

[総 説]

ナルフラフィン塩酸塩 (レミッチカプセル) の
設計・合成とその薬理学的特性

長 瀬 博

北里大学薬学部生命薬化学研究室

(2010年12月1日受理)

【要旨】 モルヒネから依存性を分離して強力鎮痛薬を創出するため、オピオイド κ 受容体タイプの作動薬を設計・合成する試みが世界中で行われ、多くの会社は U-50488H の類似体を合成したが、重篤な薬物嫌悪性が発現し、鎮痛薬としても、後に適用が試みられた止痒薬としても成功しなかった。われわれは、独自構造を有するナルフラフィン塩酸塩を創出し、依存性、嫌悪性ともに分離することに成功した。しかし、術後疼痛の適用では鎮静作用との分離が十分ではなく、腎透析の患者の重篤な痒みを適用とするそう痒症治療薬として臨床試験を行い、2009年3月にレミッチカプセルとして販売を開始することができた。ナルフラフィンは長期投与試験において、依存性との分離を含む安全性が十分に確認でき、現在では70～80%の有効率を示している。さらに、そう痒症治療薬のみではなく、上市した唯一の κ 作動薬として、モルヒネ (μ 作動薬) 耐性の患者の痛みに対しても、鎮痛補助薬としての適用が期待される。

キーワード： κ オピオイド受容体作動薬、ナルフラフィン、レミッチカプセル、そう痒症治療薬、鎮痛補助薬

はじめに

人類は有史以来、モルヒネを薬、特に鎮痛薬として使用してきたが、その強力な鎮痛作用とともに麻薬性につながる薬物依存を引き起こすことがわかり、人類はモルヒネから依存性を分離する戦いを繰り返してきた。近年、このオピオイド*が作用する受容体に、3つのタイプ (μ , δ , κ) があることが明らかになり、さらに薬物依存性が主に μ 受容体タイプを介して発現することが報告され、 μ 以外の受容体、特に κ 受容体作動薬に大きな期待がかかるようになった。

κ 作動薬の研究では、アップジョン社 (当時) が他社に先駆けて U-50488H を発表し¹⁾、世界中でいっせいに U-50488H 誘導体の激しい開発競争が始まり、その薬理作用が明らかになった (図 1)。その結果、 κ 作動薬は確かに依存性がないが、逆の作用すなわち、薬物嫌悪性といった精神作用が問題となり、臨床開発後期段階にまでステージアップすることができた化合物は皆無であった。そのような状況下、われわれは U-50488H とは異なる独自の基

本骨格を考え出し、「世界初の依存性のないオピオイド医薬」を世に出すことができた。以下に、われわれの研究を含む、人類のモルヒネからの依存性分離の戦いについて述べる。

オピオイド研究の歴史²⁾

人類の本格的な依存性分離の研究が始まったのは、いまだから 200 年ほど前 (1806 年) に、Sertürner によりモルヒネが単離されてからであった。しかし、その複雑な構造のため平面構造が明らかにされるまでその後 120 年 (1925 年, Robinson) かかり、はじめての全合成が達成されて立体構造が確定されるまで 150 年 (1952 年, Gates) を要した。これを契機に、その必須構造単位の解析が始まり、さまざまな誘導体が合成された。その中には、現在でもよく知られている代表的な薬物であるペンタゾシン、ブプレノルフィン、ペチジン、フェンタニル、レボルフェノール等が含まれている。しかし、これらの誘導体においては、それらが未だに合成麻薬に分類される通り、モルヒネのもつ薬物依存を分離することはできなかった。

その当時は、モルヒネの構造が複雑で合成困難であることから、分子構造の単純化を中心に研究が行われたため、後述するような理由で、薬物依存を回避するという方向からはまったく逆の研究となっていた。

1970 年代にはいり、オピオイド研究の薬理学的一大進歩が起きた。すなわち、オピオイドが特異的に結合する脳内部位が、3つの研究室 (Snyder, Simon, Terenius) でほぼ同時期に発見された (1973 年)。そして、外来植物成

問合せ：長瀬 博 〒108-8641 東京都港区白金 5-9-1 北里大学薬学部生命薬化学研究室
E-mail : nagaseh@pharm.kitasato-u.ac.jp

*オピオイドは最初、ケシ由来の麻薬を意味するオピエートという言葉で呼ばれていたが、内因性オピオイドやモルヒネとは異なる作用を有する化合物等が見つかり、ケシ由来のオピエートという呼称は不適切であるということになり、モルヒネ様物質の意味でオピオイドと命名された。

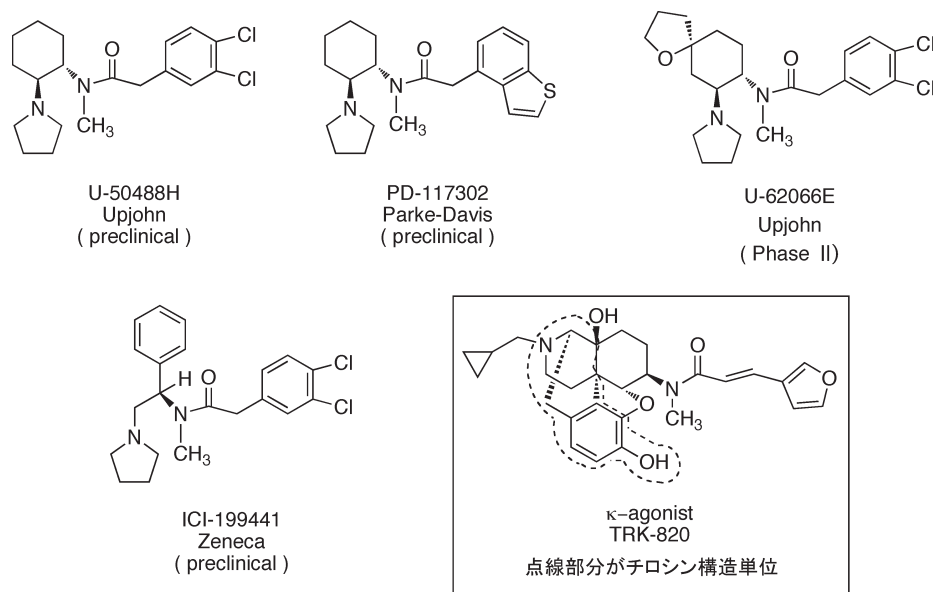


図1 世界中で合成された U-50488H 誘導体の構造 (ピロリジン-アミド構造が共通) とナルフ
ラフィンの構造比較

分であるモルヒネが特異的に作用する受容体が体内に存在するのは不自然であるという理由で、同様の作用を示す内因性物質があるものと考えられ、Hughes と Kostertitz によるブタ脳からのエンケファリン類の単離 (1975 年) につながった。これをきっかけに、オピオイドペプチドの研究がさかんになり、ダイノルフィン、エンドルフィンに代表される脳内ペプチドも発見された。これらはわれわれの体内に存在する物質であるため依存性はないという期待から、世界中で数百種類のオピオイドペプチド誘導体が合成されたが、2つの理由で、これらの化合物も薬にならなかった。すなわち、①ペプチド性物質であるため、極性が高く、血液脳関門の通過が困難である、②脳内に直接投与することで強い鎮痛作用が発現するが、内因性ペプチドでも依存性を示す、ということである。このような状況下で、一時オピオイドの研究は下火となった。

しかし、このときまでの研究を通して、オピオイド受容体が1つではこれまでに合成された化合物の薬理作用を完全に説明できないことがわかり、1976年、Martinらは少なくとも3種のタイプ (μ , κ , σ) が存在することを報告した。また後に、エンケファリンに特異的に結合する δ 受容体の存在が指摘され、現在では、性質の異なる σ を除いた μ , δ , κ 受容体がオピオイド受容体タイプとして認められている。以上の提案により、各受容体タイプの薬理作用を解析し、その依存性との分離の可能性を検討する試みがなされるようになった。それらの研究には、選択的な拮抗薬が必須であり、世界中でこれら3つのタイプに対する選択的拮抗薬の創出が期待された。その中でいち早く1982年に、ミネソタ大学の Portoghese によって不可

逆的 μ 受容体拮抗薬 β -FNA が報告され、 β -FNA を用いて μ 受容体をブロックした後にモルヒネを投与すると、薬物依存性は発現しないという実験がなされた。その結果、依存性には主に μ 受容体が関与していることが明確になった。これを契機に、 μ 以外の δ , κ 作動薬に夢の鎮痛薬としての期待がふくらみ、世界中で最もさかんに研究がなされるような時期となった。ちょうどこのとき、留学先を捜していた筆者は上記 Portoghese の研究をみて、ミネソタ大学への留学を決めた。

δ , κ 拮抗薬の設計

筆者は、Portoghese 研において、それまでのオピオイドの研究で依存性が分離できなかった理由を議論していたとき、1970年代までの設計・合成方法の特徴に気づいた。すなわち、当時は合成技術の未熟さもあり、モルヒネ分子の完全合成では採算のとれる製造法は困難なため、製造可能な単純な構造の化合物を設計したことである。その結果、分子は小さくなり、このことが依存性分離を困難 (すなわち、 μ 受容体に選択性のある薬物を合成したことになった) にしたものと考えた (図2)。

一方、内因性オピオイドペプチドの構造をみてみると、 κ 受容体に比較的選択性のあるダイノルフィンは大きな分子であり、エンケファリンはそれより小さな分子で δ 受容体に選択性がある。モルヒネは μ 受容体に選択性が高く、アミノ酸でいうとチロシン-グリシン部分に相当し、さらに小さい。実際に、Portoghese は、モルヒネと内因性ペプチドのハイブリッドを合成して図3に示すような選択性を確認した³⁾。

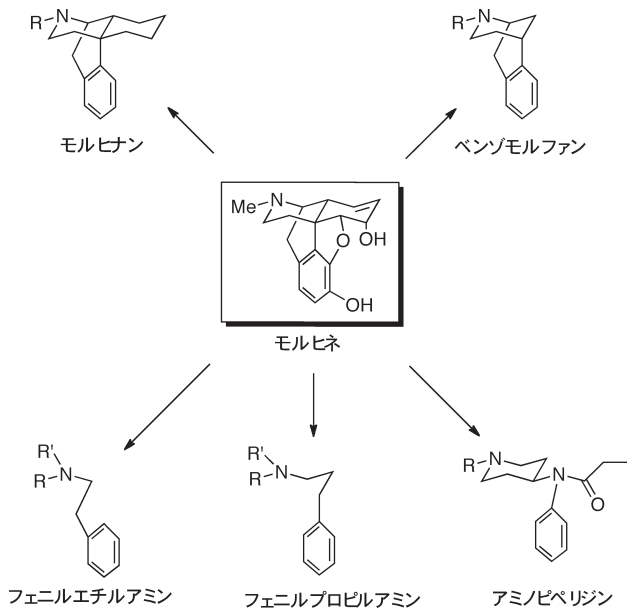


図2 モルヒネ分子の単純化

そして、この過程でオピオイド分子の特徴も見いだした。すなわち、3つのタイプともに活性発現に必須の共通部分を有し（メッセージ部位）、各受容体タイプに対する選択性発現に参与する部分（アドレス部位）との2つの部分からなっていることである。我々はこれらの概念をメッセージ-アドレスの概念と称した。そしてわれわれは、ミネソタ大学において、この概念を μ 受容体を選択的な拮抗薬であるナルトレキソンに適用し、メッセージ部位とアドレス部位の構造を適切に設計することで、 κ 選択的拮抗薬 nor-BNI や δ 選択的拮抗薬 NTI⁴⁾の創出につなげ、その妥当性を実証した（図4）。このように、内因性ペプチドに共通するチロシン構造は、われわれの化合物設計におけるこだわりでもあり、U-50488H 誘導体の研究を選択しなかった理由のひとつでもある。以上の経緯から、筆者は帰国後、東レにおいて、 κ 選択的作動薬の設計を κ 受容体拮抗薬であり、その構造にチロシン部分が含まれている nor-BNI をもとに行うことにした。

拮抗薬を作動薬へと導くためには、拮抗薬と作動薬との構造上の特徴的な違いを利用した。すなわち、多くの受容体リガンドにおいて、作動薬が拮抗薬に比較してスリムな構造であり、拮抗薬にはリガンド結合後の受容体の構造変化を阻害するような脂溶性部分（アクセサリー部位）が付加していることに着目した。そして、拮抗薬からアクセサリー部位を除去すれば作動薬が得られると考え、nor-BNI の構造をスリム化し、モルヒナン骨格の6位から6炭素長程度の適切な側鎖を伸ばすという薬物設計に到達した（図5）。

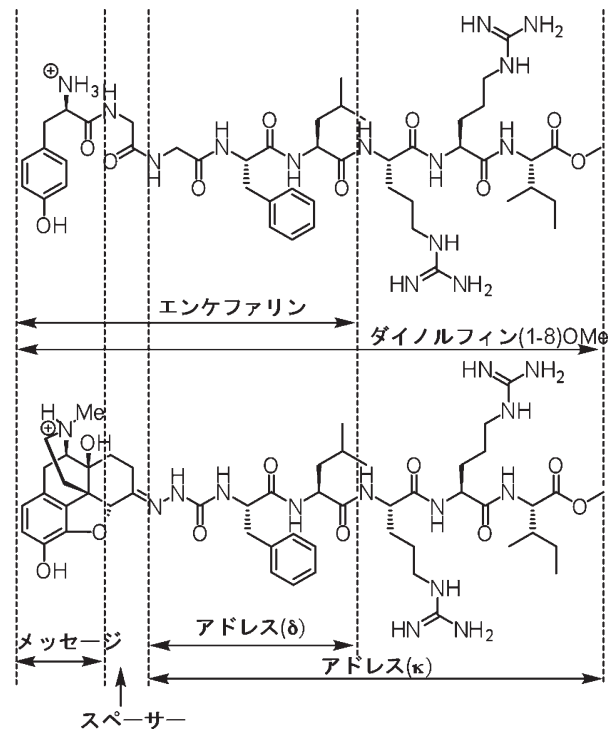


図3 内因性オピオイドペプチドとモルヒネハイブリッドの構造。それぞれのペプチドは共通構造を有し、その構造単位をメッセージという。また、タイプ選択性に関与する部位はアドレスと呼び、ダイノルフィンを受容体のアドレスサイズを有し、エンケファリンは δ 受容体のアドレスサイズを有している。

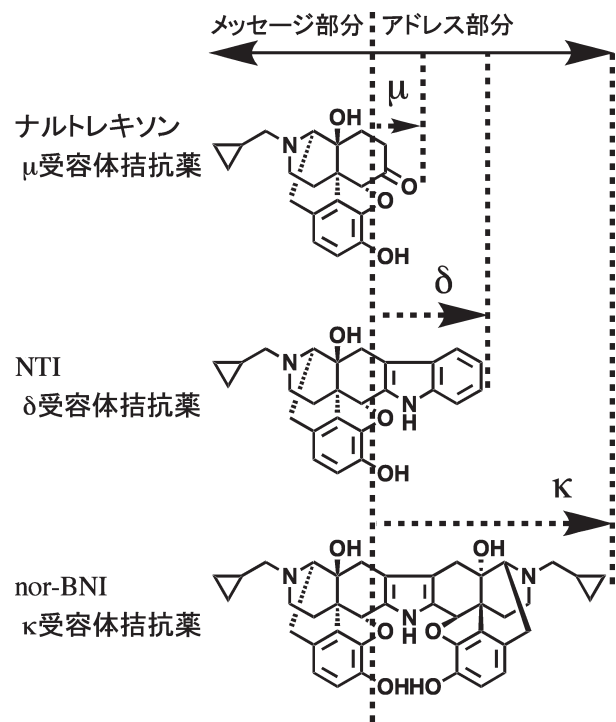


図4 メッセージ-アドレスの概念と選択的拮抗薬の構造

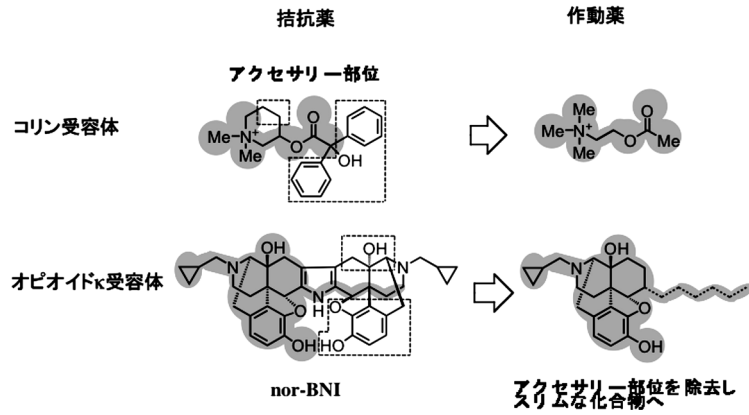


図5 作動薬と拮抗薬の構造比較

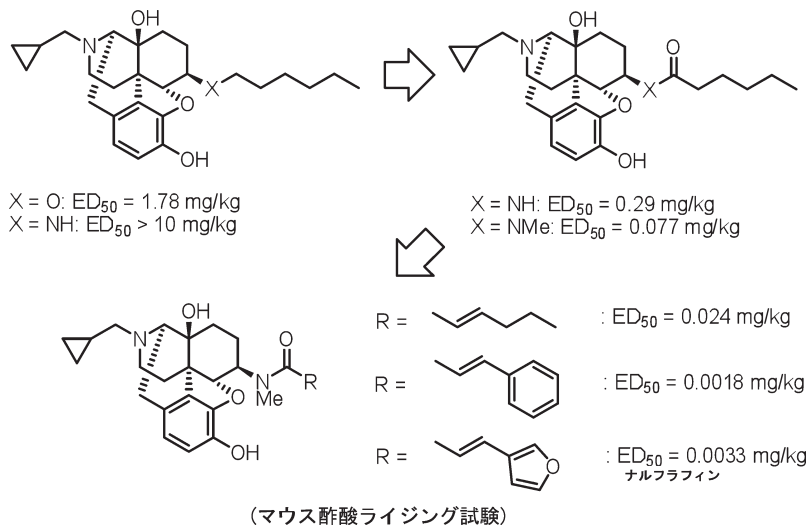


図6 各種誘導体の酢酸ライジング試験結果

構造最適化

実際の設計・合成においては、まずナルトレキソンを母核として、エーテル結合、アミノ結合を介して6炭素長分の側鎖を結合させた化合物を合成した。これらの化合物の鎮痛効果をもとに、スクリーニングを行った結果を図6に示す。

この結果、エーテル化合物に鎮痛作用が認められ、われわれの基本設計が有用であることが確認できた。これに対し、アミノ化合物では活性が極端に低下したが、この結果は、その極性の高さ（例えば、中枢移行性に影響）によるのではないかと考え、アミド、さらにはメチルアミド体とすることで、飛躍的な活性増強が認められた。そして、不飽和結合の導入によって側鎖の立体配座を規制すること、拮抗薬に戻らない程度の脂溶性置換基（末端アリール）を導入することで持続性を含めた薬効改善を達成し、副作

用、毒性、薬物動態を総合した薬物プロファイルの最適化を経て、TRK-820（ナルフラフィン塩酸塩）に到達することができた^{5,6)}。

ナルフラフィン塩酸塩の薬理学的特徴

アップジョン型のκ受容体作動薬、特に中枢に作用する化合物について、鎮痛作用と薬物嫌悪性（精神作用）の分離が不十分であったことは上で述べた。以下に、アップジョン型κ作動薬の欠点を改善すべく合成された新規化合物（ナルフラフィン塩酸塩）について、その特徴を述べ、オピオイドκ作動薬の新たな可能性について議論する。

1. 化合物構造の特徴

多くのκ作動薬がU-50488Hに代表されるアリールアセトアミド型構造を有するのに対して、ナルフラフィン塩酸塩は、まったく異なるモルヒナン骨格を有している（図1）。その特徴は、骨格の中に、内因性オピオイドペプチ

下の部分構造であるチロシン-グリシン部分に相当する構造を含んでいる点にある。

2. *in vitro* 受容体選択性

ナルフラフィン塩酸塩は、モルモット回腸およびマウス輸精管の電気刺激による収縮を用量依存的に抑制し、その IC_{50} 値はそれぞれ0.0048 nM, 0.036 nMであった。さらに、その作用は μ 受容体拮抗薬 naloxone, δ 受容体拮抗薬 NTI ではほとんど拮抗されず、 κ 受容体拮抗薬 nor-BNI で拮抗されたことから、 κ 受容体に選択性の高い作動薬であることを確認している^{5,6)}。

一方、 $[^3H]U-69593$ を用いる結合試験において μ/κ 比が17倍とあまり選択性がよくない結果が得られているが⁷⁾、 $[^3H]$ diprenorphine を用いる Cowan らの結合試験の結果は μ/κ 比が70倍という結果である⁸⁾。このように使用するホットリガンドによって κ 選択性が異なることから、 $[^3H]U-69593$ のホットを用いればU-50488H型の化合物の選択性がよくなり、構造のまったく異なるナルフラフィン塩酸塩は選択性が悪くなることが予想できる。最近になって、 κ 受容体にサブタイプが提案され、U-50488H型化合物は κ_1 サブタイプであるといわれている。われわれは $[^3H]$ ナルフラフィンを合成し、その結合試験を行ったところ、ナルフラフィンが $[^3H]$ ナルフラフィンを100%阻害したのに対し、U-69593は約80%の阻害作用しか示さなかった。したがって、ナルフラフィンとU-69593との認識部位は若干異なり、ナルフラフィンが κ_1 受容体以外の κ 受容体サブタイプ(κ_2 , κ_3 のうち、ナルフラフィンはおそらく κ_3 に結合)にも結合能を有することが示唆(長瀬ら、未発表)された。歴史的にU-50488Hがさきに報告され、世界中でU-50488Hの類似体を研究したため、U-50488H型の化合物のホットリガンド($[^3H]U-69593$)を使用して κ 受容体選択性の結合試験を行うようになった。そのことが $\kappa = U-50488H$ 型化合物という通説につながり、現在でもホットリガンドは $[^3H]U-69593$ しか入手できないため、 $[^3H]U-69593$ を用いる結合実験が実施されている状況である。しかし、U-50488H型化合物が薬物嫌悪作用が強いのにに対し、ナルフラフィンが嫌悪性を示さない理由のひとつとして κ サブタイプへの親和性の違いが考えられる。いずれにしても、ナルフラフィン塩酸塩の作動活性に関しては μ に対して数百倍の選択性があり、 μ を介する作用はまったくみられていない。また、*in vivo*においては、 μ 受容体に対する作動性も拮抗性も検出されなかった⁹⁾。

In vivo 試験

1. 鎮痛作用

皮下投与のナルフラフィン塩酸塩は、ホットプレート試験(51°C)において0.13 mg/kg、テールフリック試験で

は0.062 mg/kg、テールプレッシャー試験では0.009 mg/kg、酢酸ライジング試験では0.003 mg/kgの ED_{50} 値で鎮痛作用を示した。酢酸ライジング試験での鎮痛効果(ED_{50} 値)は、皮下投与ではモルヒネの180倍、U-50488Hの350倍、経口投与ではモルヒネの190倍、U-50488Hの800倍であった¹⁰⁾。

2. 帯状疱疹痛モデルマウスの疼痛反応に対するナルフラフィンの効果

マウスに単純ヘルペスウイルス1型(HSV-1)を感染させた帯状疱疹痛モデルで、ナルフラフィンの鎮痛作用を検討した。このマウスを用いた試験において、ナルフラフィンは0.01~0.1 mg/kg(経口)で、モルヒネは5~20 mg/kg(経口)で、HSV-1誘発の疼痛反応を用量依存的に抑制した。鎮痛用量のナルフラフィンは、自発運動量に影響を及ぼさなかった。このナルフラフィンの鎮痛作用は κ 受容体拮抗薬のnor-BNIの前処置で抑制されたが、 μ 受容体拮抗薬のnaloxoneでは抑制されなかった。モルヒネ(20 mg/kg, 経口)は1日2回反復投与すると、3回目から鎮痛効果が明らかに減少したが、ナルフラフィン(0.1 mg/kg, 経口)を1日2回反復投与しても、4回目までは効果がまったく減弱しなかった。また、モルヒネ3回投与後にナルフラフィンを投与しても、鎮痛効果は減弱しなかった。この結果は、ナルフラフィンが帯状疱疹に伴う疼痛治療に有効であるという、はじめての証拠となった。また、その鎮痛作用は κ 受容体を介しており、耐性が形成されにくいことを示唆している¹⁰⁾。

3. モルヒネの鎮痛作用に対する相加・相乗効果

モルヒネと併用した場合の効果を、イソボログラムを用いて検討した。検討方法は、モルヒネまたはナルフラフィン単独投与時の ED_{50} 値を1として、1:1, 3:1, 1:3の比率で混合したさまざまな薬液を投与し、 ED_{50} 値を与える化合物の混合量を求めた。得られた ED_{50} 値について、縦軸にナルフラフィン、横軸にモルヒネの用量をとったグラフ上にプロットしたところ、いずれのポイントもナルフラフィンとモルヒネの ED_{50} 値を結ぶ直線上あるいは内側にプロットされた(図7)。この効果は、ナルフラフィンがモルヒネと相加または相乗効果を有することを示しており、ナルフラフィンが μ 受容体の拮抗作用を有することを否定している。既存の μ 受容体拮抗性鎮痛薬はモルヒネとの併用時に鎮痛作用の減弱を引き起こすことが知られているが、ナルフラフィンの場合はむしろ併用により鎮痛作用の増強効果が期待でき、鎮痛補助薬としての新たな適用が考えられる。なお、*in vivo*における別の検討により、ナルフラフィンが μ 受容体に対して作動性を示さないことが報告されている⁹⁾。

4. 条件づけ場所選好試験(CPP試験)

モルヒネは薬物依存性を、U-50488H型のオピオイド κ

受容体作動薬は薬物嫌悪性を示すことが知られ、臨床の場合におけるこれらの化合物の使用を制限する結果となっている。そこで、ナルフラフィン塩酸塩の依存性、嫌悪性を検討するために、小動物を用いて Conditioned Place Preference (CPP) 試験を行った (図 8)。その結果、ナルフラフィンのスコアは鎮痛作用の薬効用量を含む 3 ~ 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量範囲で対照群のばらつきの範囲内にあり、依存性 (選好性) も嫌悪性も示さないことが明らかになった⁹⁾。同時に行った試験で、U-50488H は有意な嫌悪性を、モルヒネは依存性を示した。この結果は、ナルフラフィンが、依存性も嫌悪性も示さない最初の κ 作動薬であることを示している。なお、ナルフラフィンは、サルにおける試験でも依存性を示さないことが確認されている¹¹⁾。

以上、ナルフラフィン塩酸塩の最も大きな特徴は、精神依存性、薬物依存性を小動物で評価できる CPP 試験で、

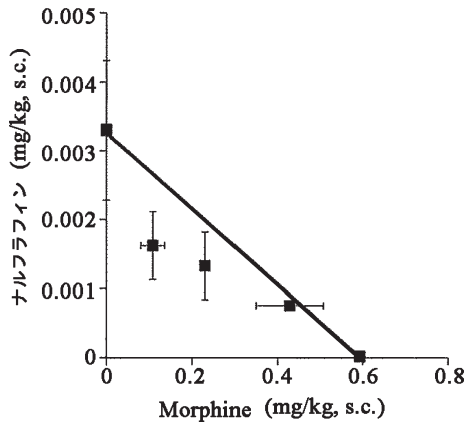
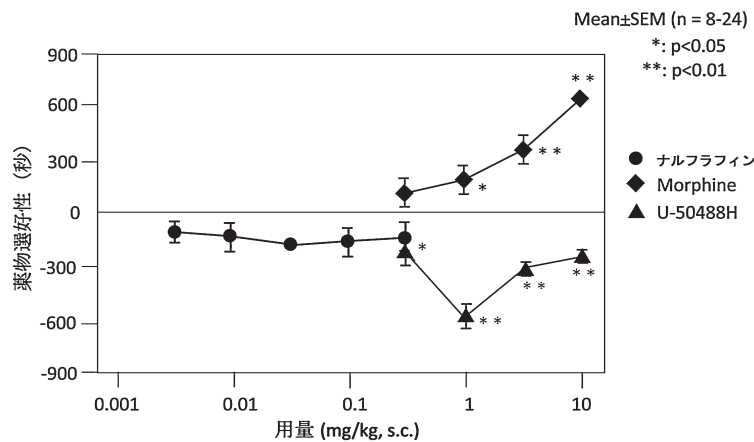


図 7 酢酸ライジング試験におけるイソボログラム解析: ナルフラフィンとモルヒネの相互作用



結果 : 1) Morphine は依存性、U-50488H は薬物嫌悪性を示した。
2) ナルフラフィンは中性的性質を示した。

図 8 条件付け場所選好試験 (CPP 試験)。結果 : 1) Morphine は依存性、U-50488H は薬物嫌悪性を示した。2) ナルフラフィンは中性的性質を示した。

モルヒネ様の依存性を示さないばかりか、U-50488H の呈する薬物嫌悪性も示さないことにある。その要因は、十分解明できてはいないが、薬理的な κ 受容体サブタイプ (他社の κ_1 に対し κ_3) 選択性の違い、 σ 受容体への非結合性などを考えている。

術後疼痛治療薬としての開発

このようにして見いだしたナルフラフィンの最初の臨床開発は、術後疼痛を適用にして行い、薬効確認の臨床第 2 相試験に入った。この段階では確かに、用量を上げていくとモルヒネと同等といってよい鎮痛作用が認められたが、同時に鎮静作用が強く発現し、安全域が狭すぎて実用には耐えないとの結論となった。

難治性そう痒症治療薬としての展開

以上のように鎮痛薬としての開発は中断したが、モルヒネ等の μ 受容体作動薬の副作用として強いそう痒が引き起こされる場合があることと、ナルフラフィン塩酸塩の治療においてはそう痒を訴える患者がなく、また薬理的には薬物依存性に対する嫌悪性など、 μ 受容体作動薬と κ 受容体作動薬は相反する作用を示すことが多い点から発想し、止痒薬としての開発を思いついた。また、ちょうどこの時期、倉石らにより小動物で止痒作用を評価する動物モデルが報告されたのを受け、さっそくナルフラフィン塩酸塩の効果の評価した結果、抗ヒスタミン薬が効きにくいそう痒モデルでも有効性を示すことがわかった¹²⁾。さらに、サルにおけるモルヒネ誘発のそう痒に対しても有効であることを確認した¹³⁾。これらの実験に基づいて、血液透析患者の難治性そう痒症に適応を絞り、臨床開発を再開することにした。

その結果、プラセボ投与群に比べ、ナルフラフィン塩酸塩（レミッチカプセル）2.5 μ g/日、5 μ g/日投与群で有意な止痒効果が得られた。また、1年間の長期安全試験で蓄積性、依存性、耐性がみられず、安全で有効な薬物であることが示された。さらに、市販後調査においても16例中15例に有効性がみられ、最も多くみられた副作用である不眠においても、投与時間を考慮することにより回避できることがわかった。

痒みは痛みに比べたいしたことはないという感覚をもちやすいが、腎透析の患者の痒みは重篤で夜も眠れない痒みが続くことが多く、患者の訴えも切実で、担当医の困惑のもととなっている。このような痒みが軽減でき夜眠れるようにすることは、QOLの改善につながり、非常に有用である。将来、アトピー性皮膚炎の患者の痒みに適用拡大がなされればさらに有用性が高い。

製造販売許可承認

腎透析の患者の痒みを対象とした臨床開発は順調に進み、患者の痒みに対するプラセボとの比較試験において、圧倒的な優位性が確認された。さらに、1年間の長期試験において、懸案の依存性についてもないとの判断がくだされ、その他の安全性についても問題がないとわかり、2009年1月、ついに経口そう痒症改善剤「レミッチ[®]カプセル2.5 μ g」（remove itchの意味で命名）の国内における製造販売承認を取得、同年3月の薬価収載を経て、販売を開始することができた（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）。

おわりに

以上のように、オピオイド依存性分離の多くの試みの中で、いち早く κ 作動薬に依存性がないことがわかり、世界中でその鎮痛薬としての開発が行われたが、アップジョン社のU-50488Hをはじめとする誘導体は依存性とは逆の嫌悪性がひどく、薬としての開発が困難であった。しかし、われわれは、U-50488Hとはまったく構造の異なる κ 作動薬（TRK-820）を設計・合成することにより、依存性・嫌悪性ともに分離した化合物（ナルフラフィン塩酸塩）を難治性そう痒症の治療薬として上市できた。鎮痛薬としてではなく、止痒薬としてではあるが、依存性が分離されたオピオイドを世界ではじめて世に出すことができたことは、依存性分離の歴史上意義深いことであると自負している。

さらに、ナルフラフィンは帯状疱疹による疼痛にも有効であり、モルヒネとの併用で相乗ないしは相加効果がみら

れ、モルヒネの用量を抑制することによる、副作用の減弱、モルヒネ耐性患者に対する鎮痛効果なども期待でき、新たに鎮痛補助薬として適用できるものと思われる。

文 献

- 1) Lahti RA, Von Voigtlander PF, and Barsuhn C. Properties of a selective kappa agonist, U-50,488H. *Life Sci.* 1982; 31: 2257-2260.
- 2) Casy AF and Parfitt RT. *Opioid analgesics*, Plenum Press, N.Y., 1986.
- 3) Lipkowski AW, Tam SW, and Portoghese PS. Peptides as receptor selectivity modulators of opiate pharmacophores. *J. Med. Chem.* 1986; 29: 1222-1225.
- 4) a) Portoghese PS, Lipkowski AW, and Takemori AE. Binaltorphimine and nor-binaltorphimine, potent and selective kappa-opioid receptor antagonists. *Life Sci.* 1987; 40: 1287-1292. b) Portoghese PS, Sultana M, Nagase H, et al. Application of the message-address concept in the design of highly potent and selective non-peptide delta opioid receptor antagonists. *J. Med. Chem.* 1988; 31: 281-282. c) Portoghese PS, Sultana M, and Takemori AE. Naltrindole, a highly selective and potent non-peptide delta opioid receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.* 1988; 146: 185-186. d) Portoghese PS, Nagase H, Lipkowski AW, et al. Binaltorphimine-related bivalent ligands and their kappa opioid receptor antagonist selectivity. 1988; 31: 836-841.
- 5) Nagase H, Hayakawa J, Kawamura K, et al. Discovery of a structurally novel opioid kappa-agonist derived from 4,5-epoxymorphinan. *Chem. Pharm. Bull.* 1998; 46: 366-369.
- 6) Kawai K, Hayakawa J, Nagase H, et al. Design, synthesis, and structure-activity relationship of novel opioid kappa-agonists. *Bioorg. Med. Chem.* 2008; 16: 9188-9201.
- 7) Seki T, Awamura S, Nagase H, et al. Pharmacological properties of TRK-820 on cloned mu-, delta- and kappa-opioid receptors and nociceptin receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 376: 159-167.
- 8) Wang Y, Tang K, Cowan A, et al. Comparison of pharmacological activities of three distinct kappa ligands (Salvinorin A, TRK-820 and 3FLB) on kappa opioid receptors *in vitro* and their antipruritic and antinociceptive activities *in vivo*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005; 312: 220-230.
- 9) 長瀬 博, 遠藤 孝, 田中利明. オピオイドの基礎と臨床鎮痛薬・オピオイドペプチド研究会編, ミクス, 2000; p. 144-154.
- 10) Takasaki I, Suzuki T, Sasaki A, et al. Suppression of acute herpetic pain-related responses by the kappa-opioid receptor agonist (-)-17-cyclopropylmethyl-3,14 beta-dihydroxy-4,5 alpha-epoxy-beta-[n-methyl-3-trans-3-(3-furyl) acrylamido] morphinan hydrochloride (TRK-820) in mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2004; 309: 36-41.
- 11) 中尾 薫, 安藤晃裕, 平形美樹人, 他. 新規経口そう痒症改善薬ナルフラフィン塩酸塩（レミッチ[®]カプセル2.5 μ g）の特徴および臨床試験成績. *日薬理誌* 2010; 135: 205-214.
- 12) Kuraishi Y, Nagasawa T, Hayashi K, et al. Scratching behavior induced by pruritogenic but not algesiogenic agents in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1995; 275: 229-233.
- 13) Wakasa Y, Fujiwara A, Nagase H, et al. Inhibitory effects of TRK-820 on systemic skin scratching induced by morphine in rhesus monkeys. *Life Sci.* 2004; 75: 2947-2957.

Design and Synthesis of a Novel Anipruritic Drug, Nalfurafine Hydrochloride and Its Pharmacological Feature

Hiroshi NAGASE

Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmacy, Kitasato University,
5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8641, Japan

Abstract: For the past three decades, considerable efforts have focused on the search for an opioid κ -selective agonist without undesirable morphine-like side effects (e.g., respiratory depression, constipation, physical dependence, etc.). In 1982, U-50488H was discovered to be a highly selective κ -agonist. Since then, many research groups have modified its structure and succeeded in preparing more selective and potent κ -agonists. All of these compounds have been shown to have potent antinociceptive effects in animal models without morphine-like side effects. However, they were not suitable for clinical use, since they also had side effects, such as dysphoria and psychotomimetic effects. These analogous compounds share a structure similar to the [N-C-C-N(sp²)] pharmacophore sequence of U-50488H. They lack the tyrosine structure which is essential for opioid activity from the viewpoint of endogenous opioid chemistry. Therefore, we designed a new type of κ -agonist that incorporates a tyrosine moiety. Our compound (nalfurafine) has been shown to have a potent analgesic effect but no aversive and psychotomimetic effects. However, when it was administered to a post-operative patient, unexpected strong sedation appeared along with an antinociceptive effect. Therefore, we changed the indication of a post-operative pain to that of an antipruritus in kidney dialysis patients. As expected, this compound has a strong antipruritic effect without aversive or psychotomimetic effects. As a result, TRK-820 (nalfurafine) was launched in Japan in March 2009. This compound is also expected to be effective against pruritus in atopic dermatitis patients. A clinical trial is in progress.

Key words: κ -opioid receptor agonist, nalfurafine, remitch capsule, antipruritic drug, analgesic adjuvant