



Title	Statistical Reasoning in Pharmacokinetics
Author(s)	大門, 貴志
Citation	大阪大学, 2003, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44335
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	大門貴志
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第17923号
学位授与年月日	平成15年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科情報数理系専攻
学位論文名	Statistical Reasoning in Pharmacokinetics (薬物動態の統計的推論)
論文審査委員	(主査) 教授 後藤 昌司 (副査) 教授 白旗 慎吾 教授 稲垣 宣生

論文内容の要旨

薬動学は、薬物の吸収、分布、代謝、排泄からなる薬物の一連の処理過程で、薬物の投与後の生体内の経時的な動態を追跡することを目標とする研究分野である。その接近の有用な道具の一つが「コンパートメント・モデル」である。コンパートメント・モデルは生体内の薬物濃度の時間的推移を表す関数として与えられる。さらに、生体システムの観測機構を特定せずに、「誤差」をこの理論モデルに無関係に付加することによって、コンパートメント間の移行速度定数および分布容積などのパラメータをもつ「統計モデル」が構築される。このとき、観測された血中薬物濃度に対して統計モデルを想定して推測に向かう段階で、生体内的薬物処理過程、現実に観測されるデータ、理論モデル、統計モデルの4者の間に論理的に整合しない乖離が生じる。

本研究では、これらの乖離を意識し、コンパートメント・モデルの総合的な適合過程の改善を意図して、ベキ変換モデルを提案し、文献事例の検討およびシミュレーション研究を通じて、その適合性能を評価した。その結果、ベキ変換モデルは、血中薬物濃度データの不等分散性を改善し、精確なパラメータ推定値を与えることができた。さらに、コンパートメント・モデルの推測の診断過程にも注目し、ベキ変換モデルを用いて既存の統計モデルの妥当性を評価した。ベキ変換モデルは、血中薬物濃度データとその背景（とくに、観測機構）に潜在する関係構造について鋭い洞察を与え、診断的な用途としても威力を発揮することが示唆された。また、コンパートメント・モデルそのものの特性（とくに非線形性）を考慮に入れた診断道具として、「曲率」の測度とそれに付随して得られる諸種の測度を導入し、それらをベキ変換モデルの枠組みで拡張し、診断用途への適切性を検討した。これらの測度は、コンパートメント・モデルそのものを評価の対象においている意味で相当に魅力的であり、他の測度と併用することで薬動学研究に有益な情報を提供することが期待できる。

さらに、本研究では、血中薬物濃度の標本抽出時点を選定するための最適デザイン基準($MSE-D_{opt}$)を開発した。 $MSE-D_{opt}$ 基準は、曲率の観点からコンパートメント・モデルの非線形性を考慮に入れている。この基準は、コンパートメント・モデルに含まれるパラメータの推定値の平均平方誤差の行列式の値を最小にして、血中薬物濃度の最適な標本抽出時点を選定する。ここでは、シミュレーション研究を通じて、 $MSE-D_{opt}$ および従来の代表的な基準 D_{opt} で選定した時点で得られた血中薬物濃度データにコンパートメント・モデルをあてはめ、それらの推定精度を比較・評価した。その結果、 $MSE-D_{opt}$ は D_{opt} よりも精度の高いパラメータの推定値を与えることが示唆された。

最近の医薬品の臨床評価過程では、「母集団薬動学」と称して、「個」の薬物動態よりも「集団」の薬物動態に注目することが多い。本研究では、このような現状に鑑みて、生体内の薬物動態を「個体」あるいは「集団」の視点からみたときの統計的な推論の過程について体系的に論じ、両者の違いを明確にした。このとき、「集団」の薬物動態を同定することを意図して、ベキ変換混合効果モデルを提案し、文献事例の検討および小規模のシミュレーション研究を通じてその性能を評価した。ベキ変換混合効果モデルは、血中薬物濃度データの不等分散性を改善し、固定効果パラメータおよび変量効果パラメータの分散共分散行列の要素を精確に推定し得る。

論文審査の結果の要旨

薬動学では血中薬物濃度-時間プロファイルの形式で「データ（現象）」が観測される。このとき、統計的データ解析の過程にならって、観測されたデータを駆使することによって生体内の薬物の動態に関する生産的知見が導出される。本論文では、薬動学を統計的側面から接近することを意図して、従来から利用されている統計的方法を概観・省察し、なかでも実際にニーズの高い諸法や適用価値が高いと考えられる方法を、現在の「統計科学の発展の流れ」のなかで見直し、深耕している。とくに、薬物動態の解明の核となる役割を果たす「コンパートメント・モデル」に焦点をあて、このモデルの推測と統計的診断の過程が遂行されている。

このとき、コンパートメント・モデルの推測の改善と診断を意図して、ベキ変換モデルを提示し、その性能が評価されている。その結果、ベキ変換モデルは、血中薬物濃度データの不等分散性およびその分布の歪みを改善し、同時に、データと従来モデルの乖離を定量的に評価する診断的用途としての有用性を与えることも示唆している。

さらに、コンパートメント・モデルそのものの特性（とくに非線形性）を考慮に入れた診断道具として、「曲率」の測度とそれに付随して得られる諸種の測度を導入し、それらをベキ変換モデルの枠組みで拡張し、診断用途への適切性を検討している。これらの測度は、コンパートメント・モデルそのものを評価の対象においている意味で相當に魅力的であり、薬動学研究に有益な情報を提供することが期待できる。

コンパートメント・モデルに基づいて生体内の薬物動態を明らかにするとき、採血の回数あるいは血中薬物濃度データの標本サイズは大きいことが望ましいが、疾病を有する患者、とくに小児や高齢者から多数回にわたる採血を行うことは医療上および倫理的に困難であるため、血中薬物濃度に関する標本サイズは制限される。このとき、血中薬物濃度の標本抽出時点を適正に選定することが生体内の薬物動態を解明するうえで大きな鍵を握る。本論文では、標本抽出時点の選定のための道具として、曲率に依拠した最適デザイン基準を提示し、その性能をシミュレーションで評価している。その結果、この最適デザインは、従来の最適デザインよりも、コンパートメント・モデルに含まれるパラメータの精度の高い推定値を与え得る。

さらに、生体内の薬物動態を「個体」あるいは「集団」の視点からみたときの統計的推論過程について体系的に論じている。このとき、集団の薬物動態を同定することを意図して、ベキ変換混合効果モデルを提示し、その性能を評価している。結果として、このモデルは、薬動学への一つの統計的接近法として威力を発揮することが示されている。

ここで提示された諸種の統計的方法論はいずれも、実地を意識した形式で展開が譲られている点で、相当に魅力的であり、広範な適用可能性を秘めている。よって本論文を博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。