共同研究・共同事業枠

株式会社四国核酸化学

事業実施期間：開始 平成30年9月1日～終了 平成31年8月31日

共同研究・共同事業者　　株式会社ワイエムシィ

研究 ・ 事業名

機能性核酸医薬原料の製造技術開発

交付申請内容

研究･事業の目的及び意義

光学活性な核酸医薬を製造するための原料製造技術を開発する。弊社が開発した核酸医薬合成用原料は、核酸医薬の投与量を大きく低減させる可能性から大きな反響があるものの、製造工程が長く、収率も改善の余地を残す。本課題において製造工程が最適化されることで、これからの核酸医薬開発において広く利用されるものと考える。

研究・事業の方法及び手段

光学活性な核酸医薬合成原料の構造を下記する（化合物1）。すでに物質特許及び製法特許を5月に出願済みであり、1年の優先期間中に製法を改善し、実施例を充実させた上で大量製造試験までおこないたい。

現在の製法上の大きな問題は、各工程で抽出操作とクロマトグラフィ精製をおこなう点で、これを改善するために抽出操作を不要とする反応剤の開発とクロマトグラフィ精製の回数を減らすための工程最適化及び、複数の不純物の中から光学活性な中間体のみを分取する精製技術の開発が必要となる。

反応剤の開発と製造工程の最適化については四国核酸が担当する。反応剤は、とくにリン酸化剤について、塩が共成しないシリル化アミノアルコール誘導体を新たに開発する。工程を見直し、抽出操作をキャンセルし、シリカゲルろ過のみで数工程を進める新たな手法を開拓する。一部望まない光学異性体が共存する中間体粗生成物を精製するための担体の開発と精製条件の最適化を株式会社ワイエムシィが担当する。担体は平均粒子系25μmのシリカゲルを基体とし、表面積をパラメータに最適化する。必要に応じて表面修飾を施し、中間体を完全に1つの光学異性体のみとするとともに、最終生成物である光学活性合成原料の精製にも使用できるようにする。更に余力があれば、核酸医薬原薬の本体であるオリゴヌクレオチドの立体制御合成まで実施する。

研究・事業の特徴（新規性、独自性　等）

核酸医薬はゲノム情報から創薬が直結する唯一の治療薬であり、近年市場が大きく発展しつつあるが、核酸医薬の本体であるオリゴヌクレオチドは、リン酸の酸素原子の1つが硫黄に置き換わったホスホロチオエートとして使用される。しかしこれらはリン原子上の不斉に起因する光学異性体混合物(20量体のホスホロチオエートオリゴヌクレオチドの場合2^{19}=524288個）の混合物として利用されており、有効成分の含量が低いため、使用量が増大し、副作用のリスクも高い。

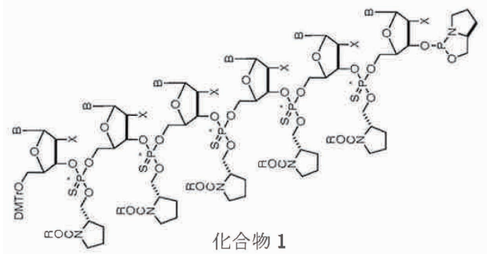
弊社では、この問題を解決するために複数のヌクレオチド単位を予め結合し、その際にただ一つの異性体のみを作り分ける手法と、その結果得られる光学活性核酸医薬合成原料の物質特許について出願を済ませている。本原料は海外の展示会での発表以来、予想以上の大きな反響と具体的な引き合いが海外の製薬企業中心に届いており、早急に生産体制を整える必要がある。しかし、未だ製造上のいくつかの問題を残しており、本課題において、問題を解決し大量供給可能な製造技術を確立する。

研究・事業により期待される効果

本課題の成功により、核酸医薬の投与量は2桁以上の大幅な低減が期待される。サリドマイドに代表される異性体に起因する副作用のリスクも下がり、一般的に高価と言われる核酸医薬の薬価も相対的に低下すると考えられる。また、本合成原料は複数のヌクレオシド単位を連結するため、核酸医薬原薬製造で問題となる、除去困難な1-2塩基短い鎖長の不純物が本

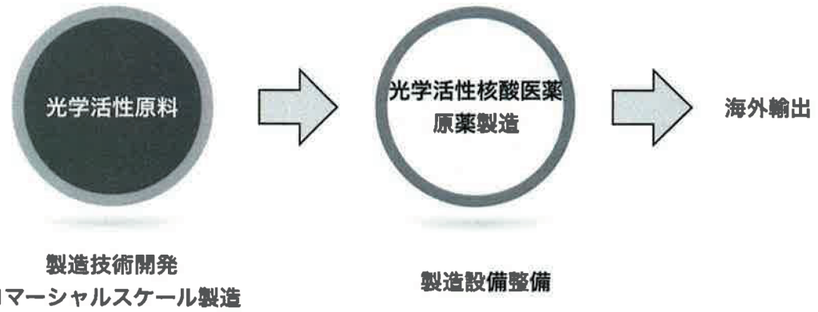
質的に生成しないことから、精製不可が大きく削減する。生成コストが低くなるだけでなく、原薬純度が向上する。また、本合成原料の使用により、複数のリン原子上の不斉を制御できることから、核酸医薬の製造プロセスを大きく向上させるポテンシャルを備える。

一方で、本原料の価格は100-300万円/g、年間数百グラムの売上が見込まれており、神戸医療産業都市から本原料を輸出し、世界中で核酸医薬の原料として広く利用されると考える。核酸医薬開発、製造の中心を医療産業都市の一角に形成すべく、その最初の一手として、本事業の成功が鍵になると考えている。課題終了後には神戸医療産業都市が進める海外メガファーマとのオープンイノベーションの利用も視野に入れている（図2）。



化合物 1

(図2)



実績報告内容

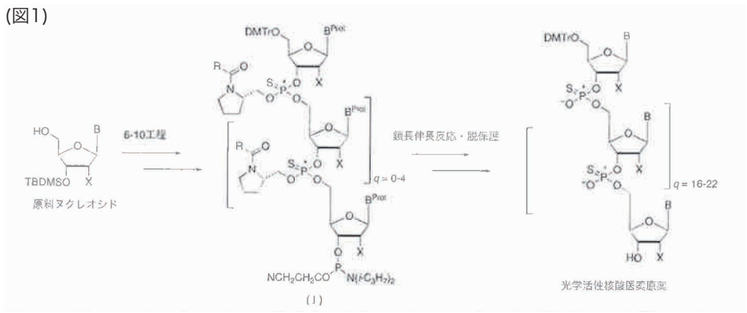
研究・事業の内容及び目標達成状況

四国核酸が担当した反応剤の開発と製遮工程の改良（図1）について、反応剤の開発と工程の最短化を検討した。反応剤としては、2-フェニルイミダゾリウムトリフラートおよび、2-フェニルベンゾイミダゾリウムトリフラート、あるいは2-フェニル-4、5-ジシアノイミダゾールを新たに開発し、2-フェニルベンゾイミダゾリウムトリフラートが本製造に最適であることを確認した。大量製造に向けた、工程の最短化については、モデル化合物を用いて、蒸留精製をおこなわない塩化ホスホリジン合成法を開拓した。本原料製造法を光学活性体製造に適用したところ、問題なく製造可能であることを確認するとともに、モデル化合物自体が新たな安価モノマーとして利用可能であることを見いだした。ついで、大量製造試験を実施したところ、収率よく目的の光学活性Blockmerを得ることに成功した。

一方で、ワイエムシィ社によって、上記新合成法における精製工程の最適化が実施された。立体制御された二量体ビルティングブロックについて、同社装置を用いて、溶媒、比率、グラジェントパターンをパラメータに精製工程が最適化できた。これにより工業スケールでの大量製造法が確立した。本製造品は、製薬企業、創薬ベンチャーにサンプルとして提供し、現在それを用いた光学活性な核酸原薬の製造試験を実施している。途中経過として、二量体ビルディングブロックを用いる工程において、モノマーを用いる場合と比較して、鎖長身長反応の効率に影響なく、光学活性核酸原薬が純度よく得られるとの報告を受けている。ただし、保護基の除去の効率に問題があるという報告も受けている。この問題に関しては、四国核酸化学においてが確立したpH7.0リン酸緩衝液、90℃、8時間という条件の適用で解決すると考えており、高温処理可能な設備に変更と脱保護条件の最適化に取り組んでいる。

本事業の成果は、特殊核酸医薬原料を医療産業都市内で製造するための基盤を確立する第一歩となった。

今後の展開

複数工程を経て合成される中間体を完全に1つの光学異性体のみとするための工程最適化をおこなう、最終生成物である光学活性合成原料の精製については株式会社ワイエムシィ社において、同社の担体を使用して工程の最適化を実施するとともに、余力があれば、核酸医薬原薬の本体であるオリゴヌクレオチドの立体制御合成試験まで実施する。一方で、本技術は多くの核酸医薬関連企業の注目を集めており、本事業の成果物を製造するための拠点を神戸医療産業都市内で20年4月に開設予定である。創薬ベンチャー、製薬企業向けのライセンスを展開予定である。本技術による光学活性核酸原薬は神戸の各大学やポートアイランド進出企業向けに無償サンプル提供もおこなう。

(図1)