

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25330042

研究課題名(和文)薬物血中濃度曲線下面積の正確な推定方法と至適投与量を実現する動的投与法の開発

研究課題名(英文)A new method for accurate estimation of AUC for repeated intravenous infusions

研究代表者

鶴田 陽和 (Tsuruta, Harukazu)

北里大学・医療衛生学部・教授

研究者番号：10112666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：抗がん剤や免疫抑制剤の多くは有効な治療域が狭く、投与量不足は治療効果の不足、投与量過多は重大な副作用を引き起こす危険があるため、患者毎に投与量を細かく調節する必要がある。そのためには、薬剤の血中濃度を測定して至適投与量を決める必要があるが、頻回の採血を行うのは患者の負担が大きいため、数回の採血から適切な投与量を推定する方法が提案されている。しかし、既存の推定方法は正確度に問題がある上、いずれも精度の評価が難しかった。そこでこの研究では、造血幹細胞移植の前処置薬であるブスルファンの静脈内注入に対して、これまでの推定方式の問題点を明らかにするとともに、正確な投与を実現する新しい方法を開発した。

研究成果の概要(英文)： To reduce the number of blood samples necessary to estimate the optimal dose of drugs, various kinds of limited sampling strategies (LSSs) have been proposed. However, the conditions under which LSSs succeed or fail in intravenous infusion were not clarified. We investigated the accuracy and precision of existing LSSs numerically, and clarified when a LSS succeeds or fails. Consequently, we developed a new LSS for the estimation and proved that it provides an accurate and precise estimation of the optimal dose.

研究分野：医療情報学

キーワード：血中濃度曲線下面積 薬物動態解析 ブスルファン ブートストラップ法 テーラメード治療

1. 研究開始当初の背景

造血幹細胞移植の前処置薬であるブスルファンは、投与量の過不足が治療結果に直結するため、患者毎に投与量を調節する必要があるが、患者毎の体内動態の差が大きいため、体重や体表面積などに基づいて投与量を算出することができない。このような薬剤の場合、血中濃度曲線下面積(AUC)が薬剤の全身曝露のよい指標となるが、AUCを計算するために頻回の採血を行うことは困難である。そこで、ブスルファンの場合も含めさまざまな抗がん剤や免疫抑制剤に対して、少数回の採血データから体内動態を推測する方法 (limited sampling strategy、以下 LSS) が、これまで 100 種類以上提案されている。

LSS を実際の治療に適用する場合は、LSS の正確度と推定誤差がどの程度になるかを事前に評価しておく必要があるが、臨床試験の難しさ (被験者の負担の大きさ) から症例数は数十例にとどまることがほとんどで、LSS の正確な性能は明らかにされていない場合が多い。

そこで私たちは、この問題を解決するためにこれまで以下のような研究を行ってきた：

(1) 日本人患者の薬物動態の解析

LSS では検証のための症例を十分に集めることが難しい。そこで、検証用の模擬症例を生成することを目指して、臨床試験の結果をもとに、日本人患者の薬物動態パラメータの分布と血中濃度の患者内誤差の分布を、母集団薬物動態解析を応用して求めた。

(2) LSS の正確度と精度の検証方法の開発

(1)の解析結果をもとに、日本人患者で考えられるブスルファンの血中濃度変化 (理論濃度曲線) を網羅的に生成した。次に、臨床試験の結果から求めた患者内誤差の経験分布関数をもとに患者内誤差をランダムに理論濃度曲線に加えることにより、実際の患者の血中濃度変化を模擬した症例を多数生成した。次に、これらの模擬症例に LSS を適用することにより、AUC の推定値の分布を求める方法を開発し、ブスルファン経口投与に対する代表的な LSS の正確度と精度の評価を行った [引用文献]。

(3) AUC の正確な推定方法の開発

既存の LSS (線形重回帰；台形則と指数関数近似の併用；ニューラルネットワーク) の正確度と精度を上記の私たちが開発した方法で検証した結果、ブスルファン経口投与の LSS についてはいずれも治療に必要な精度を満足させることが難しいことが明らかになった。そこで、AUC をより正確に推定する全く新しい方法 (濃度曲線データベース探索法) を開発した。具体的には考えられる血中濃度時間変化曲線を網羅したデータベースをあらかじめ作成しておき、データベースの

中で測定値ともっとも合致する曲線を重み付き最小二乗法で探索し、その曲線の AUC を患者の AUC の推定値とした。さらに、この方法の正確度と精度を検証し、既存の方法より優れていることを示した。

ところが、近年、ブスルファンの投与方法は経口投与から静脈内注入に変わってきた。しかし、日本では依然として体重と年齢に基づく投与量算定法が用いられている。そのため、経口投与だけではなく静脈内注入に対しても、既存の LSS で治療に必要な精度が確保されているかの検証と、正確で精度のよい LSS の開発が必要と考えられる。

2. 研究の目的

この研究では、これまで経口投与に対して開発してきた LSS の正確度と精度の検証方法を利用して、ブスルファンの静脈内注入に対するさまざまな LSS の正確度と精度を定量的に検証する。

次に、正確度と治療に必要な精度の双方を達成するための LSS の要件を明らかにし、既存の LSS では要件を満足できない場合は新しい LSS を開発し、造血幹細胞移植の成功率の向上に貢献することを目的とする。

3. 研究の方法

以下の順序で研究を遂行する。

- (1) ブスルファンの体内動態の解析
- (2) ブスルファン静脈内注入に対する LSS の正確度と精度を検証する計算法の開発と実装 (一種のブートストラップ法)
- (3) ブスルファン静脈内注入に対する代表的な LSS の正確度と精度の評価 (上記(2)で開発した手法を使う)
- (4) ブスルファンの血中濃度曲線下面積推定の新しいアルゴリズムの開発
- (5) 動的投与方法の必要性の検討と具体的な投与方法の提言

以下に各手順の詳細を述べる。

(1) ブスルファンの体内動態の解析

これまでに、臨床試験計画に基づき造血幹細胞移植を施行した約 80 症例において、ブスルファン(1mg/kg)内服後 6 時間までに 4 ~ 11 回血中濃度を測定している。さらに、ブスルファンの薬物動態に対する文献報告もある。今回の研究ではこれらのデータを利用する。

はじめに、上記の症例を使ってブスルファンの体内動態の解析を行い、日本人患者の薬物動態パラメータの分布を調べる。個々の症例の解析は薬物動態解析プログラム Phoenix NLME (Pharsight) を用いて行う。

AUC の精度の評価や信頼区間の計算には、薬物動態パラメータの母集団分布だけでなく、薬物血中濃度の患者内誤差の分布が必要

である。そこで、臨床試験の結果から同定した薬物動態モデルを用いて計算した理論濃度と実測値の差の分布をもとに、ブスルファンの血中濃度の患者内誤差の経験分布関数を求める。

(2) ブスルファン静脈内注入に対する LSS の正確度と精度を検証する計算法の開発と実装

既存 LSS の性能の評価にあたっては、真の AUC の評価ができていない実症例に基づいて AUC 推定量の分布の計算ができればよいが、残念ながら実症例から直接分布を求めるには症例数が不足である。これは、真の AUC を求めるには短時間に 10 回前後の採血が必要で被験者の負担が重いためである。

そこで、正確な AUC が評価できる症例数は少ないが、濃度の測定点の個数は十分にすることに着目し、以下のような方法で AUC の推定値の分布を求める。

ある薬物動態パラメータの組み合わせに対して、同定した薬物動態モデルが成立するときの理論濃度変化を計算する。投与方法としては、現在、実際に使用されている方法に準じて、1クールを6時間、全部で16クールとし、各クルールの最初の2時間、一定速度で静脈内注入を行う方法を使用する。なお、静注時間は現実に合わせて、予定より早く終了した場合も検討する。

血中濃度の測定時刻の理論濃度のそれぞれに、経験分布関数を元にランダムに患者内誤差を付加し、これを「測定値」とみなす。

この「測定値」の組み合わせを実測値とみなして、LSS に基づき AUC を計算する(患者内誤差を含んだ実測値から真の AUC を推定する計算のシミュレーション)。

この手続きを 10,000 回繰り返し、AUC の推定値の分布を求める(真の AUC は既知)。

(3) ブスルファン静脈内注入に対する代表的な LSS の正確度と精度の評価

現在、一般的と考えられる以下の AUC 推定法(LSS)の正確度と精度を評価する。

- 台形則
- 指数関数近似
- 線形重回帰

なお、各 LSS とも静注時間は2時間のアルゴリズムを用い、シミュレーションの静注時間は、1.5時間、1.75時間、2時間の3種類とする。

(4) ブスルファンの血中濃度曲線下面積推定の新しいアルゴリズムの開発

上記の既存の3種類のLSSのほか、私たちが経口投与の際のAUC推定のために開発した濃度曲線データベース探索法の静脈内注入版を作成し、その性能を評価する。

(5) 動的投与方法の必要性の検討と具体的な投与方法の提言

経口投与の場合、血中濃度測定値は患者内誤差があるため、そこから推定した AUC 推定値にも誤差が伝搬した。そのため、患者の体内動態によっては、実際の AUC が治療域から外れる危険があった。そこで、初回投与時の測定値から推定誤差の大きさを評価し、全16クルールの治療の途中で再度測定を行い、場合によってはダイナミックに投与量を変更しながら精度を確保する方法を提案した。

静脈内注入の場合に対しても、誤差の蓄積の評価を行い、至適投与を行うにはどのような投与方法が必要か検討を行う。

4. 研究成果

(1) ブスルファンの体内動態の解析

母集団薬物動態解析により推定した日本人におけるブスルファンの1次吸収速度定数(K_a)と消失速度定数(K_e)の分布を表1に示す。

また、図1にブスルファンの血中濃度の患者内誤差(実測値と薬物動態モデルに基づいて推測した理論濃度の差)の分布を示す。この結果から、血中濃度の対数誤差は時間によらないとみなして、模擬症例を作成した。

表1 ブスルファンの薬物動態の解析結果

	Mean	SD	Min	Max
K_a (/hour)	1.72	0.76	0.334	5.616
K_e (/hour)	0.267	0.043	0.195	0.423

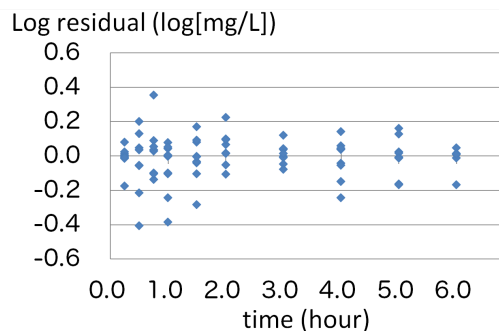


図1 ブスルファン血中濃度の患者内誤差

(2) ブスルファン静脈内注入に対する LSS の正確度と精度を検証する計算法の開発と実装

標記のプログラムを、Delphi(Embarcadero)を使用して実装した。開発したプログラムは、理論濃度曲線のデータベース作成、濃度曲線データベース探索法、模擬症例を用いたモンテカルロシミュレーションによる各 LSS の評価プログラムなど5種類(計1,397行)である。

(3) ブスルファン静脈内注入に対する代表的な LSS の正確度と精度の評価ならびに

(4) プスルファンの血中濃度曲線下面積推定の新しいアルゴリズムの開発

上記(2)で開発した LSS の評価プログラムを使って、以下の 4 種類の LSS の正確度と精度の評価を行った。なお、血中濃度の測定時間は、いずれも 2.0, 4.0, 6.0 hour の 3 時刻とした。

- CCD 濃度曲線データベース探索法
- TRZ 台形則 (区間は 0~2, 2~4, 4~6 hour の 3 区間)
- MLR 重回帰
- Exp 指数関数近似 (区間は 0~2, 2~6 の 2 区間)

また、いずれも静脈内注入時間は 2 時間を想定した推定式を使用した。それに対して、実際の静脈内注入時間は、2.0, 1.75, 1.5 hour の 3 通りについて評価を行った。なお、模擬患者の血中濃度変化は患者内誤差がない場合 (以下、「平均的な患者」と、患者内誤差を加えた現実と同じ場合の 2 通りについて、模擬患者を生成して評価を行った。

「平均的な患者」を使った評価の結果

以下に 3 種類の条件による正確度 (mean ; 真の AUC に対する比) と精度 (SD ; 変動係数) の評価結果を示す。 τ は静注時間である。

(i) LSS は $\tau = 2.0$ (hours) 用、実際の静注時間も $\tau_0 = 2.0$ の場合

	CCD	TRZ	MLR	Exp
mean	1.0000	0.9920	1.0000	0.9600
SD	0.0000	0.0007	0.0001	0.0180

この場合は、いずれの LSS も経口の場合と比べると正確度はとてもよかった。なお、MLR は独立症例による交差検証ではないので結果は割り引いて考える必要がある。

(ii) LSS は $\tau = 2.0$ 用、実際の静注時間は $\tau_0 = 1.75$ の場合

	CCD	TRZ	MLR	Exp
mean	0.9396	0.9316	0.9402	0.9019
SD	0.0160	0.0155	0.0152	0.0321

LSS が想定している静注時間と実際の静注時間が異なると、いずれの方式も正確度がかなり下がった。また、推定精度もいずれの LSS も悪化した。

(iii) LSS は $\tau = 2.0$ 用、実際の静注時間も $\tau_0 = 1.5$ の場合

	CCD	TRZ	MLR	Exp
mean	0.8836	0.8764	0.8855	0.8486
SD	0.0297	0.0290	0.0283	0.0441

正確度、精度とも $\tau_0 = 1.75$ の倍近く悪くな

り、治療域 ($\pm 12.5\%$) のほぼ下限になった。

患者内誤差を加えた場合の評価結果

表 2 と表 3 に、患者内誤差を加えた、より実測値に近い場合の評価結果を示す。表 2 は正確度 (真の AUC に対する比)、表 3 は精度 (変動係数) の評価結果である。

消失速度定数 (Ke) は、表 1 に基づき、0.15 ~ 0.60 /hour とした。シミュレーションの回数はいずれも 10,000 回である。また、LSS は $\tau = 2.0$ (hours) 用を用い、実際の静注時間も $\tau_0 = 2.0$ とした。

患者内誤差が加わった実際の条件と同じ場合も、投与時間が想定した時間と一致していれば、いずれの LSS も正確度は良かった。精度は、いずれも 8% 前後で、もともとの患者内誤差を超えて精度よく推定できないことが明らかになった。

表 2 患者内誤差がある場合の LSS の正確度

Ke	AUC	ratio			
	correct	CCD	TRZ	MLR	Exp
0.15	4835.5	1.0063	0.9937	0.9996	0.9921
0.18	4530.5	1.0065	0.9938	0.9996	0.9899
0.21	4252.8	1.0058	0.9924	0.9985	0.9862
0.24	3999.5	1.0057	0.9914	0.9980	0.9828
0.27	3768.1	1.0070	0.9917	0.9990	0.9805
0.30	3556.4	1.0058	0.9896	0.9978	0.9757
0.33	3362.4	1.0048	0.9876	0.9968	0.9710
0.36	3184.3	1.0057	0.9878	0.9979	0.9682
0.39	3020.7	1.0066	0.9876	0.9989	0.9649
0.42	2870.0	1.0067	0.9868	0.9992	0.9609
0.45	2731.1	1.0077	0.9864	1.0003	0.9573
0.48	2602.8	1.0082	0.9855	1.0007	0.9530
0.51	2484.1	1.0082	0.9837	1.0003	0.9479
0.54	2374.2	1.0089	0.9817	0.9997	0.9425
0.57	2272.2	1.0117	0.9808	1.0001	0.9380
0.60	2177.4	1.0185	0.9812	1.0022	0.9348
平均		1.0078	0.9876	0.9993	0.9654

表 3 患者内誤差がある場合の LSS の精度

Ke	AUC	推定精度 (変動係数)			
	correct	CCD	TRZ	MLR	Exp
0.15	4835.5	0.0755	0.0761	0.0752	0.0744
0.18	4530.5	0.0774	0.0774	0.0768	0.0758
0.21	4252.8	0.0770	0.0769	0.0764	0.0752
0.24	3999.5	0.0773	0.0767	0.0766	0.0751
0.27	3768.1	0.0793	0.0783	0.0786	0.0767
0.30	3556.4	0.0824	0.0813	0.0818	0.0794
0.33	3362.4	0.0819	0.0806	0.0813	0.0788
0.36	3184.3	0.0830	0.0813	0.0823	0.0794
0.39	3020.7	0.0839	0.0823	0.0834	0.0802
0.42	2870.0	0.0857	0.0836	0.0850	0.0815
0.45	2731.1	0.0864	0.0841	0.0857	0.0818
0.48	2602.8	0.0887	0.0859	0.0876	0.0834
0.51	2484.1	0.0894	0.0860	0.0878	0.0833
0.54	2374.2	0.0911	0.0865	0.0884	0.0836
0.57	2272.2	0.0950	0.0883	0.0904	0.0853
0.60	2177.4	0.0980	0.0889	0.0911	0.0856
平均		0.0845	0.0821	0.0830	0.0800

(5) 動的投与法の必要性の検討と具体的な投与法の提言

今回の研究結果から以下のことが明らかになった。

LSS が想定している静注時間と実際の静注時間が異なると、いずれの方式も正確度がかなり下がった。

想定静注時間と実際の静注時間が一致する場合は、いずれの LSS も正確度は十分であった。

いずれの LSS でも、患者内誤差を超えて精度を向上させることはできなかった。そのため、数クール目には推定誤差の蓄積により、実際の AUC が治療域をオーバする危険があらうと考えられた。

正確度、推定精度とも、静脈内注入の場合は経口投与の場合よりはるかによいことが分かったが、患者内誤差の伝搬による AUC の治療域オーバを避けるために、16 クール中、4~6 クール目で一度血中濃度を測定して、AUC の推定が狂っていないことを確認することが望ましいと考えられた。

今回開発した方法は、ブスルファン以外の種々の薬剤に対しても適用可能なため、今後、他の研究者にも利用され、治療精度の向上に貢献することが期待される。

< 引用文献 >

Tsuruta H, Fukumoto M, Bax L, Kohno A, Morishita Y. Biases in limited sampling strategies to estimate the area under the concentration-time curve - biases and a proposed more accurate method. *Methods of Information in Medicine*. 2012;51(5):383-94.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Hirotsu C, Yamamoto S, Tsuruta H . A unifying approach to the shape and change-point hypotheses in the discrete univariate exponential family. *Computational Statistics & Data Analysis*. 2016;(97): 33-46. (査読有り)
DOI:10.1016/j.csda.2015.11.012

Ishida K, Hirose M, Fujiwara M, Tsuruta H, Ikeda N. Analysis of Medical Equipment Management in Relation to the Mandatory Medical Equipment Safety Manager (MESM) in Japan. *Journal of Healthcare Engineering*. 2014;5(3):329-346. (査読有り)
DOI:10.1260/2040-2295.5.3.329.

〔学会発表〕(計 2 件)

Tsuruta H, Mamorita N, Arisaka N: Method for Accurate Estimation of AUC for Repeated Intravenous Infusions. The 26th European

Medical Informatics Conference (MIE2015). (Madrid, Spain, May 26 - 29, 2015).

Tsuruta H, Wada T: A Proposed Dynamic Dosing Scheme to Secure the Target Plasma Drug Concentrations Based on the Precision of the AUC Estimate. Fourteenth World Congress on Medical Informatics(MEDINFO 2013) (Copenhagen, Denmark, August 20-23, 2013)

〔図書〕(計 1 件)

鶴田陽和: 独習統計学 24 講 - 医療データの見方・使い方 - . 朝倉書店, 東京, 208p . (2013 年 5 月 30 日).

〔その他〕ホームページ等

血中濃度曲線下面積の正確な推定方法の開発:

http://csnw.ahs.kitasato-u.ac.jp/_ts/AUC

業績一覧 (鶴田陽和):

http://csnw.ahs.kitasato-u.ac.jp/_BM/MedInfo/Articles_tsuruta.pdf

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

鶴田 陽和 (Tsuruta Harukazu)
北里大学・医療衛生学部・教授
研究者番号: 10112666

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

福本 真理子 (Fukumoto Mariko)
北里大学・薬学部・准教授
研究者番号: 40137914