

難治性そう痒症治療薬ナルフラフィンの開発物語

Drug Discovery and Development of The Novel Antipruritic Nalfurafine Hydrochloride

内海 潤
UTSUMI Jun

ナルフラフィン塩酸塩（販売名：レミッチ®またはノピコール®）は、日本オリジンで世界初の κ オピオイド作動性の難治性そう痒症治療薬である。当初鎮痛薬を目指して開発されたが中止となり、新たに止痒作用が発見されて再開発が行われ、研究開始から20年を経て止痒薬として薬事承認を受けた。

Nalfurafine hydrochloride (brand name: REMITCH® or NOPICOL®) is a kappa-opioid agonist as the first-in-class antipruritic drug for the treatment of intractable pruritus. Initially, the drug was expected to be used as an analgesic, but its development was discontinued, however, the development team discovered its antipruritic effect and succeeded in commercialization after 20 years of research.

キーワード：オピオイド， κ 作動薬，鎮痛薬，止痒薬，臨床開発

1 はじめに

医薬品は直接生命に係るものであるために薬事法規（医薬品医療機器等法＝薬機法）の規制を受け、開発は厳密性、客観性、透明性、中立性が担保され、かつ国の審査を受けて本当に医療上役立つものだけに製造・販売が認められる（各国でもそれぞれ同様である）。この結果、①厳密な開発プロセスのため、1品目あたり15年以上の期間と500億円程度（国内開発の場合）の研究開発費がかかる、②成功確率は2～3万化合物に1個、研究プロジェクトとしては5%程度しかない、③最終的には医療機関で対象疾患の患者における臨床試験（治験）で評価される、④すべての試験・開発データは国家審査を受け、厚生労働省の承認を受けて初めて医薬品として製造販売が可能となる（製薬企業は予め製造販売業の免許取得も必要）、⑤製造販売後にも、安全性管理情報の収集・報告義務や一定期間後の再審査などを受ける。このように、医薬品事業は、「研究－開発（臨床試験等）－製造－販売」というプロセスで、研究以外は厳密な薬事規制の下で行われる。

生命科学の最先端の研究成果と技術を駆使し、厳密な評価を行いながら新薬を生み出していくことは決して簡単なことではない。大手製薬企業でも、三段階ある治験で統計的有意性のある有効性（治療効果）を立証できず、失敗するケースは後を

絶たない。一方、成功した医薬品の共通点は、作用機序仮説が正しかった、許容し得る副作用と十分な治療効果が得られたというのが教科書的な回答である。しかし、当初の開発計画通り順調に進むことはまずなく、筆者の知る限り、何らかの「開発物語」がいつも存在している。

本稿で紹介する2009年に世界で初めて κ 作動性の難治性そう痒症治療薬として承認されたナルフラフィン（東レ、販売名：レミッチ®またはノピコール®）にもストーリーがある。当事者としては「運が良かった」ということに尽きるが、ひとつの経験知として、ご紹介させていただきたい。

2 開発は鎮痛薬から始まった

1970年代に生体内にオピオイド（Opium＝アヘン，-oid＝のようなもの）の受容体が発見され、またそれに結合する生体内のペプチドも見いだされ、リガンドと受容体のセットで「オピオイドシステム」といわれる。主に、 μ （ミュー）系、 κ （カッパ）系、 δ （デルタ）系の3つのシステムがあり、それぞれリガンドと受容体の関係は、「 μ ： β エンドルフィンと μ 受容体」、「 κ ：ダイノルフィンと κ 受容体」、「 δ ：エンケファリンと δ 受容体」である。 μ オピオイドペプチドの β エンドルフィンは「脳内モルヒネ」という俗称で有名になったこともある。

μ 作動薬であるモルヒネは古来より世界最強の

鎮痛薬であるが、麻薬（身体的依存性、耐性を生じる）であることが使用上の最大の問題点である。「依存性がなく、モルヒネ並みの効力を持つ鎮痛薬を作れないものだろうか？」—この課題に世界の多くの研究者が挑んできたが、モルヒネ並みの非麻薬性の鎮痛薬は生まれてこなかった。こうした状況下で、1980年代後半に東レ（株）の長瀬博博士は、化合物の構造を受容体に結合する行き先を決める「アドレス部分」と、結合した後に信号を伝える「メッセージ部分」に分けて設計するユニークな方法を開発した。この方法で延べ約600種に及び新規化合物が合成され、そのなかから動物における毒性や薬理等の試験を経てナルフラフィン（開発コード名：TRK-820）が選ばれた¹⁾。ナルフラフィンは、動物試験で熱疼痛や機械疼痛の評価結果（ED50値）はモルヒネの1/10~1/20と強い鎮痛活性を示し、薬物依存性や薬物嫌悪作用も観察されなかった。

開発化合物が決定し、動物試験でも特に問題のない結果が得られると、ヒトを対象にした臨床試験（治験）に移行することができる。1990年代に入り、ナルフラフィンは新規鎮痛薬として大きな期待をもって開発が開始された。治験は健康人に投与して安全性を評価する第一段階は無事終了し、手術後の痛みで評価する第二段階に進んだ。ところが、一定の鎮痛効果は得られたものの、用量を上げると副作用の鎮静作用（眠気など）が強くなって、臨床上の有用性と既存薬に対する優位性に疑問が投げかけられた。当時すでに40種類近くの鎮痛薬が上市されており、それらに対し優位性がなければ事業化は期待できない。研究開始から7年余を経てようやく臨床評価まで漕ぎつけたものの、社内で慎重に検討の結果、ナルフラフィンの開発は中止された。

3 痛みから痒みへ（止痒薬の誕生）

「患者に投与できるところまで来たのに、開発中止とは・・・」臨床開発担当責任者であった筆者（当時東レ（株）に在籍）は本当に残念であった。

会社としては、バックアップ化合物で鎮痛薬開発を続行することが検討された。しかし、我々開

発チームが臨床開発の準備と実務に費やした4年余りの仕事すべてが水泡に帰し、累積でおそらく100億円近くの研究開発費も無駄になることは到底納得できなかった。第二段階まで進んだということは、この薬剤に合う適応症が見つければ、開発再開は可能であるということである。異なる疾患（適応症）で何とかモノにできないかと思った。

気を取り直して、収集した全被験者約100名の臨床試験データを精査し、治験担当医師（麻酔科医）とのディスカッションに臨んだ。復活のヒントはその議論のなかにあった。すなわち、「 μ 作動薬にある痒みの惹起はないようだ。オピオイド受容体が異なるからだろうか？」という医師の言葉である。当時、「モルヒネ等の μ 作動薬を投与すると鎮痛効果は十分得られるものの、数10%の患者に痒みが誘発され、その機序は不明である」という報告があり、その麻酔科医も同様の経験をしていたのである。

「ナルフラフィンの投与で痒みを訴えた例は1例もなかった。痒みを抑えるのか、痒みに関与しないか？ μ 作動薬と κ 作動薬で痒み誘導はどうなのか？」と考え、社内で議論を提起した。研究所ではマウスのそう痒モデル（引っ掻き行動を評価する）の薬理評価が実施された。その結果、驚くべきことに、ナルフラフィンはサブスタンスPやヒスタミンで誘起される痒みを有意に抑制し、その止痒作用は医療用の既存薬であるクロルフェニラミンやケトチフェンよりも強かったのである（既存薬より効いた！）。しかも μ 作動薬のモルヒネで誘発した痒みも抑制することが明らかとなった（ μ 作動薬の痒みを κ 作動薬が抑える！）。これらは次のような結果を意味する：① κ 作動薬は強い止痒作用を発揮し、既存薬よりも強く、しかも多様な痒みに有効性である、②（痛みに対してはどちらも鎮痛作用を持つが） μ 作動薬は痒みを誘発し、 κ 作動薬は痒みを抑制する（新しいオピオイドの作用機序仮説となる）²⁾。

4 ナルフラフィンの止痒薬承認取得

止痒作用の発見を受けて、筆者を含めた研究者らを発明者とするナルフラフィンの止痒薬用途の

国際特許が出願され、再開発に向けた開発戦略の策定が始められた。社内の一部からは「痒みなんて市場はあるの?」という懐疑的な声もあった。無理はない。当時は、「痒みの原因はヒスタミン、治療薬は抗ヒスタミン薬」が一般的概念であったからである。しかし、医薬品は必要な患者にだけ届けばよいものであり、医療現場の市場性調査に入ると、我々も知らない事実が判明した。すなわち、①止痒薬は抗ヒスタミン薬しかなく、抗アレルギー薬を痒み止めに使うケースも多い、②抗ヒスタミン薬では治療できない難治性のそう痒症（腎不全や肝不全に伴う痒み、アトピー性皮膚炎など）はかなり多い。これに効く止痒薬のニーズは大きい、③新たな治療選択肢となる新規作用機序の止痒薬を臨床医は求めている、④剤型は全身治療のための内服剤と局所治療のための外用剤が必要とされる、などである。

インタビュー調査に応じてくれた内科医や皮膚科医からは大きな期待が寄せられた。最終的に狙う適応症は、抗ヒスタミン薬が効かず中枢性の痒みと考えられた腎不全透析患者のそう痒症が選ばれた。治療薬が存在しない重度の痒みであることに加え、医師の常時管理下にある透析患者は治療の安全管理上も好ましいからである。当時、新潟大学で実施された約2500名の血液透析患者に対するアンケート調査では、少なくとも毎日痒みを感じる患者は74%、痒みでかなり掻く患者は40%、痒みによる睡眠障害は13%と報告され、約25万人に及ぶ患者の相当数が難治性の痒みに非常に悩んでいることがわかった。市場としても十分に期待できる規模である。

一方、治験では定量的評価が求められるため、痒みという感覚量を定量化する手法を決めなくてはならない。「軽度」とか「重度」というカテゴリカルな痒み評価法は従来から使われていたが、数値による計量可能な評価法は臨床的には実用化されていなかった。筆者らと臨床医のチームは、痛み評価に実績のあるVisual Analog Scale (VAS, 視覚アナログ尺度: 最小-最大の幅を100 mmとしたスケール上で被験者自身が痒み程度の位置を決める) が使えることを立証し、規

制当局との協議で臨床評価指標として正式に採択することが可能となった。

こうした準備を経て、止痒薬開発の可否を決める臨床薬理試験が実施された。ナルフラフィン[®]を6名の血液透析患者に10 μ g経口単回投与すると、全員で顕著な痒み抑制が認められ、臨床的POC (Proof Of Concept) が達成されたのであった。このときの「オープン試験ではあるが、VAS値80の痒みがVAS値20までに低下するのはプラセボ効果を遥かに超えている。これは効いていると思う」という治験担当医師の言葉は、今でも忘れることができない。

続く第三段階の検証的試験（血液透析患者337例、1日1回、14日間経口反復投与、多施設二重盲検比較試験）と長期投与試験（同211例、52週間経口反復投与）で有効性と安全性が確認された³⁾。薬効用量は鎮痛効果の必要量よりも1/2~1/4となり、副作用も抑えられた。ちなみにこれらの治験は、痒みVASが用いられた世界で最初で最大の例となった。

こうしてナルフラフィン[®]は、2009年1月に厚生労働省から難治性そう痒症改善剤として承認された。日本オリジンで世界初のFirst-in-Class（治療クラス区分で最初）の κ 作動性止痒薬である。研究開始から20年、止痒作用発見から13年、臨床開発に11年をかけた成果であった（図1）。



図1 ナルフラフィン製剤「レミッチ[®]」
(写真提供: 鳥居薬品/東レ)

医薬品の実用化には、医療ニーズを満たす技術戦略、事業を守る知的財産戦略、国家承認を取得する薬事戦略の3つの戦略が必須である。ナルフラフィンの開発経緯を公開データから経時的に振り返ってみると、図2に示したように、技術開発プロセスを軸にして、知財戦略（特許ポートフォリオ）と薬事戦略（薬事データパッケージ）のプロセスが交互に連結された形で進められたことがよくわかる。た

だし、鎮痛薬から止痒薬に方針変更したために、非臨床と臨床の試験期間は約2倍かかっている。ちょうどこの時期が「七転び八起き」に当たる。

このとき手を貸してくれたのは、臨床開発を支援してくれた麻酔科医、腎臓内科医、皮膚科医らの先生方で、止痒効果のヒントと痒み治療の潜在市場の発掘、さらに再開発プランまでご指導いただいた。

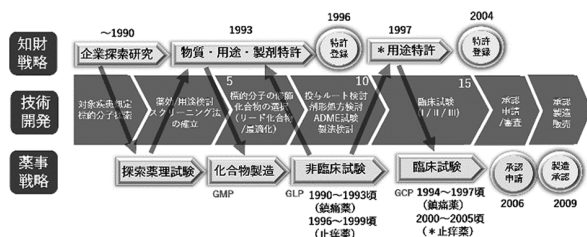


図2 開発プロセスの「技術-知財-薬事」の連結性

ナルフラフィン承認後、2018年に3762例に及ぶ血液透析患者の製造販売後調査の結果が発表された。治療1年後の有効率は約85%に上り、全副作用発生率は約11%であった⁴⁾。有用性の高い止痒薬を医療現場に届けることができたこと、改めて感じられる。2018年6月には基本特許が満了となり、11品目ものジェネリック薬（後発薬）が発売になった。これだけ多くの後発薬が出たのも医療上の有用性が認知されたものと思っている。

5 おわりに（「七転び八起き」のために）

ナルフラフィンの成功は、鎮痛薬用途の開発が暗礁に乗り上げた際に、臨床医と何度も再開発の可能性を議論し、止痒薬用途へ転換できたことにある。化合物の創製は企業であるが、育成は熱意ある臨床医の尽力の賜物である。一緒に仕事をした関係諸氏と多大なご指導をいただいた臨床医の方々に改めて心より厚く御礼を申し上げたい。

最後に、私がこの経験から学んだ「七転び八起き」に通じるノウハウをまとめてみたい。

まず、研究開発の壁にぶつかったときの対処法は、良い点と悪い点の再整理を綿密に行うことである。ナルフラフィン開発中断時の全データ見直しはこれに当たる。これはときに、Serendipityや有力な打開策につながることもあるだろう。

次に他者の評価や助言の深度を読み取ることである。研究者時代に、臨床医から「面白いね」と

いわれると、私はそれで「医薬品の可能性あり」と単純に考えていたのであるが、これは大きな間違いであった。本当に可能性が高いときは、「開発するなら治験に協力しますよ」とまでいわれるのである。このパターンを知ってから私は「開発するときには先生は参画していただけますか？」という質問をするようになった。質問の仕方でも得られる回答の価値が大きく変わる。ナルフラフィンの場合は「私も協力したい」と本気の助言をいただいたのである。

最後に、技術士の視点である「技術の価値を経済的な観点から見る」という点である。研究成果をきちんと社会実装するには、採算の取れる事業化というエコシステムに乗せなくてはならない。ナルフラフィンの止痒用途の場合はオピオイド制御という新規作用機序で難治性そう痒症に奏功したため、十分な薬価算定と市場における競争優位性を獲得し、ピーク時売上は年間約150億円に達した。研究成果や技術を本当に活かすために、開発段階で事業採算性の吟味は重要である。一般的に研究者は事業的視点が乏しくなりがちであるが、技術士視点でそれはかなりカバーできるであろう。

<引用文献>

- 1) Nagase H, et al.: Chem Pharm Bull (Tokyo), 46:366-369, 1998
- 2) Utsumi J, et al.: [Itch: Basic Mechanisms and Therapy] (Yosipovitch G. et al. Eds.), pp.107-114, Marcel Dekker, Inc. New York, 2004
- 3) Kumagai H. et al.: Nephrol Dial Transplant, 25:1251-1257, 2010
- 4) Kozono H, et al.: Int J Nephrol Renovasc Dis, 15:9-24, 2018

内海 潤 (うつみ じゅん)
技術士 (生物工学部門)

ティア・リサーチ・コンサルティング合同会社
代表執行社員 理学博士, MBA
レギュラトリーサイエンスエキスパート
e-mail: tirres@tokyo.email.ne.jp
URL: <https://www.tirrescon.com/>

