



Title	脂質ナノ粒子の品質管理に関する国内外の規制と今後の展望 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	竹田, 寛
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第13335号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/71876
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Hiroshi_Takeda_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士 (薬科学)

氏 名 竹田 寛

審査担当者	主 査	教 授	原 島 秀 吉
	副 査	教 授	武 田 宏 司
	副 査	教 授	荒 戸 照 世 (北海道大学病院)
	副 査	准 教 授	山 田 勇 磨
	副 査	助 教	佐 藤 悠 介

学 位 論 文 題 名

脂質ナノ粒子の品質管理に関する国内外の規制と今後の展望

博士学位論文審査等の結果について (報告)

医薬品開発において米国及び欧州では、2018年1月現在、脂質ナノ粒子(LNP)の品質管理に関するドラフトガイダンス、リフレクションペーパーが複数発出されている。米国のドラフトガイダンスは、古典的なリポソーム (Draft Guidance for Industry “Liposome Drug Products”) 又は特定の後発品開発に限定されたもの (Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride 等) であり、革新的な LNP に関する記述は十分なものではなかった。また、欧州のリフレクションペーパー (Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product 等) は考え方の概要のみが記載された文書であり、世界的にみても、革新的な LNP に対する薬事規制が十分に明確化されているとはいいがたい状況にあった。

そこで竹田氏は、LNP 医薬品の規制に関する公開情報を対象とした調査研究を行った上で、LNP 医薬品において測定すべき規格項目及び特性解析項目を検討・提言することを目的とし、以下の研究を行った。

以下の①～③の文書を対象に、調査研究から開始した。

- ① 米国及び欧州の LNP に関連する主なガイダンス
- ② ブロック共重合体ミセルに関する日欧共同のリフレクションペーパー
- ③ 日米欧のいずれかで承認されている LNP 医薬品

ガイダンス、リフレクションペーパーに関する調査では、文書が発出された時期、対象である特定の後発品の特性に応じて、測定すべきとされている項目に差異があることを見出した。また、既承認品目に関する調査では、承認時期や製剤特性に応じて、規格項目及び特性解析項目に差異があることを見出した。

さらに、革新的な LNP に関する考察を行い、規格項目又は特性解析項目として、人工の脂質様分子が添加された粒子では人工脂質様分子の粒子上・粒子中の分布に関する特性、人工脂質様分子の機能に関する特性、生物活性、また、特にカチオン性脂質様分子を添加する場合には脂質の構成比、カチオン性脂質様分子の分解/変性物量、pKa、生物活性、(必要に応じて) カチオン性脂質様分子の分解/変性又は脱落により機能が低下した粒子を検討すべきとした。さらに、LNP

を構成する脂質等の「送達剤」の品質管理について、従来の一般的な添加剤より高い水準での管理が必要な場合があると提言した。

LNP の実用化においては製造スケールアップが大きなボトルネックになっており、過去には開発の頓挫に至ったシーズもあった。しかしながら近年、流路製造装置（マイクロミキサー）を用いた LNP の連続生産に関する検討が進められており、LNP の実用化において大きな break through となることが期待されている。そこで著者は、連続生産技術を導入するために必要と考えられる基礎的な検討を、ICH-Q8 ガイドラインに記載された Quality by Design の手法を用いて行い、医薬品の承認申請に係る添付資料に準ずる記載形式で検討結果をまとめることとした。

凝固第Ⅶ因子の siRNA を封入し、カチオン性脂質様分子 CL4H6 を膜の主たる構成成分とする PEG 修飾 LNP を用いて、製造実験を行った。目標製品品質プロファイル（Quality Target Product Profile）として、静脈内で安定に存在できること、肝に選択的に集積すること、肝細胞に効率的に取り込まれ、内包物を細胞質内に移行させられること等 8 項目を設定した。次に、QTPP に関連する重要品質特性（CQA）を考察及び製造経験に基づき設定した。品質に影響を与えうる潜在的な重要工程パラメータ（Critical Process Parameter）を変動させて影響を検討した結果、製品品質に影響を与える CPP として混合比（siRNA 溶液/脂質溶液）、siRNA 溶液の pH、CPP に準じて慎重な管理が必要な製造パラメータとして siRNA 溶液の塩濃度/イオン強度・種類を特定し、各製造パラメータの不適合境界を特定し、立証された許容限界を設定することに成功した。

以上筆者は、脂質ナノ粒子の品質管理に関する国内外の規制と今後の展望を行った。よって、筆者は北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。