

研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム
産学共同促進ステージ ハイリスク挑戦タイプ 事後評価報告書

研究開発課題名	: 新規 RNA 基盤技術を用いた難治性肺疾患に対する革新的核酸医薬品の開発
プロジェクトリーダー	: 株式会社ボナック
所属機関	: 株式会社ボナック
研究責任者	: 黒田 雅彦 (東京医科大学)

1. 研究開発の目的

難治性肺疾患である特発性肺線維症は、線維化の進展を抑制する効果的な治療がなく、新しいアプローチ法(抗体や核酸等)に基づいた治療薬の開発が急務である。難治性肺疾患に対する核酸医薬品の実用化には臨床試験への橋渡しである非臨床試験の迅速な成功がキーとなり、①核酸製造コスト、②核酸製剤の構築及び③核酸生体内非特異的反応の問題の解決が必須課題となる。本事業では、早期に核酸の臨床試験を実施することを視野に入れて①～③の問題に対し、ユニークな分子内構造を有する当社独自の新規核酸干渉基盤技術による解決を目指した。これらの問題の解決により、吸入による肺疾患部位での効力を高めかつ全身への副作用を低減化する革新的医薬品の研究開発を目的とした。

2. 研究開発の概要

①成果

研究開発目標	達成度
①非臨床試験を実施するための安定かつ局所投与が容易な核酸製剤の製造	①使用前例のある医薬品添加剤を用いて、水溶液中で安定な核酸処方 の確立が可能となった。核酸の肺内送達率(吸入評価装置で70%以上)に優れた、吸入投与用核酸製剤の製造が可能となった(達成度100%)。
②核酸に由来する生体内免疫非特異的反応の回避および有効性の確認	②TLR 分子に認識されないボナック核酸分子の評価を行い、TGF-β1 阻害に基づく薬理効果を発揮する核酸分子を見出した。更に、ラットにおける単回及び反復投与による予備安全性を実証した(達成度100%)。
③長鎖 RNA の ng オーダーでの定量法および代謝物同定法の開発検討	③マウスでの肺内ボナック核酸量を、Q-TOF 型質量分析計を用いた定量により、ng オーダーで定量することが可能となった。代謝物同定法も、精密質量測定と部分配列解析法を組み合わせることにより目処がついた(達成度100%)。

②今後の展開

本事業により、難治性肺疾患に対する吸入用ボナック核酸候補製剤の構築が可能となった。今後は、ボナック核酸の特発性肺線維症に対する臨床試験実施に向け、GLP 条件下での本格的非臨床試験を、研究開発支援制度の活用を考慮しながら実施する予定。臨床移行を可能にする非臨床試験項目を薬事行政と相談を進めながら非臨床試験計画を進める予定。更に、臨床開発が実施可能な企業と連携することにより

核酸医薬品の実用化開発を進めていく予定。

3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、イノベーション創出が期待される。

ボナック核酸技術を用いた、TGF- β 1 をターゲットとした特発性肺線維症 (IPF) 治療核酸医薬品の開発である。吸入投与用核酸製剤の製造が可能となり、動物実験で薬効および安全性を確認したことから、目標は達成されたと考える。また、ライセンスアウトを目指して複数社の製薬企業と交渉に入っていることも評価できる。

今後は、ライセンスアウトした製薬企業との連携により、早期にヒトでの臨床試験を実施することが望まれる。