



誤解されやすい PK/PD モデリングの 9 つの概念


9 Frequently Misunderstood Concepts in PK/PD Modeling

ファーマコメトリクスを教えていて気付いたのですが、PK/PD モデリングにおける一部のコンセプトを上手く理解できない科学者は決して少なくないようです。論文でこれらの用語を読んだことはあっても、その意味を正確に理解していない方も多いのではないのでしょうか？あるいは、同僚がこうした用語を使っているのを聞いたことがあっても、その意味を尋ねるのを躊躇してしまうこともあるのではないのでしょうか？ここでは、薬物動態解析、バイオアナリシス、試験デザインに関連した重要なコンセプトを明らかにしていきます。

質の高い PK 解析には優れたバイオアナリシスが必要

バイオアナリシスは重要な研究分野です。バイオアナリシスは、薬物動態業務の品質に直接影響を与えます。薬物濃度は血液サンプル（またはその他のマトリクス）から分析装置を用いて測定されます。バイオアナリシスに関する多くの話題は、薬物動態業務に携わる人々にとって興味深いものであるはずですが、結局のところ、バイオアナリシスの結果こそが薬物動態解析の出発点となるのです。優れた料理人は、最高の食材を使っておいしい料理を作りたいと思うものです。それと同様に、薬物動態学者も、最高品質の薬物動態解析を見据えて、最善のバイオアナリシスツールを選択すべきです。

- **バイオアナリシスの検量線:** 検量線はバイオアナリシスの要です。検量線に基づいて、分析機器の応答が対象薬物の濃度に変換されます。検量線は、隠されたメッセージを解読するための魔法のデコーダーリングのようなものです。もしリングが正しくなければ、メッセージの解読は不可能です。そのため、検量線は重要です。検量線の作成方法だけでなく、関連する技術や課題を理解しておく必要があります。
- **分析法バリデーション:** 分析法バリデーションの目的は、「対象となる分析法が、生体試料中の薬物濃度を高い信頼性をもって確実に測定できることを実証すること」です。バリデーション




ンは、分析法が完璧であることを意味するものでも、対象試験に適していることを意味するものでもありません。バリデーションとは、分析法が信頼性と一貫性を確保するために設けられた一連の基準を満たしていることを意味します。

- **リガンド結合アッセイ**：ペプチド、タンパク、高分子などのサイズの大きな分子は、内因性の生体分子に由来するため「生物学的製剤」と呼ばれることがあります。一般的には体内で内因性物質として認識されないように改変されていますが、中にはインスリンのように実際の内因性物質と同一の製剤も存在します。こうした生物学的製剤の中には、標準的なクロマトグラフィー技術で十分に分析可能なものもあります。しかし、通常そのサイズの大きさと親水性の高さゆえ、HPLC/UV や LC/MS/MS でも検出が難しい製剤が多いため、リガンド結合アッセイによる分析が実施されています。

薬物動態解析のキーコンセプト

ノンコンパートメント解析（NCA）は、50 年以上にわたって薬物動態解析の主流であり続けています。NCA は、パーソナルコンピューターが非線形モデルフィッティングに十分な計算性能を備える以前に、薬物動態解析を標準化する手法として提唱されました。モデルフィッティングの代替手法として考案された NCA は、解析の再現性という強みをもっています。解析者のスキルやソフトウェアの種類に関わらず、NCA は同一のデータセットに対して同一の答えを導き出します。これはモデリングに用いるソフトウェアが多くの場合「自家製」であり、解析結果の差異が大きい時代には特に重要と考えられていました。現在でもなお NCA は薬物動態解析において重要な役割を果たしています。また、NCA は容易に自動化可能であるため、大規模かつ多様なデータセットも迅速に解析することができます。


- **消失速度定数の算出**：消失速度定数は、一次消失を仮定した場合に、薬物が体内から消失する速度を決定するパラメーターです。消失速度定数を表す略語には、 k_e 、 k_{el} 、 λ 、 λ_z などが挙げられます。消失速度定数は、その他の薬物動態パラメーターから算出することができます。その一方で、時間-薬物濃度データのプロットから算出することもできます。

- 
- **定常状態における薬物動態の理解**：「定常状態」とは薬物動態学において重要な用語ですが、少し抽象的で分かりにくいと感じる方も多いでしょう。一般的に、定常状態とは「生体において見かけ上薬物の入力（血管外投与では吸収）速度と薬物の消失速度が等しくなった状態」と定義されています。

試験デザインのヒント

豚の耳から絹の財布を作ることができないように、不適切なデザインの試験から優れた PK/PD 解析を実施することは不可能です。ファーマコメトリシャンとして、あなたは試験を正しい方向に導くことができます。同様に、試験デザインによってあなたの解析アプローチが決定されることもあり得ます。私は長年にわたり、多くの前臨床試験や臨床試験のデータに向き合ってきました。ここでは、私が得た数々のヒントから厳選したものを皆さんと共有します。

- **カセットドージングの利点と課題**：カセットドージングとは、主に非臨床試験における化合物のスクリーニング段階において 1 回の試験で複数の候補化合物の薬物動態データを収集するために用いられる手法です。典型的なカセットドージングによる薬物動態試験では、5～10 種類の化合物を動物個体に同時投与します。経時採血を実施し、LC/MS/MS を用いて各試料に含まれる各化合物の濃度を測定します。このように、5～10 の PK 試験を別々に実施する代わりに、1 回の試験で同等の情報を得ることができるのです。この手法は、より少ない動物数を用いたより多くの化合物のスピーディーな評価を可能にします。
- **採血時のサンプリング "ウィンドウ" の使用**：薬物動態解析に目的とした採血を臨床試験に組み込む際、臨床試験オペレーションの担当者から、「各採血時間にはどの程度の許容時間を設定すべきか」という質問がよく寄せられます。私の答えはいつも同じです、「許容時間の考慮は必要ありません」。このオペレーション担当スタッフの混乱は、経験の浅い臨床薬理学者によって何年もかけて刷り込まれてきた結果として生じています。私はいまだにプロトコルの中で、「PK が主要エンドポイントであるため、PK 評価に用いる採血は他のすべての活動よりも優先されるべきであり、他の作業を実施する前に予定された時間に実施されるべきであ



る」というような文言を目にします。残念ながら、このような常套句は科学的根拠に乏しく、現実に質の低い臨床データの原因となっています。私は、採血時間が PK パラメーターの計算に大きな影響を及ぼさないことを今後科学的に検証していくつもりです。

モデリングのトラブルシューティング

ここまでの内容で、バイオアナリシスの原則は理解いただけたと思います。さて、薬物動態のコンセプトを十分に理解し、試験デザインも完璧だとしましょう。しかし、PK/PD モデリングにはなお乗り越えるべきハードルが存在します。私が指導していた学生がよく混乱していたモデリングのコンセプトには次のようなものがあります：

- **モデルの識別可能性とは？**

薬物動態・薬力学データに基づくモデル構築には、創造性、忍耐力、そして努力が必要です。時には、そのような創造性が数学的な原則に反した結果、モデルフィッティングが不適切となり、解析者がフラストレーションを感じる場面に遭遇します。よくある失敗例として、親化合物と代謝物データの解析が挙げられます。両方(親化合物と代謝物)のデータがあるので、簡単に解析できるように思えますし、実際にそうなることもあります。しかし、数学的に重要な原則である「識別可能性」を常に意識してモデルを構築する必要があります。

- **-2LL そして尤度比とは？**

PK/PD モデリング & シミュレーションに関する文献を読んだことがあれば、「-2LL」や「尤度比」といった用語を目にしたことがあるでしょう。これらの用語は、2つのモデル候補を比較する際に使用されます。しかし、尤度比とは何でしょうか？ また、どのように使用するのでしょうか？ 詳細をこちらの記事で紹介しています。<https://www.certara.com/knowledge-base/what-is-the-2ll-or-the-log-likelihood-ratio/>



著者 :

Nathan Teuscher

Vice President of Pharmacometric Consulting, Certara

Original Article: <https://www.certara.com/knowledge-base/9-frequently-misunderstood-concepts-in-pkpd-modeling/>

サターラについて

サターラは、医薬品開発の最適化や健康転帰の改善に関する意思決定支援技術（バイオシミュレーション）やコンサルティングサービスのリーディングカンパニーです。サターラのソリューションは、医薬品開発から患者治療ライフサイクルの広範囲をカバーしております。最先端科学のモデリング&シミュレーション技術や規制戦略を用いて、規制上や商業上の成功確率向上のサポートをいたします。数百社にわたる世界的なバイオ医薬品企業、一流の学術機関、主要な規制当局が当社のお客様です。詳細は <https://jp.certara.com/> をご覧ください。

サターラ合同会社 〒105-0001 東京都港区虎ノ門4丁目2-12 虎ノ門4丁目MTビル2号館9階