

薬物投与設計を指向したsupport vector regression の応用研究：バンコマイシン、シクロスポリン

山口, 泰弘

<https://hdl.handle.net/2324/4784556>

出版情報 : Kyushu University, 2021, 博士 (臨床薬学), 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (3)

氏名	山口 泰弘
論文名	薬物投与設計を指向した support vector regression の応用研究 ～バンコマイシン、シクロスポリン～
論文調査委員	主 査 九州大学大学院 薬学研究院 教授 大戸 茂弘 副 査 九州大学病院薬剤部 薬剤部長 教授 家入 一郎 副 査 九州大学大学院 薬学研究院 教授 小柳 悟 副 査 九州大学大学院 薬学研究院 教授 松永 直哉

論文審査の結果の要旨

人工知能技術の 1 つである support vector regression (SVR) は、エリスロポエチンの投与量予測や心電図信号を用いた中枢性無呼吸イベント中の呼吸努力評価などにおいて有用性が示されており、薬物動態解析への応用も期待される。しかしながら、薬物の血中濃度推定や投与量調節において SVR を用いた報告はない。そこで、SVR の投与設計への応用に向けた前段階として、バンコマイシン、シクロスポリンを対象に血中濃度を推定した。

第 1 章では、SVR を用いてバンコマイシンの薬物動態を解析した。抗 MRSA 薬であるバンコマイシン (VCM) の血中濃度を適切にコントロールすることは MRSA 治療において重要であるが、予測値が実測値と乖離する症例もある。そこで、SVR の投与設計への応用に向けて、SVR を用いて VCM の血中濃度推定が可能か否か検討した。血中 VCM 濃度を 2 回以上測定した患者に、性別、年齢、体重、血清クレアチニン、クレアチニンクリアランス、投与量、点滴時間、投与間隔、定常状態でのトラフ値の血中濃度をレトロスペクティブに収集した。VCM 投与開始後 4 日目以降の血中 VCM 濃度を第 1 観測点、さらに第 1 観測点から 4 日以降経過した血中 VCM 濃度を第 2 観測点と定義した。推定する薬物動態パラメータは、中央コンパートメントの分布容積 (V1)、末梢コンパートメントの分布容積 (V2)、中央コンパートメントと末梢コンパートメント間のクリアランス (Q)、中央コンパートメントからの消失クリアランス (CL) とした。解析方法は、Yamamoto らの母集団平均 (Pop)、バンコマイシン「MEEK」TDM 解析ソフトの Bayes 推定機能 (Bayes)、血中濃度 1 点から generalized reduced gradient 非線形エンジンをを用いて一義的に薬物動態パラメータを算出する手法 (GRG)、SVR を用いた薬物動態モデルを介さない血中濃度の推定 (Direct SVR)、Pop に SVR を加味した推定 (Pop+SVR)、Bayes に SVR を加味した推定 (Bayes+SVR)、GRG に SVR (GRG+SVR) を加味した推定とした。また、血中薬物濃度の推定は、第 1 観測点のデータから第 1 観測点の血中濃度推定、第 2 観測点のデータから第 2 観測点の血中濃度推定、第 1 観測点のデータから第 2 観測点の血中濃度を推定した。推定精度の評価は平均誤差 (ME) および平均絶対誤差 (MAE) を指標にした。薬物動態モデルを介さない Direct SVR では Bayes と同様の推定精度が示された。また、Pop、Bayes、GRG で算出した薬物動態パラメータに SVR を加味しても血中濃度の推定精度は改善しない。対象

データの特性として、時間経過に伴う病態の変化や体内動態の変化が小さく、血中濃度の個体内変動が小さい場合には SVR による推定は有用であるが、教師データ用の血中薬物濃度の個体内変動が大きい場合には SVR の推定精度は向上しない。

第 2 章では、SVR を用いたシクロスポリンの薬物動態を解析した。移植片対宿主病 (GVHD) 予防に用いるシクロスポリン (CyA) は、血中濃度の個体間変動・個体内変動が大きいため、血中濃度を確認して用量を調整する方法が利用されている。SVR を用いて腎移植患者における CyA の血中濃度の予測を試みた研究で、高い予測精度が得られているが、SVR はモデルに依存せず薬物動態パラメータも介さずに血中濃度の予測を行うため従来の投薬設計には活用し難い。そこで、SVR を用い同種造血幹細胞移植患者における CyA の血中濃度推定および薬物動態パラメータを介した血中濃度推定が可能か否か検討した。同種造血幹細胞移植後に CyA を投与され、血中 CyA 濃度を異なる日に 2 回以上測定した患者に、性別、年齢、体重、移植後経過日数、CyA の投与量、初回投与からの経過時間、血中 CyA 濃度をレトロスペクティブに収集した。CyA の投与間隔は 12 時間毎、点滴時間は 3 時間、血中 CyA 濃度は投与開始から 3 時間目に採血した検体を測定した (C3)。投与開始から初めて血中 CyA 濃度を測定した値を第 1 観測点データ、さらに第 1 観測点データの採血日から 1 日以上経過して採血した値を第 2 観測点データと定義した。推定する薬物動態パラメータは、全身クリアランス (CL)、分布容積 (Vd) とした。解析方法は Jacobson らの母集団平均 (Pop)、文献値を利用した Bayes 推定 (Bayes)、血中濃度 1 点から generalized reduced gradient 非線形エンジンを用いて一義的に薬物動態パラメータを算出する手法 (GRG)、SVR を用いた薬物動態モデルを介さない血中濃度の推定 (Direct SVR)、Pop に SVR を加味した推定 (Pop+SVR)、Bayes に SVR を加味した推定 (Bayes+SVR)、GRG に SVR (GRG+SVR) を加味した推定とした。また、血中薬物濃度の推定は、第 1 観測点のデータから第 1 観測点の血中濃度推定、第 2 観測点のデータから第 2 観測点の血中濃度推定、第 1 観測点のデータから第 2 観測点の血中濃度を推定した。推定精度の評価は平均誤差 (ME) および平均絶対誤差 (MAE) を指標とした。薬物動態モデルを介さない Direct SVR では他の手法に比べて ME および MAE が小さい値を示した。また、Pop、Bayes、GRG で算出した薬物動態パラメータに SVR を加味しても血中濃度の推定精度は改善しない。対象データの特性として、時間経過に伴う病態の変化や体内動態の変化が小さく、血中濃度の個体内変動が小さい場合には SVR による推定は有用であったが、教師データ用の血中薬物濃度の個体内変動が大きい場合には SVR の推定精度は向上しない。血中濃度変動の大きい薬物や病態変動の大きい疾患での血中濃度の推定には限界があるため他の薬物や疾患での展開が望まれる。

以上のことから、SVR を薬物治療モニタリングへ応用する際の重要な所見を見出しており、これまで医療現場での薬物動態解析が不十分で、創意工夫が望まれる医薬品の投薬設計への応用が期待される。これらのことから、申請者は博士 (臨床薬学) の学位に値すると認める。