

薬物併用効果の解析

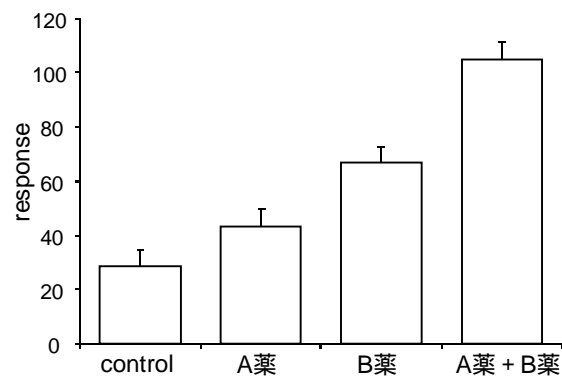
杉本 忠則
大日本住友製薬 研究管理部

An analytic method for the combinational effect

Tadanori Sugimoto
Research Administration, Daiinippon Sumitomo
Pharma Co., Ltd.

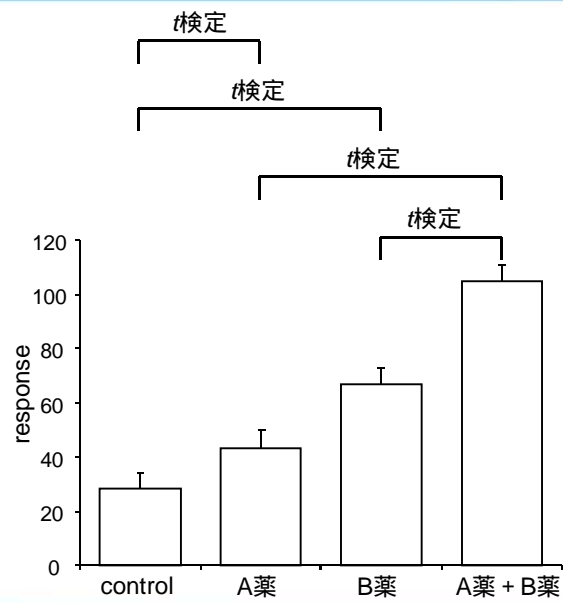
1

A薬とB薬を併用した場合
その併用効果を解析できないだろうか？



2

t検定で調べてみる



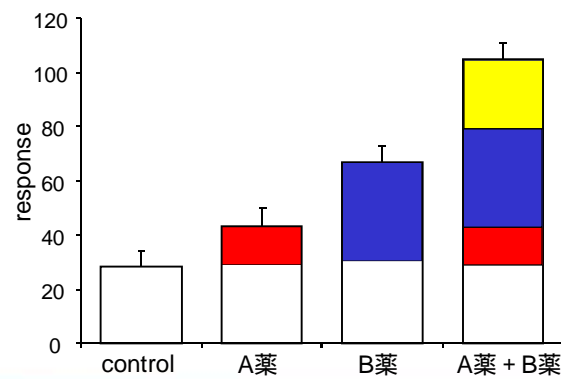
二元配置分散分析で調べてみる

5

併用効果の解析 二元配置分散分析の交互作用項の検討

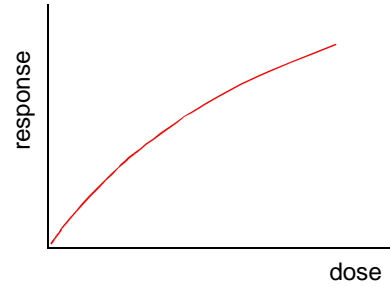
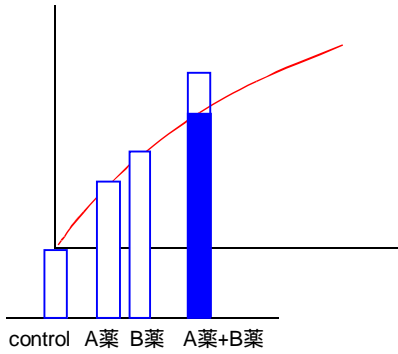
$$response = baseline + E_A + E_B + \varepsilon$$

$$response = baseline + E_A + E_B + E_{A \times B} + \varepsilon$$



6

一般的な薬理反応では



⇒ A薬とB薬は併用すると拮抗作用がある。

A薬 A薬 A薬
2mg 3mg 5mg

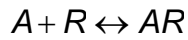
⇒ A薬は用量が増加すると拮抗作用を示すという結論に至ってしまう。

受容体理論的に調べてみる

前提条件

1. 薬物は受容体で拮抗
2. 薬物は部分作動薬、あるいは余剰受容体がない完全作動薬

薬物Aのみが受容体Rに結合して反応する場合



$$[R]_0 = [R] + [AR]$$

$$K_A = \frac{[A][R]}{[AR]}$$

$$[AR] = \frac{[R]_0[A]}{[A] + K_A}$$

K_A : AとRとの解離定数
 k_A : Aの固有活性
 E_{Amax} : Aによる最大反応

$$E = k_A[AR] = \frac{k_A[R]_0[A]}{[A] + K_A}$$

$$= \frac{E_{Amax}[A]}{[A] + K_A}$$

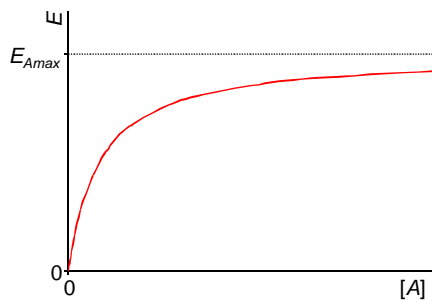
ただし、

$$E_{Amax} = k_A[R]_0$$

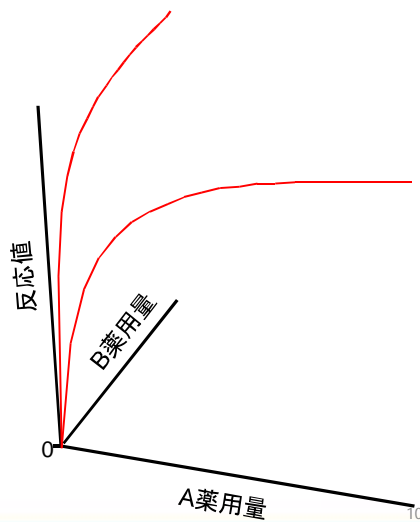
9

$$E = \frac{E_{Amax}[A]}{[A] + K_A}$$

をグラフで示すと



2つの薬物が作用する場合のグラフ
 (併用は考えない)



薬物Aと薬物Bが同一受容体Rに結合して反応する場合 1



$$[R]_0 = [R] + [AR] + [BR]$$

$$K_A = \frac{[A][R]}{[AR]}$$

$$K_B = \frac{[B][R]}{[BR]}$$

$$[AR] = \frac{[A][R]_0 K_B}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

$$[BR] = \frac{[B][R]_0 K_A}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

11

薬物Aと薬物Bが同一受容体Rに結合して反応する場合 2

$$[AR] = \frac{[A][R]_0 K_B}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A} \quad [BR] = \frac{[B][R]_0 K_A}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

$$E = k_A [AR] + k_B [BR] = \frac{k_A [A][R]_0 K_B}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A} + \frac{k_B [B][R]_0 K_A}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

$$= \frac{E_{Amax} [A]K_B + E_{Bmax} [B]K_A}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

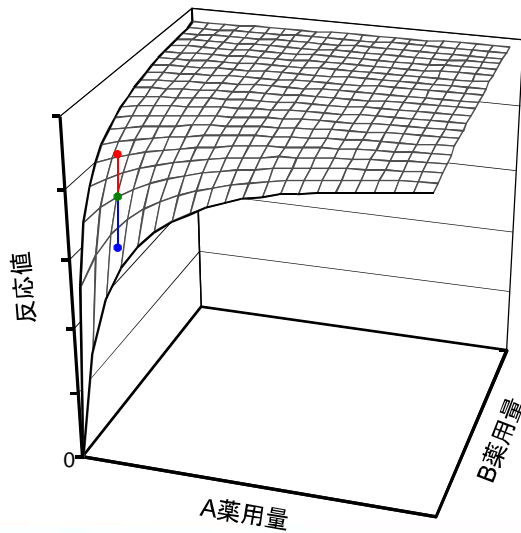
$$= \frac{E_{Amax} [A]K_B + E_{Amax} r [B]K_A}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

$$= \frac{E_{Amax} ([A]K_B + r [B]K_A)}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

r : AとBとの固有活性比

$$r = \frac{k_B}{k_A} = \frac{E_{Bmax}}{E_{Amax}}$$

12



相加作用
相乗作用
拮抗作用

13

単独の場合 $E = \frac{E_{Amax} [A]}{[A] + K_A}$ $E = \frac{E_{Bmax} [B]}{[B] + K_B} = \frac{rE_{Amax} [B]}{[B] + K_B}$

併用の場合 (相加の作用)

$$E = \frac{E_{Amax} ([A]K_B + r[B]K_A)}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

併用により反応値が変わる場合 (相加作用のk倍になる)

$$E = \frac{kE_{Amax} ([A]K_B + r[B]K_A)}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

1つの式にまとめる

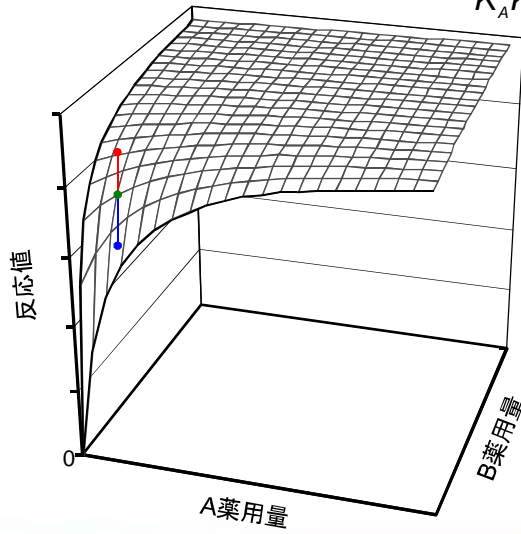
$$E = \frac{\{1 + (k-1)z\}E_{Amax} ([A]K_B + r[B]K_A)}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

ただし、
単独では z=0
併用では z=1

併用による反応値が相加作用の理論値と変わらない場合 k=1
変わる場合 k≠1

14

$$E = \frac{\{1 + (k-1)z\} E_{Amax} ([A]K_B + r[B]K_A)}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

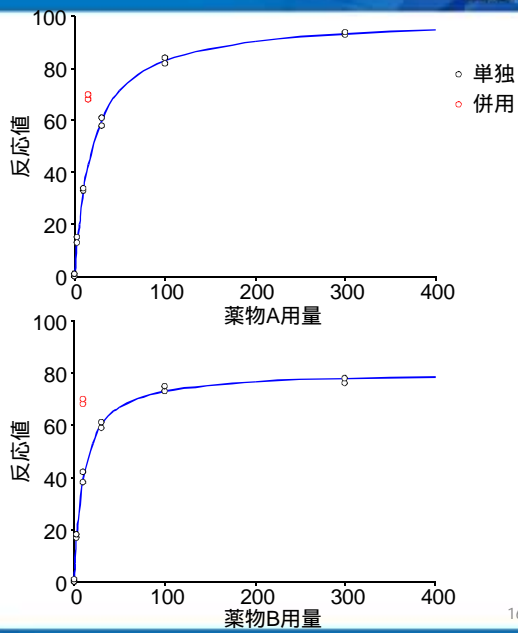


相加作用 : $k=1$
 相乗作用 : $k>1$
 拮抗作用 : $k<1$

データ例

用量		反応値	
薬物 A	薬物 B		
0	0	0	1
3	0	13	15
10	0	33	34
30	0	58	61
100	0	82	84
300	0	93	94
0	3	17	18
0	10	38	42
0	30	59	61
0	100	73	75
0	300	76	78
15	10	68	70

(杉本・日薬理誌(134)より改変)



用量		ダ ミー 変数	反応値	
薬物 A	薬物 B		[A]	[B]
		z	E	
0	0	0	0	1
3	0	0	13	15
10	0	0	33	34
30	0	0	58	61
100	0	0	82	84
300	0	0	93	94
0	3	0	17	18
0	10	0	38	42
0	30	0	59	61
0	100	0	73	75
0	300	0	76	78
15	10	1	68	70

回帰式

$$E = \frac{\{1 + (k-1)z\} E_{Amax} ([A]K_B + r[B]K_A)}{K_A K_B + [A]K_B + [B]K_A}$$

k, E_{Amax}, K_A, K_B, r を非線形回帰にて推定
解析ソフトウェアはJMP, SAS使用

(杉本, 日薬理誌(134)より改変)

17

解析したプログラム(SAS)

```
data;
input a b response z @@;
cards;
  0 0 0 0 0 0 1 0 3 0 13 0 3 0 15 0
  10 0 33 0 10 0 34 0 30 0 58 0 30 0 61 0
  100 0 82 0 100 0 84 0 300 0 93 0 300 0 94 0
  0 3 17 0 0 3 18 0 0 10 38 0 0 10 42 0
  0 30 59 0 0 30 61 0 0 100 73 0 0 100 75 0
  0 300 76 0 0 300 78 0 15 10 68 1 15 10 70 1
;
proc nlin;
parms EA=90 KA=100 KB=100 r=1 k=1;
model response = (1+(k-1)*z)*EA*(a*KB+b*KA*r)/(KA*KB+a*KB+b*KA);
run;
```

18

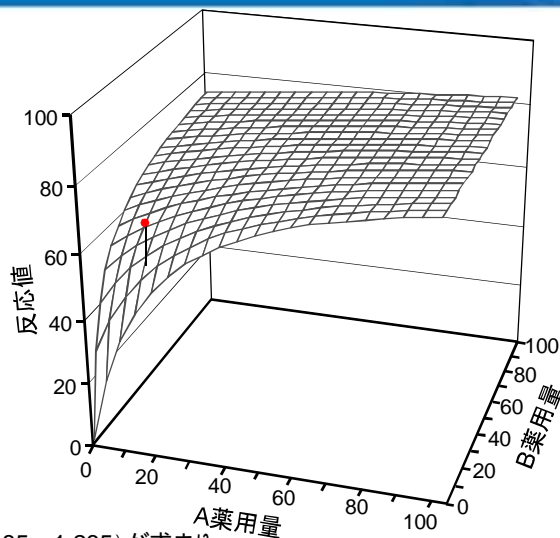
JMP (Ver. 6.0.2) による解析結果

パラメータ	推定値	標準誤差	95% 近似信頼限界
k	1.2248	0.0189	1.1852 ~ 1.2645
EA	99.4189	0.9761	97.3758 ~ 101.5
KB	10.2765	0.4465	9.3420 ~ 11.2109
KA	19.7192	0.7383	18.1738 ~ 21.2645
r	0.8102	0.0113	0.7864 ~ 0.8339

SAS (Ver.9.1.3) による解析結果

パラメータ	推定値	標準誤差	95% 近似信頼限界
k	1.2248	0.0189	1.1852 ~ 1.2645
EA	99.4189	0.9761	97.3758 ~ 101.5
KB	10.2765	0.4465	9.3420 ~ 11.2109
KA	19.7192	0.7383	18.1738 ~ 21.2645
r	0.8102	0.0113	0.7864 ~ 0.8339

$k=1.225 (1.185 \sim 1.265)$ が求めたので、これを参考にこの反応について薬理学的に考察することができる。



$k=1.225 (1.185 \sim 1.265)$ が求まり、併用における反応値と相加とした場合の反応値との位置関係がわかる。(杉本・日薬理誌(134)より改変)

まとめ

「薬物併用効果を解析したい」とよく相談を受ける。その場合、相談者は併用効果とは何を示すかを定義できていないことが多い。

今回、併用薬物が同一の薬物受容体を介するとして算出される反応値を超える(もしくは、下回る)反応が起きる場合に併用効果があると定義した。

この定義に基づき、非線形回帰を利用した解析方法を提案し、サンプルデータに対してJMPとSASでの解析を試みた。

参考文献

杉本忠則. 薬物併用効果の解析. 日本薬理学雑誌 134: 265-270 (2009).