

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6574522号  
(P6574522)

(45) 発行日 令和1年9月11日(2019.9.11)

(24) 登録日 令和1年8月23日(2019.8.23)

(51) Int.Cl.

F I

G 1 6 H 20/10 (2018.01)

G 1 6 H 20/10

請求項の数 24 (全 58 頁)

(21) 出願番号	特願2018-517325 (P2018-517325)	(73) 特許権者	518109974
(86) (22) 出願日	平成28年8月31日 (2016.8.31)		中国人民解放军军事医学科学院放射与辐射
(65) 公表番号	特表2018-532197 (P2018-532197A)		医学研究所
(43) 公表日	平成30年11月1日 (2018.11.1)		INSTITUTE OF RADIAT
(86) 国際出願番号	PCT/CN2016/097514		ION MEDICINE, ACADEM
(87) 国際公開番号	W02017/054609		Y OF MILITARY MEDIC
(87) 国際公開日	平成29年4月6日 (2017.4.6)		AL SCIENCES, PLA.
審査請求日	平成30年5月10日 (2018.5.10)		中華人民共和国 100850 北京市海
(31) 優先権主張番号	201510640075.0		淀区太平路27号
(32) 優先日	平成27年9月30日 (2015.9.30)		No. 27 Taiping Road,
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国 (CN)		Haidian District, Be
			ijing 100850 (CN)
		(74) 代理人	110002734
			特許業務法人藤本パートナーズ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 併用薬の薬効の処理方法及び処理装置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

演算装置によって実行される併用薬の薬効の処理方法であって、

前記併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップであって、前記用量反応曲バンドが、複数本の当量用量反応曲線のうちの、最も外縁にある2本で囲まれてなり、前記当量用量反応曲線とは、前記併用薬中のある1つの目標成分薬の用量を横軸とし、前記併用薬を任意の1つの成分薬に当量換算して得られた予期相加効果を縦軸として作成した曲線であり、前記当量換算は、取得した前記併用薬における各成分薬の投薬順序に従って当量換算するステップと、

前記併用薬の実際効果値が前記併用薬中の前記ある1つの目標成分薬の用量に応じて変化された実際用量反応関係曲線を取得するステップと、

前記実際用量反応関係曲線と前記用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップと、

前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの上方に位置する場合に、前記併用薬の薬効として相乗を出力し、

前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの下方に位置する場合に、前記併用薬の薬効として拮抗を出力し、

前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの範囲内に位置する場合に、前記併用薬の薬効として相加を出力するステップと、

を含むことを特徴とする併用薬の薬効の処理方法。

10

20

## 【請求項 2】

前記併用薬は、第 1 成分薬 A 及び第 2 成分薬 B を含み、前記併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップの前に、前記処理方法は、複数本の前記当量用量反応曲線を作成するステップをさらに含み、複数本の前記当量用量反応曲線を作成するステップは、

前記第 1 成分薬 A の第 1 用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  を取得するステップと、

前記第 2 成分薬 B の第 2 用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  を取得するステップと、

前記第 1 用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  における前記第 1 成分薬 A の併用用量  $A_m$  での効果値  $f(A_m)$  を検索又は計算するステップと、

前記第 2 用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  における前記効果値  $f(A_m)$  と同じである前記第 2 成分薬 B の効果値  $g(B_m)$  が対応する当量用量値  $B_m$  を検索又は計算するステップと、

前記第 2 成分薬 B の併用用量  $B_n$  と前記当量用量  $B_m$  との合計用量  $(B_n + B_m)$  を計算するステップと、

前記第 2 用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  における前記第 2 成分薬 B の用量が前記合計用量  $(B_n + B_m)$  である時に対応する効果値  $g(B_n + B_m)$  を検索又は計算するステップと、

前記効果値  $g(B_n + B_m)$  を前記併用薬の予期相加効果値  $Y(A_m + B_n)$  に変換するステップと、

前記併用薬の予期相加効果値が前記第 1 成分薬 A の用量によって変化する第 1 当量用量反応曲線  $Y(A_m + B_n) = g(B_n + B_m)$  を作成するステップと、

前記第 2 用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  における前記第 2 成分薬 B の併用用量  $B_n$  での効果値  $g(B_n)$  を検索又は計算するステップと、

前記第 1 用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  における前記効果値  $g(B_n)$  と同じである前記第 1 成分薬 A の効果値  $f(A_n)$  が対応する当量用量値  $A_n$  を検索又は計算するステップと、

前記第 1 成分薬 A の併用用量  $A_m$  と前記当量用量  $A_n$  との合計用量  $(A_m + A_n)$  を計算するステップと、

前記第 1 用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  における前記第 1 成分薬 A の用量が前記合計用量  $(A_m + A_n)$  である時に対応する効果値  $f(A_m + A_n)$  を検索又は計算するステップと、

前記効果値  $f(A_m + A_n)$  を前記併用薬の予期相加効果値  $Y(A_m + B_n)$  に変換するステップと、

前記併用薬の予期相加効果値が前記第 1 成分薬 A の用量によって変化する第 2 当量用量反応曲線  $Y(A_m + B_n) = f(A_m + A_n)$  を作成するステップと、を含むことを特徴とする請求項 1 に記載の処理方法。

## 【請求項 3】

前記併用薬の薬効出力結果が相乗である場合に、前記併用薬の薬効として相乗を出力するステップの後に、前記処理方法は、

前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの上方に位置する時に対応する前記ある 1 つの目標成分薬の第 1 用量範囲を計算するステップと、

前記第 1 用量範囲を前記ある 1 つの目標成分薬の相乗用量範囲として出力するステップと、をさらに含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の処理方法。

## 【請求項 4】

前記ある 1 つの目標成分薬の相乗用量範囲を出力した後に、前記処理方法は、

前記併用薬中の前記ある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するステップと、

前記併用関係に基づいて、前記併用薬中のその他の成分薬の併用条件下での相乗用量範囲を計算するステップと、

前記その他の成分薬の相乗用量範囲を出力するステップと、をさらに含むことを特徴と

10

20

30

40

50

する請求項 3 に記載の処理方法。

【請求項 5】

前記併用薬の薬効出力結果が拮抗である場合に、前記併用薬の薬効として拮抗を出力するステップの後に、前記処理方法は、

前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの下方に位置する時に対応する前記ある 1 つの目標成分薬の第 2 用量範囲を計算するステップと、

前記第 2 用量範囲を前記ある 1 つの目標成分薬の拮抗用量範囲として出力するステップと、をさらに含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の処理方法。

【請求項 6】

前記ある 1 つの目標成分薬の拮抗用量範囲を出力した後に、前記処理方法は、

前記併用薬中の前記ある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するステップと、

前記併用関係に基づいて前記併用薬中のその他の成分薬の併用条件下での拮抗用量範囲を計算するステップと、

前記その他の成分薬の拮抗用量範囲を出力するステップと、をさらに含むことを特徴とする請求項 5 に記載の処理方法。

【請求項 7】

前記併用薬の薬効出力結果が相加である場合に、前記併用薬の薬効として相加を出力するステップの後に、前記処理方法は、

前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの範囲内に位置する時に対応する前記ある 1 つの目標成分薬の第 3 用量範囲を計算するステップと、

前記第 3 用量範囲を前記ある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲として出力するステップと、をさらに含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の処理方法。

【請求項 8】

前記ある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲を出力した後、前記処理方法は、

前記併用薬中の前記ある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するステップと、

前記併用関係に基づいて前記併用薬中のその他の成分薬の併用条件下での相加用量範囲を計算するステップと、

前記その他の成分薬の相加用量範囲を出力するステップと、をさらに含むことを特徴とする請求項 7 に記載の処理方法。

【請求項 9】

前記実際用量反応関係曲線と前記用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップは、

前記ある 1 つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する前記併用薬の前記用量反応曲バンドの範囲内の予期相加効果の最小値及び最大値を取得するステップと、

前記ある 1 つの目標成分薬の前記特定の併用用量における、対応する前記併用薬の前記実際用量反応関係曲線における実際効果値を取得するステップと、

前記実際効果値と前記予期相加効果の最小値との第 1 比を計算するステップと、

前記実際効果値と前記予期相加効果の最大値との第 2 比を計算するステップと、

前記第 1 比及び前記第 2 比をそれぞれ  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  としてマークするステップと、

前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに 1 よりも大きければ、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するステップと、

前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに 1 よりも小さければ、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するステップと、

前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  のうちの何れか一つが 1 又は 1 であれば、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するステップと、を含むことを特徴とする請求項 1 又は 2 に記載の処理方法。

【請求項 10】

前記第 1 比及び前記第 2 比をそれぞれ  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  としてマークするステップの後に、前記処理方法は、前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  を出力するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 9 に記載の処理方法。

【請求項 11】

前記実際用量反応関係曲線と前記用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップは、

前記併用薬が前記用量反応曲バンドにおいて特定の効果を生じる時に対応する前記ある 1 つの目標成分薬の用量の最小値及び最大値を取得するステップと、

前記併用薬が前記実際用量反応関係曲線において前記特定の効果を生じる時に必要な実際併用用量を取得するステップと、

前記実際併用用量と前記最小値との第 3 比を計算するステップと、

前記実際併用用量と前記最大値との第 4 比を計算するステップと、

前記第 3 比及び前記第 4 比をそれぞれ  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  としてマークするステップと、

前記  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  がともに 1 よりも小さければ、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するステップと、

前記  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  がともに 1 よりも大きければ、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するステップと、

前記  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  のうちの何れか一つが 1 又は 1 であれば、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するステップと、を含むことを特徴とする請求項 11 又は 12 に記載の処理方法。

【請求項 12】

前記第 3 比及び前記第 4 比をそれぞれ  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  としてマークするステップの後に、前記処理方法は、前記  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  を出力するステップをさらに含むことを特徴とする請求項 11 に記載の処理方法。

【請求項 13】

併用薬の薬効の処理装置であって、

前記併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するための第 1 取得モジュールであって、前記用量反応曲バンドが、複数本の当量用量反応曲線のうちの、最も外縁にある 2 本で囲まれてなり、前記当量用量反応曲線のそれぞれは、前記併用薬中のある 1 つの目標成分薬の用量を横軸とし、前記併用薬を任意の一つの成分薬に当量換算して得られた予期相加効果を縦軸として作成した曲線であり、前記当量換算は前記併用薬中の各成分薬の投薬順序に従って当量換算する第 1 取得モジュールと、

前記併用薬の実際効果値が前記併用薬中の前記ある 1 つの目標成分薬の用量に応じて変化した実際用量反応関係曲線を取得するための第 2 取得モジュールと、

前記実際用量反応関係曲線と前記用量反応曲バンドとの位置関係を比較するための第 1 比較モジュールと、

前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの上方に位置する場合に、前記併用薬の薬効として相乗を出力するための第 1 出力モジュールと、

前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの下方に位置する場合に、前記併用薬の薬効として拮抗を出力するための第 2 出力モジュールと、

前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの範囲内に位置する場合に、前記併用薬の薬効として相加を出力するための第 3 出力モジュールと、  
を備えることを特徴とする併用薬の薬効の処理装置。

【請求項 14】

前記併用薬は、第 1 成分薬 A 及び第 2 成分薬 B を含み、前記処理装置は、前記第 1 取得モジュールが前記併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップの前に、複数本の前記当量用量反応曲線を作成するための当量用量反応曲線作成モジュールをさらに含み、前記当量用量反応曲線作成モジュールは、

前記第 1 成分薬 A の第 1 用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  を取得するための第 1 取得ユニ

10

20

30

40

50

ットと、

前記第 2 成分薬 B の第 2 用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  を取得するための第 2 取得ユニットと、

前記第 1 用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  における前記第 1 成分薬 A の併用用量  $A_m$  での効果値  $f(A_m)$  を検索又は計算するための第 1 検索ユニットと、

前記第 2 用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  における前記効果値  $f(A_m)$  と同じである前記第 2 成分薬 B の効果値  $g(B_m)$  が対応する当量用量値  $B_m$  を検索又は計算するための第 2 検索ユニットと、

前記第 2 成分薬 B の併用用量  $B_n$  と前記当量用量  $B_m$  との合計用量  $B_m + B_n$  を計算するための第 1 計算ユニットと、

前記第 2 用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  における前記第 2 成分薬 B の用量が前記合計用量である時に対応する効果値  $g(B_n + B_m)$  を検索又は計算するための第 3 検索ユニットと、

前記効果値  $g(B_n + B_m)$  を前記併用薬の予期相加効果値  $Y(A_m + B_n)$  に変換するための第 1 変換ユニットと、

前記併用薬の予期相加効果が前記第 1 成分薬 A の用量によって変化する第 1 当量用量反応曲線  $Y(A_m + B_n) = g(B_n + B_m)$  を作成するための第 1 曲線作成ユニットと、

前記第 2 用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  における前記第 2 成分薬 B の併用用量  $B_n$  での効果値  $g(B_n)$  を検索又は計算するための第 4 検索ユニットと、

前記第 1 用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  における前記効果値  $g(B_n)$  と同じである前記第 1 成分薬 A の効果値  $f(A_n)$  に対応する当量用量値  $A_n$  を検索又は計算するための第 5 検索ユニットと、

前記第 1 成分薬 A の併用用量  $A_m$  と前記当量用量  $A_n$  との合計用量  $(A_m + A_n)$  を計算するための第 2 計算ユニットと、

前記第 1 用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  における前記第 1 成分薬 A の用量が前記合計用量  $(A_m + A_n)$  である時に対応する効果値  $f(A_m + A_n)$  を検索又は計算するための第 6 検索ユニットと、

前記効果値  $f(A_m + A_n)$  を前記併用薬の予期相加効果値  $Y(A_m + B_n)$  に変換するための第 2 変換ユニットと、

前記併用薬の予期相加効果値が前記第 1 成分薬 A の用量によって変化する第 2 当量用量反応曲線  $Y(A_m + B_n) = f(A_m + A_n)$  を作成するための第 2 曲線作成ユニットと、を備えることを特徴とする請求項 13 に記載の処理装置。

#### 【請求項 15】

前記第 1 出力モジュールが前記併用薬の薬効として相乗を出力した後に、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの上方に位置する時に対応する前記ある 1 つの目標成分薬の第 1 用量範囲を計算するための第 1 計算モジュールと、

前記第 1 用量範囲を前記ある 1 つの目標成分薬の相乗用量範囲として出力するための第 4 出力モジュールと、

をさらに備えることを特徴とする請求項 13 又は 14 に記載の処理装置。

#### 【請求項 16】

前記第 4 出力モジュールが前記第 1 用量範囲を前記ある 1 つの目標成分薬の相乗用量範囲として出力した後に、前記併用薬中の前記ある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するための第 3 取得モジュールと、

前記併用関係に基づいて、前記併用薬中のその他の成分薬の併用条件下での相乗用量範囲を計算するための第 2 計算モジュールと、

前記その他の成分薬の相乗用量範囲を出力するための第 5 出力モジュールと、

をさらに備えることを特徴とする請求項 15 に記載の処理装置。

#### 【請求項 17】

前記第 2 出力モジュールが前記併用薬の薬効を拮抗として出力した後に、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの下方に位置する時に対応する前記ある 1 つの目標

10

20

30

40

50

成分薬の第 2 用量範囲を計算するための第 3 計算モジュールと、

前記第 2 用量範囲を前記ある 1 つの目標成分薬の拮抗用量範囲として出力するための第 6 出力モジュールと、

をさらに備えることを特徴とする請求項 13 又は 14 に記載の処理装置。

【請求項 18】

前記第 6 出力モジュールが前記第 2 用量範囲を前記ある 1 つの目標成分薬の拮抗用量範囲として出力した後に、前記併用薬中の前記ある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するための第 4 取得モジュールと、

前記併用関係に基づいて前記併用薬中のその他の成分薬の併用条件下での拮抗用量範囲を計算するための第 4 計算モジュールと、

前記その他の成分薬の拮抗用量範囲を出力するための第 7 出力モジュールと、  
をさらに備えることを特徴とする請求項 17 に記載の処理装置。

【請求項 19】

前記第 3 出力モジュールが前記併用薬の薬効として相加を出力した後に、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの範囲内に位置する時に対応する前記ある 1 つの目標成分薬の第 3 用量範囲を計算するための第 5 計算モジュールと、

前記第 3 用量範囲を前記ある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲として出力するための第 8 出力モジュールと、  
をさらに備えることを特徴とする請求項 13 又は 14 に記載の処理装置。

【請求項 20】

前記第 8 出力モジュールが前記第 3 用量範囲を前記ある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲として出力した後に、前記併用薬中の前記ある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するための第 5 取得モジュールと、

前記併用関係に基づいて前記併用薬中のその他の成分薬の併用条件下での相加用量範囲を計算するための第 6 計算モジュールと、

前記その他の成分薬の相加用量範囲を出力するための第 9 出力モジュールと、  
をさらに備えることを特徴とする請求項 19 に記載の処理装置。

【請求項 21】

第 1 比較モジュールは、

前記ある 1 つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する前記併用薬の前記用量反応曲バンドの範囲内の予期相加効果の最小値及び最大値を取得するための第 1 取得サブモジュールと、

前記ある 1 つの目標成分薬の前記特定の併用用量における、対応する前記併用薬の前記実際用量反応関係曲線における実際効果値を取得するための第 2 取得サブモジュールと、

前記実際効果値と前記予期相加効果の最小値との第 1 比を計算するための第 1 計算サブモジュールと、

前記実際効果値と前記予期相加効果の最大値との第 2 比を計算するための第 2 計算サブモジュールと、

前記第 1 比及び前記第 2 比をそれぞれ  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  としてマークするための第 1 マークサブモジュールと、

前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに 1 よりも大きい場合、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するための第 1 確定サブモジュールと、

前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに 1 よりも小さい場合、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するための第 2 確定サブモジュールと、

当前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  のうちの何れか一つが 1 又は 1 である場合、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するための第 3 確定サブモジュールと、を備えることを特徴とする請求項 13 又は 14 に記載の処理装置。

【請求項 22】

前記第 1 マークサブモジュールが前記第 1 比及び前記第 2 比をそれぞれ  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  としてマークした後に、前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  を出力するための第 11 出力モ

10

20

30

40

50

ジュールをさらに備える、ことを特徴とする請求項 2 1 に記載の処理装置。

【請求項 2 3】

第 1 比較モジュールは、

前記併用薬が前記用量反応曲バンドにおいて特定の効果を生じる時に対応する前記ある 1 つの目標成分薬の用量の最小値及び最大値を取得するための第 3 取得サブモジュールと

、  
前記併用薬が前記実際用量反応関係曲線において前記特定の効果を生じる時に必要な実際併用用量を取得するための第 4 取得サブモジュールと、

前記実際併用用量と前記最小値との第 3 比を計算するための第 3 計算サブモジュールと

、  
前記実際併用用量と前記最大値との第 4 比を計算するための第 4 計算サブモジュールと

、  
前記第 3 比及び前記第 4 比をそれぞれ  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  としてマークするための第 2 マークサブモジュールと、

前記  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  がともに 1 よりも小さい場合、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するための第 4 確定サブモジュールと、

前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに 1 よりも大きい場合、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するための第 5 確定サブモジュールと、

当前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  のうちの何れか一つが 1 又は 1 である場合、前記実際用量反応関係曲線が前記用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するための第 6 確定サブモジュールと、を備えることを特徴とする請求項 1 3 又は 1 4 に記載の処理装置。

【請求項 2 4】

前記第 2 マークサブモジュールが前記第 3 比及び前記第 4 比をそれぞれ  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  としてマークした後に、前記  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  を出力するための第 1 2 出力モジュールをさらに備えることを特徴とする請求項 2 3 に記載の処理装置。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生物医薬分野に関し、具体的には、併用薬の薬効の処理方法及び処理装置に関する。

【背景技術】

【0002】

現在の新薬開発の基本プロセスとして、まず、ある疾患の関連ターゲットについて、候補化合物の選別と先導化合物の最適化を行い、さらに、ドラッグビリティの研究、前臨床評価及び臨床実験を行った後に、販売の許可が得られる。このような「単一ターゲット、単一疾患、単一薬物」に基づく研究パターン、特に、単一ターゲットを対象とする単一構造の化合物薬物の開発は、治療用途方面の発展が段々難しくなっている。難治性重大疾患の多くの病因には、通常、マルチターゲット、マルチ要素が絡んでおり、効果を奏するには、複数の要素を扱う必要があるが、複数の要素を扱う単一構造の化合物新薬を開発することは、ほぼ不可能である。問題解決の可能性及び実際効果から考えると、患者に連合応用薬を投与するか、或いは新たな配合剤を開発することが、疾患治療及び新薬開発の将来進むべき道である。

【0003】

また、現代医療実践において、単一薬物の使用も稀であり、少なくとも 2 ~ 3 種類、多ければ 7 ~ 8 種類、ひいては 10 種類以上の薬物を連合応用することが一般的である。薬物の連合応用は、疾患に対する最も有効な治療手段の一つである。中国伝統医学において、複数種の動植物又は鉱物成分の連合利用、又はそれらからなる固定方剤も多く見られる。疾患に対する治療が複数の要素又は複数のターゲットを扱う必要があること、患者が幾つかの疾患を同時に患っている状況が多いこと、何の疾患の治療であっても原因療法と対症療法との両方が必要であること、何の薬物であっても、その適応症と治療ウィンドウと

10

20

30

40

50

が限られ、且つ異なる性質及び異なる程度の毒性と副作用とを有することを含むことが、多剤連合応用の動機である。そのため、併用薬は、最大限の治療効果を得ることと、毒性と副作用とを最大限に軽減することとを目的としている。悪性腫瘍、感染性疾患、心脳血管疾患等の嚴重疾患の治療に対して、薬物併用の治療効果はとても顕著である。新薬の開発にあたって、各種の新薬配合製剤の開発は、実際に最適な治療用途を発揮する複数種の薬物を連合応用し、最大合理性を固定化することである。

#### 【 0 0 0 4 】

しかしながら、複数種の薬物を連合応用する場合に、薬物の間には、異なる方面に相互作用が発生する。1) 薬物の物理化学的性質の相互影響とは、薬物が配合及び組合せられる時に、物理化学的性質に生じる変化のことである。中国薬物主管部門は、例えば薬物配合禁忌表等によって、臨床に用いる薬物の配合禁忌について厳格な使用規定を定めた。2) 生体の代謝処置能力に対する相互影響とは、ある薬物が生体における薬物の代謝処置を担当する組織及び器官に影響を与えることにより、他の薬物の体内プロセスに大きな影響をもたらす、さらに薬効及び毒性の変化を引き起こすことである。国内外の薬事行政部門が公布する薬物の相互作用の影響の指導原則は、この部分についてのものである。3) 薬物効果の間の相互影響とは、作用メカニズムの異なる又は相似する薬物を組合せて使用する場合、薬物効果の増強又は低減のことである。4) 投薬順序(順次)の影響とは、複数の薬物を組合せて使用する場合に、投薬順序の違いにより、組織細胞状態の変化が異なり、これによって薬物効果に差が出ることである。

#### 【 0 0 0 5 】

薬事行政部門は、前の両者に対して明確な管理指導規範を出しているが、後の両者のうちの薬物組合せ時の薬効相乗、相加及び拮抗の定量的検出については、具体的な指導方法がない。薬物の相互作用がどの方面に発生するかに関わらず、薬物の効果は必ず変化し、相乗、相加及び拮抗が発生する。

#### 【 0 0 0 6 】

相乗、相加及び拮抗の定義について、現在公認される定義は、相乗とは実際の薬効が予期相加作用よりも大きいことであり、相加とは実際の薬効が予期相加作用と等しいことであり、拮抗とは実際の薬効が予期相加作用よりも小さいことである。薬物効果の点から見ると、相乗及び拮抗とは、実質上、薬物の間に相互作用が発生したことであり、相加とは、相互作用が発生していないことであるので、薬物の相加の定義はさらにゼロ相互作用の意味を派生した。薬物用量の変化の角度から見れば、相乗とは、同じ薬効レベルで、薬物の組合せの用量が予期の組合せの用量よりも小さいことであり、相加とは、同じ薬効レベルで、薬物の組合せの用量が予期の組合せの用量と等しいことであり、拮抗とは、薬物の組合せの用量が予期の組合せの用量よりも大きいことである。したがって、多剤組合せによる効果及び投薬量の変化は、実は同じコインの裏表であり、いずれも多剤組合せによる相乗、相加及び拮抗を定義することができる。

#### 【 0 0 0 7 】

上記した相加効果に関する説明において、薬効に基づくものであっても用量に基づくものであっても、ある確定したコンビネーションの薬物組合せの予期相加効果は、確定の数値であるはずである。組合せ時の実際効果検出値と予期相加効果の数値とを比較することによって、相乗、相加及び拮抗を定量的に計算し、判断する。しかし、多剤連合応用の時に、各薬物メンバー及びコンビネーション薬の用量反応曲線の状況が複雑であり、薬物A及び薬物Bの2つの薬物の連合応用を例に取って、各薬物メンバーが実際に臨む状況及び用量反応関係曲線の複雑な事情を以下に挙げる。

1) 状況1: 薬物Aは効果があり、薬物Bは効果がなく、薬物AとBを連合応用すると、薬物Aの効果に明らかな変化が生じる。この場合に、2つの薬を連合応用する予期薬物相加効果の用量反応曲線は薬物Aを単独使用する時の用量反応曲線であり、薬物の連合応用による相乗効果又は拮抗効果を定量し易い。

2) 状況2: 薬物Aと薬物Bはいずれも効果がなく、薬物Aと薬物Bを連合応用すると、薬物の効果が発生する。この場合に、2つの薬を連合応用する予期薬物相加効果の曲線



は効果値がゼロの直線であり、薬物の連合応用による相乗効果を定量し易い。

3) 状況3: 薬物Aは効果があり、薬物Bも効果があり、薬物A及びBを連合応用すると、それぞれの薬物効果が必ず変化する。薬物Aを単独使用する効果とも、薬物Bを単独使用する効果とも異なる。それぞれの薬物メンバーの用量反応曲線は、独自に成立しながらも、互いに影響し合うので、予期相加効果曲線の確定は、非常に困難であり、そして、直面する薬物用量反応関係曲線は、

薬物A単独使用時の用量反応関係曲線と、

薬物B単独使用時の用量反応関係曲線と、

薬物A及びBを一定の割合で併用する場合の、薬物Aの用量反応曲線と、

薬物A及びBを一定の割合で併用する場合の、薬物Bの用量反応曲線と、

薬物Aを一定の用量で薬物Bと併用する場合の、薬物Bの用量反応曲線と、

薬物Bを一定の用量で薬物Aと併用する場合の、薬物Aの用量反応曲線と、

を有する。

4) 2つの薬の作用パターンが大きく異なれば、投薬順次(順序)の違いによる用量反応関係の変化も必ず大きくなり、複雑性が大幅に高まる。

5) 3つ以上の薬物を連合応用すると、薬物用量反応曲線の変化状況がもっと複雑になる。

#### 【0008】

多剤併用時の薬効が相乗、相加又は拮抗であるかの計算方法について、この一世紀の間に、様々な計算方法に関する文献が多く発表され、例えば、Greco WRは、一つの文献レビューにおいて、13種もの相乗及び拮抗に関する計算方法を帰納してまとめた。しかし、近20年以来、新たな方法の発展は進んでいない。今公認される権威ある方法は、相変わらずLoeweの等効果線相加モデル及びBlissの独立モデルである。

#### 【0009】

Loeweの等効果線相加モデルは、具体的に、2つの薬物AとBのある1つの効果レベルにおける薬物用量 $D_A$ と $D_B$ とを、それぞれ直角座標系のX軸及びY軸上に表記し、両点の直線を繋ぐと、 $x/D_A + y/D_B = 1$ の切片直線方程式を得る。Loeweによると、2つの薬をそれぞれ小さい用量 $d_A$ 及び $d_B$ で連合応用すると、単独使用の薬物用量 $D_A$ 又は $D_B$ で発生する効果を達成する場合に、

$d_A/D_A + d_B/D_B = 1$ であれば、相加効果であり、 $d_A/D_A + d_B/D_B < 1$ であれば、相乗効果であり、 $d_A/D_A + d_B/D_B > 1$ であれば、拮抗効果であるという関係を有する。

#### 【0010】

等効果線相加モデルは、予期相加作用を如何に計算するかという難問を巧妙に回避した。薬効が同じ場合における組合せの用量の減少の角度から、薬物の相乗、相加及び拮抗を評価する。同じ効果での異なる用量のコンビネーションを1つの直線と見なす。異なる組合せのコンビネーション用量の座標点と該直線との位置関係によって、相乗、相加及び拮抗を判断する。該計算方法は広く応用されているが、適用範囲に限られ、作用パターンが近似する2種の薬物にしか使用できず、「用量比」と「効果比」を同一視し、一定の割合での連合応用の評価のみに用いられ、より多くの薬物の連合応用に対する評価は極めて困難である。

#### 【0011】

Bliss独立モデルは、具体的に、薬物A及び薬物Bの効果は質的反応データであり、薬物効果の大きさ範囲が0~1にある。2つの薬物の薬物効果を独立したイベントとしてみなし、確率相加計算公式 $P_{AB} = P_A + P_B - P_A \times P_B$ によって推理すると、薬物連合応用の相加効果が $E_{AB} = E_A + E_B - E_A \times E_B$ であることを得て、

$E_{AB} / (E_A + E_B - E_A \times E_B) = 1$ であれば、相加作用であり、 $E_{AB} / (E_A + E_B - E_A \times E_B) > 1$ であれば、相乗作用であり、 $E_{AB} / (E_A + E_B - E_A \times E_B) < 1$ であれば、拮抗作用であるという関係を有する。

#### 【0012】

10

20

30

40

50

B l i s s 独立モデル法は、確率相加公式を、質的反応の薬物の連合応用の分析に導入した。しかし、該方法は、薬物 A 及び薬物 B のそれぞれの用量反応関係に基づいておらず、2つの薬の組合せを2つの孤立したイベントの発生確率の相加としてしか見ていない。中国国内に多く使われている金氏法は、該モデル由来のものであるが、該モデルは、薬物用量反応関係の基本法則に合致していない。

#### 【0013】

他の方法は、殆どこの2つの方法に基づいた推論及び進化（例えば、等効果線図法、Bの方法に公式法、分数分析法、中位値効果法、効果表面モデル、金氏公式法、分数乗積法等）したものであり、その他の計算方法もあるが、数学公式が非常に複雑であり、重要パラメータの設定は使用者の経験に依存し、計算が煩雑であり、多剤組合せの薬効変化に関するデータを精確に計算することが困難である。

10

#### 【0014】

以上から分かるように、現在、多剤連合応用の薬効/毒性に対する評価の方法は、殆ど薬物組合せ群と薬物単独使用群とを簡単に定量的比較することに止まっている。2つの薬の組合せ効果の評価は、特定の条件で、L o e w e 等効果線相加モデル及びその関連モデルによって2つの薬の一定割合での連合応用薬効を計算することしかできない。質的反応効果データについて、B l i s s 独立モデルによって計算することができる。また、1つの薬の用量を一定とし、もう1つの薬の用量を調整して比較試験を行うという、より簡単な方法もある。その他のタイプの薬物連合パターン、より多くの薬物メンバーの連合応用、及び新薬の多成分、複雑な配合製剤の開発に至っては、信頼性のある薬効/毒性定量計算方法がまだない。

20

#### 【0015】

そのため、上記の複雑な状況を踏まえて、複数の薬物を連合応用する時に、如何に多剤連合応用により効果の変化を定量的に評価するか、如何に薬物効果が相乗、相加及び拮抗の何れかが発生したかを確定するか、及び、如何にそれを定量的に検出するかは、長期間以来、未だに解決していない。

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0016】

本発明の主な目的は、併用薬の薬効処理方法及び処理装置を提供することにより、従来技術では、複数の薬物を連合応用する時に薬物の効果を確定し難い技術課題を解決することにある。

30

名詞解釈：

併用薬：本発明において、併用薬とは、連合応用するための複数の薬であり、併用薬は、連合応用する薬物の種類によって、異なる種の薬物を含む。2種の薬物を併用する場合に、併用薬とは2種の薬であり、3種の薬物を併用する場合に、併用薬とは3種の薬であり、3種類以上の複数種の薬物を併用する場合に、併用薬とは3種類以上の複数種の薬である。本発明における併用、組合せ使用、連合応用及び配合は、いずれも併用の意味である。実施例における具体的な異なる薬物を異なる併用条件で形成する組合せ群も併用薬の意味である。

40

用量反応関係：一定の用量範囲内において、薬物の用量が薬物の効果と比例することであり、このような関係は、用量 - 反応関係と称し、用量反応関係と略称する。

用量反応関係曲線：薬物効果が薬物用量又は濃度によって変化する法則を定量的に反映する曲線のことである。

用量組合せ指数：横軸において、ある確定した併用用量点から垂直線を引き、用量反応曲バンドに交わる点はそれぞれ該併用用量での予期相加効果の最小値及び最大値である。併用用量の実際薬効の値を相加薬効値範囲の最大値及び最小値とそれぞれ比較し、 $C I_{d_1}$  及び  $C I_{d_2}$  を計算する。

効果組合せ指数：縦軸において、ある確定した薬効点から、横軸に平行する直線を引き、用量反応曲バンドに交わる点はそれぞれ該薬効レベルにおいて予期相加効果を生じるた

50

めの用量の最小値及び最大値である。実際の該レベル薬効を生じる時の併用用量を相加用量の最小値及び最大値とそれぞれ比較し、 $C I_{e_1}$  及び  $C I_{e_2}$  を計算する。

【課題を解決するための手段】

【0017】

上記目的を実現するために、本発明の一側面によれば、併用薬の薬効の処理方法であって、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップであって、用量反応曲バンドが、複数本の当量用量反応曲線のうちの、最も外縁にある2本で囲まれてなり、当量用量反応曲線とは、併用薬中のある1つの目標成分薬の用量を横軸とし、併用薬を任意の1つの成分薬に当量換算して得られた予期相加効果を縦軸として作成した曲線であり、当量換算は、取得した併用薬における各成分薬の投薬順序に従って当量換算するステップと、併用薬の実際効果値が併用薬中のある1つの目標成分薬の用量に応じて変化された実際用量反応関係曲線を取得するステップと、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップと、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する場合に、併用薬の薬効として相乗を出力し、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する場合に、併用薬の薬効として拮抗を出力し、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する場合に、併用薬の薬効として相加を出力するステップと、を含む併用薬の薬効の処理方法を提供する。

10

【0018】

さらに、併用薬は、第1成分薬A及び第2成分薬Bを含み、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップの前に、処理方法は、複数本の当量用量反応曲線を作成するステップをさらに含み、複数本の当量用量反応曲線を作成するステップは、第1成分薬Aの第1用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  を取得するステップと、第2成分薬Bの第2用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  を取得するステップと、第1用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  における第1成分薬Aの併用用量  $A_m$  での効果値  $f(A_m)$  を検索又は計算するステップと、第2用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  における効果値  $f(A_m)$  と同じである第2成分薬Bの効果値  $g(B_m)$  が対応する当量用量値  $B_m$  を検索又は計算するステップと、第2成分薬Bの併用用量  $B_n$  と当量用量  $B_m$  との合計用量  $(B_n + B_m)$  を計算するステップと、第2用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  における第2成分薬Bの用量が合計用量  $(B_n + B_m)$  である時に対応する効果値  $g(B_n + B_m)$  を検索又は計算するステップと、効果値  $g(B_n + B_m)$  を併用薬の予期相加効果値  $Y(A_m + B_n)$  に変換するステップと、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第1当量用量反応曲線  $Y(A_m + B_n) = g(B_n + B_m)$  を作成するステップと、第2用量反応関係曲線  $Y = g(x)$  における第2成分薬Bの併用用量  $B_n$  での効果値  $g(B_n)$  を検索又は計算するステップと、第1用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  における効果値  $g(B_n)$  と同じである第1成分薬Aの効果値  $f(A_n)$  が対応する当量用量値  $A_n$  を検索又は計算するステップと、第1成分薬Aの併用用量  $A_m$  と当量用量  $A_n$  との合計用量  $(A_m + A_n)$  を計算するステップと、第1用量反応関係曲線  $Y = f(x)$  における第1成分薬Aの用量が合計用量  $(A_m + A_n)$  である時に対応する効果値  $f(A_m + A_n)$  を検索又は計算するステップと、効果値  $f(A_m + A_n)$  を併用薬の予期相加効果値  $Y(A_m + B_n)$  に変換するステップと、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第2当量反応効果曲線  $Y(A_m + B_n) = f(A_m + A_n)$  を作成するステップと、を含む。

20

30

40

【0019】

さらに、併用薬の薬効出力結果が相乗である場合に、併用薬の薬効として相乗を出力するステップの後に、処理方法は、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第1用量範囲を計算するステップと、第1用量範囲をある1つの目標成分薬の相乗用量範囲として出力するステップと、をさらに含む。

【0020】

さらに、ある1つの目標成分薬の相乗用量範囲を出力した後に、処理方法は、併用薬中のある1つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するステップと、併用関係に基づいて、併用薬のうちのその他の成分薬の併用条件下での相乗用量範囲を計算す

50

るステップと、その他の成分薬の相乗用量範囲を出力するステップと、をさらに含む。

【0021】

さらに、併用薬の薬効出力結果が拮抗である場合に、併用薬の薬効として拮抗を出力するステップの後に、処理方法は、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第2用量範囲を計算するステップと、第2用量範囲をある1つの目標成分薬の拮抗用量範囲として出力するステップと、をさらに含む。

【0022】

さらに、ある1つの目標成分薬の拮抗用量範囲を出力した後に、処理方法は、併用薬中のある1つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するステップと、併用関係に基づいて併用薬のうちのその他の成分薬の併用条件下での拮抗用量範囲を計算するステップと、その他の成分薬の拮抗用量範囲を出力するステップと、をさらに含む。

10

【0023】

さらに、併用薬の薬効出力結果が相加である場合に、併用薬の薬効として相加を出力するステップの後に、処理方法は、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第3用量範囲を計算するステップと、第3用量範囲をある1つの目標成分薬の相加用量範囲として出力するステップと、をさらに含む。

【0024】

さらに、ある1つの目標成分薬の相加用量範囲を出力した後、処理方法は、併用薬中のある1つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するステップと、併用関係に基づいて併用薬のうちのその他の成分薬の併用条件下での相加用量範囲を計算するステップと、その他の成分薬の相加用量範囲を出力するステップと、をさらに含む。

20

【0025】

さらに、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップは、ある1つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する併用薬の用量反応曲バンドの範囲内の予期相加効果の最小値及び最大値を取得するステップと、ある1つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する併用薬の実際用量反応関係曲線での実際効果値を取得するステップと、実際効果値と予期相加効果の最小値との第1比を計算するステップと、実際効果値と予期相加効果の最大値との第2比を計算するステップと、第1比及び第2比をそれぞれ  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  としてマークするステップと、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに1よりも大きければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置し、相乗併用であると確定するステップと、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに1よりも小さければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置し、拮抗併用であると確定するステップと、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  のうちの何れかが1又は1であれば、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するステップと、を含む。

30

【0026】

さらに、第1比及び第2比をそれぞれ  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  としてマークするステップの後に、処理方法は、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  を出力するステップをさらに含む。

【0027】

さらに、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップは、併用薬が用量反応曲バンドにおいて特定の効果を生じる時に対応するある1つの目標成分薬の用量の最小値及び最大値を取得するステップと、併用薬が実際用量反応関係曲線において特定の効果を生じる時に必要な実際併用用量を取得するステップと、実際併用用量と最小値との第3比を計算するステップと、実際併用用量と最大値との第4比を計算するステップと、第3比及び第4比をそれぞれ  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  としてマークするステップと、 $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  がともに1よりも小さければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するステップと、 $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  がともに1よりも大きければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するステップと、 $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  のうちの何れかが1又は1であれば、実際

40

50

用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するステップと、を含む。

【0028】

さらに、第3比及び第4比をそれぞれ $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ としてマークするステップの後に、処理方法は、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ を出力するステップをさらに含む。

【0029】

本発明の他の一側面によれば、併用薬の薬効の処理装置であって、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するための第1取得モジュールであって、用量反応曲バンドが、複数本の当量用量反応曲線のうちの、最も外縁にある2本で囲まれてなり、当量用量反応曲線のそれぞれは、併用薬中のある1つの目標成分薬の用量を横軸とし、併用薬を任意の1つの成分薬に当量換算して得られた予期相加効果を縦軸として作成した曲線であり、当量換算は併用薬のうちの各成分薬の投薬順序に従って当量換算する第1取得モジュールと、併用薬の実際効果値が併用薬中のある1つの目標成分薬の用量に応じて変化された実際用量反応関係曲線を取得するための第2取得モジュールと、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較するための第1比較モジュールと、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する場合に、併用薬の薬効として相乗を出力するための第1出力モジュールと、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する場合に、併用薬の薬効として拮抗を出力するための第2出力モジュールと、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する場合に、併用薬の薬効として相加を出力するための第3出力モジュールと、を備える併用薬の薬効の処理装置を提供する。

【0030】

さらに、併用薬は、第1成分薬A及び第2成分薬Bを含み、処理装置は、第1取得モジュールが併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップの前に、複数本の当量用量反応曲線を作成するための当量用量反応曲線作成モジュールをさらに含み、当量用量反応曲線作成モジュールは、第1成分薬Aの第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ を取得するための第1取得ユニットと、第2成分薬Bの第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ を取得するための第2取得ユニットと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの併用用量 $A_m$ での効果値 $f(A_m)$ を検索又は計算するための第1検索ユニットと、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における効果値 $f(A_m)$ と同じである第2成分薬Bの効果値 $g(B_m)$ が対応する当量用量値 $B_m$ を検索又は計算するための第2検索ユニットと、第2成分薬Bの併用用量 $B_n$ と当量用量 $B_m$ との合計用量 $B_m + B_n$ を計算するための第1計算ユニットと、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における第2成分薬Bの用量が合計用量である時に対応する効果値 $g(B_n + B_m)$ を検索又は計算するための第3検索ユニットと、効果値 $g(B_n + B_m)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(A_m + B_n)$ に変換するための第1変換ユニットと、併用薬の予期相加効果が第1成分薬Aの用量によって変化する第1当量用量反応曲線 $Y(A_m + B_n) = g(B_n + B_m)$ を作成するための第1曲線作成ユニットと、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における第2成分薬Bの併用用量 $B_n$ での効果値 $g(B_n)$ を検索又は計算するための第4検索ユニットと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における効果値 $g(B_n)$ と同じである第1成分薬Aの効果値 $f(A_n)$ に対応する当量用量値 $A_n$ を検索又は計算するための第5検索ユニットと、第1成分薬Aの併用用量 $A_m$ と当量用量 $A_n$ との合計用量 $(A_m + A_n)$ を計算するための第2計算ユニットと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの用量が合計用量 $(A_m + A_n)$ である時に対応する効果値 $f(A_m + A_n)$ を検索又は計算するための第6検索ユニットと、効果値 $f(A_m + A_n)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(A_m + B_n)$ に変換するための第2変換ユニットと、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第2当量用量反応曲線 $Y(A_m + B_n) = f(A_m + A_n)$ を作成するための第2曲線作成ユニットと、を備える。

【0031】

さらに、処理装置は、第1出力モジュールが併用薬の薬効として相乗を出力した後に、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する時に対応するある1つの目標

10

20

30

40

50

成分薬の第 1 用量範囲を計算するための第 1 計算モジュールと、第 1 用量範囲をある 1 つの目標成分薬の相乗用量範囲として出力するための第 4 出力モジュールと、をさらに備える。

#### 【 0 0 3 2 】

さらに、処理装置は、第 4 出力モジュールが第 1 用量範囲をある 1 つの目標成分薬の相乗用量範囲として出力した後に、併用薬中のある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するための第 3 取得モジュールと、併用関係に基づいて、併用薬中のその他の成分薬の併用条件下での相乗用量範囲を計算するための第 2 計算モジュールと、その他の成分薬の相乗用量範囲を出力するための第 5 出力モジュールと、をさらに備える。

10

#### 【 0 0 3 3 】

さらに、処理装置は、第 2 出力モジュールが併用薬の薬効を拮抗として出力した後に、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する時に対応するある 1 つの目標成分薬の第 2 用量範囲を計算するための第 3 計算モジュールと、第 2 用量範囲をある 1 つの目標成分薬の拮抗用量範囲として出力するための第 6 出力モジュールと、をさらに備える。

#### 【 0 0 3 4 】

さらに、処理装置は、第 6 出力モジュールが第 2 用量範囲をある 1 つの目標成分薬の拮抗用量範囲として出力した後に、併用薬中のある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するための第 4 取得モジュールと、併用関係に基づいて併用薬のうちのその他の成分薬の併用条件下での拮抗用量範囲を計算するための第 4 計算モジュールと、その他の成分薬の拮抗用量範囲を出力するための第 7 出力モジュールと、をさらに備える。

20

#### 【 0 0 3 5 】

さらに、処理装置は、第 3 出力モジュールが併用薬の薬効として相加を出力した後に、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する時に対応するある 1 つの目標成分薬の第 3 用量範囲を計算するための第 5 計算モジュールと、第 3 用量範囲をある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲として出力するための第 8 出力モジュールと、をさらに備える。

#### 【 0 0 3 6 】

さらに、処理装置は、第 8 出力モジュールが第 3 用量範囲をある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲として出力した後に、併用薬中のある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するための第 5 取得モジュールと、併用関係に基づいて併用薬のうちのその他の成分薬の併用条件下での相加用量範囲を計算するための第 6 計算モジュールと、その他の成分薬の相加用量範囲を出力するための第 9 出力モジュールと、をさらに備える。

30

#### 【 0 0 3 7 】

さらに、第 1 比較モジュールは、ある 1 つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する併用薬の用量反応曲バンドの範囲内の予期相加効果の最小値及び最大値を取得するための第 1 取得サブモジュールと、ある 1 つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する併用薬の実際用量反応関係曲線での実際効果値を取得するための第 2 取得サブモジュールと、実際効果値と予期相加効果の最小値との第 1 比を計算するための第 1 計算サブモジュールと、実際効果値と予期相加効果の最大値との第 2 比を計算するための第 2 計算サブモジュールと、第 1 比及び第 2 比をそれぞれ  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  としてマークするための第 1 マークサブモジュールと、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに 1 よりも大きい場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するための第 1 確定サブモジュールと、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに 1 よりも小さい場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するための第 2 確定サブモジュールと、当  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  のうちの何れか一つが 1 又は 1 である場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するための第 3 確定サブモジュール

40

50

ルと、を備える。

【0038】

さらに、処理装置は、第1マークサブモジュールが第1比及び第2比をそれぞれ $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ としてマークした後に、 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ を出力するための第1出力モジュールをさらに備える。

【0039】

さらに、第1比較モジュールは、併用薬が用量反応曲バンドにおいて特定の効果を生じる時に対応するある1つの目標成分薬の用量の最小値及び最大値を取得するための第3取得サブモジュールと、併用薬が実際用量反応関係曲線において特定の効果を生じる時に必要な実際併用用量を取得するための第4取得サブモジュールと、実際併用用量と最小値との第3比を計算するための第3計算サブモジュールと、実際併用用量と最大値との第4比を計算するための第4計算サブモジュールと、第3比及び第4比をそれぞれ $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ としてマークするための第2マークサブモジュールと、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ がともに1よりも小さい場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するための第4確定サブモジュールと、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ がともに1よりも大きい場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するための第5確定サブモジュールと、当 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ のうちの何れか一つが1又は1である場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するための第6確定サブモジュールと、を備える。

【0040】

さらに、処理装置は、第2マークサブモジュールが第3比及び第4比をそれぞれ $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ としてマークした後に、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ を出力するための第2出力モジュールをさらに備える。

【0041】

上記目的を実現するために、本発明の一側面によれば、記憶媒体を提供する。上記記憶媒体は、上記何れかの併用薬の薬効処理方法によって実行されるプログラムコードを格納するためのものである。

【0042】

本発明のまた他の側面によれば、併用薬の薬効処理方法及び/又は装置に対応するプログラムコマンド及び/又はモジュールを記憶するためのメモリと、メモリ内に記憶されているプログラムコマンド及び/又はモジュールを実行することによって、各種の機能応用及びデータ処理を実行し、上記の併用薬の薬効処理方法を実現する1つ又は複数のプロセッサと、伝送装置と、を備えるコンピュータ端末を提供する。

【発明の効果】

【0043】

本発明の技術手段を応用すれば、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドに基づき、併用薬の実際用量反応曲線と対比し、そして、実際用量反応曲線と用量反応曲バンドとの位置関係によって併用薬の薬効を判断する。用量反応曲バンドが薬物の用量反応関係及び薬物併用時の薬効学の基本特徴に比較的適するので、この実施例の薬効処理方法は、複数の薬物を併用する時の投薬順序の違い及び異なる薬物用量反応関係の違いによる併用薬の薬効の影響を総合することにより、複数種類(2種類及び2種類以上)の薬物併用時の薬効を検出できるばかりでなく、定量的検出も実現できる。上記処理方法は、従来技術では、多剤併用時の薬効を精確に検出できない問題を解決するのみならず、検出によって得られる併用薬の薬効は、配合剤の開発、毒性学の研究及び環境評価に幅広く応用することができる。また、必要に応じて、さらに複数の薬物が異なる併用条件下で、相乗、相加及び拮抗を生じる用量の範囲、及び他の薬物併用に関連する指標を定量的に計算することができる。

【図面の簡単な説明】

## 【 0 0 4 4 】

本願の一部を構成する添付図面は、本発明に対する更なる理解を提供するためのものであり、本発明の模式的な実施例及びその説明は、本発明を解釈するためのものであり、それによって本発明を不当に限定するべきではない。図面において、

【図 1】図 1 は本願の一好ましい実施例に係る併用薬の薬効処理方法の模式的なフローチャートを示す。

【図 2】図 2 は本願の一好ましい実施例に係る併用薬の薬効処理装置の構造模式図を示す。

【図 3 A】図 3 A はニトロヒドロキシ化合物 (NX) 単独薬の用量反応関係曲線を示す。

【図 3 B】図 3 B はパクリタキセル (TX) 単独薬の用量反応関係曲線を示す。

【図 3 C】図 3 C は NX と TX とを一定の割合で組合せる場合の、組合せ群の実際薬効が薬物 NX の用量によって変化する用量反応関係曲線を示す。

【図 3 D】図 3 D は NX を異なる用量で、TX を一定の用量で組合せる場合の、組合せ群の実際薬効が薬物 NX の用量によって変化する用量反応関係曲線を示す。

【図 4】図 4 は本願の実施例 1 において NX + TX を一定の割合で組合せる場合に、組合せ群の NX の各用量レベルを横軸とし、各予期相加効果値を縦軸として作図して、予期相加効果の用量反応曲バンドのチャート及び実際用量反応関係曲線を構成することを示す。

【図 5】図 5 は上記図 4 において NX + TX を一定の割合で組合せる場合に、NX + TX 併用の具体的併用用量点を複数増加し、組合せ群の NX の各用量レベルを横軸とし、各予期相加効果値及び実際効果値を縦軸として作図して、予期相加効果の用量反応曲バンド及び実際用量反応関係曲線を構成することを示す。

【図 6】図 6 は上記図 5 において、ED<sub>50</sub> 薬効レベル線と予期相加効果との用量交差点を A 及び B とし、ED<sub>50</sub> 薬効レベル線と実際効果との用量交差点を C とし、実際効果の用量交差点が予期相加効果の用量範囲点よりも大きく、用量反応曲バンドの下方に位置することを示す。

【図 7】図 7 は本願実施例 1 において TX を固定濃度で、NX を異なる割合で組合せる場合に、組合せ群の NX の各用量レベルを横軸とし、各予期相加効果値を縦軸として作図して、予期相加効果の用量反応曲バンドのチャート及び実際用量反応関係曲線を構成することを示す。

【図 8 A】図 8 A は単独薬であるエトポシド (A) の用量反応関係曲線を示す。

【図 8 B】図 8 B は単独薬であるビンクリスチン (B) の用量反応関係曲線を示す。

【図 8 C】図 8 C は単独薬である 5 - フルオロウラシル (C) の用量反応関係曲線を示す。

【図 8 D】図 8 D は薬物組合せ群におけるエトポシド (A) の用量反応関係曲線を示す。

【図 9 A】図 9 A は組合せ群のエトポシド (A) の各用量レベルを横軸とし、3 つの (A + B) + C、(A + C) + B、(B + C) + A の組合せの予期相加効果値及び実際効果値のデータを縦軸として作成した 12 本の用量反応曲線及び実際用量反応曲線を示す。

【図 9 B】図 9 B は組合せ群のエトポシド (A) の各用量レベルを横軸とし、3 つの (A + B) + C、(A + C) + B、(B + C) + A の組合せの予期相加効果値及び実際効果値のデータを縦軸として作成した 12 本の用量反応曲線のうちの最も外縁にある 2 本の曲線で囲まれてなる用量反応曲バンド及び実際用量反応曲線を示す。

【図 10】図 10 は本発明の実施例 2 に係る A、B、D の 3 つの薬の組合せ群の、一定の割合 A : B : D = 12 : 5 : 2 : 4 (µg/ml) での予期相加効果と実際効果との比較図を示す。

【図 11】図 11 は本発明の実施例 2 に係る A、C、D の 3 つの薬の組合せ群の、一定の割合 A : C : D = 12 : 5 : 45 : 4 (µg/ml) での予期相加効果と実際効果との比較図を示す。

【図 12】図 12 は本発明の実施例 2 に係る B、C、D の 3 つの薬の組合せ群を一定の割合 B : C : D = 2 : 45 : 4 (µg/ml) で併用する場合の予期相加効果と実際効果との比較図を示す。

10

20

30

40

50



**【発明を実施するための形態】****【0045】**

矛盾しない限り、本願における実施例及び実施例における特徴は、互いに組合せることができることを説明しておく。以下に、実施例を参照して本発明を詳しく説明する。

**【0046】**

当業者が本願の方案をよりよく理解するために、以下に、本願実施例の図面を参照して、本願実施例における技術手段を明白、全面的に説明する。勿論、記載される実施例は、本願の一部の実施例に過ぎず、全ての実施例ではない。本願における実施例に基づいて、当業者が創造的な労働をせずに得られる全ての他の実施例は、いずれも本願の保護範囲に属すべきである。

10

**【0047】**

説明しておくべきことは、本願の明細書、特許請求の範囲及び上記図面における用語「第1」、「第2」等は、類似する対象を区別するためのものであり、特定の順序又は前後の順序を表すものではない。このように使われるデータは、場合によって互換することができ、ここで記載される本願の実施例を、ここで図示又は記載される以外の順序で実施することができることを理解すべきである。なお、用語「含む」、「有する」及びそれらの全ての変形も、非排他的に含むことを包含することを意図し、例えば、一連のステップ又はユニットを含むプロセス、方法、システム、製品又はデバイスは、これらのステップ又はユニット全体を明白に列挙する必要がなく、明白に列挙されなかった、又はこれらのプロセス、方法、製品又はデバイスに固有な他のステップ又はユニットを含んでもよい。

20

**【0048】**

図面のフローチャートで示されるステップは、例えばコンピュータが実行可能なコマンドのコンピュータシステム又はソフトウェアにて実行することができる。また、フローチャートでロジック順序が示されたが、場合によって、示される又は記載されるステップをこの順序と異なる順序で実行することができる。

**【0049】**

本願実施例にて提供される方法は、モバイル端末、コンピュータ端末又は類似する演算装置によって実行することができる。

**【0050】**

任意に、本実施例において、上記多剤併用時の薬効検出方法は、ネットワーク環境に適用できる。本実施例において、上記多剤併用時の薬効検出方法は、端末及びサーバによって構成されるハードウェアネットワーク環境に適用できる。端末は、ネットワークを介してサーバに接続される。上記ネットワークは、ワイドエリアネットワークや、メトロポリタンエリアネットワーク、ローカルエリアネットワークを含むが、それらに限定されない。本発明の実施例において、上記の端末は、モバイル端末、パーソナルコンピュータであってもよく、具体的に、端末は、スマートフォン、タブレットPC、PDA等の端末であってもよい。

30

**【0051】**

上記実行環境において、本願は、図1に示す併用薬の薬効の処理方法を提供する。図1は、本願実施例に係る併用薬の薬効の処理方法のフローチャートである。

40

**【0052】**

図1に示すように、該処理方法は以下のステップを含む。

ステップS202：併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得し、用量反応曲バンドが、複数本の当量用量反応曲線のうちの、最も外縁の2本で囲まれてなり、当量用量反応曲線のそれぞれは、併用薬中のある1つの目標成分薬の用量を横軸とし、併用薬を任意の1つの成分薬に当量換算して得られた予期相加効果を縦軸として作成した曲線であり、当量換算は、取得した併用薬における各成分薬の投薬順序に従って当量換算する。

ステップS204：併用薬の実際効果値が併用薬中のある1つの目標成分薬の用量に応じて変化された実際用量反応関係曲線を取得する。

ステップS206：実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較する

50

。

ステップ S 2 0 8 : 実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する場合に、併用薬の薬効として相乗を出力し、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する場合に、併用薬の薬効として拮抗を出力し、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する場合に、併用薬の薬効として相加を出力する。

【 0 0 5 3 】

また、取得した併用薬のうちの各成分薬の投薬順序に、各成分薬の併用用量又は濃度、及び各成分薬の用量反応関係曲線が含まれる。

【 0 0 5 4 】

併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドに基づき、併用薬の実際用量反応曲線と対比し、そして、実際用量反応曲線と用量反応曲バンドとの位置関係によって併用薬の薬効を判断する。用量反応曲バンドが薬物の用量反応関係及び薬物併用時の薬効学の基本特徴に比較的適するので、この実施例の薬効処理方法は、複数の薬物を併用する時の投薬順序の違い及び異なる薬物用量反応関係の違いによる併用薬の薬効の影響を総合することにより、複数種類（２種類及び２種類以上）の薬物併用時の薬効を検出できるばかりでなく、定量的検出も実現できる。上記処理方法は、従来技術では、多剤併用時の薬効を精確に検出できない問題を解決するのみならず、検出によって得られる併用薬の薬効は、配合剤の開発、毒性学の研究及び環境評価に幅広く応用することができる。また、必要に応じて、さらに複数の薬物が異なる併用条件下で、相乗、相加及び拮抗を生じる用量の範囲、及び他の薬物併用に関連する指標（例えば、組合せ指数  $C I_d$  及び  $C I_e$ ）を定量的に計算することができる。

【 0 0 5 5 】

具体的に、併用薬のうちの各成分薬の用量反応関係曲線を取得した後、当量換算の原則により、併用薬の予期相加効果を、各成分薬の予期相加効果に当量換算し、そして、各併用薬の予期相加効果がある１つの目標成分薬の用量によって変化される当量用量反応曲線を作成する。次いで、複数本の当量用量反応曲線のうちの最も外縁にある２本で囲まれる曲バンド域を取得することによって、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを得る。同時に、上記用量反応曲バンドを取得した後等に、併用薬の実際効果値が併用薬中のある１つの目標成分薬の用量に応じて変化された実際用量反応関係曲線を取得する。次いで、用量反応曲バンドと実際用量反応曲線との間の位置関係を比較し、実際用量反応曲線が用量反応曲バンドの上方、下方又は範囲内に位置するかによって、対応的に、併用薬の薬効として相乗、拮抗又は相加を出力する。

【 0 0 5 6 】

上記実施例において、併用薬の種の数及び成分薬の組合せ順序の違いに基づいて、併用薬の予期相加効果をそれぞれ各々の成分薬の当量用量反応曲線に当量換算することによって、得られる併用薬の予期相加効果の用量反応曲線は、いずれも各々の成分薬自身の用量反応曲線と同じであるようにされる。相加効果は、ゼロ相互作用であるので、複数の薬物が同時に生体組織におけるそれぞれの薬効実行単位に曝される場合に、薬効が作用を発揮する前後順序はランダムである。そのため、併用薬の予期相加効果は、全ての薬効実行単位の効果の合計である。一つの薬効実行単位が表す薬効発揮順序は、第１成分薬 A が効果を発揮した上で、B が B 自身の用量反応曲線に従って自身の用量の効果を発揮する。他の一つの薬効実行単位では、第２成分薬 B が効果を発揮した上で、A が A 自身の用量反応曲線に従って自身の用量の効果を発揮する可能性がある。公式で示すと、下記数式（１）のようになる。

【 数 １ 】

$$Y_{(Am+Bn)} = [Y_{(Am+Bn)}, Y'_{(Am+Bn)}] \xrightarrow{L_{\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}}_{\frac{1}{2}}} [(g(Bn) + f(Am))|_{g(Bn)}, (f(Am) + g(Bn))|_{f(Am)}] \xrightarrow{L_{\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}}_{\frac{1}{2}}} [(f(A_n) + f(Am))|_{f(A_n)}, (g(Bm) + g(Bn))|_{g(Bm)}] \xrightarrow{L_{\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}}_{\frac{1}{2}}} [f(Am + A_n), g(Bm + Bn)] \xrightarrow{L_{\frac{1}{2}}^{\frac{1}{2}}_{\frac{1}{2}}} \dots (1)$$

【 0 0 5 7 】

10

20

30

40

50

ただし、 $L o = L o w$ 、 $H i = H i g h$ であり、下記数式(2)は数の集合内単位の関数値であり、低(Low)から高(High)への順序で配列する必要があり、 $B n$ 及び $A n$ は当量用量であり、 $A m$ 及び $B m$ は当量用量である。

【数2】

$$\begin{matrix} L o \\ H i \end{matrix} \cdot \cdot \cdot (2)$$

【0058】

したがって、2つの薬をある確定した用量で併用する時に( $A m$ 及び $B n$ )、予期相加効果値は一つの範囲、即ち数の集合である。2つの予期相加効果値は、この集合の境界値であり、それぞれ全ての薬効実行単位が100%の $A m$   $B n$ であることと、100%の $B n$   $A m$ であることとを表し、その間の数値範囲は異なる割合の $A m$   $B n$ 及び $B n$   $A m$ 薬効実行単位の薬効の累積和である。予期相加効果値は、従来技術のような直線ではなく、この数の集合の範囲内に用量反応曲バンドの関係とより一致する。

【0059】

任意に、併用薬は、第1成分薬A及び第2成分薬Bを含み、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップの前に、処理方法は、複数本の当量用量反応曲線を作成するステップをさらに含み、複数本の当量用量反応曲線を作成するステップは、第1成分薬Aの第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ を取得するステップと、第2成分薬Bの第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ を取得するステップと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの併用用量 $A m$ での効果値 $f(A m)$ を検索又は計算するステップと、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における効果値 $f(A m)$ と同じである第2成分薬Bの効果値 $g(B m)$ が対応する当量用量値 $B m$ を検索又は計算するステップと、第2成分薬Bの併用用量 $B n$ と当量用量 $B m$ との合計用量( $B n + B m$ )を計算するステップと、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における第2成分薬Bの用量が合計用量( $B n + B m$ )である時に対応する効果値 $g(B n + B m)$ を検索又は計算するステップと、効果値 $g(B n + B m)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(A m + B n)$ に変換するステップと、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第1当量用量反応曲線 $Y(A m + B n) = g(B n + B m)$ を作成するステップと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における効果値 $g(B n)$ と同じである第1成分薬Aの効果値 $f(A n)$ が対応する当量用量値 $A n$ を検索又は計算するステップと、第1成分薬Aの併用用量 $A m$ と当量用量 $A n$ との合計用量( $A m + A n$ )を計算するステップと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの用量が合計用量( $A m + A n$ )である時に対応する効果値 $f(A m + A n)$ を検索又は計算するステップと、効果値 $f(A m + A n)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(A m + B n)$ に変換するステップと、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第2当量用量反応曲線 $Y(A m + B n) = f(A m + A n)$ を作成するステップと、を含む。

【0060】

上記当量用量反応曲線を作成するプロセスは、第1成分薬Aの併用用量により生じる効果を第2成分薬Bに当量換算し、即ち、併用薬の予期相加効果を、第2成分薬Bの合計用量に対応する効果値に当量換算する。同様に、第2成分薬Bの併用用量により生じる効果を第1成分薬Aに当量換算する場合に、上記ステップを繰返すことによって、作成した当量用量反応曲線は、第2成分薬Bの併用用量により生じる効果を第1成分薬Aに当量換算し、併用薬の予期相加効果を第1成分薬Aの合計用量に対応する効果値に当量換算したものである。2つの薬物を併用する時の投薬順序も、Aを使用してからBを使用する、又はBを使用してからAを使用すると、違うパターンがあるので、併用薬の予期相加効果の当量用量反応曲線は上記のように2本ある。このように、上記2本の当量用量反応曲線で囲まれてなる用量反応曲バンドは、2つの薬を併用する時の予期相加効果の用量反応曲バンドである。

【0061】

上記2つの薬を併用する予期相加効果の当量用量反応曲線を作成するステップと同様に、3つの薬を併用する予期相加効果は、任意2つの薬の相加効果を基に、3番目の薬物が自身の用量反応曲線に沿って自身の用量に達する時の薬効である。即ち、該併用薬の予期相加効果を3番目の薬物の用量反応曲線に当量用量の換算した後に、この当量用量と3番目の薬物用量とを併せ、3番目の薬物の用量反応関係関数に従って得られた関数値は、3つの薬を併用する予期相加効果値である。逆も同様に、一つの薬物効果に基づいて、任意に相加する他の2つの薬が自身の相加効果の用量反応曲線において自身の用量に達する時の薬効レベルである。ここで、任意2つの薬の相加効果は、上記した併用薬が第1成分薬A及び第2成分薬Bの2つの薬を含む場合に得られる予期相加効果曲バンドである。つまり、3つの薬を併用する予期相加効果は、任意2つの薬をその併用用量に応じてそのうちの1つの成分薬に変換する時の当量用量反応曲線を基に、3番目の薬物が自身の用量反応曲線に沿って自身の用量に達する時の薬効レベルである。逆も同様である。

10

**【0062】**

薬物a、薬物b及び薬物cは、3つの異なる投薬順序の組合せがあり、それぞれ $(a + b) + c$ 、 $(a + c) + b$ 、 $(b + c) + a$ である。各投薬順序の組合せについて、上記第1成分薬A及び第2成分薬Bの当量換算原則に従って、第1成分薬を薬物 $(a + b)$ 、 $(a + c)$ 及び $(b + c)$ に更新すると、 $(a + b) + c$ の順序の組合せの予期相加効果として、 $(a + b)$ をcの当量用量反応曲線に当量換算してもよいし、 $(a + b)$ の当量用量反応曲線に当量換算してもよい。また、 $(a + b)$ の当量用量反応曲線は、さらにaの当量用量反応曲線に当量換算してもよいし、bの当量用量反応曲線に当量換算してもよい。よって、 $(a + b) + c$ の併用薬の予期相加効果は、当量用量反応曲線が4本ある。上記用薬組合せの違いによって、上記当量用量反応曲線を作成するプロセスを繰返すと、12本の当量用量反応曲線を得る。そのうちの最も外縁にある2本で囲まれてなる曲バンドは、3つの薬を併用する予期相加効果の用量反応曲バンドである。

20

**【0063】**

上記の2つの薬の併用及び3つの薬の併用時の予期相加効果の当量用量反応曲線を作成するステップと同様に、4つの薬を併用する時の予期相加効果の計算は、2つのケースの合計である。1)任意3つの薬の相加効果を基に、4番目の成分薬が自身の用量反応曲線に沿って自身の用量に達する時の薬効レベルである。即ち、該併用薬の予期相加効果を4番目の成分薬の用量反応曲線に当量用量の換算した後に、この当量用量と4番目の成分薬の用量とを併せ、4番目の成分薬の用量反応関係関数に従って得られた関数値は、4つの薬を併用する予期相加効果値である。逆も同様に、一つの薬物効果に基づいて、任意に相加する3つの薬が自身の相加効果の用量反応曲線において自身の用量に達する時の薬効レベルである。2)任意2つの薬の相加効果に基づいて、他の2つの薬のコンビネーションが自身の用量反応曲バンドにおいて達する自身の薬効レベルであり、当量換算原則は上記と同様である。

30

**【0064】**

5つ、6つ、・・・n種の薬物を併用する場合に、併用する薬の種類の違い、形成される薬物の組合せの数、及び薬物の組合せ順序の違いによって、上記の当量用量反応曲線の作成ステップを繰返して実行し、逐次反復するだけで、全ての当量用量反応曲線を作成することができる。そして、全ての当量用量反応曲線のうちの最も外縁の曲線で囲まれてなる曲バンドを取得することで、多剤併用の予期相加効果の用量反応曲バンドを得ることができる。

40

**【0065】**

以上から分かるように、併用薬が2種類、3種類、4種類、ひいてはn種類であっても、その当量用量反応曲線の作成ステップには、いずれも2つの薬の間の相互な当量換算によって当量用量反応曲線を作成するステップが含まれるので、上記実施例に記載された当量用量反応曲線の作成ステップは、全ての2種類以上の併用薬の当量用量反応曲線の作成が共有するステップを包含する。よって、 $n(n - 2)$ 種の併用薬予期相加効果の用量反応曲バンドを取得する時の、上記の当量用量反応曲線の作成を利用するステップは、いず

50

れも本願の範囲内に入る。

【0066】

任意に、併用薬の薬効出力結果が相乗である場合に、併用薬の薬効として相乗を出力するステップの後に、上記処理方法は、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第1用量範囲を計算するステップと、第1用量範囲をある1つの目標成分薬の相乗用量範囲として出力するステップと、をさらに含む。

【0067】

具体的に、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの関数関係によって、ある1つの目標成分薬の実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの交点における用量を算出することができ、該用量によって、交点上方に位置する相乗効果に対応する第1用量範囲を算出することができる。

10

【0068】

任意に、ある1つの目標成分薬の相乗用量範囲を出力した後に、上記処理方法は、併用薬中のある1つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するステップと、併用関係に基づいて、併用薬のうちのその他の成分薬の併用条件下での相乗用量範囲を計算するステップと、その他の成分薬の相乗用量範囲を出力するステップと、をさらに含む。

【0069】

具体的に、併用薬中のある1つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するには、先に取得した併用薬中の各成分薬の併用関係によって得ることができる。例えば、併用薬がA、B及びCの3つある場合に、3種の薬を一定の割合である $A : B : C = 2 : 2 : 5$  ( $\mu\text{g} / \text{ml} + \mu\text{g} / \text{ml} + \mu\text{g} / \text{ml}$ ) で併用し、Aを目標成分薬とすると、3種の薬物を併用する予期相加効果曲バンドと実際用量反応関係曲線とが交わる位置での用量によって、併用薬の薬効が相乗である場合の、A成分薬の相乗用量範囲を算出することができる。また、A成分薬とB成分薬が1:1の配合比率関係にあることから、B成分薬の相乗用量範囲を得ることができる。同様に、A成分薬とC成分薬が2:5の配合比率関係にあることから、C成分薬の相乗用量範囲を得ることができる。

20

【0070】

同様に、併用薬を他の併用条件で併用する場合に、具体的な併用条件の違いに応じて、その他の成分薬の相乗用量範囲を得ることができる。例えば、A及びBの2つの薬を併用する場合に、一定な $1\text{ ng} / \text{ml}$ 濃度のAと、異なる濃度 ( $\mu\text{g} / \text{ml}$ ) のB薬  $\mu\text{g} / \text{ml}$  とを併用すると、目標薬物であるBの相乗用量範囲を算出した時に、A成分薬の相乗用量範囲は併用された一定の用量である。

30

【0071】

各組成の相乗用量範囲を得ると、得られる各組成の相乗用量範囲を加算することによって、併用薬の薬効が相乗な相乗用量範囲を得ることができる。実際の応用において、配合剤の開発、毒性学の研究及び環境評価の要求に応じて、上記目標薬物の相乗用量範囲及び関連する用量組合せ指数及び/又は効果組合せ指数を得ることも可能である。

【0072】

40

任意に、併用薬の薬効出力結果が拮抗である場合に、併用薬の薬効として拮抗を出力するステップの後に、上記処理方法は、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第2用量範囲を計算するステップと、第2用量範囲をある1つの目標成分薬の拮抗用量範囲として出力するステップと、をさらに含む。

【0073】

具体的に、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第2用量範囲を計算する計算方法として、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの交差位置に対応する用量から、効果が該用量反応の下方に位置する用量の範囲を、ある1つの目標成分薬の拮抗用量範囲として得ることもできる。実際の応

50

用において、配合剤の開発、毒性学の研究及び環境評価の要求に応じて、標薬物の拮抗用量範囲を得ることも可能である。

【 0 0 7 4 】

任意に、ある 1 つの目標成分薬の拮抗用量範囲を出力した後に、該処理方法は、併用薬中のある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するステップと、併用関係に基づいて併用薬のうちその他の成分薬の併用条件下での拮抗用量範囲を計算するステップと、その他の成分薬の拮抗用量範囲を出力するステップと、をさらに含む。

【 0 0 7 5 】

他の組成の拮抗用量範囲は、相乗用量範囲の計算方法と同様に、併用薬のうちの各成分薬の間の併用関係に基づいて、ある 1 つの目標成分薬の拮抗用量範囲を得てから、上記相乗用量範囲と同じ計算方法に従ってその他の成分薬の拮抗用量範囲を得る。

10

【 0 0 7 6 】

任意に、併用薬の薬効出力結果が相加である場合に、併用薬の薬効として相加を出力するステップの後に、処理方法は、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する時に対応するある 1 つの目標成分薬の第 3 用量範囲を計算するステップと、第 3 用量範囲をある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲として出力するステップと、をさらに含む。

【 0 0 7 7 】

ある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲は、その相乗用量範囲の計算方法と同様に、実際用量反応曲線と用量反応曲バンドとの交点は、併用薬が相加効果である時の該ある 1 つの目標成分薬の最小用量及び最大用量であり、2 つの用量の間の用量は相加効果の用量範囲である。

20

【 0 0 7 8 】

任意に、ある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲を出力した後、処理方法は、併用薬中のある 1 つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するステップと、併用関係に基づいて併用薬のうちその他の成分薬の併用条件下での相加用量範囲を計算するステップと、その他の成分薬の相加用量範囲を出力するステップと、をさらに含む。

【 0 0 7 9 】

その他の成分薬の相加用量範囲は、相乗用量範囲の計算方法と同様に、併用薬のうちの各成分薬の間の併用関係に基づいて、上記ある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲を得た後に、上記相乗用量範囲と同じ計算方法に従ってその他の成分薬の相加用量範囲を得る。

30

【 0 0 8 0 】

任意に、併用薬が第 1 成分薬 A 及び第 2 成分薬 B を含む場合に、上記のある 1 つの目標成分薬の相加用量範囲の計算は、上記に記載される実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの交点における用量から計算する以外に、以下のステップを実行することによって実現することもできる。

【 0 0 8 1 】

上記合計用量  $(B_n + B_m)$  の変化数値を横軸とし、併用薬実際効果値及び予期相加効果値をそれぞれ縦軸として、第 1 合併用量実際効果曲線  $Y' (A_m + B_n) = g (B_n + B_m)$  及び第 1 合併用量予期相加効果曲線  $Y'' (A_m + B_n) = p (B_n + B_m)$  を作成する。

40

【 0 0 8 2 】

上記第 1 合併用量実際効果曲線  $Y' (A_m + B_n) = g (B_n + B_m)$  及び第 1 合併用量予期相加効果曲線  $Y'' (A_m + B_n) = p (B_n + B_m)$  の交点に対応する効果値  $Y (A_m + B_n)_1$  を計算する。

【 0 0 8 3 】

併用薬実際効果値が第 1 成分薬 A の用量によって変化する実際用量反応関係曲線  $Y (A_m + B_n) = h (m)$  を取得する。

【 0 0 8 4 】

50

上記実際用量反応関係曲線  $Y(Am + Bn) = h(m)$  において、上記効果値  $Y(Am + Bn)_1$  が対応する第1成分薬Aの併用用量  $Am_1$  を計算する。

【0085】

上記合計用量  $(An + Am)$  の変化数値を横軸とし、併用薬実際効果値及び予期相加効果値をそれぞれ縦軸として、第2合併用量実際効果曲線  $Y'(Am + Bn) = f(Am + An)$  及び第2合併用量予期相加効果曲線  $Y''(Am + Bn) = q(Bn + Bm)$  を作成する。

【0086】

上記第2合併用量実際効果曲線  $Y'(Am + Bn) = f(Am + An)$  及び第2合併用量予期相加効果曲線  $Y''(Am + Bn) = q(Bn + Bm)$  の交点に対応する効果値  $Y(Am + Bn)_2$  を計算する。

10

【0087】

上記実際用量反応関係曲線  $Y(Am + Bn) = h(m)$  において、上記効果値  $Y(Am + Bn)_2$  が対応する第1成分薬Aの併用用量  $Am_2$  を計算する。

【0088】

上記併用用量  $Am_1$  と併用用量  $Am_2$  の間の用量を、併用薬の薬効が相加効果である時の第1成分薬Aの用量範囲とする。

【0089】

第1成分薬Aと第2成分薬Bの間の併用関係によって、併用薬の薬効が相加効果である時に第2成分薬Bの用量範囲を計算する。

20

【0090】

上記相加効果の場合の各組成間の用量範囲の計算方法は、3種類及び3種類以上の成分薬の併用に同様に適用できる。併用薬の種類が2種類以上の場合に、上記ステップによって複数の第1成分薬Aの併用用量  $Am_1$  及び  $Am_2$  の相加効果用量値からなるような集合を得ることができ、該集合から、最小値及び最大値を2種類以上の併用薬相加効果の用量範囲として選択する。同様に、他の組成の相加効果用量範囲は、併用条件によって算出することができる。この方法は、相加効果用量範囲の計算にとってより便利である。

【0091】

任意に、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップは、ある1つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する併用薬の用量反応曲バンドの範囲内の予期相加効果の最小値及び最大値を取得するステップと、ある1つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する併用薬の実際用量反応関係曲線での実際効果値を取得するステップと、実際効果値と予期相加効果の最小値との第1比を計算するステップと、実際効果値と予期相加効果の最大値との第2比を計算するステップと、第1比及び第2比をそれぞれ  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  としてマークするステップと、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに1よりも大きければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するステップと、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに1よりも小さければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するステップと、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  のうち何れかが1又は1であれば、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するステップと、を含む。

30

40

【0092】

上記実施例によれば、所定の用量で、異なる効果値レベルでの実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの間の位置関係を判断するに便利である。同じ用量とする場合に、実際用量反応関係曲線上の対応する効果値を用量反応曲バンド上の対応する予期相加効果の最小値及び最大値とそれぞれに比較すると、用量に基づく組合せ指数  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  を得る。また、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  がともに1よりも大きいことにより、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると判断でき、ともに1よりも小さいことにより、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると判断でき、 $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  のうち何れかが1であり、又は  $CI_{d1}$  及び  $CI_{d2}$  のうち何れかが1であることにより、そのうちの一つの実実際効果値が予期相加効果の用量反応曲

50

バンドに位置し、相加効果であることを示す。

#### 【0093】

任意に、第1比及び第2比をそれぞれ $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ としてマークするステップの後に、上記処理方法は、 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ を出力するステップをさらに含む。このステップによって、実際配合剤の開発、毒性学の研究及び環境評価への応用において、実際の薬物の併用状況によって、用量組合せ指数を得る。

#### 【0094】

任意に、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップは、併用薬が用量反応曲バンドにおいて特定の効果を生じる時に対応するある1つの目標成分薬の用量の最小値及び最大値を取得するステップと、併用薬が実際用量反応関係曲線において特定の効果を生じる時に必要な実際併用用量を取得するステップと、実際併用用量と最小値との第3比を計算するステップと、実際併用用量と最大値との第4比を計算するステップと、第3比及び第4比をそれぞれ $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ としてマークするステップと、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ がともに1よりも小さければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するステップと、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ がともに1よりも大きければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するステップと、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ のうち何れか一つが1又は1であれば、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するステップと、を含んでもよい。

#### 【0095】

上記実施例によれば、所定の薬効レベルで、異なる用量範囲内の実際用量反応曲線と用量反応曲バンドとの間の位置関係を比較することに便利である。特定の薬効値、例えば $ED_{50}$ とする場合に、併用薬の用量反応関係曲バンドにおける縦軸が50である箇所に、横軸に平行する直線を引き、用量反応曲バンド及び実際用量反応曲線とA、B及びCの三点でそれぞれに交差することにより、A、B及びCの三点が対応する横軸の数値を得て、仮に、それぞれに1.012、1.321及び1.450とする。つまり、薬効 $ED_{50}$ で、ある1つの目標成分薬の予期相加効果の用量の最小値が1.012であり、最大値が1.321であり、実際効果の用量が1.450である。 $CI_{e1} = 1.450 / 1.012 > 1$ 、 $CI_{e2} = 1.450 / 1.321 > 1$ であることから、同じ薬効を生じる時に、実際に必要なある1つの目標成分薬の用量が予期される必要用量よりも大きいので、該効果値において、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置し、薬効が拮抗であることを示す。同様に、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ が1よりも小さければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると確定し、1よりも大きければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると確定し、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ が1であれば、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定する。

#### 【0096】

上記実施例の位置関係比較方法は、用量反応曲バンドに基づくものである。同じ用量条件又はある1つの所定の薬効レベルで、用量反応曲バンドにおける予期相加効果との間の2つの効果値又は2つの用量値によって、併用薬の組合せ指数から併用薬の薬効をより精確に、定量的に検出することができる。例えば、 $CI_{e1} < 1$ 且つ $CI_{e2} < 1$ である場合に、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置し、併用薬の薬効が相乗に属すると確定する。 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ の具体的数値が1から離れるほどに、併用薬の相乗が強くなることを示す。 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ の具体的数値が1に近接するほどに、併用薬の相乗効果が弱くなることを示す。よって、併用薬の薬効レベルを定量的に検出することができる。

#### 【0097】

任意に、第3比及び第4比をそれぞれ $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ としてマークするステップの後に、上記処理方法は、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ を出力するステップをさらに含むことを特徴とする。実際の応用中の配合剤の開発、毒性学の研究及び環境評価の要求に応じて、



効果組合せ指数を得ることができる。

【 0 0 9 8 】

なお、前述の各方法実施例について、記載の便宜上、一連の動作の組合せとして表現したが、当業者であれば、本願は、ここに記載される動作の順序によって制限されず、本願によって、いくつかのステップは、他の順序で又は同時に行うこともできることが分かるはずである。また、当業者であれば、明細書に記載される実施例は、いずれも好ましい実施例であり、それらに関連する動作は、必ずしも本願にとって必須なものであるとは限らないことが分かるはずである。

【 0 0 9 9 】

以上の実施形態の記載により、当業者は、上記実施例の併用薬の薬効の処理方法がソフトウェアと必要な通用ハードウェアプラットフォームによって実現することができ、勿論、ハードウェアによって実現してもよいが、大抵の場合に、前者の方がより好ましい実施形態であることがよく分かるはずである。このような知見から、本願の技術手段は、実質的に、或いは、従来技術に対して貢献する部分は、ソフトウェア製品の形で実現することができる。このコンピュータソフトウェア製品は、記憶媒体（例えばROM / RAM、磁気ディスク、光ディスク）に記憶され、端末デバイス（例えば、携帯電話、コンピュータ、サーバ、又はネットワークデバイス等）に、本願の各実施例に記載される方法を実行させるための複数のコマンドを含む。

【 0 1 0 0 】

本願の実施例によれば、併用薬の薬効の処理装置をさらに提供する。図2に示すように、該処理装置は、第1取得モジュール10、第2取得モジュール30、第1比較モジュール50、第1出力モジュール71、第2出力モジュール73及び第3出力モジュール75を備える。

【 0 1 0 1 】

第1取得モジュール10は、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するためのものである。用量反応曲バンドが、複数本の当量用量反応曲線のうち、最も外縁の2本で囲まれてなり、当量用量反応曲線のそれぞれは、併用薬中のある1つの目標成分薬の用量を横軸とし、併用薬を任意の一つの成分薬に当量換算して得られた予期相加効果を縦軸として作成した曲線である。当量換算は併用薬のうち各成分薬の投薬順序に従って当量換算する。

【 0 1 0 2 】

第2取得モジュール30は、併用薬の実際効果値が併用薬のうちのある1つの目標成分薬の用量に応じて変化された実際用量反応関係曲線を取得するためのものである。

【 0 1 0 3 】

第1比較モジュール50は、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較するためのものである。

【 0 1 0 4 】

第1出力モジュール71は、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する場合に、併用薬の薬効として相乗を出力するためのものである。

【 0 1 0 5 】

第2出力モジュール73は、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する場合に、併用薬の薬効として拮抗を出力するためのものである。

【 0 1 0 6 】

第3出力モジュール75は、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する場合に、併用薬の薬効として相加を出力するためのものである。

【 0 1 0 7 】

本願の上記実施例方案において、第1取得モジュール及び第2取得モジュールによって、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンド及び実際用量反応関係曲線をそれぞれ取得した後に、第1比較モジュールによって実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドの位置関係を比較することによって、比較結果を得る。最後に、比較結果の違いによって、第1出

10

20

30

40

50

カモジュール、第2出力モジュール又は第3出力モジュールによって併用薬の薬効の違いをそれぞれに出力する。

【0108】

上記実施例方案において、併用薬の用量反応曲バンドは、数学関数によって併用薬の予期相加効果を示すことができるだけでなく、該用量反応曲バンドは、薬物の用量反応関係及び多剤併用時の薬効学の特徴に適している。さらに、用量反応曲バンドは、薬効を発揮する順序の併用薬の薬効に対する影響及び薬効実行単位が併用薬のうちの各成分薬を実行する前後順序の最終併用薬の薬効に対する影響を総合した。したがって、併用薬の用量反応曲バンドと実際用量反応関係曲線の間の位置関係を利用して比較することによって、併用薬の薬効を精確に得ることができるばかりでなく、併用薬に関連する各種の指標を得ることもできる。

10

【0109】

具体的に、第1取得モジュールが併用薬のうちの各成分薬の用量反応関係曲線を取得した後、当量換算の原則により、併用薬の予期相加効果を、各成分薬の予期相加効果に当量換算し、そして、各併用薬の予期相加効果がある1つの目標成分薬の用量によって変化される当量用量反応曲線を作成する。次いで、複数本の当量用量反応曲線のうちの最も外縁にある2本で囲まれてなる曲バンドを取得することによって、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを得る。同時に、第2取得モジュールが併用薬の実際効果値が併用薬中のある1つの目標成分薬の用量に応じて変化された実際用量反応関係曲線を取得した後に、第1比較モジュールによって、用量反応曲バンドと実際用量反応曲線との間の位置関係を比較するステップを実行する。最後に、実際用量反応曲線が用量反応曲バンドの上方、下方又は範囲内に位置するかによって、対応的に、第1出力モジュール、第2出力モジュール又は第3出力モジュールによって、併用薬の薬効として相乗、拮抗又は相加をそれぞれに出力する。

20

【0110】

上記実施例において、併用薬の種の数及び成分薬の組合せ順序の違いに基づいて、併用薬の予期相加効果をそれぞれ各々の成分薬の当量用量反応曲線に当量換算することによって、得られる併用薬の予期相加効果の用量反応曲線は、いずれも各々の成分薬自身の用量反応曲線と同じであるようにされる。相加効果は、ゼロ相互作用であるため、複数の薬物が同時に生体組織におけるそれぞれの薬効実行単位に曝される場合に、薬効が作用を発揮する前後順序はランダムである。そのため、併用薬の予期相加効果は、全ての薬効実行単位の効果の合計である。一つの薬効実行単位が表す薬効発揮順序は、第1成分薬Aが効果を発揮した上で、BがB自身の用量反応曲線に従って自身の用量の効果を発揮する。また、もう一つの薬効実行単位では、第2成分薬Bが効果を発揮した上で、AがA自身の用量反応曲線に従って自身の用量の効果を発揮する可能性がある。

30

【0111】

したがって、2つの薬をある確定した用量で併用する時に(A<sub>m</sub>及びB<sub>n</sub>)、予期相加効果値は一つの範囲、即ち数の集合である。2つの予期相加効果値は、この集合の境界値であり、それぞれ全ての薬効実行単位が100%のA<sub>m</sub> B<sub>n</sub>であることと、100%のB<sub>n</sub> A<sub>m</sub>であることとを表し、その間の数値範囲は異なる割合でのA<sub>m</sub> B<sub>n</sub>及びB<sub>n</sub> A<sub>m</sub>薬効実行単位の薬効の累積和である。予期相加効果値は、従来技術のような直線ではなく、この集合の範囲内に用量反応曲バンドの関係とより一致する。

40

【0112】

第1取得モジュールにおいて、用量反応曲バンドの取得プロセスは、複数本の当量用量反応曲線を作成することによって形成することができ、当量用量反応曲線の作成は、当量用量反応曲線作成モジュールによって実現することができる。

【0113】

任意に、併用薬は、第1成分薬A及び第2成分薬Bを含み、上記処理装置は、第1取得モジュールが併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップの前に、複数本の当量用量反応曲線を作成するための当量用量反応曲線作成モジュールをさらに含む。

50

当量用量反応曲線作成モジュールは、第1取得ユニット、第2取得ユニット、第1検索ユニット、第2検索ユニット、第1計算ユニット、第3検索ユニット、第1変換ユニット、第1曲線作成ユニット、第4検索ユニット、第5検索ユニット、第2計算ユニット、第6検索ユニット、第2変換ユニット及び第2曲線作成ユニットを備える。ここで、第1取得ユニットは、第1成分薬Aの第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ を取得するためのものである。第2取得ユニットは、第2成分薬Bの第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ を取得するためのものである。第1検索ユニットは、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの併用用量 $m$ での効果値 $f(Am)$ を検索するためのものである。第2検索ユニットは、検索第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における効果値 $f(Am)$ と同じである第2成分薬Bの効果値 $g(Bm)$ が対応する当量用量値 $Bm$ を検索又は計算するためのものである。第1計算ユニットは、第2成分薬Bの併用用量 $n$ と当量用量 $Bm$ との合計用量を計算するためのものである。第3検索ユニットは、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における第2成分薬Bの用量が合計用量である時に対応する効果値 $g(Bn + Bm)$ を検索するためのものである。第1変換ユニットは、効果値 $g(Bn + Bm)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(Am + Bn)$ に変換するためのものである。第1曲線作成ユニットは、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第1当量用量反応曲線 $Y(Am + Bn) = g(Bn + Bm)$ を作成するためのものである。第4検索ユニットは、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における第2成分薬Bの併用用量 $Bn$ での効果値 $g(Bn)$ を検索又は計算するためのものである。第5検索ユニットは、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における効果値 $g(Bn)$ と同じである第1成分薬Aの効果値 $f(An)$ に対応する当量用量値 $An$ を検索又は計算するためのものである。第2計算ユニットは、第1成分薬Aの併用用量 $Am$ と当量用量 $An$ との合計用量 $(Am + An)$ を計算するためのものである。第6検索ユニットは、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの用量が合計用量 $(Am + An)$ である時に対応する効果値 $f(Am + An)$ を検索又は計算するためのものである。第2変換ユニットは、効果値 $f(Am + An)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(Am + Bn)$ に変換するためのものである。第2曲線作成ユニットは、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第2当量用量反応曲線 $Y(Am + Bn) = f(Am + An)$ を作成するためのものである。

【0114】

上記実施例において、当量用量反応曲線作成モジュールは、第1取得ユニット、第2取得ユニットによって、2つの成分薬の用量反応関係曲線をそれぞれに取得し、そして、第1検索ユニット、第2検索ユニット及び第1計算ユニットによって、第1成分薬Aの併用用量により生じる効果を第2成分薬Bに当量換算し、次いで、第3検索ユニットによって検索することで、併用薬の予期相加効果を第2成分薬Bの合計用量に当量換算した時に対応する効果値を得る。その後、第1変換ユニットによって、第2成分薬Bの合計用量に対応する効果値を併用薬の予期相加効果に変換し、最後に、第1曲線作成ユニットによって、併用薬の予期相加効果が第1成分薬Aの用量によって変化する第1当量用量反応曲線 $Y(Am + Bn) = g(Bn + Bm)$ を作成する。第4検索ユニットは、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における第2成分薬Bの併用用量 $Bn$ での効果値 $g(Bn)$ を検索又は計算するためのものであり、第5検索ユニットは、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における効果値 $g(Bn)$ と同じである第1成分薬Aの効果値 $f(An)$ が対応する当量用量値 $An$ を検索又は計算するためのものであり、第2計算ユニットは、第1成分薬Aの併用用量 $Am$ と当量用量 $An$ との合計用量 $(Am + An)$ を計算するためのものであり、第6検索ユニットは、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの用量が合計用量 $(Am + An)$ である時に対応する効果値 $f(Am + An)$ を検索又は計算するためのものである。次いで、第2変換ユニットによって、効果値 $f(Am + An)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(Am + Bn)$ に変換し、最後に、第2曲線作成ユニットによって、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第2当量用量反応曲線 $Y(Am + Bn) = f(Am + An)$ を作成する。

【0115】

2種の薬物を併用する場合に、第1成分薬A及び第2成分薬Bは、ある2種の特定薬に限られず、成分薬の種類及び順序の違いによって常に更新されるものである。したがって、上記当量用量反応曲線作成モジュールにおいて、第1成分薬A及び第2成分薬Bの用量反応関係曲線情報も、薬物種類及び順序の違いによって随時に更新される。例えば、第2成分薬Bが第1成分薬Aに更新される場合、上記当量用量反応曲線作成モジュールが併用薬の薬効を第1成分薬Aの当量用量反応に当量換算した曲線を作成する。第1取得モジュールは、当量用量反応曲線作成モジュールによって各当量用量反応曲線をそれぞれに作成し、第1取得モジュールは、全ての当量用量反応曲線のうちの最も外縁にある2本の当量用量反応曲線を取得することによって、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを得ることができる。

10

**【0116】**

同様に、第1成分薬Aが(a + b)2種の薬のコンビネーションに更新され、第2成分薬が3番目の薬cに更新される場合に、或いは、4種の薬、5種の薬、……、n種の薬を併用した場合に、薬物のコンビネーション順序を更新し、上記当量用量反応曲線作成モジュールを繰返して作動させ、逐次反復するだけで、全ての当量用量反応曲線を作成することができる。そして、全ての当量用量反応曲線のうちの最も外縁の曲線で囲まれてなる曲バンドを取得することで、多剤併用の予期相加効果の用量反応曲バンドを得ることができる。

**【0117】**

任意に、上記処理装置は、第1計算モジュール及び第4出力モジュールをさらに備える。また、第1計算モジュールは、第1出力モジュールが併用薬の薬効として相乗を出力した後に、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第1用量範囲を計算するためのものである。第4出力モジュールは、第1用量範囲をある1つの目標成分薬の相乗用量範囲として出力するためのものである。

20

**【0118】**

具体的に、第1計算モジュールは、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの関数関係によって、有る1つの目標成分薬の実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの交点における用量を算出することができる。さらに、この用量によって、交点の上方に位置する相乗効果に対応する第1用量範囲を算出することができる。

**【0119】**

任意に、上記処理装置は、第4出力モジュールが第1用量範囲をある1つの目標成分薬の相乗用量範囲として出力した後に、併用薬中のある1つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するための第3取得モジュールと、併用関係に基づいて、併用薬のうちその他の成分薬の併用条件下での相乗用量範囲を計算するための第2計算モジュールと、その他の成分薬の相乗用量範囲を出力するための第5出力モジュールと、をさらに備える。

30

**【0120】**

具体的に、第3取得モジュールは、併用薬のうちの各成分薬の併用関係によって併用薬中のある1つの目標成分薬とその他の成分薬の間の併用関係を得る。例えば、併用薬がA、B及びCの3種類である場合に、3種の薬を一定の割合であるA : B : C = 2 : 2 : 5 (  $\mu\text{g}/\text{ml} + \mu\text{g}/\text{ml} + \mu\text{g}/\text{ml}$  ) で併用し、Aを目標成分薬とすると、3種の薬物を併用する予期相加効果曲バンドと実際用量反応関係曲線とが交わる位置での用量によって、併用薬の薬効が相乗である場合の、A成分薬の相乗用量範囲を算出することができる。また、A成分薬とB成分薬が1 : 1の配合比率関係にあることから、第3取得モジュールは、A成分薬とB成分薬の1 : 1の配合比率関係を得ることができる。そして、第2計算モジュールは、第4出力モジュールが出力したある1つの目標成分薬の相乗用量範囲によって、成分薬Bの相乗用量範囲を算出する。同様に、A成分薬とB成分薬が2 : 5の配合比率関係にあることから、C成分薬の相乗用量範囲を得ることもできる。

40

**【0121】**

同様に、併用薬を他の併用条件下で併用する場合に、具体的な併用条件の違いに応じて

50

、その他の成分薬の相乗用量範囲を得ることができる。例えば、A及びBの2つの薬を併用する場合に、一定な $1\text{ ng/ml}$ の濃度のAと異なる濃度( $\mu\text{g/ml}$ )のB薬 $\mu\text{g/ml}$ と併用すると、目標薬物であるBの相乗用量範囲を算出した時に、A成分薬の相乗用量範囲は併用された一定の用量である。

【0122】

各組成の相乗用量範囲を得ると、得られる各組成の相乗用量範囲を併用関係に従って併用すれば、併用薬の薬効が相乗である相乗用量範囲を得ることができる。

【0123】

任意に、処理装置は、上記第2出力モジュールが上記併用薬の薬効を拮抗として出力した後に、実用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第2用量範囲を計算するための第3計算モジュールと、第2用量範囲をある1つの目標成分薬の拮抗用量範囲として出力するための第6出力モジュールと、をさらに備える。

10

【0124】

具体的に、第3計算モジュールが実用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第2用量範囲を計算する方法として、実用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの交差位置に対応する用量から、効果が該用量反応の下方に位置する用量の範囲を、ある1つの目標成分薬の拮抗用量範囲として得ることもできる。

【0125】

20

任意に、処理装置は、上記第6出力モジュールが上記第2用量範囲をある1つの目標成分薬の拮抗用量範囲として出力した後に、併用薬中のある1つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するための第4取得モジュールと、併用関係に基づいて併用薬のうちその他の成分薬の併用条件下での拮抗用量範囲を計算するための第4計算モジュールと、その他の成分薬の拮抗用量範囲を出力するための第7出力モジュールと、をさらに備える。

【0126】

具体的に、上記第4取得モジュール及び第4計算モジュールが他の組成の拮抗用量範囲を計算する方法は、相乗用量範囲の計算方法と同様に、併用薬のうちの各成分薬の間の併用関係に基づいて、ある1つの目標成分薬の拮抗用量範囲を得てから、上記相乗用量範囲と同じ計算方法に従ってその他の成分薬の拮抗用量範囲を得る。

30

【0127】

任意に、第3出力モジュールの後に、処理装置は、上記第3出力モジュールが上記併用薬の薬効として相加を出力した後に、実用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する時に対応するある1つの目標成分薬の第3用量範囲を計算するための第5計算モジュールと、第3用量範囲をある1つの目標成分薬の相加用量範囲として出力するための第8出力モジュールと、をさらに備える。

【0128】

具体的に、第5計算モジュールがある1つの目標成分薬の相加用量範囲を計算する方法は、相乗用量範囲を計算する方法と同様に、実用量反応曲線と用量反応曲バンドとの交点は、併用薬が相加効果である時の該ある1つの目標成分薬の最小用量及び最大用量であり、2つの用量の間の用量は相加効果の用量範囲である。

40

【0129】

任意に、第8出力モジュールの後に、処理装置は、上記第8出力モジュールが上記第3用量範囲をある1つの目標成分薬の相加用量範囲として出力した後に、併用薬中のある1つの目標成分薬とその他の成分薬との間の併用関係を取得するための第5取得モジュールと、併用関係に基づいて併用薬のうちその他の成分薬の併用条件下での相加用量範囲を計算するための第6計算モジュールと、その他の成分薬の相加用量範囲を出力するための第9出力モジュールと、をさらに備える。

【0130】

50

具体的に、第5取得モジュール及び第6計算モジュールがその他の成分薬の相加用量範囲を計算する方法は、相乗用量範囲の計算方法と同様に、併用薬のうちの各成分薬の間の併用関係に基づいて、上記ある1つの目標成分薬の相加用量範囲を得た後に、上記相乗用量範囲と同じ計算方法に従ってその他の成分薬の相加用量範囲を得る。

#### 【0131】

任意に、第1比較モジュールは、ある1つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する併用薬の用量反応曲バンドの範囲内の予期相加効果の最小値及び最大値を取得するための第1取得サブモジュールと、ある1つの目標成分薬の特定の併用用量における、対応する併用薬の実際用量反応関係曲線での実際効果値を取得するための第2取得サブモジュールと、実際効果値と予期相加効果の最小値との第1比を計算するための第1計算サブモジュールと、実際効果値と予期相加効果の最大値との第2比を計算するための第2計算サブモジュールと、第1比及び第2比をそれぞれ $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ としてマークするための第1マークサブモジュールと、 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ がともに1よりも大きい場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するための第1確定サブモジュールと、 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ がともに1よりも小さい場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するための第2確定サブモジュールと、 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ のうち何れか一つが1又は1である場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するための第3確定サブモジュールと、を備える。

#### 【0132】

上記実施例によれば、所定の用量で、異なる効果値レベルでの実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの間の位置関係を判断するに便利である。同じ用量とする場合に、実際用量反応関係曲線上の対応する効果値を用量反応曲バンド上の対応する予期相加効果の最小値及び最大値とそれぞれに比較すると、用量に基づく組合せ指数 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ を得る。また、 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ がともに1よりも大きいことにより、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると判断でき、 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ がともに1よりも小さいことにより、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると判断でき、 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ のうち何れか一つが1であり、又は $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ のうち何れか一つが1であることにより、そのうちの一つの実実際効果値が予期相加効果の用量反応曲バンドに位置し、相加効果であることを示す。

#### 【0133】

任意に、上記処理装置は、上記第1マークサブモジュールが上記第1比及び第2比をそれぞれ $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ としてマークした後に、 $CI_{d1}$ 及び $CI_{d2}$ を出力するための第1出力モジュールをさらに備える。該モジュールは、実際の応用における組合せ用量の具体的数値に対する要求に応じて出力することができる。

#### 【0134】

任意に、第1比較モジュールは、併用薬が用量反応曲バンドにおいて特定の効果を生じる時に対応するある1つの目標成分薬の用量の最小値及び最大値を取得するための第3取得サブモジュールと、併用薬が実際用量反応関係曲線において特定の効果を生じる時に必要な実際併用量を取得するための第4取得サブモジュールと、実際併用量と最小値との第3比を計算するための第3計算サブモジュールと、実際併用量と最大値との第4比を計算するための第4計算サブモジュールと、第3比及び第4比それぞれを $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ としてマークするための第2マークサブモジュールと、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ がともに1よりも小さい場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると確定するための第4確定サブモジュールと、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ がともに1よりも大きい場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると確定するための第5確定サブモジュールと、 $CI_{e1}$ 及び $CI_{e2}$ のうち何れか一つが1又は1である場合、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定するための第6確定サブモジュールと、を備える。

## 【0135】

上記実施例によれば、所定の薬効レベルで、異なる用量範囲内の実際用量反応曲線と用量反応曲バンドとの間の位置関係を比較することに便利である。特定の薬効値、例えば  $ED_{50}$  とする場合に、併用薬の用量反応関係曲バンドにおける縦軸が50である箇所に横軸に平行する直線を引き、用量反応曲バンド及び実際用量反応曲線とA、B及びCの三点でそれぞれに交差することにより、A、B及びCの三点が対応する横軸の数値を得て、仮に、それぞれに1.012、1.321及び1.450とする。つまり、薬効  $ED_{50}$  で、ある1つの目標成分薬の予期相加効果の用量の最小値が1.012であり、最大値が1.321であり、実際効果の用量が1.450である。 $CI_{e1} = 1.450 / 1.012 > 1$ 、 $CI_{e2} = 1.450 / 1.321 > 1$  であることから、同じ薬効を生じる時に、実際に必要なある1つの目標成分薬の用量が予期される必要用量よりも大きいので、該効果値において、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置し、薬効が拮抗であることを示す。同様に、 $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  が1よりも小さければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置すると確定し、1よりも大きければ、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置すると確定し、 $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2} = 1$  であれば、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置すると確定する。

10

## 【0136】

上記実施例の位置関係比較方法は、用量反応曲バンドに基づくものである。同じ用量条件又は所定の薬効レベルで、用量反応曲バンドにおける予期相加効果との間の2つの効果値又は2つの用量値によって、併用薬の組合せ指数から併用薬の薬効をより精確に、定量的に検出することができる。例えば、 $CI_{e1} < 1$  且つ  $CI_{e2} < 1$  である場合に、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置し、併用薬の薬効が相乗に属すると確定する。 $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  の具体的数値が1から離れるほどに、併用薬の相乗が強くなることを示す。 $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  の具体的数値が1に近接するほどに、併用薬の相乗効果が弱くなることを示す。よって、併用薬の薬効レベルを定量的に検出することができる。

20

## 【0137】

任意に、上記処理装置は、上記第2マークサブモジュールが第3比及び第4比をそれぞれ  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  としてマークした後に、上記  $CI_{e1}$  及び  $CI_{e2}$  を出力するための第12出力モジュールをさらに備える。該出力モジュールは、実際の応用における効果組合せ指数に対する要求を満たすことができる。

30

## 【0138】

本実施例に提供される各モジュールは、方法実施例における対応するステップで提供される使用方法と同様であり、使用シーンも同様であってもよい。勿論、注意すべきことは、上記モジュールに関する方案は、上記実施例における内容及びシーンに限定されず、また、上記モジュールは、コンピュータ端末又はモバイル端末において実行されることができ、ソフトウェア又はハードウェアによって実現されることができる。

40

## 【0139】

本願の実施例は、コンピュータ端末をさらに提供する。該コンピュータ端末は、コンピュータ端末群のうちの任意一つのコンピュータ端末デバイスであってもよい。任意に、本実施例において、上記コンピュータ端末の替わりに、モバイル端末等の端末デバイスとしてもよい。

## 【0140】

任意に、コンピュータ端末は、プロセッサ、メモリ及び伝送装置を一つ又は複数備えてもよい。

## 【0141】

メモリは、ソフトウェアプログラム及びモジュール、例えば、本願実施例における併用薬の薬効処理方法及び装置に対応するプログラムコマンド/モジュールを記憶するための

50

ものであり、プロセッサは、メモリ内に記憶されているソフトウェアプログラム及びモジュールを実行することによって、各種の機能応用及びデータ処理を実行し、上記の併用薬の薬効処理方法を実現する。メモリは、高速RAMを備えてもよく、また、不揮発性メモリ、例えば一つ又は複数の磁気メモリ装置、フラッシュメモリ、又は他の不揮発性ソリッドメモリを備えてもよい。メモリがプロセッサに対して遠隔的に設けられたメモリを更に備え、これらの遠隔メモリがネットワークを介して、ある端末に接続されているケースもある。上記ネットワークの例として、インターネット、企業内部ネットワーク、ローカルエリアネットワーク、移動通信ネットワーク及びこれらの組合せを含むが、それらに限定されない。

#### 【0142】

プロセッサは、伝送装置によってメモリ記憶の情報及びアプリケーションを呼び出すことで、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップであって、用量反応曲バンドが、複数本の当量用量反応曲線のうち、最も外縁の2本で囲まれてなり、当量用量反応曲線のそれぞれは、併用薬中のある1つの目標成分薬の用量を横軸とし、併用薬を任意の一つの成分薬に当量換算して得られた予期相加効果を縦軸として作成した曲線であり、当量換算は、取得した併用薬における各成分薬の投薬順序に従って当量換算するステップと、併用薬の実際効果値が併用薬中のある1つの目標成分薬の用量に応じて変化した実際用量反応関係曲線を取得するステップと、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップと、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する場合に、併用薬の薬効として相乗を出力し、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する場合に、併用薬の薬効として拮抗を出力し、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する場合に、併用薬の薬効として相加を出力するステップと、を実行することができる。

#### 【0143】

任意に、併用薬は、第1成分薬A及び第2成分薬Bを含み、上記処理方法は、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップの前に、複数本の当量用量反応曲線を作成するステップをさらに含み、複数本の当量用量反応曲線形成を作成するステップは、第1成分薬Aの第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ を取得するステップと、第2成分薬Bの第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ を取得するステップと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの併用用量 $m$ での効果値 $f(Am)$ を検索するステップと、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における効果値 $f(Am)$ と同じである第2成分薬Bの効果値 $g(Bm)$ が対応する当量用量値 $Bm$ を検索するステップと、第2成分薬Bの併用用量 $n$ と当量用量 $Bm$ の合計用量を計算するステップと、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における第2成分薬Bの用量が合計用量である時に対応する効果値 $g(Bn + Bm)$ を検索するステップと、効果値 $g(Bn + Bm)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(Am + Bn)$ に変換するステップと、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第1当量用量反応曲線 $Y(Am + Bn) = g(Bn + Bm)$ を作成するステップと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における効果値 $g(Bn)$ と同じである第1成分薬Aの効果値 $f(Am)$ が対応する当量用量値 $Am$ を検索又は計算するステップと、第1成分薬Aの併用用量 $Am$ と当量用量 $Am$ との合計用量 $(Am + Am)$ を計算するステップと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの用量が合計用量 $(Am + Am)$ である時に対応する効果値 $f(Am + Am)$ を検索又は計算するステップと、効果値 $f(Am + Am)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(Am + Bn)$ に変換するステップと、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第2当量用量反応曲線 $Y(Am + Bn) = f(Am + Am)$ を作成するステップと、を含む。

#### 【0144】

併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドに基づき、併用薬の実際用量反応曲線と対比し、そして、実際用量反応曲線と用量反応曲バンドとの位置関係によって併用薬の薬効を判断する。用量反応曲バンドは、薬物の用量反応関係及び多剤併用時の薬効学の特徴に適し、この実施例の薬効処理方法は、複数種類の薬物を併用する時の投薬順序の違い及び異

10

20

30

40

50



なる薬物の用量反応関係の違いによる併用薬の薬効の影響を総合したので、複数種類（2種類及び2種類以上）の薬物の併用時の薬効の検出を実現できるだけでなく、定量的検出を実現できる。この処理方法は、従来技術では、多剤併用時の薬効を精確に検出できない問題を解決するばかりでなく、検出で得られる併用薬の薬効は、配合剤の開発、毒性学の研究及び環境評価に幅広く応用することができる。また、複数の薬物が異なる併用方式で相乗、相加及び拮抗を生じる用量範囲及び他の薬物併用の関連する指標を定量的に計算することができる。

#### 【0145】

本願の実施例は、記憶媒体をさらに提供する。任意に、本実施例において、上記記憶媒体は、上記実施例に提供される併用薬の薬効処理方法によって実行するプログラムコード

10

#### 【0146】

任意に、本実施例において、上記記憶媒体は、コンピュータネットワークにおけるコンピュータ端末群のうちの何れか一つのコンピュータ端末に設けられてもよく、或いは、モバイル端末群のうちの何れか一つのモバイル端末に設けられてもよい。

#### 【0147】

任意に、本実施例において、記憶媒体は、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドを取得するステップであって、用量反応曲バンドが、複数本の当量用量反応曲線のうち、最も外縁の2本で囲まれてなり、当量用量反応曲線のそれぞれは、併用薬中のある1つの目標成分薬の用量を横軸とし、併用薬を任意の1つの成分薬に当量換算して得られた予期相加効果を縦軸として作成した曲線であり、当量換算は、取得した併用薬における各成分薬の投薬順序に従って当量換算するステップと、併用薬の実際効果値が併用薬のうちのある1つの目標成分薬の用量に応じて変化された実際用量反応関係曲線を取得するステップと、実際用量反応関係曲線と用量反応曲バンドとの位置関係を比較するステップと、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの上方に位置する場合に、併用薬の薬効として相乗を出力し、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの下方に位置する場合に、併用薬の薬効として拮抗を出力し、実際用量反応関係曲線が用量反応曲バンドの範囲内に位置する場合に、併用薬の薬効として相加を出力するステップと、を実行するためのプログラムコードを記憶するように設けられている。

20

#### 【0148】

任意に、記憶媒体は、以下のステップをさらに実行するプログラムコードを記憶するように設けられている。それぞれの当量用量反応曲線を形成するステップは、第1成分薬Aの第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ を取得するステップと、第2成分薬Bの第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ を取得するステップと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの併用用量 $m$ での効果値 $f(Am)$ を検索するステップと、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における効果値 $f(Am)$ と同じである第2成分薬Bの効果値 $g(Bm)$ が対応する当量用量値 $Bm$ を検索するステップと、第2成分薬Bの併用用量 $n$ と当量用量 $Bm$ の合計用量を計算するステップと、第2用量反応関係曲線 $Y = g(x)$ における第2成分薬Bの用量が合計用量である時に対応する効果値 $g(Bn + Bm)$ を検索するステップと、効果値 $g(Bn + Bm)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(Am + Bn)$ に変換するステップと、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第1当量用量反応曲線 $Y(Am + Bn) = g(Bn + Bm)$ を作成するステップと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における効果値 $g(Bn)$ と同じである第1成分薬Aの効果値 $f(Am)$ が対応する当量用量値 $An$ を検索又は計算するステップと、第1成分薬Aの併用用量 $Am$ と当量用量 $An$ の合計用量 $(Am + An)$ を計算するステップと、第1用量反応関係曲線 $Y = f(x)$ における第1成分薬Aの用量が合計用量 $(Am + An)$ である時に対応する効果値 $f(Am + An)$ を検索又は計算するステップと、効果値 $f(Am + An)$ を併用薬の予期相加効果値 $Y(Am + Bn)$ に変換するステップと、併用薬の予期相加効果値が第1成分薬Aの用量によって変化する第2当量用量反応曲線 $Y(Am + Bn) = f(Am + An)$ を作成するステップと、を含む。

30

40

50

## 【 0 1 4 9 】

本願の上記実施例方案において、併用薬の予期相加効果の用量反応曲バンドに基づき、併用薬の実際用量反応曲線と対比し、そして、実際用量反応曲線と用量反応曲バンドとの位置関係によって併用薬の薬効を判断する。用量反応曲バンドは、薬物の用量反応関係及び多剤併用時の薬効学の特徴に適し、この実施例の薬効処理方法は、複数種類の薬物を併用する時の投薬順序の違い及び異なる薬物の用量反応関係の違いによる併用薬の薬効の影響を総合したので、複数種類（2種類及び2種類以上）の薬物の併用時の薬効の検出を実現できるだけでなく、定量的検出を実現できる。この処理方法は、従来技術では、多剤併用時の薬効を精確に検出できない問題を解決するばかりでなく、検出で得られる併用薬の薬効は、配合剤の開発、毒性学の研究及び環境評価に幅広く応用することができる。また、複数の薬物が異なる併用方式で相乗、相加及び拮抗を生じる用量範囲及び他の薬物併用の関連する指標を定量的に計算することができる。

10

## 【 0 1 5 0 】

上記本願実施例の番号は、記載するためのものに過ぎず、実施例の優劣を示すことはない。

本願の上記実施例において、各実施例の記載は、それぞれ重点が異なり、ある実施例において詳述しなかった部分は、他の実施例の関連記載を参照することができる。

## 【 0 1 5 1 】

本願が提供する幾つかの実施例において、理解すべきことは、開示される技術内容は、他の方式によって実現することができる。また、以上に記載される装置の実施例は、模式的なものであり、例えば、前記ユニットの区画は、ロジック機能の区画に過ぎず、実際に実現する時に、他の区画方式を採用してもよい。例えば、複数のユニット又は要素は、組合せ、又は他のシステムに集積されてもよい。或いは、幾つかの特徴を省略し、又は実行しなくてもよい。なお、示され又は検討される相互間の結合又は直接結合又は通信接続は、インターフェイス、ユニット又はモジュールを介した間接結合又は通信接続であってもよく、電氣的又は他の形式のものであってもよい。

20

## 【 0 1 5 2 】

前記独立部材として説明されるユニットは、物理的に独立するものであってもよいし、物理的に独立するものでもなくともよい。ユニットとして表現する部材は、物理ユニットであってもよいし、物理ユニットでもなくともよい。即ち、一つの場所にあってもよいし、複数のネットワークユニットに分布させてもよい。実際の要求に応じてそのうちの一部又は全てのユニットを選択して本実施例方案の目的を実現することができる。

30

## 【 0 1 5 3 】

また、本願の各実施例において、各機能ユニットが1つの処理ユニットに集積されてもよいし、各ユニットが単独の物理的存在であってもよいし、2つの又は2つ以上のユニットが1つのユニットに集積されてもよい。上記集積ユニットは、ハードウェアの形で実現してもよいし、ソフトウェア機能ユニットの形で実現してもよい。

## 【 0 1 5 4 】

前記集積のユニットは、ソフトウェア機能ユニットの形で実現され、独立の製品として販売又は使用される場合に、コンピュータが読取可能な記憶媒体に記憶されてもよい。このような理解に基づき、本願の技術手段は、実質的に、或いは、従来技術に対して貢献する部分、又は該技術手段の全部又は一部は、ソフトウェア製品の形で実現することができる。このコンピュータソフトウェア製品は、記憶媒体に記憶され、コンピュータデバイス（パーソナルコンピュータ、サーバ又はネットワークデバイス等）に、本願の各実施例に記載される方法の全部又は一部のステップを実行させるための複数のコマンドを含む。上記の記憶媒体は、USBメモリ、リードオンリーメモリ（ROM、Read-Only Memory）、ランダムアクセスメモリ（RAM、Random Access Memory）、モバイルハードディスク、磁気ディスク又は光ディスク等の各種のプログラムコードを記憶可能な媒体を含む。

40

## 【 0 1 5 5 】

50

以下に、具体的な実施例によって、本発明の有益な効果をさらに説明する。

#### 【0156】

(実施例1) 2薬組合せの薬効の処理方法

1) 薬物NX及び薬物TXを一定の割合で組合せる。

2) 薬物TXを一定の用量で、薬物NXを異なる用量で連合応用する。

テーマ：ニトロヒドロキシ化合物(NX)は、抗感染薬であり、近年、標的抗癌活性を有することが発見され、SFDAの許可によって臨床試験に投入した。パクリタキセル(TX)は、臨床で常用される抗癌薬物である。NX/TXの連合応用について、MTT法によって、ヒト肝癌細胞HepG2の成長に対する抑制を検出する。相乗/相加/拮抗に関連する指標を定量的に処理する方法を検討し、新たな抗癌配合薬の開発のための参考を提供する。

10

#### 【0157】

第1部分 NX/TXを一定の割合NX:TX=1:1( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ )で2つの薬を組合せる薬効の処理方法

ステップ1 各単独薬及び組合せ群の各メンバーの用量レベルの用量反応関係表を作成し、それぞれの用量反応関係曲線方程式をフィッティングした。ニトロヒドロキシ化合物(NX)及びパクリタキセル(TX)の単独薬の用量反応関係データ、NX+TXを一定の割合で組合せ(1/1、 $\mu\text{g/ml} / \text{ng/ml}$ )、TXを固定濃度(2 $\text{ng/ml}$ )で、NXを異なる濃度で組合せる用量反応関係データを、表1に示した。

#### 【0158】

20

#### 【表1】

ニトロヒドロキシ化合物(NX)及びパクリタキセル(TX)の単独使用及び組合せの用量反応関係データである。

NX		TX		NX+TX (1/1)		NX+TX (2)	
( $\mu\text{g/ml}$ )		(ng/ml)		( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ )		( $\mu\text{g/ml} + 2\text{ng/ml}$ )	
単独使用		単独使用		一定の割合		TX濃度固定	
濃度	抑制率%	濃度	抑制率%	濃度	抑制率%	濃度	抑制率%
0.5	5.5	0.5	4.5	0.5+0.5	19.7	0.5+2	10.1
1	14	1	14.1	1+1	32.1	1+2	23.8
2	49.2	2	32.5	2+2	62.9	2+2	67.3
4	84.9	4	59.3	4+4	86	4+2	88
8	92.9	8	80.3	8+8	92.2	8+2	92.9
16	94.1	16	87.4	16+16	95.4	16+2	96.1

30

薬物NX及び薬物TXの単独使用、薬物組合せ群における薬物NXの用量反応曲線図をプロットし、図3A、図3B、図3C及び図3Dに示した。

logisticプログラムによって、各図の用量反応関係方程式をそれぞれにフィッティングした。それぞれに、

単独使用薬物NX:  $Y = (4.3188 - 94.209) / \{1 + (X / 1.9981)^{3.0815}\} + 94.209$ 、その用量反応関係曲線が図3Aに示され、

単独使用薬物TX:  $Y = (0.8779 - 92.1626) / \{1 + (X / 2.8494)^{1.7569}\} + 92.1626$ 、その用量反応関係曲線が図3Bに示され、

40

一定割合の組合せ群におけるNX:  $Y = (15.8595 - 94.9017) / \{1 + (X / 1.7190)^{2.4490}\} + 94.9017$ 、その実際用量反応関係曲線が図3Cに示され、

TX固定濃度組合せ群におけるNX:  $Y = (7.294 - 94.22) / \{1 + (X / 1.569)^{3.1080}\} + 94.22$ 、その実際用量反応関係曲線が図3Dに示された。

#### 【0159】

ステップ2 用量順次換算を行い、組合せ条件下で予期相加薬効曲バンドを構成する各用量反応関係データを計算した。

50

直接的な計算方法として、現有の幾つかの組合せ用量点を評価した。

NX / TX 一定の割合下、現有の組合せ群の用量に対して、順次に当量用量の換算を行った後に、用量値を合併し、詳細を表 2 に示した。

【 0 1 6 0 】

【表 2】

ニトロヒドロキシ化合物 (NX) とパクリタキセル (TX) を一定の割合で組合せ、NX を目標薬とする、順次に当量用量の換算を行った後の予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		NX を目標薬とする当量用量換算 (TX→NX、NX+NX <sub>tx</sub> )			
NX (μg/ml) (1)	TX (ng/ml) (2)	TX の薬効 (%) (3)	NX の当量用量 (NX <sub>tx</sub> 、 μg/ml) (4)	NX 当量用量合併 (NX+NX <sub>tx</sub> 、 μg/ml) (5)	NX+NX <sub>tx</sub> 予期相加 効果 (%) (6)
0.5	0.5	4.9763	0.4060	0.9060	11.5
1	1	13.3922	0.9827	1.9827	48.7
2	2	32.7687	1.5564	3.5564	81.2
4	4	59.7311	2.3307	6.3307	91.7
8	8	79.3653	3.3807	11.3807	93.8
16	16	87.9614	4.6372	20.6372	94.1

10

備考：表 2 中の計算公式：＜ 1 ＞ NX : Y = ( 4 . 3 1 8 8 - 9 4 . 2 0 9 ) / { 1 + ( X / 1 . 9 9 8 1 ) ^ 3 . 0 8 1 5 } + 9 4 . 2 0 9 、＜ 2 ＞ TX : Y = ( 0 . 8 7 7 9 - 9 2 . 1 6 2 6 ) / { 1 + ( X / 2 . 8 4 9 4 ) ^ 1 . 7 5 6 9 } + 9 2 . 1 6 2 6 。

20

表 2 中の各欄の数値計算の説明：（ 3 ）欄：（ 2 ）欄のデータで公式＜ 2 ＞によって算出した。（ 4 ）欄：（ 3 ）欄を公式＜ 1 ＞によって算出した。（ 5 ）欄：（ 1 ）欄 + （ 4 ）欄であり、（ 6 ）欄：（ 5 ）欄のデータで公式＜ 1 ＞によって算出した。

【 0 1 6 1 】

【表 3】

ニトロヒドロキシ化合物 (NX) とパクリタキセル (TX) を一定の割合で組合せ、TX を目標薬とする、順次に当量用量の換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

30

組合せ群の用量設置		TX を目標薬とする当量用量換算 (NX→TX、TX+TX <sub>nx</sub> )			
NX (μg/ml) (1)	TX (ng/ml) (2)	NX の薬効 (%) (7)	TX の当量用量 (TX <sub>nx</sub> 、 ng/ml) (8)	TX の当量用量合併 (TX+TX <sub>nx</sub> 、 ng/ml) (9)	TX+TX <sub>nx</sub> 予期相加 効果 (%) (10)
0.5	0.5	5.5596	0.5414	1.0414	14.2
1	1	13.8409	1.0236	2.0236	33.2
2	2	49.3297	3.0565	5.0565	67.8
4	4	84.7367	11.3237	15.3237	87.6
8	8	92.9754	—	—	—
16	16	94.0615	—	—	—

40

備考：表 3 中の計算公式：＜ 1 ＞ NX : Y = ( 4 . 3 1 8 8 - 9 4 . 2 0 9 ) / { 1 + ( X / 1 . 9 9 8 1 ) ^ 3 . 0 8 1 5 } + 9 4 . 2 0 9 、＜ 2 ＞ TX : Y = ( 0 . 8 7 7 9 - 9 2 . 1 6 2 6 ) / { 1 + ( X / 2 . 8 4 9 4 ) ^ 1 . 7 5 6 9 } + 9 2 . 1 6 2 6 。

各欄の数値計算の説明：（ 7 ）欄：（ 1 ）欄のデータで公式＜ 1 ＞によって算出した。（ 8 ）欄：（ 7 ）データ用公式＜ 2 ＞によって算出した。（ 9 ）欄：（ 2 ）欄 + （ 8 ）欄であり、（ 10 ）欄：（ 9 ）欄のデータで公式＜ 2 ＞によって算出した。「 - 」：TX の用量反応範囲を超えた。

50

組合せ群のNXの各用量レベルを横軸とし、各予期相加効果値を縦軸として作図し、予期当量相加効果の用量反応曲バンドを構成した。同時に、同図において組合せ群の実際効果曲線を作成し、図4に示した。図4から、太線の曲線2本で囲んだ領域が予期相加効果の用量反応曲バンドであり、細線の曲線が組合せ群の実際用量反応関係曲線であり、この曲線と相加効果曲バンドとが交差していることが分かる。即ち、組合せ群の用量範囲において、相乗部分があり、相加部分があり、拮抗部分もある。

上記図4によって、組合せ群の各用量レベルでの予期相加効果を列記し、用量に基づく組合せ指数(CI<sub>d</sub>)を計算し、詳細を表4に示した。

【0162】

【表4】

組合せ群の用量設置		当量用量の換算を行い併用した後の予期相加効果値 (NX+NX <sub>tx</sub> 及びTX+TX <sub>nx</sub> )					
NX (μg/ml) (1)	TX (ng/ml) (2)	NX+NX <sub>tx</sub> 予期 相加効果 (%) (3)	TX+TX <sub>nx</sub> 予期 相加効果 (%) (4)	実際効果 果 (%) (5)	CI <sub>d1</sub> (6)	CI <sub>d2</sub> (7)	判断 (8)
0.5	0.5	11.5	14.2	19.7	1.7130>1	1.3873>1	相乗
1	1	48.7	33.2	32.1	0.6591<1	0.9669<1	拮抗
2	2	81.2	67.8	62.9	0.7446<1	0.9277<1	拮抗
4	4	91.7	87.6	86.0	0.9378<1	0.9817<1	拮抗
8	8	93.8	—	92.2	0.9829<1	—	拮抗
16	16	94.1	—	95.4	1.0138>1	—	相乗

各欄の数値計算の説明：(3)欄：表2由来、(4)欄：表3由来、(5)欄：表1由来、(6)欄：(5)欄のデータ/(3)欄のデータ、(7)欄：(5)欄のデータ/(4)欄のデータ、(8)欄：標準は上記CI<sub>d</sub>計算を参照。

直接計算方法により、相乗、相加及び拮抗の状況を大体に判断することができる。現有の組合せ群の用量レベルを判断できるが、横軸における用量レベルごとの間の差が大きいため、各薬効の用量範囲を推算するしかできず、各部分の用量を精確に確定することができない。また、精確な計算を行う必要があるか否かを判断できる。各薬効の用量範囲を精確に計算する必要がある場合に、用量レベルごとの間に、いくつかの中間用量値を挿入し、既に確立した用量反応関係関数によって、順次に用量換算をした後に、予期相加効果値を算出してから、関数フィッティングをする必要がある。

精確的計算方法：

組合せ群の予期相加効果曲バンドのフィッティング精度を向上させるために、必要に応じて、組合せ用量ごとの間に複数の中間用量値を挿入することができ、本群のデータでは、用量ごとの間に3～4つの挿入値を設けた。例えば、0.5+0.5と1+1の間に、0.6+0.6、0.7+0.7、0.8+0.8、0.9+0.9を挿入した等、表5に示した。

まず、NXを目標薬物とし、TXに対して当量用量の換算を行った後に、当量用量を合併し、NX単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表4の(3)、(4)、(5)、(6)欄のデータであった。

【0163】

10

20

30

40

【表 5】

ニトロヒドロキシ化合物 (NX) + パクリタキセル (TX) を一定の割合で組合せ、NX を目標薬とする、順次に当量用量の換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		NX を目標薬とする当量用量換算 (TX→NX、NX+NXtx)			
NX ( $\mu\text{g/ml}$ ) (1)	TX ( $\text{ng/ml}$ ) (2)	TX の薬効 (%) (3)	NX の当量用量 (NXtx, $\mu\text{g/ml}$ ) (4)	NX 当量用量合併 (NX+NXtx, $\mu\text{g/ml}$ ) (5)	NX+NXtx 予期相 加効果 (%) (6)
0.5	0.5	4.9763	0.4060	0.9060	11.5
0.6	0.6	6.4296	0.5960	1.1960	19.7
0.7	0.7	8.0213	0.7195	1.4195	27.6
0.8	0.8	9.7270	0.8189	1.6189	35.2
0.9	0.9	11.5241	0.9051	1.8051	42.3
1	1	13.3922	0.9827	1.9827	48.7
1.2	1.2	17.2688	1.1207	2.3207	59.4
1.4	1.4	21.2305	1.2432	2.6432	67.5
1.6	1.6	25.1792	1.3551	2.9551	73.5
1.8	1.8	29.0423	1.4589	3.2589	77.9
2	2	32.7687	1.5564	3.5564	81.2
2.4	2.4	39.6901	1.7364	4.1364	85.6
2.8	2.8	45.8191	1.9010	4.7010	88.2
3.2	3.2	51.1569	2.0535	5.2535	89.9
3.6	3.6	55.7657	2.1962	5.7962	91.0
4	4	59.7311	2.3307	6.3307	91.7
5	5	67.3956	2.6374	7.6374	92.8
6	6	72.7395	2.9105	8.9105	93.3
7	7	76.5600	3.1568	10.1568	93.6
8	8	79.3653	3.3807	11.3807	93.8
10	10	83.1039	3.7736	13.7736	94.0
12	12	85.4029	4.1068	16.1068	94.1
14	14	86.9144	4.3918	18.3918	94.1
16	16	87.9614	4.6372	20.6372	94.1

計算公式：＜1＞NX：Y = ( 4 . 3 1 8 8 - 9 4 . 2 0 9 ) / { 1 + ( X / 1 . 9 9 8 1 ) ^ 3 . 0 8 1 5 } + 9 4 . 2 0 9、＜2＞TX：Y = ( 0 . 8 7 7 9 - 9 2 . 1 6 2 6 ) / { 1 + ( X / 2 . 8 4 9 4 ) ^ 1 . 7 5 6 9 } + 9 2 . 1 6 2 6。各欄の数値計算の説明：（3）欄：（2）欄のデータで公式＜2＞によって算出した。（4）欄：（3）欄を公式＜1＞によって算出した。（5）欄：（1）欄 + （4）欄であり、（6）欄：（5）欄のデータで公式＜1＞によって算出した。

次に、TX を目標薬物とし、NX に対して当量用量の換算を行った後に、当量用量を合併し、TX 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表 6 の（7）、（8）、（9）、（10）欄のデータであった。

【 0 1 6 4 】

【表 6】

ニトロヒドロキシ化合物（NX）とパクリタキセル（TX）を一定の割合で組合せ、TX を目標薬とする、順次に当量用量の換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		TX を目標薬とする当量用量換算 (NX→TX、TX+TX <sub>nx</sub> )			
NX (μg/ml) (1)	TX (ng/ml) (2)	NX の薬効 (%) (7)	TX の当量用量 (TX <sub>nx</sub> 、ng/ml) (8)	TX 当量用量合併 (TX+TX <sub>nx</sub> 、ng/ml) (9)	TX+TX <sub>nx</sub> 予期相加 効果 (%) (10)
0.5	0.5	5.5596	0.5414	1.0414	14.2
0.6	0.6	6.4726	0.6028	1.2028	17.3
0.7	0.7	7.7324	0.6824	1.3824	20.9
0.8	0.8	9.3724	0.7797	1.5797	24.8
0.9	0.9	11.4093	0.8937	1.7937	28.9
1	1	13.8409	1.0236	2.0236	33.2
1.2	1.2	19.7842	1.3271	2.5271	41.7
1.4	1.4	26.8326	1.6849	3.0849	49.7
1.6	1.6	34.4514	2.0934	3.6934	56.7
1.8	1.8	42.0953	2.5508	4.3508	62.7
2	2	49.3297	3.0565	5.0565	67.8
2.4	2.4	61.6284	4.2151	6.6151	75.2
2.8	2.8	70.7302	5.5822	8.3822	80.2
3.2	3.2	77.1469	7.1860	10.3860	83.6
3.6	3.6	81.6125	9.0740	12.6740	86.0
4	4	84.7367	11.3237	15.3237	87.6
5	5	89.1832	19.6117	24.6117	90.1
6	6	91.2729	39.5415	45.5415	91.5
7	7	92.3603	—	—	—
8	8	92.9754	—	—	—
10	10	93.5845	—	—	—
12	12	93.8519	—	—	—
14	14	93.9866	—	—	—
16	16	94.0615	—	—	—

計算公式：＜1＞NX：Y = (4.3188 - 94.209) / {1 + (X / 1.9981) ^ 3.0815} + 94.209、＜2＞TX：Y = (0.8779 - 92.1626) / {1 + (X / 2.8494) ^ 1.7569} + 92.1626。

各欄の数値計算の説明：（5）欄のデータで公式＜1＞によって算出した。（7）欄：（1）欄のデータで公式＜1＞によって算出した。（8）欄：（7）データ用公式＜2＞によって算出した。（9）欄：（2）欄 + （8）欄であり、（10）欄：（9）欄のデータで公式＜2＞によって算出した。「-」：TXの用量反応範囲を超えた。

【0165】

### ステップ3 用量反応曲線及びフィッティング曲線方程式の再構築

組合せ群のNXの各用量レベルを横軸とし、各予期相加効果値及びフィッティングの実際効果値〔（6）欄、（10）欄〕を縦軸として作図し、予期当量相加効果の用量反応曲バンドを構成した。同時に、同図において方程式＜3＞NX + TX：Y = (15.8595 - 94.9017) / {1 + (X / 1.7190) ^ 2.4490} + 94.9017の実際用量反応曲線を作成し、図5に示した。

組合せ群におけるNXの用量と、NXを目標薬とする予期相加効果値とについて用量反応方程式フィッティングを行う。組合せ群におけるNXの用量と、TXを目標薬とする予期相加効果値とについて用量反応方程式フィッティングを行い、予期相加効果の用量反応曲バンドを囲む2本の当量用量反応曲線を得て、当量用量反応曲線の方程式は、それぞれ

に、

NXを目標薬とする： $Y_{NX} = (-6.572 - 94.33) / \{1 + (X / 0.9231)^{2.452}\} + 94.33$ 、

TXを目標薬とする： $Y_{TX} = (8.534 - 93.93) / \{1 + (X / 1.439)^{2.478}\} + 93.93$ であった。

【0166】

ステップ4 組合せ群の予期相加効果の用量反応曲バンドと実際用量反応曲線との位置関係を比較し、関連する指標を計算する。

[1] 目視観測結果：図5から分かるように、組合せ用量点0.5 + 0.5 (μg/ml + ng/ml) が用量反応曲バンドの上方に位置し、相乗効果を呈した。組合せ用量点1 + 1、2 + 2、4 + 4 (μg/ml + ng/ml) が用量反応曲バンドの下方に位置し、拮抗効果を呈した。組合せ用量点8 + 8、16 + 16 (μg/ml + ng/ml) が、TXを目標とする予期相加効果曲線範囲を超え、組合せ用量点6 + 6 (μg/ml + ng/ml) 以降に、予期相加効果の用量反応関係は、NXを目標とする予期相加効果曲線のみになり、組合せ用量点8 + 8 (μg/ml + ng/ml) が拮抗であり、16 + 16 (μg/ml + ng/ml) が相乗であった。

[2] 相乗、相加及び拮抗の用量範囲の計算

上記の2つの方程式について、それぞれに実際効果の用量反応方程式とともに解く。即ち、

方程式系1：

$$Y = (-6.572 - 94.33) / \{1 + (X / 0.9231)^{2.452}\} + 94.33$$

$$Y = (15.8595 - 94.9017) / \{1 + (X / 1.7190)^{2.4490}\} + 94.9017$$

方程式系2：

$$Y = (8.534 - 93.93) / \{1 + (X / 1.439)^{2.478}\} + 93.93$$

$$Y = (15.8595 - 94.9017) / \{1 + (X / 1.7190)^{2.4490}\} + 94.9017$$

方程式系1を解くと、 $X_1 = 0.6344$ 、 $Y_1 = 22.1901$ 、 $X_2 = 11.2124$ 、 $Y_2 = 94.1093$ になり、

方程式系2を解くと、 $X = 0.9359$ 、 $Y = 30.4090$ になり、

相加効果のNXの用量の境界線として、0.6344及び0.9359 μg/ml が得られ、NXとTXの組合せ関係(1:1)によって、TX相加効果の用量範囲を容易に得られる。NX及びTXは、共同の効果範囲内において、

相乗効果用量範囲(NX + TX)：[0.5 + 0.5、0.6344 + 0.6344] μg/ml + ng/ml であり、

相加効果用量範囲(NX + TX)：[0.6344 + 0.6344、0.9359 + 0.9359] μg/ml + ng/ml であり、

拮抗効果用量範囲(NX + TX)：(0.9359 + 0.9359、6 + 6] μg/ml + ng/ml であった。

組合せ群の実際効果用量反応曲線において相加効果に属する範囲は、22.1901% ~ 30.4090%であった。

NX及びTXは、共同の効果範囲以外に、もう一つの相加効果点(NX + TX：11.2124 + 11.2124、μg/ml + ng/ml)があり、組合せ用量点8 + 8 (μg/ml + ng/ml) はこの点の下方であることから、拮抗であり、16 + 16 (μg/ml + ng/ml) がこの点の上方にあることから、相乗であることが分かった。

[3] CI<sub>d</sub>の計算

表5及び表6から分かるように、用量点0.5 + 0.5 (μg/ml + ng/ml) での予期相加効果値は、それぞれに11.5及び14.2であり、実際観測値は19.7であ

10

20

30

40

50



った(表4)。CI<sub>d1</sub>が $19.7/14.2 = 1.3873 > 1$ であり、CI<sub>d2</sub>が $19.7/11.5 = 1.7130 > 1$ であり、相乗であった。用量点1+1( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ )での予期相加効果値は、それぞれに48.7及び33.2であり、実際観測値が23.8であった。CI<sub>d1</sub>が $23.8/48.7 = 0.4887 < 1$ であり、CI<sub>d2</sub>が $23.8/33.2 = 0.7168 < 1$ であり、拮抗であった。同様に、用量点2+2( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ )、4+4( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ )で、CI<sub>d1</sub>及びCI<sub>d2</sub>がともに $< 1$ であり、拮抗であることを推算できる。用量点8+8( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ )及び16+16( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ )CI<sub>d</sub>の計算は省略する。

#### [4] CI<sub>e</sub>の計算

薬効レベルを任意に選択し、例えば、ED<sub>50</sub>としてもよいし、あるいは、必要に応じて薬効レベルを選択してもよい。組合せ群の用量反応関係曲線図において、縦軸の座標が50であるところに、横軸に平行する直線を引き、図6に示すように、当量用量反応曲バンド及び実際用量反応曲線とそれぞれにA、B、C点で交わった。それぞれの横軸座標が1.0196、1.4059、1.5370であった。薬効ED<sub>50</sub>において、予期相加効果の用量範囲点(NX+TX)が $1.0196 + 1.0196 (\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml})$ 及び $1.4059 + 1.4059 (\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml})$ であり、実際効果の用量点(NX+TX)が $1.5370 + 1.5370 (\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml})$ であり、用量反応曲バンドの下方に位置する。

CI<sub>e1</sub>及びCI<sub>e2</sub>を計算し、それぞれに $\text{CI}_{e1} = 1.5370 / 1.4059 = 1.0932 > 1$ であり、 $\text{CI}_{e2} = 1.5370 / 1.0196 = 1.5074 > 1$ であり、拮抗であることを示した。

#### 【0167】

第2部分 一定用量(2 ng/ml)のTXと異なる濃度のNXの2薬組合せの計算

ステップ1 各単独薬及び組合せ群の各メンバーの用量レベルでの用量反応関係表を作成し、それぞれの用量反応関係曲線方程式をフィッティングした。

ニトロヒドロキシ化合物(NX)及びパクリタキセル(TX)の単独薬の用量反応関係データ、TXを固定濃度(2 ng/ml)で、NXを異なる濃度で組合せる用量反応関係データは、上記表1を参照する。

薬物NX及び薬物TXの単独使用、薬物組合せ群における薬物NXの用量反応曲線図をプロットし、図3A、図3B及び図3Dに示した。logisticsプログラムによって、各用量反応関係方程式をそれぞれにフィッティングした。それぞれに、

単独使用薬物NX： $Y = (4.3188 - 94.209) / \{1 + (X / 1.9981)^{3.0815}\} + 94.209$

単独使用薬物TX： $Y = (0.8779 - 92.1626) / \{1 + (X / 2.8494)^{1.7569}\} + 92.1626$

TX固定濃度組合せ群におけるNX： $Y = (7.294 - 94.22) / \{1 + (X / 1.569)^{3.1080}\} + 94.22$ であった。

#### 【0168】

ステップ2 用量順次換算を行い、組合せ条件下で予期相加薬効曲バンドを構成する各用量反応関係データを計算した。

精確的計算方法：一定のTX用量2 ng/mlで、順次に当量用量の換算を行った後の合併用量値を計算した。予期相加効果曲バンドのフィッティング精度を向上させるために、組合せ用量ごとの間に複数の中間用量値を挿入することができ、本群のデータにおける用量ごとの間にそれぞれ4つの挿入値を挿入した。例えば、0.5+0.5と1+1の間に、0.6+0.6、0.7+0.7、0.8+0.8、0.9+0.9等を挿入した。

先ず、NXを目標薬物とし、TXの当量用量の換算を行った後に、当量用量を合併し、用単独使用のNXの用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表7の(3)、(4)、(5)、(6)欄のデータであった。

#### 【0169】

【表 7】

ニトロヒドロキシ化合物（NX）とパクリタキセル（TX）を一定の割合で組合せ、NX を目標薬とする、順次に当量用量の換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		NX を目標薬とする当量用量換算 (TX→NX、NX+NX <sub>tx</sub> )			
NX (μg/ml) (1)	TX (ng/ml) (2)	TX の薬効 (%) (3)	NX の当量用量 (NX <sub>tx</sub> , μg/ml) (4)	NX 当量用量合併 (NX+NX <sub>tx</sub> , μg/ml) (5)	NX+NX <sub>tx</sub> 予期相加 効果 (%) (6)
0.5	2	32.7687	1.5564	2.0564	51.3
0.6	2	32.7687	1.5564	2.1564	54.5
0.7	2	32.7687	1.5564	2.2564	57.6
0.8	2	32.7687	1.5564	2.3564	60.4
0.9	2	32.7687	1.5564	2.4564	63.1
1	2	32.7687	1.5564	2.5564	65.6
1.2	2	32.7687	1.5564	2.7564	69.9
1.4	2	32.7687	1.5564	2.9564	73.5
1.6	2	32.7687	1.5564	3.1564	76.6
1.8	2	32.7687	1.5564	3.3564	79.1
2	2	32.7687	1.5564	3.5564	81.2
2.4	2	32.7687	1.5564	3.9564	84.4
2.8	2	32.7687	1.5564	4.3564	86.7
3.2	2	32.7687	1.5564	4.7564	88.4
3.6	2	32.7687	1.5564	5.1564	89.6
4	2	32.7687	1.5564	5.5564	90.5
5	2	32.7687	1.5564	6.5564	92.0
6	2	32.7687	1.5564	7.5564	92.7
7	2	32.7687	1.5564	8.5564	93.2
8	2	32.7687	1.5564	9.5564	93.5
10	2	32.7687	1.5564	11.5564	93.8
12	2	32.7687	1.5564	13.5564	94.0
14	2	32.7687	1.5564	15.5564	94.0
16	2	32.7687	1.5564	17.5564	94.1

計算公式：＜1＞NX：Y = (4.3188 - 94.209) / {1 + (X / 1.9981) ^ 3.0815} + 94.209、＜2＞TX：Y = (0.8779 - 92.1626) / {1 + (X / 2.8494) ^ 1.7569} + 92.1626。各欄の数値計算の説明：（3）欄：（2）欄のデータで公式＜2＞によって算出した。（4）欄：（3）欄を公式＜1＞によって算出した。（5）欄：（1）欄 + （4）欄。（6）欄：（5）欄のデータで公式＜1＞によって算出した。

次に、TX を目標薬物とし、NX の当量用量の換算を行った後に、当量用量を合併し、TX 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表 8 の（7）、（8）、（9）、（10）欄のデータであった。

【0170】

【表 8】

パクリタキセル（TX）を固定濃度で、ニトロヒドロキシ化合物（NX）を異なる割合で組合せ、TXを目標薬とする順次に当量用量換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		TXを目標薬とする当量用量換算 (NX→TX、TX+TX <sub>nx</sub> )			
NX ( $\mu\text{g/ml}$ ) (1)	TX ( $\text{ng/ml}$ ) (2)	NXの薬効 (%) (7)	TXの当量用量 (TX <sub>nx</sub> 、 $\text{ng/ml}$ ) (8)	TXの当量用量合併 (TX+TX <sub>nx</sub> 、 $\text{ng/ml}$ ) (9)	TX+TX <sub>nx</sub> 予期相加 効果 (%) (10)
0.5	2	5.5596	0.5414	2.5414	41.9
0.6	2	6.4726	0.6028	2.6028	42.9
0.7	2	7.7324	0.6824	2.6824	44.1
0.8	2	9.3724	0.7797	2.7797	45.5
0.9	2	11.4093	0.8937	2.8937	47.1
1	2	13.8409	1.0236	3.0236	48.9
1.2	2	19.7842	1.3271	3.3271	52.7
1.4	2	26.8326	1.6849	3.6849	56.7
1.6	2	34.4514	2.0934	4.0934	60.6
1.8	2	42.0953	2.5508	4.5508	64.3
2	2	49.3297	3.0565	5.0565	67.8
2.4	2	61.6284	4.2151	6.2151	73.7
2.8	2	70.7302	5.5822	7.5822	78.3
3.2	2	77.1469	7.1860	9.1860	81.8
3.6	2	81.6125	9.0740	11.0740	84.5
4	2	84.7367	11.3237	13.3237	86.5
5	2	89.1832	19.6117	21.6117	89.6
6	2	91.2729	39.5415	41.5415	91.3
7	2	92.3603	—	—	—
8	2	92.9754	—	—	—
10	2	93.5845	—	—	—
12	2	93.8519	—	—	—
14	2	93.9866	—	—	—
16	2	94.0615	—	—	—

計算公式：＜1＞NX：Y = ( 4 . 3 1 8 8 - 9 4 . 2 0 9 ) / { 1 + ( X / 1 . 9 9 8 1 ) ^ 3 . 0 8 1 5 } + 9 4 . 2 0 9、＜2＞TX：Y = ( 0 . 8 7 7 9 - 9 2 . 1 6 2 6 ) / { 1 + ( X / 2 . 8 4 9 4 ) ^ 1 . 7 5 6 9 } + 9 2 . 1 6 2 6。各欄の数値計算の説明：（5）欄のデータで公式＜1＞によって算出した。（7）欄：（1）欄のデータで公式＜1＞によって算出した。（8）欄：（7）データ用公式＜2＞によって算出した。（9）欄：（2）欄 + （8）欄であり、（10）欄：（9）欄のデータで公式＜2＞によって算出した。「—」：TXの用量反応範囲を超えた。

【0171】

### ステップ3 用量反応曲線及びフィッティング曲線方程式の再構築

組合せ群のNXの各用量レベルを横軸とし、各予期相加効果値及びフィッティングの実際効果値〔（6）欄、（10）欄〕を縦軸として作図し、図7に示すように、予期当量相加効果の用量反応曲バンドを構成した。同時に、同図において、方程式＜3＞NX + TX（一定）：Y = ( 7 . 2 9 4 - 9 4 . 2 2 ) / { 1 + ( X / 1 . 5 6 9 ^ 3 . 1 0 8 0 ) } + 9 4 . 2 2 の実際用量反応曲線を作成した。

組合せ群におけるNXの用量と、NXを目標薬とする予期相加効果値とについて、用量反応方程式フィッティングを行う。組合せ群において、NXの用量と、TXを目標薬とする予期相加効果値とについて、用量反応方程式フィッティングを行い、予期相加効果の用量反応曲バンドを囲む2本の当量用量反応曲線を得て、その曲線方程式は、それぞれに、

NXを目標薬とする： $Y_{NX} = (42.46 - 94.7) / \{1 + (X / 1.136)^{1.892}\} + 94.7$

TXを目標薬とする： $Y_{TX} = (39.95 - 94.91) / \{1 + (X / 1.976)^{2.41}\} + 94.91$ であった。

【0172】

ステップ4 組合せ群の予期相加効果の用量反応曲バンドと実際用量反応曲線との位置関係を比較し、関連する指標を計算する。

[1] 目視観測結果：図7から分かるように、組合せ用量点  $0.5 + 2$ 、 $1 + 2$ 、 $2 + 2$  ( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ ) が用量反応曲バンドの下方に位置し、拮抗効果を呈し、組合せ用量点  $4 + 2$  ( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ ) が用量反応曲バンド内に位置し、相加効果を呈し、組合せ用量点  $8 + 2$  ( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ ) が曲線に位置し、 $16 + 2$  ( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ ) が用量反応曲バンドの範囲の上方に位置し、相乗効果を呈した。

10

[2] 相乗、相加及び拮抗の用量範囲を計算する。

図7から分かるように、実際効果用量反応曲線は用量反応曲バンドの下方に明らかに交点があり、上方の曲線とも交点があるようであるため、2つの方程式系を解く必要がある。

方程式系1

$$Y_{NX} = (42.46 - 94.7) / \{1 + (X / 1.136)^{1.892}\} + 94.7$$

$$Y = (7.294 - 94.22) / \{1 + (X / 1.569)^{3.1080}\} + 94.22$$

20

方程式系2：

$$Y_{TX} = (39.95 - 94.91) / \{1 + (X / 1.976)^{2.41}\} + 94.91$$

$$Y = (7.294 - 94.22) / \{1 + (X / 1.569)^{3.1080}\} + 94.22$$

方程式系1を解くと、 $X = 4.5777$ 、 $Y = 91.2101$ になり、

方程式系2を解くと、 $X = 2.1229$ 、 $Y = 69.7986$ になった。

相加効果のNXの用量境界線として  $2.1229 \sim 4.5777 \mu\text{g/ml}$  を得た。NXとTXのコンビネーション関係（一定用量  $2 \text{ ng/ml}$ ）によって、TX相加効果の用量範囲を容易に得られる。NXとTXが共同の効果範囲内において、

30

相乗効果用量範囲 (NX + TX)： $[0.5 + 2, 2.1229 + 2) \mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$

相加効果用量範囲 (NX + TX)： $[2.1229 + 2, 4.5777 + 2] \mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$

拮抗効果用量範囲 (NX + TX)： $(4.5777 + 2, 6 + 2] \mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$  である。

組合せ群の実際効果用量反応曲線において相加効果に属す範囲は  $69.7986\% \sim 91.2101\%$  であった。

共同効果領域以外の組合せ用量点では、組合せ用量点  $8 + 2$  ( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ ) の予期相加効果値の計算は、 $Y_{NX} = (42.46 - 94.7) / \{1 + (X / 1.136)^{1.892}\} + 94.7$  に従って、 $X = 8$  を代入して、 $93.431$  を得た。実際観測値が  $92.9$  であり、拮抗であった。組合せ用量点  $16 + 2$  ( $\mu\text{g/ml} + \text{ng/ml}$ ) の予期相加効果値が  $94.1563$  であり、実際観測値が  $96.1$  であり、相乗であった。

40

[3]  $CI_d$  及び  $CI_e$  を計算し、具体的な計算方法は上記のとおりであり、ここでは省略する。

【0173】

(実施例2) 3薬組合せの薬効検出方法

テーマ：肺癌の治療において、化学療法剤の応用方案が複数種類あり、これらの方案で

50

は、化学療法剤は、化学療法剤の種類から言えば、主にトポイソメラーゼ阻害剤、チューブリン阻害剤、代謝阻害剤、アルキル化剤等の4種類を含む。この4種類に属す薬物から、1種類ずつ代表的な薬物として、それぞれ、エトポシド(A)、ビンクリスチン(B)、5-フルオロウラシル(C)、ドキソルビシン(D)を選択し、任意3種の組合せの応用方案について、MTT法によってヒト肺癌細胞H460細胞株成長に対する抑制効果を検出した。3つの方案として、順次にA+B+C、A+B+D、A+C+D、B+C+D等の4つの併用薬の組合せであり、それらの相乗、相加及び拮抗効果を定量的に評価した。

A+B+C組合せ：A：B：C=12.5：2：45(μg/ml+μg/ml+μg/ml)

10

A+B+D組合せ：A：B：D=12.5：2：4(μg/ml+μg/ml+μg/ml)

A+C+D組合せ：A：C：D=12.5：45：4(μg/ml+μg/ml+μg/ml)

B+C+D組合せ：B：C：D=2：45：4(μg/ml+μg/ml+μg/ml)  
【0174】

第1部分 エトポシド(A)、ビンクリスチン(B)及び5-フルオロウラシル(C)を組合せ、一定の割合であるA：B：C=12.5：2：45(μg/ml+μg/ml+μg/ml)での3つの薬組合せの計算をした。

【0175】

20

ステップ1 各単独薬及び組合せ群の各メンバーの用量レベルの用量反応関係表を作成し、それぞれの用量反応関係曲線方程式をフィッティングした。

エトポシド(A)、ビンクリスチン(B)及び5-フルオロウラシル(C)の単独薬の用量反応関係データ及びA：B：C=12.5：2：45(μg/ml+μg/ml+μg/ml)で組合せ用量反応関係データを、表9及び表10に示した。

【0176】

【表9】

エトポシド(A)、ビンクリスチン(B)及び5-フルオロウラシル(C)の単独使用の用量反応関係データ表である。

エトポシド (A)	抑制率 (%)	ビンクリスチン (B)	抑制率 (%)	5-フルオロウラシル (C)	抑制率 (%)
μg/ml		μg/ml		μg/ml	
0.000190735	1.38	0.000030518	2.75	0.000686646	-0.33
0.000762939	3.73	0.00012207	-0.11	0.002746582	6.67
0.003051758	-0.19	0.000488281	13.16	0.010986328	-3.78
0.012207031	16.69	0.001953125	8.91	0.043945313	-6.89
0.048828125	17.21	0.0078125	6.25	0.17578125	7.91
0.1953125	30.58	0.03125	37.00	0.703125	40.01
0.78125	41.45	0.125	53.21	2.8125	60.82
3.125	49.63	0.5	55.91	11.25	61.38
12.5	55.04	2	65.82	45	84.48
50	74.37	8	66.35	180	90.98

30

40

【0177】

【表 10】

エトポシド (A)、ビンクリスチン (B) 及び 5-フルオロウラシル (C) の 3 つの薬を組合せる用量反応関係データ表である。

エトポシド (A)	ビンクリスチン (B)	5-フルオロウラシル (C)	抑制率
μg/ml	μg/ml	μg/ml	(%)
0.00004768	0.00000763	0.00017166	18.13
0.00019073	0.00003052	0.00068665	17.49
0.00076294	0.00012207	0.00274658	22.52
0.00305176	0.00048828	0.01098633	19.37
0.01220703	0.00195313	0.04394531	28.97
0.048828125	0.0078125	0.17578125	43.27
0.1953125	0.03125	0.703125	58.71
0.78125	0.125	2.8125	68.82
3.125	0.5	11.25	73.34
12.5	2	45	84.67

10

3 つの薬であるエトポシド (A)、ビンクリスチン (B) 及び 5-フルオロウラシル (C) の 3 つの単独薬の用量反応曲線図をプロットし、それぞれに図 8 A、図 8 B、図 8 C に示した。また、薬物組合せ群において、組合せ予期相加効果がエトポシド (A) の用量によって変化する実際用量反応関係曲線図をプロットし、図 8 D に示した。

logistic プログラムによって、各用量反応関係方程式をそれぞれにフィッティングした。それぞれに、

20

A 単独使用:  $Y = (-5.003 - 99.54) / \{1 + (X / 2.269)^{0.3073}\} + 99.54$

B 単独使用:  $Y = (4.901 - 63.00) / \{1 + (X / 0.03216)^{1.385}\} + 63.00$

C 単独使用:  $Y = (-2.944 - 86.77) / \{1 + (X / 1.182)^{0.8216}\} + 86.77$

3 薬組合せにおける A:  $Y = (17.01 - 84.13) / \{1 + (X / 0.1083)^{0.6546}\} + 84.13$  であった。

【0178】

30

ステップ 2 用量順次換算を行い、組合せ条件下で予期相加薬効曲バンドを構成した各用量反応関係データを計算した。

エトポシド (A)、ビンクリスチン (B) 及び 5-フルオロウラシル (C) に対して、一定の割合条件で、順次に当量用量の換算を行った後に、用量値を合併した。

まず、A + B、A + C、B + C 等の、2 つの薬の組合せの当量用量の換算を順次に行い、そして、(A + B) + C、(A + C) + B、(B + C) + A の当量用量の換算を順次に行った。3 つの薬組合せの予期相加効果値の表現式は、下記数式 (3)、(4) であった。ただし、数式 (4) は数の集合内ユニットの関数値を示し、低 (Low) から高 (High) へ配列する必要がある、数式 (3) は A、B 及び C 3 つの薬を併用する予期相加効果値が (A + B) + C、(A + C) + B、(B + C) + A である 3 つの組合せによって得られた効果値において、最小値から最大値までの間の集合を示す。

40

【数 3】

$$Y_{(A+B+C)} = [Y_{(A+B)+C}, Y_{(A+C)+B}, Y_{(B+C)+A}] \quad \text{集合}$$

・・・(3)

【数 4】

$$Y_{(A+B+C)} = [Y_{(A+B)+C}, Y_{(A+C)+B}, Y_{(B+C)+A}] \quad \text{集合}$$

・・・(4)

【0179】

50

## (一) (A + B) + C の当量用量の順次換算

まず、A を目標薬物とし、B の当量用量の換算を行った後 (A<sub>b</sub>)、当量用量を合併し (A + A<sub>b</sub>)、A 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表 11 の (3)、(4)、(5)、(6) 欄のデータを得た。

【0180】

【表11】

エトポシド (A)、ビンクリスチン (B) を一定の割合で組合せ、エトポシド (A) を目標薬とする、順次に当量用量の換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		A を目標薬とする当量用量換算 (B→A、A+A <sub>b</sub> )			
A (μg/ml) (1)	B (μg/ml) (2)	B の薬効 (%) (3)	A の当量用量 (A <sub>b</sub> 、μg/ml) (4)	A 当量用量合併 (A+A <sub>b</sub> 、μg/ml) (5)	B→A (A+A <sub>b</sub> ) 予期相加効果 (%) (6)
0.00004768	0.00000763	4.9016	0.0015	0.0015	4.9901
0.00019073	0.00003052	4.9048	0.0015	0.0017	5.2468
0.00076294	0.00012207	4.9268	0.0015	0.0022	6.1365
0.00305176	0.00048828	5.0764	0.0016	0.0046	8.5430
0.01220703	0.00195313	6.0768	0.0022	0.0144	13.2290
0.048828125	0.0078125	12.0757	0.0112	0.0600	20.7849
0.1953125	0.03125	33.3731	0.3855	0.5808	36.4808
0.78125	0.125	55.3101	6.2252	7.0065	56.2345
3.125	0.5	61.7291	14.4108	17.5358	63.1723
12.5	2	62.8101	16.6877	29.1877	66.7919

計算公式：<1> A 単独使用：Y = ( - 5 . 0 0 3 - 9 9 . 5 4 ) / { 1 + ( X / 2 . 2 6 9 ) ^ 0 . 3 0 7 3 } + 9 9 . 5 4、<2> B 単独使用：Y = ( 4 . 9 0 1 - 6 3 . 0 0 ) / { 1 + ( X / 0 . 0 3 2 1 6 ) ^ 1 . 3 8 5 } + 6 3 . 0 0。各欄の数値計算の説明：(3) 欄：(2) 欄のデータで公式<2>によって算出した。(4) 欄：(3) 欄を公式<1>によって算出した。(5) 欄：(1) 欄 + (4) 欄であり、(6)：(5) 欄のデータで公式<1>によって算出した。

次に、B を目標薬物とし、A の当量用量の換算を行った後 (B<sub>a</sub>)、当量用量を合併し (B + B<sub>a</sub>)、B 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表 12 の (7)、(8)、(9)、(10) 欄のデータを得た。

【0181】

【表12】

エトポシド (A)、ビンクリスチン (B) を一定の割合で組合せ、ビンクリスチン (B) を目標薬とする、順次に当量用量の換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		B を目標薬とする当量用量換算 (A→B、B+B <sub>a</sub> )			
A (μg/ml) (1)	B (μg/ml) (2)	A の薬効 (%) (7)	B の当量用量 (B <sub>a</sub> 、μg/ml) (8)	B 当量用量合併 (B+B <sub>a</sub> 、μg/ml) (9)	A→B (B+B <sub>a</sub> ) 予期相加効果 (%) (10)
0.00004768	0.00000763	—1.3189	—	—	—
0.00019073	0.00003052	0.5342	—	—	—
0.00076294	0.00012207	3.2432	—	—	—
0.00305176	0.00048828	7.1153	0.0031	0.0036	7.5855
0.01220703	0.00195313	12.4756	0.0082	0.0101	14.6541
0.048828125	0.0078125	19.5765	0.0147	0.0225	26.9134
0.1953125	0.03125	28.4535	0.0244	0.0556	44.4769
0.78125	0.125	38.7811	0.0410	0.1660	57.5744
3.125	0.5	49.8373	0.0780	0.5780	61.9562
12.5	2	60.6678	0.3182	2.3182	62.8452

計算公式：<1> A 単独使用：Y = ( - 5 . 0 0 3 - 9 9 . 5 4 ) / { 1 + ( X / 2 .

269) ^ 0.3073} + 99.54、< 2 > B 単独使用：Y = (4.901 - 63.00) / {1 + (X / 0.03216) ^ 1.385} + 63.00。各欄の数値計算の説明：(7) 欄：(1) 欄のデータで公式< 1 >によって算出した。(8) 欄：(7) 欄のデータで公式< 2 >によって算出した。(9) 欄：(2) 欄 + (8) 欄であり、(10) 欄：(9) 欄のデータで公式< 2 >によって算出した。

次に、(A + B) = (A + A<sub>b</sub>) を目標薬物とし、C の当量用量の換算 (A<sub>c</sub>) を行い、当量用量を合併し [(A + A<sub>b</sub>) + A<sub>c</sub>]、A 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表 13 の (11)、(12)、(13)、(14) 欄のデータを得た。

【0182】

10

【表 13】

エトポシドとビンクリスチンの組合せ (A + B)、5-フルオロウラシル (C) を一定の割合で組合せ、(A + A<sub>b</sub>) を目標薬とする、順次に当量用量の換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		(A+B) を目標薬とする当量用量換算 (C→ (A+B)、A+A <sub>b</sub> +A <sub>c</sub> )			
A+A <sub>b</sub> (μg/ml) (1)	C (μg/ml) (2)	C の薬効 (%) (11)	A の当量用量 (A <sub>c</sub> , μg/ml) (12)	A 当量用量合併 (A+A <sub>b</sub> +A <sub>c</sub> , μg/ml) (13)	C→A+A <sub>b</sub> (A+A <sub>b</sub> + A <sub>c</sub> ) 予期相加効果 (%) (14)
0.0015	0.00017166	-2.8810	7.53361E-06	0.0015	5.0039
0.0017	0.00068665	-2.7475	9.227E-06	0.0017	5.2625
0.0022	0.00274658	-2.3331	1.6187E-05	0.0023	6.1585
0.0046	0.01098633	-1.0631	5.98174E-05	0.0047	8.5897
0.0144	0.04394531	2.6806	0.00059	0.0150	13.4169
0.0600	0.17578125	12.5608	0.0124	0.0724	21.9265
0.5808	0.703125	32.4840	0.3420	0.9227	40.0877
7.0065	2.8125	57.2443	7.9792	14.9857	62.0187
17.5358	11.25	74.5929	98.9702	116.5060	75.5325
29.1877	45	82.4752	463.0513	492.2390	82.7418

20

計算公式：< 1 > 組合せ (A + B) = (A + A<sub>b</sub>)：Y = (-5.003 - 99.54) / {1 + (X / 2.269) ^ 0.3073} + 99.54、< 2 > C 単独使用：Y = (-2.944 - 86.77) / {1 + (X / 1.182) ^ 0.8216} + 86.77。各欄の数値計算の説明：(11) 欄：(2) 欄のデータで公式< 2 >によって算出した。(12) 欄：(11) 欄を公式< 1 >によって算出した。(13) 欄：(1) 欄 + (12) 欄であり、(14) 欄：(13) 欄のデータで公式< 1 >によって算出した。

次に、(A + B) = (B + B<sub>a</sub>) を目標薬物とし、C の当量用量の換算 (B<sub>c</sub>) を行い、当量用量を合併し [(B + B<sub>a</sub>) + B<sub>c</sub>]、B 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表 14 の (15)、(16)、(17)、(18) 欄のデータを得た。

【0183】

30

40



【表 1 4】

エトポシドとビンクリスチンの組合せ (A+B)、5-フルオロウラシル (C) を一定の割合で組合せ、(B+B<sub>a</sub>) を目標薬とする、順次に当量用量換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置			(A+B) を目標薬とする当量用量換算 (C→(B+B <sub>a</sub> ), B+B <sub>a</sub> +B <sub>c</sub> )		
B+B <sub>a</sub> (μg/ml) (1)	C (μg/ml) (2)	C の薬効 (%) (15)	B の当量用量 (B <sub>c</sub> , μg/ml) (16)	B 当量用量合 併 (B+B <sub>a</sub> +B <sub>c</sub> , μg/ml) (17)	C→B+B <sub>a</sub> (B+B <sub>a</sub> +B <sub>c</sub> ) 予期相加効果 (%) (18)
—	0.00017166	—2.8810	—	—	—
—	0.00068665	—2.7475	—	—	—
—	0.00274658	—2.3331	—	—	—
0.0036	0.01098633	—1.0631	—	—	—
0.0101	0.04394531	2.6806	—	—	—
0.0225	0.17578125	12.5608	0.008247	0.0308	33.0514
0.0556	0.703125	32.4840	0.029897	0.0855	51.0850
0.1660	2.8125	57.2443	0.158330	0.3243	60.7261
0.5780	11.25	74.5929	—	—	—
2.3182	45	82.4752	—	—	—

計算公式：＜1＞組合せ (A+B) = (B+B<sub>b</sub>) : Y = (4.901 - 63.00) / {1 + (X / 0.03216) ^ 1.385} + 63.00、＜2＞C 単独使用 : Y = (-2.944 - 86.77) / {1 + (X / 1.182) ^ 0.8216} + 86.77。各欄の数値計算の説明：(15) 欄：(2) 欄のデータで公式＜2＞によって算出した。(16) 欄：(15) 欄を公式＜1＞によって算出した。(17) 欄：(1) 欄 + (16) 欄であり、(18) 欄：(17) 欄のデータで公式＜1＞によって算出した。

次に、C を目標薬物とし、(A+B) = (A+A<sub>b</sub>) の当量用量の換算 (C (A+A<sub>b</sub>)) を行い、当量用量を合併し [C + C (A+A<sub>b</sub>)]、C 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表 15 の (19)、(20)、(21)、(22) 欄のデータを得た。

【0184】

【表 1 5】

エトポシドとビンクリスチンの組合せ (A+B)、5-フルオロウラシル (C) を一定の割合で組合せ、C を目標薬とする、順次に当量用量換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		(A+B) を目標薬とする当量用量換算 (A+A <sub>b</sub> ) → C, C+C <sub>(A+Ab)</sub>			
A+A <sub>b</sub> (μg/ml) (1)	C (μg/ml) (2)	A+A <sub>b</sub> の薬効 (%) (19)	C の当量用量 (C <sub>(A+Ab)</sub> , μg/ml) (20)	C 当量用量合併 (C+C <sub>(A+Ab)</sub> , μg/ml) (21)	A+A <sub>b</sub> →C (C+C <sub>(A+Ab)</sub> ) 予期相加効果 (%) (22)
0.0015	0.00017166	4.9901	0.0691	0.0693	5.0049
0.0017	0.00068665	5.2468	0.0721	0.0728	5.3049
0.0022	0.00274658	6.1365	0.0828	0.0856	6.3575
0.0046	0.01098633	8.5430	0.1144	0.1254	9.3187
0.0144	0.04394531	13.2290	0.1871	0.2310	15.6554
0.0600	0.17578125	20.7849	0.3404	0.5162	27.2097
0.5808	0.703125	36.4808	0.8789	1.5821	47.2594
7.0065	2.8125	56.2345	2.6447	5.4572	66.8964
17.5358	11.25	63.1723	4.1420	15.3920	77.0585
29.1877	45	66.7919	5.4126	50.4126	82.8411

計算公式：＜１＞組合せ（Ａ＋Ｂ）＝（Ａ＋Ａ<sub>b</sub>）：Ｙ＝（－５．００３－９９．５４）／｛１＋（Ｘ／２．２６９）<sup>０．３０７３</sup>｝＋９９．５４、＜２＞Ｃ単独使用：Ｙ＝（－２．９４４－８６．７７）／｛１＋（Ｘ／１．１８２）<sup>０．８２１６</sup>｝＋８６．７７。各欄の数値計算の説明：（１９）欄：（１）欄のデータで公式＜１＞によって算出した。（２０）欄：（１９）欄を公式＜２＞によって算出した。（２１）欄：（１）欄＋（１２）欄であり、（２２）欄：（１３）欄のデータで公式＜２＞によって算出した。

次に、Ｃを目標薬物とし、（Ａ＋Ｂ）＝（Ｂ＋Ｂ<sub>a</sub>）の当量用量の換算（Ｃ（Ｂ＋Ｂ<sub>a</sub>））を行い、当量用量を合併し〔Ｃ＋Ｃ（Ｂ＋Ｂ<sub>a</sub>）〕、Ｃ単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算し、表１６の（２３）、（２４）、（２５）、（２６）欄のデータを得た。

【０１８５】

【表１６】

エトポシドとビンクリスチンの組合せ（Ａ＋Ｂ）、５－フルオロウラシル（Ｃ）を一定の割合で組合せ、Ｃを目標薬とする、順次に当量用量の換算を行った後の、予期相加効果の計算表である。

組合せ群の用量設置		(Ａ＋Ｂ) を目標薬とする当量用量換算 ( (Ｂ＋Ｂ <sub>a</sub> ) →Ｃ、Ｃ＋Ｃ <sub>(Ｂ＋Ｂ<sub>a</sub>)</sub> )			
Ｂ＋Ｂ <sub>a</sub> (μg/ml) (1)	Ｃ (μg/ml) (2)	Ｂ＋Ｂ <sub>a</sub> の薬効 (%) (23)	Ｃの当量用量 (Ｂ <sub>c</sub> , μg/ml) (24)	Ｃ当量用量合併 (Ｃ＋Ｃ <sub>(Ｂ＋Ｂ<sub>a</sub>)</sub> 、 μg/ml) (25)	Ｂ＋Ｂ <sub>a</sub> →Ｃ (Ｃ＋Ｃ <sub>(Ｂ＋Ｂ<sub>a</sub>)</sub> ) 予期相加効果 (%) (26)
—	0.00017166	—	—	—	—
—	0.00068665	—	—	—	—
—	0.00274658	—	—	—	—
0.0036	0.01098633	7.5855	0.1014	0.1124	8.3966
0.0101	0.04394531	14.6541	0.2123	0.2563	16.9432
0.0225	0.17578125	26.9134	0.5070	0.6827	31.9670
0.0556	0.703125	44.4769	1.3587	2.0618	51.9904
0.1660	2.8125	57.5744	2.8703	5.6828	67.4066
0.5780	11.25	61.9562	3.8092	15.0592	76.9019
2.3182	45	62.8452	4.0487	49.0487	82.7556

計算公式：＜１＞組合せ（Ａ＋Ｂ）＝（Ｂ＋Ｂ<sub>a</sub>）：Ｙ＝（４．９０１－６３．００）／｛１＋（Ｘ／０．０３２１６）<sup>１．３８５</sup>｝＋６３．００、＜２＞Ｃ単独使用：Ｙ＝（－２．９４４－８６．７７）／｛１＋（Ｘ／１．１８２）<sup>０．８２１６</sup>｝＋８６．７７。各欄の数値計算の説明：（２３）欄：（１）欄のデータで公式＜１＞によって算出した。（２４）欄：（２３）欄を公式＜２＞によって算出した。（２５）欄：（２）欄＋（１２）欄であり、（２６）欄：（２５）欄のデータで公式＜２＞によって算出した。

（Ａ＋Ｂ）＋Ｃの当量用量の順次換算後の予期相加効果値を総合し、つまり、表１１～表１６を以下の表１７にまとめた。

【０１８６】

【表 17】

(A+B) + C 組合せの当量用量の順次換算後の予期相加効果値である。

3つの薬組合せ用量設置			予期相加効果			
(A+B) + C 組合せ ( $\mu$ /ml)			(% )			
A ( $\mu$ g/ml) (1)	B ( $\mu$ g/ml) (2)	C ( $\mu$ g/ml) (2)	$C \rightarrow A + A_b$ ( $A + A_b + A_c$ )	$C \rightarrow B + B_a$ ( $B + B_a + B_c$ )	$A + A_b \rightarrow C$ ( $C + C_{(A+Ab)}$ )	$B + B_a \rightarrow C$ ( $C + C_{(B+Ba)}$ )
0.00004768	0.00000763	0.00017166	5.0039	—	5.0049	—
0.00019073	0.00003052	0.00068665	5.2625	—	5.3049	—
0.00076294	0.00012207	0.00274658	6.1585	—	6.3575	—
0.00305176	0.00048828	0.01098633	8.5897	—	9.3187	8.3966
0.01220703	0.00195313	0.04394531	13.4169	—	15.6554	16.9432
0.048828125	0.0078125	0.17578125	21.9265	33.0514	27.2097	31.9670
0.1953125	0.03125	0.703125	40.0877	51.0850	47.2594	51.9904
0.78125	0.125	2.8125	62.0187	60.7261	66.8964	67.4066
3.125	0.5	11.25	75.5325	—	77.0585	76.9019
12.5	2	45	82.7418	—	82.8411	82.7556

10

【0187】

(二) (A+C) + B の当量用量の順次換算

プロセスは、「(一) (A+B) + C の当量用量の順次換算」のプロセスと同様であるため、以下に簡略的に記載する。

20

まず、A を目標薬物とし、C の当量用量の換算 ( $A_c$ ) を行った後、当量用量を合併し ( $A + A_c$ )、A 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

次に、C を目標薬物とし、A の当量用量の換算 ( $C_a$ ) を行った後、当量用量を合併し ( $C + C_a$ )、C 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

次に、( $A + C$ ) = ( $A + A_c$ ) を目標薬物とし、B の当量用量の換算 ( $A_b$ ) を行い、当量用量を合併し [ $(A + A_c) + A_b$ ]、A 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

次に、( $A + C$ ) = ( $C + C_a$ ) を目標薬物とし、B の当量用量の換算 ( $C_b$ ) を行い、当量用量を合併し [ $(C + C_a) + C_b$ ]、C 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

30

次に、B を目標薬物とし、( $A + C$ ) = ( $A + A_c$ ) の当量用量の換算 ( $B_{(A+A_c)}$ ) を行い、当量用量を合併し [ $B + B_{(A+A_c)}$ ]、B 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

次に、B を目標薬物とし、( $A + C$ ) = ( $C + C_a$ ) の当量用量の換算 ( $B_{(C+C_a)}$ ) を行い、当量用量を合併し [ $B + B_{(C+C_a)}$ ]、B 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

各ステップの計算は、いずれも「(A+B) + C の当量用量の順次換算」の計算と同様であり、ここで、簡潔のために省略する。(A+C) + B の当量用量の順次換算後の予期相加効果値を総合し、以下の表 18 にまとめた。

40

【0188】

【表 18】

(A + C) + B の組合せの当量用量の順次換算後の予期相加効果値である。

3 薬組合せ用量設置 (A+C) + B の組合せ ( $\mu\text{g/ml}$ )			予期相加効果 (%)			
A ( $\mu\text{g/ml}$ ) (1)	B ( $\mu\text{g/ml}$ ) (2)	C ( $\mu\text{g/ml}$ ) (2)	$B \rightarrow A + A_c$ ( $A + A_c + A_b$ )	$B \rightarrow C + C_a$ ( $C + C_a + C_b$ )	$A + A_c \rightarrow B$ ( $B + B_{(A+A_c)}$ )	$C + C_a \rightarrow B$ ( $B + B_{(C+C_a)}$ )
0.00004768	0.00000763	0.00017166	5.0039	5.6911	—	—
0.00019073	0.00003052	0.00068665	5.2625	6.9057	—	—
0.00076294	0.00012207	0.00274658	6.1585	9.0006	—	—
0.00305176	0.00048828	0.01098633	8.5897	12.5941	7.6521	8.4420
0.01220703	0.00195313	0.04394531	13.4169	19.0367	14.8665	17.1170
0.048828125	0.0078125	0.17578125	21.9265	31.2699	27.9949	32.2828
0.1953125	0.03125	0.703125	40.0877	51.4463	47.4828	50.6362
0.78125	0.125	2.8125	62.0187	68.6835	60.4906	62.2013
3.125	0.5	11.25	75.5325	77.6746	—	—
12.5	2	45	82.7418	82.9664	—	—

10

## 【0189】

(三) (B + C) + A の当量用量順次換算

プロセスは、「(一) (A + B) + C の当量用量の順次換算」のプロセスと同様であるため、以下に簡略的に記載する。

20

まず、B を目標薬物とし、C の当量用量の換算 ( $B_c$ ) を行った後、当量用量を合併し ( $B + B_c$ )、B 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

次に、C を目標薬物とし、B の当量用量の換算 ( $C_b$ ) を行った後、当量用量を合併し ( $C + C_b$ )、C 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

次に、( $B + C$ ) = ( $B + B_c$ ) を目標薬物とし、A の当量用量の換算 ( $B_a$ ) を行い、当量用量を合併し [ $(B + B_c) + B_a$ ]、B 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

次に、( $B + C$ ) = ( $C + C_b$ ) を目標薬物とし、A の当量用量の換算 ( $C_a$ ) を行い、当量用量を合併し [ $(C + C_b) + C_a$ ]、C 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

30

次に、A を目標薬物とし、( $B + C$ ) = ( $B + B_c$ ) の当量用量の換算 ( $A_{(B+B_c)}$ ) を行い、当量用量を合併し [ $A + A_{(B+B_c)}$ ]、A 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

次に、A を目標薬物とし、( $B + C$ ) = ( $C + C_b$ ) の当量用量の換算 ( $A_{(C+C_b)}$ ) を行い、当量用量を合併し [ $A + A_{(C+C_b)}$ ]、A 単独使用の用量反応曲線方程式によって、予期相加効果値を計算した。

各ステップの計算は、いずれも「(A + B) + C の当量用量順次の換算」の計算と同様であり、ここでは、簡潔のために省略する。(B + C) + A の当量用量の順次換算後の予期相加効果値を総合し、以下の表 19 にまとめた。

40

## 【0190】

【表 19】

(B + C) + Aの組合せの当量用量の順次換算後の予期相加効果値である。

3薬組合せ用量設置 (B+C) + Aの組合せ ( $\mu\text{g/ml}$ )			予期相加効果 (%)			
A ( $\mu\text{g/ml}$ ) (1)	B ( $\mu\text{g/ml}$ ) (2)	C ( $\mu\text{g/ml}$ ) (2)	$A \rightarrow B+B_c$ ( $B+B_c+B_a$ )	$B \rightarrow C+C_b$ ( $C+C_b+C_a$ )	$B+B_c \rightarrow A$ ( $A+A_{(B+B_c)}$ )	$C+C_b \rightarrow A$ ( $A+A_{(C+C_b)}$ )
0.00004768	0.00000763	0.00017166	—	5.6911	—	5.0046
0.00019073	0.00003052	0.00068665	—	6.9057	—	5.3008
0.00076294	0.00012207	0.00274658	—	9.0006	—	6.3103
0.00305176	0.00048828	0.01098633	—	12.5941	—	8.9768
0.01220703	0.00195313	0.04394531	—	19.0367	—	14.2713
0.048828125	0.0078125	0.17578125	33.0514	31.2699	24.6122	24.5820
0.1953125	0.03125	0.703125	51.0850	51.4463	46.8495	46.3858
0.78125	0.125	2.8125	60.7261	68.6835	60.7591	66.7468
3.125	0.5	11.25	—	77.6746	—	76.9876
12.5	2	45	—	82.9664	—	82.8629

10

## 【0191】

ステップ3 用量反応曲線及びフィッティング曲線方程式の再構築

20

組合せ群のエトポシド(A)の各用量レベルを横軸とし、3つの(A + B) + C、(A + C) + B、(B + C) + Aの組合せの予期相加効果値のデータを縦軸として、用量反応曲線を12本作成した(そのうちの3本は同じものであるため、図中に9本が示された)。図9Aに示すように、最外側の曲線を用量反応曲バンドを囲む境界線とした。

図9Aから分かるように、当量用量反応曲バンドを構成する最も外縁の曲線が(A + A<sub>b</sub> + A<sub>c</sub>)及び(C + C<sub>a</sub> + C<sub>b</sub>)であり、実際効果曲線と当量用量反応曲バンドとの位置関係によって、この2本の曲線で囲んだ図形は、基本的に他の当量用量反応曲線を含めたと考えられる。したがって、この2本の曲線で改めて作図し、図9Bに示した。

組合せ群におけるエトポシド(A)の濃度と予期相加効果等効果線のうちの(A + A<sub>b</sub> + A<sub>c</sub>)及び(C + C<sub>a</sub> + C<sub>b</sub>)で構成された外縁の効果値点の数値とについて、改めて用量反応方程式フィッティングを行い、予期相加効果の用量反応曲バンドを囲む2本の曲線方程式を得て、それぞれは、

30

$$Y_{(A+B+C)} : Y_{(A+A_b+A_c)} = (5.34 - 87.31) / \{1 + (X / 0.2835)^{0.7528}\} + 87.31$$

$$Y_{(A+B+C)} : Y_{(C+C_a+C_b)} = (6.376 - 86.2) / \{1 + (X / 0.1374)^{0.7008}\} + 86.2 \text{であった。}$$

## 【0192】

ステップ4 組合せ群の予期相加効果の用量反応曲バンドと実際用量反応曲線との位置関係を比較し、関連する指標を計算する。

[1] 目視観測結果：図9Bから分かるように、組合せ用量点の殆どが相加効果用量反応曲バンドの上方に位置し、相乗に属し、実際効果曲線の上端線分の極一部が用量反応曲バンドと交わり、相加及び拮抗の用量範囲に属す。

40

[2] 相乗、相加及び拮抗の用量範囲の計算

図9A及び図9Bから分かるように、実際効果用量反応曲線と用量反応曲バンドとの2本曲線は、明らかに交点があるので、2つの方程式系を解く必要がある。

方程式系1

$$Y_{(A+B+C)} : Y_{(A+A_b+A_c)} = (5.34 - 87.31) / \{1 + (X / 0.2835)^{0.7528}\} + 87.31$$

$$3 \text{つの薬組合せにおける} A : Y = (17.01 - 84.13) / \{1 + (X / 0.1083)^{0.6546}\} + 84.13$$

50

方程式系 2 :

$$Y_{(A+B+C)} : Y_{(C+C_a+C_b)} = (6.376 - 86.2) / \{1 + (X / 0.1374)^{0.7008}\} + 86.2$$

$$3 \text{つの薬組合せ } a : Y = (17.01 - 84.13) / \{1 + (X / 0.1083)^{0.6546}\} + 84.13$$

方程式系 1 を解くと、 $X = 5.4883$ 、 $Y = 79.3564$  になった。

方程式系 2 を解くと、 $X = 1.8282$ 、 $Y = 75.0104$  になった。

相加効果のエトポシド (A) の用量境界線として  $1.8282 \sim 5.4883 \mu\text{g/ml}$  を得た。A : B : C = 12.5 : 2 : 45 の組合せ関係によって、A + B + C の相加効果の用量範囲として、

エトポシド (A) :  $1.8282 \sim 5.4883 \mu\text{g/ml}$ 、

ピンクリスチン (B) :  $0.2925 \sim 0.8781 \mu\text{g/ml}$ 、

5 - フルオロウラシル (C) :  $6.5815 \sim 19.7579 \mu\text{g/ml}$

を容易に得た。

エトポシド (A)、ピンクリスチン (B) 及び 5 - フルオロウラシル (C) を組合せる (A + B + C) 場合、一定の割合である A : B : C = 12.5 : 2 : 45 ( $\mu\text{g/ml} + \mu\text{g/ml} + \mu\text{g/ml}$ ) で 3 つの薬を組合せると、共同の効果範囲内において、

相乗効果用量範囲 (A + B + C) が

$$[0.00004768 + 0.00000763 + 0.00017166, 1.8282 + 0.2925 + 6.5815] \mu\text{g/ml} + n\text{g/ml} \text{ であり、}$$

相加効果用量範囲 (A + B + C) が

$$[1.8282 + 0.2925 + 6.5815, 5.4883 + 0.8781 + 19.7579] \mu\text{g/ml} + n\text{g/ml} \text{ であり、}$$

拮抗効果用量範囲 (A + B + C) が

$$(5.4883 + 0.8781 + 19.7579, 12.5 + 2 + 45) \mu\text{g/ml} + n\text{g/ml} \text{ であった。}$$

組合せ群の実際効果用量反応曲線において相加効果に属する範囲は、 $75.0104\% \sim 79.3564\%$  であった。

[3] C I<sub>d</sub> 及び C I<sub>e</sub> の計算 (省略)

【0193】

第 2 部分 他の 3 つの薬を組合せる組合せの相乗、相加及び拮抗の定量的計算は、

1) エトポシド (A)、ピンクリスチン (B) 及びドキソルビシン (D) 組合せ、一定の割合 A : B : D = 12.5 : 2 : 4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) と

2) エトポシド (A)、5 - フルオロウラシル (C) 及びドキソルビシン (D) 組合せ、一定の割合 A : C : D = 12.5 : 45 : 4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) と

3) ピンクリスチン (B)、5 - フルオロウラシル (C)、ドキソルビシン (D) 組合せ、一定の割合 B : C : D = 2 : 45 : 4 ( $\mu\text{g/ml}$ ) とを含む。

計算プロセスは、第 1 部分の A + B + C 組合せの計算 (計算プロセス省略)、主な結果を以下に記載する。

A : B : D 組合せ群で再構築された予期相加効果の用量反応曲バンド及び実際用量反応曲線を、図 10 に示した。

A : C : D 組合せ群で再構築された予期相加効果の用量反応曲バンド及び実際用量反応曲線を、図 11 に示した。

B : C : D 組合せ群で再構築された予期相加効果の用量反応曲バンド及び実際用量反応曲線を、図 12 に示した。

図 10、図 11 及び図 12 の 3 つの図から分かるように、A : B : D、A : C : D 及び B : C : D の 3 つの薬物の組合せは、一定の割合で組合せる場合に、実際効果の用量反応曲線が基本的にいずれも予期相加効果曲バンドよりも低く位置し、殆ど拮抗効果の範囲に属する。

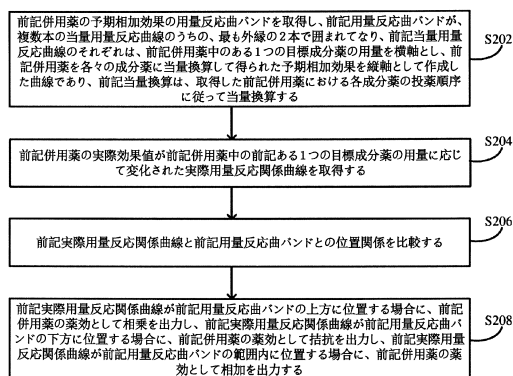
【0194】

総合的評価：現有の配合条件において、4つの薬のうちの任意3つの薬を組合せる場合に、ドキソルピシンと組合せるものは、いずれも拮抗効果を生じることになった。A + B + Cを組合せる場合にのみ、相乗効果を生じた。

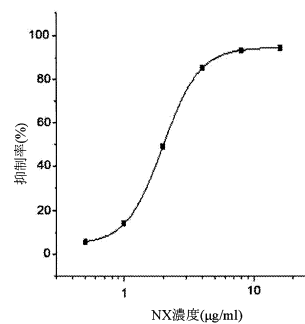
【0195】

以上に記載されたものは、本発明の好ましい実施例に過ぎず、本発明を制限するためのものではない。当業者にとって、本発明は、各種の変更及び変形が可能である。本発明の精神及び原則を逸脱しない限り、なされたすべての修正、当量置換、改善等は、いずれも本発明の保護範囲内に含むべきである。

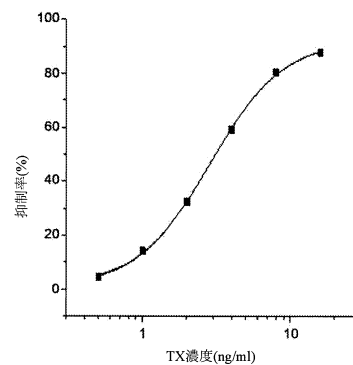
【図1】



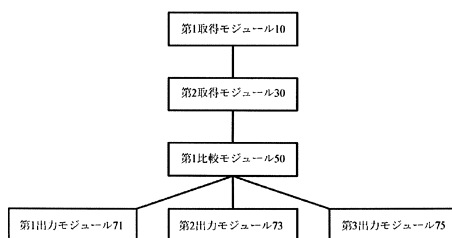
【図3A】



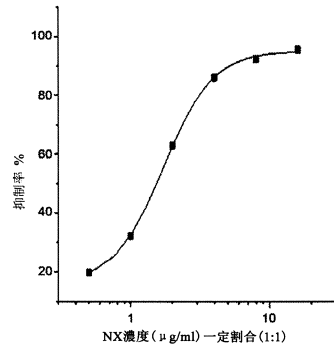
【図3B】



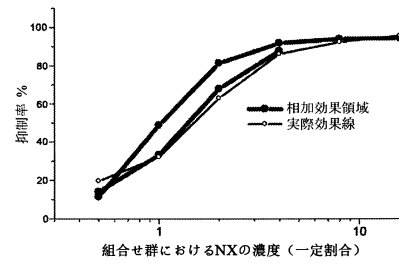
【図2】



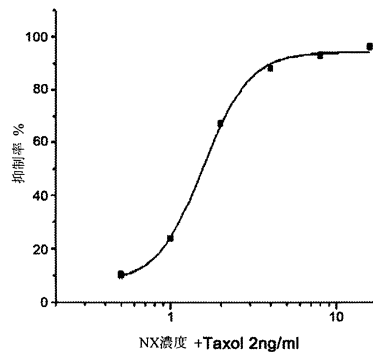
【図 3 C】



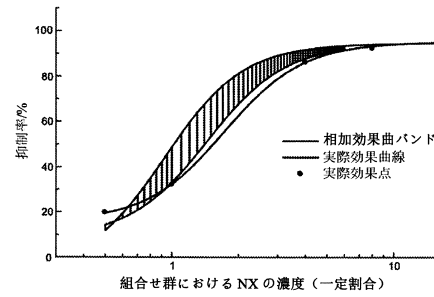
【図 4】



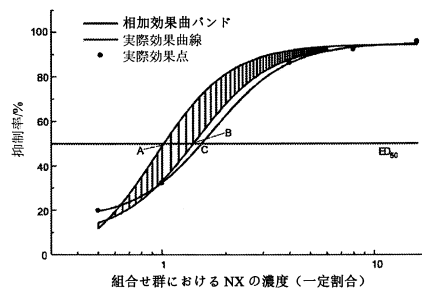
【図 3 D】



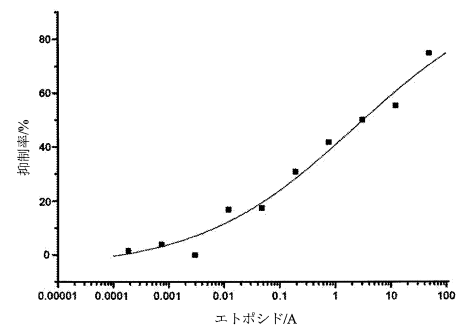
【図 5】



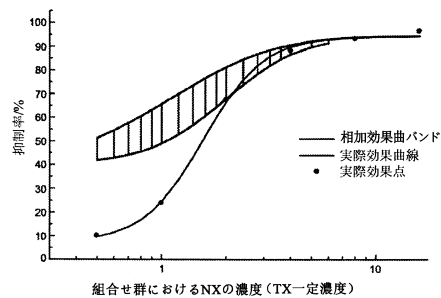
【図 6】



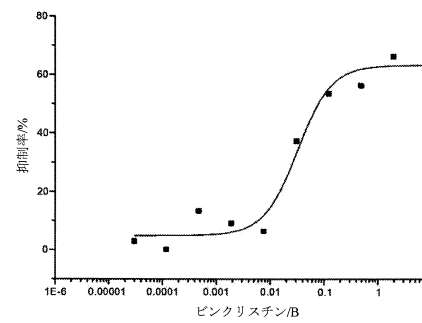
【図 8 A】



【図 7】

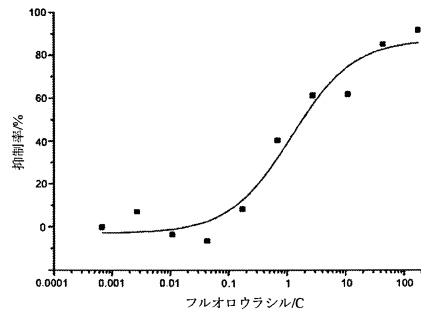


【図 8 B】

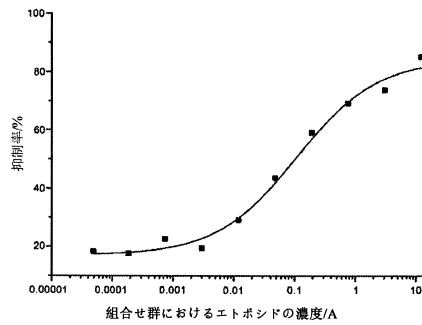




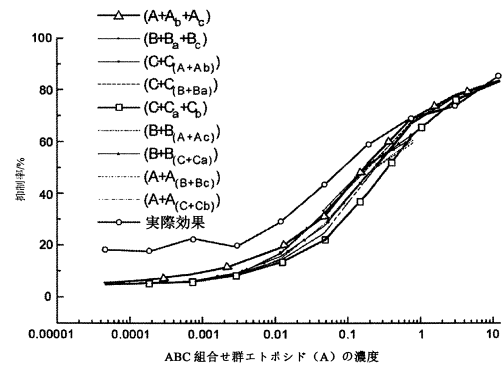
【図 8 C】



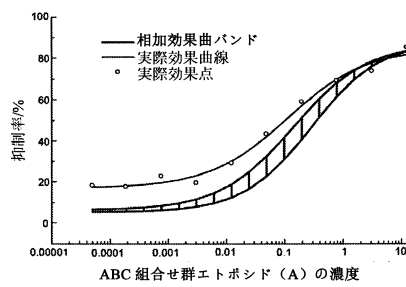
【図 8 D】



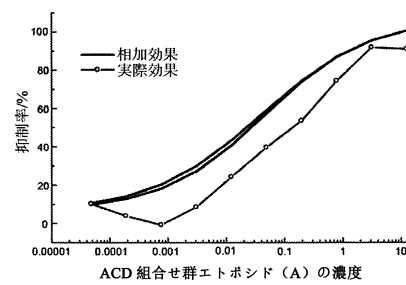
【図 9 A】



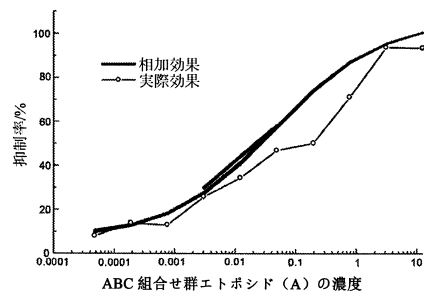
【図 9 B】



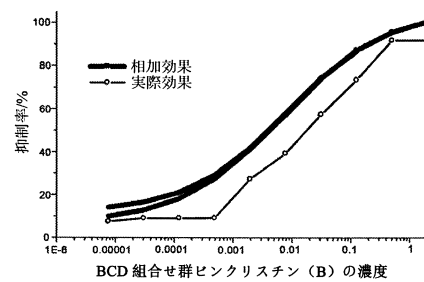
【図 1 1】



【図 1 0】



【図 1 2】



---

フロントページの続き

- (72)発明者 袁 守軍  
中華人民共和国 1 0 0 8 5 0 北京市海淀区太平路 2 7 号
- (72)発明者 李 琳娜  
中華人民共和国 1 0 0 8 5 0 北京市海淀区太平路 2 7 号
- (72)発明者 楊 徳宣  
中華人民共和国 1 0 0 8 5 0 北京市海淀区太平路 2 7 号

審査官 貝塚 涼

- (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 2 4 0 5 5 ( J P , A )  
特開 2 0 0 3 - 0 9 9 5 3 5 ( J P , A )  
米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 3 2 6 3 3 ( U S , A 1 )

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)  
G 1 6 H 1 0 / 0 0 - 8 0 / 0 0