

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2018年1月18日(18.01.2018)



(10) 国際公開番号
WO 2018/012246 A1

(51) 国際特許分類:
G06Q 50/24 (2012.01) G01N 33/49 (2006.01)

熊本市中央区黒髪二丁目39番1号 Kumamoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2017/023151

(72) 発明者: 尾田 一貴(ODA Kazutaka); 〒8608555

(22) 国際出願日: 2017年6月23日(23.06.2017)

熊本県熊本市中央区黒髪二丁目39番1号 国立大学法人熊本大学内 Kumamoto (JP).

(25) 国際出願の言語: 日本語

城野 博史(JONO Hirofumi); 〒8608555 熊本県

(26) 国際公開の言語: 日本語

熊本市中央区黒髪二丁目39番1号 国立

(30) 優先権データ:
特願 2016-137515 2016年7月12日(12.07.2016) JP

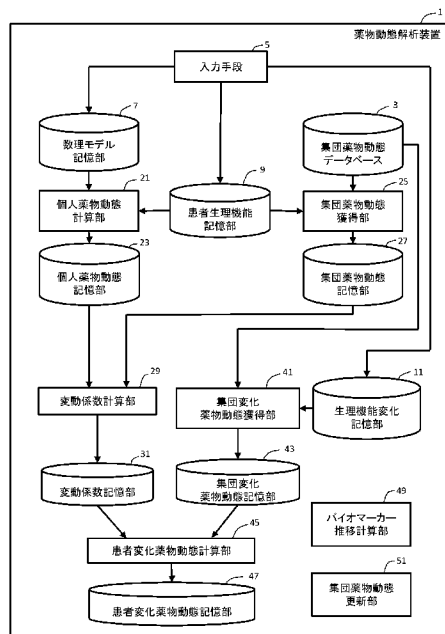
大学法人熊本大学内 Kumamoto (JP). 齋藤

(71) 出願人: 国立大学法人熊本大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KUMAMOTO UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒8608555 熊本県

(74) 代理人: 羽立 幸司(HADATE Koji); 〒8140001 福岡県福岡市早良区百道浜三丁目8番33号 福

(54) Title: PHARMACOKINETIC ANALYSIS METHOD, PHARMACOKINETIC ANALYSIS DEVICE, AND PROGRAM

(54) 発明の名称: 薬物動態解析方法、薬物動態解析装置及びプログラム



- 1 Pharmacokinetic analysis device
- 3 Population pharmacokinetics database
- 5 Input means
- 7 Mathematical model storage unit
- 9 Patient physiological function storage unit
- 11 Physiological function change storage unit
- 21 Individual pharmacokinetics calculation unit
- 23 Individual pharmacokinetics storage unit
- 25 Population pharmacokinetics acquisition unit
- 27 Population pharmacokinetics storage unit
- 29 Variation coefficient calculation unit
- 31 Variation coefficient storage unit
- 41 Change-in-population-pharmacokinetics acquisition unit
- 43 Change-in-population-pharmacokinetics storage unit
- 45 Change-in-patient-pharmacokinetics calculation unit
- 47 Change-in-patient-pharmacokinetics storage unit
- 49 Biomarker transition calculation unit
- 51 Population pharmacokinetics update unit

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a pharmacokinetic analysis method and the like, whereby a pharmacokinetic change in a patient can be easily analyzed in response to a change in a physiological function of the patient. An individual pharmacokinetics calculation unit 21 calculates an individual pharmacokinetic value of a patient by using an entered physiological function of the patient and a mathematical model, and a population pharmacokinetics acquisition unit 25 obtains a population pharmacokinetic value of a population to which the patient belongs. A variation



WO 2018/012246 A1

岡システム L S I 総合開発センター 知的財産
総合事務所 N E X P A T 内 Fukuoka (JP).

- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類 :

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

coefficient calculation unit 29 calculates a variation coefficient from the individual pharmacokinetic value and the population pharmacokinetic value. A change-in-population-pharmacokinetics acquisition unit 41 obtains a change in the average pharmacokinetic value of the population in response to the change in the entered physiological function. A change-in-patient-pharmacokinetics calculation unit 45 obtains, by taking advantage of the fact that the variation coefficient remains constant even when the physiological function has changed, a change in the individual pharmacokinetic value of the patient by using the change in the average pharmacokinetic value of the population and the variation coefficient.

(57) 要約 : 患者の生理機能の変化に対応して、この患者の薬物動態の変化を容易に解析することが可能な薬物動態解析方法等を提案する。入力された患者の生理機能を用いて、個人薬物動態計算部 21 は数理モデルを使用して患者の個人薬物動態値を計算し、集団薬物動態獲得部 25 は患者が属する集団の集団薬物動態値を得る。変動係数計算部 29 は、個人薬物動態値と集団薬物動態値から変動係数を計算する。集団変化薬物動態獲得部 41 は、入力された生理機能の変化に対応して集団の平均薬物動態値の変化を得る。患者変化薬物動態系暗部 45 は、変動係数が生理機能が変わっても一定であることを利用して、集団の平均薬物動態値の変化と変動係数を用いて患者の個人薬物動態値の変化を得る。

明 細 書

発明の名称：

薬物動態解析方法、薬物動態解析装置及びプログラム

技術分野

[0001] 本願発明は、薬物動態解析方法、薬物動態解析装置及びプログラムに関し、特に、患者の薬物動態の変化を解析する薬物動態解析方法等に関する。

背景技術

[0002] 薬物動態は、一般に、生理機能が一定であることを仮定して分析している。具体的には、入力された生理機能が一定の状態にあることを仮定して、ベイジアン法で最終解（固定値）を取得する手法が知られている。

[0003] 例えば感染症患者では、生理機能は一定ではない。非特許文献1は、生理機能が変化することを許容する手法を開示する。具体的には、入力された生理機能に変化点が含まれており、変化点を境に生理機能の変化を分割し、変化点前の区間の血中濃度推移を計算し、変化点後の区間の血中濃度推移を描写し、ベイジアン法で最終解（固定値）を取得するものである。

[0004] 図7は、背景技術による薬物動態の分析の一例を示す。(a)は薬物動態が一定であると仮定した場合の分析例、(b)は非特許文献1による分析例である。目標は、抗生物質を投与したときに、血中濃度の日々の最低値が10 $\mu\text{g/mL}$ 以上20 $\mu\text{g/mL}$ 以下となることである。生理機能は、以下のように変化するとする。投薬当初、血清クレアチニンは1.0mg/dLであったところ、途中で1.5mg/dLに上昇した。その後、持続腎代替療法を開始した。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1：YAMAMOTO、外3名著，” Bayesian Estimation of Pharmacokinetic Parameters of Vancomycin in Patients with Decreasing Renal Function,” Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol.101, No.8, 2012.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] しかしながら、単順に生理機能が一定であるという仮定の下では、図7（a）にあるように患者の生理機能の変化を描写することができなかった。

[0007] また、非特許文献1記載の手法では、図7（b）にあるように、血清クレアチニンの量の上昇に伴い、血中濃度が上昇している点は描写できている。しかしながら、持続腎代替療法が開始され、血中濃度が低下することは描写できていない。このように、区間に分けて複雑な計算が必要になり、患者の複雑な薬物動態の変化を記述できず、真の血中濃度の推移を描写することが困難であった。

[0008] そこで、本願発明は、患者の生理機能の変化に対応して、この患者の薬物動態の変化を容易に解析することが可能な薬物動態解析方法等を提案することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0009] 本願発明の第1の観点は、患者の薬物動態の変化を解析する薬物動態解析方法であって、解析装置が備える個人薬物動態計算手段及び集団薬物動態獲得手段が、前記解析装置に入力された前記患者の生理機能に対応して、それぞれ、前記患者の個人薬物動態値を計算し、及び、前記患者が属する集団における集団薬物動態値を得る薬物動態獲得ステップと、前記解析装置が備える変動係数計算手段が、前記個人薬物動態値と前記集団薬物動態値との対応関係を示す変動係数を計算する変動係数計算ステップと、前記解析装置が備える集団変化薬物動態獲得手段が、前記解析装置に入力された生理機能の変化に対応する前記集団における集団薬物動態値の変化を得る集団変化薬物動態獲得ステップと、前記解析装置が備える患者変化薬物動態獲得手段が、前記変動係数と前記集団薬物動態値の変化を用いて、前記生理機能の変化に対応する前記患者の個人薬物動態値の変化を計算する患者変化薬物動態計算ステップを含むものである。

[0010] 本願発明の第2の観点は、第1の観点の薬物動態解析方法であって、前記解析装置は、生理機能を係数に含む数理モデルを記憶する数理モデル記憶手

段を備え、前記薬物動態獲得ステップにおいて、前記個人薬物動態計算手段は、前記患者の生理機能が一定であることを仮定して前記数理モデルを用いて前記患者の個人薬物動態値を計算するものである。

[0011] 本願発明の第3の観点は、第1又は第2の観点の薬物動態解析方法であって、前記数理モデル記憶手段は、前記個人薬物動態値を係数とするバイオマーカー数理モデルを含み、前記解析装置が備えるバイオマーカー推移計算手段が、前記患者の個人動態値の変化を利用して前記バイオマーカー数理モデルを解くことにより、バイオマーカーの推移を計算するバイオマーカー推移計算ステップを含むものである。

[0012] 本願発明の第4の観点は、第1から第3のいずれかの観点の薬物動態解析方法であって、前記解析装置が備える集団薬物動態更新手段が、前記変動係数を計算した後に、前記個人薬物動態値を利用して前記生理機能に対応する集団薬物動態値を更新する集団薬物動態更新ステップを含むものである。

[0013] 本願発明の第5の観点は、患者の薬物動態の変化を解析する薬物動態解析装置であって、前記患者の生理機能、及び、生理機能の変化が入力される入力手段と、入力された前記患者の生理機能に対応する前記患者の個人薬物動態値を計算する個人薬物動態計算手段と、前記患者が属する集団における、入力された前記患者の生理機能に対応する集団薬物動態値を得る薬物動態獲得手段と、前記個人薬物動態値と前記集団薬物動態値との対応関係を示す変動係数を計算する変動係数計算手段と、入力された前記生理機能の変化に対応する前記集団における集団薬物動態値の変化を得る変化集団薬物動態獲得手段と、前記変動係数と前記集団薬物動態値の変化を用いて、前記生理機能の変化に対応する前記患者の個人薬物動態値の変化を計算する変化個人薬物動態計算手段を備えるものである。

[0014] 本願発明の第6の観点は、コンピュータにおいて第1から第4のいずれかの観点の薬物動態解析方法を実現するためのプログラムである。

[0015] なお、本願発明を、第6の観点のプログラムを定常的に記憶するコンピュータ読み取り可能な記録媒体として捉えてもよい。

発明の効果

- [0016] 本願発明は、患者の生理機能が変化しても変動係数が一定であることを利用して、簡単な計算処理により、患者の生理機能の変化に対応する患者の個人薬物動態値の変化を求めることができる。
- [0017] 具体的には、患者の特定の生理機能に対する個人薬物動態値を求める。ここで、特定の生理機能に対する個人薬物動態値は、第2の観点にあるように、生理機能が一定であることを仮定して求めることができる。そして、個人薬物動態値と集団の集団薬物動態値とを比較して変動係数を得る。これは、四則演算のようなシンプルな計算により、求めることができる。
- [0018] 続いて、生理機能の変化に対応する集団の集団薬物動態値の変化を得る。集団の集団薬物動態値の変化と変動係数を利用して、四則演算のようなシンプルな計算により患者の個人薬物動態値の変化を得ることができる。
- [0019] 特に、本願発明の第2の観点にあるように、変動係数は、患者の生理機能が一定であるとして計算することができる。非特許文献1記載の技術では、生理機能の変化に対応して、直接、患者の個人薬物動態値の変化を経るものであったため、変化点の前後で区間に分ける必要があり、煩雑な計算が必要であった。本願発明では、このような煩雑な計算を避け、四則演算のようなシンプルな計算を使用することができる。
- [0020] さらに、本願発明の第3の観点にあるように、バイオマーカーの量をも推定することが可能になる。このような計算は、非特許文献1のように区間に分けるなどの手法では、実現することが困難なものであった。
- [0021] さらに、従来は、複数の患者の個別薬物動態値も独立しており、集団薬物動態値とも独立していた。それに対し、本願発明の第4の観点によれば、新たな個別薬物動態値を反映して集団薬物動態値の精度を向上させることができ、集団薬物動態値の変化による個別薬物動態値の変化のシミュレーションの正確性を向上させることができる。そして、それが新たな患者への使用へとつながり、新たな個別薬物動態値を得て集団薬物動態値の精度がさらに向上する。このように、個別薬物動態値と集団薬物動態値との間にサイクルを

実現して、真の個別化投与設計を実現することが可能になる。

図面の簡単な説明

[0022] [図1]本願発明の実施の形態に係る薬物動態解析装置の構成の一例を示すブロック図である。

[図2]図1の薬物動態解析装置1の動作の一例を示すフロー図である。

[図3]図1の数理モデル記憶部7が記憶する数理モデルの一例を示す。

[図4]本願発明により得られた、生理機能の変化に対応する血中濃度の推移の一例を示す。

[図5]抗生物質の投与量を変えた場合の抗生物質の血中濃度曲線と、バイオマーカーとしての微生物の菌量の推移を示す。

[図6]バンコマイシンの血中濃度予測性が改善する効果を示す図である。

[図7]背景技術による薬物動態の分析の一例を示す。

発明を実施するための形態

[0023] 以下では、図面を参照して、本願発明の実施例について説明する。なお、本願発明は、この実施例に限定されるものではない。

実施例

[0024] 図1は、本願発明の実施の形態に係る薬物動態解析装置の構成の一例を示すブロック図である。

[0025] 図1の薬物動態解析装置1は、患者の薬物動態の変化を解析する。薬物動態解析装置1は、集団薬物動態データベース3と、入力手段5と、数理モデル記憶部7と、患者生理機能記憶部9と、生理機能変化記憶部11と、個人薬物動態計算部21（本願請求項の「個人薬物動態計算手段」の一例）と、個人薬物動態記憶部23と、集団薬物動態獲得部25（本願請求項の「集団薬物動態獲得手段」の一例）と、集団薬物動態記憶部27と、変動係数計算部29（本願請求項の「変動係数計算手段」の一例）と、変動係数記憶部31と、集団変化薬物動態獲得部41（本願請求項の「集団変化薬物動態獲得手段」の一例）と、集団変化薬物動態記憶部43と、患者変化薬物動態計算部45（本願請求項の「患者変化薬物動態獲得手段」の一例）と、患者変化

薬物動態記憶部47と、バイオマーカー推移計算部49（本願請求項の「バイオマーカー推移計算手段」の一例）と、集団薬物動態更新部51（本願請求項の「集団薬物動態更新手段」の一例）を備える。

[0026] 入力手段5は、例えばキーボードやマウスなどの入力装置により実現することができる。集団薬物動態データベース3、数理モデル記憶部7、患者生理機能記憶部9、生理機能変化記憶部11、個人薬物動態記憶部23、集団薬物動態記憶部27、変動係数記憶部31、集団変化薬物動態記憶部43、及び、患者変化薬物動態記憶部47は、メモリやハードディスクなどの記憶装置により実現することができる。個人薬物動態計算部21、集団薬物動態獲得部25、変動係数計算部29、集団変化薬物動態獲得部41、患者変化薬物動態計算部45、バイオマーカー推移計算部49、及び、集団薬物動態更新部51は、プログラム（表計算プログラムなど）により動作する例えばCPUなどの演算装置により実現することができる。

[0027] 図2は、図1の薬物動態解析装置1の動作の一例を示すフロー図である。図2を参照して、図1の薬物動態解析装置1の動作の一例を説明する。以下では、細菌に対する抗生物質の効果を例に、具体的に説明する。また、バイオマーカーは、微生物の量とする。

[0028] 入力手段5は、例えばキーボードやマウスである。薬物動態解析装置1の利用者は、入力手段5を操作して数理モデルを入力する（ステップST1）。数理モデル記憶部7は、入力された数理モデルを記憶する。

[0029] 図3は、図1の数理モデル記憶部7が記憶する数理モデルの一例を示す。ここでは、薬物動態（PK）の数理モデルと、菌量の変化（薬力学、PD）の数理モデルを含む。

[0030] まず、PKのモデリングについて説明する。PKのモデルは、2-コンパートメントモデルとする。抗生物質は、中心に投与される。中心における抗生物質の量を C_c とする。抗生物質は、中心と末梢との間で交換され、また、中心から体外に排出される。末梢における抗生物質の量を C_p とする。PKの微分方程式は、数1により表される。ここで、 k_{21} は末梢から中心への抗

生物質の移行速度定数を示し、 k_{12} は中心から末梢への抗生物質の移行速度定数を示し、 k_{10} は、中心から体外への抗生物質の移行（消失）速度定数を示す。

[0031] [数1]

$$\frac{dCc}{dt} = k_{21} \cdot Cp - k_{12} \cdot Cc - k_{10} \cdot Cc$$

$$\frac{dCp}{dt} = k_{12} \cdot Cc - k_{21} \cdot Cp$$

[0032] 次に、PDのモデリングについて説明する。菌量は、基本的に増加するが、抗生物質により殺菌される。菌量をBとする。PDの微分方程式は、数2により表される。ここで、 k_{growth} は菌の増殖速度定数を示し、 k_{death} は殺菌速度定数を示す。

[0033] [数2]

$$\frac{dB}{dt} = k_{growth} \cdot B - k_{death} \cdot B$$

[0034] このような数理モデルは、理想的な状態でならば容易に計算することができる。そのため、医薬品開発などでは、目標血中濃度の設定に有効であるとして利用されていた。しかしながら、臨床現場では、複雑な計算が必要になるため、個別の投与計画に使用されてこなかった。

[0035] 次に、薬物動態解析装置1の利用者は、入力手段5を操作して患者の生理機能を入力する（ステップST2）。患者生理機能記憶部9は、入力された患者の生理機能を記憶する。生理機能は、例えば抗生物質の場合、腎臓の働きに関するものであり、年齢、体重、血清クレアチニン値、性別などである。なお、以下では、簡単のために、利用者が、生理機能を入力し（ステップST2）、生理機能の変化を入力する（ステップST5）ように、これらを別々に入力する場合を例として説明している。しかしながら、例えば、利用者が生理機能の変化を入力し、その初期値を生理機能の入力とするように、両方を一度に入力してもよい。

[0036] 入力された患者の生理機能に対応して、個人薬物動態計算部21は患者の個人薬物動態値を計算し、集団薬物動態獲得部25は、集団薬物動態データ

ベース3を用いて患者が属する集団における集団薬物動態値を得る（ステップS T 3）。集団は、例えば、生理機能の一部又は全部を共通にする人の集団とする。個人薬物動態記憶部23及び集団薬物動態記憶部27は、それぞれ、個人薬物動態値及び集団薬物動態値を記憶する。なお、個人薬物動態計算部21と集団薬物動態獲得部25の処理は、並列でもよく、いずれが先でもよい。

[0037] 個人薬物動態計算部21は、数1の数理モデルに対して、例えばRunge-Kutta-Gill法を用いて微分方程式を直接解き、ベイジアン法により最終解を取得する。ここで、Runge-Kutta-Gill法は、本事例で視覚的に説明すれば、血中濃度推移を描写する際、傾きを経時的に連続的に前向きに予測しながら描写するものである。最終解として固定値を得ることができる。

[0038] 集団薬物動態データベース3は、患者の生理機能に応じて患者が属する集団を特定し、その集団における集団薬物動態値を記憶する（例えばRAINなど）。集団は、例えば、生理機能の一部又は全部を共通にする集団として特定することができる。集団薬物動態値は、例えば、集団での薬物動態の平均値である。以下では、例として平均値を用い、集団薬物動態値を平均薬物動態値ともいう。患者の生理機能によって、集団の平均薬物動態値を特定（推測、推定）することができる。

[0039] 変動係数計算部29は、患者の個人薬物動態値と集団の平均薬物動態値から、変動係数を求める（ステップS T 4）。変動係数記憶部31は、変動係数を記憶する。

[0040] ここで、変動係数とは、集団の平均薬物動態値を基準に、個体差を表現するものである。数3にあるように、平均薬物動態値と変動係数を乗算する場合と、平均薬物動態値と変動係数を加算する場合がある。変動係数を求めるとき、前者の場合には個人薬物動態値を平均薬物動態値で割ればよく、後者の場合には個人薬物動態値から平均薬物動態値を引けばよい。このように、変動係数は、四則演算のようなシンプルな演算で求めることができる。

[0041] 集団の平均薬物動態値は、患者の生理機能によって変化する。従来、患者

の生理機能を使って、直接、患者の個人薬物動態値のみを計算するものであった。そのため、患者の生理機能が変化する場合、複雑な生理機能の変化に対応して患者の個人薬物動態値を具体的に得る必要があった。

[0042] 他方、変動係数は、患者の生理機能によって変化せず、一定である。本願発明は、変動係数が一定であることを利用するものである。具体的には後に説明するように、生理機能の変化に対応して集団の平均薬物動態値の変化を得、集団の平均薬物動態値の変化と変動係数を利用して患者の個人薬物動態値の変化を得る。患者の個人薬物動態値は、変動係数を得るために計算すればよい。さらに、患者の生理機能が一定であることを仮定することができる。そのため、非特許文献1のように区間に分ける必要がなく、煩雑な計算を回避することができる。

[0043] [数3]

患者の個人薬物動態値＝集団の平均薬物動態値×変動係数

患者の個人薬物動態値＝集団の平均薬物動態値＋変動係数

[0044] 次に、薬物動態解析装置1の利用者は、入力手段5を操作して生理機能の変化を入力する(ステップS T 5)。生理機能変化記憶部11は、入力された生理機能の変化を記憶する。生理機能の変化は、例えば、投薬開始時には血清クレアチニン値が1.0mg/dLであったところ5回目の投薬のとき1.5mg/dLに変化したこと、及び、11回目の投薬の時点で持続腎代替療法を開始したこと、である。

[0045] 集団変化薬物動態獲得部41は、集団薬物動態データベース3を利用して、生理機能の変化に対応して、患者が属する集団の平均薬物動態値の変化を得る(ステップS T 6)。集団変化薬物動態記憶部43は、集団薬物動態値の変化を記憶する。

[0046] 患者変化薬物動態計算部45は、集団の平均薬物動態値の変化と変動係数を利用して、生理機能の変化に対応する患者の個人薬物動態値の変化を得る(ステップS T 7)。具体的には、数3の前者の場合には集団の平均薬物動態値の変化と変動係数を乗算すればよく、数3の後者の場合には集団の平均

薬物動態値の変化と変動係数とを加算すればよい。

- [0047] 図4は、本願発明により得られた、生理機能の変化に対応する血中濃度の推移の一例を示す。血中濃度の目標値は、日々の最低値が $10\mu\text{g/ml}$ 以上 $20\mu\text{g/ml}$ の範囲内とすることである。前半では、血清クレアチニンの増加に対応して血中濃度が上昇したこと、そして、後半では、持続腎代替療法が開始されたことにより、血中濃度が低下し、血中濃度の目標値である $10\mu\text{g/ml}$ 以上 $20\mu\text{g/ml}$ の範囲内に収まっていることが示されている。
- [0048] このように、本願発明によれば、平均薬物動態値に対する比率やズレに変換するという単純明快な計算処理を用いることにより、生理機能の変化があっても、その変化に対応する個人薬物動態値の変化を容易に得ることができるようになった。
- [0049] バイオマーカー推移計算部49は、必要であれば、バイオマーカーの推移を計算する(ステップS T 8)。例えば、図3の例の場合、 k_{death} は、数4と表すことができる。ここで、 E_{max} は最大殺菌速度(logコロニー数)、 C は血中濃度、 H_{ill} はヒル係数、 EC_{50} は E_{max} を得る濃度の半分の濃度である。数2における $k_{\text{growth}} \cdot B - k_{\text{death}} \cdot B$ は、前項が細菌数の増殖、後項が細菌数の減少を示す。図3にあるとおり、 k_{growth} は増殖速度定数で、(菌によって異なるが)一定の値を取り得る。しかし、 K_{death} は殺菌速度定数で、定数とはいうものの中心(C_c)における薬物濃度に支配されることが理解できる。しかし、 k_{death} は濃度上昇に伴い変化するが、比例的あるいは非線形的に際限なく増加しない。ある一定の濃度で最大殺菌速度(E_{max})に到達する。そして、濃度上昇に伴い、低濃度域では徐々に殺菌速度が上昇し(傾きが緩やか)、 EC_{50} (E_{max} の半分の速度を得る濃度)付近で傾きは最大化し、また E_{max} 付近で傾きは緩やかになる。このグラフの形を一元的に説明できるモデルがSigmoid Emaxモデルで、数4にて表される。バイオマーカー推移計算部49は、得られた血中濃度を利用して数4により K_{death} を計算し、数2によりバイオマーカーの推移を計算することができる。

[0050]

[数4]

$$k_{death} = E_{max} \times \frac{C^{Hill}}{C^{Hill} + EC_{50}^{Hill}}$$

[0051] 図5は、抗生物質の投与量を変えた場合の抗生物質の血中濃度曲線と、バイオマーカーとしての微生物の菌量の推移を示す。横軸は、投与日数を示す。縦軸は、血中濃度と微生物の菌量を示す。抗生物質の投与量は、(a)が最も少なく、アルファベットの順に増加し、(f)が最も多い。投与量が増え、菌量が急に減ることがわかる。このように、本願発明によれば、動態が不安定な個別の患者におけるバイオマーカーの推移を示すことができる。これは、従来のもものでは、実現することが困難であった。

[0052] 図6は、15名の対象患者について、バンコマイシンの血中濃度予測性の改善効果の検証を示す図である。縦軸は測定濃度であり、横軸は予測濃度である。単位は、共に、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ である。 $y=x$ のグラフに近づくほど、予測精度が高いことを表す。図6(b)は、血清クレアチニン値の変動を考慮しない、従来のシミュレーションによる予測を示す。○印は、従来のシミュレーションによる予測値を示す。実線は、回帰直線を示す。破線は、回帰直線の95%信頼区間を示す。図6(c)は、血清クレアチニン値の変動を考慮する、本実施例のシミュレーションによる予測を示す。●印は、本実施例のシミュレーションによる予測値を示す。実線は、回帰直線を示す。破線は、回帰直線の95%信頼区間を示す。図6(a)は、従来のシミュレーションによる予測値○と回帰直線(破線)と、本実施例のシミュレーションによる予測値●と回帰直線(実線)を併せて記載したものである。本実施例により、すべての症例(100%)において、予測精度が向上した。

[0053] なお、他にも、標的タンパク量などの濃度依存性が明らかになっている場合のように、薬物動態への依存性があるものであれば、応用することが可能である。

[0054] また、集団薬物動態更新部51は、個人薬物動態値を利用して、集団薬物動態データベースを更新する(ステップST9)。これにより、個別のデー

タの集積を集団薬物動態データベースに集積し、個別決定の正確性を向上するというサイクルを実現し、回すことができる。なお、更新処理は、個人薬物動態値を得た後であれば、いつでもよい。

符号の説明

- [0055] 1 薬物動態解析装置、3 集団薬物動態データベース、5 入力手段、7 数理モデル記憶部、9 患者生理機能記憶部、11 生理機能変化記憶部、21 個人薬物動態計算部、23 個人薬物動態記憶部、25 集団薬物動態獲得部、27 集団薬物動態記憶部、29 変動係数計算部、31 変動係数記憶部、41 集団変化薬物動態獲得部、43 集団変化薬物動態記憶部、45 患者変化薬物動態計算部、47 患者変化薬物動態記憶部、49 バイオマーカー推移計算部、51 集団薬物動態更新部

請求の範囲

[請求項1]

患者の薬物動態の変化を解析する薬物動態解析方法であって、

解析装置が備える個人薬物動態計算手段及び集団薬物動態獲得手段が、前記解析装置に入力された前記患者の生理機能に対応して、それぞれ、前記患者の個人薬物動態値を計算し、及び、前記患者が属する集団における集団薬物動態値を得る薬物動態獲得ステップと、

前記解析装置が備える変動係数計算手段が、前記個人薬物動態値と前記集団薬物動態値との対応関係を示す変動係数を計算する変動係数計算ステップと、

前記解析装置が備える集団変化薬物動態獲得手段が、前記解析装置に入力された生理機能の変化に対応する前記集団における集団薬物動態値の変化を得る集団変化薬物動態獲得ステップと、

前記解析装置が備える患者変化薬物動態獲得手段が、前記変動係数と前記集団薬物動態値の変化を用いて、前記生理機能の変化に対応する前記患者の個人薬物動態値の変化を計算する患者変化薬物動態計算ステップを含む薬物動態解析方法。

[請求項2]

前記解析装置は、生理機能を係数に含む数理モデルを記憶する数理モデル記憶手段を備え、

前記薬物動態獲得ステップにおいて、前記個人薬物動態計算手段は、前記患者の生理機能が一定であることを仮定して前記数理モデルを用いて前記患者の個人薬物動態値を計算する、請求項1記載の薬物動態解析方法。

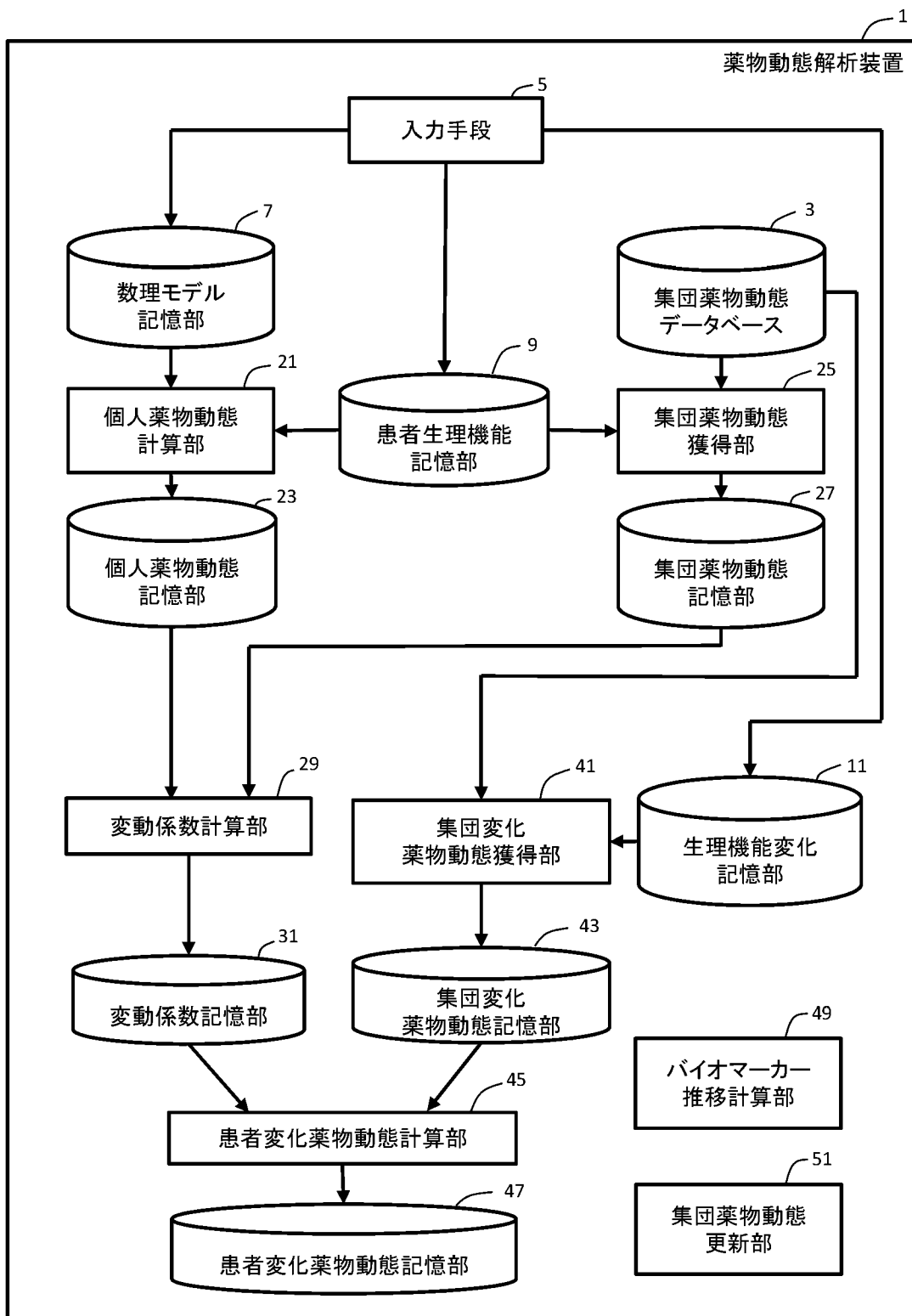
[請求項3]

前記数理モデル記憶手段は、前記個人薬物動態値を係数とするバイオマーカー数理モデルを含み、

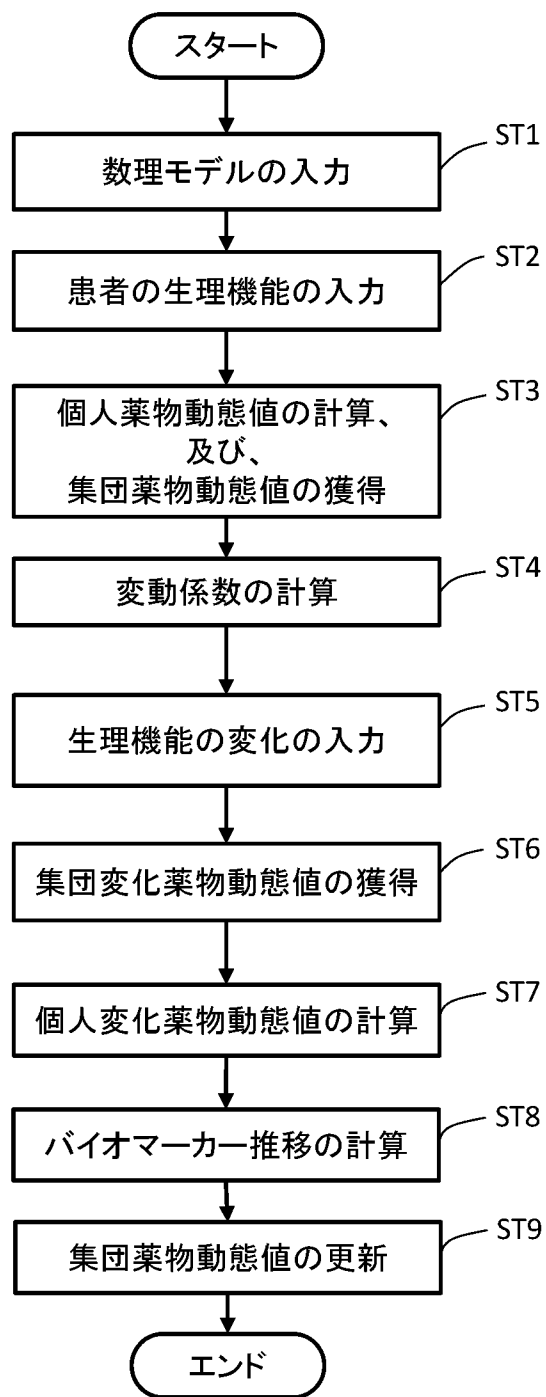
前記解析装置が備えるバイオマーカー推移計算手段が、前記患者の個人動態値の変化を利用して前記バイオマーカー数理モデルを解くことにより、バイオマーカーの推移を計算するバイオマーカー推移計算ステップを含む請求項1又は2に記載の薬物動態解析方法。

- [請求項4] 前記解析装置が備える集団薬物動態更新手段が、前記変動係数を計算した後に、前記個人薬物動態値を利用して前記生理機能に対応する集団薬物動態値を更新する集団薬物動態更新ステップを含む請求項1から3のいずれかに記載の薬物動態解析方法。
- [請求項5] 患者の薬物動態の変化を解析する薬物動態解析装置であって、
前記患者の生理機能、及び、生理機能の変化が入力される入力手段と、
入力された前記患者の生理機能に対応する前記患者の個人薬物動態値を計算する個人薬物動態計算手段と、
前記患者が属する集団における、入力された前記患者の生理機能に対応する集団薬物動態値を得る薬物動態獲得手段と、
前記個人薬物動態値と前記集団薬物動態値との対応関係を示す変動係数を計算する変動係数計算手段と、
入力された前記生理機能の変化に対応する前記集団における集団薬物動態値の変化を得る変化集団薬物動態獲得手段と、
前記変動係数と前記集団薬物動態値の変化を用いて、前記生理機能の変化に対応する前記患者の個人薬物動態値の変化を計算する変化個人薬物動態計算手段を備える薬物動態解析装置。
- [請求項6] コンピュータにおいて請求項1から4のいずれかに記載の薬物動態解析方法を実現するためのプログラム。

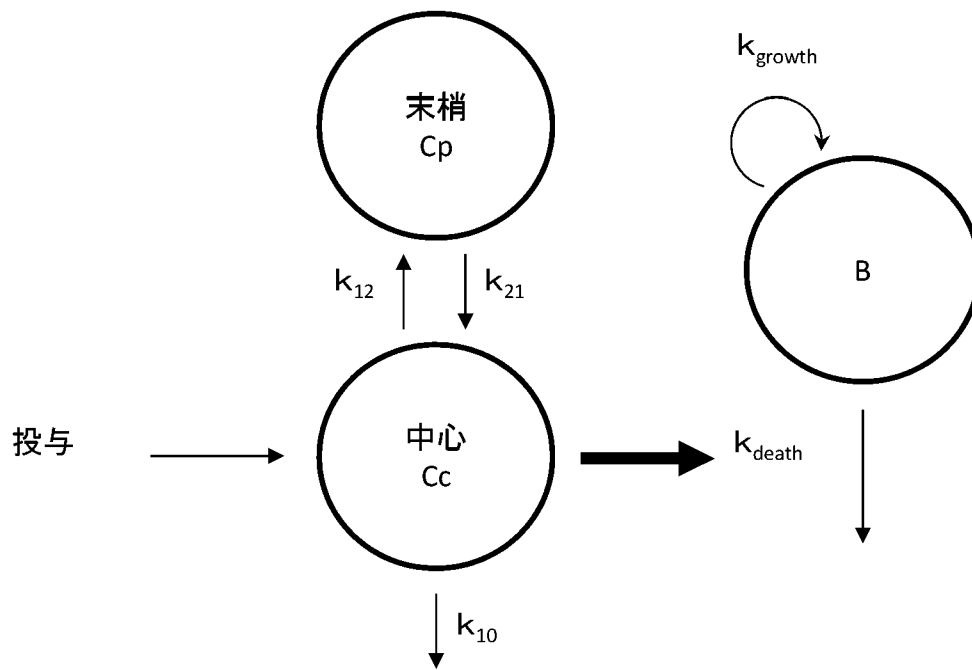
[図1]



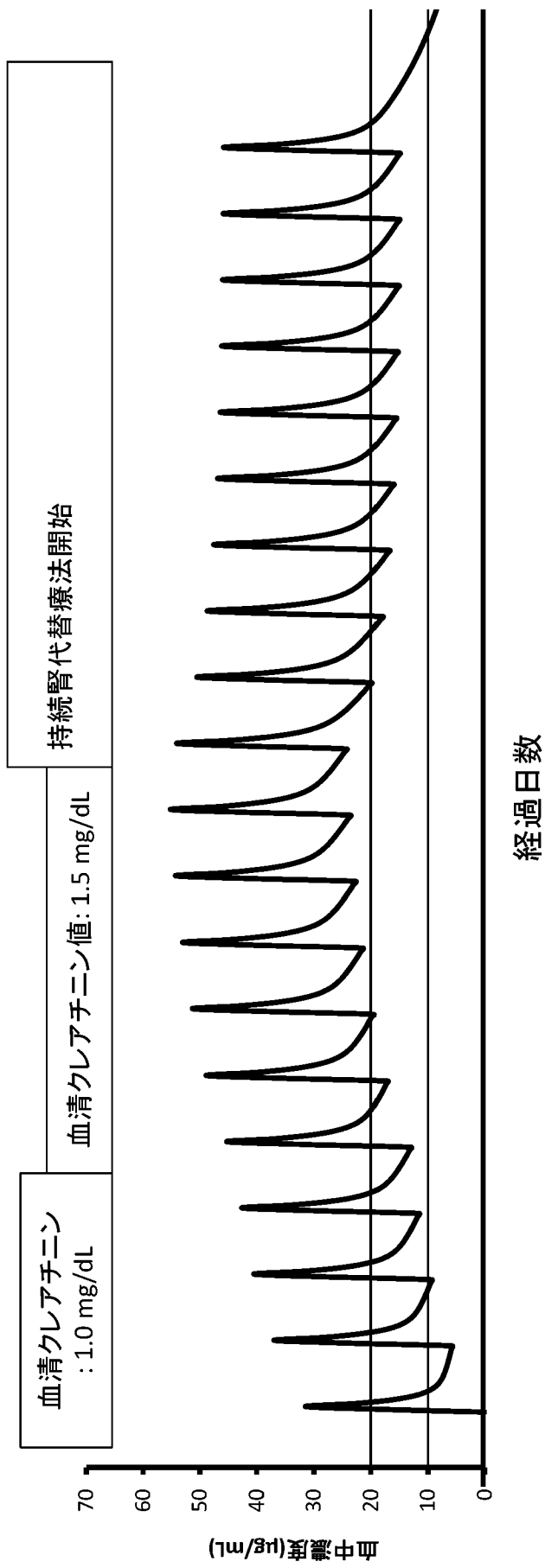
[図2]



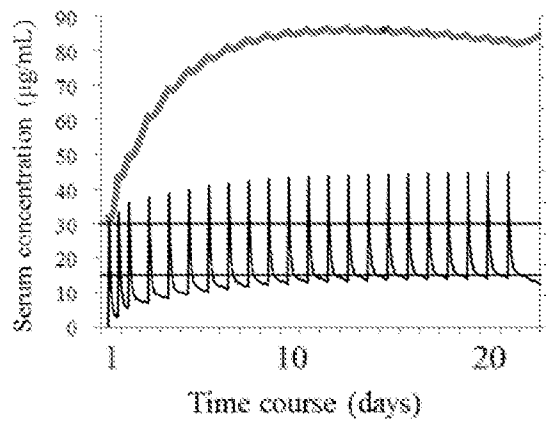
[図3]



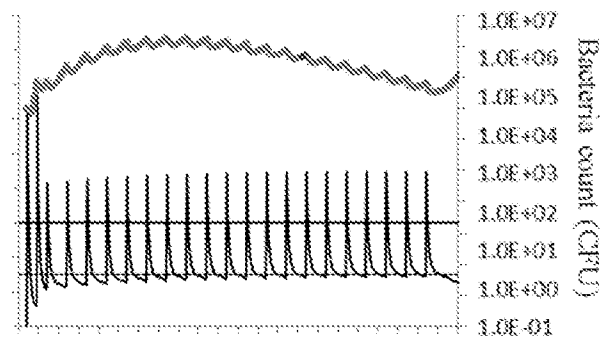
[図4]



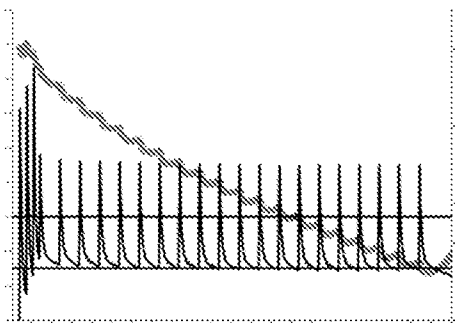
[5]



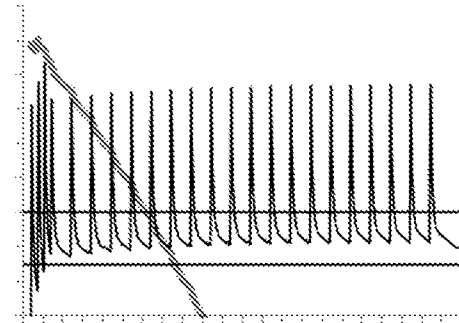
(a)



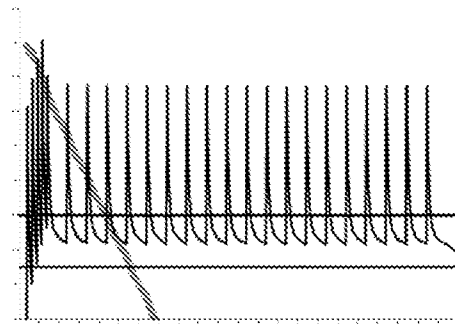
(b)



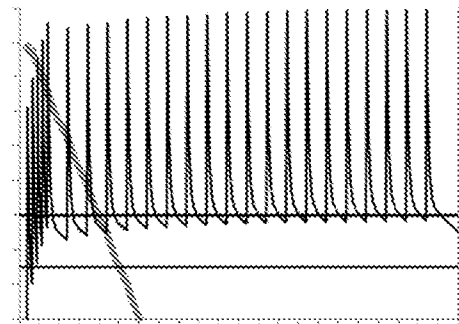
(c)



(d)

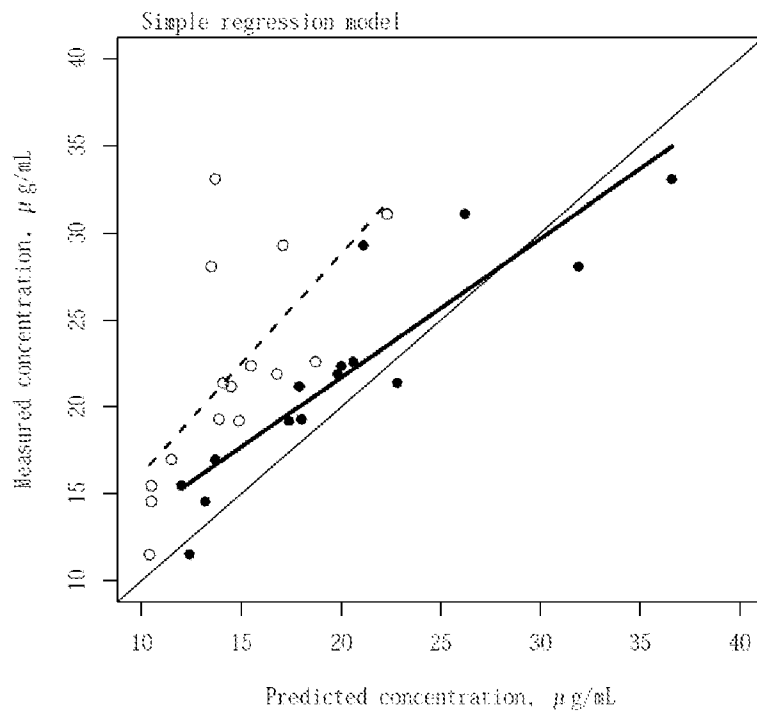


(e)

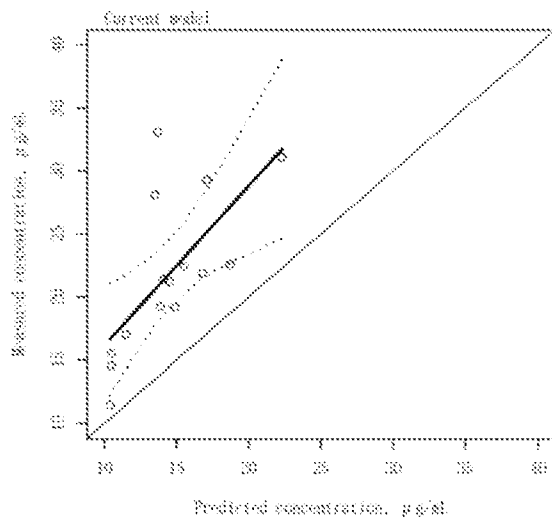


(f)

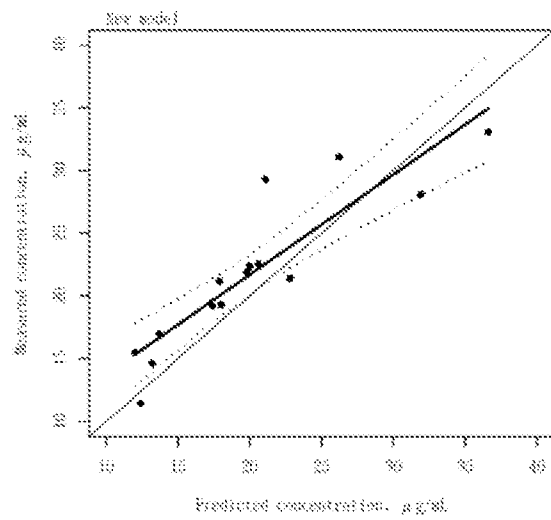
[図6]



(a)

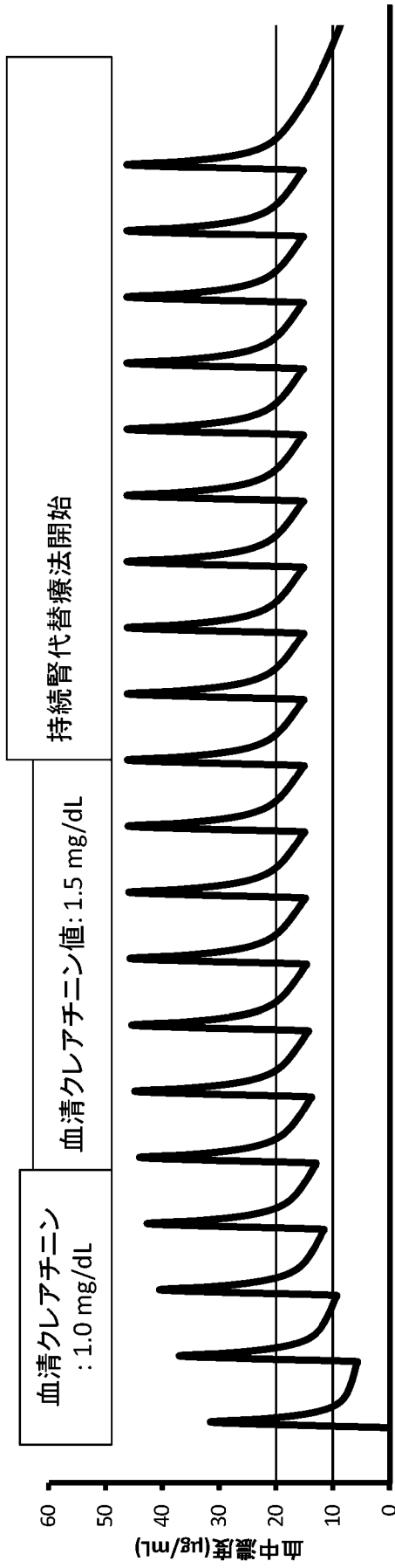


(b)

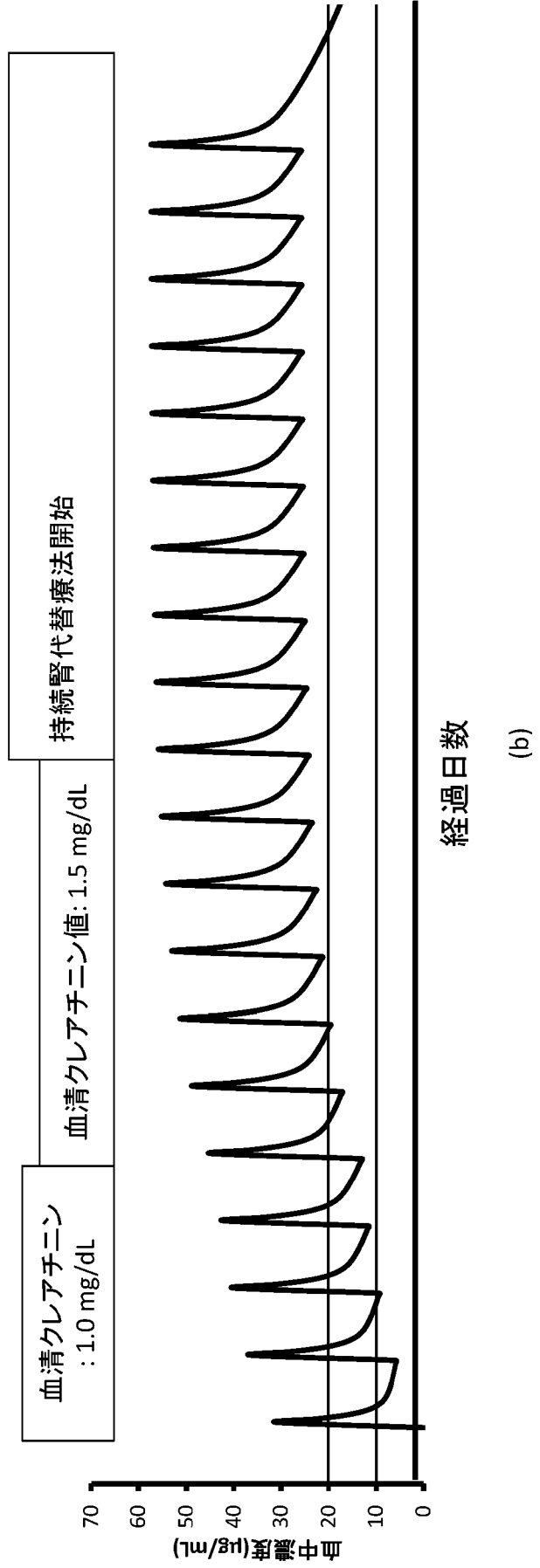


(c)

[図7]



(a)



(b)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/023151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
G06Q50/24(2012.01) i, G01N33/49(2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G06Q50/24, G01N33/49

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

| | | | |
|---------------------------|-----------|----------------------------|-----------|
| Jitsuyo Shinan Koho | 1922-1996 | Jitsuyo Shinan Toroku Koho | 1996-2017 |
| Kokai Jitsuyo Shinan Koho | 1971-2017 | Toroku Jitsuyo Shinan Koho | 1994-2017 |

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | Takahiko TANIGAWA et al., Iyakuhin Kaihatsu Tool to shiteno Boshudan PK-PD Kaiseki, 1st edition, Asakura Publishing Co., Ltd. Kunizo ASAKURA, 10 September 2010 (10.09.2010), pages 21 to 23, 89 to 96, ISBN: 978-4-254-34026-6 | 1-6 |
| Y | JP 2004-510961 A (Virco BVBA), 08 April 2004 (08.04.2004), paragraphs [0043], [0078], [0079] & US 2004/0023211 A1 paragraphs [0055], [0097] & WO 2002/023186 A2 & EP 1328806 A2 & AU 1227302 A & CA 2419244 A1 | 1-6 |

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

| | |
|---|--|
| * Special categories of cited documents: | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone |
| "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) | "&" document member of the same patent family |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | |

| | |
|--|--|
| Date of the actual completion of the international search 30 August 2017 (30.08.17) | Date of mailing of the international search report 12 September 2017 (12.09.17) |
|--|--|

| | |
|--|---|
| Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan | Authorized officer Telephone No. |
|--|---|

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/023151

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| A | Kazutaka ODA, "Development of Software for Antimicrobial PK/PD Simulation incorporating Montecarlo Simulation Based on Microsoft® Office Excel", Iryo Yakugaku, vol.37, no.6, 2011, pages 335 to 344, ISSN: 1346-342X | 1-6 |
| A | JP 2002-267756 A (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 18 September 2002 (18.09.2002), entire text; all drawings (Family: none) | 1-6 |
| A | JP 2007-526051 A (Bayer Technology Services GmbH), 13 September 2007 (13.09.2007), entire text; all drawings & US 2007/0196479 A1 & WO 2005/084731 A2 & EP 1722839 A1 & DE 102004010516 A1 & CA 2558452 A1 & AU 2005218736 A1 | 1-6 |
| A | JP 2014-500100 A (Woodford, Stephen), 09 January 2014 (09.01.2014), entire text; all drawings & US 2014/0046153 A1 & WO 2012/079120 A1 & EP 2651287 A4 & AU 2011342370 A1 & CA 2821779 A1 & CN 103501692 A | 1-6 |
| A | Kazuhisa MIYOSHI et al., "Population Pharmacokinetic Analysis for Pharmacokinetic Parameters of Normal Mixture Distribution", Transactions of Japanese Society for Medical and Biological Engineering, vol.44, no.4, Japanese Society for Medical and Biological Engineering Takeyoshi DOHI, 10 December 2006 (10.12.2006), pages 680 to 686, ISSN: 1347-443X | 1-6 |

| | | | | | | | | | | | |
|---|--|--|----------|-----------|------------|-------------|------------|-------------|------------|-------------|------------|
| A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G06Q50/24(2012.01)i, G01N33/49(2006.01)i | | | | | | | | | | | |
| B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. G06Q50/24, G01N33/49 | | | | | | | | | | | |
| 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2017年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2017年</td> </tr> </table> | | | | 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | 日本国公開実用新案公報 | 1971-2017年 | 日本国実用新案登録公報 | 1996-2017年 | 日本国登録実用新案公報 | 1994-2017年 |
| 日本国実用新案公報 | 1922-1996年 | | | | | | | | | | |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2017年 | | | | | | | | | | |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2017年 | | | | | | | | | | |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2017年 | | | | | | | | | | |
| 国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII) | | | | | | | | | | | |
| C. 関連すると認められる文献 | | | | | | | | | | | |
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 | | | | | | | | | |
| Y | 谷河 賞彦 外3名, 医薬品開発ツールとしての母集団PK-PD 解析, 第1版, 株式会社朝倉書店 朝倉 邦造, 2010.09.10, pp.21-23, 89-96, ISBN: 978-4-254-34026-6 | 1-6 | | | | | | | | | |
| Y | JP 2004-510961 A (ビルコ・ビーブイビーエイ) 2004.04.08, 段落 [0043], [0078], [0079] & US 2004/0023211 A1, 段落[0055], [0097] & WO 2002/023186 A2 & EP 1328806 A2 & AU 1227302 A & CA 2419244 A1 | 1-6 | | | | | | | | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 | | <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。 | | | | | | | | | |
| * 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 | | の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献 | | | | | | | | | |
| 国際調査を完了した日 30.08.2017 | | 国際調査報告の発送日 12.09.2017 | | | | | | | | | |
| 国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号 | | 特許庁審査官 (権限のある職員) 松野 広一 | 5 L 3658 | | | | | | | | |
| | | 電話番号 03-3581-1101 内線 | 3562 | | | | | | | | |

| C (続き) . 関連すると認められる文献 | | |
|-----------------------|--|----------------|
| 引用文献の カテゴリー* | 引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する 請求項の番号 |
| A | 尾田 一貴, モンテカルロシミュレーションに対応した Microsoft(R) Office Excel による抗菌薬の PK/PD シミュレーション ソフトの開発, 医療薬学, Vol. 37 No. 6, 2011, pp. 335-344, ISSN: 1346-342X | 1-6 |
| A | JP 2002-267756 A (藤沢薬品工業株式会社) 2002. 09. 18, 全文, 全 図 (ファミリーなし) | 1-6 |
| A | JP 2007-526051 A (バイエル・テクノロジー・サービシーズ・ゲゼ ルシャフト・ミット・ベシュレンクテル・ハフツング) 2007. 09. 13, 全文, 全図 & US 2007/0196479 A1 & WO 2005/084731 A2 & EP 1722839 A1 & DE 102004010516 A1 & CA 2558452 A1 & AU 2005218736 A1 | 1-6 |
| A | JP 2014-500100 A (ウッドフォード, ステファン) 2014. 01. 09, 全 文, 全図 & US 2014/0046153 A1 & WO 2012/079120 A1 & EP 2651287 A4 & AU 2011342370 A1 & CA 2821779 A1 & CN 103501692 A | 1-6 |
| A | 三好 和久 外6名, 混合正規分布の薬物動態パラメータに対する 母集団薬物動態解析, 生体医工学, 第44巻 第4号, 日本生体医工 学会 土肥 健純, 2006. 12. 10, pp. 680-686, ISSN: 1347-443X | 1-6 |