Copyright 2010, The University of Tokyo Hospital. All rights reserved.

Napp マニュアル

Version 2.01 for Macintosh OS-X

作成者
東京大学医学部附属病院・22 世紀医療センター
薬理動態学講座 特任准教授
樋坂 章博
e-mail hisaka-tky@umin.ac.jp

作成日
2010 年 9 月 13 日

住所
郵便 113-8655
東京都文京区本郷 7-3-1

Napp について

Napp (Numeric Analysis Program for Pharmacokinetics)は、薬物体内動態の解析を目的とした、シミュレーション、パラメータ計算、数値解析のためのプログラムです。

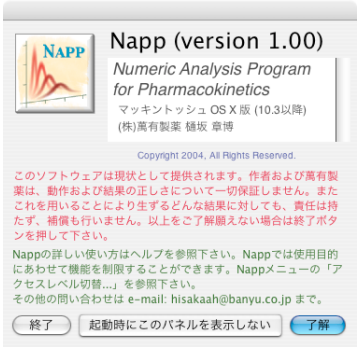
1. 薬物体内動態の解析に通常使われるコンパートメントモデルをライブラリとして持つのに加え、モデルを自由に定義し、かつ組み合わせることができます。モデルは、通常の方程式、微分方程式、ラプラス変換式、及び偏微分方程式（一次元放物型）で定義できます。これにより複雑な生理学的モデル、循環モデル、拡散モデルなどを扱えます。
2. 上記の全てのモデルを使って、ポピュレーション解析（拡張最小二乗法）、およびベイズ推定を実施できます。モデルにあわせて、多量のデータをランダムに発生させることができます。また、ブートストラップ解析を自動的に行う機能を持ちます。
3. モーメント解析、微分、積分、コンボリューションなどの、薬物動態解析で使う多くの数値解析の機能を持ちます。
4. 多量のデータの 10 次までの線形回帰分析が可能です。また、対数、Lineweaver-Burk、Logit プロットなどの数値変換が行えることから、酵素反応速度解析などに利用できます。

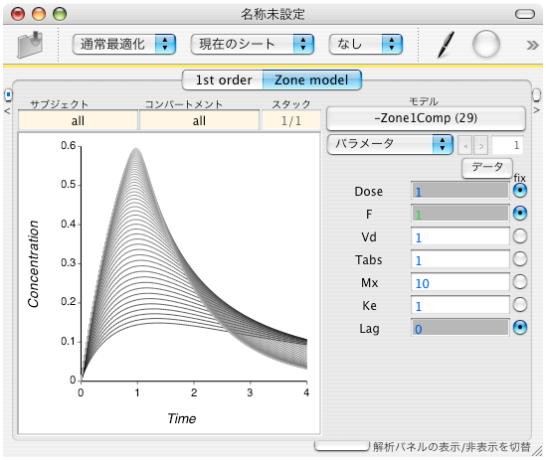
注意：*このプログラムは商業的利用を目的に作られたものではありません。十分注意して作成されましたが、このプログラムを用いることによって生じるあらゆる結果に対し、解析の正しさ及びこのドキュメントの正しさも含め、作成者およびその所属組織は一切の責任を持つことはできません。ご理解の上、使用下さい。他のプログラムの解析結果をも参照するなど、結果の妥当性に十分にご注意ください。*

このプログラムの一部あるいは全部に関わらず、無断で販売、配布、改変を行わないで下さい。このプログラムを用いて解析した結果を公表するときには、このプログラムを用いたこと、およびその時に使用したバージョンの明記をお願いします。

このマニュアルの図は、古いバージョンのものを使用しており、現在のバージョンとは若干異なる場合があります。また局所的には、記述自身が最新のバージョンに対応していない場合もあります。どうか、ご了承下さい。

このプログラムを作成者あるいはその所属組織としてサポートすることはありません。ただし、作成者に直接お問い合わせ頂ければ、お答えできる場合もあります。





目次

1. 操作の概略 6

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 6
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

2. 一般操作 10

2.1. NAPP のインストールと削除、動作環境 10
2.2. NAPP の起動と終了 10
2.3. ヘルプとチップス 11
2.4. アクセスレベル 11
2.5. モデルとデータの構造 11
2.6. ツールバー 13
2.7. プロット 13
2.8. サブジェクトとコンパートメント 14
2.9. モーメント解析 14
2.10. 解析パネル 14

3. 入力データの形式 16

3.1. 標準形式の基本 16
3.2. 標準形式のサブジェクト番号 16
3.3. 標準形式のコンパートメント番号 16
3.4. 標準形式の誤差の入力 16
3.5. プロパティの入力 17
3.6. 標準形式のコメント 17
3.7. 縮約形式のデータ 17
3.8. NONMEM 形式のデータ 17

4. 非線形最小二乗法解析 19

4.1. 設定 19
4.2. モデルの作成 19
4.3. パラメータの設定 20
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 21
4.5. 初期値の設定 21
4.6. 重みの選択 22
4.7. 複数の解析の組み合わせ 22
4.8. 最適化のオプション 23
4.9. 最適化のアルゴリズム 23
4.10. ポピュレーション解析 23
4.11. ベイズ推定 25
4.12. データのランダム生成 25
4.13. ブートストラップ 26

4.14. デフォルトのコンパートメントモデル 27
4.14.1. Adv1(iv1c) *27*
4.14.2. Adv2(po1c) *27*
4.14.3. Adv3(iv2c) *27*
4.14.4. Adv3a(iv3c) *28*
4.14.5. Adv4(po2c) *28*

5. 線形最小二乗法解析 29

5.1. 線形解析パネル 29

6. レポート 30

6.1. たたみこみ可能な表現 30
6.2. ページング 30
6.3. 編集と削除 30
6.4. 図の修正 30
6.5. その他 30

7. NAPP のモデルの作成法 31

7.1. 概要 31
7.2. モデルの種類 31
7.2.1. 解析式 *31*
7.2.2. 解析式 *32*
7.2.3. 微分方程式 *36*
7.2.4. ラプラス変換方程式 *37*

8. メニューリファレンス 39

8.1. NAPP メニュー 39
8.1.1. Napp について *39*
8.1.2. プリファレンス *39*
8.1.3. ツールバーを設定... ..... *39*
8.1.4. エキスパート設定... ..... *40*
8.1.5. アクセスレベル切替… *40*
8.1.6. 管理… *40*
8.1.7. サービス *40*
8.1.8. Napp を隠す *40*
8.1.9. ほかを隠す *40*
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 *41*
8.2.2. 開く *41*
8.2.3. 最近使った項目を開く *41*
8.2.4. 複製 *41*
8.2.5. 保存 *41*
8.2.6. 別名で保存 *41*
8.2.7. すべてのファイルを保存 *41*
8.2.8. ファイル名を指定して最適化 *41*
8.2.9. レイアウト *41*
8.2.10. プリント... ..... *41*

8.3. シートメニュー 41
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 42
8.3.4. 現シートを削除 42
8.3.5. 現シートを別ファイルとして分離 42
8.3.6. 現シートの複製を別ファイルとして分離 42
8.3.7. 現シートとその右側を別ファイルとして分離 42
8.3.8. すべてのシートを別々のファイルに分離 42
8.3.9. すべてのファイルを 1 つのファイルに統合 42
8.3.10. サブジェクトごとにシートを分離 42
8.3.11. 現ファイルのすべてのシートを 1 枚に統合 42
8.3.12. 現シートを左端に移動 42
8.3.13. 現シートを 1 つ左に移動 42
8.3.14. 現シートを 1 つ右にに移動 42
8.3.15. 現シートを右端に移動 42
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 43
8.4. 編集メニュー 43
8.4.1. 取り消し 43
8.4.2. やり直し 43
8.4.3. コピー 43
8.4.4. カット 43
8.4.5. ペースト 43
8.4.6. 削除 43
8.4.7. すべてを選択 43
8.4.8. フォント 43
8.4.9. カラーパネル… 43
8.4.10. 読み上げを開始 43
8.4.11. 読み上げを停止 43
8.5. 操作メニュー 43
8.5.1. プロット 44
8.5.2. プロットをクリア 44
8.5.3. プロット情報を全てクリア 44
8.5.4. レポートを作成 44
8.5.5. 最適化計算 44
8.5.6. パラメータを最適化前の初期値に戻す 44
8.5.7. サブジェクト個別のパラメータを使う 44
8.5.8. 同じ名前のパラメータを統一する 44
8.5.9. モデルとパラメータを現シートにあわせる 45
8.5.10. 現在のスタックを削除 45
8.5.11. すべてのスタックを削除 45
8.5.12. スタックのパラメータを統一 45
8.6. ツールメニュー 45
8.6.1. 解析パネルの表示/非表示 45

8.6.2.　データを生成.....45
8.6.3.　ブートストラップ解析.....45
8.7.　プロパティメニュー.....45
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.....46
9.　謝辞.....47
10.　作成者について.....48
11.　リファレンス.....49
12.　アップデートの記録.....50

1. 操作の概略

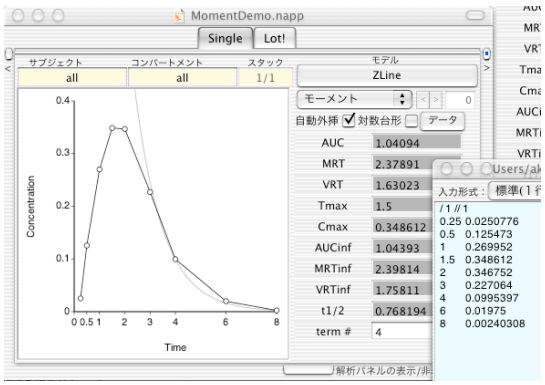
1.1. はじめに

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。



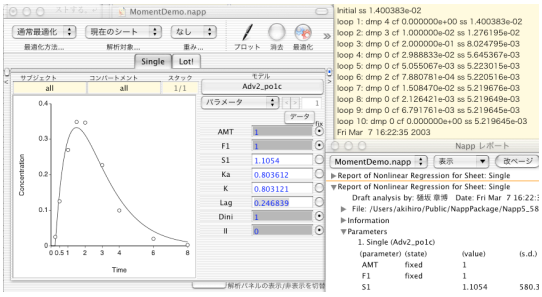
以上で結果がシートに表示されます。モーメント解析はどのアクセスレベルでも全ての機能を使うことができます。もし、無限時間外挿する場合は term# 欄に対数消失期のポイント数を入力します。あるいは、「自動外挿」スイッチをチェックして自動的にポイント数を設定することもできます。設定の詳細は 2.8 を参照下さい。結果をプリンタに出力する場合は、ツールバーからレポート、続いて「ファイル」メニューから「プリント」を実行します。レポートについては 6 章を参照下さい。

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ク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。

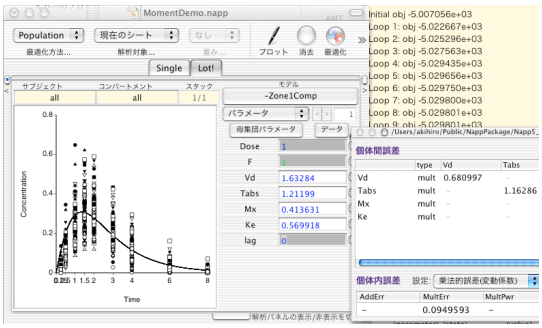
1.4. ポピュレーション解析

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。固定はコンテクストメニューから、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。



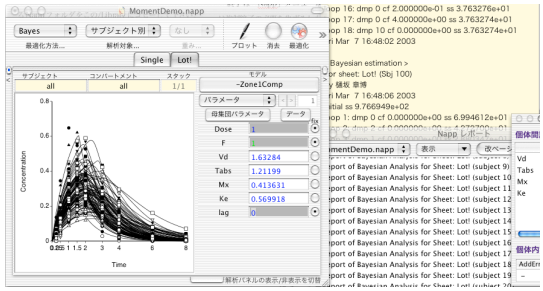
以上の詳細は 4.10 の記述を参照下さい。Napp では全ての（固定効果の）パラメータに対応する個体間変動が自動的に仮定されます。個体間変動を仮定しない場合は、これを 0 に固定してください。なお、ポピュレーション解析の機能はアクセスレベルが学習者の場合には選択できません。

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。

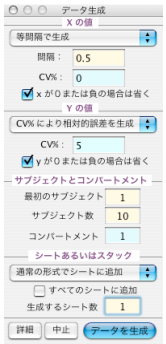


ポピュレーション解析を実行後に引き続き（posthoc で）ベイズ推定を実行するには、ツールバーの最適化の方法を「Bayes」とし、最適化を実行します。ベイズ推定の時には解析の対象が「サブジェクト別」に自動的に切り替っていることに注意して下さい。この場合、1 つのシートの中で、サブジェクトの数だけ解析が繰り返されます。解析後に個々のサブジェクトの値を参照するには、シートのサブジェクト欄に番号を入力するか、プロパティメニューの機能を利用します。

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。



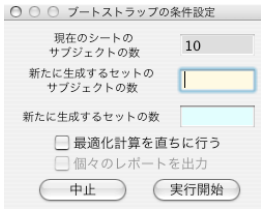
ポピュレーションモデルに基づいて多量のデータを生成することもできます。NONMEM 形式で生成を選択すると、NONMEM で使用可能なフォーマットでシート上に生成、あるいはファイルを作成できます。NONMEM が定義済みのパラメータには注意が必要です。ID, TIME, DV は問題ないと思いますが、AMT, RATE, CMT, II などのパラメータの設定は適切でない場合がありますので、実際に NONMEM で解析する前に十分に確認して下さい。

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。

直ちに最適化を行なわず、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、デコンボリューション、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。

2. 一般操作

2.1. Napp のインストールと削除、動作環境

Napp をインストールするには、Napp のアイコンで表示されているアプリケーションのファイルを/Applications にコピーして下さい。これは日本語環境では「アプリケーション」フォルダのことです。この作業にはコンピュータの管理者の権限が必要です。

Napp はモデルの保存場所として、個人フォルダの中の/Library/Napp を使用します。このパスは日本語環境ではホームフォルダの中の「ライブラリ」フォルダとして表示されます。配布時に Napp との名前でモデルの入っているフォルダが添付されている場合は、これを/Library の下にコピーして下さい。Napp を一度実行すると、このフォルダは自動的に作成されます。すでにフォルダが存在する場合は、必要なモデルのファイル (拡張子.eq あるいは.bundle) を該当のフォルダ内にコピーしてください。モデルの作成の詳細については、第 7 章「Napp のモデルの作成」を参照して下さい。

上記に保存されたモデルは、現在ログインしているユーザーのみが使えます。モデルを複数のユーザーで共有する場合は、モデルをローカルドライブの直下の/Library/Napp に保存することができます。この作業はアクセスレベルを管理者とし、共有したいモデルを選択して「共有」ボタンを押します。

現在、Napp は日本語と英語の環境に対応しています。環境に合わせてメニューやチップスの表示が設定されます。この切り替えは、アップルメニューの中のシステム環境設定、地域情報から行います。詳しくは OS-X の解説書を参照下さい。

Napp を削除する場合は、アプリケーションのファイルと一緒に、/Library/Napp フォルダを削除して下さい。

Napp は Apple Macintosh OS-X (version 10.5 以降)の環境で動作します。Napp が動作する OS のバージョンや CPU の種類については、変更されることもあることからご注意ください。現在のバージョンは、OS-10.5 および 10.6 の環境下で問題なく動作しています。CPU はインテルベースのものに加え、G4 あるいは G5 でも動作します。

Napp は、1992 年頃に最初にワークステーション NEXTSTEP 上で開発が開始されました。これは Windows95 が発表されるよりも前のことです。後に、NEXTSTEP の技術が Mac の OS-X に使われたことから、Napp も OS-X に移植されて現在に至っています。Napp はプログラミング言語 Objective-C で記述されています。Windows 版はないのかとの質問を良く受けますが、Windows では Objective-C の開発環境が実質上なく、全く最初から作成し直しになります。したがって、将来的にも Windows への対応は困難です。現在はマイクロソフト Office などの汎用プログラムが Mac と Windows で共通に動作し、Napp とこれらのプログラムの間でデータ移動が容易に行えますので、Napp の動作環境が Mac に限定されることのデメリットは小さくなりました。

Napp の操作には 2 ボタンのマウスの使用を勧めます。操作の一部にコンテキストメニューを使うことがあります。コンテキストメニューを表示させるには、操作対象の上でマウスの右ボタンをクリックします。右ボタンのないマウスでは、CTRL キーを押しながらボタンをクリックします。

2.2. Napp の起動と終了

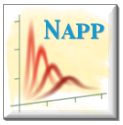
Napp を起動するには、Napp のアプリケーションかデータファイルのアイコンをダブルクリックして下さい。

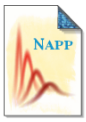
終了は「Napp」メニューから行いますが、まれには強制終了の必要を生ずるかもしれません。強制終了は画面左隅のアップルメニューから操作するか、option-apple-ESC キーを同時に押します。

Napp は全体として Undo の機能を実装していません。また、残念ながら計算エラーなどで制御不能に

なる場合もあります。したがって、貴重なデータを失わないように、適宜データを保存しながら作業を進めるように心がけてください。

Napp のアプリケーションとデータのアイコン





2.3.　ヘルプとチップス

日本語環境ではヘルプメニューから、このマニュアルが参照できます。また、アクティブなウィンドウの適当な場所でマウスカーソルを静止させると簡単な説明（チップス）が出ますので御利用ください。なお、モデルやそれぞれのパラメータのチップスはモデルの作成者が自分で作成できます。

2.4.　アクセスレベル

Napp では使う目的にあわせて、「学習者」、「ユーザー」、「エキスパート」、「管理者」の４つのアクセスレベルを選択することができます。選択は「Napp」メニューの「アクセスレベル切替…」から行います。現在のところ、Napp を使用するのは十分な知識を有するユーザーが多いことから、このバージョンではアクセスレベルの機能を制限しています。プログラムを立ち上げた直後は必ず「エキスパート」となりますので、基本的にそのままご使用ください。共用モデルを編集する場合のみ、管理者に設定することが必要です。

2.5.　モデルとデータの構造

モデルとは一般に薬物血中濃度を規定する関数、データはその実現値と考えていただいて良いでしょう。より一般的には、モデルは何らかの関数の集合であり、データは構造化した数値の集合と言えます。モデルには、パラメータの値の実現値が付随して含まれます。

Napp の解析データはウィンドウごとにそれぞれ１つのファイルに保存されます。ウィンドウの上部にはツールバーが表示されます。ウィンドウあるいはファイルが異なる場合は、Napp のモデルおよびデータは全く独立しています。ですので、ファイルが異なる場合には、その間に何らかの関連を持たせて解析することはできません。

１つのファイルには複数のシートが設定可能で、それぞれのタブをクリックして切り替えます。シートごとに、全く独立したモデルおよびデータが設定できますが、ファイルの場合とは異なり、特に指定して複数のシート間でパラメータの値を共有し、密接に関連させて解析を行うこともできます。また、シートは容易に複製できるので、類似の解析を比較することができます。シートには非線形解析用、すなわち一般のモデル解析用と線形解析用の２種類があります。

非線形解析用のシートは、1 枚につきそれぞれ複数のスタックを持つことができます。それぞれのスタックは別個のデータと異なるパラメータ（ポピュレーションパラメータを含む）の値を持つことができます。ただし、1 枚のシートには 1 種類のモデルしか定義できませんので、シート内のスタック間でモデルの種類は共通です。スタックの使用は難易度が高いので、Napp に習熟してから使用することを勧めます。スタックを切り替えるには、プロット右上の欄にスタック番号を入力します。

モデルについてもう少し詳しく説明します。プログラム的に、Napp にはインタープリター型とバンドル型の２種類のモデルがあります。前者は後者に比べて実行速度は劣りますが、容易に修正可能との利点があります。バンドル型のモデルの作成にはプログラミングの知識が必要です。具体的にはアップル社のソフトウェア開発環境 Xcode を使って、プログラミング言語 Objective-C によりバンドルを作成する必要があります。その詳細については個別に作成者にお問い合わせください。

数学的には Napp のモデルには解析式、微分方程

式、ラプラス変換式、および偏微分方程式の４種類があります。後者ほど計算が複雑なので、バンドル型が有利となりますが、特に解析式の場合は、インタプリター型でもほとんど問題ありません。なお、偏微分方程式のモデルは、バンドル型でしか作成できません。

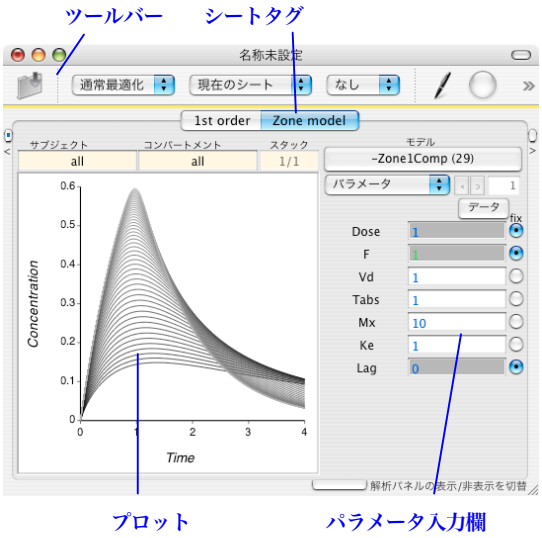
いずれの場合も、モデルの関数そのものは、データファイルとは独立して、ライブラリ化して保存されます。データファイルには、モデルとパラメータの名前だけしか保存されません。したがって、解析後にモデルの内容を変更すると、解析を再現できなくなる可能性がありますのでご注意ください。Napp を複数の環境で実行する場合は、モデルが環境間で不用意に異ならないようにご注意ください。

データは、最も単純には採血時間に対応した薬物血中濃度のセットです。しかし速度論解析では、それぞれの時間に濃度推移を解析する対象が複数ある場合が普通です。これに対応するために、Napp では複数のコンパートメントの濃度推移をデータとして保持できます。この場合、コンパートメント番号は１から始まる整数で、特にプログラム上の数の制限はありません。ただし、コンパートメント番号の欠失は避けて必ず連続させてください。

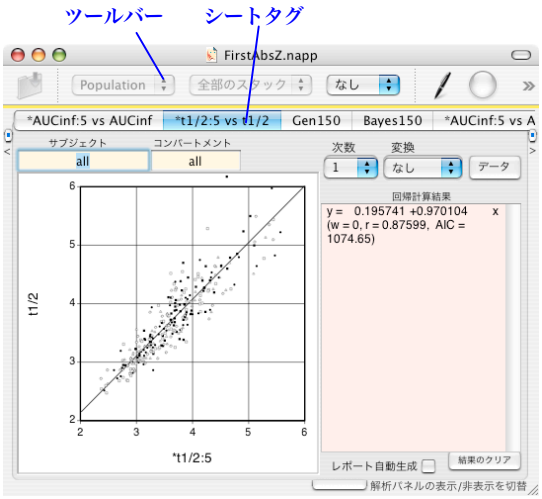
Napp では複数のコンパートメントへの対応に加えて、さらに複数の個体のデータを保持することも可能です。これはサブジェクトとして管理されます。サブジェクト番号は連続する必要は有りません。また場合によっては、サブジェクトによって投与量が異なるなど、特定の情報を保持して解析に利用したい場合もあります。Napp ではそのような場合に対応するために、サブジェクトごとにプロパティと呼ばれる、名前のついた定数の情報を保持できるようになっています。サブジェクトは、例えば 1000 程度の多数を設定することも可能です。これは母集団解析などで生かされる機能と考えられます。

このような複雑に構造化したデータを保持、管理するために、Napp には複数のデータフォーマットがあります。詳しくは「第３章 入力データの形式」を参照ください。いずれのデータフォーマットも表形式ですので、エクセルなどを作成しておき、Napp には一括入するのが簡便でしょう。

非線形解析シート



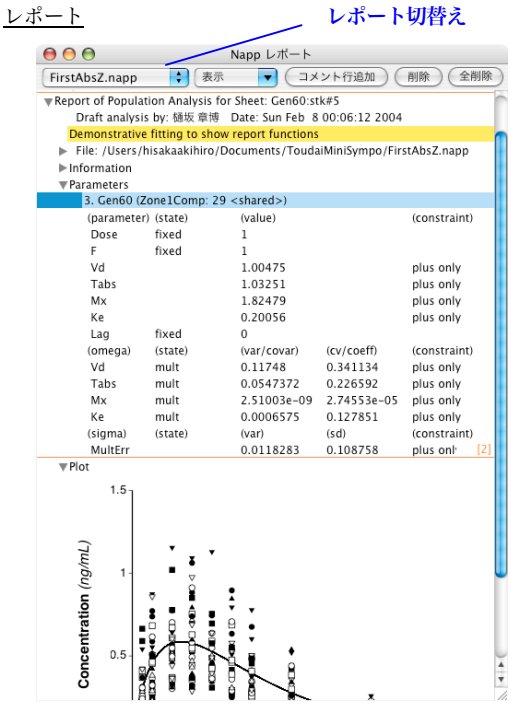
線形解析シート



なお解析にあたり、シートの名前を適切に設定するようにして下さい。シートの名前はレポートに出力されますので、後のデータ処理がスムーズになります。シート名の入力はツールバーから行えます。

解析の結果はレポート専用のウィンドウに出力され、これを印刷、あるいは PDF ファイルとすることができます。レポートの出力はシートのデータと一緒にファイルに保存されます。複数のファイルのデータ

を扱う場合は、レポートはファイルごとに区別され、レポートウィンドウの中で切り替えます。



2.6. ツールバー

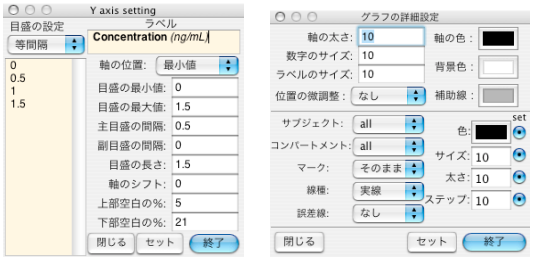
Napp のプロット、プロット消去などの基本的な操作は、ウィンドウ上部のツールバーのボタンから実行できます。ツールバーの表示はウィンドウ右上隅のボタンでオンオフできます。また、コンテキストメニューあるいは「Napp」メニューの中の「ツールバーを設定...」で表示オプションを選ぶことができます。

ツールバーのボタンの機能は「操作」メニューからも選択でき、多くの操作にはショートカットのキー定義が用意されています。ツールバー左側ポップアップメニューの設定、特に「解析の対象」および「最適化の方法」は重要です。デフォルトは「現シートの現スタック」および「通常最適化」になっています。

2.7. プロット

データを入力し、操作メニューのプロットを実行すると、モデルが「ZLine」であれば直ちに折れ線グラフの作図とモーメント解析が行われます。このグラフの領域をプロットと呼びます。

グラフ軸のスケールは自動的に設定されますが、プロットのコンテクストメニューの「軸の設定」から、マニュアルで設定しなおすこともできます。X log、Y log のコンテクストメニューを押すと、グラフ軸を片対数や両対数とすることもできます。マーク、線種、色などはコンテクストメニューの「詳細の設定」から修正できます。同様に座標を表示したり、プロットを独立して PDF ファイルに保存し、他の作図ソフトでこれを利用することができます。



グラフの目盛りの設定には「自動」、「等間隔」、「マニュアル」の３種類があります。「マニュアル」では入力欄に刻みを任意に指定することができます。対数目盛りでは「等間隔」は指定できません。目盛りには数字を描画する主目盛とこれを行わない副目盛があります。

グラフの詳細設定で色を指定するには、色を指定する枠の部分（カラーウェル）をクリックすると色を設定するパネルが現れます。サブジェクトやコンパートメントが複数の場合は、これらを指定して色やマークを設定します。マークは○●□■△▲▽▼の他に数字が選択できます。線種は直線、点線、破線、一点鎖線、二点鎖線が選択でき、点線、破線などの間隔も「ステップ」により設定できます。誤差線の作図については、上向き、下向き、両方が選択できるほか、複数の誤差線付きのプロファイルを作図するときに誤差線が重なって見にくくなるのを避けるために「位置の微調整」の機能があります。

2.8. サブジェクトとコンパートメント

Napp ではデータにサブジェクト番号、およびコンパートメント番号を設定できます。また、これらをシート上のサブジェクトあるいはコンパートメント設定欄で指定することにより、作図や解析の対象を限定することができます。

この欄で、例えば複数のサブジェクトを指定するには、"1,5"のようにカンマで区切るか"3-5"のように範囲で指定します。"3-5,12"などの組み合わせでも指定できます。"all"あるいは 0 を入力すると全群が示されます。コンパートメントの指定も同様です。入力した後、改行を押すと結果がプロットに反映されます。また、モーメントやパラメータの値が必要に応じてサブジェクトあるいはコンパートメントに対応した値となります。

2.9. モーメント解析

モーメント解析とは一般に AUC や MRT を求めるためのモデル非依存の解析法を指します。Napp ではデータを入力しツールバーからプロットを実行すると、同時にモーメント解析を行います。モーメント解析の結果が見えない時は必要に応じてパラメータの表示を切り替えて下さい。

無限時間外挿する場合は term#に対数消失期のポイント数を入力してリターンを押すと、無限外挿のパラメータが示されます。あるは、「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。Napp は AIC に基づきポイント数を計算します。この自動設定計算の最大ポイント数は「Napp」メニューの「エキスパート設定...」で変更できます。なおこれを設定するにはアクセスレベルがエキスパートあるいは管理者である必要があります。

無限外挿時に外挿線はデフォルトでは回帰により求めた線となります。この線は実際の最終測定点を通過するとは限りません。これを強制的に通過させるには、「Napp」メニューの「エキスパート設定...」で現れるパネルの中で設定して下さい。これらの設定はレポートに記述されます。データが上昇を続けるなどの理由で無限外挿が難しい場合は、自動的に外挿の設定が解除となります。

複数のサブジェクトやコンパートメントが作図対象となっている場合は、最も番号の小さい群のモーメントが表示されます。また前項の方法でプロットのサブジェクトを指定し、これに相当するモーメントの値を示すこともできます。なおレポートを出力すると指定したすべての群の結果が示されます。

「対数台形」スイッチをチェックすると、上昇時には直線、下降時には指数曲線で点を結んでモーメントを計算します。仮に上昇下降を繰り返す場合でも、常に上昇時は直線、下降時は指数曲線になります。データに 0 が含まれる場合、対数台形法は自動的に無効になります。

「外挿線」スイッチをチェックすると、外挿線が作図されます。外挿線の色はプロットの「詳細を設定」から変更できます。

2.10. 解析パネル

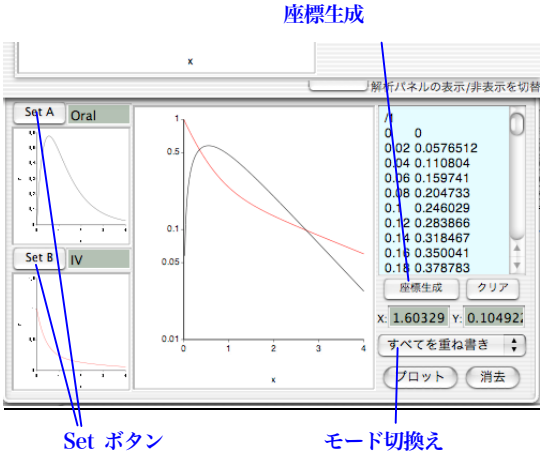
シートの右下部の「解析パネルの表示/非表示を切替」ボタンを押すと解析パネルが現れます。このパネルではシートの情報をもとに重ね書きやプロットの演算（四則計算、微積分、コンボリューション、デコンボリューションなど）ができます。

解析パネルを最初に開いた状態では、「全てを重書き」のモードとなっています。このモードではウィンドウ中の全てのシートのプロットが重ね書き（オーバーレイ）されます。もし、一部のシートだけ対象からはずしたい場合は、これを無効にします。有効化、無効化は「シート」メニューで設定します。重ね書きされたプロットのグラフ軸の設定を行うと、該当する全てのシートにその設定が反映されます。

モードを重ね書き以外に切換えた場合は、パネル左側の小さなプロットに設定されたデータを使って演算された結果が表示されます。左側のプロットに

データをセットするには、該当するデータをシートにプロットした上で、Set ボタンを押します。演算された結果の数字が欲しい場合は、座標生成ボタンを押します。

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、削除にはコンテク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。なお複数のスタックを持つ場合には、スタック間で全く異なる独立したデータセットとなります。

3.1. 標準形式の基本

データリストへの入力は 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。例えば以下のようになります。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。*

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

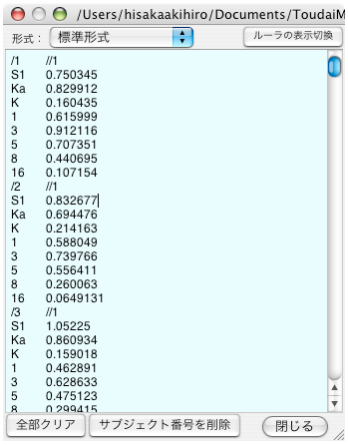
改行直後のスラッシュ"/"に続いて入力します。スラッシュと番号の間の空白は許容されます。なお、サブジェクト番号は１以上としますが、１から始める必要も連続する必要もありません。ただし、同じサブジェクト番号を重複して定義するとエラーとなります。

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。セミコロン;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いますが、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。

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

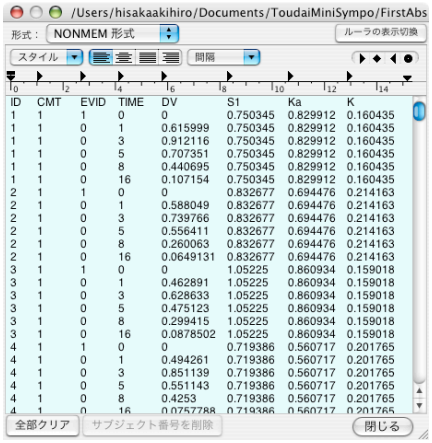
最初の語が「Subject」あるいは「ID」の場合は、その行の続く数字はサブジェクト番号の指定と解釈されます。これに該当する行がない場合は、サブジェクト番号は 1 から順にふられます。その次の行からは順に X のデータ、それぞれのサブジェクトの Y データとなります。通常形式のデータとは同一シート上では混在できません。この形式では誤差およびプロパティの入力はできません。この形式のメリットは、X の値が subject 間で共通の場合に、コンパクトにデータを表現できることにあります。

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。



ID	CMT	EVID	TIME	DV	S1	Ka	K
1	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	1	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

4. 非線形最小二乗法解析

4.1. 設定

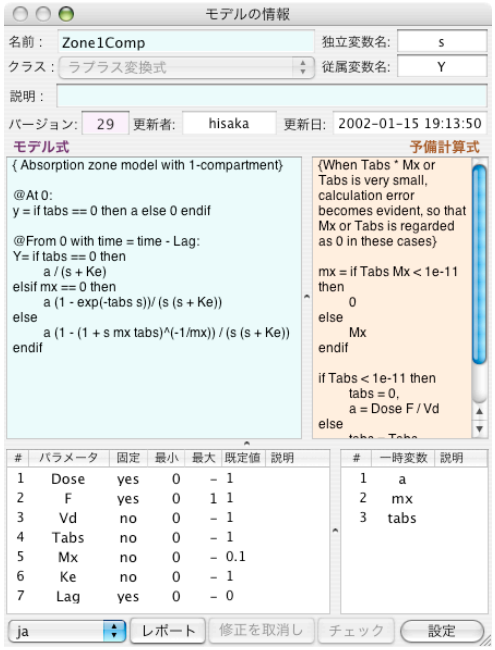
非線形最小二乗法の解析は入力欄にデータを入力し、モデルを選択し、パラメータの初期値を設定する必要があります。その他に、パラメータの選択、パラメータの範囲制限の設定、重みの選択、アルゴリズムの選択など、注意すべき点がいくつかあります。これらの設定を確認して、ツールバーあるいは「操作」メニューの最適化を指定すると解析が実行されます。

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ー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。



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。

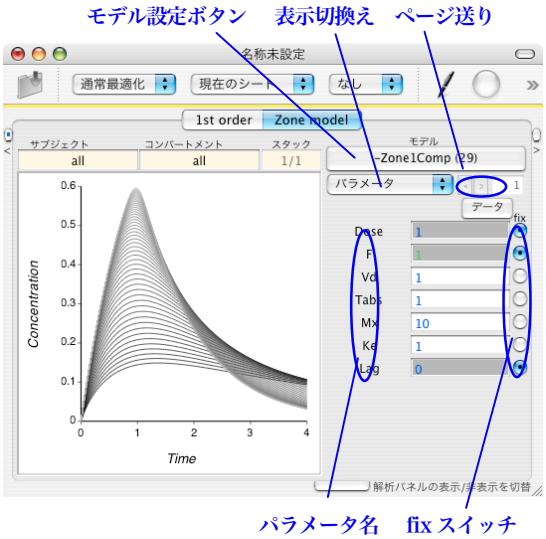
モデルおよびパラメータの「説明」は、シート上でマウスをモデル名やパラメータ名の上で止めるとチップスとして表示されますので、分かりやすく記載すると良いでしょう。説明はパネル左下の言語を選択することにより言語別に設定できます。

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。

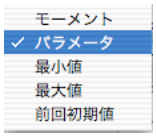
4.3. パラメータの設定

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。



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。



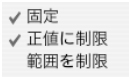
「モーメント」ではモーメント解析の結果を示します。モデルが Zline の場合はこの選択肢以外を指定できません。コンパートメントモデルなど、一般のモデルを選択した場合もパラメータの表示欄を切り替えてモーメントを示すことができます。この場合のモーメントはモデルを ZLine としたときと異なり、モデルにより計算された曲線に基づくモーメントとなります。

「モーメント」に続いて、「パラメータ」、「最小値」、「最大値」の設定、実施ずみ最適化計算の「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。表示を切換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。この機能を乱用すると実質的にモデルの性質を変えてしまうことになります。そのため、アクセスレベルが学習者あるいはユーザーの場合は、「Fix」の変更はできなくなります。

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値に制限されます（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ク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。



パラメータの値の制限を乱用すると恣意的な解析につながりかねません。そのため、パラメータの上下範囲の制限は、アクセスレベルが学習者あるいはユーザーの場合には実行できません。正値への制限は常に

可能です。

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。

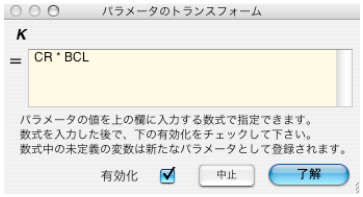
数字が黒	編集可能で値の制限はない
数字が青	編集可能で正の値に制限
数字が緑	編集可能で最大最小の制限あり
数字が赤	編集不可（解析結果の表示）
背景が白	値は有効で最適化計算の対象
背景が薄い灰色	値は有効だが最適化の対象ではない（あるいは他と併合されている）
背景が濃い灰色	値は無効
背景が黒	値は無効で編集不可

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。なお、パラメータの名前の変更はアクセスレベルが学習者及びユーザーの場合には実行できません。

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。トランスフォームはアクセスレベルが学習者の場合には実行できません。

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「現シートの現スタック」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「全スタック」とすると、現在のシートが保持しているスタック全てに対して解析を繰り返します。スタックは「操作」メニューから、追加および削除が行えます。また「ツール」メニューの「データを生成...」から、複数のスタックをまとめて作ることもできます。スタックの機能はアクセスレベルが学習者の場合は利用できません。

「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。

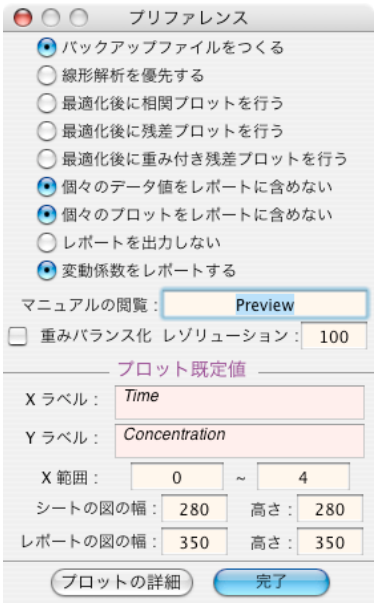
ツールバーの「解析の対象」を「有効な全シート」にすると、現在のウィンドウに含まれるすべてのシートについて解析を行います。この場合の解析はシートごとに独立しており、シートの数だけ解析が繰り返されます。一部のシートについて解析を行いたくない場合は、そのシートを無効化します。シートの有効、無効化は「シート」メニューから行います。無効なシートは「*」が名前に付いて示されます。

ツールバーの「解析の対象」を「有効なシートを併合」とすると、現在のウィンドウに含まれるすべての有効なシートのモデルが、あたかも 1 つのモデルであるかのように統合されて同時最適化が行われます。この時にそれぞれのシートのモデルが異なっていても構いません。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。

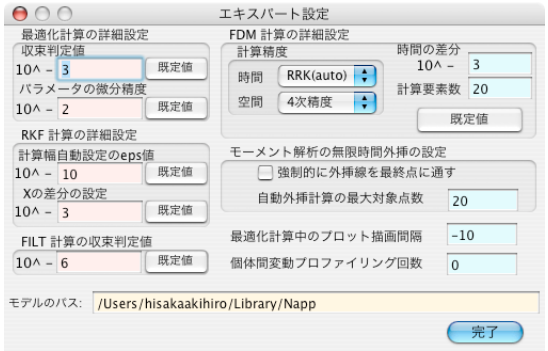
4.8. 最適化のオプション

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。このパネルの設定はアクセスレベルがエキスパートか管理者である必要があります。

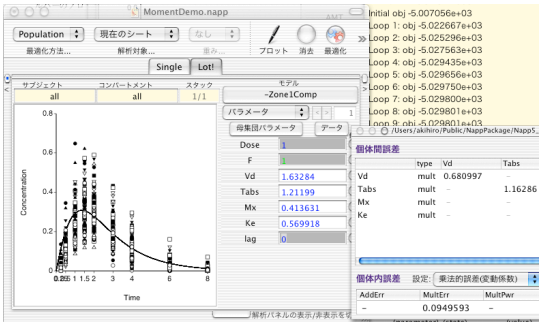


4.9. 最適化のアルゴリズム

Napp では非線形最小二乗法の計算アルゴリズムは自動設定されます。通常の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、これが収束した後に、念のため Marquardt 法でも再度計算します。damping Gauss-Newton 法が失敗した場合は、収束条件を弱めて simplex 法が行われ、その結果を元に再度 damping Gauss-Newton 法を行い最後に Marquardt 法で確認します。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、加えてベイジアン推定法と組み合わせて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。

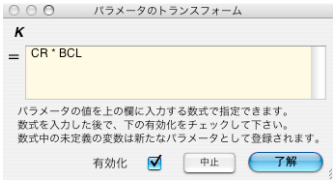
個体間誤差の分散、標準偏差及び変動係数はどの形でも入力あるいは表示が可能です。標準偏差が分散の二乗根となるように自動的に設定されます。解析に先立ち、初期値としてパラメータの値だけでなくこれらの誤差の初期値を適切に入力する必要があります。個体間誤差の入力欄でコンテクストメニューから Disable を実行すると、その誤差は解析から除かれます（すなわち 0 に固定されます）。

「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処理で変換し、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 + MultErr F ^ (MultPwr / 2) + 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クトの年令、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。このときの年令、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。例えば年令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 * 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。

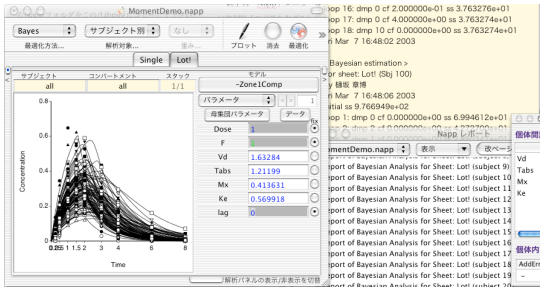
入力された covariate は Napp ではプロパティとして扱われますので、たとえモデルやトランスフォームに組み込まれていなくても、ツールメニューから各種の解析を行うことができます。なお、Napp のプロパティとは、サブジェクトが属性として持つ値で、covariate の他に、サブジェクトごとに得られたパラメータの値やモーメントの解析値などが含まれます。

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て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。

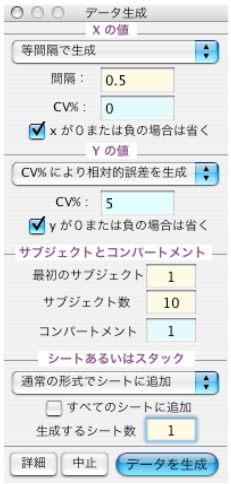
Napp でベイズ推定を行う場合は、コントロールパネルの「最適化の方法」を「Bayes」に切り替えます。母集団パラメータをパラメータおよび標準偏差か分散の欄に入力します。データをデータリストに入力し最適化を実行すると、母集団パラメータを初期値としてベイズ推定が行われます。



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

非線形解析シートの「Gen」ボタンあるいは「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 <=0 は省く」を設定しておくと、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。

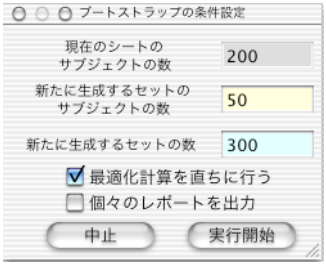
「出力先の設定」を「通常の形式でシートに追加」とした場合は、合成されたデータはシートのデータリストに追加されます。「出力先の設定」を「NONMEM形式で追加」とすると、出力されるデータがNONMEMのデータファイルの形式になります。この形式については「入力データの形式」の章を参照下さい。出力されたデータをカットアンドペーストすることにより、データをNONMEMなどへのイクスポートが可能です。イクスポートが最初から目的であれば、「出力先の設定」を「NONMEM形式で保管」とするのが良いでしょう。この場合は続いてファイル名を指定して出力するデータをテキストファイルで保管できます。なおこのときにパネ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。

一般に誤差はパラメータの値に依存しない場合（x ± 0.5などに相当）とパラメータの値に比例する場合（CV値15%などに相当）が考えられます。ここでは前者を絶対的、後者を相対的と表現します。一般に対数正規分布は相対的ですが、上側の変動と下側の変動は非対数値では一致しません。従って、正規分布の場合と対数正規分布の場合で標準偏差の値は異なります。そもそもばらつきが大きい場合には、算術平均と幾何平均の差が顕著となります。一般にパラメータの誤差として正規分布の仮定が良く用いられますが、そのままの仮定で合成すると、負値も合成され解析上支障を生ずることがあります。そこでNappのデータ生成では、パラメータについて①絶対的な正規分布、②絶対的な正規分布と算術平均と標準偏差が一致するように調整した対数正規分布、③相対的な正規分布と算術平均と標準偏差が一致するように調整した対数正規分布、④対数正規分布、以上の4種類のデータの合成法が選択できます。したがって、①では負値を合成する可能性がありますが、②～④では負値は生じません。一般的には①で合成して負値を除く方法がとられる場合もありますが、②、③はこれと比較すると算術平均と標準偏差は仮定と一致する点で優れています。ただし、厳密には仮定とは異なる分布を合成しますので、分散が大きい場合はデータの歪みが大きくなります。そのような場合は、本来は解析においてパラメータを対数変換して解析するなどの対処が必要であったと言うべきであり、シミュレーションの場合には何らかの妥協が必要となります。

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(po1c)

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。

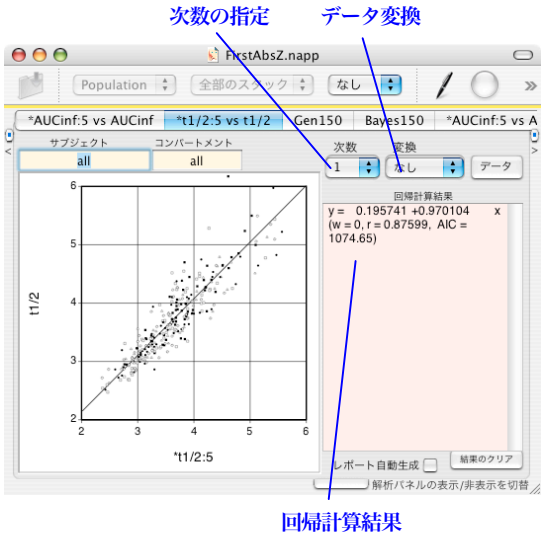
II　連続投与の投与間隔(inter-dose interval)、単回投与の場合は0を入力する。RATE以下には設定しない。

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。



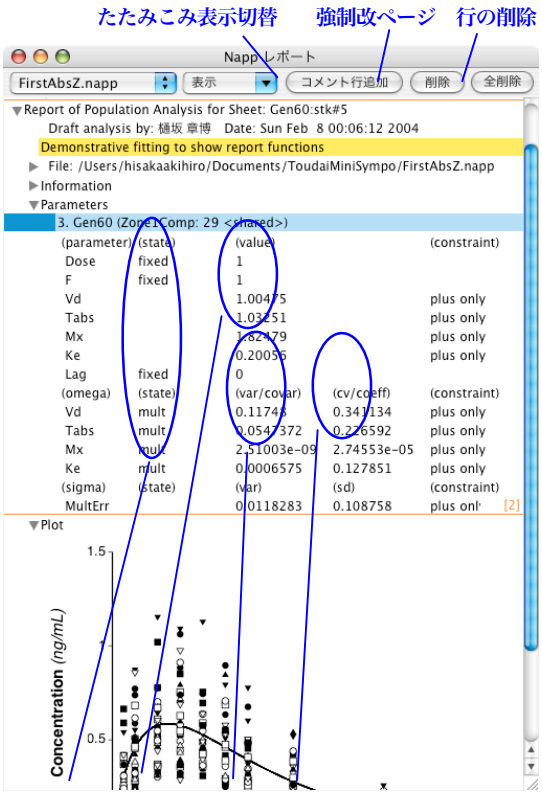
注意：*線形回帰でもグラフ軸の設定を自由に片対数や両対数にすることができます。ただし、一次回帰の結果は通常のプロット上では必ず直線ですが、片対数や両対数のプロット上では曲線で示されます。データを対数変換してから直線回帰を行うには以下のデータ変換を使います。*

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。

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、項目ごとにの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ば、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。

$$y = \frac{\mathrm{Dose}}{\mathrm{Vd}} e^{-\mathrm{Ke}\,t} \qquad (1)$$

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、数式からも明らかなように、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 = Dose / Vd exp(-Ke t)　　(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れば、y1 を血漿中濃度、y2 を排泄量として、

y1 = Dose / Vd exp(-Ke t)
y2 = Dose (1 - exp(-Ke t))　　(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する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 = Dose / Vd

モデル式

y = a exp(-Ke 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ので、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 -=, *=, /=, ^= 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で不便です。

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π、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で分かります。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：sqrt(x), cbrt(x)
自然対数：ln(x)あるいは log(x)
常用対数： log10(x)
指数：exp(x)
切り上げ、切り捨て、四捨五入：ceil(x), floor(x), rint(x)
三角関数：sin(x), cos(x), tan(x), asin(x), acos(x), atan(x), atan2(a, b), sinh(x), cosh(x), tanh(x) asinh(x), acosh(x), atanh(x)
特殊関数
gamma(x): ガンマ関数
lgamma(x): ガンマ関数の自然対数
signgam(0): ガンマ関数の符号
igamma(a, b): 不完全ガンマ関数
ibeta(a, b): 不完全ベータ関数
erf(x): 誤差関数
erfc(x): 相補誤差関数
rand(0): [0, 1)の一様乱数
normrand(mean, sd): 正規乱数
lnormrand(mean, sd): 対数正規乱数
tdist(a, n): 自由度 n の t 分布の分布関数
strange(a): 無限大、無限小、不定の判別

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。

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 ± 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 ± 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 ± x2 i と x3 ± x4 i、2 の場合は x1, x2 と x3 ± 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、相対的変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る場合の文法

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
elsif 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、elsif, 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, elsif, 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
      elsif 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す場合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 に瞬時投与が起こる場合などは、以下で表現できます。

```
@At T:
  y  += 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。

微分方程式の場合は、このブロックの中から独立変数(例えば t)の値を参照することが基本的に可能です。またこの後で述べるラプラス変換方程式の場合と同様に with 文でラグタイムを設定することもできます。例えば、@From T1 to T2 with time -= Lag: とすると、Lag の分だけ時間軸がシフトします。with 文を設定した場合は、独立変数は式から参照できず、シフトした time の値が参照可能となります。なお、独立変数名が例えば t の場合に、with t -= Lag: のように設定しないように注意下さい。

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:

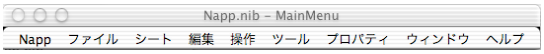
これは多少込み入った問題になるので深入りしませんが、一般に逆ラプラス変換はラグタイムを含むモデルの計算が不得意で、時間がかかる上に計算精度も悪くなります。これを避けるため、Napp では上記のように記述すると、ラグタイムなしで逆ラプラス変換を行い、その後でラグタイムを考慮して結果を調整します。

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。操作に慣れてきたならば試してみて下さい。

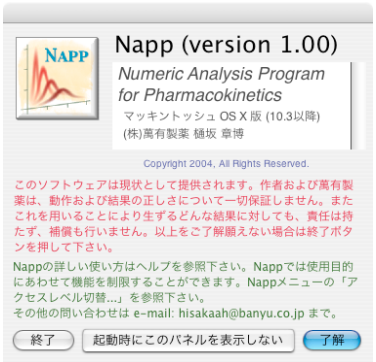


8.1. Napp メニュー

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。

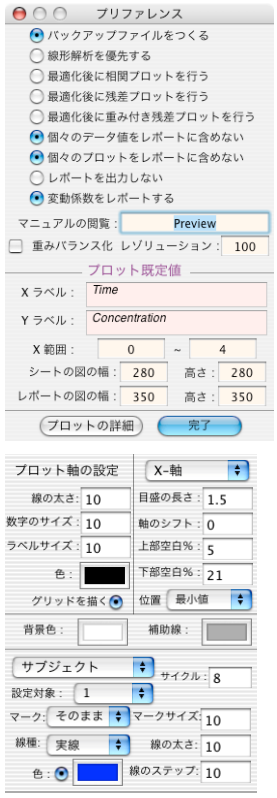
8.1.1. Napp について

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。

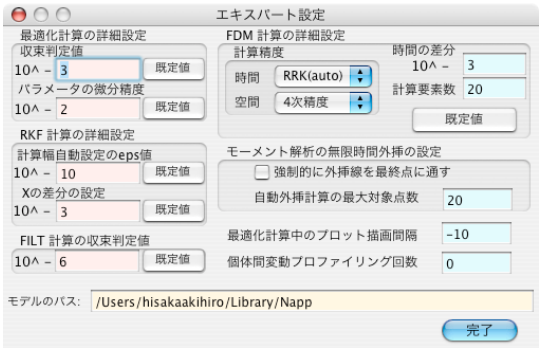


8.1.3. ツールバーを設定...

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角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下げ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。

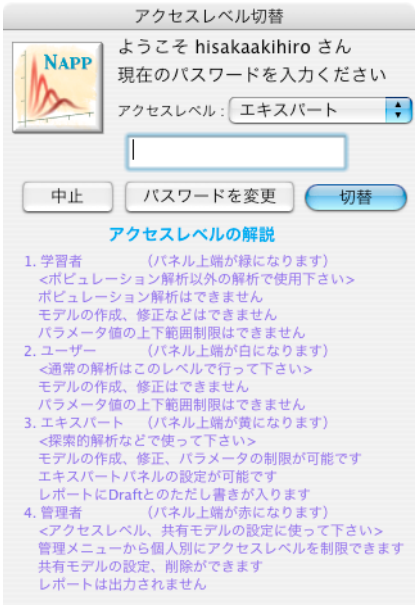
8.1.4. エキスパート設定...

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。なお、現在のバージョンではこの画面におけるパスワードの機能は設定されていません。

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。編集中のデータがある場合は、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。

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。

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

現在編集中の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。

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。

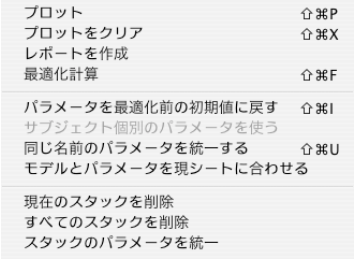
8.4.11. 読み上げを停止

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。



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. 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、個体別にパラメータが登録されている場合、これをクリアします。なお、この機能は表示するサブジェクトやコンパートメントを制限している場合には、制限されている対象のみをクリアします。

8.5.3. プロット情報を全てクリア

対象となるシートのプロットをサブジェクトやコンパートメントの制限に関わらず、全て消去します。

8.5.4. 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。

8.5.5. 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。

8.5.6. 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。

8.5.7. 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、この値はそのままだと参照するだけで、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。

8.5.8. 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「有効な全シート」あるいは「有効なシートを併合」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。

8.5.9. 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。

8.5.10. 現在のスタックを削除

現在のシートの表示されているスタックを削除します。

8.5.11. すべてのスタックを削除

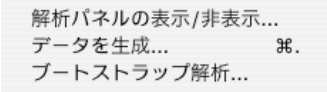
現在のシートに設定されているすべてのスタックを削除します。

8.5.12. スタックのパラメータを統一

現在のシートに設定されているすべてのスタックのパラメータを表示されているものに統一します。

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。

スタックを対象とすると、現在のシートのすべてのスタック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。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。

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強く支えていただいた、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。

Napp の数値演算のルーチンはリフェレンスに掲げた書籍などを参照させていただいて作成しました。特にこの分野の解析プログラム作成で先駆的な仕事をされた京都大学薬学部 山岡 清 准教授を始め、関係各位の方に感謝申し上げます。

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.作成者について

樋坂 章博　（ひさか あきひろ）
東京大学医学部附属病院 22 世紀医療センター 薬理動態学講座
特任准教授
〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1
e-mail: hisaka-tky@umin.ac.jp
http://www.h.u-tokyo.ac.jp/research/center22/contribute/yakuri.html

1982 年に北海道大学薬学部、1984 年には同修士課程を卒業。1984 年から 2005 年まで万有製薬株式会社に勤務し、創薬から臨床開発に至る薬物動態研究に従事。1999 年非線形拡散モデルによる動態解析に関する研究で、東京大学薬学部より学位取得。また同じ頃に慶応義塾大学医学部附属病院薬剤部研修生としてポピュレーション解析を学ぶ。2005 年より東京大学医学部附属病院薬剤部講師、2007 年より現職。2010 年現在、医療、教育に携わりながら、PubMed に引用される英文の原著論文 27 報に加え、年間に 10 回程度の学会発表を行うなど、活発な研究活動を継続している。
茨城県守谷市に在住。

11.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.

12. アップデートの記録

Version 2.00：　　2010 年 9 月 1 日

第 3 回日本ファーマコメトリクス研究会のデモンストレーションで使用

Version 2.00 → 2.01：　　2010 年 9 月 13 日

パラメータのない非線形モデルの複製シート挿入時のバグを修正
パラメータ傾斜シミュレーションの色を修正
モーメント外挿線の描画オプションを設定
最初のスタックが削除できないバグを修正
スタックの情報がファイルから読めないバグを修正
「最適化方法」および「解析対象」の選択肢を整理
微分方程式から直接独立変数を参照できるようにしました