

新規統合失調症治療薬 aripiprazole の創製

Research and Development of the Novel Antipsychotic Aripiprazole

大城靖男, 菊地哲朗, 檜山隆司, 間宮教之, 佐藤誠司

大塚製薬株式会社

Yasuo Oshiro, Tetsuro Kikuchi, Takashi Hiyama, Noriyuki Mamiya, Seiji Sato

Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.

統合失調症の病因はいまだ明らかになってはいないが、ドパミン (dopamine; DA) 作動性神経伝達の過剰活動に主な原因があると考えられており (DA 過剰仮説), chlorpromazine や haloperidol などの DA 受容体アンタゴニスト作用を有する薬剤が数多く開発された。これらの定型抗精神病薬は統合失調症の種々ある症状の中で、幻覚および妄想などの陽性症状に対しては効果がある反面、感情的引きこもり、運動減退および情動鈍麻などのいわゆる陰性症状に対しては効果が弱い。一方、安全性の面では、アカシジア、ジストニア、パーキンソン様運動障害および遅発性ジスキネジアなどの錐体外路系副作用、さらに高プロラクチン血症などの副作用が問題になっていた。

1980年代後半から、DA 作動性神経系だけではなく、セロトニン作動性神経系にも作用する薬剤の研究が始まり、海外においては、1990年代になって、非定型抗精神病薬の概念を初めて確立させた clozapine(国内未承認)に続いて、セロトニン及び DA 受容体アンタゴニスト (serotonin-dopamine antagonist; SDA)である risperidone が登場した。その後、olanzapine および quetiapine, 2000年代に入って ziprasidone (国内未承認) が相次いで発売された。これらの非定型抗精神病薬は DA D₂ 受容体アンタゴニスト作用だけでなくセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用も有し、定型抗精神病薬の問題点の内でも、特に錐体外路系副作用の問題の大部分を克服した。しかしながら、一方で、それらの非定型抗精神病薬には、体重増加作用、脂質代謝異常、過鎮静作用、QTc 延長作用などの問題点があり、更に安全性、忍容性に優れた次世代の抗精神病薬の登場が待たれていた。

1972年に Carlsson らが提唱して以来、今日では中枢の DA 作動性神経のシナプス前部位には、DA の合成、放出および神経発火を抑制的に調節する受容体 (DA 自己受容体)の存在が明らかにされている。1970年代末より、大塚製薬は、統合失調症の DA 過剰仮説にのっとり、既存の D₂ 受容体アンタゴニストとは異なる新しいタイプの抗精神病薬として、DA 自己受容体アゴニストの研究に着手した。その後、DA 自己受容体アゴニストの研究を、シナプス前部位 DA 自己受容体アゴニスト作用およびシナプス後部位 D₂ 受容体アンタゴニスト作用の両方を併せ持つ新しい化合物の研究へと発展させ、その成果として D₂ 受容体パーシャルアゴニスト作用を有する新規抗精神病薬 aripiprazole を見出した。Aripiprazole は、現存する抗精神病薬の中で最も安全性および忍容性に優れた薬剤であると注目されている。その優れた安全性および忍容性より、aripiprazole は患者の服薬コンプライアンスが良く、長期間服薬維持することができ、それゆえ再発を防止できる抗精神病薬として、医療上位置づけられると期待されている。

本講演では、aripiprazole を完成させるまでの研究開発の経緯、aripiprazole の D₂ 受容体パーシャルアゴニスト作用および優れた臨床成績について紹介する。