

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
FS ステージ シーズ顕在化タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 遺伝子発現制御ピロール・イミダゾール・ポリアミド誘導体の創薬を目的とする工業的製造法の開発
プロジェクトリーダー	: (株)ハイペップ研究所
所属機関	: (株)ハイペップ研究所
研究責任者	: 杉山弘(京都大学)

1. 研究開発の目的

ピロール・イミダゾール・ポリアミド(以降 PIPA と略す)誘導体は、各種難病の責任分子の発現を抑える化合物として注目されているが、その工業的製造法は確立されていない。創薬研究を進めるためには、最終的に数百グラムの PIPA 合成プロセス(製造法)の確立が不可欠である。本研究では、固相合成法を駆使し、新規考案の固相反応用大型リアクターを設計し、10~100 グラムスケールの合成プロセスを検討する。原料調達も含め、収率、再現性が良く、スケールアップが実施可能なプロセスの開発を行う。工業的製造法を確立すると同時に、高効率な精製法も開発する。製造物の溶解性や安定性などの物理化学的性状を明らかにし、品質管理法を確立し、近い将来、臨床試験を進めるために必要な量の確保を可能とする。

2. 研究開発の概要

①成果

目標

固相合成法を駆使し、固相反応用大型リアクターによる大量合成の道を拓く。工業的製造法を確立すると同時に、溶解性や安定性などの物理化学的性状を明らかにし、品質管理法を確立する。

実施内容

新規固相反応用大型リアクターを設計し、大量合成を実施した。反応に用いる溶媒、固相担体、縮合剤を最適化した。モノマー原料の価格は製造コストで重要である。これを低減させるため原料製造法を検討した。新規大型カラムによる精製法を確立し、同時に世界に先駆けてマイクロヘテロジェネイティを解明した。また、品質管理法も確立した。

達成度

少量スケールの合成では顕著に現れなかったいくつかの問題点を解決した。副反応を極力回避した最適な製造プロトコルを確立した。標的化合物のマイクロヘテロジェネイティを解明し、酸化に弱いことが判明した。したがって、最終生成物は凍結乾燥が最も適する。さらに、重金属類の定量を行ったが問題が生じるような量は検出されなかった。カウンターイオンや残存有機溶媒等の定量を GMP 準拠で実施した。必要な設備投資、試薬原料確保によって、世界に先駆けて大量合成が実施可能であることを示した。

研究開発目標	達成度
① ピロール・イミダゾール・ポリアミド(以降 PIPA と略す)の大量合成プロセスの確立	① 100% 試薬、固相担体、縮合剤を最適化することにより、大量合成プロセスの方法論を確立した。

②PIPA の大量精製プロセスの確立	② 90% 大量精製プロセスを検討し、方法論を確立した。最終生成物は凍結乾燥が最も適していた。
③PIPA の物性規格試験の実施、規格及び試験方法の検討、並びに品質管理法の確立	③ 100% 物性規格試験を実施した。また、マイクロヘテロジェネイティを解明することにより品質管理法を確立した。

②今後の展開

本格研究開発ステージの大学等のシーズについて、研究開発型中小・ベンチャー企業での実用化開発支援する制度を活用し、産学連携で PIPA の創薬に向けた研究開発を継続する。このため、臨床家を入れた会議を数回行ってきた。臨床各フェーズに向けた計画も立案した。製品化に向けて研究開発人材を補充し、設備投資を行い、10～100 g スケールの製造によって CRO による安全性・毒性試験も進め、BioJapan 等のビジネスマッチング・商談会に積極的に参加し、製薬関連企業と連携を図る。

3. 総合所見

目標を達成する成果が得られ、イノベーション創出の可能性が高まった。PIPA の大量合成法、精製法、分析法が確立され、前臨床試験、臨床試験に必要な量の確保が可能になった。アンチセンス核酸や siRNA とは異なり、PIPA はヌクレアーゼ耐性で、特筆すべきは細胞内への移行性に優れ、in vitro や in vivo でも生物活性が認められる点であり、大いに期待したい。標的遺伝子を選定し、有効性と安全性について詳細な研究を急ぐことが強く望まれる。