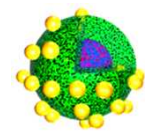


平成25年度革新的医薬品・医療機器・再生医療製品実用化促進事業 「ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法」 研究の進捗状況および成果について

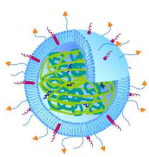


北海道大学

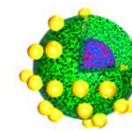
- 物理化学的特性評価**：HPLCを用いたタンパク質搭載ナノ粒子製剤中に含まれるリン脂質及びコレステロール濃度の定量法を確立した。また、リガンド搭載脂質ナノ粒子のリガンドの表面密度および表面水和層の厚みを定量する手法を確立した。さらに、ペプチドリガンドの高次構造変化が標的化能に多大な影響を及ぼす場合があることを見出した。
- 製造法スケールアップ**：10mlスケールでのタンパク質搭載ナノ粒子およびsiRNAナノ粒子の製造法の確立とそれに付随する問題点の抽出を行った。
- 安定性評価**：基礎検討として、タンパク質搭載ナノ粒子の凍結乾燥法の条件検討を開始した。また、遺伝子封入粒子の低温安定性を評価した。
- 体内動態・細胞内動態評価**：DNAワクチン技術に関して、樹状細胞への遺伝子導入時における免疫活性化能について解析を進めた結果、搭載した遺伝子自身が免疫活性化能に極めて重要な因子であり、その機構として、遺伝子の細胞質内への遺伝子送達が必要である事を見出した。
- 薬理的・毒性学的評価**：肝臓へのsiRNA送達における最適なpKa値の同定に成功し、pH応答性ナノ粒子においてpKaという物理化学的性質が薬理効果に大きく影響することを明らかとした。また、インビボにおける免疫活性化の指標として、抗原特異的細胞障害性T細胞の活性化能について実証した。
- 臨床開発に向けた体制の構築**：脂質ナノ粒子の各シーズに関し、北海道臨床開発機構と打合せを行い、連携体制を構築した。また、研究開発を円滑に進めるにあたり、JST研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)において以下の研究課題が採択された。
櫻井遊「細胞内低pH応答性膜融合リポソームによる肝臓標的型核酸医薬への応用」
- リポソーム製剤のCMC文書化**：上記の研究成果を踏まえ、NIHSの加藤くみ子室長、北大医の荒戸照世教授との連携の下で、リポソーム製剤の化学・製造・品質管理に関する文書化開始し、素案を作成した。

東京大学

- 高分子ミセル医薬品**：ADMEや薬効を決定づける重要品質特性の抽出とこれらの特性を評価するための評価系を構築した。
- 高分子ミセルの規格化**：最新の国内外の動向調査結果を踏まえた研究を実施した。
- 安定性**：内核を形成する抗がん剤が結合したポリアミノ酸の二次構造とミセル形成後のコアで形成される三次構造がミセルの安定化や崩壊速度に寄与することを明らかにした。
- リガンドの評価**：ペプチドリガンド密度制御による体内動態の変化を検証し、悪性脳腫瘍等の難治療がんモデルを用いて、リガンド密度制御による優れた有効性と胆汁排泄の促進に基づく抗癌剤の毒性低減効果を確認した。
- siRNAの生体内リアルタイムイメージング**：siRNA内包ミセルにおいても同様に、ペプチドリガンド導入による優れたがん集積性と治療効果、さらに血中の生理学的パラメータの評価による高い安全性を確認した。また投与したsiRNAの血中滞留性を、生体内リアルタイムイメージングシステムを用いて評価する手法を開発した。
- 人材交流の成果**：欧米の基準化推進体制、ガイドライン類発行状況および内容の整理(上記の論文執筆、一覧化、和訳、米国Nanotechnology Characterization Lab.の活動調査等)を行い、PMDAへの情報提供および研究グループで共有した。



「ナノテクノロジーを基盤とした革新的医薬品に関する評価方法」 研究の進捗状況および成果について



がんセンター

- 抗Tissue factor (TF) 抗体:**クローン1849と1859につき、それぞれの可変部H鎖、L鎖の遺伝子配列を決定し、超可変領域CDRについても決定した。両抗体の特性解析の結果、SPRIにおいては双方とも親和性は良好であったが、またTF抗原陽性細胞へのinternalization能力は1849の方が強いことが明らかとなり、1849クローンを今後の臨床開発に用いることとした。
- 抗TF抗体付加エピルピシン内包ミセル:**TF陽性細胞に対するin vitroおよびin vivoでの殺細胞効果、抗腫瘍効果を調べ、抗体を付加していないミセルよりも有意に高い薬理効果を示すことを証明した。今後の抗体付加ミセルの非臨床および臨床開発の具体的スケジュールを責任企業と作成した。
- 治験:**タキソール内包ミセルNK105のPhase 3は順調に患者エントリーが進んでいる。シスプラチン内包ミセルNC-6004は非小細胞性肺癌対象に米国でPhase 1/2の準備をしている。頭頸部腫瘍対象にX線治療併用のphase1/2その後のphase3を台湾で進めるべく準備中である。日本においてはphase 1が進行している。さらに、エピルピシン内包ミセルのPhase 1を開始した。
- S-1との併用プロトコール:**将来日本において胃癌の外来治療をめざすべくS-1との併用につきプロトコールを考案した。

NIHS

- リポソーム製剤等の投与による補体活性化の評価:**免疫学的な生体反応の可能性を予測可能なin vitro試験法を確立するために、主要な要因となっている補体活性化の測定法について最適化し、評価法を確立した。
- 細胞やタンパク質との相互作用を評価:**評価手法に関する研究を開始した。
- 血液適合性試験:**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し、評価法を確立した。
- ミセルの文書化:**物理的・化学的特性、及びin vitro、in vivoにおける製品の特性を評価する手法についての文書化を行った。
- リポソームの文書化:**リポソーム製剤の化学、製造、及び品質管理の考え方について素案を作成した。
- ナノ医薬品の文書化:**抗体など標的リガンドを結合したナノ医薬品や核酸キャリアナノ医薬品の開発に際して考慮すべき点を文書化した。

PMDA

- 櫻木誠**(北大薬・博士研究員/東大薬・特任助教/PMDA・非常勤特任職員):本事業における人材交流の成果として、以下の総説執筆を行った。
櫻木誠、安西智宏、木村廣道、原島秀吉「ナノメディシン規制整備と推進体制をグローバルに俯瞰する」薬剤学 73(5): 312-320 (2013).
- 竹田寛**(PMDA・審査専門員):北大大学院の博士課程(社会人特別コース)に入学し、博士論文の研究テーマ設定(リポソーム医薬品の製法変更時等における安定性評価について)を行い、研究を開始した。