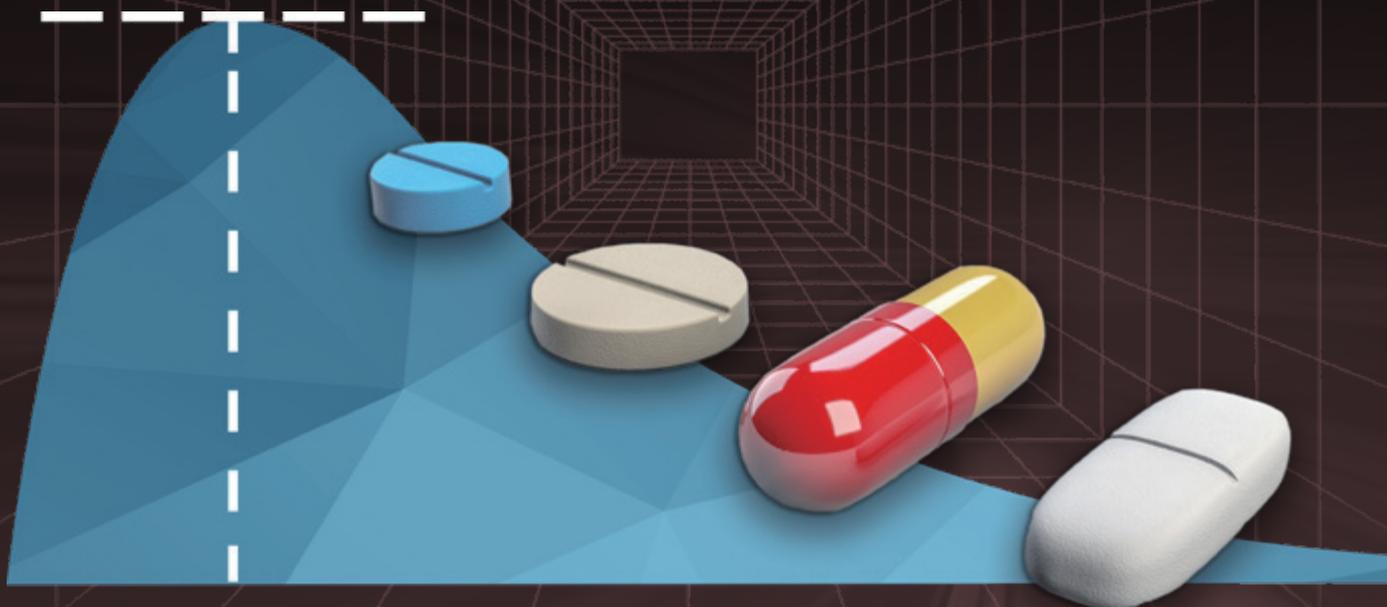


S+ *SimulationsPlus*
SCIENCE + SOFTWARE = SUCCESS

PKPlus™

Plug n' Play PK

Powerful, Practical, Affordable



 *Northern Science consulting Inc.*

PKPlus は、臨床や非臨床での研究開発に必要とされるノンコンパートメント解析 (**NCA**) やコンパートメントモデル解析のためのソフトウェアです。 **PK** パラメータの計算やモデリング、解析後のレポート作成までを容易に行うための直感的なワークフロー設計をコンセプトに開発されており、初心者でも容易に **PK** 解析ができるだけでなく、解析時に起こり得るヒューマンエラーを排除することも可能です。審査当局への申請に必要な要件を満たすバリデーションと監査証跡機能を提供します。

■ **PKPlus** の解析機能

- ・ ノンコンパートメント解析
 - 簡便な操作で **AUC** などのパラメータを算出します。
- ・ **1, 2, 3** コンパートメントモデル解析
 - 複数のモデルを同時に解析します。
- ・ **Non-Parametric Superposition (NPS)**
 - 定常状態の **Conc-Time** ポイントを予測します。
- ・ **Multiple Dose Simulation**
 - 複数回、複数経路で投与をした際の **Conc-Time** ポイントを予測します。

特徴

■ 一般的なデータファイルに対応

(**.csv .xpt .xlsx .xls**) など、一般的なデータを利用することが可能ですので、オフィス系のソフトウェアで作成したデータを **PKPlus** で解析することや、解析後のデータを統計解析ソフトウェアに利用することができます。

■ **CDISC SEND** パッケージをインポート

PC (Pharmacokinetics Concentration) ドメインを持つ **CDISC SEND** パッケージをインポートして解析に使用することができます。

■ **21 CFR Part 11** 対応

米国 **FDA (Food and Drug Administration)** への申請要件を満たすため、解析結果の再現性保証や、バリデーション用のデータセットが提供されています。

■ インタラクティブな画面表示

PK プロファイル、統計値、モデルパラメータなどを同一画面上に表示させることで、解析を快適に進めることができます。また、データポイントの除外や再計算も容易に行うことができます。

■ 自動グループ作成

PKPlus は、**EDA (Exploratory Data Analysis)** により、インプットされたローデータから自動的にグループを作成します。また、容易な操作でユーザー独自のグループを作成することも可能です。

PKPlus の利用可能範囲

PKPlus は、製薬企業の臨床研究をはじめ、非臨床薬物動態（薬効薬理、毒性、安全性 等）研究を行う企業、大学の研究室、製薬企業から開発業務を受託する **CRO**、院内 **TDM** を行う病院などで広くご利用いただくことができます。

システム

■ 動作環境

PKPlus は、**Windows7、8、および 10** で動作するように設計されています。またデータ管理のために、リレーショナルデータベース管理システム **Microsoft SQL Server 2014 Express** のインストールが必要です。

■ ライセンスタイプ

ソフトウェアは、使用される方の所属する組織に使用権が許諾されます。その為、ユーザーを指定するライセンス（ネームドユーザーライセンス）とは異なり、組織に属する全ての方が、契約書に記載している「使用場所」を中心とする半径 **50 km**以内のエリアにおいて、ソフトウェアを使用することができます。

• フローティングライセンス

ライセンスサーバーによりライセンス管理が行われ、同じネットワーク上にある **PC** であれば、契約ライセンスの数だけ同時に使用することが可能です。ユーザーが使用を終了すると、そのライセンスが解放され、他の **PC** で使用できるようになります。

• ノードロックライセンス

使用場所にある、特定の **PC**（ライセンス数分）でご利用が可能です。

■ Windows の機能を利用したログイン認証と権限管理

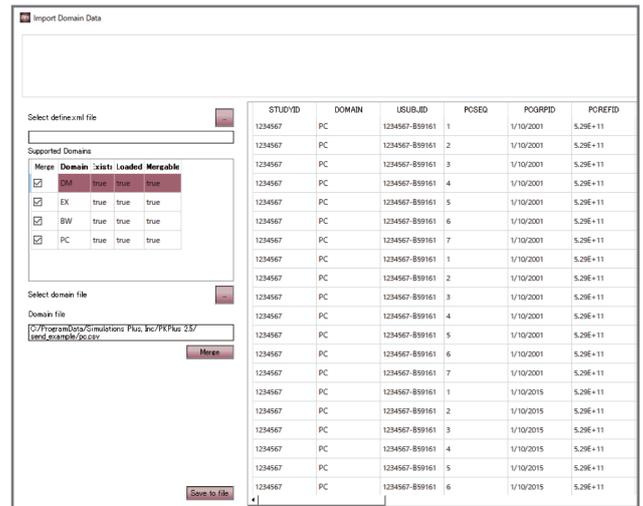
PKPlus にログインする際は、**Windows** ユーザーアカウントのログインパスワードを入力し、その **PC** の使用者であることを認証します。また、**Windows** のローカルグループ機能を利用して、ユーザーを権限の異なる、**Administrators** と **Analysts** の **2** つのグループに分類することで、データ操作に関わる権限管理を行うことができます。

■ バリデーションデータセットによる計算結果の検証

PKPlus は、**21 CFR Part 11** 対応の為に、バリデーション用のデータセットを提供しています。バリデーションデータセットを使用した検証プロセスはバッチファイルの実行により、自動的に実行されます。実行後数分で **24** 種類の解析について、検証プロセスを完了させ、プロセスの完了後は、自動的に検証結果とリファレンスデータの比較を行い、得られた結果に相違がないことをテキストファイルに出力します。

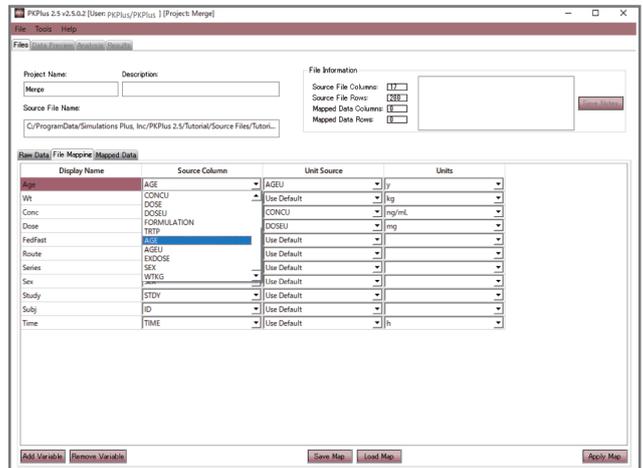
■ データファイルの読み込み

PKPlus は、解析ごとにプロジェクトを作成し、**Excel** などの表計算ソフトウェアで作成をした一般的なデータファイルを読み込み解析を行います。また、右の図のように **PC (Pharmacokinetics Concentration)** ドメインを持つ **CDISC SEND** パッケージと、互換性のある **EX (Exposure)**、**BW (Body Weight)**、**DM (Demographics)** ドメインを読み込んだり、マージすることで解析ファイルとして使用することも可能です。



■ マウス操作を中心とした快適な入力

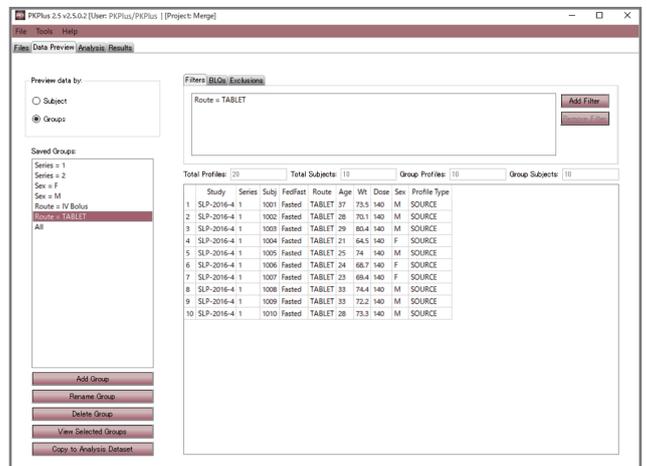
PKPlus では、ほとんどの操作をマウスクリックで行い、キーボード入力をする必要がないため、人為的なミスを抑えて効率的に業務を行うことができます。右の図のように読み込んだデータファイルを **PKPlus** で正しく表示させるために表示名や単位をマッピングをする際もドロップダウンリストに表示された選択肢をクリックして選択するので、入力ミスをすることなく進めることが可能です。



マッピングについては設定を **save** し、次の解析時に再利用することで更に効率的に業務を進めることが可能です。

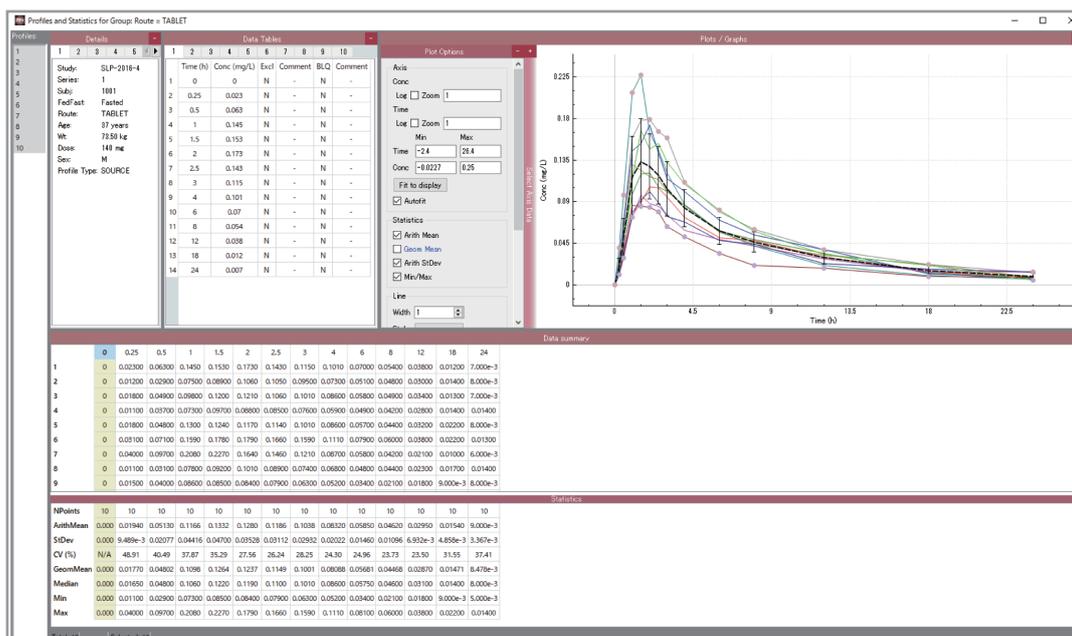
■ 探索的データ解析（EDA）による速やかなデータアクセス

PKPlus では、マッピングされたデータファイルを自動的に解析し、5 個以下の異なる項目を持つデータがある場合（例えば、右の図のように投与経路が **IV Bolus** と **TABLET** の 2 種類があるなど）、自動的にグループ分けを行います。もちろんユーザーが条件を設定してグループを定義することも可能です。その場合、**Filter** や **BLQ**、**Exclusion** を使用して条件を設定します。



■ インタラクティブなデータレビュー画面

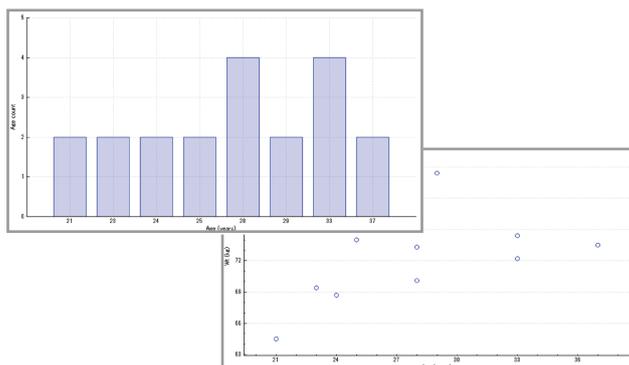
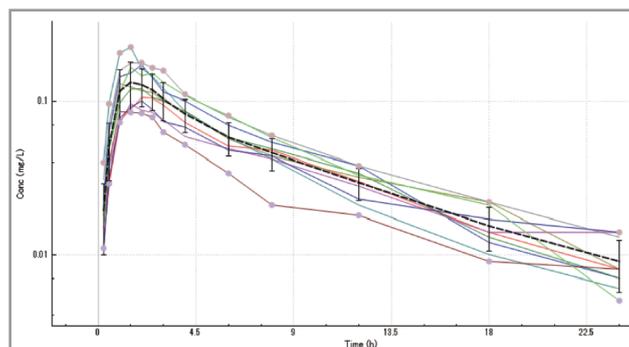
PKPlus は、解析前のデータ確認時や解析後のデータ閲覧時に各プロファイルの詳細、**Conc-Time** データ、プロットされたグラフ、解析パラメータ、統計値などを同一画面上に表示することができます。いくつもウィンドウを開いたり、タブを切り替えたりすることなく一画面で閲覧することができるので、各プロファイルを容易に比較することができます。グラフを一般的な画像ファイル（.jpg、.png 等）として保存することや、サマリーや統計値データをクリップボードにコピーし、**PowerPoint** や **Word** で作成した資料に貼り付けることも可能です。



■ 多様なグラフ、図の描画を可能にするプロット機能

右の図のように、濃度変化の大きい薬物動態を図示する場合、プロットされたグラフを対数変換させ、同じ投与量での個体毎の消失半減期を直線の傾きとして認識したり、投与量の違いによる消失相の変化を視覚的に確認することに役立てることができます。グラフ上に平均値やエラーバー、最小 / 最大値をプロットすることも可能です。

軸の項目を自由に設定し、パラメータの統計を棒グラフや散布図で表示することが可能です。大量のデータから、年齢構成のグラフや、年代ごとの体重比率などの散布図などを速やかに作成することができます。これらのグラフ、図についても画像データとして保存することができるので、効率的に資料作成を行うことができます。



■ ノンコンパートメント解析

PKPlus は、**AUC** 計算方法とターミナルスロープを設定するだけで、容易にノンコンパートメント解析を行うことができます。ターミナルスロープオプションは **Auto**、**Fixed**、**None** が用意されており、**Auto** を選択した場合、**PhUSE** のホワイトペーパーで提案されている、**3** つの項目を全て満たす最適なポイント数を自動で判断します。

ノンコンパートメント解析では、以下のパラメータが算出されます。

- **AUCinf** • **AUClast** • **AUCextr%** • **AUMCinf** • **AUMClast** • **AUCBkExt**
- **Cmax** • **Tmax** • **Clast** • **Tlast** • **Vz (VzF)** • **CL (CLF)** • **MRTinf**
- **Thalf** • **LAMZ**

0 時～**12** 時、**12** 時～**18** 時など範囲を指定すれば **Partial** の **AUC**、**AUMC** を算出することも可能です。また、定常状態のデータを使用して解析を行った場合は、以下の日内変動パラメータも算出されます。

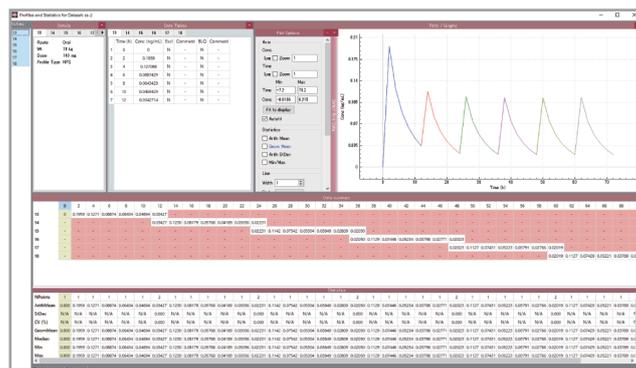
- **CAV**(平均血中濃度) • **PTF**(ピーク値トラフ値変動) • **Swing**(振幅率)

■ コンパートメントモデル解析

1, 2, 3 コンパートメントモデル、線形、非線形を選択して解析することが可能です。各モデルで算出される **CL**、**VC** などのパラメータと共に **AIC (Akaike Information Criterion)** や **SC (Schwarz Criterion)** などの統計指標が算出されますので、それらを比較して最適なモデルを選択することができます。

■ Nonparametric Superposition(NPS)

線形と仮定される投与データの場合、単回投与のデータに複数の項目を設定し、定常状態時の **Conc-Time** データを予測します。早期に定常状態に至る場合でも、規定回数の投与を行うように設定することも可能です。**NPS** によって予測された **Conc-Time** データは、新たなデータセットとして保存され、**NCA** 解析をすることで定常状態の **AUC** を算出することもできます。



■ Multiple Dose Simulation

単回投与のデータに投与計画を追加することで、複数回、複数経路での投与シミュレーションを行うことができます。静注薬による急性期治療から経口薬による維持治療へ移行する際に **Multiple Dose Simulation** を行うことで、最大の治療効果を得ると同時に毒性を最小にする投与量のシミュレーションを行うことができます。**1, 2, 3** コンパートメントモデルそれぞれでシミュレーションを行うことも可能です。

■ 解析結果の保存

解析を行った結果は解析に使用した設定と共に自動的にデータベースに保存され、いつでも確認をすることができます。結果毎にコメントを追加することで、解析結果リストから確認したい結果をすぐに見つけられるようになります。また、不要な結果は削除することもできます。

■ Auto Report

PKPlus では、**Table, Figure, List** から必要な項目を選択するだけで、**PhUSE** に準拠した高品質なレポートを **.docx, .xlsx** 形式で作成することができます。

PKPlus では、以下の **Auto Report** が生成可能です。

- **Individual PK Plots** (**Profile** 毎の **Conc-Time** データとプロット)
- **Mean PK Plots** (全プロファイルの中央値の **Conc-Time** データとプロット)
- **List of Individual PK Concentrations and Times** (**Profile** 毎の投与と **Conc-Time** データ)
- **Summary Table of PK Concentrations** (**Conc-Time** ポイント毎の統計値)
- **List of Individual PK Parameters** (**Profile** 毎の解析された **PK** パラメータ)
- **Summary Table of PK Parameters** (解析された **PK** パラメータの統計値)

■ Custom Report

作成するレポートの **Table, Figure, List** の内容をユーザーが設定することも可能です。

Custom Report では、以下の設定が可能です。

- 表示させるプロファイルデータと解析パラメータ
- レポート内のフォントサイズ、スタイル
- パラメータの有効桁数
- 表示させる統計値
- プロットの種類(**Individual, All, Stastics**)
- 軸のスケール、範囲指定
- プロットのタイトルや **X** 軸、**Y** 軸のラベル入力とフォントサイズ

設定内容は保存し、別の解析データのレポート作成に再利用することが可能です。

■ プロジェクトの **Export / Import**

PKPlus では、他の研究者とのデータ共有を円滑に進めるため、解析に使用した **Raw Data**、設定、結果などの全てを含んだパッケージとしてプロジェクトを **Export** することができます。**Export** されたプロジェクトは **PKPlus** がインストールされた別の **PC** に **Import** することができます。

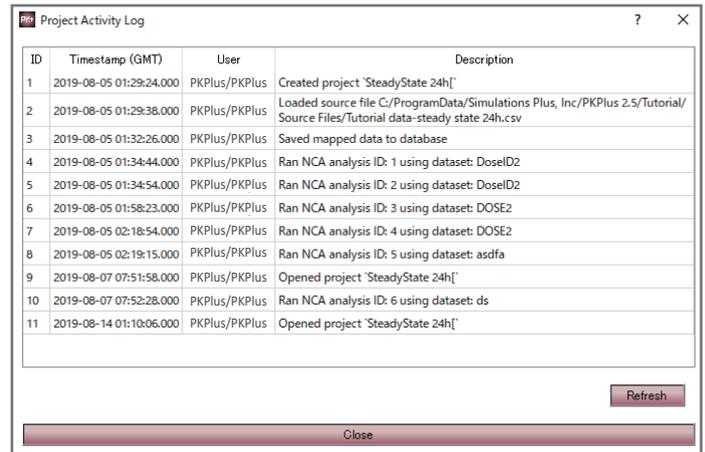
Audit Trail (監査証跡)

プロジェクトログ

PKPlus では、**Audit Trail** (監査証跡) の為、以下の項目を自動的に記録します。

1. 操作を実行した日、時間
2. 操作を行ったユーザー名
3. 操作内容

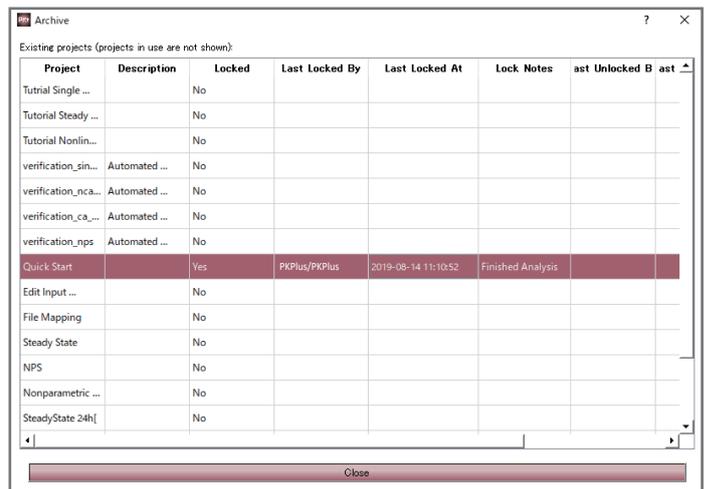
複数のタイムゾーンに渡る監査証跡を保証するために、記録される時間はグリニッジ標準時 (GMT) に基づいています。



ID	Timestamp (GMT)	User	Description
1	2019-08-05 01:29:24.000	PKPlus/PKPlus	Created project 'SteadyState 24h'
2	2019-08-05 01:29:38.000	PKPlus/PKPlus	Loaded source file C:/ProgramData/Simulations Plus, Inc/PKPlus 2.5/Tutorial/Source Files/Tutorial data-steady state 24h.csv
3	2019-08-05 01:32:26.000	PKPlus/PKPlus	Saved mapped data to database
4	2019-08-05 01:34:44.000	PKPlus/PKPlus	Ran NCA analysis ID: 1 using dataset: DoseID2
5	2019-08-05 01:34:54.000	PKPlus/PKPlus	Ran NCA analysis ID: 2 using dataset: DoseID2
6	2019-08-05 01:58:23.000	PKPlus/PKPlus	Ran NCA analysis ID: 3 using dataset: DOSE2
7	2019-08-05 02:18:54.000	PKPlus/PKPlus	Ran NCA analysis ID: 4 using dataset: DOSE2
8	2019-08-05 02:19:15.000	PKPlus/PKPlus	Ran NCA analysis ID: 5 using dataset: asdfa
9	2019-08-07 07:51:58.000	PKPlus/PKPlus	Opened project 'SteadyState 24h'
10	2019-08-07 07:52:28.000	PKPlus/PKPlus	Ran NCA analysis ID: 6 using dataset: ds
11	2019-08-14 01:10:06.000	PKPlus/PKPlus	Opened project 'SteadyState 24h'

プロジェクト管理

作成したプロジェクトは全て記録されており、**Archive** 画面で確認することができます。また、解析が完了したプロジェクトをロックしたり、不要なプロジェクトを削除することもできます。プロジェクトをロックする場合、ロックをした時間やユーザー名が自動で記録され、任意で理由を入力することができます。またプロジェクトのロック解除は特別な権限を持つユーザーのみ行うことが可能です。



Project	Description	Locked	Last Locked By	Last Locked At	Lock Notes	Last Unlocked By	Last
Tutorial Single ...		No					
Tutorial Steady ...		No					
Tutorial Nonlin...		No					
verification_sin...	Automated ...	No					
verification_nca...	Automated ...	No					
verification_ca...	Automated ...	No					
verification_nps	Automated ...	No					
Quick Start		Yes	PKPlus/PKPlus	2019-08-14 11:10:52	Finished Analysis		
Edit Input ...		No					
File Mapping		No					
Steady State		No					
NPS		No					
Nonparametric ...		No					
SteadyState 24h[No					

ユーザーサポート

PKPlus の利用をサポートするために、以下の取り組みを行っています。

- 日本語資料 (マニュアル、チュートリアル、クイックスタートなど) のご提供
- オンサイト、**Web** ミーティングでの概要説明セミナー
- オンサイトでのハンズオントレーニング (弊社 品川オフィスでの開催も可能)

Feb,2020

■お問い合わせ先■

ノーザンサイエンスコンサルティング株式会社

〒060-0005 札幌市中央区北 5 条西 6 丁目 2-2 札幌センタービル

<https://www.northernsc.co.jp/>