ナノ DDS 製剤の特性解析とその分析評価技術

石原比呂之,^{*,a} 加藤くみ子^b

Characterization and Analytical Techniques for Nano-DDS Formulations

Hiroshi Ishihara^{*,a} and Kumiko Sakai-Kato^b

^aNanomedicine Research, hhc Data Creation Center, Eisai Co., Ltd.; 5-1-3 Tokodai, Tsukuba, Ibaraki 300-2635, Japan; and ^bDivision of Drugs, National Institute of Health Sciences; 3-25-26 Tanomachi, Kawasaki-ku, Kawasaki 210-9501, Japan.

ドラッグデリバリーシステム (drug delivery system; DDS) は生理活性物質の体内動態を制御して有効性や安全性を高めることを目的とする技術である。特に、リボソームや高分子ミセル等を利用したナノ DDS 製剤は、抗がん剤の臨床における適用拡大や安全性の向上、核酸やペプチド等の新規モダリティの医薬品としての応用を実現するための重要な技術として、研究開発が活発になっている。世界ではこれまでに 10 以上のリボソーム製剤が上市され、^{1,2)} 2017 年には急性骨髄性白血病治療薬としてダウノルビシンとシタラピンを同時に内封するリボソーム製剤 VYXEOSTM が承認された。また、最近では世界で初となる siRNA 搭載脂質ナノ粒子製剤であるトランスサイレチン型家族性アミロイドーシス治療薬 ONPATTROTM (Patisiran) の臨床試験が終了し、米国において承認されている。

ナノ DDS 製剤の技術的研究では、アカデミアやベンチャー企業を中心に創製された技術を用いて、より精密なデザイン・設計が進められ、その範囲は、標的臓器への送達能力に加えて、細胞内における薬物放出の制御にまで及んでいる。例えば核酸医薬が効率よく活性を発揮するためには細胞内に速やかに取り込まれて遺伝子や mRNA に結合することが必要であることから、化学修飾による核酸分子の酵素耐性の向上に加えて、標的細胞に高発現する受

容体を介して標的細胞への分布や内在化を向上させるアクティブターゲティングや、内在化後のエンドソームでの核酸分子の分解を回避するエンドソーム脱出能を付与するナノ DDS 製剤が開発されている。^{2,3)} 前述の Patisiran は、血中でアポリポタンパク質と結合することによって肝実質細胞へ効率的に分布し、内在化後にエンドソーム内に移行した後に生じる pH の変化にตอบสนองしてエンドソーム膜と融合することによって、搭載した核酸を細胞質へと放出する。³⁾

近年、医薬品の品質管理戦略は、原薬、添加物、製剤の製造工程管理と最終製品の品質試験を相補的に設定することによって、製品の品質管理が実施されるが、コンベンショナル製剤に比べて複雑な処方設計や製造工程によって製造される DDS 製剤においては、その機能を発揮するために不可欠な原薬や添加物、製剤の重要品質特性を明らかにし、必要に応じて適切に管理することが特に重要であると考えられる。これまでも、環境の pH や温度の変化に応じて搭載した薬物を放出するナノ DDS 製剤等の高機能な製剤が開発されているが、⁴⁾ それぞれの製剤の機能を保証するための分析技術の開発が不可欠であり、各々のナノ DDS 製剤の機能に対応した分析方法の確立は、その製剤設計とともにナノ DDS 製剤開発の両輪となるものである。

そこで本シンポジウムでは、ナノ DDS 製剤の処方設計と品質管理に特徴的な分析法とその開発について議論することとした。芦澤一英博士 (SSCI 研究所) には、乳濁性注射剤、懸濁性注射剤、リボソーム製剤などのコロイド分散系の製剤において重要な品質管理項目の 1 つである粒子径測定に関する

^aエーザイ株式会社 hhc データクリエーションセンター ナノメディスン研究室 (〒300-2635 茨城県つくば市東光台 5-1-3), ^b国立医薬品食品衛生研究所薬品部 (〒210-9501 川崎市川崎区殿町 3-25-26)

*e-mail: h2-ishihara@hhc.eisai.co.jp

日本薬学会第 138 年会シンポジウム S59 序文

講演をお願いした。ナノ粒子の平均粒子径及び粒子径分布を測定する方法としてレーザー回折法と動的光散乱法が第17改正日本薬局方参考情報に収載されており,⁵⁾適切な測定条件を設定する上でのポイントなどを紹介頂いた。山本栄一博士(エーザイ)には、リポソーム製剤からの薬物放出評価法について講演頂いた。ドキソルビシン封入リポソーム製剤に関して、薬物放出性におよぼす因子、血液中や腫瘍組織内における薬物放出シミュレーション、さらに放出性評価用疑似腫瘍間質液に関する検討を紹介頂いた。最後に、オーガナイザーである加藤より、医薬品規制調和国際会議(International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH)ガイドラインの概念をベースとしたナノDDS製剤の開発のためのガイドライン作成や品質特性解析・評価技術の標準化等のレギュラトリーサイエンスとしての取り組みについて紹介し、本シンポジウムの総括とした。また、残念ながら本総説には執筆頂けなかったが、秋田英万教授(千葉大学)には、細胞内における動態制御・崩壊を考慮した脂質様材料の開発とその物性及び機能評価について、浅井知浩教授(静岡県立大学)には、リポソーム製剤の薬効における薬物放出性の影響について、それぞれ講演頂いたので、関連

する文献等ご参照されたい。

極めて精巧に設計されたナノDDS製剤を開発し、製品化して医療の場へ供給するためには、その製剤の品質や機能を保証する上で十分に妥当な分析技術や試験方法の開発が必要不可欠である。この課題に取り組み、ナノDDS製剤技術を活用して有用性の高い医薬品を創出していくためには、重要な品質評価項目や管理工程の設定などにおける考え方や取り組みなどを産官学で共有することが肝要であり、分析科学を基盤としたナノDDS製剤の開発や品質管理戦略に関する議論の場を継続して設定していくことが望まれる。

REFERENCES

- 1) Kappor M., Lee S. L., Tyner K. M., *AAPS J.*, **19**, 632–641 (2017).
- 2) Hua S., de Matos M. B. C., Metselaar J. M., Storm G., *Front. Pharmacol.*, **9**, 790 (2018).
- 3) Titze-de-Almeida R., Ravid C., Titze-de-Almeida S. S., *Pharm. Res.*, **34**, 1339–1363 (2017).
- 4) Boissenot T., Bordat A., Fattal E., Tsapis N., *J. Control. Release*, **241**, 144–163 (2016).
- 5) Ministry of Health, Labour and Welfare, Supplement I to The Japanese Pharmacopoeia Seventeenth Edition, 2017.