

Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社

牧 敏之¹、池畑 農¹、吉岡 豊晃²、島田 知季²、佐野 典康³、濱田 輝基³、井垣 啓子¹ 北浦 智規¹、向谷 茉耶¹、金子まなみ¹

1統合生物、2非臨床安全性研究、3薬物動態分析



第92回 日本薬理学会年会

2019.3.16

利益相反 (COI)開示

第92回日本薬理学会年会利益相反状態の開示

筆頭演者氏名:牧 敏之

所属: Axcelead Drug Discovery Partners, Inc.

武田薬品工業株式会社



Axcelead 会社概要

名称

Axcelead Drug Discovery Partners株式会社

設立

2017年4月27日 : 事業承継会社設立

2017年7月1日 : 事業開始

• 代表取締役社長

池浦 義典

所在地

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1

• 従業員数

約240

• 事業内容

創薬研究に係る事業に関連する業務の受託およびアドバイザリ等

資本金

100百万円

大株主および持株比率

武田薬品工業株式会社 100%

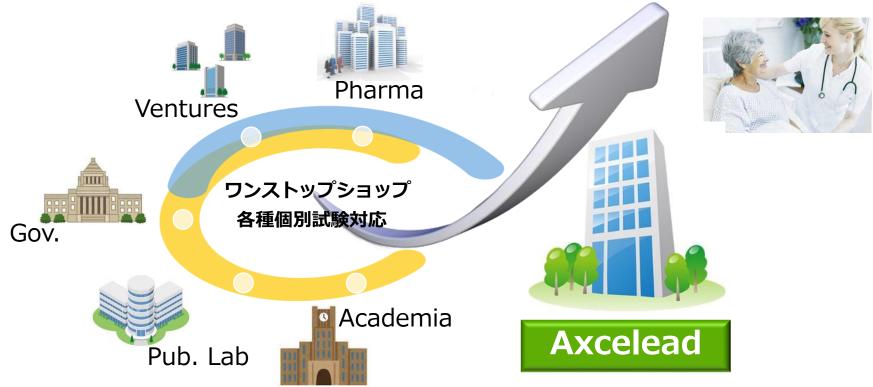




Axcelead のビジネスモデル

- ・ニーズにあわせたワンストップショップサービス
 - ✓ 一拠点における創薬サービス全般およびアドバイザリを提供
- ・創薬プロセスに応じた各種個別試験サービスも提供





ニーズ:

大動物を用いた有効性試験の実施(再生医療)



ソリューション: 免疫抑制+病態ブタモデルを用いた試験



Axcelead でプタを用いた有効性試験を立ち上げるまで

無断転載禁止

統合生物 疾患のスペシャリスト 多くの薬効薬理試験を経験

非臨床安全性

- イヌ・サルを用いた外科手術のスペシャリスト
- 移植した細胞の生着評価も可能



薬物動態分析

• 薬物動態のスペシャリスト

外部のブタ専門家との連携

- 外科手術のノウハウを勉強
- ブタ飼育方法を受講

ブタを用いて、外科手術を含む薬効薬理試験が実施できる施設をめざした

ブタを用いた薬理試験の概要

使用しているミニブタ

- マイクロミニピッグ (MMP)
- ゲッチンゲンミニブタ (GMP)



ブタの飼育施設

- AAALAC の認証を受けた動物施設
- 手術室へは、ヒト と ブタ が別々に入室出来るよう動線を確保
- 飼育施設内は毎日洗浄し、常にクリーンな状態を維持
- 細胞培養施設、P2エリア、臨床検体取り扱いエリアが同じ建物内にある

<u>弊社での試験実績(2017年7月~)</u>

- 免疫抑制モデルの作製 (PK/PD 試験を含む)
- 細胞生着評価
- 心不全モデルの作製
- 糖尿病モデルの作製





飼育及び実験施設

動物室中央廊下



手術室



ブタ飼育ケージ (イヌケージを改良)



P2&臨床検体取り扱い室



冷蔵庫・冷凍庫設置室



ブタ飼育ケージ (2019年1月~)





大動物薬理試験の紹介

- ① 免疫抑制モデル
- ② 心不全モデル
- ③ 糖尿病モデル
- ④ 細胞療法への応用例

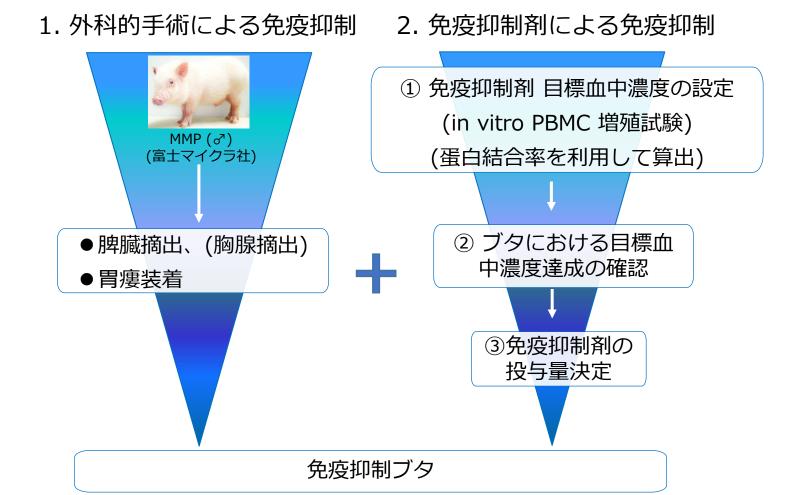


大動物薬理試験の紹介

- ① 免疫抑制モデル
- ② 心不全モデル
- ③ 糖尿病モデル
- ④ 細胞療法への応用例



Axcelead における免疫抑制ブタ構築の流れ



外科手術及び免疫抑制剤の薬物動態測定を基本としたテーラーメイド免疫抑制ブタを作製し、 免疫抑制をコントロールしたブタの構築を目指す



1. 外科的手術による免疫抑制

▶ 胸腺摘出

● 慶応大学 小林英司教授らが開発し、富士マイクラ社から発売されている胸腺摘出MMPを購入





Transplantation Proceedings, 49, 153-(2017)

Enhancing Survival of Human Hepatocytes by Neonatal Thymectomy and Partial Hepatectomy in Micro-miniature Pigs

H.C. $Hsu^{a,b}$, S. $Enosawa^{a,b}$, T. $Yamazaki^{b,c}$, S. $Tohyama^d$, J. $Fujita^d$, K. $Fukuda^d$, and E. $Kobayashi^{a,*}$





> 脾臓摘出

●短胃動脈、脾動脈、大網動脈を結紮し、脾臓を摘出



> 胃瘻装着

目的

- 免疫抑制剤投与ルート
- 試験中、摂餌量が低下した際の栄養補充 ルート

中心静脈カテーテル装着

<u>目的</u>

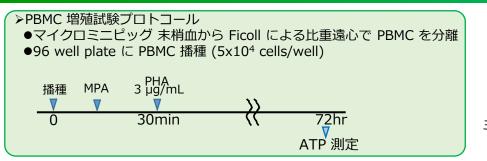
- Pharmacokinetics (PK) 採血 (経時採血)
- 体調不良の際の点滴ライン確保

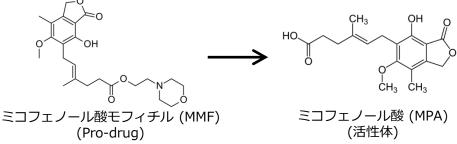


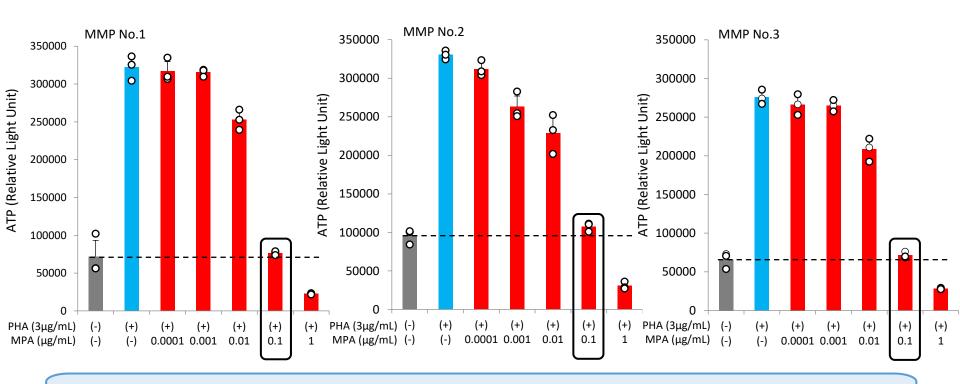
2. 免疫抑制剤による免疫抑制 =in vitro PBMC 増殖試験=

PBMC:末梢血単核細胞

PHA: phyto-hemagglu-tinin







PHA 誘導性の細胞増殖は MPA 0.1 ug/mL で抑制された



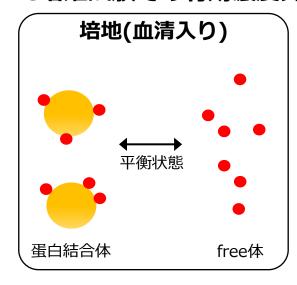
2. 免疫抑制剤による免疫抑制=目標血漿中ミコフェノール酸濃度の決定=

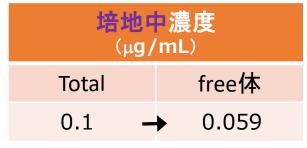
無断転載禁止

PBMC増殖試験での有効濃度算出

蛋白質 (主にアルブミン)

ミコフェノール酸

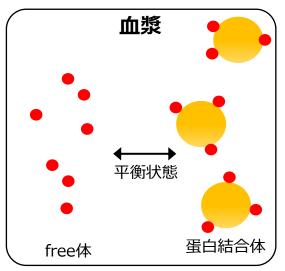




fu:0.59 (fu:非結合型分率)

Total = 蛋白結合体 + free体

ブタの目標血中濃度

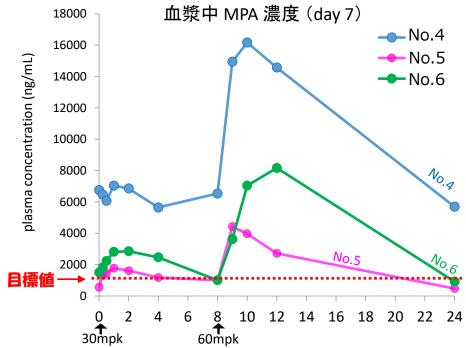




MMPにおける血漿中ミコフェノール酸目標値を 1.18 μg/mL と決定

2. 免疫抑制剤による免疫抑制 =ブタにおける目標血中濃度達成の確認=



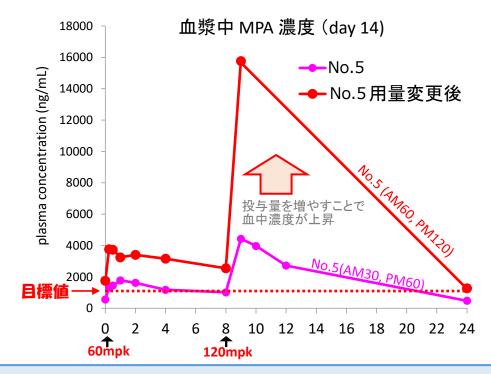


- No.4 および No.6:トラフ値(0、24h)は目標値を達成 ⇒ 用量決定
- No.5:トラフ値は目標の 3分の1程度 ⇒ 用量を倍量に変更



2. 免疫抑制剤による免疫抑制 = 免疫抑制剤の投与量決定=





No.5: 用量を倍量に変更し、目標値を達成 ⇒ 用量決定



大動物薬理試験の紹介

- ① 免疫抑制モデル
- ② 心不全モデル
- ③ 糖尿病モデル
- ④ 細胞療法への応用例

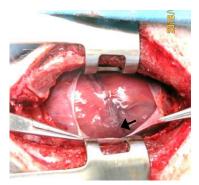


Axcelead における心不全モデル作製の流れ

- 心筋梗塞オペ

経時的な心機能測定

解剖

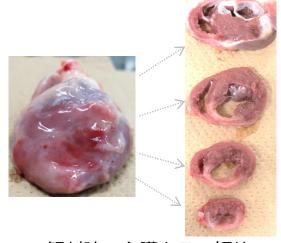


左冠状動脈の結紮 (MMP)



超音波画像診断装置 (3D Echo) Aplio i900

- 3D LV tracking
- 3D Ejection Fraction



解剖時の心臓とその切片 (心筋梗塞後4週目)

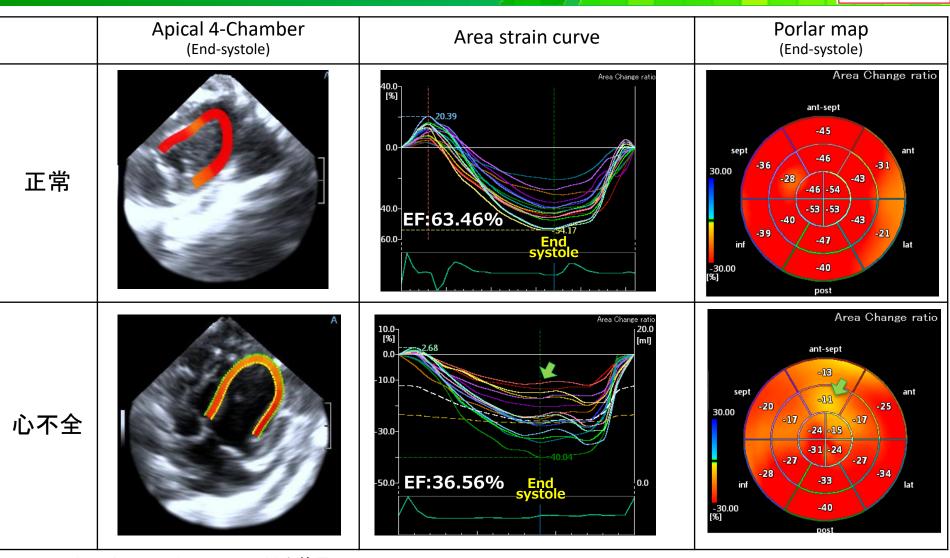
エンドポイント

- 心臓カテーテルによる心機能評価
- 心臓病理評価(線維化、心筋細胞肥大 etc.)



3D Echoを用いたブタ心不全モデルの心機能評価

無断転載禁止



• MMP (7~9kg, aged 7~8 month)を使用

EF: **E**jection **F**raction

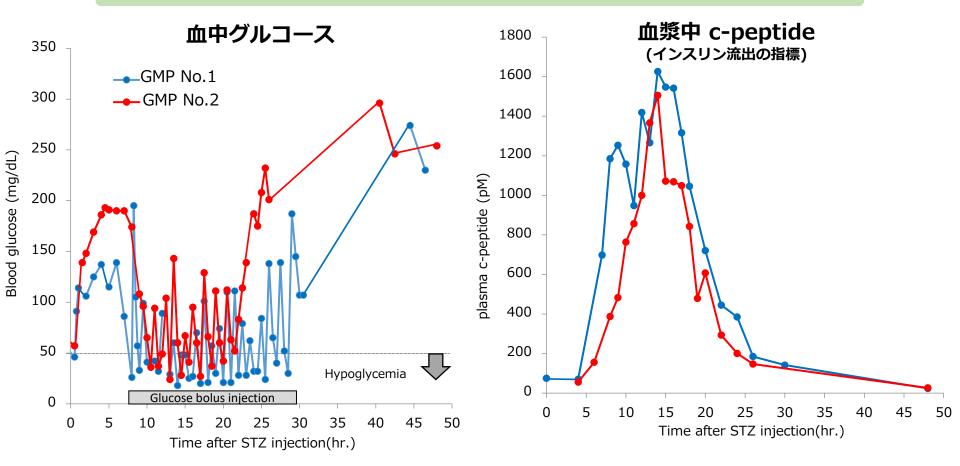
大動物薬理試験の紹介

- ① 免疫抑制モデル
- ② 心不全モデル
- ③ 糖尿病モデル
- ④ 細胞療法への応用例



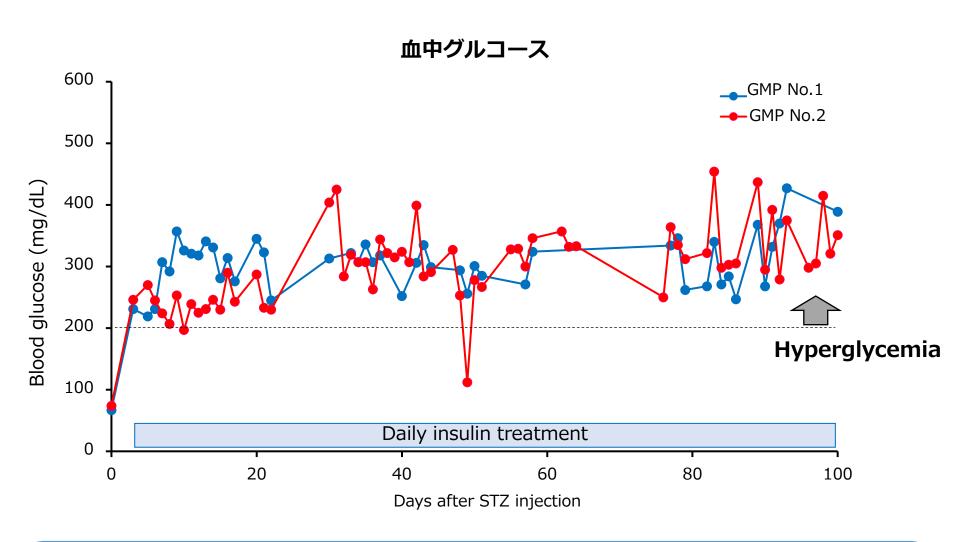
ブタ1型糖尿病モデルの作製 1/2 (STZ投与後、低血糖から高血糖までの推移)

動物: ゲッチンゲンミニブタ [GMP]、体重15kg、ストレプトゾトシン(STZ)投与: 150 mg/kg



- STZ投与8~10 時間目より低血糖状態-->糖液負荷によるレスキュー実施
- 低血糖時にはβ細胞からのインスリン放出の指標である c-peptide 濃度が増加
- STZ 投与 20~30 時間以降から高血糖状態
- 高血糖時には糖依存性の c-peptide の分泌が完全に抑制

ブタ1型糖尿病モデルの作製 2/2 (STZ 投与後 100日目までの推移)



毎日のインスリン投与にて高血糖を維持し、かつ、ブタのコンディションを維持させながら3ヶ月以上の飼育が可能

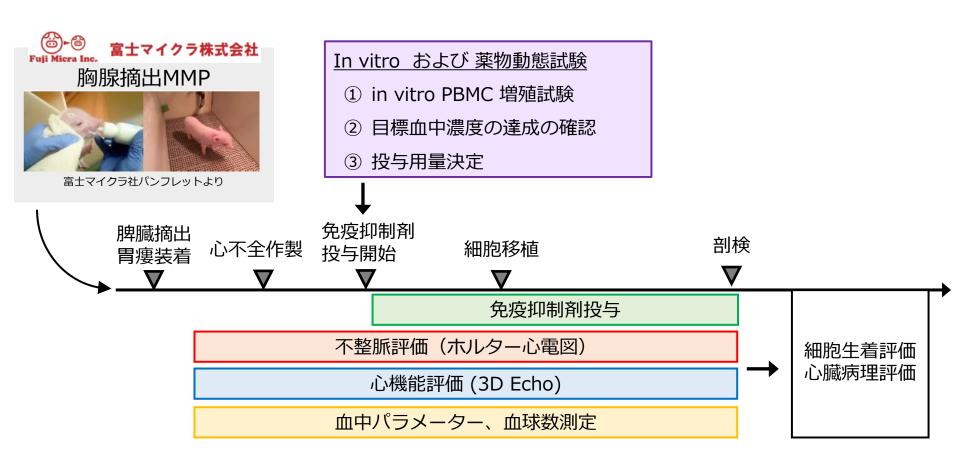
大動物薬理試験の紹介

- 1 免疫抑制モデル
- ② 心不全モデル
- ③ 糖尿病モデル
- ④ 細胞療法への応用例



再生医療分野における、ブタを用いた有効性試験の一例

免疫抑制 + 心不全 = ブタ免疫抑制心不全モデル

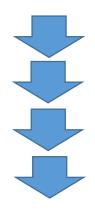




再生医療における問題点と解決策

再生医療分野の非臨床試験における問題点と解決方法

- ▶小動物試験のみではヒトへの外挿性が低い
 - ⇒ 大動物を活用
- ▶大動物を用いた薬効薬理試験を実施可能な施設不足
 - ⇒ 創薬経験者が大動物の薬効薬理試験に参入
- ▶大動物を用いた免疫抑制モデル作製のノウハウ不足
 - ⇒ in vitro 試験と薬物動態測定を駆使して確実な免疫抑制条件の設定



Axcelead

- □ 複数回の大規模存命手術
- □ 体調悪化や術後に対する充実したケア
- □ 充実した施設(クリーン、細胞培養可)
- □ 豊富な創薬研究の経験をもつ薬理研究者
- □ in vitro 試験と薬物動態試験の実施

再生医療分野でより外挿性の高い免疫抑制ブタを用いた非臨床薬効薬理 試験が可能となり、臨床試験での成功確率が向上



Acknowledgement

敬称略、50音順

京都大学 iPS 細胞研究所 CiRA

豊田 太郎

三木 健嗣

吉田 善紀

慶応義塾大学医学部臓器再生医学寄附

講座

小林 英司

武田薬品工業株式会社 再生医療ユニット

北島 直幸

田村 憲久

西本 誠之

山崎 緑

富士マイクラ株式会社

佐竹 典明

<u>Axcelead Drug Discovery Partners 株式会社</u>

伊井 雅幸 関 将章

大塚 博比古 林 良太

鎌田 満稔 藤原 秀司

後藤 雅将

須山 由美



We are Your Best Partner



