

**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 ハイリスク挑戦タイプ**  
**平成 22 年度終了課題 事後評価報告書**

研究開発課題名	: 経口投与可能な薬剤耐性マラリア薬の開発
プロジェクトリーダー	: 株式会社 シンスター・ジャパン
所属機関	: 株式会社 シンスター・ジャパン
研究責任者	: 井原 正隆 (学校法人 星薬科大学 特任教授)

## 1. 研究開発の目的

マラリアの特効薬とされたクロロキンが薬剤耐性種の出現によって使えなくなった後、世界で最も汎用されている抗マラリア薬であるアルテミシニンに対する薬剤耐性種も数年前から発生しており、アルテミシニンと作用機構が異なる薬剤耐性マラリア薬の開発が切望されている。我々はこの問題を解決する次世代抗マラリア薬候補化合物として SSJ-183 を見出しており、今後の非臨床試験およびそれに続く臨床試験に進むための課題、および開発リスクを軽減するための課題を解決する。

## 2. 研究開発の概要

### 成果

当初の研究開発目標については下記の表に示すようにほぼ満足できる研究成果を上げるとともに、それ以上の成果も上げることが出来た。すなわち、SSJ-183 を Pd 触媒存在下、大量合成可能な処方確立するとともに、Fe を用いる安価かつ全く新しい合成法を開発した、D 環にメトキシ基を導入した新規ベンゾフェノキサチン類を開発し、SSJ-183 の構造バリエーションを拡げた、SSJ-183 の作用機構が既存の抗マラリア薬と異なるユニークなものであることを明らかにし、WHO が求めているアルテミシニンとの併用薬(合剤)への期待を一段と高めることが出来た。

研究開発目標	達成度
SSJ-183 の工業的製造処方確立	原料となる市販バルク品を精製し、数10gスケールでPd触媒存在下、収率70%以上で純度98%以上の合成法を確立。更にPd触媒を使わず、安価に大量供給可能とした。
D 環に酸素官能基を導入したバックアップ化合物5個程度合成	D 環にメトキシ基を導入した誘導体を6個合成。抗マラリア活性はSSJ-183 とほぼ同等であった。
SSJ-183 が作用しているマラリア原虫の器官およびタンパク質の解明	原虫ライフサイクルのリング型に作用し、作用する細胞小器官も核やミトコンドリアではなく、既存の薬剤とは作用機序が異なる。プロテオーム解析から9種のタンパクを検出。

## 今後の展開

1. これまでの毒性試験で特に大きな問題がなかった SSJ-183 に対し、MMV の要請によって開発した SSJ-183/Maleate (SSJ-183 のマレイン酸塩) は、ラットを用いた 5 日間の連投で、胃からの体内吸収が急激となり毒性が発現した。そこで、SSJ-183 をフリーベースの形でシロップ製剤化し(固体分散等)体内動態試験および毒性試験を進め SSJ-183 の開発の可能性を継続検討する。
2. SSJ-183 のバックアップ化合物の開発を広範囲に進める。

## 3. 総合所見

一定の成果が得られているが、イノベーション創出の期待が低い。

リード化合物の合成に関する課題は解決され、かつ抗マalaria薬としては、作用点がヒトには存在しない細胞内器官と推測されており、期待される化合物である。

しかしながら、現時点で創薬を目指すには、安全性と薬効のメカニズムの更なる解析により、それぞれの作用が独立して改善が可能であることの検証が必要と考えられる。