



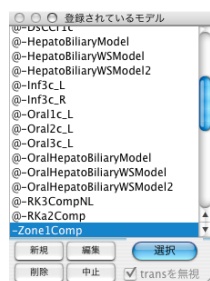
## 4. 非線形最小二乗法解析

### 4.1. 設定

非線形最小二乗法の解析は入力欄にデータを入力し、モデルを選択し、パラメータの初期値を設定する必要があります。その他に、パラメータの選択、パラメータの範囲制限の設定、重みの選択、アルゴリズムの選択など、注意すべき点がいくつかあります。これらの設定を確認して、ツールバーあるいは「操作」メニューの最適化を指定すると解析が実行されます。

### 4.2. モデルの作成

非線形解析シート上のモデル設定ボタンを押すと、登録されたモデルの一覧からモデルを選択することができます。選択を実行すると、設定されているパラメータの名前がシートに表示されます。初期値はZline（折れ線グラフの意味です）です。Zlineはパラメータを持ちませんので最適化計算はできません。



モデル名の最初に「@」が付けられたものは、使用者別に登録されたモデルです。また「-」が付けられたものは、インタープリター型のモデル(7章を参照)であり、アクセスレベルがエキスパートの場合には内容を編集できます。「@」が付いていないモデルは共有モデルであり、作成及び削除は管理者のみが行えます。

モデル選択のパネルで新規、編集あるいは参照を選択すると「モデルの情報」パネルが現れます。新規及び編集の場合には内容を編集できます。

モデルの情報

名前: Adv4(po2c) 変数名: 単位

クラス: 通常の方程式 模範: t hr

作者: akihiro 更新日: 2012-06-07 14:57:46 縦能: y ug/mL

説明: 経口投与後の2-コンパートメントモデル (反復投与含む) version: 107

モデル式

```

; 2-Compartment model with 1st order input
; applicable for multiple dosing
t = Lag,
; if II then floor(t / II + Din1) else 1 endif,
if < n then
  n = j,
  if Din1 == 0 then; << steady state >>
    a2 = aa a1,
    b2 = bb b1,
    c2 = cc c1
  elseif n < 1 then; << before first dosing >>
    a2 = 0,
    b2 = 0,
    c2 = 0
  elseif n == 1 then; << first dosing >>
    a2 = a1,
    b2 = b1,
    c2 = c1
  else; << after first dosing >>
    a2 = a1,
    b2 = b1,
    c2 = c1
endif
endif

```

予備計算式

```

solve2eq(K + K12 + K21, K21 K, Alpha,
Beta),
n = AMT F1 Ka / S1, ; temporally
aa = Alpha + Ka,
bb = Beta + Ka,
cc = Alpha - Beta,
a1 = n (K21 - Ka) / aa / bb,
b1 = n (Alpha + K21) / aa / cc,
c1 = -n (Beta + K21) / bb / cc,
aa = 1 / (1 - exp(-Ka II)),
bb = 1 / (1 - exp(-Alpha II)),
cc = 1 / (1 - exp(-Beta II)),
n = 9999

```

#	パラメータ	単位	固定	最小	最大	既定値	説明
1	AMT	mg	yes	0	-	0	投与量
2	F1	ratio	yes	0	-	1	アベラビリティ
3	S1	L/Kg	no	0	-	1	分布容積
4	Ka	/hr	no	0	-	3	吸収速度
5	K12	/hr	no	0	-	1	速度定数
6	K21	/hr	no	0	-	1	速度定数
7	K	/hr	no	0	-	1	消失速度

#	一時変数	説明
1	Alpha	
2	Beta	
3	j	
4	n	
5	aa	
6	bb	
7	cc	

ja レポート 修正を取消し チェック 設定

モデルの機能は独立変数を与えたときにパラメータの値を参照して従属変数を与えることにあります。該当する式を「モデル式」の欄に入力します。「予備計算式」はパラメータと一時変数によるモデル式計算の準備作業が必要な場合に記述します。ここでは独立変数は使えません。

モデル式は一般の数式やプログラミングの記述文法に準じて作成しますが、式と式を「,」で区切ること、乗算記号「\*」が半角スペースでも代用できることなどの特徴があります。詳細は7章「Nappのモデルの作成法」を参照下さい。モデル式、予備計算式を正確に記述し「チェック」ボタンを押すとパラメータと一時変数のリストが自動的に作成されます。

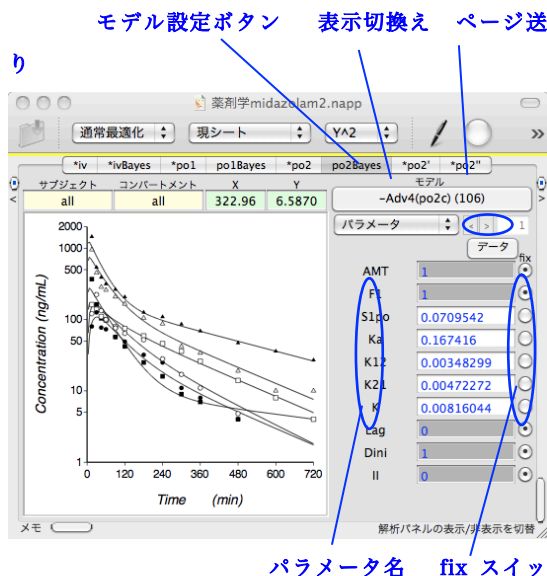
モデルおよびパラメータの「説明」は、シート上でマウスをモデル名やパラメータ名の上で止めるとチップスとして表示されますので、分かりやすく記載すると良いでしょう。説明はパネル左下の言語を選択することにより言語別に設定できます。

Napp ではどのモデルも通常の解析、ポピュレーション解析、ベイズ推定に共通して使うことができます。また微分方程式、ラプラス変換式のモデルが定義できます。



### 4.3. パラメータの設定

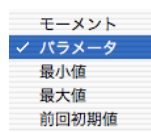
モデルが読み込まれると、シートにそれぞれのパラメータの名前が表示されます。パラメータ数が表示欄の許容範囲を越えると1度には表示できないので、上部にあるページ送りのセルにページ数を入力するかボタンでページを替えます。



チ

パラメータに適当な値を入力し、操作メニューあるいはツールバーからプロットを実行すると、そのモデルによる計算結果がグラフに示されます。

パラメータの表示欄は以下に示す切替えが可能です。



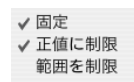
「モーメント」ではモーメント解析の結果を示します。モデルがZlineの場合はこの選択肢以外を指定できません。コンパートメントモデルなど、一般のモデルを選択した場合もパラメータの表示欄を切り替えてモーメントを示すことができます。この場合のモーメントはモデルをZLineとしたときと異なり、モデルにより計算された曲線に基づくモーメントとなります。

「モーメント」に続いて、「パラメータ」、「最小値」、「最大値」の設定、実施済み最適化計算の「前回初期値」を切り替えることができます。最適化を実施する場合は、「パラメータ」で初期値を入力します。最適化の開始とともにその値は前回初期値にコピーされ、その後にパラメータの値が更新されます。

パラメータ表示の切替えによって、パラメータ欄の数字、背景の色およびその右側のボタンの機能が変わります。表示を切替えてから必要に応じて値を入力し、設定する場合は右側のボタンを押します。

パラメータ表示の場合に現れる「fix」スイッチをオンにすると、そのパラメータは固定され最適化計算の対象からは除かれます。これにより例えば、ラグタイム付きのモデルであっても、ラグタイムを解析対象とせず0に固定することにより、ラグタイムなしのモデルとして使うことができます。

最小値の表示で現れる「plus」ボタンを押すとパラメータは正值に制限されます（入力欄の最小値が有効になるわけではありません）。また最大値の表示で現れる「set」ボタンを押すとパラメータの最大値と最小値の設定が有効になります。パラメータの値の範囲の設定は、モデルを作成するときにデフォルトの設定が定義できるので、モデルを選択したときに自動的に設定されていることがあります。これらの値の制限に関するボタンの設定は、ボタンの部分でコンテキストメニューを表示させることにより、パラメータ表示の切り替えに依存せずに変更することができます。

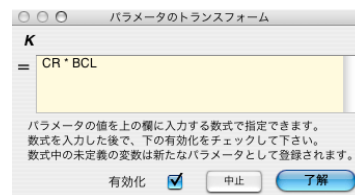


パラメータ欄の数字および背景の色は以下の意味を持ちます。

数字が黒	編集可能で値の制限はない
数字が青	編集可能で正の値に制限
数字が緑	編集可能で最大最小の制限あり
数字が赤	編集不可（解析結果の表示）
背景が白	値は有効で最適化計算の対象

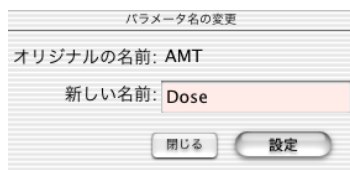


背景が薄い灰色	値は有効だが最適化の対象ではない（あるいは他と併合されている）
背景が濃い灰色	値は無効
背景が黒	値は無効で編集不可

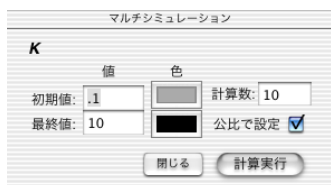


#### 4.4. パラメータ名変更、マルチシミュレーション、トランスフォーム

パラメータの名前は変更できます。変更する場合はパラメータ名の表示部分でコンテキストメニューを表示させます (CTRL-クリックあるいは右クリック)。このコンテキストメニューからはパラメータ名の変更の他にマルチシミュレーションとトランスフォームの機能が選択できます。



パラメータの名前は必要に応じて解析でわかりやすい名前を設定して下さい。後で説明しますが、同時最適化などではパラメータの名前がモデルの構造を規定することがあります。



マルチシミュレーションは、パラメータの値を少しずつ変えてプロットを連続的にシミュレーションする機能です。初期値、最終値、および計算数を設定し、「計算実行」ボタンを押します。このときにパラメータを公差的に変更するか、公比的に変更するかを選択できます。

トランスフォームは該当するパラメータの値を数式で再定義するのに使います。おもにポピュレーション解析で covariate をモデルに組込む場合を想定した機能です。トランスフォームは、欄に数式を入力した上で有効化のスイッチをオンにして初めて有効となります。数式には定義済みおよび未定義のパラメータを使えます。関数の定義についてはモデルの作成法の章を参照下さい。現バージョンでは、トランスフォームに多少バグが残っているようです。注意してご使用ください。

#### 4.5. 初期値の設定

非線形最適化計算にはパラメータの初期値が必要であり、また、その初期値の善し悪しが計算結果に影響します。Napp には初期値を自動的に生成する機能はありません。しかし、初期値が適当かどうかはプロットを実行して即座にグラフ上で確認することができますので、ユーザーが試行錯誤でこれを決めるのは極めて容易です。

#### 4.6. 重みの選択

重みはツールバーのポップアップメニューで設定し、通常の 0, 1, 2 の他に対数重みが選択できます。重み 0 では絶対誤差、2 では相対誤差が最小となるように最適化が実行されます。対数重みとは対数変換した値について重み 0 の解析を行うもので、誤差が非常に小さい時は重み 2 と類似の結果ですが、一般には重み 2 よりも小さな値に引きずられる傾向が少なく、より良好な結果が得られます。

重みが 0 以外の場合、データに 0 が含まれると計算エラーを生じるので注意して下さい。



#### 4.7. 複数の解析の組み合わせ

Napp は特にポピュレーション解析を効率的に進めるために、複数のデータ群の解析や複数の解析をまとめて行う機能があります。この機能を利用することにより、多くの解析の結果をまとめて相関分析することが可能です。

ツールバーの「解析の対象」を「現在のシート」とした場合には、一番手前に表示された 1 枚のシートだけが解析の対象となります。この場合、現在のシートに複数のサブジェクトのデータがあれば、これを総合して解析して 1 組のパラメータセットを得ます。得られたパラメータは自由に編集して次の解析に用いることができます。このモードは一般に直感的で分かりやすいものです。

「解析の対象」を「サブジェクト別」とすると、対象となるシートは手前に示された 1 枚で変わりませんが、そこに複数のサブジェクトのデータがあれば、それぞれ別個に解析をくり返し、それぞれのサブジェクトに対応したパラメータセットを得ます。

「サブジェクト別」の解析はポピュレーション解析の後のベイズ推定 (posthoc 解析) で便利です。それぞれのパラメータはレポートに出力される他、シートのサブジェクト設定欄の指定によりシート上でも確認できます。また、「プロパティ」メニューの機能を使って、パラメータ間の相関のプロットができます。特にポピュレーション解析では、パラメーター間や covariate との間の相関をまとめてレポート出力することができるので有用です。ただし、このモードではサブジェクト個々のパラメータはシート上で編集できず、またプロットの消去を行うと値もすべて消去されますので多少の注意が必要です。

個々のパラメータを次の解析に使うには、「操作」メニューの「サブジェクト個別のパラメータを使う」の項目を参照下さい。なお、シートに含まれるデータの中で、一部のサブジェクトに解析を限定したい場合は、シートのサブジェクト設定欄で指定してから解析

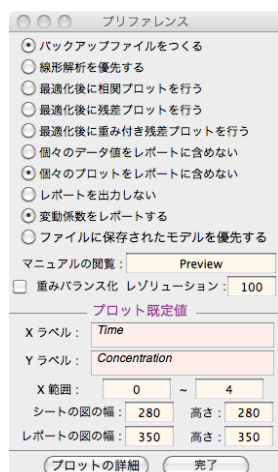
して下さい。

ツールバーの「解析の対象」を「すべてのシート」にすると、現在のウィンドウに含まれるすべてのシートについて解析を行います。この場合の解析はシートごとに独立しており、シートの数だけ解析が繰り返されます。一部のシートについて解析を行いたくない場合は、そのシートを無効化します。シートの有効、無効化は「シート」メニューから行います。無効なシートは「\*」が名前に付いて示されます。

ツールバーの「解析の対象」を「同時最適化」とすると、現在のウィンドウに含まれるすべての活性化シートのモデルが、あたかも 1 つのモデルであるかのように統合されて解析が行われます。この時にそれぞれのシートのモデルが異なっても構いません。ただし、同じ名前のパラメータは同一であると見なされます。同時最適化を適切に行うには、パラメータの名前を上手に設定する必要があります。パラメータの名前は、パラメータ名の表示部でコンテキストメニューを表示させて変更可能です。同時最適化ではシートが異なっても同じ名前のパラメータは値と設定が同じに設定されている必要があります。この操作は「操作」メニューの「同じ名前のパラメータを統一する」で行うことができます。

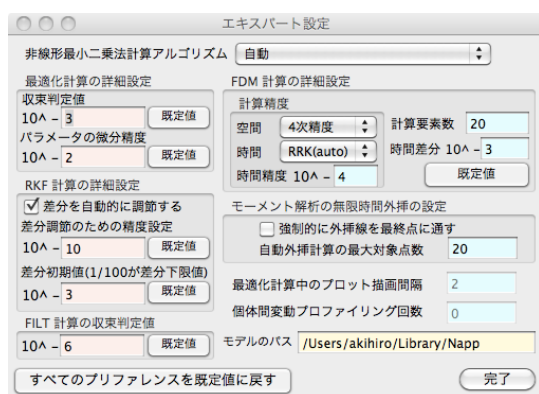
#### 4.8. 最適化のオプション

ツールバーあるいは「操作」メニューから「最適化」を実施すると計算が開始され、結果が収束すればレポートが画面上に出力されます。この時のレポートを出力するか、レポートにプロットや個々のデータを含めるか、解析後の相関プロット、残差プロットを実行するかなどは、「Napp」メニューの「プリファレンス」から設定します。



レポート中のプロットの大きさもここで変更できます。解析の数が多く 100 枚を超えるような場合は、レポートを簡略化しないと操作が遅くなります。レポートを出力しなくても、プロパティから解析結果を参照することができます。なお、プロパティの内容はシートを複製するとその内容が保たれ、またファイルに保管されます。プロパティの内容はプロットをクリアすると消去されます。

最適化の収束判定値などの設定は「Napp」メニューの「エキスパート設定...」から行います。



#### 4.9. 最適化のアルゴリズム

Napp では非線形最小二乗法の計算アルゴリズムを自動設定することができます。また、以下のアルゴリズムをマニュアルで指定することもできます。

##### Gauss-Newton 系の方法

この方法は最小化する目的関数が二乗和になって

いることを利用し、そのパラメータによる微分が 0 となる極値を見いだすものです。この時に計算する微分値の行列をヤコビ行列と呼びます。実際には目的関数は一般に非線形なので、微分可能とするために線形近似して解くことを継次的に収束するまで繰り返します。この方法は効率に優れますが、そのままでは計算が不安定となることが多いので、安定性を改善した方法が使われます。このうち Damping Gauss-Newton 法は継次的に求める解がかならず改善するようにパラメータの変化を制限するものです。また、Marquardt 法は探索方向を目的関数の再急勾配方向に少し調整することで計算を安定化します。Napp は両方とも可能です。なお、ポピュレーション解析では目的関数が二乗和となっていないので、Gauss-Newton 系の方法を用いることはできません。

##### 偽 Newton 法

一般に Newton 法は 2 次精度で最適化する方法ですが、偽 Newton 法はこれを簡略化したものです。開発した人の頭文字から、FTP 式による方法、BFGS 式による方法などが知られています。Napp では BFGS 式の方法が可能です。ポピュレーション解析ではこの方法が主に使われます。

##### Simplex 法

Simplex 法は直接探索法の 1 つで、探索するパラメータの数+1 個のパラメーターセット (simplex) を用意し、これを多次元空間上で目的関数が最小化するように動かしていくものです。計算効率は高くありませんが、安定している点がメリットです。Napp の simplex 法は simplex の拡大を積極的に行うもので、一般の simplex 法に比べると局所解に落ち込むリスクが少なくなっています。

##### 自動設定

Napp では、デフォルトでは上記の数種類の計算アルゴリズムを自動的に組み合わせて用います。これはそれぞれのアルゴリズムで計算の安定性や解の探索性が異なることを考慮したもので、通常の 1 種のアルゴリズムに比べて、解の探索性に優れていますが、計



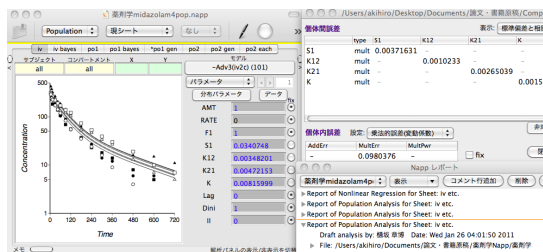


算時間はやや長く必要となります。

具体的には、通常の実線形最小二乗法あるいはベイズ推定の場合は、まず Damping Gauss-Newton 法が試みられ、これが失敗した場合に、Marquardt 法、BFGS 法、simplex 法が試みられます。また収束した場合でも再度 BFGS 法、simplex 法で収束を確認します。自動設定の計算は一般の最適化に比べると計算時間がかかります。ポピュレーション解析（拡張最小二乗法）の場合は、BFGS 法による計算が行われ、これが失敗した場合は simplex 法が試みられ、その結果を元に再度 BFGS 法により計算します。

#### 4.10. ポピュレーション解析

ポピュレーション解析（拡張最小二乗法）は、単にパラメータの平均値を求めるだけでなく、パラメータやデータの誤差分布をも詳しく解析する方法です。少ない採血ポイントで解析が可能なので患者での PK 解析が可能となること、加えてベイズ推定法と組み合わせると個人の投与計画に利用できることなどから、近年利用が急速に広まりつつあります。

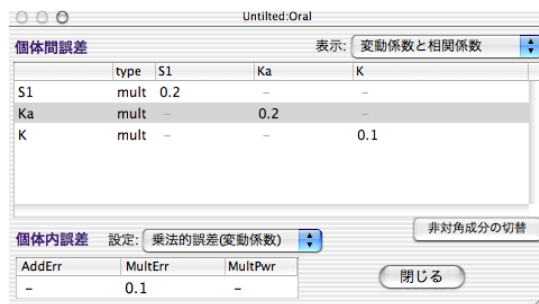


ポピュレーション解析では、データに誤差を生ずる要因を極めて柔軟に仮定して解析することができます。その詳細はこのマニュアルの範囲を超えますので専門書を参照して下さい。特に、個体内誤差と個体間誤差、加法的誤差と乗法的誤差などの意味については十分に理解しておく必要があります。

従来の拡張最小二乗法では、様々な誤差構造を仮定したモデルを作るステップが初心者にとっては難しいものでしたが、Napp では通常のモデルをそのまま使い、試行錯誤でモデルを発展させることができます。

また、同じモデルでベイズ推定も行えますので、拡張最小二乗法の解析結果を有効に使うことができます。

ポピュレーション解析を実行するにはツールバーの「最適化の方法」を「Population」に切り替えます。パラメータの個体間誤差、個体内誤差の設定は「母集団パラメータ」ボタンを押して表示されるパネルで行います。



個体間誤差の分散、標準偏差及び変動係数はどの形でも入力あるいは表示が可能です。標準偏差が分散の二乗根となるように自動的に設定されます。解析に先立ち、初期値としてパラメータの値だけでなくこれらの誤差の初期値を適切に入力する必要があります。個体間誤差の入力欄でコンテキストメニューから Disable を実行すると、その誤差は解析から除かれます（すなわち 0 に固定されます）。

「非対角成分の切替」ボタンを押すと、個体間誤差の非対角項の有効無効を設定できます。非対角項を有効にすると、一般に解析は複雑となります。Napp では非対角項を含む最適化計算では、これを特殊な数学的处理で変換し、計算が発散しないように工夫しています。そのため、非対角項は値の範囲の制限はできず、またこれを Disable する場合には、表の端のものから順番にのみ実行できます。

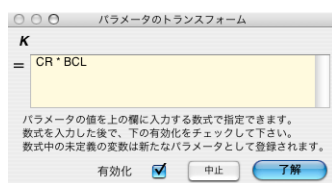
個体内誤差は切替ボタンで加法的誤差、乗法的誤差などを設定できます。F を固定効果とすると個体内変動は以下の式でモデル化されます。

$$y = F + \text{MultErr} F^{(\text{MultPwr} / 2)} + \text{AddErr}$$

ポピュレーション解析では、例えばそれぞれのサブ



ジェットの年齢、性別、体重、臨床検査値などが薬の体内動態あるいは効果や安全性とどのような関係があるかを調べます。このときの年齢、体重などの値は共変量(covariate)と呼ばれます。Napp では covariate は「Age 35」などのようにデータに入力できます。また、これをモデルに組み込むには、モデルそのものを書き換えても良いですが、パラメータ名をクリックして現れる入力欄からトランスフォームとして、パラメータと covariate の関係式を入力することができます。例えば年齢とともに薬の消失能力が変動していて、この消失能力が CL とのパラメータで表されている場合に、「 $CL = a * \text{Age} + b$ 」などと定義できます。新しいパラメータ a, b はパラメータのリストに自動的に加えられますので、適切な値を設定するか、最適化計算によって適切な値を推定することができます。



共変量を考慮して解析する場合は、あらかじめデータに個々のサブジェクトのプロパティとして共変量を入力しておきます。最初に共変量を含めないモデルで解析して、プロパティメニューの機能を利用して個々のパラメータと共変量の相関を解析し、相関の強いものを順次モデルに組み入れるのが良いでしょう。モデルに共変量を組み入れるには、相関の認められたパラメータ名をクリックしてトランスフォームに共変量からパラメータを計算する式を入力し有効化します。パラメータリストに入力された共変量が追加されますので、これを fix とすると各サブジェクトのデータ中の値が使われます。

入力された covariate は Napp ではプロパティとして扱われますので、たとえモデルやトランスフォームに組み込まれていなくても、ツールメニューから各種の解析を行うことができます。なお、Napp のプロパティとは、サブジェクトが属性として持つ値で、

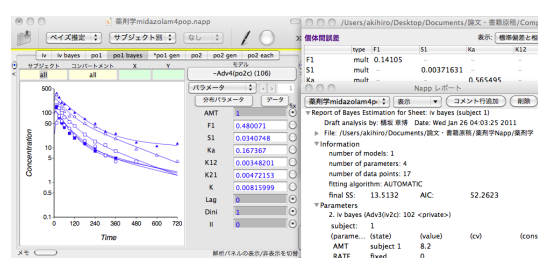
covariate の他に、サブジェクトごとに得られたパラメータの値やモーメントの解析値などが含まれます。

Napp のポピュレーション解析は専門的には一次近似に基づく FO 法のみとなります。FOCE 法などには対応していません。

#### 4.11. ベイズ推定

ベイズ推定は母集団パラメータが既知の場合に各個体のパラメータを推定するものです。通常のパラメータ推定は各個体のデータ数が十分に確保される必要がありますが、ベイズ推定の場合には母集団のパラメータが分かっていることから、各個体のデータ数は少なくとも解析が可能となります。この方法を利用することにより、例えば実際の患者さんで 2, 3 点しか血中濃度がなくても、投与計画を合理的に考えることができます。ベイズ推定の詳細は専門書を参照下さい。

Napp でベイズ推定を行う場合は、コントロールパネルの「最適化の方法」を「Bayes」に切り替えます。母集団パラメータをパラメータおよび標準偏差から分散の欄に入力します。データをデータリストに入力し最適化を実行すると、母集団パラメータを初期値としてベイズ推定が行われます。



ポピュレーション解析を行った後に連続してベイズ推定を行う場合は、ツールバーの「最適化の方法」を「Bayes」に切り替え、「解析の対象」が「サブジェクト個々」になっていることを確認して最適化を実行します。



#### 4.12. データのランダム生成

「ツール」メニューの「データを生成...」を選択することにより、「データ生成パネル」が現れ、任意のモデルからランダム誤差を持つデータを生成できます。

データ生成パネルはパネル上部が X および Y の値の生成法、パネル下部が生成するデータセットの数と出力先の設定となっています。

X の値の設定は「等間隔で生成」と「X 軸の目盛りに従う」が選択できます。軸の目盛りはマニュアルで設定することにより、不等間隔を含めて任意に決めることが可能です。こうして設定した X の値に対して、CV%欄を 0 以外とすることにより、さらにランダム誤差を加えることができます。この誤差は相対的に（不等分散で）加えられます。軸の目盛りが 0 を含む場合に「 $x \leq 0$  は省く」を設定しておく、 $x=0$  のデータの生成を抑制できます。

Y の値の設定は「CV%に従う」と「PPK パラメータに従う」が選択できます。「CV%に従う」ではモデル式でシミュレートした値に相対的な誤差が加えられます。「PPK パラメータに従う」では、PPK パラメータの個体間変動に従ってパラメータの値が合成され、それに個体内変動に従った誤差が加えられます。合成されたパラメータの値もデータリストに出力されますので、解析により得られた値がモデルの仮定とどの程度一致するかを検証することができます。個体間変動が CCV で規定されている場合は相対的な誤

差が加えられ、加法的誤差の場合は（等分散の）正規分布によります。

データセットの数でサブジェクト数を複数とすると、複数のデータセットが生成されます。シート数を複数とした場合は、新たなシートが自動的にウィンドウに挿入され、そこに合成されたデータが生成されます。

「出力先の設定」を「通常の形式でシートに追加」とした場合は、合成されたデータはシートのデータリストに追加されます。「出力先の設定」を「NONMEM 形式で追加」とすると、出力されるデータが NONMEM のデータファイルの形式になります。この形式については「入力データの形式」の章を参照下さい。出力されたデータをカットアンドペーストすることにより、データを NONMEM などへのエクスポートが可能です。エクスポートが最初から目的であれば、「出力先の設定」を「NONMEM 形式で保管」とするのが良いでしょう。この場合は続いてファイル名を指定して出力するデータをテキストファイルで保管できます。なおこのときにパネル最下部のシート数が複数に設定されている場合は、ファイル名の後ろに自動的に番号が付けられて複数のファイルが作成されます。

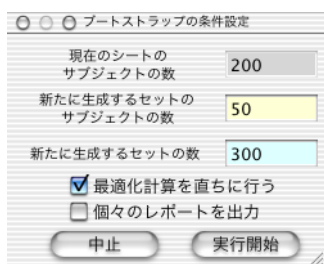
以上の解説での相対的な誤差の生成については、(1) 比例的な正規分布、(2) 対数正規分布、(3) 算術平均と分散が比例的な正規分布と同じになるように調整された対数正規分布、の 3 種類から選択できます。この設定は「データ生成」パネルの下部にあります。一般に(1)はモデルの仮定に一致するものですが、データが負になる可能性があります。(2)は負になることがなく最も一般的に使われますが、生成したデータの幾何平均が元の値と一致するのであって、特に分散の大きな場合は算術平均とは一致しません。(3)はこれを調整したのですが、対数正規分布のデータを正規分布の仮定で解析することになる点で、データの歪みが生じます。





#### 4.13. ブートストラップ

ブートストラップ解析とは、ポピュレーション解析の結果の信頼性を検証する方法の1つで、解析に用いたデータからランダム抽出により複数のデータセットを合成し、合成されたデータセットで同じ解析を繰り返して、もとの解析と比較することにより結果の再現性を確認するものです。ブートストラップ解析を実施するには「ツール」メニューから「ブートストラップ解析...」を選択すると設定パネルが現れます。



「新たに生成するセットのサブジェクトの数」および「新たに生成するセットの数」を設定してから「実行開始」します。新たなシートに現在のシートの設定が複写され、生成するセットの数だけスタックが作られます。一般にブートストラップは多量の解析が必要で、例えば200回ぐらいは計算を繰り返すべきとの報告があります。「最適化計算を直ちに行う」を選択しておくと、スタックごとの最適化計算を直ちに開始します。最適化計算が終了した後で得られたパラメータの相関などを計算したい場合は、「プロパティ」メニューから行って下さい。

#### 4.14. デフォルトのコンパートメントモデル

##### 4.14.1. Adv1(iv1c)

瞬時投与あるいは持続注入時の1-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量

RATE 注入速度。瞬時投与の場合は0を入力します。負の値を入力すると絶対値が投与時間となります。

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。

##### 4.14.2. Adv2(pol1c)

経口投与時の1-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。このモデルはKaがKに等しい場合も計算エラーを起こさず、Diniが0でなければ正しい値を与えます。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

Ka 吸収速度定数

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。

##### 4.14.3. Adv3(iv2c)

瞬時投与あるいは持続注入時の2-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量



RATE 注入速度。瞬時投与の場合は0を入力します。負の値を入力すると絶対値が投与時間となります。

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

K12 コンパートメント1から2への速度定数、0だと計算エラーになります

K21 コンパートメント2から1への速度定数、0だと計算エラーになります

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。

#### 4.14.4. Adv3a(iv3c)

瞬時投与あるいは持続注入時の3-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量

RATE 注入速度。瞬時投与の場合は0を入力します。負の値を入力すると絶対値が投与時間となります。

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

K12 コンパートメント1から2への速度定数

K21 コンパートメント2から1への速度定数、0だと計算エラーになります

K13 コンパートメント1から3への速度定数

K31 コンパートメント3から1への速度定数、0だと計算エラーになります

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通

常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。

#### 4.14.5. Adv4(po2c)

経口投与時の2-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量

RATE 注入速度。瞬時投与の場合は0を入力します。負の値を入力すると絶対値が投与時間となります。

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

Ka 吸収速度定数

K12 コンパートメント1から2への速度定数

K21 コンパートメント2から1への速度定数

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。