

固形剤の俯瞰的プロセス設計を可能に
～固形剤製造プロセスの経済性評価ツール、プロトタイプ版公開～

1. 発表者：

- 松並 研作 (東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 博士課程2年生)
Sternal Fabian (研究当時：東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 大学院生)
柳沼 啓太 (第一三共株式会社 製薬技術本部 製剤技術研究所)
田邊 修一 (第一三共株式会社 製薬技術本部 製剤技術研究所)
中川 弘司 (第一三共株式会社 製薬技術本部 製剤技術研究所)
杉山 弘和 (東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻 准教授)

2. 発表のポイント：

- ◆ 錠剤やカプセル剤などの固形剤について、多数の製造技術を網羅的に考慮したうえで経済性を評価するためのツール“SoliDecision” (Solid：固形剤+Decision：意思決定)を開発した。今回、そのプロトタイプ版を公開する。
- ◆ “SoliDecision”では、需要量や原料価格、開発の成功確率など、変動要因となる入力パラメータに確率分布を設定できる。これにより、臨床開発から商用生産までの不確実性も計算に取り込めるようになった。
- ◆ 今後は、プロトタイプ版を起点に実用版を開発する。“SoliDecision”の実用化により、より合理的なプロセス設計や投資判断が可能になると期待できる。

3. 発表概要：

東京大学大学院工学系研究科化学システム工学専攻杉山弘和准教授らの研究グループは、固形剤製造を対象とした経済性評価ツール“SoliDecision”のプロトタイプ版を公開します。錠剤やカプセル剤をはじめとする固形剤は、同じ製品でもさまざまな方法で作ることができます。さらに近年、原料から製品までを一貫で製造する「連続生産」が開発され、従来法の「バッチ生産」の代替として大きな注目を集めています。しかし、選択肢が増えたことでプロセス設計はより複雑になり、俯瞰的な手法・ツールが求められるようになりました。

本研究グループは、固形剤製造におけるプロセス選択肢を網羅的に生成し、経済性評価を行うためのツールを開発してきました。今回、そのプロトタイプ版を、学術誌 *BMC Chemical Engineering* での発表とともに公開します。ツールでは変動要因となる入力パラメータに確率分布を設定できるため、臨床開発から商用生産までの不確実性も計算に取り込めます。今後、プロトタイプ版を起点に “SoliDecision”の実用化を進め、より合理的なプロセス設計の実現を目指します。

4. 発表内容：

① 研究背景

錠剤やカプセル剤などの固形剤は、製造量が最も多い医薬品です。製造プロセスは、有効成分である原薬を出発原料とし、流動性の良い顆粒をつくる「造粒」や、含水率を調整する「乾燥」、粉体を錠剤へと圧縮する「打錠」などの工程からなります。同じ製品でも工程の組み合わせや実施方法に関してさまざまな方法があります。造粒であれば、そもそも造粒をするのか、実施する場合は湿式・乾式のどちらにするか、湿式であれば流動層・攪拌のどちらにするか、

などを決める必要があります。また、製造プロセスに採用する工程の選択に加えて、各工程の製造規模の決定も求められます。さらに近年、原料から製品までを一貫で製造する「連続生産」が開発され、従来法の「バッチ生産」の代替として大きな注目を集めています。しかし、選択肢が増えたことでプロセス設計はより複雑になり、俯瞰的な手法・ツールが求められるようになりました。

② 研究内容と成果

本研究グループは、図1に示すように、固形剤製造におけるプロセス選択肢を網羅的に生成し、経済性評価を行うためのツールを開発してきました。構築したアルゴリズムは、PC上で簡便に実行できるツール“SoliDecision”として実装しました。今回、そのプロトタイプ版を、学術誌 *BMC Chemical Engineering* での発表とともに公開します。*BMC Chemical Engineering* は化学工学分野の新しいオープンアクセス・ジャーナルで、論文は特集号「Synthesis, design, optimization and intensification」に掲載されます。

選択肢の網羅的生成（プロセス合成）にはスーパーストラクチャを用いました。これは、存在する候補すべてを一つの図にまとめたもので、現在までに 9452 の選択肢をカバーしました。経済性評価には、臨床開発から商用生産までの割引現在価値（Net Present Value : NPV）を用いた指標を定式化しました。需要量や原料価格、開発の成功確率など、変動要因となる入力パラメータに確率分布を設定し、モンテカルロ法を用いて計算に取り込めるようにしました。これにより、臨床開発のような早期段階から、不確実性を考慮したプロセス設計が可能になります。発表論文では、ツールの使用方法を具体的な計算例と共に提示しました。原薬価格や需要に応じて、選ぶべき技術が変化することも分かりました。

“SoliDecision”の開発時には、MATLAB R2019a を用いて計算実行ファイルを記述し、MATLAB App Designer を用いてインターフェースを作成しました。これらを実行ファイル(.exe ファイル)としてコンパイルし、スタンドアロン・ツールとして利用可能にしました。プロトタイプ版の使用に MATLAB ライセンスは不要です。図1に示す出力結果は、「開発中の新薬をどのようなプロセスで製造するか」といった技術的選択に加え、「連続生産装置を新規導入すべきか」といった投資判断も支援できます。

“SoliDecision”は、第一三共製剤研究所の研究者と共同で開発しました。また、MATLAB を提供する MathWorks 社の技術アドバイスも受けています。開発過程では、企業での使用に必要な機能・構造から使い勝手に至るまで議論し、ツールに反映させました。今回公開するプロトタイプ版を、将来、ライセンス版として実用化できれば、国内外の製薬関連企業がユーザーになると期待されます。

③ 今後の展望

プロトタイプ版の公開により、さらなるニーズや課題を特定し、研究をさらに展開します。そのうえで機能の拡充を進め、ライセンス版としての実用化を目指します。また、装置メーカーやエンジニアリング会社など、新たなユーザー層の開拓も進めます。“SoliDecision”が実際のプロセス設計に活かされることで、固形剤の効率的製造できるようになることが期待できます。

5. 発表雑誌：

雑誌名：「*BMC Chemical Engineering*」（オンライン版：2月12日公開）

論文タイトル：Superstructure-based process synthesis and economic assessment under uncertainty for solid drug product manufacturing

著者： Kensaku Matsunami, Fabian Sternal, Keita Yaginuma, Shuichi Tanabe, Hiroshi Nakagawa, Hirokazu Sugiyama*

* Corresponding author

6. 問い合わせ先：

東京大学大学院工学系研究科 化学システム工学専攻
准教授 杉山 弘和 (すぎやま ひろかず)

7. 添付資料：

ツール “SoliDecision”



経済性評価

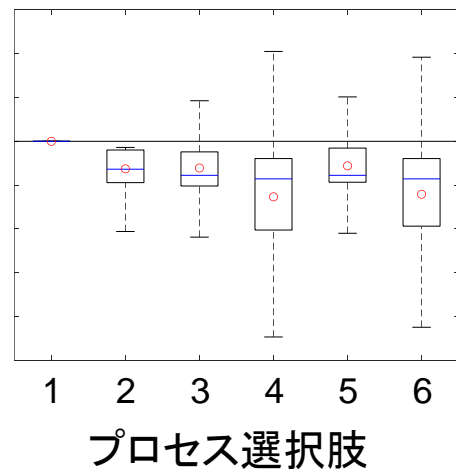
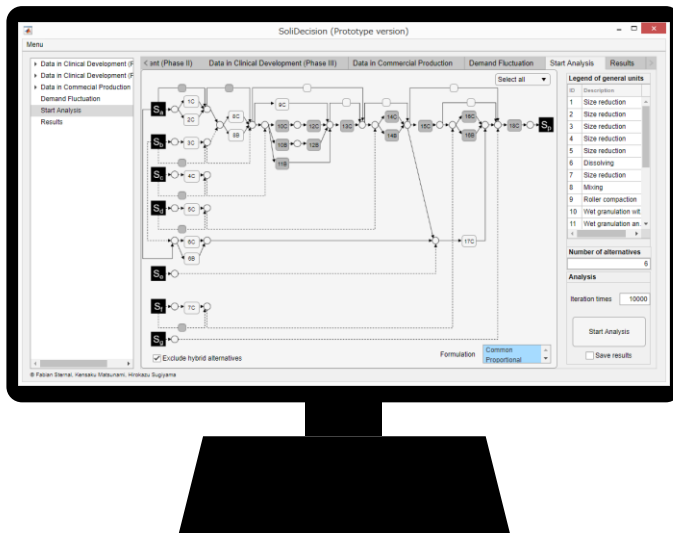


図1 開発したツール“SoliDecision”の概要