

「深部治療に対応した次世代DDS型 治療システムの研究開発」(事後評価)

(2007年度～2009年度 3年間)

プロジェクトの概要(公開)

平成22年9月21日(火)

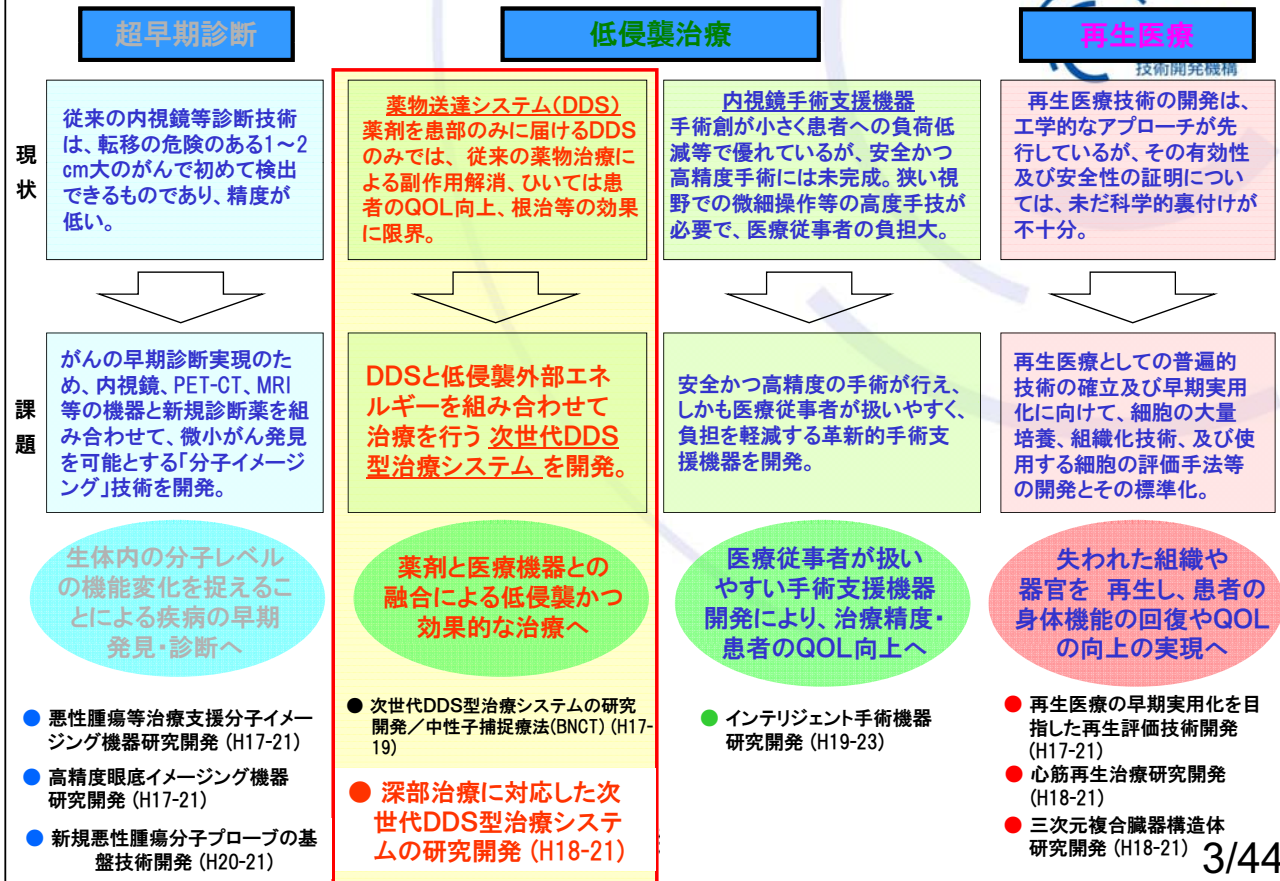
バイオテクノロジー・医療技術部

「深部治療に対応した次世代DDS型 治療システムの研究開発」 プロジェクト事業の位置付け・必要性

1. 事業の位置付け・必要性について (1)NEDOの事業としての妥当性

公開

NEDOにおける医療機器開発 (重点分野)



1. 事業の位置付け・必要性について (1)NEDOの事業としての妥当性

公開

健康安心イノベーションプログラムにおける位置づけ



	FY2004 (H16)	FY2005 (H17)	FY2006 (H18)	FY2007 (H19)	FY2008 (H20)	FY2009 (H21)
分子イメージング機器研究開発		悪性腫瘍等治療支援分子イメージング機器研究開発プロジェクト				
		生活習慣病早期診断眼底イメージング機器研究開発プロジェクト				
次世代DDS型悪性腫瘍治療システムの研究開発		次世代DDS型悪性腫瘍治療システム研究開発事業／中性子捕捉療法(BNCT)				
	深部治療に対応した次世代DDS型治療システム(F/S)			深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発事業		
再生医療評価研究開発			再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発			
	再生医療の早期実用化を目指した再生評価技術開発(F/S)		心筋再生治療研究開発			
			三次元複合臓器構造体研究開発			
	ナノ医療デバイス開発プロジェクト					
	(H14~)生体親和性インプラント材料のテクノロジーアセスメント技術					
	(H13~)国民の健康寿命延伸に資する医療機器などの実用化開発補助事業					



【社会的背景】

- 少子高齢化が進む中、中高年層における“がん”による死亡率増加は、社会的な問題である。
- 患者負担が少なく、かつ、QOLの高い治療が望まれている。

＜健康安心(イノベーション)プログラム＞

- 健康で安心して暮らせる社会の実現・健康寿命の延伸
 - がん患者の生存率やQOLの向上、医療費抑制のための対策として、がんのより早期な診断、発見および**低侵襲治療**が必要。
- 我が国バイオ産業や医療機器・福祉機器の国際競争力の強化
 - **コスト・スペース的に負担の少ない治療用の医療機器開発**が必要。



深部治療に対応した次世代DDS型 治療システムの研究開発

治療法の長所・短所

DDS→薬剤を患部に効果的・集中的に送る治療技術
しかしながら完全に病巣を破壊できない。

光・超音波→破壊力はあるが、病巣のみの破壊精度に問題
事業の目的

両者を併用しピンポイント治療によるがんの根治を目指す。

NEDOが関与する意義

臨床(医学)、DDS(理学・薬学)、臨床機器技術(物理学・工学)など、**異分野の有機的連携による革新的な研究開発**が必要

国家的研究開発体制支援が不可欠



実施の効果(費用対効果)

革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム

- ・多発型、T1(筋層への浸潤)の膀胱がん患者年間4千人と再発膀胱がん患者年間3-4千人が対象となり、年間6-7千人に対する適応が見込まれる。
- ・管腔臓器がんに対して検知困難な微小がんを根治できる唯一の治療法として、現在の経内視鏡的切除術(EMR)に組み合わせて広く普及することが期待される。
- ・がん患者の入院期間の短縮や早期の社会復帰が期待でき、その経済効果は計り知れない。
- ・近年、高性能で小型のレーザーも開発されており、その取り扱いも容易であることから、広く普及し、地域医療にも大きく貢献することが期待される。

相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム

- ・超音波の収束性のみでなく増感剤との相乗的な選択性を用いることにより外部エネルギー単体よりも部位選択性に優れ、さらに、従来法の泣き所であった超音波の効果がどの部位に適用されるかが治療前にわかる安全性に優れた治療法
- ・適用部位は、表在部(乳房、甲状腺等)および深部(肝臓、腎臓、脾臓)であり、潜在適用患者数は100万人以上(生涯罹患率より算出)
- ・低侵襲的な治療法であることにより、日帰り手術を可能に
- ・従来の治療法としての陽子線治療や中性子線捕捉療法に対し、大きな施設を要しないことから病院への設置費用が最大1/100程度に圧縮できる可能性がある。



「深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発」プロジェクト

期間

平成19年度～平成21年度(3年間)

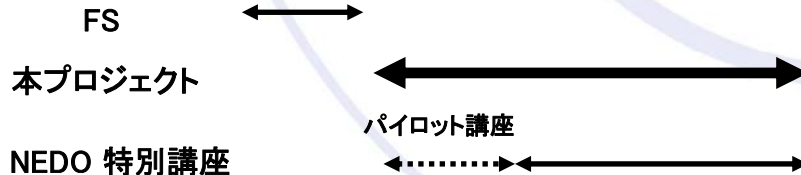
	'19	'20	'21	合計
1) 革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム(東大グループ)	131	177	172	480
2) 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム(日立グループ)(帝京大学)	140	152	176	468
合計	271	329	348	948

(単位:百万円)



「深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発」 研究開発スケジュール

平成18年 平成19年 平成20年 平成21年



- 『生体内動態解析・制御』講座
PL 京都大学 橋田 充 教授
- 『刺激応答システム設計』講座
SPL 東京女子医科大 岡野 光夫 教授

産学連携
周辺研究の実施 人材育成 人的交流



「深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発」 研究開発テーマ

プロジェクト内容の選定(FS)

・提案された4つのコンセプトから本プロジェクト内容に焦点を絞る

- 革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム
(膀胱治療をターゲットとする)
 - 1)-1. 光増感剤を内包した腫瘍特異的DDS製剤の開発
(東京大学・ナノキャリア)
 - 1)-2. 患部に対する効果的な光照射を可能にする照射システムの開発
(防衛医科大・ファイバーテック)
 - 1)-3. 難治性がんに対する光線力学療法システムの開発
(東京大学・ナノキャリア・防衛医科大)
- 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム
(肝臓治療をターゲットとする)

「深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの 研究開発」研究開発テーマ



2) 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム

(1) 造影・増感作用を有するマイクロバブルの液体前駆体(相変化ナノ液滴)の開発

2)-1-1 相変化能を有するパーフルオロカーボン(PFC)液滴 (日立製作所)

(2) 上記液体前駆体の活性化用超音波照射方法及び診断用プローブの開発

2)-2-1 相変化用超音波シーケンス (東北大学)

2)-2-2 相変化用超音波および照射システム (東北大学)

2)-2-3 相変化用超音波および照射システムの中・大動物による効果検証 (日立製作所・東京農工大)

2)-2-4 相変化用超音波および照射システムの小動物による安全性検証 (慈恵大学)

(3) 相変化ナノ液滴と診断用プローブを組み合わせて用いる治療用照射装置の開発

2)-3-1 治療用超音波照射シーケンス (日立製作所)

2)-3-2 治療用超音波照射装置 (東北大学)

2)-3-3 中・大動物による治療効果検証 (日立製作所・東京農工大)

2)-3-4 治療用超音波および照射システムの小動物による安全性検証 (慈恵大学)

(4) 多機能化相変化ナノ液滴(長時間滞留、複メカニズムによる治療)の開発

2)-4-1 ゼラチン誘導体系キャリアを用いる相変化ナノ液滴体内動態制御 (京都大学)

2)-4-2 液晶性高分子キャリアを用いる相変化ナノ液滴体内動態制御 (京都大学)

2)-4-3 多機能化相変化ナノ液滴(長時間滞留、複メカニズムによる治療)の開発

(京都大学・神奈川技術アカデミー・帝京大学)

国内外の動向 PDT



PDTは、表在性がんに対する低侵襲的治療法として実用化されており、近年、光過敏症などの副作用を低減することを目的としたDDS製剤の開発も行われている。一方、DDSと光照射システムの融合により、現在の技術では検知できない微小がんに対するPDTシステムの構築を目指す研究開発は、本事業が世界で初めてであり、高い新規性と優位性を有している。

超音波治療

超音波単独でのがん治療装置が日本以外(欧米および中国)で実用化されている。本事業における薬剤と超音波との併用は、超音波単独での欠点を克服することを目指した次世代型。薬剤併用による適用部位の制限はないため、技術的優位性は高い。本事業手法は、米シカゴ大、ボストン大、ワシントン大が追従開始。

「深部治療に対応した次世代DDS型 治療システムの研究開発」 プロジェクト 研究開発マネジメント

2. 研究開発マネジメントについて (1)研究開発目標の妥当性

研究開発項目(個別テーマ)	研究開発目標	根拠
革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム(東大グループ)	光増感剤内包高分子ミセルを用いて表在性膀胱がんのPDTを行う。多発性の膀胱がんに対して有効なPDTを実現するためには、膀胱内に均質な光照射を行う必要があり、この目的において、膀胱内腔への均質な光を照射できる(照射むらのない)光学ファイバーの開発を行う。	低侵襲治療が可能で、コストおよびスペース的に負担の少ない治療用の医療機器開発を行う
相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム(日立グループ)(帝京大学)	優れた特性を有するマイクロバブルの液体前駆体である相変化ナノ液滴、ナノ液滴の診断・治療効果発現用の超音波照射装置、および液滴の体内動態制御用高分子キャリアを用いる次世代(DDS)の開発を行う。	深部に適用可能な超音波治療装置の現状の問題を解決し、より安全で選択性に優れた次世代型へと発展させる。本事業により、低侵襲治療が可能で、低コストかつ省スペースで患者にも医療機関にも負担の少ない治療機器を開発

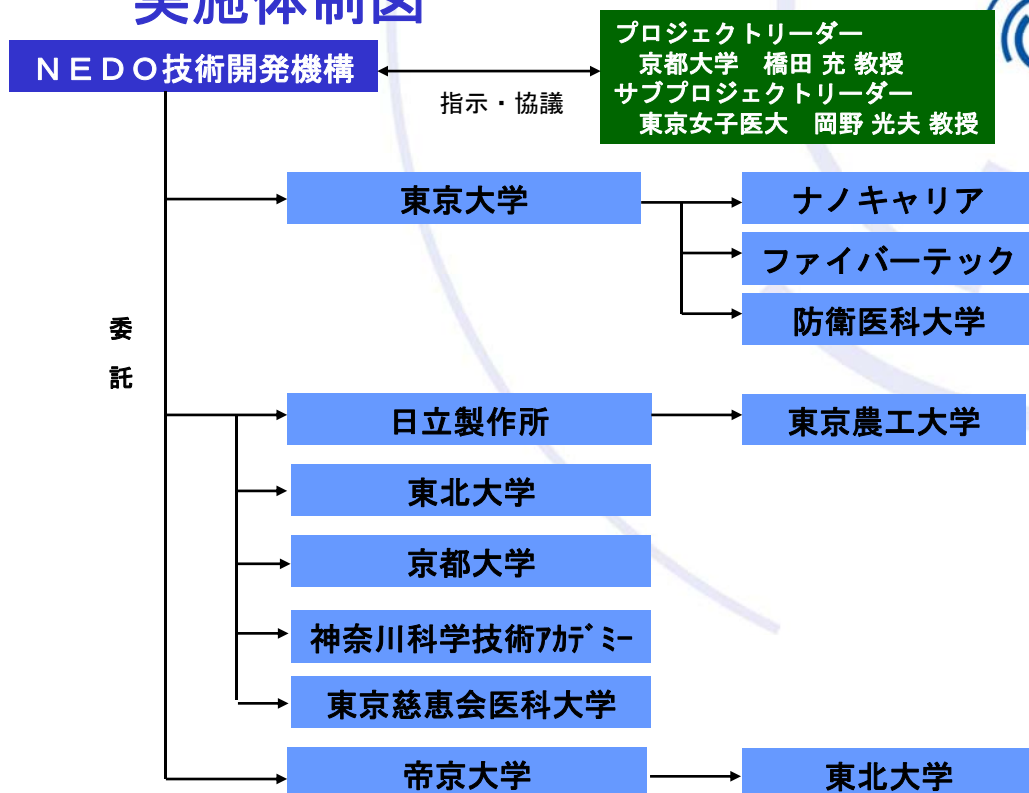
2. 研究開発マネジメントについて (2)研究開発計画の妥当性

研究開発のスケジュール

	19年	20年	21年	最終目標値
革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム(東大グループ) DDS製剤の開発 照射システムの開発 光線力学療法システムの開発		小動物用システム	中動物用システム	・従来のPDTと比較し10倍の効果を上げる ・150mW/cm ² 以上の照射強度と照射組織面での温度上昇を30度以内に抑える
相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム(日立グループ) 造影・増感作用を有するマイクロバブルの液体前駆体(相変化ナノ液滴)の開発 上記液体前駆体の活性化用超音波照射方法及び診断用プローブの開発 相変化ナノ液滴と診断用プローブを組み合わせ用いる治療用照射装置の開発 多機能化相変化ナノ液滴(長時間滞留、複メカニズムによる治療)の開発		検証 照射装置試作 実験系確立	可変照射装置 中・大動物検証 安全性検証	・収束超音波の焦点を10cm変化することが出来るトランジェューサを用いたシステムを完成する。 ・安全性に関する評価

2. 研究開発マネジメントについて(3)研究開発実施の事業体制の妥当性

実施体制図



情勢変化への対応

事業実施状況の確認

- ・定期的に外部有識者を交えた開発委員会の開催
- ・実務者会議も随時開催
- ・自主中間評価(NEDO外の有識者による評価)を行いフィードバック
- ・PLとNEDOで各実施者を回り進捗状況を確認
20年度:DDS中心 21年度:ハードウェア中心

情報発信

- ・論文・学会などでの発表
- ・展示会などへの参加
- ・NEDO特別講座にて実施者が講義
- ・2010年プロジェクト終了後もPLの講演

自主中間評価結果の反映

「概ね現行通り実施して良い」との評価。下記は、主な指摘事項に対する対応。

	指摘	対応
	超音波システムに用いられる相変化ナノ液滴は臨床応用の見通しも明るく今後の技術開発が大いに期待できる	
	PDTシステムについては光増感剤を内包したDPc内包ミセルを新たに設計・試作するなど意欲的に研究が進められている。	
1	免疫療法の研究内容が膨大すぎ本プロジェクトの枠内に沿わない	免疫療法に関する研究を中断
2	ハードウェアの研究内容に関する進捗がいまひとつはっきりとしない	ハードウェアの開発に注力・PLとのサイトビジットを行う 開発委員に超音波のスペシャリストを追加

「深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発」(事後評価)

(2007年度～2009年度 3年間)

プロジェクトの概要(公開)

3. 研究開発成果について

4. 実用化、事業化の見通しについて

平成22年9月21日(火)

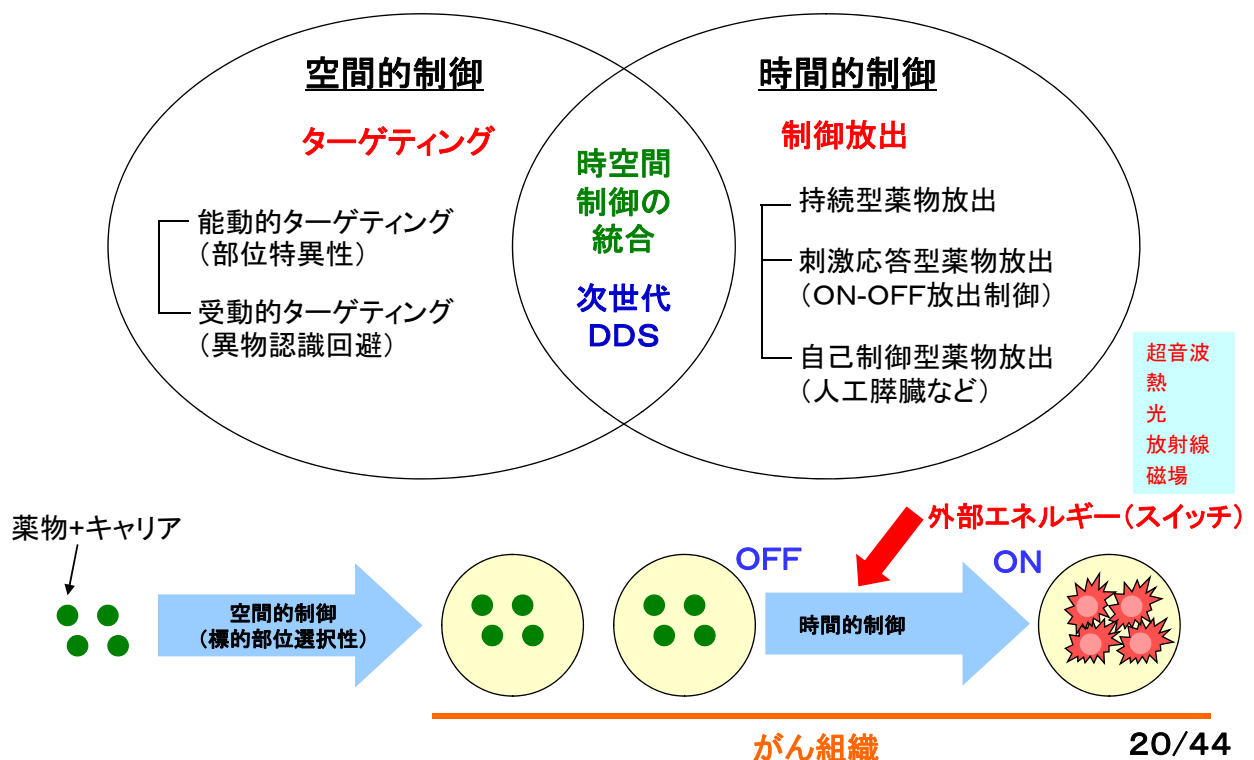
バイオテクノロジー・医療技術部

プロジェクトリーダー 橋田充

京都大学 大学院薬学研究科・物質-細胞統合システム拠点

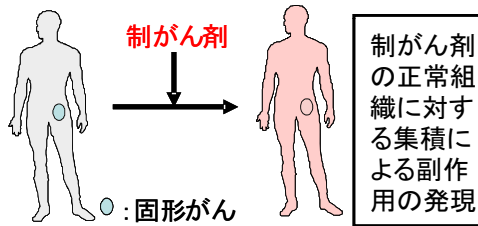
独立行政法人 新エネルギー・産業技術総合開発機構

3. 研究開発成果について プロジェクト全体の基本コンセプト

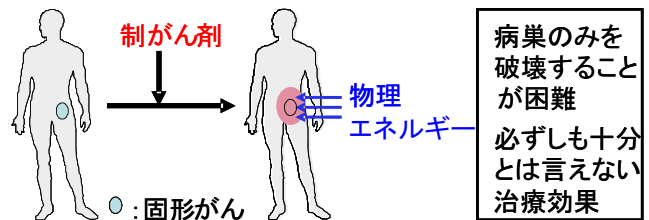
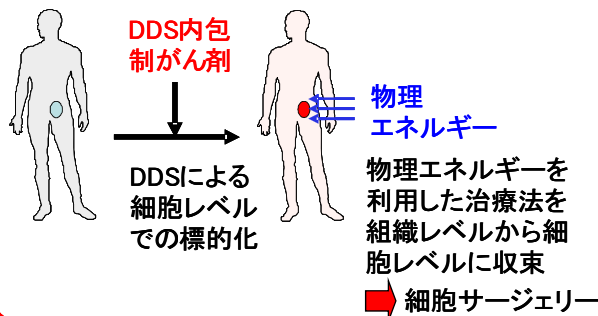


【ピンポイント治療＝空間及び時間的デリバリーの制御】

従来のがん化学療法



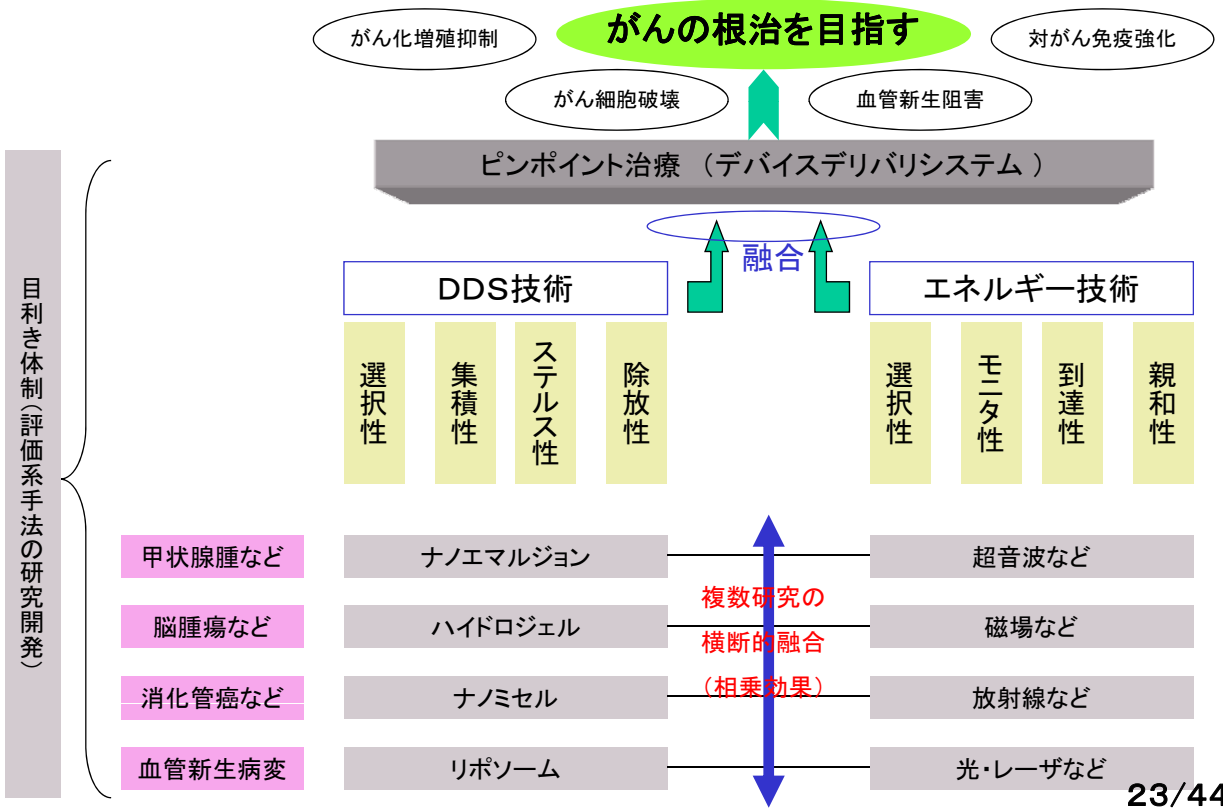
従来の物理エネルギー（放射線など）を用いた治療

ピンポイントがん化学療法
(DDS と物理エネルギーの併用)

従来までのDDS治療と比較して

- より優れた標的選択性(細胞レベル)
 - 薬剤と物理エネルギーの相乗効果
 - 薬効の空間的フォーカシング
 - 薬効の時間的スイッチングが可能となる
- ↓
- 深部がんの非侵襲的治療
 - がん組織に対する選択性に優れた治療
 - 診断・治療のシングルプラットフォーム化
 - 核酸・タンパク質のがん細胞へのデリバリーにおいて革新的技術の創出が期待される

- (1) 超音波を用いるイメージングベースドドラッグデリバリーに関する研究開発
- (2) 電磁波エネルギーを利用したナノ診断・治療システムの創製の研究開発
- (3) 深部治療に対応したナノ磁性体粒子を応用した次世代DDS型治療システムの研究開発
- (4) インテリジェント型磁性ナノ粒子からなる次世代DDSによる深部治療の病巣診断と誘導加熱装置による温熱療法の研究開発と臨床応用
- (5) 深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの評価手法の研究開発



(1) 革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム

- ① 光増感剤を内包した腫瘍特異的DDS製剤の開発
- ② 患部に対する効果的な光照射を可能にする照射システムの開発
- ③ 難治性がんに対する光線力学療法の開発と化学療法及び免疫療法を融合した治療システムの開発

(2) 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム

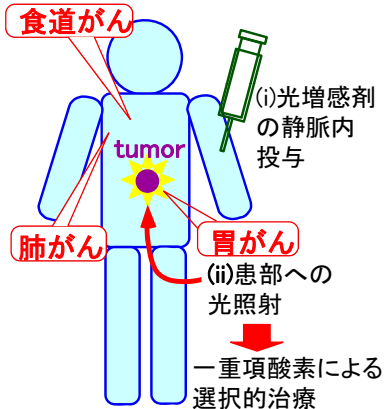
- ① 造影・増感作用を有するマイクロバブルの液体前駆体 (相変化ナノ液滴) の開発
- ② 上記液体前駆体の活性化用超音波照射方法及び診断用プローブの開発
- ③ 相変化ナノ液滴と診断用プローブを組み合わせる治療用照射装置の開発
- ④ 多機能化相変化ナノ液滴 (長時間滞留、複メカニズムによる治療) の開発

3. 研究開発成果について

(1) 革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム

1) 光増感剤を内包した腫瘍特異的DDS製剤の開発

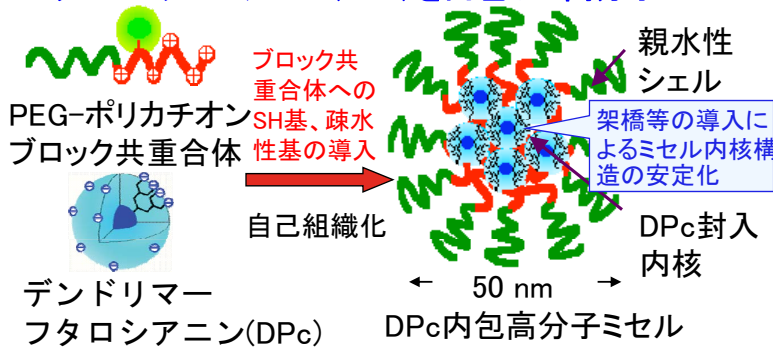
事業原簿 I-3



光線力学治療(PDT)

- 対象疾患: 肺癌(早期と進行) 食道癌 早期胃癌 子宮頸癌
- 代替技術: 外科的切除 内視鏡的粘膜切除(EMR)
- 臨床状況:
フォトフリン、レザフィリンが厚労省より認可
早期癌の80%に完全寛解
多発癌を発見する機会が多い現在において、初回治療で臓器機能を温存できる
- 臨床課題:
光過敏症等の副作用の軽減
適応症例の拡大(カテーテルの届くあらゆる癌に対する適用)

デンドリマーフタロシアニン(DPc)を内包した高分子ミセルの開発

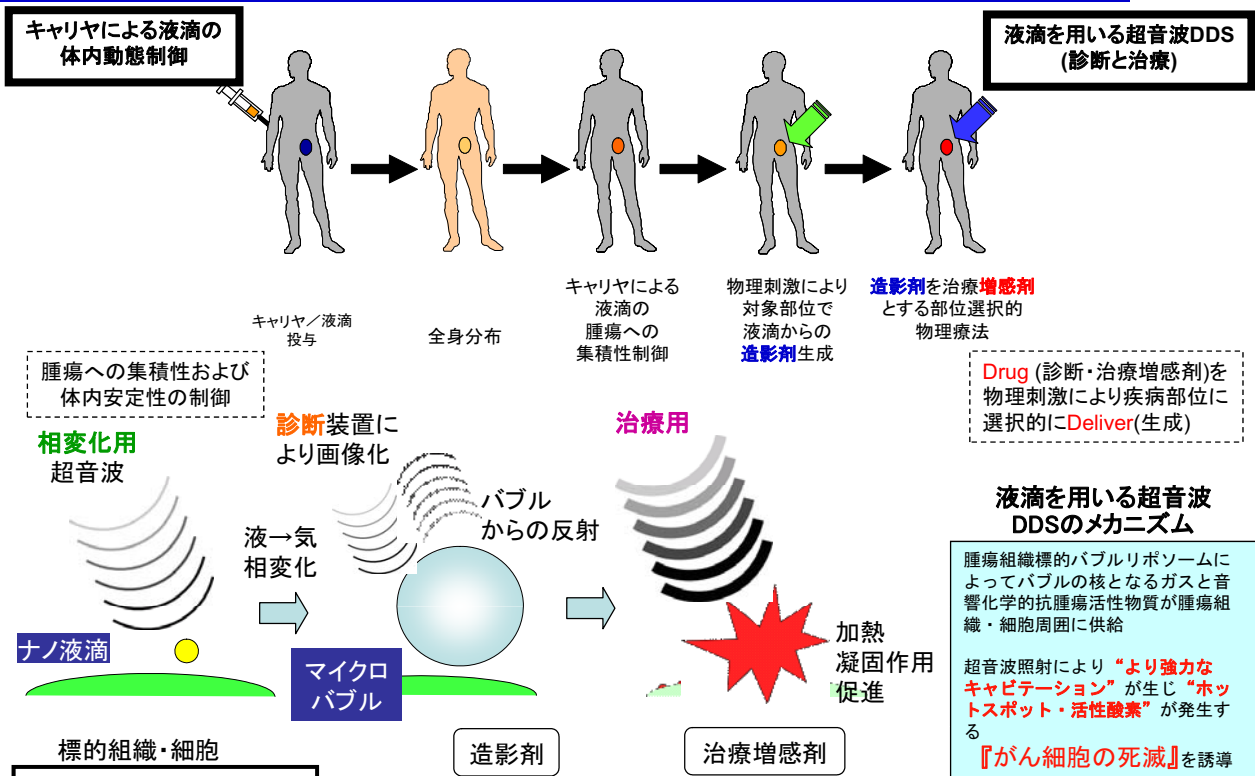


特徴
東京大学が開発した高分子ミセルは世界規模の臨床治験が実施されており(3種類が第2相)、実用化が期待されている。

目的
DPc内包ミセルの光毒性の向上
DPc内包ミセルの血中滞留性および腫瘍集積性の向上 25/44

3. 研究開発成果について

(2) 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム



事業原簿 I-5

評価軸	主な手法
選択性	<p>・がん組織へのターゲティング</p> <p>皮下にがん塊(5mm直径)をもつマウス静脈内に放射性同位体ラベルしたDDS製剤を投与する。その後のがん組織の放射活性を経時的に測定する。表示法は、投与DDS製剤の放射活性に対するがん組織の放射活性の%(またはその値を組織重量で割った値)として表示される。</p>
集積性	<p>・がん細胞への集積(取り込み)</p> <p>腫瘍陽性シンチグラム剤による計測、核磁気腫瘍イメージング効果の測定、ICP法を用いた体内分布の測定などにより定性的な比較分析が行われる。</p>
ステルス性	<p>・細網内皮系(RES)取り込み</p> <p>放射性同位体ラベルしたDDS製剤を静脈内投与する。その後の血中寿命を経時的に測定する。RESに取り込まれるような、例えば、2マイクロメートル直径の放射性同位体ラベル体の血中寿命と比較する。</p>
徐放性	<p>・リリースの精度</p> <p>リポソームのようなパーティクルの構造を持つキャリアについては、徐放のコントロールとして、外部エネルギーへの感受性の評価が挙げられる。Vitroでのエネルギーに対する材質変化、形状変化を画像情報として時系列分析する。</p>
その他	<p>・その他</p> <p>その他、血中濃度の変化、薬剤の腫瘍縮小効果などを、生化学的な検査、画像診断装置を用いて評価する。</p>

評価軸	主な手法
モニタ性	<p>・ターゲティング部位同定</p> <p>患部の測定(癌腫の測定)、薬剤の集積度(薬剤濃度)は、MRI、CT、US、PETなどのモダリティが利用されている。今回のDDS造影剤などの提案については、その評価を複数(時間分解能、空間分解、形質、機質の選択)のモダリティで比較検証する予定である。</p>
選択性	<p>・照射野の絞込精度</p> <p>ビームの照射野の絞込は、各種物理特性によって異なるものの、コリメータやプローブの形状などで行われるのが一般的である。一定の照射条件が確定されると、体腔部における照射体積がシミュレーション技術などで明らかになる。エネルギー制御特性の評価はこのパラメータの探索が重要となる。</p>
到達性	<p>・ビーム強度の制御精度</p> <p>超音波では、超音波ファントム(標準音速特性を備えた含水系ハイドロゲル基材を使用したタイプと耐久性に優れた低減衰ゴム基材のタイプ)などを利用したIn Vitroの試験が、X線などのについては、線量分布に関わるシミュレーション技術などのIn Vitro評価が考えられる。</p>
作用性	<p>・物質の感受性</p> <p>リポソームのようなパーティクルの構造を持つキャリアについては、徐放のコントロールとして、外部エネルギーへの感受性の評価が挙げられる。In VitroおよびIn Vivoでのエネルギー照射に対する材質変化、形状変化を画像情報として時系列分析する。</p>

空間的・時間的制御

DDS技術と外部エネルギー照射

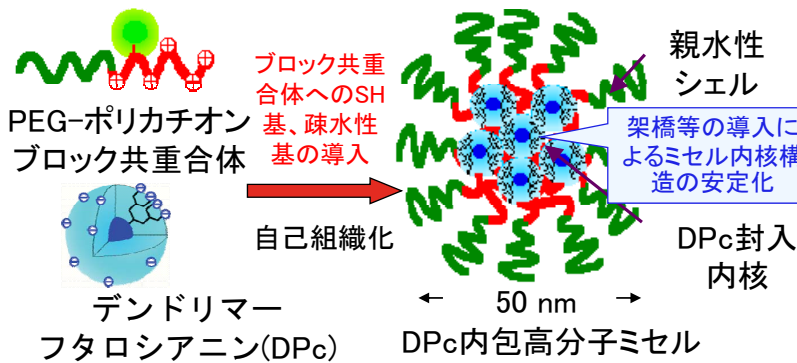
薬物と医療機器

診断と治療

深部がん治療

デンドリマーフタロシアニン(DPc)を内包した高分子ミセルの開発

事業原簿 I-3



特徴

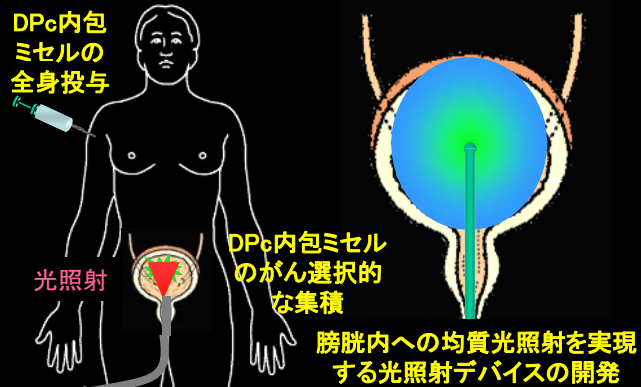
東京大学が開発した高分子ミセルは世界規模の臨床試験が実施されており(3種類が第2相)、実用化が期待されている。

目的

DPc内包ミセルの光毒性の向上
DPc内包ミセルの血中滞留性および腫瘍集積性の向上

DDS と光ファイバー技術を融合した膀胱がんに対するPDT

従来型のがん組織に選択的に光照射を行う従来型PDTとは異なり、DDSによって高いがん組織/正常粘膜集積比を実現し、患部に均質光照射を行うことによって、粘膜内微小がんを治療できるPDTシステムを構築する。これによって、多発的かつびまん性に進展し、最も再発率の高い膀胱がんに対して、正常膀胱粘膜を傷害することなく、がんを根治することを目指す。



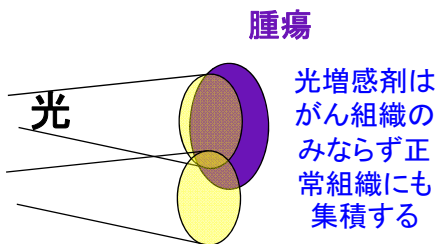
公開

3. 研究開発成果について

(1) 革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム

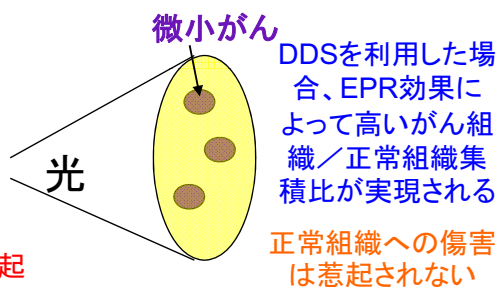


[従来型PDT]



正常組織への光照射は組織傷害を惹起

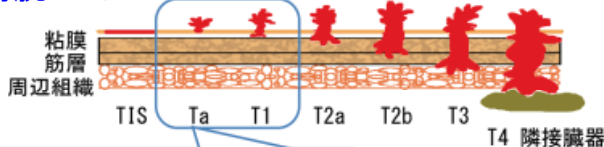
[DDSと均質光照射デバイスによるPDT]



正常組織への傷害は惹起されない

現在の医療では根治が困難な粘膜がん(胃がん、食道がん、膀胱がん、腹膜播種など)に対する革新的治療法

膀胱がん



経尿道的切除術による治療適応範囲

単発Ta以外の病期にある膀胱癌は、多発性かつびまん性に増殖浸潤し、TURのみでは完治しない。

そのため抗がん剤およびBCGの膀胱内注入が行われるが、依然として再発率が高く、さらに正常膀胱粘膜の障害によって膀胱萎縮を招く。

➡ PDT適応の可能性

膀胱がんを標的にするメリット

臓器が球形に近く、臓器壁がそれほど厚くないために、PDTの光が、腫瘍全体および深い層まで到達できる

収縮状態の膀胱壁厚は15mm程度だが、尿が蓄積された状態では3mm程度まで薄くなるために、長波長光が十分に到達できる

→T2以上の浸潤がんに対するPDTの可能性

事業原簿 I-3

31/44

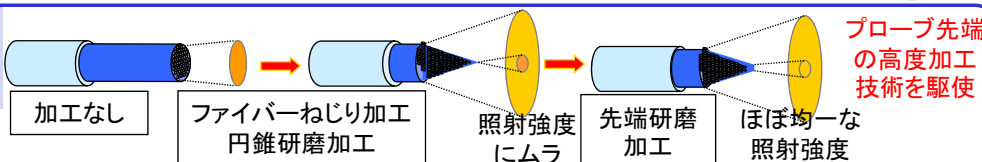
公開

3. 研究開発成果について

(1) 革新的DDSと光ファイバー技術を融合した光線力学治療システム



膀胱形状に一致した光照射が可能なファイバークラウドの開発



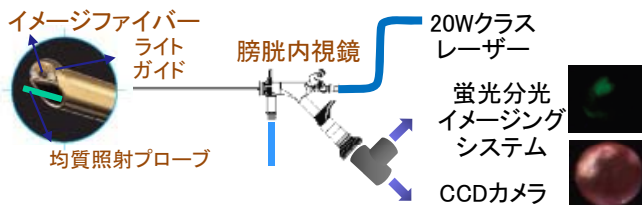
プローブ先端の高度加工技術を駆使

1 mm以下の微小病変を検知する極細径蛍光内視鏡システム



世界初0.35mmの組みレンズ使用

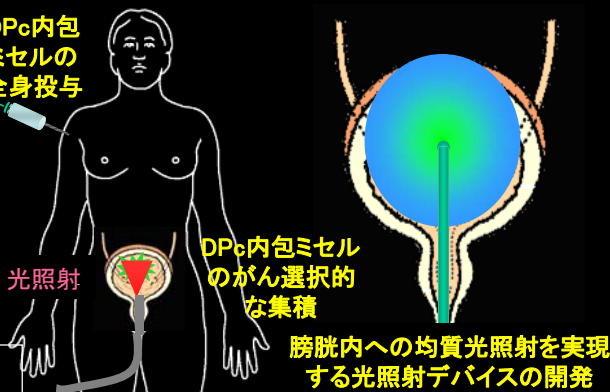
腫瘍診断・治療一体型膀胱内視鏡システム



DDS と光ファイバー技術を融合した膀胱がんに対するPDT

従来型のがん組織に選択的に光照射を行う従来型PDTとは異なり、DDSによって高いがん組織/正常粘膜集積比を実現し、患部に均質光照射を行うことによって、粘膜内微小がんを治療できるPDTシステムを構築する。これによって、多発的かつびまん性に進展し、最も再発率の高い膀胱がんに対して、正常膀胱粘膜を傷害することなく、がんを根治することを旨とする。

DPc内包ミセルの全身投与



DPc内包ミセルのがん選択的な集積

膀胱内への均質光照射を実現する光照射デバイスの開発

事業原簿 III-23

32/44

超音波を用いた低侵襲治療の有用性および本事業の必要性

事業原簿 I-5

深部適用可能な低侵襲治療の比較

	部位選択性 (エネルギーの 収束性)	装置規模	価格
電磁波(マイクロ /ラジオ波)	×	小~中	中
粒子線	○	大(施設)	大
超音波	○	小	小

超音波を用いることで部位選択性・装置規模・価格いずれも優れた低侵襲治療が実現可能

現状の超音波装置の問題点

- PB1. 治療適用部位の事前予測が難しい
- PB2. 治療用の強度が高く副作用の恐れあり
- PB3. 治療時間が長い



薬剤と超音波との併用により上記問題を解決

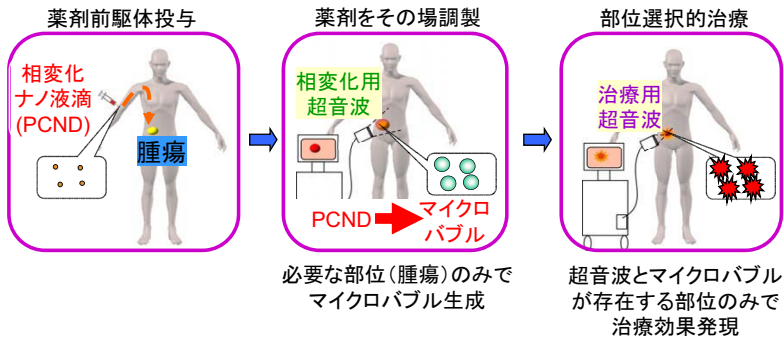
本事業におけるアプローチ

不活性な前駆体(相変化ナノ液滴)を腫瘍に到達させ、治療部位のみで診断・治療薬剤(マイクロバブル)へと構造を変換

薬剤に必要とされる特性を切り分け

- 腫瘍へ到達
- 画像診断が可能
- 治療効果をもつ

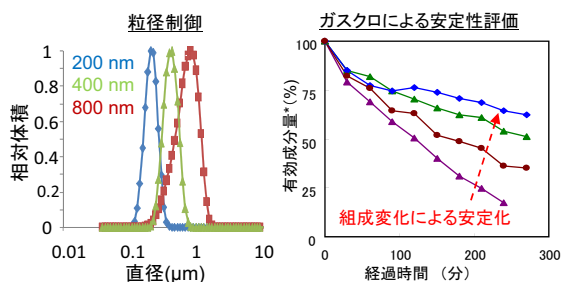
相変化ナノ液滴
マイクロバブル



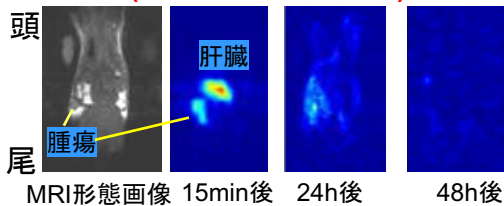
相変化ナノ液滴(PCND)および液滴を用いた造影システムの開発

MB: マイクロバブル(=造影用・治療用薬剤)

相変化ナノ液滴の調製法を確立し、体内分布を測定



粒径制御可能(200-800nm)で安定なPCND調製法を確立(既認可成分のみ使用)



MRI 19Fイメージングによる腫瘍到達性の確認

SDラット: Walker腫瘍

腫瘍に集積するPCNDを得た

さらに毒性試験(非GLP)により安全性確認(LD50が有効濃度の10倍以上)

高速差分法の効果検証を行い、本方式を適用可能なプローブを試作・効果確認

高速差分法

超音波照射を同じ部位に複数回行い差分像を得る

従来法

照射は各部位一回

超音波画像 (白色部位がMB*)

撮像断面 (CDF1マウス colon26腫瘍)

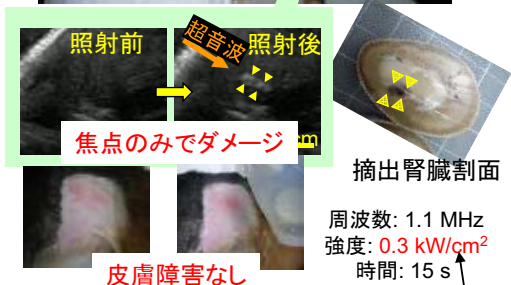
腫瘍全域に造影・治療用薬剤(MB)をその場調製可能⇒治療前にMB部位を確認することでPB1解決

さらにうさぎ腎腫瘍でも効果確認

(2) 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム

相変化ナノ液滴を用いる超音波治療システムの開発 *MB: マイクロバブル(=造影用・治療用薬剤)

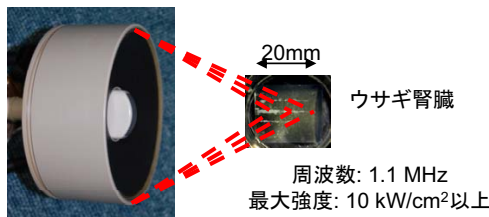
イヌ腎臓への体外からの照射により効果を検証



従来より一桁低い強度で効果を得た (PB2解決)

さらに腫瘍増殖抑制を従来の1/3以下の照射時間で可能とした(マウス腫瘍)(PB3解決)

臨床を想定したプロトを設計・開発し、電子可変焦点機構を生体組織で検証



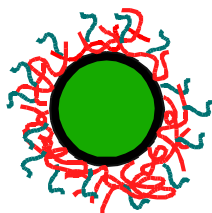
電子可変焦点機構により、治療に十分な強度を保ちつつ±10mmの焦点移動を実現

さらに新規駆動方式により不要成分除去に成功

(2) 相変化ナノ液滴を用いる超音波診断・治療統合システム

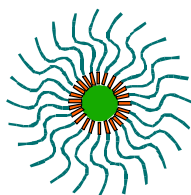
長時間滞留型第二世代液滴の開発

(1)天然高分子(ゼラチン)を用いたエマルジョン



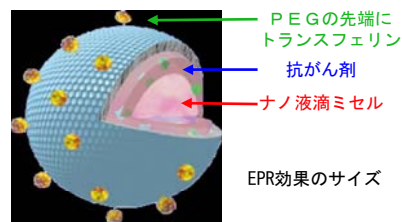
- ・高いPFC収率とPFC含量達成
- ・保存安定性向上
- ・200 ~ 400 nmの粒径の達成

(2)合成高分子を用いたエマルジョン



- ・高いPFC収率とPFC含量達成
- ・長期保存法を開発
- ・100 ~ 200nmの粒径の達成
- ・液滴の安定性評価法開発

(3)腫瘍組織標的バブルリポソーム



- ・新規構造リポソーム型バブル
- ・造影と温熱治療の達成
- ・内封抗がん剤の放出
- ・遺伝子などの導入試薬として有用性有り

- ・新規形態のナノ液滴を作製
- ・粒径、表面電位を制御する技術を開発
- ・製剤的な保存技術を確立

研究開発項目の目標と達成度

事業原簿 Ⅲ-1

開発項目	研究開発成果	達成度
1) 光増感剤を内包した腫瘍特異的DDS製剤の開発	DPc内包ミセルは、既存の光増感剤と比較して、高い腫瘍組織選択性を実現し、従来型光増感剤の1/8の濃度で従来型PDTと同等以上の抗腫瘍効果を達成した。	達成度 ○
2) 患部に対する効果的な光照射を可能にする照射システムの開発	膀胱内を均質に照射し、粘膜面への照射強度として150 mW/cm ² 以上を送達可能な光ファイバーを構築した。また、内視鏡イメージング技術を確立し、ラット膀胱内における1mm以下の腫瘍を検知することに成功した。	達成度 ◎
3) 難治性がんに対する光線力学治療システムの開発	60%のマウスに対しがんを根治できるPDTを確立した。また、膀胱萎縮を完全に抑制し、光過敏症などの皮膚毒性を完全に回避した。	達成度 ◎

37/44

研究開発項目の目標と達成度

事業原簿 Ⅲ-3

開発項目	研究開発成果	達成度
1) 液滴(第一世代)の開発および液滴を用いた造影システム	<ul style="list-style-type: none"> ・造影効果と安全性を両立する液滴を調製(LD50の1/10以下で造影効果発現) ・安全強度域超音波で S/N 20 dB以上で造影達成 ・うさぎ腎がんでの選択的造影達成 	○
2) 液滴を用いた治療システム	<ul style="list-style-type: none"> ・マウス腫瘍の増殖を1/10以下に抑制 ・患部をモニタリングしつつ対象の温度上昇および音響キャビテーションの生成による治療効果のあるシーケンスを開発 ・電子可変焦点機構により、治療に十分な強度を保ちつつ±5mmの焦点移動を実現 	◎
3) 長時間滞留型の第二世代液滴の開発	<ul style="list-style-type: none"> ・新規形態のナノ液滴を作製 ・粒径、表面電位を制御する技術を開発 ・製剤的な保存技術を確立 	○
	<ul style="list-style-type: none"> ・新規形態バブルリポソーム(ドキソルビシン内封)の開発 ・担がんマウスにて造影・温熱治療・内封薬物放出を示した ・遺伝子・抗原などの細胞内導入試薬として有用性を示した 	○

38/44

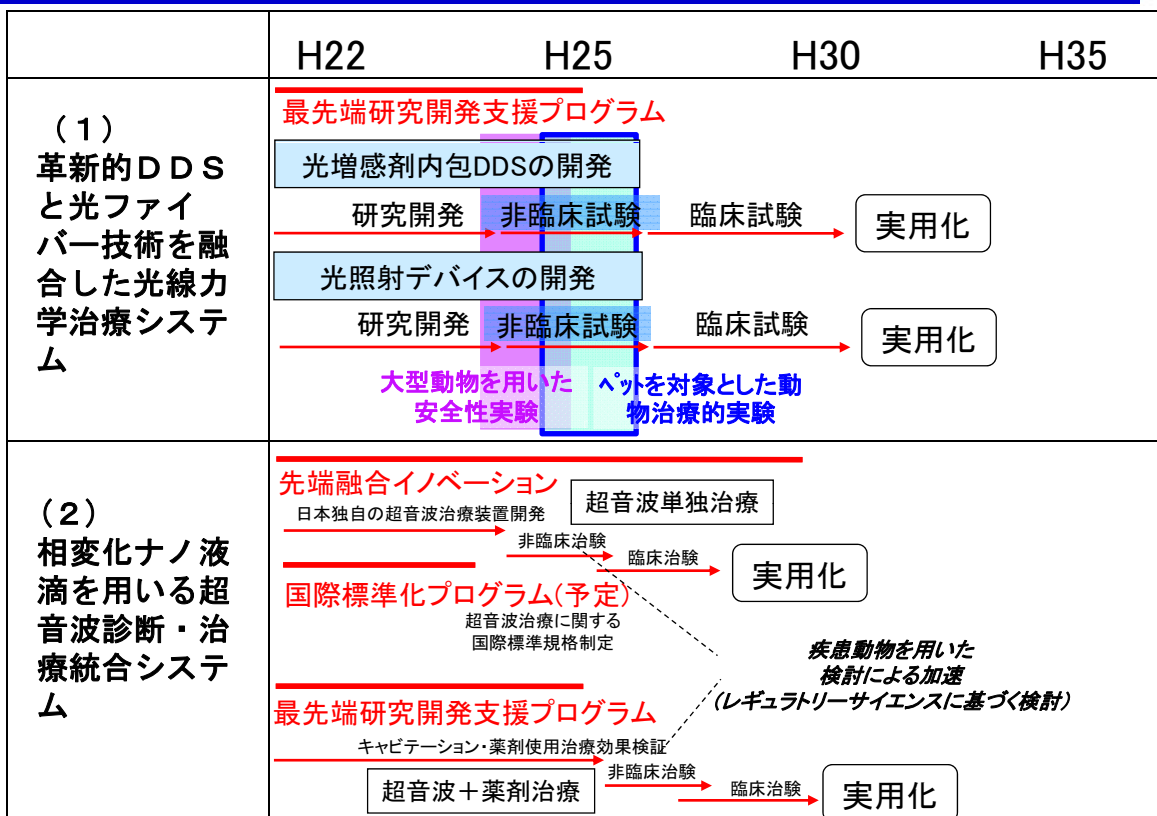
知的財産権および成果の普及

	H19	H20	H21	計
特許出願（成立特許）*1	2(0)	3(2)	4(3)	9(5)件
論文(査読付き)	7(4)	5(3)	17(10)	29(17)件
学会発表	9	28	28	65件
招待講演	2	7	11	20件
受賞実績	0	2	4	6件
新聞・雑誌等への掲載	1	0	3	4件

※ : 平成22年度8月20日現在

事業原簿 添付27

4. 実用化、事業化の見通しについて (1)実用化の可能性 及び (2)実用化までのシナリオ



- (1) 第23回日本DDS学会 NEDOワークショップ「次世代DDS型治療システム」(平成19年6月)
- (2) NEDOワークショップ「次世代DDS型治療システム」報告
ファームテックジャパン誌23巻10号(平成19年9月)
- (3) 科学新聞「NEDO特別講座 次世代DDS型治療システム」(平成20年1月25日)
- (4) 第24回日本DDS学会 「ライフサイエンス分野の国家的重点戦略」ワークショップ
「NEDOプロジェクトにおけるDDS研究開発: DDSと医用エネルギーの融合を目指して」
(平成20年6月)
- (5) 「深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発」第10回国際医薬品原料・中間体展製材技術セミナー講演(橋田) (平成22年4月22日)東京ビッグサイト

次世代DDS型治療システム NEDO 特別講座 (平成19年度、20年度、21年度)

「生体内動態解析・制御」講座 京都大学薬学部
「刺激応答システム設計」講座 東京女子医科大学

- (1) 第1回DDS/NEDO特別講座シンポジウム
「ダブルターゲティングDDS-次世代DDS型治療システム」
(平成19年10月13日)東京女子医科大学
- (2) 第2回NEDO特別講座 DDSシンポジウム
「次世代DDSが切り拓く未来医療」(平成20年12月12日)東京女子医科大学
- (3) 第3回DDS/NEDO特別講座シンポジウム
「次世代DDSの拓く未来」(平成21年2月28日)京都大学薬学部
- (4) 「DDS治療システムの設計と評価: 未来医療の開拓に向けて」じほう (平成21年11月発刊)

41/44

NEDO特別講座

『次世代DDS型治療システム』 特別講座 (H19~H21)

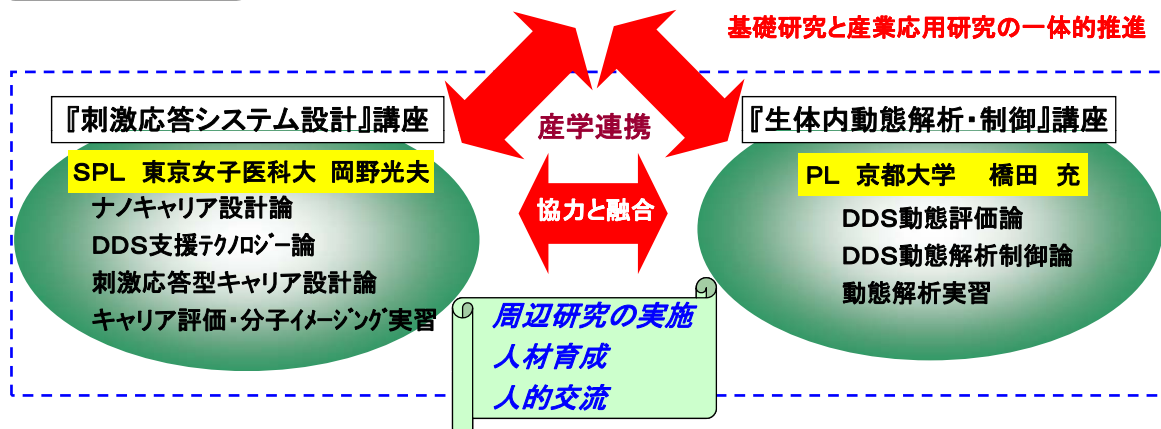
公開

「次世代DDS型悪性腫瘍治療システムの研究開発事業/
深部治療に対応した次世代DDS型治療システムの研究開発」

医学 (一般医学・臨床医学)、薬学 (薬理学・生理学)、分子生物学 (細胞工学、遺伝子医学)、工学 (高分子材料・エネルギー技術・医療機器) の融合を促進

1. 革新的DDSと光ファイバー技術を融合した
光線力学治療システム
2. 相変化ナノ液滴を用いる
超音波診断・治療統合システム

基礎研究と産業応用研究の一体的推進



受講対象者)製薬企業、医療機器メーカー、医用材料供給メーカー、DDS素材メーカー、医療或いは医療行政専門家、学生等 42/44

次世代DDS 型治療システムNEDO 特別講座のご案内
～領域融合教育によるDDSのスペシャリスト養成～

公開

『生体内動態解析・制御』講座

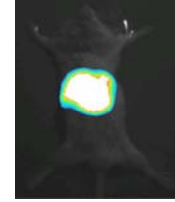
- ◆ 19年度パイロット講座のアンケートを反映
- ◆ 20、21年度 講義数の増大、講義内容の拡大
- ◆ 講義修了者には、修了認定証の発行

次世代 DDS 型治療システム NEDO 特別講座

講義 日程

期間 2008年7月～2009年2月

日付	時間	講師
7月12日(土)	13:30 ~ 16:20	京都大学大学院薬学研究科 教授 橋田 充
7月18日(金)	17:00 ~ 19:50	京都大学大学院薬学研究科 教授 高倉 喜信
8月1日(金)	17:00 ~ 19:50	京都大学大学院薬学研究科 准教授 矢野 義孝
8月22日(金)	17:00 ~ 19:50	京都大学大学院薬学研究科 准教授 西川 元也
9月12日(金)	17:00 ~ 18:20	京都大学大学院薬学研究科 准教授 山下 富義
	18:30 ~ 19:50	京都薬科大学 教授 山本 昌
9月19日(金)	17:00 ~ 18:20	独立行政法人医薬基盤研究所 プロジェクトリーダー 水口 裕之
	18:30 ~ 19:50	大阪大学大学院薬学研究科 教授 堤 康央
10月3日(金)	17:00 ~ 18:20	京都大学大学院薬学研究科 教授 佐治 英郎
	18:30 ~ 19:50	国立循環器病センター 部長 山岡 哲二
11月7日(金)	17:00 ~ 18:20	アステラス製薬 製剤研究所 シニアマネージャー 高木 彰
	18:30 ~ 19:50	大日本製薬 技術研究センター マネージャー 永原 俊治
11月21日(金)	17:00 ~ 18:20	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 准教授 楢垣 和美
	18:30 ~ 19:50	京都大学大学院薬学研究科 准教授 山下 富義
12月5日(金)	17:00 ~ 19:50	武蔵野大学薬学部 准教授 三原 潔
1月23日(金)	17:00 ~ 19:50	京都薬科大学 准教授 坂根 俊康
1月24日(土)	9:30 ~ 17:00	動態解析実験手技 (実習)
2月6日(金)	17:00 ~ 19:50	名城大学薬学部 教授 岡本 浩一
2月20日(金)	17:00 ~ 19:50	京都大学大学院薬学研究科 教授 柴田 敏之
2月28日(土)	13:00 ~ 18:00	NEDO 特別講座 シンポジウム



動態解析実験手技 (実習)
スケジュール

- 9:30~12:30 インシリコ動態予測実習 (マルチメディア講義室)
京都大学大学院薬学研究科 准教授 山下富義
- 12:30~13:20(昼食休憩)
- 13:20~15:20 薬物動態解析実習 (学生実習室)
京都大学大学院薬学研究科 研究員 樋口ゆり子
- 15:20~15:30(休憩)
- 15:30~17:30 遺伝子発現評価実習(薬品動態制御学分野)
京都大学大学院薬学研究科 助教 川上 茂



43/44

公開

3. 研究開発成果について (4) 成果の普及



第23回日本DDS学会レポート3
NEDOワークショップ
次世代DDS型治療システム
NEDO Workshop Next-generation
DDS therapy systems
京都大学大学院 薬学研究科 薬品動態制御学分野
樋口ゆり子
YUKIO HIGUCHI
Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University

はじめに
第23回日本DDS学会(平成19年6月14、15日、熊本)において、NEDOワークショップ「次世代DDS型治療システム」が開催された。このワークショップは、経路薬物の研究開発プラットフォームである薬研で中心となって実施された「創薬プラットフォーム」の中核として行われた。樋口氏(京都大学大学院)と薬研が主催(京都大学大学院)の開催による定例的なワークショップには、多くの参加者が関心の高まりが期待された。

1. 次世代DDS型治療システムプロジェクトについて
報告に、NEDO 独立行政法人新エネルギー・産業技術総合開発機構における創薬開発推進の取組を踏まえ、樋口氏(NEDO特別講座)から報告された。引き続き、その中の創薬開発推進におけるプラットフォームの活用、ワークショップの開催を

PHARM TECH JAPAN #06(2019.10)13-18

Drug Delivery System (DDS) NEDO特別講座シンポジウム
次世代DDSの拓く未来
日 期 2009年2月28日(土) 13:00~18:00
場 所 京都大学薬学部 記念講堂
参加費 シンポジウム(無料) 懇親会(1000円)

特別講演
"Transformational changes in drug delivery in the 21st century"
Vincent H.L. Lee (The Chinese University of Hong Kong)
[経路薬物に学ぶDDS]
寺田 弘 (東京理科大学薬学部・DDS研究センター)
[DDS創薬開発の心掛けと知見点]
吉野 廣祐 (神戸学院大学ライフサイエンス薬学連携研究センター)
[Micro Electro-Mechanical Systems (MEMS) のバイオメカニクス]
小島 聡 (京都府立医科大学薬学部マテリアル創薬センター)
[ナノテクノロジーと再生医療]
大和 隆之 (東京女子医科大学先端生命科学研究科)

主催：京都大学
[後] 新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)
後援：日本DDS学会、経路薬研会 (予定)

申し込み・問い合わせ
〒606-8501 京都府京都市中京区下京町4-20
京都大学大学院薬学部 創薬推進センター [NEDO特別講座事務局] (4階)
〒606-8501 京都府京都市中京区下京町4-20
Tel: 075-753-4545 Fax: 075-753-4519 E-mail: nedo-advance@pharmtech.jp
http://pharmtech.jp/06/2019-10-13-18.pdf

第3回NEDO特別講座
DDSシンポジウム
平成21年2月28日

PHARM TECH JAPAN
Vol.25, No.13, 2009 創薬特刊
DDS治療システムの設計と評価
未来医療の開拓に向けて
編集：樋口 充 (京都大学大学院薬学研究科教授)

じほう

「DDS治療システムの設計と評価: 未来医療の開拓に向けて」

ファームテックジャパン
23巻10号(平成19年10月)

44/44