

## 注意

- この資料は作成者ら自身がNONMEMによる母集団薬物動態解析法をよりよく理解するため作成したものであり、第三者への配布を意図したものではない。
- この資料には、教科書的な書籍からの引用が含まれているが、その出典は明記されておらず、またそれぞれの引用元の了解を得ているものではない。
- この資料の記載には、間違いや誤解を生じる内容を含む個所があるかも知れないが、それは作成者らの理解の至らなさによるものであり、ご容赦願いたい。
- このファイルの一部または全部あるいはその印刷物を作成者らの了解無しで複製および配布してはならない。

# Population Pharmacokineticsの概念 と NONMEM Programの入門

---

平岡聖樹、鈴木昭之  
Ver.2, 1999年4月



# 1. Population Pharmacokinetics (母集団薬物動態) 解析とは？

---

- ▲ 個人毎の薬物動態を論じるのではなく、対象患者の属する母集団 (Population) の特徴として薬物動態を考える。解析プログラムとしては、S. Bealらにより開発されたNONMEM (Nonlinear Mixed Effect Model, 非線形混合効果モデル) が広く知られている。
- ▲ 母集団パラメータ (population pharmacokinetic parameters)
  - 固定効果 (fixed effects)
  - 変量効果 (random effects)
    - 個体間変動 ( $\sigma^2$ )
    - 残差変動 ( $\sigma^2$ )

## 固定効果 (fixed effects, 薬物動態パラメータの集団平均値, )

---

- ▲ その母集団内の標準的な患者（典型的な構成員）における血中薬物濃度推移を予測するパラメータである。集団内では個体差が存在するため、平均値をその集団の代表値とする。
- ▲ その代表値とは単にクリアランスや分布容積等の動態パラメータの平均値のみならず、動態パラメータと生理的変量との回帰関係を含めたものをさす。

$$CL_j = \alpha_1 \cdot WT_j + \alpha_2 \cdot Ccr_j$$

---

- ▲ 例えば、クリアランスが体重及びクレアチニンクリアランスに比例する項の和というモデルでは：
- $CL_j$  : この式から推定される患者jの予想クリアランス
  - $WT_j$  : 患者jの体重
  - $Ccr_j$  : 患者jのクレアチニンクリアランス
  - $\alpha_1, \alpha_2$  : 生理的変量と薬物動態パラメータとの平均的な関係を表すパラメータ (母集団平均パラメータ)
  - $\alpha_1, \alpha_2$  は、生理的要因の動態パラメータに対する影響の程度を表していることから固定効果(fixed effects)と呼ばれる。

# 薬物動態パラメータの個体間変動とは？

---

- ▲ 一般に、薬物動態・薬効における個体差は固定効果のみで説明できるものではない。(既知のパラメータ<固定効果>が等しければ、推定される薬物動態パラメータは全く同一になるはずであるが、現実には同じ値を示すことはないということ。)
- ▲ すなわち既知の要因で補正しても未知のあるいは測定不可能な要因によって支配されている変動部分が残るためである。この変動部分を個体間変動 (inter-individual variability) と呼び、平均 0 の確率変数を用いて平均からの偏り(分散<sup>2</sup>)として表現する。

## 等誤差モデル[比例誤差モデル]に従うとすると

---

$$CL_j = 1 \cdot WT_j + 2 \cdot Ccr_j + j$$
$$[CL_j = (1 \cdot WT_j + 2 \cdot Ccr_j)(1 + j)]$$

又は

$$CL_j = TVCL_j + j$$

$$[CL_j = TVCL_j(1 + j)]$$

$CL_j$  : 患者jの真のクリアランス

$j$  : 平均0、分散  $\sigma^2$  の正規分布に従う確率変数

# 薬物動態パラメータの残差変動とは？

---

一個体内での動態パラメータのゆらぎ(個体内変動)、サンプリングに伴う誤差、測定誤差、用いたコンパートメントモデルからのズレを含んだもの。残差変動(residual variability)は、個体内変動と呼ばれることもある。

等誤差モデル[比例誤差モデル]に従うとすると

$$C_{pi,j} = \tilde{C}_{pi,j} + \epsilon_{i,j} \quad [C_{pi,j} = \tilde{C}_{pi,j}(1 + \epsilon_{i,j})]$$

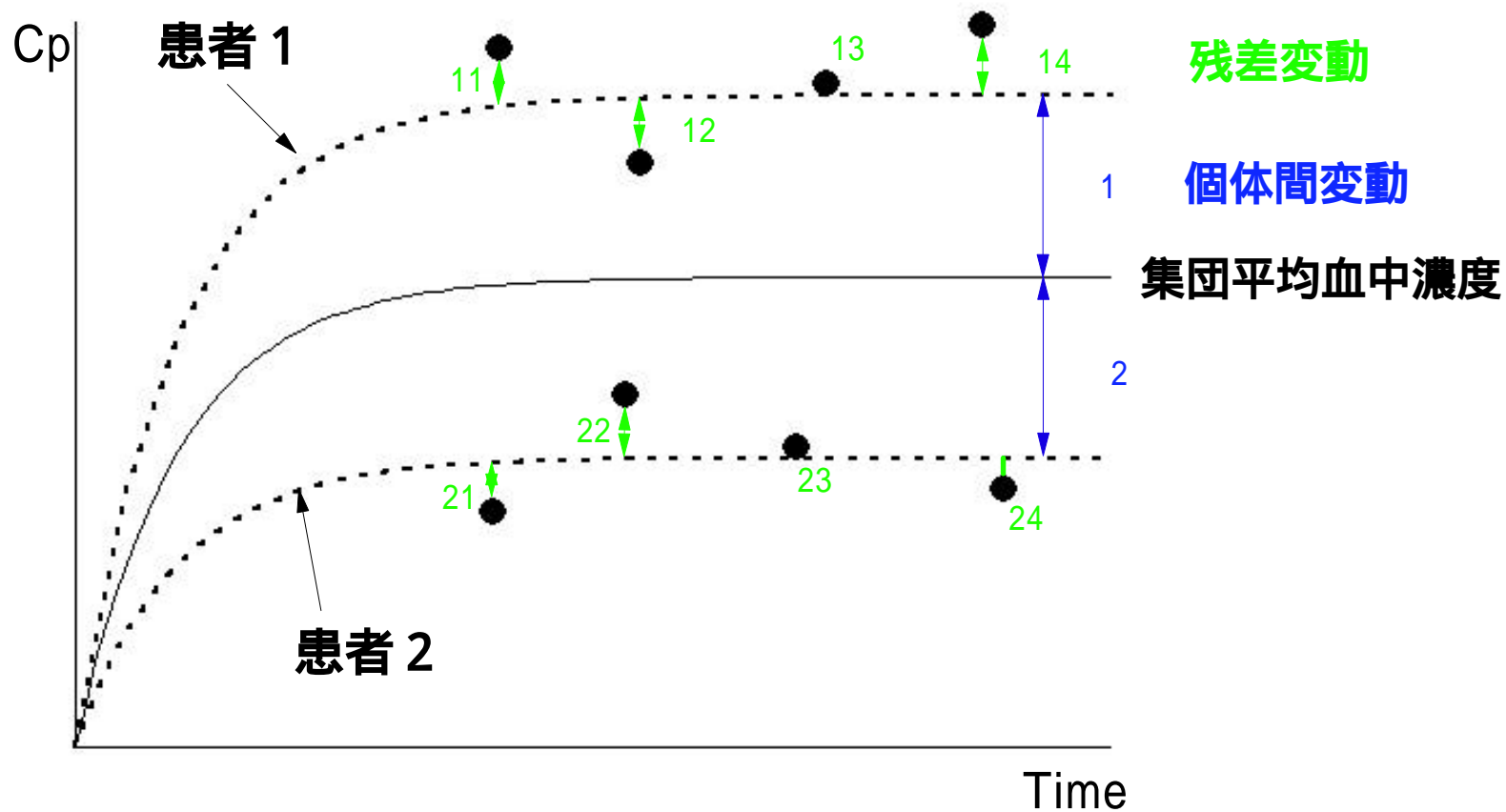
$\tilde{C}_{pi,j}$ : 適当なコンパートメントモデル式に代入して計算される  
患者jの時間  $t_i$  における推定血中濃度

$C_{pi,j}$ : 測定血中濃度

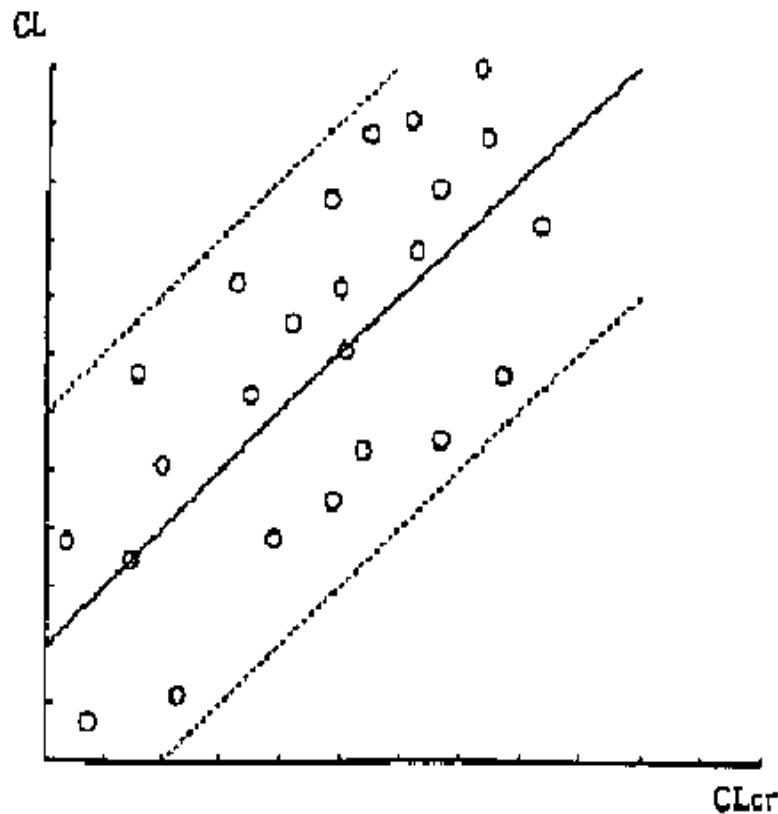
$\epsilon_{i,j}$ : 平均0、分散  $\sigma^2$  の正規分布に従う確率変数



# Population Pharmacokinetics の概念図 ( 個体間変動と残差変動 )

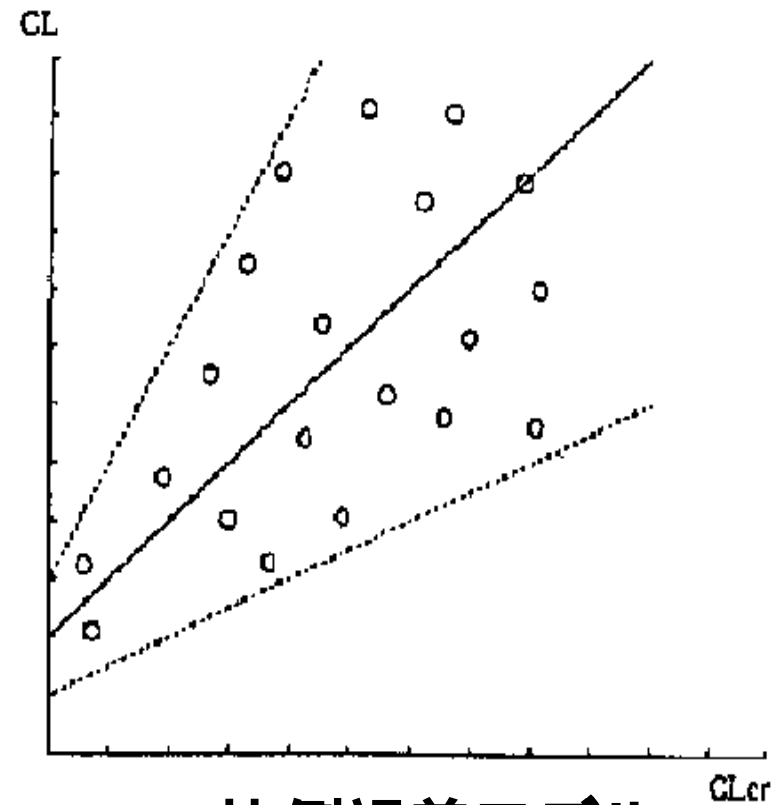


# 等誤差モデルと比例誤差モデル



等誤差モデル  
(絶対誤差モデル)

$$CL = TVCL +$$



比例誤差モデル

$$CL = TVCL(1 + )$$

あるいは

$$CL = TVCL * e$$

# 集団における薬物動態の特性を記述 するのに必要な3種類の情報

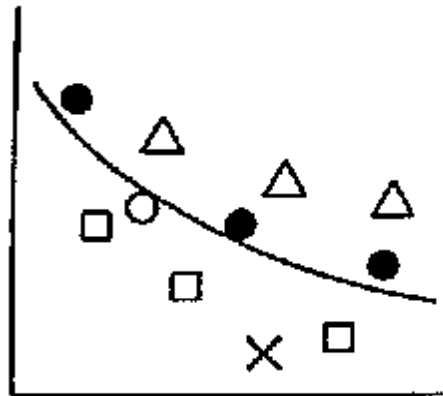
---

- 1 . 薬物動態パラメータの集団平均値 [  $\bar{x}_i$  ]
- 2 . 薬物動態パラメータの個体差 [  $s_i^2$  ]
- 3 . 測定値の持つ残差変動 [  $(s^2)$  ]

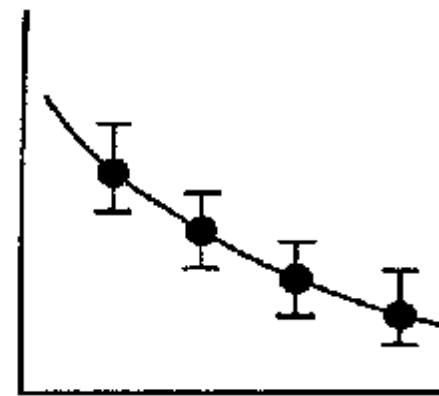
以上を母集団パラメータ (population pharmacokinetic parameters) と呼ぶ。

# 母集団パラメータの求め方 (母集団パラメータの推定)

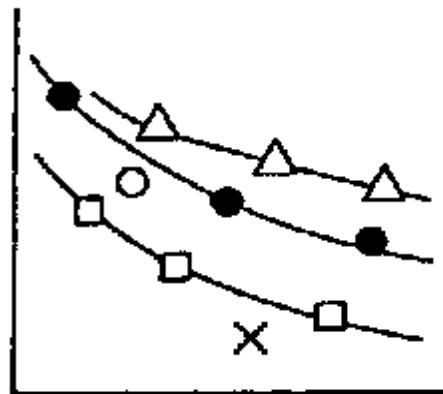
NPD法



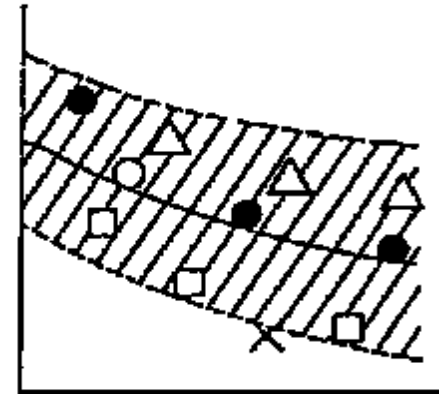
NAD法



STS法



NONMEM法



# 母集団パラメータの求め方 (母集団パラメータの推定)

---

## 1 . NPD(naive pooled data)法

全ての測定点があたかも一人の患者から得られたかのごとく扱う。

## 2 . NAD(naive averaging-of-data)法

全ての個体について、同一時間の測定点がそろっている場合、各時間毎に算出した測定値の平均値について、パラメータの計算を行う。

## 3 . STS(standard two-stage method)法

個々の患者についてパラメータを計算した後で、得られたパラメータについて平均と分散を求める。

## 4 . NONMEM(Nonlinear Mixed Effect Model)法

測定点の少ない患者のデータをも含めて、全データをまとめて処理し、平均パラメータ( )、個体間変動( )、残差変動( )を同時に計算する。

## 2 . NONMEMによる解析法

---

NONMEM解析の数学的取り扱い(最小 2 乗法と拡張最小 2 乗法)

最小 2 乗法

$$O(\theta, y) = \sum_{i=1}^N \left[ \frac{(y_i - f(\theta, x_i))^2}{\sigma_i^2} \right]$$

$x_i$  : 独立変数 (時間、投与量、 etc. )

$y_i$  : 観測された測定値 (血中濃度、薬理反応、 etc. )

$\sigma_i^2$  :  $y_i$  の誤差分散

$f$  : モデル(血中濃度モデル、薬理反応モデル、 etc. )

: 求めるパラメータ

$N$  : 測定点数

重み付き最小 2 乗法では目的関数  $O(\theta, y)$  を最小とするパラメータを推定する。

# NONMEMの数学的取り扱い (最小2乗法と拡張最小2乗法)

## 拡張最小2乗法

$$O(\theta, y) = \sum_{i=1}^N \left[ \frac{(y_i - f(\theta, x_i))^2}{v(\theta, \xi, x_i)} + \ln \{v(\theta, \xi, x_i)\} \right]$$

: 以外のパラメータ

NONMEMでは分散も未知として取り扱い、拡張最小2乗法の目的関数  $O(\theta, y)$  を最小とするパラメータ  $\theta$  と  $\xi$  を推定する。

目的関数(Objective function, OBJ)は変数の個数を自由度とする  $\chi^2$ 分布するので、統計学的な検討にはこれを利用する。

# PC環境でのNONMEM Ver. Vのインストール

---

## ▲ PC環境：ハードウェア & OS、FORTRAN compiler

- IBM PC/AT 互換PC
  - (CPU/ P-150以上、RAM 64 MB 以上、必須ではないがbetter)
- OS: Windows 3.1, 95, NT(Win98も可だが、未確認)
- FORTRANコンパイラ (NONMEMのインストールに先だって、Fortran compilerをインストールすること。)
  - DEC社 / Digital Visual Fortran (DFと略。)
  - MS社 / FORTRAN PowerStation (PSと略。現在は販売されていない。)

## ▲ NONMEM Ver. V (DOS format:3.5インチFD版ASCII fileを指定して入手する)

- Ver. V( 1998年4月)では、インストーラ(setup.bat)が添付され、インストールが容易になった。setup.batはPC環境で、Windows & DF あるいはPSを使う場合に使用することができる。



# MS-DOS基礎知識(1)

IBM PC/AT互換機(DOS/V機)でNONMEMのインストール及び実行に必要なWindows及びMS-DOSに関する基本予備知識: 適当な書籍から知識を習得することが望ましい。

## 1. 用語

- ・ **ディレクトリ**: ファイル格納形式の階層構造, Windows95ではフォルダとも呼ぶ。  
関連用語: 親ディレクトリ、子ディレクトリ(サブディレクトリ)、ルート、カレント、"¥"(ディレクトリを表す識別子、(英語環境では半角のバックスラッシュ"\")で表記。NONMEM Users Guideも同様)、".."(親)、"."(カレント)を表す。
- ・ **テキストファイル**: 文字コード(ASCIIコード, shift-JISなど)で記述されたファイル、プレーンテキストともいう。".txt"の拡張子を持つものはテキストファイルであるが、その他の拡張子も使われる。 関連用語: ASCII、shift-JIS、テキストエディタ
- ・ **ドライブ**: FD、HDなどの補助記憶装置。A, B, C ... と呼び、PC/AT互換機(DOS/V機)ではCがHD、AがFDを表す。C:¥、A:¥、のようにドライブ名の後に":"(コロン)を付けて表現する。 関連用語: FD(フロッピーディスク)、HD(ハードディスク)
- ・ **MS-DOS**: Windows以前のPC用OS(Operating System)。プログラム、バッチファイルなどを実行するため、Windows95では仮想OS(MS-DOSプロンプト)として使用する。 関連用語: Windows、DOS窓、MS-DOSプロンプト
- ・ **バッチファイル**: MS-DOSの一連のコマンドを記述したテキストファイル。".bat"の拡張子を持つ。NONMEMのインストール(setup.bat)やNONMEMの実行時(nmfe5.bat)にも使用される。 関連用語: MS-DOSコマンド

# MS-DOS基礎知識(2)

## 1. 用語(続き)

- ・ **ファイル名**：MS-DOSでは半角文字で8文字以下の文字列と必要に応じて"."と3文字以下の文字列で表現する。例えば、sample.txt。一部の記号("¥"など)は使用できない。Windows95では8文字以上の文字列(long file name)が使用できるが、MS-DOSとの互換性の観点からは推奨できない。 関連用語：ワイルドカード("\*"と"?")
- ・ **拡張子**：ファイル名の一部、"."(ドット)に続き、3文字で表現する。"txt"、"bat"、"sys"、"exe"、"for"などfileの属性を表すために使用する。これらの拡張子は各種のプログラムで共通して使われる。".for"、".obj"がfortranで使用される。NONMEMでは特に拡張子の使用法を規定していないが、".cnt"をcontrol stream、".dat"をdata file、".out"をoutput fileに使用すると判別し易い。
- ・ **MS-DOSプロンプト**：">"でDOS窓に表示されるMS-DOSの入力待ちの記号。Windows95のDOS窓では、"C:¥WINDOWS>"のようにカレントドライブ(C:)とカレントディレクトリ(¥WINDOWS)とともにプロンプト(>)が表示され、カーソル(\_)が点滅して、入力待ちであることが分かる。MS-DOSでは>の後にコマンドを入力し、Enterキーを押してコマンド実行させる。
- ・ **環境変数**：MS-DOSで文字列を持つ変数。バッチファイル内で、ファイル名やディレクトリ名を変数に代入するために多く用いられる。特に、"PATH"はファイルを検索するディレクトリのリストとして、各種プログラム共通して用いられるので、変更時は要注意(初心者はさわらない方が安全)。

# MS-DOS基礎知識( 3 )

## 2 . MS-DOSコマンド

MS-DOSプロンプトから入力あるいはバッチファイルに記述する命令。MS-DOS自体が持つ内部コマンドと機械語に変換された実行型ファイル(.exe)やバッチファイル(.bat)などの外部コマンドがある。Windows95でMS-DOSコマンドを実行するには、"スタート"メニューから"MS-DOSプロンプト"を選択する。NONMEMではFortranでコンパイルされたnonmem.exeとnmfe5.batのようなバッチファイルなどが使用される。

以下に、NONMEMの使用に必要な最少限のコマンドを列挙する。なお、MS-DOSはディレクトリ名、ファイル名、コマンド名で大文字/小文字を識別しない。

- DIR:ディレクトリ、ファイルを表示する。 例え、C:¥nmv>dir
- CD:カレントディレクトリを変更する。 例え、C:¥WINDOWS>CD ¥nmv¥run :カレントディレクトリをC:¥nmv¥runに変更。 例え、C:¥NMV¥RUN>CD .. :親ディレクトリ(C:¥nmv)へ変更
- MD:ディレクトリを作る。 例え、C:¥>MD nmv :C:¥nmv を作成
- EXIT:MS-DOSプロンプトを終了しDOS窓を閉じる。 例え、C:¥nmv¥run>exit
- HH:NONMEMのhelpファイルを検索する。 例え、C:¥nmv¥help>HH ADVAN :ADVANの検索語で検索されるファイルがリストされる。
- DD:HHで画面にリストされた検索結果から内容を表示する。 例え、C:¥nmv¥help>DD 1 :1番の内容が画面に表示される。

その他、知っているると便利なコマンドやオプション: COPY, TYPE, DEL, "<,>,>>"(リダイレクト)、 MORE, SET, PATH(現在のPATHを表示), "|"(パイプ)

# NONMEMの標準的なディレクトリ構造

---

▲ setup.batによるデフォルトの設定では下記のようなディレクトリ(フォルダ)にインストールされる。

- C:¥nmv : この中に以下の6つのフォルダが作成される。
  - ¥nm : NONMEM主プログラム
  - ¥pr : PREDPPプログラム
  - ¥tr : NM-TRANプログラム
  - ¥tl : NM-TRAN library
  - ¥util : nmfe5.bat, nmlink, サンプルなど
  - ¥run : NONMEMを実行するフォルダ(nmfe5.bat, control stream, data fileなどをここにコピーして実行する。)
  - ¥help : NONMEMと同時に配布されるhelpファイルなど

# setup.batによるインストール( 1 )

---

- ▲ NONMEMのインストールについては、NONMEM Users Guide - Part III (NONMEM Installation Guide)のAppendix 5 を参照
- ▲ NONMEMのインストールの前に、Fortranのインストール(及びPathの確認)とconfig.sysの書き換えが必要。config.sysに以下の行の記述を追加し、再起動する。  
shell=c:¥windows¥command.com c:¥windows /p/e:1024
- ▲ setup.batによるNONMEMのインストールは正常に行われた場合、Step 1 ~ 12のインストールの順になっている。
- ▲ 通常は、倍精度のNONMEMとPREDPPをインストールするので、disk #1と#3を使用する。
- ▲ 途中、数回 "Type Ctrl C to stop, or 続けるにはどれかキーを押してください..."と表示されて入力待ちになるので、必要に応じてdiskを入れ替えて、どれかのキー(スペースキーで可)を押す。

## setup.batによるインストール(2)

---

Step 1a. Make sub-directories.

nm, pr, tr, tl, utilのサブディレクトリを作る。

Step 2a. Read files from disk #1.

FD#1のファイルをcopyする。

Step 2b. Read files from disk #3.

FD#3のファイルをcopyする。

Step 3. Copy NSIZES, PSIZES, etc. to sub-directories.

copyしたファイルをサブディレクトリにcopyする。

(Step 1a ~ 3の過程は¥nmv¥copymsgs.txtに記述される)

Step 4. Compile sep utility.

sep.forを¥nmv¥utilにcopyし、compileする。

(sep.forは配布されたNONMEMのソースファイルから、個々のFortranソースファイルを切り出すためのツール。この作業の過程は¥nmv¥util¥emsgs.txtに記述されるので、エラーが生じた場合に確認できる)

# setup.batによるインストール( 3 )

---

Step 5. Separate files NMD, PPD1, PPD2, TRAN, and TRLD.  
各ソースプログラム(\*.for)を切り出す。

Step 5a. Separate NMD ...  
NONMEM主プログラム群(¥nmv¥nm)

Step 5b. Separate PPD1 and PPD2 ...  
PREDPPプログラム群(¥nmv¥pr)

Step 5c. Separate TRAN ...  
NM-TRANプログラム群(¥nmv¥tr)

Step 5d. Separate TRLD ...  
NM-TRAN library(¥nmv¥tl)

Step 6. Compile source files \*.for.  
各ソースプログラム(\*.for)をcompileする。

Step 6a. Compile NONMEM (this may take a while) ...

Step 6b. Compile PREDPP (this may take a while) ...

Step 6c. Compile NM-TRAN (this may take a while) ...

Step 6d. Compile NM-TRAN Library Routines (this may take a while)  
(¥nm、¥pr、¥tr、¥tlにcompile時のエラーを記述したmsg.txtが作成されるので、後で確認できる)

# setup.batによるインストール(4)

---

Step 7. Build NONMEM library nm¥nonmem.lib  
NONMEM libraryをbuildする。

Step 8. Build nmtran.exe  
nmtranをbuildする。

Step 9a. Create nmlink5.for

Step 9b. Create path.for

Step 9c. Compile nmlink5.for

Step 10. Create batch file util¥nmfe5.bat

Step 11. Create directory run

¥runの作成と¥runに保存するファイルのcopy

(nmfe5.bat, control3, data3 が¥nm¥runにあることを確認する)

以上がNONMEMのインストール。

Step 12はHELPツールのインストール。

**(重要)**

¥nm¥emsgs.txt, ¥pr¥emsgs.txt, ¥tr¥emsgs.txt, ¥tl¥emsgs.txtの  
4つのファイルを開き、errorがないこと(warningは無視)を確認する。



# setup.batによるインストール(5)

---

1. Disk#1をAドライブにいれる。
2. Windowsの"スタート" - "プログラム" - "MS-DOSプロンプト"をクリックし、MS-DOS Windowを開く。
3. a:setup a h n f o l
  - ▶ a: FDのドライブ名(通常 a)
  - ▶ h: インストール先のHDのドライブ名(通常 c)
  - ▶ n: NONMEMをインストールするフォルダ名(通常 nmv)
  - ▶ f: Fortran compilerのコマンド: DFならdf, PSならf132
  - ▶ o: Optimizationするかどうか。(通常は y:する)
  - ▶ l: linkerのコマンド(通常はlink)
4. 通常は、DFを使って、C:ドライブの¥nmvにインストールするので、  
C:¥WINDOWS>a:setup a c nmv df y link
5. 画面の指示に従って、diskを入れ替える。

## setup.batによるインストール( 6 )

---

6. Installing NONMEM V (Enter Ctrl-C to interupt at any time)  
Step 1. Make nmv というように、installの各ステップ毎に、表示される。
7. 実際にsetup.batで使用されたオプションはc:¥nmv¥SETUP.TXTに記録される。
8. Insert disk #1 (Double Precision NONMEM and PREDPP)と表示されたら、FDDドライブにdisk #1が入っていることを確認して、スペースキーを推す。(Disk #2は単精度のNONMEMとPREDPPなので、通常は使わない。)
9. Insert disk #3 (NM-TRAN and miscellaneous files)と表示されたら、disk #3と入れ替えて、スペースキーを推す。
10. Installation of NONMEM V is finished.  
.....と表示されたら、NONMEMのインストールは終了。
11. 以後、画面表示にしたがって、HELPのインストールをする。

# NONMEM program 使用法

NONMEMはcontrol streamと呼ぶ処理内容を記述したテキストファイルと解析するデータを記述したテキストファイルを作成し、nmfe5.batを使って処理し、解析結果出力のテキストファイルを得る。(nmfe5.batはNONMEMを簡便に実行するためのツール)

¥nmv¥run> nmfe5.bat %1 %2 (.batは省略可能)

: (%1:control stream file, %2: output file)

プログラムはWindowsのDOSプロンプトで¥nmv¥runのディレクトリで実行する。(簡略に、Windowsの"スタート" - "ファイル名を指定して実行"で¥nmv¥run ¥nmfe5.batを指定し、%1, %2を入力して実行することもできる。)

例えば、MS-DOSプロンプトで、CD ¥nmv¥run と入力した後で、

¥nmv¥run> nmfe5 control3 report3.out

control3はサンプルで、Users Guideにある結果とreport3.outを比較することで、インストールに問題がないことを確認できる。

## i. nmfe5.batの主なコマンドについて

以下はFortran compilerにPowerStation (FL32) を使用した例

```
set dir=c:¥nmv                (DFの場合)  
set f=f132                    DF:set f=df  
set op=/Ox /Op                DF:set op=/optimize:1 /fpe:0
```

(上記の3行はsetupの際に環境にあわせて追加される。)

```
if exist FSUBS* del FSUBS*    :前回作成したファイルの削除  
if exist FLIB del FLIB       :同  
if exist FREPORT del FREPORT :同  
if exist LINK.LNK del LINK.LNK :同  
if exist %f%.txt del %f%.txt :同  
if exist nonmem.exe del nonmem.exe :同
```

(このように、RUNの際に作成されたファイルは次回実行まで削除されないので、異常があった場合に確認できる。)

```
%dir%¥tr¥nmtran.exe < %1    : %1を入力ファイルとしてNM-TRANを実行  
(NM-TRANはcontrol stream (%1)を解釈して、NONMEMが利用可能な形式のファイルに変換する。)
```

```
%dir%¥util¥nmlink5.exe      : nmlink5を実行  
copy fsubs fsubs.for        : 作成されたfsubsをfsubs.forにコピー
```

## i. nmfe5.batの主なコマンドについて(2)

%f% %op% /Fenonmem %s% @link.lnk %n% %u% > %f%.txt

ソースファイルのコンパイル(nonmem.exeができる)  
コンパイル中のエラーメッセージがFL32.txt(df.txt)に  
出力される。毎回上書きされるので残したい場合は  
renameする。

nonmem.exe

:nonmemの実行、この部分が解析に使われる時間  
control streamに記述した設定に応じて、解析中の  
結果が逐次画面表示される。

copy output %2

: 出力ファイル(output)を%2にコピー

del output

: outputの削除

set dir=

: 以下は、環境変数のリセット

set ndir=

set n=

set f=

set u=

## ii. Control stream について (control3を参考に)

以下 <>内は、NONMEM Users Guide の関連箇所を示す。

```
$PROBLEM THEOPHYLLINE SINGLE SUBJECT DATA
```

; 1つの処理のはじまり = タイトル (72文字以内) <IV p.12>

```
$INPUT DOSE=AMT TIME CP=DV
```

; data foleの構造(itemの並び順) (20項目以内)<IV p.13, V p.53>

DOSE=AMTのように1つのitemを2つの変数名で呼ぶことができる。

AMT(投与量), DV(観察値、血中濃度：拡張最小2乗法でfittingする変数)

NONMEMで指定された変数に注意

```
$DATA DATA3
```

; data file名 <IV p.17, V p.52>

```
$SUBROUTINES ADVAN2
```

; 使用するモデルのサブルーチン名

<III.p.50,60,88, IV p.20,77>

### 基本的なPK modelのsubroutine名

Subroutine	Model
ADVAN1	: One-Compartment Linear Model
ADVAN2	: One-Compartment Linear Model with First Order Absorption
ADVAN3	: Two-Compartment Linear Model
ADVAN4	: Two-Compartment Linear Model with First Order Absorption
ADVAN10	: One-Compartment Linear Model with Michaelis-Menten Elimination
ADVAN11	: Three-Compartment Linear Model
ADVAN12	: Three-Compartment Linear Model with First Order Absorption

## ii. Control stream について (2)

\$PK ; モデル式の記述、パラメータの設定 <IV p.69 V p.67 VI p.6>  
CALLFL=1 ; 各被験者において最初のevent record 時のみ\$PKが呼び出される。以下のKA, K, SCの値は、各レコードで同一の値が計算に使われる。各event record毎に\$PKが参照されても、計算結果には影響しないが、runの時間節約のため設定する。

KA=THETA(1) ; 吸収速度定数  
K=THETA(2) ; 消失速度定数  
SC=THETA(3) ; Scaling parameter with the central compartment  
V=THETA(3), SC=Vという意味。SCは通常、単位を調節するために用いられる。  
(この例の単位は、投与量 mg, 濃度 ng/ml の場合kLとなるが、V=THETA(3)、SC=V/1000とすると、VはLの単位になる。)  
<IV p.69, V p.24,73, VI p.32,61>

\$ERROR ; 誤差モデルの定義 <IV p.72, V p.80, VI p.41>  
Y=F+ERR(1) (この場合は、絶対誤差モデル)  
比例誤差モデルであれば  
Y=F\*(1+ERR(1))あるいはY=F\*Exp(ERR(1)) と記述

\$THETA (0,1.7) (0,.102) (0,29) ; パラメータの初期値<IV p.25>  
(下限値,初期値,上限値)という形で記述  
この例で、下限と初期値を指定、上限は指定せず

## ii. Control stream について (3)

\$ESTIMATION MAXEVAL=240 PRINT=2

; パラメータ推定: 計算方法の指定

<IV p.35, V p.87>

MAXEVAL; 計算の回数は240回を上限 PRINT; 中間結果出力をn回毎に出力

POSTHOC (ベイズ推定) オプションは、ここに記述 <IV p.35, V p.143>

\$COVR

; 統計情報(推定の標準誤差、推定の共分散行列、推定の相関行列、推定の共分散逆行列 等) を出力  
<IV p.38, V p.88,97>

\$TABLE TIME

; Tableの出力形式 (別ファイルに出力可能)

<IV p.39, V p.88,99>

POSTHOC を用いたときは、ETA(1)等を出力可能

\$SCAT CP VS TIME

; プロットの出力に関して、記述

<IV p.42, V p.89>

\$SCAT PRED VS TIME

\$SCAT RES VS TIME

\$SCAT PRED VS CP UNIT ; UNIT: unit-slope line (PRED=CP)を引く

(PREDはEta=0として計算した血中濃度のpopulation mean値。RESはPREDとCP=測定値の差)



# レコード記述法の一般原則 <IV p.10>

---

文法の間違いは、error messageとして出力される。

- 1 . レコード名は全て\$で始まり、大文字で記載する。
- 2 . オプション名も大文字で記載する。
- 3 . 特に記載のある場合を除き、レコードやオプションの順序は問題ではない。
- 4 . レコードやオプション名は最初の3文字で省略可能。
- 5 . セミコロン( ; )後のテキストはコメントと見なされる。
- 6 . プログラムを見易くするための余白行やコメント行を任意に入れることができる。
- 7 . 各行は80文字以内でなければならない。ただし、継続行を用いることができる。
- 8 . オプションのセパレータとして、コンマあるいはスペースを用いる。
- 9 . A(option name)=B(option value)という形のオプションは、1行内になければならない。但し、=の前後に空白を入れることができ、また=そのものを省略することができる。

### iii. データセット について <V p.50>

投与量 AMT	時間 TIME	濃度 DV
320	.0	.
.	.27	1.71
.	.52	7.91
.	1.	8.31
.	1.92	8.33
.	3.5	6.85
.	5.02	6.08
.	7.03	5.4
.	9.	4.55
.	12.	3.01
.	24.3	.90

データはテキストファイルに記述。セパレータ：スペース、コンマ  
注釈行を除くデータは数字のみ。

1行が1つのeventレコード、投与も1レコード。AMT, TIME, DVなどの  
各項をitemと呼ぶ。投与量のように、欠損は"."(ドット)で入力。  
注意：最終行末にも改行コードを入れておく。

#### 予約語

##### NONMEM-NMTRAN 予約語

ID : ID No. (連続したレコードでIDが異なれば別個体と認識する。)

TIME : 時間

DV : Dependent Variable (濃度測定値)

MDV : Missing Dependent Variable <V p.54>

その他、L1、L2 <V p.135,141>、

DATE、DAT1、DAT2、DAT3<IV p.7,13>、DROP<V p.53>

##### PREDPP 予約語 <VI p.93>

EVID : Event Identification Data Item

TIME : 経過時間

AMT : Dose Amount Data Item

RATE : Dose Rate Data Item

SS : Steady-State Data Item

II : Interdose Interval Data Item

CMT : Compartment Data Item

PCMT : Prediction Compartment

CALL : Call Data Item

CONT : Conditional Data Item

ADDL : Additional Dose Data Item

# fdata データファイル

DOSE	TIME	CP	EVID	MDV	.ID.	
320	.0			1	1	1
	.27	1.71	0	0	1	
	.52	7.91	0	0	2	
	1.	8.31	0	0	1	
	1.92	8.33	0	0	2	
	3.5	6.85	0	0	1	
	5.02	6.08	0	0	2	
	7.03	5.4	0	0	1	
	9.	4.55	0	0	2	
	12.	3.01	0	0	1	
	24.3	.90	0	0	2	

data fileを解釈し、NM-TRANがfdataに変換する。"."は空白に置き換えられ、レコードの書式(5文字3個、2文字3個)が整えられる。EVID, MDV, .ID.が追加される。

EVID(event ID): 投与、濃度測定等のeventを識別するために使用。

MDV(missing DV): DVのitemにデータがあるかないか。例えば投与レコード。

.ID. : IDがない場合(1個体として解析)にはNM-TRANが.ID.を追加する。

(ID, .ID.の数値は同一値が連続しているレコードを同一個体と認識。ここから分かるように、1個体データの場合は形式的にすべての濃度値が別個体と扱われる。そのため、ERRORはOmegaである。)

# iv. OUTPUTについて (1)

1NONLINEAR MIXED EFFECTS MODEL PROGRAM (NONMEM)      DOUBLE PRECISION NONMEM  
VERSION V LEVEL 1.0

DEVELOPED AND PROGRAMMED BY STUART BEAL AND LEWIS SHEINER

PROBLEM NO.:            1

THEOPHYLLINE    SINGLE SUBJECT DATA

; PROBレコードで設定したタイトル

ODATA CHECKOUT RUN:            NO

DATA SET LOCATED ON UNIT NO.:    2

THIS UNIT TO BE REWOUND:        NO

NO. OF DATA RECS IN DATA SET:  11

NO. OF DATA ITEMS IN DATA SET:  6

ID DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:  6

DEP VARIABLE IS DATA ITEM NO.:  3

MDV DATA ITEM IS DATA ITEM NO.:  5

OINDICES PASSED TO SUBROUTINE PRED:

; INDEX レコードの内容

  4  2  1  0  0  0  0  0  0

  0  0

OLABELS FOR DATA ITEMS:

DOSE    TIME    CP    EVID    MDV

.ID.. ; データセット(fdata)の各項目のラベル名  
(EVID, MDV, .ID.は、自動発生)

EVID: 投与のレコード(1)、観察値のレコード(0)

MDV: DV(CP) データが観察値(0)、それ以外(1)

.ID.: データが1個体からの場合のみ発生

## iv. OUTPUTについて (2)

OFORMAT FOR DATA IS: ; 入力データのフォーマット  
(3E5.0,3F2.0)  
TOT. NO. OF OBS RECS: 10 ; 測定点10点  
TOT. NO. OF INDIVIDUALS: 10 ; 個体10例  
OLENGTH OF THETA: 3 ; THETAの数  
OOmega HAS SIMPLE DIAGONAL FORM WITH DIMENSION: 1 ; OMEGAの数

OINITIAL ESTIMATE OF THETA: ; 各パラメータの初期値とその下限及び上限  
LOWER BOUND INITIAL EST UPPER BOUND  
.0000E+00 .1700E+01 .1000E+07 ; 上限は入力していないので、  
.0000E+00 .1020E+00 .1000E+07 ; .1000E+07 となっている。  
.0000E+00 .2900E+02 .1000E+07

OESTIMATION STEP OMITTED: NO ; ESTIMATION STEPの省略の有無  
NO. OF FUNCT. EVALS. ALLOWED: 240  
NO. OF SIG. FIGURES REQUIRED: 3  
INTERMEDIATE PRINTOUT: YES  
ESTIMATE OUTPUT TO MSF: NO ; 結果のMSFへの出力

Ocovariance STEP OMITTED: NO ; COVARIANCE STEPの省略の有無  
EIGENVLS. PRINTED: NO  
SPECIAL COMPUTATION: YES  
COMPRESSED FORMAT: NO

## iv. OUTPUTについて (3)

OTABLES STEP OMITTED: NO

NO. OF TABLES: 1

0-- TABLE 1 --

PRINTED: YES

USER-CHOSEN ITEMS

IN THE ORDER THEY WILL APPEAR IN THE TABLE:

TIME

OSCATTERPLOT STEP OMITTED: NO

FAMILIES OF SCATTERPLOTS: 4

0-- SCATTERPLOT 1 --

UNIT SLOPE LINE: NO

OITEMS TO BE SCATTERED: TIME CP

0-- SCATTERPLOT 2 --

UNIT SLOPE LINE: NO

OITEMS TO BE SCATTERED: TIME PRED

0-- SCATTERPLOT 3 --

UNIT SLOPE LINE: NO

OITEMS TO BE SCATTERED: TIME RES

0-- SCATTERPLOT 4 --

UNIT SLOPE LINE: YES

OITEMS TO BE SCATTERED: CP PRED

; 出力するtable (LINE NO., CP, PRED, RES, WRESは  
\$TABLEと記述すれば、無条件で出力される)

; SCATTER PLOT の出力

## iv. OUTPUTについて (4)

IDOUBLE PRECISION PREDPP VERSION III LEVEL 1.0

ONE COMPARTMENT MODEL WITH FIRST-ORDER ABSORPTION (ADVAN2)

; PREDPPライブラリの中からADVAN2を選択

)MAXIMUM NO. OF BASIC PK PARAMETERS: 3

)BASIC PK PARAMETERS (AFTER TRANSLATION):

ELIMINATION RATE (K) IS BASIC PK PARAMETER NO.: 1

ABSORPTION RATE (KA) IS BASIC PK PARAMETER NO.: 3

)COMPARTMENT ATTRIBUTES

; modelで許容されるcompartmentの設定とそのデフォルト値

COMPT. NO.	FUNCTION	INITIAL STATUS	ON/OFF ALLOWED	DOSE ALLOWED	DEFAULT FOR DOSE	DEFAULT FOR OBS.
1	DEPOT	OFF	YES	YES	YES	NO
2	CENTRAL	ON	NO	YES	NO	YES
3	OUTPUT	OFF	YES	NO	NO	NO

ADDITIONAL PK PARAMETERS - ASSIGNMENT OF ROWS IN GG ---略---

ODATA ITEM INDICES USED BY PRED ARE:

EVENT ID DATA ITEM IS DATA ITEM NO.: 4

TIME DATA ITEM IS DATA ITEM NO.: 2

DOSE AMOUNT DATA ITEM IS DATA ITEM NO.: 1

EVENT ID, TIME, Doseがデータセットの何番目の項目になるか.

)PK SUBROUTINE CALLED ONCE PER INDIVIDUAL<sub>38</sub> RECORD. ---略---

# iv. OUTPUTについて (5)

```
*****
*****
***** INITIAL PARAMETER ESTIMATE *****
*****
*****
```

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS \*\*\*\*\*

TH 1	TH 2	TH 3
1.70E+00	1.02E-01	2.90E+01

; THETAの初期値 <V p.84>

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

ETA1
ETA1
+ 1.17E+00

; ETAの初期値 <V p.86>

1 MONITORING OF SEARCH:

0 ITERATION NO.: 0 OBJECTIVE VALUE: .1157E+02 NO. OF FUNC. EVALS.: 5  
CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 5  
PARAMETER: .1000E+00 .1000E+00 .1000E+00 .1000E+00  
GRADIENT: .3497E+02 -.3743E+03 -.1010E+04 .1997E+00

--略--

11 ITERATION NO.: 11 OBJECTIVE VALUE: .8940E+01 NO. OF FUNC. EVALS.: 0  
CUMULATIVE NO. OF FUNC. EVALS.: 92  
PARAMETER: .1068E+00 .9985E-01 .1051E+00 .8768E-01  
GRADIENT: .8144E-02 -.7247E-03 -.2813E-01 -.1163E-01

MINIMIZATION SUCCESSFUL

NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED: 92  
NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.: 4.6

; 計算は収束し正常に終了した。



# iv. OUTPUTについて (6)

MINIMIZATION SUCCESSFUL

; 計算は収束し正常に終了した。

NO. OF FUNCTION EVALUATIONS USED: 92

NO. OF SIG. DIGITS IN FINAL EST.: 4.6

注) 「MINIMIZATION ROUTINE TARMINATED DUE TO . . . .」であれば、正しい収束値は得られていない。RUN 上のエラーに関しては<V p.143>に記述有り。

```

*****
*****
*****              MINIMUM VALUE OF OBJECTIVE FUNCTION              *****
*****
*****
*****
*****              8.940              *****

```

1

これが、目的関数(objective function)の値。この値が小さいほど、Fittingは良好。別のモデルとFittingの善し悪しを比較する時に用いる。モデルの比較に関しては、<V p.41> に関係した記述有り。

```

*****
*****
*****              FINAL PARAMETER ESTIMATE              *****
*****
*****
*****

```

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS \*\*\*\*\*

TH 1	TH 2	TH 3
1.94E+00	1.02E-01	3.20E+01

; THETAの推定値

THETA(1)=1.94(1/h) (=KA), THETA(2)=0.102(1/h) (=K), THETA(3)=32.0(I) (=SC)

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

ETA1

ETA1 8.99E-01

; 個体内変動(σ<sup>2</sup>)の推定値

$$\omega = \sqrt{0.899} = 0.948(mg/L)$$

# iv. OUTPUTについて (7)

```

*****
*****
***** STANDARD ERROR OF ESTIMATE *****
*****
*****
*****

```

標準誤差。パラメータ推定に関する精度を表す。推定値の信頼区間を求めるために用いられる。

THETA - VECTOR OF FIXED EFFECTS PARAMETERS \*\*\*\*\*

TH 1	TH 2	TH 3
6.29E-01	7.37E-03	1.25E+00

THETA(1)=1.94(1/h), THETA(2)=0.102(1/h),  
 THETA(3)=32.0(1) より  
 CV% は、それぞれ 32.4%, 7.2%, 3.9%

参考: Thetaの95%信頼区間       $\text{Theta} \pm 1.96 \text{ Std error}$

OMEGA - COV MATRIX FOR RANDOM EFFECTS - ETAS \*\*\*\*\*

ETA1

ETA1

+ 5.45E-01

ETA(1)分散( $\sigma^2$ )=0.899より、 $\sigma^2$ のCV%=60.6%

参考:  $\sigma^2$ の95%信頼区間       $(\sigma^2 \pm 1.96 \text{ Std error})^{1/2}$

## 共分散行列

```

*****
*****
***** COVARIANCE MATRIX OF ESTIMATE *****
*****
*****
*****

```

	TH 1	TH 2	TH 3	OM11
TH 1	3.95E-01			
TH 2	-3.37E-03	5.43E-05		
TH 3	4.91E-01	-7.90E-03	1.57E+00	
OM11	-1.53E-01	2.64E-03	-4.56E-01	2.97E-01

# iv. OUTPUTについて (8)

## 相関行列

```
*****
*****
***** CORRELATION MATRIX OF ESTIMATE *****
*****
*****
```

	TH 1	TH 2	TH 3	OM11
TH 1	1.00E+00			
TH 2	-7.28E-01	1.00E+00		
TH 3	6.24E-01	-8.55E-01	1.00E+00	
OM11	-4.48E-01	6.59E-01	-6.67E-01	1.00E+00

非対角行列に大きな相関係数(

0.95)が

確認された場合には注意！ <V p.45>

## 共分散逆行列

```
*****
*****
***** INVERSE COVARIANCE MATRIX OF ESTIMATE *****
*****
*****
```

	TH 1	TH 2	TH 3	OM11
TH 1	5.40E+00			
TH 2	3.42E+02	9.41E+04		
TH 3	-7.87E-02	3.14E+02	2.55E+00	
OM11	-3.83E-01	-1.80E+02	1.08E+00	6.44E+00

# iv. OUTPUTについて (9)

\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\* TABLES OF DATA AND PREDICTIONS \*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*  
\*\*\*\*\*

TABLE NO. 1

LINE NO.	TIME	CP	PRED	RES	WRES
1					
+	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00
2					
+	2.70E-01	1.71E+00	4.02E+00	-2.31E+00	-2.43E+00
3					
+	5.20E-01	7.91E+00	6.16E+00	1.75E+00	1.85E+00
4					
+	1.00E+00	8.31E+00	8.01E+00	2.98E-01	3.15E-01
5					
+	1.92E+00	8.33E+00	8.42E+00	-9.15E-02	-9.65E-02
6					
+	3.50E+00	6.85E+00	7.38E+00	-5.26E-01	-5.55E-01
7					
+	5.02E+00	6.08E+00	6.33E+00	-2.49E-01	-2.63E-01
8					
+	7.03E+00	5.40E+00	5.16E+00	2.40E-01	2.53E-01
9					
+	9.00E+00	4.55E+00	4.22E+00	3.27E-01	3.45E-01
10					
+	1.20E+01	3.01E+00	3.11E+00	-1.03E-01	-1.08E-01
11					
+	2.43E+01	9.00E-01	8.91E-01	8.79E-03	9.27E-03

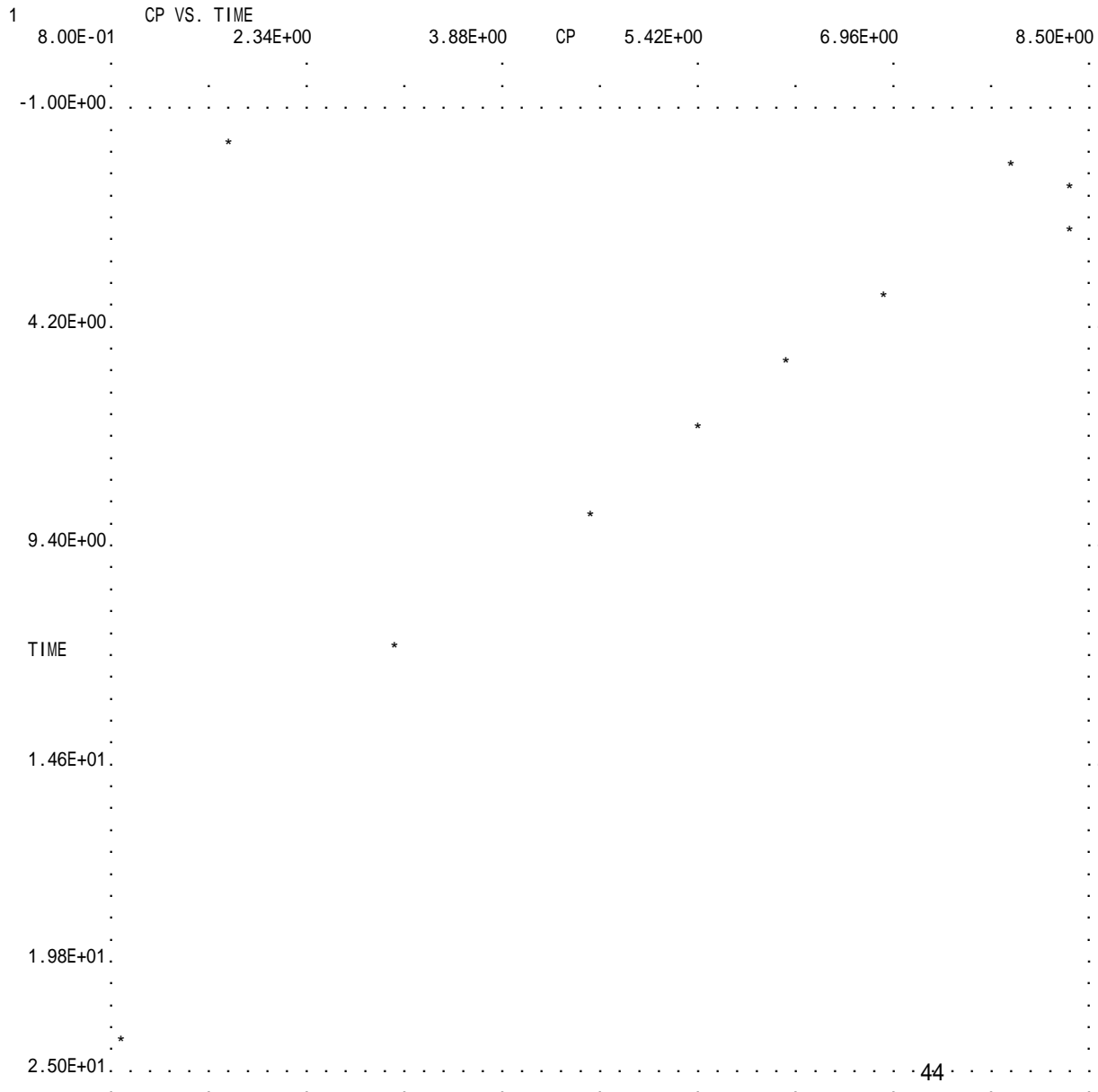
; CP, PRED(予測値), RES(残差)  
WRES(重み付き残差)は自動出力

# iv. OUTPUTについて (10)

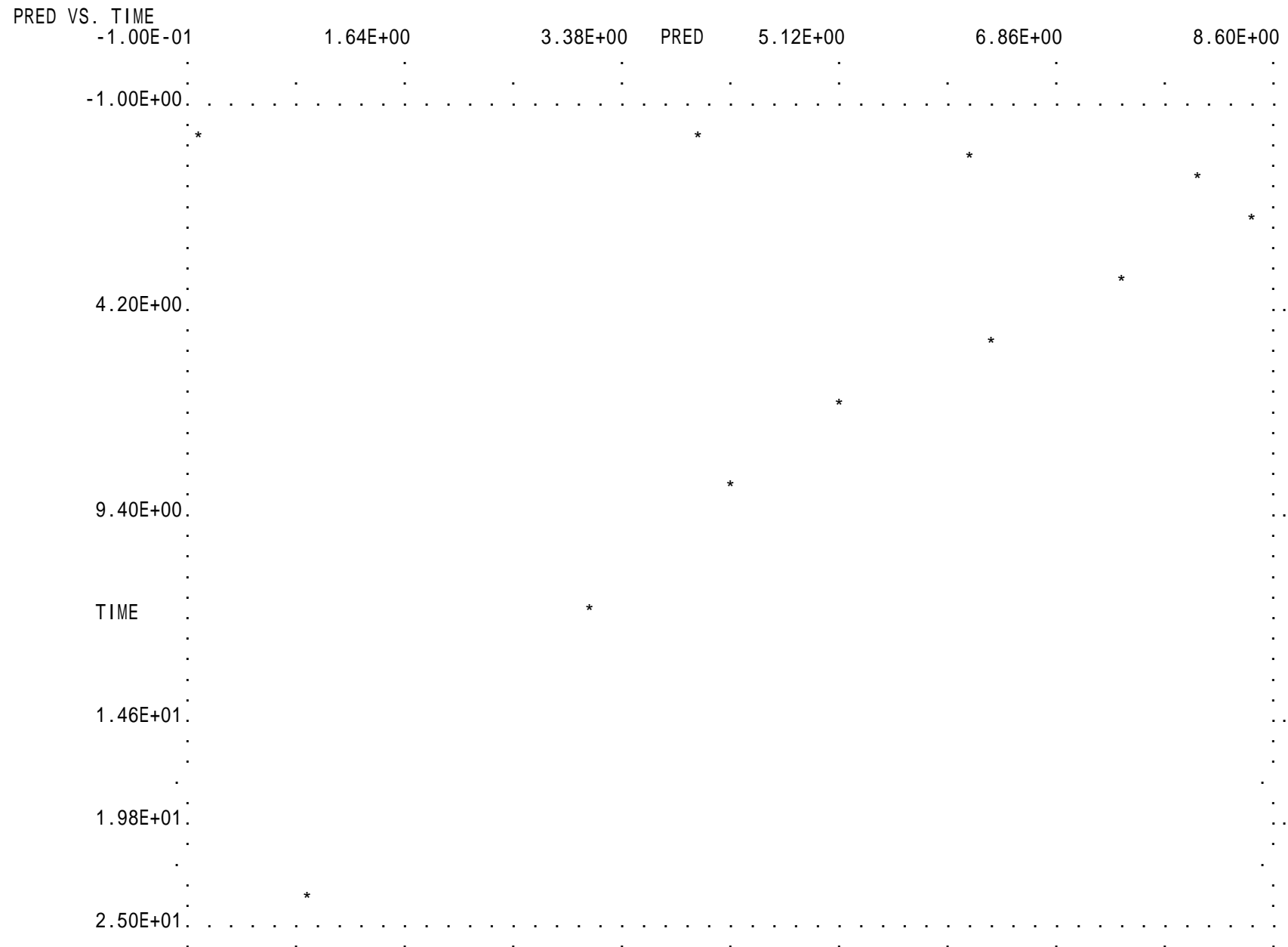
```

*****
*****
***** SCATTERS *****
*****
*****
*****

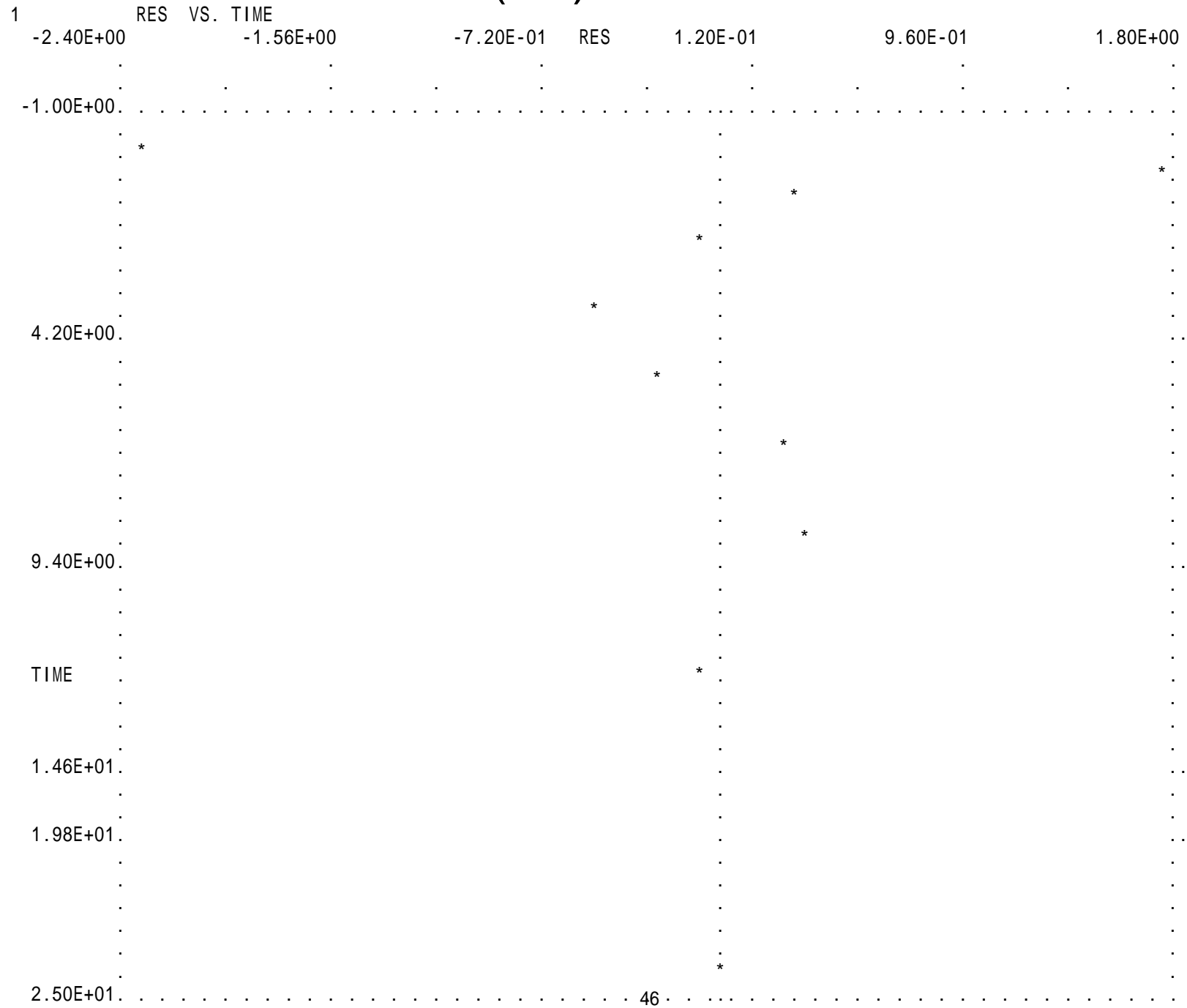
```



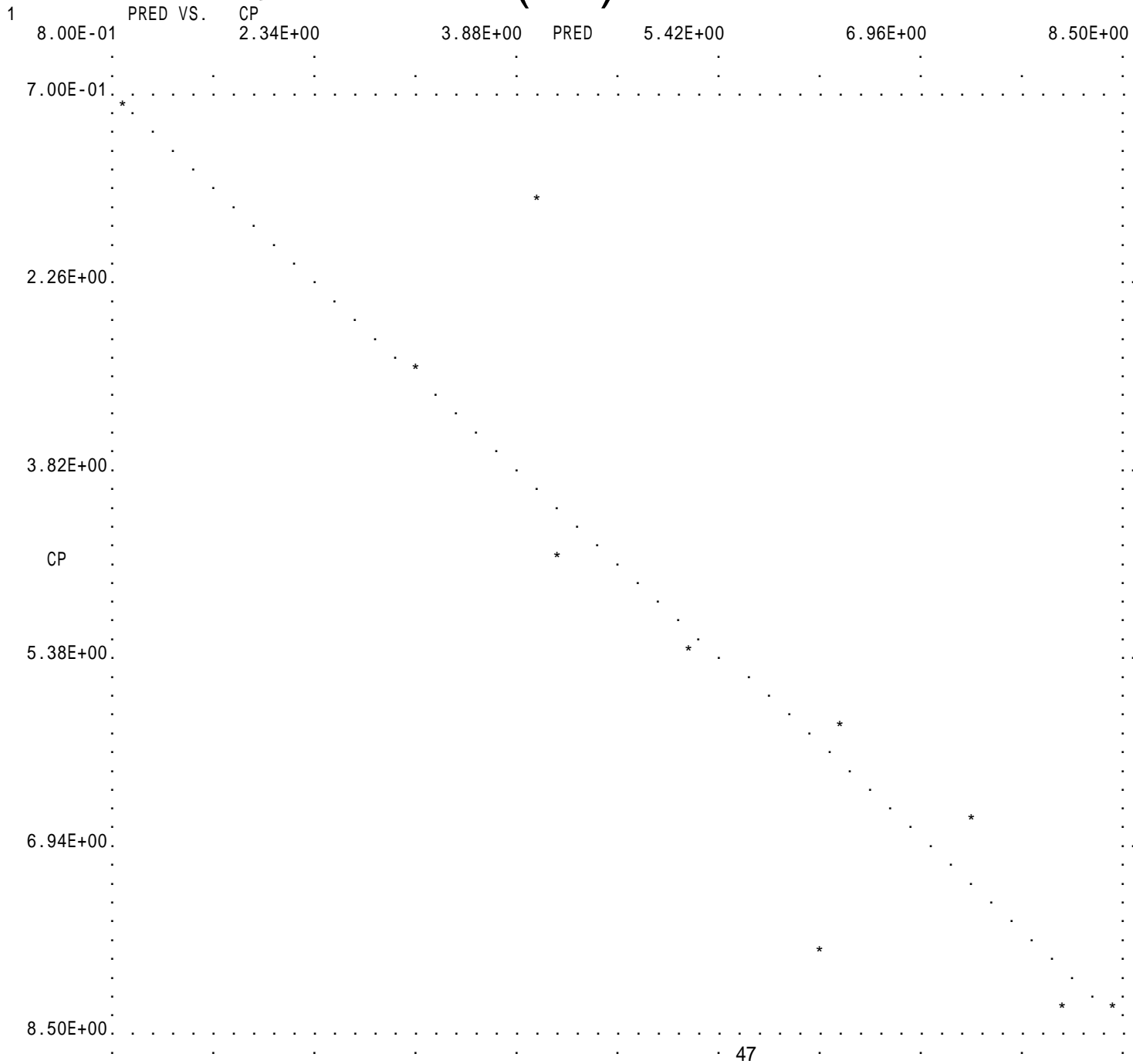
# iv. OUTPUTについて (11)



# iv. OUTPUTについて (12)

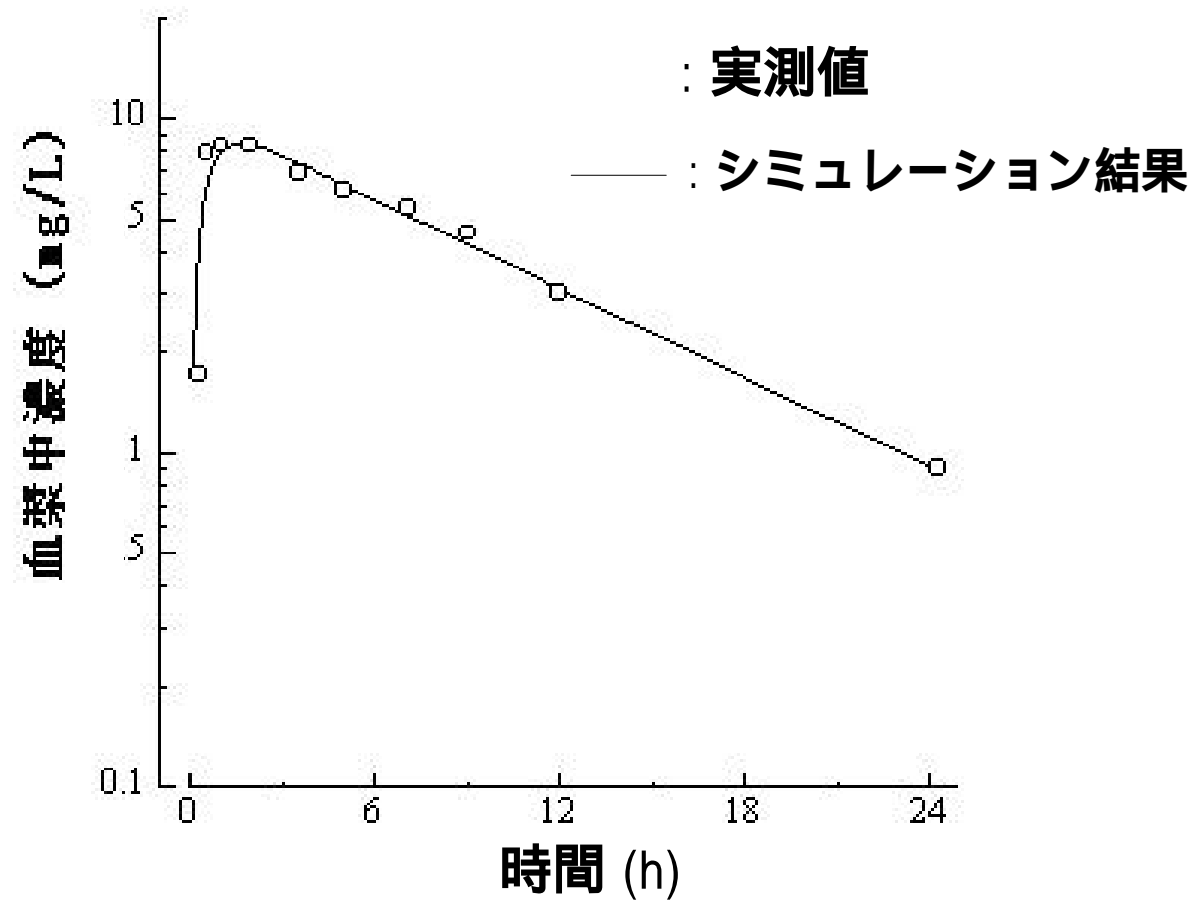


# iv. OUTPUTについて (13)





# シミュレーション結果



# シミュレーションのための control stream

<IV p.31, V p.137>

```
$PROBLEM THEOPHYLLINE SINGLE SUBJECT DATA (SIMULATION)
```

```
$INPUT DOSE=AMT TIME CP=DV MDV
```

```
$DATA SIM3.dat ; シミュレーション用データセット
```

```
$SUBROUTINE ADVAN2
```

```
$PK
```

```
CALLFL=1
```

```
KA=THETA(1)
```

```
K=THETA(2)
```

```
SC=THETA(3)
```

```
$ERROR
```

```
Y=F+ERR(1)
```

```
$THETA (1.94 FIXED) (0.102 FIXED) (32.0 FIXED)
```

; 解析によって得られた解に初期値を固定。

```
$OMEGA (0 FIXED)
```

```
$SIMULATION (889215690)
```

```
$TABLE TIME FILE=sim3.tab
```

; シミュレーション結果(データファイル)をsim3.tabとして出力

```
$SCAT PRED VS TIME
```

# シミュレーションのためのデータセット (SIM3.dat)

DOSE=AMT	TIME	CP=DV	MDV
320	0	.	1
.	0.1	.	0
.	0.2	.	0
.	0.3	.	0
.	0.4	.	0
.	0.5	.	0
.	0.6	.	0
.	0.7	.	0
.	0.8	.	0
.	0.9	.	0
.	1	.	0
.	1.1	.	0

シミュレーションは、MDV=0 としたレコードの DV(=CP) が、シミュレーション結果に置換される。

# シミュレーション結果OUTPUT (Table のみ)

## OUTPUTのtable

LINE NO.	TIME	CP	PRED	RES	WRES	
1	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	0.00E+00	
+	2	1.00E-01	1.75E+00	1.75E+00	2.51E-08	0.00E+00
+	3	2.00E-01	3.18E+00	3.18E+00	-8.82E-08	0.00E+00
+	4	3.00E-01	4.34E+00	4.34E+00	1.38E-07	0.00E+00
+	5	4.00E-01	5.28E+00	5.28E+00	-1.69E-07	0.00E+00
+	6	5.00E-01	6.03E+00	6.03E+00	6.93E-08	0.00E+00
+	7	6.00E-01	6.63E+00	6.63E+00	5.93E-08	0.00E+00

## sim3.tab

TABLE NO. 1

TIME	CP	PRED	RES	WRES
0.0000E+00	0.0000E+00	0.0000E+00	0.0000E+00	0.0000E+00
1.0000E-01	1.7542E+00	1.7542E+00	2.5126E-08	0.0000E+00
2.0000E-01	3.1812E+00	3.1812E+00	-8.8204E-08	0.0000E+00
3.0000E-01	4.3390E+00	4.3390E+00	1.3818E-07	0.0000E+00
4.0000E-01	5.2751E+00	5.2751E+00	-1.6859E-07	0.0000E+00
5.0000E-01	6.0289E+00	6.0289E+00	6.9268E-08	0.0000E+00
6.0000E-01	6.6327E+00	6.6327E+00	5.9345E-08	0.0000E+00
7.0000E-01	7.1131E+00	7.1131E+00	-2.0198E-07	0.0000E+00
8.0000E-01	7.4921E+00	7.4921E+00	2.0599E-07	0.0000E+00
9.0000E-01	7.7876E+00	7.7876E+00	-1.1624E-07	0.0000E+00
1.0000E+00	8.0146E+00	8.0146E+00	-7.3533E-09	0.0000E+00
1.1000E+00	8.1854E+00	8.1854E+00	-3.6371E-07	0.0000E+00
1.2000E+00	8.3100E+00	8.3100E+00	1.9914E-08	0.0000E+00
1.3000E+00	8.3966E+00	8.3966E+00	1.8412E-07	0.0000E+00
1.4000E+00	8.4523E+00	8.4523E+00	-2.8618E-07	0.0000E+00
1.5000E+00	8.4825E+00	8.4825E+00	1.0093E-07	0.0000E+00
1.6000E+00	8.4920E+00	8.4920E+00	1.1645E-07	0.0000E+00
1.7000E+00	8.4845E+00	8.4845E+00	-2.4187E-07	0.0000E+00
1.8000E+00	8.4633E+00	8.4633E+00	-3.0221E-07	0.0000E+00
1.9000E+00	8.4308E+00	8.4308E+00	-3.3778E-07	0.0000E+00

## v. PREDPPを使わない control stream の例 (Emax model による解析)

```
$PROBLEM Test for without $SUBROUTINES ; 題名
$INPUT ID TIME CP DV ; データの読み込み(data fileの記述順序)
$DATA PDTEST.DAT ; データセット名
IGNORE=# ; データセットのコメント行のマーク
$PRED ; $PRED record
EMAX=THETA(1)+ETA(1) ; Emax population値と個体間変動(絶対誤差)
C50=THETA(2)+ETA(2) ; C50 population値と個体間変動(絶対誤差)

E=EMAX*CP/(C50+CP) ; Emax モデル式
Y=E+ERR(1) ; 残差変動(絶対誤差)

$THETA (0,100) (0,30) ; 1、 2の初期値(下限値,初期値)
$OMEGA 400 16 ; 21、 22(個体間変動の分散)の初期値
$SIGMA 4 ; 2(残差変動の分散)の初期値

$ESTIMATION ; NONMEM計算方法(defaultの条件)
```

# 有用なInternet WWW SiteとDiscussion Group

---

## (1) WWW site

### 1) NONMEM Project Group

<http://c255.ucsf.edu/nonmem0.html>

### 2) Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Software Server at the VA Palo Alto Health Care System

<http://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov/>

ここにNONMEM Repositoryがある。

<ftp://pkpd.icon.palo-alto.med.va.gov/nonmem.dir/>

## (2) Discussion group (mailing list)

### 1) NONMEM Users Network

登録方法：[nmusers-request@c255.ucsf.edu](mailto:nmusers-request@c255.ucsf.edu) へ  
requestをe-mailで送る。

### 2) PharmPK

登録方法：[macjordomo@pharm.cpb.uokhsc.edu](mailto:macjordomo@pharm.cpb.uokhsc.edu) へ  
titleなしで、Subscribeと記述したe-mailを送る。  
<http://www.cpb.uokhsc.edu/pkin/pkin.html>  
からも登録可能。