

《若手研究者紹介》



ベイズ推定を活用した新規デザインスペース構築手法の開発

前 田 仁* Jin Maeda

第一三共株式会社 製剤技術研究所

1. はじめに

筆者が研究者としての第一歩を踏み出したのは大学4年生の時であった。東京大学工学部化学生命工学科西郷研究室にて3年間、有機合成化学と結晶学を学んだ。光学活性リン化合物を合成し、ラセミアミンと結晶化させて医薬品原料である光学活性アミンを得る、いわゆる光学分割に携わった。修士課程修了後は多くの人々の健康に貢献できる医薬品研究にやりがいを感じ、三共株式会社に入社して製剤研究所に配属された。ちょうど医薬品の製造フローと同じように、筆者は合成研究から製剤研究へと研究ステージを移した。

錠剤や顆粒剤といった固形製剤の研究は原薬の合成研究とは全く異なるものだった。原薬合成は主に均一溶液内での反応であるのに対して、固形製剤は固体の混合系で製造するため、原薬の均一性の確保が重要であった。また、原薬合成では高品質の目的化合物を得るために中間体が満たすべき条件が高収率、高純度であることは明白だが、製剤では溶出性や均一性など、最終製品の全ての品質を確保するために適した中間製品の顆粒径や錠剤硬度、そして適した製造条件の範囲を求めることはなかなか難しく、全ての工程を系統的に評価して「どう作るとどう出来上がるか」を正確に理解しなければならないと痛

*2006年3月東京大学大学院工学系研究科修士課程修了。同年4月三共株式会社(現第一三共株式会社)入社、固形製剤研究に従事。2013年3月星薬科大学大学院より博士(薬学)学位を授与。同年旭化成創剤開発技術賞受賞。趣味:パドミントン,カラオケ,焼肉。座右の銘:泰然自若。連絡先:〒254-0014 神奈川県平塚市四之宮 1-12-1

E-mail: maeda.jin.d2@daiichisankyo.co.jp

感した。

2. 序論～実験計画法とデザインスペース～

2006年に日米EU医薬品規制調和国際会議(ICH)が発行した「Q8 製剤開発に関するガイドライン」は、複雑な製剤工程を正確に理解するための指針を与えてくれた。デザインスペース、そして実験計画法(Design of Experiments; DoE)である。

デザインスペースとは、「品質を確保することが立証されている入力変数(原料の性質など)と工程パラメータの多元的な組み合わせと相互作用」、つまり、製剤品質を保証できることがわかっている処方因子、工程パラメータ、または物質特性の多次元領域を指す。DoEを用いて複数のパラメータを変動させる最小限の実験検討を行い、DoEの結果に重回帰分析やニューラルネットワークといった応答曲面法(Response surface method; RSM)を適用することにより、「点」である実験結果から「面」である応答曲面を生成する。次に製剤品質が基準を満足する許容領域を求めて、複数の製剤品質に対応する許容領域を重ね合わせることでデザインスペースを構築する。

製剤開発にDoEを適用する際の問題点の1つとして、開発過程で処方、製法やスケールを変更する際、品質が変化する場合にはDoEを再検討しなければならないことが挙げられる。申請する製剤の商用生産におけるデザインスペースを構築するまでにはたくさんのDoE検討を行わなければならない、膨大なコストと手間が必要となる。こうした場合に、ある方法を用いて応答曲面を補正できれば、DoEをやり直さずに正確な応答曲面を求めることができると考

えた。といっても、「小スケールで錠剤の溶出率が80%となった製造条件を基にスケールアップしたところ、大スケールでは溶出率が85%であったので、溶出率の応答曲面に一律+5%の補正を行う」というのでは単なる数字合わせになってしまい、妥当な補正とは言えない。適切な統計学的手法に基づいて応答曲面の補正を行えないだろうか。その答えがベイズ推定にあった。

3. ベイズ推定とは

ベイズ推定は、得られるデータの少ない不確かな事象の発生確率を、事後確率の考え方をを用いて推定する手法である。事前確率が仮定されているある事象に関して新たなデータを取得したときに、データから求まる尤度を考慮して、事前確率よりも信頼できる事後確率を求める方法論である。尤度は「尤もらしさ」、つまり得られたデータから、パラメータがどの値をとるのが尤もらしいかを関数として捉えたものである。

ベイズ推定はベイズの定理を基礎とする手法である。事前確率と尤度に正規分布を仮定した場合、図1に示すように、ベイズの定理により求まる事後確率も正規分布となる。事後確率分布の平均及び標準偏差は次式によって求められる。

$$\mu_1 = \frac{\frac{1}{\sigma_0^2} \mu_0 + \frac{n}{s^2} y_{ave}}{\frac{1}{\sigma_0^2} + \frac{n}{s^2}} \quad (式1)$$

$$\frac{1}{\sigma_1^2} = \frac{1}{\sigma_0^2} + \frac{n}{s^2} \quad (式2)$$

ここで μ_0 及び σ_0 は事前確率の平均及び標準偏差、 y_{ave} 及び s は尤度の平均及び標準偏差、 μ_1 及び σ_1 は事後確率の平均及び標準偏差、そして n は尤度のもととなるデータの数である。式1中の $1/\sigma_0^2$ あるいは $1/s^2$ は分散の逆数であり、パラメータが平均に近い値を取る確率の高さ、つまりパラメータの信頼性を示す。したがって、式1は、事前確率と尤度の平均をそれぞれの信頼性の重みで内分した値が事後確率の平均となることを意味する。また式2は、事後確率の標準偏差は事前確率や尤度の標準偏差よりも小さくなる、つまり事後確率が事前確率や尤度よりも確からしいことを示している。

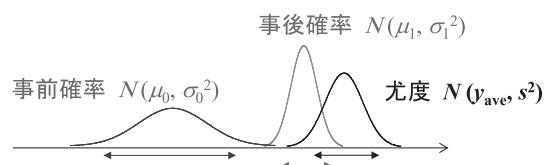


図1 ベイズ推定における事前確率、尤度と事後確率の関係

4. ベイズ推定を活用したデザインスペース構築

本研究の主題は、製剤開発に伴うスケールアップや新たな含量違い製剤の要望に対応して、DoEをやり直さずにベイズ推定を用いて応答曲面を補正し、正確なデザインスペースを構築することにある。本研究は、(1) ベイズ推定を活用したデザインスペースのスケールアップ^{1,2)}、及び(2) ベイズ推定を活用した含量違い製剤のデザインスペース構築³⁾からなる。本稿では(1)について詳細に紹介する。

5. ベイズ推定を活用したデザインスペースのスケールアップ手法

DoE 検討はしばしば、コスト面を考慮して商用生産よりも小さいスケールで、スケールアップ則に基づいてスケールダウンした製造条件で行われてきた。しかし、全ての製剤に適用できる万能なスケールアップ則は存在せず、スケールアップする際にある程度の製剤品質のずれは避けられない。スケールアップの過程でスケールアップ則が誤差を持つことが判明した場合には、小スケールにて構築したデザインスペースをそのまま商用生産に適用することはできない。そこで、事前確率を小スケールの応答曲面と考えると、実生産スケールにて少数の実験を行ってベイズ推定を行えば、大スケールでDoEをやり直さずに事後確率である大スケールの応答曲面を正確に求めることができると考えた。

ベイズ推定を用いて生産スケールのデザインスペースを構築するプロセスを図2に示した。テオフィリン錠の直打法における滑沢剤混合工程にてこのプロセスを実践した。

式1, 2を変形した次のベイズ推定式によりデザインスペースのスケールアップを行った。

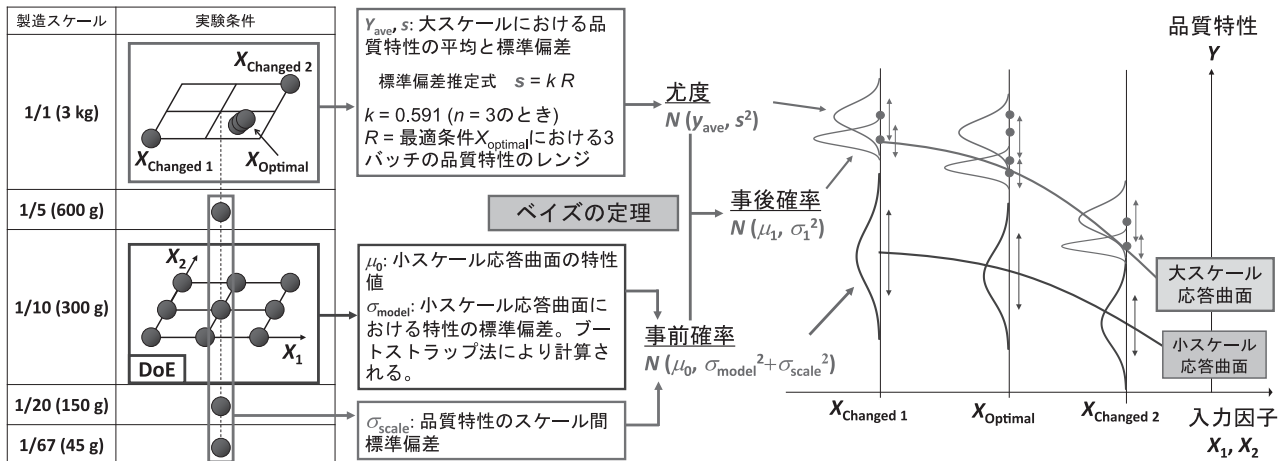


図2 ベイズ推定を用いた大スケールデザインスペースの構築プロセス

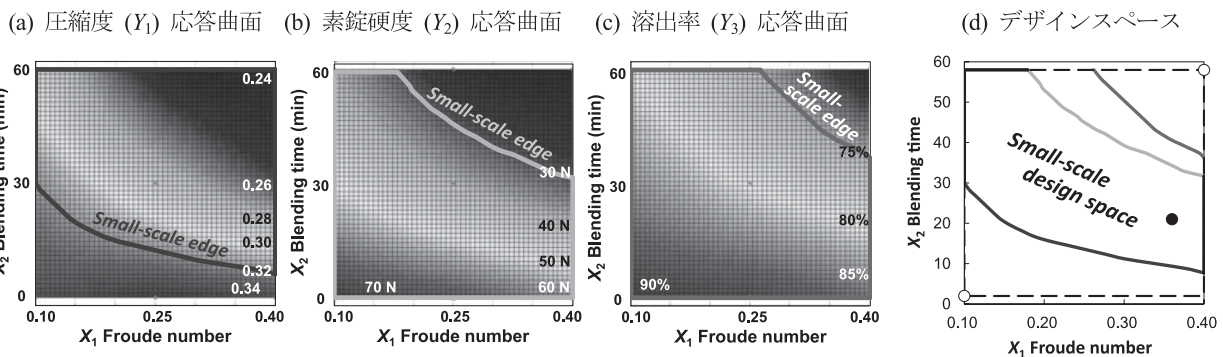


図3 小スケールにおける品質特性の応答曲面及びデザインスペース
 実線：小スケールにおける不適合境界。(●)：同時最適条件。(○)：ベイズ推定のための大スケール変動実験条件。

$$\mu_1 = \frac{\frac{1}{\sigma_{model}^2 + \sigma_{scale}^2} \mu_0 + \frac{n}{s^2} y_{ave}}{\frac{1}{\sigma_{model}^2 + \sigma_{scale}^2} + \frac{n}{s^2}} \quad (式3)$$

$$\frac{1}{\sigma_1^2} = \frac{1}{\sigma_{model}^2 + \sigma_{scale}^2} + \frac{n}{s^2} \quad (式4)$$

(事前確率) μ_0, σ_{model} : 小スケールにおける応答曲面の平均及び標準偏差。 σ_{scale} : スケールアップ則に従って種々の小スケールで製造された製剤が示す品質特性の標準偏差。(尤度) y_{ave}, s : 大スケール実験データの平均及び標準偏差。 n : 大スケール実験数。(事後確率) μ_1, σ_1 : ベイズ推定後の大スケールにおける応答曲面の平均及び標準偏差。

小スケールの応答曲面モデルが信頼できない場合、あるいはスケールアップ則が信頼できない場合には、ベイズ推定の際に小スケールの応答曲面(事前確率)よりも大スケール実験結果(尤度)を重視すべきであるため、事前確率の分散として小スケール応答曲面における特性の分散 σ_{model}^2 及び品質の

スケール間分散 σ_{scale}^2 の和を採用した。

5.1 小スケールにおける応答曲面及びデザインスペースの構築(事前確率の平均 μ_0)

スケールアップ則として、混合機の回転半径に回転速度の2乗を乗じて重力加速度で割った値であり、スケールに依存しないパラメータであるフルード数の一定則を適用した。

滑沢剤混合工程におけるフルード数 (X_1) 及び混合時間 (X_2) の2つの工程パラメータを入力変数とした。300 g スケールで DoE 検討を実施した。DoE 検討は2因子3水準9実験の完全実施実験計画に従った。出力変数として打錠用混合末の圧縮度 (Y_1)、素錠の硬度 (Y_2) 及び30分間の溶出率 (Y_3) の3つの品質特性を設定した。9実験の物質特性測定結果に対して、統計解析ソフトウェア dataNESIA™ を用いて非線形現象に適した新たな応答曲面法である RSM-S(多次元スプライン補間による応答曲面法⁴⁾、Response surface method by multivariate spline interpolation) を行い、製剤品質の応答曲面を生成

した(図3(a)~(c)).フルード数と混合時間を増加させて混合を進行させると,混合末の流動性が向上し圧縮度が低下するとともに,滑沢剤の分散性が向上して錠剤硬度と溶出率は低下した.3つの品質特性について品質基準を満たす許容領域を求め,許容領域を重ね合わせて小スケールにおけるデザインスペースを求めた(図3(d)).また,同時最適解はフルード数(X_1):0.36,混合時間(X_2):21 minと求められた(図3(d)の黒丸).

最適条件及び他の2種類の製造条件(図3(d)の黒丸及び白丸)における,小スケールの応答曲面が表す品質特性の値を求めて,事前確率分布の平均とみなした.

5.2 小スケールにおける応答曲面の信頼性 σ_{model} (事前確率の標準偏差 1)

最適条件及び他の2種類の製造条件(図3(d)の黒丸及び白丸)において,既知の文献⁵⁾に従い,モデルの信頼性を表す応答曲面の標準偏差 σ_{model} を計算した.なお,応答曲面法としてRSM-Sではなく重回帰分析を用いる場合には,標準偏差として予測値の標準誤差を採用することができる.

5.3 スケールアップ則の信頼性 σ_{scale} (事前確率の標準偏差 2)

フルード数及び混合時間をDoE検討の中心条件に統一して,300 gスケールを含む4種類の小スケールで製造し,品質のスケール間標準偏差 σ_{scale} を求めた.

5.4 大スケール実験(尤度の平均 y_{ave} ・標準偏差 s)

3 kgスケールにて5ロットの実験を行った.3ロットは同時最適条件(図3(d)の同時最適条件)にて行い,残りの2ロットは,最適条件とは異なる2種類の製造条件を選択して1ロットずつ製造した. X_1 - X_2 座標空間で,大スケールで実験する3条件の実験点を作る領域の外側で外挿により補正された大スケール応答曲面の予測精度は低くなってしまうと考えられる.そこで,2つの変動実験条件は,デザインスペースの不適合境界を越えて応答曲面全体を正確に補正するために,最適条件点から遠く,劣悪な品質の錠剤を生成する条件である点(0.10, 2 min)及び点(0.40, 58 min)とした(図3(d)の白丸).

最適条件で大スケールにて製造した3ロットの品質の平均を尤度の平均とした.変動条件では1ロットの実験結果をそのまま尤度の平均とした.尤度の

標準偏差は,最適条件で大スケールにて製造した3ロットの品質から次の式5により決定した.

$$s = 0.591 \times (\max(Y_i, Y_{ii}, Y_{iii}) - \min(Y_i, Y_{ii}, Y_{iii})) \quad (\text{式5})$$

Y_i - Y_{iii} :大スケールで最適条件にて製造した3ロットの品質特性

また,尤度の標準偏差は,製造条件によらず一定であると仮定した.

5.5 ベイズ推定値の計算

5.1~5.4節で求めた事前確率と尤度の情報に基づき,式3と式4を用いて3種類の製造条件におけるベイズ推定値を計算した.

5.6 小スケール応答曲面の補正による大スケール応答曲面の生成

小スケールの応答曲面を補正して大スケールの応答曲面を生成するために次の一次補正式を用いた.

$$F(X_1, X_2) = a \times f(X_1, X_2) + b \quad (\text{式6})$$

$F(X_1, X_2)$:大スケールでの応答曲面を表す関数.

$f(X_1, X_2)$:小スケールでの応答曲面を表す関数.

a, b :補正係数.

大スケールの応答曲面はベイズ推定値の3点を通るべきである.したがって,3種の製造条件において,小スケールの応答曲面から推定される品質特性値を説明変数とし,ベイズ推定値を目的変数とする最小二乗法により,補正係数 a, b を決定した.求めた回帰式により小スケールの応答曲面を変換して,大スケールの応答曲面を計算した(図4(a)~(c)).圧縮度の許容領域はほとんど変わらなかった一方で,硬度と溶出率に関する許容領域は狭まった.これは,同一のフルード数で混合した際に大スケールの方が速やかに混合されているためであると考察できる.

許容領域を重ね合わせて,大スケールにおけるデザインスペースを求めた(図4(d)).スケールアップによりデザインスペースも同様に狭くなった.

5.7 大スケール応答曲面のバリデーション実験

ベイズ推定に用いた大スケールの実験条件とは異なる,3種類の製造条件にてバリデーション実験を行った.デザインスペースの不適合境界付近の誤差が重要であるため,バリデーション実験条件として図4(d)に示した大スケールのデザインスペースの不適合境界上の3点を選択した.バリデーション実験の結果,混合末の圧縮度については,スケール間

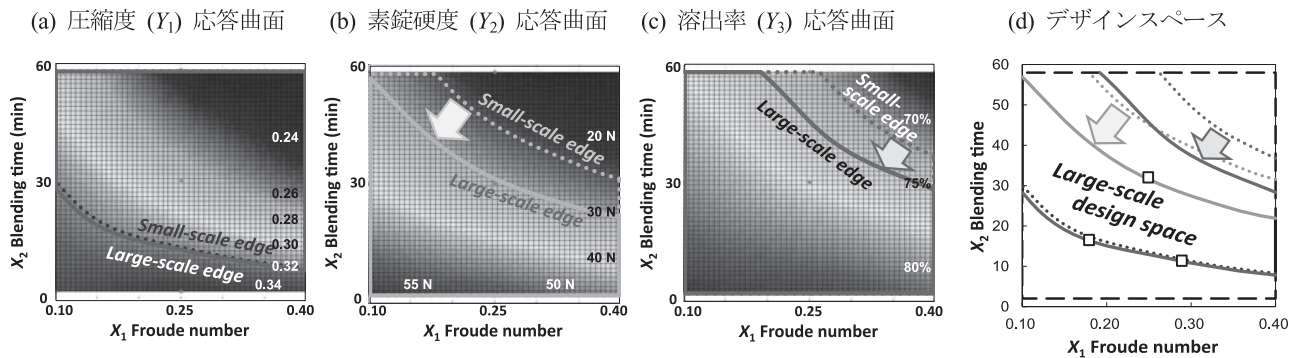


図4 大スケールにおける品質特性の応答曲面及びデザインスペース

破線：小スケールにおける不適合境界。実線：大スケールにおける不適合境界。(□)：応答曲面のパリデーショ実験のための大スケール実験条件。

で品質の乖離が見られなかったため、小スケール及び大スケールの応答曲面は最小平均平方根誤差 (RMSE) が 0.009 及び 0.008 といずれも小さく、大スケール実験結果に対して良好な予測精度を有していた。一方、硬度と溶出率については、小スケール応答曲面の RMSE が 10.0 N 及び 4.2% であったのに対して、大スケールの応答曲面の RMSE は 1.5 N 及び 2.3% と小さかった。これは、ベイズ推定を行ったことにより製造スケール間の品質の乖離が補正できたためである。

総括すると、ベイズ推定により、スケールアップ則が当てはまるか否かによらず、大スケールにて DoE 検討を行うことなく大スケールの正確なデザインスペースを構築できることが確かめられた。

6. ベイズ推定を活用した含量違い製剤のデザインスペース構築

デザインスペースのスケールアップにベイズ推定を適用したのと同様に、含量違い製剤のデザインスペース構築に対してベイズ推定を適用した。テオフィリン 100 mg 錠の DoE 検討を行って応答曲面とデザインスペースを構築し、100 mg 錠の応答曲面、及び 50 mg 錠と 25 mg 錠それぞれ 5 実験のデータを用いてベイズ推定を行うことにより、50 mg 錠と 25 mg 錠の応答曲面とデザインスペースを構築できた³⁾。

7. おわりに

ベイズ推定を活用した新規デザインスペース構築手法により、製剤開発に伴うスケールアップや新たな含量違い製剤の要望に対応して、新たな DoE 検討を行うことなく正確なデザインスペースを構築する

ことが可能となった。本研究成果が、高品質な医薬品を患者さんへ安定供給するための一助となることが望まれる。

最後に、本研究にあたり、懇切なるご指導を賜りました星薬科大学薬学部・高山幸三教授に心から感謝の意を表します。また、本研究の機会を与えて頂き、ご指導を賜りました、社団法人 東京医薬品工業協会・中上博秋博士 (元第一三共株式会社)、並びに第一三共株式会社製剤技術研究所・脇山尚樹博士、鈴木達也博士、渡部知行博士、荒井宏明博士と関係者の方々に厚く御礼申し上げます。

引用文献

- 1) J. Maeda, T. Suzuki, K. Takayama, Novel method to construct large-scale design space in lubrication process utilizing Bayesian estimation based on a small-scale design-of-experiment and small sets of large-scale manufacturing data, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **38**, 1451–1459 (2012).
- 2) J. Maeda, T. Suzuki, K. Takayama, Novel method for constructing a large-scale design space in lubrication process by using Bayesian estimation based on the reliability of a scale-up rule, *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 1155–1163 (2012).
- 3) J. Maeda, T. Suzuki, K. Takayama, Design space construction of multiple dose-strength tablets utilizing Bayesian estimation based on one set of design-of-experiments, *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 1399–1408 (2012).
- 4) K. Takayama, Y. Obata, M. Morishita, T. Nagai, Multivariate spline interpolation as a novel method to optimize pharmaceutical formulations, *Pharmazie*, **59**, 392–395 (2004).
- 5) H. Arai, T. Suzuki, S. Yada, C. Kaseda, Y. Onuki, K. Takayama, Reliability evaluation of the design space of the granulation process of mefenamic acid tablets using a bootstrap resampling technique, *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 608–617 (2011).