

薬物速度論線形コンパートメントモデル

1Z-2

の二観測簡易同定法

高田 等 篠崎 功
(九州工業大学)

1. はじめに 肝癌患者に制癌剤等を効果的に投与するためには、各患者ごとに個別化された最適投与計画を立てなければならない。この基礎となるのが体内薬物動態モデルである。このモデル同定には多くの検査データが必要で、患者に多くの負担を強いる。そこで、本研究では薬物経口投与について、2回の検査データで同定する手法を提案する。

2. モデルの設定 モデルを、

$$Y(t) \equiv C (\exp(-K_1 t) - \exp(-K_2 t))$$

K_1 : 消失速度定数 K_2 : 吸収速度定数

$C > 0$: 比例定数 $0 \leq t < \infty$

と仮定する(ただし、 $K_1 \ll K_2$)。これは1次吸収過程を含む線形1-コンパートメントモデルと呼ばれる。評価としては薬効の指標であるAUC(曲線下面積)の差

$$J = \left| \int_0^{T_f} Y(\tau) d\tau - C \int_0^{T_f} (\exp(-K_1 \tau) - \exp(-K_2 \tau)) d\tau \right|$$

を選び、 T_f は十分大とする。

3. 同定法 本手法では、時系列データ $\{Y_i(t): 0 \leq t \leq T_f\}$ がすでに得られている任意の患者 N 名を標本とみなし、これらから最適2検査時刻 T_1, T_2 を同定する。これ以降の患者については、2時刻の検査データのみからモデルを同定する。

まず、標本患者のデータを3次自然スプライン関数でデータ補間を行い、以下の手順で同定する。

(I) $K_1 \ll K_2$ より、AUCへの影響が小である K_2 については、標本についての従来法による同定値 $K_2^i (i=1..N)$ の平均値 $\hat{K}_2 (= \sum_{i=1}^N K_2^i / N)$ を全患者共通として使う。 K_1 の同定は最大値時刻以降のデータで行う。

(II) $Y^i(T_p^i) = \max \{Y^i(t) : 0 \leq t \leq T_f\}$ なる T_p^i の平均 $T_p (= \sum_{i=1}^N T_p^i / N)$ と分散 $\sigma^2 (= \sum_{i=1}^N (T_p^i - \hat{T}_p)^2 / (N-1))$ から、最適時刻の正規分布 $\hat{N}(T_p, \sigma^2)$ 性を仮定する。1回目の検査時刻を $T_1 = T_p + \alpha \sigma$ ($\alpha \geq 1.3$) と定める。

(III) 時刻 $\tau (T_1 \leq \tau \leq T_f)$ においては、各 i に対し $K_1 \ll K_2$ より、 $Y^i(\tau) \approx C^i \exp(-K_1^i \tau)$ と近似できる。両辺の対数を取り、 $\tau = t$ と $\tau = T_1$ のときの2式から、

$$\hat{K}_1^i(t) = (\ln(Y^i(T_1)) / Y^i(t)) / (t - T_1)$$

$$\hat{C} = Y^i(T_1) \cdot \exp(\hat{K}_1 T_1)$$

となる。

(IV) 以上の $\hat{K}_1^i, \hat{K}_2, \hat{C}^i$ を代入したAUCと、検査データの数値積分値 $AUC^i = \int_0^{T_f} Y^i(\tau) d\tau$

との差 $|AUC^i - \hat{AUC}^i(t)|$ を最小にする時刻 T_2^i を区間 $T_1 \leq t \leq T_f$ で求める。2回目検査時刻を

$$T_2 = \sum_{i=1}^N T_2^i / N \quad \text{と定める。}$$

(V) 標本以外の全被験者に対しては、それぞれ上記2時刻 T_1, T_2 で検査し、その値を $Y(T_1), Y(T_2)$ とする。(III)と同様に K_1 と C を次式で定める。

$$\hat{K}_1 = (\ln(Y(T_1)) / Y(T_2)) / (T_2 - T_1)$$

$$\hat{C} = Y(T_1) \cdot \exp(\hat{K}_1 T_1)$$

かくして、モデル化

$$\hat{Y}(t) = \hat{C} (\exp(-\hat{K}_1 t) - \exp(-\hat{K}_2 t))$$

がなされた。

4. 実験例 実験例として、産業医科大学付属病院の肝癌患者に抗癌剤UFTを経口投与したときのFT血中濃度のモデル化を行なう(モデル例 Fig.1)。標本患者8名のとき $T_f = 24\text{hr}$, $\alpha = 1.7$ で $K_2 = 1.77, T_1 = 6\text{hr}$, $T_2 = 12\text{hr}$ となった。これより、被験者13名に対するAUCの相対誤差評価 (J / AUC^i) の平均値は、本手法で6.6%であった。比較のための8時刻検査の非線形最小2乗法では2.8%である。これらの程度の誤差は臨床上、十分許容できるものである。

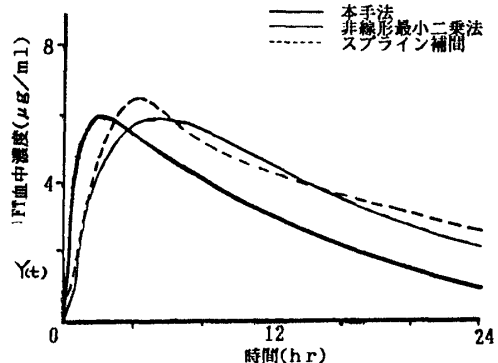


Fig.1 A model of one patient

The simple identification method with two-measurements for a linear compartment model of pharmacokinetics

Hitoshi TAKATA and Tsutomu SHINOZAKI

Kyushu Institute of Technology