

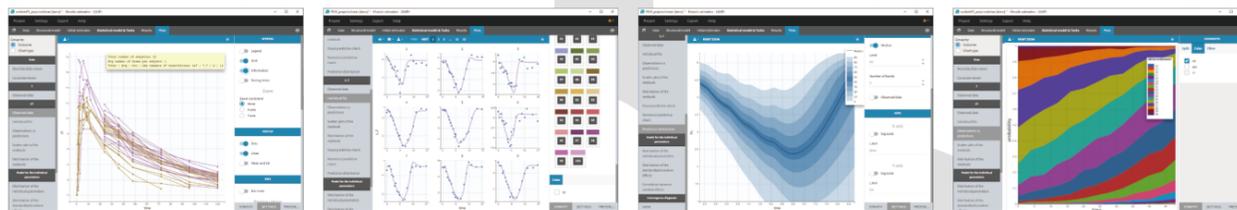
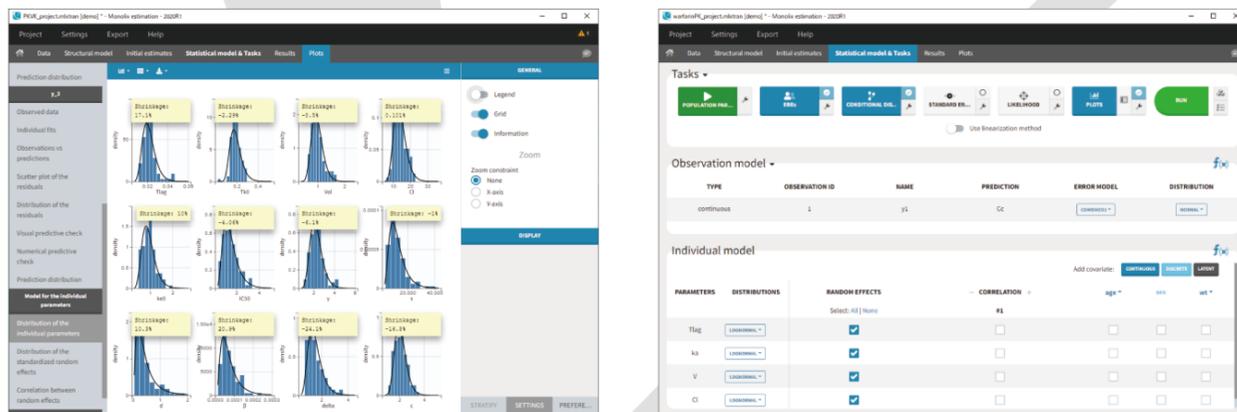
Population PK/PD Modeling Solutions

Monolix Suite

Monolix Suite は、医薬品開発におけるファーマコメトリクス的重要性の高まりを考慮して開発されました。**Monolix Suite** を使用する事で高品質のモデリング結果を速やかに得ることができます。**PKanalix**、**Monolix**、**Simulx** の3つのソフトウェアで **NCA**、コンパートメントモデル解析、**NLME** モデルの開発とパラメータの推定、臨床試験シミュレーションを行うことができます。**Monolix Suite** で解析されたデータは、規制当局 (**FDA**, **EMA**, **PMDA**) への申請データとして利用されています。

Monolix Suite の特長

使いやすさを重視したインターフェイス



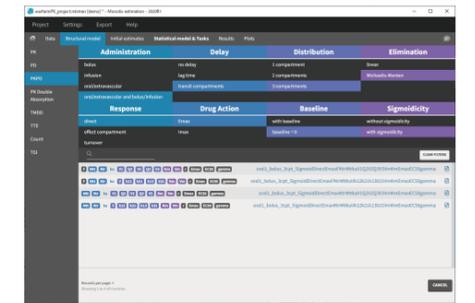
Monolix Suite は、グラフィカルインターフェイスを介して使用することができ、プログラミングを減らしてモデリングや解析に集中できるように設計されています。計算タスクや関連パラメータが分かりやすく表示されているので、容易にパラメータ設定を行うことが可能です。解析結果は表形式のデータと多様なプロットとして視覚化されます。グループを定義することや各個人のプロットを自由にレイアウト表示することができ、プロットの操作なども簡単な操作で行うことが可能です。

各ソフトウェア間のシームレスな連携

Monolix Suite に含まれる **PKanalix**、**Monolix**、**Simulx** は、モデル構築とその後のシミュレーションを継続して行うために統合されたソフトウェアであり、データセット、モデル、パラメータを含めた1つのプロジェクトとして、シームレスに利用することができます。

多種多様なモデルライブラリ

PK や **PD**、**TGI** などのモデルが **20,000** 以上備わっているオープンソースライブラリが提供されています。ライブラリ内のモデルをそのまま解析に利用することができます。**Monolix Suite** にバンドルされているプログラミング言語 **Mlxtran** を使用することで、ライブラリ内の様々なモデルをカスタムすることも可能です。



申請データへの利用実績

Monolix Suite を使用した母集団 **PK**、**PK/PD** 解析データは **FDA** や **EMA**、**PMDA** への申請に利用されており、いくつかの規制ガイドラインにも **Monolix** の名前が記載されています。また、**FDA** からは **Monolix** を使用した論文が複数発表されています。各ソフトウェアやグラフィカルインターフェイスのバリデーションは **Monolix Suite** に搭載されているチェックプログラムを利用して簡単に実行することができます。

ライセンス

組織の大きさ、利用頻度に合わせて以下のライセンス形態から選択することができます。

Named User :

利用者を特定したライセンス形態です。3台の **PC** まで登録して利用することができます。

Floating Token :

利用される方の所属する組織にその使用が許諾されます。組織に所属する方であればどなたでも利用可能です。個人の **PC** からライセンスサーバーにアクセスして利用します。契約している同時利用ユーザー数分の利用が可能です。

Application Server :

アプリケーションサーバーで利用することができるライセンス形態です。使用許諾された組織に所属する方であればどなたでも利用可能で、契約している同時利用ユーザー数分の利用が可能です。同時利用ユーザー数が無制限のライセンスもあります。

NCA、コンパートメントモデル解析ソフトウェア



PKanalix は、シンプルなワークフローを備えたグラフィカルインターフェイスを使用して、臨床・非臨床における **NCA**、コンパートメント解析を効率的に実行するソフトウェアです。血中濃度以外に尿中濃度の解析にも対応しています。PKanalix で作成したプロジェクトは **Monolix** でシームレスに使用する事ができます。

ノンコンパートメント解析

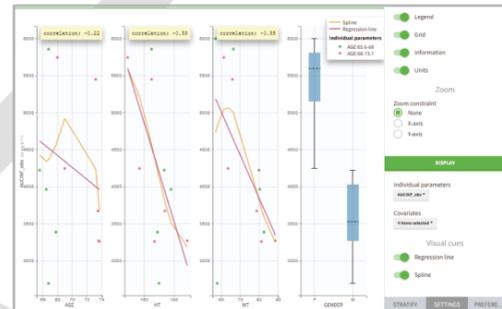
PKanalix では、以下の設定を行うだけで容易にノンコンパートメント解析を行うことができます。

Administration type	投与経路を Intravenous (静脈注射)、 Extravascular (血管外) から選択
Integral method	AUC 、 AUMC の計算手法 (Partial AUC 算出時の内挿手法) の選択
Parameters to compute	算出するパラメータを指定
Acceptance criteria	解析結果の受け入れ基準を設定 (Adjusted R2 、 % extrapolated AUC 、 Span)

解析結果は数値データとプロットで表示されます。プロットは以下の物が表示可能です。

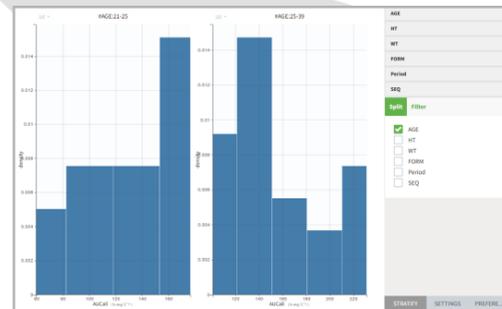
Individual parameters vs covariates

パラメータと共変量 (年齢、性別、体重など) の散布図を表示します。パラメータ間の相関関係を確認する際に利用できます。右の図では **AUCinf_obs** と各共変量の散布図を表示しています。回帰直線やスプライン曲線を表示することや共変量値に基づいてグループを作成し、グループ毎に色分けすることや分割表示することなどができます。



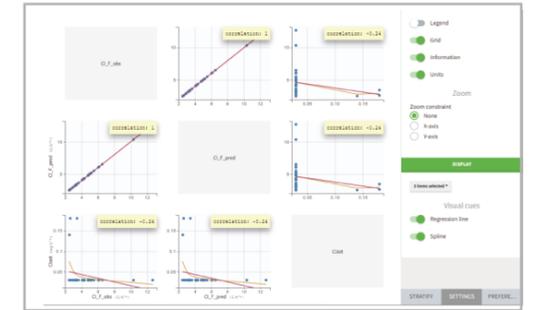
Distribution of the NCA parameters

各パラメータの分布を確率密度関数 (PDF) や累積密度関数 (CDF) で表示します。右の図のように、共変量 (年齢) のグループに分けて分布図を表示させることで、共変量効果を確認することが可能です。



Correlation between individual parameters

図のようにパラメータをペア (**CLF_obs** と **Clast** など) にして、散布図を表示します。これにより各パラメータ間の相関関係を確認することができます。



コンパートメントモデル解析

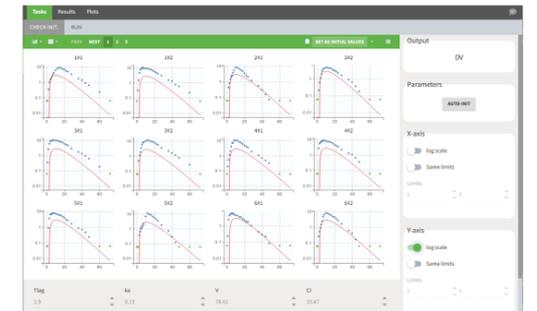
コンパートメントモデル解析を行う場合は以下の設定を行います。

Model

解析に使用する **Model file** は **Monolix suite** で提供されている **PK** ライブラリから選択します。

Initial Value

解析に使用する初期値を設定します。手入力することも可能ですが、適切な初期値を算出させて利用することもできます。



Calculations Settings

コンパートメントモデル解析の計算に影響を与える以下の設定を行います。

Weighting	重みづけを uniform 、 Yobs 、 Ypred 、 Ypred2 、 Yobs2 から選択
Pool fit	オンにすると全てのプロファイルにパラメータを使用してフィット
Method for BLQ	定量下限未満の取扱い方法を zero 、 LOQ 、 LOQ2 、 missing から選択

解析結果は **NCA** と同じく数値データと各プロットが表示されますが、コンパートメントモデル解析の場合、**NCA** で表示されるプロットに加えて以下が表示されます。

Individual fits

図のように測定データと解析結果を重ね合わせて表示します。マウス操作で範囲を指定することで、指定箇所を拡大表示することや各パラメータの値でソートをかけることなどができます。



母集団 PK/PD モデリングソフトウェア



Monolix は、Inria (Institut National de la Recherche en Informatique et Automatique) を中心とした統計やモデリングに関する 10 年間の研究により開発された母集団 PK/PD モデリングソフトウェアです。Lixoft 社が Inria と共同で開発した **Stochastic Approximation Expectation-Maximization (SAEM)** アルゴリズムを利用して非線形混合効果モデルのパラメータ推定、モデル評価を実現します。大手製薬企業や大学で多数利用されており、FDA でも利用されています。

Monolix を使用したモデル開発

Monolix でのモデル開発は以下のタスクを実行します。

データセットの読み込み、構造モデルの選択
母集団パラメータの推定

Empirical Bayes estimates (経験ベイズ推定値) の推定

Conditional distribution (条件付き分布) の推定

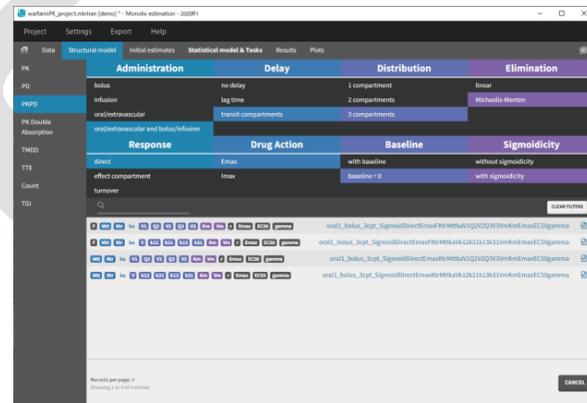
Standard errors (標準誤差) の推定

Likelihood (尤度) の推定

データセットの読み込み、構造モデルの選択

Monolix には、.txt、.csv、.tsv などのファイルが読み込み可能です。また、PKanalix で作成したプロジェクトをシームレスに利用することもできます。データセットの読み込み後、解析に使用する構造モデルを **Monolix suite** で提供されているライブラリから選択します。

Monolix suite のモデルライブラリには、PK、PD、joint PKPD、PK with double absorptions、TMDD、TTE、Count などの 20,000 以上のモデルが提供されています。



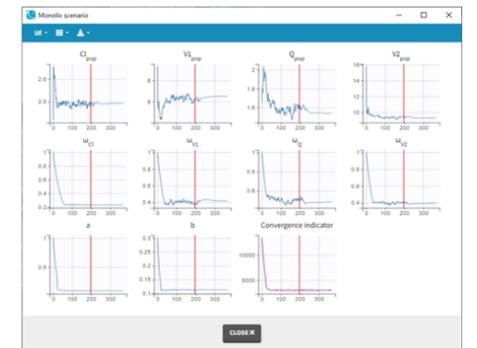
母集団パラメータの推定

Monolix では、尤度を最大化する母集団パラメータを **Stochastic Approximation Expectation Maximization** (確率的期待値最大化法) を用いて算出します。確率的期待値最大化法は単純なモデル、複雑なモデルの両方で非常に効率的であることが示されています。

(https://projecteuclid.org/download/pdf_1/euclid.aos/1018031103)

タスクを実行すると以下のポップアップウィンドウが表示され、アルゴリズムの反復毎に母集団パラメータの推定値の変化を追跡できます。

SAEM アルゴリズムは、各サブプロットの赤い縦線で区切られた 2 つのフェーズに分割されます。最初のフェーズ (**exploratory**) では、アルゴリズムはパラメータ空間を探索し、最尤推定値の近傍に到達します。第 2 フェーズ (**smoothing**) では、推定値は最尤法に向かって安定します。exploratory から smoothing への切り替えは、収束基準に従って行われます。



Empirical Bayes estimates (経験ベイズ推定値) の推定

被験者毎のパラメータ条件付き分布 (推定された母集団パラメータと個々のデータ) を推定します。これらは、被験者毎に最も可能性の高いパラメータ値を表します。

Conditional distribution (条件付き分布) の推定

推定された母集団パラメータと被験者毎のデータがある場合に被験者毎のパラメータ値の不確実性を推定します。

Standard errors (標準誤差) の推定

推定された母集団パラメータの不確実性を推定します。Monolix では、**Fisher Information Matrix** (フィッシャー情報行列) によって決定します。ブートストラップ法を使用して標準誤差を計算するために、R パッケージ **Rsmix (for "R speaks Monolix")** に関数が用意されており、ケースリサンプリングされたデータセットを生成してそれぞれで実行します。

Likelihood (尤度) の推定

Likelihood は、母集団パラメータの推定中に使用される目的関数です。重要度サンプリング、線形化手法を使用して計算します。

モデル診断、構築

各パラメータの推定から得られた結果を診断し、以下の流れで最終モデルの構築を行います。

- 診断プロット生成
- 構造モデルの確認、再設定
- 共変量モデルの評価
- 変量効果間の相関評価
- 最終評価

診断プロットの生成

Monolix ではモデルを診断することに役立つ以下の診断プロットを生成することができます。

Model for the observations

- Individual fits
- Observations vs. predictions
- Scatter plot of the residuals
- Distribution of the residuals

Predictive checks and predictions

- Visual predictive check
- Numerical predictive check
- Prediction distribution

Convergence diagnosis

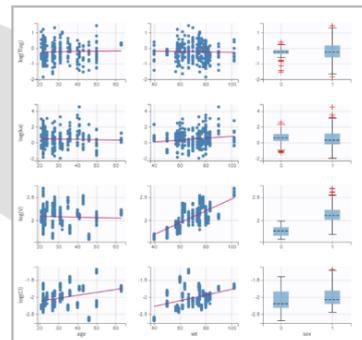
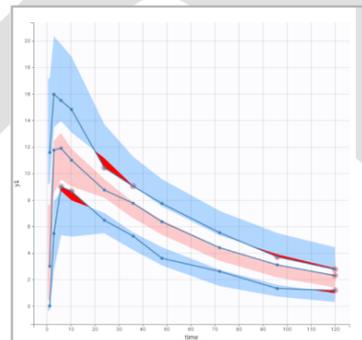
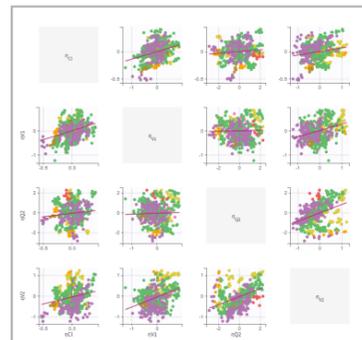
- SAEM
- MCMC(Monte Carlo Markov Chain)
- Importance Sampling

Model for the individual parameters

- Distribution of the individual parameters
- Distribution of the random effects
- Correlation between random effects
- Individual parameters vs. covariates

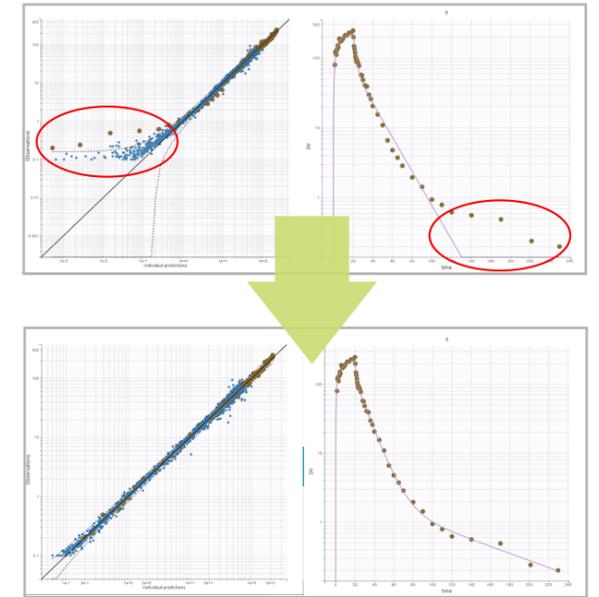
Tasks results

- Likelihood contributions
- Standard errors of the estimates



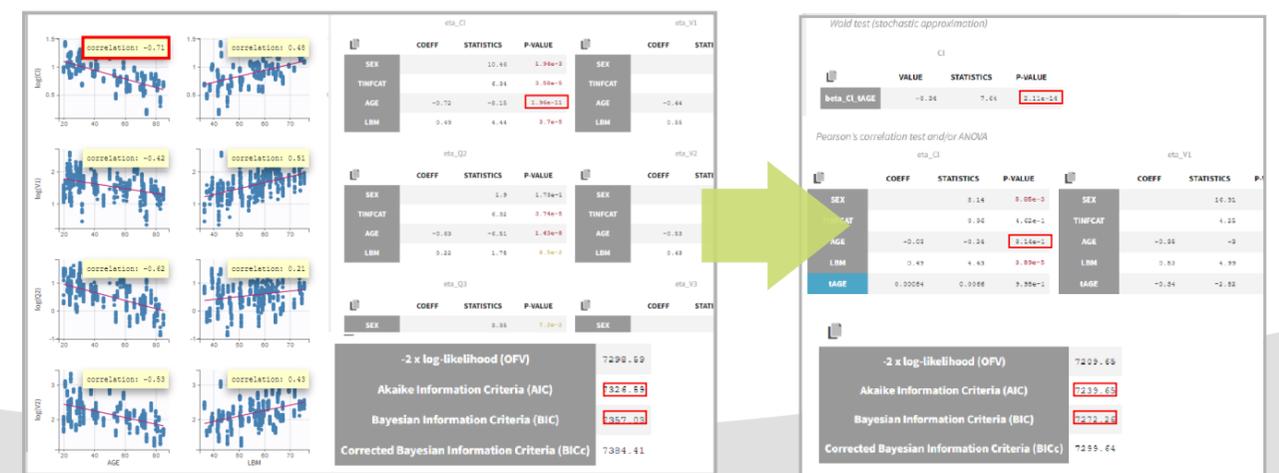
構造モデルの確認、再設定

Observations vs predictions プロットに **90% prediction interval** (予測区間) を表示させ $y = x$ 線の周りに対称的にプロットされていることを確認します。例えば右の図は **2 コンパートメントモデル** を選択して開発されたモデルですが、 $y = x$ 線の周りに対称的にプロットされていません。予測区間から外れている被験者を選択して、**Individual fits** を確認すると、消失段階の **3 番目** の勾配をキャプチャできておらず、**3 コンパートメントモデル** を選択する必要があることが分かります。



共変量モデルの評価

被験者毎のパラメータ分布の定義に有益な共変量を追加すると、変量効果の標準偏差で表される原因不明の個体間変動が減少します。最も強い相関（最も低い **P-VALUE** 値）を持つ共変量を追加して、尤度が向上するかを確認することを繰り返します。下の図では、**CL** と **AGE** の間に最も強い相関があることが分かります。モデルに共変量として **AGE** を追加して各タスクを再度実行します。共変量を追加した結果、**CL** と **AGE** 間の相関がなくなり、また **AIC** や **BIC** が減少したことからモデルが改善されたことが分かります。



同じ手順を繰り返して共変量を追加することでモデルを改善させていきます。

臨床試験シミュレーションソフトウェア



Simulx は、Monolix で構築されたモデルを使用して、ユーザーが設計したシナリオ（投薬計画）を実行することができる臨床試験シミュレーションソフトウェアです。Simulx のシミュレーション結果を活用して、医薬品開発サイクルを短縮する治験戦略の最適化を行うことが可能です。

Simulx を用いた臨床試験シミュレーション

以下の手順で実行します。

- シミュレーション要素（パラメータ、共変量、出力など）の定義
- モデル探索
- シナリオ（治療群）毎のシミュレーション、結果の比較

シミュレーション要素（パラメータ、共変量、出力など）の定義

ユーザーインターフェースを使用してシミュレーションに必要な以下の要素を定義します。

Model (モデル)	Covariates (共変量)	Occasions (時期間変動)
Treatments (投与条件)	Outputs (出力)	Regressors (回帰分析)
Population parameters (母集団パラメータ)		Individual parameters (個体パラメータ)

モデル探索

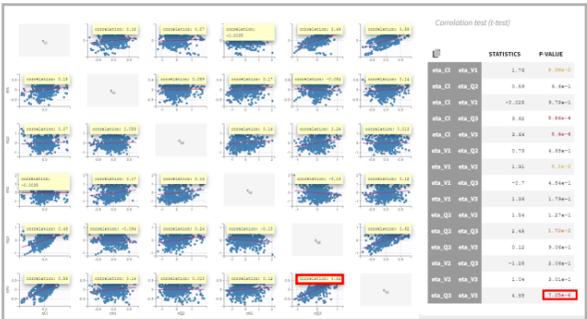
定義した要素（パラメータや投与計画）を個々のデータ毎、もしくは投与計画毎のグループとして探索することでモデルへの影響を確認して、要素を変更することや新たに要素を追加することが可能です。

シナリオ（治療群）毎のシミュレーション、結果の比較

インターフェース上で複数のシミュレーションシナリオ（治療群）を生成してそれぞれの母集団シミュレーションを実行します。目標とする治療結果（**OUTCOME**）や有効性や安全性をはかる評価項目（**ENDPOINT**）を設定して、シナリオ間での結果を比較することで、より成功確率の高い要素やシナリオを得ることが可能です。

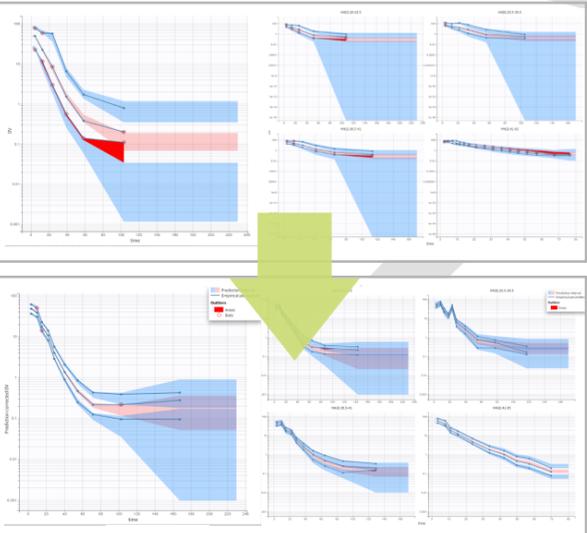
変量効果間の相関評価

共変量と同様に最も有意な個々のパラメータ間の相関モデルに追加して、尤度を向上させます。右の図では **Q3** と **V3** の間に最も強い相関があることが示されています。モデルに **Q3** と **V3** の相関を追加して、**AIC** や **BIC** が減少するか確認します。



最終評価

モデルの最終評価は **Visual Predictive Check** プロットで行います。下の図のように測定データの経験パーセンタイル値のプロットといくつかの予測区間（**10%**, **50%**, **90%**）が表示されます。外れ値がある場合は赤い点と領域で強調表示され、モデルの改善が必要かを確認することができます。共変量や変量効果間の相関評価を行ったことで、ほとんど外れ値がないモデルを構築できたことがわかります。



自動モデル構築

Monolix には、自動でモデル構築を行う機能が搭載されています。

モデルの構築は段階的な共変量モデリング手法である **SCM** と段階的アプローチの条件付きサンプリングを利用した **COSSAC**、共変量効果に適用された **SAMBA** を利用した **covSAMBA - COSSAC** が用意されています。結果（構築された最良のモデル）が青色で強調表示されます。**BICc** や **-2LL** などの基準値でソートをかけることや構築されたモデルを新しいプロジェクトとして利用することも可能です。

Model building results						
	AGE	LEN	SEX	TIMECAT	logMM	logBMI
Iteration 37 * BICc: 6911.46 JLL: 6882.95						
Q1					✓	✓
V1					✓	✓
Q2					✓	✓
V2	✓				✓	✓
Q3					✓	✓
V3					✓	✓
Iteration 1 BICc: 6884.72 JLL: 6765.57						
Q1					✓	✓
V1					✓	✓
Q2					✓	✓
V2					✓	✓
Q3					✓	✓
V3					✓	✓

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/>