

がん緩和医療及びがん支持療法拡充のための 依存性の無い強力な非麻薬性オピオイド鎮痛薬の開発

23-preF-13

星薬科大学薬理学研究室／国立がん研究センター研究所
がん患者病態生理研究ユニット 教授：成田 年



ビジョン

がん性疼痛において、既存薬では奏功し難い痛みに対しても高い鎮痛効果を発揮し、依存性・中枢性副作用の分離による高い安全性を実現することで、現行の医療用麻薬に代替し得る次世代型鎮痛薬の非臨床開発を推進する。

がん性疼痛は患者のQOLを著しく損ない、生存予後も短縮させる重大な臨床課題である。現行の医療用麻薬は、強力な鎮痛効果を示す一方で、依存性や免疫抑制などの多岐にわたる副作用を伴い、神経障害性疼痛には不十分である。本シーズは、医療用麻薬と異なる作用機序で鎮痛作用を発揮しつつ、臨床で問題となる副作用を分離して安全性を確保し、既存治療で奏功し難い疼痛にも有効な新規鎮痛薬の創製を目指す。これにより、がん医療におけるがん疼痛緩和医療およびがん支持療法の拡充を推進するとともに、非麻薬性の特性からオピオイド乱用・依存という社会的課題の緩和にも資する点で、開発の妥当性も極めて高い。

市場性

世界での新規診断がん患者は年間約2,000万人 (Bray, Freddie, et al. (2024) CA Cancer J Clin 74: 229-263.)に達し、そのうち中等度以上の疼痛を抱える患者は7割超とされる。がん性疼痛市場は、モルヒネ・オキシコドン・フェンタニルなどの μ オピオイド受容体 (MOR) 作動性の医療用麻薬が中核を占め、世界売上は2024年時点で約240億ドルに達したと推定される (Mordor Intelligence: <https://x.gd/bOLrR>)。日本においても年間の新規がん罹患数は約100万例と増加傾向を示し (国立がん研究センター統計)、市場も500億円規模に及ぶ。本シーズは「高鎮痛力価×副作用分離」を両立した初の候補であり、オピオイドクライシスの対策からも現行麻薬の使用率の数割を置換するだけでも世界規模で相当の売上を見込め、医療費や社会的損失の大幅な縮減も期待される。本シーズは、モルヒネなどの依存性・免疫抑制や κ オピオイド受容体 (KOR) 作動薬の鎮静・負の精神作用といったオピオイド副作用の課題を克服し、多くの競合オピオイド薬よりも明確な優位性を有する。

新規性・優位性

本シーズは、モルヒネを凌駕する鎮痛力価と β -アレスチンの低誘導性により、副作用の誘導を最小化した世界初の非麻薬性オピオイド作動薬である。既存の医療用麻薬は副作用過多であり、他の代替薬は鎮痛力価の不足という懸念があるが、本シーズはそれらのギャップを埋める唯一の候補である。

また、本シーズは「高効力×非依存性」により、フェンタニル問題などの世界規模で社会問題となっているオピオイドクライシスの抑制にも直結する競争優位性を有する。

連携への関心

【連携に関心のある業種】

製薬企業・医療/検査（機関）・バイオテック/創薬支援・CMO/CDMO/CRO/SMO

【連携に期待する事】

臨床開発の協働

研究概要

Key Words: #低分子化合物, #がん疼痛治療薬, #非麻薬性オピオイド鎮痛薬

本研究は、モルヒネを凌駕する鎮痛力価と非依存性を両立するKOR作動薬を、がん性疼痛治療へ橋渡しするための包括的な非臨床パッケージを構築することを目的とする。焦点となる化合物は、細胞内シグナルをGタンパク質 (Gi/o) 経路へバイアスさせることで主作用の鎮痛を最大化し、 β -アレスチン2介在シグナルを抑制して鎮静・精神作用・依存などの副作用を分離する点が最大の特徴である (図参照)。

【研究内容】

1. 有効性評価

- 骨がん疼痛モデルマウスで、本シーズ化合物の治療有効性の評価。
- 抗がん剤による末梢性神経障害性疼痛を含む広域のがん性疼痛への有効性の期待。

2. 安全性および機序解明

- 鎮静作用や薬物嫌悪性の精神作用などを網羅する行動薬理試験に加え、超解像1分子イメージングにより、KOR- β -アレスチン2相互作用を可視化し、副作用分離機構を分子レベルで検証。

3. リード最適化と開発戦略

- 類縁体ライブラリー合成と薬理学的検証によりシーズ化合物の化合物プロファイルを精緻化。

【期待される成果】

- 臨床導入を阻む“高効力と高安全性のトレードオフ”を克服した 世界初の高効力・非依存性KOR鎮痛薬として、第I相試験へ直結する根拠を提示する。
- がん性疼痛患者のQOLを飛躍的に改善し、オピオイドクライシス緩和にも資する新たな治療選択肢を世界に先駆けて提示する。

