



1. 操作の概略

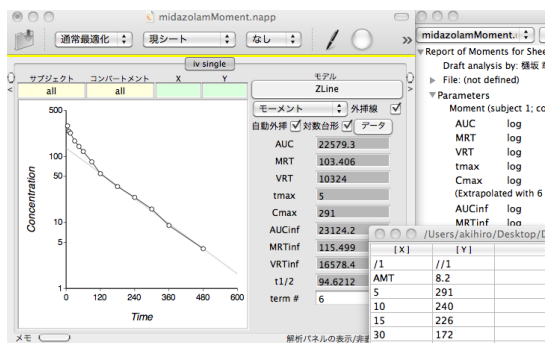
1.1. はじめに

Napp の適用分野としては、コンパートメント解析を含む一般のモデル解析、ポピュレーション解析、ベイズ推定、線形回帰分析、モーメント解析などがあります。これらについて操作の流れが理解できるように概略を述べます。詳しい説明は後の章を参照下さい。

1.2. モーメント解析

モーメント解析の一般的な手順を示します。

- 1) データを所定のフォーマットに従い作表ソフト（エクセルなど）で作成する。
- 2) 非線形解析シート(プログラムを立ち上げたときに表示されるシート)の「データ」ボタンを押し、表示されるパネルの入力欄にデータをペーストする。
- 3) モデルが「Zline」であることを確認してツールバーのプロットを実行する。



以上で結果がシートに表示されます。もし、無限時間外挿する場合は term#欄に対数消失期のポイント数を入力します。あるいは、「自動外挿」スイッチをチェックして自動的にポイント数を設定することもできます。設定の詳細は2.8を参照下さい。結果をプリンタに出力する場合は、ツールバーからレポート、続いて「ファイル」メニューから「プリント」を実行します。レポートについては6章を参照下さい。

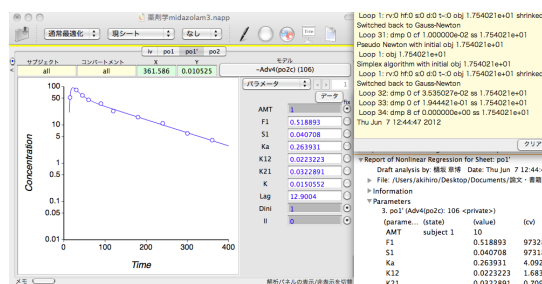
入力データのフォーマットは単純に時間と濃度を

表にしたものです。3種類のフォーマットがありますので詳しくは3章を参照下さい。グラフのサブジェクト、スケールやマークの設定も知っておくと便利でしょう。2.6-7が参考になります。応用としては、複数のサブジェクトのデータを入力すると、一括してレポートが出力され、さらにプロパティメニューからその平均や相関を計算することができます。これについては2.4と8.7を参照下さい。

1.3. 一般のモデル解析

コンパートメントモデル解析、生理学的モデル解析など一般に非線形最小二乗法による最適化計算と呼ばれる方法の手順を示します。また、最適化を行わずにシミュレーションを実施する場合も、この項の説明を参考にして下さい。手順は以下に従います。

- 1) データを所定のフォーマットで作成する（3章を参照）。
- 2) 非線形回帰シートの「データ」ボタンを押し、表示されるパネルの入力欄にデータをペーストする。
- 3) モデル名が表示されているボタンを押して、適切なモデルを選択、あるいは作成する。
- 4) パラメータ欄に初期値を入力し、必要に応じパラメータの表示を切り替えてパラメータの固定や値の範囲の制限などの設定を行う。
- 5) ツールバーから最適化実行のボタンを押す。



このときにツールバーに表示されている最適化の



方法は「通常最適化」、解析の対象は「現在のシート」として下さい（これがデフォルトです）。直ちに計算が実行されます。計算が収束すると結果が新しいウィンドウにレポートされます（プリファレンスでレポートを出力しない設定とすることも可能です）。非線形最適化は 4.1-8 に詳しく解説されています。

初期値を調整するには、適当に数字を入力し、ツールバーのプロットを実行し、描かれたグラフから視覚的に判断してパラメータの値を適宜変更して下さい。このときにパラメータの値を段階的に変化させてシミュレートするには、パラメータの名前が表示されている部分でコンテキストメニューを表示させ (CTRL-クリックあるいは右ボタンクリックを行います) マルチシミュレーションを実行します。4.4 を参照下さい。

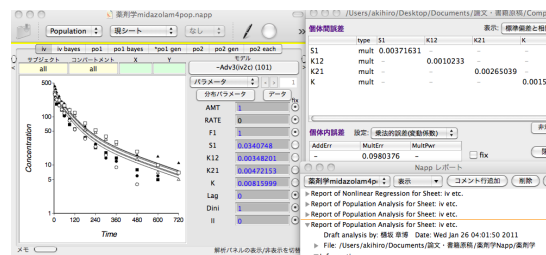
コンパートメントモデル解析では、どのモデルが解析に適切かを良く理解する必要があります。通常のコンパートメントモデルの場合は 4.14 を参照下さい。モデルの作成の詳細については 7 章を参照下さい。モデルの作成、修正、及び削除には一定の知識が必要です。

Napp では 1 つのファイルに複数のシートが定義でき、特に指定しなければそれぞれのシートの解析のデータは完全に独立しています。様々な条件で最適化を行って比較する場合は、同一シートで解析を繰り返すとシート上の情報は新しい解析により上書きされるので、必要に応じて「シート」メニューから「現シートの複製を挿入」を実行して、複製されたシートで新しい解析を試すのが良いでしょう。8.3 を参照下さい。

1.4. ポピュレーション解析

ポピュレーション解析は多数のデータに対して平均のパラメータとその誤差の推定値、及び誤差を生ずる要因を詳しく解析する方法です。これは複雑な解析ですので、まず前項のコンパートメントモデル解析について習熟することを勧めます。基本操作は類似しています。

- 1) ツールバーの「最適化の方法」を「Population」に設定する。これにより「母集団パラメータ」ボタンが表示され、パラメータの標準偏差、分散などの表示、入力が可能となる。
- 2) データを所定のフォーマットに従い作表ソフトで入力する。
- 3) 「データ」ボタンを押してパネルの入力欄にデータをペーストする。
- 4) 適切なモデルを選択あるいは作成する。
- 5) パラメータ欄に初期値を入力する。
- 6) 「母集団パラメータ」ボタンを押し、表示されるパネルに個体間誤差、個体内誤差の初期値を入力する。必要に応じ個体間誤差の非対角成分の有無、あるいは個体内誤差の設定を切替える。
- 7) 必要に応じて誤差パラメータ固定や値の制限を行う。固定はコンテキストメニューから、制限は表示を切替えて行う。
- 8) ツールバーから「最適化」のボタンを押す。



以上の詳細は 4.10 の記述を参照下さい。Napp では全ての（固定効果の）パラメータに対応する個体間変動が自動的に仮定されます。個体間変動を仮定しない場合は、これを 0 に固定してください。

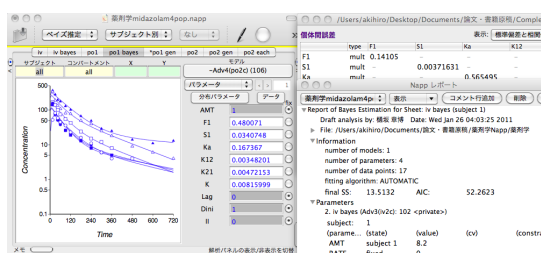
NONMEM のデータを解析する場合は、NONMEM 形式の入力フォーマットについての解説 (3.8) を参照下さい。NONMEM からインポートできるのはデータだけであり、モデルは別に設定する必要があります。NONMEM にデータをエクスポートする場合は、データ生成 (1.6 および 4.12) を利用して下さい。



1.5. ベイズ推定

ベイズ推定はポピュレーション解析により得られた情報を基に、被験者の少数のサンプリングデータから血中濃度推移を再現する方法です。ベイズ推定を独立して行うには以下の手順に従います。

- 1) ツールバーの「最適化の方法」を「Bayes」とする。
- 2) 適切なモデルを選択あるいは作成する。
- 3) ポピュレーション解析と同様に母集団パラメータの固定効果、個体間誤差と個体内誤差の分散あるいは標準偏差を入力する。
- 4) データリストに適切なデータを入力する。
- 5) ツールバーから最適化を実行する。



ポピュレーション解析を実行後に引き続き (posthoc で) ベイズ推定を実行するには、ツールバーの最適化の方法を「Bayes」とし、(用)最適化を実行する、以上です。ベイズ推定の時には解析の対象が「サブジェクト別」に切り替っていることに注意して下さい。この場合、1つのシートの中で、サブジェクトの数だけ解析が繰り返されます。解析後に個々のサブジェクトの値を参照するには、シートのサブジェクト欄に番号を入力するか、プロパティメニューの機能を利用します。

ツールバーの最適化の方法を「Pop+Bayes」とするとポピュレーション解析の後に自動的にベイズ推定を行います。

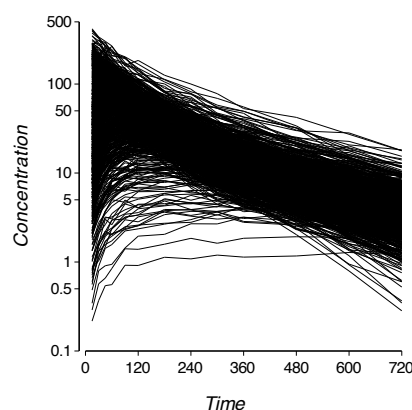
1.6. データ生成

Napp ではモデルを選択して何らかの曲線のプ

ロットを行うと、その曲線にランダム誤差を加えてデータを生成することができます。「ツール」メニューの「データ生成...」を指定して下さい。生成の条件を設定するためのパネルが現れます。4.12 を参照下さい。

ポピュレーションモデルに基づいて多量のデータを生成することもできます。NONMEM 形式で生成を選択すると、NONMEM で使用可能なフォーマットでシート上に生成、あるいはファイルを作成できます。NONMEM が定義済みのパラメータには注意が必要です。ID, TIME, DV は問題ないと思いますが、AMT, RATE, CMT, II などのパラメータの設定は適切でない場合がありますので、実際に NONMEM で解析する前に十分に確認して下さい。

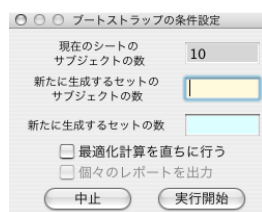
ポピュレーション解析の妥当性を確認するために、大量にデータをランダム生成させて解析することがしばしば行われます。以下の図は、モデルに従い 1000 例の血漿中濃度推移を合成した例です。





1.7. ブートストラップ

ブートストラップはサブジェクトのデータをランダムに再抽出して解析を繰り返し、解析の再現性を検証する方法です。簡便に行うには、ポピュレーション解析実施後に「ツール」メニューから「ブートストラップ解析...」を実施します。ここでサブジェクト数とスタック数を指定し「最適化を直ちに行なう」をチェックして実行します。



データが多いとモデルによってはかなりの計算時間を要しますが、計算を途中で中止することは可能です。なお個々にレポートを出力させると操作が重くなるのであまり勧められません。

直ちに最適化を行わず、一旦生成したデータをファイルに保管してから実行するのは、より安全なやり方です。ブートストラップについては 4.13 も参照下さい。

1.8. その他

線形解析については 5 章を参照下さい。コンボリキュレーション、デコンボリキュレーション、数値微分、積分などの機能は解析パネルで行ないます。2.9 を参照下さい。

Napp は 2.01 からプログラムがダウンロード可能となり広く利用されるようになりました。現在の 2.25 の 2.0 からの主な変更点は以下です。

新機能

1. 従来のライブラリに加えて一般のデータファイルに、インタープリター型のモデルを同時に保存するようにしました。これにより、データファイルのみのやり取りで計算を再現できるようにな

りました。

2. 最適化のアルゴリズムを見直し、従来よりも収束性を高めた自動モードを設けました。また自動モードを含む複数の計算法をエキスパートパネルから選択可能としました (2.26 ではさらに改良しています)。
3. 独立変数、従属変数、パラメータのそれぞれに単位の設定を可能としました。
4. モデルの計算式に import と export の関数を新たに設け、直前のシートの計算値を利用可能としました。これにより、反復投与のモデルの記述性が改善されました。
5. マウスの場所の座標を表示しているセルに数値を入力すると、グラフの座標を算出します。X 座標を入力すると Y 座標が、Y 座標を入力すると X 座標が計算されます。
6. データ生成時に、複数のコンパートメントを同時に指定できるようになりました。
7. ポピュレーションパラメータによりデータを生成した後に、合成された個々のサブジェクトのパラメータで描画する機能を操作メニューに加えました。

機能の修正

1. プロットの消去は、表示に関わらず全てのコンパートメント一括で行うこととしました。以前の部分的な消去は操作メニューの「プロットの表示情報のみをクリア」で可能です。
2. 下側に出ていた解析パネルを右側に出すようにしてグラフのレイアウトを改善しました。
3. 座標表示およびルンゲクッタ計算のモニタリングの表示を常時示すように変更しました。
4. メモの入力と表示を別パネルではなく、下部への引き出しパネルとして見やすくしました。
5. 最適化計算中のプロットとパラメータの数値の更新を適切に行うようにしました。エキスパートパネルから表示間隔を調整できます。



以下のバグの修正

1. 最適化計算中にメモリを浪費してメモリ不足で強制終了することがあった。
2. ルンゲクッタのモデルで、複数のコンパートメントの値を微分ではなく解析式で直接指定したときに計算しなかった。
3. ルンゲクッタのモデルで、微分値が不連続に変化する場合に（ラグタイムなど）正確に計算しないケースがあった。（2.26 ではさらに改良しています）
4. 最適化計算後のパラメータの SD/CV が、複雑なモデルでは正確に計算されないものがあった。
5. シートに複数のパラメータ値をまとめて貼付けたときに、表示が更新されなかった。
6. データの生成について、ルンゲクッタのモデルでは働かなかった。
7. ファイルのオープンパネルが正常に開かないことがあった。

機能の削除

いくつかバグがあり、実用的でなかったスタックの機能を除きました。

まだ問題が残っている点

トランスフォームの機能にはまだ問題があり、特にパラメータ間の相関の非対角項を有効にすると落ちる可能性があります。また情報の保管にもバグがあります。