

임동석, 이소진, 배수현, 전상일, 홍태곤, 한승훈, 김정렬, 배균섭, 한성필

PIPET / Q-fitter Pharmacometrics

Course: Basic 모델 구축의 기초



차례

표 목록	v
그림 목록	vii
서문	ix
1 NONMEM의 \$COVARIANCE	1
1.1 실제 사례	1
1.2 NONMEM document	4
1.3 이론적 배경 – MLE	5
1.4 R에서의 구현	6
1.5 Theophylline 예제 데이터셋	8
1.6 고유값(Eigenvalue)	17



표 목 록



그림 목록

1.1 Theophylline 경구 복용 후 농도-시간 곡선	9
---	---



서문

계량약리학적 분석 기법의 적용과 그 결과물의 활용은 신약 개발 관련 각종 의사 결정, 라이선싱 인/아웃, 허가 자료 제출 등 광범위한 영역에서 필수적인 요소로 인식되고 있습니다. 이에 따라, 계량약리학에 대한 국내 학계, 제약업계 및 유관 정부기관의 관심 역시 꾸준히 증가하여 왔고, 최근에는 국내 신약 개발 프로젝트들에서도 계량약리학 분석 사례를 다수 접할 수 있게 되었습니다.

PIPET(가톨릭계량약리학연구소)은 2014년부터 5단계의 수준 별 계량약리학 교육과정을 개발하여, 임상시험글로벌선도센터 SCI-C 주최의 SCI-C Pharmacometrics Course 로서 꾸준히 이러한 수요에 부응함과 동시에, 국내 관련 인력의 전문성 강화와 계량약리학 활용도 제고를 위해 노력해 왔습니다. 임상시험글로벌선도센터 수행 중 축적한 교육과정 수행 노하우를 기반으로, 이제 국내 유일의 상용 계량약리학 서비스 기관인 큐피터(Q-fitter, inc.)와 함께 연속성 있고, 완성도를 갖춘 “PIPET/Q-fitter Pharmacometrics Course”를 운영하고 있습니다.

이 교재는 PIPET/Q-fitter Pharmacometrics Course의 Basic 과정에서 사용되는 것으로, 계량약리학의 기초와 제어구문 작성 방법, 모델 진단 기법과 약동-약력학 모델의 기초적 원리 및 적용 방법을 다루고 있습니다.

가톨릭계량약리학 연구소장

임동석



1

NONMEM의 \$COVARIANCE

\$COVARIANCE OF NONMEM

배경설

NONMEM의 실행과정은 대체로 initialization step, estimation step(추정단계), covariance step(공분산단계), table step(표단계)으로 나눌 수 있다. 공분산단계의 목적은 추정단계에서 추정된 파라미터(θ , Ω , Σ)들의 점 추정치(point estimate)에 대한 standard error(표준오차)를 구하는 것이다. 따라서, \$COV 절을 제어파일에 포함시키지 않으면 표준오차 결과를 볼 수 없다. 공분산단계는 원칙적으로 추정단계가 성공했을 때만 의미가 있으므로 성공한 후에 실행 되는데, 만약 추정 실패 시에도 종료시점에서의 값을 알고 싶으면 \$COV에 UNCOND 옵션을 추가해주면 된다. 공분산단계가 추정단계와 별도로 분리된 이유는 NONMEM이 사용자가 준 original scale에서 목적함수를 최소화하는 것이 아니라, unconstrained parameter (UCP)를 사용하기 때문이다. UCP는 과거에 scaled and transformed parameter (STP)라고도 불리었다.

1.1 실제 사례

다음은 공분산단계의 결과물을 이해하기 위한 예제 제어파일의 내용이다. Theophylline 데이터셋은 12명의 사람에게 320mg의 theophylline을 1회 경구 투여한 자료이며 NONMEM 설치시에 THEO 라는 파일 이름으로 포함되어 있다. 그림은 1.5절을 참고한다.

```
$PROB THEOPHYLLINE ORAL
```

```
$INPUT ID AMT=DROP TIME DV BWT
```

```

$DATA ../THEO
$PRED
  DOSE = 320
  KA   = THETA(1) * EXP(ETA(1))
  V    = THETA(2) * EXP(ETA(2))
  K    = 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)

$THETA (0, 2) (0, 50) (0, 0.1)
$OMEGA BLOCK(3)
  0.2
  0.1  0.2
  0.1  0.1  0.2
$SIGMA 0.1  0.1
$EST MAX=9999 METHOD=ZERO POSTHOC
$COV PRINT=ERS
$TAB ID TIME IPRE CWRES
      FILE=sdtab NOPRINT ONEHEADER
$TAB ID ETA(1) ETA(2) ETA(3)
      FILE=IndiEta.txt NOAPPEND ONEHEADER FIRSTONLY

```

위의 \$COV STEP에 의해 생성된 부분은 Appendix 1과 같다. Appendix 1의 원래 output은 126열까지이지만, 지면의 제약으로 인해 104열이후는 생략하였다.

\$COV에 의해 생성되는 첫 번째 부분(section)은 추정치의 표준오차 부분으로 출력의 직전 section인 FINAL PARAMETER ESTIMATE과 배치 모양이 똑같다. 이후의 출력들은 대개 이를 구하기 위해 필요한 중간계산결과들이다.

\$COV output의 두 번째 부분은 추정값(estimate)의 분산-공분산행렬(variance-covariance matrix)이다. 이 행렬의 대각원소에다 제곱근을 취한 것이 추정값의 표준오차이다. 이는 뒤에 나오는 R matrix와 S matrix를 사용하여 $R^{-1}SR^{-1}$ 를 계산한 것이다.

\$COV 출력의 세 번째 부분은 직전 부분인 분산-공분산행렬을 상관행렬(correlation matrix)로 변환한 것이다. 다만, 대각원소는 제곱근을 취하여 standard deviation(여기서는 standard error가 됨)을 표시하고 있다.

\$COV 출력의 네 번째 부분은 분산-공분산행렬의 역행렬이다. 내부적으로는 이 행렬을 먼저 구한 뒤, 이것의 역행렬을 분산-공분산행렬로 삼는다. 이것의 의미는 Fisher's Information Matrix (NONMEM에서의 R matrix)와 유사하지만, 계산법은 더 보수적이어서 다르다.

\$COV output의 다섯 번째 부분은 상관행렬로부터 구한 고유치(eigenvalue)들을 작은 것부터 순서대로 나열한 것이다. 만약 상관행렬이 positive definite(양정치)라면 이것은 모두 양의 실수로 나와야 한다. 여기에 대한 추가 설명은 14.5를 참고한다.

\$COV output의 여섯 번째 부분은 R matrix이다. 이는 log likelihood를 parameter들로 이계미분한 것(hessian matrix)으로 Fisher's Information Matrix(FIM)이라고도 한다. 일반적인 최대가능도추정법(maximum likelihood estimation, MLE)에서는 이것의 역행렬을 분산-공분산 행렬로 삼지만 NONMEM에서는 다음에 나오는 S matrix와 함께 sandwich estimator를 사용한다.

\$COV output의 마지막 부분은 S matrix이다. 이는 개별 대상자의 log likelihood를 파라미터들로 일계미분값(gradient vector)에 대한 cross product(n by 1 열벡터를 그것의 transpose(1 by n vector)와 곱한 것으로 n by n matrix가 된다)들을 모두 합한 것이다. MLE 이론에 따르면 이상적인 상황에서 S matrix와 R matrix의 기대값은 같다. 하지만, 실제로는 상당히 다를 수 있고, 정규분포 가정도 어긋날 수 있으므로 NONMEM은 $R^{-1}SR^{-1}$ 를 분산-공분산행렬로 삼는다.

만약 어떤 원인(예를 들어, R이 singular)에 의해 분산-공분산행렬을 구할 수 없고, 따라서, 표준오차를 구할 수 없다면 \$COV에서 MATRIX=R 또는 MATRIX=S 옵션으로 단순화하여 표준오차를 구할 수 있다. 이 경우에는 대개 표준오차가 더 작게 나온다. 어떤 행렬이 singular(비정치)이어서 역행렬을 구할 수 없다면 NONMEM은 pseudo-inverse matrix를 구하게 되는데, 이는 유일한(unique) 해는 아니므로 해석에 유의해야 한다.

\$COV step이 실패하는 경우에는 먼저 파라미터 추정값에 이상이 없는지 살펴보고, 이상이 없어 보이면 붓스트랩이나 profile-likelihood등의 다른 방법을 이용하여 신뢰구간을 구하면 된다. 이 때 신뢰구간이 비대칭일 가능성이 크므로 표준오차는 제시하기 어려워진다. 혹자는 \$COV에 의한 표준오차 보다 붓스트랩에 의한 신뢰구간이 (시간은 훨씬 많이 걸리지만) 더 좋다고 한다. 붓스트랩을 할 때는 \$COV 절을 삭제하는 것이 시간을 절약하는 방법이다.

1.2 NONMEM document

NONMEM User's guide와 help file에는 \$COV를 다음과 같이 설명한다.

\$COVARIANCE

DISCUSSION:

Optional. Requests that the NONMEM Covariance Step be implemented. This step outputs: standard errors, covariance matrix, inverse covariance matrix, and the correlation form of the covariance matrix.

OPTIONS:

MATRIX=c

Specifies that the covariance matrix will be different from the default (R sup -1 S R sup -1). MATRIX=R requests that 2 times the inverse R matrix be used. MATRIX=S requests that 4 times the inverse S matrix be used. (R and S are two matrices from statistical theory, the Hessian and Cross-Product Gradient matrices, respectively.) With MATRIX=R the standard errors will be more consistent with other nonlinear regression software implementations.

PRINT=[E] [R] [S]

Additional outputs will be printed besides the defaults. E: print the eigenvalues of the correlation matrix. R: print the matrix .5*R. S: print the matrix .25*S.

REFERENCES: Guide IV, section III.B.15

REFERENCES: Guide V, section 9.4.2 , 10.6

1.3 이론적 배경 - MLE

NONMEM의 수행은 대체로 초기화단계, 추정단계, 공분산단계, 표단계로 나눌 수 있다. 이중 공분산단계에 대하여 설명하고자 한다. 추정단계가 끝나면 최종 파라미터 추정값이 구해진다. NONMEM에서는 Y의 분포가 정규이든 아니든 상관없이 정규분포의 가능도 함수(엄밀히는 이것을 약간 변형한 것)를 목적함수로 한다. 즉, maximum likelihood estimation (MLE) 방법을 사용한다.

MLE에서는 loglikelihood가 목적함수인 경우에 Fisher's Information Matrix의 역행렬을 이용하여 추정값들의 분산-공분산 행렬과 표준오차를 구할 수 있다. 표준오차는 분산-공분산 행렬의 대각원소를 1/2승 한 것이다.

MLE 이론에 따르면 log likelihood (l)를 파라미터 추정값에서의 1계 편미분한 것의 제곱과 2계 편미분한 것이 부호만 반대인 같은 기대값을 가진다.

$$\int f(x; \theta) dx = 1$$

$$\int \exp(\ln f(x; \theta)) dx = 1$$

양변을 θ 에 대해 미분하면

$$\int \left\{ \frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(x; \theta) \right\} \exp(\ln f(x; \theta)) dx = 0$$

$$E_{\theta} \left[\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(X; \theta) \right] = 0$$

한 번 더 미분하면

$$\int \left\{ \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \ln f(x; \theta) + \left[\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(x; \theta) \right]^2 \right\} \exp(\ln f(x; \theta)) dx = 0$$

$$E_{\theta} \left\{ \frac{\partial^2}{\partial \theta^2} \ln f(X; \theta) + \left[\frac{\partial}{\partial \theta} \ln f(X; \theta) \right]^2 \right\} = 0$$

$$I(\theta) = E_{\theta} \left\{ \frac{\partial^2 \ln f(X; \theta)}{\partial \theta^2} \right\} = E_{\theta} \left\{ - \left[\frac{\partial \ln f(X; \theta)}{\partial \theta} \right]^2 \right\} = Var_{\theta} \left\{ \frac{\partial \ln f(X; \theta)}{\partial \theta} \right\}$$

좀 더 복잡한 과정을 거치면 $\sqrt{n}(\hat{\theta}^{\text{MLE}} - \theta)$ 는 점근적으로 $N(0, [I(\theta)]^{-1})$ 를 따름을 증명할 수 있다. (김우철 2012)

아주 이상적이지만(그러나 극히 드문) 상황에서는 목적함수의 1계 미분의 제공과 2계 미분이 같겠지만, 실제 관찰값으로 계산하면 다르다. NONMEM에서는 1계 미분의 제공행렬을 S matrix, 2계 미분 행렬(Hessian)을 R matrix라고 부른다. 대부분의 MLE software에서는 R matrix의 inverse만으로 estimate의 분산-공분산 행렬로 삼고 표준오차를 산출한다. NONMEM에서는 $R^{-1}SR^{-1}$ 을 estimate의 분산-공분산 행렬로 삼는다. 이것은 더 보수적인 방법이어서 신뢰구간이 더 넓게 나온다.

수식으로 표현하자면 다음과 같다. 여기에서 O_i 는 개인(i)의 목적함수 값이며, O 는 전체 목적함수 값이다.

$$O = \sum_i O_i$$

$$S = \sum_i \nabla_{O_i} \nabla_{O_i}^T = \sum_i \frac{\partial O_i}{\partial \theta} \frac{\partial O_i}{\partial \theta}^T$$

$$R = \frac{\partial^2 O}{\partial \theta^2}$$

1.4 R에서의 구현

14.1의 예제를 R로 풀이하면 다음과 같다. 우선 nmw package를 설치한다. (Bae 2018)

```
if (!require(nmw)) install.packages("nmw")
```

다음 함수를 보면 covariance step의 전반적인 개요를 알 수 있다.

```
CovStep
```



```
## function ()
## {
##     e$STEP = "COV"
##     StartTime = Sys.time()
##     Rmat = hessian(Obj, e$FinalPara)/2
##     Smat = CalcSmat()
##     if (is.nan(Smat[1, 1]))
##         stop("Error - NaN produced")
##     invR = solve(Rmat)
##     Cov = invR %*% Smat %*% invR
##     SE = sqrt(diag(Cov))
##     Correl = cov2cor(Cov)
##     InvCov = Rmat %*% solve(Smat) %*% Rmat
##     EigenVal = sort(eigen(Correl)$values)
##     RunTime = difftime(Sys.time(), StartTime)
##     Result = list(RunTime, SE, Cov, Correl, InvCov, EigenVal,
##         Rmat, Smat)
##     names(Result) = list("Time", "Standard Error", "Covariance Matrix of Estimates",
##         "Correlation Matrix of Estimates", "Inverse Covariance Matrix of Estimates",
##         "Eigen Values", "R Matrix", "S Matrix")
##     return(Result)
## }
## <bytecode: 0x0000000015ebb088>
## <environment: namespace:nmw>
```

S matrix를 계산하는 함수는 다음과 같다.

```
CalcSmat
## function ()
## {
##     Smat = matrix(rep(0, e$nPara * e$nPara), nrow = e$nPara,
##         ncol = e$nPara)
##     for (i in 1:e$nID) {
##         e$DATAi = e$DataRef[[i]]
##         e$ETAi = e$EBE[i, e$EtaNames]
```

```
##      e$nReci = e$Oi[i, "nRec"]
##      if (e$METHOD == "ZERO") {
##          gr = grad(OiS0, e$FinalPara)
##      }
##      else {
##          gr = grad(OiS1, e$FinalPara)
##      }
##      Smat = Smat + gr %*% t(gr)
##  }
##  return(Smat/4)
## }
## <bytecode: 0x000000001793eec0>
## <environment: namespace:nmw>
```

1.5 Theophylline 예제 데이터셋

R에는 기본적으로 `nlme` 패키지 (Pinheiro, Bates, and R-core 2020)가 설치되어 있으며, NON-MEM에도 있는 theophylline 데이터가 포함되어 있다.

Theophylline 데이터를 그리면 다음과 같다.

위의 자료를 다음과 같이 경구 1 구획모델에 적합시켜 보기로 한다.

$$K_a = \theta_1 e^{\eta_1}$$

$$V = \theta_2 e^{\eta_2}$$

$$K = \theta_3 e^{\eta_3}$$

$$C(t) = \frac{\text{DOSE}}{V} \frac{K_a}{K_a - K} (e^{-Kt} - e^{-K_a t})$$

NONMEM 제어파일의 내용은 1.1절에서 표시한 것과 같다.

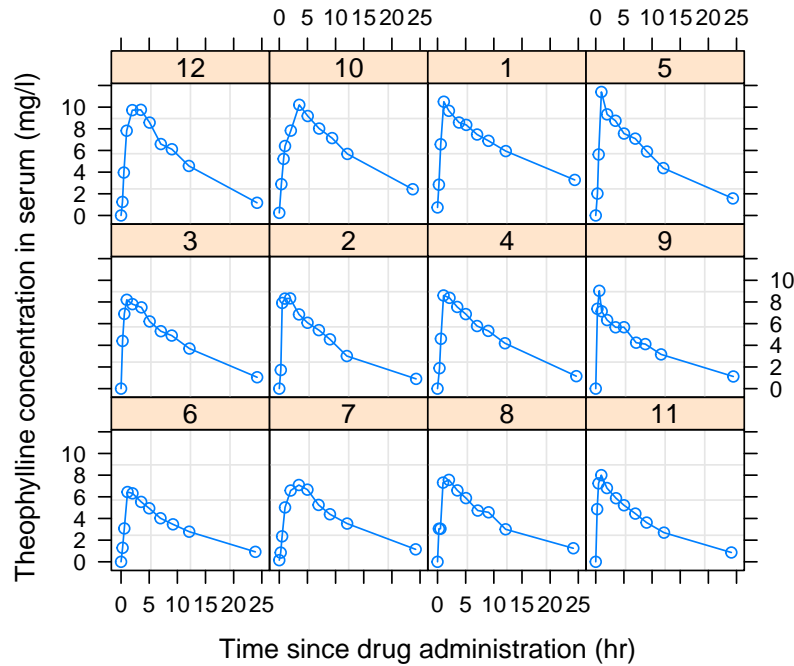


그림 1.1: Theophylline 경구 복용 후 농도-시간 곡선

R에서는 다음과 같은 준비 작업이 필요하다.

위 PRED 함수의 return 값 중에 F는 model prediction value이고, G들은 model prediction function(structural model)을 각 η 에 대하여 편미분한 값들이다. H들은 잔차에 대한 통계모형(model prediction에 noise가 섞여 관찰값을 이루는 모형)을 각 ε 으로 편미분한 값들이다. F, G, H는 목적함수값을 구할 때 필요하다. NONMEM에서는 **nmtran**이 G와 H를 구하는 수식을 기호미분(symbolic differentiation)으로 구하나, R에서는 자동으로 해주는 것이 없으므로, 위와 같이 사용자가 직접 구성해 주어야 한다.

이후에 다음과 같은 R script를 실행하면 NONMEM output과 형태는 다르지만 내용은 동일한 결과를 얻을 수 있다.

```
# First Order Approximation Method
InitStep(DataAll, THETAinit=THETAinit, OMinit=OMinit, SGinit=SGinit, LB=LB, UB=UB,
         Pred=PRED1, METHOD="ZERO")
(EstRes1 = EstStep())
## $`Initial OFV`
## [1] 141.3076
```

10

1 NONMEM의 \$COVARIANCE

```
##
## $Time
## Time difference of 2.999814 secs
##
## $Optim
## $Optim$par
## [1] 0.560417594 -0.167835388 0.148962362 0.995143048 0.056166719
## [6] 0.151227211 -1.032468525 0.005776729 0.110936464 -0.956899772
## [11] -0.205559310
##
## $Optim$value
## [1] 57.32106
##
## $Optim$counts
## function gradient
##      74      74
##
## $Optim$convergence
## [1] 0
##
## $Optim$message
## [1] "CONVERGENCE: REL_REDUCTION_OF_F <= FACTR*EPSMCH"
##
##
## $`Final Estimates`
## [1] 3.16946754 38.25213460 0.10501808 1.19823325 0.13747849
## [6] 0.03134899 0.37015671 0.04340042 0.25068582 0.01207782
## [11] 0.05427434
(CovRes1 = CovStep())
## $Time
## Time difference of 1.0468 secs
##
## $`Standard Error`
## [1] 0.641076544 1.685217844 0.023072024 0.420617306 0.082197497
```

```
## [6] 0.019812976 0.340273208 0.023052142 0.289524327 0.003576926
## [11] 0.032078283
##
## $`Covariance Matrix of Estimates`
##           [,1]      [,2]      [,3]      [,4]      [,5]
## [1,] 0.4109791347 0.339158144 5.746694e-03 0.2058089645 2.003772e-03
## [2,] 0.3391581437 2.839959182 5.032613e-03 0.3376028346 3.490465e-02
## [3,] 0.0057466939 0.005032613 5.323183e-04 0.0016294512 -1.041991e-03
## [4,] 0.2058089645 0.337602835 1.629451e-03 0.1769189182 1.951490e-02
## [5,] 0.0020037724 0.034904655 -1.041991e-03 0.0195149026 6.756428e-03
## [6,] -0.0021925236 0.012804811 -2.503963e-04 0.0032072246 1.504690e-03
## [7,] 0.1215890847 0.149089319 7.111900e-03 0.0575731487 -1.010198e-02
## [8,] 0.0009971098 0.023865634 6.271266e-05 0.0042158445 8.584714e-04
## [9,] 0.0669924083 0.057326151 6.226096e-03 0.0179862543 -1.309239e-02
## [10,] 0.0010500117 0.001807746 5.805488e-05 0.0005143569 -7.516774e-05
## [11,] -0.0049728997 -0.009950377 -4.790610e-04 -0.0010145003 9.532948e-04
##           [,6]      [,7]      [,8]      [,9]      [,10]
## [1,] -2.192524e-03 0.1215890847 9.971098e-04 0.0669924083 1.050012e-03
## [2,] 1.280481e-02 0.1490893190 2.386563e-02 0.0573261514 1.807746e-03
## [3,] -2.503963e-04 0.0071119003 6.271266e-05 0.0062260963 5.805488e-05
## [4,] 3.207225e-03 0.0575731487 4.215844e-03 0.0179862543 5.143569e-04
## [5,] 1.504690e-03 -0.0101019780 8.584714e-04 -0.0130923877 -7.516774e-05
## [6,] 3.925540e-04 -0.0028272756 2.326326e-04 -0.0032697941 -2.051327e-05
## [7,] -2.827276e-03 0.1157858558 3.116262e-03 0.0940102394 9.767199e-04
## [8,] 2.326326e-04 0.0031162617 5.314013e-04 0.0018656807 2.786064e-05
## [9,] -3.269794e-03 0.0940102394 1.865681e-03 0.0838243357 8.055388e-04
## [10,] -2.051327e-05 0.0009767199 2.786064e-05 0.0008055388 1.279440e-05
## [11,] 1.806783e-04 -0.0038608273 2.199601e-04 -0.0033970159 -2.824858e-05
##           [,11]
## [1,] -4.972900e-03
## [2,] -9.950377e-03
## [3,] -4.790610e-04
## [4,] -1.014500e-03
## [5,] 9.532948e-04
```

```

## [6,] 1.806783e-04
## [7,] -3.860827e-03
## [8,] 2.199601e-04
## [9,] -3.397016e-03
## [10,] -2.824858e-05
## [11,] 1.029016e-03
##
## $`Correlation Matrix of Estimates`
##           [,1]      [,2]      [,3]      [,4]      [,5]      [,6]
## [1,] 1.00000000 0.3139325 0.3885281 0.76325079 0.03802594 -0.1726174
## [2,] 0.31393253 1.0000000 0.1294350 0.47628061 0.25198153 0.3835018
## [3,] 0.38852814 0.1294350 1.0000000 0.16790689 -0.54943908 -0.5477629
## [4,] 0.76325079 0.4762806 0.1679069 1.00000000 0.56444374 0.3848509
## [5,] 0.03802594 0.2519815 -0.5494391 0.56444374 1.00000000 0.9239295
## [6,] -0.17261745 0.3835018 -0.5477629 0.38485092 0.92392947 1.0000000
## [7,] 0.55738714 0.2599936 0.9058832 0.40225837 -0.36117699 -0.4193635
## [8,] 0.06747173 0.6143355 0.1179121 0.43479661 0.45306025 0.5093422
## [9,] 0.36093637 0.1174929 0.9320626 0.14769593 -0.55014251 -0.5700142
## [10,] 0.45790382 0.2998965 0.7034659 0.34187510 -0.25566008 -0.2894510
## [11,] -0.24181804 -0.1840655 -0.6472826 -0.07518893 0.36154098 0.2842792
##           [,7]      [,8]      [,9]      [,10]      [,11]
## [1,] 0.5573871 0.06747173 0.3609364 0.4579038 -0.24181804
## [2,] 0.2599936 0.61433553 0.1174929 0.2998965 -0.18406548
## [3,] 0.9058832 0.11791205 0.9320626 0.7034659 -0.64728263
## [4,] 0.4022584 0.43479661 0.1476959 0.3418751 -0.07518893
## [5,] -0.3611770 0.45306025 -0.5501425 -0.2556601 0.36154098
## [6,] -0.4193635 0.50934216 -0.5700142 -0.2894510 0.28427925
## [7,] 1.0000000 0.39727833 0.9542504 0.8024764 -0.35370524
## [8,] 0.3972783 1.00000000 0.2795381 0.3378856 0.29745513
## [9,] 0.9542504 0.27953807 1.0000000 0.7778421 -0.36576437
## [10,] 0.8024764 0.33788563 0.7778421 1.0000000 -0.24619292
## [11,] -0.3537052 0.29745513 -0.3657644 -0.2461929 1.00000000
##
## $`Inverse Covariance Matrix of Estimates`

```

```

##          [,1]          [,2]          [,3]          [,4]          [,5]
## [1,]  106.16085    -68.57396    6449.005    335.8698   -2554.409
## [2,]  -68.57396     58.03937   -4878.746   -302.1420    2175.297
## [3,]  6449.00514  -4878.74594  589180.809  26966.6055 -188642.065
## [4,]   335.86981   -302.14199   26966.605   1681.5577  -11681.346
## [5,] -2554.40932   2175.29716 -188642.065 -11681.3456   84767.297
## [6,]  -386.87894    570.22260  -66147.099  -3404.8900   13635.511
## [7,] -1202.16352    939.99684  -90186.464  -5086.8917   35747.140
## [8,] 10794.57609  -8973.04621  795473.397  47387.2333 -336778.082
## [9,]   -49.38187     87.68163  -10522.263   -442.6127    3308.451
## [10,] 11656.77324 -10122.84537  899033.055  53311.6422 -378718.161
## [11,] -1043.11500   1001.74635  -47225.438  -4879.5431   35063.038
##          [,6]          [,7]          [,8]          [,9]          [,10]
## [1,]  -386.8789   -1202.1635   10794.576    -49.38187   11656.77
## [2,]    570.2226    939.9968   -8973.046     87.68163  -10122.85
## [3,] -66147.0986  -90186.4639  795473.397 -10522.26321  899033.06
## [4,]  -3404.8900  -5086.8917   47387.233   -442.61268   53311.64
## [5,]  13635.5106  35747.1396 -336778.082   3308.45066 -378718.16
## [6,]  72186.1449  10923.7488 -116902.668   2827.92008 -138707.39
## [7,]  10923.7488  16640.0641 -149635.854    965.72182 -166637.08
## [8,] -116902.6684 -149635.8536 1416416.077 -14025.69870 1587796.18
## [9,]   2827.9201    965.7218  -14025.699    954.65511  -20047.21
## [10,] -138707.3931 -166637.0784 1587796.183 -20047.20949 2031529.82
## [11,]  15687.7641   14275.7793 -151936.736    935.29881 -170271.34
##          [,11]
## [1,]  -1043.1150
## [2,]    1001.7464
## [3,]  -47225.4381
## [4,]  -4879.5431
## [5,]   35063.0376
## [6,]   15687.7641
## [7,]   14275.7793
## [8,] -151936.7362
## [9,]    935.2988

```

```

## [10,] -170271.3406
## [11,] 28036.5550
##
## $`Eigen Values`
## [1] 0.0002519304 0.0096729015 0.0108358602 0.0233184643 0.0520725533
## [6] 0.2982375053 0.5047779131 0.9114702297 1.2088053283 3.2082379737
## [11] 4.7723193401
##
## $`R Matrix`
##           [,1]      [,2]      [,3]      [,4]      [,5]
## [1,] 17.924787 -1.3343223 -162.767654 -4.1309683 21.546405
## [2,] -1.334322 0.5507357 -7.672315 0.1118322 -1.462878
## [3,] -162.767654 -7.6723148 34333.363150 86.0269293 433.962384
## [4,] -4.130968 0.1118322 86.026929 28.6263094 -177.270130
## [5,] 21.546405 -1.4628778 433.962384 -177.2701302 1930.445843
## [6,] 10.225928 -16.5210396 13.387686 272.9370786 -4270.878832
## [7,] -11.022690 2.9849069 -90.741373 -52.9261900 210.709300
## [8,] 52.304346 -18.2457139 956.482064 164.3158075 -1421.957500
## [9,] 7.044855 -2.2338946 -1350.939646 24.4536958 -43.763546
## [10,] 248.456482 -120.7991176 -7033.212482 50.2328789 -1013.856688
## [11,] -1.752135 -5.2052276 -1992.414213 6.0120604 124.417556
##           [,6]      [,7]      [,8]      [,9]      [,10]
## [1,] 10.22593 -11.022690 52.30435 7.044855 248.45648
## [2,] -16.52104 2.984907 -18.24571 -2.233895 -120.79912
## [3,] 13.38769 -90.741373 956.48206 -1350.939646 -7033.21248
## [4,] 272.93708 -52.926190 164.31581 24.453696 50.23288
## [5,] -4270.87883 210.709300 -1421.95750 -43.763546 -1013.85669
## [6,] 16610.43942 -139.814385 1113.59904 18.726078 4680.59998
## [7,] -139.81438 213.228947 -555.99366 -151.083275 96.25915
## [8,] 1113.59904 -555.993663 4043.51428 130.794770 -555.76917
## [9,] 18.72608 -151.083275 130.79477 236.875935 -20.42601
## [10,] 4680.59998 96.259149 -555.76917 -20.426010 192857.05263
## [11,] -46.02961 -62.941133 -201.26760 92.656857 6568.90926
##           [,11]

```



```
## [1,] -1.752135
## [2,] -5.205228
## [3,] -1992.414213
## [4,] 6.012060
## [5,] 124.417556
## [6,] -46.029614
## [7,] -62.941133
## [8,] -201.267605
## [9,] 92.656857
## [10,] 6568.909257
## [11,] 3974.804398
##
## $`S Matrix`
##           [,1]      [,2]      [,3]      [,4]      [,5]
## [1,]  78.316509 -4.6468525 -1295.13192 -11.873085  142.72165
## [2,] -4.646852  0.7648878  64.36589  2.623533 -28.61925
## [3,] -1295.131915 64.3658917 183632.39790 -230.636173 840.38211
## [4,] -11.873085  2.6235332 -230.63617  18.368716 -171.71679
## [5,] 142.721653 -28.6192545 840.38211 -171.716794 2005.81552
## [6,] -145.835176 29.4905947 9000.10289 291.779615 -3809.95407
## [7,] -26.707401  0.2387057 3794.27704 -19.686952  51.76139
## [8,] 44.375129 10.7614124 -10813.66435 84.841787 -765.19107
## [9,] 13.946014 -4.4042212 -6396.75146 3.480210 87.90129
## [10,] 2039.647982 -397.4745827 -4148.02643 -1170.279733 8916.77585
## [11,] 279.500822 -47.3111189 -60483.51062 -22.729230 670.78875
##           [,6]      [,7]      [,8]      [,9]      [,10]
## [1,] -145.83518 -26.7074010 44.37513 13.946014 2039.6480
## [2,] 29.49059 0.2387057 10.76141 -4.404221 -397.4746
## [3,] 9000.10289 3794.2770370 -10813.66435 -6396.751456 -4148.0264
## [4,] 291.77961 -19.6869516 84.84179 3.480210 -1170.2797
## [5,] -3809.95407 51.7613883 -765.19107 87.901295 8916.7758
## [6,] 12023.28652 188.5688359 667.62858 -711.894529 -3829.1367
## [7,] 188.56884 129.3349739 -292.66398 -155.764410 1796.9713
## [8,] 667.62858 -292.6639799 1121.03185 294.247258 -10631.8774
```

```

## [9,] -711.89453 -155.7644099 294.24726 327.282119 1812.2113
## [10,] -3829.13667 1796.9713202 -10631.87742 1812.211286 419517.6543
## [11,] -3489.01512 -1105.9231026 2773.71160 2358.454995 18067.4267
##      [,11]
## [1,] 279.50082
## [2,] -47.31112
## [3,] -60483.51062
## [4,] -22.72923
## [5,] 670.78875
## [6,] -3489.01512
## [7,] -1105.92310
## [8,] 2773.71160
## [9,] 2358.45500
## [10,] 18067.42672
## [11,] 24042.66052
(EBE1 = PostHocEta()) # Using e$FinalPara from EstStep()
##      ID      ETA1      ETA2      ETA3
## [1,] 1 -0.6367109 -0.232258352 -0.73648224
## [2,] 2 -0.5895843 -0.153341805 -0.06619115
## [3,] 3 -0.3083755 -0.124816676 -0.21013190
## [4,] 4 -1.0305984 -0.186821177 -0.21195510
## [5,] 5 -0.8235560 -0.302352128 -0.24453948
## [6,] 6 -1.0025271 0.068181532 -0.08745089
## [7,] 7 -1.4316285 -0.097903076 -0.13802639
## [8,] 8 -0.7541785 -0.039239022 -0.19621190
## [9,] 9 0.7875803 0.010757282 -0.19937965
## [10,] 10 -1.4555649 -0.369057237 -0.40057582
## [11,] 11 0.1541451 -0.005061315 -0.08005791
## [12,] 12 -1.2863346 -0.388864841 -0.10134440
# (Tab1 = TabStep())

```

1.6 고유값(Eigenvalue)

공분산단계에서는 상관행렬(correlation matrix)의 고유값(eigenvalue)도 출력된다.

어떤 행렬 A 를 스칼라 λ 와 벡터 u 를 이용하여 다음과 같이 표시할 수 있을 때,

$$Au = \lambda u$$

λ 를 A 의 고유값이라 하고 그 고유값에 해당하는 벡터 u 를 고유벡터(eigenvector)라고 한다.

λ 는

$$|A - \lambda I| = 0$$

이라는 특성 방정식의 근들로 구할 수 있다.

Minimization에서 고유값을 출력하는 이유는 minimization 과정이 얼마나 어려웠는가를 표시하기 위해서이다. 조건수(condition number)란 고유값의 최대치/최소치에다 1/2승한 것인데, 이것이 크다면 그만큼 수치계산의 어려움을 겪었다는 것이다. 조건수가 크다고 모형이 잘못되었다는 것을 의미하는 것은 아니다. 혹시 minimization(fitting)에 실패하였다면 그 원인 중의 하나가 조건수가 크기 때문일 수 있다.

1.7 결론

NONMEM의 Covariance step을 이해하기 위해 R로 NONMEM의 output을 재현해 보았다. 그러나, R이 NONMEM을 대체할 수 없는 이유 두 가지는 다음과 같다.

1. NMTRAN의 역할을 해줄 함수들이 없다.
2. 속도가 적어도 수 십에서 수 백 배 느리다.

나머지 FOCE나 Laplacian에 대해서는 nmw 패키지의 도움말을 보고 실행하면 알 수 있다.

참고문헌

1. NONMEM User's Guide I – VIII
2. 김우철. 수리통계학. 민영사. 2012

Bae, Kyun-Seop. 2018. Nmw: Understanding Nonlinear Mixed Effects Modeling for Population Pharmacokinetics. <https://CRAN.R-project.org/package=nmw>.

Pinheiro, Jose, Douglas Bates, and R-core. 2020. Nlme: Linear and Nonlinear Mixed Effects Models. <https://CRAN.R-project.org/package=nlme>.

김 우 철. 2012. 수 리 통 계 학. 민 영 사. <https://books.google.co.kr/books?id=yBOWtwAACAAJ>.

색인

COVARIANCE, [1](#)

MLE, maximum likelihood estimation, [5](#)

UCP, unconstrained parameter, [1](#)