

医薬分野における2, 3のモデル

——統計的接近法——

後藤 昌司・田中 浩光

1. 序

実質科学分野では生じた現象の解明はデータ構造の把握を意図したモデルの構築のもとで行なわれる。モデルの構築にさいしてはデータの生成・観測過程に留意することはもちろんであるが、実質科学の知見にもとづいて現象の解明を意図するか、あるいは現象生起の機構が不明確なときの近似として仮説的に扱う2つの立場がある。一般に、前者は現象モデル、後者は仮説モデルと呼ばれる。このとき、モデルの形態に応じて統計的接近の仕方も異なる。前者では、モデルが確定したとして未知母数の推定、応答の予測と制御に関心が集中する。後者ではモデル族に含まれる候補モデルが考察され、最適モデルの選択に進むか、近似モデルとして誤差評価をくりかえしながらモデルの探索的な更新や同定がはかれる。

しかし、これらのモデルを統計的にとり扱うときには、モデルが常に（程度の差こそあれ）暫定的なものであることに留意しなければならない。特に、本稿で扱う医薬分野のモデルは生体システムの挙動を想定しているものだけに、相当に強い前提や条件が課されている。2節で紹介するコンパートメントモデルでは本来の生体システムが機械的なシステムで簡素化して代替され、現実のデータのあてはめからモデル自体の評価や解釈が行なわれる。しかし、モデルの形式そのものが更新されることはない。3節の反応速度モデルも同様の「固いモデル」であるが、統計的評価の依存度がいくぶん高くなる。4節のイムノアッセイで用いられるモデルは通常の刺激反応曲線を根底におく仮説モデルである。実際には“*Michaelis-Menten*”の公式にもとづく直線関係の表現とあてはめがよく行なわれる。ここでは、この関係を統計的なとり扱いと解釈が容易なロジスティックモデルの適用で考察する。本稿では具体的に触れないが、モデルの妥当性

の評価（モデルの仮定の点検と評価）、統計的推測の方法（特に、推定の問題）、観測値あるいは誤差の分布（非対称な歪んだ分布）などのより重要な統計的な問題が残されていることを付記しておきたい。

2. コンパートメントモデル

コンパートメントモデルは薬動力学の研究において、薬物の吸収、分布、代謝および排泄の定量的評価に用いられるばかりでなく、最近では実験動物からヒトへの体内動態の予測にも広く使用され、薬物評価における生物学的利用性（*Bioavailability*）と生物学的同等性（*Bioequivalence*）の問題で中心的な役割を演じている。

一般には薬物の投与によりその血中濃度が問題にされる。これは薬物の血中濃度推移が臓器と組織への分布および体内での代謝・排泄による消失能力を反映していることによる。薬物の血中濃度推移は投与量、平均血中濃度（全身クリアランス）および減少速度を示す値（生物学的半減期）で定義され、これらの値は生体の生理的特性について推定される。また、薬物の投与量と体内濃度の関係を見る分布容積は一般に体重に比例し、全身クリアランスと生物学的半減期を決定するといわれている。このようにして薬物の血中濃度を調べることにより体内動態が明らかにされる。薬物速度論では生体（全体）を薬物の収支結果による微分方程式システムで表わす。この方程式で表示される構成要素をコンパートメントと呼んでいる。この意味からコンパートメントは一般に生体の具体的な構成要素、すなわち臓器や組織と直接の対応をもっていない。しかし、最近ではコンピュータの発展により解剖学的事実を反映したコンパートメントモデルが想定、検討されている。このモデルで細部の組織がどこまでとり扱えるかの問題は対象としている薬物の血中および組織における挙動をどの程度近似できるか、あるいは組織内分布をどこまで局所的に論ずるかによる。ここでは最も単純な形式として広く利用されている2コンパートメントモデルに基礎をおく血中濃度曲線のあては

ごとう まさし、たなか ひろみつ 塩野義解析センター

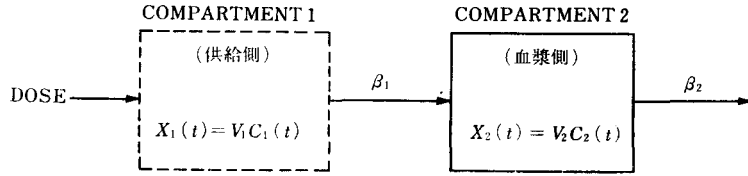


図 1 仮想的two-compartment open model

めとその解釈を与える。

薬物が経口または筋肉注射で投与されるとき (仮想的) 2 コンパートメントモデルの構造を図 1 に示す。

コンパートメント 1 は薬物が投与される供給部位 (モデルを考えるうえで仮想的に設定された部分) で、その見かけの分布容積が V_1 、時間 t での薬物濃度が $C_1(t)$ である。コンパートメント 2 がこのモデルの考察の中心対象となり、通常は「血漿」あるいは「血液組織」が対応する。これは薬物を血液に交換する部位で、その分布容積が V_2 、時間 t での薬物濃度が $C_2(t)$ である。薬物は比例定数 (1 次) β_1 でコンパートメント 1 からコンパートメント 2 に移行する。比例定数 (1 次) β_2 は排泄による血漿から薬物の消失を表わす。上記の仮定から、時間 t における各コンパートメントの薬物量 $X_1(t)$ および $X_2(t)$ は微分方程式

$$\left\{ \begin{aligned} \frac{dX_1(t)}{dt} &= -\beta_1 X_1(t) & (2.1) \\ \frac{dX_2(t)}{dt} &= \beta_1 X_1(t) - \beta_2 X_2(t) & (2.2) \end{aligned} \right.$$

で定義される。この微分方程式を解くと、時間 t における各コンパートメントの薬物濃度

$$C_1(t) = X_1(t)/V_1 \quad \text{と} \quad C_2(t) = X_2(t)/V_2 \quad \text{が、}$$

$$C_1(t) = \frac{D}{V_1} e^{-\beta_1 t} \quad (2.3)$$

$$C_2(t) = \frac{D}{V_2} \frac{\beta_1}{\beta_1 - \beta_2} (e^{-\beta_2 t} - e^{-\beta_1 t}) \quad (2.4)$$

と表わされる。コンパートメント 1 は仮想的に設定されたものであるから、(2.3) 式は本質的には意味をもたない。結局、時間 t における薬物の血中濃度は (2.4) 式で与えられる。ここに、 D は薬物の投与量を表わし、 β_1 、 β_2 ($\beta_1 > \beta_2$)、 V は未知パラメータである。 $C_2(t)$ がいわゆる血中濃度曲線であり、この曲線の統計的なあてはめが行なわれる。通常、観測されるのはコンパートメント 2 から測定される時間 t_1, t_2, \dots, t_n での血液標本中の薬物濃度 Y_1, Y_2, \dots, Y_n である。このとき、観測された薬物濃度 Y_i ($i=1, 2, \dots, n$) は (2.4) 式で与えた血中濃度曲線にもとづき、

$$Y_i = C_2(t_i) + \varepsilon_i, \quad i=1, 2, \dots, n \quad (2.5)$$

と表わされる。ここに、 ε_i は Y_i がこのモデルで説明されない誤差である。 ε_i は互いに独立で平均 0 および分散 σ^2

をもつ正規分布にしたがうと仮定される。このとき上記のパラメータの推定値 $\hat{\beta}_1, \hat{\beta}_2, \hat{V}_2, \hat{\sigma}^2$ は n 個の観測値対 (t_i, y_i) ($i=1, 2, \dots, n$) に対する尤度関数

$$\ell(\beta_1, \beta_2, V_2, \sigma^2) = (2\pi\sigma^2)^{-n/2}$$

$$\prod_{i=1}^n \exp[-\{y_i - C_2(t_i)\}^2 / 2\sigma^2] \quad (2.6)$$

を最大にすることによって推定される。

このとき薬物濃度 $C_2(t)$ が 1/2 に減少する時間 $T_{1/2}$ は血中濃度がピークに達した後、 $\beta_1 > \beta_2$ の仮定により、血中から薬物が消失される状態だけで (β_1 を無視して) 考えられる。(2.4) 式から、

$$C_2(t)/2 = D\beta_1 \exp(-\beta_2 T_{1/2}) / \{V_2(\beta_1 - \beta_2)\} \quad (2.7)$$

となる。対数変換をほどこすことで半減期は、

$$\hat{T}_{1/2} = \log 2 / \hat{\beta}_2 \quad (2.8)$$

と推定される。また、半減期 $T_{1/2}$ に対する $100(1-\alpha)\%$ 信頼限界は、

$$(\hat{T}_{1/2} - g\bar{t} \pm \sqrt{D^*}) / (1-g) \quad (2.9)$$

と近似的に求められる。ここに、

$$D^* = (\hat{T}_{1/2} - g\bar{t})^2 - (1-g)(T_{1/2}^2 - g\bar{t} - gS_{tt}/n)$$

$$g = t^2_{n-2}(\alpha) V_e / (\hat{\beta}_2 S_{tt}),$$

$$\bar{t} = (\sum_{i=1}^n t_i) / n, \quad S_{tt} = \sum_{i=1}^n (t_i - \bar{t})^2,$$

$$V_e = \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2 / (n-2), \quad \bar{y} = (\sum_{i=1}^n y_i) / n$$

である。

【例示：井上・後藤 (1977)】アミノグリコシド系物質 T 剤の吸収排泄の動きを検討するため、筋肉注射投与により次の臨床データが観測された。4 人の個体それぞれに 100mg/kg の用量を筋肉投与し、その血漿標本が 15 分、30 分、1 時間、2 時間、3 時間および 6 時間で採取された。これら 4 例の血漿標本を表 1 に示す。各個体に対し

表 1 100mg/kg 筋注投与での血漿標本

	15	30	1h	2h	3h	6h
A	4.8	6.8	5.8	2.8	1.5	0.3
B	3.1	4.8	3.6	2.5	1.4	0.1
C	7.2	7.2	4.9	2.9	1.8	0.5
D	7.2	7.8	5.4	4.2	2.1	0.6
平均	5.6	6.7	4.9	3.1	1.7	0.4

表 2 吸収, 消失定数および分布容積の推定値と標準偏差

	β_1	β_2	V
A	2.9504±0.3875	0.7960±1.9337	9.2990±0.2977
B	3.6261±0.2798	0.5637±2.5937	16.2075±0.1754
C	9.6520±0.0358	0.5786±2.7640	11.3846±0.3070
D	8.1869±0.1007	0.4743±5.9671	11.0472±0.5863
平均	5.6557±0.2743	0.5596±5.5307	12.1152±0.5391

2コンパートメントモデルによるあてはめを行なった。個別に推定された吸収速度定数 β_1 , 消失速度定数 β_2 および分布容積 V_2 を表2に示す。推定血中濃度曲線を図2に示す。表3は薬物の生物学的利用性の評価での指標となる薬物濃度・時間曲線と時間軸に囲まれた面積(AUC), 薬物濃度がピークに達する時間, そのときの薬物濃度のピークの高さ(C_{max})および生物学的半減期とその95%信頼限界を示す。

表2から, 症例C, Dは薬剤の血液組織への吸収速度定数が症例A, Bに比べて大である。しかし, 血液組織からの消失速度定数は各症例とも同じような値をとり, 吸収速度定数に比べて小さいことがわかる。このことはこの薬剤に対する血液組織の吸収に個体差があり, 薬物が急速に血液組織に移行し, その後緩徐に排泄され, 血液組織にとどまる時間が長いことを意味する。もう1つの特徴は同一用量を投与したにもかかわらず, 症例A,

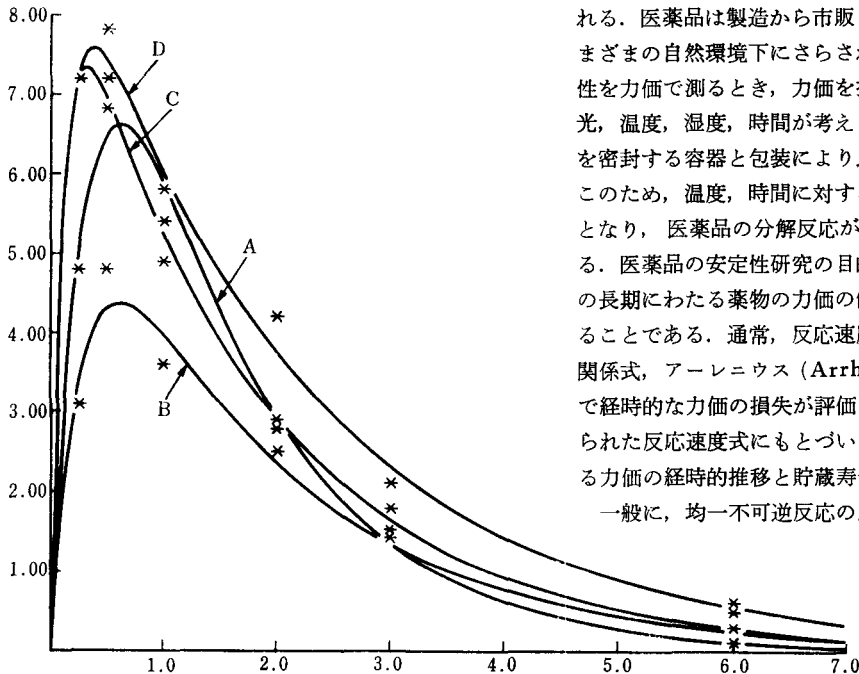


図 2 各症例の推定された血中濃度曲線

表 3 推定されたAUC, T_{max} および生物学的半減期
生物学的半減期

	AUC	T_{max}	C_{max}	EST	Lower	Upper
A	13.510	0.6081	6.6274	0.8708	0.5488	1.1512
B	10.946	0.6078	4.3801	1.2296	0.5315	1.7804
C	15.181	0.3102	7.3408	1.1980	0.7244	1.5974
D	19.085	0.3693	7.5975	1.4614	0.3932	2.2653
平均	14.750	0.4539	6.4026	1.2386	0.0060	2.0776

C, Dは高い血中濃度を与え, 症例Bは低い血中濃度を与える。このことは推定された症例A, C, Dの分布容積が症例Bに比べて小さいことから首肯される。

薬物の体内からの消失速度と血中濃度との間に比例関係があれば, AUCは薬物の全吸収量となる。表3から症例C, Dは症例A, Bに比べて全吸収量は高く推定されている。このことは症例C, Dの吸収速度定数が症例A, Bの場合に比べて大きいことからもうなずける。また, 薬物の消失速度を表わす1つの指標パラメータである生物学的半減期はその近似的95%信頼限界が相互に重複することからも有意差を認め難い。

3. 加速貯蔵試験データに対する反応速度モデル

医薬品が生体内に投入される時, 薬効の保持, 副作用の発現に関するいわゆる「医薬品の品質」が問題とされる。医薬品は製造から市販されて被薬者に渡るまでさまざまな自然環境下にさらされる。いま, 医薬品の安定性を力価で測るとき, 力価を損う影響要因として一般に光, 温度, 湿度, 時間が考えられる。光, 湿度は医薬品を密封する容器と包装により比較的容易に管理できる。このため, 温度, 時間に対する力価の損失の評価が問題となり, 医薬品の分解反応が速度論的に検討されている。医薬品の安定性研究の目的は常温(自然環境下)での長期にわたる薬物の力価の保証を短期間の実験から得ることである。通常, 反応速度が温度の単調増加となる関係式, アーレニウス(Arrhenius)式を想定することで経時的な力価の損失が評価されている。このとき, 得られた反応速度式にもとづいて, ある特定の温度に対する力価の経時的推移と貯蔵寿命の推定が行なわれる。

一般に, 均一不可逆反応の反応速度(1次)式は,

$$-dy/dt=ky \quad (3.1)$$

で与えられる。ここに、 k , t , y はそれぞれ反応速度定数、貯蔵時間、薬物の力価を示す。所与の絶対温度 T に対して、反応速度定数はアーレニウス式

$$k=a[\exp\{-E/(RT)\}] \quad (3.2)$$

にしたがうとする。ここに、 a は頻度因数、 E は活性化エネルギー、 T は絶対温度、 R はガス定数である。

いま、観測点 i について観測値の系列 $\{t_i, y_i, T_i\}$ が得られるとする ($i=1, \dots, n$)。反応速度は、上記の結果を用いて、

$$Y=\log 100-t[\exp\{A-b/T\}] \quad (3.3)$$

と書ける。 A, b は未知パラメータで、 $b=E/R, A=\log a$ である。ここに、 Y は y の初期力価に対する相対力価百分率の対数である。

(3.3) に誤差 ϵ (平均 0, 分散 σ^2 の正規分布にしたがうと想定) を導入したモデルは 2 節の議論と同じくする非線形モデルになる。2 節と同じように展開して A, b の推定値を \hat{A}, \hat{b} とすると、残差平方和は、

$$RSS_1 = \sum_{i=1}^n \{D(i)\}^2 \quad (3.4)$$

$$= \sum_{i=1}^n \{Y_i - \log 100 - t_i \exp\{\hat{A} - \hat{b}/T_i\}\}^2$$

で与えられる。ここに、 $D(i)$ は残差を示す。

また、アーレニウス式を仮定しないで、各温度 T_j で反応速度定数 k_j を推定したときの残差平方和は

$$RSS_2 = \sum_j^r \sum_{i=1}^{n_j} (Y_i - \log 100 - k_j t_i)^2 \quad (3.5)$$

で与えられる。ここに、 r は異なる温度の水準数、 n_j は各温度での観測点の個数 ($n = \sum_{j=1}^r n_j$) である。

【貯蔵寿命の推定】 薬物の貯蔵寿命は温度 T_0 の初期力価の特定の p % 損失を要する時間を指す。 p % 損失に対する貯蔵寿命 $t_{(p)}$ と $100(1-\alpha)$ % 信頼限界 $\delta_{(p)}$ は、

$$\hat{t}_{(p)} = \log\{100/(100-p)\}[\exp\{-\hat{A} + \hat{b}/T_0\}] \quad (3.6)$$

$$\hat{\delta}_{(p)} = \exp\{\log \hat{t}_{(p)} - t_{n-2}(\alpha/2)V(\log \hat{t}_{(p)})\} \quad (3.7)$$

と推定される。ここに、

$$V(\log \hat{t}_{(p)}) = V(\hat{A}) + V(\hat{b})/T_0 - 2Cov(\hat{A}, \hat{b})/T_0 \quad (3.8)$$

である。ここに、 $V(\cdot)$, $Cov(\cdot, \cdot)$ はそれぞれ分散、共分散を表わす。 $t_{n-2}(\alpha/2)$ は自由度 $n-2$ の t 分布の上側 $100\alpha/2$ % 点である。

【反応次数の選択】 均一不可逆反応での反応速度 (n 次) では未知パラメータは A, b の 2 個であるので、次数の選択は尤度最小化基準で行なわれる。

【アーレニウス式の成立】 アーレニウス式の仮定の有無にもとづく平均平方比 M_1/M_2 が (3.2) 式の成立を仮定する帰無仮説の下では自由度 $r-2$, $n-r$ の F 分布にしたがうことからアーレニウス式の成立の可否が検定でき

る。分散分析表は次のようになる。

変動要因	平方和	自由度	平均平方
アーレニウス式からのずれ	$RSS_1 - RSS_2$	$r-2$	M_1
アーレニウス式	RSS_1	$n-2$	
反応速度 1 次式	RSS_2	$n-r$	M_2

【誤差分布の正規性】 残差 $D(i)$ に対する歪度、尖度を導出すると、誤差の正規性の検定が行なえる。また、正規確率プロットを用いると、その視察も行なえる。

【個々の観測値影響】 個々の観測値がパラメータ推定に与える影響を線形回帰問題に準じて測ると、第 i 観測値の推定値におよぼす影響関数は、

$$MD(i) = (\hat{\beta} - \hat{\beta}(-i))^T Z^T Z (\hat{\beta} - \hat{\beta}(-i)) / 2\sigma^2 \quad (3.9)$$

と定義される。ここに、 $A(-i)$, $b(-i)$ は第 i 観測値を削除したときの A, b の推定値、 $\hat{\beta}(-i) = (\hat{A}(-i), \hat{b}(-i))^T$ である。また、 Z は (3.3) のモデルを線形式で近似したときの係数からなる $n \times 2$ 傾斜行列である。

【例示: Davies & Hudson (5 章, 1981)】 pH 4.0 で酸素の Levasole 貯蔵に関する加速貯蔵試験結果が得られている。貯蔵は 101°C, 90°C, 80°C, 71.5°C の 4 温度で、それぞれ 6 時点, 9 時点, 7 時点, 5 時点で観測された。アーレニウス式を想定し 1 次の反応速度式をあてはめると、次の結果が得られる。

対数頻度因数 (A), 活性化エネルギー ($b=E/R$) はそれぞれ 34.28, 13424 と推定された。また、 \hat{A}, \hat{b} の分散はそれぞれ 0.054, 7218.0, 共分散は 19.71 であった。以下に分散分析表を与える。

変動要因	平方和	自由度	平均平方
アーレニウス式からのずれ	0.00035	2	0.00017
アーレニウス式	0.02180	34	
反応速度 1 次式	0.02145	32	0.00067

分散分析表の結果から「アーレニウス式からのずれ」は棄却されず ($F=2.90 < 3.31(F_{2, 31}(0.05))$), アーレニウス式の成立を仮定して、以降の分析へ進むことができる。

反応速度定数、貯蔵寿命の推定結果は次のとおりである。

反応速度定数 k の推定

温度	k	$\log k$
101.0	0.1998	-1.611
90.0	0.0673	-2.698
80.0	0.0236	-3.746
70.0	0.0092	-4.684

貯蔵寿命の推定 (10% 損失)

温度	時間(日)	信頼下限(95%)
37	794	728
23	6156	5502

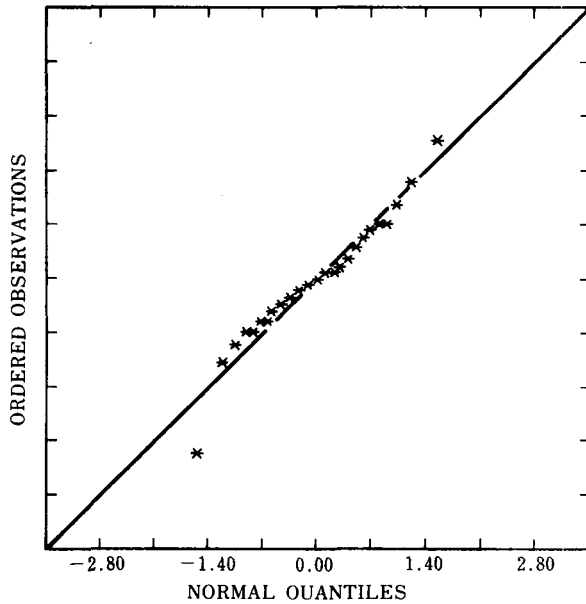


図3 残差の正規確率プロット (Q-Qプロット)

あてはめ後の残差の正規分布の点検結果 (正規確率プロット) を図3に示す。歪度, 尖度はそれぞれ -0.387 (有意確率 0.286), 5.288 であり, 歪みは認められなかった。

標本影響関数について点検すると最も影響の大きい観測値は温度 80°C , 34時間の場合であり, その影響関数値は 1.083 ときわだたて大きく, 実際にはこの観測値を除いて分析し直すことが示唆される。これは図3からも外れた点として明らかである。しかし, 修正結果は紙数の都合で割愛する。

4. イムノアッセイにおけるロジスティックモデル

イムノアッセイの目的は生体試料中の微量物質濃度を測定することであり, これは抗原抗体反応の特異性と標識を用いることで可能となる。イムノアッセイは主として抗原を標識する物質によっていくつかの方式に分けられる。代表的な例として, 標識物質としてラジオアイソトープを用いるラジオイムノアッセイ (Radioimmunoassays: RIA) と酵素を利用するエンザイムイムノアッセイ (Enzymeimmunoassays: EIA) がある。ここでは, RIA の場合に限って述べる。

イムノアッセイでは数個の非標識抗原濃度に一定量の標識抗原と一定量の抗体を入れて抗原抗体反応をおこしたとき, 標識抗原抗体結合分画の総量を B , 標識抗原のみの総量を T とすると, 反応を $Y=B/T$ として, 非標識抗原濃度 Z (用量またはその対数) との間に刺激反応曲

線 (逆S字形曲線) の検量線が得られる。このとき, 反応のある種の変換と対数用量の間に近似的な直線関係が成り立つ。一般によく利用される変換はロジット変換, 用量の対数変換あるいはロジット対数変換である。この検量線が推定されると Y の測定値から対応濃度が校正される。

実際の試験では標識抗原の非特異結合が存在するため, B/T をある計数 (N) で補正した $(B-N)/(T-N)$ が用いられる。 N をある特定の値で代用すると, 変換後に推定される直線に偏りが生じる。しかし, N の正確な測定は一般に困難であり, 直線からのずれを補正するため種々のモデルが検討されている。ここで, Z の増加に対する Y の軌跡が減少曲線で示されることに注目すると, 一般にこの曲線に対し (2パラメータ) ロジスティックモデルが想定される。しかし, 標識抗原が特定の抗体以外の物質と結合すること (非特異的結合) および不安定な物質であることのため, Y は Z が 0 の場合に 1 にならず, Z が限りなく大きくなる場合に 0 にならない。したがって, Z と Y の用量反応関係を調べる問題では, Y の最高水準 η と最低水準 ξ を規定することが必要になる。このとき, (4パラメータ) ロジスティックモデルが,

$$E[Y; \alpha, \beta, \xi, \eta] = \frac{\xi + \eta \exp(\alpha - \beta Z)}{1 + \exp(\alpha - \beta Z)}$$

と表わされる (後藤・田崎・畠中 [1980])。ここに $E[Y]$ は Y の期待値を表わす。また, α, β, ξ, η は未知パラメータである。いま Y に対する n 個の観測値を y_{ij} で表わすと, 対数尤度 $\ell(\alpha, \beta, \xi, \eta, \sigma^2)$ は定数項を省いて下記のように表わされる ($i=1, 2, \dots, p, j=1, 2, \dots, n_i; n=n_1+\dots+n_p$)。

$$\ell(\alpha, \beta, \xi, \eta, \sigma^2) = -n \log \sigma^2 / 2 - \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{n_i} (y_{ij} - \mu_i)^2 / 2\sigma^2$$

ここに, σ^2 は $\{y_{ij}\}$ の誤差分散, p は非標識抗原濃度の水準数および n_i は第 i 水準での反復数を示す。また,

$$\mu_i = E[Y_{ij}; \alpha, \beta, \xi, \eta] \quad j=1, 2, \dots, n_i$$

である。このとき, 仮説 H_1 「用量反応関係が 4パラメータロジスティックモデルで規定される」を考えると, 対応する AIC 統計量が,

$$AIC(H_1) = -2\ell(\alpha, \beta, \xi, \eta, \sigma^2) + 10$$

と得られる。同様に展開すると, 階層的な仮説 H_2 「用量反応関係が 3パラメータロジスティックモデルで規定される ($\xi=0$)」や仮説 H_3 「用量反応関係が 2パラメータロジスティックモデルで規定される ($\xi=0, \eta=1$)」を階層的に考察することができる。これより最適なパラメータ数のロジスティックモデルが選定できる。

5. むすび

本稿では医薬分野においてよく用いられる「現象モデル」を簡単に紹介した。これらはどちらかといえば形式があらかじめ物理的に固定されたモデルであり、データにもとづいてモデルの同定や選択を行なうといった統計的側面からの接近のニーズはない。しかし、①パラメータの推測やモデルの適合・診断、②パラメータの推定値を用いた比較や予測などの統計解析と解釈、③モデルの修正や更新への示唆を与える点に注目すると、このようなモデルでも統計的な接近からの考察が重要である。しかし、このようなモデルの利用の現状に目を向けると、「観察機構・状況がモデルの構成・前提に沿わない形態である(システムが時間不変であるなど)」、「観測値に時間従属関係がある」、「標本サイズが一般に小さい」、「推定パラメータ値の分散が過大である」など多くの問題点が指摘される。このような問題点もデータの収集段階からモデルの構築・適用に到る過程で統計的接近の姿勢が必要なことを伺わせる。当初、本稿で触れるつもりで割愛したモデルに、合成曲線の分解モデルと形状不変モデルがある。これらは現象モデルと仮説モデルの折衷形と考えられ、統計的接近法をうまく活かした柔軟なモデルである。これについてはLawton & Sylvester [1971, 1972]で補っていただきたい。最後に強調したい点は、「真のモデル」が現実では一般に未知であることに留意すると、「現象モデル」と「仮説モデル」のいずれを適用

しても、それは暫定的なものであり、その適合性、妥当性の点検に統計的観点を忘れてはならないことである。

参考文献

- [1] Lawton, W. H. & Sylvester, E. A. : (1971). Self modeling curve resolution. *Technometrics*, 13, 617-633.
- [2] Lawton, W.H. et al. : (1972). Self modeling non-linear regression. *Technometrics*, 14, 513-532.
- [3] 後藤昌司 (1974) : 曲線のあてはめ, 品質, 4, 14-20.
- [4] Davies, O.L. & Hudson, H.E. : (1981). Stability of drugs: accelerated tests. *Statistics in the Pharmaceutical Industry*, Chap. 15, 355-396. Marcel Dekker, New York.
- [5] 井上俊昭, 後藤昌司(1977) : Two-Compartment Model の統計的評価: 血中濃度曲線の基礎的考察, SHI-Preliminary Research (塩野義解析センター技術速報), No. 12.
- [6] 余田明夫, 井上俊昭, 後藤昌司 (1983) : SRAシステムの開発と検証. データ解析の標榜, 第6巻, 塩野義解析センター, 149-164.
- [7] Cox, D. R. : (1970). *Analysis of The Binary Data*, Methuen, London. (後藤昌司, 畠中駿逸, 田崎武信訳 (1980). 二値データの解析, 朝倉書店)

報文集価格表(会員価格)

T-74-2	OR手法による都市問題解析型シミュレーションに関する調査研究	2500円
T-74-3	将来住宅の予測に関する研究——20年後の理想像	1200円
T-76-1	オペレーションズ・リサーチのためのデータとプログラムに関する研究	4000円
T-77-1	システムダイナミクス——方法論と適用例	2500円
R-79-1	「ORの実践とその有効活用」視察団報告	1200円
R-82-1	「欧州におけるOR実施状況」視察団報告書	1200円
T-73-1	ネットワーク構造を有するオペレーションズ・リサーチ問題の電算機処理に関する基礎研究	1200円
T-83-1	地理的情報処理に関する基本アルゴリズム	6000円