

**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 28 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)	カルナバイオサイエンス株式会社 研究開発本部長 澤 匡明
研究責任者	学校法人北里研究所 北里大学 北里生命科学研究所・熱帯病研究センター 感染制御科学府 センター長兼専任准教授 岩月 正人
支援タイプ	ハイリスク挑戦タイプ
研究開発実施期間	平成 25 年 12 月-平成 28 年 11 月
研究開発課題	マラリアキナーゼを標的とした新規マラリア治療薬の開発研究

### 1. 研究開発の目的

本研究では、平成23年度 A-STEP フィージビリティスタディステージ(シーズ顕在化タイプ)で見出した新規マラリア治療薬のリード化合物の最適化を目的とする。本リード化合物は、従来の薬剤とは異なる新規メカニズムに基づくため、世界中で問題となりつつある薬剤耐性原虫に対しても有効な新たなマラリア治療薬となりうると期待される。本研究では、本リード化合物の最適化を進め、薬剤耐性原虫に有効で、経口投与可能な安全性の高い臨床開発候補化合物の創製を目指す。

### 2. 研究開発の概要

#### ① 成果

研究開発目標	達成度
①新規誘導体の合成を実施し、新規 100 化合物以上の誘導体合成を行う。	①本研究開発において、約 500 化合物の新規化合物を合成した。
②新規誘導体の <i>in vitro</i> 抗マラリア活性の評価を行う。	②薬剤耐性の熱帯熱マラリア原虫株 Pf K1 株及び薬剤感受性の Pf FCR3 株に対して、優れた抗マラリア活性を示す化合物を 100 化合物以上見出した。
③ネズミマラリア原虫を用いた <i>in vivo</i> 感染治療モデルにて治療効果を検討する。	③ネズミマラリア原虫感染治療モデルに加えて、ヒトマラリア感染マウスモデルでも経口投与で治療効果を示す化合物を見出した。
④新規誘導体の薬物動態(代謝安定性、膜透過性、血しょうタンパク結合率など)を <i>in vitro</i> 試験系にて評価する。	④優れた抗マラリア活性を示した化合物について、 <i>in vitro</i> 薬物動態評価を実施した。
⑤新規誘導体の経口吸収性、体内動態をげっ歯類を用いた動物試験により評価する。	⑤優れた抗マラリア活性を示した化合物について、マウスでのPK試験を実施し、経口吸収性があることを確認した。

<p>⑥マラリア原虫の生活環のどの点に化合物が作用しているかを見極め、その作用点に重点をおいて作用機序を解明する。</p>	<p>⑥ターゲットフィッシング法を中心に検討を進めているが、標的分子の同定までに至っていない。</p>
<p>⑦前臨床開発候補化合物の安全性を予備安全性試験で評価し、明らかな毒性が観察されないことを確認する。</p>	<p>⑦本研究開発期間内に前臨床開発候補化合物の同定まで至っていないが、<i>in vivo</i>試験において、高用量でも毒性が観察されていない。</p>

## ②今後の展開

*in vitro* 抗マラリア活性が非常に強力で、*in vivo* マラリアモデルで高い治療効果を示す化合物をすでに取得しているが、臨床開発候補化合物の取得には、更に化合物に磨きをかける余地があると考えている。これら化合物群は、新規な作用機序および高い治療効果を有していることから、治療薬としてだけでなく予防・伝播阻止効果を有する、日本初の新規マラリア治療薬として開発を進めていき、マラリア撲滅を目指したいと考えている。

## 3. 総合所見

本研究開発課題では、構造最適化研究で、*in vitro/in vivo* 共に目標を凌駕する抗マラリア活性を示す化合物が見いだされ、かつ、マラリア原虫の全ての生活環で活性を示す化合物も見いだされた。さらに、Medicines for Malaria Ventureとの緊密な協力について、今後、実用化に向けて継続して開発を進める見込みが得られている。なお、ターゲット分子はじめ作用機序の解明は未達成であり、早急に解明すべきである。

国際的な緊急課題である「薬剤耐性熱帯熱マラリア原虫」に有効な薬剤開発に向けた、今後のさらなる研究開発が望まれる。

※記載の情報は平成29年2月時点の情報です。