

平成17年度戦略的技術開発委託費
医療機器ガイドライン策定事業
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)

医療機器評価指標ガイドライン
リポソーム等のデリバリーシステム分野
報告書

平成18年3月

独立行政法人 産業技術総合研究所

目 次

1. 医療用リポソームの概要	1
2. ガイドライン作成の意義	2
3. 調査方法	5
4. 平成 17 年度の調査結果	6
4. 1 評価指標項目	6
A: リポソームを構成する材料、調製途中で使用される材料についての項目と委員からの意見	6
B: リポソームの調整方法についての項目と委員からの意見	7
C: 薬物を保持した完成品としてのリポソームについての項目と委員からの意見	7
D: リポソーム製剤の安定性、純度についての項目と委員からの意見	9
4. 2 調査結果のまとめ	10
4. 3 考 察	10
4. 4 結 語	11
5. 調査対象及び調査票	12

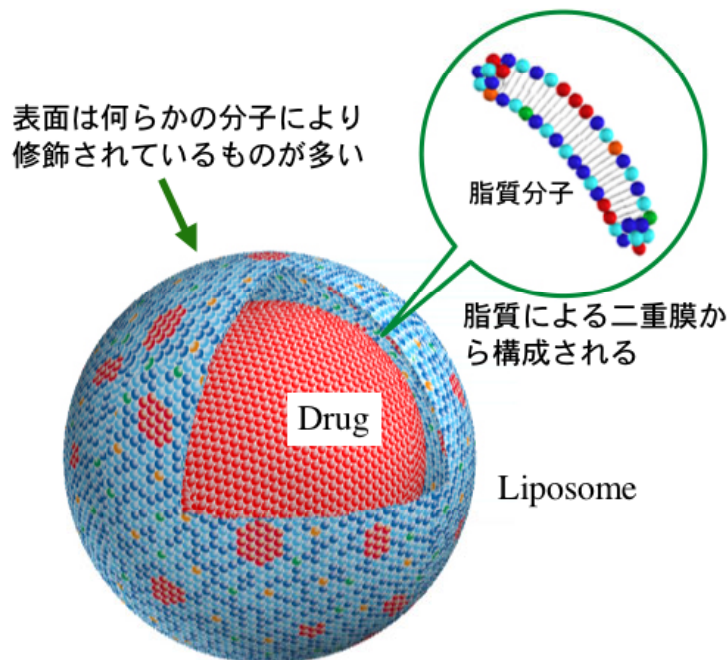
1. 医療用リポソームの概要

Drug Delivery System (DDS)の基本的な目的は“適切な薬物を適切な時期に適切な部位で作用させること”である。これは具体的には副作用が少なく、より有効な薬剤を意味しており、従来の薬物療法においても理想とされる概念である。DDSでは高分子化学から薬理学、医学に及ぶ広範囲な知識を融合的に活用してこの目的を達成しようとするものである。つまり、DDS技術とは従来の薬物剤型学にとられることなく、あらゆる手段を使って理想的薬剤を作ることでもある。このことはDDS技術が融合的研究になる所以で、実際に多種多様な技術が開発されており、薬物の剤型という概念だけではDDS製剤を理解することが困難になる理由でもある。

リポソームはこのDDS技術の内では代表的なものの一つである。リポソーム技術は癌に対する化学療法では、抗癌剤の副作用を抑え、かつ既存抗癌剤より有効な薬剤を可能にすることが期待され、欧米では一部のリポソーム製剤が既に上市されている。そして、リポソームは遺伝子療法、サイトカイン療法そして人工酵素運搬体などの先端医療の場でも大きく期待されているのである。現在の状況からみてリポソームを含むDDS技術は近未来の医療において重要なポジションを占めると思われ、他の先進国でリポソーム製剤の上市が先行していることを考えれば、我が国でも製品化を促進させる何らかのガイドラインが必要であると思われる。

リポソーム製剤は、殻としてのリポソーム部分と、中身としての薬剤とから構成されるが、本ガイドラインは多様性を持つリポソームの部分の医療用材料としての的確に把握し、それによってリポソーム製剤の評価を迅速化して、製剤の審査も射程に入れながら、製品開発を加速するという概念のもとに作成されている。

リポソームの基本的構造



DDS用のLiposomeはナノサイズの粒子で、更に機能性を持たせるため粒子表面に特定の分子を修飾しているものが多い。これはナノサイズの構造物と言っても過言ではない。

2. ガイドライン作成の意義

現在、製薬分野ではリポソームを含む Drug Delivery System (DDS) 技術が注目を集めており、ベンチャー企業が主体となってこれら DDS 技術を開発している（表 1）。

表 1 期待される DDS 技術

製剤技術		標的化製剤	
ナノシステム社/エラン社 ブラッドフォードPD社 カルジナルヘルス社 サイデックス社	ナノクリスタル 超臨界流体/ナノスフェア 自己乳化型製剤SEEDS SBE7βCD	シェアローター社 アブジェニクス社 メダレックス社	PEG化 完全ヒト型モノクローナル抗体 完全ヒト型モノクローナル抗体
粘膜投与製剤		遺伝子治療	
ネクターセラピューチクス社 アラディム社 パウダージェットテクノロジー社 エミスフェアテクノロジー社 アルテアセラピューチクス社	粉末経肺投与剤 溶液経肺投与剤 無針経皮投与器 経口吸収促進 エレクトロポレーション	アイシスファーマシューティカル社 アリアドファーマシューティカル社 セルジェネシス社	アンチセンス薬 hGH/時間制御発現 癌特異的増殖Adv
放出制御製剤			
アルザ社 アルザ社 エラン社	1年間徐放埋め込み「デュロス」 時間治療製剤 貼付型注入器		

日経バイオビジネス2003.10. P135より一部引用

上記のように主に欧米のベンチャー企業が主体になり、種々のコンセプトで様々な DDS 技術を開発されており、コンセプトにより DDS の形態は多様である。

そして製薬企業がこれらベンチャー企業の技術を、自社の医薬品に応用して製剤を開発している。ベンチャー企業のほとんどは欧米の企業である。これは既に報告されているように、DDS に関する日本の研究は、欧米と比較して遜色ないが、その製品化においては大きく遅れていることの実証であると思われる。例えばリポソーム製剤に関して、昨年までに上市された製品は、全てが欧米を中心とする企業の製品であり、しかも我が国での申請は大分遅れていることも分かる（表 2）。従って、DDS 技術の製品化という点では迅速に改善される必要があると言えるであろう。

表2 世界で上市されたリポソーム医薬品 (2005年5月現在)

商品名	開発販売会社	薬剤	世界での上市時期	日本での状況	備考
AmBisome	Vestar/NeXstar/Gilead	Amphotericin B	1990年	申請中	世界初のリポソーム製剤 世界45カ国以上で上市
AMPHOTEC/ AMPHOCIL	LTI/Sequus/ALZA, J&J/ Zeneca	Amphotericin B	1993年	—	世界20カ国以上で上市
ABELECT	TLC/Elan/Enzon	Amphotericin B	1995年	—	世界26カ国以上で上市
DaunoXome	Vestar/NeXstar/Gilead	Daunorubicin	1995年	—	世界34カ国以上で上市
DOXIL/ CAELYX	LTI/Sequus/ALZA, J&J/ Ortho, Schering-Plough	Doxorubicin	1995年	臨床 試験中	世界16カ国以上で上市
Myocet	TLC/Elan	Doxorubicin	2001年	—	欧州主要国で上市
Visudyne	Novartis	Verteporfin	2001年	2004年 上市	世界70カ国で上市 日本初のリポソーム製剤

リポソーム応用の新展開、秋吉一成/辻井薫監修、NTS社、p637より引用

このように、多くのリポソーム製剤は、90年代後半から2000年初めまでに上市され、世界各国で使用されている。我が国では、平成16年に上市されたビスダインが初めての製品である。

製品化に対して、DDSに関する研究について再考してみる。DDSに関してMedline上に発表されている論文の数を国別に評価してみると key words: (drug delivery system) x (USA) で7487報、(drug delivery system) x (UK) で1646報、(drug delivery system) x (Germany) で127報、(drug delivery system) x (Japan) で102報、(drug delivery system) x (France) で80報、(drug delivery system) x (India) で48報、(drug delivery system) x (China) で41報、(drug delivery system) x (Taiwan) で9報、(drug delivery system) x (Singapore) で8報であった。これらの論文を全て個別に確認したわけではないが、これらの数はそれぞれの国の研究水準の一面を示していると思われる。論文数からみた国別の順位はbiomedical engineering 部門に投入されている予算の規模順位をそのまま反映しているように思われ、我が国は研究では欧州主要国と同じ水準にあるように見える。しかし、我が国よりも論文数が少ないと思われる国もあるが、インドは米国企業と密接な関係を持って研究開発を行っているようである。中国は米国の大学へ多数のpost doctor を送り込んでおり、米国のbiomedical engineering 関係の実験室の約3割程度のpost doctor が中国人であるという私見もある。つまり米国のDDS論文の数千報の内の約3割近くは中国人のpost doctor によるデータで出来ていると言っても過言ではないと思われる。台湾は論文数は多くないが特許の網がかからないこともあり、リポソーム製剤が既に数個市販されている。これら市販されているリポソーム製剤の臨床データを目当てに、米国企業が台湾の研究所へ研究費を投入しているという話もある。またシンガポールは米国有名大学と契約し、自国の国立研究所に米国大学のブランチラボを築いている。実際に年3-4回米国の大学教授が数週間単位で招聘され、指導している。以上のような国際情勢、特にアジアの各国が米国と密接な関係を築いて研究開発を行なっている状況

を考えると「日本の研究が欧州主要国と同じ水準」という話は将来的には懐疑的である。おそらく我が国の現状が5年、10年と続けば、研究の面においても他のアジア諸国の後塵を拝する可能性もあると思われる。上記のような現状を打破する方法の一つとしてガイドラインによる開発・審査の促進そして製品の上市の加速がある。このような製品化の促進は研究者、開発企業のモチベーションを高揚するであろうし、また製品の社会的、経済的成功は研究開発にも良いフィードバックを与えるであろうことは容易に想像できる。

DDSの代表的技術の一つであるリポソームの評価に関して検討してみると、リポソームは非常に応用範囲の広い技術であり、現在健康食品、化粧品そして医療製剤等に使用されている。このようにリポソームが広い応用範囲を持ち多彩なコンセプトによって製作される製品において応用出来るという事は、リポソームと定義されるものが一言では言い表す事ができないほど多種多様であることも意味する。このようなリポソームの多様性はリポソーム製剤の製剤としての評価を一見難しいものとする可能性がある。

また、リポソーム製剤と従来の製剤を比較した場合、大きな相違点がある。従来の製剤は添加物等の補足はあるものの基本的には製剤の主体となる化合物が、薬効、副作用、吸収性そして体内動態等の薬物として重要な項目をほぼ決定している。これに対してリポソーム製剤では、上記重要項目が製剤の主体化合物だけではなく、リポソームによって大きく変更されている事である。この事は製剤におけるリポソームが単なる添加物ではなく、製剤の準主役を担う医療材料であることを意味している。リポソームの多様性、また製剤におけるその重要性を考えると、リポソーム製剤のリポソーム部分の正確な把握そして的確な評価を可能にするガイドラインは必要不可欠であると思われる。この文章が誤解されることのないように再度述べさせてもらうが、このガイドラインは薬物を保持したリポソーム製剤のリポソームだけを完全（物理的に）に分離して（または薬物を保持しない空のリポソームを作製して）評価しようとするものではなく、最終的製品であるリポソーム製剤の評価において、リポソームの部分把握、評価するためのガイドラインについて述べているのである。

すなわち、本ガイドラインに求められる機能はリポソーム製剤のリポソーム部分を正確、的確に表すことのできる項目、指標を示すことでリポソーム製剤の評価を促進することである。リポソーム製剤の最終的な薬効、副作用そして体内動態等は従来の審査方法で評価できるかもしれないが、保持されている薬品単剤とリポソーム製剤を比して、なぜ薬効、副作用そして体内動態等が異なるのかを知るためには、リポソーム部分の組成、構造を正確に把握する必要があるということである。これらの指標は具体的な数値は伴っていない。なぜならば指標の数値は、リポソーム製剤がどのようなコンセプトを持って開発されたかによって異なるからである。リポソームは上記に述べたように多様性のある技術であり、例えばリポソームがその製剤の開発において標的性のために使用されたのか、または体内動態改善のために使用されたのかによって、指標の数値は変化するとと思われるからである。

本調査では、上記のコンセプトによるガイドラインが作成可能であるか否か、また可能であればどのような項目の選択が適切であるか、を検討することにした。その調査及び結果に関して以下に記する。

3. 調査方法

意見の集約には開発 WG 事務局で作成したアンケートを用いてアンケート調査を行なった。アンケート作成のコンセプトは「薬物を保持したリポソーム製剤のリポソームの部分を医療用材料としての確に把握できる項目には、何の項目が適切であるか。」である。

実際にアンケートで列挙された項目はリポソーム製剤の実際の調製過程に添って列挙していったものであり、作製されるリポソーム製剤の性格を決める可能性のあるものを全て取り上げるようにした。またアンケートでは A として構成材料の段階、B として調製方法の段階、C として完成品としての段階、そして D として安定性等についてと 4 つに分けてある。また A から D の段階で、委員の方々にそれぞれ意見を書き込んでいただいている。これは追加すべき項目や具体的提言を拾い上げるためである。

調査の内容は、「5. 調査票」に示すとおりである。

4. 平成17年度の調査結果

4.1 評価指標項目

アンケートは4名に配布し、4名の方から解答をいただいた。各項目番号の前の分数は委員4名の内必要と認めた委員の数である。すなわち、この数は項目としての重要性もある程度表していると思われる。

アンケートでは項目は通番号で#1から#40まで及び、回収されたアンケートをまとめると、委員からの意見も通番号で1)から21)までであった。一部重複する意見は一つにまとめさせていただいた。また、委員の意見の中には質問も含まれるため、事務局として答えられるものは意見の下に「事務局より:」として基本的考えを記載させていただいた。

以下は、回収されたアンケートの内容及び委員からの意見を記載する。

A: リポソームを構成する材料、調製途中で使用される材料（溶媒も含め）についての項目

- 4/4, 1:材料の調整方法（由来も含め）
- 4/4, 2:材料の製品としての純度
- 4/4, 3:毒性（生体反応なども含め）
- 3/4, 4:体内動態
- 2/4, 5:排泄経路
- 3/4, 6:脂質の電荷数
- 2/4, 7:脂質の相転移温度
- 4/4, 8:上記材料に関する情報は公開され共有されるべきである。
または共有される情報を用いてもよい。

リポソーム構成材料について、委員からのご意見；

- 1) 脂質の体内動態、排泄経路を決定するのは簡単ではない。この点は#3の毒性の評価が補えるのではないかな。
- 2) リポソームの生体での安全性は段階を追って検証されるべきである。従って新規構成成分の場合は、2種類以上の添加を避けるべきではないかな。
- 3) 医療用であるため、原材料と最終生成物の品質保証（純度を含む）は最低限必要である。#1がその概念を包括している場合はそれで良いが、「原材料の品質」等の項目があるべきである。
- 4) #7では、単独の脂質と脂質混合物では必ずしも、データが一定ではない場合があることから、あまり役に立たないのではないかなと思われる。
- 5) #2-5は最終生成物において必要な項目と思われるが？

（事務局より: #2-5と同様の項目は最終生成物つまりリポソーム製剤においても必要な項目で、これらは薬事審査においてなされるものと思われます。本評価指標の#2-5は原材料に関する項目で意見3)の原材料の品質を保証するものとして項目に加えました。）

B: リポソームの調整方法についての項目

- 4/4, 9: 材料の配合比率
- 4/4, 10: 調整方法 (薬物保持方法も含め)
- 4/4, 11: 溶媒の組成 (pH も含めて)

有機溶媒が使用される場合

- 4/4, 12: 有機溶媒の種類
- 4/4, 13: 調整過程におけるその除去方法
- 4/4, 14: 最終産物における残存率

- 4/4, 15: 調整における薬物の保持効率
- 4/4, 16: リポソームに保持されなかった薬物の除去方法
- 2/4, 17: 保持容積

リポソーム調整方法について、委員からのご意見；

- 6) 物の入っていないリポソームについての情報は意味がないと思われる。薬物を保持した完成品としてのリポソームのキャラクタリゼーションが重要である。
(事務局より：その通りと思われます。本評価指標では薬物の保持されていないリポソームは当初よりまったく評価対象としておりません。あくまで薬物を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分を評価するための評価指標であります。)
- 7) 保持効率をどのように定義するかの一見解が必要である。内包型リポソームの場合は問題ないが、静電気型リポソームのように中空リポソームと薬剤のアフィニティーで表面に保持させる場合、どのように定義すれば良いのか？
- 8) リポソームの多くは、生物学的製剤に近く、その規格には一定の幅が必ず生じると考えられます。従って、保持容積は目安として捉える程度でよいのではないかと考えられます。
- 9) 調製方法に関しては、特許、ノウハウに関する部分であり、全ての情報公開を求めるかどうかは議論が必要であると思われる。

C: 薬物を保持した完成品としてのリポソームについての項目

- 4/4, 18: リポソームの形態的観察 (膜が重層か単層かも含めて)
- 4/4, 19: リポソームの濃度
- 4/4, 20: 粒径 (分布も含め)
- 4/4, 21: 表面電荷
- 3/4, 22: 液体の場合における粘度
- 3/4, 23: 液体の場合における分散性

リポソームの表面修飾について

- 4/4, 24:修飾されている物質の種類
- 4/4, 25:修飾方法
- 4/4, 26:修飾の目的
- 4/4, 27:未反応で残る修飾物質の除去方法
- 4/4, 28:上記材料と同様の修飾物質についての情報

- 4/4, 29:リポソーム内部における保持薬物の状態
- 4/4, 30:その他リポソームの構造に関する情報

完成品であるリポソームについて、委員からのご意見；

- 1 0) リポソームの表面修飾について、をこの項目にならべるのはおかしいのではないかとBとCの分け方が明確ではないような気がする。
- 1 1) 薬物を保持した形の凍結乾燥品が望ましいが、これでは同じリポソームで保持する薬物毎に医薬品としての承認を取る必要が生じる。凍結乾燥した中空リポソームが1つの剤型として承認されれば、非常に応用範囲が広がると考えられる。その場合には乾燥した中空リポソームに使用時に薬物を加えて溶液とすることになり、その剤型は問わないことになる。
(事務局より：本評価指標は薬物を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分を医療材料的に明確化し、この情報を添付することにより、従来の製剤評価システムをサポートするというコンセプトを想定しております。上記のように中空リポソームを一つの剤型と捉えて審査するという事は、本評価指標のコンセプトとは異なるものと思われます。しかし、この考えは問題も出てくる可能性もありますが、非常に興味ある内容で、将来可能になれば非常に広い応用範囲を持つ可能性があると思われます。)
- 1 2) リポソームの生物学的活性の評価項目が必要と思われます。
(事務局より：リポソーム製剤のリポソーム部分が生物学的活性を持つことは十分予測されますが、このような活性はリポソーム製剤としての活性に含まれ、リポソーム製剤全体での薬効等で評価されると思われます。本評価指標では医薬品評価の領域には踏み込まないことを前提としました。)
- 1 3) リポソームの濃度の項目では、定義が曖昧と思われる。脂質濃度を基準に表記するか、保持された薬物等の濃度で表記するのか。両者が必要であるかもしれない。また同様に分散性も定義が曖昧と思われる。
- 1 4) 表面修飾の方法が、化学反応に由来する場合には、製品としての純度がロットによって大きく変化する可能性がある。その変化が最小限に留まるといったことを保証する項目が必要と思われる。
- 1 5) 修飾物質の品質の保証は当然と思われるが、その項目も入れるべきではないか。
(事務局より：#28の項目によって#1-8の項目に関する情報が表示されます。これが修飾物質の品質を表示する情報になると思われます。)
- 1 6) #25の修飾方法、#27の未反応で残る修飾物質の除去方法は特許、ノウハウに関わる部分で

どこまで公開されるべきか議論が必要と思われる。

D: リポソーム製剤の安定性、純度についての項目

リポソーム製剤は目的とされる期間、推奨される状態で、物理的、化学的な安定性を示す必要がある。(生体内での安定性は含まない。)

4/4, 31: リポソームの粒径

4/4, 32: 薬物保持効率

4/4, 33: 構成材料の酸化などによる構造変化

凍結乾燥されて保存される場合、再水和後のリポソームについて

4/4, 34: リポソームの粒径

4/4, 35: 薬物保持効率

4/4, 36: 構造変化

リポソーム製剤の安定性維持のために添加物を使用する場合には、

4/4, 37: 添加物の種類

4/4, 38: 上記材料と同様の添加物についての情報

4/4, 39: 完成品の無菌性

3/4, 40: 完成品の無発熱性

リポソーム製剤の安定性、純度についての委員からのご意見

17) 安定性は目的によって異なると考えて良いのか。

(事務局より：リポソーム製剤のコンセプトによって異なると思われます。)

18) 純度は高いに越したことはないが、絶対基準を設ける場合の根拠が難しいと思われる。

19) 有効期間や保存方法に関する項目が必要と思われる。その際、脂質の分解が多くの場合避けられないが、どの程度まで許容されるのかという議論が必要と思われる。例えば、生物学的活性が維持され、毒性が無ければ良いといった判断基準を示すことが出来れば良いと思われる。

20) 凍結乾燥品に関しては、再分散性を何らかの指標で規定すべきと思われる。

その他、全般について委員からのご意見；

2 1) リポソームの調製に注目して評価指標の項目を整理すると以下のような項目も入れるべきではないか。

A：調製を行なうための施設基準、作業環境基準、衛生管理基準等

B：製造管理、1；原材料の品質、2；作業工程

C：品質管理

D：バリデーション

E：機器バリデーション

以上の項目を、リポソーム製剤のリポソーム部分を医用材料として表す指標の候補として選ばせていただいた。さらに、細胞、生体に対する反応性などもありますが、これらはリポソーム製剤の副作用などに関与してくる可能性が高く、医薬品としての評価範疇に入る可能性があるため、今回のアンケートからは除外させていただいた。

また、番号1～38の項目では求められるべき数値等は含まれていない。これらの数値等は、実際に作製されるリポソーム製剤のコンセプトが存在して、初めて想定されるべき物であるからである。実際問題としてリポソーム製剤におけるリポソームの役割は多岐にわたり、リポソーム製剤の応用対象も非常に広いと思われるので、全てのリポソームを網羅できる数値等はないと思われる。今回の評価指標では、リポソーム製剤のリポソーム部分を正確に把握するために公表（審査時添付）されるべき情報（項目）を選定することを目標として考えた。

4. 2 調査結果のまとめ

- 1) 薬剤を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分を把握するための評価指標の項目は選定可能と思われる。
- 2) 各委員からの意見にもあるように、この評価指標の項目には、さらに検討を加え完成度を上げる必要があると思われる。

4. 3 考察

現在までの調査では、リポソーム製剤のリポソーム部分を医療材料として捉え、種々の項目の情報を示すことによりリポソーム部分を把握することは可能と思われる。従って、最初に述べたようにリポソーム製剤のリポソーム部分の把握によってリポソーム製剤の評価を促進させることも可能かと思われる。

しかし、本評価指標項目の作成だけで開発・審査が促進されるわけではない。つまり、このような評価指標項目が既存の評価システムとどのように整合性を取って利用されるかが問題でもある。他にガイドラインの作成が検討されている医療機器分野を観てみると、これら分野は先進技術による先進医療の分野でもあり、このような先進医療の分野は融合的研究によって開発が行なわれることが多いのである。リポソームの研究領域も化学、薬理学そして医学に及んでいる。従って、その評価においても融合的な側面は必要であると思われる。

これは、リポソーム製剤のリポソーム部分を、必ずしも医療機器として扱うことを意味するものではない。もし、医療機器としての審査を行なえば、保持する薬剤の医薬品審査と並行しての二重審査となり、評価の促進ではなくなってしまう恐れがある。リポソーム製剤が最終的には医薬品審査を受ける必要があることを考えると、リポソーム製剤のリポソーム部分の評価は医薬品審査に組み込まれるか、または医療材料レベルでの評価もあるとすればそれは簡便なものであるべきであろう。以上のことは今後の課題であると思われる。

また、リポソーム製剤は従来通りの医薬品として捉えるのみで十分であり、リポソーム部分の医療材料的理解は不必要と考える研究者もいるが、リポソーム製剤の開発・審査の促進という観点から再考が必要であろうと思われる。

融合的、複合的産物を理解する例えとして自動車を上げてみよう。自動車の社会的意義は移動交通手段であることであるが、自動車のみでは移動交通手段としては機能しない。運転手が必要なのである。個別の自動車を観た時運転手のレベルによって移動交通手段としての機能は変化するし、また自動車の種類によってもその移動交通手段としての機能は変化する。これは、リポソームと薬剤のそれぞれが最終的なリポソーム製剤の性能に深く関与しているという点で似ている。自動車は現在の日本では一般的であるので、移動交通手段としての自動車を認識する時、我々は無意識のうちに自動車の種類もイメージでき、移動交通手段としての機能も推測できてしまうのである。しかし、多彩なリポソーム製剤のリポソーム部分を直ちにイメージできる人はどの程度いるであろうか。我々の提唱する評価指標は、まさにこの部分を補うために作成されるべきなのである。自動車が性能表に車体の大きさ、エンジンの大きさ、何人乗れるのか、そして荷物は？といった項目を並べ、数値を示すことにより、その自動車の性能が示されるように、リポソーム製剤のリポソーム部分についても評価指標項目を挙げて、その項目ごとの数値を示し、的確にリポソーム部分の性能を理解できるようにすること、これが我々が目指した評価指標である。自動車が移動交通手段として社会的に評価されることは当然であるが、自動車部品の個別性能リストも評価に必要なのである。

リポソーム製剤において評価システムが重複して、開発・審査の促進の障害になるようでは困るが、やはりリポソーム製剤の医療材料的側面を把握するための評価指標は必要であり、何らかの基準が作成されるべきであると思われる。

4. 4 結 語

- 1) 薬剤を保持しないリポソームの殻のみを評価するガイドライン作成は、リポソーム製剤にとって十分では無いと思われる。しかし薬剤を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分を把握するための評価指標項目の選定は可能と思われる。
- 2) 本調査で挙げられた評価指標項目は、薬剤を保持したリポソーム製剤のリポソーム部分、すなわち医療材料的側面を評価するものとして、更なる検討が必要である。
- 3) 評価指標項目の運用にあたって、既存の評価システムとの整合性が問題であると思われる。すなわちリポソーム製剤を法律上、医療機器と医薬品の複合体として理解するのか、複合体ではなく医薬品として理解するのかは個々の製品において、よく検討する必要がある。

5. 調査対象及び調査票

5.1 調査対象

アンケートをお願いした方々の氏名、及び所属は以下の通りである。(五十音順、敬称略)

秋吉 一成 東京医科歯科大学 生体材料工学研究所 有機材料分野、教授

緒方 嘉貴 テルモ(株) 研究開発センター ナノカプセルグループ

金田 安史 大阪大学大学院 医学系研究科 病態制御医学専攻 遺伝子治療学、教授

水野 正明 名古屋大学大学院 医学系研究科 細胞情報医学専攻 脳神経病態制御学講座
遺伝子治療学分野、助教授

5.2 調査票： 医用材料としてのリポソームの基本的評価指標に関するアンケート

近年、drug delivery system (DDS)が注目され、我が国でも基礎的研究が活発に行なわれている状況であります。しかしながら、その実用化のレベルにおいて、我が国の状況は欧米に比べ遅れている感があります。今回の経済通産省、厚生労働省合同検討会では、技術と医療の融合分野であり、先端医療として注目されているテーマを選択し、これらについて研究開発及びそれに続く審査の迅速化を図るためのガイドラインを作成する予定であります。今年度は、「リポソーム等のデリバリーシステム」が検討すべき分野として選択され、産業技術総合研究所が「開発ガイドライン」の作成事業を委託され、開発ワーキンググループ (WG)の事務業務を行なっております。

採択されましたテーマ「リポソーム等のデリバリーシステム」は非常に広い分野であり、さらにリポソームだけに限局しても、その応用範囲は多岐にわたると思われれます。

そこで、今年度はリポソームだけに関して皆様のご意見を拝聴したいと存じます。また一般的にリポソーム製剤には薬効の主体を担う薬物が保持されますが、この薬物に関しましては薬剤の範疇に入るため本開発 WGでは検討の対象外とさせていただきます。しかし、従来薬物が物質として担っていた薬効、体内動態、副作用などの特性が、リポソーム製剤では大きく変更されることを考えますと、リポソーム製剤におけるリポソームの役割は大きいと思われれます。したがって、そのリポソームの役割と安全性を的確にとらえるための項目が事前に評価されていれば、開発の時間短縮になると思われれます。また、そのガイドラインは、リポソーム製剤におけるリポソームの役割、リポソームと薬物の関係を明確にして審査の迅速化を可能にするものでもなければならぬと思われれます。

以下、リポソームを医用材料としてとらえるための基本的評価項目を事務局として考えられる範囲で提示させていただきました。皆様には、アンケートではありますが各分野の専門家としてのご意見を述べていただければ幸いと存じます。事務局としましては、アンケートでいただきましたご意見を集約して、経済産業省に提出する報告書を作成させていただきたいと思っております。

なお、アンケートでいただいた皆様のご意見は報告書に記載させていただく予定ですが、その発言者の個人名または個人が特定できる内容等に関しては編集し、個人が特定できないようにさせていただきます。

独立行政法人 産業技術総合研究所
医療機器開発ガイドライン検討実務委員会

委員長 赤松 幹之

事務局 鶴嶋 英夫

電話 029-861-7014 E-mail: human-ws@m.aist.go.jp

医用材料としてのリポソームの基本的評価指標に関するアンケート

以下の項目（通し番号添付）のうちで必要ないと思われるものにチェックをお願いします。またさらに追加すべき項目またはご意見、ご指摘のある方はご意見欄にご記入ください。

A: リポソームを構成する材料、調整途中で使用される材料（溶媒も含め）について

- 1: 材料の調整方法（由来も含め）
- 2: 製品としての純度
- 3: 毒性（生体反応なども含め）
- 4: 体内動態
- 5: 排泄経路
- 6: 脂質の電荷数
- 7: 脂質の相転移温度
- 8: 上記材料に関する情報は公開され共有されるべきである。
または共有される情報を用いてもよい。

リポソーム構成材料についてのご意見欄

B: リポソームの調整方法について

- 9: 材料の配合比率
- 10: 調整方法（薬物保持方法も含め）
- 11: 溶媒の組成（pHも含めて）

有機溶媒が使用される場合

- 12: 有機溶媒の種類
- 13: 調整過程におけるその除去方法
- 14: 最終産物における残存率

- 15: 調整における薬物の保持効率
- 16: リポソームに保持されなかった薬物の除去方法
- 17: 保持容積

リポソーム調整方法についてのご意見欄

C:薬物を保持した完成品としてのリポソームについて

- 18: リポソームの形態的観察（膜が重層か単層かも含めて）
- 19: リポソームの濃度
- 20: 粒径（分布も含め）
- 21: 表面電荷
- 22: 液体の場合における粘度
- 23: 液体の場合における分散性

リポソームの表面修飾について

- 24: 修飾されている物質の種類
- 25: 修飾方法
- 26: 修飾の目的
- 27: 未反応で残る修飾物質の除去方法
- 28: 上記材料と同様の修飾物質についての情報

- 29: リポソーム内部における保持薬物の状態
- 30: その他リポソームの構造に関する情報

完成品であるリポソームについてのご意見欄

D:リポソーム製剤の安定性、純度について

リポソーム製剤は目的とされる期間、推奨される状態で、物理的、化学的な安定性を示す必要がある。（生体内での安定性は含まない。）

- 31: リポソームの粒径
- 32: 薬物保持効率

33: 構成材料の酸化などによる構造変化

凍結乾燥されて保存される場合、再水和後のリポソームについて

34: リポソームの粒径

35: 薬物保持効率

36: 構造変化

リポソーム製剤の安定性維持のために添加物を使用する場合には、

37: 添加物の種類

38: 上記材料と同様の添加物についての情報

39: 完成品の無菌性

40: 完成品の無発熱性

リポソーム製剤の安定性、純度についてのご意見欄

--

以上の項目を、リポソーム製剤を医用材料として表す指標の候補として選ばせていただきました。さらに細胞、生体に対する反応性などもありますが、これらはリポソーム製剤の副作用などに関与してくる可能性が高く、薬剤としての評価範疇に入る可能性があるため、今回のアンケートからは除外させていただきました。

また、番号1-38番の項目では求められるべき数値等は含まれておりません。これらの数値等は実際に作製されるリポソーム製剤のコンセプトが存在して、初めて想定されるべき物であると考えます。実際問題としてリポソーム製剤におけるリポソームの役割は多岐にわたり、リポソーム製剤の応用対象も非常に広いと思われるので、全てのリポソームを網羅できる数値等はないと思われます。今回のガイドラインではリポソームを正確に把握するために公表（審査時添付）されるべき情報（項目）を選定することを目標として考えております。

アンケートへのご回答有り難うございました。

この報告書は、平成17年度に独立行政法人 産業技術総合研究所が、経済産業省からの委託を受けて実施した成果を取りまとめたものです。

— 禁無断転載 —

平成17年度 戦略的技術開発委託費
医療機器ガイドライン策定事業
(医療機器に関する技術ガイドライン作成のための支援事業)
リポソーム等のデリバリーシステム分野
報告書

連絡先

〒100-8901

東京都千代田区霞が関1-3-1

経済産業省商務情報政策局サービス産業課 医療・福祉機器産業室

TEL : 03-3501-1562

FAX : 03-3501-6613

URL : <http://www.meti.go.jp/>

発行

〒305-8566

茨城県つくば市東1-1-1

独立行政法人 産業技術総合研究所 人間福祉医工学研究部門

医療機器開発ガイドライン検討実務委員会

TEL : 029-861-7014

FAX : 029-861-7848

E-Mail : human-ws@m.aist.go.jp