

Kullback-Leibler 情報量による 薬物動態測定時点の選択

北里大学大学院*・北里研究所** 矢 船 明 史
統計数理研究所 石 黒 真木夫・北 川 源四郎

(受付 1999 年 2 月 10 日; 改訂 1999 年 6 月 10 日)

要 旨

臨床の分野では、一人の被験者から反復測定されたデータの経時的な動きに対して、様々なパラメトリックモデルを用いた推定が行われる。その代表的な例として、ヒトに薬物を投与した後の血中薬物濃度推移を薬物動態学的モデルにより推定することが挙げられる。対象となる被験者の肉体的負担などの理由から、一被験者あたりの測定時点数が限られるため、この限られた測定時点を選定する必要がある。本論文では、血中薬物濃度推移を推定するために最適な測定時点を選択する方法を詳解する。この方法では、推定の良さを Kullback-Leibler 情報量により評価した上で、あらかじめ選ばれた候補時点の中から最適な測定時点を選択する。この情報量は、あらかじめ与えられた適切な薬物動態学的モデルにより規定される血中薬物濃度の分布と推定された分布との近さを測るものである。実際の薬物動態データに適用した結果も合わせて提示する。

キーワード：血中薬物濃度の推定、ポピュレーション・ファーマコキネティクス、最適測定時点の選択。

1. はじめに

臨床の分野では、一人の患者あるいは被験者から経時的に反復測定されたデータに対して、統計学的モデルを用いた解析がしばしば行われる。その代表例として、ある薬物を投与した後、血中薬物濃度を反復測定し、得られた血中濃度推移を推定する薬物動態解析 (pharmacokinetic analysis) が挙げられる。ある患者の血中濃度推移を推定する場合、測定回数を出来るだけ増やすことが望ましいことは明らかである。健康成人男子が被験者となる一般の臨床第 1 相試験では、一人の被験者についてかなり頻回に薬物濃度測定用の採血を行うことが可能である。しかし、それ以降の臨床第 2, 3 相試験、あるいは実際の臨床の現場では、対象が患者となるために、疾患の治療を目的とした様々な検査用の採血も必要となり、薬物濃度測定のためだけに頻回に採血を行うことは避けなければならない。そのため、一患者あたりの測定回数は極めて限られ、1~2 時点に制限されることがほとんどである。この限られた測定時点をもどのように選択するのかという点が、血中薬物濃度の推移を推定する上で重要な問題となる。本論文では、薬物動態測定時点の選択という問題を考える。

* 薬学研究科 臨床薬学研究センター・臨床統計部門：〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1.

** バイオイアトリックセンター：〒108-8642 東京都港区白金 5-9-1.

薬物動態解析では、薬物動態学的モデル (pharmacokinetic model) と呼ばれるパラメトリックなモデルが一般的に用いられる (Wagner (1975, 1993), Rowland and Tozer (1995), 高田 (1995)). このモデルでは、各個体独自の薬物動態学的パラメータ (pharmacokinetic parameter) により各個体の血中薬物濃度のプロファイルが規定され、プロファイルの個体差は薬物動態学的パラメータの個体差として表現される。ベイズ的な観点からすると、この薬物動態学的パラメータの個体差をパラメータの分布として解析に組み入れることが可能であり、ポピュレーション・ファーマコキネティクス (population pharmacokinetics) として臨床の現場で用いられている (堀 (1988)). この方法では、ある母集団における血中薬物濃度の経時的な推移は、ある薬物動態学的モデルにより表され、モデルを規定する薬物動態学的パラメータの個体差は母集団におけるパラメータ分布として表現される。実例については、Yafune and Ishiguro (1992, 1999a, 1999b), 矢船・丁 (1992), 矢船 (1994), Yafune et al. (1998, 1999) などを参照されたい。

ポピュレーション・ファーマコキネティクスの一つの利点は、母集団におけるパラメータ分布を事前分布として解析に組み入れるベイズ的なアプローチを用いることにより、同じ母集団から抽出された新たな患者については、少数の測定値からその患者の血中薬物濃度の経時的な推移を推定できる点にある (Racine et al. (1986), Thomson and Whiting (1992)). 推定された濃度推移に基づき、各患者ごとに投薬量や投与間隔を調節することが可能となるため、臨床的には極めて有益なアプローチである。臨床の現場では、いくつかの薬物について、実際にこのような患者ごとの調節が行われている (堀 (1988)).

本論文で対象とする薬物動態測定時点の選択という問題は、実験計画の観点からすると、ベイズの推定における最適実験計画という問題に帰着する。線形モデルに関しては既に多くの論文が公表されている。その大部分は、パラメータの事前分布および誤差項の分布に正規分布を想定した上で、Bayesian A -, D -, E -optimality などの基準を用いたものである。詳細については、Giovagnoli and Verdinelli (1983), Chaloner (1984), El-Krunz and Studden (1991), Atkinson and Donev (1992), Yafune et al. (1996) などを参照されたい。しかしながら薬物動態解析の場合、解析に用いられる薬物動態学的モデルは非線形モデルである。線形モデルの場合に比べると、非線形モデルに関する研究発表はあまり多くない。Draper and Hunter (1967) および Chaloner and Larntz (1989) は、線形の場合と同様な Bayesian optimality の基準を用いたアプローチを発表している。最近では、Merlé et al. (1994) が Shannon 情報量を用いたアプローチを発表している。

臨床で使われる薬物の場合、動物を使った非臨床試験やヒトを対象とした臨床試験の結果から、その薬物の血中濃度推移を表現する薬物動態学的モデルならびにそのモデルを規定する薬物動態学的パラメータの分布に関して、既に情報が与えられている場合が多い。代表的な例としては、心不全の治療に使われるジゴキシンや気管支拡張剤のテオフィリンなどが挙げられる。実例については、堀 (1988) や Schumacher (1995) などを参照されたい。この状況下では、与えられたパラメータ分布を事前分布として、この事前分布と与えられたモデルにより規定される血中薬物濃度分布を“真の分布”とみなした上で、ある時点における測定値に基づいた“予測分布”とこの“真の分布”の“近さ”を指標として最適な測定時点を選択する方法が考えられる。すなわち、ある時点で測定が行われたと仮定した上で、その測定値に基づきベイズ的に推定されたパラメータの事後分布と与えられたモデルによる“予測分布”を想定し、この“予測分布”と“真の分布”の“近さ”を Kullback-Leibler 情報量により評価し、最も近い“予測分布”を与える時点を“最適な測定時点”として選択する方法が考えられる。当然のことながら、ある時点の測定値自身がある確率変数であることから、Kullback-Leibler 情報量により評価される“予測分布”と“真の分布”の“近さ”は、その測定値が従う確率分布に関する期待値と

して評価されることになる。

本論文では、Kullback-Leibler 情報量に基づいた最適な薬物動態測定時点の選択方法 (Yafune et al. (1996)) を詳解する。この方法では、ある薬物の血中濃度推移を表現する薬物動態学的モデル、ならびにそのモデルを規定する薬物動態学的パラメータの分布が事前分布として与えられていることを前提とし、あらかじめ選ばれた候補時点の中から最適な測定時点を選択する場合を想定する。

本論文の構成は以下のとおりである。まず次節では、Kullback-Leibler 情報量に基づいた最適な薬物動態測定時点の選択方法の詳細を述べる。第3節では、実際の薬物動態データに適用した結果を示す。そして最終節では、若干の考察を加える。

2. 方 法

2.1 Kullback-Leibler 情報量に基づくアプローチ

血中薬物濃度の個体内変動は、一般に濃度が上がるほど大きくなるため、血中薬物推移に対して対数正規モデルを仮定することが一般的である (Beal and Sheiner (1988), Davidian and Giltinan (1995), Wakefield and Racine-Poon (1995))。すなわち、時点 t における血中薬物濃度の測定値 x_t を対数変換した $\log x_t$ が、薬物動態学的モデルによる期待値 $f(t, \theta)$ を対数変換した $\log f(t, \theta)$ を平均値とする正規分布に従うというモデル

$$(2.1) \quad \log x_t \sim N(\log f(t, \theta), \sigma_\varepsilon^2)$$

を仮定する。ここでは、 $\theta = (\theta_1, \dots, \theta_l)^T$ は l -次元の薬物動態学的パラメータベクトル、 σ_ε^2 は誤差項の分散をそれぞれ表す。

薬物動態学的パラメータ θ の分布については、一般にパラメータの分布が高値の方に裾を引いている場合が多く、また各個体のパラメータには相関がある点を考慮して、 l -次元対数正規分布

$$(2.2) \quad \log \theta \equiv (\log \theta_1, \dots, \log \theta_l)^T \sim N(\mu, \Sigma)$$

を仮定することが一般的である (Davidian and Giltinan (1995), Mandema et al. (1995))。前節で述べたように、本論文で詳解する方法は、適切な薬物動態学的モデルとパラメータの事前分布が与えられていることを前提として、あらかじめ選ばれた候補の中から最適な測定時点を選択するためのものである。従って、(2.1) の $f(t, \theta)$ と σ_ε^2 、(2.2) の μ と Σ 、ならびに候補となる測定時点 $t_1, t_2, \dots, t_m$ はあらかじめ与えられている。

ここで、ある被験者について、候補の内の一時点 t_i において測定が行われ、その測定値に基づいてこの被験者の血中薬物濃度推移を予測すると仮定する。なお、本論文では表記を簡略にするために、被験者を表す添字は省略する。各被験者はそれぞれ一つの薬物動態学的パラメータを持っているはずであるが、当然ながらそれは未知である。このパラメータを“真のパラメータ”と呼ぶことにする。

上述の $f(t, \theta)$ 、 σ_ε^2 、 μ 、 Σ が与えられた下で、時点 t_i において測定値 y_{ti} が得られたとすれば、その被験者のパラメータの事後分布は確率密度関数

$$(2.3) \quad \begin{aligned} \omega(\theta | y_{ti}, t_i, \sigma_\varepsilon^2, \mu, \Sigma) \\ = \frac{1}{C y_{ti} (\prod_{k=1}^l \theta_k)} \phi(\theta | \mu, \Sigma) \phi(\log y_{ti} | \log f(t_i, \theta), \sigma_\varepsilon^2) \end{aligned}$$

により規定される。ここで、 $\phi(\cdot | \cdot, \cdot)$ および $\phi(\cdot | \cdot, \cdot)$ は一次元および l -次元正規分布の確率密

度関数をそれぞれ表し、 C は

$$C = \int \frac{1}{y_{t_i} (\prod_{k=1}^l \theta_k)} \phi(\boldsymbol{\theta} | \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) \phi(\log y_{t_i} | \log f(t_i, \boldsymbol{\theta}), \sigma_\epsilon^2) d\boldsymbol{\theta}$$

により与えられる。従って、 y_{t_i} が与えられた下で、 $\mathbf{x} = (x_{t_1}, x_{t_2}, \dots, x_{t_m})^T$ の予測分布の確率密度関数は

$$(2.4) \quad \begin{aligned} h_t(\mathbf{x} | y_{t_i}, t_i, \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) \\ = \int \left\{ \prod_{j=1}^m \frac{1}{x_{t_j}} \phi(\log x_{t_j} | \log f(t_j, \boldsymbol{\theta}), \sigma_\epsilon^2) \right\} \omega(\boldsymbol{\theta} | y_{t_i}, t_i, \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) d\boldsymbol{\theta} \end{aligned}$$

で与えられる。ここで“ t ”は m 時点 $t = (t_1, t_2, \dots, t_m)^T$ を表す。なお本論文では、予測分布の確率密度関数(2.4)の評価を、あらかじめ選ばれた候補の m 時点 t_i ($i = 1, 2, \dots, m$)において行う場合を想定する。候補となる時点と予測分布の確率密度関数の評価を行う時点は、必ずしも同じである必要はない。しかし実際には、最適な測定時点の候補となる時点と薬物動態を評価する上で重要な時点が、ほとんどの場合同じであると考えられる。以上の理由から、本論文では候補となる時点と予測分布の確率密度関数の評価を行う時点が同じ場合を想定する。

もしも被験者の真のパラメータ $\boldsymbol{\theta}_*$ がわかっていたとすれば、 $f(t, \boldsymbol{\theta})$ と σ_ϵ^2 が与えられた下で、 $\mathbf{x}$ の真の分布の確率密度関数は

$$(2.5) \quad g_t(\mathbf{x} | \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\theta}_*) = \prod_{j=1}^m \left\{ \frac{1}{x_{t_j}} \phi(\log x_{t_j} | \log f(t_j, \boldsymbol{\theta}_*), \sigma_\epsilon^2) \right\}$$

として与えられる。従って、予測分布(2.4)の“良さ(goodness)”，すなわち真の分布(2.5)との近さはKullback-Leibler情報量(Kullback and Leibler (1951), Kullback (1959))

$$(2.6) \quad \begin{aligned} I_t(g; h | y_{t_i}, t_i, \boldsymbol{\theta}_*) &= E_x \left\{ \log \frac{g_t(\mathbf{x} | \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\theta}_*)}{h_t(\mathbf{x} | y_{t_i}, t_i, \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})} \right\} \\ &= \int \left\{ \log \frac{g_t(\mathbf{x} | \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\theta}_*)}{h_t(\mathbf{x} | y_{t_i}, t_i, \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})} \right\} g_t(\mathbf{x} | \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\theta}_*) d\mathbf{x} \end{aligned}$$

により評価される。

このKullback-Leibler情報量(2.6)は、測定値 y_{t_i} が得られ、真のパラメータ $\boldsymbol{\theta}_*$ がわかっているという仮定に基づき導出された。しかし、 y_{t_i} は確率密度関数

$$(2.7) \quad p_y(y_{t_i} | t_i, \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\theta}_*) = \frac{1}{y_{t_i}} \phi(\log y_{t_i} | \log f(t_i, \boldsymbol{\theta}_*), \sigma_\epsilon^2)$$

により規定される確率分布に従う確率変数であり、 $\boldsymbol{\theta}_* = (\theta_{*1}, \dots, \theta_{*l})^T$ も確率密度関数

$$(2.8) \quad p_\theta(\boldsymbol{\theta}_* | \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) = \frac{1}{\prod_{k=1}^l \theta_{*k}} \phi(\boldsymbol{\theta}_* | \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$$

により規定される確率分布に従う確率変数である。従って、時点 t_i における測定値に基づいた予測分布の良さは、Kullback-Leibler情報量(2.6)の y_{t_i} と $\boldsymbol{\theta}_*$ に関する期待値

$$(2.9) \quad \begin{aligned} I_t(g; h | t_i) &= E_{y_{t_i}, \boldsymbol{\theta}_*} \{ I_t(g; h | y_{t_i}, t_i, \boldsymbol{\theta}_*) \} \\ &= \iint I_t(g; h | y_{t_i}, t_i, \boldsymbol{\theta}_*) q(y_{t_i}, \boldsymbol{\theta}_* | t_i, \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) dy_{t_i} d\boldsymbol{\theta}_* \end{aligned}$$

により評価しなければならない。ここで、 $q(y_{t_i}, \boldsymbol{\theta}_* | t_i, \sigma_\epsilon^2, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma})$ は y_{t_i} と $\boldsymbol{\theta}_*$ の同時分布の確率

密度関数

$$\begin{aligned}
 (2.10) \quad q(y_{ti}, \theta_* | t_i, \sigma_e^2, \mu, \Sigma) \\
 &= p_y(y_{ti} | t_i, \sigma_e^2, \theta_*) p_\theta(\theta_* | \mu, \Sigma) \\
 &= \frac{1}{y_{ti}} \phi(\log y_{ti} | \log f(t_i, \theta_*), \sigma_e^2) \frac{1}{\prod_{k=1}^l \theta_{*k}} \phi(\theta_* | \mu, \Sigma)
 \end{aligned}$$

を表す。予測分布とは独立な定数項を除くことにより、時点 t_i における測定値に基づいた予測分布の良さは、平均対数尤度 (expected log likelihood) の期待値

$$\begin{aligned}
 (2.11) \quad l_t(g; h | t_i) &= \iint \left[\int \{\log h_t(x | y_{ti}, t_i, \sigma_e^2, \mu, \Sigma)\} g_t(x | \sigma_e^2, \theta_*) dx \right] \\
 &\quad \times q(y_{ti}, \theta_* | t_i, \sigma_e^2, \mu, \Sigma) dy_{ti} d\theta_*
 \end{aligned}$$

により評価できる。この期待値とは、 y_{ti} と θ_* に関する期待値の意味である。(2.11) の $l_t(g; h | t_i)$ が大きい程、(2.9) の $l_t(g; h | t_i)$ は小さくなる。これは Kullback-Leibler 情報量 (2.6) が小さくなること、すなわち平均的に見て予測分布の良さが増すことを意味する。従って、候補の m 時点 t_i ($i = 1, 2, \dots, m$) の中で平均対数尤度の期待値 (2.11) を最大にする時点が、Kullback-Leibler 情報量の観点から最適な測定時点となる。

2.2 平均対数尤度の数値積分

平均対数尤度の期待値 (2.11) は多重積分を含む。既に述べたように、薬物動態学的モデルでは $f(\cdot)$ が薬物動態学的パラメータの非線形関数であり、複雑な形をしている。そのため、この多重積分を解析的に計算することが出来ず、数値積分が必要となる。本論文で詳解する方法では、次のようなモンテカルロ積分を用いる。

1. 与えられた平均値ベクトル μ と共分散行列 Σ を用いて、 l -次元対数正規分布 (2.8) から S 個の $\theta_*^{(s)}$ ($s = 1, 2, \dots, S$) を生成する。さらに各 $\theta_*^{(s)}$ について、確率分布 (2.5) および (2.7) に従う S 個の確率変数 $\mathbf{x}^{(s)} = (x_{t_1}^{(s)}, x_{t_2}^{(s)}, \dots, x_{t_m}^{(s)})$ および $y_{ti}^{(s)}$ ($s = 1, 2, \dots, S$) をそれぞれ独立に生成する。 $\theta_*^{(s)}$, $\mathbf{x}^{(s)}$ および $y_{ti}^{(s)}$ の生成方法は後に詳述する。

2. 各 $y_{ti}^{(s)}$ ($s = 1, 2, \dots, S$) について、事後分布 (2.3) に従う R 個の l -次元確率変数 $\theta_{ti}^{(s,r)}$, ($r = 1, 2, \dots, R$) を生成する。この生成方法は後に詳述する。

3. $y_{ti}^{(s)}$ および R 個の $\theta_{ti}^{(s,r)}$ ($r = 1, 2, \dots, R$) を用いて、確率密度関数 (2.4) を

$$(2.12) \quad \hat{h}_t(\mathbf{x} | y_{ti}^{(s)}, t_i, \sigma_e^2, \mu, \Sigma) = \frac{1}{R} \sum_{r=1}^R \left\{ \prod_{j=1}^m \frac{1}{x_{t_j}} \phi(\log x_{t_j} | \log f(t_j, \theta_{ti}^{(s,r)}), \sigma_e^2) \right\}$$

として推定し、さらに S 個の $\mathbf{x}^{(s)} = (x_{t_1}^{(s)}, x_{t_2}^{(s)}, \dots, x_{t_m}^{(s)})$ および $y_{ti}^{(s)}$ ($s = 1, 2, \dots, S$) を用いて、平均対数尤度の期待値 (2.11) を

$$(2.13) \quad \hat{l}_t(g; h | t_i) = \frac{1}{S} \sum_{s=1}^S \log \left[\frac{1}{R} \sum_{r=1}^R \left\{ \prod_{j=1}^m \frac{1}{x_{t_j}^{(s)}} \phi(\log x_{t_j}^{(s)} | \log f(t_j, \theta_{ti}^{(s,r)}), \sigma_e^2) \right\} \right]$$

として推定する。(2.13) 中の S と R を十分に大きくとることにより、十分に正確な平均対数尤度の期待値 (2.11) の推定値が得られることになる。

2.3 乱数の生成方法

S 個の $\theta_*^{(s)}$, $\mathbf{x}^{(s)}$, $y_{ti}^{(s)}$ ($s = 1, 2, \dots, S$)、および R 個の $\theta_{ti}^{(s,r)}$ ($r = 1, 2, \dots, R$) の生成方法を以下に詳述する。

まず、与えられた平均値ベクトル μ と共分散行列 Σ を用いて、 l -次元対数正規分布 (2.8) に従う S 個の $\theta_*^{(s)}$ ($s = 1, 2, \dots, S$) を生成する方法は次のとおりである (坂元 他 (1983)).

1. 共分散行列 Σ を下三角行列 L により $\Sigma = LL^T$ として分解する.
2. 各要素が標準正規乱数である l -次元乱数 $\nu = (\nu_1, \dots, \nu_l)^T$ をボックス・ミュラー法 (Box-Muller method) (Devroye (1986), 伏見 (1989), 北川 (1993)) により生成する.
3. μ, L, ν を用いて, $\lambda = L\nu + \mu$ として l -次元正規乱数 λ を生成する. さらに λ の各要素を指数変換することにより, l -次元対数正規乱数 η を生成する. 生成された η は θ_* の実現値であることから, 上記の手順を S 回繰り返すことにより, S 個の $\theta_*^{(s)}$ ($s = 1, 2, \dots, S$) を生成する.

生成された S 個の $\theta_*^{(s)}$ ($s = 1, 2, \dots, S$) と対数正規分布 (2.5) および (2.7) を用いて, それぞれ S 個の $x^{(s)}$ および $y_{ti}^{(s)}$ ($s = 1, 2, \dots, S$) を生成することは容易である.

最後に, 事後分布 (2.3) に従う R 個の実現値を生成するために, 採択-棄却法 (acceptance-rejection method) (Devroye (1986), 伏見 (1989), Tanner (1993)) を用いる. この方法によれば, 任意の連続分布に従う乱数を生成することが可能である. ここで, 新たな関数

$$\begin{aligned} \beta(\theta, y_{ti}, t_i, \sigma_e) &= \left\{ \sqrt{2\pi} \sigma_e C y_{ti} \left(\prod_{k=1}^l \theta_k \right) \omega(\theta | y_{ti}, t_i, \sigma_e^2, \mu, \Sigma) \right\} / \phi(\theta | \mu, \Sigma) \\ &= \exp \left\{ -\frac{1}{2\sigma_e^2} (\log y_{ti} - \log f(t_i, \theta))^2 \right\} \end{aligned}$$

を定義する.

$$\omega(\theta | y_{ti}, t_i, \sigma_e^2, \mu, \Sigma) \leq \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sigma_e C y_{ti} (\prod_{k=1}^l \theta_k)} \phi(\theta | \mu, \Sigma)$$

であることから, $0 < \beta(\theta, y_{ti}, t_i, \sigma_e) \leq 1$ であることを利用して, 事後分布 (2.3) に従う R 個の実現値を以下の手順で生成する.

1. 与えられた平均値ベクトル μ と共分散行列 Σ を用いて, l -次元対数正規乱数 η を既に詳述した方法により生成する.
2. $W = \beta(\eta, y_{ti}, t_i, \sigma_e)$ を計算する.
3. 区間 $[0, 1]$ の一様乱数 H を合同法 (congruence method) (伏見 (1989), 北川 (1993)) により生成する.
4. 条件 $W \geq H$ を満たせば, η を θ の実現値として採用し, それ以外の場合は η を棄てる.
5. 上記の手順を R 個の実現値が得られるまで繰り返す.

3. 適用例

3.1 薬物動態データ

実例として, 血中濃度推移が1-コンパートメントモデル (Wagner (1975, 1993), 高田 (1995)) により表される経口投与薬物を単回投与した場合を提示する. このモデルでは, 関数 $f(t, \theta)$ が

$$(3.1) \quad f(t, \theta) = \frac{k_a F_D}{V_a(k_a - K)} [\exp\{-K(t - t_{lag})\} - \exp\{-k_a(t - t_{lag})\}]$$

として与えられる。ここで、 F_D は血中に吸収された薬物量、 k_a は吸収速度を規定する一次吸収速度定数、 K は体外への排泄速度を規定する消失速度定数、 V_d は分布容積、 t_{lag} は薬物を経口投与した後に実際の吸収が始まるまでの吸収待ち時間、 $\theta = (k_a, K, V_d, t_{lag})^T$ は4個の薬物動態学的パラメータのベクトルをそれぞれ表す。

実際の臨床試験(川原 他(1984))を参考として、パラメータベクトル θ の分布が、平均値ベクトル μ と共分散行列 Σ

$$(3.2) \quad \mu = \begin{pmatrix} 1.052 \\ -2.122 \\ 4.757 \\ -0.962 \end{pmatrix}, \quad \Sigma = \begin{pmatrix} 0.559 & -0.033 & -0.042 & 0.103 \\ -0.033 & 0.020 & -0.008 & 0.015 \\ -0.042 & -0.008 & 0.034 & 0.018 \\ 0.103 & 0.015 & 0.018 & 1.217 \end{pmatrix}$$

により規定される4次元対数正規分布に従うものとする。 k_a, K, V_d, t_{lag} の単位は、それぞれ $\text{hr}^{-1}, \text{hr}^{-1}, l, \text{hr}$ であり、 F_D と σ_ϵ はそれぞれ 100 mg と 0.205 ($\log(\mu\text{g/ml})$) である。(3.2) の平均値ベクトル μ と共分散行列 Σ は、川原 他(1984)に掲載されている17人のデータに基づいて推定されたものである。

最適な測定時点の候補の選び方は任意であるが、今回は、単回経口投与後1, 2, 3, 4, 6, 8時間目の6時点をあらかじめ選んでおく。

3.2 結 果

3.2.1 適切な S と R の選択

本論文で詳解した方法では、まず(2.13)中の S と R の値を適切に選ばなければならない。今回は、 S と R の4通りの組み合わせ(S, R), (500, 500), (1000, 1000), (2000, 2000), (4000, 4000)

表1. 4通りの(S, R)の組み合わせに対する平均対数尤度の期待値, 標準誤差*, 95%信頼区間.

S	500	1000	2000	4000
R	500	1000	2000	4000
1時間目	3.995 (0.0893) 3.820 ~ 4.170	4.028 (0.0611) 3.908 ~ 4.148	3.996 (0.0436) 3.910 ~ 4.081	3.976 (0.0308) 3.916 ~ 4.036
2時間目	3.608 (0.0950) 3.422 ~ 3.794	3.627 (0.0616) 3.506 ~ 3.748	3.611 (0.0457) 3.521 ~ 3.701	3.607 (0.0316) 3.545 ~ 3.669
3時間目	3.555 (0.0889) 3.380 ~ 3.729	3.566 (0.0599) 3.448 ~ 3.683	3.546 (0.0426) 3.463 ~ 3.630	3.548 (0.0297) 3.490 ~ 3.606
4時間目	3.546 (0.0895) 3.370 ~ 3.721	3.544 (0.0605) 3.426 ~ 3.663	3.518 (0.0425) 3.434 ~ 3.601	3.504 (0.0298) 3.446 ~ 3.562
6時間目	3.521 (0.0912) 3.342 ~ 3.700	3.546 (0.0594) 3.430 ~ 3.662	3.491 (0.0430) 3.407 ~ 3.576	3.478 (0.0300) 3.419 ~ 3.537
8時間目	3.493 (0.0874) 3.322 ~ 3.665	3.522 (0.0591) 3.406 ~ 3.637	3.496 (0.0428) 3.413 ~ 3.580	3.477 (0.0299) 3.418 ~ 3.535

* 標準誤差の値は括弧内に示す。

表2. 新たな2通りの (S, R) の組み合わせに対する平均対数尤度の期待値, 標準誤差*, 95%信頼区間.

S	4000	1000
R	1000	4000
1 時間目	3.977 (0.0309) 3.917 ~ 4.038	4.027 (0.0608) 3.907 ~ 4.146
2 時間目	3.607 (0.0315) 3.545 ~ 3.669	3.630 (0.0618) 3.509 ~ 3.751
3 時間目	3.547 (0.0298) 3.489 ~ 3.605	3.567 (0.0595) 3.450 ~ 3.684
4 時間目	3.500 (0.0298) 3.442 ~ 3.558	3.548 (0.0604) 3.429 ~ 3.666
6 時間目	3.473 (0.0301) 3.414 ~ 3.532	3.559 (0.0582) 3.445 ~ 3.673
8 時間目	3.469 (0.0303) 3.409 ~ 3.528	3.528 (0.0585) 3.413 ~ 3.643

* 標準誤差の値は括弧内に示す.

を検討した. 表1に, 平均対数尤度の期待値の推定値とその標準誤差および95%信頼区間を示す. 95%信頼区間は, 推定値 $\pm 1.96 \times$ 標準誤差 として算出した. $(S, R) = (2000, 2000)$ と $(S, R) = (4000, 4000)$ について, 平均対数尤度の期待値の推定値は小数第一位まで一致していることから, $(S, R) = (2000, 2000)$ とすれば十分であることが示唆される.

(2.13) による推定の正確さに与える S と R の影響を検討するために, さらに新たな2つの組み合わせ (S, R) , $(4000, 1000)$, $(1000, 4000)$ について検討を行った. 表2に, 平均対数尤度の期待値の推定値とその標準誤差および95%信頼区間を示す. $(S, R) = (4000, 1000)$ における推定値は $(S, R) = (4000, 4000)$ における推定値と小数第二位までほぼ一致している. 他方 $(S, R) = (1000, 4000)$ については, 推定値が小数第一位の段階で既に違っており, 標準誤差についても $(S, R) = (4000, 4000)$ における値のほぼ2倍であり, $(S, R) = (1000, 1000)$ における値とほぼ同様である. この結果から, (2.13) による推定の正確さは R よりむしろ S に依存していることがわかる. さらに, S を4000に固定したまま R を500に減らしたところ, $(S, R) = (4000, 4000)$ における結果と比較して, 推定値は小数第一位の段階で違いを示し, 標準誤差もやや大きい値を示した. この結果は, $R = 500$ では小さすぎることを示唆している.

3.2.2 最適な測定時点の選択

表1に示したように, すべての (S, R) の組み合わせにおいて, 平均対数尤度の期待値は投与後1時間目で最大となり, さらに投与後1時間目の95%信頼区間はそれ以外の5時点における信頼区間とまったく重なっていない. この結果から, 投与後1時間目が最適な測定時点であるという結論になる.

ここで, 時点 t_n における測定値 x_{t_n} に基づき, 別の時点 t_n における血中濃度 x_{t_n} ($n \neq n'$) を推定した場合の推定誤差の大きさを評価しておく. この評価のために, 二乗誤差

表 3. 二乗誤差の期待値, 標準誤差*, 95%信頼区間 (第 1 列目に示された時点の測定値に基づいた推定結果).

	推定対象となる時点		
	1 時間目	2 時間目	3 時間目
1 時間目	***** *****	0.0916 (0.00163) 0.0883 ~ 0.0948	0.0778 (0.00128) 0.0753 ~ 0.0803
2 時間目	0.5553 (0.01637) 0.5232 ~ 0.5874	***** *****	0.0669 (0.00107) 0.0648 ~ 0.0690
3 時間目	0.6429 (0.01779) 0.6080 ~ 0.6777	0.0956 (0.00155) 0.0925 ~ 0.0986	***** *****
4 時間目	0.6797 (0.01851) 0.6434 ~ 0.7160	0.1080 (0.00187) 0.1043 ~ 0.1117	0.0755 (0.00117) 0.0733 ~ 0.0778
6 時間目	0.6894 (0.01782) 0.6545 ~ 0.7244	0.1148 (0.00201) 0.1109 ~ 0.1188	0.0787 (0.00125) 0.0763 ~ 0.0812
8 時間目	0.6967 (0.01864) 0.6602 ~ 0.7333	0.1174 (0.00207) 0.1133 ~ 0.1214	0.0807 (0.00127) 0.0782 ~ 0.0832
	推定対象となる時点		
	4 時間目	6 時間目	8 時間目
1 時間目	0.0813 (0.00135) 0.0787 ~ 0.0840	0.0791 (0.00128) 0.0766 ~ 0.0816	0.0798 (0.00122) 0.0774 ~ 0.0822
2 時間目	0.0739 (0.00120) 0.0716 ~ 0.0763	0.0740 (0.00123) 0.0716 ~ 0.0764	0.0754 (0.00117) 0.0731 ~ 0.0777
3 時間目	0.0733 (0.00119) 0.0709 ~ 0.0756	0.0716 (0.00117) 0.0693 ~ 0.0739	0.0733 (0.00116) 0.0710 ~ 0.0755
4 時間目	***** *****	0.0705 (0.00114) 0.0683 ~ 0.0727	0.0727 (0.00116) 0.0704 ~ 0.0750
6 時間目	0.0752 (0.00117) 0.0729 ~ 0.0774	***** *****	0.0708 (0.00115) 0.0686 ~ 0.0731
8 時間目	0.0778 (0.00125) 0.0753 ~ 0.0802	0.0711 (0.00118) 0.0688 ~ 0.0734	***** *****

* 標準誤差の値は括弧内に示す.

$$(3.3) \quad \delta(x_{t_n}, t_n | x_{t_{n'}}, t_{n'}) = |\log x_{t_n} - \log f(t_n, \boldsymbol{\theta})|^2, \quad (n, n' \in (1, 2, \dots, m))$$

を定義する. ここで, $\boldsymbol{\theta}$ は事後分布 (2.3) において y_{t_i} を $x_{t_{n'}}$ に置き換えた分布からの実現値を表す. (3.3) において, 誤差のスケールが対数スケールであること, ならびに x_{t_n} と $x_{t_{n'}}$ がある同じベクトル $\boldsymbol{x}$ の要素であることに注意されたい.

$\boldsymbol{\theta}$ と $\boldsymbol{x}$ が確率変数であることから, 二乗誤差 (3.3) の $\boldsymbol{\theta}$ と $\boldsymbol{x}$ に関する期待値

$$(3.4) \quad \begin{aligned} E_{\boldsymbol{\theta}, \boldsymbol{x}} \{ \delta(x_{t_n}, t_n | x_{t_{n'}}, t_{n'}) \} \\ = \int \left\{ \int \delta(x_{t_n}, t_n | x_{t_{n'}}, t_{n'}) \omega(\boldsymbol{\theta} | x_{t_{n'}}, t_{n'}, \sigma_e^2, \boldsymbol{\mu}, \boldsymbol{\Sigma}) d\boldsymbol{\theta} \right\} \\ \times g_t(\boldsymbol{x} | \sigma_e^2, \boldsymbol{\theta}_*) d\boldsymbol{x} \end{aligned}$$

をとる. ここで, $g_t(\boldsymbol{x} | \sigma_e^2, \boldsymbol{\theta}_*)$ は (2.5) で与えられる $\boldsymbol{x}$ の真の分布である. さらに, 既に述べた

ように θ_* も確率変数であることから, θ_* についても期待値をとると

$$(3.5) \quad \begin{aligned} & E_{\theta, x, \theta_*} \{ \delta(x_{t_n}, t_n | x_{t_n'}, t_n') \} \\ &= \iint \left\{ \int \delta(x_{t_n}, t_n | x_{t_n'}, t_n') \omega(\theta | x_{t_n'}, t_n', \sigma_\varepsilon^2, \mu, \Sigma) d\theta \right\} \\ & \quad \times q'_t(x, \theta_* | \sigma_\varepsilon^2, \mu, \Sigma) dx d\theta_* \end{aligned}$$

となる. ここで, $q'_t(x, \theta_* | \sigma_\varepsilon^2, \mu, \Sigma)$ は x と θ_* の同時分布の確率密度関数

$$(3.6) \quad \begin{aligned} & q'_t(x, \theta_* | \sigma_\varepsilon^2, \mu, \Sigma) \\ &= g_t(x | \sigma_\varepsilon^2, \theta_*) p_\theta(\theta_* | \mu, \Sigma) \\ &= \left\{ \prod_{j=1}^m \frac{1}{x_{t_j}} \phi(\log x_{t_j} | \log f(t_j, \theta_*), \sigma_\varepsilon^2) \right\} \frac{1}{\prod_{k=1}^t \theta_{*k}} \phi(\theta_* | \mu, \Sigma) \end{aligned}$$

を表す. (3.5) に含まれる多重積分については, (2.13) の場合と同様に, θ, x, θ_* の 4000 個の実現値を用いて推定した. なおこの 4000 という値は, (2.13) の推定に用いた S と R の値を参考として決定した.

表 3 に, 二乗誤差の期待値とその標準誤差および 95% 信頼区間を示す. 投与後 1 時間目以外の時点での測定値に基づいて推定が行われた場合, 投与後 1 時間目における推定誤差の期待値がかなり大きな値を示している. 一方, 投与後 1 時間目の測定値に基づいて推定が行われた場合には, 他の 5 時点における推定誤差の期待値はそれほど大きくはない. 投与後 1 時間目が最適測定時点として選択された一つの理由は, この点にあると考えられる.

3.2.3 最適な測定時点に基づく血中濃度推定

同一薬物を同一量単回経口投与された 12 人の男子被験者から得られた血中薬物濃度の値を表 4 に示す. これらは, 川原 他 (1984) に掲載されている 17 人のデータの中から選んだものである. (3.2) に示された平均値ベクトル μ と共分散行列 Σ が与えられたもとで, この 12 人について, 投与後 1 時間目の測定値に基づいて推定した血中濃度の推移を図 1 に示す. ほぼすべての実測値が 5 パーセントおよび 95 パーセント点の間に収まっているが, 一時点の測定値のみに基づいた推定であるため, 当然のことながら推定された濃度推移にはかなりの幅がある.

表 4. 12 人の男子被験者から得られた血中薬物濃度 ($\mu\text{g/ml}$).

被験者番号	測定時点 (投与後の経過時間)					
	1 時間	2 時間	3 時間	4 時間	6 時間	8 時間
1	0.418	0.780	0.680	0.536	0.512	0.404
2	0.908	0.624	0.558	0.500	0.406	0.308
3	0.200	0.210	0.646	0.508	0.416	0.346
4	0.210	0.702	0.776	0.694	0.594	0.422
5	0.686	0.756	0.750	0.638	0.588	0.392
6	0.624	0.632	0.692	0.612	0.532	0.350
7	0.400	0.408	0.500	0.430	0.388	0.384
8	0.088	1.164	0.840	0.604	0.448	0.388
9	0.458	0.528	0.632	0.648	0.546	0.328
10	0.782	1.014	0.806	0.714	0.516	0.430
11	0.682	1.072	0.834	0.722	0.424	0.340
12	0.334	0.694	0.730	0.698	0.536	0.422

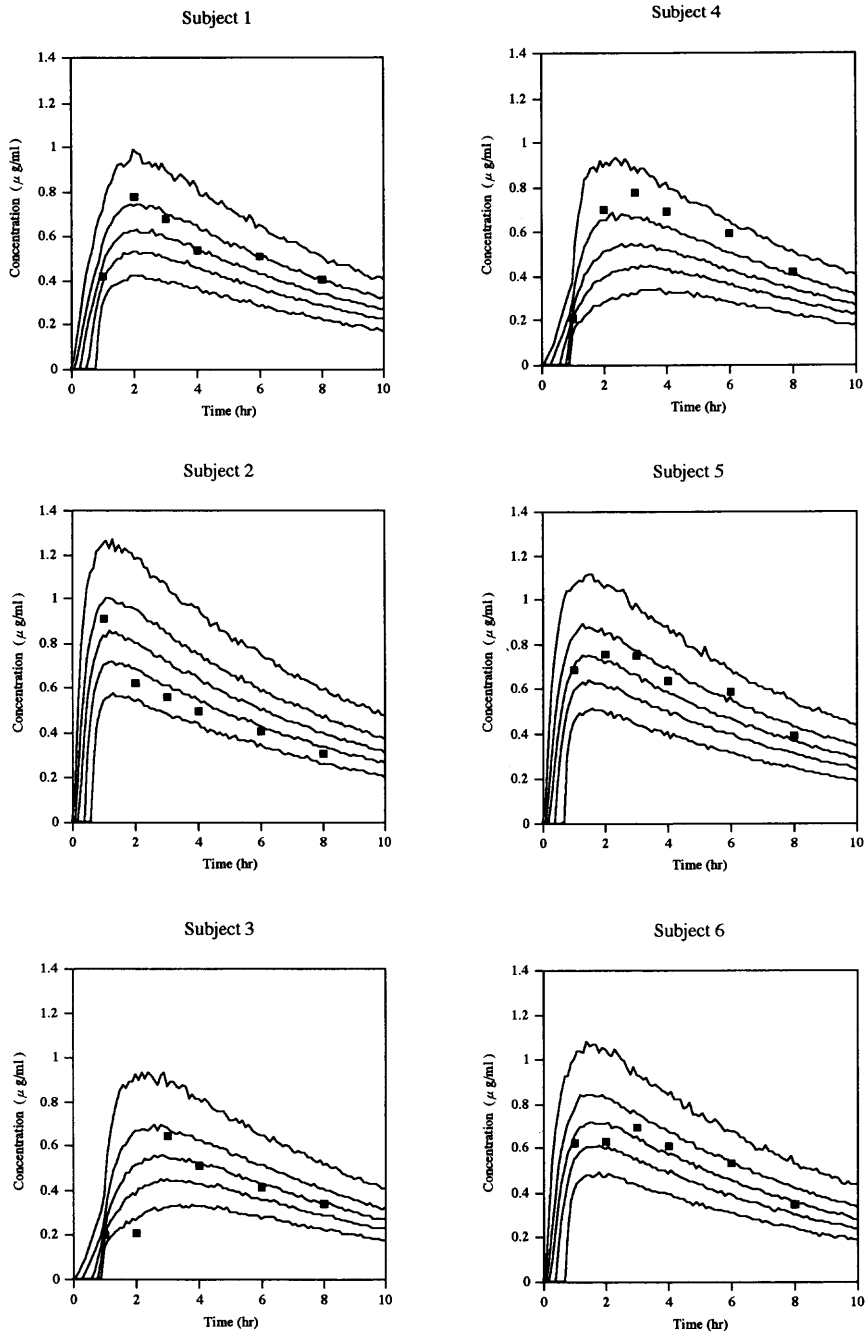


図 1. 投与後 1 時間目の測定値に基づいた 12 人の男子被験者に関する血中薬物濃度推移の推定曲線。(図中の 5 本の曲線は、横軸を 100 等分した各時点における 5, 25, 50, 75, 95 パーセント点をそれぞれ結んだものであり、パーセント点は 1000 本のシミュレートされた血中濃度推移に基づいて推定した。黒い四角形は、血中薬物濃度の測定値を表す。)

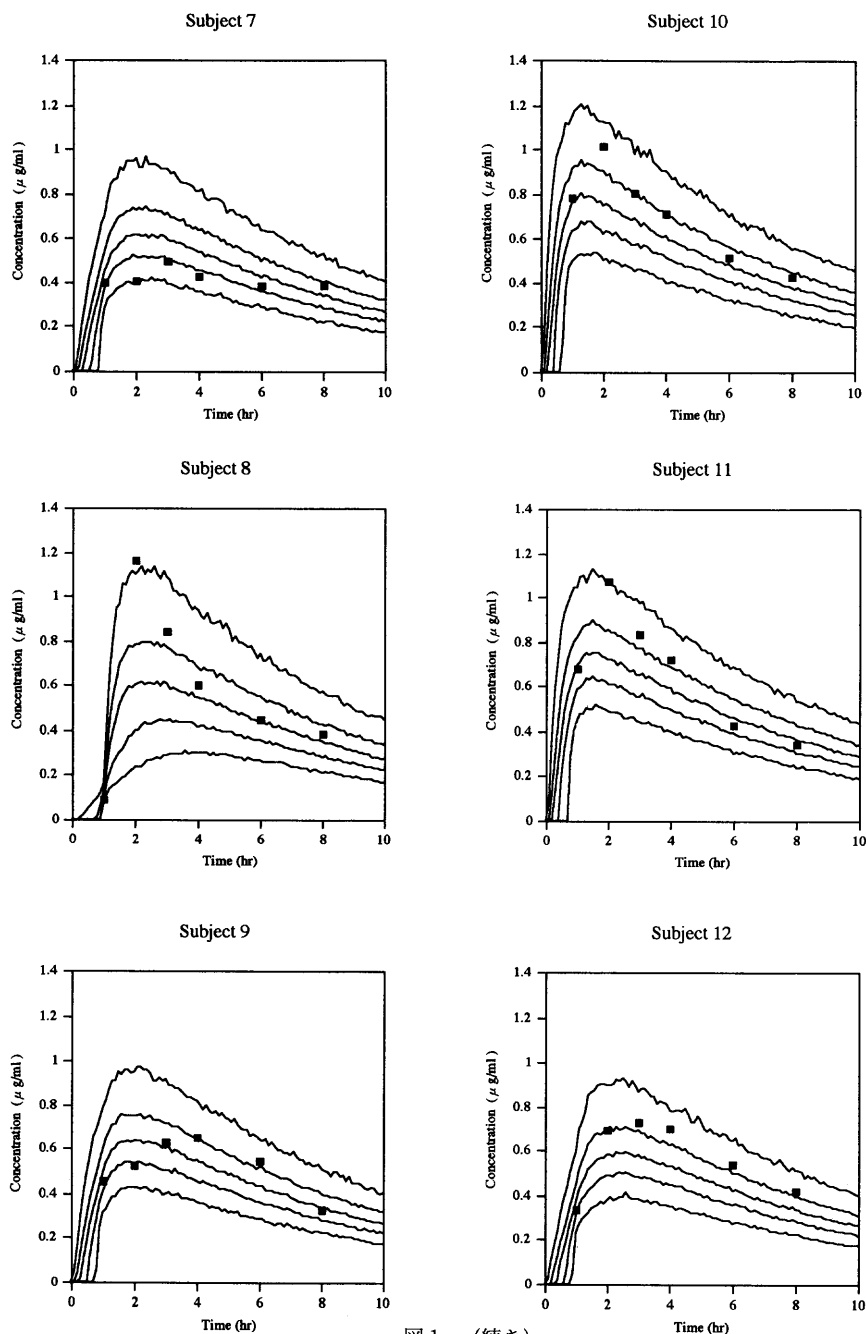


図1. (続き)

また、被験者1と7, 3と4, 5と11のように、投与後1時間目の測定値がほとんど同じであるため、この時点の測定値に基づいた血中濃度推移の推定カーブがほぼ同じであっても、実際の血中濃度のプロファイルが大きく異なる場合があることに注意されたい。臨床の現場では、このような場合をしばしば経験する。この原因としては、経口投与された薬物の内、実際に血中に吸収される薬物の割合や肝臓および腎臓などにおける代謝・排泄速度にかなりの個人差が

あることが考えられる。

4. 考 察

本論文では、ある薬物の血中濃度推移を表現する薬物動態学的モデル、ならびにそのモデルを規定する薬物動態学的パラメータの分布が事前分布として与えられていることを前提とした。この前提が現実的であることは、最初の節で述べたとおりである。また、あらかじめ選ばれた候補時点の中から最適な測定時点を選択する場合を想定した。もちろん、あらゆる時点の中から最適な測定時点を選択する方法も考えられるが、それまでに実施された非臨床試験やヒトを対象とした臨床試験の結果から、血中薬物動態を検討する上で重要な時点がわかっている場合がほとんどであり、これらの情報に基づいて候補となる時点をあらかじめ選び出すことは可能である。以上の理由から、あらかじめ選ばれた候補の中から最適な測定時点を選択する場合を想定した。

健康成人男子が被験者となる一般の臨床第1相試験は別として、それ以降の臨床第2, 3相試験、あるいは実際の臨床の現場では、対象が外来患者あるいは入院患者となる。外来患者では通院可能な時間が限定されており、入院患者では食事、安静、就寝時間などの関係から、一日の内で実際に測定可能な時間帯が制限される。疾患治療の目的で、患者に対して薬物が投与される時刻は毎日ほぼ一定であることから、患者を対象とした場合には、ある投与後における測定可能な時間帯も制限されることになる。このような場合には、それまでに実施された非臨床試験やヒトを対象とした臨床試験の結果だけでなく、ある投与後における測定可能な時間帯という制限も考慮に入れた上で、候補となる時点を選ぶ必要がある。従って、最終的に選ばれる最適な測定時点は、ある投与後における測定可能な時間帯の中で最適な測定時点ということになる。治療を目的として投与を受けている患者を対象とした場合、このような制限は避けられないものである。

本論文で詳解した方法が、

1. 最適な K 時点 ($K \geq 2$) を選択する場合、
2. あらかじめ候補となる時点を選んでおくのではなく、測定が可能なあらゆる時点の中から選択する場合、
3. 候補となる時点と予測分布の良さを評価する時点が、部分的にあるいはまったく異なっている場合、

についても適用可能であることは明らかである。

今後に残された検討課題としては、

1. 薬物によっては、薬物動態学的パラメータの分布に対して多次元正規分布のようなパラメトリックな分布を想定できないために、セミパラメトリックあるいはノンパラメトリックなアプローチ (Davidian and Giltinan (1995)) が必要となる場合があること、

2. 採択-棄却法を用いて事後分布 (2.3) に従う R 個の実現値を生成したが、この方法は必ずしも効率がよいとは限らないこと、

が挙げられる。特に二番目の点については、薬物動態学的モデル、母集団におけるパラメータの分布、候補となる時点に依って、(2.13) 中の S と R に対してかなり大きな値が必要となる可能性があることから、効率の良い方法の検討が重要と考えられる。

前節で提示した実例では、最適な測定時点、すなわち投与後1時間目に基づく血中濃度推移の推定結果をグラフとして図1に示したが、他の測定時点に基づく推定結果を同様にグラフ化

した上で図1と比較すれば、推定の良さを視覚的に比較することが可能であろう。

また、一時点の測定値のみに基づいた推定であるために、図1に示された濃度推移の推定にはかなりの幅がある。しかし、このような推定結果を利用することにより、血中薬物濃度に依存した副作用の発現を予測することが可能な場合もある。従って、たとえ一時点の測定値のみに基づいた幅の大きな推定であっても、それを行う臨床的意義は十分にあると考える(Yafune (1994))。

本論文では、薬物動態学的モデルおよび薬物動態学的パラメータの分布が与えられているという条件のもとで、実際に血中薬物濃度の測定を行う前に、最適な一測定時点を選択する場合を想定したために、すべての被験者について同一の測定時点が選択された。もしも、この選択された時点で実際に血中濃度測定を行い、その測定値に基づいて次の測定時点を選択するという場合には、各被験者ごとに異なった測定時点が選択されるはずである。その場合にも、今回提示した方法は利用可能である。

測定時点の選択という問題は、薬物動態解析以外の分野でもしばしば遭遇する重要な問題である。そのような問題に対しても、対象となる臨床データの経時的推移を表現する適切なモデルとそのモデルを規定するパラメータの分布さえ与えられていれば、今回詳解した方法を適用することは可能である。

謝 辞

本論文に関して有益なコメントを頂いた編集委員ならびに査読者の方々に心より感謝致します。

本研究は、統計数理研究所共同研究(6-共研 A-24) および(10-共研 A-25)により実施されたものである。

参 考 文 献

- Atkinson, A. C. and Donev, A. N. (1992). *Optimum Experimental Designs*, Clarendon Press, Oxford.
- Beal, S. L. and Sheiner, L. B. (1988). Heteroscedastic nonlinear regression, *Technometrics*, **30**, 327-338.
- Chaloner, K. (1984). Optimal Bayesian experimental design for linear models, *Ann. Statist.*, **12**, 283-300.
- Chaloner, K. and Larntz, K. (1989). Optimal Bayesian design applied to logistic regression experiments, *J. Statist. Plann. Inference*, **21**, 191-208.
- Davidian, M. and Giltinan, D. M. (1995). *Nonlinear Models for Repeated Measurement Data*, Chapman & Hall, London.
- Devroye, L. (1986). *Non-Uniform Random Variate Generation*, Springer, New York.
- Draper, N. R. and Hunter, W. G. (1967). The use of prior distributions in the design of experiments for parameter estimation in non-linear situations, *Biometrika*, **54**, 147-153.
- El-Krunz, S. M. and Studden, W. J. (1991). Bayesian optimal designs for linear regression models, *Ann. Statist.*, **19**, 2183-2208.
- 伏見正則(1989).『乱数』, 東京大学出版会, 東京.
- Giovagnoli, A. and Verdinelli, I. (1983). Bayes D -optimal and E -optimal block designs, *Biometrika*, **70**, 695-706.
- 堀 了平 監修(1988).『薬物血中濃度モニタリングのための Population Pharmacokinetics 入門』, 薬業時報社, 東京.
- 川原富美男, 町田正明, 内田 広, 秦 葭哉(1984). 3, 4, 5-Trimethoxy- N -3-piperidylbenzamide (KU-54)の生物学的同等性試験, 基礎と臨床, **18**, 2859-2870.
- 北川源四郎(1993).『FORTRAN 77 時系列プログラミング』, 岩波書店, 東京.
- Kullback, S. (1959). *Information Theory and Statistics*, Wiley, New York.
- Kullback, S. and Leibler, R. A. (1951). On information and sufficiency, *Ann. Math. Statist.*, **22**, 79-86.
- Mandema, J. W., Verotta, D. and Sheiner, L. B. (1995). Building population pharmacokinetic-phar-

- macodynamic models, *Advanced Methods of Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Systems Analysis* (ed. D. Z. D'Argenio), Vol. 2, pp. 69-86, Plenum Press, New York.
- Merlé, Y., Mentré, F., Mallet, A. and Aurengo, A. H. (1994). Designing an optimal experiment for Bayesian estimation: Application to the kinetics of iodine thyroid uptake, *Statistics in Medicine*, **13**, 185-196.
- Racine, A., Grieve, A. P., Flühler, H. and Smith, A. F. M. (1986). Bayesian methods in practice: Experiences in the pharmaceutical industry, *Applied Statistics*, **35**, 93-150.
- Rowland, M. and Tozer T. N. (1995). *Clinical Pharmacokinetics*, Williams & Wilkins, Baltimore.
- 坂元慶行, 石黒真木夫, 北川源四郎 (1983). 『情報量統計学』, 共立出版, 東京.
- Schumacher, G. E. (1995). *Therapeutic Drug Monitoring*, Appleton & Lange, Connecticut.
- 高田寛治 (1995). 『薬物動態学』, 薬業時報社, 東京.
- Tanner, M. A. (1993). *Tools for Statistical Inference*, Springer, New York.
- Thomson, A. H. and Whiting, B. (1992). Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics, *Clinical Pharmacokinetics*, **22**, 447-467.
- Wagner, J. G. (1975). *Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics*, Drug Intelligence Publications, Illinois.
- Wagner, J. G. (1993). *Pharmacokinetics for the Pharmaceutical Scientist*, Technomic, Lancaster.
- Wakefield, J. and Racine-Poon, A. (1995). An application of Bayesian population pharmacokinetic/pharmacodynamic models to dose recommendation, *Statistics in Medicine*, **14**, 971-986.
- 矢船明史 (1994). 薬物動態解析への応用, 『時系列解析の実際 I』(赤池弘次, 北川源四郎 編), 169-180, 朝倉書店, 東京.
- Yafune, A. (1994). Bayesian estimation of plasma drug concentration using Monte Carlo procedures, *Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **25**, 615-622.
- Yafune, A. and Ishiguro, M. (1992). An exact application of maximum likelihood method to pharmacokinetic analysis, *Japanese Journal of Biometrics*, **13**, 5-14.
- Yafune, A. and Ishiguro, M. (1999a). Bootstrap approach for constructing confidence intervals for population pharmacokinetic parameters. I: A use of bootstrap standard error, *Statistics in Medicine*, **18**, 581-599.
- Yafune, A. and Ishiguro, M. (1999b). Bootstrap approach for constructing confidence intervals for population pharmacokinetic parameters. II: A bootstrap modification of standard two-stage (STS) method for phase I trial, *Statistics in Medicine*, **18**, 601-612.
- 矢船明史, 丁 宗鉄 (1992). 小青龍湯投与後の血中エフェドリン動態, *日本東洋医学雑誌*, **43**, 275-283.
- Yafune, A., Ishiguro, M. and Kitagawa, G. (1996). Kullback-Leibler information approach to the optimum measurement point for Bayesian estimation, *Comm. Statist. Theory Methods*, **25**, 519-536.
- Yafune, A., Takebe, T. and Ogata, H. (1998). A use of Monte Carlo integration for population pharmacokinetics with multivariate population distribution, *Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*, **26**, 103-123.
- Yafune, A., Naito, H. and Takebe, M. (1999). Population pharmacokinetic approach with Monte Carlo integration for clinical phase I trial of pilocarpine HCl tablet, *Japanese Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, **30**, 423-433.

Kullback-Leibler Information Approach for Selecting Pharmacokinetic Sampling Points

Akifumi Yafune

(Division of Biostatistics, Center for Clinical Pharmacy and Clinical Sciences,

Kitasato University Graduate School

and

Kitasato Institute Bio-Iatric Center)

Makio Ishiguro and Genshiro Kitagawa

(The Institute of Statistical Mathematics)

In clinical areas, various kinds of parametric models are used to estimate time courses of repeated measurements obtained from a subject. A typical example of such models is "pharmacokinetic model" which is routinely used for estimating pharmacokinetic profile in human subjects. The number of sampling points per subject has to be limited because physical burdens on subjects become heavier as the number of sampling points increases. The limited measurement points have to be selected carefully. This paper describes an approach for selecting the optimum measurement point for the estimation of pharmacokinetic profile. The selection is made among given candidates, based on the goodness of estimation evaluated by the Kullback-Leibler information. This information measures the discrepancy of an estimated time course from the true one specified by a given appropriate pharmacokinetic model. The proposed approach is applied to actual pharmacokinetic observations to show how it works in practice.

Key words: Estimation of pharmacokinetic profile, population pharmacokinetics, selection of the optimum sampling point.