



## 1. 操作の概略

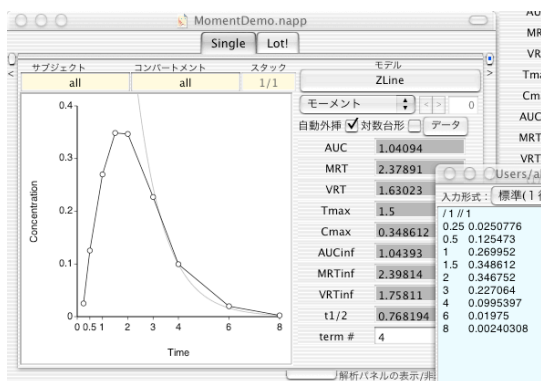
### 1.1. はじめに

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。なお、Napp には使い方にあわせてアクセスレベルを設定する機能があります。プログラムを立ち上げたときは「エキスパート」となっています。

### 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。モーメント解析はどのアクセスレベルでも全ての機能を使うことができます。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

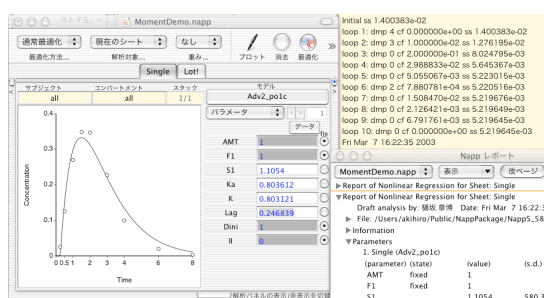
ト数を設定することもできます。設定の詳細は 2.8 を参照下さい。結果をプリンタに出力する場合は、ツールバーからレポート、続いて「ファイル」メニューから「プリント」を実行します。レポートについては 6 章を参照下さい。

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。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「現シートの現スタック」として下さい（これがデフォルトです。アクセスレベルが学習者の場合、この設定に固定されます）。直ちに計算が実行されてプロットとパラメータの値がリアルタイムで更新されます。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。通常のコム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なので、アクセスレベルがエキスパートあるいは管理者でないと行えない設定になっています。また、不用意にモデルを修正して解析することを防止するため、管理者はレポートを出力できず、またエキスパートではレポートにDraftとのただし書きが付きます。新しいモデルを使うときは、エキスパートとして十分にモデルをバリデートした後にモデルの記録を

残し、アクセスレベルをユーザに変更して本解析を行うようにして下さい。

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。

同じモデルでデータを変えて解析を繰り返す場合はスタックが利用できます。またデータをモデルに従って合成することもできます。これらについては1.6と4.12を参照下さい。

## 1.4. ポピュレーション解析

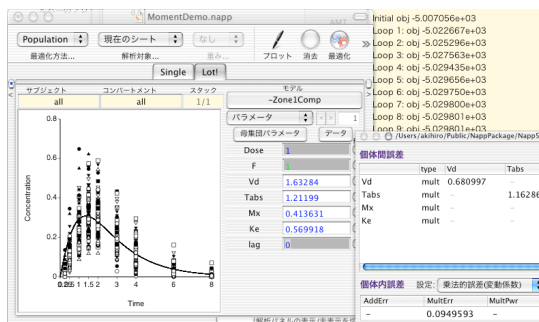
ポピュレーション解析は多数のデータに対してパラメータとその誤差の推定値、及び誤差を生ずる要因を詳しく解析する方法です。これは複雑な解析ですので、まず前項のコムパートメントモデル解析について習熟することを勧めます。基本操作は類似しています。

- 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「パラメータ」メニューボタンの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。なお、ポピュレーション解析の機能はアクセスレベルが学習者の場合には選択できません。

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。

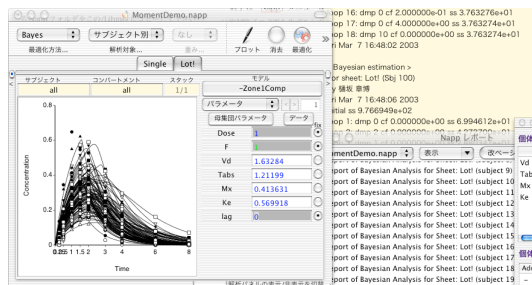
## 1.5. ベイズ推定

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、最適化を実行します。ベイズ推定の時には解析の対象が「サブジェクト別」に自動的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。

ポピュレーション解析と同様に、ベイズ推定の各機能はアクセスレベルが学習者の場合には実行できません。

## 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。

データ生成の機能も一定の知識が必要なことから、アクセスレベルが学習者の場合には実行できません。

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。データセットは数百から千に及ぶことも珍しくありません。この場合、データごとにシートを生成させると処理時間を要しますので、シートは1枚としてスタックを利用します。スタックではモデルは共通ですが、パラメータの値とデータは独立して設定できます。シート上のスタック欄に番号を入力することにより、データを瞬時に切り替えることができます。また、ツールバーの「解析の対象」を「全スタック」として一括して解析できます。

## 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。この場合、ツールバーの「解析の対象」を「全スタック」とします。なお、スタックを利用せずシートを複数生成することも可能です。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。コンポリューション、デコンポリューション、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。