

AIC(赤池情報量規準)を採用した加速試験データによる寿命推定

1 : はじめに AKTS/TK (Thermokinetics) は熱量計や熱分析測定データをモデルフリー手法で反応率 0~100% まで Kinetics/パラメータを求めて、熱危険性予測や寿命推定します。一方、**AKTS/TKsd** は等温恒温槽に保持された加速試験サンプルからHPLCによる**残存濃度データ**,引張り試験による**破断試験データ**,ケミルミネッセンスによる**過酸化物質蓄積量データ**など,寿命評価には欠かせない**加速試験データ**を使って劣化反応式を求め,寿命推定することができます。AKTSソフトウェアの TKsd はこのモデルフリーに加えて、想定した反応モデルの整合性を寿命・加速試験の測定データから判定し、妥当性のある反応式と活性化エネルギーを算出して寿命予測を可能とします。

恒温槽(等温条件)

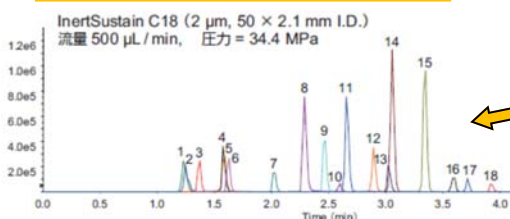


Thermostatic oven

恒温槽による加速劣化試験



加速試験サンプルのHPLC分析

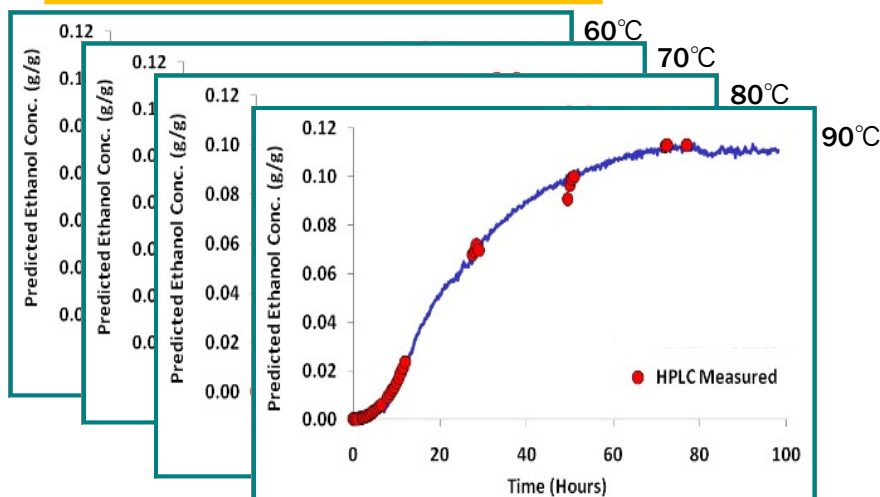


高速液体クロマトグラフィ



HPLC

等温加速試験条件における濃度・時間曲線



室温で10、20年先はどうか？

目次

- 1 : はじめに
- 2 : 寿命推定
- 3 : 加速試験
- 4 : n次反応と自触媒反応
- 5 : S字モデルとは
- 6 : AIC手法による反応モデルの判定
- 7 : ブートラップ法による信頼区間計算
- 8 : 寿命推定計算の7ステップ
- 9 : 10年先の寿命は？



加速試験による数少ない測定データから、数年あるいは数10年先の寿命や劣化を正しく予測するためには？
 この課題を解決するため日本統計学が生み出した**赤池情報量規準 AIC**がAKTS/TKsd (Thermokinetics Sparse Data)に採用されました。

2: 寿命推定

医薬品の医薬製剤は数年間におよぶ長期保存安定性が要求されます。また武器弾薬類も長期間貯蔵されるため、推進薬や火薬では安全管理の上で寿命評価が必要となります。いずれも室温環境や気候温度条件下で10年あるいは数10年先の寿命評価が要求されます。

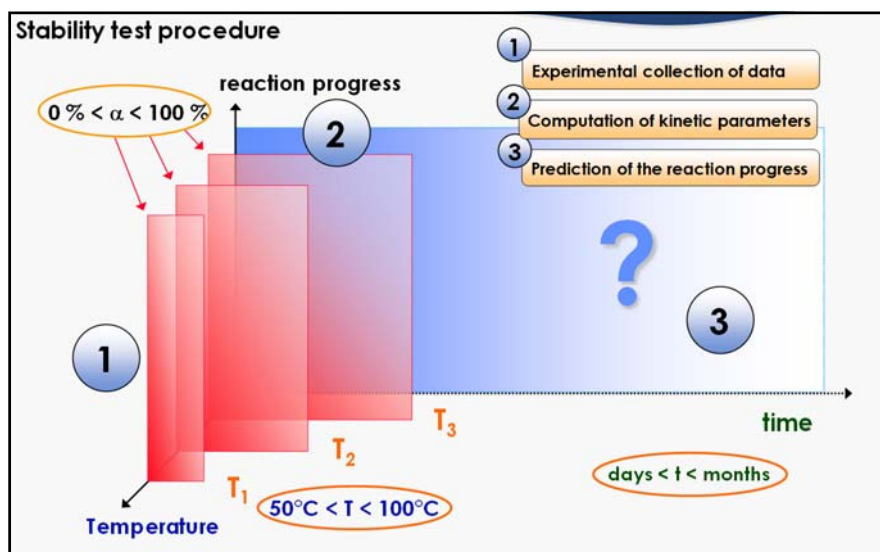


Fig-01: 加速試験による熱安定性評価の解析評価手順

3: 加速試験

寿命推定手順は、Fig-01のように①異なる等温条件 $50^\circ\text{C} \sim 100^\circ\text{C}$ の範囲で T_1, T_2, T_3 における加速試験を行います。②時間経過に伴う濃度変化データにより劣化プロセスの反応速度が得られます。これがアレニウス式に従うとして活性化エネルギーを算出します。③室温環境温度における5～10年先の反応率を反応予測（寿命評価）をします。

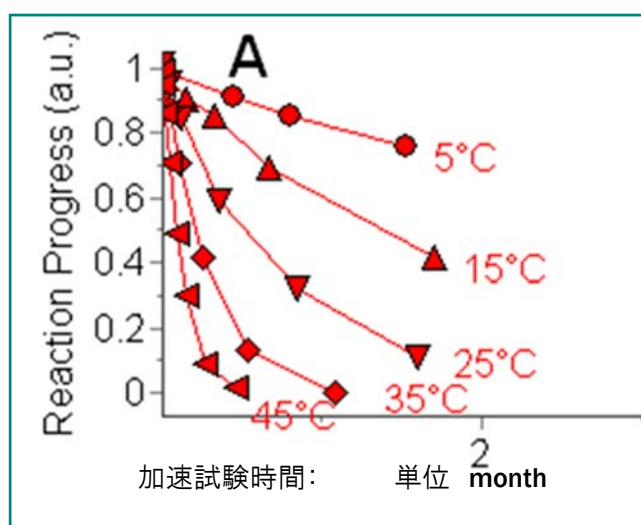


Fig-02は $5^\circ\text{C} \sim 45^\circ\text{C}$ まで 10°C ステップの5段階で加速試験を行い、試料検体中の化学物質AのHPLCによる濃度データを等温加速条件ごとにプロットしたものです。それぞれの温度で収集された濃度データは各等温条件で4～6点を越えない“数少ない”データ点数です。

劣化プロセスの反応モデルとは？

Fig-02で示した劣化プロセスはn次式反応モデルです。もちろん曲線を見ただけで反応式が判断できる訳ではありません。寿命予測する場合予め反応モデルが判明していることは少なく、ある反応モデルを仮定して測定データにフィットする反応近似式を求めるのが普通です。

反応近似式は得られるのですが、ベースとなる反応式はあくまで経験的に仮定されたものです。

Fig-02: n次式の劣化反応プロセス例

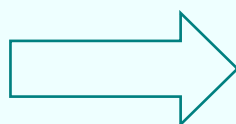
Tips TKsd_Version 5.5 は計算時間が大幅に短縮されました。

寿命推定の計算機能はAKTS/Thermokinetics Version 3.64（2015年）から計算が可能になりました。

2016年にはVersion 3.80(Ex-cituデータ)にアップグレードされ、Version 4.23まで改良が継続されました。

Version 4.23までは反応モデルを特定するまでの計算時間は12時間で約半日を要しました。

2019年11月Version 5.2では寿命推定の計算速度が飛躍的に向上し、1～3時間で計算結果を得ることができます。



4:n次反応と自触媒反応のモデル化

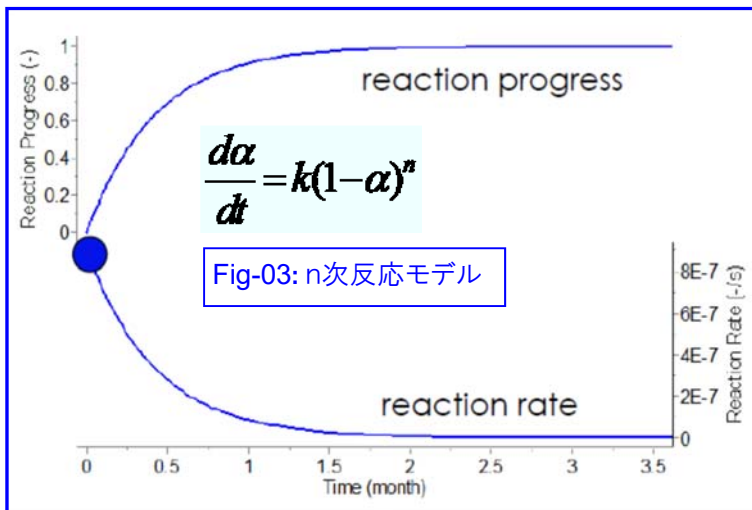


Fig-03

一般に劣化分解の反応モデルは0次またはn次反応および自触媒反応モデルが想定されます。Fig-03 の上図はn次の反応率曲線、下図は自触媒反応速度曲線です。n次反応は反応初期が最も反応速度が大きく、その後指数関数的に減衰します。一方、自触媒反応は反応速度が最大になるまでにある誘導時間を持ち、温度が低ければ低いほど誘導時間は長くなります。

化学物質の室温付近における分解反応はn次反応であるか自触媒反応のいずれかという単純なものではありません。

一方、劣化プロセスの対象物質の濃度データは、Fig-02の例のように反応率曲線上にある非連続的なわずかな数点~10点の測定データに限定されるのが普通です。

そのため劣化プロセス反応の単純な反応モデルを想定して測定データのカーブフィッティングにより寿命予測することが一般的でした。

しかし信頼性のある寿命推定をするには、いくつかの想定される反応モデルを設定して、どの反応モデルが正しいのか？を判断する必要があります。

Fig-04に示すように加速試験温度条件による“ある化学物質A”の濃度変化を示すHPLCデータが得られたとします。等温条件によるある時間tにおける熱劣化の反応率αは下記の式で与えられます。

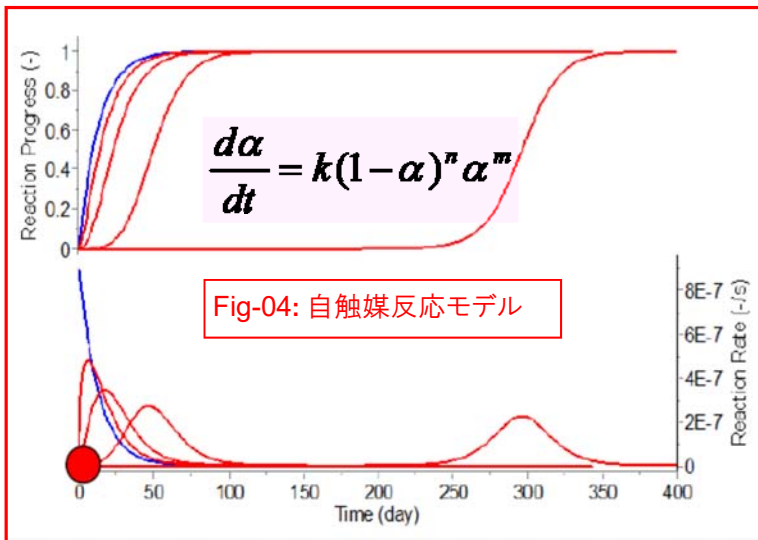


Fig-04

$$t_{\alpha} = \int_{\alpha_0}^{\alpha} \frac{d\alpha}{\underbrace{A \cdot \exp\left(-\frac{E}{R} \cdot \frac{1}{T}\right)}_{\text{Arrhenius}} \underbrace{f(\alpha)}_{\text{Model ?}}}$$

ここで f(α) は 劣化プロセスの反応式です。測定データAの劣化プロセスの反応モデルはどのような反応式を想定すれば良いのでしょうか？

AKTSはSモデルアプローチを採用しました。

このf(α)を $C(1-\alpha)^n \alpha^m$

とし、n,m の値を設定することにより Fig-08のようなさまざまな反応式についてモデルフィッティングすることが可能になります。

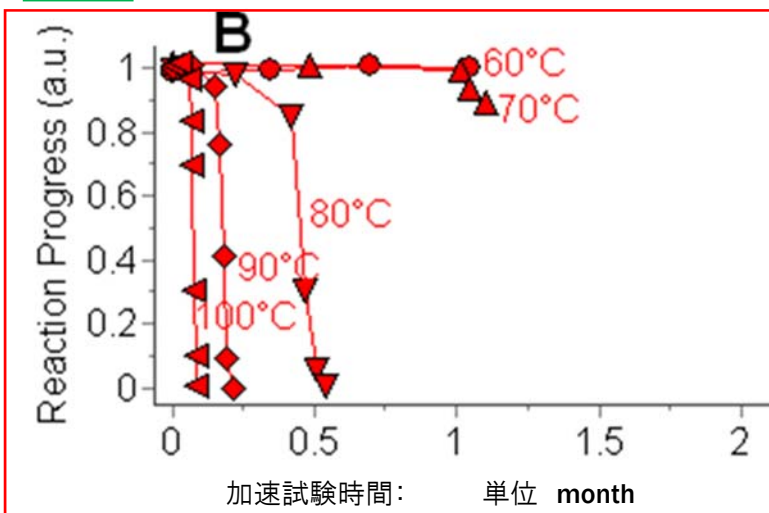


Fig-05

物質Bの加速試験データ。劣化プロセス反応が自触媒反応と推定される測定例PMモデルのn,mがそれぞれ1に相当する反応式です。

5: S字モデルとは

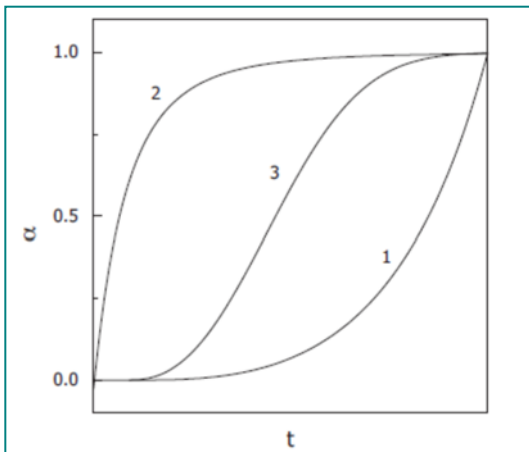


Fig-06: 加速・減速・S字型の反応進行

S 字形状モデルとは

Review ; ICTAC Kinetics Committee recommendations for performing kinetic computations on thermal analysis data の Fig. 1 より引用

時間に対する反応プロファイルの特性は ① ② ③のタイプがある。

- ① **Accelerating**, (加速型) 反応速度が時間とともに増加する反応
- ② **Decelerating**, (減速型) 反応速度が時間とともに減少する反応
- ③ **Sigmoidal models (S字形のモデル)** ①と②の特性を持つ反応

この加速型と減速型の特長を併せ持つSigmoid状(S字型)の反応をAKTS社ではS字状モデルと呼称し、この反応式を $f(\alpha)$ とします。

$$f(\alpha) = C(1-\alpha)^n \alpha^m \text{ とします。}$$

S字モデルはさまざまなn,mの組合せを設定することにより Fig-07に示すさまざまな反応式を表現することができます。

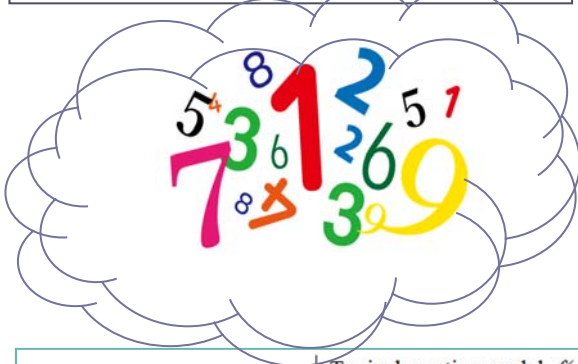
着せ替え人形のようにn,mの数字を着せ替えて、数100通りの反応モデルと実験データのフィッティング度合いをRSS(残差平方和)および変動パラメータの大小を含めたAIC_BICの指標を使って妥当性のある反応モデルを捜し当てます。

反応モデルの探索の1つが実験データとの曲線近似のRSS計算です。n,mの数値の組合せで膨大な計算となりますが、高性能PCのは“力づく”で計算します。

パソコンの演算結果からどの反応モデルが正しいのか?を判断するのが赤池情報量規準(Akaike information Criteria)という手法です。これも回帰母数などの膨大な統計計算があります。

$$\frac{d\alpha}{dt} = A_1 \cdot \exp\left(-\frac{E_1}{R} \cdot \frac{1}{T}\right) (1-\alpha)^n \alpha^m$$

Arrhenius
S-shaped-model approach



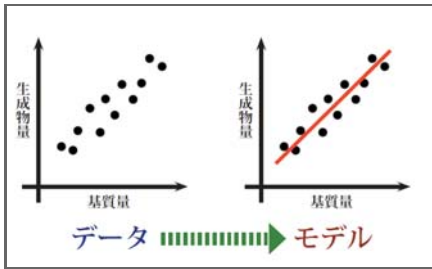
$$(1-\alpha)^n \alpha^m$$



	Typical reaction model: $f(\alpha)$	More universal model: $f(\alpha)$		
		n	m	c in ($A'=A \cdot c$)
PT: Prout Tompkins	$(1-\alpha)^n \alpha^m$	n	m	1
Fn: nth order	$(1-\alpha)^n$	n	0	1
F1: first order	$(1-\alpha)$	1	0	1
F2: second order	$(1-\alpha)^2$	2	0	1
F3: third order	$(1-\alpha)^3$	3	0	1
P1: power law	α^0	0	0	1
P2: power law	$2 \alpha^{(1/2)}$	0	1/2	2
P3: power law	$3 \alpha^{(2/3)}$	0	2/3	3
P4: power law	$4 \alpha^{(3/4)}$	0	3/4	4
Pn: power law	$n \alpha^{(1-1/n)}$	0	1-1/n	n
An: Avrami-Erofeev	$n (1-\alpha) [-\ln(1-\alpha)]^{(1-1/n)}$	0.806	0.515	2.079
A2: Avrami-Erofeev	$2 (1-\alpha) [-\ln(1-\alpha)]^{(1/2)}$	0.748	0.693	3.192
A3: Avrami-Erofeev	$3 (1-\alpha) [-\ln(1-\alpha)]^{(2/3)}$	1-1/n	0	n
Rn: n contracting	$n (1-\alpha)^{(1-1/n)}$	1/2	0	2
R2: contracting cylinder	$2 (1-\alpha)^{(1/2)}$	2/3	0	3
R3: contracting sphere	$3 (1-\alpha)^{(2/3)}$	0.425	-1.008	0.973
D2: 2-dimensional diffusion	$[-\ln(1-\alpha)]^{-1}$	0.951	-1.004	4.431
D3: 3-dimensional diffusion	$1.5 [1-(1-\alpha)^{(1/3)]^{-1} (1-\alpha)^{(2/3)}$			

Fig-07: n,mの数値で表現される反応式

6: 赤池情報量規準(AIC)による反応モデル判定



本ソフトウェアは統計学的手法である赤池情報量規準(AIC)を採用しました。
赤池のAICによる反応モデル選択の手順とは？

これを2つの要点で説明すれば

- ① 推定モデルと測定データとの不一致を評価するため残差平方和(Residual Sum of Squares, RSS)により関数近似の度合いと、データ点数と反応モデルのパラメータの近似の度合いを計算します。
- ② 推定モデルがどれくらい正しいかは回帰母数“w”による定量化して判断します。

測定データのある推定反応モデルの近似式を求め、統計手法のAICを使ってどの推定モデルが正しいかを判定をします。

Steps	反応モデル1			反応モデル2		
	Z>>1 A	Z=0 B	no Z limitation C	Z>>1 A	Z=0 B	no Z limitation C
1	N	30		N	30	
2	J	3		J	7	
3	A	1.17E+6		A ₁	2.64E+5	
	E	70.45		E ₁	67.14	
	n	0.972		n ₁	2.79	
	m	0 (**)		A ₂	6.27E+6	
				E ₂	74.62	
				n ₂	0.936	
				M ₂	0.513	
	Γ _g [*]	1		Γ _g [*]	1	
	Γ _{end} [*]	0		Γ _{end} [*]	0	
4	RSS	0.004		RSS	0.003	
5	w	0.975		w	0.025	

Table-01はAIC手法により、Fig-02の化学物質Aの劣化反応について反応モデル1と反応モデル2を比較した判定結果です。ここでは詳細な解析手順は省略し、計算結果のみを説明します。

ステップ4(緑色)の数値は予測誤差の全変動を示す残差二乗和(RSS)であり0.004と0.003で大差はありません。一方、回帰母数wは0.975と0.025であり大きな差があります。w値から反応モデルは**反応式1**と判定されます。

反応式はn = 0.972 m = 0

活性化エネルギーは70kJ/mol

前指数因子A=1.17E+6

と推定されます。

AICの計算結果、化学物質Aの劣化プロセスは1次反応と判定されます。AIC手法を採用することにより、最初の段階で“推定した反応モデル”が客観的な反応式として特定できます。

Table-01: AIC手法による反応モデル1と反応モデル2の比較結果

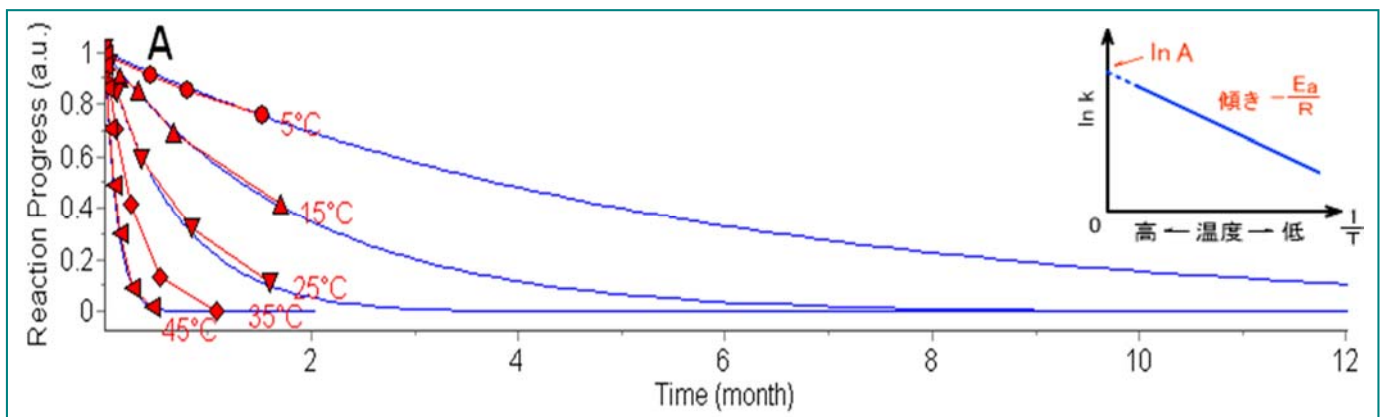


Fig-08

得られた反応速度論パラメータからさまざまな温度における反応率曲線が予測できます。

Fig-08は化学物質Aの1年間スケールの濃度変化のシミュレーション曲線です。

それでは得られた曲線の95%信頼性区間はどうか？次ページに別の事例で紹介します。

7: Boot Strap法による信頼区間計算

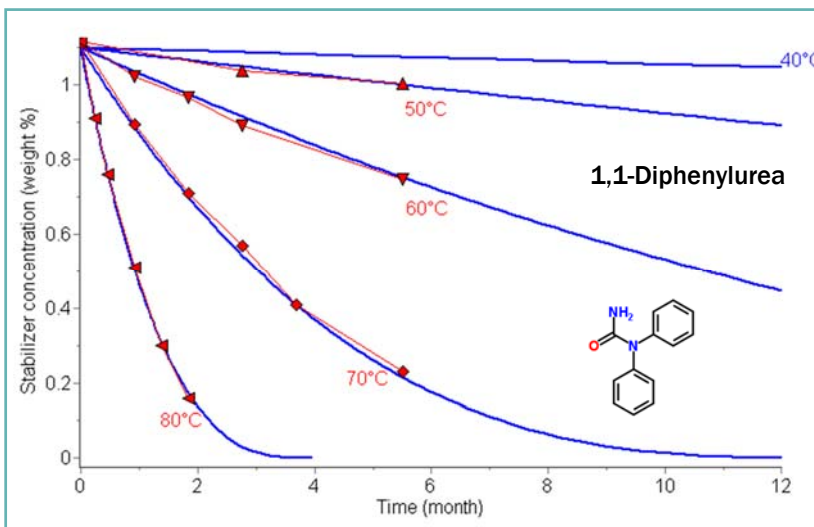


Fig-09: 推進薬1,1-Diphenylureaの40°C~80°C加速試験結果

Steps	反応モデル1		反応モデル2	
1	N	20	N	20
2	J	4	J	8
3	A	1.39E+11	A ₁	9.02E+10
	E	119.6	E ₁	117.7
	n	0.661	n ₁	2.186
	m	0(**)	A ₂	1.33E+14
			E ₂	132.7
		n ₂	1.822	
		m ₂	2.983	
	Y _{St}	1.1	Y _{St}	1.111
	Y _{end} (*)	0	Y _{end} (*)	0
4	RSS	0.004	RSS	0.001
5	w	0.852	w	0.148

Table-02

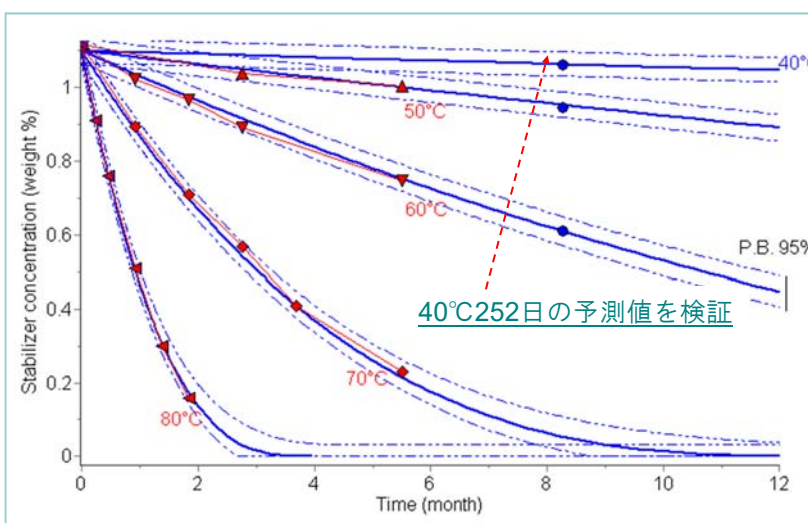
Fig-10: 推進薬1,1-Diphenylureaの40°C~80°C加速試験結果
40,50,60°C・252日加速試験データによる確認データは予測データと良く一致しています。

Fig-09の赤色印は単一ベースの推進薬に含まれる安定化剤1,1-Diphenylureaの40°Cから80°Cまでの加速試験による残存濃度データです。168日間で得られた20個の実験データからAIC手法により反応モデルを特定しました。

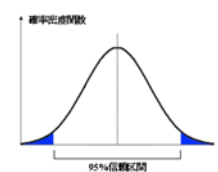
Table-02は反応モデル1と反応モデル2を比較しています。予測誤差の全変動を示すRSS値はともに0.004,0.001と大きな差はありません。回帰母数wは0.852と0.148であり、反応式は反応モデル1であると判定されます。

ちなみに反応速度論パラメータは活性化エネルギー ΔE は119 k J/mol、前指数因子 $A=1.39E+11$ となり、この反応モデルにて寿命推定曲線が作成されます。

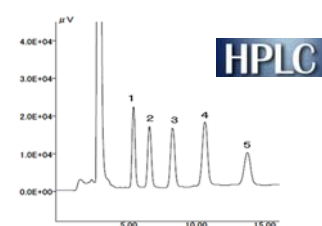
この寿命推定曲線が正しいのかを検証するために加速試験252日後における40, 50, 60°Cの測定データを推定曲線上にプロットしています。

寿命推定曲線が検証されると、40°Cの加速条件における5年10年の長期間後の残存濃度曲線を検討することができます。

推定値には誤差がありますが、95%信頼性区間がどうなっているかを計算します。これにはブートストラップ法を使います。



ブートストラップ法とは？
ブートストラップ法は母集団の推定量の性質(分散など)を、近似分布にしたがって標本化したときの性質を計算により推定する手法です。



8：寿命推定計算の7ステップ

加速試験サンプルからHPLCなどによる濃度・
または特性データの収集

① AKTSソフトウェアに時間と濃度データ入力

② 劣化プロセスの反応モデルは自動選択
例1：反応がStep1とStep2の組合せ
例2：反応がStep1のみ

③ AIC手法を計算実行し、RSSとwを算出

④ RSSとw値により反応モデルを判定

⑤ 判定された反応モデル式について
温度・時間条件設定
 ΔE 、Aから反応率曲線シミュレーション
寿命推定曲線を得る

⑥ ブートラップ法による95%信頼区間計算

バリデーション・データによる寿命予測の検証

⑦ 室温環境、気象環境による寿命推定

9：10年先の寿命は？

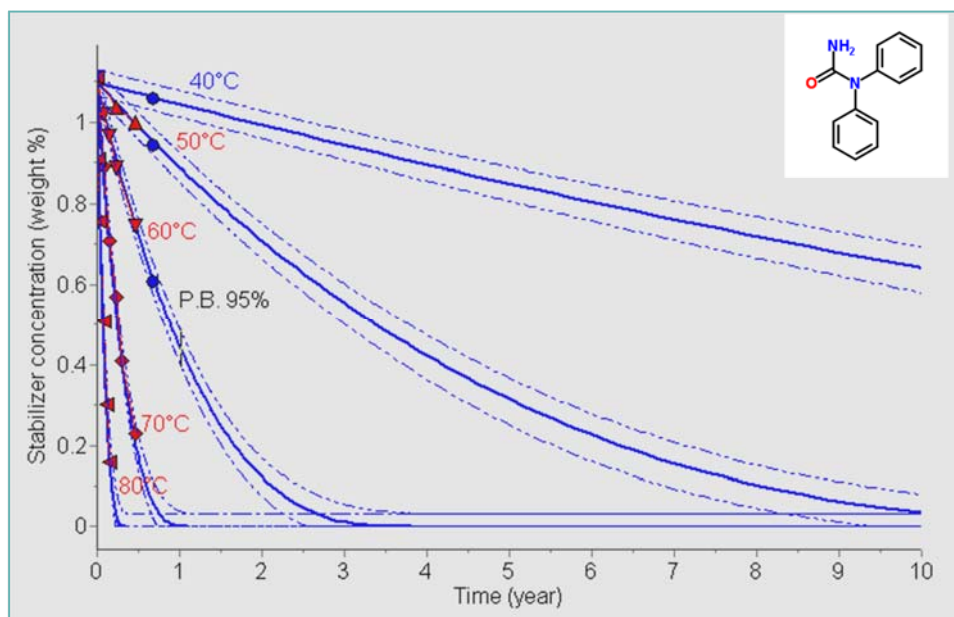


Fig-11: 推進薬 安定剤1,1-Diphenylureaの濃度曲線(寿命推定曲線)

従来の寿命推定法となにか違うの？

従来、実施されている寿命推定の計算ステップは①⇒⑤⇒⑦とかなり大雑把な寿命予測計算です。AKTS/Thermokinetics・Version5.2はこれに②③④と⑥の計算プロセスを加えたことにより、客観・妥当性のある寿命予測が可能になります。



数少ない加速試験のHPLCデータから5,10年先の寿命を高精度で予測するには、下記の必要条件があります。

1つは、初期濃度が明確なこと。

1つは、高温の加速試験で広い範囲の濃度変化データが得られていること。
(室温付近、あるいは低温の加速試験データの濃度変化範囲は少ないのが普通です。)

1つは加速試験の等温条件が2段階以上あること。
温度水準が多いほど予測精度が向上します

1つは本ソフトウェアでシミュレーションしたのち、適当な時期に低温加速試験の測定サンプルによる測定データにより検証すること。

Fig-10で示した推進薬1,1-Diphenylureaについて70日の加速試験による測定データから5年,10年先の寿命予測を算出したのがFig-11です。

加速試験サンプルから得られるケミルミネッセンスやHPLCデータ、あるいは劣化の程度を示す色調変化、寸法変化、破断強度など、寿命予測が可能な測定データが多く存在します。

これらの加速試験データさえあれば10、20年先の劣化はどうか？寿命推定評価が可能です。

ご希望の方は、
info@palmetrics.co.jpまで
寿命推定の解析結果をご報告いたします。





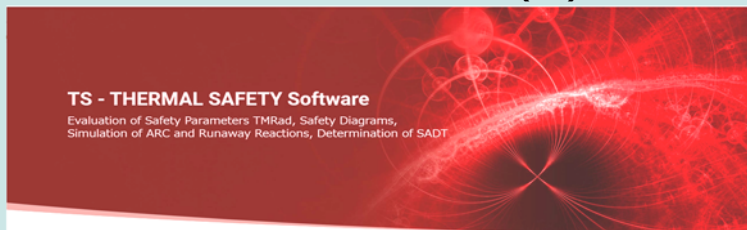
AKTS-THERMOKINETICS Software (TK)



AKTS-THERMOKINETICS Sparse data Software



AKTS-THERMAL SAFETY Software (TS)



SPECIFIC MIGRATION LIMITS Software (SML6)



THERMOANALYTICAL Data Management Software (TAdm)



熱危険性評価・寿命推定シミュレーションの AKTS 社 日本総代理店
株式会社パルメトリクス はんのう研究室

〒357-0038 埼玉県飯能市仲町27-20 コンドウ交栄ビル 202

電話 042-978-8655 FAX 042-978-8664

E-mail info@palmetrics.co.jp

<https://www.palmetrics.co.jp>