

## Technical Note テクニカルノート

No.TKsd\_No.07/1 2025-11-30

## Title: Kinetics Modelling の Defaultモードと Optionモード

**Best model selection**

☒ Automatic (This process may take a few minutes)  
☐ Custom

**Optionモード n=1~5 による最適化**

**Initial value**  
☐ y\_initial 1.3 %  
 Alpha initial 1E-10

**End value**  
☐ y\_end 20 %

**Models**  
☐ 1 step  
☒ 1 step + 2 steps  
☐ Allow Negative ratio

**Residual Sum of Squares (RSS)**  
☐ Relative RSS ☐ Weighted RSS

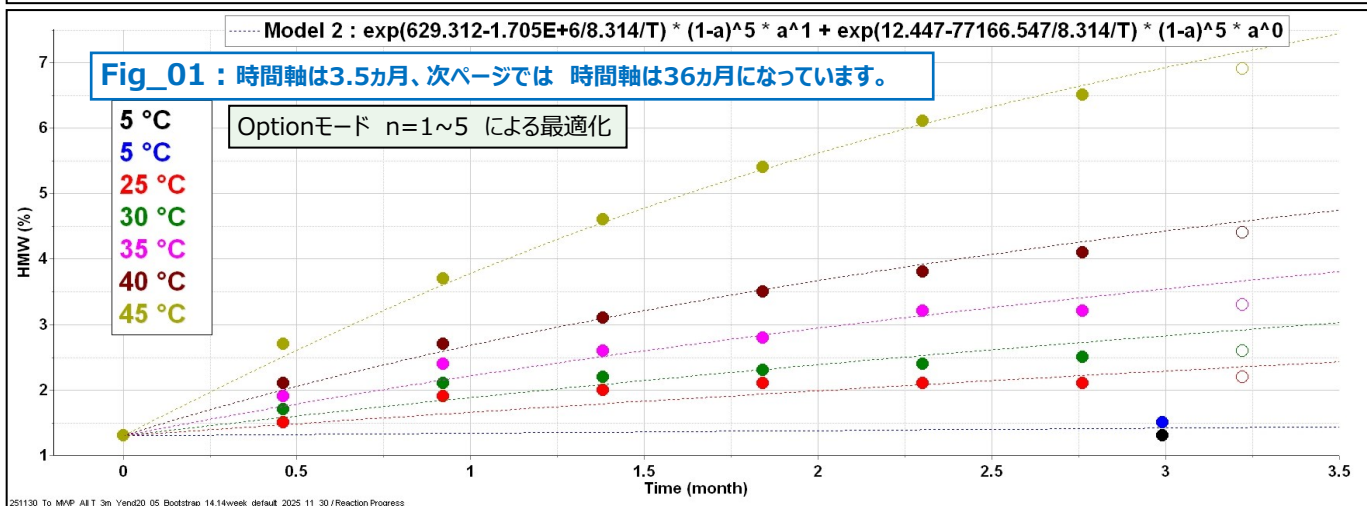
**Automatic Options**  
☐ Default Optimization ☒ Custom Optimization  
☐ Use excluded points for verification  
☒ Remove models beyond parameter recommendations  
☒ Remove lower-performing models  
☒ Remove models where E = 0 kJ/mol

**Advanced Automatic Options**  
☒ add 'n = free' models ☐ Keep previous models  
☒ add 'n = 1' models ☐ Version 6.04  
☐ add 'n = 0' models  
☐ add more concurrent reaction models

**Filters Options**  
   
**Filters for 1 step models**  
☒ no n < 0 ☒ no n > 5  
☐ no n > 1  
**Filters for 2 steps models**  
☒ no n < 1 ☒ no n > 5  
☐ no m > 1

TKsdソフトウェアの操作トレーニングをする時に使用するバイオ医薬品の加速試験データの解析例を紹介します。左図の条件設定画面はKinetics解析をOptionモードにより、n 次の値を1~5の範囲に制限し、反応次数のn次とm次を解析するフリー・モードを選択しています。旧Version6.04ではとくにn次の数値を決めることはせず、広い範囲の数値を対象としていました。一般的にはモデルとして得られたn次の値は0~5次ぐらいになっていました。TKsdソフト旧Versionを使用してきたユーザは使い慣れたOptionモードを選択し、左の赤破線のような条件設定をすると思います。Kinetics解析のスタートしてから5,6分後にFig\_01が表示されます。

KineticsモデルはModel2がベスト・スコアとして選ばれ、step1の反応次数n1=5, m1=1, step2はn2=5, m2=0となりました。得られたモデルの反応曲線は実測データと良くフィットしているように見えますが、これを評価する方法がBootstrapによる予測バンド解析です。



**Best model selection**

☒ Automatic (This process may take a few minutes)  
☐ Custom

**Defaultモードによる最適化**

**Initial value**  
☐ y\_initial 1.3 %  
 Alpha initial 1E-10

**End value**  
☐ y\_end 20 %

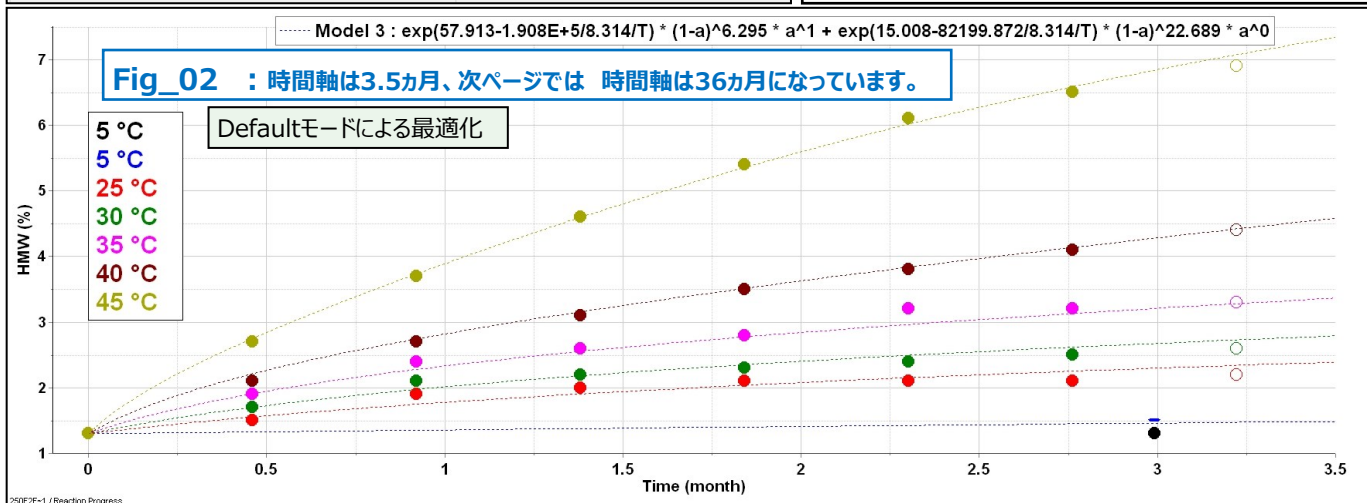
**Models**  
☐ 1 step  
☒ 1 step + 2 steps  
☐ Allow Negative ratio

**Automatic Options**  
☒ Default Optimization ☐ Custom Optimization  
☐ Use excluded points for verification  
☒ Remove models beyond parameter recommendations  
☒ Remove lower-performing models  
☒ Remove models where E = 0 kJ/mol

Fig\_01はKinetics解析をDefaultモードにより、n,m次数の値に制限しない得られたモデルから反応曲線と実測データの関係を表示しています。

**Fig\_01とFig\_02はどちらのモデルが良いのでしょうか？**

Fig\_01とFig\_02を比較して、どちらのモデルが妥当性があるのか検証するには、Bootstrap計算により、予測バンドを解析します。得られた予測バンド95%の帯域幅や各温度条件による予測バンドの状況・分布をグラフ上で比較することにより、直感的に良否が判断できるようになります。



## Technical Note テクニカルノート

No.TKsd\_No.07/2 2025-11-30

## Title: Kinetics Modelling の Defaultモード と Optionモード

Fig\_01はKinetics解析をOptionモードにより、n 次数の値を1~5の範囲に制限して得られたモデルから予測バンド95%を解析した結果です。Fig\_02はKinetics解析をDefaultモードにより、n 次数の値を制限しないで得られたモデルから予測バンド95%を解析した結果です。なお、この事例では5℃の温度条件の検証データがないと仮定し、25℃~45℃の温度条件で14.4週目の実測データを検証データとしました。

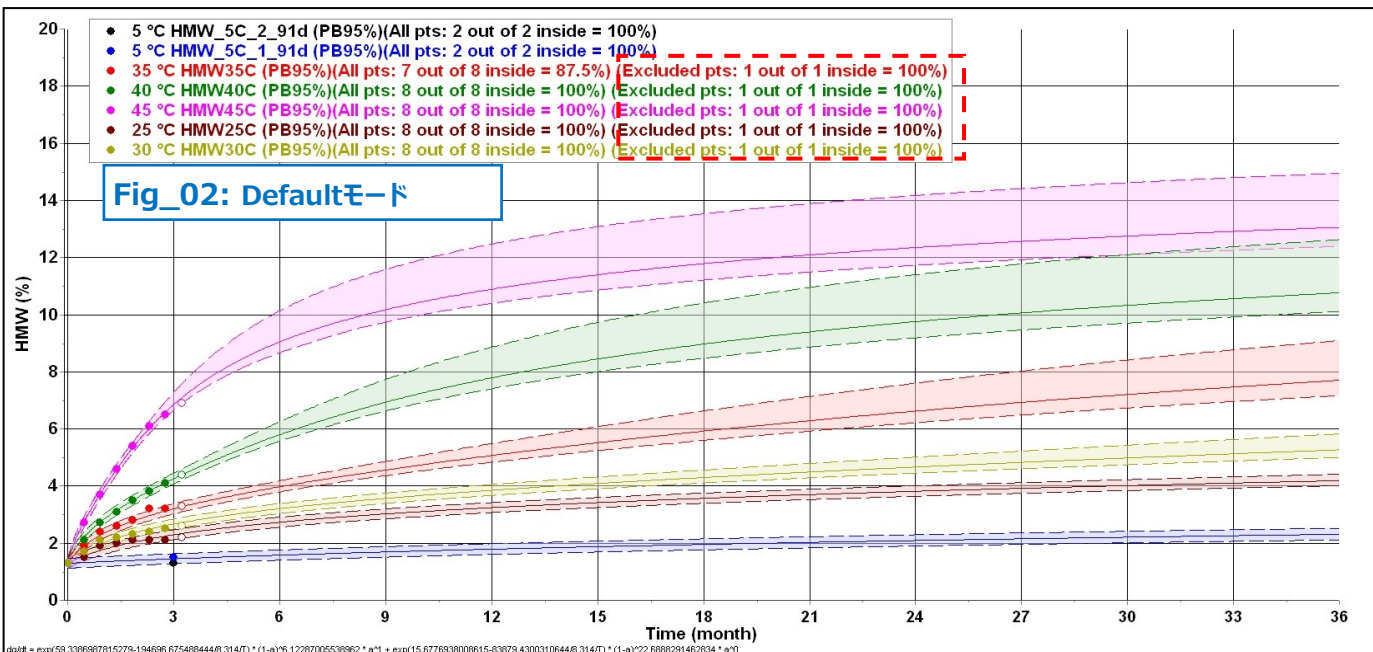
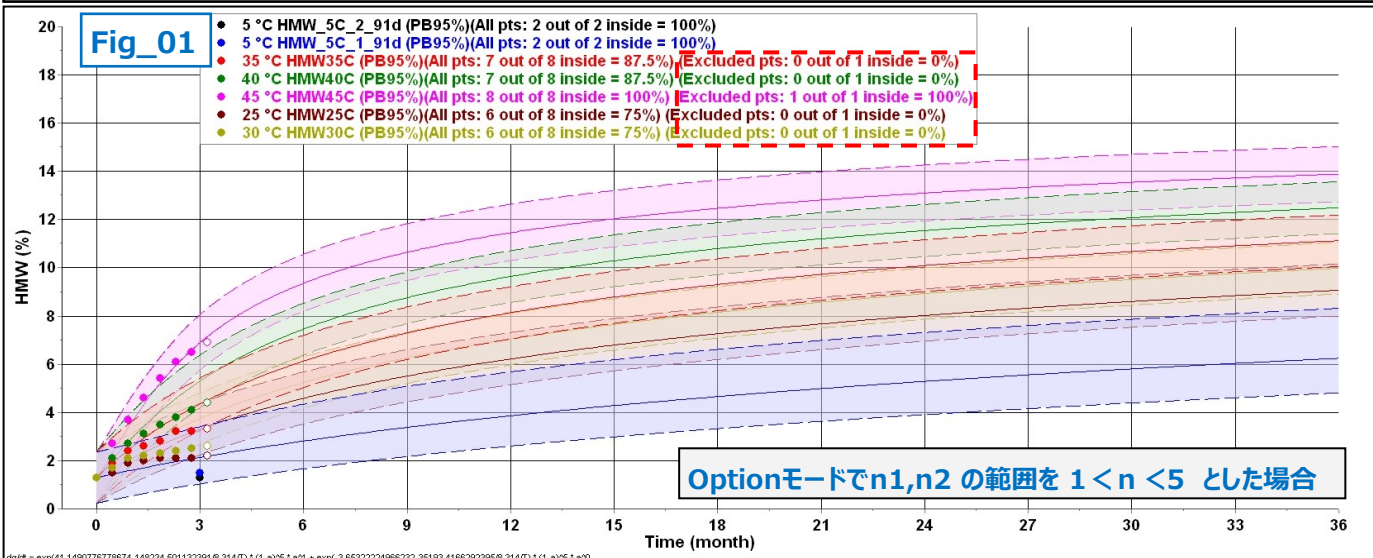
両者のどちらが精度の高い予測が可能であるかは、25, 30, 35, 40, 45℃の98日後の5点の検証データが予測バンド95%の帯域に包含される率で評価するとします。Fig\_01は検証データ5個のうち1個が包含され、その比率は20%です。同じくFig\_02の包含率は100%です。実測データの39個がモデルから得られた予測バンド95%の帯域の包含率はFig\_01が89.3%、Fig\_02は96.9%になります。

その理由とはともかくとして、**Fig\_02のDefaultモードが圧倒的に予測精度が良いことになります。**

また予測バンド95%の帯域の広さ(狭さ)を比較すると、5℃,25℃,30℃の温度水準ではFig\_02が圧倒的にFig\_01より狭くなっています。帯域幅が狭い方が予測精度が高くなるので、この事例ではFig\_01とFig\_02のグラフを眺めるだけで予測精度の良否が判断できます。

両モードの違いはn 次項の数値がFig\_01が1~5、Fig\_02がn次項の制限しない(Defaultモード)とした場合です。

次ページに両者のモデルのパラメータや回帰式と実測データとのRSS(残差平均和)などを詳細に比較して見ます。



この事例はAKTSがTKsdソフトウェアのトレーニングを行うときに使用するバイオ医薬品の実測データを使用しています。5℃の等温条件で3年間におよぶ9個の検証データがあります。なおTKsdのVersion7の新設のDefaultモードによるKinetics計算は、予測精度を重視した考え方で開発されています。

Palmetrics

〒357-0038 埼玉県飯能市仲町127-20 リバーサイド飯能202

株式会社パルメトリクス はんのう研究室

電話 042-978-8655 FAX 042-978-8664



## Technical Note テクニカルノート No.TKsd\_No.07/3 2025-11-30

## Title: Kinetics Modelling の Defaultモードと Optionモード

Table\_01の①Defaultは90日間の実測データ39個と検証データ5個による解析結果です。3つの解析事例で最もRSS値が低い値です。また実測データの予測バンド95%の帯の包含率は96.9%、検証データの包含率は100%です。（但し検証データは4カ月未満）

Table\_01の②Optionはn 次数を1の値に制限した場合です。RSS値は0.383と①に比較して1.5倍です

実測データの予測バンド95%の帯の包含率は91.1%、検証データの包含率は100%です。（但し検証データは4カ月未満）

Table\_01の③Optionはn 次数を1~5の値に制限した場合です。RSS値は0.619と①に比較して2.4倍です

実測データの予測バンド95%の帯の包含率は89.3%、検証データの包含率は20%です。

OptionモードでKinetics解析を行う場合のn 値の範囲を選ぶ場合、RSS値や実測と検証データのPB95%の包含率についてDefaultモードの値と比較して、Defaultの場合に比較して遜色のない範囲にとどめ、その妥当性に留意することが必要です。一方、Defaultで解析した場合、その目的は予測精度向上のためであり、n,m 次数の反応モデルの意味を考えること自体には意味がないとお考え下さい。

Table\_1 : Kinetics解析モード ①Default~②③④Optionの比較 ベストは結果論としては④ですが、①であっても良い

Kinetics 計算モード	Table No.	Fig_ No.	期間(月) データ数	RSS	Ratio	n1	m1	$\Delta E_1$ kJ/mol	n2	m2	$\Delta E_2$ kJ/mol	実測データ PB95%	検証データ PB95%
①Default	2	01	3/39	0.254	-	6.123	1	194.7	22.689	0	83.9	96.9%	100%
②Option	3	03	3/39	0.383	0.918	1	0	190.2	1	0	65.3	91.1%	100%
③Option	4	02	3/39	0.619	-	5	1	170.5	5	0	77.2	89.3%	20%
④Option	5	06	3/39	0.247	0.419	4.608	0.599	185.7	10	0	90.3	98.2%	100%

Table\_2 : DefaultモードによるKinetics解析 実測データによる予測モデルのトップ

Model Table Options		Statistic Parameters					Kinetic Parameters (step 1)					Kinetic Parameters (step 2)					Other Parameters		
#	<<	wAICc+wBIC (%)	w AICc (%)	w BIC (%)	Nb param	Nb points	RSS	E1 (J/mol)	ln(A1*) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*) (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha aging 1(-) Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1	
11	<input checked="" type="checkbox"/>	89.95	80.45	99.45	5	39+Bootstrap	2.54E-1	1.947E+5	59.339	6.123	1 *	83879.43	15.678	22.689 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	
9	<input checked="" type="checkbox"/>	5.8	11.44	1.53E-1	6	39	2.29E-1	2.059E+5	67.905	13.919	2.581	89800.638	18.027	21.047 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	
9	<input checked="" type="checkbox"/>	3.7	7.02	3.92E-1	5	39	2.523E-1	1.908E+5	57.913	6.295	1 *	82199.872	15.008	22.689 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	
1	<input checked="" type="checkbox"/>	5.45E-1	1.09	3.82E-3	7	39	2.393E-1	1.823E+5	54.304	1 *	0.538	90044.363	18.237	15.439	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 * 0.163	

Table\_3 : Optionモードでn 値を1~5の範囲とした場合のKinetics解析

Model Table Options		Statistic Parameters					Kinetic Parameters (step 1)				Kinetic Parameters (step 2)				Other Parameters				
#	<<	wAICc+wBIC (%)	w AICc (%)	w BIC (%)	Nb param	Nb points	RSS	E1 (J/mol)	ln(A1*) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*) (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha aging 1(-)	Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
3	<input checked="" type="checkbox"/>	99.35	99.94	98.76	5	39	3.826E-1	1.665E+5	45.783	1 *	0 *	61912.202	9.239	1 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	0.927
4	<input checked="" type="checkbox"/>	6.46E-1	5.65E-2	1.24	5	39+Bootstrap	6.405E-1	1.902E+5	54.696	1 *	0 *	65274.559	10.425	1 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	0.918
1	<input checked="" type="checkbox"/>	8.52E-10	7.45E-11	1.63E-9	3	39	1.827	96041.295	19.725	3.227	0 *	-	-	-	-	1E-10 *	1.3 *	20 *	-
2	<input checked="" type="checkbox"/>	1.12E-12	4.1E-13	1.84E-12	4	39	2.239	352.95	-35.721	1 *	0 *	83655.935	14.756	1 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	-

Table\_4 : Optionモードでn 値=1と設定した場合のKinetics解析

Model Table Options		Statistic Parameters					Kinetic Parameters (step 1)				Kinetic Parameters (step 2)				Other Parameters			
#	<<	wAICc+wBIC (%)	w AICc (%)	w BIC (%)	Nb param	Nb points	RSS	E1 (J/mol)	ln(A1*) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*) (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha aging 1(-) Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
	<input checked="" type="checkbox"/>	100	100	100	4	39	6.19E-1	1.705E+6	629.311	5 *	1 *	77166.547	12.447	5 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *
	<input checked="" type="checkbox"/>	8.77E-4	1.44E-3	3.17E-4	5	39	1.025	62376.046	6.505	1 *	0 *	1.938E+6	692	1 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	0.942
	<input checked="" type="checkbox"/>	6.94E-7	2.36E-7	1.15E-6	3	39	1.827	96041.295	19.725	3.227	0 *	-	-	-	-	1E-10 *	1.3 *	20 *
	<input checked="" type="checkbox"/>	2.97E-20	2.24E-21	5.72E-20	4	39+Bootstrap	10.167	1.482E+5	41.149	5 *	1 *	35193.417	-3.653	5 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	-

Table\_5 : Optionモードでn 値を1~10の範囲とした場合のKinetics解析 検証データによる評価ではベストモデル

#	<<	wAICc+wBIC (%)	w AICc (%)	w BIC (%)	Nb param	Nb points	RSS	E1 (J/mol)	ln(A1* (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2* (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha aging 1(-)	Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
4	<input checked="" type="checkbox"/>	96.85	94.11	99.59	7	39+Bootstrap	2.48E-1	1.828E+5	54.251	4.5	0.569	88950.565	18.228	10 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	0.449
3	<input checked="" type="checkbox"/>	3.08	5.78	3.85E-1	7	39	2.471E-1	1.857E+5	55.459	4.608	0.599	90318.257	18.682	10 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	0.419
2	<input checked="" type="checkbox"/>	6.79E-2	1.08E-1	2.75E-2	6	39	3.271E-1	4.538E+5	159.291	9.546	1.909	84019.94	15.368	10 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	-

TKsd\_Version7から追加されたDefaultモードのKinetics解析は予測精度を確保する上で重要です。

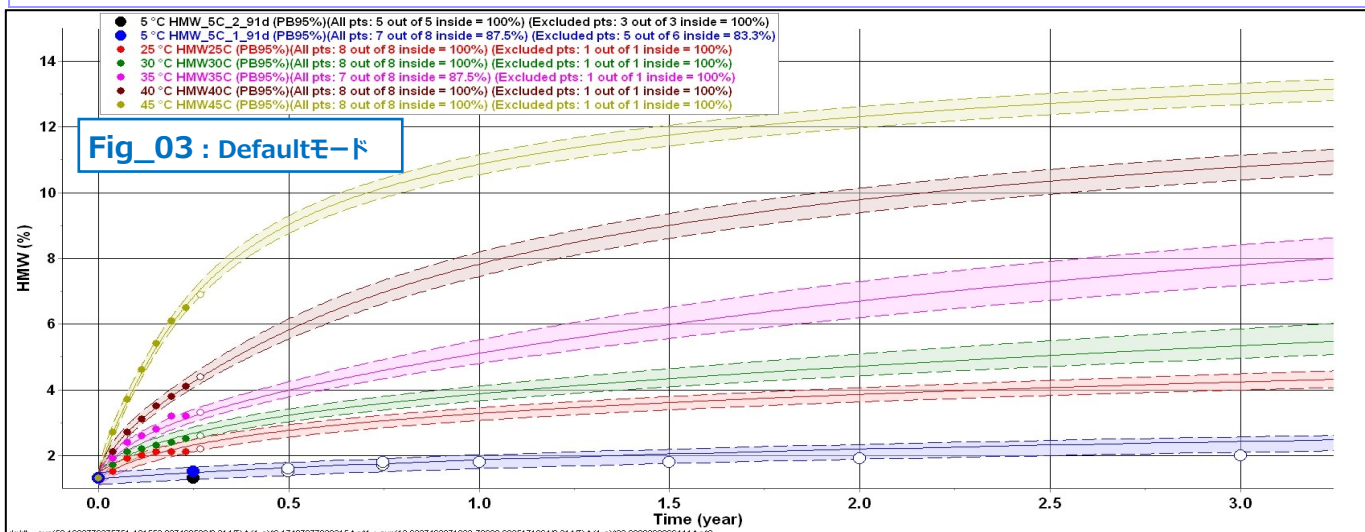
多くの加速試験データ・セットを比較しながら大局的に見る場合は、n 次数の値をある範囲に絞るためにOptionモードを使用することになります。この場合はモデル（回帰式）と実測値のRSS値がDefaultモードに近い数値になることを確認しながら実施すべきです。

②Optionの事例(Table\_3)のようにモデルの1次項がn=1になっています。RSS値もDefaultモードの①に比較して1.5倍程度です。

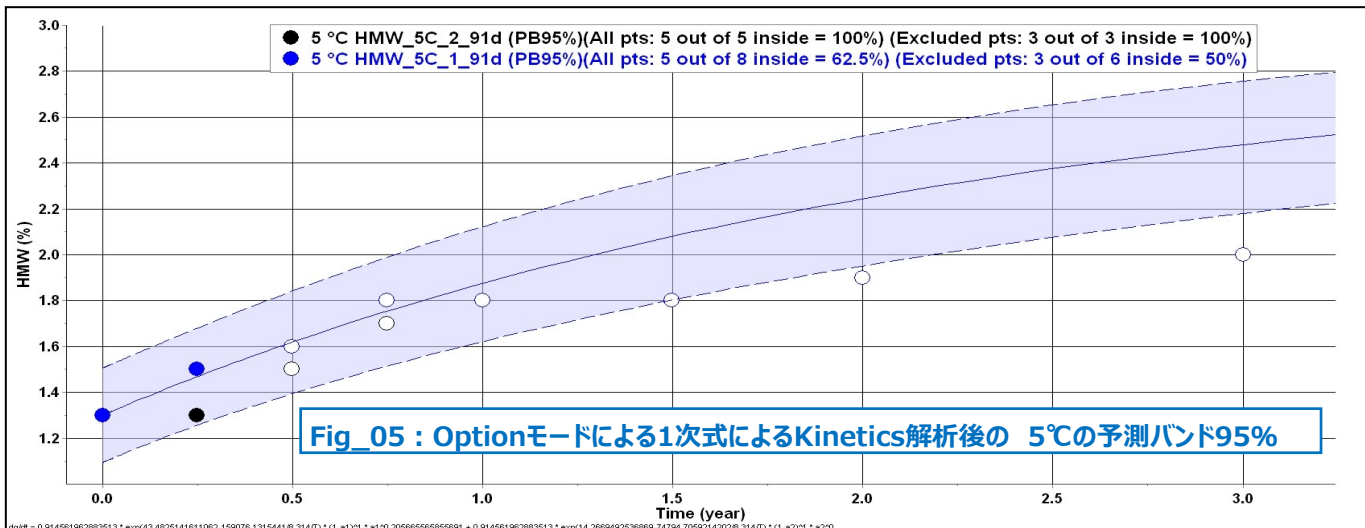
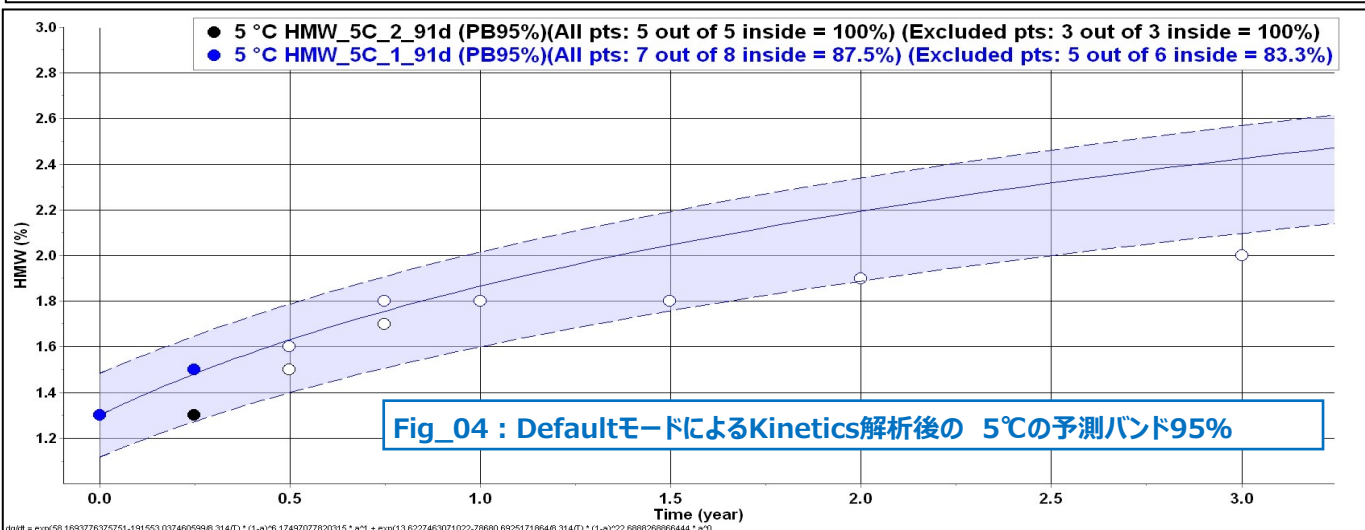
①と②を比較してどちらが正しいか？となると、検証データの存在が非常に重要になってきます。Table\_1の①と②検証データの包含率はともに100%ですが、検証データは経過時間がわずかに3.5ヵ月後のデータであり、目的とする5℃の検証データも一切ありません。包含率が100%だからと言ってそのまま信用できることにはなりません。幸い、5℃の温度条件は3年間に及ぶ9個の検証データがあるので次ページで比較します。結果的にはDefaultモードを超えるモデルはTable\_5のモデルです。これが断定できるのは、実測データによるモデル式を得て2.5年後になります。データ1個当たりのRSSで評価するとTable\_2とTable\_5は同等であり、他のモデルよりはよくフィットしています。

# Technical Note テクニカルノート No.TKsd\_No.07/4 2025-11-30

## Title: Kinetics Modelling の Defaultモードと Optionモード



Fig\_03はDefaultモードで解析したモデルの予測バンド95% (Resampling Residualsモード) です。Fig\_04、05は縦軸スケールをFig\_03の5倍に拡大しています。Fig\_04は5℃の9個の検証データのうち、8個が帯域内に含まれ、**PB95%の包含率が88.9%**です。一方のFig\_05はOptionモードで1次式を想定してモデル探索のトップ・モデル (Table\_3) を使い、予測バンド95%です。9個の検証データのうち、6個が帯域内に含まれ、**PB95%の包含率は66.7%**です。結論としてはDefaultモードのKinetics解析で得られたモデルに軍配が上がりました。n 次項が**6.123**や**22.689** の値に対して化学的な意味を求めるのではなく、実用精度を重視したのがDefaultモードです。





## Technical Note テクニカルノート

No.TKsd\_No.07/5 2025-11-30

## Title: Kinetics Modelling の Defaultモード と Optionモード

DefaultモードでKinetics解析をしたとき、選ばれたモデルはベストなモデルになるのでしょうか？

Kinetics解析のoptionモードは通常は、 $n$  値を  $1 < n < 5$  の範囲で  $n$  値を設定してモデル探索します。もし、 $n$  値を  $1 < n < 10$  としたとき、Defaultモードに似たモデルが選ばれるのではないかと期待して解析したのがFig\_06です。結果は  $n1 = 4.68, m1 = 0.599, n2 = 10, m2 = 0$  となりました。RSS値は0.247で①のDefaultとほぼ同じです。

Fig\_06,07の予測バンド95%の実測データの包含率は98.2%，検証データの包含率は100%になりました。

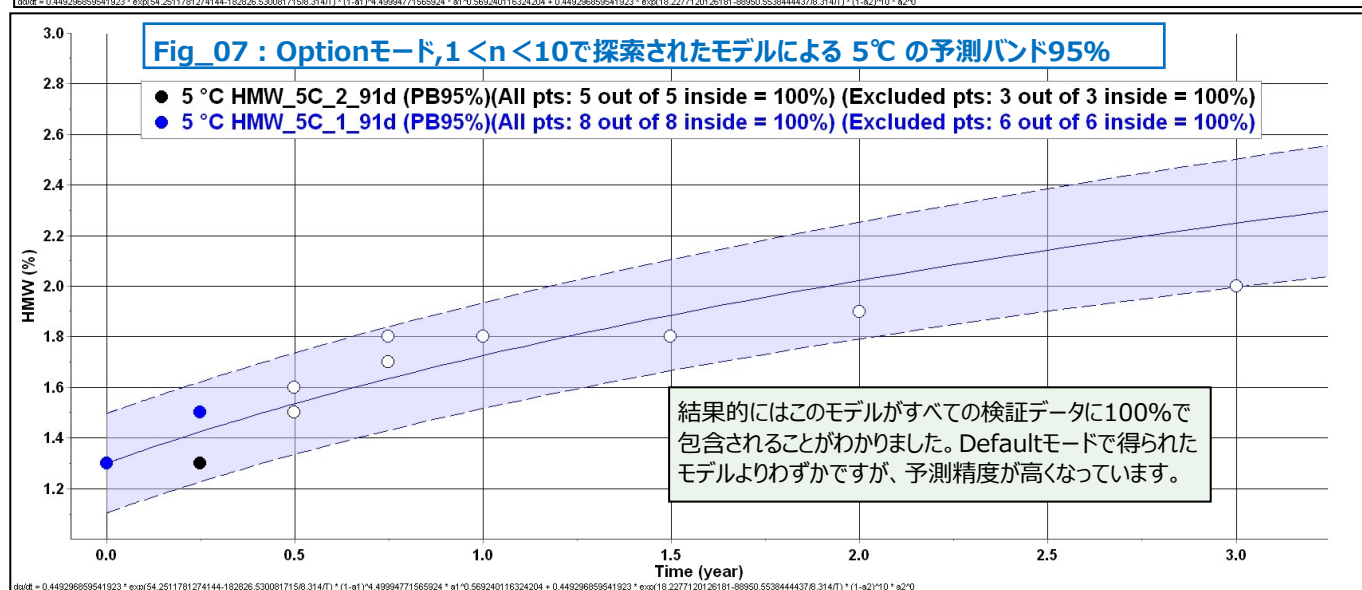
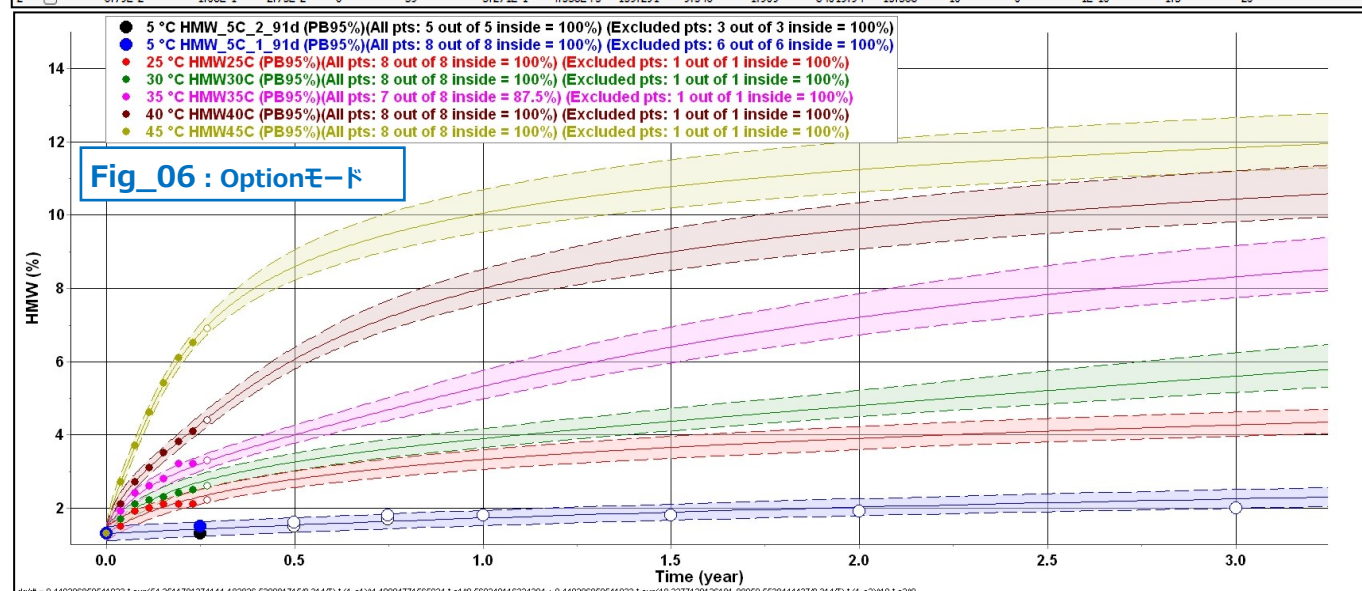
Fig\_04の予測バンド95%の実測データの包含率は96.9%，検証データの包含率88.9%となり、Fig\_04の方がわずかに優れています。

検証データの包含率が100%となるモデルを逆探索することはできません。この事例はたまたま  $n$  値を  $1 < n < 10$  の範囲にして得られた結果です。

Fig\_06,07の5℃におけるPB95%の帯域幅は経過時間が3年で帯域幅が  $\pm 0.25\%$  になっています。Fig\_04のDefaultモードのPB95%帯域も同じ  $\pm 0.25\%$  です。5℃～45℃のすべての温度におけるPB95%の帯域幅はDefaultモードが帯域が狭く、精度が優れています。

もともと実測データから得られた予測バンド95%に対する包含率は、検証データの包含率がどのようになるかは予測できない範疇です。

#	<<	wAICc+wBIC (%)	w AICc (%)	w BIC (%)	Nb param	Nb points	RSS	E1 (J/mol)	ln(A1*s) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*s) (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha aging 1(-)	Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
4	<input checked="" type="checkbox"/>	96.85	94.11	99.59	7	39+Bootstrap	2.48E-1	1.828E+5	54.251	4.5	0.569	88950.565	18.228	10 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	0.449
3	<input type="checkbox"/>	3.08	5.78	3.85E-1	7	39	2.471E-1	1.857E+5	55.459	4.608	0.599	90318.257	18.682	10 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	0.419
2	<input type="checkbox"/>	6.79E-2	1.08E-1	2.75E-2	6	39	3.271E-1	4.538E+5	159.291	9.546	1.909	84019.94	15.368	10 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	-



検証データを含めて、モデル式を探索し、検証データの包含率が高い%値になるモデルを確認することにより、モデルを選択するときの判定基準となります。ただし、加速試験の実測データが得られた時点では実測値以降の検証データが未だ得られていません。検証データが得られて初めて予測精度の評価が可能になります。