

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590163

研究課題名（和文）1点計測による薬物動態パラメータ推定における高精度数値計算法の研究

研究課題名（英文）High accuracy numerical methods for estimation of pharmacokinetics parameters from one-point concentration data.

研究代表者

竹内 敏己（TAKEUCHI TOSHIKI）

徳島大学・大学院ソサエタサイエンス研究部・教授

研究者番号：30264964

研究成果の概要（和文）：薬物療法を有効かつ安全に行うために行われる薬物動態解析の役割は非常に大きい。そこでは、1点の血中濃度測定値から患者独自の薬物動態パラメータを推定することが望ましい。本研究では、薬物動態解析で必要となる非線形最適化を行うための数値計算法の研究を行った。また、薬物動態解析で使用される母集団パラメータを求めるための最小2乗法の計算においても安定な数値計算法を開発し、臨床データに対する数値計算を行った。

研究成果の概要（英文）：Pharmacokinetics plays an important role in efficacy and safety pharmacotherapy. The estimation of pharmacokinetics parameters from one-point concentration data is desirable. In this study, I developed a stable numerical method for nonlinear optimization in pharmacokinetics. Moreover, I applied it to the least square methods to calculate the population parameters.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	700,000	210,000	910,000
2011年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：数物系科学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：高精度数値計算、非線形最適化、最小2乗法、ベイズ推定、薬物動態解析、母集団パラメータ、コンパートメントモデル、ベイジアン最小2乗法

1. 研究開始当初の背景

一般的に、投与された薬物は吸収過程を経て血中に移行した後、作用発現部位へ運ばれ、効果器にて作用を発現し、その後、代謝と排泄を受け体内から消失する。この薬物の吸収・分布・代謝・排泄等の体内動態によって薬物血中濃度推移が決定される。薬効や副作用などの薬の作用を考える場合、作用発現部位の濃度を知るこ

とが最も重要であるが、作用発現部位の濃度を測定することは困難である。一方、血中－作用部位間で薬物の移行が平衡に達したときの作用発現部位の濃度は、薬物血中濃度（以下血中濃度という）の関数として概ね表現可能であることから、血中濃度を指標にした作用（薬効・副作用）評価が行われている。薬物投与計画を行う場合には、投与後の時間と作用の関係を知る

ことが重要となる。そのためには作用部位に到達する薬物濃度推移（血中濃度から予測）、及びその濃度での生体の反応を知る必要があるが、前者である薬物動態学（Pharmacokinetics : PK 濃度の時間推移を速度論的に扱う）、後者である薬力学（Pharmacodynamics : PD 濃度と作用の関係を扱う）によって統合的に理解することでこれが可能になる。この PK - PD の概念を体系的に取り入れ発展してきたのが治療薬物モニタリング（Therapeutic Drug Monitoring : TDM）である。TDM は個々の患者の血中濃度を測定し、薬効及び副作用を的確に把握した上で、より有効かつ安全な治療濃度域になるように用法・用量を個別化する医療技術である。TDM の大きな目的の 1 つに、測定した血中濃度をもとに代謝（肝障害）排泄（腎障害）能力を考慮した薬物動態に関する患者個別の薬物動態パラメータを推定し、用法・用量の個別化を決定する、ということがある。しかし、TDM による薬物動態パラメータの推定が医療に貢献する上で極めて大きな位置付けにあるにも関わらず、TDM の社会的貢献度は、未だに満足すべき状況に達しておらず、医療現場においても十分浸透していない。その理由の 1 つに、多くの TDM 解析においては、Sawchuk-Zaske 法を用いており、2 点ないし 3 点の血液濃度の測定が必須となることがある。経済的観点及び患者への負担を考慮すれば、なるべく少ない回数でパラメータの推定を行うことが要求される。理想的には、1 点のみ血中濃度の測定により、薬物動態パラメータの推定を行う手法が期待される。

2. 研究の目的

本研究で行うのは、1 点の血中濃度の測定値のみを用いた薬物動態パラメータの推定法である。使用する方法としては、既に提唱されているベイジアン最小 2 乗法とし、その数値計算手法の研究を行う。ベイジアン最小 2 乗法の計算において、高精度かつ収束性に優れた数値計算法の研究を行う。また、モデルの微分方程式が非線形であるため解析的に解くことができない M-M 消失 (Michaelis-Menten 式) のコンパートメントモデルに対する手法も確立する。さらに、ベイジアン最小 2 乗法で用いられる母集団パラメータの値を算出するための最小 2 乗法に対する数値計算法の研究も行う。ここでの最

小 2 乗法は、最尤法も含めた広い意味のものとする。

3. 研究の方法

(1) 本研究では、コンパートメントモデルとして、1 コンパートメントモデル、2 コンパートメントモデル及び M-M 消失のコンパートメントモデルを取り扱う。血中濃度の測定回数は基本的には 1 回とする。なお、測定回数が 2 回以上でも同じ方法が適用できるので、結果的には 1 点測定のための手法とはならない。また、その際に使用する手法としてはベイジアン最小 2 乗法とする。

(2) まず、血中濃度が従う微分方程式が解析的に解ける 1 コンパートメントモデル、2 コンパートメントモデルにおける手法を確立する。ベイジアン最小 2 乗法の数値計算においては、場合によって局所解に収束することがある。その場合、別の解を求める方法が必要となるが、一般的にはこの手法は確立されていない。しかし、本研究で扱う非線形連立方程式に対しては、母集団パラメータを利用した何らかの手法が有効と考えられる。具体的には、母集団分布を利用して、推定パラメータの確率分布が求められるため、確率が一定値以上となるような範囲における全探索手法の研究を行う。さらに、最小化問題を安定に解くための数値計算法についての研究も行う。

(3) 次に、血中濃度が従う微分方程式が解析的には解けない M-M 消失のコンパートメントモデルに対して同様の研究を行う。1 コンパートメントモデル、2 コンパートメントモデルに対しては、血中濃度の理論式が得られるため、薬物動態パラメータによる微分係数を精度よく求めることができる。M-M 消失においては、微分方程式が非線形であるため、血中濃度を求めるために微分方程式に対する数値計算が必要となる。また、その値を元にして血中濃度の薬物動態パラメータによる微分係数を精度良く計算しなければならない。精度が悪ければ微分係数を 0 にする薬物動態パラメータの値にずれが生じ、正確な値が算出できなくなる。そこで、微分方程式に対する高精度の数値計算法の研究を行い、今までの手法と組み合わせることで M-M 消失に対するベイジアン最小 2 乗法の開発を行う。

(4) 最後に、ベイズ最小 2 乗法で用いられる薬物動態パラメータの母集団パラメータを算出する際に用いられる最小 2 乗法に対する数値計算法の研究を行う。この最小 2 乗法は、母集団パラメータが指標となるベイズ最小 2 乗法とは異なり、初期値の設定が困難である。また、収束性も著しく悪い。そこで本研究では、安定に収束させることを主眼においた数値手法の研究を行う。最後に、本研究で得られた母集団パラメータ及び本研究で得られたベイズ最小 2 乗法を用いて実際の臨床データに対して薬物動態パラメータの推定を行い、有効性を検証する。

4. 研究成果

(1) 本研究で取り扱ったモデル

本研究ではコンパートメントモデルに対するベイズ最小 2 乗法の研究を行った。対象としたコンパートメントモデルは次の通りである。

- 静注 - 1 コンパートメントモデル
- 経口・筋注 - 1 コンパートメントモデル
- 点滴 - 1 コンパートメントモデル
- 点滴 - 2 コンパートメントモデル
- M - M 消失・静注 - 1 コンパートメントモデル
- M - M 消失・経口 - 1 コンパートメントモデル
- M - M 消失・点滴 - 1 コンパートメントモデル

また、血中濃度の測定値や薬物動態パラメータが従う確率分布については様々なものが考えられるが、ここでは正規分布及び対数正規分布を取り上げた。ただし、血中濃度の測定値は正規分布に従い、薬物動態パラメータは対数正規分布に従う等の異なる確率分布が混在する場合は扱わない。以下では、血中濃度の測定値、薬物動態パラメータが共に正規分布に従う場合を正規分布モデル、共に対数正規分布に従う場合を対数正規分布モデルと称する。

(2) ベイズ最小 2 乗法

まず、ベイズ最小 2 乗法のベイズ推定としての位置付けを明確にした。ベイズ最小 2 乗法はベイズ推定から導かれるが、ベイズ推定そのものではなく、残差式が計算しやすい線形の 2 乗和の形になるように導出課程で近似が用いられる。本研究では、どのような近似が用い

られているかを確認した。まず、ベイズ最小 2 乗法はベイズ推定の近似解法である MAP 法 (最大事後確率法) から得られる。本来のベイズ推定における推定量はパラメータによる積分を含んだ形で表され、パラメータの推定には数値積分あるいはモンテカルロ法等の積分を数値的に処理する手法が必要となる。MAP 法は、ベイズ推定の中でも損失関数を 0-1 型単純損失とした場合に導出され、ある関数の最大値を与えるパラメータを求めることで推定を行う方法である。損失関数を単純化した分、MAP 法はベイズ推定の近似であるといえる。MAP 法における推定量は、一般的には薬物動態パラメータの分散共分散行列に関する 2 次形式を含んだ形となる。2 次形式を展開した際に共分散を含む項は 2 乗の形とはならず、このままでは最小 2 乗法を適用することはできない。そこでベイズ最小 2 乗法では、使用するすべての薬物動態パラメータの確率変数としての独立性を仮定し、共分散をすべて 0 として扱う。そうすることにより、初めて推定量が 2 乗和の形となる可能性が出てくる。しかし、まだ最小 2 乗法が適用できるとは限らない。この後は、正規分布モデルと対数正規分布モデルで異なった結果となる。

まず、対数正規分布モデルの場合は、推定量は線形の 2 乗和の形となり、最小 2 乗法が適用可能である。これが対数正規分布モデルに対するベイズ最小 2 乗法である。正規分布モデルの場合はもう少し複雑である。正規分布モデルにおいては、血中濃度の母分散を血中濃度の大きさにかかわらず一定とした場合のみ、線形の 2 乗和の形が得られる。しかし、一般的には血中濃度の分散は血中濃度の大きさによって変動すると仮定するのが自然である。例えば、血中濃度の固体内変動の変動率は、母分散の平方根である母標準偏差が血中濃度の母平均に比例するとの仮定で定義される概念である。しかし、固体内変動を用いた場合、推定量には 2 乗和以外の形の項が現れ、かつ 2 乗和の部分も血中濃度に関わる項は非線形となってしまう、最小 2 乗法を適用することができなくなる。そこで、2 乗和以外の形の項における血中濃度及び 2 乗和の非線形項の分母の血中濃度の値を測定値で置き換えるという近似を行う。そうすることで初めて、通常の最小 2 乗法が適用可能となる。

まとめると、厳密なベイズ推定に対して、次の項目をすべて仮定したときに初めてベジアン最小2乗法が得られる。

- ベイズ推定における損失関数を0-1型単純損失とする。
- 薬物動態パラメータはすべて互いに独立であると仮定する。
- 対数正規分布モデルを用いるか正規分布モデルで血中濃度を一部測定値に置き換える。

これらの仮定は、場合によってはふさわしくない場合があり、ベジアン最小2乗法を使用した結果が厳密なベイズ推定による結果と著しく異なることがある。特に、薬物動態パラメータに関する独立性の仮定は重要である。文献の中には、相関がかなり認められる薬物動態パラメータの組み合わせに対してベジアン最小2乗法を用いている例が見受けられる。本研究においては、薬剤毎に最も相関の低い組み合わせの薬物動態パラメータを選択し、そのケースについてのみベジアン最小2乗法を構築した。さらに、そこで用いられる母集団パラメータについても必ずしも必要な値が調査されておらず、別の組み合わせの母集団パラメータの値のみが報告されているケースも多々ある。特に個体間変動については、別の薬物動態パラメータに関する値であるにもかかわらず、そのまま使用している例が見受けられる。本研究では、別の組み合わせの薬物動態パラメータの母集団値を本来必要となる薬物動態パラメータの母集団値に変換する方法を導き、ベジアン最小2乗法に適用した。さらに、正規分布モデルを仮定して得られた母集団パラメータを対数正規分布版のベジアン最小2乗法に適用する際の変換式及びその逆の場合の変換式を導いた。すなわち、なるだけ近似度が上がるようなベジアン最小2乗法を構築した。

(3) ベジアン最小2乗法に対する数値計算法の開発

(1) で述べたすべてのコンパートメントモデルに対するベジアン最小2乗法について、数値計算法の開発を行った。誤差のモデルとしては、前述通り正規分布モデル及び対数正規分布モデルとした。また、2乗和を最小にするための最小2乗法の数値計算法として、緩和パラメータ付き Gauss-Newton 法及び Levenberg-Marquardt 法を用いた。血中濃度の数値計算に

おいては、M-M 消失のようにモデルの微分方程式が解析的に解けない場合でも計算できるようにルンゲ・クッタ法を用いて計算を行った。その際の血中濃度の微分係数の計算には4次精度の差分公式を用いた。以上の方法により、すべてのコンパートメントモデル、確率分布モデルの組み合わせに対してプログラムを作成し、数値計算を行った。なお、薬物動態パラメータの推定値は緩和パラメータ付き Gauss-Newton 法及び Levenberg-Marquardt 法の2つの方法を用いて行い、より残差が小さい方の値を採用した。実際に様々な臨床データに対して数値計算による検証を行った結果、従来の方法より広い収束域を確認することができた。また血中濃度のみではなく、抹消コンパートメントの薬物量の推移も計算結果として作成し、より臨床で役立つ情報を出力するプログラムを作成した。本研究で作成したプログラムは一部香川県 TDM 研究会の TDM 解析ソフト、EasyTDM に提供し、公開されている(後述のホームページ参照)。

(4) 最小2乗法に対する収束安定な数値計算法

最後に、ベジアン最小2乗法で用いられる母集団パラメータを算出するための数値計算法の研究を行った。母集団パラメータの算出においては、複数点の血中濃度を元に行われる STS(Standard two-stage) 法を用いた。その時に現れる最小2乗法に対する研究を行った。ここでいう最小2乗法とは最小にすべき残差式が線形の2乗和の形のみに限らず、拡張型最小2乗法や最尤法を含む意味で用とする。残差式が2乗和の形の場合には、緩和パラメータ付き Gauss-Newton 法がよく収束する。しかし、薬物動態パラメータ及び血中濃度の値が正規分布に従うと仮定して最尤法を用いた場合、最小にすべき残差式は2乗和以外の形を含む式となる。また、誤差として相対誤差を用いた場合、残差式に非線形項が現れる。本研究では、これらの式に対する数値計算において緩和パラメータ付き Gauss-Newton 法を用いた場合、緩和パラメータを0に近づけても一般には残差が減少しない、すなわち修正ベクトルが谷向きにならないことを明らかにした。これに対し、残差式の2階偏導関数を適切に近似し、Levenberg-Marquardt 法を適用すれば修正ベクトルを谷向きにすることができ、収束性が格段に向上することを示した。さらに、母集団パラメータを再

現するような薬物動態パラメータを乱数によって多数作成し、数値計算の初期値として用いた上で、様々な初期値に対する計算結果の中で残差が最小となるパラメータを解とすれば、ほとんどのケースで最適解を得ることができることを示した。本方法においては、血中濃度の理論式が与えられていない、例えばM-M消失の1コンパートメントモデルのように微分方程式のみが与えられる場合にも、高精度数値計算により微分方程式の数値解を高精度で計算することで、十分な収束性を持つこと及び高い精度の解が得られることを示した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

- ① Hedio Sakaguchi, Hitoshi Imai and Toshiki Takeuchi, Numerical Computation of Continuation Problems in the Annular Domain, Theoretical and Applied Mechanics Japan, Vol.58, 153-164, 2009, 査読有.

[学会発表] (計7件)

- ① 小西正晃, 阿部武由, 福岡憲泰, 竹内敏己, 芳地一, TDM解析ソフト EasyTDM の有用性-PEDA との比較を通じて, 第50回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2011.11.13, サポートホール高松 (高松市) .
- ② 渡邊政博, 阿部武由, 小西正晃, 福岡憲泰, 竹内敏己, 芳地一, 香川県病院薬剤師会 TDM 研究会における TDM 解析ソフト (EasyTDM) の開発と取り組み, 第28回日本 TDM 学会・学術大会, 2011.6.18, 広島国際会議場 (広島市) .
- ③ 阿部武由, 小西正晃, 福岡憲泰, 竹内敏己, 芳地一, 香川県病院薬剤師会 TDM 研究会における TDM 解析ソフト (EasyTDM) の開発と取り組み, 第49回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2010.11.6, 米子コンベンションセンター (米子市) .
- ④ 阿部武由, 福岡憲泰, 竹内敏己, 芳地一, 香

川の開発, 第48回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会 中国四国支部学術大会, 2009.11.7, サポートホール高松 (高松市) .

- ⑤ 福岡憲泰, 阿部武由, 竹内敏己, 芳地一, 香川県 TDM 研究会における TDM 解析ソフトの開発, 第14回中四 TDM 研究会瀬戸内カンファレンス, 2009.6.27, にぎたつ会館 (松山市) .

[その他] (計2件)

新聞記事:

- ① 阿部武由, 福岡憲泰, 竹内敏己, 芳地一, 薬物血中濃度による治療管理と解析ソフト「EasyTDM」, 薬事日報社, (2011年10月7日)

ホームページ:

- ② 香川県 TDM 研究会による EasyTDM のホームページ
<http://www.easytdm.com/>
<http://www.easytdm.com/Easytdm3-1-1-0Mmodelshiki20120322.pdf>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

竹内 敏己 (TAKEUCHI TOSHIKI)
徳島大学・大学院ソシオテクノサイエンス
研究部・教授
研究者番号: 30264964

(2) 研究分担者

()
研究者番号:

(3) 連携研究者

()
研究者番号: