

# 合成脂質を用いた医薬品開発を 成功に導く重要な観点と戦略

Shiksha Mantri, Adela Kasselkus, Diamanto Pommerehne

## 医薬品開発における脂質の役割

脂質ベースの製剤および脂質ナノ粒子は、新型コロナウイルス（COVID-19）に対するワクチン開発に不可欠なことから現在、研究開発の勢いがさらに増しており、特に以下の機能や役割があるため医薬品開発および薬物送達技術において非常に有望であることが示されています。

- 有効成分（API）を免疫応答やタンパク質分解酵素などの外的要因から保護することで、APIの安定性を改善する（Yingchoncharoen, 2016）
- 水への溶解度が低い薬物の溶解度およびバイオアベイラビリティを改善する（Yingchoncharoen, 2016）
- EPR（Enhanced Permeation and Retention）効果として知られているように、血管内皮細胞に広い隙間が開いている漏出性の構造をもつ炎症部位または腫瘍組織を受動的に標的化する（Danhier, 2010）
- 封入されたAPIの毒性プロファイルを改善する。標的化ドラッグデリバリーでは、APIが作用部位へ直接送達されるため、APIの毒性プロファイルをさらに改善することができる（Yingchoncharoen, 2016）
- 不安定で、ヌクレアーゼによって介される溶解や強い免疫応答を起こしやすく、作用部位に到達できないRNAなど、困難を伴うAPIを送達することができる。

米国FDA（食品医薬品局）は、細胞傷害性薬剤であるドキソルビシンを封入したドキシル（Doxil<sup>®</sup>）を最初のリポソーム製剤として1995年に承認しました。その後、リポソームおよび脂質ナノ粒子の製造技術の進歩を受けて、リポソーム製剤の開発は拡大傾向が続いています。

図1に示しているのは、6つの治療カテゴリーで市販されているリポソーム製剤で、多くのリポソーム製剤はがん治療に利用されています（Bulbake, 2017）。現在、18のリポソーム製剤が市販されており、さらに多くの疾患に対して数百のリポソーム製剤が治験中です。特許期限切れのリポソーム製剤のジェネリック医薬品の開発が進められており、米国FDAは複数のリポソーム医薬品のジェネリック品に対して製品に特化したガイダンスを発行しています。

脂質を用いた薬物送達研究および医薬品開発の最新のトレンドは核酸デリバリーの分野であり、遺伝子発現抑制または活性化のための短鎖RNA（siRNA、miRNA、saRNA）や、がん治療、酵素補充療法、ワクチンなどの用途のための長鎖RNA（mRNA）などのAPIが対象になっています。2018年、siRNAが封入された遺伝子治療用の最初の脂質ナノ粒子製剤であるオンパットロ（Onpattro<sup>®</sup>）が、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチー（hATTR）の治療薬としてFDAに承認されました。脂質を用いたRNA製剤は、感染症に対するワクチンにも使用されています。COVID-19に対して最初に治験が開始されたワクチンは、ウイルス抗原のmRNAが脂質ナノ粒子に封入されたmRNAワクチンでした。さらに、脂質を使用したより多くの遺伝子治療薬が今後数年間に承認されることが予想されます。

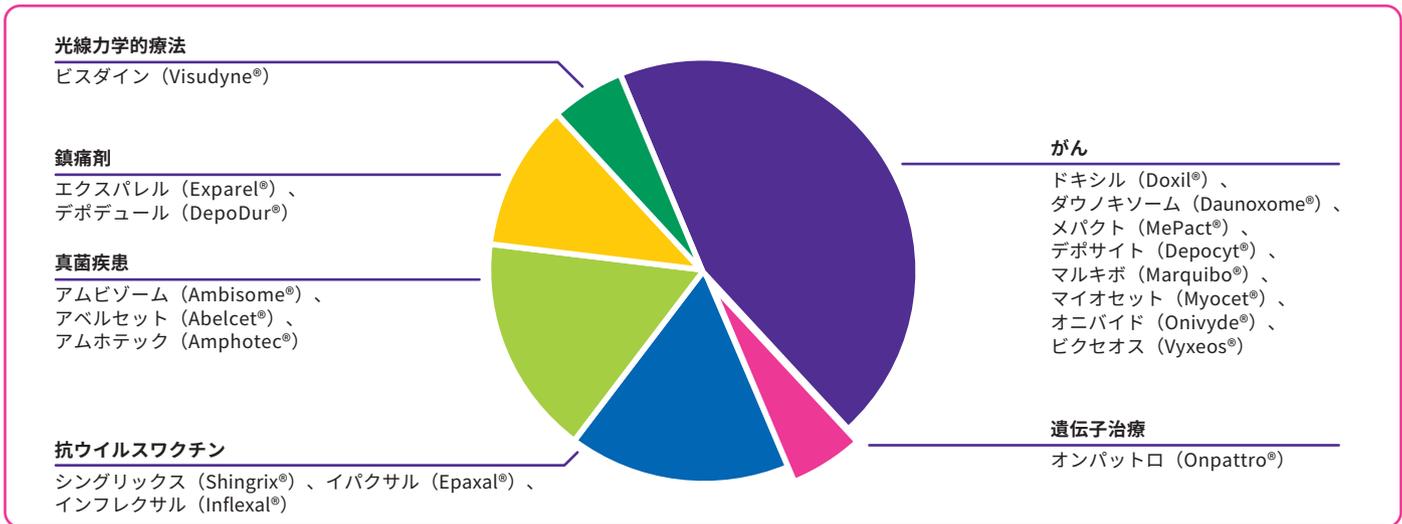


図1. 現在上市されている脂質ベースの製剤 (Bulbake, 2017より改変して転載)

### リポソームの製造方法

リポソームの製造方法は多数存在します (Wagner and Vorauer-Uhl, 2011)。リポソーム製剤の製造業者に対する課題は、確実にスケラブルで堅牢かつ効率的なプロセスを用いてリポソーム製造を行うことです。図 2a に示す典型的な製造プロセスには、脂質分子の溶媒への溶解、攪拌下の乾燥工程および水和工程、それに続くベシクルを小型化して均質分布の単層ベシクルにするための超音波処理または押し出しなどのエネルギー入力が含まれています。

API が疎水性か親水性かに応じて、API は最初の脂質溶解時に有機溶媒へ添加するか、または水和工程の際に水溶液へ添加します。ほとんどの場合、精製は最終工程で行われます。

注目すべき別の製造方法として、エタノール注入法があります。この方法では、脂質をエタノールに溶解し、API を含有する水性溶液と迅速に混合します (図 2b)。

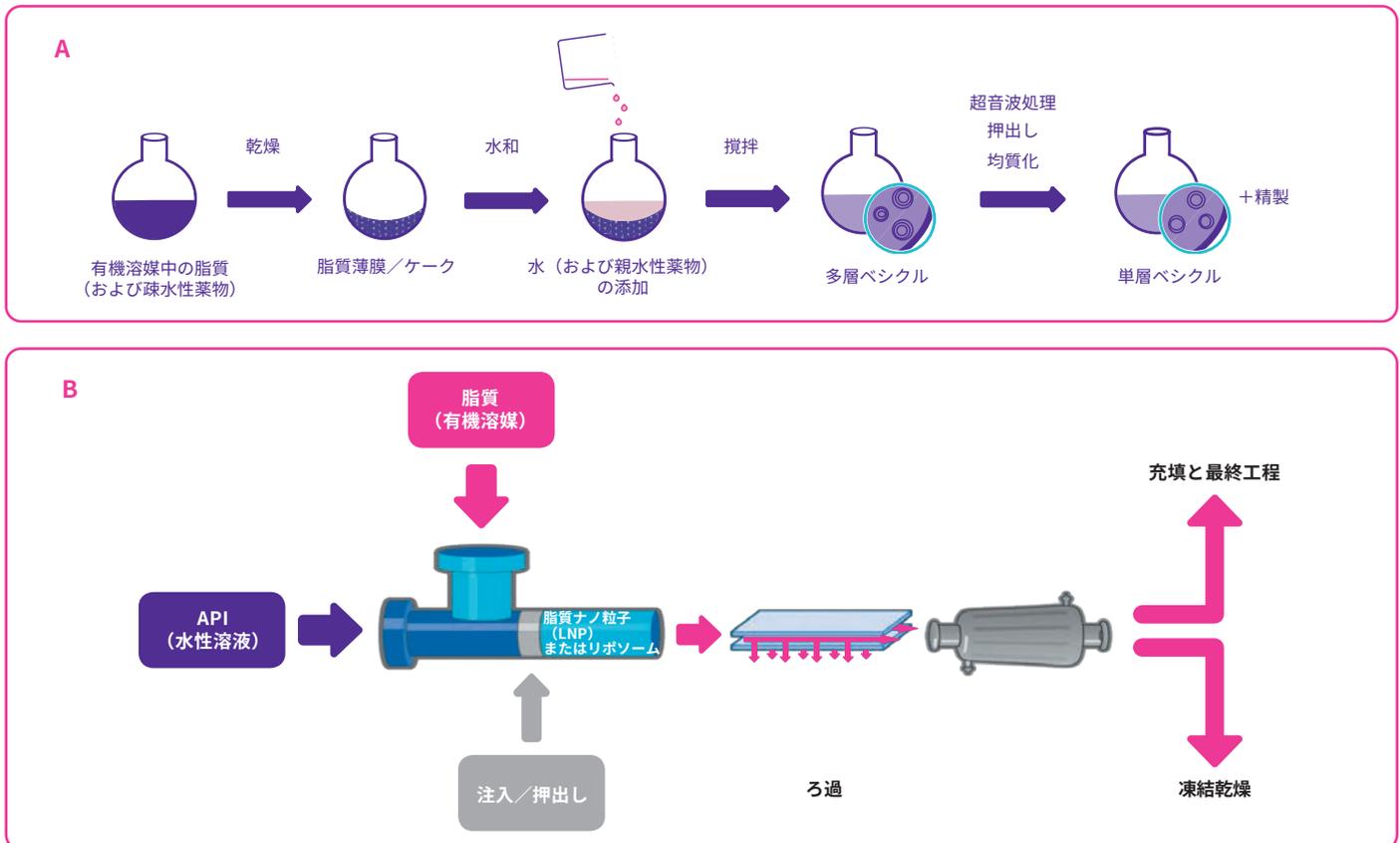


図2. リポソーム製造プロセスの概略図。A) 再水和法および B) エタノール注入法によるリポソーム製造 (Charcosset et al., 2015)

多くの場合、製造方法は最終的なアプリケーションに基づいて選択されます。例えば、エタノール注入法は、静脈注射によって投与される小型の単層リポソームおよび安定な核酸脂質粒子 (SNALP) の製造に適しています。ただし、この方法は、皮下注射または筋肉内注射によって投与されるワクチンに使用される多層リポソーム (MLV) および多小胞ベシクル (MVV) など、大型のリポソームの作製には適していません。この場合、再水和法が使用されます。

## 脂質の選択において検討すべき重要な観点

脂質の種類、供給元および品質は、不純物プロファイル、粒子の特性、最終製剤の安定性、放出プロファイルなどに直接影響を及ぼします。したがって、最終製剤において再現性のある結果を得るためには、脂質の品質に一貫性がなければなりません。脂質の品質は脂質の合成に使用される原材料の品質に左右されるので、脂質自体の材料特性が良好であることが必要です。

### 脂質の選択: 合成と天然由来の比較

生体組織由来の脂質と比較して、合成脂質を使用することにはいくつかの利点があります。合成脂質が実験室で化学的に合成され、既知の品質をもつ単一の脂質からなるのに対して、生体組織由来の脂質は通常、卵由来またはウシ由来の脂質の混合物です。生体組織由来の脂質では、バッチ間のばらつきリスクに加えて、ウイルスまたはタンパク質の混入リスクもあります。

### 脂質の純度

脂質の純度は、脂質の安定性、製剤中の二層構造、製剤の安定性および薬物の放出プロファイルに影響を及ぼすため、非常に重要です。脂質の純度は、出発物質の品質と、製造および精製方法の変更や修正によって最適化できます。

脂質の純度は、以下の特徴をもつ高品質で一貫性のある原材料が出発点となります。

- 低レベルの副生成物
- 立体化学 (D/L) および異性体の純度 (cis/trans) の定義が明確
- バイオバーデンおよびエンドトキシンが低レベル
- ウシ海綿状脳症 (BSE) / 伝達性海綿状脳症 (TSE) および非遺伝子組換え生物 (GMO) の証明書がある植物由来の原材料
- クラス II および III の有機溶媒を使用 ; 医薬品規制調和国際会議 (ICH) のガイドライン ICH Q3C に基づき、クラス I の溶媒の使用は回避すべき

製造管理及び品質管理に関する基準 (GMP) に基づく最終的なプロセスは、収率および製品品質に関してスケラブルで再現性があることが必要です。製造コストは、製品の濃縮、収率および反応 / ワークアップ時間に左右されます。異性化が起こる反応条件は回避されるべきです。バッチサイズの増加に伴うスケールの経済性を保証するため、スケラビリティを検討初期から考慮する必要があります。製造プロセスでは、化学合成工程の数を削減し、GMP 手順を明確に定義することを目標にするべきです。

精製プロセスの各工程も小さなスケールから大きなスケールまで適用可能なものでなければなりません。可能であれば、晶析または液液抽出法を使用すべきです。同様に、クロマトグラフィーを用いた工程は、複雑かつ高価で、スケラブルではないプロセスなので回避されるべきです。適切な代替手段はシリカゲルを用いたろ過です。

#### 脂質 :

DOPC	1,2- ジオレオイル -sn- グリセロ -3- ホスホコリン
DOPE	1,2- ジオレオイル -sn- グリセロ -3- ホスホエタノールアミン
R/S-DOTAP	
CI	R/ S-1,2- ジオレオイル -3- トリメチルアンモニウム - プロパン (塩化物塩)
GDO	ジオレオイル -rac- グリセロール

#### その他の用語 :

RNA	リボ核酸
siRNA	短鎖干渉 RNA
saRNA	短鎖活性化 RNA
miRNA	マイクロ RNA
mRNA	伝令 RNA
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
DSC	示差走査熱量測定
XRD	X 線回折

## 品質の一貫性

医薬品開発プロセスの全ての工程において、合成脂質の品質が一貫している必要があります。これにより、製剤開発プロセスにおける変動が抑制されるだけでなく、毒性試験の橋渡しも不要になるため、時間の節約およびコスト削減にもつながります。一貫して高い製品品質を提供するライフサイエンスに特化したサプライヤーと協力することが、品質の一貫性を達成するための1つの戦略です。

## 適切な材料特性

材料の溶解度、結晶化度、安定性および流動性などの特性は、製剤のGMP製造プロセスにおいて重要な役割を果たします。脂質は元来ワックス状であるため、溶解速度が低下したり、大量の脂質の取扱いが困難になったりする可能性があります。短時間で完全に溶解させるための脂質の表面特性の最適化は、再現性のあるリポソーム製造プロセスの必要条件です。原材料の表面積を向上するために以下のプロセスが利用可能です。

- 凍結粉碎
- 噴霧乾燥
- 晶析
- 凍結乾燥

これらのプロセスは、溶解度の改善、純度および安定性の向上に役立ち、取扱いのしやすさを改善します。これら全ての要素はより容易な製剤プロセスを可能とし、GMPの要件に関連します。噴霧乾燥および凍結乾燥プロセスでは、非常に表面積が大きく、取扱いしやすい材料が得られます。脂質混合物の均質性は、噴霧乾燥および凍結乾燥によって確保することが可能です。

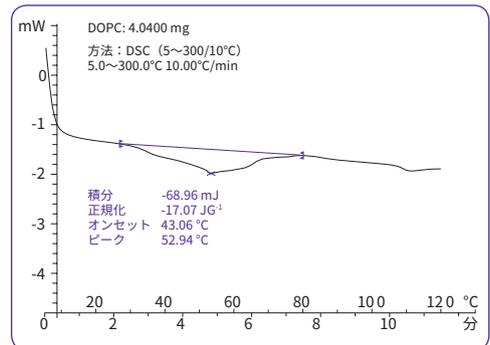
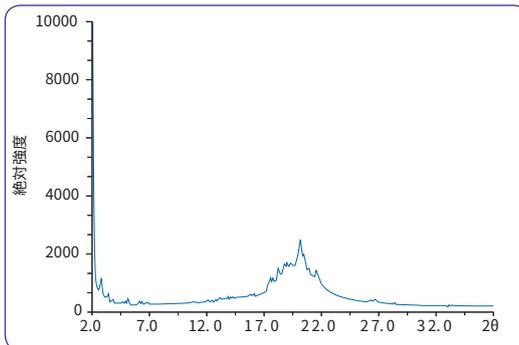
晶析は、表面積を拡大するために最も一般的に使用されている方法の1つです。メルクは、DOPCおよびDOTAP Clなどの特定の結晶性脂質化合物の製造に関する特許を保有しています。通常、DOPCおよびDOTAP Clはアモルファス物質として市販されています。アモルファスは塊状で溶解特性が悪いため、精密な計量が困難になります。

一方、アモルファスのDOPCに対して、結晶状のDOPCおよびDOTAP Clには以下のような複数の利点があります。

- 安定性の向上：25°C、60%RHで7年超の安定性試験により確認
- 溶解速度の増加
- 流動性の高い粉末状で、計量および分取が容易

DOPCは結晶状、DOTAP Clは純粋なエナンチオマー（R体およびS体）とラセミ混合物がメルクから入手可能です。

## アモルファスDOPC



## 結晶DOPC

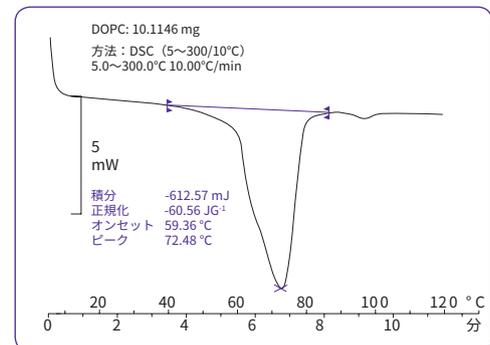
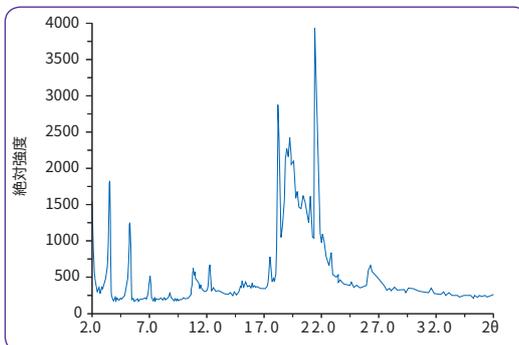


図3. アモルファスおよび結晶状のDOPCの比較: XRD (左)、光学的外観 (中)、DSC (右)

## アモルファスDOPE



## 結晶DOPE



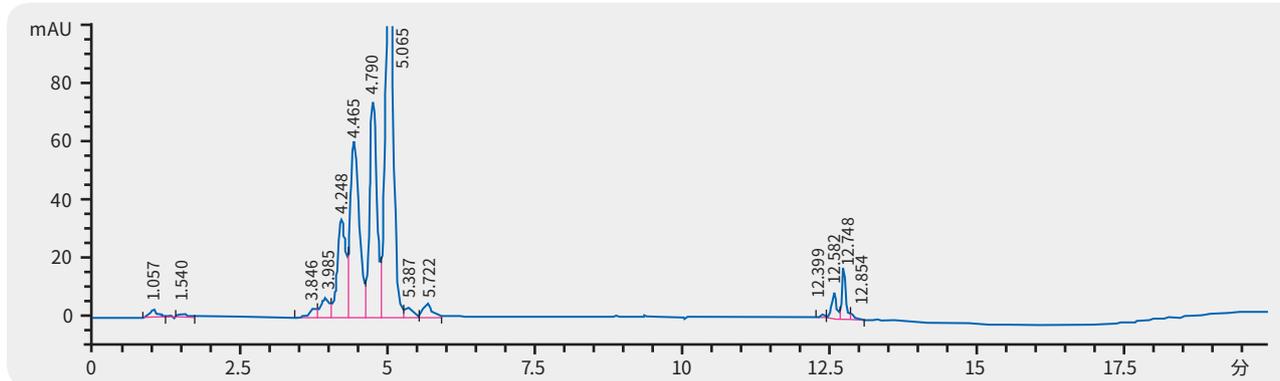
図4. ワックス状のアモルファスDOPEと流動性の高い粉末状DOPEの比較

プロセスの改善が脂質の物理的特性に劇的な変化をもたらす別の例として、DOPEがあります。通常、DOPEはアモルファスの塊状、ゲルまたは泡状で、さらに凍結乾燥後の溶解も限定的です。メルクでは、DOPEの製造プロセスを改善し、最終化合物を流動性の高い粉末状にすることで、短時間で完全な溶解が可能になりました。また、粉末状のDOPEは、従来のワックス状で高い粘性をもつ材料と比較して取扱いが容易です。

## 脂質の純度に関するトラブルシューティング

図5に、市販されているジオレオイル-rac-グリセロール(GDO)のサンプル中に検出された、最終製剤に影響を与える多数の不純物を示しています(図5a)。最終製剤の定義が明確で、かつ制御された性能を得るため、当社では高純度で定義が明確なGDO異性体(1,3-GDOおよび1,2-GDO)の混合物を製造しています。これは、図5bのHPLCによる分析結果で示されているように、1,3-GDOおよび1,2-GDOを高純度で化学的に合成することにより実現しました。この新しい脂質製品は一貫した品質で提供され、再現性のある製剤の結果が得られます。

A



B

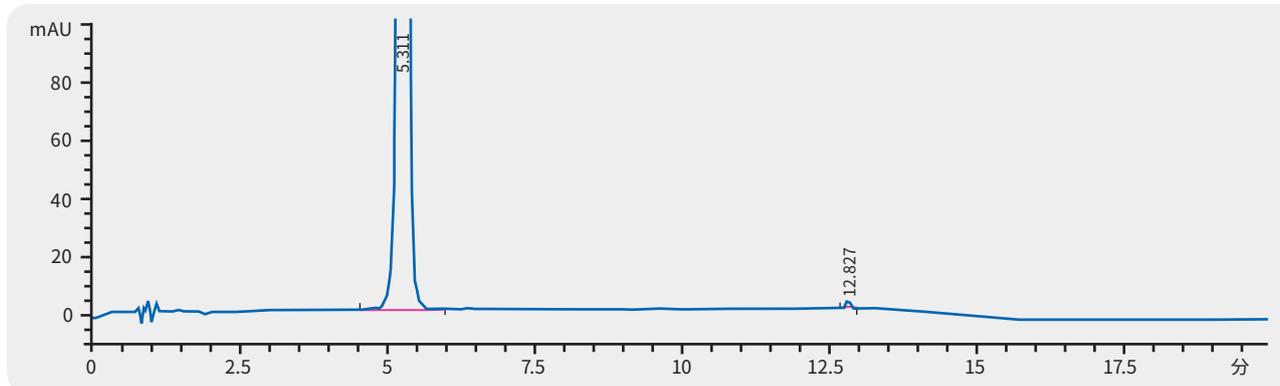


図5. (A) 多数の不純物を含む市販のジオレオイル-rac-グリセロール(GDO)と(B)メルクの高純度1,3-GDOおよび1,2-GDOの比較

## 新しい脂質技術

新しい脂質構造の研究分野における目覚ましい進歩のおかげで、製剤の特性を完全に変えることが可能になっています。例えば、遺伝子治療の分野では、革新的な先端基をもつカチオン性およびイオン化可能な脂質、加水分解性のエステル結合およびジスルフィド架橋を含むリンカー、ならびにリポイドが数世代にわたって開発されています。

脂質を用いたデリバリー技術におけるアンメットニーズの1つは、作用部位への標的化能力です。ペプチドまたはモノクローナル抗体(mAb)は、効率的に表面に提示された場合に潜在的な標的化剤となる可能性があります。ただし、ペプチドと脂質の直接のコンジュゲーションは、構成しているアミノ酸の側鎖の官能基も反応する可能性があり簡単ではありません。この副反応は、精製が困難な望ましくない副生成物をもたらす、プロセス収率が低下してスケールアップではなくGMP製造に適さない費用のかかる最終製品になります。

この問題に対する解決策の1つは、着目したペプチドの脂質化を溶液で行うことです。メルクでは、自動化が可能な固相合成プロセスを利用しています。特許取得済みの脂質化アミノ酸を最初に樹脂へ付着させた後、アミノ酸を1個ずつ付加します。単に樹脂を洗浄するだけで、ワークアップを短時間で完了することができます。この固相合成では低価格の製品が得られ、プロセスはスケールアップでGMP製造に適しています。

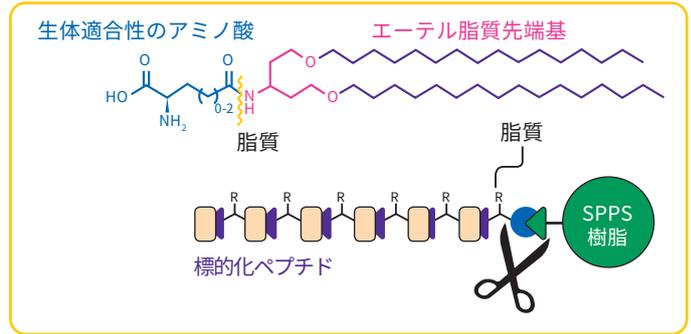


図7. 固相合成による脂質のカスタム化

## 脂質の製品開発

理想的には、図6に概要を示している医薬品の開発ステージに従って製品開発を進めるべきです。新しい脂質の開発の最初のステップは、費用効率の高い合成経路の探索、可能性試験の実施、および実験室スケールの製造実験の実施です。これは、医薬品開発の前臨床段階の初期に行う必要があります。数年間にわたって行われる前臨床段階後期および第1相臨床試験の間は、プロセス最適化に重点を置くべきです。これには、主要な原材料の特定や、脂質特有の必要な全ての分析方法の開発などが含まれます。臨床試験の間に、脂質の化学合成を適切にスケールアップする必要があります。分析方法の導入や工程内管理の確立などが含まれます。また、この段階で安定性試験も継続する必要があります。臨床試験後期では、プロセスの重要パラメータ定義、脂質に関するプロセスバリデーションの計画、事前の評価に基づいた原材料サプライヤーの選定、厳密なリスク分析および中間体の試験を行う必要があります。医薬品開発は長期にわたり費用がかかるプロセスであるため、原材料の選択を誤ると金銭的な悪影響およびプロジェクトの遅延につながります。



図6. 全体的な医薬品の開発プロセスのタイムラインおよび脂質ベースの製剤におけるプロセス開発

## 脂質ベースの製剤における規制の観点

脂質添加剤に関して国際的に調和した規制上の要件が存在しないため、リポソーム製剤について規制上の承認を受けるための明確な道はありません。脂質成分の純度および品質が脂質製剤の品質に影響を及ぼす可能性があることから、化学、製造および管理に関する詳細情報が規制当局によって要求されます。最近のガイドラインの一部では、この議論に関連するリポソーム製剤の多様な規制の考え方が扱われています。

### リポソーム製剤：化学、製造、および管理、ヒト薬物動態およびバイオアベイラビリティ、ならびに表示文書作成

FDA は 2018 年 4 月、リポソームに関するガイドラインをまとめました。このガイダンス文書には、新薬承認申請 (NDA) または簡易化新薬承認申請 (ANDA) において医薬品申請者が FDA へ提出すべき情報が記載されています (FDA, 2018)。本ガイダンスでは、ICH Q11：原薬の開発と製造など、ICH が確立している複数のガイドラインが参照されています。リポソームに関する FDA のガイダンスでは、リポソーム製剤の品質および性能が脂質成分の品質に影響されることに注目しており、原薬と同レベルの詳細な品質情報を提出することが推奨されています。

### 革新的リポソーム製品に関連して開発された静注用リポソーム医薬品のデータ要件に関するリフレクションペーパー

欧州医薬品庁 (EMA) は 2013 年 3 月、革新的リポソーム製品に関連して開発された静脈内注射用リポソーム医薬品のデータ要件に関するリフレクションペーパーの改訂版を発行しました。本リフレクションペーパーでは、医薬品の品質に対する脂質材料の品質の重要性や、脂質の特性評価および仕様の重要性が強調されています (EMA, 2013)。提出時に提供すべき情報のレベルは、添加剤の複雑性に左右されます。

### リポソーム製剤の開発に関するガイドライン

日本の厚生労働省 (MHLW) は 2016 年 3 月、リポソーム製剤の開発に関するガイドラインを発行しました。この厚労省ガイドラインでは、リポソーム成分の品質は医薬品に対する影響が大きいいため、一般的な添加剤以上に評価および管理されるべきであるとされています (MHLW, 2016)。

### ICH ガイドライン

種々の国際的な関係機関により要求される非常に詳細な情報を提供するため、考慮に入れるべき複数のガイドラインが確立されています。例えば、ICH Q11 に加えて、以下の複数の ICH ガイドラインが該当します。

- ICH Q7 (API GMP)：原薬 GMP のガイドライン Q7
- ICH Q1A (R2)：安定性試験ガイドライン (新有効成分含有医薬品を適用対象) 改定版
- ICH Q2 (R1)：分析法バリデーションに関するテキストおよび実施方法
- ICH Q6A：新医薬品の規格および試験方法の設定 (新原薬および新製剤の規格)：新有効成分含有医薬品の申請書の規格および試験方法に関するガイドライン

### IPEC ガイドライン

規制当局以外に、国際医薬品添加剤協会 (IPEC) 連合が設定しているガイドラインも検討する価値があります。IPEC は、医薬品添加剤の最適な使用を促進し、基準の調和を図ることを目標とする国際業界団体で、添加剤のさまざまな観点に関して例えば以下のようなガイドラインを作成しています。

- IPEG-PQG 合同 GMP ガイド (日本語版：医薬品添加剤 GMP 自主基準、通称 IPEG-PQG-GMP)
- IPEC 添加剤 GDP 基準の手引き
- IPEC 添加剤の適格性評価に関する手引き
- IPEC 添加剤の安定性に関する手引き
- IPEC 添加剤の組成に関する手引き
- IPEC-Americas 添加剤の重要な変更に関する手引き
- IPEC-Americas 添加剤のマスターファイルに関する手引き

IPEC 連合は、IPEC-Americas、IPEC China、IPEC Europe、IPEC Japan および IPEC India の 5 つの地域の IPEC から構成されています。IPEC ガイドラインは、添加剤の適切な管理基準を作成するため、世界中で数多くの企業および規制当局に利用されています。

### 規制当局への品質情報の提出

規制当局への添加剤に関する品質情報の提出は、また別の課題となります。アメリカ、カナダ、日本および中国などの一部の国では、ドラッグマスターファイル (DMF、原薬等登録原簿) または添加剤製造業者による関連資料の形式で添加剤の品質情報を提出することができます。ヨーロッパでは、添加剤に関してこのような規制上の手続きが存在しません。添加剤の情報は、最終医薬品製造業者によってその申請書類の一部として提出されなければなりません。

規制環境が厳しいため、医薬品製造業者には、品質保証および文書化の全ての面において臨床開発および商業化の全段階を通じて規制関連の専門知識および助言を提供するサプライヤーと密接に協力することが推奨されます。

## 結論

合成脂質を用いた医薬品開発を成功させるために、GMP に準拠した製造プロセスは品質および収率についてスケラブルで再現性があることが必要です。これは、最終製品の品質の一貫性を得るための必要条件です。使用する脂質の品質は、リポソーム製剤の性能に大きな影響を及ぼします。形状、物理的状態および純度の異なる脂質が、さまざまなサプライヤーから入手可能ですが、アプリケーションに応じて最適な特性をもつ適切な脂質を選択することがきわめて重要です。新規の脂質を扱う場合、GMP 製造へスケールアップ可能な最適の合成ルートおよび精製工程を探索するフィジビリティの研究が鍵となります。

リポソーム製剤に関する規制手続きは複雑で、種々の国際的な関係機関が異なるガイドラインを発行していますが、脂質の品質が非常に重要であるという点では全てのガイドラインが一致していません。

医薬品の開発プロセスの後期に高コストおよび予定外の事態が発生するのを回避するため、製品開発を予め計画し、医薬品開発の全体を通して同一品質の添加剤を使用することが重要です。したがって、一貫性のある高品質の製品を供給し、医薬品開発の全工程と規制環境を理解し、高レベルのカスタマーサポートを提供する適切なサプライヤーと協力することの重要性が強調されます。

メルクは 25 年以上の高品質の脂質の合成に特化した経験を有しており、製造工場は ICH Q7 に準拠した最新の GMP (cGMP) の管理基準およびプロセスに従っています。当社のポートフォリオの詳細情報については、ウェブページをご覧ください。テクニカルサービス (PStechservice\_JP@merckgroup.com) までお問合せください。

## References

Bulbake U, Doppalapudi S, et al. Liposomal Formulations in Clinical Use: An Updated Review. *Pharmaceutics*. 2017;9(2).

Charcosset, C, A. Juban, et al. Preparation of liposomes at large scale using the ethanol injection method: Effect of scale-up and injection devices. *Chemical Engineering Research and Design*. 2015;94:508–515.

Danhier F, Feron O, Pr at V. To exploit the tumor microenvironment: passive and active tumor targeting of nanocarriers for anti-cancer drug delivery. *J Control Release*. 2010;148(2):135–146. doi:10.1016/j.jconrel.2010.08.02.

European Medicines Agency (EMA). Reflection paper on the data requirements for intravenous liposomal products developed with reference to an innovator liposomal product. February 2013. Retrieved from [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator\\_en-0.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-data-requirements-intravenous-liposomal-products-developed-reference-innovator_en-0.pdf).

Food and Drug Administration (FDA) Liposome Drug Products: Chemistry, Manufacturing, and Controls; Human Pharmacokinetics and Bioavailability; and Labeling Documentation. April 2018. Retrieved from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/liposome-drug-products-chemistry-manufacturing-and-controls-human-pharmacokinetics-and>.

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Q6A Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for New Drug Substances and New Drug Products: Chemical Substances. October 6, 1999. Retrieved from [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q6A/Step4/Q6Astep4.pdf).

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q1A(R2): Stability Testing of New Drug Substances and Products, February 6, 2003. Retrieved from [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q1A\\_R2/Step4/Q1A\\_R2\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q1A_R2/Step4/Q1A_R2_Guideline.pdf).

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q2(R1): Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology, November 2005. Retrieved from [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q2\\_R1/Step4/Q2\\_R1\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q2_R1/Step4/Q2_R1_Guideline.pdf).

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH 11 Development and Manufacture of Drug Substances (Chemical Entities and Biotechnological/Biological Entities). May 1, 2012. Retrieved from [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11\\_Step\\_4.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q11/Q11_Step_4.pdf).

International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). ICH Q7 (API GMP): Good Manufacturing Practice Guide for Active Pharmaceutical Ingredients Q7. November 10, 2014. Retrieved from [https://www.ich.org/fileadmin/Public\\_Web\\_Site/ICH\\_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7\\_Guideline.pdf](https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q7/Step4/Q7_Guideline.pdf).

International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC) and Pharmaceutical Quality Group (PQG). The Joint Good Manufacturing Practices Guide for Pharmaceutical Excipients. 2017. Retrieved from <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/20170517-ipec-pqg-gmp-guide-final-1536242212.pdf>.

International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC). The Good Distribution Practices Guide for Pharmaceutical Excipients. 2017. Retrieved from <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/20170515-gdp-guide-2017-final-1553012432.pdf>.

International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC). Qualification of Excipients for Use in Pharmaceuticals. 2008. Retrieved from <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/2008-qualification-of-excipient-for-pharma-use-1536242655.pdf>.

International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC). The IPEC Excipient Stability Program Guide. 2010. Retrieved from <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/100311-ipecstabilityguide-final-1536242622.pdf>.

International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC). The IPEC Excipient Composition Guide. 2009. Retrieved from <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/2009-composition-guide-1536242634.pdf>.

International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC). The IPEC Significant Change Guide for Pharmaceutical Excipients. 2014. Retrieved from <https://www.ipec-europe.org/uploads/publications/ipec-significant-change-final-3rd-revision-1536242302.pdf>.

International Pharmaceutical Excipients Council (IPEC). IPEC-Americas Excipient Master File Guide. 2004. Retrieved from <https://ipecamericas.org/sites/default/files/ExcipientMasterfileGuide.pdf>.

Yingchoncharoen P, Kalinowski D, Richardson D. Lipid-based drug delivery systems in cancer therapy: what is available and what is yet to come. *Pharmaceutical Reviews*. July 1, 2016;68 (3) 701-787.

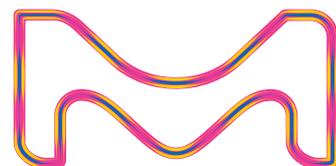
Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW). Guideline for the Development of Liposome Drug Products. March 2016. Retrieved from [https://www.nihs.go.jp/drug/section4/160328\\_MHLW\\_liposome\\_guideline.pdf](https://www.nihs.go.jp/drug/section4/160328_MHLW_liposome_guideline.pdf).

Wagner A, Vorauer-Uhl K. Liposome technology for industrial purposes. *J Drug Deliv*. 2011;2011:591325.

Facebookもチェック 

最新の技術情報やWebinar・イベント情報を配信!

メルク プロセスソリューションズ 



本紙記載の製品構成は諸般の事情により予告なく変更となる場合がありますのでご了承ください。本文中のすべてのブランド名または製品名は特記なき場合、Merck KGaAの登録商標もしくは商標です。本紙記載の内容は2020年8月時点の情報です。Merck, the vibrant M, and SAFC are trademarks of Merck KGaA, Darmstadt, Germany or its affiliates. All other trademarks are the property of their respective owners. Detailed information on trademarks is available via publicly accessible resources. ©2020 Merck KGaA, Darmstadt, Germany. All rights reserved. Original is Lit. No. MK\_WP5582EN

## メルク株式会社

ライフサイエンス プロセスソリューションズ事業本部

〒153-8927 東京都目黒区下目黒 1-8-1 アルコタワー 5F

製品の最新情報はこちら [www.merckmillipore.jp](http://www.merckmillipore.jp)

製品・技術に関するお問合せ: [PStechservice\\_JP@merckgroup.com](mailto:PStechservice_JP@merckgroup.com)

注文に関するお問合せ: [PScommercialservice\\_JP@merckgroup.com](mailto:PScommercialservice_JP@merckgroup.com)

Tel: 03-4531-1143