**C02: NONMEM Estimation 2 (FOCE)**

배균섭

FOCE는 first order conditional estimation의 약어이며, 뒤의 INTERACTION 옵션 여부에 따라 목적함수가 달라진다.

FOCE without INTERACTION 방법은 기본적으로 정규분포시의 Maximal Likelihood Estimation (MLE)와 같다. FO와 차이는 매 iteration마다 EBE를 추정하면서 theta, omega, sigma와 서로 update해 나간다는 점이다.

앞의 FO설명시와 마찬가지의 문제설정에서 출발하면 다음과 같다.



: fixed effect, constant

: interindividual random variability. , 

: residual variability., 



 





이제 를 0으로 고정하지 않고,  즉, EBE를 사용하게 되므로



즉, 

로 쓸 수 있다.

FOCE without INTERACTION의 경우에는 위와 같은 방법으로 목적함수를 구성할 수 있으나, INTERACTION option이 있는 경우에는 Laplacian estimation method를 먼저 이해해야 한다.

INTERACTION 옵션을 사용하는 경우와 사용하지 않는 경우에 따라 V(Y)의 계산법은 다음과 같다.

i) INTERACTION option을 사용하는 경우



ii) INTERACTION option이 없는 경우 (default)



여기에서 E(Y), V(Y)를 계산하기 위해서는 F, G, H가 필요하며 이 때 그 개인에서의 true eta값이 필요하다. 하지만 이는 실제로 미지이며, 관측값들에 의해 추정될 뿐이다.

따라서, NONMEM은 OFV를 구할 때는 매 iteration마다 eta를 추정치(EBE)를 known & true로 가정하고 theta, omega, sigma를 구하며, EBE를 추정할 때는 반대로 theta, omega, sigma를 known & true로 가정하고 EBE를 구한다.

FOCE method에서는 1회의 iteration마다 theta, omega, sigma와 EBE를 번갈아 가며 구하는 것이므로, FOCE의 1회 iteration은 FO의 1회 실행(run)과 같은 개념이다.

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | $PROB THEOPHYLLINE ORAL  $INPUT ID AMT=DROP TIME DV BWT  $DATA THEO  $PRED  DOSE = 320  V = THETA(1) \* EXP(ETA(1))  K = THETA(2) \* EXP(ETA(2))  KA = THETA(3) \* EXP(ETA(3))  F = DOSE / V \* KA / (KA - K) \* (EXP(-K\*TIME) - EXP(-KA\*TIME))  IPRE = F  Y = F + **EPS(1)**  IF (ICALL.EQ.3) THEN  WRITE (53,\*) OMEGA(BLOCK)  WRITE (54,\*) SIGMA(BLOCK)  WRITE (55,\*) IIDX, CNTID  ENDIF  $THETA (0, 50, 500) (0, 1, 10) (0, 5, 50)  $OMEGA BLOCK(3)  0.2  0.1 0.2  0.1 0.1 0.2  $SIGMA **0.1**  $EST MAX=999 METHOD=**COND**  $TAB ID TIME IPRE G11 G21 G31 **H11** FILE=sdtab NOPRINT ONEHEADER  $TAB ID ETA(1) ETA(2) ETA(3) FILE=patab NOPRINT ONEHEADER | |
| Fig. C02-1. METHOD=COND를 시험하기 위한 NONMEM control file. Additive error model을 사용하였다는 점에 유의해야 함. |

Additive error model에서는 INTERACTION option의 영향은 없다. 그러나, additive error model 이외에는 항상 INTERACTION option을 사용해야 통계이론적으로 합당하다. NONMEM에서는 Additive error 모형이 아닌데도 불구하고 INTERACTION option을 사용하지 않으면, minimization 과정에 사용되었던 H와 다른 H를 table에 출력하기 때문에 H를 이용하는 아래 R script를 사용하면, OFV값이 다르게 나온다. 하지만 INTERACTION option을 사용한 경우에는 아래 R script가 항상 같은 결과를 내준다.

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | source("SqrtInvCov.R")  sdtab <- as.matrix(read.table("sdtab",skip=1,header=T))  patab <- as.matrix(read.table("patab",skip=1,header=T))  OM <- as.matrix(read.table(“fort.53"))  SG <- as.matrix(read.table("fort.54"))  # 윗 쪽 부분은 각자 환경에 맞게 조절한다.  DataAll <- sdtab  IDs <- unique(DataAll[,"ID"])  nEta <- length(OM[1,]) # Number of etas  nEps <- length(SG[1,]) # Number of epsilons  OM <- OM[1:nEta,]  SG <- SG[1:nEps,]  EtaNames <- vector()  for(i in 1:nEta) EtaNames <- append(EtaNames, paste("ETA",i,sep=""))  ETA <- unique(patab[,c("ID",EtaNames)])  GNames <- vector()  for(i in 1:nEta) GNames <- append(GNames, paste("G",i,"1",sep=""))  HNames <- vector()  for(i in 1:nEps) HNames <- append(HNames, paste("H",i,"1",sep=""))  CWRES <- vector() # 빈 공간 확보  OFVi <- cbind(IDs, rep(NA, length(IDs)), rep(NA, length(IDs)))  # Laplacian의 단순화 방식으로 계산하는 OFV의 일부를 미리 계산  Term2 <- determinant(OM, logarithm=T)$modulus[[1]]  invOM <- solve(OM)  ##  for(i in 1:length(IDs)) {  ETAi <- ETA[ETA[,"ID"]==IDs[i],2:(nEta+1)]  DATi <- DataAll[DataAll[,"ID"]==IDs[i],]  Yi <- DATi[,"DV"]  F1i <- DATi[,"IPRE"]  Gi <- DATi[,GNames,drop=F]  Hi <- DATi[,HNames,drop=F]  # FO의 확장으로서 CWRES를 이용한 OFV 계산  # 이 방식은 Additive Error 모형에서만 쓸 수 있음  # 즉, INTERACTION option이 정상적으로 포함되지 않은 경우에 사용함  Ci <- Gi %\*% OM %\*% t(Gi) + diag(diag(Hi %\*% SG %\*% t(Hi)))  CWRESi <- SqrtInvCov(Ci) %\*% (Yi - F1i + Gi %\*% ETAi) # CWRES 계산  OFVi[i,2] <- log(det(Ci)) + t(CWRESi) %\*% CWRESi # WRES대신 CWRES를 사용함  # NONMEM도 FOCE에서는 내부적으로 WRES가 아닌 CWRES를 사용하여 OFV를 구함  CWRES <- append(CWRES, CWRESi)  ##  # Laplacian의 단순화로서 OFV 계산  # 이 방식은 Additive Error 뿐 아니라 다른 Error 모형에서도 쓸 수 있음  # 즉, INTERACTION option여부에 상관없이 사용할 수 있음  COVi <- diag(diag(Hi %\*% SG %\*% t(Hi)))  invCOVi <- solve(COVi)  Term1 <- determinant(COVi,logarithm=T)$modulus[[1]] + t(Yi-F1i)%\*% invCOVi %\*%(Yi-F1i)  # Term2 <- determinant(OM, logarithm=T)$modulus[[1]] # 앞에서 미리 계산했음  Term3 <- t(ETAi) %\*% invOM %\*% ETAi  Term4 <- determinant(invOM + t(Gi) %\*% invCOVi %\*% Gi, logarithm=T)$modulus[[1]]  OFVi[i,3] <- Term1 + Term2 + Term3 + Term4 # Laplacian 공식의 항들  }  CWRES  OFVi  sum(OFVi[,2]) # FO Method의 확장(WRES대신 CWRES로 OFV계산)으로 계산  # Additive Error 모형에서만, 즉, INTERACTION option이 없는 경우에만 적용가능  sum(OFVi[,3]) # Laplacian의 단순화로 계산  # Additive Error 모형외에도 가능, 즉 INTERACTION option 사용시에도 적용가능 | |
| Fig. C02-2. R script for Fig. C02-1 NONMEM control file. |

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | $PROB THEOPHYLLINE ORAL  $INPUT ID AMT=DROP TIME DV BWT  $DATA THEO  $PRED  DOSE = 320  V = THETA(1) \* EXP(ETA(1))  K = THETA(2) \* EXP(ETA(2))  KA = THETA(3) \* EXP(ETA(3))  F = DOSE / V \* KA / (KA - K) \* (EXP(-K\*TIME) - EXP(-KA\*TIME))  IPRE = F  Y = F + **F \* EPS(1) + EPS(2)**  IF (ICALL.EQ.3) THEN  WRITE (53,\*) OMEGA(BLOCK)  WRITE (54,\*) SIGMA(BLOCK)  WRITE (55,\*) IIDX, CNTID  ENDIF  $THETA (0, 50, 500) (0, 1, 10) (0, 5, 50)  $OMEGA BLOCK(3)  0.2  0.1 0.2  0.1 0.1 0.2  $SIGMA 0.1 **0.1**  $EST MAX=9999 METHOD=**COND INTER**  $TAB ID TIME IPRE G11 G21 G31 **H11 H21** FILE=sdtab NOPRINT ONEHEADER  $TAB ID ETA(1) ETA(2) ETA(3) FILE=patab NOPRINT ONEHEADER | |
| Fig. C02-3. INTERACTION option을 사용하는 경우의 NONMEM control 예시. Combined error model을 사용했음에 유의. R script는 Fig. C02-2를 그대로 사용할 수 있음. |

,

,

첨자 0은 EBE=0으로 간주하여 계산한 값을 의미하고, 첨자 1은 EBE를 추정값으로 대입하여 계산한 값을 의미한다.

NONMEM은 Version VI까지는 특이하게도 FOCE에서 OFV는 CWRES로 계산하였으면서도 WRES를 진단그림에 그리도록 출력하였다.

또 다른 유의할 점은 INTERACTION option을 명시하지 않으면 INTERACTION이 없는 것으로 간주(default)하는 것인데, INTERACTION option을 default로 넣는 것이 바람직하였다. 왜냐하면, INTERACTION option을 default로 해두었으면, additive error에서는 영향이 없고, 다른 error 모형에서는 제대로 출력해주는데, 그렇지 않았기 때문에, 자칫 잘못하면 INTERACTION option을 생략하기 때문입니다. INTERACTION option이 없으면 아래와 같이 이상한 형태로 분산(C)을 계산하게 된다.

위에서 G를 구할 때는 EBE를 쓰고, H를 구할 때는 EBE를 사용하지 않는 이상한 방식이다.

정리하자면, INTERACTION option은 additive error 이외의 모든 error모형에서 사용하여야 통계적으로 옳으며, FOCE without INTER는 FO의 단순확장(WRES -> CWRES)이지만, FOCE with INTER는 Laplacian의 단순화이다.