

Supplementary Table S11.

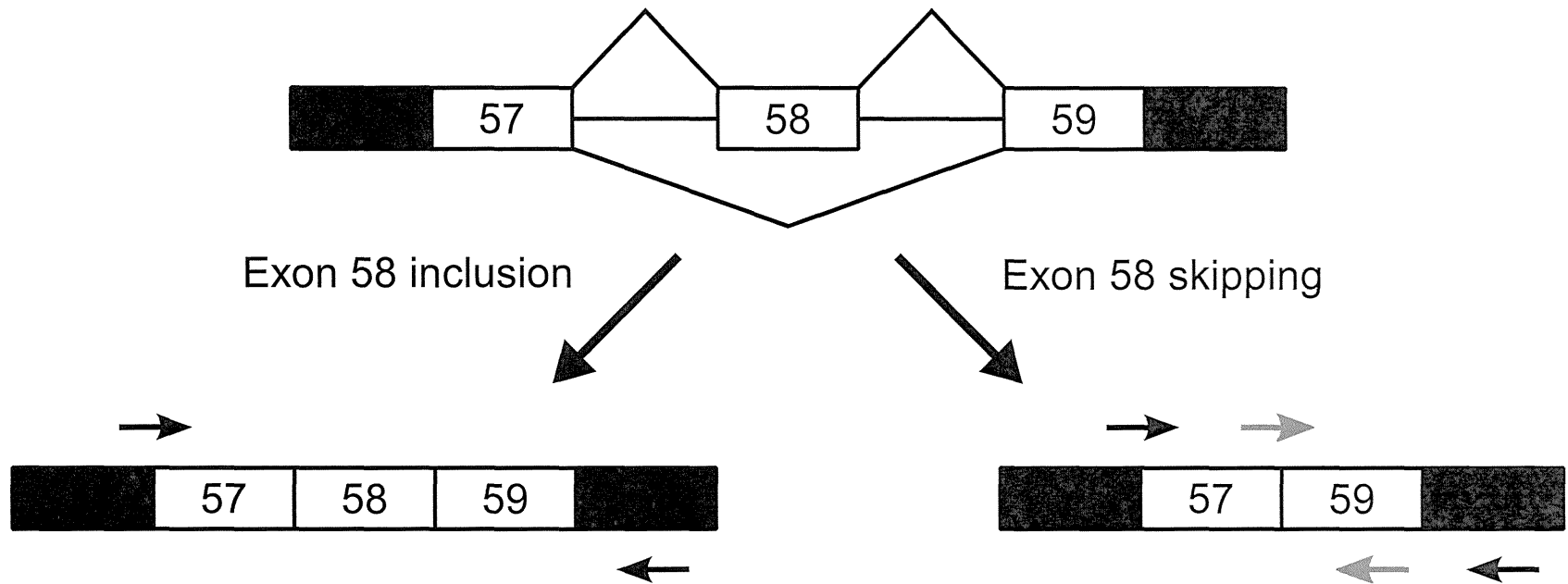
Gene		Sequence	Size (bp)
DMD	For. primer:	GATGTACATAGGAGCTGCCTC	70
	Rev. primer:	TCAGCCTGCTTTTCGTAGA	(Exon 57/59 junction) (Exon 59)
GAPDH	For. primer:	GGTCACCAGGGCTGCTTTT	85
	Rev. primer:	GTAAACCATGTAGTTGAGGTCAATGAAG	

SUPPLEMENTARY REFERENCES

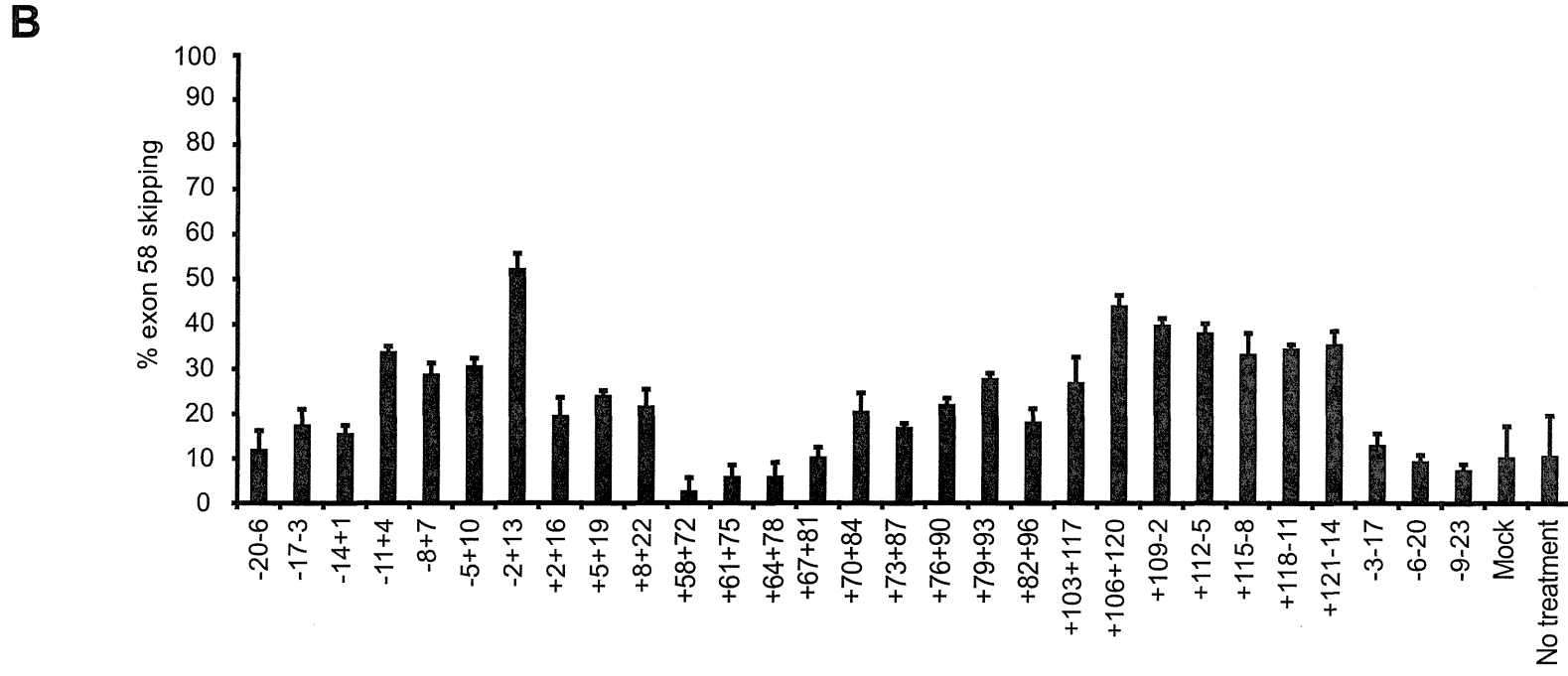
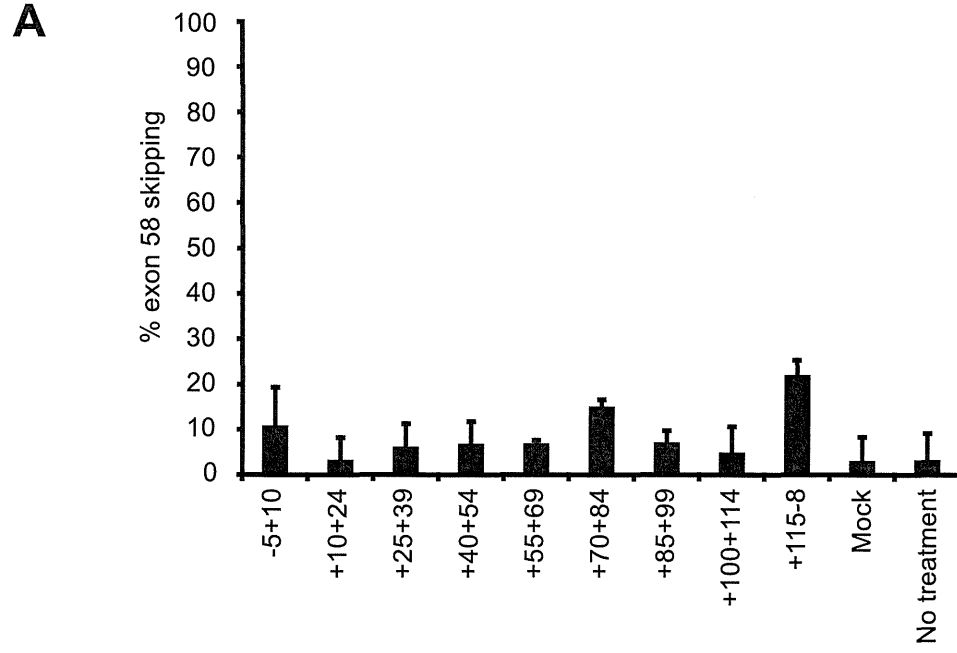
61. Kawakami, J., Tanaka, Y. and Kishimoto, K. (2009) Accurate curve fitting procedure for UV melting analysis of highly thermostable RNA hairpins. *Nucleic Acids Symp Ser (Oxf)*, 227-228.

Supplementary Fig. 1

Dystrophin reporter minigene

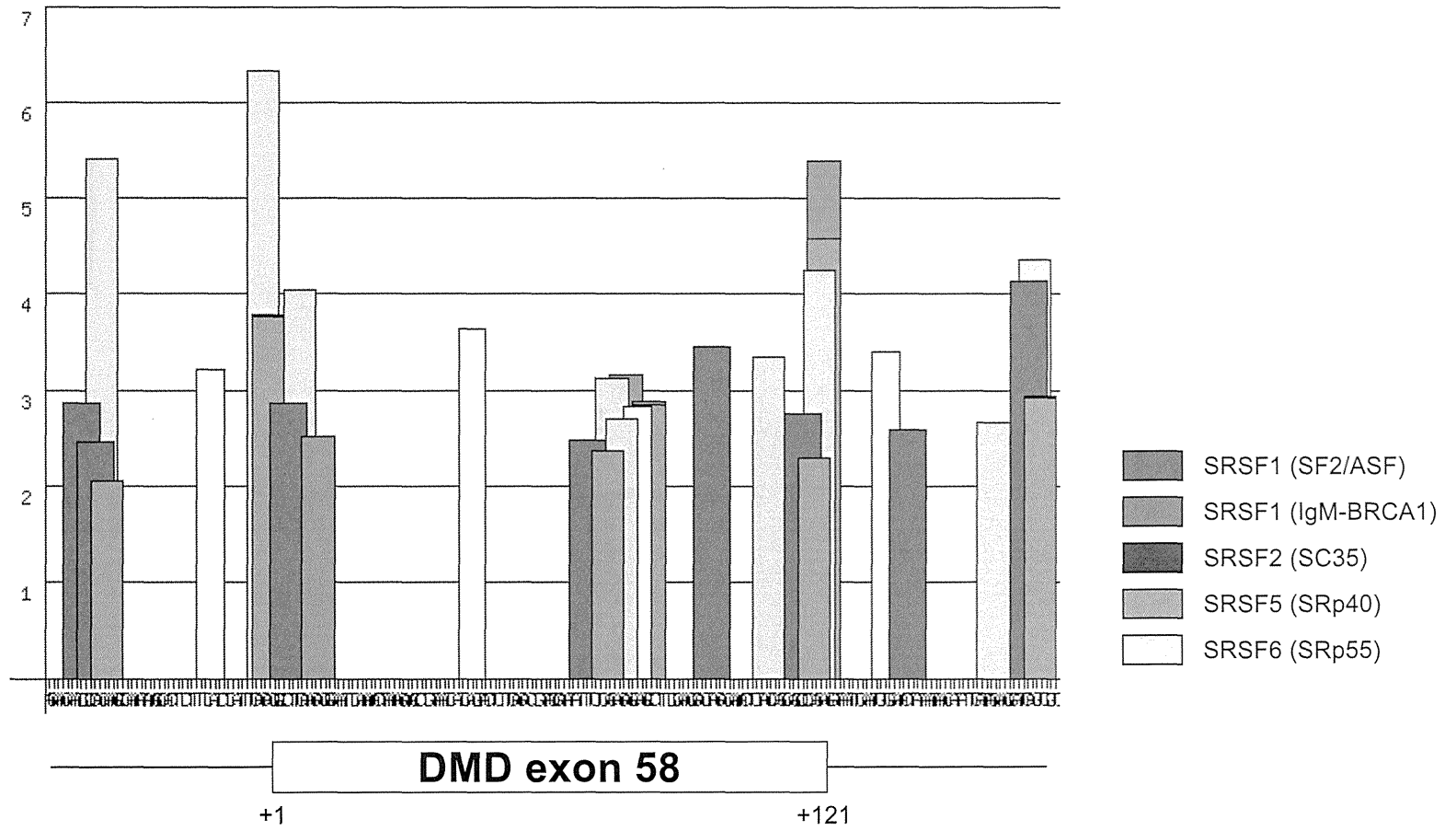


Supplementary Fig. 2

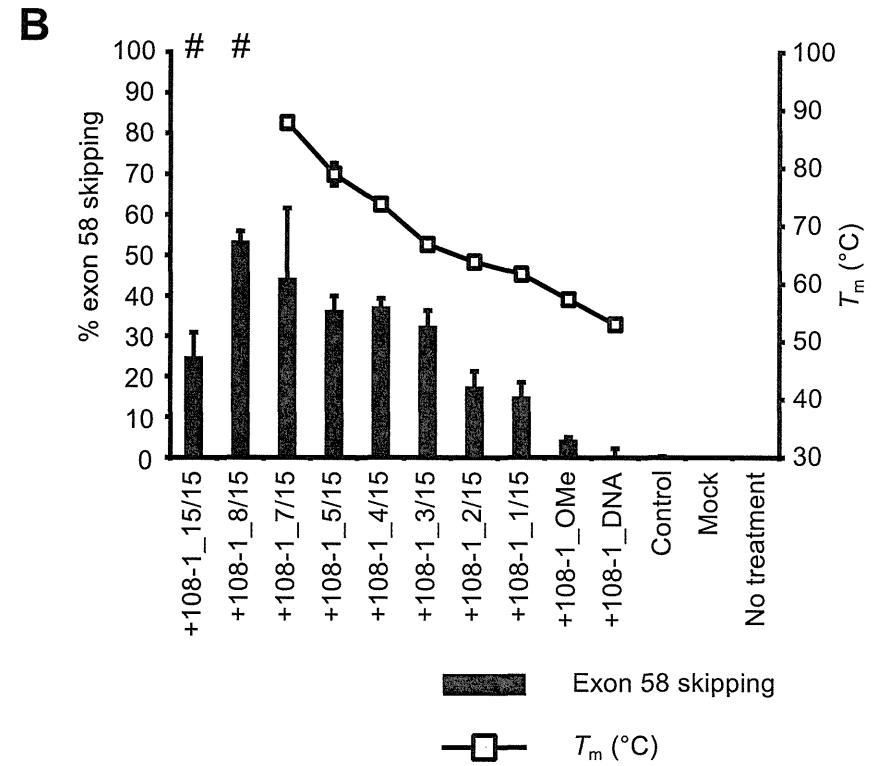
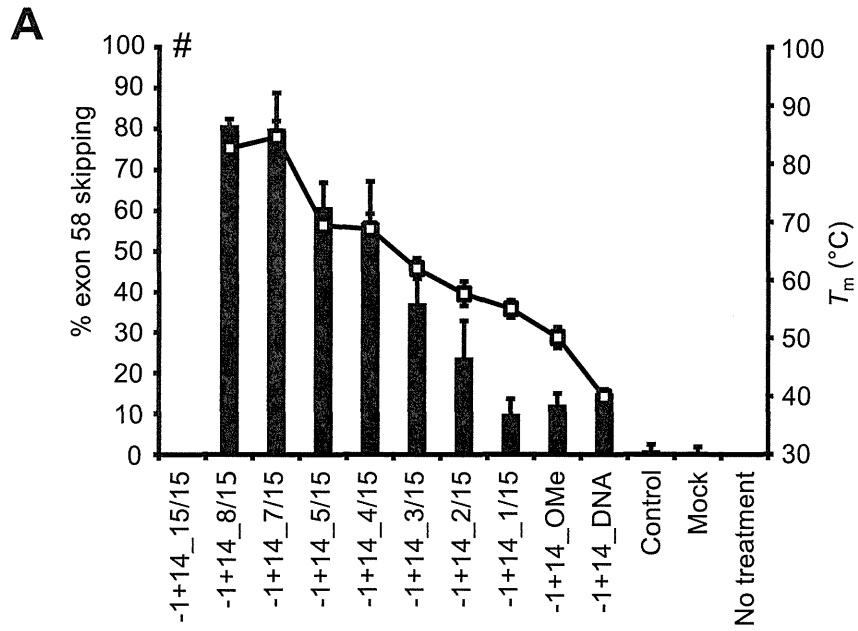


Supplementary Fig. 3

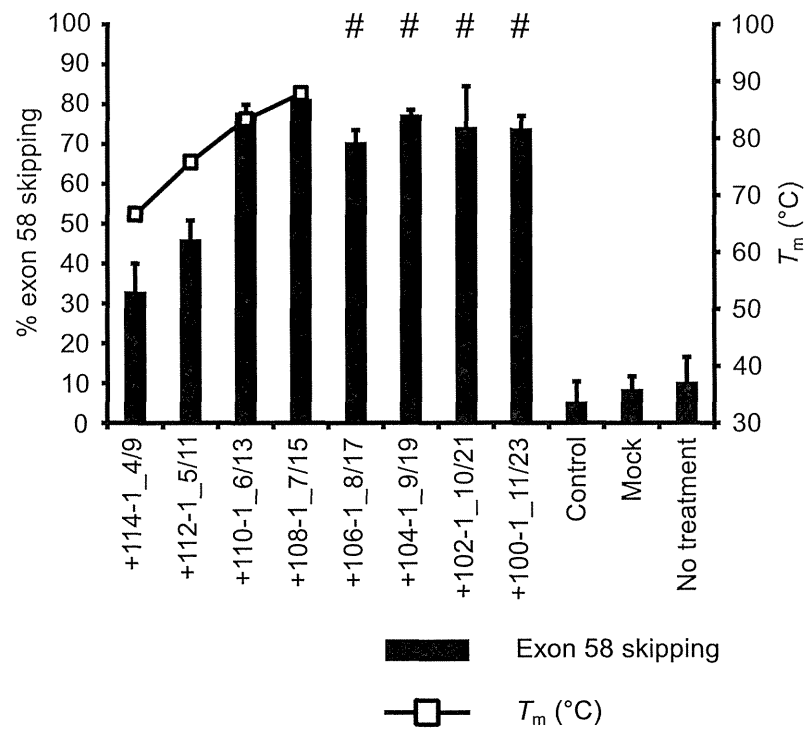
— 164 —



Supplementary Fig. 4

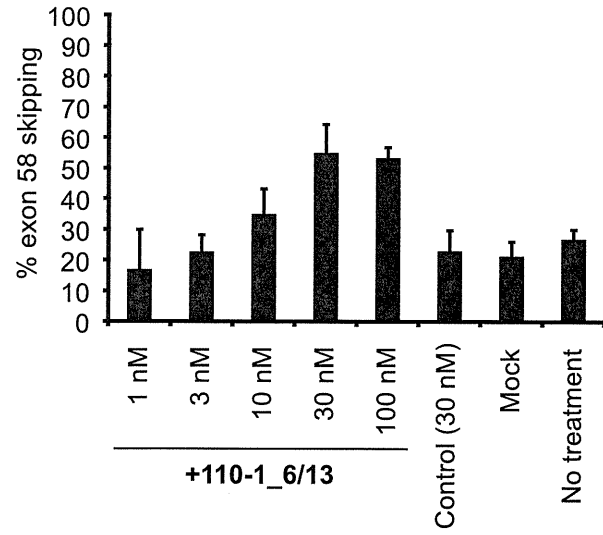


Supplementary Fig. 5

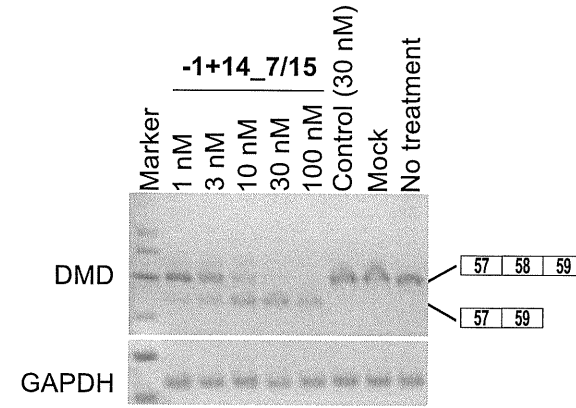


Supplementary Fig. 6

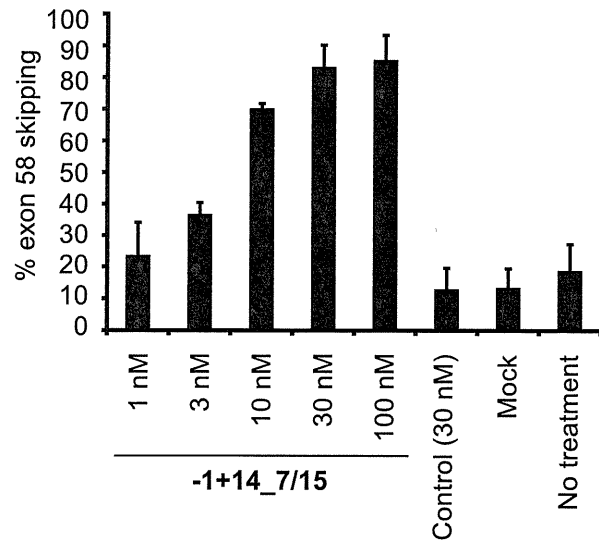
A



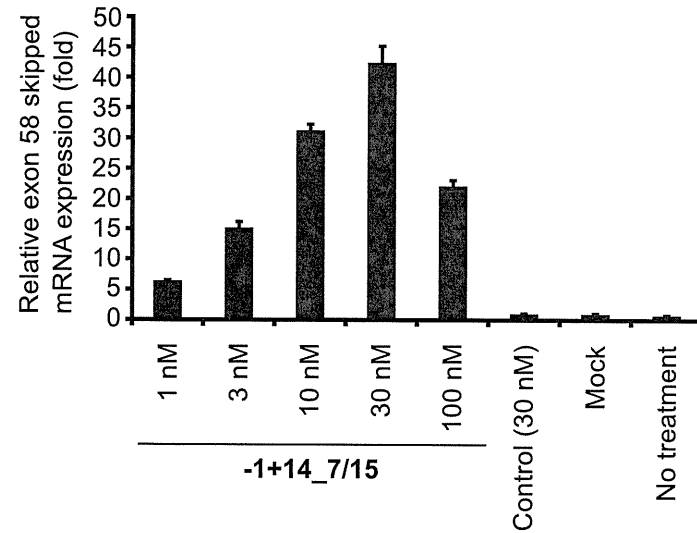
B



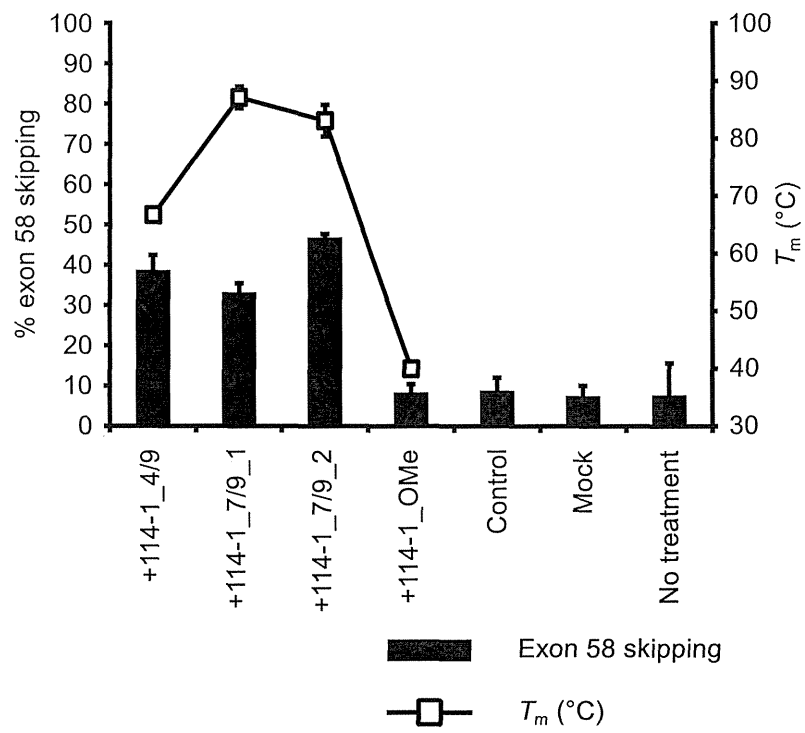
C



D

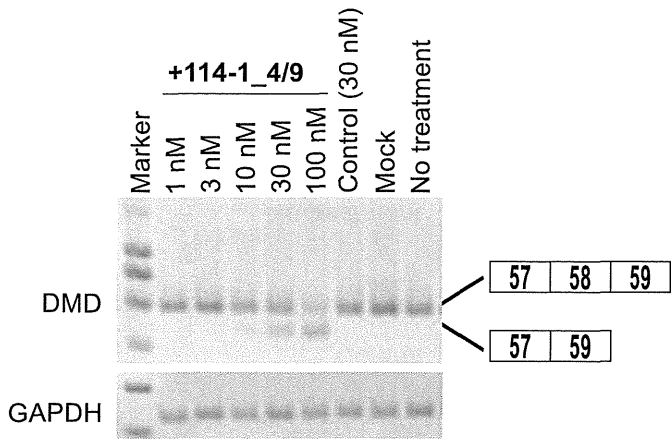


Supplementary Fig. 7

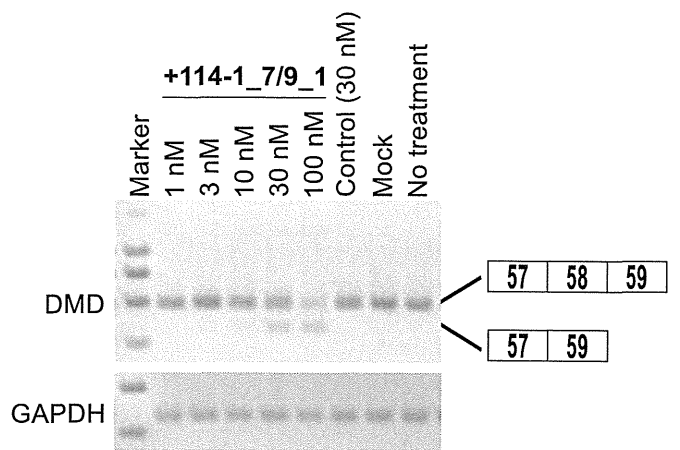


Supplementary Fig. 8

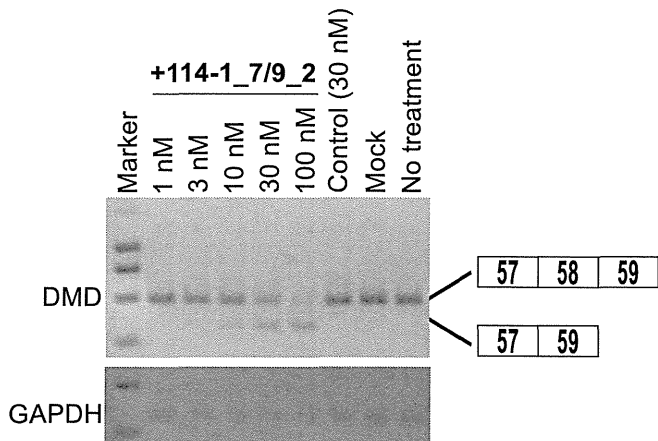
A



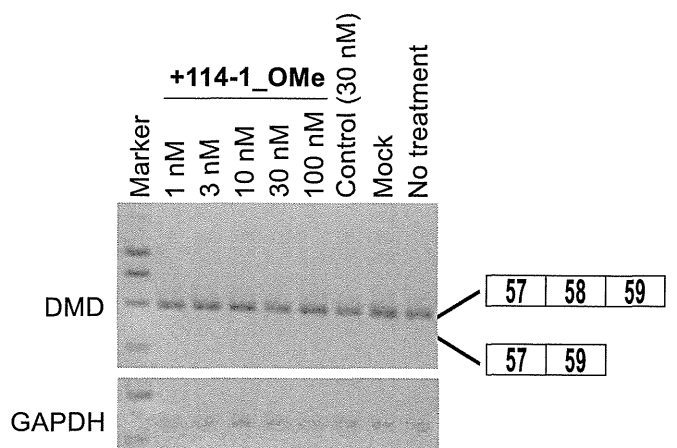
B



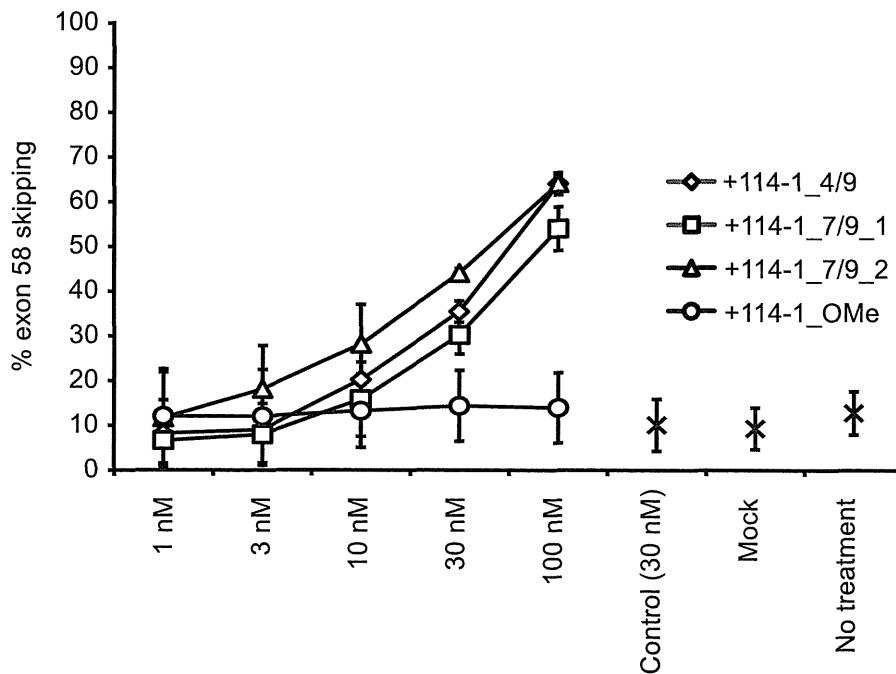
C



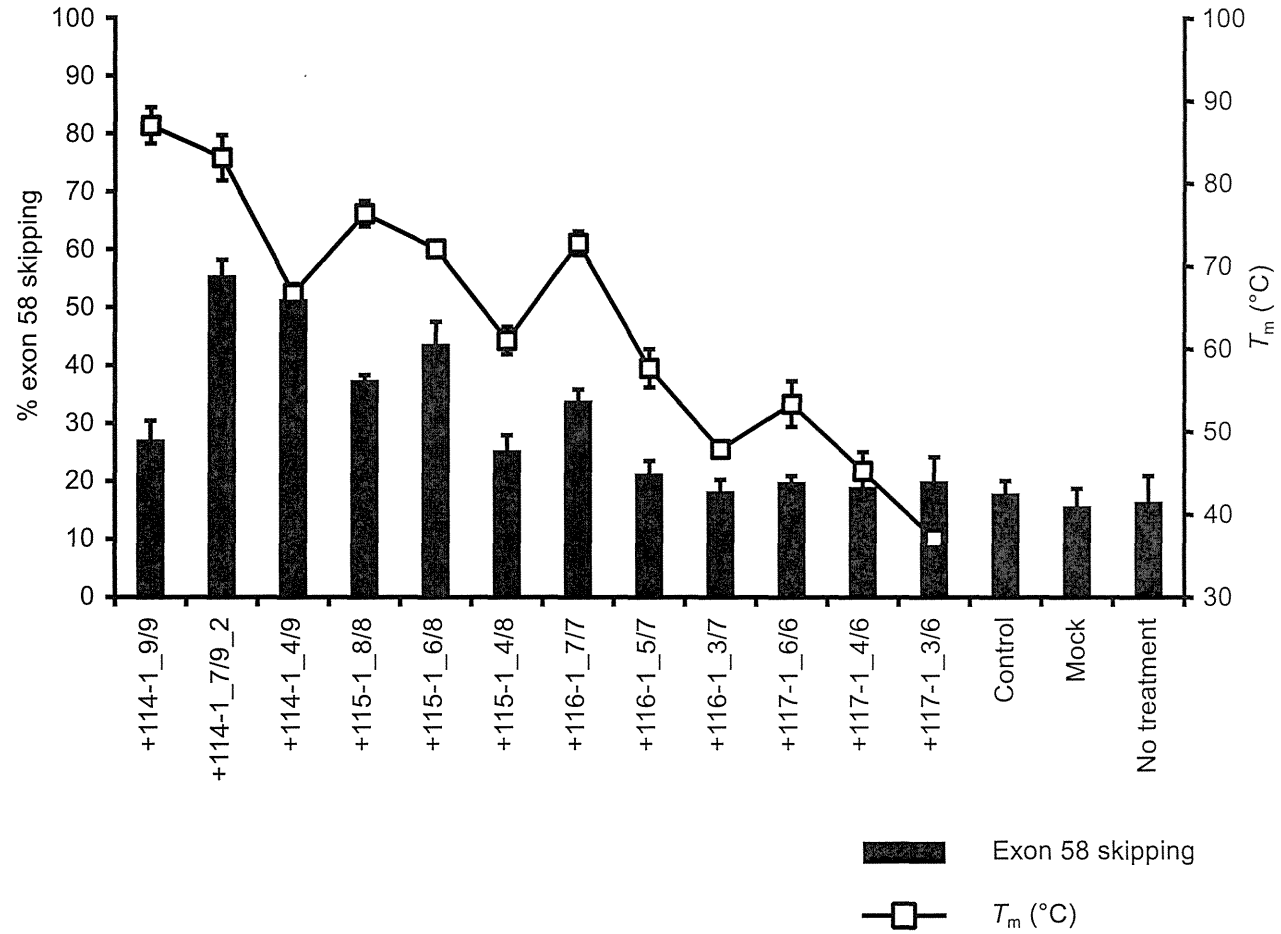
D



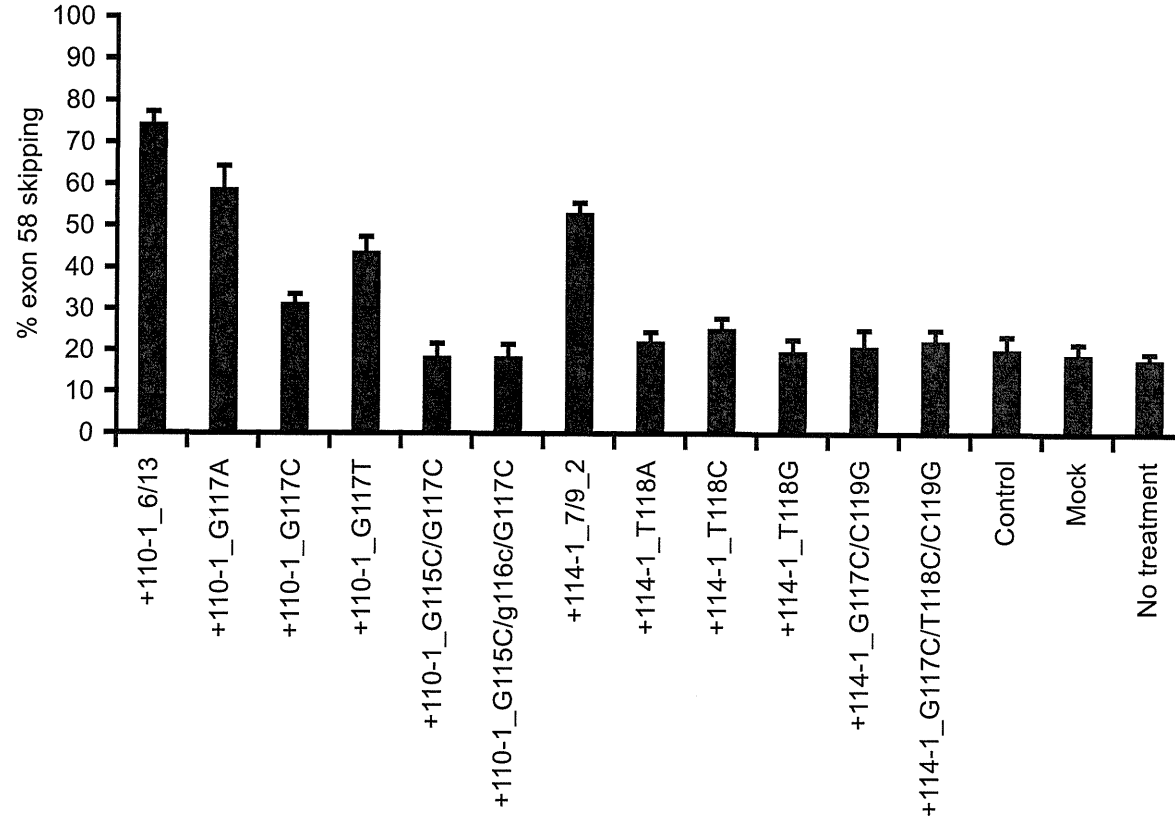
E



Supplementary Fig. 9

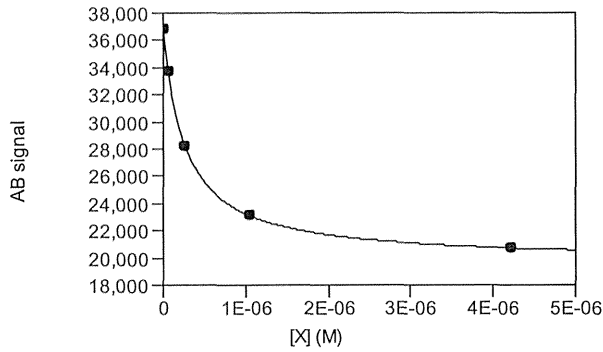


Supplementary Fig. 10

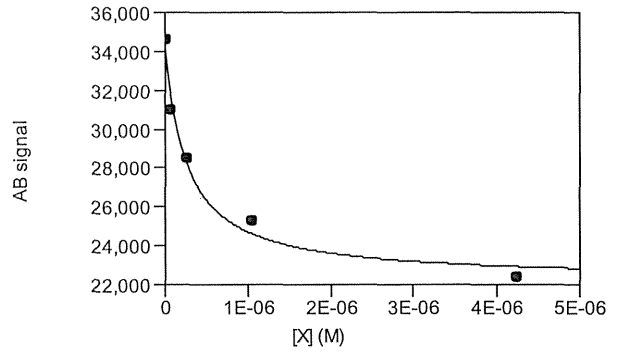


Supplementary Fig. 11

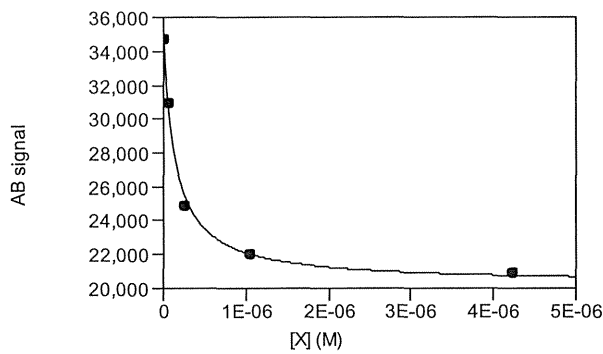
A Labeled A strand: +100-1_11/23
Competitor X strand: +102-1_10/21



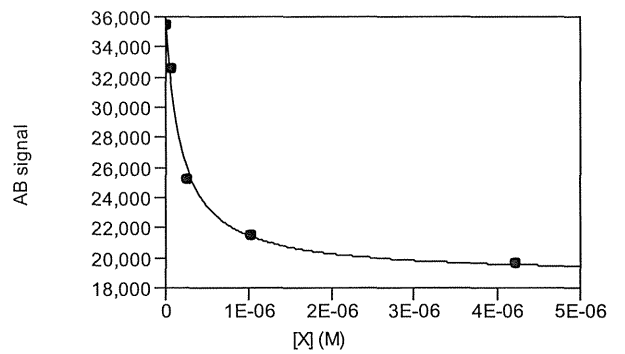
B Labeled A strand: +100-1_11/23
Competitor X strand: +104-1_9/19



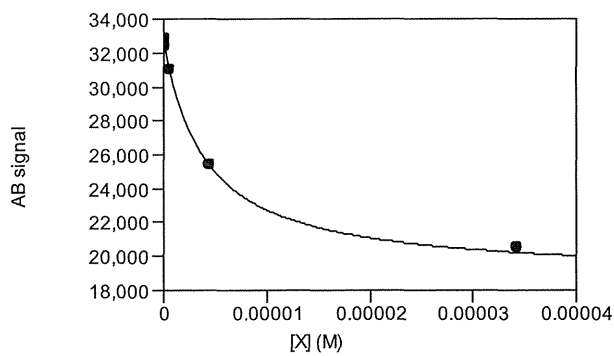
C Labeled A strand: +104-1_9/19
Competitor X strand: +106-1_8/17



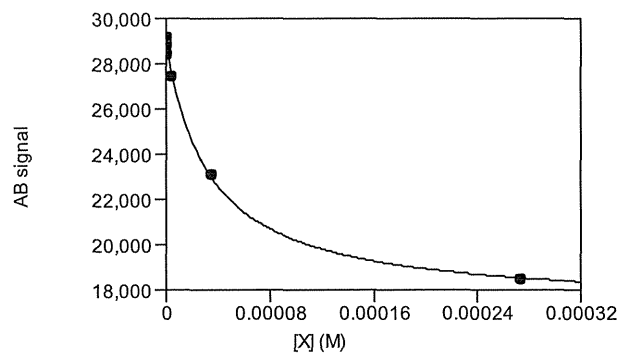
D Labeled A strand: +106-1_8/17
Competitor X strand: +108-1_7/15



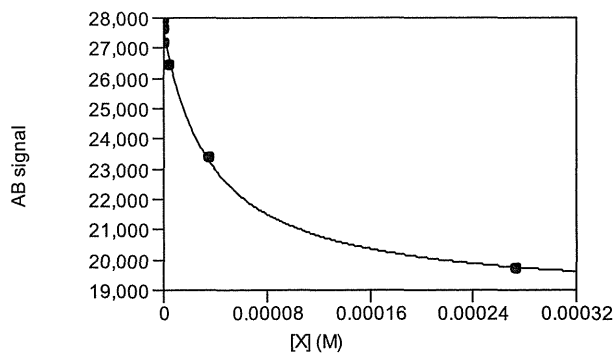
E Labeled A strand: +108-1_7/15
Competitor X strand: +110-1_6/13



F Labeled A strand: +110-1_6/13
Competitor X strand: +112-1_5/11



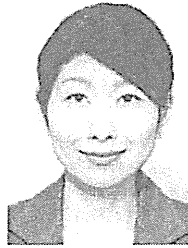
G Labeled A strand: +112-1_5/11
Competitor X strand: +114-1_4/9



7 ナノメディシンに関する レギュラトリーサイエンス の動向

かとう
■ 加藤 くみ子

国立医薬品食品衛生研究所 薬品部



加藤 くみ子
1995年 東京大学薬学部 卒業
1997年 東京大学大学院 薬学系研究科
修士課程修了, 三共株式会社研究員,
学術振興会特別研究員(PD),
武蔵野大学助手, 助教を経て,
2008年 国立医薬品食品衛生研究所 薬品部
室長, 博士(薬学)(東京大学)
現在の研究: DDS 製剤の品質評価研究

Key words : ナノメディシン, レギュラトリーサイエンス,
リポソーム, ブロック共重合体ミセル

Abstract

昨今, 先端的医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発・実用化促進のためにレギュラトリーサイエンスが推進されている。先端的技術の医薬品開発への応用としてナノテクノロジー応用医薬品(ナノメディシン)が挙げられる。近年では, より一層高機能化した製品の開発が行われているが, その実用化のためには品質, 有効性, 安全性を適切に評価するための新たな評価法の開発に資する科学的研究が不可欠である。本稿では, 国内外におけるナノメディシンのレギュラトリーサイエンスの動向について概説する。

はじめに

我が国において「レギュラトリーサイエンス」の概念は, 内山充国立医薬品食品衛生研究所元所長(当時 国立衛生試験所副所長)により, 「科学技術の進歩を, 真に人と社会に役立つ, 最も望ましい姿に調整(レギュレート)するための, 評価・判断の科学」であるとして提唱されたり。昨今では, 先端的医薬品・医療機器・再生医療等製品の開発・実用化促進のためにレギュラトリーサイエンス推進が政府の政策に取り入れられるとともに, 法制化された。

先端的技術を医薬品開発に応用する試みとしてナノテクノロジー応用医薬品(本稿では, ナノメディシンと称する)が挙げられる。リポソーム製剤や鉄ナノ粒子製剤, ナノ結晶製剤など, すでに世界的規模で臨床応用されている製品も存在する²⁾。

ナノテクノロジーを医薬品開発に応用する目的は様々であるが, いずれもサイズに起因する特異な特性(例えば, 結晶表面積の増大による溶出速度の増大, 膜透過性の改善など)を利用したものである。近年では, さらに標的指向性を向上させるための修飾や, 治療と診断など複数の機能を集積化した製品の開発が盛んに行われている。これらの実用化のためには品質・有効性・安全性を適切に評価する必要があるが, ナノメディシンは最新の材料科学, 高分子化学, バイオテクノロジー, タンパク質化学, 微細加工技術等が結集されて開発・製造されているため, 新たな評価法の開発に資する科学的研究が不可欠である。この科学研究を通して, 開発に際して考慮が必要な要件をまとめる, さらに機能評価法を開発・標準化し, 評価法ガイドライン案等を作成することが重要であり, 先端的医薬品の臨床応用を早期に実現する上で大きな推進

The trend of regulatory science of nanomedicines : Kumiko Sakai-Kato
Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

力になると考えられる。本稿では、ナノメディシンのレギュラトリーサイエンスに関する国際的な動向について紹介したい。

1. 米 国

米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) においては、2006年にナノテクノロジー・タスクフォースが組織された。本タスクフォースは、ナノスケールのマテリアルを用いた革新的で安全性・有効性に優れた製品を継続して開発できるような規制の枠組みを策定するためのレギュラトリーサイエンスを推進している³⁾。2014年6月には、“Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology (FDAが規制権限を持つ製品にナノテクノロジーが応用されているかどうかの検討)⁴⁾”に関するガイダンスを発出している。

本ガイダンスは、医薬品、医療機器、化粧品、食品など、FDAが規制する製品がナノマテリアルを含んでいるかどうか、またはナノテクノロジーを応用しているかどうか検討する際のFDAの現在の考えを示したものであり、規制目的の定義を定めたものではないとしている。FDAが規制する製品がナノマテリアルを含んでいるかどうか、またはナノテクノロジーを応用しているかどうかについて検討する際の考慮点は以下の通りである、としている。

1. あるマテリアルまたは最終製品の少なくとも一次元の外寸法、または内部もしくは表面構造が、ナノスケールの範囲(約1 nm から 100 nm)となるように加工されたものであるかどうか。さらに
2. 例え寸法がナノスケールの範囲外(ただし1 μm まで)であったとしても、あるマ

テリアルまたは最終製品が、その寸法に起因する物理的・化学的特性または生物学的影響を含む特性または現象を示すように加工されたものであるかどうか。

上記2つの考慮点は、市販前審査を必要とする製品においてはFDAがこれらの考慮点を当該製品に適用するかどうか判断する機会を与えると同時に、市販前承認を必要としない製品にあつては開発者が上記2点を十分に考慮すべきである、としている。“約1 nm から 100 nm”というサイズは、欧州委員会、カナダ厚生省、国際標準化機構 (ISO)、経済協力開発機構 (OECD) のナノテクノロジーに関するワーキングパーティー、米国規格協会等により発表された定義、作業定義、または説明で使用されている。従って、これらの状況を考慮し、FDAが規制権限を持つある製品がナノマテリアルを含んでいるかどうか、またはナノテクノロジーが応用されているかどうか、を検討する最初のスクリーニングツールとして“約1 nm から 100 nm”というスケールが適用されるべきであるとしている。これらナノスケールに起因した特性又は現象のうち医薬品に関連したものとして、生物学的利用能の増加、投与量低減、または医薬品薬効の向上、有害性低減などが挙げられている。

医薬品に関する規制文書(表1)としては、上記ナノテクノロジー・タスクフォースが組織される以前に、リポソーム製剤に関するガイダンス案“Guidance for industry; liposome drug products”⁵⁾が2002年に発出されている。このガイダンスはCMC (Chemistry, Manufacturing and Control) 関連項目、ヒトでの薬物動態・バイオアベイラビリティに関する項目、及び表示方法に関する項目から構成されている。また、2010年には、ドキシソルピシン塩酸塩含有PEG

表1 ナノメディシン関連の規制文書

年	機関	対象製剤	文書
2002	FDA	リポソーム	Draft Guidance, Liposome Drug Products-Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation
2006	EMA	ナノメディシン一般	Reflection paper on nanotechnology-based medicinal products for human use
2010	FDA	リポソーム	Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride
2011	EMA	鉄ナノ粒子	Reflection paper on non-clinical studies for generic nanoparticle iron medicinal product applications
2013	EMA	リポソーム	Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product
2013	EMA	ナノメディシン一般	Reflection paper on surface coatings: general issues for consideration regarding parenteral administration of coated nanomedicine products
2013	EMA	鉄ナノ粒子	Draft reflection paper on the data requirements for intravenous iron-based nano-colloidal products developed with reference to an innovator medicinal product
2013	FDA	鉄ナノ粒子	Draft Guidance on Iron Sucrose
2014	MHLW/EMA	ブロック共重合体ミセル	Joint MHLW/EMA reflection paper on the development of block copolymer micelle medicinal products
2014	FDA	ナノメディシン一般	Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology

修飾リポソーム製剤の後発品開発における生物学的同等性評価ガイダンス案” Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride”⁶⁾が発出されている。後者については製剤組成、ドキシソルビシンのリポソームへの内包方法、物理的・化学的特性が同等であることを前提とした、非常に限定された製剤についての生物学的同等性を対象とした文書となっている。生物学的同等性試験として、卵巣がん患者を対象とした臨床試験（遊離のドキシソルビシンと内包されたドキシソルビシンのAUCとCmax）、及び *in vitro* 試験として粒子径分布測定が記載されている。さらに2013年には含糖鉄製剤の後発品開発における生物学的同等性評価ガイダンス案” Draft Guidance on Iron Sucrose”⁷⁾が発出されている。

2. 欧州

欧州医薬品庁（EMA）におけるナノメディシン

に関するレギュラトリーサイエンス活動の一環として、2010年9月にEMA主催によるナノメディシンに関する国際ワークショップが開催された。本ワークショップには欧州各国の他、米国、カナダ、日本、オーストラリアなど27カ国から産官学、さらに患者団体の代表等が出席し、1) 現在までにどのようなナノメディシンが実用化されてきたか、また開発中であるか、2) 医薬品への実用化に向け取り組まれている先端技術、3) ナノメディシンの品質特性評価、非臨床評価、リスク管理（ヒト及び環境へのリスク評価）、4) ナノメディシンを用いることによる患者の利益と利益享受のための課題、など広範な内容が議論された。⁸⁾

さらに、2011年以降は、リポソーム、鉄ナノ粒子、ブロック共重合体ミセル医薬品、ナノメディシンの表面被覆に関するリフレクションペーパーが作成され、このうち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は厚生労働省と共同で作成さ

表2 日本で認可された主なナノメディシン*

分類	商品名	薬効分類名	販売開始年
リポソーム製剤	ビスダイン*	加齢黄斑変性症治療剤	2004年
	アムビゾーム*	ポリエンマクロライド系抗真菌性抗生物質製剤	2006年
	ドキシル*	抗悪性腫瘍剤	2007年
鉄ナノ粒子製剤	リノピスト*	MRI用肝臓造影剤	2002年
	フェジン*	鉄欠乏性貧血治療剤	2007年**
ナノ結晶製剤	イメンド*	選択的NK ₂ 受容体拮抗型制吐剤	2009年
	ゼプリオン*	持続性抗精神病剤	2013年
その他のナノ医薬品	アブラキサン*	抗悪性腫瘍剤	2010年

*現時点でナノメディシンの定義は存在しないが、サブミクロン以下のナノメートルサイズの構成要素を含む医薬品を記した。

**フェジン静注40mgとしての販売開始年。

れた⁹⁾。EMAにおいて公表されているリフレクションペーパーとは、特に新しい分野で経験が限られている領域やトピックスに関する技術の現状を整理し、開発者との間で共有化を図る目的で作成される文書である。将来、ガイドラインその他の関連文書が作成される際にはその参考となりうるものである(EMA「Procedure for European Union Guidelines and Related Documents within the Pharmaceutical Legislative Framework」)。

一方、第一世代のナノメディシンとして臨床応用されているリポソームや鉄ナノ粒子製剤には既に特許切れの製品も存在し、先発品を参照として開発されたナノメディシン(EMAは、これらを“ナノシミラー”と称している⁹⁾)の規制当局への申請も行われているため、リポソーム製剤と鉄ナノ粒子製剤に関するリフレクションペーパーは、それぞれのナノシミラーを開発する際の留意点を記した文書となっている。リポソーム製剤では、

その体内分布(biodistribution)及び有効成分の体内での放出速度と放出量が、薬効や安全性に影響を及ぼす重要な因子である。先発医薬品と全く同じではなく、類似の製品を作る場合は、製品の複雑さにより一部省略も可能であると考えられるが、追加的な比較試験(PK試験、組織分布、薬理学的な試験、製品によっては毒性試験)が臨床的な生物学的同等性試験の前に必要になるであろうことが記されている⁹⁾。

3. 日本

日本で認可されている主なナノメディシンの製品例を表にした(表2)。これらに加え、日本発のナノメディシンとして注目されている開発中の製品にブロック共重合体ミセル製剤がある¹⁰⁾。ブロック共重合体ミセル医薬品のように先端的技術を用いた医薬品開発が国際的に急速に展開している中、品質・有効性・

安全性の確保の観点から、早期のうちに規制当局間で合意形成を図ることが望まれる。このような認識のもと、開発者がブロック共重合体ミセル医薬品の製品開発を進める上で、品質や非臨床試験、ヒト初回投与試験において考慮すべき点を示すため、EMA と共同のリフレクションペーパーを作成することとなった。本文書は、EMA との共同文書となったが、国際的な規制当局からの意見をも考慮した形で作成された。今回、EMA と共同で作成したリフレクションペーパーは、本文中に記載があるように、「ブロック共重合体ミセル製剤を評価するときの一般原則について考察」した文書である。

国内におけるブロック共重合体ミセル医薬品の評価に関する議論の場となったのが、厚生労働省内の「ナノ医薬品に関する勉強会」であり、ブロック共重合体ミセル製剤やリポソーム製剤などのナノ医薬品の品質・有効性・安全性を確保するために必要な要件等について議論が行われている。勉強会での議論をもとに、厚生労働省とEMA との間で議論がなされ、2013年2月1日に厚生労働省とEMA から同日にリフレクションペーパー案が公表された。意見公募により寄せられた意見をもとに厚生労働省とEMA においてリフレクションペーパー最終化の共同作業が行われ、2014年1月10日に日欧同時に公開された¹¹⁾。厚生労働省に寄せられた意見は質疑応答集にまとめられ、事務連絡として通知と同時に公表された。

おわりに

ナノメディシンをはじめとする先端的医薬

品等の開発におけるレギュラトリーサイエンス推進の動きは、国内外の規制当局間で、そして産官学の間で、広く浸透しつつある。レギュラトリーサイエンスの推進により、本邦においてナノメディシンの研究開発が一層推進され、日本発の先端的医薬品が創出されることを期待する。

(謝辞)

本稿の内容は、厚生労働科学研究費の支援を賜りました。ここに深謝いたします。

文 献

- 1) 内山充「レギュラトリーサイエンスの提唱者の立場から」レギュラトリーサイエンス学会誌 2011,1,3-6
- 2) Duncan, R. Gasper R. Nanomedicine(s) under the Microscope Mol. Pharmaceutics 2011, 8, 2101-2141
- 3) 2013 Nanotechnology Regulatory Science Research Plan, website: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/Nanotechnology/ucm273325.htm>
- 4) Guidance for Industry: Considering Whether an FDA-Regulated Product Involves the Application of Nanotechnology, U.S. Food and Drug Administration, 2014
- 5) Draft Guidance, Liposome Drug Products-Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation, US Food and Drug Administration, 2002
- 6) Draft Guidance on Doxorubicin Hydrochloride, US Food and Drug Administration, 2010.
- 7) Draft Guidance on Iron sucrose, US Food and Drug Administration, 2013.
- 8) 1st International Workshop on Nanomedicines 2010 Summary Report, European Medicines Agency
- 9) Ehmann F, Sakai-Kato K, Duncan R, *et al.* Next-generation nanomedicines and nanosimilars: EU regulators' initiatives relating to the development and evaluation of nanomedicines. *Nanomedicine (Lond)*. 2013, 8, 849-856.
- 10) Matsumura Y. The drug discovery by nanomedicine and its clinical experience. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2014,44,515-25.
- 11) 「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開等について」平成 26 年 1 月 10 日付 薬食審査発 0110 第 1 号

ナノテクノロジーを基盤とした医薬品のレギュラトリーサイエンス研究への取り組み

北海道大学大学院薬学研究院^{*1)}・国立医薬品食品衛生研究所薬品部^{*2)}・東京大学大学院 工学系研究科^{*3)}

・国立がん研究センター東病院 臨床開発センター^{*4)}・東京大学大学院医学系研究科^{*5)}

原島秀吉^{*1)}・秋田英万^{*1)}・加藤くみ子^{*2)}・石井武彦^{*3)}・松村保広^{*4)}・片岡一則^{*3,5)}

The initiatives for regulatory science researches of nanomedicines

Nanomaterials often have physical, chemical, or biological properties that are different from those of bulk materials. These properties may have potential impacts on a variety of products, and nanotechnology application to pharmaceuticals is a typical such example. 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. We have been conducting the formulation study, and nonclinical pharmacokinetics, pharmacodynamics, toxicology, and clinical studies of the polymeric micelles and lipid nanoparticles which are designed to ensure high stability in vivo and to optimize the pharmacokinetics. In this review, we introduce our initiatives for regulatory science researches of nanomedicines.

ナノメートルサイズの物質は、バルク物質が有する特性とは、化学的、物理的、または生物学的に区別しうる特性をしばしば有し、このような特異な性質は、医薬品開発にも応用されつつある。ナノテクノロジーを基盤とした医薬品(ナノ医薬品)は、従来の製剤とは体内での挙動や生体との相互作用などさまざまな点で異なると考えられるため、ナノ医薬品の特性に配慮した評価が必要とされている。筆者らは、主として有効成分の生体内安定性や生体内分布等の体内動態の制御による薬効の向上と毒性低減等を目的とした脂質ナノ粒子並びに高分子ミセルの製剤化研究や非臨床、臨床試験を行っている。本稿では、筆者らが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する。

Harashima Hideyoshi^{*1)}, Hidetaka Akita^{*1)}, Kumiko Sakai-Kato^{*2)}, Takehiko Ishii^{*3)},
Yasuhiro Matsumura^{*4)}, Kazunori Kataoka^{*3,5)}

Keywords: nanotechnology, nanomedicines, regulatory science

近年、ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品(ナノ医薬品と称する)の開発が世界的規模で加速している。我が国においても、ナノ医薬品の開発は、国家戦略として第2期科学技術基本計画(平成13年)¹⁾の中で初めて提唱され、これを受けて厚生労働省においては5カ年計画により厚生労働科学研究費補助金・萌芽の先端医療技術推進研究(ナノメディシン分野)(2002~2006年)が開始された。これ

らの政策により、ナノ医薬品に関わる研究が急速に発展していったと考えられる。さらに、ナノ医薬品の主要適応症であるがん領域においては、「今後のがん研究のあり方に関する有識者会議報告書」²⁾(平成25年8月)、さらに「がん研究10カ年戦略」(平成26年3月)³⁾において、ドラッグデリバリーシステム技術の推進が求められており、ナノ医薬品研究開発のさらなる進展が期待される。

一方で、ナノ医薬品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。「レギュラトリーサイエンス」の用語説明に

^{*1)} Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

^{*2)} Division of Drugs, National Institute of Health Sciences

^{*3)} Graduate School of Engineering, The University of Tokyo

^{*4)} Research Center for Innovative Oncology,

National Cancer Center Hospital East

^{*5)} Graduate School of Medicine, The University of Tokyo

については、本特集号の別稿において詳細に解説され
ると思われるためそちらを参照していただきたい
が、例えば、“第4期科学技術基本計画(平成23~26
年)”⁴⁾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1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
細加工技術などの新技術が結集され、生体内安定
性、放出性、標的指向性、体内動態等を制御して
おり、従来の製剤とは体内での挙動や生体との相互
作用など、さまざまな点で異なると考えられる^{5,6)}。
したがって、ナノ医薬品の特性に配慮した評価が必
要と考えられ、ナノ医薬品の評価基準策定は国際的
にも重要視されている。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
がホームページなどで紹介されている⁷⁾。(ただし、
FDAは、医薬品だけでなく、食品、化粧品など、
FDAの規制下にある幅広い製品に対して評価基準
策定を行っている。)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な
どとしてまとめることが課題となっている。このよ
うななか、平成26年1月10日にはブロック共重合
体ミセル医薬品に関するリフレクションペーパーが
発出された(図1)⁸⁾。筆者らは厚生労働省の「ナノ医
薬品に関する勉強会」に参画し、ブロック共重合体

ミセル医薬品の評価に関する議論を通し、レギュラ
トリーサイエンスの重要性を学ぶ良い機会を得るこ
とができた。さらに、平成24年より厚生労働省に
おいて「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⁹⁾、北海道大学大学院薬
学研究院を中心として、「がん、ナノテクノロジー」
をテーマに研究を遂行しているところである。

本稿では、筆者らが取り組んでいるナノ医薬品の
開発およびナノ医薬品の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。

1. 開発中のナノ医薬品

ナノテクノロジーを医薬品開発に応用する目的
は、溶出速度、生物学的利用能、代謝・クリアランス、
または生体内分布の改善による有効性の向上、さら
に副作用の軽減など、さまざまである。いずれもナ
ノテクノロジーによりもたらされる優位な特性を利用
し、疾患の治療あるいは診断に有益な進歩がもた
らし得ると期待されている。

筆者らは、主として有効成分の生体内安定性や生
体内分布等の体内動態の制御による薬効の向上と毒
性低減等を目的として、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ならびに高
分子ミセルの製剤化研究や非臨床、臨床試験を行っ
ている。以下に筆者らが開発中の主なナノ医薬品を
紹介する。

1-1 リポソーム型ナノ粒子(多機能性エンベロー プ型ナノ構造体)

リポソームは、極めて多岐にわたる薬物の DDS
技術として研究開発が進んでいるものである。北海
道大学では、主にリポソームを基盤技術とした4つ
の技術開発を進めている(図2)。これら4つの技術
は、目的やそれらの機能を発揮するうえで考慮すべ
き律速段階も大きく異なるものである。

1つ目は、蛋白やペプチドを内封したリガンド修
飾リポソームである。本粒子は、肥満の悪化にとも
なう血管新生を阻害することにより、脂肪の増殖を
抑制するという戦略に基づくものである。リポソ
ームの表面には、脂肪血管内皮細胞を選択的に標的化

[目次]

1. 序文
 2. 適用範囲
 3. 考察
 - 3.1. 化学、製造、及び品質管理
 - 3.2. 非臨床試験
 - 3.3. ヒト初回投与試験において考慮すべき事項
 4. 結論
 5. 用語集
- 付属文書 各地域のガイドライン

図1 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目次