

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：32676

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23590053

研究課題名(和文)高機能性製剤のデータベース構築と内部構造の可視化

研究課題名(英文)Creation of tablet database and visualization of its internal structure

研究代表者

高山 幸三 (Takayama, Kozo)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00130758

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：汎用剤形である錠剤にフォーカスを当て、実用に耐える錠剤データベースの構築を試みた。物性の異なる14種類の主薬(API)を選択し、APIを10～80%含有する錠剤約1000セットを調製した。錠剤の破壊強度と崩壊時間を品質特性とし、APIの基礎物性と錠剤品質特性からなるデータベースを構築した。データベースの内部構造を平面マップ上に写像した結果、個々のデータはデータベース内に一様に分布していることが確認された。次にアンサンブル人工ニューラルネットワーク(EANN)を適用し、主薬物性による品質特性の予測の可能性を検証した。その結果、EANNによって錠剤品質物性を高精度に予測できることが示された。

研究成果の概要(英文)：A tablet database was created in order for designing tablet formulations based on the quality by design concept. The contribution of active ingredients (APIs) to tablet properties such as tensile strength and disintegration time was clarified. Before investigating effects of APIs, the tablet base formulation (placebo tablet) was optimized according to an expanded simplex search. The optimal placebo tablet showed sufficient hardness and rapid disintegration. Model tablets were prepared by incorporating each of 14 kinds of active ingredients into the optimal placebo tablet, and then examined the tablet properties, including tensile strength and disintegration time. Based on the experimental data, an ensemble artificial neural network incorporating general regression analysis was conducted. A reliable model of the correlation between the physicochemical properties of the active ingredients and the tablet properties was thus constructed.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：錠剤データベース ニューラルネットワーク 自己組織化マップ 主薬物性 品質特性 破壊強度 崩壊時間 比表面積

1. 研究開始当初の背景

医薬品の製剤化は有効性を最大限に引き出し副作用をできる限り軽減するための重要なプロセスであり、その開発には多くの実験データを集積する必要がある。合理的な製剤化検討を行うための実験手段として、各種実験計画法の導入が推奨されており、これまでに国内外において数多くの研究事例が報告されている。しかし原薬量が極端に少ない場合には、実験計画法を導入してもデータが不十分となり最適解の予測精度が低下することは否めない。このような問題点を抜本的に解決するためには、原薬の基本情報のみから最適な製剤化プロセスを提案し重要品質特性を推定するインシリコ予測システムを構築することが望ましい。従来までの研究で、製剤エキスパートの知識をデータベースとしてコンピュータ内に集積し、これに各種の数学的手法を導入した人工知能型エキスパートシステムの構築が試みられてきた。しかし現状では、データベースとしての規模が小さく内部構造もブラックボックスであるため、多様化する原薬物性に対してほとんど対処できていない。経験ベースの製剤開発から科学的根拠に基づく製剤設計に移行するために、また製剤開発の高度化と開発コスト削減の要求に迅速に対処するためにも、予め周到に準備された計画に基づくデータを集積し、原薬物性のみから最適製剤を提案可能な予測システムを構築することが重要である。

2. 研究の目的

医薬品開発の初期においては、製剤の試作に大量の主薬(API)を用いることは困難であり、少量のAPIによる製剤開発を強いられることが多い。本研究では、物性の異なる各種の既存薬物をAPIとして優れた機能を有する製剤を試作し、API物性、製剤設計要因ならびに重要品質特性からなるデータベースを構築する。これよりAPI物性のみで優れた特性を有する製剤の製造プロセスを提案可能な予測システムを開発する。さらに各種の統計手法を導入しデータベースの内部構造を可視化しQuality by Design(科学的根拠に基づく製剤開発)の可能性について検討する。

物性の異なる各種の既存薬物を収集し、物性分布を統計解析することでバイアスの少ない製剤データベースの構築を行う。これまでに14種類のAPIについて、融点、分子量、溶解度、平均粒子径、比表面積及び粒度分布相対幅からなる多変量データを収集し、コホネン自己組織化マップ(SOM)を適用することによってAPI相互の類似度あるいは乖離度を調査した。その結果、ある種のAPIが集合して特異なクラスターを形成することはなく、これらのAPIを用いて錠剤データベースを構築すれば、API物性によるバイアスの発

生を最小限に回避することができると考えられる。

未知化合物の物性から優れた錠剤製造プロセスを予測する手法として、教師データのあるANNの可能性を明らかにする。ANNは予測精度に優れるが汎化力に乏しいという欠点がある。本研究では、この問題を解決するために、学習アルゴリズムの異なる各種のANNを統合したアンサンブルANN(EANN)を導入した。EANNを駆使することにより、未知化合物の物性から優れた製剤を提案し重要品質特性を予測するシステムの構築を目的とし、以下の検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 錠剤データベース構築: 物性の異なる14種類のAPIを選択し、分子構造由来の基本物性と粒子物性を測定した。次に標準処方データベースに個々のAPIを10~80%配合し最適化された製剤化プロセスにより錠剤を調製した。破壊強度及び崩壊時間を測定し重要品質特性とする。これより総データ数1400セットからなる錠剤データベースを構築した。

(2) 可視化と予測: 重要品質特性に及ぼすAPI含量の影響についてEANNの感度分析及び寄与度の推算プロットにより精査した。データベースは製薬の現場で役立つ最適製剤の設計プロセスを提案し重要品質特性を適切に予測し得るものでなければならない。しかし、従来構築されてきた製剤データベースの多くは過去に行われた実験データを単に集積したものであり、多次元データ空間の疎密について十分な情報が与えられていない。このようなデータベースを利用して未知化合物の物性から最適製剤を予測したとしても、その信頼性に関する情報は得られず、多次元データの疎な空間の近傍に最適解がある場合には、提案された製剤の信頼性は著しく低下する可能性がある。また常識から大きく逸脱した製剤を提案することや推算不能に陥るケースも頻繁に起こり得る。このような問題はデータベースの作成前に十分な検討を重ね、できるだけバイアスの少ないデータを集積することで回避できると考えられる。本研究では、APIの物性が偏りなく分布することを予め調べた上で、実験計画法を導入した製剤の調製を行い、データベース内でのバイアスの発生を最小限に抑えることに努めた。また、集積した多次元データの内部構造を可視化するためにSOMを適用した。これより、データベースが提案する錠剤製造プロセスの信頼性を評価するとともにメカニズムベースの製剤設計やデザインスペースの設定について検討した。

(3) データベースの活用: 錠剤データベース

の有効性を高めるためには、製剤研究者が自由に利用できる環境を整える必要がある。本研究により構築されたデータベースへのフリーアクセスと解探索のために、WEB 上での情報発信と収集を行える環境の整備を行った。

4. 研究成果

(1) 内部構造の可視化：構築された錠剤データベースの内部構造を可視化する目的で SOM を適用した。図 1 は、一例としてテオフィリン錠 (THE) とアセトアミノフェン錠 (ACE) をグリフマップ上に写像したものである。THE のノードは含有量に依らず近傍に位置している。一方、ACE は含有量の増大とともにノード間の距離が長くなり、重要品質特性が大きく変化した。その他の API についても基礎物性と品質特性をマップ上に示すことにより、ノード間の距離から異なる API を用いて作製された錠剤間の品質特性の類似度あるいは乖離度を定量的に把握することができた。この結果に基づいて逐次新規データを追加することで、バイアスの少ない錠剤データベースを構築することに成功した。

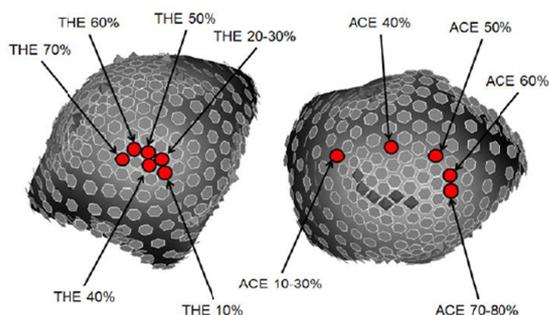


図 1 . 錠剤データベースの SOM の一例：右図は主薬含量 10 ~ 80% を含む錠剤の重要品質特性をデータベースとし、SOM による解析結果をグリフマップ上に投影したものである。図中 THE はテオフィリン錠の、ACE はアセトアミノフェン錠のノードを示す。

(2) 品質特性予測：構築された錠剤データベースに EANN を適用することにより、API 物性から品質特性を高精度に予測する手法について検討した。ANN は複数の要因が複雑に関与する場合でも、品質特性を高精度に予測できる特徴がある。しかし、単一のアルゴリズムで ANN を訓練すると、過学習が起こり、予測が不安定になるという欠点がある。この問題を解決するために、本研究では複数の ANN を同一データで訓練し、その中から予測能に優れた ANN を選抜する EANN を導入した。EANN は ANN の優れた予測能と安定性を兼ね備えた予測ツールであり、従来型 ANN の欠点が大幅に改善されている。図 2 に錠剤の破壊強度を

EANN により予測した結果を示す。交叉検証法による相関係数 $R(\text{LSOCV})$ は 0.9799 であり高度に有意な予測結果が得られた。また崩壊時間についても図 3 に示すように、実測値と予測値間には良好な直線性 ($R(\text{LSOCV})=0.9417$) が認められ、本研究で構築した錠剤データベースの有用性が確認された。

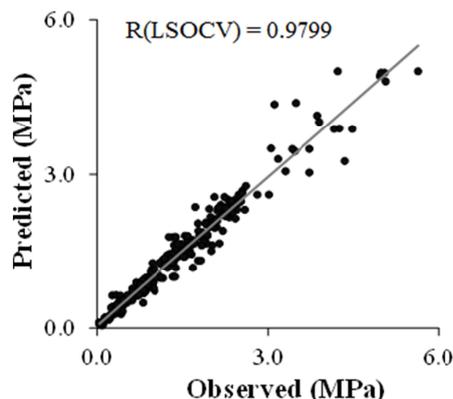


図 2 . 錠剤の破壊強度の実測値と予測値の相関：全データを 4 分割し、1/4 のデータを除いた残りの 3/4 で EANN を構築し、予め除いた 1/4 のデータを予測する。この操作をデータを順次取り換えて 4 回行い、実測値と予測値の相関性を調べ交叉検証とした。

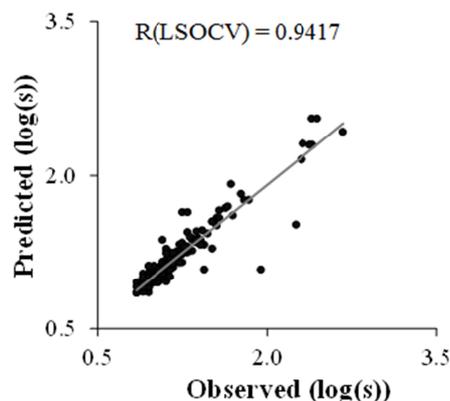


図 3 . 錠剤の崩壊時間の実測値と予測値の相関：交叉検証は破壊強度 (図 2) と同様に実施した。

(3) 感度分析：品質特性の予測に及ぼす API の基礎物性の影響を感度分析により評価した (図 4 及び図 5)。破壊強度に対しては、API 粒子の比表面積 S_w と水への溶解度 C_s 及び含有量 Q_A が強く影響している。一方、崩壊時間に対しては、 Q_A 及び C_s の影響が強かった。また、いずれの物性も感度は 1 以上であり、予測を攪乱させるものは認められなかった。

(4) 寄与度の推算：錠剤の破壊強度と崩壊時間に対し、API の基礎物性がどのように関与

するかについて調べるために、寄与度の推算プロットを作成し評価した。寄与度の推算プロットは背景因子をランダムに変動させつつ調べる物性値を逐次変化させることによって、品質特性に対する影響を定量化しようとするものである。図6に一例として、破壊強度 TS に及ぼす比表面積 S_W の影響を示す。 S_W が小さい領域では、TS はほとんど変化しないが、 $S_W=100 \text{ cm}^2/\text{g}$ 付近で急激に TS が増大した。これは API 粒子の微小化に伴って比表面積が増大し、 $S_W=100 \text{ cm}^2/\text{g}$ を臨界点として API 粒子間の結合点が著しく増大することによって考えられる。

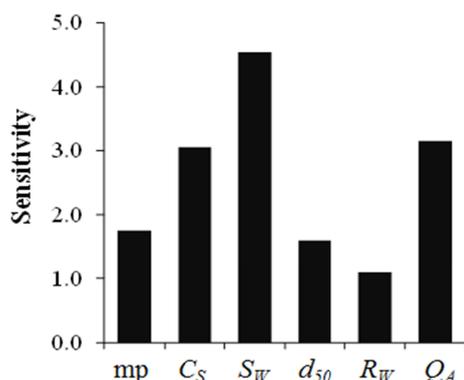


図4. 錠剤の破壊強度に及ぼす API 物性の感度分析：横軸の記号は、融点 (mp)、溶解度 (C_S)、比表面積 (S_W)、平均粒子径 (d_{50})、粒度分布相対幅 (R_W)、含有量 (Q_A) を示す。

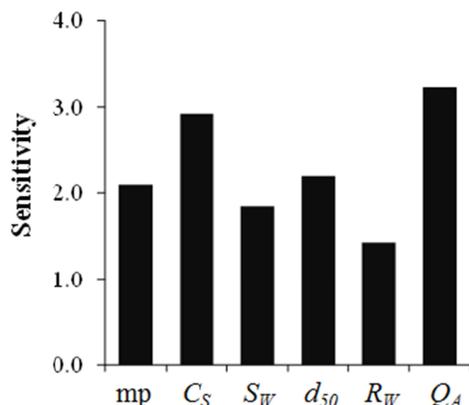


図5. 錠剤の崩壊時間に及ぼす API 物性の感度分析：横軸の記号は図4に同じ。

(5) 研究成果の位置づけ：従来、多くの錠剤データベースが構築され人工知能を駆使した製剤化の可能性を調べる目的に供されている。しかし、多くのデータベースの内部構造はブラックボックスであり、人工知能による設計提案も妥当性に欠けるものが多い。本研究では SOM によりデータベースの内部構造を可視化することでデータの粗密を逐次

的に調査し、バイアスの少ない優れた錠剤データベースを構築することに成功した。本研究で構築したデータベースは、国内外の研究例に比べてデータ数では劣るものの、内部構造が可視化され、API の基礎物性の影響が明らかにされている点で過去に報告例を見ない。また、品質特性は API の基礎物性に EANN を適用することで高精度に予測された。この点も従来のデータベースに比較して格段に優れている。さらに感度分析や寄与度の推算プロットから、錠剤の品質に影響する API の影響を同定し定量的することに成功している。本研究の成果は、今後の製剤研究の発展に資する有益な基盤情報として活用できるものと考えられる。

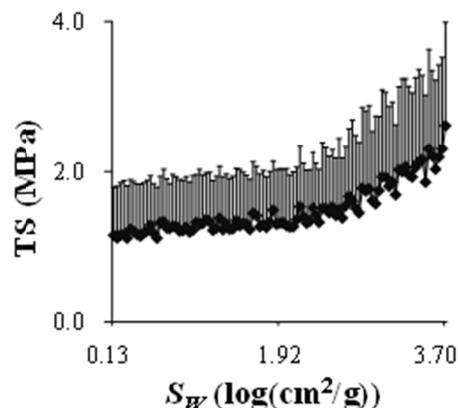


図6. 錠剤の破壊強度 TS に及ぼす API の比表面積 S_W の影響：背景因子をランダムに変化させ、 S_W を逐次変化させたときの TS の予測値と標準偏差をプロットした。

(6) 今後の展望：本研究で構築された錠剤データベースはホームページ上で公開し、API の基礎物性が提供されれば、錠剤の品質特性の予測結果を返す仕組みを構築している。今後は、製薬企業等における多くの製剤研究者の協力を得て、API 基礎物性と錠剤品質特性の提供を受けるシステムを構築し、錠剤データベースの更なる拡充を目指した活動を展開していく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

- Y. Hayashi, T. Miura, T. Shimada, Y. Onuki, Y. Obata, K. Takayama, Prediction of tablet characteristics from residual stress distribution estimated by the finite element method, J. Pharm. Sci., 査読有, 102, 2678-2686 (2013). DOI 10.1002/jps.23675
- T. Nakamura, T. Yamaji, K. Takayama, Effects of packaging and heat transfer kinetics on drug-product stability

during storage under uncontrolled temperature conditions, *J. Pharm. Sci.*, 査読有, 102, 1495-1503 (2013).

DOI 10.1002/jps.23486

A. Yasuda, Y. Onuki, Y. Obata, R. Yamamoto, K. Takayama, Self-organizing map analysis using multivariate data from theophylline tablets predicted by a thin-plate spline interpolation, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, 61, 304-309 (2013).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/61/3/61_c12-00895/_article

T. Norioka, Y. Hayashi, Y. Onuki, H. Andou, D. Tsunashima, K. Yamashita, K. Takayama, A novel approach to establishing the design space for the oral formulation manufacturing process, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, 61, 39-49 (2013).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/61/1/61_c12-00743/_article

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.*, 査読有, 60, 1155-1163 (2012).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/60/9/60_c12-00340/_article

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.*, 査読有, 38, 1451-1459 (2012).

DOI 10.3109/03639045.2011.653790

Y. Hayashi, E. Oshima, J. Maeda, Y. Onuki, Y. Obata, K. Takayama, Latent structure analysis of the process variables and pharmaceutical responses of an orally disintegrating tablet, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, 60, 1419-1425 (2012).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/60/11/60_c12-00522/_article

S. Duangjit, Y. Obata, H. Sano, S. Kikuchi, Y. Onuki, P. Opanasopit, T. Ngawhirunpat, Y. Maitani, K. Takayama, Mentosomes, novel ultradeformable vesicles for transdermal drug delivery: Optimization and characterization, *Biol. Pharm. Bull.*, 査読有, 35, 1720-1728 (2012).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/35/10/35_b12-00343/_article

Y. Onuki, S. Kawai, H. Arai, J. Maeda, K. Takagaki, K. Takayama, Contribution of the physicochemical properties of active pharmaceutical ingredients to tablet properties identified by ensemble artificial neural networks and Kohonen's self-organizing maps, *J. Pharm. Sci.*, 査読有, 101, 2372-2381 (2012).

DOI 1002/jps.23134

S. Kikuchi, Y. Onuki, H. Kuribayashi, K. Takayama, Relationship between diffusivity of water molecules inside hydrating tablets and their drug release behavior elucidated by magnetic resonance imaging, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, 60, 536-542 (2012).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/60/4/60_4_536/_article

Y. Onuki, M. Ikegami-Kawai, K. Ishitsuka, Y. Hayashi, K. Takayama, A 5% glucose infusion fluid provokes significant precipitation of phenytoin sodium injection via interruption of the cosolvent effect of propylene glycol, *Chem. Pharm. Bull.*, 査読有, 60, 86-93 (2012).

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22223379>

Y. Hayashi, S. Kikuchi, Y. Onuki, K. Takayama, Reliability evaluation of nonlinear design space in pharmaceutical product development, *J. Pharm. Sci.*, 査読有, 101, 333-341 (2012).

DOI 10.1002/jps.22734

T. Norioka, S. Kikuchi, Y. Onuki, K. Takayama, K. Imai, Optimization of the manufacturing process for oral formulations using multivariate statistical methods, *J. Pharm. Innov.*, 査読有, 6, 157-169 (2011).

DOI 10.1007/s12247-011-9111-9

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.*, 査読有, 59, 608-617 (2011).

https://www.jstage.jst.go.jp/article/cpb/59/5/59_5_608/_article

S. Kikuchi, Y. Onuki, A. Yasuda, Y. Hayashi, K. Takayama, Latent structure analysis in pharmaceutical formulations using Kohonen's self-organizing

map and a Bayesian Network, 査読有, J. Pharm. Sci., 100, 964-975 (2011). DOI: 10.1002/jps.22340

〔学会発表〕(計 18 件)

上原直人, 林祥弘, 大貫義則, 小幡誉子, 高山幸三, 湿式顆粒圧縮法により製した錠剤における設計変数 - 顆粒物性 - 錠剤特性の構造分析, 日本薬学会133年会, 2013年3月27-30日, 横浜

乙黒沙織, 林祥弘, 大貫義則, 小幡誉子, 高山幸三, イブプロフェン固体分散体制剤の調製と評価, 日本薬学会133年会, 2013年3月27-30日, 横浜

林祥弘, 三浦孝広, 松永大典, 島田泰拓, 大貫義則, 小幡誉子, 高山幸三, 錠剤製造工程がDrucker-Prager Capモデルに及ぼす影響, 日本薬学会133年会, 2013年3月27-30日, 横浜

前田仁, 鈴木達也, 高山幸三, ベイズ推定を活用した効率的なデザインスペース構築手法, 日本薬学会133年会, 2013年3月27-30日, 横浜

谷口真歩, 林祥弘, 前田仁, 大貫義則, 小幡誉子, 高山幸三, 錠剤処方データベースの構築とその内部構造分析, 日本薬学会133年会, 2013年3月27-30日, 横浜

林祥弘, 三浦孝広, 松永大典, 島田泰拓, 大貫義則, 小幡誉子, 高山幸三, 製造工程変数が錠剤内残留応力分布に及ぼす影響, 日本薬剤学会第28年会, 2013年5月23-25日, 名古屋

上原直人, 林祥弘, 湯汲省吾, 島田泰拓, 國次真輔, 大貫義則, 小幡誉子, 高山幸三, 打錠用杵の表面処理によるスティッキング現象の改善, 製剤機械技術学会第23回大会, 2013年10月10-11日, 東京

林祥弘, 高桑真樹, 入澤昭好, 今村元規, 小幡誉子, 大貫義則, 高山幸三, テラヘルツイメージングによる錠剤内密度分布の評価, 第30回製剤と粒子設計シンポジウム, 2013年10月17-18日, 岐阜

乙黒沙織, 林祥弘, 三浦孝宏, 小幡誉子, 大貫義則, 高山幸三, 形状の違いによる錠剤内応力分布の変化, 第30回製剤と粒子設計シンポジウム, 2013年10月17-18日, 岐阜

Y. Hayashi, T. Miura, Y. Onuki, Y. Obata, K. Takayama, Prediction of tablet characteristics from residual stress distribution estimated by the finite element method, 3rd Conference on Innovation in Drug Delivery: Advances in Local Drug Delivery, 2013年10月22-25日, ピサ(イタリア)

上原直人, 岡田信人, 林祥弘, 大貫義則, 小幡誉子, 高山幸三, 第19回創剤フォー

ラム若手研究会, 2013年12月7日, 千葉
乙黒沙織, 松本智徳, 林祥弘, 大貫義則, 小幡誉子, 高山幸三, 第19回創剤フォーラム若手研究会, 2013年12月7日, 千葉
菊地伸吾, 川合翔太, 荒井宏明, 大貫義則, 高山幸三, 自己組織化マップを利用した錠剤処方データベースの内部構造の可視化, 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日, 札幌

林祥弘, 菊地伸吾, 大嶋英津子, 谷口真歩, 高山幸三, 口腔内崩壊錠における設計変数 - 顆粒物性 - 錠剤特性の構造分析, 日本薬学会第132年会, 2012年3月28-31日, 札幌

林祥弘, 三浦孝広, 松永大典, 島田泰拓, 高山幸三, 有限要素法による錠剤内応力分布の推定, 日本薬剤学会第27年会, 2012年5月24-26日, 神戸

谷口真歩, 林祥弘, 前田仁, 大貫義則, 小幡誉子, 高山幸三, 錠剤処方データベースの構築とサポートベクターマシンによる特性予測, 日本薬剤学会第27年会, 2012年5月24-26日, 神戸

荒井宏明, 鈴木達也, 矢田修一, 脇山尚樹, 総田長生, 大貫義則, 高山幸三, Bootstrap法を用いたメフェナム酸錠の攪拌造粒条件デザインスペースの信頼性評価, 日本薬剤学会第26年会, 2011年5月29-31日, 東京

Y. Hayashi, S. Kikuchi, Y. Onuki, K. Takayama, Evaluation of reliability of border on design space estimated by nonlinear response surface method, 2011 AAPS Annual Meeting and Exposition, 2011年10月23-27日, Washington DC

〔図書〕(計 2 件)

高山幸三, ドラッグデリバリーシステム 第2章 量的制御, 高分子学会(編), 共立出版, 2012年, 29頁(9-37)

高山幸三, The Drug Delivery System-薬学が語るDDSの世界-, 米谷芳枝(編), 第3章 放出制御の基礎と実際, 京都廣川書店, 2012年, 22頁(39-60)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高山 幸三 (TAKAYAMA KOZO)

星薬科大学・薬学部・教授

研究者番号: 00130758