

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 End value

y_initial 1.3 % y_end 20 %

Alpha initial 1E-10

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

Select all filters Unselect all filters

Filters for 1 step models

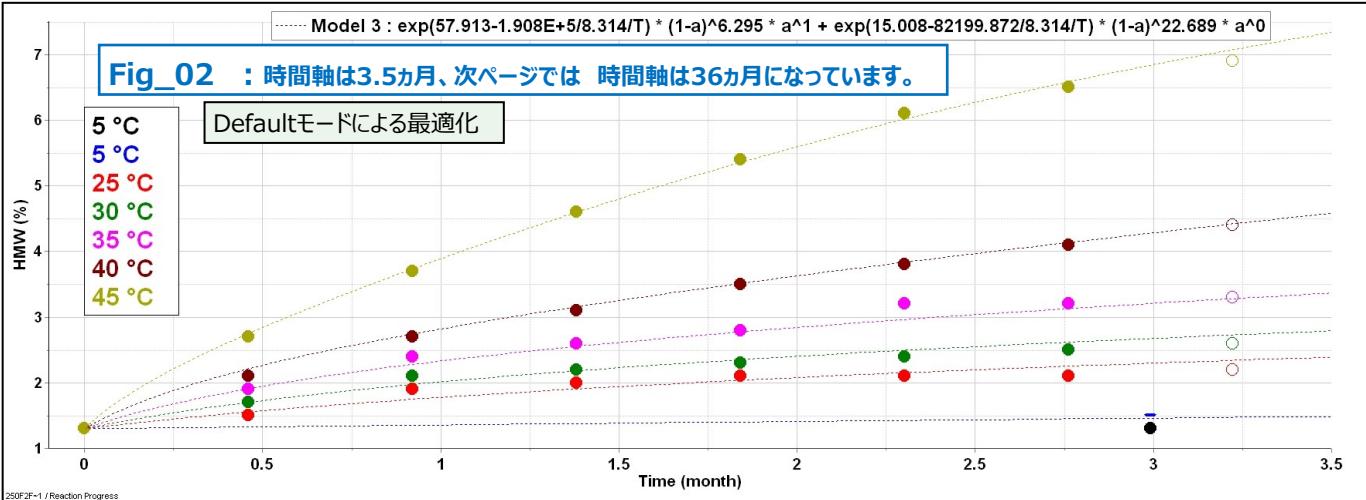
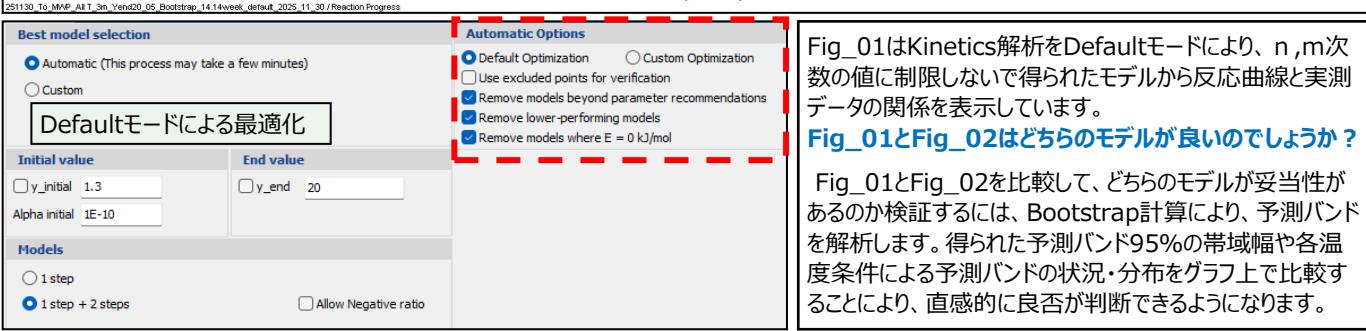
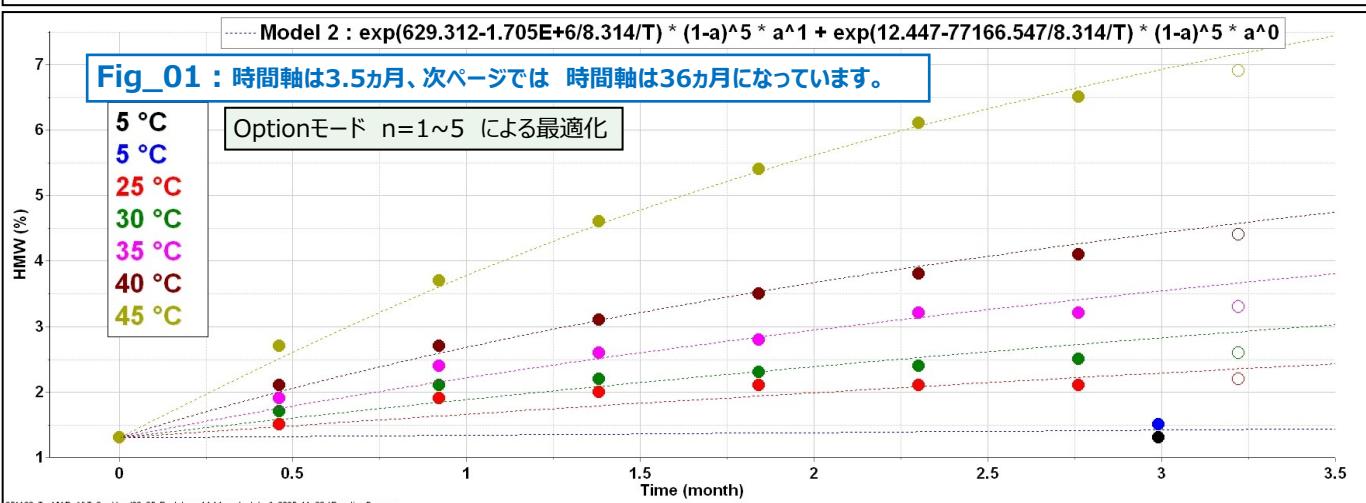
no n < 0 no n > 5 no m > 1

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。



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°Cの温度条件の検証データがないと仮定し、25°C~45°C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°Cの98日後の5点の検証データが予測バンド95%の帯域に含まれる率で評価するといいます。Fig_01は検証データ5個のうち1個が含まれ、その比率は20%です。同じくFig_02の包含率は100%です。

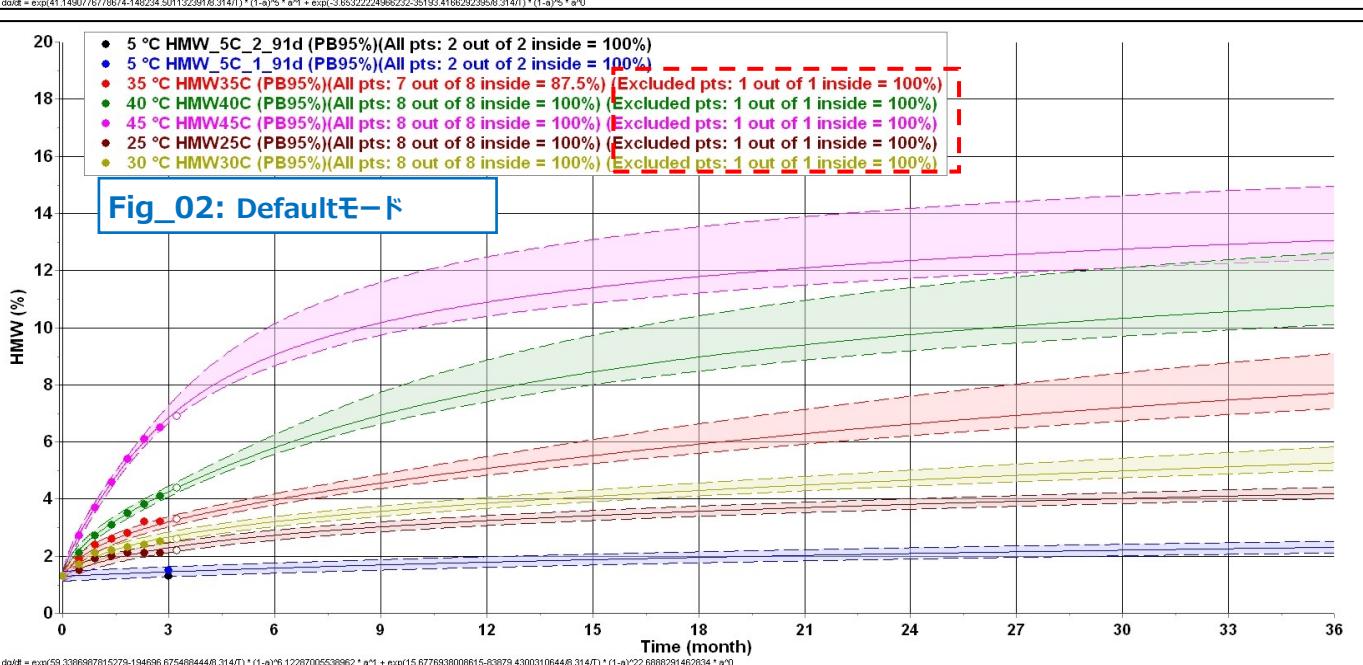
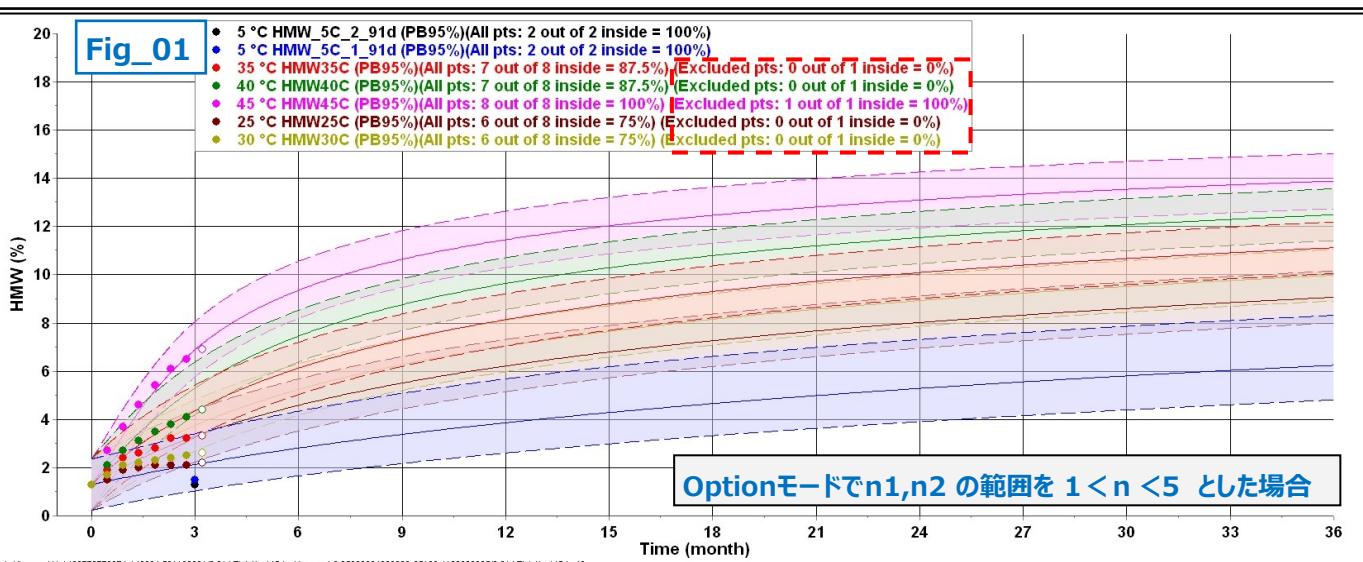
実測データの39個がモデルから得られた予測バンド95%の帯域の包含率はFig_01が89.3%、Fig_02は96.9%になります。

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°C, 25°C, 30°C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°C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。

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	ΔE_1 kJ/mol	n2	m2	ΔE_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*s) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*s) (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha aging 1(-) Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
11	□	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 *
10	□	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	□	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	□	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*s) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*s) (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha aging 1(-) Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
3	□	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 *
4	□	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 *
1	□	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	□	1.12E-12	4.1E-13	1.84E-12	4	39	2.239	352.95	2.712	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*s) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*s) (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha aging 1(-) Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
2	□	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 *
3	□	8.77E-4	1.44E-3	3.17E-4	5	39	1.025	62376.04	6.505	1 *	0 *	1.938E+6	692	1 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *
1	□	6.93E-7	2.36E-7	1.15E-6	3	39	1.827	96041.295	19.725	3.227	0 *	-	-	-	-	1E-10 *	1.3 *	20 *
4	□	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 *	20 *

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*s) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*s) (-)	n2 (-)	m2 (-)	Alpha aging 1(-) Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1
4	□	96.85	94.11	99.59	7	39+Bootstrap	2.484E-1	1.828E+5	54.251	4.5	0.569	88950.565	18.228	10 *	0 *	1E-10 *	1.3 *	20 *
3	□	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 *
2	□	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次式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。

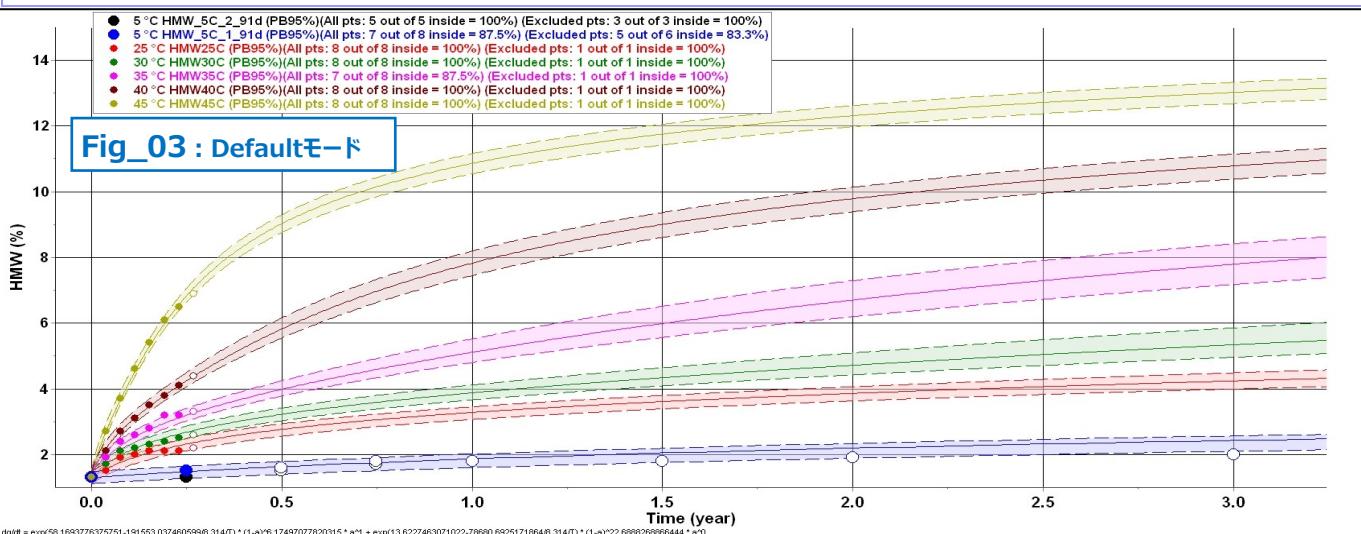
②Optionの事例(Table_3) のようにモデルの1次項がn=1になっています。RSS値もDefaultモードの①に比較して1.5倍程度です。

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カ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され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。

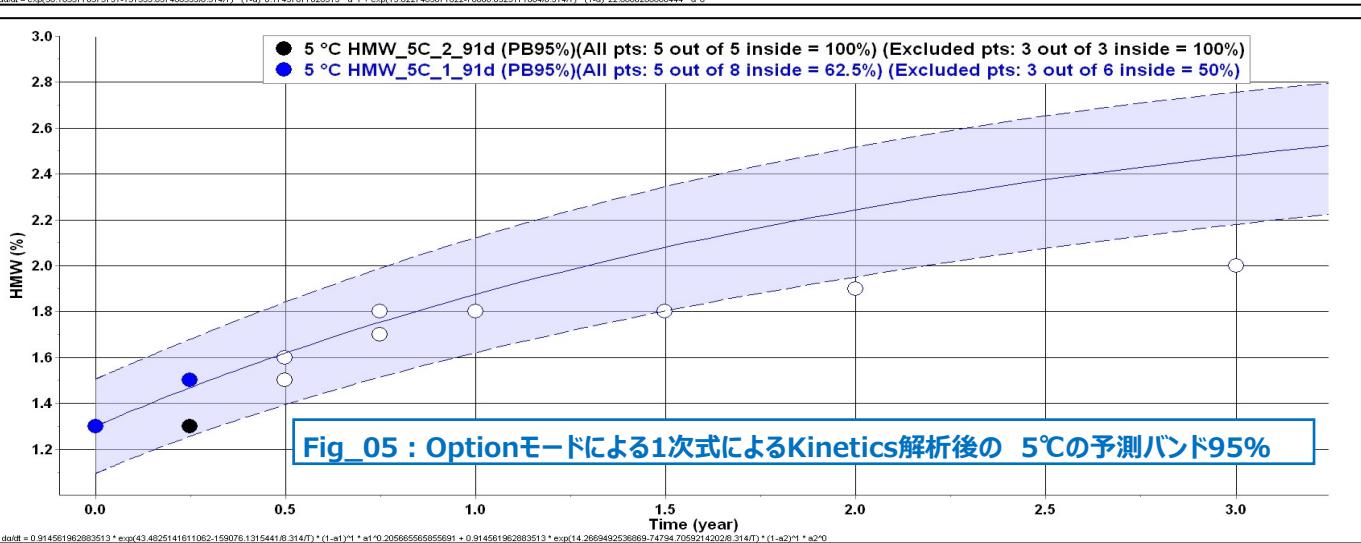
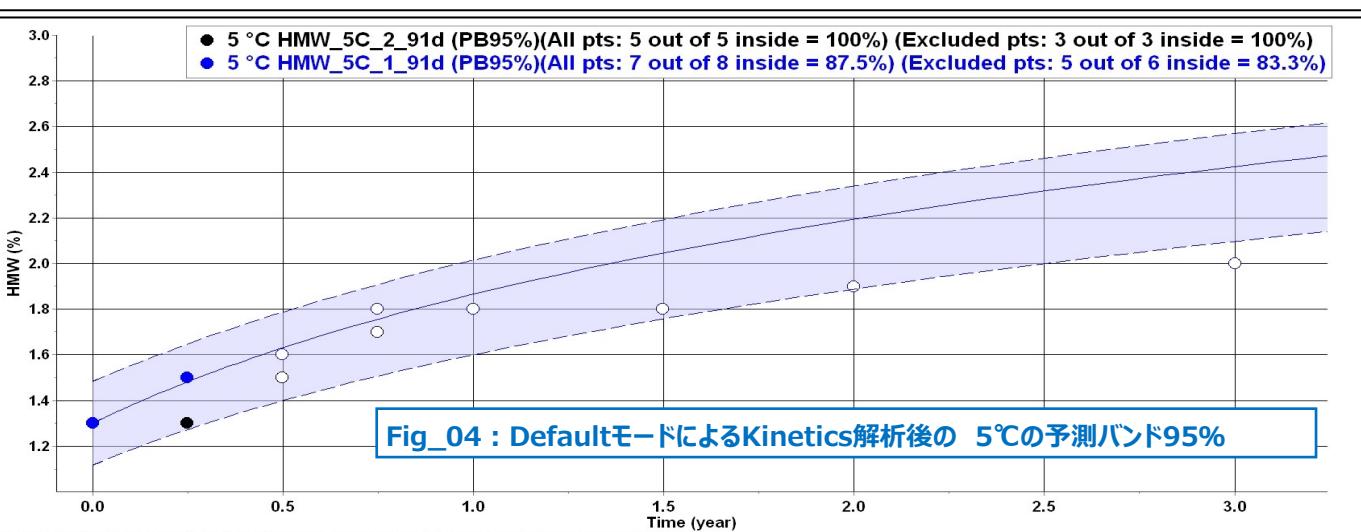
Technical Note テクニカルノート

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°C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。

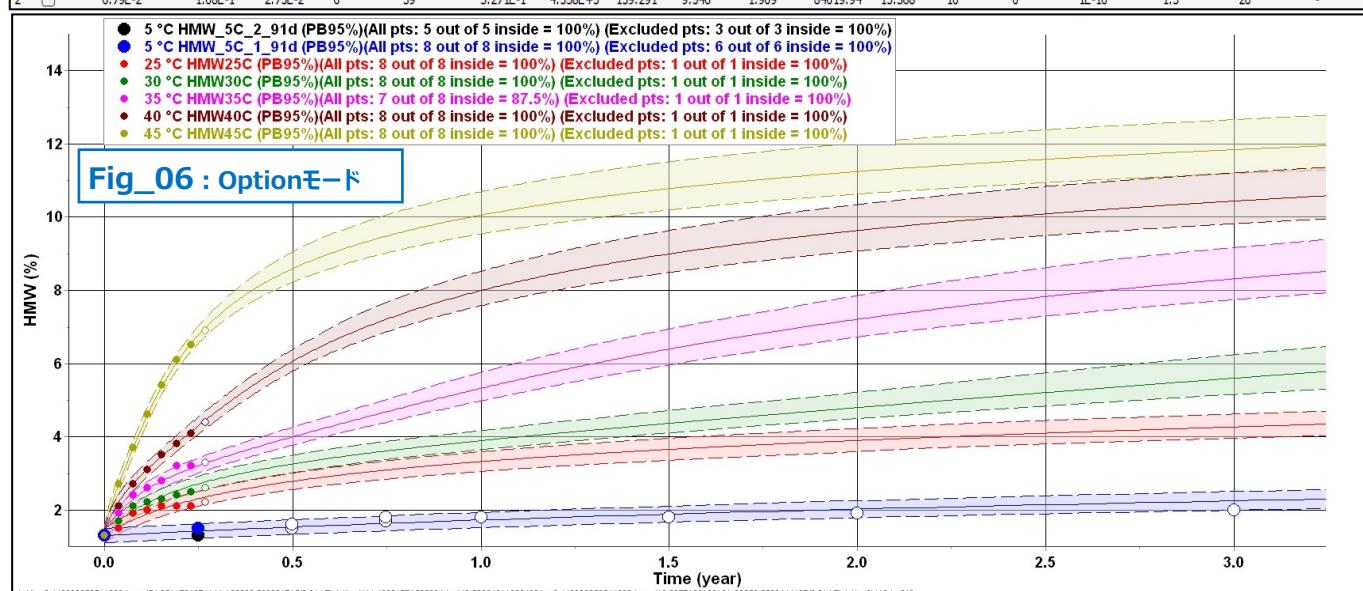
Fig_04の予測バンド95%の実測データの包含率は96.9%，検証データの包含率88.9%となり、Fig_04の方がわずかに優れています。

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。

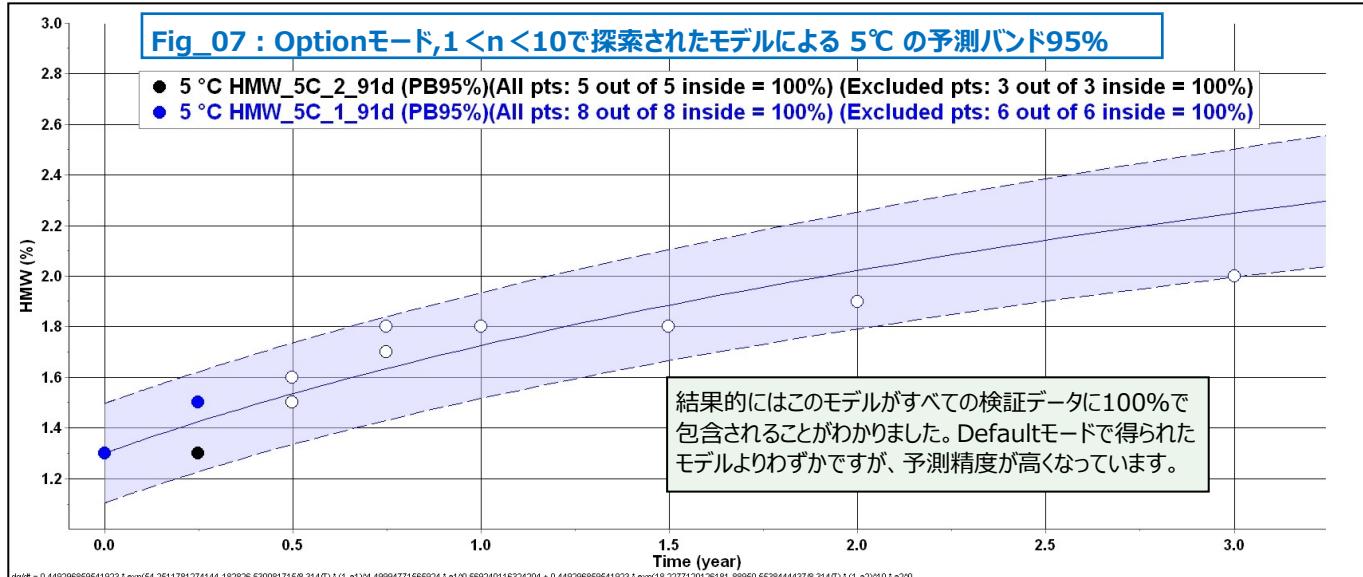
Fig_06,07の5℃におけるPB95%の帯域幅は経過時間が3年で帯域幅が±0.25%になっています。Fig_04のDefaultモードのPB95%帯域も同じく±0.25%です。5℃～45℃のすべての温度におけるPB95%の帯域幅はDefaultモードが帯域が狭く、精度が優れています。

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 BIC (%)	Nb param	Nb points	RSS	E1 (J/mol)	ln(A1)s (s)	n1 (s)	m1 (s)	E2 (J/mol)	ln(A2)s (s)	n2 (s)	m2 (s)	Alpha aging 1(s) Yinit (%)	Yend (%)	Ratio v1			
4	□	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 *	1E-10 *	1.3 *	20 *	0.449	
3	□	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	□	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 *	-



da1t = 0.449296859541923 * exp(54.2511781274144-182826.5300817158.314t) * (1-a1)^4.49994771565924 * a1^0.569240116324204 + 0.449296859541923 * exp(18.2277120126181-88950.5538444378.314t) * (1-a2)^10 * a2^0



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。