

【別添様式】

革新的医薬品・医療機器・再生医療等製品実用化促進事業

最終報告書（平成24年度～28年度）

研究機関名：北海道大学大学院薬学研究院

研究事業名	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法
分類	医薬品主体・医療機器主体・再生医療主体
1. 研究の概要 ナノテクノロジーを基盤とする医薬品（ナノメディシン）は、既存医薬品の育薬によって治療効果に優れ、副作用の少ない高QOL医療を実現する革新的医薬品として期待されているだけでなく、従来の製剤方法では医薬品としての安全性・有効性に課題がある新規物質をもその欠点を補って上市させるのに寄与しうる。しかしながら、ナノメディシンは、安全性・有効性の評価系が十分に確立されておらず、ガイドラインの策定が急務となっている。一方、ナノメディシンは、我が国の強みである物質・材料科学を基盤としており、本分野で日本が新市場・新産業を創出し、世界をリードしていく大きな可能性を秘めているが、そのためには評価系のガイドラインを国際的に発信し、国際標準化を図る必要がある。そこで本事業では、ナノメディシン研究において世界をリードし、高い実績を有する、北海道大学大学院薬学研究院、東京大学大学院工学系研究科、国立がん研究センターの3つの機関が医・薬・工の連携体制を組織しカテゴリーの異なる3種類の医薬品（低分子医薬品、核酸医薬品、バイオ医薬品）を搭載した機能性脂質および機能性高分子の自己組織化に基づく脂質ナノ粒子および高分子ミセルの製剤化研究、及び非臨床・臨床試験を行う。同時に、PMDAならびにNIHSとの人材交流を行いつつ、CMC（化学、製剤製造、及び品質管理）や非臨床評価（製剤／薬剤の体内動態や非臨床安全性等）に関連するナノメディシンの評価法に関する研究を実施する。製剤化研究、非臨床試験より得られた結果をふまえ評価手法として取りまとめるとともに、臨床治験での知見もフィードバックしながら、ナノメディシンの包括的なガイドラインを策定するための要素を抽出し取りまとめ、審査迅速化による実用化を促進すると同時に国際的に発信することを目的としている。	
2. 研究の概要及び成果について （1）ガイドライン等の策定に必要な試験・研究 （平成24年度） 北海道大学 物理化学的特性評価： BCG成分搭載脂質ナノ粒子の含有成分であるSTR-R8のHPLCによる濃度分析法を確立した（別添資料（2）－3）。リガンド搭載脂質ナノ粒子のリガンド修飾密度の定量化手法の検討に着手した。	

体内動態・細胞内動態評価：薬効を発揮する siRNA と送達システムである脂質のラジオアイソトープによる二重標識による体内動態の解析手法を確立した（別添資料（２）－６）。また、DNA ワクチン用粒子の遺伝子発現あるいはサイトカイン産生のメカニズム解明を目指した細胞内動態解析法の開発に着手し、量子ドットラベル化遺伝子により 1 分子レベルでの可視化を行った。

東京大学

抗がん剤内包高分子ミセル：ADME や薬効を決定づける重要品質特性の抽出とこれらの特性を評価するための評価系の構築を行った。とりわけペプチドリガンドの高分子ミセルへの導入に関して検討を行ったところ、リガンド密度の最適化により、悪性脳腫瘍等の難治療がんモデルの標的治療における優れた有効性と胆汁排泄の促進に基づく抗がん剤の毒性低減効果が得られた。

核酸内包高分子ミセル：血中に投与した siRNA 医薬の血中での酵素分解を、蛍光共鳴エネルギー移動（FRET）と *in vivo* リアルタイム共焦点顕微鏡を組み合わせる手法を開発した。

国立がん研究センター東病院

- 1, 抗がん剤内包ミセルに関しては、エピルビシン内包ミセルの治験開始にあたり、非臨床及研究を行い、そのデータを臨床治験プロトコールに反映させた。また治験のプロトコール作成についてもアドバイスをを行った。将来のガイドライン作りに役立てる。
- 2, ナノ粒子に付加する抗組織因子抗体の可変部の H 鎖および L 鎖の遺伝子配列を決定した。また CDR も決定した。今後、ヒト化あるいはキメラ化をめざす。

国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）

リポソーム製剤等の投与による免疫学的な生体反応の可能性を予測可能な *in vitro* 試験法を確立するために、主要な要因となっている補体活性化の測定法について、これまでに報告されている手法の調査を行い、補体に関与する偽アレルギー反応に関するいくつかの *in vitro* 試験法をリスト化した。

（平成 25 年度）

北海道大学

物理化学的特性評価：HPLC を用いた BCG 成分搭載脂質ナノ粒子製剤中に含まれるリン脂質及びコレステロール濃度の定量法を確立した（別添資料（２）－３）。また、リガンド搭載脂質ナノ粒子のリガンドの表面密度および表面水和層の厚みを定量する手法

を確立した。さらに、ペプチドリガンドの高次構造変化が標的化能に多大な影響を及ぼす場合があることを見出した。

製造法スケールアップ：10 ml スケールでの BCG 成分搭載脂質ナノ粒子および siRNA 搭載脂質ナノ粒子の製造法の確立とそれに付随する問題点の抽出を行った。

安定性評価：基礎検討として、タンパク質搭載ナノ粒子の凍結乾燥法の条件検討を開始した。また、遺伝子封入粒子の低温安定性を評価した。

体内動態・細胞内動態評価：DNA ワクチン技術に関して、樹状細胞への遺伝子導入時における免疫活性化能について解析を進めた結果、搭載した遺伝子自身が免疫活性化能に極めて重要な因子であり、その機構として、遺伝子の細胞質内への遺伝子送達が必要である事を見出した。

薬理学的・毒性学的評価：肝臓への siRNA 送達における最適な pKa 値の同定に成功し、pH 応答性脂質ナノ粒子において pKa という物理化学的性質が薬理効果に大きく影響することを明らかとした（別添資料（2）－5）。また、in vivo における免疫活性化の指標として、抗原特異的細胞障害性 T 細胞の活性化能について実証した。

臨床開発に向けた体制の構築：脂質ナノ粒子の各シーズに関し、北海道臨床開発機構と打合せを行い、連携体制を構築した。また、研究開発を円滑に進めるにあたり、JST 研究成果最適展開支援プログラム（A-STEP）において以下の研究課題が採択された。
櫻井遊 「細胞内低 pH 応答性膜融合リポソームによる肝臓標的型核酸医薬への応用」

東京大学

抗がん剤内包高分子ミセル：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ミセル内核での二次構造 (α -ヘリックス) 形成に影響すること、及びその様な二次構造の有無がミセルの安定性や崩壊速度に寄与していることを明らかにすると共に、ミセルの体内動態や制がん活性に大きく影響することを確認した。

核酸内包高分子ミセル：siRNA 内包ミセルの表層にペプチドリガンドを導入したところ、優れたがん集積性と治療効果が認められ、さらに血中の生理学的パラメータの評価において高い安全性が確認された。

国立がん研究センター東病院

抗体付加ミセルの開発に関して、Tissue factor (TF) 抗体クローン 1849 と 1859 につき、それぞれの可変部 H 鎖、L 鎖の遺伝子を決定し、超可変領域 CDR についても決定した。また両抗体の特性を調べた結果、SPR においては双方とも親和性は良好で、また TF 抗原陽性細胞への internalization 能力にも差がなかった。ただし、1849 は抗凝固活性を保持しているものの、1859 にはまったく抗凝固活性がなく、デリバリーツールとしては 1859 を選択すべきと考えた。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

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 試験法を確立するために、主要な要因となっている補体活性化の測定法について最適化し、評価法を確立した。

細胞やタンパク質との相互作用を評価：評価手法に関する研究を開始した。

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。

（平成 26 年度）

北海道大学

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、 α -ヘリックス構造）の重要性を明らかにした。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 成分搭載脂質ナノ粒子に関して、500 ml スケールの大量製造を行った（別添資料（2）－3）。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にした（別添資料（2）－5）。さらに、脂質/siRNA 比が siRNA 導入効果に影響することを明らかにした（別添資料（2）－5）。

東京大学

抗がん剤内包高分子ミセル：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を新たに開発したところ、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、高い制がん活性が得られた。

核酸内包高分子ミセル：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にした。

国立がん研究センター東病院

抗 Tissue factor (TF) 抗体付加エピルビシンの企業導出を行った。抗体のキメラ化に成功した。抗 TF 抗体の IgG、F(ab')₂、Fab 各サイズを付加したミセルを作製した。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

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。

(平成 27 年度)

北海道大学

BCG 成分搭載脂質ナノ粒子：蛍光ラベル化ナノ粒子を用いることで尿中でのナノ粒子の凝集のみを検出することに成功し、尿中で凝集しない BCG 成分搭載脂質ナノ粒子を構築した。またマウス膀胱がん同所移植モデルにおいて、BCG 成分搭載脂質ナノ粒子を取り込ませたがん細胞を移植した群で有意な抗腫瘍活性が認められた。

リガンド搭載脂質ナノ粒子：大量製造法の確立に向けて、水溶性タンパク質医薬品の封入率向上とスケールアップを両立可能なリポソーム調製法を確立した。また、内封タンパク質の封入率を測定する簡便な手法を確立した。

核酸搭載脂質ナノ粒子：体内動態評価の際に留意すべき事項の導出を行った。ナノ粒子の相転移温度等を評価する方法論、酸性環境に応じた膜融合過程、ナノ粒子の安定性やそれに関連する物性に関する評価系を確立した（別添資料（2）－5）。また、核酸/脂質比が粒子の性能に及ぼす影響を評価した（別添資料（2）－5）。

DNA ワクチン技術：ヒト樹状細胞を用いた遺伝子導入効率の評価を進め、マウス樹状細胞と同様に、KALA 修飾粒子が高い遺伝子導入効率を示すことを明らかとした。

東京大学

抗がん剤内包高分子ミセル：難治性がんを標的として研究を進めた。がん幹細胞は、転移、再発の主因と考えられているが、がん幹細胞表面に高発現する分子に対するリガンドを搭載したミセルを開発したところ、がん幹細胞を多く含む腫瘍モデルに対して高い制がん活性を示した。がんのリンパ節転移を対象とした研究では、粒径を 30 nm と小さく制御することでミセルのリンパ節への移行性が向上した。また、cRGD リガンドを搭載することで、腫瘍細胞の遊走能が低下し、リンパ節転移が抑制された。

核酸内包高分子ミセル：組織透過性を向上させるために、腎糸球体濾過を回避できる範囲で、可能な限り粒径の小さいキャリアの設計を行った。得られたキャリアは、間質組織の多い線維性の腫瘍組織深部まで浸透する様子が観察され、結果として優れた制がん活性が得られた。

国立がん研究センター東病院

抗 TF 抗体ミセルの GMP 製剤作製めざしてベストの抗体クローンを選択した。現在リサーチセルバンクの樹立を行っており、28 年度にはマスターセルバンクが樹立される見込みである。ミセルへ付加する抗体のクローン、数、サイズにつき optimization を行い IgG、F(ab')₂、付加体を比較したところ抗腫瘍効果に差がなかったため、GMP 製剤製造的に最も簡単な IgG をミセルに付加することとなった。コンパニオン診断用の抗体 PET プローブの開発を開始した。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

安全性評価：ナノ医薬品投与による安全性に関わる生体反応の可能性を予測するための in vitro 試験法として、ヒト細胞を用いた自然免疫活性化に関わる評価手法の構築を進めた。

(平成 28 年度)

北海道大学

BCG 成分搭載脂質ナノ粒子：脂質ナノ粒子のヒト尿中での凝集評価法と、それを用いて脂質ナノ粒子の組成と凝集性との関連性を調べた成果が英文誌に掲載された。また、in vitro の薬効評価系として、サイトカイン産生を指標にした系の構築を進めている。

リガンド搭載脂質ナノ粒子：本事業で新たに確立したスケールアップ調製法において使用する溶媒組成によって医薬分子の封入率が大きく変化することを見出し、封入率が最大となる溶媒組成を決定した。

核酸搭載脂質ナノ粒子：、pH 感受性カチオン性脂質の親水性部位および疎水性部位の化学構造が脂質ナノ粒子の酸乖離定数、膜融合活性、核酸導入活性に与える影響を評価した（別添資料（2）－5）。また、リガンド分子を脂質膜に修飾した際に、リポソームを構成する脂質分子や比率により血清蛋白質を介したリガンド分子の脱離の影響が異なることを明らかにした。また、このとき in vivo がんモデルにおける薬理作用が著しく向上することを明らかにした。

DNA ワクチン技術：皮下への直接投与型ワクチンの開発に成功するとともに、皮下投与後のナノ粒子の動態を評価し、マクロファージへの取込みを確認した。

東京大学

抗がん剤内包高分子ミセル：エピルビシンとスタウロスポリンを同時に内包したミセルを作製したところ、スタウロスポリンの作用により薬剤排出に関わるトランスポーターの機能が低下し、薬剤耐性を克服することができた。結果的に、悪性中皮腫に対

して優れた抗がん作用を示した。

核酸内包高分子ミセル：siRNAのような剛直な2本鎖核酸分子に比べ、柔軟な1本鎖の核酸を封入することで、ミセルの安定性が飛躍的に上昇することを見出した。

国立がん研究センター東病院

抗Tissue factor (TF)抗体付加ミセルのFIH導入めざして、治験用製剤作製をめざしているところであるが、昨年度開始された抗体リサーチセルバンクが樹立された。現在、マスターセルバンク樹立を行っているところである。また、将来のコンパニオン診断用のSPETプローブにつき、脳腫瘍同所移植モデルにおいて抗TF抗体の選択的腫瘍集積性が確認された。現在、論文化をめざしている。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

安全性評価：リポソーム製剤等の投与による免疫学的生体反応を予測可能なin vitro試験法を検討し、ヒト細胞を用いた自然免疫活性化に関わる評価手法を構築した（別添資料（2）—32）。

（2）ガイドライン等の策定 （平成24年度）

北海道大学

ナノ医薬品のガイドラインに関する文書化を目指し、北大グループと加藤くみ子（NIHS薬品部・室長）、荒戸照代（北大医・教授）、竹田寛（PMDA・審査専門員）との間で勉強会及び意見交換を開始した。

東京大学

「ブロック共重合体ミセル医薬品に関するリフレクションペーパー案」を基に、加藤くみ子（NIHS薬品部・室長）、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）との間で意見交換を開始した。

国立がん研究センター東病院

NIHSの加藤くみ子（薬品部、室長）がオーガナイズするミセル医薬品のリフレクションペーパー案の作成に参加した。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

既存のガイドラインを参考にしながら、ナノ医薬品の評価において考慮すべき事項の抽出、さらに評価手法の構築に関する議論を行った。

(平成 25 年度)

北海道大学

リポソーム製剤の CMC 文書化：加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）、荒戸照代（北大医・教授）との連携の下で、リポソーム製剤の化学・製造・品質管理に関する文書化開始し、素案を作成した。

東京大学

加藤くみ子（NIHS・室長）らと連携して素案の作成に関わったブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する共同リフレクションペーパーが、厚生労働省/欧州医薬品庁の共同で平成 26 年 1 月 10 日に公開された。

国立がん研究センター東病院

NIHS の加藤くみ子（薬品部、室長）がオーガナイズするミセル医薬品のリフレクションペーパー案の作成に参加した。

国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）

ミセル製剤について、物理的・化学的特性、及び in vitro、in vivo における製剤の特性を評価する手法について整理した。リポソーム製剤の化学、製造、及び品質管理の考え方について素案を作成した。その他、抗体など標的リガンドを結合したナノ医薬品や核酸搭載ナノ医薬品の開発に際して考慮すべき点を整理した。

(平成 26 年度)

北海道大学

リポソーム製剤の CMC 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の文書化に関して、平成 26 年 4 月 22 日、8 月 1 日および 9 月 22 日に竹田寛（PMDA・審査専門員）、加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）、荒戸照代（北大医・教授）と合同会議を行った。また、本文書をリポソーム製剤の CMC に関する素案としてナノ医薬品に関する勉強会に提出した。「別添資料：リポソーム製剤の化学、製造、及び品質管理に関する素案」を参照。

東京大学

核酸 (siRNA) 搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー作成に向けて、加藤くみ子（NIHS・室長）らと厚生労働省、ナノ医薬品に関する勉強会にて議論を重ねた。

国立がん研究センター東病院

ミセル製剤のリフレクションペーパーの後に続き、リポソーム製剤、核酸デリバリーに関する勉強会に非臨床・臨床的立場で参加した。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

ミセル製剤について、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。その他、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（別添資料（2））。

（平成 27 年度）

北海道大学

リポソーム製剤の CMC 文書化：加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）らと連携し、作成した「リポソーム製剤の CMC に関して考慮すべき事項」の文書素案を厚生労働省のナノ医薬品に関する勉強会に提出した。また、その文書案を中間報告書として PMDA にも提出し、Web サイトにて公開した。本事業の成果を踏まえて、厚生労働省のナノ医薬品に関する勉強会において議論がなされ、CMC・非臨床・初期臨床も含めたりポソーム製剤のガイドライン案が作成され、平成 27 年 12 月 1 日付でパブリックコメントの募集が終了した。

情報発信：本事業の成果を広く情報発信するため、日本薬物動態学会第 30 年会シンポジウム 8「大学発ナノ医薬品の早期実用化を目指して」（オーガナイザー：原島秀吉教授（北大薬））においてナノ医薬品の評価法に関する講演を行った。

秋田英万 “細胞内動態解析情報に基づくナノ DDS 基盤の開発.” 日本薬物動態学会第 30 年会, 2015 年 11 月 12 日（東京）

東京大学

加藤くみ子（NIHS・室長）らと連携し素案を作成した核酸(siRNA)搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパーが、平成 28 年 3 月 28 日に公表された。

国立がん研究センター東病院

「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」作成において、非臨床、臨床の立場から参加した。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

本研究事業の研究成果も踏まえ、産官学の専門家からなる厚生労働省「ナノ医薬品

に関する勉強会」にて、リポソーム製剤のガイドライン案、及び核酸(siRNA)搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー案を作成・取りまとめ、厚生労働省に提出した。

(平成 28 年度)

北海道大学

リポソーム製剤の CMC 文書化：：H27 年度に、加藤くみ子 (NIHS 薬品部・室長)、荒戸照世 (北大医・教授)、竹田寛 (PMDA・審査専門員) と連携し、作成した「リポソーム製剤の CMC に関して考慮すべき事項」の文書素案に基づいて、厚生労働省のナノ医薬品に関する勉強会において議論がなされ、作成された CMC・非臨床・初期臨床も含めた「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」が、平成 28 年 3 月 28 日付で厚生労働省から発行された。

情報発信：日本核酸医薬学会第 2 回年会 (2016 年 11 月 15 日～17 日) シンポジウム 4 (レギュラトリーサイエンス) にて、中村孝司 (薬・助教)、内田智士 (東大・助教)、加藤くみ子 (NIHS 薬品部・室長) が核酸 DDS の品質評価とガイドラインの概要に関する発表を行った。また、同シンポジウム内にて「ナノ医薬品のレギュラトリーサイエンスー核酸医薬 DDS への適用ー」と題したパネルディスカッションを開催し、モデレーターとして秋田英万 (千葉大・教授)、パネリストとして、中村孝司 (薬・助教)、内田智士 (東大・助教)、加藤くみ子 (NIHS 薬品部・室長) が参加した。「ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関するリフレクションペーパー」、「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」、「核酸 (siRNA) 搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー」に基づいた核酸 DDS に関する議論を行った。

東京大学

情報発信に関して、内田智士 (工・助教) が日本核酸医薬学会第 2 回年会にて『ブロック共重合体ミセル、核酸内包ナノ粒子の品質評価』のタイトルで講演を行った。

国立がん研究センター東病院

「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン」作成において、非臨床、臨床の立場から参加した。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

本事業の研究成果も踏まえ、産官学の専門家からなる厚生労働省「ナノ医薬品に関する勉強会」において、「リポソーム製剤の開発に関するガイドライン案」及び「核酸 (siRNA) 搭載ナノ製剤に関するリフレクションペーパー案」を作成し取りまとめた。厚生労働省より最終版が発出された。

3. 研究の組織体制及び人材交流実績等について

(1) 組織体制

(平成 24 年度)

各機関の組織体制及び連携体制の詳細については別添資料(1)-1を参照。

北海道大学

統括代表として松田彰(薬・研究院長)、統括研究代表として原島秀吉(薬・教授)、研究グループとして以下の4グループを組織した。

核酸搭載脂質ナノ粒子：畠山浩人(薬・特任助教)、キブリア・ゴラム(薬・博士研究員)、櫻井遊(薬・博士課程学生)

DNA ワクチン技術：秋田英万(薬・准教授)、三浦尚也(薬・学部生)

BCG 成分搭載脂質ナノ粒子：中村孝司(薬・助教)、柏原愛美(薬・研究員)

リガンド搭載脂質ナノ粒子：梶本和昭(薬・特任准教授)、ナジル・ホーシェン(薬・博士研究員)

各シーズ特有の評価手法に加え、MEND で共通した評価手法の確立を密な連携体制で進めている。また医学研究科の荒戸照世(医・教授)と連携し、レギュラトリサイエンスの観点からのサポート体制を整備した。

東京大学

高分子ミセルの研究に関する統括として片岡一則(工・医・教授)、東大シーズであるミセルの研究担当として、西山伸宏(医・准教授⇒東工大・教授(平成 25 年 1 月より)／抗がん剤ミセル)、宮田完二郎(医・准教授／核酸搭載ミセル)の2名が中心となって研究を推進した。また、生体内に必要な機能を発揮するための高分子ミセルの規格化(ポリマーの分子量、粒径など)に関しては、平成 25 年 3 月より採用の石井武彦(工・特任准教授)が担当した。一方、評価法のとりまとめ・標準化・ガイドライン作成に関しては、木村廣道(薬・特任教授)、安西智宏(薬・特任講師)、櫻木誠(薬・特任助教)により進めた。

国立がん研究センター東病院

松村保広(分野長・副総括研究代表)を中心として、各種がん関連抗体の開発および、抗体付加抗がん剤内包ミセルの非臨床評価を推進している。抗がん剤内包ミセルの治験プロトコル作成および治験中の諸問題におけるアドバイスをを行っている。特任研究員瀧上弥史と大学院博士課程久田洋平は抗体開発、薬効薬理試験を行っている。平成 27 年度から PMDA へ派遣予定の工藤昌尚は、近いうちに開始予定の頭頸部腫瘍に対する X 線併用シスプラチン内包ミセル NC-6004 の非臨床評価を行っている。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

奥田晴宏（薬品部・部長）、加藤くみ子（分担研究代表者・薬品部・室長）を中心として、ナノ医薬品の評価において考慮すべき事項や評価手法の文書化、ナノ医薬品に対する免疫学的反応に関する評価手法の研究を推進した。博士研究員の日高征幸がナノ医薬品に対する免疫学的反応に関する評価手法研究を行った。

（平成 25 年度）

各機関の組織体制及び連携体制の詳細については別添資料（１）-2 を参照。

北海道大学

統括代表が南雅文（薬・研究院長）、統括研究代表が松田彰（薬・特任教授）へと変更になった。また畠山浩人（薬・特任助教）に代わり、櫻井遊（薬・特任助教）が参画した。

東京大学

前年と同様の体制で研究を進めた。

国立がん研究センター東病院

松村保広（分野長・副総括研究代表）を中心として、各種がん関連抗体の開発および、抗体付加抗がん剤内包ミセルの非臨床評価を推進している。抗がん剤内包ミセルの治験プロトコール作成および治験中の諸問題におけるアドバイスをを行っている。特任研究員瀧上弥史と大学院博士課程久田洋平は抗体開発、薬効薬理試験を行っている。平成 27 年度から PMDA へ派遣予定の工藤昌尚は、近いうちに開始予定の頭頸部腫瘍に対する X 線併用シスプラチン内包ミセル NC-6004 の非臨床評価を行っている。

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

合田幸広（薬品部・部長）、加藤くみ子（分担研究代表者・薬品部・室長）を中心として、ナノ医薬品の評価において考慮すべき事項や評価手法の文書化、ナノ医薬品に対する免疫学的反応に関する評価手法の研究を推進した。博士研究員の吉澤靖貴がナノ医薬品に対する免疫学的反応等に関する評価手法研究を行った。

（平成 26 年度）

各機関の組織体制及び連携体制の詳細については別添資料（１）-3 を参照。

北海道大学

平成 26 年 4 月より佐藤悠介（薬・特任助教）が参画した。

東京大学

平成 26 年 5 月より石井武彦（工・特任准教授）に代わり、内田智士（医・特任助教）が参画した。

国立がん研究センター東病院

久田洋平が米国ノースキャロライナ大学へポストドクとして留学。引き続きがんと血液凝固の研究を継続することになった。

国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）

合田幸広（薬品部・部長）、加藤くみ子（分担研究代表者・薬品部・室長）を中心として、ナノ医薬品の評価において考慮すべき事項や評価手法の文書化、ナノ医薬品に対する免疫学的反応に関する評価手法の研究を推進した。

（平成 27 年度）

各機関の組織体制及び連携体制の詳細については別添資料（１）-４を参照。

北海道大学

前年と同様の体制で研究を進めた。

東京大学

前年と同様の体制で研究を進めた。

国立がん研究センター東病院

工藤昌尚が PMDA にて審査業務を開始した。

国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）

前年と同様の体制で研究を進めた。

（平成 28 年度）

各機関の組織体制及び連携体制の詳細については別添資料（１）-５を参照。

北海道大学

秋田英万（薬・准教授）の所属が千葉大・薬・教授に変更になった。梶本和昭（薬・特任准教授）の所属が産総研・主任研究員に変更になった。佐藤悠介（薬・特任助教）の職位が助教へと変更になった。

東京大学

片岡一則（工・医・教授）の所属と職位が政策ビジョン研究センター・特任教授に変更になった（定年のため）。

国立がん研究センター東病院

前年と同様の体制で研究を進めた。

国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）

前年と同様の体制で研究を進めた。

（２）人材交流の状況・効果

（平成 24 年度）

北海道大学

人材派遣

平成 24 年 12 月から櫻木誠（北大薬・博士研究員／東大薬・特任助教/PMDA 非常勤特任職員）を週 4 日 PMDA、週 1 日東大へ派遣した。また平成 24 年 11 月から中村孝司（薬・助教）が NIHS 協力研究員となった。

ミーティング

- ・ 平成 24 年 9 月 27 日 加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）と北大グループによる合同ミーティングを開催（既存のナノ医薬品に関するガイドライン、医薬品の評価など）
- ・ 平成 24 年 11 月 6 日 キックオフシンポジウムを開催（会場：北大薬）
- ・ 平成 24 年 11 月 27 日 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）によるセミナーを開催（米国・欧州におけるナノ医薬品のレギュレーションについて）
- ・ 平成 25 年 1 月 16 日 荒戸照世（北大医・教授）と北大グループによる合同ミーティングを開催（医薬品のガイドラインについて）
- ・ 平成 25 年 2 月 7 日 加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）と中村孝司（薬・助教）による研究打ち合わせ（NIHS にて）

東京大学

平成 24 年 12 月から北大の櫻木誠（北大薬・博士研究員／東大薬・特任助教/PMDA 非常勤特任職員）を週 1 日で受け入れ、ナノメディシンに関する国内外公開資料、公開審査資料の精査、動向調査等を進めた。また NIHS との人材交流として、「ブロック共重合体ミセル医薬品に関するリフレクションペーパー案」を基に、加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）と月に 1 回の定期的な研究打ち合わせを行い、高分子ミセルの体内動態や薬効を決定づける重要品質特性（薬剤の放出挙動、生体分解性、リガンド導入率、疎水性基の導入率など）の抽出とこれらの特性を評価するための評価系の構築を行った。

国立がん研究センター東病院

特になし

国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）

北大との人材交流として、既存のナノ医薬品に関するガイドライン等に関する概要説明、及び研究打ち合わせを行った。また、中村孝司（薬・助教）が NIHS 協力研究員として、NIHS にて研究打ち合わせを行なった。東大との人材交流として、高分子ミセル製剤に関する研究打ち合わせを定期的に行ない、密な連携により研究を推進した。

（平成 25 年度）

北海道大学

人材派遣

PMDA から竹田寛（審査専門員）が北大大学院の博士課程（社会人特別コース）に平成 25 年 4 月より入学し、平成 25 年 4 月、6 月、9 月に、のべ 19 日間滞在し、ナノ医薬品の保存安定性評価法に関する研究を開始した。また梶本和昭（薬・特任准教授）が新たに平成 25 年 5 月より NIHS 協力研究員となった。

ミーティング

- ・ 平成 25 年 10 月 10 日 加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）と梶本和昭（薬・特任准教授）がリポソーム製剤の CMC 文書化および評価系構築に関する打ち合わせを行った（NIHS にて）。
- ・ 平成 25 年 11 月 21 日 加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）と中村孝司（薬・助教）がリポソーム製剤の CMC 文書化および評価系構築に関する打ち合わせを行った（NIHS にて）。
- ・ 平成 26 年 2 月 17 日 荒戸照世（北大医・教授）と北大グループによる合同ミーティングを開催（リポソーム製剤の CMC について）

東京大学

石井武彦(東大院工、特任准教授)、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)、加藤くみ子(NIHS 薬品部・室長)の定期的な打ち合わせを継続し、高分子ミセルの体内動態や薬効を決定づける重要品質特性(薬剤の放出挙動、生体分解性、リガンド導入率、疎水性基の導入率など)の評価軸について、検討を行った。ここでの内容に基づき、櫻木は PMDA 内でナノメディシンの技術的なレクチャーを開催した。

国立がん研究センター東病院

特になし

国立医薬品食品衛生研究所 (NIHS)

北大との人材交流として、中村孝司(薬・助教)、梶本和昭(薬・特任准教授)が NIHS 協力研究員として、NIHS にて研究打ち合わせを行うとともに、リポソーム製剤の評価において考慮すべき事項を議論した。東大との人材交流として、高分子ミセル製剤に関する研究打ち合わせを定期的に行い、密な連携により研究を推進した。

(平成 26 年度)

北海道大学

人材派遣

梶本和昭(薬・特任准教授)及び中村孝司(薬・助教)が引き続き NIHS の協力研究員を兼任した。

ミーティング

- ・ 竹田寛(PMDA・審査専門員)が平成 26 年 4 月 22 日、5 月 22～24 日、7 月 31 日～8 月 1 日、9 月 22～23 日の 4 回(計 8 日間)にわたって本学に滞在し、主として「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。
- ・ 加藤くみ子(NIHS 薬品部・室長)および荒戸照世(北大医・教授)とともに 3 回にわたって同文書作成に関する勉強会・意見交換会で議論を行った。

東京大学

PMDA、NIHS との打ち合わせを計 5 回行い、高分子ミセルの評価法に関する意見交換を継続した。とりわけ、東大における最新の技術シーズに関して、櫻木誠(北大薬・博士研究員/PMDA 非常勤特任職員)による国内外での規制及び政策に関する最新の動

向の報告や、加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）の技術的洞察を踏まえた議論を行った。

国立がん研究センター東病院

特任研究員の工藤医師の平成 27 年 4 月からの PMDA への派遣における諸条件につき話し合われた。

国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）

北大との人材交流として、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当たり勉強会・意見交換会にて議論を行った。東大との人材交流として、高分子ミセル製剤に関する研究打ち合わせを定期的に行い、密な連携により研究を推進した。また、核酸搭載高分子ミセル製剤の品質特性と体内動態との関連性について議論した。

（平成 27 年度）

北海道大学

人材派遣

梶本和昭（薬・特任准教授）及び中村孝司（薬・助教）が引き続き NIHS の協力研究員を兼任した。

ミーティング

加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）と北大グループによる文書化についての意見交換や評価方に関する研究打ち合わせを行った。

東京大学

加藤くみ子（NIHS・室長）らと、抗がん剤や核酸医薬を内包した高分子ミセル医薬の重要品質特性、体内動態、評価法に関する議論を、櫻木（薬・特任助教）の PMDA における審査経験を踏まえて、継続的に行った。

国立がん研究センター東病院

特任研究員の工藤医師の平成 27 年 4 月からの PMDA 新薬審査第五部において、臨床医学担当として、抗悪性腫瘍薬における審査業務全般および治験相談業務を行っている。

国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）

高分子ミセル製剤やリポソーム製剤の特性評価法に関する議論を行った。また、中

村孝司（薬・助教）、梶本和昭（薬・特任准教授）がNIHS 協力研究員を兼務し、意見交換を行った。

（平成 28 年度）

北海道大学

人材派遣

中村孝司（薬・助教）が引き続き NIHS の協力研究員を兼任した。

ミーティング

- ・ 加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）らと中村孝司（薬・助教）が、日本核酸医薬学会第 2 回年会のシンポジウムに関する打ち合わせを行った（平成 28 年 6 月 3 日）。
- ・ 加藤くみ子（NIHS 薬品部・室長）らと秋田英万（千葉大・教授）が、日本核酸医薬学会第 2 回年会のシンポジウムに関する打ち合わせを行った（平成 28 年 9 月 30 日）。

東京大学

加藤くみ子（NIHS・室長）らと、高分子ミセルの評価法に関する意見交換を継続するとともに、日本核酸医薬学会第 2 回年会を含めた情報発信に向けた打ち合わせを行った。

国立がん研究センター東病院

PMDA にて、工藤昌尚が抗悪性腫瘍剤の審査業務を行っている。特に血液内科医としての経験があるので、その部門の審査において活躍している。バイオベンチャーであるナノキャリア株式会社との連携もスムーズに進んでおり、がん研究センターが抗体の選別など、optimization を行い、ナノキャリアが FIH のための製剤の作製を進めるといった分業体制も確立している。

国立医薬品食品衛生研究所（NIHS）

北大との人材交流として、中村孝司（薬・助教）を NIHS 薬品部の協力研究員として受け入れるとともに、日本核酸医薬学会第 2 回年会のシンポジウムに関する打ち合わせを行った。東大との人材交流として、高分子ミセル製剤の特性評価に関する議論、及び日本核酸医薬学会第 2 回年会のシンポジウムに関する打ち合わせを行った。

4. その他（論文等を含む）

以下の内容に関しては別添資料（２）「これまでの成果」に各機関の詳細を記載した。

- １） 計画以上に進んだものとその具体的な内容
- ２） 計画どおりに進んだものとその具体的な内容
- ３） 計画どおりに進まなかったものとその具体的な内容及び原因
- ４） まったく実施できなかったものとその具体的な内容及び原因
- ５） 各プロジェクトの今後の展開予定

また、発表論文等の成果物に関しても別添資料（２）「これまでの成果」に各機関の詳細を記載した。

【注】

- １． 報告書は、日本工業規格 A 4 の用紙を用いて、各項目の記載量に応じて、適宜、欄を引き伸ばして記載願います。
- ２． 報告書中 2. 及び 3. の項目については、これまでの経緯等を、原則、年度毎に記載願います。
- ３． 報告書は、要点を簡潔に記載し、参考情報等は、適宜、別添資料として添付願います。

最終的に、厚生労働省 HP 等で公表を予定しています。