

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: siRNA 搭載多機能性ナノ構造体の GMP 製造を視野にいた大量調製法の確立
プロジェクトリーダー	: 株式会社 バイオメッドコア
所属機関	: 株式会社 バイオメッドコア
研究責任者	: 原島 秀吉(北海道大学)

1. 研究開発の目的

本件研究開発は、核酸用 DDS 製剤 R8/GALA-D-MEND (R8/GALA modified dilamellar multifunctional envelope-type nano device) の GMP 基準を視野に入れた大量調製法を確立することにより、当該技術シーズの実用化の可能性を見出し、核酸医薬品の展開を目指す。

従来の MEND 製剤は単純水和法で調製していた為、大量調製は不可能であった。しかしながら、本シーズ候補である R8/GALA-D-MEND は、小さな 1 枚膜リポソーム (SUV: small unilamellar vesicle) とコア粒子を混合することにより調製可能である。そこで、バイオメッドコア社が持つマイクロインラインアセンブラー技術を利用し、リポソームの大量調製や流路によるコア粒子の混合造粒を密閉系で可能にし、GMP レベルの製剤の大量製造法を確立する。

2. 研究開発の概要

①成果

LibMec 法及びマイクロインライン技術を用いて siRNA 換算で 10 mg 以上の R8/GALA-D-MEND 製剤の調製を可能とする SUV 量及び siRNA コア粒子量の GMP 対応できる大量調製法の確立と機能評価を行った。その結果、バッチ調製では成し得ない非常に微細な SUV の調製を実現し、siRNA コア粒子に関してもインライン混合デバイスを導入することで極めて微細なコア粒子の調製に成功した。またこれらの SUV と siRNA コア粒子を用いて大量調製した R8/GALA-D-MEND はラボスケール製剤と同程度の物性を示し、R8/GALA-D-MEND を培養細胞系及び骨髄細胞から誘導した樹状細胞へトランスフェクションした結果、ラボスケールで調製した製剤と同等のノックダウン活性を示した。In vivo における抗腫瘍効果を指標にした生物活性評価は現在進行中であるが、物性及び細胞系での活性が同等であったことから、R8/GALA-D-MEND の大量調製法の確立に成功したと考えられる。

確立した製剤化法は、新規の技術として「マイクロインラインを用いた製剤の製造法」の権利化を図るなど、期待以上の成果を得た。

②今後の展開

今回実施して成果を得た R8 製剤化の次のステージとして、ナノ構造体製剤 SOCS1 siRNA R8/GALA-D-MEND を開発候補製剤として、その最適化と、規格試験系の立ち上げ、非臨床試験用製剤の製造、それを用いた予備安定性試験、予備安全性試験を実施し、日本発の核酸医薬実用化を目指した。可能ならば、JST A-STEP の助成金を獲得しながら、当該製剤の安定性試験、GLP 安全性試験も含めた非臨床試験を順次実施し、医師主導型臨床研究(治験)を実施、その後の臨床試験に入っていくことを予定した。

3. 総合所見

LibMec 法及びマイクロインライン技術を用いて、siRNA 換算で 10 mg 以上含有する R8/GALA-D-MEND 製剤の大量製造技術を確立し、本研究の主要目標は達成した。しかし、計画で実施項目として挙げながら確認できなかった R8/GALA-D-MEND 製剤の *in vivo* の抗腫瘍活性については最終的な確認が必要である。また、LibMec 法及びマイクロインライン技術は密閉系の製造技術であり、注射剤の無菌製造に有効な製造技術であることが示されたが、GMP 対応の製造法としては、スケールアップや注射剤としての品質保証等に関して設備面や技術面でさらなる検討が必要と思われる。今後、本課題の早期実用化のために、製造法の検討と同時に、siRNA の標的を早期に特定し、それを含有した製剤の *in vivo* による有効性や安全性のデータを確認することが必要と思われる。