

医療分野研究成果展開事業/研究成果最適展開支援プログラム (AMED・A-STEP)

平成 27 年度終了課題 事後評価報告書

プロジェクトリーダー (企業責任者)	日本ケミファ株式会社 取締役執行役員 創薬研究所長 山川 富雄
研究責任者	学校法人北里研究所 北里大学薬学部生命薬化学教室 教授 藤井 秀明
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発課題	情動系を調節するオピオイド δ 受容体作動薬の創製

1. 研究開発の目的

中枢に発現するオピオイド δ 受容体を活性化することによって種々の精神疾患患者、身体疾患患者の中核的な精神症状である「不安」や「抑うつ」を改善しうる医薬品の創製を最終目標とする。副作用の問題が多いベンゾジアゼピン系薬剤を中心とした抗不安薬、および薬効発現が遅く寛解率が低い選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (SNRI) などの抗うつ薬に代わり得る、安全で高い有効性を示す治療薬創製を目指す。本課題においては、動物モデルへの経口投与により 3 mg/kg 以下で不安およびうつ様作用に対する有効性を示し、問題となるような副作用の懸念が無い、非臨床へ移行できる医薬品開発候補化合物の絞り込みまでを行う。

2. 研究開発の概要

新規オピオイド δ 受容体作動薬の合成とスクリーニングを実施し、当初の予定通り、すべての目標値をクリアし、経口投与 3 mg/kg 以下で薬効を示す複数の化合物を見出した。これら化合物はさらに高次の評価を行い、最終的に安全性および薬物動態プロファイルが最も良好な化合物を医薬品開発候補として選定した。本化合物は、優れた抗うつ、抗不安作用を有し、先行するオピオイド δ 受容体作動薬で問題となっていた痙攣誘発作用を示さず、さらに既存のベンゾジアゼピン系薬剤や SSRI の抱える様々な問題点を解決しうる可能性を示した。

①成果

研究開発目標	成果
① 化合物合成およびスクリーニングによる構造最適化	①複数の異なる母骨格を有するリード化合物を展開し、設定した各スクリーニング目標値をすべて満たす複数の化合物を取得することに成功した。
②オピオイド δ 受容体作動薬の薬効 (抗不安、抗うつ様作用) を明らかにする	②①で絞り込まれた化合物の中から、経口投与 3 mg/kg 以下で薬効を示す化合物を複数取得した。
③副作用面での既存薬に対する優位性、および痙攣・カタレプシー誘発作用の有無の確認	③ベンゾジアゼピン系薬剤や SSRI の抱える健忘作用、エタノール相互作用、ふらつきの問題点に対し、オピオイド δ 受容体作動薬は全く問題がないことを示した。また、先行品で問題となっていた痙攣誘発作用の分離に成功した。

④予備毒性試験による開発候補化合物の選定	④予備毒性試験および薬物相互作用の評価から、安全性の高い開発候補化合物を選定し、非臨床試験へ移行できる見込みが得られた。
----------------------	--

② 今後の展開

本研究内容は平成 27 年度の AMED 産学連携医療イノベーション創出プログラムに採択され、継続して開発を実施している。新たなプログラムの中で、ハイリスク挑戦タイプにて選定したオピオイド δ 受容体作動薬の臨床第 I 相試験を開始するために必要となる非臨床試験（薬効、安全性および薬物動態試験）を実施するとともに、詳細な薬理作用解析や製造法の改良を行っていく。

3. 総合所見

有効な抗うつ/抗不安剤の開発は社会的に期待されている中で、開発候補化合物である選択的オピオイド δ 受容体作動薬を計画通りに見出したことは高く評価される。また、新規骨格を有する選択的オピオイド δ 受容体作動薬の創製は、オリジナリティーの高い研究であり、イノベーション創出に期待が持たれる。なお、今後、臨床試験を進めていく上で、作用メカニズム、及び対象患者選択の rationale を作っていくことが重要と考えられる。

本研究課題は、A-STEP のステージ毎の研究を着実に積み上げてきた結果であり、プロジェクトチームによる産学連携が有効に機能した結果と判断する。

※記載の情報は平成 28 年 1 月時点の情報です。