監　修
坂本 謙司

薬④p.50

$\dfrac{[\mathrm{AR}]^{\mathrm{I}}}{[\mathrm{R}_0]}=\dfrac{[\mathrm{A}]}{K_{\mathrm{A}}\cdot\left(1+\dfrac{[\mathrm{I}]}{K_{\mathrm{i}}}\right)+[\mathrm{A}]}$ から $\dfrac{B}{F}=-\dfrac{1}{K_{\mathrm{A}}\cdot\left(1+\dfrac{[\mathrm{I}]}{K_{\mathrm{i}}}\right)}\cdot(B-B_{\mathrm{max}})$ への変形

$$\frac{[\mathrm{AR}]^{\mathrm{I}}}{[\mathrm{R}_0]}=\frac{[\mathrm{A}]}{K_{\mathrm{A}}\cdot\left(1+\dfrac{[\mathrm{I}]}{K_{\mathrm{i}}}\right)+[\mathrm{A}]}$$

競合的アンタゴニスト存在下（競合的拮抗条件下）におけるアゴニストの占有率の式〔p.51〕.

$[\mathrm{AR}]^{\mathrm{I}}$を受容体に結合しているアゴニスト量（$B$），$[\mathrm{R}_0]$を アゴニストの最大結合量（$B_{\mathrm{max}}$），$[\mathrm{A}]$を遊離しているアゴニスト濃度（$F$）とする.

$$\frac{B}{B_{\mathrm{max}}}=\frac{F}{K_{\mathrm{A}}\cdot\left(1+\dfrac{[\mathrm{I}]}{K_{\mathrm{i}}}\right)+F}$$

両辺に $B_{\mathrm{max}}\cdot\left\{K_{\mathrm{A}}\cdot\left(1+\dfrac{[\mathrm{I}]}{K_{\mathrm{i}}}\right)+F\right\}$ をかけて分母をはらう.

$$B\cdot K_{\mathrm{A}}\cdot\left(1+\frac{[\mathrm{I}]}{K_{\mathrm{i}}}\right)+B\cdot F=F\cdot B_{\mathrm{max}}$$

$B\cdot F$ を移項.

$$B\cdot K_{\mathrm{A}}\cdot\left(1+\frac{[\mathrm{I}]}{K_{\mathrm{i}}}\right)=-F\cdot(B-B_{\mathrm{max}})$$

両辺を $F\cdot K_{\mathrm{A}}\cdot\left(1+\dfrac{[\mathrm{I}]}{K_{\mathrm{i}}}\right)$ で割って，左辺がスキャッチャードプロットのグラフの縦軸の値である $\dfrac{B}{F}$ になるよう整理.

$$\frac{B}{F}=-\frac{1}{K_{\mathrm{A}}\cdot\left(1+\dfrac{[\mathrm{I}]}{K_{\mathrm{i}}}\right)}\cdot(B-B_{\mathrm{max}})$$

$[\mathrm{AR}]^{\mathrm{I}}$：競合的アンタゴニスト存在下におけるアゴニストの受容体結合量
$[\mathrm{R}_0]$：全受容体数
$[\mathrm{I}]$：遊離競合的アンタゴニスト量
K_{i}：競合的アンタゴニストの解離定数
B_{max}：アゴニストの最大結合量
$[\mathrm{A}]$：遊離アゴニスト量
K_{A}：アゴニストの解離定数
B：受容体に結合しているアゴニスト量
F：遊離しているアゴニスト濃度

$-\log K_i = pA_2$ の求め方

$$\begin{cases} pA_2 = -\log[I_2] \quad \cdots\cdots\text{①} \\ \dfrac{[A]}{[A_0]} = 2 \quad \cdots\cdots\text{②} \\ \dfrac{[A]}{K_A \cdot \left(1 + \dfrac{[I_2]}{K_i}\right) + [A]} = \dfrac{[A_0]}{K_A + [A_0]} = 0.5 \quad \cdots\cdots\text{③} \end{cases}$$

● ③の式から目的の式を導き出す．

$$\frac{[A]}{K_A \cdot \left(1 + \frac{[I_2]}{K_i}\right) + [A]} = \frac{[A_0]}{K_A + [A_0]}$$

両辺に $\left\{K_A \cdot \left(1+\frac{[I_2]}{K_i}\right)+[A]\right\} \cdot (K_A+[A_0])$ をかけて分母をはらう．

$$[A] \cdot K_A + [A] \cdot [A_0] = [A_0] \cdot K_A \cdot \left(1 + \frac{[I_2]}{K_i}\right) + [A_0] \cdot [A]$$

式を整理．

$$[A] \cdot K_A = [A_0] \cdot K_A \cdot \left(1 + \frac{[I_2]}{K_i}\right)$$

両辺を $[A_0] \cdot K_A$ で割って整理．

$$\frac{[A]}{[A_0]} = 1 + \frac{[I_2]}{K_i}$$

$\frac{[A]}{[A_0]} = 2$（②の式）を代入．

$$2 = 1 + \frac{[I_2]}{K_i}$$

式を整理．

$$K_i = [I_2]$$

両辺の負の常用対数をとる．

$$-\log K_i = -\log[I_2]$$

$pA_2 = -\log[I_2]$（①の式）を代入．

$$-\log K_i = pA_2$$

$[I_2]$：アゴニストの濃度－反応曲線を2倍高濃度側に平行移動させる競合的アンタゴニストの濃度
$[A]$：競合的アンタゴニスト濃度$[I_2]$の場合に，反応率0.5となるアゴニスト濃度
$[A_0]$：競合的アンタゴニストが存在しない場合に，反応率0.5となるアゴニスト濃度
K_A：アゴニストの解離定数
K_i：競合的アンタゴニストの解離定数

$$\frac{[AR]^{I}}{[AR]}=\frac{\dfrac{[A]}{K_A\cdot\left(1+\dfrac{[I]}{K_i}\right)+[A]}\cdot[R_0]}{\dfrac{[A]}{K_A+[A]}\cdot[R_0]}$$ から $$\frac{[AR]^{I}}{[AR]}=\frac{K_i\cdot\left(1+\dfrac{[A]}{K_A}\right)}{K_i\cdot\left(1+\dfrac{[A]}{K_A}\right)+[I]}$$ への変形

$$\frac{[AR]^{I}}{[AR]}=\frac{\dfrac{[A]}{K_A\cdot\left(1+\dfrac{[I]}{K_i}\right)+[A]}\cdot[R_0]}{\dfrac{[A]}{K_A+[A]}\cdot[R_0]}$$

アンタゴニスト非存在下におけるアゴニストの占有率の式〔p.42〕を変形して，$[AR]=\dfrac{[A]}{K_A+[A]}\cdot[R_0]$．また，競合的アンタゴニスト存在下におけるアゴニストの占有率の式〔p.51〕を変形して $[AR]^{I}=\dfrac{[A]}{K_A\cdot\left(1+\dfrac{[I]}{K_i}\right)+[A]}\cdot[R_0]$．これらを代入．

分母と分子に $\left\{K_A\cdot\left(1+\dfrac{[I]}{K_i}\right)+[A]\right\}$ をかける．

$$=\frac{[A]\cdot[R_0]}{\dfrac{[A]}{K_A+[A]}\cdot[R_0]\cdot\left\{K_A\cdot\left(1+\dfrac{[I]}{K_i}\right)+[A]\right\}}$$

$[A]\cdot[R_0]$ で約分．

$$=\frac{1}{\dfrac{1}{K_A+[A]}\cdot\left\{K_A\cdot\left(1+\dfrac{[I]}{K_i}\right)+[A]\right\}}$$

分母と分子に $K_A+[A]$ をかける．

$$=\frac{K_A+[A]}{K_A+\dfrac{K_A}{K_i}\cdot[I]+[A]}$$

分母と分子に $\dfrac{K_i}{K_A}$ をかける．

$$=\frac{K_i+K_i\cdot\dfrac{[A]}{K_A}}{K_i+[I]+K_i\cdot\dfrac{[A]}{K_A}}$$

分母と分子を K_i でくくり，式を整理．

$$=\frac{K_i\cdot\left(1+\dfrac{[A]}{K_A}\right)}{K_i\cdot\left(1+\dfrac{[A]}{K_A}\right)+[I]}$$

$[AR]^{I}$：競合的アンタゴニスト存在下におけるアゴニストの受容体結合量
$[AR]$：アンタゴニスト非存在下におけるアゴニストの受容体結合量
$[A]$：遊離アゴニスト量　$[I]$：遊離競合的アンタゴニスト量　$[R_0]$：全受容体数
K_A：アゴニストの解離定数　K_i：競合的アンタゴニストの解離定数

$\dfrac{[AR]^I}{[R_0]}=\dfrac{[AR]^I}{[R]+[AR]^I+[IR]+[AIR]}$ から $\dfrac{[AR]^I}{[R_0]}=\dfrac{[A]}{K_A+[A]}\cdot\dfrac{1}{1+\dfrac{[I]}{K_i}}$ への変形

$$\frac{[AR]^I}{[R_0]}=\frac{[AR]^I}{[R]+[AR]^I+[IR]+[AIR]}$$

全受容体数 $[R_0]$ は，遊離受容体数 [R] とアゴニスト‐受容体複合体数 $[AR]^I$ と非競合的アンタゴニスト‐受容体複合体数 [IR] とアゴニスト‐非競合的アンタゴニスト‐受容体複合体数 [AIR] の合計なので，$[R_0]=[R]+[AR]^I+[IR]+[AIR]$．これを代入．

$$=\frac{\dfrac{[A][R]}{K_A}}{[R]+\dfrac{[A][R]}{K_A}+[IR]+\dfrac{[A][IR]}{K_A}}$$

アゴニストの解離定数の式 $K_A=\dfrac{[A][R]}{[AR]^I}=\dfrac{[A][IR]}{[AIR]}$ を変形した $[AR]^I=\dfrac{[A][R]}{K_A}$ と $[AIR]=\dfrac{[A][IR]}{K_A}$ を代入．

$$=\frac{\dfrac{[A][R]}{K_A}}{[R]+\dfrac{[A][R]}{K_A}+\dfrac{[I][R]}{K_i}+\dfrac{[A]}{K_A}\cdot\dfrac{[I][R]}{K_i}}$$

非競合的アンタゴニストの解離定数の式 $K_i=\dfrac{[I][R]}{[IR]}$ を変形した $[IR]=\dfrac{[I][R]}{K_i}$ を代入．

分母と分子に $\dfrac{K_A}{[R]}$ をかける．

$$=\frac{[A]}{K_A+[A]+\dfrac{K_A\cdot[I]}{K_i}+\dfrac{[A]\cdot[I]}{K_i}}$$

分母を K_A と [A] でくくり，式を整理．

$$=\frac{[A]}{K_A\cdot\left(1+\dfrac{[I]}{K_i}\right)+[A]\cdot\left(1+\dfrac{[I]}{K_i}\right)}$$

分母を $1+\dfrac{[I]}{K_i}$ でくくり，式を整理．

$$=\frac{[A]}{K_A+[A]}\cdot\frac{1}{1+\dfrac{[I]}{K_i}}$$

$[AR]^I$：非競合的アンタゴニスト存在下におけるアゴニストの受容体結合量（アゴニスト‐受容体複合体数）
$[R_0]$：全受容体数　[R]：遊離受容体数　[IR]：非競合的アンタゴニスト受容体複合体数
[AIR]：アゴニスト‐非競合的アンタゴニスト‐受容体複合体数　[I]：遊離非競合的アンタゴニスト量
[A]：遊離アゴニスト量　K_A：アゴニストの解離定数　K_i：競合的アンタゴニストの解離定数

$-\frac{dX}{dt}=k_{el}\cdot X$ から $X=D_{iv}\cdot e^{-k_{el}\cdot t}$ ， $\log X=-\frac{k_{el}}{2.303}\cdot t+\log D_{iv}$ への変形

$$-\frac{dX}{dt}=k_{el}\cdot X$$

体内からの薬物の消失を示す微分方程式.

変数Xを左辺へ，変数tを右辺へ分離.

$$\frac{1}{X}dX=-k_{el}\,dt$$

両辺を不定積分（I，I'は積分定数）.

$$\int\frac{1}{X}dX=-k_{el}\cdot\int 1dt$$

$$\ln X+I=-k_{el}\cdot t+I'$$

式を整理.

$$\ln X=-k_{el}\cdot t+(I'-I)$$

初期条件を考えると，$t=0$のとき$X=X_0$（投与直後，体内コンパートメントに入った薬物量はX_0）になる．左の式にこれらを代入すると，$(I'-I)=\ln X_0$.

$$\ln X=-k_{el}\cdot t+\ln X_0$$

式を整理.

$$\ln X=\ln e^{-k_{el}\cdot t}+\ln X_0$$

$$\ln X=\ln(e^{-k_{el}\cdot t}\cdot X_0)$$

自然対数の値が等しい場合，それらの真数も等しい.

$$X=X_0\cdot e^{-k_{el}\cdot t}$$

単回静注投与においては，X_0とD_{iv}は等しい.

$$X=D_{iv}\cdot e^{-k_{el}\cdot t}$$

両辺の常用対数をとる.

$$\log X=\log(e^{-k_{el}\cdot t}\cdot D_{iv})$$

式を整理.

$$\log X=\log e^{-k_{el}\cdot t}+\log D_{iv}$$

“$\log X=\frac{\ln X}{\ln 10}=\frac{\ln X}{2.303}$”であるため，$\log e^{-k_{el}\cdot t}=\frac{\ln e^{-k_{el}\cdot t}}{2.303}$.

$$\log X=\frac{\ln e^{-k_{el}\cdot t}}{2.303}+\log D_{iv}$$

“$\ln e^{X}=X$”であるため，$\ln e^{-k_{el}\cdot t}=-k_{el}\cdot t$.

$$\log X=-\frac{k_{el}}{2.303}\cdot t+\log D_{iv}$$

（X：体内薬物量　t：投与後経過した時間　k_{el}：消失速度定数
X_0：投与直後の体内薬物量　D_{iv}：投与量）

$\log X = -\dfrac{k_{el}}{2.303}\cdot t + \log D_{iv}$ から $\log C_p = -\dfrac{k_{el}}{2.303}\cdot t + \log C_0$ ，$C_p = C_0 \cdot e^{-k_{el}\cdot t}$ への変形

$$\log X = -\frac{k_{el}}{2.303}\cdot t + \log D_{iv}$$

体内薬物量（X）を示す式〔p.146〕.

分布容積の式（$V_d = \dfrac{X}{C_p}$）〔p.138〕を変形すると $X = V_d \cdot C_p$．また，投与直後の血中薬物濃度を C_0 とすると $X_0 = V_d \cdot C_0$．単回静注投与においては $X_0 = D_{iv}$ であるため，$D_{iv} = V_d \cdot C_0$．これらの式を代入.

$$\log V_d \cdot C_p = -\frac{k_{el}}{2.303}\cdot t + \log V_d \cdot C_0$$

式を整理.

$$\log V_d + \log C_p = -\frac{k_{el}}{2.303}\cdot t + \log V_d + \log C_0$$

$$\log C_p = -\frac{k_{el}}{2.303}\cdot t + \log C_0$$

"$X = \ln e^X$"，"$\ln X = \dfrac{\log X}{\log e} = \dfrac{\log X}{0.434} = 2.303\cdot\log X$" であるため，$-\dfrac{k_{el}}{2.303}\cdot t = \log e^{-k_{el}\cdot t}$.

$$\log C_p = \log e^{-k_{el}\cdot t} + \log C_0$$

式を整理.

$$\log C_p = \log(e^{-k_{el}\cdot t}\cdot C_0)$$

自然対数の値が等しい場合，それらの真数も等しい.

$$C_p = C_0 \cdot e^{-k_{el}\cdot t}$$

X：体内薬物量　k_{el}：消失速度定数　t：投与後経過した時間　D_{iv}：投与量
V_d：分布容積　C_p：血中薬物濃度　C_0：投与直後の血中薬物濃度

線形1-コンパートメントモデル
＞単回静注投与
＞$t_{1/2}$とk_{el}の関係式

監　修
九川 文彦

薬④p.148

$\log C_p = -\dfrac{k_{el}}{2.303} \cdot t + \log C_0$ から $t_{1/2} = \dfrac{0.693}{k_{el}}$ への変形

$$\log C_p = -\frac{k_{el}}{2.303} \cdot t + \log C_0$$

血中薬物濃度(C_p)を示す式[p.147].

$t=t_{1/2}$のとき，$C_p=\dfrac{C_0}{2}$．これらを代入．

$$\log \frac{C_0}{2} = -\frac{k_{el}}{2.303} \cdot t_{1/2} + \log C_0$$

$$\log C_0 - \log 2 = -\frac{k_{el}}{2.303} \cdot t_{1/2} + \log C_0$$

式を整理.

$$\frac{k_{el}}{2.303} \cdot t_{1/2} = \log 2$$

$$t_{1/2} = \frac{2.303 \cdot \log 2}{k_{el}}$$

log2＝0.301を代入.

$$t_{1/2} = \frac{0.693}{k_{el}}$$

（C_p：血中薬物濃度　k_{el}：消失速度定数　t：投与後経過した時間
C_0：投与直後の血中薬物濃度　$t_{1/2}$：消失半減期）

$AUC=\int_0^{\infty} C_p\,dt$ から $AUC=\dfrac{C_0}{k_{el}}$，$AUC=\dfrac{D_{iv}}{k_{el}\cdot V_d}$ への変形

$$AUC=\int_0^{\infty} C_p\,dt$$

血中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）の定義.

血中薬物濃度を示す式（$C_p=C_0\cdot e^{-k_{el}\cdot t}$）〔p.147〕を代入.

$$=\int_0^{\infty} C_0\cdot e^{-k_{el}\cdot t}\,dt$$

式を整理.

$$=C_0\cdot\int_0^{\infty} e^{-k_{el}\cdot t}\,dt$$

"$\int e^{ax}dx=\dfrac{1}{a}\cdot e^{ax}+I$（$a$は定数，$I$は積分定数）"の公式を利用して積分.

$$=C_0\cdot\left[-\frac{1}{k_{el}}\cdot e^{-k_{el}\cdot t}\right]_0^{\infty}$$

"$e^{-k_{el}\cdot t}$"は$t\to\infty$のとき0，$t=0$のとき1になる.

$$=-C_0\cdot\frac{1}{k_{el}}\cdot(0-1)$$

式を整理.

$$=\boxed{\frac{C_0}{k_{el}}}$$

分布容積の式（$V_d=\dfrac{D_{iv}}{C_0}$）〔p.138〕を変形した$C_0=\dfrac{D_{iv}}{V_d}$を代入.

$$=\boxed{\frac{D_{iv}}{k_{el}\cdot V_d}}$$

AUC：血中薬物濃度－時間曲線下面積　C_p：血中薬物濃度
C_0：投与直後の血中薬物濃度　k_{el}：消失速度定数
t：投与後経過した時間　D_{iv}：投与量　V_d：分布容積

ログ・レートプロットの式の求め方

$$\frac{\mathrm{d}X_u}{\mathrm{d}t} = k_u \cdot X$$

尿中排泄速度の式.

体内薬物量を示す式（$X = X_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$）〔p.146〕を代入.

$$\frac{\mathrm{d}X_u}{\mathrm{d}t} = k_u \cdot X_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

両辺の自然対数をとる.

$$\ln\frac{\mathrm{d}X_u}{\mathrm{d}t} = \ln(k_u \cdot X_0 \cdot e^{-k_{el} \cdot t})$$

式を整理.

$$\ln\frac{\mathrm{d}X_u}{\mathrm{d}t} = -k_{el} \cdot t + \ln(k_u \cdot X_0)$$

“$\ln X = \frac{\log X}{\log e} = \frac{\log X}{0.434} = 2.303 \cdot \log X$”を用いて,
自然対数を常用対数に変換.

$$2.303 \cdot \log\frac{\mathrm{d}X_u}{\mathrm{d}t} = -k_{el} \cdot t + 2.303 \cdot \log(k_u \cdot X_0)$$

両辺を2.303で割る.

$$\boxed{\log\frac{\mathrm{d}X_u}{\mathrm{d}t} = -\frac{k_{el}}{2.303} \cdot t + \log(k_u \cdot X_0)}$$

ログ・レートプロットの式.

（X_u：ある時間tまでの尿中排泄量の累計　t：投与後経過した時間　k_u：尿中排泄速度定数
X：体内薬物量　X_0：投与直後の体内薬物量（投与量D_{iv}に等しい）　k_{el}：消失速度定数）

線形1－コンパートメントモデル
＞単回静注投与
＞尿中排泄量を元にした解析

監　修
九川 文彦

薬④p.151

シグマ・マイナスプロットの式の求め方

$$\frac{\mathrm{d}X_\mathrm{u}}{\mathrm{d}t} = k_\mathrm{u} \cdot X$$

尿中排泄速度の式.

$X = X_0 \cdot \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t}$〔p.146〕を代入し，さらに変数$X_\mathrm{u}$を左辺へ，変数$t$を右辺へ分離.

$$\mathrm{d}X_\mathrm{u} = (k_\mathrm{u} \cdot X_0 \cdot \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t})\,\mathrm{d}t$$

両辺を不定積分.

$$\int 1\mathrm{d}X_\mathrm{u} = \int (k_\mathrm{u} \cdot X_0 \cdot \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t})\,\mathrm{d}t$$

式を整理.

$$\int 1\mathrm{d}X_\mathrm{u} = k_\mathrm{u} \cdot X_0 \cdot \int \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t}\,\mathrm{d}t$$

左辺は“$\int 1\mathrm{d}x = x + I$”の公式，右辺は“$\int \mathrm{e}^{ax}\mathrm{d}x = \frac{1}{a} \cdot \mathrm{e}^{ax} + I'$”（aは定数，$I$, I'は積分定数）の公式を利用して積分.

$$X_\mathrm{u} + I = k_\mathrm{u} \cdot X_0 \cdot \left(-\frac{1}{k_\mathrm{el}} \cdot \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t} + I'\right)$$

積分定数を求めるため，$A = I' - \frac{k_\mathrm{el}}{k_\mathrm{u} \cdot X_0} \cdot I$となる定数$A$を設定.

$$X_\mathrm{u} = \frac{k_\mathrm{u} \cdot X_0}{k_\mathrm{el}} \cdot (-\mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t} + A)$$

初期条件を考えると，$t = 0$のとき$X_\mathrm{u} = 0$（投与直後，尿中排泄量は0）になる．左の式にこれを代入すると，$A = 1$.

$$X_\mathrm{u} = \frac{k_\mathrm{u} \cdot X_0}{k_\mathrm{el}} \cdot (1 - \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t})$$

時間が十分に大きいとき（$t \to \infty$）には，体内の全薬物が排出していると考えられる．よって，尿中総排泄量をX_u^∞とすると，
$X_\mathrm{u}^\infty = \lim_{t \to \infty} X_\mathrm{u} = \lim_{t \to \infty} \frac{k_\mathrm{u} \cdot X_0}{k_\mathrm{el}} \cdot (1 - \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t}) = \frac{k_\mathrm{u} \cdot X_0}{k_\mathrm{el}}$.
この式を代入して整理する.

$$X_\mathrm{u} = X_\mathrm{u}^\infty \cdot (1 - \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t})$$

$$X_\mathrm{u}^\infty - X_\mathrm{u} = X_\mathrm{u}^\infty \cdot \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t}$$

両辺の自然対数をとる.

$$\ln(X_\mathrm{u}^\infty - X_\mathrm{u}) = \ln(X_\mathrm{u}^\infty \cdot \mathrm{e}^{-k_\mathrm{el} \cdot t})$$

式を整理.

$$\ln(X_\mathrm{u}^\infty - X_\mathrm{u}) = -k_\mathrm{el} \cdot t + \ln X_\mathrm{u}^\infty$$

“$\ln X = \frac{\log X}{\log \mathrm{e}} = \frac{\log X}{0.434} = 2.303 \cdot \log X$”を用いて，自然対数を常用対数に変換.

$$2.303 \cdot \log(X_\mathrm{u}^\infty - X_\mathrm{u}) = -k_\mathrm{el} \cdot t + 2.303 \cdot \log X_\mathrm{u}^\infty$$

両辺を2.303で割る.

$$\log(X_\mathrm{u}^\infty - X_\mathrm{u}) = -\frac{k_\mathrm{el}}{2.303} \cdot t + \log X_\mathrm{u}^\infty$$

シグマ・マイナスプロットの式.

X_u：ある時間tまでの尿中排泄量の累計
X：体内薬物量
k_el：消失速度定数
t：投与後経過した時間
X_0：投与直後の体内薬物量（投与量D_ivに等しい）
X_u^∞：尿中総排泄量
k_u：尿中排泄速度定数

線形1-コンパートメントモデル
＞経口投与などの吸収過程が存在する投与法
＞血中薬物濃度（C_p）を求める式

監　修
九川 文彦

薬④p.153

$\dfrac{dX}{dt}=k_a \cdot X_a - k_{el} \cdot X$ から $X=\dfrac{k_a \cdot F \cdot D}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t}-e^{-k_a \cdot t})$ ， $C_p=\dfrac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t}-e^{-k_a \cdot t})$ への変形

$$\frac{dX}{dt}=k_a \cdot X_a - k_{el} \cdot X$$

体内薬物量（X）の変化速度の式．

投与された薬物量のうち，吸収される薬物量の割合はバイオアベイラビリティ（F）[p.137]に等しい．また，吸収部位に残存する吸収可能な薬物量（X_a）は一次速度式に従って減少する．そのため，$X_a=F \cdot D \cdot e^{-k_a \cdot t}$．これを代入．

$$\frac{dX}{dt}=k_a \cdot F \cdot D \cdot e^{-k_a \cdot t} - k_{el} \cdot X$$

後の式変形のため，“$-k_{el} \cdot X$”を移項し，両辺に“$e^{k_{el} \cdot t}$”をかける．

$$\frac{dX}{dt} \cdot e^{k_{el} \cdot t} + X \cdot k_{el} \cdot e^{k_{el} \cdot t} = k_a \cdot F \cdot D \cdot e^{-(k_a - k_{el}) \cdot t}$$

左辺は積の微分の公式“$\{f(t) \cdot g(t)\}'=f'(t) \cdot g(t)+f(t) \cdot g'(t)$”の形である．すなわち，$f(t)=X$とおくと$f'(t)=\dfrac{dX}{dt}$，$g(t)=e^{k_{el} \cdot t}$とおくと$g'(t)=k_{el} \cdot e^{k_{el} \cdot t}$であるため，$\dfrac{dX}{dt} \cdot e^{k_{el} \cdot t}+X \cdot k_{el} \cdot e^{k_{el} \cdot t}=\{X \cdot e^{k_{el} \cdot t}\}'$.

$$\{X \cdot e^{k_{el} \cdot t}\}' = k_a \cdot F \cdot D \cdot e^{-(k_a - k_{el}) \cdot t}$$

両辺を変数tで不定積分.

$$X \cdot e^{k_{el} \cdot t} = k_a \cdot F \cdot D \cdot \int e^{-(k_a - k_{el}) \cdot t} dt$$

“$\int e^{ax}dx=\dfrac{1}{a} \cdot e^{ax}+I$（$a$は定数，$I$は積分定数）”の公式を利用して積分.

$$X \cdot e^{k_{el} \cdot t} = k_a \cdot F \cdot D \cdot \frac{1}{-(k_a - k_{el})} \cdot e^{-(k_a - k_{el}) \cdot t} + I$$

式を整理.

$$X \cdot e^{k_{el} \cdot t} = -\frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_a - k_{el}} \cdot e^{-(k_a - k_{el}) \cdot t} + I$$

初期条件を考えると，$t=0$のとき$X=0$（投与直後，体内コンパートメントに入った薬物量は0）になる．左の式にこれらを代入すると$I=\dfrac{k_a \cdot F \cdot D}{k_a - k_{el}}$.

$$X \cdot e^{k_{el} \cdot t} = -\frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_a - k_{el}} \cdot e^{-(k_a - k_{el}) \cdot t} + \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_a - k_{el}}$$

両辺に$e^{-k_{el} \cdot t}$をかける（$e^{k_{el} \cdot t}$で割る）.

$$X = -\frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_a - k_{el}} \cdot e^{-k_a \cdot t} + \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_a - k_{el}} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

式を整理.

$$X = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{k_a - k_{el}} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

$V_d=\dfrac{X}{C_p}$ [p.138]を変形した$X=C_p \cdot V_d$を代入して，血中薬物濃度（C_p）の式を得る.

$$C_p = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

X：体内薬物量　t：投与後経過した時間　X_a：吸収部位に残存する吸収可能な薬物量　k_a：吸収速度定数
k_{el}：消失速度定数　F：バイオアベイラビリティ　D：投与量　C_p：血中薬物濃度　V_d：分布容積

※この他，ラプラス変換[p.152]を利用する方法もある.

監　修
九川 文彦

薬④p.154

$\log C_1 = -\dfrac{k_{el}}{2.303}\cdot t + \log\dfrac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$ の求め方

- C_1の式は，薬物の吸収がほぼ完了するまで時間が経過したC_pの式と考える．なお，本解説では$k_{el} < k_a$であることを前提とする．

$$C_p = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

C_pの式〔p.153〕．

$k_{el} < k_a$である場合，投与後，十分に時間が経過すると($t \rightarrow \infty$)，$e^{-k_{el} \cdot t} \gg e^{-k_a \cdot t}$になり，$e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t} \fallingdotseq e^{-k_{el} \cdot t}$と近似できる．その場合の$C_p$を$C_1$とする．

$$C_1 = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

両辺の自然対数をとる．

$$\ln C_1 = \ln\left\{\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}\right\}$$

式を整理．

$$\ln C_1 = \ln\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} + \ln e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$\ln C_1 = -k_{el} \cdot t + \ln\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$$

"$\ln X = \dfrac{\log X}{\log e} = \dfrac{\log X}{0.434} = 2.303 \cdot \log X$"を用いて，自然対数を常用対数に変換．

$$2.303 \cdot \log C_1 = -k_{el} \cdot t + 2.303 \cdot \log\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$$

両辺を2.303で割る．

$$\log C_1 = -\frac{k_{el}}{2.303} \cdot t + \log\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$$

C_p：血中薬物濃度　k_a：吸収速度定数　F：バイオアベイラビリティ　D：投与量
V_d：分布容積　k_{el}：消失速度定数　t：投与後経過した時間

監　修
九川 文彦

薬④p.154

$\log C_2 = -\dfrac{k_a}{2.303} \cdot t + \log \dfrac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$ の求め方

- C_2の式は，C_1とC_pの差をとったものと考える.

$$C_2 = C_1 - C_p$$

C_1の式とC_pの式を代入.

$$C_2 = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot e^{-k_{el} \cdot t} - \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

式を整理.

$$C_2 = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot e^{-k_a \cdot t}$$

両辺の自然対数をとる.

$$\ln C_2 = \ln\left\{\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot e^{-k_a \cdot t}\right\}$$

式を整理.

$$\ln C_2 = \ln\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} + \ln e^{-k_a \cdot t}$$

$$\ln C_2 = -k_a \cdot t + \ln\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$$

"$\ln X = \dfrac{\log X}{\log e} = \dfrac{\log X}{0.434} = 2.303 \cdot \log X$"を用いて，自然対数を常用対数に変換.

$$2.303 \cdot \log C_2 = -k_a \cdot t + 2.303 \cdot \log\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$$

両辺を2.303で割る.

$$\log C_2 = -\frac{k_a}{2.303} \cdot t + \log\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})}$$

（C_p：血中薬物濃度　k_a：吸収速度定数　F：バイオアベイラビリティ　D：投与量
V_d：分布容積　k_{el}：消失速度定数　t：投与後経過した時間）

監 修
九川 文彦

薬④p.155

$\log C_1 = -\dfrac{k_a}{2.303}\cdot t + \log\dfrac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_{el}-k_a)}$ の求め方

- C_1の式は，吸収部位に残存する吸収可能な薬物量(X_a)が少なくなり，薬物の吸収速度が低下することで，消失速度＞吸収速度となるまで時間が経過した場合のC_pの式と考える．なお，本解説の式はflip-flop現象時の解析に用いる式であるため，$k_{el} > k_a$である．

$$C_p = \frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(e^{-k_{el}\cdot t}-e^{-k_a\cdot t})$$

C_pの式〔p.153〕．

$k_{el} > k_a$である場合，投与後，十分に時間が経過すると($t\to\infty$)，$e^{-k_{el}\cdot t} \ll e^{-k_a\cdot t}$になり，$e^{-k_{el}\cdot t}-e^{-k_a\cdot t} \fallingdotseq -e^{-k_a\cdot t}$と近似できる．その場合の$C_p$を$C_1$とする．

$$C_1 = \frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(-e^{-k_a\cdot t})$$

分母の(k_a-k_{el})のプラスマイナスを入れ替えて，($-e^{-k_a\cdot t}$)のマイナスを消す．

$$C_1 = \frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_{el}-k_a)}\cdot e^{-k_a\cdot t}$$

両辺の自然対数をとる．

$$\ln C_1 = \ln\left\{\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_{el}-k_a)}\cdot e^{-k_a\cdot t}\right\}$$

式を整理．

$$\ln C_1 = \ln\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_{el}-k_a)} + \ln e^{-k_a\cdot t}$$

$$\ln C_1 = -k_a\cdot t + \ln\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_{el}-k_a)}$$

"$\ln X = \dfrac{\log X}{\log e} = \dfrac{\log X}{0.434} = 2.303\cdot\log X$"を用いて，自然対数を常用対数に変換．

$$2.303\cdot\log C_1 = -k_a\cdot t + 2.303\cdot\log\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_{el}-k_a)}$$

両辺を2.303で割る．

$$\log C_1 = -\frac{k_a}{2.303}\cdot t + \log\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_{el}-k_a)}$$

(C_p：血中薬物濃度　k_a：吸収速度定数　F：バイオアベイラビリティ　D：投与量
V_d：分布容積　k_{el}：消失速度定数　t：投与後経過した時間)

監　修
九川 文彦

薬④p.155

$\log C_2 = -\dfrac{k_{el}}{2.303} \cdot t + \log \dfrac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_{el} - k_a)}$ の求め方

- C_2の式は，C_1とC_pの差をとったものと考える.

$$C_2 = C_1 - C_p$$

C_1の式とC_pの式を代入.

$$C_2 = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot (-e^{-k_a \cdot t}) - \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot (e^{-k_{el} \cdot t} - e^{-k_a \cdot t})$$

式を整理.

$$C_2 = -\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_a - k_{el})} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

分母の$(k_a - k_{el})$のプラスマイナスを入れ替えて，右辺全体にかかっているマイナスを消す.

$$C_2 = \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_{el} - k_a)} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}$$

両辺の自然対数をとる.

$$\ln C_2 = \ln\left\{\frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_{el} - k_a)} \cdot e^{-k_{el} \cdot t}\right\}$$

式を整理.

$$\ln C_2 = \ln \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_{el} - k_a)} + \ln e^{-k_{el} \cdot t}$$

$$\ln C_2 = -k_{el} \cdot t + \ln \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_{el} - k_a)}$$

"$\ln X = \dfrac{\log X}{\log e} = \dfrac{\log X}{0.434} = 2.303 \cdot \log X$"を用いて，自然対数を常用対数に変換.

$$2.303 \cdot \log C_2 = -k_{el} \cdot t + 2.303 \cdot \log \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_{el} - k_a)}$$

両辺を2.303で割る.

$$\log C_2 = -\frac{k_{el}}{2.303} \cdot t + \log \frac{k_a \cdot F \cdot D}{V_d \cdot (k_{el} - k_a)}$$

（C_p：血中薬物濃度　k_a：吸収速度定数　F：バイオアベイラビリティ　D：投与量
V_d：分布容積　k_{el}：消失速度定数　t：投与後経過した時間）

$t_{\max}=\dfrac{2.303}{k_a-k_{el}}\cdot\log\dfrac{k_a}{k_{el}}$ の求め方

$$C_p=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(e^{-k_{el}\cdot t}-e^{-k_a\cdot t})$$

C_pの式 [p.153].

両辺をtで微分.

$$\frac{dC_p}{dt}=\left\{\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(e^{-k_{el}\cdot t}-e^{-k_a\cdot t})\right\}'$$

"$(e^{ax})'=a\cdot e^{ax}$"の公式を利用して微分.

$$\frac{dC_p}{dt}=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(-k_{el}\cdot e^{-k_{el}\cdot t}+k_a\cdot e^{-k_a\cdot t})$$

$t=t_{\max}$のとき，血中薬物濃度の変化速度は0になるため，$\dfrac{dC_p}{dt}=0$．これらを代入.

$$0=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(-k_{el}\cdot e^{-k_{el}\cdot t_{\max}}+k_a\cdot e^{-k_a\cdot t_{\max}})$$

右辺の分数項において，k_a，F，D，V_dは0でないこと，また一般的に$k_{el}<k_a$であることから，両辺を $\dfrac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}$ で割る.

$$0=-k_{el}\cdot e^{-k_{el}\cdot t_{\max}}+k_a\cdot e^{-k_a\cdot t_{\max}}$$

式を整理.

$$k_{el}\cdot e^{-k_{el}\cdot t_{\max}}=k_a\cdot e^{-k_a\cdot t_{\max}}$$

$$e^{(k_a-k_{el})\cdot t_{\max}}=\frac{k_a}{k_{el}}$$

両辺の自然対数をとる.

$$(k_a-k_{el})\cdot t_{\max}=\ln\frac{k_a}{k_{el}}$$

式を整理.

$$t_{\max}=\frac{1}{k_a-k_{el}}\cdot\ln\frac{k_a}{k_{el}}$$

"$\ln X=\dfrac{\log X}{\log e}=\dfrac{\log X}{0.434}=2.303\cdot\log X$"であるため，$\ln\dfrac{k_a}{k_{el}}=2.303\cdot\log\dfrac{k_a}{k_{el}}$.

$$t_{\max}=\frac{2.303}{k_a-k_{el}}\cdot\log\frac{k_a}{k_{el}}$$

C_p：血中薬物濃度　k_a：吸収速度定数　F：バイオアベイラビリティ　D：投与量
V_d：分布容積　k_{el}：消失速度定数　t：投与後経過した時間　$t_{\max}$：最高血中濃度到達時間

監修
九川 文彦

薬④p.156

$C_{max}=\dfrac{F\cdot D}{V_d}\cdot\left(\dfrac{k_{el}}{k_a}\right)^{\frac{k_{el}}{k_a-k_{el}}}$ の求め方

$$C_p=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(e^{-k_{el}\cdot t}-e^{-k_a\cdot t})$$

C_pの式〔p.153〕.

$t=t_{max}$のとき$C_p=C_{max}$. これらを代入.

$$C_{max}=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(e^{-k_{el}\cdot t_{max}}-e^{-k_a\cdot t_{max}})$$

$t_{max}=\dfrac{1}{k_a-k_{el}}\cdot\ln\dfrac{k_a}{k_{el}}$を代入.

$$C_{max}=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\left(e^{-\frac{k_{el}}{k_a-k_{el}}\cdot\ln\frac{k_a}{k_{el}}}-e^{-\frac{k_a}{k_a-k_{el}}\cdot\ln\frac{k_a}{k_{el}}}\right)$$

"$e^{ab}=(e^a)^b$", "$e^{\ln a}=a$"の公式を用いて式を整理.

$$C_{max}=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\left\{\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)^{-\frac{k_{el}}{k_a-k_{el}}}-\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)^{-\frac{k_a}{k_a-k_{el}}}\right\}$$

{ }内を$\left(\dfrac{k_a}{k_{el}}\right)^{-\frac{k_a}{k_a-k_{el}}}$でくくる.

$$C_{max}=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)^{-\frac{k_a}{k_a-k_{el}}}\cdot\left\{\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)^{\frac{k_a-k_{el}}{k_a-k_{el}}}-1\right\}$$

式を整理.

$$C_{max}=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)^{-\frac{k_a}{k_a-k_{el}}}\cdot\left(\frac{k_a}{k_{el}}-1\right)$$

$$C_{max}=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)^{-\frac{k_a}{k_a-k_{el}}}\cdot\frac{k_a-k_{el}}{k_{el}}$$

(k_a-k_{el})で約分.

$$C_{max}=\frac{F\cdot D}{V_d}\cdot\frac{k_a}{k_{el}}\cdot\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)^{-\frac{k_a}{k_a-k_{el}}}$$

$\dfrac{k_a}{k_{el}}=\left(\dfrac{k_a}{k_{el}}\right)^1$であるから,

$\dfrac{k_a}{k_{el}}$でくくる.

$$C_{max}=\frac{F\cdot D}{V_d}\cdot\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)^{1-\frac{k_a}{k_a-k_{el}}}$$

式を整理.

$$C_{max}=\frac{F\cdot D}{V_d}\cdot\left(\frac{k_a}{k_{el}}\right)^{-\frac{k_{el}}{k_a-k_{el}}}$$

基数の分母子を入れ替えて,
指数部のプラスマイナスを
逆にする.

$$C_{max}=\frac{F\cdot D}{V_d}\cdot\left(\frac{k_{el}}{k_a}\right)^{\frac{k_{el}}{k_a-k_{el}}}$$

C_p：血中薬物濃度　k_a：吸収速度定数　F：バイオアベイラビリティ
D：投与量　V_d：分布容積　k_{el}：消失速度定数
t：投与後経過した時間　t_{max}：最高血中濃度到達時間　C_{max}：最高血中濃度

$AUC=\dfrac{F\cdot D}{k_{el}\cdot V_d}$ ， $AUC=\dfrac{F\cdot D}{CL_{tot}}$ の求め方

$$AUC=\int_0^{\infty}C_p\,dt$$

血中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）の定義〔p.136〕.

C_pの式〔p.153〕を代入.

$$=\int_0^{\infty}\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(e^{-k_{el}\cdot t}-e^{-k_a\cdot t})\,dt$$

式を整理.

$$=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\int_0^{\infty}(e^{-k_{el}\cdot t}-e^{-k_a\cdot t})\,dt$$

"$\int e^{ax}dx=\frac{1}{a}\cdot e^{ax}+I$（$a$は定数，$I$は積分定数）"の公式を利用して積分.

$$=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\left[\frac{e^{-k_{el}\cdot t}}{-k_{el}}-\frac{e^{-k_a\cdot t}}{-k_a}\right]_0^{\infty}$$

$t\to\infty$のとき$e^{-k_{el}\cdot t}\to0$，$e^{-k_a\cdot t}\to0$，$t=0$のとき$e^{-k_{el}\cdot t}=1$，$e^{-k_a\cdot t}=1$．これらを代入.

$$=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\left\{0-\left(\frac{1}{-k_{el}}-\frac{1}{-k_a}\right)\right\}$$

$$=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\left(\frac{1}{k_{el}}-\frac{1}{k_a}\right)$$

式を整理.

$$=\frac{k_a\cdot F\cdot D}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\frac{k_a-k_{el}}{k_{el}\cdot k_a}$$

$$=\boxed{\frac{F\cdot D}{k_{el}\cdot V_d}}$$

$CL_{tot}=k_{el}\cdot V_d$〔p.149〕を代入.

$$=\boxed{\frac{F\cdot D}{CL_{tot}}}$$

（C_p：血中薬物濃度　t：投与後経過した時間　k_a：吸収速度定数　F：バイオアベイラビリティ
D：投与量　V_d：分布容積　k_{el}：消失速度定数　CL_{tot}：全身クリアランス）

監　修
九川 文彦

薬④p.158

$\dfrac{dX}{dt}=k_0-k_{el}\cdot X$ から $X=\dfrac{k_0}{k_{el}}\cdot(1-e^{-k_{el}\cdot t})$ ， $C_p=\dfrac{k_0}{k_{el}\cdot V_d}\cdot(1-e^{-k_{el}\cdot t})$ への変形

$$\frac{dX}{dt}=k_0-k_{el}\cdot X$$

体内薬物量（X）の変化速度の式．

後の式変形のため，“$-k_{el}\cdot X$”を移項し，両辺に“$e^{k_{el}\cdot t}$”をかける．

$$\frac{dX}{dt}\cdot e^{k_{el}\cdot t}+k_{el}\cdot X\cdot e^{k_{el}\cdot t}=k_0\cdot e^{k_{el}\cdot t}$$

左辺は積の微分の公式“$\{f(t)\cdot g(t)\}'=f'(t)\cdot g(t)+f(t)\cdot g'(t)$”の形である．すなわち，$f(t)=X$とおくと$f'(t)=\dfrac{dX}{dt}$，$g(t)=e^{k_{el}\cdot t}$とおくと$g'(t)=k_{el}\cdot e^{k_{el}\cdot t}$であるため，$\dfrac{dX}{dt}\cdot e^{k_{el}\cdot t}+X\cdot k_{el}\cdot e^{k_{el}\cdot t}=\{X\cdot e^{k_{el}\cdot t}\}'$．

$$\{X\cdot e^{k_{el}\cdot t}\}'=k_0\cdot e^{k_{el}\cdot t}$$

両辺を変数tで不定積分．

$$X\cdot e^{k_{el}\cdot t}=k_0\cdot\int e^{k_{el}\cdot t}dt$$

“$\int e^{ax}dx=\dfrac{1}{a}\cdot e^{ax}+I$（$a$は定数，$I$は積分定数）”の公式を利用して積分．

$$X\cdot e^{k_{el}\cdot t}=\frac{k_0}{k_{el}}\cdot e^{k_{el}\cdot t}+I$$

初期条件を考えると，$t=0$のとき$X=0$（投与直後，体内コンパートメントに入った薬物量は0）になる．左の式にこれらを代入すると$I=-\dfrac{k_0}{k_{el}}$．

$$X\cdot e^{k_{el}\cdot t}=\frac{k_0}{k_{el}}\cdot e^{k_{el}\cdot t}-\frac{k_0}{k_{el}}$$

両辺に$e^{-k_{el}\cdot t}$をかける（$e^{k_{el}\cdot t}$で割る）．

$$X=\frac{k_0}{k_{el}}\cdot(1-e^{-k_{el}\cdot t})$$

分布容積の式（$V_d=\dfrac{X}{C_p}$）〔p.138〕を変形した$X=C_p\cdot V_d$を代入して，血中薬物濃度（C_p）の式を得る．

$$C_p=\frac{k_0}{k_{el}\cdot V_d}\cdot(1-e^{-k_{el}\cdot t})$$

（X：体内薬物量　t：投与後経過した時間　k_0：投与速度
k_{el}：消失速度定数　C_p：血中薬物濃度　V_d：分布容積）

※この他，ラプラス変換〔p.152〕を利用する方法もある．

監　修
九川 文彦

薬④p.164

$C_{\mathrm{ss,ave}}=\dfrac{AUC_{\mathrm{ss}}}{\tau}$ から $C_{\mathrm{ss,ave}}=\dfrac{C_0}{k_{\mathrm{el}}\cdot\tau}$ への変形

$$
\begin{aligned}
C_{\mathrm{ss,ave}} &= \frac{AUC_{\mathrm{ss}}}{\tau} \\
&= \frac{\int_0^{\tau} C_{\mathrm{ss}}\,\mathrm{d}t^*}{\tau} \\
&= \frac{\int_0^{\tau} \dfrac{C_0\cdot \mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot t^*}}{1-\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot\tau}}\,\mathrm{d}t^*}{\tau} \\
&= \frac{C_0}{(1-\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot\tau})\cdot\tau}\cdot\int_0^{\tau}\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot t^*}\,\mathrm{d}t^* \\
&= \frac{C_0}{(1-\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot\tau})\cdot\tau}\cdot\left[-\frac{1}{k_{\mathrm{el}}}\cdot\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot t^*}\right]_0^{\tau} \\
&= \frac{C_0}{(1-\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot\tau})\cdot\tau}\cdot\left\{-\frac{1}{k_{\mathrm{el}}}\cdot\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot\tau}-\left(-\frac{1}{k_{\mathrm{el}}}\right)\right\} \\
&= \frac{C_0\cdot(1-\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot\tau})}{k_{\mathrm{el}}\cdot(1-\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot\tau})\cdot\tau} \\
&= \boxed{\frac{C_0}{k_{\mathrm{el}}\cdot\tau}}
\end{aligned}
$$

定常状態平均血中薬物濃度（$C_{\mathrm{ss,ave}}$）の定義.

AUC_{ss}は，定常状態での投与間隔τ間の血中薬物濃度−時間曲線下面積（AUC）と定義される．これは，定常状態における血中薬物濃度（C_{ss}）の式を，$t^*=0$から$t^*=\tau$まで積分すると求めることができる．

$C_{\mathrm{ss}}=\dfrac{C_0\cdot\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot t^*}}{1-\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot\tau}}$ を代入．

式を整理．

"$\int \mathrm{e}^{ax}\mathrm{d}x=\dfrac{1}{a}\cdot\mathrm{e}^{ax}+I$（$a$は定数，$I$は積分定数）"の公式を利用して積分．

$t^*=\tau$のとき$\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot t^*}=\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot\tau}$，
$t^*=0$のとき$\mathrm{e}^{-k_{\mathrm{el}}\cdot t^*}=1$になる．

式を整理．

（$C_{\mathrm{ss,ave}}$：定常状態平均血中薬物濃度
τ：投与間隔
t^*：n回投与後の経過時間（$0\leqq t^*\leqq\tau$）
AUC_{ss}：定常状態における投与間隔τ間のAUC
C_{ss}：定常状態における血中薬物濃度
C_0：投与直後の血中薬物濃度
k_{el}：消失速度定数）

監　修
九川 文彦

薬④p.168

$R=\dfrac{1}{1-e^{-k_{el}\cdot\tau}}$ の求め方

$$R=\frac{C_{ss,min}}{C_{1,min}}$$

蓄積率（R）の定義〔p.165〕.

n＝1，$t^*=\tau$ の場合の C_n を $C_{1,min}$ と考える.
これと，トラフ値（$C_{ss,min}$）の式を代入.

$$=\frac{\dfrac{k_a\cdot F\cdot D_{po}}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot\left(\dfrac{e^{-k_{el}\cdot\tau}}{1-e^{-k_{el}\cdot\tau}}-\dfrac{e^{-k_a\cdot\tau}}{1-e^{-k_a\cdot\tau}}\right)}{\dfrac{k_a\cdot F\cdot D_{po}}{V_d\cdot(k_a-k_{el})}\cdot(e^{-k_{el}\cdot\tau}-e^{-k_a\cdot\tau})}$$

$$=\frac{\dfrac{e^{-k_{el}\cdot\tau}}{1-e^{-k_{el}\cdot\tau}}-\dfrac{e^{-k_a\cdot\tau}}{1-e^{-k_a\cdot\tau}}}{e^{-k_{el}\cdot\tau}-e^{-k_a\cdot\tau}}$$

$$=\frac{e^{-k_{el}\cdot\tau}\cdot(1-e^{-k_a\cdot\tau})-e^{-k_a\cdot\tau}\cdot(1-e^{-k_{el}\cdot\tau})}{(e^{-k_{el}\cdot\tau}-e^{-k_a\cdot\tau})\cdot(1-e^{-k_{el}\cdot\tau})\cdot(1-e^{-k_a\cdot\tau})}$$

$$=\frac{e^{-k_{el}\cdot\tau}-e^{-k_{el}\cdot\tau}\cdot e^{-k_a\cdot\tau}-e^{-k_a\cdot\tau}+e^{-k_{el}\cdot\tau}\cdot e^{-k_a\cdot\tau}}{(e^{-k_{el}\cdot\tau}-e^{-k_a\cdot\tau})\cdot(1-e^{-k_{el}\cdot\tau})\cdot(1-e^{-k_a\cdot\tau})}$$

$$=\frac{e^{-k_{el}\cdot\tau}-e^{-k_a\cdot\tau}}{(e^{-k_{el}\cdot\tau}-e^{-k_a\cdot\tau})\cdot(1-e^{-k_{el}\cdot\tau})\cdot(1-e^{-k_a\cdot\tau})}$$

式を整理.

$$=\frac{1}{(1-e^{-k_{el}\cdot\tau})\cdot(1-e^{-k_a\cdot\tau})}$$

通常 $k_a\gg k_{el}$ なので，$1\fallingdotseq1-e^{-k_a\cdot\tau}\gg1-e^{-k_{el}\cdot\tau}$
と近似できる.

$$=\boxed{\frac{1}{1-e^{-k_{el}\cdot\tau}}}$$

静注の場合と同じ式になる.

R：蓄積率　$C_{ss,min}$：トラフ値　$C_{1,min}$：1回目の投与後の最低血中薬物濃度
k_a：吸収速度定数　k_{el}：消失速度定数　F：バイオアベイラビリティ
D_{po}：投与量　V_d：分布容積　τ：投与間隔

$\log C_1'' = -\dfrac{\beta}{2.303}\cdot t + \log \mathrm{B}$ の求め方

- $\log C_1''$の式は，十分に時間が経過した$\log C_1$の式と考える．

$$\log C_1 = \log(\mathrm{A}\cdot \mathrm{e}^{-\alpha\cdot t} + \mathrm{B}\cdot \mathrm{e}^{-\beta\cdot t})$$

$\alpha>\beta$であるため，投与後，十分に時間が経過すると$(t\to\infty)$，$\mathrm{e}^{-\alpha\cdot t} \ll \mathrm{e}^{-\beta\cdot t}$になり，$\mathrm{A}\cdot\mathrm{e}^{-\alpha\cdot t}+\mathrm{B}\cdot\mathrm{e}^{-\beta\cdot t} \fallingdotseq \mathrm{B}\cdot\mathrm{e}^{-\beta\cdot t}$と近似できる．

$$\log C_1'' = \log(\mathrm{B}\cdot \mathrm{e}^{-\beta\cdot t})$$

式を整理．

$$\log C_1'' = \log \mathrm{e}^{-\beta\cdot t} + \log \mathrm{B}$$

“$\log X = \dfrac{\ln X}{\ln 10} = \dfrac{\ln X}{2.303}$”であるため，$\log \mathrm{e}^{-\beta\cdot t} = \dfrac{\ln \mathrm{e}^{-\beta\cdot t}}{2.303}$．

$$\log C_1'' = \frac{\ln \mathrm{e}^{-\beta\cdot t}}{2.303} + \log \mathrm{B}$$

“$\ln \mathrm{e}^{X} = X$”であるため，$\ln \mathrm{e}^{-\beta\cdot t} = -\beta\cdot t$．

$$\log C_1'' = -\frac{\beta}{2.303}\cdot t + \log \mathrm{B}$$

A：$\mathrm{A} = \dfrac{D_{\mathrm{iv}}\cdot(\alpha-k_{21})}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}$ で示されるパラメータ
B：$\mathrm{B} = \dfrac{D_{\mathrm{iv}}\cdot(k_{21}-\beta)}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}$ で示されるパラメータ
α：分布相における消失速度定数
t：投与後経過した時間
β：消失相における消失速度定数

$\log C_1' = -\dfrac{\alpha}{2.303}\cdot t + \log \mathrm{A}$ の求め方

● C_1' の式は，C_1 と C_1'' の差をとったものと考える．

$$C_1' = C_1 - C_1''$$

C_1 の式と C_1'' の式を代入．

$$C_1' = \mathrm{A}\cdot \mathrm{e}^{-\alpha\cdot t} + \mathrm{B}\cdot \mathrm{e}^{-\beta\cdot t} - \mathrm{B}\cdot \mathrm{e}^{-\beta\cdot t}$$

式を整理．

$$C_1' = \mathrm{A}\cdot \mathrm{e}^{-\alpha\cdot t}$$

両辺の常用対数をとる．

$$\log C_1' = \log(\mathrm{A}\cdot \mathrm{e}^{-\alpha\cdot t})$$

式を整理．

$$\log C_1' = \log \mathrm{e}^{-\alpha\cdot t} + \log \mathrm{A}$$

" $\log X = \dfrac{\ln X}{\ln 10} = \dfrac{\ln X}{2.303}$ " であるため，$\log \mathrm{e}^{-\alpha\cdot t} = \dfrac{\ln \mathrm{e}^{-\alpha\cdot t}}{2.303}$．

$$\log C_1' = \frac{\ln \mathrm{e}^{-\alpha\cdot t}}{2.303} + \log \mathrm{A}$$

" $\ln \mathrm{e}^{X} = X$ " であるため，$\ln \mathrm{e}^{-\alpha\cdot t} = -\alpha\cdot t$.

$$\log C_1' = -\frac{\alpha}{2.303}\cdot t + \log \mathrm{A}$$

A：$\mathrm{A} = \dfrac{D_{\mathrm{iv}}\cdot(\alpha - k_{21})}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}$ で示されるパラメータ
B：$\mathrm{B} = \dfrac{D_{\mathrm{iv}}\cdot(k_{21} - \beta)}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}$ で示されるパラメータ
α：分布相における消失速度定数
t：投与後経過した時間
β：消失相における消失速度定数

監　修
九川 文彦

薬④p.173

$AUC=\dfrac{A}{\alpha}+\dfrac{B}{\beta}$ ， $AUC=\dfrac{D_{iv}}{k_{10}\cdot V_1}$ の求め方

$$AUC=\int_0^{\infty}C_p\,dt$$

血中薬物濃度－時間曲線下面積（AUC）〔p.136〕の定義.

2-コンパートメントモデルにおいては，体循環コンパートメント内の薬物濃度が血中薬物濃度（C_p）に等しいため，C_1の式〔p.172〕を代入.

$$=\int_0^{\infty}(A\cdot e^{-\alpha\cdot t}+B\cdot e^{-\beta\cdot t})\,dt$$

"$\int e^{ax}dx=\frac{1}{a}\cdot e^{ax}+I$（$a$は定数，$I$は積分定数）"の公式を利用して積分.

$$=\left[A\cdot\frac{e^{-\alpha\cdot t}}{-\alpha}+B\cdot\frac{e^{-\beta\cdot t}}{-\beta}\right]_0^{\infty}$$

$t\to\infty$のとき $e^{-\alpha\cdot t}\to 0$，$t=0$のとき $e^{-\alpha\cdot t}=1$. $e^{-\beta\cdot t}$も同様．これらを代入.

$$=0-\left(A\cdot\frac{1}{-\alpha}+B\cdot\frac{1}{-\beta}\right)$$

式を整理.

$$=\frac{A}{\alpha}+\frac{B}{\beta}$$

$$=\frac{A\cdot\beta+B\cdot\alpha}{\alpha\cdot\beta}$$

$A=\dfrac{D_{iv}\cdot(\alpha-k_{21})}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}$，$B=\dfrac{D_{iv}\cdot(k_{21}-\beta)}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}$，$\alpha\cdot\beta=k_{10}\cdot k_{21}$を代入.

$$=\frac{\dfrac{D_{iv}\cdot(\alpha-k_{21})}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}\cdot\beta+\dfrac{D_{iv}\cdot(k_{21}-\beta)}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}\cdot\alpha}{k_{10}\cdot k_{21}}$$

式を整理.

$$=\frac{D_{iv}\cdot\beta\cdot\alpha-D_{iv}\cdot\beta\cdot k_{21}+D_{iv}\cdot\alpha\cdot k_{21}-D_{iv}\cdot\alpha\cdot\beta}{k_{10}\cdot k_{21}\cdot V_1\cdot(\alpha-\beta)}$$

$$=\frac{D_{iv}\cdot k_{21}\cdot(\alpha-\beta)}{k_{10}\cdot k_{21}\cdot V_1\cdot(\alpha-\beta)}$$

$$=\frac{D_{iv}}{k_{10}\cdot V_1}$$

AUC：血中薬物濃度－時間曲線下面積　C_p：血中薬物濃度　t：投与後経過した時間
A：$A=\dfrac{D_{iv}\cdot(\alpha-k_{21})}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}$で示されるパラメータ　α：分布相における消失速度定数
B：$B=\dfrac{D_{iv}\cdot(k_{21}-\beta)}{V_1\cdot(\alpha-\beta)}$で示されるパラメータ　β：消失相における消失速度定数
D_{iv}：投与量　k_{10}：消失速度定数　k_{21}：分布速度定数（末梢→体循環）
V_1：体循環コンパートメントの分布容積

監　修
九川 文彦
薬④p.173

$V_1 = \frac{D_{iv}}{A+B}$ の求め方

$$
\begin{aligned}
V_1 &= \frac{X_1}{C_p} \\
&= \frac{X_1}{A \cdot e^{-\alpha \cdot t} + B \cdot e^{-\beta \cdot t}} \\
&= \frac{D_{iv}}{A \cdot e^{-\alpha \cdot 0} + B \cdot e^{-\beta \cdot 0}} \\
&= \frac{D_{iv}}{A+B}
\end{aligned}
$$

V_d〔p.138〕の定義．

2-コンパートメントモデルにおいては，体循環コンパートメント内の薬物濃度が血中薬物濃度（C_p）に等しいため，C_1の式〔p.172〕を代入．

投与直後（$t=0$）は，末梢への分布も消失も生じていないため，$X_1=D_{iv}$になる．

式を整理．

V_1：体循環コンパートメントの分布容積	X_1：体循環コンパートメントの薬物量	C_p：血中薬物濃度
A：$A=\frac{D_{iv} \cdot (\alpha-k_{21})}{V_1 \cdot (\alpha-\beta)}$ で示されるパラメータ	α：分布相における消失速度定数	t：投与後経過した時間
B：$B=\frac{D_{iv} \cdot (k_{21}-\beta)}{V_1 \cdot (\alpha-\beta)}$ で示されるパラメータ	β：消失相における消失速度定数	D_{iv}：投与量

監　修
九川 文彦

薬④p.173

$V_2 = \frac{k_{12}}{k_{21}} \cdot V_1$ の求め方

$$V_2 = \frac{X_2}{C_\mathrm{p}}$$

V_d〔p.138〕の定義．

投与直後は，体循環から末梢への分布によりX_2が刻々と変化するため，V_2を計算するには，分布が平衡状態に達したとき（定常状態）のX_2を利用する必要がある．
定常状態に達すると，$\frac{\mathrm{d}X_2}{\mathrm{d}t} = k_{12} \cdot X_1 - k_{21} \cdot X_2 = 0$となる．
この式を変形した，$X_2 = X_1 \cdot \frac{k_{12}}{k_{21}}$ を代入．

$$= \frac{k_{12}}{k_{21}} \cdot X_1 \cdot \frac{1}{C_\mathrm{p}}$$

$\frac{X_1}{C_\mathrm{p}} = V_1$を代入．

$$= \boxed{\frac{k_{12}}{k_{21}} \cdot V_1}$$

V_2：末梢コンパートメントの分布容積
C_p：血中薬物濃度
k_{21}：分布速度定数（末梢→体循環）
V_1：体循環コンパートメントの分布容積
X_2：末梢コンパートメントの薬物量
k_{12}：分布速度定数（体循環→末梢）
X_1：体循環コンパートメントの薬物量

監　修
九川 文彦

薬④p.183

$CL_{\mathrm{org}}=\dfrac{Q\cdot CL_{\mathrm{int}}\cdot f_{\mathrm{u,p}}}{Q+CL_{\mathrm{int}}\cdot f_{\mathrm{u,p}}}$ の求め方

- まずは，臓器における薬物量の変化速度の式を，固有クリアランス（CL_{int}）を用いて組み立て，後の式変形のために$C_{\mathrm{out}}/C_{\mathrm{in}}$を導出する．

$$\frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t}=Q\cdot C_{\mathrm{in}}-Q\cdot C_{\mathrm{out}}-CL_{\mathrm{int}}\cdot C_{\mathrm{out}}\cdot f_{\mathrm{u,p}}$$

固有クリアランス（CL_{int}）を導入した，臓器における薬物量の変化速度の式．

定常状態では $\dfrac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t}=0$ になる．

$$0=Q\cdot C_{\mathrm{in}}-Q\cdot C_{\mathrm{out}}-CL_{\mathrm{int}}\cdot C_{\mathrm{out}}\cdot f_{\mathrm{u,p}}$$

後の式変形のために $\dfrac{C_{\mathrm{out}}}{C_{\mathrm{in}}}$ を導出．

$$\frac{C_{\mathrm{out}}}{C_{\mathrm{in}}}=\frac{Q}{Q+CL_{\mathrm{int}}\cdot f_{\mathrm{u,p}}}$$

- 次に，臓器における薬物量の変化速度の式を，組織クリアランス（CL_{org}）を用いて組み立てた上で，上記の$C_{\mathrm{out}}/C_{\mathrm{in}}$の式を代入すると，以下の式が得られる．

$$\frac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t}=Q\cdot C_{\mathrm{in}}-Q\cdot C_{\mathrm{out}}-CL_{\mathrm{org}}\cdot C_{\mathrm{in}}$$

組織クリアランス（CL_{org}）を導入した，臓器における薬物量の変化速度の式．

定常状態では $\dfrac{\mathrm{d}X}{\mathrm{d}t}=0$ になる．

$$0=Q\cdot C_{\mathrm{in}}-Q\cdot C_{\mathrm{out}}-CL_{\mathrm{org}}\cdot C_{\mathrm{in}}$$

式を整理．

$$CL_{\mathrm{org}}=\frac{Q\cdot(C_{\mathrm{in}}-C_{\mathrm{out}})}{C_{\mathrm{in}}}$$

$$CL_{\mathrm{org}}=Q\cdot\left(1-\frac{C_{\mathrm{out}}}{C_{\mathrm{in}}}\right)$$

ここに，前半の解説で導出した $\dfrac{C_{\mathrm{out}}}{C_{\mathrm{in}}}=\dfrac{Q}{Q+CL_{\mathrm{int}}\cdot f_{\mathrm{u,p}}}$ を代入．

$$CL_{\mathrm{org}}=Q\cdot\left(1-\frac{Q}{Q+CL_{\mathrm{int}}\cdot f_{\mathrm{u,p}}}\right)$$

式を整理．

$$CL_{\mathrm{org}}=\frac{Q\cdot CL_{\mathrm{int}}\cdot f_{\mathrm{u,p}}}{Q+CL_{\mathrm{int}}\cdot f_{\mathrm{u,p}}}$$

（X：臓器内の薬物量　t：投与後経過した時間　Q：臓器内の血流速度（単位時間当たりの血流量）
C_{in}：流入薬物濃度　CL_{int}：固有クリアランス　C_{out}：流出薬物濃度
$f_{\mathrm{u,p}}$：血漿タンパク非結合率　CL_{org}：組織クリアランス）