

# 【製薬業界向け】 QSP, PBPKを実現するSimBiology入門

MathWorks Japan  
アプリケーションエンジニアリング部  
大開 孝文

# MATLAB/Simulink®プロダクトファミリー

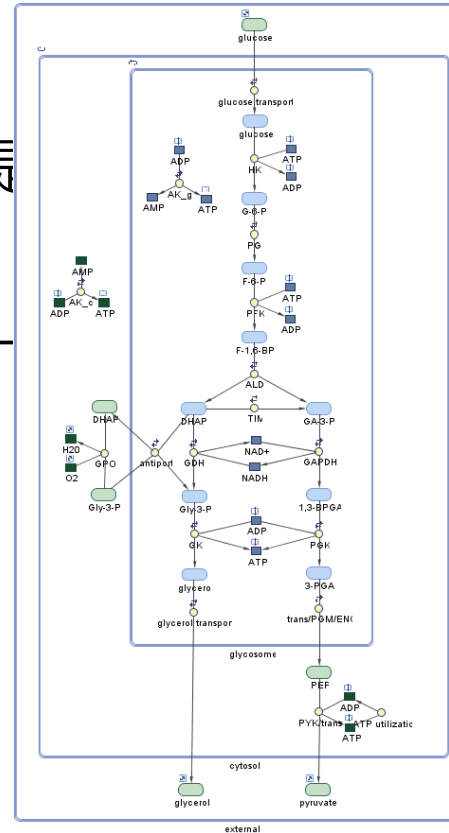
- MATLABを中心とした、120以上のツール(ライブラリ/機能の拡張)



# SimBiology®

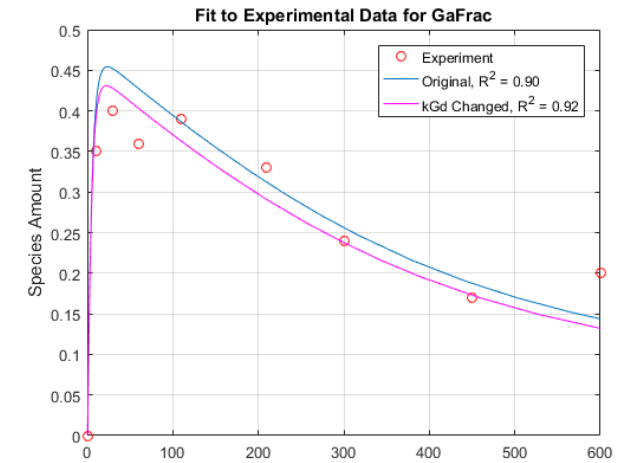
バイオロジカルモデルのシミュレーションと解析環境を提供します。

- GUI / コマンド入力 環境
- シミュレーションと解析機能を一つのツール環境で完結
  - ODE/DAE / 確率論に基づくソルバー
  - 感度解析
  - パラメーター推定
  - パラメータスキャン
  - レポート出力

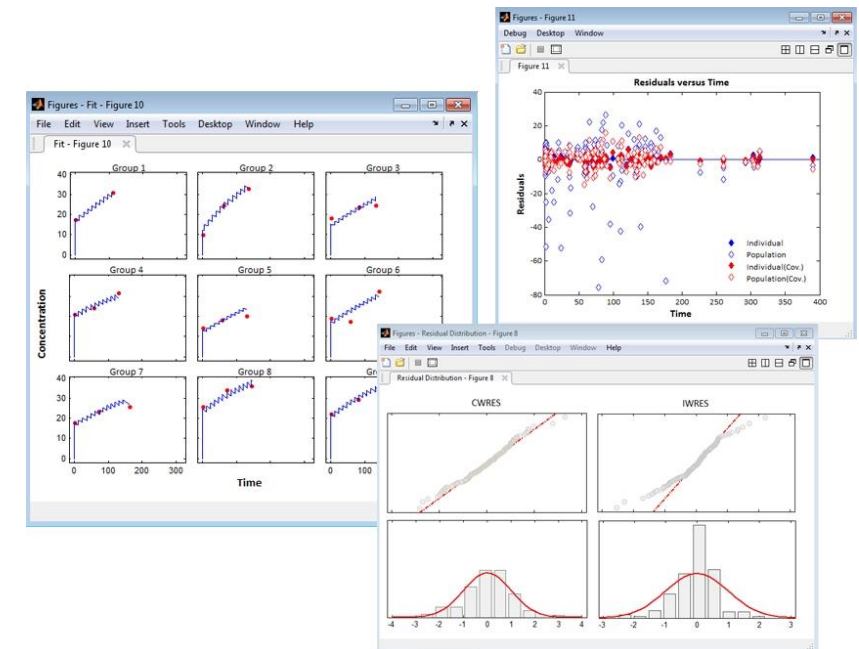


パスウェイモデル

- 適用分野
  - システムバイオロジー
  - PK/PD
  - QSP (Quantitative Systems Pharmacology)



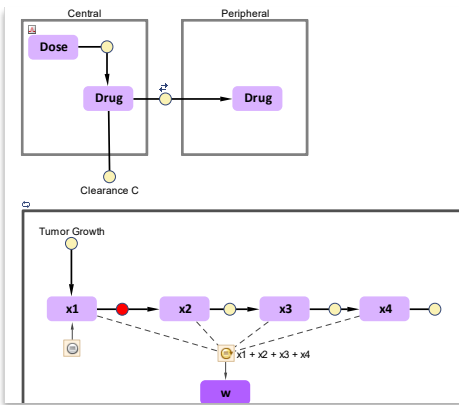
パラメータ推定



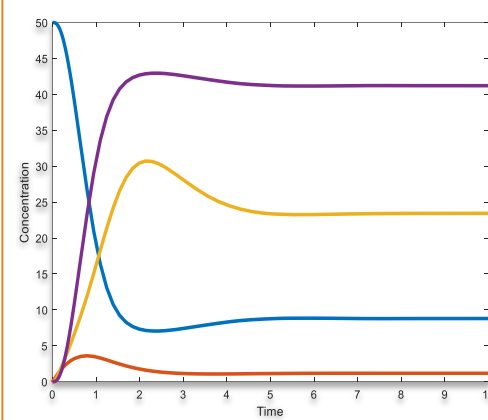
診断プロット

# What is SimBiology?

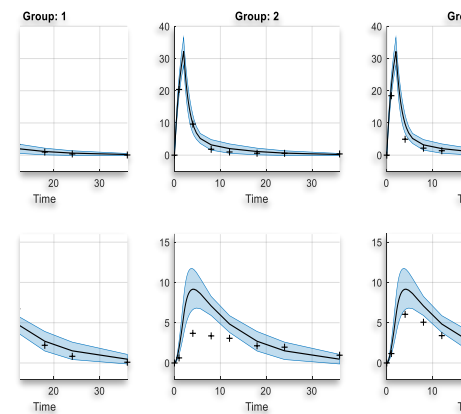
SimBiology® は、アプリとプログラミング環境を提供しています:



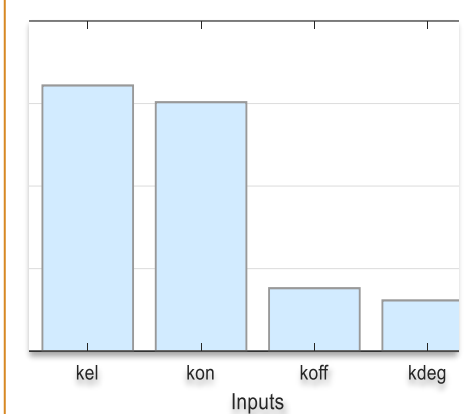
モデル作成



シミュレーション

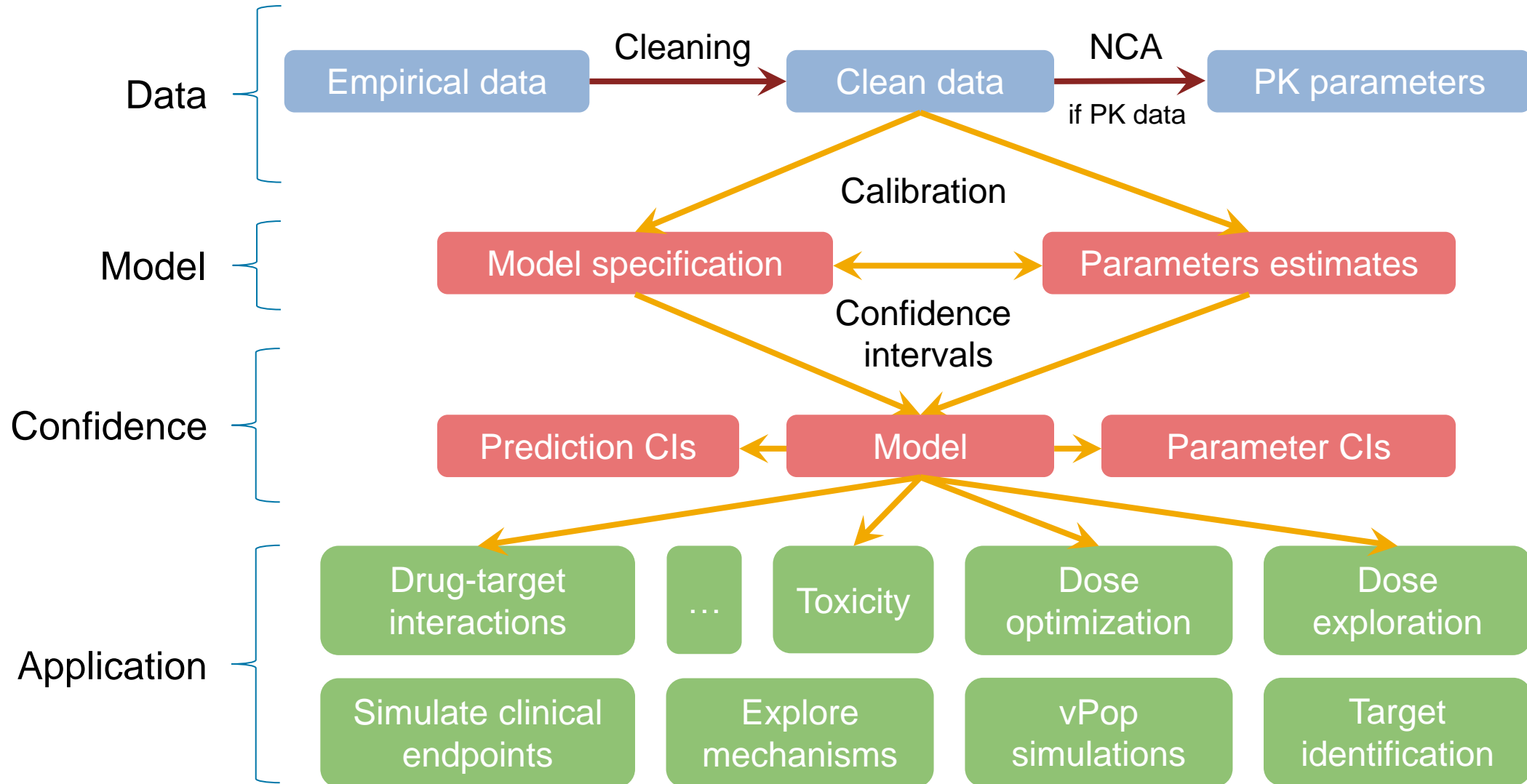


パラメータ推定  
最適化



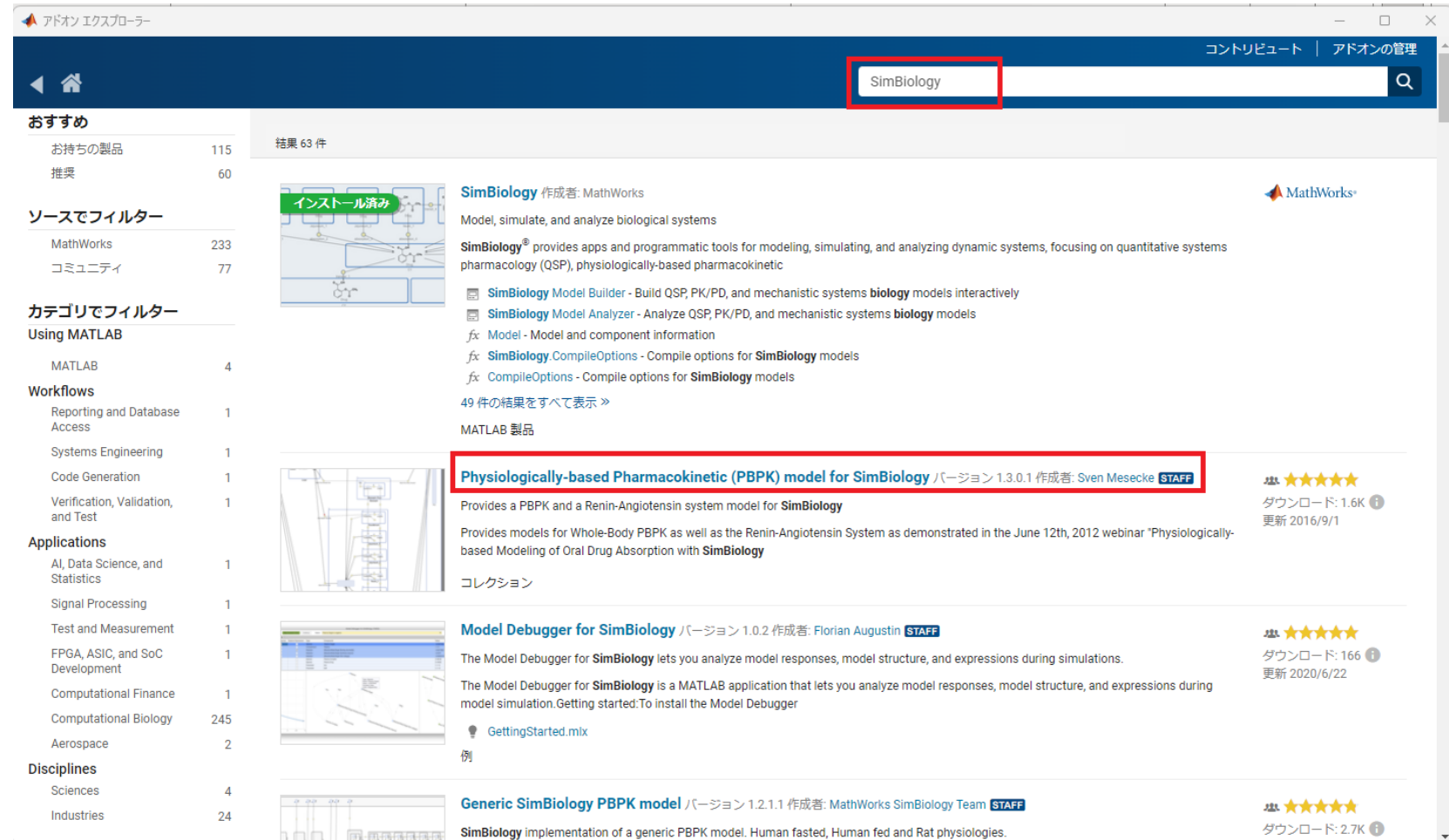
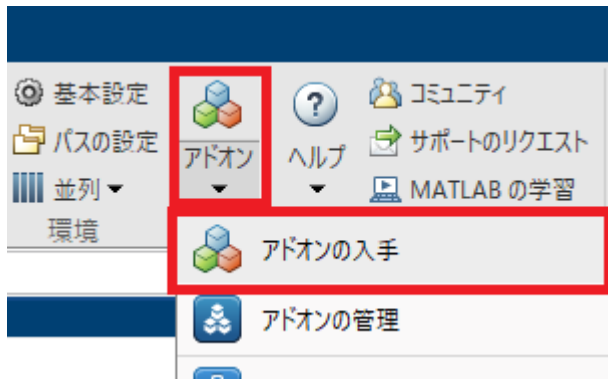
モデル分析

# モデリング & シミュレーション ワークフロー

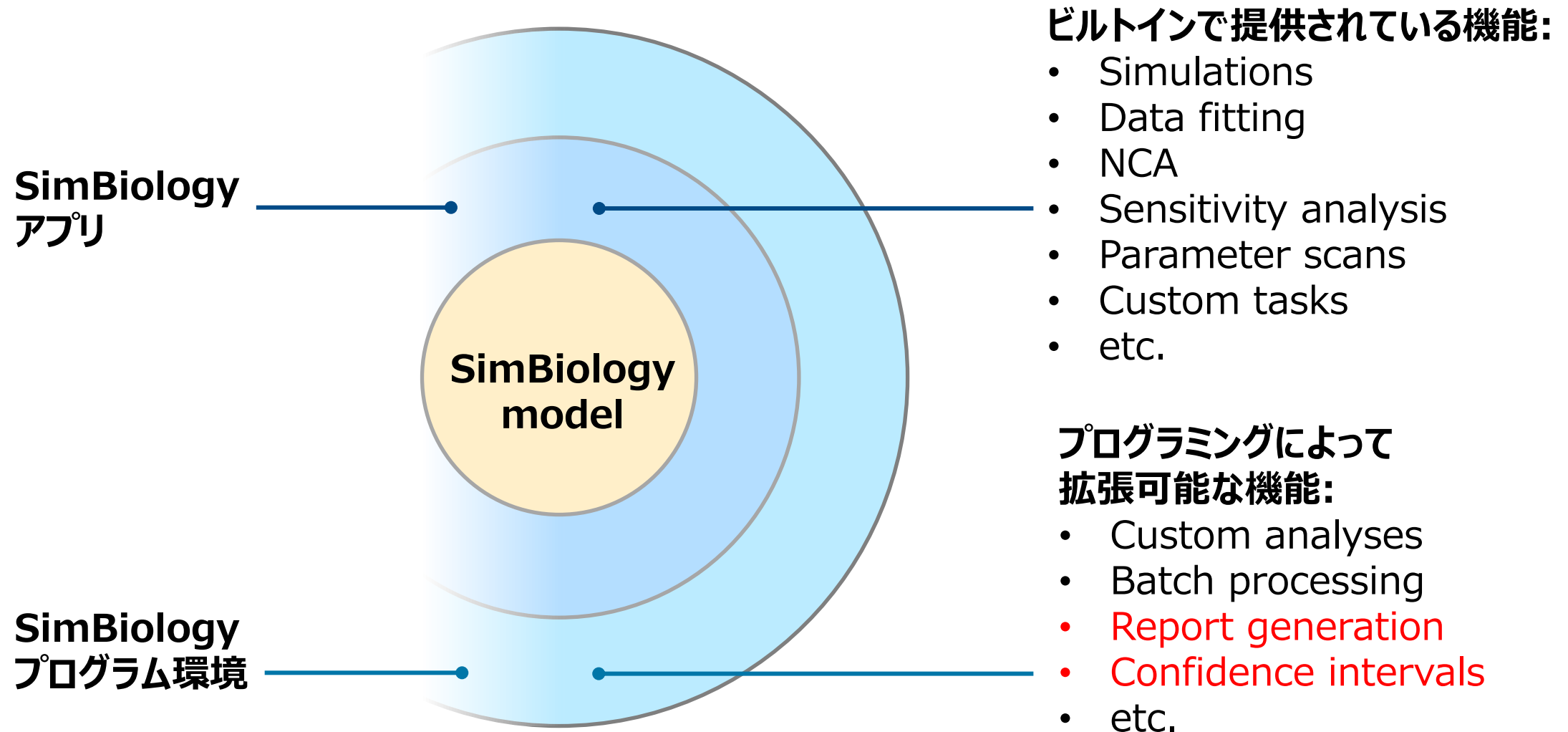


# MATLAB File Exchange で役立つコンテンツを提供

<https://jp.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange?q=SimBiology>



# SimBiology と MATLAB で、解析環境のエコシステムを構築





# SimBiology を構成する新アプリケーション

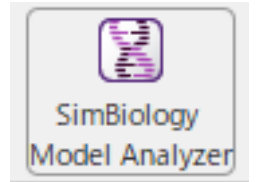
## ■ SimBiology Model Builder モデルの作成環境

- モデル作成
- Dose 設定
- Variants 設定
- コード変換
- 簡易シミュレーション



## ■ SimBiology Model Analyzer モデルの解析環境

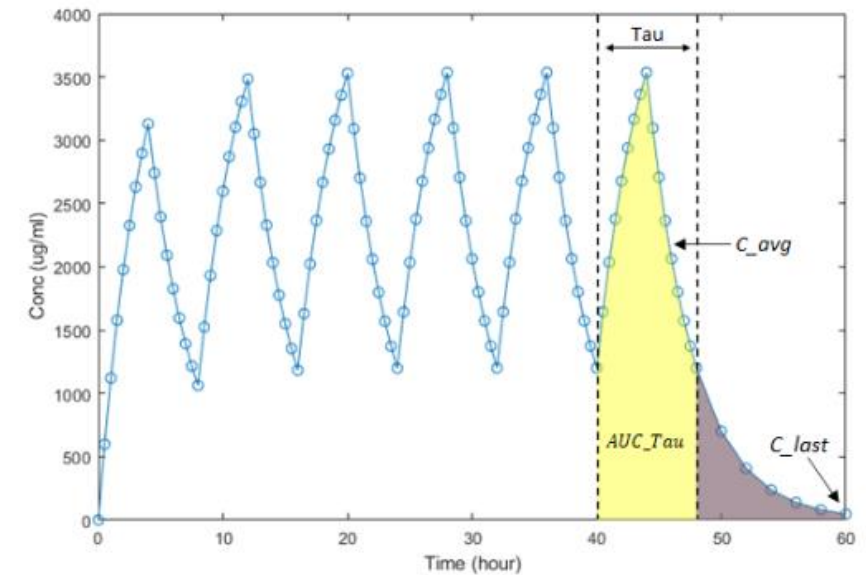
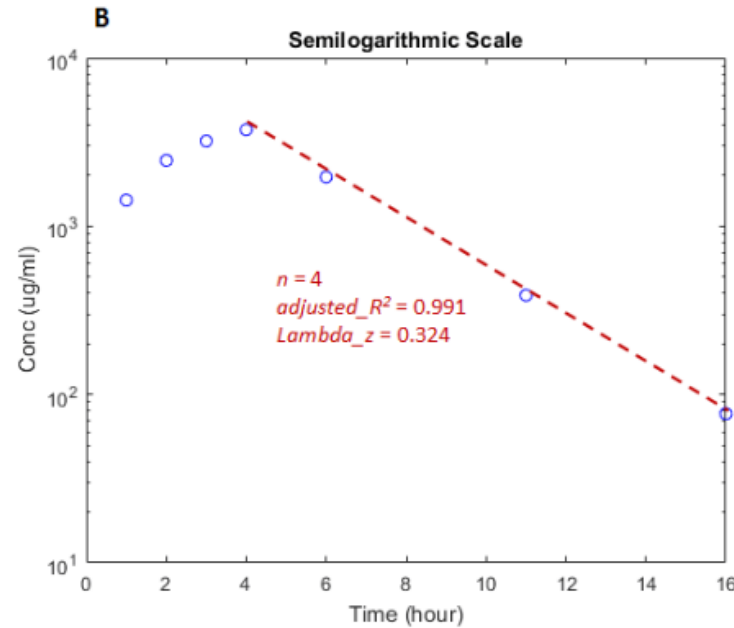
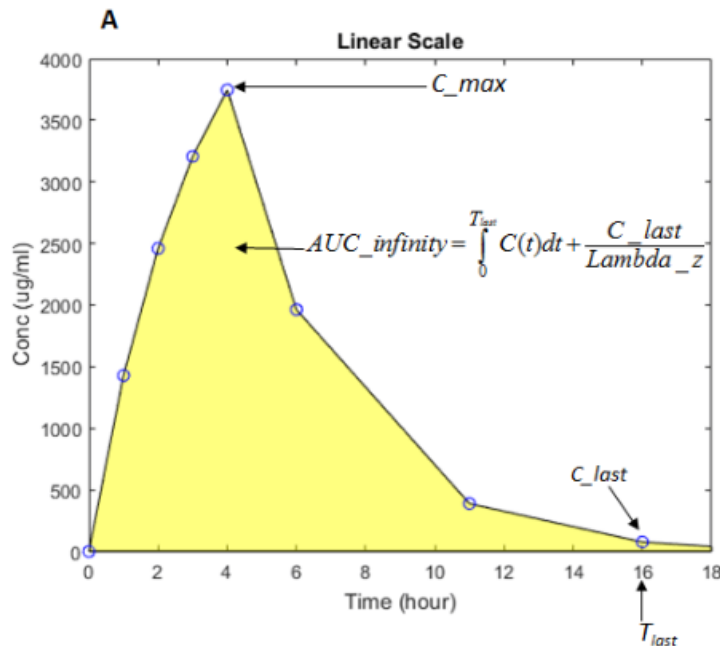
- シミュレーション
- パラメータスキャン
- 感度解析
- フィッティング
- ノンコンパートメント解析
- カスタム解析  
など





# ノンコンパートメント解析 (NCA)

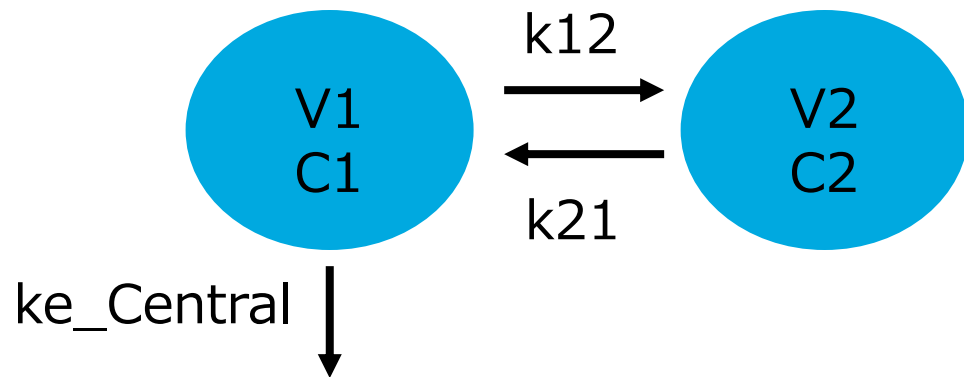
- 実験 or シミュレーションデータにノンコンパートメント解析



- 濃度-時間データからNCAパラメータを計算
- IV Bolus, Infusion, Extravascular
- 単体・複数投薬サポート
- Cmax, AUC, PK パラメータ算出
- SimBiology Model Analyzer でのサポート

## 例題

- 線形 2 コンパートメントモデル



時間(h)	濃度(ng/mL)
1	34
2	25
3	20
6	17
12	9
24	5
30	4.5
36	4
48	3

## Variant (バリエーション)とは?

- モデルパラメーターと初期条件の代替値を保存します
- バリエーションを使用すると、既存の値を変更したり、新しい値で追加のモデルを作成したりすることなく、さまざまな実験または初期条件下でのモデルの動作を評価できます

Name	Value in model
kel	0.1
km	0.2
KD	10
ksyn	1.0
kdeg	1.0
Receptor	10.0

+

Person #2


Name	Value in variant
kel	1.0
ksyn	0.5
Receptor	8.0

Name	Value for simulation
kel	1.0
km	0.2
KD	10
ksyn	0.5
kdeg	1.0
Receptor	8.0

# データからのVariants作成

- createVariants 関数
  - グループIDのVariantデータ作成の便利関数
  - モデルへのデータのマッピングの簡単さ
    - 列名とコンポーネント名との一致
    - コンポーネントのリスト
  - 単位設定も可

ID	time	...	k1	k2
1	0		7	6
1	2		7	-
2	0		4	-
2	3		4	-
3	0		3	2
3	4		3	-



ID1	k1=7, k2=6
ID2	k1=4
ID3	k1=3, k2=2

# 感度分析

- Local or Global

- Local: パラメータ空間の単一の動作点周辺の分析
- Global: パラメータ空間で定義されたドメイン全体の分析

R2020a

- サンプルング

- One-at-a-time: 感度指数を計算するには、一度に1つのパラメーターを変更
- All-at-a-time: パラメータ空間からランダムなサンプルを取得して、感度インデックスを計算
  - パラメータ間の相互作用を観察
  - パラメータ空間をサンプルングするための複数の方法 – Sobol, Latin hypercube, uniform

- 感度の計算: 微分, 分散, 相関

- SimBiology Model Analyzer によるアプリでの操作サポート

R2022a

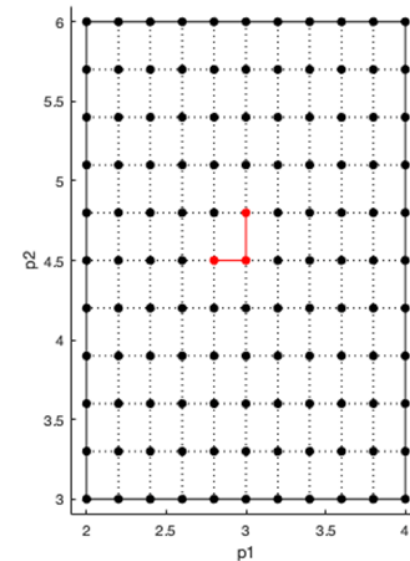
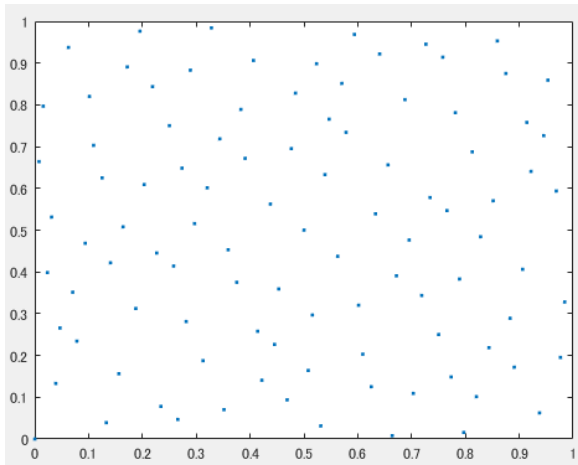
# Global 感度分析

関数	手法
<a href="#">sbiosobol</a>	Sobol 法を使った、Global 感度分析
<a href="#">sbiompgsa</a>	指定した指標におけるPositive/Negativeにおけるサンプルにおいて比較することで、入力に対する応答の感度を分析
<a href="#">sbioelementaryeffects</a>	Element Effects 法を使った、Global 感度分析

R2020a

R2020a

R2021b



# フィッティング・パラメータ推定

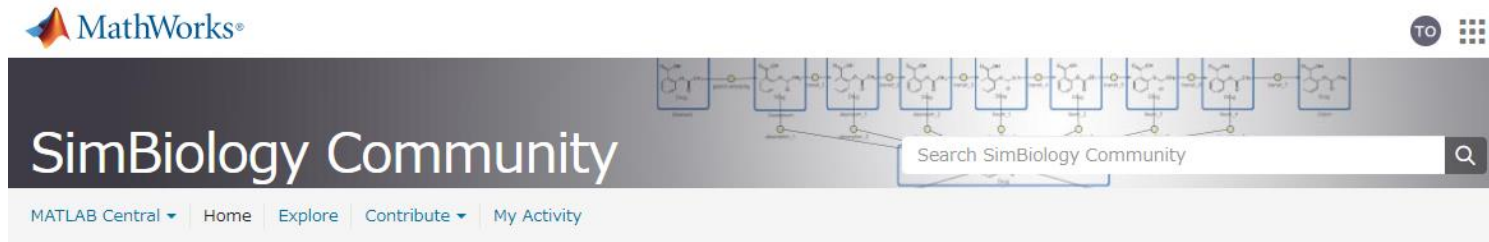
ソルバー名	詳細	提供Toolbox
lsqnonlin	非線形最小二乗法	Optimization Toolbox
fminunc	制約なし多変数関数の最小値を求める	Optimization Toolbox
lsqcurvefit	非線形曲線近似問題を最小二乗近似的に解く	Optimization Toolbox
fminsearch	導関数を使用しない方法で制約なし多変数関数の最小値を見つける	MATLAB
fmincon	制約付き非線形多変数関数の最小値を求める	Optimization Toolbox
scattersearch	散布図探索	MATLAB
patternsearch	パターン探索	Global Optimization Toolbox
ga	遺伝的アルゴリズム	Global Optimization Toolbox
particleswarm	粒子群最適化	Global Optimization Toolbox

緑：大域的最適化ソルバー

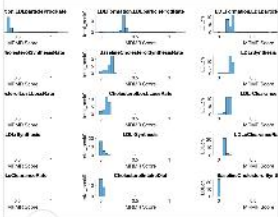


# SimBiology Community

<https://jp.mathworks.com/matlabcentral/simbiology.html>



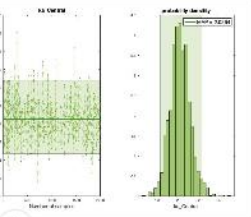
## Projects



**Feature Ranking for SimBiology**

Rank importance of parameters in a SimBiology model for parameter estimation.

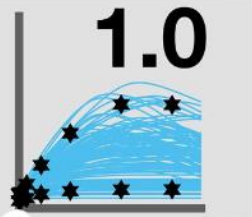
[Download](#)



**Bayesian Parameter Estimation for SimBiology**

Bayesian parameter estimation to fit SimBiology models to data using a constant (Gaussian) error model.

[Download](#)



**gQSPSim**

An app that performs key steps in QSP model development and analysis including model calibration, development of virtual subjects, and simulation of virtual populations.

[Download](#)

» View all projects

## SimBiology Tutorials



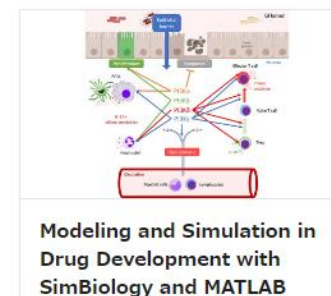
Welcome to the SimBiology Community

Moderator:  
Fulden Buyukozturk

A gathering place for scientists working in QSP, PBPK, and PK/PD modeling using SimBiology and MATLAB. Features discussions, shared models and code, and other resources from our global community of users.

✕ Unfollow the community

[Share](#) [Share](#) [Tweet](#)



## Toolbox 構成

製品名	説明
MATLAB	計算環境
SimBiology	バイオロジカルモデリング環境
Statistics and Machine Learning Toolbox	統計・機械学習
Optimization Toolbox	最適化
Global Optimization Toolbox	大域的最適化
Parallel Computing Toolbox	並列計算

緑字：必須製品

## SimBiology を使うメリット

- SimBiology はグラフィカルプログラミングとコーディングプログラミング両方の環境を用意しています。
  - 両方のプログラミングの環境の強みを活かすことができる
  - プログラミングが苦手な方と得意な方とのコミュニケーションができる
  - 実験研究者とモデリング研究者とのコラボレーションの促進ができる
  - 一つのツールで様々なタスクができるので、コミュニケーションの時間の削減
- ワークフロー全体をMATLABで実現ができる
  - 複数のツールの削減
  - シームレスにプロジェクト全体で繰り返し処理

