

# 1 取り扱うコンパートメントモデル

シェアウェア版 EasyTDM Ver3-1-1-0M で取り扱うコンパートメントモデルは次の7種類とする。

## 1.1 静注 - 1コンパートメントモデル

次の記号を定義する。

- $t_i$  :  $i$  回目の投与時刻 (hr)
- $D_i$  :  $i$  回目の薬物投与量 (mg)
- $V_d$  : コンパートメントの分布容積 (L)
- $k_e$  : 消失速度定数 (1/hr)
- $X_0$  : コンパートメント中の初期薬物量 (mg)
- $X = X(t)$  : コンパートメント中の薬物量 (mg)
- $C = C(t)$  : コンパートメント中の薬物濃度 (mg/L)

ここで、次の関係式が成り立つ。

$$X = C V_d$$

$X$  が従う微分方程式は次の通りである。

$$\frac{dX}{dt} = -k_e X \quad t_i \leq t < t_{i+1} \quad (i = 1, 2, \dots)$$

$$X(t_i) = \begin{cases} D_1 + X_0 & i = 1 \\ D_i + \lim_{t \rightarrow t_i - 0} X(t) & i \geq 2 \end{cases}$$

パラメータは、 $V_d$ ,  $k_e$  の2個である。なお、分布容積は、微分方程式の中では  $V_d$  を用いるが、ベイジアン法のパラメータとしては患者の体重で割った単位体重あたりの量  $V_d'$  (L/kg) を用いる。

## 1.2 経口・筋注 - 1コンパートメントモデル

次の記号を定義する。

- $t_i$  :  $i$  回目の投与時刻 (hr)
- $D_i$  :  $i$  回目の薬物投与量 (mg)
- $F$  : 吸収率
- $V_d$  : 体コンパートメントの分布容積 (L)
- $k_a$  : 吸収速度定数 (1/hr)
- $k_e$  : 消失速度定数 (1/hr)

- $X_0$  : 体コンパートメント中の初期薬物量 (mg)  
 $Y_0$  : 吸収部位における初期薬物量 (mg)  
 $X = X(t)$  : 体コンパートメント中の薬物量 (mg)  
 $X_a = X_a(t)$  : 吸収部位における薬物量 (mg)  
 $C = C(t)$  : 体コンパートメント中の薬物濃度 (mg/L)  
 $CL_{tot}$  : 全身クリアランス (L/hr)

ここで、次の関係式が成り立つ。

$$X = C V_d$$

$$CL_{tot} = V_d k_e$$

$X_a$  および  $X$  が従う微分方程式は次の通りである。

$$\begin{cases} \frac{dX_a}{dt} = -k_a X_a & t_i \leq t < t_{i+1} & (i = 1, 2, \dots) \\ \frac{dX}{dt} = F k_a X_a - k_e X & t_i \leq t < t_{i+1} & (i = 1, 2, \dots) \end{cases}$$

$$\begin{cases} X_a(t_i) = \begin{cases} D_1 + Y_0 & i = 1 \\ D_i + \lim_{t \rightarrow t_i - 0} X_a(t) & i \geq 2 \end{cases} \\ X(t_i) = \begin{cases} X_0 & i = 1 \\ \lim_{t \rightarrow t_i - 0} X(t) & i \geq 2 \end{cases} \end{cases}$$

パラメータは、 $V_d$ ,  $k_a$ ,  $k_e$  の3個である。分布容積は、ベイジアン法のパラメータとしては患者の体重で割った単位体重あたりの量  $V'_d$  (L/kg) を用いる。

### 1.3 点滴 (0次オーダー) - 1コンパートメントモデル

次の記号を定義する。

- $t_i$  :  $i$  番目の時刻 (点滴開始時刻または点滴終了時刻) (hr)  
 $h_i$  :  $i$  番目の時刻からの時間間隔 (点滴時間または点滴休止時間) (hr)  
 $D_i$  :  $i$  番目の時刻における薬物投与量 (点滴休止の場合は0とする) (mg)  
 $K_i$  :  $i$  番目の点滴における静脈内注入速度 (mg/hr)  
 $V_d$  : 体コンパートメントの分布容積 (L)  
 $k_e$  : 消失速度定数 (1/hr)

- $X_0$  : 体コンパートメント中の初期薬物量 (mg)  
 $X = X(t)$  : 体コンパートメント中の薬物量 (mg)  
 $C = C(t)$  : 体コンパートメント中の薬物濃度 (mg/L)

ここで、次の関係式が成り立つ。

$$X = C V_d$$

$$K_i = \frac{D_i}{h_i}$$

$X$  が従う微分方程式は次の通りである。

$$\frac{dX}{dt} = K_i - k_e X \quad t_i \leq t < t_{i+1} \quad (i = 1, 2, \dots)$$

$$X(t_i) = \begin{cases} X_0 & i = 1 \\ \lim_{t \rightarrow t_i - 0} X(t) & i \geq 2 \end{cases}$$

パラメータは、 $V_d, k_e$  の2個である。

なお、複数回の点滴注入時刻が重なる場合は、その時刻に重なっている点滴すべての注入速度の和がその時刻の注入速度となる。また、分布容積は、ベイジアン法のパラメータとしては患者の体重で割った単位体重あたりの量  $V_d'$  (L/kg) を用いる。

## 1.4 点滴 - 2コンパートメントモデル

次の記号を定義する。

- $t_i$  :  $i$  回目の点滴開始時刻 (hr)  
 $h_i$  :  $i$  回目の点滴時間 (hr)  
 $D_i$  :  $i$  回目の薬物投与量 (mg)  
 $K_i$  :  $i$  回目の点滴における静脈内注入速度 (mg/hr)  
 $CL$  : 全身クリアランス (L/hr)  
 $V_1$  : 体循環コンパートメントの分布容積 (L)  
 $k_{10}$  : 消失速度定数 (1/hr)  
 $k_{12}$  : 体循環から末梢コンパートメントへの薬物移行を表す消失速度定数 (1/hr)  
 $k_{21}$  : 末梢から体循環コンパートメントへの薬物移行を表す消失速度定数 (1/hr)  
 $X_0$  : 体循環コンパートメント中の初期薬物量 (mg)  
 $Y_0$  : 末梢コンパートメント中の初期薬物量 (mg)  
 $X_1 = X_1(t)$  : 体循環コンパートメント中の薬物量 (mg)  
 $X_2 = X_2(t)$  : 末梢コンパートメント中の薬物量 (mg)  
 $C = C(t)$  : 体循環コンパートメント中の薬物濃度 (mg/L)

ここで、次の関係式が成り立つ。

$$X_1 = C V_1$$

$$K_i = \frac{D_i}{h_i}$$

$$CL = V_1 k_{10}$$

$X_1$  および  $X_2$  が従う微分方程式は次の通りである。

・点滴中

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dX_1}{dt} = K_i - (k_{12} + k_{10})X_1 + k_{21}X_2 & t_i \leq t < t_i + h_i \quad (i = 1, 2, \dots) \\ \frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 & t_i \leq t < t_i + h_i \quad (i = 1, 2, \dots) \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{ll} X_1(t_i) = \begin{cases} X_0 & i = 1 \\ \lim_{t \rightarrow t_i + h_i - 0} X_1(t) & i \geq 2 \end{cases} \\ X_2(t_i) = \begin{cases} Y_0 & i = 1 \\ \lim_{t \rightarrow t_i + h_i - 0} X_2(t) & i \geq 2 \end{cases} \end{array} \right.$$

・点滴終了後

$$\left\{ \begin{array}{ll} \frac{dX_1}{dt} = -(k_{12} + k_{10})X_1 + k_{21}X_2 & t_i + h_i \leq t < t_{i+1} \quad (i = 1, 2, \dots) \\ \frac{dX_2}{dt} = k_{12}X_1 - k_{21}X_2 & t_i + h_i \leq t < t_{i+1} \quad (i = 1, 2, \dots) \end{array} \right.$$

$$\left\{ \begin{array}{ll} X_1(t_i) = \lim_{t \rightarrow t_i + h_i - 0} X_1(t) & (i = 1, 2, \dots) \\ X_2(t_i) = \lim_{t \rightarrow t_i + h_i - 0} X_2(t) & (i = 1, 2, \dots) \end{array} \right.$$

パラメータは、 $V_1$ ,  $k_{10}$ ,  $k_{12}$ ,  $k_{21}$  の4個である。分布容積は、ベイジアン法のパラメータとしては患者の体重で割った単位体重あたりの量  $V_1'$  (L/kg) を用いる。

## 1.5 M - M 消失・静注 - 1 コンパートメントモデル

次の記号を定義する。

- $t_i$  :  $i$  回目の投与時刻 (hr)
- $D_i$  :  $i$  回目の薬物投与量 (mg)
- $F$  : 吸収率
- $V_d$  : コンパートメントの分布容積 (L)
- $V_{max}$  : 最大反応速度 (mg/hr)
- $K_m$  : ミカエリス定数 (mg/L)
- $X_0$  : コンパートメント中の初期薬物量 (mg)
- $X = X(t)$  : コンパートメント中の薬物量 (mg)
- $C = C(t)$  : コンパートメント中の薬物濃度 (mg/L)

ここで、次の関係式が成り立つ。

$$X = C V_d$$

$X$  が従う微分方程式は次の通りである。

$$\frac{dX}{dt} = -\frac{V_{max} C}{K_m + C} \quad t_i \leq t < t_{i+1} \quad (i = 1, 2, \dots)$$

$$X(t_i) = \begin{cases} D_1 F + X_0 & i = 1 \\ D_i F + \lim_{t \rightarrow t_i - 0} X(t) & i \geq 2 \end{cases}$$

パラメータは、 $V_d$ ,  $V_{max}$ ,  $K_m$  の3個である。なお、最大反応速度は、通常  $V'_{max}$  (mg/kg/day) が使用されるが、微分方程式では  $V'_{max}$  に体重をかけて時間あたりの量に換算した  $V_{max}$  (mg/hr) を用いる。また、分布容積は、ベイジアン法のパラメータとしては患者の体重で割った単位体重あたりの量  $V'_d$  (L/kg) を用いる。

## 1.6 M - M 消失・経口 - 1 コンパートメントモデル

- $t_i$  :  $i$  回目の投与時刻 (hr)
- $D_i$  :  $i$  回目の薬物投与量 (mg)
- $V_d$  : 消化管の分布容積 (L)
- $F$  : 吸収率
- $V_{max}$  : 最大反応速度 (mg/hr)
- $K_m$  : ミカエリス定数 (mg/L)
- $k_a$  : 消化管の吸収速度定数 (1/hr)
- $Y_0$  : 消化管中の初期薬物量 (mg)
- $X_a = X_a(t)$  : 消化管中の薬物量 (mg)
- $X_0$  : コンパートメント中の初期薬物量 (mg)
- $X = X(t)$  : コンパートメント中の薬物量 (mg)
- $C = C(t)$  : コンパートメント中の薬物濃度 (mg/L)

ここで、次の関係式が成り立つ。

$$X = C V_d$$

$X_a$  および  $X$  が従う微分方程式は次の通りである。

$$\begin{cases} \frac{dX_a}{dt} = -k_a X_a & t_i \leq t < t_{i+1} & (i = 1, 2, \dots) \\ \frac{dX}{dt} = F k_a X_a - \frac{V_{max} C}{K_m + C} & t_i \leq t < t_{i+1} & (i = 1, 2, \dots) \end{cases}$$

$$\begin{cases} X_a(t_i) = \begin{cases} D_1 + Y_0 & i = 1 \\ D_i + \lim_{t \rightarrow t_i - 0} X_a(t) & i \geq 2 \end{cases} \\ X(t_i) = \begin{cases} X_0 & i = 1 \\ \lim_{t \rightarrow t_i - 0} X(t) & i \geq 2 \end{cases} \end{cases}$$

パラメータは、 $V_d$ ,  $k_a$ ,  $V_{max}$ ,  $K_m$  の4個である。最大反応速度は、微分方程式では  $V'_{max}$  (mg/kg/day) に体重をかけて時間あたりの量に換算した  $V_{max}$  (mg/hr) を用いる。また、分布容積は、ベイジアン法のパラメータとしては患者の体重で割った単位体重あたりの量  $V'_d$  (L/kg) を用いる。

## 1.7 M - M 消失・点滴 - 1 コンパートメントモデル

次の記号を定義する。

- $t_i$  :  $i$  番目の時刻 (点滴開始時刻または点滴終了時刻) (hr)
- $h_i$  :  $i$  番目の時刻からの時間間隔 (点滴時間または点滴休止時間) (hr)
- $D_i$  :  $i$  番目の時刻における薬物投与量 (点滴休止の場合は0とする) (mg)
- $K_i$  :  $i$  番目の点滴における静脈内注入速度 (mg/hr)
- $V_d$  : 体コンパートメントの分布容積 (L)
- $V_d$  : コンパートメントの分布容積 (L)
- $V_{max}$  : 最大反応速度 (mg/hr)
- $K_m$  : ミカエリス定数 (mg/L)
- $X_0$  : コンパートメント中の初期薬物量 (mg)
- $X = X(t)$  : コンパートメント中の薬物量 (mg)
- $C = C(t)$  : コンパートメント中の薬物濃度 (mg/L)

ここで、次の関係式が成り立つ。

$$X = C V_d$$

$$K_i = \frac{D_i}{h_i}$$

$X$  が従う微分方程式は次の通りである。

$$\frac{dX}{dt} = K_i - \frac{V_{max} C}{K_m + C} \quad t_i \leq t < t_{i+1} \quad (i = 1, 2, \dots)$$

$$X(t_i) = \begin{cases} X_0 & i = 1 \\ \lim_{t \rightarrow t_i - 0} X(t) & i \geq 2 \end{cases}$$

パラメータは、 $V_d$ ,  $V_{max}$ ,  $K_m$  の3個である。なお、最大反応速度は、通常  $V'_{max}$  (mg/kg/day) が使用されるが、微分方程式では  $V'_{max}$  に体重をかけて時間あたりの量に換算した  $V_{max}$  (mg/hr) を用いる。また、分布容積は、ベイジアン法のパラメータとしては患者の体重で割った単位体重あたりの量  $V'_d$  (L/kg) を用いる。

## 2 取り扱う確率分布モデルおよび最小2乗残差式

シェアウェア版 EasyTDM では、正規分布モデル、対数正規分布モデルを取り扱う。

### 2.1 正規分布モデル

ここでは、正規分布モデルについて説明する。まず、次の記号を定義する。

$n$	: 薬物動態パラメータ数 ( $n = 2, 3, 4$ )
$x_i$	: 薬物動態パラメータ ( $i = 1, 2, \dots, n$ )
$\mu_i$	: $x_i$ ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) の平均
$\sigma_i^2$	: $x_i$ ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) の分散
$\omega_i$	: $x_i$ ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) の個体間変動における変動係数
$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$	: 薬物動態パラメータベクトル
$m$	: 血中濃度測定回数 ( $m = 1, 2, \dots$ )
$t_j$	: $j$ 回目の測定時刻 ( $j = 1, 2, \dots, m$ )
$c_j$	: 時刻 $t_j$ における血中濃度測定値 ( $j = 1, 2, \dots, m$ )
$\sigma_c^2$	: 血中濃度測定値の分散 (測定時刻によって変化)
$\omega_c$	: 個体内変動の変動係数 (測定時刻によらず常に 0.15)
$c = c(t, \mathbf{x})$	: 時刻 $t$ におけるコンパートメントモデルによる血中濃度理論値

正規分布モデルにおける最小2乗残差式は次の通りである。

$$s = \sum_{j=1}^m \frac{(c_j - c(t_j, \mathbf{x}))^2}{\sigma_c^2} + \sum_{i=1}^n \frac{(x_i - \mu_i)^2}{\sigma_i^2}$$

これは、個体内変動の変動係数  $\omega_c$ 、個体間変動の変動係数  $\omega_i$

$$\omega_c = \frac{\sigma_c}{c_j}, \quad \omega_i = \frac{\sigma_i}{\mu_i}$$

を用いて、次の形で表すこともできる。

$$s = \frac{1}{\omega_c^2} \sum_{j=1}^m \left( \frac{c_j - c(t_j, \mathbf{x})}{c_j} \right)^2 + \sum_{i=1}^n \left( \frac{x_i - \mu_i}{\omega_i \mu_i} \right)^2$$

## 2.2 対数正規分布モデル

ここでは、対数正規分布モデルについて説明する。まず、下記のように定義する。

$n$	: 薬物動態パラメータ数 ( $n = 1, 2, 3, 4$ )
$x_i$	: 薬物動態パラメータ ( $i = 1, 2, \dots, n$ )
$\mu_i$	: $x_i$ ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) の平均
$\omega_i$	: $x_i$ ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) の個体間変動における変動係数
$\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n)$	: 薬物動態パラメータベクトル
$m$	: 血中濃度測定回数 ( $m = 1, 2, \dots$ )
$t_j$	: $j$ 回目の測定時刻 ( $j = 1, 2, \dots, m$ )
$c_j$	: 時刻 $t_j$ における血中濃度測定値 ( $j = 1, 2, \dots, m$ )
$\omega_c$	: 個体内変動の変動係数 (測定時刻によらず常に 0.15)
$c = c(t, \mathbf{x})$	: 時刻 $t$ におけるコンパートメントモデルによる血中濃度理論値

対数正規分布モデルにおける最小 2 乗残差式は次の通りである。

$$\bar{s} = \sum_{j=1}^m \frac{(\log c_j - \log c(t_j, \mathbf{x}))^2}{\omega_c^2} + \sum_{i=1}^n \frac{(\log x_i - \log \mu_i)^2}{\omega_i^2}$$

## 3 数値計算法

最小 2 乗法に対しては、Levenberg–Marquard 法 (修正マルカート法) を用いた。また、M–M 消失モデルにおける微分方程式の数値計算法としては、ルンゲ・クッタ法を用いた。