

NONMEM7 初心者コース 応用編に参加して

国立国際医療研究センター病院 薬剤部 霧生 彩子

はじめに

平成29年度NONMEM初心者コース研修会応用編に参加させていただきましたので、ご報告させていただきます。私は大学時代に薬物動態学研究室に所属しており、NONMEMを使用した研究を行っておりました。卒後は触れる機会がなくなり残念に思っていたところ、本研修会の存在を知り、是非この機会にあらためて理解を深めることができればと思い参加いたしました。

本研修会は平成30年1月20日（土）13:00～18:00、東京医療センターにて開催されました。入門編に続く応用編として、共変量探索と最終モデルの構築を目標に演習を進めていきました。

NONMEMとは

NONMEMは、非線形混合効果モデル(Non-linear Mixed Effect Model) にちなんで名付けられた、母集団薬物動態(population pharmacokinetics: PPK) 解析のための代表的なソフトウェアです。NONMEMを使った解析では、母集団薬物動態パラメータ(クリアランスや分布容積などのパラメータの平均値とその変動の大きさ)から、対象とする集団の血中薬物濃度の平均値とその個体内・個体間変動を表現することができます。

研修会内容

I. ベースモデルの構築

はじめに、解析に必要なコントロールファイルの構造について復習し、入門編で演習したコン

パートメントモデルや誤差モデルの検討を行ったものと仮定して、ベースモデルによる解析を行いました。

ベースモデルとは、薬物動態のコンパートメントモデルや誤差モデルを決定した、基本となるPKモデルのことを指します。PKモデルとは、投与量と血中薬物濃度との関係を時間軸で捉え、数学的に表した(数式にした)ものを言います。

II. 共変量探索

ベースモデルにおける目的関数OBJ値(統計的指標、モデル同士を比較するための値)が得られた後、共変量探索を行いました。

そもそも、NONMEMが採用している解析方法である混合効果モデルというのは、①固定効果(血中薬物濃度を予測する上で薬物動態パラメータによって説明ができる部分、およびその個体内変動)と②変量効果(固定効果で推定できる値と実測値とのズレ、すなわち固定効果では説明ができない未知の部分、個体間変動)の両方を同時に推定する方法です。

共変量探索は、この②におけるズレに影響を与える因子を検討し、モデル式に組み込むことで、よりPKモデルの予測性を高めようとする手段です。この因子には、間隔や比に意味のない不連続データ(性別、人種など)と、数値に意味のある連続データ(年齢、体重など)という2種類があり、それぞれの場合で異なる方法でモデル式に組み込んでいきます。

(1) 交絡因子の検討

まず、データセット（投与量、投与時間、血中薬物濃度、患者背景などを含むファイル）の中身を確認し、共変量候補となる要因における交絡因子の検討を行いました。統計解析のフリーソフト「R」を使用して、不連続データなら箱ひげ図を、連続データであれば対散布図を作成し、交絡した要因を除きます。また、ここで臨床的に無意味な要因がないかも確認します。このようにしてモデル式に組み込む前にあらかじめ要因を絞っておかないと、解析に莫大な時間がかかってしまいます。

(2) Forward step

－フルモデルの構築－ Backward step

次に、(1)で抽出した要因を一つずつベースモデルに組み込んでいきます。それぞれのOBJ値を使用して χ^2 検定を実施します。組み込んだ時のOBJ値が、ベースモデルのOBJ値よりも有意に低下した要因をすべて組み込み、フルモデルを構築します。その後は逆に組み込んだ要因を一つだけ削除していき、同様にOBJ値で χ^2 検定を行います。OBJ値が有意に上昇した要因を統計的に意味のある要因とします。

モデル式への要因の組み込みは、データの種類によって異なるため、コントロールファイルを適切に書き換えて、解析を収束させます。

(3) 最終モデルの構築

ここまでで残った要因を組み込み、最終モデルとしました。

研修会後の所感

本年度のNONMEM初心者コース研修会は、入

門編と応用編とで開催日を分けて行われました。2日間に分けて研修したことで、要所要所での復習や質問の時間をとることができ、途中でつまづくことなく十分な理解を得ることができたのではないかと思います。研修会では、演習に必要なデータセットやコントロールファイルだけでなく、解析結果をまとめるためのエクセルファイルやRのソース例等もご用意いただきました。知識や理解といったものだけではなく、研修会後も研究に活かせる実用的なツールも得ることができ、大満足の研修会となりました。

また、NONMEMを利用した臨床研究発表の実例についてご講演いただくこともできました。今後臨床現場での問題点や疑問点に対し、NONMEMをどのように活用していけるかという具体的なイメージを抱くことができ、自分には難しいと思っていた臨床研究に前向きになることができました。

NONMEMを扱ったことがない方にとっては、何ができるのかよくわからないし、自分には縁がないのではといった印象が強いのではないのでしょうか。実際には、特にパソコンの扱いに抵抗がない人なら誰でも習得は可能だと感じました。NONMEMを利用した薬物動態学的側面からの薬物治療へのアプローチは、今後薬剤師に求められるスキルの一つになりうると思います。今後もより理解を深め、日常の業務や研究発表に繋げていきたいと思っています。最後に、本研修会でご講義ならびにご指導いただきました諸先生方に心より御礼申し上げます。ありがとうございました。