RRPG91010252（50 .P）

計畫編號：DOH91-TD-1103

行政院衛生署九十一年度科技研究發展計畫

銜接性試驗之相關性研究 － 共變數共線性關係對不同參數分佈模式之人群模式參數評估的影響

研 究 報 告

執行機構：臺北醫學大學

計畫主持人：葉 健 全

研究人員：

執行期間： 91 年 1 月 1 日至 91 年 12 月 31 日

＊本研究報告僅供參考，不代表本署意見＊＊

目　　錄

目錄	2
中文摘要	3
英文摘要	4
前言	6
材料與方法	12
結果與討論	19
結論與建議	24
參考文獻	25
圖、表	26
附錄	41

中文摘要

本研究計劃之目的在於探討共變數之共線性對於不同模式評估時，於不同藥動學或藥效學參數分佈模式下，對其人群模式參數評估的影響。模擬參數包括清除率 (CL)、分佈體積 (Vd)、與吸收速率常數 (Ka)，而清除率與分佈體積的相關性為 (0.0, 0.25, 0.50, 0.70)，並假設只有 CL 與兩個共變數 (身高 與年齡) 之間存在固定程度的相關性 (分別為 0.3 與 0.25)，而共變數之間存在不同程度的相關性 (0.0, 0.25, 0.50, 0.75, 0.9)，並預設人群的 CL 參數有不同高中低值 (100、75、50 L/h) 的不同比例分佈 (機率分別為 1.0、0.0、0.0 或 0.8、0.1、0.1 或 0.9、0.0、0.1) 作為不同人群分佈模式的模擬。採用的藥動學模式是口服單室分佈藥物，共取樣 500 志願者的模擬參數，每個志願者以每天劑量 40 mg 連續給藥十天，在此期間亂數的由此 500 個志願者各取兩個血液樣品濃度，利用此些藥動學數據比較 SAS 非線性迴歸、WinNonMix、與 NONMEN 三種建構模式方法對於參數迴歸預估之準確度與精確度。結果顯示，三種方法對於含與不含共變數模式於迴歸模式中，所得的參數評估值之精確度與準確度的影響性相近，如果考慮人群分佈模式時，對於共變數相關程度的影響性與影響程度之解析可能較為可靠。但如果沒有考慮時，就會因為 confounding 的結果而造成無法解析共變數相關程度的影響性與影響程度，這些狀況在不同的參數相關係數時也是相類似。所以總結對於銜接性試驗的人群模式的建構應考慮人群參數的亞群分佈模式，進而有效的建構參數與共變數間的相關性及可能存在的共線性問題

關鍵詞: 銜接性試驗，電腦模擬，共線性共變數，人群分布模式

英文摘要

The purpose of this study was to evaluate the influence of population distribution model of pharmacokinetic parameters on the parameter estimation of population with covariates of parameters having collinearity. Parameters, including clearance (CL), volume distribution (Vd), and absorption rate constant (Ka), were selected with different correlation coefficient (0, 0.25, 0.5, 0.7) existed between CL and Vd only. And there existed a fixed extent of correlation between CL and height (0.3) and between CL and age (0.25). Correlation between these two covariates was defined in various values (0.0, 0.25, 0.50, 0.75, and 0.95). There also presumed that three population distribution models composed of three subpopulations of having different CL (100, 75, and 50 L/h) with different percentage (1.0, 0.0, 0.0 or 0.8,0.1,0.1 or 0.9,0.0,0.1). Based on oral one-compartment absorption pharmacokinetic model, 500 volunteers with simulated parameters according to the above condition were generated. These volunteers were given daily dose of 40 mg for consecutive 10 days and two blood samples were collected within the 10-day period randomly from each volunteer. Those pharmacokinetic data were subjected to regression based on population model with or without covariate factors by SAS nonlinear regression, WinNonMix, or NONMEN method to examine the accuracy and precision of parameter estimates. The results demonstrated that the influence on the accuracy and the precision of parameters estimation were quite similar by three regression methods based on population model with or without covariate factors. However, when population distribution model was included in consideration, the influence of collinearity of covariates on the accuracy and precision of parameter estimates could be more reliably evaluated. Nevertheless, confounding effect could be so profound to be undifferentiated between the possible influencing factors on the

parameter estimates. Similar results were observable no matter what values of correlation between parameters were used. In conclusion, bridging study is optimally requested to provide information of possible subpopulations for pharmacokinetic parameters. This should be included for consideration in the building process of population model to effectively construct the relationship between parameters and covariates and to clarify the potential problem of collinearity.

Key words : bridging study, computer simulation, collinear covariate, population distribution model

前 言

銜接性試驗 (bridging studies) 的主要目的在於確認一個藥物在不同族群或地區的臨床有效性與安全性，但通常此項試驗會重複原開發廠於開發期間就其本國人群或地區所進行的臨床試驗，被認為會有浪費人力物力資源之虞，而且所需的經費也相當龐大，因此原開發廠都希望能依據已有的完整臨床試驗數據進行審查，而能免除新藥的銜接性試驗。但本國為確保國民的用藥安全性之大前提之下，又希望能加速病人接受更合適藥物的治療，衛生署對於新藥登記的免除銜接性試驗，已經建立一套審查流程，針對藥物的人種敏感度 (ethnic sensitivity) 進行判定評估，以確認藥物是否具有人種敏感性，能否免除銜接性試驗。

藥物的人種敏感度也是基於人種因素對於藥物本身的藥動學或藥效學模式參數之影響，而人種因素影響藥物的藥動學或藥效學模式參數可分為內因性因素 (intrinsic factors) 與外因性因素 (extrinsic factors) 兩大類，前者包括個體的生(心)理狀態、個人體質 (身高與體重等)等，後者包括生活環境與飲食文化等，而藥物的人種敏感度之不同主要也是這些因素對於藥動學或藥效學模式參數的影響性有所差異而造成。即使是在同一人種或地區，一個藥物的藥動學或藥效學模式參數就可能受到這些因素所影響，而造成用藥時必需考慮年齡問題、飲食習慣問題、或人種問題。所以對於接受不同人種的臨床試驗數據，而外插至本國人種時就必須考慮藥物的藥動學或藥效學參數對於此些因素的影響性與相關程度。基於此概念，藥物的人群藥動學 (population pharmacokinetic) 或藥效學 (pharmacodynamic) 模式的建立成為臨床試驗的重要評估基準，不但有助於瞭解新開發藥物於本國人種或地區的藥動學或藥效學模式，也能藉此瞭解哪些人種因素對於

參數最具影響性，而可做為進一步臨床試驗的設計參考。所以藥物的人群藥動學或藥效學模式之評估，成為探討人種因素對於藥物臨床有效性與安全性之影響的一個重要研究主題，而藥廠基於全球性市場的考量，新藥的臨床試驗都以能有效的達到評估藥動學與藥效學模式為設計目標，由此而能利用此完整的臨床試驗數據 (complete clinical data package，CCDP) 進行新藥登記，以期能符合全球性國家的新藥登記所需之臨床數據要求。

人群藥動學與藥效學模式 (population PK/PD model) 建構過程的一項重要任務是，確認模式參數與共變數之間的相關性，此些共變數包括例如地區因素 (demographic factors)、臨床數據測量 (clinical laboratory measurements)、與病理狀態指標等。原先的候選共變數之相關性是利用參插分析 (residual analysis) 予與確認，但此種圖畫程序所提供的訊息有限，而且接續的分析需要相當大量的電腦計算時間。Maitre 等人提出一個得到那個共變數影響那個參數的指導方針，他們建議將由不含共變數模式所得參數的 posterior Bayes estimates 對每個共變數作圖解析[1]。而為更有效率的建構共變數模式，Mandema 等人建議一個逐步式一般性加成模式建構程序 (stepwise generalized additive model procedure，GAM)[2]。此建構程序是以逐步的方式 (一次一個藥動學或藥效學參數) 將共變數對個別參數的 posterior Bayes estimates 進行迴歸，而依據 AIC (Akaike information criteria) 以確認具有統計明顯意義的共變數。自從 GAM 方法被發表後，就常被使用於共變數模式的建構。

對於利用 posterior Bayes estimates 作為共變數模式建構的方法都具有數個同樣的缺點。第一，通常一次只考慮一個參數而已，也就是包含一個共變

數於一個參數不會影響到同一個或其他共變數對模式的其他參數之明顯性 (significance)。第二，這些方法的表現能力決定於個別參數的 posterior Bayes estimates 的品質，因為 posterior Bayes estimates 是作為 GAM 分析的應變數(dependent variables)，而個別預估值的品質將會受到兩個條件的影響，一為評估參數之人群模式的個別實驗設計，二為 PK 或 PD 觀察值的品質。第三，不易處理隨時間而變的共變數，由於臨床試驗常包含多次的試驗，隨時間而異的共變數將會很常見而且相當重要的，例如臨床實驗測量或疾病進展指標。第四，不易判斷共變數之間的相對重要性，尤其是在如 Maitre 方法的作圖式程序，即使是在 GAM 提供一種排序功能，但仍需要檢視人群模式中的每個共變數。

基於此，Karlssom 等人建議一個於人群分析時篩選共變數的逐步式程序，稱為 NONMEM 自動共變數模式建構程序 (automated covariate model building within NONMEM)，此程序可以修正傳統共變數模式建構程序的缺失 [3]。此程序先經由一個所有可能的共變數參數組合之順向全選形式 (forward fashion)，並評估它們在人群模式的重要性，然後再將順向全選形式所得的共變數項以反向淘汰法 (backward elimination) 評估。這個程序使用較少的電腦執行次數，對於使用較少時間的模式篩選較具有實用性。同時對於需要較長執行時間的非線性混合效果模式 (non-linear mixed effects model) 篩選，此程序也建議於共變數篩選過程將模式與予線性化 (linearization)，而這線性化包含一個近似值化 (approximation)，但速率仍比完全的非線性模式更快。

人群模式的非線性混合效果模式建構的一個目標是要能夠確認可以作為藥動學或藥效學參數預測之用的共變數，將這些共變數包含於人群模式中，而可以達到對於未來觀察值有良好的預測能力。所以先前所介紹的這

些程序都是在人群模式的建構過程中將會過濾掉不重要的變數或共變數。但通常共變數本身在模式建構過程中被忽略了，而我們也知道線性迴歸時，共變數之間的相關性將會影響迴歸參數預估值的精準度，可能導致參數預估成為虛假的統計上無明顯意義。這效應就是共線性(collinearity)，是得自翻算一個近乎 singular 矩陣時所具有的先天性不穩定度[4]。當兩個具相關性的共變數同時包含於一個線性模式時，如果與只有其中任一個包含於模式時，以下的一個或數個狀況會發生，(1) 一個或多個迴歸參數預估值變成統計上無明顯意義，(2) 一個或多個迴歸參數預估值呈現符號改變，此符號改變可能或可能不具有物理性之可能，或 (3) 與各個共變數相關聯的參數預估值可能差異相當大。況且如果當共變數被包含於結構式藥動學模式時，共線性也會影響非線性混合效果模式建構過程中的參數預估值。所以 Bonate 以模擬數據進行探討共線性對於非線性混合效果模式的參數預估值之影響，其結果顯示如果相關係數大於 0.5 的共變數同時包含於模式中時對於研究者將是一個警訊，因為參數預估值本身的準確度可能會有偏向，而預估值得精準度可能因為條件不佳而平化。所以共變數的共線性問題於模式建構過程中必須加以檢測，以瞭解共線性問題是否存在，並加以考量修正。

許多藥動學參數值在一個病人族群並不會是常態分佈 (normal distribution)，而處理這問題通常將其假設為對數常態分佈 (log-normal distribution)，也就是參數值的對數是一個常態分佈，而其實際值的分佈偏向於右邊，這可以較合適的近似描述經驗上所看見的情形。Rosner[5] 等人建議使用權重混合式的常態分布 (weighted mixture of normal distributions)，此常態具有亂數權重與平均值，可以用於評估現有的連續

性參數分佈，但不預先設定機率分佈的參數型式或型態，同時也可以進行藥動學或動態式參數對病人共變數的非參數式迴歸。但是許多的病人族群事實上是由數個亞群所組成的，例如藥物代謝速率快與慢者，以及介於兩者之間。這三個不同代謝

速率族群的相對比例可能因族群而不同，例如白人人種與亞洲人種間。常態或是對數常態分佈都無法適宜的描述這種叢式 (clusters) 分佈，Lindsay [6] 與 Mallet [7] 最先提出解決方式，他們建議對此人群模式建構問題的最合適解決方法實際上是使用不預先做參數假設的一個離散性 (discrete) 與多尖性 (spiky) 的機率分佈。套用此機率分佈，Schumitzky [8] 開發一個非參數式預估值與極大值評估法 (NPEM)，此方法對於任何參數有關於聯合機率分佈 (joint probability distribution) 不作任何假設，而計算整體的聯合機率分佈或數據點分佈。因此參數的分佈假設對於人群模式的建構將有相當的重要性，而不同的篩選程序或是參數式 (parametric) 的 NONMEM 或非參數式 (nonparametric) 的 NPEM 都會影響模式建構中對於人群參數分佈的解析，所以其之間的相互影響應是值得探討的。

依目的而言，人群模式的共變數建構是要能夠確認可以作為藥動學或藥效學參數預測之用的共變數，將這些共變數包含於人群模式中，而可以達到對於未來觀察值有良好的預測能力，並期望能確認這些共變數或相對影響的模式參數相互之間的相關性或共線性，以瞭解預估值的精確度與準確度，以及其對於未來觀察值的預估能力。但目前都只注意到共變數的共線性問題，對於多個參數之間存在的相關性程度是否影響建構共變數模式尚無任何探討解析，所以能搜尋可能具共線性的模式參數與共變數之間的線性關係達最大相關性者，將有助於以更有效率且準確的程序建構共變數模

式。Canonical correlation analysis (CCA) 是一種用於檢測一組自變數 (independent variables) X's 與一組多於二個以上應變數 (dependent variables) Y's 之間的線性關係，尤其對於應變數之間有中度的相關性時更為有用。CCA 將會搜尋 X's 的所有可能線性組合與 Y's 的所有可能線性組合之間何者存在著最佳相關性[9]，所以這程序處理共線性的特質或許可以應用於準確的篩選得到最佳的共變數模式。

綜合以上所討論的可以瞭解到，藥物的人種敏感度評估可以利用藥物的完整臨床數據套裝資料進行人群藥動學或藥效學參數模式的共變數影響因素分析，但目前能準確建構共變數模式面臨幾個問題有待進一步解析，一是如何有效的解決共線性問題，不只是共變數而已，參數本身相互之間的相關性也應考慮，而如果存在著共線性又該如何去除？二是參數的分佈模式應為連續性的對數常態分佈或是非連續性的離散性多尖的機率分佈？何者較能準確的描述實際的參數分佈，而對參數的評估又會有如何的影響性；三是非線性與線性共變數模式何者於模式建構最為合適，而非線性模式的近似線性化是否有利於參數評估與模式建構。因此針對此些問題，本計畫預計依據實際共變數模式以電腦模擬臨床數據，此模擬數據將同時考慮參數與共變數的共線性程度，不同參數分佈模式，再比較三種共變數模式建構程序對其參數評估與模式建構之準確度與精確度。

材 料 與 方 法

本計畫先利用電腦建立模擬的臨床數據，模擬的涵蓋變因包括離散性叢式分佈的參數設計以近似合乎實際的人種參數分佈狀態，共變數因子的共線性關係將以實際模式為依據，以及考量導入參數間存在相關聯性等，再分別以 NONMEM 的自動共變數模式建構程序、NPEM、與 Canonical correlation analysis (CCA) 執行人群模式的共變數模式建構，以瞭解此些參數與模式的模擬變因對於此三種模式建構程序之影響，期望做為能準確的建構藥物之人群藥動學或藥效學參數與共變數之間的影響模式，由此而判定影響藥物藥動學或藥效學參數的共變數是否會因人種而有明顯差異，可做為是否需要執行銜接性試驗之依據。詳細的實施方法及進行步驟如下：

(一) 參數與共變數的設計與模擬產生

臨床數據的模擬將利用來自真實數據組的共變數，原先預計模擬 500-1000 套的數據組，每套含有 64 個人。同時其中半數人的血液採樣設計是給藥後的 0.5，2，4，與 6 小時；另外半數人為給藥後的 0.5，2，8，與 12 小時；共變數將得自 Mandema 等人所發表文獻中的藥物 C 的數據組，包括 AGE (年齡，中數 (median) = 56 歲，範圍 (range) = 24-69)，HT (高度，中數 = 173 公分，範圍 = 140-188)，WT (重量，中數 = 85 公斤，範圍 = 51-137)，SEX (性別，男性 = 42；女性 = 22)，SMOK (吸煙，是 = 16；否 = 48)，RACE (人種，白人 = 44；黑人 = 20)，PROP (共服 propranolol，是 = 54；否 = 10)，HCTZ (共服 hydrochlorothiazide，是 = 35；否 = 29)，與 CON (共服其他藥物，是 = 51；否 = 13)。

血中藥物濃度是以一次速率吸收後單室分佈的穩定狀態所模擬得到。但模擬過程發現其過於複雜性，所以簡化以先瞭解清除率 (clearance，CL) 與分佈體積 (volume of distribution，V) 的相關性 (0.0, 0.25, 0.50, 0.70) 以及假設只有 CL 與兩個共變數 (身高 (HEI) 與年齡 (AGE)) 之間存在固定程度的相關性 (分別為 0.3 與 0.25)，而共變數之間存在不同程度的相關性 (0.0, 0.25, 0.50, 0.75, 0.9)，並假設人群的 CL 參數有不同高中低值 (100、75、50 L/h) 的不同比例分佈 (probability 分別為 1.0、0.0、0.0 或 0.8、0.1、0.1 或 0.9、0.0、0.1) 作為不同人群分佈模式的模擬，再比較以下三種建構模式方法對於參數迴歸預估之準確度與精確度。用於模擬數據的參數值與共變數的相關方程式之係數列於以下：

F= 1.0
CL ~ LN(100 L/h，50% CV)、LN(75 L/h，50% CV)、LN(50 L/h，50% CV)
V_d ~ LN(400 L/h，50% CV)
K_a ~ LN(0.8 1/h，10% CV)
HT (X_1) ~ LN(145 cm，25% CV)
AGE (X_2) ~ N(28 yr.，15% CV)

LN 與 N 分別代表對數常態分佈與常態分佈，而 CV 表變異係數。藥動學參數與共變數之間的相關性定義如下，其中 X1 與 X2 分別代表身高 (HEI) 與年齡 (AGE)：

$$\rho = \begin{bmatrix} & Cl & Vd & Ka & X1 & X2 \\ Cl & 1 & 0.7 & 0 & 0.3 & 0.25 \\ Vd & & 1 & 0 & 0 & 0 \\ Ka & & & 1 & 0 & 0 \\ X1 & & & & 1 & r \\ X2 & & & & & 1 \end{bmatrix}$$

其中 r 是 X_1 與 X_2 之間的相關係數，其值大小範圍為 0-0.95。亂數偏差值將依據 method of Johnson 利用 SAS 統計軟體的 PROC IML 來產生的[10]。同時假設分析方法的 CV 為固定值的 7.5%，而最低定量濃度設為 0.1 ng/ml，所以模擬樣品濃度低於此值則定義為 missing。每個組合模擬 500 個志願者，以 40 mg 單劑量每天給藥一次後 (假設生體可用率 F=1.0)，於連續十天內不定時的對每個志願者抽血兩個。詳細之程式流程請參考附件一的 SAS 模擬程式與非線性迴歸模式建構程式。

(二) 非線性迴歸模式之建構與評估

利用 SAS 的非線性迴歸 Procedure (PRO NLIN) 的 Gauss-Newton method，以口服一室式分布的藥動學模式為迴歸方程式，並假設 CL 是否包含不同共變數模式以及由具不同 CL 的亞群所組成，比較的模式包括如下，而詳細的模式程式請參照附件一：

Model I:

CL=CLpop +A1*HEI+A2*AGE+ Cons1*(metabo1-1)+Cons2*(metabo2-1)

Model II:

CL = A1*HEI+A2*AGE+ Cons1*(metabo1-1)+Cons2*(metabo2-1)

Model III:

CL = CLind+ Cons1*(metabo1-1)+Cons2*(metabo2-1)

Model IV:

CL = CLpop +A1*HEI+A2*AGE

Model V:
CL = A1*HEI+A2*AGE

(三) WinNonMix 非線性迴歸模式之建構與評估

利用 Pharsight 公司所提供的 WinNonMix 軟體進行非線性混合效果模式 (nonlinear mixed-effects modeling) 建構，同樣是以口服一室式分布的藥動學模式為迴歸方程式，藥動學參數 (CL、Vd、Ka) 都以 proportional 模式建構其個體差異性 (inter-individual variability)。同樣的，CL 只分別以不含與含共變數模式 (CL=A1*HEI+A2*AGE) 建構。

(四) 非線性混合效果模式 (Nonlinear Mixed-Effect Model，NONMEM) 之自動共變數模式建構

本建構模式是 Jonsson 等人所提出的，是於人群模式解析過程的共變數篩選的一種逐步式程序，可以修正傳統共變數模式建構程序的缺點。首先經由順向選擇 (forward) 形式檢定所有共變數與參數之可能組合，並評估它們在人群模式的重要程度。於順向選擇所篩選得到的共變數相再以反向淘汰法 (backward elimination) 評估。此逐步式程序涵蓋許多的 NONMEM 執行次數，而且需要自動化程序才為可行且有效率。此部分的程序碼可由 Jonsson 等人提供，再配合 NONMEM 進行共變數模式的建構。過程中也將應用 linearization 的觀念，以簡化全模式的非線性關係，縮短執行的複雜性與所需的執行時間。Parameterization 的技巧將參數與共變數之間的關係調整置中，使得模式於數值上更為穩定，也將使得模式參數更具有

實質的意義。但因為尚無法得到相關的 source code，所以只以 NONMEN 程式所提供的 PDx-Pop 進行初步的人群模式建構與分析。同樣是以口服一室式分布的藥動學模式為迴歸方程式，藥動學參數 (CL、Vd、Ka) 都以 proportional 模式建構其個體間差異性 (inter-individual variability)。類似的，CL 只分別以不含與含共變數模式 (CL=A1*HEI+A2*AGE) 建構。所使用的 control 程式如附件二所示。

(四) 非參數式預期值極大值模式法 (nonparametric EM，NPEM)

NPEM 是由 Schumitzky 所開發的方法，屬於一種互動式的非參數式預期值極大值法，此方法先得到一個連續性多尖態分佈，每經一次疊代的檢測模式數據，就開發得到一個漸增高多尖態的聯合密度或分佈，最後經無限多次疊代後，多尖態分佈變成近似 N 個叢組的支撐數據，以做為人群模式的參數值，每個支撐數據之組合含有一組參數值，各有其特定的分佈機率。原先預計利用由 Schumitzky 開發的運算邏輯法於解析不同參數分佈的共變數模式，由於尚無法得到相關的 source code，所以此部份的模式建構有待進一步免費取得或購買才得以完成。

(五) 相關性分析法 (Canonical correlation analysis，CCA)

CCA 的運算將利用 SAS 統計軟體的適當程序進行，檢定自變數線性組合與應變數線性組合達最大相關係數的自變數項與應變數項之係數值，此相關性稱為 first canonical correlation，而此相關性也決定於所選擇的兩者的係數值。數種多變異數檢定將被應用於決定此 first canonical correlation

是否具有統計意義。自變數 (X's) 線性組合與應變數 (Y's) 線性組合表示如下：

$$U = a_1X_1 + a_2X_2 + \ldots\ldots + a_QX_Q$$
$$V = b_1Y_1 + b_2Y_2 + \ldots\ldots + b_PY_P$$

而經由深入解析得以瞭解，此部份對於二階段式的模式建構才有助益，由於本計畫的模擬數據對於每個志願者只有兩個血液數據，不足以準確的且精確的評估個體的藥動學參數，再進行第二階段的共變數模式的建構分析，所以這部分的評估有待以不同的模擬數據作比較。

(五) 模式建構程序之評估

評量共變數模式的相似性 (similarity) 可利用比較實際所包含的共變數項而作判定，所以此些方法所能收斂得到的共變數模式所包含的共變數項及係數，與原先模擬所依據的共變數模式的共變數項與係數之間的相似性將做為一項評定的標準。但由共變數的實用性而言，這可能不是一個中肯的指標，因為兩個包含不同共變數項的共變數模式可能具有相似的預測能力，而這可能是因為共變數間的相關性所造成的，以及部分是因為相似模式仍能得到不同結果，只因為共變數係數的不同而已。所以此些方法的預估表現將利用新的數據組合進行評估，預估值本身或適當轉值與觀察值間的誤差平方平均值之根 (root mean squared error，RMSE) 做為比較之基礎或標準。共線性的檢測方面將計算比較如 redundancy number、index of matrix、square root (determinant)、information statistic、divergence statistic、與 condition number 等參數，而 CCA 的 first canonical correlation 的統

計明顯意義，將利用基於近似 F 統計分佈的多變異數檢定方法如 Wilk's Lamda test、Hotelling-Lawley Trace test、以及 Roy's Greatest Root test 等。

結 果 與 討 論

表一至表三與表四至表六分別呈現相關組合模式的模擬參數之統計分析，以及模擬參數與模擬共變數之間的相關係數，此處只列出參數相關係數為零，於三種人群分佈模式的模擬數據結果而已。由此結果可以代表性的顯示，模擬參數與模擬共變數的數值都具有原先定義的樣品分佈特質，包括平均值與 CV% 都能接近於理論值。但當人群的 CL 數分佈模式只有一種時，其模擬數據的平均值就更接近於理論值，而隨著人群的此參數分佈模式的多樣化，其模擬數據的平均值就更偏離理論值。每個表格代表不同的參數相關係數 (CL 與 Vd 之間) 及不同人群分佈模式的組合，所以當人群模式的藥動學參數包括數種亞群分佈時，其對整體模擬數據之平均值就會有越顯著的影響性，相對的其他只有一種參數分佈模式的組合則不會有此種影響性。而表格內的數據組合的不同處是在於共變數之間的相關程度不同，其顯示模擬參數與模擬共變數的分佈特質不因共變數的相關程度的不同而受到影響。由此顯示此些組合的模擬參數與模擬共變數可以符合所假設的人群分佈模式，以及預設存在的相關程度。利用此些模擬的志願者藥動學參數，假設每天口服給予一個單室分佈藥物，劑量為 40 mg ，連續十天，而於此十天時間內志願者可以隨機兩次到診所抽血，並測得此志願者兩個樣品的血中濃度作為應變數 (Dependent variable)，其相對的時間就作為自變數 (Independent variable)，以三種方法依據口服單室分佈模式進行參數與共變數模式之建構與評估。

表七列出以參數相關係數為零，人群分佈模式為只含有一種 CL 分佈的亞群組合，於不同共變數相關程度下，對於以 SAS 的非線性迴歸模式針

對五種模式的迴歸結果。此五種模式如實驗部分所述包括數種共變數模式，其結果顯示不管何種迴歸模式的 MSE (mean square error) 都有隨著共變數相關程度之增加而增加後再遞減，同樣的參數評估值 (estimate) 皆相近於理論值，但都無法完全的相同，其中當共變數的相關程度低於 0.95 時，CL 都呈現低估的趨勢，而 Vd 與 Ka 有高估的現象，反而共變數相關程度為 0.95 時，三種參數的評估值卻越接近理論值，同樣這在不管使用任何五種模式評估時，都有相同的評估趨勢。但因為此些模擬數據只採用單一種的人群模式，所以對於迴歸就不受迴歸模式是否考慮人群模式的影響 (Model I vs IV；Model II vs V)。但不含共變數模式的 Model III 其迴歸結果就比其他四種含共變數模式有較大的 MSE 值，而顯示參數評估值較為偏離理論值，改善程度也隨共變數相關程度越高而提高。

表八與表九分別列出另外兩種人群分佈模式 (包含不同比率的數種亞群組合)，於相同的參數相關程度但不同共變數相關程度下，針對五種模式的非線性迴歸的結果。由其 MSE 值結果顯示當將人群分佈模式的因素考慮後，含共變數模式的迴歸結果會比不含共變數模式的較為改善 (Model I vs IV；Model II vs V)，所以參數評估值皆較接近於理論值，這在不同的共變數相關程度都有類似的趨勢。但是不含共變數模式的 Model III，其參數評估值雖然統計上似乎與其他的迴歸模式不具有意義的差別，而其評估值卻因變異數相關程度的不同，而比其他迴歸模式有不同程度的偏離或更接近於理論值，呈現不規則的精確程度。

以上利用 SAS 非線性迴歸方法對於其他組合的五種迴歸模式的結果大

致相同，所以人群分佈模式的考慮將有助於更精確與準確的評估共變數相關程度的影響。只是利用 SAS 非線性迴歸方法無法預估個體間的變異數。

將以上組合的同樣模擬數據，再利用 WinNonMix 的迴歸模式比較包含 ($CL=\theta_1*X1+\theta_2*X2$) 與不包含共變數模式對於參數評估值的差異性。以參數相關係數為零及三種人群分佈模式的迴歸結果為代表，分別列於表十至表十二。其結果顯示當人群分佈模式為單一族群分佈時 (表十)，含共變數模式的迴歸結果會比不含共變數模式雖然 objective function 及相關判定係數並非明顯改善，然參數評估值卻有更為改善的趨勢，但隨著共變數的相關程度越高，參數評估值就越偏離理論值。但人群分佈模式包含數種亞群的組合時 (表十一與表十二)，由於無法將其影響性考慮在迴歸模式中，因此包括共變數模式的迴歸結果就無法如預期的改善迴歸結果，而其參數評估值也會偏離理論值較大，同時共變數相關程度之影響則呈現無法預測的結果。對於參數相關係數大於 0 的參數模擬數據，迴歸結果 (結果未附) 也呈現相類似的影響性與趨勢，不因相關係數之大小而有所變異。所以一種迴歸模式的適宜性，可能需要考量是否能將人群分佈模式的套入迴歸模式中，選擇具有此種能力的迴歸程式才能真正瞭解共變數相關程度對於藥動學模式的參數評估值之影響。

表十三至表十五分別列出以參數相關係數為零及三種人群分佈模式之模擬數據為代表的 NONMEN 迴歸結果。同樣的，迴歸模式也比較包含 ($CL=\theta_1*X_1+\theta_2*X_2$) 與不包含共變數模式對於參數評估值的差異性。由表十三的結果顯示，迴歸模式不含共變數的 objective function value (OFV) 不因共變數相關程度之高低而有明顯改善的效果，而參數評估值則顯示 CL 與

Vd 比理論值低估的趨勢，但 Ka 則有高估現象。然而三種參數評估值卻呈現於中等的共變數相關程度 (r=0.5) 反而越接近理論值。此外三者評估值的個體間差異性則以 CL 與 Vd 較為接近原先所預設的 50% 左右，反倒是 Ka 的個體間差異性與原先預設的 10% 有較大的偏差。所以對於參數相關係數為 0 而單一人群分佈模式的模擬數據利用不含共變數模式的整體迴歸之精確度與準確度，顯而仍會受到共變數相關程度之影響，但其影響卻可能與相關程度存在著 confounding 的現象而無法偵測其實際的影響性。

表十三也列出迴歸模式包含 ($CL=\theta_1*X_1+\theta_2*X_2$) 共變數模式對於參數評估值的迴歸結果。其結果顯示即使包含共變數模式於迴歸模式中，對於不同的共變數相關程度的 OFV 皆沒有明顯的改善，而參數評估值的迴歸結果也與不含共變數模式的迴歸模式，呈現類似的影響趨勢。在於個體間差異度也同樣於不含共變數模式的迴歸結果，其中 Ka 的個體差異性仍比原預設值的 10% 高估許多，而 CL 與 Vd 仍是比預設值低估些許。

表十四與表十五分別列出人群分佈模式為三種或兩種亞群組合的模擬數據 (參數相關係數為 0) 之 NONMEN 的迴歸結果。含與不含共變數模式於迴歸模式對於參數評估值的影響性與趨勢，顯而類似於單一人群分佈模式之模擬數據的迴歸結果。同樣的，共變數相關程度對於參數評估值的影響性與影響趨勢也是相近似。但因為人群分佈模式的另兩個亞群是屬於含有較低值的 CL，所以此參數的評估值於不含共變數模式迴歸時也呈現比單一分佈模式的評估值為低的現象，這在不同共變數相關程度下，也是顯現類似趨勢。雖然如此，包含共變數模式於迴歸模式分析過程時，對於包含亞群的人群分佈模式仍無法有效的改善其參數評估值。對於參數相關係數大於 0 的參數模擬數據，迴歸結果 (結果未附) 也呈現相類似的影響性與趨勢，

不因相關係數之大小而有所變異。

結 論 與 建 議

由此模擬參數之藥動學數據迴歸結果顯示，迴歸方法應需要具有能偵測解析人群分佈模式的能力，才能有效的於迴歸模式中解決參數與共變數之間相關程度所可能導致 confounding 的問題，而使得參數的評估值能接近於個體的實際值。所以銜接性試驗的人群模式之建構，也應該包括考慮參數分佈模式的解析，如此才能有效的解析參數與共變數之間的相關性，以及相關程度。這對於個體間參數值的評估才能更精確與準確，臨床上對於病人的個人化用藥與給藥療程更能合乎個人之所需。

利用 SAS 非線性迴歸方式可以導入人群參數分佈模式因子，一般性而言仍能在統計上有意義的解析參數與共變數之間的相關性，以及相關程度，只是這不是專業性的人群模式建構程式，所以無法單獨考量個體的參數特質。雖然 WinNonMix 與 NONMEN 具有建構人群模式以及個體間的分佈特質，但對於可能存在的亞群組合人群分佈模式尚需要專屬的 source code 才能擴充此能力。NONMEN 的 $MIX 功能可以是值得嘗試的方向。但 NONMEN 的人群模式之建構對於數據品質蠻敏感的，所以要能夠成功的收斂而得到最低 OFV，數據品質的要求就要相當高，可能是因為 NONMEN 一般認為其 mathematical instability 的結果。

參考文獻

1. Maitre P.O., Buhere M., Thomson D., and Stanski D.R., A three-step approach combining Bayesian regression and NONMEM population analysis: application to midazolam. J. Pharmacokin. Biopharm. 19:377-384 (1991).
2. Mandema J.W., Verotta D., and Sheiner L.B., Building population pharmacokinetic-pharmacodynamic models: I. Models for covariate effects. Int. Pharmacokin. Biopharm., 20:511-528 (1992).
3. Jonsson E.N. and Karlsson M.O., Automated covariate model building within NONMEM. Pharma. Res., 15, 1463-1468 (1998).
4. Bonate P., The effect of collinearity on parameter estimates in nonlinear mixed effect models., Pharma. Res. 16:709-717 (1999).
5. Rosner G.I. and Muller P., Bayesian population pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses using mixture models., J. Pharmacokin. Biopharm., 25:209-233 (1997)
6. Lindsay B., The geometry of mixture likelihoods: a general theory., Ann. Statist, 11:86-94 (1983).
7. Mallet A., A maximum likelihood estimation method for random coefficient regression models. Biometrika., 73:645-56 (1986).
8. Schumitzky A., Nonparametric EM algorithms for estimating prior distributions. App. Math. Comput., 45:143-57 (1991).
9. Afifi A.A. and Clark V., Computer-Aided Multivariate Analysis, 2nd ed, Van Nostrand Reinhold, New York, 1990, p. 252-256.
10. Jonson M.E., Multivariate statistical simulation, John Wiley and Sons, Inc., New York (1987).

圖、表

表一、藥動學參數與共變數的模擬數據之統計分析
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為單一族群）

	Theoretical Value	Correlation between covariates				
		0	0.25	0.5	0.75	0.95
Clearance (L/h)	Log Normal Distribution					
Mean	100	102.9	101.9	97.2	101.6	100.5
Standard Deviation		48.9	51.7	49.3	50.4	46.8
CV%	50	47.5	50.7	50.7	49.7	46.6
Min		19.5	26.5	20.7	22.5	19.2
Max		320.0	359.2	394.1	318.0	334.1
Volume of Dstribution (L)	Log Normal Distribution					
Mean	400	387.2	398.9	418.6	398.9	416.7
Standard Deviation		202.2	191.7	218.8	208.4	206.7
CV%	50	52.2	48.0	52.3	52.2	49.6
Min		42.9	101.4	102.6	103.2	86.3
Max		1988.8	1238.7	1662.1	1941.8	1606.7
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	Log Normal Distribution					
Mean	0.8	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
Standard Deviation		0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
CV%	10	9.63	10.18	9.75	9.92	9.65
Min		0.61	0.59	0.60	0.58	0.58
Max		1.11	1.09	1.04	1.03	1.06
Covariate # (X_1)	Log Normal Distribution					
Mean	145	148.4	147.7	142.4	144.4	147.9
Standard Deviation		38.9	38.1	35.3	36.5	38.1
CV%	25	26.2	25.9	24.8	25.3	25.8
Min		69.2	67.1	67.6	77.3	64.6
Max		280.2	287.5	332.1	308.9	310.6
Covariate # (X_2)	Normal Distribution					
Mean	28	28.1	28.1	27.9	28.0	28.3
Standard Deviation		4.0	4.4	4.1	4.1	4.2
CV%	15	14.4	15.7	14.7	14.7	14.9
Min		16.5	15.3	15.9	15.2	14.5
Max		39.9	41.8	40.7	43.1	42.1

表二、藥動學參數與共變數的模擬數據之統計分析
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為三個亞群組合）

	Theoretical Value	Correlation between covariates				
		0	0.25	0.5	0.75	0.95
Clearance (L/h)	Log Normal					
Mean	100	92.6	94.3	96.3	93.0	91.4
Standard Deviation		48.6	49.5	47.4	47.0	45.0
CV%	50	52.5	52.5	49.3	50.6	49.2
Min		29.7	24.9	24.5	21.8	22.2
Max		356.8	377.3	298.8	299.0	296.3
Volume of Dstribution (L)	Log Normal					
Mean	400	388.5	399.3	410.2	392.3	397.5
Standard Deviation		219.9	201.9	209.0	198.7	200.1
CV%	50	56.6	50.6	51.0	50.6	50.3
Min		79.1	84.4	95.2	114.4	64.8
Max		3218.	1705.	1569.	1429.	1218.
Absorption Rate constant	Log Normal					
Mean	0.8	0.80	0.80	0.80	0.80	0.80
Standard Deviation		0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
CV%	10	10.0	9.49	9.73	9.52	9.53
Min		0.54	0.59	0.61	0.59	0.62
Max		1.07	1.03	1.12	1.08	1.08
Covariate # (X_1)	Log Normal					
Mean	145	142.8	144.0	146.6	144.1	147.5
Standard Deviation		37.3	34.4	37.4	35.2	35.9
CV%	25	26.1	23.9	25.5	24.4	24.4
Min		65.4	68.9	58.3	69.5	67.7
Max		310.3	278.5	316.2	290.1	283.8
Covariate # (X_2)	Normal Distribution					
Mean	28	28.3	28.2	28.4	28.1	28.3
Standard Deviation		4.2	4.3	4.1	4.1	4.2
CV%	15	15.0	15.1	14.4	14.4	14.9
Min		15.4	15.2	12.2	15.5	15.1
Max		43.7	39.1	42.5	40.3	40.5

表三、藥動學參數與共變數的模擬數據之統計分析
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為兩個亞群組合）

	Theoretical Value	Correlation between covariates				
		0	0.25	0.5	0.75	0.95
Clearance (L/h)	Log Normal					
Mean	100	96.8	93.7	96.2	95.1	93.9
Standard Deviation		49.9	48.6	54.2	52.7	46.8
CV%	50	51.5	51.9	56.4	55.4	49.9
Min		21.3	24.4	20.6	19.9	21.0
Max		425.8	305.2	353.6	470.5	284.9
Volume of Dstribution (L)	Log Normal					
Mean	400	394.3	388.5	430.1	407.0	394.5
Standard Deviation		193.0	180.1	222.2	206.7	184.1
CV%	50	48.9	46.4	51.7	50.8	46.7
Min		92.7	83.7	45.0	96.5	93.2
Max		1415.	1168.	1695.	1384.	1290.
Absorption Rate constant	Log Normal					
Mean	0.8	0.80	0.80	0.80	0.80	0.79
Standard Deviation		0.08	0.08	0.08	0.08	0.08
CV%	10	9.66	10.00	10.17	10.22	10.19
Min		0.58	0.57	0.62	0.57	0.56
Max		1.06	1.07	1.11	1.11	1.06
Covariate # (X_1)	Log Normal					
Mean	145	144.7	144.4	141.6	145.6	147.1
Standard Deviation		37.6	37.3	36.7	36.2	39.1
CV%	25	26.0	25.8	25.9	24.9	26.6
Min		63.1	69.2	62.0	73.8	57.6
Max		295.8	313.1	364.9	304.4	368.8
Covariate # (X_2)	Normal Distribution					
Mean	28	27.7	28.0	27.6	28.1	28.2
Standard Deviation		4.44	4.2	4.2	402	4.5
CV%	15	16.0	15.1	15.3	14.9	15.9
Min		15.6	13.4	15.8	16.7	13.3
Max		39.3	44.0	39.4	41.1	42.7

表四、模擬變數數據的相關程度

（參數相關係數為 0，人群分佈模式為單一族群）

Correlation between X1 and X2=0					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	-0.045	-0.067	0.290	0.237
Vd		1.000	0.046	-0.017	-0.005
Ka			1.000	-0.019	0.002
X1				1.000	-0.071
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.25					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	0.006	0.073	0.286	0.273
Vd		1.000	-0.044	0.044	0.119
Ka			1.000	0.032	-0.004
X1				1.000	0.292
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.50					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	-0.065	-0.018	0.270	0.206
Vd		1.000	-0.072	0.017	-0.011
Ka			1.000	-0.019	-0.072
X1				1.000	0.457
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.75					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	0.035	0.022	0.307	0.277
Vd		1.000	0.045	-0.008	0.022
Ka			1.000	0.059	0.021
X1				1.000	0.767
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.95					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	0.014	0.033	0.298	0.265
Vd		1.000	-0.083	0.058	0.074
Ka			1.000	0.016	0.012
X1				1.000	0.941
X2					1.000

表五、模擬變數數據的相關程度

（參數相關係數為 0，人群分佈模式為三個亞群組合）

Correlation between X1 and X2=0					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	-0.072	-0.023	0.325	0.244
Vd		1.000	0.080	-0.086	0.022
Ka			1.000	-0.068	-0.005
X1				1.000	0.030
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.25					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	0.072	0.018	0.209	0.169
Vd		1.000	0.684	0.024	0.059
Ka			1.000	0.043	-0.027
X1				1.000	0.219
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.50					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	0.018	0.022	0.172	0.169
Vd		1.000	-0.026	-0.014	-0.041
Ka			1.000	-0.085	-0.025
X1				1.000	0.440
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.75					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	0.059	0.050	0.240	0.234
Vd		1.000	0.029	0.058	-0.008
Ka			1.000	-0.041	-0.030
X1				1.000	0.744
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.95					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	-0.080	0.003	0.196	0.158
Vd		1.000	0.034	-0.017	-0.005
Ka			1.000	-0.016	-0.021
X1				1.000	0.936
X2					1.000

表六、模擬變數數據的相關程度

（參數相關係數為 0，人群分佈模式為兩個亞群組合）

Correlation between X1 and X2=0					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	-0.027	0.009	0.297	0.299
Vd		1.000	-0.037	0.028	0.026
Ka			1.000	-0.019	0.034
X1				1.000	0.009
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.25					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	-0.034	0.004	0.321	0.188
Vd		1.000	-0.047	-0.112	-0.073
Ka			1.000	0.049	0.031
X1				1.000	0.294
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.50					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	0.014	0.059	0.332	0.214
Vd		1.000	0.037	0.015	0.006
Ka			1.000	0.061	0.048
X1				1.000	0.432
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.75					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	-0.015	-0.032	0.170	0.155
Vd		1.000	0.036	0.120	0.078
Ka			1.000	-0.023	-0.029
X1				1.000	0.744
X2					1.000
Correlation between X1 and X2=0.95					
	Cl	Vd	Ka	Cov1	Cov2
Cl	1.000	0.001	-0.043	0.214	0.194
Vd		1.000	0.010	-0.047	-0.008
Ka			1.000	-0.047	-0.024
X1				1.000	0.941
X2					1.000

表七、SAS 非線性迴歸結果
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為單一族群）

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Mean Square **(Mode I)**	164.8	166.9	181.1	176.7	169.5
Clearance (L/h) pop	-32.4 (10.29)	18.8 (9.10)	29.2 (9.22)	14.3 (9.66)	39.6 (13.79)
Volume of Distribution (L)	432.5 (14.71)	422.8 (13.41)	444.6 (14.57)	447.5 (14.88)	397.4 (16.15)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.1537 (0.1024)	1.1772 (0.0970)	1.1946 (0.1041)	1.2776 (0.1239)	0.9411 (0.0799)
A1	0.3875 (0.0428)	0.3266 (0.0445)	0.2800 (0.0505)	0.1613 (0.0692)	0.3504 (0.1334)
A2	2.1945 (0.3304)	0.5784 (0.3250)	0.3707 (0.3824)	1.6364 (0.5655)	-0.1651
Cons1					
Cons2					
Mean Square **(Mode II)**	166.2	167.6	182.7	176.9	170.9
Volume of Distribution (L)	434.5 (14.61)	422.1 (13.49)	443.7 (14.76)	445.6 (14.93)	395.8 (16.39)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.1737 (0.1046)	1.1709 (0.0966)	1.1840 (0.1036)	1.2548 (0.1203)	0.9295 (0.0794)
A1	0.3065 (0.0367)	0.3613 (0.0422)	0.3140 (0.0503)	0.1431 (0.0676)	0.0668 (0.0958)
A2	1.4102 (0.1833)	1.1035 (0.2033)	1.3002 (0.2448)	2.2683 (0.3412)	2.7428 (0.4851)
Cons1					
Cons2					
Mean Square **(Mode III)**	182.7	179.4	189.3	186.2	178.4
Clearance (L/h)Lind	84.1 (1.75)	80.8 (1.61)	78.3 (1.56)	82.4 (1.69)	85.1 (1.74)
Volume of Distribution (L)	441.0 (15.44)	428.1 (13.99)	447.5 (14.86)	452.2 (15.28)	407.9 (16.44)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.2090 (0.1152)	1.1932 (0.1023)	1.2194 (0.1095)	1.3349 (0.1364)	0.9831 (0.0860)
Cons1					
Cons2					
Mean Square **(Mode IV)**	164.8	166.9	181.1	176.7	169.5
Clearance (L/h) pop	-32.4 (10.29)	18.8 (9.10)	29.2 (9.22)	14.3 (9.97)	39.6 (13.79)
Volume of Distribution (L)	432.5 (14.71)	422.8 (13.41)	444.6 (14.57)	447.5 (14.88)	397.4 (16.15)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.1537 (0.1027)	1.1772 (0.0970)	1.1946 (0.1041)	1.2776 (0.1239)	0.9411 (0.0799)
A1	0.3875 (0.0428)	0.3266 (0.0445)	0.2800 (0.0505)	0.1613 (0.1692)	0.3504 (0.1334)
A2	2.1954 (0.3304)	0.5784 (0.3250)	0.3707 (0.3824)	1.6364 (0.5655)	-0.1651(1.0861)
Mean Square **(Mode V)**	166.2	167.6	182.7	176.9	170.9
Volume of Distribution (L)	434.5 (14.61)	422.1 (13.49)	443.7 (14.76)	445.6 (14.93)	395.8 (16.39)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.1737 (0.1046)	1.1709 (0.0966)	1.1840 (0.1036)	1.2548 (0.1203)	0.9295 (0.0794)
A1	0.3065 (0.0367)	0.3613 (0.0422)	0.3140 (0.0503)	0.1431 (0.0676)	0.0668 (0.0958)
A2	1.4102 (0.1833)	1.1035 (0.2033)	1.3002 (0.2448)	2.2683 (0.3412)	2.7428 (0.4851)

表八、SAS 非線性迴歸結果
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為三個亞群組合）

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Mean Square (**Mode I**)	153.1	176.2	163.4	187.6	176.5
Clearance (L/h) pop	4.3 (8.53)	28.7 (7.22)	31.1 (8.12)	23.9 (9.2200)	85.1 (10.22)
Volume of Distribution (L)	421.6 (12.34)	391.5 (13.48)	452.6 (12.67)	418.1 (14.30)	442.4 (13.71)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.2367 (0.1003)	1.0735 (0.0901)	1.5700 (0.1464)	1.1748 (0.1054)	1.3532 (0.1301)
A1	0.2055 (0.0327)	0.1535 (0.0382)	0.1245 (0.0401)	0.1474 (0.0580)	0.3238 (0.1025)
A2	1.7174 (0.2694)	1.1224 (0.2697)	1.2446 (0.3232)	1.3482 (0.4792)	-1.7622 (0.8029)
Cons1	-3.7002 (4.2466)	-13.8013 (3.5839)	-13.9061 (3.6772)	-18.9091 (4.3517)	-6.9493 (4.9195)
Cons2	-29.3793 (2.2745)	-32.4952 (2.4435)	-33.5456 (2.6535)	-32.5067 (2.8241)	-34.5818 (2.4552)
Mean Square (**Mode II**)	153.0	179.1	165.8	188.6	189.9
Volume of Distribution (L)	421.6 (12.34)	400.1 (13.5339)	449.6 (12.89)	414.3 (14.37)	445.3 (14.42)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.2359 (0.1001)	1.1183 (0.0958)	1.5266 (0.1410)	1.1524 (0.1030)	1.3551 (0.1364)
A1	0.2143 (0.0283)	0.2109 (0.0379)	0.1678 (0.0407)	0.1351 (0.0584)	-0.1371 (0.0841)
A2	1.8298 (0.1451)	1.8414 (0.1961)	2.1506 (0.2113)	2.3083 (0.2942)	3.6267 (0.4396)
Cons1	-3.5957 (4.2197)	-11.2095 (3.4676)	-10.6712 (3.4907)	-19.9464 (4.3078)	0.7836 (5.0892)
Cons2	-28.9577 (2.1750)	-27.1169 (2.2661)	-30.4839 (2.5247)	-32.4903 (2.8000)	-26.1282 (2.4396)
Mean Square (**Mode III**)	165.0	185.8	170.1	195.0	178.8
Clearance (L/h)Lind	82.3 (1.73)	82.6 (1.83)	84.3 (1.84)	81.1 (1.79)	83.5 (1.89)
Volume of Distribution (L)	419.6 (12.82)	387.7 (13.99)	458.1 (12.84)	427.5 (14.44)	440.9 (13.86)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.2213 (0.1025)	1.0374 (0.0889)	1.6128 (0.1563)	1.2282 (0.1136)	1.3344 (0.1284)
Cons1	-3.2506 (4.6285)	-15.2507 (3.8188)	-15.3485 (3.8641)	-13.2443 (4.5389)	-8.3210 (4.9978)
Cons2	-34.8924 (2.4442)	-36.1024 (2.5283)	-36.3300 (2.7641)	-29.7023 (3.0028)	-37.1820 (2.4631)
Mean Square (**Mode IV**)	169.8	196.7	180.0	202.9	199.9
Clearance (L/h) pop	-12.8 (8.67)	2.5 (7.96)	18.1 (8.59)	28.4 (9.79)	61.5 (12.00)
Volume of Distribution (L)	428.2 (12.96)	409.5 (14.31)	459.9 (13.43)	425.5 (14.68)	456.1 (14.58)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.2613 (0.1086)	1.1454 (0.1039)	1.6028 (0.1601)	1.2328 (0.1169)	1.4395 (0.1533)
A1	0.2629 (0.0385)	0.2283 (0.0432)	0.1799 (0.0468)	0.0671 (0.0654)	0.4663 (0.1190)
A2	1.8788 (0.2782)	1.4604 (0.3003)	1.2178 (0.3588)	1.3835 (0.5348)	-1.9068 (0.9409)
Mean Square (**Mode V**)	170.0	196.6	180.7	204.3	206.0
Volume of Distribution (L)	428.9 (12.87)	409.4 (14.31)	457.0 (13.53)	421.5 (14.81)	450.4 (14.93)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.2713 (0.1093)	1.1451 (0.1039)	1.5643 (0.1536)	1.2067 (0.1139)	1.3849 (0.1470)
A1	0.2326 (0.0329)	0.2337 (0.0405)	0.2019 (0.0464)	0.0376 (0.0651)	0.0794 (0.0915)
A2	1.5539 (0.1629)	1.5263 (0.2018)	1.7855 (0.2342)	2.5993 (0.3331)	2.3545 (0.4621)

表九、SAS 非線性迴歸結果
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為三個亞群組合）

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Mean Square (**Mode I**)	186.0	175.5	196.6	176.4	162.2
Clearance (L/h) pop	-1.9 (7.19)	37.2 (8.05)	36.3 (8.23)	29.2 (7.26)	74.2 (9.33)
Volume of Distribution (L)	413.5 (13.92)	418.0 (13.86)	440.6 (15.51)	406.4 (12.32)	401.3 (14.23)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.1809 (0.1016)	1.1037 (0.0954)	1.0509 (0.0887)	1.3146 (0.1173)	0.9193 (0.0731)
A1	0.2381 (0.0354)	0.1842 (0.0381)	0.1430 (0.0421)	0.0961 (0.0499)	0.5448 (0.0994)
A2	1.7831 (0.2406)	0.6245 (0.2986)	0.8379 (0.3181)	1.3569 (0.4136)	-2.4604 (0.7577)
Cons1					
Cons2	-23.842(2.5697)	-28.464 (2.5246)	-28.550 (2.5667)	-30.838 (2.2964)	-31.209 (2.2498)
Mean Square (**Mode II**)	185.9	179.1	200.1	179.0	174.8
Volume of Distribution (L)	413.3 (13.88)	421.8 (14.17)	438.7 (15.73)	408.3 (12.46)	403.0 (15.17)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.1799 (0.1013)	1.1051 (0.0969)	1.0460 (0.0891)	1.3263 (0.1202)	0.9213 (0.0772)
A1	0.2341 (0.0310)	0.2435 (0.0376)	0.2080 (0.0431)	0.0449 (0.0493)	0.0171 (0.0834)
A2	1.7359 (0.1603)	1.6752 (0.1914)	1.8695 (0.2187)	2.7002 (0.2606)	2.9501 (0.4287)
Cons1					
Cons2	-24.306 (2.2550)	-22.741 (2.3828)	-24.003 (2.4857)	-29.068 (2.2540)	-23.975 (2.2540)
Mean Square (**Mode III**)	204.5	181.6	202.2	185.6	171.9
Clearance (L/h)Lind	81.9 (1.74)	81.5 (1.67)	79.4 (1.72)	80.6 (1.70)	84.9 (1.77)
Volume of Distribution (L)	414.4 (14.76)	414.4 (14.16)	439.9 (15.84)	407.5 (12.77)	400.5 (14.79)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.6858 (0.1057)	1.0896 (0.0958)	1.0328 (0.0883)	1.3012 (0.1189)	0.9203 (0.0759)
Cons1					
Cons2	-34.595(2.6223)	-32.609 (2.5605)	-31.492 (2.5760)	-31.202 (2.4192)	-34.747 (2.3815)
Mean Square (**Mode IV**)	196.0	189.7	212.1	197.5	183.4
Clearance (L/h) pop	-34.7 (6.85)	15.9 (8.64)	18.9 (9.24)	22.4 (8.12)	53.2 (10.25)
Volume of Distribution (L)	422.1 (14.47)	436.0 (14.49)	446.5 (16.02)	418.7 (12.98)	403.4 (15.07)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.2129 (0.1086)	1.1704 (0.1076)	1.0760 (0.0944)	1.4122 (0.1391)	0.9265 (0.0784)
A1	0.2997 (0.0366)	0.2484 (0.0424)	0.2257 (0.0502)	0.1549 (0.0598)	0.5266 (0.1106)
A2	2.6027 (0.2479)	0.9223 (0.3248)	0.9100 (0.3718)	1.1026 (0.4627)	-1.8147 (0.8479)
Mean Square (**Mode V**)	199.6	190.2	212.8	198.8	189.6
Volume of Distribution (L)	422.4 (14.37)	434.8 (14.60)	445.0 (16.12)	418.6 (13.10)	404.8 (15.71)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.2229 (0.1103)	1.1557 (0.1059)	1.0714 (0.0943)	1.4090 (0.1397)	0.9272 (0.0808)
A1	0.2152 (0.0333)	0.2758 (0.0407)	0.2482 (0.0490)	0.1360 (0.0594)	0.1089 (0.0869)
A2	1.6961 (0.1725)	1.3848 (0.2006)	1.5263 (0.2419)	2.0463 (0.3007)	2.3147 (0.4389)

表十、WinNonMix 迴歸結果
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為單一族群）

Without covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	11095.4	11322.7	11382.4	11323.6	11094.8
ML Log Likelihood	-3512.8	-3626.4	-3656.3	-3226.8	-3512.4
Akaike's Information Criterion (ACI)	7043.6	7270.9	7330.5	7271.7	7042.9
Schwarz's Bayesian Criterion (SBC)	7087.7	7315.0	7374.7	7315.9	7087.1
-2 * ML Log Likelihood	7025.6	7252.9	7312.5	7253.7	7024.9
Parameter Estimate (Standard Error)					
Clearance (L/h)	80.5 (14.17)	92.2 (2.88)	84.7 (2.56)	94.1 (3.33)	125.5 (6.34)
Volume of Distribution (L)	488.5 (46.61)	496.6 (14.39)	475.4 (12.67)	493.1 (16.53)	671.3 (26.90)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	1.18 (0.197)	0.70 (0.087)	0.74 (0.084)	0.59 (0.078)	0.41 (0.064)

With covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	11047.6	11240.0	11323.1	11235.1	11153.1
ML Log Likelihood	-3488.9	-3585.1	-3626.6	-3582.6	-3541.6
Akaike's Information Criterion (ACI)	6997.8	7190.1	7273.2	7185.2	7103.3
Schwarz's Bayesian Criterion (SBC)	7046.8	7239.2	7322.3	7234.3	7152.3
-2 * ML Log Likelihood	6977.8	7170.1	7253.2	7165.2	7083.3
Parameter Estimate (Standard Error)					
Clearance 1(L/h)	0.23 (0.055)	0.41 (0.062)	0.34 (0.070)	0.26 (0.103)	0.003 (0.223)
Clearance 2(L/h)	2.31 (0.292)	1.15 (0.303)	1.34 (0.346)	2.17 (0.522)	4.14 (1.160)
Volume of Distribution (L)	470.3 (14.76)	493.1 (13.18)	468.8 (11.91)	496.9 (17.44)	622.2 (24.99)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	0.55 (0.064)	0.73 (0.089)	0.74 (0.081)	0.54 (0.068)	0.43 (0.063)

表十一、WinNonMix 迴歸結果
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為三個亞群組合）

Without covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	11288.4	11151.2	11428.1	11349.8	11505.0
ML Log Likelihood	-3609.3	-3540.7	-3679.1	-3640.0	-3717.5
Akaike's Information Criterion (ACI)	7236.5	7099.3	7376.2	7298.0	7453.1
Schwarz's Bayesian Criterion (SBC)	7280.7	7143.5	7420.4	7342.1	7497.3
-2 * ML Log Likelihood	7218.5	7081.3	7358.2	7280.0	7435.1
Parameter Estimate (Standard Error)					
Clearance (L/h)	101.0 (4.01)	124.1 (7.00)	88.2 (2.70)	98.3 (4.08)	81.1 (2.48)
Volume of Distribution (L)	542.2 (21.50)	697.0 (33.26)	465.2 (13.89)	539.8 (19.82)	462.0 (12.15)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	0.44 (0.061)	0.38 (0.069)	0.68 (0.081)	0.48 (0.068)	0.76 (0.107)

With covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	11095.4	11118.1	11421.3	11321.5	11369.9
ML Log Likelihood	-3512.8	-3524.1	-3675.7	-3625.8	-3650.0
Akaike's Information Criterion (ACI)	7045.5	7068.2	7371.5	7271.6	7320.0
Schwarz's Bayesian Criterion (SBC)	7094.6	7117.3	7420.5	7320.7	7369.1
-2 * ML Log Likelihood	7025.5	7048.2	7351.5	7251.6	7300.0
Parameter Estimate (Standard Error)					
Clearance 1(L/h)	0.39 (0.068)	0.20 (0.103)	0.16 (0.064)	0.07 (0.126)	0.05 (0.335)
Clearance 2(L/h)	1.61 (0.328)	3.17 (0.545)	2.31 (0.333)	3.27 (0.654)	3.85 (2.624)
Volume of Distribution (L)	512.3 (18.22)	661.7 (29.44)	473.1 (14.04)	566.5 (20.23)	656.9 (91.29)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	0.45 (0.056)	0.37 (0.063)	0.66 (0.079)	0.46 (0.068)	0.38 (0.037)

表十二、WinNonMix 迴歸結果
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為兩個亞群組合）

Without covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	11288.3	11361.4	11533.3	11282.0	11280.8
ML Log Likelihood	-3609.2	-3645.8	-3731.7	-3606.0	-3605.4
Akaike's Information Criterion (ACI)	7236.4	7309.5	7481.4	7230.1	7228.9
Schwarz's Bayesian Criterion (SBC)	7280.6	7353.7	7525.6	7274.2	7273.1
-2 * ML Log Likelihood	7218.4	7291.8	7463.4	7212.1	7210.9
Parameter Estimate (Standard Error)					
Clearance (L/h)	89.3 (3.06)	87.1 (2.86)	85.7 (2.73)	111.7 (5.57)	93.8 (3.43)
Volume of Distribution (L)	514.8 (14.93)	443.8 (13.18)	457.1 (14.19)	618.6 (24.98)	500.9 (17.14)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	0.55 (0.069)	0.63 (0.069)	0.067 (0.077)	0.44 (0.075)	0.51 (0.063)

With covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	11150.3	11256.8	11555.2	11287.3	11318.2
ML Log Likelihood	-3540.2	-3593.5	-3742.7	-3608.7	-3624.2
Akaike's Information Criterion (ACI)	7100.4	7206.9	7505.4	7237.4	7268.3
Schwarz's Bayesian Criterion (SBC)	7149.5	7256.0	7554.4	7286.5	7317.4
-2 * ML Log Likelihood	7080.4	7186.9	7458.4	7217.4	7248.3
Parameter Estimate (Standard Error)					
Clearance 1(L/h)	0.20 (0.053)	0.32 (0.077)	0.27 (0.073)	0.0004 (0.137)	0.0002 (0.141)
Clearance 2(L/h)	2.18 (0.278)	1.94 (0.388)	1.69 (0.368)	3.89 (0.725)	3.28 (0.731)
Volume of Dstribution (L)	505.1 (13.53)	526.3 (19.77)	467.5 (13.42)	608.6 (24.79)	503.3 (16.71)
Absorption Rate constant (Ka, h^{-1})	0.54 (0.064)	0.44 (0.056)	0.69 (0.079)	0.44 (0.071)	0.50 (0.061)

表十三、NONMEM 迴歸結果
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為單一族群）

Without covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	3479.6	3503.6	3698.9	3472.3	3397.0
Parameter Estimates (Standard Error)					
Clearance= θ (1)*exp(eta (1))	82.7 (3.60)	88.9	90.5 (2.47)	91.0 (5.42)	89.7
Vd= θ (2)*exp(eta (2))	334 (14.7)	370	381 (9.9)	365 (15.5)	370
Ka= θ (3) *exp(eta (3))	1.16 (0.194)	1.07	0.807 (0.0572)	0.949 (0.2145)	1.00
Inter-Individual Variance (CV%)					
Eta(1)= Clearance	0.113 (33.6)	0.133 (36.5)	0.201 (44.8)	0.149 (38.6)	0.119 (34.5)
Eta(2)= Vd	0.417 (26.9)	0.266 (51.6)	0.152 (39.0)	0.244 (49.4)	0.348 (59.0)
Eta(3)= Ka	0.183 (42.8)	0.102 (31.9)	0.0777 (27.9)	0.104 (32.2)	0.173 (41.6)
Residual Error Variance (CV%)	0.107 (32.7)	0.0880 (29.7)	0.0684 (26.2)	0.0872 (29.5)	0.0932 (30.5)

With covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	3405.8	3467.4	3672.2	3436.0	3392.9
Parameter Estimates (Standard Error)					
Clearance=f(θ (1), θ (2), X1, X2)*exp(eta (1))					
θ (1)	0.229	0.227	0.311	0.241	0.0 (0.0)
θ (2)	1.79	2.04	1.68	2.08	3.22 (0.121)
Vd= θ (3)*exp(eta (2))	332	372	383	364	372 (14.5)
Ka= θ (4) *exp(eta (3))	1.12	1.07	0.819	0.905	0.976 (0.1210)
Inter-Individual Variance (CV%)					
Eta(1)= Clearance	0.0878 (29.6)	0.120 (34.6)	0.174 (41.7)	0.134 (36.6)	0.119 (34.5)
Eta(2)= Vd	0.392 (62.6)	0.275 (52.4)	0.170 (41.2)	0.260 (51.0)	0.335 (30.4)
Eta(3)= Ka	0.173 (41.6)	0.101 (31.8)	0.0800 (2803)	0.112 (33.5)	0.163 (39.1)
Residual Error Variance (CV%)	0.106 (32.6)	0.0864 (29.4)	0.0682 (26.1)	0.0867 (29.4)	0.0918 (30.3)

Note: Clearance Modeled as θ (1)*X1+ θ (2)*X2.

表十四、NONMEM 迴歸結果
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為三個亞群組合）

Without covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	3763.6	3721.6	4005.2	3785.2	3471.2
Parameter Estimates (Standard Error)					
Clearance= θ (1)*exp(eta (1))	78.7	81.1	87.5 (2.39)	86.5 (2.93)	86.6
Vd= θ (2)*exp(eta (2))	352	354	374 (11.0)	366 (10.2)	323
Ka= θ (3) *exp(eta (3))	1.23	1.04	0.879 (0.0586)	0.800 (0.0775)	0.830
Inter-Individual Variance (CV%)					
Eta(1)= Clearance	0.112 (33.5)	0.134 (36.6)	0.135 (36.7)	0.171 (41.4)	0.133 (36.5)
Eta(2)= Vd	0.407 (63.8)	0.330 (57.4)	0.240 (49.0)	0.181 (42.5)	0.445 (66.7)
Eta(3)= Ka	0.201 (44.8)	0.180 (42.4)	0.0 (0.0)	0.0913 (30.2)	0.294 (54.2)
Residual Error Variance (CV%)	0.0966 (31.1)	0.0904 (30.1)	0.0731 (27.0)	0.0842 (29.0)	0.117 (34.2)

With covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	3685.5	3682.3	3987.0	3765.3	3727.9
Parameter Estimates (Standard Error)					
Clearance=f(θ (1), θ (2), X1, X2)*exp(eta (1))					
θ (1)	0.253	0.233	0.196	0.0730	0.00979
θ (2)	1.59	1.68	2.15	2.75	2.44
Vd= θ (3)*exp(eta (2))	354	349	376	364	328
Ka= θ (4) *exp(eta (3))	1.07	1.06	0.843	0.791	5.04
Inter-Individual Variance (CV%)					
Eta(1)= Clearance	0.0948 (30.8)	0.113 (33.6)	0.146 (38.2)	0.166 (40.7)	0.0977 (31.3)
Eta(2)= Vd	0.375 (61.2)	0.346 (58.8)	0.226 (47.5)	0.170 (41.2)	0.543 (73.1)
Eta(3)= Ka	0.188 (43.4)	0.185 (43.0)	0.0(0.0)	0.0892 (29.9)	1.47 (121)
Residual Error Variance (CV%)	0.0953 (30.9)	0.0922 (30.4)	0.0720 (26.8)	0.0839 (29.0)	0.105 (32.4)

Note: Clearance Modeled as θ (1)*X1+ θ (2)*X2.

表十五、NONMEM 迴歸結果
（參數相關係數為 0，人群分佈模式為兩個亞群組合）

Without covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	3701.3	3735.1	3907.0	3536.0	3777.4
Parameter Estimates (Standard Error)					
Clearance= θ (1)*exp(eta (1))	66.5	78.6	80.6	78.3	83.1 (4.80)
Vd= θ (2)*exp(eta (2))	310	348	362	349	351 (16.8)
Ka= θ (3) *exp(eta (3))	1.02	1.14	1.04	1.26	0.956
Inter-Individual Variance (CV%)					
Eta(1)= Clearance	0.161 (40.1)	0.125 (35.4)	0.123 (35.1)	0.104 (32.2)	0.123 (28.9)
Eta(2)= Vd	0.463 (68.0)	0.388 (62.3)	0.394 (62.8)	0.441 (66.4)	0.314 (45.2)
Eta(3)= Ka	0.0577 (24.0)	0.255 (50.5)	0.180 (42.4)	0.255 (50.5)	0.158 (48.9)
Residual Error Variance (CV%)	0.0212 (14.6)	0.0893 (29.9)	0.103 (32.1)	0.110 (33.2)	0.0931 (20.2)

With covariates

	Correlation between covariates				
	0	0.25	0.5	0.75	0.95
Objective Function	3654.6	3699.0	3897.2	3548.8	3747.6
Parameter Estimates (Standard Error)					
Clearance=f(θ (1), θ (2), X1, X2)*exp(eta (1))					
θ (1)	0.246	0.314	0.246	0.025	6.45e-009
θ (2)	1.78	1.35	1.73	2.73 (0.369)	3.03
Vd= θ (3)*exp(eta (2))	359 (14.4)	354	376	352 (16.7)	356
Ka= θ (4) *exp(eta (3))	0.92 (0.286)	1.00	1.01	1.22 (0.303)	0.929
Inter-Individual Variance (CV%)					
Eta(1)= Clearance	0.140 (37.4)	0.120 (34.6)	0.129 (35.9)	0.113 (33.6)	0.124 (35.2)
Eta(2)= Vd	0.246 (49.6)	0.329 (57.4)	0.338 (58.1)	0.423 (65.0)	0.305 (55.2)
Eta(3)= Ka	0.175 (41.8)	0.224 (47.3)	0.169 (41.1)	0.247 (49.7)	0.159 (39.9)
Residual Error Variance (CV%)	0.0785 (28.0)	0.0887 (29.8)	0.0990 (31.5)	0.110 (33.2)	0.0934 (30.6)

Note: Clearance Modeled as θ (1)*X1+ θ (2)*X2.

附錄一、模擬參數與共變數之 SAS 程式及 SAS 非線性迴歸程式

```
Data param;
 input name $ expmean CV dist $;
  if dist="LN" then do;
      sd=sqrt(log((expmean*CV/100)**2/expmean**2+1));
      mean=log(expmean)-sd**2/2;
      end;
  else do;
      sd=expmean*CV/100;
      mean=expmean;
      end;
  output;
cards;
 CL 100 50 LN
 CL2 75 30 LN
 CL3 50 20 LN
 Vd 400 50 LN
 Ka 0.8 10 LN
 X1 145 25 LN
 X2 28 15 N
 ;
PROC PRINT;

PROC IML;
start corr;
 n=nrow(x);
 sum=x[+,];
 xpx=T(x)*x-T(sum)*sum/n;
 s=diag(1/sqrt(vecdiag(xpx)));
 corr=s*xpx*s;
 print "correlation matrix",,corr[rowname=nm colname=nm];
finish;

start statis;
 n=nrow(xfinal);
 mean=xfinal[+,]/n;
 max=xfinal[<>,];
 min=xfinal[><,];
 xfinal=xfinal-repeat(mean,n,1);
 ss=xfinal[##,];
 std=sqrt(ss/(n-1));
 CV=std/mean*100;
 xfinal=xfinal*diag(1/std);
 print ,"statistic summary",,mean[colname=nm],std,CV,max,min;
finish;

use param;
read all into parame;
print parame;
read all var _char_ into paranam;
print paranam;
nm=T(paranam[{1,4,5,6,7},1]);
umean1=T(parame[{1,4,5,6,7},4]);
umean2=T(parame[{2,4,5,6,7},4]);
umean3=T(parame[{3,4,5,6,7},4]);
sigma1=T(parame[{1,4,5,6,7},3]);
```

```
sigma2=T(parame[{2,4,5,6,7},3]);
sigma3=T(parame[{3,4,5,6,7},3]);
print nm;
print umean1 umean2 umean3 sigma1 sigma2 sigma3;

num=500; r1=0.0; r2=0.0;
rho={1.00 0.00 0.00 0.30 0.25,
      0.00 1.00 0.00 0.00 0.00,
      0.00 0.00 1.00 0.00 0.00,
      0.30 0.00 0.00 1.00 0.00,
      0.25 0.00 0.00 0.00 1.00};
rho[1,2]=r1; rho[2,1]=r1;
rho[4,5]=r2; rho[5,4]=r2;
sigma1=diag(sigma1); sigma2=diag(sigma2); sigma3=diag(sigma3);
nr=nrow(rho); nc=ncol(rho);
omega1=sigma1;   omega2=sigma2; omega3=sigma3;
np1=0.0000; np2=0.000; np3=0.0000;
do i=1 to nr;
   do j=1 to nc;
   if i^=j then do;
     omega1[i,j]=rho[i,j]*sigma1[i,i]*sigma1[j,j];
     omega2[i,j]=rho[i,j]*sigma2[i,i]*sigma2[j,j];
     omega3[i,j]=rho[i,j]*sigma3[i,i]*sigma3[j,j];
     end;
   else do;
     omega1[i,j]=sigma1[i,j]**2;
     omega2[i,j]=sigma2[i,j]**2;
     omega3[i,j]=sigma3[i,j]**2;
     end;
   end;
end;
print sigma1; print sigma2; print sigma3;
print rho;
print omega1; print omega2; print omega3;
L1=root(omega1); L2=root(omega2); L3=root(omega3);
print L1; print L2; print L3;
y=shape(1,num,5); x=shape(1,num,5);
metabo1=shape(1,num,1); metabo2=shape(1,num,1);
p1=1.0; p2=1.0;
Do i=1 to num;
 proba=uniform (0);
 if proba<=p1 then do;
   y[i,]=normal(repeat(0,1,5));
   x[i,]=y[i,]*L1+umean1;
   metabo1[i]=1;metabo2[i]=1;
   np1=np1+1;
   end;
 else if p1<proba & proba<=p2 then do;
   y[i,]=normal(repeat(0,1,5));
   x[i,]=y[i,]*L2+umean2;
   metabo1[i]=2;metabo2[i]=1;
   np2=np2+1;
   end;
 else do;
   y[i,]=normal(repeat(0,1,5));
   x[i,]=y[i,]*L3+umean3;
   metabo1[i]=1;metabo2[i]=2;
   np3=np3+1;
```

```
   end;
end;
np1=np1/num; np2=np2/num; np3=np3/num;
print np1 np2 np3;
print y; print x;
CL=EXP(x[,1]);Vd=EXP(x[,2]);Ka=EXP(x[,3]);X1=EXP(x[,4]);X2=x[,5];
xfinal=CL||Vd||Ka||X1||X2;
print xfinal; run corr;
x=xfinal; run corr;
run statis;
x=x||metabo1||metabo2;
create xdata var{CL Vd Ka X1 X2 metabo1 metabo2};
append;
PROC PRINT;
QUIT;

PROC MEANS mean std cv min max DATA=xdata;
 var CL Vd Ka X1 X2;

DATA ONECOMP;
   set xdata;
   HEI=X1;AGE=X2;
   tau=24; dose=40000;
   do i=1 to 2;
    ndose=int(uniform(0)*10+1);
    time=int(uniform(0)*24);
    CON1=dose*Ka/(Vd*(CL/Vd-Ka));
    CON2=(1-exp(-ndose*Ka*tau))/(1-exp(-Ka*tau))*exp(-Ka*time);
    CON3=(1-exp(-ndose*CL*tau/Vd))/(1-exp(-CL*tau/Vd))*exp(-CL*time/Vd);
    C=CON1*(CON2-CON3);
    output;
    end;
    drop i CON1 CON2 CON3;

PROC PRINT;
    var dose tau CL Vd Ka ndose time C metabo1 metabo2;

    TITLE2 'PLASMA CONCENTRATION SIMULATION FOR ONE COMPARTMENT ORAL MODEL';

DATA ORAL1C;
     set ONECOMP;
     drop CL Vd Ka;

PROC NLIN DATA=ORAL1C METHOD=GAUSS;
  PARMS CLpop=0 Vd=300 Ka=0.6 A1=0.25 A2=2 Cons1=50 Cons2=50;
     CL=CLpop+A1*HEI+A2*AGE+(metabo1-1)*Cons1+(metabo2-1)*Cons2;
     Z1=dose*Ka/(Vd*(CL/Vd-Ka));
        Z21=1-exp(-ndose*Ka*tau);
        Z22=exp(-Ka*time);
        Z23=1-exp(-Ka*tau);
     Z2=Z21*Z22/Z23;
        Z31=1-exp(-ndose*CL*tau/Vd);
        Z32=exp(-CL*time/Vd);
        Z33=1-exp(-CL*tau/Vd);
     Z3=Z31*Z32/Z33;
     ZTtemp=(ndose*tau+time-tau);
     Ztemp=ZTtemp-ndose*tau/Z31+tau/Z33;
     MODEL C=Z1*(Z2-Z3);
```

```
      DER.CLpop=-(Z2-Z3)*(Z1**2)/(dose*Ka)+Z1*Z3*Ztemp/Vd;
      DER.Vd=(Z2-Z3)*(Z1**2)/dose+Z1*Z3*CL*(-Ztemp)/(Vd**2);
      DER.Ka=(Z2-Z3)*(Z1**2)*CL/(dose*(Ka**2))+Z1*Z2*(ndose*tau/Z21-tau/Z23-ZTtemp);
      DER.Cons1=DER.CLpop*(metabo1-1);
      DER.Cons2=DER.CLpop*(metabo2-1);
      DER.A1=DER.CLpop*HEI;
      DER.A2=DER.CLpop*AGE;
      OUTPUT OUT=FMB1 P=CHAT1 R=CRESID1 STUDENT=STD1 H=HL1;

      TITLE2 'NONLINEAR LEAST SQUARES USING GAUSS-NEWTON';

PROC PLOT DATA=FMB1;
 PLOT C*time='*' /VPOS=25;
 PLOT CHAT1*time='+' /VPOS=25;
 PLOT C*CHAT1='*' /VPOS=25;
 PLOT STD1*CHAT1='*' /VREF=0 VPOS=25;

PROC NLIN DATA=ORAL1C METHOD=GAUSS;
   PARMS Vd=300 Ka=0.6 A1=0.25 A2=2 Cons1=50 Cons2=50;
      CL=A1*HEI+A2*AGE+(metabo1-1)*Cons1+(metabo2-1)*Cons2;
      Z1=dose*Ka/(Vd*(CL/Vd-Ka));
         Z21=1-exp(-ndose*Ka*tau);
         Z22=exp(-Ka*time);
         Z23=1-exp(-Ka*tau);
      Z2=Z21*Z22/Z23;
         Z31=1-exp(-ndose*CL*tau/Vd);
         Z32=exp(-CL*time/Vd);
         Z33=1-exp(-CL*tau/Vd);
      Z3=Z31*Z32/Z33;
      ZTtemp=(ndose*tau+time-tau);
      Ztemp=ZTtemp-ndose*tau/Z31+tau/Z33;
      MODEL C=Z1*(Z2-Z3);
      DER.CL=-(Z2-Z3)*(Z1**2)/(dose*Ka)+Z1*Z3*Ztemp/Vd;
      DER.Vd=(Z2-Z3)*(Z1**2)/dose+Z1*Z3*CL*(-Ztemp)/(Vd**2);
      DER.Ka=(Z2-Z3)*(Z1**2)*CL/(dose*(Ka**2))+Z1*Z2*(ndose*tau/Z21-tau/Z23-ZTtemp);
      DER.Cons1=DER.CL*(metabo1-1);
      DER.Cons2=DER.CL*(metabo2-1);
      DER.A1=DER.CL*HEI;
      DER.A2=DER.CL*AGE;
      OUTPUT OUT=FMB12 P=CHAT1 R=CRESID1 STUDENT=STD1 H=HL1;

      TITLE2 'NONLINEAR LEAST SQUARES USING GAUSS-NEWTON';

PROC PLOT DATA=FMB12;
 PLOT C*time='*' /VPOS=25;
 PLOT CHAT1*time='+' /VPOS=25;
 PLOT C*CHAT1='*' /VPOS=25;
 PLOT STD1*CHAT1='*' /VPOS=25;

/*PROC PRINT DATA=FMB1;*/
/* VAR C CHAT1 CRESID1 SR1 HL1;*/

PROC NLIN DATA=ORAL1C METHOD=GAUSS;
   PARMS CLind=150 Vd=300 Ka=0.6 Cons1=50 Cons2=50;
      CL=CLind+(metabo1-1)*Cons1+(metabo2-1)*Cons2;
      Z1=dose*Ka/(Vd*(CL/Vd-Ka));
         Z21=1-exp(-ndose*Ka*tau);
         Z22=exp(-Ka*time);
```

```
    Z23=1-exp(-Ka*tau);
  Z2=Z21*Z22/Z23;
    Z31=1-exp(-ndose*CL*tau/Vd);
    Z32=exp(-CL*time/Vd);
    Z33=1-exp(-CL*tau/Vd);
  Z3=Z31*Z32/Z33;
  ZTtemp=(ndose*tau+time-tau);
  Ztemp=ZTtemp-ndose*tau/Z31+tau/Z33;
  MODEL C=Z1*(Z2-Z3);
  DER.CLind=-(Z2-Z3)*(Z1**2)/(dose*Ka)+Z1*Z3*Ztemp/Vd;
  DER.Vd=(Z2-Z3)*(Z1**2)/dose+Z1*Z3*CL*(-Ztemp)/(Vd**2);
  DER.Ka=(Z2-Z3)*(Z1**2)*CL/(dose*(Ka**2))+Z1*Z2*(ndose*tau/Z21-tau/Z23-ZTtemp);
  DER.Cons1=DER.CLind*(metabo1-1);
  DER.Cons2=DER.CLind*(metabo2-1);
  OUTPUT OUT=FMB2 P=CHAT2 R=CRESID2 STUDENT=STD2;

  TITLE2 'NONLINEAR LEAST SQUARES USING GAUSS-NEWTON';

PROC PLOT DATA=FMB2;
 PLOT C*time='*' /VPOS=25;
 PLOT CHAT2*time='+' /VPOS=25;
 PLOT C*CHAT2='*' /VPOS=25;
 PLOT STD2*CHAT2='*' /VPOS=25;

PROC NLIN DATA=ORAL1C METHOD=GAUSS;
  PARMS CLpop=0 Vd=300 Ka=0.6 A1=0.25 A2=2.0;
  CL=CLpop+A1*HEI+A2*AGE;
  Z1=dose*Ka/(Vd*(CL/Vd-Ka));
    Z21=1-exp(-ndose*Ka*tau);
    Z22=exp(-Ka*time);
    Z23=1-exp(-Ka*tau);
  Z2=Z21*Z22/Z23;
    Z31=1-exp(-ndose*CL*tau/Vd);
    Z32=exp(-CL*time/Vd);
    Z33=1-exp(-CL*tau/Vd);
  Z3=Z31*Z32/Z33;
  ZTtemp=(ndose*tau+time-tau);
  Ztemp=ZTtemp-ndose*tau/Z31+tau/Z33;
  MODEL C=Z1*(Z2-Z3);
  DER.CLpop=-(Z2-Z3)*(Z1**2)/(dose*Ka)+Z1*Z3*Ztemp/Vd;
  DER.Vd=(Z2-Z3)*(Z1**2)/dose+Z1*Z3*CL*(-Ztemp)/(Vd**2);
  DER.Ka=(Z2-Z3)*(Z1**2)*CL/(dose*(Ka**2))+Z1*Z2*(ndose*tau/Z21-tau/Z23-ZTtemp);
  DER.A1=DER.CLpop*HEI;
  DER.A2=DER.CLpop*AGE;
  OUTPUT OUT=FMB3 P=CHAT3 R=CRESID3 STUDENT=STD3;

  TITLE2 'NONLINEAR LEAST SQUARES USING GAUSS-NEWTON';

PROC PLOT DATA=FMB3;
 PLOT C*time='*' /VPOS=25;
 PLOT CHAT3*time='+' /VPOS=25;
 PLOT C*CHAT3='*' /VPOS=25;
 PLOT STD3*CHAT3='*' /VPOS=25;

PROC NLIN DATA=ORAL1C METHOD=GAUSS;
  PARMS Vd=300 Ka=0.6 A1=0.25 A2=2.0;
  CL=A1*HEI+A2*AGE;
  Z1=dose*Ka/(Vd*(CL/Vd-Ka));
```

```
      Z21=1-exp(-ndose*Ka*tau);
      Z22=exp(-Ka*time);
      Z23=1-exp(-Ka*tau);
    Z2=Z21*Z22/Z23;
      Z31=1-exp(-ndose*CL*tau/Vd);
      Z32=exp(-CL*time/Vd);
      Z33=1-exp(-CL*tau/Vd);
    Z3=Z31*Z32/Z33;
    ZTtemp=(ndose*tau+time-tau);
    Ztemp=ZTtemp-ndose*tau/Z31+tau/Z33;
    MODEL C=Z1*(Z2-Z3);
    DER.CL=-(Z2-Z3)*(Z1**2)/(dose*Ka)+Z1*Z3*Ztemp/Vd;
    DER.Vd=(Z2-Z3)*(Z1**2)/dose+Z1*Z3*CL*(-Ztemp)/(Vd**2);
    DER.Ka=(Z2-Z3)*(Z1**2)*CL/(dose*(Ka**2))+Z1*Z2*(ndose*tau/Z21-tau/Z23-ZTtemp);
    DER.A1=DER.CL*HEI;
    DER.A2=DER.CL*AGE;
    OUTPUT OUT=FMB4 P=CHAT4 R=CRESID4 STUDENT=STD4;

    TITLE2 'NONLINEAR LEAST SQUARES USING GAUSS-NEWTON';

PROC PLOT DATA=FMB4;
 PLOT C*time='*' /VPOS=25;
 PLOT CHAT4*time='+' /VPOS=25;
 PLOT C*CHAT4='*' /VPOS=25;
 PLOT STD4*CHAT4='*' /VPOS=25;

PROC NLIN DATA=ORAL1C METHOD=GAUSS;
    PARMS CL=150 Vd=300 Ka=0.6;
    Z1=dose*Ka/(Vd*(CL/Vd-Ka));
      Z21=1-exp(-ndose*Ka*tau);
      Z22=exp(-Ka*time);
      Z23=1-exp(-Ka*tau);
    Z2=Z21*Z22/Z23;
      Z31=1-exp(-ndose*CL*tau/Vd);
      Z32=exp(-CL*time/Vd);
      Z33=1-exp(-CL*tau/Vd);
    Z3=Z31*Z32/Z33;
    ZTtemp=(ndose*tau+time-tau);
    Ztemp=ZTtemp-ndose*tau/Z31+tau/Z33;
    MODEL C=Z1*(Z2-Z3);
    DER.CL=-(Z2-Z3)*(Z1**2)/(dose*Ka)+Z1*Z3*Ztemp/Vd;
    DER.Vd=(Z2-Z3)*(Z1**2)/dose+Z1*Z3*CL*(-Ztemp)/(Vd**2);
    DER.Ka=(Z2-Z3)*(Z1**2)*CL/(dose*(Ka**2))+Z1*Z2*(ndose*tau/Z21-tau/Z23-ZTtemp);
    OUTPUT OUT=FMB5 P=CHAT5 R=CRESID5 STUDENT=STD5;

    TITLE2 'NONLINEAR LEAST SQUARES USING GAUSS-NEWTON';

PROC PLOT DATA=FMB5;
 PLOT C*time='*' /VPOS=25;
 PLOT CHAT5*time='+'/VPOS=25;
 PLOT C*CHAT5='*'/VPOS=25;
 PLOT STD5*CHAT5='*' /VPOS=25;

PROC NLIN DATA=ORAL1C METHOD=MARQUARDT;
    PARMS CL=150 Vd=300 Ka=0.6;
    Z1=dose*Ka/(Vd*(CL/Vd-Ka));
      Z21=1-exp(-ndose*Ka*tau);
      Z22=exp(-Ka*time);
```

```
      Z23=1-exp(-Ka*tau);
    Z2=Z21*Z22/Z23;
      Z31=1-exp(-ndose*CL*tau/Vd);
      Z32=exp(-CL*time/Vd);
      Z33=1-exp(-CL*tau/Vd);
    Z3=Z31*Z32/Z33;
    ZTtemp=(ndose*tau+time-tau);
    Ztemp=ZTtemp-ndose*tau/Z31+tau/Z33;
    MODEL C=Z1*(Z2-Z3);
    DER.CL=-(Z2-Z3)*(Z1**2)/(dose*Ka)+Z1*Z3*Ztemp/Vd;
    DER.Vd=(Z2-Z3)*(Z1**2)/dose+Z1*Z3*CL*(-Ztemp)/(Vd**2);
    DER.Ka=(Z2-Z3)*(Z1**2)*CL/(dose*(Ka**2))+Z1*Z2*(ndose*tau/Z21-tau/Z23-ZTtemp);
    OUTPUT OUT=FMB6 P=CHAT6 R=CRESID6 STUDENT=STD6;

    TITLE2 'NONLINEAR LEAST SQUARES USING MARQUARDT';

PROC PLOT DATA=FMB6;
 PLOT C*time='*' /VPOS=25;
 PLOT CHAT6*time='+' /VPOS=25;
 PLOT C*CHAT6='*' /VPOS=25;
 PLOT STD6*CHAT6='*' /VPOS=25;


PROC NLIN DATA=ORAL1C METHOD=DUD;
    PARMS CL=150 Vd=300 Ka=0.6;
    Z1=dose*Ka/(Vd*(CL/Vd-Ka));
      Z21=1-exp(-ndose*Ka*tau);
      Z22=exp(-Ka*time);
      Z23=1-exp(-Ka*tau);
    Z2=Z21*Z22/Z23;
      Z31=1-exp(-ndose*CL*tau/Vd);
      Z32=exp(-CL*time/Vd);
      Z33=1-exp(-CL*tau/Vd);
    Z3=Z31*Z32/Z33;
    ZTtemp=(ndose*tau+time-tau);
    Ztemp=ZTtemp-ndose*tau/Z31+tau/Z33;
    MODEL C=Z1*(Z2-Z3);
    DER.CL=-(Z2-Z3)*(Z1**2)/(dose*Ka)+Z1*Z3*Ztemp/Vd;
    DER.Vd=(Z2-Z3)*(Z1**2)/dose+Z1*Z3*CL*(-Ztemp)/(Vd**2);
    DER.Ka=(Z2-Z3)*(Z1**2)*CL/(dose*(Ka**2))+Z1*Z2*(ndose*tau/Z21-tau/Z23-ZTtemp);
    OUTPUT OUT=FMB7 P=CHAT7 R=CRESID7 STUDENT=STD7;

    TITLE2 'NONLINEAR LEAST SQUARES USING DUD';

PROC PLOT DATA=FMB7;
 PLOT C*time='*' /VPOS=25;
 PLOT CHAT7*time='+' /VPOS=25;
 PLOT C*CHAT7='*' /VPOS=25;
/* PLOT STD7*CHAT7='*' /VPOS=25;*/

PROC DBLOAD DBMS=EXCEL DATA=WORK.FMB1;
PATH='D:\My Document (³\©ú·  Ó D)\½Ã¥Í¸p\91¦~¬ì§Þ-pµe\simuout.xls';
PUTNAMES YES;
LIMIT=0;
LOAD;

RUN;
```

附錄二、NONMEM 之 control program with or without covariates

```
;Model Desc: BASE MODEL WITH OMEGA BLOCK (2) CL & V
;Project Name: example2
;Project ID: GM00-002

$PROB RUN# 204 (POPULATION PK MODEL)

$INPUT C ID HEI AGE DROP AMT DROP TIME DROP DV EVID MDV

$DATA 4dx.CSV IGNORE=C ; simulated 1 DATA

$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

$PK
;    EST=MIXEST
;    IF (MIXNUM.EQ.2) THEN
;       TVCL=THETA(1)
;       CL=TVCL*THETA(3)*EXP(ETA(3))
;       TVV=THETA(2)
;       V=TVV*EXP(ETA(2))
;    ELSE
       TVCL=THETA(1)
       CL=TVCL*EXP(ETA(1))
       TVV=THETA(2)
       V=TVV*EXP(ETA(2))
;    ENDIF
    TVKA=THETA(3)
    KA=TVKA*EXP(ETA(3))
    S2=V

$ERROR
;   W1=1
;   W2=F
;   IPRED=F
;   IRES=DV-IPRED
;   IWRES=IRES/(W1+W2)
   Y=F+F*EPS(1) ;W1*ERR(1)+W2*ERR(2)

;$MIX
;   P(1)=THETA(5)
;   P(2)=1.0-THETA(5)
;   NSPOP=2

$THETA (0,100) (0,400) (0,1.0)
          ; CL V KA

$OMEGA ;BLOCK(3)
    0.2 ;[P]
;    0.01   ;[F]
    0.05   ;[P]
;    0.01 ;[F]
;    0.01   ;[F]
    0.01   ;[P]

;$OMEGA BLOCK(2) SAME
```

```
;OMEGA 0.1 ;[P]

$SIGMA
;    2.0   ;[A]
     0.02   ;[P]

$EST MAXEVAL=9999 NOABORT PRINT=1 METHOD=1 INTERACTION POSTHOC MSF=204.MSF
$COVARIANCE
$TABLE ID DV TIME HEI AGE ONEHEADER NOPRINT FILE=204.TAB
$TABLE ID CL V KA ETA1 ETA2 ONEHEADER NOPRINT FILE=PATAB204
$TABLE ID HEI AGE ONEHEADER NOPRINT FILE=COTAB204
$TABLE ID TIME ONEHEADER NOPRINT FILE=SDTAB204
;$TABLE ID SEX RACE ONEHEADER NOPRINT FILE=CATAB112
;$TABLE ID SEX RACE ONEHEADER NOPRINT FILE=112.xyz


;Model Desc: BASE MODEL WITH OMEGA BLOCK (2) CL & V
;Project Name: example2
;Project ID: GM00-002

$PROB RUN# 205 (POPULATION PK MODEL)

$INPUT C ID HEI AGE DROP AMT DROP TIME DROP DV EVID MDV

$DATA 4bz.CSV IGNORE=C ; simulated 1 DATA

$SUBROUTINES ADVAN2 TRANS2

$PK
;    EST=MIXEST
    IHEI=HEI*THETA(1)
    IAGE=AGE*THETA(2)
    TVCL=IHEI+IAGE
;    IF (MIXNUM.EQ.2) THEN
;      CL=TVCL*THETA(3)*EXP(ETA(3))
;    ELSE
       CL=TVCL*EXP(ETA(1))
;    ENDIF
    TVV=THETA(3)
    V=TVV*EXP(ETA(2))
    TVKA=THETA(4)
    KA=TVKA*EXP(ETA(3))
    S2=V

$ERROR
    Y=F+F*EPS(1)

;$MIX
;    P(1)=THETA(6)
;    P(2)=1.0-THETA(6)
;    NSPOP=2

$THETA (0,0.2) (0,2) (0,400) (0,1.0)
          ; CLHEI CLAGE V KA

$OMEGA
;   0.01 ;[P]
;   0.01 ;[P]
```

```
  0.2 ;[P]
  0.2 ;[P]
  0.01 ;[P]

$SIGMA
;  2   ;[A]
  0.02 ;[P]

$EST MAXEVAL=9999 NOABORT PRINT=1 METHOD=1 INTERACTION POSTHOC MSF=205.MSF
$COVARIANCE
$TABLE ID TIME HEI AGE ONEHEADER NOPRINT FILE=205.TAB
$TABLE ID CL V KA ETA1 ETA2 ONEHEADER NOPRINT FILE=PATAB205
;$TABLE ID HT WT AGE CREA LDH ALT AST ALKP CLCR ONEHEADER NOPRINT
FILE=COTAB112
;$TABLE ID ID TIME IPRED IWRES ONEHEADER NOPRINT FILE=SDTAB112
;$TABLE ID SEX RACE ONEHEADER NOPRINT FILE=CATAB112
;$TABLE ID SEX RACE ONEHEADER NOPRINT FILE=112.xyz
```