




論文審査の結果の要旨

報告番号	乙薬 第 82 号	氏名	鈴木 卓也
審査委員	主 査	小暮健太郎	
	副 査	石口 寛弘	
	副 査	立川 正憲	

学位論文題目

PEG修飾ナノ粒子製剤に対する免疫応答と動物種差に関する研究

審査結果の要旨

ポリエチレングリコール (PEG) 修飾は、ナノ粒子製剤の生体安定性を向上させる最も標準的な方法である。一方で、これまで免疫原性が低いと考えられていたPEGに対する抗体 (抗PEG抗体) が産生され、繰り返し投与時にPEG修飾ナノ粒子が血中から速やかに除去される (Accelerated Blood Clearance phenomenon: ABC現象) が引き起こされることが明らかとなってきている。医薬品の開発過程では複数の動物種を用いて薬効・安全性の評価が行われるが、ABC現象のような免疫反応が動物種によって異なる可能性があり、医薬品開発時には特に注意が必要であるが、ABC現象の動物種差は系統的に評価されていない。また、実用化されているPEG修飾脂質ナノ粒子製剤 (LNP) でのABC現象に関する研究もほとんど行われていない。本研究では、PEG修飾リポソームを用いABC現象における動物種差の評価を行うとともに、LNPのABC現象の誘導能とその抑制方法について検討している。

PEG修飾リポソーム製剤Doxil[®] を種々の動物 (マウス、ラット、イヌ、サル、ミニブタ) に繰り返し投与した際のドキソルビシン(DXR)の血中濃度と抗PEG抗体の誘導を評価したところ、高投与量(20 mg/m² (6.7 phospholipids μmol/kg))では全ての動物種でABC現象が誘導されなかった。一方、投与量を段階的に下げるとABC現象が生じ、その程度はイヌ≒ミニブタ≫サル>マウス≒ラットの順であることを示した。さらに、LNPに関してABC現象の誘導とその抑制方法を模索し、製剤の安定性向上のための必要最低限のPEG修飾を施したLNPでもABC現象が生じることを示した。その一方で、原因となるPEGが生体内で速やかに脱離するよう工夫することで、抗PEG IgM産生を制御可能であることを示した。

以上の通り、本研究は、PEG修飾ナノ粒子製剤を用いた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。