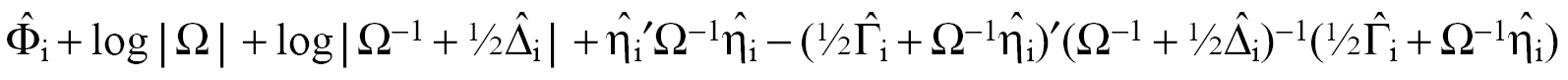
**C03: NONMEM Estimation 3 (Laplacian)**

배균섭

NONMEM에서는 METHOD=COND LAPLACIAN (INTER) option을 사용하는 것을 LAPLACIAN METHOD라고 한다.

NONMEM Users Guide – Part VII의 5쪽을 보면 다음과 같은 식이 나오고, 이 식에 대한 자세한 유도과정은 Yaning Wang이 2007년 Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics에 발표한 논문을 참고한다. 여기에서는 논문에서 설명하지 않은 부분에 대해서만 보충한다.



위 식에서 는 i번째 individual의 -2LL()이고 와는 각각 -2LL의 eta에 대한 1계 및 2계 편미분들이다. 여기에서 이제까지 사용한 F의 1, 2계 편미분인 G matrix와는 다름을 유의한다. 이에 대한 관계는 다음에 유도한다. 위에 hat 표시가 있는 것은 실제 계산시에는 모두 추정치를 사용한다는 것이다. 이전과 마찬가지로 전체 Objective function value는 개인별 Objective function value의 단순합이다. 따라서, 우선은 개인별 Objective function value를 구하는 것만 설명한다. 만약 eta가 mode이면 가장 마지막 항도 0이 된다.

우리가 이제까지 다루어온 Y, F와 그 잔차들의 분산을 이용하여 i번째 개인의 likelihood function은 다음과 같이 쓸 수 있다. (ni개의 observation이 있다고 가정하고. 우선 단변량형태로 설명하고 이후 벡터 형태로 일반화한다.)





따라서, -2LL인 는 다음과 같다.



위 함수를 로 1계 미분과 2계 미분을 한 후 정리하면 다음과 같은 식이 된다.



여기에서 를 구해보면 chain rule에 의해서



이 되고 따라서, 는



이 되고, 는 를 에 대해서 한 번 더 편미분하여



따라서, 위의 것들을 대입하여 Laplacian의 Objective function을 구성하면 다음과 같다. NONMEM은 2pi가 포함된 첫 항은 무시하며, 마지막 항도 0으로 근사한다.



위를 vector형태로 나타내면 다음과 같다. 단 V=diag(HHT), F=IPRE.



다만, G는 F를 eta vector에 대해 1계 편미분한 vector이며, D는 F를 eta에 대해 2계 편미분한 matrix이다. (이 안에는 EBE를 위한 OBJ와 같은 형태가 포함되어 있다. 각자 찾아 보시길.)

FOCE with INTERACTION 의 경우에는 마지막 부분을 다음과 같이 근사한 것이다.



|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | $PROB THEOPHYLLINE ORAL  $INPUT ID AMT=DROP TIME DV BWT  $DATA THEO  **$ABBREVIATED COMRES=6**  $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  **"LAST**  **" COM(1) = G(1,2)**  **" COM(2) = G(2,2)**  **" COM(3) = G(2,3)**  **" COM(4) = G(3,2)**  **" COM(5) = G(3,3)**  **" COM(6) = G(3,4)**  $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 LAPL  $TAB ID TIME IPRE G11 G21 G31 H11  **G12=COM(1) G22=COM(2) G23=COM(3) G32=COM(4) G33=COM(5) G34=COM(6)**  FILE=sdtab NOPRINT ONEHEADER  $TAB ID ETA(1) ETA(2) ETA(3) FILE=patab NOPRINT ONEHEADER | |
| Fig. C03-1. Laplacian method를 시험하기 위한 NONMEM control file. 역시 NONMEM 특성상 additive error model에서만 H값들이 제대로 나온다. |

위에서 2계편미분을 sdtab으로 출력하기 위해서 $ABBREVIATED에 COMRES=6를 사용하였고, $PRED 끝부분에 G matrix로부터 COMRES에 2계 편미분 값들을 저장하고 있다. G matrix의 저장형태는 다음과 같다.





Laplacian에서 INTERACTION option을 쓰게 되면 NUMERICAL SLOW라는 option이 자동으로 추가되면서 2계미분은 더 이상 위의 G matrix에 저장되지 않는다. 따라서, Laplacian method에서 INTERACTION을 사용하는 경우에는 Fig. C01-2의 R script를 사용할 수 없고, 사용자가 직접 $PRED와 2계 편미분을 계산하는 함수를 만들어 주어야 한다.

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | 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"))  # 위부분은 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()  OFVi <- cbind(IDs, rep(NA, length(IDs)), rep(NA, length(IDs)))  Term2 <- determinant(OM, logarithm=T)$modulus[[1]] # for loop 밖에서 미리 계산해 둠  invOM <- solve(OM) # for loop 밖에서 미리 계산해 둠  for(i in 1:length(IDs)) {  DATi <- DataAll[DataAll[,"ID"]==IDs[i],]  ETAi <- ETA[ETA[,"ID"]==IDs[i],2:(nEta+1)]  Yi <- DATi[,"DV"]  F1i <- DATi[,"IPRE"]  Gi <- DATi[,GNames,drop=F]  Hi <- DATi[,HNames,drop=F]  COVi <- diag(diag(Hi %\*% SG %\*% t(Hi)))  invCOVi <- solve(COVi)  Term1 <- determinant(COVi,logarithm=T)$modulus[[1]] + t(Yi-F1i)%\*% invCOVi %\*%(Yi-F1i)  # Term2 <- determinant(OM, logarithm=T)$modulus[[1]]  Term3 <- t(ETAi) %\*% invOM %\*% ETAi    **nRec <- length(Yi)**  **D <- DATi[,c("G12","G22","G23","G32","G33","G34")]**  **Hsum <- matrix(rep(0, nEta\*nEta), nrow=nEta, ncol=nEta)**  **for (j in 1:nRec) {**  **Dmat <- matrix(c(D[j,1], D[j,2], D[j,4], D[j,2], D[j,3], D[j,5], D[j,4], D[j,5], D[j,6]), nrow=nEta)**  **Hsum <- Hsum + ( Gi[j,] %\*% t(Gi[j,]) - (Yi[j] - F1i[j])\*Dmat ) / COVi[j,j]**  **}**  Term4 <- determinant(invOM + Hsum, logarithm=T)$modulus[[1]]  OFVi[i,2] <- Term1 + Term2 + Term3 + Term4 # Laplacian OFV  Ci <- Gi %\*% OM %\*% t(Gi) + diag(diag(Hi %\*% SG %\*% t(Hi)))  CWRESi <- SqrtInvCov(Ci) %\*% (Yi - F1i + Gi %\*% ETAi)  OFVi[i,3] <- log(det(Ci)) + t(CWRESi) %\*% CWRESi # CWRES로 계산한 OFV  CWRES <- append(CWRES, CWRESi)  }  CWRES  OFVi  sum(OFVi[,2]) # Laplacian 방법의 OFV  sum(OFVi[,3]) # CWRES로 계산한 OFV. 약간 값이 다르지만, 쓸 만하다. | |
| Fig. C03- 2. R script for Fig. C03- 1. NONMEM control file |

결과에서도 그러하듯이, INTERACTION option을 제대로 사용하는 조건에서는 FOCE나 LAPLACIAN이 별다른 차이를 나타내지 않는다.