

“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

後編

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 2 -

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.

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 (前号の続き)

(6) コンピューター支援によるスケールアップ

実際の単位操作のほとんどは、混合、造粒といったバッチプロセス、すなわち湿式造粒プロセス³¹⁾ およびその後の乾燥プロセスである。しかし、混合機、造粒機、および乾燥機にはそれぞれさまざまなタイプがあり、大きさが異なるだけでなく、熱容量や閉じ込め性、洗浄性、隠れた空間域などといった個々の特性も異なる。これで

は幾何学的、運動学的および動的な類似性に関するクライテリア^{14, 20)} を満たしてのスケールアップに必要なものが、実際にはまったくわからないことは明らかである。一方、FDAのバッチレコード保管要求のおかげで、小～中から非常に大きなバッチまでの特性とSOP(標準操作手順書)の多くのデータが存在している。これらのデータ²²⁾ は実際十分に利用されておらず、査察で必要なときにチェックできるようにしているだけで、いわば、データの墓場と化している。しかし実際には、このような重要情報の宝庫を利用することにより、小スケールおよび大スケールバッチの中間製品で同じ特性を達成するための“変換関数”を簡単に明確にすることができる。これにより、“コンピューター支援によるスケールアップ”実験を確立することが可能となる。このようなアプロー

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

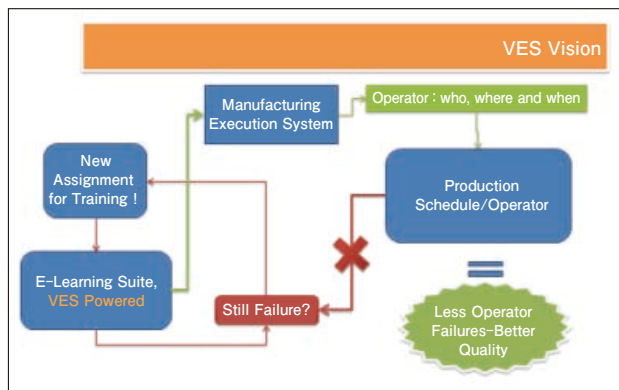


図14 コンピューター支援スケールアップおよび教育訓練目的に使用される装置の製造シミュレーター (VES) の略図 (スイスCINCAP LLC提供)

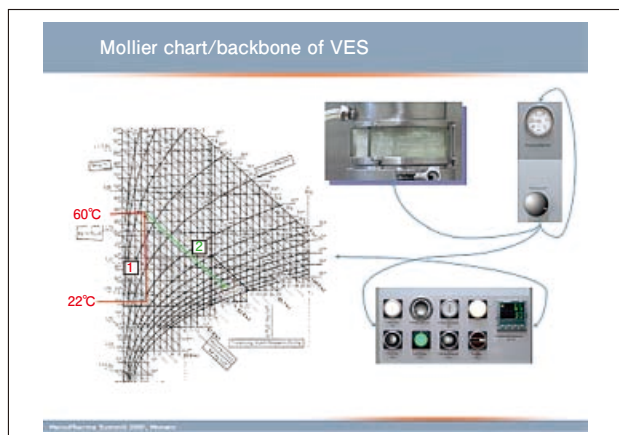


図15 流動造粒装置と乾燥装置のVESの基本となるモリエチャート (スイスCINCAP LLC提供)

中には、教育訓練目的にも使用できる特別な“装置の製造シミュレーター” (Virtual Equipment Simulator, VES) も含まれる^{18, 19)}。フライトシミュレーターは、パイロットの教育訓練には何年も前から使われている。図14はCINCAP VESシステムを図示している。このようなVESによって、小スケールと大スケール装置の間をつなぐ変換関数を計算するには、科学的なバックボーンがなければならぬことは明らかである (図15)。打錠のような連続式プロセス (前号第4章 (5) を参照) や湿式造粒プロセス (造粒) の場合には動的平衡状態¹⁷⁾ のような別のクライテリアを、半連続式プロセス²⁵⁾ の場合には幾何学的同一配置の時間依存的スケールアップの問題を考慮する必要がある。VESは、装置の製造会社にとっても装置を改善する優れたツールとなるということを認識することが重要である¹⁸⁾。

5. 商用を見据えた迅速なプロトタイプ錠剤設計に必須なF-CAD

われわれの目標は第I相の段階から最適化されたシックスシグマの品質を備えた、最終商用製剤とあまり変わらないプロトタイプ錠剤を用いて原薬のテストを行うことである。製剤は1つの薬物送達システムであり、航空機が乗客を輸送するように薬物分子を作用部位まで輸送する輸送媒体に例えることができる。しかし、自動車産業や航空機産業と製薬産業との間には大きな違いがある。今日、新しい車や航空機の最初のプロトタイプは、完全に*in silico*で設計しテストすることができるからだ。このため、錠剤のような固形製剤を設計できる優れたソフトウェアを開発することが必要となる。このソフトウェアはパーコレーション理論による影響も考慮できるもの、すなわち、製剤に含まれる原料 (原薬、機能性添加剤) の圧縮粉体層のパーコレーション閾値を発見できるものがある必要がある。CINCAP GmbHにより開発されたF-CAD (コンピューター支援製剤設計) ソフトウェアは原薬の溶出プロファイルを計算し¹⁸⁾、錠剤の崩壊時間を推定できることがわかっている^{19, 32, 48)}。F-CADは即放性および/あるいは徐放性製剤の設計³⁵⁾、およびパーコレーション閾値の発見に使用することができる。

F-CADの機能を利用することにより、自動車産業や航空機産業で使われているものと同じワークフロー (前号の図4：“最初から適切な製品設計 (Right, First Time)” というコンセプトワークフローを参照) を適用することが可能となる。これにより、創薬の初期段階において製剤のデザインスペースを探索し、ICH Q8 (R2) の要件を満たすことができる。第I相における最初の臨床試験のために、シックスシグマ品質を備えたプロトタイプ錠を設計することさえ可能となる。これにより、次の臨床試験において、製剤のデザインスペース内で最終の最適化に役立つ重要なデータを獲得することができ、初期の簡易製剤と最終商用製剤との間の生物学的同等性試験や製剤自体を大きく変更する必要がなくなる。

(1) 薬物送達システムとしての製剤の*in silico*設計に最適な原料の選択

製剤設計に使用される機能性添加剤、すなわち固形製剤は注意深く選択する必要がある。機能性添加剤が原薬

との化学的配合性に優れている必要があることは明白であり、広く認識されている。最適な機能性添加剤を選択するための体系的な“製剤学的”薬物-添加剤のスクリーニングプログラムは、いまだ標準的なアプローチとなっていないことには興味を持たれる。本論文の著者グループは、薬物送達システムである製剤の*in silico*設計のための最適な原料を、**化学的薬物-添加剤配合性試験および製剤学的薬物-賦形剤スクリーニングプログラム**に基づいて選択することを提案する。

(2) 用量範囲の設定と薬物送達システムである製剤の*in silico*設計のための適切な溶解曲線を選択

原薬、その効能、薬力学および薬物動態学的プロファイルに応じて、即放性製剤および/あるいは放出制御製剤の設計がなされる必要がある。F-CAD(コンピューター支援製剤設計)は、どちらのタイプも問題なく設計することができる。ここで注目すべきことは、*in silico*溶出速度はセルラ・オートマタを用いた第一法則によるアプローチに基づき計算されるということである。これは、“In-house”のデータ、知識、および経験の収集に基づいて計算される従来のどの“エキスパートシステム”ともまったく異なるものである。F-CADアプローチとエキスパートシステムとの主な相違点は、F-CADが計算原理を使用しているということだ。これはセルラ・オートマタに基づくアルゴリズムを利用すれば、物理的実験(例えば、粉体混合物の圧縮や溶出試験)をコンピュータメモリのなかで、つまりバーチャルに実施できるということを意味している。この意味で、CADベースのアプローチは実際の試験をバーチャルリアリティー化し、貴重な原料や時間を費やすことなく試験を実施しようとする試みだということがわかる。このようなアプローチは蓄積された経験ではなく、開発プロセスを進めるための真の専門家を必要とする。一般的にいうと、製剤研究開発の標準的なアプローチには変わりはないが、試験が専門家による計画に基づき“バーチャル試験室”で実施することができるようになる。

薬物治療の副作用は多くの場合、個々の患者の薬物の血漿中濃度が上昇することにより発生するという事実からすると、最初の臨床試験の開始時から即放錠と徐放錠を設計することが有用となる可能性がある。

第I相については、原薬のパーコレーション閾値の上下の範囲をカバーする、原薬含有量を低・中・高に設定

した錠剤を開始時から設計することが重要である。錠剤の大きさも選んでおくべきだが、用量範囲の設定のために原薬量を増やすことが必要になる場合に対応できるように、後で錠剤のサイズを変更できる余地を残しておく。F-CADが提示する製剤では、バリデーション目的のため必要とされる試験室での実験はごくわずかなので、初期開発段階で多額の費用を費やしてしまう心配はない。このようにあらかじめ最適化された商用を見据えた製剤を使用するので、後の工業化段階の非クリティカルパスにおいてどれほど意味深く価値ある情報を取得できるかは、いうまでもないことである。

(3) 錠剤の形 (Tablet Designer)

F-CADには設計したい錠剤の形と体積を設計するためのモジュールがある(図16)。初期の探索的段階では単純な形状の錠剤とするのが適切である。しかし、マーケティング上の理由などにより、より洗練された、あるいは特殊な形状が望まれる場合は、錠剤の形状を変更することにより溶出速度にどんな影響が出るかを*in silico*で調べるのが合理的である^{18, 19, 35)}。この手順は、後の*in silico*単位操作でバーチャルな*in silico*錠剤を作成するために重要な作業である^{32, 35)}。ここでは原薬と添加剤の真密度が必要となる。薬物溶出プロファイルに錠剤の細孔が与える影響を*in silico*で調べ、錠剤の細孔率を決定することが重要である。

(4) F-CADによる計算

*in silico*錠剤の作成のためには、直接打錠、粉体粒子サイズの拡大(造粒)、崩壊剤や滑沢剤の添加などといった試験室での実験に該当する単位操作が必要である。詳細はF-CAD教育訓練モジュールに含まれており、これ

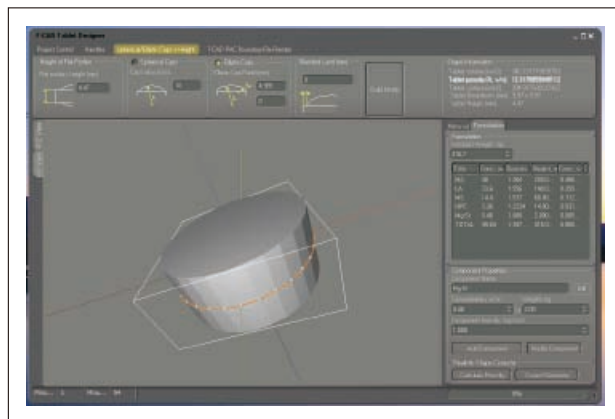


図16 Tablet designer(スクリーンショット)³²⁾

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

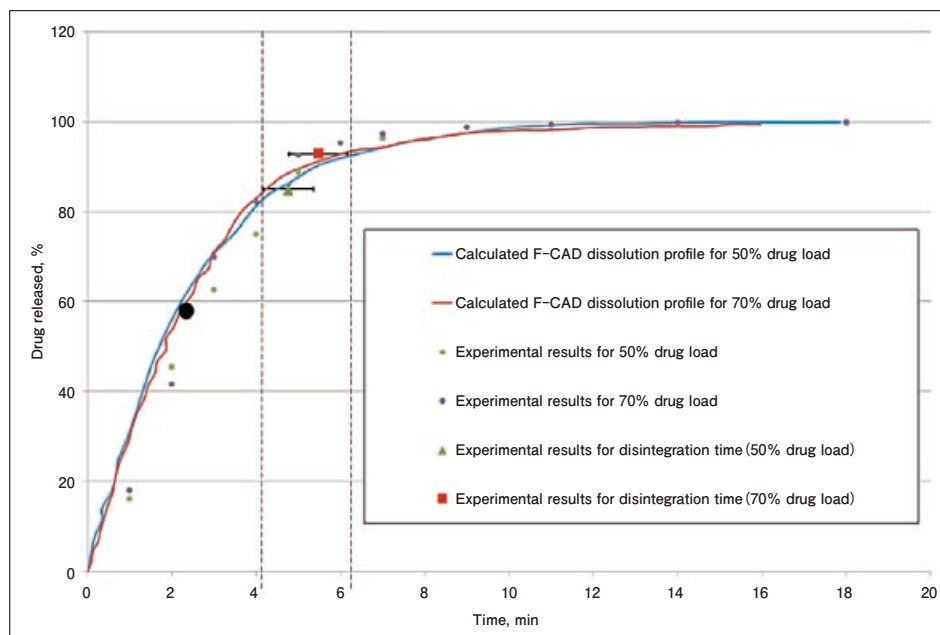


図17 水分子が錠剤の中心に到達するまでの経過時間●と崩壊時間の実測値およびF-CADで計算した薬物溶出プロファイル^{18, 36)}

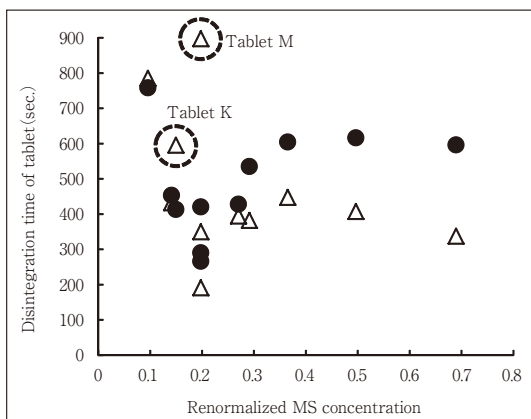


図18 パーコレーション閾値周辺のF-CADで計算した水分子が錠剤の中心に到達するまでの経過時間△と崩壊時間の実測値●³²⁾

ら*in silico*単位操作の適用については、文献³⁵⁾に概要が掲載されている。例えば“*in silico*圧縮”は、白内の閉じ込められた空間に充填された粒子とその隣の粒子が元の粒子から変形するまで成長させることによる、一種の“時間逆転”プロセスに基づいている³²⁾。

F-CADの主な利点は、即放性および／あるいは徐放性の錠剤の溶出プロファイルを一から計算できる^{18, 19, 35)}ところにある。典型的な例を図17に示す。

非常に水溶性の低い原薬については、品質の重要な特性として錠剤の崩壊時間が用いられる。崩壊時間は使用される装置(ディスクの有無)に左右されるため、F-CAD

では計算することができない。ただし、水分子が錠剤の中心に達するまでの経過時間(t_e)が、崩壊時間とある程度相関すると仮定することは可能である(図18)。このことを最適化できるかについては、さらなる研究が必要である。しかし、最も重要なF-CADの能力はパーコレーション閾値を発見する機能である(図18)。この能力は医薬品開発の初期段階において、製剤のデザインスペースを探索するICH Q8 (R2) との関係において大いに注目を集めている。

6. 業務改善とコスト削減をもたらす3つの“M”の優位性

Nicolas Hayek氏率いるスイスSWATCHグループのSwiss Watch Industryは、スイスのGDPに大きく寄与する突出した業績を誇る優れたショーケースであるが、これは3つの“M”のディメンションでの優位性、すなわち、無駄のないスマートな経営(Management)、ロボット技術を多用した製造(Manufacturing)、そして最後に重要な販売(Marketing)という3つのMにおける突出した優位性に負うものである。

実際、医薬品開発はリーン・シックスシグマであるだけでは不十分であり、同時にスマートでなければならない。目標のシックスシグマ品質をスマートな方法で達成

するためには、経営陣が優先順位について正しい判断を下すことが重要である。

同時に、コスト削減を行うためには、コストのかさむ試験室での作業をできるだけ減らすことが必要である。そのため、3M (Management, Manufacturing, Marketing) における突出した優位性がたいへん重要となる。

(1) ポイントNo.1：経営 (Management) における優位性

試験室での実験を *in silico* による設計とテストに置き換え、“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を導入することは、自動車産業や航空機産業では最新のベストプラクティスとなっている。この“最初から適切な製品設計 (Right, First Time)” コンセプトの導入は、既存のワークフローの数多くの作業現場に影響する大きなパラダイムシフトを必要とする。すなわち、研究開発および製造部門では、伝達性とスマートな経営決定を改善する組織再編が全体的な導入の最優先事項となる。これにより大幅な作業の削減が期待される。

航空機産業⁴⁰⁾では簡単にまとめると、以下のような削減が報告されている。

物理的プロトタイプ作成作業の消滅による、3,000を越す組立作業の削減、技術変更要求の90%削減(6,000から600へ)、技術変更要求のサイクル時間の50%削減、原

材料再作業の90%削減、胴体の組立許容誤差の50%低減。

実際、少なくともこれに匹敵する、あるいはより大きな削減が製薬産業でも見込まれ、特に、F-CADが単独での問題解決法としてではなく、“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の流れのなかで全体的なアプローチとして使用される場合には、大きな成果が期待される^{18, 19, 41)}。最も重要なのは、ICH Q8 (R2) に従った製剤設計のデザインスペースの *in silico* 探索にF-CADを利用できることである。なぜなら、適切な薬物放出プロファイルを求めて、“限りのない” 数の製剤を *in silico* でテストすることができるからである (図19)⁴³⁾。

図19は、簡易製剤であるカプセル製剤から最終商用錠剤に変更する従来のワークフローの一部として、*in silico* 製剤のデザインスペースの探索を実施している。規制上の問題により製剤の大きな変更は許されないため、このような実施方法ではF-CADの可能性を真に発揮させることはできないということに留意することが重要である。このような類の“限定的”な問題解決法は、過去、簡易製剤の溶出プロファイルと一致しなかった場合や生物学的同等性試験で非同等となった場合に、既存する錠剤の弱点を修正する一種の“修復措置”として行われてきた。これでは、“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の全体的な導入がないため、大幅な削減は実現しない。

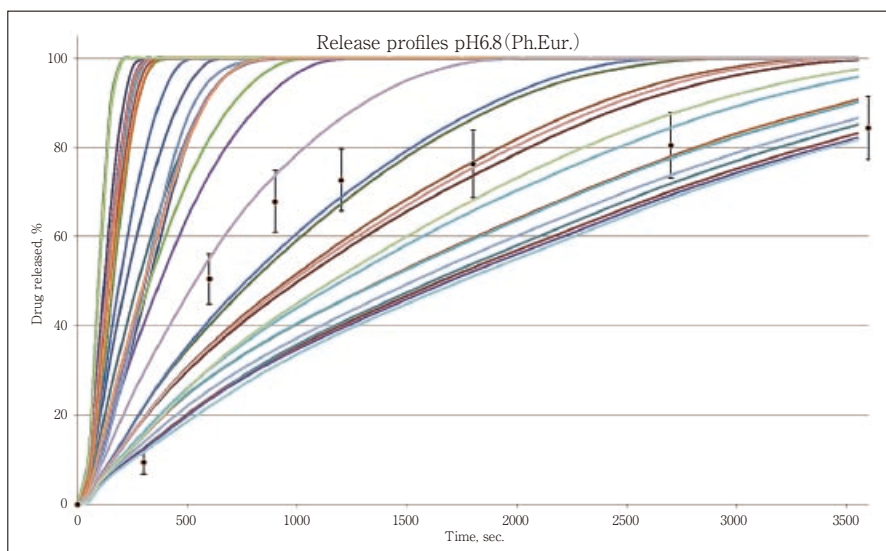


図19 ICH Q8 (R2) に従ってF-CADで探索した *in silico* 製剤デザインスペース

リン酸緩衝液pH6.8における錠剤35個の溶出プロファイル調べている。誤差範囲を示す棒のついた点は簡易製剤であるカプセル剤の *in vitro* 溶出プロファイルを示しており⁴³⁾、生物学的同等性試験において最終製剤である錠剤との比較に利用される (簡易製剤としてカプセル剤を用いた従来のワークフロー)

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

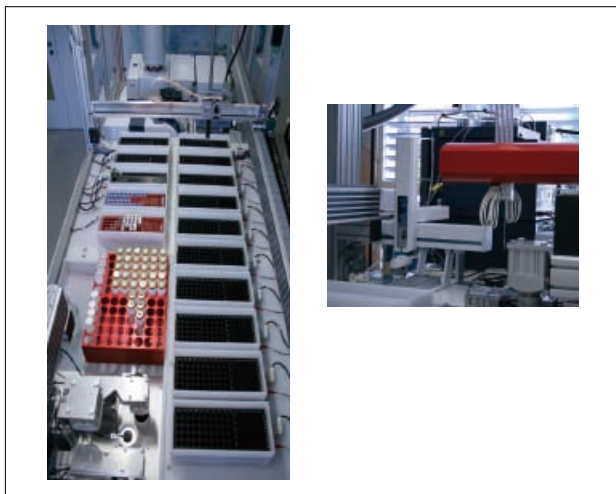


図20 RPD TOOL AGが開発した6m×2.5mのロボット化された第二世代自動安定性試験設備(スイスRPD TOOL提供)

(2) ポイントNo.2：製造 (Manufacturing) における優位性

重要なのは、コストのかさむ人手による作業の代わりに専用のロボット技術設備を使用することにより、かなりのコスト削減が実現できるということである。この点で、Swiss Watch Industryは一流の腕時計を手ごろな価格で製造するため、なるべく多くの人的作業を置き換えた優れた例となっている。

人件費が高い国々では、ロボットの利用によるコスト削減は必要不可欠である。FDAのクオリティ・バイ・デザイン(QbD)およびPATイニシアチブは、インライン、オンラインおよびアットラインのインプロセス制御^{23, 42)}と、一定程度のロボット技術の利用を推奨している。しかし、研究開発部門、特に原薬物性の判定や薬物-添加剤配合性試験、固形製剤の加速安定性試験⁴⁴⁾などといったプレフォーミュレーション研究の分野では、ロボット技術利用について、まだ改善の余地がある。AstraZeneca社はRPD TOOL AGの自動化設備(図20)を使用して、加速安定性試験⁴⁵⁾の分野でかなりのコスト削減を達成した。

(3) ポイントNo.3：販売 (Marketing) における優位性

最後に、“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より、上市までの期間が短縮されることを認識することが重要である。これは臨床の最初の相から堅牢かつ市販可能な錠剤を利用することができ、それを改良するだけで新しい薬の効能

を最大限発揮させることができるという事実によっている。このようなアプローチは、よく売れる優れた医薬品を生み出すことにつながる。このような“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の利点は、ブロックバスター製品の場合には特に重要である。上市までの期間が短縮されると、1日あたり100万ドル以上の利益につながる可能性がある。

7. 結論および展望

(1) “最初から適切な製品設計(Right, First Time)” ワークフローの導入

ワークフロー導入の最初のステップは、できれば企業内部の、あるいは外部の専門家を集めて作業グループを設立し、既存のワークフローと“最初から適切な製品設計(Right, First Time)” ワークフローとを分析し比較することである。企業によって状況が異なるため、実施可能なシナリオも異なり、これを検討する必要がある。

“最初から適切な製品設計(Right, First Time)” ワークフローの全体的コンセプトを導入するための投資額は、シナリオによって異なる。

A) 簡易製剤をF-CADで最適化された錠剤に置き換えるというシナリオは、わずかな投資で済む、必要最小限のシナリオである。

シナリオAが推奨されるのは、企業にスケールアップについての問題がなく、研究開発部門の試験室作業の自動化比率がすでに高い場合である。シナリオAでは理想的には製造プロセスも自動化されているのがよい。シナリオAでは、ほとんどコストをかけることなく第I相で即放性および徐放性の錠剤を用意できるため、ケーススタディーなどによって以下のような方法を検討し、利益を数量化することができる。例えば、即放性と徐放性の2つの製剤で3つの含量違い製剤を用量範囲の算定だけでなく、差別化する試験に使用することができる。ただし、このような臨床初期段階における追加投資は、試験製剤がすでにシックスシグマ品質を備えているということ、すなわち、臨床データの変動性を簡易製剤の品質の低さに帰されることはないという前提でもって数量化される。一方、前臨床終期での化合物の数は臨床第I相終期での数より多く、これらが他の理由で開発中止となることにより追加コストを発生させる可能性があるということに留意しなければならない。第I相において追加試

験が計画されない場合は追加コストが低く、教育訓練活動を含むソフトウェアライセンスコスト、“製剤学的”薬物-賦形剤スクリーニングプログラム、および化学的薬物-添加剤プログラムのコストを反映したものとなる。市販用に最適化された製剤を第I相の初期段階から確実に使用できることから、投資収益率は非常に高い。

B) シナリオBはシナリオAに加えて、自動化された物理化学的スクリーニングプログラムを使用し、研究開発分野でのロボット技術利用増加のための投資を行う。製薬企業における分析スクリーニングテストの自動化に必要なハードウェアの償却期間は1~2年と報告されている。

C) シナリオCはシナリオAに加えて、コンピューター支援スケールアッププロセスへの投資を行う。このシナリオCでは製造部門の既存のハードウェアの変更は必要ない。バッチレコードデータをもっと活用し、VESに投資することが必要である。VESの利用は関係者の継続的な教育と人的訓練を容易にする。

D) シナリオDはシナリオAに加えて、研究開発部門と製造部門に小~大規模スケールのバッチを製造する同一のハードウェア、例えば半連続式造粒および乾燥ラインを導入する。この投資は将来のスケールアップの問題を

回避し、短期間での償却につながる。

最後に、F-CADは“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のバックボーンであるということを確認しておくことが重要である。F-CADの利用により、製薬産業に関わる部門、すなわち、研究開発、製造から承認申請までの部門のすべての責任者は、規制当局への文書提出前に慎重に試験結果を確認することができる。臨床のすべての相において製剤のシックスシグマ品質が保たれることにより、製剤の変動性が抑えられ、大幅なコスト削減と上市までの期間短縮につながる。一方、F-CADはFDA, EMEA, Swissmedicといった規制当局にとっても便利なツールである。提出された文書の技術データの内部的整合性をF-CADにより確認し、承認プロセスの迅速化に役立てることができるからだ。

(2) 総論および展望

前号の図1に示したような新薬開発コストの上昇傾向を反転させるためには、現在のワークフローからのパラダイムシフトが不可避である。今とるべき最も重要な対応は、自動車産業や航空機産業でベストプラクティスとして知られているワークフロー、つまり、輸送機関の最

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

初のプロトタイプを完全に*in silico*で設計しテストするというワークフローを導入することである。これにより、コストがかかり製剤の品質を危うくしかねない“工業化”というクリティカルパスを、なだらかな道へと変えることができる。理解の深まりとコンピューター支援スケールアップの利用は、シックスシグマ品質の達成を可能とするはずである。F-CADおよびコンピューター支援によるスケールアップ^{20, 46)}についての執筆依頼の数からすると、製薬業界の認識は高まっているように見える。さらに、認識しておくべきことは、F-CADを利用することにより、製薬業界だけでなくFDA, EMEA, Swissmedicといった規制当局も、提出されたデータの整合性を検証し確認することができるということである。

F-CADソフトウェアは、ICH Q8(R2)に従って製剤のデザインスペースの探索を考慮しつつ新薬の固形製剤の設計・開発を実施する、試験室での実験に取って代わるツールの1つであると結論付けられる。新薬の開発と最終的な申請にかかるコストが上昇を続けるなか、製薬業界はより多くのソフトウェアツールを使用して新薬開発を迅速化しようとし始めている。このようなアプローチ自体は新しいものではなく、自動車産業では“クオリティ・バイ・デザイン”の方針を掲げたトヨタを先駆者とし、すでに導入し成功を収めている⁴⁷⁾。今日では自動車産業だけでなく航空機産業でも導入されており、Boeing777やAirbus380は最初に*in silico*で製造されテストされた航空機である。このようなアプローチはベストプラクティスと考えられている。トヨタはこの分野の先駆者として、トップに到達することはトップに居続けることよりもどうやらやさしいようだということを示した。

文献³²⁾の研究は、崩壊予測時間の*in silico*計算にF-CAD(コンピューター支援製剤設計)を使用している。F-CADはこれまで、錠剤の溶出プロファイルの予測に利用されて大きな成果をあげてきた^{18, 19, 35, 36)}。水分子が錠剤の中心に到達するまでの“経過時間”をF-CADで計算することができ、これが正確に計測した崩壊時間の代わりに使えることになる。

臨界濃度を探るための最良の実験デザインを選択するという観点からは、パーコレーション理論を考慮することが強く推奨される。これにより、とりわけ実験範囲を狭めることができる。メフェナム酸錠の崩壊時間のシミュレーションには、セルラ・オートマタ(CA)のアルゴリズムを基本とするF-CADのDissolution Simulation(DS)モ

ジュールが使用されてきた。錠剤の崩壊時間の実測値は、水が錠剤の幾何学的中心に到達するまでの計算された時間と同じぐらいになる。一般的に、これら特定の時間の計算に関し、特に問題は見つかっていない。崩壊時間は、特に低水溶性の薬物にとって重要な特性である。崩壊試験により、多くの場合、第I相やPOC(Proof of Concept)前の第II相といった初期段階において、即放性錠剤の設計・プロセス開発のための溶出試験の数を減らすことができる³²⁾。

重要な錠剤特性に大きな変化をもたらすパーコレーション閾値周辺の“危険な谷”は、応答曲面法だけでは発見できない場合がある³²⁾。このような従来の試験室での実験による製剤のデザインスペースの探索は実現が著しく困難で、莫大なコストがかかることは明らかである。この点でF-CADの利用は新しい研究方法、すなわち、Stephen Wolfram氏(プリンストン大学)の言葉を借りれば、“A New Kind of Science(新種の科学)”³⁷⁾を切り拓くものといえよう。Stephen Wolfram氏は自らの著書“A New Kind of Science”³⁷⁾のなかで、薬物の放出やデンプンの膨張などの原因となる水分子の拡散方程式のような偏微分方程式の代わりに、「CA」を使用することについても述べている。ここにおいて重要なのは、3次元での自然な拡散プロセスを模した“CAルール”を理解することである。従来の科学は必要な境界条件とともに、数学、幾何学、より高度な分析、複雑な計算、微分・積分方程式といった従来のツールを使用して、自然界などで発生している現象を説明しようとする。このような従来の数学的ツールの使用は問題の複雑性に依りて、非常に困難な課題をもたらす場合があり、その問題を数学的に解決するには多大なコンピューター作業が必要である。興味深いことにCAの使用は、一からの、すなわち“第一原則”アプローチを提供する。このアプローチは錠剤の形、体積、細孔、粒子径、さまざまなタイプの微粒子(原薬、機能性添加剤)の分布などの“境界条件”を“自動的に”計算してくれる。

文献⁴⁸⁾の研究結果は、パーコレーション閾値の発見にはパーコレーション理論の適用が必須であることを示している。選択された製剤の堅牢さに関する情報を得るには、崩壊時間のような重要な錠剤特性について、パーコレーション閾値周辺の応答曲面を把握することが重要である。この意味でわれわれは、パーコレーション閾値を発見するためのパーコレーション理論の適用とF-CAD

の使用は、製剤のデザインスペースを探索するICH Q8 (R2)のガイドラインの必須部分とすべきではないかとの質問を投げかけなければならない⁴⁸⁾。工業化プロセスの改善、およびクリティカルハードルの克服が可能であることを明確に示す例はいくつも存在している。しかし、ここで重要なのは実際に行動を起こすことだ。すなわち、1) FDA, EMEA, Swissmedicといった規制当局は、率先してこの分野における明確なガイダンスを示し、製薬業界とともに問題解決手法を開発すべきである。2) 薬学部を卒業した人が製薬会社で製剤の工業化プロセスの問題に取り組めるよう大学の教育カリキュラムを変更する必要がある。そのためのカリキュラムは、製剤の工業化を専攻するための基礎として、生物学、化学、数学、および物理学に関する高度な教育で構成すべきである。加えてカリキュラムには、より高度な数学分析、材料科学、化学工学、製薬工学、機械工学、設備工学、スケールアップ理論とその適用、モデリングとシミュレーションのための計算科学、パーコレーション理論も含めるべきである。修士論文には少なくとも6カ月～1年の業界経験を必須とする。カリキュラムと学位はFDA, EMEA, Swissmedicなどの適切な団体がそれぞれ検証し、認定を下すものとする。本論文の筆頭著者は当初、バーゼル大学製剤学教

室の代表として、製薬業界の支援によりInternational PhD Program in Pharmaceutical Technology (製剤学国際PhDプログラム)を立ち上げる計画だった。筆頭著者のPhD卒業生の95%以上が製薬業界で働いているという統計結果も、この計画を後押しした。しかし、この計画は後に中止となった。製薬企業の経営者らが、「大学を出た若い人たちは非常に保守的な既存の企業文化、つまりFDA, EMEA, Swissmedicの同意を必要とする急激な変化を許さない企業文化に、ごく短期間のうちに取り込まれてしまう」と愚痴をこぼすのを聞いたためだ。これに対処する方法としては、FDAが認定する国際PhDプログラムというのが妥当と思われる。FDA, EMEA, Swissmedicといったそれぞれの規制当局による主導が必須であることは明白である。

今のところ、RPD TOOL AGの“ライト・ファーストタイム”産学共同研究所が、世界中の全大学から優れたPhD学生あるいはポストドクターの最低6カ月の研究滞在を受け入れ、F-CADに基づくライト・ファーストタイムアプローチおよび前述のプレフォーミュレーション研究の教育訓練を行うことを表明している。この産学共同研究所は研究休暇を利用して研究し合い、世界中の研究者にも門戸を開いている。申込書はeメールを筆頭

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

著者に送付していただきたい。PhDあるいはポストドクターの申込については、限られた人数しか受け入れられないこと、および、スイスのRPD TOOL AGにあるライト・ファーストタイム産学共同研究所での滞在と教育を経済的にサポートする奨学金を申込者本人で探さなければならぬことを了解していただきたい。

大きなバッチサイズ用の設備を使用したスケールアップと教育訓練についていえば、失敗したときに甚大な損害をもたらす飛行機のパイロットだけが最初にシミュレーターを使って教育訓練を受けるというのは驚くべきことである。高価な薬物を使った大きなバッチサイズの場合、バッチの品質は“最初から適切な製品設計(Right, First Time)”でなければならない。特定の設備について、既存の製剤の“バッチ”レコードから“スケールアップ”変換関数を入手することはあまり難しいことではないはずである。これにより、人員を教育訓練するための“装置の製造シミュレーター”^{38, 39)}を容易に設計することができるだろう。加えて、スケールアップ作業も簡単になるはずである。

Stephen Wolfram氏の“A New Kind of Science”³⁷⁾は、生命科学特有の方法を用いて数学一般と生物情報学に革命を起こす著書であり、大いに注目すべきである。特に生物情報学は製薬業界にとって大きな関心の的である。ここで重要な点は、Wolfram理論のアルゴリズム(CAルール)により、非常に複雑な境界条件を計算できるという事実にある。これにより、錠剤(図16)とは形の異なる、より複雑な肺などの境界条件の設計が容易になり、人体組織の実際の機能をシミュレートすることにより問題解決法の発見が容易になる。これにより、将来の展望としては、特定の人体組織に対する特定の薬物の効果を*in silico*でシミュレートすることが可能になるかもしれない。

最後に、FDAへの感謝を忘れてはならない。FDAは法の執行機関たることだけを目的とするのではなく、規制対象科学の8つの優先分野における戦略的計画を支援することにより、科学と最先端技術を積極的に促進している。このうち3つ目の優先分野は、製品の製造と品質に焦点をあてている⁴⁹⁾。本論文の著者らは、以上のような“最初から適切な製品設計(Right, First Time)”ワークフローとコンセプトが、製品の上市までの期間を最大12年から6年まで削減するものと信じている。

■Acknowledgements

The corresponding author wants to acknowledge the support of the following personalities and institutions, which lead to a continuous and sustainable development of the Institute of Pharmacy at the University of Basel during his professional time as chairman of the Institute : Federal Councillor Ruth Dreifus ; Prof. Gian-Reto Plattner, Senator of the Swiss Federation and Vice Rector Research of the University of Basel ; Prof. Hans-Rudolf Striebel, Councillor of the Canton of Basel-Stadt ; Dr. Peter Schmid, Councillor of the Canton Basel-Country ; Prof. Jakob Nuesch, President of the Federal Institute of Technology of Zurich (ETH) ; Prof. Jean-Claude Badoux, President of ETH Lausanne and President of the Swiss Academy of Engineering Sciences (SATW) ; Prof. Ambros P. Speiser and Willi Roos, Presidents of SATW ; Dr. Daniel Vasella, President of Novartis ; Dr. Fritz Gerber and Dr. Franz Humer, Presidents of Roche, Prof. Tadeus Reichstein, Nobel Laureate and former Head of the Institute of Pharmacy at the University of Basel and his former PhD students.

Special thanks own my former PhD students in the field of Pharmaceutical Technology for their excellent scientific work, most of them occupying today positions in the pharmaceutical industry. The University of Basel is acknowledged for the construction of the Pharmacenter, providing the necessary laboratory space. The National Science Foundation is acknowledged for Federal Funding. Novartis, Roche and Pfizer (during the time of Dr. Jurgen Werani as CEO of Pfizer Germany), and the GLATT group as well as many SMEs of the Swiss Pharmaceutical Industry for Private Funding. The Department of Pharmaceutical Sciences acknowledges the support by GSIA (Swiss Society of Industrial Pharmacists), pharmaSuisse (Swiss Association of Pharmacists) and SGPhW (Swiss Society of Pharmaceutical Sciences). Last, but not least, special thanks to Helen Winkle and Dr. Ajaz Hussain [4], FDA, visiting the Research Facilities of the Institute of Pharmaceutical Technology at the University of Basel, having been an important event for the University. As professor emeritus and head of the Institute for Innovation in Industrial Pharmacy, IFIIP GmbH, the corresponding author thanks the partner institutions CINCAP and RPD Tool for the excellent collaboration and the following personalities for fruitful discussions : Dr. Jurg Meier, former CEO Novartis Japan ; Dr. Ruedi E. Wager and Dr. Jurgen Werani.

■参考文献

- 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.ifiip.ch : “Articles download.”
- 15) Leuenberger, H., Granulation, New Techniques, *Pharm. Acta Helv.* 57, Nr.3(1983) 72-82 to be downloaded from www.ifiip.ch. “Articles download”.
- 16) Leuenberger, H. Scale-up and Process Robustness of Solid Dosage Forms, to be downloaded from www.ifiip.ch : “Presentations”
- 17) Leuenberger, H., Puchkov, M., Continuous manufacturing of oral solid dosage forms, to be downloaded from www.ifiip.ch : “Presentations”
- 18) Leuenberger, H. ; Leuenberger, M. N. ; 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.ifiip.ch : downloads SWISS PHARMA.
- 19) Leuenberger, H. ; Leuenberger, M.N. ; 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.ifiip.ch.

- ch : downloads SWISS PHARMA.
- 20) Leuenberger, H., Leuenberger, M.N., 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.ifiiip.ch : "Articles download"
 - 22) Rehoric-Valer Farfan, L., Ganzheitliche systemische Qualitätsbetrachtung 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](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](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-formulation pre-formulation work. *Pharm. Acta. Helv.*, **50**, 88-91 (1975) to be downloaded from www.ifiiip.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, K.C. 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, A.J. Accelerated Stability Assessment Program for packed Solid Dosage Forms (ASAP), Presentation held on Midwestern Biopharmaceutical Statistics Workshop (MBSC) 2010.
 - 31) Leuenberger H., Betz, G. Donsmark, M.A.S., 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](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/](http://www.pharmatrans-sanaq.com/), Scientific Forum 2013.
 - 34) Jetzer, W., Leuenberger, H., Zur Bestimmung der Deckeltendenz von pharmazeutischen Wirk- und Hilfsstoffen, *Pharm. Acta Helvm.*, **59**, 2-7 (1984) to be downloaded from www.ifiiip.ch : "Articles download".
 - 35) Puchkov, M., Leuenberger, H., Computer-Aided Design of Pharmaceutical Formulations, F-CAD software and a mathematical concept. *Glatt Times*, Nr. 31 (2011), 2-6. to be downloaded from www.ifiiip.ch : "Articles download".
 - 36) Krausbauer, E., "Contributions to a science based expert system", PhD thesis, University of Basel, Faculty of Science, 2009, to be downloaded from [http : //edoc.unibas.ch/diss/DissB_8879](http://edoc.unibas.ch/diss/DissB_8879).
 - 37) Wolfram, S. A New Kind of Science, Champaign, IL, Wolfram Media, 2002, ISBN 1-57955-008-8
 - 38) Puchkov, M., Leuenberger, H., Virtual Equipment Simulators, VES, Virtual training tools-a video game or more? to be downloaded from www.ifiiip.ch : "Presentations download".
 - 39) Puchkov, M. Leuenberger, H. Virtual Equipment Simulators (VES) in Pharmaceutical production-a novel tool for continuous education and personnel training, to be downloaded from www.ifiiip.ch "presentations download".
 - 40) [http : //www.cds.caltech.edu/conferences/1997/vecs/tutorial/Examples/Cases/777.htm](http://www.cds.caltech.edu/conferences/1997/vecs/tutorial/Examples/Cases/777.htm)
 - 41) Puchkov, M., Leuenberger, H. F-CAD, Six-sigma Optimization and Cost Savings, Presentation at Biobreakfast Basel "Leveraging the Power of Informatics" (Price Waterhouse Coopers), to be downloaded from www.ifiiip.ch "presentations download".
 - 42) Leuenberger, H., Puchkov, M., How will the Quality by Design Initiative affect Formulation Development And Manufacture? Presentation at R.P. Scherer Workshop, to be downloaded from www.ifiiip.ch, "presentations download".
 - 43) Puchkov, M., Leuenberger, H., Unpublished data, CINCAP LLC, Switzerland.
 - 44) Schneider, B., "Automated Stability Assessment, an Approach for Rapid Formulation Development, Presentation at SGPhW Pharmalunch Basel, to be downloaded from www.ifiiip.ch, "Presentations download".
 - 45) Harrison, P. AstraZeneca, Accelerated stability studies and prediction of Six-sigma Quality ready for the market, presentation at Pharmatrans Sanaq Forum 2013, Basel, May 23/24, 2013, see [http : // www.pharmatrans-sanaq.com/](http://www.pharmatrans-sanaq.com/), Scientific Forum 2013
 - 46) Puchkov, M., Tschirky, D., Leuenberger, H. 3D Cellular Automata in Computer-aided Design of Pharmaceutical Formulations : Mathematical Concept and F-CAD software in "Formulation Tools for Pharmaceutical Development (J. Aguilar editor) Woodhead Publishing Series in Biomedicine, ISBN-13 : 978-1907568992 to be published 2nd quarter 2013.
 - 47) Juran, J.M., Juran on Quality by Design. The new steps for planning Quality into Goods and Services, Free Press, ISBN-13 : 978-0029166833, 1992.
 - 48) Kimura, G. Puchkov, M., Leuenberger, H. "An attempt to calculate *in silico* disintegration time of tablets containing mefenamic acid, a low water soluble drug. *J. Pharm. Sci.*, **102**, 7, 2166-2178(2013)
 - 49) "Strategic Plan for Regulatory Science", see Internet publication, FDA (accessed January 2013) : [http : //www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/ucm267719.htm](http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/RegulatoryScience/ucm267719.htm).