

非線形最小二乗法プログラムMULTI (Excel版) の使い方

・プログラムの所在とVer.など

- 1 . インターネットのブラウザで下記のアドレスを入力する。
http://www.kobegakuin.ac.jp/~p_admin/
- 2 . 研究室紹介の薬品分析学講座を選択する。Excel版MULTIを選択し、プログラムをダウンロードする。
- 3 . Excel版MULTIは、Microsoft Excel for Windows 95 Version 7.0で書かれている。Version 5.0以降のExcelで利用可能である。
- 4 . 構成は次のとおりである
Sheet1 データ入力用シート
Sheet2 計算結果表示用シート
function 関数定義用シート
Dialog1 計算方法選択のためのダイアログボックスの定義
Module1 ~ 4 VBA マクロの記述

・モデル式の組込み

- 1 . Multi.xlsを開く。
- 2 . functionというシートをクリックして、内容を目的に合わせて変更する。

```
'Option Explicit'  
'関数をここに定義します'  
'  
' pconc : 濃度 (従属変数)  
' t : 時間 (独立変数)  
' j : 関数番号  
' p(i) : パラメータ  
'  
' 上記以外の文字を使う場合は Dim で宣言してください。'  
'  
Function pconc(t, j)  
    On j GoTo line1, line2, line3  
line1:  
    pconc = p(1) * Exp(-p(2) * t)  
    GoTo last  
line2:  
    pconc = 0  
    GoTo last  
line3:  
    pconc = 0  
last:  
End Function
```

例) One-compartmentモデル (尿中累積排泄量)

$$A_e = A_e(\infty)(1 - e^{-k_e t})$$

$$pconc = p(1) * (1 - \exp(-p(2) * t))$$

3. メニューバーのファイルから「名前をつけて保存」を選び、ファイル名を変更して保存する。（例：urinary.xls）

データの記入

1. Sheet1をクリックして開く。
2. 古いデータが記入されている場合は、「画面初期化」をクリックして消去する。
3. 画面上に時間と濃度のデータを書き込む。

例)

時間 1	濃度 1
0	0
0.5	195
1.5	338
2	551
3	667
4	694

4. パラメータ数を書き込む。（上の尿中排泄量のデータの場合は2）
5. データの重みとパラメータの初期値を書き込む。

データの重みをWとすると、濃度のW乗に逆比例した重みがデータにつけられます。

$$weight = 1 / C^W, \quad W=0 \text{ とするとどのデータも同等に扱われます。}$$

初期値は常識的な値を入れた方が、計算が安定します。

例)

データの重み

パラメータの初期値

p(1)	1000
p(2)	0.5
p(3)	
p(4)	
p(5)	

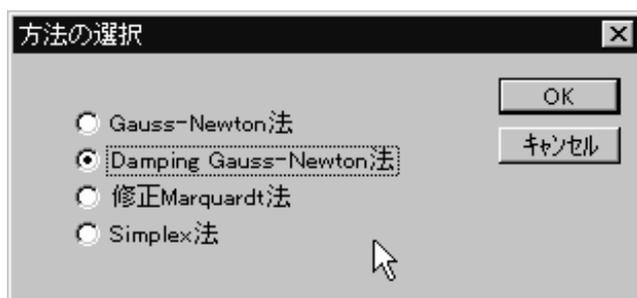
プログラムの実行

1. 「計算実行」のボタンをクリックする。
2. 計算方法を選択する（方法の左に

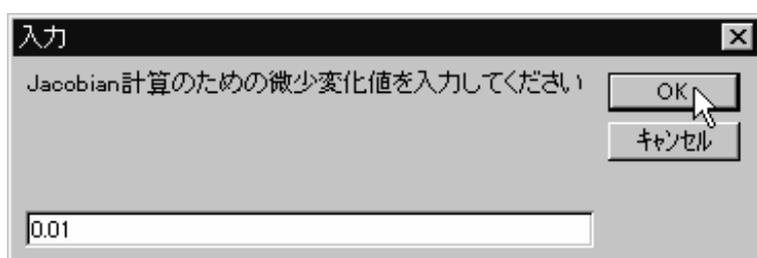
チェックを入れる）

GAUSS-NEWTON METHOD
 DAMPING GAUSS NEWTON METHOD
 MODIFIED MARQUARDT METHOD
 SIMPLEX METHOD

古典的な計算法
 上を改良した計算法
 上を改良した計算法
 初期値が悪くてもいい計算法



3. Jacobian計算のための微小変化値を入力する。パラメータの値を少し変えてその変化を計算して後の計算に使います。パラメータの値にもよりますが、0.01くらいが適当でしょう。



・計算結果の見方

結果は自動的にSheet2に表示される。

		時間 1	濃度 1	誤差
p(1)	875.2756	0	0	0
SD	151.4774	0.5	195	26.066
p(2)	0.428879	1.5	338	-77.28
SD	0.140773	2	551	46.939
p(3)		3	667	33.474
SD		4	694	#####
p(4)				
SD				
p(5)				
SD				
AIC	59.57958			
Loop No.	2			
Damp.	1			
Cf				
SS	1.05E+04			

「グラフ表示」のボタンをクリックすると、グラフが表示される。

初期値が悪くて再計算するときは、Sheet1に戻ってやり直す。

尿中排泄データの解析(urinary)

ペニシリン系抗生物質1000mgを人に静注後の尿中累積排泄量の時間変化

時間(hr)	carbenicillin	sulbenicillin
0.0	0.0	0.0
0.5	411	195
1.0	634	
1.5	776	338
2.0	869	551
3.0	956	667
4.0	981	694

$$A_e = A_e(\infty)(1 - e^{-k_e t})$$

line1:

```
pconc=p(1)(1-Exp(-p(2)*t))
```

```
GoTo last
```

静脈注射後のplasmaデータの解析(iv)

cephalosporin系薬物50mg/kgをratに静注後のplasma濃度の時間変化

時間(hr)	cefametzole	cefmenoxime
5	80.3	190.6
10	67.9	140.2
15		117.7
20	40.4	102.8
40	21.0	59.8
60	11.3	31.8

$$C_p = \frac{D}{V_d} e^{-k_e t}$$

line1:

```
pconc=p(1)*exp(-p(2)*t)
```

```
GoTo last
```

一次吸収one-compartmentモデル(plasma濃度)(oral)

pentobarbital 30mg/kgを犬に経口投与した後のプラズマ濃度時間経過

time(hr)	Cp(μg/ml)
0.5	19.5
1.0	21.0
2.0	20.0
3.0	19.0
4.0	17.0
6.0	15.0
8.0	12.5

$$C_p = \frac{FD}{V_d} \cdot \frac{k_a}{k_a - k_e} (e^{-k_e t} - e^{-k_a t})$$

pconc=

$$\text{ただし } p(1) = \frac{FD}{V_d}, \quad p(2) = k_a, \quad p(3) = k_e。$$

一次吸収one-compartmentモデル(尿中排泄データ)(urinary2)

cephalexin 250mgを人に経口投与後の値の累積尿中排泄量の時間変化

time(hr)	Ae(mg)
1.0	35.4
1.5	90.7
2.0	127.4
2.5	148.7
3.0	163.6
3.5	171.2
4.0	179.5
5.0	186.9
6.0	188.9

$$A_e = \frac{F \cdot D \cdot k_a \cdot k_{ex}}{k_a - k_e} \left(\frac{1 - e^{-k_e t}}{k_e} - \frac{1 - e^{-k_a t}}{k_a} \right)$$

Function pconc(t,j)

Dim e1!, e2!

On j GoTo line1, line2, line3

line1:

$$e1 = 1 - \text{Exp}(-p(3)*t)$$

$$e2 = 1 - \text{Exp}(-p(2)*t)$$

$$pconc = p(1)/(p(2)-p(3)) * (e1/p(3) - e2/p(2))$$

GoTo last

静注によるtwo-compartmentモデル(plasmaデータ)(two-comp)

bishydroxycoumarin 150mgを人に静注後のplasma濃度時間経過

time(hr)	Cp(mg/l)
0.17	36.20
0.33	34.00
0.50	27.00
0.67	23.20
1.00	20.80
1.50	17.80
2.00	16.50
3.00	13.90
4.00	12.00
6.00	8.70
7.70	7.70
18.00	3.20
23.30	2.40

$$C_p = \frac{D(\alpha - k_{21})}{V_1(\alpha - \beta)} e^{-\alpha t} + \frac{D(k_{21} - \beta)}{V_1(\alpha - \beta)} e^{-\beta t} \quad \rightarrow \quad C_p = P_1 e^{-P_2 t} + P_3 e^{-P_4 t}$$

pconc=

$$C_0 = P_1 + P_3$$

$$k_{21} = (P_1 P_4 + P_2 P_3) / (P_1 + P_3)$$

$$k_{12} = P_2 + P_4 - k_{21} - k_e$$

$$CL = D / AUC$$

$$V_{ss} = V_1 \left(1 + \frac{k_{12}}{k_{21}} \right)$$

$$V_1 = D / (P_1 + P_3)$$

$$k_e = P_2 P_4 / k_{21}$$

$$AUC = P_1 / P_2 + P_2 / P_4$$

$$V_2 = V_1 \cdot k_{12} / k_{21}$$

赤池の情報量規準AIC

$$AIC = n \ln ss + 2m$$

n : 実測データポイント数

m : モデル中のパラメータ数

ss : 残差平方和

AICが最小のモデルが最適

One-compartmentモデル(double)

(静注および経口投与データの同時あてはめ)

cefotiam 50mg/kgをラットに静注および筋注して得たplasma濃度の時間変化

time(min)	C_p^{iv} ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	C_p^{po} ($\mu\text{g} / \text{ml}$)
5	102	6.03
10	56	9.73
15	24.8	13.4
20	22	11.8
40	8.04	10.8
60	3.1	8.97
90	—	6.31

$$C_p^{iv} = P_1 e^{-P_2 t}$$

$$C_p^{po} = \frac{P_1 P_3 P_4}{P_4 - P_2} (e^{-P_2 t} - e^{-P_4 t})$$

line1 :

pconc=

GoTo last

line2:

pconc=

GoTo last

連立微分方程式に基づく非線形最小二乗法(multir)

functionの部分が下記のようにになっているので、微分方程式と初期条件を設定する。

'ここに微分方程式と初期条件を定義します。

' c(i) : 濃度 (従属変数)

' t : 時間 (独立変数)

' dc(i) : dc/dt 濃度の時間微分

' c0(i) : 初期条件

' p(j) : パラメータ

' dc(i)とc0(i)をp(j)を使って定義します。

' 上記以外の文字を使う場合は Dim で宣言してください。

'Sub Derivative

' 微分方程式の定義

Sub Derivative()

dc(1) = -p(1) * c(1)

dc(2) = p(1) * c(1) - p(2) * c(2)

dc(3) = p(2) * c(2)

End Sub

'Sub Initial

' 初期条件の設定

Sub Initial()

c0(1) = p(3)

c0(2) = 0

c0(3) = 0

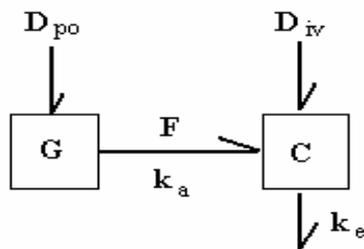
End Sub

テストデータ

時間 1	濃度 1	時間 2	濃度 2	時間 3	濃度 3
0	100	1	25	5	20
1	74	3	50	10	47
3	41	5	58	15	67
5	22	10	48	20	80
10	5	15	32		
		20	20		

例題

time	$C_{iv} (\mu\text{g} / \text{ml})$	$C_{po} (\mu\text{g} / \text{ml})$
0.5	77.9	18.4
1.5	47.2	23.0
2.5	28.7	22.0
3.5	17.3	15.8
4.5	10.5	10.1
5.0	-	4.89



$$\frac{dC_{iv}}{dt} = -k_e C_{iv}$$

$$\frac{dC_{po}}{dt} = F \frac{k_a}{V_d} X_G - k_e C_{po}$$

$$\frac{dX_G}{dt} = -k_a X_G$$

$$C_{iv}(0) = D_{iv} / V_d, C_{po}(0) = 0, X_G(0) = D_{po}$$

```

'
Sub Derivative()
  dc(1) = -p(1) * c(1)
  dc(2) = p(2) * p(3) / p(4) * c(3) - p(1) * c(2)
  dc(3) = -p(3) * c(3)
End Sub
'
'Sub Initial
'  初期条件の設定
'
Sub Initial()
  c0(1) = 50 / p(4)
  c0(2) = 0
  c0(3) = 50
End Sub

```