



薬物動態解析における数値計算法の研究

[キーワード: 数値解析, 非線形最適化] 教授 竹内 敏己

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

(a) 非線形最適化における最小化関数

$C(t) = c(t, V_d, V_{max}, K_m)$: 血中濃度

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

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

(b) 薬物血中濃度が従う微分方程式 (フェニトイン)

図1 薬物動態解析におけるベイズ推定の例

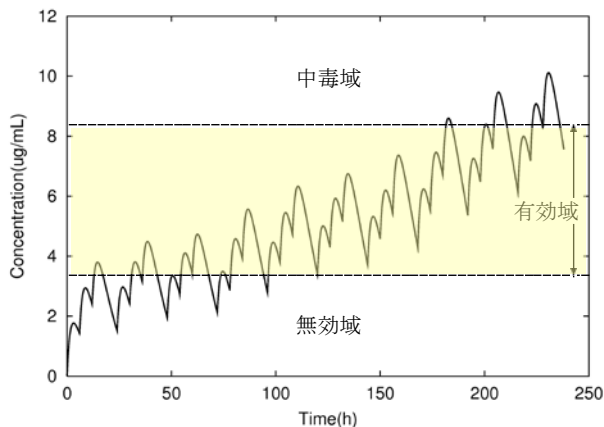


図2 薬物血中濃度のグラフと有効域の例

内容:

薬物治療において、患者の負担を軽減し治療を迅速に行うために、なるべく少ない回数のみ薬物血中濃度を測定し、測定結果から患者独自の薬物動態パラメータを推定して適切な投与計画を導き出す薬物動態解析は非常に重要である。薬物パラメータの推定には過去のデータから得られる母集団パラメータを用いたベイズ推定が有効である。ここで用いられる母集団パラメータとは、多くの患者の薬物血中濃度測定値を元に算出された薬物動態パラメータの平均や分散、パラメータ間の相関の強さ、さらに測定誤差を含めた血中濃度の患者内での変動の大きさ等を表す統計値である。母集団パラメータの算出、およびそれらの値を用いたベイズ推定においては、非線形最適化の数値計算が必要となる。このとき、薬剤によっては薬物血中濃度の理論値が非線形微分方程式で与えられる場合があり、計算過程において微分方程式を高精度で数値計算する必要が生じる。また、最適化の計算においては非線形性が強く、安定して数値解を得ることが困難なケースも多い。

そこで、母集団パラメータ算出のための母集団薬物動態解析、および患者独自のパラメータを推定するためのベイズ推定において、常に安定して高精度な数値解を得ることが可能な数値計算法を開発することを目的として研究を行っている。

分野: 基礎数学・応用数学

専門: 応用数学

E-mail: takeuchi@tokushima-u.ac.jp

Tel. 088-656-7544

Fax: 088-656-7544