



CERTARA^o

Phoenix[®] Platform



近年実施された 解析機能の強化

- PKパラメーター比・差の算出を支援するRatios and Differencesツールの追加
- 記述統計量算出ツールに新規統計量を追加
- グラフ作成機能の強化
- NCAツールの算出パラメーター追加
- NCAツールにユーザー定義のパラメーター算出機能の追加
- NCAツールにおける終末相の傾き推定のビジネスルールを定義
- Validation SuiteによるPhoenix WinNonlinの高速バリデーション

PK/PDモデル解析、ノンコンパートメント解析のゴールドスタンダード

Phoenix WinNonlin™ は薬物動態・薬力学（PK/PD）解析の業界標準ソフトウェアです。この総合的ツールはデータ処理・ノンコンパートメント解析（NCA）・PK/PDモデリング・統計解析・要約統計量・図表作成など様々なツールを搭載し、解析担当者・レビュー担当者・メディカルライター・品質保証チームといった関係者に共同作業用ワークベンチを提供します。直観的なグラフィカルユーザーインターフェイスを搭載することで、ユーザーはソフトウェアの習得やデータ管理に要する時間を短縮し、解析作業や結果の解釈、理解により集中することが可能となります。Phoenix WinNonlinは、医薬品開発における意思決定を効率的かつ確信を持って下せるようお客様を支援する総合的なソフトウェアプラットフォームです。

世界中で広く活用されるPK/PD解析ソフトウェア

Phoenix WinNonlin には、信頼性の高い PK/PD 解析を支援してきた30年に及ぶ確たる歴史があります。Phoenix WinNonlin は、グローバル製薬企業トップ50社をはじめ、60カ国以上、約2,000の組織に所属する6,000名以上の科学者に使用されております。米国の食品医薬品局（FDA）、日本の独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）、中国の国家食品薬品监督管理局（NMPA）、英国の医薬品・医療製品規制庁（MHRA）といった規制当局は、Phoenix WinNonlinを承認申請データの評価に用いています。

あらゆる事例に対応するWinNonlinの解析機能


様々な非臨床・臨床試験データの解析に対応するツールセット


NCA、PK/PDモデリング、統計解析に対応したツールを搭載し、早期非臨床研究から大規模治験まで、様々な試験データの解析にご活用いただけます。


- 単回投与後または定常状態到達データ
- 用量比例性および代謝物生成比の評価
- スパースサンプリングデータ
- 異なる投与レジメンに対するシミュレーション
- 血漿中もしくは尿中薬物濃度
- 生物学的同等性およびバイオアベイラビリティの評価
- 剤形比較
- 分散分析
- 薬力学データ
- 並行群間およびクロスオーバー試験デザイン


重要な課題解決に貢献するWinNonlinのツールセット

新規開発の製剤は生物学的同等性の基準を満たしていますか？薬物曝露に用量比例性はありますか？開発品の投与によってバイオマーカーの値は上昇しますか？WinNonlinのツールセットを活用することで、試験結果の包括的な解析に取り組むことができます。WinNonlinの最新バージョンでは、記述統計量の算出ツールに2.5%と97.5%の百分位数、ユーザー設定の百分位数、標本および母集団の歪度や尖度、重み付けを適用した場合の範囲・最小値・最大値といった記述統計量が新たに追加されています。

 生物学的同等性評価

 重ね合わせ法による薬物濃度推移のシミュレーション

 分散分析・一般化線形モデリング

 セミコンパートメントモデリング

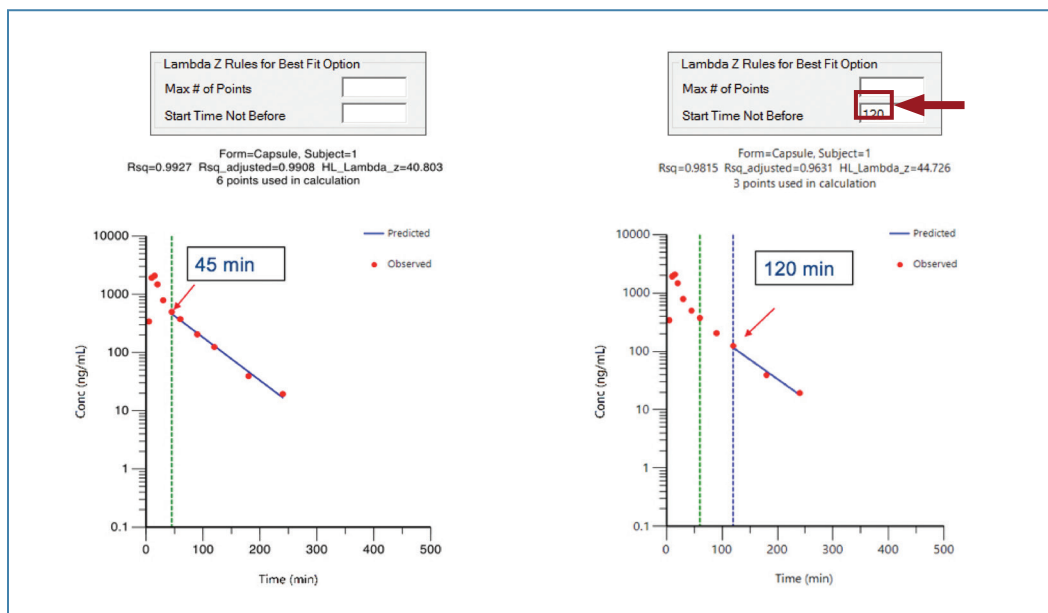
 デコンボリューション

 記述統計量

最新バージョンでは、NCAツールに大きな改良を加えることで、Phoenix WinNonlinのNCAを新しいレベルに引き上げています。最新のNCAツールでは、標準的に算出されるパラメーターの新規追加やユーザー定義のパラメーター算出、終末相の傾き (Lambda z) 推定に対するビジネスルール設定、Lambda zに関連するパラメーター推定値の品質を判定するフラグの追加機能が搭載されています。こうした機能強化によってNCA後の処理工程が単純化されるため、解析の透明性を向上させることができます。

Lambda z推定のビジネスルール

ユーザーはNCAツール上でLambda z推定に関する組織固有のビジネスルールを設定し、回帰に用いるポイントの最大数や回帰の対象となるポイントの開始時間を指定することで、組織の方針や標準作業手順を順守しつつ、Lambda zを効率的に推定することができます（下図参照）。これらの設定は保存して再利用できるだけでなく、解析結果において詳細な設定内容を確認できるので品質管理も容易です。



またユーザーは自由度調整済み決定係数や外挿AUCの割合、Span（回帰分析対象区間の長さ / $t_{1/2}$ ）の許容基準を定義することができます。Lambda zに関連する算出値に対して、基準を満たす、基準を満たさない、もしくは欠測しているというフラグが追加出力されるため、指定された許容基準に基づく解析結果の事後処理が容易になります。

ワークフローは組織全体に一貫性をもたらす重要なカギです。

- 複数のプロジェクトや解析にわたってワークフローを再利用することによる生産性の向上
- ボタンクリック一つで全ての処理（データ編集・加工、解析、図表作成）の結果を出力
- 既存のワークフローに更新されたデータをドラッグアンドドロップするだけで、解析結果を楽々と更新
- 時間のかかる解析業務を効率化、もしくはデータプログラマーと連携する必要性を低減

Best Fit オプションにおける Lambda z 推定ルールの例：「Start Time Not Before」による解析結果の違い

NCAの算出パラメーター追加

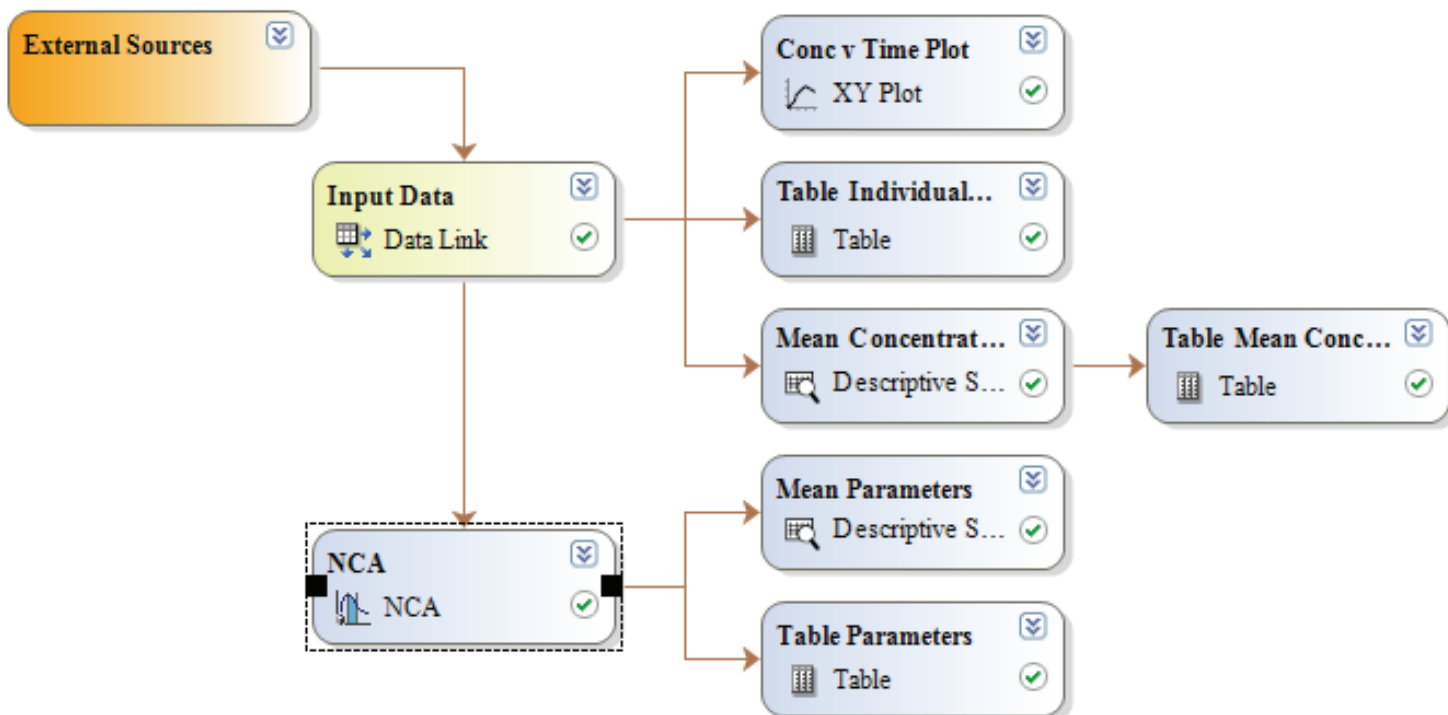
Phoenix WinNonlinでのNCAでは、血漿および尿のパラメーター10種超を新たに算出することで、手作業による算出を避けて時間を節約し、ヒューマンエラーを防止します。

- 血漿パラメーター
 - Swing (単回投与、定常状態)
 - %Fluctuation (単回投与、定常状態)
 - C_{last} (予測値ベース)
 - C_{tau} (予測値ベース、観測値ベース)
 - Span
 - $AUC_{last}/Dose$
 - $AUC_{Tau}/Dose$
 - $AUC_{Tau} \%Extrap$
 - $\Lambda_{z_intercept}$
 - $N_{samples}$
 - Dose
- 尿パラメーター
 - $Rate_{last}$ (予測値ベース)
 - $AURC_{last}/Dose$
 - $N_{samples}$
 - Dose
- ユーザー定義のパラメーター
 - 任意の時点での濃度値の算出 (観測値もしくは線形補間による予測値を利用)
 - 任意の算出式に基づくパラメーターの算出 (例: Partial AUC/Dose)

直観的なグラフィカルユーザーインターフェイス

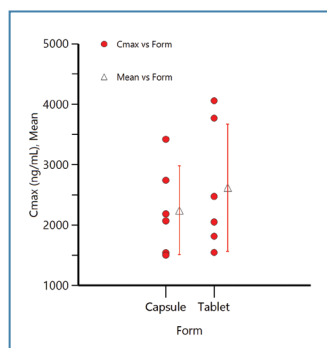
Phoenixは、データフローや解析過程が視覚化されるグラフィカルワークフローを採用し、解析データから結果報告を効率的に理解し作業できるよう設計されています。直観的なグラフィカルユーザーインターフェイスで、各ワークフローには、データ処理、NCA、PK/PDモデル、図表作成、報告書作成といった各アクションに対する個別のオブジェクトが作成され、オブジェクト同士が連結されています。ワークフローをロックすれば一貫した結果が取得でき、承認されたワークフローに対するQCチェックを省略できます。トラッキング可能なワークフローが生産性を大幅に向上させます。

データ準備や結果の処理にかかる時間を短縮するワークフロー：
レビュー担当者はより迅速にエラーを特定し、レビューにかかる時間を短縮できます。

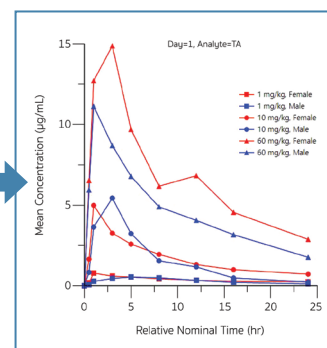
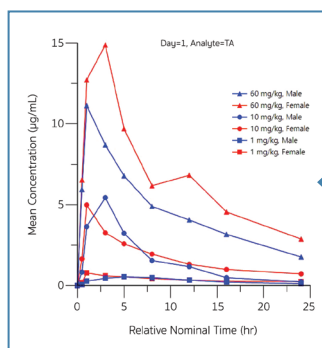


報告書作成を効率化するグラフィックエンジンと表作成機能

Phoenix WinNonlinでは即座に活用できる図表を自動で生成するため、標準化されたPK/PD報告書を効率的に作成できるようになります。最新バージョンでは、カテゴリー型データの軸の表示順序指定、オフセットの追加、フォントのスタイルやサイズの変更、レジェンドの位置指定をはじめ、より柔軟なプロット機能を多数搭載しています。Phoenixに内蔵された高解像度のプロットツールはユーザー設定に合わせて簡単にカスタマイズすることができるので、サードパーティソフトウェアパッケージをインストールする必要はありません。お客様の組織にはプロット作成のルールはありますか？カスタムプロットテンプレート機能によってツール設定をチーム内で共有し、たった1つのコマンドで即座に設定を反映させることができます。



エラーバーやオフセットを追加した、カテゴリー型データの散布図プロット





ラベルの表示順序変更

データの処理と準備


Phoenixのデータ処理ツールがあれば簡単に解析データセットの準備が完了します。Phoenixワークフローでは、データをPhoenixにインポートしてから最終解析に至る全ての過程をトレースできるため、データの損失や高コストな再解析の手間を回避します。


また、データソート、分割、フィルタリング、結合、付加、ピボットといった総合的データ処理機能により、生データから全ての処理をPhoenix上で完結させます。


 CDISCデータに基づく
解析用データセット作成

 データアペンド


 BQLデータ処理


 データのクロス結合


 データの包括的な編集・加工


 数値データの追加


 データジョイン


 データマージ

 データピボット

 データの順位付け

 パラメーター比と差分の算出

 データ分割

 データの積み重ね

法令順守業務を大幅に効率化するPhoenix WinNonlin

PK、PD、TKデータの解析において、ユーザーは世界中の規制当局が求める要件に確実に準拠するために各規制に従わなくてはなりません。Phoenixの各オブジェクトには、操作エラーを確認するためのバリデーションタブ、変更履歴を保存する履歴タブ、解析設定を記録したテキスト出力が含まれています。

Phoenix に搭載される Validation Suite は、別のアプリケーションをあらためてインストールする必要がありません。テストスクリプトの自動実行によって、数分で WinNonlin のバリデーションが完了します。バリデーション完了後、検証用のリファレンスファイル、ユーザー側の出力ファイル、さらに両者の差分ファイルへのリンクが含まれたロック済みのPDF報告書が生成されます。最新バージョンに搭載されるバリデーション文書テンプレートは、コンピュータシステムバリデーションに関する最新の規制ガイダンスに従って更新されます。

クラウドベースのデータ・モデル管理システムである Certara Integral と Phoenix WinNonlin を組み合わせることで、電子記録・電子署名に関する米国FDAの規制（21 CFR Part 11）を順守しながら非臨床と臨床のPK・PDデータや解析結果を管理することが可能になります。

柔軟かつ強力なモデリング&シミュレーションツール

Classic Modeling ツールや Phoenix Modeling ツールは、初心者から上級者までのユーザーに合わせた解析オプションを提供しています。ClassicModelingにはPKモデル、PDモデル、PK/PDモデル、間接反応モデル、線形モデル、ミカエリスメンテンモデル、溶出モデルといったモデルのライブラリが用意されているだけでなく、ASCII 言語によるモデル記述ツールを提供しています。Phoenix Modeling では、モデル構築にビルトインオプション、グラフィカルモデルエディター、テキストエディターをそれぞれ利用可能です。

継続的なトレーニングとサポート

優れたグラフィカルユーザーインターフェイスにより、WinNonlinの操作方法習得はそれほど難しくありません。さらに、サターラは幅広いトレーニングツールや技術サポートを用意することで、ユーザーのオンボーディングと解析スキルの向上を支援します。

- ステップ・バイ・ステップのユーザーガイドや解析手順の解説
- サターラ・ユニバーシティー (https://www.certarauniversity.co.jp/users/sign_in) における、クラスルームやオンデマンド・トレーニングコースの提供
- Phoenix WinNonlin (www.certara.com/cpc) を用いたPK/PDデータ解析に関するユーザーの能力や熟練度を証明する、Certara Professional Certification認定プログラム
- 世界的に著名な研究者によるウェビナー
- ホワイトペーパー、教育ブログ、ユーザーフォーラムへのアクセス (support.certara.com/forums)



Phoenix NLME™ は Phoenix プラットフォームに搭載される母集団 PK/PD モデリングソフトウェアです。さらに、Phoenix NLME と同一の解析機能を R プログラミング言語としてご利用いただける独立したソフトウェア R speaks NLME (RsNLME) も別途提供しています。いずれのソフトウェアでも、NLMEの解析機能はユーザーフレンドリーで習得が非常に簡単です。Phoenix NLME は現在ある非線形混合効果ツールの中でも最も強力な解析機能を搭載し、グローバル製薬企業の上位20社中18社、高名な学術機関や、米国食品医薬品局（FDA）を始めとする各国の規制当局に所属する科学者1,400名に使用されています。

NLMEには、期待値最大化法の中でも最も洗練されたQPREMを始め、非線形混合効果モデルの代表的な推定手法を一通り搭載しています。QRPEMは標準的なモデルを用いた検証を通して、期待値最大化法の中でも一貫して優れた計算速度を示すことが実証されています¹。

搭載される推定手法

個体およびプールデータの解析

- Naive Pooled

母集団データ解析

パラメトリック法

- FO
- FOCE-LB
- FOCE-ELS
- IT2S-EM
- Laplacian
- AGQ
- QRPEM

ノンパラメトリック法

- ノンパラメトリックエンジン

Phoenix NLME は操作性に優れた Phoenix プラットフォーム上に構築されるため、ユーザーはモデル構築に必要なコーディングではなくモデリング自体に集中し、解析結果の解釈や戦略的意思決定により多くの時間を割くことができます。さらに Phoenix NLME は、最小限の設定でグリッドコンピューティングに対応する初のPK/PDモデリングソフトウェアであり、Phoenix プラットフォームからリモートの並行計算を実行させることが可能です。

PK/PDソフトウェアの中でも最もユーザーフレンドリーなソフトウェア

Phoenix NLMEには、モデリングの設定と解析結果の間をシームレスに行き来できる最新の直観的グラフィカルユーザーインターフェイス（GUI）が採用されています。

- ビルトインのライブラリから完成したモデルを選択、もしくはグラフィカルモデルエディターを用いた迅速なモデル構造のカスタマイズに対応。さらに、可読性に優れた最新のモデル記述言語であるPhoenix Modeling Language（PML）を用いたモデルコーディングも利用可能。
- モデル構築や実行時に有用な診断メッセージを出力することで、解析設定のエラーを迅速かつ容易に特定し、修正可能。モデル評価に必要な診断テーブルやプロットが自動生成されるため、解析結果を迅速に評価。
- ステップワイズ、ショットガン、シナリオといった共変量自動探索オプションや、モデル解析結果の比較ツールによってモデル選択を効率化。
- ブートストラップ法や視覚的事後予測性能評価（VPC）を用いたモデル適格性評価に対応。ユーザーフレンドリーなVPCの設定画面において層別化やビニングを適用し、予測区間を含むVPCプロットを簡単に作成。

Phoenix NLME は、上記のようなモデリング機能に加えて、Phoenix に搭載されたデータ編集・加工、要約統計量、図表作成ツールも提供し、PK/PDモデリングに取り組む科学者のニーズを満たす最新の解析ツールです。

近年実施された解析機能の強化

- 離散型および分布型の遅れを表現した関数の追加によってPK/PDアウトカムの時間的遅れをモデリング
- VPC機能の柔軟性強化と適用対象データの拡大
- リモート解析環境におけるジョブの並行計算実行により、モデル解析の計算時間を大幅に短縮
- Phoenix NLME とお客様のグリッドコンピューティング計算環境をシームレスに連携させることで計算速度を更に加速

Phoenix NLME の強力な解析機能や柔軟性は、以下のような重要なPK/PD解析にも対応します。

- トランスレーショナルモデリング
- 動物からヒトへのPK外挿
- スパースサンプリングデータの解析
- Invitroモデルに基づいたヒトPDの予測
- 複数の試験から得られたPKやPDデータの併合解析
- 動物の使用を最小化する試験デザインの策定

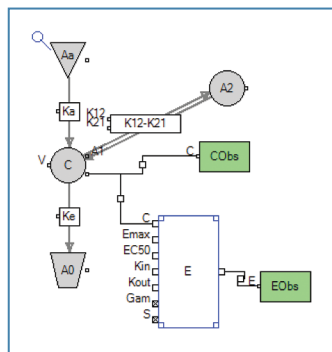
規制当局の承認申請をサポート

Phoenix NLME は、母集団 PK/PD 解析のパフォーマンス最適化や柔軟性改善を目的として開発されました。初心者から上級者まで、あらゆるレベルのユーザーがNLMEを用いて承認申請の要件を満たす母集団解析に取り組むことができます。NLMEはパラメーター推定、シミュレーション、共変量自動探索、ブートストラップ、VPCを総合的にサポートしており、単一のプラットフォーム上で母集団解析の全てのプロセスを完結することができます。

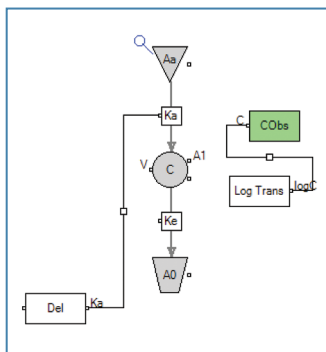
モデル構築の指針

Phoenix NLME は、最適なモデリング戦略を進める中で個々の解析に必要なツールや機能を全て搭載しています。PK/PDモデリングでは、試験データに適したモデルの構築が最も大きな課題となりがちですが、Drug Model Explorer (DME) と呼ばれるグラフィカルなモデル構築インターフェイスがその悩みを解決します。DMEを通して、複数の吸収経路や消失経路、親化合物-代謝物モデル、複雑な曝露反応モデルなどを容易に構築することができます。またDMEでは構築したモデルに対応するPMLコードが自動的に記述されるため、新規ユーザーがモデルコーディング技術を習得する手助けとなります。NLMEのこうした革新的機能や解析事例は、サターラ・ユニバーシティーのトレーニングコースなどを通して詳細に解説されており、初心者から上級者までユーザーのレベルを問わず Phoenix NLME の基本的な操作方法の習得や高度なモデル解析に取り組むための学習環境が提供されています。

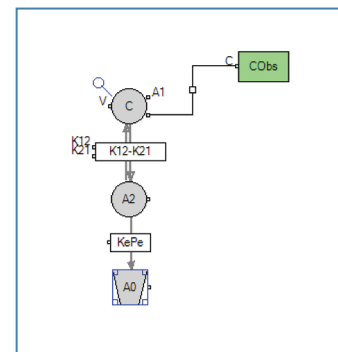
Drug Model Explorerで作成できるカスタムモデル



Emaxモデルを用いたPK/PDモデル



カスタマイズされたKaの構造と対数変換濃度データを扱うPKモデル

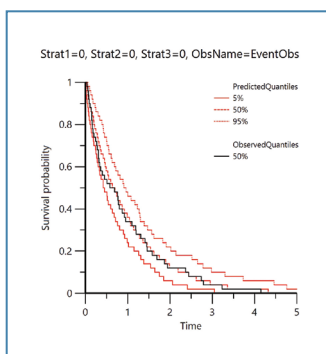


末梢コンパートメントからの消失を表現した2-コンパートメントモデル

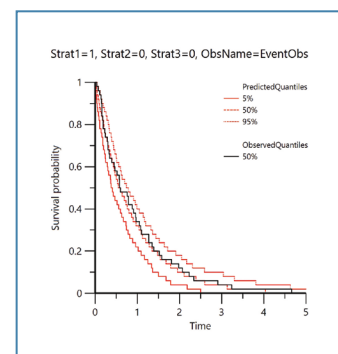
視覚的事後予測性能評価 (VPC)

視覚的事後予測性能評価 (VPC) とは、観測値とシミュレーション予測値の推移をグラフィカルに比較するモデル適格性評価手法です。² 最新バージョンのPhoenix NLMEのVPCでは、カテゴリー型データなどを新たに適用対象としているだけでなく、より柔軟なVPCプロット作成に対応しております。例えば、定量下限値未満 (BQL) を含む連続データやカテゴリーカルデータ、Time-to-eventデータ、カウントデータなどの離散型データなど、データの種類に応じて別々のVPCプロットを作成する機能が追加されました。その他にも、VPCから通常のシミュレーション実行モードを切り離す変更やカテゴリー型共変量に対する層別化VPCプロット作成機能の追加などが実施されています。

Time-to-eventデータの層別化VPCプロット



層=0



層=1

グリッドコンピューティング環境と最小限の設定で連携

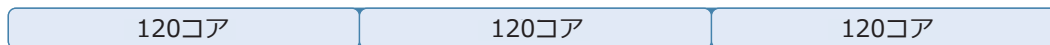
母集団PK/PDモデリングにおける大きな課題として、医薬品開発の意思決定に解析結果を活用するには、複雑なモデルを用いた解析を妥当なタイムフレームで完了させる演算能力が必要となることが挙げられます。Phoenix NLME では、ほぼ全ての解析オプションに並列計算を適用できるだけでなく、強力な演算能力を有するリモートの解析環境と簡単な設定で連携することができます。こうした機能によって、これまで数日かかっていた計算を数分で完了させることができます。

NLMEには個々の解析に対して使用するCPUコア数を自動的に最大化するアルゴリズムが搭載されているため、自動的に最短の処理時間で計算が実行されます。例えば、標準的なノートパソコンでは4個のCPUコアを並列計算に利用可能ですが、100個のコアを搭載したグリッドコンピューティング環境があればそうしたノートパソコンの単純計算で25倍の速さでNLMEの計算を実行することができます。計算環境に送信されたNLMEのジョブの計算結果は、計算完了後に自動的にPhoenixにダウンロードされます。ユーザーはジョブの実行完了まで接続を一時的に切断できるだけでなく、実行中の計算の途中経過を確認することでミスを早期に把握して修正することができます。また、リモートの計算環境と連携する際に、計算環境側にNLMEデスクトップアプリケーションをインストールする必要はありません。

NLMEにおける並列化自動アルゴリズムの機能

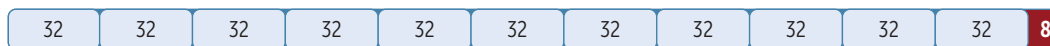
例1：ソート変数を用いたパラメーター推定（コア360個、400症例、3種類のソート変数）

3種類のソート変数を含む400症例のデータを360コアを用いて解析する場合、自動アルゴリズムは360コア全てを使用して各解析ジョブに割り当てる最適コア数を決定します。



例2：対数尤度プロファイリング（コア360個、摂動の水準数10、300症例、ソート変数なし）

実行するモデルの総数は（摂動の水準数+1）にソート変数の個数を乗算することで決定されます。この場合、32コアを使用した11のモデル解析が一度に実行されます。



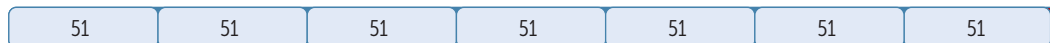
例3：ステップワイス共変量探索（コア360個、8種類の共変量モデル候補、300症例、最終モデルに3種類の共変量モデル）

自動アルゴリズムによって前向き追加と後ろ向きの除外の各段階で最適なコア数が自動的に選択されます。

ラウンド1：ベースライン+8個の共変量モデル、前向き追加



ラウンド2：7個の共変量モデル、前向き追加



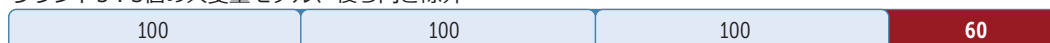
ラウンド3：6個の共変量モデル、前向き追加



ラウンド4：5個の共変量モデル、前向き追加



ラウンド5：3個の共変量モデル、後ろ向き除外



NLMEの並列計算機能によってモデル解析を高速化

- シミュレーション・VPCを除くあらゆる実行モードの並列計算をリモート計算環境で実行
- 並列計算の自動アルゴリズムによって実行モードごとに最適なコア数を選択し実行時間を短縮化
- 追加のライセンス費用なくリモート計算環境と連携してNLMEモデルの並列計算を実行可能
- ジョブの計算完了まで計算環境との接続を一時的に切断できるだけでなく、計算の途中経過を確認することでミスの把握と早期の問題修正に対応
- PhoenixのPreferenceオプションからリモート計算環境との連携設定を簡単に完了

最先端の科学に対応

Phoenix NLME は離散型および分布型の遅れを表現した関数を統合する初の PK/PD モデリングソフトウェアであり、PK/PD アウトカムが遅れの表現に複雑なコードの記述が必要なくなります。この遅れの関数はトランジットコンパートメント、二経路の吸収モデル、薬効コンパートメントモデル、さらに間接反応モデルの代替手法として利用可能であり、より正確なモデル表現を実現します。さらに、がん、糖尿病、関節リウマチといった様々な治療領域において重要な役割を果たすPK/PDの時間的遅れの表現を大幅に簡素化します。^{3,4} 遅れの関数はPhoenix Modeling Language (PML) の1行のコマンドで記述され、従来実施されていた非効率的な記述方法や近似表現が不要になります。^{5,6}

相互運用性

Phoenix NLME は WinNonlin を始めとするその他の Phoenix ソフトウェアと相互運用可能です。また、SAS[®]、R、SigmaPlot[®]、NONMEM[®]、PSN、Watson LIMS[™] といったサードパーティ・ソフトウェアとの相互運用にも対応しています。こうした連携によってその他のソフトウェアをPhoenix ワークフローに統合し、法令順守やデータのトレーサビリティ確保を一層推進します。Phoenix NLME の解析結果は Phoenix Reporter ツールによって報告書として簡単に纏めることができるように設計されており、クリック一つであらゆる図表を Microsoft[®] Word もしくは PDF 形式の文書にエクスポートすることができます。組織指定の図表番号やヘッダが適用された Microsoft Word テンプレートを用いて作成した報告書を組織内で共有し、規制当局への承認申請文書にそのまま添付するなど、データの共有を円滑化します。

法令順守

PK/PDモデリングでは、ユーザーは世界中の規制当局が求める要件に確実に準拠するために各規制に従わなくてはなりません。Phoenix NLME は法令順守業務にも対応します。Phoenix の各オブジェクトには、操作エラーを確認するためのバリデーションタブ、変更履歴を保存する履歴タブ、解析設定を記録したテキスト出力が含まれています。

Phoenixに搭載されるValidation Suiteは、別のアプリケーションをあらためてインストールする必要がありません。テストスクリプトの自動実行によって、数分でNLMEのバリデーションが完了します。バリデーション完了後、検証用のリファレンスファイル、ユーザー側の出力ファイル、さらに両者の差分ファイルへのリンクが含まれたロック済みのPDF報告書が生成されます。最新バージョンに搭載されるバリデーション文書テンプレートは、コンピュータシステムバリデーションに関する最新の規制ガイダンスに従って更新されます。

Phoenix WinNonlin の解析スキルを生かせるツール

Phoenix NLME は Phoenix 上で動作するため、ユーザーは WinNonlin で使い慣れた同一の操作画面上で NLME 解析を実施いただけます。Phoenix NLME と WinNonlin の組み合わせによって、承認申請を始めとする医薬品開発のあらゆる段階を通じて要求されるPK/PDモデリング&シミュレーションをサポートします。データ処理・PK/PDモデリング・事後解析・図表作成ツールを提供し、解析担当者・レビュー担当者・メディカルライター・品質保証チームの各メンバーのニーズを満たす共同作業ワークベンチとして活用できます。

継続的なトレーニングとサポート

お客様が Phoenix NLME の利用をスムーズに開始し、モデリングの最新動向に常にアクセスできるように、当社ではステップ・バイ・ステップのユーザーガイドや、サターラ・ユニバーシティのオンデマンド・トレーニングコース、各種ウェビナー、教育ブログ、ユーザーフォーラムなど、幅広いトレーニングとサポートツールをご用意しております。

参考資料

1. Liu X & Wang Y. (2016). Comparing the performance of FOCE and different expectation-maximization methods in handling complex population physiologically-based pharmacokinetic models. *J. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*, 43, 359–370.
2. Nguyen THT, Mouksassi MS, Holford N, et al. (2017). Model evaluation of continuous data pharmacometric models: Metrics and graphics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol*, 6, 87–109.
3. Krzyzanski W. (2014). Interpretation of transit compartments pharmacodynamic models as lifespan based indirect response models. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 38, 179–204.
4. Koch G, Krzyzanski W, Pérez-Ruixo JJ, & Schopp J. (2014). Modeling of delays in PKPD: Classical approaches and a tutorial for delay differential equations. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 41, 291–318.
5. Hu S, Dunlavy M, Guzy S, & Teuscher N. (2018). A distributed delay approach for modeling delayed outcomes in pharmacokinetics and pharmacodynamics studies. *J. Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 45, 285–308.
6. Krzyzanski W, Hu S, & Dunlavy M. (2018). Evaluation of performance of distributed delay model for chemotherapy-induced myelosuppression. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn*, 45, 329–337.



PK Submit™ – ノンコンパートメント解析（NCA）ツールに CDISCパッケージの作成機能を追加

規制当局の電子データ申請ガイドラインを確実に順守することは、PMDAと米国FDAへの承認申請における必須事項です。新薬申請（NDA）・新薬臨床試験開始届（IND）・医薬品簡略承認申請（ANDA）、さらに生物製剤承認申請（BLA）などのあらゆる申請データにCDISCデータ標準の準拠が要求されます。こうしたデータ標準に対応するために、PK解析担当者は自身がCDISC標準のエキスパートになるか、該当作業を外部委託する必要があるため、作業全体が非効率的になりがちです。さらに、CDISC SDTM や SEND のドメイン作成にはエラーが発生しやすいステップも多々含まれているため、品質管理チェックに相当な時間を費やす必要があります。

PK Submit は、Phoenix WinNonlin® のアドオンツールです。NCAを実行する通常のプロセスにPK解析に関連したCDISCドメインを含む電子データ申請パッケージの自動生成機能を追加するため、PK解析担当者がCDISC標準のエキスパートになる必要はありません。

CDISC標準対応の課題をスピーディーに解決するPK Submit

- PK解析に関連する完全な電子データ申請パッケージの作成
- NCAの実行プロセスにCDISCドメインの自動生成機能を追加
- CDISCドメインのデータ除外やコメント追加に対応
- CDISC統制用語および実装ガイドの最新バージョンに対応
- NCA設定を自動的に完了
- 直観的でシンプルな操作画面を提供
- あらゆる試験デザインや試験タイプをサポート
- データの標準化や品質向上を通してデータの信頼性向上に貢献
- CDISCプラチナメンバーであり、PK/PD解析の業界標準であるPhoenix WinNonlinの供給元であるサターラが開発

PK Submit がもたらす メリット：

- ✓ 研究開発の生産性を向上
- ✓ エラーや監査のリスクを軽減
- ✓ CROの委託解析にCDISC標準対応業務を容易に追加

SDTMおよびSEND CDISCドメイン生成

規制に準拠したCDISCドメインを、**より早く、より少ないリソースで、エラーのリスクを最小限に抑えて**生成します。

PK 解析担当者は PK Submit を利用することで、従来の業務フローを大きく変えずに要求される SDTM ドメインや SEND CDISC ドメインの作成プロセスを追加することができます。

PK Submit は指定されたバージョンの CDISC ドメインの作成とバリデーションを自動的に実施するため、ユーザーは解析対象となる試験データの理解に集中することができます。

直観的でシンプルなインターフェイス

単一のインターフェイスを通じて完全な電子データ申請パッケージを作成 - PK解析担当者による活用を想定して、CDISC標準に関する深い専門性がなくても電子データ申請パッケージを作成できるように開発されています。また、ユーザー固有の設定は内蔵のデータベースに保存されるので、設定を効率化しエラーのリスクを最小限に抑えます。

PK解析に関連する完全な電子データ申請パッケージ

エラーや監査の潜在的なリスクを減らすには、報告書や電子データは単一のソースから生成されるべきです。PK Submit は、CDISC ドメイン、バリデーションレポート、データガイド、定義ファイルといった電子データ申請パッケージ全体が単一のデータソースから生成されるように設計されています。

PK Submitによって生成されるCDISCドメイン

- PC
- PP
- RELREC
- POOLDEF
- CO

複数のソースから得られたデータを統合したCDISCドメインの作成に対応。

CDISC統制用語・実装ガイドの最新バージョンに対応。

あらゆる試験デザインや試験タイプのデータを使用可能。



製剤開発における明確な意思決定とバイオウエーバーの取得

In Vitro-In Vivo 相関 (IVIVC) モデルは、対象薬剤の *in vitro* での製剤特性と *in vivo* での薬物動態 (PK) の相関性を記述する数学モデルです。固形製剤、特に徐放製剤開発における IVIVC の活用は、米国 FDA¹、EMA、PMDA など世界各国の規制当局によって奨励されています。IVIVC はバイオウエーバー取得に重要なツールであると考えられ、*in vivo* の生物学的同等性 (BE) 試験の代替として活用されます。²

サターラの Phoenix IVIVC Toolkit™ が提供する IVIVC 解析ツールは、製剤研究者による BE 試験の成功率向上に貢献します。IVIVC Toolkit のアプローチは他の手法に比べて必要とされる仮説が少なく、ユーザーは *in vitro* の溶出プロファイルと *in vivo* の PK プロファイルの単純な比較を通して相関モデルを構築することができます。

開発期間の短縮、プロセスの標準化、バイオアベイラビリティ/生物学的同等性 (BA/BE) 試験のコスト削減

一般的に、予測性能が保証された頑健な IVIVC モデルの構築や検証には、大量の溶出データや PK データが必要となります。IVIVC Toolkit の解析や結果報告は、ワークフローの効率化と標準化を進めることで、承認申請にも対応します。

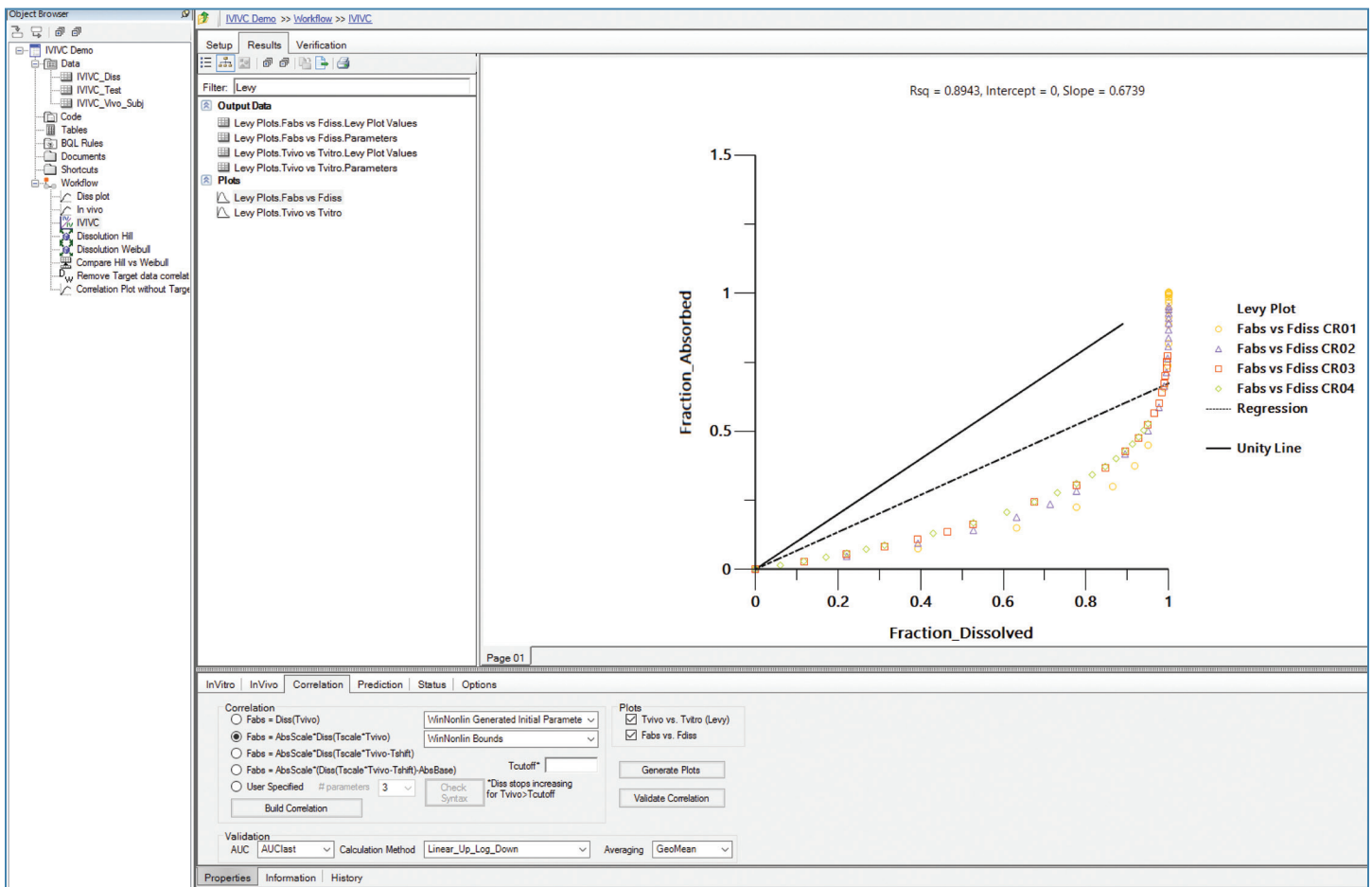
- 効率的なワークフローや高品質の出力により IVIVC の解析結果を迅速に評価可能とすることで、BA/BE 試験のコストを低減
- 解析プロセスの系統的管理や簡略化により、IVIVC 解析の時間短縮やエラーを低減
- 典型的な IVIVC 解析の期間を週単位から日単位に短縮し、コスト低減と上市までの間の短縮を実現
- 全てのワークフローを単一のファイルに保存することで組織内や外部パートナーとのデータ共有を促進し、共同作業を円滑化

IVIVCワークフローの標準化と簡略化

Phoenix IVIVC Toolkit は、IVIVC 解析に必要な専用のワークフローを効率的に管理することに特化して設計されています。IVIVC Toolkit は科学者が正しい結論に到達することを支援する多数の機能を搭載しています。

- IVIVCワークフロープロセスを合理化する直観的なウィザードやツール
- 単位インパルス応答 (UIR) 関数の自動推定
- Two-stage IVIVC解析を包括的に支援するワークフロー
- Phoenixのモデリング機能によるOne-Step IVIVCへの拡張
- LevyプロットによるIVIVCモデルの時間スケール評価
- NCA、線形補間、デコンボリューション、コンボリューション、PKモデリング、モデル選択基準 (AIC) 、データのマージといった多数のバリデーション済みツールの組み込み
- 監査可能な状態で解析設定や操作履歴を保管
- トレーニングやサポートの提供

Phoenix IVIVC Toolkitで生成されるLevyプロットの例

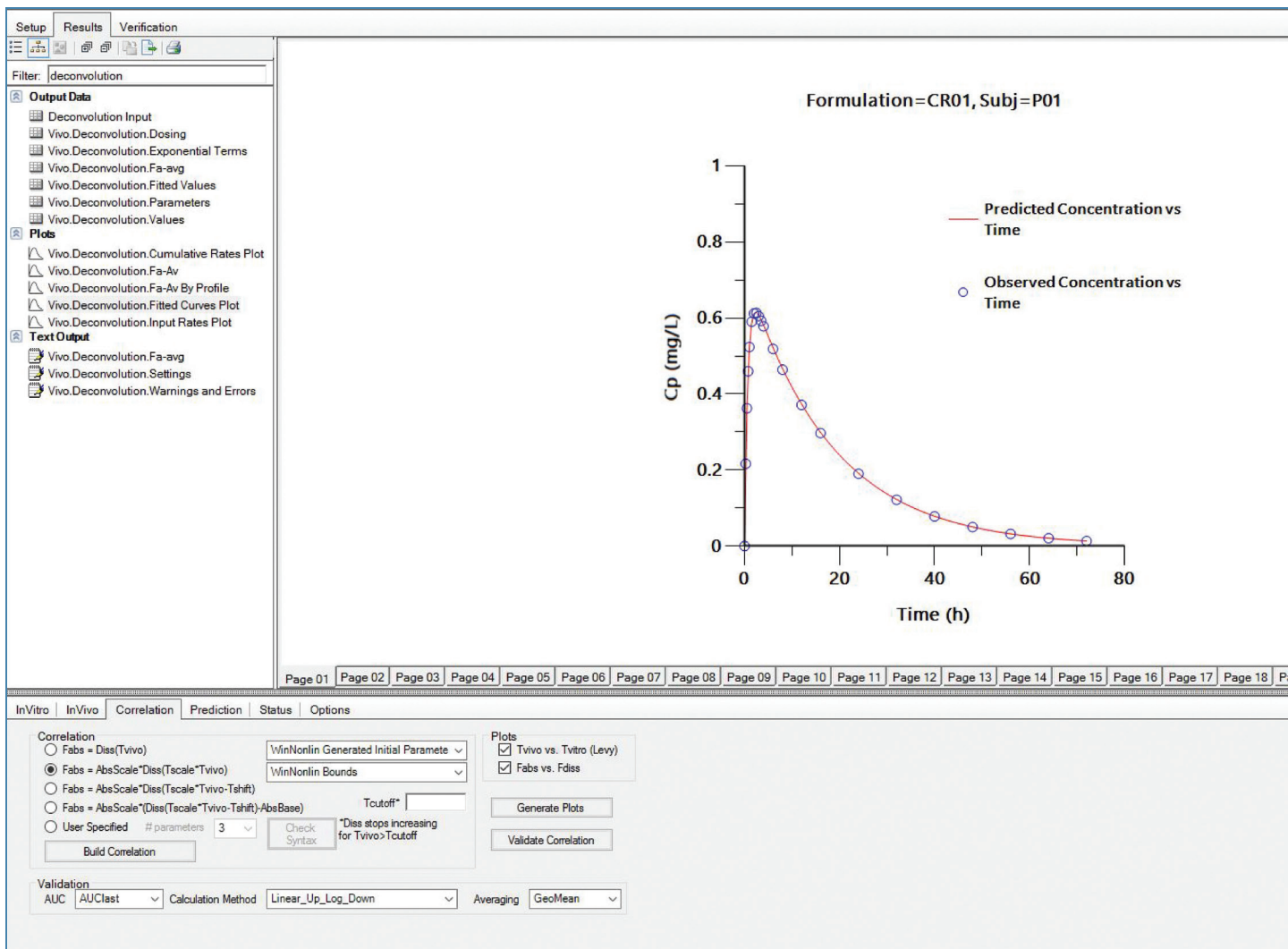


Phoenix IVIVC Toolkit

モデリング機能	ワークフロー管理	再利用可能なワークフローテンプレート	高品質な出力データ	法令順守とソフトウェア・バリデーション
<ul style="list-style-type: none">• デコンボリューション<ul style="list-style-type: none">- Wagner-Nelson- Loo-Riegelman- 数値的デコンボリューション• コンボリューション• IVIVCウィザード	<ul style="list-style-type: none">• データフローや解析プロセスを視覚化• 単一のファイルに解析プロセスや関連文書を全て保存• QAの簡略化に貢献	<ul style="list-style-type: none">• テンプレートによって、定型的な解析に要する時間を75%削減• 解析プロジェクト全体を再構築せずに一部の設定のみを変更可能• 標準化やトレーニングに活用可能なワークフローテンプレートの組織内ライブラリを作成	<ul style="list-style-type: none">• 報告書や論文に利用可能な品質の図表を作成• LevyプロットによるIVIVCモデルの時間スケールを評価• プロットの詳細設定を保存し、新規データに対して再利用• 出力結果の外部エクスポートに対応	<ul style="list-style-type: none">• オブジェクトの実行状況やエラーの詳細を表示• 適用された解析設定をテキストとして出力• オブジェクトの実行日時を操作履歴として保存• ソフトウェア開発ライフサイクル (SDLC) に従ったソフトウェア開発

競合ソフトウェアと差別化される Phoenix IVIVC Toolkit の強み

- **優れた費用対効果** — 最低限の初期投資で利用を開始可能な費用対効果に優れた選択肢
- **ユーザーインターフェイス** — 直観的な操作を支援するツールやウィザードによる効率性の向上
- **容易な操作方法の習得** — 優れた Phoenix ユーザーインターフェイスにおける直観的な操作に対応し、操作手順のガイドも提供
- **優れたナビゲーション** — ユーザーを適切に誘導する IVIVC ウィザードのインターフェイスによって、レベルAのIVIVC解析を容易に実施。各ステップのステータス表示機能によってそれぞれの実施状況を迅速に把握。
- **デコンボリューション法** — 計算の安定性や正確性の高さが実証された数値的デコンボリューション法を採用。試験デザインによるデータの変動に対して頑健なデコンボリューションを実行。
- **その他の相関モデル構築** — IVIVC Toolkit はレベル A の IVIVC モデルに対応。他のソフトウェアパッケージが対応しないレベル B と C の IVIVC モデルは WinNonlin のツールを用いて構築可能。
- **IVIVC モデルのカスタマイズ** — ビルトインのモデル式に加えて、ユーザー定義の IVIVC モデルを構築できる柔軟性を提供。
- **溶出モデリング** — IVIVC解析の成功を左右する溶出データの平滑化に対応したビルトインモデルを搭載。
- **信頼性が確保された Phoenix ワークベンチ** — IVIVC の解析プロセスで生成される大量のデータも適切に処理する信頼性の高い強力なワークベンチ。



参考資料

1. US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, and Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Guidance for the Industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of *In Vitro/In Vivo* Correlations. September 1997.

2. Suarez-Sharpe, M. Li, J. Duan, H. Shah, and P. Sen. Regulatory Experience with *In Vivo In Vitro* Correlations (IVIVC) in New Drug Applications. *The AAPS Journal* (2016). 18 (6):1379-1390.

数値的デコンボリューションの設定タブと Phoenix IVIVC Toolkit の出力結果

サテラについて

サテラは医薬品開発の最適化および患者治療の改善を目的として意思決定支援のテクノロジーとコンサルティングサービスを提供する世界有数のサービスプロバイダーです。当社のソリューションは、医薬品開発から患者治療までのライフサイクル全体に及び、最先端のモデリング&シミュレーション手法と規制対応戦略の知見を活用することで承認申請や上市後の商業的成功に貢献します。当社のお客様には、数百年の大手製薬企業や CRO を始め、世界的に著名なアカデミック研究機関や各国の規制当局が含まれます。詳細は <https://jp.certara.com/> をご覧ください。