

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 : 株式会社リボミック
所属 役職 : 代表取締役社長
氏名 : 中村 義一

(公印不要)

I 基本情報

補助事業課題名 (開発品目名)	抗 FGF2 アプタマーを用いた軟骨無形成症治療薬の開発	
	Development of a novel therapy for achondroplasia by using the aptamer against FGF2	
代表機関名	株式会社リボミック	
事業代表者	所属・役職	研究開発本部 取締役研究開発本部長
	氏名	藤原 将寿
研究実施期間	平成 27年 4月1日 ~ 平成30年3月31日	

II 研究開発の成果概要

平成 27 年度～29 年度の 3 年間本事業の支援を受け、抗 FGF2 アプタマーである RBM-007 を用いた軟骨無形成症を対象疾患とする臨床試験に必要な準備を助成期間内で行った。具体的には、1) 薬効薬理試験、2) cGMP 原薬合成、3) 原薬分析法の確立、4) 原薬安定性試験、5) 治験薬製剤化検討、6) 治験薬分析法の確立、7) 治験薬安定性予備試験、8) ヒト・実験動物での血液中薬物濃度測定法の確立、9) 血漿中での保存・安定性試験、10) 実験動物を用いた薬物動態試験、11) 第 I 相試験に必要な GLP 安全性・毒性試験、を実施した。更には規制当局 (PMDA) の RS 総合相談・RS 戦略相談を実施、臨床試験に向けた当局折衝を開始した。以下にその概要を記す。

1) 薬効薬理試験

軟骨無形成症モデルマウスを用いた本化合物の効力確認試験を実施した。3 日齢のマウスに RBM-007 の投与を開始、2 日に 1 回、21 日齢まで投与を行った。その間、経口的に、投与マウスの体長、体重を測定、最終日の大腿骨、脛骨の長さを測定し、媒体投与群と比較した。その結果、薬剤投与群において統計学的に有意な差をもって各評価項目の抑制を解除する結果を得ることに成功した。

2) GMP 原薬合成

cGMP の規制に準拠した原薬の合成を数百グラムスケールで CMO に委託した。本合成開始以前には、1) 製造プロセス検討 1、2) 10 g スケールの予備合成、3) 製造プロセス検討 2 を実施し、最適な合成条件を見出していたことから、当初設定した規格に適合した原薬を得ることに成功した。

3) 原薬分析法の確立

原薬の品質管理を行う上で重要な原薬分析法の検討を行った。HPLC を用いたイオン交換法、逆相法での分析条件の検討を行い評価系の確立に成功した。また、生物活性 (標的分子との結合活性) は、Biacore を用いた評価系の検討を行い、その確立に成功した。本化合物は末端にポリエチレングリコール (PEG) を付加していることから分子量を同定することは技術的に困難である。そこで、PEG 付加前の核酸を材料に、LC/MS を用いてその分子量と配列の確認を行った。その結果、理論分子量に近似する実測定の値を得たこと、核酸配列についても設計通りの配列になっていることを確認した。

4) 原薬安定性試験

確立した分析法を用い、原薬の保存安定性を種々の温度域で継続実施している。現時点では、少なくとも 6 ヶ月の安定性を確認することに成功した。

5) 治験薬製剤化検討

本疾患での用法は皮下投与を考えていることから注射剤としての製剤検討が必要である。幾つかの処方について検討を開始し基礎データを得ることが出来た。

6) 治験薬分析法の確立

確定した製剤処方での有効成分の分析法の確立は HPLC を用いて行い、本系を確立することに成功した。

7) 治験薬安定性予備試験

確定した製剤処方を用い、種々の温度域における製剤中での安定性試験を開始した。

8) ヒト・実験動物での血中薬物濃度測定法の確立

GLP 安全性・毒性試験及び臨床試験での血中の薬物濃度の推移を検討することは必須である。それを実施するにあたり、薬物濃度測定法を確立する必要がある。本化合物は核酸医薬品のカテゴリーに分類されるものであり、その分析には核酸の性質を利用した手法を用いて実施した。検討の結果、系を確立することに成功した。

9) 血漿中での保存・安定性試験

確立した薬物濃度測定法を用い、ラット、ウサギ、カニクイザル、ヒト血漿サンプル中における薬物の安定性について、検討を行った。その結果、少なくとも、3～6ヶ月間は冷凍保存下では安定であることが確認できた。

10) 実験動物を用いた薬物動態試験

ラット、カニクイザルを用い、10 及び 1 mg/kg の用量で静脈内投与、皮下投与を行い、経時的に血液を採取、得られた血漿中の薬物濃度を測定し、臨床プロトコールの検討に必要となる薬物動態データを取得することが出来た。

11) 第 I 相試験に必要な GLP 安全性・毒性試験

第 I 相試験は、健常ボランティア成人男性に対する安全性の確認を目的として実施する計画をたてており、これに必要な GLP 安全性・毒性試験を実施した。具体的には、ラット及びカニクイザルを用いた反復皮下投与試験、心血管系・中枢神経系・呼吸系の安全性薬理試験、遺伝毒性（復帰突然変異、染色体異常、小核）試験を実施、本化合物の無毒性量を含む安全性・毒性データを確認することが出来た。

以上の結果をもとに、平成 30 年度では第 I 相試験準備を行い、平成 31 年度後半に第 I 相試験、それに引き続き、第 II 相試験を実施することを計画している。

RBM-007 is a novel oligonucleotide-based aptamer that has a potent anti-FGF2 activity. With three-year support from AMED, we have advanced our preparation for the clinical trials using RBM-007 for treatment of patients with achondroplasia (ACH). The progress is summarized as follows.

1) Pharmacological study:

Pharmacological effects of RBM-007 were examined by using a mouse model for ACH developed by Professor David Ornitz (Washington University). RBM-007 was subcutaneously administered once every two days up to day 21. As a result, RBM-007 markedly restored the body weight and body length, giving rise to the 50% recovery in femur and tibia length of the ACH animals.

2) Chemical synthesis of drug substance under cGMP regulation:

Based on the optimum synthesis conditions developed through preceding process development of chemical synthesis and a preliminary small-scale batch synthesis, a large scale (several hundred grams) of cGMP graded drug substances were successfully manufactured.

3) Establishment of analytical method for drug substance:

For quality control of drug substance, the analytical methods for purity and impurity identifications were established by using HPLC. We also established a method for assessing the binding activity of RBM-007 to its target FGF2 protein using the Biacore system. Furthermore, we successfully confirmed that the sequence of RBM-007 was as designed by using LC-MS technology.

4) Drug substance stability test:

Stability studies on the drug substance are being performed at various storage conditions; up to 9-month data is available.

5) Drug formulation design:

It is essential to develop a drug formulation best suited for subcutaneous administration. We started to optimize the drug formulation to fulfill this requirement, generating fundamental data sets.

6) Establishment of analytical method for drug product:

We have established analytical method for drug product by using HPLC system.

7) Drug product stability test:

Preliminary stability studies on representative drug products are being performed.

8) Establishment of analytical method for drug concentration in blood samples of humans and animals:

In GLP safety and toxicity studies and clinical trials, it is essential to establish the analytical methods for determination of drug concentration in human and experimental animal's blood. Therefore, we have established the analytical methods based on the principal of sequence hybridization.

9) Stability test in plasma:

The stability of RBM-007 in rat, rabbit, cynomolgus monkey, and human plasma was examined. As a result, it was confirmed that RBM-007 was stable in plasmas for at least 3 to 6 months under frozen storage condition.

10) Pharmacokinetic studies in experimental animals:

Pharmacokinetic studies were conducted in rabbit and monkey after intravenous injection or subcutaneous injection of RBM-007.

11) GLP safety and toxicity studies required for Phase I clinical trial:

To carry out the Phase I clinical trial for confirming the safety of RBM-007 in healthy volunteer adult males, GLP safety and toxicity studies were conducted. We confirmed NOAEL and data characterizing the toxicological properties of RBM-007, which are considered sufficient for allowing for the initiation of Phase I clinical trial.

Based on the results above, we plan to prepare documentations for IND during FY2018 and start the Phase I clinical trial from the second half of FY2019.