




論文審査結果の要旨

報告番号	甲 創 第 70 号	氏 名	中村 和也
審査委員	主 査	小暮健太郎	
	副 査	石田 寛弘	
	副 査	立川 正憲	

学位論文題目

脂質ナノ粒子製剤の特性に影響を及ぼすプロセスパラメータに関する研究

審査結果の要旨

近年、核酸医薬の実用化のために脂質ナノ粒子（LNP）技術の応用研究が進められている。LNP 製剤の有効性・安全性に影響を与える要因として粒子特性があるが、粒子特性に影響を及ぼすLNP 調製工程や製剤処方との関連を体系的に評価した報告は少ない。そこで、LNP 調製時のプロセスパラメータに焦点を当て、これらが核酸・遺伝子を搭載した LNP 製剤の特性に及ぼす影響について検討した。

siRNA・LNP および pDNA・LNP 調製時の水相側のパラメータとして緩衝剤の種類、塩濃度、pH が、水相と有機相の混合パラメータとしては混合比率及び混合速度が製剤の粒子径及び *in vitro* 活性に影響を及ぼすことを明らかにした。粒子径と *in vitro* 活性に強い相関が認められ、siRNA・LNP および pDNA・LNP の薬効発現において粒子径を制御することが重要である事が示された。一方で mRNA・LNP に関しては、活性に影響を及ぼす各種パラメータが siRNA 及び pDNA とは異なることが示された。これらの結果から、内封物毎に製造プロセスパラメータを最適化する必要がある事が示唆された。次いで、siRNA・LNP 製剤の保存時及び凍結融解時の安定性への賦形剤（緩衝剤、等張化剤）が及ぼす影響について検討し、保存時には賦形剤の影響は見られなかったが、凍結融解時には賦形剤としてグリセリンやスクロースを添加することで粒子径増大を抑制でき活性を維持できることを示した。

以上、本論文は、核酸・遺伝子を搭載した LNP 製剤の特性に影響を及ぼすプロセスパラメータについて検討し、粒子径に影響を及ぼすパラメータを特定するとともに、凍結融解時の安定性を考慮する上で賦形剤の選択が重要であることを示しており、LNP を用いた製剤の開発に向けた基礎資料となりうることから、学位論文として問題ないと判断した。