

# 製剤処方・プロセスの 最適化検討FG

# 設立の目的

## FGの目的：

製薬企業及び大学の研究者による執行部メンバーを中心に、科学的な根拠とリスク評価に基づいた製剤開発・プロセス開発を実践するため、複数の特性の同時最適化やDesign Spaceなど計量化学的・統計的な手法で解決すべき（できる）課題を明確にした上で、解決に向けた標準的なプロセスを示すMock作成を行う。

# FG設立の背景と製剤開発の現状

## 1. 品質保証のあり方のパラダイムシフト

“Quality by Testing” から “Quality by Design” へ

## 2. 科学的な根拠に基づいた製剤設計へ

“経験に基づいた開発” から

“リスク評価に基づく科学的なデータ・根拠に基づく開発” へ

### ICH「製剤開発に関するガイドライン」より

申請書の「製剤開発の経緯」には、“選択した剤形の種類や提示した製剤処方が用途に適していることを立証するような知識を示すべきである。（途中略）一般に、どの製剤処方の特性と工程パラメータが重要であるかは、その変動が製剤の品質に及ぼし得る影響の程度を評価して特定する”

これにより、規制上の弾力性（デザインスペース、RTRTなど）が得られるが、そのために申請者は、原料特性、製造処理法及び製造工程パラメータがある一定の範囲内にある場合の製品性能に関するより多くの知識を提示する必要がある。このような情報は、例えば正式な実験計画、プロセス解析工学（PAT）・や/あるいはそれまでの知識を適用することで得られる。

# “適している”、どうやって示すか

## (解決すべき課題)

製剤は、サンプルとしてのデータしか得られない。どうやって集団の特性をとらえるか、その際にデータのばらつきをどこまで取り込むか。またそれが目的としている品質に適していることを如何にして示すか。

製剤の重要な品質は1つではない。複数の品質要求を同時に“適している”ことを如何にして根拠を以て見出すか。

品質に影響を与える要因間に相互作用がある場合や拮抗作用がある場合（たとえば、薬物の溶出性と錠剤の硬度）、どのようにして適していることを示すべきか。



リスク分析と計量化学・統計的な手法の採用が不可欠、その上で製剤開発の現状を踏まえた標準的な手法の開発が求められる。

# 問題解決に向けた方法の例

## 同時最適化法による最適化

### 最適化：

ある制約の下で、対象とする問題の最適な解決策を求める事。

実験計画法などを採用し得られたデータを基に、数式を活用して最適値を求める。

$$F(X) = \left( \left\{ \frac{fd_k(x) - fo_k(x)}{sd_k} \right\}^2 \right)^{1/2}$$

$fd_k$  : 個々の最適値  
 $fo_k$  : 同時最適値  
 $sd_k$  : 特性値の標準偏差

(Penalty function)

$$T(X,r) = F(X) + r^{-1} \sum \phi \{G(X)\}^2 + r^{-1} \sum \{H(X)\}^2$$

$G(X) < 0$  の時  $\phi = 1$ ,  $G(X) \geq 0$  の時  $\phi = 0$

$G(X)$ , 不等号制約条件 ;  $H(X)$ , 統合制約条件 ;

$r$ , 変換関数 ;  $\phi$ , ステップ関数

# FGが最終的に目指すもの

製剤開発・プロセス開発の現状を踏まえた上で計量化学・統計的な手法をもちいて最適な製剤処方・プロセス設定のための標準的な手順を示すMockの作成・公開。

この目的を達成するため、計量化学・統計的手法に関する基礎的な講演会や製剤開発の課題に関する公開討論会などを開催し、製剤開発・プロセス開発の現状を十分に理解した上で、出来るだけ多くの参加者の意見をMockに反映させる。