

## 論文の要約

報告番号	甲 乙	第 号	氏名	土井 祐輔
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			
<p><b>【研究の背景・目的】</b> 罹患数・死亡数ともに上位を占める大腸癌では、FOLFOXが一次治療のベースであり、キードラッグとして Oxaliplatin (I-OHP) が用いられている。I-OHPは多くの利点を有する薬剤ではあるが、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、多くの実績が積み重ねられたステルス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て、実用化に根差したリポソーム化I-OHPの開発を目指した。</p> <p><b>【研究内容の概略】</b> まず、医薬品として不可欠な要素である製剤の安定性の確保を目指した。安定化剤を含まないリポソーム化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し、リポソーム化I-OHPの血中滞留性が低下することを明らかにした。この点の改善に向け、種々のスクリーニング評価から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が得られた。この製剤は1年以上に渡って冷蔵保存することが可能であり、極めて実用化に適した特性を有していた。 次いで、得られた製剤に対して広範な非臨床評価を行い、その有用性を検証した。マウス担癌モデルにおいて遊離型のI-OHPと比較して、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達成した。また、これらの体内動態特性の改変に伴い、明確な毒性の増加無く、抗腫瘍効果を顕著に増強することが明らかとなった。さらに、リポソーム製剤の非臨床評価として必要となる反復投与毒性試験で全般的な安全性を確認し、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た。加えて、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、ラットモデルにおける冷感刺激、機械刺激の両方で軽減が示唆された。また、リポソーム製剤で頻発するinfusion reactionの発現についてCARPAモデルで評価した結果、リポソーム化I-OHPは治療用量域の点滴投与・速度においても投与に伴う明確なアレルギー反応は確認されなかった。したがって、我々の開発したリポソーム化I-OHPは、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期待される有用な薬剤と考えられた。 最後に、開発したリポソーム化I-OHPを用いた併用レジメン開発を目的に、既存の抗癌剤であるS-1を用いて臨床現場に即した検討を実施した。S-1のmetronomic chemotherapyとリポソーム化I-OHPを併用することで、相乗的な抗腫瘍効果を得ることができた。この背景にある機構として、S-1投与による持続的な癌細胞への殺細胞作用に基づく腫瘍内微小環境の変化を明らかにし、S-1併用がPEG修飾リポソームの腫瘍移行性と分布様式の改善に寄与することを見出した。</p> <p><b>【まとめ】</b> 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。また、癌化学療法の実際に即したS-1とリポソーム化I-OHPの併用療法を開発し、その有用性を示すことができた。本研究で開発したリポソーム化I-OHP及びS-1との併用療法が、既存のI-OHPを用いた治療レジメンに代わる選択肢となって癌患者に貢献することを期待している。</p>				