

# Plug n' Play PK

# PKPlus™

Powerful, Practical, Affordable



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。

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に加えて、Nonparametric Superposition(NPS)、複数回投与シミュレーションなどのシミュレーション機能が搭載されており、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。

## 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。

## 動作環境

PKPlus は、Windows8、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。

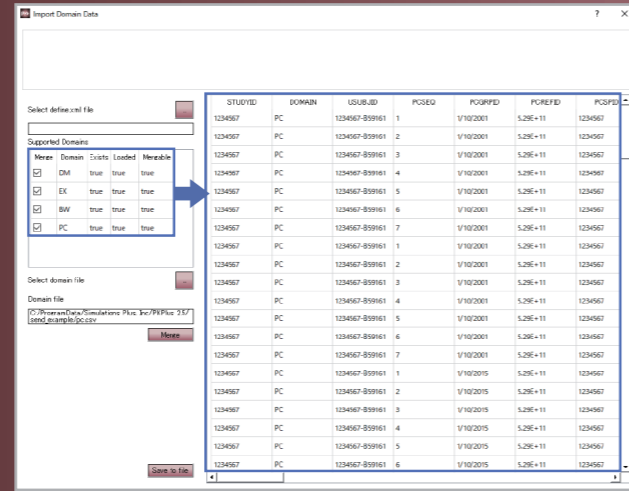
## 特徴

- **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**  
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。
- **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。
- **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。

## 機能詳細（データファイル読み込み～データプレビュー）

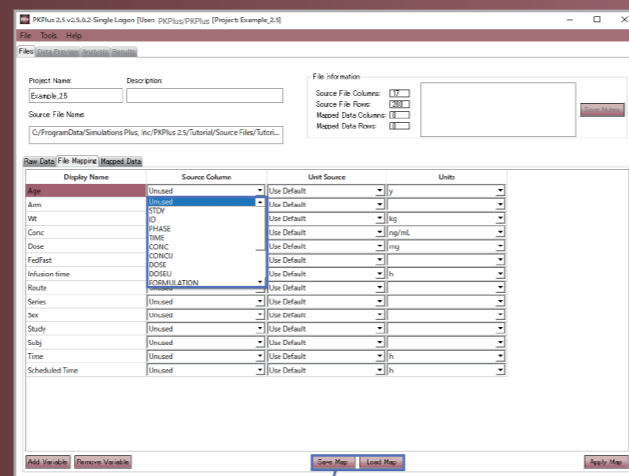
### データファイルの読み込み

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

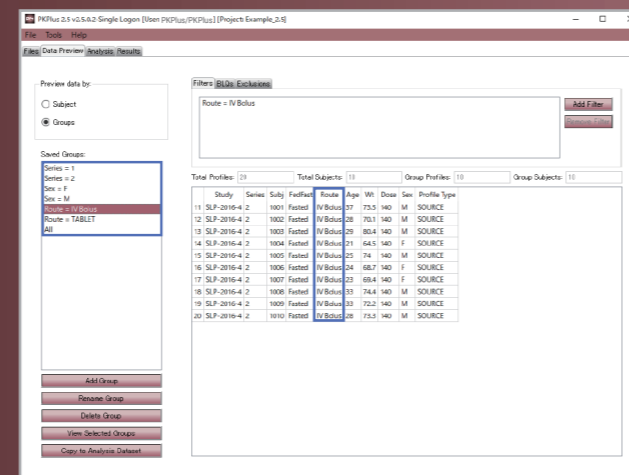
PKPlus では、ほとんどの操作をマウスクリックで行い、キーボード入力をする必要がないため、人為的なミスを抑えて効率的に業務を行うことができます。右の図のように読み込んだデータファイルを PKPlus で正しく表示させるために表示名や単位をマッピングをする際もドロップダウンリストに表示された選択肢をクリックして選択するので、入力ミスをすることなく進めることが可能です。



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。

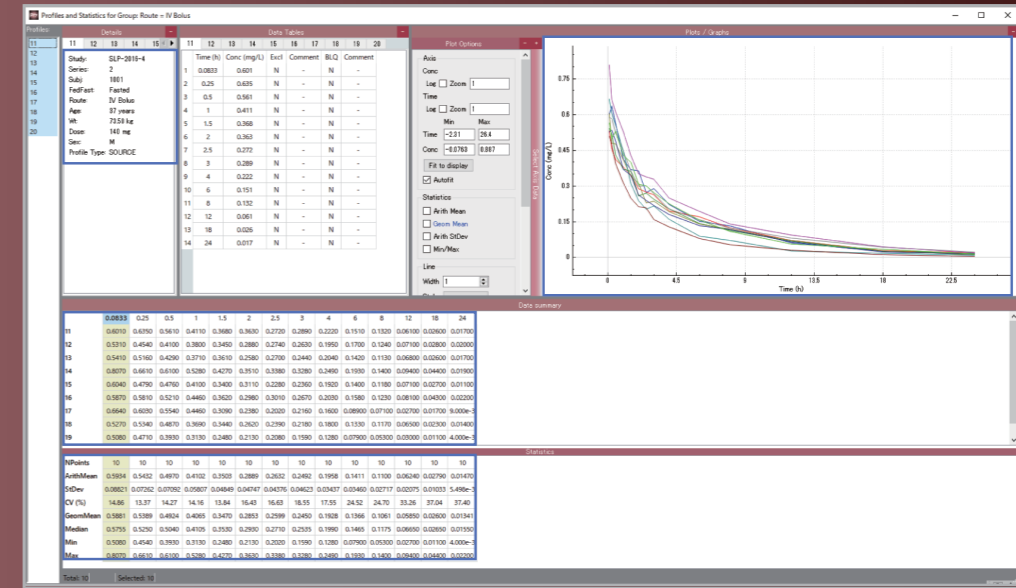
### 探索的データ解析 (EDA) による速やかなデータアクセス

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。



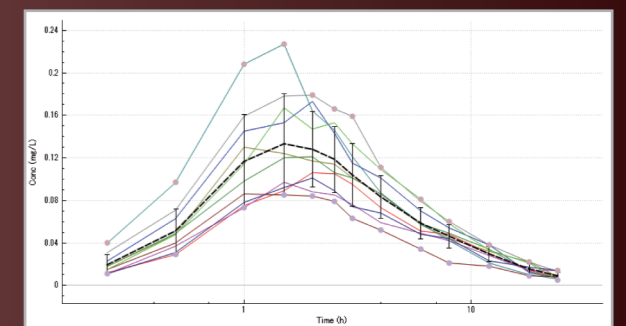
### インタラクティブなデータプレビュー画面

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、Microsoft PowerPoint や Word で作成した資料に貼り付けることも可能です。

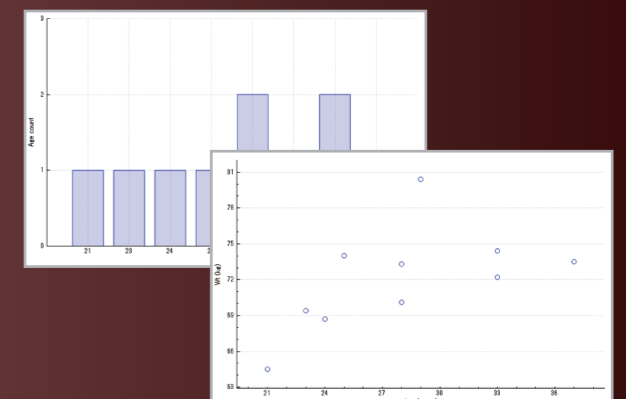


### 多様なグラフ、図の描画を可能にするプロット機能

右の図のように、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。



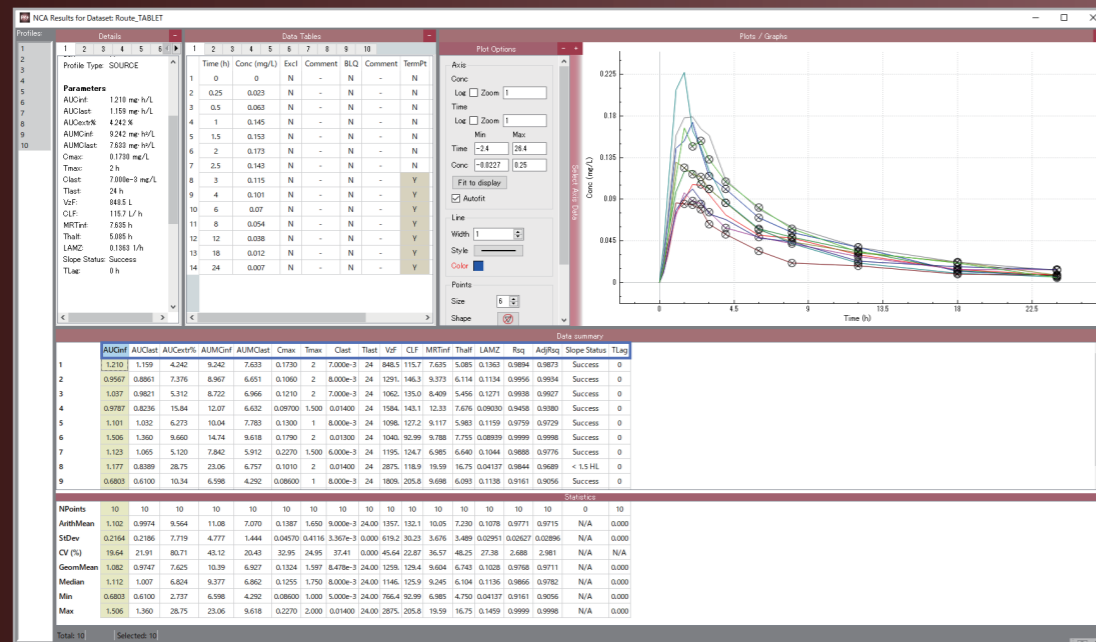
## 機能詳細 (解析)

### 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
- Cmax
- Tmax
- Clast
- Tlast
- Vz (VzF)
- CL (CLF)
- MRTinf
- Thalf
- LAMZ

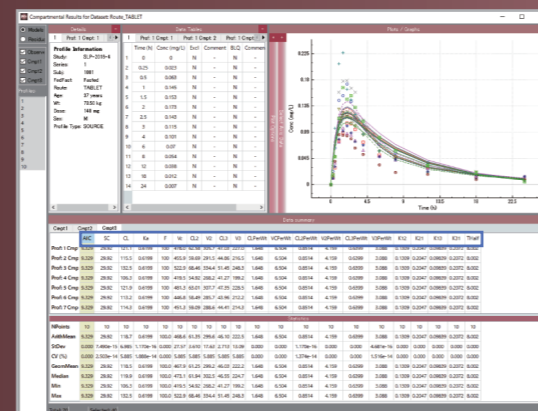


0 時～12 時、12 時～18 時など範囲を指定すれば **Partial** の AUC、AUMC を算出することも可能です。また、定常状態のデータを使用して解析を行った場合は、以下の日内変動パラメータも算出されます。

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

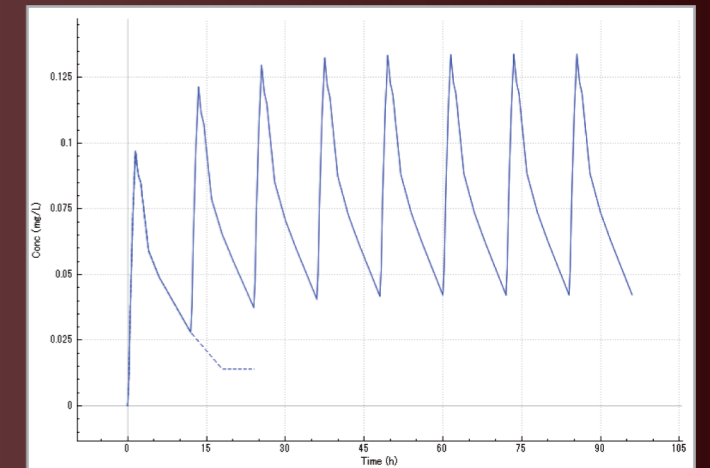
### コンパートメントモデル解析

コンパートメントモデル (1, 2, 3) 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。



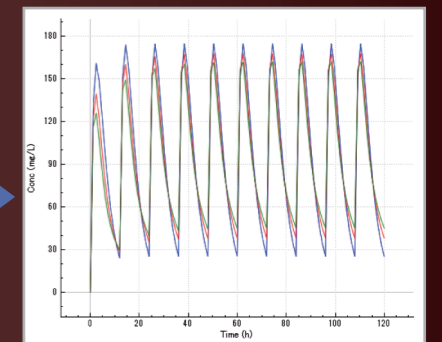
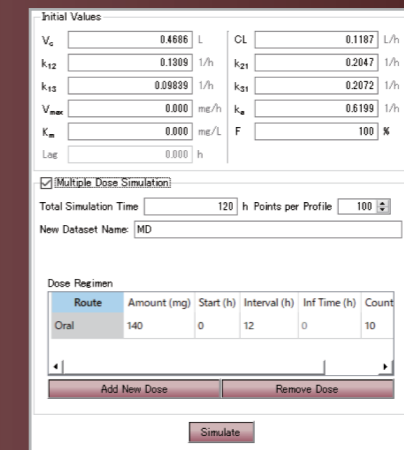
### Nonparametric Superposition (NPS)

線形と仮定される投与データの場合、単回投与のデータを重ね合わせて、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、投与回数を設定することで定常状態に至った後の **Conc-Time** データを予測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。



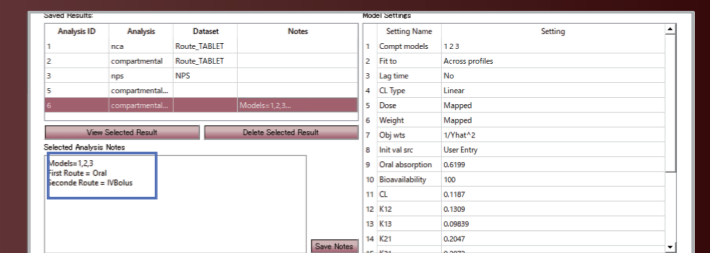
### Multiple Dose Simulation

Vc や CL, Ka などの **Initial Value (初期値)** 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などに **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

全ての実行された解析はモデル設定など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。結果にコメントを追加して、リストから確認したい結果を速やかに見つけられるようにすることも可能です。また、不要な結果は削除することもできます。



## 機能詳細（レポート作成）

### 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）

※ PhUSE はボランティアによって運営されている非営利団体です。企業間の垣根を越えて、臨床データサイエンティストがデータ、統計、レポート作成に関するアイデアや技術の共有を行っています。世界約 40 カ国に 9,700 人を超える会員がおり、FDA, EMEA, CDISC などの規制当局、標準化団体に対する業界の声となっています。

### Custom Report

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、研究者間のデータ共有を円滑に進めるため、解析に使用した Raw Data、モデル設定、解析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ファイルを Export することができます。Export されたプロジェクトファイルは PKPlus がインストールされた別の PC に Import して利用することができます。

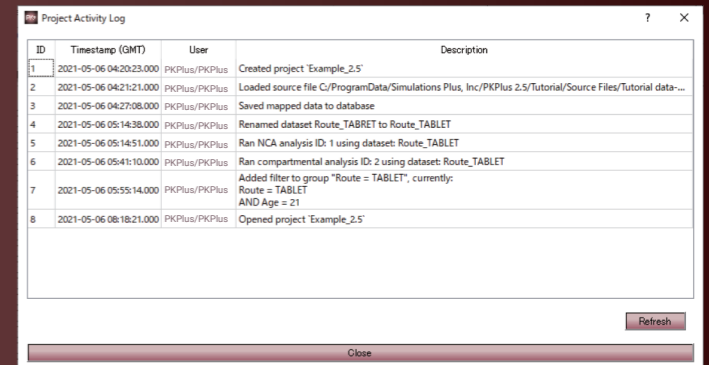
## Audit Trail（監査証跡）

### プロジェクトログ

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

- 操作を実行した日、時間
- 操作を行ったユーザー名
- 操作内容

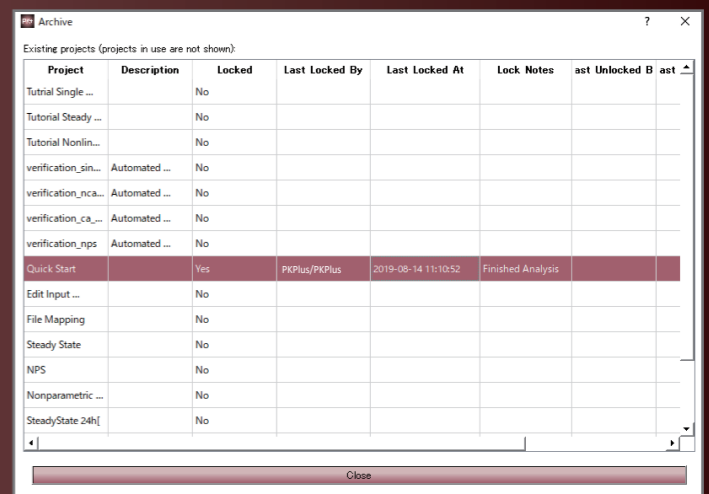
複数のタイムゾーンに渡る監査証跡を保証するために、記録される時間はグリニッジ標準時 (GMT) に基づいています。



ID	Timestamp (GMT)	User	Description
1	2021-05-06 04:20:23.000	PKPlus/PKPlus	Created project 'Example_2.5'
2	2021-05-06 04:21:21.000	PKPlus/PKPlus	Loaded source file C:/ProgramData/Simulations Plus, Inc/PKPlus 2.5/Tutorial/Source Files/Tutorial data...
3	2021-05-06 04:27:08.000	PKPlus/PKPlus	Saved mapped data to database
4	2021-05-06 05:14:38.000	PKPlus/PKPlus	Renamed dataset Route_TABRET to Route_TABLET
5	2021-05-06 05:14:51.000	PKPlus/PKPlus	Ran NCA analysis ID: 1 using dataset: Route_TABLET
6	2021-05-06 05:41:10.000	PKPlus/PKPlus	Ran compartmental analysis ID: 2 using dataset: Route_TABLET
7	2021-05-06 05:55:14.000	PKPlus/PKPlus	Added filter to group "Route = TABLET", currently: Route = TABLET AND Age = 21
8	2021-05-06 08:18:21.000	PKPlus/PKPlus	Opened project 'Example_2.5'

### 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
- オンライン、Web ミーティングでの概要説明セミナー
- オンライン、Web ミーティングでのハンズオントレーニング

こちら からクイックスタートなどを閲覧いただけます。



## Simulations Plus 社製品

ロゴをクリックしていただくと各製品の概要ページが閲覧いただけます。

### GastroPlus®

ヒトや動物における、静脈、経口、口腔内、眼、経鼻、経肺、経皮、筋肉内、関節内、各投与時の薬物吸収に関する予測を行う薬物動態シミュレーションソフトウェアです。創薬の初期から開発まで広く利用することが可能であり、国内外の製薬企業をはじめ、大学、公的研究機関、各国の規制当局(FDA、EMA、PMDA)でも利用されています。

### ADMET Predictor®

175 を超える ADMET 物性値を分子構造から予測することができるソフトウェアです。ユーザーデータに基づいた予測モデルを構築することやリード化合物の同定から最適化など幅広く利用いただくことができます。

### DDDPlus™

米国薬局方 (UPS) のパドル法、バスケット法、フロースルー法、回転ディスク法による *in vitro* での製剤の崩壊および溶出をシミュレーションするソフトウェアです。

### MembranePlus™

シミュレーションを通して、*in vitro* における膜透過性試験から重要な情報を明らかにするためのソフトウェアです。

- 製品のトライアルリクエストについては [こちら](#) からご連絡ください -

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

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

May 2021