




論文審査の結果の要旨

報告番号	乙薬 第 83 号	氏名	土井 祐輔
審査委員	主 査	小暮 健太郎	
	副 査	石田 寛弘	
	副 査	五川 正憲	

学位論文題目

実用化を企図したリポソーム化Oxaliplatin (I-OHP) 製剤の開発研究 と臨床応用に向けた有用性評価

審査結果の要旨

Oxaliplatin (I-OHP) は多くの利点を有する抗がん剤であるが、神経毒性などQOLの低下につながる課題を有している。本研究では、PEG修飾リポソームを用いた体内動態制御によるI-OHPの抗腫瘍効果の向上と神経毒性を含む毒性全般の軽減を通し、実用化に繋がるリポソーム化I-OHPの開発を目指して検討を進めている。

医薬品として利用するには製剤の安定性の確保が重要である。リポソーム化I-OHPでは、リポソーム膜を構成するリン脂質が保存により経時的に分解するため、安定化剤として2-morpholinoethanesulfonic acid (MES)を選定し製剤中に添加することで、I-OHP・リン脂質双方を安定に保持できる良好な製剤を得た。

次に得られた製剤に対して広範な非臨床評価（動物実験）を行い、マウス担がんモデルでリポソーム化I-OHPは血漿中濃度を高く維持し、EPR効果による効率的な腫瘍への集積性向上を介して抗腫瘍効果が顕著に増強することを示した。さらに、反復投与毒性試験で全般的な安全性を確認するとともに、外観所見や血液・血液生化学的項目においても毒性が軽減されることを確認した。さらに、I-OHPに特徴的な毒性である末梢神経毒性について評価したところ、ラットモデルで冷感刺激、機械刺激の両方でその軽減が示された。したがって、本研究で開発したリポソーム化I-OHPが効果・毒性のバランスに優れ、I-OHPの最大の課題である神経障害の軽減も実現しうる有用な製剤であることが示唆された。

本研究では、実用化を企図した良好な安定性を有するリポソーム化I-OHP製剤の開発に成功し、得られた製剤がI-OHPの持つ課題を克服し得ることを幅広い非臨床評価から明らかにした。したがって、本研究は、PEG修飾リポソームを用いた抗がん剤医薬品開発において留意すべき重要な知見を提供しており、博士論文として妥当であると認めた。