

数学とあわせて学ぶ薬物速度論（3）～近似

1-コンパートメント静脈内瞬時投与（静注）モデルの式は mono-exponential で比較的簡単な数式である。2-コンパートメントモデルになると指数関数はふたつ（bi-exponential）となり、あるいは経口投与や点滴投与時の血中濃度を表す式は、吸収や点滴といった「入力」部分の式が加わりさらに複雑になる。そのため、数式の一部の項を「近似」することで省略し簡単な式にする工夫がなされる。

(1-1) 静注 2-コンパートメントモデル

静注 1-コンパートメントモデルでの血中濃度を表す式は次のとおりで、

$$Cp(t) = \frac{Dose}{Vd} \cdot \exp\left(-\frac{CL}{Vd} \cdot t\right) = \frac{Dose}{Vd} \cdot \exp(-ke \cdot t)$$

静注 2-コンパートメントモデルでは項が増えて次のようになり、推移は図のようになる。

$$Cp(t) = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + B \cdot \exp(-\beta \cdot t)$$

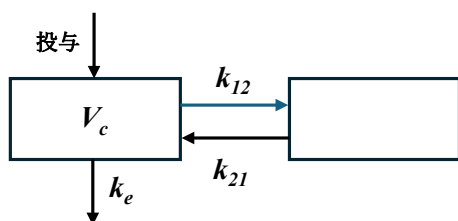
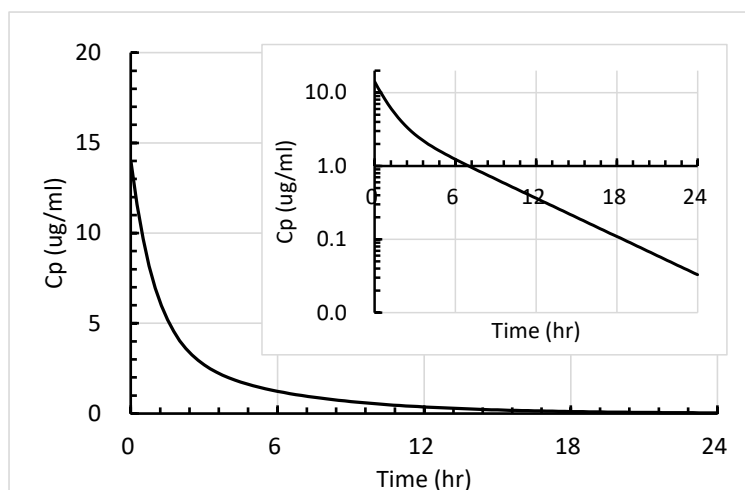
挿入図のように片対数グラフでは 2 本の直線を加えた形状となる。最初の直前部分を α 相（分布相）、あとの直前部分を β 相（消失相）という。

それぞれの相での半減期は、

$$t_{1/2,\alpha} = \frac{\ln(2)}{\alpha}$$

$$t_{1/2,\beta} = \frac{\ln(2)}{\beta}$$

で計算でき、それぞれ分布相半減期、消失相半減期とよばれる。



2-コンパートメントモデルでは仮想的な「コンパートメント」をふたつ仮定するので、薬物動態パラメータとしてふたつのコンパートメント間での薬物の一次移行速度定数 (k_{12} 、 k_{21})、およびセントラルコンパートメントでの分布容積 V_c が定義され $Cp(t)$ との関係が示される。

$$Cp(t) = \frac{Dose \cdot (\alpha - k_{21})}{V_c \cdot (\alpha - \beta)} \cdot \exp(-\alpha \cdot t) + \frac{Dose \cdot (k_{21} - \beta)}{V_c \cdot (\alpha - \beta)} \cdot \exp(-\beta \cdot t)$$

$$\alpha = \frac{1}{2} \left\{ (k_{12} + k_{21} + k_e) + \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_e)^2 - 4 \cdot k_e \cdot k_{21}} \right\}$$

$$\beta = \frac{1}{2} \left\{ (k_{12} + k_{21} + k_e) - \sqrt{(k_{12} + k_{21} + k_e)^2 - 4 \cdot k_e \cdot k_{21}} \right\}$$

(1-2) 静注 2-コンパートメントモデルを近似するときの例

コンパートメントモデルは、あくまで「簡略化し数式で表したモデル」であってデータを説明するための数式に過ぎない。例えば 2-コンパートメントに従うとされている薬物であっても、分布 (α) 相でのデータが存在しなければ、2-コンパートメントモデルを使ってもよいのか、再考する必要がある。例えば先のグラフで、血中濃度実測データが 4 時間目以降 (β 相のみ) で得られたのであれば、 α 相を説明するデータが無いので β 相のみを mono-exponential で説明するという工夫が必要になる。このことは、この薬物が 1-コンパートメントモデルに従うことを意味するのではなく、得られたデータを説明するための最適なモデルが mono-exponential であるという解析上の理由があるだけである。このような場合は ke を用いるのではなく、 β を残した次の式を用いると厳密 (混乱が少ない?) かもしれない。見かけは情注 1-コンパートメントモデルと同じである： $Cp(t) = B \cdot \exp(-\beta \cdot t)$

(1-3) 反復投与時において静注 2-コンパートメントモデルを近似する例

投与間隔 τ で反復投与した時の、静注 2-コンパートメントモデルを用いたときの定常状態での血中濃度式は次のようになり、

$$Cp(t) = A \cdot \exp(-\alpha \cdot t) \cdot \frac{1}{1 - \exp(-\alpha \cdot \tau)} + B \cdot \exp(-\beta \cdot t) \frac{1}{1 - \exp(-\beta \cdot \tau)}$$

トラフ値 (次回と直前の濃度が最低値となる時点) での血中濃度は $t = \tau$ のときで次式になる。

$$Cp(\tau) = A \cdot \exp(-\alpha \cdot \tau) \cdot \frac{1}{1 - \exp(-\alpha \cdot \tau)} + B \cdot \exp(-\beta \cdot \tau) \frac{1}{1 - \exp(-\beta \cdot \tau)}$$

例えば、定常状態でのトラフ値をある目標値に設定した場合の推奨投与量を計算してみる。そのままの式でも計算はできるが、近似的に α 相の影響は少ない (= 右辺第 1 項は 0 と近似できる) とすると、

$$Cp(\tau) \cong B \cdot \frac{\exp(-\beta \cdot \tau)}{1 - \exp(-\beta \cdot \tau)} = \frac{Dose \cdot (k_{21} - \beta)}{V_c \cdot (\alpha - \beta)} \frac{\exp(-\beta \cdot \tau)}{1 - \exp(-\beta \cdot \tau)}$$

となり、 $Cp(\tau)$ を目標トラフ値とし既存の薬物動態パラメータ値を代入すると $Dose$ が計算できる。

この近似は静注時だけでなく、分布相がトラフ値に影響しないと仮定できる場合なら点滴モデルや経口投与モデルにも適用できる。

(2) 経口投与モデルでの近似

経口 1-コンパートメントモデルの血中濃度は次の式で与えられる。

$$Cp(t) = \frac{Dose \cdot F \cdot ka}{Vd \cdot (ka - ke)} \{ \exp(-ke \cdot t) - \exp(-ka \cdot t) \}$$

ここで、 F はバイオアベイラビリティ、 Vd は分布容積、 ka , ke はそれぞれ吸収あるいは消失の一次速度定数である。ここでトラフ値では吸収相の影響をほぼ受けないと考えて、 ka が含まれる右辺カッコ内第 2 項を 0 と近似すると、

$$Cp(t) = \frac{Dose \cdot F \cdot ka}{Vd \cdot (ka - ke)} \exp(-ke \cdot t)$$

と簡単な式になる。

投与間隔 τ で反復投与した時の定常状態でのトラフ値は

$$Cp(t) = \frac{Dose \cdot F \cdot ka}{Vd \cdot (ka - ke)} \left\{ \frac{e^{-ke\tau}}{1 - e^{-ke\tau}} - \frac{e^{-ka\tau}}{1 - e^{-ka\tau}} \right\}$$

となるが、ここでトラフ値では吸収相の影響をほぼ受けないと考えて、 ka が含まれる右辺カッコ内第2項を0と近似すると、

$$Cp(t) = \frac{Dose \cdot F \cdot ka}{Vd \cdot (ka - ke)} \left\{ \frac{e^{-ke\tau}}{1 - e^{-ke\tau}} - \frac{e^{-ka\tau}}{1 - e^{-ka\tau}} \right\} = \frac{Dose \cdot F \cdot ka}{Vd \cdot (ka - ke)} \left\{ \frac{e^{-ke\tau}}{1 - e^{-ke\tau}} \right\}$$

と簡単な式になる。

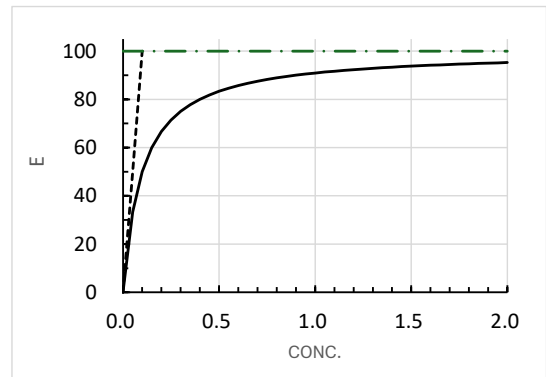
(3) Emax モデルでの近似

最も簡単な Emax モデルは次の式で表すことができ、グラフは図のようになる。ここで E は効果の程度、 E_{max} は効果の最大値、 EC_{50} は効果の半分を示す薬物濃度、 C は薬物濃度である。

$$E = \frac{E_{max} \cdot C}{EC_{50} + C}$$

$EC_{50} \ll C$ のとき、 $E = E_{max}$ で図の一点鎖線になる。

$EC_{50} \gg C$ のとき、 $E = E_{max} \cdot C / EC_{50}$ で図の点線になり、初期の（濃度が低い時の）比例性のある部分を説明できる。これら2本の直線の合計が Emax の曲線となるので、測定するデータは横軸（この例では CONC）が、両方の直線を説明できるような測定ポイントになるように計画が必要である。言い換えると、CONC が小さい範囲だけのデータでは E_{max} 近辺の解析が不正確になるし、CONC が大きい値だけの場合には立ち上がり部分の解析が不正確となる。 E_{max} 、 EC_{50} を予測した上で測定ポイントに関するデザインを考える必要がある。



(4) (発展) テイラー展開

関数 $f(x)$ が定数 a の近くで

$$f(x) = f(a) + f'(a)(x - a) + \frac{f''(a)}{2!}(x - a)^2 + \frac{f'''(a)}{3!}(x - a)^3 + \dots$$

とできるとき、これを関数 $f(x)$ の定数 a の周りのテイラー展開 (Taylor expansion) という。右辺第三項以降がほとんど無視できるとすると、次のように近似できる。

$$f(x) \cong f(a) + f'(a)(x - a)$$

この方法により、 $f(x)$ が非線形（直線ではない形状の式）のときに、線形（直線）の式に近似し簡単にでき、母集団解析モデルのような複雑なモデルを簡略化する際に用いられる。

以上