

リポソーム抗がん剤FF-10832とFF-10850の開発 および 本CMC技術のリポソームCDMOサービスへの活用

Development of liposome cancer drug FF-10832 (PEGylated Gemcitabine liposome) and FF-10850 (PEGylated Topotecan liposome), application of the CMC technologies for liposome CDMO services

富士フイルム ○森幹永 園家史朗 小野耕平

リポソーム抗がん剤FF-10832とFF-10850の開発

富士フイルム 先進研究所



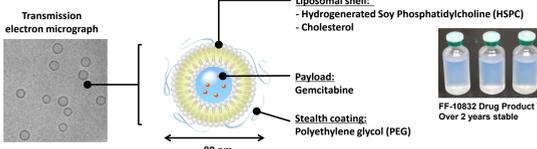
- ・ナノ粒子を得意とする研究風土
- ・高難度の製造に対する理解
- ・化学反応機構を解明する熱意を動態・薬理・安全性研究へ

ふたつのリポソーム製剤を臨床試験へ



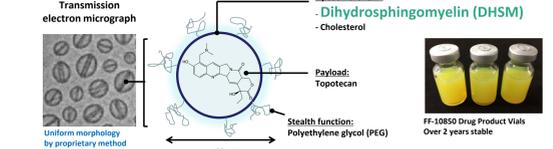
富士フイルム富山化学

FF-10832ゲムシタビンリポソーム



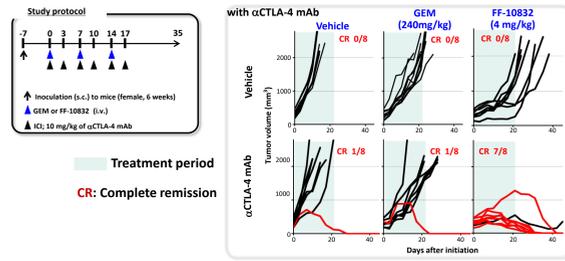
- ・免疫チェックポイント阻害剤との併用による優れた抗腫瘍効果(マウス)
- ・Keytruda併用のPhase2a試験を米国で開始

FF-10850トポテカンリポソーム



- ・米国Phase1臨床試験で、メルケル細胞がんで腫瘍縮小の効果
- ・卵巣がん及びメルケル細胞がんに絞り、さらなる評価を追加している

マウス腫瘍モデルでのFF-10832/CTLA-4抗体併用試験結果



米国Phase1投与量漸増試験試験結果

Matulonis UA et al. JCO 2022; 40 (16 Suppl): Abstract #3101

安全性 プロファイル

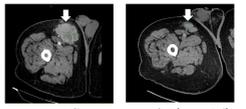
Adverse event	Hyacinth (n=12)	Doxil (n=23)	FF-10832 (n=20)
Diarrhea	0%	0%	0%
Neutropenia	0%	0%	0%
Leukopenia	0%	0%	0%
Thrombocytopenia	0%	0%	0%
Hand foot syndrome	0%	0%	0%
Headache	0%	0%	0%
Fatigue	0%	0%	0%
Constipation	0%	0%	0%
Abnormal ECG	0%	0%	0%
Ascites	0%	0%	0%
Anemia	0%	0%	0%

PK プロファイル

Dose (mg/m ²)	n	Cycle 2 Day 1 - Mean Total Topotecan Pharmacokinetics			
		AUC ₀₋₂₄ (h·ng/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{1/2} (h)	CL (L/h)
1.0	3	606	7340	10.2	1560
2.0	6	1320	60700	27.6	1440
2.5	6	1670	88700	27.7	2150
3.0	6	2270	107000	27.1	3200
3.5	6	2180	108000	23.8	3360
5.0	2	3860	164000	26.2	3180

メルケル細胞がんでの腫瘍縮小効果例

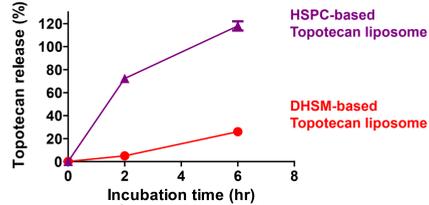
(鼠径部:CT撮像)



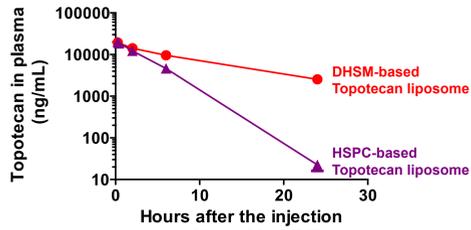
富士フイルムが開発したリポソーム用脂質「DHSM」の機能・性能

①DHSMとHSPCのin vivo / in vitro放出性

*HSPC (Hydrogenated Soy Phosphatidylcholine): Conventional liposomal lipid used in DOXIL® (FDA approved doxorubicin liposome)

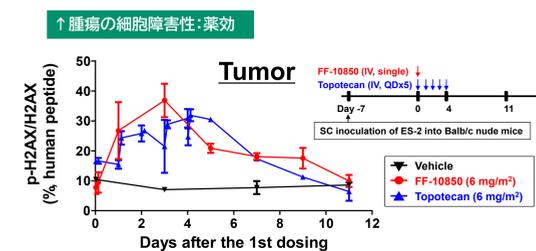


- ・DHSMでトポテカンの放出が抑制されている



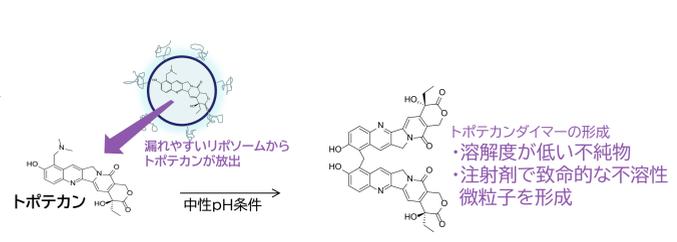
- ・DHSMで血中滞留性→腫瘍曝露向上

②腫瘍と骨髄(正常臓器)での細胞ダメージの比較



- ・トポテカンに比べ、正常臓器のダメージが大幅に減少

③トポテカン漏出による分解を克服、3年間の安定性を担保

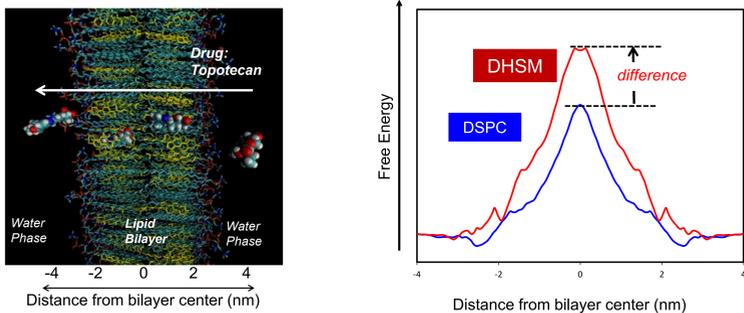


Time points (months)	Initial	6	12	18	24	30	36
粒子径中央値	104 nm	103 nm	104 nm	101 nm	102 nm	103 nm	102 nm
API内包率	99.9%	99.8%	99.9%	99.8%	99.8%	99.7%	99.8%
トポテカンダイマーなど総類縁体	0.20%	0.20%	0.18%	0.25%	0.26%	0.30%	0.32%

- ・Ready to use の液体製剤での臨床への提供を達成した。

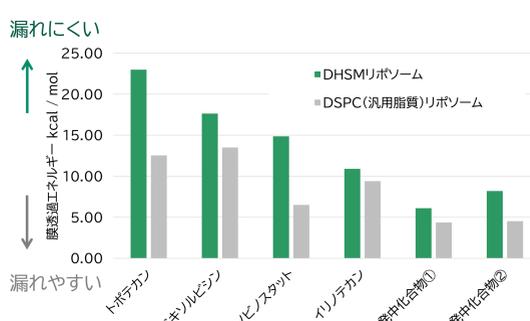
計算科学でのDHSMリポソームの理解と予測システムによるリポソーム薬の迅速開発

分子動力学計算によるトポテカンの膜透過に要するエネルギー比較

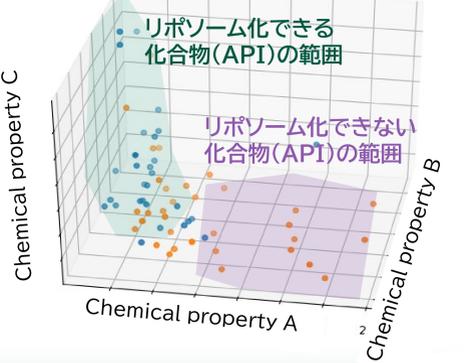


- ・分子動力学計算のスナップショット
- ・DHSMの透過障壁が大きい→漏れにくい

各種薬剤での膜透過エネルギー比較



機械学習による分子構造情報からリポソーム内包効率を予測するシステム



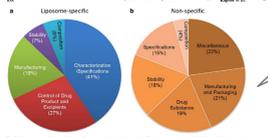
試行錯誤のないリポソーム薬迅速開発を目指す

リポソーム薬CMC開発におけるリポソームCDMOの貢献

初期CMCの要素～リポソームと錠剤の比較

剤形	一般的な錠剤	リポソーム注射液
クリティカルな構成要素	・原薬	・原薬+複数の脂質
クリティカルな品質要素	・含量 (原薬) ・不純物 (原薬) ・溶出速度	・含量 (原薬+脂質) ・不純物 (原薬+脂質) ・内包性 ・放出性 ・粒子径 ・無菌ろ過特性
CMC課題の発覚時期	・原薬合成後の簡易的な加速試験	・分析法構築後の大掛かりな安定性試験 ・治験薬製造・製造スケールアップ検討時 ・原料の要因変更時
CMC課題の対応法	・添加剤の選定 ・pH管理 ・包装設計	・根本的な処方変更 ・凍結乾燥製剤化
CMC課題の対応時期	・Pivotal試験前まで	・GLP/バッチまでに対応したい ・実例としてPivotal前の変更もあるが、同等性証明の難易度が高い

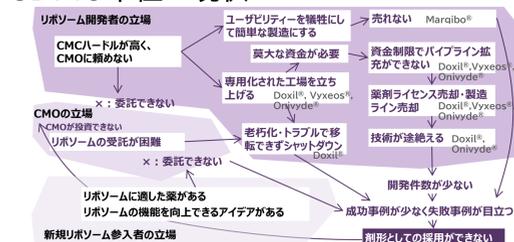
リポソーム製剤の品質課題(FDA報告)



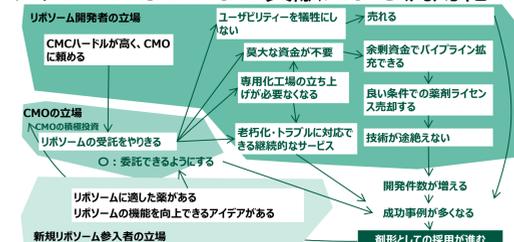
Liposomal Drug Product Development and Quality: Current US Experience and Perspective (Morita Kippori, Sou L. Lee & Katherine M. Tyler The AAPS Journal volume 23, pages 632-643 (2017) Cite this article

- ・FDAのNDA時指摘の品質課題のうち、大部分(47%)がリポソームに関連
- ・少なくとも通常の製剤の「倍」の大変さがありそう

CDMO不在の現状



リポソームCDMOの貢献による汎用化



CDMOによるリポソーム開発の短縮



「DHSMリポソーム」

臨床開発中のFF-10850で完成された「DHSMリポソーム」
このリポソームにお客さまのAPIを内包するだけ
→開発期間を大幅に削減

<「DHSMリポソーム」の特徴>

- ・独自の新規脂質:全合成DHSMでAPIの安定内包を実現
- ・優れた溶解性と毒性の低減
- ・安定な製剤で、長期保管・液剤化を達成

Contact information;
mkinaga.mori@fujifilm.com
090-2669-4668



COI: すべて検討は富士フイルムグループの計画・資金に基づきます。 作者はすべて富士フイルム株式会社の従業員です。