

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**本格研究開発ステージ シーズ育成タイプ 事後評価報告書**

研究開発課題名	: オピオイド $\delta$ 受容体作動薬の創薬研究
プロジェクトリーダー	: 日本ケミファ(株)
所属機関	: 日本ケミファ(株)
研究責任者	: 長瀬博(北里大学)

### 1. 研究開発の目的

がん性疼痛や神経障害性疼痛を始めとする難治性疼痛は治療満足度が充分得られないアンメットニーズが高い疾患である。モルヒネはオピオイド $\mu$ 受容体作動薬であり、強力な鎮痛作用を示すものの様々な副作用を併せ持ち、医療用麻薬として使用が制限され、さらに神経障害性疼痛には効果不十分とされる。一方で、オピオイド $\delta$ 受容体作動薬はモルヒネの欠点を全て解消できる新規治療薬になる可能性がある。本研究では、オピオイド $\delta$ 受容体作動活性を有する新規リード化合物を最適化し、臨床適用可能な薬効プロファイルを有しているか、薬物動態および安全性面などにおいて問題となる点がないかを精査し、前臨床試験に移行できる化合物を絞り込むことを目的とした。

### 2. 研究開発の概要

#### ①成果

研究開発目標	達成度
①複数の代表化合物の絞り込み: 2つのリード化合物をもとに構造最適化を進め、 $\delta$ 選択性、中枢移行性、代謝安定性および薬効に優れた、医薬品として好ましい性質を有する代表化合物を複数見出す。	① $\delta$ 選択性に優れた新たな骨格の $\delta$ 作動薬を複数見出し、6件の物質特許出願を行った。しかし、本研究期間内に、前臨床試験に移行できる開発候補化合物を創出するには至らなかった。
② $\delta$ 受容体の薬理作用の精査: $\delta$ 作動薬について、 $\mu$ 作動薬との差別化(耐性・依存性等)、がん性疼痛に対する効力の検証、さらに疼痛以外の適応症の可能性について薬理的な検討を行い、 $\delta$ 受容体の薬理作用およびその機序について解析を進める。	② $\mu$ 作動薬に対する $\delta$ 作動薬の優位性を明確に裏付けるデータ、およびがん性疼痛で有効性を示す化合物を期間内に得ることはできなかった。一方、新たに創製した $\delta$ 作動薬は自発運動量に影響を与えることなく強力な抗不安作用を示すことを見出した。
③医薬品開発候補品としての評価と選定: ①で見出した複数の代表化合物について、理化学、薬物動態および安全性試験を中心に評価を行い、前臨床試験に移行できる開発候補化合物を選択する。	③hERGチャネル阻害活性を回避するための構造活性相関を得た。①において、期間中に代表化合物を絞り込めなかったため、安全性試験は実施しなかった。

#### ②今後の展開

北里大学と日本ケミファのシーズ育成タイプでの約1年半の共同研究によって、新規オピオイド $\delta$ 受容体作動薬の探索は大きく進展し、医薬品として必要とされるプロファイルを概ね満たす化合物を複数見出した。一方で、課題も明らかとなり、今後、化合物のさらなる最適化とともに、 $\delta$ 作動薬の適応症や安全性の確保

について再度詳細な検討を行った上で、医薬品開発候補化合物を絞り込みたい。

### 3. 総合所見

δ 選択性に優れた新たな骨格化合物をリードに 500 個以上の誘導体合成スクリーニングを実施した。目標とする鎮痛活性を有する化合物の最適化には至らなかったが、論理的かつきわめて真摯に計画が遂行されており、6 件の特許出願も含めて研究内容は高く評価できる。

本研究の中で、δ 作動薬に抗不安作用があることが見出されており、本研究をベースにした抗不安薬・抗うつ薬をターゲットにした今後の探索研究に期待が持てる。