

デジタル革命が 製剤学の将来に与える影響 その2

Impact of the digital revolution on the future of pharmaceutical formulation science Part II

Hans Leuenberger^{a,b,*}, Michael N. Leuenberger^{c,d}

^a Institute for Innovation in Industrial Pharmacy, IFIIP GmbH, Kraftwerkstr.6, CH-4133 Pratteln, Switzerland

^b Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, WRO 1060, Mattenstrasse 28, CH-4058 Basel, Switzerland

^c Amifacas Inc., 195 Stillwater Drive, Oviedo, FL 32765, USA

^d Nanoscience and Technology Center, Department of Physics, University of Central Florida, 12424 Research Parkway, Suite 428, Orlando, FL 32826, USA

* Corresponding author

訳：塩野義製薬株式会社 CMC研究本部 製剤研究センター 製剤プロセス研究部門

木村 豪

Go KIMURA

Formulation Process Department, Formulation R&D Center, CMC R&D Division, Shionogi & CO., LTD.

4. デジタル革命が製剤学に与える影響(前号のつづき)

Fig. 6には、製剤研究者による新薬の最適な開発のための*in silico*設計の支援に使用できるIT(情報技術)ソフトウェアパッケージ(Greb 2013年)がいくつかあげられている。興味深いことに、原薬の特性から始まり製剤の

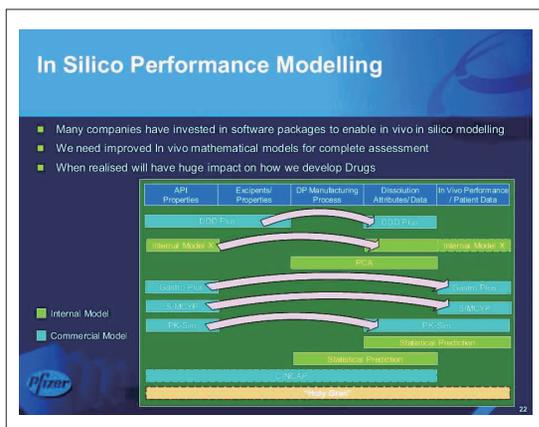


Fig. 6 Selection of software packages for *in silico* modeling, which can facilitate the task of formulation development (Greb, 2013).

*in vivo*試験に至るまでの全体の領域をカバーするソフトウェアパッケージ(Pfizer社によるところの“聖杯”)は、これまでのところ存在していない。

4.1 F-CAD—Formulation—Computer Aided Design

以下の議論では、即放型あるいは放出制御型のカプセル剤や錠剤のような固形製剤の*in silico*設計に利用される、CINCAP社のF-CADに焦点を当てる(Leuenberger他 2010年, Leuenberger他 2013年a, Leuenberger他 2009年)。F-CAD, すなわちFormulation—Computer Aided Designは、セルラーオートマトンのアプローチに基づいており、DEM/FEMのような他のアプローチに比べ、固形製剤の*in silico*設計のための計算をより高速で実施することができる(Fig. 7 (Leuenberger他 2014年))。

F-CADの利用(Fig. 8)にあたっては、使用する原薬と添加剤の物理化学的特性を理解しておくことが重要である。添加剤は化学的に原薬と配合適性を有するものでなければならない。固形製剤, すなわち薬物送達ビークルの設計は、乗客を運ぶ自動車や航空機の設計に例えることができる。航空機産業でも製薬産業と同様、安全性

* 本稿はEuropean Journal of Pharmaceutical Sciences 87(2016)100-111に掲載された論文をElsevier社の許可を得て翻訳したものである。

	CA-based models	DEM/FEM
Dissolution Simulation	yes	Yes
Swelling/diffusion	yes	Limited
Effect of granulation/milling	yes	Yes
Compaction Simulation	yes	limited
Memory usage	Extremely low	High
Particles per simulation	up to 1 000 000 000	Ca. 1 000 000 max.
Calculation speed	Up to 250x faster than real experiment	Extremely slow (days for simulation)
Hardware costs	Moderate/Low	Extremely high
Usage complexity	Simple and straight forward	Special training is essential

Fig.7 Performance benchmarking of C.A. based models and standard modeling methods such as DEM (Discrete Element Method/Finite Element Method) (Leuenberger et al., 2014)

に関する規制が重要である。航空機は安全性に配慮して製造しなければならず、このことも薬物送達システムに当てはまる。F-CADの利用には大きな利点があり、自動車・航空機産業のワークフローの製薬産業への導入を可能とする。最初の錠剤は、自動車あるいは航空機の最初のプロトタイプに該当する。自動車・航空機産業と同様、ビークルの設計に使用する材料は最高品質のもでなければならない。錠剤の場合は、溶出性、膨潤性、圧縮性などの添加剤の特性に大きなばらつきがあってはならない。添加剤のこれらの特性は一般に既知のもであり、F-CADソフトウェアパッケージの入力項目として必要とされるパラメータの一部である。

F-CADの利用にあたって注意すべきなのは、原薬の化学式を知っておくことは必要ではないが、真密度や既知の緩衝液における固有の溶出挙動を知っておくことは絶対に必要だということである。

ICH Q8 (R2) で定義されているデザインスペース内のすべての製剤候補について、特定の緩衝液における薬物溶出量を正確に計算するには、F-CADで設計した処方を使用して最低限の原薬で錠剤を製造する必要がある。このような少量の試験用バッチは、デザインスペース内の即放型から放出制御型までのすべての製剤候補について正確な校正を行うためのパラメータを調整するという重要な役割を持っている。*in vitro*溶出試験器の種類や、緩衝液の種類とそのイオン強度を考慮するためにも、このような調整は必要である (Krausbauer 2009年)。原薬の溶解性が非常に低い場合は、複合体あるいはミセル溶液を形成するPVP (Leuenberger他 2013年a) や

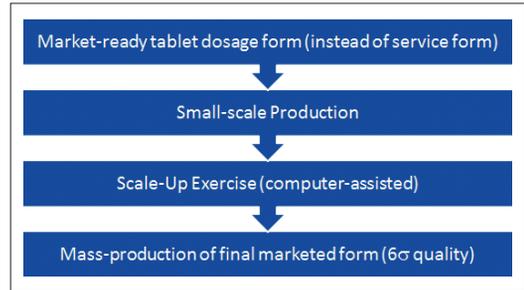


Fig.8 “Right, First Time” workflow. Instead of a simple capsule formulation as service dosage form for the first clinical studies, the market-ready tablet formulation is prepared by F-CAD using the formulation design space according to ICH Q8 R (2) (Leuenberger et al., 2010; Leuenberger et al., 2013a)

Polysorbate 80のような可溶化剤を組成あるいは緩衝液に添加することもできる。原薬が難溶解性といった極端な場合には、薬物溶出の代わりに崩壊時間を使用してもよい (木村 2012年)。これまで、製薬業界におけるF-CADは、先行製剤であるカプセル剤と同じような*in vitro*での原薬溶出プロファイルを持つ錠剤を探索し、生物学的同等性試験で好ましい結果を導き出すといった、難しい問題の解決に使用される場合がほとんどだった。よって、概念の証明は確立されている (Leuenberger他 2010年)。残念ながら詳細な手順は機密保持契約により公開できないが、一部の例外はあるものの、ほとんどの場合は同様の溶出プロファイルを示している (Leuenberger他 2013年a)。これらの例外は、開発後期の段階ではデザインスペースが限定されていること、すなわち規制上の問題により組成を大きく変更できないことによるものである。F-CADによる溶出プロファイルの計算についてはEtienne Krausbauerの博士論文 (Krausbauer 2009年)、難水溶性薬物の崩壊時間の予測については木村 豪の博士論文 (木村 2012年) で詳しく説明されている。木村 豪は博士課程で代表著者の担当する学生だったが、塩野義製薬の製剤開発部門で固形製剤開発にF-CADを導入した (木村他 2013年)。ここに感謝の意を表したい。一般に2σ品質の錠剤を製造していた従来のアプローチに比べ、F-CADではバーチャル設計のおかげで統計的なクオリティ・バイ・デザインのアプローチが可能であり、6σというトップクラス品質の製剤を製造できる (Table 1 (Leuenberger他 2014年))。

4.2 デジタル革命とF-CADの未来

IT (情報技術) あるいはデジタル革命は、現在進行中

Table 1 Quality by design can be realized better and cheaper using F-CAD by evaluating in silico the complete formulation design space.

	Conventional production process	F-CAD
Sensitivity of formulation	Experience-based A time-consuming and expensive collection of a huge number of laboratory tests.	Calculated by integrated tests during the Virtual Integrated Design
PAT Production process	Risk Any deviation along the PAT registered production process may cause a loss of batch	Flexibility Process variability reduced since the quality of the final product is defined since the start of Clinical Phase I
Quality	2 σ	6 σ

のプロセスであり、スマートフォン、スマートウォッチ、スマートタブレットといった機器を使用するわれわれの日常生活に影響を与えている。安全なクラウド・コンピューティング・ソリューションのおかげで、製薬産業で働く薬学出身者は新しい製剤仕様をダウンロードするために自分のスマートフォンやタブレットを使用するようになるだろう。クラウドソリューションを利用することにより、製薬産業で働く薬学出身者はローコストのF-CADをプラットフォームとして、また日々の実験作業におけるパーソナルアシスタントとしてサインアップすることができる。クラウドコンピューティングはスマートソリューションと定義される。研究所にいても家においても、革新的な製剤のための新しいアイデアが浮かんだらいつでもサインアップして、パーソナルアシスタントかつアドバイザーであるF-CADアプリを迅速に立ち上げることができる。自分のコンピュータが故障してもデータが失われることはない。このサービスは作業環境のニ

ズに合わせて非常に柔軟に規模を変更することができる。今日では、サービス型ソフトウェアパッケージ (SaaS) やサービス型プラットフォーム (PaaS) として、ハードウェアを購入したりそのメンテナンスを負担したりする必要のない、遠隔サーバーと高性能コンピュータを利用した安全なソリューションを利用することが可能である。

5. ライト・ファーストタイムのワークフロー

以下の“ライト・ファーストタイム”のコンセプトとワークフローは、F-CADをツールとして使用して自動車・航空機産業のワークフローを製薬産業に適用しようという試みである。

F-CADが臨床第I相から第III相およびNDAの提出に与える影響について、次に述べる。

5.1 臨床第I相に対するF-CADの影響

臨床第I相の目標は、原薬の用量範囲を特定し、健康な被験者を対象に安全性を確認することである。F-CADを使用すると、臨床第I相という初期の段階から最終的に市販する錠剤を設計し、開発し、製造することが可能である(4.1節を参照)。

F-CADを利用すれば、Fig. 1と同様の*in silico*感度分析を実施して、臨床第I相のための最適な製剤を選択することができる。ICH Q8のデザインスペースの中で完全に記述される、このような最適で堅牢な錠剤は、適切な用量、すなわち副作用を起こさない安全な用量を特定するため、また原薬の経口バイオアベイラビリティを決定する最適なADME(吸収、分布、代謝、消失)試験を実施するための、最初のプロトタイプ錠剤として使用することができる(Fig. 9)。

安全性の観点から、最初に異なる3用量だけでなく速い溶出と遅い溶出の2種類の薬物放出速度が薬物血漿中濃度に与える影響を確認しておくことを推奨する。このような試験は、固形製剤が高品質で、設計した薬物溶出速度のばらつきが極めて少ないからこそ可能となる。一般に第I相での失敗率は、抗体、ペプチド、低分子、ワクチンなどのあらゆる分野の薬物を平均すると約30%である(Lowe 2014年)。

しかし、低分子の分野では臨床第I相での

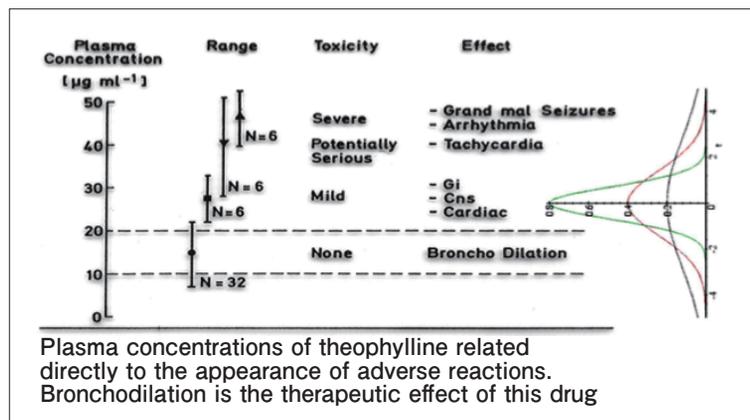


Fig. 9 Example of theophylline as a drug substance with a narrow therapeutic window (Leuenberger et al., 2014). To detect a narrow therapeutic window with a tablet dosage form a six-sigma quality is mandatory.

原薬消耗率が極端に高く、およそ92%にもなる(Lowe 2014年)。6 σ 品質の製剤は2 σ 品質の簡易製剤に比べ、(原薬の治療域が狭い場合は特に)薬物の原薬消耗率を著しく低下させると予想される(Fig.9 (Leuenberger他 2014年))。

この試験のため募集される健康な被験者の数は、通常10~100人である。

5.2 臨床第Ⅱ相に対するF-CADの影響

臨床第Ⅱ相では、薬力学試験を使用して薬物の有効性を確認するため、最初にプロトタイプの錠剤を100~300人の患者に投与する。臨床第Ⅱ相は、少人数の患者を対象に概念を実証する第Ⅱa相と、治療患者に最適な効果をもたらす用量範囲を特定する第Ⅱc相とに分けられる。第Ⅱ相での失敗率は60%前後である(Lowe 2014年)。

プロトタイプ錠剤の品質が向上すれば、失敗率はより低い割合まで低減できると想定される。同様の理由から、試験対象の人数も、控えめに見積もって10%は減らすことができるはずである。

簡易製剤として単純なカプセル製剤を使用する従来のワークフローでは、最終の商用錠剤の開発は、臨床第Ⅱb相の最後、すなわち第Ⅱc相から開始される。しかし、“ライト・ファーストタイム”のワークフローでは臨床第Ⅰ相および臨床第Ⅱ相から最終の商用錠剤が明らかたため、改めて開発する必要がない。よって、第Ⅱc相において、初期の単純なカプセル剤と最終の商用錠剤との間の生物学的同等性試験を実施する必要もない。

さらに、商用の錠剤の室温での安定性データは臨床第Ⅰ相の開始時から存在する。カプセル簡易製剤の安定性試験のような、将来のNDAではどのみち重要とならない不要な作業も省略できる。

5.3 プロセスおよび設備の統一：スケールアップの問題

デザインスペース (Fig.10) は、添加剤パラメータ (組

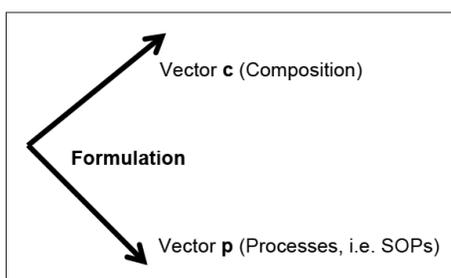


Fig.10 2D projection of the formulation design space.

成ベクター c) とプロセスパラメータ (プロセスベクター p) によって定義される。多次元の組成ベクター c には原薬や添加剤の量 (w/w) が含まれ、成分の合計 (原薬と添加剤の質量分率) = 1 とする。よって、 $c = (c_1, c_2, c_3, \dots, c_{n-1}, c_n)$ の場合、 c_1 = 原薬の量 (w/w)、 c_2 = 添加剤の量 (w/w)、 c_3 = 結合剤の量 (w/w)、 c_4 = 崩壊剤の量 (w/w)、 c_5 = 滑沢剤の量 (w/w)、などとなる。プロセスベクター p には構成SOP (標準作業手順) が含まれる。これは、原薬と添加剤の混合時間、外添加の滑沢剤と内添加の成分の混合時間、顆粒を製造するために使用する造粒液の量、圧縮力、もっと細かく言うと、対象製剤の回転式打錠機の下上杵間距離などである。

プロセスベクター p は、研究室によって大きく異なるのが通常であり、スケールアップの段階で異なる設備が使用されると重要な点で違いが生じ得ることに留意しておくことが重要である。このような理由から、製薬企業 Sandoz社 (現在はNovartis社) は、さまざまな製造サイトにおける設備を統一した (Leuenberger他 2010年)。製剤処方とプロセスの問題による損失 (BensonおよびMacCabe 2004年) のかなりの部分は、設備の統一により解消することができる。

スケールアップのプロセスを容易にするには、半連続式造粒プロセスを採用し、SOPおよび設備を一定に保つことを推奨する。これは、初期の製剤部門の研究室と製造部門で同じ設備を使用しなければならないことを意味する。これにより設備の幾何学的寸法 (3D) が一定に保たれるため、スケールアップは第4の次元、すなわち製造時間にのみ依存することになる (LeuenbergerおよびBetz 2011年, DörrおよびLeuenberger 1998年)。同様の理由から、製造部門の高速回転式打錠機を機械的にシミュレートするため、製剤研究開発部門の研究室において“Presster” (Leuenberger他 2013年a) のような特殊な打錠機を使用することを強く推奨する。これにより、プロセスベクター p を一定に保つことができる。

最適な場合は、臨床第Ⅰ相と第Ⅱ相の臨床サンプルを、この特殊な設備で製造する。その結果、製造した錠剤の特性は臨床第Ⅲ相の錠剤と同じ結果を示すはずである。臨床第Ⅰ相から第Ⅲ相までの結果が一定であることは、NDAの提出に役立つ。医薬品製造プロセスのスケールアップは臨床第Ⅲ相で実施される。大量バッチのスケールアップで失敗が発生すると、不要な費用が発生するため、そのような大量バッチは試行錯誤を繰り返す実験には向いていない。よって、スケールアップのプロセスを

*in silico*で実施するための追加のITツールを製剤研究者に提供することが望ましい。この課題は、製造場所ごとの違いを考慮して大型設備の稼働を模倣するバーチャル設備シミュレーター(VES)により解決することができる。ここにおいて、教育目的で、またコンピュータ支援スケールアップのツールとして、製薬業界でまだVESが使用されていない(Leuenberger他 2011年)のは驚くべきことである。

スケールアップにおけるプロセスの統一には、PAT(プロセス解析工学)装置の広範な使用が含まれる。これにより、加工対象である主原料の特定の性質を考慮に入れることができる。これに関連してHans Leuenberger(筆者)は、Sandoz社エンジニアリング部門のMarcel Dürrenbergerと協力し、粒子径分布や主原料の含水量の変化を考慮して湿式造粒プロセスを制御する電力消費装置を開発した(Leuenberger 1982年)。結果としてプロセスの統一とは、高速打錠機の設定をバッチ間で一定に保つことができることを意味する(Leuenberger他 2010年)。これは、造粒制御PAT装置を使用することにより得られた顆粒の粒子径分布が狭くなったことにより可能となった(Table 2 (Leuenberger他 2010年))。PAT装置がない場合は、得られる錠剤の特性(硬度、崩壊時間)を同一にするために、設備の設定をバッチごとに調整しなければならなかった。

Table 2 Harmonization of the wet agglomeration process with the subsequent tableting process by optimization and a significant reduction of variation of the % yield of the granule size distribution between 90 and 710 μ m.

Type of mode	% yield(w/w) 90-710 μ m	% undersize(w/w) < 710 μ m	% undersize(w/w) < 90 μ m
Classical mode N=20 batches (no PAT device)	81.03 \pm 2.42	88.30 \pm 2.05	6.80 \pm 0.51
Automatic control (with PAT device)	91.45 \pm 0.36	96.80 \pm 0.31	5.40 \pm 0.35

5.4 臨床第Ⅲ相に対するF-CADの影響

臨床第Ⅲ相での失敗率は約40%である(Lowe 2014年)。臨床第Ⅲ相は最も重要かつ最も高価な臨床試験であり、プラセボあるいは市販されている医薬品の“ゴールドスタンダード”製剤と比較して新医薬品の医学的有効性を示すことを目標としている。新医薬品のマーケティング戦略のためには、当該医薬品および競合会社の製剤について詳しく知ることが重要である。このような比較試験は二重盲検試験でなければならないが、これは製剤研究者にとって難関である。理想的には、錠剤などの新医薬

品が、競合会社の“ゴールドスタンダード”製剤とまったく同じに見えるようにする必要がある。

従来のワークフローを使用すると、この目的を達成することは一般に極めて難しい。同一の剤形である2種類の錠剤で二重盲検試験を実施するには、通常2つの錠剤を別々に粉状にし、それぞれを同一のカプセルに入れ、それぞれの錠剤に対するカプセル剤の溶出速度を測定する。場合によっては、競合会社の錠剤と新しい試験用錠剤を、それぞれ同一のカプセルに入れて隠すことも可能である。しかし、一部の国では患者が調べようとしてカプセルを開けてしまう場合があり、匂いや中身の違いがわかってしまうと、二重盲検試験の目的が失われてしまう。よって、臨床第Ⅲ相の試験結果の解釈は難しく、多数の患者が必要なことから長期間にわたる場合があることは驚くべきことではない。

最適な場合、新薬の錠剤は競合会社の錠剤とまったく同じものに見えるはずである。この目標は、F-CADを使用することにより、また臨床第Ⅰ相から商用錠剤の製造について製剤感度分析を実施することにより、少ないコストで簡単に達成することができる。これにより、競合製剤と同一の形状と体積を有する新薬の錠剤を二重盲検試験用に製造することができる。市販の競合製剤と比べて高い品質を持つF-CAD製剤のおかげで、臨床第Ⅲ相の試験では、少ない患者数で重要な結果を導き出すことができるはずである。競合医薬品の製剤が最適なら、競合医薬品の挙動をより深く理解するため、ICH Q8 (R2)に基づく製剤感度分析を実施するのもおもしろいかもしれない。F-CADにはリバースエンジニアリング機能があり、競合会社の原薬が簡単に入手できる場合には、このような製剤感度分析を少ないコストで簡単に実施することができる(後述6節：ジェネリックおよび配合医薬品を参照)。

6. ジェネリックおよび配合医薬品

6.1 F-CADとジェネリック製剤

F-CADはリバースエンジニアリング機能を備えており、ジェネリック製剤の開発に理想的なツールである。ベルギーのような一部の国では、規制当局が製剤の組成について定性的に知っておく必要がある。これは、製剤に使用される特定の添加剤に対しアレルギーを示す患者が存在する可能性があるからである。先発医薬品の特定の溶液での溶出速度プロファイルは、簡単に測定できる。先

発医薬品の溶出速度プロファイルと添加剤に関する情報から、F-CADで先発製剤のさまざまな添加剤の量を計算し、デザインスペースの探索による製剤感度分析を実施することができる。スケールアップ上の理由から、使用する設備には特別な注意を払わなければならない(5.3節を参照)。

このように、製薬産業で働く薬学出身者がF-CADを使用することにより、標準作業手順(SOP)を使用したデザインスペースの探索、すなわち、組成のデザインスペースに焦点をあてることが可能となる。ある定められた研究SOPで組成の感度分析を実施すると、対象製剤での許容される自由度と堅牢性の程度が明らかとなる。選択した原薬の製剤を特定するためには、自由度が重要である。この製剤は、特許保護の範囲外の場合もあるし、先発製剤とは異なる製剤でも特許保護の範囲内の場合もある。競合製品の製剤感度分析は、市場の競合製品の長所と短所を把握でき、先発医薬品企業にとっても興味深いものである。ジェネリック企業にとってもう1つ問題となるのは、競合製剤の複製物のほうがバイオアベイラビリティが高いなどで薬理的に優れてはならず、商標を持つ先発医薬品と同じ程度に良い、あるいは悪いものでなければならないという点だ。これは費用のかかる追加臨床試験を避けるためである。そのため、主な目的は生物学的同等性試験で好ましい結果を得ることである。

6.2 F-CADと生物学的同等性試験

これまでF-CADは主に、ジェネリック製剤が先発製剤と同一であることを示す場合や、従来の先発医薬品のワークフローで単純なカプセル剤から商用の錠剤に製剤を変更する場合などの生物学的同等性試験のために使用されてきた。このような実験作業は、錠剤やカプセル剤を製造するための標準作業手順を校正実験(4.1節を参照)と組み合わせて使用しており、F-CADの概念を見事に実証している。これにより、校正目的に使用される実験用錠剤から離れたスペースにある製剤を、デザインスペース内で高い精度で計算することが可能となり、デザインスペース内の各*in silico*製剤を実験によって検証する必要はない。ただし、試験対象の2種類の製剤を製造するための標準作業手順にそれほど違いがないこと、すなわち各製剤のプロセスベクター p がおおよそ同一であることに留意しておく必要がある。言い換えると、先発医薬品と後発医薬品の両方に湿式造粒処理が使用されている場合は、この条件は一般に満たされている。それより小

さな設備の違いは、組成デザイン(サブ)スペースの範囲内にある限りは、より小さな組成ベクター c の違いにより相殺することができる。このような相殺は、例えば先発医薬品がローラー圧縮プロセス、後発医薬品が湿式造粒処理を使用して製造されているような場合には、通常は不可能である。プロセスベクター p に重要な違いがあるため、単純なカプセル剤と錠剤との間の生物学的同等性試験は失敗に終わるだろう。第一原理上、根本的に組成を変えることなく製剤を設計することは不可能だからだ。言い換えると、追加の添加剤を使用しないと錠剤がカプセル簡易製剤と同一の溶出プロファイルを示すようにすることは不可能である。規制上の理由から、臨床試験中の組成の根本的な変更は非常に危険であり、同じ組成を使って初期臨床研究からやり直すよう要求される可能性がある。このような状況は珍しいものではなく、臨床研究の費用と期間を増大させ、BensonとMacCabeが報告しているような損失につながっている(BensonおよびMacCabe 2004年)。

6.3 F-CADと配合剤

H. Leuenberger(筆者)は、2013年11月27日東京で開催された第5回製剤技術セミナー(川島 2014年)において、“製剤技術の動向～固形製剤を中心に～”というテーマで、F-CADに焦点を当てた講演を行った。日本のある製薬企業がすでにF-CADプラットフォームを使用していたためである。日本は年齢が100歳を超える人の割合が最も高い。すなわち、4種類以上の薬物を1日3回服用する高齢者の割合が高い。会議で論じられたように、患者の服薬遵守は難しい問題となり得るが、配合剤はこの問題を解決してくれる可能性がある。この意味においてF-CADは、対象となる薬物の原薬-添加剤配合性試験がすでに既知である場合、配合剤設計の優れたツールとなる。

このように、F-CADは配合剤の開発を容易にし、特に、高齢者のニーズを満たし多剤併用の問題を回避しようというジェネリック企業に対し興味深い市場を提供する。

配合剤が市場に流通していない場合は、高齢者施設や介護施設の担当者が高齢者への多剤投与(薬物が10種類を超える場合もある)を実施するのが通例だが、これは時間がかかり、間違いにつながりかねない。スイスでは小売薬局がこのサービスを担当しており、高齢者施設の患者のために薬を個人別にプラスチックバッグに入れている。

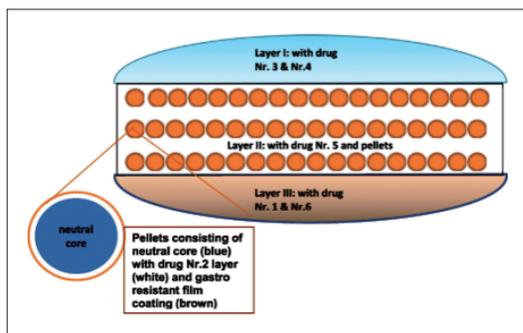


Fig.11 Scheme of combi drug formulation with six different APIs prepared by Dr.Maxim Puchkov, Research Group Leader, Pharmaceutical Technology, University of Basel (Leuenerberger et al., 2014). Layer I with 10 mg drug nr.3 and 50 mg nanomilled drug nr.4; filler: 60 mg MCC with 5 mg AcDiSol as disintegrant; Layer II with 12.5 mg drug nr.5 and coated pellets with 10 mg drug nr.2; cushion agent for the pellets: 120 mg MCC and 5 mg AcDiSol as disintegrant; Layer III with 10 mg drug nr.1 and 2 mg drug nr.6; filler 132.5 mg MCC and 5 mg AcDiSol as disintegrant.

配合剤の製造というアイデアは、FDAに強く支持されている。医薬品評価研究センターのJanet Woodcock所長は、Fig.11の内容に目を通した後、次のようなコメントを筆者に送ってくれた。これは非常におもしろい。高齢者(および他の人々)のために錠剤を単一にするためには、この種の剤形/製造の柔軟性が必要だろう。成功を祈る！(Woodcock 2014年)

さらにJanet Woodcockは、配合剤が若い人たちにとっても重要だと述べていた。

7. 結論

7.1 創薬

製薬業界で最も刺激的かつ最も革新的な仕事は、病気を治療したり重篤な症状を緩和したりできる新しい原薬、API(NCEまたはNME)を発見すること、言い換えると、新しい治療法を発見して新しい医薬品を発売することである。原薬の安全な適用は必要不可欠であり、注意深い毒性試験を必要とする。安全性と有効性の問題は、新しい治療法を市場に送り出すにあたってのクリティカルパスの一部である(前号Fig.3)。安全性と有効性はどちらも新しい原薬の固有特性であり、その化学的構造により導き出される。

7.2 臨床研究と製剤学

原薬(有効成分)の安全性と有効性の問題は、臨床試験

において注意深く評価する必要がある。よって、臨床第I相および臨床第II相における用量範囲と治療域の特定は極めて重要な意味を持つ。このような理由から、原薬の市場に送り出すための3番目のクリティカルパス、工業化プロセスには十分な注意が必要である。臨床第I相から6 σ の品質を備えたオーダーメイドの製剤を開発することを目標として、原薬の長所を引き出し、短所を隠す最適な製剤を開発することは、製薬産業で働く薬学出身者の役割である。Clothes make people — ビジネスの世界ほど、このことわざが当てはまる場所はない。原薬の治療濃度域が狭い場合は、特別な注意が必要である(Fig.9)。工業化プロセス、特に製剤のプロセスは、さまざまな臨床段階における原薬消耗率と、BensonとMacCabeの論文(BensonおよびMacCabe 2004年)が報告したような何億ドルもの損失の低減に役立つ、ただ1つのクリティカルパスである。これらの不要なコストは、新しい医薬品を市場に送り出すための研究開発コストが年々上昇する原因となっている。

7.3 自動車・航空機産業のワークフローの適用

このような理由から、工業化プロセスを合理化することが重要である。理想的なケースでは、最適化された工業化プロセスは低コストで高品質の製品をもたらす。このような機会は、*in silico*製剤の設計が可能なCINCAP社のF-CADやその他の適切なソフトウェアプラットフォームを使用して、自動車・航空機産業のワークフローを製薬産業に導入することにより与えられる。臨床段階で達成可能なコスト削減の額は控えめな試算であり、対象原薬の個々の特性に応じて大きく増加する可能性がある。F-CADを使用することにより、検証に必要な*in silico*製剤がごく少数に絞られるので、製剤研究部門の実験作業量は大幅に減ると思われる。このコンセプトは、6 σ の品質を有する商用錠剤を低コストで臨床第I相から開発することを可能とする。臨床第I相および第II相で得られた錠剤の技術的および医学的データは、第III相で高品質の臨床研究を実施するのに役立つ。

7.4 新しい“ライト・ファーストタイム”のワークフローでは臨床第I相・第II相用のカプセル簡易製剤は不要

臨床第I相および第II相の安価で低品質なカプセル簡易製剤、臨床第IIc相での最終の商用錠剤の開発、およびその後の生物学的同等性試験は、もはや必要がなくな

る。このように、自動車・航空機産業のコンセプトの適用は、製薬産業の現在のワークフローの合理化をもたらす。臨床第Ⅱ相および第Ⅲ相におけるコスト削減の控えめな試算結果と同じような影響力を持つ追加削減をもたらすだろう。“ライト・ファーストタイム”ワークフローは、最初はSWISS PHARMAにおいて英語で(Leuenberger他 2013年a)、その後PHARM TECH JAPANにおいて日本語で(Leuenberger他 2013年b, Leuenberger他2013年c)発表された。FDAの医薬品評価研究センター所長であるJanet Woodcock博士は、SWISS PHARMAの記事について筆者との私信の中で次のように述べた。ライト・ファーストタイムについての興味ある記事を送ってくださり、大変ありがとうございます。非常にタイムリーな記事であり、業界で広く採用されるものと心から期待しています。製薬業界の多くの企業が*in silico*アプローチの獲得した予見性に気づいているかどうかは定かではありませんが、FDAは確実に支援しています(Woodcock 2013年)。

7.5 ジェネリック固形製剤

ジェネリック企業にとってF-CADプラットフォームの利用は、先発医薬品のデザインスペースを探索するための最適のツールだ。このような知識は、あらゆるジェネリック製剤の迅速な開発を可能とし、必要な生物学的同等性試験を容易にする。F-CADを使用することにより、ジェネリック企業の現在のワークフローを大幅に変更する必要はない。さらにF-CADは、即放型や制御放出型の製剤を開発する場合に、方針や期間に差がないという利点がある。

7.6 ICH Q8 (R2) ガイドラインとカプセルまたは錠剤の選択

ICH Q8 (R2) ガイドラインによれば、デザインスペースは固形製剤の開発および製造に含まれる組成およびプロセスにより定義される。数学的に厳密に記述すると、このデザインスペースは2つのベクター、組成を表す $c = (c_1, c_2, c_3, \dots, c_n)$ とプロセスを表す $p = (p_1, p_2, p_3, \dots, p_n)$ により構成される。このような理由により、カプセル剤のデザインスペースは定義上、錠剤のデザインスペースとは互い素であるということになる。2つのスペースは重なっておらず、共通しているのはベクター c (組成)だけだからである。このような事実により、最初に簡易製剤として単純で安価なカプセル剤を使用し、後に錠剤に

変更するという方針は、厳格な観点(集合論)からすると完全な間違いである。

よって、担当チームは最初の臨床試験を開始する前に、最終剤形をカプセル剤とするのか錠剤とするのかを決めておくべきである。“ライト・ファーストタイム”ワークフローの使用にあたっては、最適な剤形を*in silico*で評価するため、最終の商用カプセル剤や錠剤のデザインスペースを探索することが重要である。

7.7 生物学的同等性試験

7.6節の結論によれば、すでに試験に使用されたカプセル簡易製剤とまったく同一の特性を有する錠剤を製造することは不可能である。これは、錠剤がカプセル剤と生物学的同等性を示すことは絶対にならないということを意味しているわけではない。しかし、剤形が異なる場合にまったく同じ溶出プロファイルを得ることは難しいかもしれない。生物学的同等性試験が障壁となる場合もあるため、臨床第Ⅰ相を開始する前から望ましい剤形を選択しておくのが賢明である(7.6節を参照)。

7.8 製造設備の合理化と統一

最適な場合には、臨床第Ⅰ相および第Ⅱ相のための少量の錠剤バッチを、後に製造部門で高速回転式打錠機を用いて圧縮して製造する錠剤と同じ方法で製造する。今日では、これは高速打錠機を機械的にシミュレートする特殊な設備を使用することによって可能となっている。製品の特性と品質のばらつきを避けるためには、同じ企業の異なる製造現場にある設備を統一する、すなわち同じものにするべきであることは自明である。製剤学にコンピュータ支援設計を使用し、製剤製造設備およびプロセスを統一して自動車・航空機産業のワークフローを導入することにより、BensonとMacCabeの論文(BensonおよびMacCabe 2004年)が指摘した損失は大幅に低減されるだろう。この意味において、“費用のかかる修理より予防のほうがよい”という目的を持ったプレフォーミュレーション研究は、化学的な原薬-添加剤配合性試験プログラム(Leuenberger 1975年)に限定されるべきではなく、配合性を早期に確認するための特別に設計された製剤学的原薬-添加剤スクリーニングプログラム(Leuenberger 日付なし)も含めるべきである。ただし、製造設備およびプロセスの統一がおろそかにされると、最高の*in silico*プラットフォームであっても役に立たないことを肝に銘じておかなければならない。

7.9 次のステップ

自動車・航空機産業の新しいワークフローの低分子原薬への完全な適用と、Fig.3のクリティカルパスである工業化プロセスの問題を回避するためのプロセス／製造設備の統一には、バイオテクノロジー革命後に市場に生物学的製剤がもたらされたときと同じような製薬企業トップの決断が必要である。自動車・航空機産業のワークフロー導入を成功させる必要性について、専門のワーキンググループを設けて注意深く検証する必要がある。この作業には、プレフォーミュレーション研究の結果に基づいて適切なデザインスペースを選択するディシジョンツリーを決定するためのF-CADソフトウェアプラットフォームの評価と検証が含まれる。臨床第I～III相のサンプルを製造するためのデザインスペースは、*in silico*および、どのみち必要となる研究室での検証実験をカバーしている必要がある。最後に重要なのは、この研究では、後のスケールアップの問題を回避するため、プロセスおよび製造設備の統一を特に強調しなければならないということである。この研究からは情報／文書のIT管理システムがインテリジェントで効率的なものになるという重要な副次的結果が得られる。これは臨床第I相から申請までの工業化プロセスを迅速化する。

Acknowledgements

The corresponding author acknowledges the excellent education he received during his studies in Nuclear Physics at the University of Basel, thanking especially Prof. Paul Huber, his PhD mentor, Prof. Paul Scherrer, PhD mentor of Paul Huber and disciple of Albert Einstein (mentor of the diploma work of Paul Scherrer), then Prof. Hermann Rudin (mentor of diploma work together with Prof. Hans Rudolf Striebel), Prof. Kurt Alder (Theoretical Physics), Prof. Martin M.E. Eichler (Higher Algebra, Group Theory) and Prof. Hans Seiler (Chemistry). Last but not the least the corresponding author thanks for the opportunity to work subsequently in pharmaceutical sciences (Sandoz Pharma, now-a-days Novartis) in the Department of Pharmaceutical Development, headed by Dr. Stephan H. Guttmann after being hired by Dr. Hans Georg Leemann and Dr. Roger Boissonnas working first under the guidance of Dr. Rosmarie Hobel (Pharma Analytical Development) and then under the guidance of Prof. Heinz Sucker (Pharmaceutical Galenical Development), mentor of his habilitation work as a prerequisite to be elected as full professor in Pharmaceutical Technology at the University of Basel in 1982. Thanks to the support of Prof. Thadeus Reichstein, Nobel Laureate in 1950 and former head of the Pharmaceutical Institute, it was possible to realize in the year 2000 the new pharmancenter at the University of Basel. Both authors thank Dr. Angelo Comunetti, CH-4104 Oberwil, Dr. Christoph Saal, Merck, D-64293 Darmstadt and Dr. Silvia Kocova-El Arini for their support and for a critical reading of the manuscript.

References

- Benson, Roger S., MacCabe, Jim D.J., 2004 July/August. From good manufacturing practice to good performance. *Pharm. Eng.* 24 (4), 26-34.
- Bracht, Stefan, 2000. Transdermal therapeutic systems: a

- review. *Innovations in Pharmaceutical Technology*, pp. 92-98 (<http://www.iptonline.com/downloaded> May 2015).
- Dörr, Benno, Leuenberger, Hans, 1998. Development of a quasi-continuous granulation line — a concept to avoid scale-up problems in pre-prints of the 1st European Symposium Process Technology in Pharmaceutical and Nutritional Sciences. In: Leuenberger, Hans (Ed.), *Proceedings PARTEC 98*, Nürnberg, March 10-12, 1998 (to be downloaded from www.ifip.ch/downloads, Basel).
 - Fan, Yuchen, Zhang, Qiang, 2013. Development of liposomal formulations: from concept to clinical investigations. *Asian J. Pharm. Sci.* 8, 81-87.
 - FDA, 2015. Guidance for industry: PAT — a framework for innovative pharmaceutical development, manufacturing and quality assurance. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm070305.pdf> (downloaded May) .
 - FDA-ANH program, 2015 May. <http://www.nanohealthalliance.org/downloaded>.
 - Gratieri, Tais, Albeti, Ingo, Lapteva, Maria, Kalia, Yogeshvar N., 2013. Next generation intra- and transdermal therapeutic systems: using non- and minimally-invasive technologies to increase drug delivery into and across the skin, a review. *Eur. J. Pharm. Sci.* 50, 609-622.
 - Greb, Sally, 2013. Pfizer. http://pasg.org.uk/PASG_May_2010_Presentations/Presentations_Session_3/Sally%20Greb%20QbD%20for%20Dissolution.pdf downloaded August 26 .
 - ICH Harmonized Tripartite Guideline: Pharmaceutical development Q8(R2), current step 4 version: http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q8_R1/Step4/Q8_R2_Guideline.pdf. (n.d.)
 - Jamil, Haris, Sheik, Saifuddin, Ahmad, Imram, 2004. *Liposomes: The Next Generation Modern Drug Discovery*. pp. 36-39.
 - Kawashima, Yoshiaki, 2014. Round table discussion with invited speakers. *Pharm. Technol. Jpn.* 30 (2), 7-16 (To be downloaded from www.ifip.ch/downloads).
 - Kimura, Go, 2012. Design of Pharmaceutical Tablet Formulation for a Low Water Soluble Drug: Search for the Critical Concentration of Starch Based Disintegrant Applying Percolation Theory and F-CAD (Formulation-Computer Aided Design). University of Basel, Faculty of Science PhD Thesis. (to be downloaded from http://edoc.unibas.ch/diss/DissB_9886).
 - Kimura, Go, Puchkov, Maxim, Leuenberger, Hans, 2013. An Attempt to calculate in silico dis-integration time of tablets containing mefenamic acid, a low water soluble drug. *J. Pharm. Sci.* 102, 2166-2178.
 - Krausbauer, Etienne, 2009. Contributions to a Science Based Expert System for Solid Dosage Form Design. University of Basel, Faculty of Science PhD Thesis. (to be downloaded from http://edoc.unibas.ch/diss/DissB_8879).
 - Leuenberger, Hans, Becher, Wolfgang, 1975. A factorial design for compatibility studies in preformulation work. *Pharm. Acta Helv.* 50 (4), 88-91 to be downloaded from www.ifip.ch/downloads.
 - Leuenberger, Hans, 1978. In: Sucker, H., Fuchs, P., Speiser, P. (Eds.), *Pharmazeutische Technologie*. G. Thieme Verlag, Stuttgart, pp. 80-92.
 - Leuenberger, Hans, 1982. Granulation — new techniques. *Pharm. Acta Helv.* 37 (3), 72-82 (to be downloaded from www.ifip.ch/downloads).
 - Leuenberger, Hans, 2005. Annual Report. Institute of Pharmaceutical Technology of the University of Basel www.ifip.ch/downloads.
 - Leuenberger, Hans, 2015. (R)Evolution der Pharmatechnologie. *Pharm. J.* 01, 7-9.
 - Leuenberger, Hans, Drug — Excipient Galenical Screening Program for the Development of Robust and Six-Sigma Quality Tablet Formulations in Conference Materials “9th Scientific and Technical Forum Basel 2013” (n.d) to be downloaded from www.ifip.ch/downloads.
 - Leuenberger, Hans, Betz, Gabriele, 2011. Scale-Up in the Field of Granulation and Drying. In: Levin, Michael (Ed.), *Pharmaceutical Process scale-Up*, 3rd edition Informa Healthcare New York.
 - Leuenberger, Hans, Guitard, Patrice, 1978 October 4-5. Drug delivery systems for patient compliance in pharmaceutical medicine — the future. In: Lahon, H., Rondel, R.K., Kratochvil, C. (Eds.), 3rd International Meeting of Pharmaceutical Physicians, Brus-sels, pp. 358-372.
 - Leuenberger, Hans, Lanz, Michael, 2005. Pharmaceutical powder technology — from art to science: the challenge of FDA’s PAT initiative. *Adv. Powder Technol.* 16, 3-25.
 - Leuenberger, Hans, Leuenberger, Michael N., Puchkov, Maxim, 2009. Implementing virtual R&D reality in industry: in-silico design and testing of solid dosage forms. *Swiss Pharma* 31, 18-24 (To be downloaded from www.ifip.ch/downloads).
 - Leuenberger, Hans, Leuenberger, Michael N., Puchkov, Maxim, 2010. Right, first time: computer- aided scale-up. *Swiss Pharma* 32, 3-13 (Can be downloaded from www.ifip.ch/downloads).
 - Leuenberger, Hans, Leuenberger, Michael N., Puchkov, Maxim, 2011. Virtual Scale-Up of Manufacturing Solid Dosage Forms in Michael Levin (Editor) *Pharmaceutical Process Scale-Up*, third ed. Informa healthcare, New York.
 - Leuenberger, Hans, Puchkov, Maxim, Schneider, Bernhard, 2013a. Right, first time concept and workflow, a paradigm shift for a smart & lean six-sigma development. *Swiss Pharma* 35, 3-16 (Can be downloaded from www.ifip.ch/downloads).
 - Leuenberger, Hans, Puchkov, Maxim, Schneider, Bernhard, Kimura, Go, 2013b. Right first time, concept and workflow part 1. *Pharm. Technol. Jpn.* 29 (12) 41(2413)-52(2424). To be downloaded from www.ifip.ch/downloads.
 - Leuenberger, Hans, Puchkov, Maxim, Schneider, Bernhard, Kimura, Go, 2013c. Right first time, concept and workflow part 2. *Pharm. Technol. Jpn.* 29 (13) 45(2617) - 55(2627). To be downloaded from www.ifip.ch/downloads.
 - Leuenberger, Hans, Puchkov, Maxim, Cueni, Urban, Sivaraman, Guru, 2014 Dec. 3. Virtual Design of Tablets, Conference paper. Innovation Center, Lörrach.
 - Leuthold, Margrit, Leuenberger, Hans, Weibel, Ewald R. (Eds.), 2002. Megatrends, The Rise and Fall of Megatrends in Science, Proceedings of the CASS Symposium 2000. Schwabe Verlag, Basel.
 - Lowe, Derek, 2014. A new look at clinical attrition, in the pipeline posted January 10 http://pipeline.corante.com/archives/2014/01/10/a_new_look_at_clinical_attrition.php downloaded May 31, 2015.
 - Malaterre, Vincent, Ogorka, Joerg, Loggia, Nicoletta, Gurny, Robert, 2009. Oral osmotically driven systems: 30 years of development and clinical use. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 73, 311-323.
 - Sertkaya, Anna, Birkenbach, Anna, Berling, Ayesha, Eyraud, John, 2014 July 25. Examination of clinical trial costs and barriers for drug development. http://aspe.hhs.gov/sp/reports/2014/ClinicalTrials/rpt_erg.pdf (Accessed, 6.6.2015).
 - von Orelli, Johannes, 2005. Search for Technological Reasons to Develop a Capsule or a Tablet Formulation. University of Basel, Faculty of Science (PhD Thesis).
 - Woodcock, Janet, 2013 May 8. Personal Communication.
 - Woodcock, Janet, 2014 June 26. Personal Communication.
 - Woodcock, Janet, Woosley, Raymond, 2008. The FDA critical path initiative and its influence on new drug development. *Annu. Rev. Med.* 59, 1-12.

