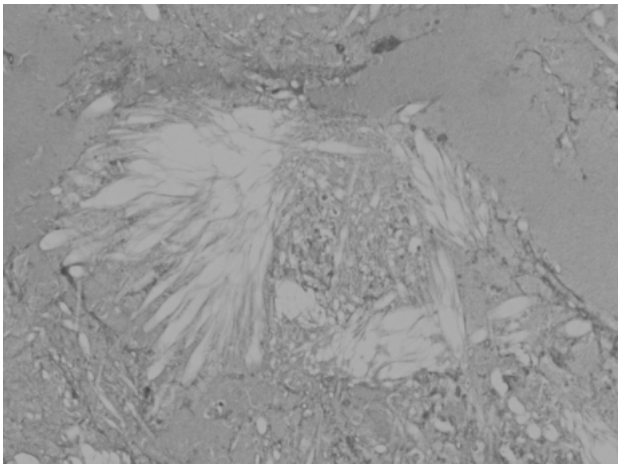

図2. 腫留切片の病理標本ー組織内にニフェカラントと考えられる結晶が認められる.

だけでなく，薬物の生体全体での動態をより正確には把握しなければならないと考える．その意味でも臓器内，細胞内での薬物の動態のより詳細な把握は非常に重要となるであろう．薬物は存在する環境が変われば大きくその動態が変化することが予測できる，今後より詳細な相互作用のメカニズム研究とともにより詳細な薬物の動態研究が臨床における多くのブラックボックスを明らかにすることと考える．今回は非常に特異的な3症例を提示して薬物の動態，相互作用を考えてみた．

レクチャーノート：統計質問箱(3)

慶應義塾大学病院薬剤部　笠井英史

このレクチャーノートでは読者の方からの質問を受け付けている旨，以前アナウンスした(Vol. 17, No. 6, pp. 13)ところ，早速質問が寄せられた．その質問とは次のようなものである．

「下記のプロトコルに基づいて解析をしていたのですが，検量線作成時の重み付けに関してよく分からないところがあります．

『既知の濃度の試料を各々4回測定し，得られた値を用いて，最小二乗法による回帰直線式から検量線

$$Y = a \cdot X + b$$

を作成する．ただし，Yは測定値，Xは(既知)濃度であり，係数a, bを最小二乗法により推定するものとする．最小二乗法の計算を行う際の重み付けは，重みなし，$1/X$，$1/X^2$の3通りを検討する』

これらの3通りの重み付けについて，どういう基準に基づいてそれぞれの重みを選択すればよいのか教えてください」

さて，重みの選択方法を議論する前に，まず，最小二乗法の計算原理について考えてみよう．最小二乗法によって回帰直線を求める方法，すなわち，切片a，傾きbを求める方法とは，

$$\sum \{Y_{obs} - (a \cdot X + b)\}^2$$

の値を最小にするようなaおよびbを求める方法に他ならない．なお，ここでY_{obs}と記したのは，この計算においては，測定値Yの実測値を用いることを強調したかったためである．

ただし，この方法で適切な回帰直線が求められるためには条件がある．その条件とは，広い設定濃度(すなわちX)の範囲にわたって，測定値のばらつきが一定であると仮定できることである．

しかし，一般に，広い設定濃度範囲での測定値というものは，ばらつきの大きさが系統的に変化することが多い．よくあるのが，ばらつき(標準偏差)が設定濃度に比例して大きくなる，というパターンであろう．こういうときに，一律に$\{Y_{obs} - (a \cdot X + b)\}^2$の和を算出すると，$Y_{obs}$の大きな点(すなわち，絶対的なばらつきも大きい点)に全体の和が引きずられてしまう．そこで，重みwを導入して，上述の式の代わりに，

$$\sum w \cdot \{Y_{obs} - (a \cdot X + b)\}^2$$

を最小化することにするわけである．そうすると問題は，適切な重みwをどう設定すればよいか，となる．その答えを先に述べてしまうと，この際，理論的に理想的なwとは，$\sqrt{w}\{Y_{obs} - (a \cdot X + b)\}$のばらつきが一定となるような$w$である．すなわち，$Y_{obs}$の大きいデータに対しては小さな$w$，逆に，小さな$Y_{obs}$に対しては大きな$w$を設定することによって，$\sqrt{w}\{Y_{obs} - (a \cdot X + b)\}$の値を全体としてほぼ同じ程度のオーダーにしたいわけである．

さて，上述の，測定系によくみられるばらつきのパターン(測定値の標準偏差σが設定濃度に比例する，言い換えれば，変動係数CVがほぼ一定となる)を考えると，wの最適な候補としては，

$$w = \frac{1}{\sigma^2}$$

が考えられる．なぜならば，このとき，

$$\sqrt{w}\{Y_{obs} - (a \cdot X + b)\} = \frac{Y_{obs} - (a \cdot X + b)}{\sigma}$$

のばらつきが一定になると考えられるからである(σがYに比例すると仮定しているから，このことが言える)．

さて，ではσはどうやって求めればよいか．各設定濃度に対して繰り返し測定がなされているならば，その測定値のばらつき(標準偏差)をσの推定値とすることも考えられる．今回の質問のケースでは，同一設定濃度に対して4回繰り返し測定されていることから，このアプローチも可能かもしれない．しかし，$n=4$のデータに基づく標準偏差の推定値はあまり信頼がおけるものではない．感覚的にいうならば，標準偏差を推定するためには，$n=10$以上はないと不安であろう．

ではどうするか．上で，σはYに比例していると仮定したわけであるから，σの代わりにYを用いて

$$w=\frac{1}{Y^2}$$

としてもよいことになる．さらに，$Y=a\cdot X+b$において$a>0$かつbが非常に小さいならば，YはXに比例することになるので，

$$w=\frac{1}{X^2}$$

とおいても(理論的には)同等になる．

なお，$w=1/Y^2$と書いたが，実はこのYには二通りの選択肢が存在する．すなわち，実測値Y_{obs}を用いるかあるいは，$a\cdot X+b$による計算値Y_{calc}を用いるかである．Y_{obs}を用いると理論的にはあまりよくない結果が得られることが知られている(なぜならば，Y_{obs}には必ず誤差が含まれているので)．よって，Y_{calc}を用いて重み付けするほうが望ましいわけであるが，この計算はやや厄介になってしまうので，通常の回帰分析ソフトでは対応していないこともあろう．専門の統計解析ソフトの類が必要になってくる．

さて，「最適な重みはどのように選択すればよいであろうか」という質問の回答である．考え方としては，ある設定濃度と，そのときの測定値のばらつきとの関係がどのようになっているかを検討し，その性質に応じて重みを選択すればよい，ということになる．代表的なパターンで言うならば，

1．ばらつきが設定濃度範囲内でほぼ一定と考えられるならば，重み付けは不要．

2．ばらつき(標準偏差)が設定濃度に比例して大きくなるならば，$w=1/Y^2$の重み．

となろうか．

ところで今回は，定量分析における検量線作成の際の重み付けについて述べてきたわけであるが，この考え方は何も検量線の計算だけに限るわけではない．例えば，コンパートメントモデルを血中濃度データに当てはめて，薬物動態パラメータを推定する際，非線形最小二乗法が用いられる．このときにも最適な重みの選択という，検量線のときと全く同じ問題が発生するのは皆さんよくご承知のことであろう．そして，最適な重みに関する考え方に関しても，全く同じである．一般に，血中濃度測定値のばらつきは，その測定値に比例して大きくなることが多い．したがって，$w=1/Y^2$の重みが最適となることが一般的には多いものと思われる．なお，この場合，$w=1/X^2$で代用することはもちろん不可能である．

最後に蛇足．$w=1/Y$のタイプの重みが理論的に最適となるような種類のデータも存在しうるが，やや特殊であるので今回は紹介を省略する．

レクチャーノート：ヒト代謝の *in vitro* からの予測戦略(3)

In vitro データに基づくヒト肝代謝クリアランスの予測：*In vitro–In vivo scaling* 法の適用と留意点(2)

山之内製薬代謝研究所　岩坪隆史

今回は，具体的な事例をあげて，CYP発現系に基づく予測，肝ミクロソーム試料に基づく *in vitro–in vivo* 相関と乖離の原因などについて触れてみたい(式および文献の番号は前号からの続きである)．

1　*In vitro–In vivo* 相関性と乖離の原因

In vitro 代謝実験にはCYP発現系，肝や小腸のミクロソーム，肝細胞系，肝スライス等，様々なヒト関連試料が用いられるが，今回は中でも特に汎用されている肝ミクロソームを使用した場合の *in vitro–in vivo scaling* 法の予測性(*In vitro–In vivo* 相関性)に関して影響を及ぼすと考えられる因子(乖離の原因)について述べる．また，それに先立ち，肝ミクロソームの代替としてのCYP発現系の可能性についても簡単に紹介する．

(1)　CYP発現系に基づく予測

ヒト肝試料の使用に関しては当初より倫理的な問題も懸念されたため，ヒト肝試料の代替となり得る *in vitro* 代謝実験系として，ヒト代謝酵素の発現系の利用についても種々の検討がなされてきた．CYP発現系に基づく *in vivo* 予測において，最後の *in vivo* への外挿プロセスは基本的に肝ミクロソームに基づく予測と同じになるので，まずは，発現系において得られたCL_{int}に基づくヒト肝ミクロソームにおけるCL_{int}の予測性でもって評価される．

一つの手法として，CYP発現系における代謝パラメータを，ヒト肝および用いた発現系の両ミクロソーム中のmg蛋白あたりの当該CYP含量比をcorrecting factorとして