

医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）事後評価結果

1. 事後評価を実施した課題

課題名	液相セグメント合成法による核酸大量製造法開発
代表機関	株式会社ナティアス
公募型	スタートアップ型（ViCLE）
公募タイプ	実用化開発タイプ

2. 本課題の概要

従来の核酸合成である固相合成技術を基盤とした合成装置による製造は、モノマー原料をはじめとする試薬や溶媒を大過剰必要とし、その低いコストパフォーマンス／エネルギーパフォーマンスによって、プロダクトである核酸原薬は高価で環境負荷も高い。さらに、モノマー原料を1つずつ伸長させる製造法であることから、目的物より1～数塩基短い鎖長の副生成物（短鎖オリゴヌクレオチド不純物）が生成し、これらは精製により分離することが難しいため、純度面でも大きな課題がある。このようにモノマーを使用する固相合成による核酸製造法には多くの問題点があるため、低分子医薬原薬と同等の品質で大量生産可能な技術が必要である。

本課題では、従来法である固相合成法の生産性及び純度を凌駕する液相合成法を開発する。具体的には、ヌクレオシド原料からアリル型アミダイトを経て2量体をワンポットで得る短工程製造技術を開拓し、これを鎖長伸長工程に適用して液相セグメント合成法を確立する。中セグメント（5～11量体）、大セグメント（12～16量体）を経由して1バッチ1kgスケールで24量体以上の核酸を得る製造試験を実施する。

3. 本事後評価の目的

- (1) 計画に対する達成状況や成果を把握する。
- (2) 本課題の以下の達成目標が2022年4月迄に達成できているかを確認する。
 - 1) 24量体以上のオリゴヌクレオチド、1バッチ1kgの合成を達成
 - 2) 12量体以上同士のあるいは16量体以上と8量体以上の縮合収率50%以上
 - 3) 最終純度90%以上
- (3) 成果の実施見込み（成果が今後どのように利用されるか）を検討する。

4. 成果

- (1) 8量体中間体の大量合成
保護基などを検討し、核酸製造の中間体となる3種のヌクレオチド8量体を大量合成した。
- (2) 8量体を使用した24量体（CpG ODN 2006）の1kg合成
8量体を用い、核酸製造の中間体となる16量体を大量合成後、8量体を加え、24量体を1kg以上合成した。また合成した24量体の純度、及び16量体以上と8量体以上の縮合収率はいずれも目標値を達成した。

5. 評価結果

液相セグメント合成法を用いて、目標を達成していることを高く評価する。特許戦略、産業化についても十分考えられている。また新規保護基の開発と中セグメントを活用した液相セグメント合成法を確立し、これにより核酸医薬品の受託合成という事業を展開する基盤ができたと評価する。

これらの結果等にもとづき、本課題の達成目標を達成したと評価した。

6. その他

今回開発された液相セグメント合成法による核酸大量合成では、従来の固相法よりも洗浄溶媒（廃溶媒）を減少させ、また製造コストを低減させることから、核酸医薬への貢献が期待される。

以上