

住血吸虫症治療のための 新たな小児用医薬品開発の道のり ～子供たちに届ける製剤開発の価値～

A Journey of Development of New Tablet for
Pediatric Treatment for Schistosomiasis
- Potential Added Values for Pre-school Children -



小島 宏行, Ph.D.

アステラス製薬株式会社 製薬技術本部 製剤研究所長

九州大学病院 薬学研究院 客員准教授



本発表資料には当社製品（開発中のものも含む）に関する情報が含まれておりますが、その内容は、宣伝広告、販売促進、医学的アドバイスを目的としているものではありません。

住血吸虫症と治療薬プラジカンテル



住血吸虫症



Swiss TPH



Prof M.K. Mahende

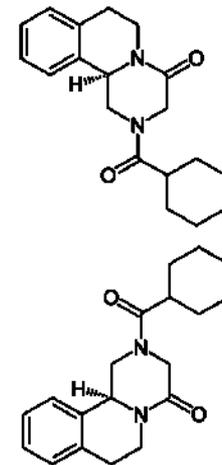


WHO

- 水媒介性の寄生虫感染症、顧みられない熱帯病の一つ
- 推定感染者数は2億人以上、9割以上がアフリカに集中
- 小児の罹患率が高く、発達障害、認知機能低下などを招く

治療薬プラジカンテル

- 住血吸虫症の第一選択薬
- 1970年代にメルク社で開発
- 高い有効性と安全性（一回の服用で高い効果）

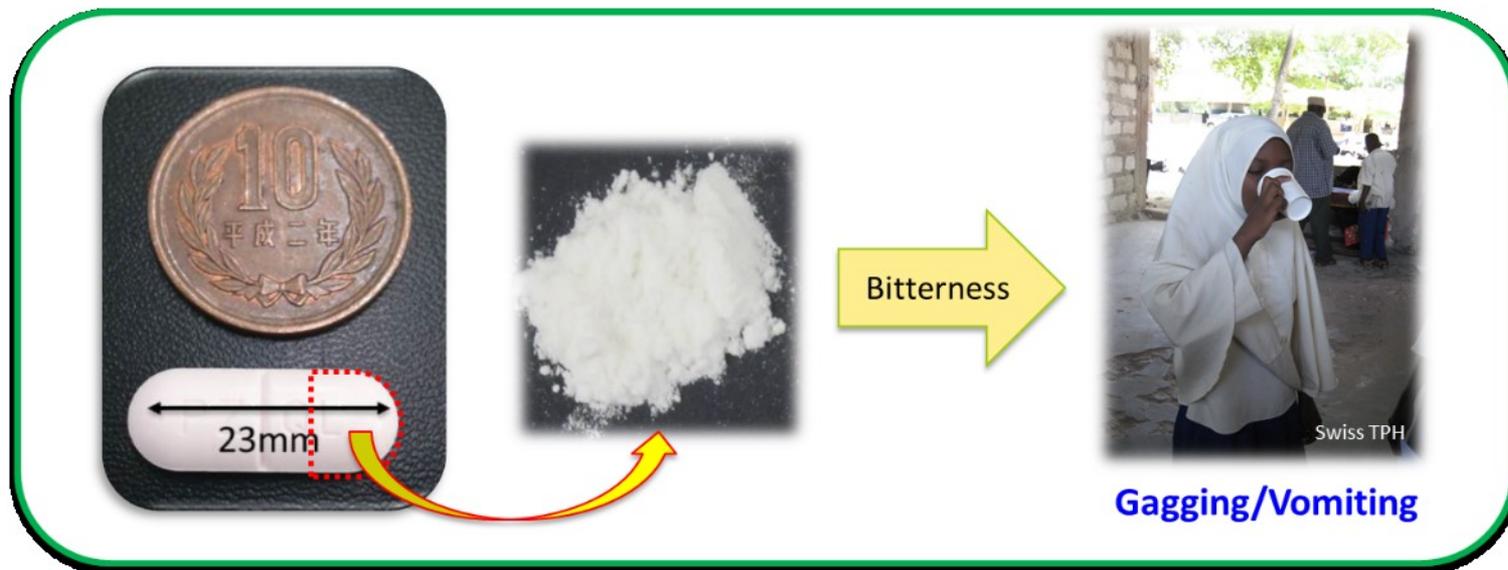


プラジカンテル
(ラセミ体)



小児患者において、満たされていない医療ニーズが存在する

- 成人・就学児童が服用できる錠剤のみで、小児適用が無い
- 錠剤が大きく、小児は服飲しにくい⇒錠剤をすりつぶすも
✓ 原薬のきわめて強い苦みにより吐き出し服用困難
= 薬物治療不成立



Drug Substance
Active Ingredient

Drug Product
Medicine
KUSURI
Dosage form

何百万人の小児が適切な剤形がないために住血吸虫症
に苦しんでいる実情



製剤技術で“クスリ”を創る

プラジカンテル小児製剤コンソーシアム



6

A non-profit public private partnership (PPP) since July 2012

International expert panel
(WHO as observer)

GHIT Fund
Global Health Innovative Technology Fund

BILL & MELINDA
GATES foundation

Grants received
in 2013 2014, 2015

MERCK

Expert in PZQ and leader of the program,
providing support in different areas and in
charge of the clinical development program

Swiss TPH

Clinical trials in endemic countries,
Epidemiology and
anti-schistosomal drug discovery

simCYP
real solutions from virtual populations

Pharmacokinetic modelling



astellas
Leading Light for Life

Formulation development,
Advice on clinical development for
children

lygature

Project management in
PPP

Ministério da Saúde
PROCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

farmanguinhos
Instituto de Tecnologia em Fármacos

Pharmaceutical manufacturing in endemic
countries

astellas

製剤開発における2つのキーワード



7

小児

途上国



Cesol 600 mg
Current commercial tablet

PZQ new ODT
150 mg tablet

- 服用性の改善
 - 現行製剤の1/4の大きさに設計
 - 用量調整可
 - 添加剤により主薬由来の苦味を軽減
 - 水なしでも服用可能な口腔内崩壊錠様製剤
- 良好な安定性
 - 熱帯地域の高湿多湿な気候を考慮
- 簡易的な製造法
 - 現地での持続的な生産を可能に



AS *concept*

：新規製剤開発コンセプト

Affordable（入手できる）

Sustainable（継続できる）

高度な技術を採用せず、
課題を十分に克服できるレベルの技術を採用した。

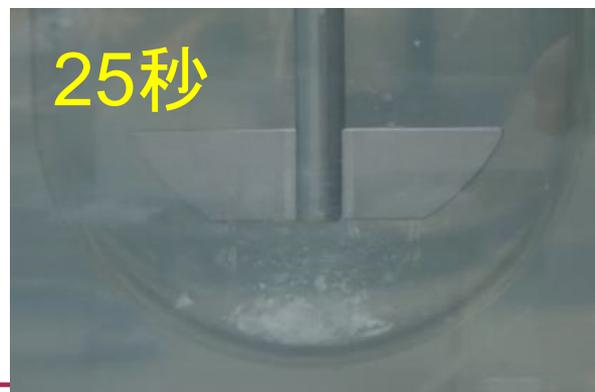
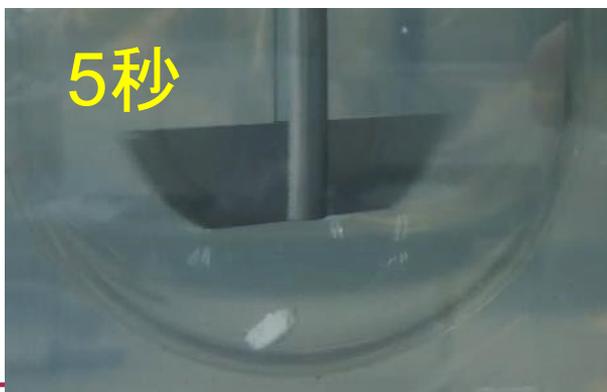
- 現地企業が継続的に生産可能
- 適度なコストで製品を提供可能



口腔内で唾液により速やかに崩壊する錠剤を開発
(水なしでも服用することが可能)



- 口腔内崩壊時間: 30 - 60秒
- 嚥下のしやすさが改善
- 服薬コンプライアンスが改善
- 少量の水に懸濁可⇒乳幼児へ





小児で使用可能な添加剤の組み合わせにより
苦味の低減を実現 (Taste cancelling)

苦味低減のための添加剤スクリーニング

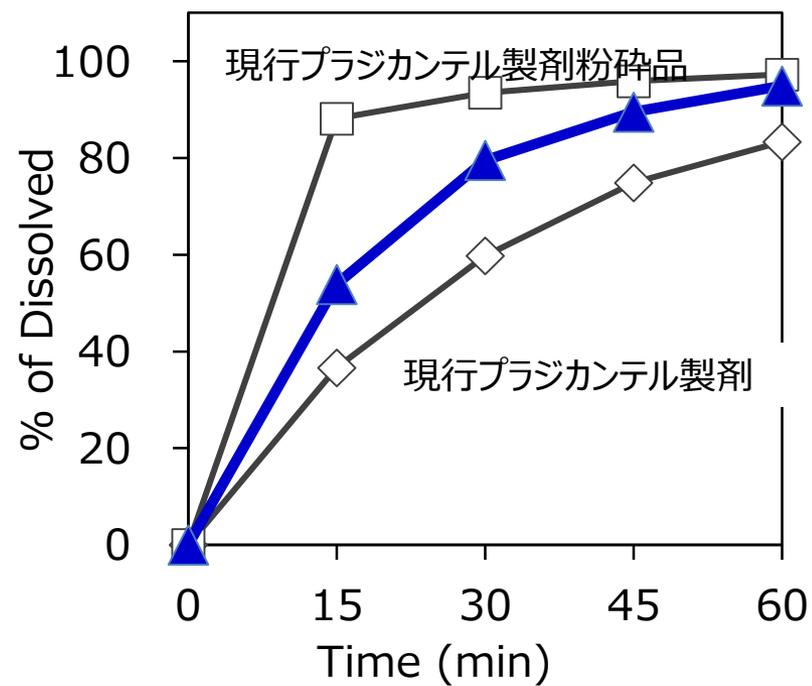
		処方 (mg/tablet)				
		1 (ref)*	2	3	4	5
プラジカンテル(ラセミ体)		200				
その他添加剤		適量				
苦味低減用 添加剤	A	-	20			
	B	-		50		
	C	-			10	
	D	-				10
Total		400				
味覚評価		Very bad	Bad	Bad	Good	Bad

*現行プラジカンテル製剤



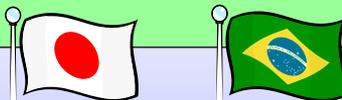
天然素材かつ適度なコストの結合剤（トウモロコシデンプン）を選択
 ⇒ 十分な錠剤硬度，速やかな崩壊性及び溶解性を達成

	HPMC	PVP	トウモロコシデンプン
錠剤硬度(N)	> 50	> 50	> 50
崩壊時間(秒)	> 60	> 60	< 30
材料入手の容易さ/コスト	○	○	◎



第1相臨床試験に向けて：パートナーへの技術移転

ラセミ体



Rac-PZQ ODTs
(Paper-based Tech transfer)



Rac-PZQ ODTs
(GMP batches for Ph I)



Astellas Pharma
(Formulation development)



光学活性体



L-PZQ ODTs
(On-site visit Tech transfer)



L-PZQ ODTs
(GMP batches for Ph I)



製剤技術移転

治験薬製造

製剤の味評価 (TASTE PALATABILITY) 試験



EHU, Swiss TPH

Pharmacist Training

試験デザイン

- 健常少年少女 (6-11歳)
- 48例
- タンザニア



EHU, Swiss TPH

School/Community Visit



EHU, Swiss TPH

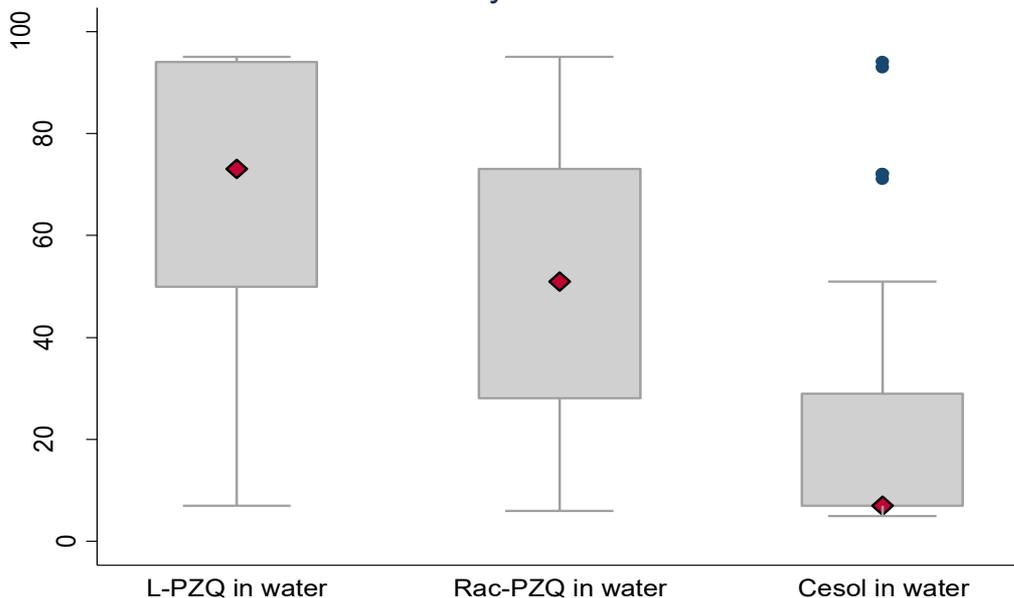
味評価試験の結果



既存製剤と比較して、

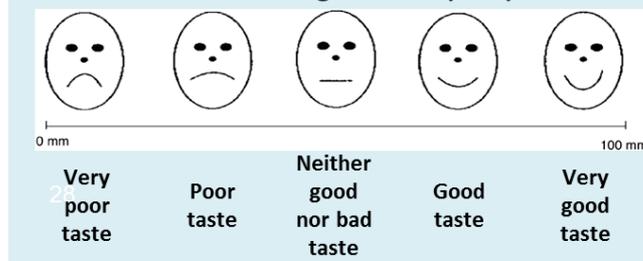
- L体：有意な味の改善
- ラセミ体：有意差はなかったが、改善傾向がみられた

VAS score by Treatment at time 0



Population	Healthy boys and girls 6-11 years (n=48)
Region	Tanzania

Visual analogue scale (VAS)



これまでの進捗



16

➤ 製剤開発と技術移転：完了（アステラス）
⇒ 治験薬製造からコンソーシアムパートナーへ

➤ 臨床試験：完了

完了

健康成人を対象とした第I相臨床試験（南アフリカ）
BA試験（既存製剤 vs 新規製剤 [L体, ラセミ体]

完了

小児を対象とした味評価試験（タンザニア）
既存製剤 vs 新規製剤 [L体] vs 新規製剤 [ラセミ体]

完了

第II相用量設定試験（コートジボワール, 他）

完了

第III相試験（コートジボワール, 他）

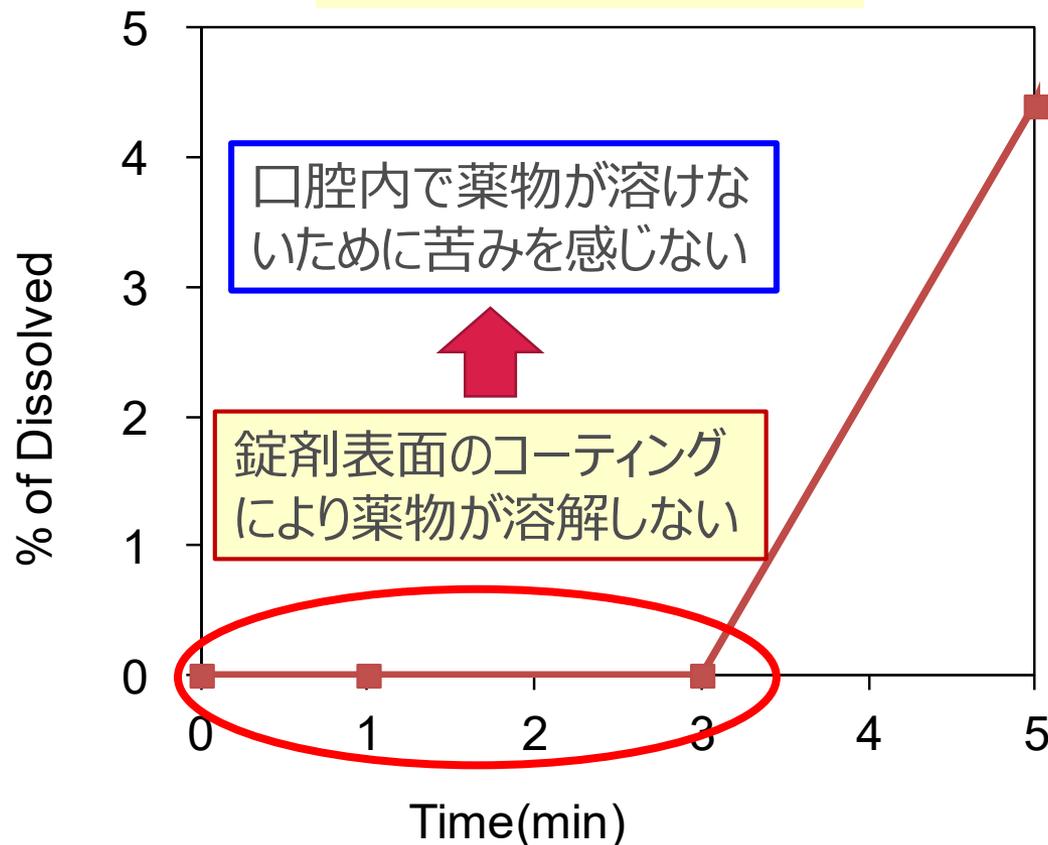
プラジカンテル小児製剤開発の 長い道のり

開発を断念したプロトタイプ小児製剤：ミニ錠剤

唾液を模した溶出試験



フィルムコーティングミニ錠剤



アステラス初のミニ錠剤開発に挑戦し、製剤設計完了

開発を断念したプロトタイプ小児製剤：ミニ錠剤

外部専門家（NTDの臨床科医）意見聴取（2012年9月）

『ミニ錠剤はプラジカンテルの小児(乳幼児)剤形として適さない』

- 高いPZQの予想投与量：40mg/kg 体重
- 多量（100錠以上）服用、小児が飲めない可能性
- 誤嚥・窒息のリスク
- 錠剤の計数@アフリカの治療現場は非現実的
現地ニーズ（小児、途上国）にもとづく製剤開発が必須

⇒ コンソーシアム・外部専門家との再討議

⇒ 口腔内崩壊錠様製剤開発に着手



プラジカンテル小児製剤開発の歴史

- 2011.11 Merck*とアステラスで協働に関する技術的な討議開始
- 2012. 2 コンソーシアム発足(アステラス正式参加)
 - 3 小児製剤開発検討開始
 - 9 初期プロトタイプ製剤(ミニ錠剤)開発完了
 - 10 ミニ錠剤開発断念 ⇒代替製剤開発開始
- 2013. 2 口腔内崩壊様錠剤プロトタイプ製剤
 - 10 コンソーシアムパートナー(Farmanghinous, Merck)への技術移転完了



- 顧みられない熱帯病（住血吸虫症）に苦しむ小児を製剤技術で救う活動に参加
- 小児や途上国といった新しいキーワードでの製剤開発
 - 小児製剤開発のノウハウ蓄積（KOLの先生とのネットワーク）
 - 自社製品開発への応用
 - 学会活動にも積極的参加（薬剤学会 小児製剤FGの執行委員）
- 製剤技術で新たな「くすり」を創るというコンソーシアムパートナー・GHIT含めた関係者の熱い思い

科学の進歩を患者さんの価値に変える



変化する医療の最先端へ

