

“最初から適切な製品設計” コンセプトとワークフロー

Right, First Time Concept and Workflow

前編

スマート&リーン・シックスシグマ製品 開発へのパラダイムシフト

– A Paradigm Shift for a Smart & Lean Six-sigma Development Part 1 –

バーゼル大学薬学部製剤学教室¹⁾

IFIIP (Institute for Innovation in Industrial Pharmacy) GmbH²⁾,

CINCAP (Center for Innovation in Computer-Aided Pharmaceuticals) GmbH³⁾, Right, First Time-Lab at RPD Tool AG⁴⁾

ハンス ロウエンバーガー^{1, 2, 3)},
マキシム プチコフ^{1, 3)}, ベルンハルト シュナイダー⁴⁾

HANS LEUENBERGER^{1, 2, 3)}, MAXIM PUCHKOV^{1, 3)}, BERNHARD SCHNEIDER⁴⁾

Division of Pharmaceutical Technology, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel¹⁾

IFIIP (Institute for Innovation in Industrial Pharmacy) GmbH²⁾,

CINCAP (Center for Innovation in Computer-Aided Pharmaceuticals) GmbH³⁾,

Right, First Time-Lab at RPD Tool AG⁴⁾

訳：塩野義製薬株式会社 CMC開発研究所 製剤研究センター 経口固形製剤部門

木村 豪

Go KIMURA

Oral Formulation Department, Formulation Development Center, CMC Development Laboratories, SHIONOGI&Co., LTD.

はじめに

本寄稿は日本語に翻訳され、“PHARM TECH JAPAN”に掲載される招待レビュー論文である。FDAのクリティカル・パス・イニシアチブの第3のディメンションとされている“製薬産業における工業化プロセス”が、本論文の焦点となる。著者の3名は最初に*in silico*で自動車(vehicle)を設計・最適化し、テストする自動車産業(先駆者：トヨタ)のコンセプトとワークフローを製薬産業でも採用することを推奨している。製薬産業において、CINCAP社のF-CAD (Formulation-Computer Aided Design)のような適切な設計開発されたソフトウェアツールを使用すれば、薬物の輸送媒体 (vehicle) となる製剤、例えば初期臨床試

験で使用する錠剤を設計してテストすることが可能となる。これを達成するためには、プレフォーミュレーション研究の考え方を考える必要があるとともに、“製剤学的”薬物-添加剤スクリーニングプログラムを導入する必要がある (Pharmatrans Sanaq Forum 2013のトピックを参照：www.pharmatrans-sanaq.com-Scientific Forum 2013)。バーゼル大学薬学部のHans Leuenberger名誉教授は2013年1月14日、アメリカバージニア州アーリントンの米国国立科学財団(NSF)での科学フォーラム2013で、“最初から適切な製品設計 (Right, First Time)”のコンセプトとワークフロー”の標題でプレゼンテーションを行った。SWISS PHARMAは“PHARM TECH JAPAN”編集部の許可を得て、英語版の独占出版権を取得した。

スマート&リーン・シックスシグマ製品開発へのパラダイムシフト

1. 概要

「増え続ける新薬開発のコスト」, 「1年あたりの新薬登録数の減少」, 「品質について一部が不十分なままでの申請」など, このような状況に促されて, FDAはクリティカルパス・イニシアチブ, プロセス・アナリティカル・テクノロジー (PAT) イニシアチブ, クオリティ・バイ・デザイン (QbD) イニシアチブといったいくつかの重要な主導を進めてきた。FDAが特に憂慮しているのは, 製薬産業の製品品質が平均してツーシグマで, これは半導体チップ製造産業のシックスシグマ品質に比べて低いということである。このような状況に対応するためには, 臨床試験開始前のプレフォーミュレーション研究の段階での新薬開発初期のワークフローが注意深く分析されなければならない。その結果, リーンでシックスシグマ品質の製品開発をできるようにするためには, 重要なパラダイムシフトを導入する必要があるということが明らかになった。ここにおいて会社経営層は, 開発初期段階でカプセル剤のような単純な簡易剤を使用して新薬の効能をチェックするという, 従来のワークフローを捨てることを迫られている。最終商用製剤でのシックスシグマ品質を達成するためには, 最初の臨床試験からシックスシグマ品質の製剤を使用することが重要だ。“最初から適切な製品設計 (Right, First Time)” をすることが必須なのである。しかしながら, このようなパラダイムシフトは, コストが膨大とならないという条件においてのみ可能となる。従来のワークフローが採用されてきたのは, 初期段階においてはNCEs (新規化合物) の開発中止率が依然高く, 製薬会社は経費を無駄にしたくないからだ。それゆえ, 製薬業界が自動車や航空機産業のワークフロー, すなわち, 輸送媒体 (vehicle) を最初から完全に *in silico* で設計しテストするというワークフローを採用することが重要となる。このようなパラダイムシフトはF-CAD (Formulation-Computer Aided Design) のような適切なソフトウェアを使用することによって可能となる。F-CADを使用することで, ICH Q8 (R2) に従った製剤のデザインスペースを設計・探索したり, パーコレーション理論を考慮することができる。これにより, コストのかさむ研究業務が大幅に減少し, 初期段階において実施することが必要となるバリデーション実験はごくわずかとなる。現代のソフトウェアを使用したこのよ

うなパラダイムシフトは薬物-添加剤配合性試験, 最終商用製剤の加速試験などといったプレフォーミュレーション研究を自動化するロボット技術の導入により完全なものとなる。F-CADを最大限に活用するためには, 薬物と添加剤の特性が製剤特性に与える機能的影響に基づき十分に評価されていることが重要である。適切な添加剤を選択するには薬物-添加剤の化学的な配合性試験だけでなく, Presster™のような高速打錠機の機械的シミュレーターを用いた“製剤学的”薬物-添加剤スクリーニングプログラムも行うことを推奨する。開発初期段階では限られた量の原薬しか使用できないため, F-CADを使用し, 大量の原薬を必要としないプレフォーミュレーション研究を選択的に実施することが重要である。

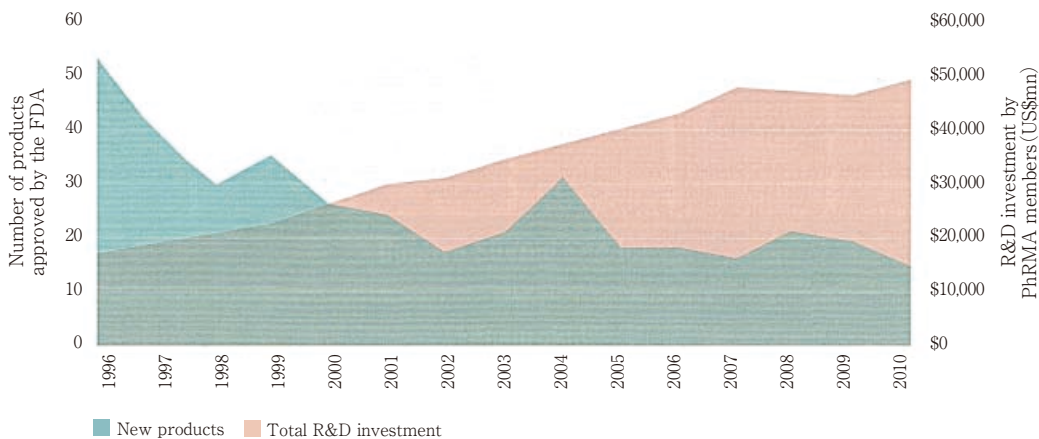
2. クリティカルパスとしての工業化プロセス

製薬会社が新薬を上市するためには, ますます多額の経費がかかるようになってきている。同時に, FDAの統計によれば, 1年あたりの新薬登録の成功数は減少している (図1)¹⁾。さらにFDAは, 医薬品の品質が平均してツーシグマ程度の品質であること, すなわち, シックスシグマ品質を成し遂げている半導体産業の優れた品質よりはるかに低いことを憂慮している。このような状況が, FDAにクリティカルパス・イニシアチブ²⁾, プロセス・アナリティカル・テクノロジー (PAT) イニシアチブ, クオリティ・バイ・デザイン (QbD) イニシアチブといったいくつかの主導を行うことを促し, これらはICH Q8³⁾につながる。本論文の筆頭著者はPATイニシアチブに参画した⁴⁾。これらのイニシアチブが実施された後も, 状況はあまり変わっていない⁵⁾。クリティカルパス・イニシアチブの3つのディメンション (図2) は依然として十分有効だ。よって, 今こそ行動することが必要である。本論文の著者らはクリティカルパス・イニシアチブの第3のディメンションである工業化プロセス, 特に医薬品開発の初期段階のワークフロー, つまりプレフォーミュレーション研究と初期臨床試験に焦点を当てている。

FDAのクリティカルパス・イニシアチブは, 第I相から第IV相のパイプラインにある開発医薬品の開発中止率が依然として高いことに起因して生み出された。開発失敗の多くは, クリティカルパスの3つのディメンションのうち1つで発生した問題によるものである (図2)。

The drug development process

Graph shows declining product approval despite increasing R&D investment. R&D investment figures only include company-financed R&D. Source: PhRMA member survey 2011 and Nature Drug Discovery¹⁾



1) Mullard, A. *Nature Reviews Drug Discovery* 10, 82-85 (February 2011)

図1 増え続ける新薬開発のコストとFDAにおける新薬登録数の減少

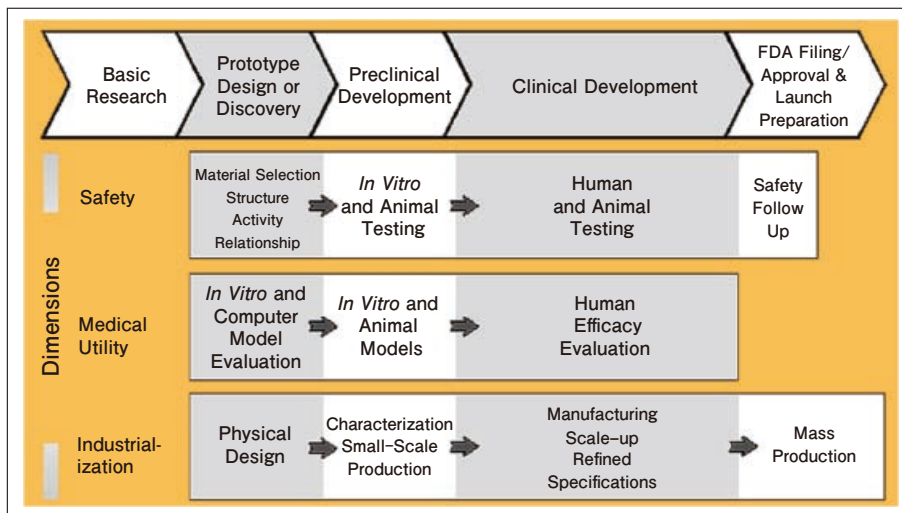


図2 FDAのクリティカルパス・イニシアチブの3つのディメンション²⁾

本論文は工業化プロセスに焦点を当てている。

(1) 第I相(初期臨床試験)のための簡易製剤

医薬品開発の初期段階における実際のワークフローを分析した結果、重大な欠点が明らかとなった。第I相において原薬の安全性を調べ、適切な治療用量を探るための最初の製剤(すなわち、いわゆる“簡易製剤”)は、通常は簡単な製法で、多くの場合、賦形剤(親水性である乳糖)と原薬との混合物が主な成分であるカプセル剤が用いられる。原薬の多くは疎水性を有しており、パーコレーション理論による影響は一般的に考慮されておらず、製剤の溶出挙動に大きな変化が生じる可能性がある⁶⁻⁹⁾。

パーコレーション理論は薬物の溶出速度や特定の剤形に限定されるものではなく、製剤のあらゆる特性に影響することを認識することが重要である¹⁰⁾。Johannes von Orelliらの博士論文^{11, 12)}は“カプセル剤あるいは錠剤開発の技術的根拠の探求”に焦点を置き、錠剤の優位性を明確に示している。カプセル剤の簡易製剤の品質はツェータ品質より低い場合が多い。このようなワークフローが採用されてきたのはパイプラインにある原薬の開発中止率がまだ高く、医薬品開発の初期段階で毒性や薬効などの問題により、すぐに開発中止となるかもしれない原

スマート&リーン・シックスシグマ製品開発へのパラダイムシフト

薬に多額の経費を費やそうとする製薬会社はないためである。シックスシグマ品質の堅牢な製剤を開発するためには膨大かつコストのかさむ研究が必要であるということとを考慮すれば、このような理由は妥当といえる。前臨床パイプラインにある開発候補化合物の数が比較的多いこと、ヒューマンリソースおよび研究リソースが不足していること、そして最後に重要なことだが、開発初期段階で使用できる原薬量が十分でないことである。これらの理由により、第I相での初期臨床試験用の簡易製剤としてシックスシグマ品質を有し商用を見据えた錠剤にすることは、従来の方法では完全に不可能である。そのため、商用を見据えた製剤開発(多くは錠剤)は、通常は原薬が第II相(例えば、第IIb相)を無事通過した後で初めて行われる。SWISS PHARMAに発表されたSchrederの研究⁵⁾によれば、第III相での開発中止率は依然高い。このような開発中止率の高さは、薬効の欠如、安全性の欠如、商用化/財務上および機密上の理由に関係している。興味深いことに、薬効の欠如および安全性の欠如は明らかにクリティカルパス・イニシアチブに該当する。商用化/財務上および機密上の理由も、クリティカルパス・イニシアチブ、すなわち製薬産業における工業化プロセスに関係しているかもしれない。工業化プロセスにおける諸問題は複雑でさまざまな原因を有しており、第I相から第IV相までの広範囲にわたっている。このうちスケールアップ・プロセスの課題は製剤が堅牢でない場合に多くの問題からなる。

(2) スケールアップ・プロセス：バッチサイズの拡大

工業化プロセスの重要な部分は、原薬そのもののバッチサイズのスケールアップと、カプセル剤あるいは錠剤といった製剤(薬物輸送システム)のスケールアップである^{13~21)}。一般的に錠剤が優位であるのは、カプセル剤より安価で、経口投与では高用量のときに服用しやすいからだ。バッチドキュメントシステムでの社内の膨大な集積データを利用するため、高度なシステムや社内データバンクを構築しようとしている会社や研究所があり、製薬業界は工業化プロセスがクリティカルパスであることを認識している。バッチドキュメントの錠剤特性データを利用しようというこのような試みについて、限られた狭い範囲での洞察が、Lars Rehoric氏のバーゼル大学における博士論文²²⁾で得られている。バッチコンセプト

には多くの利点がある。バッチサイズが明確に定義されており、最終製品の品質試験による適合あるいは不適合がはっきりしているからだ²³⁾。しかし残念ながら、製造設備はスケールアップ理論の要件に従ってバッチサイズをスケールアップするために設計されていない^{14~21)}。重要なのはスケールアップの不変条件を特定し、スケールアップの物理法則に従うことだ¹⁴⁾。流動層造粒乾燥設備で湿式造粒を行うといった単位操作は、*in silico*で(コンピューターシミュレーションにより)シミュレートすることができる^{18~20)}。これにより、バッチプロセスのコンピューター支援によって、スケールアップの変換関数を設定することが可能となる^{19, 20)}。しかし、本論文の著者らが知る限り、このようなコンピューター支援¹⁸⁾によるスケールアップ研究を行った会社はこれまで1社もない。薬学の教育カリキュラムにスケールアップの項目が含まれていないことも残念である。

バッチコンセプトに付随する問題を回避するため、大企業は最終製品のシックスシグマ品質を目指して、多額の資金を投じ、連続式処理のようなまったく別の方法、例えば、連続式造粒処理を中心とする方法を模索し始めた。しかし残念なことに、連続式処理はワンポットのバッチ単位操作よりずっと複雑な処理である。これは連続式処理が動的平衡状態に達した後初めて堅牢となるという事実に起因している¹⁷⁾。そのため、連続式造粒プロセスの場合は、バッチサイズとロット数を設定することは容易ではない。これは品質管理部門が検査した後続プロセスへとリリースする造粒物の量にも関連する。このような湿式造粒プロセスは、錠剤に圧縮される中間製品である顆粒のぬれ性と流動性を高めるため必要とされる場合が多い。湿式造粒は、場合によっては連続乾式圧縮に変更することができる。その場合は圧縮する原料を硬化する作業が発生する可能性を考慮することと、原薬のぬれ性が問題となるかどうかを検証することが重要である。

医薬品開発の初期段階においては、限られた量の原薬しか使用できないということ、つまり、バッチコンセプトとスモールバッチ製造に明らかな利点があるということとを認識しておかなければならない。さらに、すでに述べたとおり、このように明確に定義されたバッチサイズの品質は適合あるいは不適合によってはっきりしている。このような理由により、6kg程度のスモールバッチサイズ(サブユニット)に基づく半連続式造粒は選択可能なプロセスである²¹⁾。バッチプロセスのもう1つの利点は

トルクあるいは電力消費量を計測し¹⁵⁾、それにより、電力あるいはトルクのプロファイルを把握できるという点にある。この場合、電力あるいはトルク信号の信号/ノイズ比に特に注意しなければならない。さらに、湿式造粒プロセスに対する深い理解も必要である¹⁴⁾。残念なことに、ほとんどの製剤処方・製造法設計者は電力消費やトルクのプロファイルを含む豊富な情報を十分に活用していない¹⁵⁾。実際、このプロファイルは半連続式処理装置のインプロセス制御に利用²¹⁾したり、スケールアップ目的に利用¹⁴⁾することができるが、ほとんどの場合は“バッチの特徴を表すもの”としてのみ使われてきた。

半連続式造粒処理ラインはGlatt AG社²¹⁾が開発に成功し、Roche社²¹⁾とPfizer社²⁴⁾の製造部門で試された。半連続式造粒ラインはプラセボ製剤に使用することもでき、すでに市販されている製品に対し、その製剤を変更することなく使用することも可能であった²¹⁾。Weraniらの研究者によれば²⁴⁾、半連続式処理はドイツ・フライブルグのPfizer社製造部門でも問題なく採用することも可能であった。しかしながら、このような造粒乾燥ラインは“最初から適切な製品の設計(Right, First Time)”というコンセプトのなかでのみ意味を成すということに留意することが重要である。というのは、最初の造粒物、つまり6kgほどのバッチサイズ(サブユニット)の設計・最適化・製造は、研究・開発部門においてなされるべきであった。そして、同じ設備を研究・開発部門から製造部門へ移転すれば、何の問題も生じなかったはずである。Pfizer社やRoche社でなされたような製造部門だけの取り組みは選択されることがなく、報われない。つまり、この流動層造粒乾燥設備は中間洗浄することなくn=100サブユニット(=600kg)まで造粒物を製造できたという事実にもかかわらず、経営再編を生き残れなかった²¹⁾。この半連続式処理ではスケールアップのディメンションは、もはや小さな製造設備から大きな製造設備への物理的サイズの変化ではなく、第4のディメンション、すなわち、時間“t”に移っているということを認識することが重要である。すなわち、中間洗浄が必要なく設備を使用できる時間が長ければ長いほど、それだけスケールアップが問題なくできているということになる²⁵⁾。

“最初から適切な製品設計(Right, First Time)”という全体論的なコンセプトは必須である。最初に開発された顆粒あるいは錠剤に重大な欠点があった場合、それを奇跡的に解決する設備は存在しないからだ。言い換えるならば、最適化が“最初から適切な製品を設計する”こ

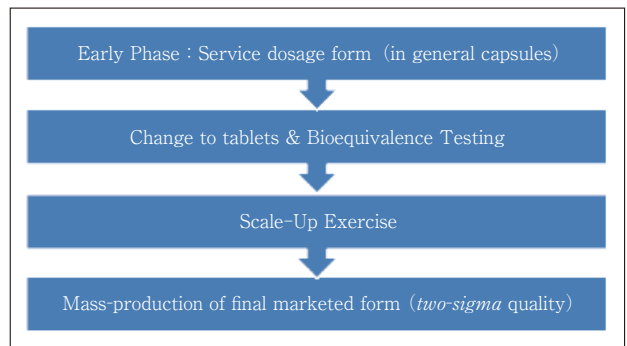


図3 従来のワークフロー

初期に使用される簡易製剤(一般的に簡単に最適化されていないカプセル剤が使われる)は、多くの場合、後に最終商用製剤となる錠剤に変更される。最終商用製剤の品質はツーシグマ程度と一般的に認識されている。

とがなされない限り、ツーシグマ品質の製剤をシックスシグマ品質の製剤にできる設備は存在しないのである。

(3) 初期の簡易製剤と最終商用製剤間の生物学的同等性試験

もう1つの典型的な問題は、簡易製剤と最終商用製剤との生物学的同等性がとれないということである。第Ⅲ相の段階で生物学的同等性試験に失敗し、製剤を変更し臨床試験をやり直す必要が生じれば、上市までの時間を著しく長くさせる。

従来のワークフロー(図3)では、初期に使用される簡易製剤であるカプセル剤と最終商用錠剤が、生物学的同等性試験において同等と評価されることが必要である。そのためには、新規に開発された最終商用錠剤が、さまざまな試験液(pH1.2, pH4.5およびpH6.8)において簡易製剤と同じ*in vitro*溶出プロファイルを示すことが必要だ。これにより、最終商用製剤のバイオアベイラビリティは簡易製剤のバイオアベイラビリティと同程度であるということになる。

3. “最初から適切な製品設計(Right, First Time)”コンセプトとワークフロー

従来のコンセプトとワークフローでは、最終商用製剤の品質をシックスシグマ品質のレベルまで向上させることは困難である。ここにおいて考慮しなければならないのは、安全性に関する規制により、臨床試験中に製剤が大きく変更された場合、コストがかさむ初期の臨床試験や毒性試験を繰り返すことを余儀なくされるということ

スマート&リーン・シックスシグマ製品開発へのパラダイムシフト

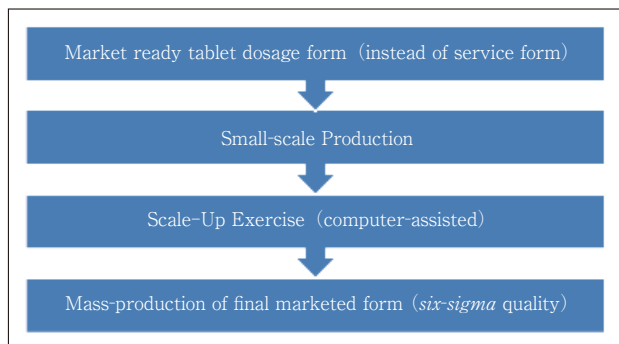


図4 “最初から適切な製品設計 (Right, First Time)” ワークフロー

最初の臨床試験に、堅牢なシックスシグマ品質であるプロトタイプ錠剤を使用する。第I相以降に収集された全データをプロトタイプ錠剤のさらなる最適化に使用することができる。生物学的同等性試験は不要である。最終商用製剤に近いプロトタイプ製剤の室温での安定性データは申請目的などに使用することができる。

である。このため、“最初から適切な製品設計 (Right, First Time)” コンセプトとワークフローにつながる以下に述べるパラダイムシフトが必須となる(図4)。

最終商用製剤のシックスシグマ品質の獲得には数多く的前提条件/要件が存在し、スケールアップ・プロセスにおいて対処しなければならない数多くのクリティカルプロセスが存在する。以下のセクションではこれらについて述べる。

4. “最初から適切な製品設計 (Right, First Time)” ワークフローの要件：プレフォーミュレーション研究の見直し

プレフォーミュレーション研究には、製剤に使用される原薬と機能性添加剤(添加剤メーカーによる提供がない場合)の詳細な物性(物理化学的特性)評価が含まれる。

バッチ間で原料(薬物、添加剤)の品質が優れていることは必須であり、同じ添加剤が少々安価で入手できる場合でも品質に確証がもてない限り、コスト節減のため添加剤メーカーを変更して品質を危険にさらすべきではない。

例えば、新しい晶析処理における原薬の結晶欠陥数といった物理化学的特性の変化による影響を判断するためには、製剤設計者がマテリアル・サイエンスについて詳しい知識を有することが推奨される。

原薬のみおよび添加剤のみの物理化学的特性に加え、製剤に使用される機能性添加剤と原薬間の化学的、物理

化学的、さらには製剤学的な相互作用を理解しておくことが重要である。使用する主要原料の種類と品質の選択を軽視してはいけない。高品質の製品を販売しようとする製造会社ならこのことを知っている。建築物の長期的な安定性を決定するのは土台の品質であるという建築家の認識を心に留めておくことは重要である。

(1) 製剤に使用される原薬と機能性添加剤の物性 化学的特性

原薬については、以下のような物理化学的データが必要である。さまざまな溶媒と緩衝液に対する(イオン強度を考慮したさまざまなpH値での)原薬の溶解度、固有溶出速度データ、粒子径および形状の分布、真密度、結晶の形状、SEM写真、結晶多形、塩の種類、起こりうる疑似多形、乾燥減量、晶析プロセスにおける溶媒の残留量などである。合成および晶析プロセスを理解するには、社内あるいは外部の原薬メーカーと緊密な連携をとることが推奨される²⁶⁾。

毒性試験や臨床試験に使用する原薬の塩の選択も重要な課題の1つだ。原薬の安定性はさまざまな緩衝液に溶解したものについて、アレニウスの法則に基づき試験すべきである。動物実験あるいはその後の臨床試験において、原薬の薬物動態学的データや絶対バイオアベイラビリティを測定するために必要な注射剤の初期製剤の設計には加速試験が必須である。無菌液剤では添加剤の使用も必要となる場合があり、これらについても溶液中における原薬との配合性を試験する必要がある。

ここにおいて重要なのは、供給された添加剤の特性が製造メーカー/供給メーカーによる試験成績書と合致するかどうかチェックすることである。真密度、結晶多形、結晶化度、粒子径および形状の分布、水に添加剤を懸濁したときのpH値、重金属の含量、微生物による汚染の有無などの追加的な特性が必要な場合、それらも調べるべきである。

(2) 薬物-添加剤の化学的および物理的配合性試験

室温で3~5年という固形製剤の現実的な有効期間を達成するためには、配合性のよい添加剤を選択する物理化学的な薬物-添加剤配合性試験は絶対的に必要である。薬物-添加剤の化学的な相互作用を予測するための試験には、熱分析から官能基分析、さまざまな保存条件での

加速試験まで、いろいろな試験がある。薬物-添加剤配合性試験デザインは文献やパソコンでの検索により簡単に調べることができる。本論文の筆頭著者も薬物-添加剤の粉末混合物についての要因計画法を公表している²⁷⁾。

分解生成物を詳しく見ることでできる試験として、加速試験が選択される。この分解生成物は代謝物と同一の場合もそうでない場合もあり、薬理活性および/あるいは毒性などをチェックしなければならない場合がある。薬物の安定性試験は薬物-添加剤の2成分混合物についてだけでなく、固形製剤に複数の機能的添加剤の混合物が含まれる、より実際に近い条件で実施することが重要である²⁷⁾。これにより、添加剤-添加剤-薬物の相互作用による影響を検出でき、より長い有効期間を達成するのに役立つことができる。

薬物の安定性については、化学的安定性だけでなく、結晶多形転移、水和物の形成、共晶相互作用、吸湿性、結晶成長効果などに関連する物理的安定性も調べることが重要である。今日では、例えば、RPD Tool AGが提供しているような標準化され自動化された試験設備を使うことにより、経費のかさむ作業を減らすことができる²⁸⁾。このような自動化された試験設備(図5)には、制御された条件(湿度、温度)下でサンプルを保存する保管キャビネットがついている。さらに、物性分析用(すなわち、形態学的な安定性を調べるためのラマン分光装置、吸湿性を調べるための近赤外線分光装置、退色やその他の光学的変化を監視するためのカメラ)および化学分析用(すなわち、液体クロマトグラフィー)の分析ツールも組み込まれている。このような自動化されたシステムにより得られる基礎データにより、候補製剤の包括的な安定性評価が可能となる。



図5 物理的および化学的安定性試験のための自動化システム
このシステムは、制御された条件(温度、湿度)下で1,000個までの試験検体を保管するラック一式(中央)、非破壊分析を行う物理分析装置(カメラ、近赤外線&ラマン分光装置(左側))および自動検体調製装置(赤く色づけされた部分)に続く化学分析装置(UPLC/MS(右側))によって構成されている。

(3) 最終商用製剤の有効期間予測のための自動化された加速試験プログラム

加速試験の保存条件下で得られた安定性データを、通常の保管条件下での有効期間の計算に使用する手法は、Watermanらの研究者によって開発された²⁹⁾。

発表されたプロトコルと手順によって多くの場合は正確な結果が導き出されるが、アレニウス関数の延長による単純なアプローチでは、不十分な、ときには誤った結果が出ている試験が少なからずある。このような齟齬のいくつかは、初期の分解生成物のさらなる分解といったことにより説明することができる。しかしながら、その他のケースでは、文献²⁹⁾で示されたプロトコルに従って得られたデータ量が十分でないため、修正アレニウス式で通常の保管条件下での有効期間を予測できない理由を詳細に解析することができない。

加速試験データを通常の条件へ堅牢に外挿するためには、より多くの保存条件(温度、湿度)を含み、より多くの分析データセットを得ることができる広範な試験デザインを採用することが不可避である。最後に重要なことだが、保存期間中の製剤中薬物の分解を質的、量的に正しく解釈することを、また、該当する反応機構を正しく分析することを確実にするため、UVとMS/MSの両方の

スマート&リーン・シックスシグマ製品開発へのパラダイムシフト

表1 加速試験の拡張試験プロトコル

各数字(1)は試験検体1つに対して、化学的分析(UPLC/MS/MS)の回数を表している。

Condition/Storage time [day]	0	2	3	8	10	12	16	21	28	32	45	62	92
40°C /dry										1	1	1	1
40°C /60%RH						1	1	1	1	1	1	1	
40°C /85%RH						1	1	1	1	1	1	1	
45°C /dry						1	1	1	1	1	1	1	
50°C /dry				1	1	1	1	1	1	1	1		
50°C /60%RH			1	1	1	1	1	1	1	1			
50°C /85%RH			1	1	1	1	1	1	1	1			
55°C /dry			1	1	1	1	1	1					
60°C /dry		1	1	1	1	1							
65°C /dry	1	1	1	1	1								

検出器を含むUPLCのような最新分析装置を使用することも推奨される。表1に示されているプロトコルは数多くの試験で実施された実績をもつ適切なアプローチであり、加速試験データに基づき候補製剤の有効期間について信頼性の高い予測を立てるための優れた基礎データを担保する適切なアプローチである。

この拡張プロトコルに従い、各候補製剤の加速試験において、最大65条件でのクロマトグラフィー分析が実施される。このように分析量が大きい場合、サンプル保管やクロマトグラフィー検体調製の自動化だけでなく、高速分析手法も必要とするのは明らかである。自動化された複数の温湿度キャビネットとクロマトグラフィー検体調製システムに加え、UVおよびMS/MS検出器を備えたWasters H-Class Acquity UPLCシステムは、要求される質的分析データを要求される効率でもって得られる装置として適している。

有効期間見積りのためのデータ評価は、Carella氏による手順³⁰⁾に従って実施することができる。まず最初は、0次反応と仮定し、各保存条件における副反応物生成の反応速度定数(k)を計算する($c[t] = kt$)。得られた反応速度定数kを修正アレニウス式^{29, 30)}に代入し、通常の場合における有効期間を計算する。ほとんどの場合、約1カ月の保存データで信頼性の高い有効期間の予測が可能となり、2カ月の保存のデータで製剤の化学的安定性の最終評価が可能となる。

(4) “製剤学的” 薬物-添加剤のスクリーニングプログラム

製剤の有効期間を最適にする最もよい添加剤を選択するための化学的な薬物-添加剤配合性試験プログラムのさまざまな例を文献で見つけることができる。製薬会社で働く薬学系の人々は化学の教育を受けているため、薬物-添加剤適合性試験のプログラムを問題なく解釈できる。

しかし興味深いことに、最適な、つまり堅牢な製剤を達成する最もよい添加剤の選択となると、そのような文献を探してもあまり実のある結果は得られない。この事実は製剤を科学というよりは、芸術と考える従来の考え方に関係しているのかもしれない⁴⁾。体系立てられた“製剤学的”薬物-添加剤のスクリーニングプログラムが存在しないため、市場にあるほとんどの製剤処方では、その製剤を設計した人の特徴が出ている。標準的な“製剤学的”薬物-添加剤のスクリーニングプログラムは、原則としては化学的な薬物-添加剤のプログラムと同じ方法で設計することができる(図6)。原薬と賦形剤をさまざまな比率で混合したものに、機能的賦形剤、崩壊剤や滑沢剤のような補助剤を適切な濃度で追加で加えた錠剤を造る方法である。例えば、幾何学的な相転移の可能性をカバーするため、薬物のパーコレーション閾値の上下に

Factor	Level	Conc. (excipient)	
A (Filler)	-1	Lactose	69%(w/w)
	+1	Mannitol	69%(w/w)
B (Lubricant)	-1	Stearic Acid	5%(w/w)
	+1	Magnesium Stearate	5%(w/w)
C (Disintegrant)	-1	Maize Starch	20%(w/w)
	+1	MCC Sanaq burst	20%(w/w)
D (Binder)	-1	PVP	5%(w/w)
	+1	Hydroxypropylcellulose	5%(w/w)
E (Storage Condition)	-1	Dry (Desiccant added)	
	+1	High Humidity	

図6 薬物-添加剤化学的適合性試験プログラム

1% (w/w) の薬物と機能的添加剤を使用した要因計画法。この要因計画法は参考文献²⁷⁾に基づいているが、MCCの代わりにスーパー崩壊剤としての特性をもつMCCの多形体であるMCC Sanaq burstを、また、結合剤であるゼラチンの代わりに純合成製品のヒドロキシプロピルセルロース(HPC)を使用している。

あたる臨界濃度を含める3水準以上の薬物濃度を含んでいることが推奨される。添加剤は原薬と化学的に配合性がよいものを選択する必要がある。製剤学的スクリーニングプログラムを注意深く解釈するには、マテリアル・サイエンスと粉体工学についての確かな知識が必要だが、これらは薬学の標準的なカリキュラムには含まれていない。化学的な研究だけでは不十分である。即放性製剤と徐放性製剤について標準的な製剤学的スクリーニングプログラムで製剤を造り、錠剤の崩壊時間、薬物溶出プロファイル、錠剤の硬度や摩損度といった錠剤の重要な特性を調べないと意味をなさない。さまざまな条件で経時的に保存した製剤の試験をすることを推奨する。残念なことに、より高い温度での加速試験により、長期保存試験での崩壊時間や薬物溶出速度などといった錠剤の物理的特性の予測に関して正しい結果が導き出されるかどうかはわかっていない。いくつかの錠剤で、崩壊時間のような錠剤特性に変化をもたらす可能性がある“錠剤のaging”の報告がなされている。このような製剤の欠点を早期に検出できれば有用な方法となる。しばしば、硬度、崩壊時間といった製剤特性は“加えられた”圧力により決定されるとされている。打錠プロセスに関するこのような説明は製薬会社で働く製剤研究者の共通認識となっていないが、残念なことに“圧力”は独立変数ではなく、上下の杵の間で臼中に閉じ込められた材料を圧したことの結果である。

そのため、標準的な製剤学的スクリーニングプログラムでは特に、生じる圧力は原料特性の1つであるということに留意しておくことが重要だ。また、打錠プロセスを詳しく研究することも必須である。そのためには、Presster™のような高速回転式打錠機を機械的にシミュレ



図7 少量の原材料で回転式高速打錠機を機械的にシミュレートできるMCCの圧縮シミュレーター Presster™¹³⁾

Factor	Level	Conc. (excipient)	Drug Substance(API)
A (Filler + API)	-1	Lactose 71% / 10% API; 41% / 40% API; 11% / 70% API(w/w)	
	+1	Mannitol 71% / 10% API; 41% / 40% API; 11% / 70% API(w/w)	
B (Lubricant)	-1	Stearic Acid	1 % (w/w)
	+1	Magnesium Stearate	1 % (w/w)
C (Disintegrant)	-1	Maize Starch	15 % (w/w)
	+1	MCC Sanaq burst	15 % (w/w)
D (Binder)	-1	PVP	3 % (w/w)
	+1	HPC	3 % (w/w)
E speed of Tabletting	-1	Low	10800 tablets/h
	+1	High	108000 tablets/h

図8 機能的に最も優れた添加剤を選択する“製剤学的”薬物-添加剤スクリーニングプログラムの要因計画の例

Result	D1.2	D1.3	D1.4	D2.2	D2.3	D2.4
UC Peak (kN)	58.9	37.1	13.1	39.7	19.1	5.5
LC Peak (kN)	55.5	37	14.1	39	19.8	6.2
Peak Eject (N)	134.2	78.8	121	2095.7	1306.3	493.8
Take-Off (N)	2.1	1.6	1.3	1.1	0.9	0.8
Weight (mg)	504.9	506.2	506.4	504.7	505.2	504.3
Thickness (mm)	4.52	4.58	4.8	3.64	3.82	4.27
Hardness (N)	>300	>300	>300	144	91	19
Disint. time (sec)	454	426	174	35	12	6

図9 Presster™³³⁾で製造した錠剤特性(製造24時間後に測定した厚さ、硬度、崩壊時間)

使用した添加剤の違いによる結果の差は非常に大きい。高い抜圧は滑沢性に関する問題に関係している。高いかき取り圧はスティッキングの問題に関係している可能性がある。杵間の間隔を一定での高い応答圧力は結果として、打錠杵・臼の磨耗(杵の磨耗)を早める可能性がある。

レートできる打錠装置を使用するのが合理的だ(図7)¹³⁾。Presster™は、後の段階になってから製剤の欠点を修正するソリューションを探るために使用するよりも、初期スクリーニングの段階で解析装置として使用するほうが理にかなっている。図8に示した即放性製剤のスクリー

スマート&リーン・シックスシグマ製品開発へのパラダイムシフト

ニングプログラムの要因計画法は、さまざまな分量の原薬について最適な崩壊剤を探り、2種類の賦形剤(Lactose, Mannitol)と2種類の滑沢剤(ステアリン酸マグネシウム, ステアリン酸)を試すものである。杵間の間隔を一定としてPresster™により収集されたデータは、圧縮プロセスに関する重要な結果が得られる(図9)。杵間の間隔により、錠剤の厚さが決定され、錠剤の厚さはブリスター包装に関係してくる。上記の仕様の白内で圧縮される錠剤の大きさによって、錠剤の空隙率と、製剤に使用された原料の圧力応答が決まる。

(5) スケールアップ、工業化プロセスにおける打錠に関する問題

高性能の打錠機を高速で使用した場合に、特にスケールアップにおいて起こり得る問題には、以下のようなものがある。

- 滑沢性に関する問題
- 錠剤のスティッキング
- 錠剤のキャッピング

Presster™による結果が示しているとおり、抜圧は明らかに違いがあるが、これは滑沢性の問題に関係している可能性がある。高いかき取り圧はスティッキングの問題に関係している可能性がある。キャッピングの問題は高打錠速度時のみ、しかも時折一定の時間が経った後のみ発生するため、クリティカルな問題である。そのため、Presster™圧縮シミュレーターを使用したテストをプレフォーミュレーション研究の段階で実施することが重要となる。圧縮中の弾性エネルギーの高いパーセンテージが隠れたキャッピングの可能性を示すインジケータとなるかどうかは、より詳細な研究により確認する必要がある。一方、錠剤の圧入硬度と引張強度の比率のテスト結果は、キャッピングの発生傾向を示すインジケータとして使用することができる(図10)³⁴⁾。

Presster™がごく少量の原材料を用いて回転式高速打錠機を機械的にシミュレートできることは重要だ。打錠速度が錠剤の特性に与える影響³³⁾を図11に示す。

これらの実験は念のため、ICH Q8(R2)のガイダンスに従った適切な実験デザインを用いてPresster™で実施することが重要である(図12, 図13)。ただし、要因計画法だけを使用してこのような評価を行った場合は、パーコレーション閾値による影響が考慮されないということに留意すべきである。すなわち、錠剤特性に重大な影響

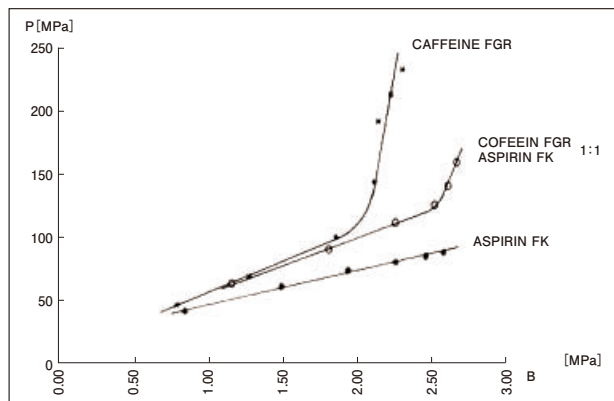


図10 “キャッピング発生傾向” “キャッピング”の問題を起こす可能性のある錠剤について、圧入硬度/引張強度の“比率”と打錠圧のピーク値との関係を示したグラフ

カフェインFGR, アセチルサリチル酸(アスピリンFK), およびそれらの1:1混合物について、より硬い錠剤を探索している³⁴⁾。 “比率”, すなわち直線の傾きが一定の場合はキャッピングは発生しない。引張強度は実際にキャッピングが発生する前の錠剤内の小さな亀裂にも敏感に反応するので、直線の傾きが変化している部分はキャッピングが発生する傾向が高いことを示している。この意味で圧入硬度は錠剤の《局的》な特性だが、《引張強さ》は錠剤の全体的な構造に依存するといえる。直接圧縮が可能なアスピリンFKにはキャッピングは発生していない³⁴⁾。

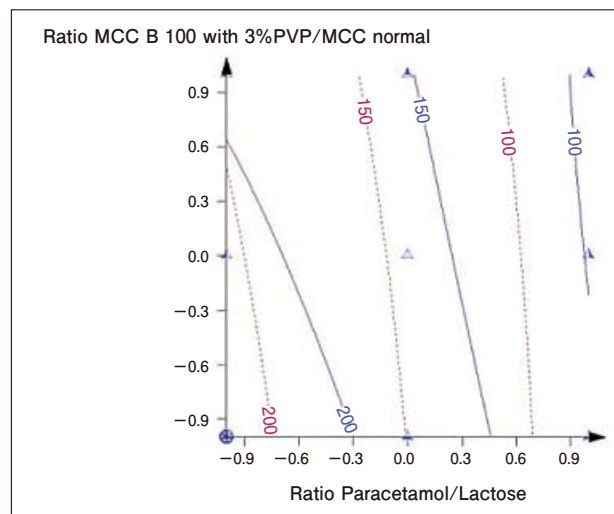


図11 ICH Q8(R2)に従った製剤のデザインスペースの設計・探索：打錠速度がパラセタモール錠剤の硬度[N]に与える影響³³⁾

ICH Q8(R2)に従った2次近似式を用いた応答局面法を適用しているため、応答局面が示すのは、常に最大点, 最小点あるいは鞍点のいずれかであることに留意する必要がある。そのため、このようなアプローチではパーコレーション閾値と考えられる“谷”を発見できない。しかし、打錠速度、つまり圧縮プロセスにおける圧縮停滞時間が硬度に影響を与えることは明らかである。圧縮停滞時間が短ければ、錠剤の硬度は低い(高速=[N]の赤線)。圧縮シミュレーターPresster™¹³⁾により、規準された変数と低速(青)および高速(赤)の打錠速度を用いて製造された錠剤はさまざまな結果を示した。

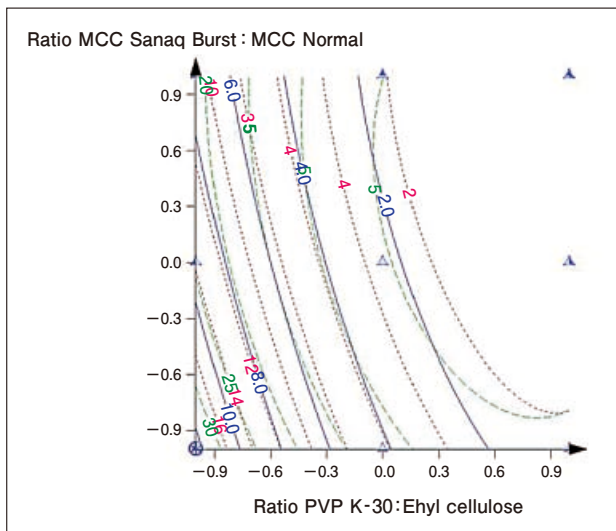


図12 ICH Q8 (R2) に従ったニフェジピンマトリクス徐放錠のデザインスペースの設計・探索³³⁾
*in vitro*溶出プロファイルのt40% (青), t60% (赤), t90% (緑)の結果。等高線は人工胃液中で薬物が40%, 60%, 90%の溶出した時間[h]線を表している。

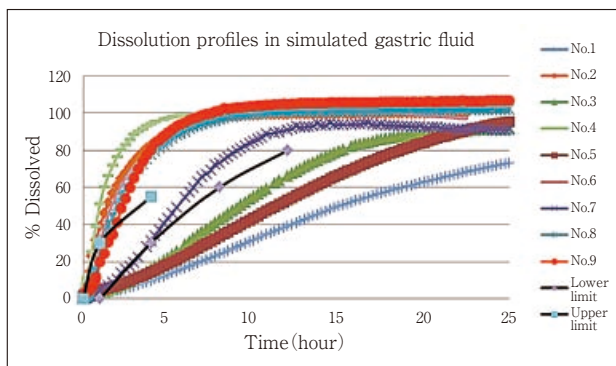


図13 9種類のニフェジピン80mgマトリクス徐放錠の*in vitro*溶出プロファイル
 ICH Q8 (R2)³³⁾に従った“製剤学的”薬物-添加剤スクリーニングプログラムのフレームワークでPressterTM圧縮装置を使用している。徐放性基剤として、エトセル、ニフェジピンの溶解剤には結晶セルロース(MCC), MCC Sanaq Rapidの第二世代製品であるMCC Sanaq Burst¹⁸⁾およびPVPを使用している。図にはニフェジピン60mg徐放性剤のUSP溶出規格の上限と下限が含まれている。

を与える可能性のあるパーコレーション閾値が存在するかどうかを確認することが重要となる^{6, 32)}。そのためには、パーコレーション閾値を検知でき、そのうえ試験量も減らすことができるF-CAD (Formulation-Computer Aided Design) ソフトウェアを使用することが重要である。

■参考文献

- 1) Mullard, A. : Nature Reviews Drug Discovery **10**, 82-85 (2011)
- 2) Innovation/Stagnation, Critical Path Opportunities Report and List, FDA 2006, Internet publication

- 3) 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.
- 4) Leuenberger, H., Lanz, M. : Pharmaceutical Powder Technology—from Art to Science : the challenge of FDA's PAT initiative. *Adv. Powder Technol.*, **16**, 1-36(2005)
- 5) Schreder, S., Research & Development driven pharmaceutical industry—How will the future look like?, SWISS PHARMA 34, Nr.3 (2012), 18-21, to be downloaded from www.ifip.ch : downloads SWISS PHARMA.
- 6) Bonny, J.D., Leuenberger, H. Matrix type controlled release systems II : Percolation effects in non swellable matrices, *Pharm. Acta Helv.*, **68**, 25-33(1993)
- 7) Luginbuehl, R., Leuenberger, H. : Use of percolation theory to interpret water uptake, disintegration time and intrinsic dissolution rate of tablets consisting of binary mixtures. *Pharm. Acta Helv.*, **69**, 127-134(1994)
- 8) Krausbauer, E., Puchkov, M., Leuenberger, H. : Rational estimation of the optimum amount of non-fibrous disintegrant applying percolation theory for binary fast disintegrating formulation. *J. Pharm. Sci.*, **97** (1), 529-541 (2008)
- 9) Leuenberger, H. : The application of percolation theory in powder technology. *Adv. Powder Technol.*, **10** (4), 323-353 (1999)
- 10) Leuenberger, H., Puchkov, M., Leu-Marseiler, R., Bonny, J.D., Leuenberger, M.N. : Application of percolation theory and fractal geometry to tablet compaction, in *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, 2nd edition, Celik, M., editor, Informa Healthcare, New York, London, 2011.
- 11) Von Orelli, J., Leuenberger, H. : Search for technological reasons to develop a capsule or tablet formulation with respect to wettability and dissolution. *Int. J. Pharm.*, **287**,

スマート&リーン・シックスシグマ製品開発へのパラダイムシフト

- 135-145(2004)
- 12) Von Orelli, J. : PhD thesis 2005, Search for technological reasons to develop a capsule or tablet formulation, Faculty of Science, to be downloaded Server University of Basel, see : http://edoc.unibas.ch/diss/DissB_7307
 - 13) Ruegger, CE and Celik, M. : Advanced compaction research equipment : Compaction simulators, in Pharmaceutical Powder Compaction Technology, 2nd edition, Celik, M., editor, Informa Healthcare, New York, London, 2011
 - 14) Leuenberger, H. : Scale-up of granulation processes with reference to process monitoring, Acta Pharmaceutica Technologica, **29** (1983) 274-280, to be downloaded from www.ifip.ch : "Articles download."
 - 15) Leuenberger, H. : Granulation, New Techniques, Pharm. Acta Helv. **57**, Nr.3 (1983) 72-82 to be downloaded from www.ifip.ch. "Articles download" .
 - 16) Leuenberger, H. : Scale-up and Process Robustness of Solid Dosage Forms, to be downloaded from www.ifip.ch : "Presentations"
 - 17) Leuenberger, H., Puchkov, M. : Continuous manufacturing of oral solid dosage forms, to be downloaded from www.ifip.ch : "Presentations"
 - 18) Leuenberger, H., Leuenberger, MN. : Puchkov, M. Right First Time : Computer-Aided Scale-up for manufacturing solid dosage forms with a shorter time to market. SWISS PHARMA 2010, **32** (7-8), 3-13, to be downloaded from www.ifip.ch : downloads SWISS PHARMA.
 - 19) Leuenberger, H., Leuenberger, MN. : Puchkov, M. Implementing virtual R & D reality in industry : *In silico* design and testing of solid dosage forms SWISS PHARMA 2009, **31** (7-8), 18-24, to be downloaded from www.ifip.ch : downloads SWISS PHARMA.
 - 20) Leuenberger, H., Leuenberger, MN., Puchkov M. : Virtual Scale-up of manufacturing solid dosage forms, chapter 17 in M. Levin (editor) Pharmaceutical Process Scale-up, 3rd edition, Informa Healthcare, New York, London, 2011.
 - 21) Dorr, B., Leuenberger, H. : Development of a quasi-continuous granulation line for granules . a concept to avoid scale-up problems in Pre-prints of the 1st European Symposium : Process Technology in Pharmaceutical and Nutritional Sciences (Editor : H.Leuenberger, Basel), ISBN 3-921590-55-8, PARTEC 98, Nurnberg, March 10-12, 1998, pp.247-256, to be downloaded from www.ifip.ch : "Articles download"
 - 22) Rehoric-Valer Farfan, L., Ganzheitliche systemische Qualitatsbetrachtung in der Produktion fester Arzneiformen : ein praxisorientiertes Vorgehensmodell anhand der Methoden Prozesssimulation und Multivariaten Datenanalyse, 2006, PhD thesis, University of Basel, Faculty of Science, to be down- Loaded : http://edoc.unibas.ch/diss/DissB_7646
 - 23) Sukowski, L. : NIR based process analytical technology : in-line residual moisture determination for a complete batch inspection of lyophilized end-products, 2009, PhD thesis, University of Basel, Faculty of Science, to be downloaded : http://edoc.unibas.ch/diss/DissB_6601
 - 24) Werani, J., Grunberg, M., Ober, Ch., Leuenberger, H. : Semicontinuous granulation-the process of choice for the production of pharmaceutical granules? *Powder Technology*, **140** (2004) 163-168. Special Issue : 1st International Workshop on Granulation, Sheffield, 14.1.-15.1.2003.
 - 25) Leuenberger, H. : Scale-up in the 4th dimension in the field of granulation and drying, Preprints, 7th International Symposium on Agglomeration, Albi, France, 2001, 375-384.
 - 26) Polymorphism in the Pharmaceutical Industry, R. Hilfiker ed., Wiley-VCH., Weinheim, ISBN. 3-527-31146-7 (2006)
 - 27) Leuenberger, H., Becher, W. : A Factorial Design for compatibility studies in pre- formulationpre -formulationpre -formulationpre -formulation work. *Pharm. Acta. Helv.*, **50**, 88-91 (1975) to be downloaded from www.ifip.ch : "Articles download" .
 - 28) Harrisson, P. : Practically implementing forced degradation studies for the drug product, Presentation held on 7th Annual Forced Degradation for Pharmaceuticals, Berlin, January 2013.
 - 29) Watermann, KC., et al. : Improved Protocol and Data Analysis for Accelerated Shelf-Life Estimations of Solid Dosage Forms, *Pharm. Res.*, **24**(4), 780-790(2007)
 - 30) Carella, AJ. : Accelerated Stability Assessment Program for packed Solid Dosage Forms (ASAP) , Presentation held on Midwestern Biopharmaceutical Statistics Workshop (MBCS) 2010.
 - 31) Leuenberger, H., Betz, G., Donsmark, MAS., Jones, D.M. : Scale-up in the field of granulation and Drying, in Pharmaceutical Process Scale-up, 3rd edition, Levin, M., editor, Informa Healthcare, New York, London, 2011
 - 32) Kimura, G. : 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) , Faculty of Science, University of Basel, 2012, to be downloaded from http://edoc.unibas.ch/diss/DissB_9886
 - 33) Maneerojpakdee, D., Saetung, K. : PhD students of the University of Mahidol, Bangkok, staying for a research stay (RGJ-PhD program grant) at the Academia/Industry Interface Lab c/o RPD Tool AG of the University of Basel, personal communication, see H. Leuenberger "Galenic Drug-Excipient Screening Program for the Development of Robust Six-sigma Quality Tablet Formulations, Presentation at Pharmatrans Sanaq Forum 2013, Basel, May 23/24, 2013, see <http://www.pharmatrans-sanaq.com/>, Scientific Forum 2013.
 - 34) Jetzer, W., Leuenberger, H., Zur Bestimmung der Deckeltendenz von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen, *Pharm. Acta Helv.*, **59**, 2-7 (1984) to be downloaded from www.ifip.ch : "Articles download" .

