

# S-PLUS による非線形薬物動態モデルの解析

## nls, nlme による非線形コンパートメントモデル解析の検討

株式会社ベルシステム24 薬物動態解析グループ  
笠井英史

医薬品開発過程において薬物の適切な用法用量を探索するために、薬物動態および薬力学に関する情報は極めて重要である。また、その情報は実際の医療現場においても医薬品を適正に使用するための一つの指針となりうる。提供すべき情報の種類としては種々考えられるが、用法用量と結果（薬物動態、さらには効果もしくは有害事象）との関連を定量的に捉えるためにはコンパートメントモデルによる解析結果が有用である。

例えば、2 相性の消失を示す薬物を投与量  $D$  で単回経口投与後  $t$  時間における血漿中薬物濃度の期待値  $f$  は次のコンパートメントモデル式で表される。

$$f = \frac{D}{V} \left[ \frac{\alpha - K_{21}}{(Ka - \alpha)(\alpha - \beta)} (e^{-\alpha t} - e^{-Ka t}) + \frac{K_{21} - \beta}{(Ka - \beta)(\alpha - \beta)} (e^{-\beta t} - e^{-Ka t}) \right]$$

ただし

$$\alpha + \beta = Ke + K_{12} + K_{21}, \quad \alpha \cdot \beta = Ke \cdot K_{21} \quad (\alpha > \beta)$$

ここで、 $V$  は中央コンパートメントの分布容積、 $Ke$ 、 $K_{12}$ 、 $K_{21}$ 、 $Ka$  はいずれも速度定数である。また、バイオアベイラビリティは 1 とした。

通常、薬物濃度測定値は正規分布もしくは対数正規分布に従うと仮定し、最小二乗法によりパラメータ  $V$ 、 $Ke$ 、 $K_{12}$ 、 $K_{21}$ 、 $Ka$  を推定する。ただし、上式はパラメータに関して非線形となっているため非線形最小二乗法が必要となり、nls() 関数を用いることとなる。nls() は例えば、

```
fit <- nls(vel~Vm*conc/(K+conc), data = Micmen)
```

のように、第 1 引数に「実測値~予測値」の形式で式を定義する。上のコンパートメントモデルのように「予測値」の部分が複雑になる場合には別途関数として定義すればよい。

ところで、一般に薬物動態におけるコンパートメントモデルは（連立）常微分方程式で表される。例えば、上に示したコンパートメントモデル式の元となっているのは次の微分方程式である。

$$V \frac{dC_1}{dt} = D \cdot Ka \cdot e^{-Ka \cdot t} - (Ke + K_{12})C_1V + K_{21}A_2$$

$$\frac{dA_2}{dt} = (Ke + K_{12})C_1V - K_{21}A_2$$

ここで、 $C_1$  は中央コンパートメントの薬物濃度、 $A_2$  はペリフェラルコンパートメントの薬物量である。この微分方程式は線形であるので解析的に解くことができる。このように線形微分方程式であらわされる場合を線形コンパートメントモデルという。

ところで、例えば次に示すように薬物代謝が飽和する場合には薬物動態は非線形の微分方程式（非線形コンパートメントモデル）で表されることになる：

$$V \frac{dC_1}{dt} = D \cdot Ka \cdot e^{-Ka \cdot t} - \left( \frac{Vmax}{Km + C_1} + K_{12} \right) C_1V + K_{21}A_2$$

ここで、 $Km$  はミカエリス・メンテン定数、 $Vmax$  は最大代謝速度である。この場合には解析解が得られないため、数値的に解きながら非線形最小二乗法を適用する必要がある。S-PLUS ならば `ivp.ab()` 関数によって（非線形）常微分方程式の数値解が得られる。そこで、`nls` と `ivp.ab` を組み合わせることで非線形コンパートメントモデルを用いた非線形最小二乗法の計算が可能となる。

さて、近年、患者における薬物動態を解析するための方法論として非線形混合効果モデルを用いた母集団薬物動態（population pharmacokinetics, PPK）解析が広く用いられている。PPK 解析にはソフトウェア NONMEM が使用されることが多いが、S-PLUS の `nlme()` 関数によっても解析が可能である。`nls` の場合と同様に、`ivp.ab` を併用することで非線形コンパートメントモデルに基づく解析も行える。

なお、`ivp.ab` による微分方程式の数値計算および `nlme` による非線形混合効果モデル解析はそもそも計算量が多いため、それらを組み合わせた場合の計算はさらに膨大になることが懸念される。S-PLUS のプログラムには、C あるいは Fortran 言語によって作成した外部ライブラリ（Windows なら DLL [dynamic link library]）を結合することができる。そこで、微分方程式の数値計算部分を外部ライブラリ（DLL）に任せることで計算の高速化が期待される。

ところで、SAS においては PROC NLIN で非線形最小二乗法、また、PROC NL MIXED で非線形混合効果モデルを扱うことができるが、いずれも非線形微分方程式を用いたモデル式の指定はできず、線形コンパートメントモデルにしか適用できない。PROC IML を用いれば非線形コンパートメントモデルによる非線形最小二乗法の計算は可能であるが、非線形混合効果モデル解析はできない。

発表においては、`nls()` 関数および `nlme()` 関数を用いたコンパートメントモデル解析の方法、特に非線形コンパートメントモデル解析の方法を紹介する。また、DLL をリンクした解析方法も例示する。