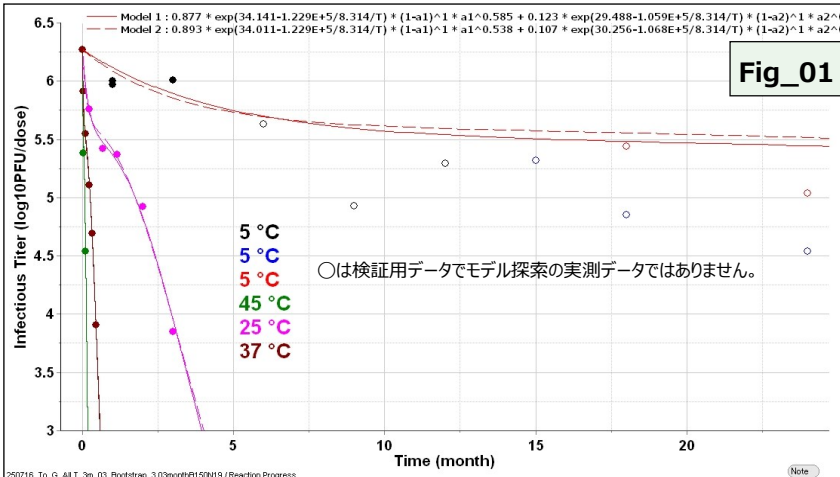


## Title : 実測値の数,加速試験期間と予測バンド95%の区間の関係

Fig\_01: Kinetic解析後の加速試験の実測値とモデル式による反応率曲線



測定データの詳細な情報は不明ですが、評価サンプルの保管温度条件は5℃, 5℃, 5℃, 25℃, 37℃, 45℃です。総データ点数は19点になっています。Fig\_01は19点のデータを読み込み、縦軸がPFU値、横軸が最大24か月の時間です。解析に使用する実測データの保管時間は最大3か月です。5℃のデータは●データのみでデータB、データCは検証用データで、6, 9, 12, 15, 18, 24か月間の測定です。

Fig\_01の表示グラフは19点の実測データを読み込み、TKsdの“Kinetics”コマンドをクリックすると自動計算がスタートします。10分間ほどでKinetics Modelling解析が終了します。

ここまでの操作は非常にシンプルで、簡単にコマンド操作をマスターすることが可能です。

むしろ重要なことは解析結果から得られる意味を理解することです。これからが本ノートの主題です。

計算が終了すると、Fig\_01と同時にTable\_01の青色線枠と緑色線枠、および赤色線枠が1列1直線で横並びに表示されます。1列で表示すると本ノートでは表示が小さくなりすぎるので、3個のテーブルに分離して表示しています。

青色枠の空色が背景になっている#2のモデル式がAIC-BIC規準ではスコアが1番で、#1がスコアが2番です。

#2と#1のスコアが96.95%と3.05%の差は比較するまでもなく、#2のモデル式がモデル式として探索されたことになります。

モデル式#2はAIC+BIC規準の合算スコアは96.95%です。モデル式はStep1 + Step2の2段階反応モデルです。

1step目の反応式は活性化エネルギー122.9kJ/mol, n1が1.0次式, m1が0.538と加速劣化する特性を示しています。

2step目のモデル式の活性化エネルギーが106.8kJ/molでn2項が1次式, m2項は0です。

赤色線枠は初期値が6.27, 最終値が0であり、1stepと2stepの各反応率の比は0.893 : 0.107と推定しています。

5℃の等温条件では2steps目の反応が主体です。25~45℃の等温条件では2steps後の加速反応を含む1stepの反応まで劣化が進行しているという判断になります。

Model Table Options		Statistic Parameters			
#	<<	wAIC+wBIC (%)	w AIC (%)	w BIC (%)	Nb param
2	<input checked="" type="checkbox"/>	96.95	95.73	98.17	6
1	<input checked="" type="checkbox"/>	3.05	4.27	1.83	6

Other Parameters			
Alpha aging 1(-)	Yinit (log10P...)	Yend (log10...)	Ratio v1
1E-10 *	6.27 *	0 *	0.893
1E-10 *	6.27 *	0 *	0.877

Table\_01

Kinetic Parameters (step 1)						Kinetic Parameters (step 2)			
Nb points	RSS	E1 (J/mol)	ln(A1*s) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*s) (-)	n2 (-)	m2 (-)
19+Bootstrap	1.329E-1	1.229E+5	34.011	1 *	0.538	1.068E+5	30.256	1 *	0 *
19	1.201E-1	1.229E+5	34.141	1 *	0.585	1.059E+5	29.488	1 *	0 *

Step1のモデル式

$$\frac{d\alpha}{dt} = A_1 \cdot \exp\left(-\frac{E_1}{R} \cdot \frac{1}{T}\right) (1-\alpha)^{n_1} \alpha^{m_1}$$

A1 ; 34.011 E1;122.9kJ/mol  
n1 ; 1 m1 ; 0.538

Step2のモデル式

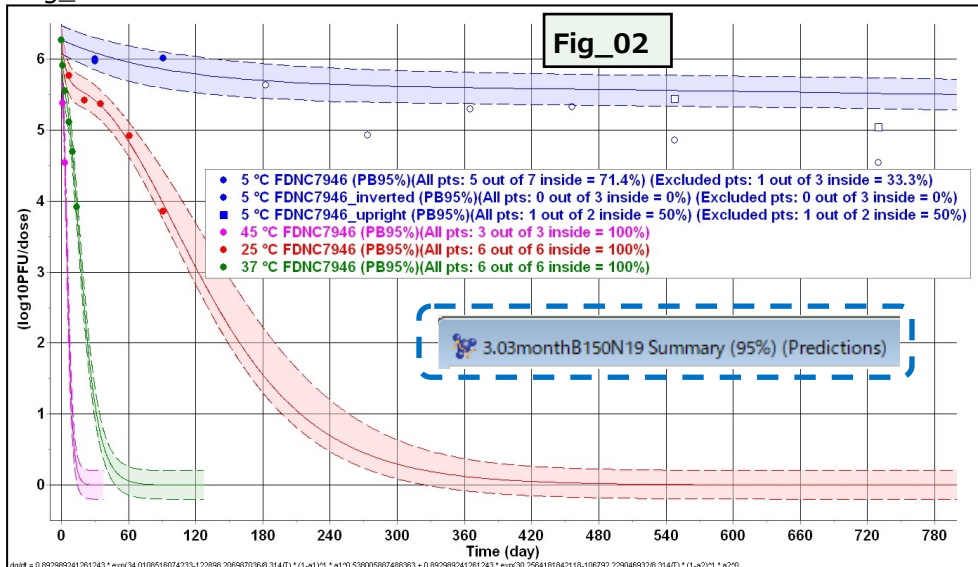
$$\frac{d\alpha}{dt} = A_1 \cdot \exp\left(-\frac{E_1}{R} \cdot \frac{1}{T}\right) (1-\alpha)^{n_1} \alpha^{m_1}$$

A2 ; 30.256 E2:106.8kJ/mol  
n2 ; 1 m2 ; 0

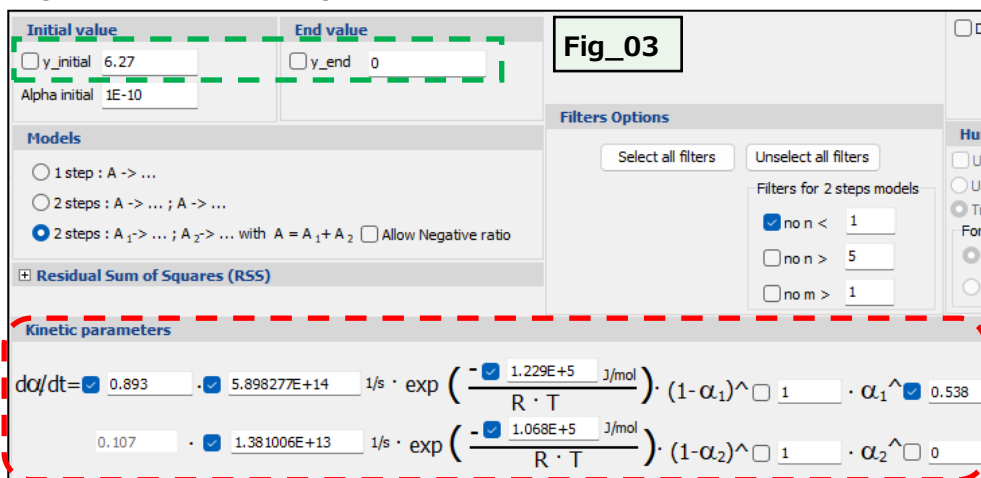
赤色枠のYinitialは初期濃度, Yendは終点濃度 Ratio 0.893はStep1の変化率が0.893 であり、Step2は残りの0.107 ということになる。 Number points + Bootstrapは実測値19点とBootstrap演算の回数加わり、Bootstrapなしの場合とモデル式は Bootstrapをしない場合のモデル式とわずかに異なることになります。

## Title : 実測値の数,加速試験期間と予測バンド95%の区間の関係

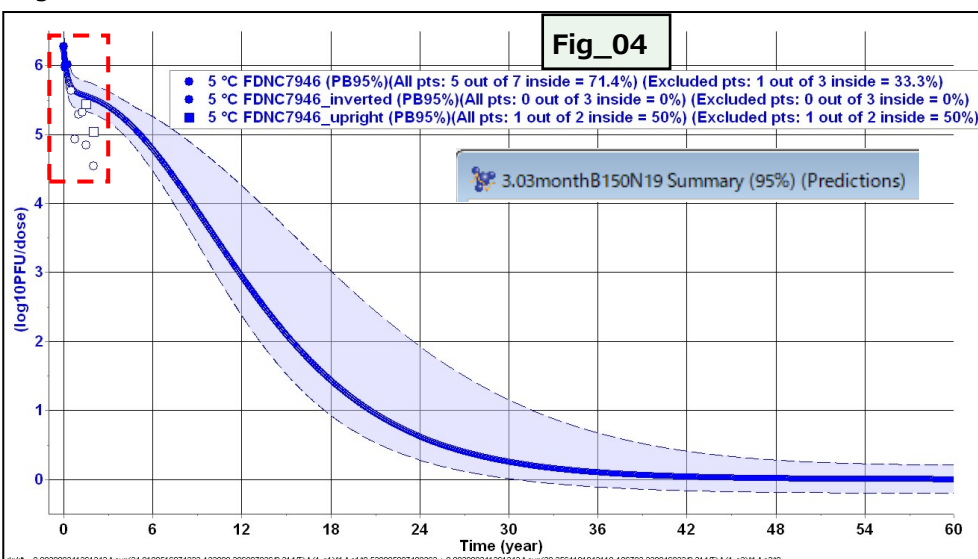
Fig\_02: Prediction Band95%の計算後のPB95%を780日スケールで表示



Fig\_03: Kinetic Modellingの解析結果で得られたモデル式



Fig\_04: PB95%の曲線は検証データが含まれることでモデル式の妥当性が評価されます。



決定したモデル式のパラメータ数は6個です。  
この6個のパラメータはFig\_02の赤破線枠内のパラメータに✓されています。合計数は6個です。反応次数が1 あるいは0 の場合はパラメータが確定していることになります。

なおこの2step s のモデル式は  $A = A_1 + A_2$  となっており、 $A_1$ と $A_2$ は同時に起きる反応ではなく、逐次反応することを意味しています。  
緑色破線枠の  $y_{initial}$  の□ に✓がないのは初期値が6.27 と確定していること、同様に  $y_{end}$  の終点値が0 と確定していることを示します。

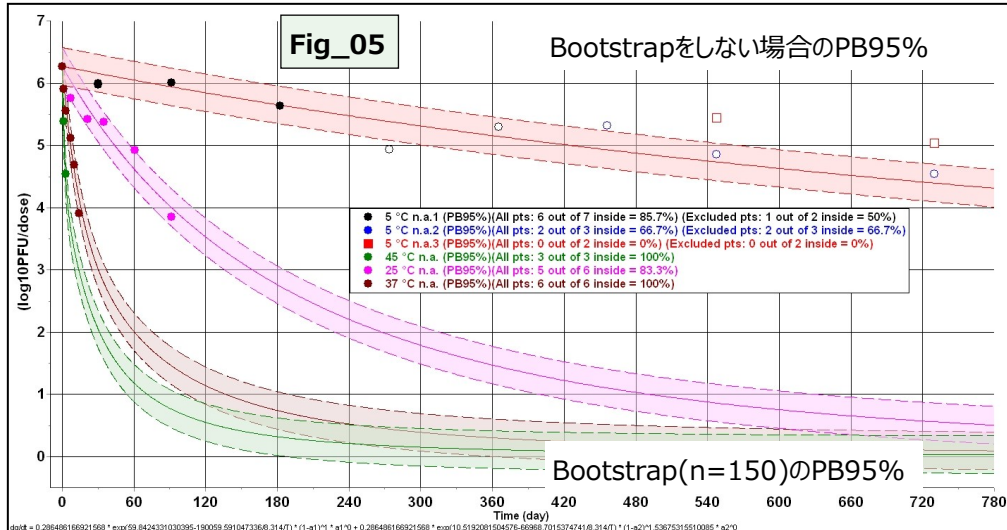
Fig\_02の青色破線枠内に表示されるN150はBootstrap 計算のサンプリング回数を示しています。  
N19は実測データ総数が19 個であることを意味します。  
Summaryの意味はこの場合 5,45,25,37℃すべての表示していることを示す。  
PB95%のグラフが得られ、その区間に検証用データが含まれる状態で初めて、シミュレーションが意味を持つことになります。

Fig\_04はFig\_02の等温5℃ のデータのみPB95%を表示しています。赤色破線の予測期間が24ヵ月の部分を見ると検証用データの大部分がPB95%から外れています。3ヵ月間19点の実測データから得たモデル式は検証用データと矛盾することになります。この場合は**モデル式が正しくないと判断します。**



## Title : 実測値の数,加速試験期間と予測バンド95%の区間の関係

Fig\_05 : 3か月間のデータに5℃/6か月実測データを1点加えて,合計20点で解析しました



6か月実測データ1点を加えることで他の検証用データがPB95%の区間に入ってきました。Fig\_05のPB95%をさらにBootstrap計算により、さらに堅牢なPB95%となったのがFig\_06です。

BootstrapによるPB95%は予測区間が拡大します。これを云い換えると、予測の信頼性が向上したということです。予測バンドが広がることで、不確実性をより忠実に反映できます。

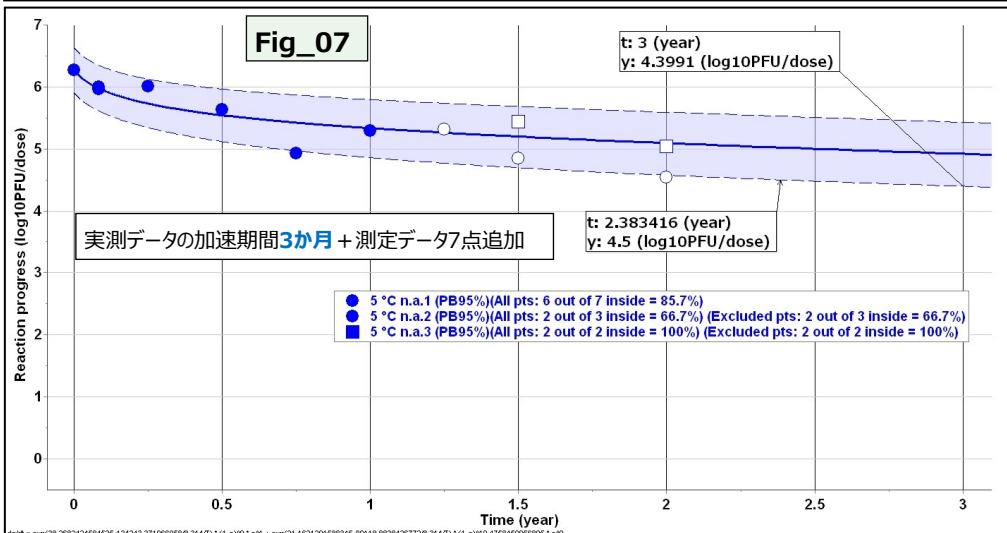
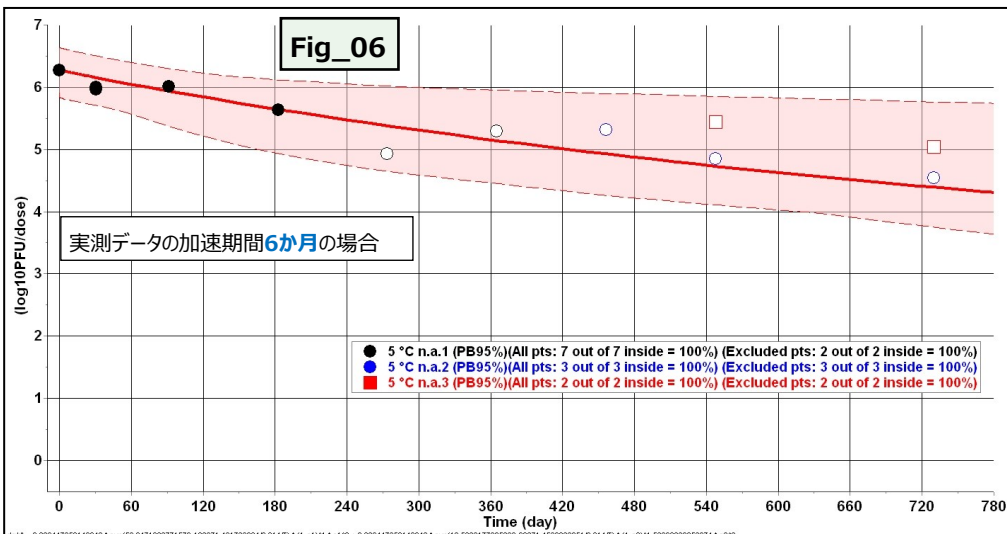
“検証データが予測区間に入るようになった”ということは、モデル式の汎化性能が改善された兆候です。これにより、過度な楽観的予測(狭すぎる予測区間)を避け、リスク管理や意思決定において信頼できる根拠を提供することにつながります。

PB95%の区間を狭くするにはどうすれば良いのでしょうか？

Fig\_07は加速条件5℃の実測データ期間を6か月から12か月に広げました。Fig\_06と比較して、半年以降のPB95%幅が狭くなり、1年以降の予測精度も予測区間が改善されていることがわかります。

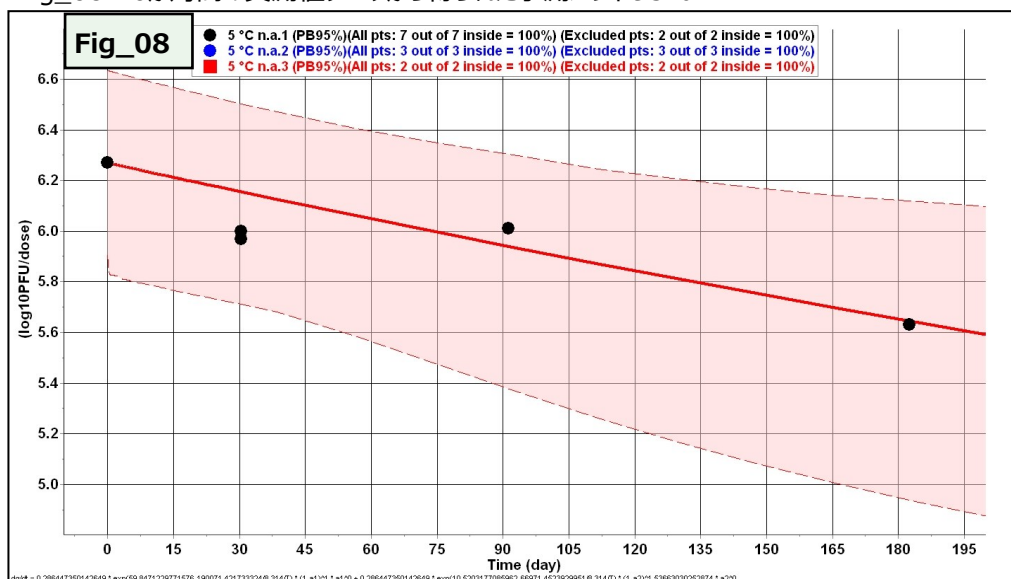
とは言っても加速試験期間を6か月や12か月にすることは現実的ではありません。やはり3~4か月実測データから得られた予測バンド95%と実証用データとの整合性を得ることが必要です。

TKsd\_7ソフトウェアはどのような実測データ・セットとすれば良いかについて指標を与えてくれます。



Fig\_03~Fig\_08はデータの加速時間幅や実測データの取り入れ、および実測データの追加により、予測バンド幅以内に検証データが入るようにするための事例を紹介しています。

Fig\_08 : 6か月間の実測値データから得られた予測バンド95%



Fig\_08はFig\_06の時間スケールを190日に短縮し、赤色曲線のモデル式と実測値のパラッキを表示しています。例えば30日の2個のデータ数値は6.00と5.98, 一方、モデル式の濃度数値は6.15です。相対誤差でいえば、2.4%~2.8%で、90日のデータでは1%ぐらいです。

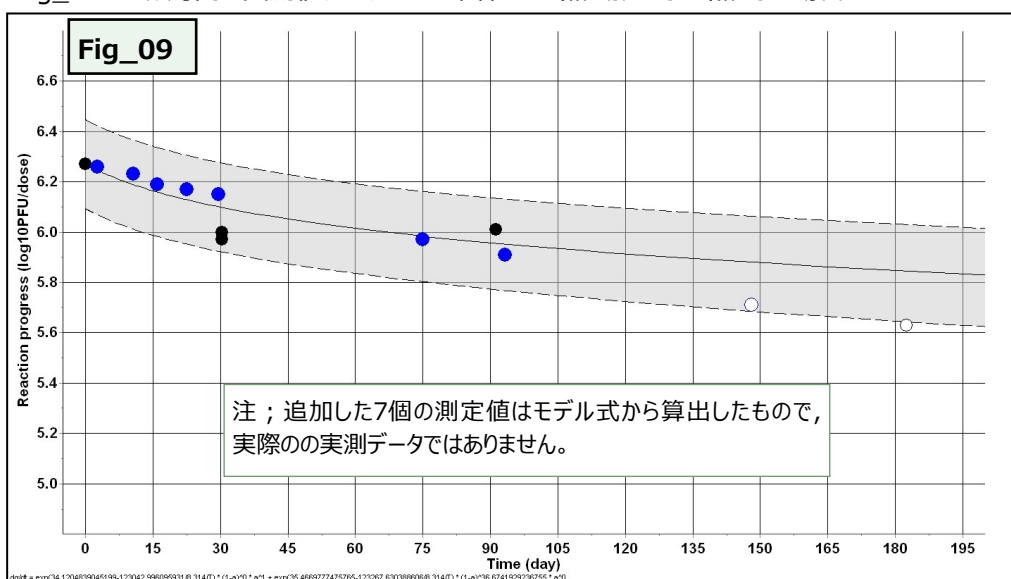
さらに測定精度を向上させるため3か月間の実測データ数を5°C実測値のみ、測定精度1%以下の7点を加え、実測値26点として比較しました。

予測バンド95%を算出し、予測バンド幅の改善がどの程度になるでしょうか？

Fig\_08は実測データの最大・保持時間**6か月**とFig\_09は実測データの最大・保持時間**3か月**での比較になります。高精度の実測データ7点を加えるとPB95%の幅は1/3程度、区間が狭くなり予測精度が向上します。

5°Cの加速試験データは濃度変化率が低いので、精度も比例して低下します。低温領域の実測データは点数を多くする方が効果的です。

Fig\_09 : 3か月間の実測値データを5°C条件のも7点を加えて11点とした場合



注 ; 追加した7個の測定値はモデル式から算出したもので、実際のの実測データではありません。

#	<<	wAIC+wBIC (%)	w AIC (%)	w BIC (%)	Nb param	Nb points	RSS	E1 (J/mol)	ln(A1*s) (-)	n1 (-)	m1 (-)	E2 (J/mol)	ln(A2*s) (-)	n2 (-)	m2 (-)
11	<input type="checkbox"/>	72.67	51.88	93.46	5	26+Bootstrap	1.329E-1	1.23E+5	34.12	0 *	1 *	1.233E+5	35.467	36.674	0 *
9	<input checked="" type="checkbox"/>	17.89	31.64	4.13	5	28	1.767E-1	1.245E+5	34.642	0 *	1 *	1.13E+5	31.139	30.503	0 *
7	<input type="checkbox"/>	6.3	11.15	1.45	5	28	1.904E-1	1.248E+5	35.03	1 *	1 *	1.112E+5	30.465	33.722	0 *

### Bootstrap計算をするには

AIC/BIC規準でスコアが1位になったモデル式(上のスコア・テーブルでは**#9番**)を選択して、Bootstrapコマンドをクリックして、再サンプリング回数 通常は150回程度を選択して、計算を開始します。Bootstrap計算が終了するところに、モデル式 # 11 がスコア1位に踊り出ます。AIC/BICの合計得点が72.67%となり、空色カラーで表示されます。# 11の式と# 9の式はモデル式の基本構成である反応次数はほぼ同じですが、モデル式のパラメータ (活性化エネルギー・前指数因子)あるいは次数の値が変化し、かつRSS値も低くなります。150回再サンプリングで加わった実測値によって、モデル式も一部が再計算されると同時にまた予測幅も区間が狭くなり、予測精度が向上します。

TKsd\_7使ってバイオ医薬品の保管条件によるバイオ医薬品の劣化状態の評価過程のポイントを紹介しています。なお本ノートはTKsd\_V7のリーフレット(2025\_8\_30発行)を参考にすると本ノートで不明慮なところが理解できます。