

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

加藤くみ子[#], 合田幸広

The regulatory science researches of nanomedicines

Kumiko Sakai-Kato[#], Yukihiro Goda

Recently, the development of nanomedicines is progressing. These are designed to ensure high stability and to optimize the pharmacokinetics in vivo. The polymeric micelles and lipid nanoparticles are typical such examples. Because the unique size-specific interaction with biological systems or biodistribution may have significant impacts on the efficacy and safety of nanomedicines, regulatory science researches of nanomedicines are required. In this review, the authors introduce our initiatives of the regulatory science researches of nanomedicines.

Keywords: nanotechnology, nanomedicines, regulatory science

1. はじめに

ナノテクノロジーを応用した医薬品（ナノ医薬品と称する）をはじめとする日本発の優れた医薬品の開発と実用化促進に向け、レギュラトリーサイエンスの充実・強化の必要性が重要視されている。“第4期科学技術基本計画（平成23-27年）”¹⁾においては、医薬品の評価、審査指針・基準策定等の推進が、我が国の科学技術政策の最重要課題の一つにあげられている。

ナノ医薬品は、最新の材料科学、高分子化学、微細加工技術等の新技術が結集され生体内安定性、放出性、標的指向性等を精密に制御しているため、ナノ医薬品の特性に配慮した評価が必要と考えられる。ナノ医薬品の評価基準策定は国際的にも重要視されており^{2, 3)}、例えば、米国食品医薬品局（FDA）においては、ナノテクノロジー応用製品に関するレギュラトリーサイエンス強化が重要視され、レギュラトリーサイエンスに関わる活動内容がホームページ等で紹介されている²⁾。我が国においても、ナノ医薬品の開発、承認申請、承認審査において、配慮すべきポイントを明確にし、さらには評価ガイドライン等としてまとめることが課題となっている。

本稿では、「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」における筆者らのナノ医薬品に関するレギュラトリーサイエンス研究への取り組みについて紹介する。

2. 研究目標・連携体制

先端的医薬品の開発・実用化促進のためには評価ガイドライン等の策定とともに、最先端の技術の安全性と有効性を評価できる人材の育成が重要視されている。このような背景のもと、平成24年より「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」が開始された⁴⁾。

医薬品分野では全10課題が採択され、筆者らは北海道大学大学院薬学研究院を中心とする「がん、ナノテクノロジー」をテーマとした課題に参画している。全10課題中、製剤学領域で唯一の課題であることが特徴的である。本事業では、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東病院の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並びに高分子ミセルの製剤化研究、及び非臨床・臨床試験を行っている。同時に、PMDAならびに国立衛研との活発な人材交流を行いつつ、CMC（Chemistry, manufacturing, and control; 化学、製造、及び品質管理）や非臨床評価（薬物動態、薬力学、非臨床安全性等）に関連するナノ医薬品の評価法に関する研究を実施している（図1）。これらの研究に、

[#] To whom correspondence should be addressed:
Kumiko Sakai-Kato; Division of Drugs,
National Institute of Health Sciences, 1-18-1
Kamiyoga, Setagaya-ku, Tokyo 158-8501, Japan;
Tel: +81-3-3700-1141 ext.581; Fax: +81-3-3707-6950;
E-mail: kumikato@nihs.go.jp

最新の国内外の動向調査結果や臨床治験より得られた知見もフィードバックしながら、ナノ医薬品の包括的なガイドライン策定に資する研究を行うことを目的としている。

本研究課題において、筆者らは以下に示すように、ナノ医薬品の免疫学的反応に関する評価手法研究や本研究課題で得られた知見の取りまとめ、文書化を行っている。

3. 研究の進捗状況

初年度は、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、補体が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。さらに、ICHガイドライン等、既存のガイドラインにおける医薬品に対する免疫学的生体反応の評価について調査した。

次年度は、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最適化し、評価法を確立した。さらに、血液適合性試験、具体的には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。

人材交流活動としては、欧米のナノ医薬品に関するガイドラインの内容やブロック共重合体ミセル医薬品のリフレクションペーパー⁵⁾を解説するとともに、医薬品の品質管理等について概説した。さらに、平成25年8月1日には国立衛研見学会を開催し、東京大学大学院工学系研究科の大学院生に対し、本事業を含めた国立衛研薬品部の業務を説明した。

国立衛研の協力研究員である中村孝司博士、梶本和昭博士らと、研究打ち合わせ、及びリポソーム製剤の評価において考慮すべき事項の議論を行っている。また、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の文書素案を作成した。さらに、高分子ミセル製剤のシーズに関して研究打ち合わせを定期的で開催し、評価手法の構築に関する議論を行っている。

4. おわりに

本稿では、筆者らが本事業において取り組んでいるナノ医薬品のレギュラトリーサイエンス研究について紹介した。今後もアカデミアやPMDAと連携を取りながら、最新のデータや知見を蓄積しナノ医薬品のレギュラトリ

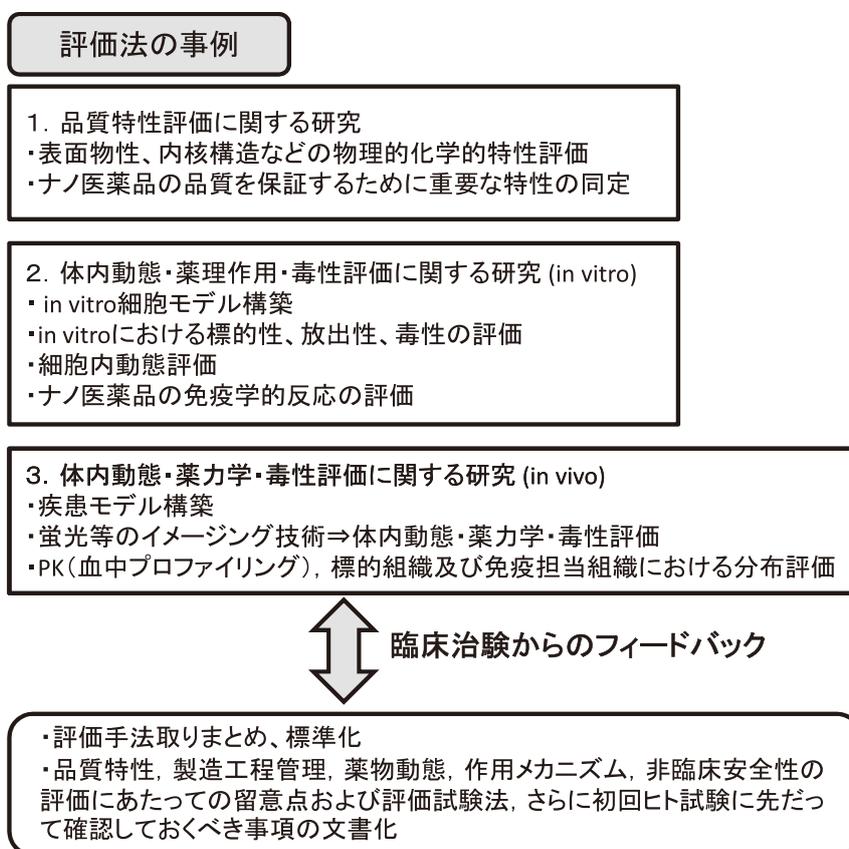


図1 ナノ医薬品*の評価に関するレギュラトリーサイエンス研究の事例

*主として生体内安定性や生体内分布等の制御を目的として開発されているナノ医薬品を想定

ーサイエンス研究を遂行していきたいと考えている。

謝辞

本稿の内容は、厚生労働省「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の支援を賜りました。ここに深謝いたします。

引用文献

- 1) 第4期科学技術基本計画 平成23年8月
<http://www8.cao.go.jp/cstp/kihonkeikaku/kihon4.html>
- 2) 2013 FDA Nanotechnology Regulatory Science Research Categories <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm196697.htm>
- 3) Ehmann, F., Sakai-Kato, K., Duncan, R., Perez de la Ossa, D H., Pita, R., Vidal, J-M., Kohli, A., Tothfalusi, L, Sanh, A., Tinton, S., Robert, J-L., Lima, B.S., Amati, M.P. Nanomedicine 8, 849-56, (2013).
- 4) 平成24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の実施について http://www.mhlw.go.jp/seisakunitsuite/bunya/kenkou_iryuu/iyakuhin/kakushin/dl/sj0329_a.pdf
- 5) ブロック共重合体ミセル医薬品の開発に関する厚生労働省/欧州医薬品庁の共同リフレクションペーパー。平成26年1月10日付厚生労働省医薬食品局審査管理課長通知（薬食審査発0110第1号）