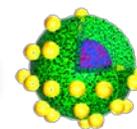


# 「ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法」 研究の進捗状況および成果について



## 北海道大学

### ＜ガイドライン等の策定に必要な試験・研究＞

- **物理化学的特性評価**：能動的標的化システムおよびDNAワクチン製剤に関して、ペプチドの構造と標的細胞への薬物送達能、免疫活性化効果・遺伝子導入効果との相関性を解明し、脂質膜表面におけるペプチドの二次構造(ランダムコイル、 $\alpha$ -ヘリックス構造)の重要性を明らかとした。また、能動的標的化システムにおいては、ペプチドの二次構造に現れない機能変化が生じる場合があることも見出した。
- **製造法・保存法**：BCG成分搭載ナノ粒子に関して、500 mlスケールの大量製造を行った。siRNA搭載脂質ナノ粒子に関して、流路を用いた連続的製造に着手した。さらに、脂質ナノ粒子の凍結乾燥法を確立した。
- **体内動態・細胞内動態評価**：標的以外の細胞へのナノ粒子の移行は粒子サイズや脂質膜表面の荷電状態に大きく依存することを明らかとした。さらに、脂質/siRNA比がsiRNA導入効果に影響することを明らかとした。
- **刊行物**：
  - ①能動的ターゲティングに基づくリポソーム製剤の重要な品質特性およびその評価方法に関する原著論文  
Hossen MN, Kajimoto K, Tastumi R, Hyodo M, Harashima H. "Comparative assessments of crucial factors for a functional ligand-targeted nanocarriers." *J Drug Target*. 22(7): 600-609 (2014).
  - ②ナノ医薬品の開発及びレギュラトリーサイエンス研究への取り組みに関する総説  
原島秀吉, 秋田英万, 加藤くみ子, 石井武彦, 松村保広, 片岡一則. "ナノテクノロジーを基盤とした医薬品のレギュラトリーサイエンス研究への取り組み" *Drug Delivery System*. 29(3): 217-225 (2014).
  - ③能動的および受動的ターゲティングに基づくナノ医薬品開発に関する最先端の研究動向を取りまとめた総説  
Sakurai Y, Kajimoto K, Hatakeyama H, Harashima H. "Advances in an active and passive targeting to tumor and adipose tissue." *Exp Opin Drug Deliv*. (2015) 12(1): 41-52.

### ＜ガイドライン等の策定＞

- **リポソーム製剤のCMC文書化**：上記の研究成果を踏まえ、NIHSの加藤くみ子室長、PMDAの竹田寛審査専門員、北大医の荒戸照世教授との連携の下で、リポソーム製剤の化学・製造及び品質管理に関して考慮すべき事項の文書化を行った。

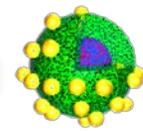
## 東京大学

### ＜ガイドライン等の策定に必要な試験・研究＞

- **抗がん剤内包ミセル**：ポリマーを構成するポリアミノ酸の立体異性体の組成が内核で形成される二次構造(ランダムコイル、 $\alpha$ -ヘリックス)に影響すること、更なる適切な制御により生体内でミセルが安定化され高い抗腫瘍活性が得られることを見いだした。
- **抗体付加ミセル**：リガンドにより標的抗原を持つ細胞との接着性が向上し、高い抗腫瘍活性が得られた。
- **siRNA内包ミセル**：投与後の腎排泄の評価法を確立し、ミセル化することでsiRNAの腎排泄が抑制されることを明らかとした。



平成26年度革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業  
「ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法」  
研究の進捗状況および成果について



## 東京大学

### <ガイドライン等の策定に必要な試験・研究>

#### 刊行物:

- ①リガンドとして抗体の抗原結合領域を用いた抗がん剤内包ミセルの開発及び機能評価に関する原著論文  
Ahn J, Miura Y, Yamada N, Chida T, Liu X, Kim A, Sato R, Tsumura R, Koga Y, Yasunaga M, Nishiyama N, Matsumura Y, Cabral H, Kataoka K. "Antibody fragment-conjugated polymeric micelles incorporating platinum drugs for targeted therapy of pancreatic cancer." *Biomaterials*, 39 (2015) 23-30.
- ②光を用いた生体内でのミセルの細胞内動態制御システムの開発及び機能評価に関する以下の原著論文  
Yen HC, Cabral H, Mi P, Toh K, Matsumoto Y, Liu X, Koori H, Kim A, Miyazaki K, Miura Y, Nishiyama N, Kataoka K. "Light-induced cytosolic activation of reduction-sensitive camptothecin-loaded polymeric micelles for spatiotemporally controlled in vivo chemotherapy." *ACS Nano*, 8 (2014) 11591-11602.

### <ガイドライン等の策定>

- **核酸 (siRNA) 搭載ナノ製剤の文書化**: NIHSの加藤くみ子室長らと連携し、核酸(siRNA)搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパーの素案を作成した。

## がんセンター

### <ガイドライン等の策定に必要な試験・研究>

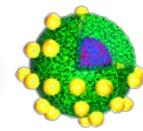
- **抗Tissue factor (TF) 抗体**: 抗体のキメラ化に成功した。
- **抗TF抗体付加エピルピシン内包ミセル**: ミセル製剤の非臨床および臨床開発にかかる企業導出を行った。
- **抗体付加ミセル**: 抗TF抗体のIgG、F(ab')<sub>2</sub>、Fab各サイズを付加したミセルを作製した。
- **刊行物**: 北大および東大との連携により、論文執筆に共著者として参画した。

### <ガイドライン等の策定>

- **ナノ医薬品に関する文書化**: リポソーム製剤および核酸搭載高分子ミセル製剤に関して、非臨床・臨床的立場から議論に参画した。



# 「ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法」 研究の進捗状況および成果について



## NIHS

### <ガイドライン等の策定に必要な試験・研究>

- **リポソーム製剤等の投与による補体活性化の評価**:免疫学的な生体反応の可能性を予測可能なin vitro試験法に関して、補体活性化の測定法を確立した。
- **細胞やタンパク質との相互作用を評価**:細胞種等の評価法検討を開始した。
- **血液適合性試験**:赤血球との相互作用(溶血性試験)、及び血漿成分への影響(血液凝固試験)について、リポソーム製剤を対象に最適化し、評価法を確立した。

### <ガイドライン等の策定>

- **ミセルの文書化**:核酸搭載高分子ミセル製剤の評価について議論を行った。
  - **リポソームの文書化**:リポソーム製剤の化学・製造・品質管理に関して考慮すべき事項に関する文書化を行い、素案を作成した。
  - **ナノ医薬品の文書化**:国立衛研におけるナノ医薬品のレギュラトリーサイエンス研究及び人材交流への取り組みについてまとめた。
- 加藤くみ子、合田幸広「ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究」*国立医薬品食品衛生研究所報告* in press

## PMDA

- **櫻木誠**(北大薬・博士研究員／東大薬・特任助教／PMDA・非常勤特任職員):ナノメディシンに関する、欧米規制当局の公開資料、欧米で開催された学会等による規制及び推進政策、欧米のオピニオンリーダーによる物性解析に関する技術資料等を用いた動向調査等を行い、適宜PMDAに提供した。また、品質担当審査官に対するPMDA内でのレクチャー、解析技術に関する助言を行った。
- **PMDA審査業務担当者**:計8日間にわたって北海道大学に滞在し、「リポソーム製剤の化学・製造・品質管理に関して考慮すべき事項」に関する文書作成に掛かる意見交換を行った。