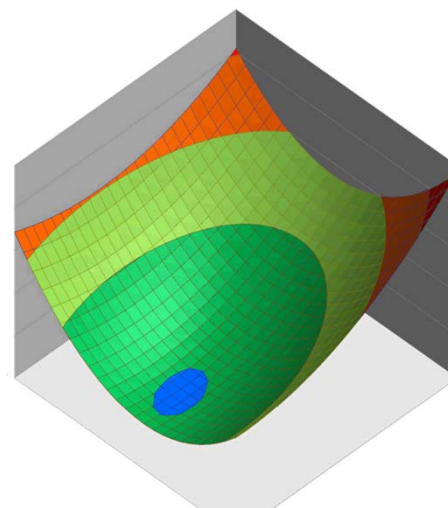


実験計画法とは



株式会社クオリティデザイン
〒612-8374 京都市伏見区治部町105番地 301
TEL: 075-605-3270 / FAX: 075-320-3678
E-mail: ask@q-dsn.co.jp
<http://www.q-dsn.co.jp>

AGENDA

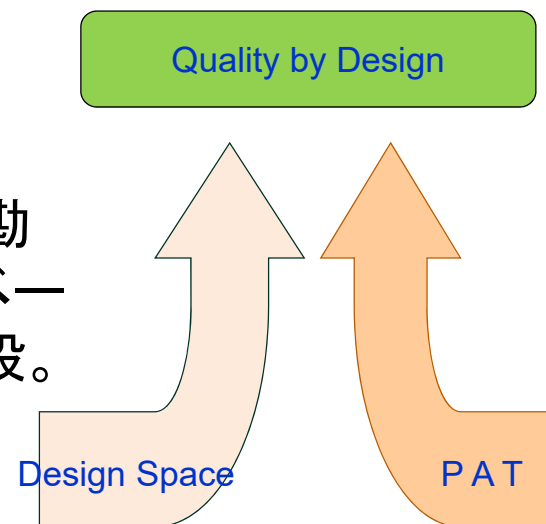
- 01 はじめに
- 02 実験計画法: 種類と概要

はじめに

01

はじめに

クオリティ・バイ・デザイン(QbD)
構築は決して特別な作業ではない。
熟練された技術者の長年の経験と勘
で培われた製剤技術をサイエンスベース
に基づいて視覚化するための手段。



多変量統計解析・実験計画ソフトウェア
を用いることで重要工程パラメータ(CPP)、
重要品質特性(CQA)の見える化が可能。

実験計画法を含めた多変量統計解析の必要性

製品とプロセスは複雑な多要因システム。

- 実験の統計的設計
 - 要因単位実験では製品とプロセスの相互作用には対処していない。
 - 重大な製品変数およびプロセス変数を特定を行う。
- 数学的關係
 - モデル予測の適用性と信頼性は統計的評価による判断が可能。

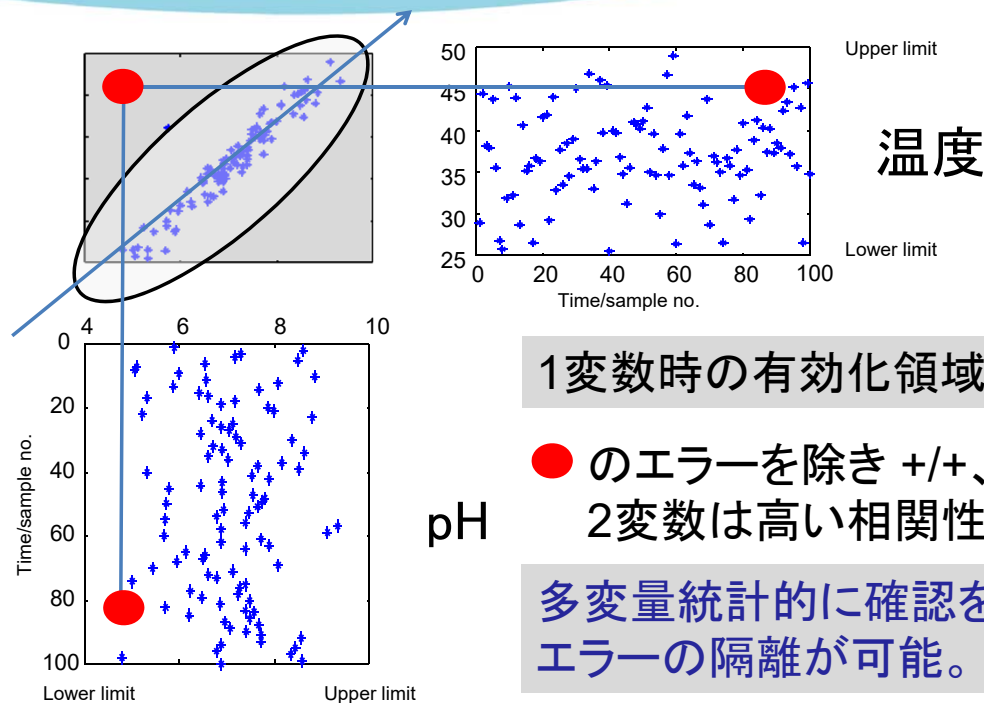
→ 上記の達成に実験計画法を含めた多変量解析は必要不可欠！

PAT – A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing, and Quality Assurance

Christopher Watts, FDA 2005

<http://www.fda.gov/downloads/AboutFDA/CentersOffices/CDER/UCM174306.pdf>

なぜ多変量統計解析が必要とされるのか？



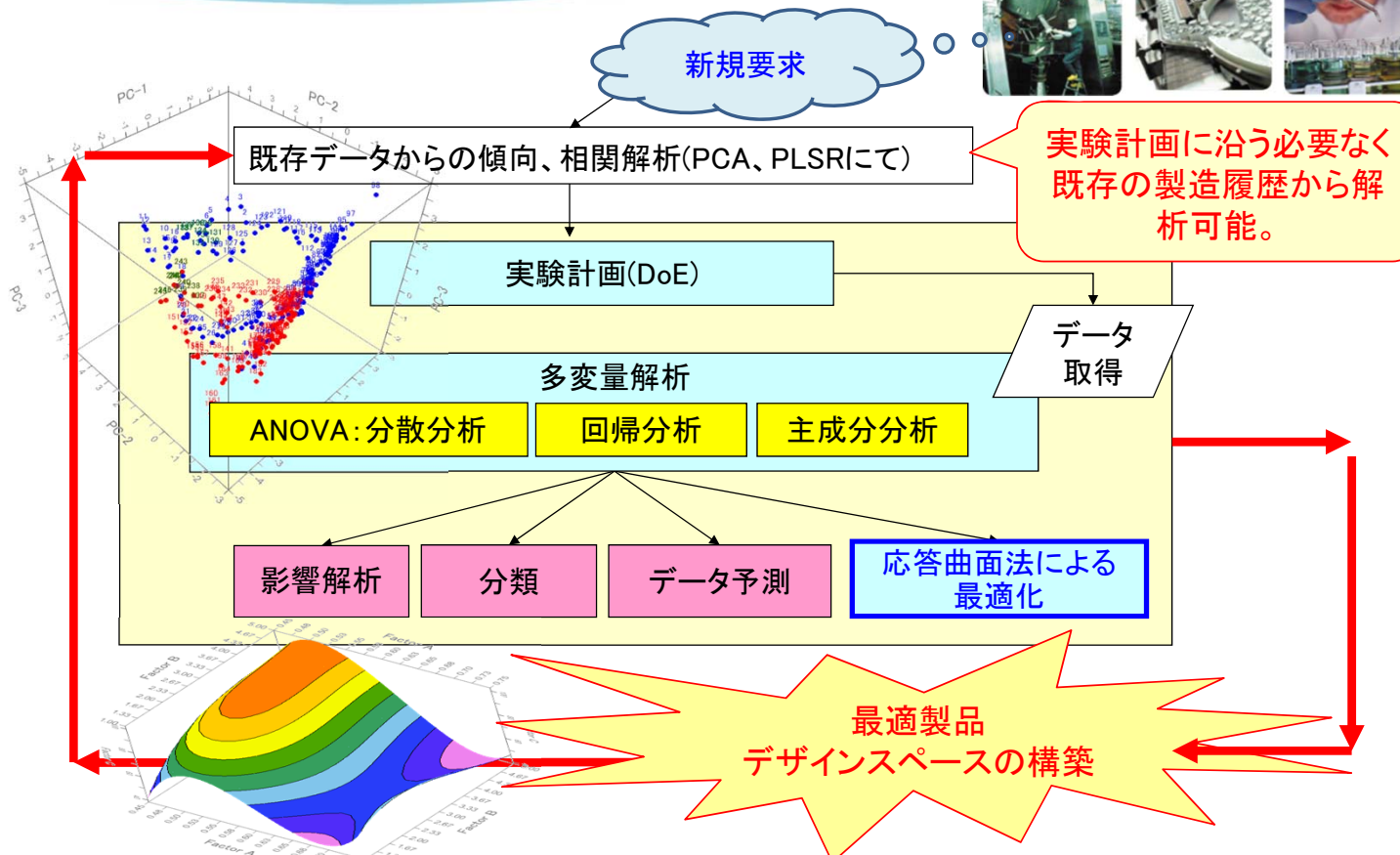
1変数時の有効化領域

● のエラーを除き +/+、-/-の
pH 2変数は高い相関性

多変量統計的に確認を行なった時
エラーの隔離が可能。

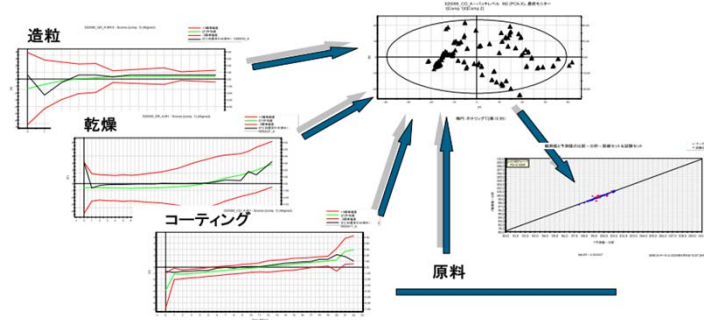
多変量統計的アプローチを行うことで膨大な変数においても潜在エラーを視覚的に明らかにすることが可能。

解析ワークフロー例



多変量統計解析を用いた工程解析例ご参考までに・・・

SPCによる多変量の可視化

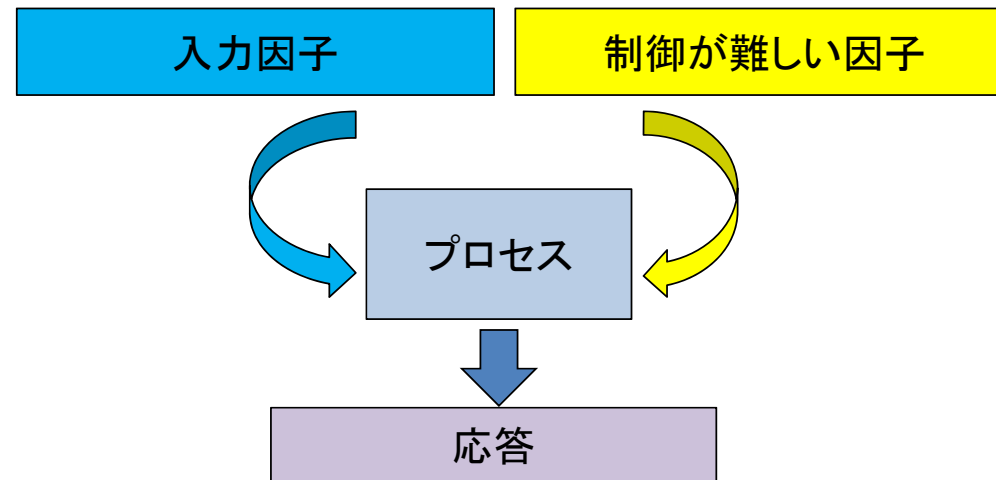


- ノバルティス サファーン工場 (ニューヨーク州)における多変量統計解析。
- 2003年度第3四半期に多変量統計解析に関する試験的プロジェクトを開始。
- この試験的プロジェクトにおいて我々は製造工程全体の解析を目指す“スーパーモデル”を作成。
- この過程は原料と有効成分の特性の分析から始まる。
- NIRなどスペクトルデータは含まれていない。

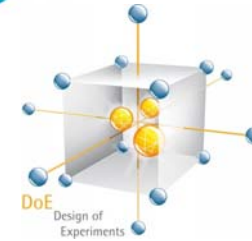
→ 2003年のノバルティス社の多変量解析を用いた工程解析を皮切りに、欧米ではPAT≠ NIRで工程因子を用いてのPAT活用例も見られる。
連続生産では更に工程因子相関解析が重要。

実験計画法(DoE)の定義

実験計画法(DoE)とは、「目的の変化は入力因子により作られ、それが出力において有意な変化の原因となっていることを定義する」一連の実験手順。



実験計画法(DoE)の歴史



- 1740's - 曖昧な“原因”を多因子実験で決定しはじめる。
- 1920 - 統計学者のRonald Fisher(イギリス)とFrank Yates(イギリス)により実験計画法の初期概念 単一要因試験法(OVAT: One Variable At a Time)を考案。
※Fisher-Yates法は配列をランダム化する手法として現在も広く用いられる。
- 1930's - OVAT(One Variable at a Time)の代替概念がRonald Fisherにより考案。少ない実験で最大の情報を得る実験計画法のはじまり。
- 1940's - 統計学者Robin Plackett(イギリス)とJ. P. Burman(イギリス)によりプラケットバーマン法が考案(直交法 実験計画)。
- 1950's - 実験計画法の用途拡大により産業界での質の向上、コスト削減効果が改善。田口玄一考案のタグチメソッド、混合実験法が生まれる。
- 1980's - 計算コストの減少: コンピュータやソフトウェアの進歩により従来よりも簡単、高速に計算できるようになりはじめる。
- 1980-90's - シックス・シグマ法(統計的品質管理手法または経営手法の一つ)が産業界で定着しはじめる。自動車、半導体業界などで多く適用。
- 2000's - 製薬業界においてQbD(Quality by Design)概念を提言。

実験計画法(DoE)とは

実験計画法(DoE)とはシステム内の反応から導き出された体系的、計画的な制御可能実験要因の配置。

因子は

- 最大情報が得られる
- 最小実験回数

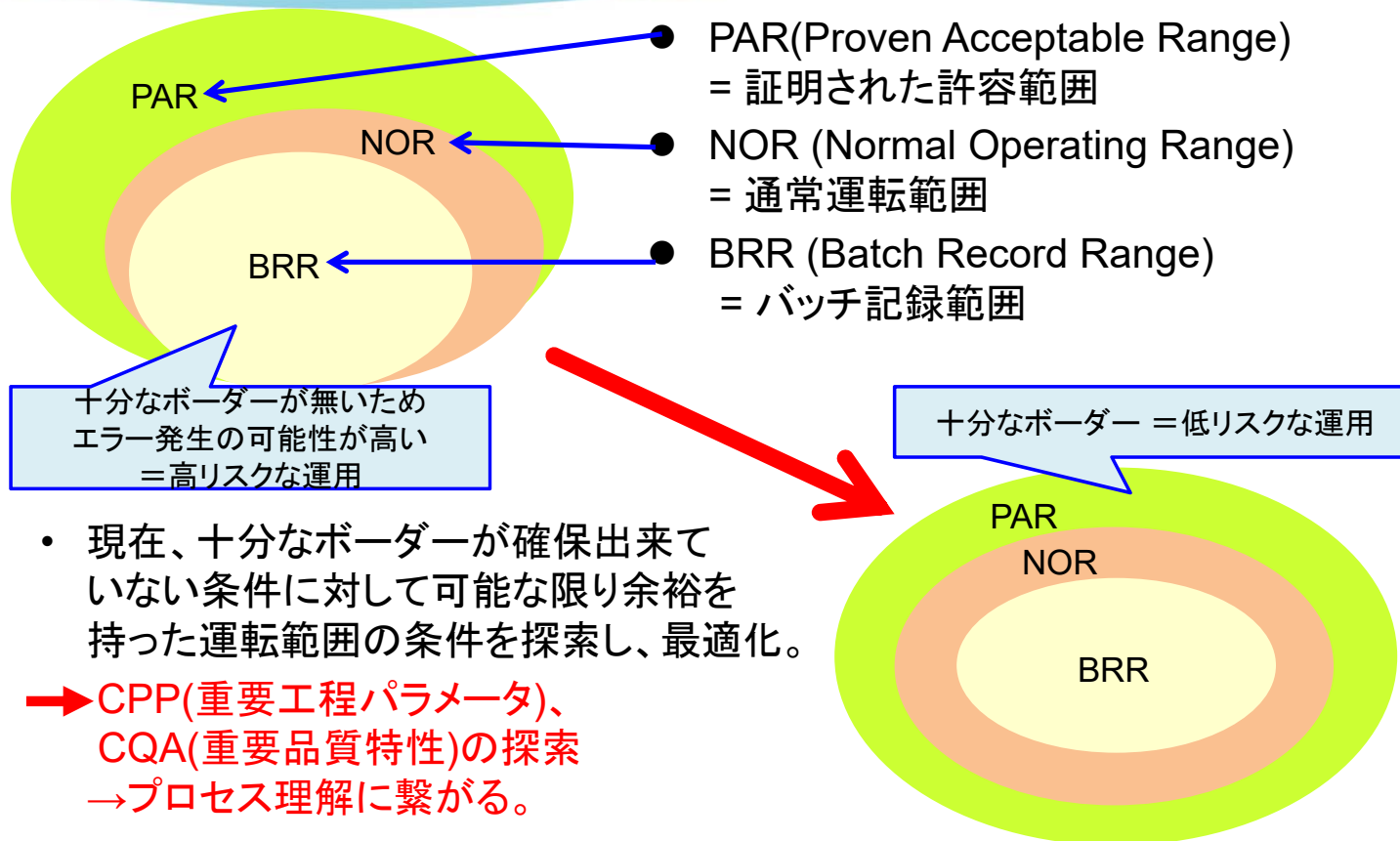
により算出

どんな時に使用されるか？

新製品の開発
既存品の改善
製品条件の最適化
製品品質の安定化
コストの削減
リファレンス品への近似化
新原料の導入
代替原料の検討
代替装置の検討
異なった製品への適応拡大 など



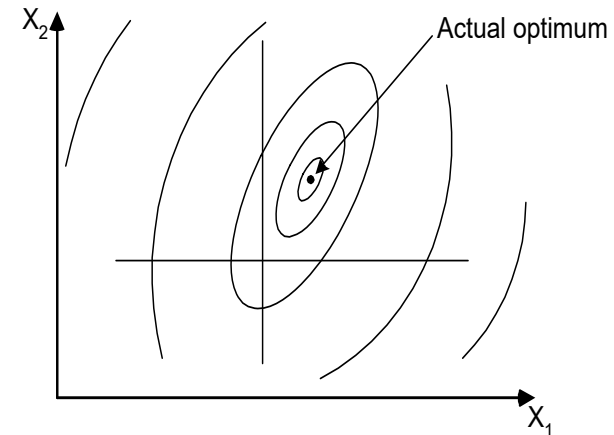
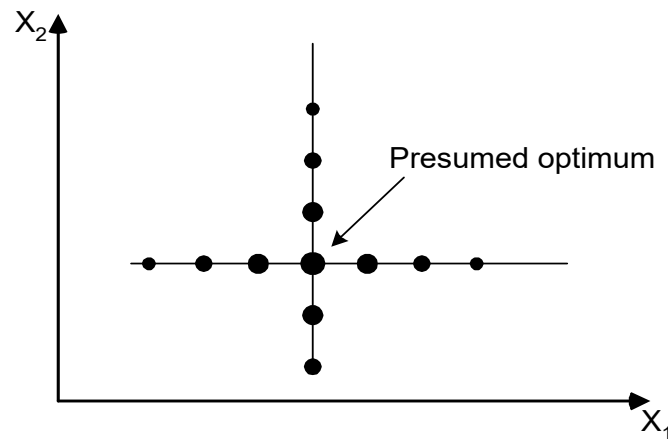
デザインスペースとは？



従来法 単一要因試験の限界

(OVAT: One Variable at a Time)

何が上手く行かないのか?



より良い改善にはどうすれば?

実験的アプローチ(1/3)

従来法の単一要因試験(OVAT: One Variable at a Time)は
“科学的”アプローチとは言い切れず・・・。

従来法の考え方

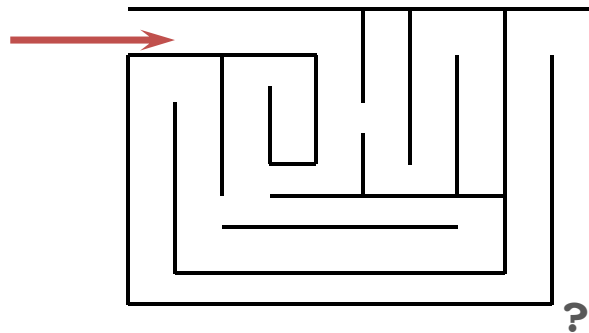
原因と結果との関係を表す際に、
お互いの原因は別々に調査しなければならない。
他条件は全て固定とする。

実験的アプローチ(2/3)

“経験則！”: トライ&エラー



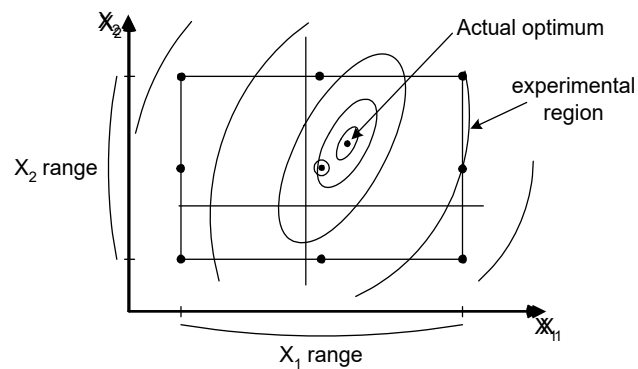
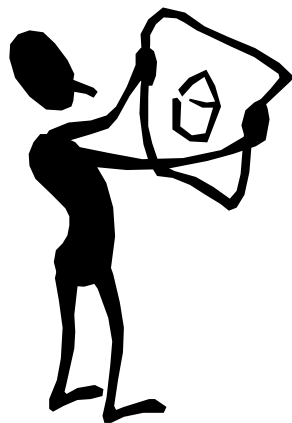
Guess...



...walk
blindfolded
through a
labyrinth...

実験的アプローチ(3/3)

“スマート! ”: 統計的実験計画



最適化領域の地図を作成!

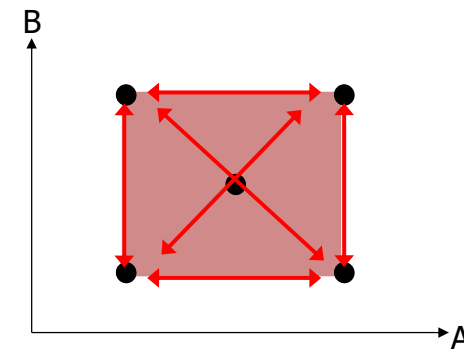
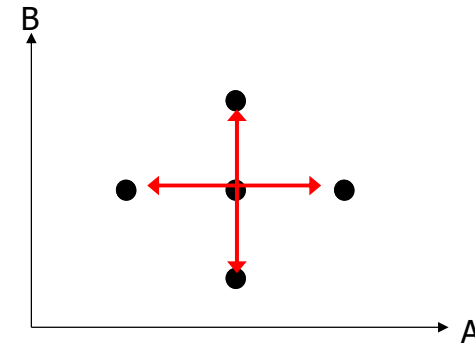
実験計画法 vs 単一要因試験

単一要因試験

→OVT: One Variable at a Timeの変更

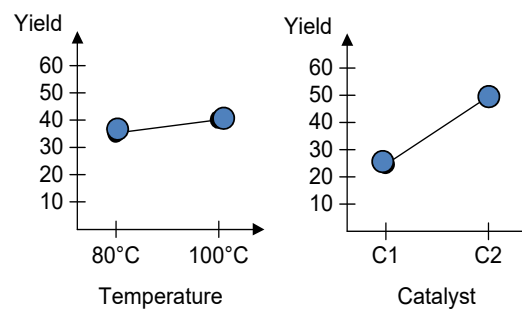
実験計画法

→全ての変数の同時変更

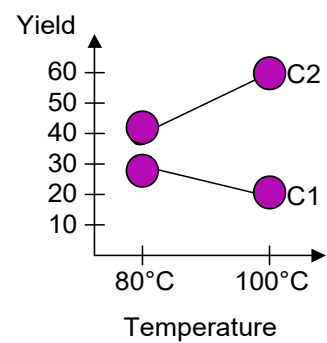


変化による交互作用

- 主効果



- 交互作用



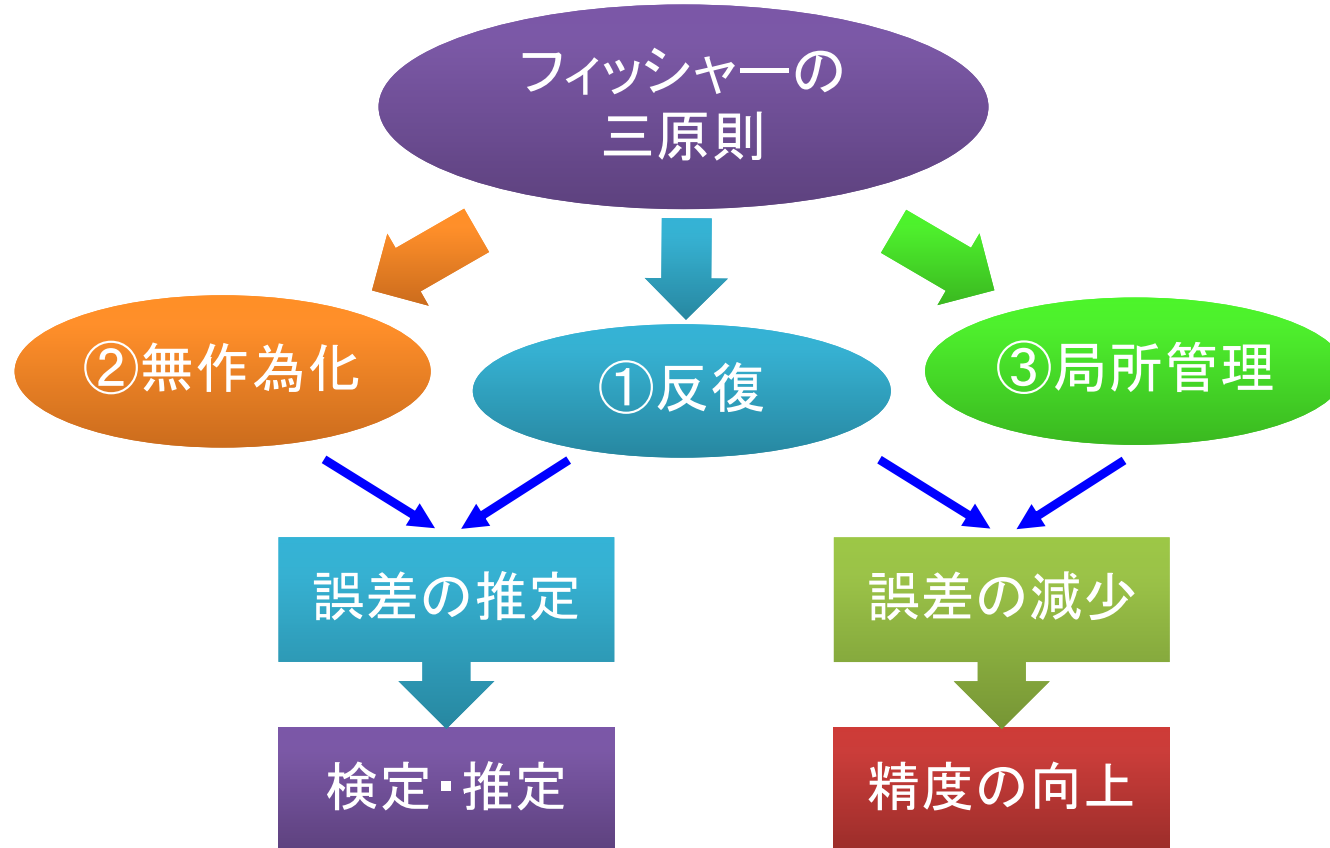
→ 効果は有意か？

実験計画法: 種類と概要

02

フィッシャーの三原則

※実験計画を行うにあたって重要な考え方



一般的な実験計画法(DoE)の種類



目的	実験法	モデル式	交互作用	備考
スクリーニング	完全実施法	一次	◎	中心複合法への拡張可能
	一部実施法		◎	中心複合法への拡張可能
	プラケット・バーマン法	—	×	直交表
	D-最適法		○	
最適化	中心複合法	二次	◎	完全実施法、一部実施法と連携可能
	ボックス・ベーンケン法		○	
	混合法		◎	合計が100%で計算

上記が一般的に古典的実験計画法と呼ばれる、欧米で古くから多数使われる方法。その他、直交法としてタグチメソッド、新しい手法として重調和スプライン補間を用いた実験計画法などがある。

実験計画法の計算式

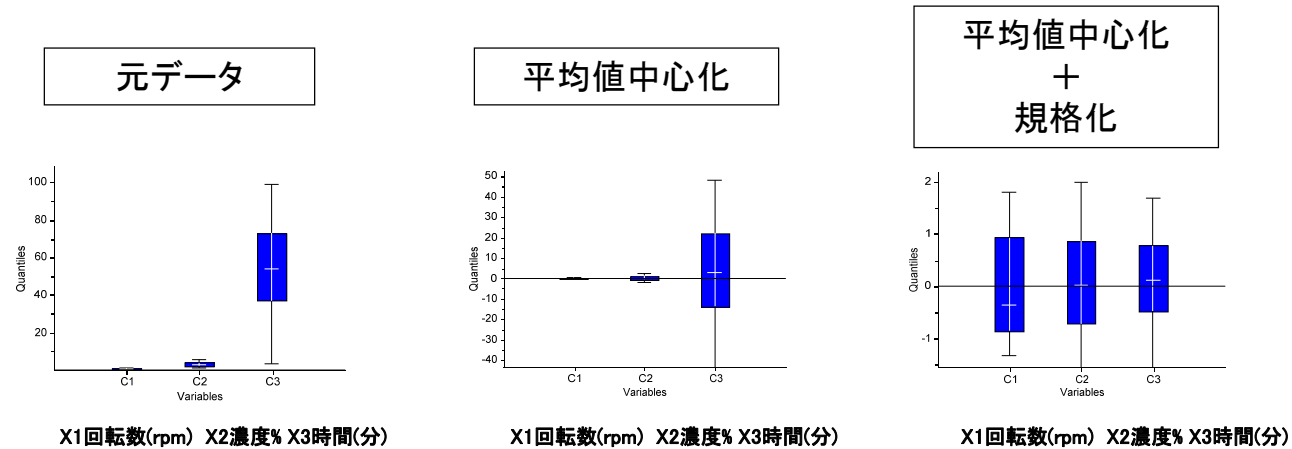
	応答	切片	主効果	交互作用	二次的効果
1 変数	$y =$	$\beta_0 +$	$\beta_1 x_1 +$		$\beta_2 x_1^2$
2 変数	$y =$	$\beta_0 +$	$\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 +$	$\beta_3 x_1 x_2 +$	$\beta_4 x_1^2 + \beta_5 x_2^2$
3 変数	$y =$	$\beta_0 +$	$\beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \beta_3 x_3 +$	$\beta_4 x_1 x_2 + \beta_5 x_1 x_3 + \beta_6 x_2 x_3 +$	$\beta_7 x_1^2 + \beta_8 x_2^2 + \beta_9 x_3^2$
n 変数	$y =$	$\beta_0 +$	n 主効果項	$n(n-1)/2$ 交互作用項	各n変数の2乗 二次的効果項

スクリーニング実験

最適化実験

データの平均値中心化と規格化

スケーリングは変数間の単位が異なる場合に用いられる。
規格化は標準偏差によりスケール化される手法。



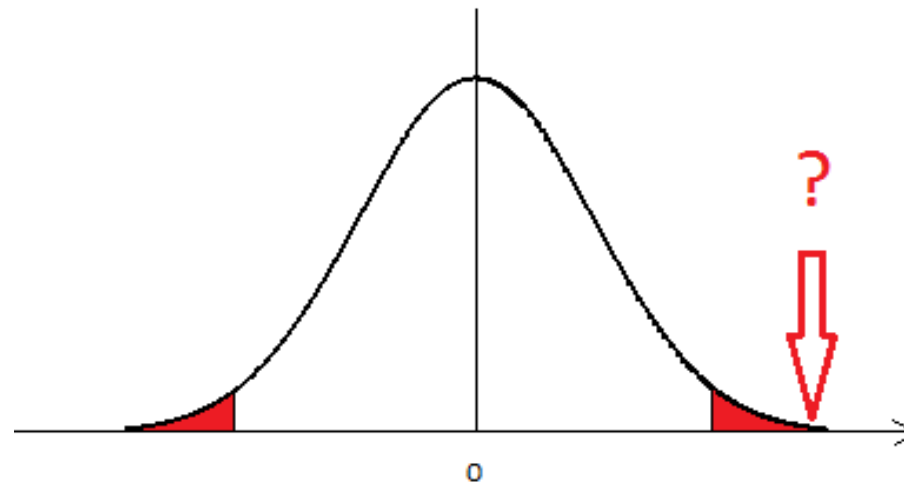
本ソフトウェアでは重回帰式に用いる入力変数 X_n へ平均値中心化と規格化の前処理を適用。

有意水準

各変数間には差がないとする仮説(帰無仮説)

有意水準 α は必要な証拠(応答)の量を制御

P値とは「各変数間には差がない」という帰無仮説が正しい確率を意味

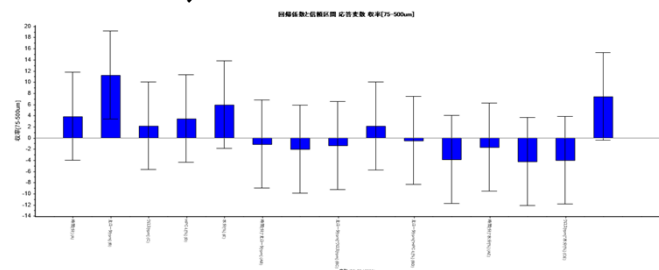


この結果(応答値)は偶然かどうか？

古典的実験計画法

分散分析表(ANOVA: Analysis Of VAriance)

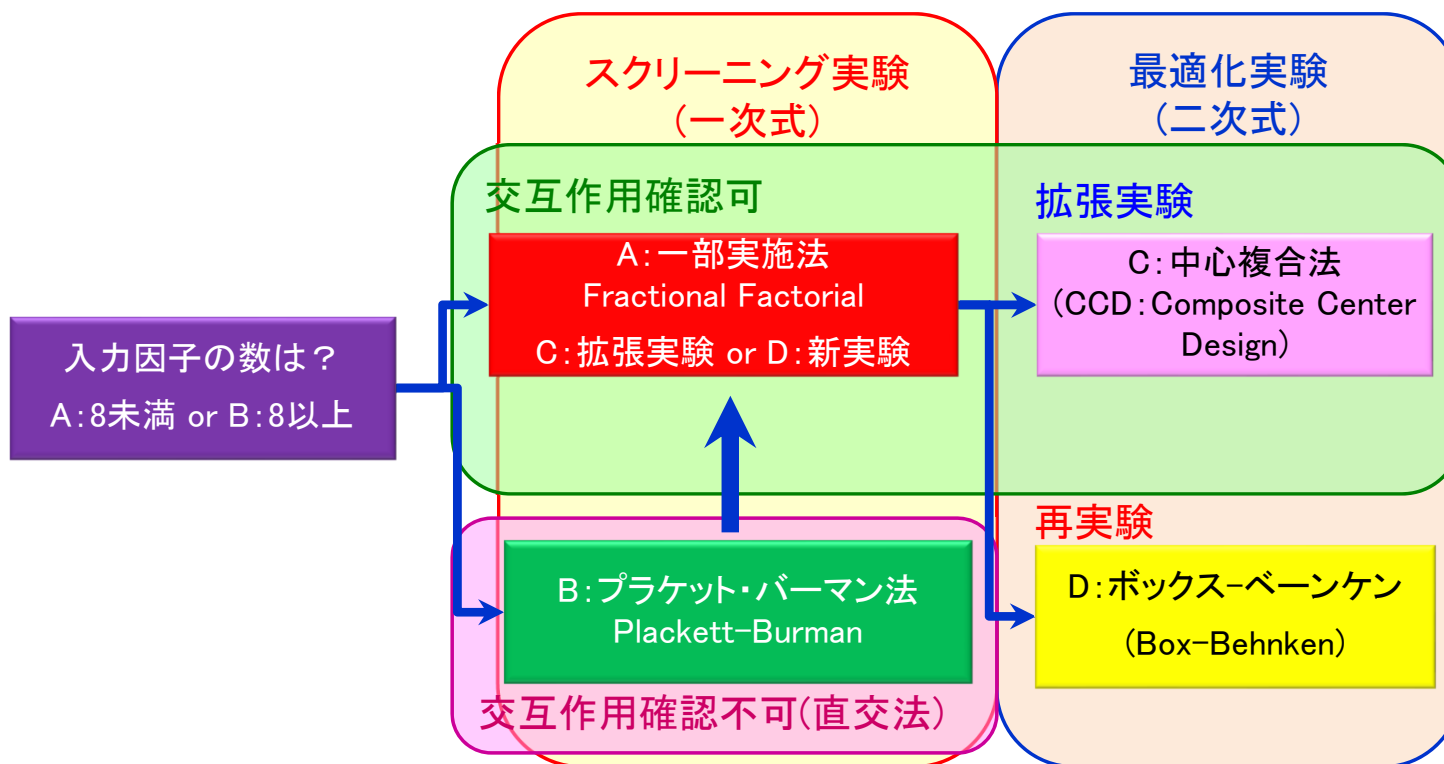
ANOVA Table - Yield					
ANOVA	SS	DF	MS	F-ratio	p-value
Summary					
Model	1750.0000	3.0000	583.3333	77.7778	0.0005
Error	30.0000	4.0000	7.5000		
Corr. total	1780.0000	7.0000			
Variables					
Temperature (A)	50.0000	1.0000	50.0000	6.6667	0.0612
Catalyst (B)	1250.0000	1.0000	1250.0000	166.6667	0.0002
Temperature*Ca	450.0000	1.0000	450.0000	60.0000	0.0015
Model check					
Mean					
Linear	1300.0000	2.0000	650.0000	86.6667	0.0005
Interaction 2	450.0000	1.0000	450.0000	60.0000	0.0015
Interaction 3					
Quadratic					
Cubic					
Total					
Lack of Fit					
Lack of fit					
Pure Error					
Error	30.0000	4.0000	7.5000		
Quality					
Method used	design				
R-square	0.9831				
Adjusted R-sque	0.9705				
R-square predic	0.9326				
S	2.7386				
Mean	37.5000				
C.V. in %	7.3030				
PRESS	120.0000				



- P値の効果度合いは下記の通り。
- 各変数の+/-の寄与度は回帰係数で確認。

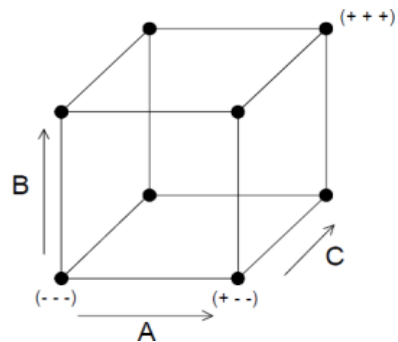
有意水準	応答Yに対するの解釈
< 0.01	非常に有意
0.01 - 0.05	有意
0.05 - 0.1	わずかに有意な可能性も...
> 0.1	有意ではない

各実験手法の選定

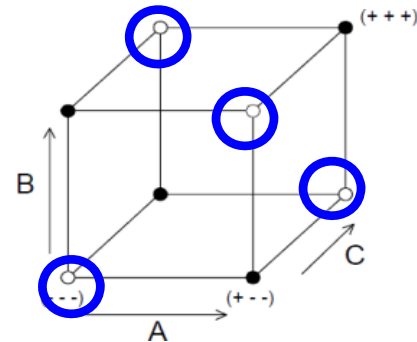


スクリーニング(一次モデル)

完全実施法(Full Factorial)と一部実施法(Fractional Factorial)



完全実施法(Full Factorial)
→ $2^3=8$



一部実施法(Fractional Factorial)
→ $2^{3-1}=4$

- 初期のスクリーニングで行う実験法。
- 完全実施法を用いた場合、全実験数が多くなる。
- 一部実施法を用いて実験回数を省略しても全ての因子はキューブ上で数学的に補完が可能(但し数値データのみ)。
- 相互作用の確認が可能。

スクリーニング(一次モデル)

完全実施法(Full Factorial)と一部実施法(Fractional Factorial)

	A	B	C	
1	-	-	-	処方1
2	+	-	-	
3	-	+	-	
4	+	+	-	
5	-	-	+	処方2
6	+	-	+	
7	-	+	+	
8	+	+	+	

処方1と2は一部実験は+と-正負関係となり、 2^{3-1} の実験回数あっても、片方の実験を行うだけで数学的に入力因子の影響が特定が可能。

スクリーニング(一次モデル)

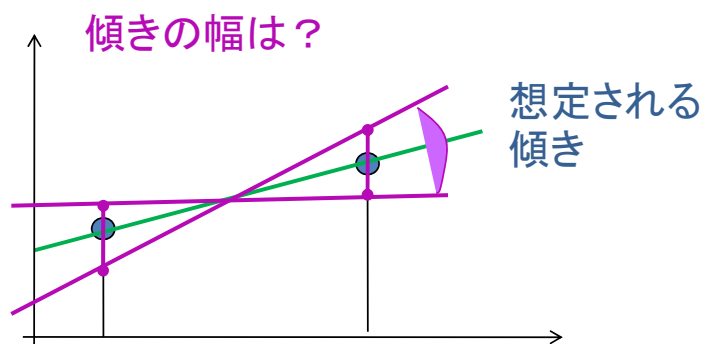
完全実施法(Full Factorial)と一部実施法(Fractional Factorial)

	因子数												
実験回数	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
4	Full	2_{III}^{3-1}											
8		Full	2_{IV}^{4-1}	2_{III}^{5-2}	2_{III}^{6-3}	2_{III}^{7-4}							
16			Full	2_{V}^{5-1}	2_{IV}^{6-2}	2_{IV}^{7-3}	2_{III}^{8-4}	2_{III}^{9-5}	2_{III}^{10-6}	2_{III}^{11-7}	2_{III}^{12-8}	2_{III}^{13-9}	2_{III}^{14-10}
32				Full	2_{VI}^{6-1}	2_{IV}^{7-2}	2_{IV}^{8-3}	2_{IV}^{9-4}	2_{IV}^{10-5}	2_{IV}^{11-6}	2_{IV}^{12-7}	2_{IV}^{13-8}	2_{IV}^{14-9}
64					Full	2_{VII}^{7-1}	2_{V}^{8-2}	2_{IV}^{9-3}	2_{IV}^{10-4}	2_{IV}^{11-5}	2_{IV}^{12-6}	2_{IV}^{13-7}	2_{IV}^{14-8}
128						Full	2_{VIII}^{8-1}	2_{VI}^{9-2}	2_{V}^{10-3}	2_{V}^{11-4}	2_{IV}^{12-5}	2_{IV}^{13-6}	2_{IV}^{14-7}

- 交互作用の確認にはResolution IV以上の実験(緑色セル)が理想的。
- 実験数が少ない場合、自由度が足りず計算できなくなる場合があります(Resolution III など)。

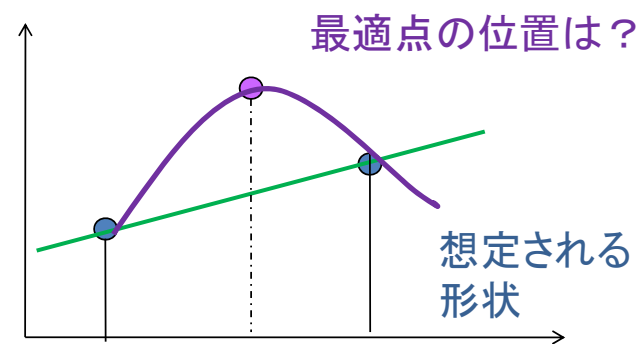
反復実験と中心点

反復実験



範囲設定の参考：
・現状の製品
・ターゲット製品

中心点

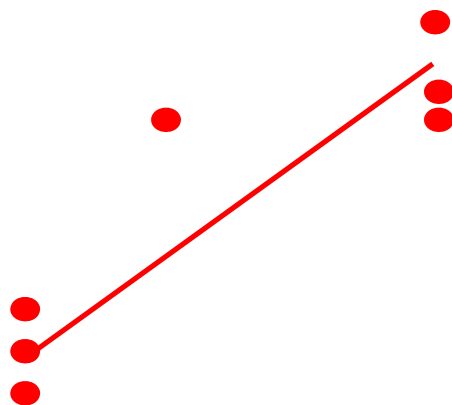


正確さ
 $SD_{\text{repl. samples}} \ll SD_{\text{whole design}} ?$

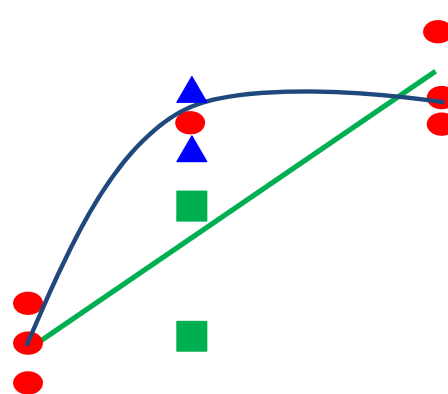
曲率確認
 $\bar{Y}_{\text{center samples}} = \bar{Y}_{\text{design}} ?$

中心点の考え方

現在の線形モデル



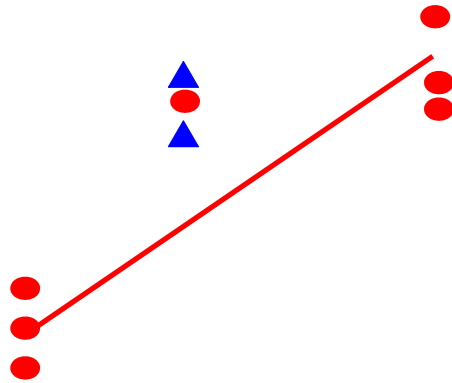
追加の中心点



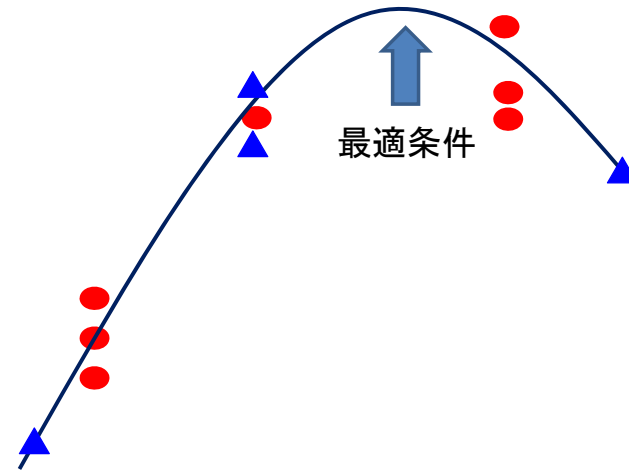
- 線形モデルの曲率をテストするために中心点(CP)を使用できますが、複数のCPが必要。
- もし新しい2つのCP (▲)が最初のCP (●)に類似している場合、曲率を示唆。
- もし新しい2つのCP (■)が最初のCP (●)に類似していない場合、曲率ないと考えられる。

有意な曲率？

現在の線形モデル



最適化実験に拡張

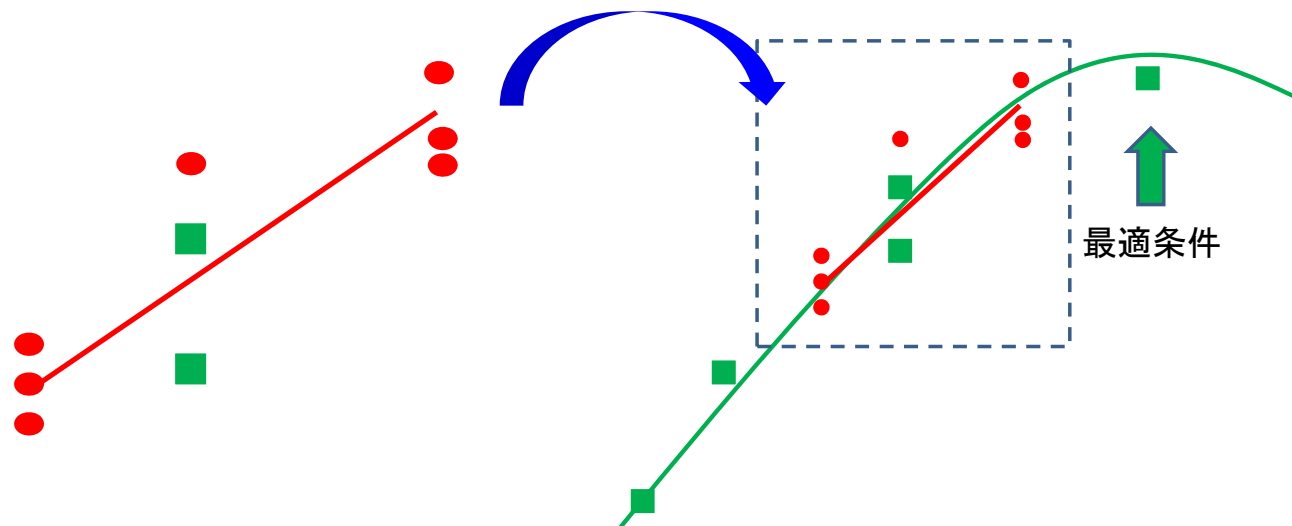


- 曲率が有意な場合、スターポイントを増補し中心複合法(CCD)を実施
- 応答曲面を作成し、最適条件を探索

有意では無い曲率？

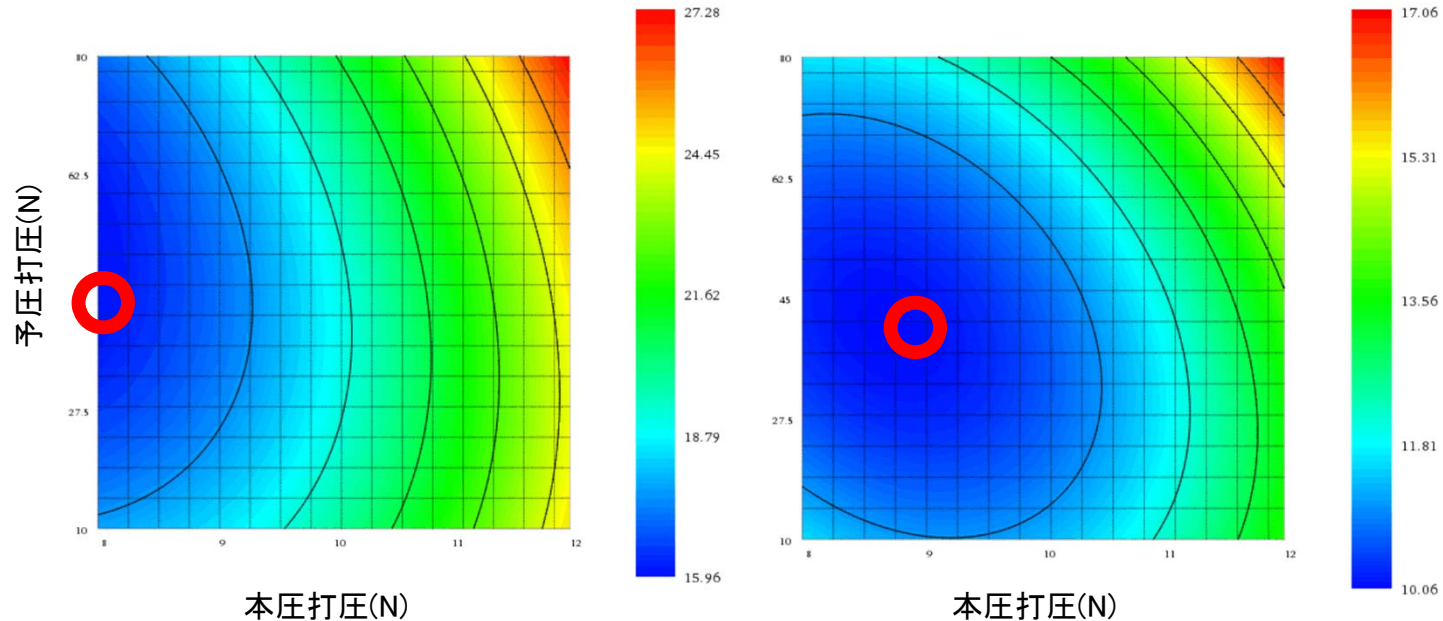
現在の線形モデル

範囲追加



- 現在の設計範囲は線形モデル、しかし範囲が拡大すると非線形。
- 最適条件は最初の実験範囲外。
- 最初の分散分析ではナローバンド過ぎる可能性。実験点拡張が必要。

例えば、崩壊時間の応答曲面 崩壊時間が早い最適条件を求める場合・・・



- 崩壊時間最適条件が応答曲面の端に位置。
- 本圧打圧を下げるなど実験条件設定の範囲拡張が必要。
- 崩壊時間最適条件が応答曲面のほぼ中心に位置。
- 理想的な実験条件設定と言える。

スクリーニング(直交表)

ラケット・バーマン法(Plackett-Burman)

11変数 / 12回実験												
Run	パターン	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11
1	+++++	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	-+---+	-1	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1
3	---++-	-1	-1	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1
4	+--++--	1	-1	-1	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1
5	-++-+-	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	1	-1	-1
6	---+++-	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	1	-1
7	---+---+	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1	1
8	+---+---+	1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1	1
9	++-+---+	1	1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1	1
10	+++--+-	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1	-1
11	-+++--+-	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	-1	1
12	+----+-	1	-1	1	1	1	-1	-1	-1	1	-1	-1

- 初期のスクリーニングで行う実験法です。概ね8つ以上の因子の有意差確認時に有効。
- 多くの入力変数の有意確認が少ない実験回数で実行可能。
※11変数 / 12回実験、19変数 / 20回実験など
- 交互作用の確認は不可。

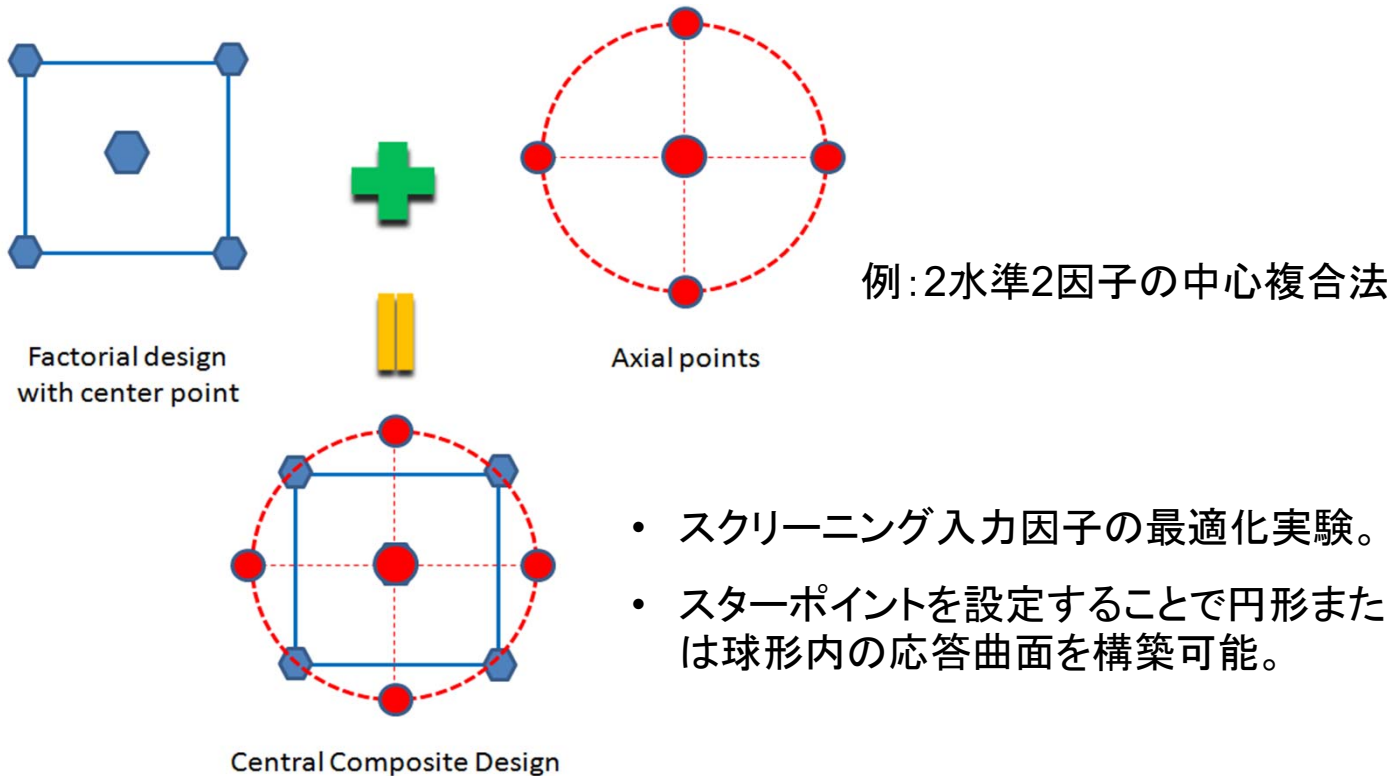
スクリーニング(直交表)

ラケット・バーマン法(Plackett-Burman)

19変数 / 20回実験																			
Run	X1	X2	X3	X4	X5	X6	X7	X8	X9	X10	X11	X12	X13	X14	X15	X16	X17	X18	X19
1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
2	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1
3	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1
4	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1
5	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1
6	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1
7	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1
8	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1
9	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1
10	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1
11	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1
12	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1	-1
13	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1	1
14	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1	1
15	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1	1
16	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1	1
17	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1	-1
18	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1	-1
19	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1	1
20	1	-1	-1	1	1	1	1	-1	1	-1	1	-1	-1	-1	-1	1	1	-1	-1

最適化(二次モデル)

中心複合法(CCD: Composite Center Design)

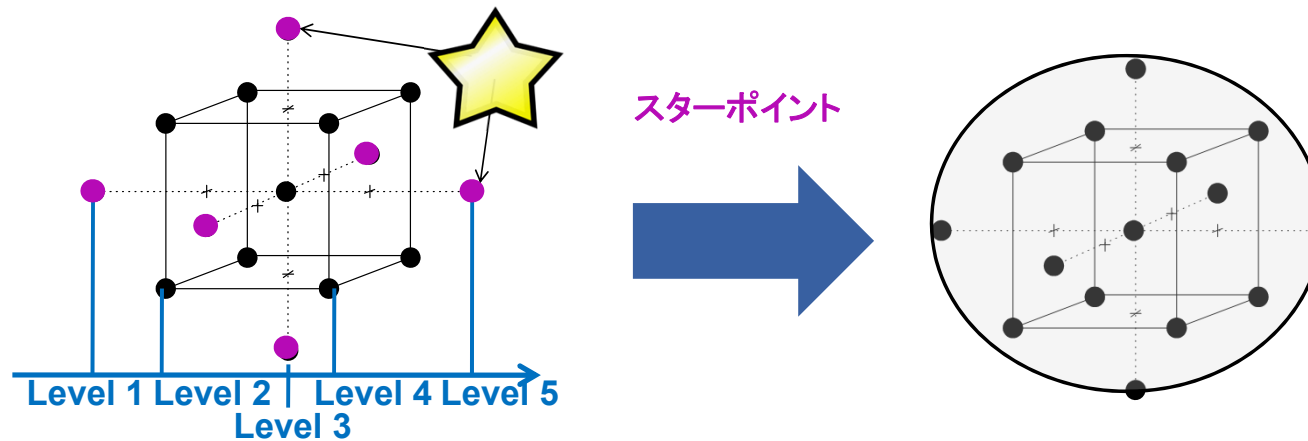


最適化(二次モデル)

中心複合法(CCD: Composite Center Design)

- 完全実施法(Full Factorial)または一部実施法(Fractional Factorial)から実験拡張が可能。
- 初期スクリーニングの実験結果を活かす事も可能。

例: 2水準3因子の中心複合法



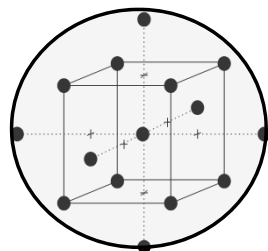
最適化(二次モデル)

中心複合法(CCD: Composite Center Design)

必要な実験回数は？

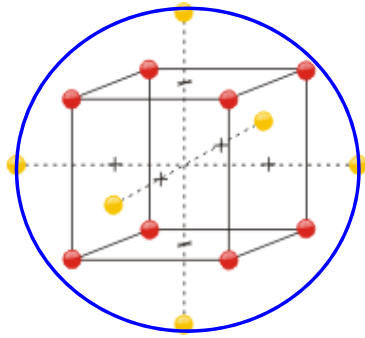


因子数	実験回数
2	8 + 3
3	14 + 3
4	24 + 3
5	26 + 3
6	44 + 3
7	78 + 3

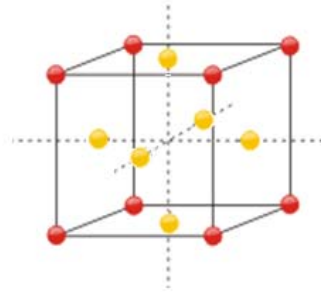


例: 2水準3因子の場合
 $2^3=8$ 、スターポイント6(六面体)
中心実験3
 $8+6+3=17$

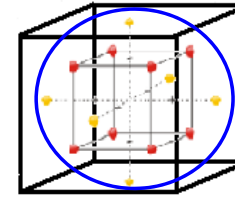
中心複合法の種類



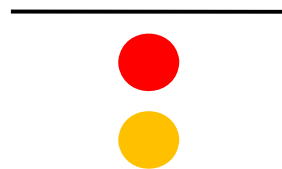
外接
CCC :Circumscribed
central composite
design



面心
CCF: Faced central
composite design

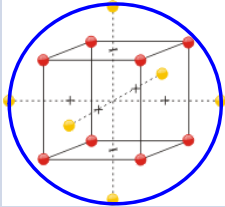
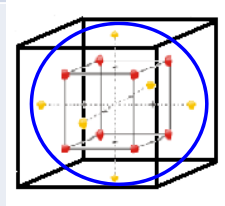
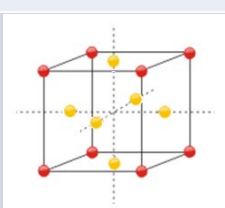


内接
CCI: Inscribed central
composite design



ユーザー定義 実験領域
赤点:キューブポイント
黄点:スターポイント

中心複合の種類によるメリット、デメリット

種類		メリット	・デメリット
外接		<ul style="list-style-type: none"> • 回転可能な応答曲面 • 高精度の最適化領域 • 完全実施法、一部実施法からの拡張実験可 	<ul style="list-style-type: none"> • 水準範囲指定ミスによる極限値の取得
内接		<ul style="list-style-type: none"> • 回転可能な応答曲面 • 高精度の最適化領域 • 極限値実験の回避 	<ul style="list-style-type: none"> • 完全実施法、一部実施法からの拡張実験不可 ※再実験
面心		<ul style="list-style-type: none"> • 極限値実験の回避 	<ul style="list-style-type: none"> • 回転不可能な応答曲面 ※理由がない限り本実験法は避けたほうが望ましい

最適化(二次モデル)

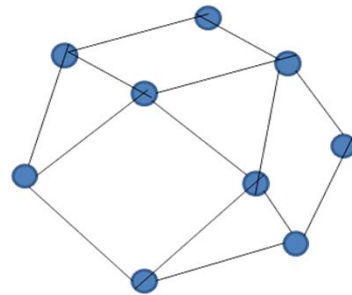
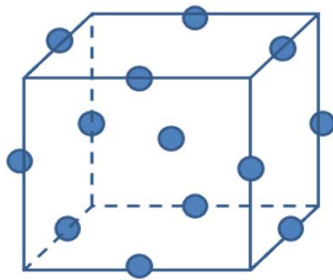
中心複合法(CCD: Composite Center Design)

回転可能なスターポイント距離テーブル

因子数	乗数	スターポイント距離
2	2^2	$2^{2/4} = 1.414$
3	2^3	$2^{3/4} = 1.682$
4	2^4	$2^{4/4} = 2.000$
5	2^{5-1}	$2^{4/4} = 2.000$
5	2^5	$2^{5/4} = 2.378$
6	2^{6-1}	$2^{5/4} = 2.378$
6	2^6	$2^{6/4} = 2.828$

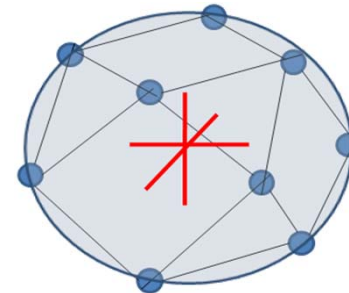
最適化(二次モデル)

ボックス-ベーンケン(Box-Behnken)



- スクリーニング入力因子の最適化。
- 格子各辺の中心実験。
- 多面体による疑似球体。

- 目的
応答曲面の作成。
各因子、3レベル($\pm 1, 0$)の組合せ。
- メリット
中心複合法よりわずかに少ない実験回数。
各頂点実験の除去により極限実験条件を回避。
- デメリット
中心複合法と比較すると両端部のバラツキが大きくなる可能性。

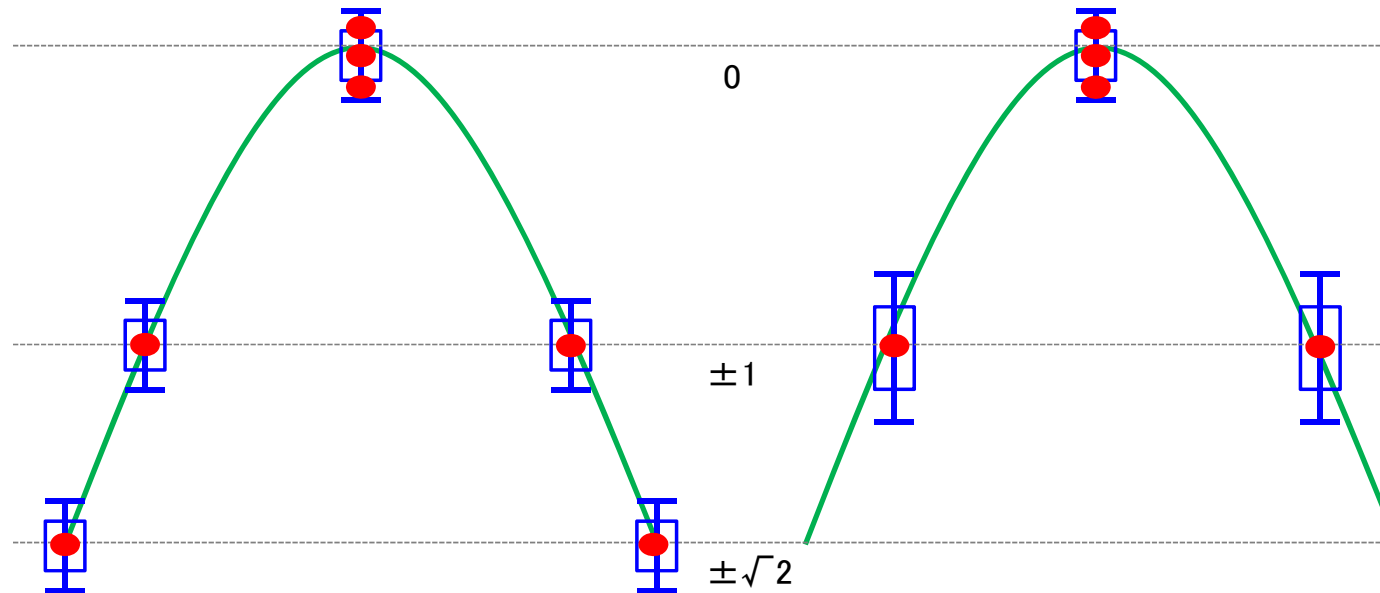


中心複合法とボックス-ベーンケン法の比較

2因子2水準の場合

中心複合法

ボックス-ベーンケン法



- 中心複合法は5点で近似曲線を描くが、ボックス-ベーンケン法は3点。
- 中心複合法は全域でバラツキ安定、ボックス-ベーンケン法は両端のバラツキが大。
- ボックス-ベーンケン法は予め設定している応答曲面領域の再確認実験での活用が良い。