

第2回 薬学の未来を考える京都シンポジウム —創と療の革新—

# 世界初の新規止痒薬“ナルフラフィン” の開発とその意義

2010年10月30日

京都大学大学院薬学研究科  
最先端創薬研究センター

内 海 潤



# 発表内容

私は前職（東レ（株）医薬研究開発部門）において、日本オリジンで世界初のオピオイド系止痒薬の創薬（2009年薬事承認取得）に携わりました。

この成功は、化合物の独創性に加えて、「オピオイドが痒みを止める」という新規薬理作用の発見と臨床におけるPOC (Proof of Concept)が鍵となりました。開発の意思決定となるPOCを含め、その研究開発は、企業と大学病院の密接で良好な産学連携で達成されたと言えます。

その事例を紹介し、島津製作所と京都大学の最先端プログラムにも、その経験を活かして行きたいと思います。

# オピオイド研究の歴史と本開発の端緒

1. ケシ未熟果から獲れるアヘン（英語名opium）はローマ時代から鎮痛薬と睡眠薬として利用され、その植物性アルカロイドは夢の神“Morpheus”の名にちなんで「モルヒネ」と名づけられ、最強の鎮痛薬として世界で使われてきた。
2. 1970年代には3タイプのオピオイド受容体（ $\mu$ 、 $\kappa$ 、 $\delta$ ）が発見され、生体内の内因性リガンドであるオピオイドペプチドも見出された。
3. 世界で40社以上が「非麻薬・非依存性オピオイド」を目指して数100種の化合物が合成されてきたが、「モルヒネ」を凌ぐ非依存性の強力鎮痛薬の開発は成功していない。



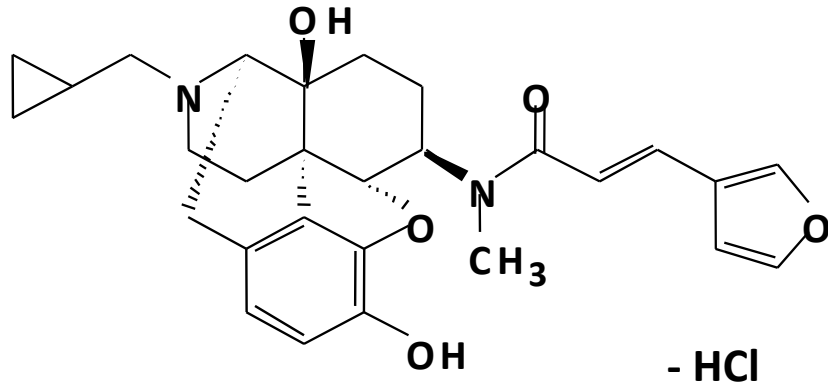
オピオイド化合物の研究は「麻薬性・依存性」を回避する戦いでもある。  
東レは1990年代、非麻薬性の $\kappa$ 作動薬に注目して鎮痛薬研究を開始し、その臨床試験の過程で鎮痛作用と同時に止痒作用も発見した。

# オピオイドの分類とその作用

タイプ	$\mu$ (ミュウ)	$\kappa$ (カッパ)	$\delta$ (デルタ)	ノシセプチン (ORL-1)
内因性リガンド (アゴニスト)	$\beta$ エンドルフィン	ダイノルフィンA	Leu-エンケファリン	ノシセプチン
作動薬 (アゴニスト)	モルヒネ フェンタニル ブプレノルフィン	ペンタゾシン# U50448H* TRK-820	DPDPE* デルトルフィン*	(なし)
拮抗薬 (アンタゴニスト)	ナロキソン ナルトレキソン	nor-BNI*	NTI*	ノシセプチン 誘導体
主な薬理作用	鎮痛、鎮静、興奮 呼吸抑制 胃腸管運動抑制 痒み誘発	鎮痛、鎮静 利尿 痒み抑制	鎮痛 呼吸抑制	痛覚過敏 学習・記憶障害
麻薬性 (依存性・耐性)	あり	なし	不明	不明

\* 医療用には用いられていない。  
# in vivoでは $\mu$ と $\kappa$ の部分作動薬。

# 新規κ作動薬TRK-820 (塩酸ナルフラフィン)



Opioid receptor selectivity

Subtype	<i>kappa</i>	<i>mu</i>	<i>delta</i>
Ki (nM) Human, in vitro	0.244±0.0256	2.21±0.214	484±59.6
Ratio	1	9	1980
EC50 (nM) Human, in vitro	0.00816±0.00138	1.66±0.09	21.3±1.0
Ratio	1	203	2610

- ◆ **Chemical name:** (-)-17-(cyclopropylmethyl)-3,14β-dihydroxy-4,5α-epoxy-6β-[N-methyl-trans-3-(3-furyl) acrylamido] morphinan hydrochloride
- ◆ **Drug name:** Nalfurafine, *kappa* opioid agonist
- ◆ **Molecular formula:** C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> · HCl
- ◆ **Molecular weight:** 513.03
- ◆ **Receptor selectivity:** highly selective for opioid *kappa* receptor

(Nagase, H. *et al.* 1998)

# 痛み(Pain)と痒み(Itch)は似て非なるもの

## ◆ 身体反応が異なる

痛み = 行動抑制・うずくまる、痒み = 掻破行動・じっとできない

## ◆ 脳内反応部位が異なる (functional-MRI)

痛みと痒み共通 = 感覚野・帯状回、痒み = 頭頂葉内側部楔前部

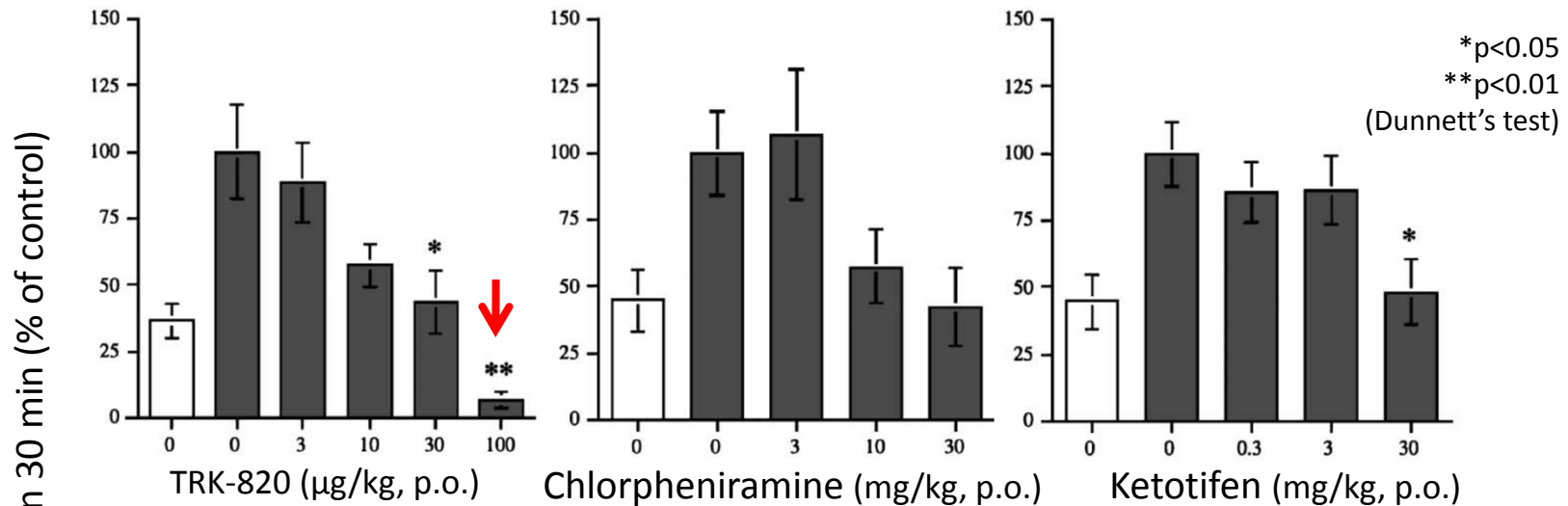
## ◆ 末梢認識部位が異なる

痛み = 高閾値侵害 / ポリモーダル受容器、痒み = 痒み受容器 (皮膚・粘膜)

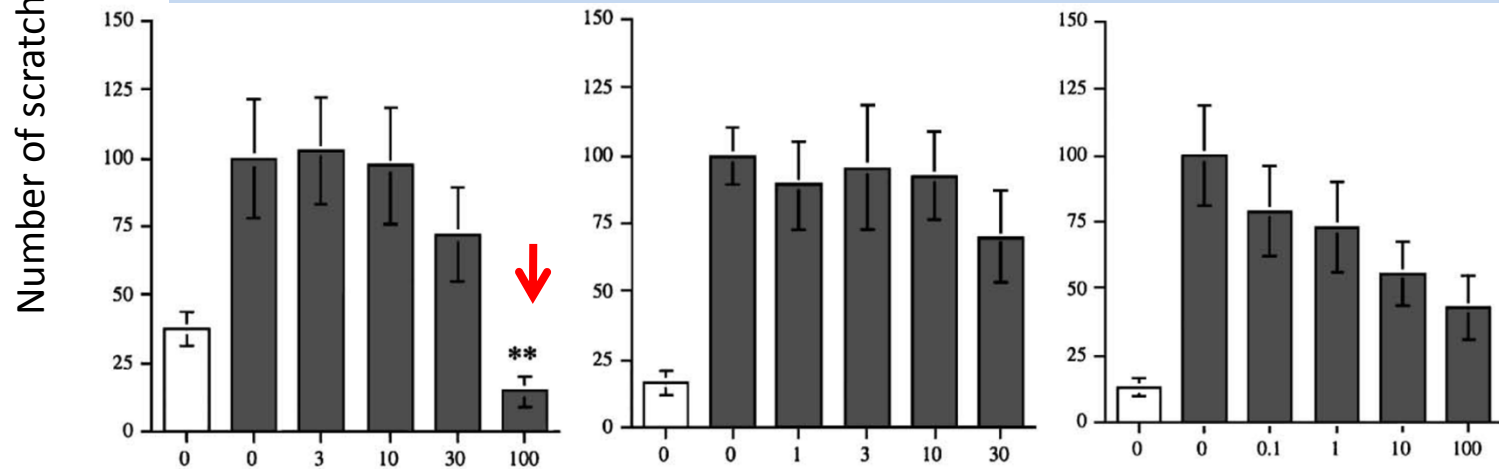
末梢神経線維の分類				
種類	髄鞘	役割	直径 (μm)	伝導速度 (m/sec)
Aα	有	位置覚・運動線維	15	100
Aβ	有	触覚、圧覚	8	50
Aγ	有	位置覚	5~8	20
Aδ	有	痛覚 (体性痛: 鋭く速い) 温覚、冷覚	3	15
B	有	自律神経	3	7
C	無	交感神経 痛覚 (内臓痛: 鈍く遅い)、痒覚	0.5~1	1

# マウスモデルにおけるTRK-820の止痒効果

**Histamine** (10 $\mu$ g/body, i.d.) - induced, n=7-12, ICR mice



**Substance P** (250nmol/body, i.d.) - induced, n=8, ICR mice



(Togashi, Y. *et al.* 2002)





**末梢性  
蕁麻疹の痒み**  
(ヒスタミンによる)

- ①血管拡張による発赤(red spot)
- ②軸索反射による紅暈(flare)
- ③血管透過性亢進による膨疹(wheal)



**抗ヒスタミン薬が奏功**



**末梢（炎症）性  
アトピー性皮膚炎の痒み**



**中枢性  
血液透析患者の痒み**

- ①ヒスタミン以外のケミカルメディエータの関与  
Tryptase, Eosinophil products (ECP, MBP, O<sub>2</sub><sup>-</sup>)  
Substance P, IL-1, TNFα, LTB<sub>4</sub>, IL-2, etc.
- ②表皮内神経線維の直接刺激
- ③オピオイドペプチド／オピオイド受容体を介する機序  
β-endorphin (μ), Dynorphin (κ), etc.

**「難治性の痒み」で特効薬なし**

マウス痒みモデル	ヒスタミン誘発モデル	サブスタンスP誘発モデル	モルヒネ誘発モデル
抗ヒスタミン薬 (抗アレルギー薬)	○	×	×
TRK-820	○	○	○

(Togashi, Y. *et al.* 2002; Umeuchi, H. *et al.* 2003)



# 医療ニーズ調査：透析患者のそう痒症は「難病」

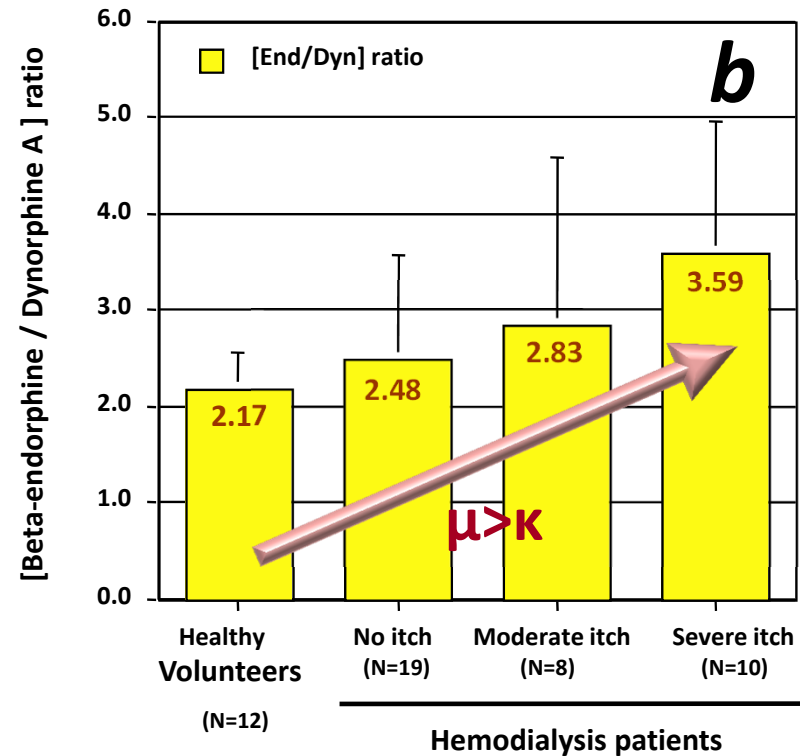
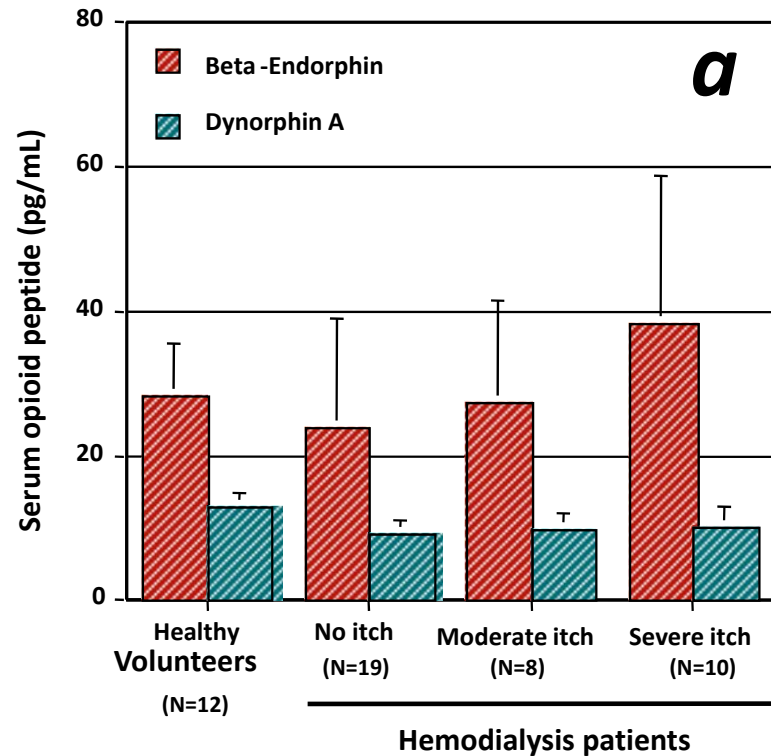
- ◆ 原因不明、世界で特效薬なし（2000年当時）
- ◆ 血液透析患者数（2000年当時推定）
  - ・ 日本：20万人（年間1万人増加）
  - ・ 欧州：20万人、米国：40万人



（2001年、日本透析医学会ランチョン「かゆみ対策を考える」は超満員）



# 臨床研究：透析患者血中のオピオイドペプチド

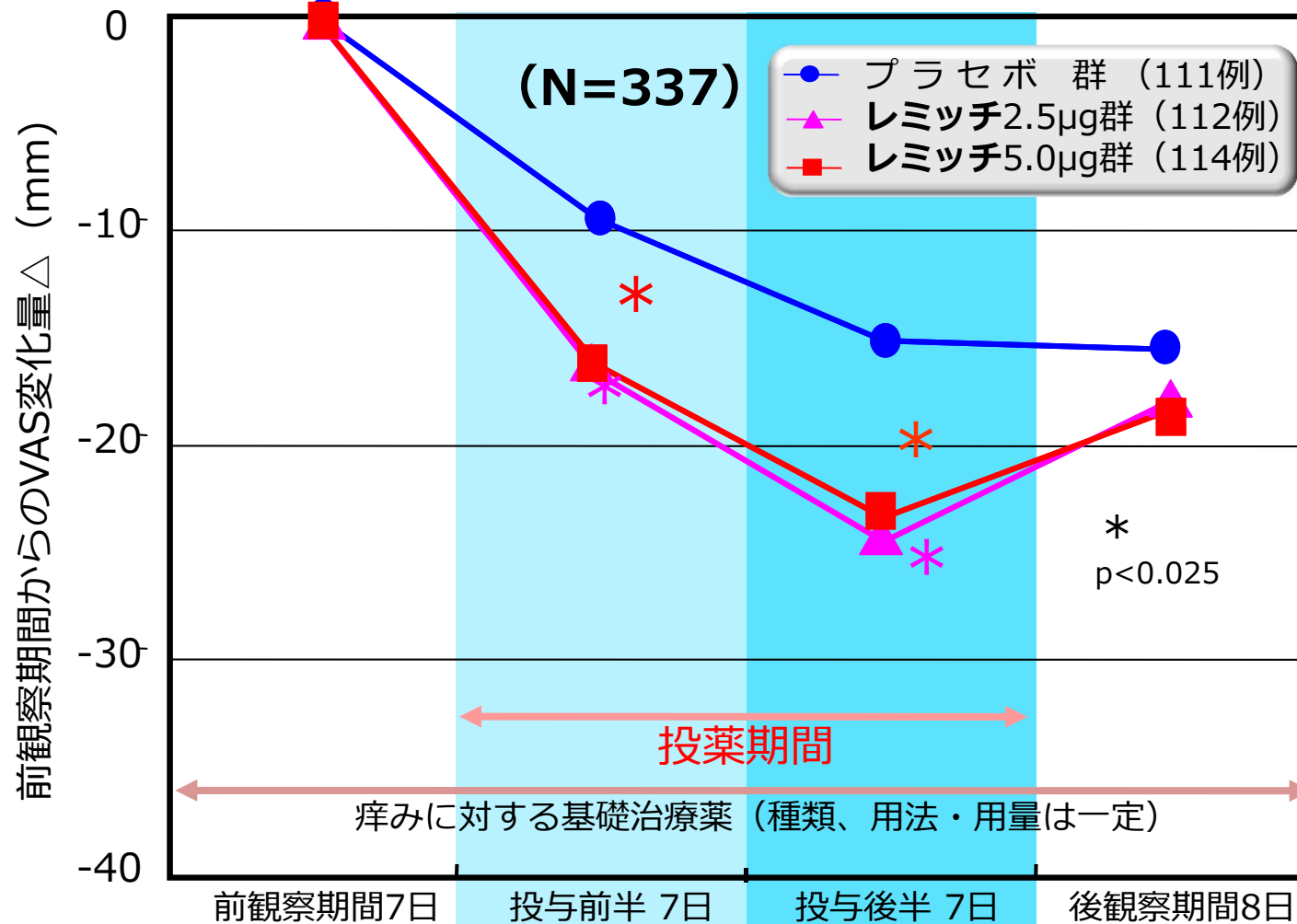


血液透析患者と健康成人で血中のβエンドルフィン ( $\mu$ ) とダイノルフィン ( $\kappa$ ) のレシオは痒みの程度と相関傾向があった。痒いほど「 $\mu > \kappa$ 」が大きかった。

(Kumagai, H. *et al.* 2004)

# 維持透析患者のTRK-820/Ph-III試験

(Kumagai *et al.*, *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1251-7)



\* 共分散分析 (ANCOVA) による片側検定 (vs プラセボ群)

# TRK-820製剤“レミッチ”薬事承認取得

2009年1月承認取得、3月発売。  
作用発見から13年目、臨床開始から11年目。



経口そう痒症改善剤 創薬、指定医薬品、処方せん医薬品<sup>※</sup> 薬価基準収載

**レミッチ<sup>®</sup> カプセル2.5μg**

REMITCH<sup>®</sup> 一般名：ナルフラフィン塩酸塩

注）注意-説明等の処方せんにより使用すること



市販直後調査  
平成21年3月～平成21年9月  
日本標準商品分類番号 87119

医薬品インタビューフォーム  
日本病院薬剤師会のIF記載要領（1998年9月）に準拠して作成

経口そう痒症改善剤

創薬  
指定医薬品  
処方せん医薬品

**レミッチ<sup>®</sup> カプセル2.5μg**

**REMITCH<sup>®</sup> CAPSULES 2.5μg**

剤形	軟カプセル剤
規格・含量	1カプセル中 ナルフラフィン塩酸塩 2.5μg含有
一般名	和名：ナルフラフィン塩酸塩 洋名：Nalfurafine Hydrochloride
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日：2009年1月21日
薬価基準収載年月日	薬価基準収載年月日：2009年3月13日
発売年月日	発売年月日：2009年3月24日
開発・製造販売・ 発売・提携・ 販売会社名	製造販売元：東レ株式会社 販売元：鳥居薬品株式会社 提携：日本たばこ産業株式会社
担当者の連絡先 電話番号・ FAX番号	

本IFは、2009年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂しました。



# “レミッチ”のDI (Drug Information)

## ◆ 製品の特徴

世界初の選択的 $\kappa$ 受容体作動性の経口そう痒症改善剤である。

【レミッチ・インタビューフォーム2010/10版より抜粋】

## ◆ 販売名

レミッチ®カプセル2.5 $\mu$ g / REMITCH®CAPSULES 2.5 $\mu$ g  
※痒み (itch) を取り除く (remove) という意味から“REMITCH”

## ◆ 一般名

ナルフラフィン塩酸塩 (JAN) /  
Nalfurafine Hydrochloride (JAN) / nalfurafine (INN)

## ◆ 効能又は効果

血液透析患者におけるそう痒症の改善 (既存治療で効果不十分な場合に限る)

## ◆ 用法及び用量

通常、成人には1日1回2.5 $\mu$ gを夕食後又は就寝前に経口投与する。増減の場合、1日1回5 $\mu$ gを限度とする。

## ◆ 臨床効果

既存治療抵抗性のそう痒症を有する血液透析患者337例を対象に、1日1回、14日間経口反復投与した際の有効性を、かゆみの指標であるVAS\* (Visual Analogue Scale) を用い、多施設二重盲検比較試験により検討した。投与前後でのVAS変化量において、2.5 $\mu$ g及び5 $\mu$ g投与群で本剤の有効性が確認された。

## ◆ 作用部位・作用機序

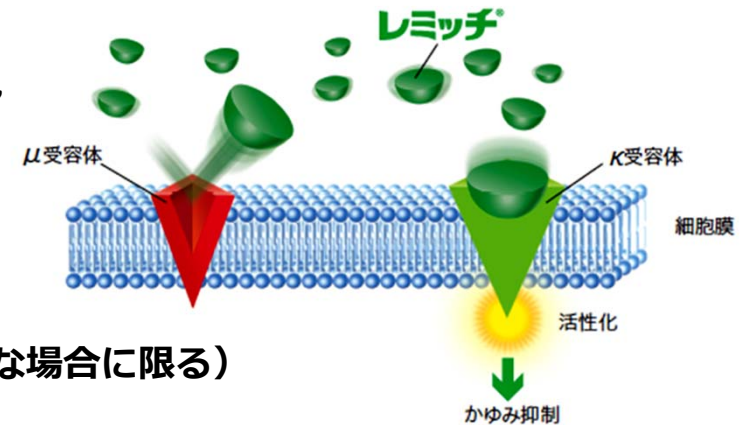
ナルフラフィン塩酸塩は $\kappa$ 受容体の活性化を介して止痒作用を示すと考えられた。

## ◆ 薬物動態

Tmax=4.25 $\pm$ 1.58hr, t<sub>1/2</sub>=14.21 $\pm$ 4.93 hr, bioavailability: 58.1%, metabolic enzyme: CYP3A4

## ◆ 副作用

国内臨床試験における安全性解析対象609例中242例 (39.7%) に副作用 (臨床検査値異常を含む) が認められた。その主なものは、不眠96例 (15.8%)、便秘29例 (4.8%)、眠気19例 (3.1%)、プロラクチン上昇19例 (3.1%) 等であった。(承認時)



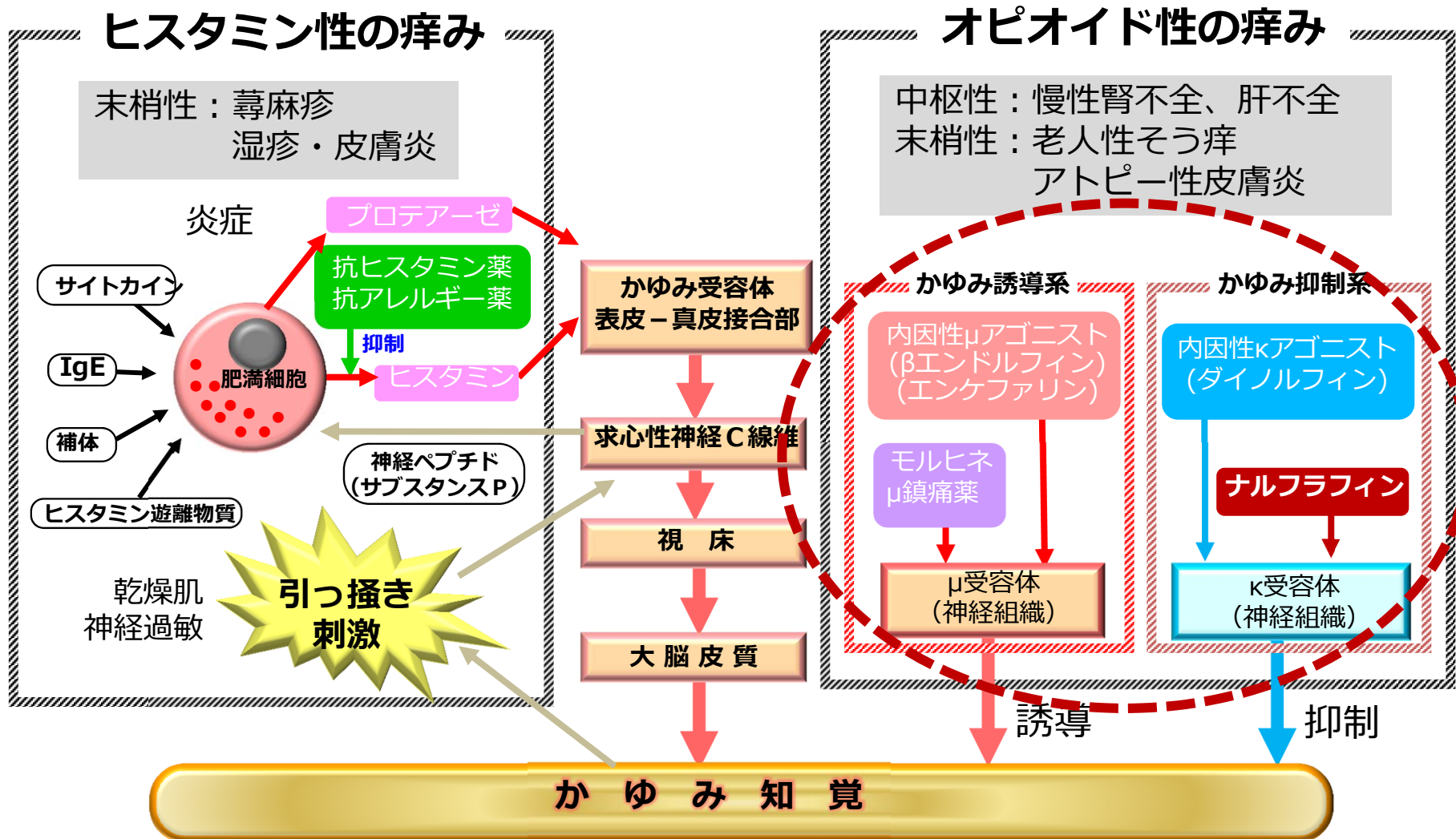
# 痒みにおけるオピオイドバランス仮説 - 生体内 $\mu$ オピオイド系と $\kappa$ オピオイド系のバランス -



- ◆ 痒みメカニズムのオピオイドシステムに関しては世界で初めての仮説。
- ◆ 支持文献： Pan, *Trend In Pharm. Sci.* 1998; 19: 94  
「 $\mu$ オピオイドシステムは $\kappa$ オピオイドシステムと薬理学的に反対作用がある」

# 痒みのメカニズムの新しい概念図

TRK-820(塩酸ナルフラフィン)の薬効によって、  
オピオイド性痒みの誘導系/抑制系の仕組みが世界で初めて臨床的に検証された。





# TRK-820開発成功の意義と要因

## 【意義】

- ① **医療上**：難治性そう痒症に世界初のオピオイド系止痒薬を提供。
- ② **学術上**：痒みにおける $\mu$ と $\kappa$ のオピオイドバランス仮説を提唱。
- ③ **産業上**：新化合物・新分野の創薬を「産」と「学」の協働作業で達成。

※**栄誉**： ①平成22年度 日本薬学会 創薬科学賞（2010年3月27日）  
②平成22年度 有機合成化学協会賞（2010年2月19日）

## 【要因】

- ① **シーズのオリジナリティとポテンシャル**  
→ 新コンセプトの $\kappa$ 作動薬（物質特許）、新薬理作用（用途特許）
- ② **ニーズとシーズのマッチング**  
→ 既存治療抵抗性の難治性そう痒疾患に高い医療ニーズを把握
- ③ **良好な産学連携の保持と推進**  
→ 大学臨床医と新規作用機序の解明、客観的評価系の開発

# 創薬研究こそ、産学連携の「真骨頂」

- ◆ 真の医療ニーズ把握・臨床研究・治験は企業単独では不可能

→ 大学病院との連携がベスト

- ◆ サイエンス・リンケージが意味する「学術・技術の連携」

特許 1 件あたりに何件の学術論文が引用されているかを表す数値。

産業分野	国際出願あり	国際出願なし
バイオ分野（医薬を含む）	15.2	10.4
ナノテク分野	3.2	1.9
I T 分野	0.1	0.3

(玉田俊平太、「産学連携イノベーション」2010)

- ◆ 産学連携で達成した新しい手法が臨床科学を進展

(例) TRK-820開発で苦労した技術と手法

薬効評価：客観的で定量性のある痒み評価法 → VAS

作用機序：内因性オピオイド計測、新規仮説を構築

ご清聴どうもありがとうございました。