

革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究

研究代表者 川西 徹 国立医薬品食品衛生研究所 所長

我が国で臨床応用が試みられつつある革新的医薬品製剤を中心に、以下の研究を行った： 医療応用を迅速に進める上で必要な規制ガイドライン案や評価法をリスト化する； キーとなると考えられる評価手法を開発・標準化する； 必要に応じて規制ガイドライン等の作成，評価法策定を行う。

2年目の成果は以下の通りである。

(1) ナノ DDS 製剤の評価に関する RS 研究：

ブロック共重合体ミセルやリポソーム製剤の *in vivo* におけるタンパク質，細胞との相互作用に関する評価法について調査，考察し，「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」の解説論文に反映した； 評価手法の中でも，ナノ DDS 製剤と血中タンパク質との相互作用は，生体内安定性，有効成分の放出性，輸注反応など，ナノ DDS 製剤の臨床上の有効性及び安全性に影響する重要なファクターであるので，有効性と安全性確保の観点より，その評価手法として，ナノ DDS 製剤の血液適合性試験（補体系活性化試験），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，確立した。

(2) 高度改変タンパク質製剤の評価に関する RS 研究：

改変タンパク質製剤では，作用の種特異性が高く，非臨床試験結果に基づくヒトでの安全性予測が困難な場合が少なくない。そこで非臨床試験から臨床試験への安全かつ迅速な移行のための環境整備のための研究を行った。本年度は，改変型医薬品の分子設計について，薬理作用・体内動態・免疫原性・製剤化・製造工程を考慮して，留意すべき事項をまとめた； Fcγ受容体結合親和性プロファイリングに適した表面プラズモン共鳴（SPR）解析法を構築するとともに，改変型抗体医薬品の非臨床評価において課題となる Fcγ受容体結合親和性の種差を解析した。

(3) 核酸医薬品の評価に関する RS 研究：

核酸医薬品の安全性確保において，オフターゲット効果（標的 mRNA と類似した配列を持つ遺伝子の発現が抑制される現象）の発現は最も懸念される点であり，特に「相補的結合依存的なオフターゲット効果」の発現評価法の確立や判断基準の設定が喫緊の課題となっている。そこで本年度は，複数のタイプが存在するアンチセンス医薬品について調査研究を行い，それぞれのアンチセンス医薬品に対してオフターゲット効果の評価法を検討，提案した； さらに，Kynamro®の上市で注目を集めている Gapmer 型アンチセンスに関して，マイクロアレイを用いてオフターゲット効果の誘導を検証した。

(4) タンパク質性医薬品等の安定性評価に関する RS 研究：

タンパク質医薬は保存により様々な品質変化を引き起こすことが知られており，保存中の品質変化を

短期間に評価できる方法は初期臨床段階での品質確保や製剤処方最適化に有用であり、革新的タンパク質医薬の開発を促進するものと考えられる。本研究においてはタンパク質の動的揺らぎを指標とした短期間での安定性評価法の開発・標準化を目指す。本年度はタンパク質性医薬品の安定性に影響を及ぼすと考えられる有効成分分子の高次構造の揺らぎを評価する手法（タンパク質のβ緩和時間等を指標とした）として、¹³C-NMR 緩和時間の可能性について引き続き検討し、タンパク質の安定性がカルボニル炭素の¹³C-NMR 緩和時間によって評価できる可能性を示唆する結果を得た。

（５）遺伝子治療用医薬品の評価に関するRS研究：

染色体組込型ベクターの開発動向と安全性評価について検討した。染色体組込型ベクターの安全性上の最重要課題は挿入変異によるがん化のリスクであり、リスクの要因とリスク低減化のために考慮すべき事項、非臨床で実施すべき染色体への組込試験や挿入変異のリスク評価法、臨床試験でのモニタリング法についての課題を明らかにした；一方、遺伝子治療用ベクターの品質評価法として、ウイルスベクターの重要品質特性である比活性の評価について検討し、デジタル PCR を用いたウイルスゲノム定量法の有用性を示した；また、レトロウイルスベクターを用いた *ex vivo* 遺伝子導入における細胞の品質・安全性評価の一環として、ウイルスベクターの細胞外での残存性を検討し、感染条件によっては理論値よりも多くのベクターが遺伝子導入細胞懸濁液に残存する可能性を示した。

研究分担者

加藤くみ子	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第四室 室長
石井明子	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部第二室 室長
井上貴雄	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部第五室室長
阿曾幸男	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部第二室 室長
内田恵理子	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部第一室室長

研究協力者

吉澤靖貴	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
桜井真理	国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
多田 稔	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部第三室 室長
鈴木琢雄	国立医薬品食品衛生研究所 生物薬品部 主任研究官
五十嵐友香	国立医薬品食品衛生研究所 遺伝子細胞医薬部協力研究員

A. 研究目的

我が国における医薬品開発環境の問題として、医薬品・医療機器に関する基礎研究レベルは高く、医薬品・医療機器のシーズは数多く発見されているにもかかわらず、それにみあった日本発の新薬・新医療機器の開発例は少なく、また医薬品・医療機器の実用化のスピードが欧米に比べ遅く、いわゆるドラッグラグあるいはデバイスラグが問題となっている。このような我が国における医薬品・医療機器の製品化のスピードの遅さの主要な原因の一つとして、承認・審査の過程のシステム整備が不十分であることが指摘されている。

この状況を打破すべく、日本発の新薬・医療機器等の開発を効率的・効果的に行うためのレギュラトリーサイエンスを充実・強化し、医薬品・医療機器の評価、根拠に基づいた審査指針や基準策定等の作成の推進が、“科学技術基本計画、科学技術アクションプラン・資源配分方針”あるいは“医療イノベーションの目指す方向性（医療イノベーション推進室）”において我が国の科学技術政策の最重要課題にあげられている。

以上の国の施策を実現するため、本研究では革新的医薬品開発に向けた規制環境整備のためのレギュラトリーサイエンス研究として、我が国で臨床応用が試みられているナノDDS医薬品、改

変タンパク質性医薬品(抗体医薬)核酸医薬品, 遺伝子治療用医薬品をとりあげ,以下の取り組みを開始した:

- 1) 革新的医薬品のヒト初回臨床試験の実施にあたっての条件(品質および安全性の確認)の明確化とその手法の開発
- 2) 革新的医薬品候補について,医療における有用性を確認,確保するための評価法の開発,及びその標準化
- 3) 革新的医薬品を承認申請するにあたって考慮すべき要件の明確化,及び基準の作成

本研究は,現在まで我が国における医薬品の規制に関わる技術的なガイドラインや評価法の作成,あるいはその国際調和に関わってきた国立医薬品食品衛生研究所の医薬品関連部門の研究員によって構成され,臨床応用に至る過程でキーとなる評価法等の開発・標準化研究を実施する。これらの研究成果は,規制当局である厚生労働省および審査担当の医薬品医療機器総合機構との連携の中で,医薬品の規制にダイレクトに反映されることが大きな特徴である。

B. 研究方法

B-1 ナノ DDS 製剤の評価に関する RS 研究:

ナノ DDS 製剤の *in vivo* におけるタンパク質,細胞との相互作用に関する評価手法に関しては,科学的な論文を中心に調査した。また,EMA や FDA から発出されているガイドライン等を参考に,タンパク質,細胞との相互作用が有効性や安全性に与える影響について考察した。

中性リポソームおよびカチオン性リポソームについて,補体活性化測定,溶血性試験,血液凝固試験の最適化を行った。

B-2 改変タンパク質性製剤の評価に関する RS 研究:

バイオ医薬品の製造と開発に関する考え方として,ICH Q11ガイドラインに記載されている目標製品品質プロファイルや重要品質特性の考え方,ならびに,改変型抗体に関する学術文献をもとに,改変型抗体医薬品製剤の分子設計において求められる

要件を考察した。SPR解析にはBiacore T200 (GEヘルスケア)を使用した。アミンカップリングによりセンサーチップCM5に抗His抗体 (GEヘルスケア)を固定化した。His-tag付加されたFcγR細胞外ドメインの組換えタンパク質 (Sino Biologicals) をキャプチャーし,アナライトとして各種の抗体医薬品を用いて結合親和性の解析を行った。

B-3 核酸医薬品の評価に関する RS 研究:

核酸医薬品の開発状況を,文献および国内外の学術集会等で調査して「アンチセンス医薬品の開発動向と機能的分類」に関してまとめた。さらに,現在,最も進んだ開発段階にあるGapmer型アンチセンスを対象にオフターゲット効果を解析した。具体的には,GFPを安定発現するヒト細胞 (HEK293細胞) に対して,GFPに対するアンチセンスを添加し,抗GFPアンチセンスと相補的に結合しうるヒト内源性遺伝子がどのように発現変化するかを,マイクロアレイおよび定量PCRにより解析した。

B-4 タンパク質性医薬品等の安定性に関する RS 研究:

¹³C-NMR 緩和時間の市販製剤中のタンパク質の局所的な運動性の評価への適用性については,ヒュミラ皮下注(アダリムマブ),アクテムラ注(トシズマブ),レミケード注用(インフリキマブ)を用いて検討した。レミケード注用は凍結乾燥品であり,5%溶液になるよう水を加え溶解したものについて測定した。緩和時間はInversion-recovery法によって20において測定した。変性温度はマイクロ熱量計 (TAM, TA Instruments) を用い,毎時1の昇温速度で測定した。

B-5 遺伝子治療用医薬品の評価に関する RS 研究:

染色体組込型ベクター製品の開発動向は関連する論文や書籍,学会等の情報を基に検討した。リスク評価については,EMAのガイダンス及び関連する論文を中心に検討した。Gp91phox 遺伝子を発現するレトロウイルスベクター産生細胞 (パッケージング細胞)の培養上清からウィルス RNA を抽出,デジタル PCR を用いてウィルス

コピー数を測定した。レトロウィルスベクターで K562 細胞を感染させ、細胞への感染率を感染力価として算出するとともに、残存率を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究で使用するヒト由来培養細胞は、研究用の市販品、頒布品であるため、倫理的に問題となるような事項はないと考えられるが、常に倫理問題を意識しながら研究を遂行し、将来必要が生じた場合には速やかに当研究所研究倫理委員会に申請して、その審査を受けるものとする。遺伝子組み換え実験は「遺伝子組換え生物等の使用等の規則による生物の多様性の確保に関する法律」（平成 15 年法律第 97 号）及びこれに基づく当研究所の規則に従い、研究内容につき各研究機関の承認を得て遂行する。さらに動物実験に関しては、「厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針」を遵守し、動物実験委員会に研究計画を申請し、承認を得た後に行うと共に、動物愛護の精神に則って、実験を遂行する。

C. 研究結果

我が国の産学において医薬品開発が活発であり、ヒト初回臨床試験が間近、あるいは臨床試験が行われつつある革新的医薬品として、(1)ナノ DDS 製剤、(2)改変型抗体医薬品、(3)核酸医薬品、(4)遺伝子治療用医薬品 をとりあげ、これら医薬品のヒト初回臨床試験、さらには承認申請に至るまでに配慮すべき要件、特に品質、安全性評価の要件を明らかにするため、以下の RS 研究を行った。

C-1 ナノ DDS 製剤の評価に関する RS 研究：

(1) ナノ DDS 製剤の *in vivo* におけるタンパク質、細胞との相互作用に関する主な評価法としては、

直接、細胞やタンパク質との相互作用を測定する手法 としては a) タンパク結合率、血球分配率 (*in vivo* 試験)； b) 血液適合性試験 (*in vitro* 試験)； c) ゲル電気泳動と質量

分析法 (*in vitro* 試験)；

間接的に、細胞やタンパク質との相互作用を測定する手法 としては a) 動的光散乱 (*in vitro* 試験)； b) 静的光散乱 (*in vitro* 試験)； c) 蛍光色素標識化 (*in vitro, in vivo* 試験)； d) 同位体標識化 (主として *in vivo* 試験)

があり、それぞれの試験法についてその利点、欠点等を含めてまとめ、昨年度作成した、“ブロック共重合体ミセル医薬品に関する MHLW-EMA 国際共同リフレクション・ペーパー”の解説文とした。

(2) ナノ DDS 製剤の臨床前での安全性について留意すべきポイントとして、血液適合性に着目した。血液適合性試験は本邦では医療機器の生物学的安全性試験法ガイダンスに掲載されているが、ナノ DDS 製剤の試験への適用で問題が発生することが少なくない。そこでリポソーム製剤の試験が可能となるように (1) 補体系活性化測定法、(2) 溶血性試験法、(3) 血液凝固試験法 について最適化を行い、試験法を確立した。

C-2 改変タンパク質製剤 (改変型抗体医薬品) の評価に関する RS 研究：

(1) IgG の各領域の構造および機能についてまとめるとともに、改変型抗体医薬品を分子設計するにあたって考慮すべき要件をまとめ、選択されたリード抗体を至適化するには、(1) 有効性・安全性に関連する薬理作用、薬物動態、免疫原性；(2) 製剤化に関連する溶解性、安定性；さらに (3) 製造工程 を考慮して、構造の至適化が必要であることを明らかにした。次に有効性・安全性の観点からは、薬理作用、薬物動態、免疫原性の観点で分子設計にあたって配慮すべきポイントをまとめた。製剤化の観点からは、溶解性、安定性、製造工程の観点で、分子設計にあたって配慮すべきポイントをまとめた。

(2) 次に抗体医薬品の抗体依存性細胞傷害作用による抗腫瘍作用という薬理作用発現を期待する一方で、インフュージョン反応の発現等の有害反応にもつながる可能性のある抗体医薬の Fc 領域と Fc γ 受容体の結合性を評価する上で重要な、Fc γ 受容体結合に関する種差の検討を SPR 解析により行った。その結果、ヒト Fc γ 受容体とマ

ウス Fc γ 受容体では、ヒト IgG₁ 由来 Fc を持つ抗体の結合親和性に相違が認められたが、ヒト Fc γ 受容体とカニクイザル Fc γ 受容体に対する抗体の結合性には、大きな違いはないことを明らかにした。

C-3 核酸医薬品の評価に関する RS 研究：

(1) アンチセンス医薬品の機能的分類を理解する上で必須である、修飾型核酸およびアンチセンス医薬品それぞれの開発状況を調査し、今後開発が活発化されるアンチセンス医薬品の特徴をまとめた。

(2) 次にその中で最も開発段階が進んでいるアンチセンス医薬品である Gapmer 型アンチセンスは、オフターゲット効果の発現が検証されておらず、どれくらいの相補性を持つ mRNA が影響を受けるのか不明である。そこで Gapmer 型アンチセンスをヒト細胞に添加し、マイクロアレイを用いてオフターゲット効果の発現を網羅的に検証した。その結果、以下の点が明らかになった。

- ・完全相補する標的外遺伝子は、その 60%以上が 50%未満まで発現抑制される。
- ・1 塩基ミスマッチを持つ遺伝子であっても、40%程度の遺伝子は 50%未満まで発現抑制される。
- ・2 塩基ミスマッチを持つ遺伝子でも、50%未満まで発現抑制されるケースがある。ただし、その発生確率は小さいと見積もられる。

以上の解析結果から、13 塩基長の Gapmer 型アンチセンスの場合、少なくとも 1 塩基ミスマッチを有する遺伝子までは、オフターゲット候補遺伝子として *in silico* 解析でピックアップする必要があり、発現抑制の程度をヒト細胞で解析するのが適当と考えられた。13 塩基長のアンチセンスでは 1 塩基ミスマッチを持つ mRNA は理論的には 52 個存在しており、定量 PCR 等で個別に解析するよりも、マイクロアレイを用いた網羅的解析の方が効率がよいと考えられた(効率のみならず、2 塩基ミスマッチを持つ mRNA の挙動も同時に解析できる利点がある)。

C-4 タンパク質性医薬品および核酸医薬品の安定性評価に関する RS 研究：

いくつかの抗体医薬の市販製剤とそれを透析することにより溶液の塩濃度を変化させた試料について、初年度確率したタンパク質カルボニル炭素の ¹³C-NMR 緩和時間を測定し、安定性との関連について検討した。その結果、緩和時間が大きく分子運動性が大きいと考えられる試料ほど、変性温度が低く不安定であることが示され、タンパク質の安定性がカルボニル炭素の ¹³C-NMR 緩和時間によって評価できる可能性を示唆するものとする。

C-5 遺伝子治療用医薬品の評価に関する RS 研究：

(1) 遺伝子治療用医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリサイエンス研究の一環として、染色体組込型ベクターの開発動向と安全性評価について検討した。染色体組込型ベクターの安全性上の最重要課題は挿入変異によるがん化のリスクであり、リスクの要因とリスク低減化のために考慮すべき事項、非臨床で実施すべき染色体への組込み試験や挿入変異のリスク評価法、臨床試験でのモニタリング法についての課題を明らかにした。

(2) 遺伝子治療用ベクターの品質評価法として、ウイルスベクターの重要品質特性である比活性の評価について検討し、デジタル PCR を用いたウイルスゲノム定量法の有用性を示した。また、レトロウイルスベクターを用いた *ex vivo* 遺伝子導入における細胞の品質・安全性評価の一環として、ウイルスベクターの細胞外での残存性を検討し、感染条件によっては理論値よりも多くのベクターが遺伝子導入細胞懸濁液に残存する可能性を示した。遺伝子導入細胞へのカルタヘナ第一種使用等の適用に際しては、多面的な検討によりその適否を判断する必要があると考えられる。

D . 研究により得られた成果の今後の活用

今年度、各課題について得られた成果は下記の通りに活用される。

(1) ナノ DDS 製剤の評価： 本研究でまとめ

たナノ DDS 製剤のタンパク質や細胞との相互作用の試験法に関する情報は、昨年度作成した“ブロック共重合体ミセル製剤のMHLW-EMA 国際共同リフレクションペーパー”の技術的解説文として利用されることになる。また、リポソーム製剤の試験法として最適化された血液適合性試験は、今後その他のナノ DDS 製剤の安全性試験法に応用されることが予想される。

- (2) 改変タンパク質製剤(改変型抗体医薬品)の評価: 改変型抗体医薬品を分子設計する際に配慮すべきポイントが整理され、今後の抗体医薬品の的確な設計に生かされる。またFc受容体の結合活性の種差に関する結果は、マウスやサルを用いた試験結果をヒトに外挿する際に極めて有用な情報となる。
- (3) 核酸医薬品の評価: 世界的にみても規制方針が確立していない“アンチセンス核酸医薬品の開発にあたって配慮すべきポイント”をまとめる上での基礎資料が得られるとともに、それらポイントの中で安全性評価における最重要課題である“オフターゲット効果評価法”を提案する上でキーとなるデータが得られた。
- (4) タンパク質の安定性の評価: ¹³C-NMR緩和時間は製剤中のタンパク質の保存安定性の評価に有用であることが示唆された。今後NMR緩和時間と保存安定性との関連が明らかになり、実時間で保存に比べ、短時間で安定性評価が可能な評価法の開発に結びつける予定である。
- (5) 遺伝子治療用医薬品の評価: 本研究の成果は、現在実施している遺伝子治療関連指針の見直しや今後作成を予定している遺伝子治療の個別課題に対するリフレクションペーパーの作成、さらに遺伝子治療の審査等に活用する予定である。

以上、最終年度、各課題の目的を達成する上で有用かつ重要なデータおよび資料が得られた。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文および総説

1. 論文発表

- 1) Sakamoto, T. Fujimaki, Y., Takada, Y., Aida, K., Terahara, T., Kawanishi, T., Hiyama, Y.: Non-destructive analysis of tulobuterol crystal reservoir-type transdermal tapes using near infrared spectroscopy and imaging. *J Pharm Biomed Anal* **74**, 14-21 (2013)
- 2) Koide, T., Nagato, T., Kanou, Y., Matsui, K., Natsuyama, S., Kawanishi, T.: Detection of component segregation in granules manufactured by high shear granulation, *Int J Pharm* **441**, 135-145 (2013)
- 3) Izutsu, K., Yomota, C., Okuda, H., Kawanishi, T., Randolph, T. W., Impact of heat treatment on miscibility of proteins and disaccharides in frozen solutions., *Eur J Pharm Biopharm.* **85**, 177-183 (2013)
- 4) Sakai-Kato K, Hidaka M, Un K, Kawanishi T, Okuda H.: Physicochemical properties and in vitro intestinal permeability properties and intestinal cell toxicity of silica particles, performed in simulated gastrointestinal fluids, *Biochim Biophys Acta* **1840**, 1171-1180 (2014)
- 5) Un, K., Sakai-Kato, K., Kawanishi, T., Okuda, H., Goda, Y.: Effects of liposomal phospholipids and lipid transport-related protein on the intracellular fate of encapsulated doxorubicin, *Mol Pharmaceutics* **11**, 160-167 (2014)
- 6) Sakai-Kato, K., Un, K., Nanjo, K., Nishiyama, N., Kusuhara, H., Kataoka, K., Kawanishi, T., Goda H., Okuda, H.: Elucidating the molecular mechanism for the intracellular trafficking and fate of block copolymer micelles and their

- components, *Biomaterials*. **35**, 1347-1358 (2014)
- 7) Sakai-Kato, K., Nanjo, K., Yamaguchi, T., Okuda, H., Kawanishi, T.: High performance liquid chromatography separation of monoclonal IgG2 isoforms on a column packed with nonporous particles. *Analytical Methods* **5**, 5899-5902 (2013)
 - 8) 川西徹: 革新的医薬品の開発環境整備を目指したレギュラトリーサイエンス研究, 衛研報 **131**, 2-6 (2013)
 - 9) 川西徹, 清原孝雄, 檜山行雄, 津田重城: 今後の日本薬局方の新しい流れ, 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **44** 790-801. (2013)
 - 10) 加藤くみ子, 中西健, 小崎雅人, 松田嘉弘, 平野舞, 花田博幸, 久田茂, 小野寺博志, 西山伸宏, 原島秀吉, 松村保広, 片岡一則, 奥田晴宏, 川西徹: ブロック共重合体ミセル医薬品の評価. 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス, **44**, 968-975 (2013)
 - 11) 加藤くみ子: DDS製剤開発の活性化と実現に向けた取り組みについて 薬剤学 **73**, 187-188 (2013)
 - 12) 石井明子, 鈴木琢雄, 多田稔, 川崎ナナ: 抗体医薬の分子設計 薬剤学 **74**, 1-8 (2014)
 - 13) 多田 稔, 石井明子, 川崎ナナ: 第4章 ヒト初回投与量設定方法 第2節 バイオ医薬品, 新薬開発にむけた臨床試験(第1相臨床試験)での適切な投与量設定と有効性/安全性評価, pp72-86 サイエンス&テクノロジー出版, 東京 (2013)
 - 14) 井上貴雄: 抗体医薬の動向 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス **45** (in press)
 - 15) 阿曾幸男: 医薬品の発がん性不純物の評価と管理に関するガイダンス 公衆衛生 **72**, 125-129 (2014)
 - 16) 内田恵理子: 遺伝子治療薬, バイオ医薬品 西島正弘, 川崎ナナ編, pp235-244, 化学同人, 京都(2013)

2. 学会発表 講演

- 1) 加藤くみ子 「ブロック共重合体ミセル医薬品に関する欧州医薬品庁(EMA)との共同文書作成」第10回レギュラトリーサイエンス学会シンポジウム 2014年1月16日(東京)
- 2) 加藤くみ子「リポソーム製剤の評価手法について」ナノ製剤技術研究会 2013年10月4日(京都)
- 3) 加藤くみ子「DDS製剤キャリアの動態とトランスポーター」第29回日本DDS学会学術集会 2013年7月5日(京都)
- 4) 加藤くみ子「ナノテクノロジーの医薬品開発への応用」第50回薬剤学懇談会研究討論会 2013年6月28日(札幌)
- 5) Kumiko Sakai-Kato "Current Initiatives relevant to Nanomedicines in Japan" The European Summit for clinical nanomedicines 2013 2013年6月25日(Basel)
- 6) 石井明子, 多田稔, 鈴木琢雄, 川崎ナナ: 次世代抗体医薬品の非臨床評価 日本薬学会第134年会シンポジウム 2014年3月 熊本
- 7) 井上貴雄:「核酸医薬開発の動向と課題」, 医薬基盤研究所講演会(2013.12)(大阪)
- 8) 井上貴雄:「核酸医薬品の現状と課題(総論)」, ライフサイエンス技術部会 材料分科会講演会(核酸医薬研究の最前線 ~有機合成からのアプローチ~)(2013.11)(東京)
- 9) 井上貴雄:「核酸医薬品開発の動向と課題」, 第144回ヒューマンサイエンスエキスパート研修会(核酸医薬品開発を巡る国際的展望と期待 -核酸医薬は新薬開発の突破口となるか-)(2013.10)(東京)

学会発表

- 1) 加藤くみ子, 運敬太, 川西徹, 奥田晴宏, 合田幸広 リポソーム及び内包薬物の細胞内動態に関する研究 第22回日本バイオイメージング学会学術集会, 東京(2013.9.15)
- 2) 運 敬太, 加藤くみ子, 奥田晴宏: リポソーム

に内封されたドキシソルピシンの細胞内動態に及ぼすリポソーム構成脂質の影響,第29回日本DDS学会,京都,2013年7月

- 3) 運 敬太,加藤くみ子,奥田晴宏:リポソーム中のポリエチレングリコール(PEG)修飾リン脂質の細胞内動態特性評価,日本薬剤学会第28会,名古屋,2013年5月
- 4) 加藤くみ子,日高征幸,運敬太,川西徹,奥田晴宏“シリカ粒子,酸化チタンの物理的・化学的特性とin vitro腸管吸収モデルによる細胞透過性との関連性について”日本薬剤学会第28年会 平成25年5月25日
- 5) 吉田徳幸,内田恵理子,小比賀聡,佐藤陽治,井上貴雄:「オフターゲット効果の安全性評価法の確立に向けた基盤研究」,日本薬学会第134年会(2014.3)(熊本)
- 6) 吉田徳幸,内田恵理子,小比賀聡,佐藤陽治,井上貴雄:「核酸医薬品のオフターゲット効果に関する基盤研究」,第11回アンチセンスシンポジウム(2013.11)(徳島)
- 7) Tokuyuki Yoshida, Takao Inoue, Eriko Uchida, Kiyomi Sasaki, Satoshi Obika, Yoji Sato:「In Silico Analysis of Off-target Effects of Oligonucleotide Therapeutics」,9th Annual Meeting of the Oligonucleotide Therapeutics Society(2013.10)(Naples)
- 8) 吉田徳幸,井上貴雄,内田恵理子,小比賀聡,佐藤陽治:「オフターゲット効果の安全性評価法の確立に向けた基盤研究」,第5回日本RNAi研究会(2013.8)(広島)
- 9) 井上貴雄:「核酸医薬品開発の現状と課題およびガイドライン策定に向けた取り組み」,ヒューマンサイエンス振興財団 規制動向調査WG会議(2013.7)(東京)

2. 実用新案登録

なし

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし