

NONMEM7初心者研修に参加して

国立成育医療研究センター 薬剤部 木下 真維

平成25年11月30日、国立病院機構東京医療センターにて開催されたNONMEM7初心者コースに参加しました。本研修は、関信地区国立病院薬剤

師会後援 薬剤業務委員会主催によるもので、各自パソコンを持参する体験型講座形式で行われました。プログラムは表1に示すとおりです。

表1

NONMEM7(非線形混合効果モデル)初心者コースプログラム

平成25年11月30日(土)

時間	内容	
9:00~9:20	受付	
9:20~9:30	開会の辞	齋藤 真一郎 (関信地区国立病院薬剤師会会長)
9:30~9:50	NONMEMについて	河野 晴一 (国立病院機構神奈川病院)
9:50~10:20	演習 1 1) NONMEM7 のインストール演習 2) NONMEM 起動確認	西村富啓 (国立病院機構東京医療センター)
10:20~10:30	休憩	
10:20~12:00	演習 2 1) NONMEM7 の概略 2) 講義: 演習 3) 課題解説	安藤 菜南子 (国立病院機構東京医療センター)
12:00~13:00	昼食	
13:00~14:00	演習 3(グループ演習) 1) PK モデル化と共変量探索 2) 最終モデル決定	本永 正矩 (国立がん研究センター中央病院)
14:00~14:20	休憩	
14:20~16:00	演習 3(グループ演習) 1) PK モデル化と共変量探索 2) 最終モデル決定	本永 正矩 (国立がん研究センター中央病院)
16:00~16:20	休憩	
16:20~17:20	ディスカッション及びまとめ	
17:20~17:30	閉会の辞	佐橋 幸子 (関信地区国立病院薬剤師会副会長)

チャーター: 西村 富啓 (国立病院機構東京医療センター)

コーディネーター: 河野晴一 (国立病院機構神奈川病院)

NONMEMとはNonlinear mixed effect model (非線形混合効果モデル) の略称であり、カリフォルニア大学サンフランシスコ校のthe NONMEM Projectが開発した解析ソフトで、母集団に対する薬物動態を把握する方法の一つとして知られています。ちなみに母集団薬物動態とは個人毎の薬物動態を論じるのではなく、被験者が属する集団の薬物動態の特性を表現する手法です。母集団における平均的な薬物動態パラメータ、個体間変動、個体内変動の3種類を求めることを目的としています。本ソフトは、母集団平均、個体間変動、個体内変動を同時に推定することが可能である点が大きな特徴となっています。1個体における測定点はモデル非依存的解析に比べ少なくすむこと、測定点が個体間で異なっても解析可能であり、被験者に対し侵襲性が低い解析法と考えられています。NONMEMの利点は以下のようにあげられます。

- ・ 母集団薬物解析のために便利な機能が用意されている
- ・ 基本的なコンパートメントモデルはライブラリとしてすでに用意されている
- ・ 定常状態に対応するモデルが用意されている
- ・ 臨床での複雑な投与形態（用法・用量）に対応する形でデータファイル作成が可能
- ・ 任意のモデル式を定義することができる

午前中は、概論・基礎演習を受講しました。母集団薬物動態解析や固定効果パラメータや変量効果パラメータについて学んだ後、実際にNONMEMを起動し演習を行いました。誤差の種類、パラメータ初期値や解析アルゴリズムの種類を指定し、結果をアウトプットします。これにより得られたOBJ値（統計学的指標）が小さいモデルほど、統計的に実測値とモデルから推定した予測値との乖離が小さいとされています。解析結果の妥当性はGoodness of Fitという方法が一般的に使用されており、母集団から推定した予測値の偏りがなかったり残差が一様に分布しているかを評価することができます。

午後は、PKモデル化と共変量探索、最終モデ

ル決定の演習を受講しました。医薬品の臨床薬物動態試験には標準的な薬物動態試験と母集団薬物動態試験があります。前者は厳密な管理下での単回投与試験と反復投与試験によるもので、十分な測定点が確保できるためモデルに非依存的な各種パラメータが求められます。一方、後者は解析に多数の被験者データが必要になりますが、被験者個々の負担は少なくすむため、小児や高齢者など特殊な集団に適していると考えられます。

小児科領域で使用される医薬品は治験や製造販売後調査などによるデータの集積が少ないことに加え、体内動態や個体内・個体間変動に関して成人と比べ不明な点が多く、年齢別の標準的な用法・用量および安全性が明らかでないことが小児医療における問題点として挙げられます。このような問題点を改善するために、厚生労働省の医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議や小児と薬情報収集ネットワーク事業等において、小児薬物療法の有効性及び安全性に関する文献的エビデンスなどの収集・評価、国内における小児への医薬品の処方実態を把握することが必要と考えられています。NONMEMを用いたPPK解析（母集団薬物動態解析）及びM&S（Modeling & Simulation）を行い、効果や副作用に関わる要因を基礎研究レベルで解明し適切な用法用量を導くことで、新たな小児薬物療法の開発に繋ぐことができると期待されています。

本研修に参加し、演習用データファイルをもとにパソコン操作をしながら解析を進めていくことでNONMEMを学習する良い機会となりました。実際のモデル確立を行えるまでにはまだ多くのことを学ぶ必要はありますが、今後の薬剤師業務に活かし国立成育医療研究センターの目指す小児薬物療法のさらなる発展に繋げていきたいと思えます。

最後に、本研修を主催・開催していただいた関信地区国立病院薬剤師会の薬剤業務委員会の先生方、講師を担当していただいた先生方に厚く御礼申し上げます。