

「NONMEM7（非線形混合効果モデル）初心者コース」に参加して

国立がん研究センター中央病院 薬剤部 渡部 大介

はじめに

私は、2013年11月30日（土）に国立病院機構東京医療センターにて開催された「NONMEM7（非線形混合効果モデル）初心者コース」を受講する機会をいただいたので報告する。

本研修会は2009年より開催され、今回で第5回目となる。本研修は、演習が中心となっており、9:30～17:30の8時間のプログラムであった。参加者は約20名で、各自パソコンを持参し、ワークショップ形式で行われた。研修の主な内容は、NONMEMの起動・実行に始まり、データ構造の理解、PKモデリング、共変量の探索であった。本研修内容について、当日のプログラムに沿って、以下に感想を含めつつ述べさせていただく。

演習1. NONMEM7のインストール演習・起動確認

まず、NONMEMとは何か。演習開始前に、神奈川病院の河野晴一先生よりご教授いただいた。NONMEMは、非線形混合効果モデル（Nonlinear Mixed Effect Model）のパラメータを統計学的な回帰型の解析により推定するものであり、母集団薬物動態解析を行う手段の一つである。1980年代に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、2009年に現在のversion7が登場したとのことがあった。その当時は大型コンピュータで計算されていたとのことだが、科学の進歩により、現代で

は、目の前にある自分のパソコン上で簡便に計算可能である。このことは、母集団薬物動態解析を普及させた要因のひとつであるとともに、より最適な薬物治療を患者個々に提供することに貢献してきたことは紛れもない事実であろう。

河野先生のお話の後に、さっそく演習が始まった。まずは、NONMEMのインストールである。東京医療センターの西村富啓先生の指導のもと、USBメモリより「zip」形式のNONMEMファイルを取得し、Cドライブ上にインストールする作業を行った。パソコンを苦手とする私には、正直難しい作業であったが、準備していただいた資料どおりに実行することで、無事NONMEM7を起動させることができた。ここまでの作業は導入にすぎないのだが、この時点でちょっとした達成感を感じてしまったのは、私だけではなかったかもしれない。

演習2. NONMEM7の実行・データ構造の理解

続いて、東京医療センターの安藤菜甫子先生の指導のもと、NONMEMを実際に起動させる演習が行われた。NONMEMの特徴は、薬物動態を把握する上でパラメータの母集団平均のみならず個体間変動および個体内変動を同時に評価できる点である（図1）。その一方で、その理論的背景・仕組みが複雑である点がデメリットである。解析に必要なデータ構造について、やはり煩雑さは否めないものの、安藤先生の講義を通して、イメー

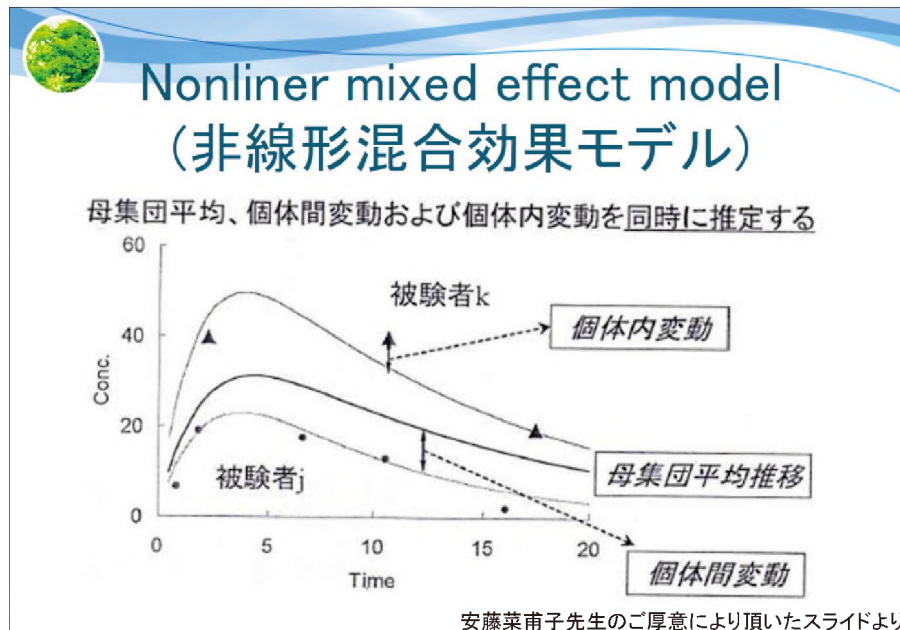


図1 NONMEMによる母集団平均血中濃度推移

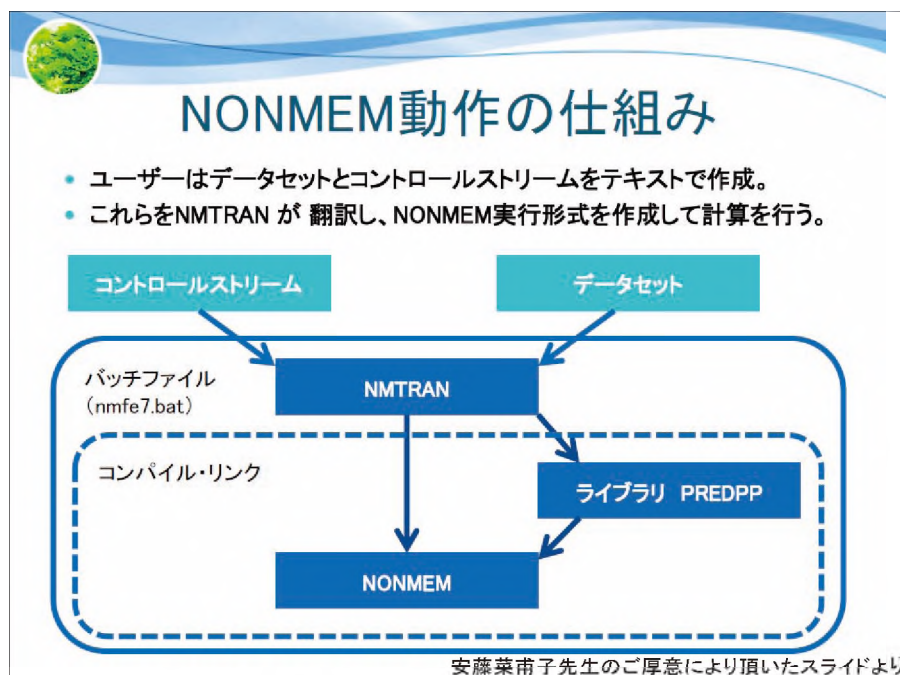


図2 NONMEM動作の仕組み

ジをつかむことができた。なお、詳細については割愛させていただくが、ここは重要な内容であり、興味のある方は、是非とも本研修の受講をお勧めする。さて、NONMEM実行の流れは、次のとおりである。生データにあたる「データセット」と構造モデルや誤差モデル等を指定する「コントロールファイル」をユーザーがテキストで作成し、それらのファイルを用いて、「バッチファ

イル」にて実行命令が下され、指定したテキストファイルに解析結果が出力される（図2）。その後、ユーザーは解析が正常に収束（成功）しているかを確認し、解析モデルの妥当性を検証する。本研修では、演習用のデータファイルをもとに、NONMEM実行の一連の流れを体験した。NONMEMを実行させるには、DOSコマンドが使えなければならないわけだが、これは「百聞は一

見に如かず、百見は一行に如かず」という言葉がぴったりである。指示に従い進めることで、解析結果となるアウトプットファイルの作成まで無事辿り着くことができた。ここで、午前の部は終了となった。

演習3. PKモデル化と共変量探索

午後は、いよいよ応用編である。演習に入る前に、国立がん研究センター中央病院の本永正矩先生より、NONMEMが実際にどのように活用されているかについて、医薬品開発を例にご講義いただいた。現在、日本では外国臨床試験データを日本人に外挿するいわゆる「ブリッジング戦略」による医薬品の開発が活発化している。ブリッジングにより、合理的かつ迅速な医薬品の開発が期待され、実際にブリッジング戦略を利用した医薬品が既に日本で承認されている。ブリッジングでは、日本人と外国人との人種差および日本と外国の環境や医療実態の差等の民族的要因が医薬品の有効性及び安全性に及ぼす影響を検討する必要があるわけだが、この検討のツールとしてNONMEMが有効であるとのお話があった（図3）。さて、演習3の主目的は、共変量探索であ

る。共変量とは、薬物パラメータに対して影響を与える変動要因のことである。講義内にあったブリッジング戦略でいえば、人種差あるいは民族的要因が共変量に相当すると考えられる。本研修では、本永先生の指導のもと、共変量探索の手順として、Forward step法とBackward step法を実践した。詳細は割愛させていただくが、薬物動態パラメーター（本演習では、クリアランス）を説明し得る共変量を組み込んだモデルのうち最適なものを探索するために、共変量候補を組み込んだモデル同士を比較検討する作業を行った。導き出したい結果に辿り着くまで、この地道な作業を繰り返し行う必要があり、とても根気のいる作業に感じた。しかし、「千里の道も一歩から」という諺があるように、この過程が何より重要であることは間違いない。演習では、チューターの先生方のサポートもあり、なんとか答えに辿り着けた。

以上が、本研修の内容となる。本研修は、8時間と長丁場であったものの、始まってみると、あっという間に時間が過ぎており、内容的にもとても充実した研修であった。

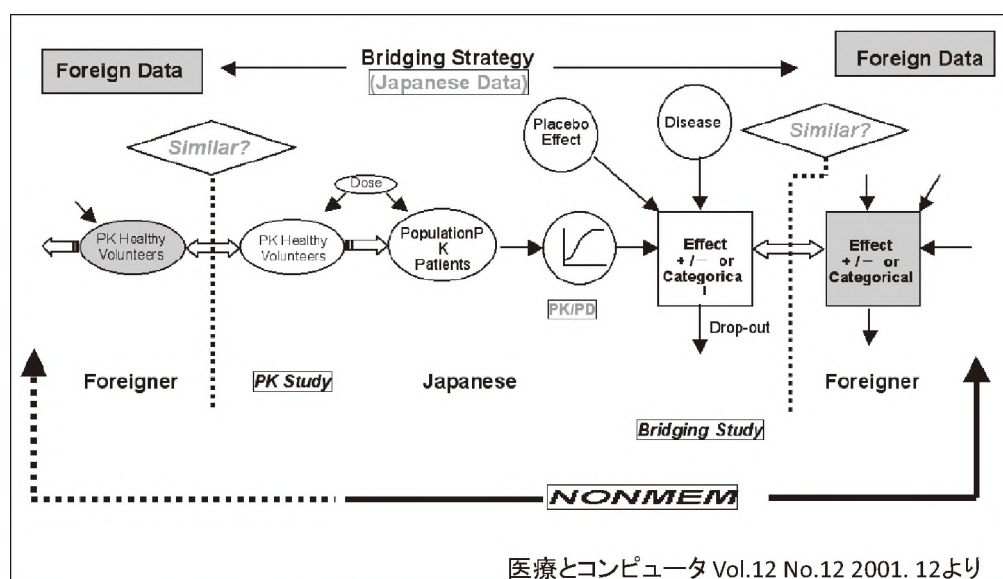


図3 ブリッジング戦略におけるNONMEMの活用法

おわりに

薬剤師は、チーム医療の中で何が求められているか。端的に言えば、優れた薬物治療の実践と安全性の確保ではないだろうか。6年制学部教育の開始あるいは病棟への薬剤師の完全配置化が進む中で、今後も薬剤師の職能を活かす機会が増えてくるものと考え。TDMに裏付けられた薬物動態学に基づいた薬物治療の実践は、まぎれもなく薬剤師の職能のひとつであろう。したがって、母集団解析ツールのひとつであるNONMEMの理解は、薬剤師の職能を高める一助になると考えられる。本研修は初心者コースであり、NONMEMに興味のある方であれば、薬剤師の職能を磨く良い

機会として、是非とも本研修を受講してみてもいいだろうか。私は、本研修を通して、NONMEMの動かし方を習得した。ここで教わったことを無駄にしないためにも、NONMEMを用いた臨床研究を立ち上げ、薬剤師発信型の個別化医療の実現を是非ともめざしたいと考えている。

最後に、研修の機会を与えて頂きました関信地区国立病院薬剤師会会長齋藤真一郎先生、副会長佐橋幸子先生ほか関係者の皆様に心より深謝致します。また、本研修のコーディネーター河野晴一先生を始め、チューター西村富啓先生、安藤菜甫子先生、本永正矩先生ほかご指導頂きました先生方に厚く御礼申し上げます。

