

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25年5月7日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22500264

研究課題名（和文）

薬物血中濃度曲線下面積のバイアスのない推定方法と信頼区間構築方法の開発

研究課題名（英文）

A Method for Accurate Estimation of Busulfan AUC and Its Confidence Interval

研究代表者

鶴田 陽和 (TSURUTA HARUKAZU)

北里大学・医療衛生学部・准教授

研究者番号：10112666

研究成果の概要（和文）：

抗がん剤や免疫抑制剤の多くは治療有効域が狭いため、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、薬剤の血中濃度変化をあらかじめ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、既存の推定方法は条件によっては正確性に問題がある上、いずれも点推定の方法で推定精度が不明である。そこでこの研究では、至適投与量の正確度と精度の問題を解決する新しい推定方法を開発した。

研究成果の概要（英文）：

Over 100 limited sampling strategies (LSSs) have been proposed to reduce the number of blood samples necessary to estimate the optimal dose of drugs. However, the conditions under which these strategies succeed or fail remain to be clarified. We investigated the accuracy of existing LSSs both theoretically and numerically. Our investigation proved that existing LSSs induce different but specific biases in the estimation of the dose. We also proposed a new method for the estimation and proved that it provides an accurate and precise estimation of the optimal dose.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	600,000	180,000	780,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	500,000	150,000	650,000
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：情報学・統計科学

キーワード：統計数学、薬学、血中濃度曲線下面積、ブスルファン、投与量個別化

1. 研究開始当初の背景

ブスルファン(BU)をはじめとする抗ガン剤や免疫抑制剤の多くは、投与量の過不足が治療結果に直結するため、患者毎に投与量を細かく調節する必要がある。ところが、これらの薬剤は患者毎の体内動態の差が大きいいため、体重や体表面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、薬物の血中濃度曲線下面積(AUC)が治療効果のよい指標になるが、AUC を求めるために頻回の採血を行うことは患者の負担が大きく臨床の現場では困難である。そこで、初回投与時の数回の採血データから患者の AUC など、治療方針の指標となる量を推測する方法 (limited sampling strategy、以下 LSS) が 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、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。

2. 研究の目的

上で述べた背景から、以下の4点をこの研究の目的とした。

(1) 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、血中濃度が理論濃度変化に従う場合に対して AUC を正確に推定できるかを調べることにより、LSS の正確度を検証する方法を提案する。次に、その方法を BU の代表的な LSS に適用して推定の正確さの検証を行う。

(2) 以上の手順で、各 LSS の基本的な性能の評価はできるが、実際の患者の血中濃度測定値は患者内誤差を含んでいるため理論濃度の変化の通りにはならない。そのため、正確度(推定が平均的にどれくらい正しいか)だけでなく精度(推定は患者毎にどのくらいの大きさばらつくか)も合わせて評価する必要がある。そこで、まず患者内誤差の経験分布関数を求め、それ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する。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、BU の代表的な LSS の精度を評価する。

(3) 既存の LSS は治療に必要な精度を満足さ

せることが難しいため、次に 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)を提案する。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生成しておき、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 の推定値とする。

(4) 開発した新しい推定法の正確度と精度を評価し、実用に耐えることを示す。

LSS の構築にあたっては頻回の採血が必要なことから十分な被験者数を得ることが難しい場合が多いが、この方法はそのような場合にも適用できるため、LSS を用いた投与量個別化に大きく貢献すると考えられる。

3. 研究の方法

以下の順序で研究を遂行する。

- (1) 臨床試験例の整理と BU の体内動態の解析
- (2) 血中濃度の理論濃度変化曲線による各 LSS の正確度の評価
- (3) AUC 推定値の分布の計算法の開発(一種のブートストラップ法)
- (4) BU 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) 代表的な LSS の正確度と精度の評価(上記(3)で開発した手法を使う)
- (6) 論文(和文と英文、計2報)による研究結果の発表

具体的には、まず臨床試験 78 例の結果をもとに BU の薬物動態モデルとそのパラメータ(吸収速度定数、消失速度定数など)を薬物母集団解析により求める ((1))。

次に、同定した薬物動態モデルとそのパラメータの分布をもとに、日本人患者で考えられる BU の血中濃度変化曲線 208 本を網羅的に生成し、各曲線の真の AUC と LSS を使って推定した AUC を比較することにより、推定の正確さの評価を行う ((2))。

次に、正確度だけでなく精度も同時に評価する方法を提案する。具体的には、まず理論濃度曲線に患者内誤差をランダムに付加することにより、患者内誤差を含んだ測定データを模擬的に生成し、その模擬測定データから各 LSS を使って AUC を推定する。この手順を、1本の理論濃度曲線について 5,000 回繰り返すことにより、AUC 推定量の分布を求め、それをもとに正確度(推定値の平均値の正確さ)と精度(AUC 推定量のバラツキの大きさ)の双方を同時に評価する。なお、

患者内誤差としては臨床試験の結果から得られた経験分布関数(図1)を使用する(3)。

続いて、AUC 推定の新しいアルゴリズムを提案する。具体的には、あらかじめ日本人患者で考えられるBUの血中濃度変化を網羅的に生成しておき(模擬症例データベースと呼ぶ)、測定値が得られた場合、模擬症例データベースの中から測定値ともっともよく合致する濃度変化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の推定値とする(4)。

最後に、以下の代表的な既存のLSSと今回提案した新しいLSSの正確度と精度の評価を行う:①重回帰を利用したHassanの推測式;②台形則と指数関数近似を利用したChattergoonの推測式;③今回開発した濃度曲線データベース探索法(5)。

4. 研究成果

図2~4は各LSSの正確度を確認するために、AUC推定値の平均値と真の値の比を、ふたつの薬物動態パラメータ:消失速度定数(Ke);1次吸収速度定数(Ka)、の関数として、等高線で表したものである。曲面の高さが1であれば推定は正確である。

図2は重回帰を使ったLSSに対する評価結果だが、Keの値が小さいとAUCを過小に推定気味で、場合によっては30%以上の誤差が出ている。図3は台形則法と指数関数近似を併用したLSSに対する評価結果である。条件によっては推定が大きく狂っており、速度定数Kaの値が小さいと数倍も過大に推定される場合がある。図4は、今回の研究で提案した濃度曲線データベース探索法に対する評価結果である。誤差は最大でも6.2%で、推定は正確である。

表1は、正確度と精度の評価結果をまとめたものである。台形則法は条件によっては推定が大きく狂う場合があり、精度も悪かった。重回帰は変動係数でみると8%以下と精度は良かったが、条件によって系統的なバイアスが発生し、正確度に問題があった。濃度曲線データベース探索法は正確度が高い上、精度も10%以下と正確度と精度の双方に優れていた。

まとめ

この研究では以下の成果を得ることができた。

- (1) 母集団薬物動態解析の結果から得られた薬物の体内動態パラメータの分布と、薬物血中濃度の患者内誤差の経験分布関数に基づいて「AUC推定値の分布」を計算す

る方法を開発した。

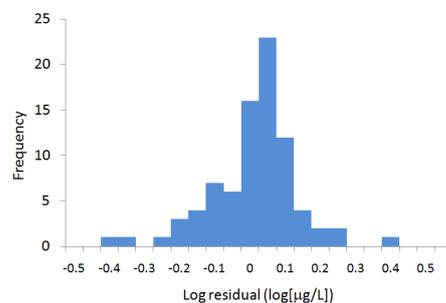
- (2) 今回開発した方法を用いて既存の代表的なLSSの正確度と精度の評価を実施し、各手法の問題点を指摘することができた。
- (3) 代表的なLSSの手法の正確度について(2)とは独立に理論的な評価を行い、(2)で得られた結果と合致する問題点を指摘した。
- (4) 既存のLSSの問題点を解決するために、考えられる薬物濃度変化曲線群をあらかじめ計算しておき、実際の症例データともっとも合致する濃度変化曲線を見つけAUCを推測するアルゴリズムを考案し、正確度・精度とも既存のLSSより優れていることを示した。
- (5) 以上の結果を2本の原著論文で詳しく公開した。

LSSはAUCを推定するための計算法である。したがって、LSSの正確度と精度を評価するには、そのLSSを使って求めたAUCの推定値と真のAUCの食い違いを調べればよい。そのためには、AUCの真の値が分かっている症例が多数必要だが、そのような症例を得るには多数回の採血が必要なため、どんな薬剤でも検証に利用できる症例数は限られたものにならざるを得ない。

そこで、この研究では、薬物の血中濃度変化の体内動態モデルと薬物血中濃度の患者内誤差の分布を組み合わせることにより、これまでは困難であったAUC推定式の正確度と精度の同時評価を可能にする方法を開発した。

これまでに100種類以上のLSSが開発されているが、正確度の評価は行われていても精度の評価が困難であった。今回開発した手法を用いて既存のLSSを評価した結果、どのような場合に治療域を逸脱する可能性があるかを指摘することができた。

今回開発した方法は、種々の薬剤に適用可能なため、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を期待している。

図1 BU血中濃度の患者内誤差の分布

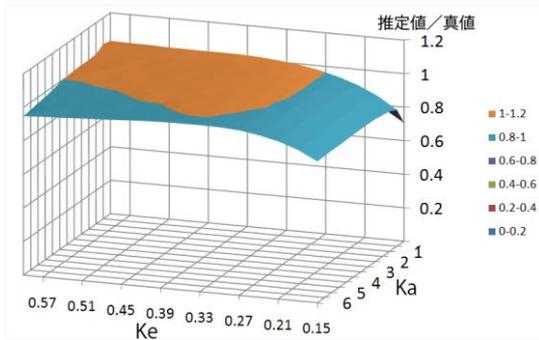


図2 重回帰を使ったLSSの正確度 (Ke (/hour), Ka (/hour); 縦軸: 推定値の真値に対する比)

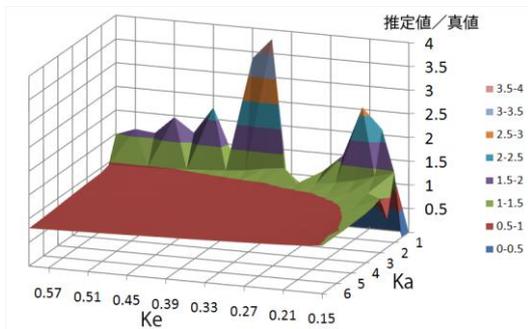


図3 台形則を使ったLSSの正確度

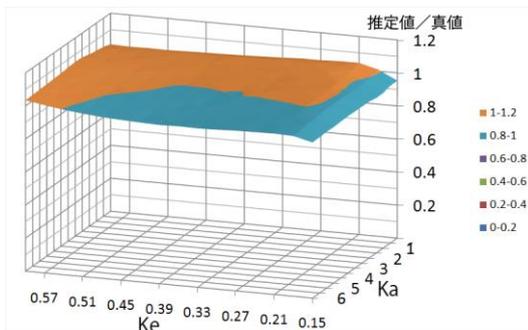


図4 濃度曲線データベース法の正確度

表1 代表的なLSSに対する正確度と精度の評価結果

推定手法	author	正確度(推定値/真値)				精度(変動係数)			
		mean	SD	min	max	mean	SD	min	max
重回帰	Hassan et al	0.984	0.057	0.706	1.060	0.076	0.005	0.068	0.092
台形則+指数関数近似	Chattagoon et al	1.007	0.352	-4.805	3.804	1.838	8.792	0.068	80.805
濃度曲線データベース探索法	Tsuruta et al	1.002	0.026	0.938	1.055	0.096	0.016	0.073	0.161

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計2件)

(1) 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. (査読有り)
DOI: <http://dx.doi.org/10.3414/ME11-01-007>

(2) 鶴田陽和, 福本真理子, Leon Bax, 河野彰夫, 森下剛久. 血中濃度曲線下面積のバイアスのない推定方法と信頼区間の計算法の開発. *医療情報学*. 2010;30(4):203-13. (採択2011年5月, 実際の出版2011年秋) (査読有り)

[学会発表] (計4件)

(1) 鶴田陽和, 福本真理子: 血中濃度下面積推定式の正確度に対する理論的検討. 第16回日本医療情報学会春季学術集会. 2012.6.01-02 (函館).

(2) 鶴田陽和: 血中濃度下面積推定式の正確度と精度の新しい評価方法. 第31回医療情報学連合大会. 2011.11.21-23 (鹿児島).

(3) Tsuruta H, Fukumoto M, Bax L: A Method for Accurate Estimation of Busulfan AUC and Its Confidence Interval. XXIII International Conference of the European Federation for Medical Informatics (Oslo Norway, August 28-31, 2011)

(4) 鶴田陽和, 福本真理子, Bax L, 河野彰夫, 森下剛久: 血中濃度曲線下面積の推定誤差に基づく動的投与量調節法. 第14回日本医療情報学春季大会, 2010.5.28-29 (高松).

[その他]

ホームページ

- (1) http://csnw.ahs.kitasato-u.ac.jp/_ts/research/JCMI2012.pdf
- (2) http://csnw.ahs.kitasato-u.ac.jp/_ts/research/JCMI2011.pdf
- (3) http://csnw.ahs.kitasato-u.ac.jp/_ts/research/JCMI2010.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・准教授
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