

Jxiv

[ジェイカイク / dʒéikaiv]

Title	
Author(s)	
Citation	<p>Journal title (Repository name etc.), Volume, Issue, Pages (Article number) etc. ・ ジャーナル名 (刊行物・サイト名) ・ 巻号 ・ ページ (その他論文番号等) :</p> <p>・ DOI (URL)</p> <p>Publication Date: yyyy/mm/dd ・ 出版日 : 年 月 日</p> <p>Publisher ・ 出版者 :</p>
Declaration	<p>This preprint is the _____ of the above. ・ 本プレプリントは、上記論文の _____ である。</p> <p>All necessary permissions from the publisher have ・ ジャーナル (出版者) から必要な許諾を been obtained not been obtained 得ている 得ていない</p>
Notes	

【翻訳】

Toshiaki Ara and Hiroyuki Kitamura. Review of the Simulators used in Pharmacology Education and Statistical Models When creating the Simulators.

Applied Biosciences. 2025; 4(1):6. <https://doi.org/10.3390/applbiosci4010006>

薬理学教育で使用されるシミュレーターおよび シミュレーター作成時の統計モデルに関する総説

荒 敏昭^{1)*}、喜多村洋幸²⁾

1) 松本歯科大学・薬理学講座

2) 松本歯科大学病院・総合診療科

*責任著者：399-0781 長野県塩尻市広丘郷原 1780、E-mail: toshiaki.ara@mdu.ac.jp

概要

動物実験は薬理学教育において長年にわたり行われている。しかし、動物愛護の観点から実験動物の使用数を減らすことが必要である。シミュレーターの使用は効果的であるが、既存の動物実験用のシミュレーターが存在しない場合にはシミュレーターを作成する必要がある。この総説で筆者らは薬理学教育で使用するためのシミュレーター（自由にダウンロード可能なあるいは市販の）について説明する。さらに、動物実験のシミュレーターを作成するための2種類の方法を紹介する。1つ目は生物学的検定法、2つ目は薬物投与から反応を示すまでの時間を計測する実験である。また、実習結果に対して当てはめる5つの曲線（ロジスティック曲線、正規分布の累積分布関数、Gompertz 曲線、von Bertalanffy 曲線、Weibull 分布の累積分布関数）およびそれらの逆関数を紹介する。この手法を使用することで薬物投与から反応を示すまでの時間を算出するためのシミュレーターを作成することが可能になる。さらに、局所麻酔薬のための階層ベイズモデルを用いた統計モデルを紹介する。また、推定されたパラメータ間の相関を考慮することで動物実験の結果と類似したシミュレーション結果を得るシミュレーターを作成することが可能になると考えられる。様々な理由によって動物実験が困難な薬理学機関でこれらのシミュレーターを使用することで薬理学教育が可能になるだろう。シミュレーターに基づいた教育が将来的に増加することが期待される。

キーワード：薬理学教育; 動物代替法; シミュレーター; 統計モデル; シグモイド曲線

1 緒言

現在、薬理教育の一環として薬物の効果を知るために動物実験が行われている。学生実習で使用される代表的な薬物として、全身麻酔薬（吸入麻酔薬、静脈麻酔薬）、局所麻酔薬、筋弛緩薬、自律神経薬（交感神経系、副交感神経系）、抗炎症薬、鎮痛薬、止血薬、抗凝固薬などがある（表 1）。また、生物学的検定法（bioassay）の実習では薬物に対する反応の有無をもとにして 50%有効量（ED₅₀）、50%中毒量（TD₅₀）、50%致死量（LD₅₀）を算出する。薬物動態の実習では、投与した試薬の血中濃度を測定する。

動物福祉がますます重要になるにつれ、実験に使用される動物の数もそれに応じて減らすことが望ましい。実験動物代替法のために以下の 3R が効果

的な戦略である：Replacement（代替法の利用）、Reduction（使用動物数の削減）、Refinement（痛みやストレスに対する配慮）[1]。この観点から、シミュレーターを使用することが望ましい。しかし、薬理学教育用のシミュレーターは少ない。既存のシミュレーターを表 2 および表 3 にまとめてあるが、その他の多くの動物実験用のシミュレーターは存在しない。したがって、動物数を削減するためには新規のシミュレーターを作成することが望ましい。

この総説では、(1) 薬理学教育で使用されるシミュレーターを紹介する。また、(2) 既存のシミュレーターが存在しない場合にシミュレーターを作成するために使用される統計モデルを紹介し、データにあてはめる曲線に焦点を当てる。さらに、(3) 筆者らの近年の研究 [7, 8] で使用した統計モデルおよびコンピューターシミュレーションの結果を示す。

表 1: 薬理学教育における動物実験の例

薬物・実験*	測定項目	使用動物
全身麻酔薬 吸入麻酔薬・静脈内麻酔薬	導入時間、持続時間	マウス
局所麻酔薬*	刺激毛による角膜の瞬目反射 針刺激に対する皮膚収縮反応	ウサギ モルモット
筋弛緩薬*	腹直筋の収縮・弛緩	カエル
自律神経作用薬*	マグヌス法：小腸の収縮・弛緩	モルモット
抗炎症薬	カラゲニン誘発測定浮腫法 耳血管からの色素漏洩	ラット ウサギ
鎮痛薬	刺激に対する反応 ホットプレート法 / tail flick 試験 酢酸 writhing 法 / ホルマリン法 tail pinch 法	マウス マウス マウス
血液作用薬 抗凝固薬	尾を切断してから止血するまでの時間 Duke 法に類似した方法	マウス
生物学的検定法		
50%有効量 (ED ₅₀)	鎮痛薬の効果	マウス
50%致死量 (TD ₅₀)	ペンテトラゾールあるいはリドカインによるけいれん	マウス
薬物動態*	薬物の血中濃度	マウス、ラット

アスタリスク* はシミュレーターが存在していることを示す (表 2 および表 3 を参照)

2 薬理学教育で使用されるシミュレーター

この節では動物実験のシミュレーターを紹介する。以前の総説では、Ezeala が薬理学教育で使用できる自由にダウンロードできる数種類のシミュレーターを紹介し [9]、Andrews と Barta が臨床薬理学で使用されるシミュレーターを紹介した [10]。

2.1 自由にダウンロードできるシミュレーター

実験動物代替法として OBSim および RatCVS (Strathclyde Pharmacology Simulations package など) [2], 薬物動態学 [11] など、さまざまな分野でコンピューターシミュレーターが使用されている。自由に¹⁾ダウンロードできる一般的なシミュレーターを表 2 に示す。以下の情報は、各シミュレーターの Web サイトの情報および Ezeala の総説 [9] を参考にした。

OBSim [2] はモルモット回腸、ウサギ空腸、ニトリ頸二腹筋、ラット動脈の 4 種類の組織を使用した古典的な *in vitro* の薬理実験をシミュレートしたものである。OBSim は、モルモットの回腸を使用して未知の薬物 (1, 2, A-D) の薬理学的特性を調べるためにも使用される。学生はこのプログラムを

1) 訳注：free は無料という意味が普通であるが、オープンソースの世界では自由という意味がある。

使って薬物が作動薬か拮抗薬かを判断する [9]。

Virtual Cat [2] は全身麻酔をかけたネコの実験を再現するように設計されたシミュレーターである。Virtual Cat は薬物が心血管系と骨格筋系に及ぼす影響をスクリーニングするために使用される。Virtual Cat は 15 種類の標準薬と 17 種類の未知の薬が血圧、心拍数、骨格筋および瞬膜の収縮に及ぼす影響を表示する。実習では学生はこのシミュレーターを使用して、作動薬、拮抗薬、血管拡張薬が心血管機能に及ぼす影響を調べる [9]。

Rat Cardiovascular System (RatCVS) [2] は、正常ラットおよび脊髄損傷ラットの心血管系に対する薬物 (22 種類の標準薬と 10 種類の未知薬物) の影響を調べるシミュレーターである。実習では学生は教員の指示に従って実験を行い、観察された結果に対して科学的な説明を加える [9]。

Virtual Twitch [2] は、ラットの横隔膜神経と片側横隔膜の切片のシミュレーターである。これは、神経筋遮断薬や拮抗薬および神経筋伝達に影響を与える薬物の作用を調べるために使用される。

Virtual NMJ [2] は、骨格筋神経筋接合部における神経筋伝達に関連する電位を記録する実験のシミュレーターである。学生はこのシミュレーターを使用して、神経刺激または筋線維の直流刺激によって誘発される筋活動電位 (AP) と終板電位 (EPP) を観察する。また、種々の薬物の効果と細胞外溶液

表 2: 薬理学教育で 사용되는自由にダウンロード可能なシミュレーター

シミュレーター	実験内容
OBSim [2]	organ bath シミュレーター 消化管に対する自律神経作用薬の作用
Virtual Cat [2]	麻酔をかけたネコのシミュレーター 心血管系および骨格筋に対する薬物の作用
RatCVS [2]	正常ラットおよび脊髄穿刺ラットのシミュレーター 心血管系に対する薬物の作用
Virtual Twitch [2]	ラットの横隔膜神経と片側横隔膜の切片のシミュレーター 神経筋遮断薬や拮抗薬の作用
Virtual NMJ [2]	骨格筋神経筋接合部における神経筋伝達に関連する電位を記録する実験のシミュレーター 様々な薬物の作用 細胞外溶液のイオン組成の変化の影響
Virtual Nerve [2]	脳スライス内のニューロンの AP 発火に与える影響を調べるためのシミュレーター 抗てんかん薬

表 3: 薬理学教育で 사용되는有償のシミュレーター製品

シミュレーター	実験内容
Pharmaco-PICOS [3]	ウェブベースの薬力学シミュレーター：小腸の運動性、血圧
BMP-VR (日本語のみ) [4]	薬物を投与されたマウスの仮想現実シミュレーター： アセトアミノフェン、ブプレノルフィン、ジアゼパム、ロキソプロフェン、 モルヒネ、フェノバルビタール、フェニトイン、ロクロニウムなど
Simcyp™ [5]	生理学的薬物動態
PKPlus™ Module extends GastroPlus® [6]	コンパートメントおよび非コンパートメント解析

のイオン組成の変化が AP と EPP に与える影響を調べることができる。

Virtual Nerve [2] (旧名 EPSim) は、抗てんかん薬が脳スライス内のニューロンの AP 発火に与える影響を調べるためのシミュレーターである。ニューロンの細胞体に取り付けたガラス製マイクロピペット電極を介してオシロスコープ記録装置でニューロンの細胞内膜電位を測定し、パッチクランプ増幅器を使用して記録される。また、この経路でニューロンを刺激することもできる。浴槽内に薬物を投与すると、浴槽内の Na, Ca, K イオンの濃度が変化する。

最近、筆者らは動物実験結果に基づいた局所麻酔薬シミュレーターのための統計モデルを報告した [7, 8]。局所麻酔薬の動物実験では、数種類の局所麻酔薬を剃毛したモルモット背部に皮下注射し、針で刺激したときの反応数を計測する。さらに、この統計モデルに基づいて薬理学教育で使用するシミュレーターを作成した [12]。これにより、使用される実験動物の数を減らすことに成功した。

2.2 有償のシミュレーター製品

この節では、市販のシミュレーターをいくつか紹介する (表 3)。代表的なシミュレーターとして Pharmaco-PICOS [3]、BMP-VR [4]、Simcyp™ [5]、PKPlus™ Module extends GastroPlus® [6] を紹介する。以下の情報は各製品の Web サイト上の情報に参考にした。

Pharmaco-PICOS (The Pharmacological Practice of Intestine and Cardiovascular Organ Simulator) [3] は Web ベースの薬力学シミュレーターである。Pharmaco-PICOS は心房と回腸を生理活性物質や種々の薬物で刺激したときに観察される生理学的反応をシミュレートする。さらに、Pharmaco-PICOS は血圧の変化をシミュレートする。回腸シミュレーターではパパベリン、セロトニン、オンダンセトロン、クロルフェニラミン、モサプリドを使用できる。血圧シミュレーターではノルアドレナリン、フェニレフリン、アンジオテンシン II、ロサルタンを使用できる。

BMP-VR (The Basic Medicine Practice- Virtual Reality) [4] は VR ゴーグルを使用してマ

ウスの反応を観察するシミュレーターである。BMP-VR はアセトアミノフェン、ブプレノルフィン、ジアゼパム、ロキソプロフェン、モルヒネ、フェノバルビタール、フェニトイン、ロクロニウムなどの薬物による反応を観察することができる。現時点では BMP-VR は日本語のみをサポートしている。

Simcyp™ [5] は、生理学に基づく薬物動態のシミュレーターである。Simcyp™ はヒト生体内での薬物の挙動を正確に予測し、医薬品開発のさまざまな段階において有用なシミュレーターである。Simcyp™ は、ヒトの初回試験における最適な投与量の決定、臨床試験デザインの最適化、新薬の処方の評価、薬物間相互作用の予測、仮想的な生物学的同等性試験の実施に使用される。Simcyp™ には人口統計、発達生理学、薬物排泄経路に関する広範なライブラリ、および高度な機械的臓器モデルと化合物ファイルが組み込まれている。

PKPlus™ Module extends GastroPlus™ [6] は 1, 2, 3-コンパートメントモデルにおける静脈内注射や経口投与を含む薬物動態パラメーターや非コンパートメント分析における薬物動態パラメーターを推定することができる。適合パラメータには、PK 特性、一次吸収速度、バイオアベイラビリティ、吸収遅延時間が含まれる。コンパートメントモデルでは、個々の静脈内注射または経口投与データ、および複数の血漿濃度-時間プロファイルに適合させることができる。

3 コンピュータシミュレーションのための統計モデル

この節では、既存のシミュレーターが存在しない実験に対して統計モデルを適用する手法について説明する。コンピュータシミュレーションを行うためには、統計モデルに基づいた結果を得るために乱数を発生させる過程が必要である。次に、これらの統計モデルを使用してシミュレーターを作成する。

動物実験は、反応の種類に基づいて少なくとも (1) 薬物に対する反応の有無を測定するもの、および (2) 薬物に対する反応時間または時間の経過に伴う体の大きさの変化を測定するもの、の 2 つのカテゴリに分類される。

前者の例として生物学的検定法が挙げられる (表 1)。生物学的検定法では種々の用量での反応率に基づいて ED_{50} 、 TD_{50} 、および LD_{50} を算出する。この場合にはプロビット回帰分析によって 2 つのパラメーター値を推定し、これらのパラメーター値を

使用してコンピュータシミュレーションを行う (図 1B)。

後者の例として全身麻酔薬 (導入時間と持続時間)、止血薬および抗凝固薬 (出血が止まるまでの時間) など、いくつかの実験が挙げられる (表 1)。これらの場合、動物実験の結果に対してシグモイド曲線をあてはめる。これらの曲線の逆関数を使用して、コンピュータシミュレーションを行うことができる (図 1D)。また、抗炎症薬の実験など体の大きさの変化を測定する実験では、動物実験の結果に対して適切な曲線をあてはめることが必要である。

シミュレーターを作成するためのいくつかの重要な事項を付録 B にまとめた。また、この総説では動物の行動を再現するシミュレーター (BMP-VR [4] など) については扱わない。

3.1 生物学的検定法のための統計モデル

生物学的検定法では、複数の用量での反応率を調べる。筆者らの大学では、リドカイン (Lid) をマウスに腹腔内注射し、一定時間内にけいれんの有無を評価する。プロビット分析をシミュレートする手法を図 1A と B に示す。プロビット回帰分析によってこれらの結果に正規分布の累積分布関数をあてはめ、パラメータ (切片 α と傾き β) を推定する (図 1A) [13]。

コンピュータシミュレーションでは、これらのパラメータを使用して最小有効量/中毒量/致死量の分布を決定する (図 1B)。これらの分布の平均 (μ) と標準偏差 (σ) はそれぞれ $-\alpha/\beta$ と $1/\beta$ である。この正規分布に従う乱数を使用して最小有効量/毒性量/致死量 (閾値) を設定する [14]。次に、反応の有無を決定する。投与量がこの閾値より大きい場合は反応ありと判定し、小さい場合は反応なしと判定する (図 1B)。この手法を使用することでプロビット法のシミュレーターを作成することができる。

薬理学では ED_{50} 、 TD_{50} 、 LD_{50} は医薬品開発において重要な値である [15–17]。これらの値は治療係数を計算するために使用される。治療係数は LD_{50}/ED_{50} [15] または TD_{50}/ED_{50} [16, 17] として計算され、医薬品の安全性の指標として使用される。

3.2 反応時間を得るための統計モデル

この節では薬物投与後の反応時間を測定するための統計モデルを紹介する。この方法はこれまでに報告された実験 [18] で使用されているものである。これらの実験では観察期間内に反応しない個体のデータ (打ち切りデータ) が含まれることが多い

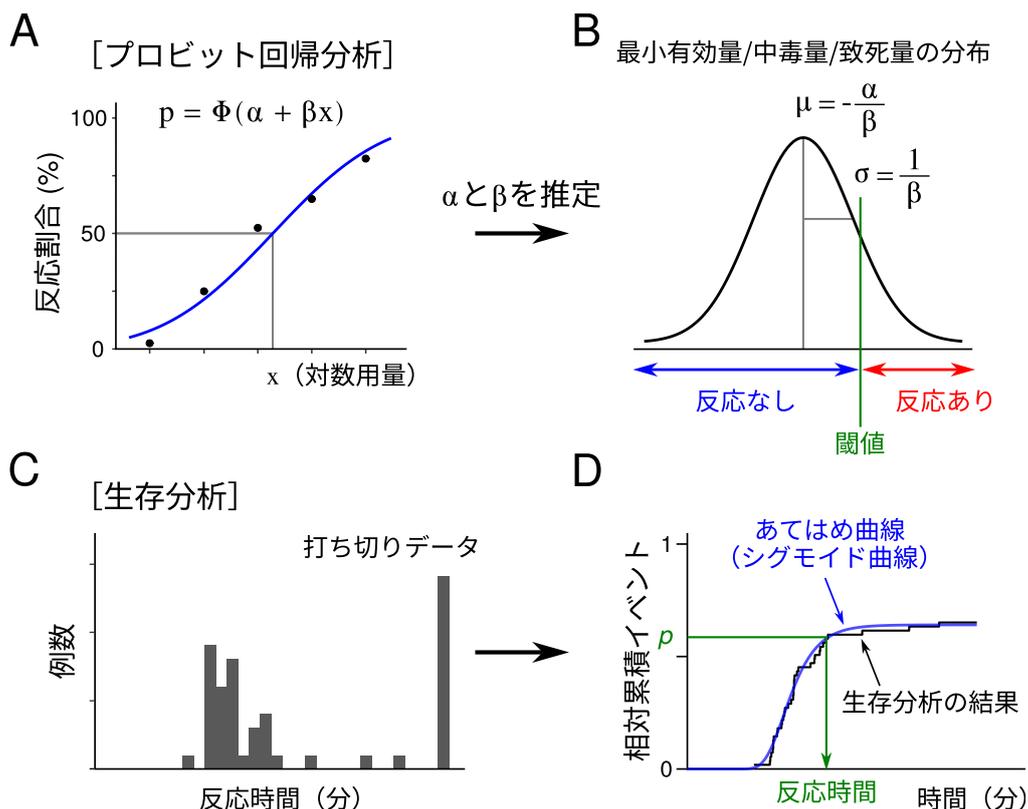


図 1: コンピュータシミュレーションの手法と統計モデル。(A, B) 生物学的検定法による 50%有効量 (ED₅₀) または 50%致死量 (LD₅₀) の推定: 反応割合 (p) に対して正規分布の累積分布関数をあてはめる (A)。 x は対数用量、 Φ は正規分布の累積分布関数である。プロビット回帰分析によってパラメータ値 (切片 α と傾き β) を推定する。これらのパラメータを使用して最小有効量/最小致死量の分布を決定する (平均 $\mu = -\alpha/\beta$ 、標準偏差 $\sigma = 1/\beta$)。 [$\alpha + \beta\mu = 0$ および $\alpha + \beta(\mu + \sigma) = 1$ の連立方程式を解く] コンピュータシミュレーションではこの正規分布に従う乱数を使用して各個体の最小有効量/最小致死量 (閾値) を設定する。投与量とこの閾値を比較して反応の有無を決定する (B)。(C, D) 薬物投与からの反応時間を測定する実験: 反応時間のヒストグラムを示す。測定期間内に反応が観察されなかった場合には打ち切りデータとして扱う (C)。コンピュータシミュレーションによって反応時間の決定する場合には、相対累積イベントを生存分析の結果によって算出する (黒線)。この結果に対してシグモイド曲線 (青線) をあてはめる。コンピュータシミュレーションでは、このシグモイド曲線の逆関数を使用して 0 から 1 の間の一様分布に従う乱数 (p) から反応時間を決定する (緑線) (D)。

(図 1C)。生存分析はこのような打ち切りデータを含む処理に有用である。生存分析によって相対累積イベントを計算する (黒線)。打ち切りデータが存在する場合には最終的な相対累積イベントは 1 未満になる。次に生存分析の結果に対してシグモイド曲線をあてはめる (図 1D の青線)。通常さまざまな種類の曲線を Kaplan-Meier 曲線にあてはめることが行われているが、生存率の代わりに相対累積イベントを使用した場合にはシグモイド曲線の候補が増える。取得したデータにあてはまるシグモイド曲線を適切に選択することが重要であるが、多くの場合に曲線のあてはめには試行錯誤が必要となる。

コンピュータシミュレーションでは、初めに 0 から 1 の間の一様分布に従う乱数によって確率を生成する。次に、シグモイド曲線の逆関数 (図 1D の緑の線) を使用してこの確率から反応時間を算出する。確率が漸近線 (Gompertz 曲線の k または von

Bertalanffy 曲線の L_∞) 以上の場合には反応時間を無限大と見なす。この手法を使用することで反応時間を取得するシミュレーターを作成することができる。

3.3 これらの統計モデルの限界

最も重要で共通の問題点は、統計モデルの正確性が動物実験の結果の質に依存することである。動物実験における測定誤差が大きい場合には統計モデルによって推定されたパラメータ値は実際の値から乖離する。その結果、シミュレーターによって得られた結果の信頼性が低くなる。実験の正確性を改善する必要がある。

生物学的利用能で使用されるプロビット法では (最小有効量/中毒量/致死量) 対数用量が正規分布に従うことを想定している。しかし、これらの値の分布が歪んでいる場合には分布の形状を決定することは困難である。反応時間を求めるための統計モデ

ルでは、多くの場合にどの種類の曲線をあてはめるかの理論的背景が存在しない。そのような場合には、次の節に示す複数の曲線をあてはめて、最もよくあてはまる曲線を選択することが可能である。

統計モデルを作成する場合には、データと曲線の間の乖離をどの程度許容するのかを考慮する必要がある。動物実験とコンピューターシミュレーションの結果を比較することが有用である。

4 統計モデルで使用されるシグモイド曲線

この節では統計モデルで使用される 5 種類のシグモイド曲線とその適用例について説明する。取得したデータの形状に適合するように適切なシグモイド曲線を選択する必要がある。前節で説明したように、統計モデルで使用するあてはめ曲線に必要な条件は逆関数が存在することである。この逆関数を使用することでランダムに生成された確率から反応時間を算出する (図 1D)。ここでは、ロジスティック曲線、正規分布の累積分布関数 (cumulative distribution function, CDF)、Gompertz 曲線、von Bertalanffy 曲線、Weibull 分布の CDF の 5 種類のシグモイド曲線について説明する (表 4 および表 5)。さらに、これらの曲線の逆関数の式を提示する。これによりシミュレーターの作成が可能になる。

4.1 ロジスティック曲線

ロジスティック法 (ロジスティック回帰分析) はロジスティック関数の逆関数 (ロジット関数) を使用する回帰分析である。ロジスティック法の使用例を表 5 に示す。ロジスティック法では薬物に対する反応の有無から ED_{50} 、 TD_{50} 、 LD_{50} を算出する。これまでの研究では、特定の温度で加熱後に 24 時間以内に 50% の動物が死亡するときの曝露時間 [19]、ラットの 50% が死亡するオレフィン (セボフルランの代謝物) 濃度 [20]、心疾患患者のデータを用いたモンテカルロ研究 [21] など、さまざまな要因に基づいて LD_{50} が算出されている。また、データに対してロジスティック曲線をあてはめることもできる。これまでに、ヒツジの体重と胸囲に対してロジスティック曲線をあてはめた研究がある [22]。上記のように、ロジスティック関数は生物学、生物数学、化学、人口統計学、経済学、地球科学、数理心理学、確率論、社会学、政治学、言語学、統計学、人工ニューラルネットワークなど、さまざまな分野で応用されている。

ロジスティック関数は Pierre-François Verhulst

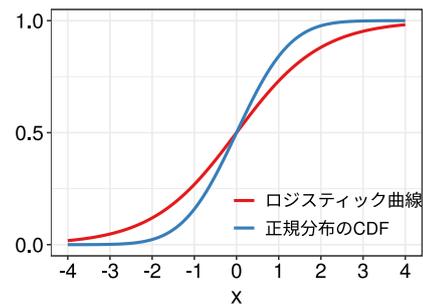


図 2: 標準ロジスティック曲線と正規分布の累積分布関数 (CDF)

によって導入された関数である [40]。これは、任意の実数 $(-\infty, \infty)$ を確率 $(0, 1)$ に変換する関数の 1 つである。ロジスティック関数は、ロジット (logistic unit) 関数の逆関数である。標準ロジスティック関数は次の式で表される。

$$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}} \quad (1)$$

標準ロジスティック関数のグラフを図 2 (赤線) に示す。

ロジット関数は次の式で表される。

$$\text{logit}(p) = \begin{cases} -\infty & (p = 0) \\ \log\left(\frac{p}{1-p}\right) & (0 < p < 1) \\ \infty & (p = 1) \end{cases} \quad (2)$$

4.2 正規分布の CDF

プロビット法 (プロビット回帰分析) はプロビット関数を使用する回帰分析である。プロビット法の使用例を表 5 に示す。プロビット法は生物学において農薬濃度と昆虫の死亡率の関係を分析するために使用された [41]。また、プロビット法は材料科学の分野で金属疲労 [42]。微生物の放射線耐性値 [23]、ウサギの両側後肢の虚血期間 [24]、局所麻酔薬の毒性に対する血管収縮薬の作用 [25] を分析するためにも使用される。

正規分布の CDF は任意の実数 $(-\infty, \infty)$ を確率 $(0, 1)$ に変換する関数の 1 つである。標準正規分布の CDF (Φ) は次の式で表される。

$$\Phi(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-\frac{y^2}{2}} dy = \frac{1}{2} \left[1 + \text{erf}\left(\frac{x}{\sqrt{2}}\right) \right] \quad (3)$$

ここで erf は誤差関数である (式 A1 および式 A2)。実際には、コンピューターを使用して計算を実行する場合にいくつかの近似式が使用される (例えば式

表 4: 統計モデルおよびあてはめ曲線の例

解析方法	あてはめ曲線	計算式
ロジスティック回帰分析	ロジスティック曲線	$f(x) = \frac{1}{1 + e^{-x}}$
プロビット回帰分析	正規分布の CDF	$f(x) = \Phi(x)$
非線形回帰分析	Gompertz 曲線	$f(x) = kg^{c^x}$
	von Bertalanffy 曲線	$L(a) = L_{\infty} (1 - e^{-k(a-t_0)})$
	Weibull 分布の CDF	$F(x) = 1 - e^{-(x/\lambda)^k} \quad (x \geq 0)$ $F(x) = 0 \quad (x < 0)$
階層ベイズモデル	任意の関数	任意の計算式

Φ : 正規分布の累積分布関数 (CDF)
Gompertz 曲線の k : 漸近線
von Bertalanffy 曲線の L_{∞} : 漸近サイズ

A3)。標準正規分布の CDF のグラフを図 2 (青線) に示す。標準正規分布の CDF のグラフは標準ロジスティック曲線よりも中心部の勾配が急な形状である。

標準正規分布の CDF の逆関数は、プロビット (probability it) 関数と呼ばれる。プロビットは確率 $(0, 1)$ を任意の実数 $(-\infty, \infty)$ に変換する。プロビット関数は次の式で表される。

$$\Phi^{-1}(p) = \begin{cases} -\infty & (p = 0) \\ \sqrt{2} \operatorname{erf}^{-1}(2p - 1) & (0 < p < 1) \\ \infty & (p = 1) \end{cases} \quad (4)$$

ここで erf^{-1} は逆誤差関数 (式 A4) である。実際にはいくつかの近似式が使用されている (例えば式 A5)。

4.3 Gompertz 曲線

Gompertz 曲線は特定の期間の開始時と終了時で成長が最も遅いようなシグモイド曲線である。関数の右側の値 (未来の値の漸近線) は左側の値 (より低い値の漸近線) よりも緩やかに漸近線に近づくような曲線である。Gompertz 曲線は Benjamin Gompertz [43] によって人の死亡率を説明するために設計された曲線である。Winsor は Gompertz 曲線の数学的特性を示し、この曲線を生物の成長、心理的成長、人口増加および経済成長に適用する例をまとめた [44]。さらに、Gompertz 曲線は集団の詳細な記述に関して生物学において使用するために修正された。Gompertz 曲線は生理学でとくに成長曲線をモデル化する場合に広く使用されている。動物の成長パターンを説明するためによく使用される。Gompertz 曲線の使用例を表 5 に示す。

Gompertz 曲線は冷水から手を離れた後に計測されたヒト被験者の手掌の皮膚温度の回復データ [26] や、羊の成長 [22] や腫瘍の成長 [27] など、いくつかの成長曲線にあてはめられている。薬理学分野では Gompertz 曲線は抗菌薬存在下における細菌の増殖率にあてはめられている [28]。

R ソフトウェア (version $\geq 1.2.3$) では Gompertz 曲線は次の式のように定義されている。

$$f(x) = \operatorname{Asym} \cdot e^{-b_2 \cdot b_3^x} \quad (5)$$

ここで Asym は漸近線、 b_2 は x 軸に沿った変位、 b_3 は成長率である。Gompertz 曲線のグラフを図 3 に示す。

Gompertz 曲線の逆関数は次の式で表される。

$$f^{-1}(x) = \begin{cases} \frac{\log\left(\log\left(\frac{\operatorname{Asym}}{x}\right)/b_2\right)}{\log b_3} & (0 < x < \operatorname{Asym}) \\ \infty & (x \geq \operatorname{Asym}) \end{cases} \quad (6)$$

4.4 von Bertalanffy 曲線

von Bertalanffy 曲線 (または von Bertalanffy 成長関数) は、時系列の成長曲線の一種である。Ludwig von Bertalanffy にちなんで名付けられた [45]。von Bertalanffy 曲線の使用例を表 5 に示す。von Bertalanffy 曲線はツブ貝の成長 [29]、羊の成長 [22]、食肉用のニワトリの成長 [30]、腫瘍の成長 [31]、水生無脊椎動物 [32] のデータに対してあてはめられた。薬理学分野では von Bertalanffy 曲線は双極性障害患者に炭酸リチウムを投与したときの脳波検査法 (EEG) の成長相データにあてはめられた。[33]。

von Bertalanffy 曲線は次の式で表される。

表 5: データに対するあてはめ曲線の例 (薬理学分野に限定しない)

あてはめ曲線	内容	参考文献
ロジスティック曲線 (ロジスティック法)	LD ₅₀ : 加熱後に 24 時間以内に 50%の動物が死亡する曝露時間	[19]
	LD ₅₀ : ラットの 50%が死亡するオレフィン濃度	[20]
	LD ₅₀ : 心疾患患者のデータを用いたモンテカルロ研究	[21]
	動物の成長曲線のモデリング	[22]
プロビット曲線 (プロビット法)	微生物の放射線耐性	[23]
	ウサギの両側後肢の虚血期間	[24]
	局所麻酔薬の毒性に対する血管収縮薬の作用	[25]
Gompertz 曲線	動物の成長曲線のモデリング	[22]
	冷水から手を離れた後のヒト被験者の手掌皮膚温度	[26]
	腫瘍の成長曲線のモデリング	[27]
	抗菌薬存在下における細菌の増殖率のモデリング	[28]
von Bertalanffy 曲線	ツブ貝の成長の成長曲線のモデリング	[29]
	動物の成長曲線のモデリング	[22, 30]
	腫瘍の成長曲線のモデリング	[31]
	水生無脊椎動物の成長曲線のモデリング	[32]
	双極性障害患者に炭酸リチウムを投与したときの脳波検査法 (EEG) の成長相データのモデリング	[33]
Weibull 分布の CDF	股関節形成不全による後肢跛行の発生率、リスク要因、遺伝率の推定値のモデリング	[34]
	院内における心停止のリスク予測のモデリング	[35]
	ニワトリの胚の孵化失敗のモデリング	[36]
	歯科材料の機械的特性のモデリング	[37]
	リポソームから遊離した薬物プロファイルのモデリング	[38]
	ドラッグデリバリーシステムで遊離した薬物プロファイルのモデリング	[39]

$$L(a) = L_{\infty} (1 - e^{-k(a-t_0)}) \quad (7)$$

ここで a は年齢、 k は成長係数、 t_0 はサイズが 0 のときの理論的年齢、 L_{∞} は漸近的サイズである。

von Bertalanffy 曲線のグラフを図 4 に示す。

von Bertalanffy 曲線の逆関数は次の式で表される。

$$f^{-1}(x) = \begin{cases} t_0 - \frac{\log\left(1 - \frac{x}{L_{\infty}}\right)}{k} & (0 \leq x < L_{\infty}) \\ \infty & (x \geq L_{\infty}) \end{cases} \quad (8)$$

4.5 Weibull 分布の CDF

Weibull 分布は Waloddi Weibull [46] にちなんで名付けられた分布である。最初に Rosin and Rammler [47] が粒子サイズの分布を記述するために Weibull 分布を適用した。故障までの時間やイベント間の時間に関連する様々な乱数が Weibull 分布によって記述される。Weibull 分布の使用例を表 5 に示す。Weibull 分布の CDF は、ニワトリの胚の孵化失敗 [36]、股関節形成不全による後肢跛行の発生率、リスク要因、遺伝率の推定値 [34]、院内

心停止 [35]、胃酸の影響を受けた歯科材料の機械的特性 [37] などの様々な事象を調べるために適用されている。薬理学分野では、Weibull 分布の CDF はリポソームから遊離する薬物 [38] およびドラッグデリバリーシステムにおいて遊離する薬物 [39] のプロファイルデータにあてはめられた。

Weibull 分布の CDF は次の式で表される。

$$F(x) = \begin{cases} 1 - e^{-(x/\lambda)^k} & (x \geq 0) \\ 0 & (x < 0) \end{cases} \quad (9)$$

ここで $k > 0$ は分布の形状パラメータ、 $\lambda > 0$ は分布の尺度パラメータである。Weibull 分布の CDF のグラフを図 5 に示す。

Weibull 分布の CDF の逆関数は次の式で表される。

$$F^{-1}(p) = \begin{cases} \lambda (-\log(1-p))^{1/k} & (0 \leq p < 1) \\ \infty & (p = 1) \end{cases} \quad (10)$$

4.6 シグモイド曲線の比較

ロジスティック曲線および正規分布の CDF は両者とも $y = 0.5$ で点対称である (図 2)。それに対

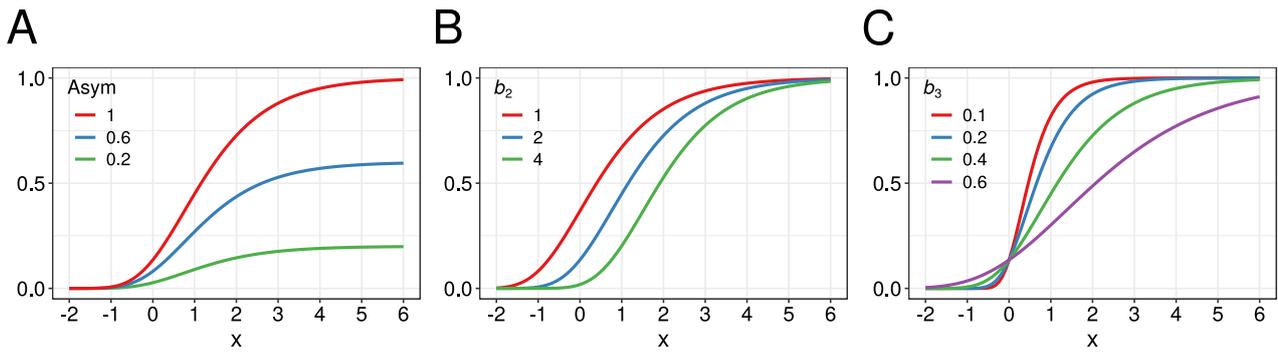


図3: Gompertz 曲線: $f(x) = \text{Asym} \cdot e^{-b_2 \cdot b_3^x}$ (式5)。 (A) $b_2 = 2, b_3 = 0.2$ で Asym を変更した場合のグラフ、 (B) $\text{Asym} = 1, b_3 = 0.4$ で b_2 を変更した場合のグラフ、 (C) $\text{Asym} = 1, b_2 = 2$ で b_3 を変更した場合のグラフ。

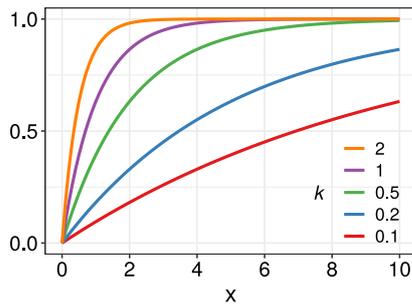


図4: von Bertalanffy 曲線: $L(x) = L_\infty (1 - e^{-k(x-t_0)})$ (式7)。 $L_\infty = 1, t_0 = 0$ で k を変更したときのグラフ

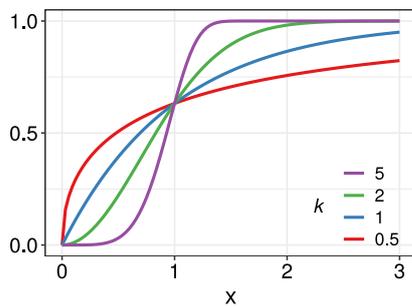


図5: Weibull 分布の CDF: $F(x) = 1 - e^{-(x/\lambda)^k}$ ($x \geq 0$) (式9)。 $\lambda = 1$ で k を変更した場合のグラフ

して Gompertz 曲線および Weibull 分布の CDF は非対称のシグモイド曲線であるため (図3および図5)、ロジスティック曲線および正規分布の CDF と比較してこれらの曲線は適応範囲が広いと考えられる。さらに、von Bertalanffy 曲線はシグモイド曲線とは異なるため適応は限定されると考えられる。

データの分布に理論的背景が存在しない場合には、実験データに対して非線形回帰分析によって複数の曲線をあてはめ、その後、決定係数 (R^2) [22, 36, 38, 39] あるいは赤池情報基準 (AIC) [27] などの値を使用して最もあてはまりがよい曲線を選択することを推奨する。

5 階層ベイズモデル

統計モデルが複雑であるために回帰分析を行うことができない場合には階層ベイズモデルを利用することができる。階層ベイズモデルは一般化線形モデル (GLM) や一般化線形混合モデル (GLMM)、非線形回帰分析の代わりに使用できる。さらに、階層ベイズモデルではより柔軟なモデリングが可能である。その後、パラメータの事後分布をハミルトンモンテカルロ (HMC) シミュレーションによって推定する。階層ベイズモデルは臨床試験 [48–51]、動物実験 [52–54]、遺伝学 [55, 56] など多くの分野で使用されている。シミュレーター用の統計モデルの作成に関して心筋の動きを再現するモデルが存在する [54, 57]。この節では筆者らの最近の論文で提唱した統計モデル [7, 8] とそのモデルを基に作成したシミュレーター [12] を紹介する。

5.1 階層ベイズモデルをコンピュータシミュレーションで使用する利点

コンピュータシミュレーション (薬理学教育用シミュレーターを含む) では各個体のパラメータ値を乱数で生成するため、パラメータ値の分布を指定する必要がある。GLM、GLMM、非線形回帰分析では、これらのパラメータ値の平均と標準偏差を推定できる。しかし、推定されたパラメータ値の分布は正規分布を想定されているものの不明である。

階層ベイズモデルではパラメータ値の分布を研究者が想定することが可能であるため、この分布の形状を決定するハイパーパラメータを推定することができる。コンピュータシミュレーションではハイパーパラメータを使用した分布に従う適切な乱数を使用してパラメータ値を生成することができる。これが階層ベイズモデルの利点の1つである。

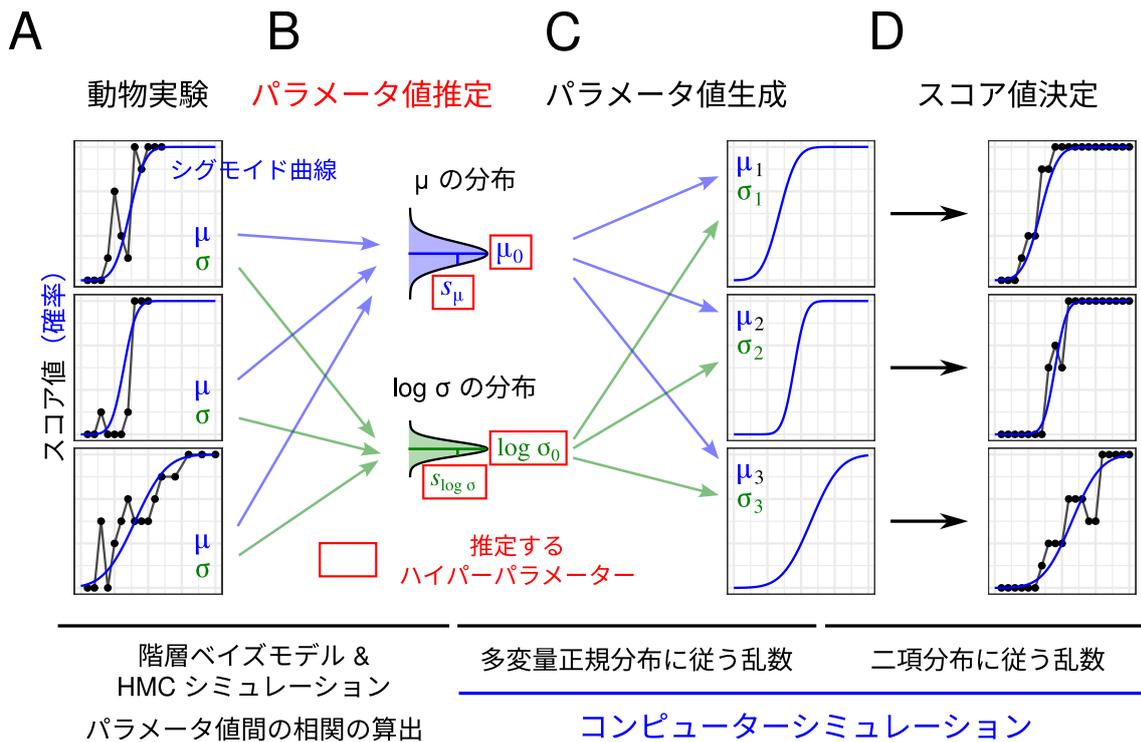


図 6: 階層ベイズモデルを用いた局所麻酔薬のシミュレーションで使用された手法。(A) シグモイド曲線 (正規分布の累積分布関数) を各動物実験の結果にあてはめる。曲線は任意の時点において刺激に反応する確率を示す。曲線の形状を決定するパラメーターは平均 (μ) と標準偏差 (σ) である。(B) パラメーター値の推定: これらのパラメーター (μ と σ) の分布を階層ベイズモデルとハミルトンモンテカルロ (HMC) シミュレーションによって推定した。ハイパーパラメーターは μ の分布の場合は μ_0 と s_{μ} 、 σ の分布の場合は $\log \sigma_0$ と $s_{\log \sigma}$ である。さらに、これらのパラメーター間の相関係数を算出した。(C, D) コンピューターシミュレーションの手順: シミュレーションのパラメーター (μ_i と σ_i) を多変量正規分布に従う乱数によって生成した。各個体の正規分布の累積分布関数の形状は生成された μ と σ の値によって決定される (C)。次に、刺激に対する反応数 (スコア値) を二項分布に従う乱数を使用して決定する (D)。この手法は著者らの最近の研究 [7, 8] を修正したものである。

5.2 階層的ベイズモデルを用いた統計モデルの例

最近、筆者らは局所麻酔薬の統計モデルとそれによるコンピューターシミュレーションの結果を報告した [7, 8]。ここでは、その理論的背景と想定モデルについて説明する (図 6)。

5.2.1 局所麻酔薬の統計モデルとパラメータ推定

局所麻酔薬のための動物実験の方法を以下に説明する。これは最近の論文 [7] を修正したものである。

1. モルモットの背中の中毛を剃る
2. 生理食塩水 0.1 mL と 5 種類の薬物 (プロカイン [Pro]、リドカイン [Lid]、メピバカイン [Mep]、プピバカイン [Bup]、Lid + アドレナリン) を皮内注射する
3. 注射部位の丘疹をマジックマーカーで円で囲んでマークする
4. 針で各丘疹を 6 回刺激し、皮膚の収縮回数を

計測する。この回数をスコアとする。スコア値は 0-6 の値となる

5. 5 分間隔で 120 分まで刺激する。スコア 6 が 3 回連続で得られたら刺激を終了し、その時間を持続時間とする

この動物実験からスコア値が得られる。これらの結果に対して薬物と個体ごとに正規分布の累積分布関数をあてはめる (図 6A)。その後、各薬物と各個体ごとにパラメーター値 (μ および σ) を推定する。これらのパラメーター値を推定するために統計モデルを仮定し、 μ と $\log \sigma$ の分布を決定するためのハイパーパラメータ (μ の場合は μ_0 および s_{μ} 、 $\log \sigma$ の場合は $\log \sigma_0$ および $s_{\log \sigma}$) を HMC シミュレーションによって推定する (図 6B)。

これらのハイパーパラメータはコンピューターシミュレーションで各薬物と各個体のパラメータを生成するために必要である。従って μ および σ には単純な分布を仮定することが望ましい。以前の研究

では μ は正規分布に従い、 σ は対数正規分布に従う (すなわち $\log \sigma$ が正規分布に従う) と仮定した [7]。

この実験の統計モデルでは以下のように仮定した (参考文献 [7] の記述を修正・修正した)。

1. 局所組織における薬物濃度は指数関数的に減少する。この濃度は経過時間 (t) とアドレナリンの有無 ($\text{adr} \times V_{\text{adr}}$) によって決定される (式 11)。アドレナリンが存在する場合には局所濃度の減少率が小さくなる (傾きが小さくなる)。対数濃度の初期値と傾きをそれぞれ 100 と -1 に設定した。

$$\text{対数濃度} = 100 - (1 - \text{adr} \times V_{\text{adr}})t \quad (11)$$

ここで

t は時間 (分)

V_{adr} はアドレナリン用のダミー変数
(アドレナリンなし : 0、あり : 1)

2. 針刺激に対して反応する確率 (p) は、刺激時の薬物濃度に対する正規分布 (平均 $\mu[i, j]$ 、標準偏差 $\sigma[i, j]$) の上側確率として決定した (式 12)。刺激に対して反応する数 (スコア値 $\text{Score}[i, j]$) はこの確率での二項分布に従う (式 13)。

$$p = 1 - \Phi\left(\frac{\text{対数濃度} - \mu[i, j]}{\sigma[i, j]}\right) \quad (12)$$

$$\text{Score}[i, j] \sim \text{Bi}(p, 6) \quad (13)$$

ここで

$i = 1, 2, 3, 4$ (薬物番号)

(1: Pro; 2, Lid; 3, Mep; 4: Bup)

$j = 1, 2, \dots, 51$ (個体番号)

Bi は二項分布の確率質量関数

3. 各薬物および各個体の分布のパラメータ ($\mu[i, j]$ および $\sigma[i, j]$) はそれぞれ正規分布および対数正規分布に従う (図 6B)。 $\mu[i, j]$ は正規分布に従う (平均 μ_0 、標準偏差 s_μ) (式 14)。 $\sigma[i, j]$ は正の値であるため、 $\sigma[i, j]$ は対数正規分布に従うと仮定した (平均 $\log \sigma_0[i]$ 、標準偏差 $s_{\log \sigma}[i]$) (式 15)。

$$\mu[i, j] \sim \text{Normal}(\mu_0[i], s_\mu[i]) \quad (14)$$

$$\sigma[i, j] \sim \text{LogNormal}(\log \sigma_0[i], s_{\log \sigma}[i]) \quad (15)$$

4. パラメータの事前分布として以下の分布を想定した。 $\mu_0[i]$ は Cauchy 分布に従い (式 16)、 $s_\mu[i]$ は半 Cauchy 分布に従う (式 17)。 $\log s_\mu[i]$ は正規分布に従う (式 18)。 $s_{\log \sigma}[i]$ および adr は一様分布に従う (式 19 および式 20)。

$$\mu_0[i] \sim \text{Cauchy}(50, 20) \quad (16)$$

$$s_\mu[i] \sim \text{HalfCauchy}(0, 1) \quad (17)$$

$$\log \sigma_0[i] \sim \text{Normal}(2.5, 1) \quad (18)$$

$$s_{\log \sigma}[i] \sim \text{Uniform}(> 0) \quad (19)$$

$$\text{adr} \sim \text{Uniform}(0, 1) \quad (20)$$

5.2.2 局所麻酔薬のコンピュータシミュレーション

HMC シミュレーションで推定されたハイパーパラメータを使用して、各薬物および各個体のパラメータ値 (μ および σ) を乱数で生成する (図 6C)。これらのパラメータ値によって正規分布の累積分布関数の形状が決まるため、任意の時点における確率を計算することができる。次に、指定された時間間隔で刺激に対する反応数 (スコア値) を二項分布に従う乱数で決定する (図 6C) 得られたスコア値から薬物の持続時間を決定する (図 6C)。

シミュレーターでは計算された確率に基づいてベルヌーイ分布に従う乱数によって反応を決定する。

コンピュータシミュレーションでは以下のように実行する (以前の研究 [7] の説明を変更)。

1. 正規分布または対数正規分布に従う乱数によってパラメータ値 ($\mu[i, j]$ および $\sigma[i, j]$) を生成する
 - $i = 1, 2, 3, 4$ (薬物番号)
 - $j = 1, 2, \dots, 100$ (個体番号)
2. この確率の二項分布に従う乱数によってスコア値を決定する
 - 6 回刺激したときの反応数
3. この操作を 100 回繰り返す (100 個体分)
4. 各薬物と各個体の持続時間を算出する
 - 生存分析によって薬物間の持続時間の中央値を比較する
 - 薬物間の持続時間の違いと持続時間に対する血管収縮薬 (アドレナリン) の効果を評価する

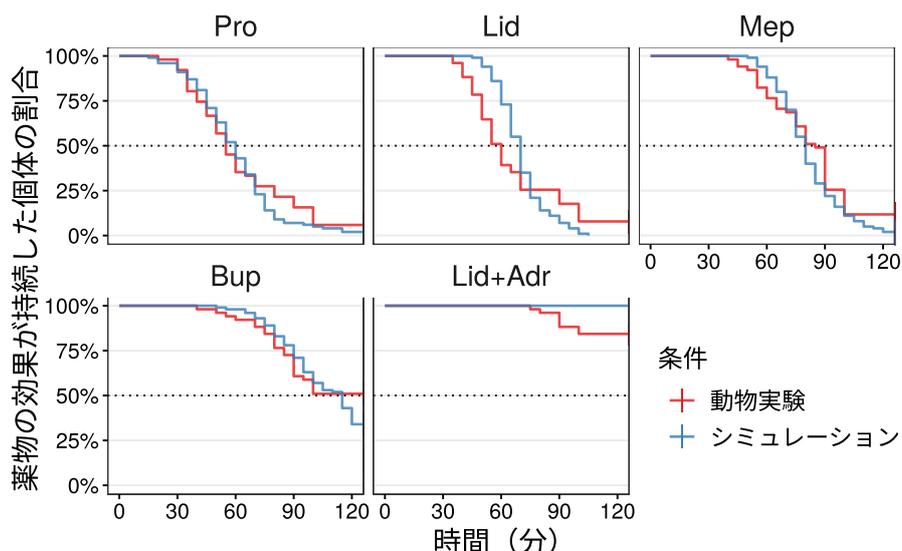


図 7: 動物実験とコンピュータシミュレーションの生存分析結果の比較。これらの結果は参考文献 [7] を改変したものである。

生存分析ではパラメータ値を適切に調整したため、コンピュータシミュレーションから得られた結果が動物実験の結果と類似していた (図 7) [7]。これらの結果は、この統計モデルを利用したシミュレーターが、薬理学教育における動物実験代替法となることを示唆している。

5.2.3 パラメータ間の相関を考慮した改良統計モデル

前節で説明したシミュレーションでは、パラメータ間の相関は考慮されておらず、薬物間の相関係数を 0 に設定してパラメータ値を乱数で生成した (図 8: 上段)。しかし、ある局所麻酔薬に反応しやすい個体は他の薬物にも反応しやすく、薬物の持続時間も相関する。そのためシミュレーターを作成するにはこの相関を考慮することが望ましい。

最近の研究 [8] では、推定されたパラメータ値の間の相関を以下の 3 種類について調べた。(1) 薬物の μ 間の相関 (r_{ij})、(2) 薬物の $\log \sigma$ 間の相関 (s_{ij})、(3) 各薬物における μ および $\log \sigma$ 間の相関 (u_i)。コンピュータシミュレーションでは、各個体のパラメータを多変量正規分布に従う乱数で生成した。パラメータを生成するために、これらの相関係数を使用して相関行列を設定した (図 8: 左下)。次に、スコア値と持続時間を決定した。薬物間の相関関係を考慮することで、薬物間の持続時間の相関関係が強くなった (図 8: 右下)。これらの結果はパラメータ間の相関関係を考慮することが、コンピュータシミュレーションおよびシミュレーターで動物実験の結果を再現するために重要であることを示唆している。

最近、私たちはこの改良された統計モデルに基づいて、Web ベースの局所麻酔薬のシミュレーターを作成した [12]。筆者らはこのシミュレーターが薬理学教育における動物実験の効果的な代替手段となることを願っている。

6 結論

この総説では薬理学教育で使用されているシミュレーターおよび動物実験のシミュレーターを作成するための 2 種類の手法 (生物学的検定法と反応時間を測定する実験) を紹介した。また、5 種類のシグモイド曲線 (生存分析による相対累積イベントへのあてはめ用) とその逆関数について説明した。この手法を使用することで、薬物投与後の反応時間を予測するシミュレーターを開発することができる。さらに、階層ベイズモデルを使用した局所麻酔薬の統計モデルを紹介した。推定されたパラメータ間の相関を考慮することで動物実験の結果に近い結果を得るシミュレーターを作成することができる。筆者らはこの総説が薬理学教育のシミュレーターを作成する際に役立つことを願っている。様々な理由によって動物実験が困難な薬理学機関でこれらのシミュレーターを使用することで薬理学教育が可能になるだろう。これらのシミュレーターが様々な教育機関で使用された場合には、シミュレーターに基づいた教育が増加することが将来的に期待される。

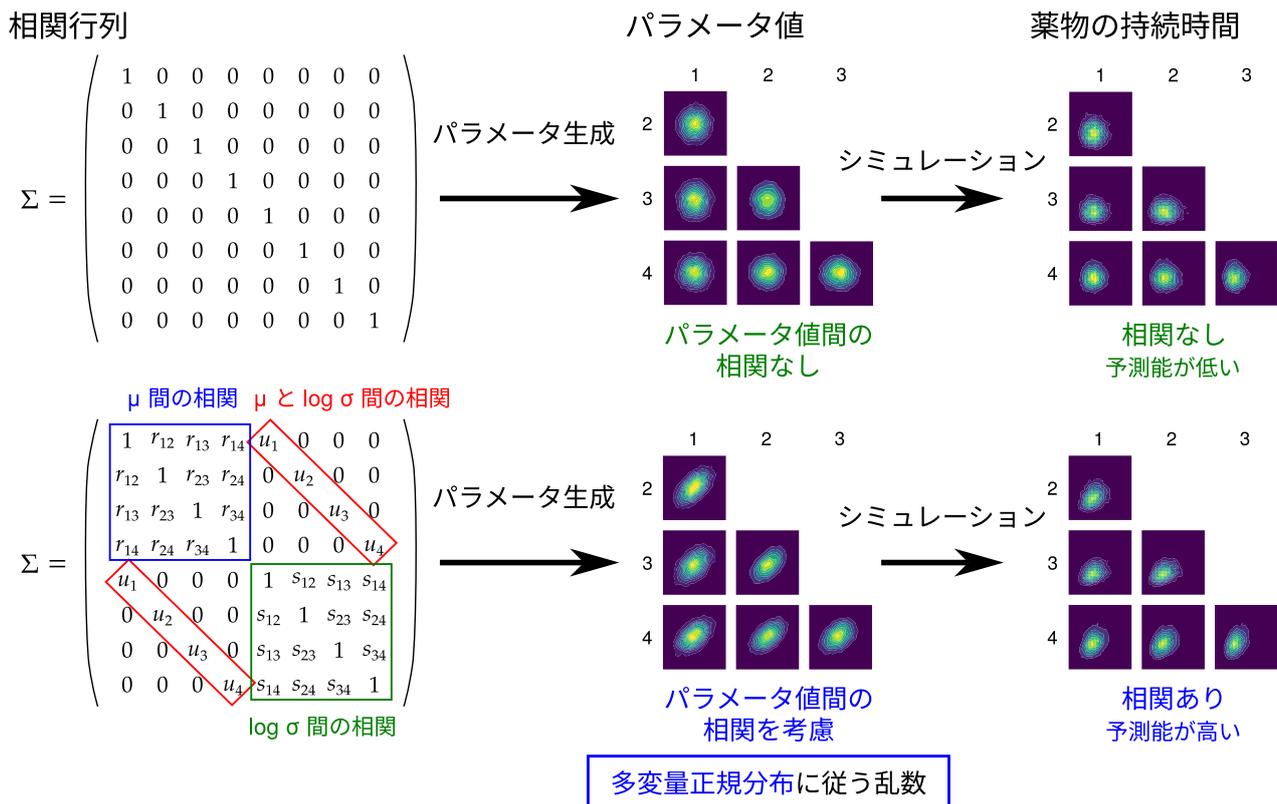


図 8: 局所麻酔薬のシミュレーションで使用した手法。(左) 動物実験で推定されたパラメータ間の相関行列を示す。この場合、(1) 薬物の μ 間 (青枠の r_{ij})、(2) 薬物の $\log \sigma$ 間 (緑枠の s_{ij})、(3) μ および $\log \sigma$ 間 (赤枠の u_i) の相関を設定する。この相関行列を使用して多変量正規分布に従う乱数を発生させてパラメータを設定する。(中央) 生成されたパラメータの分布を示す。これらの相関を考慮しない場合を上パネルに、相関を考慮した場合を下パネルに示す。(右) 相関を考慮しない場合 (上パネル) と相関を考慮した場合 (下パネル) について、コンピュータシミュレーションで得られた薬物の持続時間の相関を示す。

謝辞

筆者らは薬理学教育において動物実験の結果を取得した十川紀夫教授 (松本歯科大学・総合歯科医学研究所) およびすべての学生に感謝します。

開示すべき利益相反はありません。

略語

本総説で使用した主な略語

- ED₅₀ 50%有効量
- TD₅₀ 50%中毒量
- LD₅₀ 50%致死量
- CDF 累積分布関数

付録

A 近似式

A.1 累積標準正規分布

A.1.1 誤差関数

- 誤差関数 [58]

$$\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \int_0^x e^{-t^2} dt \quad (\text{A1})$$

- 誤差関数 (テイラー級数) [58, 59]

$$\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{(-1)^n x^{2n+1}}{n!(2n+1)} = \frac{2}{\sqrt{\pi}} \left(z - \frac{z^3}{3} + \frac{z^5}{10} - \frac{z^7}{42} + \frac{z^9}{216} - \dots \right) \quad (\text{A2})$$

A.1.2 累積正規分布の近似式

- Abramowitz と Stegun 26.2.17 における正規確率関数の近似式 [60]

$$P(x) = 1 - Z(x)(b_1 t_1 + b_2 t_2 + b_3 t_3 + b_4 t_4 + b_5 t_5) + \epsilon(x) \quad (\text{A3})$$

$$Z(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{x^2}{2}}, \quad t = \frac{1}{1+px}$$

$$|\epsilon(x)| < 7.5 \times 10^{-8}$$

$$p = 0.2316419$$

$$b_1 = 0.319381530, \quad b_2 = -0.356563782, \quad b_3 = 1.781477937$$

$$b_4 = -1.821255978 \quad b_5 = 1.330274429$$

A.2 プロビット関数

A.2.1 逆誤差関数

- 逆誤差関数 (テイラー級数) [61]

$$\operatorname{erf}^{-1}(x) = \frac{\sqrt{\pi}}{2} \left(z + \frac{\pi}{12} z^3 + \frac{7\pi^2}{480} z^5 + \frac{127z^7}{42} + \frac{4369\pi^4}{5806080} z^9 + \frac{34807\pi^5}{182476800} z^{11} + \dots \right) \quad (\text{A4})$$

A.2.2 プロビット関数の近似式

- 戸田によるプロビット関数の近似式 [62]

$$u(p) \cong [y(b_0 + b_1 y + b_2 y^2 + \dots + b_{10} y^{10})]^{\frac{1}{2}} \quad (\text{A5})$$
$$y = -\log 4p(1-p)$$

$$b_0 = 0.1570796288,$$

$$b_1 = 0.3706987906 \times 10^{-1}$$

$$b_2 = -0.8364353589 \times 10^{-3}, \quad b_3 = -0.2250947176 \times 10^{-3}$$

$$b_4 = 0.6841218299 \times 10^{-5}, \quad b_5 = 0.5824238515 \times 10^{-5}$$

$$b_6 = -0.1045274970 \times 10^{-5}, \quad b_7 = 0.8360937017 \times 10^{-7}$$

$$b_8 = -0.3231081277 \times 10^{-8}, \quad b_9 = 0.3657763036 \times 10^{-10}$$

$$b_{10} = 0.69362339826 \times 10^{-12}$$

B シミュレーターを作成する際に考慮すべきこと

薬理学教育のためのシミュレーターを作成する際に考慮すべき点はいくつかある。

1. パラメータ値の分布 — パラメータほどの分布に従うか？
 2. 実行環境を含むプログラム言語の選択
 3. 乱数を生成するための関数（追加パッケージの使用を含む）
- (1) 前述のようにパラメータ値の分布は最も重要な要素である。パラメータはその分布を使用して生成されるため、コンピュータプログラムによって生成できるほど分布が単純である必要がある。多くの場合、パラメータは正規分布または対数正規分布に従うことが想定される
- (2) プログラム言語の選択を考慮する必要がある。シミュレーターを R または Python のようなプログラミング言語で作成した場合、これらの言語はコンピュータにインストールされているか、シミュレーターに同梱する必要がある。シミュレーターを C/C++ 言語で作成した場合、このシミュレーターは Windows、Mac、Linux などの各オペレーティングシステムでコンパイルする必要がある。従ってこれらのシミュレーターは環境に依存する。シミュレーターを JavaScript/TypeScript 言語で作成する場合、シミュレーターは Web ブラウザ上で実行されるため環境に依存しない。
- (3) 乱数を生成するための関数（追加パッケージの使用を含む）が存在するかどうかを確認することが重要である。多くの場合、確率生成のために一様分布に従う乱数を、パラメータ生成のために正規分布と対数正規分布に従う乱数を生成するための関数があれば十分である。ただし多変量正規分布に従う乱数を生成するための関数が必要になる場合がある [8]。参考までに、多変量正規分布に従う乱数を生成するためのパッケージ/ライブラリについて、次節で説明する。

B.1 多変量正規乱数のための外部パッケージ

以下のリストは、様々な言語で多変量正規分布に従う乱数を生成するための代表的なパッケージ/ライブラリである。

- C++: Eigen ライブラリの EigenMultivariateNormal 関数 [63]

- R: mvtnorm パッケージの rmvnorm 関数 [64]
- Python: numpy パッケージの random.multivariate_normal 関数 [65]
- JavaScript/TypeScript: multivariate-normal パッケージの MultivariateNormal 関数 [66]

参考文献

- [1] Council, N.R. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: Eighth Edition*; The National Academies Press: Washington, DC, USA, 2011. <https://doi.org/10.17226/12910>.
- [2] University of Strathclyde. Strathclyde Pharmacology Simulations. Available online: http://spider.science.strath.ac.uk/sipbs/page.php?page=software_sims (accessed on 28 October 2024).
- [3] eGrid Corporation. Pharmaco-PICOS: Pharmacological Practice of Intestine and Cardiovascular Organ Simulator. Available online: <https://pharmaco-picos.education> (accessed on 28 October 2024).
- [4] ERISA. BMP-VR: Basic Medicine Practice-Virtual Reality. Available online: <https://jstories.media/article/animal-experiments> (accessed on 28 October 2024).
- [5] Certara. Simcyp™: PBPK Tech-Driven Services Predict Clinical Outcomes from Virtual Populations. Available online: <https://www.certara.com/services/simcyp-pbpbk> (accessed on 28 October 2024).
- [6] Plus, S. PKPlus™ Module Extends GastroPlus®: PBPK & PBBM Modeling Software. Available online: <https://www.simulations-plus.com/software/gastroplus/pk-models> (accessed on 28 October 2024).
- [7] Ara, T.; Kitamura, H. Development of a Predictive Statistical Pharmacological Model for Local Anesthetic Agent Effects with Bayesian Hierarchical Model Parameter Estimation. *Medicines* **2023**, *10*, 61. <https://doi.org/10.3390/medicines10110061>.
- [8] Ara, T.; Kitamura, H. Improvement of local anesthetics agents' simulation using

- Monte Carlo simulation considering correlation among parameters. *Biomedinformatics* **2024**, *4*, 2133–2148. <https://doi.org/10.3390/biomedinformatics4040114>.
- [9] Ezeala, C.C. Integration of computer-simulated practical exercises into undergraduate medical pharmacology education at Mulungushi University, Zambia. *J. Educ. Eval. Health Prof.* **2020**, *17*, 1–9. <https://doi.org/10.3352/jeehp.2020.17.8>.
- [10] Andrews, L.B.; Barta, L. Simulation as a Tool to Illustrate Clinical Pharmacology Concepts to Healthcare Program Learners. *Curr. Pharmacol. Rep.* **2020**, *6*, 182–191. <https://doi.org/10.1007/s40495-020-00221-w>.
- [11] Borghardt, J.M.; Weber, B.; Staab, A.; Kloft, C. Pharmacometric Models for Characterizing the Pharmacokinetics of Orally Inhaled Drugs. *AAPS J.* **2015**, *14*, 853–870. <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9760-6>.
- [12] Ara, T. simla-ts (Ver 2.1.0). 2024. Available online: https://toshi-ara.github.io/simla-ts/sim_local_anesthetics.html (accessed on 23 October 2024). <https://doi.org/10.5281/zenodo.13982183>.
- [13] Wooldridge, J.M. *Introductory Econometrics: A Modern Approach*, 4th ed.; South-Western Cengage Learning: Boston, MA, USA, 2009; Chapter 15.
- [14] Iwaya, T.; Tanaka, T. Monte Carlo Simulation and Distribution Characteristics of the Estimates by Probit and Staircase Methods [in Japanese]. *J. Soc. Mater. Sci. Jpn.* **1990**, *39*, 914–920. <https://doi.org/10.2472/jsms.39.914>.
- [15] Ritteri, J.; Flower, R.; Henderson, G.; Loke, Y.K.; MacEwan, D.; Rang, H. *Rang & Dale's Pharmacology*, 9th ed.; Elsevier: Amsterdam, The Nederland, 2019.
- [16] Brunton, L.; Knollman, B.C. *Pharmacological Basis of Therapeutics*, 14th ed.; McGraw-Hill Education: New York City, NY, USA, 2022.
- [17] Golan, D.E.; Tashjian, A.H., Jr.; Armstrong, E.J.; Armstrong, A.W. *Principles of Clinical Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy*, 3rd ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, USA, 2011.
- [18] Kawanishi, D.T.; Brinker, J.A.; Reeves, R.; Kay, G.N.; Gross, J.; Pioger, G.; Petitot, J.C.; Esler, A.; Grunkemeier, G. Cumulative Hazard Analysis of J-Wire Fracture in the Accufix Series of Atrial Permanent Pacemaker Leads. *Pacing Clin. Electrophysiol.* **1998**, *21*, 2322–2326. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1998.tb01175.x>.
- [19] Lord, P.F.; Kapp, D.S.; Hayes, T.; Weshler, Z. Production of systemic hyperthermia in the rat. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* **1984**, *20*, 1079–1085. [https://doi.org/10.1016/0277-5379\(84\)90111-1](https://doi.org/10.1016/0277-5379(84)90111-1).
- [20] Gonsowski, C.T.; Laster, M.J.; Eger, E.I.; Ferrell, L.D.; Kerschmann, R.L. Toxicity of Compound A in Rats: Effect of a 3-Hour Administration. *Anesthesiology* **1994**, *80*, 556–565. <https://doi.org/10.1097/00000542-199403000-00012>.
- [21] Peduzzi, P.; Concato, J.; Kemper, E.; Holford, T.R.; Feinstein, A.R. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J. Clin. Epidemiol.* **1996**, *49*, 1373–1379. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(96\)00236-3](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(96)00236-3).
- [22] Li, J.; Shan, X.; Chen, Y.; Xu, C.; Tang, L.; Jiang, H. Fitting of Growth Curves and Estimation of Genetic Relationship between Growth Parameters of Qianhua Mutton Merino. *Genes* **2024**, *15*, 390. <https://doi.org/10.3390/genes15030390>.
- [23] Anellis, A.; Werkowski, S. Estimation of Radiation Resistance Values of Microorganisms in Food Products. *Appl. Microbiol.* **1968**, *16*, 1300–1308. <https://doi.org/10.1128/am.16.9.1300-1308.1968>.
- [24] Little, R.A. Resistance to post-traumatic fluid loss at different ages. *Br. J. Exp. Pathol.* **1972**, *53*, 341–346.
- [25] Taylor, S.E.; Dorris, R.L. Modification of local anesthetic toxicity by vasoconstrictors. *Anesth. Prog.* **1989**, *36*, 79–87.
- [26] Verma, S.S.; Gupta, R.K.; Nayar, H.S.; Rai,

- R.M. Gompertz curve in physiology: An application. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* **1982**, *26*, 47–53.
- [27] Vaghi, C.; Rodallec, A.; Fanciullino, R.; Ciccolini, J.; Mochel, J.P.; Mastri, M.; Ebos, J.M.L.; Benzekry, S. Population modeling of tumor growth curves and the reduced Gompertz model improve prediction of the age of experimental tumors. *PLoS computational biology*. *PLoS Comput. Biol.* **2020**, *16*, e1007178. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1007178>.
- [28] Ogunrinu, O.J.; Norman, K.N.; Vinasco, J.; Levent, G.; Lawhon, S.D.; Fajt, V.R.; Volkova, V.V.; Gaire, T.; Poole, T.L.; Genovese, K.J.; et al. Can the use of older-generation beta-lactam antibiotics in livestock production over-select for beta-lactamases of greatest consequence for human medicine? An in vitro experimental model. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0242195. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242195>.
- [29] Phillips, B.F.; Campbell, N.A. A new method of fitting the von Bertalanffy growth curve using data on the whelk *Dicathais*. *Growth* **1968**, *32*, 317–329.
- [30] Kühleitner, M.; Brunner, N.; Nowak, W.G.; Renner-Martin, K.; Scheicher, K. Best-fitting growth curves of the von Bertalanffy-Pütter type. *Poult. Sci.* **2019**, *98*, 3587–3592. <https://doi.org/10.3382/ps/pez122>.
- [31] Kühleitner, M.; Brunner, N.; Nowak, W.G.; Renner-Martin, K.; Scheicher, K. Best fitting tumor growth models of the von Bertalanffy-PütterType. *BMC Cancer* **2019**, *12*, 683. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5911-y>.
- [32] Lee, L.; Atkinson, D.; Hirst, A.G.; Cornell, S.J. A new framework for growth curve fitting based on the von Bertalanffy Growth Function. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 7953. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64839-y>.
- [33] Demirer, R.M.; Kesebir, S. The entropy of chaotic transitions of EEG phase growth in bipolar disorder with lithium carbonate. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 11888. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-91350-9>.
- [34] van Hagen, M.A.E.; Ducro, B.J.; van den Broek, J.; Knol, B.W. Incidence, risk factors, and heritability estimates of hind limb lameness caused by hip dysplasia in a birth cohort of boxers. *Am. J. Vet. Res.* **2005**, *66*, 307–312. <https://doi.org/10.2460/ajvr.2005.66.307>.
- [35] Kim, J.; Park, Y.R.; Lee, J.H.; Lee, J.H.; Kim, Y.H.; Huh, J.W. Development of a Real-Time Risk Prediction Model for In-Hospital Cardiac Arrest in Critically Ill Patients Using Deep Learning: Retrospective Study. *JMIR Med. Inform.* **2020**, *8*, e16349. <https://doi.org/10.2196/16349>.
- [36] Kuurman, W.; Bailey, B.; Koops, W.; Grossman, M. A model for failure of a chicken embryo to survive incubation. *Poult. Sci.* **2003**, *82*, 214–222. <https://doi.org/10.1093/ps/82.2.214>.
- [37] Gil-Pozo, A.; Astudillo-Rubio, D.; Álvaro Ferrando Cascales.; Inchingolo, F.; Hirata, R.; Sauro, S.; Delgado-Gaete, A. Effect of gastric acids on the mechanical properties of conventional and CAD/CAM resin composites - An in-vitro study. *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* **2024**, *155*, 106565. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2024.106565>.
- [38] Meng, H.; Xu, Y. Pirfenidone-loaded liposomes for lung targeting: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. *Drug Des. Dev. Ther.* **2015**, *2015*, 3369–3376. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S84046>.
- [39] Falcinelli, S.D.; Kilpatrick, K.W.; Read, J.; Murtagh, R.; Allard, B.; Ghofrani, S.; Kirchherr, J.; James, K.S.; Stuelke, E.; Baker, C.; et al. Longitudinal Dynamics of Intact HIV Proviral DNA and Outgrowth Virus Frequencies in a Cohort of Individuals Receiving Antiretroviral Therapy. *J. Infect. Dis.* **2020**, *224*, 92–100. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa718>.
- [40] Verhulst, P.F. *Nouveaux Mémoires de l'Académie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles*; Nabu Press, Charleston, SC, 1845; Volume 18, p. 8.

- [41] Bliss, C.I. The Method of Probits. *Science* **1934**, *79*, 38–39. <https://doi.org/10.1126/science.79.2037.38>.
- [42] Epremian, E.; Mehl, R.F. *Investigation of Statistical Nature of Fatigue Properties*; National Advisory Committee for Aeronautics: National Advisory Committee for Aeronautics, Washington, D.C., 1952; Technical Note 2719.
- [43] Gompertz, B. On the nature of the function expressive of the law of human mortality, and on a new mode of determining the value of life contingencies. *Philos. Trans. R. Soc. Lond.* **1825**, *115*, 513–585. <https://doi.org/10.1098/rstl.1825.0026>.
- [44] Winsor, C.P. The Gompertz Curve as a Growth Curve. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1932**, *18*, 1–8. <https://doi.org/10.1073/pnas.18.1.1>.
- [45] von Bertalanffy, L. Untersuchungen Über die Gesetzmäßigkeit des Wachstums. I. Teil: Allgemeine Grundlagen der Theorie; Mathematische und physiologische Gesetzmäßigkeiten des Wachstums bei Wassertieren. *Wilhelm Roux Arch. Entwickl. Mech. Org.* **1934**, *131*, 613–652. <https://doi.org/10.1007/BF00650112>.
- [46] Weibull, W. The Statistical Theory of the Strength of Materials. *Ingeniors Vetenskaps Academy Handlingar (151)*; Generalstabens Litografiska Anstalts Förlag: Stockholm, Sweden, 1939; pp. 1–45.
- [47] Rosin, P.; Rammler, E. The Laws Governing the Fineness of Powdered Coal. *J. Inst. Fuel* **1933**, *7*, 29–36.
- [48] Yada, S.; Hamada, C. Application of Bayesian hierarchical models for phase I/II clinical trials in oncology. *Pharm. Stat.* **2017**, *16*, 114–121. <https://doi.org/10.1002/pst.1793>.
- [49] Fouarge, E.; Monseur, A.; Boulanger, B.; Annoussamy, M.; Seferian, A.M.; Lucia, S.D.; Lilien, C.; Thielemans, L.; Paradis, K.; Cowling, B.S.; et al. Hierarchical Bayesian modelling of disease progression to inform clinical trial design in centronuclear myopathy. *Orphanet J. Rare Dis.* **2021**, *16*, 3. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01663-7>.
- [50] Haber, L.T.; Reichard, J.F.; Henning, A.K.; Dawson, P.; Chinthrajah, R.S.; Sindher, S.B.; Long, A.; Vincent, M.J.; Nadeau, K.C.; Allen, B.C. Bayesian hierarchical evaluation of dose-response for peanut allergy in clinical trial screening. *Food Chem. Toxicol.* **2021**, *151*, 112125. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2021.112125>.
- [51] Curigliano, G.; Gelderblom, H.; Mach, N.; Doi, T.; Tai, D.; Forde, P.M.; Sarantopoulos, J.; Bedard, P.L.; Lin, C.C.; Hodi, F.S.; et al. Phase I/Ib Clinical Trial of Sabatolimab, an Anti-TIM-3 Antibody, Alone and in Combination with Spartalizumab, an Anti-PD-1 Antibody, in Advanced Solid Tumors. *Clin. Cancer Res.* **2021**, *27*, 3620–3629. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-4746>.
- [52] Gotuzzo, A.G.; Piles, M.; Della-Flora, R.P.; Germano, J.M.; Reis, J.S.; Tyska, D.U.; Dionello, N.J.L. Bayesian hierarchical model for comparison of different nonlinear function and genetic parameter estimates of meat quails. *Poult. Sci.* **2019**, *98*, 1601–1609. <https://doi.org/10.3382/ps/pey548>.
- [53] Paun, I.; Husmeier, D.; Hopcraft, J.G.C.; Masolele, M.M.; Torney, C.J. Inferring spatially varying animal movement characteristics using a hierarchical continuous-time velocity model. *Ecol. Lett.* **2022**, *25*, 2726–2738. <https://doi.org/10.1111/ele.14117>.
- [54] Ramos, A.N.; Fenton, F.H.; Cherry, E.M. Bayesian inference for fitting cardiac models to experiments: estimating parameter distributions using Hamiltonian Monte Carlo and approximate Bayesian computation. *Med. Biol. Eng. Comput.* **2023**, *61*, 75–95. <https://doi.org/10.1007/s11517-022-02685-y>.
- [55] Yang, W.; Tempelman, R.J. A Bayesian antedependence model for whole genome prediction. *Genetics* **2012**, *190*, 1491–1501. <https://doi.org/10.1534/genetics.111.131540>.
- [56] Selle, M.L.; Steinsland, I.; Lindgren, F.; Brajkovic, V.; Cubric-Curik, V.; Gorjanc, G.

- Hierarchical Modelling of Haplotype Effects on a Phylogeny. *Front. Genet.* **2021**, *11*, 531218. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.531218>.
- [57] Mukaddim, R.A.; Meshram, N.H.; Mitchell, C.C.; Varghese, T. Hierarchical Motion Estimation With Bayesian Regularization in Cardiac Elastography: Simulation and *Vivo* Validation. *IEEE Trans. Ultrason. Ferroelectr. Freq. Control* **2019**, *66*, 1708–1722. <https://doi.org/10.1109/tuffc.2019.2928546>.
- [58] Andrews, L.C. *Special Functions of Mathematics for Engineers*, 2nd ed.; SPIE Press: Bellingham, WA, 1998; p. 110.
- [59] Muller, R. Sequence A007680 in the On-Line Encyclopedia of Integer Sequences (n.d.). Available online: <https://oeis.org/A007680> (accessed on 11 November 2024).
- [60] Abramowitz, M.; Stegun, I.A. *Handbook of Mathematical Functions with Formulas, Graphs, and Mathematical Tables*, 10th ed.; The Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C., 1972. Available online: <https://personal.math.ubc.ca/~cbm/aands/index.htm> (accessed on 9 November 2024).
- [61] Carlitz, L. The inverse of the error function. *Pac. J. Math.* **1963**, *13*, 459–470.
- [62] Toda, H. An Optimal Rational Approximation for Normal deviates for Digital Computers. *Bull. Electrotech. Lab.* **1967**, *31*, 1259–1270.
- [63] Guennebaud, G.; Jacob, B.; et al. Eigen v3. 2010. Available online: <http://eigen.tuxfamily.org> (accessed on 11 November 2024).
- [64] Genz, A.; Bretz, F. *Computation of Multivariate Normal and t Probabilities*; Lecture Notes in Statistics; Springer: Heidelberg, Germany, 2009.
- [65] Harris, C.R.; Millman, K.J.; van der Walt, S.J.; Gommers, R.; Virtanen, P.; Cournapeau, D.; Wieser, E.; Taylor, J.; Berg, S.; Smith, N.J.; et al. Array programming with NumPy. *Nature* **2020**, *585*, 357–362. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2649-2>.
- [66] Weissmann, B. Multivariate-Normal (v0.1.2): A Pure-Javascript Port of NumPy’s `random.multivariate_normal`, for node.js and the Browser. 2023. Available online: <https://www.npmjs.com/package/multivariate-normal> (accessed on 12 November 2024).