計学的手法(非線形混合効果モデル)を用いている。そして、実は、解析結果がどの程度まで信頼できるのかという重要な点は統計学には未解決の問題なのである。従って、PPK 解析を行う際には、得られるモデルおよびパラメータ推定値の妥当性・安定性を慎重に検討する必要がある。この検討のことを解析バリデーションと呼ぶ。

解析バリデーションの手法自体はいくつか提案されているが、残念ながら、最適なバリデーション方法に関する