

医療分野研究成果展開事業/産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M)

平成 27 年度成果報告書 (公開)

課題リーダー (所属機関・氏名)	日本ケミファ株式会社 創薬研究所 中田 恵理子
参加機関	日本ケミファ株式会社 国立大学法人 筑波大学 学校法人 北里研究所 国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター
研究開発課題	情動系を調節するオピオイド δ 受容体作動薬の開発

1. 研究開発の目的

オピオイド δ 受容体作動薬の開発候補化合物について、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として薬効、安全性及び薬物動態試験を実施する。また、既存薬との差別化につながるデータを取得する。さらに、GMP 原薬製造のための製造法の改良も合わせて行う。

2. 研究開発の概要

- ① 予備毒性試験で安全性を確認し、開発候補品としての可能性を見極め、GLP 試験用原薬の目処を立て、非臨床試験への移行を判断する。
- ② 非臨床試験を実施し、安全域を確認するとともに、ファーストインヒューマン試験における初回投与量の算定根拠となるデータを取得する。さらに詳細な薬理作用や副作用についての検討、既存薬との差別化などを行う。
- ③ GMP 製造に備えた製造法の改良を行い、コスト及び製造期間の圧縮を実現する。

3. 研究開発の成果 (平成 27 年度)

- (1) 開発候補品の 1 kg スケール合成への製法改良、及びその実施【日本ケミファ株式会社】
GLP 試験用原薬は合成委託先の選定を行い決定した。出発原料を確保し、工程短縮や効率化に向けた検討を開始、本製造にも着手した。
- (2) 非臨床試験【日本ケミファ株式会社】
非げっ歯類の予備毒性試験を実施し、GLP での本試験における最大投与量を推定した。これまでに取得したデータより、我々のオピオイド δ 受容体作動薬は開発候補化合物としての資質を有していると判断し、非臨床試験ステージへと進むことを決定した。
- (3) 有効性及び安全性に関する薬理プロファイルの取得と既存薬との差別化に関する検討【国立精神・神経医療研究センター】
抗うつ様作用、抗不安様作用及び種々の有害作用に関する詳細な薬理プロファイルを取得するとともに、有効性・安全性の面から既存薬との差別化（優位性の確認）を行った。

(4) 副次的薬理作用及び副作用に関する検討【日本ケミファ株式会社】

μ 受容体作動薬やベンゾジアゼピン系薬剤との差別化に繋がるデータを取得することができた。また、新たな適応症への可能性を示唆するデータを得た。さらに、消化管運動への影響を調べるため、ラット及びマウスを用いた評価に着手した。

(5) 合成法改良及び新規合成法の開発【北里大学】

現行合成法の改良について、工程短縮を目指した改良合成経路の検討に着手したが断念した。また、新たに安価な天然物由来の出発原料を用いた改良合成経路を考案し、その検討に着手した。

(6) 全合成ルートの開発【筑波大学】

非天然物由来の原料から出発する新規合成経路を考案した。平成 27 年度は安価な市販化合物を出発物質として 5 段階で三環性骨格を有する鍵中間体の合成に成功した。