



2 非線形最小 2 乗法（応用）

2.5 薬物動態の解析

テキスト

芳賀敏郎（2016）医薬品開発のための統計解析

第3部 非線形モデル改訂版、サイエンティスト社、p.288



第3部 非線形モデル

1. 非線形最小2乗法（基礎）

- 1.1 線形と非線形、1.2 非線形最小2乗法の基本的な考え方、1.3 指数曲線のあてはめ、
1.4 Emaxモデルとロジスティック曲線

2. 非線形最小2乗法（応用）

- 2.1 誤差を考慮した解析、2.2 効力比、2.3 併用効果（相乗・拮抗効果）、
2.4 モデルの探索（複数の曲線の同時あてはめ）、**2.5 薬物動態の解析**

3. 計数値の解析

- 3.1 2項分布、3.2 割合の推定・検定と区間推定、3.3 割合の差の推定・検定と区間推定、
3.4 多項分布（名義尺度）、3.5 多項分布（順序尺度）、3.6 要因が複数の場合

4. ロジスティック回帰分析

- 4.1 復習、4.2 ロジスティック回帰分析（基本）、4.3 ロジスティック回帰分析（応用）



- Excel のソルバー、JMP の [非線形回帰] による非線形回帰分析
前章「非線形最小 2 乗法 (基礎)」の内容を理解していることを前提に説明
Excel のソルバー、JMP の [非線形回帰] の詳しい操作手順は省略

非線形最小 2 乗法の解析手順 (§1.2)

- (1) モデル式 (計算式) の選択
- (2) パラメータ初期値の設定
- (3) 予測値 \hat{y} の計算式の入力
- (4) 残差 e (観測値 - 予測値) の設定
- (5) 残差の 2 乗和 S の設定
- (6) S を最小にするパラメータを推定

2.5 薬物動態の解析

p.118

- (1) 薬物動態モデルの導出
- (2) モデルの性質
- (3) Excel ソルバーによるパラメータ推定
- (4) JMP [非線形回帰] によるパラメータ推定
- (5) 水準の取り方

使用するファイル

Excelファイル「改2非線形.xlsx」

JMPファイル「25-PK1.jmp」「25-PK2.jmp」

サイエンティスト社ホームページからダウンロード

JMP 10.0.2 の出力を表示

テキストの
該当ページ

★プレゼンテーションの
スピーカーノートを、
PDF の注釈に変換してあります



●課題 2.5

薬物動態：生体での一連のプロセス（吸収 → 分布 → 代謝 → 排泄）における薬物量の経時変化

吸収：薬物が経口、注射、皮膚などの経路で生体に取り込まれ、体循環血液中に到達

分布：薬物が血流によって各組織・臓器に移行（薬物が作用部位に到達して効果を現す）

代謝：薬物が肝臓などで生体内変化を受ける（酵素による不活性化・活性化）

排泄：薬物やその代謝物が、尿・胆汁などにより生体から排出される（生体から消失）

PK：Pharmacokinetics ADME（アドメ）：Absorption（吸収）, Distribution（分布）, Metabolism（代謝）, Excretion（排泄）

薬物動態に関する多くの専門書があり、内容の豊富な分野

本節では、理想的な場を想定する単純なモデルで、基本的な考え方だけに限定して説明する
（ここでは、専門分野に深入りしない）

説明に用いる記号は、薬物動態の分野で用いられる記号にとらわれていない
（専門書と読み比べるときは、適宜、読み替え）



(1) 薬物動態モデルの導出

薬物動態の単純なモデル



●薬物動態に関わるプロセス

薬物の投与と吸収のプロセス

静脈内注射：薬物は静脈内に一度に投与される

経口投与：薬物は口から胃を経て腸管に入り、小腸から徐々に血液中に吸収される

皮下注射：薬物は皮下に保存され、徐々に血液中に吸収される

点滴：薬物は静脈に連続的に投与される（点滴静脈注射） → 最後の補足で説明

経口投与（錠剤）：錠剤の崩壊・溶出、吸収部位へ移動、吸収部位から血液中に吸収

薬物の代謝・排泄のプロセス

主として、血液中の薬物は肝臓で代謝され、腎臓を経て尿として体外に排出

肝臓や腎臓以外の臓器も関与

これらの吸収・排出のプロセスを正確にモデル化するには、専門的な知識が必要、極めて複雑
腸管から薬物が血液に吸収されるモデルについて、単純化して説明

●単純化したモデル

薬物が、腸管から徐々に血液中に吸収され、その後に排出されるプロセスを単純化したモデル
(皮下注射も同様)

左の水槽

最初、水が満たされている

水が連続流入

ある時点で ($t = 0$)、薬物を一度に投入

攪拌により、常に水槽内は均一

水溶液があふれ出て、右の水槽に流入

右の水槽

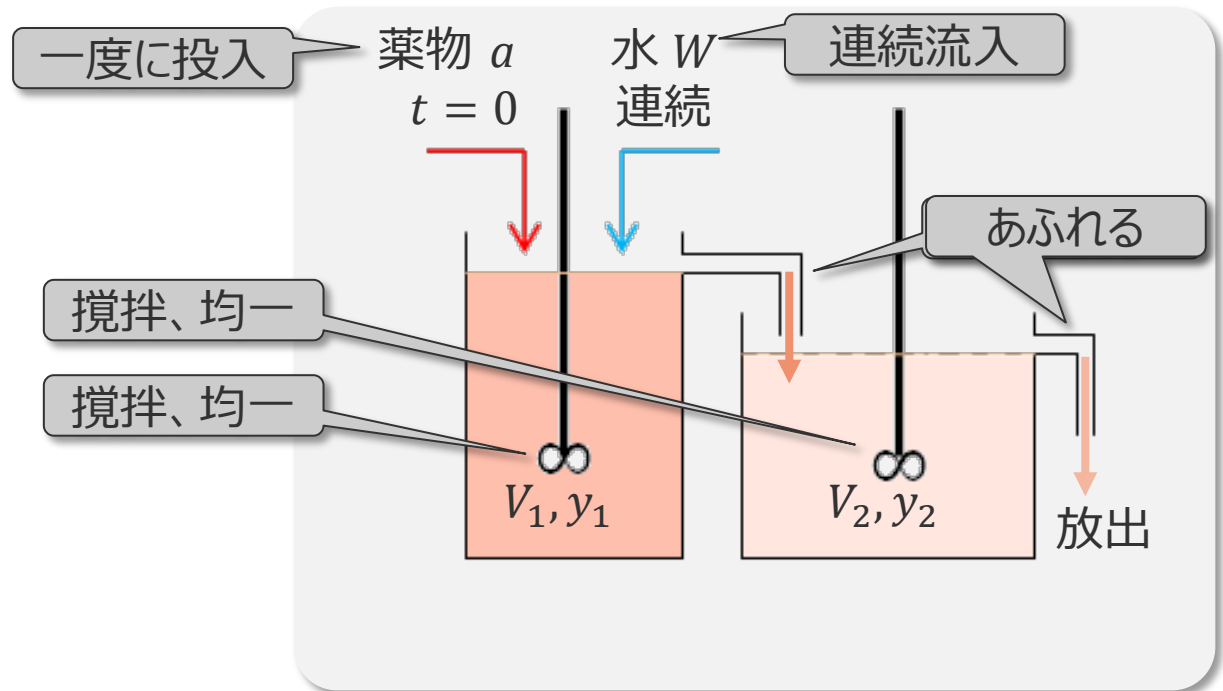
最初、水が満たされている

左の水槽から溶液が流入

攪拌により、常に水槽内は均一

水溶液があふれ出て放出

表示 2.5.1 吸収と排出の単純モデル



●単純化したモデル

薬物が、腸管から徐々に血液中に吸収され、その後に排出されるプロセスを単純化したモデル

左の水槽・・・腸管（体外環境）

最初、水が満たされている

水が連続流入

ある時点で ($t = 0$)、薬物を一度に投入

攪拌により、常に水槽内は均一

水溶液があふれ出て、右の水槽に流入

右の水槽・・・血液

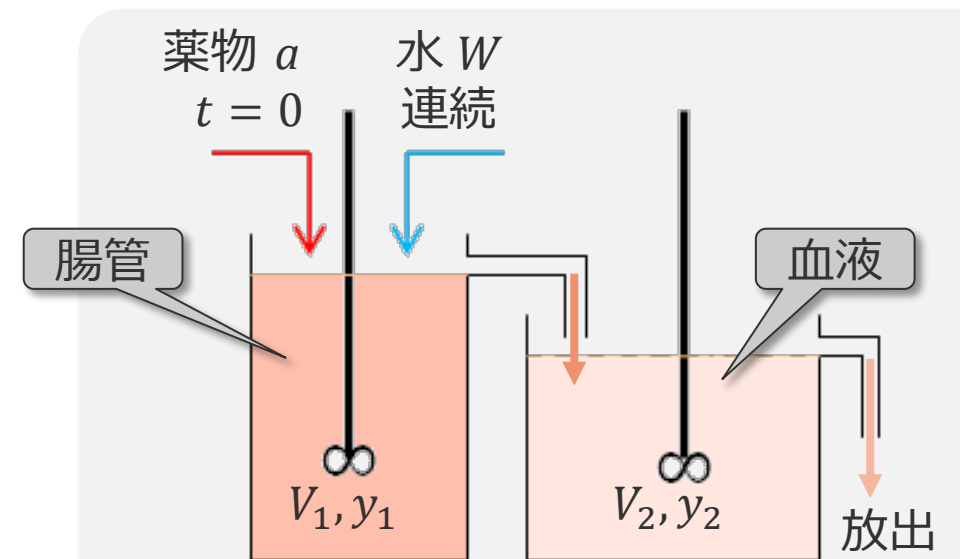
最初、水が満たされている

左の水槽から溶液が流入

攪拌により、常に水槽内は均一

水溶液があふれ出て放出

表示 2.5.1 吸収と排出の単純モデル



コンパートメントモデル

●単純化したモデル

薬物が、腸管から徐々に血液中に吸収され、その後に排出されるプロセスを単純化したモデル

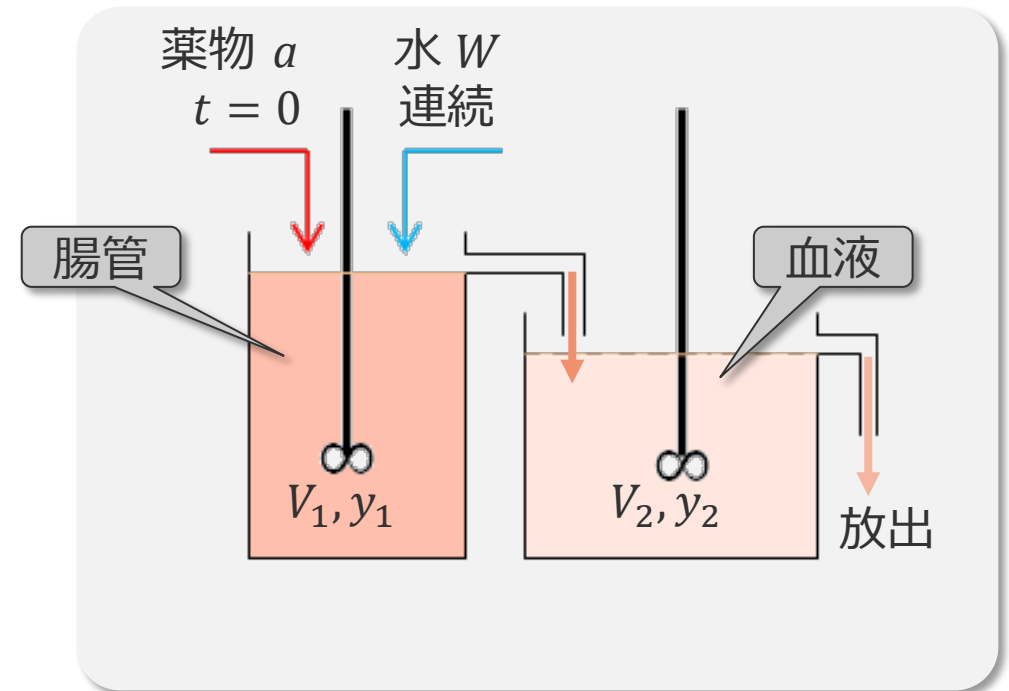
左の水槽・・・腸管

- 水の容量 : V_1
- 薬物の投入時刻 : $t = 0$
- 薬物の投入量 : a
- 水の流入量 : W (単位時間あたり、速度)
- 水槽中の薬物量 : y_1 (濃度ではなく総量)

右の水槽・・・血液

- 水の容量 : V_2
- 水槽中の薬物量 : y_2 (濃度ではなく総量)

表示 2.5.1 吸収と排出の単純モデル



●単純化したモデル

薬物が、腸管から徐々に血液中に吸収され、その後に排出されるプロセスを単純化したモデル

左の水槽・・・腸管

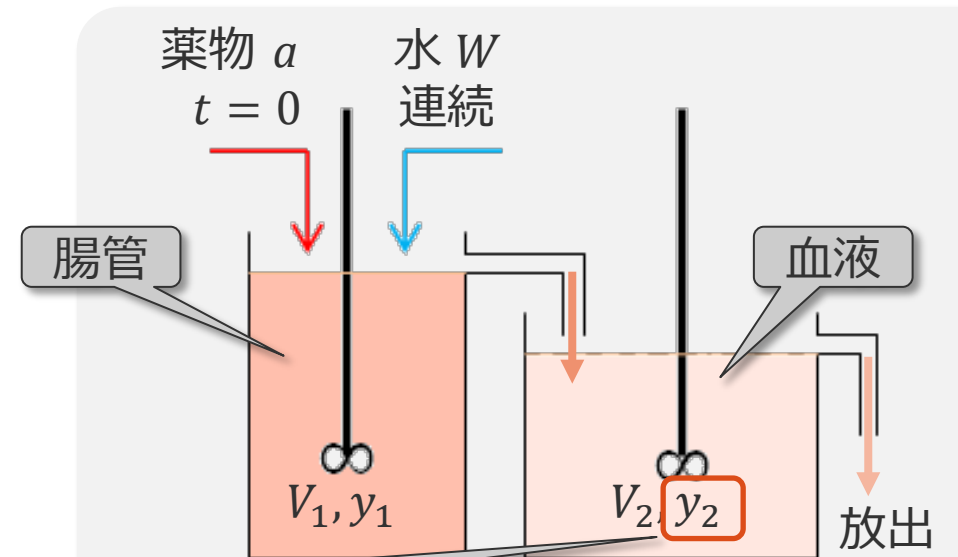
- 水の容量 : V_1
- 薬物の投入時刻 : $t = 0$
- 薬物の投入量 : a
- 水の流入量 : W (単位時間あたり、速度)
- 水槽中の薬物量 : y_1 (濃度ではなく総量)

右の水槽・・・血液

- 水の容量 : V_2
- 水槽中の薬物量 : y_2 (濃度ではなく総量)

関心の対象は血中の薬物の量 y_2
腸管の薬物投入量 a から y_1, y_2 の経時変化をモデル化

表示 2.5.1 吸収と排出の単純モデル

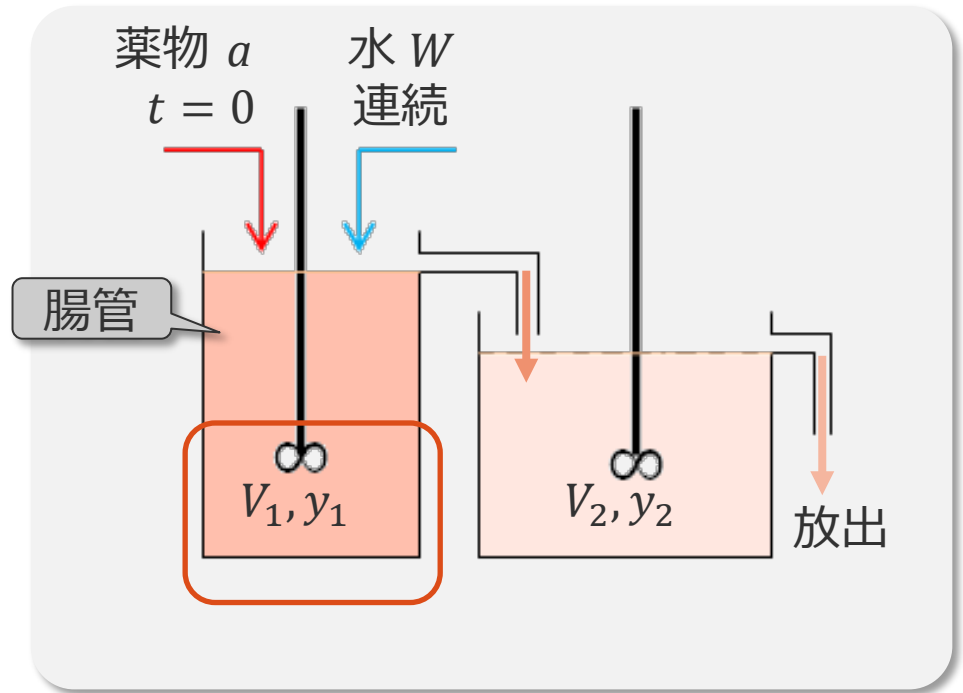


●左の水槽の薬物量（腸管の薬物量）： y_1

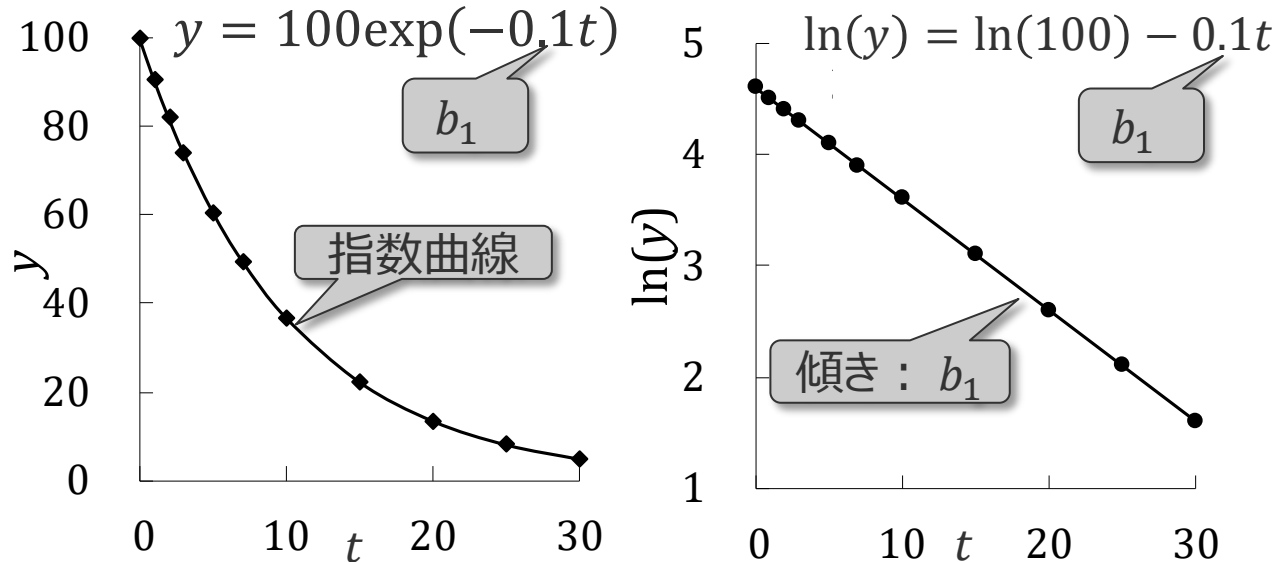
y_1 は、時間 t と共に減少、その変化は指数曲線で表される（§1.3、式(1.3.5)）

$$y_1 = a \cdot \exp(-b_1 t) \quad (2.5.1) \quad t = 0 \text{ のとき } y_1 = a$$

表示 2.5.1 吸収と排出の単純モデル



表示 1.3.2 静脈内投与後の血液中薬物量の時間推移 (p.29)



●左の水槽の薬物量（腸管の薬物量）： y_1

y_1 は、時間 t と共に減少、その変化は指数曲線で表される（[§1.3](#)、式(1.3.5)）

$$y_1 = a \cdot \exp(-b_1 t) \quad (2.5.1) \quad t = 0 \text{ のとき } y_1 = a$$

パラメータ b_1 ：消失速度定数（[§1.3](#)）

時刻 t における y の変化率を表す比例定数

水槽の容積 V_1 と単位時間に流入する水の量 W から

$$b_1 = W/V_1 \quad (2.5.2)$$

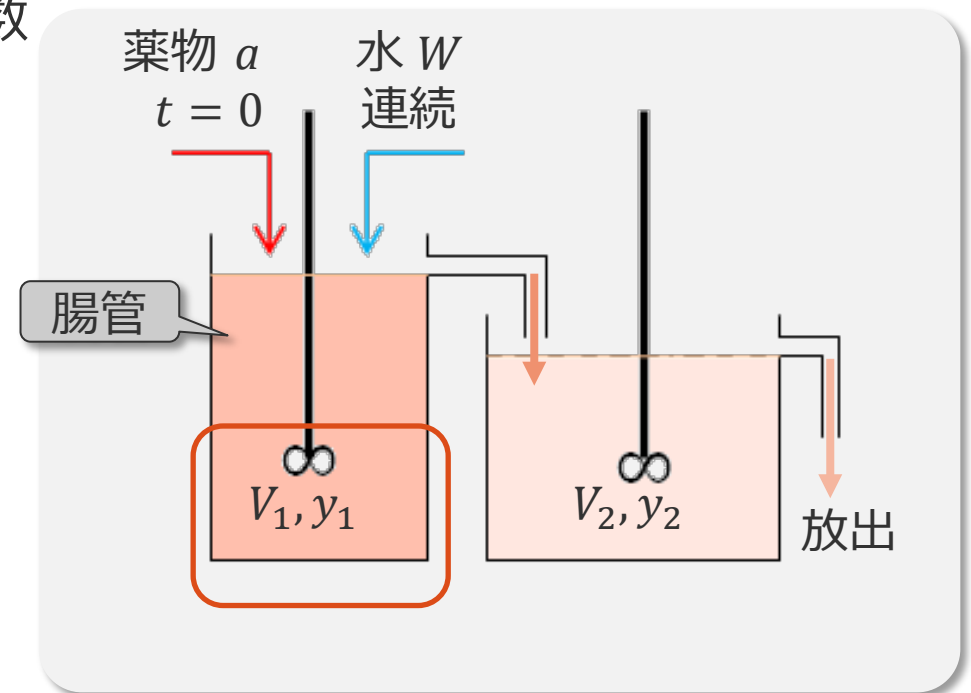
$$y = a \cdot \exp(-bt) \quad (\text{§1.3})$$

$$\frac{dy}{dt} = -b \cdot a \cdot \exp(-bt) = -by$$

b ：消失速度定数

薬剤の消失速度はその量 y に比例する

表示 2.5.1 吸収と排出の単純モデル



薬物動態モデルの導出

- 左の水槽の薬物量（腸管の薬物量）： y_1

y_1 は、時間 t と共に減少、その変化は指数曲線で表される（[§1.3](#)、

$$y_1 = a \cdot \exp(-b_1 t) \quad (2.5.1) \quad t = 0 \text{ のとき } y_1 = a$$

パラメータ b_1 ：消失速度定数（[§1.3](#)）

時刻 t における y の変化率を表す比例定数

水槽の容積 V_1 と単位時間に流入する水の量 W から

$$b_1 = W/V_1 \quad (2.5.2)$$

$$y = a \cdot \exp(-bt) \quad (\text{§1.3})$$

$$\frac{dy}{dt} = -b \cdot a \cdot \exp(-bt) = -by$$

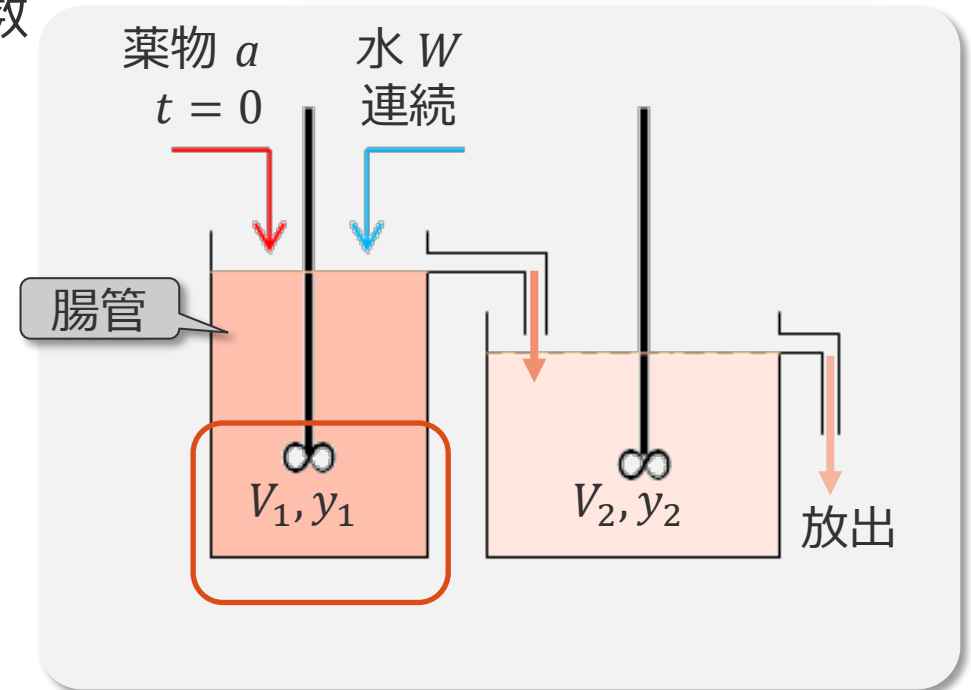
b ：消失速度定数

薬剤の消失速度はその量 y に比例する

左の水槽内の薬物濃度とあふれ出た水溶液の薬物濃度は同一ではない
 t 時間後の薬物量 y_1 は以下ではないことに注意

$$y_1 = a \times \frac{V_1}{V_1 + Wt}$$

表示 2.5.



薬物動態モデルの導出

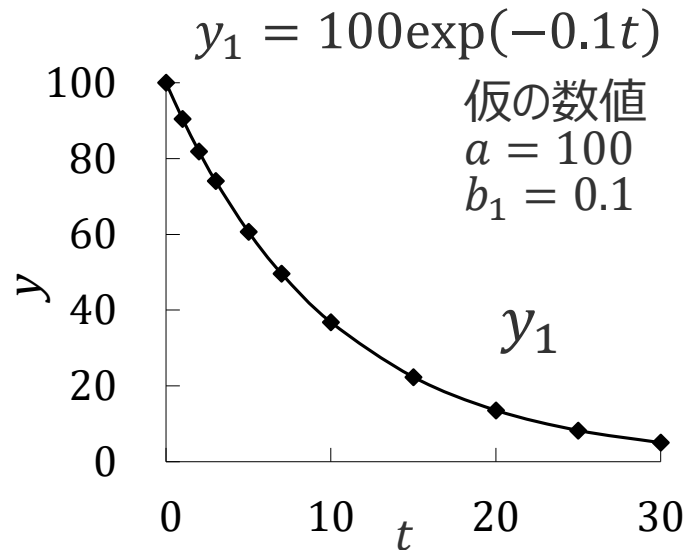
- 右の水槽の薬物量（血液の薬物量）： y_2
放出がない場合

$$\begin{aligned}
 t = 0 & \quad y_1 = a \\
 t \text{ 時間後} & \quad y_1 = a \cdot \exp(-b_1 t) \quad (2.5.1)
 \end{aligned}$$

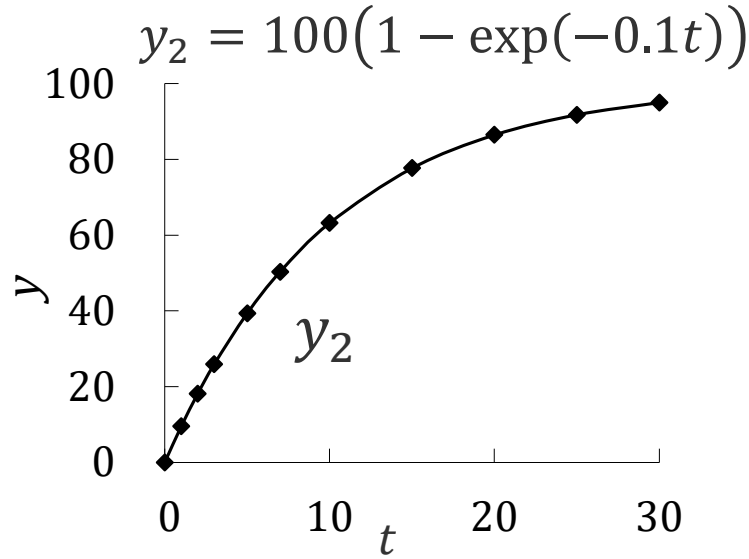
y_2 は時間 t と共に変化、時間 t までに右の水槽に流入する（存在する）薬剂量 y_2 は

$$\begin{aligned}
 y_2 &= a - a \cdot \exp(-b_1 t) \quad \leftarrow t=0 \text{ と } t \text{ 時間後の } y_1 \text{ の差} \\
 &= a(1 - \exp(-b_1 t)) \quad (2.5.3)
 \end{aligned}$$

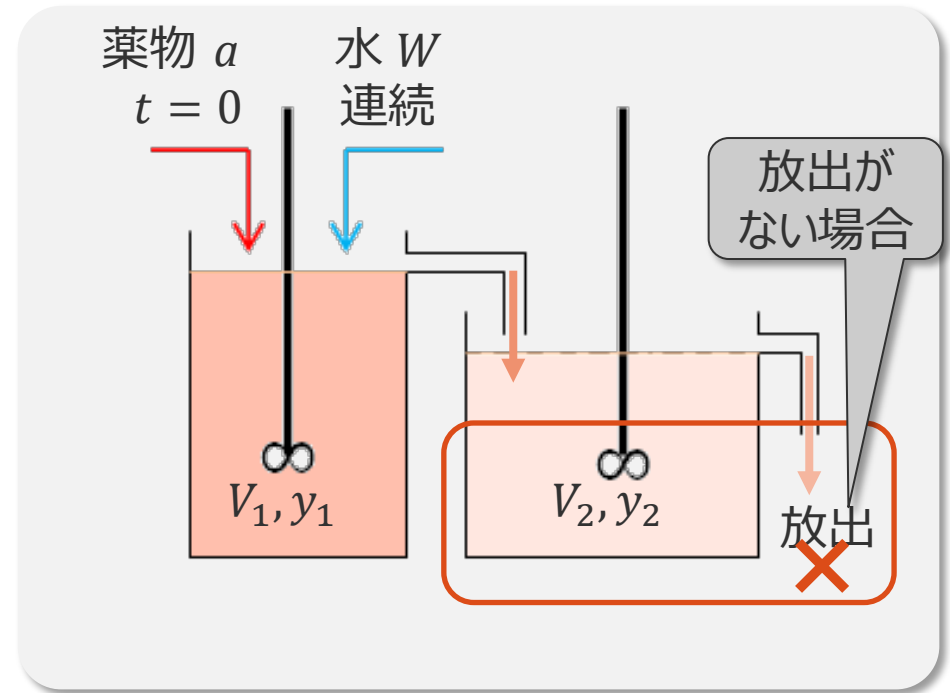
左の水槽の薬物量



右の水槽の薬物量



表示 2.5.1 吸収と排出の単純モデル



薬物動態モデルの導出

●右の水槽の薬物量（血液の薬物量）： y_2

放出がある場合

左の水槽から流入する単位時間あたり薬物量（流入速度）は y_1 に比例

右の水槽から流出する単位時間あたり薬物量（流出速度）は y_2 に比例

y_2 の変化速度は、薬物の流入速度と流出速度の差

$$\frac{dy_2}{dt} = b_1 y_1 - b_2 y_2 = b_1 \cdot a \cdot \exp(-b_1 t) - b_2 y_2 \quad (2.5.4)$$

$$b_1 = W/V_1$$

$$b_2 = W/V_2$$

$$y_1 = a \cdot \exp(-b_1 t) \quad (2.5.1)$$

右の水槽の単位時間あたり流入量と流出量はともに W

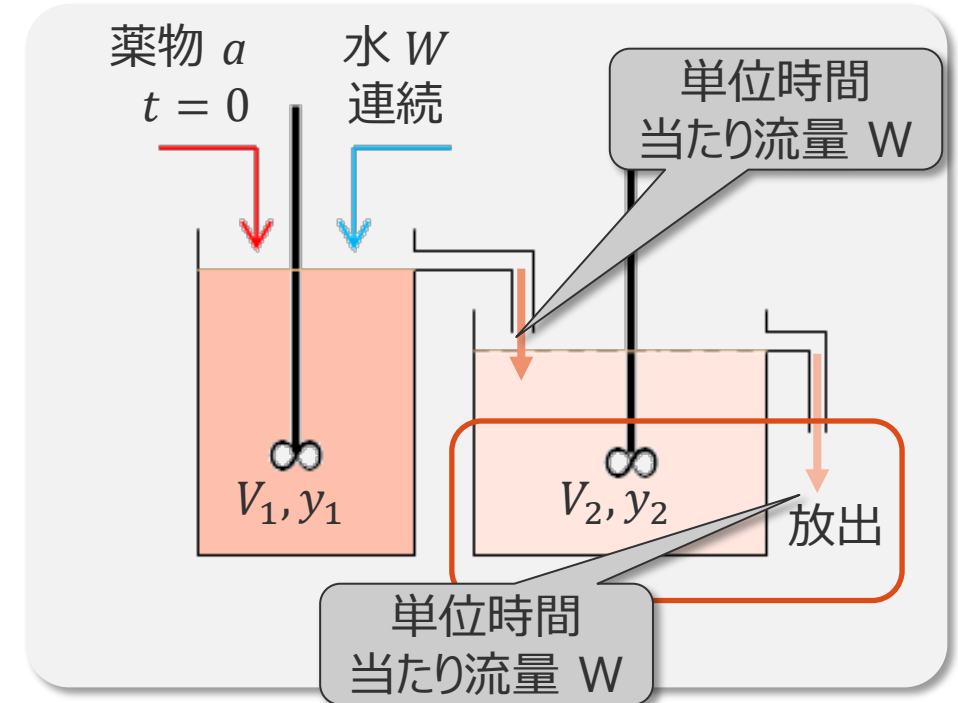
右の水槽に別の水が投入されると、別の式になる

b_2 ：血液の循環量や腎臓でのろ過能力を統合した排泄速度定数とする

$$\frac{dy}{dt} = -by$$

b ：消失速度定数
 $b > 0$

表示 2.5.1 吸収と排出の単純モデル



●右の水槽の薬物量（血液の薬物量）： y_2

$$\frac{dy_2}{dt} = b_1 a \cdot \exp(-b_1 t) - b_2 y_2 \quad (2.5.4)$$

$$y_2 = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.5)$$

(微分方程式の解法 §2.6 補遺(1) p.127 参照)

曲線は最大値をもつ山形の曲線 ($b_2 > 0$)

b_2 が大きい（排泄が速い）と

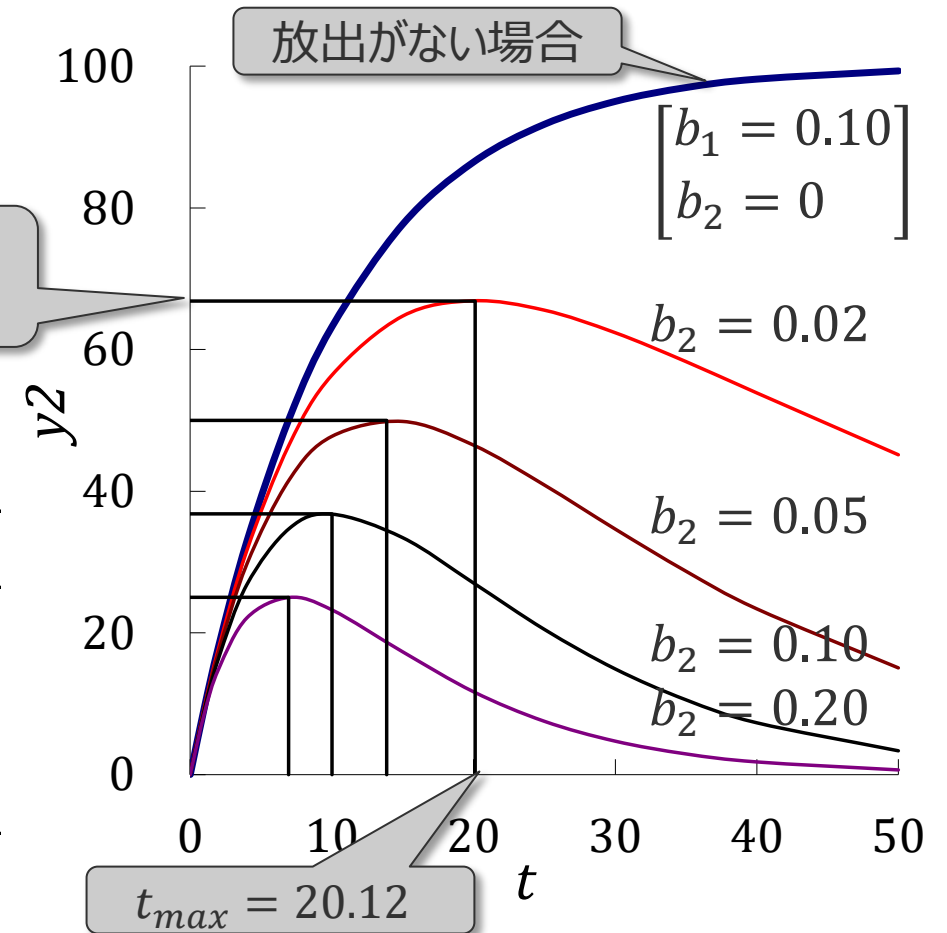
山の高さ (C_{max}) は低くなり

その位置 (t_{max}) は左に移動

t_{max} 、 C_{max} の求め方は次項で説明

b_2	t_{max}	C_{max}
0.02	20.12	66.87
0.05	13.86	50.00
0.10	10.00	36.79
0.20	6.93	25.00

表示 2.5.2 血中薬物量の時間変化(1)





(2) モデルの性質

曲線（式(2.5.6)）の特徴を表す量

$$C_{max}, t_{max}, AUC$$

●モデル

薬物量 y_2 : 血液中の薬物量の経時変化・・・血中濃度の経時変化と考える

$$y_2 = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.5)$$

(濃度 = 薬物量 / 血液量)

両辺を分布容積で
除すと濃度になる

血中濃度 y の経時変化を表す式 ($y_2 \rightarrow y$)

$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.6)$$

パラメータ

パラメータ b_1 : 血液への吸収速度定数、 b_2 : 血液からの排泄速度定数

パラメータ a : 投与量や血液量などの多くの要素が含まれる

時間 t とともに変化する曲線の特徴を表す量

y が最大になる時間 (t_{max})、山の高さ (C_{max})、曲線の下面積 (AUC , 第2部 [§7.4](#))

● 曲線の特徴を表す量

式(2.5.6)からの誘導は §2.6(1) を参照

$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.6)$$

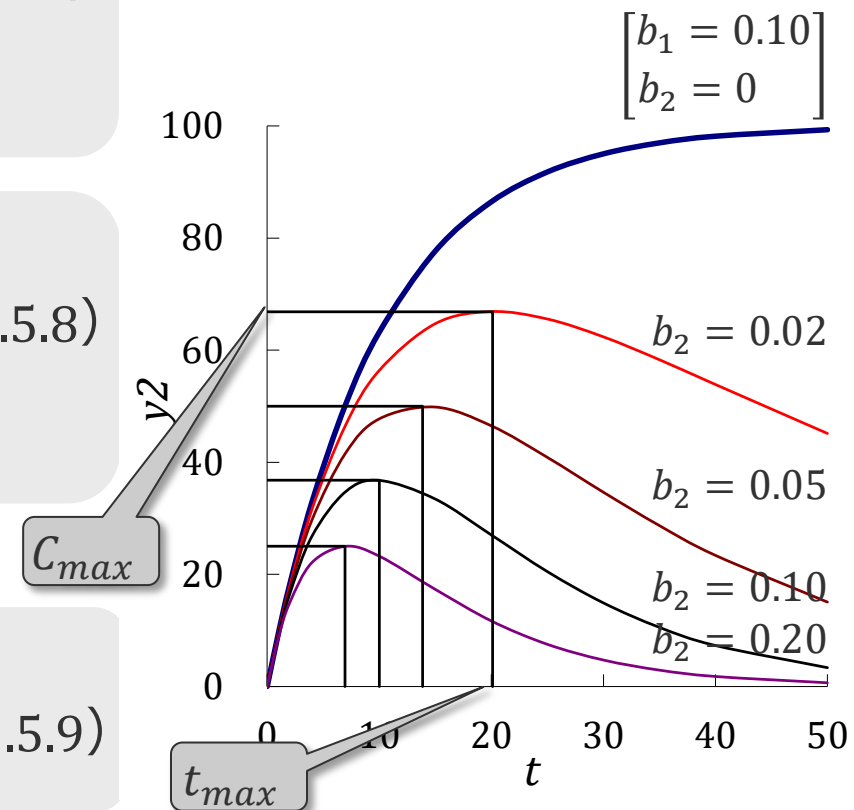
$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} = \frac{\ln(b_2) - \ln(b_1)}{b_2 - b_1} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.7)$$

$$= 1/b_1 = 1/b_2 \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1/(b_1/b_2 - 1)} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.8)$$

$$= a/e \quad e \text{ は自然対数の底} \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

$$AUC = \int_0^\infty y dt = \frac{a}{b_2} \quad (2.5.9)$$



● 曲線の特徴を表す量

$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} = \frac{\ln(b_2) - \ln(b_1)}{b_2 - b_1} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.7)$$

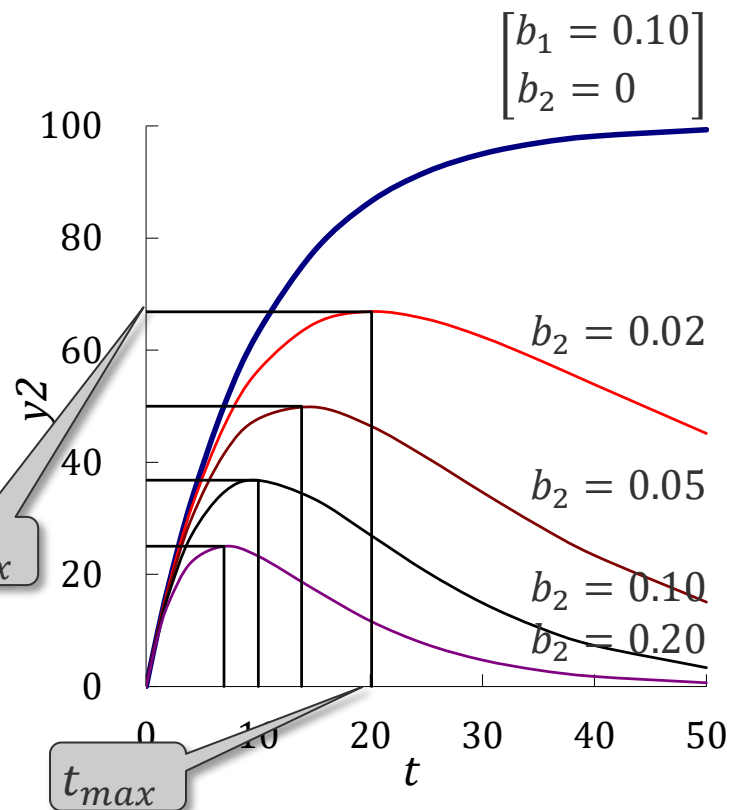
$$= 1/b_1 = 1/b_2 \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

b_1, b_2 を入れ替えても t_{max} は変わらない

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1/(b_1/b_2 - 1)} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.8)$$

$$= a/e \quad e \text{ は自然対数の底} \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

$$AUC = \int_0^{\infty} y dt = \frac{a}{b_2} \quad (2.5.9)$$



● 曲線の特徴を表す量

$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} = \frac{\ln(b_2) - \ln(b_1)}{b_2 - b_1} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.7)$$

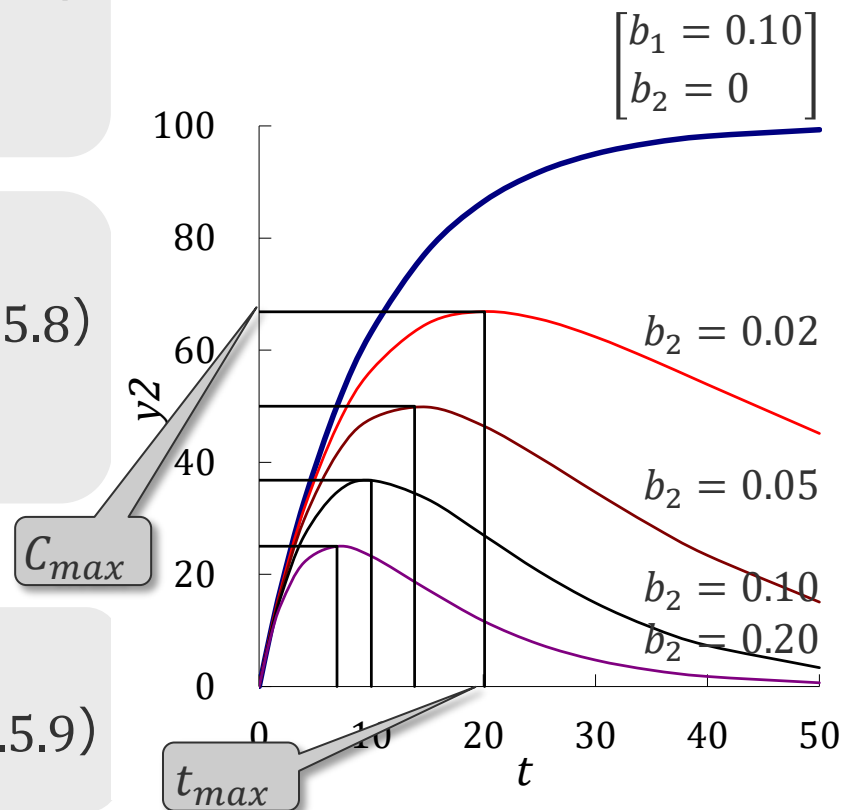
$$= 1/b_1 = 1/b_2 \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1/(b_2-1)} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.8)$$

$$= a/e \quad e \text{ は自然対数の底} \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

$$AUC = \int_0^{\infty} y dt = \frac{a}{b_2} \quad (2.5.9)$$

C_{max} は $a, b_1/b_2$ のみで決まる
 排泄速度定数 b_2 が大きいと、山の高さは低い



● 曲線の特徴を表す量

$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} = \frac{\ln(b_2) - \ln(b_1)}{b_2 - b_1} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき})$$

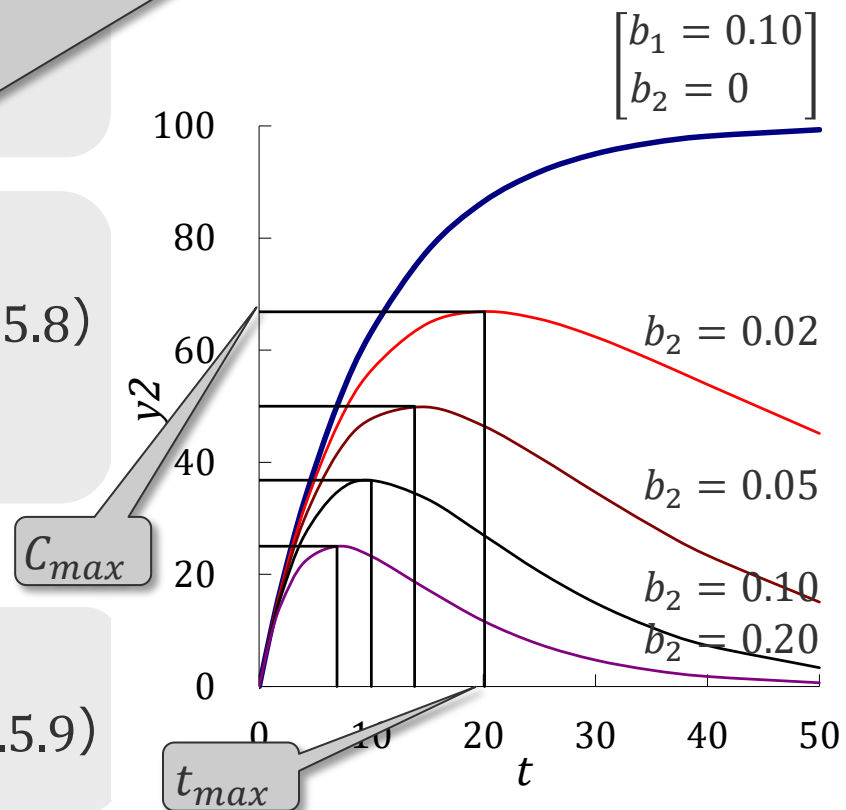
$$= 1/b_1 = 1/b_2 \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1/(b_2-1)} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.8)$$

$$= a/e \quad e \text{ は自然対数の底} \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

$$AUC = \int_0^{\infty} y dt = \frac{a}{b_2} \quad (2.5.9)$$

a, b_2 のみで決まる (吸収速度定数 b_1 は無関係)
 静脈内に直接一度に注入した場合と、
 腸管から徐々に吸収された場合とで、 AUC は等しい





● 曲線の特徴を表す量

$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} = \frac{\ln(b_2) - \ln(b_1)}{b_2 - b_1} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.7)$$
$$= 1/b_1 = 1/b_2 \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

投与量 a に依存しない

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1/(b_1-1)} \quad (b_1 \neq b_2 \text{ のとき}) \quad (2.5.8)$$
$$= a/e \quad e \text{ は自然対数の底} \quad (b_1 = b_2 \text{ のとき})$$

投与量 a に比例する

$$AUC = \int_0^{\infty} y dt = \frac{a}{b_2} \quad (2.5.9)$$

投与量 a に比例する

●パラメータと 曲線の特性

表示 2.5.3
血中薬物量の
時間変化

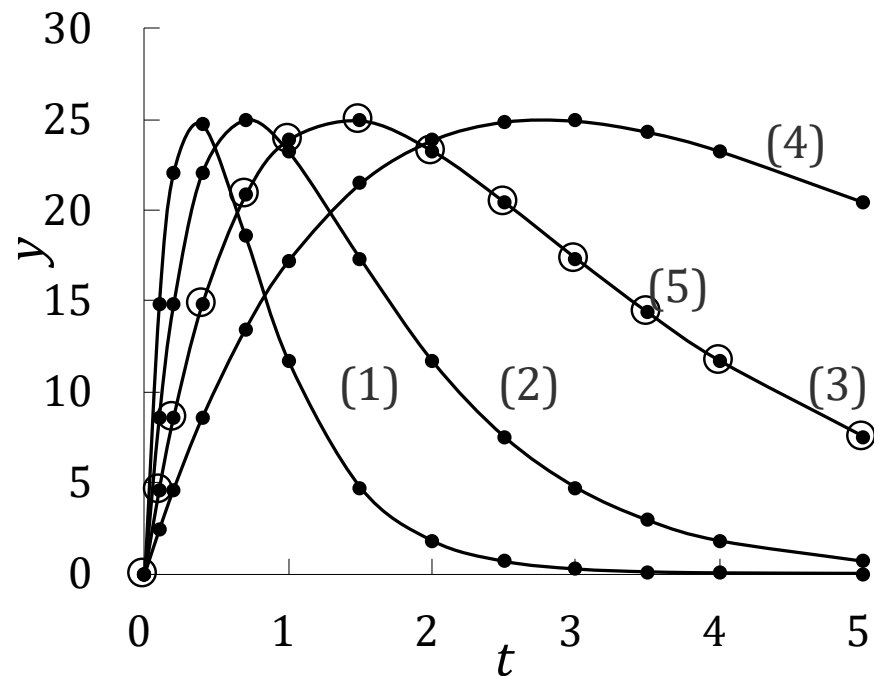
a	100.00	100.00	100.00	100.00	50.00
b_1	2.00	1.00	0.50	0.25	1.00
b_2	4.00	2.00	1.00	0.50	0.50
t_{max}	0.35	0.69	1.39	2.77	1.39
C_{max}	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
AUC	25.00	50.00	100.00	200.00	100.00

t	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.1	14.84	8.61	4.64	2.41	4.64
0.2	22.10	14.84	8.61	4.64	8.61
0.4	24.74	22.10	14.84	8.61	14.84
0.7	18.58	25.00	20.81	13.48	20.81
1.0	11.70	23.25	23.87	17.23	23.87
1.5	4.73	17.33	24.92	21.49	24.92
2.0	1.80	11.70	23.25	23.87	23.25
2.5	0.67	7.53	20.44	24.88	20.44
3.0	0.25	4.73	17.33	24.92	17.33
3.5	0.09	2.93	14.36	24.31	14.36
4.0	0.03	1.80	11.70	23.25	11.70
5.0	0.00	0.67	7.53	20.44	7.53

Excel ファイル「改2非線形.xlsm」

名前ボックスから

「表示2.5.3」 (Fig25_03) を選択



モデルの性質

●パラメータと 曲線の特性

表示 2.5.3
血中薬物量の
時間変化

a	100.00	100.00	100.00	100.00	50.00
b_1	2.00	1.00	0.50	0.25	1.00
b_2	4.00	2.00	1.00	0.50	0.50
t_{max}	0.35	0.69	1.39	2.77	1.39
C_{max}	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
AUC	25.00	50.00	100.00	200.00	100.00

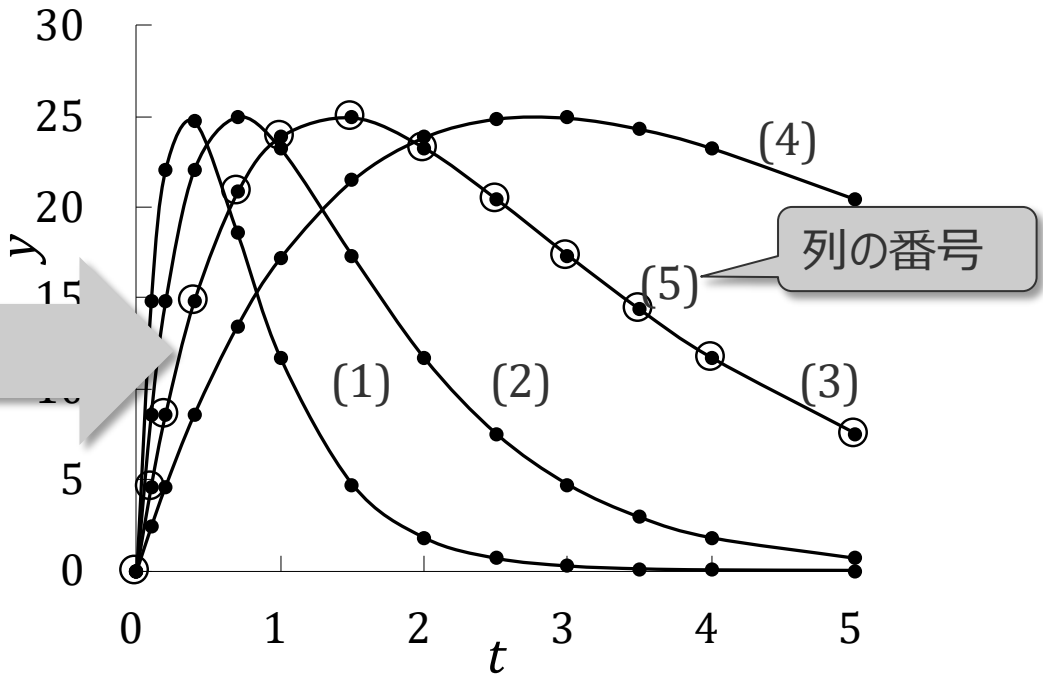
$a = 100$
 $b_1 = 0.25, 0.50, 1.00, 2.00$
 $b_2 = 2 \times b_1$

$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.6)$$

t	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.1	14.84	8.61	4.64	2.41	4.64
0.2	22.10	14.84	8.61	4.64	8.61
0.4	24.74	22.10	14.84	8.61	14.84
0.7	18.58	25.00	20.81	13.48	20.81
1.0	11.70	23.25	23.87	17.23	23.87
1.5	4.73	17.33	24.92	21.49	24.92
2.0	1.80	11.70	23.25	23.87	23.25
2.5	0.67	7.53	20.44	24.88	20.44
3.0	0.25	4.73	17.33	24.92	17.33
3.5	0.09	2.93	14.36	24.31	14.36
4.0	0.03	1.80	11.70	23.25	11.70
5.0	0.00	0.67	7.53	20.44	7.53

列の番号

y : 血中薬物量



●パラメータと 曲線の特性

表示 2.5.3
血中薬物量の
時間変化

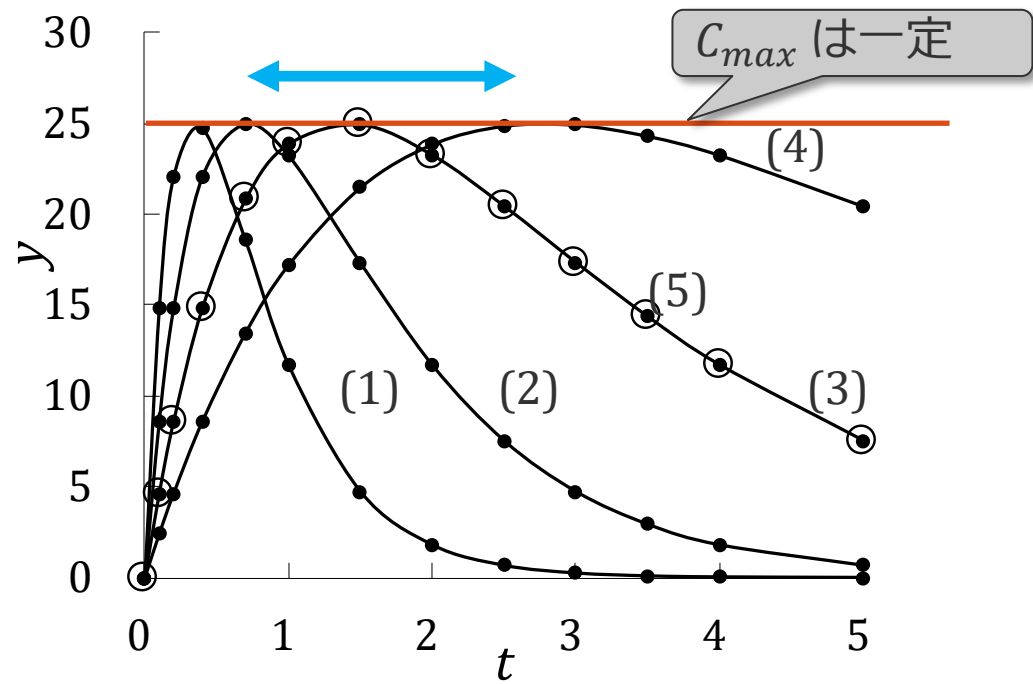
a	100.00	100.00	100.00	100.00	50.00
b_1	2.00	1.00	0.50	0.25	1.00
b_2	4.00	2.00	1.00	0.50	0.50
t_{max}	0.35	0.69	1.39	2.77	1.39
C_{max}	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
AUC	25.00	50.00	100.00	200.00	100.00

$b_2 = 2 \times b_1$ に設定 $\rightarrow b_1/b_2$ は一定

t_{max} が移動

C_{max} は $a, b_1/b_2$ のみで決まる

t	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.1	14.84	8.61	4.64	2.41	4.64
0.2	22.10	14.84	8.61	4.64	8.61
0.4	24.74	22.10	14.84	8.61	14.84
0.7	18.58	25.00	20.81	13.48	20.81
1.0	11.70	23.25	23.87	17.23	23.87
1.5	4.73	17.33	24.92	21.49	24.92
2.0	1.80	11.70	23.25	23.87	23.25
2.5	0.67	7.53	20.44	24.88	20.44
3.0	0.25	4.73	17.33	24.92	17.33
3.5	0.09	2.93	14.36	24.31	14.36
4.0	0.03	1.80	11.70	23.25	11.70
5.0	0.00	0.67	7.53	20.44	7.53



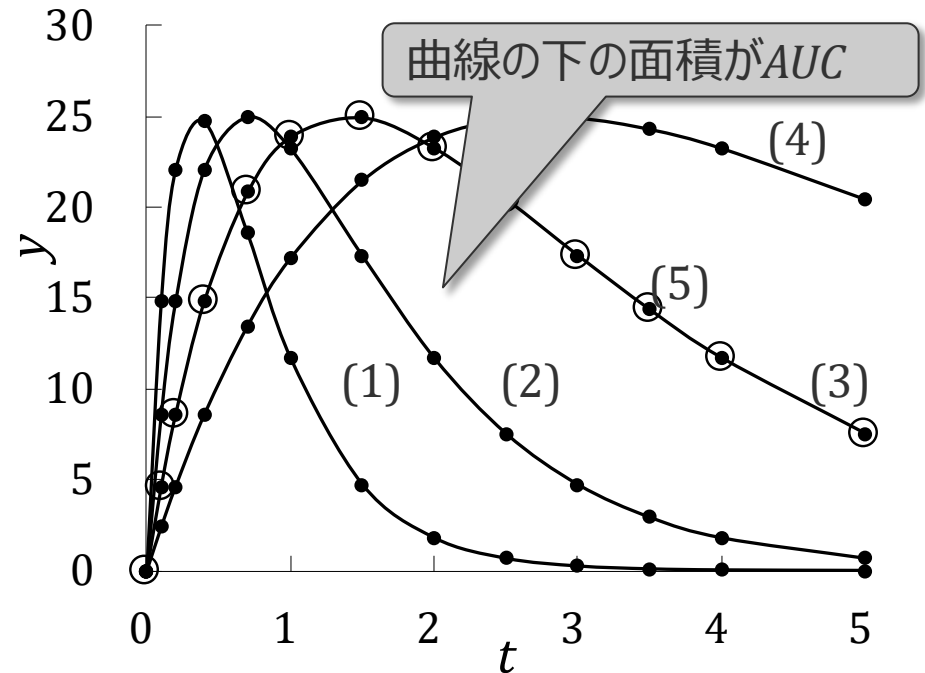
●パラメータと 曲線の特性

表示 2.5.3
血中薬物量の
時間変化

a	100.00	100.00	100.00	100.00	50.00
b_1	2.00	1.00	0.50	0.25	1.00
b_2	4.00	2.00	1.00	0.50	0.50
t_{max}	0.35	0.69	1.39	2.77	1.39
C_{max}	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
AUC	25.00	50.00	100.00	200.00	100.00

$$AUC = \frac{a}{b_2}$$

t	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.1	14.84	8.61	4.64	2.41	4.64
0.2	22.10	14.84	8.61	4.64	8.61
0.4	24.74	22.10	14.84	8.61	14.84
0.7	18.58	25.00	20.81	13.48	20.81
1.0	11.70	23.25	23.87	17.23	23.87
1.5	4.73	17.33	24.92	21.49	24.92
2.0	1.80	11.70	23.25	23.87	23.25
2.5	0.67	7.53	20.44	24.88	20.44
3.0	0.25	4.73	17.33	24.92	17.33
3.5	0.09	2.93	14.36	24.31	14.36
4.0	0.03	1.80	11.70	23.25	11.70
5.0	0.00	0.67	7.53	20.44	7.53



●パラメータと 曲線の特性

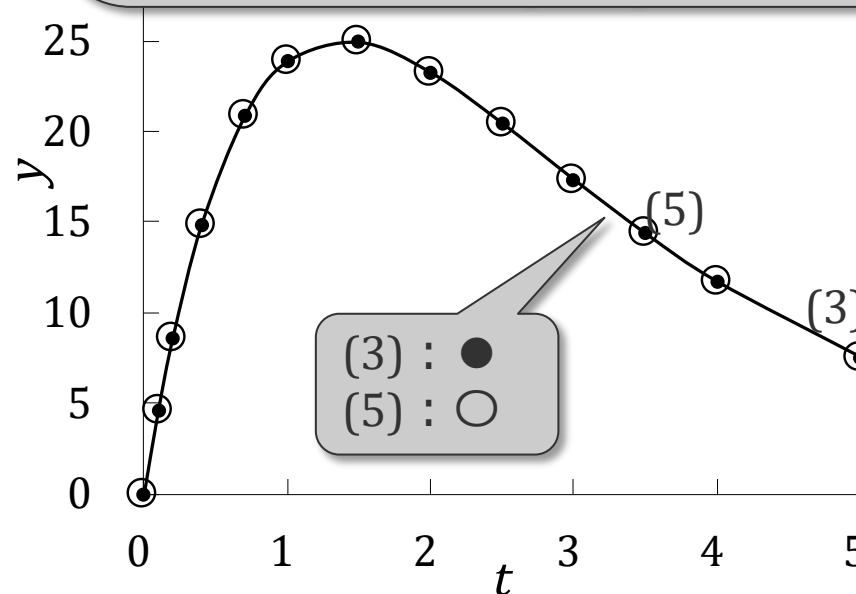
表示 2.5.3
血中薬物量の
時間変化

a	100.00	50.00
b_1	0.50	1.00
b_2	1.00	0.50
t_{max}	1.39	1.39
C_{max}	25.00	25.00
AUC	100.00	100.00

t	(3) ●	(5) ○
0.0	0.00	0.00
0.1	4.64	4.64
0.2	8.61	8.61
0.4	14.84	14.84
0.7	20.81	20.81
1.0	23.87	23.87
1.5	24.92	24.92
2.0	23.25	23.25
2.5	20.44	20.44
3.0	17.33	17.33
3.5	14.36	14.36
4.0	11.70	11.70
5.0	7.53	7.53

(3) と (5) は同じ曲線

b_1, b_2 を入れ替えた関係
(C_{max} が同じになるよう a の値を変更)
同じ曲線に 2 つのモデルがあてはまる
どちらにするかは固有技術的な判断事前
 b_1 と b_2 の大小関係が分かっている場合
(事前情報)、初期値の大きさを
この条件に設定する必要がある
(多くの薬物では $b_1 > b_2$)



●パラメータと 曲線の特徴

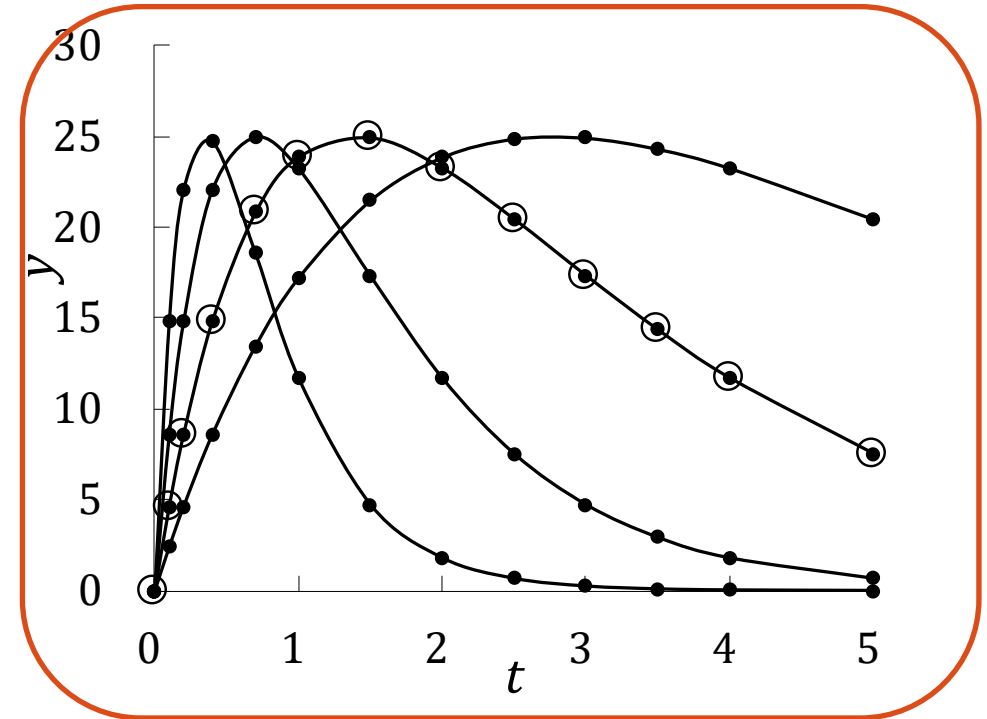
表示 2.5.3
血中薬物量の
時間変化

a	100.00	100.00	100.00	100.00	50.00
b_1	2.00	1.00	0.50	0.25	1.00
b_2	4.00	2.00	1.00	0.50	0.50
t_{max}	0.35	0.69	1.39	2.77	1.39
C_{max}	25.00	25.00	25.00	25.00	25.00
AUC	25.00	50.00	100.00	200.00	100.00

t	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
0.0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
0.1	14.84	8.61	4.64	2.41	4.64
0.2	22.10	14.84	8.61	4.64	8.61
0.4	24.74	22.10	14.84	8.61	14.84
0.7	18.58	25.00	20.81	13.48	20.81
1.0	11.70	23.25	23.87	17.23	23.87
1.5	4.73	17.33	24.92	21.49	24.92
2.0	1.80	11.70	23.25	23.87	23.25
2.5	0.67	7.53	20.44	24.88	20.44
3.0	0.25	4.73	17.33	24.92	17.33
3.5	0.09	2.93	14.36	24.31	14.36
4.0	0.03	1.80	11.70	23.25	11.70
5.0	0.00	0.67	7.53	20.44	7.53

演習2.5.1

b_1, b_2 を変化させて、
曲線がどのように変化するか確認



●演習2.5.1

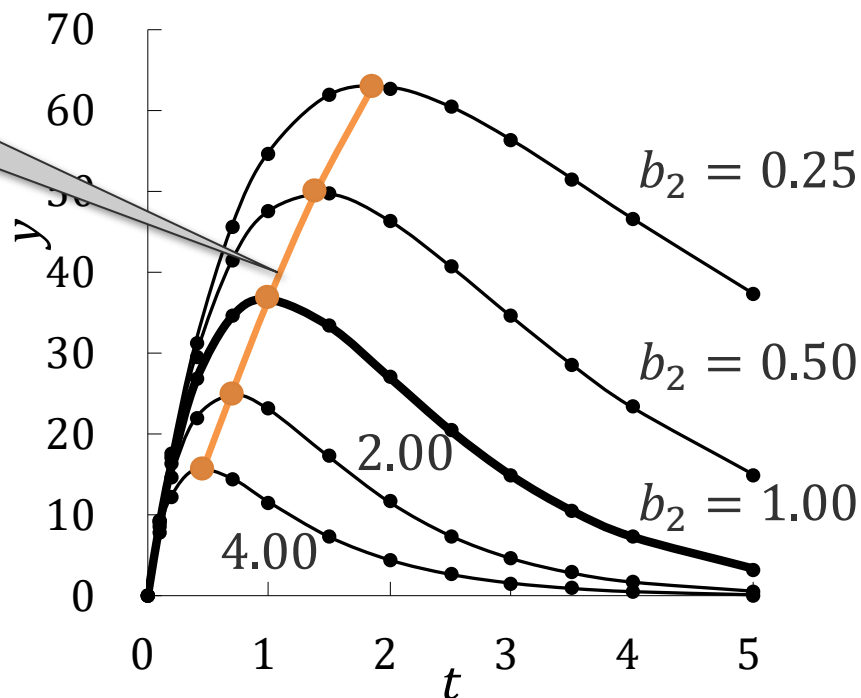
表示 2.7.5

吸収速度定数 一定

排出速度定数 増加

t_{max} は左に移動
 C_{max} は減少
 AUC は減少

a	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
b_1	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
b_2	0.25	0.50	1.00	2.00	4.00
t_{max}	1.85	1.39	1.00	0.69	0.46
C_{max}	63.00	50.00	36.79	25.00	15.75
AUC	400.00	200.00	100.00	50.00	25.00



$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} \quad (2.5.7)$$

$$= \frac{\ln(b_2) - \ln(b_1)}{b_2 - b_1}$$

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1 / \left(\frac{b_1}{b_2} - 1 \right)} \quad (2.5.8)$$

$$AUC = \int_0^{\infty} y dt = \frac{a}{b_2} \quad (2.5.9)$$

モデルの性質

●演習2.5.1

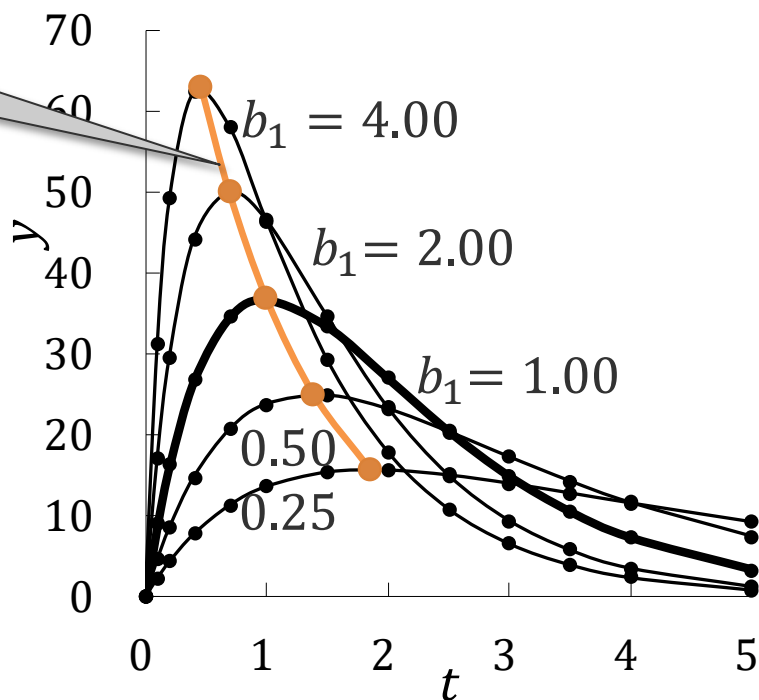
表示 2.7.5

a	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
b_1	0.25	0.50	1.00	2.00	4.00
b_2	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
t_{max}	1.85	1.39	1.00	0.69	0.46
C_{max}	15.75	25.00	36.79	50.00	63.00
AUC	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00

吸収速度定数 増加

排出速度定数 一定

t_{max} は左に移動
 C_{max} は増加
 AUC は一定



$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} \quad (2.5.7)$$

$$= \frac{\ln(b_2) - \ln(b_1)}{b_2 - b_1}$$

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1 / \left(\frac{b_1}{b_2} - 1 \right)} \quad (2.5.8)$$

$$AUC = \int_0^{\infty} y dt = \frac{a}{b_2} \quad (2.5.9)$$

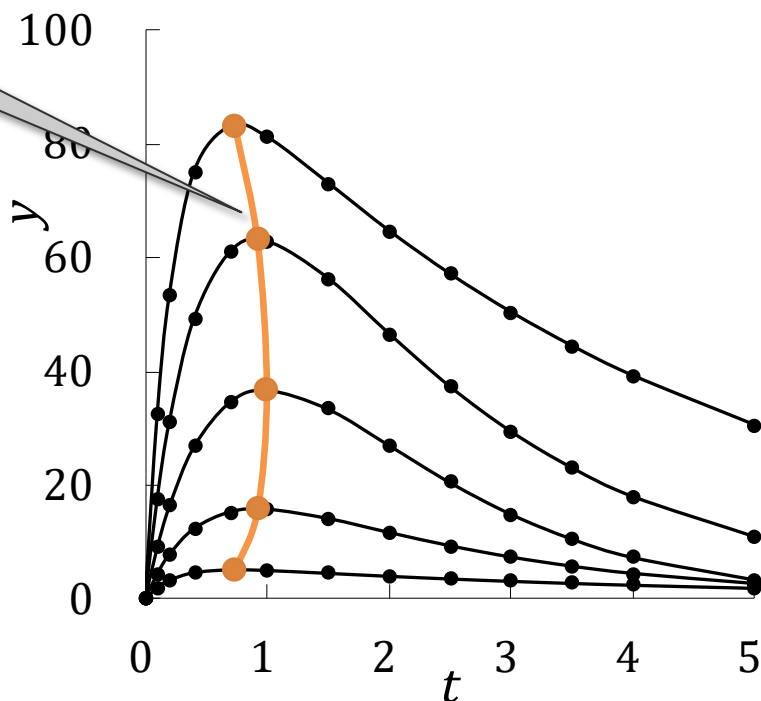
●演習2.5.1

表示 2.7.5

a	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
b_1	4.00	2.00	1.00	0.50	0.25
b_2	0.25	0.50	1.00	2.00	4.00
t_{max}	0.74	0.92	1.00	0.92	0.74
C_{max}	83.12	63.00	36.79	15.75	5.20
AUC	400.00	200.00	100.00	50.00	25.00

$$b_1 \times b_2 = 1$$

t_{max} ほぼ一定



$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} \quad (2.5.7)$$

$$= \frac{\ln(b_2) - \ln(b_1)}{b_2 - b_1}$$

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1 / \left(\frac{b_1}{b_2} - 1 \right)} \quad (2.5.8)$$

$$AUC = \int_0^{\infty} y dt = \frac{a}{b_2} \quad (2.5.9)$$



(3) Excel ソルバーによるパラメーター推定

ある事例にモデルをあてはめ

●事例

経口投与 ($t = 0$)

投与後 1、2、3、4、6、12、24 時間に、
血漿中の薬物濃度 y を測定 ($n = 7$)

- (1) モデル式 (計算式) の選択 ([§1.2](#))
- (2) パラメータ初期値の設定
- (3) 予測値 \hat{y} の計算式の入力
- (4) 残差 e (観測値 - 予測値) の設定
- (5) 残差の 2 乗和 S の設定
- (6) S を最小にするパラメータを推定

●モデルと初期値

$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.6)$$

初期値 1 ($b_1 > b_2$)

$$a = 10, b_1 = 0.5, b_2 = 0.2$$

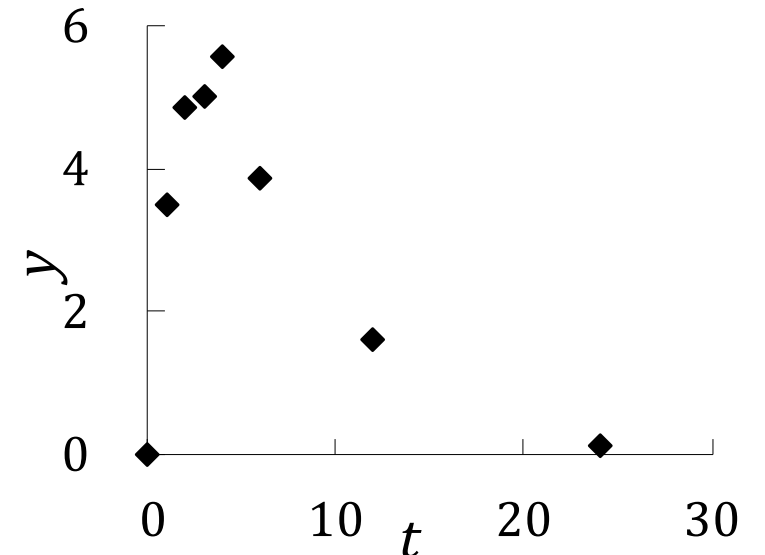
初期値 2 ($b_1 < b_2$)

$$a = 25, b_1 = 0.2, b_2 = 0.5$$

表示 2.5.4 データ (一部)

t	y
0	0.00
1	3.49
2	4.87
3	5.01
4	5.57
6	3.86
12	1.60
24	0.12

観測値ではない
 $n = 7$



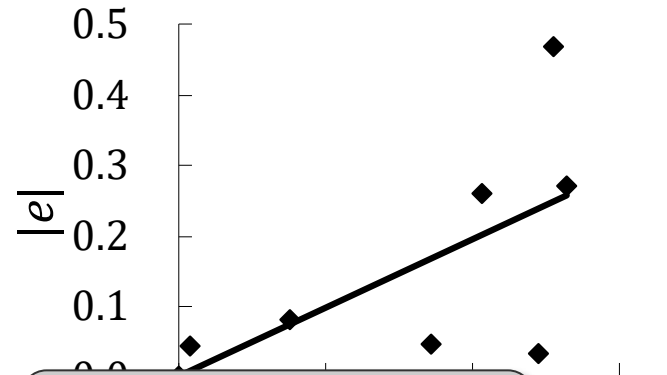
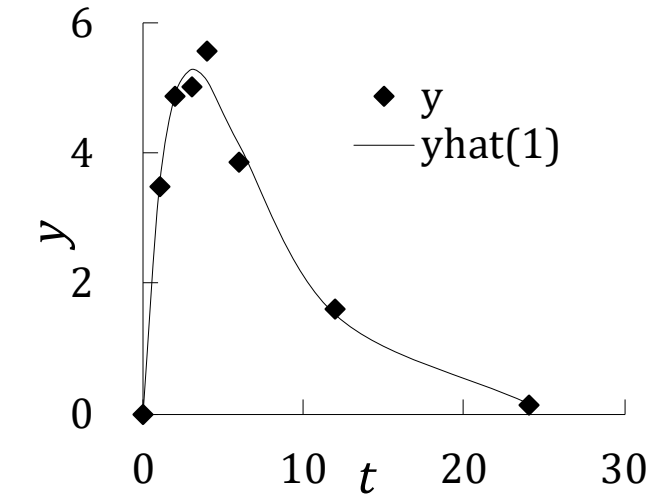
Excel ソルバーによるパラメータ推定

●ソルバーによる解

表示 2.5.4

初期値 1、初期値 2 による解は、
b1, b2 の推定値が逆の値
残差平方和は一致

	B	C	D	E	F	G	H
4	t	y	yhat(1)	yhat(2)	e		
5	0	0.00	0.00	0.00	0.00		
6	1	3.49	3.44	3.44	0.05		
7	2	4.87	4.90	4.90	0.03		
8	3	5.01	5.28	5.28	0.27		
9	4	5.57	5.10	5.10	0.47		
10	6	3.86	4.12	4.12	0.26		
11	12	1.60	1.52	1.52	0.08		
12	24	0.12	0.16	0.16	0.04		
13							
14		0.69	2.64	2.64			
15	8.86		2.64	2.64			
16							
17			初期値1	初期値2			
18	a		9.39	26.02			
19	b1		0.52	0.19			
20	b2		0.19	0.52			
21	S		0.37	0.37			
22							
23	tmax		3.07	3.07			
24	Cmax		5.28	5.28			
25	AUC		50.07	50.07			



$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t))$$

=D\$18*D\$19/(D\$19-D\$20)*
(-EXP(-D\$19*\$B12)+EXP(-D\$20*\$B12)) (2.5.6)

b1、b2 は逆の推定値

=SUMSQ(\$C\$5:\$C\$12-D5:D12) 残差の2乗和
(モデルが最もフィットしたときに残差平方和)

b1, b2 は逆の推定値
残差平方和は一致

Excel ソルバーによるパラメータ推定

● t_{max} , C_{max} , AUC

表示 2.5.4

	B	C	D	E	F	G	H
4	t	y	yhat(1)	yhat(2)	e		
5	0	0.00	0.00	0.00	0.00		
6	1	3.49	3.44	3.44	0.05		
7	2	4.87	4.90	4.90	0.03		
8	3	5.01	5.28	5.28	0.27		
9	4	5.57	5.10	5.10	0.47		
10	6	3.86	4.12	4.12	0.26		
11	12	1.60	1.52	1.52	0.08		
12	24	0.12	0.16	0.16	0.04		
13							
14	0.69		2.64	2.64			
15	8.86		2.64	2.64			
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							

$$t_{max} = \frac{\ln(b_1) - \ln(b_2)}{b_1 - b_2} \quad (2.5.7)$$

=LN(D20)-LN(D19))/(D20-D19)

$$C_{max} = a \left(\frac{b_1}{b_2} \right)^{-1 / \left(\frac{b_1}{b_2} - 1 \right)} \quad (2.5.8)$$

=D18*(D19/D20)^(-1/(D19/D20-1))

$$AUC = a/b_2 = D18/D20 \quad (2.5.9)$$

	初期値1	初期値2
a	9.39	26.02
b1	0.52	0.19
b2	0.19	0.52
S	0.37	0.37

tmax	3.07	3.07
Cmax	5.28	5.28
AUC	50.07	50.07

Excel ソルバーによるパラメータ推定

●薬物効果の持続期間 表示 2.5.4

C_{max} が半分以上である期間を求める

$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t))$$

=D\$18*D\$19/(D\$19-D\$20)*
(-EXP(-D\$19*\$B15)+EXP(-D\$20*\$B15)) (2.5.6)

	B	C	D	E	F	G	H
4	t	y	yhat(1)	yhat(2)	e		
5	0	0.00	0.00	0.00	0.00		
6	1	3.49	3.44	3.44	0.05		
7	2	4.87	4.90	4.90	0.03		
8	3	5.01	5.28	5.28	0.27		
9	4	5.57	5.10	5.10	0.47		
10	6	3.86	4.12	4.12	0.26		
11	12	1.60	1.52	1.52	0.08		
12	24	0.12	0.16	0.16	0.04		
13							
14	0.69		2.64	2.64			
15	8.86		2.64	2.64			
16							

セル B15 に 9 を入力
 ゴールシークでセル D15 が 2.64 になる
 t (セル B15) を求める → t = 8.86

同様に、セル B14 に 1 を入力
 セル D14 が 2.64 になる t (セル B14)
 を求める → t = 0.69

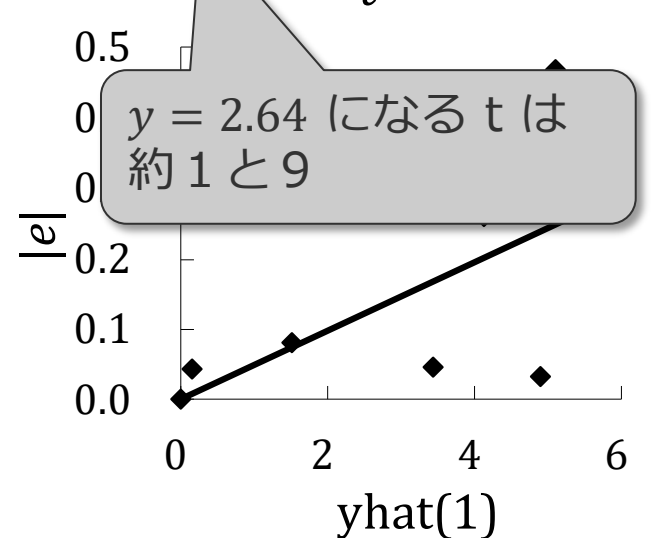
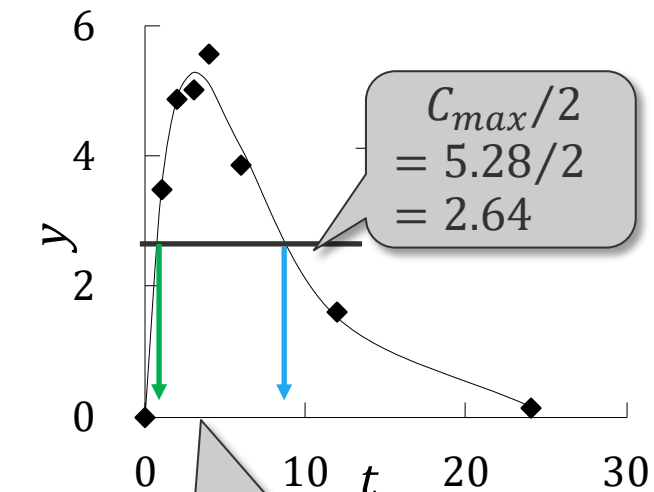
ゴールシーク

数式入力セル(E): \$D\$15

目標値(V): 2.64

変化させるセル(C): \$B\$15

OK キャンセル



Excel ソルバーによるパラメータ推定

残差の絶対値
 $|e_i| = |y_i - \hat{y}_i|$

p.123

●残差プロット

表示 2.5.4

\hat{y} が大きくなるに従って
 残差の絶対値 $|e|$ が大きくなっている

↓

一般的に

血中濃度の値が大きくなると
 誤差も大きくなる

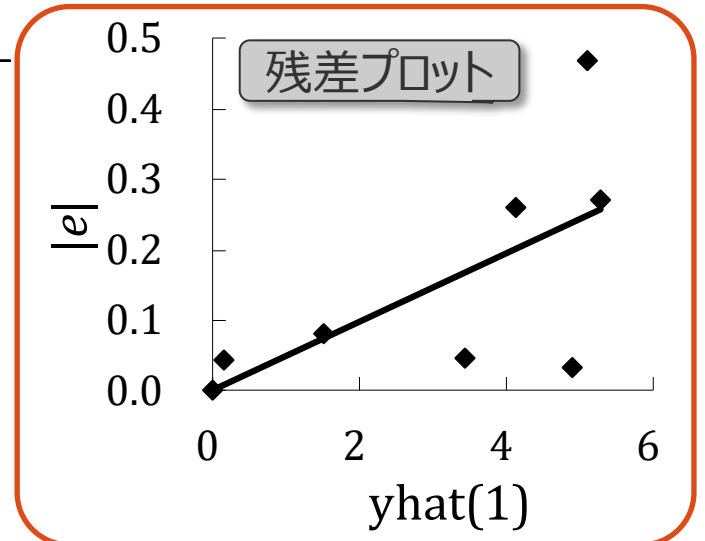
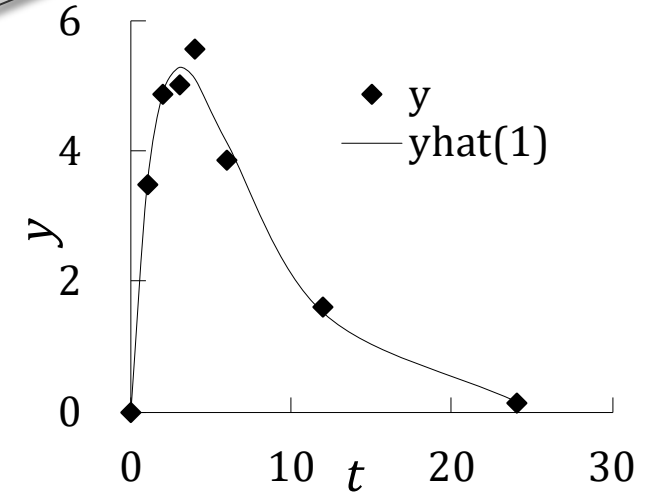
その大きさは濃度に比例
 (変動係数一定)

↓

対数変換後の値について
 非線形最小2乗法を適用 → JMP

([§2.1](#) (2) 参照)

	B	C	D	E	F	G	H
4	t	y	yhat(1)	yhat(2)	e		
5	0	0.00	0.00	0.00	0.00		
6	1	3.49	3.44	3.44	0.05		
7	2	4.87	4.90	4.90	0.03		
8	3	5.01	5.28	5.28	0.27		
9	4	5.57	5.10	5.10	0.47		
10	6	3.86	4.12	4.12	0.26		
11	12	1.60	1.52	1.52	0.08		
12	24	0.12	0.16	0.16	0.04		
13							
14	0.69		2.64	2.64			
15	8.86		2.64	2.64			
16							
17			初期値1	初期値2			
18	a		9.39	26.02			
19	b1		0.52	0.19			
20	b2		0.19	0.52			
21	S		0.37	0.37			
22							
23	tmax		3.07	3.07			
24	Cmax		5.28	5.28			
25	AUC		50.07	50.07			





(4) JMP [非線形回帰] によるパラメータ推定

ある事例にモデルをあてはめ

●データテーブルの作成

新規に JMP のデータテーブルを作成し、表示2.5.4 のデータを入力
 または Excel からコピー、「25-PK1.jmp」を利用

●モデルと初期値

$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.6)$$

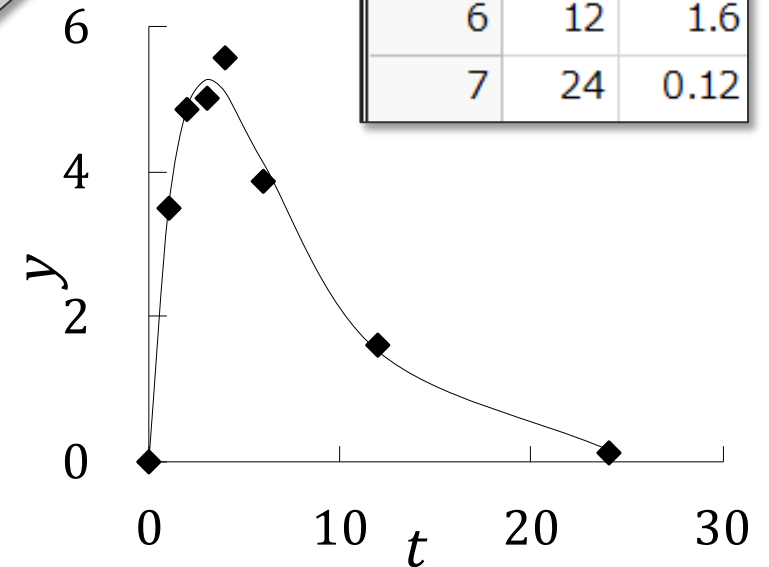
初期値 1 ($b_1 > b_2$)

$$a = 10, \quad b_1 = 0.5, \quad b_2 = 0.2$$

●予測値 \hat{y} の計算式の入力

表示2.5.4

t	y
0	0.00
1	3.49
2	4.87
3	5.01
4	5.57
6	3.86
12	1.60
24	0.12



	t	y
1	1	3.49
2	2	4.87
3	3	5.01
4	4	5.57
5	6	3.86
6	12	1.6
7	24	0.12

t=0 ない

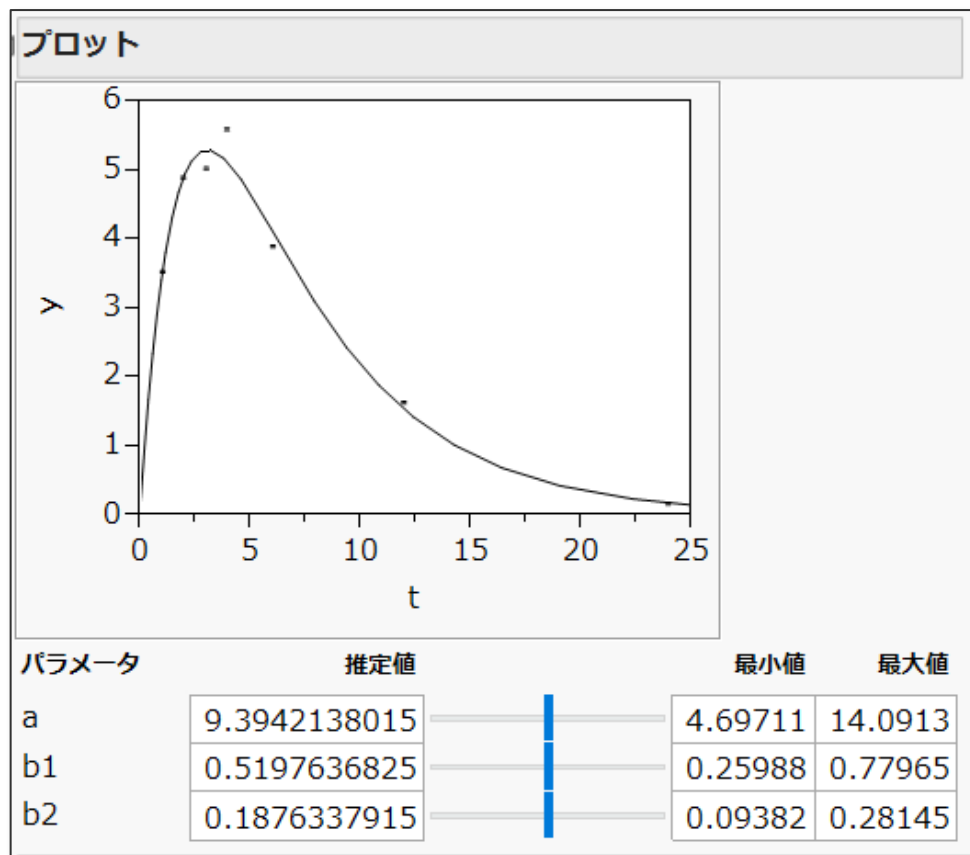
含まない

●解析結果

表示 2.5.4 (一部)

	初期値1	初期値2
a	9.39	26.02
b1	0.52	0.19
b2	0.19	0.52
S	0.37	0.37

表示 2.5.5 (左)



解

SSE	DFE	MSE	RMSE
0.3712880421	4	0.092822	0.304667

パラメータ

パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関

	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9616	0.9706
b1	-0.9616	1.0000	-0.9147
b2	0.9706	-0.9147	1.0000

●推定値の精度

近似標準誤差の相対誤差

$$\frac{s.e.[b_1]}{b_1} = \frac{0.140}{0.520} = 0.27$$

$$\frac{s.e.[b_2]}{b_2} = \frac{0.048}{0.188} = 0.26$$

パラメータ間の相関係数が高いため、
誤差が大きくなっている

ただし、 t_{max} , C_{max} , AUC の標準誤差は
大きくない (§2.6 (2) 参照)

この解析方法は十分に役立つ

詳細は、後の補足で説明

パラメータ間の
相関係数が高い

表示 2.5.5 (左)

解 精度				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関			
	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9616	0.9706
b1	-0.9616	1.0000	-0.9147
b2	0.9706	-0.9147	1.0000

信頼限界は
片側のみ
(§2.6)

JMP [非線形回帰] によるパラメータ推定

●初期値の影響

b1, b2 の初期値を
逆にして解析

右クリック
左クリックしない
ように嚴重注意

The screenshot shows the JMP interface with a list of parameters: a = 9.394213, b1 = 0.51976, and b2 = 0.187. A right-click context menu is open over b1, with the '編集...' (Edit) option selected. Below the parameter list, a mathematical model is displayed in a formula editor:

$$\frac{a * b1}{b1 - b2} * \left(\text{Exp}(-b2 * t) - \text{Exp}(-b1 * t) \right)$$

The 'パラメータの編集' (Edit Parameter) dialog box is shown for parameter b1. The name is 'b1' and the value is '0.2'. The 'OK' button is highlighted with a red arrow.

The screenshot shows the updated parameter list in JMP: a = 9.394213, b1 = 0.2, and b2 = 0.5. The values for b1 and b2 are circled in red. A callout box points to these values with the text:

$b_1 < b_2$
に変更

●初期値の影響

表示 2.5.4 (一部)

	初期値1	初期値2
a	9.39	26.02
b1	0.52	0.19
b2	0.19	0.52
S	0.37	0.37

表示 2.5.5 (左)

初期値 1 ($b_1 > b_2$)

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関			
	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9616	0.9706
b1	-0.9616	1.0000	-0.9147
b2	0.9706	-0.9147	1.0000

初期値 2 ($b_1 < b_2$)

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	26.022881137	8.67590349	6.7822505	55.0712034
b1	0.1876337728	0.04842028	0.10977216	.
b2	0.5197637448	0.13975497	.	0.92749324

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関			
	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9706	0.9784
b1	-0.9706	1.0000	-0.9147
b2	0.9784	-0.9147	1.0000

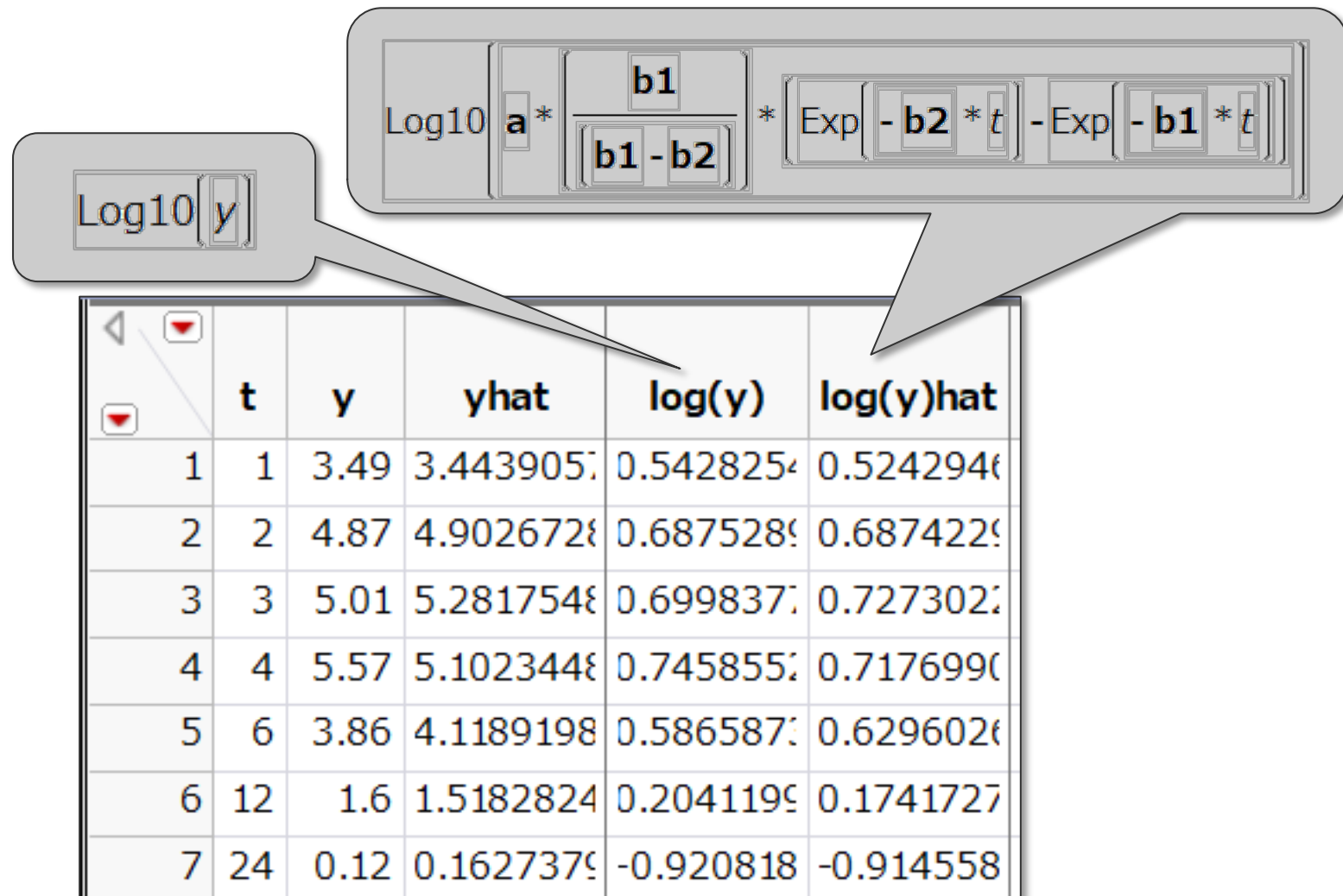
●常用対数変換による解析

血中濃度の値が大きくなると
誤差も大きくなる

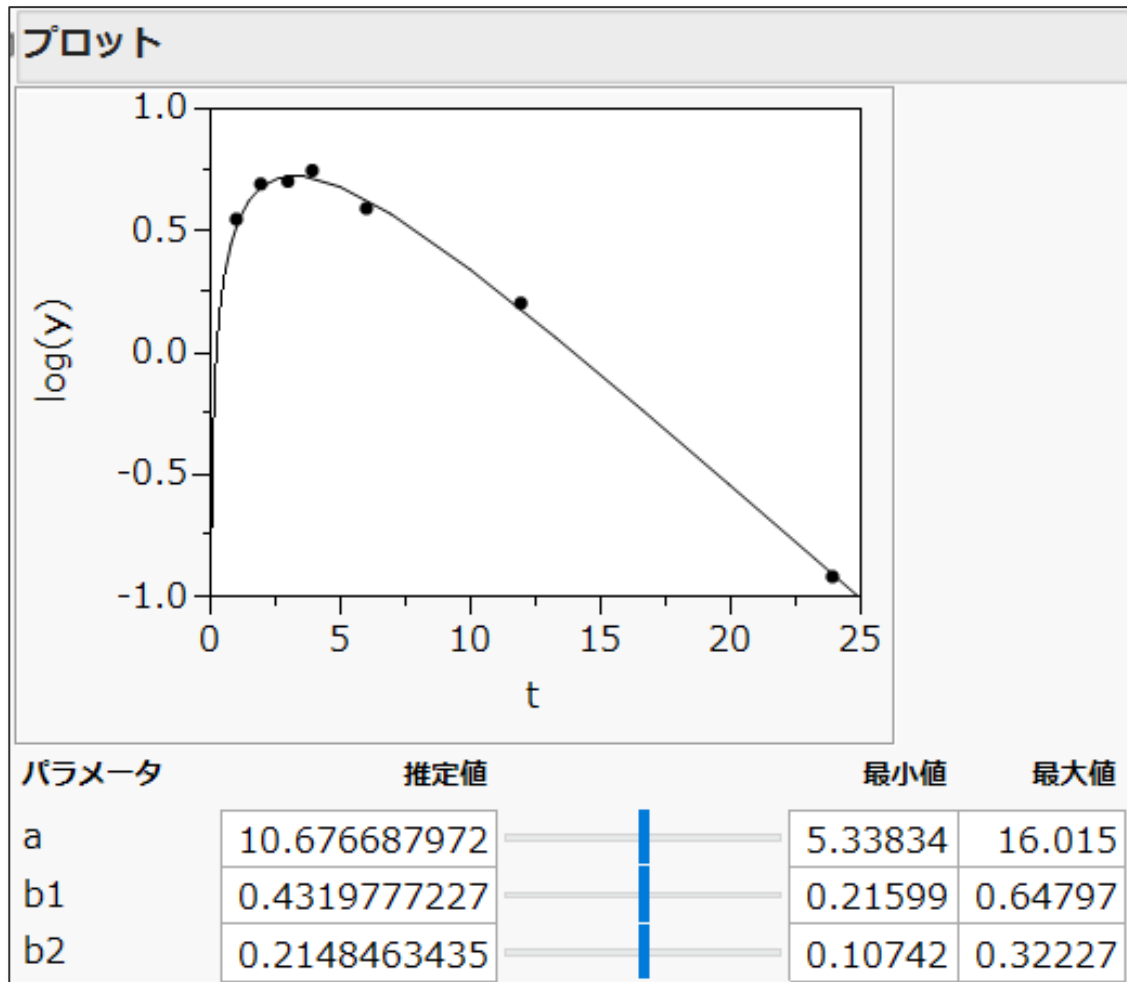
その大きさは濃度に比例
(変動係数一定)

↓

対数変換後の値について
非線形最小2乗法を適用
([§2.1](#)(2) 参照)



●常用対数変換による解析



表示2.5.5 JMP による解析結果 (右 log(y))

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.0046768183	4	0.0011692	0.0341936
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	10.676687972	0.82997291	8.79840671	.
b1	0.4319777227	0.05509217	.	0.61556971
b2	0.2148463435	0.01183892	0.18876555	.
解法: 解析 Gauss-Newton				
推定値の相関				
	a	b1	b2	
a	1.0000	-0.8660	0.9224	
b1	-0.8660	1.0000	-0.9169	
b2	0.9224	-0.9169	1.0000	

●常用対数変換による解析

推定値の近似標準誤差は、
 y よりも $\log(y)$ について解析した方がかなり小さい
 対数変換をした方が優れている

表示2.5.5 JMP による解析結果 (左 y)

解					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667	
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.	
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327	
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.	
解法: 解析 Gauss-Newton					
推定値の相関					
	a	b1	b2		
a	1.0000	-0.9616	0.9706		
b1	-0.9616	1.0000	-0.9147		
b2	0.9706	-0.9147	1.0000		

表示2.5.5 JMP による解析結果 (右 $\log(y)$)

解					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	0.0046768183	4	0.0011692	0.0341936	
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	
a	10.676687972	0.82997291	8.79840671	.	
b1	0.4319777227	0.05509217	.	0.61556971	
b2	0.2148463435	0.01183892	0.18876555	.	
解法: 解析 Gauss-Newton					
推定値の相関					
	a	b1	b2		
a	1.0000	-0.8660	0.9224		
b1	-0.8660	1.0000	-0.9169		
b2	0.9224	-0.9169	1.0000		



(5) 水準の取り方

測定時間の取り方の影響

●事例

測定範囲の違いによる影響

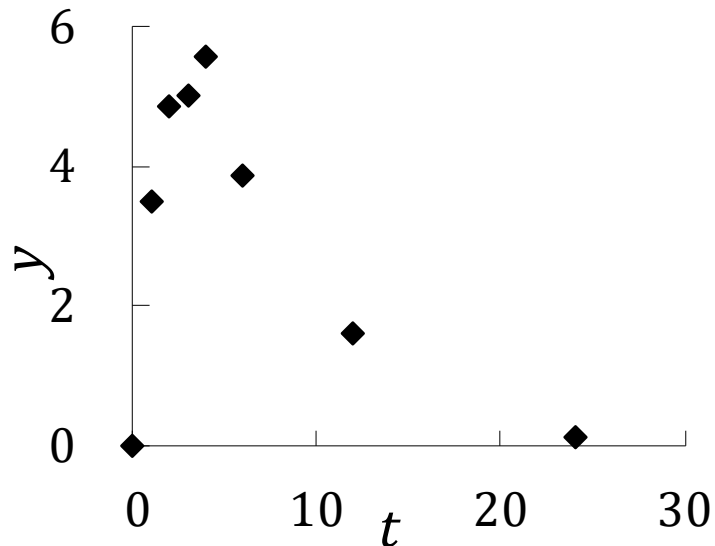
前項の事例：投与後 1、2、3、4、6、12、24 時間に薬物濃度 y を測定

本項の事例：投与後 1、2、3、4、6、8、10 時間に薬物濃度 y を測定（測定範囲が狭い）

（両者とも、水準数は同じで、同様の経時変化を示している）

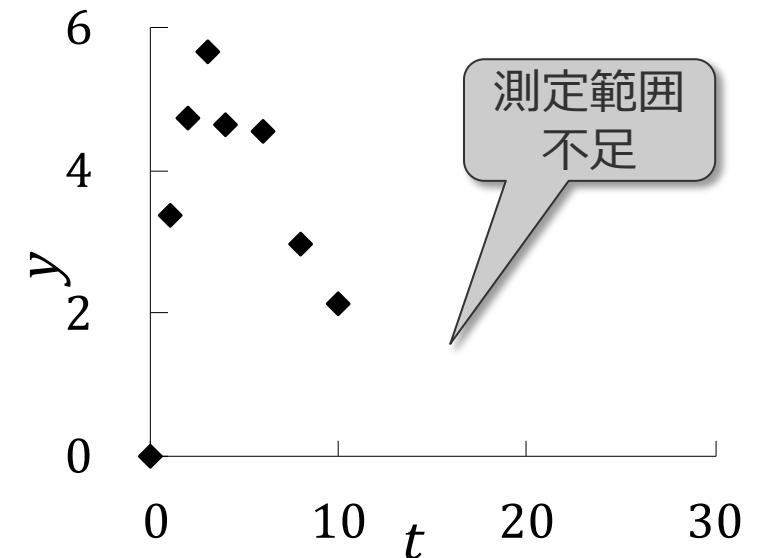
表示 2.5.4 データ（一部）

t	y
0	0.00
1	3.49
2	4.87
3	5.01
4	5.57
6	3.86
12	1.60
24	0.12



表示 2.5.6 データ（一部）

t	y
0	0.00
1	3.36
2	4.73
3	5.68
4	4.64
6	4.54
8	2.96
10	2.15



●データテーブルの作成

新規に JMP のデータテーブルを作成し、表示2.5.6 のデータを入力
または Excel からコピー、「25-PK2.jmp」を利用

●モデルと初期値

$$\log y = \log \left(a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \right) \quad (2.5.6)$$

初期値 1 ($b_1 > b_2$)

$$a = 10, b_1 = 0.5, b_2 = 0.2$$

●予測値 $\log \hat{y}$ の計算式の入力

常用対数変換して解析

表示 2.5.6

t	y
0	0
1	3.36
2	4.73
3	5.68
4	4.64
6	4.54
8	2.96
10	2.15

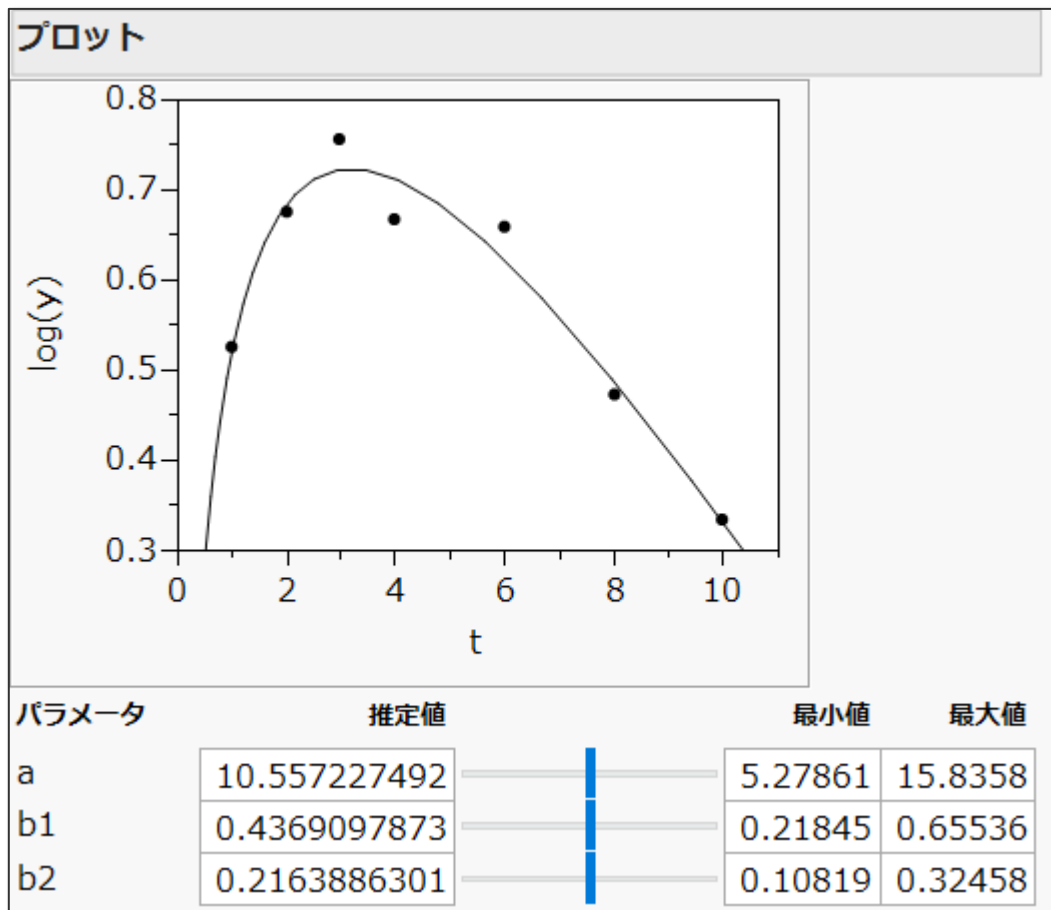
含まない

t	y	log(y)
1	3.36	0.5263392
2	4.73	0.6748611
3	5.68	0.7543483
4	4.64	0.6665179
5	6	0.6570558
6	8	0.4712917
7	10	0.3324384

常用対数変換

●パラメータ推定値

表示 2.5.6 測定範囲を狭めた場合のデータと解析結果



解

	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.0046605457	4	0.0011651	0.0341341

パラメータ

	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	10.557227492	3.28724419	6.72285583	50.9095767
b1	0.4369097873	0.17231565	.	0.88781547
b2	0.2163886301	0.0786834	0.11536083	.

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関

	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9860	0.9945
b1	-0.9860	1.0000	-0.9837
b2	0.9945	-0.9837	1.0000

●測定範囲の影響

パラメータの推定値の間の相関係数は ± 1.0 に接近しており、パラメータの推定値が不安定になっている

表示2.5.5 JMPによる解析結果 (右 $\log(y)$)
 $t = 0 \sim 24$

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.0046768183	4	0.0011692	0.0341936
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	10.676687972	0.82997291	8.79840671	.
b1	0.4319777227	0.05509217	.	0.61556971
b2	0.2148463435	0.01183892	0.18876555	.

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関			
	a	b1	b2
a	1.0000	-0.8660	0.9224
b1	-0.8660	1.0000	-0.9169
b2	0.9224	-0.9169	1.0000

表示2.5.6 測定範囲を狭めた場合のデータと解析結果
 $t = 0 \sim 10$

解				
	SSE	DFE	MSE	RMSE
	0.0046605457	4	0.0011651	0.0341341
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	10.557227492	3.28724419	6.72285583	50.9095767
b1	0.4369097873	0.17231565	.	0.88781547
b2	0.2163886301	0.0786834	0.11536083	.

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関			
	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9860	0.9945
b1	-0.9860	1.0000	-0.9837
b2	0.9945	-0.9837	1.0000

増加

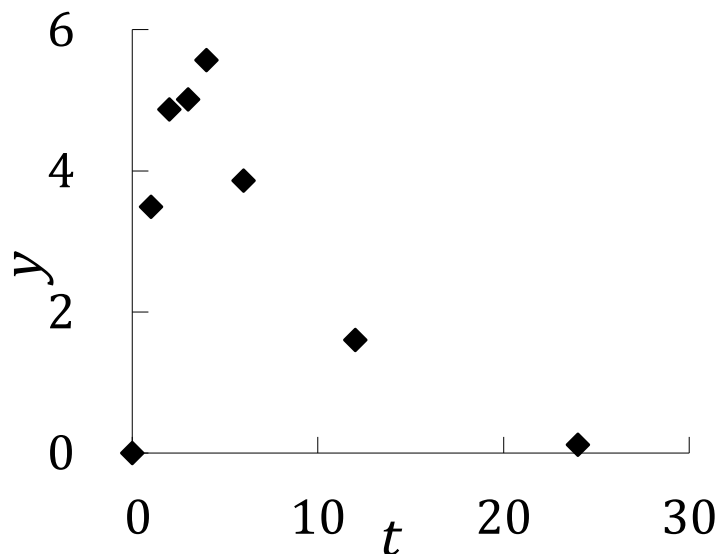
ほぼ同じ

± 1 に接近

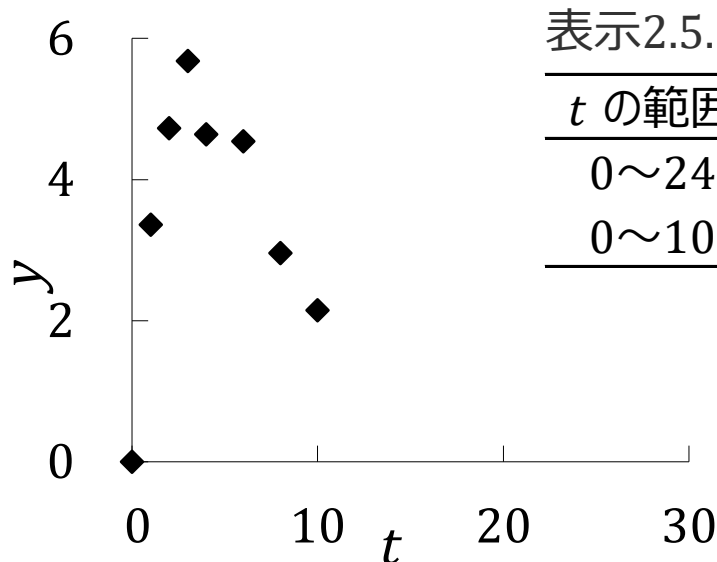
●測定範囲の影響

測定幅が狭く、曲線全体をうまく捉えていない場合、パラメータの推定精度は大きく低下
横軸（ここでは t ）は幅広く取るのが良い（第1部 [§4.4](#)）

表示2.5.5 $t = 0 \sim 24$



表示2.5.6 $t = 0 \sim 10$



表示2.5.7 水準の取り方による近似標準誤差の違い

t の範囲	n	a	$b1$	$b2$	
0~24	7	0.830	0.055	0.012	表示 2.5.5
0~10	7	3.287	0.172	0.079	表示 2.5.6



補足

薬物動態におけるパラメータの信頼区間
パラメータ間の相関
静脈点滴モデル

● JMP [非線形回帰] によるパラメータ推定

パラメータの信頼区間は片側のみ得られた

非線形最小 2 乗法の信頼限界を求める方法
(プロファイル法 [§1.2](#) (8) 参照)

Excel ファイル「改2非線形.xlsm」

名前ボックスから

「表示2.6.1」 (Fig26_01) を選択

表示 2.5.5 (左)

解		精度		
	SSE	DFE	MS	RMSE
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関			
	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9616	0.9706
b1	-0.9616	1.0000	-0.9147
b2	0.9706	-0.9147	1.0000

近似標準誤差

信頼限界は片側のみ

●パラメータ b_1 と残差平方和 S の関係

表示1.2.17 ([§1.2](#) (8))
と同じ構造

表示 2.6.1 b_1 と残差平方和 S の関係(1)

t	y	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
1	3.49	3.44	3.68	3.61	3.53	3.44	3.37	3.18	3.44	3.35	3.44	3.59	3.78	3.99
2	4.87	4.90	4.87	4.90	4.91	4.90	4.88	4.73	4.95	4.86	4.90	4.96	5.02	5.07
3	5.01	5.28	5.04	5.15	5.23	5.28	5.31	5.28	5.36	5.31	5.28	5.24	5.17	5.08
4	5.57	5.10	4.83	4.93	5.02	5.10	5.16	5.24	5.15	5.17	5.10	5.00	4.88	4.73
6	3.86	4.12	4.09	4.10	4.10	4.12	4.15	4.35	4.02	4.18	4.12	4.03	3.93	3.83
12	1.60	1.52	2.24	1.98	1.73	1.52	1.37	1.48	1.13	1.40	1.52	1.65	1.77	1.88
24	0.12	0.16	0.66	0.44	0.28	0.16	0.09	0.09	0.05	0.10	0.16	0.25	0.34	0.44
a		9.39	6.72	7.38	8.25	9.39	10.97	13.81	15.41	20.41	26.02	33.42	43.03	55.36
b1		0.52	0.87	0.74	0.63	0.52	0.39	0.43	0.31	0.23	0.19	0.16	0.14	0.12
b2		0.19	0.10	0.12	0.15	0.19	0.23	0.28	0.35	0.42	0.52	0.64	0.78	0.96
S		0.37	1.35	0.75	0.45	0.37	0.41	0.56	0.56	0.41	0.37	0.44	0.70	1.18
			7.54											
Log(b2)			-0.99	-0.90	-0.82	-0.73	-0.64	-0.55	-0.46	-0.37	-0.28	-0.20	-0.11	-0.02

●パラメータ b_1 と残差平方和 S の関係

表示 2.6.1 b_1 と残差平方和 S の関係(1)

予測値 y_{hat}

$$\hat{y} = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.6)$$

表示2.5.4
B, C, D 列

パラメータの解

残差平方和

t	y	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)	
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
1	3.49	3.44	3.68	3.61	3.53	3.44	3.37	3.18	3.44	3.35	3.44	3.59	3.78	3.99	
2	4.87	4.90	4.87	4.90	4.91	4.90	4.88	4.73	4.95	4.86	4.90	4.96	5.02	5.07	
3	5.01	5.28	5.04	5.15	5.23	5.28	5.31	5.28	5.36	5.31	5.28	5.24	5.17	5.08	
4	5.57	5.10	4.83	4.93	5.02	5.10	5.16	5.24	5.15	5.17	5.10	5.00	4.88	4.73	
6	3.86	4.12	4.09	4.10	4.10	4.12	4.15	4.35	4.02	4.18	4.12	4.03	3.93	3.83	
12	1.60	1.52	2.24	1.98	1.73	1.52	1.37	1.48	1.13	1.40	1.52	1.65	1.77	1.88	
24	0.12	0.16	0.66	0.44	0.28	0.16	0.09	0.09	0.05	0.10	0.16	0.25	0.34	0.44	
a		9.39	6.72	7.38	8.25	9.39	10.97	13.81	15.41	20.41	26.02	33.42	43.03	55.36	
b1		0.52	0.87	0.74	0.63	0.52	0.39	0.43	0.31	0.23	0.19	0.16	0.14	0.12	
b2		0.19	0.10	0.12	0.15	0.19	0.23	0.28	0.35	0.42	0.52	0.64	0.78	0.96	
S		0.37	1.35	0.75	0.45	0.37	0.41	0.56	0.56	0.41	0.37	0.44	0.70	1.18	
Log(b2)			7.54	-0.99	-0.90	-0.82	-0.73	-0.64	-0.55	-0.46	-0.37	-0.28	-0.20	-0.11	-0.02

補足：薬物動態におけるパラメータの信頼区間

●パラメータ b_1 と残差平方和 S の関係

表示 2.6.1 b_1 と残差平方和 S の関係(1)

予測値 \hat{y}

$$\hat{y} = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.6)$$

t	y	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)		
0	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00		
1	3.49	3.44	3.68	3.61	3.53	3.44	3.37	3.18	3.44	3.35	3.44	3.59	3.78	3.99		
2	4.87	4.90	4.87	4.90	4.91	4.90	4.88	4.73	4.95	4.86	4.90	4.96	5.02	5.07		
3	5.01	5.28	5.04	5.15	5.23	5.28	5.31	5.28	5.36	5.31	5.28	5.24	5.17	5.08		
4	5.57	5.10	4.83	4.93	5.02	5.10	5.16	5.24	5.15	5.17	5.10	5.00	4.88	4.73		
6	3.86	4.12	4.09	4.10	4.10	4.12	4.15	4.35	4.02	4.18	4.12	4.03	3.93	3.83		
12	1.60	1.52	2.24	1.98	1.73	1.52	1.37	1.15	1.00	1.00	1.52	1.65	1.77	1.88		
24	0.12	0.16	0.66	0.44	0.28	0.16	0.09	0.05	0.03	0.03	0.16	0.25	0.34	0.44		
a		9.39	6.72	7.38	8.25	9.39	10.97	13.00	14.80	16.30	26.02	33.42	43.03	55.36		
b1		0.52	0.87	0.74	0.63	0.52	0.39	0.31	0.31	0.23	0.19	0.16	0.14	0.12		
b2		0.19	0.10	0.12	0.15	0.19	0.23	0.28	0.35	0.42	0.52	0.64	0.78	0.96		
S		0.37	1.35	0.75	0.45	0.37	0.41	0.56	0.56	0.41	0.37	0.44	0.70	1.18		
Log(b2)			7.54	-0.99	-0.90	-0.82	-0.75	-0.67	-0.59	-0.51	-0.43	-0.37	-0.28	-0.20	-0.11	-0.02

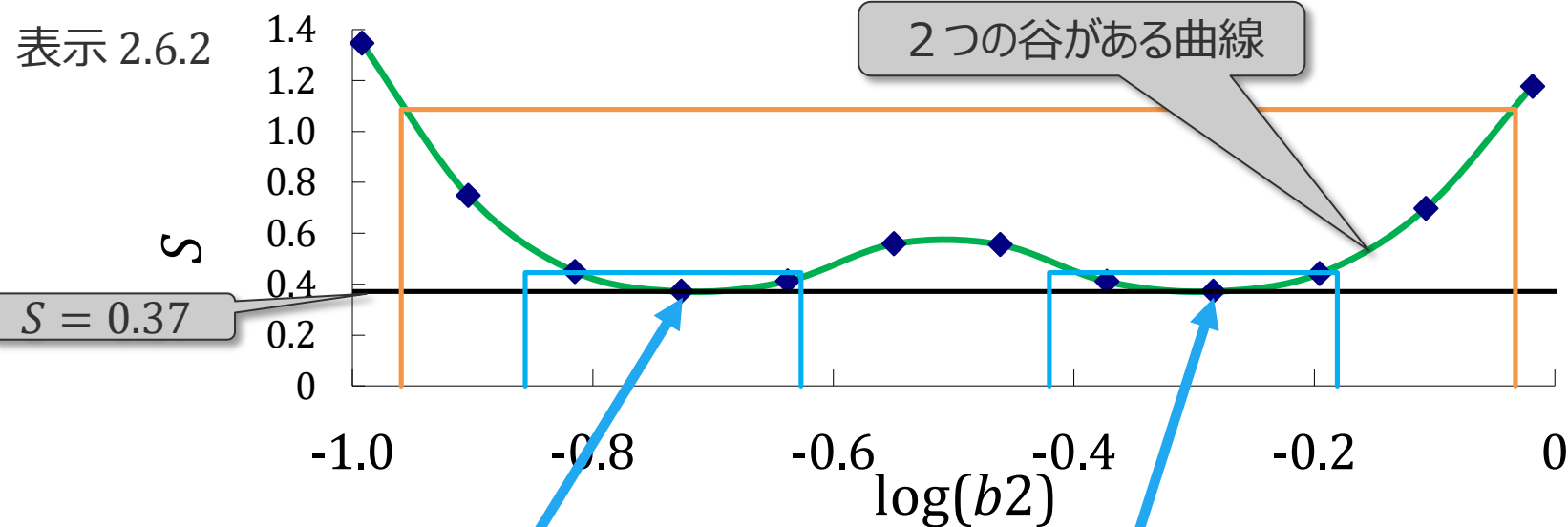
$b_1=0.52$
 $b_2=0.19$

b_2 を等比級数
で変化させて
固定

(1)~(12) の残差の 2 乗和の合計

●パラメータ b_1 と残差平方和 S の関係

残差平方和の自由度
 データ数 - パラメータ数
 $7 - 3 = 4$



表示 2.6.1 b_1 と残差平方和 S の関係(1) 変更

t	y	(0)	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)	(9)	(10)	(11)	(12)
a		9.39	6.72	7.38	8.25	9.39	10.97	13.81	15.41	20.41	26.02	33.42	43.03	55.36
b_1		0.52	0.87	0.74	0.63	0.52	0.39	0.43	0.31	0.23	0.19	0.16	0.14	0.12
b_2		0.19	0.10	0.12	0.15	0.19	0.23	0.28	0.35	0.42	0.52	0.64	0.78	0.96
S		0.37	1.35	0.75	0.45	0.37	0.41	0.56	0.56	0.41	0.37	0.44	0.70	1.18
			7.54											
$\text{Log}(b_2)$			-0.99	-0.90	-0.82	-0.73	-0.64	-0.55	-0.46	-0.37	-0.28	-0.20	-0.11	-0.02

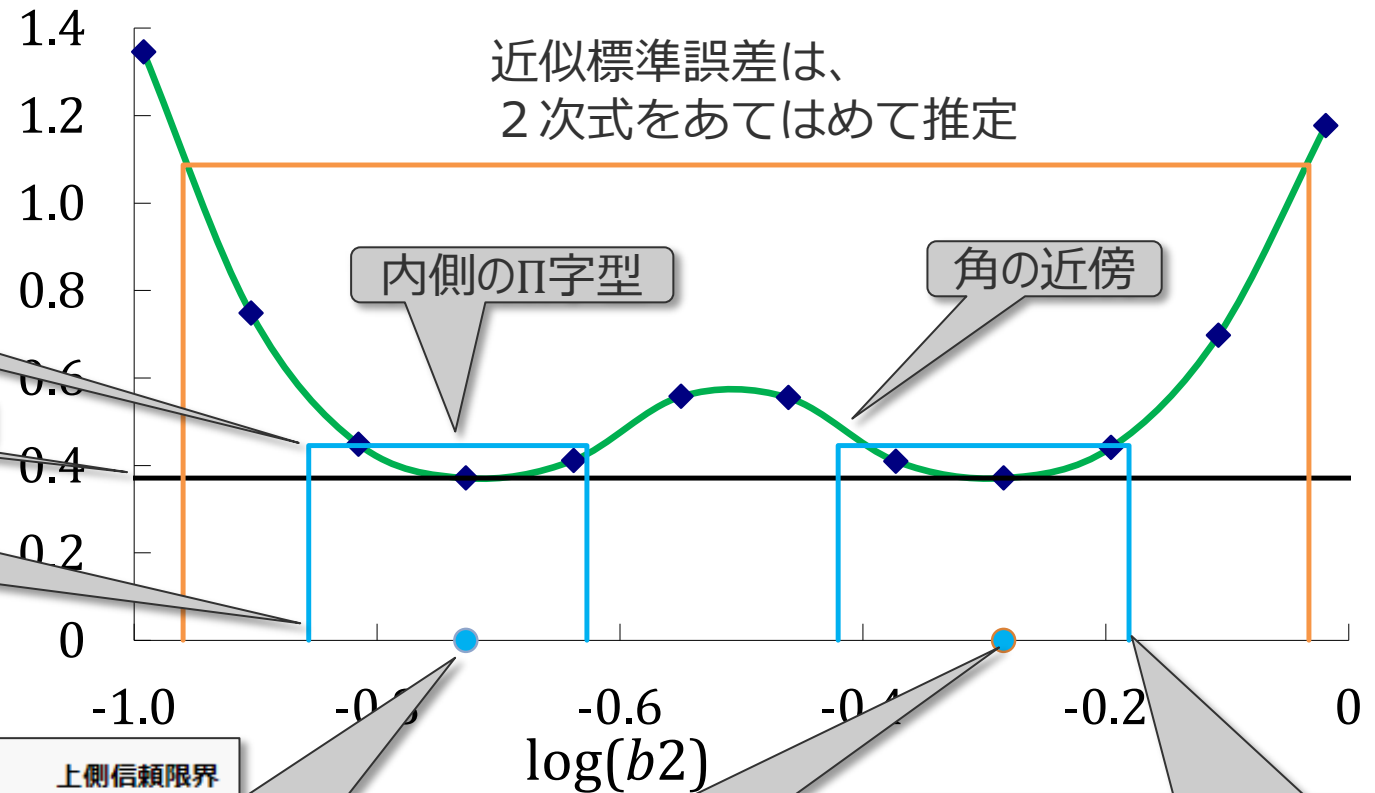
$S = 0.37$

●パラメータ b_1 と残差平方和 S の関係

表示 2.6.2 b_1 と残差平方和 S の関係(2)

$S + V$
 $= 0.37 + 0.37/4$
 $= 0.46$ 4: 残差の自由度

$\log(b_2 - s.e.)$
 $= \log(0.19 - 0.0484)$
 $= -0.86$
 s.e.: JMP の近似標準誤差



表示 2.5.5 JMPによる解析結果 (一部)

パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.
b1	0.5197636825	0.13975497	.	.
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.

$\log b_2 =$
 $\log 0.19 = -0.73$

$\log b_1 =$
 $\log 0.52 = -0.28$

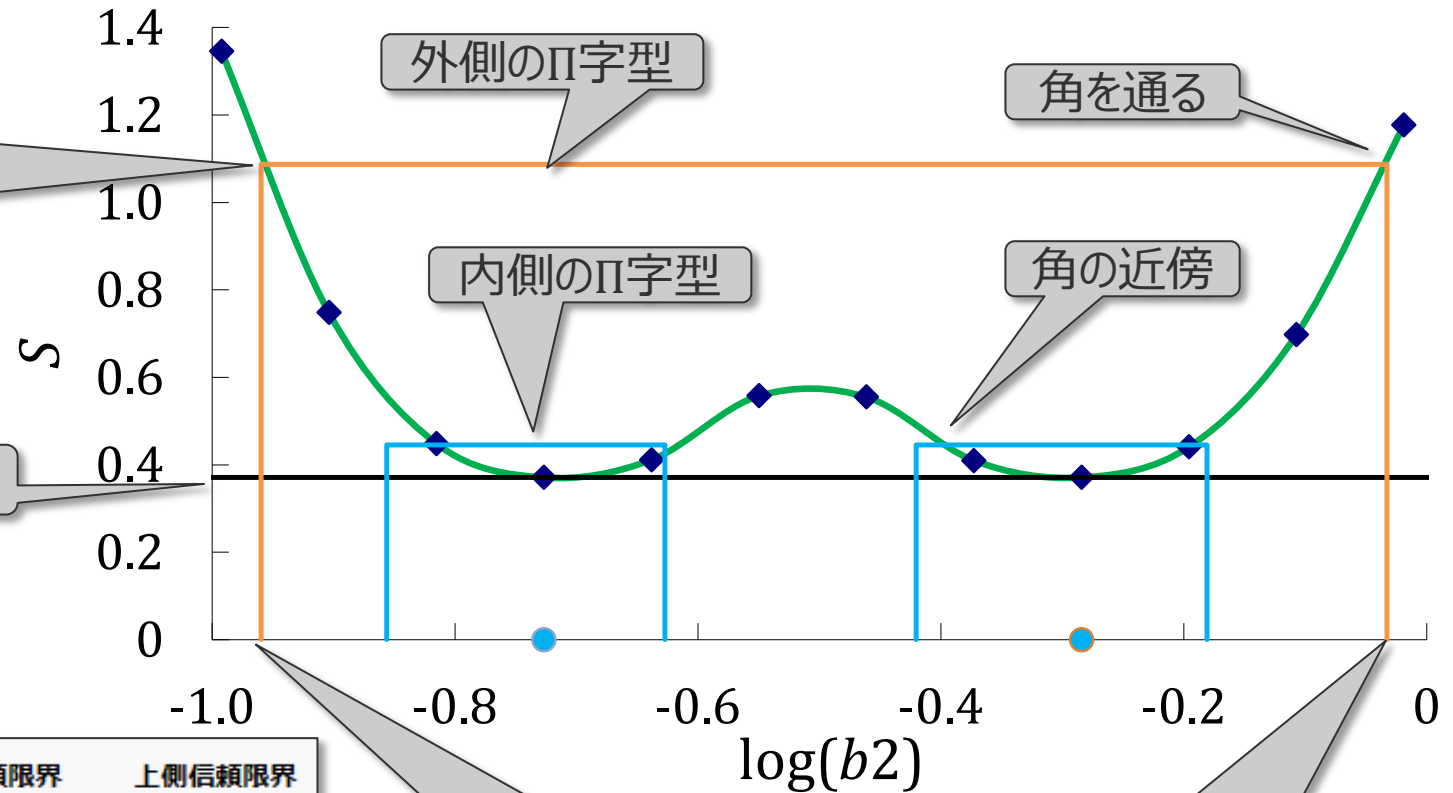
$\log(b_1 + s.e.)$
 $= \log(0.52 + 0.1398)$
 $= -0.18$

●パラメータ b_1 と残差平方和 S の関係

表示 2.6.2 b_1 と残差平方和 S の関係(2)

$$\begin{aligned}
 S + FV &= 0.37 + 7.709 \times 0.37/4 \\
 &= 1.09 \\
 F: F(1, 4; 0.05) &= 7.709
 \end{aligned}$$

$$S = 0.37$$



表示 2.5.5 JMPによる解析結果 (一部)

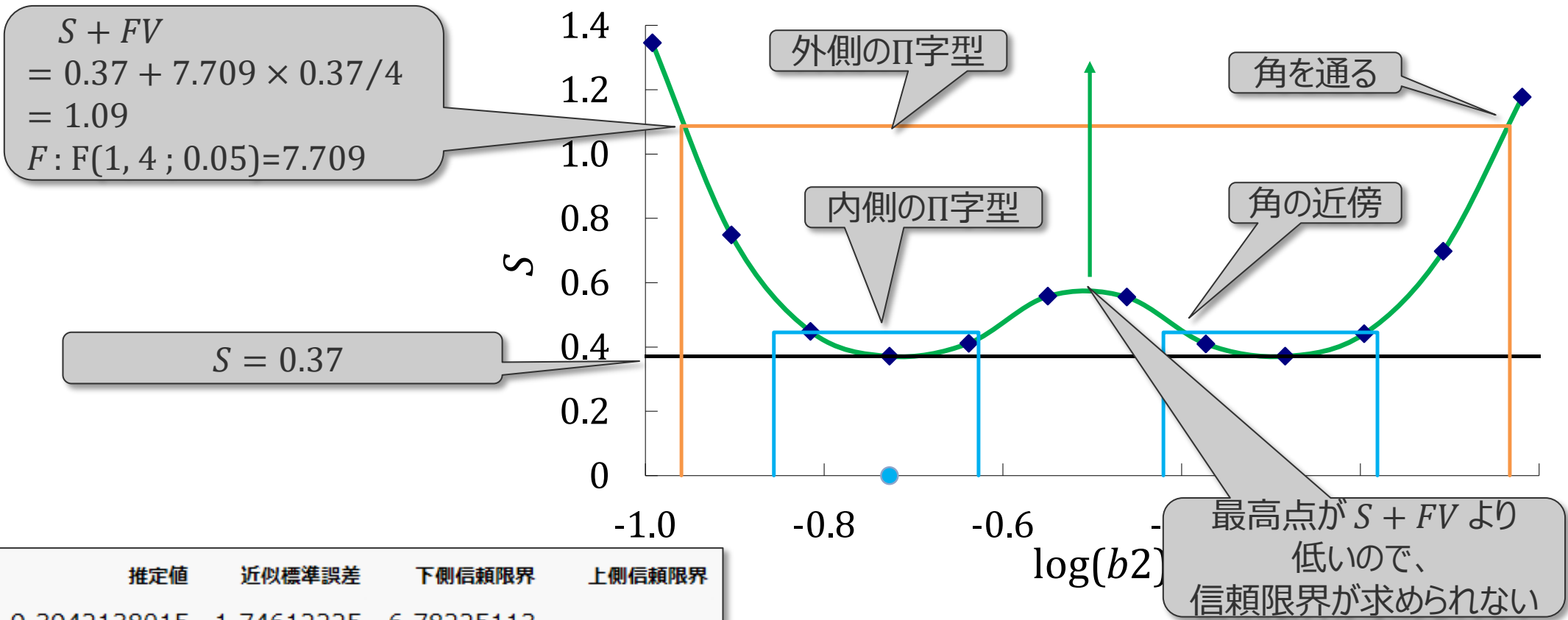
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.

$$\log 1.0977 = -0.96$$

$$\log 0.9275 = -0.03$$

●パラメータ b_1 と残差平方和 S の関係

表示 2.6.2 b_1 と残差平方和 S の関係(2)



パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.

信頼限界が求められない

● JMP [非線形回帰] によるパラメータ推定

近似標準誤差の相対誤差

$$\frac{s.e.[b_1]}{b_1} = \frac{0.140}{0.520} = 0.27$$

$$\frac{s.e.[b_2]}{b_2} = \frac{0.048}{0.188} = 0.26$$

パラメータ間の相関係数が高いため、
誤差が大きくなっている

ただし、 t_{max} , C_{max} , AUC の標準誤差は
大きくないので、この解析方法は役立つ

↑

シミュレーションの結果

パラメータ間の
相関係数が高い

表示 2.5.5 (左)

解		精度			
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667	
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.	
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327	
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.	

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関			
	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9616	0.9706
b1	-0.9616	1.0000	-0.9147
b2	0.9706	-0.9147	1.0000



●シミュレーション

表示2.5.4、表示2.5.5 とほぼ同じ事例大動脈剥離

経口投与 ($t=0$)、投与後 1、2、3、4、6、12、24 時間に血漿中の薬物濃度 y を測定

母数： $\alpha = 10$, $\beta_1 = 0.5$, $\beta_2 = 0.2$

これから求めた母平均に標準偏差 0.2 の正規乱数に従う誤差を加えて y の値とする

$t = 1, 2, 3, 4, 6, 12, 24$ に対する y の値を得て、ソルバーでパラメータ a , b_1 , b_2 の推定値を得る

これを 100 回繰り返して、100 組のパラメータ推定値を得る

$$y = \eta + \varepsilon$$

$$= \alpha \frac{\beta_1}{\beta_1 - \beta_2} (-\exp(-\beta_1 t) + \exp(-\beta_2 t)) + \varepsilon$$

$$= 10 \frac{0.5}{0.5 - 0.2} (-\exp(-0.5t) + \exp(-0.2t)) + \varepsilon \quad \varepsilon \sim N(0, 0.2^2) \quad (2.5.6 \text{ 改変})$$

●シミュレーション（1回目の計算）

$$y = \alpha \frac{\beta_1}{\beta_1 - \beta_2} (-\exp(-\beta_1 t) + \exp(-\beta_2 t)) + \varepsilon$$

$\varepsilon \sim N(0, 0.2^2)$

$$y = y_{true} + \varepsilon$$

誤差 ε (正規乱数)
=NORMINV
(RAND(), 0, 0.2)

$\alpha, \beta_1, \beta_2, t$ から算出
母平均 式(2.5.6)

固定

母数：固定

α, β_1, β_2 から算出
母数 式(2.5.7)
式(2.5.8)
式(2.5.9)

<i>t</i>	<i>y-true</i>	ε	<i>y</i>	<i>yhat</i>
1	3.54	0.39	3.93	3.60
2	5.04	-0.32	4.72	5.00
3	5.43	-0.28	5.15	5.30
4	5.23	-0.05	5.19	5.08
6	4.19	0.09	4.28	4.12
12	1.47	0.17	1.64	1.70
24	0.14	0.02	0.16	0.26
α	10		<i>a</i>	8.424
β_1	0.5		<i>b1</i>	0.627
β_2	0.2		<i>b2</i>	0.157
σ		0.20	<i>S</i>	0.262
<i>tmax</i>	3.054		<i>tmax</i>	2.948
<i>Cmax</i>	5.429		<i>Cmax</i>	5.304
<i>AUC</i>	50.000		<i>AUC</i>	53.684

Excel ファイル「改2非線形.xlsx」
シート「§2.6(3)」を表示

●シミュレーション（1回目の計算）

$$y = \alpha \frac{\beta_1}{\beta_1 - \beta_2} (-\exp(-\beta_1 t) + \exp(-\beta_2 t)) + \varepsilon$$

$\varepsilon \sim N(0, 0.2^2)$

誤差 ε (正規乱数)
=NORMINV
(RAND(), 0, 0.2)

$$y = y_{true} + \varepsilon$$

$\alpha, \beta_1, \beta_2, t$ から算出
母平均 式(2.5.6)

固定

母数：固定

α, β_1, β_2 から算出
母数 式(2.5.7)
式(2.5.8)
式(2.5.9)

t	y_{-true}	ε	y	y_{hat}
1	3.54	0.39	3.93	3.60
2	5.04	-0.32	4.72	5.00
3	5.43	-0.28	5.15	5.30
4	5.23	-0.05	5.19	5.08
6	4.19	0.09	4.28	4.12
12	1.47	0.17	1.64	1.70
24	0.14	0.02	0.16	0.26
α	10		a	8.424
β_1	0.5		b_1	0.627
β_2	0.2		b_2	0.157
σ		0.20	S	0.262
t_{max}	3.054		t_{max}	2.948
C_{max}	5.429		C_{max}	5.304
AUC	50.000		AUC	53.684

a, b_1, b_2, t から算出
予測値 式(2.5.6)

t, y, y_{hat} から
ソルバーで求めた
パラメータ推定値

残差平方和

a, b_1, b_2 から算出
推定値 式(2.5.7)
式(2.5.8)
式(2.5.9)

●シミュレーション 表示 2.6.3 パラメータ推定値の基本統計量

n=100 の計算

α	10
β_1	0.5
β_2	0.2

tmax	3.054
Cmax	5.429
AUC	50.000

1 回目の推定値

100 回目の推定値

		a	b1	b2	tmax	Cmax	AUC	
平均 標準偏差 CV		10.734	0.481	0.215	3.081	5.436	50.451	
		1.976	0.101	0.049	0.143	0.096	2.921	
		0.184	0.210	0.227	0.046	0.018	0.058	
相関係数	a	1.000	-0.939	0.982	tmax	1.000	0.083	0.002
	b1	-0.939	1.000	-0.920	Cmax	0.083	1.000	0.039
	b2	0.982	-0.920	1.000	AUC	0.002	0.039	1.000

推定精度は悪くない

		a	b1	b2	tmax	Cmax	AUC
3		8.424	0.627	0.157			
100		a	b1	b2	tmax	Cmax	AUC
1		8.424	0.627	0.157	2.948	5.304	53.684
2		8.837	0.590	0.158	3.048	5.457	55.881
3		8.861	0.566	0.170	3.034	5.283	51.996
.....							
99		11.025	0.437	0.239	3.045	5.320	46.071
100		8.424	0.627	0.157	2.948	5.304	53.684

●シミュレーション 表示 2.6.3 パラメータ推定値の基本統計量

n=100 の計算

α	10
β_1	0.5
β_2	0.2

tmax	3.054
Cmax	5.429
AUC	50.000

	a	b1	b2	tmax	Cmax	AUC
平均	10.734	0.481	0.215	3.081	5.436	50.451
標準偏差	1.976	0.101	0.049	0.143	0.096	2.921
CV	0.184	0.210	0.227	0.046	0.018	0.058
相関係数	a	1.000	-0.939	tmax	1.000	0.083
	b1	-0.939	1.000	Cmax	0.083	1.000
	b2	0.982	-0.920	AUC	0.002	0.039
						1.000

0.9 以上

0.1 以下

1 回目の推定値

100 回目の推定値

	a	b1	b2	tmax	Cmax	AUC
3	8.424	0.627	0.157			
100						
1	8.424	0.627	0.157	2.948	5.304	53.684
2	8.837	0.590	0.158	3.048	5.457	55.881
3	8.861	0.566	0.170	3.034	5.283	51.996
...
99	11.025	0.437	0.239	3.045	5.320	46.071
100	8.424	0.627	0.157	2.948	5.304	53.684

● JMP [非線形回帰] によるパラメータ推定

近似標準誤差の相対誤差

$$\frac{s.e.[b_1]}{b_1} = \frac{0.140}{0.520} = 0.27$$

$$\frac{s.e.[b_2]}{b_2} = \frac{0.048}{0.188} = 0.26$$

パラメータ間の相関係数が高いため、
誤差が大きくなっている

ただし、 t_{max} , C_{max} , AUC の標準誤差は
大きくないので、この解析方法は役立つ

パラメータ間の
相関係数が高い

表示 2.5.5 (左)

解		精度			
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667	
パラメータ	推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界	
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.	
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327	
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.	

解法: 解析 Gauss-Newton

推定値の相関			
	a	b1	b2
a	1.0000	-0.9616	0.9706
b1	-0.9616	1.0000	-0.9147
b2	0.9706	-0.9147	1.0000

●パラメータ b_1 と b_2 の相関

b_1 と b_2 は真の値（母数）を中心に広く分布

両者には高い相関関係がある

両者の比は 2.5 であるが、

比が 1.0 の解 ($b_1 = b_2$) が得られる場合も少なくない

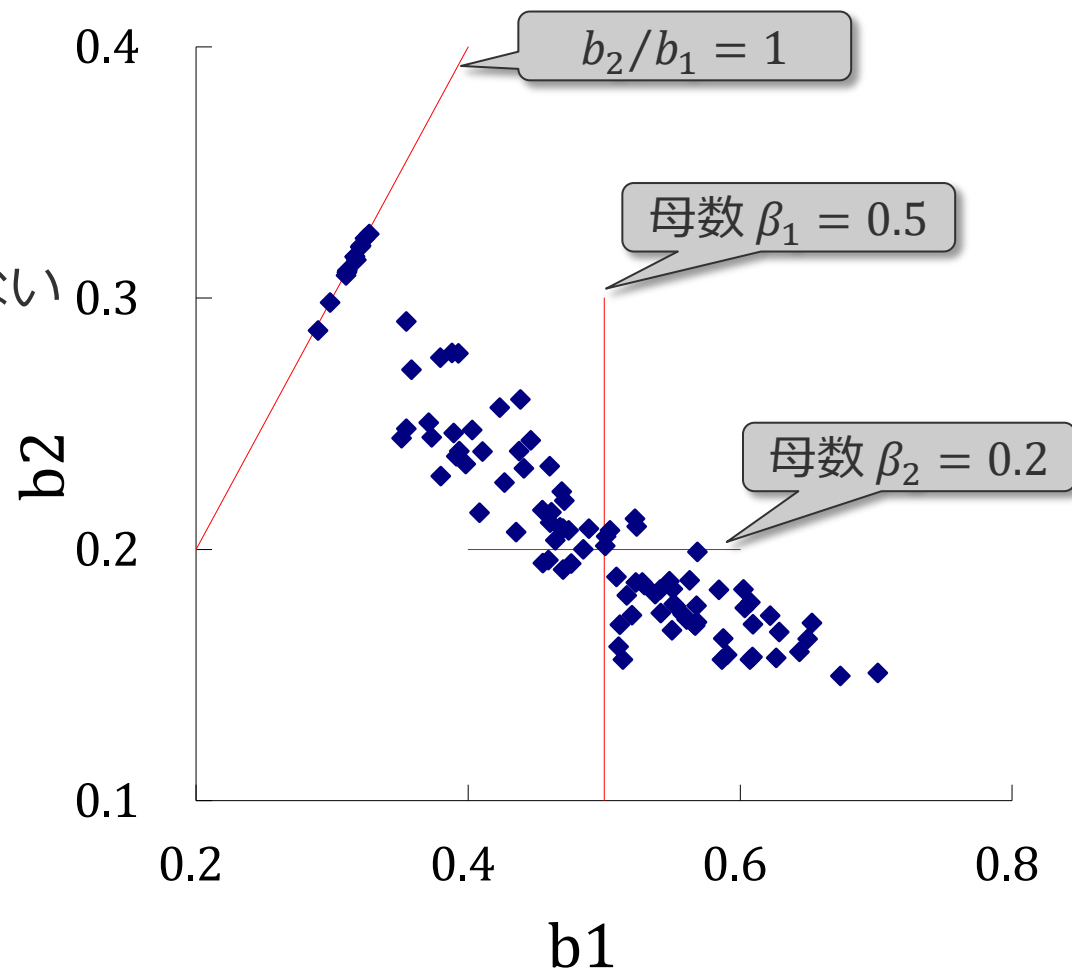
(表示2.6.2 で谷底が 1 つになる場合)

α	10
β_1	0.5
β_2	0.2

$\beta_1/\beta_2 = 2.5$

$tmax$	3.054
$Cmax$	5.429
AUC	50.000

表示 2.6.4 パラメータ推定値の散布図（左）



●パラメータ b_2 と a の相関

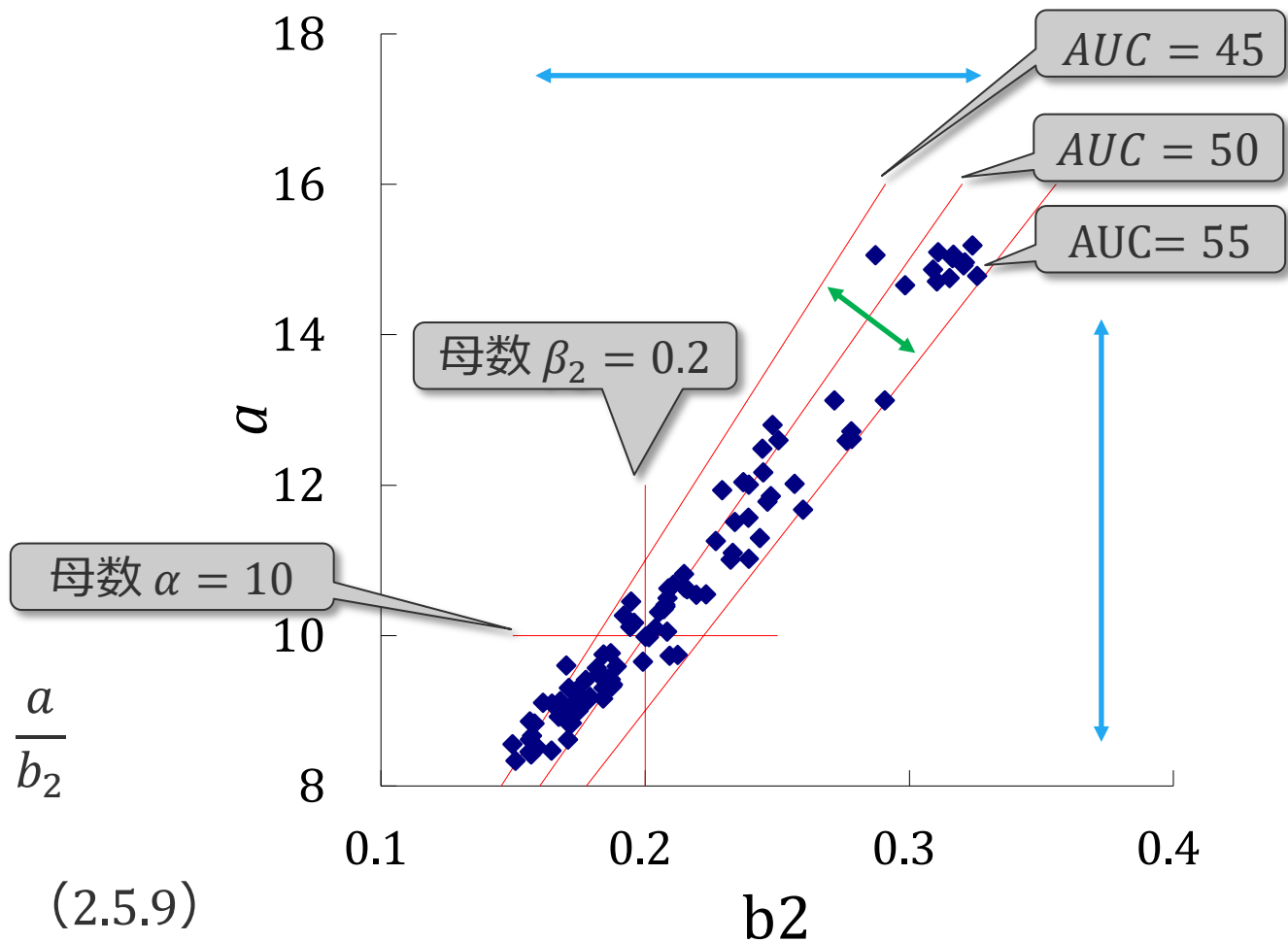
b_2 と a は広くばらついている
 両者には高い相関関係がある
 両者から計算される AUC の推定値は 50
 AUC の推定精度はそれほど悪くない

α	10
β_1	0.5
β_2	0.2

t_{max}	3.054
C_{max}	5.429
AUC	50.000

$$\begin{aligned}
 AUC &= \int_0^{\infty} y dt = \frac{a}{b_2} \\
 &= \frac{10}{0.2} = 50 \quad (2.5.9)
 \end{aligned}$$

表示 2.6.4 パラメータ推定値の散布図 (右)



●AUC をパラメータから推定

$$y = a \frac{b_1}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t)) \quad (2.5.6)$$

$$= \frac{a}{b_2} \times \frac{b_1 b_2}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t))$$

$$= auc \times \frac{b_1 b_2}{b_1 - b_2} (-\exp(-b_1 t) + \exp(-b_2 t))$$

表示 2.5.4
(一部)

	初期値1
a	9.39
b1	0.52
b2	0.19
S	0.37

tmax	3.07
Cmax	5.28
AUC	50.07

$$\frac{s.e. [b_1]}{b_1} = \frac{0.140}{0.520} = 0.27$$

$$\frac{s.e. [b_2]}{b_2} = \frac{0.048}{0.188} = 0.26$$

$$\frac{s.e. [auc]}{auc} = \frac{4.487}{50.07} = 0.09$$

解					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667	
パラメータ		推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
b1	0.5197637057	0.13975497	.	0.92749345	.
b2	0.1876337846	0.04842029	0.10977216	.	.
auc	50.066748655	4.48698136	.	64.5896702	.

解法: 解析 Gauss-Newton

表示 2.5.5 (左、一部)

解					
	SSE	DFE	MSE	RMSE	
	0.3712880421	4	0.092822	0.304667	
パラメータ		推定値	近似標準誤差	下側信頼限界	上側信頼限界
a	9.3942138015	1.74612225	6.78225113	.	.
b1	0.5197636825	0.13975497	.	0.92749327	.
b2	0.1876337915	0.0484203	0.10977216	.	.

解法: 解析 Gauss-Newton

●持続点滴静脈注射（持続点滴静注、点滴）

ある時間内に、一定速度でゆっくり体内に薬物が入り、時間と共に薬物が体外へ排泄される点滴静注の速度を R 、排泄速度定数を b_3 とすると、血液中の薬物量 y_3 は、式(2.5.4)と同様に流入速度と流出速度の差と考えて

$$\frac{dy_3}{dt} = R - b_3 y_3$$

これを解いて y_3 を求めると

$$y_3 = \frac{R}{b_3} (1 - \exp(-b_3 t)) \quad (2.6.4)$$

●事例

点滴静注を 0～4 時間まで毎時 2.5 単位で実施 ($R = 2.5$)

排泄速度定数を 0、0.05、0.10、0.20 と仮定 ($b_3 = 0, 0.05, 0.10, 0.20$)

血中の薬物量 y_3 のモデルを考える

●持続点滴静脈注射（持続点滴静注、点滴）

ある時間内に、一定速度でゆっくり体内に薬物が入り、時間と共に薬物が体外へ排泄される点滴静注の速度を R 、排泄速度定数を b_3 とすると、血液中の薬物量 y_3 は、式(2.5.4)と同様に流入速度と流出速度の差と考えて

$$\frac{dy_3}{dt} = R - b_3 y_3$$

これを解いて y_3 を求めると

$$y_3 = \frac{R}{b_3} (1 - \exp(-b_3 t)) \quad (2.6.4)$$

点滴静注による投与量の合計を a 、全体の所要時間を T として、一定速度で投与した場合 $R = a/T$

●事例

点滴静注を 0～4 時間まで毎時 2.5 単位で実施 ($R = 2.5$)

排泄速度定数を 0、0.05、0.10、0.20 と仮定 ($b_3 = 0, 0.05, 0.10, 0.20$)

血中の薬物量 y_3 のモデルを考える

●血中の薬物量の経時変化のモデル

表示 0～24時間 (t) における血液中の薬物量 (y_3)

点滴	時間 (t)	排出速度定数 (b3)			
		0.00	0.05	0.10	0.20
毎時 2.5 単位	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00
	1.0	2.50	2.44	2.38	2.27
	2.0	5.00	4.76	4.53	4.12
	2.5	6.25	5.88	5.53	4.92
	3.0	7.50	6.96	6.48	5.64
	3.5	8.75	8.03	7.38	6.29
	4.0	10.00	9.06	8.24	6.88
	4.01	10.00	9.06	8.23	6.87
停止	5.0	10.00	8.62	7.46	5.64
	6.0	10.00	8.20	6.75	4.61
	8.0	10.00	7.42	5.52	3.09
	10.0	10.00	6.71	4.52	2.07
	12.0	10.00	6.08	3.70	1.39
	16.0	10.00	4.97	2.48	0.62
	20.0	10.00	4.07	1.66	0.28
	24.0	10.00	3.33	1.12	0.13

Excel ファイル「改2非線形.xlsx」
シート「§2.6(4)」

0～4 時間のモデル ($b_3 = 0$ の場合)

血液中の薬物量は直線的に増加

$$y_3 = Rt$$

$$= 2.5t \quad (2.6.5)$$

4 時間以降のモデル ($b_3 = 0$ の場合)

血液中の薬物量は一定の値を保つ

$$y_3 = 2.5 \times 4 = 10$$

●血中の薬物量の経時変化のモデル

表示 0～24時間 (t) における血液中の薬物量 (y₃)

点滴	時間 (t)	排出速度定数 (b ₃)			
		0.00	0.05	0.10	0.20
毎時 2.5 単位	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00
	1.0	2.50	2.44	2.38	2.27
	2.0	5.00	4.76	4.53	4.12
	2.5	6.25	5.88	5.53	4.92
	3.0	7.50	6.96	6.48	5.64
	3.5	8.75	8.03	7.38	6.29
	4.0	10.00	9.06	8.24	6.88
停止	4.01	10.00	9.06	8.23	6.87
	5.0	10.00	8.62	7.46	5.64
	6.0	10.00	8.20	6.75	4.61
	8.0	10.00	7.42	5.52	3.09
	10.0	10.00	6.71	4.52	2.07
	12.0	10.00	6.08	3.70	1.39
	16.0	10.00	4.97	2.48	0.62
	20.0	10.00	4.07	1.66	0.28
24.0	10.00	3.33	1.12	0.13	

0～4時間のモデル (b₃ = 0.05 の場合)

血液中の薬物量は上に凸の指数曲線で上昇する

$$y_3 = \frac{R}{b_3} (1 - \exp(-b_3 t)) \quad (2.6.4)$$

$$= \frac{2.5}{0.05} (1 - \exp(-0.05t))$$

4時間以降のモデル (b₃ = 0.05 の場合)

下に凸の指数曲線で減少して0に近づく

$$y_3 = a \times \exp(-b_3(t - 4)) \quad (2.5.1 \text{ 改変})$$

$$= 9.06 \times \exp(-0.05(t - 4))$$

点滴終了時の薬物量

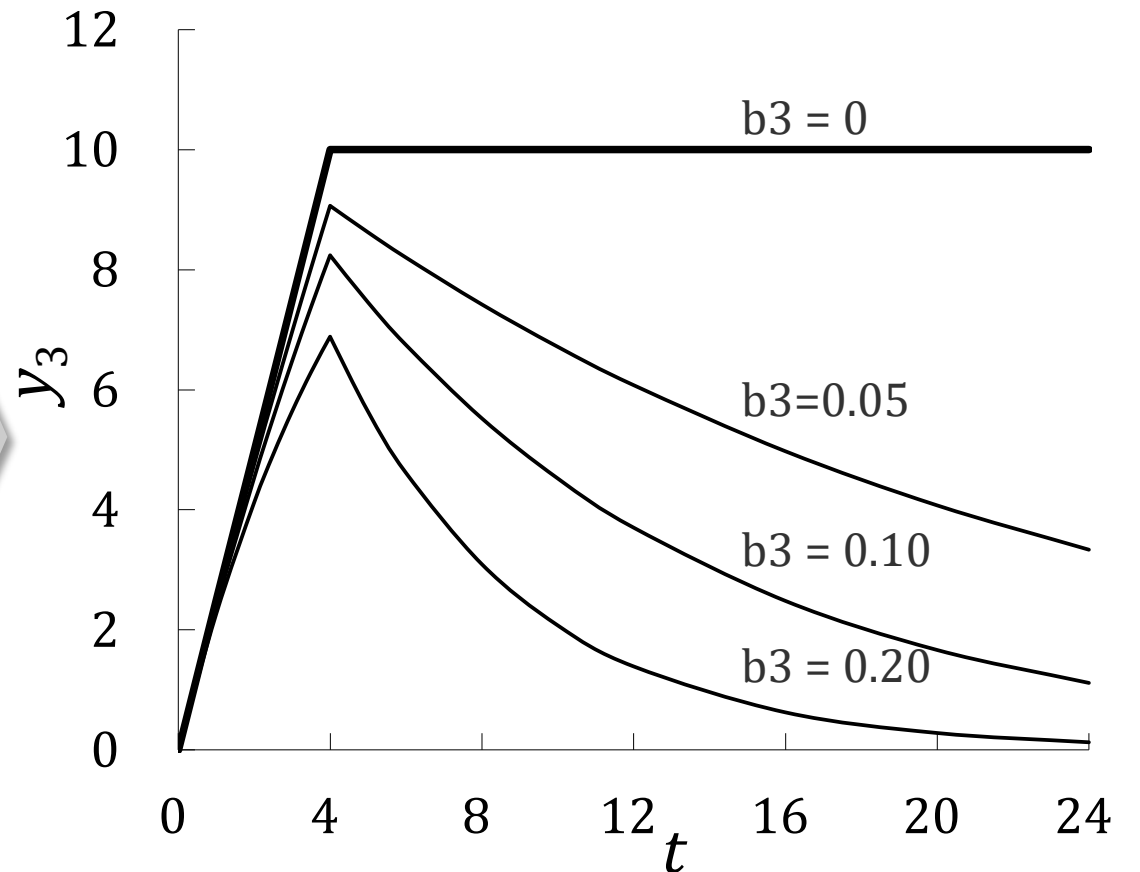
4時間目を0とする

●血中の薬物量の経時変化のモデル

表示 0～24時間 (t) における血液中の薬物量 (y_3)

点滴	時間 (t)	排出速度定数 (b_3)			
		0.00	0.05	0.10	0.20
毎時 2.5 単位	0.0	0.00	0.00	0.00	0.00
	1.0	2.50	2.44	2.38	2.27
	2.0	5.00	4.76	4.53	4.12
	2.5	6.25	5.88	5.53	4.92
	3.0	7.50	6.96	6.48	5.64
	3.5	8.75	8.03	7.38	6.29
	4.0	10.00	9.06	8.24	6.88
停止	4.01	10.00	9.06	8.23	6.87
	5.0	10.00	8.62	7.46	5.64
	6.0	10.00	8.20	6.75	4.61
	8.0	10.00	7.42	5.52	3.09
	10.0	10.00	6.71	4.52	2.07
	12.0	10.00	6.08	3.70	1.39
	16.0	10.00	4.97	2.48	0.62
	20.0	10.00	4.07	1.66	0.28
24.0	10.00	3.33	1.12	0.13	

表示2.6.5 静脈点滴モデル



●薬物動態

薬物動態は変化に富んだ分野

ここでは、ほんの一部だけを説明した

この分野で統計解析を適切に適用するためには、
薬物の吸収・排出のプロセスについての固有技術を正しく把握して、
適切なモデルを適用しなければならない

一般に、パラメータの推定精度が悪いので、
解析結果を適切に把握して正しい結論を導くのは大変難しい

今後、この分野の解析手法の発展が期待される



- 参考文献

小田 裕 (2005) 麻酔薬の薬物動態、日本臨床麻酔学会誌、25: 447-454.

- 作成

片瀬雅彦

- 監修

松本一彦、長谷文雄

- 作成時期

2020年6月21日

- 改訂

2021年2月27日、2022年6月6日

2023年6月7日