

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K06554

研究課題名(和文) 既存製品生産実績データを活用した新規開発製品向けスケールアップ支援技術の開発

研究課題名(英文) Scale-up support technology for newly developed products using existing production data

研究代表者

加納 学 (Kano, Manabu)

京都大学・情報学研究科・教授

研究者番号：30263114

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：製造業では、実験室で新製品の開発に成功した後、段階的に装置サイズを大きくしながら、優れた製品を安定して製造できる運転条件を探索する。しかし、商用スケールの装置での実験には多くの費用と時間がかかるため、実験回数をできるだけ少なくしたい。本研究では、スケールアップ前のデータをスケールアップ後のモデル構築に活用して、少数のサンプルを用いて高精度な操業条件最適化を実現する方法として、Combined Task Bayesian Optimization (CTBO)を開発した。実際の製剤造粒工程に適用した結果、従来法に比べて、少数の実験回数でより良い運転条件を導出できることを確認した。

研究成果の概要(英文)：We aim to develop a new method that can optimize operating conditions of commercial-scale equipment to achieve scale-up from pilot-scale equipment even when only a small number of experiments can be performed with commercial-scale equipment. The proposed method, combined task Bayesian optimization (CTBO), uses not only data of a target task, e.g., a commercial-scale plant, but also data of a source task, e.g., a pilot-scale plant. CTBO determines new operating conditions in the target task sequentially by BO while information of the source task is exploited by transfer learning. CTBO was compared with BO and LW-PLS + jDE (locally weighted partial least squares + self-adaptive differential evolution) through their applications to a pharmaceutical granulation process. CTBO remarkably outperformed the other methods. CTBO is expected to be useful not only for scale-up but also for technology transfer.

研究分野：プロセスシステム工学

キーワード：スケールアップ バイズ的最適化 転移学習 製剤 ガウス過程回帰

1. 研究開始当初の背景

医薬品や高機能性材料など新しい製品が開発された場合、その製品の商用生産を実現するまでには超えなければならないいくつかの障壁がある。生産技術的観点からは、生産設備のスケールアップが大きな問題であり続けている。通常、小さなラボスケールで開発された新規の製品は、パイロットスケールで生産できることを検証した後、さらに商用スケールでの生産に移行する。問題は、スケールアップの都度、安定して製品を生産できる運転条件が変わることである。このため、各スケールで試行錯誤しながら適切な運転条件を探索しなければならない。この試行錯誤は、スケールが大きくなるほど、費用と時間の両面で負担が大きくなる。

例えば、新しい医薬品を製造する場合、品質保証を徹底するという立場からは、実薬を用いた商用スケールでの実験を何度も繰り返して、最適な運転条件を決定することが理想的ではある。しかし、高価な実薬を用いた実験を多数回実施することは費用面で容認されず、また、早期の承認と上市を目指すために実験回数を最少に抑えることが求められる。そこで、商用スケールでは実薬を用いた実験を3回実施し、その結果に基づいて、運転条件を決定するといったことが慣行となっている。

生産設備のスケールアップは古くからある課題であり、化学工学分野では、スケールに依存しない無次元数（流動状態を表す Re 数など）が活用されてきた。しかし、生産設備のスケールが大きくなると、濃度や温度といった状態量の分布が製品品質のバラツキを生じさせるなど、様々な問題が起こりうるため、スケールアップは困難な課題であり続けている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、スケールアップを支援する新しい方法を開発し、新規開発製品を用いた実験を行わずに商用スケールでの運転条件最適化を実現することである。現在、新しく開発された製品の商用生産を実現するためには、ラボ、パイロット、および商用スケールでの実験が必要であり、かつ運転条件最適化は試行錯誤に頼る非効率なものであるため、費用と時間の観点からスケールアップ作業の大幅な効率化が望まれている。この難問を解決するために、スケールアップ前のデータをスケールアップ後のモデル構築に活用して、少数のサンプルを用いて高精度な運転条件最適化を実現する方法を開発する。さらに、実際の製造実績データを用いて提案法の有効性を実証する。

3. 研究の方法

運転条件を最適化するためには、入手可能なデータを用いて、製造設備の運転条件と製品品質との関係を表現できるモデルを構築

し、そのモデルを制約条件の一部とする最適化問題を解くのが一般的である。しかし、製造設備スケールアップの直後といった、まだデータが取得できていないような場合には適用が困難である。

そこで、ベイズ的最適化（Bayesian Optimization: BO）を活用して、逐次的に、追加データを取得するための最適な実験条件を求め、少数のサンプルで操業条件最適化を実施できるようにする。

さらに、パイロットスケールから商業スケールへスケールアップした場合、商業スケールプラントで取得されたデータは少ないとしても、パイロットプラントでは多数の実験を行ったはずであることから、パイロットプラントで取得したデータを活用して操業条件を最適化したい。もちろん、パイロットプラントと商業スケールプラントは、大きさだけでなく、設置されているセンサーの数や種類も異なり、パイロットプラントで取得したデータをそのまま商業スケールプラントのモデル構築や最適化に使うことはできない。そこで、転移学習（Transfer Learning）を巧みに活用する。巧みさというのは、従来の転移学習は転移元と転移先の入力変数の数が同じであることを仮定しているのに対し、提案する操業条件最適化ではスケールによって変数の数が異なることもあるため、そのまま転移学習を適用することはできず、何らかの工夫が必要なためである。具体的には、ベイズ的最適化においてガウス過程回帰を用いる際に、入力変数の次元を一致させるための変換行列を導入し、変換行列の全要素をハイパーパラメータの一部に組み込み、マルコフ連鎖モンテカルロ（MCMC）によって決定する。

この提案法を CTBO（Combined Task Bayesian Optimization）と呼ぶ。CTBO は、例えば、パイロットプラントでの検証を終えて、商業スケールプラントで生産を開始した直後に、できるだけ少ない実験回数で操業条件を最適化し、所望の製品を製造することを可能にする。

ベイズ的最適化

ベイズ的最適化（BO）は、評価するのが困難な目的関数の最大化や最小化に有用である。例えば、製造する製品の特性とその目標値とのズレが目的関数であり、1回の製造や製品特性の分析に多大な費用や時間をかける必要がある場合である。このため、できるだけ少ない実験回数で操業条件を最適化したいスケールアップ問題にもベイズ的最適化は有効であると考えられる。

ベイズ的最適化では、ガウス過程回帰（Gaussian process regression: GPR）を用いて既存データから目的関数の特徴をとらえ、その目的関数よりも評価が容易な獲得関数を用いて、次に目的関数を評価すべき実験条件を決定する。

ガウス過程回帰を用いると、目的関数（出力変数）の平均を予測できるだけでなく、その不確かさを評価することもできる。実際、目的関数の評価値が得られている点では予測値のバラツキ（標準偏差）が小さく、評価値が得られていない領域ではバラツキが大きくなる。

ガウス過程回帰の結果を用いて、あと1回だけ実験を行い、目的関数（出力変数）を評価するとしたら、どのような条件（入力変数）で実験すべきか。この問いに答えるために導入するのが、獲得関数である。例えば、目的関数の最大化を目指している場合、その平均が最大となりそうな条件で実験をすべきであると考えられる。しかし、その条件の近くで既に実験を行ったことがあれば、そこそこ正確に目的関数を予測することができるはずであり、追加実験によって得られる情報はあまり多くない。このため、平均が大きだけでなく、バラツキが大きく、目的関数が大きな値になるかもしれない条件で実験を行うのが有効である。本研究では、MI (mutual information) アルゴリズムを用いて獲得関数を導出する。

転移学習

転移学習とは、あるタスク（プラント）のモデルを構築する際に、そのタスク（プラント）のデータだけでなく、別のタスク（プラント）のデータも活用するための方法であり、いくつかのアルゴリズムが提案されている。しかし、別のタスク（プラント）の情報を利用することで逆に推定精度が下がってしまうという問題が発生することがあり、これは負の転移 (Negative Transfer) と呼ばれる。転移学習のアルゴリズムには、例えば、実装が容易で負の転移を避けられることが経験的に知られている Frustratingly Easy Domain Adaption 等がある。

入力変数の変換

従来の転移学習は転移元と転移先の入力変数の数が同じであることを仮定しているため、プラントごとに入力変数の次元が異なる場合には適用できず、何らかの工夫が必要になる。そこで CTBO では、変換行列を導入し、プラント A の入力変数の次元をプラント B の入力変数の次元に一致させる。

ガウス過程回帰では、マルコフ連鎖モンテカルロ (MCMC) を用いて、最も尤度が高くなるようなハイパーパラメータ（主にカーネル関数のパラメータ）を決定することができる。そこで、変換行列の要素をこのハイパーパラメータに追加することで、MCMC によって決定する。

4. 研究成果

実際の造粒装置の操業データを用いたケーススタディを紹介する。パイロットスケールの造粒装置の操業データが40セットあり、

これを商業スケールの造粒装置の操業条件最適化に活用したい。商業スケールの造粒装置の操業データは32セット与えられているが、実機での検証実験は困難であるため、この操業データを用いて、商業スケールの造粒装置の入出力関係を表現できるニューラルネットワークモデルを構築した。このニューラルネットワークモデルを実際の商業スケールの造粒装置とみなして、操業データを生成する。

操業条件をあらわす入力変数は4個、製品品質の特性をあらわす出力変数は3個であり、パイロットスケールと商業スケールの双方で同数である。目的関数は商業プラントで製造される製品の品質と目標値とのズレである。できるだけ少ない実験回数で操業条件を最適化したいため、商業プラントでの実験回数を3, 5, 10回とする。

CTBO の性能を確認するため、LW-PLS + jDE および BO でも操業条件最適化を行い、結果を比較する。なお、LW-PLS + jDE および BO では商業プラントの操業データのみを用いるものとし、パイロットプラントの操業データは用いない。いずれの方法においても、最適化結果が実験条件（事前に用意するデータ）に依存するため、最適化問題を100回繰り返し解いた。実験回数10回以下と非常に少なく、最適化結果が使用するデータに強く依存することが予想されるため、100回の最適化結果の中央値と標準偏差を評価指標とする。

LW-PLS + jDE では、ラテン超方格サンプリング (Latin Hypercube Sampling: LHS) を用いて、商業プラントの操業条件(3, 5, 10回の実験条件)を決定した。LHSは多次元空間内に巧妙にサンプリング点を分散させることができるため、通常のランダムサンプリングと比べて良い結果が得やすいという特長がある。また、ベイズ的最適化 (BO) の初回実験条件はランダムに決定した。CTBO でも同様である。

最適化の結果を表1に示す。商業スケールの造粒装置の操業データのみを用いて操業条件を最適化した場合、実験回数にかかわらず、BOがLW-PLS + jDEを上回る性能を発揮した。製品品質の目標値と実現値のズレの中央値が小さいだけでなく、標準偏差が大幅に小さくなっており、実験回数が極めて少ない場合でもBOは安定して最適な操業条件を求められた。加えて、CTBOを用いてパイロットプラントの操業データを商業プラントの操業条件最適化に活用することで、BOと比較してもさらに中央値が小さくなっており、CTBOの有効性が確認された。

さらに本研究では、ラボスケールおよびパイロットスケールで得られた実験データを用いて、商用スケールに適用可能なソフトセンサー（品質推定モデル）を構築する方法を開発した。この方法では、異なる機器のデー

タを用いてモデルを構築し、その推定値への寄与が大きい入力変数を製造機器間差の小さい入力変数として選択することで、製造機器間差に対してロバストなソフトセンサーを構築する。提案法を流動層造粒工程における水分含量の推定に適用したところ、従来法に比べて推定誤差を1/5以下にすることができ、また、近赤外分光分析による推定精度と同等の結果を得ることができた。以上の研究成果により、製造業が抱える大きな課題の一つであったスケールアップ問題の克服に向けて大きく前進した。

表1 造粒設備の操業条件最適化結果

実験回数	指標	LW-PLS + jDE	B0	CTBO
3	MED	2.45	2.28	2.14
	STD	1.16	0.62	0.65
5	MED	2.14	1.74	1.64
	STD	1.14	0.45	0.55
10	MED	2.18	1.32	1.12
	STD	1.24	0.37	0.40

MED: 中央値, STD: 標準偏差

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[学会発表] (計14件)

- ① Ryosuke Yoshizaki, Manabu Kano: Combined Task Bayesian Optimization: A Smart Solution to Scale-up Problem. Foundations of Computer Aided Process Operations (FOCAPO) + Chemical Process Control (CPC), Tucson, US, Jan. 8-12 (2017) 査読有
- ② Yusuke Satoyama, Koichi Fujiwara, Manabu Kano: Variable elimination-based contribution for accurate fault identification. 11th IFAC Symposium on Dynamics and Control of Process Systems Including Biosystems (DYCOPS-CAB 2016), Trondheim, Norway, June 6-8 (2016) 査読有
- ③ Taku Uchimaru, Manabu Kano: Sparse Sample Regression Based Just-In-Time Modeling (SSR-JIT): Beyond Locally Weighted Approach. 11th IFAC Symposium on Dynamics and Control of Process Systems Including Biosystems (DYCOPS-CAB 2016), Trondheim, Norway, June 6-8 (2016) 査読有

[その他]

解説記事

- ① 加納学, 吉崎亮介: 製造設備スケールアップ時のベイズ的操業条件最適化. 化学工学, 80(12), 769-772 (2016)
- ② 加納学, 吉崎亮介: ベイズ的最適化と転移学習を用いた製造設備スケールアップ

時の操業条件最適化. 計測と制御, 56(9), 695-698 (2017)

- ③ 加納学, 吉崎亮介: 効率的なスケールアップおよび技術移転を可能にするベイズ的操業条件最適化. 計装, 60(1), 10-13 (2017)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

加納 学 (KANO, Manabu)

京都大学・大学院情報学研究科・教授

研究者番号: 30263114