

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6018567号
(P6018567)

(45) 発行日 平成28年11月2日(2016.11.2)

(24) 登録日 平成28年10月7日(2016.10.7)

(51) Int.Cl.

A 61 M 1/00 (2006.01)

F 1

A 61 M 1/00

請求項の数 25 (全 73 頁)

(21) 出願番号 特願2013-505190 (P2013-505190)
 (86) (22) 出願日 平成23年4月15日 (2011.4.15)
 (65) 公表番号 特表2013-524893 (P2013-524893A)
 (43) 公表日 平成25年6月20日 (2013.6.20)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2011/032736
 (87) 國際公開番号 WO2011/130669
 (87) 國際公開日 平成23年10月20日 (2011.10.20)
 審査請求日 平成26年3月27日 (2014.3.27)
 審判番号 不服2015-16638 (P2015-16638/J1)
 審判請求日 平成27年9月10日 (2015.9.10)
 (31) 優先権主張番号 61/325,113
 (32) 優先日 平成22年4月16日 (2010.4.16)
 (33) 優先権主張國 米国(US)

(73) 特許権者 591013229
 バクスター・インターナショナル・インコ
 ーポレイテッド
 BAXTER INTERNATIONAL
 INCORPORATED
 アメリカ合衆国 60015 イリノイ州
 、ディアフィールド、ワン・バクスター・
 パークウェイ (番地なし)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】腎不全血液治療、特に、家庭血液透析のための治療予測および最適化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腎不全血液治療システムであって、
 該システムは、
 腎不全血液治療機と、
 患者のための治療処方であって、該患者は、該患者の血液から溶質を除去するように該腎不全血液治療機によって治療される、治療処方と、

検査治療中に複数回、採取される複数の血液サンプルを含む検査であって、該検査は、該複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定する、検査と、

疑似1区画動態モデルを含む非一時的なコンピュータ可読媒体であって、該モデルの区画は、無視される容量と、該溶質に対する透析前濃度と等しい一定の溶質濃度とを有する、非一時的なコンピュータ可読媒体と、

デバイスであって、該デバイスは、該溶質に対する該動態モデルを使用して、(i)該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定することと、該動態モデルを使用して、(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータおよび該溶質に対する所望の治療結果についての第2の事例において、該第1の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方のための治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも1つを決定することと、該第2の事例における該動態モデルの使用の後に、該患者に対する該治療処方を生成することとを行うようにプログラムされ、該第2の事例において、該少なくとも1つ

10

20

の推定患者パラメータは、該動態モデルにおける既知の変数として使用される、デバイスと

を含む、腎不全血液治療システム。

【請求項 2】

前記治療処方は、前記腎不全血液治療機のメモリの中に記憶される、請求項 1 に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項 3】

(i) 前記腎不全血液治療機は、家庭用血液透析機であること、(i i) 前記デバイスは、医師コンピュータを含むこと、または(i i i) 該家庭用血液透析機は、該医師コンピュータとデータネットワーク通信をしていることのうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 に記載の腎不全血液治療システム。 10

【請求項 4】

前記デバイスは、前記第 1 の事例において、前記溶質の前記濃度レベルの各々を使用して、前記少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされる、請求項 1 に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項 5】

前記デバイスは、前記第 1 の事例において、前記溶質の前記濃度レベルの組み合わせを使用して、前記少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされる、請求項 1 に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項 6】

前記デバイスは、前記第 1 の事例において、前記溶質の前記濃度レベルのうちの前記少なくとも 1 つを使用して、複数の異なる推定患者パラメータを推定するようにプログラムされる、請求項 1 に記載の腎不全血液治療システム。 20

【請求項 7】

前記デバイスは、前記第 1 の事例において、前記少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび前記溶質に対する前記所望の治療結果を使用して、該所望の治療結果を満足させる複数の治療継続時間と治療頻度との組み合わせを決定するようにプログラムされる、請求項 1 に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項 8】

前記満足させる治療継続時間と治療頻度との組み合わせのうちの少なくとも 1 つは、前記腎不全血液治療機とともに使用するために選択される、請求項 7 に記載の腎不全血液治療システム。 30

【請求項 9】

前記少なくとも 1 つの推定患者パラメータは、生成率 (G) 、可動化クリアランス (K_M) 、および透析前分布容量 (V_{P R E}) から成る群より選択される、請求項 1 に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項 10】

前記デバイスは、(i) または(i i) のうちの少なくとも 1 つを行う際に、少なくとも 1 つの入力された機械動作パラメータを使用するようにさらにプログラムされる、請求項 1 に記載の腎不全血液治療システム。 40

【請求項 11】

前記少なくとも 1 つの機械動作パラメータは、血液流量、透析液流量、透析液全容量、限外濾過流量、および限外濾過容量から成る群より選択される、請求項 10 に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項 12】

前記溶質は、第 1 の溶質であり、前記動態モデルは、第 1 の動態モデルであり、および複数の溶質および対応する動態モデルを含み、前記デバイスは、該動態モデルの各々を使用して、(i) 前記対応する溶質の前記濃度レベルのうちの少なくとも 1 つについての前記第 1 の事例において、少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定することと、(i i) 該少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび該対応する溶質に対する所望の治療結果 50

についての前記第2の事例において、前記治療処方のための前記治療継続時間または前記治療頻度のうちの少なくとも1つを決定することを行いうようにプログラムされる、請求項1に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項13】

前記デバイスは、操作者が、前記溶質、対応する動態モデル、および所望の治療結果のうちのどれを(i i)、すなわち、前記少なくとも1つの推定患者パラメータおよび前記対応する溶質に対する所望の治療結果についての前記第2の事例において、前記治療処方のための前記治療継続時間または前記治療頻度のうちの少なくとも1つを決定することに含むべきかを選択することを可能にするようにさらにプログラムされる、請求項12に記載の腎不全血液治療システム。

10

【請求項14】

前記溶質のうちの1つは、リン酸塩であり、その対応する動態モデルは、リン酸塩の可動化が前記患者の血液における瞬時リン酸塩濃度と該患者の血液における治療前リン酸塩濃度との間の差に比例すると仮定する、請求項12に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項15】

腎不全血液治療システムであって、

該システムは、

腎不全血液治療機と、

患者のための治療処方であって、該患者は、該患者の血液から溶質を除去するように該腎不全血液治療機によって治療される、治療処方と、

20

検査治療中に複数回、採取される複数の血液サンプルを含む検査であって、該検査は、該複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定する、検査と、

疑似1区画動態モデルを含む非一時的なコンピュータ可読媒体であって、該モデルの区画は、無視される容量と、該溶質に対する透析前濃度と等しい一定の溶質濃度とを有する、非一時的なコンピュータ可読媒体と、

デバイスであって、該デバイスは、該溶質に対する該動態モデルを使用して、(i)該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定することと、該動態モデルを使用して、(i i)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該第1の事例における該動態モデルの使用の後に、該パラメータに対する治療結果を予測することと、該第2の事例における該動態モデルの使用の後に、該患者に対する該治療処方を生成することとを行うようにプログラムされ、該第2の事例において、該少なくとも1つの推定患者パラメータは、該動態モデルにおける既知の変数として使用される、デバイスと

30

を含む、腎不全血液治療システム。

【請求項16】

前記デバイスは、(i)または(ii)のうちの少なくとも1つにおいて、少なくとも1つの入力された機械動作パラメータを使用するようにさらにプログラムされる、請求項15に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項17】

40

前記少なくとも1つの機械動作パラメータは、血液流量、透析液流量、透析液全容量、限外濾過流量、および限外濾過容量から成る群より選択される、請求項16に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項18】

前記溶質は、第1の溶質であり、前記動態モデルは、第1の動態モデルであり、および複数の溶質および対応する動態モデルを含み、前記デバイスは、該動態モデルの各々を使用して、(i)前記対応する溶質の前記濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定することと、(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および前記治療継続時間または前記治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該パラメータに対する前記治療結果

50

を予測することとを行うようにプログラムされる、請求項 15 に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項 19】

前記デバイスは、操作者が、前記溶質、対応する動態モデル、および所望の治療結果のうちのどれを (i i) に含むべきかを選択することを可能にするようにさらにプログラムされる、請求項 18 に記載の腎不全血液治療システム。

【請求項 20】

腎不全血液治療システムであって、

該システムは、

腎不全血液治療機と、

10

患者のための治療処方であって、該患者は、該患者の血液から溶質を除去するように該腎不全血液治療機によって治療される、治療処方と、

検査治療中に複数回、採取される複数の血液サンプルを含む検査であって、該検査は、該複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定する、検査と、

疑似 1 区画動態モデルを含む非一時的なコンピュータ可読媒体であって、該モデルの区画は、無視される容量と、該溶質に対する透析前濃度と等しい一定の溶質濃度とを有する、非一時的なコンピュータ可読媒体と、

デバイスであって、該デバイスは、該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも 1 つについての第 1 の事例において、該溶質に対する該動態モデルを使用して、少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされ、該デバイスは、ユーザが、該溶質に対する該動態モデルを使用して、(i) 該少なくとも 1 つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも 1 つについての第 2 の事例において、該第 1 の事例における該動態モデルの使用の後に、該パラメータの治療結果を予測すること、または (i i) 該少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび該溶質の所望の治療結果についての第 2 の事例において、該第 1 の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方のための治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも 1 つを決定することとの間で選択することを可能にするようにさらにプログラムされ、該第 2 の事例において、該少なくとも 1 つの推定患者パラメータは、該動態モデルにおける既知の変数として使用される、デバイスと

20

を備え、

30

該デバイスは、該第 2 の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方を生成するようにさらにプログラムされる、腎不全血液治療システム。

【請求項 21】

腎不全血液治療機とともに使用するためのデバイスであって、該腎不全血液治療機は、患者の血液から溶質を除去するように該患者を治療するための治療処方を実行し、該患者は、検査を受け、該検査は、検査治療中に採取される複数の血液サンプルを含むことにより、複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定し、

該デバイスは、

プロセシングおよびメモリを備え、該プロセシングおよびメモリは、該溶質に対する動態モデルを使用して、(i) 該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも 1 つについての第 1 の事例において、少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定することと、該動態モデルを使用して、(i i) 該少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび該溶質に対する所望の治療結果についての第 2 の事例において、該第 1 の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方のための治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも 1 つを決定することと、該第 2 の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方を生成することとを行うようにプログラムされ、

40

該動態モデルは、疑似 1 区画動態モデルであり、該疑似 1 区画動態モデルにおいて、該モデルの区画は、無視される容量と、該溶質に対する透析前濃度と等しい一定の溶質濃度とを有し、

該第 2 の事例において、該少なくとも 1 つの推定患者パラメータは、該動態モデルにお

50

ける既知の変数として使用される、デバイス。

【請求項 2 2】

腎不全血液治療機とともに使用するためのデバイスであって、該腎不全血液治療機は、患者の血液から溶質を除去するように該患者を治療するための治療処方を実行し、該患者は、検査を受け、該検査は、検査治療中に採取される複数の血液サンプルを含むことにより、複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定し、

該デバイスは、

プロセシングおよびメモリを備え、該プロセシングおよびメモリは、該溶質に対する動態モデルを使用して、(i)該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定することと、該動態モデルを使用して、(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該第1の事例における該動態モデルの使用の後に、該パラメータに対する治療結果を予測することと、該第2の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方を生成することとを行うようにプログラムされ、

該動態モデルは、疑似1区画動態モデルであり、該疑似1区画動態モデルにおいて、該モデルの区画は、無視される容量と、該溶質に対する透析前濃度と等しい一定の溶質濃度とを有し、

該第2の事例において、該少なくとも1つの推定患者パラメータは、該動態モデルにおける既知の変数として使用される、デバイス。

【請求項 2 3】

腎不全血液治療機とともに使用するためのデバイスであって、該腎不全血液治療機は、患者の血液から溶質を除去するように該患者を治療するための治療処方を実行し、該患者は、検査を受け、該検査は、検査治療中に採取される複数の血液サンプルを含むことにより、複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定し、該デバイスは、

プロセシングおよびメモリを備え、該プロセシングおよびメモリは、該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、該溶質に対する動態モデルを使用して、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされ、該プロセシングおよびメモリは、ユーザが、該溶質に対する該動態モデルを使用して、(i)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該第1の事例における該動態モデルの使用の後に、該パラメータに対する治療結果を予測すること、または(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータおよび該溶質に対する所望の治療結果についての第2の事例において、該第1の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方のための治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも1つを決定することとの間で選択することを可能にするようにさらにプログラムされ、

該動態モデルは、疑似1区画動態モデルであり、該疑似1区画動態モデルにおいて、該モデルの区画は、無視される容量と、該溶質に対する透析前濃度と等しい一定の溶質濃度とを有し、

該第2の事例において、該少なくとも1つの推定患者パラメータは、該動態モデルにおける既知の変数として使用され、

該プロセシングおよびメモリは、該第2の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方を生成するようにさらにプログラムされる、デバイス。

【請求項 2 4】

腎不全血液治療機とともに使用するためのデバイスであって、該腎不全血液治療機は、患者の血液から溶質を除去するように該患者を治療するための治療処方を実行し、該溶質の該濃度レベルは、該患者の複数の身体特性に基づいて、該患者に対して推定され、

該デバイスは、

プロセシングおよびメモリを備え、該プロセシングおよびメモリは、該溶質の濃度レベルについての第1の事例において、該溶質に対する動態モデルを使用して、少なくとも1

10

20

30

40

50

つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされ、該プロセシングおよびメモリは、ユーザが、該溶質に対する該動態モデルを使用して、(i) 該少なくとも 1 つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも 1 つについての第 2 の事例において、該第 1 の事例における該動態モデルの使用の後に、該パラメータの治療結果を予測すること、または (i i) 該少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび該溶質に対する所望の治療結果についての第 2 の事例において、該第 1 の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方のための治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも 1 つを決定することを可能にするようにさらにプログラムされ、

該動態モデルは、疑似 1 区画動態モデルであり、該疑似 1 区画動態モデルにおいて、該モデルの区画は、無視される容量と、該溶質に対する透析前濃度と等しい一定の溶質濃度とを有し、

該第 2 の事例において、該少なくとも 1 つの推定患者パラメータは、該動態モデルにおける既知の変数として使用され、

該プロセシングおよびメモリは、該第 2 の事例における該動態モデルの使用の後に、該治療処方を生成するようにさらにプログラムされる、デバイス。

【請求項 2 5】

腎不全治療とともに使用するための方法であって、

該方法は、

患者特有のパラメータを計算することであって、該計算することは、患者の検査の結果および該腎不全治療によって除去される溶質に対する動態モデルを使用し、該動態モデルは、疑似 1 区画動態モデルであり、該疑似 1 区画動態モデルにおいて、該モデルの区画は、無視される容量と、該溶質に対する透析前濃度と等しい一定の溶質濃度とを有する、ことと、

該患者特有のパラメータの計算の後に、該患者特有のパラメータおよび機械動作パラメータを該動態モデルに入力することによって、該溶質に対する値を計算することであって、該溶質に対する値の計算において該患者特有のパラメータが該動態モデルにおける既知の変数である、または、

該患者特有のパラメータの計算の後に、該患者特有のパラメータおよび該溶質に対する値を該動態モデルに入力することによって、機械動作パラメータを計算することと、

該溶質に対する値または機械動作パラメータの計算の後に、患者に対する治療処方を生成することと

を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【 0 0 0 1 】

本開示は、概して、透析システムに関する。より具体的には、本開示は、血液透析のための治療予測および最適化システムに関し、特に、家庭血液透析（「 H H D 」）に関する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

血液透析（「 H D 」）は、一般に、患者の血液から老廃物を除去するために拡散を使用する。血液と、透析液と呼ばれる電解質溶液との間の半透過程透析膜を横断して発生する拡散勾配が、拡散を引き起こす。血液濾過（「 H F 」）は、患者の血液からの毒素の対流輸送に依存する代替的な腎代償療法である。この治療は、治療中に代替または置換流体（一般的には 10 ~ 90 リットルのそのような流体）を体外循環路に加えることによって達成される。その代替流体、および治療間に患者によって蓄積される流体は、 H F 治療の経過にわたって限外濾過され、中分子および巨大分子を除去するのに特に有益である対流輸送機構を提供する（血液透析では、透析セッション間に獲得される流体とともに除去される少量の老廃物があるが、その限外濾過液の除去から引き出される溶質は、対流クリアラ

10

20

30

40

50

ンスを提供するほど十分ではない)。

【0003】

血液透析濾過（「HDF」）は、対流と拡散クリアランスとを組み合わせる治療法である。HDFは、標準血液透析と同様に、透析機を通って流れる透析液を使用し、拡散クリアランスを提供する。さらに、代替溶液が、体外循環路に直接提供され、対流クリアランスを提供する。

【0004】

家庭血液透析（「HHD」）は、この治療法の臨床転帰が従来の血液透析よりも魅力的であるにもかかわらず、現在まで受容が限られている。治療センターへの週2回または3回の訪問と対比して、毎日の血液透析治療には便益がある。ある場合には、より頻繁な治療を受ける患者は、あまり頻繁ではないがおそらくより長い治療を受ける患者よりも、多くの毒素および老廃物を除去する。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

上記で記載される血液療法による治療のうちのいずれかにおいて、科学と歩調を合わせる技術が存在している。異なる患者が、同じ治療に異なって応答する。ほとんどの透析が行われるセンターでは、患者の治療は、職員の臨床医または看護師の助力を受けて経時に仕上げられる。在宅治療では、患者は、定期的に、例えば、月単位で、臨床医または医師の診療室を訪問するが、一般的には、治療を最適化するのに自宅で看護師または臨床医に手伝ってもらわない。この理由により、透析を開始した後の初期に血液透析または他の血液療法による治療を最適化することに役立つ機構が望ましい。

20

【0006】

在宅療法またはHHDはまた、センター内の患者にはない治療オプションを患者に提供する。例えば、HHDは、1本または2本針法を使用して、所望であれば夜間に治療を行うことができる。患者が選択することができる時間量にわたって、夜間療法を含む任意の治療を行うことができる。患者がセンターに通わなくてもよいため、患者は、患者にとって都合が良い日に、例えば、週末に、治療を行うことができる。同様に、患者は、最も都合が良く、および/または最も効果的である、治療頻度、または1週間当たりの治療の数を選択することができる。さらなる融通性が問題になると、例えば、患者は、1回の治療につき2.5時間で1週間に6回の治療、または1回の治療につき3時間で1週間に5回の治療を実行するほうがよいか否かと思う場合がある。この付加的な理由により、血液透析または他の血液療法により治療を最適化するのに役立つ方法が率直に望ましいだけでなく、最適化された治療の治療パラメータが変更されたときに何が起こるかを知ることも望ましい。

30

【0007】

血液透析患者のための血液透析療法を最適化することはまた、血液透析治療セッションの間または外に、血液透析患者の血清リンレベルを知ることによって行うことができる。しかしながら、血清リンレベルは、血液透析患者の種類および血液透析治療セッションの特性に応じて変化する。

40

【0008】

HDF治療中の血漿または血清（2つの用語は交換可能に使用される）リン動態は、従来の1または2区画モデルによって説明することができない。以前のアプローチは、リンの分布が古典的細胞内および細胞外流体区画に限定されていると仮定することによって、制限されていた。より正確な動態モデルは、HDF治療中のリン動態を説明することができ、短期HDF（「SHD」）および従来のHD（「CHD」）治療セッション中の透析後リバウンド期間を、HD療法で治療された患者における定常状態透析前血清リンレベルを予測するために使用することができる。この情報は、血液透析患者のための最適な治療計画を決定するのに有用となり得る。

【課題を解決するための手段】

50

【0009】

本開示は、2つの主要な実施形態を記載し、以下のローマ数字Iの下にある第1の主要な実施形態において、本開示は、血液透析、血液濾過、血液透析濾過、および特に家庭血液透析（「HHD」）等の腎不全血液療法のためのシステムおよび方法を記載する。本開示のシステムおよび方法は、一実施形態では、医師、臨床医、または看護師（本明細書では特に指定がない限り集合的に「医師」と呼ばれる）用のコンピュータ等の1つ以上のコンピュータ上に記憶することができる、3つの主要な構成要素を有する。医師のコンピュータは、例えば、インターネット、ローカルエリアまたは広域ネットワークを介して、腎不全治療機とデータネットワーク通信することができる。または、医師のコンピュータの出力は、腎不全治療機に取り込まれ、挿入される、ユニバーサルシリアルバス（「USB」）ドライブ等の携帯用メモリデバイス上に記憶することができる。第1の構成要素は、推定構成要素である。第2の構成要素は、予測構成要素である。第3の構成要素は、最適化構成要素である。推定構成要素の出力は、予測および最適化構成要素の両方への入力として使用される。予測および最適化構成要素は両方とも、例えば、尿素、ベータ2-ミクログロブリン（「2-M」）、およびリンまたはリン酸塩（2つの用語は交換可能に使用される）に対する好適な溶質クリアランスを生じさせる治療処方を決定するために使用することができる。次いで、医師は、患者の生活様式に最も良く適合すると患者が考える1つ以上の選択された処方を選定するように、患者と相談する。

【0010】

以下で示されるように、最適化構成要素への入力は、医師によって所望される治療成果である。最適化構成要素の出力は、血液透析、血液濾過、または血液透析濾過機械等の腎血液治療機上で実行される患者用の1つ以上の好適な治療処方である。治療処方は、（i）治療頻度、例えば、1週間当たりの治療の数、（ii）治療持続時間、例えば、1時間から8時間、（iii）治療の種類、例えば、1本針対2本針、（iv）透析液流量および/または治療中に使用される未使用透析液の全体容量、（v）血液流量、（vi）限外濾過速度および/または治療中に除去される限外濾過液の全体容量、（vii）透析液組成、例えば、伝導度、および（viii）透析機クリアランス能力または流束レベル等の透析機または血液濾過器パラメータ等の治療パラメータを設定することができる。

【0011】

初期または推定構成要素は、患者が選択の治療、例えば、血液透析、血液濾過、または血液透析濾過を受けている間に、患者において実行される検査を含む。検査は、治療時間、血液流量、および透析液流量等の一組の治療処方パラメータを使用する。患者が治療を受けている間に、血液サンプルは、治療にわたって種々の時間、例えば、30分、45分、または1時間間隔で採取される。サンプルは、尿素濃度（小分子）、ベータ2-ミクログロブリン（「2-M」）（中分子）、およびリン酸塩等のある治療マーカーのレベルを決定するように分析される（ある透析療法は過剰なリン酸塩を除去することができるため、患者がこの現象になりやすい傾向にあり得るか否かを知ることが望ましい）。一般に、尿素、2-M、およびリン酸塩が患者の血液から取り除かれるにつれて、マーカーのそれぞれの濃度は経時的に低下する。

【0012】

次いで、濃度またはクリアランス結果は、（i）特定の患者、（ii）特定の分子、および（iii）その対応するアルゴリズムに対する一組の推定患者パラメータを推定構成要素が決定するために、一連のモデルまたはアルゴリズムに供給される。例えば、パラメータのうちの1つは、例えば、食物または飲料といった食事摂取の結果として產生される、特定の溶質または分子の生成率であるGである。別の推定患者パラメータである K_D は、分子に対する透析機クリアランスである。さらなる推定パラメータである K_{IC} は、分子または溶質に対する患者の区画間質量移動・面積係数である。別の推定パラメータである K_M は、リンが細胞外空間の中へ放出される速度を決定する、リンの可動化クリアランスである。推定され得るさらに別のパラメータであるVは、リンの分布容量である。他の推定パラメータが以下で論議される。

10

20

30

40

50

【0013】

予測構成要素は、様々な一組の治療処方パラメータにわたって、1つ以上の溶質、例えば、尿素、 2-M 、および/またリン酸塩に対するクリアランス結果を計算するために、推定構成要素またはモジュールからモジュールまたはアルゴリズムに供給される推定患者パラメータを使用する。予測構成要素はまた、仮定患者パラメータも使用する。例えば、 K_{N_R} は、個別の基準で推定される必要がないように、定数と見なすことができる、分子または溶質に対する患者の残留腎臓係数である（溶質の非腎クリアランスがしばしば、この用語に含まれる）。以下では、治療持続時間および治療頻度の組み合わせが、 x 軸に沿ってグラフで描かれ、溶質濃度、例えば、尿素、 2-M 、またはリン酸塩が、 y 軸に沿ってグラフで描かれている、予測構成要素の出力を図示するグラフが詳細に示されている。グラフは、（i）溶質の平均濃度レベルに対する視覚的手掛けを提供し、（ii）溶質が達する最大濃度レベルを推定する。グラフは、尿素の標準 K_t/V 、 2-M の平均治療前血漿濃度（「MPC」）、およびリンの透析前血漿濃度等の1つ以上の臨床的に容認可能なパラメータを決定するために使用することができ、その全ては次に、最適なカスタマイズされた治療処方を同定することに役立つ。医師は、容認可能な処方を患者に伝達することができ、次いで、患者は、HHD機械にダウンロードするための1つ以上の選択された処方を選定する。

10

【0014】

最適化構成要素は、叙述構成要素の逆を演算し、代わりに、患者に対する最適化された一組の治療処方パラメータを決定するために推定構成要素の推定パラメータを使用して、所望の溶質濃度レベルを推定構成要素のモデルに入力する。最適化は、1つ以上の溶質に対する患者にとっての医師の所望の溶質濃度クリアランスと、例えば、治療頻度および持続時間に関して、患者の選好とを考慮する。一実施例では、最適化構成要素は、クリアランス要件を満足させる複数の治療処方を生じる、尿素、 2-M 、およびリン酸塩クリアランスに対する医師の要求を入力する。次いで、医師および患者は、容認可能な治療処方を視認し、腎不全血液治療、例えば、HHD機械に取り込むための1つ以上の選択された処方を選択することができる。

20

【0015】

したがって、予測および最適化構成要素は両方とも、HHD機械にダウンロードされる選択された治療処方につながることができる。最適化構成要素は、予測構成要素ほど（医師にとって）反復しないため、予測構成要素よりも好適な治療処方を選択することが容易であってもよい。しかしながら、予測構成要素は、医師のため、および特定の治療処方のためにより詳細な情報を提供することができる。したがって、本開示の1つの特に有用な実装では、システムは、選択を推定、最適化、および可能にし、次いで、最適化および選択された治療処方の詳細結果を予測する。

30

【0016】

患者の推定患者パラメータ、例えば、 G 、 V_D 、 K_{I_C} 、および K_M は、患者の変化する症状に合わせて調整するように、および過去の治療から取得された実際のデータに合わせて調整するように、周期的に更新されることが検討される。例えば、患者は、血液作業の結果がそのような変更を保証する場合に、ダウンロードされた処方を変更することができるよう、血液作業を周期的に行わせることができる。したがって、3つの構成要素を、周期的に、例えば、1年に1回または2回、あるいは医師が必要と考えるほど頻繁に、循環または更新することができる。

40

【0017】

以下のローマ数字IIの下にある第2の主要な実施形態では、本開示は、血液透析中に患者における血清リン濃度を予測する方法を記載する。一実施形態では、方法は、血液透析治療セッション時間にわたる患者の血清リン濃度（「C」）、および治療セッションの全治療時間で割られる、初期血液透析治療セッション中の患者の透析前および後の体重の間の差によって計算される限外濾過速度（「 Q_{UF} 」）を測定するステップと、患者に対するリン酸可動化クリアランス（「 K_M 」）およびリンの透析前分布容量（「 V_{PRE} 」）

50

)を推定するステップと、患者の推定 K_M および $V_{P\text{RE}}$ を用いて、任意の血液透析治療セッション中の任意のときに患者の C を予測するステップとを含む。患者の C は、血液透析治療セッション中の15分または30分毎に測定することができる。

【0018】

別の実施形態では、血液透析中に患者における血清リン濃度を予測するためのコンピュータデバイスは、表示デバイスと、入力デバイスと、プロセッサと、プロセッサによって実行されたときに、(a)血液透析治療セッション時間にわたる血液透析患者の C 、および治療セッションの全治療時間で割られる、初期血液透析治療セッション中の血液透析患者の透析前および後の体重の間の差によって計算される Q_{UF} に関するデータを受信し、(b)患者に対する K_M および $V_{P\text{RE}}$ を推定し、(c)血液透析中の任意のときに患者の C を予測するように、プロセッサを表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作させる複数の命令を記憶するメモリデバイスとを含む。プロセッサは、 K_R 、 K_D 、または血清リン濃度を収集するためのサンプリング時間のうちの少なくとも1つに関するデータを受信するように、表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作することができる。

【0019】

さらに別の実施形態では、血液透析患者における定常状態透析前血清リンレベルを決定する方法は、血液透析患者のリンの正味生成(「G」)を得るステップと、血液透析患者の定常状態透析前血清リンレベル(「 C_{SS-PRE} 」)を決定するステップと、血液透析患者の C_{SS-PRE} への患者パラメータまたは治療パラメータのうちの少なくとも1つの影響をシミュレートするステップとを含む。

【0020】

実施形態では、血液透析患者における定常状態透析前血清リンレベルを決定するためのコンピュータデバイスは、表示デバイスと、入力デバイスと、プロセッサと、プロセッサによって実行されたときに、(a)少なくとも血液透析患者の食事リン摂取からの G または血液透析患者の尿素動態モデリングに関するデータを受信し、(b)患者の C_{SS-PRE} を推定し、(c)血液透析患者の C_{SS-PRE} への患者パラメータまたは治療パラメータのうちの少なくとも1つの影響をシミュレートするように、プロセッサを表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作させる複数の命令を記憶するメモリデバイスとを含む。プロセッサは、血液透析治療セッションまたは血清リン濃度を収集するためのサンプリング時間の約1ヶ月前に、 K_R 、 K_D 、 K_M 、 $V_{P\text{RE}}$ 、 t_{tx} 、 F 、 C_{PRE} のうちの少なくとも1つに関するデータを受信するように、表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作することができる。コンピュータデバイスは、 C_{SS-PRE} が所望の範囲内であるように、血液透析患者の治療計画を表示することができる。

【0021】

本開示の利点は、したがって、改良型腎不全血液治療システムおよび方法を提供することである。

【0022】

本開示の別の利点は、主要溶質クリアランス尺度に関して、それを用いた臨床医が特定の患者に合わせて、腎不全血液療法、例えば、HDD療法を調整してもよい、治療予測ツールを有する、腎不全血液治療システムおよび方法を提供することである。

【0023】

本開示のさらに別の利点は、所望の標的目標を達成するための複数の選択肢を臨床医に提供する、腎不全血液治療システムおよび方法を提供することである。

【0024】

本開示のなお別の利点は、特定の腎血液療法への患者の応答を特徴化するのに役立つために、臨床的に実行可能かつ実用的な検査手順を採用する、腎不全血液治療システムおよび方法を提供することである。

【0025】

本開示のさらなる利点は、患者に対する血液療法を最適化する際に試行錯誤の量を低減するのに役立つ、腎不全血液治療システムおよび方法を提供することである。

10

20

30

40

50

【0026】

本開示のなおもさらなる利点は、治療のための生活様式選択を最適化しようとするのに患者を助ける、腎不全血液治療システムおよび方法を提供することである。

【0027】

本開示の別の利点は、短い従来の日常および夜間血液透析中に患者における血漿リンレベルを正確に予測することである。

【0028】

本開示のさらに別の利点は、特定の時間にわたって血液透析療法によって維持される、患者における定常状態透析前血漿リン血清レベルを正確に予測することである。

【0029】

本開示のなおも別の利点は、血液透析患者の血漿リン血清レベルが所望の範囲内で維持されるように、血液透析治療計画を作成または修正することである。

10

【0030】

本開示のさらなる利点は、血液透析患者の血漿リン血清レベルが所望の範囲内で維持されるように、血液透析治療計画を作成または修正するシステムを提供することである。

【0031】

本開示のさらなる利点は、透析液および他の透析供給を節約し、治療を簡素化し、治療費を削減することである。

【0032】

例えれば、本発明は、以下の項目を提供する。

20

(項目1)

腎不全血液治療システムであって、

該システムは、

腎不全血液治療機と、

患者のための治療処方であって、該患者は、該患者の血液から溶質を除去するように該腎不全血液治療機によって治療される、治療処方と、

検査治療中に複数回、採取される複数の血液サンプルを含む検査であって、該検査は、該複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定する、検査と、

デバイスであって、該デバイスは、該溶質に対する動態モデルを使用して、(i)該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定することと、(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータおよび該溶質に対する所望の治療結果についての第2の事例において、該治療処のために治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも1つを決定することとを行うようにプログラムされる、デバイスと

30

を含む、腎不全血液治療システム。

(項目2)

前記治療処方は、前記腎不全血液治療機のメモリの中に記憶される、項目1に記載の腎不全血液治療システム。

(項目3)

(i)前記腎不全血液治療機は、家庭用血液透析機であること、(ii)前記デバイスは、医師コンピュータを含むこと、または(iii)該家庭用血液透析機は、該医師コンピュータとデータネットワーク通信をしていることのうちの少なくとも1つである、項目1に記載の腎不全血液治療システム。

40

(項目4)

前記デバイスは、前記第1の事例において、前記溶質の前記濃度レベルの各々を使用して、前記少なくとも1つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされる、項目1に記載の腎不全血液治療システム。

(項目5)

前記デバイスは、前記第1の事例において、前記溶質の前記濃度レベルの組み合わせを使用して、前記少なくとも1つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされる

50

、項目 1 に記載の腎不全血液治療システム。

(項目 6)

前記デバイスは、前記第 1 の事例において、前記溶質の前記濃度レベルのうちの前記少なくとも 1 つを使用して、複数の異なる推定患者パラメータを推定するようにプログラムされる、項目 1 に記載の腎不全血液治療システム。

(項目 7)

前記デバイスは、前記第 1 の事例において、前記少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび前記溶質に対する前記所望の治療結果を使用して、該所望の治療結果を満足させる複数の治療継続時間と治療頻度との組み合わせを決定するようにプログラムされる、項目 1 に記載の腎不全血液治療システム。

10

(項目 8)

前記満足させる治療継続時間と治療頻度との組み合わせのうちの少なくとも 1 つは、前記腎不全血液治療機とともに使用するために選択される、項目 7 に記載の腎不全血液治療システム。

(項目 9)

前記少なくとも 1 つの推定患者パラメータは、生成率 (G)、細胞拡散係数 (K_{IC})、および溶質分布容量 (V_D) から成る群より選択される、項目 1 に記載の腎不全血液治療システム。

(項目 10)

前記デバイスは、前記 (i) または (ii) のうちの少なくとも 1 つを行う際に、少なくとも 1 つの入力された機械動作パラメータを使用するようにさらにプログラムされる、項目 1 に記載の腎不全血液治療システム。

20

(項目 11)

前記少なくとも 1 つの機械動作パラメータは、血液流量、透析液流量、透析液全容量、限外濾過流量、および限外濾過容量から成る群より選択される、項目 10 に記載の腎不全血液治療システム。

(項目 12)

前記溶質は、第 1 の溶質であり、前記動態モデルは、第 1 の動態モデルであり、および複数の溶質および対応する動態モデルを含み、前記デバイスは、該動態モデルの各々を使用して、(i) 前記対応する溶質の前記濃度レベルのうちの少なくとも 1 つについての前記第 1 の事例において、少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定することと、(ii) 該少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび該対応する溶質に対する所望の治療結果についての前記第 2 の事例において、前記治療処方のための前記治療継続時間または前記治療頻度のうちの少なくとも 1 つを決定することを行なうようにプログラムされる、項目 1 に記載の腎不全血液治療システム。

30

(項目 13)

前記デバイスは、操作者が、前記溶質、対応する動態モデル、および所望の治療結果のうちのどれを前記 (i) に含むべきかを選択することを可能にするようにさらにプログラムされる、項目 12 に記載の腎不全血液治療システム。

(項目 14)

前記溶質のうちの 1 つは、リン酸塩であり、その対応する動態モデルは、リン酸塩の可動化が瞬時と治療前とのリン酸塩濃度の間の差に比例すると仮定する、項目 12 に記載の腎不全血液治療システム。

40

(項目 15)

腎不全血液治療システムであって、

該システムは、

腎不全血液治療機と、

患者のための治療処方であって、該患者は、該患者の血液から溶質を除去するように該腎不全血液治療機によって治療される、治療処方と、

検査治療中に複数回、採取される複数の血液サンプルを含む検査であって、該検査は、

50

該複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定する、検査と、

デバイスであって、該デバイスは、該溶質に対する動態モデルを使用して、(i)該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定することと、(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該パラメータに対する治療結果を予測することとを行うようにプログラムされる、デバイスと

を含む、腎不全血液治療システム。

(項目16)

前記デバイスは、前記(i)または(ii)のうちの少なくとも1つにおいて、少なくとも1つの入力された機械動作パラメータを使用するようにさらにプログラムされる、項目15に記載の腎不全血液治療システム。

10

(項目17)

前記少なくとも1つの機械動作パラメータは、血液流量、透析液流量、透析液全容量、限外濾過流量、および限外濾過容量から成る群より選択される、項目16に記載の腎不全血液治療システム。

(項目18)

前記溶質は、第1の溶質であり、前記動態モデルは、第1の動態モデルであり、および複数の溶質および対応する動態モデルを含み、前記デバイスは、該動態モデルの各々を使用して、(i)前記対応する溶質の前記濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定することと、(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該パラメータに対する治療結果を予測することとを行うようにプログラムされる、項目15に記載の腎不全血液治療システム。

20

(項目19)

前記デバイスは、操作者が、前記溶質、対応する動態モデル、および所望の治療結果のうちのどれを前記(ii)に含むべきかを選択することを可能にすることと、さらにプログラムされる、項目18に記載の腎不全血液治療システム。

(項目20)

腎不全血液治療システムであって、

30

該システムは、

腎不全血液治療機と、

患者のための治療処方であって、該患者は、該患者の血液から溶質を除去するように該腎不全血液治療機によって治療される、治療処方と、

検査治療中に複数回、採取される複数の血液サンプルを含む検査であって、該検査は、該複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定する、検査と、

デバイスであって、該デバイスは、該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、該溶質に対する動態モデルを使用して、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされ、該デバイスは、ユーザが、該溶質に対する該動態モデルを使用して、(i)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該パラメータの治療結果を予測すること、または(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータおよび該溶質の所望の治療結果についての第2の事例において、該治療処方のための治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも1つを決定することの間で選択することを可能にすることと、さらにプログラムされる、デバイスとを備える、腎不全血液治療システム。

40

(項目21)

腎不全血液治療機とともに使用するためのデバイスであって、該腎不全血液治療機は、患者の血液から溶質を除去するように該患者を治療するための治療処方を実行し、該患者は、検査を受け、該検査は、検査治療中に採取される複数の血液サンプルを含むことによ

50

り、複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定し、

該デバイスは、

プロセシングおよびメモリを備え、該プロセシングおよびメモリは、該溶質に対する動態モデルを使用して、(i)該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定することと、(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータおよび該溶質に対する所望の治療結果についての第2の事例において、該治療処方のための治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも1つを決定することとを行うようにプログラムされる、デバイス。

(項目22)

10

腎不全血液治療機とともに使用するためのデバイスであって、該腎不全血液治療機は、患者の血液から溶質を除去するように該患者を治療するための治療処方を実行し、該患者は、検査を受け、該検査は、検査治療中に採取される複数の血液サンプルを含むことにより、複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定し、

該デバイスは、

プロセシングおよびメモリを備え、該プロセシングおよびメモリは、該溶質に対する動態モデルを使用して、(i)該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定することと、(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該パラメータに対する治療結果を予測することを行なうようにプログラムされる、デバイス。

(項目23)

20

腎不全血液治療機とともに使用するためのデバイスであって、該腎不全血液治療機は、患者の血液から溶質を除去するように該患者を治療するための治療処方を実行し、該患者は、検査を受け、該検査は、検査治療中に採取される複数の血液サンプルを含むことにより、複数回の各々において該溶質の濃度レベルを決定し、該デバイスは、

プロセシングおよびメモリを備え、該プロセシングおよびメモリは、該溶質の該濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、該溶質に対する動態モデルを使用して、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされ、該デバイスは、ユーザが、該溶質に対する該動態モデルを使用して、(i)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該パラメータに対する治療結果を予測すること、または(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータおよび該溶質に対する所望の治療結果についての第2の事例において、該治療処方のための治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも1つを決定することの間で選択することを可能にするようにさらにプログラムされる、デバイス。

(項目24)

30

腎不全血液治療機とともに使用するためのデバイスであって、該腎不全血液治療機は、患者の血液から溶質を除去するように該患者を治療するための治療処方を実行し、該溶質の該濃度レベルは、該患者の複数の身体特性に基づいて、該患者に対して推定され、

該デバイスは、

プロセシングおよびメモリを備え、該プロセシングおよびメモリは、該溶質の濃度レベルについての第1の事例において、該溶質に対する動態モデルを使用して、少なくとも1つの推定患者パラメータを推定するようにプログラムされ、該デバイスは、ユーザが、該溶質に対する該動態モデルを使用して、(i)該少なくとも1つの推定患者パラメータ、および治療継続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、該パラメータの治療結果を予測すること、または(ii)該少なくとも1つの推定患者パラメータおよび該溶質に対する所望の治療結果についての第2の事例において、該治療処方のための治療継続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも1つを決定することを可能にするようにさらにプログラムされる、デバイス。

40

50

(項目 25)

- 腎不全治療とともに使用するための方法であって、
該方法は、
患者特有のパラメータを計算して患者を検査することであって、該検査は、該検査の結果および該腎不全治療によって除去される溶質に対する動態モデルを使用する、こと、
該患者特有のパラメータおよび機械動作パラメータを該動態モデルに入力することによつて、該溶質に対する値を計算すること、または、
該患者特有のパラメータおよび該溶質に対する値を該動態モデルに入力することによつて、機械動作パラメータを計算すること
を含む、方法。 10
- 付加的な特徴および利点が本明細書において説明され、以下の発明を実施するための形態および図から明白となるであろう。
- 【図面の簡単な説明】
- 【0033】
- 【図1】図1は、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の一実施形態の概略的な概観である。
- 【図2】図2は、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の一実施形態のシステム構成要素選択画面の実施例である。 20
- 【図3】図3は、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の一実施形態の患者パラメータ推定入力画面の実施例である。
- 【図4】図4は、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の一実施形態の患者パラメータ推定出力画面の実施例である。
- 【図5】図5は、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の一実施形態の治療予測入力画面の実施例である。
- 【図6】図6は、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の一実施形態の治療予測出力画面の実施例である。
- 【図7】図7は、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の一実施形態の治療最適化入力画面の実施例である。
- 【図8A】図8Aは、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の一実施例の治療最適化ルーチン画面の実施例である。 30
- 【図8B】図8Bは、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の一実施例の治療最適化ルーチン画面の別の実施例である。
- 【図9A】図9は、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の特徴のうちのいくつかを要約する、概略的なフロー図である。
- 【図9B】図9は、本開示の腎不全血液治療システムおよび方法の特徴のうちのいくつかを要約する、概略的なフロー図である。
- 【図10】図10は、本開示のコンピュータデバイスの実施形態を図示する。
- 【図11】図11は、疑似1区画モデルの概念的説明である。
- 【図12】図12は、短期HDおよび従来のHD治療中の患者1に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。 40
- 【図13】図13は、短期HDおよび従来のHD治療中の患者2に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。
- 【図14】図14は、短期HDおよび従来のHD治療中の患者3に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。
- 【図15】図15は、短期HDおよび従来のHD治療中の患者4に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。
- 【図16】図16は、短期HDおよび従来のHD治療中の患者5に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。
- 【図17】図17は、時間平均期間にわたる定常状態リン質量平衡を説明するために使用 50

される、概念的モデルである。

【図18】図18は、透析機リン酸塩クリアランスの関数としての透析前血清リン濃度への治療頻度自体の影響を図示する。

【図19】図19は、夜間形式の血液透析に関する治療時間および頻度の増加の影響を示す。

【図20】図20は、透析前血清リン濃度 - $K_M = 50 \text{ ml / 分}$ への短期日常血液透析に関する治療頻度および治療時間を増加させることの影響を示す。

【図21】図21は、透析前血清リン濃度 - $K_M = 50 \text{ ml / 分}$ への短期日常血液透析に関する治療頻度および治療時間を増加させることの影響を示す。

【図22】図22は、透析前血清リン濃度 - $K_M = 150 \text{ ml / 分}$ への短期日常血液透析に関する治療頻度および治療時間を増加させることの影響を示す。 10

【図23】図23は、透析前血清リン濃度 - $K_M = 150 \text{ ml / 分}$ への短期日常血液透析に関する治療頻度および治療時間を増加させることの影響を示す。

【発明を実施するための形態】

【0034】

(I. 治療推定、予測、および最適化)

ここで図面、特に図1を参照すると、システム10は、血液透析機、特に家庭用血液透析（「HHD」）機等の腎不全血液治療機100に治療処方を実装するための本開示の1つの最適化システムおよび方法を図示する。本開示のシステムおよび方法を操作するための1つの特によく適したHHD機は、(i)米国特許出願公開第2008/0202591号、(ii)米国特許出願公開第2008/0208103号、(iii)米国特許出願公開第2008/0216898号、(iv)米国特許出願公開第2009/0004033号、(v)米国特許出願公開第2009/0101549号、(vi)米国特許出願公開第2009/0105629号、米国特許出願公開第2009/0107335号、および(vii)米国特許出願公開第2009/0114582号といった、米国特許出願に記載されており、そのそれぞれの内容は、参照することにより明示的に本明細書に組み込まれ、根拠とされる。HHD機は、医師、臨床医、または看護師（便宜上、特に指定がない限り以降では医師14と集合的に呼ばれる）によって処方される、実行する治療処方を容認するように特異的に修正または事前プログラムされる、少なくとも1つのプロセッサおよび少なくとも1つのメモリを含む。治療は、例えば、フラッシュドライブまたはユニバーサルシリアルバス（「USB」）等のメモリ記憶デバイスを介して、あるいはインターネットまたは他のローカルエリアまたは広域データネットワークを介して、HHD機（便宜上、「HHD機」とは、特に指定がない限り、以降では家庭血液透析、家庭血液濾過、家庭血液透析濾過、または連続腎代償療法（「CRT」）機を指す）にダウンロードされる。 20

【0035】

患者12は、複数の好適な治療が提供され、例えば、患者のスケジュールした日または週に基づいて、治療の間で選択することを許可されてもよい。複数の腹膜透析療法の提供およびそれらからの選択を開示する、米国特許出願は、それぞれ本開示の出願人に譲渡された、(i)米国特許出願公開第2010/0010424号、(ii)米国特許出願公開第2010/0010423号、(iii)米国特許出願公開第2010/0010426号、(iv)米国特許出願公開第20100010427号、および(v)米国特許出願公開第20100010428号を含み、そのそれぞれの内容全体は、参照することにより本明細書に組み込まれ、根拠とされる。 40

【0036】

システム10は、3つの構成要素、すなわち、推定構成要素20、予測構成要素40、および最適化構成要素60を含む。

【0037】

(推定構成要素)

推定構成要素20は、選択の治療、例えば、血液透析、血液濾過、血液透析濾過、また

10

20

30

40

50

は C R R T 療法を患者 12 に実際に行うことと、実際の治療中の異なるときに、例えば、5 回の異なるときに、血液サンプルを採取することとを有する患者検査 22 を含む。検査治療は、例えば、サンプル時間が、例えば、検査の初め、30 分、1 時間、および 2 時間である 4 時間治療となり得るか、または検査治療は、例えば、サンプルが、治療の初め、および 1 時間、2 時間、4 時間、5 時間、6 時間、および 8 時間で採取される 8 時間治療となり得る。検査治療持続時間およびサンプルの数は、所望に応じて変化させることができる。

【 0038 】

血液サンプルはそれぞれ、尿素 24 (小分子)、ベータ 2 - ミクログロブリン (' 2 - M') 26 (中分子)、およびリン酸塩 28 等の、あるマーカー溶質の濃度のレベルを決定するように分析される。ある透析療法、例えば、より長期の治療を実行する患者にとっては、場合によってはリン酸塩が患者に戻されなければならないほど、過剰なリン酸塩を患者から除去し得ることが知られている。システム 10 は、患者が低リン酸塩レベルを経験する傾向があり得るか否かという決定を検討する。

【 0039 】

治療中の既知のときに決定される濃度レベルは、一連のモデルまたはアルゴリズム 30 、各関心の溶質に対して 1 つのモデル、例えば、尿素 24 に対する第 1 のモデル 30a 、 2 - M 26 に対する第 2 のモデル 30b 、およびリン酸塩 28 に対する第 3 のモデル 30c に供給される。モデル 30 (集合的にモデル 30a 、 30b 、 30c . . . 30n を指す) はそれぞれ、1 つ以上のアルゴリズムを含むことができる。好適なモデル 30 が本明細書において論議される。

【 0040 】

推定構成要素 20 の出力は、モデル 30 を使用した患者の血液結果に基づき、したがって、患者に特有である各関心の溶質 24 、 26 、および 28 に対する多数の推定患者パラメータ 32 を含む。推定患者パラメータ 32 が患者の生理学的構成に合わせられることは本開示にとって重要であるが、医師は、血液検査が過度に激しいか、または侵襲的であると感じる場合がある。したがって、システム 10 はまた、経験的データ、例えば、年齢、体重、性別、血液型、一般的な血圧、身長、治療持続時間、栄養状態、および関心の溶質の動態に関する疾患情報に基づく、例えば、患者に対する一般的なパラメータ値を使用する代わりに、推定パラメータ 32 も検討する。このデータは、システム 10 を使用して経時に開発できることが考えられる。システム 10 のモデル 30 に対する重要なパラメータは、推定患者パラメータ 32 、および既知の、仮定された、または (モデル外で) 計算された値 42 を含み、例えば、

K_{Ic} は、分子および溶質に対する患者の区画間拡散係数であり、かつ推定パラメータ 32 である;

K_D は、特定の分子および溶質に対する既知の透析機クリアランスであり、かつモデル外で計算されるパラメータ 42 となり得る;

K_M は、患者のリン可動化クリアランスであり、かつ推定パラメータ 32 である;

K_{NR} は、特定の分子または溶質に対する患者の残留腎臓係数であり、かつ定数であると仮定されるパラメータ 42 であってもよい;

V は、リンの分布容量であり、かつ推定パラメータ 32 である;

G は、患者の摂取によって産生される特定の溶質または分子に対する生成率であり、かつ推定パラメータ 32 であるか、または仮定パラメータ 42 であってもよい;

V_p は、かん流または細胞外容量であり、かつ推定パラメータ 32 である;

V_{NP} 、非かん流または細胞内容量であり、かつ推定パラメータ 32 である、

V_D は、尿素およびベータ 2 - ミクログロブリンに対する $V_p + V_{NP}$ に等しい、体内の溶質分布容量であり、推定パラメータ 32 である;

C_p は、溶質の細胞外濃度であり、検査 22 から決定されるパラメータ 42 であり、したがって、推定構成要素 20 のモデル 30 の中の既知数である (C_p は、測定された推定構成要素 20 となり得るだけでなく、 C_p は、予想モジュールによって C_{np} とともに予

10

20

30

40

50

測することもでき、その後に、 C_p 等の測定および予測バージョンを比較して、システム 10 の性能を計測できることに留意されたい) ;

C_{NP} は、溶質の細胞内濃度であり、測定することができます、検査 22 の結果ではなく、モデルへの入力ではなく、代わりに、予測および最適化構成要素からの予測出力である ;

N_p は、全分布容量に対する細胞外区画容量の比であり、 p は、全分布容量に対する細胞内区画容量の比であり、その両方が文献からの既知のパラメータ 42 である ;

は、透析間流体摂取、すなわち、水分摂取であり、平均流体摂取または体重増加に基づいてモデル 30 の外で計算されるパラメータ 42 である。

【0041】

10

上記で示されたように、少なくとも 7 つの推定パラメータ 32、すなわち、 K_{IC} 、 K_M 、 V 、 G 、 V_p 、 V_{NP} 、および V_D があり、 V_{NP} および V_D は、 p および N_p を介して V_D に関係する。便宜上、それらのうちの 3 つのみ、すなわち、 K_{IC} 、 V_p 、および V_{NP} が図 1 に図示されている。推定構成要素 20 およびモデル 30 を介して、7 つのパラメータのうちのいずれか 1 つ、いくつか、または全てを推定できることを理解されたい。推定のための所望のパラメータが、例えば、予測構成要素 40 の下で、溶質について図 5 において以下に示されるもののような選択ボックスを介して、医師によって選択されることを可能にすることが検討される。

【0042】

20

また、血液流量、透析液流量、透析液の全容量、限外濾過流量、および限外濾過容量等の本明細書で論議される動作パラメータ 44、また、患者の生活様式に影響を及ぼす動作パラメータ 44 もあり、例えば、

T は、1 つの事例では、各サンプルが推定構成要素 20 において採取される持続時間であり、したがって、推定構成要素 20 の検査 22 に対する既知のパラメータ 42 であり、別の事例では、予測 40 および最適化 60 構成要素における透析の持続時間であり；

F は、治療の頻度であり、単一の検査治療 22 については 1 であると解釈されるが、予測 40 および最適化 60 構成要素において変化させられる。

【0043】

(予測構成要素)

30

次いで、推定患者パラメータ 32 は、予測構成要素 40 におけるモデルに、特に、個人化溶質流束および容量流束ルーチン 50 にフィードバックされる。個人化溶質流束および容量流束ルーチン 50 は、本質的に、構成要素 20 の同じモデルまたはアルゴリズム 30 を使用するが、ここでは、入力として推定構成要素 30 の推定患者パラメータ 32 を使用し、パラメータ 32 を変数の代わりに既知の数にする。

【0044】

40

図 1 に示されるように、患者予測構成要素 40 は、透析機クリアランス K_D 等の特定の溶質に対する、他の既知の、仮定された、または（モデル外で）計算された値 42 を、個人化溶質流束および容量流束ルーチン 50 の中に受け入れる。ルーチン 50 において未知数として残されるものは、（i）透析持続時間（「 T 」）および透析頻度（「 F 」）等の可変の処方動作パラメータ 44、および（i i i）溶質 24、26、および 28 に対する溶質濃度 52（細胞内および細胞外の療法に対する C ）である。予測構成要素 40 に入力され、変化させられ得る他の機械動作パラメータ 44 は、血液流量、透析液流量、透析液の全容量、限外濾過流量、および限外濾過容量を含む。溶質分布容量および全体内水分容量は、治療の全体を通して一定ではない。したがって、システム 10 は、シミュレートされた治療持続時間中にシステム 10 が変化することを可能にする可変容量モデルを使用する。次いで、予測構成要素 40 は、 F 、 T 、 K_D 等の所与の入力変数に基づいて、 C_p 、 C_{NP} 、 V_p 、および V_{NP} を計算する。患者予測構成要素 40 は、動作パラメータ 44 の異なる実際の値、例えば、グラフの x 軸値を入力し、溶質濃度 52、例えば、グラフの y 軸値を出力する。

【0045】

50

グラフは、ある溶質の濃度 5 2 が、特定の一組の処方動作パラメータ 4 4 について、例えば、1週間にわたってどのように変化するかを医師が視認することを可能にする。医師は、濃度 5 2 の平均値または他の容認された定量化尺度、例えば、尿素のクリアランスに対する標準 K_t / v を見ることができる。医師はまた、治療サイクルにわたって濃度 5 2 のピーク値を見ることもできる。

【 0 0 4 6 】

医師は、治療持続時間および頻度入力パラメータを変化させて、出力された溶質濃度の複数組のグラフ、例えば、治療持続時間 1 および治療頻度 1 に対する尿素、 $2 - M$ 、およびリン酸塩のグラフの組 1 、ならびに治療持続時間 2 および治療頻度 2 に対する尿素、 $2 - M$ 、およびリン酸塩のグラフの組 2 を作成することができる。所望であれば、各 10

組のグラフを単一のグラフ上に合併させることができ、例えば、治療持続時間 1 および治療頻度 1 に対する単一のグラフ上の尿素、 $2 - M$ 、およびリン酸塩濃度である。次いで、好適な溶質濃度を生じさせる治療持続時間および頻度を患者に伝達することができ、患者は次に、生活様式選好 5 4 を適用して、HHD 機械 1 0 0 にダウンロードするための 1 つ以上の選択された治療処方 5 6 を生じさせる。次いで、患者または医師は、治療のために実行するために、例えば、週 1 回の頻度で処方のうちの 1 つを選択する。他の実施例では、血液および透析液流量はまた、あるクリアランス目標に達するように、または患者の必要性に適するように調整されてもよい。

【 0 0 4 7 】

また、医師のための視覚的レイアウトおよび機能性を最適化すること、すなわち、グラフおよび表の外観および動作を最適化すること、例えば、所望の適性パラメータの値が操作されることのみを可能にすることが、明示的に検討される。システム 1 0 は、各医師の必要性および選好に合わせてカスタマイズされるように、これらの値を操作することができる。本明細書で示される画面は、したがって、実施例となることを目的とする。実施例は、本発明を限定することを目的としない。 20

【 0 0 4 8 】

(最適化構成要素)

最適化構成要素 6 0 は、尿素 2 4 の標的除去、 $2 - M$ の標的除去、リン酸塩 2 8 の標的除去、および限外濾過 (「UF」) または治療の間に患者の内側に蓄積した過剰な水分の標的除去等の複数の治療標的 6 2 を入力する。治療標的 6 2 は、最適化ルーチン 7 0 に導入される。一実施形態では、最適化ルーチン 7 0 は、本質的に、ルーチン 5 0 の場合のように、推定構成要素 2 0 から得られた推定患者パラメータ 3 2 を入力した推定構成要素 2 0 について上記で論議された動態モデルまたは式 3 0 を使用する。次いで、各溶質に対する計算は、予測構成要素 4 0 の逆で行われる。つまり、処方動作パラメータ 4 4 を入力し、溶質濃度 5 2 を計算する代わりに、所望の溶質濃度 5 2 が入力され、所望のまたは最適化された溶質濃度 5 2 を満足させる動作パラメータ 4 4 が計算される。ここで、最適化構成要素 6 0 の結果 7 2 は、予測構成要素 4 0 の結果から独立しており、またはより正確には、予測構成要素 4 0 の結果の逆である。最適化ルーチン 7 0 は、各指定溶質の所望のまたは最適化された溶質濃度 5 2 を満足させる 1 つ以上の治療処方 7 2 を同定する。 30

【 0 0 4 9 】

具体的には、最適化構成要素 6 0 の最適化ルーチン 7 0 を使用する計算法は、臨床医による目標入力標的値 (例えば、 $2 - M$ 透析前血清濃度 (「MPC」) 、尿素標準 K_t / v ($s_t d K_t / v$) 、およびリン酸塩の定常状態の透析前血清濃度) を達成する治療状態を同定する、着実で安定した方法であることが分かっている。計算法は、複数の最適化された治療処方を同定し、最小数の反復シミュレーションを行うことによっそれをするこれを試みる。最適化構成要素 6 0 から出力された治療パラメータは、治療持続時間 (「T」) 、治療頻度 (「F」) 、血液および透析液流量 (それぞれ「 Q_B 」および「 Q_D 」) を含むことができる。

【 0 0 5 0 】

一実施例では、標的 (すなわち、入力) 尿素 $s_t d K_t / v$ および $2 - M$ MPC

10

20

30

40

50

は、それぞれ、2.0および27.5 mg/Lとなるように設定されてもよい。以下の表I.1は、尿素std Kt/v、2-M MPC、および治療持続時間の間の関係（例えば、曲線）を示す。実施例では、入力標的値は、点線によって示される。比較的容易な反復手段に従う最適化ルーチン70は、患者が機械に接続される時間および機械が作動して透析液成分を消費しなければならない時間が最小化されるので、患者および血液透析機の両方にとって最適なTであると推定される必要最小限のTにおいて尿素std Kt/vおよび2-M MPCの標的値の両方が満たされるまで、（所与の一組のF、Q_B、およびQ_Dに対する）治療持続時間Tを変化させる。

【0051】

第1のサンプル反復では、最適化ルーチン70は、所望されるよりもはるかに良い適性パラメータを生じさせるほど概して十分に長い治療持続時間であるT₁ = 600分においてシミュレーションを行う。第2のサンプル反復では、最適化ルーチン70は、T₂ = 600/2 = 300分でシミュレーションを行って、満足のいく結果を生じさせる。第3のステップでは、最適化ルーチン70は、T₃ = 300/2 = 150分でシミュレーションを行い、今度は、std Kt/vおよび2-M MPCの両方に対して不満足な結果を生じさせる。第4の反復では、最適化ルーチン70は、増加した時間T₄ = (150 + 300)/2 = 225分でシミュレーションを行い、std Kt/vのみに対して満足のいく結果を生じさせる。第5の反復では、最適化ルーチン70は、さらに増加した時間T₅ = (225 + 300)/2 = 263分でシミュレーションを行い、std Kt/vおよび2-M MPCの両方に対して満足のいく結果を生じせる。

10

【0052】

各ステップの最後に、両方の標的パラメータが達成された場合、最適化ルーチン70は、一実施形態では、標的と達成値との間の差を計算する。標的パラメータのうちの少なくとも1つの差が閾値よりも大きい場合、最適化ルーチン70は、標的値により近い結果を達成するためにさらに別の反復を行い、持続時間Tをさらに減少させて、最適化する。上記の手順を使用して、最適化ルーチン70は、T = (263 + 225)/2 = 244分（太い垂直線）で最終シミュレーションを行うと、std Kt/vおよび2-M MPC標的の両方が満たされ、達成されたstd Kt/vおよび2-M MPCと標的std Kt/vおよび2-M MPCとの間の差は小さい。

20

【0053】

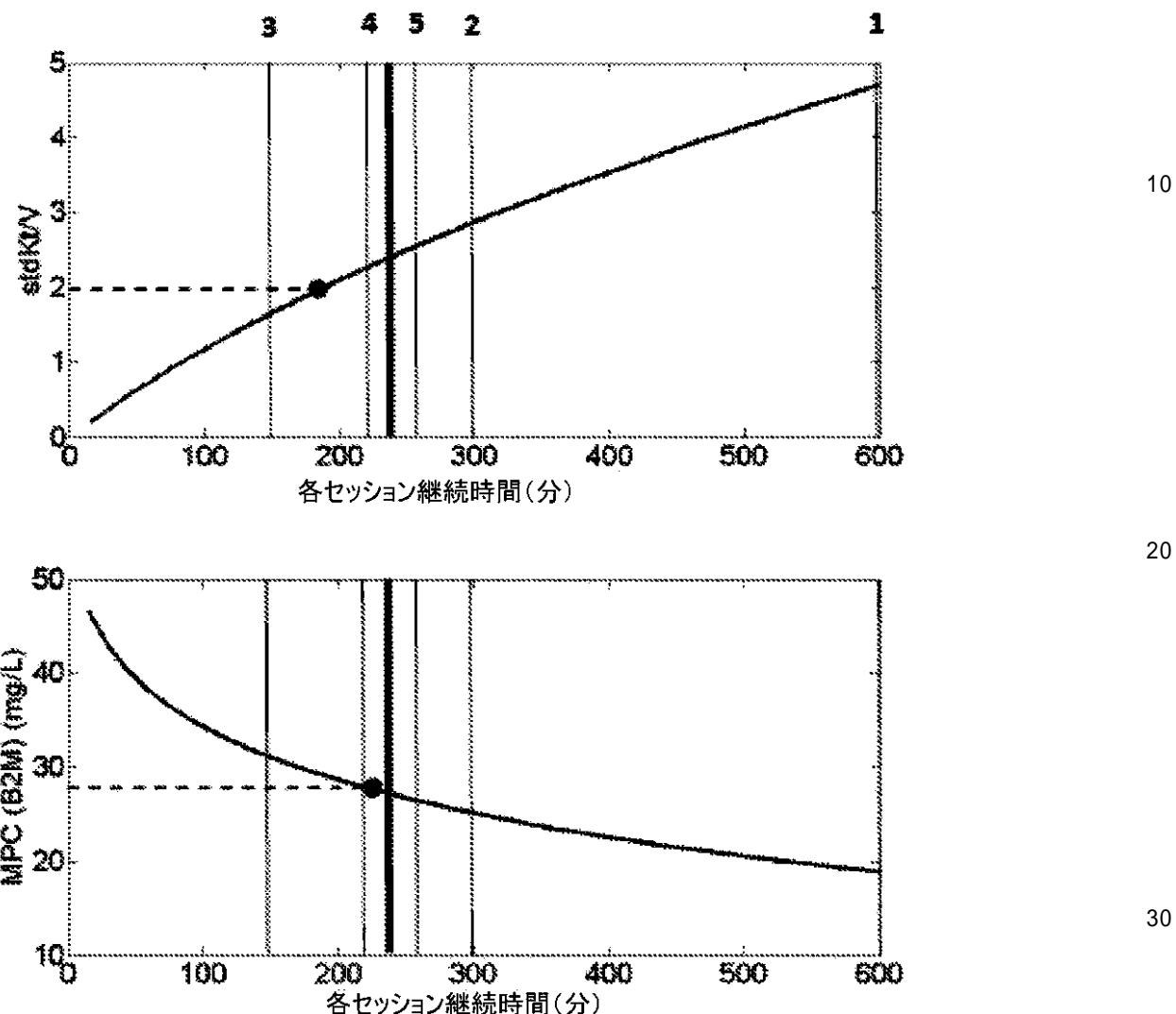
30

図示されるように、244分の最適な治療持続時間Tが、再度、所与の一組のF、Q_B、およびQ_Dについて、わずか6回の反復で見出される。次いで、以下で論議されるように生活様式に基づいた選択肢を患者に許容するように、複数の最適化された治療処方、例えば、様々な治療持続時間、頻度、血液、および/または透析液流量を同定することができる。

【0054】

【表1】

表 I.1



患者 1 2 および医師 1 4 は、所望のまたは最適化された溶質濃度 5 2 および患者の生活様式選好 7 4 における要因を満足させる治療処方を精査する。おそらく患者 1 2 は、患者の配偶者が援助のために起きている日中の短期間の日常治療を好む。またはおそらく患者は、月曜日、水曜日、および金曜日に運動し、これらの日には汗をかくので、より少ない UF を有し、次いで、他の日に治療を実行することを好む。

【0055】

所望のまたは最適化された溶質濃度 5 2 を満足させる治療処方 7 2 に生活様式選好 7 4 を適用することは、選択された 1 つ以上の治療処方 7 6 を生じさせる。選択された治療処方 5 6 および 7 6 は、例えば、機械 1 0 0 への手動入力、メモリ記憶デバイス、例えば、フラッシュドライブまたはユニバーサルシリアルバス（「USB」）デバイスからのダウンロード、あるいはインターネット等のデータネットワークからのダウンロードを介して、機械 1 0 0 にダウンロードすることができる。

【0056】

例えば、患者が時々行っている定期的および周期的な血液検査 7 8 により、選択された 1 つ以上の治療処方 5 6 または 7 6 を時々修正することが検討される。患者は、経時に残尿機能を失う場合があり、選択された 1 つ以上の治療処方 5 6 または 7 6 が修正される必要性をもたらす。血液作業は、いずれの場合でも、選択された 1 つ以上の治療処方 5

6または7 6が1つ以上の溶質を十分効果的に除去していないことを示し、変化を促し得る。患者は、減量し、または生活様式の変化を受けてもよく、それは、あまり厳格ではない1つ以上の治療処方5 6または7 6が代わりに使用されることを可能にする。いずれの場合でも、生活様式選好7 4は、選択された1つ以上の治療処方7 6を可能性を伴って修正することに関与し続けることが検討される。

【0057】

(サンプルスクリーンショット)

図2から8 Bは、図1に関連して説明されたシステム1 0をさらに図示するサンプルスクリーンショットである。図2から8 Bのスクリーンショットは、医師の要求によってカスタム生成することができ、例えば、インターネット、ローカルエリアまたは広域ネットワークを介して、HHD機1 0 0とデータネットワーク通信することができる医師、臨床医、または看護師によって使用される1つ以上のコンピュータのプロセシングおよびメモリ上に実装することができる。また、特にセンター内機械について、機械1 0 0の1つ以上のプロセシングおよびメモリにおいて、システム1 0および図2から8 Bのスクリーンショットを実装することも検討される。

10

【0058】

図2は、患者パラメータ推定構成要素2 0、治療予測構成要素4 0、または治療最適化構成要素6 0に参入するか、またはそれらと連動するかを医師が選択することを可能にするサンプル起動画面を図示する。システム1 0は、始めから終わりまで上記で説明された。しかしながら、医師が予測構成要素4 0または治療最適化構成要素6 0のいずれか一方に直接飛ぶことができるよう、患者パラメータ推定構成要素2 0がすでに実施されているてもよい。上記で論議されたように、治療最適化構成要素6 0は、予測構成要素4 0から独立して動作することができる。したがって、医師が、特定の時間またはシステム1 0の適用において、予測構成要素4 0および最適化構成要素6 0のうちの1つを使用するのみであってもよい。

20

【0059】

予測構成要素4 0および治療最適化構成要素6 0は、患者パラメータ推定構成要素2 0からの情報に依存するが、患者1 2が検査2 2を受けることを希望しないか、または医師1 4が患者1 2に検査2 2を受けてもらいたくない場合、年齢、性別、血液型、もし分かれば残留腎機能等の患者の情報に基づいて、標準化された値を使用することが可能であってもよいが、これは好ましくはないことに留意されたい。また、患者カテゴリに基づいて、実行可能な標準化された推定患者パラメータ3 2を提供してもよい、システム1 0を使用して経時的に開発された推定患者パラメータ3 2のデータベースを維持することも明示的に検討される。

30

【0060】

図3は、パラメータ推定構成要素2 0に対するサンプルデータ入力および検査2 2結果画面を図示する。左の画面は、名前、年齢、性別、および体重等の患者情報を受け入れる。システム1 0は、この入力データのうちのいずれかの下でファイルを検索できることが検討される。医師は、全治療時間、血液流量、透析液流量（または全容量）、およびUF速度または容量（図示せず）等の検査2 2のデータを、図3の画面の中央に入力する。次いで、患者は、この入力データに従って実行される検査治療を受ける。次いで、右の図3の画面は、治療の経過にわたる種々の時間に尿素2 4、2 - M 2 6、およびリン酸塩2 8に対して行われた血液検査の結果を受け入れ、分析された溶質のそれぞれに対する時間ベースのプロファイルを形成する。図3に示されるサンプル時間は、開始時間、ならびに開始時間から1時間、2時間、4時間、5時間、6時間、および8時間を含む。より多いまたは少ない時間入力を含む、他の間隔を代替として使用することができる。

40

【0061】

図4は、サンプル推定患者パラメータ3 2の表示画面を図示する。推定患者パラメータ3 2は、例えば、生成率G、細胞内クリアランスK_{I C}、リン可動化クリアランスK_M、および分布容量V_D（V_D = V_P + V_{N P}、V_Pは、かん流または細胞外容量であり、V

50

N_p は、非かん流または細胞内容量である)を含むことができる。G、 K_{Ic} 、および V_D の値は、推定構成要素20のモデル30の出力であり、次いで、推定患者パラメータ32として、構成要素40および60で入力データとして使用される。

【0062】

図5は、予測構成要素40のサンプル入力画面を図示する。図示した実施例では、医師は、画面の左で、尿素24および2-Mに対する予測ルーチンを実行することを選択する(ボックスがチェックされている)が、リン酸塩28に対しては選択しない(ボックスがチェックされていない)。医師はまた、動作入力44も入力し、すなわち、医師は、1回のセッションにつき3時間(すなわち、T)にわたって1週間に5日(すなわち、F)実行される治療をモデル化することを希望する。上記で論議されたように、代替として、または加えて、FおよびTに入力されてもよい(および変化させられてもよい)他の機械動作パラメータは、血液流量、透析液流量、透析液の全容量、限外濾過流量、および限外濾過の全容量を含む。「戻る」および「実行する」ボタンは、特定の構成要素が選択された時に、医師が構成要素20、40、または60のそれぞれを通してナビゲートすることを可能にする。

【0063】

図6は、個人化溶質流束および容量流束ルーチン50を実行した後の結果を示す、予測構成要素40のサンプル出力画面を図示する。所望であれば、例えば、左に沿った尿素濃度の尺度および右に沿った2-Mの尺度を伴って、濃度の結果を単一のグラフ上に合併させることができる。溶質濃度52は、代替として、表計算形式で表示することができるが、x軸に沿って特定の治療処方の使用の開始からの日数を伴って、グラフ形式で図6に示されている。このようにして、医師は、所与の頻度および持続時間に対して、および患者の個人化推定パラメータに対して、予測溶質プロファイルを容易に見ることができる。溶質濃度52はまた、平均または標準化形式で、例えば、当業者によって理解される標準 $K_{t/v}$ として示される。ピーク濃度および平均または標準化濃度を知ると、医師は、提案された頻度および持続時間が、選択された溶質、ここでは尿素24および2-M26にとって十分であるか否かを迅速に決定することができる。図6で描写されるように、Pは、かん流または細胞外に相当し、 N_p は非かん流または細胞内に相当する。溶質、例えば、尿素が、細胞外または血液容量の中にある場合、透析機は、容易に溶質を取り除くことができる。溶質が細胞内容量の中にある場合、溶質は、最初に細胞外容量に入り、 K_{Ic} によって定義される抵抗を克服しなければならない。

【0064】

図6は、特定の治療持続時間Tおよび頻度Fに対する濃度値を図示する。医師は、予測構成要素40を再実行してTおよびFを変化させることが検討される。次いで、医師は、臨床的に容認可能である、例えば、(i)T₁、F₁、(ii)T₂、F₂、(iii)T₃、F₃等から、1組以上のグラフを選択することができる。次いで、容認可能なグラフまたはそれらの対応する治療処方は、患者の生活様式の必要性および/または要件を最も良く満足させる、1つ以上のグラフまたは処方を選択する、患者で精査することができる。

【0065】

図7は、最適化構成要素60のサンプル入力画面を図示する。予測構成要素40に反して実行すると、医師は、最適化構成要素60において、治療結果の所望の値、例えば、標準 $K_{t/v}$ を介した、尿素の所望の値、例えば、1リットル当たりのミリグラム単位の透析前リン血漿濃度におけるリンの所望の値、例えば、1リットル当たりのミリグラム単位の2-Mの所望の値、および例えば、リットル単位の所望の限外濾過液(「UF」)除去値を入力する。UFは、概して、機械制御された機能であるが、溶質除去に影響を及ぼすことができるため、UFの入力は、最適化に望ましい。

【0066】

図8Aは、入力された尿素および2-M(および所望であればリン酸塩)要件について、(側方に沿って)1週間当たりの日数における頻度および(上部に沿って)時間単位

10

20

30

40

50

の治療持続時間の表計算を示し、その溶質に対する要件を満足させる治療に対応するセルの中に「X」を入れる、最適化ルーチン70の実施例を示す。図8に示される12の可能な組み合わせでは、2つ(3時間治療の4日間および逆も同様)が尿素および2-Mに対する要件を満足させる。次いで、患者は、どのオプションが自分の生活様式により良く適合するかを決定することができる。また、両方の処方は、機械入力または選択された処方72となり得る。次いで、患者は、例えば、週1回の頻度で、2つの承認および選択された処方のうちのどれが、その週により良く適合するかを決定する。

【0067】

図8Aはまた、最適化構成要素60に対する入力パラメータ72例、ここでは、尿素および2-M最適化ルーチン70における頻度の組み合わせの全てに対する式で使用される、結果として生じる血液流量、全溶液容量、透析液流量(または全容量)、およびUF速度(または容量)も示す。医師は、システム10から独立して、血液流量および透析液流量等を計算して、所望の K_D 値を達成することができる。しかしながら、これらの計算は、予測40および/または最適化60構成要素の一部として行われる計算から独立している。システム10について、流量は、 K_D を決定するように入力され、それは次に、予測および/または最適化構成要素40および60に入力される。

【0068】

図8Bは、入力された尿素および2-M(および所望であればリン酸塩)要件について、(側方に沿って)1週間の日数における治療頻度(すなわち、F)および(上部に沿って)時間単位の治療持続時間(すなわち、T)の表計算を示す、最適化ルーチン70の別の実施例を示す。ここでは、1週間の実際の日数が示されている。最適化構成要素60は、同じ日数の異なる組み合わせ、例えば、月曜日/水曜日/金曜日の3日対月曜日/水曜日/土曜日の3日を同定することができる。一実施形態では、システム10は、治療頻度値が入力される、ある事前設定された日を仮定する。例えば、1週間当たり3日のFについて、システム10は、例えば、月曜日/水曜日/金曜日を仮定する。しかしながら、システム10は、医師14が(Fを入力することとは対照的に)特定の日を入力することを可能にする。システム10は、入力された日に従って計算を行う。次いで、システム10が体内の溶質の蓄積をより正確に追跡することができるため、カスタム治療日数をシミュレートする能力が重要となり得る。

【0069】

図8Bでは、次いで、各セルが、特定の溶質だけのクリアランスについてではなく、グループとして分析された溶質について、色分けされ、または(例えば)3つのカテゴリのうちの1つに別様に指定される。ルーチン70のチャートの右上に位置する、尿素の所望の標準化 K_t/v 値は、溶質洗浄剤のグループを示す。溶質クリアランスの各セルは、不十分、境界線、または十分として実施例で標識される。例えば、十分は、全ての要件を満足させるを意味することができ、境界線は、いくつかの要件を満足させる、または全ての要件をほぼ満足させるを意味することができる一方で、不十分は、ほとんどまたは全ての要件を満たさないを意味する。異なる意味を有する、3つより多いまたは少ない分類を、代替として使用することができる。次いで、患者は、十分な治療処方セルのうちの1つから選択する、例えば、最も厳密ではない治療処方を選択することができる。

ここで図9を参照すると、方法110は、本明細書で論議されるシステム10の構成要素20、40、および60の間の関係を図示する。方法110は、構成要素20、40、および60の間の関係を理解するのに役立つように意図されており、上記で詳細に説明されている構成要素の全ての代替案を説明するように決して意図されていない。

【0070】

機能112において、方法110が始まる。ブロック114では、尿素、2-M、およびリン酸塩等の種々の溶質の濃度レベルを決定するように、検査治療が患者に行われる。システム10および方法110に対する溶質は、これら3つの溶質に限定されず、カルシウム、副甲状腺ホルモン(「PTH」)、およびp-クレゾール硫酸等のあるタンパク結合溶質等のその他を含むことができる。これらおよび他の溶質がシステム10および方

10

20

30

40

50

法 110 に含むことが明示的に検討される。付加的な溶質は、例えば、一般的適性に関する、および／またはリン酸塩クリアランス／可動化と相關するため、推定構成要素 20 における検査を介して、少なくとも追跡することができる。付加的な溶質は、最終的に予測構成要素 40 を介して予測することができ、リン酸塩について以下で行われているように、モデルが付加的な溶質のために将来考案される時に、構成要素 60 を介して最適化することができる。

【 0071 】

ブロック 116 a、116 b、および 116 c において、少なくとも 1 つの患者特有のパラメータを決定するように、尿素、 2-M 、およびリン酸塩の濃度レベルが、対応する動態モデルに供給される。溶質の検査濃度の全て、溶質の全てよりも少ない検査濃度、または溶質の何らかの平均検査濃度が、対応する動態モデルに入力されてもよい。

10

【 0072 】

ブロック 118 a、118 b、および 118 c において、溶質のクリアランス容量または溶解レベルを決定するように、少なくとも 1 つの患者特有の推定パラメータが、治療持続時間（すなわち、T）および治療頻度（すなわち、F）等の少なくとも 1 つの機械動作パラメータとともに、尿素、 2-M 、およびリン酸塩に対する対応動態モデルに供給される。

【 0073 】

ブロック 120 a、120 b、および 120 c において、尿素、 2-M 、およびリン酸塩の溶質クリアランス値が、医師の評価のためにグラフで描かれ（単一の複合グラフとなり得る）、または表示される。菱形 122 a、122 b、および 122 c において、ブロック 118 a から 118 c および 120 a から 120 c が、別の一組の入力された動作治療パラメータについて繰り返されるか否かが決定される。もしそうでなければ、ブロック 124 において、医師は、どのグラフ、表、処方が臨床的に容認可能であるかを決定する。

20

【 0074 】

ブロック 126 a から 126 c において、式を満たし、1 つ以上の溶質の所望のレベルを達成する 1 つ以上の機械動作パラメータを決定するように、尿素、 2-M 、およびリン酸塩に対する患者特有の推定パラメータが、所望の溶質除去レベルまたは溶質のレベルとともに、対応する動態モデルに供給される。

30

【 0075 】

ブロック 128 において、所望の溶質レベル（または所望の溶質レベルのうちのいくつか）を達成する機械動作パラメータが、医師のために表示される。次いで、医師は、患者のための最も臨床的に容認可能な治療に焦点を合わせることができる。

【 0076 】

予測ブロック 124 および最適化ブロック 128 の両方から供給される、ブロック 130 において、どの 1 つ以上の選択された治療処方が患者の個人的必要性に最も良く適するかを決定するように、医師が患者と相談する。上記で論議されたように、機械動作パラメータは、T、F、ならびに流体流量および／または容量等のその他を含む。これらの他のパラメータは、医師によって命じられる可能性が高く、患者と交渉可能になりそうにはない。ある程度、T および F は、他のパラメータを駆動する。例えば、より短い治療が、おそらく、より高い流量を必要とする。

40

【 0077 】

ブロック 132 において、選択された 1 つ以上の治療処方が、患者の（または診療所の）腎不全治療機（例えば、HHD 機 100）にダウンロードされる。複数の選択された処方がダウンロードされた場合、患者は、例えば、週 1 回、どの処方を実行するかを選択する権限を持ってよい。代替として、医師が、少なくとも最初に、どの処方を実行するかを決定付けてよい。処方ダウンロードは、データネットワーク、あるいは USB またはフラッシュドライブ等のデータ記憶デバイスを介してもよい。

【 0078 】

50

代替実施形態におけるシステム 10 は、以下で第Ⅰ項において詳細に論議される、方法、モデル、および式のうちのいずれかを組み込むことができると理解されたい。

【0079】

(動態モデル化)

((i) 尿素および 2-M モデル化)

システム 10 に対する尿素および 2-M の好適な動態モデル 30 が、以下に示され、2 区画モデルに対して、

【0080】

【化 1】

$$\frac{d(V_p C_p)}{dt} = \Phi_p G + K_{ic}(C_{np} - C_p) - \Theta K_d C_p - K_{nr} C_p + \Theta \Phi_{np} Q_{uf} C_{np} - (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha C_p \quad 10$$

$$\frac{d(V_{np} C_{np})}{dt} = \Phi_{np} G + K_{ic}(C_p - C_{np}) - \Theta \Phi_{np} Q_{uf} C_{np} + (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha C_p$$

について、その内容全体が参照することにより明示的に本明細書に組み込まれ、根拠とされる Ward (Ward et al., Kidney International, 69: 1431 to 1437 (2006))、

および、

【0081】

【化 2】

$$\frac{d(V_p C_p)}{dt} = G + K_{ic}(C_{np} - C_p) - \Theta K_d C_p - K_{nr} C_p \quad 20$$

$$\frac{d(V_{np} C_{np})}{dt} = K_{ic}(C_p - C_{np}) \quad 30$$

$$\frac{d(V_p)}{dt} = -\Theta \Phi_p Q_{uf} + (1 - \Theta) \Phi_p \alpha \quad 40$$

$$\frac{d(V_{np})}{dt} = -\Theta \Phi_{np} Q_{uf} + (1 - \Theta) \Phi_{np} \alpha$$

について、その内容全体が参照することにより明示的に本明細書に組み込まれ、根拠とされる Clark (Clark et al., J. Am. Soc. Nephrol., 10: 601 - 609 (1999)) によって詳細に説明されている。50

【0082】

上記の式は、尿素および 2-M の両方に適用可能である。同じモデルが両方の溶質に使用され、生成率、非腎クリアランス、分布容量等のパラメータ値が異なる。

【0083】

((i i) 質量平衡モデル化)

システム 10 に対する電解質平衡、例えば、ナトリウム、カリウム等の 1 つの好適なモデルは、3 区画モデルであり、その内容全体が、参照することにより明示的に本明細書に組み込まれ、根拠とされる、Ursino ら (Ursino M. et al., Prediction of Solute Kinetics, Acid-Base Status, and Blood Volume Changes During Profilated Hemodialysis, Annals of Biomedical Engineering, Vol. 28, pp. 204-216 (2000)) によって詳細に説明されている。

【0084】

((i i i) 代替液に対するモデル化修正)

本明細書で説明されるように、システム 10 は、透析に限定されず、血液濾過および血液透析濾過等の他の腎不全血液治療に適用することができる。血液濾過および血液透析濾過は両方とも、透析の浸透クリアランスの代わりに (血液濾過) またはそれに加えて (血液透析濾過) 使用される、対流クリアランスのために、血液ラインの中へ直接送出される代替液の使用を伴う。

【0085】

以下の式は、出願人らが見出した動態モデルへの修正を、代替液の使用のために全てに行えることを示す。以下の第 1 の式は、質量平衡への影響を示す。具体的には、因数 $Q_R \cdot C_{s,R}$ が、代替液のために加えられる。以下の第 2 の式は、透析機クリアランスへの対流クリアランス ($J_s(t)$) の影響を示す。

【0086】

【化 3】

$$\frac{dM_{s,ex}(t)}{dt} = -\Phi_s(t) - J(t) + R_{s,ex}(t) + Q_R \cdot C_{s,R}$$

30

$$J_s(t) = S_s \cdot Q_F(t) \cdot \frac{C_{s,p}(t)}{r}$$

40

(I I . リン酸塩モデル化)

(血液透析患者におけるリン酸塩予測方法およびその用途)

本明細書で論議されるシステムに照らして、血液透析両方の前、間、および後の血液透析患者における血清または血漿リン濃度またはレベルを予測する方法を提供することが検討される。血清リンレベルを予測できることは、血液透析患者のための最適な治療計画を決定するのに有用となり得る。これらの方法は、患者のための血液透析療法を最適化するように、本明細書で説明されるシステムおよびコンピュータデバイスのうちのいずれかに組み込むことができる。

【0087】

50

末期腎疾患患者における血清リンの上昇レベルは、主に心臓関連の原因による、より高い死亡率のリスクと関連付けられている。そのような関連は、世界中で経時に種々の国で実証されてきた。関与する生理学的機構は不完全に理解されたままであるが、血清リンレベルの不十分な制御およびカルシウムベースのリン酸塩結合剤の使用が、冠状動脈石灰化の急速な進行、動脈壁の増大した剛性、および高い血圧と結び付けられている。

【0088】

ほとんどの血液透析（「HD」）患者における血清リン濃度の制御は、リン酸塩の腸内吸収を阻害するための経口リン酸塩結合剤の日常使用およびHD治療によるリン酸塩の除去の両方を必要とする。この二重アプローチにもかかわらず、一般的な洋風の食事は高いリン酸塩含有量を含有するため、高リン血症がしばしば起こる。カルシウムベースの経口リン酸塩結合剤が、それらの低費用のため、依然として広く使用されており、より効果的な結合剤は活発に開発中である。他の努力が、しばしば大幅な改良を伴わずに、種々の方法によって、週に3回の治療中のリンの透析除去を増加させようとしてきた。一貫して血清リン濃度を低減することが示されている唯一のHD処方パラメータは、週3回のHDの間およびより頻繁に適用されるHD治療の間の両方における、より長期の治療の使用である。

10

【0089】

着実で実用的なリン動態モデルを使用して、血液透析を受ける患者の血清リンレベルを予測または決定する方法は、個別の患者基準で新しいHD治療法を効果的に修正することを可能にする。実施形態では、血液透析中に患者における血清リン濃度を予測する方法が提供される。方法は、（例えば、蛍光分析および比色分析等の任意の好適な測定方法を使用して）血液透析治療セッション時間にわたる患者の血清リン濃度（「C」）、および治療セッションの全治療時間で割られる、初期血液透析治療セッション中の患者の透析前および後の体重の間の差によって計算される限外濾過または流体除去速度（「 Q_{UF} 」）を測定するステップと、以下の形式の解析解

20

【0090】

【数1】

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}} }{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (A) \text{ および } 30$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (B)$$

40

を有する支配輸送式に非線形最小二乗適合を使用して、患者の K_M および V_{PRE} を推定するステップとを含む。

ここで、 t は、血液透析治療セッション中の時間であり、 T は、血液透析治療セッションの終了後の時間であり、 t_{tx} は、血液透析治療セッションの全持続時間であり、 C_{PRE} は、透析前血漿リン濃度であり、 C_{POST} は、透析後血漿リン濃度であり、 K_M は、患者のリン可動化クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 V_{PRE} は、患者のリンの透析前分布容量であり、

【0091】

【数2】

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (C)$$

である。

【0092】

次いで、患者のC（すなわち、血清リン濃度）は、患者の以前に推定された一組の K_M および V_{PRE} に対して、式AおよびBを使用することによって、任意の血液透析治療セッション中の任意の時間に予測することができる。非線形最小二乗適合の代替として、 V_{PRE} はまた、患者の体重または体内水分量のある割合として推定することもできる。

【0093】

別の実施形態では、限外濾過速度がごくわずかであると仮定される（すなわち、 $Q_{UF} = 0$ ）ときに、血液透析中に患者における血清リン濃度を予測する方法が提供される。方法は、（例えば、蛍光分析および比色分析等の任意の好適な測定方法を使用して）初期血液透析治療中の患者のCを測定するステップと、以下の形式の解析解

【0094】

【数3】

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (D) \text{ および}$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (E)$$

を有する支配輸送式に非線形最小二乗適合を使用して、患者の K_M および V_{PRE} を推定するステップとを含む。

【0095】

患者のCは、患者の所与の一組の以前に推定されたパラメータ K_M および V_{PRE} に対して、式DおよびEを使用することによって、任意の血液透析治療セッション中の任意の時間に予測することができる。代替として、 V_{PRE} はさらに、患者の体重または体内水分量のある割合として推定することができる。実施形態では、 K_M は、 $Q_{UF} = 0$ である場合からのデータを使用して推定され、 $Q_{UF} = 0$ である式Dに使用されてもよい。

【0096】

本明細書で説明される、血液透析中に患者における血清リン濃度を予測する方法のうちのいづれかでは、以下の式

【0097】

10

20

30

40

【数4】

$$K_D = Q_B \frac{(0.94 - Hct \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - Hct \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (F)$$

ここで

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0.94 - Hct \times 100)Q_B)}{((0.94 - Hct \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (G), \quad 10$$

【0098】

【数5】

$$K_O A = \frac{(0.94 - Hct \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - Hct \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - K_{D,M} / Q_{D,M}}{1 - K_{D,M} / [(0.94 - Hct \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad 20$$

(H)

を使用して K_D を決定することができる。

【0099】

Q_B および Q_D は、式 F および G を使用して所望の透析機クリアランス K_D が計算される血液および透析液流量である。 $K_O A$ は、一組の血液および透析液流量 $Q_{B,M}$ および $Q_{D,M}$ が、透析機クリアランス $K_{D,M}$ をもたらし、 Hct が、患者の血液サンプルから測定されるヘマトクリット数である、以前の測定の結果として得られるリン酸塩の透析機質量移動面積係数である。代替として、以下の式

【0100】

【数6】

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)} \quad (I)$$

を使用して、任意のときに K_D を決定することができる。

ここで、 t_s は、サンプリング時間であり、 $C_D(t_s)$ は、時間 t_s における透析液流出中のリンの濃度であり、 $Q_D(t_s)$ は、時間 t_s における透析液流量であり、 $C(t_s)$ は、時間 t_s における血清リン濃度である。

【0101】

非線形最小二乗適合の代替として、以下の代数式

【0102】

30

40

【数7】

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (J)$$

を使用して、 K_M を決定することができる。

10

【0103】

患者のCは、例えば、15分または30分毎等の血液透析治療セッション中の任意の好適なときに測定することができる。 t_{tx} は、例えば、2、4、または8時間等の任意の好適な時間量となり得る。Tは、例えば、30分または1時間毎等の任意の好適な時間となり得る。

【0104】

V_{POST} は、患者が正水和していると見なされるときの血液透析治療の終了時のリンの分布容量の尺度である。このパラメータは、細胞外流体の容量に近似する。したがって、 V_{POST} は、患者の水和状態を評価するために使用することができる、臨床的関連患者パラメータである。以前に決定された V_{PRE} を知ることからの適用において、以下の式

20

【0105】

【数8】

$$V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} \quad (K)$$

を使用して V_{POST} を決定することができ、 V_{POST} の値に基づいて好適な治療を患者に提供することができる。式から分かるように、 $Q_{UF} = 0$ であれば、 $V_{POST} = V_{PRE}$ である。

30

【0106】

コンピュータデバイスを使用して、血液透析中に患者におけるリン可動化を予測する方法の特定のステップを行うことができる。そのようなコンピュータデバイスは、表示デバイスと、入力デバイスと、プロセッサと、プロセッサによって実行されたときに、(a)血液透析治療セッション時間にわたる血液透析患者のC、および治療セッションの全治療時間で割られる、血液透析治療セッション中の血液透析患者の透析前および後の体重の間の差によって計算される Q_{UF} に関するデータを受信し、(b)以下の形式の解析解

【0107】

40

【数9】

$$C(t) = C_{\text{PRE}} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{\text{UF}}) \left(\frac{V(t)}{V_{\text{PRE}}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{\text{UF}}}{Q_{\text{UF}}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{\text{UF}}} \right] \quad (\text{L}) \text{ および } 10$$

$$C(T) = C_{\text{PRE}} - (C_{\text{PRE}} - C_{\text{POST}}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{\text{PRE}} - Q_{\text{UF}} t_{\text{tx}}} \right)} \quad (\text{M});$$

を有する支配輸送式に非線形最小二乗適合を使用して、患者の K_M および V_{PRE} を推定し、

そして、(c) 患者の所与の一組の推定パラメータ K_M および V_{PRE} に対する式 L および M を使用することによって、血液透析中の任意のときに患者の C を予測するために、プロセッサを表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作させる複数の命令を記憶するメモリデバイスとを含むことができる。本明細書に記載される式のうちのいずれかを使用して、式 L および M に対する変数を決定できることを理解されたい。血液透析患者について得られる情報 / データは、表示 / 印刷することができ、血液透析患者のための改良型治療および栄養計画を提供するために、医療提供者によって使用することができる。血液透析中の患者におけるリン可動化を決定する方法について以前に論議された適切な式および測定を使用して、未知の因数のうちのいずれかを決定することができる。

【0108】

【数10】

Q_{UF} = 0 の場合

$$C(t) = C_{\text{PRE}} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{\text{PRE}}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (\text{N})$$

コンピュータデバイスはまた、 K_D 、または血清リン濃度を収集するためのサンプリング時間のうちの少なくとも 1 つに関するデータを受信するように、表示デバイスおよび入力デバイスとともにプロセッサを動作させるソフトウェアに従って、事前プログラムまたは実行することもできる。実施形態では、コンピュータデバイスは、第 I 項で説明されるシステム 10 となり得る。

【0109】

血液透析中の患者におけるリン可動化を決定する前述の方法とともに、HD 療法で治療された患者における定常状態透析前血清リンレベル (「C_{SS-PRE}」) を予測するための質量平衡モデルも開発されてきた。質量平衡モデルは、個別患者における定常状態透析前血清リンレベルを決定するために、透析中およびリバウンド期間にわたって疑似 1 区画モデルと組み合わせて使用された。このモデルを使用して、個別血液透析患者の血清リ

20

30

40

50

ンレベルへの特定の治療パラメータ（例えば、透析機リン酸塩クリアランス、毎週の治療頻度、治療持続時間等）の影響を評価することができる。

【0110】

開示された定常状態質量平衡モデルは、定常状態透析前血清リンレベルを予測するように、透析中リン動態を、食事摂取、リン酸塩結合剤の使用、および残留腎クリアランスと組み合わせる。以前のモデルを用いたものと違って、このモデルを用いた予測は、簡略化された計算を伴い、したがって、このモデルは、日常臨床診療において容易に統合することができる。さらに、モデルは、個人化予測を可能にする患者特有のパラメータを伴う。このモデルは、最終的に、HHDデバイスを用いた治療を最適化して、必要最小限の容量の透析液（すなわち、最小限化された使用水量）を使用して十分な量のリンを除去するために、使用することができる。代替として、モデルは、透析液中の必要リン酸塩補給の量を決定するために使用することができる。

【0111】

動態モデルの用途において、血液透析患者における C_{SS-PRE} を決定する方法が提供される。方法は、少なくとも患者の食事リン摂取または患者の尿素動態モデル化からリンの正味発生（「G」）を得るステップと、以下の式

【0112】

【数11】

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (O)$$

10

20

を使用して血液透析患者の C_{SS-PRE} を決定するステップとを含む。

ここで、Fは、1週間当たりの治療の頻度であり、 t_{tx} は、（例えば、1回の治療セッション当たりの分数の単位での）1回の血液透析治療セッションの治療時間であり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、

【0113】

30

【化31】

$n\bar{C}_{tx}$

は、透析治療中の正規化時間平均血漿リン濃度であり、

【0114】

【化32】

$n\bar{C}_i$

は、透析間隔に対する正規化時間平均血漿リン濃度である。患者の C_{SS-PRE} への患者パラメータまたは治療パラメータのうちの少なくとも1つの影響は、患者にとって C_{SS-PRE} の最適な範囲を得るようシミュレートすることができる。例えば、患者パラメータは、G、 K_M 、または V_{PRE} となり得て、治療パラメータは、 t_{tx} 、 K_D （例えば、 Q_B 、 Q_D ）、またはFとなり得る。

40

【0115】

代替実施形態では、血液透析患者における C_{SS-PRE} を予測する方法が提供される。方法は、以下の式を使用してリンの正味発生（「G」）を決定するステップを含む。

【0116】

【数12】

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right] \quad (P)$$

ここで、 $C_{SS-PRE-IN}$ は、式Pを使用したGの計算前の特定の時間にわたって血液透析療法（例えば、 K_D 、F、および t_{tx} によって同定される）によって維持される血液透析患者の最初の測定された定常状態透析前血清リンレベルである。特定の時間は、例えば、Gが計算される時間の前の少なくとも1週間、2週間、3週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、またはそれ以上となり得る。Fは、1週間当たりの治療の頻度であり、 t_{tx} は、（例えば、1回の治療セッション当たりの分数の単位での）1回の血液透析治療セッションの治療時間であり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、

【0117】

【化33】

 $n\bar{C}_{tx}$

は、透析治療中の正規化時間平均血漿リン濃度であり、

【0118】

【化34】

 $n\bar{C}_i$

は、透析間隔に対する正規化時間平均血漿リン濃度である。

【0119】

いったんGが式Pを使用して計算されるか、または他の方法によって推定されると、定常状態血清リン濃度への血液透析治療パラメータの変化の影響を予測する際に使用することができる。例えば、いったん血液透析患者のGが分かると、式Oを形成するように式Pを再編し、血液透析患者の C_{SS-PRE} の値を求めるために既知のGを利用することによって、異なる血液透析治療条件下での患者の C_{SS-PRE} を予測することができる。患者の C_{SS-PRE} への患者パラメータまたは治療パラメータのうちの少なくとも1つの影響をシミュレートすることができ、次いで、 C_{SS-PRE} が所望の範囲内であるように、血液透析患者の治療計画を修正することができる。

【0120】

一般に、末期腎疾患がある患者において、定常状態透析前血清リンレベルの最適な範囲がある。所望の最適な範囲内の定常状態透析前リンレベルをもたらす、最適な処方/計画/栄養療法は、例えば、本明細書で以前に説明されたHHDシステムの中の最適化構成要素において式OおよびPを使用して、決定することができる。血液透析処方および患者挙動の変化（例えば、食事の変化）がGの変化につながり得るため、所望の範囲内で C_{SS-PRE} を維持するための式OおよびPに基づく家庭血液透析療法の最適化が有利である。

【0121】

血液透析患者におけるGまたは C_{SS-PRE} を決定する方法のうちのいずれかにおいて、以下の式

【0122】

【数13】

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D) / Q_{UF}} \right] \right] \right\} \quad (Q)$$

および

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF}) / Q_{UF}} \right] \right] \right] \right\} \quad (R)$$

を使用して、

【0123】

【化35】

 $n\bar{C}_{tx}$

および

【0124】

【化36】

 $n\bar{C}_i$

を決定することができる。

ここで、 K_M は、患者のリン可動化クリアランスであり、 Q_{WG} は、透析間時間間隔中の患者による一定の流体獲得の速度 ($Q_{WG} = (t_{tx} Q_{UF}) / (10080/F)$ によって計算される) であり、 Q_{UF} は、患者から除去される流体の一定の速度であり、 V_{PRE} は、血液透析治療セッション前の患者のリンの透析前分布容量であり、 V_{POST} は、血液透析治療セッションの終了時の患者のリンの透析後分布容量である。

【0125】

血液透析療法中の患者からのごくわずかな正味限外濾過または流体除去があり、血液透析療法間に体重増加がないときに、血液透析患者における G または C_{SS-PRE} を決定する方法のうちのいずれかにおいて、以下の式

【0126】

10

20

30

40

【数14】

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D} \right] + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \exp(-(K_D + K_R + K_M)t_{tx}/V_{PRE}) \right] \right\} \quad (S)$$

および

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t_{tx}/V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \exp(-(K_R + K_M)(10080/F - t_{tx})/V_{POST}) \right] \right\} \quad (T)$$

を使用して、

【0127】

【化37】

 $n\bar{C}_{tx}$

および

【0128】

【化38】

 $n\bar{C}_i$

を決定することができる。

【0129】

本明細書に記載される式のうちのいずれかを使用して、式SおよびTに対する変数を決定できることを理解されたい。

【0130】

血液透析患者におけるGまたは C_{SS-PR_E} を決定する方法のうちのいずれかにおいて、以下の式

【0131】

【数15】

$$K_D = Q_B \frac{(0.94 - Hct \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - Hct \times 100)Q_B}{Q_D})} \quad (U)$$

ここで

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0.94 - Hct \times 100)Q_B)}{((0.94 - Hct \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad (V),$$

$$K_O A = \frac{(0.94 - Hct \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - Hct \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - K_{D,M}/Q_{D,M}}{1 - K_{D,M}/[(0.94 - Hct \times 100)Q_{B,M}]} \right) \quad (W),$$

を使用して、 K_D を決定することができる。

【0132】

Q_B および Q_D は、式 U および V を使用して所望の透析機クリアランス K_D が計算される血液および透析液流量である。 K_A は、一組の血液および透析液流量 $Q_{B,M}$ および $Q_{D,M}$ が、透析機クリアランス $K_{D,M}$ をもたらし、 H_{ct} が、患者の血液サンプルから測定されるヘマトクリット数である、以前の測定の結果として得られる、リン酸塩の透析機質量移動面積係数である。代替として、以下の式

【0133】

【数16】

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)} \quad (X)$$

10

を使用して、任意のときに K_D を決定することができる。

20

ここで、 t_s は、サンプリング時間であり、 $C_D(t_s)$ は、時間 t_s における透析液流出中のリンの濃度であり、 $Q_D(t_s)$ は、時間 t_s における透析液流量であり、 $C(t_s)$ は、時間 t_s における血清リン濃度である。

【0134】

非線形最小二乗適合の代替として、以下の代数式

【0135】

【数17】

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad (Y)$$

30

を使用して、 K_M を決定することができる。

ここで、 C_{POST} は、透析後血漿リン濃度であり、 C_{PRE} は、透析前血漿リン濃度である。以下の式

【0136】

40

【数18】

$$G = \frac{I_P A_P - I_B P_B}{10080} \quad (Z)$$

10

を使用して、Gを決定することができる。

ここで、 I_P は、血液透析患者のリンの毎週の食事摂取であり、 A_P は、血液透析患者のリン吸収率であり、 I_B は、血液透析患者の毎週の結合剤摂取であり、 P_B は、結合剤の結合力である。

【0137】

実施形態において、以前に論議されたような血液透析中の患者におけるリン可動化を予測する方法を使用して、 K_M および V_{PRE} を決定することができる。この場合、血液透析治療セッション時間にわたる血液透析患者のC、および治療セッションの全治療時間で割られる、初期血液透析治療セッション中の血液透析患者の透析前と後との体重の間の差によって計算される Q_{UF} を測定し、以下の形式の解析解

20

【0138】

【数19】

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}} }{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (AA) \text{ および} \quad 30$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (BB)$$

を有する支配輸送式に非線形最小二乗適合を使用して、血液透析患者の K_M および V_{PRE} を推定することによって、 K_M および V_{PRE} が決定される。

ここで、tは、血液透析治療セッション中の時間であり、Tは、血液透析治療セッションの終了後の時間であり、 t_{tx} は、血液透析治療セッションの全持続時間であり、 C_{PRE} は、透析前血漿リン濃度であり、 C_{POST} は、透析後血漿リン濃度であり、 K_M は、患者のリン可動化クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 V_{PRE} は、患者のリンの透析前分布容量であり、

40

【0139】

【数20】

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad (CC).$$

である。

【0140】

血液透析患者におけるGまたは C_{SS-PRE} を決定する方法はまた、適切な治療／食事の変化を決定または修正して、ある期間にわたって血液透析患者における所望のリン血清レベルを満足させるために使用することができる。例えば、方法は、血液透析患者の C_{SS-PRE} が約3.6 mg/dlから5.0 mg/dlの間に及ぶように、リン摂取のレベルを決定または修正するために使用することができる。方法は、血液透析患者の C_{SS-PRE} が約3.6 mg/dlから5.0 mg/dlの間に及ぶように、患者に投与されるリン結合剤を決定または修正するために使用することができる。方法はさらに、血液透析患者の C_{SS-PRE} が約3.6 mg/dlから5.0 mg/dlの間に及ぶように、透析液に添加されるリン酸塩の量を決定または修正するために使用することができる。

【0141】

方法は、血液透析患者の C_{SS-PRE} が約3.6 mg/dlから5.0 mg/dlの間に及ぶように、全血液透析治療セッション時間を決定または修正するために使用することができる。方法は、血液透析患者の C_{SS-PRE} が約3.6 mg/dlから5.0 mg/dlの間に及ぶように、頻度Fを決定または修正するために使用することができる。方法は、血液透析患者の C_{SS-PRE} が約3.6 mg/dlから5.0 mg/dlの間に及ぶように、必要血液流量および／または透析液流量を決定または修正するために使用することができる。 C_{SS-PRE} の好ましい範囲は、患者特有となり得ることが理解される。

【0142】

コンピュータデバイスを使用して、血液透析患者の C_{SS-PRE} を決定する特定のステップを行うことができる。そのようなコンピュータデバイスは、表示デバイスと、入力デバイスと、プロセッサと、プロセッサによって実行されたときに、(a)少なくとも血液透析患者の食事リン摂取からのGまたは血液透析患者の尿素動態モデリングに関するデータを受信し、(b)以下の式

【0143】

【数21】

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad (DD)$$

を用いて患者の C_{SS-PRE} を決定する。

ここで、Fは、1週間当たりの治療の頻度であり、 t_{tx} は、(例えば、1回の治療セッション当たりの分数の単位での)1回の血液透析治療セッションの治療時間であり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、

【0144】

【化39】

$n\bar{C}_{tx}$

は、透析治療中の正規化時間平均血漿リン濃度であり、

【0145】

10

20

30

40

50

【化40】

 $n\bar{C}_i$

は、透析間隔に対する正規化時間平均血漿リン濃度である、式を使用して、患者の C_{SS-PRE} を決定し、(c) 血液透析患者の C_{SS-PRE} への患者パラメータまたは治療パラメータのうちの少なくとも 1 つの影響をシミュレートするように、プロセッサを表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作させる複数の命令を記憶するメモリデバイスとを含むことができる。本明細書に記載される適切な式のうちのいずれかを使用して、式 D D に対する変数を決定できることを理解されたい。

【0146】

10

別のそのようなコンピュータデバイスは、表示デバイスと、入力デバイスと、プロセッサと、プロセッサによって実行されたときに、(a) 以下の式

【0147】

【数22】

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right] \quad (EE)$$

を使用して、リンの正味生成(「G」)を決定するように、プロセッサを表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作させる複数の命令を記憶するメモリデバイスとを含むことができる。

20

ここで、 $C_{SS-PRE-IN}$ は、式 E E を使用した G の計算前の特定の時間にわたって血液透析療法(例えば、 K_D 、F、および t_{tx} によって同定される)によって維持される血液透析患者の最初の測定された定常状態透析前血清リンレベルである。特定の時間は、例えば、G が計算される時間の前の少なくとも 1 週間、2 週間、3 週間、1 ヶ月、2 ヶ月、3 ヶ月、4 ヶ月、またはそれ以上となり得る。F は、1 週間当たりの治療の頻度であり、 t_{tx} は、1 回の血液透析治療セッションの治療時間であり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、

【0148】

30

【化41】

 $n\bar{C}_{tx}$

は、透析治療中の正規化時間平均血漿リン濃度であり、

【0149】

【化42】

 $n\bar{C}_i$

は、透析間隔に対する正規化時間平均血漿リン濃度である。(b) 以下の式

【0150】

40

【数23】

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})} \quad (FF); \text{ および}$$

を使用して、血液透析患者の定常状態透析前血清リンレベル(「 C_{SS-PRE} 」)を予測し、

(c) 血液透析患者の C_{SS-PRE} への患者パラメータまたは治療パラメータのうちの少なくとも 1 つの影響をシミュレートする。本明細書に記載される適切な式または方法のうちのいずれかを使用して、式 E E および F F に対する変数を決定できることを理解され

50

たい。

【0151】

本明細書で説明されるコンピュータデバイスのうちのいずれかにおいて、血液透析患者について得られる情報 / データは、表示 / 印刷することができ、血液透析患者のための改良型治療および栄養計画を提供するために、医療提供者によって使用することができる。血液透析患者の定常状態透析前血清リンレベルを決定する方法について本明細書で論議される適切な式または測定のうちのいずれかを使用して、未知の因数のうちのいずれかを決定することができる。

【0152】

コンピュータデバイスはまた、血液透析治療セッションまたは血清リン濃度を収集するためのサンプリング時間の約 1 ヶ月前に、 K_R 、 K_D 、 K_M 、 V_{PRE} 、 t_{tx} 、 F 、 C_{PRE} のうちの少なくとも 1 つに関するデータを受信するように、表示デバイスおよび入力デバイスとともにプロセッサを動作させるソフトウェアに従って、事前プログラムまたは実行することもできる。コンピュータデバイスは、例えば、式 DD または FF を使用して、血液透析患者の C_{SS-PRE} へのこれらの患者パラメータまたは治療パラメータのうちの 1 つ以上の影響をシミュレートするために、この情報を利用する（例えば、患者パラメータまたは治療パラメータのうちの 1 つ以上の変化が C_{SS-PRE} にどのように影響を及ぼすかを見る）。コンピュータデバイスは、 C_{SS-PRE} が本明細書で開示される方法のうちのいずれかを使用して所望の範囲内であるように、血液透析患者の治療計画を表示するように事前にプログラムすることができる。実施形態では、コンピュータデバイスは、第 I 項で説明されるシステム 10 となり得る。

【0153】

（第 I 項で説明されるシステム 10 の任意の部分を含む）本明細書で説明されるコンピュータデバイスのうちのいずれかは、データを受信し、そのデータに基づいて計算を行うことが可能なプロセッサを有するデバイスとなり得る。そのようなコンピュータデバイスは、例えば、手持ち式クライアントデバイス、パーソナルコンピュータクライアントデバイス、データベースサーバ等となり得る。本明細書で説明されるコンピュータデバイスの電気システムのより詳細なブロック図が、図 10 に図示されている。これらのコンピュータデバイスの電気システムは同様であってもよいが、これらのデバイスの間の構造的な違いが周知である。例えば、一般的な手持ち式クライアントデバイスは、一般的なデータベースサーバと比較して小型かつ軽量である。

【0154】

図 10 において、コンピュータデバイス 202 例は、好ましくは、アドレス / データバス 206 によって 1 つ以上のメモリデバイス 208 に電気的に連結される、1 つ以上のプロセッサ 204 と、他のコンピュータ回路 210 と、1 つ以上のインターフェース回路 212 とを含む。プロセッサ 204 は、INTEL PENTIUM（登録商標）マイクロプロセッサ族からのマイクロプロセッサ等の任意の好適なプロセッサであってもよい。メモリ 208 は、好ましくは、揮発性メモリおよび不揮発性メモリを含む。好ましくは、メモリ 208 は、本明細書で説明される実施形態に従って必要な計算を行うことができる、および / または血液透析システムの中の他のデバイスと相互作用するソフトウェアプログラム（例えば、Matlab、C++、Fortran 等）を記憶する。このプログラムは、任意の好適な方式でプロセッサ 204 によって実行されてもよい。メモリ 208 はまた、別のコンピュータデバイスから読み出される、および / または入力デバイス 214 を介してロードされる、文書、ファイル、プログラム、ウェブページ等を示すデジタルデータを記憶してもよい。

【0155】

インターフェース回路 212 は、イーサネット（登録商標）インターフェースおよび / またはユニバーサルシリアルバス（「USB」）インターフェース等の任意の好適なインターフェース標準を使用して実装されてもよい。1 つ以上の入力デバイス 214 が、データおよびコマンドをコンピュータデバイス 202 に入力するためにインターフェース回路

10

20

30

40

50

212に接続されてもよい。例えば、入力デバイス214は、キーボード、マウス、タッチスクリーン、トラックパッド、トラックボール、アイソポイント、および/または音声認識システムであってもよい。

【0156】

1つ以上のディスプレイ、プリンタ、スピーカ、および/または他の出力デバイス216もまた、インターフェース回路212を介してコンピュータデバイス202に接続されてもよい。ディスプレイ216は、陰極線管（「CRT」）、液晶ディスプレイ（「LCD」）、または任意の他の種類のディスプレイであってもよい。ディスプレイ216は、コンピュータデバイス202の動作中に生成されるデータの視覚表示を生成する。視覚表示は、人間による入力のためのプロンプト、実行時間統計、測定値、計算値、データ等を含んでもよい。10

【0157】

1つ以上の記憶デバイス218はまた、インターフェース回路212を介してコンピュータデバイス202に接続されてもよい。例えば、ハードドライブ、CDドライブ、DVDドライブ、および/または記憶デバイスが、コンピュータデバイス202に接続されてもよい。記憶デバイス218は、任意の種類の好適なデータを記憶してもよい。

【0158】

コンピュータデバイス202はまた、ネットワーク230への接続を介して、他のネットワークデバイス220とデータを交換してもよい。ネットワーク接続は、イーサネット（登録商標）接続、デジタル加入者回線（「DSL」）、電話回線、同軸ケーブル等の任意の種類のネットワーク接続であってもよい。これは、コンピュータデバイス202が、所望の用途に応じて、好適な透析機、患者データベース、および/または病院ネットワークと通信することを可能にする。20

【実施例】

【0159】

限定ではなく一例として、以下の実施例は、本開示の種々の実施形態を例示し、さらに、本開示の実施形態によるシステムおよび方法を用いて行われる実験的検査を例示する。

【0160】

（実施例1）

（目的）

この分析の目的は、臨床データを使用した疑似1区画モデルから患者特有のパラメータ（例えば、 K_M および $V_{P_R E}$ ）を推定するための非線形最小二乗適合法を実証すること、および異なるHD治療法にわたるパラメータ推定値の妥当性を評価することであった。30

【0161】

（疑似1区画モデル）

疑似1区画モデルの概念的説明が図11に示されている。このモデルにおいて、リンが、分布容量とも呼ばれる容量 V およびリン濃度 C の区画から、透析機によって除去される。分布容量は、血漿と平衡状態にあると仮定される。この区画の中へのリン可動化は、透析機にアクセス不可能である体内のリンのプールから生じる。これらのプールは、透析前血漿リン濃度（「 $C_{P_R E}$ 」）と等しい一定のリン濃度を有する大型区画として表される。分布容量の中へのリン可動化の速度は、リン可動化クリアランス（「 K_M 」）を掛けた透析前および瞬間血漿リンレベルの間の差として表される。 K_M は、区画間質量移動係数に類似し、治療および透析後リバウンド期間中に一定であると仮定される。リン酸塩の残留腎クリアランスは、この実施例では無視される。40

【0162】

HD治療セッションの間および直後のリン分布容量の容量およびリン濃度の変化は、式E-A1およびE-A2

【0163】

【数24】

$$\frac{d(VC)}{dt} = K_M (C_{PRE} - C) - \Theta K_D C \quad E-A1$$

$$\frac{d(V)}{dt} = -\Theta Q_{UF} \quad E-A2$$

10

によって表される。

ここで、 Θ は、透析治療が行われているか ($\Theta = 1$) 否か ($\Theta = 0$) を示す変数である。 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 Q_{UF} は、限外濾過（「UF」）速度である。上記で説明される動態モデルはまた、治療中に除去される全ての流体がリンの分布容量からあることも仮定する。

【0164】

時間依存血漿リン濃度に対する閉鎖形式の解析解は、式1および2を統合することによって求めることができる。透析 ($\Theta = 1$) およびリバウンド ($\Theta = 0$) の期間に対して、リン濃度の時間依存性は、それぞれ、式E-A3およびE-A4

20

【0165】

【数25】

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D - Q_{UF}) \left(\frac{V_{PRE} - Q_{UF} \times t}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D - Q_{UF}}{Q_{UF}}} }{K_M + K_D - Q_{UF}} \right] \quad E-A3$$

30

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{ex}} \right)} \quad E-A4$$

によって示されるように表すことができる。

ここで、 V_{PRE} は、リンの透析前分布容量であり、 t は、治療中の時間であり、 T は、治療の終了後の時間であり、 t_{ex} は、リバウンド期間前の治療の全持続時間である。また、リンの分布容量は、透析後リバウンド期間中に一定のままであると仮定される。

【0166】

(方法)

クロスオーバー臨床試験に参加した5人の慢性血液透析患者から臨床データを取得した。患者は、1週間おいて短期HD（「SHD」）治療セッションおよび従来のHD（「CHD」）治療セッションを受けた。SHD中の $t = 0, 60, 90$ 分、およびCHD治療中の $t = 0, 30, 60, 120, 180$ 分に血液サンプルを収集した。透析機リン酸塩クリアランスを決定するように、治療の開始から60分後に透析液サンプルを収集した。治療の終了後 $t = 10$ 秒、2、10、30、60分に、付加的な血液サンプルを収集した。血漿および透析液サンプルをリンについて分析した。

40

【0167】

式3および4を使用した、臨床データへの非線形最小二乗適合によって、患者特有のパラメータ (K_M および V_{PRE}) を推定した。科学計算ソフトウェア (MATLAB) を

50

2008a, Mathworks, Natick, MA, USA)を使用して、最小二乗適合を行った。モデルをSHDおよびCHDデータに別々に適合させ、各患者に対する2組の K_M および V_{PRE} 推定値をもたらした。全治療時間で割られた、患者の透析前および透析後体重の間の差によって、 Q_{UF} を計算した。 C_D が透析液流出中のリンの濃度であり、 Q_D が透析液流量である式E-A5

【0168】

【数26】

$$K_D = \frac{C_D(t=60\text{ min}) \times Q_D}{C(t=60\text{ min})}$$

E-A5

10

に従って、透析機リン酸塩クリアランスを計算した。

【0169】

各患者からの臨床データに対する非線形回帰適合が、図12-16に表されている。図12は、SHDおよびCHD治療セッション中の患者1に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。図13は、SHDおよびCHD治療セッション中の患者2に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。図14は、SHDおよびCHD治療セッション中の患者3に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。図15は、SHDおよびCHD治療セッション中の患者4に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。図16は、SHDおよびCHD治療セッション中の患者5に対するモデル化および測定された血漿リン濃度を示す。SHDおよびCHD治療セッション中のモデル化および測定された血漿リン濃度の間には良好な一致があった。

20

【0170】

パラメータ推定値の詳細な要約が、表II.1に表されている。パラメータ推定値は、患者間でかなり変化したが、各患者については、SHDおよびCHD治療セッションから得られた推定値は同様であった。標準誤差(「SE」)の低い値は、パラメータ推定値における高い精度を示す。

【0171】

これらの結果は、 K_M および V_{PRE} が、HD治療時間から独立した患者特有のパラメータであることを示唆する。したがって、週3回の従来の(3-4時間)治療から、短期日常(2-3時間)および夜間HD(6-10時間)療法へ動態モデル予測を拡張することが、従来のHD治療から推定された K_M および V_{PRE} 値を使用して実行可能であってもよい。

30

【0172】

【表 2】

表 II.1: SHDおよびCHD治療セッションからの患者パラメータの推定値

患者ID	K _M (SHD) (ml/ 分)	K _M (CHD) (ml/ 分)	V _{PRE} (SHD) (L)	V _{PRE} (CHD) (L)
1	66 ± 10	55 ± 5	11.2 ± 1.4	11.8 ± 1.0
2	78 ± 5	84 ± 6	8.1 ± 0.5	9.6 ± 0.7
3	67 ± 8	96 ± 12	14.6 ± 1.3	14.0 ± 2.2
4	104 ± 18	101 ± 11	7.3 ± 1.1	8.9 ± 0.9
5	58 ± 5	50 ± 5	9.0 ± 0.7	10.7 ± 1.1

パラメータ推定値は、推定値±標準誤差として表される。

(実施例 2)

(目的)

この研究の目的は、従来の 4 時間血液透析治療からのデータを使用した疑似 1 区画モデルから患者特有のパラメータ K_M を推定するための簡単な方法の適用を実証すること、および非線形最小二乗適合を使用して得られた結果との比較を介して推定 K_M 値の精度を評価することであった。

【0173】

(方法)

CHD 治療を受けた 5 人の慢性血液透析患者から臨床データを取得した。治療中の t = 0、30、60、120、180 分に、および治療の終了から 10 秒、2、10、30、60 分後に、血液サンプルを収集した。透析機リン酸塩クリアランスを決定するように、治療の開始から 60 分後に透析液サンプルを収集した。血漿および透析液サンプルをリンについて分析した。

【0174】

C_{P O S T} が透析後血漿リン濃度であり、K_D が透析機リン酸塩クリアランスであり、Q_{U F} が限外濾過速度または正味流体除去速度であり、C_{P R E} が透析前血漿リン濃度である式 E - B 1

【0175】

【数 27】

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right) \quad E-B1$$

を使用して、K_M を各患者について計算した。

【0176】

全治療時間で割られた、患者の透析前および透析後体重の間の差によって、Q_{U F} を計算した。C_D が透析液流出中のリンの濃度であり、Q_D が透析液流量である式 E - B 2

【0177】

【数 28】

$$K_D = \frac{C_D(t = 60 \text{ min}) \times Q_D}{C(t = 60 \text{ min})} \quad E-B2$$

10

20

30

40

50

に従って、透析機リン酸塩クリアランスを計算した。

【0178】

式E-B1の精度を評価するために、計算された K_M 値を、実施例1において説明されたように、血漿リンの10の測定された透析中および透析後リバウンド濃度に非線形最小二乗適合を使用して得られた推定値と比較した。

【0179】

(結果)

式E-B1を使用して計算され、頻繁な測定への非線形最小二乗適合から推定された個々の患者の K_M 値が、透析前および透析後血漿リン濃度、限外濾過速度、および透析機リン酸塩クリアランスとともに、表II.2に表示されている。式E-B1を使用して得られた K_M 値と非線形最小二乗適合との間には良好な一致があった。

10

【0180】

これらの結果は、患者特有の K_M の推定のための血漿リン濃度の頻繁な測定に非線形最小二乗適合を行うことの代替案として、式E-B1を使用できることを示唆する。その簡単な代数形式と、透析前および透析後血液サンプルのみの利用とが、それを、個別の患者基準でのHD治療中のリン可動化の動態を調査する実用的な方法にする。

【0181】

【表3】

表II.2: 式E-B1から計算され、非線形最小二乗適合(「NLSQ」)から推定

20

患者 ID	C_{PRE} (mg/dl)	C_{POST} (mg/dl)	Q_{UF} (ml/分)	K_D (ml/分)	K_M (E-B1) (ml/分)	K_M (NLSQ) (ml/分)
1	8.4	2.3	8	154	55	56
2	4.4	1.8	7	131	85	84
3	6.7	3.2	8	129	110	96
4	7.3	3.2	12	135	96	102
5	4.2	1.5	12	117	58	51

30

略記:SD、標準偏差

(実施例3)

(定常状態リン質量平衡モデル)

(目的)

以前に論議されたように、発明者らは、血液透析(より一般的には体外治療)および透析後リバウンド期間中の血清または血漿リン濃度の変化を表すための動態モデルを提案した。その動態モデルは、1) 血漿または血清中のリンの透析前濃度、2) リン酸塩の透析機クリアランス、3) リンの分布の容量、4) 治療中に除去された流体の量、および5) 患者特有のリン可動化クリアランスを知ることから、時間および全リン酸塩除去の関数としての透析中リン濃度の予測を可能にする。以下で説明される定常状態リン質量平衡モデルは、上記のパラメータ2-5が確立され、1週間当たりの血液透析治療の頻度および血液透析治療持続時間が処方され、リンの正味生成(以下で定義される)および残留腎臓または腎リンクリアランスが周知であるときに、任意の血液透析治療処方を受けている個々の患者に対する透析前血清リン濃度の決定を可能にするために、以前の動態モデルと組み合わせて使用される。代替として、以前の動態モデルと組み合わせた定常状態リン質量平衡モデルは、上記のパラメータ1-5が確立され、1週間当たりの血液透析治療の頻度、

40

50

血液透析治療持続時間、および残留腎臓クリアランスが分かっている時に、所与の患者に対するリンの正味生成を決定するために使用することができる。他の質量平衡モデルの場合のように、患者は、定常状態にあると仮定される。

【0182】

(定常状態質量平衡モデル)

血液透析によって治療される患者に対する、時間平均期間、すなわち、1週間にわたる定常状態リン質量平衡を説明するために使用されるモデルが、図17で概略的に示されている。このモデルは、治療および透析後リバウンド期間中のリン動態を特徴化する、以前に説明された動態モデルの一般化バージョンである。モデルは、リンが単一の十分に混合した区画の中で分布していることを仮定する。

10

【0183】

その分布容量(「V」)内のリンの濃度(「C」)の変化をもたらすいくつかの経路がある。リンの食事摂取は、大部分は食品タンパク質に由来するが、食品添加物も、有意量のリン酸塩を含有することが可能である。食事リン摂取の量はしばしば、従来の週に3回の血液透析によって除去することができるリン酸塩の量を超え、したがって、透析患者は、血清リン濃度を制御するように、経口リン酸塩結合剤を頻繁に処方される。結合され、腸内吸収されないリン酸塩の量を引いた、リンの食事摂取を組み合わせることができ、リンの正味生成(「G」)として定義され、このパラメータは、このモデルにおける定数であると仮定される。リンは、透析機クリアランス(「 K_D 」)あるいは残留腎または腎臓クリアランス(「 K_R 」)によって、その分布容量から直接除去することができる。動態モデルにおいて以前に説明されたように、リンはまた、瞬間および透析前(「 C_{PRE} 」)リン濃度の間の差に比例する速度で、他の区画から可動化することもできる。比例パラメータは、リン可動化クリアランス(「 K_M 」)と称されている。リンはまた、臨界組織濃度(「 C_t 」)に応じて、組織の中へ沈着させることもでき、この過程は、組織沈着クリアランス(「 K_t 」)としてモデル化されている。

20

【0184】

血液透析患者におけるリン分布の全ての主要な経路を同定するように、図17に示されるモデルを考案したが、複雑すぎて臨床的に有用ではない可能性が高く、簡略化を必要とする。具体的には、リンの組織沈着は、他の経路と比較して少ない可能性が高く、この質量平衡モデルにおける第1の近似として無視することができる。

30

【0185】

図17に示されるモデルに対する質量平衡差式は、以下の

【0186】

【数29】

$$\frac{d(CV)}{dt} = G - K_D C - K_R C + K_M (C_{PRE} - C) \quad \text{E-C1}$$

である。

【0187】

血液透析治療セッションが1週間を通して対称的に設定されると仮定して、1週間にわたって式E-C1を積分することは、(t_{tx}の治療時間を伴う)1つの完全な治療サイクルおよび(T_iの時間を伴う)治療間の透析間隔にわたって、それを積分すること同等である。小文字のtは、治療中の時間を示し、0からt_{tx}まで様々である一方で、Tは、透析間隔中の時間を示し、0からT_iまで様々である。t_{tx}およびT_iの値は、1週間当たりの治療の数に関係し、それに依存している(上記の数学的分析は、一般的であり、1週間当たりの恣意的な数の血液透析治療セッションに該当し、ここで、Fは、1週間当たりの治療の数を表す)。tおよびTが時間単位で報告される場合、T_i = 168 / F - t_{tx}である。tおよびTが分単位で報告される場合、T_i = 10080 / F - t_{tx}である。この積分は、いくらかの再編後の式E-C2

40

50

【0188】

【数30】

$$\Delta(CV) - K_M \int_0^{t_{tx}+T_i} [C_{PRE} - C(\tau)] d\tau = G(t_{tx} + T_i) - (K_D + K_R) \int_{t=0}^{t_{tx}} C(\tau) d\tau - K_R \int_{T=0}^{T_i} C(\tau) d\tau \quad \text{E-C2}$$

をもたらす。

ここで、 (CV) は、その分布容量内のリン質量の変化を示す。この式の左側の第2項は、可動化経路を介して V の中へ輸送されたリンの質量（マイナス）を示すことに留意されたい。

10

【0189】

さらに、患者が定常状態にあり、体内の全リン質量（すなわち、式 E - C 2 の左側）が、1つの完全な治療サイクルおよび透析間隔中に変化しないと仮定すると、式 E - C 2 の左側はゼロでなければならず、したがって、式 E - C 2 は、定常状態で以下

【0190】

【数31】

$$0 = G(t_{tx} + T_i) - (K_D + K_R) \int_{t=0}^{t_{tx}} C(\tau) d\tau - K_R \int_{T=0}^{T_i} C(\tau) d\tau \quad \text{E-C3}$$

20

に変形される。

【0191】

この積分質量平衡式を使用するためには、式 E - C 3 における積分を両方とも計算する必要がある。第1の積分は、治療中の期間にわたり、第2の積分は、透析間隔中の期間にわたることに留意されたい。

【0192】

式 E - C 3 における積分を評価するために、発明者らは、2つの付加的な仮定を立てる。第1に、発明者らは、リンの正味生成を無視することができる、以前に提案された動態モデルによって、治療および透析後リバウンド期間中のリン濃度の変化を表すことができる。第2に、発明者らは、この同じ動態モデルが、透析後リバウンド期間だけでなく、透析間隔全体の間のリン濃度の変化を表すと仮定する。動態モデルを表す式は、以下の

30

【0193】

【数32】

$$\frac{d(CV)}{dt} = -K_D C - K_R C + K_M (C_{PRE} - C) \quad \text{E-C4}$$

40

である。

【0194】

式 E - C 4 は、解析的に解くことができ、治療中の血清リン濃度の時間依存性は、以下の

【0195】

【数33】

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}} \quad \text{E-C5}$$

によって表すことができる。

【0196】

治療の全体を通して、分布容量が、その最初の透析前値（「 V_{PRE} 」）から直線的に減少するように、流体が一定の速度（「 Q_{UF} 」）で患者から除去されることが仮定されている。数学的に記述すると、

【0197】

【数34】

$$V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t \quad \text{E-C6}$$

である。

【0198】

したがって、治療中に除去される全ての流体が、リンの分布容量から除去されることが仮定される。

【0199】

リバウンド期間（および透析間隔全体）中に、式E-C4は、 K_D がゼロであることを除いて有効なままである。分布容量が、その最初の透析後値（「 V_{POST} 」）から直線的に増加するように、患者が透析間隔中に一定の速度（「 Q_{WG} 」）で流体を獲得すると仮定すると、透析間隔中の血清リン濃度の時間依存性を表す解析解は、

【0200】

【数35】

$$\frac{C(T)}{C_{PRE}} = \left[\frac{C_{POST}}{C_{PRE}} - \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \left[\frac{V(T)}{V_{POST}} \right]^{-(K_M + K_R + Q_{WG})/Q_{WG}} + \frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \quad \text{E-C7}$$

である。

ここで、透析間隔中の分布容量の時間依存性は、

【0201】

【数36】

$$V(T) = V(T=0) + Q_{WG} \times T = V_{POST} + Q_{WG} \times T = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx} + Q_{WG} \times T \quad \text{E-C8}$$

によって表される。

【0202】

透析間隔中に獲得される全ての流体は、リンの分布容量に限定されると仮定されると留意されたい。式E-C3における2つの積分は、式E-C5およびE-C7を積分することによって得ることができる。透析治療中の正規化時間平均血漿リン濃度

【0203】

【化43】

$(n\bar{C}_{tx})$

は、式E-C5を積分することによって、

【0204】

10

20

30

40

50

【数37】

$$n\bar{C}_{tx} = \left(\frac{1}{t_{tx} C_{PRE}} \right) \int_0^{t_{tx}} C(\tau) d\tau = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \right. \quad E-C9$$

$$\left. + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\}$$

10

のように得られる。

【0205】

式E-C7の積分および $t = t_{tx}$ であるときの式E-C5からの C_{POST}/C_{PRE} の計算は、透析間隔に対する正規化時間平均血漿リン濃度

【0206】

【化44】

(n \bar{C}_i)

を生じさせ、

【0207】

【数38】

$$n\bar{C}_i = \left(\frac{1}{T_i C_{PRE}} \right) \int_0^{T_i} C(\tau) d\tau = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \right. \quad E-C10$$

$$\left. + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right] \right]^{(K_M + K_D + K_R - Q_{UF})/Q_{UF}}$$

30

$$- \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R)/Q_{WG}} \right] \right\}$$

のように得られる。

【0208】

式E-C3、E-C9、およびE-C10が組み合わせられたときに、定常状態においてリン質量平衡を支配する、結果として生じる式は、以下の式

【0209】

【数39】

$$G = C_{PRE-SS-IN} \times \frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})}{10080/F} \quad E-C11$$

40

のように表すことができる。

【0210】

$C_{SS-PRE-IN}$ は、式E-C11を使用したGの計算前の特定の時間にわたって血液透析療法（例えば、 K_D 、F、および t_{tx} によって同定される）によって維持される血液透析患者の最初の測定された定常状態透析前血清リンレベルである。式E-C11は、種々の治療および患者パラメータを知った上で、透析前血清濃度が患者において測定

50

される場合に、Gを予測するために使用することができる。

【0211】

いったんGが式E-C11を使用して計算されるか、または他の方法によって推定されると、式E-C11を以下の式

【0212】

【数40】

$$C_{PRE-SS} = G \times \frac{10080/F}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})} \quad \text{E-C12}$$

に再編することによって、定常状態血清リン濃度への血液透析治療パラメータの変化の影響を予測する際に使用することができる。 10

【0213】

一般に、末期腎疾患がある患者において、透析前血清リンレベルの最適な範囲があり、したがって、式E-C12は、処方を最適化して所望の透析前血清リン濃度を得るために使用することができる。血液透析処方および患者拳動の変化（例えば、食事の変化）がGの変化につながり得るので、 C_{SS-PRE} を最適化するための式E-C11およびE-C12の反復使用が必要であることが記述されるべきである。

【0214】

式E-C12は、種々の治療および患者パラメータを知った上で、透析前血清リン濃度を予測するために使用することができる。したがって、式E-C9からE-C12は、血液透析患者の定常状態リン質量平衡を規定するものと見なすことができる。 20

【0215】

式E-C5からE-C10は、治療中の患者からのごくわずかな正味限外濾過または流体除去があり、治療間に体重増加がないときには適用されない。治療中にごくわずかな限外濾過があり、治療間に体重増加がないときに、式E-C5からE-C10は、

【0216】

【数41】

$$\frac{C(t)}{C_{PRE}} = \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t/V_{PRE}] \quad \text{E-C5A}$$

30

$$V(t) = V(t=0) = V_{PRE} \quad \text{E-C6A}$$

$$\frac{C(T)}{C_{PRE}} = \left[\frac{C_{POST}}{C_{PRE}} - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \times \exp[-(K_R + K_M)T/V_{POST}] + \frac{K_M}{K_M + K_R} \quad \text{E-C7A}$$

E-C8A

$$V(T) = V(T=0) = V_{POST} = V_{PRE} \quad \text{E-C8A}$$

40

【0217】

【数42】

$$n\bar{C}_{tx} = \left(\frac{1}{t_{tx} C_{PRE}} \right) \int_0^{t_{tx}} C(\tau) d\tau = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D} \right] \right. \quad \text{E-C9A}$$

$$\left. + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \exp(-(K_D + K_R + K_M)t_{tx}/V_{PRE}) \right] \right\}$$

10

$$n\bar{C}_i = \left(\frac{1}{T_i C_{PRE}} \right) \int_0^{T_i} C(\tau) d\tau = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] \right. \quad \text{E-C10A}$$

$$\left. + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t_{tx}/V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \right. \\ \left. \times \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \exp(-(K_R + K_M)(10080/F - t_{tx})/V_{POST}) \right] \right\}$$

となる。

20

【0218】

これらの条件下で、式E-C11およびE-C12をこれらの修正された式とともに使用することができる。

【0219】

(用途)

式E-C9からE-C11は、実施例1および2で分析されたデータから、患者特有のGの値を計算するために使用することができる。リンの測定された透析前濃度(C_{PRE})、および従来の4時間治療中のそのデータからの計算されたGの値は、以下の表I.I.3

【0220】

30

【表4】

表 II.3

患者標識	C_{PRE} (mg/dl)	G (g/週)
患者 1	8.4	4.13
患者 2	4.4	1.71
患者 3	6.7	3.64
患者 4	7.3	3.83
患者 5	4.2	1.68

40

に要約される。

【0221】

計算されたG値は、慢性血液透析患者における期待リン正味生成率と一致する。

【0222】

式E-C9からE-C12はまた、透析前血清リン濃度への患者パラメータ(G 、 K_M 、および K_R)および治療パラメータ(t_{tx} 、 K_D 、および F)の影響をシミュレートするために使用することもできる。いくつかの異なるシミュレーションが例示され、 K_R は、これらのシミュレーションにおいてゼロであると仮定される。これらのシミュレーション

50

ヨン例は、定常状態質量平衡モデルが、医療文献から期待されるものと同様である結果を予測することを示す。

【0223】

週3回の血液透析に関連する条件下での治療時間の重要性が、高い臨床的関心であり、したがって、発明者らは、同じ透析用量における透析前血清リン濃度または尿素 K_t/V への治療時間の影響を調査した。発明者らは、週3回の血液透析中の定常状態血清リン濃度のコンピュータシミュレーションを行うために、上記のモデルを使用した。シミュレーションを、固定正味リン摂取または生成率（経口結合剤による吸収を引いた食事摂取）、1.4の尿素 K_t/V 、ならびにリン酸塩および尿素の透析機クリアランスの間の一定の関係について行った（すなわち、発明者らは、リン酸塩の透析機クリアランスが尿素に対するものの半分であり、リン分布容量が尿素に対するものの3分の1であったと仮定した）。

【0224】

異なる K_M 、12Lの透析後リン分布容量、および2Lの1回の治療当たりの正味流体除去を伴う仮定上の患者について、シミュレートされた透析前血清リン濃度（mg/dl 単位）が、以下の表II.4

【0225】

【表5】

表 II.4

治療時間 (分)	K_M (ml/分)		
	50	100	200
180	7.65	6.91	6.07
240	7.36	6.56	5.75
300	7.07	6.24	5.47

に表示されている。

【0226】

所与の患者について、所与の尿素 K_t/V において治療時間を増加させることは、透析前血清リン濃度の適度の減少をもたらした。同様の所見が、1.0から2.0の間の尿素 K_t/V の他の値について得られた（結果は示されていない）。これらの予測は、透析用量または透析適性の唯一の尺度としての尿素 K_t/V の使用が、リン酸塩除去の差を計上しないことを示す。

【0227】

図18は、 K_M が 100 ml / 分に等しく、V が治療中の流体除去なしで 10 L に等しいと仮定され、治療時間が 630 分 / 週であり、リンの正味生成が 3 g / 週で一定に保たれたと仮定された、透析機リン酸塩クリアランスの関数としての透析前血清リン濃度への治療頻度自体の影響を図示する。透析機リン酸塩クリアランスから独立して、1週間につき3回から1週間につき6回まで治療頻度を増加させると、透析前血清リン濃度の比較的均一な減少がある。減少の均一性は、驚異的であり、(100 ~ 200 ml / 分の間の透析機リン酸塩クリアランスについて)この図に示されるように $K_M = 100$ ml / 分であるときに、0.98から1.00の間で変化した。濃度の比較的均一な減少も、50、150、および 200 ml / 分の K_M (データは図示されていない)について明白であった。透析前血清リン濃度のそれぞれの減少は、1.67 ~ 1.84 ($K_M = 50$ ml / 分)、0.60 ~ 0.63 ($K_M = 150$ ml / 分)、および 0.40 ~ 0.43 ($K_M = 200$ ml / 分) であった。

【0228】

図19は、夜間形式の血液透析に関する治療時間および頻度の増加の影響を図示する。週3回の治療中の治療時間を倍にすることは、透析前血清リン濃度の大幅な低減を生じさせる。これらの低減が、図18と同じ毎週の治療時間で2倍の治療頻度に対するものと比

10

20

30

40

50

較されたときに、(同じ治療頻度での)2倍の治療時間は、(同じ毎週の治療時間での)2倍の頻度よりも、透析前血清リン濃度に大幅な影響を及ぼすと結論付けることができる。治療時間および治療頻度の両方を倍にすることは、透析前血清リン濃度をさらに低減する。

【0229】

以前の臨床研究は、短期日常血液透析によって治療された患者がしばしば、より高いタンパク異化(またはタンパク態窒素出現)率と、タンパク質およびリンの両方のより高い食事摂取とを有することを示している。タンパク態窒素出現率の増加は、約20%であると報告されている。したがって、発明者らは、リンの正味生成が、従来の週3回の血液透析療法中よりも最大30%まで増加させられたときに、透析前血清リン濃度への短期日常血液透析に関連する治療頻度および治療時間を増加させることの影響を評価した。1週間につき6Lの流体除去とともに、10Lの透析後リン分布容量を仮定した、これらの結果が、 $K_M = 50 \text{ ml/分}$ について図20~21、および $K_M = 150 \text{ ml/分}$ については図22~23に示されている。期待通り、透析前血清リン濃度は、より低い K_M 値についてはより高かった。 K_M 、透析機リン酸塩クリアランス(「 K_D 」)、ならびに治療頻度および治療時間の間の相互作用は、リンの正味生成が増加させられたときに複雑である。従来の週3回の血液透析(「CHD」)中および短期日常血液透析(「SDHD」)中のmg/dl単位の透析前血清リン濃度のいくつかの特定の値は、後者の治療中のリンの正味生成が20%増加させられたときに、表II.5で表にされている。

【0230】

【表6】

表 II.5

		$K_M = 50 \text{ ml/分}$			$K_M = 150 \text{ ml/分}$		
		CHD	SDHD	SDHD	CHD	SDHD	SDHD
治療時間(分)		240	120	180	240	120	180
$K_D \text{ (ml/分)}$	80	8.34	8.53	6.38	6.98	7.85	5.52
	110	7.11	6.97	5.36	5.62	6.22	4.42
	140	6.43	6.10	4.80	4.86	5.29	3.80

毎週の治療時間の増加を伴わずに血液透析治療セッション頻度を増加させること(120分の治療時間でCHDからSDHD)は、透析機リン酸塩クリアランスおよび患者特有の K_M の両方に応じて、透析前血清リン濃度の増加または減少のいずれか一方をもたらしてもよい。さらに、低減した透析機リン酸塩クリアランスを伴う短期日常血液透析は、治療時間が大幅に増加させられない限り、透析前血清リン濃度の低減をもたらさない。発明者らは、短期日常血液透析中の透析機リン酸塩クリアランスおよび治療時間の両方を増加させることができ、透析前血清リン濃度の臨床的有意な低減をもたらすことができると結論付けている。

【0231】

この定常状態質量平衡モデルの使用の付加的な実施例は、頻繁な夜間血液透析(例えば、1週間につき6回、1回の治療につき8時間)中に最適な血液透析処方を決定することへの適用である。この治療中に、 K_D はしばしば、最適な範囲内で透析前血清リン濃度を維持するために、透析溶液にリン酸塩補給を添加することによって実験的に下げられるが、最適な K_D を決定するための定量的なガイドはない。発明者らは、3.6~5.0mg/dlのDialysis Outcomes and Practice Patterns Study(「DOPPS」)によって推奨される範囲内で透析前血清リン濃度を維持する K_D を決定するために、上記のモデルを使用した。所与の食事リン摂取(例えば、経口結合剤を使用しないと仮定する)、12Lの透析後リン分布容量、および1Lの1回の治療当たりの正味流体除去について、コンピュータシミュレーションを行った。

【0232】

10

20

30

40

50

定常状態で異なる K_M を伴う仮定上の患者について、3.6 ~ 5.0 mg/dl の間で透析前血清リン濃度を維持するための K_D (ml/分) の計算された範囲が、表 II. 6

【0233】

【表 7】

表 II.6

食事 P 摂取	K_M (ml/分)		
	50	100	150
4 g/週	40-70	35-53	32-48
5 g/週	57-114	46-75	42-65
6 g/週	81-200	60-102	54-84

10

に表示される。

【0234】

これらのシミュレーションは、リンの食事摂取および患者特有の K_M の両方に応じた K_D の個人化が、頻繁な夜間血液透析中に必要とされることを実証する。

【0235】

(本開示の付加的な側面)

本明細書で説明される主題の側面は、単独で、または本明細書で説明される 1 つ以上の他の側面と組み合わせて有用であってもよい。先述の説明を限定することなく、本開示の第 1 の側面では、腎不全血液治療システムは、腎不全血液治療機と、患者の血液から溶質を除去するように腎不全血液治療機によって治療される患者用の治療処方と、複数の回のそれぞれで前記溶質の濃度レベルを決定するように、検査治療中に複数の回で採取される複数の血液サンプルを含む、検査と、(i) 少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するための溶質の濃度レベルのうちの少なくとも 1 つについての第 1 の事例において、および(ii) 治療処方のための治療持続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも 1 つを決定するための少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび溶質の所望の治療結果についての第 2 の事例において、溶質に対する動態モデルを使用するようにプログラムされる、デバイスとを含む。

20

【0236】

30

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 2 の側面では、治療処方は、腎不全血液治療機のメモリに記憶される。

【0237】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 3 の側面では、(i) 腎不全血液治療機は、家庭用血液透析機である、(ii) デバイスは、医師コンピュータを含む、または(iii) 家庭用血液透析機は、医師コンピュータとデータネットワーク通信している、のうちの少なくとも 1 つである。

【0238】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 4 の側面では、第 1 の事例におけるデバイスは、少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するために、溶質の濃度レベルのそれぞれを使用するようにプログラムされる。

40

【0239】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 5 の側面では、第 1 の事例は、少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するために、溶質の濃度レベルの組み合わせを使用するようにプログラムされる。

【0240】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 6 の側面では、第 1 の事例は、複数の異なる推定患者パラメータを推定するために、溶質の濃度レベルのうちの少なくとも 1 つを使用するようにプログラムされる。

【0241】

50

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第7の側面では、第1の事例におけるデバイスは、所望の治療結果を満足させる複数の治療持続時間および治療頻度の組み合わせを決定するために、少なくとも1つの推定患者パラメータおよび溶質の所望の治療結果を使用するようにプログラムされる。

【0242】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第8の側面では、満足できる治療持続時間および治療頻度の組み合わせのうちの少なくとも1つは、腎不全血液治療機とともに使用するために選択される。

【0243】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第9の側面では、少なくとも1つの推定患者パラメータは、生成率(G)、細胞拡散係数(K_{IC})、および溶質分布容量(V_D)から成る群より選択される。

【0244】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第10の側面では、デバイスは、加えて、(i)または(ii)のうちの少なくとも1つを行う際に、少なくとも1つの入力された機械動作パラメータを使用するようにプログラムされる。

【0245】

第10の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第11の側面では、少なくとも1つの機械動作パラメータは、血液流量、透析液流量、透析液の全容量、限外濾過流量、および限外濾過容量から成る群より選択される。

【0246】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第12の側面では、溶質は、第1の溶質であり、動態モデルは、第1の動態モデルであり、複数の溶質および対応する動態モデルを含み、デバイスは、(i)少なくとも1つの推定患者パラメータを推定するための対応する溶質の濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、および(ii)治療処方のための治療持続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つを決定するための少なくとも1つの推定患者パラメータおよび対応する溶質の所望の治療結果についての第2の事例において、動態モデルのそれぞれを使用するようにプログラムされる。

【0247】

第12の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第13の側面では、デバイスはさらに、溶質、対応する動態モデル、および所望の治療結果のうちのどれを(ii)に含むかを操作者が選択することを可能にるようにプログラムされる。

【0248】

第12の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第14の側面では、溶質のうちの1つは、リン酸塩であり、その対応する動態モデルは、リン酸塩の可動化が瞬時および治療前リン酸塩濃度の間の差に比例すると仮定する。

【0249】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第15の側面では、デバイスは、(i)少なくとも1つの推定患者パラメータを推定するための溶質の濃度レベルのうちの少なくとも1つについての第1の事例において、および(ii)パラメータの治療結果を予測するための少なくとも1つの推定患者パラメータおよび治療持続時間または治療頻度のうちの少なくとも1つについての第2の事例において、溶質に対する動態モデルを使用するようにプログラムされる。

【0250】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第16の側面では、デバイスはさらに、溶質、対応する動態モデル、および所望の治療結果のうちのどれを第15の側面の(ii)に含むかを操作者が選択することを可能にするようにプログラムされる。

【0251】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第17の側面では、デバイスは、

10

20

30

40

50

少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するための溶質の濃度レベルのうちの少なくとも 1 つについての第 1 の事例において、溶質に対する動態モデルを使用するようにプログラムされ、デバイスはさらに、(i) パラメータの治療結果を予測するための少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび治療持続時間または治療頻度のうちの少なくとも 1 つについての第 2 の事例において、または(i i) 治療処方のための治療持続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも 1 つを決定するための少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび溶質の所望の治療結果についての第 2 の事例において、ユーザが溶質に対する動態モデルを使用することを選択することを可能にするようにプログラムされる。

【 0 2 5 2 】

10

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 1 8 の側面では、デバイスは、(i) 少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するための溶質の濃度レベルのうちの少なくとも 1 つについての第 1 の事例において、および(i i) 治療処方のための治療持続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも 1 つを決定するための少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび溶質の所望の治療結果についての第 2 の事例において、溶質に対する動態モデルを使用するようにプログラムされる、プロセシングおよびメモリを含む。

【 0 2 5 3 】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 1 9 の側面では、デバイスは、(i) 少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するための溶質の濃度レベルのうちの少なくとも 1 つについての第 1 の事例において、および(i i) パラメータの治療結果を予測するための少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび治療持続時間または治療頻度のうちの少なくとも 1 つについての第 2 の事例において、溶質に対する動態モデルを使用するようにプログラムされるプロセシングおよびメモリを含む。

20

【 0 2 5 4 】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 2 0 の側面では、デバイスは、少なくとも 1 つの推定患者パラメータを推定するための溶質の濃度レベルのうちの少なくとも 1 つについての第 1 の事例において、溶質に対する動態モデルを使用するようにプログラムされる、プロセシングおよびメモリを含み、デバイスはさらに、(i) パラメータの治療結果を予測するための少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび治療持続時間または治療頻度のうちの少なくとも 1 つについての第 2 の事例において、または(i i) 治療処方のための治療持続時間、治療頻度、透析液流量、または血液流量のうちの少なくとも 1 つを決定するための少なくとも 1 つの推定患者パラメータおよび溶質の所望の治療結果についての第 2 の事例において、ユーザが溶質に対する動態モデルを使用することを選択することを可能にするようにプログラムされる。

30

【 0 2 5 5 】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 2 1 の側面では、溶質の濃度レベルは、患者の複数の身体特性に基づいて、患者について推定される。

【 0 2 5 6 】

40

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 2 2 の側面では、腎不全治療とともに使用するための方法は、(i) 検査の結果および腎不全治療によって除去される溶質に対する動態モデルを使用して、患者特有のパラメータを計算して、患者を検査するステップ、(i i) 患者特有のパラメータおよび機械動作パラメータを動態モデルに入力することによって、溶質の値を計算するステップ、または(i i i) 患者特有のパラメータおよび溶質の値を動態モデルに入力することによって、機械動作パラメータを計算するステップを含む。

【 0 2 5 7 】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第 2 3 の側面では、血液透析中の患者における血清リン濃度を予測する方法は、(i) 血液透析治療セッション時間にわたる患者の血清リン濃度(「 C 」)、および治療セッションの全治療時間で割られる、初期

50

血液透析治療セッション中の患者の透析前および後の体重の間の差によって計算される限外濾過速度（「 Q_{UF} 」）を測定するステップと、（i i）以下の式

【0258】

【化4】

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{UF}) \left(\frac{V(t)}{V_{PRE}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}}{Q_{UF}}} }{K_M + K_D + K_R - Q_{UF}} \right] \quad (式1) および$$

10

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE} - Q_{UF} t_{tx}} \right)} \quad (式2)$$

に非線形最小二乗適合を使用して、患者の K_M および V_{PRE} を推定するステップであつて、

ここで、 t は、血液透析治療セッション中の時間であり、 T は、血液透析治療セッションの終了後の時間であり、 t_{tx} は、血液透析治療セッションの全持続時間であり、 C_{PRE} は、透析前血漿リン濃度であり、 C_{POST} は、透析後血漿リン濃度であり、 K_M は、患者のリン可動化クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 V_{PRE} は、患者のリンの透析前分布容量であり、 $V(t) = V_{PRE} - Q_{UF} \times t (1 - C)$ である、ステップと、患者の推定 K_M および V_{PRE} とともに式1および式2を使用することによって、任意の血液透析治療セッション中の任意の時間に患者の C を予測するステップとを含む。

【0259】

第23の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第24の側面では、 K_D は、式

【0260】

【化5】

$$K_D = Q_B \frac{(0.94 - Hct \times 100)(e^Z - 1)}{(e^Z - \frac{(0.94 - Hct \times 100)Q_B}{Q_D})}$$

30

ここで

$$Z = K_O A \frac{(Q_D - (0.94 - Hct \times 100)Q_B)}{((0.94 - Hct \times 100)Q_B \times Q_D)} \quad 40$$

【0261】

【化45】

$$K_O A = \frac{(0.94 - Hct \times 100)Q_{B,M} \times Q_{D,M}}{Q_{D,M} - (0.94 - Hct \times 100)Q_{B,M}} \times \ln \left(\frac{1 - K_{D,M} / Q_{D,M}}{1 - K_{D,M} / [(0.94 - Hct \times 100)Q_{B,M}]} \right)$$

を使用して決定され、ここで、 Q_B は、血液流量であり、 Q_D は、透析流量であり、 $K_O A$ は、一組の血液および透析液流量 $Q_{B,M}$ および $Q_{D,M}$ が、透析機クリアランス K_D

50

K_M をもたらし、 H_{ct} が、患者の血液サンプルから測定されるヘマトクリット数である、以前の測定の結果として得られる、リン酸塩の透析機質量移動面積係数である。

【0262】

第23の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第25の側面では、 K_D は、式

【0263】

【化6】

$$K_D = \frac{C_D(t_s)Q_D(t_s)}{C(t_s)}$$

10

を使用して任意の時間について決定され、ここで、 t_s は、サンプリング時間であり、 $C_D(t_s)$ は、時間 t_s における透析液流出中のリンの濃度であり、 $Q_D(t_s)$ は、時間 t_s における透析液流量であり、 $C(t_s)$ は、時間 t_s における血清リン濃度である。

20

【0264】

第23の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第26の側面では、 K_M は、式

【0265】

【化7】

$$K_M = C_{POST} \left(\frac{K_D - Q_{UF}}{C_{PRE} - C_{POST}} \right)$$

30

を使用して決定される。

【0266】

40

第23の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第27の側面では、患者の C は、血液透析治療セッション中の 15 ~ 30 分毎に測定される。

【0267】

第23の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第28の側面では、 t_{tx} は、2、4、または8時間である。

【0268】

第23の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第29の側面では、 T は、30分または1時間である。

【0269】

第23の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第30の側面

50

では、 V_{POST} は、式 $V_{POST} = V_{PRE} - Q_{UF} \times t_{tx}$ を使用して決定され、治療は、 V_{POST} の値に基づいて提供することができる。

【0270】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第31の側面では、血液透析中の患者における血清リン濃度を予測する方法は、初期血液透析治療セッション中の限外濾過速度（「 Q_{UF} 」）= 0 に対する、血液透析治療セッション時間にわたる患者の血清リン濃度（「 C 」）を測定するステップと、以下の式

【0271】

【化8】

$$C(t) = C_{PRE} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-t \frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{PRE}}}}{K_M + K_D + K_R} \right] \quad (式 3) \text{ および} \quad 10$$

$$C(T) = C_{PRE} - (C_{PRE} - C_{POST}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{PRE}} \right)} \quad (式 4) \quad 20$$

に非線形最小二乗適合を使用して、患者の K_M および V_{PRE} を推定するステップであつて、ここで、 t は、血液透析治療セッション中の時間であり、 T は、血液透析治療セッションの終了後の時間であり、 t_{tx} は、血液透析治療セッションの全持続時間であり、 C_{PRE} は、透析前血漿リン濃度であり、 C_{POST} は、透析後血漿リン濃度であり、 K_M は、患者のリン可動化クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 V_{PRE} は、患者のリンの透析前分布容量である、ステップと、患者の推定 K_M および V_{PRE} とともに式3および式4を使用することによって、任意の血液透析治療セッション中の任意の時間に患者の C を予測するステップとを含む。

【0272】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第32の側面では、コンピュータデバイスは、表示デバイスと、入力デバイスと、プロセッサと、プロセッサによって実行されたときに、(a) 血液透析治療セッション時間にわたる血液透析患者の血清リン濃度（「 C 」）、および治療セッションの全治療時間で割られる、血液透析治療セッション中の血液透析患者の透析前および後の体重の間の差によって計算される限外濾過速度（「 Q_{UF} 」）に関するデータを受信し、(b) 以下の式

【0273】

10

20

30

40

【化9】

$$C(t) = C_{\text{PRE}} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R - Q_{\text{UF}}) \left(\frac{V(t)}{V_{\text{PRE}}} \right)^{\frac{K_M + K_D + K_R - Q_{\text{UF}}}{Q_{\text{UF}}}}}{K_M + K_D + K_R - Q_{\text{UF}}} \right] \text{ および} \quad 10$$

$$C(T) = C_{\text{PRE}} - (C_{\text{PRE}} - C_{\text{POST}}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{\text{PRE}} \cdot Q_{\text{UF}} t_{\text{tx}}} \right)}$$

に非線形最小二乗適合を使用して、患者に対する K_M および V_{PRE} を推定し、ここで、
 t は、血液透析治療セッション中の時間であり、 T は、血液透析治療セッションの終了後の時間であり、 t_{tx} は、血液透析治療セッションの全持続時間であり、 C_{PRE} は、透析前血漿リン濃度であり、 C_{POST} は、透析後血漿リン濃度であり、 K_M は、患者のリン可動化クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 V_{PRE} は、患者のリンの透析前分布容量であり、
(c) 式 3 - A ならびに患者の推定 K_M および V_{PRE} を使用することによって、血液透析中の任意のときに患者の C を予測するように、プロセッサを表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作させる、複数の命令を記憶する、メモリデバイスとを含む。 20

【0274】

第32の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい、第33の側面では、 $Q_{\text{UF}} = 0$ であれば、

【0275】

【化10】

$$C(t) = C_{\text{PRE}} \left[\frac{K_M + (K_D + K_R) e^{-\frac{(K_M + K_D + K_R)}{V_{\text{PRE}}} t}}{K_M + K_D + K_R} \right] \text{ および} \quad 30$$

$$C(T) = C_{\text{PRE}} - (C_{\text{PRE}} - C_{\text{POST}}) e^{\left(-\frac{K_M T}{V_{\text{PRE}}} \right)} \quad 40$$

である。

【0276】

第32の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第34の側面では、プロセッサは、 K_R 、 K_D 、または血清リン濃度を収集するためのサンプリング時間のうちの少なくとも1つに関するデータを受信するように、表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作する。

【0277】

50

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第35の側面では、血液透析患者における定常状態透析前血清リンレベルを決定する方法であって、方法は、血液透析患者のリンの正味生成（「G」）を得るステップと、以下の式

【0278】

【化11】

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}$$

10

を使用して、血液透析患者の定常状態透析前血清リンレベル（「 C_{SS-PRE} 」）を決定するステップであって、ここで、Fは、1週間当たりの治療の頻度であり、 t_{tx} は、1回の血液透析治療セッションのための治療時間であり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、

【0279】

【化46】

$n\bar{C}_{tx}$

は、透析治療中の正規化時間平均血漿リン濃度であり、

20

【0280】

【化47】

$n\bar{C}_i$

は、透析間隔に対する正規化時間平均血漿リン濃度である、ステップと、血液透析患者の C_{SS-PRE} への患者パラメータまたは治療パラメータのうちの少なくとも1つの影響をシミュレートするステップとを含む。

【0281】

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい、第36の側面では、

30

【0282】

【化48】

$n\bar{C}_{tx}$

および

【0283】

【化49】

$n\bar{C}_i$

は、以下の式

40

【0284】

【化 1 2】

$$n\bar{C}_{tx} = \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R + K_D)/Q_{UF}} \right] \right\} \text{ および}$$

$$n\bar{C}_i = \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R + Q_{WG}} \right] + \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D - Q_{UF}} \right] \left[\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right] \right] \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \left(\frac{V_{POST}}{V_{PRE}} \right)^{(K_M + K_R)/Q_{WG}} \right] \right\}$$

10
20
を使用して決定され、ここで、 K_M は、患者のリン可動化クリアランスであり、 Q_{WG} は、透析間時間間隔中の患者による一定の流体獲得の速度であり、 Q_{UF} は、患者から除去される流体の一定の速度であり、 V_{PRE} は、血液透析治療セッション前の患者のリンの透析前分布容量であり、 V_{POST} は、血液透析治療セッションの終了時の患者のリンの透析後分布容量である。

【0285】

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第37の側面では、血液透析療法中の患者からのごくわずかな正味限外濾過または流体除去があり、血液透析療法間に体重増加がなく、 $Q_{UF} = 0$ であり、

【0286】

【化50】

 $n\bar{C}_{tx}$

および

【0287】

【化51】

 $n\bar{C}_i$

は、以下の式

【0288】

10

20

30

40

【化13】

$$\begin{aligned}
 n\bar{C}_{tx} &= \frac{1}{t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M t_{tx}}{K_M + K_R + K_D} \right] \right. \\
 &+ \left. \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[\frac{V_{PRE}}{K_M + K_R + K_D} \right] \left[1 - \exp(-(K_D + K_R + K_M)t_{tx}/V_{PRE}) \right] \right\} \text{ および} \\
 n\bar{C}_i &= \frac{1}{10080/F - t_{tx}} \left\{ \left[\frac{K_M (10080/F - t_{tx})}{K_M + K_R} \right] \right. \\
 &+ \left[\frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} + \left[1 - \frac{K_M}{K_M + K_R + K_D} \right] \times \exp[-(K_D + K_R + K_M)t_{tx}/V_{PRE}] - \frac{K_M}{K_M + K_R} \right] \\
 &\times \left. \left[\frac{V_{POST}}{K_M + K_R} \right] \left[1 - \exp(-(K_R + K_M)(10080/F - t_{tx})/V_{POST}) \right] \right\}
 \end{aligned}$$

10

を使用して決定され、ここで、 K_M は、患者のリン可動化クリアランスであり、 V_{PRE} は、血液透析治療セッション前の患者のリンの透析前分布容量であり、 V_{POST} は、血液透析治療セッションの終了時の患者のリンの透析後分布容量である。

【0289】

20

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第38の側面では、患者パラメータは、 G 、 K_M 、または V_{PRE} であり、治療パラメータは、 t_{tx} 、 K_D 、または F である。

【0290】

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第39の側面では、 G は、以下の式

【0291】

【化14】

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n\bar{C}_i (10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right] \text{ (式5)}$$

30

を使用して計算され、ここで、 $C_{SS-PRE-IN}$ は、式5を使用した G の計算前の特定の時間にわたって、 K_D 、 F 、および t_{tx} によって同定される血液透析療法によって維持される血液透析患者の最初の測定された定常状態透析前血清リンレベルであり、 F は、1週間当たりの治療の頻度であり、 t_{tx} は、1回の血液透析治療セッションの治療時間であり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、

【0292】

40

【化52】

 $n\bar{C}_{tx}$

は、透析治療中の正規化時間平均血漿リン濃度であり、

【0293】

【化53】

 $n\bar{C}_i$

は、透析間隔に対する正規化時間平均血漿リン濃度である。

【0294】

50

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第40の側面では、Gは、以下の式を使用して決定され、

【0295】

【化15】

$$G = \frac{I_P A_P - I_B P_B}{10080}$$

10

ここで、 I_P は、血液透析患者のリンの毎週の食事摂取であり、 A_P は、血液透析患者のリン吸収率であり、 I_B は、血液透析患者の毎週の結合剤摂取であり、 P_B は、結合剤の結合力である。

【0296】

20

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第41の側面では、方法は、血液透析患者の C_{SS-PR_E} が約3.6mg/dlから5.0mg/dlの間に及ぶように、リン摂取のレベルを決定する。

【0297】

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第41の側面では、方法は、血液透析患者の C_{SS-PR_E} が約3.6mg/dlから5.0mg/dlの間に及ぶように、患者に投与されるリン結合剤を決定する。

【0298】

30

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第42の側面では、方法は、血液透析患者の C_{SS-PR_E} が約3.6mg/dlから5.0mg/dlの間に及ぶように、全血液透析治療セッション時間を決定する。

【0299】

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第43の側面では、方法は、血液透析患者の C_{SS-PR_E} が約3.6mg/dlから5.0mg/dlの間に及ぶように、頻度Fを決定する。

【0300】

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第44の側面では、方法は、血液透析患者の C_{SS-PR_E} が約3.6mg/dlから5.0mg/dlの間に及ぶように、必要血液流量および/または透析液流量を決定する。

【0301】

40

第35の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第45の側面では、方法は、血液透析患者の C_{SS-PR_E} が約3.6mg/dlから5.0mg/dlの間に及ぶように、リン塩補給の量を決定する。

【0302】

本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第46の側面では、コンピュータデバイスは、表示デバイスと、入力デバイスと、プロセッサと、プロセッサによって実行されたときに、(a)少なくとも血液透析患者の食事リン摂取からのリンの正味生成('G')または血液透析患者の尿素動態モデリングに関するデータを受信し、(b)以下の式

【0303】

50

【化16】

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}$$

を使用して、患者の定常状態透析前血清リンレベル（「 C_{SS-PRE} 」）を推定し、ここで、 F は、1週間当たりの治療の頻度であり、 t_{tx} は、1回の血液透析治療セッションのための治療時間であり、 K_D は、透析機リン酸塩クリアランスであり、 K_R は、リン酸塩の残留腎クリアランスであり、

10

【0304】

【化54】

 $n\bar{C}_{tx}$

は、透析治療中の正規化時間平均血漿リン濃度であり、

【0305】

【化55】

 $n\bar{C}_i$

は、透析間隔に対する正規化時間平均血漿リン濃度であり、（c）血液透析患者の C_{SS-PRE} への患者パラメータまたは治療パラメータのうちの少なくとも1つの影響をシミュレートするように、プロセッサを表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作させる、複数の命令を記憶する、メモリデバイスとを含む。

20

【0306】

第46の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第47の側面では、プロセッサは、血液透析治療セッションまたは血清リン濃度を収集するためのサンプリング時間の約1ヶ月前に、 K_R 、 K_D 、 K_M 、 V_{PRE} 、 t_{tx} 、 F 、 C_{PRE} のうちの少なくとも1つに関するデータを受信するように、表示デバイスおよび入力デバイスとともに動作する。

【0307】

30

第46の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第48の側面では、コンピュータデバイスは、 C_{SS-PRE} が所望の範囲内であるように、血液透析患者の治療計画を表示する。

【0308】

第46の側面および本明細書の任意の他の側面とともに使用されてもよい第49の側面では、コンピュータデバイスはさらに、（a）以下の式

【0309】

【化17】

$$G = C_{SS-PRE-IN} \times \left[\frac{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_Rn\bar{C}_i(10080/F - t_{tx})}{10080/F} \right]$$

40

を使用して、リンの正味生成（「 G 」）を決定し、

（b）以下の式

【0310】

【化 1 8】

$$C_{SS-PRE} = \frac{(G)(10080/F)}{(K_D + K_R)n\bar{C}_{tx}t_{tx} + K_R n \bar{C}_i (10080/F - t_{tx})} \text{ および}$$

を使用して、血液透析患者の定常状態透析前血清リンレベル（「 C_{SS-PRE} 」）を予測し、

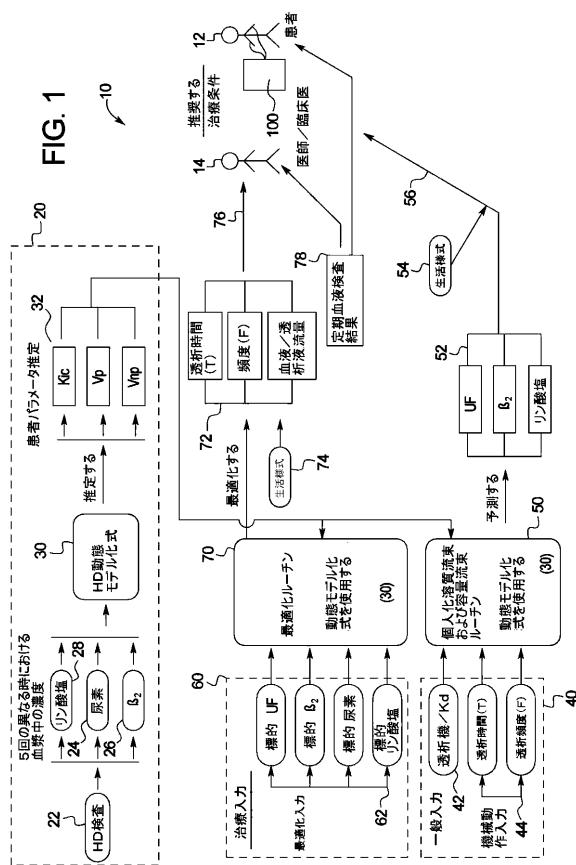
（c）血液透析患者の C_{SS-PRE} への患者パラメータまたは治療パラメータのうちの少なくとも1つの影響をシミュレートする。

10

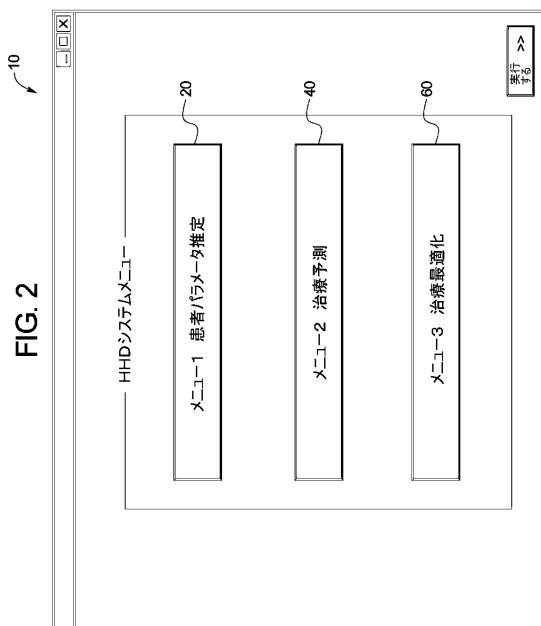
【0311】

本明細書で説明される、現在において好ましい実施形態への種々の変更および修正が、当業者に明白となることを理解されたい。そのような変更および修正は、本主題の精神および範囲から逸脱することなく、およびその意図された利点を軽減することなく行うことができる。したがって、そのような変更および修正が添付の請求項の対象となることが意図される。

【図 1】



【図 2】



【図3】

FIG. 3

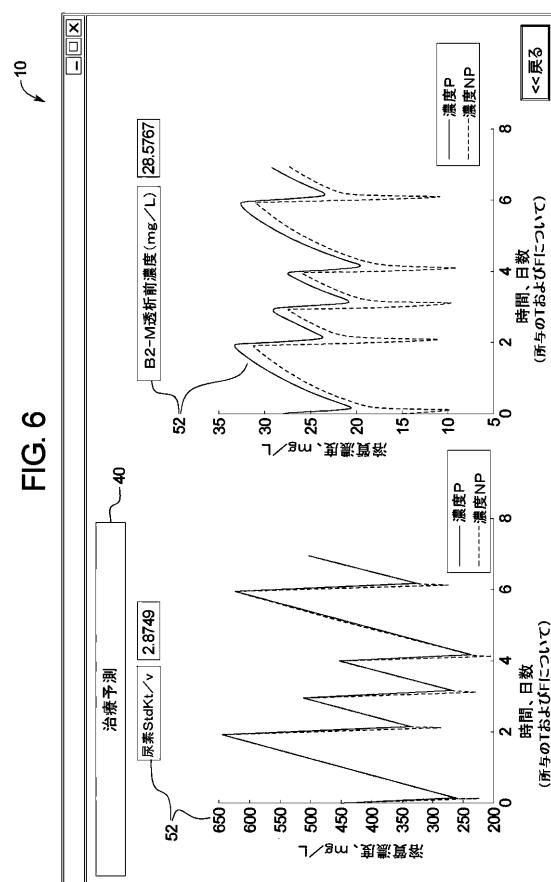
【図4】

FIG. 4

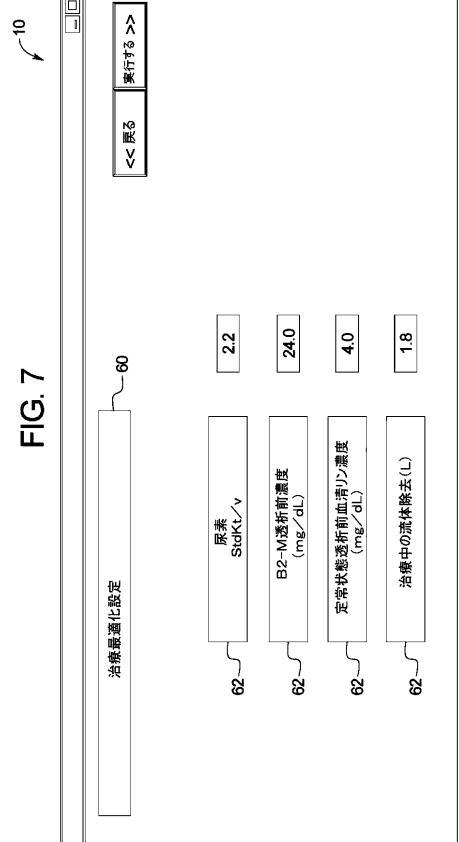
【図5】

FIG. 5

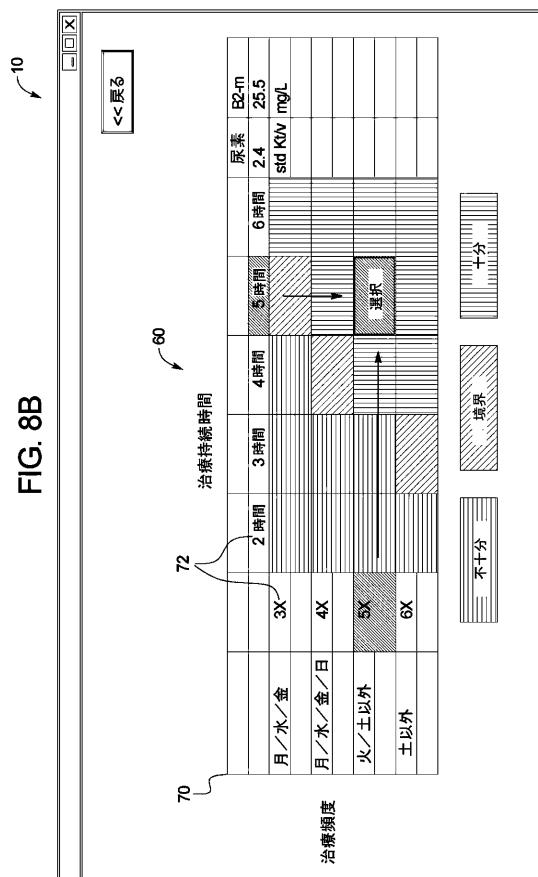
【図6】



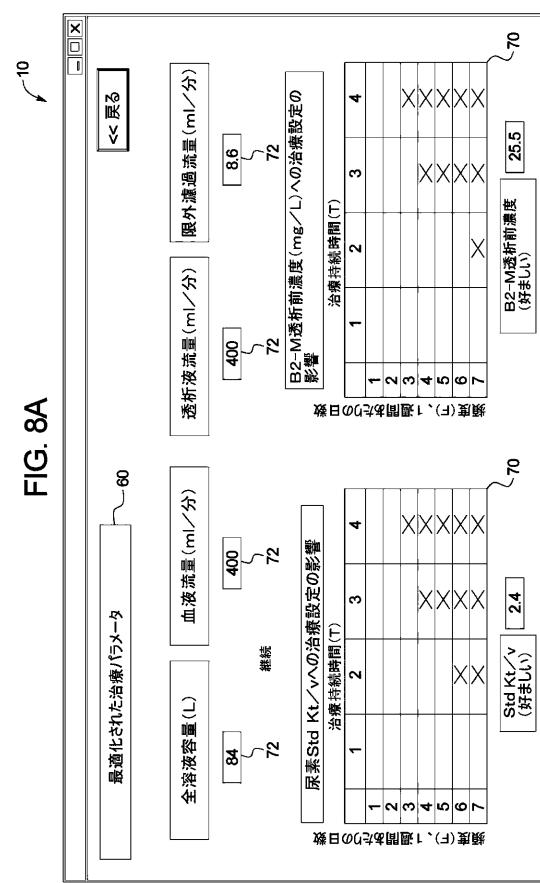
【図 7】



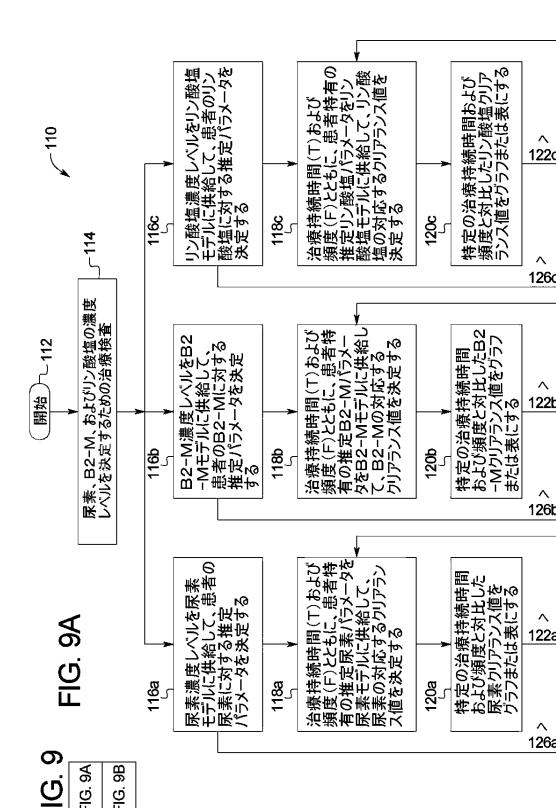
【図 8 B】



【図 8 A】



【図 9 A】



【図 9 B】

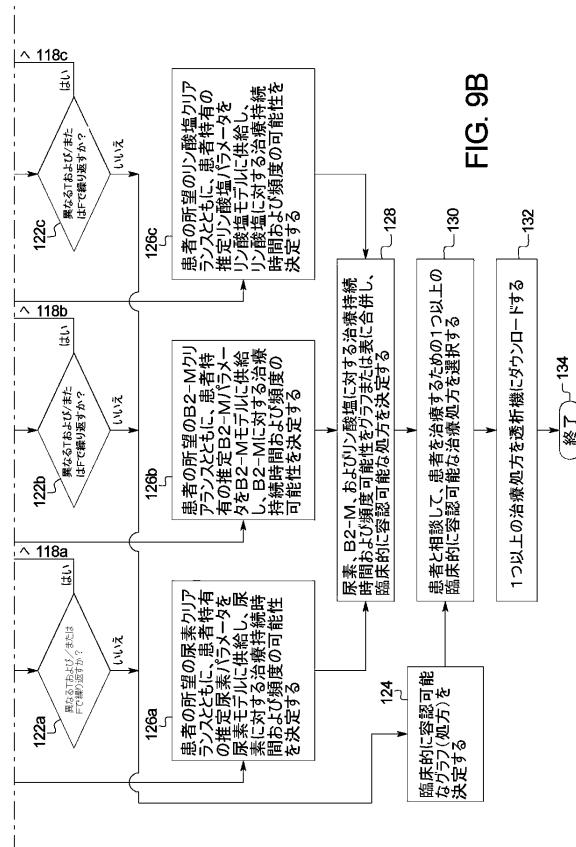


FIG. 9B

【図 10】

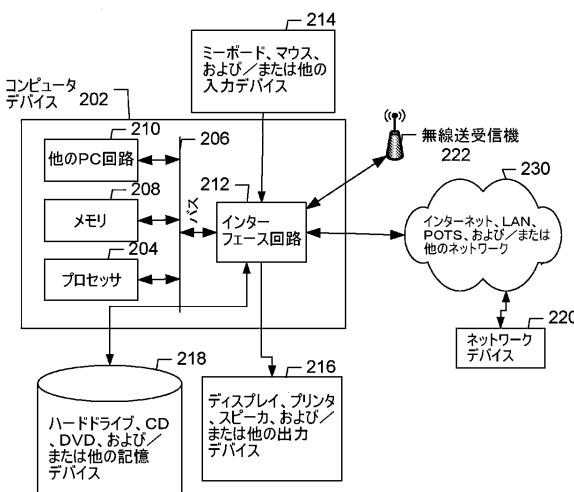
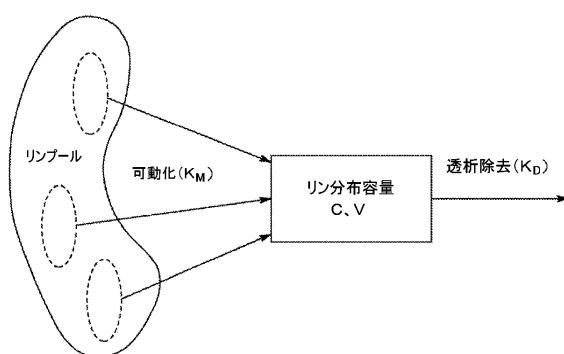


FIG. 10

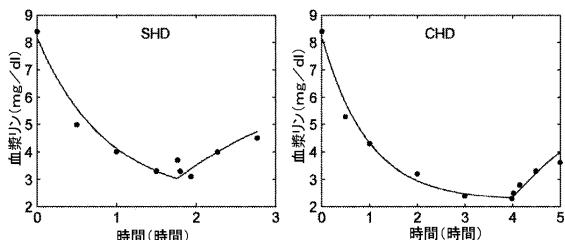
【図 11】

FIG. 11



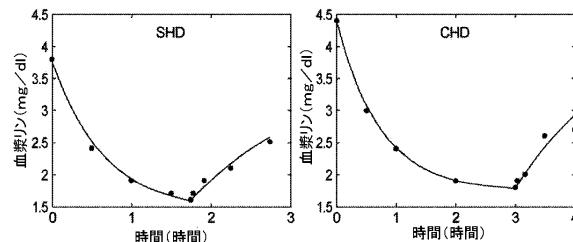
【図 12】

FIG. 12



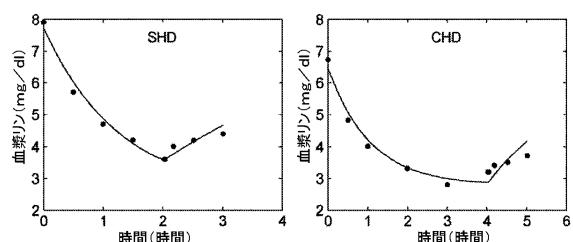
【図 13】

FIG. 13



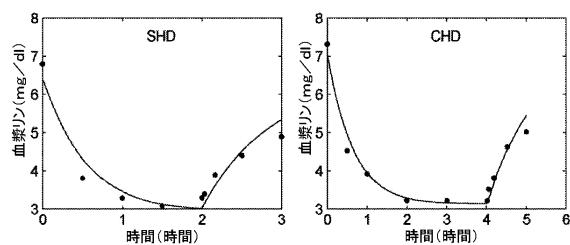
【図 14】

FIG. 14



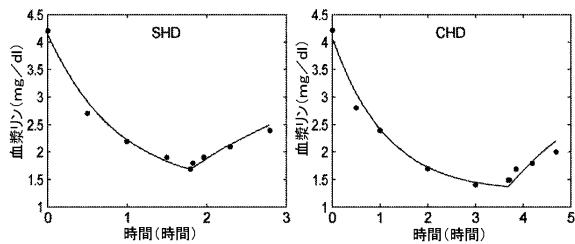
【図15】

FIG. 15



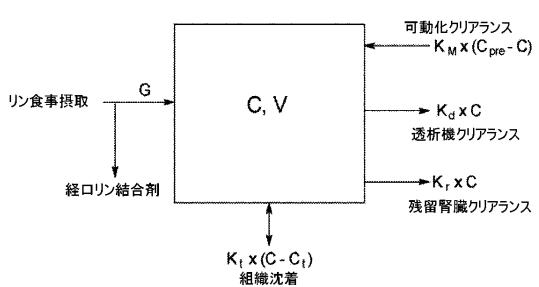
【図16】

FIG. 16



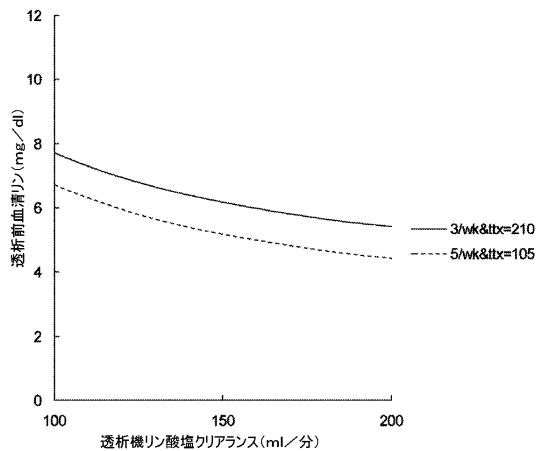
【図17】

FIG. 17



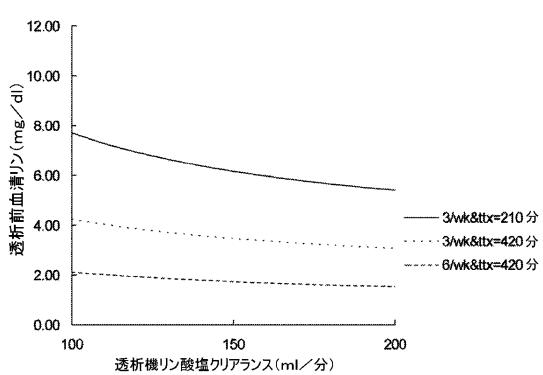
【図18】

FIG. 18



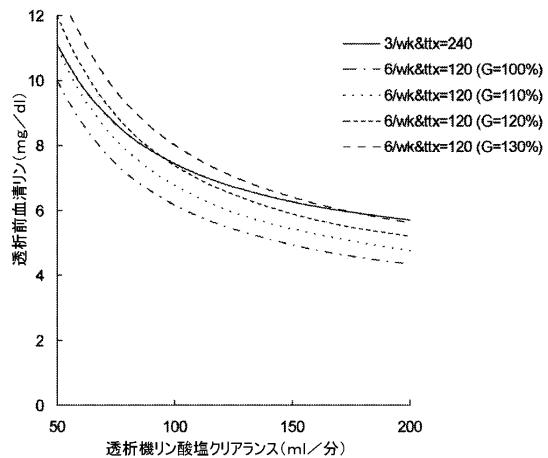
【図19】

FIG. 19



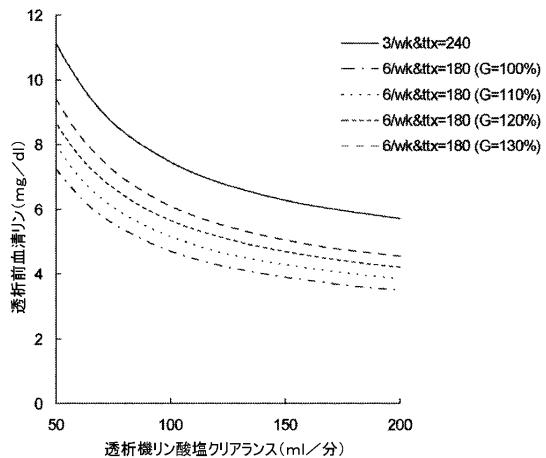
【図20】

FIG. 20



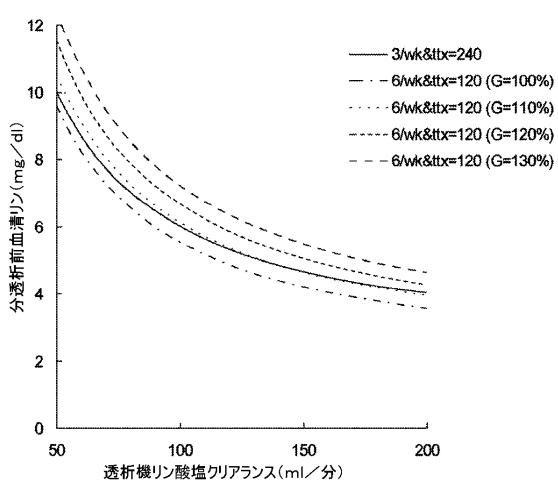
【図21】

FIG. 21



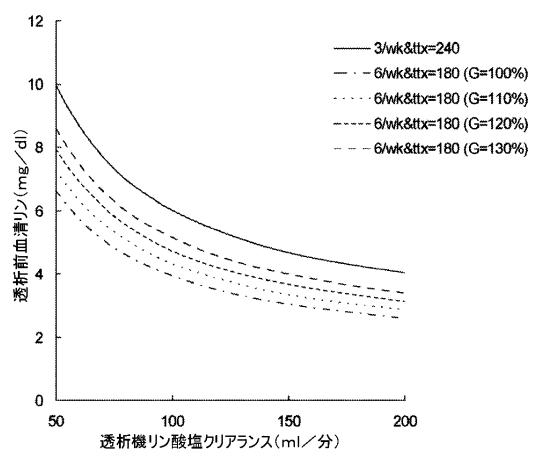
【図22】

FIG. 22



【図23】

FIG. 23



フロントページの続き

(73)特許権者 501453189

バクスター・ヘルスケア・ソシエテ・アノニム
Baxter Healthcare SA
スイス国 8152 グラットパーク (オプフィコン), サーガウアーシュトラーセ 130

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(72)発明者 アコヌーア, アルプ

アメリカ合衆国 イリノイ 60202, エバンストン, メープル アベニュー 1123,
アパートメント 1エヌ

(72)発明者 レイボード, ジョン ケニース

アメリカ合衆国 イリノイ 60048, リバティビル, イースト チャーチ ストリート
226

(72)発明者 口, イン - チエン

アメリカ合衆国 イリノイ 60048, グリーン オークス, フォックス ラン ロード
225

(72)発明者 アガー, パリス ウガー

アメリカ合衆国 イリノイ 60654, シカゴ, ノース ステイト ストリート 300,
アパートメント 3506

合議体

審判長 内藤 真徳

審判官 高木 彰

審判官 宮下 浩次

(56)参考文献 特開2005-27886 (JP, A)

国際公開第2010/006137 (WO, A1)

特開2000-140100 (JP, A)

国際公開第2009/019535 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61M1/00