実験データに基づく設計支援技術 ～マルチスプライン応答曲面法の提案～

Design Support Technology based on Experimental Data
- Proposal of Response Surface Methodology by Multi-spline -

総田 長生 (山武)

Chosei KASEDA, Yamatake Corporation

Key Words: RSM, Thin-plate spline, pharmaceutical design, food design

論文要旨

近年の製品/生産設計の高効率化要求に対し、学术界・産業界において、様々な取り組みがなされており、実験データに基づく設計支援技術の1つとして応答曲面法が注目されている。本報では著者の提案手法による設計事例を紹介するとともに、近似最適化技術の1つである応答曲面法の実用的課題について議論する。

1. 緒言

近年の顧客ニーズの多様化、市場競争の激化により、品質、納期に対する市場要求は益々厳しくなり、ニーズにあわせた製品の迅速な市場投入が要求されている。このため、製品設計業務の高効率化要求は益々高まってきている。また、昨今の消費低迷、中国などからの安価な製品参入のため、コスト削減の要求も厳しくなっており、開発コスト削減の要求も益々高まっている¹⁾。

製品設計業務においては、Fig.1 に示したように詳細設計→試作評価→設計修正を繰り返す(時には試行錯誤的に繰り返す)ことにより、多くのコストが必要となることは広く知られている²⁾。この課題に対し、有限要素法などのシミュレーション技術により試作をなるべく行わず、計算機上で試作評価を実行することで設計業務を効率化する試み、つまりCAE (Computer Aided Engineering) が産業界で広く行われている³⁾。また、自動車業界を中心に、モデルベース開発 (Model-Based Development ; MBD) の取り組みが盛んに行われ、主に制御系設計で成果を出している⁴⁾。

しかし、このような取り組みでは、物理法則に基づく何らかのモデルが必要となるが、対象によっては物理モデルの構築が困難な場合がある。本報で取り上げている製薬設計や食品設計などが代表的な例である。このような場合、実験データをもとに、統計モデル (近似モデル) を構築し、その近似モデルを利用して最適設計を行うアプローチをとることがある。また、多数のサブシステムの融合体である自動車などの場合は、すべての対象を物理モデル化することが困難なことがあり、物理モデルと統計モデル (近似モデル) を融合して利用するアプローチも有効である。

実験データに基づく近似モデルにより最適設計を行う手法は、応答曲面法と呼ばれるフレームワークとして広く知られている⁵⁾。近年、産業界においては、様々な対象に対し、適用され成果を出している^{6,7)}。

一方で、応答曲面法のスキームを利用して、これまでに設計経験のない全く新しい対象を取り扱う場合には、いくつかの実用上の課題が残ると筆者は考える。

本報では、応答曲面法の実用上課題を解決する手段として考案した手法を提案し、提案手法を実際の製品設計問題に適用した事例を紹介する。また、これらの適用事例の紹介を通

し、近似モデルを利用した設計支援技術を広く産業応用する場合の実用上の課題と今後の展望を整理したい。

なお、医薬品設計においては、日米EU医薬品規制調和国際会議の製剤開発ガイドラインICH Q8 の考え方が浸透してきており、設計の科学的根拠が求められてきている⁸⁾。経験や勘に頼らない設計として、今後さらなる応答曲面法などの品質工学的なアプローチの重要性が増すと考える。

Fig.1. Basic flow of product design work

2. 応答曲面法の実用上課題

少ない実験データをもとに最適設計条件を探索するための方法論である応答曲面法では、一般的には以下の3つのステップで最適設計が実施される⁹⁾。

Step1 ; 実験データ収集

一般的には、実験計画法に従い、なるべく少ない実験回数となるよう実験配置を決定し、実験データを収集する。ここでは、実験対象の特性や、次ステップである応答曲面モデル (統計モデル) 構築を勘案し、直交計画、球形中心二次複合計画など実験配置を決定する。

Step2 ; 応答曲面モデル作成

前ステップで収集された実験データをもとに、応答曲面モデルを構築する。通常、モデル化対象の線形性が強い場合は多項式近似（統計近似）が、また非線形性が強い場合は、ニューラルネットワーク(NN)のような所謂ブラックボックスモデリングが利用される⁹⁾。

Step3 ; 最適値探索

応答曲面モデルを目的関数（評価関数）として利用して、最適値探索を実施し、最適設計条件を決定する。産業界では、この最適化問題が非線形計画問題となることが多く、逐次二次計画法や、GAなどのヒューリスティックな最適化手法が一般的に利用されている⁶⁾。

上記応答曲面法は、実験を主体とする設計業務に有効なアプローチである。しかし一方で、試作実験をベースとするが故に次のような実用上の課題があると筆者は考える。

課題（１）；理想的な実験計画データの収集が困難

これまでに筆者が関わった、製薬業界、食品業界などでは、実験計画的なデータ収集がコスト的に、また設備制約上、許されない場合がある。

製薬業界では、実験に使用する試薬が高価なことから、1回の試作実験で数百万円のコストがかかる場合があり、最適設計のために収集できる実験データ数は他事例に比べ、極端に少なくなることが多い。そのため、例えば実験系を組みなおしながら、すべての実験計画データを繰り返し収集し直すようなアプローチをとることが困難な場合がある。

また、実験設備としての制約があり、均等な実験配置を実施できるとは限らず、また実験を実行できない条件などもあり、不均等な実験配置となることも多い。

これらの課題は、部分的にでも物理モデルを利用したアプローチが取れる対象であれば、CAE との併用により、解決することは可能であるが、物理モデルの構築が困難な場合には、この少なく、均等配置ではない実験データをベースとして、最適設計をせざるを得ないことが実用上多い。

課題（２）；応答曲面モデル構築の工数大

主に、上記実験データを利用することに起因し、とくに不均等な実験データ配置に起因し、応答曲面モデルの構築が試行錯誤的になり、多大な工数がかかることがある。

機械設計の場合とは異なり、薬品や食品などの対象の場合、ほとんどが非線形現象である。このため、多項式近似を利用する場合には、なんらかの非線形項（べき乗関数、指数関数、ロジスティック関数など）の導入により、非線形回帰を実施する必要がある。この場合、多数の項を組み合わせ、近似式を試行錯誤的に構築することとなる。またニューラルネットワークなどブラックボックスモデリング手法を利用することも考えられるが、モデリングのためのチューニングパラメータがあり、このパラメータの決定方法に指針があまりないために、統計モデル構築と同様に試行錯誤的な作業となってしまう、モデル構築に多大な工数が必要となることがある。本来、設計作業の効率化を図るために利用するはずの応答曲面法の利用により、試行錯誤の作業が必要となるのは、本末転倒であると考ええる。

課題（３）；応答曲面モデルの品質のばらつき（再現性）

上記モデル構築の課題に起因し、同一の実験データを利用しているにも関わらず、設計者により応答曲面モデルの品質がばらつくことがある。これにより設計結果にもばらつきが生じてしまう。つまり、モデル構築には前述２)の課題があることから、設計者の応答曲面モデル構築のスキルに依存して設計結果が大きく変化してしまうことがある。設計条件決

定には、設計者の知識が入るため最終的な設計結果にばらつきがあることは否めないが、これがモデルの出来、不出来に大きく起因することは課題であると考ええる。

前述の課題は、製薬・食品などの物理モデルで表現できない現象を取り扱う場合に顕著となる課題であるが、他の業界においても同様に課題となることがあると考ええる。

Fig.2 Proposed RSM using multi-spline

3. マルチスプライン応答曲面法の提案

前述の課題を解決する手法として、マルチスプラインを利用した応答曲面法（RSM-S ; Response Surface Method by Spline）を提案する。

Fig.2 に本手法の処理の流れを示す。本手法は、従来の応答曲面法と同様に、3つのステップからなるが、前述の課題を解決するべく、応答曲面生成のために次式で示すマルチスプライン（薄板スプライン）を利用する。

$$f(x) = \sum_{i=1}^n \alpha_i g(d_i) + \sum_{j=1}^p c_j x_j + c_0 \quad (1)$$

α_i, c_j 係数, p は入力変数 x の次元数, n はデータ数, d_i はあるデータ i と任意の x 座標とのユークリッド距離, $g(d_i)$ はグリーン関数。

なお、式(1)は以下の式(2)で表現される屈曲エネルギー E の最小化問題を離散化して解くことで導出される¹⁰⁾。

$$E = \lambda \cdot \int_S (\nabla^2 f(x))^2 dS + \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n (f(x) - y_i)^2 \quad (2)$$

本提案手法では、この薄板スプラインの利用により、前述の3つの課題を解決している。以下にこれを説明する。

薄板スプラインはリモートセンシングや形態解析などの分野で利用されているスプラインであり、ランダムサンプリングされたデータから、滑らかな3次元形状を再現する目的で利用されている。一方、薄板スプラインの基本となる式(2)は多次元への拡張が容易であり、これを n 次元に拡張してスプライン関数を導出することで、多要因の設計問題への応用が可能となる。これにより、従来よりも、データ配置の偏在にロバストな応答曲面生成が可能となり、必ずしも理想的な実験計画データでなくても滑らかな応答曲面の生成が容易となる（課題（１）の解決）。

式(1)の薄板スプラインにおける係数 α_i, c_j は、入出力空間のサンプリングされたデータマトリクスから、線形行列演算

で算出することができる。つまり、式(1)を利用することで、収集した実験データから、応答曲面を一意に決めることができる。これにより、試行錯誤的なモデリングが不要となり、かつ、データが同じであれば、再現性のある応答曲面が生成できる(課題(2)(3)の解決)。

以上のように、本提案手法では、薄板スプラインの利用により、柔軟で迅速な応答曲面生成を可能とし、応答曲面法を利用した設計業務の効率化を図っている。設計者にとっては、必ずしも理想的な実験計画データでなくても、応答曲面をすばやく生成することができる利点がある。つまり、設計者のモデリングのスキルに依存することなく、設計検討作業に注力できることとなる。

なお、ここでは対象として想定している製薬設計、食品設計問題では、設計対象は設計条件に対し、非線形ではあるが、単調増加、単調減少であることが多いため、外挿領域に近い端面でも応答曲面全体の傾斜を維持できる薄板スプラインが有効であると考えられる。これは、式(1)に示したように薄板スプラインには線形近似項を含むため、外挿近傍での不必要な曲がりがないためである¹¹⁾。

また、本手法では、Fig.2 に示したように、現実の設計問題を考慮し、多目的最適化機能を備えた。ここでは、式(3)に示す距離関数 $f(x)$ を評価関数として利用することで、多目的最適化を行う。

$$\min_x f(x), \text{ where } f(x) = \sum_i w_i \left(\frac{y_i(x) - \hat{y}_i}{r_i} \right)^2 \quad (3)$$

x は設計変数、 w_i は重み係数、 y_i は特性値、 $\hat{y}_i$ は事前に探索した特性値の最大値または最小値(理想値と呼ぶ)、 r_i は事前に探索した特性値の最大値と最小値の差(レンジ)である。添字 i は、最大化または最小化したい特性値が、複数あることを表している。

なお、設計対象として目標スペック(希望する特性の上下限值、目標数値)がある場合には、以下の式(4)を評価関数として利用する。

$$\min_x g(x), \text{ where } g(x) = \sum_i w_i \left(\frac{y_i(x) - \hat{y}_i}{r_i} \right)^2 + L(x) + U(x) \quad (4)$$

$$L(x) = \begin{cases} 0, & \{x: y_j(x) \geq \underline{y}_j\} \\ \sum_j p_j \left(\frac{y_j(x) - \underline{y}_j}{r_j} \right)^2, & \{x: y_j(x) < \underline{y}_j\} \end{cases}$$

$$U(x) = \begin{cases} 0, & \{x: y_k(x) \leq \overline{y}_k\} \\ \sum_k p_k \left(\frac{y_k(x) - \overline{y}_k}{r_k} \right)^2, & \{x: y_k(x) > \overline{y}_k\} \end{cases}$$

w_i, p_j, p_k は重み係数、 y_i, y_j, y_k は特性値、 r_i, r_j, r_k は事前に探索した特性値の最大値と最小値の差(レンジ)、 $\hat{y}_i$ は事前探索した特性値の最大値または最小値、または希望値。 $\underline{y}_j$ は特性値の下限值、 $\overline{y}_k$ は特性値の上限値。

なお、ここでは、製造上の制約などがあり、設計条件として制限がある場合を加味し、また、応答曲面の外挿領域を探索しないよう、制約付き最適化を行うものとする。

実務上、設計を実施する際には、ターゲットスペックが想定されている場合が多く、上記評価関数;式(4)を利用するケースが多い。例えば、製剤設計においては、特許切れ先発医薬品を他社があらためて同等性能の製剤を設計する(ジェネリック医薬品設計)場合などに有効である。

また、設計支援システムとしては、可視化機能を充実させ、設計者が設計対象の特性を容易に理解できるようにした。設計対象が未知であるが故に、応答曲面による可視化は有効であると考えられる。さらに、製薬・食品だけでなく、広く産業界

で利用できるように汎用的な設計支援システムとしている。

4. ケーススタディ

前章で提案した応答曲面法を、様々な設計対象に適用した事例を紹介するとともに、本手法の有効性を示す。

4-1 製剤設計の事例

以下に医薬品製剤設計に適用した事例を紹介する。この事例は、主薬(テオフィリンと呼ばれる気管支拡張剤)が錠剤から溶け出す速度(溶出プロファイル;Fig.3)を最適化するために、添加剤の配合と製造条件を設計した例である。

主薬であるテオフィリンを100mgとし、添加剤であるゲル化剤および崩壊剤をそれぞれ250mg~750mg、0~250mg変化させ、かつ製造条件である打錠圧も50~250kgf/cm²変化させて、複数のサンプル錠剤を製造し、溶出実験を実施した。ここでは、Fig.3 に示した溶出プロファイルを測定し、溶出特性を数値化している。溶出プロファイルは以下の理論式(5)で表現できることが分かっている⁹⁾ため、実験データから下記指標 W_0, k_f, k_s を算出し、これを目的変数(特性値)として利用している。

$$C = 100 - \{W_0 \exp(-k_f t) + (100 - W_0) \exp(-k_s t)\} \quad (5)$$

C は主薬の溶出率、 W_0 は初期溶出率、 k_f は前期溶出速度であり、速放性(すばやく溶ける)の指標、 k_s は後期溶出速度であり、徐放性(持続する)の指標を表す。

Fig.3 Example of tablet-release-profile

ここでは、即効性(速放性)があり、かつ持続性(徐放性)の優れた錠剤、つまり、すぐ効いて効き目が持続する錠剤となるよう、添加剤(ゲル化剤および崩壊剤)の配合条件および製造条件(打錠圧)を設計している。結果をFig.4に示す。Fig.4 (a)~(c)は、3つの特性ごとの応答曲面であり、図中赤で示した点は各特性の実験範囲内における理想値である。つまり、(a)初期溶出率では最小値、(b)前期溶出速度では最大値、(c)後期溶出速度では最小値となる。図より、(a)初期溶出率と(c)後期溶出速度の応答曲面における理想解では同様な設計条件となっているが、(b)前期溶出速度の応答曲面においては、全く異なる設計条件が理想解となっている。また、これらはトレードオフの関係にあることが分かる。このため、(a),(b),(c)において同時に成立するような現実解、つまり妥協解として、(d)に示す汎距離関数を最小にする条件(緑で示した点)が本手法により見出された。

本設計問題に対し、ニューラルネットワークを適用すると、特性を表現する応答曲面を構築するために数時間かかる場合があった⁹⁾が、提案手法を適用することで、瞬時に設計が行え、本手法が設計効率の改善に有効であることが示唆された。

なお、ここで用いた実験データは、球形中心二次複合計画に従い収集されており、実験データ数、つまりサンプル数と

しては16サンプルである。また、Fig.4の応答曲面は、図に示されていない設計変数である打錠圧を最適条件；147.36 kgf に固定した場合の断面を表している。

Fig.4 Results of tablet formulation (mixing rate design for drug)

4-2 食品設計の事例

次に、食品設計に適用した事例を紹介する。この例はインスタントコーヒーの製造条件である凍結乾燥条件の設計問題である。ここでは、インスタントコーヒーがコーヒー原液と同等なアロマ成分（香気成分）となるよう、つまり目標スペックに近づけるべく、製造条件を最適化している。

特性値となるアロマ成分の定量化には、ガスクロマトグラフ質量分析(GC/MS)が通常利用されているが、コーヒーアロマのような微量成分の検出や香りの特徴を把握することは困難であったため、ヒトの臭覚器官を検知器として併用するGC/Olfactometry(GC/O)を利用した。この方法により、機器分析だけでは検出できないアロマの特徴および強度の数値化を実施している。Fig.5にGC/Oの概念図を示す。GC/Oではガスクロマトグラフで分離された成分の匂いをパネラーが嗅ぎ、そのアロマ成分の特徴と知覚可能時間を記録する。香気の強度CVは次式で定義される¹²⁾。

$$CV = \int_{peak} F^{n-1} di \quad (6)$$

Fは希釈率、nは希釈回数であり、 F^{n-1} は各成分の香気に及ぼす影響度を意味する。香気強度CVは、パネラーがその成分を知覚できた時間でこの F^{n-1} を積分することで算出される。

Fig.5 Schematic of GC/O analysis

実験では、コーヒー溶液に対し、凍結温度を $-120^{\circ}\text{C} \sim -40^{\circ}\text{C}$ 、乾燥温度を $25^{\circ}\text{C} \sim 80^{\circ}\text{C}$ に変化させ、サンプルを製造した後、コーヒーアロマの各成分について、香気強度を計測した。実験データの例をFig.6に示す。Fig.6は乾燥温度を 80°C とし、凍結温度を変化させた場合に、各アロマの強度がどのように変化しているかを示している。また、下図では目標スペックとなるコーヒー原液のアロマを緑線で示している。下図より、乾燥温度を 80°C とした場合には、凍結温度に関わらず、目標スペックであるコーヒー原液のアロマ特性に対し、サンプル製造品のアロマ特性が乖離していることが分かる。

Fig.6 Aroma profile at various freezing temperatures and the drying temperature: 80°C

これらの実験データに本提案手法を適用し、凍結乾燥条件の設計を行った。ここでは、目標スペックをコーヒー原液の香気強度であるとし、凍結乾燥後のインスタントコーヒーがコーヒー原液と同様なアロマ特性となるような、凍結温度および乾燥温度を探索した。

結果を Fig.7 に示す。(a)はアロマ特性と製造条件の関係を表す応答曲面の 1 例であり、(b)は最適条件として探索された、凍結温度 -40°C 、乾燥温度 31.8°C におけるアロマ特性を示している。(b)中の青線は、本提案手法で推定された最適設計条件におけるアロマ特性を表す。また、赤線は提案手法で算出された設計条件（凍結温度 -40°C 、乾燥温度 31.8°C ）であらためてテスト製造した場合のアロマ特性の実測値を示しており、推定されたアロマ特性と同等な特性であったことが分かる。

つまり、本適用事例では、本提案手法により、目標スペックであるコーヒー原液のアロマ特性と同等なインスタントコーヒー製造条件が適切に見出されたことから、本手法の多目的最適化機能の有効性を示唆していると考えられる。

(a)Example of aroma-response-surface

(b)Validation result of optimized condition by the RSM

Fig.7 Results of coffee aroma design

4-3 放電設計の事例

産業界においては、製薬、食品以外にも、物理モデルによるアプローチをとることができない対象がある。その 1 例として、放電機器設計の事例を以下に紹介する。

この事例は放電機器をある工場 A から別の工場 B に製造移管した際に、設計条件の見直しを行ったものである。移管先工場 B で以前と同じ条件で製造したところ、不良品が多発したため、設計条件の見直しを実施した。早急に解決する必要性があったため、短期間での検討を要求されていた。その

ため、物理的検討のアプローチと併行して、実験的アプローチにより、設計の見直しを実施した。

結果を Fig.8 に示す。ここでは、放電機器の応答速度を早くし、かつ誤作動回数を減らすため、放電機器に封入する 2 種類のガスの分圧条件の見直しを実施した。

Fig.8(a)が 2 種類のガスの分圧条件と応答速度の関係を表す応答曲面、Fig.8(b)がガス分圧と誤作動回数の関係を表す応答曲面である。また図中の黄色で示した点が以前の工場 A の条件のままで、移管先工場 B で製造した際の結果を示しており、緑で示した点が本提案手法で最適化された設計条件である。Fig.8 より、以前の設計条件のままで製造したときにくらべ、見直し後の設計条件で製造すると、誤作動回数を増加させることなく、応答速度が向上していることが分かる。

なお、本適用事例では、予め不具合の原因特定を行い、設計変数を 2 つに絞り込んでいたため、Fig.8 のように設計対象を可視化することができた。これにより、設計部門と製造部門で理論的分析および実験的分析を効率よく進めることができた。以上のことは、本提案手法を組み込んだシステムの可視化機能が有効であったことを示唆している。

5. 結言

本報では、近似最適化技術の 1 つである応答曲面法の実用的課題について考察し、これらを解決する手法として、マルチスプラインを利用した応答曲面法を提案した。また、提案手法を実際の製品設計問題に適用した事例を紹介した。本報では、製薬、食品分野を中心に紹介したが、本手法は汎用的手法であるため、各産業分野において存在する試作実験を伴う設計問題に広く適用可能であると考えられる。また、本提案手法は、実用的課題の一部である、実験データ配置の問題とそれに伴うモデリング作業の効率化の課題解決に貢献しうる 1 手法であると考えられる。

なお、上記以外にも以下のような実用上の課題はあるが、今後下記のような視点で、より一層の技術のブラッシュアップを行い、試作実験を伴う設計問題に利用可能な要素技術の研究を継続する予定である。

- 本提案手法では、予めある程度の要因の絞込みが必要となる。稀少な実験データでの効率的な要因分析手段が別途必要と考える。
- 本提案手法は、実験データの配置（偏在）にロバストであるが、どの程度まで許容できるか定量的に評価できていない。実験データ配置の定量的評価手法を確立し、配置の再検討を支援する技術が必要と考える。とくに実用上は、追加実験のための指針が有効と考える。
- 4.1 節で示した時系列プロファイルを設計する問題に柔軟に対応できるようにするため、時系列プロファイルの形状を文献[13]などの数値化技術を利用し、取り扱えるような工夫が必要である。
- 実験データには計測誤差が含まれる。そのため、応答曲面モデルとして、計測誤差の偏在を考慮したモデル^[14]が必要であると考えられる。また最適解の信頼性を評価する手法も必要である。とくに、医薬品開発においては、デザインスペースの考え方が浸透しており、最適条件を信頼性・安定性を考慮した最適空間として捉える手段^{[15][16]}の更なる検討が必要である。
- さらに今後は、プロセス制御設計への応用^[17]や、知識ベースとの融合、質的データの取り扱い、物理モデルとの融合なども検討する予定である。

謝辞

本研究を実施するにあたり、貴重なご助言と多大なご協力をいただいた星薬科大薬剤学教室 高山教授、東京大学農学

生命科学研究科 相良名誉教授，放電機器開発メーカー関係者各位に，この場を借りて感謝の意を表します。

参考文献

- 1) 林利弘，開発・設計プロセス工学技術とその展開，精密工学会誌 Vol.72, No.12, pp.1442-1445 (2006)
- 2) 中沢弘，「開発設計工学」，工業調査会 (2002)
- 3) 竹岡修史，天坂格郎，車両開発におけるCAEの現状と今後の展望ー超短期開発に向けたCAEの活用ー，日本品質管理学会研究発表会研究発表要旨集，Vol.80, pp.103-106 (2006)ほか
- 4) 嶋田敏，モデルベース開発に向けたJMAAB活動紹介，計測と制御 Vol.47, No.3 (2008)
- 5) R.H. Myers, D.C. Montgomery, Response Surface Methodology, Wiley Series in Probability and Statistics (1995)
- 6) 轟章，R.T.Haftka：「積層パラメータを変数とした座屈荷重応答曲面を用いた遺伝的アルゴリズムによる複合材料積層構成最適化」，日本機械学会論文集(A編)，64-621, pp.1138-1145 (1998)
- 7) 吉野睦，仁科健，SQC とデジタルエンジニアリングー設計パラメータ最適化の技術動向と今日的課題ー，デンソーテクニカルレビューVol.10, No.1, pp.106-114 (2005)
- 8) 山原弘，ICH Q8 に関する最新動向 製剤開発の今後の展望も踏まえて，Pharm Tech Japan Vol.23 No.12 (2007)，
- 9) K. Takayama, A. Morva, M. Fujikawa, Y. Hattori, Y. Obata, and T. Nagai, Formula optimization of theophylline controlled-release tablet based on artificial neural networks, Journal of Controlled Release 68, pp.175-186 (2000)
- 10) G. Wahba, Spline Models for Observational Data, Society for Industrial and Applied Mathematics, (1990)
- 11) C. Kaseda, The Practical Study on Response Surface Methodology, JSM 2004 Proceeding, pp.2128-2134 (2004)
- 12) Yasuyuki Sagara, Koji Kaminishi, Eri Goto, Takatoshi Watanabe, Yuriko Imayoshi, Hisakatsu Iwabuchi, Characteristic Evaluation for Volatile Components of Soluble Coffee Depending on Freeze-Drying Conditions, Drying Technology, 23(9-11), pp.2185-2196 (2005)
- 13) T. Kashima, Anomaly Detection Using Average Normal Profile of Time-Series Process Data, AEC/APC Symposium Asia 2009 (査読中)
- 14) 西口純也，総田長生，中山弘隆，荒川雅生，尹禮分，サポートベクトル回帰を用いた実用的な外れ値検出方法，第52回システム制御情報学会研究発表講演会予稿集，pp.781-782 (2008)
- 15) Arai, H., Suzuki, T., Kaseda, C., Ohya, K., Takayama, K., Bootstrap re-sampling technique to evaluate the optimal formulation of theophylline tablets predicted by non-linear response surface method incorporating multivariate spline interpolation, Chem. Pharm. Bull. 55(4), 586-593 (2007)
- 16) Arai, H., Suzuki, T., Kaseda, C., Takayama, K., Effect of an experimental design for evaluating the nonlinear optimal formulation of theophylline tablets using a bootstrap resampling technique, Chem. Pharm. Bull. 57(6), 572-579 (2009).
- 17) 総田長生，応答曲面法による最適設計支援技術とプロセス制御への応用，第52回システム制御情報学会研究発表講演会予稿集，pp.679-680 (2008)

Fig.8 Results of electrical device design