

(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12月20日(20.12.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/229739 A1

(51) 国際特許分類:

G01N 33/72 (2006.01) A61P 7/06 (2006.01)  
G01N 33/48 (2006.01) A61P 13/12 (2006.01)  
A61K 38/22 (2006.01) C07K 14/505 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/IB2018/055267

(22) 国際出願日: 2018年7月17日(17.07.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2017-116692 2017年6月14日(14.06.2017) JP  
特願 2017-146807 2017年7月28日(28.07.2017) JP

(71) 出願人: ニプロ株式会社 (NIPRO CORPORATION) [JP/JP]; 〒531-8510 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 Osaka (JP).

(72) 発明者: 新里徹 (SHINZATO, Toru); 〒441-8107 愛知県豊橋市南栄町字空池82-1-302 有限会社ネクスティア内 Aichi (JP). 水野亘 (MIZUNO, Wataru); 〒531-8510 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP). 斎尾英俊 (SAIO, Hidetoshi); 〒531-8510 大阪府大阪市北区本庄西3丁目9番3号 ニプロ株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人深見特許事務所 (FUKAMI PATENT OFFICE, P.C.); 〒530-0005 大阪府大

阪市北区中之島三丁目2番4号 中之島フェスティバルタワー・ウエスト Osaka (JP).

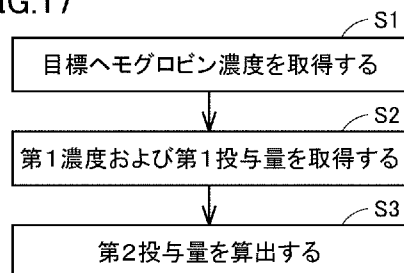
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, 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).

(54) Title: DOSE DETERMINATION PROGRAM AND DOSE DETERMINATION DEVICE

(54) 発明の名称: 投与量決定プログラムおよび投与量決定装置

FIG.17



S1 Acquire target hemoglobin concentration  
S2 Acquire first concentration and first dose  
S3 Calculate second dose

(57) Abstract: This dose determination program is a computer-executed program that determines the dose of an erythropoiesis-stimulating agent, and that executes, in a computer, a step (S1) for acquiring a predetermined target hemoglobin concentration to be achieved, a step (S2) for acquiring, from a stable state in which the hemoglobin concentration has stabilized at a first concentration by repeatedly administering a first dose a plurality of times, the first concentration and the first dose in said state, and a step (S3) for calculating, from the target hemoglobin concentration, the first concentration, and the first dose that have been acquired, a second dose of the erythropoiesis-stimulating agent to be administered in a fixed amount.

添付公開書類：

- 国際調査報告（条約第21条(3)）
- 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正を受理した際には再公開される。（規則48.2(h)）
- 優先権主張に対する優先権の回復のための請求に関する情報（規則26の2.3及び48.2(b)(vii)）
- 白黒。出願原本にはカラー又はグレースケールの情報が含まれており、PATENTSCOPE からのダウンロードが可能。

---

(57) 要約：投与量決定プログラムは、コンピュータによって実行される赤血球造血刺激因子製剤の投与量決定プログラムであって、予め決定された目標された目標ヘモグロビン濃度を取得するステップ（S 1）と、第1投与量を複数回繰り返し投与することにより第1濃度にヘモグロビン濃度が安定した安定状態における第1濃度および第1投与量を取得するステップ（S 2）と、取得された目標ヘモグロビン濃度、第1濃度および第1投与量から、定量で投与すべき赤血球造血刺激因子製剤の第2投与量を算出するステップ（S 3）と、をコンピュータに実行させる。

## 明 細 書

発明の名称：投与量決定プログラムおよび投与量決定装置

### 技術分野

[0001] 本発明は、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を決定する投与量決定プログラムおよび投与量決定装置に関する。

### 背景技術

[0002] 従来から、骨髄における赤血球の産生は、腎臓で主として産生されるエリスロポエチンによって刺激されるものであるところから、腎臓が荒廃している腎不全患者においては、エリスロポエチンが生成されないか、或いは生成が極めて低下し、そのために、腎不全患者では、赤血球の産生が抑制されて、高度の貧血、所謂腎性貧血が生じることが、知られている。

[0003] そこで、透析患者等、腎性貧血の患者に対して、エリスロポエチンを補充するために、遺伝子組み換えにより作製されたエリスロポエチン製剤である赤血球造血刺激因子製剤（ESA；erythropoiesis-stimulating agent）が投与されている。ESAには、エポエチン $\alpha$ やエポエチン $\beta$ （EPO）の如き第一世代の薬剤とダルベポエチン $\alpha$ （DA）等の第二世代の薬剤があり、これらの薬剤は、例えば、透析患者においては、透析終了時に血液回路より静注により投与されている。なお、その際のESAの投与量は、医師の経験に基づき、学会のガイドラインで決められている適正な血中のヘモグロビン濃度（10～11 g/dL）が実現されるように、適宜に決定されているのであるが、医師の経験に基づくものであるために、ESA投与量が多くなり過ぎたり、少なかったりして、血液中のヘモグロビン濃度が大きく変動することが避けられず、その変動幅を小さくすることは、困難なことであった。

[0004] ところで、かかるESAの投与量が多くなって、ヘモグロビン濃度が高くなった場合においては、高価なESAの使用量が増加することによる治療コストの増大という問題だけでなく、人体に与える影響も大きくなるという問題も生じる。一方、ESAの投与量が少ないために、血液ヘモグロビン濃度

が低くなり過ぎると、やはり人体に与える影響が大きくなるという問題がある。

[0005] 上記の医師の経験に基づく方式における問題を解決するために、ヘモグロビン濃度が2週に1回、測定されている場合において、目標ヘモグロビン濃度と現時点におけるヘモグロビン濃度との差に応じて、ESA投与量を定めるというアルゴリズムが作成された。即ち、目標ヘモグロビン濃度よりも現時点におけるヘモグロビン濃度が低ければ、ESAの投与量をその差に応じて増やし、逆に目標ヘモグロビン濃度よりも現時点におけるヘモグロビン濃度が高ければ、ESAの投与量をその差に応じて減らすこととするものである（非特許文献1参照）。しかし、実際には、そのような手法では、実測のヘモグロビン濃度は、目標ヘモグロビン濃度を挟んで上下に大きく変動することとなる。

[0006] さらに、まず現時点におけるヘモグロビン産生速度と現時点までの赤血球造血刺激因子製剤の体内濃度との間には対数関係があるとみなし、単純な対数式を用いて目標ヘモグロビン産生速度が達成される赤血球造血刺激因子製剤の体内濃度を算出し、次に該体内濃度から対応する赤血球造血刺激因子製剤の投与量を決定する方法がある（非特許文献1）。

[0007] しかしながら、この方法では、一旦、ヘモグロビン産生速度を算出し、次に該ヘモグロビン産生速度から赤血球造血刺激因子製剤の体内濃度を算出し、最後に該赤血球造血刺激因子製剤の体内濃度から赤血球造血刺激因子製剤の投与量を算出するので、煩雑である。

[0008] さらに、この方法では、ヘモグロビン産生速度の算出にあたって、単純に赤血球造血刺激因子製剤の体内濃度の対数値はヘモグロビン産生速度に直線的に比例するとしているため、赤血球造血刺激因子製剤の体内濃度が低い領域では、ヘモグロビン産生速度と現時点までの赤血球造血刺激因子製剤の体内濃度との関係が、与えられた関数式に一致しなくなり、よって、ヘモグロビン産生速度に誤差を生じる。

[0009] WO2014/200054号公報（特許文献1）においては、目標ヘモ

グロビンの濃度から、目標ヘモグロビン濃度下におけるヘモグロビン産生速度（換言すると目標ヘモグロビン産生速度）を算出し、次に、現時点におけるヘモグロビン産生速度と現時点までのESAの濃度との関係から、目標ヘモグロビン産生速度が達成される血清中のESAの濃度を算出する。そして、当該ESAの濃度を達成するESA投与量を、ESA濃度とESA投与量との関係から算出し、目標ヘモグロビン濃度を達成するESA投与量を決定する。

[0010] しかしながら、特許文献1に開示のESA投与量の決定方法を用いた場合にあっては、ヘモグロビン産生速度を算出し、該ヘモグロビン産生速度からESA濃度を算出し、次いで、当該ESA濃度からESA投与量を算出するため、アルゴリズムが煩雑となる。

## 先行技術文献

### 特許文献

[0011] 特許文献1：WO2014/200054号公報

### 非特許文献

[0012] 非特許文献1：Fishbane S, et al.:Kidney Int.68:1337-1343,2005.

## 発明の概要

### 発明が解決しようとする課題

[0013] ここにおいて、本発明は、かかる事情を背景にして為されたものであって、その解決課題とするところは、血液中のヘモグロビン濃度を安定的に目標値に維持して、その変動幅を小さくすることが可能な赤血球造血刺激因子量の投与量を決定することができる投与量決定プログラムおよび投与量決定装置を提供することにある。

### 課題を解決するための手段

[0014] 本発明に基づく投与量決定プログラムは、コンピュータによって実行される赤血球造血刺激因子製剤の投与量決定プログラムであって、予め決定された目標ヘモグロビン濃度を取得するステップと、第1投与量を複数回繰り返

し投与することにより第1濃度にヘモグロビン濃度が安定した安定状態における上記第1濃度および上記第1投与量を取得するステップと、取得された上記目標ヘモグロビン濃度、上記第1濃度および上記第1投与量から、定量で投与すべき上記赤血球造血刺激因子製剤の第2投与量を算出するステップと、をコンピュータに実行させる。

[0015] 上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあっては、上記第2投与量を算出するステップにおいて、上記第1濃度、上記第1投与量、および上記目標ヘモグロビン濃度と、上記第2投与量との予め決定された相関関係を用いて、上記第2投与量を算出することが好ましい。

[0016] 上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあっては、上記相関関係は、上記安定状態における上記第1濃度と上記第1投与量との第1関係式と、安定した状態における上記目標ヘモグロビン濃度と上記第2投与量との第2関係式から求められることが好ましい。

[0017] 上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあっては、上記第1関係式において、上記第1投与量に第1係数を加算した値に、第2係数を掛け合せた値の対数値と、上記安定状態における上記第1濃度とが比例することが好ましく、上記第2関係式において、上記第2投与量に上記第1係数を加算した値に、上記第2係数を掛け合せた値の対数値と、安定した状態における上記目標ヘモグロビン濃度とが比例することが好ましい。

[0018] 上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあっては、上記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合と、上記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合とで、上記第1係数および上記第2係数が、それぞれ異なることが好ましい。

[0019] 上記本発明に基づく投与量の決定プログラムにあっては、投与される上記赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、上記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit/week}$ である場合であって、かつ、上記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、上記第1係数を $K_{a1}$ とし、上記第2係数を

K b 1 とし、上記第 1 係数 K a 1 の範囲が  $0 \leq K a 1 \leq 2700$  である場合に、上記第 2 係数 K b 1 の値が、上記第 1 係数 K a 1 を用いた下記式 (1) から算出されることが好ましい。

$$[0020] \quad K b 1 = 4 \times 10^{-17} \times K a 1^6 - 4 \times 10^{-13} \times K a 1^5 + 10^{-9} \times K a 1^4 - 3 \times 10^{-6} \times K a 1^3 + 0.0029 \times K a 1^2 - 1.4755 \times K a 1 + 304.49 \cdots \text{式 (1)}$$

上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあっては、投与される上記赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、上記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、unit/week である場合であって、かつ、上記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、上記第 1 係数を K a 2 とし、上記第 2 係数を K b 2 とし、上記第 1 係数 K a 2 の範囲が  $0 \leq K a 2 \leq 4800$  である場合に、上記第 2 係数 k b 1 の値が、上記第 1 係数 K a 2 を用いた下記式 (2) から算出されることが好ましい。

$$[0021] \quad K b 2 = -2 \times 10^{-17} \times K a 2^5 + 4 \times 10^{-13} \times K a 2^4 - 2 \times 10^{-9} \times K a 2^3 + 6 \times 10^{-6} \times K a 2^2 - 0.0086 \times K a 2 + 4.8389 \cdots \text{式 (2)}$$

上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあっては、投与される上記赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、上記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、μg/week である場合であって、かつ、上記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、上記第 1 係数を K a 3 とし、上記第 2 係数を K b 3 とし、上記第 1 係数 K a 3 の範囲が  $0 \leq K a 3 \leq 11$  である場合に、上記第 2 係数 K b 3 の値が、上記第 1 係数 K a 3 を用いた下記式 (3) から算出されることが好ましい。

$$[0022] \quad K b 3 = 0.0564 \times K a 3^2 - 1.0544 \times K a + 7.2527 \cdots \text{式 (3)}$$

上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあっては、投与される上記赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、上記赤血球造血

刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\mu\text{g}/\text{week}$ である場合であって、かつ、上記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、上記第1係数を $K_{a4}$ とし、上記第2係数を $K_{b4}$ とし、上記第1係数 $K_{a4}$ の範囲が $41 \leq K_{a4} \leq 60$ である場合に、上記第2係数 $K_{b4}$ の値が、上記第1係数 $K_{a4}$ を用いた下記式(4)から算出されることが好ましい。

$$[0023] \quad K_{b4} = -75.67 \times K_{a4}^5 + 22123 \times K_{a4}^4 - 3 \times 10^6 \times K_{a4}^3 + 10^8 \times K_{a4}^2 - 4 \times 10^9 \times K_{a4} + 5 \times 10^{10} \dots \text{式(4)}$$

上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあつては、前記第2係数は、前記第1係数の1次式で表されてもよい。

[0024] 上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあつては、投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit}/\text{week}$ である場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、前記第1係数を $K_{a1}$ とし、前記第2係数を $K_{b1}$ とし、前記第1係数 $K_{a1}$ の範囲が $600 \leq K_{a1} \leq 1000$ である場合に、前記第2係数 $K_{b1}$ の値が、前記第1係数 $K_{a1}$ を用いた下記式(5)から算出されることが好ましい。

$$[0025] \quad K_{b1} = -0.016 \times K_{a1} + 19.8 \dots \text{式(5)}$$

上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあつては、前記第2係数は、前記第1係数の2次式で表されてもよい。

[0026] 上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあつては、投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit}/\text{week}$ である場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、前記第1係数を $K_{a6}$ とし、前記第2係数を $K_{b2}$ とし、前記第1係数 $K_{a2}$ の範囲が $100 \leq K_{a2} \leq 1000$ である場合に、前記第2係数 $K_{b2}$ の値が、前記第1係数 $K_{a2}$ を用いた下記式(6

) から算出されることが好ましい。

$$[0027] \quad K b 2 = (0.0002 \times K a 2^2 - 0.6226 \times K a 2 + 444.25) / 100 \cdots \text{式 (6)}$$

上記本発明に基づく投与量決定プログラムにあっては、投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\mu g / week$ である場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、前記第1係数を $K a 4$ とし、前記第2係数を $K b 4$ とし、前記第1係数 $K a 4$ の範囲が $45 \leq K a 4 \leq 50$ である場合に、前記第2係数 $K b 4$ の値が、前記第1係数 $K a 4$ を用いた下記式(7)から算出されることが好ましい。

$$[0028] \quad K b 4 = (0.7321 \times K a 4^2 - 72.325 \times K a 4 + 1790.6) \times 1000000 \cdots \text{式 (7)}$$

本発明に基づく投与量決定装置は、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を決定するものであって、予め決定された目標された目標ヘモグロビン濃度を取得する第1取得部と、第1投与量を複数回繰り返し投与することにより第1濃度にヘモグロビン濃度が安定した安定状態における上記第1濃度および上記第1投与量を取得する第2取得部と、取得された上記目標ヘモグロビン濃度、上記第1濃度および上記第1投与量から、定量で投与すべき上記赤血球造血刺激因子製剤の第2投与量を算出する算出部と、を備える。

## 発明の効果

[0029] 本発明によれば、血液ヘモグロビン濃度を安定的に目標値に維持して、その変動幅を小さくすることが可能な赤血球造血刺激因子量の投与量を決定することができる投与量決定プログラムおよび投与量決定装置を提供することができる。

## 図面の簡単な説明

[0030] [図1]実施の形態に係る投与量決定装置が組み込まれたハードウェアの構成を示すブロック図である。

[図2]実施の形態に係る投与量決定装置の機能構成を示すブロック図である。

[図3]赤血球造血刺激因子製剤投与量の変更前後のヘモグロビン濃度の推移を示す図である。

[図4]永野らの実験結果を示す図であって、培養液中の赤血球造血刺激因子製剤の濃度の対数値と、形成される後期赤芽球形細胞（CFU-E）のコロニーの数との関係を示す図である。

[図5]赤血球造血刺激因子製剤投与量および内因性エリスロポエチン産生量の和の対数値と、ヘモグロビン濃度との関係を示す図である。

[図6]赤血球造血刺激因子製剤投与量がエポエチンであって、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量させる過程において、予め決定された相関関係に基づいて決定される赤血球造血刺激因子製剤の投与量および実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤投与量の平均誤差値と、当該相関関係で使用される係数 $K_b$ との関係を示す図である。

[図7]図6に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K_{a1}$ と第2係数 $K_{b1}$ との関係の第1例を示す図である。

[図8]図6に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K_{a1}$ と第2係数 $K_{b1}$ との関係の第2例を示す図である。

[図9]赤血球造血刺激因子製剤投与量がエポエチンであって、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量させる過程において、予め決定された相関関係に基づいて決定される赤血球造血刺激因子製剤の投与量および実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤投与量の平均誤差値と、当該相関関係で使用される係数 $K_b$ との関係を示す図である。

[図10]図9に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K_{a2}$ と第2係数 $K_{b2}$ との関係の第1例を示す図である。

[図11]図9に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で

使用される第1係数 $K_a2$ と第2係数 $K_b2$ との関係の第2例を示す図である。

[図12]赤血球造血刺激因子製剤投与量がダルベポエチンアルファであって、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量させる過程において、予め決定された相関関係に基づいて決定される赤血球造血刺激因子製剤の投与量および実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤投与量の平均誤差値と、当該相関関係で使用される係数 $K_b$ との関係を示す図である。

[図13]図12に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K_a3$ と第2係数 $K_b3$ との関係を示す図である。

[図14]赤血球造血刺激因子製剤投与量がダルベポエチンアルファであって、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量させる過程において、予め決定された相関関係に基づいて決定される赤血球造血刺激因子製剤の投与量および実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤投与量の平均誤差値と、当該相関関係で使用される係数 $K_b$ との関係を示す図である。

[図15]図14に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K_a4$ と第2係数 $K_b4$ との関係の第1例を示す図である。

[図16]図14に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K_a4$ と第2係数 $K_b4$ との関係の第2例を示す図である。

[図17]実施の形態に係る赤血球造血刺激因子製剤の投与処理を表すフローチャートを示す図である。

[図18A]赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合のヘモグロビン濃度の変化を示す図である。

[図18B]赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用する場合において、

専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合のヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度から乖離する乖離量の変化を示す図である。

[図18C]赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合の投与量の変化を示す図である。

[図19A]赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合のヘモグロビン濃度の変化を示す図である。

[図19B]赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合のヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度から乖離する乖離量の変化を示す図である。

[図19C]赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合の投与量の変化を示す図である。

### 発明を実施するための形態

[0031] 以下、本発明の実施の形態について、図を参照して詳細に説明する。なお、以下に示す実施の形態においては、同一のまたは共通する部分について図中同一の符号を付し、その説明は繰り返さない。

[0032] (ハードウェアおよび投与量決定装置)

図1は、実施の形態に係る投与量決定装置が組み込まれたハードウェアの

構成を示すブロック図である。図1を参照して、実施の形態に係る投与量決定装置100が組み込まれたハードウェア200について説明する。

[0033] 図1に示すように、ハードウェア200は、投与量決定装置100と、表示部170と、入力装置180とを備える。

[0034] 表示部170は、たとえば、液晶ディスプレイ、有機EL (Electro Luminescence) ディスプレイ、またはその他の表示機器などを含む。入力装置180は、テンキーを含む各種入力キー群、または、タッチセンサ等を含む。

[0035] 投与量決定装置100は、制御部110、ROM (Read Only Memory) 120と、RAM (Random Access Memory) 130と、記憶装置140と、表示インターフェース150と、入力インターフェース160と、表示部170と、入力装置180とを備える。

[0036] 制御部110は、たとえば、少なくとも1つの集積回路によって構成される。集積回路は、たとえば、少なくとも1つのCPU (Central Processing Unit)、少なくとも1つのASIC (Application Specific Integrated Circuit)、少なくとも1つのFPGA (Field Programmable Gate Array)、またはそれらの組み合わせなどによって構成される。

[0037] 制御部110は、後述する投与量決定プログラム141を実行する。制御部110は、投与量決定プログラム141の実行命令を受けつけたことに基づいて、投与量決定プログラム141を記憶装置140からROM120に読み出す。RAM130は、ワーキングメモリとして機能し、投与量決定プログラム141の実行に必要な各種データを一時的に格納する。

[0038] 記憶装置140は、投与量決定プログラム141等を格納する。なお、投与量決定プログラム141の格納場所は、記憶装置140に限定されず、たとえば、ROM120、RAM130、または外部記憶装置などに格納されてもよい。

[0039] なお、投与量決定プログラム141は、単体のプログラムとしてではなく、任意のプログラムの一部に組み込まれて提供されてもよい。この場合、任意のプログラムと協働して本実施の形態に従う投与量決定処理が実現される

。このような一部のモジュールを含まないプログラムであっても、本実施の形態に従う投与量決定装置１００の趣旨を逸脱するものではない。

[0040] さらに、本実施の形態に従う投与量決定プログラム１４１によって提供される機能の一部または全部は、専用のハードウェアによって実現されてもよい。さらに、投与量決定装置１００と当該投与量決定装置１００外に設置されたサーバーとが協働して、投与量決定プログラム１４１によって提供される機能の一部または全部が実現されてもよい。さらに、少なくとも１つのサーバーが本実施の形態に従う処理を実現する、所謂クラウドサービスのような形態で投与量決定装置１００が構成されてもよい。

[0041] 図２は、実施の形態に係る投与量決定装置の機能構成を示すブロック図である。図２を参照して、実施の形態に係る投与量決定装置１００の機能構成について説明する。

[0042] 図２に示すように、投与量決定装置１００は、機能構成として、第１取得部１０１、第２取得部１０２および算出部１０３を備える。

[0043] 第１取得部１０１は、予め決定された目標ヘモグロビン濃度を取得する。たとえば、第１取得部１０１は、入力装置１８０から目標ヘモグロビン濃度を取得する。なお、目標ヘモグロビン濃度が予め入力されて記憶装置１４０、ROM１２０、およびRAM１３０等の格納場所に格納されている場合には、第１取得部１０１は、当該格納場所から目標ヘモグロビン濃度を取得してもよい。

[0044] 目標ヘモグロビン濃度とは、日本透析医学会のガイドラインに規定される所望のヘモグロビン濃度の範囲内の値である。当該ガイドラインにおいては、ヘモグロビン濃度は、 $10.0\text{ g/dL}$ 以上 $11.0\text{ g/dL}$ 以下の範囲内に分布すべきことが好ましいとされている。このため、上記目標ヘモグロビン濃度として、たとえば $10.5\text{ g/dL}$ としてもよい。

[0045] 第２取得部１０２は、第１投与量を複数回繰り返し投与することにより第１濃度にヘモグロビン濃度が安定した第１安定状態における第１濃度および第１投与量を取得する。たとえば、第２取得部１０２は、入力装置１８０か

ら第1濃度および第1投与量を取得する。なお、第1濃度および第1投与量が予め入力されて記憶装置140、ROM120、およびRAM130等の格納場所に格納されている場合には、第2取得部102は、当該格納場所から第1濃度および第1投与量を取得してもよい。

[0046] 算出部103は、取得された上記目標ヘモグロビン濃度、上記第1濃度および上記第1投与量から、定量で投与すべき赤血球造血刺激因子製剤の第2投与量を算出する。より特定的には、算出部103は、上記第1濃度、上記第1投与量、および上記目標ヘモグロビン濃度と、上記第2投与量との予め決定された相関関係を用いて、上記第2投与量を算出する。なお、上記相関関係については、図3および図4を用いて後述する。

[0047] 図3は、赤血球造血刺激因子製剤投与量の変更前後のヘモグロビン濃度の推移を示す図である。図3を参照して、赤血球造血刺激因子製剤投与量の変更前後のヘモグロビン濃度の推移について説明する。

[0048] 図3に示すように、一定の投与量a（第1投与量）で赤血球造血刺激因子製剤を投与し続けた場合には、ヘモグロビン濃度は、投与量に応じた濃度Hb(a)（第1濃度）に安定する。この安定状態（第1安定状態）において、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を一定の投与量b（第2投与量）に変更して、この投与量bを投与し続けるとヘモグロビン濃度は上昇していく。投与量bで投与し続けて、平均赤血球寿命に相当するおよそ3カ月後には、ヘモグロビン濃度は、投与量bに応じた濃度Hb(b)に安定する。

[0049] 本実施の形態においては、上記濃度Hb(b)を目標ヘモグロビン濃度とし、投与量決定プログラムを実行することで、予め決定された投与量a（第1投与量）、濃度Hb(a)（第1濃度）、および目標ヘモグロビン濃度と、投与量b（第2投与量）との予め決定された相関関係から投与量b（第2投与量）を算出する。

[0050] ここで、上述のように、ある一定量の赤血球造血刺激因子製剤が持続的に投与されており、かつ、ヘモグロビン濃度が所定の値で安定している場合には、安定状態におけるヘモグロビン濃度と赤血球造血刺激因子製剤投与量と

の間に所定の関係式が成立していなければならない。

[0051] 仮に、上記関係式のもつ変数がヘモグロビン濃度と赤血球造血刺激因子製剤の投与量との2つだけである場合には、目標ヘモグロビン濃度が与えられている条件下では、目標ヘモグロビン濃度に対応する赤血球造血刺激因子製剤の推奨投与量（第2投与量）は、容易に算出することが可能である。

[0052] しかしながら、実際には、安定状態においてヘモグロビン濃度を決定する要素は、赤血球造血刺激因子製剤の投与量だけではなく、赤血球造血刺激因子製剤に対する造血組織の反応性もヘモグロビン濃度に影響する。

[0053] 換言すると、安定状態におけるヘモグロビン濃度と赤血球造血刺激因子製剤投与量との間に成り立つ上記関係式は、下記式（A1）に示すように、ヘモグロビン濃度（Hb）、赤血球造血刺激因子製剤投与量（D）および造血組織の反応性（ $\beta$ ）の3つの変数を有する。

[0054]  $Hb = f(\beta, D) \cdots$  式（A1）

このため、目標ヘモグロビン濃度を達成する赤血球造血刺激因子製剤の推奨投与量（第2投与量）を算出しようとする場合には、互いに異なる2つの安定状態でそれぞれ成立する2つの上記関係式が必要となる。

[0055] 2つの上記関係式のうちの一方の式を、推奨投与量を決定しようとしている現時点（第1濃度にヘモグロビン濃度が安定している第1状態）において成立する関係式とすると、当該関係式は、現時点のヘモグロビン濃度（cHb）、現時点まで定量で投与されている赤血球造血刺激因子製剤投与量（cD）、および造血組織の反応性（ $\beta$ ）を変数として、下記式（A2）で表される。

[0056]  $cHb = f(\beta, cD) \cdots$  式（A2）

2つの上記関係式のうちの他方の式を、目標ヘモグロビン濃度にて安定している状態にて成立する関係式とすると、当該関係式は、目標ヘモグロビン濃度（tHb）、推奨投与量（rD）、および造血組織の反応性（ $\beta$ ）を変数として、下記式（A3）で表される。

[0057]  $tHb = f(\beta, rD) \cdots$  式（A3）

これら式（A2）、式（A3）のうち、目標ヘモグロビン濃度（ $tHb$ ）、現時点のヘモグロビン濃度（ $cHb$ ）、および現時点まで定量で投与されている赤血球造血刺激因子製剤の投与量（ $cD$ ）は与えられており、推奨投与量（ $rD$ ）および造血組織の反応性（ $\beta$ ）が未知数となっている。このため、これら式（A2）および式（A3）を連立して解くことにより、推奨投与量（ $rD$ ）を算出することができる。

[0058] すなわち、第1安定状態における第1濃度と第1投与量との第1関係式、および目標ヘモグロビン濃度に安定した状態における目標ヘモグロビン濃度と第2投与量との第2関係式を連立して解くことによって、上記第1濃度、上記第1投与量、および上記目標ヘモグロビン濃度と、上記第2投与量との相関関係が得られる。

[0059] 上記相関関係を用いて推奨投与量（ $rD$ ）を算出するには、安定状態におけるヘモグロビン濃度、赤血球造血刺激因子製剤の投与量（ $D$ ）、および造血組織の反応性（ $\beta$ ）のより具体的な関係式が必要となる。

[0060] 本実施の形態においては、具体的な関係式は、永野らの *in vitro* の実験結果を発展させることにより導き出した。

[0061] 永野らは、様々な濃度で赤血球造血刺激因子製剤を含む培養液中で骨髓細胞を培養すると、1週間後には後期赤芽球系細胞（CFU-E）のコロニーが形成され、赤血球造血刺激因子製剤の所定の濃度の範囲では、形成されたコロニーの数と培養液中の赤血球造血刺激因子製剤の濃度の対数値とが線形関係にあると報告している（永野伸郎他、「腎と透析」、60(6), 1039-1046, 2006 参照）。

[0062] 図4は、永野らの実験結果を示す図であって、培養液中の赤血球造血刺激因子製剤の濃度の対数値と、形成される後期赤芽球形細胞（CFU-E）のコロニーの数との関係を示す図である。たとえば、赤血球造血刺激因子製剤がエポエチンアルファであっても、あるいはダルベポエチンアルファであっても、培養液中の赤血球造血刺激因子製剤の濃度の対数値と、形成される後期赤芽球形細胞（CFU-E）のコロニーの数との関係は、それぞれ、図4中

の実線L 1, L 2にて示されるように、所定の範囲において、線形関係となっている。

[0063] ところで、後期赤芽球系細胞はやがて赤血球に分化することから、後期赤芽球系細胞のコロニーの数はその後に形成されるであろうヘモグロビン濃度と線形関係にあると言える。さらに、培養液中の赤血球造血刺激因子製剤の濃度は培養液に加えた赤血球造血刺激因子製剤の添加量と線形関係にあると言える。

[0064] これらの関係を考慮すると、後期赤芽球形細胞（CFU-E）のコロニー数は培養液中の赤血球造血刺激因子製剤の濃度の対数値と線形関係であるという永野らのin vitroの実験結果からは、患者の血中ヘモグロビン濃度は、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の対数値と線形関係にあるとの概念が導かれる。しかしながら、当該概念を透析患者に当てはめる場合には、いくらかの修正が必要となる。

[0065] 透析患者の体内で造血を刺激するのは、投与された赤血球造血刺激因子製剤だけでなく、荒廃した腎臓や腎臓以外の臓器から様々な程度産生される内因性エリスロポエチンもまた、造血を刺激する。このため、本実施の形態においては、透析患者では、ヘモグロビン濃度は、「赤血球造血刺激因子製剤投与量と内因性エリスロポエチン産生量の和」の対数値と線形関係にあると修正している。

[0066] 図5は、赤血球造血刺激因子製剤投与量および内因性エリスロポエチン産生量の和の対数値と、ヘモグロビン濃度との関係を示す図である。図5は、上記のように「赤血球造血刺激因子製剤投与量と内因性エリスロポエチン産生量の和」の対数値と線形関係にあるとの思想に基づいて、永野らの実験結果から得られる図4の内容を修正したものである。

[0067] 図5に示すように、ヘモグロビン濃度は、臨床的な投与範囲において、「赤血球造血刺激因子製剤投与量と内因性エリスロポエチン産生量の和」の対数値と線形関係にある。

[0068] 上記投与範囲においては、ヘモグロビン濃度Hbと上記対数値との関係は

、傾き  $b_1$ 、切片  $a_1$ 、赤血球造血刺激因子製剤の投与量  $D$ 、および内因性エリスロポエチン産生量  $G$  を用いた下記の式 (A 4) によって表すことができる。

[0069]  $Hb = b_1 \times \ln(D + G) + a_1 \cdots$  式 (A 4)

さらに式 (A 4) は、下記式 (A 5) に書き換えることができる。

[0070]  $Hb = b_1 \times \ln[(D + G) \times e^{(a_1/b_1)}] \cdots$  式 (A 5)

ここで、ヘモグロビン濃度  $Hb$ 、および投与量  $D$  は、同一の患者の中でも、その時々によって異なる値となり得る変数である。また、上記傾き  $b_1$  は、赤血球造血刺激因子製剤および内因性エリスロポエチンに対する骨髓の反応性を示しており、当該  $b_1$ 、内因性エリスロポエチン産生量  $G$ 、および上記切片  $a_1$  は、患者ごとに異なる値となる。一方で、当該  $b_1$ 、内因性エリスロポエチン産生量  $G$ 、および上記切片  $a_1$  は、ひとりの患者では、経時的にほぼ一定であり、いわゆる定数とすることができる。

[0071] このため、上記式 (A 5) における  $e^{(a_1/b_1)}$  は、ひとつの定数  $F$  として扱うことができる。そうすると上記式 (A 5) は、以下の式 (A 6) にて表すことができる。

[0072]  $Hb = b_1 \times \ln[(D + G) \times F] \cdots$  式 (A 6)

ここで、式 (A 6) に、安定状態におけるある時点でのヘモグロビン濃度  $Hb_1$  と、安定状態における当該時点で投与されている赤血球造血刺激因子製剤の投与量  $D_1$  とを代入すると、下記式 (A 7) が得られる。

[0073]  $Hb_1 = b_1 \times \ln[(D_1 + G) \times F] \cdots$  式 (A 7)

同様に、式 (A 6) に、投与量を変更して 3 か月後であって安定状態にあるヘモグロビン濃度  $Hb_2$  と、推奨される赤血球造血刺激因子製剤の投与量  $D_{rec}$  とを代入すると、下記式 (A 8) が得られる。

[0074]  $Hb_2 = b_1 \times \ln[(D_{rec} + G) \times F] \cdots$  式 (A 8)

式 (A 7) および式 (A 8) を連立されると以下の式 (A 9) が得られる。

[0075]

[数1]

$$D_{rec} = \frac{[(D1 + G) \times F]^{(Hb2/Hb1)}}{F} - G \quad \dots \text{式 (A9)}$$

[0076] ここで、内因性エリスロポエチン産生量Gおよび上記定数Fは、上述のように同一の患者では時間的にほぼ一定の値を有するが、互いに異なる患者間ではバラつく。このため、理論的には、内因性エリスロポエチン産生量Gおよび上記定数Fを患者ごとに決定し、それらに基づいて患者ごとの推奨投与量を求める算出式を作成するのが理想である。

[0077] しかしながら、内因性エリスロポエチン産生量Gおよび上記定数Fを患者ごとに決定することは非現実的である。

[0078] このため、本実施の形態においては、内因性エリスロポエチン産生量Gおよび上記定数Fに代えて、複数の患者に共通する第1係数K aおよび第2係数K bをそれぞれ用いて、より正確な推奨投与量が算出されるようにプログラミングされている。

[0079] 以下に、上記第1係数K aおよび第2係数K bを決定する方法について説明する。目標ヘモグロビン濃度に到達するために赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量しつつある患者は、内因性エリスロポエチン産生量が少なく、これを投与される赤血球造血刺激因子製剤で補おうとしている過程にある。一方で、目標ヘモグロビン濃度に到達するために、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量しつつある患者は、内因性エリスロポエチン産生量が多く、過剰に投与された赤血球造血刺激因子製剤を減らす過程にあると考えられる。

[0080] このため、内因性エリスロポエチン産生量に対応する第1係数K aと、当該第1係数K aに関連する第2係数K bは、患者が赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合と、患者が赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合に分けて決定することが好ましい。

[0081] 上記第1係数K aおよび第2係数K bは、複数の患者の過去のデータを解析することにより決定することができる。

- [0082] 患者が赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合については、赤血球造血刺激因子製剤がエポエチンである場合にも、ダルベポエチンである場合にも、多数の患者の過去データから、3ヶ月間以上にわたって赤血球造血刺激因子製剤の投与量が一定であり、ある月に赤血球造血刺激因子製剤の投与量が2倍以上に増量され、その後は3ヶ月以上にわたって赤血球造血刺激因子製剤の投与量に変更されなかった場合のデータを抽出する。
- [0083] 患者が赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合については、赤血球造血刺激因子製剤がエポエチンである場合にも、ダルベポエチンである場合にも、多数の患者の過去データから、3ヶ月間以上にわたって赤血球造血刺激因子製剤の投与量が一定であり、ある月に赤血球造血刺激因子製剤の投与量が $1/2$ 以下に減量され、その後は3ヶ月以上にわたって赤血球造血刺激因子製剤の投与量に変更されなかった場合のデータを抽出する。
- [0084] 過去データを解析することによる、すべての患者に共通の第1係数 $K_a$ と第2係数 $K_b$ の決定は、次のような理論に基づいて行われる。
- [0085] 3ヶ月以上赤血球造血刺激因子製剤の投与量を変更していなければ、ヘモグロビン動態は定常状態となる（第一安定状態）。その後、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を大きく変更してさらに3ヶ月が経過すると、ヘモグロビン動態は新たな定常状態に達する（第二安定状態）。
- [0086] 第1係数 $K_a$ と第2係数 $K_b$ を含む、ヘモグロビン濃度と赤血球造血刺激因子製剤の投与量との関係式が与えられれば、第1係数 $K_a$ 、および第2係数 $K_b$ に様々な値を代入して、第一安定状態におけるヘモグロビン濃度および赤血球造血刺激因子製剤の投与量、ならびに第二安定状態におけるヘモグロビン濃度から、第二安定状態における赤血球造血刺激因子製剤の投与量が算出できる。
- [0087] そこで、このようにして算出した第二安定状態における赤血球造血刺激因子製剤の投与量と、実際の赤血球造血刺激因子製剤の投与量とを比較して、両者の差を算出する。そして、第1係数 $K_a$ 、および第2係数 $K_b$ に代入し

た様々な値の中から、複数の患者における上記差の平均値が最小となる値を決定する。これにより、最適な第1係数 $K_a$ および第2係数 $K_b$ が決定される。

[0088] 具体的には、以下のようにして決定される。臨床的に赤血球造血刺激因子製剤が投与される範囲では、ヘモグロビン濃度 ( $Hb$ ) と赤血球造血刺激因子製剤の投与量 ( $D$ ) との関係は、上述のように式 (A 6) にて表される。ここで、式 (A 6) における内因性エリスロポエチン産生量  $G$  および上記定数  $F$  を、それぞれ複数の患者に共通する第1係数 $K_a$ および第2係数 $K_b$ に置き換えると、以下の式 (A 10) が得られる。

[0089]  $Hb = b_1 \times \ln [(D + K_a) \times K_b] \cdots$  式 (A 10)

次に、式 (A 10) を、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を変更した月のヘモグロビン動態に当てはめると、以下の式 (A 11) が得られる。なお、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の変更前における定常状態 (第1安定状態) のヘモグロビン濃度を  $Hb_1$  とし、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の変更前に投与されていた赤血球造血刺激因子製剤の投与量を  $D_1$  とする。

[0090]  $Hb_1 = b_1 \times \ln [(D_1 + K_a) \times K_b] \cdots$  式 (A 11)

同様に、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を変更してから3ヶ月後のヘモグロビン動態に当てはめると、以下の式 (A 12) が得られる。なお、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の変更後における定常状態 (第2安定状態) のヘモグロビン濃度を  $Hb_2$  とし、定常状態における赤血球造血刺激因子製剤の投与量を  $D_2$  とする。

[0091]  $Hb_2 = b_1 \times \ln [(D_2 + K_a) \times K_b] \cdots$  式 (A 12)

式 (A 11) および式 (A 12) を連立させると以下の式 (A 13) が得られる。

[0092] [数2]

$$D_2 = \frac{[(D_1 + K_a) \times K_b]^{(Hb_2/Hb_1)}}{K_b} - K_a \cdots \text{式 (A13)}$$

[0093] ここで、複数の患者について、 $K_a$  および  $K_b$  に様々な値を代入して、赤

血球造血刺激因子製剤の投与量を変更して3ヶ月後の赤血球造血刺激因子製剤の投与量 $D_2$ を算出する。算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量と、実際に投与されていた赤血球造血刺激因子製剤の投与量との誤差の絶対値 $A$ を以下の式（A14）により算出する。なお、式（A14）においては、上記のように算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を $D_{2cal}$ とし、実際に投与されていた赤血球造血刺激因子製剤の投与量を $D_{2mea}$ とする。

[0094] [数3]

$$A = \frac{|D_{2cal} - D_{2mea}|}{D_{2mea}} \dots \text{式 (A14)}$$

[0095] 赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合と赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合のそれぞれについて、上記の $A$ 値を全対象患者について算出し、平均してこれを誤差値として扱う。そして、 $K_a$ および $K_b$ に代入した様々な値の中から、この誤差値が最小となる値を決定し、これらを赤血球造血刺激因子製剤の正確な推奨投与量を与える第1係数 $K_a$ および第2係数 $K_b$ とする。

[0096] なお、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合と、赤血球造血刺激因子の投与量を減量する過程にある場合とで、第1係数 $K_a$ および第2係数 $K_b$ は、それぞれ異なる値となる。

（赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用し、投与量を増量する過程の場合）

具体的に、赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用し、エポエチンの投与量を増量する過程にある場合における第1係数 $K_{a1}$ および第2係数 $K_{b1}$ について説明する。

[0097] 上記第1係数 $K_{a1}$ および第2係数 $K_{b1}$ を決定するに当たり、複数の患者の過去のデータを参酌し、「3ヶ月間以上にわたってエポエチン投与量が一定であり、ある月にエポエチン投与量が2倍以上に増量され、その後は3ヶ月以上にわたってエポエチン投与量が変更されなかった」という条件を満

たす複数の患者を抽出する。抽出された複数の患者の過去のデータから、エポエチン投与量変更の前と変更3ヶ月後のヘモグロビン濃度とエポエチン投与量を抽出する。

[0098] 次に、式(A13)に $K_a$ および $K_b$ として様々な値を代入して算出される赤血球造血刺激因子製剤の投与量と、実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤の投与量とを上記式(A14)に代入して、誤差値 $A$ を求める。そして、全対象患者の誤差値 $A$ の平均値(平均誤差値)を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値の組み合わせを決定する。

[0099] 具体的には、たとえば、 $K_a$ として、ゼロから9000までの間の100刻みの値を代入して、 $K_b$ として0.01から500までの間の様々な値を代入して、それぞれの $K_a$ 値に対して上述の平均誤差値を最小にする $K_b$ 値を決定する。

[0100]  $K_a$ がゼロから5000までの間にある場合には、それぞれの $K_a$ について、最小の平均誤差値を与える $K_b$ 値が存在した。一方で、 $K_a$ が5100以上である場合には、最小の平均誤差値を与える $K_b$ を確認することはできなかった。これは、 $K_a$ が5100以上の場合には、最小の平均誤差値を与える $K_b$ が0.01よりも小さいからと考えられる。なお、 $K_a$ がゼロから5000までの間にある場合、それぞれの $K_b$ における最小の平均誤差値は0.02ないし0.09と極めて小さかった。

[0101] 図6は、赤血球造血刺激因子製剤投与量がエポエチンであって、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量させる過程において、予め決定された相関関係に基づいて決定される赤血球造血刺激因子製剤の投与量および実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤投与量の平均誤差値と、当該相関関係で使用される第2係数 $K_b$ との関係を示す図である。図6においては、 $K_a$ がゼロ、1000、2000、4000の場合を例に、平均誤差値と $K_b$ との関係について示している。

[0102] 図6に示すように、 $K_a$ がゼロ、1000、2000、4000の場合のそれぞれにおいて、平均誤差値を最小にする $K_b$ が存在する。

[0103] 上記のように $K_a$ と $K_b$ の所定の値の組み合わせが平均誤差値を最小にする場合には、当該 $K_a$ と $K_b$ の値の組み合わせは、本実施の形態における投与量決定プログラムによって算出されたエポエチン投与量と推奨されるエポエチン投与量との誤差を最小にする。このため、平均誤差値を最小にする $K_a$ および $K_b$ の組み合わせは、赤血球造血刺激因子製剤の推奨投与量を算出するための第1係数 $K_{a1}$ と第2係数 $K_{b1}$ の組み合わせとすることができる。

[0104] この平均誤差値を最小にする $K_a$ および $K_b$ の組み合わせは、少なくともゼロから5000までの間の任意の $K_a$ の値に対してそれぞれ存在する。このため、平均誤差値を最小にする $K_a$ および $K_b$ の組み合わせ、すなわち、第1係数 $K_{a1}$ と第2係数 $K_{b1}$ の組み合わせは、ゼロから5000までの間の範囲において1つの $K_a$ を選択することで決定される。

[0105] そこで、平均誤差値を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値の複数の組み合わせにおいて、 $K_a$ をX軸にプロットし、各 $K_a$ に対応する $K_b$ をY軸にプロットし、平均誤差値を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値との関係式を求める。すなわち、第1係数 $K_{a1}$ と第2係数 $K_{b1}$ との関係式を求める。

[0106] 図7は、図6に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K_{a1}$ と第1係数 $K_{b1}$ との関係の第1例を示す図である。上記のように、平均誤差値を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値の複数の組み合わせをXY座標にプロットした場合には、すなわち、第1係数 $K_{a1}$ および第2係数 $K_{b1}$ をXY座標にプロットした場合には、図7のようになる。図7に示すように、 $K_{a1}$ が2700より大きい場合には、 $K_{b1}$ が0に近い値となるため、 $0 \leq K_{a1} \leq 2700$ の範囲で平均誤差値を最小にする $K_a$ 値( $K_{a1}$ )と $K_b$ 値( $K_{b1}$ )との関係式を求めることが好ましい。

[0107]  $0 \leq K_{a1} \leq 2700$ の範囲において、第1係数 $K_{a1}$ と第2係数 $K_{b1}$ とを6次式に回帰させることにより、近似式として以下の式(1)が得られる。この場合において、相関係数の二乗を示す決定係数は、0.9947となる。

[0108] 
$$K b 1 = 4 \times 10^{-17} \times K a 1^6 - 4 \times 10^{-13} \times K a 1^5 + 10^{-9} \times K a 1^4 - 3 \times 10^{-6} \times K a 1^3 + 0.0029 \times K a 1^2 - 1.4755 \times K a 1 + 304.49 \dots \text{式 (1)}$$

以上のように、投与される赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit/week}$ である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、第1係数を $K a 1$ とし、第2係数を $K b 1$ とし、第1係数 $K a 1$ の範囲が $0 \leq K a 1 \leq 2700$ である場合に、第2係数 $K b 1$ の値が、第1係数 $K a 1$ を用いた上記式(1)から算出される。

[0109] 図8は、図6に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K a 1$ と第2係数 $K b 1$ との関係の第2例を示す図である。図8においては、図7に示す $K a 1$ の範囲を $600 \leq K a 1 \leq 1000$ に絞って平均誤差値を最小にする $K a$ 値と $K b$ 値の複数の組み合わせを $XY$ 座標にプロットしている。

[0110] このように $K a 1$ の範囲を絞った場合において、第1係数 $K a 1$ と第2係数 $K b 1$ とを1次式に回帰させることにより、近似式として以下の式(5)が得られる。この場合において、相関係数の二乗を示す決定係数は、0.9846となる。

[0111] 
$$K b 1 = -0.016 \times K a 1 + 19.8 \dots \text{式 (5)}$$

以上のように、投与される赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit/week}$ である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、第1係数を $K a 1$ とし、第2係数を $K b 1$ とし、第1係数 $K a 1$ の範囲が $600 \leq K a 1 \leq 1000$ である場合に、第2係数 $K b 1$ の値が、第1係数 $K a 1$ を用いた上記式(5)から算出される。

[0112] また、 $600 \leq K a 1 \leq 1000$ の範囲を狭めたり、広くしたりする場合

、または、 $600 \leq K a 1 \leq 1000$ 以外の範囲であっても  $K a 1$  の範囲を適宜選択することにより、第2係数  $K b 1$  は、上記式 (5) とは異なる第1係数  $K a 1$  の1次式で表すことができる。

[0113] 第2係数  $K b 1$  が、第1係数  $K a 1$  の1次式で表されるような式を用いることにより、簡便な式を用いて投与量を算出することができるため、投与量決定プログラムの処理速度を向上させることができる。

[0114] (赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用し、投与量を減量する過程の場合)

次に、赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用し、エポエチンの投与量を減量する過程にある場合における第1係数  $K a 2$  および第2係数  $K b 2$  について説明する。

[0115] 上記第1係数  $K a 2$  および第2係数  $K b 2$  を決定するに当たり、複数の患者の過去のデータを参酌し、「3ヶ月間以上にわたってエポエチン投与量が一定であり、ある月にエポエチン投与量が  $1/2$  以下に減量され、その後は3ヶ月以上にわたってエポエチン投与量が変更されなかった」という条件を満たす複数の患者を抽出する。抽出された複数の患者の過去のデータから、エポエチン投与量変更の前と変更3ヶ月後のヘモグロビン濃度とエポエチン投与量を抽出する。

[0116] 次に、式 (A 1 3) に  $K a$  および  $K b$  として様々な値を代入して算出される赤血球造血刺激因子製剤の投与量と、実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤の投与量とを上記式 (A 1 4) に代入して、誤差値  $A$  を求める。そして、全対象患者の誤差値  $A$  の平均値 (平均誤差値) を最小にする  $K a$  値と  $K b$  値の組み合わせを決定する。

[0117] 具体的には、たとえば、 $K a$  として、ゼロから9000までの間の100刻みの値を代入して、 $K b$  として0.01から500までの間の様々な値を代入して、それぞれに対して上述の平均誤差値を最小にする  $K a$  値と  $K b$  値の組み合わせを決定する。

[0118]  $K a$  がゼロから4800までの間にある場合には、それぞれの  $K a$  につい

て、最小の平均誤差値を与える  $K_b$  値が存在した。 $K_a$  がこの範囲にある場合には、最小の平均誤差値は、0.66ないし0.75とほぼ一定であった。

[0119] 一方で、 $K_a$  が4900以上で9000以下である場合には、最小の平均誤差値を与える  $K_b$  を確認することはできなかった。これは、 $K_a$  が4900以上で9000以下である場合には、最小の平均誤差値を与える  $K_b$  が0.01よりも小さいからと考えられる。

[0120] 図9は、赤血球造血刺激因子製剤投与量がエポエチンであって、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量させる過程において、予め決定された相関関係に基づいて決定される赤血球造血刺激因子製剤の投与量および実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤投与量の平均誤差値と、当該相関関係で 사용되는第2係数  $K_b$  との関係を示す図である。図9においては、 $K_a$  が700、1500、2500、3500の場合を例に、平均誤差値と  $K_b$  との関係について示している。

[0121] 図9に示すように、 $K_a$  が700、1500、2500、3500の場合のそれぞれにおいて、平均誤差値を最小にする  $K_b$  が存在する。

[0122] 上記のように  $K_a$  と  $K_b$  の所定の値の組み合わせが平均誤差値を最小にする場合には、当該  $K_a$  と  $K_b$  の値の組み合わせは、本実施の形態における投与量決定プログラムによって算出されたエポエチン投与量と推奨されるエポエチン投与量との誤差を最小にする。このため、平均誤差値を最小にする  $K_a$  および  $K_b$  の組み合わせは、赤血球造血刺激因子製剤の推奨投与量を算出するための第1係数  $K_{a2}$  と第2係数  $K_{b2}$  の組み合わせとすることができる。

[0123] この平均誤差値を最小にする  $K_a$  および  $K_b$  の組み合わせは、少なくともゼロから4800までの間の任意の  $K_a$  の値に対してそれぞれ存在する。このため、平均誤差値を最小にする  $K_a$  および  $K_b$  の組み合わせ、すなわち、第1係数  $K_{a2}$  と第2係数  $K_{b2}$  の組み合わせは、ゼロから4800までの間の範囲において1つの  $K_a$  を選択することで決定される。

[0124] そこで、平均誤差値を最小にする  $K_a$  値と  $K_b$  値の複数の組み合わせにおいて、 $K_a$  を X 軸にプロットし、各  $K_a$  に対応する  $K_b$  を Y 軸にプロットし、平均誤差値を最小にする  $K_a$  値と  $K_b$  値との関係式を求める。すなわち、第 1 係数  $K_a^2$  と第 2 係数  $K_b^2$  との関係式を求める。

[0125] 図 10 は、図 9 に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第 1 係数  $K_a^2$  と第 2 係数  $K_b^2$  との関係を示す図である。上記のように、平均誤差値を最小にする  $K_a$  値と  $K_b$  値の複数の組み合わせを XY 座標にプロットした場合には、すなわち、第 1 係数  $K_a^2$  および第 2 係数  $K_b^2$  を XY 座標にプロットした場合には、図 10 のようになる。図 10 に示すように、 $K_a^2$  が 4800 より大きい場合には、 $K_b^2$  が 0 に近い値となるため、 $0 \leq K_a^2 \leq 4800$  の範囲で平均誤差値を最小にする  $K_a$  値 ( $K_a^2$ ) と  $K_b$  値 ( $K_b^2$ ) との関係式を求めることが好ましい。

[0126]  $0 \leq K_a^2 \leq 4800$  の範囲において、第 1 係数  $K_a^2$  と第 2 係数  $K_b^2$  とを 5 次式に回帰させることにより、近似式として以下の式 (2) が得られる。この場合において、相関係数の二乗を示す決定係数は、0.989 となる。

[0127] 
$$K_b^2 = -2 \times 10^{-17} \times K_a^2^5 + 4 \times 10^{-13} \times K_a^2^4 - 2 \times 10^{-9} \times K_a^2^3 + 6 \times 10^{-6} \times K_a^2^2 - 0.0086 \times K_a^2 + 4.8389 \dots$$
  
・ 式 (2)

以上のように、投与される赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit/week}$  である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、第 1 係数を  $K_a^2$  とし、第 2 係数を  $K_b^2$  とし、第 1 係数  $K_a^2$  の範囲が  $0 \leq K_a^2 \leq 4800$  である場合に、第 2 係数  $K_b^2$  の値が、第 1 係数  $K_a^2$  を用いた上記式 (2) から算出される。

[0128] 図 11 は、図 9 に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第 1 係数  $K_a^2$  と第 2 係数  $K_b^2$  との関係の第 2 例を示す

図である。図 11 においては、図 9 に示す  $K a 1$  の範囲を  $100 \leq K a 2 \leq 1000$  に絞って平均誤差値を最小にする  $K a$  値と  $K b$  値の複数の組み合わせを  $XY$  座標にプロットしている。

[0129] このように  $K a 2$  の範囲を絞った場合において、第 1 係数  $K a 1$  と第 2 係数  $K b 1$  とを 2 次式に回帰させることにより、近似式として以下の式 (6) が得られる。この場合において、相関係数の二乗を示す決定係数は、0.9546 となる。

[0130]  $K b 2 = (0.0002 \times K a 2^2 - 0.6226 \times K a 2 + 444.25) / 100 \cdots$  式 (6)

以上のように、投与される赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $unit/week$  である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、第 1 係数を  $K a 2$  とし、第 2 係数を  $K b 2$  とし、第 1 係数  $K a 2$  の範囲が  $100 \leq K a 2 \leq 1000$  である場合に、第 2 係数  $K b 2$  の値が、第 1 係数  $K a 2$  を用いた上記式 (6) から算出される。

[0131] また、 $100 \leq K a 2 \leq 1000$  の範囲を狭めたり、広くしたりする場合、または、 $100 \leq K a 2 \leq 1000$  以外の範囲であっても  $K a 2$  の範囲を適宜選択することにより、第 2 係数  $K b 2$  は、上記式 (6) とは異なる第 2 係数  $K a 2$  の 2 次式で表すことができる。

[0132] 第 2 係数  $K b 2$  が、第 1 係数  $K a 2$  の 2 次式で表されるような式を用いることにより、簡便な式を用いて投与量を算出することができるため、投与量決定プログラムの処理速度を向上させることができる。

(赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用し、投与量を増量する過程の場合)

具体的に、赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用し、ダルベポエチンの投与量を増量する過程にある場合における第 1 係数  $K a 3$  および第 2 係数  $K b 3$  について説明する。

[0133] 上記第1係数 $K_a$ および第2係数 $K_b$ を決定するに当たり、複数の患者の過去のデータを参酌し、「3ヶ月間以上にわたってダルベポエチン投与量が一定であり、ある月にダルベポエチン投与量が2倍以上に増量され、その後は3ヶ月以上にわたってダルベポエチン投与量が変更されなかった」という条件を満たす複数の患者を抽出する。抽出された複数の患者の過去のデータから、ダルベポエチン投与量変更の前と変更3ヶ月後のヘモグロビン濃度とダルベポエチン投与量を抽出する。

[0134] 次に、式(A13)に $K_a$ および $K_b$ として様々な値を代入して算出される赤血球造血刺激因子製剤の投与量と、実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤の投与量とを上記式(A14)に代入して、誤差値 $A$ を求める。そして、全対象患者の誤差値 $A$ の平均値(平均誤差値)を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値の組み合わせを決定する。

[0135] 具体的には、たとえば、 $K_a$ として、ゼロから60までの間の1刻みの値を代入して、 $K_b$ として1から15までの間の1刻みの値を代入して、それぞれに対して上述の平均誤差値を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値の組み合わせを決定する。

[0136]  $K_a$ がゼロから11までの間にある場合には、それぞれの $K_a$ について、最小の平均誤差値を与える $K_b$ 値が存在した。一方で、 $K_a$ が11よりも大きい場合には、最小の平均誤差値を与える $K_b$ を確認することはできなかった。これは、 $K_a$ が11よりも大きい場合には、最小の平均誤差値を与える $K_b$ が1よりも小さいからと考えられる。なお、 $K_a$ がゼロから11までの間にある場合、それぞれの $K_b$ における最小の平均誤差値は0.26ないし0.38と極めて小さく、 $K_a$ が大きくなるにつれて小さくなっていった。実質的に、最小平均誤差値は、どのような $K_a$ 値のもとでも十分に小さかった。

[0137] 図12は、赤血球造血刺激因子製剤投与量がダルベポエチンアルファであって、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量させる過程において、予め決定された相関関係に基づいて決定される赤血球造血刺激因子製剤の投与量お

よび実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤投与量の平均誤差値と、当該相関関係で使用される第2係数 $K_b$ との関係を示す図である。図12においては、 $K_a$ がゼロ、2、5の場合を例に、平均誤差値と $K_b$ との関係について示している。

[0138] 図12に示すように、 $K_a$ がゼロ、2、5の場合のそれぞれにおいて、平均誤差値を最小にする $K_b$ が存在する。

[0139] 上記のように $K_a$ と $K_b$ の所定の値の組み合わせが平均誤差値を最小にする場合には、当該 $K_a$ と $K_b$ の値の組み合わせは、本実施の形態における投与量決定プログラムによって算出されたダルベポエチン投与量と推奨されるダルベポエチン投与量との誤差を最小にする。このため、平均誤差値を最小にする $K_a$ および $K_b$ の組み合わせは、赤血球造血刺激因子製剤の推奨投与量を算出するための第1係数 $K_{a3}$ と第2係数 $K_{b3}$ の組み合わせとすることができる。

[0140] この平均誤差値を最小にする $K_a$ および $K_b$ の組み合わせは、少なくともゼロから11までの間の任意の $K_a$ の値に対してそれぞれ存在する。このため、平均誤差値を最小にする $K_a$ および $K_b$ の組み合わせ、すなわち、第1係数 $K_{a3}$ と第2係数 $K_{b3}$ の組み合わせは、ゼロから11までの間の範囲において1つの $K_a$ を選択することで決定される。

[0141] そこで、平均誤差値を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値の複数の組み合わせにおいて、 $K_a$ をX軸にプロットし、各 $K_a$ に対応する $K_b$ をY軸にプロットし、平均誤差値を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値との関係式を求める。すなわち、第1係数 $K_{a3}$ と第2係数 $K_{b3}$ との関係式を求める。

[0142] 図13は、図12に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K_{a3}$ と第2係数 $K_{b3}$ との関係を示す図である。上記のように、平均誤差値を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値の複数の組み合わせをXY座標にプロットした場合には、すなわち、第1係数 $K_{a3}$ および第2係数 $K_{b3}$ をXY座標にプロットした場合には、図12のようになる。 $K_{a3}$ が11よりも大きい場合には、上述のように、 $K_{b1}$ が0に近い値と

なるため、 $0 \leq K_{a3} \leq 1.1$  の範囲で平均誤差値を最小にする  $K_{a3}$  値 ( $K_{a3}$ ) と  $K_{b3}$  値 ( $K_{b3}$ ) との関係式を求めることが好ましい。

[0143]  $0 \leq K_{a3} \leq 1.1$  の範囲において、第1係数  $K_{a3}$  と第2係数  $K_{b3}$  とを2次式に回帰させることにより、近似式として以下の式(3)が得られる。この場合において、相関係数の二乗を示す決定係数は、0.9247となる。

[0144]  $K_{b3} = 0.0564 \times K_{a3}^2 - 1.0544 \times K_{a3} + 7.2527$  . . .  
式(3)

以上のように、投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\mu\text{g}/\text{week}$  である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、第1係数を  $K_{a3}$  とし、第2係数を  $K_{b3}$  とし、第1係数  $K_{a3}$  の範囲が  $0 \leq K_{a3} \leq 1.1$  である場合に、第2係数  $K_{b3}$  の値が、第1係数  $K_{a3}$  を用いた上記式(3)から算出される。

[0145] (赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用し、投与量を減量する過程の場合)

具体的に、赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用し、ダルベポエチンの投与量を減量する過程にある場合における第1係数  $K_{a4}$  および第2係数  $K_{b4}$  について説明する。

[0146] 上記第1係数  $K_{a4}$  および第2係数  $K_{b4}$  を決定するに当たり、複数の患者の過去のデータを参酌し、「3ヶ月間以上にわたってダルベポエチン投与量が一定であり、ある月にダルベポエチン投与量が  $1/2$  以下に減量され、その後は3ヶ月以上にわたってダルベポエチン投与量が変更されなかった」という条件を満たす複数の患者を抽出する。抽出された複数の患者の過去のデータから、ダルベポエチン投与量変更の前と変更3ヶ月後のヘモグロビン濃度とダルベポエチン投与量を抽出する。

[0147] 次に、式(A13)に  $K_a$  および  $K_b$  として様々な値を代入して算出される赤血球造血刺激因子製剤の投与量と、実際に投与された赤血球造血刺激因

子製剤の投与量とを上記式（A 1 4）に代入して、誤差値 A を求める。そして、全対象患者の誤差値 A の平均値（平均誤差値）を最小にする K a 値と K b 値の組み合わせを決定する。

[0148] 具体的には、たとえば、K a として、ゼロから 6 0 までの間の 1 刻みの値を代入して K b として 1 から 1 0 0 0 0 0 0 0 0 までの間の様々な値を代入して、それぞれに対して上述の平均誤差値を最小にする K a 値と K b 値の組み合わせを決定する。

[0149] K a が 4 1 から 6 0 までの間にある場合には、それぞれの K a について、最小の平均誤差値を与える K b 値が存在した。一方で、K a が 4 0 以下の場合には、最小の平均誤差値を与える K b を確認することはできなかった。これは、K a が 4 0 以下である場合には、最小の平均誤差値を与える K b は、1 0 0 0 0 0 0 0 0 よりも大きいからと考えられる。なお、K a が 4 1 から 6 0 までの間にある場合、それぞれの K b における最小の平均誤差値は 1 . 5 3 ないし 1 . 8 4 とほぼ一定であった。すなわち、実質的には、最小平均誤差値は、どのような K a 値のもとでも等しかった。

[0150] 図 1 4 は、赤血球造血刺激因子製剤投与量がダルベポエチンアルファであって、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量させる過程において、予め決定された相関関係に基づいて決定される赤血球造血刺激因子製剤の投与量および実際に投与された赤血球造血刺激因子製剤投与量の平均誤差値と、当該相関関係で使用される第 2 係数 K b との関係を示す図である。図 1 4 においては、K a が、4 5、5 0、5 5、6 0 の場合を例に、平均誤差値と K b との関係について示している。

[0151] 図 1 4 に示すように、K a が 4 5、5 0、5 5、6 0 の場合のそれぞれにおいて、平均誤差値を最小にする K b が存在する。

[0152] 上記のように K a と K b の所定の値の組み合わせが平均誤差値を最小にする場合には、当該 K a と K b の値の組み合わせは、本実施の形態における投与量決定プログラムによって算出されたダルベポエチン投与量と推奨されるダルベポエチン投与量との誤差を最小にする。このため、平均誤差値を最小

にする  $K_a$  および  $K_b$  の組み合わせは、赤血球造血刺激因子製剤の推奨投与量を算出するための第1係数  $K_{a4}$  と第2係数  $K_{b4}$  の組み合わせとすることができる。

[0153] この平均誤差値を最小にする  $K_a$  および  $K_b$  の組み合わせは、少なくとも 41 から 60 までの間の任意の  $K_a$  の値に対してそれぞれ存在する。このため、平均誤差値を最小にする  $K_a$  および  $K_b$  の組み合わせ、すなわち、第1係数  $K_{a4}$  と第2係数  $K_{b4}$  の組み合わせは、41 から 60 までの間の範囲において1つの  $K_a$  を選択することで決定される。

[0154] そこで、平均誤差値を最小にする  $K_a$  値と  $K_b$  値の複数の組み合わせにおいて、 $K_a$  を X 軸にプロットし、各  $K_a$  に対応する  $K_b$  を Y 軸にプロットし、平均誤差値を最小にする  $K_a$  値と  $K_b$  値との関係式を求める。すなわち、第1係数  $K_{a4}$  と第2係数  $K_{b4}$  との関係式を求める。

[0155] 図15は、図14に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数  $K_{a4}$  と第2係数  $K_{b4}$  との関係を示す図である。上記のように、平均誤差値を最小にする  $K_a$  値と  $K_b$  値の複数の組み合わせを XY 座標にプロットした場合には、すなわち、第1係数  $K_{a4}$  および第2係数  $K_{b4}$  を XY 座標にプロットした場合には、図12のようになる。 $K_{a4}$  が 40 以下となる場合には、上述のように、 $K_{b4}$  が 100000000 に近い値となるため、 $41 \leq K_{a4} \leq 60$  の範囲で平均誤差値を最小にする  $K_a$  値と  $K_b$  値との関係式を求めることが好ましい。

[0156]  $41 \leq K_{a4} \leq 60$  の範囲において、第1係数  $K_{a4}$  と第2係数  $K_{b4}$  とを5次式に回帰させることにより、近似式として以下の式(4)が得られる。この場合において、相関係数の二乗を示す決定係数は、0.9978となる。

[0157]  $K_{b4} = -75.67 \times K_{a4}^5 + 22123 \times K_{a4}^4 - 3 \times 10^6 \times K_{a4}^3 + 10^8 \times K_{a4}^2 - 4 \times 10^9 \times K_{a4} + 5 \times 10^{10} \dots$  式(4)

以上のように、投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\mu g / we$

$e_k$ である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、第1係数を $K_{a4}$ とし、第2係数を $K_{b4}$ とし、第1係数 $K_{a4}$ の範囲が $41 \leq K_{a4} \leq 60$ である場合に、第2係数 $K_{b4}$ の値が、第1係数 $K_{a4}$ を用いた上記式(4)から算出される。

[0158] 図16は、図14に示す平均誤差値を最小にするために予め決定された相関関係で使用される第1係数 $K_{a4}$ と第2係数 $K_{b4}$ との関係の第2例を示す図である。図16においては、図15に示す $K_{a4}$ の範囲を $45 \leq K_{a4} \leq 50$ に絞って平均誤差値を最小にする $K_a$ 値と $K_b$ 値の複数の組み合わせをXY座標にプロットしている。

[0159] このように $K_{a4}$ の範囲を絞った場合において、第1係数 $K_{a4}$ と第2係数 $K_{b4}$ とを2次式に回帰させることにより、近似式として以下の式(7)が得られる。この場合において、相関係数の二乗を示す決定係数は、0.9256となる。

[0160]  $K_{b4} = (0.7321 \times K_{a4}^2 - 72.325 \times K_{a4} + 1790.6) \times 1000000 \cdots$  式(7)

以上のように、投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\mu g / week$ である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、第1係数を $K_{a4}$ とし、第2係数を $K_{b4}$ とし、第1係数 $K_{a4}$ の範囲が $45 \leq K_{a4} \leq 50$ である場合に、第2係数 $K_{b4}$ の値が、第1係数 $K_{a4}$ を用いた上記式(7)から算出される。

[0161] また、 $45 \leq K_{a4} \leq 50$ の範囲を狭めたり、広くしたりする場合、または、 $600 \leq K_{a1} \leq 1000$ 以外の範囲であっても $K_{a1}$ の範囲を適宜選択することにより、第2係数 $K_{b4}$ は、上記式(7)とは異なる第1係数 $K_{a4}$ の2次式で表すことができる。

[0162] 第2係数 $K_{b4}$ が、第1係数 $K_{a4}$ の2次式で表されるような式を用いることにより、簡便な式を用いて投与量を算出することができるため、投与量決定プログラムの処理速度を向上させることができる。

- [0163] 図17は、実施の形態に係る赤血球造血刺激因子製剤の投与処理を表すフローチャートを示す図である。図17を参照して、実施の形態に係る赤血球造血刺激因子製剤の投与処理について説明する。
- [0164] 図17に示すように、赤血球造血刺激因子製剤の投与量決定処理においては、ステップS1において、制御部110は、患者が到達すべき目標ヘモグロビン濃度を取得する。
- [0165] 制御部110は、入力装置180から入力された値から目標ヘモグロビン濃度を取得してもよい。目標ヘモグロビン濃度が予め入力されて記憶装置140、ROM120、およびRAM130等の格納場所に格納されている場合には、制御部110は、当該格納場所から目標ヘモグロビン濃度を読み出すことにより、目標ヘモグロビン濃度を取得してもよい。
- [0166] ステップS2において、制御部110は、第1投与量を複数回繰り返し投与することにより第1濃度にヘモグロビン濃度が安定した第1安定状態における第1濃度および第1投与量を取得する。
- [0167] 制御部110は、入力装置180から入力された値から第1濃度および第1投与量を取得してもよい。第1濃度および第1投与量が予め入力されて記憶装置140、ROM120、およびRAM130等の格納場所に格納されている場合には、制御部110は、当該格納場所から第1濃度および第1投与量を読み出すことにより、第1濃度および第1投与量を取得してもよい。
- [0168] なお、実施の形態においては、ステップ2は、ステップ1の後に実行される場合を例示しているが、これに限定されず、ステップ1に先立って実行されてもよいし、ステップ1と同時に実行されてもよい。
- [0169] ステップS3において、制御部110は、取得された目標ヘモグロビン濃度、上記第1濃度および上記第1投与量から、目標ヘモグロビン濃度に到達されるために定量で投与すべき赤血球造血刺激因子製剤の第2投与量を算出する。
- [0170] この際、制御部110は、第1濃度、第1投与量、および目標ヘモグロビン濃度と、第2投与量との予め決定された相関関係を用いて、第2投与量を

算出する。当該相関関係は、予め記憶装置 140、ROM 120、および RAM 130 等の格納場所に格納されている。

[0171] 上記相関関係は、第 1 安定状態における第 1 濃度と第 1 投与量との第 1 関係式と、目標ヘモグロビン濃度に安定した状態における目標ヘモグロビン濃度と第 2 投与量との第 2 関係式から求められる。

[0172] 第 1 関係式においては、上述の式 (A 1 1) に記載のように、第 1 投与量に第 1 係数を加算した値に、第 2 係数を掛け合せた値の対数値と、第 1 安定状態における第 1 濃度とが比例する。

[0173] 第 2 関係式においては、上述の式 (A 1 2) に記載のように、第 2 投与量に第 1 係数を加算した値に、第 1 係数を掛け合せた値の対数値と、目標ヘモグロビン濃度に安定した状態 (第 2 安定状態) における目標ヘモグロビン濃度とが比例する。

[0174] ここで、投与される赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit}/\text{week}$  である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、上記第 1 係数を  $K_{a1}$  とし、第 2 係数を  $K_{b1}$  と、第 1 係数  $K_{a1}$  の範囲が  $0 \leq K_{a1} \leq 2700$  である場合に、第 2 係数  $K_{b1}$  の値は、上記式 (1) から算出される値とする。また、第 1 係数  $K_{a1}$  の範囲が  $600 \leq K_{a1} \leq 1000$  である場合に、第 2 係数  $K_{b1}$  の値は、上記式 (5) から算出される値とする。

[0175] 投与される赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit}/\text{week}$  である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、第 1 係数を  $K_{a2}$  とし、第 2 係数を  $K_{b2}$  とし、第 1 係数  $K_{a2}$  の範囲が  $0 \leq K_{a2} \leq 4800$  である場合に、第 2 係数  $K_{b2}$  の値は、上記式 (2) から算出される値とする。また、第 1 係数  $K_{a2}$  の範囲が  $100 \leq K_{a2} \leq 1000$  である場合に、第 2 係数  $K_{b2}$  の値は、上記式 (6) から算出される値とする。

- [0176] 投与される赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\mu\text{g}/\text{week}$ である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、第1係数を $K_{a3}$ とし、第2係数を $K_{b3}$ とし、第1係数 $K_{a3}$ の範囲が $0 \leq K_{a3} \leq 11$ である場合に、第2係数 $K_{b3}$ の値は、上記式(3)から算出される値とする。
- [0177] 投与される赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\mu\text{g}/\text{week}$ である場合であって、かつ、赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、第1係数を $K_{a4}$ とし、第2係数を $K_{b4}$ とし、第1係数 $K_{a4}$ の範囲が $41 \leq K_{a4} \leq 60$ である場合に、第2係数 $K_{b4}$ の値は、上記式(4)から算出される。また、第1係数 $K_{a4}$ の範囲が $45 \leq K_{a4} \leq 50$ である場合に、第2係数 $K_{b4}$ の値は、上記式(7)から算出される。
- [0178] 制御部110は、決定された上記第1係数 $K_a$ 、上記第2係数 $K_b$ を上述の式(A13)に代入するとともに、ステップS1およびステップS2にて取得された目標ヘモグロビン濃度、第1濃度、および第1投与量を式(A13)に代入して、当該式(A13)を利用することにより、目標ヘモグロビン濃度に到達させるために定量で投与すべき赤血球造血刺激因子製剤の投与量(第2投与量)を算出する。
- [0179] なお、赤血球造血刺激因子製剤として、エポエチンアルファ、エポチンベータ、およびダルベポエチンアルファのいずれを用いる場合であっても、制御部110は、入力装置180から入力された値によって上記第1係数 $K_a$ および上記第2係数 $K_b$ を取得してもよい。
- [0180] また、制御部110は、上記第1係数 $K_a$ のみが入力装置180から入力され、入力された上記第1係数 $K_a$ と、予め記憶装置140、ROM120、およびRAM130等の格納場所に格納された上述の式(1)から式(7)を利用して、第2係数 $K_b$ を算出することにより、上記第1係数 $K_a$ および上記第2係数 $K_b$ を取得してもよい。

[0181] また、制御部 110 は、予め記憶装置 140、ROM 120、および RAM 130 等の格納場所に格納された上記第 1 係数  $K_a$  および上記第 2 係数  $K_b$  を読み出すことにより、上記第 1 係数  $K_a$  および上記第 2 係数  $K_b$  を取得してもよい。

[0182] 以上のように、本実施の形態においては、予め決定された目標された目標ヘモグロビン濃度を取得するステップと、第 1 投与量を複数回繰り返し投与することにより第 1 濃度にヘモグロビン濃度が安定した第 1 安定状態における上記第 1 濃度および上記第 1 投与量を取得するステップと、取得された上記目標ヘモグロビン濃度、上記第 1 濃度および上記第 1 投与量から、定量で投与すべき上記赤血球造血刺激因子製剤の第 2 投与量を算出するステップと、をコンピュータに実行させることにより、簡易なアルゴリズムで第 2 投与量を算出することができる。また、定量で第 2 投与量を投与していくことにより、血液ヘモグロビン濃度を安定的に目標値に維持して、その変動幅を小さくすることができる。

[0183] (実施例)

透析専門医が自身の経験に基づいてヘモグロビン濃度の範囲が  $10.0 \text{ g/dL}$  以上  $11.0 \text{ g/dL}$  以下の範囲内に収まるように赤血球造血刺激因子製剤の投与調整を行っていた複数の患者に対して、3 か月目から本実施の形態に係る投与量決定プログラムを利用して投与量を決定して、当該決定量に基づき赤血球造血刺激因子製剤を投与した。

[0184] 赤血球造血刺激因子製剤としては、エポエチンおよびダルベポエチンを使用し、それぞれの場合に対して、投与期間に対するヘモグロビン濃度の変化、ヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度から乖離する乖離量の変化、および、投与量の変化を調査した。なお、エポエチンを投与する場合の患者数は、35 名とし、ダルベポエチンを投与する場合の患者数は、70 名とした。また、目標ヘモグロビン濃度は、 $10.5 \text{ g/dL}$  とした。

[0185] 図 18A は、赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行

なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合のヘモグロビン濃度の変化を示す図である。

[0186] 図 1 8 A に示すように、透析専門医が経験に基づいてエポエチンを投与していた期間には、 $11 \text{ g/dL}$  以上であったヘモグロビン濃度の平均値は、本実施の形態に係る投与量決定プログラムを使用開始後、目標値に向かって低下した。投与量決定プログラムを使用して 3 か月後には、目標範囲のほぼ中央に達し、その後においても、ヘモグロビン濃度の平均値は、目標範囲内を推移した。

[0187] 図 1 8 B は、赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合のヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度から乖離する乖離量の変化を示す図である。

[0188] 図 1 8 B に示すように、ヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度から乖離する乖離量は、本実施の形態に係る投与量決定プログラムを使用開始してから低下した。投与量決定プログラムを使用して 3 か月後以降における乖離量は、透析専門医が経験に基づいてエポエチンを投与していた期間の乖離量の  $1/10$  以下となった。

[0189] ここで、乖離量は、目標ヘモグロビン濃度の達成度を意味するものであり、図 1 8 B に示す結果は、本実施の形態に係る投与量決定プログラムを使用することにより、目標ヘモグロビン濃度の達成度が上昇したことを示している。

[0190] 図 1 8 C は、赤血球造血刺激因子製剤としてエポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合の投与量の変化を示す図である。

[0191] 図18Cに示すように、エポエチンの投与量は、本実施の形態に係る投与量決定プログラムによる初めての投与量の算出時において、すでに低下しており、当該投与量決定プログラムの使用期間を通じてのエポエチンの平均投与量は、透析専門医が経験に基づいて投与していた期間のエポエチンの平均投与量の略78%となった。

[0192] 図19Aは、赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合のヘモグロビン濃度の変化を示す図である。

[0193] 図19Aに示すように、透析専門医が経験に基づいてダルベポエチンを投与していた期間には、 $11\text{ g/dL}$ 以上であったヘモグロビン濃度の平均値は、本実施の形態に係る投与量決定プログラムを使用開始後、目標値に向かって低下した。投与量決定プログラムを使用して3か月後には、目標範囲のほぼ中央に達し、その後においても、ヘモグロビン濃度の平均値は、目標範囲内を推移した。

[0194] 図19Bは、赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合のヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度から乖離する乖離量の変化を示す図である。

[0195] 図19Bに示すように、ヘモグロビン濃度が目標ヘモグロビン濃度から乖離する乖離量は、本実施の形態に係る投与量決定プログラムを使用開始してから低下した。投与量決定プログラムを使用して3か月後以降における乖離量は、透析専門医が経験に基づいてエポエチンを投与していた期間の乖離量の $1/6$ 以下となった。

[0196] ここで、乖離量は、目標ヘモグロビン濃度の達成度を意味するものであり、図19Bに示す結果は、本実施の形態に係る投与量決定プログラムを使用

することにより、目標ヘモグロビン濃度の達成度が上昇したことを示している。

[0197] 図19Cは、赤血球造血刺激因子製剤としてダルベポエチンを使用する場合において、専門医が自身の経験に基づいて赤血球造血刺激因子製剤の投与を行なった後、実施の形態における投与量決定プログラムによって算出された赤血球造血刺激因子製剤の投与量を投与した場合の投与量の変化を示す図である。

[0198] 図19Cに示すように、ダルベポエチンの投与量は、本実施の形態に係る投与量決定プログラムによる初めての投与量の算出時において、すでに低下しており、当該投与量決定プログラムの使用期間を通じてのダルベポエチンの平均投与量は、透析専門医が経験に基づいて投与していた期間のダルベポエチンの平均投与量の略73%となった。

[0199] 以上の結果から、本実施の形態に係る投与量決定プログラム141を使用し、当該プログラムによって算出された投与量を投与することにより、血液中のヘモグロビン濃度を安定的に目標値に維持して、その変動幅を小さくできることが実験的に確認されたと言える。

[0200] また、透析専門医は、ヘモグロビン濃度が目標値より低くなることを警戒してヘモグロビン濃度をやや高めにコントロールする傾向があるが、本実施の形態に係る投与量決定プログラムでは、そのような心配が不要であることが言える。これにより、医師の負担も軽減することができる。

[0201] 以上、今回発明された実施の形態はすべての点で例示であって制限的なものではない。本発明の範囲は請求の範囲によって示され、請求の範囲と均等の意味および範囲内でのすべての変更が含まれる。

## 符号の説明

[0202] 100 投与量決定装置、101 第1取得部、102 第2取得部、103 算出部、110 制御部、120 ROM、130 RAM、140 記憶装置、141 投与量決定プログラム、150 表示インターフェース、160 入力インターフェース、170 表示部、180 入力装置、

200 ハードウェア。

## 請求の範囲

- [請求項1]            コンピュータによって実行される赤血球造血刺激因子製剤の投与量決定プログラムであって、
- 予め決定された目標ヘモグロビン濃度を取得するステップと、
- 第1投与量を複数回繰り返し投与することにより第1濃度にヘモグロビン濃度が安定した安定状態における前記第1濃度および前記第1投与量を取得するステップと、
- 取得された前記目標ヘモグロビン濃度、前記第1濃度および前記第1投与量から、定量で投与すべき前記赤血球造血刺激因子製剤の第2投与量を算出するステップと、をコンピュータに実行させる、投与量決定プログラム。
- [請求項2]            前記第2投与量を算出するステップにおいて、前記第1濃度、前記第1投与量、および前記目標ヘモグロビン濃度と、前記第2投与量との予め決定された相関関係を用いて、前記第2投与量を算出する、請求項1に記載の投与量決定プログラム。
- [請求項3]            前記相関関係は、前記安定状態における前記第1濃度と前記第1投与量との第1関係式と、安定した状態における前記目標ヘモグロビン濃度と前記第2投与量との第2関係式から求められる、請求項2に記載の投与量決定プログラム。
- [請求項4]            前記第1関係式において、前記第1投与量に第1係数を加算した値に、第2係数を掛け合せた値の対数値と、前記安定状態における前記第1濃度とが比例し、
- 前記第2関係式において、前記第2投与量に前記第1係数を加算した値に、前記第2係数を掛け合せた値の対数値と、安定した状態における前記目標ヘモグロビン濃度とが比例する、請求項3に記載の投与量決定プログラム。
- [請求項5]            前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合と、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合と

で、前記第1係数および前記第2係数が、それぞれ異なる、請求項4に記載の投与量決定プログラム。

[請求項6] 投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit}/\text{week}$ である場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、前記第1係数を $K_{a1}$ とし、前記第2係数を $K_{b1}$ とし、前記第1係数 $K_{a1}$ の範囲が $0 \leq K_{a1} \leq 2700$ である場合に、前記第2係数 $K_{b1}$ の値が、前記第1係数 $K_{a1}$ を用いた下記式(1)から算出される、請求項4または5に記載の投与量決定プログラム。

$$K_{b1} = 4 \times 10^{-17} \times K_{a1}^6 - 4 \times 10^{-13} \times K_{a1}^5 + 10^{-9} \times K_{a1}^4 - 3 \times 10^{-6} \times K_{a1}^3 + 0.0029 \times K_{a1}^2 - 1.4755 \times K_{a1} + 304.49 \dots \text{式(1)}$$

[請求項7] 投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit}/\text{week}$ である場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、前記第1係数を $K_{a2}$ とし、前記第2係数を $K_{b2}$ とし、前記第1係数 $K_{a2}$ の範囲が $0 \leq K_{a2} \leq 4800$ である場合に、前記第2係数 $K_{b2}$ の値が、前記第1係数 $K_{a2}$ を用いた下記式(2)から算出される、請求項4から6のいずれか1項に記載の投与量決定プログラム。

$$K_{b2} = -2 \times 10^{-17} \times K_{a2}^5 + 4 \times 10^{-13} \times K_{a2}^4 - 2 \times 10^{-9} \times K_{a2}^3 + 6 \times 10^{-6} \times K_{a2}^2 - 0.0086 \times K_{a2} + 4.8389 \dots \text{式(2)}$$

[請求項8] 投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\mu\text{g}/\text{week}$ である場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投

与量を増量する過程にある場合において、前記第1係数を $K_{a3}$ とし、前記第2係数を $K_{b3}$ とし、前記第1係数 $K_{a3}$ の範囲が $0 \leq K_{a3} \leq 11$ である場合に、前記第2係数 $K_{b3}$ の値が、前記第1係数 $K_{a3}$ を用いた下記式(3)から算出される、請求項4または5に記載の投与量決定プログラム。

$$K_{b3} = 0.0564 \times K_{a3}^2 - 1.0544 \times K_{a3} + 7.2527 \dots \text{式(3)}$$

[請求項9] 投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\mu\text{g}/\text{week}$ である場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、前記第1係数を $K_{a4}$ とし、前記第2係数を $K_{b4}$ とし、前記第1係数 $K_{a4}$ の範囲が $41 \leq K_{a4} \leq 60$ である場合に、前記第2係数 $K_{b4}$ の値が、前記第1係数 $K_{a4}$ を用いた下記式(4)から算出される、請求項4または5に記載の投与量決定プログラム。

$$K_{b4} = -75.67 \times K_{a4}^5 + 22123 \times K_{a4}^4 - 3 \times 10^6 \times K_{a4}^3 + 10^8 \times K_{a4}^2 - 4 \times 10^9 \times K_{a4} + 5 \times 10^{10} \dots \text{式(4)}$$

[請求項10] 前記第2係数は、前記第1係数の1次式で表される、請求項4または5に記載の投与量決定プログラム。

[請求項11] 投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、 $\text{unit}/\text{week}$ である場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を増量する過程にある場合において、前記第1係数を $K_{a1}$ とし、前記第2係数を $K_{b1}$ とし、前記第1係数 $K_{a1}$ の範囲が $600 \leq K_{a1} \leq 1000$ である場合に、前記第2係数 $K_{b1}$ の値が、前記第1係数 $K_{a1}$ を用いた下記式(5)から算出される、請求項10に記載の投与量決定プログラム。

$$K b 1 = -0.016 \times K a 1 + 19.8 \cdots \text{式 (5)}$$

[請求項12] 前記第2係数は、前記第1係数の2次式で表される、請求項4または5に記載の投与量決定プログラム。

[請求項13] 投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、エポエチンアルファあるいはエポエチンベータであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、unit/weekである場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、前記第1係数をKa2とし、前記第2係数をKb2とし、前記第1係数Ka2の範囲が $100 \leq Ka2 \leq 1000$ である場合に、前記第2係数Kb2の値が、前記第1係数Ka2を用いた下記式(6)から算出される、請求項12に記載の投与量決定プログラム。

$$K b 2 = (0.0002 \times K a 2^2 - 0.6226 \times K a 2 + 444.25) / 100 \cdots \text{式 (6)}$$

[請求項14] 投与される前記赤血球造血刺激因子製剤が、ダルベポエチンアルファであり、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量の単位が、μg/weekである場合であって、かつ、前記赤血球造血刺激因子製剤の投与量を減量する過程にある場合において、前記第1係数をKa4とし、前記第2係数をKb4とし、前記第1係数Ka4の範囲が $45 \leq Ka4 \leq 50$ である場合に、前記第2係数Kb4の値が、前記第1係数Ka4を用いた下記式(7)から算出される、請求項12に記載の投与量決定プログラム。

$$K b 4 = (0.7321 \times K a 4^2 - 72.325 \times K a 4 + 1790.6) \times 1000000 \cdots \text{式 (7)}$$

[請求項15] 赤血球造血刺激因子製剤の投与量を決定する投与量決定装置であって、

予め決定された目標ヘモグロビン濃度を取得する第1取得部と、

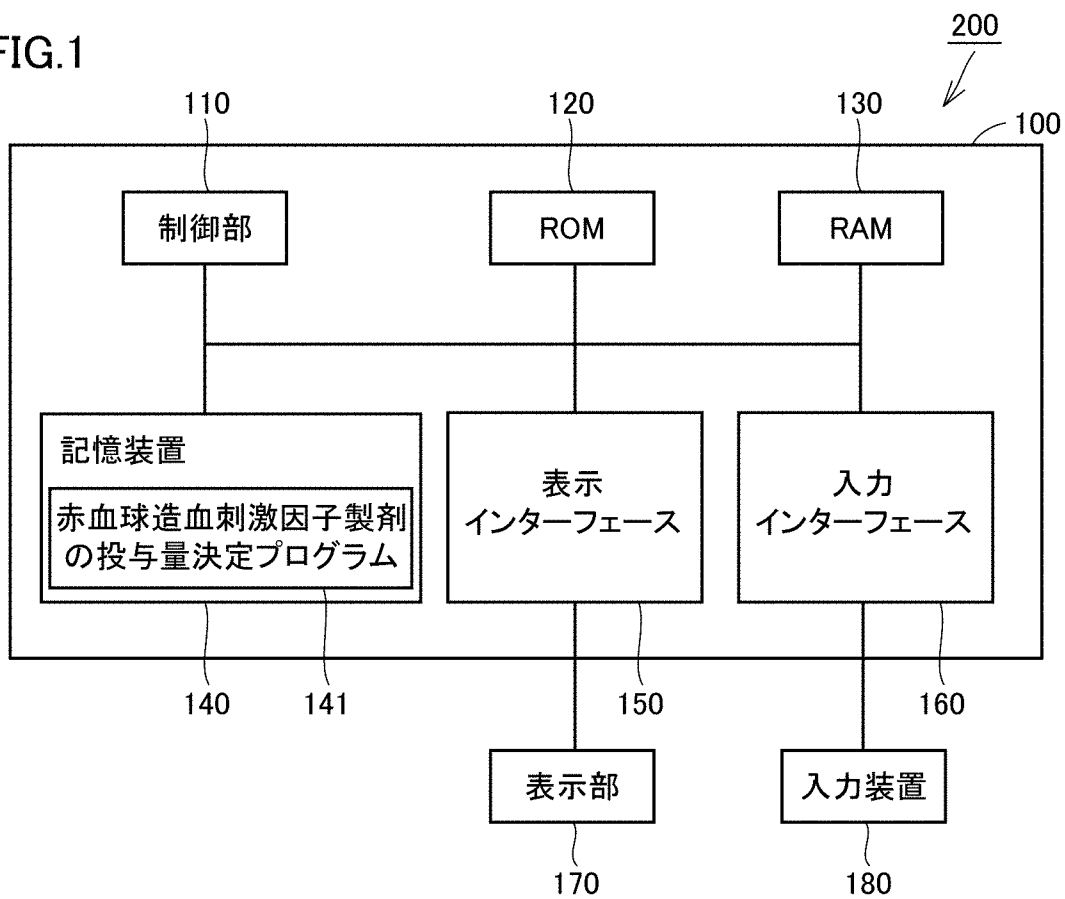
第1投与量を複数回繰り返し投与することにより第1濃度にヘモグロビン濃度が安定した安定状態における前記第1濃度および前記第1

投与量を取得する第2取得部と、

取得された前記目標ヘモグロビン濃度、前記第1濃度および前記第1投与量から、定量で投与すべき前記赤血球造血刺激因子製剤の第2投与量を算出する算出部と、を備える、投与量決定装置。

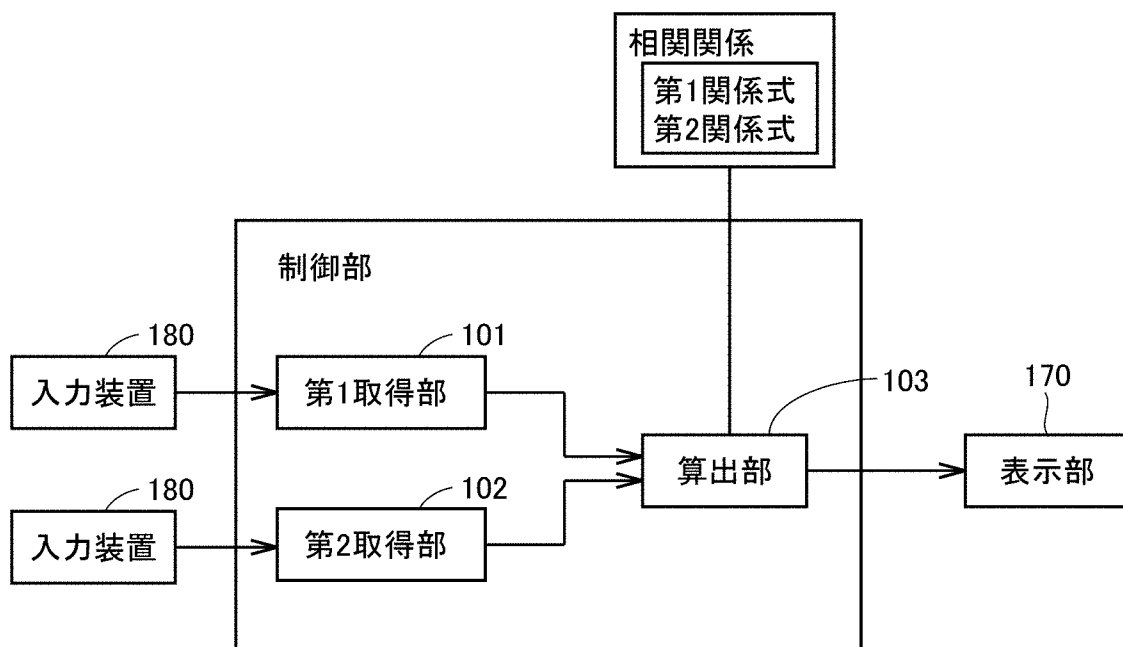
[図1]

FIG.1



[図2]

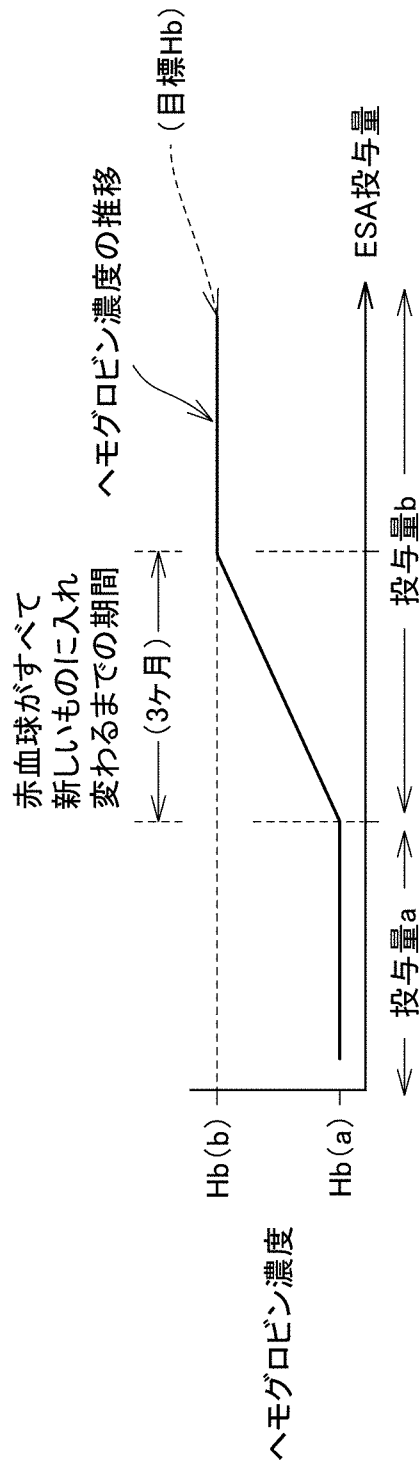
FIG.2



[図3]

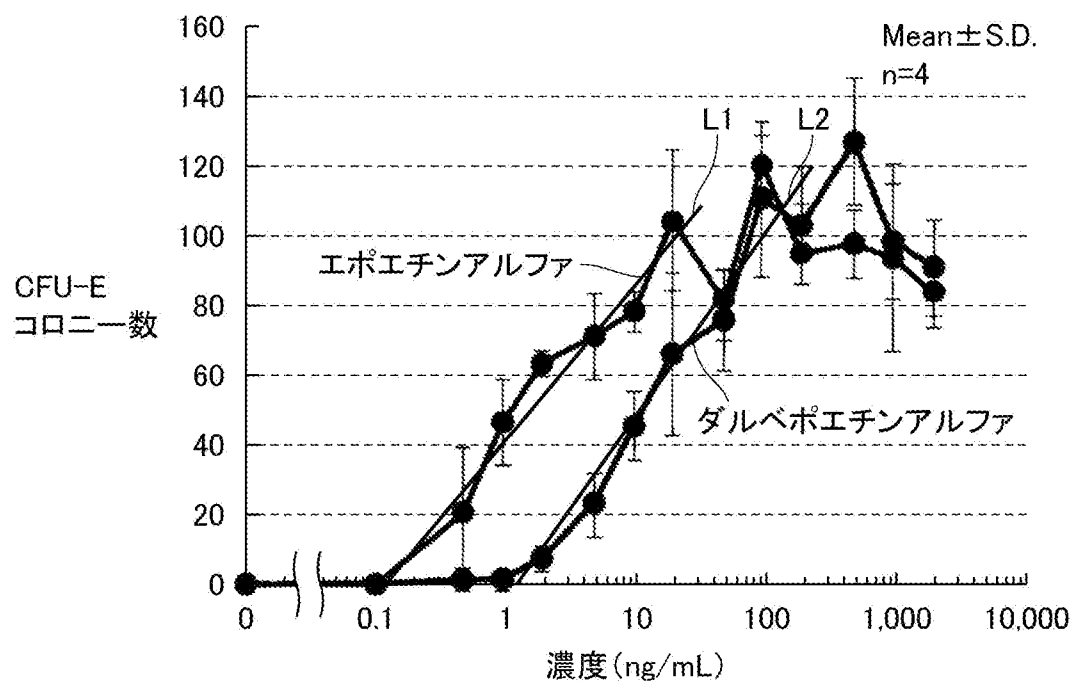
FIG.3

ESA投与量変更の前後のヘモグロビン濃度の推移



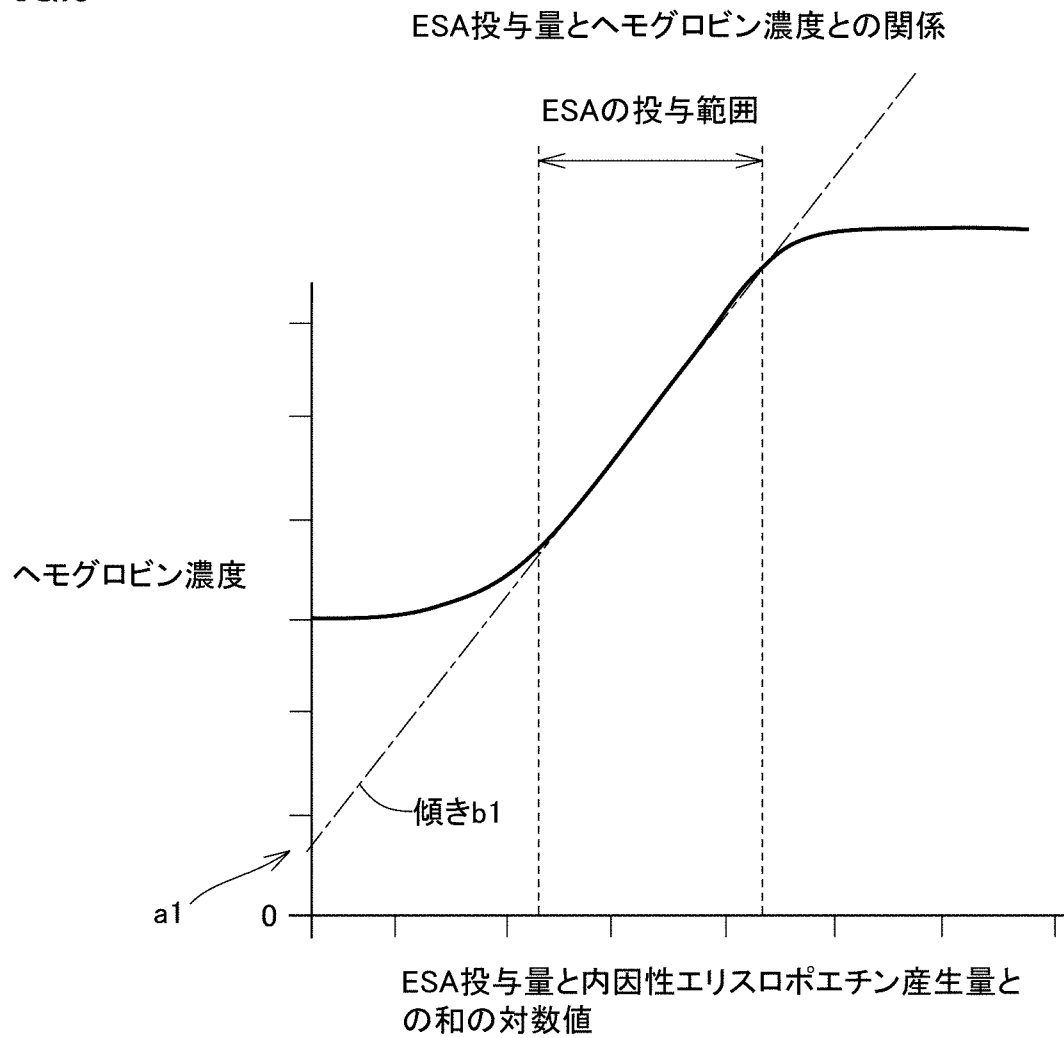
[図4]

FIG.4



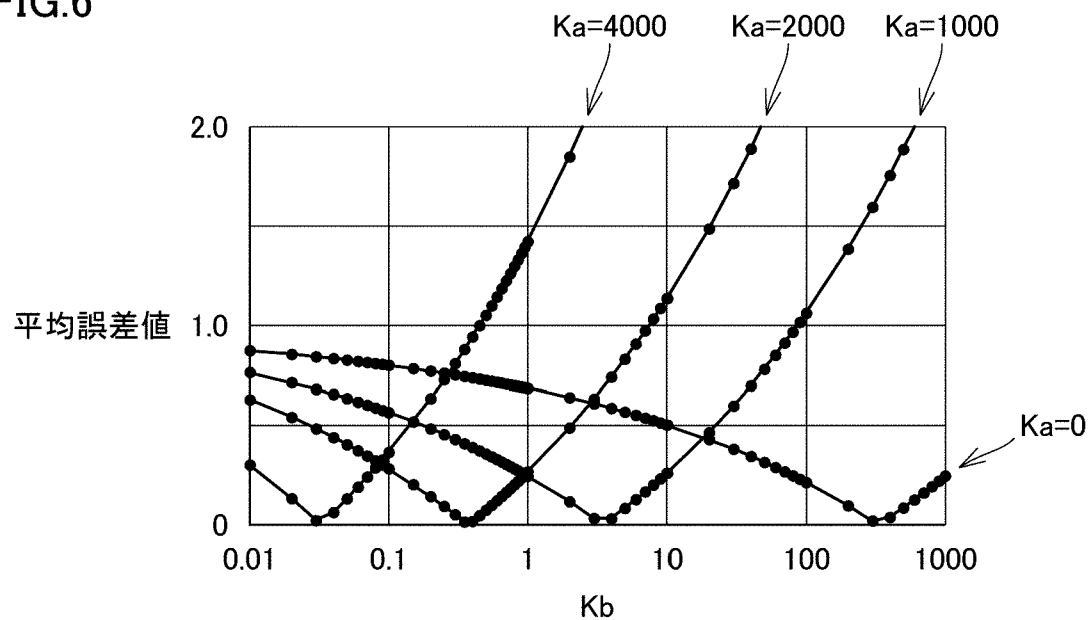
[図5]

FIG.5



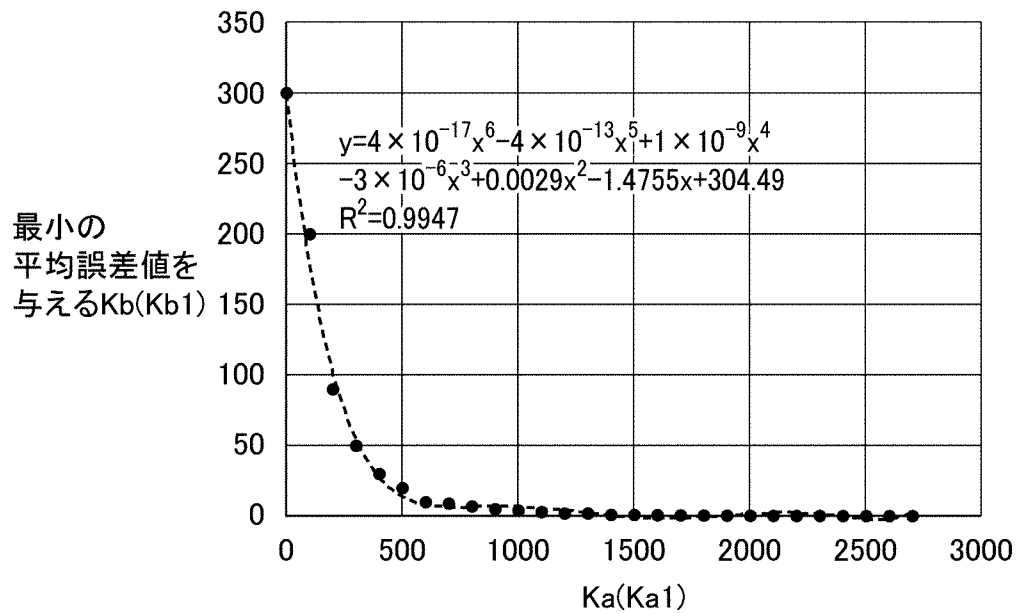
[図6]

FIG.6



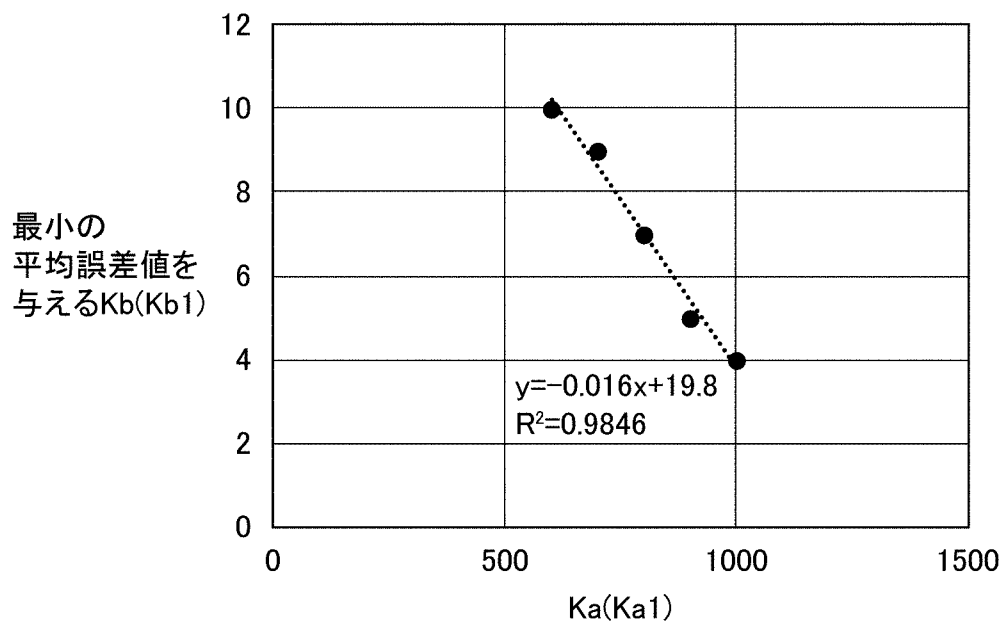
[図7]

FIG.7



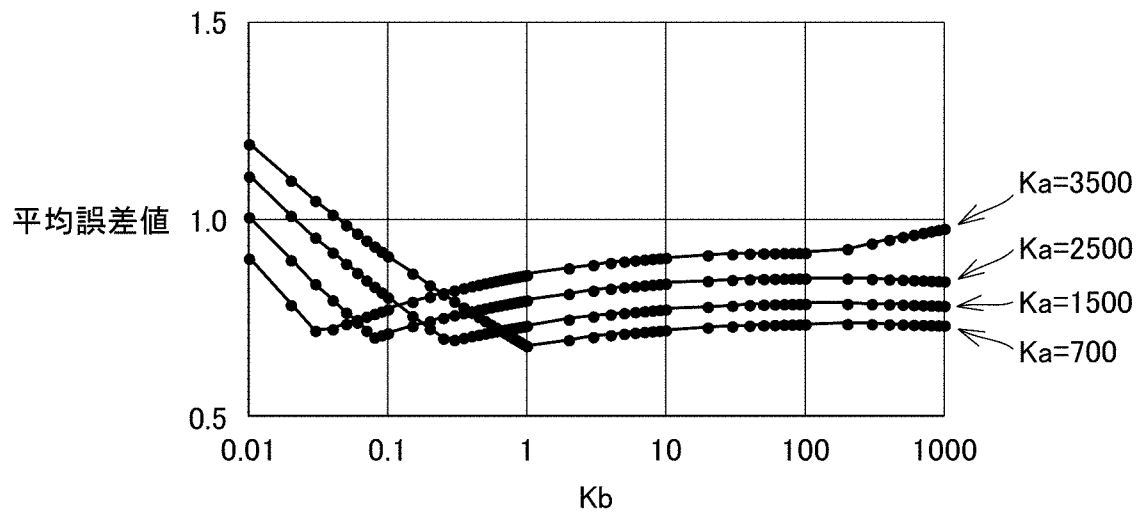
[図8]

FIG.8



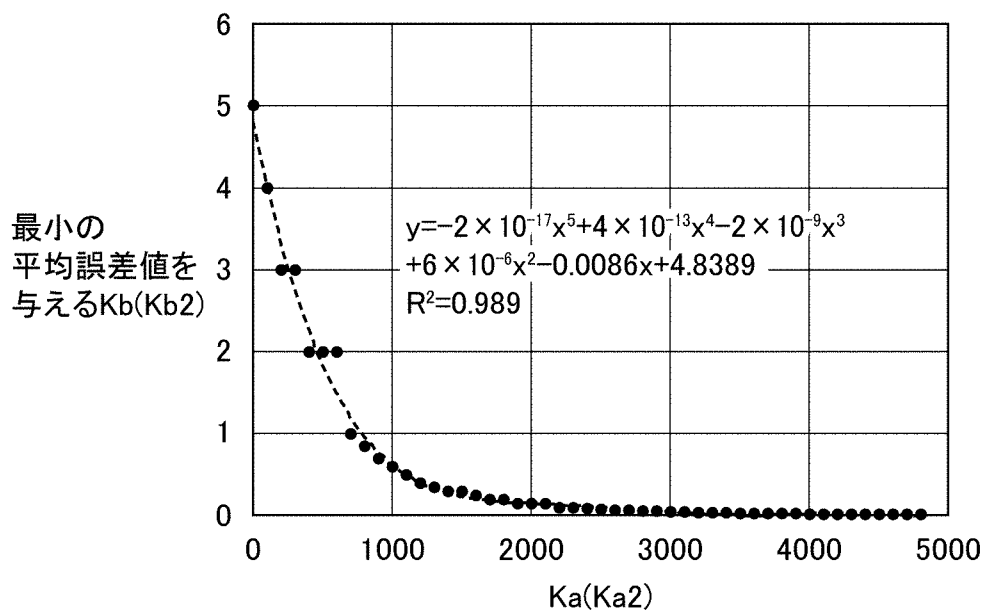
[図9]

FIG.9



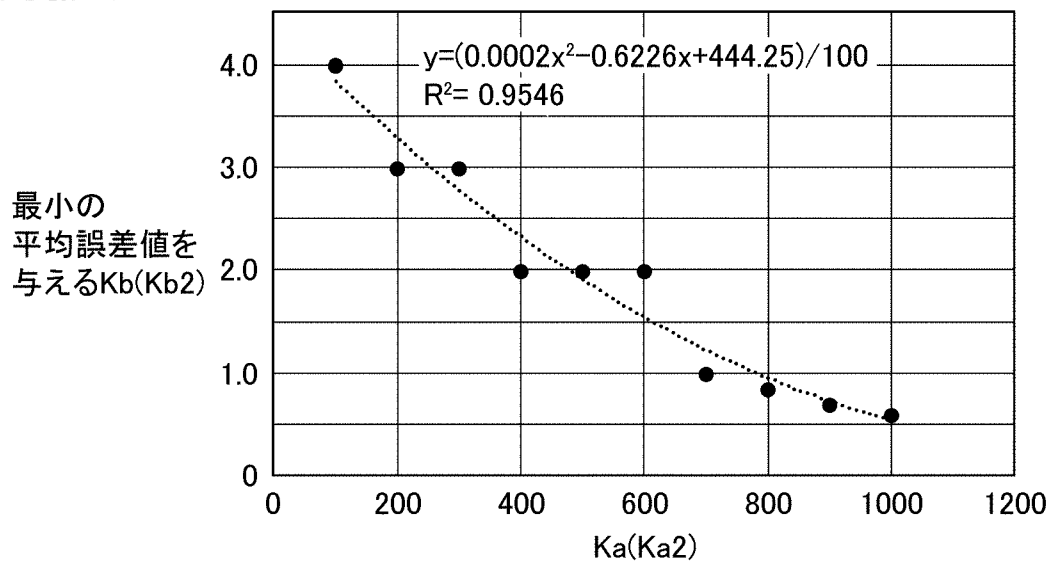
[図10]

FIG.10



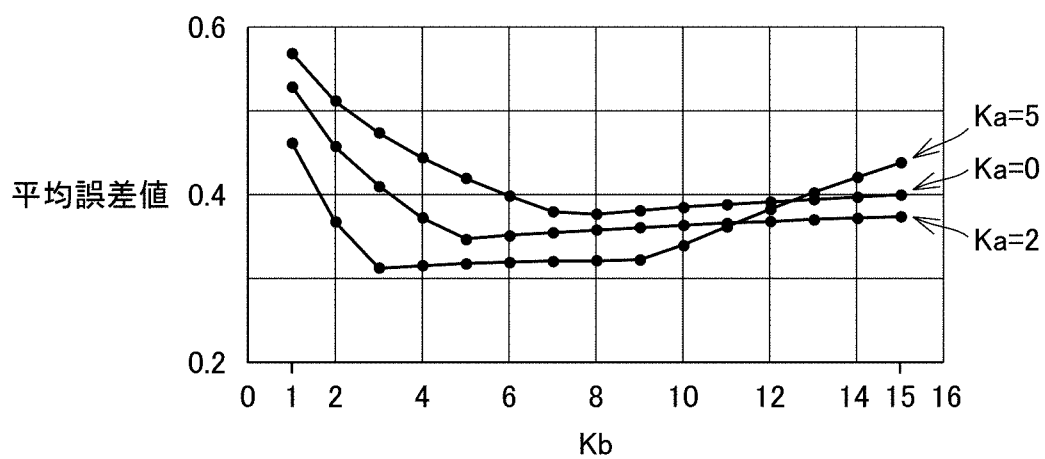
[図11]

FIG.11



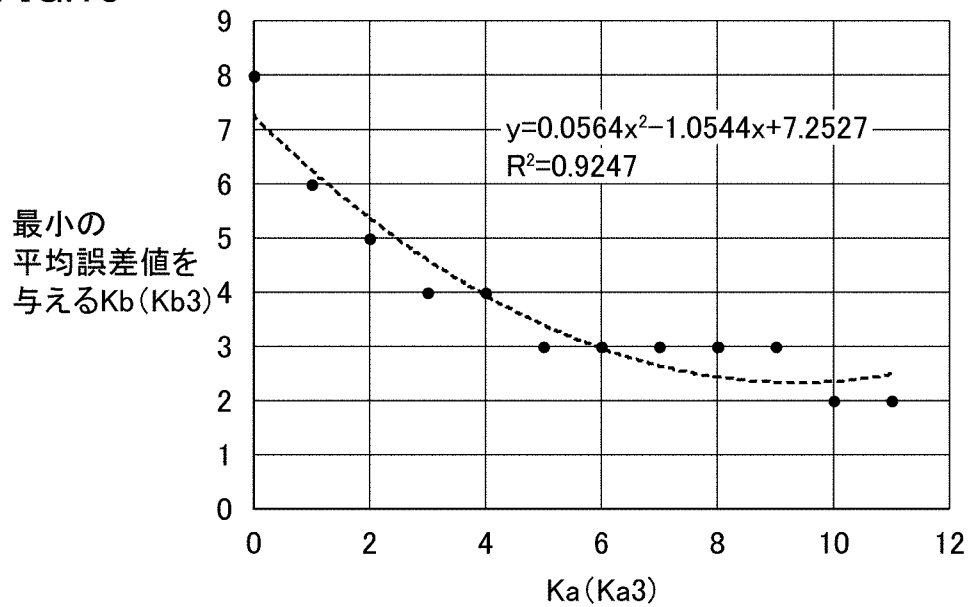
[図12]

FIG.12



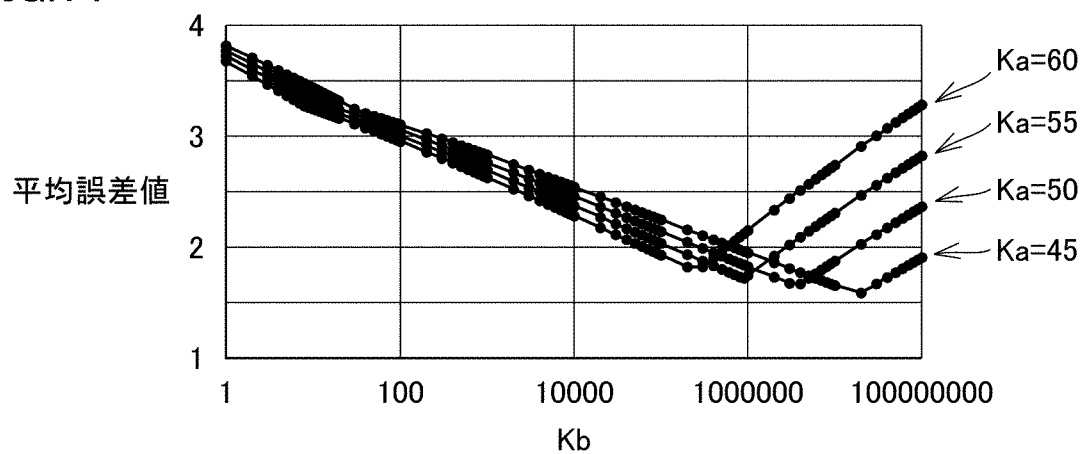
[図13]

FIG.13



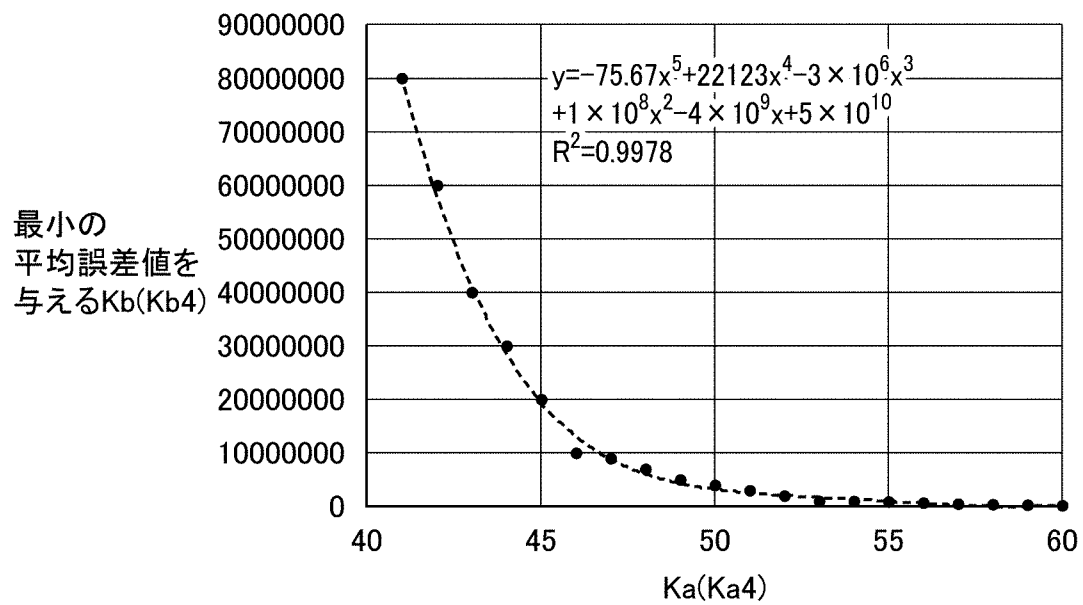
[図14]

FIG.14



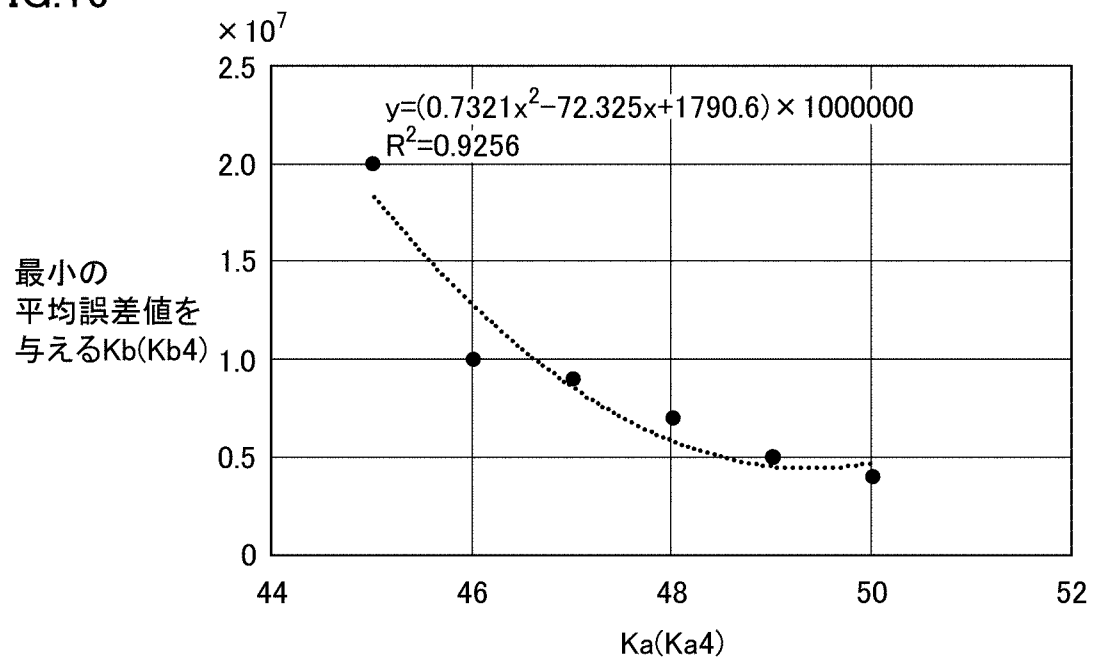
[図15]

FIG.15



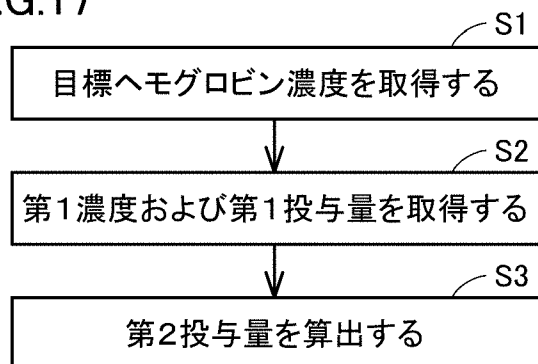
[図16]

FIG.16



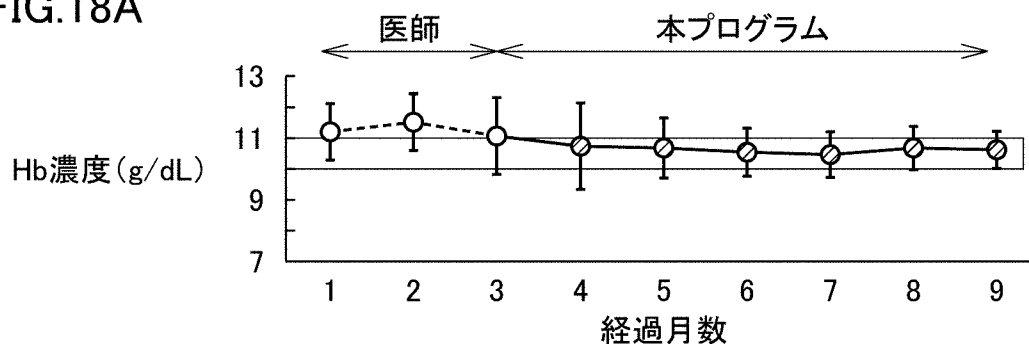
[図17]

FIG.17



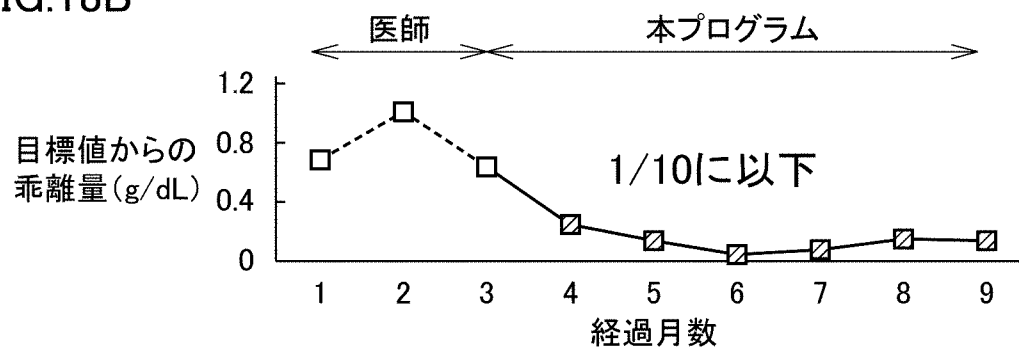
[図18A]

FIG.18A



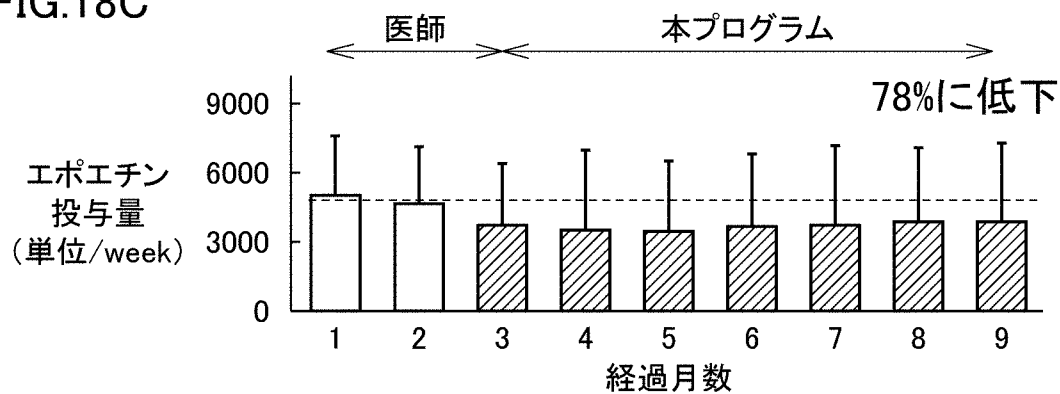
[図18B]

FIG.18B



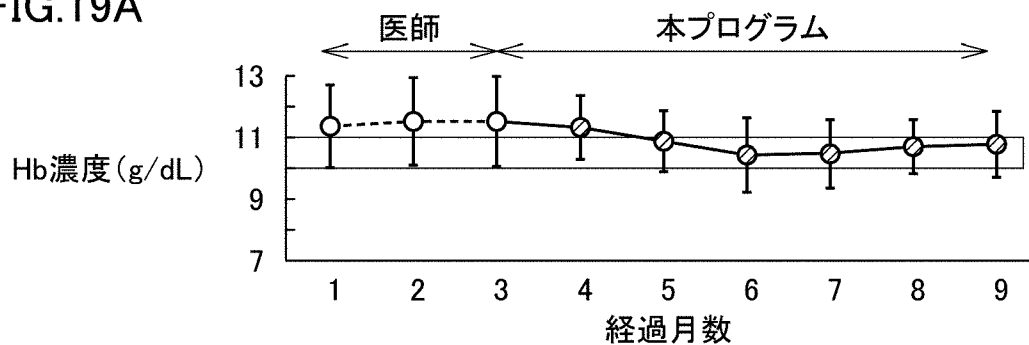
[図18C]

FIG.18C



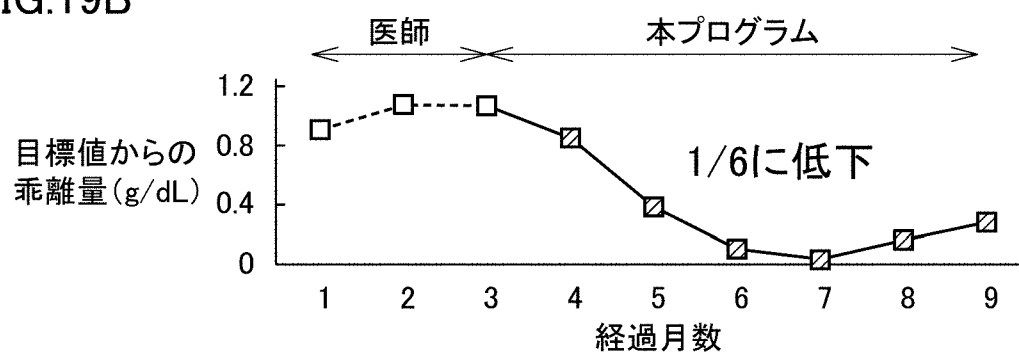
[図19A]

FIG.19A



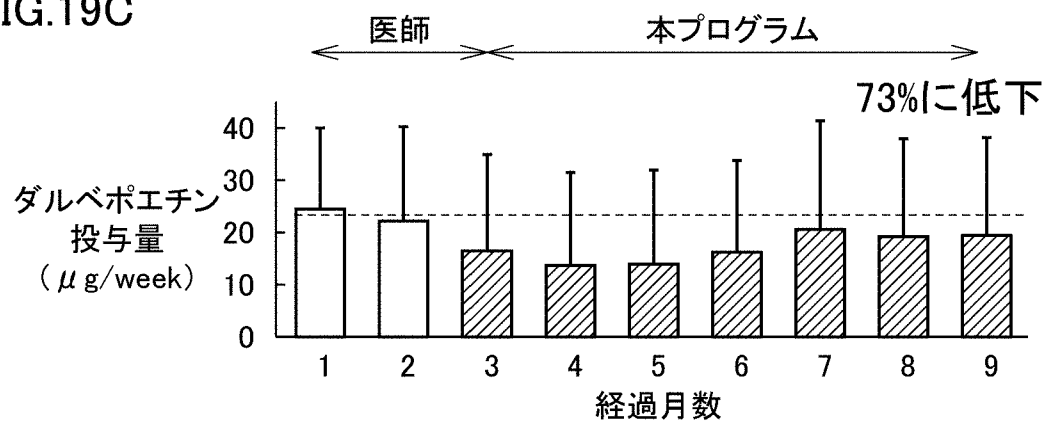
[図19B]

FIG.19B



[図19C]

FIG.19C



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/055267

| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>Int.Cl. G01N33/72(2006.01)i, G01N33/48(2006.01)i, A61K38/22(2006.01)n,<br>A61P7/06(2006.01)n, A61P13/12(2006.01)n, C07K14/505(2006.01)n<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>Int.Cl. G01N33/72, G01N33/48, A61K38/22, A61P7/06, A61P13/12, C07K14/505<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Published examined utility model applications of Japan 1922-1996<br>Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018<br>Registered utility model specifications of Japan 1996-2018<br>Published registered utility model applications of Japan 1994-2018<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |
| Category*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No.                                                              |
| X<br>A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | JP 2013-516680 A (MAYO FOUNDATION FOR MEDICAL EDUCATION AND RESEARCH) 13 May 2013, claims, paragraphs [0109], [0139]-[0153], [0170]-[0186] & US 2013/0191097 A1 (claims, paragraphs [0108]-[0122], [0166]-[0172], [0197]-[0213]) & WO 2011/082421 A1 & EP 2521983 A1 | 1-2, 15<br>3-14                                                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | WO 2016/161094 A1 (AKEBIA THERAPEUTICS, INC.) 06 October 2016, examples & JP 2018-510178 A & US 2018/0092892 A1 & EP 3277270 A1                                                                                                                                      | 1-15                                                                               |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |
| * Special categories of cited documents:<br>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance<br>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date<br>"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)<br>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means<br>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed<br>"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<br>"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<br>"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<br>"&" document member of the same patent family |                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                    |
| Date of the actual completion of the international search<br>28 September 2018 (28.09.2018)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Date of mailing of the international search report<br>09 October 2018 (09.10.2018) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japan Patent Office<br>3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,<br>Tokyo 100-8915, Japan                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                      | Authorized officer<br><br>Telephone No.                                            |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2018/055267

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A         | MISKULIN, DC et al., "Computerized Decision Support for EPO Dosing in Hemodialysis Patients", American Journal of Kidney Diseases, December 2009, vol. 54, issue 6, pp. 1081-1088                                                                                                                                              | 1-15                  |
| A         | JP 2015-109 A (NANO MEDICAL INC.) 05 January 2015, entire text & US 2016/0085939 A1 (entire text) & WO 2014/200054 A1 & EP 3009843 A1                                                                                                                                                                                          | 1-15                  |
| A         | JP 2013-527430 A (FRESENIUS MEDICAL CARE DEUTSCHLAND GMBH) 27 June 2013, entire text & US 2013/0052136 A1 (entire text) & WO 2011/116919 A1 & EP 2416154 A1                                                                                                                                                                    | 1-15                  |
| A         | 渥美浩克等, コンピュータを利用した血液透析患者における鉄および赤血球造血刺激因子製剤の投与量決定支援, 金沢医科大学雑誌, December 2011, vol. 36, no. 4, pp. 119-123, non-official translation (ATSUMI, Hirokatsu et al., "Support for determining dose of iron and erythropoiesis-stimulating agent, using computer, in a hemodialysis patient", Journal of Kanazawa Medical University) | 1-15                  |
| A         | JP 2005-247858 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC.) 15 September 2005, entire text & US 2003/0198691 A1 (entire text) & WO 2000/067769 A1 & EP 1176975 A1                                                                                                                                                                     | 1-15                  |
| A         | US 2015/0220700 A1 (UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS) 06 August 2015, entire text & WO 2014/043295 A1 & EP 2895973 A1                                                                                                                                                                                                               | 1-15                  |

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. G01N33/72(2006.01)i, G01N33/48(2006.01)i, A61K38/22(2006.01)n, A61P7/06(2006.01)n,  
A61P13/12(2006.01)n, C07K14/505(2006.01)n

## 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. G01N33/72, G01N33/48, A61K38/22, A61P7/06, A61P13/12, C07K14/505

## 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

|             |            |
|-------------|------------|
| 日本国実用新案公報   | 1922-1996年 |
| 日本国公開実用新案公報 | 1971-2018年 |
| 日本国実用新案登録公報 | 1996-2018年 |
| 日本国登録実用新案公報 | 1994-2018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)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求項の番号  |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| X<br>A          | JP 2013-516680 A (メイオウ ファウンデーション フォア メディカルエジュケーション アンド リサーチ) 2013.05.13, 特許請求の範囲、段落 0109, 0139-0153, 0170-0186 & US 2013/0191097 A1 (請求の範囲、段落 0108-0122, 0166-0172, 0197-0213) & WO 2011/082421 A1 & EP 2521983 A1 | 1-2, 15<br>3-14 |
| A               | WO 2016/161094 A1 (AKEBIA THERAPEUTICS, INC.) 2016.10.06, 実施例 & JP 2018-510178 A & US 2018/0092892 A1 & EP 3277270 A1                                                                                              | 1-15            |

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ 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

28.09.2018

国際調査報告の発送日

09.10.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

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)

赤坂 祐樹

電話番号 03-3581-1101 内線 3252

2J

3316

| C (続き) . 関連すると認められる文献 |                                                                                                                                                                               |                |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| 引用文献の<br>カテゴリ*        | 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<br>請求項の番号 |
| A                     | MISKULIN, DC et al., Computerized Decision Support for EP0 Dosing in Hemodialysis Patients, American Journal of Kidney Diseases, 2009.12, Volume 54, Issue 6, Pages 1081-1088 | 1-15           |
| A                     | JP 2015-109 A (株式会社ナノメディカル) 2015.01.05, 全文 & US 2016/0085939 A1(全文) & WO 2014/200054 A1 & EP 3009843 A1                                                                       | 1-15           |
| A                     | JP 2013-527430 A (フレゼニウス メディカル ケア ドイツェラ ンド ゲゼルシャフト ミット ベシュレンクテル ハフツング) 2013.06.27, 全文 & US 2013/0052136 A1(全文) & WO 2011/116919 A1 & EP 2416154 A1                            | 1-15           |
| A                     | 渥美浩克等, コンピュータを利用した血液透析患者における鉄および赤血球造血刺激因子製剤の投与量決定支援, 金沢医科大学雑誌, 2011.12, Vol.36, No.4, Page.119-123                                                                            | 1-15           |
| A                     | JP 2005-247858 A (オーソーマクネイル ファーマシューティカル インコーポレイテッド) 2005.09.15, 全文 & US 2003/0198691 A1(全文) & WO 2000/067769 A1 & EP 1176975 A1                                               | 1-15           |
| A                     | US 2015/0220700 A1 (UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS) 2015.08.06, 全文 & WO 2014/043295 A1 & EP 2895973 A1                                                                           | 1-15           |