

令和 2 年 6 月 3 日現在

機関番号：32403

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08252

研究課題名（和文）深層学習とCAEシミュレーションの融合による非経験的製剤設計支援システムの構築

研究課題名（英文）Combined use of deep learning and CAE simulation for design and optimization of pharmaceutical products

研究代表者

高山 幸三（Takayama, Kozo）

城西大学・薬学部・招聘教授

研究者番号：00130758

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：医薬品適用剤形として汎用される錠剤は、通例、粉体や顆粒の圧縮により製造されている。そのため錠剤内部には応力が残留し、このことが錠剤の重要品質特性（CQAs）に大きな影響を及ぼす。本研究では、モデル錠剤の硬度と崩壊時間をCQAsとし、Drucker-Prager capモデルを利用した有限要素法により残留応力を推算した。応力推定値を予測因子として深層学習とスパースモデリングを適用しCQAの予測を試みた。その結果、いずれのCQAsも高精度に予測され、予測に寄与する応力残留部位を同定することができた。残留応力の強弱は錠剤の処方依存するが、その分布状態は錠剤形状にとよ影響されることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品のおよそ50%は錠剤として投与されている。錠剤には、投与量を計数により調節できる、服用しやすい、携帯に便利である、安定性を担保しやすい等、多くの利点がある。しかし、その製法は複雑で、様々な処方成分と複数の工程を経て製造される。そのため、品質に優れた錠剤の製造には、現状では経験的要素が多く含まれる。本研究では、錠剤内部に残留する圧縮応力や引張応力に着目し、その強度と分布状態が、錠剤の重要な品質に及ぼす影響をAI技術を駆使することにより解明した。これより品質に優れた錠剤の設計を科学的根拠に基づいて実施することが可能となり、学術的意義に加え、社会的にも意義ある研究成果を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：Tablets are popular dosage forms for drug administration, and generally prepared by the compaction of pharmaceutical powders or granules so that various stresses can remain in the inside of tablets. The residual stresses may affect critical quality attributes (CQAs) of tablets, such as a hardness and a disintegration time. In this study, the residual stresses were estimated employing a finite element method incorporating a Drucker-Prager cap model. Hierarchical deep learning models together with sparse models were applied to the remained stresses for predicting CQAs. As a result, CQAs were predicted with high accuracy as a function of remained stresses. The strength of residual stress was dependent in large part on the components of the formulations, but the distribution bias was mainly attributable to the tablet shape.

研究分野：製剤学

キーワード：シミュレーション 残留応力 スパースモデリング エラスティックネット 深層学習 重要品質特性  
錠剤形状 X線CT

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

CAE (Computer-Aided Engineering) シミュレーションは実験が困難な力学的現象をコンピュータで推算するものであり、工学分野で広く利用されている計算技術である。本研究の開始当初、CAE シミュレーションにより錠剤内に残留する応力分布を推算し、残留応力の偏りが打錠障害の原因となることが報告されていた。しかしながら、これらの研究では、テスト錠剤のサイズが非現実的に大きい、賦形剤が単味で用いられている等、実際の錠剤製造に直接役立つレベルの成果は得られていなかった。製剤特性の予測技術に関しては、実験計画法に従って得られた少数データに線形モデルを適用し、重要品質のスペックを満たす設計条件を探索することが多く行われてきた。しかし、線形モデルでは十分な予測精度が得られないことがあり、高精度な予測技術の開発が望まれていた。製剤設計の更なる高度化・精密化は必須であり、製剤開発のグローバル化の要求も相まって、新たな製剤設計法の開発が強く求められていた。

### 2. 研究の目的

錠剤は現在市販されている医薬品剤形のおよそ 50% を占め、多くの疾病の治療に用いられる最も重要な剤形の一つである。湿製錠のような例外を除けば、錠剤は粉体を臼杵にて圧縮することにより製造されている。その結果、錠剤の表面や内部には様々なベクトルを有する応力が残留する。本研究では、粉体や顆粒の圧縮過程を Drucker-Prager Cap (CAP) モデルで表し、ヤング率やポアソン比等の弾性パラメータ、塑性及び摩擦係数等の DPC パラメータを組み込んだ有限要素法 (FEM) によって、錠剤内に残留する応力の推算を試みた。一方で予測モデルの発展も目覚ましく、深層学習 やスパースモデリング 等、画期的な計算技術が開発されている。本研究では、様々な処方、工程パラメータ及び錠剤形状からなるモデル錠剤について CAE シミュレーションにより推算された残留応力を説明変数とし、錠剤の重要品質特性 (CQA) を目的変数とした高精度予測モデルの構築を試みた。これより、経験ベースの錠剤設計から脱却した非経験的製剤設計支援システムの開発を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) モデル錠剤の残留応力推算と重要品質特性の測定

乳糖 (LAC)、コーンスターチ (CS) 及び結晶セルロース (MCC) をシンプレックス格子計画に割り付け、合計 10 種類の混合粉末を調製した。この混合粉末に、さらに滑沢剤としてステアリン酸マグネシウム 2% を混合し、錠剤試作用の混合粉末とした。錠剤形状として、平型 (FLAT) と表面が凸状にカーブした曲率の異なる 2 種類の R 錠 (曲率半径 16 mm 及び 12 mm) を調製した。質量 200 mg、直径 8 mm の錠剤を打力 8 kN で打錠し、処方と形状の異なる合計 30 種類の錠剤を調製した。モデル錠剤について、直径方向に圧力負荷し錠剤の破壊強度を計測した。錠剤の厚みと直径により破壊強度を補正し引張強度 (TS) を求めた。また第 17 改正日本薬局方崩壊試験法に準じて操作し、モデル錠剤の崩壊時間 (DT) を測定した。TS 及び DT をモデル錠剤の重要品質特性 (CQA) とし、予測モデルの目的変数として用いた。打錠用混合粉末の圧縮 - 除荷プロセスに対し、図 1 に示す軸対称平面モデルを仮定し、FEM シミュレーションにより最大及び最小主応力 ( $\sigma_1$  及び  $\sigma_3$ ) を推算した。また平面モデルであることから中間主応力 ( $\sigma_2$ ) = 0 とし、 $\sigma_1$  及び  $\sigma_3$  より相当応力 ( $q$ ) を求めた。 $\sigma_1$  と  $\sigma_3$  はテンソルであり大きさと方向を有するのに対し、 $q$  はスカラーで方向をもたない。

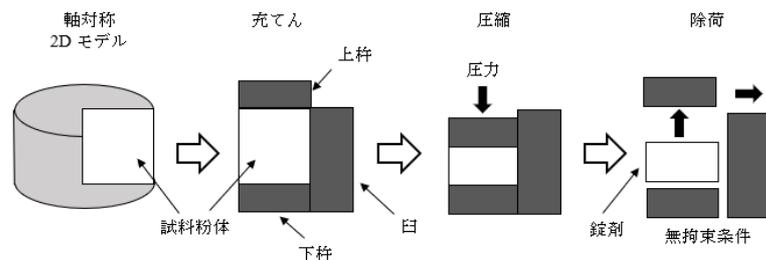


図 1 軸対称平面モデルにおける粉体の圧縮-除荷プロセス

#### (2) 予測モデルの構築

軸対称平面モデルより  $\sigma_1$ 、 $\sigma_3$  及び  $q$  を推算し、これより代表値を抽出し説明変数とした。予測手法として、部分最小二乗法 (PLS) 及び Elastic-Net を適用した。また、多層構造を有する人工ニューラルネットワークを深層学習 (DL) に用いた。PLS は、説明変数  $x$  の主成分と目的変数  $y$  との共分散が最大となるように  $x$  の主成分を抽出し、抽出された主成分の線形回帰によって目的変数  $y$  を予測しようとするものである。したがって、サンプル数より説明変数の数が多い場合にも、また説明変数間の相関が高い場合にも問題なく適用することができる。スパースモデルとして、LASSO 回帰や Ridge 回帰、さらに両者を統合した Elastic-Net 回帰が開発されている (図 2)。線形最小二乗法によって回帰係数を推定するとき、説明変数の数がサンプル数より多いと、回帰係数を求めることができない。そのためステップワイズ法を導入し、説明変数の取捨選択を行う必要がある。しかしながら、説明変数の数が非常に多くなるとステップワイズ法の適用は困難になる。これに対しスパースモデルでは、各説明変数の係数項に正則化項 (ペナルティ関数) を付加し、両者の和から成る損失関数を最小化する方法が採用される。正則化項として、重み係

数の一次ノルムを用いる場合を LASSO 回帰, 二次ノルムを用いる場合を Ridge 回帰という。Elastic-Net は LASSO と Ridge を融合させた分析技術であり, 予測精度を犠牲にすることなく重要因子を抽出できるという利点がある。

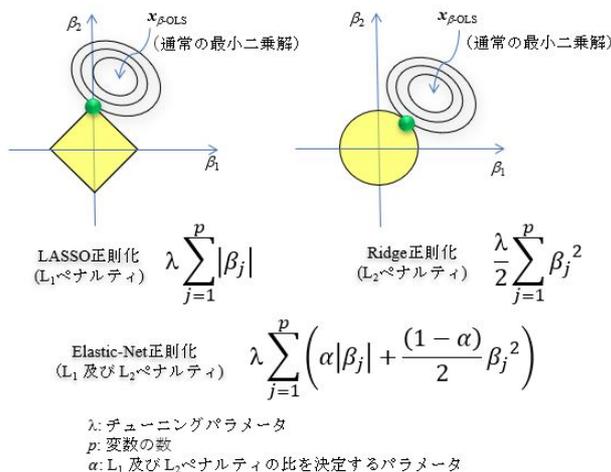


図2 スパースモデルにおける正則化の概念

#### 4. 研究成果

##### (1) 錠剤形状と残留応力

シムプレックス格子計画の重心 (LAC:CS:MCC=1:1:1) に対応する錠剤断面の残留応力分布を図3に示す。図の左端は錠剤中央, 右端は臼壁との境界である。平型錠 (FLAT) では, 残留応力が偏ることなく, ほぼ一様に分布した。これに対し表面が凸状にカーブした R 錠では, 臼壁面で $\sigma_1$ が正の値となり, 強い引張応力が残留した。臼壁近傍での $\sigma_1$ の方向は圧縮軸に対してほぼ平行しており, 周辺部では錠剤を上下に破壊しようとする力が働いている。 $\sigma_3$ は臼壁との境界で強い負の値を示し, $\sigma_1$ 軸と直交する方向に圧縮応力が残留した。また臼壁近傍の圧縮応力の左隣りには相対する力, すなわち引張応力が残存した。このように $\sigma_1$ ,  $\sigma_3$ 及び $q$ の大きさと分布は, FLAT と R 錠で大きく異なっており, その程度は R 錠の曲率半径が 16 mm (R16) から 12 mm (R12) へと変化するに連れて顕著になった。他の粉体試料についても同様に推算した結果, 残留応力の大きさは処方により大きく変化することが認められた。一方, その分布状態は処方が異なっても相互に類似しており, 処方よりも錠剤形状によって大きな影響を受けることが示唆された。

##### (2) PLS による CQA の予測

図3に示した $\sigma_1$ ,  $\sigma_3$ 及び $q$ マップを均等に 100 分割して応力値を取り出し, 総数 300 セットの応力値を説明変数として PLS を適用した。その結果, FLAT, R16 及び R12 のいずれの形状においても錠剤の引張強度 (TS) や崩壊時間 (DT) は高精度に予測された。TS と比較すると DT の予測能はやや低下した。錠剤の崩壊過程は試験液に対する錠剤表面のぬれ, 細孔への試験液の浸透, さらに崩壊剤の膨潤など, 多くのプロセスを経るため, 残留応力に加えて他の因子も関与すると考えられる。一方で, TS に対しては残留応力がより直接的に影響する可能性が示された。図4に TS の予測における VIP (Variable Importance in Projection) を錠剤断面上にマッピングした結果を示す。VIP は説明変数の重要度を示す統計量であり, 一般に 0.8 VIP であれば, 当該説明変数は予測に有意に寄与すると見なされる。FLAT では, VIP が高値を示す領域がマップ上にランダムに分布した。これに対し R16 及び R12 では, 錠剤中心部よりも臼壁あるいは上杵近傍付近の応力が予測に大きく寄与することが示唆された。また DT の VIP マップについても, TS とほぼ同様の傾向が認められた。

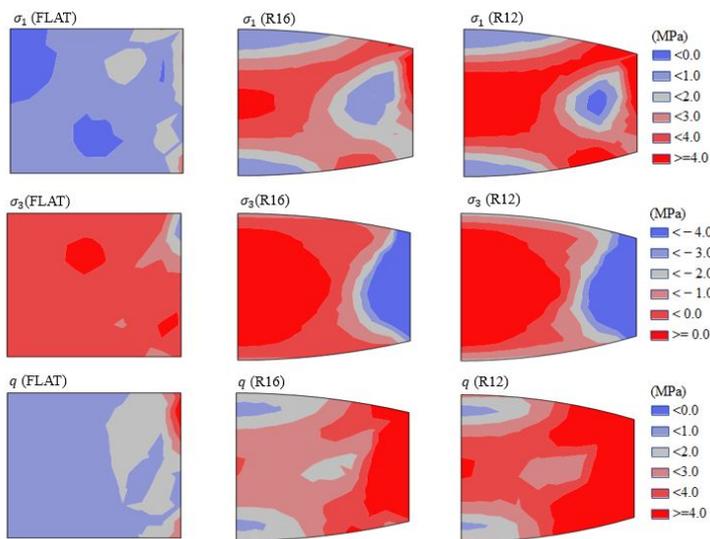


図3 LAC:CS:MCC=1:1:1 (質量比) からなるFLAT, R16及びR12錠の残留応力シミュレーション

$\sigma_1$ : 最大主応力,  $\sigma_3$ : 最小主応力,  $q$ : ミーゼス相当応力。

##### (3) Elastic-Net による CQA の予測

PLS と同様に, 残留応力値 300 ポイントを説明変数とし, Elastic-Net を適用して TS と DT の予測に寄与する応力部位の同定を試みた。図4に, TS の予測において Elastic-Net で抽出された応力部位を VIP マップ上に重ねて示した。Elastic-Net では, わずかに数点の応力部位が抽出され, これらの線形式で PLS とほぼ同等の予測結果が得られた (図5)。PLS における VIP 値の高

い領域と Elastic-Net で抽出された残留応力部位は良く一致している。曲率の強い R12 では、臼壁に近い領域に残留する応力が TS を高める方向に、またその内側に残留する応力は TS を弱める方向に働くことが示唆された。DT についても PLS 及び Elastic-Net により良好な予測結果が得られた。FLAT では、錠剤内部に重要な応力ポイントが見られるのに対し、R 錠では、臼杵近傍に有意な部位が局在化している。また、抽出された応力値の正負は TS と DT で逆の傾向を示し、TS と DT はその原因となる残留応力もまた相反する関係にあることが示唆された。

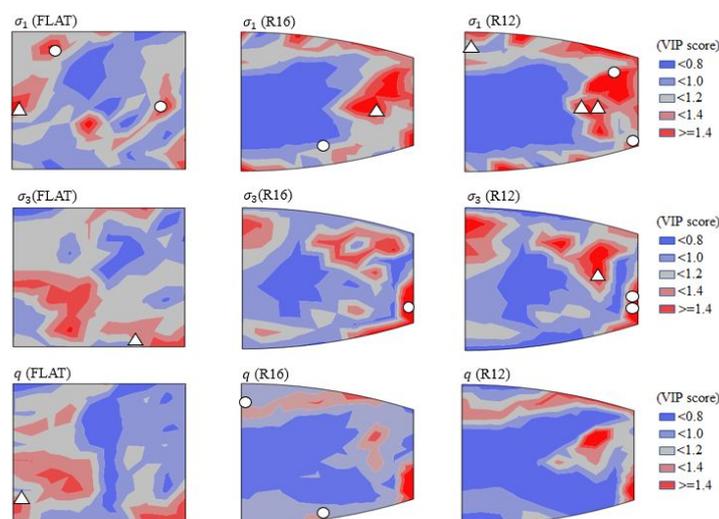


図4 引張強度 (TS) のPLS回帰におけるVIPマップ及びElastic-Net回帰における有意な残留応力部位  
○: Elastic-Net回帰における正の残留応力部位,  
△: Elastic-Net回帰における負の残留応力部位.

#### (4) DL による CQA の予測

階層構造を有する DL を利用して、CQA の予測を試みた。情報伝播関数には線形、シグモイド及びガウス関数の各種組合せを用い、4 層以上の階層構造について検討した。またコンボリューション層とプーリング層を有する DL についても適用を試みた。その結果、PLS や Elastic-Net を凌駕する予測能を有する DL が見い出された。しかしながら、クロスバリデーションによってモデルの頑健性を調べると、いずれの DL も学習アルゴリズムや反復学習回数の影響を強く受け、頑健性に優れた予測モデルを構築することはできなかった。写真画像等の膨大なデータの解析において、DL は優れた分類予測能を発揮することが知られている。また中間層のノードに多次元データの特徴が現われ、データに内在する構造を同定できることがある。これより複雑系のメカニズム解明に有効利用されている。今回のデータセットは 30 サンプル×300 セットであり、反復測定を加味したとしても一般的に DL がその能力を発揮し得るビッグデータとはなっていない。このことが DL の機能を十分に引き出すことができなかった主たる原因と考えられる。一方で、本研究で得られた残留応力の推算値は X 線コンピュータトモグラフィによる密度分布の測定結果とよく一致していた。説明変数として用いた残留応力は CAE シミュレーションによる推算値ではあるものの、実際の残留応力を正しく反映している可能性が高い。このようなことから、個々の説明変数の精度が十分に高かったため、PLS や Elastic-Net によって、高精度で頑健性に優れた予測モデルを構築することができたと考えられる。

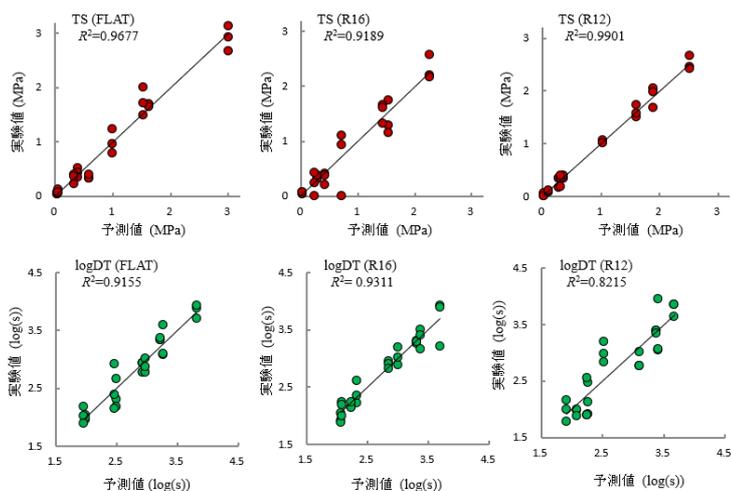


図5 Elastic-Net回帰によるTS及びlogDTの実測-予測プロット

CAE シミュレーションから推算される残留応力の強度は錠剤処方により、残留応力の分布状態は錠剤形状により、大きく変化することが明らかとなった。また、シミュレーション結果に PLS を適用することで、TS や DT など錠剤が具備すべき重要な品質特性を高精度に予測することができた。Elastic-Net では、PLS と同等の良好な予測結果が得られ、さらに予測に寄与する残留応力部位が同定された。FLAT では、これらの部位は錠剤内でランダムに分布していたのに対し、R16 や R12 では、錠剤周辺部、とくに臼壁近傍に集中する傾向が認められた。硬度や崩壊性は処方や形状のわずかな差に強く影響されるが、そのメカニズムとして残留応力の強度と分布の偏りが密接に関連している可能性が示唆された。

#### < 引用文献 >

- J.C. Cunningham, I.C. Sinka, A.J. Zavaliangos, Analysis of tablet compaction. I. Characterization of mechanical behavior of powder and powder/tooling friction, *J. Pharm. Sci.*, **93**, 2022–2039 (2004).
- C-Y. Wu, O.M. Ruddy, A.C. Bentham, B.C. Hancock, J.A. Elliott, Modelling the mechanical behavior

of pharmaceutical powders during compaction, *Powder Technol.*, **152**, 107-117 (2005).

Y. Hayashi, N. Okada, K. Takayama, Y. Obata, Y. Onuki, Strength simulation of scored tablets based on the finite element method using an extreme vertices design, *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 727-731 (2018).

Y. Hayashi, A. Kosugi, T. Miura, K. Takayama, Y. Onuki, Determining the influence of granule size on simulation parameters and residual shear stress distribution in tablets by combining the finite element method into the design of experiments, *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 541-547 (2018).

Y. LeCun, Y. Bengio, G. Hinton, Deep learning, *Nature*, **521**, 436-443 (2015).

I. Rish, G. Y. Grabarnik, *Sparse Modeling*, CRC Press, New York, U.S.A., 2015.

K. Takayama, T. Sato, K. Sato, H. Todo, Y. Obata, K. Sugibayashi, Prediction of tablet characteristics based on sparse modeling for residual stresses simulated by the finite element method incorporating Drucker-Prager cap model, *J. Drug. Del. Sci. Tech.*, **52**, 1021-1031 (2019).

H. Todo, K. Sato, K. Takayama, K. Sugibayashi, Optimization of premix powders for tableting use, *Chem. Pharm. Bull.*, **66**, 748-756 (2018).

S. Wold, M. Sjöström, L. Eriksson, PLS-regression: a basic tool of chemometrics, *Chemom. Intel., Lab. Sys.*, **58**, 109-130 (2001).

高山幸三, 乙黒沙織, 岡田信人, 星野真人, 八木直人, 小幡誉子, 放射光X線 CT による錠剤内密度分布の測定, *薬学雑誌*, **137**, 757-762 (2017).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件／うち国際共著 3件／うちオープンアクセス 14件）

1. 著者名 K. Takayama, T. Sato, K. Sato, H. Todo, Y. Obata, K. Sugibayashi	4. 巻 52
2. 論文標題 Prediction of tablet characteristics based on sparse modeling for residual stresses simulated by the finite element method incorporating Drucker-Prager cap model	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J. Drug. Del. Sci. Tech.	6. 最初と最後の頁 1021-1031
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1016/j.jddst.2019.06.017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Y. Hayashi, T. Oishi, K. Shirotori, Y. Marumo, A. Kosugi, S. S. Kumada, D. Hirai, K. Takayama, Y. Onuki	4. 巻 44
2. 論文標題 Modeling of quantitative relationships between physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients and tensile strength of tablets using a boosted tree	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Drug Dev. Ind. Pharm.	6. 最初と最後の頁 1090-1098
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1080/03639045.2018.1434195	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Y. Hayashi, N. Okada K. Takayama, Y. Obata, Y. Onuki	4. 巻 66
2. 論文標題 Strength simulation of scored tablets based on the finite element method using an extreme vertices design	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 727-731
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1248/cpb.c18-00069	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 H. Todo, K. Sato, K. Takayama, K. Sugibayashi	4. 巻 66
2. 論文標題 Optimization of premix powders for tableting use	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 748-756
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） org/10.1248/cpb.c18-00213	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Y. Hayashi, A. Kosugi, T. Miura, K. Takayama, Y. Onuki	4. 巻 66
2. 論文標題 Determining the influence of granule size on simulation parameters and residual shear stress distribution in tablets by combining the finite element method into the design of experiments	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 541-547
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1248/bpb.b17-00951	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 高山幸三, 乙黒沙織, 岡田信人, 星野真人, 八木直人, 小幡誉子	4. 巻 137
2. 論文標題 放射光 X 線CTによる錠剤内密度分布の測定	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 757-762
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1248/yakushi.16-00271	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Y. Hayashi, T. Tsuji, K. Shirotori, T. Oishi, A. Kosugi, S. Kumada, D. Hirai, K. Takayama, Y. Onuki	4. 巻 532
2. 論文標題 Relationship between response surfaces for tablet characteristics of placebo and API-containing tablets manufactured by direct compression method	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Int. J. Pharm.	6. 最初と最後の頁 82-89
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1016/j.ijpharm.2017.08.111	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 K.Takayama, S. Kawai, Y.Obata, H. Todo, K. Sugibayashi	4. 巻 65
2. 論文標題 Chem. Pharm. Bull.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Prediction of dissolution data integrated in tablet database using four-layered artificial neural networks	6. 最初と最後の頁 967-972
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) org/10.1248/cpb.c17-00539	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 高山幸三
2. 発表標題 錠剤内部残留応力の一般回帰モデリングによる重要品質特性の予測
3. 学会等名 Discovery Summit Tokyo 2019 (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤香月, 佐藤翼, 藤堂浩明, 高山幸三, 杉林堅次
2. 発表標題 圧密に伴う錠剤内密度分布の解析
3. 学会等名 製剤機械技術学会第29回大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤香月, 藤堂浩明, 高山幸三, 杉林堅次
2. 発表標題 X線コンピュータトモグラフィによる錠剤の内部構造解析
3. 学会等名 第36回製剤と粒子設計シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森田直杜, 佐藤翼, 小幡誉子, 前田吉晴, 大前輝芳, 高山幸三
2. 発表標題 有限要素法による刻印錠の応力集中分布解析
3. 学会等名 新製剤技術とエンジニアリングを考える会第17回技術講演会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 片山博貴, 藤堂浩明, 杉林堅次, 高山幸三
2. 発表標題 湿式顆粒圧縮法による錠剤製造工程への科学的理解を目的とした新規統計手法の導入
3. 学会等名 日本薬剤学会第34年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Hayashi, Y. Nakano, Y. Marumo, A. Kosugi, S. Kumada, D. Hirai, K. Takayama, Y. Onuki
2. 発表標題 Modeling of quantitative relationships between physicochemical properties of APIs and tablet properties using a random forest
3. 学会等名 Compaction Simulation Forum 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 祥弘、丸茂勇輝、中野友梨、金田千晶、平井大二郎、熊田俊吾、小杉 敦、高山幸三、大貫義則
2. 発表標題 QSPRモデルによる錠剤密度のin silico予測
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高山幸三、佐藤香月、佐藤翼、藤堂浩明、小幡誉子、杉林堅次
2. 発表標題 錠剤残留応力のスパースモデリングによる特性予測
3. 学会等名 日本薬剤学会第33年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大石卓也、林 祥弘、高崎 宏、矢野文昌、小杉 敦、高山幸三、大貫義則
2. 発表標題 スパースモデリングによる重要粒子物性の特定
3. 学会等名 製剤機械技術学会第28回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤 翼、高山幸三、小幡誉子
2. 発表標題 粉体圧縮過程の力学的パラメータ導出を目的とした粉体圧縮式と球充填の応用
3. 学会等名 製剤機械技術学会第28回大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森田直杜、佐藤 翼、小幡誉子、前田吉晴、大前輝芳、高山幸三
2. 発表標題 有限要素法による刻印錠の応力集中分布解析
3. 学会等名 第38回製剤と粒子設計シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 森田直杜、佐藤 翼、前田吉晴、大前輝芳、小幡誉子、高山幸三
2. 発表標題 刻印錠における応力集中分布の解析
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 林 祥弘、丸茂勇輝、中野友梨、金田千秋、平井大二郎、熊田俊吾、小杉 敦、高山幸三、大貫義則
2. 発表標題 ランダムフォレストによる原薬物性 錠剤物性間のモデル化
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 辻貴大、望月晃司、林祥弘、高山幸三、大貫義則
2. 発表標題 エマルション製剤の相分離挙動予測に対する時間温度換算則の適用性
3. 学会等名 日本薬剤学会第32年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤翼、小幡誉子、高山幸三
2. 発表標題 割線錠の分割均一性予測を目的とした新規アルゴリズムの構築
3. 学会等名 日本薬剤学会第32年会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 佐藤翼、小幡誉子、高山幸三
2. 発表標題 カラテ錠分割特性の理論的解析
3. 学会等名 粉体工学会 / 製剤と粒子設計シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 関根朋美、小幡誉子、高山幸三
2. 発表標題 蛍光X線分析装置を用いた滑沢剤分散状態の定量的評価
3. 学会等名 粉体工学会 / 製剤と粒子設計シンポジウム
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考