

日本医療研究開発機構
創薬支援推進事業
－希少疾病用医薬品指定前実用化支援事業－
事後評価報告書

公開

機関名 : 株式会社リボルナバイオサイエンス
所属 役職 : 代表取締役
氏名 : 富士 晃嗣

(公印不要)

I 基本情報

補助事業課題名 (開発品目名)	脊髄性筋萎縮症治療薬 (TEC-1) の開発	
	Drug development of TEC-1 for Spinal Muscular Atrophy (SMA)	
代表機関名	株式会社リボルナバイオサイエンス	
事業代表者	所属・役職	代表取締役
	氏名	富士 晃嗣
研究実施期間	2017 年 6 月 1 日 ～ 2020 年 3 月 31 日	

II 研究開発の成果概要

和文

脊髄性筋萎縮症 (Spinal Muscular Atrophy; SMA) は、脊髄と脳幹から投射される下位運動ニューロンが損失する神経原性の遺伝性疾患である。運動ニューロンの脱落は呼吸、歩行を含む体幹、四肢の近位部優位の筋萎縮を示し、気管切開、人工呼吸管理が必要となる場合がある。発症年齢と運動発達レベルにより 4 つのタイプに分類され、小児期に発症する重篤な I 型患者では、未治療の場合、生後 2 歳以下で死に至る。我が国では、乳児期から小児期に発症する SMA の罹患率は 10 万人あたり 1~2 人とされ、推定患者数は 1,000 人前後との結果が得られており、平成 21 年には国の特定疾患に指定されている。薬剤療法として、SMN (survival motor neuron) タンパクレベルを増加させるよう設計された、アンチセンス核酸医薬品であるスピナラザ (ヌシネルセンナトリウム) が処方されており、脊髄性筋萎縮症患者への新しい治療アプローチとして、着実に効果を示している。

本事業の目的は、非侵襲的薬剤投与 (経口投与) 可能で、且つ標的臓器である中枢への移行性に優れた低分子型医薬品を、アンチセンス核酸医薬品とは異なる、新たな治療モダリティとして開発することである。2017 年度は、開発候補化合物である TEC-1 を用いた *in vitro* 薬理試験および *in vitro* ADMETox 試験の実施により、毒性の懸念が低く、臨床での薬理効果が期待できる結果を得ることに成功した。2018 年度は、SMA モデルマウスを用いた薬効試験を実施し、*in vivo* においても、その有効性を証明することに成功した。また、薬物動態試験や、GLP バルク合成法の開発においても、有益な結果を得ることができた。2019 年度は、各種 GLP 非臨床安全性試験を実施すると共に、GMP バルクの合成を行う。

英文

Spinal Muscular Atrophy (SMA) is a neurogenic inherited disorder that leads to loss of lower motor neurons in spinal cord and the brain stem, which results in progressive muscle atrophy and movement involved in walking, speaking swallowing and breathing requiring a ventilation. SMA is divided into 4 subtypes based on age of onset and maximum function achieved. Respiratory failure leads to death within the first 2 years without any support in infants with SMA type 1. The incidence of infantile SMA is estimated at 1 to 2 per 100,000 and the number of patients in Japan is counted about 1,000 patients, then SMA is designed as an intractable disease. Antisense nucleic acid drug SPINRAZA™ (Nusinersen sodium), which is designed to increase SMN (survival motor neuron) protein level, is prescribed as a drug therapy for SMA, and the novel approach has been responded significant to therapeutic effect in clinical.

The goal of this project is to develop a small molecule drug that can be administrated non-invasively (orally) and possesses excellent transferability to CNS as a new therapeutic modality different from antisense nucleic acid drug. We successfully obtained biological results indicating low toxicity concerns and high clinical pharmacological effects in in vitro study by using TEC-1, which is a small molecule candidate in the first year. In the second year, TEC-1 succeeded in demonstrating the pharmacological effects in in vivo with SMA model mice. In addition, beneficial results were obtained in pharmacokinetic studies and development of GLP bulk synthesis. Further GLP non-clinical safety studies and GMP bulk synthesis will be conducted in the last year.