

【目的】dataNESIA は多次元スプライン補間を基本技術とする最適設計支援システムであり、製剤設計の高効率化や最適化に活用し得る優れたソフトウェアである。本研究では、dataNESIA により予測される最適解の信頼性評価法の開発を目的とし、bootstrap 法 (BS 法) の応用を試みた。種々の製剤処方最適化事例に適用することによって、dataNESIA で予測される最適解の信頼性評価法として BS 法が妥当であるか否かを検証した。

【方法】過去の事例調査により製剤の処方設計最適化に関するデータを収集した。これらの実験データに多次元スプライン補間を適用し、設計変数と製剤特性の関数関係を近似した。また比較的多くの実験データが収集された事例には、多次元スプラインに線形多項式を加えた薄板スプライン補間を適用して応答曲面の平滑化を行った。標準化ユークリッド距離 (SED) を利用して複数の製剤特性の予測値を統合し、SED が最小となる設計変数及び製剤特性の推定値を同時最適解と定義した。次に BS 法により標本再抽出を行い、個々の BS 標本について同時最適解 (BS 最適解) を求めた。BS 最適解に正規分布を仮定し、信頼性評価のための統計量を計算した。

【結果および考察】ケトプロフェン含有ヒドロゲル、インドメタシン固体分散体顆粒及びパクリタキセル含有エマルジョンの処方設計・最適化に関する実験データに dataNESIA を適用し同時最適解 (オリジナル解) を推定した。次に BS 法を適用し、個々の事例について BS 解を求めた。BS 解の平均及び標準偏差は標本抽出回数 100~500 回程度でほぼ一定値に収束した。また、多くの事例でオリジナル解と BS 解には有意差が見られ、BS 法の信頼性評価法としての有用性が確認された。