

NONMEM7初心者コース 参加レポート

埼玉病院 薬剤部 高橋 匠

はじめに

平成27年11月14日、国立病院機構東京医療センターにおいて、NONMEM7初心者コースが開催されました。各自パソコンを持参し、4～5人のグループに分かれて行うワークショップ形式で進行了しました。講師は国立病院機構横浜医療センターの西村富啓先生、国立病院機構東京医療センターの安藤菜甫子先生、国立がん研究センター中央病院の本永正矩先生でした。

I. NONMEM7とは

母集団薬物動態解析に用いられている手法として、非線形混合効果モデル (NONlinear Mixed Effect Model) があります。NONMEM7は、このモデル解析を行うためのプログラムです。カリフォルニア大学のThe NONMEM projectにより開発された、母集団パラメータを回帰型解析にて解析を行うソフトウェアです。

ソースコードは、数値計算を得意とするFORTRAN言語であり、FORTRAN90/95に対応するコンパイラ (gfortranなど) が導入されているパソコンで使用することが可能です。

II. NONMEM解析の概要

母集団薬物動態において、集団を構成する薬物血中濃度推移は母集団平均、個体間変動、個体内変動の3つであると考えられています。個体間変動とは、固定効果 (クリアランスや分布容積、年齢や体重などの一般的な薬物動態パラメータや個

人差を特定できる因子) では説明がつかない未知のファクター、個体内変動は測定誤差などのランダムな変動を指します。

NONMEMが登場する以前の解析手法として、NPD法、STS法などがありましたが、個体間変動が解析できない、両者を解析できるが同一の患者から頻回な採血を行う必要があるなど、解析要素が不十分・臨床的に非現実的といった問題を抱えていました。

NONMEM解析の利点として、

- ①各被験者から最低1ポイント、ほぼランダムな時点で測定できていれば解析可能
- ②予め検討目的の要因を有する被験者を層別化しておく必要がない
- ③一人あたりの血中濃度測定点が少なくても、集団として十分な測定点があれば解析可能
- ④特殊集団 (小児、高齢者、その他特殊な背景を持つ患者など) における薬物動態評価と用量調節の根拠を見出せる

⑤薬物相互作用のスクリーニングが行える
といったものが挙げられ、NONMEM以前の解析手法における問題点を解消する形となっています。NONMEM解析と解析ソフトウェアの登場により、今日の母集団薬物動態解析、PK/PD理論の普及に大きく貢献することとなった背景があります。

これまでにバルプロ酸、カルバマゼピン、フェニトインなどでNONMEM解析が行われて母集団薬物動態パラメータが整備され、個別投与設計に大きく寄与しています。

Ⅲ. 研修会の到達目標・内容

i) NONMEM7インストール、起動・実行確認

配布されたzipファイルを解凍し、NONMEM用フォルダの作成、ライセンス更新を行った後、コマンドプロンプトから起動確認を行います。起動確認用のデータファイルを解析し、解析結果に記載されている目的関数値（OBJ）が8.94になっていれば動作確認終了です。

OBJの値は、様々な条件で解析を行う際に比較して評価を行う値です。モデル解析のプロセスを後述しますが、OBJの値がより低い条件を適切なモデルとして設定することになります。

ii) データ構造の理解

NONMEMで解析できるデータファイルは、テキストデータのみです。一定の規則に則って記載されたテキストファイルを解析します。一般的に統計処理を行う際に使用するExcelで頻回に作成されるファイル（拡張子がxls、xlsxのファイル）では解析できません。テキストデータにて保存（csv、prn）し、それを加工する必要があります。

データファイルの作成の段階では、解析の上で前提とする構造モデル（いわゆるコンパートメントモデル）や適応する誤差の指定、後述する共変量の組み込みができます。

Ⅳ. NONMEMによる解析プロセス

NONMEMを用いた解析プロセスは大きく分けて、Base model、Final modelの決定の2段階となります（図1参照）。

イ) Base model

この段階では、構造モデル、誤差モデルの検討



図1

を行います。対象となる薬物動態で妥当と考えられるコンパートメントモデルを決定した後、薬物動態パラメータに影響を与える誤差を決定します。構造・誤差モデルを決定したものをBase modelと呼びます。

ロ) Final model

先述した共変量の検討を行います。Ⅱの項で固定効果について述べましたが、各個人間のどのような要因が影響しあって薬物動態に影響を与えているのかを考察するのが共変量の検討です。個体間変動の一部分を明らかにしていくイメージです（図2参照）。

共変量を決定し、Base modelに組み込んだものがFinal modelとなります。



図2

V. 研修会後の所感

様々な面で非常に難しかった、というのが率直な感想です。今日の一般的なPCユーザーが、おそらく殆ど使用しないと思われるコマンドプロンプトを基本としたソフトウェア操作、データファイルの理解といった操作面の難解さ、共変量の概念の理解、検討の上で要求される薬物動態・統計学の知識など、必要とされるものが多いのがNONMEM解析なのだと感じました。NONMEM自体が、複雑な数学・統計学的背景を前提としているのも、難解とされる要因と言えらると思います。

研修後に様々な情報源を調べてようやく分かった概念もあれば、理解しきれていない部分もあるのが事実です。

実際のところ、研修会時点では操作だけで精一杯になってしまい、解析の実際など、エッセンスを十分に学べたとは言い難いです。しかしながら、実際に解析の練習をして、非常に面白いと感じることもできました。今後も研修会が開催されるならば是非とも参加し、より理解を深めていきたいと思っています。