

NONMEM7 初心者コースに参加して

多磨全生園 薬剤科 大崎 右季子

はじめに

平成28年11月26日（土）、国立病院機構東京医療センターにてNONMEM7（非線形混合効果モデル）初心者コースが開催されました。本研修は、薬剤業務委員会主催（関信地区薬剤師会後援）によるもので、2009年より開催され今回で8回目となります。9：30～17：30の8時間のプログラムで、各自パソコンを持参し、ワークショップ形式で行われました。私は、NONMEMについて、その名前は耳にしたことがありましたが知識はなく、実際にその理論や方法を学びたいと思い、本研修に参加しました。研修会プログラムは以下の通りです。

（9：30～17：30）

1. オープニング講義
2. 演習1（NONMEM7のインストール、起動確認）
3. 演習2（NONMEM7の概略、演習）
4. 演習3（PKモデル化と共変量探索、最終モデル決定）
5. クロージング講義

NONMEMとは

オープニング講義では、奥羽大学薬学部教授の河野先生よりNONMEMについてご教授頂きました。NONMEMとは、非線形混合効果モデル（Nonlinear Mixed Effect Model）の略で、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

す。パラメーター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として知られています。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できることが大きな特徴となっています。また、一個体からの測定点がモデル非依存の解析で必要とされる測定点より少なく済む、測定点が個体によって異なっても解析可能などの長所を持っています。一方でサンプリング計画が大事であり、適切な計画に基づかなければ少数測定点で適切な解析結果を得られない、また、パラメーター値の信頼性を高めるために計画に基づいた多数のサンプルが必要となるなどの短所も持ち合わせています。

演習1 NONMEM7インストール演習、起動確認

国立病院機構横浜医療センターの西村富啓先生のご指導のもと、各自持参したPCを用いて、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いました。続いて、DOSV画面上から指定されたコマンドを入力して、起動、実行を確認する作業を行いました。ここまでは演習の導入ですが、初めての作業が多く難しい点もありました。しかし、先生方の丁寧なご指導のおかげで理解しながら進めていくことができました。

演習2 NONMEM7の概略、演習

続いて、国立病院機構東京医療センターの安藤

葉甫子先生のご指導のもと、NONMEMを実際に起動させる演習を行いました。演習用データファイルを用いて、構造モデルの種類、誤差の種類、パラメーターの初期値、解析アルゴリズムの種類を指定します。結果をアウトプットしたら、計算が正常に収束しているか確認し、解析結果の妥当性を検証します。本研修では、NONMEM実行の一連の流れを体験し、手順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たどり着くことが出来ました。

演習3 PKモデル化と共変量探索、最終モデルの決定

午後の演習は応用編です。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ご講義を頂きました。そして、本永先生のご指導のもと、PKモデル化と薬物動態パラメーターに影響を与える変動因子である共変量の探索を行いました。演習では、薬物のクリアランスや分積に身長、体重、性別、アルブミン、ALT、CCRが関係しているかを解析するため、base modelに共変量を1つずつ組み込んでいき、最もフィットするfull modelを作成します。その後、full modelから共変量を1つずつ抜いていき、最適化されたとfinal modelを作成します。実際の操作は、導き出したい結果にたどり着くまで地道な作業を繰り返す必要があります、とても根気のいる

ものでした。演習は時間が限られており、共変量を求めるという目標まで到達することは出来ませんでしたが、実際に操作を行うことで、式の意味やどこにどの情報が出力されるのかを理解することができ、とても興味深い演習でした。

最後に

本研修に参加し、先生方のご講義を通して、NONMEMについて知識を深めることができました。また、演習を通して実際にPC操作を行い進めていくことで、講義で学んだことを実感として理解することができました。研修は8時間と長丁場でしたが、時間はあっという間に過ぎていました。まだ十分に理解できていないことも多々あり、実際のモデル確立を行えるまでには、まだまだ多くのこと学ぶ必要がありますが、実臨床や臨床研究に役立つツールの一つとして活用できるようになればと考えております。

安全な薬物療法を患者さんに提供するためにTDMは欠かせないものであり、より高度な母集団解析ツールの一つであるNONMEMの理解は、薬剤師の職能を高める一助になると思います。本研修は、初心者コースであり、NONMEMに興味のある方は是非参加されることをお勧めします。

最後に、今回の研修でご講義ならびにご指導いただいた先生方と関信地区薬剤師会役員皆様に厚く御礼申し上げます。