

日本医療研究開発機構 医療分野研究成果展開事業 事後評価報告書

公開

I 基本情報

研究開発課題名：（日本語）情動系を調節するオピオイド δ 受容体作動薬の開発
（英 語）Development of Opioid δ Receptor Agonist Modulating Emotional System

研究開発実施期間：2015 年 10 月 20 日～2018 年 3 月 31 日

研究開発代表者 氏名：（日本語）中田 恵理子
（英 語）Eriko Nakata

研究開発代表者 所属機関・部署・役職：
（日本語）日本ケミファ株式会社 創薬研究所 創薬第二研究室長
（英 語）Manager, Discovery Laboratory 2, Discovery Research Laboratories, Nippon Chemiphar Co., Ltd.

II 研究開発の概要

情動調節薬（抗うつ・抗不安薬）としての新規オピオイド δ 受容体（DOR）作動薬 NC-2800 は、日本ケミファ、筑波大学、北里大学および国立精神・神経医療研究センターの四者共同研究体制により、平成 25 年 12 月から開始した JST/AMED A-STEP ハイリスク挑戦タイプ支援の下で見出した開発候補化合物である。NC-2800 が抗うつ・抗不安薬として優れたポテンシャルを有することが分かったことで、平成 27 年 10 月より AMED ACT-M へとステージアップし、臨床第 I 相試験の開始に必要な非臨床試験を実施して安全性を確認するとともに、既存薬との薬効等差別化および GMP 原薬製造のための製造法改良を目標として平成 30 年 3 月末まで研究開発に取り組んだ。

NC-2800 は、ヒトオピオイド受容体発現細胞を用いた cAMP 評価系において DOR 選択的作動活性を示し、*in vivo* においてはラット強制水泳試験、ラット高架式十字迷路試験において、経口投与により優れた抗うつ様及び抗不安様作用を示した。また、ラット嗅球摘出モデルにおいては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）であるフルオキセチンが反復皮下投与 14 日目によりやく有意な抗うつ様作用を示したのに対し、NC-2800 の反復皮下投与では投与初日より有意で強い抗うつ様作用を示し、その効果は 14 日間持続した。さらに、NC-2800 はベンゾジアゼピン系薬剤の有する中枢性の副作用（健忘作用、エタノール相互作用、ふらつき）に対しても十分な安全域を有していることが分かった。一方、SNC80 などいくつかの既存の DOR 作動薬は痙攣誘発作用があることが知られ、DOR 作動薬を開発する上での大きな障害となっているが、NC-2800 をサルに静脈内単回急速投与し症状観察を行ったところ、ラットで有意な薬効が得られる血漿中濃度の約 40 倍に相当する NC-2800 を投与しても、痙攣やカタレプシーをはじめ、中枢性の異常行動は全く認められなかった。

現在の抗うつ・抗不安薬市場においては、治療満足度や寛解率が不十分なモノアミン系調節薬（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）や、副作用の問題が多いベンゾジアゼピン系薬剤しかない。SSRI/SNRI の大きな問題点は、即効性がなく治療効果発現までに 1 ヶ月以上を要し、寛解率も十分でないことが挙げられるが、NC-2800 はうつに対して SSRI よりも早期の治療効果が得られる可能性がある。また、作用機序が異なるため、既存薬で効果がみられなかった患者に効果が期待できる可能性もある。同時に、オピオイド受容体作動薬として一般に懸念される耐性や依存性の懸念がなく、中枢性の副作用も低いことが期待できる。

本プログラムでは、他にも臨床第 I 相試験の開始に必要な GLP 試験を実施し、NC-2800 の安全性を担保した。また、GMP 原薬製造に向けての製造法検討や新規合成ルートの開発を進めてきた。今後は AMED 医療研究開発革新基盤創成事業（CiCLE）の支援を受けながら開発を継続することが決定し、現在臨床試験に向けた準備を進めている。

オピオイド δ 受容体作動活性を主作用とする医薬品は未だ上市されておらず、開発に成功すれば既存薬とは全く異なる作用機序を有するファースト・イン・クラスの新医薬品となる可能性がある。また、既存薬では充足されていなかった副作用面での問題や早期治療効果の部分を補うことで、既存薬を代替し、かつこれまで使用が制限されていた患者にも使用を拡大できると考える。

日本において精神疾患は 2011 年に 5 大疾病の一つとして位置づけられ、重点的な対策が必要とされている疾患である。世界保健機構（WHO）が用いている障害調整生命年（DALY ; disability-adjusted life years）という指標は、「早死により失われた期間」と「疾病により障害を余儀なくされた期間」の合計であるが、日本における死亡を含めない DALY 損失（すなわち健康損失）の内訳は、がんや循環器疾患を上回って精神疾患が最も大きな要因となっている。また、死亡を含めた DALY 損失は、脳血管疾患に次いで精神疾患が 2 番目に大きな原因となっており、国民全体の健康および生命損失の実に約 6%を占めている。これは、将来の働き手が激減する少子高齢化社会においては大変重要な問題である。我々は効果が高く安全な抗うつ・抗不安薬 NC-2800 を提供することによって、うつ等によって休業や失業を余儀なくされることによる無用な社会的損失を食い止め、人々が心身ともに健康な生活を送ることができる活気ある社会の構築に大きく貢献できると考える。

NC-2800, a delta opioid receptor (DOR) agonist, was found and developed as an emotional modulator (antidepressant / anxiolytic drug) in a collaborative research effort by Nippon Chemiphar Co., Ltd., University of Tsukuba, Kitasato University and National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP) in the previous JST/AMED A-STEP program. With our continued support from AMED under the ACT-M program, we conducted GLP toxicity studies with the intent to progress to a Phase I clinical trial, studied differentiation from existing drugs in animals, and improved GMP manufacturing.

NC-2800 has potent DOR agonistic activity in functional cAMP assays using recombinant cells, and showed anxiolytic-like /antidepressant-like effects in rats as shown in the elevated plus maze test and the forced swimming test by single dosing. In olfactory bulbectomized rat, an animal model of depression, repeated dosing of NC-2800 showed a dose-dependent and potent antidepressant-like effect, and earlier onset of antidepressant action than fluoxetine, a selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI).

The fact that some DOR agonist prototypes induced convulsive effects in non-clinical and clinical studies has been the obstructive factor in developing DOR agonists. But NC-2800 has sufficient safety margin between therapeutic effective dose and convulsive dose. NC-2800 also exhibited no tolerance or benzodiazepine-like side effects in animal studies.

Monoamine modulators of SSRI or serotonin noradrenalin reuptake inhibitor (SNRI) antidepressants are usually prescribed for major depressive disorder (MDD) as a first-line treatment but they require at least 1-month treatment to show a therapeutic effect. If the first line treatment is unsuccessful, patients with MDD will suffer for a long time. We expect that NC-2800 will be an unprecedented therapeutic agent as an emotional modulator due to its rapid effectivity and increased safety.

We are continuing the development of NC-2800 under CiCLE grant program supported by AMED.