

「人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬物動態解析法・品質分析法・製造方法の開発支援」
に関する研究

担当責任者 小比賀 聡 大阪大学大学院薬学研究科教授

研究要旨

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬効・薬物動態・安全性の評価を行い、至適投与量・間隔を定める。更に、薬剤の品質及びGMP製造工程を確立し、GLP準拠動物安全性試験を行って、臨床研究に移行できる基盤を構築する。

小比賀 聡・大阪大学・教授

A．研究目的

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの薬物動態解析の為に技術支援を行い、製剤としての品質分析法、GMP製造方法の開発を検討することを研究目的とする。

B．研究方法

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの構造最適化を中野らと共同で検討する。非臨床安全性試験用人工核酸YB-1阻害アンチセンスの製造方法・品質分析法の開発を製造委託企業に技術支援の形で行う。また、薬物動態解析の為に血中濃度分析法を斯波らと共同で開発する。

（倫理面への配慮）

倫理面での問題は認めない。

C．研究結果

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの配列・構造を最終確定した。血中濃度分析法としてELISA法を確立した。大動物スケールの場合の人工核酸YB-1阻害アンチセンス製造／精製における問題点を検出した。また、品質分析法として、製造原料となる人工核酸アミダイトの各種NMR分析、HPLC解析を実施するとともに、原薬であるアンチセンスオリゴヌクレオチドのHPLC分析およびLC-MASS法の開発を行った。

D．考察

今回、大量スケールでの人工核酸YB-1阻害アンチセンス製造に適した反応条件を見いだすことができたが、スケールアップに伴い、精製での課題が浮き彫りとなった。今後は、精製ステップにおける純度向上並びに回収量の増加を目指した方法を検討する。

E．結論

人工核酸YB-1阻害アンチセンスの非臨床安全性試験に向けた製法・品質分析法開発の基盤構築に成功した。

F．健康危険情報

G．研究発表

1. 論文発表

T. Yamamoto, A. Yahara, R. Waki, H. Yasuhara, F. Wada, M. H. Shiba, S. Obika: Amido-bridged Nucleic Acids with Small Hydrophobic Residues Enhance Hepatic Tropism of Antisense Oligonucleotides *in vivo*. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 3757-3765.

2. 学会発表：なし

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし