

# Manual of Napp

Version 2.26 for Macintosh OS-X  
(Under preparation)

Documented by:

Akihiro Hisaka, PhD.  
Project Associate Professor  
Pharmacology and Pharmacokinetics  
22nd Century Medical and Research Center  
The University of Tokyo Hospital  
e-mail [hisaka-tky@umin.ac.jp](mailto:hisaka-tky@umin.ac.jp)

Date:

June 7, 2012

Address:

113-8655  
7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan  
Tel & Fax +81-3-5800-9077



## Overview

Napp (Numeric Analysis Program for Pharmacokinetics) is a program for modeling and simulation primarily aiming pharmacokinetic analysis, including parameter fitting and various numerical calculations.

1. In addition to having as a library including compartment models used for conventional analysis of pharmacokinetics, a model can be defined freely and can be combined. Ordinary equations, differential equations (calculated by the Runge-Kutta-Fehlberg method), Laplace transform equations (calculated by the secondary accuracy FILT method), and partial differential equations (one-dimensional parabolic equation calculated by finite difference method) can be defined as a model. Thereby, a complicated physiological models, circulation models, diffusion models, and etc. can be treated.
2. Population analysis (extended least-squares method) and Bayesian estimation can be carried out using all the above-mentioned models. In accordance with a model, a lot of data can be generated randomly. Moreover, it has the function to conduct bootstrap analysis automatically.
3. It features various numerical calculation methods used in pharmacokinetic analyses, such as moment analysis, differentiation, integration, convolution and deconvolution.
4. The linear regression analysis up to the 10th order of numerous data is possible. Moreover, since numerical conversion of logarithm, Lineweaver-Burk, a Logit plot, etc. can be performed, it can use for enzyme reaction velocity analysis etc.

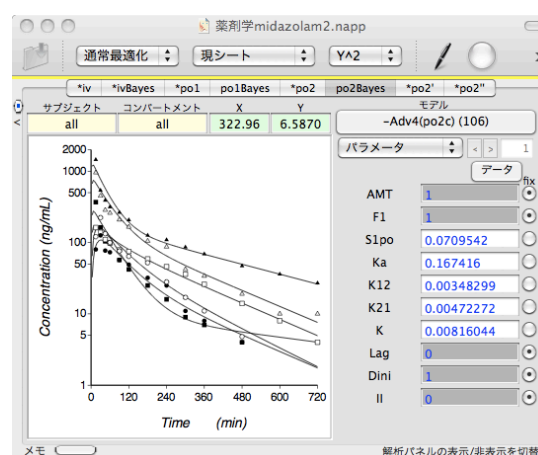
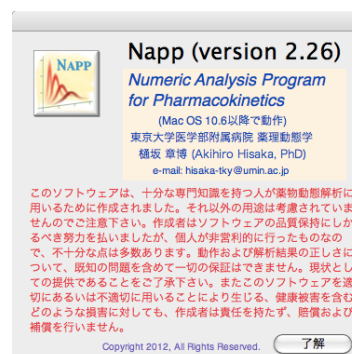
**Cautions:** This program was not made for commercial use. Although it was carefully implemented, the programmer and its affiliation organization cannot assure anything of this program including correctness of the analysis and appropriateness of this document. Absolutely no responsibility is warranted to all outcomes those may happen by using this program. Please use Napp with this

*understanding. Please be fully careful of the validity of results, such as also referring to the analysis by other programs.*

Do not sell, distribute, and change a part of or whole of this program without allowance of the programmer. When you release the result analyzed with this program, please specify of having used this program and the version used.

Some of figures used in this manual came from older version and may differ from the present version. Moreover, the description may not correspond to the newest version for some cases. Please understand these situations.

This program is not supported officially by the programmer or by his affiliation organization. However, the programmer may respond to questions or comments sent by users using e-mail.





## 目次

<b>1. 操作の概略 .....</b>	<b>6</b>
1.1. はじめに .....	6
1.2. モーメント解析 .....	6
1.3. 一般のモデル解析 .....	エラー! ブックマークが定義されていません。
1.4. ポピュレーション解析 .....	7
1.5. ベイズ推定 .....	8
1.6. データ生成 .....	8
1.7. ブートストラップ .....	9
1.8. その他 .....	9
<b>2. 一般操作 .....</b>	<b>11</b>
2.1. NAPP のインストールと削除、動作環境 .....	11
2.2. NAPP の起動と終了 .....	11
2.3. ヘルプとチップス .....	11
2.4. アクセスレベル .....	エラー! ブックマークが定義されていません。
2.5. モデルとデータの構造 .....	12
2.6. ツールバー .....	14
2.7. プロット .....	エラー! ブックマークが定義されていません。
2.8. サブジェクトとコンパートメント .....	15
2.9. モーメント解析 .....	15
2.10. 解析パネル .....	16
<b>3. 入力データの形式 .....</b>	<b>17</b>
3.1. 標準形式の基本 .....	17
3.2. 標準形式のサブジェクト番号 .....	17
3.3. 標準形式のコンパートメント番号 .....	17
3.4. 標準形式の誤差の入力 .....	17
3.5. プロパティの入力 .....	17
3.6. 標準形式のコメント .....	18
3.7. 縮約形式のデータ .....	18
3.8. NONMEM 形式のデータ .....	19
<b>4. 非線形最小二乗法解析 .....</b>	<b>20</b>
4.1. 設定 .....	20
4.2. モデルの作成 .....	20
4.3. パラメータの設定 .....	21
4.4. パラメータ名変更、マルチシミュレーション、トランスフォーム .....	22
4.5. 初期値の設定 .....	22
4.6. 重みの選択 .....	22
4.7. 複数の解析の組み合わせ .....	23
4.8. 最適化のオプション .....	23
4.9. 最適化のアルゴリズム .....	24
4.10. ポピュレーション解析 .....	25
4.11. ベイズ推定 .....	26
4.12. データのランダム生成 .....	27
4.13. ブートストラップ .....	28



4.14. デフォルトのコンパートメントモデル .....	28
4.14.1. Adv1(iv1c) .....	28
4.14.2. Adv2(po1c) .....	28
4.14.3. Adv3(iv2c) .....	28
4.14.4. Adv3a(iv3c) .....	29
4.14.5. Adv4(po2c) .....	29
<b>5. 線形最小二乗法解析 .....</b>	<b>30</b>
5.1. 線形解析パネル .....	30
<b>6. レポート .....</b>	<b>31</b>
6.1. たたみこみ可能な表現 .....	31
6.2. ページング .....	31
6.3. 編集と削除 .....	31
6.4. 図の修正 .....	31
6.5. その他 .....	31
<b>7. NAPP のモデルの作成法 .....</b>	<b>32</b>
7.1. 概要 .....	32
7.2. モデルの種類 .....	32
7.2.1. 解析式 .....	32
7.2.2. 解析式 .....	33
7.2.3. 微分方程式 .....	37
7.2.4. ラプラス変換方程式 .....	38
<b>8. メニューリファレンス .....</b>	<b>40</b>
8.1. NAPP メニュー .....	40
8.1.1. Napp について .....	40
8.1.2. ブリファレンス .....	40
8.1.3. ツールバーを設定 .....	40
8.1.4. エキスパート設定 .....	40
8.1.5. アクセスレベル切替 .....	41
8.1.6. 管理 .....	41
8.1.7. サービス .....	41
8.1.8. Napp を隠す .....	41
8.1.9. ほかを隠す .....	41
8.1.10. すべてを表示 .....	41
8.1.11. Napp を終了 .....	41
8.2. ファイルメニュー .....	41
8.2.1. 新規 .....	42
8.2.2. 開く .....	42
8.2.3. 最近使った項目を開く .....	42
8.2.4. 複製 .....	42
8.2.5. 保存 .....	42
8.2.6. 別名で保存 .....	42
8.2.7. すべてのファイルを保存 .....	42
8.2.8. ファイル名を指定して最適化 .....	42
8.2.9. レイアウト .....	42
8.2.10. プリント .....	42



8.3. シートメニュー .....	42
8.3.1. 線形解析シートを新規に挿入 .....	42
8.3.2. 非線形解析シートを新規に挿入 .....	42
8.3.3. 現シートの複製を挿入 .....	43
8.3.4. 現シートを削除 .....	43
8.3.5. 現シートを別ファイルとして分離 .....	43
8.3.6. 現シートの複製を別ファイルとして分離 .....	43
8.3.7. 現シートとその右側を別ファイルとして分離 .....	43
8.3.8. すべてのシートを別々のファイルに分離 .....	43
8.3.9. すべてのファイルを1つのファイルに統合 .....	43
8.3.10. サブジェクトごとにシートを分離 .....	43
8.3.11. 現ファイルのすべてのシートを1枚に統合 .....	43
8.3.12. 現シートを左端に移動 .....	43
8.3.13. 現シートを1つ左に移動 .....	43
8.3.14. 現シートを1つ右に移動 .....	43
8.3.15. 現シートを右端に移動 .....	43
8.3.16. 現シートの有効無効を切り替える .....	43
8.3.17. 現シートとその左側を有効にする .....	43
8.3.18. 現シートとその左側を無効にする .....	43
8.3.19. 現シートとその右側を有効にする .....	43
8.3.20. 現シートとその右側を無効にする .....	43
8.3.21. シートのタイトルを入力 .....	43
8.3.22. 指定ページのシートに移動 .....	44
8.4. 編集メニュー .....	44
8.4.1. 取り消し .....	44
8.4.2. やり直し .....	44
8.4.3. コピー .....	44
8.4.4. カット .....	44
8.4.5. ペースト .....	44
8.4.6. 削除 .....	44
8.4.7. すべてを選択 .....	44
8.4.8. フォント .....	44
8.4.9. カラーパネル .....	44
8.4.10. 読み上げを開始 .....	44
8.4.11. 読み上げを停止 .....	44
8.5. 操作メニュー .....	44
8.5.1. プロット .....	44
8.5.2. データ中の個々のパラメータでプロット .....	45
8.5.3. プロットをクリア .....	45
8.5.4. プロットの表示情報のみをクリア .....	45
8.5.5. レポートを作成 .....	45
8.5.6. 最適化計算 .....	45
8.5.7. パラメータを最適化前の初期値に戻す .....	45
8.5.8. サブジェクト個別のパラメータを使う .....	45
8.5.9. 同じ名前のパラメータを統一する .....	45
8.5.10. モデルとパラメータを現シートにあわせる .....	46
8.6. ツールメニュー .....	46
8.6.1. 解析パネルの表示/非表示 .....	46
8.6.2. データを生成 .....	46
8.6.3. ブートストラップ解析 .....	46



8.7. プロパティメニュー.....	46
8.7.1. 個々の値をレポート.....	46
8.7.2. 平均と標準偏差をレポート.....	46
8.7.3. 相互の相関をレポート.....	46
8.7.4. 1組の相関をプロット.....	46
8.8. ウィンドウメニュー.....	47
<b>9. 謝辞.....</b>	<b>48</b>
<b>10. リファレンス .....</b>	<b>49</b>



## 1. Basic operation

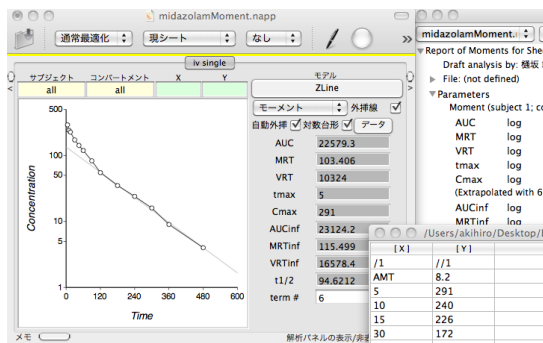
### 1.1. Introduction

Napp is applicable for various modeling and simulation analyses for pharmacokinetics including compartment model analysis, population analysis, Bayesian estimation, linear regression analysis, moment analysis, and etc. The outline is described here so that you can understand the flow of operation. Refer to the next chapter for detailed explanation.

### 1.2. Moment analysis

The general procedure of moment analysis is as follows:

- 1) Create tabular data of a requested format with a spreadsheet software (Excel etc.).
- 2) Push "Data" button of a nonlinear analysis sheet which is displayed when Napp is started, and copy and paste the data onto the first row of table appeared in a new window.
- 3) Check that a model is "ZLine" which is the default of new nonlinear analysis sheet and click the "Plot" icon on the tool bar. (It is recommended to show "icon and text" in the toolbar for beginners by selecting "Customize Toolbar..." in "Napp" menu.)



A typical result is shown on the above figure. To extrapolate to infinite time, input the number of points of a log linear portion into the term# field. Or activate "automatic extrapolation (auto extrplt)" switch to calculate the appropriate number automatically. Refer to 2.8 for the details of setup.

To print out the result, click "Report" icon on the tool bar. Please refer to Chapter 6 for features of the report. The most simple format of input data is a table consists of

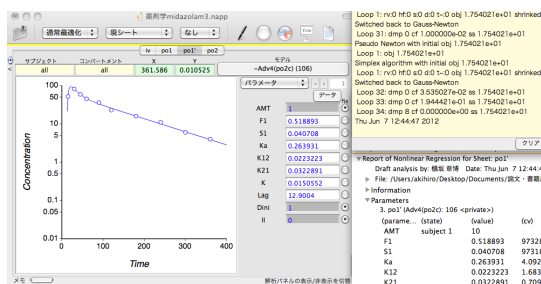
rows of time (in increasing order) and concentration. Since there are three formats, refer to Chapter 3 for details. It will be convenient if you also know features of subject, compartment, and how to edit mark, line and scale of a plot. These issues are documented in 2.6-7.

As application, if the data of two or more subjects is entered, a report is outputted collectively and also the average and correlation can be calculated from a property menu. Please refer to 2.4 and 8.7 for this.

### 1.3. General Model Analysis

The procedure of simulation and fitting analysis with the nonlinear least-squares method is overviewed here. It includes compartment model analysis and physiological model analysis. A procedure is as follows.

- 1) Create data in a predetermined format (see Chapter 3).
- 2) Push the "Data" button of a nonlinear analysis sheet and paste data on the first column of table appeared in a new window.
- 3) Push the button in which the model name is displayed (default is "ZLine"), and choose or create a suitable model. Note that the names of associating parameters are displayed.
- 4) Enter initial values into the parameter column, Fix parameters for those not changed in the fitting analysis by checking fix buttons. If necessary, restrict range of the parameters changing the display mode of parameters by selecting "parameter" switch.
- 5) Make sure that switches displayed in the toolbar are "Normal fit" for Fitting method, "Current sheet" for Apply to. Select Weight if necessary. Push "Fit" icon in the tool bar.



Calculation begins immediately. Upon convergence of the calculation, a report is appeared in a new window. It is possible to restrict items in the report and even not to report anything by setting "Preferences..." in "Napp" menu.

Nonlinear fitting is explained in 4.1-8 in detail. In order to determine initial parameters, input appropriate parameters by guess, push "Plot" icon on the tool bar, judge the simulation appeared in the plot area visually, and adjust parameters as needed. In order to run multiple simulations by changing a particular parameter like a sensitive analysis, open context menu at position of the parameter name by clicking right button of the mouse or by clicking left button while pushing CTRL key, and select multi-simulation. Please refer to 4.4.

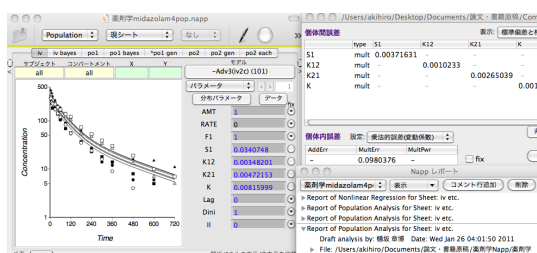
In the compartment model analysis, you need to understand which model is suitable for the analysis. Refer to 4.14. Refer to Chapter 7 for how to create a completely new model. To create and to edit models, mathematical knowledge of the model would be required.

In Napp, you can define multiple sheets arbitrarily, and carry out completely independent analysis for each sheet (i.e. different models and data). On the contrary, when "Apply to..." switch in the toolbar is set to "Merge for sheets", all "active" sheets are analyzed simultaneously keeping the same values for parameters with the same name across sheets. This is a feature of the simultaneous fit. You can insert, delete and move sheets from "Sheet" menu. When you need to compare several analyses, it would be recommended to "Insert Duplicate of the Current Sheet" and try new analysis with the copied sheet, since the information on the sheet will be overwritten if analysis is repeated on the same sheet. Please refer to 8.3.

## 1.4. Population analysis

Population analysis is the method of analyzing average and variance (or error) of parameters, and further, analyzing factors affecting on the average and errors. Since population analysis is much more complicated calculation than conventional nonlinear least squares fittings, it is recommended to become skilled for conventional fitting analyses before you try population analysis. Basic operation is similar.

- 1) Set "Fitting method..." switch on the toolbar to "Population." "Distribution param" button is appeared on the panel. By pushing this, a new panel appears for entry of distribution parameters in values of standard deviation, CV, variance, covariance and etc. It should be noted that inter-individual and intra-individual errors are distinguished in population analysis.
- 2) Make tabular data using spreadsheet in a predetermined format.
- 3) Push "Data" button and paste data on the first column of table appeared in a new panel.
- 4) Choose or create a suitable model.
- 5) Input initial parameters.
- 6) Push a "Distribution param" button and enter initial values of distribution parameters in the panel appeared. Some experience is required to estimate these values. Non-diagonal covariances also can be defined if needed, however, please note that it would complicate the analysis.
- 7) Similar to usual parameters, fix or restrict the distribution parameters if needed. To fix these parameters, a context menu needs to be selected.
- 8) Push "Fit" icon from the tool bar.



Refer to the description of 4.10 for details. In Napp,





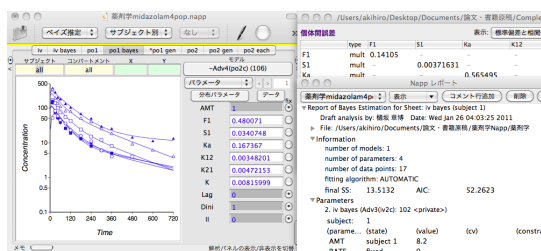
inter-individual errors are automatically assumed to all the valid parameters. When you do not assume inter-individual error for a particular parameter, fix the corresponding error to be 0.

When you will analyze the data also by NONMEM, refer to the description (3.8) about NONMEM-type entry format. Data may be imported from NONMEM but the model needs to be set up independently in Napp. When you export data to NONMEM, consider use of "Data Generation" feature of Napp (1.6 and 4.12).

## 1.5. Bayesian Estimation

Bayesian estimation is the method of reproducing blood concentration profile from minimal sampling data from patients. Brief procedure of Bayesian estimation is as follows:

- 1) Set the "Fitting Method..." of toolbar to "Bayes."
- 2) Choose or create a suitable model.
- 3) Input distribution or standard deviation of the fixed effect of a population parameter, the error between individuals, and the error in an individual like population analysis.
- 4) Input the suitable data for a data list.
- 5) Perform optimization from toolbar.



If you would like to perform Bayesian estimation after performing population analysis (i.e. posthoc analysis), you only need to switch "Fitting Method..." to "Bayes" and push "Fit" icon. Note that the object of analysis has changed "Each subject" at the time of Bayesian estimation. In this case, analysis will be repeated for the number of subjects in the sheet. In order to refer to the value of each subject after analysis, enter subject number to the subject field on the sheet, or you can use features of "Property" menu.

If the "Fitting method..." of toolbar is switched to "Pop+Bayes", Bayesian estimation will be automatically performed after population analysis.

## 1.6. Data Generation

In Napp, if a model is chosen and a certain curve is plotted, a random error can be added to the curve and data can be generated. Select "Generate Data..." in "Tools" of the main menu. The panel for setting up the conditions of generation appears. Please refer to 4.12.

データ生成

X の値

等間隔で生成

間隔: 0.5

CV: 0

個数: 1

対数正規 (相対的, 非負)

Y の値

PPK/パラメータにより生成

CV: 0

対数正規 (相対的, 非負)

サブジェクトとコンパートメント

最初のサブジェクト: 1

サブジェクト数: 20

コンパートメント: 1,2

出力

新シートに追加

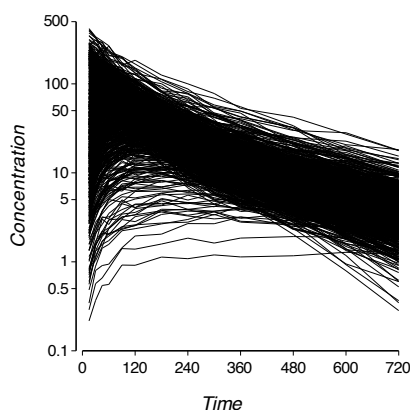
生成するデータセット数: 5

データ形式: 通常形式

詳細 終了 データを生成

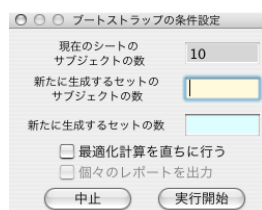
Based on a population model, numerous data can be generated. If generation is chosen in NONMEM form, generation or a file can be created in the format which may be used by NONMEM. The parameter whose NONMEM has given the definition requires cautions. Although ID, TIME, and DV are satisfactory, since a setup of parameters, such as AMT, RATE, CMT, and II, may not be appropriate, please check before actually analyzing by NONMEM.

In order to check the validity of population analysis, carrying out random generation of the data and analyzing it in large quantities, is often conducted. The following figures demonstrates generation of typical plasma levels after oral dose for 1000 subjects according to a population model.



### 1.7. Bootstrap analysis

Bootstrap analysis is a method of re-extracting numerous sets of data from original data with multiple subjects repeatedly at random, and verifying reproducibility of the analysis. Select "Bootstrap..." in "Tools" menu immediately after population analysis to demonstrate this feature. The number of subjects and the number of stacks are specified here, and it confirms "optimizes immediately" and performs.



If there is too much data, lengthy computation time will be required depending on a model, but it is possible to stop calculation on the way. In addition, since operation will become heavy if a report is made for each analysis.

It is a safer way which is performed after storing to a file the data which was not optimized immediately but was once generated. Please refer to 4.13 for a bootstrap.

### 1.8. Others

Please refer to Chapter 5 for linear regression analysis using Linear Analysis Sheet. In the Analysis Drawer various calculation of time courses (or outcome of functions), such as arithmetical calculations, numerical differentiation, integration, convolution and deconvolution

can be performed.

### 1.9. Updates from version 2.0

1. In addition to the conventional library, at the common data file, the interpreter type model was saved simultaneously. Thereby, calculation can be reproduced now by exchange of only a data file.
2. The algorithm of optimization was improved and the automatic mode which improved convergency conventionally was prepared. Moreover, selection of two or more algorithms containing automatic mode was enabled from the expert panel (in 2.26, it is improving further).
3. A setup of the unit was enabled at each of the independent variable, the dependent variable, and the parameter.
4. The function of import and export was newly formed in the formula of the model, and use of the calculated value of the last sheet was enabled. Thereby, the descriptiveness of the model of repeated dose has been improved.
5. The coordinates of a graph will be computed if a numerical value is inputted into the cell which shows the coordinates of the place of a mouse. X coordinates will be calculated, if X coordinates are inputted and Y coordinates will input Y coordinates.
6. At the time of data generation, two or more compartments can be simultaneously specified now.
7. After the population parameter generated data, the function drawn with the parameter of each compounded subject was added to the operation menu.

### Modifications of features

1. Elimination of the plot decided not to be concerned with a display but to carry out by all the compartment packages. Former partial elimination is possible by it "being a clearance only about the display information on a plot" of an operation menu.
2. The layout of a graph has been improved as the analysis panel which had appeared in the bottom was taken out to right-hand side.
3. It changed so that a coordinates display and the display



of monitoring of the Runge-Kutta calculation might always be shown.

4. The input and display of the memo were given legible not as another panel but as a drawer panel to the lower part.
5. It was made to update the plot under optimized calculation, and the numerical value of the parameter appropriately. A display interval can be adjusted from an expert panel.

#### **Fixed bugs**

1. During optimized calculation, the memory might be wasted and it may be terminated by insufficient memory.
2. By the model of Runge-Kutta, when the value of two or more compartments was directly specified not by differentiation but by an analysis formula, it did not calculate.
3. By the model of Runge-Kutta, when a differentiation value changed discontinuously, there was a case which is not calculated correctly (ragtime etc.). (In 2.26, it is improving further)
4. There were some which are not calculated correctly in a model with complicated SD/CV of the parameter after optimized calculation.
5. A display was not updated when two or more parameter values were collectively stuck on a sheet.
6. About generation of data, it did not work by the model of Runge-Kutta.
7. The open panel of a file might not open normally.

#### **Deleted features**

There are some bugs and it removed the function of the Stack which was not practical.

#### **The point that the problem still remains**

There is still a problem in the function of transformer form, and if the non-diagonal clause of correlation between parameters is validated especially, it may fall. Moreover, there is a bug also in storage of information.



## 2. Operation

### 2.1. Install and Deletion of Napp

The Napp operates in the environment of Apple Macintosh OS-X (version 10.5 or subsequent ones). If possible, CPU of Intel is recommended [i.e. 10.6 or later]. In order to install Napp, please copy the file of application to /Applications. This work requires the authority of the administrator of your computer.

Napp uses User/Library/Napp as a preservation place of models. When you use the library of the model attached, please copy the Napp folder containing a model to User/Library. Please keep in mind that Library folder cannot be found from Finder in Mac OS 10.7 by default. In this case, in order to open Library folder, press option key and open Move menu of Finder. From Napp 2.25, an interpreter type models are saved also in the data file. Please refer to Chapter 7 "creation of the model of Napp" for the details of creation of a model.

Napp recognizes the environments of Japanese and English. The language in the menus and the warnings is set automatically according to the environment you are using. This change is performed from a system environment setup in the Apple menu, and local information. Please refer to the explanatory of OS-X for details.

When you delete Napp, please delete a User/Library/Napp folder together with the file of application.

Napp was first developed by Workstation NEXTSTEP. This is earlier than Windows 95 is announced. Later, since the technology of NEXTSTEP was used for OS-X of Mac, Napp was also transplanted to OS-X and has continued up to now. As for Napp is described in programming language of Objective-C. Although the question whether any Windows version is available, since development environment differs completely from Windows, it means recreating from the beginning. Therefore, the development of Windows version of Napp is difficult even in the future.

Use of the mouse of two buttons is recommended to operation of Napp. A context menu may be used for a

part of operation. In order to display a context menu, the right button of a mouse is clicked in the top for operation. A button is clicked with a mouse without the right button, pressing the CTRL key.

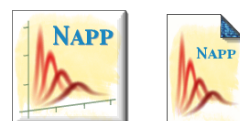
### 2.2. Start and Quit

In order to start Napp, please double-click the application of Napp, or the icon of a data file.

Although closing is performed from the "Napp" menu, the necessity for forced termination may be produced rarely. Forced termination is operated from the Apple menu of a screen left corner, or presses the option-apple-ESC key simultaneously.

Although closing is performed from the "Napp" menu, the necessity for forced termination may be produced rarely. Forced termination is operated from the Apple menu of a screen left corner, or presses the option-apple-ESC key simultaneously.

#### Napp のアプリケーションとデータのアイコン



### 2.3. Help and Tips

This manual can be referred to from a help menu. Moreover, since easy explanation (tips) will come out if a mouse cursor is made to stand it still at the place where an active window is suitable, please use. In addition, the maker of a model can create the tips of a model or each parameter by himself.

### 2.4. Access Level

In Napp, four access levels, a "student", a "user", an "expert", and an "administrator", can be chosen in accordance with the purpose to be used. This selection is performed from "access level change --" of the "Napp" menu. This function is restricted in the present version. Please be sure to use it as it is fundamentally, since it becomes an "expert" immediately after starting a program.



Only when editing a common model, to set to an administrator is required.

## 2.5. Model and Data

Probably, the function and data which generally specify drug levels in the blood as a model may be considered to be the realization value. More generally, a model is a set of a certain function and data can be said to be a set of the structurized numerical value. The real current price of the value of a parameter is accompanied and contained in a model.

The analytical data of Napp are saved for every window at one file, respectively. A tool bar is displayed on the upper part of a window. When a window differs from a file, the model and data of Napp have completely been independent. By that, when files differ, between them, can give a certain relation and it cannot analyze it.

Two or more sheets can be set to one file, and each tab is clicked and changed. Unlike the case of a file, although the completely independent model and data can be set up for every sheet, it specifies especially, and among two or more sheets, the value of a parameter can be shared and it can also analyze by making it related closely. Moreover, since a sheet can be reproduced easily, similar analysis can be compared. There are two kinds of sheets, the object [, i.e., are general, / the object for nonlinear analysis ] for model analysis and the object for alignment analysis.

It explains a little in more detail about a model.

There are two kinds of models, an interpreter type and a bundled type, in Napp in program.

Although execution speed is inferior in the former compared with the latter, there is an advantage that correction is easily possible.

Creation of a bundled type model requires the knowledge of programming.

It is necessary using environment-for-software-development Xcode of an apple company to specifically create a bundle by programming language Objective-C. Please ask a maker individually about the details.

Mathematically, there are four kinds of models of Napp, an analysis equation, a differential equation, the Laplace transform equation, and a partial differential equation.

Since calculation is complicated, a bundled type becomes advantageous as the latter, but when it is especially an analysis type, it is hardly problematic also at an interpreter type. In addition, the model of a partial differential equation can be created only with a bundled type.

In any case, a model library-izes independently with a data file, and it is saved. Please keep in mind that it cannot reproduce analysis if there is no model [ be / it / under / library / correspondence ] when reading the data file saved by the previous version although the information on a model came to be saved from Napp 2.25 also at a data file. In addition, the information on a bundled type model is not saved in data ファイル by the present version. When you perform Napp in two or more environments, please be careful for models not to differ carelessly between environment.

When reading a data file and the information on a model exists in both a library and a file, by default, priority is given from a library and a model is read. This is what the model of a library takes into consideration for a possibility of being updated after file preservation. However, it is also possible to change a setup of to which to give priority from preference. Moreover, if it is going to change a model when a model is read from a file and the model does not exist in a library, it will ask whether to save to a library. When a model is read from a file, a display appears with always (file) in the last of the button which displays a model name.

Data is a set of the drug levels in the blood corresponding to blood collecting time most simply. However, the case where each time has two or more objects which analyze concentration transition in speed theory analysis is common. In order to correspond to this, in Napp, concentration transition of two or more compartments can be held as data. In this case, a compartment number is an integer which begins from 1, and there is no restriction in particular of the number on a program. However, the deficiency of a compartment number avoids and please let it certainly continue.

In Napp, it is also possible furthermore, to hold the data of two or more individuals in addition to the correspondence to two or more compartments. This is

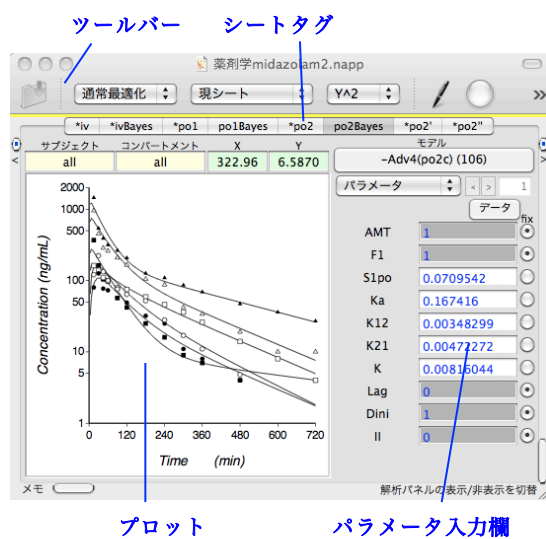


managed as a subject. There is no necessity that a subject number continues. Moreover, it is to hold specific information, including a given dose changing with subjects depending on the case etc., and use for analysis.

In Napp, in order to correspond in such a case, the information on a constant with a name called a property for every subject can be held. The subject can also set up about 1000 a large number, for example. This is considered to be a function efficiently employed in population analysis etc.

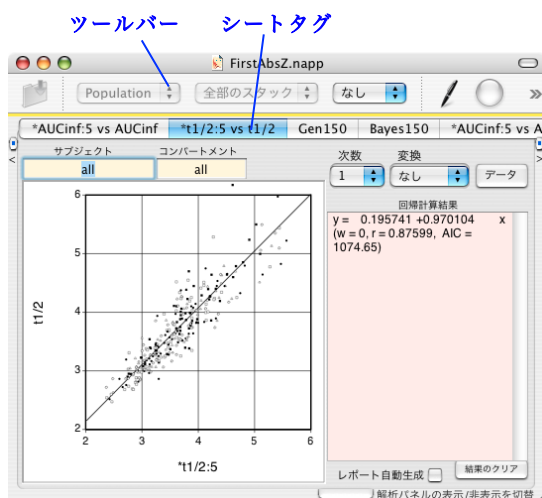
In order to hold and manage such data structurized intricately, there are two or more data formats in Napp. Please Refer to "Chapter 3 Form of Input Data" for Details. Probably Excel etc. will be created and it will be simple to carry out package ON to Napp, since any data format is tabular form.

#### 非線形解析シート





線形解析シート

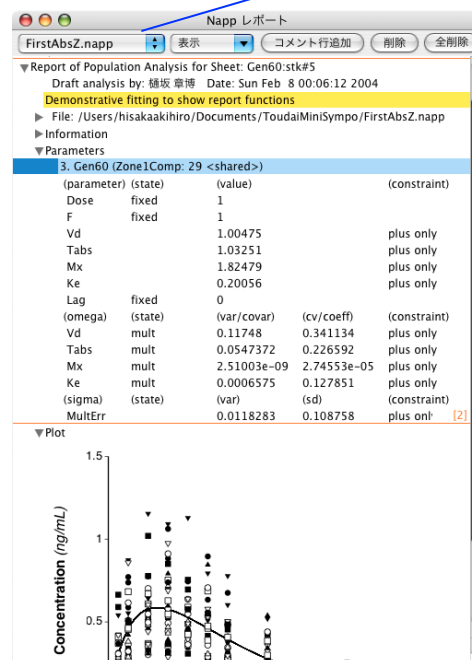


In addition, please set up the name of a sheet appropriately in analysis. Since the name of a sheet is outputted to a report, next data processing becomes smooth. The input of a sheet name can be performed from a tool bar.

The result of analysis is outputted to the window only for a report, and can make this printing or a PDF file. The output of a report is saved together with the data of a sheet at a file. When treating the data of two or more files, a report is distinguished for every file and can be changed in a report window.

レポート

レポート切替え



## 2.6. Toolbar

Fundamental operation of the plot of Napp, plot elimination, etc. can be performed from the button of the tool bar of the window upper part. The display of a tool bar can carry out ON/OFF with the button of a window upper right corner. Moreover, a display option can be chosen by it "being [ ... ] a setup about a tool bar" in a context menu or the "Napp" menu.

The function of the button of a tool bar can be chosen also from "operation" menu, and the key definition of shortcut is prepared for many operations. A setup of a tool bar left-hand side pop up menu especially "the object of analysis", and the "method of optimization" are important. The default is the "present sheet" and "usually optimizing."

## 2.7. Plot

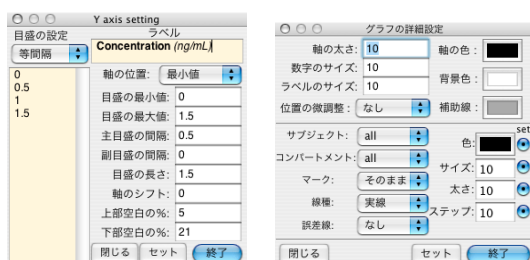
Shortly after inputting data and performing the plot of an operation menu, if a model is "ZLine", drawing and moment analysis of a line graph will be conducted.

The domain of this graph is called a plot. Although the scale of a graph axis is set up automatically, it can be reset up by a manual from "a setup of an axis" of the context





menu of a plot. X If the context menu of log and Y log is pushed, a graph axis can also be made hemi-logarithmic and log-log. A mark, line, a color, etc. are correctable from "a detailed setup" of a context menu. Coordinates can be displayed similarly, or a plot can be saved independently at a PDF file, and this can be used with other drawing software. In addition, even if it does not save the contents of the plot at a PDF file, they can be directly copied and pasted as a picture.



There are three kinds of setup of the scale of a graph, "automatic", "regular intervals", and a "manual." By a "manual", a unit can be arbitrarily specified as the input column. "Regular intervals" cannot be specified with a logarithm scale. There are the main scale which draws a number, and a subscale which does not perform this in a scale.

In order to specify a color by detailed setup of a graph, if it clicks the portion (color ウェル) of the frame which specifies a color, the panel which sets up a color will appear. When a subject and a compartment are plurality, these are specified and a color and a mark are set up. A mark O-□■▲▽. A number can be chosen as の etc. The 線種 can choose a straight line, a dotted line, a dashed line, an one-point chain line, and a two-point chain line, and can also set up intervals, such as a dotted line and a dashed line, by a "step." About drawing of an error line, facing up, facing down, and both can be chosen, and also when drawing a profile with two or more error lines, in order to avoid an error line overlapping and becoming hard to see, there is a function of "fine tuning of a position."

## 2.8. Subjects and Compartments

In Napp, a subject number and a compartment number can be set to data. Moreover, the object of drawing or

analysis can be limited by specifying these in the subject or the compartment setting column on a sheet.

As shown in "1, 5", it divides with a comma, or in order to specify two or more subjects, for example, as shown in "3-5", it is this column, and it specifies in the range. It can specify also in combination, such as "3-5, 12." An input of "all" or 0 will show all the groups. Specification of a compartment is also the same. After inputting, a result will be reflected in a plot if a new-line is pushed. Moreover, the value of a moment or a parameter turns into a value corresponding to a subject or a compartment if needed.

## 2.9. Moment Analysis

Moment analysis refers to the method of analyzing model un-depending for generally calculating AUC and MRT. In Napp, if data is inputted and a plot is performed from a tool bar, moment analysis will be conducted simultaneously. When the result of moment analysis is not in sight, please change the display of a parameter if needed. Moment analysis is aimed at a line graph when a model is Zline. In other than Zline, the curve according to a model type is made applicable to analysis.

If the number of points of a logarithm disappearance term is inputted into term# and a return is pushed when carrying out infinite time extrapolation, the parameter of infinite extrapolation is shown. A certain はず and an "automatic extrapolation" switch can be checked, and the number of points can also be set up automatically. Napp calculates the number of points based on AIC. The number of the maximum points of this automatic setting calculation can be changed by "expert setup ..." of the "Napp" menu. In addition, for setting this up, an access level needs to be an expert or an administrator.

An extrapolation line turns into a line for which it asked by revolution by default at the time of infinite extrapolation. This line does not necessarily pass the actual last point of measurement. In order to pass this compulsorily, please set up in the panel which appears in "expert setup ..." of the "Napp" menu. These setup is described by the report. For the reasons of data continuing a rise, when infinite extrapolation is difficult, a setup of extrapolation is





canceled automatically.

When two or more subjects and compartments serve as a candidate for drawing, the value of a group with the smallest number is displayed. Moreover, the compartment or subject of a plot can be specified by the method of the preceding clause, and the value of the moment equivalent to this can also be shown. In addition, the result of all the groups specified that it outputs a report is shown.

## 2.10. Analysis Drawer

If the show analysis button of the lower right part of a sheet is pushed, an analysis panel will appear.

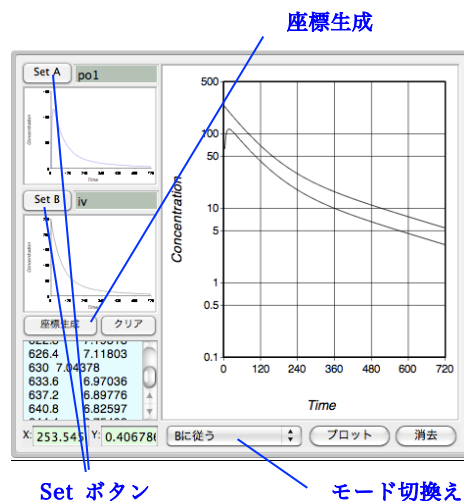
By this panel, operations (four-arithmetical-operations calculation, calculus, a convolution, deconstructivism ポリユーション, etc.) of overwriting or a plot are made based on the information on a sheet.

Where an analysis panel is opened first, it is the mode of "being heavy writing about all." In this mode, the plot of all the sheets in a window piles up and writes (overlay), and is carried out. This is repealed to remove only some sheets from an object. Validation and cancellation are set up with a "sheet" menu. A setup of the graph axis of the plot by which heavy writing was carried out will reflect the setup in all the applicable sheets.

When the mode is piled up and written and it switches to except, the result calculated using the data set as the small plot on the left-hand side of a panel is displayed.

In order to have set data to the left-hand side plot, after plotting applicable data on a sheet, Set A or the Set B button is pushed. When you want the number of the calculated result, a coordinates generation button is pushed. In order to acquire the calculated value of the curve which did model calculation by Napp, please use this function, after Set A, carry out the plot "according to A" and carry out coordinates generation. ㄨㄣ。

解析パネル





### 3. 入力データの形式

Napp のデータ入力の形式には次の 3 種類がありますので、必要に応じて使い分けて下さい。

- 1) 標準形式(1 行に 1 subject)
- 2) 縮約形式(1 行に複数 subject)
- 3) NONMEM 形式

それぞれのデータ形式の表示には、表形式とテキスト形式が選択できます。左下隅のボタンにより、これらはいつでも相互変換できます。

表形式ではセル間の移動がタブキーでは横方向、エンターキーでは縦方向に行われます。行、カラムの挿入、追加、削除にはコンテキストメニューを利用してください。エクセルなどとの間のコピーペーストも可能です。表形式ではカラムのタイトルをドラッグして、カラムの順序を変更することが可能です。

#### 3.1. 標準形式の基本

データリストへの入力には 基本としては[x 値、空白 (あるいはカンマ、タブ)、y 値、改行] の順にくり返します。例えば以下になります。網掛け部分はオプションなので必要な場合には入力します。

/1	//1		
Age	23		
BW	46		
.5	3.2	1.2	.2
1	4.8	1.6	.31
2.3	3.78	.93	.12
8	1.23	.64	.032

以下で詳細を説明します。

**注意：***Data list* にコピーおよびペーストを行う場合は、精度を保つために有効桁が十分に表示されていることを確認して下さい。また全角文字は使用できません。

ることを確認して下さい。また全角文字は使用できません。

一般に変数あるいはプロパティ名、コメントなどでの全角文字の使用はエラーではありませんが、全角スペースや全角数字が適切に認識されず混乱の原因になる可能性があります。

#### 3.2. 標準形式のサブジェクト番号

改行直後のスラッシュ"/"に続いて入力します。スラッシュと番号の間の空白は許容されます。なお、サブジェクト番号は 1 以上としますが、1 から始める必要も連続する必要もありません。ただし、同じサブジェクト番号を重複して定義するとエラーとなります。

#### 3.3. 標準形式のコンパートメント番号

改行直後の連続したスラッシュ"/"に続いて入力します。スラッシュと番号の間の空白は許容されます。また、サブジェクト番号に引き続いて"/"を入力し同じ行に定義することも可能です。コンパートメント番号は 1 から始まる連続した値でなければなりません。それぞれのコンパートメントが何を表すかはモデルの定義によります。

#### 3.4. 標準形式の誤差の入力

最初のデータが一行に 2 つの場合は、それぞれ x、y の値と認識されます。これが 3 つあるいは 4 つの場合は、3 および 4 番目のデータはそれぞれ y 方向、x 方向の誤差と認識され、プロットにより誤差棒が作図されます。なお、y 方向の誤差を持つデータを最適化すると、ツールバーの重みの設定は無効となり、データの重み付けは個々の誤差の値によります。

#### 3.5. プロパティの入力

Napp では各サブジェクト毎に定数を持つことがで



き、これをプロパティと呼んでいます。プロパティはプロパティ名、空白、数値、改行の順でデータリストから入力することが可能です。データリストから入力するプロパティはポピュレーション解析の共変量 (covariate) とすることができます。

プロパティ名をパラメータ名と同じとし、かつそのパラメータを fix に設定すると、該当するサブジェクトについては解析にプロパティの値が使われます。この方法で、パラメータの値をサブジェクト別に設定できます。これにより、例えば投与量の異なる複数のサブジェクトのデータをまとめて解析できます。

なお、サブジェクト別の解析を行った場合、得られたパラメータの値やモーメントはプロパティとしても自動的に登録されます。プロパティの値はプロパティメニューの機能でまとめて平均を計算したり回帰分析の対象とすることができます。このときデータリストから入力されたプロパティ名と解析の結果得られたプロパティ名が混乱するのを避けるため、入力されたプロパティ名には語頭に@が付いて表記されます。またポピュレーション解析で得られたパラメータの分散には\$が、標準偏差には\$\$が付いて表記されます。

### 3.6. 標準形式のコメント

中かっこ{}でかこまれた部分はコメントとして無視されます。セミicolon;があると、その行の終わりまでがコメントと見なされます。

コメントは一般にデータの説明のメモに使用しますが、一部のデータをコメントとし、これを省いて解析する目的にも使うことができます。

なお、データは表形式とテキスト形式の2種類の表示が選択できます。表形式の方が分かりやすいですが、編集はテキスト形式の場合の方が便利があります。

表形式

テキスト形式

### 3.7. 縮約形式のデータ

入力欄の形式を「縮約形式」に切替えることにより、以下の形式のデータを認識します。網掛け部分はオプションで必要な場合に入力します。

#### Subject 1 3 4 7

.5	3.2	2.2	1.2	.32
1	4.8	3.6	7.31	1.34
2.3	3.78	2.93	5.12	ND
8	1.23	ND	2.02	.23

最初の語が「Subject」あるいは「ID」の場合は、その行の続く数字はサブジェクト番号の指定と解釈されます。これに該当する行がない場合は、サブジェクト番号は1から順にふられます。その次の行からは



順に X のデータ、それぞれのサブジェクトの Y データとなります。通常形式のデータとは同一シート上では混在できません。この形式では誤差およびプロパティの入力はできません。この形式のメリットは、X の値が subject 間で共通の場合に、コンパクトにデータを表現できることにあります。

### 3.8. NONMEM 形式のデータ

入力欄の形式を「NONMEM 形式」に切替えることにより、NONMEM のデータレコードの形式のデータを認識します。NONMEM 形式のデータレコードの形式については NONMEM のマニュアルを参照下さい。最初の一行に NM-TRAN の INPUT record と同様に data item を定義します。現在、認識できる Item 名は ID, EVID, TIME, DV, MDV, AMT, CMT, PCMT です。ただし、これらが全て機能するわけではありません。ID がサブジェクト番号、CMT がコンパートメント番号として設定されます。TIME と DV が x および y の値として読み込まれますが、EVID あるいは MDV がセットされている行は無視されます。これらの item あるいはユーザー定義の item は全てプロパティとして記憶され、トランスフォームの機能を利用して、ポピュレーション解析で covariate として使用可能です。

上記に引き続いてデータレコードを直接入力します。なお、空白行およびレコードの最初の文字が数字以外の行は無視します。NONMEM 形式のデータの中で ; によるコメントは使えません。

形式: **NONMEM 形式**

ルールの表示切替

スタイル

間隔

ID	CMT	EVID	TIME	DV	S1	Ka	K
1	1	0	0	0.750345	0.829912	0.160435	
1	1	0	1	0.615999	0.750345	0.829912	0.160435
1	1	0	3	0.912116	0.750345	0.829912	0.160435
1	1	0	5	0.707351	0.750345	0.829912	0.160435
1	1	0	8	0.440695	0.750345	0.829912	0.160435
1	1	0	16	0.107154	0.750345	0.829912	0.160435
2	1	0	0	0	0.832677	0.694476	0.214163
2	1	0	1	0.588049	0.832677	0.694476	0.214163
2	1	0	3	0.739766	0.832677	0.694476	0.214163
2	1	0	5	0.556411	0.832677	0.694476	0.214163
2	1	0	8	0.260063	0.832677	0.694476	0.214163
2	1	0	16	0.0649131	0.832677	0.694476	0.214163
3	1	1	0	0	1.05225	0.860934	0.159018
3	1	0	1	0.462891	1.05225	0.860934	0.159018
3	1	0	3	0.628633	1.05225	0.860934	0.159018
3	1	0	5	0.475123	1.05225	0.860934	0.159018
3	1	0	8	0.299415	1.05225	0.860934	0.159018
3	1	0	16	0.0878502	1.05225	0.860934	0.159018
4	1	1	0	0	0.719386	0.560717	0.201765
4	1	0	1	0.494261	0.719386	0.560717	0.201765
4	1	0	3	0.851139	0.719386	0.560717	0.201765
4	1	0	5	0.551143	0.719386	0.560717	0.201765
4	1	0	8	0.4253	0.719386	0.560717	0.201765
4	1	0	16	0.0757788	0.719386	0.560717	0.201765

全部クリア

サブジェクト番号を削除

閉じる



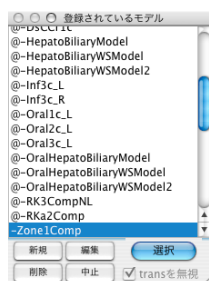
## 4. 非線形最小二乗法解析

### 4.1. 設定

非線形最小二乗法の解析は入力欄にデータを入力し、モデルを選択し、パラメータの初期値を設定する必要があります。その他に、パラメータの選択、パラメータの範囲制限の設定、重みの選択、アルゴリズムの選択など、注意すべき点がいくつかあります。これらの設定を確認して、ツールバーあるいは「操作」メニューの最適化を指定すると解析が実行されます。

### 4.2. モデルの作成

非線形解析シート上のモデル設定ボタンを押すと、登録されたモデルの一覧からモデルを選択することができます。選択を実行すると、設定されているパラメータの名前がシートに表示されます。初期値はZline（折れ線グラフの意味です）です。Zlineはパラメータを持ちませんので最適化計算はできません。



モデル名の最初に「@」が付けられたものは、使用者別に登録されたモデルです。また「-」が付けられたものは、インタープリター型のモデル(7章を参照)であり、アクセスレベルがエキスパートの場合には内容を編集できます。「@」が付いていないモデルは共有モデルであり、作成及び削除は管理者のみが行えます。

モデル選択のパネルで新規、編集あるいは参照を選択すると「モデルの情報」パネルが現れます。新規及び編集の場合には内容を編集できます。

#	パラメータ	単位	固定	最小	最大	既定値	説明
1	AMT	mg	yes	0	-1		投与量
2	F1	ratio	yes	0	-1		アベラビリティ
3	S1	L/Kg	no	0	-1		分布容積
4	Ka	/hr	no	0	-3		吸収速度
5	K12	/hr	no	0	-1		速度定数
6	K21	/hr	no	0	-1		速度定数
7	K	/hr	no	0	-1		消失速度

#	一時変数	説明
1	Alpha	
2	Beta	
3	j	
4	n	
5	aa	
6	bb	
7	cc	

モデルの機能は独立変数を与えたときにパラメータの値を参照して従属変数を与えることにあります。該当する式を「モデル式」の欄に入力します。「予備計算式」はパラメータと一時変数によるモデル式計算の準備作業が必要な場合に記述します。ここでは独立変数は使えません。

モデル式は一般の数式やプログラミングの記述文法に準じて作成しますが、式と式を「,」で区切ること、乗算記号「\*」が半角スペースでも代用できることなどの特徴があります。詳細は7章「Nappのモデルの作成法」を参照下さい。モデル式、予備計算式を正確に記述し「チェック」ボタンを押すとパラメータと一時変数のリストが自動的に作成されます。

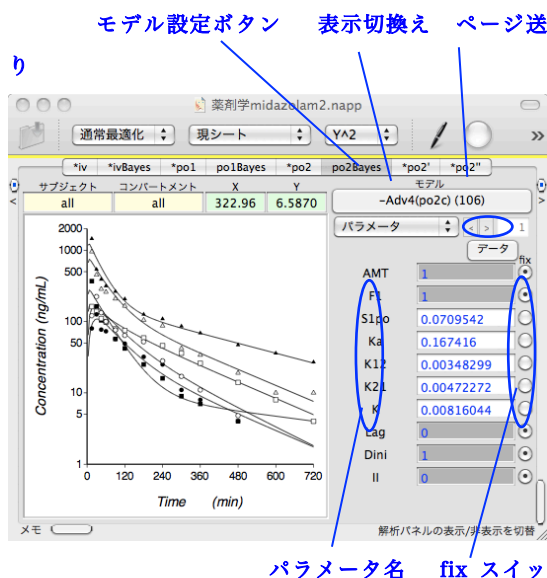
モデルおよびパラメータの「説明」は、シート上でマウスをモデル名やパラメータ名の上で止めるとチップスとして表示されますので、分かりやすく記載すると良いでしょう。説明はパネル左下の言語を選択することにより言語別に設定できます。

Napp ではどのモデルも通常の解析、ポピュレーション解析、ベイズ推定に共通して使うことができます。また微分方程式、ラプラス変換式のモデルが定義できます。



### 4.3. パラメータの設定

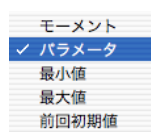
モデルが読み込まれると、シートにそれぞれのパラメータの名前が表示されます。パラメータ数が表示欄の許容範囲を越えると1度には表示できないので、上部にあるページ送りのセルにページ数を入力するかボタンでページを替えます。



チ

パラメータに適当な値を入力し、操作メニューあるいはツールバーからプロットを実行すると、そのモデルによる計算結果がグラフに示されます。

パラメータの表示欄は以下に示す切替えが可能です。



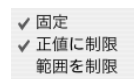
「モーメント」ではモーメント解析の結果を示します。モデルがZlineの場合はこの選択肢以外を指定できません。コンパートメントモデルなど、一般のモデルを選択した場合もパラメータの表示欄を切り替えてモーメントを示すことができます。この場合のモーメントはモデルをZLineとしたときと異なり、モデルにより計算された曲線に基づくモーメントとなります。

「モーメント」に続いて、「パラメータ」、「最小値」、「最大値」の設定、実施済み最適化計算の「前回初期値」を切り替えることができます。最適化を実施する場合は、「パラメータ」で初期値を入力します。最適化の開始とともにその値は前回初期値にコピーされ、その後にパラメータの値が更新されます。

パラメータ表示の切替えによって、パラメータ欄の数字、背景の色およびその右側のボタンの機能が変わります。表示を切替えてから必要に応じて値を入力し、設定する場合は右側のボタンを押します。

パラメータ表示の場合に現れる「fix」スイッチをオンにすると、そのパラメータは固定され最適化計算の対象からは除かれます。これにより例えば、ラグタイム付きのモデルであっても、ラグタイムを解析対象とせず0に固定することにより、ラグタイムなしのモデルとして使うことができます。

最小値の表示で現れる「plus」ボタンを押すとパラメータは正值に制限されます（入力欄の最小値が有効になるわけではありません）。また最大値の表示で現れる「set」ボタンを押すとパラメータの最大値と最小値の設定が有効になります。パラメータの値の範囲の設定は、モデルを作成するときにデフォルトの設定が定義できるので、モデルを選択したときに自動的に設定されていることがあります。これらの値の制限に関するボタンの設定は、ボタンの部分でコンテキストメニューを表示させることにより、パラメータ表示の切り替えに依存せずに変更することができます。



パラメータ欄の数字および背景の色は以下の意味を持ちます。

数字が黒	編集可能で値の制限はない
数字が青	編集可能で正の値に制限
数字が緑	編集可能で最大最小の制限あり
数字が赤	編集不可（解析結果の表示）
背景が白	値は有効で最適化計算の対象

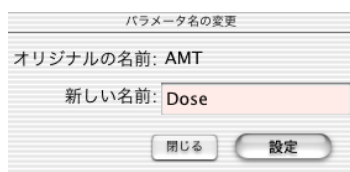




背景が薄い灰色	値は有効だが最適化の対象ではない（あるいは他と併合されている）
背景が濃い灰色	値は無効
背景が黒	値は無効で編集不可

#### 4.4. パラメータ名変更、マルチシミュレーション、トランスフォーム

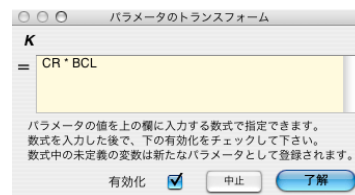
パラメータの名前は変更できます。変更する場合はパラメータ名の表示部分でコンテキストメニューを表示させます (CTRL-クリックあるいは右クリック)。このコンテキストメニューからはパラメータ名の変更の他にマルチシミュレーションとトランスフォームの機能が選択できます。



パラメータの名前は必要に応じて解析でわかりやすい名前を設定して下さい。後で説明しますが、同時最適化などではパラメータの名前がモデルの構造を規定することがあります。



マルチシミュレーションは、パラメータの値を少しずつ変えてプロットを連続的にシミュレーションする機能です。初期値、最終値、および計算数を設定し、「計算実行」ボタンを押します。このときにパラメータを公差的に変更するか、公比的に変更するかを選択できます。



トランスフォームは該当するパラメータの値を数式で再定義するのに使います。おもにポピュレーション解析で covariate をモデルに組込む場合を想定した機能です。トランスフォームは、欄に数式を入力した上で有効化のスイッチをオンにして初めて有効となります。数式には定義済みおよび未定義のパラメータを使えます。関数の定義についてはモデルの作成法の章を参照下さい。現バージョンでは、トランスフォームに多少バグが残っているようです。注意してご使用ください。

#### 4.5. 初期値の設定

非線形最適化計算にはパラメータの初期値が必要であり、また、その初期値の善し悪しが計算結果に影響します。Napp には初期値を自動的に生成する機能はありません。しかし、初期値が適当かどうかはプロットを実行して即座にグラフ上で確認することができますので、ユーザーが試行錯誤でこれを決めるのは極めて容易です。

#### 4.6. 重みの選択

重みはツールバーのポップアップメニューで設定し、通常の 0, 1, 2 の他に対数重みが選択できます。重み 0 では絶対誤差、2 では相対誤差が最小となるように最適化が実行されます。対数重みとは対数変換した値について重み 0 の解析を行うもので、誤差が非常に小さい時は重み 2 と類似の結果ですが、一般には重み 2 よりも小さな値に引きずられる傾向が少なく、より良好な結果が得られます。

重みが 0 以外の場合、データに 0 が含まれると計算エラーを生じるので注意して下さい。



#### 4.7. 複数の解析の組み合わせ

Napp は特にポピュレーション解析を効率的に進めるために、複数のデータ群の解析や複数の解析をまとめて行う機能があります。この機能を利用することにより、多くの解析の結果をまとめて相関分析することが可能です。

ツールバーの「解析の対象」を「現在のシート」とした場合には、一番手前に表示された 1 枚のシートだけが解析の対象となります。この場合、現在のシートに複数のサブジェクトのデータがあれば、これを総合して解析して 1 組のパラメータセットを得ます。得られたパラメータは自由に編集して次の解析に用いることができます。このモードは一般に直感的で分かりやすいものです。

「解析の対象」を「サブジェクト別」とすると、対象となるシートは手前に示された 1 枚で変わりませんが、そこに複数のサブジェクトのデータがあれば、それぞれ別個に解析をくり返し、それぞれのサブジェクトに対応したパラメータセットを得ます。

「サブジェクト別」の解析はポピュレーション解析の後のベイズ推定 (posthoc 解析) で便利です。それぞれのパラメータはレポートに出力される他、シートのサブジェクト設定欄の指定によりシート上でも確認できます。また、「プロパティ」メニューの機能を使って、パラメータ間の相関のプロットができます。特にポピュレーション解析では、パラメーター間や covariate との間の相関をまとめてレポート出力することができるので有用です。ただし、このモードではサブジェクト個々のパラメータはシート上で編集できず、またプロットの消去を行うと値もすべて消去されますので多少の注意が必要です。

個々のパラメータを次の解析に使うには、「操作」メニューの「サブジェクト個別のパラメータを使う」の項目を参照下さい。なお、シートに含まれるデータの中で、一部のサブジェクトに解析を限定したい場合は、シートのサブジェクト設定欄で指定してから解析

して下さい。

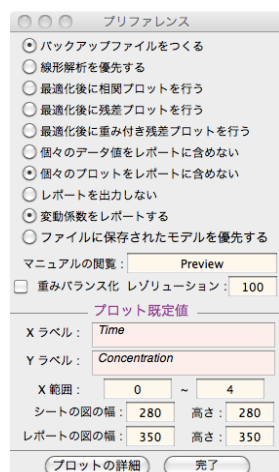
ツールバーの「解析の対象」を「すべてのシート」にすると、現在のウィンドウに含まれるすべてのシートについて解析を行います。この場合の解析はシートごとに独立しており、シートの数だけ解析が繰り返されます。一部のシートについて解析を行いたくない場合は、そのシートを無効化します。シートの有効、無効化は「シート」メニューから行います。無効なシートは「\*」が名前に付いて示されます。

ツールバーの「解析の対象」を「同時最適化」とすると、現在のウィンドウに含まれるすべての活性化シートのモデルが、あたかも 1 つのモデルであるかのように統合されて解析が行われます。この時にそれぞれのシートのモデルが異なっても構いません。ただし、同じ名前のパラメータは同一であると見なされます。同時最適化を適切に行うには、パラメータの名前を上手に設定する必要があります。パラメータの名前は、パラメータ名の表示部でコンテキストメニューを表示させて変更可能です。同時最適化ではシートが異なっても同じ名前のパラメータは値と設定が同じに設定されている必要があります。この操作は「操作」メニューの「同じ名前のパラメータを統一する」で行うことができます。

#### 4.8. 最適化のオプション

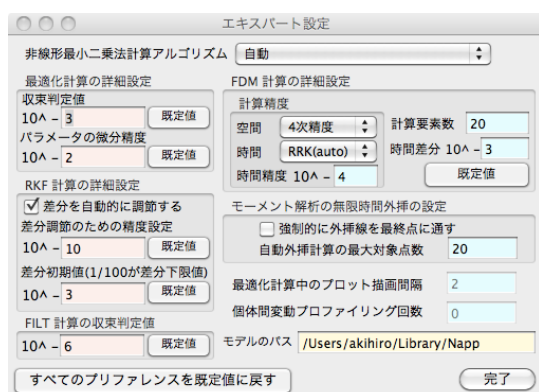
ツールバーあるいは「操作」メニューから「最適化」を実施すると計算が開始され、結果が収束すればレポートが画面上に出力されます。この時のレポートを出力するか、レポートにプロットや個々のデータを含めるか、解析後の相関プロット、残差プロットを実行するかなどは、「Napp」メニューの「プリファレンス」から設定します。





レポート中のプロットの大きさもここで変更できます。解析の数が多く 100 枚を超えるような場合は、レポートを簡略化しないと操作が遅くなります。レポートを出力しなくても、プロパティから解析結果を参照することができます。なお、プロパティの内容はシートを複製するとその内容が保たれ、またファイルに保管されます。プロパティの内容はプロットをクリアすると消去されます。

最適化の収束判定値などの設定は「Napp」メニューの「エキスパート設定...」から行います。



#### 4.9. 最適化のアルゴリズム

Napp では非線形最小二乗法の計算アルゴリズムを自動設定することができます。また、以下のアルゴリズムをマニュアルで指定することもできます。

##### Gauss-Newton 系の方法

この方法は最小化する目的関数が二乗和になって

いることを利用し、そのパラメータによる微分が 0 となる極値を見いだすものです。この時に計算する微分値の行列をヤコビ行列と呼びます。実際には目的関数は一般に非線形なので、微分可能とするために線形近似して解くことを継次的に収束するまで繰り返します。この方法は効率に優れますが、そのままでは計算が不安定となることが多いので、安定性を改善した方法が使われます。このうち Damping Gauss-Newton 法は継次的に求める解がかならず改善するようにパラメータの変化を制限するものです。また、Marquardt 法は探索方向を目的関数の再急勾配方向に少し調整することで計算を安定化します。Napp は両方とも可能です。なお、ポピュレーション解析では目的関数が二乗和となっていないので、Gauss-Newton 系の方法を用いることはできません。

##### 偽 Newton 法

一般に Newton 法は 2 次精度で最適化する方法ですが、偽 Newton 法はこれを簡略化したものです。開発した人の頭文字から、FTP 式による方法、BFGS 式による方法などが知られています。Napp では BFGS 式の方法が可能です。ポピュレーション解析ではこの方法が主に使われます。

##### Simplex 法

Simplex 法は直接探索法の 1 つで、探索するパラメータの数+1 個のパラメーターセット (simplex) を用意し、これを多次元空間上で目的関数が最小化するように動かしていくものです。計算効率は高くありませんが、安定している点がメリットです。Napp の simplex 法は simplex の拡大を積極的に行うもので、一般の simplex 法に比べると局所解に落ち込むリスクが少なくなっています。

##### 自動設定

Napp では、デフォルトでは上記の数種類の計算アルゴリズムを自動的に組み合わせて用います。これはそれぞれのアルゴリズムで計算の安定性や解の探索性が異なることを考慮したもので、通常の 1 種のアルゴリズムに比べて、解の探索性に優れていますが、計

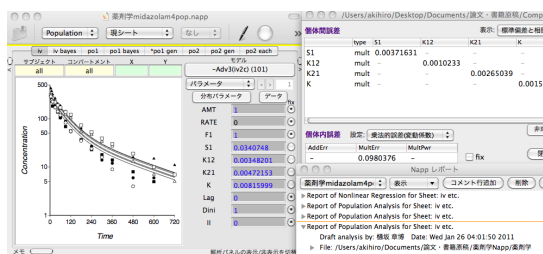


算時間はやや長く必要となります。

具体的には、通常非線形最小二乗法あるいはベイズ推定の場合は、まず Damping Gauss-Newton 法が試みられ、これが失敗した場合に、Marquardt 法、BFGS 法、simplex 法が試みられます。また収束した場合でも再度 BFGS 法、simplex 法で収束を確認します。自動設定の計算は一般の最適化に比べると計算時間がかかります。ポピュレーション解析（拡張最小二乗法）の場合は、BFGS 法による計算が行われ、これが失敗した場合は simplex 法が試みられ、その結果を元に再度 BFGS 法により計算します。

#### 4.10. ポピュレーション解析

ポピュレーション解析（拡張最小二乗法）は、単にパラメータの平均値を求めるだけでなく、パラメータやデータの誤差分布をも詳しく解析する方法です。少ない採血ポイントで解析が可能なので患者での PK 解析が可能となること、加えてベイズ推定法と組み合わせると個人の投与計画に利用できることなどから、近年利用が急速に広まりつつあります。



ポピュレーション解析では、データに誤差を生ずる要因を極めて柔軟に仮定して解析することができます。その詳細はこのマニュアルの範囲を超えますので専門書を参照して下さい。特に、個体内誤差と個体間誤差、加法的誤差と乗法的誤差などの意味については十分に理解しておく必要があります。

従来の拡張最小二乗法では、様々な誤差構造を仮定したモデルを作るステップが初心者にとっては難しいものでしたが、Napp では通常のモデルをそのまま使い、試行錯誤でモデルを発展させることができます。

また、同じモデルでベイズ推定も行えますので、拡張最小二乗法の解析結果を有効に使うことができます。

ポピュレーション解析を実行するにはツールバーの「最適化の方法」を「Population」に切り替えます。パラメータの個体間誤差、個体内誤差の設定は「母集団パラメータ」ボタンを押して表示されるパネルで行います。

The screenshot shows the 'Individual Error' panel in the NAPP software. It contains a table for individual error parameters and a section for individual error settings.

Parameter	Type	S1	Ka	K
S1	mult	0.2	-	-
Ka	mult	-	0.2	-
K	mult	-	-	0.1

Below the table, there is a section for individual error settings. The 'AddErr' button is highlighted.

個体間誤差の分散、標準偏差及び変動係数はどの形でも入力あるいは表示が可能です。標準偏差が分散の二乗根となるように自動的に設定されます。解析に先立ち、初期値としてパラメータの値だけでなくこれらの誤差の初期値を適切に入力する必要があります。個体間誤差の入力欄でコンテキストメニューから Disable を実行すると、その誤差は解析から除かれます（すなわち 0 に固定されます）。

「非対角成分の切替」ボタンを押すと、個体間誤差の非対角項の有効無効を設定できます。非対角項を有効にすると、一般に解析は複雑となります。Napp では非対角項を含む最適化計算では、これを特殊な数学的处理で変換し、計算が発散しないように工夫しています。そのため、非対角項は値の範囲の制限はできず、またこれを Disable する場合には、表の端のものから順番にのみ実行できます。

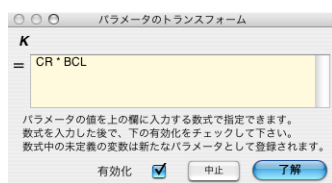
個体内誤差は切替ボタンで加法的誤差、乗法的誤差などを設定できます。F を固定効果とすると個体内変動は以下の式でモデル化されます。

$$y = F + \text{MultErr} F^{(\text{MultPwr} / 2)} + \text{AddErr}$$

ポピュレーション解析では、例えばそれぞれのサブ



ジェットの年齢、性別、体重、臨床検査値などが薬の体内動態あるいは効果や安全性とどのような関係があるかを調べます。このときの年齢、体重などの値は共変量(covariate)と呼ばれます。Napp では covariate は「Age 35」などのようにデータに入力できます。また、これをモデルに組み込むには、モデルそのものを書き換えても良いですが、パラメータ名をクリックして現れる入力欄からトランスフォームとして、パラメータと covariate の関係式を入力することができます。例えば年齢とともに薬の消失能力が変動していて、この消失能力が CL とのパラメータで表されている場合に、「 $CL = a * \text{Age} + b$ 」などと定義できます。新しいパラメータ a, b はパラメータのリストに自動的に加えられますので、適切な値を設定するか、最適化計算によって適切な値を推定することができます。



共変量を考慮して解析する場合は、あらかじめデータに個々のサブジェクトのプロパティとして共変量を入力しておきます。最初に共変量を含めないモデルで解析して、プロパティメニューの機能を利用して個々のパラメータと共変量の相関を解析し、相関の強いものを順次モデルに組み入れるのが良いでしょう。モデルに共変量を組み入れるには、相関の認められたパラメータ名をクリックしてトランスフォームに共変量からパラメータを計算する式を入力し有効化します。パラメータリストに入力された共変量が追加されますので、これを fix とすると各サブジェクトのデータ中の値が使われます。

入力された covariate は Napp ではプロパティとして扱われますので、たとえモデルやトランスフォームに組み込まれていなくても、ツールメニューから各種の解析を行うことができます。なお、Napp のプロパティとは、サブジェクトが属性として持つ値で、

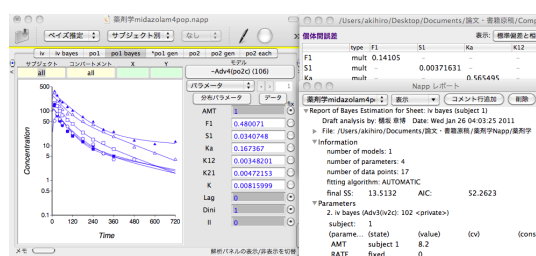
covariate の他に、サブジェクトごとに得られたパラメータの値やモーメントの解析値などが含まれます。

Napp のポピュレーション解析は専門的には一次近似に基づく FO 法のみとなります。FOCE 法などには対応していません。

#### 4.11. ベイズ推定

ベイズ推定は母集団パラメータが既知の場合に各個体のパラメータを推定するものです。通常のパラメータ推定は各個体のデータ数が十分に確保される必要がありますが、ベイズ推定の場合には母集団のパラメータが分かっていることから、各個体のデータ数は少なくとも解析が可能となります。この方法を利用することにより、例えば実際の患者さんで 2, 3 点しか血中濃度がなくても、投与計画を合理的に考えることができます。ベイズ推定の詳細は専門書を参照下さい。

Napp でベイズ推定を行う場合は、コントロールパネルの「最適化の方法」を「Bayes」に切り替えます。母集団パラメータをパラメータおよび標準偏差から分散の欄に入力します。データをデータリストに入力し最適化を実行すると、母集団パラメータを初期値としてベイズ推定が行われます。



ポピュレーション解析を行った後に連続してベイズ推定を行う場合は、ツールバーの「最適化の方法」を「Bayes」に切り替え、「解析の対象」が「サブジェクト個々」になっていることを確認して最適化を実行します。



#### 4.12. データのランダム生成

「ツール」メニューの「データを生成...」を選択することにより、「データ生成パネル」が現れ、任意のモデルからランダム誤差を持つデータを生成できます。

データ生成パネルはパネル上部が X および Y の値の生成法、パネル下部が生成するデータセットの数と出力先の設定となっています。

X の値の設定は「等間隔で生成」と「X 軸の目盛りに従う」が選択できます。軸の目盛りはマニュアルで設定することにより、不等間隔を含めて任意に決めることが可能です。こうして設定した X の値に対して、CV%欄を 0 以外とすることにより、さらにランダム誤差を加えることができます。この誤差は相対的に（不等分散で）加えられます。軸の目盛りが 0 を含む場合に「 $x \leq 0$  は省く」を設定しておく、 $x=0$  のデータの生成を抑制できます。

Y の値の設定は「CV%に従う」と「PPK パラメータに従う」が選択できます。「CV%に従う」ではモデル式でシミュレートした値に相対的な誤差が加えられます。「PPK パラメータに従う」では、PPK パラメータの個体間変動に従ってパラメータの値が合成され、それに個体内変動に従った誤差が加えられます。合成されたパラメータの値もデータリストに出力されますので、解析により得られた値がモデルの仮定とどの程度一致するかを検証することができます。個体間変動が CCV で規定されている場合は相対的な誤

差が加えられ、加法的誤差の場合は（等分散の）正規分布によります。

データセットの数でサブジェクト数を複数とすると、複数のデータセットが生成されます。シート数を複数とした場合は、新たなシートが自動的にウィンドウに挿入され、そこに合成されたデータが生成されます。

「出力先の設定」を「通常の形式でシートに追加」とした場合は、合成されたデータはシートのデータリストに追加されます。「出力先の設定」を「NONMEM 形式で追加」とすると、出力されるデータが NONMEM のデータファイルの形式になります。この形式については「入力データの形式」の章を参照下さい。出力されたデータをカットアンドペーストすることにより、データを NONMEM などへのエクスポートが可能です。エクスポートが最初から目的であれば、「出力先の設定」を「NONMEM 形式で保管」とするのが良いでしょう。この場合は続いてファイル名を指定して出力するデータをテキストファイルで保管できます。なおこのときにパネル最下部のシート数が複数に設定されている場合は、ファイル名の後ろに自動的に番号が付けられて複数のファイルが作成されます。

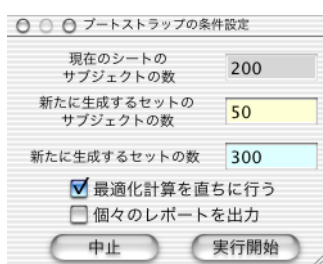
以上の解説での相対的な誤差の生成については、(1) 比例的な正規分布、(2) 対数正規分布、(3) 算術平均と分散が比例的な正規分布と同じになるように調整された対数正規分布、の 3 種類から選択できます。この設定は「データ生成」パネルの下部にあります。一般に(1)はモデルの仮定に一致するものですが、データが負になる可能性があります。(2)は負になることがなく最も一般的に使われますが、生成したデータの幾何平均が元の値と一致するのであって、特に分散の大きな場合は算術平均とは一致しません。(3)はこれを調整したのですが、対数正規分布のデータを正規分布の仮定で解析することになる点で、データの歪みが生じます。





#### 4.13. ブートストラップ

ブートストラップ解析とは、ポピュレーション解析の結果の信頼性を検証する方法の1つで、解析に用いたデータからランダム抽出により複数のデータセットを合成し、合成されたデータセットで同じ解析を繰り返して、もとの解析と比較することにより結果の再現性を確認するものです。ブートストラップ解析を実施するには「ツール」メニューから「ブートストラップ解析...」を選択すると設定パネルが現れます。



「新たに生成するセットのサブジェクトの数」および「新たに生成するセットの数」を設定してから「実行開始」します。新たなシートに現在のシートの設定が複写され、生成するセットの数だけスタックが作られます。一般にブートストラップは多量の解析が必要で、例えば200回ぐらいは計算を繰り返すべきとの報告があります。「最適化計算を直ちに行う」を選択しておくと、スタックごとの最適化計算を直ちに開始します。最適化計算が終了した後で得られたパラメータの相関などを計算したい場合は、「プロパティ」メニューから行って下さい。

#### 4.14. デフォルトのコンパートメントモデル

##### 4.14.1. Adv1(iv1c)

瞬時投与あるいは持続注入時の1-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量

RATE 注入速度。瞬時投与の場合は0を入力します。負の値を入力すると絶対値が投与時間となります。

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。

##### 4.14.2. Adv2(pol1c)

経口投与時の1-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。このモデルはKaがKに等しい場合も計算エラーを起こさず、Diniが0でなければ正しい値を与えます。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

Ka 吸収速度定数

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。

##### 4.14.3. Adv3(iv2c)

瞬時投与あるいは持続注入時の2-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量



RATE 注入速度。瞬時投与の場合は0を入力します。負の値を入力すると絶対値が投与時間となります。

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

K12 コンパートメント1から2への速度定数、0だと計算エラーになります

K21 コンパートメント2から1への速度定数、0だと計算エラーになります

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。

#### 4.14.4. Adv3a(iv3c)

瞬時投与あるいは持続注入時の3-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量

RATE 注入速度。瞬時投与の場合は0を入力します。負の値を入力すると絶対値が投与時間となります。

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

K12 コンパートメント1から2への速度定数

K21 コンパートメント2から1への速度定数、0だと計算エラーになります

K13 コンパートメント1から3への速度定数

K31 コンパートメント3から1への速度定数、0だと計算エラーになります

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通

常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。

#### 4.14.5. Adv4(po2c)

経口投与時の2-コンパートメントモデルです。連続投与に対応します。以下のパラメータを持ちます。

AMT 投与量

RATE 注入速度。瞬時投与の場合は0を入力します。負の値を入力すると絶対値が投与時間となります。

F1 生物学的利用率

S1 分布容積、Vdに相当します。

Ka 吸収速度定数

K12 コンパートメント1から2への速度定数

K21 コンパートメント2から1への速度定数

K 消失速度定数

Lag ラグタイム

Dini 最初の解析対象の投与までの投与回数、通常は1を入力する。0を入力すると定常状態となる。

II 連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。



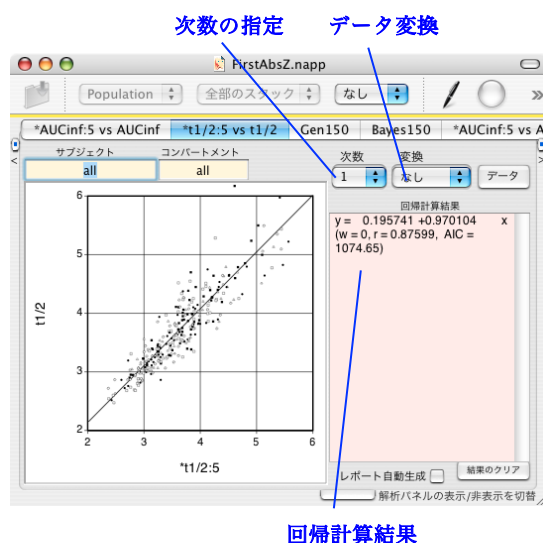
## 5. 線形最小二乗法解析

### 5.1. 線形解析パネル

線形最小二乗法の解析を行う場合はシートメニューから線形回帰シートを挿入を選択して下さい。

データを線形回帰ウィンドウのデータリストに入力して、これらの設定を行い、操作メニューあるいはツールバーからプロットを実行すると、グラフが表示されると同時に、回帰式が線形回帰シートの下部のテキスト領域に出力されます。ここで操作メニューからレポートを実行すると詳しいレポートが出力されます。回帰分析のデータの重みはツールバーで設定します。線形回帰ウィンドウの Order を指定し 1~10 次の線形回帰分析を実行することができます。また Adj に設定すると、1~10 次の線形回帰を実施し、最も AIC の小さい結果が示されます。

す。例えばここでモードを log - log に設定すると、X および Y の値はそれぞれ対数値に変換されてから線形回帰が行われます。レポートを出力すると、元の変数値に加え、変換された値も出力されます。変換には他にも逆数、Hill（ロジット）などがあり、酵素反応速度論の解析などに使えます。



**注意:** 線形回帰でもグラフ軸の設定を自由に片対数や両対数にすることができます。ただし、一次回帰の結果は通常のプロット上では必ず直線ですが、片対数や両対数のプロット上では曲線で示されます。データを対数変換してから直線回帰を行うには以下のデータ変換を使います。

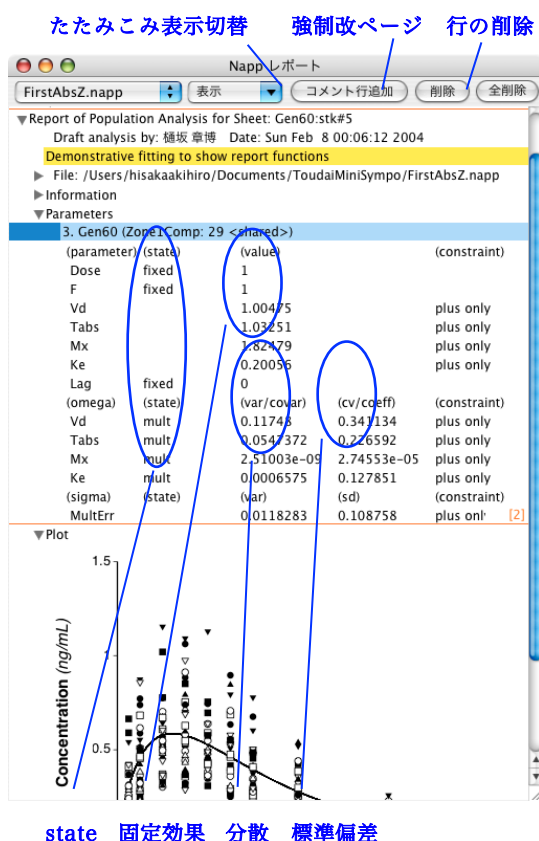
線形回帰ウィンドウにはデータ変換機能がありま



## 6. レポート

### 6.1. たたみこみ可能な表現

Napp のレポートはたたみこみ可能な形式で表現されます。たたみこみ、展開は必要に応じて三角のマークをクリックして行います。また、表示のメニューからまとめて行うことも可能です。なお、レポートの内容が多くなると、まとめてのたたみこみ、及び展開には多少時間がかかります。レポートの印刷は画面上の展開に従って行われますので、必要項目はあらかじめ展開しておいて下さい。



### 6.2. ページング

レポートは内容にあわせて適宜ページングされます。頁の境界はオレンジ色の線で示されます。これに加えて強制改ページが必要な場合は、該当する行を選択してからページボタンを押して下さい。赤い線で境

界が示されます。強制改ページを消去するには、もう一度ページボタンを押します。

### 6.3. 編集と削除

レポートの見出しは基本的にはシートのタイトルを適切につけると、レポートのタイトルはそれを反映するようになっています。しかし、後で編集したい場合はクリックして直接修正することができる部分もあります。行の削除は各行単独で行うと混乱する可能性を生ずるので、項目ごとによりみ行えるようになっています。たたみこんでから該当行をまとめて選択し、削除ボタンを押して下さい。なお行の入れ替えはできません。

### 6.4. 図の修正

レポート上の図は図の横のボタンを押してレポート上でスケールやマーク、色などを編集可能です。また Edit ボタンから図だけを PDF ファイルに保存することもできます。

### 6.5. その他

その他の内容については左図を参照して下さい。分散、標準偏差についてはパラメータ名の語頭に\$がつきます。CCV model の場合には CV 値についての表記になります。state はパラメータが固定されているか(fixed)、同時最適化で他のモデルと併合されているか(merged)、CCV モデルか(ccv)、最適化計算で収束しているか(収束しなかった場合に NC - not converged)を表記します。Napp の最適化計算は、基本的には詳細設定で定められた精度に全てのパラメータの値が安定するまで続けられます。一部のパラメータが不安定な場合にはこれが達成できず、NC が表記されることがあります。





## 7. Napp のモデルの作成法

### 7.1. 概要

何らかの性質を解析の対象として調べようとするときに、その性質をうまく表す数式が分かっていると非常に役立ちます。例えば、薬の効果や安全性を考えるためにその血中濃度を予測しようとするれば、血中濃度を表す何らかの数式が必要となるでしょう。このように何らかの性質の変化、あるいは他との関係を説明する数学的表現を、ここではモデルと呼ぶことにします。Napp の基本的な機能はモデルを使って対象の性質を解析することです。単純に数式と言わずに数学的表現としたのは、計算に特殊なテクニックを要するものが含まれるからです。Napp は多様なモデルに対応しており、またモデルの新規作成、修正が容易にできるように工夫されています。

この文章で説明する Napp のモデルは比較的単純に数式のように記述するもので、これをインタープリター型のモデルと呼ぶことにします。インタープリター型のモデルはプログラミングの知識がなくても作成できます。Napp にはもう 1 つのモデルの形態があり、これはプログラムを作成するもので、実行速度がやや速い、自由に記述できるとのメリットがありますが、作成するには専門的な知識が必要なので、ここでは取り扱いません。このモデルはバンドル型と呼びます。特殊なモデルや実行速度を極めたい場合は、バンドル型のモデルを考慮すべきかもしれませんので、著者まで御相談下さい。

#### 専門的には...

Napp ではインタープリター型、バンドル型に関わらず、どのモデルでも通常のシミュレーションや非線形最小二乗法によるパラメータ推定ができるだけでなく、ポピュレーション解析（拡張最小二乗法）、およびベイズ推定を行うこともできます。

なお、バンドル型のモデルはプログラミング言語 Objective-C でソースコードを作成し、これをコ

ンパイルしてバンドルを作成し、最終的にダイナミックリンクします。非線形偏微分方程式のモデルはこの方法で作る必要があります。バンドルとはアプリケーションのリソースの形式の 1 つで、アップルのコンピューターの専門用語です。

### 7.2. モデルの種類

Napp では通常の解析式の他に微分方程式、ラプラス変換式、偏微分方程式のモデルを扱うことができます。以下ではこれらの意味について説明します。

#### 7.2.1. 解析式

解析式のモデルは明示的なもので、例えば  $x$  の値を与えた時に  $y$  の値を返す数式です。この場合に、 $x$  は自由に決められるので独立変数、 $y$  は  $x$  に従って決まるので、従属変数と呼ばれます。例えば時間  $t$  に従って血漿中濃度を定義するのなら、 $t$  が独立変数となります。単純な静脈内投与後の 1-コンパートメントのモデルは以下となります。

$$y = \frac{\text{Dose}}{\text{Vd}} e^{-\text{Ke}t} \quad (1)$$

Dose は投与量、Vd は分布容積、Ke は排泄速度です。分布容積や排泄速度の意味については薬物速度論の教科書を参照下さい。ここで Dose, Vd, Ke はいずれも数式の性質を定めるのでパラメータと呼びます。その値を変えて  $y$  をシミュレーションしたり、その逆に  $y$  の実測値から、適切なパラメータの値を計算することができます。ただし、数式からも明らかのように、Dose と Vd はどちらかの値を決めないと他方も決まりません。この場合は Dose は既知のことが多いので、これを定数とするのが一般的でしょう。式(1)をこのままの形でコンピュータに入力するのは、書式の設定が煩雑ですので以下のように記述します。

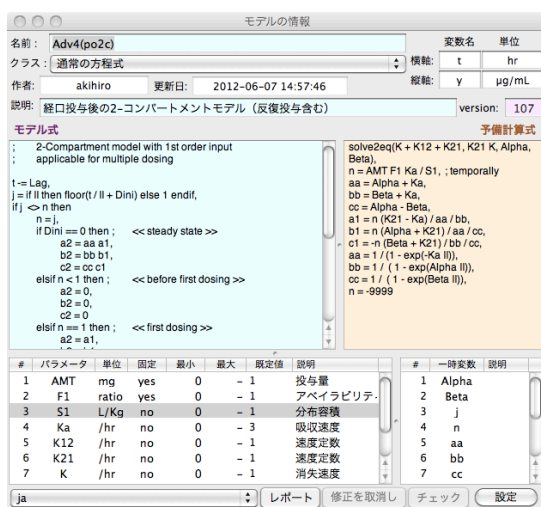
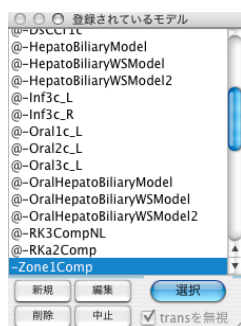


$$y = \text{Dose} / Vd \exp(-K_e t) \quad (2)$$

記述の文法についてはほとんど自明なのでここでは省略しますが、細かくは後の章で述べることにします。なお、(2)はここでの説明用の式の番号ですので、実際には入力しません。モデルによっては従属変数が複数定義される場合もあります。例えば(2)式で排泄量についても記述しようとするれば、y1 を血漿中濃度、y2 を排泄量として、

$$\begin{aligned} y1 &= \text{Dose} / Vd \exp(-K_e t) \\ y2 &= \text{Dose} (1 - \exp(-K_e t)) \end{aligned} \quad (3)$$

と定義できます。Napp では従属変数の数に制限はなく、(3)式の場合、y1 はコンパートメント 1、y2 はコンパートメント 2 の値と解釈されます。ここで y1、y2 の 1、2 はインデックスであり、下付きであると解釈すると分かりやすいでしょう。



### 7.2.2. 解析式

簡単な式であれば、モデル式を素直に入力すればモデルの設定は終了です。例えば、単純な 1-コンパートメントモデルであれば、先に述べた式(2)をそのまま入力します。ただし、独立変数に依存しない計算は、その部分を予備計算式として入力の方が効率が良いので、以下のように設定することも可能です。(実際にはこの場合の計算効率の向上は無視しうる程度ですが、説明の例として挙げます。)

#### 予備計算式

$$a = \text{Dose} / Vd$$

#### モデル式

$$y = a \exp(-K_e t)$$

ここで、変数 a はパラメータ Dose, Vd により一意的に決まり、独立変数 t には関わりません。このような変数はモデルの計算中に一時的に用いられるだけです。パラメータには含めず一時変数と呼びます。一時変数の値を解析後に知りたい場合は、その頭文字を大文字とすればその値がレポートに出力されます。

予備計算式およびモデルの計算式を入力した後にチェックボタンを押すと、定義されたパラメータあるいは一時変数名が自動的に判別されてリストが表れるので、矛盾がないかを確認します。数式に明らかな定義のエラーがあるとエラーメッセージが現れ、エラーの生じている行が選択されますので修正して下さい。エラーメッセージが出なくても、意図しないパラメータあるいは一時変数名がリストに表れるのは、数式の記述の文法がおかしい場合ですので注意して下さい。また、パラメータと変数の区別が適切であるかも確認して下さい。

パラメータと一時変数のリストにより、それぞれ初期値、とりうる値の制限などが設定可能です。ただし、これらの設定は実際に使用する時にまた自由に変更



できますので、最初のうちは無視していても構いません。ここでパラメータの固定とは、当てはめ計算の推定の対象とするかどうかであり、上記のモデルの場合、Dose は既知でなので固定とするのが普通でしょう。リストの左端の数字を入力することで、順番を変更することができます。リストの説明はモデルや数式の意味がわかりやすいように、必要に応じて適宜入力して下さい。リストの入力時にリターンキーを押すとカーソルは下に移動し、タブキーを押すと右に移動します。

以下にモデル式で認められる数式の文法の詳細を記述します。モデル式は単純な数式としての表現に加えて、必要な場合には、複数の数式を組み合わせ、多少プログラミング的な if ~ then ~ などの条件分岐を行うことができます。もし、複雑なモデルを想定しないのであれば、後者の機能とその文法についてはスキップしても良いでしょう。

## A. 数式的記述の文法

### i. 空白、改行

数式を複数行にわたって書くことができます。空白や改行は無視されます。

### ii. コメント

数式の中に自由にメモとしてコメントを書くことができます。コメントの書き方には2種類あり、セミコロン「;」以降、その行の終わりまでのもの、もう1つは{}でくくられたものです。コメントを適切に入れて、モデルや数式の意味を分かりやすくするのは良い習慣です。

### iii. 演算子

加減乗除は+ - \* / で表現します。ただし、乗算記号は省略可能で半角スペースで代用できます。半角スペースが必ず必要であること、全角スペースを使わないことに注意して下さい。累乗は^と\*\*の両方を使うこ

とができます。

### iv. 計算順序

関数の計算は乗除優先でなされます。^および\*\*は加減乗除に優先して計算され、負を表す演算子の-の場合はさらに優先されます。すなわち、 $-1^2$  は  $(-1)^2 = 1$  と解釈されます。この場合などは分かりにくいので関数の計算順序を明確に()で指定するのが良いでしょう。()は入れ子で用いることができ、その数に制限はありません。計算順序を指定する目的で[], {}を用いることはできません。

### v. 代入

代入は=を使います。従って、 $a = a + 1$  は a に 1 を加えるとの意味になります。この表現のかわりに  $a += 1$  を用いることもできます（これはプログラミング言語 C や Java と同じ文法です）。同様に  $-=$ ,  $*=$ ,  $/=$ ,  $\wedge=$  を用いることができます。なお、等価の判定には後述するように==を使います。

### vi. 定数

定数は通常の実数で表現します。また、 $1.23-04e$ ,  $-.23+18e$  などの指数表現も可能です。定数はすべて浮動小数点の実数として評価されます。

### vii. パラメータおよび一時変数名

パラメータおよび一時変数名は基本的に任意の文字列で定義でき、漢字などの全角文字も使用可能です。ただし、上つきなどの書式は設定できません。英字の大文字と小文字は区別され、従って ke と Ke は別の変数と見なされます。長さに特段の制限はありませんが、あまり長い変数名だとシート上に全てが表示されないのが不便です。

半角の記号文字 (!"#\$%&'()\*+,-.^\_`{|}~@[:;.,/ ) は変数名の一部としては使用できません。アンダーライン\_は使えます。また#は定義済みの定数、#PI と #E (円周率 $\pi$ 、指数 e) としてのみ使えます。数字は2



文字目以降には含められますが頭文字には使えません。従属変数名には後ろに数字を加えてコンパートメントの番号を表しますので、名前本体に数字は含めないようにします。

予約語 (if, then, else, elsif, endif, not, and, or, xor, for, to, while, loop, endloop, break, continue、ただし現在のバージョンでは予約語の全ては機能してはいません)、および以下であげる定義済み関数名は避けて下さい。誤って定義済みの関数名をパラメータ名に使用すると、パラメータ名としては登録されないのて分かります。一時変数名についても同様です。

#### viii. 従属変数名

従属変数名は基本的に頭文字を小文字とすることを勧めます。これは特にラプラス変換のモデルの場合には必要条件となります。従属変数名に数字が引き続くと (例えば y1, y2...) 数字に該当するコンパートメントの値とみなされます。ただし、数字が飛んだ場合 (例えば y0, y3...)、コンパートメント番号は飛ばずに 1 から順に設定されます。

#### ix. 定義済み関数

定義済みの関数は以下があります。なお、関数名は小文字で記述して下さい (開発の初期バージョンからは変更されています)。

二乗根、三乗根 :  $\text{sqrt}(x)$ ,  $\text{cbrt}(x)$

自然対数 :  $\ln(x)$ あるいは  $\log(x)$

常用対数 :  $\log_{10}(x)$

指数 :  $\exp(x)$

切り上げ、切り捨て、四捨五入 :  $\text{ceil}(x)$ ,  $\text{floor}(x)$ ,  $\text{rint}(x)$

三角関数 :  $\sin(x)$ ,  $\cos(x)$ ,  $\tan(x)$ ,  $\text{asin}(x)$ ,  $\text{acos}(x)$ ,  $\text{atan}(x)$ ,  $\text{atan2}(a, b)$ ,  $\sinh(x)$ ,  $\cosh(x)$ ,  $\tanh(x)$ ,  $\text{asinh}(x)$ ,  $\text{acosh}(x)$ ,  $\text{atanh}(x)$

特殊関数

$\text{gamma}(x)$ : ガンマ関数

$\text{lgamma}(x)$ : ガンマ関数の自然対数

$\text{signgam}(0)$ : ガンマ関数の符号

$\text{igamma}(a, b)$ : 不完全ガンマ関数

$\text{ibeta}(a, b)$ : 不完全ベータ関数

$\text{erf}(x)$ : 誤差関数

$\text{erfc}(x)$ : 相補誤差関数

$\text{rand}(0)$ :  $[0, 1)$ の一樣乱数

$\text{normrand}(\text{mean}, \text{sd})$ : 正規乱数

$\text{lnormrand}(\text{mean}, \text{sd})$ : 対数正規乱数

$\text{tdist}(a, n)$ : 自由度  $n$  の  $t$  分布の分布関数

$\text{strange}(a)$ : 無限大、無限小、不定の判別

$\text{import}(\text{new\_name}, \text{old\_name}, \text{default})$

左隣の有効なシートで  $\text{old\_name}$  として  $\text{export}$  されているパラメータの値を、 $\text{new\_name}$  のパラメータとして使うことを宣言します。この時、左隣のシートに該当のパラメータがない場合は、 $\text{default}$  の値が使われます。

$\text{export}(\text{name})$

$\text{name}$  で指定されたパラメータを、右隣のシートで使うことを許します。

特殊関数は複素数に対応していません。従ってラプラス変換式のモデルでは使わないで下さい。上の例のなかで、引数の 0 には数値としての意味はありません。

#### x. 線形方程式の解の公式

Napp は 4 次方程式までの解の公式により解くことができます。これらの解法は数値計算ではありませんので、高速で比較的誤差が少ないものです。ただし、重解に極めて近いなどの特殊なケースでは誤差を生ずることがありますので注意が必要です。また、引数として複素数を用いることはできません。なお、5 次以上の方程式の解の公式は、得られないことが証明されています。

$\text{solve2eq}(b, c, x1, x2)$



2 次方程式  $y = x^2 + b x + c$  を解いて解を  $x1$ ,  $x2$  に代入します。関数本体は実数解の数、すなわち 0 か 2 を返します。これが 0 の場合の虚数解は  $x1 \pm x2 i$  となります。

`solve3eq(b, c, d, x1, x2, x3)`

3 次方程式  $y = x^3 + b x^2 + c x + d$  をカルダノの公式により解いて解を  $x1$ ,  $x2$ ,  $x3$  に代入します。関数本体は実数解の数、すなわち 1 か 3 を返します。これが 1 の場合の実数解は  $x1$ 、虚数解は  $x2 \pm x3 i$  となります。

`solve4eq(b, c, d, e, x1, x2, x3, x4)`

4 次方程式  $y = x^4 + b x^3 + c x^2 + d x + e$  をフェラーリの公式により解いて解を  $x1$ ,  $x2$ ,  $x3$ ,  $x4$  に代入します。関数本体は実数解の数、すなわち 0 か 2 か 4 を返します。これが 0 の場合の解は  $x1 \pm x2 i$  と  $x3 \pm x4 i$ 、2 の場合は  $x1, x2$  と  $x3 \pm x4 i$  となります。

#### x. ニュートン-ラフソン法による方程式の解法

ニュートン-ラフソン法により初期値を与えることで、どのような方程式でも数値的に解くことができます。なお、この方法は虚数解には対応していません。

`newton_solve(equation, init, x)`

`equation` が 0 になる変数  $x$  の値を返します。`equation` として変数  $x$  により値の変化する任意の数式を用いることができます。`init` は  $x$  の初期値です。

`newton_min(min)`

探索する変数  $x$  の最小値を設定します。初期状態では最小値は設定されていません。

`newton_max(max)`

探索する変数  $y$  の最大値を設定します。初期状態

では最大値は設定されていません。

`newton_free(0)`

探索する変数の範囲の制限を解除します。引数 0 に意味はありません。

`newton_init(loopMax)`

変数の探索回数の上限を設定するとともに、ニュートン-ラフソン解法に関する探索回数の上限以外の全ての計算の設定を初期状態に戻します。探索回数の上限の初期値は 3000 です。

`newton_abs(flag)`

変数を探索する時に、相対的に変化させるか絶対的に変化させるかを設定します。変数の変化が 0 をまたがない場合には、相対的变化の方が結果は安定しています。相対的とする場合は、`flag` を 0、絶対的とする場合は `flag` を 1 とします。初期状態では相対的です。

`newton_delta(delta)`

変数を探索するときに、変数を変化させる差分の初期値を設定します。差分は自動調節されますが、その初期値を定めます。初期値は 0.0001 です。

`newton_criteria(criteria)`

変数の探索の終了は、関数値の改善が `criteria` 以下になった場合と定義されています。初期値は 0.0000001 です。

`newton_error(errorValue)`

変数の探索に失敗した場合に返す値を設定します。初期値は 0 です。

#### B. 複数の式を組み合わせた場合の文法

##### i. 複数の式を組み合わせ





式と式の境目はカンマ「,」で表します。ただし、式の最後には不要です。

## ii. 条件分岐

以下の形式で条件の判断により式を選択して実行することが可能です。

```
if t < Lag then
    y = 0
elseif t < T then
    y = Dose A / Vd
else
    y = Dose / Vd Exp(- Ke (t - Lag))
endif
```

if を使う場合に then と endif は省略できません。これに対し、elseif、else は必要な場合だけ使います。カンマ「,」は式と式の区切りに必要ですが、制御語である then、elseif、else、endif の直前、あるいは直後には不要であることに注意して下さい。この場合に、if から endif までが一つの数式と見なされます。なお、上の例は以下のようにも書けます。(すなわち if 文は数式として値を持ちます。)

```
y = if t < Lag then 0
    elseif t < T then Dose A / Vd
    else Dose/Vd Exp(-Ke(t - Lag))
endif
```

## iii. ループ

以下の形式で、条件判断によるループが可能です。

```
c = 0,
while a < b and c < 100 loop
    a += d,
    c += 1
endloop
```

while を用いる場合には loop、endloop を置くことが必要です。ループは条件を適切に設定しないと、無限に実行を続けコントロール不能に陥りますので十分注意して下さい。上の例で c によりループの実行回数を確認し、上限に達したらループを出るようにしているのは、このような危険を避けるためです。現バージョンでは、例えばプログラミング言語 C の for や do ~ while に相当する構造はありません。また、break、continue に相当する機能もサポートされていません。

## iv. 条件

条件判断としては、==, <, >, <=, >=, <> が使えます。a > b は a は b より大きい、a >= b は a は b と等しいか大きい、a < b は a と b は等しくない、との意味になります。もし if a then... と条件のところに変数をおくと、if a < 0 then... と同じ意味になります。if a == b then... と書くと a と b が等しければ成立するとの意味ですが、これを誤って if a = b then... と書くと、a に b を代入してその値が 0 でなければ成立すると解釈されますので注意して下さい。

## v. 条件の結合

条件の結合としては and、or と xor があります。and は A と B の両方が成立する場合で、A が成立しなければ B は評価されません。or は A か B のどちらかが成立する場合で、A が成立すると B は評価されません。xor は A か B のどちらかだけが成立する場合(排他的論理和)で、必ず A、B の両方が評価されます。

### 7.2.3. 微分方程式

微分方程式における式の定義の基本は解析式の項を参照下さい。ここでは微分方程式に特有の記述について述べます。



## A. 微分の表現

微分方程式では従属変数を  $y$  とすれば、その微分を定義すること、および  $y$  の初期値を与えることが必要です。微分は従属変数名に「 $'$ 」をつけて表現しますので、基本的には(5)-(7)式の形式で入力します。

## B. @文

初期値を与えるためには、時間 0 の時にだけ実行する数式のブロックを定める必要があります。このように、時間がある条件をみただけ実行する数式のブロックを区切るために、以下の@文があります。@文は@で始まり:で終わります。@文が有効なブロックは@文から@文、あるいは@文から最後までとなります。

### i. @At T:

時間が  $T$  に等しい場合のみ実行されます。従って、初期条件は@At 0:になります。また、時間  $T$  に瞬時投与が起る場合などは、以下で表現できます。

@At T:

$y \ += \text{dose}$

@At 文のブロック中では微分値( $y'$ )の値を参照することも代入することもできません。なお、@At 文で初期値を与えない場合、すべてのコンパートメントの初期値は 0 と仮定されます。

### ii. @From T1 to T2:

時間が  $T1$  から  $T2$  の間の場合だけ実行されます。[to  $T2$ ]は必要無ければ省略できます。@From: ブロックでは、基本的には従属変数( $y$ )の値を参照して、その微分値( $y'$ )を定義することになります。ただし、PK-PD モデルなどでは従属変数の値そのものを定義することも可能です。例えば、コンパートメント 1、2 をそれぞれ血中、薬効部位のコンパートメントとし、コンパートメント 1 の濃度は普通の解析式で与えておき、コン

パートメント 2 への移行は非線形の微分方程式に従うなどの定義が可能です。

## 7.2.4. ラプラス変換方程式

ラプラス変換方程式における式の定義の基本は解析式の項を参照下さい。ここでは特有の記述について述べます。

### A. 補助変数 (s)

ラプラス変換では、解析式の独立変数(例えば時間  $t$ )が変換を受けるので方程式の中には直接あらわれなくなります。その代わりに変換された補助変数(例えば  $s$ )が使われます。すなわちラプラス変換方程式とは、見かけの独立変数  $s$  の値によって従属変数( $y$ )のラプラス変換( $Y$ )を定義するものとなります。ここで逆ラプラス変換計算を行う時には、 $s$  は複素数として扱われますが、Napp は複素数への変換、複素数の関数計算を自動的に行いますので、ユーザーがこれを意識することはほとんどありません。ただし、定義済みの関数で特殊なものは複素数では実行不能です。通常の四則計算、指数、対数、三角関数は問題ありません。

ラプラス変換式では以下の特殊関数が使えます。

dispersionModelClosed( $Dn, s$ )

拡散定数  $Dn$  の拡散モデルを定義します。境界条件は closed conditions (Dankwerts) となります。 $s$  を  $s + K$  とすると、 $K$  は消失速度定数になります。

### B. @文

ラプラス変換方程式の中で直接もとの独立変数(時間  $t$  など)を参照することはできません。しかし、時にはこの値によって定義する関数を変えたい場合が考えられます。持続投与が終わった場合、消失速度が変わった場合などが相当します。この場合は微分方程式の項で述べたのと同様に@From ~ to ~:によるブ



ロック定義が使えます。

また、ラプラス変換方程式でラグタイムを考える場合には次のように記述できます。

@From T1 to T2 with time -= Lag;

これは多少込み入った問題になるので深入りしませんが、一般に逆ラプラス変換はラグタイムを含むモデルの計算が不得意で、時間がかかる上に計算精度も悪くなります。これを避けるため、Napp では上記のように記述すると、ラグタイムなしで逆ラプラス変換

を行い、その後でラグタイムを考慮して結果を調整します。

なお、逆ラプラス変換の計算には、時間0の値は計算できないとの欠点があります。この計算エラーを避けるため、Napp ではデフォルトでは時間0の値は0が返るようになっています。モデルによってはこれが不都合で時間0の値を別に定義したい場合は、@At 0: ブロックで従属変数(y)の値を与えます。





## 8. メニューリファレンス

メニューリファレンスでは Napp のメニューで指定したコマンドがどのような機能を持つのかを解説します。

Mac OS-X ではメニューにショートカットキーが定義されている場合、各項目の右側に表示されています。操作に慣れてきたらば試してみてください。



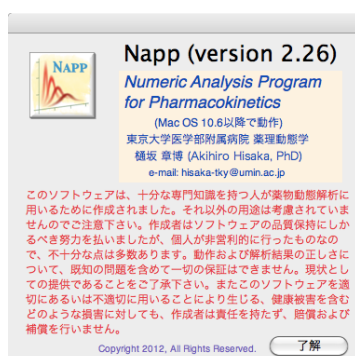
### 8.1. Napp メニュー

プログラムについての情報を示したり、好みに合わせた基本的な設定を行う機能があります。

Nappについて	
プリファレンス...	⌘D
ツールバーを設定...	⌘B
エキスパート設定...	⌘E
アクセスレベル切替...	⌘A
管理...	
サービス ▶	
Nappを隠す	⌘H
ほかを隠す	⌘H
すべてを表示	
Nappを終了	⌘Q

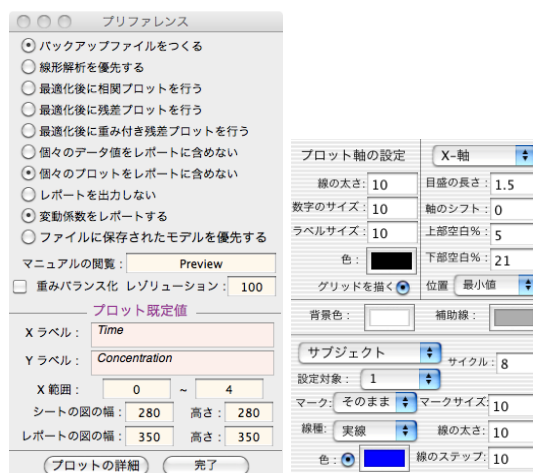
#### 8.1.1. Napp について

案内パネルを表示します。アプリケーションのバージョンや制作者の情報が参照できます。



#### 8.1.2. プリファレンス...

ユーザの使用目的に合わせた設定を行うプリファレンスパネルを表示します。



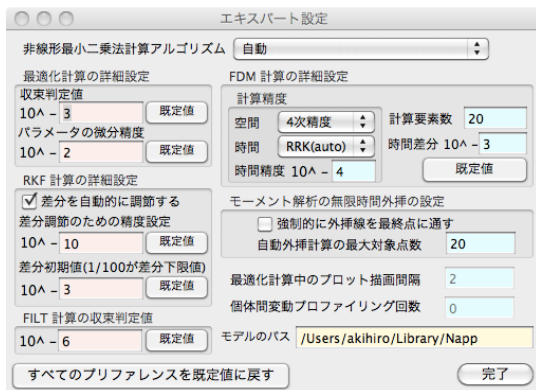
#### 8.1.3. ツールバーを設定...

ツールバー設定パネルを示し、ツールバーのカスタマイズを可能にします。なお、ツールバーの表示、非表示の切り替えはウィンドウの右上のボタンから行います。また、このボタンをアップルキーを押しながらクリックすることにより、ツールバーの表示方法を変えることができます。



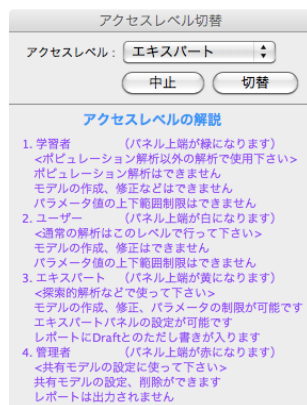
#### 8.1.4. エキスパート設定...

Napp の数値解析にかかわる詳細の設定を行います。この設定を変える場合は十分注意して下さい。この設定はアクセスレベルがエキスパートか管理者の場合に可能になります。設定の詳細はカーソルをパネルの設定項目にあわせるとチップスが表示されますので参照下さい。



### 8.1.5. アクセスレベル切替...

Napp の使い方に応じてアクセスレベルの切替えを行います。それぞれのレベルについてはパネルの説明を参照下さい。



レベルを切替えるにはポップアップボタンから選択してパスワードを入力し、「切替」のボタンを押します。もしパスワードを設定していない場合は、設定するように入力を求められます。確認のために2度入力し、さらにパスワードを思い出するためのヒントを設定することができます。ヒントはパスワードを誤って入力した場合に示されます。

もし望むアクセスレベルが表示されない場合は、管理者に設定を依頼する必要があります。管理者は普通Nappをインストールした人であり、使っているコンピュータの管理者権限も持っている必要があります。

一旦パスワードを入力してから「パスワードを変更」のボタンを押すと、パスワードを設定し直すこと

ができます。なお、どうしてもパスワードが思い出せない場合は、管理者にパスワードを無効にしてもらうことができます。

### 8.1.6. 管理...

この機能には現在のバージョンではアクセスできません。

### 8.1.7. サービス

選択部位を Napp 以外の他のプログラムで処理する場合に使います。この部分の機能はお使いのコンピュータの設定によって変わります。

### 8.1.8. Napp を隠す

Napp に関するウィンドウを一時的に隠します。再び表示するにはドックの Napp のアイコンをクリックします。

### 8.1.9. ほかを隠す

Napp 以外の実行中のアプリケーションのウィンドウを一時的に隠します。

### 8.1.10. すべてを表示...

実行中のアプリケーションのウィンドウを全て表示します。

### 8.1.11. Napp を終了

Napp を終了します。編集中的数据がある場合は、保存するかどうかの問い合わせのパネルが現れます。

## 8.2. ファイルメニュー

Napp のデータのファイルへの入出力を管理します。



新規	⇧ ⌘ N
開く...	⇧ ⌘ O
最近使った項目を開く	▶
複製	
保存	⇧ ⌘ S
別名で保存...	⇧ ⌘ ⌘ S
すべてのファイルを保存	
データをまとめて変換	▶
データをエクスポート...	
ファイル名を指定して最適化	
メモを記録...	⇧ ⌘ M
レイアウト...	
プリント...	⇧ ⌘ P

### 8.2.1. 新規

空白のファイルを新たに1つ開きます。

### 8.2.2. 開く...

既存のファイルからデータを読み込みます。データの量が多いと、読み込みにかなりの時間を要することがあります。

### 8.2.3. 最近使った項目を開く

最近保存したファイルを選択してデータを読み込みます。

### 8.2.4. 複製

現在手前に表示されているファイルと同一の内容のファイルを新たに作ります。

### 8.2.5. 保存...

現在手前に表示されているファイルの情報を保存します。ファイル名が指定されていない場合にはファイル名の入力を求められます。

### 8.2.6. 別名で保存...

現在手前に表示されているファイルの情報を新たなファイル名で保存します。

### 8.2.7. すべてのファイルを保存...

現在オープンされているファイルを全て保存します。

### 8.2.8. ファイル名を指定して最適化

指定したファイルを開き、最適化、保存を行います。複数のファイルを指定できますので、大量のファイルの計算に使えます。実行する場合はディスクの空き容量に注意して下さい。システムの仮想メモリに使われる分も考慮すると、数GB用意した方が安全です。

### 8.2.9. レイアウト...

レポート印刷時のレイアウトを設定できます。

### 8.2.10. プリント...

現在選択されているレポートの内容を印刷します。ページやプリンタの詳細設定が可能です。出力先を選択することにより、PDF ファイルを作成することができます。プレビューを選択することもできます。

## 8.3. シートメニュー

Napp のシートの新規作成、タイトル入力などを行います。

非線形解析シートを新規に挿入	⇧ ⌘ N
線形解析シートを新規に挿入	⇧ ⌘ L
現シートの複製を挿入	⇧ ⌘ D
現シートを削除	⇧ ⌘ ⌘
現シートをサブジェクトごとに分離 有効なシートを1枚に統合	
別ファイルに分離 すべてのファイルを1つに統合	▶
現シートを移動	▶
シートを選択	▶
シートの有効無効を切替	▶
プロットの設定	▶
シートのタイトルを入力...	⇧ ⌘ T

#### 8.3.1. 線形解析シートを新規に挿入

現在手前に表示されているシートの次に新規に空の線形解析用のシートを1つ挿入します。

#### 8.3.2. 非線形解析シートを新規に挿入

現在手前に表示されているシートの次に新規に空の非線形解析用のシートを1つ挿入します。



### 8.3.3. 現シートの複製を挿入

現在手前に表示されているシートと同じ内容のシートを1つ挿入します。

### 8.3.4. 現シートを削除

現在手前に表示されているシートを削除します。取り消しはできませんのでご注意ください。

### 8.3.5. 現シートを別ファイルとして分離

新しいウィンドウをオープンし、そこに現在手前に表示されているシートを移動します。現在のファイルにそのシートは残りません。

### 8.3.6. 現シートの複製を別ファイルとして分離

新しいウィンドウをオープンし、そこに現在手前に表示されているシートの複製を移動します。現在のファイルにも当該シートが残ります。

### 8.3.7. 現シートとその右側を別ファイルとして分離

新しいウィンドウをオープンし、そこに現在手前に表示されているシートを含め、これより後ろ(右側)のシートをまとめて移動します。

### 8.3.8. すべてのシートを別々のファイルに分離

現在、手前に表示されるファイルに含まれるシートを、それぞれ別のウィンドウに分離します。全て独立したファイルとして取り扱われることとなります。ファイルとして独立すると、同時に表示が可能となりますが、まとめて解析することはできなくなります。

### 8.3.9. すべてのファイルを1つのファイルに統合

現在編集中的すべてのファイルを1つに統合します。前項の機能の逆ですが、現在のところ、この機能

にはバグがあり、統合後のタイトルの表示がおかしくなります。従って使用を勧めません。

### 8.3.10. サブジェクトごとにシートを分離

現在のシートに複数のサブジェクトのデータが入力されている場合に、これを分離してそれぞれ別のシートに割り当てます。シートのタイトルはサブジェクト番号となります。

### 8.3.11. 現ファイルのすべてのシートを1枚に統合

現在のファイルのデータを一枚のシートにまとめます。前項の機能の逆です。それぞれのシートのモデルが同一でなければなりません。

### 8.3.12. 現シートを左端に移動

### 8.3.13. 現シートを1つ左に移動

### 8.3.14. 現シートを1つ右に移動

### 8.3.15. 現シートを右端に移動

現在表示されているシートをそれぞれの場所に移動し、順番を整えるのに使います。

### 8.3.16. 現シートの有効無効を切り替える

### 8.3.17. 現シートとその左側を有効にする

### 8.3.18. 現シートとその左側を無効にする

### 8.3.19. 現シートとその右側を有効にする

### 8.3.20. 現シートとその右側を無効にする

指定したシートをまとめて有効、あるいは無効にします。無効になると重ね書きから除かれるほか、まとめて最適化計算する場合も対象から除かれます。無効なシートの名前は頭に「\*」が付いて示されます。

### 8.3.21. シートのタイトルを入力...

シートのタイトルを設定します。入力されたタイトルはレポートに出力されます。



### 8.3.22. 指定ページのシートに移動

ページを指定して、指定したページに移動します。

## 8.4. 編集メニュー

編集メニューではカットアンドペーストの設定などを行います。このメニューの機能はいずれも OS-X 標準のものです。

取り消し やり直し	⌘Z ⇧⌘Z
カット	⌘X
コピー	⌘C
ペースト	⌘V
削除	
すべてを選択	⌘A
フォント	▶
カラーパネル...	⇧⌘C
検索	▶
読み上げを開始	⌘R
読み上げを停止	⇧⌘R

### 8.4.1. 取り消し

直前に行われたデータリストに対する編集操作を取り消します。このメニューの項目名は行われた操作の種類によって変わります。

### 8.4.2. やり直し

直前に取り消されたデータリストに対する編集操作をやり直します。このメニューの項目名は取り消された操作の種類によって変わります。

### 8.4.3. コピー

選択部分を複製するために選択します。

### 8.4.4. カット

選択部分を切り取り、複製に備えます。

### 8.4.5. ペースト

コピーされた部分をペースト(張り付け)します。

### 8.4.6. 削除

選択部分を削除します。

### 8.4.7. すべてを選択

対象全体を選択します。テキストの全選択に便利です。

### 8.4.8. フォント

フォント設定のサブメニューを示します。レポートで編集可能な部分はフォントおよび色の設定が可能です。

### 8.4.9. カラーパネル...

カラーパネルを示し、カラーの設定を行います。

### 8.4.10. 読み上げを開始

選択部分のテキストの読み上げを開始します。読み上げについては画面左上隅のアップルメニューの「システム環境設定...」の「スピーチ」で詳細を設定して下さい。現在は英語での読み上げのみに対応しています。また、数字と数字の間を切って読み上げるには、カンマなどを挟むようにして下さい。

### 8.4.11. 読み上げを停止

実行中のテキストの読み上げを停止します。

## 8.5. 操作メニュー

Napp で基本となるプロット、最適化計算などの操作を行います。このメニューの主なものはツールバーからも実行が可能です。

プロット	⇧⌘P
データ中の個々のパラメータでプロット	
プロットをクリア	⇧⌘X
プロットの表示情報のみをクリア	
レポートを作成	
最適化計算	⇧⌘F
パラメータを最適化前の初期値に戻す	⇧⌘I
サブジェクト個別のパラメータを使う	
同じ名前のパラメータを統一する	⇧⌘U
モデルとパラメータを現シートに合わせる	

### 8.5.1. プロット

シートが対象となっている場合は、そのシートのモデルに従ってグラフをプロットし、そのモーメント



解析結果をシート上に出力します。モデルが Zline の場合には折れ線グラフを作図します。

線形回帰ウィンドウの場合には、線形回帰計算を行ってその結果を出力します。

#### 8.5.2. データ中の個々のパラメータでプロット

非線形解析シートで、サブジェクトごとに可変パラメータがデータ中に指定されている場合に、指定されたパラメータを使って計算し、プロットします。この機能はポピュレーションモデルに従いデータ生成後に、生成したパラメータセットによる個々のプロットを確認する目的で使います。

#### 8.5.3. プロットをクリア

対象となるシートのプロットを消去します。プロットの消去は、ベイズ推定の直後等、個別別にパラメータが登録されている場合（この場合は個々のパラメータはデータ中にはありません）、これをクリアします。Version 2.01 までは、コンパートメントやサブジェクトの表示が限定されている場合は、このクリアの機能は表示されている情報に対してのみ働きましたが、現在のバージョンでは、表示されていない情報を含めて、全てクリアされます。表示されている情報のみをクリアするには、次の「プロットの表示情報のみをクリア」を使ってください。

#### 8.5.4. プロットの表示情報のみをクリア

前項の説明を参照ください。

#### 8.5.5. レポートを作成

対象となるシートの解析結果をレポートパネルに出力します。なお、非線形最小二乗法最適化については、計算終了と同時に自動的にレポートが出力されます。最適化計算後のレポートとそれ以外のレポートは内容が違います。後者はモーメント解析の内容を中心としたものです。

#### 8.5.6. 最適化計算

非線形最小二乗法によるパラメータ最適化を実施します（線形回帰ウィンドウがメインとなっている場合には、線形最小二乗法が実施されます）。現在のパラメータの値は初期値に登録され、パラメータは最適化計算によって変化します。解析が失敗するケースもあるので、この操作を実行する前に、データをファイルにいったん保存することを勧めます。実施する前に、重み、アルゴリズム、パラメータの初期値、制限および固定(fix)、などの設定が正しいかを確認して下さい。

ツールバーの「解析の対象」および「最適化の方法」の設定に注意して下さい。

#### 8.5.7. パラメータを最適化前の初期値に戻す

最適化計算により修正されたパラメータの値を初期値に戻します。前回の初期値はシートのパラメータ表示の切り替えで確認できます。

#### 8.5.8. サブジェクト個別のパラメータを使う

ツールバーの「解析の対象」をサブジェクト個々として最適化計算を行うと、サブジェクト個々のパラメータを計算することができます。しかし、この値はそのままと参照するだけで、編集したり次の解析に用いることができません。このコマンドを実行すると、現在表示中のパラメータの値をサブジェクト個々ではなく共通の値に設定し、これを使用可能とします。

#### 8.5.9. 同じ名前のパラメータを統一する

ツールバーの「解析の対象」をすべてのシートあるいは同時最適化にした場合、現在スクリーンで確認できないシートが解析対象となることもあります。特に同時最適化の場合には、これらのすべてのシートで同じ名前のパラメータは同一の値が設定されている必要があります。このコマンドはこのために同じ名前のパ





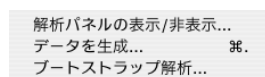
ラメータの値と設定を統一します。

#### 8.5.10. モデルとパラメータを現シートにあわせる

現在のファイルの全シートのモデルとパラメータの値を現在のシートのものと同一にします。

### 8.6. ツールメニュー

ツールメニューには、Napp の機能を補助あるいは拡張する機能が集まっています。



#### 8.6.1. 解析パネルの表示/非表示...

現在のファイルの解析パネルの表示、非表示を切り替えます。この機能はファイルのウィンドウの下部のボタンでも実行できます。

#### 8.6.2. データを生成...

現在のモデルに従って正規誤差を加えたデータを合成するためのパネルを示します。4.12 を参照して下さい。

#### 8.6.3. ブートストラップ解析...

現在のシートのデータに従ってランダムサンプリングによりブートストラップ用のデータを合成します。

### 8.7. プロパティメニュー

プロパティメニューには、シートのプロパティを様々な形式で出力するための機能があります。プロパティにはデータリストから入力されたサブジェクトごとの変数（共変量）、解析により得られたパラメータの値や目的関数の値や AIC 値、モーメントの値、シート番号(ページ)、サブジェクト番号などが含まれます。データリストから入力された変数には語頭に@

が付いて示されます。また分散、標準偏差はそれぞれ \$, \$\$が語頭に付きます。



シートを対象とすると、現在のシートの現在のスタックだけがプロパティの検索対象となります。プロパティはサブジェクト別に検索され、シートのサブジェクト欄で限定されている場合は有効なサブジェクトについて出力されます。プロパティの選択時に「欠落は標準値を使う」をチェックすると、データリストから入力された変数がパラメータと同一で、かつそのパラメータが固定(fix)されている場合には、データリストに入力のないサブジェクトの該当するプロパティの値はパラメータ欄の入力値となります。

ファイルを対象とすると、現在のファイルの有効な非線形解析シートが検索対象となります。サブジェクト別のプロパティは無視されます。

#### 8.7.1. 個々の値をレポート...

プロパティの個々の値をレポートに出力します。

#### 8.7.2. 平均と標準偏差をレポート...

プロパティの平均と標準偏差、CV を計算し、その結果をレポートに出力します。

#### 8.7.3. 相互の相関をレポート...

複数のプロパティを選択し、それぞれの間の相関を総当たりで解析し、その結果をレポートに出力します。また各プロパティの平均と標準偏差も出力します。

#### 8.7.4. 1 組の相関をプロット...

プロパティを 2 個選択し、新たに線形解析シート



を作成してその間の相関を示します。

## 8.8. ウィンドウメニュー

ウィンドウの表示を制御するメニューです。

ウィンドウを閉じる	⌘W
ウィンドウを拡大	
ウィンドウを最小化	⌘M
レポートウィンドウを示す	⇧⌘R
すべてを手前に移動	
<hr/>	
✓ temp	
● 名称未設定	

このメニューの機能は明らかなので説明は省略します。なお、新たにファイルを開くと、ここにそのウィンドウを手前に示すアイテムが追加されますので、ウィンドウが行方不明になった場合は、このメニューから探すのがよいでしょう。



## 9. 謝辞

---

このプログラムを作成するにあたっては、東京大学薬学部 分子薬物動態学教室 杉山 雄一 教授、楠原 祥之 准教授、および慶應義塾大学医学部 谷川原 祐介 教授、現在ベルシステム 24 にいらっしゃる笠井 英史 先生を始め、多くの方にアドバイスいただきました。厚く御礼申し上げます。また万有製薬株式会社 旧薬物代謝研究所および臨床医薬研究所の多くの関係者の方々の御協力を得ました。この場を借りて感謝の意を表します。さらに私が東京大学医学部附属病院に移った後に研究を支えていただいた、鈴木 洋史 教授をはじめとするスタッフの方々に深謝致します。

このプログラムで使用されているアイコンの一部はインターネットから入手したものです。Samuel Krueger 氏(<http://homepage.mac.com/pixeljerk> 現在リンクは無効です)、および Adrian Jean 氏に(<http://mac.axonz.com>)に感謝致します。



## 10. リファレンス

---

1. 山岡 清、谷川原 祐介「マイコンによる薬物速度論入門」 南江堂
2. 山岡 清「マイコンによる薬物速度論解析法」(1984) 南江堂
3. 森 正武「数値計算プログラミング」(1986) 岩波書店
4. 安原 充、大宮司 久明 編「数値流体力学」(1992) 東京大学出版
5. 堀 了平 編「Population Pharmacokinetics 入門」(1988) 薬事時報社
6. 花野 学 編「ファーマコキネティクス 入門編」(1987) 南山堂
7. 花野 学 編「ファーマコキネティクス 応用編」(1989) 南山堂
8. 杉山 雄一 編「ファーマコキネティクス 研究の方法と技術」(1993) 日本薬物動態学会
9. S. L. Beal, L. B. Sheiner, A. J. Boeckmann, "NONMEM User's guide", NONMEM Project Group: University of California, San Francisco, (1998).
10. A. Hisaka and Y. Sugiyama, "Analysis of nonlinear and nonsteady state hepatic extraction with the dispersion model using the finite difference method", Journal of Pharmacokinetics & Biopharmaceutics, (1998), **26**, 495-519.
11. T. Iwatsubo, A. Hisaka, H. Suzuki and Y. Sugiyama, "Prediction of in vivo non-linear first-pass hepatic metabolism of YM796 from in vitro metabolic data", Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics (1998), **286**, 122-7.
12. A. Hisaka, T. Nakamura and Y. Sugiyama, "Analysis of nonlinear hepatic clearance of a cyclopentapeptide, BQ-123, with the multiple indicator dilution method using the dispersion model", Pharmaceutical Research (1999), **16**, 103-9.
13. 樋坂 章博、安盛 俊雄、谷川原 祐介, "薬物速度論プログラム Napp による吸収動態解析", 臨床薬理(2002), **33**, 137-8S.