

# 日本医療研究開発機構 創薬基盤推進研究事業 事後報告書

## I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）核酸医薬開発に資する合成基盤技術開発  
（英語）Development of Manufacturing System for Oligonucleotide APIs

研究開発実施期間：2016年11月1日～2019年3月31日

研究開発代表者 氏名：（日本語）片岡 正典  
（英語）Masanori Kataoka

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：  
（日本語）株式会社四国核酸化学 神戸ラボ 取締役  
（英語）Director, Shikoku Nucleic Acids Chemistry CO., LTD.,

## II 研究開発の概要

### 研究の背景と目的：

次世代医薬の一つとして注目されている核酸医薬は、ゲノム情報から創薬が直結する唯一治療薬として大きな期待が寄せられている。核酸医薬の本体であるオリゴヌクレオチドは、高い製造コスト、原薬純度、製造スケールの限界をはじめとする技術的課題が山積する。広く利用されるモノマー型ビルディングブロックを使用する固相合成法は、微量のオリゴヌクレオチドを迅速、並列的に合成するために特化された手法であり、大量製造に対する本質的な問題が内在する。

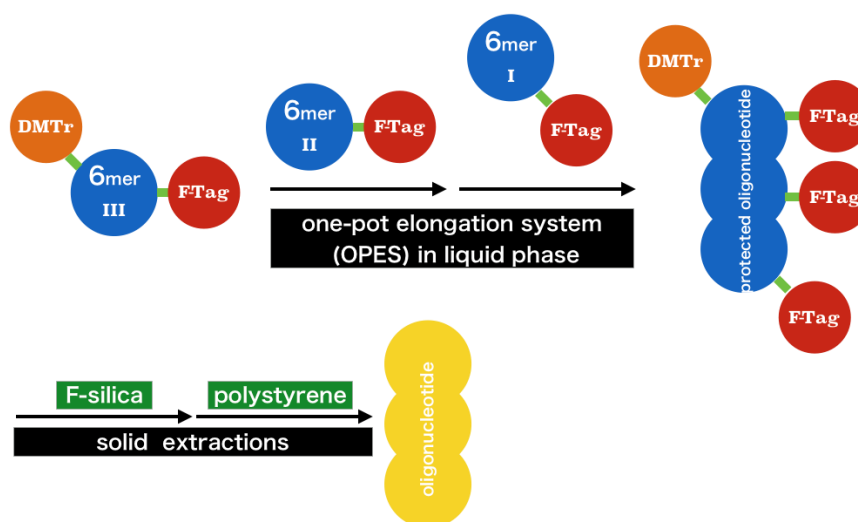
### 研究の進捗状況(成果)：

四国核酸化学ではオリゴヌクレオチド原薬の製造上の問題を解決するため、当社独自の液相法と Blockmer 型のビルディングブロック (BBB) を採用した自動装置化を検討した。GMP 準拠製造装置とすべく、技術バリデーションおよび装置バリデーションを検証しつつ、BBB の製造原料としての妥当性を確立するために、大量合成試験を自社内、社外委託で実施した。種々の配列のデオキシ型トリマービルディングブロックを 98% 以上の純度で製造することに成功し、品質管理に向けてプロセス開発を実施した。トリマービルディングブロックを使用したオリゴヌクレオチド製造試験においては、核磁気共鳴モニターや熱量計を組み込んだ実証試験機によるバッチ合成で得られた基本条件にもとづいて工程最適化をおこない、製造工程の基本条件を設定した。一方で、硫黄化オリゴヌクレオチド原薬を光学的に純粋な形で製造するための原料として立体制御型の BBB も

開発した。公知の光学活性オキサザホスホリジンを出発原料に 4-6 量体ホスホロアミダイトセグメントを 98%以上の光学純度で合成し、核酸医薬原薬製造に向けた合成工程の最適化を検討した。装置化に向けては 3 種のコンポーネントを同一リアクター内で逐次反応させて合成する One-Pot Elongation System (OPES) を創出し、市販のペプチド合成用装置を実証試験機として製造試験を実施した。得られたオリゴヌクレオチドの純度は高く、本合成法の有効性が示されるとともに、それを実装する合成装置の市販に向けて良好な結果が得られた。合成オリゴヌクレオチドの捕捉に固相担持 BBB を使用することで、より効率的なオリゴヌクレオチド製造工程となることも明らかとなった。

#### 今後の課題：

本装置の市販に向けて、本課題で得たパートナーとともに課題終了後も精力的に合成装置開発に取り組む。本課題で実証した各種モニタリング手法を取り入れ、市販に向けたプロトタイプを作成するとともにメーカーとの共同研究を進める。固相担持 BBB を活用し、OPES を実装した製造装置として上市を目指す。



Oligonucleotide therapeutics drug (OTD), which are attracting attention as one of the next-generation therapy, are highly expected to be the only therapeutic agents directly linked to drug discovery from genomic sequences. OTD has several problems regard to high manufacturing costs, purity of drug substance and scale limitations for manufacturing, and others. Conventional solid-phase synthetic method that is used for oligonucleotide manufacturing is a specialized for the parallel synthesis of small amounts of oligonucleotides, and it has inherent problems for mass production.

In Shikoku Nucleic Acid Chemistry (S-NAC), in order to solve the problems in the manufacture for oligonucleotide API, we developed the automated synthesizer applied by our novel liquid-phase method and Blockmer Building Blocks (BBB) substrates. In order to establish GMP level manufacturing equipment, we carried out a large-scale synthesis test internally and externally. We attained in producing trimer BBB in various sequences with >98% purities. In the production tests by batch synthesis of oligonucleotide using BBBs, process development was performed based on the basic conditions to obtain optimized reaction conditions. On the other hand, stereo-controlled BBB (scBBB) was also developed as a substrate for producing S-Oligo APIs in an optically pure form. Using known optically active optically pure phosphoramidite monomer as starting materials, we synthesized the 4-6-mer scBBB as an optical pure form, and examined the optimization of the synthesis process for oligonucleotide manufacturing. Towards

industrial scale manufacturing, we developed the One-Pot Elongation System (OPES). OPES is performed the manufacturing of oligonucleotide APIs by sequentially reacting three components in a reactor.

In the production test was carried out on a commercially available peptide synthesizer obtaining good results were obtained toward the developing a new synthesizer applied S-NAC new approaches.

For commercialization of this device mounting OPES with BBBs, we will work on the development.