

イヨルグ・フヴィラー (バーゼル大学薬学部 教授)

Jörg Huwyler (Professor, Pharmaceutical Technology, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel)



[経歴]

バーゼル大学薬学部製剤工学学科長・教授。研究対象は、粒子状の薬物キャリアを利用した薬物送達および薬物ターゲティング分野。生化学で博士号を取得、薬学でのハビリテーション(大学で研究と教育を行う資格)を取得。その後、バーゼル大学病院とロサンゼルス(UCLA)医学部脳研究所へ任命されたことが教授の専門家としてのマイルストーンとなった。1999年から2006年、教授は製薬業界で勤務し、スイスのエフ・ホフマン・ラ・ロシュ社でDMPK(薬物代謝・薬物動態)のプロジェクトリーダーを務めた。2010年にバーゼル大学に移る。

[Curriculum Vitae / Biography]

Prof. Dr. Jörg Huwyler is full professor and head of the Division of Pharmaceutical Technology, Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel. His research interests are in the field of drug delivery and drug targeting using particulate drug carriers. Important professional milestones after his PhD in biochemistry and a habilitation in pharmacy were appointments at the University Hospital of Basel and the Brain Research Institute, UCLA School of Medicine, Los Angeles. From 1999 to 2006 he joined the pharmaceutical industry, where he worked as DMPK project leader for F. Hoffmann-La Roche Ltd. in Switzerland. He joined the University of Basel in the year 2010.

新規医薬品賦形剤としてのテンプレートインバーテッド粒子

多くの患者、特に小児や高齢者にとって、医薬品の錠剤を飲み込むのは容易ではない。ここではマイクロメートルサイズの新規カプセル賦形剤を紹介する。これは小さな中空粒子であって、選択した医薬品有効成分を充填後、圧縮することで、薬剤の味がマスキングされた口腔内即崩性の錠剤を製造することができる。この粒子への薬剤の充填は、効率的な自動充填技術を利用して行う。経口投与後、唾液との接触で錠剤は数秒で崩壊する。この方法で、薬剤投与を容易にする経口製剤の低コストの製造が可能となる。この剤形が広く患者に受け入れられれば、コンプライアンスが向上し、治療成績の向上につながるだろう。この新技術の技術的側面について意見を交わし、POC（有用性・効果がコンセプトどおりに発現するか動物もしくはヒト投与により証明する）試験から得られた知見について報告する。

発表サイトURL:<https://doi.org/10.1002/adfm.202303333>

Templated inverted particles as a novel pharmaceutical excipient

We ask you to write your abstract within this page including charts if you will use them.

Many patients, and in particular small children or elderly, have difficulties to swallow pharmaceutical tablets. Here, a novel excipient is presented, which consists of micrometer-sized capsules. These tiny hollow particles can be loaded with drug substances of choice and subsequently compacted to form orally dispersible and taste-masked tablets. Drug loading is achieved using an efficient self-loading mechanism. After oral administration, tablets disintegrate within seconds when in contact with saliva. It is thus possible to produce oral dosage forms, which can be produced at low costs and greatly facilitate drug administration. High acceptance of this dosage form by patients will lead to improved compliance and therefore contribute to a better therapeutic outcome. We will discuss technical aspects of the new technology and report about findings from a clinical proof-of concept trial.

Publication: <https://doi.org/10.1002/adfm.202303333>

クラウス・ポリンガー (アエノバグループ 固形製剤部門 製造科学技術部長)

Klaus Pollinger (Head of Manufacturing Science and Technology, Aenova Group, Germany)



[経歴]

薬剤師の教育を受け、製薬技術の博士号を取得。製薬企業で10年以上の経験を持つ。氏は医薬品開発及び製造オペレーションで様々な指導的立場を経験。革新的な医薬品だけではなく医薬品開発製造受託機関 (CDMO) に関する幅広い専門知識を有する。

[Curriculum Vitae / Biography]

Klaus Pollinger is a pharmacist by training and holds a PhD in pharmaceutical technology. He has over 10 years experience in the pharmaceutical industry. Klaus held various leadership positions in Pharmaceutical Development and Manufacturing Operations. He has broad expertise in Contract Development and Manufacturing (CDMO) as well as innovative medicines.

イノベーションの実現 - 固形製剤 開発サービスにおける課題と戦略

革新的医薬品は患者に恩恵を与える。なぜなら、それが薬理的ターゲットへの特異性が高く、したがって、より高い治療効果があり、副作用はより少ないからだ。剤形に関しては、患者の服薬遵守や製剤の安定性、世界的流通の点で利点がある経口固形剤形が好まれる。

しかしながら、新規医薬品活性成分 (API) には、主に2つの課題がある。好ましくない毒性、即ち、高薬理活性成分 (HPAPI) であることと水溶性の低さである。そのどちらもが、経口固形剤形の製剤化を困難にする。加えて、医薬品開発は時間、コスト、リスクの軽減に重点を置いて実施されなければならない。

その結果、上記のような課題克服のための柔軟で効率的なソリューションを提供できる CDMO (医薬品開発製造受託機関) サービスプロバイダーが、医薬品開発サービスの適切な選択肢となることが多い。

水溶性が低いと、治療効果は限定的となるが、80%以上の今日の研究開発パイプラインにある医薬品がこれに該当する。時間と費用効率の高い開発を提供するために、サービスプロバイダーは柔軟なテクノロジーソリューションと実証済みの科学的アプローチを提供する必要がある。経口でのバイオアベイラビリティ (生体利用率) 向上のために好まれる技術は、脂質製剤や粒子設計、そして、共沈法やホットメルトエクストルージョン法、噴霧乾燥法などによって作成した非晶質固体分散体である。目的の薬物の放出を可能にする製剤によってバイオアベイラビリティと治療効果は向上する。

複雑な治療薬の増加と毒物学的評価の進歩により、HPAPI (高薬理活性成分) は増加傾向にある。医薬品開発製造企業は、製品と従業員の最大限の安全を提供しつつ、柔軟性と費用効率を確保してこのトレンドに適応していかなければならない。結局のところ、生産設備、工程、人員を柱とする HPAPI の取り扱いコンセプトへの強いこだわりが極めて重要となる。

Enabling innovation - challenges and strategies in solid dosage forms drug development services

Patients benefit from innovative drugs as they are highly specific to pharmacological targets and thus have higher therapeutic efficacy and less side effects. Regarding dosage forms oral solids are favored, as they offer high advantages in patient therapy adherence, stability and world-wide distribution.

Novel Active Pharmaceutical Ingredients (APIs), however, have two main challenges: unfavorable toxicology, i.e. high-potent APIs (HPAPIs), and poor solubility in aqueous environments. Both compromise formulation as oral solid dosage forms. Additionally, drug product development must be executed with a strong focus on time, cost and risk mitigation.

Consequently, CDMO service providers are often the right choice for drug product development services, as they offer flexible and efficient solutions to overcome the above-named challenges.

Poor aqueous solubility leads to limited therapeutic efficacy and is true for over 80% of drug substances in today's R&D pipeline. To offer time and cost-effective development, service providers must offer flexible technology solutions and a proven scientific approach. Preferred technologies to enhance oral bioavailability are lipid formulations, particle design and amorphous solid dispersions applying e.g. co-precipitation, hot-melt extrusion and spray drying. Therapeutic systems enabling targeted drug release can improve bioavailability and therapeutic efficacy.

Driven by an increase in complex therapeutics and growing sophistication in toxicological assessments HPAPIs are on the rise. Pharmaceutical developers and manufacturers must adapt to this trend by offering utmost product and employee safety and simultaneously ensure flexibility and cost effectiveness. Consequently, strict adherence to a holistic HPAPI handling concept based on the pillars production equipment, processes, people is essential.

井上 和博 (東亜薬品株式会社 開発研究所・所長、製剤研究部・部長)

Kazuhiro Inoue (Director, Institute of Pharmaceutical Development/ Director, Pharmaceutical Research Laboratories TOA PHARMACEUTICALS CO., LTD.)



[経歴]

1988年に京都大学大学院薬学研究科を卒業し、同年三共株式会社(現、第一三共株式会社)に入社。その後2020年まで製剤研究部門において経皮、経粘膜投与経路を活用するドラッグデリバリーシステムの研究開発に従事した。途中で1年間(2002年)、ライデン大学に留学し、イオントフォoresis技術の研究に従事した。また、2012年には経皮吸収促進技術に関する研究で城西大学薬学部より博士号を取得した。2020年、東亜薬品株式会社に入社して現在に至る。

[Curriculum Vitae / Biography]

In 1988, I finished master's degree in Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, then joined Sankyo Co., Ltd. (currently known as Daiichi Sankyo Co., Ltd.). Since then, I engaged in the research and development of drug delivery systems utilizing transdermal and transmucosal administration routes until 2020. In the middle of this period (in 2002), I studied the iontophoresis technology in Leiden University as a visiting scientist for one year. In 2012, I got my PhD from Josai University for the research about the transdermal drug absorption enhancing technologies. From 2020, I am working in Toa Pharmaceuticals Co., Ltd. to the present.

東亜薬品株式会社における産学連携活動の紹介

東亜薬品株式会社（以下、東亜と略）におけるインターンシップ活動を紹介します。

東亜は医薬品の自社開発と製造受託を業とし、自社開発では主に点眼剤、吸入剤、点鼻剤など投与経路が特殊な医薬品を扱い、製造受託では主に経口固形剤や経口液剤の多種多様な製品を扱っている。今後こうした業態で成長を続けるにはニッチな領域で研究能力を発揮できる人材や業務効率化に資するイノベーション創出能力のある人材が必要であり、そうした人材を発掘／育成する手段としてインターンシップ活動を利用している。

インターンシップは企業が学生に就業体験を提供する活動であるが、「採用と大学教育の未来に関する産学協議会」が2020年に公表した検討報告書ではインターンシップのあるべき姿を「その仕事に就く能力が備わっているか見極める場」、若しくは「自らの専門性を実践で活かし向上させる場」と定義しており、東亜はその提言に基づき、6つの部門（信頼性保証、製造、製剤開発、臨床試験、分析、代謝薬理）で毎年夏と冬に各グループ約10名（合計約100名）の学生を対象とする座学、施設ツアー、座談会、体験実習からなるプログラムを用意している。特に研究開発部門の体験実習では製剤調製、非臨床薬物動態試験、分析評価に関わる実務を実際の資材、設備を用いて実体験することができる。事後のアンケート調査では、業務や職場の雰囲気や事前に把握できる点、会社と自分の適性を事前評価できる点に高評価を頂いており、インターンシップは期待通りに機能していると思われる。

Academia/Industry Collaboration in Toa Pharmaceuticals Co., Ltd.

The internship program of Toa Pharmaceuticals Co., Ltd. (referred to as TOA) is introduced as one of the academia/industry collaborative activities.

TOA is a pharmaceutical company conducting research and development of drug products which utilizes special administration routes such as eye, inhalation, nasal and so on. In addition, TOA is manufacturing a variety of oral drug products as a contract manufacture. To assure the continuous growth by this business schemes, TOA needs human resources with high research capability in niche fields of pharmaceutical science and with high capability to create innovation to improve work efficiency. TOA is conducting the internship program with the expectation that it will be a good way to find and educate talents to match TOA's needs.

Internship is the activity to provide the work experience to students. In a report from 'the academia-industry council about the future of the employment and university education' in 2020, the internship is defined as the opportunity for students to confirm if they have sufficient capabilities to perform the job or as the opportunity for students to improve their skills through practice. According to this opinion, six divisions of TOA (Regulatory Compliance and Assurance, Production, Pharmaceutical Research, Analytical Research and Metabolic Pharmacological Research) are preparing their own program consisting of classroom lecture, tour of facilities, roundtable, and practices twice a year (summer and winter) for a group of about ten students (about 100 students per year). In the practice of research and development divisions, students can experience the preparation of drug formulations, non-clinical ADME studies and analytical tests with actual materials and equipment. Feedback from the students by a questionnaire after the program suggests that students put high rating on TOA's internship program firstly because students can understand TOA's business and atmosphere of working environment in advance, and secondly because students can evaluate the suitability between their capabilities and TOA's business in advance. This suggests that TOA's internship program is working as expected.

村上 達也 (富山県立大学 教授 / 京都大学物質-細胞統合システム拠点 客員教授)

Tatsuya Murakami (Professor, Dept. Pharm. Eng., Toyama Pref. Univ., Visiting Prof., iCeMS, Kyoto Univ.)



[経歴]

1998年に京都大学で博士学位(工学)を取得し、その後2003年まで協和発酵株式会社に勤務した。2003-2005年の間、JST 博士研究員として(財)癌研究会癌研究所 蛋白創製研究部に所属した。その後、藤田保健衛生大学 総合医科学研究所に助教として赴任し、2007年にJST さきがけ研究員に採用された。2009年に京都大学 物質-細胞統合システム拠点(iCeMS)に特定拠点助教として異動し、2013年に特定拠点准教授(PI)に昇任した。2012年にスイス連邦工科大学チューリッヒ校 薬学研究所(Prof. Leroux)に短期滞在した。2016年から現職および京都大学 iCeMS 客員教授。

[Curriculum Vitae / Biography]

Prof. Tatsuya Murakami obtained his PhD in 1998 from Kyoto University, Japan. He was a researcher at Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. during 1998-2003, and then a JST postdoctoral fellow at the Cancer Institute, Tokyo until 2005. He was appointed as an assistant professor of the Institute for Comprehensive Medical Science, Fujita Health University. He also got a position as JST PRESTO (Sakigake) Project Researcher in 2007. Then, he moved to the Institute for Integrated Cell-Material Sciences (iCeMS), Kyoto University in 2009 and then he was promoted to iCeMS PI in 2009 and then a program-specific associate professor (PI) in 2013. He has visited Prof. Leroux Lab in EHT Zurich in 2012 to start joint research on the development of pH-responsive polymer-coated lipoprotein drug carriers. Then, he was appointed as a full professor of the Faculty of Engineering, Toyama Prefectural University as well as a visiting professor of iCeMS, Kyoto University in 2016. His research focuses on the development of therapeutically active nanomaterials using lipoproteins.

加齢黄斑変性点眼治療のための 高密度リポタンパク質工学改変

加齢黄斑変性 (Age-related macular degeneration, AMD) は世界の 60 才以上の高齢者における第 1 位の失明原因である。現在の治療方法は、血管新生を阻害するバイオ医薬品を AMD 患者の目の中 (硝子体腔) に注射することである。この治療方法は極めて有効である反面、患者の身体的負担が大きい。AMD 点眼剤が望まれるが、現時点で皆無である。

AMD の主な病態メカニズムは、脂質代謝異常、慢性炎症、酸化ストレス、血管新生であり、これらは動脈硬化のそれと類似している。脂質代謝異常は AMD と診断される前から網膜色素上皮下の蓄積物 (ドルーゼン) として可視化される。網膜色素上皮はミトコンドリアに富み、豊富な血流による高酸素濃度下にあるため、活性酸素種の主要な発生源である。こうしてドルーゼンは酸化され、その後慢性炎症を通じて網膜色素上皮が障害される。

高密度リポタンパク質 (high-density lipoprotein, HDL) は血漿中に存在する天然の脂質ナノ粒子である。HDL の生理活性は、動脈硬化の病態メカニズムと良く対抗し、実際、HDL は抗動脈硬化作用を示す。近年、より高い治療効果を示す HDL 亜集団の探索が行われている。これに対して我々は工学改変による HDL の高機能化に関する研究を行っている。

本発表では、最近我々が独自に見出した角膜吸収促進ペプチドを含む HDL 改変体の作製と、AMD モデルマウスにおける治療効果、そしてその HDL 生理活性について紹介する。

High-density lipoprotein engineering for eye drop treatment of age-related macular degeneration

Age-related macular degeneration (AMD) is a leading cause of blindness in people of 60 years old or more all over the world. Current major treatment of (wet) AMD is intravitreal injection of biopharmaceuticals that inhibit neovascularization. While they have revolutionized the AMD therapy, the route of their administration is highly invasive. Eye drops has been desired, but there are no clinically approved ones currently.

The main pathological mechanisms of AMD are dyslipidemia, chronic inflammation, oxidative stress, neovascularization, which are similar to those of arteriosclerosis. The dyslipidemia is visualized as retinal pigment subepithelial accumulations (drusen) in a pre-AMD stage. The retinal pigment epithelium is a major source of reactive oxygen species because it is rich in mitochondria and is under high oxygen concentration due to abundant blood flow. Thus, drusen is easily oxidized, and then the retinal pigment epithelium is damaged through chronic inflammation induced by its oxidized products.

High-density lipoprotein (HDL) is natural lipid nanoparticles in blood. Its physiological activities are known to well counteract the pathophysiology of arteriosclerosis, and in fact, reconstituted HDL nanoparticles exhibit anti-arteriosclerotic effects. One of the trends in HDL research is the search for HDL subpopulations that show high therapeutic effects. In contrast, we are developing engineered HDL nanoparticles (engineered lipoproteins, eLPs) to enhance its functionalities.

In this presentation, I will introduce our recent work on the preparation of two eLPs containing corneal absorption enhancer and neovascular-targeting peptides, their HDL functionalities, and, their therapeutic effects in a mouse model of AMD.