

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：基盤研究 (C)  
研究期間：2007～2010  
課題番号：19590045  
研究課題名 (和文) 製剤設計最適化のためのインシリコ予測技術の開発  
研究課題名 (英文) Development of in silico prediction technique for pharmaceutical design and optimization  
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

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・物理系薬学

キーワード：製剤設計、最適化、スプライン、ブートストラップ、自己組織化マップ

### 1. 研究計画の概要

従来より製剤設計最適化の支援技術として線形応答曲面法 (RSM) が利用され、その有用性が高く評価されてきた。しかし設計変数と製剤特性間の非線形性が強い場合、従来の RSM では十分な予測精度が得られず、最適解の信頼性が著しく低下することが知られている。本研究では多くの製剤設計に適用可能な汎用性に富む最適設計支援システムの構築を目的とした。

最適設計支援システムにおける最も重要なプロセスは設計変数と製剤特性間の相関モデル作成である。本研究では観測データに誤差が含まれる場合にも真の関数関係を高精度に近似可能な手法として、多次元薄坂スプライン補間の活用を試みた。薄坂スプライン補間は重調和スプラインによる曲面推定と線形多項式による薄板推定の和として得られる多次元データの曲面補間技術である。

本研究では重調和スプライン補間による曲面同定と線形多項式による薄板推定の寄与を自動推定可能な汎用性に富むソフトウェアの開発を試みた。従来の RSM は線形近似手法であるため、最適解の統計学的区間推定が可能である。一方多次元薄坂スプラインのような非線形手法では、最適解の点推定は可能であるものの信頼性評価の手法は未開発であり、現状では最適解の信頼性を客観的に評価することができない。そこで本研究では標本再抽出法を駆使した全く新規な非線形最適解の区間推定法の確立を試みた。

上記により開発した最適設計支援システム及び最適解評価法の有用性を検証するために、ジルチアゼム塩酸塩 (DTZ) を長期にわたり徐放する製剤の設計を行った。モデル

薬物として選択した DTZ は水に易溶性であり、またカチオン性薬物であるため、溶出液の液性によって放出挙動が大きく変化する。本研究では製剤化が困難な事例として、DTZ 長期徐放マトリックス製剤の処方設計を選択し、最適設計支援システム及び最適解評価法の有用性を評価した。

### 2. 研究の進捗状況

科学的根拠に基づく製剤設計処方最適化を目的として、各種製剤に適用可能な新規最適設計支援システムの開発を試みた。その結果、相関モデル作成プロセスに多次元薄坂スプラインを導入した非線形応答曲面法 (RSM-S) の開発に成功した。文献調査より得られた過去の製剤設計に関するデータに RSM-S を適用して最適処方を推定した結果、従来の線形手法に比較して格段に優れる最適解の推定が可能であることが示された。

RSM-S は非線形手法であるため、最適解の区間推定法は確立されていない。そこで標本再抽出法の一つであるブートストラップ (BS) 法の適用による最適解の区間推定を試みた。BS 標本に RSM-S を適用して得られる BS 最適解は RSM-S の非線形性を反映してヒストグラムが正規分布せず、歪度、尖度ともに正規分布から大きく乖離する結果となった。このような特異な分布を示す RSM-S 最適解の信頼区間を推定するためにパーセントイル法を採用し、分布の上下限から 95%信頼幅を推定した。過去の事例に適用した結果、いずれの実測値も信頼区間内に入ることが確認され、BS 法の有用性が示唆された。

カチオン性デキストラン誘導体 (DS)、アニオン性デキストラン誘導体 (EA) 及びヒブ

ロメロース (HPMC) を構成成分とするマトリックス製剤を調製し、DTZ の長期徐放を達成可能な製剤の処方最適化に RSM-S を適用した。その結果最適解として DTZ 100 mg, DS 38 mg, EA 62 mg, HPMC 50 mg が得られ、この条件で製したマトリックス製剤からの DTZ 溶出性は pH に影響されることなく 24 時間にわたり一定速度となった。最適解の推定値は実測値と高度に一致し、いずれの解も BS 法で求めた 95%信頼区間内に見出された。以上より RSM-S 及び BS 法の有用性が示された。

### 3. 現在までの達成度

① 当初の計画以上に進展している。

(理由) 本研究では前半で最適設計支援システムの構築と非線形最適化の信頼性評価法の開発を、後半でこれら手法の評価実験を計画した。しかし最適設計支援システム (RSM-S) 及び信頼区間評価ツール (BS 法) はおよそ 1 年半で完成することができた。現在は製剤設計が困難とされる事例に対して本手法を適用しその有用性を評価している。最終年度までにはより多くの製剤設計に適用して本手法の汎用性を確認できるものと考えられる。

### 4. 今後の研究の推進方策

自己組織化マップ、ベイジアンネットワーク、共分散構造分析等、新たな解析手法を駆使することで製剤処方に内在する構造の同定を試みる。科学的根拠に基づく製剤設計を達成する上で重要な解析手法の開発を行う。

### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 12 件)

- ① H. Arai, T. Suzuki, C. Kaseda, K. Takayama, Effect of an experimental design for evaluating the nonlinear optimal formulation of theophylline tablets using a bootstrap resampling technique, Chem. Pharm. Bull., 57, 572-579 (2009), 査読有
- ② S. Kikuchi, K. Takayama, Reliability assessment for the optimal formulations of pharmaceutical products predicted by a nonlinear response surface method, Int. J. Pharm., 374, 5-11 (2009), 査読有
- ③ Y. Onuki, M. Nishikawa, M. Morishita, K. Takayama, Development of photo-cross-linked polyacrylic acid hydrogel as an adhesive for dermatological patches: Involvement of formulation factors in physical properties and pharmaco-

logical effects, Int. J. Pharm., 349, 47-52 (2008), 査読有

- ④ Y. Onuki, K. Ohyama, C. Kaseda, H. Arai, T. Suzuki, K. Takayama, Evaluation of the reliability of nonlinear optimal solutions in pharmaceuticals using a bootstrap resampling technique in combination with Kohonen's self-organizing maps, J. Pharm. Sci., 97, 331-339 (2008), 査読有
- ⑤ H. Arai, T. Suzuki, C. Kaseda, K. Takayama, Bootstrap re-sampling technique to evaluate the optimal formulation of theophylline tablets predicted by nonlinear response surface method incorporating multivariate spline interpolation, Chem. Pharm. Bull., 55, 586-593 (2007), 査読有

[学会発表] (計 23 件)

- ① 菊地伸吾、高山幸三、モンテカルロシミュレーションによる製剤処方非線形最適解の信頼性評価、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、横浜
- ② 大貫義則、高山幸三、脂質ラフトの形成機構解明を目的とした脂質二重膜モデルの膜物性評価、日本薬学会第 128 年会、2008 年 3 月 26 日、横浜
- ③ K. Takayama, Computer-aided design and optimization for pharmaceutical formulations, The 3<sup>rd</sup> Annual Pharmaceutical Sciences World Congress, April 22, 2007, Amsterdam, The Netherlands
- ④ M. Morishita, N. Kamei, K. Takayama, A novel approach using functional peptides for efficient intestinal absorption of peptide and protein drugs, The 6<sup>th</sup> Retrometabolism Based Drug Design and Targeting Conference, June 4, 2007, Budapest, Hungary
- ⑤ 大山康一、総田長生、大貫義則、森下真莉子、高山幸三、ブートストラップ法と自己組織化マップの併用による製剤処方最適解の信頼性評価、日本薬剤学会第 21 年会、2006 年 3 月 16 日、金沢

[図書] (計 2 件)

- ① 小幡誉子、高山幸三、情報機構、最新・経皮吸収～開発の基礎から申請のポイントまで～ 第 2 章 経皮吸収型製剤の製剤設計、2008 年、296 頁 (40-64)
- ② 高山幸三、エルゼビア・ジャパン、基礎から学ぶ製剤化のサイエンス 第 1 章 物質の溶解、2008 年、335 頁 (1-21)