

# スパースな薬物濃度データの活用

## ーモデリング & シミュレーションの実践に向けてー

### NONMEM 編

牛渡 愛

杏林製薬株式会社

**要約:** 2001年 SAS ユーザー会で報告された、経口1-コンパートメントモデルを利用し、スパースサンプリングデータの解析手順について、2投与量群、6時点、16匹のラットの薬物濃度データを用いて、NONMEMによる追試を実施する。両ソフトとも、個体間変動、個体内変動が同じ誤差構造のモデルを指定することで同様の解析が行える。仮定したモデルの推定できるパラメータに違いがあり、完全には一致しないが、ほぼ同じ個別推移図が作成でき、PKパラメータが推定できる。1動物から1ポイントを選択して、個別PKパラメータを推定したところ、3ポイントの場合と差が生じ、AUCは全体として小さく推定された。1動物1ポイントのTKデータで1動物3ポイントからの推定値と同様な推定値を得るためには、採血ポイントを工夫する必要があり、真値により近い推定値を得るために必要な条件等の検討は、今後の課題としたい。

**キーワード:** スパースサンプリング, NONMEM, SAS, NLMIXEDプロシジヤ, 経口1-コンパートメントモデル

#### 目次

1. 背景	2
2. SAS NLMIXED との比較	3
3. モデルの修正	14
4. 1動物1ポイントでの検討	21
5. 付録	27

## スパースサンプリングTKデータの解析 —NONMEM編—

2011年10月22日  
杏林製薬株式会社  
牛渡 愛

### 背景(1)

- 前回の報告で、P1試験のスパースサンプリングPKデータを用いた個別PKパラメータの推定に挑戦した(SASのNLMIXEDプロシジャを使用)
- 今回はスパースサンプリングされたトキシコキネティクスデータ(以下、TKデータ)に応用できるか検討した

前回の報告で、P1試験のスパースサンプリングデータを用いた個別PKパラメータの推定に、SASのNLMIXEDプロシジャを用いて挑戦した。

今回はスパースサンプリングされたトキシコキネティクスデータにこのような推定を応用できないか検討した。

## 目的

1. スパースサンプリングされたTKデータに対し、SASのNLMIXED(高橋(2001))とNONMEMで個別PKパラメータを推定し、結果を比較する
2. 1動物1ポイントのTKデータに対し、NONMEMで個別PKパラメータを推定し、1動物3ポイントの結果と比較する

TK データでの個別 PK パラメータを推定するにあたり、今回は NONMEM で挑戦することとした。NONMEM での挑戦にあたり、2001 年に高橋が SAS の NLMIXED プロシジャで検討した結果と比較しながら、TK データに応用できるか検討することを第 1 の目的とした。

第 2 の目的を、1 動物 1 ポイントの TK データでも個別 PK パラメータの推定が可能か検討することとした。

## 1. SAS NLMIXEDとの比較

まず、SAS の NLMIXED プロシジャと比較した結果から報告する。

## 使用データ(1)

- スパースサンプリングされたTKデータ
  - X薬をラットに単回投与したあとの薬物濃度
  - 1匹から3ポイント採血

データは、高橋(2001)が使用したTKデータ  
(「表1 ラットにX薬を単回投与した後の薬物濃度」)を使用した。

このデータは、X薬をラットに単回投与後、1匹から3ポイントを採血して得られた薬物濃度のデータである。

## 使用データ(2)

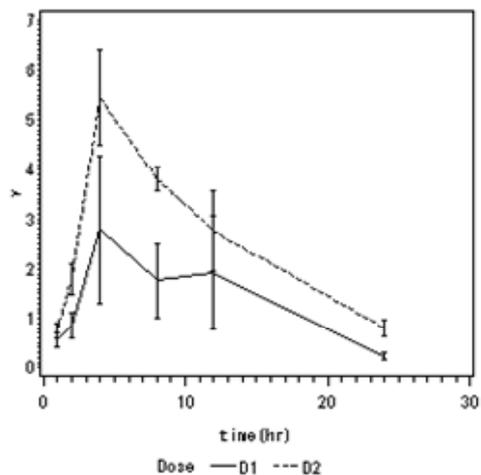
表1 ラットにX薬を単回投与した後の薬物濃度

用量	ID	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間
D1 1,000ng/kg	1	0.629	.	2.038	.	1.280	.
	2	0.572	.	2.431	.	1.346	.
	3	0.366	.	1.733	.	1.386	.
	4	0.718	.	4.979	.	3.611	.
	5	.	1.207	.	1.377	.	0.112
	6	.	0.639	.	1.786	.	0.288
	7	.	0.675	.	1.088	.	0.277
	8	.	0.861	.	2.786	.	0.269
D2 2,000ng/kg	11	0.657	.	6.012	.	2.495	.
	12	0.875	.	4.125	.	2.689	.
	13	0.614	.	6.257	.	1.965	.
	14	0.902	.	5.356	.	3.902	.
	15	.	1.689	.	3.695	.	0.689
	16	.	1.515	.	3.516	.	0.918
	17	.	2.267	.	4.074	.	0.627
	18	.	1.706	.	3.927	.	0.937

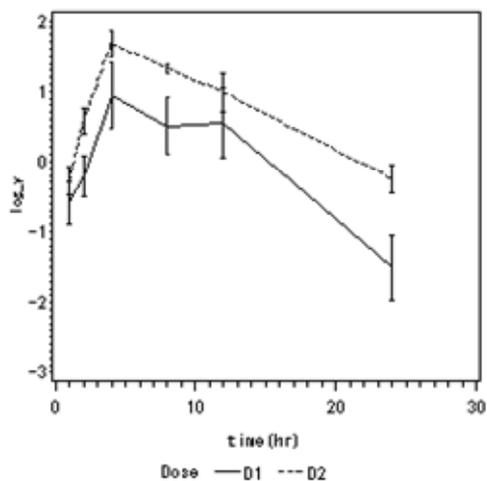
こちらが実際に解析に使用したデータである。

# 血中薬物濃度曲線

実測値の推移(平均±SD)



対数変換した血中薬物濃度の推移(平均±SD)



使用データに対し、投与量ごとにプールしたデータの平均薬物濃度の推移を示す。

左が生データの平均、右が対数変換したデータの平均の推移図である。

対数変換した推移図をみると、消失相がほぼ直線的になっていることから、この薬物は1-コンパートメントモデルに従うと判断した。

## 解析方法

- 経口1-コンパートメントモデルで解析
- 吸収待ち時間( $t_{lag}$ )を仮定
- 今回の解析では循環血液中に到達する薬物量の割合(F)は考慮しない

解析方法を示す。個別 PK パラメータの推定には、高橋と同様に経口 1-コンパートメントモデルを用いることとした。

また、吸収時間を仮定することとした。

なお、今回の解析では、循環血液中に到達する薬物量の割合 (F) は考慮しないこととした。

## 使用モデルと関係式

- 経口1-コンパートメントモデル

$$c_{ij} = \frac{D \cdot k_a \cdot k_e}{CL_i \cdot (k_a - k_e)} \left\{ \exp(-k_e(t_j - t_{lag})) - \exp(-k_a(t_j - t_{lag})) \right\} + e_{ij}$$

$c_{ij}$ : ID=iの $t_j$ での薬物濃度、 $D$ : 投与量、 $CL_i$ : クリアランス、 $k_a$ : 吸収速度定数、 $k_e$ : 消失速度定数、 $t_j$ : 測定時間、 $t_{lag}$ : 吸収待ち時間、 $e_{ij}$ : 誤差

- 関係式

$$Vd = CL/k_e, t_{max} = \frac{\ln(k_a/k_e)}{k_a - k_e}$$

$$AUC = \frac{D}{CL} = \frac{D}{Vd \cdot k_e}$$

$Vd$ : 分布容積、 $t_{max}$ : 最高血中濃度到達時間、  
 $AUC$ : 血中濃度下面積

次に、使用する薬物動態モデルと、各薬物動態パラメータの関係式を示す。

まず、経口 1-コンパートメントモデルは $c_{ij} = \dots$ の式で表すことができる。

この式で、 $c_{ij}$ はID=iの測定時間= $t_j$ での薬物濃度、 $D$ は投与量、 $CL_i$ はID=iのクリアランス、 $k_a$ は吸収速度定数、 $k_e$ は消失速度定数、 $t_j$ は測定時間、 $t_{lag}$ は吸収時間、 $e_{ij}$ はID=iの測定時間= $t_j$ での個体内変動である。

また、分布容積 $Vd$ はクリアランス $CL$ と消失速度定数 $k_e$ の関数、 $t_{max}$ は吸収速度定数 $k_a$ と消失速度定数 $k_e$ の関数、 $AUC$ は投与量 $D$ とクリアランス $CL$ 、もしくは投与量 $D$ 、分布容積 $Vd$ と消失速度定数 $k_e$ で表すことができる。

## SASでの解析プログラム

```
proc nlmixed data=dd.tk ;  
  parms beta1=3.4 beta2=-1.1 beta3=-1.9 beta4=0.8  
        v1=0.09 v2=0.22 ;  
  cl = exp(beta1 + b) ;  
  ka = exp(beta2) ;  
  ke = exp(beta3) ;  
  pred = (dose_x*ke*ka) / (cl*(ka-ke))  
        *(-exp(-ka*(time-beta4))+exp(-ke*(time-beta4))) ;  
  model y ~ normal(pred,v2) ;  
  random b ~ normal(0,v1) subject=id out=dd.random ;  
run ;
```

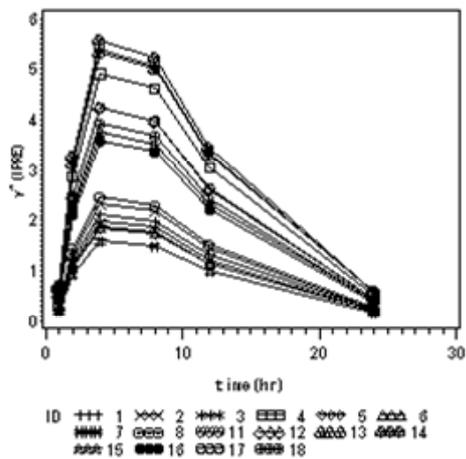
10

SAS 解析プログラムを示す。解析には NLMIXED プロシジャを使用した。

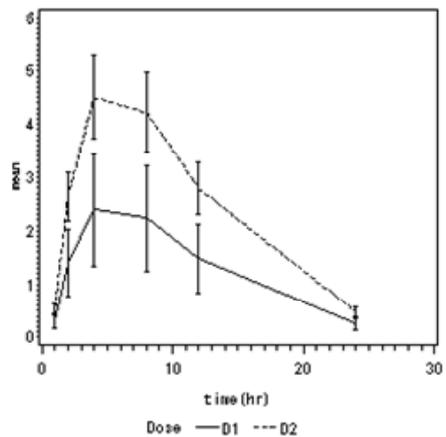
今回解析するデータに対し、高橋は、clに個体間変動を仮定し、このようなプログラムにより解析を行った。

# SASでの解析結果 - 推移図

個別推移図(推定値)



平均±SD(推定値)



これが、SAS の個別 PK パラメータ推定の結果得られた推移図である。左が個別推移図、右が投与量別の平均±SD の推移図である。

## NONMEMでの解析

- 経口1-コンパートメントモデル  
→ PREDPPライブラリのサブルーチン、ADVAN2、TRANS2(KA、CL、Vがbasicパラメータ)を使用

PREDPPライブラリ:  
通常よく使用されるモデルをライブラリー化したもの

SASでの解析結果を踏まえ、NONMEMでの解析について説明する。

NONMEMには、PREDPPライブラリという、通常よく使用される薬物動態モデルをライブラリー化したものが用意されている。

今回解析に使用するデータは経口1-コンパートメントモデルで解析するが、経口1-コンパートメントモデル解析を行うためには、PREDPPライブラリのサブルーチン、ADVAN2を指定する。また、推定したい薬物動態パラメータを選択することも可能である。

が、これはそれぞれのADVANごとにTRANSという形で定められている。今回は、KA、CL、Vの推定を行えるTRANS2を使用する。

## 誤差モデルの指定

- NLMIXEDプロシジャと同じ誤差構造を指定
- 個体内変動
  - 付加誤差モデル:  $y_{ij} = F + \varepsilon_{ij}$
- 個体間変動
  - 指数誤差モデル:  $CL_i = \theta_1 * \exp(\eta_i)$

今回のNONMEMでの解析は、SASのNLMIXEDプロシジャの結果との比較を目的としているため、NLMIXEDプロシジャと同じ誤差構造を指定する。

まず、個体内変動としては付加誤差モデルを、個体間変動としては指数誤差モデルを指定する。

## 個体間変動

- ここで、NLMIXEDプロシジャでは

$$\begin{aligned} cl &= \exp(\text{beta1} + b) \\ &= \exp(\text{beta1}) * \exp(b) \end{aligned}$$

- つまり、

$$\theta_1 \cong \exp(\text{beta1})$$

となるため、結果を解釈する際には注意！

ここで、個体間変動では注意が必要となる。

NLMIXED プロシジャでは、個体間変動の指定を「 $cl = \exp(\text{beta1}+b)$ 」、つまり、 $\exp(\text{beta1}+b)$  を分解すると、「 $\exp(\text{beta1}) * \exp(b)$ 」となるため、NONMEM の  $\theta_1$  は「 $\exp(\text{beta1})$ 」として結果を解釈する必要がある。

## 初期値の設定(1)

- スライド10の初期値を以下の通り変換

パラメータ	SASの指定	SASの初期値	NONMEMでの初期値
CL	$\exp(\text{beta1})$	3.4	$\exp(3.4) \doteq 30$
$k_a$	$\exp(\text{beta2})$	-1.1	$\exp(-1.1) \doteq 0.3$
$k_e$	$\exp(\text{beta3})$	-1.9	$\exp(-1.9) \doteq 0.15$
$t_{lag}$	beta4	0.8	0.8

各パラメータの初期値を設定する. SAS で設定された各パラメータの初期値を NONMEM に対応する初期値に変換した.

SAS では各パラメータはそれぞれ、 $CL = \exp(\text{beta1})$ 、 $k_a = \exp(\text{beta2})$ 、 $k_e = \exp(\text{beta3})$ 、 $t_{lag} = \text{beta4}$ と指定されているため、SAS の初期値を用いて同様に変換し、 $CL = 30$ 、 $k_a = 0.3$ 、 $k_e = 0.15$ 、 $t_{lag}$  はそのままの値 0.8 を得た.

## 初期値の設定(2)

- 今回の解析ではPREDPPライブラリのサブルーチンのADVAN2、TRANS2を使用
- 推定されるパラメータは、CL、KA、V、ALAG1(t<sub>lag</sub>)
- $V=CL/KE$ の関係より、Vの初期値は  
 $V=30/0.15 \div 200$
- 個体間分散(OMEGA)、個体内分散(SIGMA)は  
OMEGA=1、SIGMA=1

今回の NONMEM での解析では、PREDPP ライブラリのサブルーチンの ADVAN2、TRANS2 を使用するが、この場合に推定されるパラメータは、CL、KA、V、ALAG1 の 4 つである。ここで、ALAG1 は t<sub>lag</sub> の NONMEM での予約語である。したがって、 $V=CL/KE$  の関係より、V の初期値は 200 と設定した。

また、個体間分散である OMEGA と個体内分散である SIGMA はいずれも 1 と設定した。

## 作成したコントロールファイル

```

$PROB TK_1comc : File name
$INPUT ID TIME AMT DV=CP EVID MDV CMT
$DATA TKd1d2.csv IGNORE='C' : Data file name exception of outside data
$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2 : PK model

$PK
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
KA = THETA(2)
V = THETA(3)
ALAG1 = THETA(4)
K = CL/V
S2 = V

$ERROR
Y=F+ERR(1)
IPRED=F
IRES=DV-IPRED

$THETA
(0, 30) : CL (1)
(0, 0.3) : KA (2)
(0, 200) : V (3)
(0, 0.8) : ALAG1 (4)

$OMEGA 1
$SIGMA 1

$TABLE ID TIME AMT DV EVID MDV CMT IPRED IRES CL KA V ALAG1
        NOPRINT FILE=tabTK1comc.txt
$EST MAXEVAL=9999 PRINT=5 NOABORT POSTHOC
$COV

```

これが、作成したコントロールファイルである。サブルーチンの指定は \$ SUBROUTINES で、PK パラメータと個体間変動の誤差モデルの指定は \$ PK で、個体内変動の誤差モデルの指定は \$ ERROR で、PK パラメータの初期値の指定は \$ THETA で、個体間変動の初期値の指定は \$ OMEGA で、個体内変動の初期値の指定は \$ SIGMA で行う。

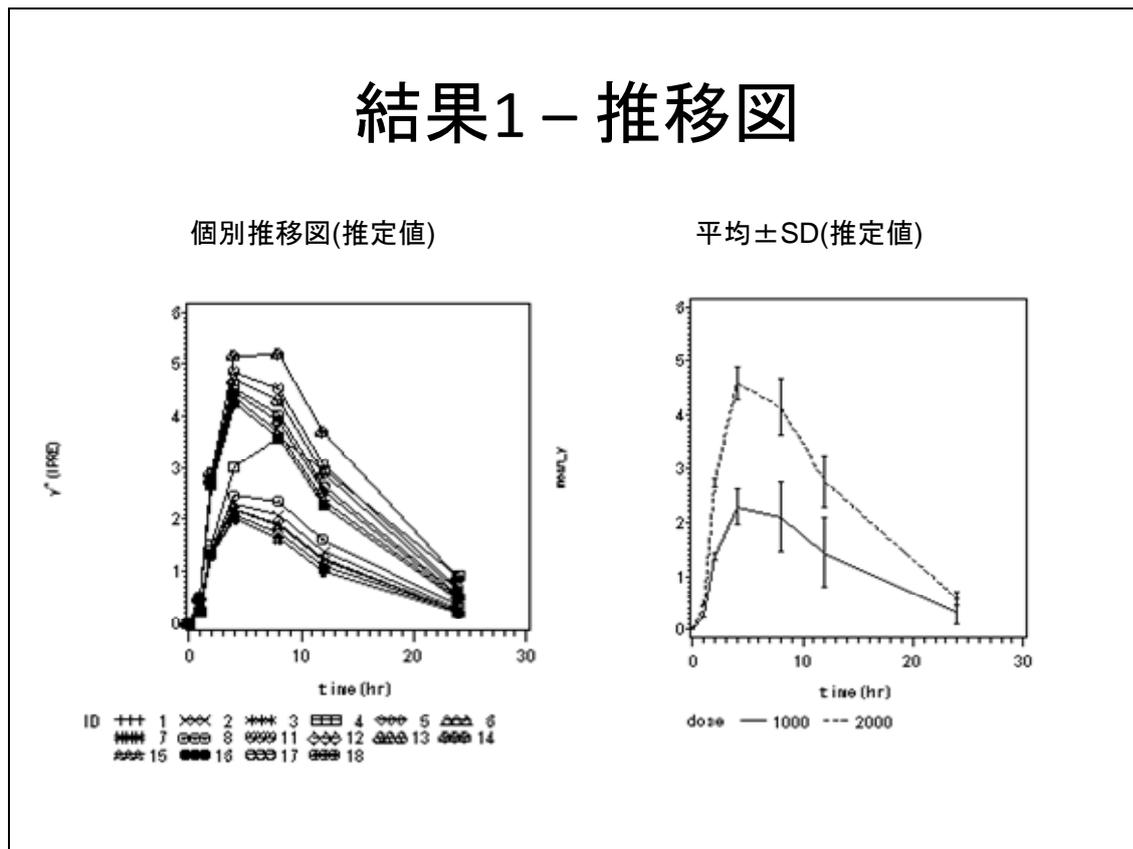
## 結果1 -- パラメータ推定

パラメータ	推定値	SASの推定値	変換
CL	32.5	3.5148	$\exp(3.5148)=33.6$
Ka	0.136	-1.2658	$\exp(-1.2658)=0.28$
V	85.7	-	-
Ke	$CL/V=32.5/85.7$ $=0.379$	-1.7916	$\exp(-1.7916)=0.17$
t_lag	0.848	0.7982	-
OMEGA	0.0873	0.08317	-
SIGMA	0.447	0.2210	-

NONMEM 実行結果を示す。

SAS の結果と比較するためには、少々変換が必要であるため、その変換を施した結果と比較した。比較した結果、 $k_a$ ,  $k_e$ , SIGMA でかなり異なった値となった。

## 結果1 - 推移図



個別 PK パラメータ推定の結果得られた推移図を示す。

左が個別推移図, 右が投与量別の平均±SD の推移図である。

左の個別推移図で, ID = 4 の推移が他の ID の推移と異なった推移をしていることがわかる。

## モデルの修正

- ID=4が他と異なった動きをしている
- NLMIXEDでは $k_e$ を一定としているが、NONMEMでは $V$ を一定としているため、 $k_e=CL/V$ の関係より、 $k_e$ が変動してしまう
- $V$ にも個体間変動を仮定
  - 指数誤差モデル:  $V_i = \theta_3 * \exp(\eta_i)$

そこで、最初に仮定したモデルを再度検討した。NLMIXED プロシジャでは  $k_e$  を一定としているが、NONMEM では  $V$  を一定としている。

先ほど示したように、 $k_e = CL/V$  の関係があるため、 $V$  を一定とすることで  $k_e$  が変動してしまう。

したがって、 $V$  に個体間変動を仮定することとした。誤差モデルは  $CL$  と同じ指数誤差モデルとした。

## 修正したコントロールファイル

```
$PROB TK_1comc2 : File name
$INPUT ID TIME AMT DV=CP EVID MDV CMT
$DATA TKd1d2.csv IGNORE='C' : Data file name exception of outside data
$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2 : PK model

$PK
CL = THETA(1) * EXP(ETA(1))
KA = THETA(2)
V = THETA(3) * EXP(ETA(1))
ALAG1 = THETA(4)
K = CL/V
S2 = V

$ERROR
Y=F+ERR(1)
IPRED=F
IRES=DV-IPRED

$THETA
(0, 30) : CL (1)
(0, 0.3) : KA (2)
(0, 200) : V (3)
(0, 0.8) : ALAG1 (4)

$OMEGA 1
$SIGMA 1

$TABLE ID TIME AMT DV EVID MDV CMT IPRED IRES CL KA V ALAG1
NOPRINT FILE=tabTK1comc2.txt
$EST MAXEVAL=9999 PRINT=5 NOABORT POSTHOC
$COV
```

CLと同じ誤差  
を仮定

また、誤差は CL と同じ ETA1 を指定した。

## 結果1\_2 -- パラメータ推定

パラメータ	推定値	SASの推定値	変換
CL	33.1	3.5148	$\exp(3.5148)=33.6$
Ka	0.28	-1.2658	$\exp(-1.2658)=0.28$
V	192	-	-
Ke	$CL/V=33.1/192=0.172$	-1.7916	$\exp(-1.7916)=0.17$
t_lag	0.804	0.7982	-
OMEGA	0.109	0.08317	-
SIGMA	0.269	0.2210	-

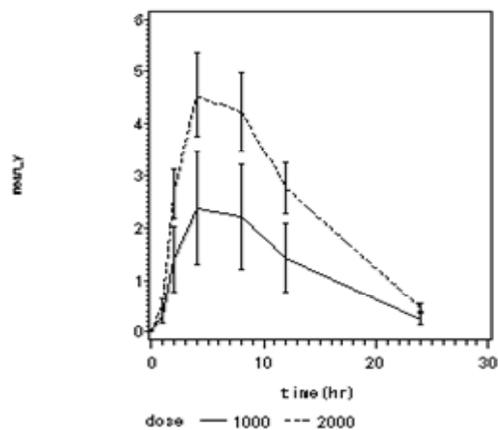
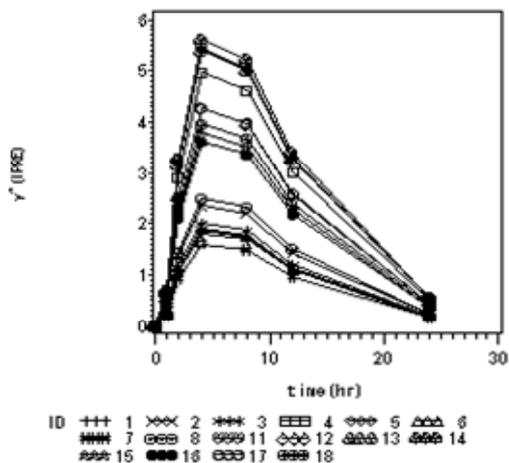
実行結果を示す。

SAS の結果と比較したところ、OMEGA が少々大きな値となっているが、ほぼ同じ推定値が得られた。

# 結果1\_2 - 推移図

個別推移図(推定値)

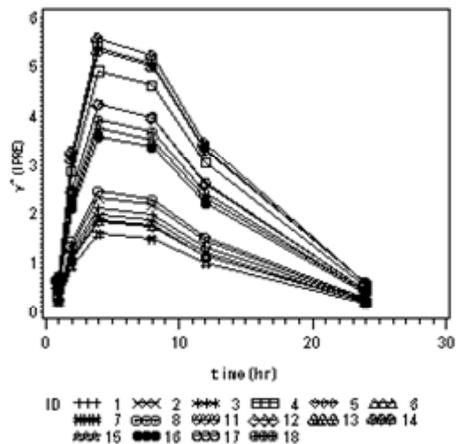
平均±SD(推定値)



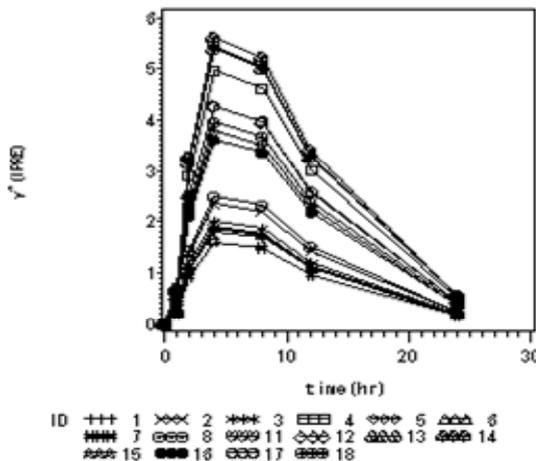
推移図も、左の個別推移図を見ると、ID = 4 が他と同じ推移を示した。

# 結果1\_2 – 推移図(SASとの比較)

SASでの推定結果(再掲)



NONMEMでの推定結果(再掲)



最初に示した SAS の個別推移図と比較すると、ほぼ同じ推移が得られたことがわかった。

## 結果1\_2 – 個別推定値

ID	Dose	CL	ka	V	ke	t <sub>lag</sub>	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	AUC
1	1000	41.568	0.28	241.09	0.17242	0.80433	4.50697	1.87330	24.0570
2	1000	31.767	0.28	184.24	0.17242	0.80433	4.50691	2.45130	31.4792
3	1000	37.522	0.28	217.62	0.17242	0.80433	4.50694	2.07531	26.6510
4	1000	15.142	0.28	87.82	0.17242	0.80433	4.50688	5.14273	66.0415
5	1000	40.455	0.28	234.63	0.17242	0.80433	4.50693	1.92486	24.7188
6	1000	39.777	0.28	230.70	0.17242	0.80433	4.50695	1.95766	25.1402
7	1000	46.708	0.28	270.89	0.17242	0.80433	4.50689	1.66719	21.4096
8	1000	30.217	0.28	175.25	0.17242	0.80433	4.50691	2.57704	33.0940
11	2000	27.643	0.28	160.33	0.17241	0.80433	4.50702	5.63385	72.3510
12	2000	35.264	0.28	204.52	0.17242	0.80433	4.50690	4.41645	56.7151
13	2000	27.931	0.28	161.99	0.17242	0.80433	4.50689	5.57596	71.6050
14	2000	26.873	0.28	155.86	0.17242	0.80433	4.50697	5.79536	74.4241
15	2000	39.719	0.28	230.36	0.17242	0.80433	4.50692	3.92106	50.3537
16	2000	41.598	0.28	241.26	0.17242	0.80433	4.50694	3.74393	48.0792
17	2000	35.142	0.28	203.81	0.17243	0.80433	4.50687	4.43181	56.9120
18	2000	37.936	0.28	220.02	0.17242	0.80433	4.50693	4.10534	52.7204

### SASの結果

Obs	i	dose	b	cl	ka	ke	T <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	AUC
1	1	1000	0.03821	34.8902	0.28224	0.16679	4.55624	2.19800	28.6614
2	2	1000	-0.06127	31.5866	0.28224	0.16679	4.55624	2.42788	31.6589
⋮									
16	16	2000	0.10960	37.4723	0.28224	0.16679	4.55624	4.09308	53.3728

PK パラメータの個別推定値を示した。

$k_e$  がほぼ一定となったことがわかる。SAS の結果とも、多少のずれはあるが、許容できる範囲内であると判断した。

### 考察1

- SAS NLMIXEDとNONMEMでは、個体間誤差、個体内誤差とも、同じ誤差モデルを指定することにより、同様の解析を行えることがわかった
- パラメータの推定値の解釈には注意が必要
- 指定するパラメータが異なる場合には、注意して誤差モデルを指定する必要がある

以上の結果から、SAS と NONMEM では個体間変動、個体内変動とも、同じ誤差モデルを指定することにより、同様の解析を行えることがわかった。

ただし、パラメータの推定値を解釈する際には変換が必要な場合もあるため、注意が必要である。

また、SAS と NONMEM では指定できるパラメータが異なることもあるため、誤差モデルを指定する際には注意が必要である。

### 2. 1動物1ポイントでの検討

次に、1動物1ポイントで個別PKパラメータが推定可能か検討した。

### 1動物1ポイントでの検討

- 1動物からランダムに1ポイントの採血点を抜き取り、個別PKパラメータを推定
- 解析には修正モデルを使用し、1動物3ポイントの結果と比較

データは先ほどのスプースサンプリングされたTKデータから、1動物につき1ポイントをランダムに抜き取り、先ほどの修正モデルで個別PKパラメータを推定し、1動物3ポイントの結果と比較した。

## 使用データ(再掲)

表 1 ラットにX薬を単回投与した後の薬物濃度

用量	ID	1時間	2時間	4時間	8時間	12時間	24時間
D1 1,000ng/kg	1	0.629	.	2.038	.	1.280	.
	2	0.572	.	2.431	.	1.346	.
	3	0.366	.	1.733	.	1.386	.
	4	0.718	.	4.979	.	3.611	.
	5	.	1.207	.	1.377	.	0.112
	6	.	0.639	.	1.786	.	0.288
	7	.	0.675	.	1.088	.	0.277
	8	.	0.861	.	2.786	.	0.269
D2 2,000ng/kg	11	0.657	.	6.012	.	2.495	.
	12	0.875	.	4.125	.	2.689	.
	13	0.614	.	6.257	.	1.965	.
	14	0.902	.	5.356	.	3.902	.
	15	.	1.689	.	3.695	.	0.689
	16	.	1.515	.	3.516	.	0.918
	17	.	2.267	.	4.074	.	0.627
	18	.	1.706	.	3.927	.	0.937

こちらに示した、ピンクで塗りつぶしたデータを使用した。

## 結果2 -- パラメータ推定

パラメータ	3ポイントの推定値	1ポイントの推定値
CL	33.1	36.7
Ka	0.28	0.185
V	192	199
Ke	$CL/V=33.1/192$ =0.172	$CL/V=36.7/199$ =0.184
t <sub>lag</sub>	0.804	0.36
OMEGA	0.109	0.0493
SIGMA	0.269	0.0001

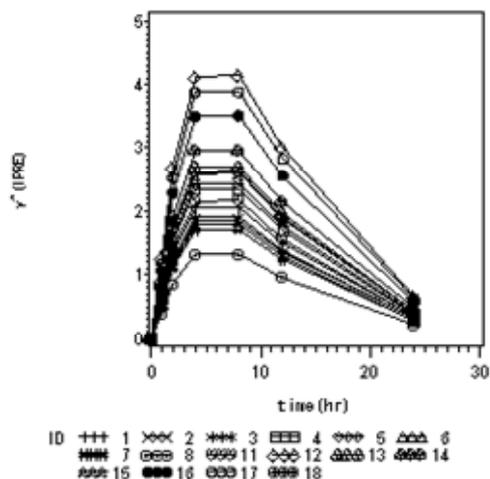
結果を示す。

左が1動物3ポイントの推定値, 右が1動物1ポイントの推定値である。

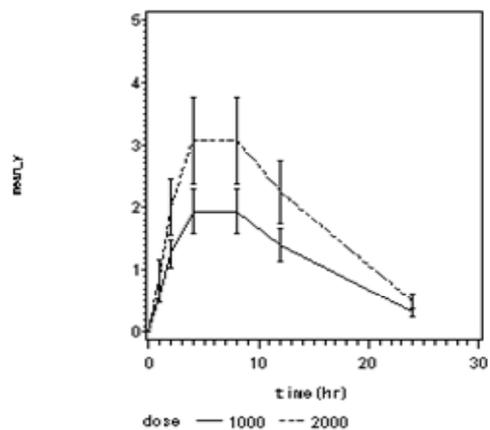
いずれもかなり異なった値となってしまったことがわかる。

## 結果2 - 推移図

個別推移図(推定値)



平均±SD(推定値)



次に、個別 PK パラメータ推定の結果、得られた推移図を示す。  
左が個別推移図、右が投与量別の平均±SDの推移図である。  
先ほどの結果よりも全般的に  $C_{max}$  が小さく推定されている。

## 結果2 – 個別推定値

ID	Dose	CL	ka	V	ke	t lag	Tmax	Cmax	AUC
1	1000	30.845	0.18465	167.04	0.18466	0.36022	5.41556	2.19721	32.4202
2	1000	26.072	0.18465	141.19	0.18466	0.36022	5.41552	2.59947	38.3553
3	1000	33.381	0.18465	180.77	0.18466	0.36022	5.41550	2.03031	29.9572
4	1000	27.030	0.18465	146.38	0.18466	0.36022	5.41556	2.50733	36.9959
5	1000	34.225	0.18465	185.34	0.18466	0.36022	5.41550	1.98024	29.2184
6	1000	35.584	0.18465	192.70	0.18466	0.36022	5.41550	1.90461	28.1025
7	1000	36.983	0.18465	200.28	0.18466	0.36022	5.41556	1.83255	27.0395
8	1000	47.939	0.18465	259.61	0.18466	0.36022	5.41554	1.41374	20.8598
11	2000	58.878	0.18465	318.84	0.18466	0.36022	5.41546	2.30219	33.9685
12	2000	30.727	0.18465	166.40	0.18466	0.36022	5.41554	4.41131	65.0893
13	2000	47.079	0.18465	254.95	0.18466	0.36022	5.41551	2.87914	42.4818
14	2000	42.964	0.18465	232.66	0.18466	0.36022	5.41544	3.15494	46.5506
15	2000	48.901	0.18465	264.82	0.18466	0.36022	5.41554	2.77185	40.8990
16	2000	36.151	0.18465	195.77	0.18466	0.36022	5.41550	3.74948	55.3235
17	2000	32.704	0.18465	177.10	0.18466	0.36022	5.41545	4.14472	61.1546
18	2000	48.414	0.18465	262.18	0.18466	0.36022	5.41551	2.79975	41.3104

こちらが個別の PK パラメータの推定値である。

1 動物 3 ポイントのデータから推定した個別推定値と 1 動物 1 ポイントのデータから推定した個別推定値を比較するため、AUC の相対誤差を算出した。

## 結果2 -- AUCの比較

ID	AUC_3points	AUC_1point	相対誤差
1	24.06	32.42	34.76
2	31.48	38.36	21.84
3	26.65	29.96	12.41
4	66.04	37.00	43.98
5	24.72	29.22	18.20
6	25.14	28.10	11.78
7	21.41	27.04	26.30
8	33.09	20.86	36.97
11	72.35	33.97	53.05
12	56.72	65.09	14.77
13	71.61	42.48	40.67
14	74.42	46.55	37.45
15	50.35	40.90	18.78
16	48.08	55.32	15.07
17	56.91	61.15	7.45
18	52.72	41.31	21.64

1動物3ポイントのデータから推定した個別AUCと1動物1ポイントのデータから推定した個別AUC, および相対誤差を示した. 1動物3ポイントから推定されたAUCと比べ, 1動物1ポイントのAUCのほうが小さく推定されている場合には相対誤差は大きく, 1動物1ポイントのAUCのほうが大きく推定されている場合には相対誤差は小さく, 全体としてAUCは小さく推定されたことがわかった.

## 考察2

- 1動物1ポイントで検討した場合、1動物3ポイントでの推定値とは大きく異なる値となっていました
- 採血ポイントを考慮する必要があるかもしれない
- しかし、個別パラメータを推定することは可能であった

以上の結果から、1動物1ポイントのTKデータから算出した個別PKパラメータは、1動物3ポイントの個別PKパラメータとは大きく異なる結果となってしまった。

1動物1ポイントのTKデータでも1動物3ポイントからの推定値と同様な推定値を得るためには、採血ポイントを工夫する必要があるのではないかと考えられた。

しかし、1動物1ポイントのデータからでも、NONMEMを使用して個別PKパラメータを推定できることが可能であることがわかった。

真値により近い推定値を得るために必要な条件等の検討は、今後の課題としたい。

## 参考文献

- 高橋行雄、「非線型ランダム係数モデルの活用」、第20回日本SASユーザー会総会および研究発表会論文集、P.143、2001
- 緒方宏泰 他、「医薬品開発ツールとしての母集団PK-PD解析 - 入門からモデリング&シミュレーション -」、朝倉書店、2010

参考文献は示した通りである。

## 付録

### 具体的なNONMEMの実行方法

- ① データファイルの作成
- ② コントロールファイルの作成
- ③ コマンドプロンプトの起動、実行

具体的な NONMEM の実行方法を説明する。

## 具体的なNONMEMの実行方法

- ① データファイルの作成
- ② コントロールファイルの作成
- ③ コマンドプロンプトの起動、実行

はじめに、データファイルを作成する。

### データファイルの作成 (1)

- TEXT(拡張子はtxt)またはCSV(拡張子はcsv)で作成
- 変数名は規定された予約語を使用
- 扱えるデータは数値データのみ
- 測定時間は全被験者とも共通で作成し、血中薬物濃度のない測定時間はフラグを入力  
例) 「DV=.」かつ「MDV=1」

データファイルは、拡張子がtxtであるTEXTまたは拡張子がcsvであるCSVで作成する。変数名はあらかじめ規定されている予約語を使用する。扱えるデータは数値データのみであり、測定時間は全被験者とも共通で作成し、血中薬物濃度のない測定時間は、例えば、「DV=.」かつ「MDV=1」といったように、フラグを入力する必要がある。

## データファイルの作成(2)

### • 予約語の例

ID	被験者番号 (変数名を記載している一行目の読み込みをスキップさせるために、IDの前に「C」を挿入)
TIME	測定時間
AMT	投与量
DV	血中薬物濃度
EVID	投与や採血等のイベントを区別するためのフラグ 1:薬物投与のイベント、0:血中薬物濃度のイベント
MDV	欠測値の指定 0:測定値あり、1:測定値なし

こちらに予約語の一例を示した。

ID は被験者番号である。NONMEM では数値データしか扱えないが、データファイルの1行目には変数名を記載することが多い。そこで、1行目の1列目の変数名の前に「C」を挿入することにより、データを読み込む際に1行目がスキップされる。

TIME は測定時間、

AMT は投与量、DV は血中薬物濃度、EVID は投与や採血等のイベントを区別するためのフラグであり、例えば、その行のデータが薬物投与量を示すデータであれば「1」を、血中薬物濃度を示すデータであれば「0」を入力する。

MDV は欠測値の指定であり、測定値がある場合には「0」を、測定値がない場合には「1」を入力する。

## 作成したデータファイル

C ID	TIME	AMT	DV	EVID	MDV
1	0	10	0	1	1
1	1	.	0.629	0	0
1	2	.	.	0	1
1	4	.	2.038	0	0
1	8	.	.	0	1
1	12	.	0.128	0	0
1	24	.	.	0	1
2	0	10	0	1	1
2	1	.	0.572	0	0
2	2	.	.	0	1
2	4	.	2.431	0	0
2	8	.	.	0	1
2	12	.	1.346	0	0
2	24	.	.	0	1
3	0	10	0	1	1
3	1	.	0.366	0	0

作成したデータファイルを示した。

## 具体的なNONMEMの実行方法

- ① データファイルの作成
- ② コントロールファイルの作成
- ③ コマンドプロンプトの起動、実行

次に、コントロールファイルの作成について説明する。

## コントロールファイルの作成(1)

- メモ帳やワードパッド等のテキストエディタで作成
- 半角英数字(大文字)を使用(全角文字は不可)
- 一行あたり160字以上は読み込めないため、それ以上の場合は改行する
- 予約語を使用する
- コメントは「;」以降に記載(改行により終了)

コントロールファイルは、メモ帳やワードパッド等のテキストエディタで作成する。

半角英数字の大文字のみ使用可で、一行あたり 160 字以上は読み込めないため、それ以上の場合は改行する。

あらかじめ定められている予約語を使用し、コメントなどがある場合には「;」以降に記載する。なお、このコメントは改行により終了する。

## コントロールファイルの作成(2)

### • 予約語の説明①

予約語	説明	入力例
\$PROBLEM	出力時に印刷される タイトルの指定	\$PROB TK_d10b (\$PROBと省略可)
\$INPUT	読み込む変数の指定	\$INPUT ID TIME AMT DV=CP EVID MDV
\$DATA	使用するデータ ファイルの指定	\$DATA TKd10.csv IGNORE='C' (IGNORE='C'で変数名の行は読み 込まないという指定をする)
\$SUBROUTINES	ライブラリ中の サブルーチンの指定	\$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

予約語の説明をする。

\$PROBLEM は出力時に印刷されるタイトルを指定する。入力例のように記載し、\$PROBLEM は\$PROBと省略可能である。

\$INPUT は読み込む変数を指定する。入力例のように、コントロールファイルで指定した変数名を記載する。

\$DATA は使用する

データファイルを指定する。IGNORE='C'の指定で、変数名を指定している行を読み飛ばす。  
\$SUBROUTINES はライブラリ中のサブルーチンを指定する。

## コントロールファイルの作成(3)

### • 予約語の説明②

予約語	説明	入力例
\$PK	固定効果と 変数効果の指定  パラメータごとに改行し 指定する	\$PK CL=THETA(1)*EXP(ETA(1)); クリアランス KA=THETA(2); 吸収速度定数 V=THETA(3); 分布容積 ALAG1=THETA(4); 吸収時間 K=CL/V; 消失速度定数
\$ERROR	個体内誤差の指定	\$ERROR Y=F+ERR(1) IPRED=F; 個別予測値 IRES=DV-IPRED; 残差

\$PK は固定効果と変数効果を指定する。入力例のように、パラメータごとに改行し、指定する。

\$ERROR は個体内変動を指定する。IPRED は個別の予測値を、IRES は残差を算出する指定である。

## コントロールファイルの作成(4)

### • 予約語の説明③

予約語	説明	入力例
\$THETA	THETAの初期値の指定  (最低値,初期値,最大値)の順に指定  最低値、最大値は省略可	\$THETA (0, 0.30); CL(1) (0, 0.25); KA(2) (0, 1.9); V (3) (0, 0.7); ALAG1(4)
\$OMEGA	ETAの初期値の指定	\$OMEGA 2
\$SIGMA	ERRの初期値の指定	\$SIGMA 1

\$THETA は THETA の初期値を指定する。括弧内は最低値、初期値、最大値の順に指定するが、最低値と最大値は省略可能である。また、上から THETA (1), (2), …の順に指定していく。

\$OMEGA は ETA の初期値を指定する。

\$SIGMA は ERR の初期値を指定する。

## コントロールファイルの作成(5)

### • 予約語の説明④

予約語	説明	入力例
\$TABLE	解析結果出力の指定	\$TABLE ID TIME AMT DV EVID MDV IPRED IRES CL KA V ALAG1 NOPRINT FILE=reTKd10b.txt; (NOPRINTでoutputにTABLE部分の出力を禁止、FILE=reTKd10b.txtで出力するファイル名を指定)
\$ESTIMATION	最適解算出の繰り返し数等の指定	\$EST MAXEVAL=9999 PRINT=5 NOABORT POSTHOC (\$ESTと省略可、 POSTHOCでBayesの定理を用いた各個体の薬物動態パラメータの推定方法を指定)

\$TABLE は解析結果の出力を指定する。出力したい変数名を記載し、NOPRINT で output に TABLE 部分の出力を禁止し、*FILE* = … で出力ファイル名を指定する。

\$ESTIMATION は最適解算出の繰り返し数を指定する。\$EST と省略可能である。また、POSTHOC を指定することにより、Bayes の定理を用いた各個体の薬物動態パラメータの推定方法が指定できる。

## コントロールファイルの作成(6)

### • 予約語の説明⑤

予約語	説明	入力例
\$COVR	指定したすべてのパラメータの共分散行列を出力	\$COV (\$COVと省略可)

\$COVR は指定したすべてのパラメータの共分散行列を出力する。\$COV と省略可能である。

## NONMEMでの命名規則

固定効果( $\theta$ )	THETA
個体間変量効果 ( $\eta$ )	ETA 平均0、分散共分散行列 $\Omega$ (OMEGA)の(多変量)正規分布 に従うと仮定
個体内変量効果 ( $\varepsilon$ )	EPS又はERR 平均0、分散共分散行列 $\Sigma$ (SIGMA)の(多変量)正規分布 に従うと仮定

また、NONMEM では固定効果と変量効果に対する命名規則が定められている。

固定効果は THETA, 個体間変量効果は ETA, 個体内変量効果は EPS または ERR とする。

なお、個体間変量効果 ETA は、平均 0, 分散共分散行列 OMEGA の正規分布に従うと仮定され、

個体内変量効果は、平均 0, 分散共分散行列 SIGMA の正規分布に従うと仮定される。

## 具体的なNONMEMの実行方法

- ① データファイルの作成
- ② コントロールファイルの作成
- ③ コマンドプロンプトの起動、実行

最後に、コマンドプロンプトを起動して、NONMEMを実行する。

以上が、具体的なNONMEMの実行方法である。