



HOKKAIDO UNIVERSITY

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 [全文の要約]
Author(s)	竹田, 寛
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。【担当：薬学部図書室】 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13335号
Issue Date	2018-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/71877
Type	doctoral thesis
File Information	Hiroshi_Takeda_summary.pdf



学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学）

氏 名 竹 田 寛

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

近年、核酸医薬品の体内動態の改善を目的として、リポソーム技術の核酸医薬品への応用研究が進められている。著者の所属する研究室では、YSK05、CL4H6 等のカチオン性脂質様分子を添加することで核酸の細胞内導入効率を向上させるとともに、表面をリガンド等で修飾した、多機能性エンベロープ型ナノ構造体（Multifunctional Envelope-type Nano Device (MEND)）と呼ばれる Drug Delivery System (DDS) の研究開発が行われてきた。

医薬品開発では、過去に蓄積された多くの開発品目に関する知識と経験に基づき、検討すべき事項、実施すべき試験等がガイドライン等として取りまとめられている。代表的なものには、医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインがある。脂質ナノ粒子（LNP）は低分子化合物の集合体として機能を発揮する DDS であり、①品質特性値はロット内の全システムで単一ではなく一定の幅の分布を有すること、②集合体全体の詳細な特性値を現在の分析技術によりすべて分析することはできないこと等の他の医薬品にはない特徴を有する。したがって、MEND のような革新的な LNP の開発においては、既存のガイドラインの考え方をそのまま当てはめることが適切ではない点、困難な点があると考えられた。

米国及び欧州では、2018 年 1 月現在、LNP の品質管理に関するドラフトガイダンス、リフレクションペーパーが複数発出されている。米国のドラフトガイダンスは、古典的なリポソーム（Draft Guidance for Industry “Liposome Drug Products”）又は特定の後発品開発に限定されたもの（Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride 等）であり、MEND 等の革新的な LNP に関する記述は十分なものではなかった。また、欧州のリフレクションペーパー（Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal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えない状況にあった。

そこで著者は、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（2 章）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（3 章、4 章）することを目的とし、研究を行った¹⁾。

また、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

1) 本研究は、厚生労働省による「革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業」の一環として、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の職員である著者が本研究室に所属して行ったものであり、本研究で得られた知見の一部は「リポソーム製剤の化学、製造、及び品質管理に関する素案」（脂質ナノ粒子 WG（北海道大学大学院薬学研究院）、2015 年 3 月、<http://www.pmda.go.jp/files/000208789.pdf>）作成において活用されている。

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（5 章）。

2 章では、以下の文書を対象に、調査研究を行った。

- ① 米国及び欧州の LNP に関連する主なガイダンス（米国の Draft Guidance for Industry “Liposome Drug Products”、Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride、Draft Guidance on Amphotericin B、Draft Guidance on Daunorubicin Citrate、Draft Guidance on Verteporfin）、リフレクションペーパー（欧州の Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product、Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products）
- 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（「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の公表等について」（平成 26 年 1 月 10 日付 薬食審査発 0110 第 1 号））
- ③ 日米欧のいずれかで承認されている LNP 医薬品（Abelcet、アムビゾーム/AmBisome、Amphotec/Amphocil、DaunoXome、Definity、DepoCyt/DepoCyte、DepoDur/DepoMorphine、ドキシル/Doxil/Caelyx、Exparel、Marqibo、Mepact、Myocet、Onivyde、ビスダイン/Visudyne、Vyxeos）及び臨床データが不足していると判断されたために承認は適切ではないと判断された Arikayce の審査報告書等

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。

3 章では、2 章の調査研究結果等に基づき、古典的な LNP の規格項目として、性状、確認試験（有効成分及び LNP の構成成分の確認）、粒子径/粒度分布、ゼータ電位、pH、純度試験、*in vitro* 放出試験、封入率、含量/定量法、注射剤では製剤均一性、採取容量、無菌、エンドトキシン/発熱性物質、不溶性異物、不溶性微粒子、水分、保存剤含量、浸透圧、吸入剤では薬物送達量、送達量均一性、空気力学的粒度とその分布、噴霧される薬物量を測定すべきと提言した。また、特性解析項目として、脂質の構成比、有効成分/脂質比、モルフォロジー、相転移温度/相転移プロファイル、脂質ナノ粒子の内相に関する特性（pH、塩濃度等）、封入有効成分の粒子内での分布、封入有効成分の状態（結晶化、ゲル化の有無等）、吸入剤では微粒子量について、検討すべきと提言した。

4 章では、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。表面修飾された粒子では、修飾分子の物理的・化学的特性及び生物学的特性、修飾分子の分布に関する特性、修飾分子の機能に関する特性、生物活性、また、特に PEG、リガンド、ポリペプチド等による表面修飾を行う場合には PEG 層厚、修飾分子の物理的・化学的特性及び生物学的特性（ICH-Q5 ガイドラインに準じた項目）、修飾分子の分布・配置、修飾分子の分解/変性、脂質ナノ粒子から遊離した修飾分子量、生物活性、（必要に応じて）修飾分子の分解/変性又は脱落により機能が低下した粒子について検討すべきとした。高分子化合物（核酸、抗原など）が封入された粒子では、モルフォロジー、疎水性コアの特性、生物活性、（必要に応じて）有効成分が封入されていない粒子を検討すべきとした。異なる機

能を持った膜が重層化された粒子では、最終製品に対する規格試験に基づき品質管理を行うことには限界があることから、内側の粒子形成後に内側の粒子に関する規格試験、特性解析を実施する必要があること、粒子全体の品質は生物活性により担保すべきであるとした。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。

5 章では、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 (例:「静脈内で安定に存在できること」について、PEG 層厚、純度試験 (LNP から遊離した PEG 量)、*in vitro* 放出試験、静脈内で PEG 修飾が一定時間保持されること等)。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した。