

新しいオピオイド鎮痛薬の開発

—安全かつ依存性のない鎮痛薬—

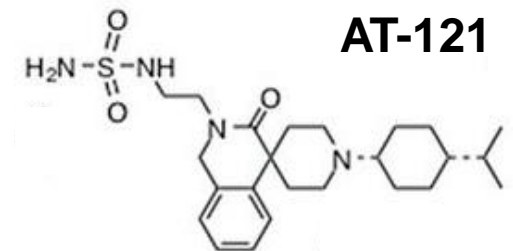
和歌山県立医科大学 医学部 薬理学講座

講師 木口倫一

教授 岸岡史郎

<発表の概略>

- ・ オピオイド鎮痛薬の依存性や有害作用は国際的な問題である
- ・ 新しい作用機序を持つオピオイド化合物 (AT-121) を開発した
- ・ AT-121は強い鎮痛効果を有し、依存などの有害作用は生じない
- ・ 今回の発見は安全な新しいオピオイド鎮痛薬の実用化に繋がる

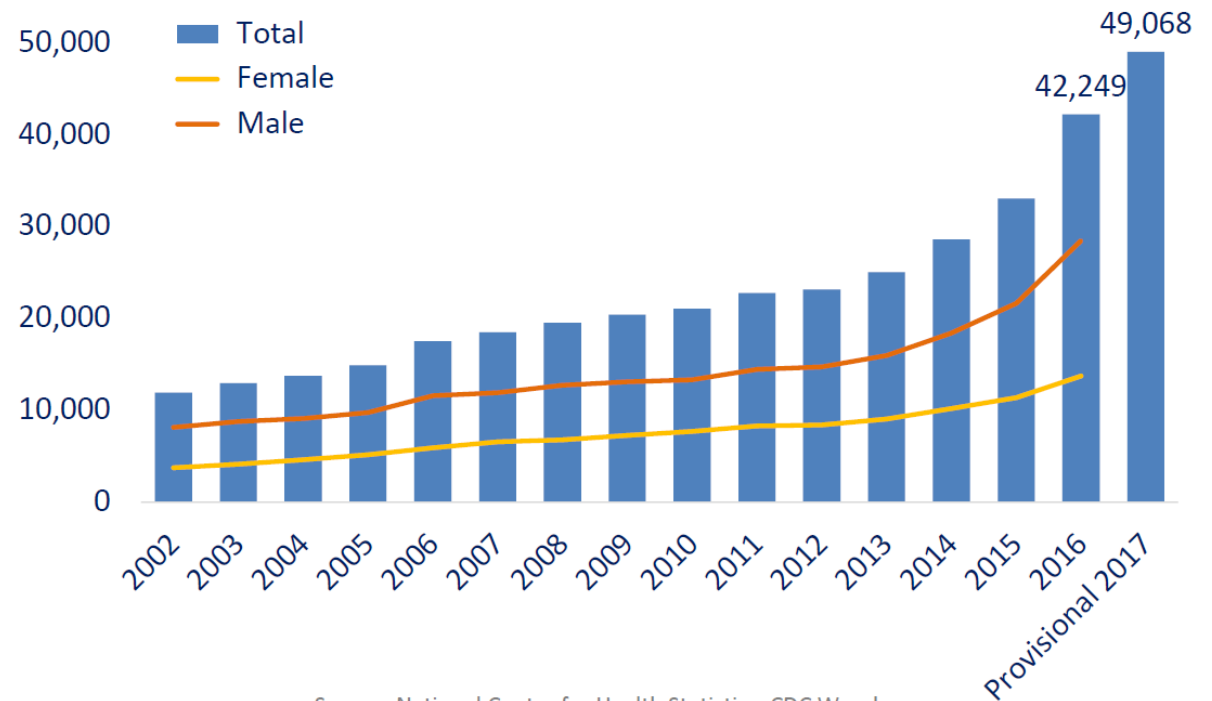


オピオイド・クライシス

米国ではオピオイド鎮痛薬の過剰摂取により多数の死者が出ている



National Overdose Deaths Number of Deaths Involving Opioids



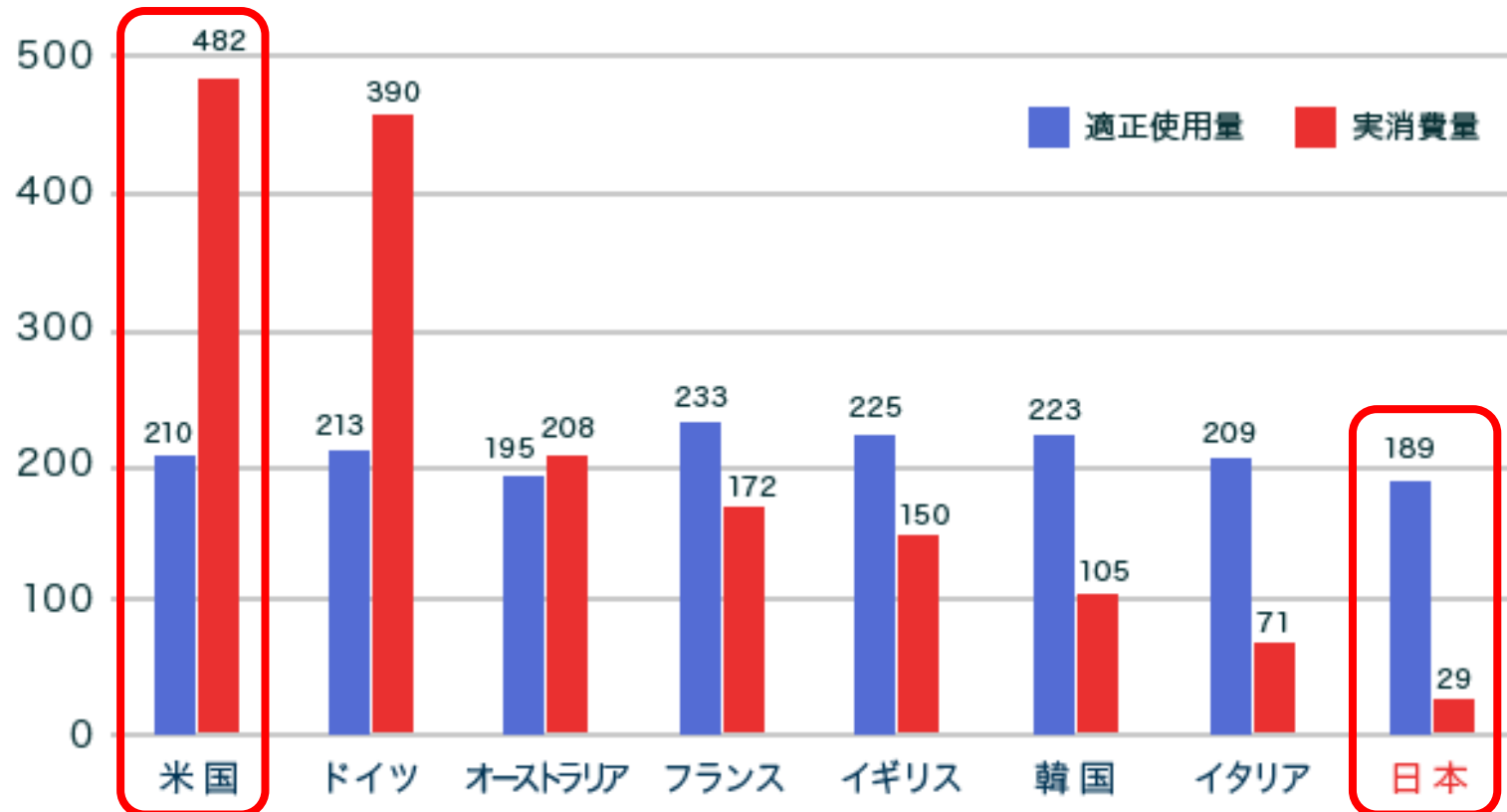
オピオイドの乱用に関する
全国的な公衆衛生の非常事態

「国の恥であり、人類の悲劇だ」

オピオイド鎮痛薬の国別使用量

米国等ではオピオイドの実消費量が適正使用量を上回る

単位：mg/人



Duthey B, et al.: J Pain Sympt Manage., 2014, 47 (2), 283

オピオイド鎮痛薬の印象

日本でオピオイド鎮痛薬を使用した患者の家族が抱く印象

オピオイド鎮痛薬は疼痛緩和に有効な手段である

- ・ がんの痛みを緩和することができる (91%)
- ・ がん患者のQOLが改善される (57%)
- ・ がんの痛みは早期に治療すべきである (54%)

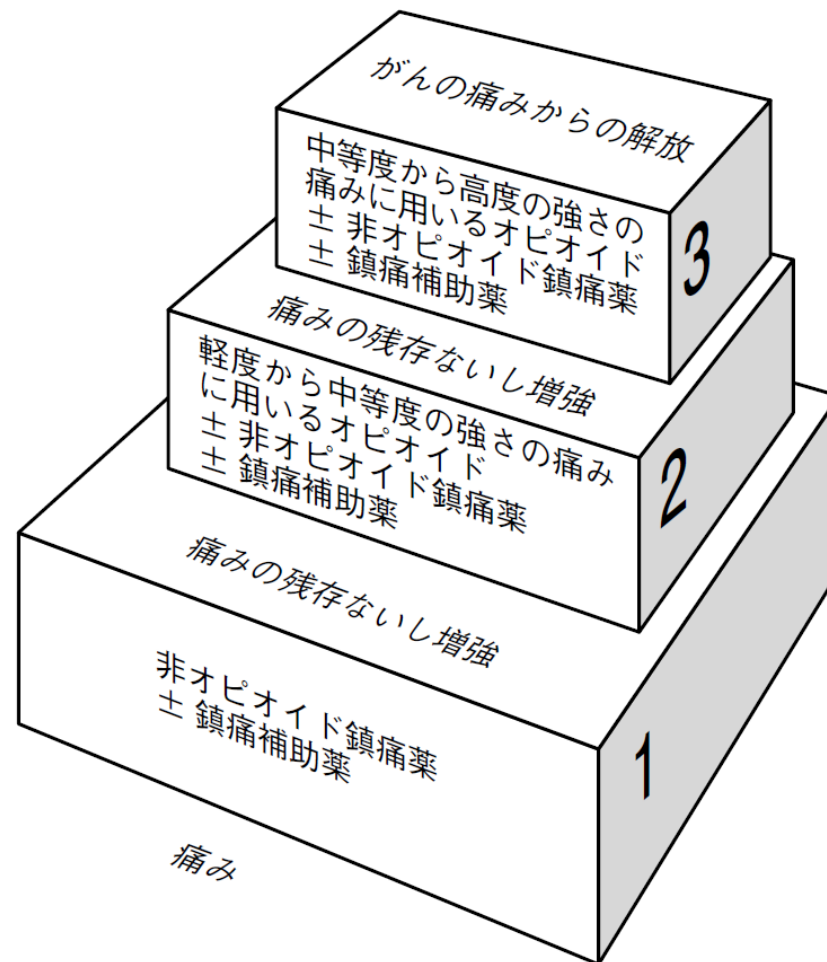
依存性や種々の有害作用に対する否定的な印象

- ・ 最後の手段として末期の患者にのみ使用 (38%)
- ・ 患者の呼吸を妨げる可能性がある (21%)
- ・ 患者の死を早める可能性がある (21%)

オピオイド鎮痛薬の使用

世界保健機構（WHO）は
がんの痛みの緩和に
オピオイド鎮痛薬を推奨している

適正に使用する限り、
オピオイド鎮痛薬は
有効な治療薬である



オピオイド鎮痛薬の有害作用

＜オピオイド鎮痛薬の主な有害作用＞

依存・耐性

呼吸抑制

掻痒

便秘

悪心・嘔吐

眠気 など



有害作用のみを除外する
ことが理想的である

これまでは困難であった

＜現在使用されている主なオピオイド鎮痛薬＞

モルヒネ

フェンタニル

タペンタドール

オキシコドン

レミフェンタニル

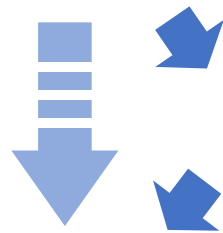
メサドン

トランスレーショナル研究

主にげっ歯類を用い、痛みのメカニズムや鎮痛薬の研究が進展しているが、げっ歯類と霊長類との間では機能の異なる分子も存在する

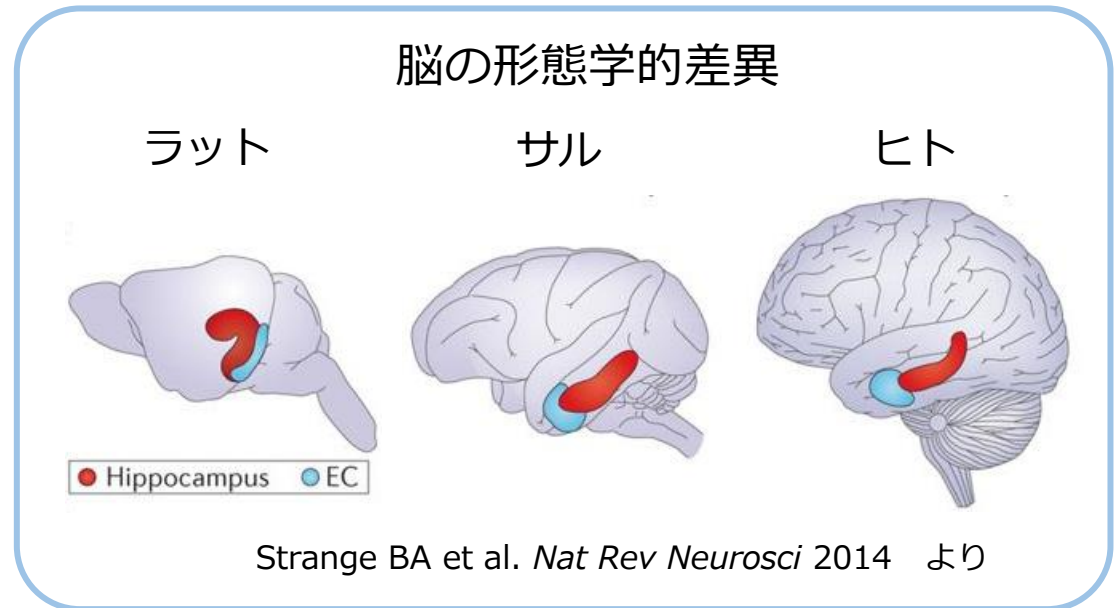
<霊長類へのトランスレーション>

マウス, ラット



非ヒト霊長類
nonhuman primate

ヒト



類似性の高い非ヒト霊長類による研究

PAIN

A bifunctional nociceptin and mu opioid receptor agonist is analgesic without opioid side effects in nonhuman primates

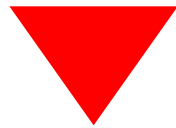
Huiping Ding^{1*}, Norikazu Kiguchi^{1,2*}, Dennis Yasuda³, Pankaj R. Daga³, Willma E. Polgar³, James J. Lu³, Paul W. Czoty¹, Shiroh Kishioka², Nurulain T. Zaveri^{3†}, Mei-Chuan Ko^{1,4†}

Misuse of prescription opioids, opioid addiction, and overdose underscore the urgent need for developing addiction-free effective medications for treating severe pain. Mu opioid peptide (MOP) receptor agonists provide very effective pain relief. However, severe side effects limit their use in the clinical setting. Agonists of the nociceptin/orphanin FQ peptide (NOP) receptor have been shown to modulate the antinociceptive and reinforcing effects of MOP agonists. We report the discovery and development of a bifunctional NOP/MOP receptor agonist, AT-121, which has partial agonist activity at both NOP and MOP receptors. AT-121 suppressed oxycodone's reinforcing effects and exerted morphine-like analgesic effects in nonhuman primates. AT-121 treatment did not induce side effects commonly associated with opioids, such as respiratory depression, abuse potential, opioid-induced hyperalgesia, and physical dependence. Our results in nonhuman primates suggest that bifunctional NOP/MOP agonists with the appropriate balance of NOP and MOP agonist activity may provide a dual therapeutic action for safe and effective pain relief and treating prescription opioid abuse.

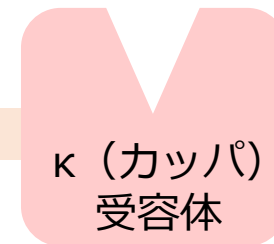
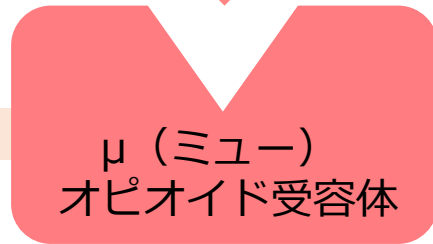
Copyright © 2018
The Authors, some
rights reserved;
exclusive licensee
American Association
for the Advancement
of Science. No claim
to original U.S.
Government Works

μ (ミュー) オピオイド受容体

モルヒネ
オキシコドン
フェンタニル



強く作用



細胞外

細胞内



呼吸抑制
掻痒など

鎮痛効果

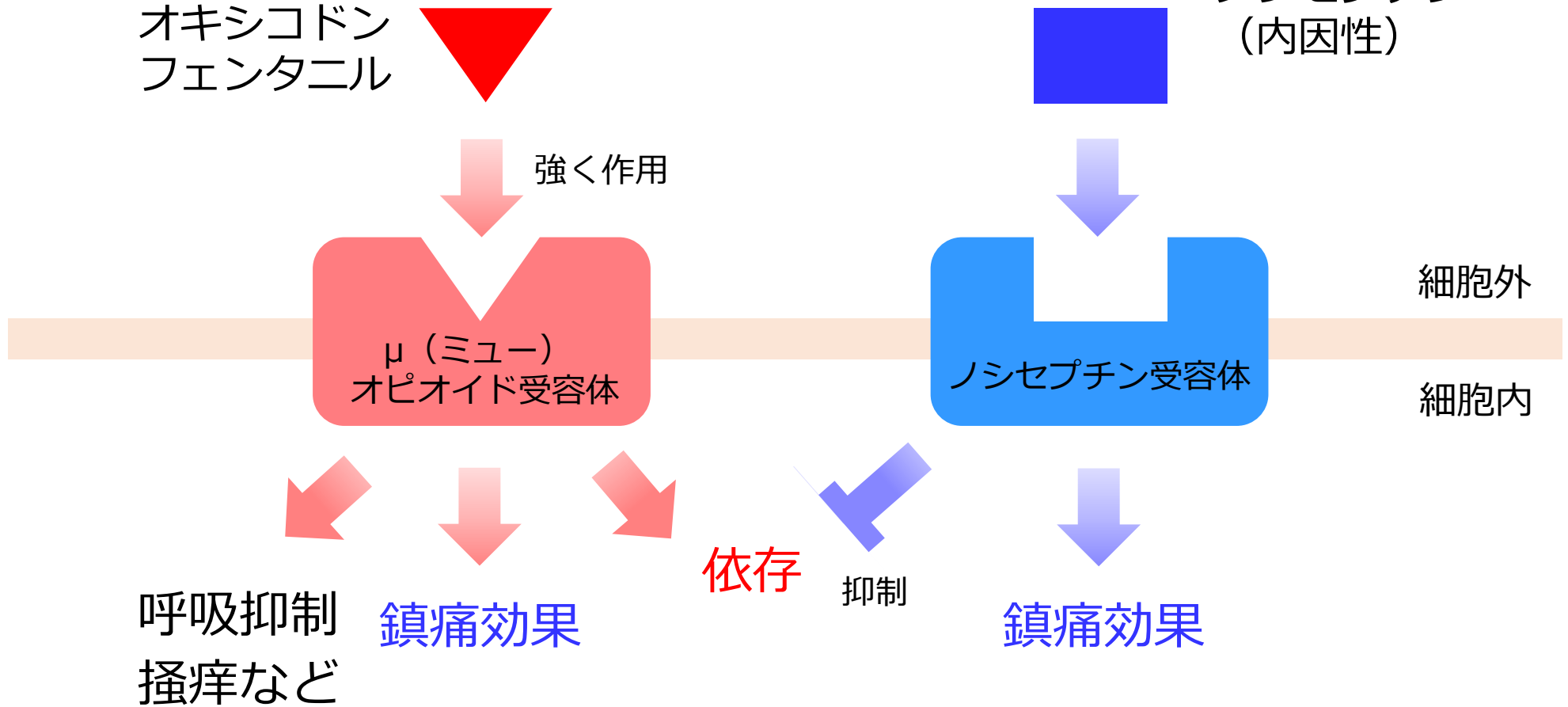
依存

オピオイド鎮痛薬の効果は μ (ミュー) オピオイド受容体に基づく

μ受容体とノシセプチン受容体

モルヒネ
オキシコドン
フェンタニル

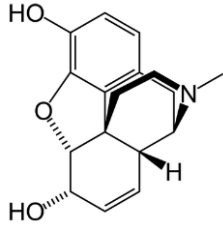
ノシセプチン
(内因性)



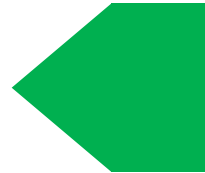
μ (ミュー) オピオイド受容体とノシセプチン受容体は同じ種類に属する

新しいオピオイド化合物

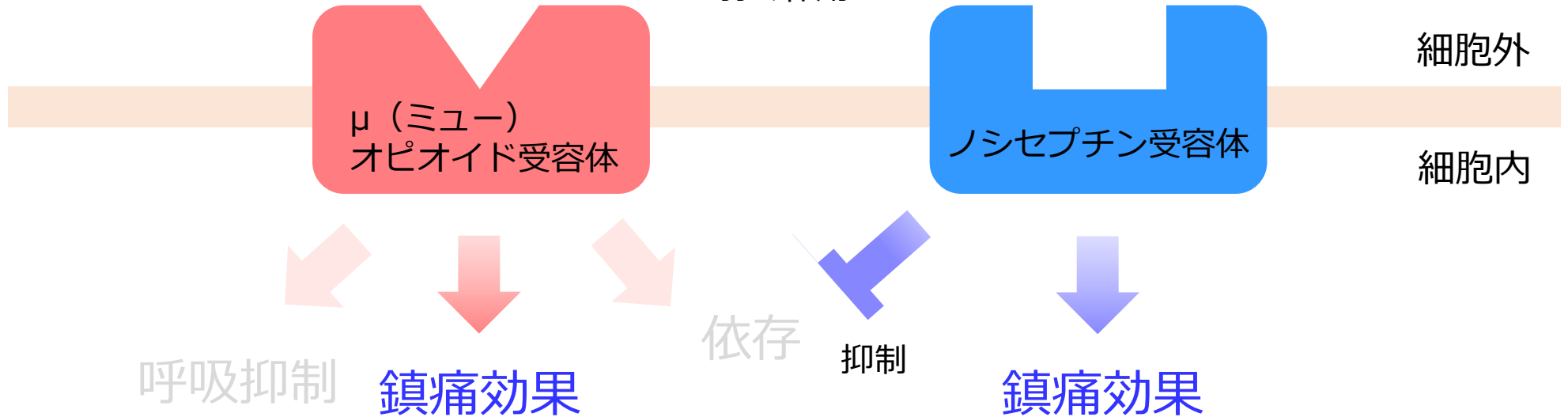
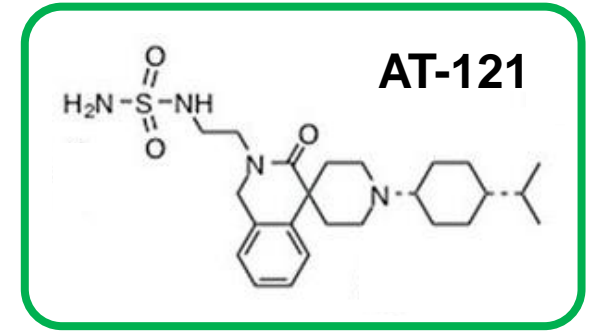
モルヒネ



AT-121



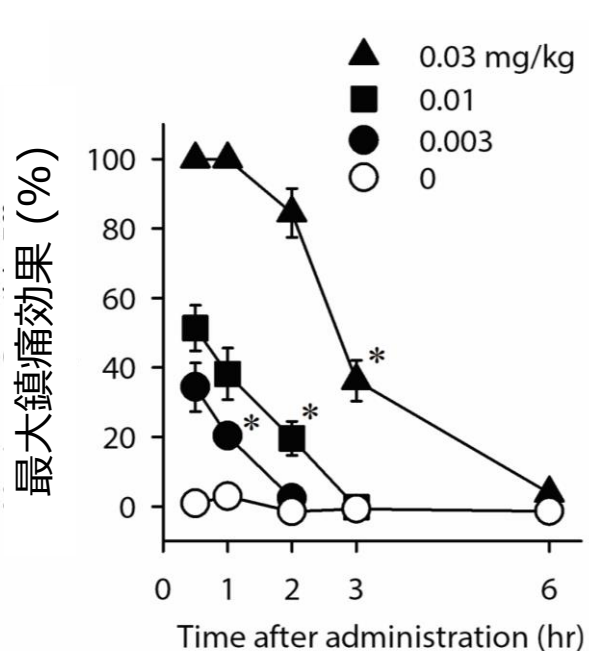
両方に
弱く作用



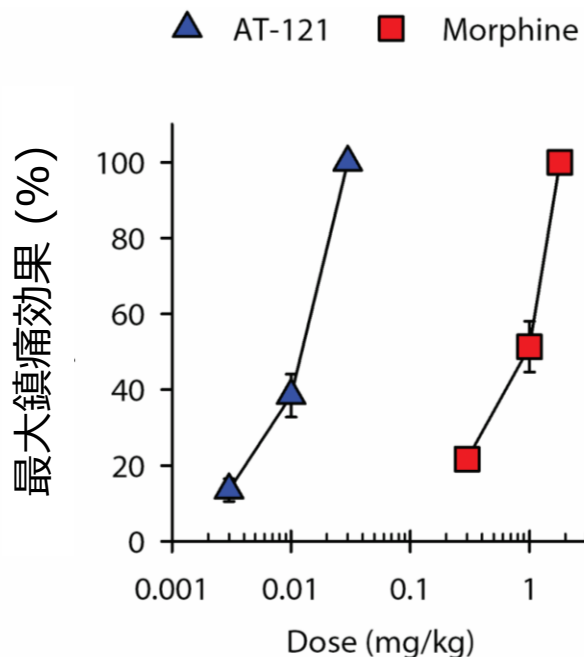
安全かつ依存性のない鎮痛薬

AT-121は強い鎮痛効果を有する

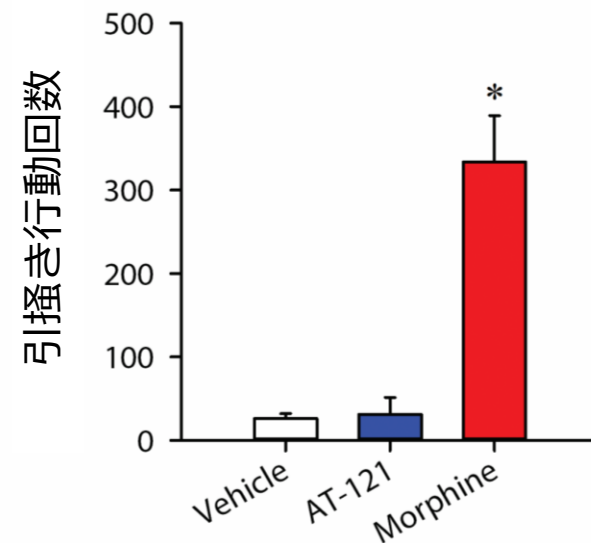
Rhesus monkey (アカゲザル) を用いた痛み閾値の評価
尾を50℃の水浴に浸した際に逃避行動を示すまでの時間を測定



AT-121は全身投与で鎮痛効果を有する



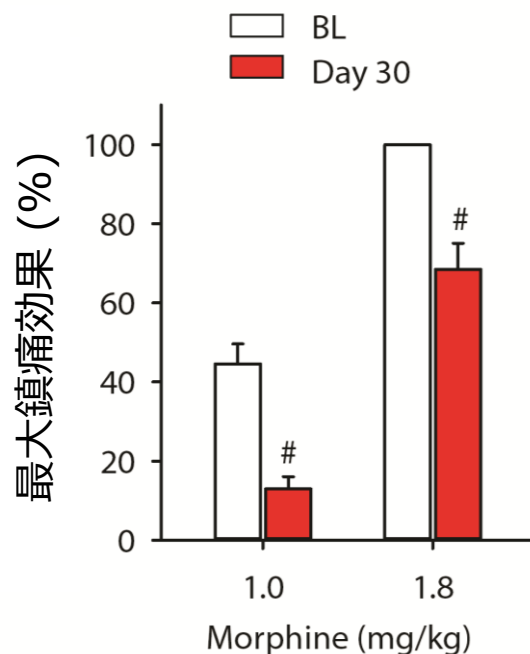
AT-121の鎮痛効果はモルヒネの約100倍である



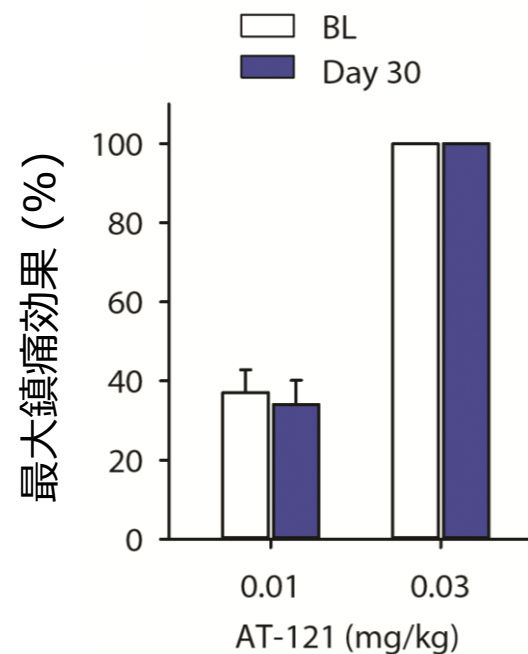
AT-121は痒みを生じない

AT-121は耐性を生じにくい

Rhesus monkey (アカゲザル) を用いた痛み閾値の評価
尾を50℃の水浴に浸した際に逃避行動を示すまでの時間を測定



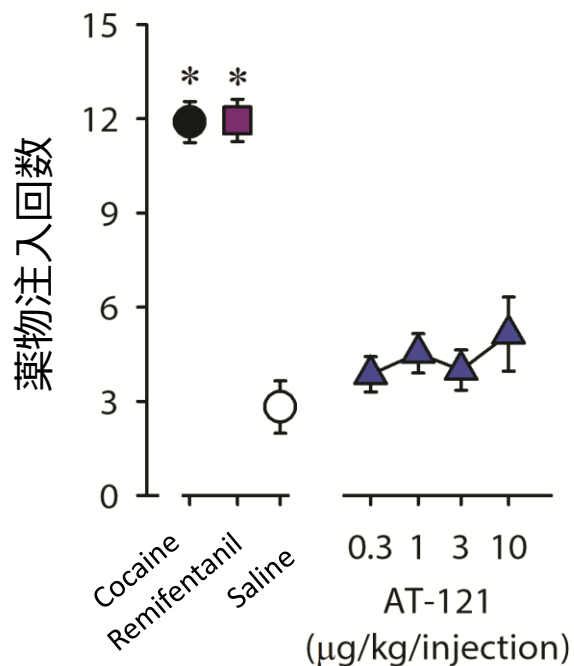
モルヒネは
耐性を生じる



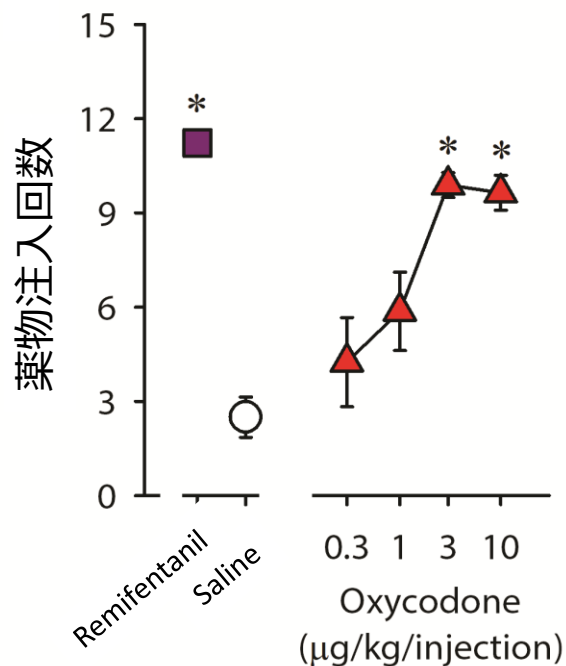
AT-121は
耐性を生じにくい

AT-121は精神的依存を生じない

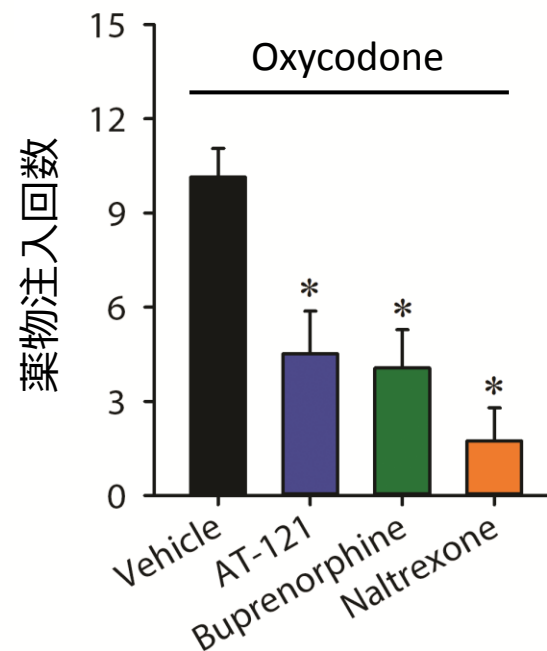
Rhesus monkey (アカゲザル)を用いた精神的依存形成の評価
レバーを押して静脈内カテーテルから薬物が注入された回数を測定



AT-121は
精神依存を生じない



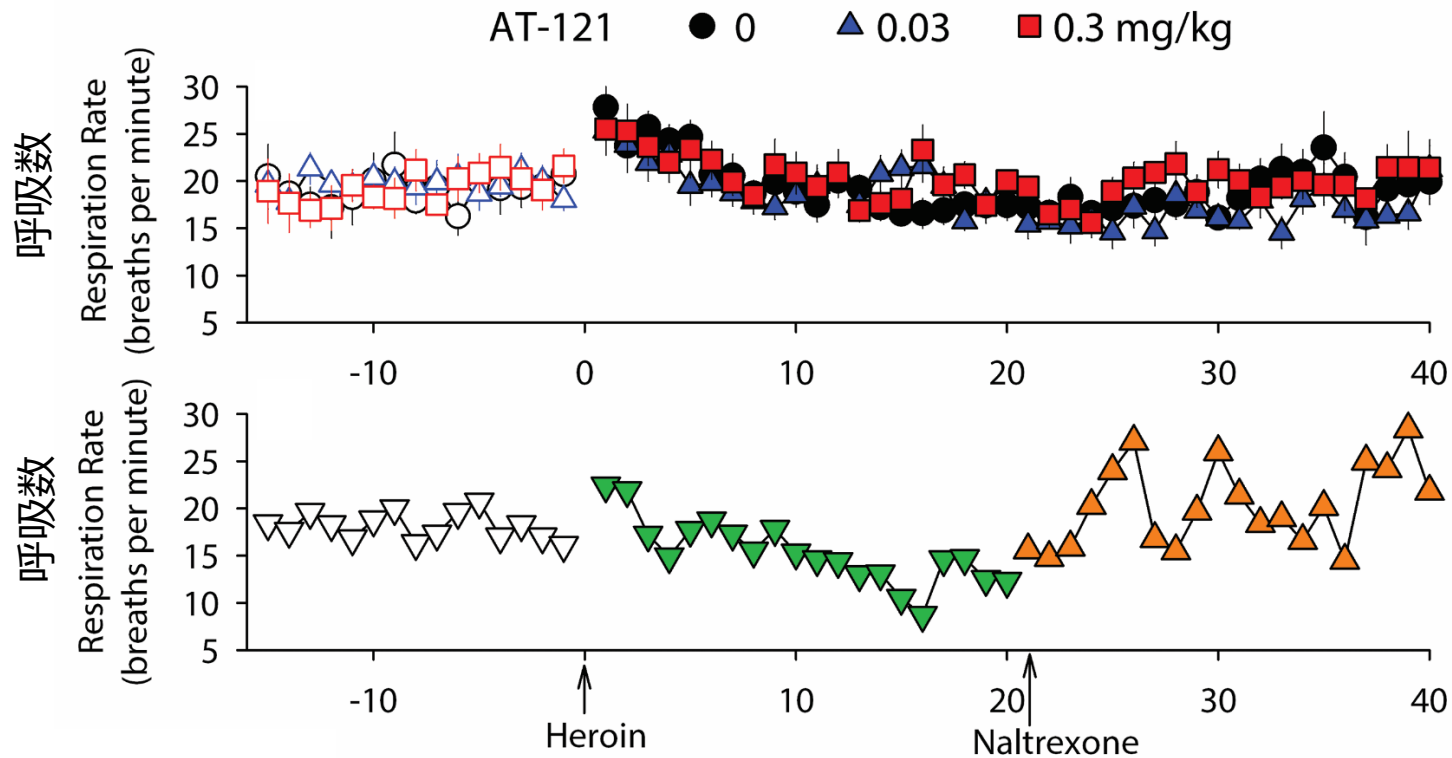
オキシコドンは
精神依存を生じる



AT-121はオキシコドンの
精神依存形成を減弱する

AT-121は呼吸抑制を生じない

Rhesus monkey (アカゲザル)を用いた生理的パラメーターの評価
腹部に留置したテレメトリー送信機により活動時の呼吸数を測定

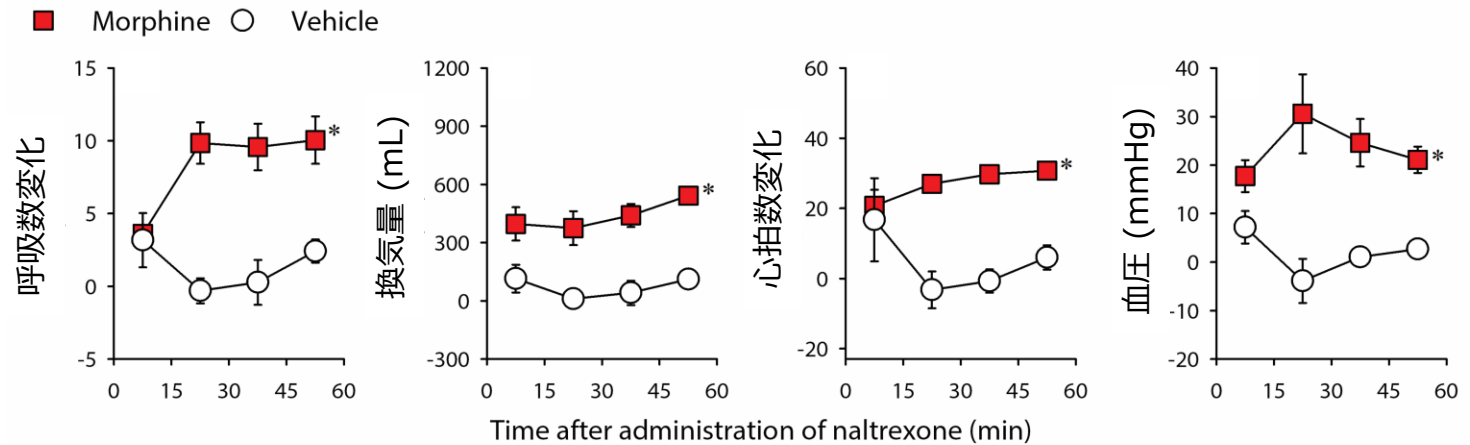


AT-121は高用量（鎮痛用量の10倍）でも呼吸抑制を生じない

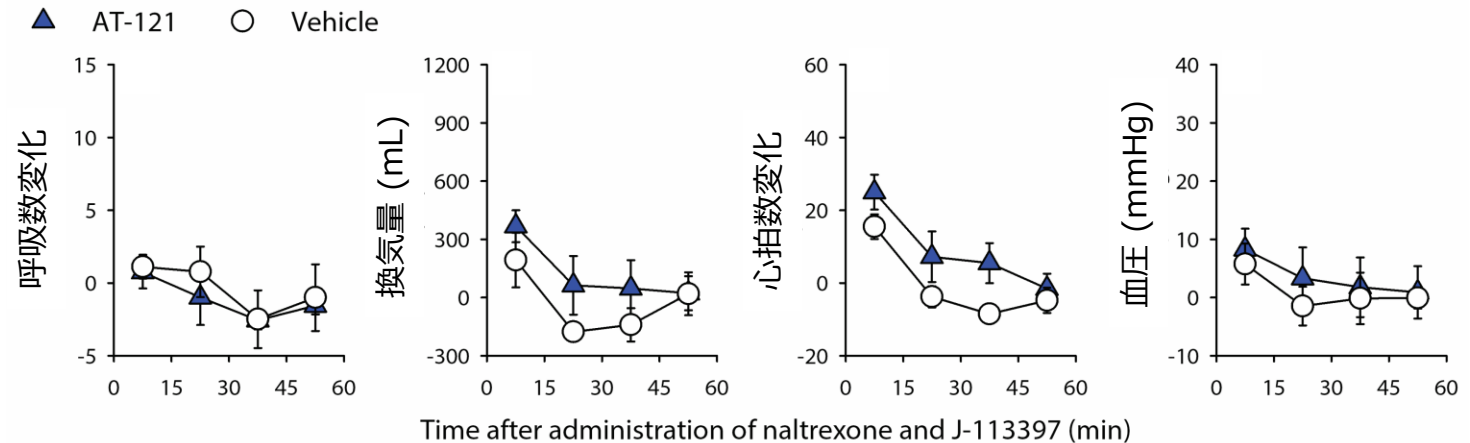
AT-121は身体的依存を生じない

Rhesus monkey (アカゲザル)を用いた身体的依存形成の評価
テレメトリー送信機により活動時の各種パラメーターを測定

モルヒネは
身体依存を
生じる



AT-121は
身体依存を
生じない



結論と展望

AT-121： μ オピオイド受容体およびノシセプチン受容体の両者に作用する新しい化合物

薬理学的特徴

- ①強い鎮痛効果を有する
 - ②耐性を生じにくい
 - ③精神的・身体的依存を生じない
 - ④呼吸抑制・掻痒感を生じない
- ※霊長類における安全性と鎮痛効果が立証された

安全かつ依存性のない
新しいオピオイド鎮痛薬の可能性

謝辭

<共同研究者>

**Wake Forest School of Medicine
(Winston-Salem, NC, USA)**

Mei-Chuan Ko
Huiping Ding
Paul W. Czoty
Jade Lackey
Kelsey Reynold
Emily Whitaker

**Astraea Therapeutics
(Mountain View, CA, USA)**

Nurulain T. Zaveri
Dennis Yasuda
Pankaj R. Daga
Willma E. Polgar
James J. Lu

<研究助成金>

NIH, NIDA

R01DA032568, R01DA027811, R44DA042465, R21DA040104, R21DA044775

U.S. Department of Defense

W81XWH-13-2-0045