日本薬剤学会支援による「製剤設計における種差の問題検討会」発足の紹介

菊池　寛

エーザイ株式会社　筑波研究所

日本薬剤学会第31年会　ランチョンセミナー9

2016年5月21日　@第2会場（長良川国際会議場　5階 国際会議室）

はじめに…

- DDS製剤（製剤工夫した特殊製剤も含む）開発において、その評価法および評価技術の標準化は、非常に重要な課題であり、緊急に整備される必要がある

⇩

- 演者が今まで関わったDDS医薬品開発において、最も苦労してきたのは有効性と安全性評価における種差の問題である
- アカデミアでは、製剤投与後の *in vivo* における種差の問題にまで踏み込むことは稀であるため、研究論文数も少ない
- 企業では興味深いデータを取得したとしても、種々の背景により、それを公表しにくい

⇩

この種差の問題の体系化に関連して本年4月に発足した
「製剤設計における種差の問題検討会」の紹介をしたい

DDS (Drug Delivery System) は…

体内動態を制御することによる
主薬理作用の増強効果、副作用の軽減効果
を目的とするため、
in vitro 細胞実験による評価には限界があり、
in vivo 疾患動物（時として健常動物）による評価が必要となる！

例えば、リポソームは一種のカプセルに主薬を封入するため、
in vitro 細胞実験を行うと 未封入のフリー薬物よりも悪い結果
が得られる（*in vitro* 細胞実験の意味があまりない）。

↓

in vivo 動物実験が重要となる

↓ but

従来の薬物（水溶液）にはないDDSに起因する種差の問題もある

私が経験した *in vivo*動物実験評価（種差関連）の難しさ…

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

2） リポソーム製剤投与後にウサギ・イヌで認められる循環器系の副作用はヒトでも起きるのか？

3） PEG修飾リポソームで観られるABC (Accelerated Blood Clearance) 現象はヒトで起きるのか？

4） 担癌ヌードマウスにおける腫瘍増殖速度は速すぎないか？

・

・

・

私が経験した *in vivo*動物実験評価（種差関連）の難しさ…

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

2） リポソーム製剤投与後にウサギ・イヌで認められる循環器系の副作用はヒトでも起きるのか？

3） PEG修飾リポソームで観られるABC (Accelerated Blood Clearance) 現象はヒトで起きるのか？

4） 担癌ヌードマウスにおける腫瘍増殖速度は速すぎないか？

・

・

・

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

表　ヒト臨床試験におけるD-化合物の経口吸収性

Products used for human clinical trial	Dose	Site	BA (vs. *i.v.* solution)		
			mean (%)	CV (%)	N
Tablets 50 mg*	100 mg (50 mg x 2)	Japan	95	20	6
	200 mg (50 mg x 4)	Japan	89	22	6
	100 mg (50 mg x 2)	UK	88	29	12
	200 mg (50 mg x 4)	UK	78	33	12
	400 mg (50 mg x 8)	UK	71	49	12
Tablets 250 mg*	500 mg (250 mg x 2)	UK	67	38	24
Solution, *p.o.*	400 mg	UK	86	21	12
Solution, *i.v.*	400 mg	UK	100	24	24

*: Similar components were used in both formulations.

H. Kikuchi, Capsugel Library, Tokyo (2003), pp.63-71.

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

表　ヒト臨床試験におけるD-化合物の経口吸収性

Products used for human clinical trial	Dose	Site	BA (vs. *i.v.* solution)		
			mean (%)	CV (%)	N
Tablets 50 mg*	100 mg (50 mg x 2)	Japan	95	20	6
	200 mg (50 mg x 4)	Japan	89	22	6
	100 mg (50 mg x 2)	UK	88	29	12
	200 mg (50 mg x 4)	UK	78	33	12
	400 mg (50 mg x 8)	UK	71	49	12
Tablets 250 mg*	500 mg (250 mg x 2)	UK	67	38	24
Solution, *p.o.*	400 mg	UK			12
Solution, *i.v.*	400 mg	UK			

*: Similar components were used in both formulations.

投与量増大に伴い、
BAの低下とバラツキの増大
⇩
処方改良の必要性が生じた

H. Kikuchi, Capsugel Library, Tokyo (2003), pp.63-71.

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

改良新処方のクライテリアとターゲット

Criteria: CV Value of $AUC_{PO500mg}$ ≤ 30%

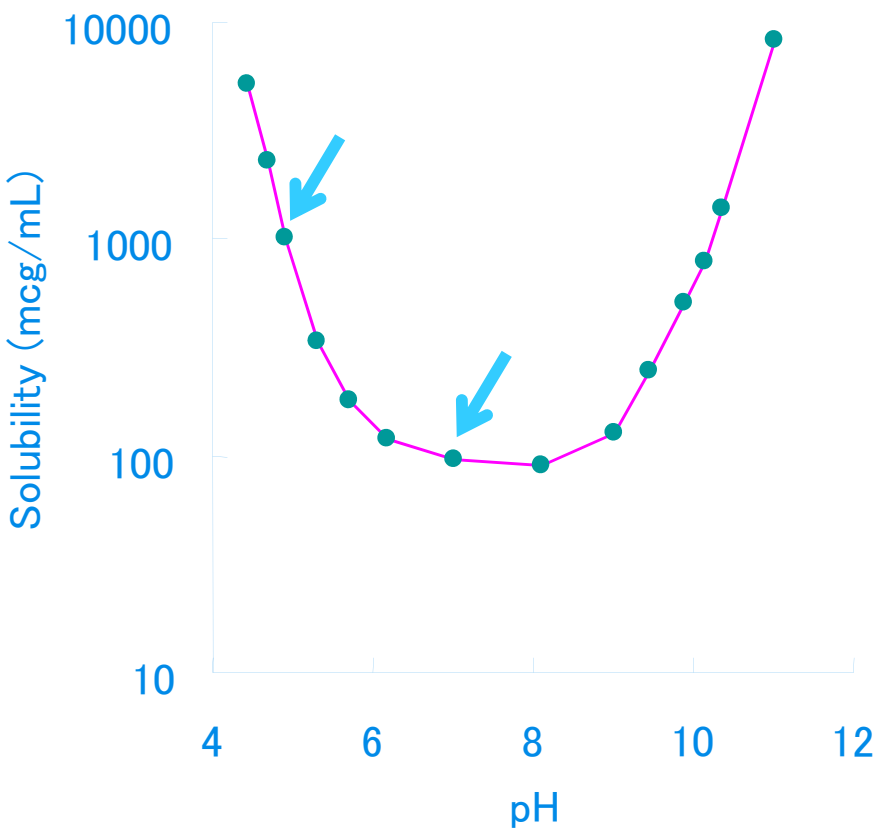
Target: Absolute BA ≥ 80%

➡ Improved new formulation had to be developed as soon as possible !

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

D-化合物の物性

溶解度のpH プロファイル



Dose No.:

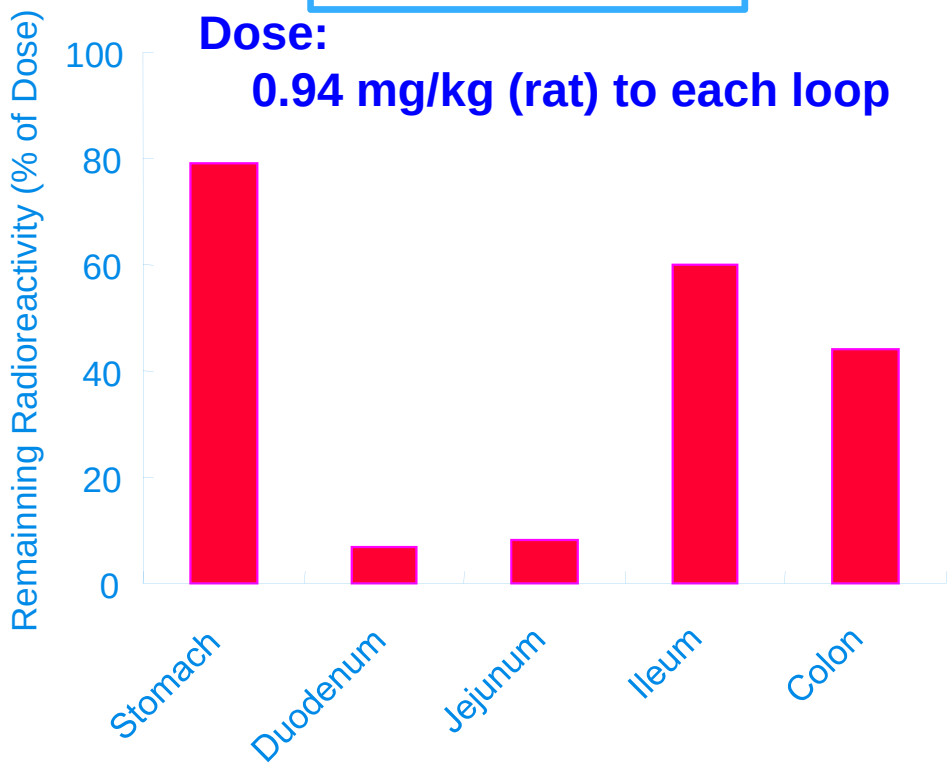
(100mg administration)

pH 5: ca. 0.4, pH 7: ca. 4.4

(500mg administration)

pH 5: ca. 2, pH 7: ca. 22

吸収部位特異性 by 腸管ループ法



Caco-2 Permeability

➔ **very high**

➡ **Class 2 in BCS**

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

表　改良新処方（錠剤、発泡錠、カプセル剤）のビーグル犬における経口吸収性（250 mg/head; n = 6）

*Samples tested for dog experiment	$AUC_{0\text{-}6\ hr}$ (mg x hr/mL)	Cmax (mg/mL)	Tmax (hr)
Formulation A (Tablets), 250 mg (without pentagastrin)	29.87 ± 3.90 (CV 13.1 %)	7.31 ± 1.86 (CV 25.5 %)	1.58 ± 0.20 (CV 12.7 %)
Formulation B (Effervescent Tablets), 250 mg (without pentagastrin)	28.85 ± 1.26 (CV 4.4 %)	7.25 ± 0.61 (CV 8.4 %)	3.17 ± 0.75 (CV 23.7 %)
Formulation C (Capsules), 250 mg (without pentagastrin)	20.77 ± 6.34 (CV 30.5 %)	5.27 ± 1.61 (CV 30.6 %)	1.42 ± 0.58 (CV 40.8 %)
Old Formulation (Tablets), 250 mg (without pentagastrin)	15.62 ± 11.31 (CV 72.4%)	3.72 ± 2.58 (CV 69.3%)	1.63 ± 1.07 (CV 65.6%)
Old Formulation (Tablets), 250 mg (with pentagastrin)	30.76 ± 3.70 (CV 12.0%)	7.96 ± 1.43 (CV 18.0%)	1.04 ± 0.51 (CV 49.0%)

*: Formulation A is an organic acid-containing tablet, Formulation B is an organic acid-containing effervescent tablet, and Formulation C is an organic acid-containing capsule. Old Formulation (Tablets) is the same product used for human clinical trial in UK which is shown in Table 1. Data are expressed as the mean ± SD of six animals.

⇨ AUCは　処方A（錠剤）＝ 処方B（発泡錠）＞ 処方C（カプセル剤）
バラツキは　処方C（カプセル剤）＞ 処方A（錠剤）＞ 処方B（発泡錠）

H. Kikuchi, Capsugel Library, Tokyo (2003), pp.63-71.

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

表　改良新処方（錠剤、カプセル剤）のヒト臨床試験における経口吸収性

Products used for human clinical trial	Dose	Site	BA (vs. *i.v.* solution)		
			mean (%)	CV (%)	N
Formulation A (Tablets), 250 mg	500 mg (250 mg x 2)	UK	104	19	9
Formulation C (Capsules), 250 mg	500 mg (250 mg x 2)	UK	108	9	9
Solution, *p.o.*	500 mg	UK	93	8	9
Solution, *i.v.*	500 mg	UK	100	10	9
*Old Formulation (Tablets), 250 mg	500 mg (250 mg x 2)	UK	67	38	24

*: This data is for reference, which is the same one as shown in Table 1. In this clinical trial, Old Formulation (Tablets) was not examined.

➡ ヒトでのBioavailability は　処方A（錠剤）＝ 処方C（カプセル剤）
バラツキは　処方A（錠剤）＞ 処方C（カプセル剤）

➡ イヌで一番悪かった処方C（カプセル剤）がヒトでは一番良かった！

H. Kikuchi, Capsugel Library, Tokyo (2003), pp.63-71.

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

- イヌで経口製剤の処方スクリーニングを実施した場合、イヌで一番良かった処方が必ずしもヒトで一番良い処方とは限らない

- 多くの場合に、ヒトでは処方スクリーニングを行わないため、真実を知らないまま終っている

⇩

- 体系化が必要 ：① イヌ、サル、ヒトの生理学的種差

  ② 各種製剤処方のイヌとヒトの相関性データの蓄積

- ミニブタの活用？ ：欧米では盛んらしいが、取り扱いが大変

私が経験した *in vivo*動物実験評価（種差関連）の難しさ…

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

2） リポソーム製剤投与後にウサギ・イヌで認められる循環器系の副作用はヒトでも起きるのか？

3） PEG修飾リポソームで観られるABC (Accelerated Blood Clearance) 現象はヒトで起きるのか？

4） 担癌ヌードマウスにおける腫瘍増殖速度は速すぎないか？

・

・

・

2） リポソーム製剤投与後にウサギ･イヌで認められる循環器系の副作用はヒトでも起きるのか？

1994年頃、欧州の製薬会社と共同開発していたリポソーム医薬品が、前臨床試験（ウサギ）において、静脈内投与後、一過性の肺動脈圧上昇を起こしたとの報告あり。
このままではドロップせざるを得ない状況。

↓

急遽、原因究明とその対応策の必要性が生じた。

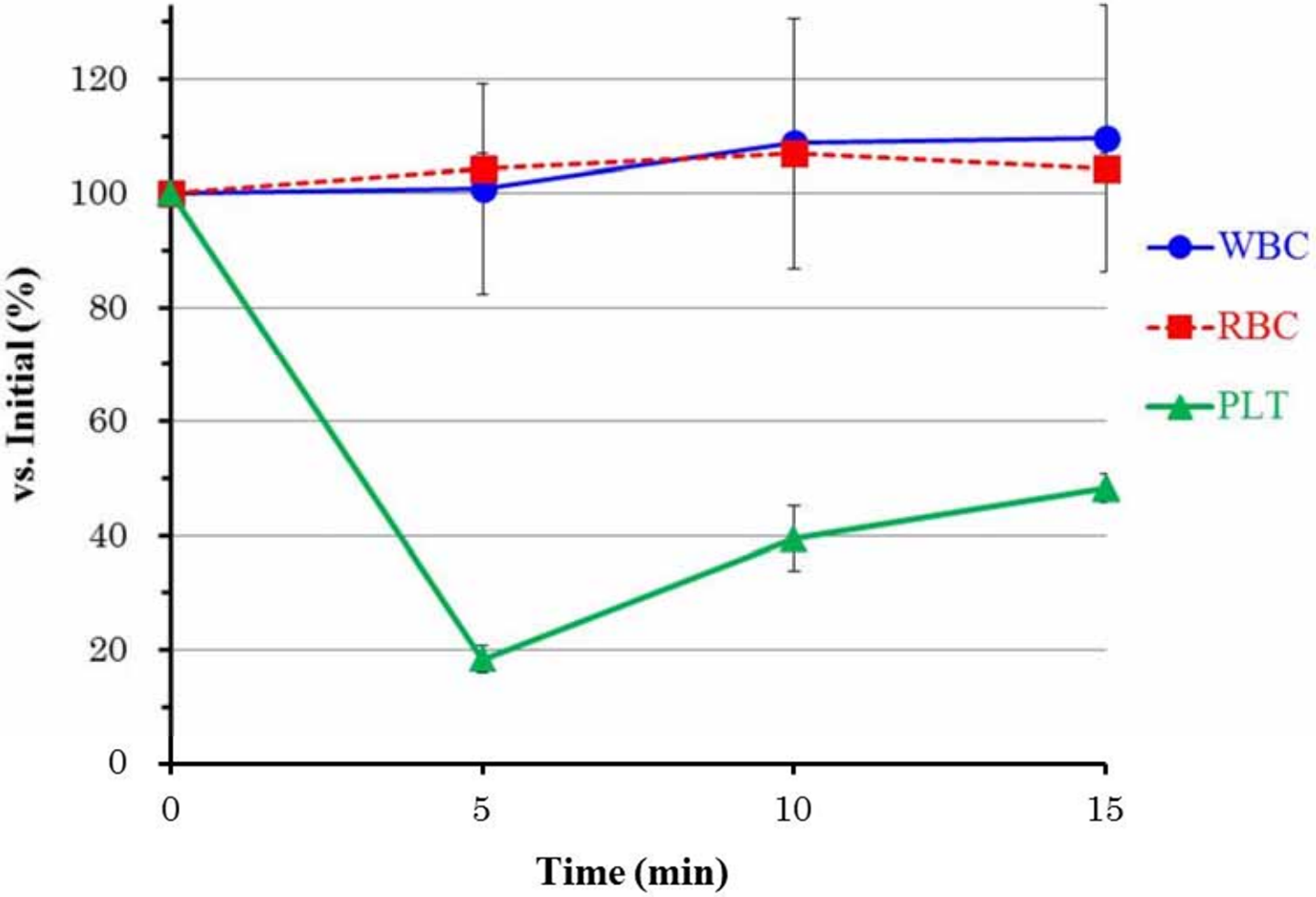


Fig. 1 Counted numbers of rabbit hemocytes after intravenous administration of the liposomes composed of hydrogenated egg PC (phosphatidylcholine).
Dose: 40 μmol phospholipids/1.0 mL/kg (0.1 mL/sec; n = 3)

一過性の肺動脈圧上昇の原因は、一過性の血小板凝集（血小板数減少）であることが判明した。

鈴木則男，海老原清，菊池寛，“リポソームの血液成分との相互作用に関する研究 （第1報）ウサギ血小板に及ぼすリポソーム処方の影響”，第11回日本DDS学会（広島，平成7年7月）.

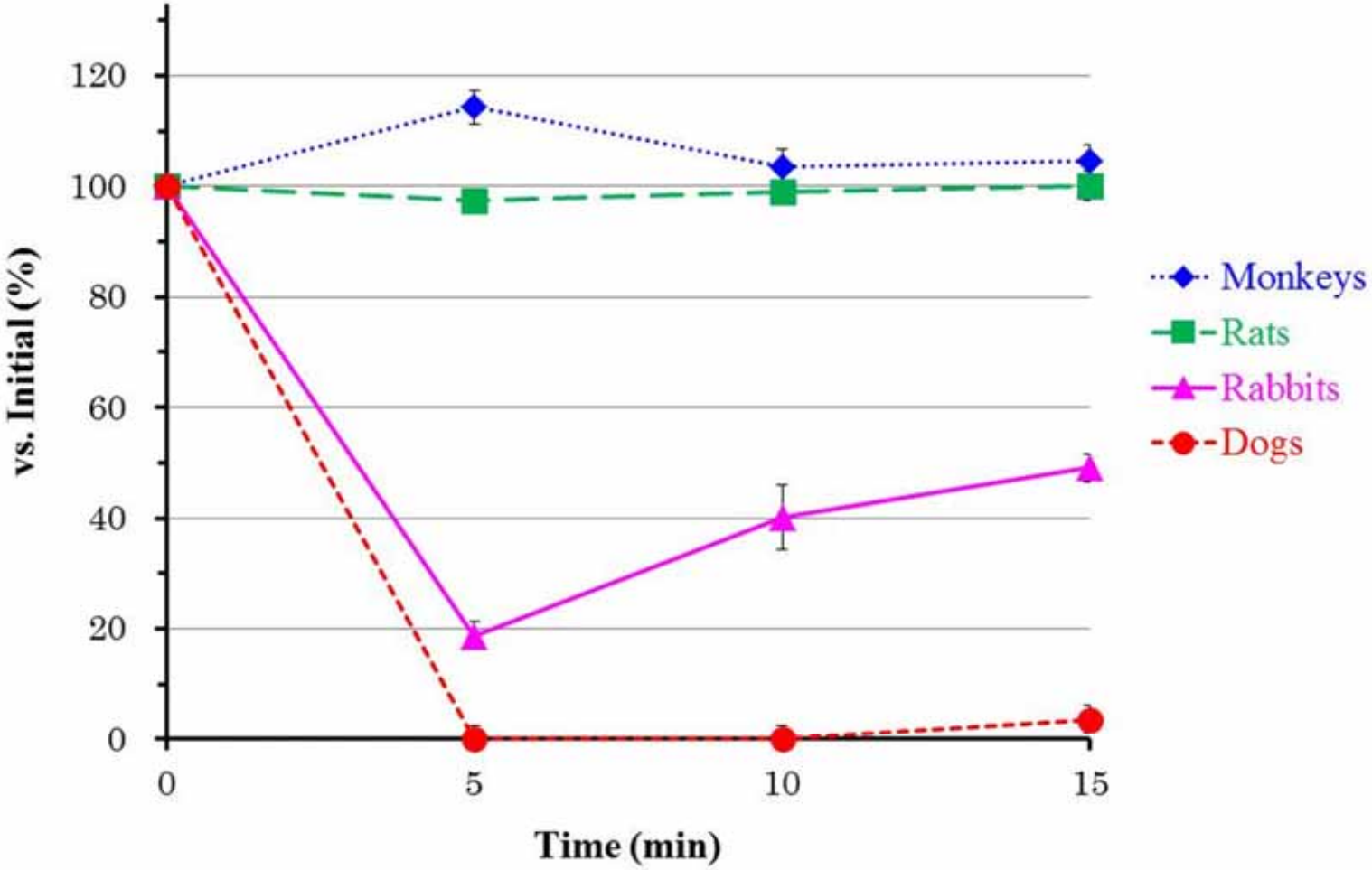


Fig. 2 Counted numbers of platelets after intravenous administration of the liposomes composed of hydrogenated egg PC to various animals.
Dose: 40 μmol phospholipids/1.0 mL/kg (0.1 mL/sec, n = 3)

この血小板凝集は、①処方の影響を受けること（データ省略）、②種差があり、イヌやウサギで起きやすく、ラットやサルでは起きないこと が判明した。

鈴木則男，海老原清，菊池寛，“リポソームの血液成分との相互作用に関する研究 （第1報）ウサギ血小板に及ぼすリポソーム処方の影響”，第11回日本DDS学会（広島，平成7年7月）.

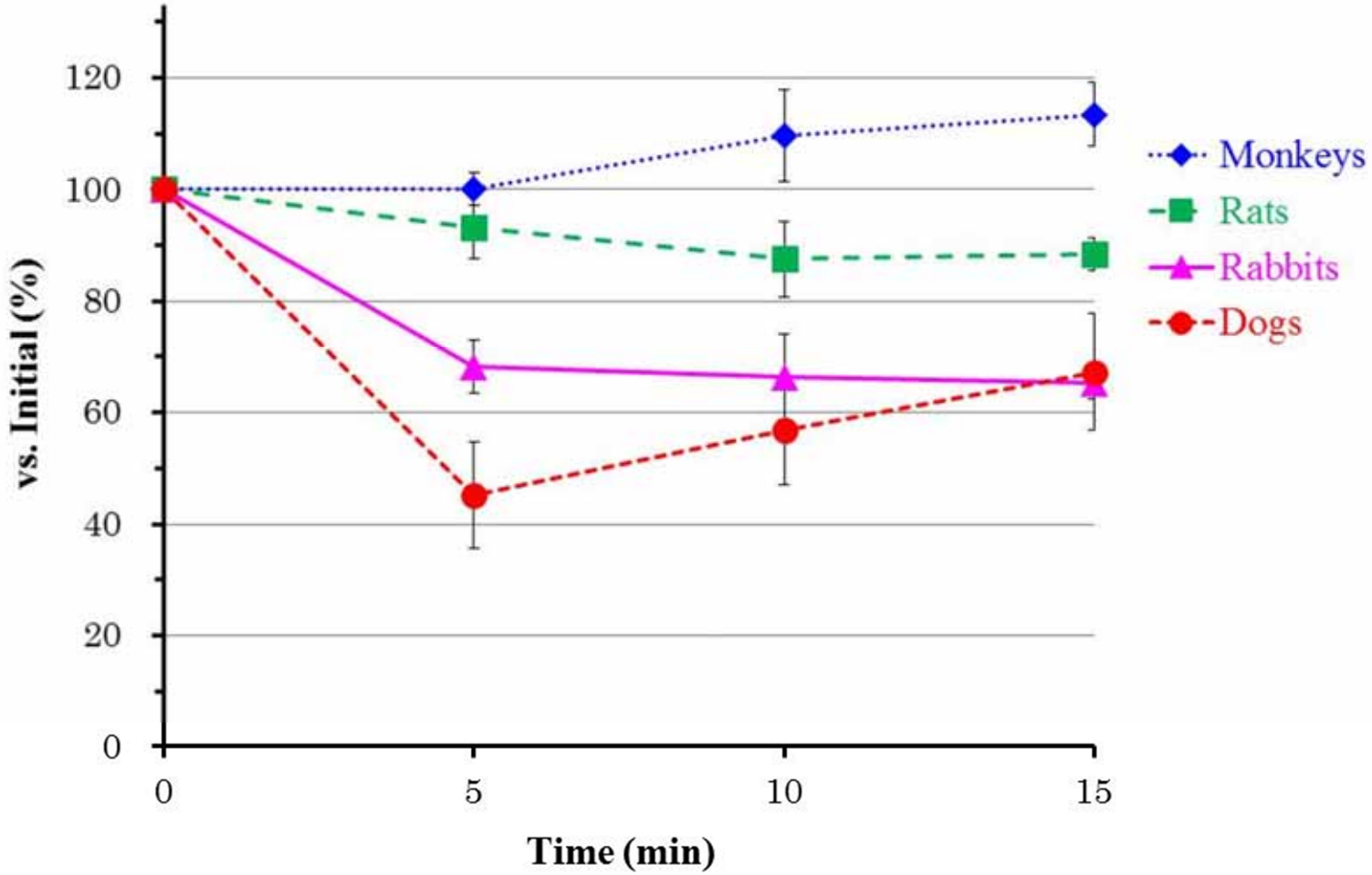


Fig. 3 Counted numbers of platelets after intravenous administration of the commercialized fat emulsions to various animals.
Dose: 15 μmol phospholipids/1.0 mL/kg (0.1 mL/sec, n = 3)

数十年以上、臨床で使用されてきた脂肪乳剤（大豆油/レシチンのエマルション製剤）でも、同様の種差が認められることを確認した。また、ヒトでは血小板数減少・肺動脈圧上昇などの副作用は報告されていなかった。

鈴木則男，海老原清，菊池寛，“リポソームの血液成分との相互作用に関する研究 （第1報）ウサギ血小板に及ぼすリポソーム処方の影響”，第11回日本DDS学会（広島，平成7年7月）.

2） リポソーム製剤投与後にウサギ・イヌで認められる循環器系の副作用はヒトでも起きるのか？

1） 一過性の肺動脈圧上昇は、血小板凝集が原因であること

2） この現象には種差があり、ウサギ・イヌでは認められるが、ラット・サルでは認められないこと

3） 同様の現象は、数十年以上、臨床で使用されてきた脂肪乳剤（リポソームと表面構造が似ている）でも認められること

4） 脂肪乳剤（レシチンの一日最大投与量は14g）では、ヒトでの血小板凝集・肺動脈圧上昇は報告されていないこと

↓

共同研究先の欧州の製薬会社には、このリポソーム医薬品は、ヒトでは血小板凝集・肺動脈圧上昇は起きないと予測されるので、このままヒト臨床試験に入るように主張

↓

ヒト臨床試験を実施したところ、予測通り、これらの副作用は起きなかった

私が経験した *in vivo*動物実験評価（種差関連）の難しさ…

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

2） リポソーム製剤投与後にウサギ・イヌで認められる循環器系の副作用はヒトでも起きるのか？

3） PEG修飾リポソームで観られるABC (Accelerated Blood Clearance) 現象はヒトで起きるのか？

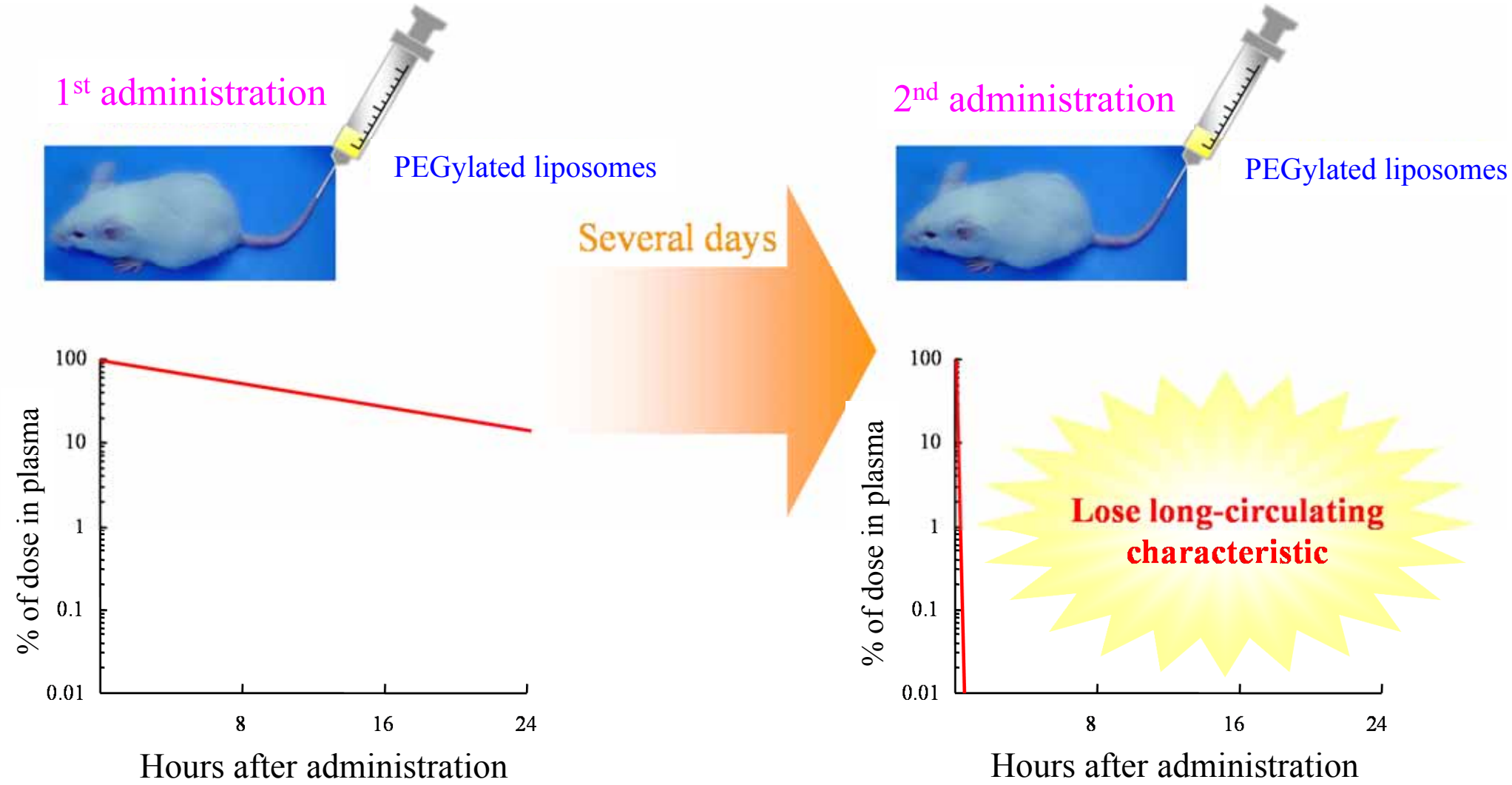
4） 担癌ヌードマウスにおける腫瘍増殖速度は速すぎないか？

・

・

・

3） PEG修飾リポソームで観られるABC (Accelerated Blood Clearance) 現象はヒトで起きるのか？



低脂質量のPEG修飾リポソームを2回投与すると、2回目投与時にマウスとラットでABC現象が認められ、その要因の一つに IgM の関与が示唆されていた。

3） PEG修飾リポソームで観られるABC (Accelerated Blood Clearance) 現象はヒトで起きるのか？

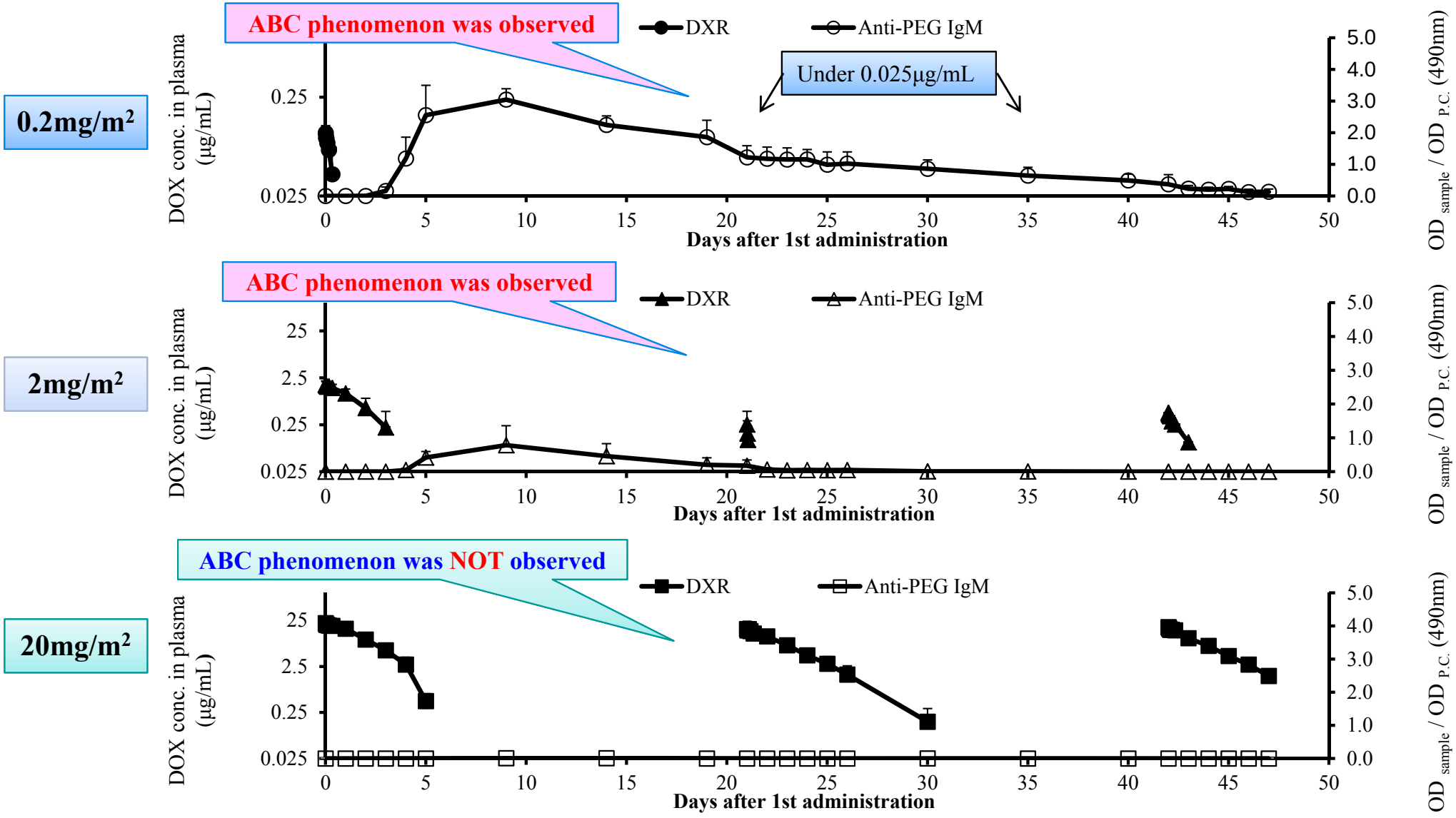
- 齧歯類である種の条件下で認められるPEG修飾微粒子のABC現象は、他の動物で起こるのかどうか何も情報が無かった。
- 一方、Doxil（ドキソルビシン封入PEG修飾リポソーム）では、ヒト臨床使用において、ABC現象は報告されていなかった。
- PEG修飾リポソームを開発する製薬会社にとって、ABC現象（特に種差に関連して）の詳細の解明は必須だった。

徳島大学際田研究室との共同研究

カポジ肉腫治療におけるDoxil 投与量が 20 DOX mg/m^2（乳癌治療は 50 DOX mg/m^2）であることから、マウス、ラット、イヌ、ミニブタ、サルに 3種類の投与量（0.2, 2, 20 DOX mg/m^2）で3回静脈注射を行い、血中濃度、IgM抗体価推移を測定してみた。

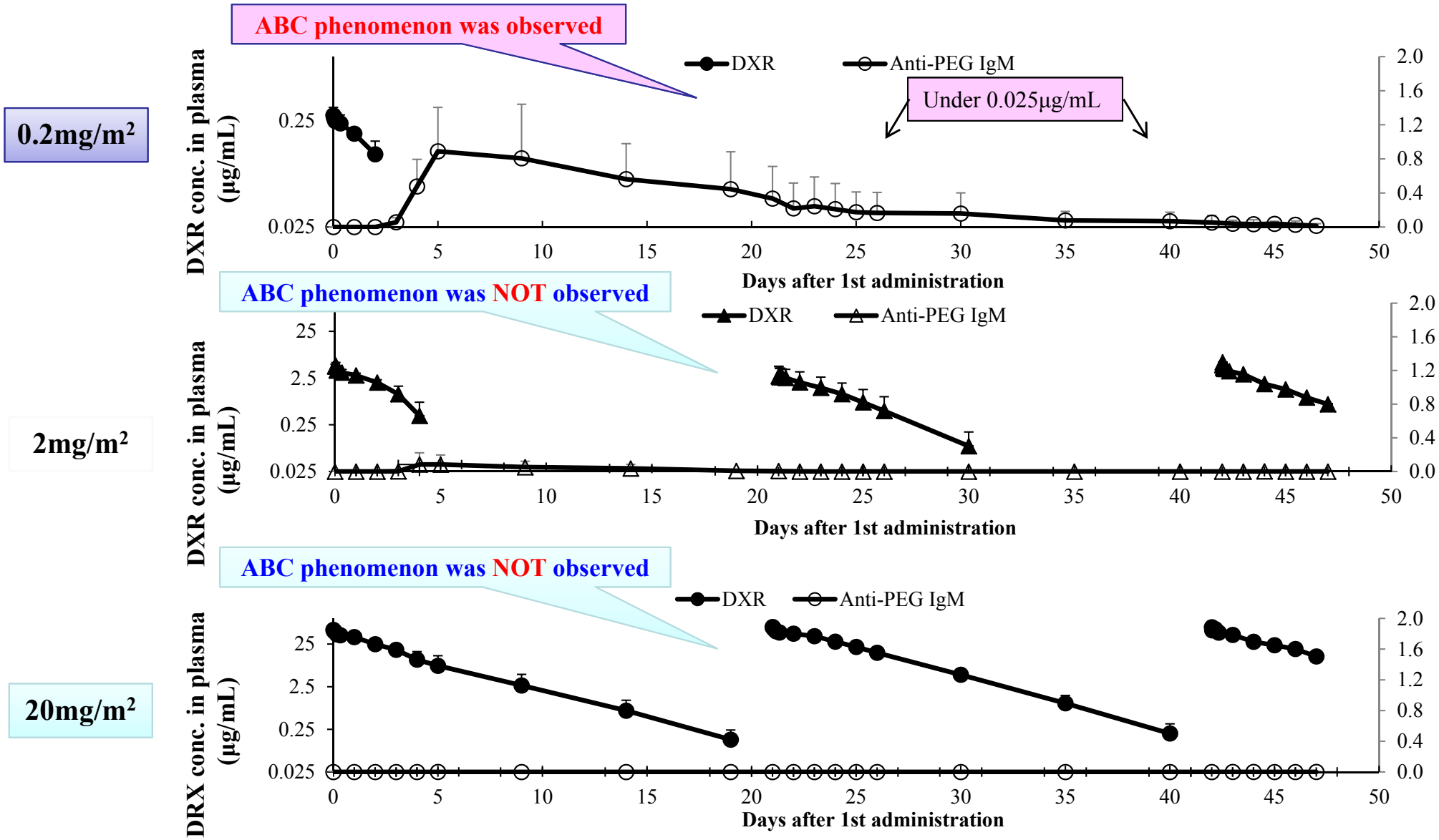
1) T. Suzuki, T. Ishida, H. Kiwada, H. Kikuchi, et al., Int. J. Pharm., 436, 636-643 (2012).
2) T. Suzuki, T. Ishida, H. Kiwada, H. Kikuchi, et al., Int. J. Pharm., 476, 205-212 (2014).

各種投与量のDoxil をビーグル犬に 3回静注（3週間間隔）時の Doxorubicin血中濃度とIgM抗体価の経時的推移



イヌ（ミニブタも）では0.2，2mg/m²（Doxilの臨床投与量の1/100，1/10投与量）でABC現象が認められたが、20mg/m²では認められなかった。

各種投与量のDoxil をカニクイザルに 3回静注（3週間間隔）時の Doxorubicin血中濃度とIgM抗体価の経時的推移



サル（マウス、ラットも）では0.2mg/m²（Doxilの臨床投与量の1/100投与量）でABC現象が認められたが、2, 20mg/m²では認められなかった。

3） PEG修飾リポソームで観られるABC (Accelerated Blood Clearance) 現象はヒトで起きるのか？

イヌとミニブタでは 0.2, 2 mg/m^{2}投与量（ヒト臨床投与量の1/100, 1/10相当）ではABC現象が認められるが、ヒト臨床投与量相当では認められなかった。
また、マウス、ラット、サルでは 0.2 mg/m^{2}投与量（ヒト臨床投与量の1/100相当）ではABC現象が認められるが、2 mg/m^{2}投与量（同1/10相当）とヒト臨床投与量相当では認められなかった。

⇩

ABC現象には種差が認められ、イヌとミニブタでは低投与量（ヒト臨床投与量の1/10相当）で認められること、また、前臨床試験（安全性試験等）においてイヌ、ミニブタを用いる場合には、低投与量側（ヒト臨床投与量相当の1/10～）での評価の際には、ABC現象の有無に留意する必要があることも示唆された。

1) T. Suzuki, T. Ishida, H. Kiwada, H. Kikuchi, et al., Int. J. Pharm., 436, 636-643 (2012).
2) T. Suzuki, T. Ishida, H. Kiwada, H. Kikuchi, et al., Int. J. Pharm., 476, 205-212 (2014).

私が経験した *in vivo*動物実験評価（種差関連）の難しさ…

1） 経口製剤の動物実験評価にイヌは本当に適切なのか？

2） リポソーム製剤投与後にウサギ・イヌで認められる循環器系の副作用はヒトでも起きるのか？

3） PEG修飾リポソームで観られるABC (Accelerated Blood Clearance) 現象はヒトで起きるのか？

4） 担癌ヌードマウスにおける腫瘍増殖速度は速すぎないか？

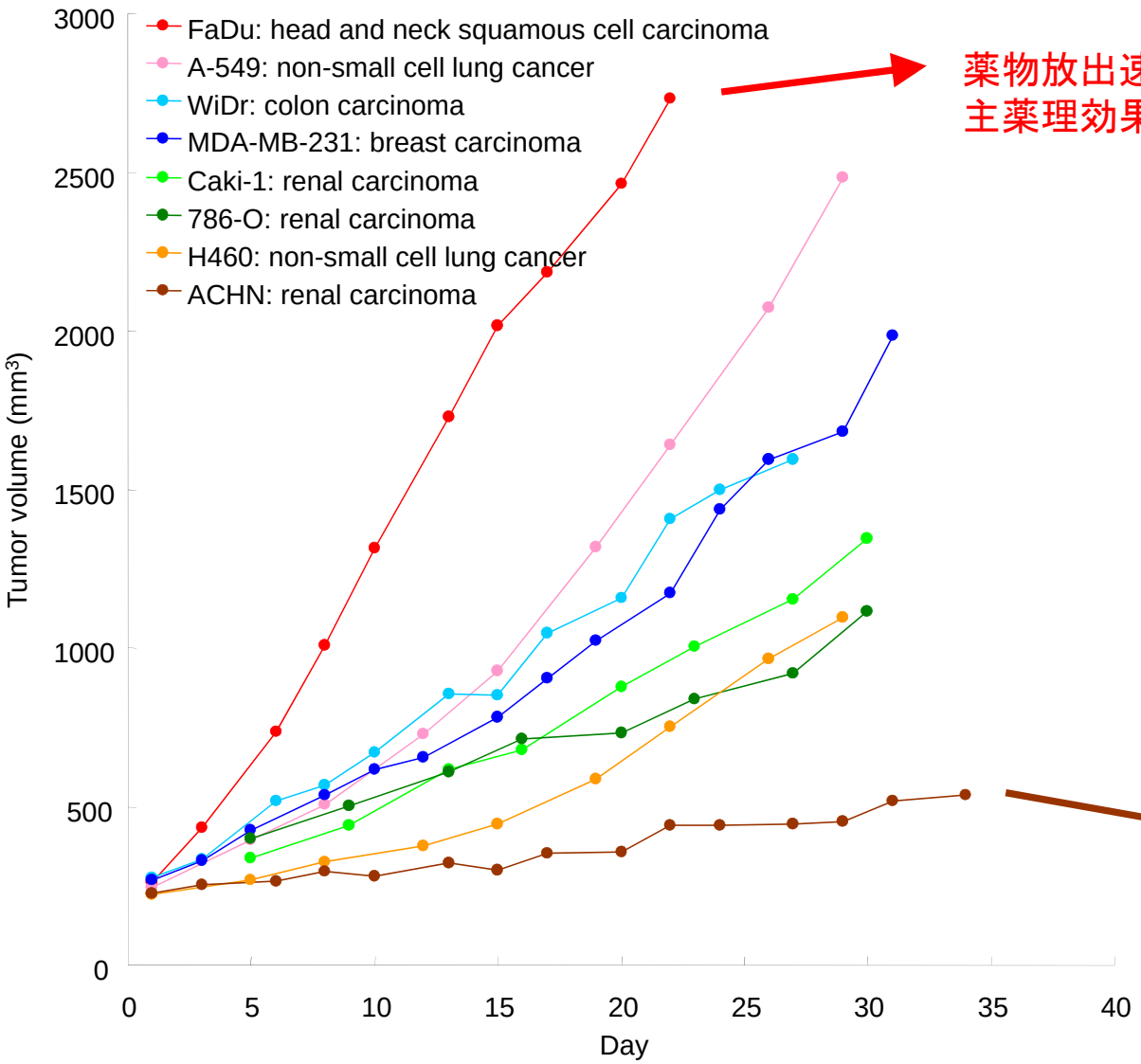
・

・

・

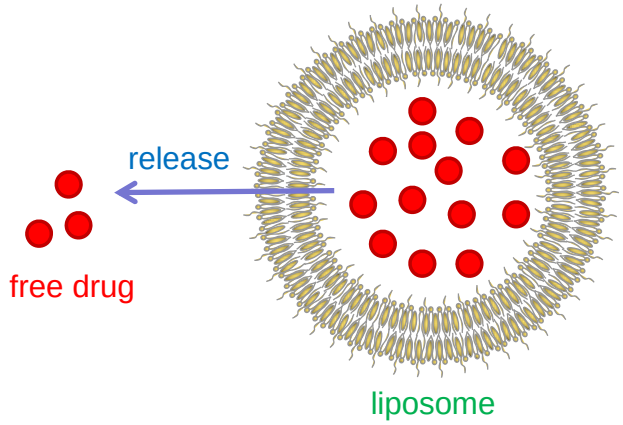
4） 担癌ヌードマウスにおける腫瘍増殖速度は速すぎないか？

ヒト腫瘍細胞のヌードマウスにおける増殖速度



薬物放出速度の速いリポソーム処方ほど
主薬理効果が良好な傾向になる

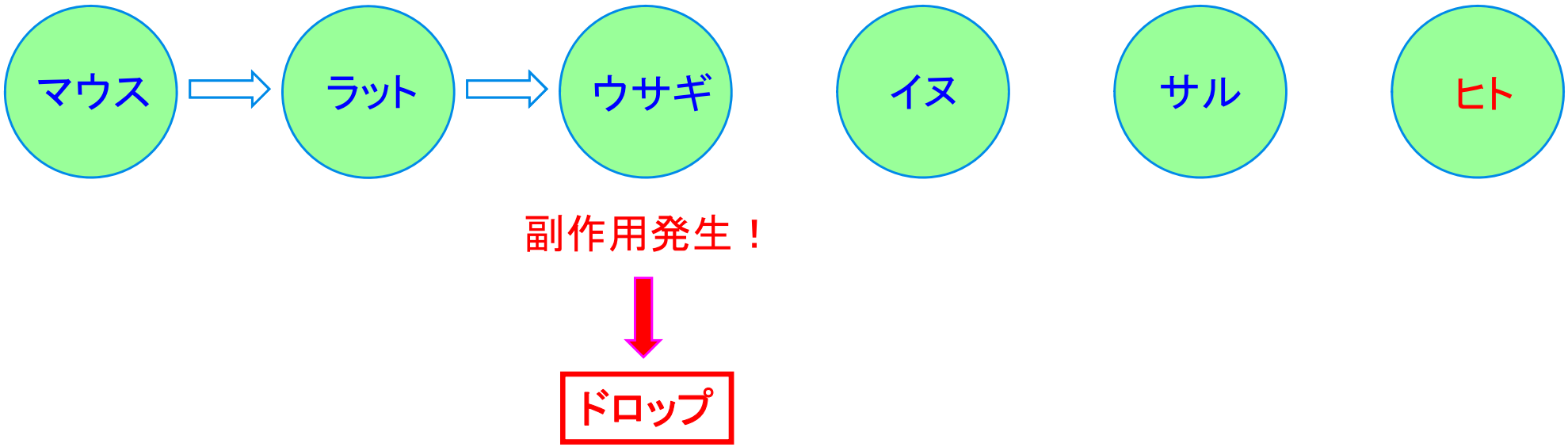
Passive Targeting の場合、通例
リポソームから放出された遊離の
フリー薬物が制がん効果を示す



増殖速度の遅い腫瘍細胞を用いると、
1）安定した系を作成するのに数倍の
　動物を要する、
2）バラツキも大きく、評価が難しい、
3）評価に数ヶ月を要して効率が悪い、
などの問題点がある。

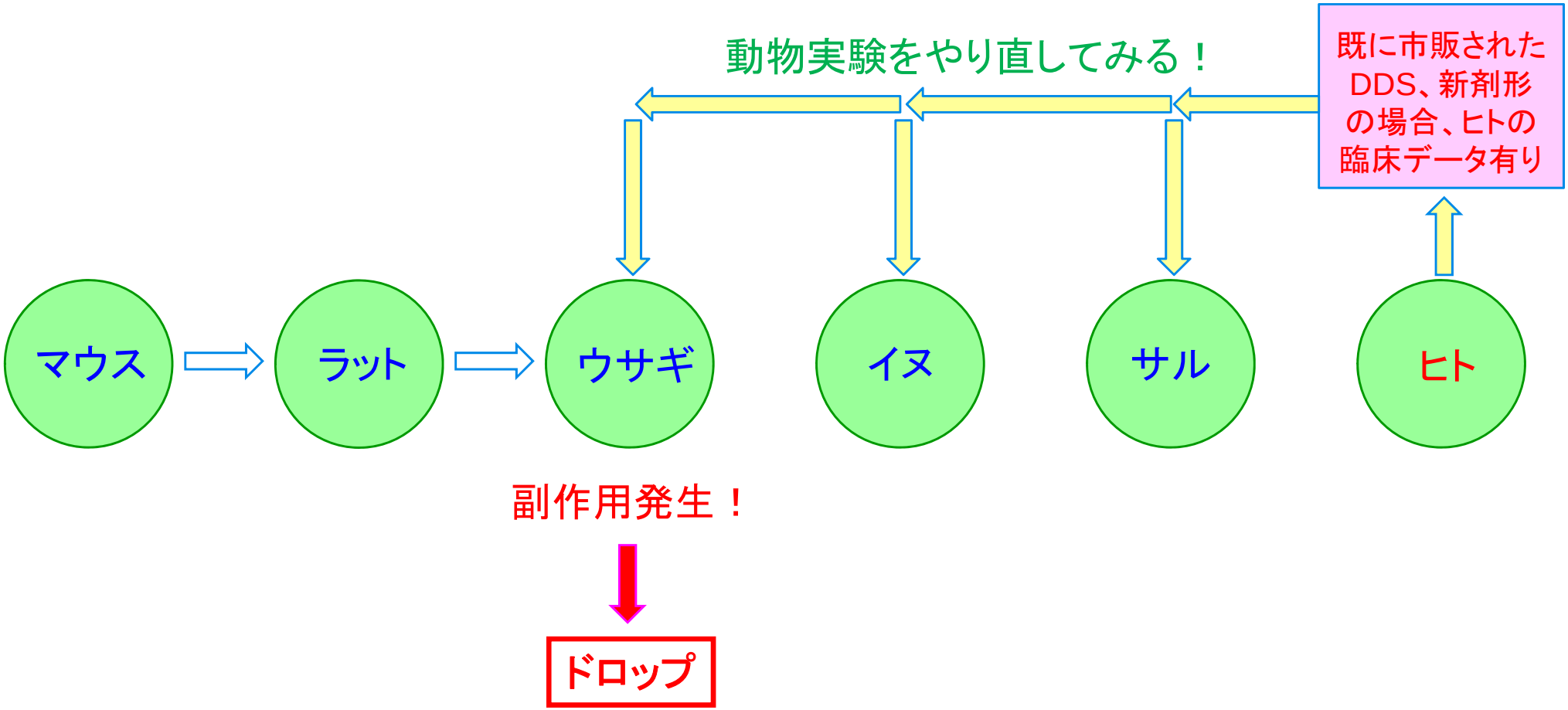
まとめ（一つの提案）

- DDS製剤の動物評価（種差の問題）の体系化が重要



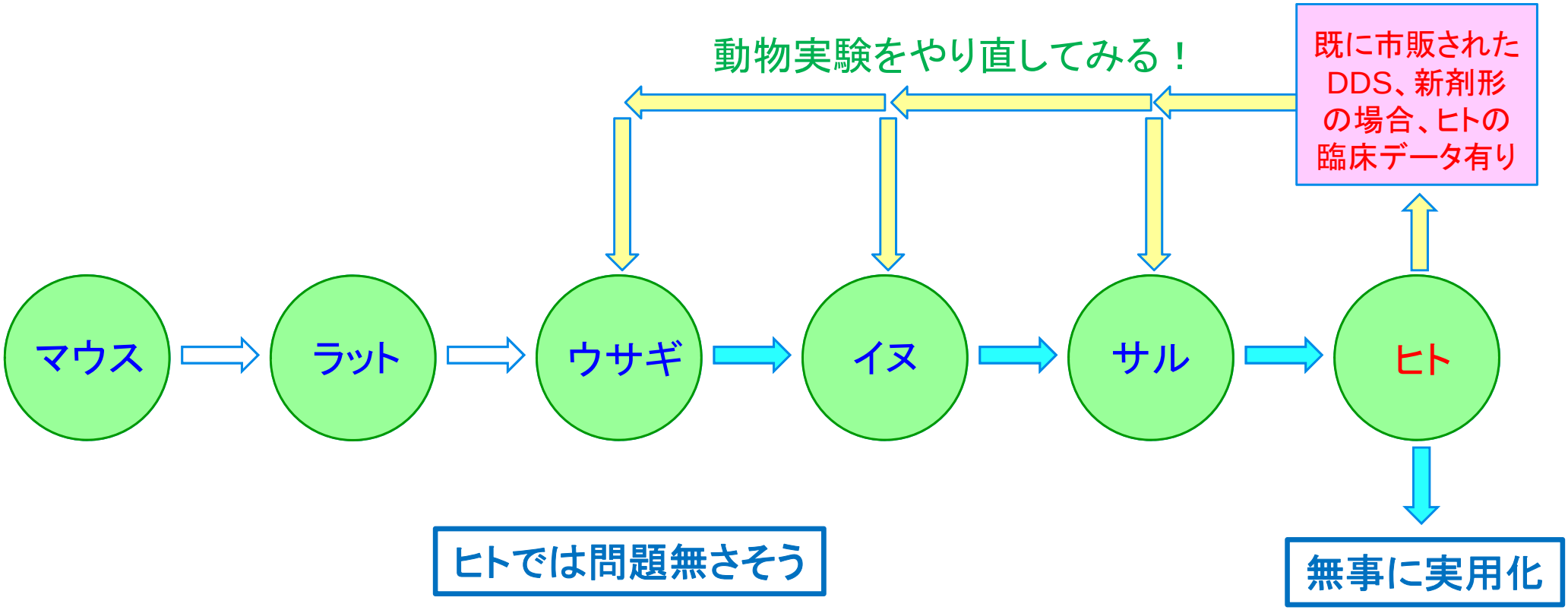
まとめ（一つの提案）

- DDS製剤の動物評価（種差の問題）の体系化が重要



まとめ（一つの提案）

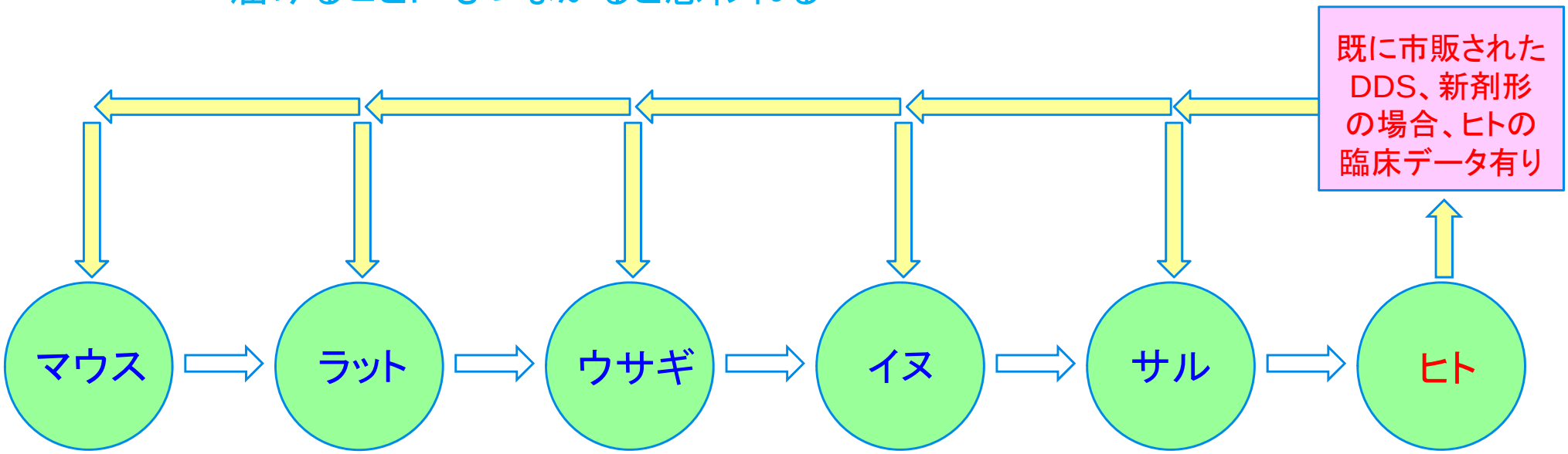
- DDS製剤の動物評価（種差の問題）の体系化が重要



まとめ（一つの提案）

➢ DDS製剤の動物評価（種差の問題）の体系化が重要

- 既に市販されたDDS医薬品・新剤形医薬品をベンチマークとして、各種動物での評価を実施すれば、ある程度の体系化は可能。
  その検討を国あるいは学会が主導して行う方法
- コンソーシアムを結成して、参加団体が失敗も含めた種差に関する情報を共有しあう方法
- 体系化のために一時的には動物使用量が増えるようにも見えるが、体系化がなされれば、（長い目で見れば）無駄な動物実験を無くすという動物愛護の精神にも合致しており、また、より良い医薬品をいち早く患者様に届けることにもつながると思われる



Acknowledgment (1)

- Daiichi Pharmaceutical Co., Ltd. (Daiichi-Sankyo Co., Ltd.)

Mr. Norio Suzuki
Mr. Katsuo Kataoka
Dr. Takahiro Matsumoto
Mr. Takahiro Shimaya
Mr. Hideo Kobayashi
Mr. Akira Kurosawa
Mr. Masahiro Kitano
Dr. Hiroaki Nakagami
Mr. Masanori Araki
Dr. Shogo Atarashi
Dr. Tsutomu Konno
Dr. Tatsuya Suzuki
Dr. Masazumi Kojima
Dr. Yoshimine Fujii
Mr. Koichi Ishidoh
Ms. Emi Takanashi
Mr. Yasuo Haramiishi
Mr. Satoshi Suzuki
Ms. Yumi Tatsumoto

- Eisai Co., Ltd.

Dr. Hiroshi Ishihara
Dr. Eiichi Yamamoto
Dr. Kenji Hyodo
Mr. Takuya Suzuki

- Tokushima University

Dr. Hiroshi Kiwada
Dr. Masako Ichihara
Dr. Tatsuhiro Ishida

種々の学会における「種差の問題の体系化」の提案

1) 菊池寛, “DDS (Drug Delivery System) 研究における動物実験の役割”, 第14回日本実験動物学会総会「シンポジウム：創薬を支える薬物動態代謝研究と実験動物科学」（東京，2011年5月）.
2) H. Kikuchi, Importance of species difference in the development of DDS medicines, 10th France-Japan DDS Symposium, Bordeaux, France, October 2012.
3) H. Kikuchi, The importance of species difference in the development of DDS medicines, 稲盛財団第30回京都賞記念ワークショップ（京都，2014年11月）.
4) 菊池寛, “DDS医薬品開発における評価技術の標準化の意義：種差の体系化の提案”, ラウンドテーブル3「核酸医薬デリバリー技術の評価の標準化（標準評価方法の提案）～オールジャパンで最強のデリバリー技術を生み出すために～」, 日本薬剤学会第30年会（長崎，2015年5月）.

⇩

いつものごとく、熱く「コンソーシアム等の結成」を提案した ものの、
具体的な展開方法がわからず途方にくれていたのが正直なところ

ところが・・・

昨年の薬剤学会第30年会（長崎；5月）の核酸・遺伝子医薬FG主催ラウンドテーブルでの講演終了後、製薬会社3社の方々（大日本住友製薬の永原俊治氏、塩野義製薬の杉田勝二氏、武田薬品工業の池田幸弘氏）から、「種差の問題には我々も困っており、コンソーシアム結成の重要性を感じている。もしコンソーシアムを作るのであれば、弊社も参加したいので、是非声をかけていただきたい。」との嬉しい申し入れ。

企業の壁を超えて、同じ問題意識を持つ者同士が集まれば、何か解決策が見出されるかも・・・

2015年7月にDDS製剤臨床応用FGリーダーの北大・原島秀吉先生に相談。原島先生からは「是非前向きに対応しましょう。また、薬剤学会も支援する形にしたらどうでしょう」とのアドバイス。

2015年8月以後、製薬企業何社かに協力を要請
2015年9月の日本薬剤学会理事会で協力を要請

いずれも前向きな回答！

「製剤種差検討会・準備委員会メンバー」

【学会側】 原島秀吉・北海道大学教授（日本薬剤学会前理事）：リーダー

山下伸二・摂南大学教授（日本薬剤学会前会長）

小暮健太朗・京都薬科大学教授（日本薬剤学会前FG担当理事）

金淳二先生・小野薬品工業（日本薬剤学会理事）

【企業側】 近藤啓先生（アステラス製薬）

杉原光先生、衛藤佑介先生（小野薬品工業）

杉田勝二先生、渡邊郁剛先生（塩野義製薬）

花井幸次先生、永原俊治先生（大日本住友製薬）

池田幸弘先生（武田薬品工業）

菊池寛（エーザイ）

第1回準備委員会 （2015年11月16日 @大日本住友製薬）
第2回準備委員会 （2016年 1月14日 @エーザイ）
第3回準備委員会 （2016年 4月 6日 @小野薬品工業）
この他、メールベースでの討論を継続的に実施

製剤設計における種差の問題の事例集（調査用紙）

表　DDS製剤（特殊製剤、特殊投与経路を含む）の種差の問題の事例集（具体的な例）

2015/12/3

投与経路			動物（ヒトを含む）のデータの有無（◎：自前、○：文献等）、注意書き無い場合は健常動物使用								製剤形態	評価項目			IVIVC		種差に関する事象（可能であれば、要因も記載）	情報公開の可否	公開可の場合		提供会社	コメント、備考	No.
経口	注射	経口・注射以外	マウス	ラット	ウサギ	ブタ	イヌ	サル	その他（具体名）	ヒト		主薬理	安全性	動態	*in vitro*	*in vivo*			Open ﾀｲﾌﾟ	Closed ﾀｲﾌﾟ(*)			
○							◎			◎	錠剤、ｶﾌﾟｾﾙ剤			○	溶出試験ﾃﾞｰﾀあり	○	イヌでは錠剤＞ｶﾌﾟｾﾙ剤であったが、ヒトでは錠剤＜ｶﾌﾟｾﾙ剤であった。（ｸﾗｽ2化合物；いずれも速報性製剤として設計し、溶出試験では差が無かった。要因不明）	可（論文公表済み）	○		第一製薬		①
	○（*iv*）			◎	◎		◎			○	脂肪乳剤		○			○	ｳｻｷﾞで認められた投与直後の肺動脈圧上昇（一過性の血小板凝集）は、ｲﾇでも認められるが、ﾗｯﾄやｻﾙでは認められず、ヒトでも認められなかった。（要因として、微粒子製剤に対する免疫反応の種差が考えられた）	可（学会発表済み）	○		第一製薬		②
	○（*iv*）			◎	◎		◎			◎	リポソーム		○			○			○				③
	○（*iv*）		◎	◎		◎	◎	◎		○	リポソーム（Doxil）			○		○	ABC現象は、ｲﾇやﾐﾆﾌﾞﾀでは臨床投与量の1/10で認められたが、ｻﾙ、ﾗｯﾄ、ﾏｳｽでは認められなかった。（要因として、微粒子製剤に対する免疫反応の種差が考えられた）	可（論文公表済み）	○		エーザイ		④
	○（*iv*）		◎（ﾇｰﾄﾞ）							○	リポソーム（Doxil）	○	（○）			○	17種類のヒト腫瘍担癌ﾇｰﾄﾞﾏｳｽでのin vivo主薬理ﾃﾞｰﾀ（DOXIL vs. doxorubicin）を保有	要社内調整	？	○	エーザイ	Openな場で発表する場合、市販されている他社品なので、配慮する必要あり。	⑤
	○（*iv*）					◎	◎			○	リポソーム（Doxil）		○			○	ヒトで観察されているDoxilのInfusion Reaction（頻度18.9%）が動物で再現できるか？	要社内調整	？	○	エーザイ		⑥
	○（*iv*）		◎	◎		◎	◎	◎		○	リポソーム（Doxil）		○			○	ヒトで観察されているDoxilの手足症候群（頻度78.4%）が動物で再現できるか？（データ保持者：DDSｸﾞﾙｰﾌﾟ）	要社内調整	？	○	エーザイ	元々は、ABC現象実験の時に副次的に見出された	⑦
	○（*iv*）		◎（ﾇｰﾄﾞ）							（○）	薬理作用が（標的細胞外で）DDSからのﾌﾘｰ薬物放出に基づく場合	○			○	○	担癌マウスで、増殖速度の速いヒト腫瘍を用いると、間違えた剤形、処方を選択するﾘｽｸがある。（ﾊﾟｯｼﾌﾞﾀｰｹﾞﾃｨﾝｸﾞ製剤であるDOXILは薬物放出が非常に遅いが、実際のヒトの癌では、それが功を奏している？）	可（学会発表済み）	○		エーザイ		⑧
○				◎							経口剤一般			○		○	ﾗｯﾄを2群（SPF施設、コンベ施設）に分けたところ、1週間後には胆汁排泄量に2倍の差が生じた。（飼育環境が、胆汁排泄量に影響を与える？なんて考え難いが）	可？（Dのﾃﾞｰﾀ；隠す内容でもない）	△（参考情報として）		第一製薬	これだけで学会発表するほどの内容でもない	⑨
○			◎								ﾘﾎﾟｿｰﾑによる経口ﾜｸﾁﾝ（ﾊﾟｲｴﾙ板が標的）	○					大学で評価すると抗体価が上がるが、会社（SPF施設）で評価すると上がらず、再現性もあった。（飼育環境が免疫的な反応に影響を及ぼす？）	可？（大学のデータは論文公表済み）	○（参考情報として）		第一製薬		⑩

*：Closed ﾀｲﾌﾟとは秘密保持契約下で情報交換（データ開示）をしてもかまわないもの。数社間だけでの完全Closedタイプなもの（各社が開示する情報の種類、数、量、質等のバランス調整が必要；社内了解を得るのに大変な苦労が予想される）と、輪を拡げ会社数を増やしたSemi-closedタイプなものが考えられる（Semi-closedな場合、各社1, 2例公開するだけで参加資格が得られる形にすれば、参加社数は格段に増える可能性あり；また社内了解も得やすいメリットが生ずる）。
いずれにしても、コンソーシアム内での開示データの外部への拡散は防ぐ手段を講ずる。

製剤種差検討会のイメージ

① 完全クローズドタイプ：参加に同意した企業（集まっても数社？）間で秘密保持契約の元でお互いの情報を開示するタイプ。ただし、各企業が開示する情報の種類、数、量、質等のバランス調整が必要であり、また、社内了解を得るのに大変な苦労が予想される。更に、この場合には、日本薬剤学会からの支援は不可能となる。 ⇒ 各社の情報に濃淡があり、現実的には困難？

② セミ・クローズドタイプ：各社、社内の特殊な経験例を1、2例提供すれば、参加可能とする。この場合には、提供情報の種類、量、質などは問わないこととし、間口を拡げる。30社集まれば30倍の情報、50社集まれば50倍の情報が得られ、大学や公立研究機関も参加しやすくなる。社内了解も得やすくなり、日本薬剤学会からの支援も可能となる。

③ オープンタイプ：既に学会・論文等で発表したものを持ち寄り、講演会・シンポジウム等を開催して、広く情報を公開する。日本薬剤学会からの支援も可能となる。

⇒ ② ＋ ③ が現実的な落としどころか？

- 事例報告会の開催（年3回を目処）
- 公開シンポジウムの開催（年1回を目処）

製剤種差検討会の概要

1. 日本薬剤学会における会議体として位置づけ、事務局は学会内に置き、関係の深いFGのリーダーにも世話人として参加してもらう。
2. 「体系化」とか「コンソーシアム」のキーワードだと目に見える大きな成果を最初から期待されるので、気軽に参加できる勉強会・情報交換会形式とする。
3. 二者間もしくは多者間の秘密保持契約を締結するのではなく、規約の遵守を誓約する入会申込書を提出する形式とする。
4. 製剤（経口製剤でも工夫した製剤、あるいは添加物や剤形に大きく影響される製剤なども含む；また、経口投与・注射投与以外の外用剤・吸入剤などの特殊な投与経路製剤も含む）の設計における種差の問題を取り扱うこととする。
5. ヒトでのデータがあれば望ましいが、複数種の動物間の比較データでも可とする。また1種であっても特殊な現象（たとえば、飼育室環境によってラットの胆汁酸分泌量が約2倍異なるなどの現象）の紹介でも可とする。
6. 論文の情報で動物種を補完することも可とする。提供情報の質・量・内容（未公表、公表済み）は問わないので、参加団体は必ず1個以上の情報を提供する。

「製剤種差検討会」規約の抜粋（1）

第1条（目的）
本検討会は、製剤設計における種差に関する各会員の経験事例の報告を行い、種差が影響する要因について討論し整理することを目的とする。

第2条（会員）
本検討会の会員は第1条の目的に賛同した企業と大学および公的研究機関等の団体とする。

第3条（世話人会）
世話人会は1名の代表世話人と複数名の世話人から構成され、本検討会の運営にあたる。

第4条（運営）
年3回を目途に本検討会主催の事例報告会を開催するものとする。製剤設計における種差に関する経験事例を全会員が持ち回りで発表し、会員相互で討論する。
2. 1会員につき2名までが事例報告会に出席できる。また、事例報告会で発表する会員については当日の発表者は別枠として1名出席できる。
3. なお世話人会の代表世話人ならびに世話人は事例報告を免除される。

「製剤種差検討会」規約の抜粋（1）

第1条（目的）
本検討会は、製剤設計における種差に関
影響する要因について討論し整理す

第2条（会員）
本検討会の会員は第1条の目的に賛
する。

第3条（世話人会）
世話人会は1名の代表世話人と複数名の世話人から構成され、本検討会の運営にあたる。

第4条（運営）
年3回を目途に本検討会主催の事例報告会を開催するものとする。製剤設計における種差に関する経験事例を全会員が持ち回りで発表し、会員相互で討論する。
2. 1会員につき2名までが事例報告会に出席できる。また、事例報告会で発表する会員については当日の発表者は別枠として1名出席できる。
3. なお世話人会の代表世話人ならびに世話人は事例報告を免除される。

手持ちの情報を一つ提供することにより、参加団体登録数がもし30になれば30倍の情報を、50になれば50倍の情報を、この検討会から得られる計算！

情報の量・質は問わないので、
気楽に参加してください

大学の先生方に積極的に
関与していただきたいため

「製剤種差検討会」規約の抜粋（2）

第5条（秘密保持）
本検討会において秘密である旨の表示を付して開示・提示された資料（書面、電子媒体等）又は秘密である旨を通知・特定された情報（以下併せて「本情報」という。）について秘密を保持するものとし、本検討会で開示された本情報を、開示者の書面による事前の同意なく第三者に開示・漏洩してはならず、かつ本検討会以外の目的に使用してはならない。但し、下記各号に該当するものは秘密保持義務から除外される。＜以下省略＞

第7条（入退会）
本検討会への入会または退会しようとする代表世話人及び世話人または会員は別紙1の書式をもって本検討会に届け出るものとする。

第8条（経費）
本検討会への入会は無料とするが、討論のための会議などに関わる経費について参加費として負担するものとする。

制定日：2016年4月26日（日本薬剤学会2016年度第1回理事会承認日）

「製剤種差検討会」規約の抜粋（2）

詳細部分は「内規」で規定。
これも薬剤学会理事会での
承認事項。

第5条（秘密保持）
本検討会において秘密である旨の表示[illegible]子媒体等）又は秘密である旨を通知・特定され[illegible]について秘密を保持するものとし、本検討会で開示[illegible]る事前の同意なく第三者に開示・漏洩してはならず、かつ本検[illegible]用してはならない。但し、下記各号に該当するものは秘密保持義務から除外される。＜以下省略＞

第7条（入退会）
本検討会への入会または退会しようとする代表世話人及び世話人または会員は別紙1の書式をもって本検討会に届け出るものとする。

事例報告会、公開シンポジウム

第8条（経費）
本検討会への入会は無料とするが、討論のための会議などに関わる経費について参加費として負担するものとする。

参加費 2,000円/人

制定日：2016年4月26日（日本薬剤学会2016年度第1回理事会承認日）

「製剤種差検討会」の構成

代表世話人：原島秀吉先生（北海道大学大学院；薬剤学会前理事） ［1名］代理出席不可

世話人：山下伸二先生（摂南大学薬学部；薬剤学会前会長）、小暮健太朗先生（徳島大学薬学部；薬剤学会前理事）、森部九仁一先生（千葉大学薬学部；薬剤学会新理事）、楠原洋之先生（東京大学薬学部；薬剤学会新理事）、［4名］代理出席不可

近藤啓先生（アステラス製薬）、菊池寛先生（エーザイ）、衛藤佑介先生（小野薬品工業）、杉田勝二先生（塩野義製薬）、花井幸次先生（大日本住友製薬）、池田幸弘先生（武田薬品工業）、 ［6社］代理出席可

薬剤学会前臨床FGﾘｰﾀﾞｰ（川上亘作先生）、薬剤学会核酸・遺伝子医薬FGﾘｰﾀﾞｰ（西川元也先生）、薬剤学会経口吸収FGﾘｰﾀﾞｰ（片岡誠先生）、薬剤学会がん治療FGﾘｰﾀﾞｰ（岩本卓也先生）、薬剤学会経皮投与FGﾘｰﾀﾞｰ（藤井まき子先生）、薬剤学会経肺経鼻投与製剤FGﾘｰﾀﾞｰ（岡本浩一先生）、薬剤学会DDS製剤臨床応用FGﾘｰﾀﾞｰ（丸山一雄先生）、薬剤学会モデリング&シミュレーションFGﾘｰﾀﾞｰ（山下富義先生） ［8FG］代理出席可

会員：提供できる話題を有し、参加登録（入会申込み）を行った団体（企業、大学、公的研究機関、病院薬剤部等） 事例報告会へは2名参加可/団体 （発表時は3名可）

［別紙１］

入会（退会）届

公益社団法人日本薬剤学
「製剤設計における種差の問題検討会」代表世話人
原島　秀吉　先生ご侍史

記

当団体は、製剤設計における種差の問題検討会の規約を順守した上で、会員として本検討会への入会（退会）を申し出いたします。

以上

年　　月　　日

所在地　〒

団体名

代表者　　印

窓口担当者氏名：
〒

電話番号：
E-mail ：

規約は作りますが、契約書は作りません。
部所長による「規約を順守する」旨の入会
申込書になります。

公益社団法人日本薬剤
「製剤設計における種
原島　秀吉　先生ご侍史

記

当団体は、製剤設計における種差の問題検討会の規約を順守した上で、会員として本検討会への入会（退会）を申し出いたします。

以上

年　　月　　日

所在地　〒

団体名

代表者　　印

窓口担当者氏名：
〒

電話番号：
E-mail ：

これまでの軌跡と今後のスケジュール

① 日本薬剤学会理事会（2015/9/25）で提案、承認
② DDS製剤臨床応用FG第5回合宿討論会（2015/11/6-7；熱海）で話題提供
③ 第1回準備委員会開催（2015/11/16 @大日本住友製薬）
④ 前臨床開発FG第1回合宿討論会（2015/12/10-11；逗子）で話題提供
⑤ 第2回準備委員会開催（2016/1/14 @エーザイ）
⑥ 日本薬剤学会理事会（2016/1/28）で途中経過を報告
⑦ 第3回準備委員会開催（2016/4/6 @小野薬品工業）
⑧ 日本薬剤学会理事会（2016/4/26）で最終承認、「製剤種差検討会」発足
⑨ 昨日のFGラウンドテーブル5 で概略紹介
⑩ 本日のランチョンセミナー9で「製剤種差検討会」発足紹介と参加呼びかけ

⑪ 立命館大学創剤・製剤技術研究コンソーシアム合同研究会（6/3）で紹介
⑫「製剤機械技術学会」誌25巻2号（6月末発行）に掲載（著者校正済み）
⑬「薬剤学」誌76巻4号（7月1日発行）に掲載（著者校正済み）
⑭ 第1回事例報告会開催（9/8）@東京大学山上会館

「製剤設計における種差の問題検討会」活動の日本薬剤学会における意義

薬剤学将来ビジョン委員会

2002年～

- 山下伸二　生物薬剤学部門リーダー（委員長）
- 米持悦生　物理薬剤学部門リーダー
- 佐々木均　医療薬学部門リーダー
- 菊池寛　　企業研究部門リーダー

この間に，将来ビジョン委員会主催の独自シンポジウムを毎年開催したり，年会内で特別枠シンポジウムを開催したり，委員会内で薬剤学の将来像を熱く議論したりした．

2007年春に将来ビジョン委員会は発展的に解消され，代わりに，フォーカスグループ（FG）制度が導入された．

「製剤設計における種差の問題検討会」活動の日本薬剤学会における意義

薬剤学将来ビジョン委員会

2002年～

組織を超えて、何十人もの研究者が
一堂に会し、将来のビジョン・夢を語
りあいました。懐かしい想い出です。

この間に，将来ビジョン委員会主催の独自シンポジウムを毎年開催したり，年会内で特別枠シンポジウムを開催したり，委員会内で薬剤学の将来像を熱く議論したりした.

2007年春に将来ビジョン委員会は発展的に解消され，代わりに，フォーカスグループ（FG）制度が導入された.

「製剤設計における種差の問題検討会」活動の日本薬剤学会における意義

薬剤学将来ビジョン委員会

2002年～

- 山下伸二　生物薬剤学部門リーダー（委員長）
- 米持悦生　物理薬剤学部門リーダー
- 佐々木均　医療薬学部門リーダー
- 菊池寛　企業研究部門リーダー

この間に，将来ビジョン委員会主催の独自シンポジウムを毎年開催したり，年会内で特別枠シンポジウムを開催したり，委員会内で薬剤学の将来像を熱く議論したりした．

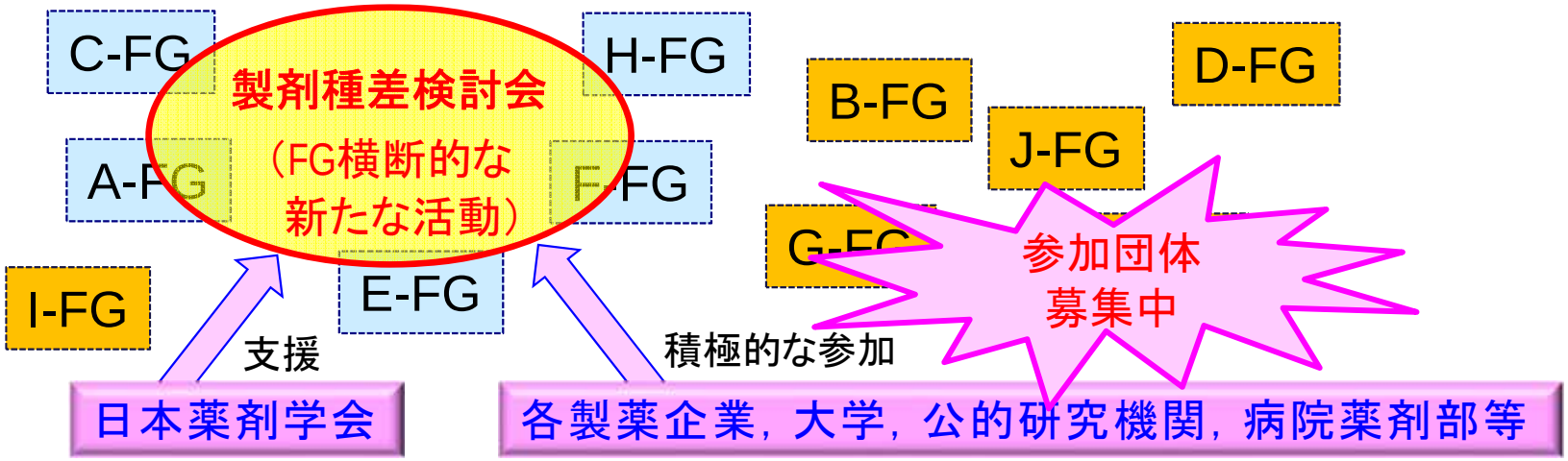
2007年春に将来ビジョン委員会は発展的に解消され，代わりに，フォーカスグループ（FG）制度が導入された．

フォーカスグループ (FG) 制度

- FG担当理事
- FG統括委員会

2007年～

発足当時は数グループであったが，
現在は15個のFGがそれぞれ独自に活動中．



おわりに

本検討会は、一個人あるいは一団体だけでは解決できない課題を、所属する団体組織の壁を超えて皆で協力して解決して行こうとするものである。

当初、一人では何もできないとあきらめかけていた演者であったが、学会ならびに他社の先生方のご協力を得て「製剤設計における種差の問題検討会（略称：製剤種差検討会）」という目に見える形にすることができた。

聴講されておられる先生方が所属する団体組織にも、本検討会へ積極的に参加していただき、この輪を拡げていきたいと考えている。

謝　辞（2）

山下伸二・摂南大学教授（日本薬剤学会前会長）、
原島秀吉・北海道大学教授（日本薬剤学会前理事）、
小暮健太朗・京都薬科大学教授（日本薬剤学会前理事）、
金淳二先生・小野薬品工業（日本薬剤学会理事）、
近藤啓先生（アステラス製薬）、
杉原光先生、衛藤佑介先生（小野薬品工業）、
杉田勝二先生、渡邊郁剛先生（塩野義製薬）、
花井幸次先生、永原俊治先生（大日本住友製薬）、
池田幸弘先生（武田薬品工業）、

公益社団法人日本薬剤学会、
アステラス製薬、小野薬品工業、塩野義製薬、
大日本住友製薬、武田薬品工業、エーザイ

ご清聴ありがとうございました