

富山大学 サマースクール〈創薬・製剤コース〉授業概要

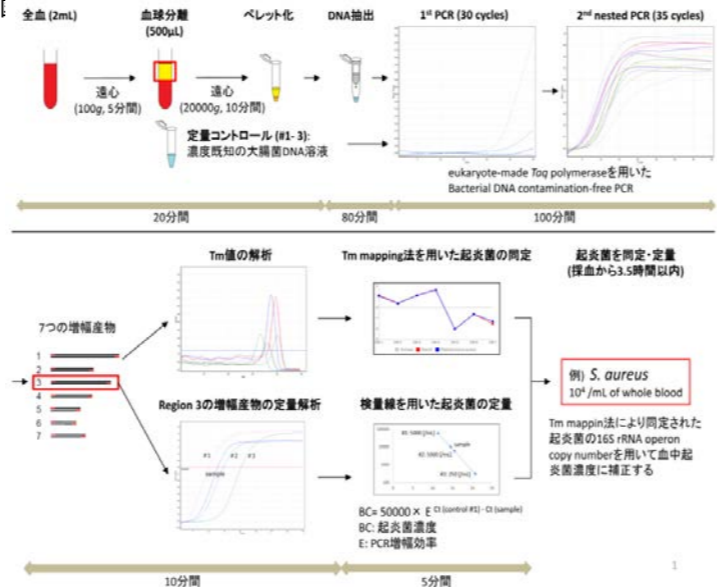
H30.6.15

日時・限	講師名	講義タイトル	概要	テキスト	参考書 参考資料 等	留意事項 (各自準備するもの)	
7月30日(月)	1・2 講義	富山大学 大学院医学薬 学研究部 大貫 義則	製剤とDDS1 Quality by Design (QbD)法を用いた製剤 設計	Quality by Design (QbD)は、医薬品の品質保証に関する新たな概念である。最終試験によって医薬品の品質をチェックする従来の概念とは異なり、QbDでは設計段階で製剤の製法を最適化し、その最適製法を運用することで高品質な医薬品の製造を実現する(設計による製剤品質の作りこみ)。製剤特性は様々な製造条件(製剤処方や工程)によって著しく変化するため、QbDでは製造条件と特性との因果関係を解明し、最適条件を探索することが特に重要である。本講義では、QbDによる製剤開発の概要と、QbDアプローチに必要な各種手法(影響因子のスクリーニング手法、最適化手法)について学習する。	講義スライドを配布	なし	筆記用具
	実習A	富山大学 大学院医学薬 学研究部 大貫 義則 林 祥弘	QbD法に基づく製剤の 処方設計と調製	Quality by Design (QbD)に基づいた製剤設計の手順を学ぶ。まず、原薬および添加剤を秤量、混合したのち、打錠する。このとき、添加剤の配合割合や打錠圧などを設計変数とし、実験計画法に割り付けることで、処方製法の異なる様々な錠剤を作製する。次に、作製した錠剤物性を評価するために、硬度試験および溶出試験を行う。得られた結果を応答曲面法により解析し、設計変数と錠剤物性の関係をモデル化する。すなわち、設計変数が分かれば、錠剤物性を予測できるような数式を構築する。最後に、作成したモデルを基に、設計変数が錠剤物性にどのような影響を及ぼすか考察を行う。	実習用の プリントを 配布	なし	筆記用具 白衣
	3・4 実習B	富山県薬事総 合研究開発セ ンター (永井, 明官)	製造工程に沿った錠剤 の試作と物性評価	固形製剤の製造工程に沿って製剤機械を用いて錠剤を試作し、得られた顆粒剤、錠剤の物性を測定する。本実習を通じて、医薬品(錠剤)の製造プロセスならびに製剤機械の特性を理解する。 <実習内容> 製剤実習Ⅰ—各種製剤機械を用いた製剤試作— Ⅰ-1 流動層造粒機を用いて打錠用顆粒を製する Ⅰ-2 攪拌造粒機を用いて打錠用顆粒を製する Ⅰ-3 押出造粒機を用いて押出顆粒を製する Ⅰ-4 球形造粒機を用いて球形粒を製する Ⅰ-5 ロータリー式打錠機を用いて錠剤を製する Ⅰ-6 PTP包装機を用いてPTP包装する 製剤実習Ⅱ—各種物性測定機器を用いた物性評価— Ⅱ-1 顆粒剤の物性測定(かさ密度、粒子径分布、安息角) Ⅱ-2 錠剤の物性測定(錠剤硬度、崩壊時間) 実習のまとめ及び考察	あり	「基礎から学ぶ製剤化のサイエンス」第3版(高山幸三・寺田勝英・山本恵司 編集(廣川書店)) 「最新製剤学」第4版(上釜兼人・川島嘉明・松田芳久 編集(廣川書店))	関数電卓、定規、筆記用具、汚れても良い服装
7月31日(火)	1 講義	富山大学 大学院医学薬 学研究部 林 祥弘	製剤とDDS2 機械学習を活用した錠 剤の製剤設計	原薬の物理化学的性質(原薬物性)は錠剤物性に大きな影響を及ぼす。しかしながら、両者の関係は複雑であり、原薬物性が錠剤物性に及ぼす影響度を定量的に評価することは困難である。これは、製剤開発において考慮すべき因子が多い上、それぞれの因子が複雑に絡み合っているためである。これらの関係を明確化するためには、膨大な実験データを収集し、機械学習を適用する必要がある。本講義では、製剤設計において重要となる原薬物性と錠剤物性について学習する。また、人工知能技術の一つである機械学習の有用性についても概説する。	講義スライドを配布	なし	筆記用具
	2 講義	富山大学 大学院医学薬 学研究部 中野 実	製剤とDDS 3 ナノ脂質粒子の特性と DDSへの利用	リポソーム(ベシクル)、リピッドマイクロソフェア(エマルション)、ナノディスクはリン脂質を主な基剤とするサブミクロンサイズの脂質微粒子である。これらは生体適合性が高いことから、DDSへの応用が期待され、実際に利用されている。これらの粒子は表面に同じリン脂質を持っているにも関わらず、物性が大きく異なり、その結果、粒子の体内挙動も異なる。講義では、これら脂質ナノ粒子の特性について概説するとともに、その応用について紹介する。	当日配付 予定	なし	なし
	3・4 実習B	富山県薬事総 合研究開発セ ンター (竹林 憲司 他)	医薬品の品質試験と評 価 —液体クロマトグラ フ法による生薬の成分 分析—	医薬品中の有効成分や不純物の量を測定することは、医薬品の品質を確保するうえで重要であり、液体クロマトグラフ法がよく用いられる。その方法では、主に紫外可視吸光検出器で成分を検出することが多いが、質量分析計など他の検出器を用いることによりさらに多くの情報を得ることができる。本実習では、当センターが所有する多機能UHPLCを実際に用いて、生薬に含まれる成分を複数の種類の検出器で同時分析して成分定量を行い、各検出器から得られる情報の特徴を説明する。本実習を通して、医薬品に含まれる成分の分析手法やその重要性について理解を深めることを狙いとする。	実習用の プリントを 配布	なし	筆記用具 白衣
				当日配布 資料	なし	白衣、電卓、定規及び筆記用具	

	1	講義	富山県薬事総合研究開発センター・所長 高津 聖志	抗体医薬とワクチン1 免疫の制御機構とワクチン開発	生体の感染防御の仕組みが自然免疫と適応免疫に依存すること、両者が機能して初めて感染寄生体を排除できる仕組みを解説したい。例として、新しいインフルエンザワクチンとして経鼻投与型ワクチン開発とそれに必要な免疫増強剤(アジュバント)に関し、富山でユニークに進んでいる経鼻投与型ワクチンに必要なアジュバント研究を紹介したい。 □ 免疫応答の調節 :自然免疫と適応免疫 □ サイトカインによる免疫調節 IL-5による調節 □ ウイルス感染と粘膜免疫 □ ワクチン投与による発症と重篤化の予防 □ 経鼻投与型インフルエンザワクチンによるウイルス感染防御 □ 富山における経鼻投与型ワクチンに用いるアジュバント研究開発と将来展望	当日シラバスを配布の予定	なし	なし
	2	講義	富山大学工学部 磯部 正治	抗体医薬とワクチン2 抗体医薬品開発	本講義では、抗体という成体の免疫機能を担う分子を利用した抗体医薬品とは何か、またその特徴、性質、作用機序について免疫学の仕組みと共に講義を行う。さらに抗体医薬品を開発するために用いられる各種技術について紹介し、次世代の抗体医薬品開発における諸課題について議論する。	なし	なし	免疫学と遺伝子組換え技術の基礎について復習しておくことが望ましい。
8月1日(水)	3・4	実習A	富山県薬事総合研究開発センター (永井, 明官)	製造工程に沿った錠剤の試作と物性評価	固形製剤の製造工程に沿って製剤機械を用いて錠剤を試作し、得られた顆粒剤、錠剤の物性を測定する。本実習を通じて、医薬品(錠剤)の製造プロセスならびに製剤機械の特性を理解する。 ＜実習内容＞ 製剤実習Ⅰ—各種製剤機械を用いた製剤試作— Ⅰ-1 流動層造粒機を用いて打錠用顆粒を製する Ⅰ-2 攪拌造粒機を用いて打錠用顆粒を製する Ⅰ-3 押出造粒機を用いて押出顆粒を製する Ⅰ-4 球形造粒機を用いて球形粒を製する Ⅰ-5 ロータリー式打錠機を用いて錠剤を製する Ⅰ-6 PTP包装機を用いてPTP包装する 製剤実習Ⅱ—各種物性測定機器を用いた物性評価— Ⅱ-1 顆粒剤の物性測定(かさ密度、粒子径分布、安息角) Ⅱ-2 錠剤の物性測定(錠剤硬度、崩壊時間) 実習のまとめ及び考察	あり	「基礎から学ぶ製剤化のサイエンス」第3版 高山幸三・寺田勝英・山本恵司 編集 (廣川書店) 「最新製剤学」第4版 上釜兼人・川島嘉明・松田芳久 編集 (廣川書店)	関数電卓、定規、筆記用具、汚れても良い服装
		実習B	富山大学大学院医学薬学研究部 大貫 義則 林 祥弘	QbD法に基づく製剤の処方設計と調製	Quality by Design (QbD)に基づいた製剤設計の手順を学ぶ。まず、原薬および添加剤を秤量、混合したのち、打錠する。このとき、添加剤の配合割合や打錠圧などを設計変数とし、実験計画法に割り付けることで、処方製法の異なる様々な錠剤を作製する。次に、作製した錠剤物性を評価するために、硬度試験および溶出試験を行う。得られた結果を応答曲面法により解析し、設計変数と錠剤物性の関係をモデル化する。すなわち、設計変数が分かれば、錠剤物性を予測できるような数式を構築する。最後に、作成したモデルを基に、設計変数が錠剤物性にどのような影響を及ぼすか考察を行う。	実習用のプリントを配布	なし	筆記用具 白衣
8月2日(木)	1	講義	富山大学大学院医学薬学研究部 櫻井 宏明	分子標的薬1 肺がんの分子標的治療	今世紀に入るとともに大きく進展してきたがん分子標的治療について、その牽引役を果たしてきた肺がんの薬物治療を取り上げる。2002年に世界に先駆けて日本で承認された上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤による治療効果は、がん細胞の生存が特定の発がん遺伝子に大きく依存していることを示した。同時に、がん細胞は阻害剤に対する耐性を容易に獲得することもわかってきた。この獲得耐性の分子機構の解明により、その克服も可能となってきた。最近、免疫チェックポイント阻害薬が承認され、腫瘍免疫との関係も明らかにされつつある。そこで、本講義では、これまでの肺がんの分子標的薬開発の経緯を概説し、今後の治療について考える。	なし	なし	なし
	2	講義	富山大学大学院医学薬学研究部 細谷 健一 酒井 秀紀	飲む目薬開発:血液網膜関門薬物輸送/膜輸送タンパク質をターゲットとする創薬	血液網膜関門の構造、生理的役割を説明し、血液網膜関門に発現しているトランスポーターの薬物輸送について概説する。血液網膜関門薬物輸送機構を利用して、網膜疾患治療に応用できる可能性が高い薬物についての最新報告事例を紹介する。加えて、膜輸送タンパク質(イオンチャネル、キャリア、ポンプ)をターゲットとする新薬の開発において用いられている研究手法、これまでに臨床で使用されている薬のユニークな作用メカニズム、今後の展望などについて解説する。	なし	なし	なし
	3・4	実習B	富山県薬事総合研究開発センター (竹林 憲司 他)	医薬品の品質試験と評価 —液体クロマトグラフ法による生薬の成分分析—	医薬品中の有効成分や不純物の量を測定することは、医薬品の品質を確保するうえで重要であり、液体クロマトグラフ法がよく用いられる。その方法では、主に紫外可視吸光検出器で成分を検出することが多いが、質量分析計など他の検出器を用いることによりさらに多くの情報を得ることができる。本実習では、当センターが所有する多機能UHPLCを実際に用いて、生薬に含まれる成分を複数の種類の検出器で同時分析して成分定量を行い、各検出器から得られる情報の特徴を説明する。本実習を通して、医薬品に含まれる成分の分析手法やその重要性について理解を深めることを狙いとする。	当日配布資料	なし	白衣、電卓、定規及び筆記用具
		実習A	富山大学大学院医学薬学研究部 大貫 義則 林 祥弘	応答曲面法による製剤特性予測と最適処方の決定	応答曲面法による製剤設計データの解析を行い、製剤特性を予測する方法と最適処方を決定する手順を学ぶ。まず、前日の実習で構築した応答曲面モデルを用いて、錠剤物性間の関係を評価する。次に、錠剤硬度および溶出性が共に優れた値を示す最適設計変数を算出するため、標準化ユークリッド距離もしくは満足度関数に基づいた最適化を行う。最後に、算出された結果の正しさを評価するために、確認試験を行う。すなわち、予測された最適条件で実際に錠剤を作製し、その錠剤硬度および溶出性を評価する。	実習用のプリントを配布	なし	筆記用具 白衣

8月9日(木)	1	講義	富山大学 大学院医学薬 学研究部 二階堂敏雄	再生医療と創薬1 ヒト乾燥羊膜を用いた 再生医療	ヒト羊膜は、胎児由来の細胞から形成され、ES細胞が樹立される時期とほぼ同時に分化し、発生学的にはES細胞にきわめて近い組織であることから、多くの幹細胞が残存する可能性が示唆される。羊膜には種々のサイトカインが含まれ、その中には抗炎症作用や細胞増殖に関連するものも知られている。一方で羊膜は、その物性的特徴から長年様々な分野で臨床適応がなされてきた。我々は羊膜を真空・遠赤外線・マイクロウェーブで乾燥することによって、品質・保存性に優れた乾燥羊膜(特許取得済み)を開発した。この乾燥羊膜は眼科領域のみならず、耳鼻咽喉科、脳神経外科、歯科口腔外科などの領域で臨床応用可能で、その応用例を学ぶと共に、臨床に役立つ再生医学を学ぶ。	当日配付 資料	なし	なし
	2	講義	富山大学 附属病院 宮腰 晃央	再生医療と創薬2 ヒト乾燥羊膜を用いた 角膜再生医療	羊膜移植は眼表面再建に有用であるが、現在用いられている凍結保存羊膜には感染症の可能性や冷凍保存の煩雑さという問題点が指摘されている。解決策として乾燥羊膜が提唱され、製造方法に関する様々な研究が進んできている。本講義では、富山大学再生医学教室が開発したハイパードライヒト乾燥羊膜(hyper-dry human amniotic membrane:HD羊膜)の臨床応用や今後の可能性・課題について紹介したい。	なし	なし	なし
	3	講義	バーゼル大学 下林 貢	分子標的薬2 Mammalian Target of Rapamycin (mTOR)阻 害薬	TORは真核生物において保存されたタンパク質リン酸化酵素である。哺乳動物細胞においてmammalian TOR (mTOR) は細胞増殖や代謝を制御しており、mTORの活性異常は癌や糖尿病を引き起こすことが知られている。TORはもともと酵母を用いたスクリーニングにより発見されたタンパク質であり、その発見からTORが関わる生物学の解明、さらにはmTOR阻害剤の開発は、まさに基礎研究が臨床において実を結んだ一つの良い例である。本講義では、TOR発見の歴史やmTOR研究の最新の知見を交え、mTOR阻害剤の開発状況について議論したい。またスイスでの研究、生活環境についても紹介する。	なし	なし	なし
	4	講義	富山大学 大学院医学薬 学研究部 戸邊 一之	創薬化学2 糖尿病治療薬開発	2型糖尿病患者は増加しており、脳卒中・心筋梗塞・認知症・悪性腫瘍の基礎疾患であることからその対策は急務である。様々な大規模臨床試験から治療中に低血糖や体重増加を来さないことが重要と考えられてきた。本講義ではこのラインで開発された2つの薬剤について紹介する。 糖尿病の治療薬は低血糖をきたさない薬剤の開発が進んでいる。一つはインクレチン関連薬剤である。小腸から分泌される消化管ホルモンは小腸を通過する栄養素によって分泌が刺激され膵β細胞に働きインスリン分泌を刺激する。このうち小腸下部から分泌されるGLP-1は体重増加抑制作用も認められる。インクレチンの分解を阻害するDPP4阻害薬(経口薬)と小腸下部から分泌されるGLP-1の受容体作動薬(皮下注射)について講義する。 もう一つはSGLT2阻害薬である。近位尿細管で尿糖の再吸収を司るSGLT2を阻害すると大量の尿糖が排泄され血糖のみならず体重も低下する。大規模臨床研究でも心血管イベントの抑制に効果があるという結果を得ている。 既存の薬剤に加え、これらを上手に組み合わせることにより血糖のコントロールを良好に保つことが糖尿病患者の健康寿命の延伸に繋がる。	なし	当日配布	なし
			富山大学 大学院医学薬 学研究部 笹岡 利安	創薬化学2 糖尿病治療薬開発	インスリン分泌と作用の低下を病態とする2型糖尿病は、食生活の欧米化や車社会などの運動不足による肥満の進展により国民病として増大しており、失明、腎不全、および心筋梗塞などの合併症を引き起こす。本講義では、現状で臨床利用されている経口血糖降下薬やインスリン製剤などによる糖尿病治療の現状を解説する。糖尿病治療の課題解決に向けて、開発中の糖尿病治療薬につき理解を深めて、さらに今後どのような治療薬の開発が望まれるか考えていきたい。	糖尿病治療ガイド 2018- 2019, 日 本糖尿病 学会編, 文光堂	スタンダード薬学シリーズII 6, 医療薬学, III. 薬理・病態・薬物治療(3), 日本薬学会編, 東京化学同人 薬物治療学 改訂7版, 吉尾隆他編, 南山堂	筆記用具

8月10日(金)

<p>1</p>	<p>講義</p>	<p>富山大学 医学薬学研究部 仁井見 英樹</p>	<p>臨床検査と創薬1 体外診断薬としての感 染症起炎菌迅速検査法 の創薬と臨床応用</p>	<p>本講義は「創薬」の中でも体外診断薬、つまり臨床検査試薬の開発とその臨床応用について話をします。多様な創薬の分野において、体外診断薬の創薬は最もハードルが低く、短期で実用化が可能な分野です。実際、本検査は発想から実用化(キット販売)まで10年で達成できました。若い皆さんも是非、「体外診断薬の創薬」という可能性に目を向け、薬都富山で果敢にチャレンジして頂きたい!と思います。</p> <p>感染症起炎菌迅速同定・定量検査法の概要: ・採血(全血2 ml)後3時間半程度で、7つのTm値の組合せのみで160菌種以上の菌を同定できる。</p>  <p>20分間 80分間 100分間</p> <p>10分間 5分間</p>	<p>当日、講義プリント(印刷スライド)を配布します。</p>	<p>なし</p>	<p>朝一番の講義ですが、前日は十分に睡眠をとって、頭をクリアにして受講ください。分かり易く、刺激的な講義を心掛けたいと思います。</p>
<p>2</p>	<p>講義</p>	<p>富山大学 大学院医学薬学研究部 北島 勲</p>	<p>臨床検査と創薬2 個別化医療と検査創薬</p>	<p>従来型医療では、疾患ベースで画一的な治療法が実施されてきた。そのための検査は疾患を確実に特定することを目的としてきたが、同じ疾患でもその病態は患者ごとに異なるため、個人別に最適な治療法を適応する「個別化医療」へと時代が大きく変わってきている。近年の遺伝子技術の発展により、遺伝子多型(一塩基多型SNPs)検査が病院で簡便に実施できるようになってきた。薬物代謝の個人差を考慮した薬効や副作用予測等のファーマコゲノミクスを基盤にした創薬が益々重要となってきている。本講義では、アルコール代謝と薬物代謝(CYP450)を実例にしてSNPsの個別化医療への利用を学修する。さらに、がん診療のPrecision Medicine(精密医療)として期待されている「がんパネル検査」を紹介する。</p>	<p>スライド資料を配布する</p>	<p>スライド資料を配布する</p>	<p>なし</p>
<p>3</p>	<p>講義</p>	<p>(独)医薬品医療機器総合機構 新薬審査第五部 清原 宏真</p>	<p>医薬品の法令</p>	<p>医薬品は特性から製造販売についてポジティブリストとされ、その製造販売、取扱い、表示・広告、製造販売後安全対策等については「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」(薬機法)によって規制されている。本講義では、医薬品の承認、製造販売を中心に、主な規制の目的・意義について解説する。 また、医薬品の開発について、薬機法と今年4月から施行された臨床研究法との違い等も解説する。</p>	<p>パワーポイント資料を印刷・配布</p>	<p>薬機法(HPで参照可能)</p>	<p>なし</p>