

新規抗精神病薬 ペロスピロン (ルーラン®)の創製と研究開発

住友製薬(株) 研究本部
 大野 行弘
 安徳 富士雄
 医薬情報部
 土屋 俊郎

Discovery and Developmental Research of the Novel Antipsychotic Agent, Perospirone(Lullan®)

Sumitomo Pharmaceuticals Co. Ltd.
 Research Division
 Yukihiro OHNO
 Fujio ANTOKU
 Medical Information Department
 Toshiro TSUCHIYA

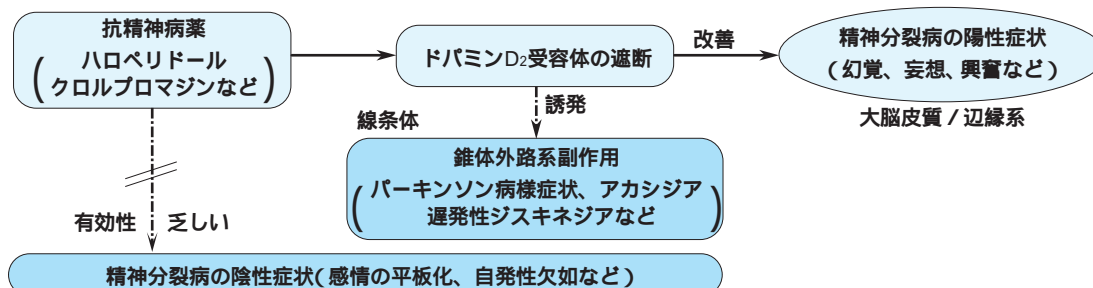
Sumitomo Pharmaceuticals successfully developed the novel serotonin-dopamine antagonist-type antipsychotic agent, perospirone(Lullan® approved in Dec. 2000) which was discovered from studies based on the synthetic technology of the azapirone derivatives. Perospirone, unlike conventional antipsychotics, has potent antagonistic actions both for serotonin-2 and dopamine-2 receptors and showed antipsychotic effects in various animal models. It was confirmed in the clinical studies that perospirone was effective not only for the positive symptoms of schizophrenia, but also for the negative symptoms which are resistant to the conventional agents. In addition, extrapyramidal side effects of perospirone were found to be weak. These findings indicate that perospirone is the new type antipsychotic agent with a broad clinical efficacy.

はじめに

精神分裂病は人口の約1%に発症する精神疾患であり、幻覚・妄想・興奮などの陽性症状をはじめ、陰性症状(感情の平板化・自発性欠如など)や不安、抑うつといった多彩な症状を呈する¹⁾。精神分裂病の薬物療法は1950年代初頭のクロルプロマジンの導入にはじまり、その後約50年にわたり主として「ドパミン仮説」(ドパミン神経の過剰興奮が精神分裂病の病因)に基づいて、数多くのドパミン-2(D₂)受容体拮抗薬が抗精神病薬として開発されてきた。しかし、

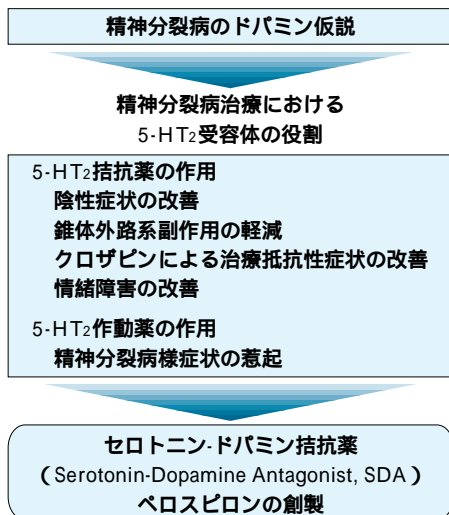
これらD₂受容体拮抗薬は、精神分裂病の陽性症状に対しては奏効するものの、陰性症状に対しては概して効き難いことが指摘されてきた。さらに、運動中枢の一つである線条体においてもD₂受容体を強く遮断するため、錐体外路系の運動障害(パーキンソニズム、アカシジア、遅発性ジスキネジアなど)を高頻度に誘発することも大きな臨床問題とされてきた²⁾(第1図)。こういったなか、脳内セロトニン-2(5-HT₂)受容体の遮断が、①精神分裂病の陰性症状を改善すること、②D₂拮抗型の抗精神病薬による錐体外路系副作用を軽減すること、③ヒトで治療抵抗性の分裂病症状を

第1図 精神分裂病の薬物療法と臨床上的問題点



改善し、錐体外路系副作用の弱いクロザピンが5-HT₂受容体に対して高い結合活性を有することなどの知見が報告され^{2,3)}、精神分裂病治療における5-HT₂受容体の役割が注目されるに至った(第2図)。

第2図 精神分裂病の病態研究とペロスピロンの創製



住友製薬ではこれまで、ノルアドレナリン作動性の抗パーキンソン病薬「ドプス®」、セロトニン作動性抗不安薬「セディール®」などの開発を通じて脳内カテコラミンおよびセロトニン神経に関する薬理・合成研究を行ってきた。ペロスピロンは、セディール®(タンドスピロン)などアザピロン系化合物の合成技術を基盤とした新規抗精神病薬探索研究のなかで、1985年に発明された化合物である。本薬は従来のドパミン拮抗型の抗精神病薬と異なり、5-HT₂受容体に対しても非常に高い結合親和性を有するセロトニン・ドパミン複合拮抗薬(Serotonin-Dopamine Antagonist, SDA)であり、リスペリドンに継ぐ国産初のSDA型抗精神病薬として2000年12月に製造承

認された。本稿では、ペロスピロンの創製に至った研究経緯ならびに探索段階から製造承認までの過程で得られた研究開発の成績について紹介する。

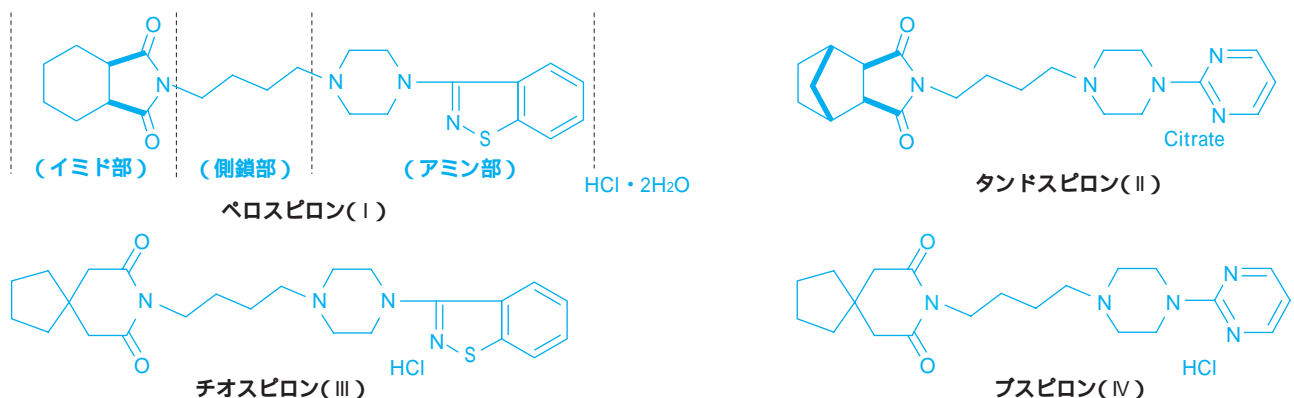
ペロスピロン創製の経緯

ペロスピロン(I)はその化学構造に特徴があり、1.アミン部、2.側鎖部、3.イミド部から成っている(第3図)。同様な3つの構成成分を有する類似構造の医薬品としては当社の抗不安薬タンドスピロン(II)がある。タンドスピロン(II)は、ブスピロン(IV)(プリストルマイヤーズ社:1986年11月米国で上市)のイミド部を変換し、抗ドパミン作用が弱い、選択的抗不安薬として開発された改良誘導体である(第3図)。その後、プリストールマイヤーズ社は、ブスピロン(IV)のアミン部をベンズイソチアゾリル基に変換すると、薬理作用が抗不安作用から抗精神病作用に劇的に変化することを見出し⁵⁾、チオスピロン(III)の開発を行った(第3図)。チオスピロン(III)は、古典的なD₂拮抗型抗精神病薬の問題点である錐体外路系副作用を軽減した非定型抗精神病薬としての特性を有する化合物であり、我々はチオスピロン(III)の薬理プロフィールに着目しその改良合成研究を1984年に開始した。

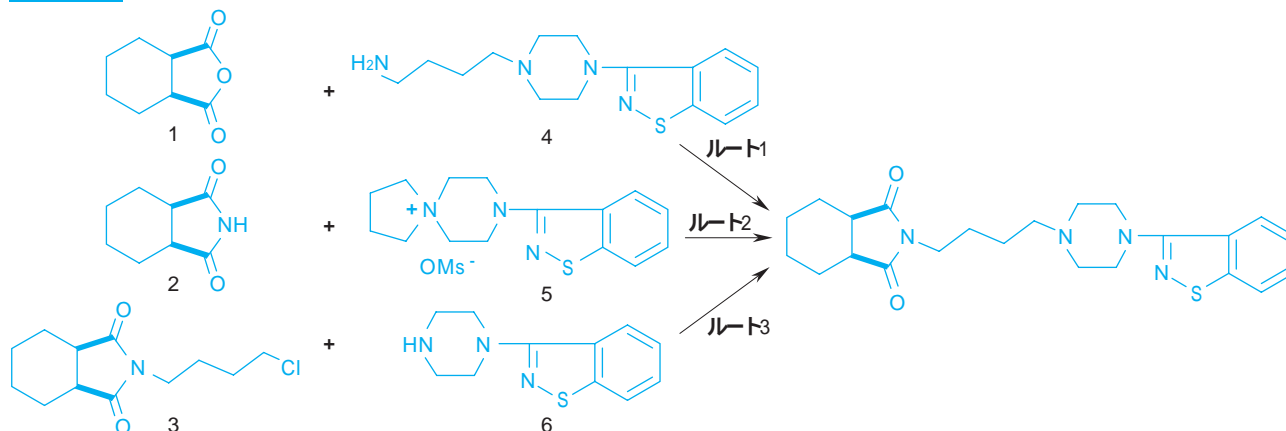
ペロスピロンは、主に3種の方法で合成できる(第4図)。ルート1は、酸無水物1と一級アミン4を脱水縮合しイミドを構築する方法である。ルート2は、イミド化合物2と四級塩5との反応である。ルート3は、ハライド3と二級アミン6との置換反応で目的物を合成する方法であり、本法はペロスピロンの工業化の製造法でもある。ペロスピロンの類縁体合成にはこれらの方法を適用したが、イミド部変換体にはルート1がアミン部変換体には、ルート3が効率的な合成法であった。

合成した類縁体の構造活性相関を明確にするため、各化合物のD₂および5-HT₂受容体に対する結合親和性を表1~3に示している。表中のD₂受容体に対す

第3図 ペロスピロンおよび類縁体



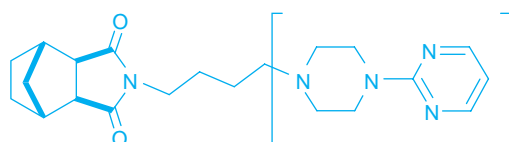
第4図 ペロスピロンの合成法



る親和性は陽性症状改善の指標となり、5-HT₂ 受容体に対する親和性は陰性症状改善の指標となると考えられる。活性は、薬物濃度が10nMでの各受容体標識リガンドの結合阻害率を表し、表中の数字は大きいほど活性が強い。アミン部変換体では(第1表)古典的なD₂拮抗型抗精神病薬のアミン部分を導入した化合物(7,8,9)で活性は認められないが、抗セロト

ニン薬のアミン部分の導入(10,11)で比較的強い活性が認められた。ベンズイソチアゾリル基(12)およびその類似構造体(13,14,15)で高活性を示した。側鎖部変換体では、側鎖のアルキレン鎖を変化させた場合、プチレン鎖(19)が最も高活性である(第2表)。オレフィンを導入した化合物では、シス体(21)とトランス体(22)で明らかな活性の差が認められ活性コ

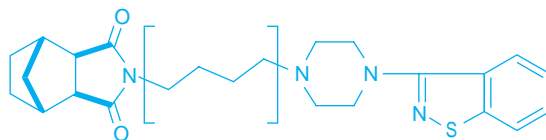
第1表 アミン部の変換



化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)		化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)	
	D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体		D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体
7	10	14	12	95	84
8	14	6	13	88	85
9	19	11	14	92	86
10	68	85	15	97	90
11	78	85	16	70	84
タンドスピロン	-16	-2	17	58	81

D₂および5-HT₂受容体は、それぞれ³H-ドネペリドン結合および³H-ケタンセリン結合により評価し、数値は10nMにおけるリガンド結合阻害%を示す。

第2表 側鎖部の変換



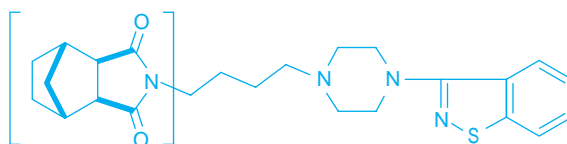
化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)		化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)	
	D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体		D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体
	-(CH ₂) _n -			-C-C(R)-C-C-	
18	n=3	11	23	1-Me	90
19	n=4	95	24	2-Me	93
20	n=5	48	25	3-Me	67
	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -		26	4-Me	47
21	cis	21	27	2-OH	81
22	trans	80	28	3-OH	75

D₂および5-HT₂受容体は、それぞれ³H-ドンペリドン結合および³H-ケタンセリン結合により評価し、数値は10nMにおけるリガンド結合阻害%を示す。

ンフォメーションの存在を示唆する結果となった。イミド基に隣接した炭素原子が1位であり、ブチレン鎖に置換基を導入した場合、1位(23)や2位(24)にメチル基を導入すると高活性を示すが、3位(25)、4位(26)への導入で活性の低下が認められた。また、水

酸基の導入(27,28)で活性は低下した。イミド部変換体では、広範な変換で活性が保持され、イミド構造は必ずしも活性に必要ではない(36,38,39)ことが見いだされた(第3表)。また、活性増強には、ある程度の高高さが必要であった(33、29、40、38)。こ

第3表 イミド部の変換



化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)		化合物 番号	受容体 結合活性 (リガンド結合阻害 %)			
	D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体		D ₂ 受容体	5-HT ₂ 受容体		
29		95	85	34		39	59
30		85	84	35		36	61
31		57	81	36		81	80
ベロスピロン		81	88	37		25	64
32		55	64	38		73	87
33		54	55	39		61	80
チオスピロン		90	78	40		15	64

D₂および5-HT₂受容体は、それぞれ³H-ドンペリドン結合および³H-ケタンセリン結合により評価し、数値は10nMにおけるリガンド結合阻害%を示す。

の様に構造活性相関を検討した結果⁶⁾、5-HT₂およびD₂受容体に高い結合親和性を示し、かつ、各種動物モデルで良好な薬理プロファイルを有する化合物としてペロスピロンが選別された。

ペロスピロンの薬理学的特性

1. 抗精神病作用(抗ドパミン作用、抗セロトニン作用)

ペロスピロンは、脳内において5-HT₂受容体(Ki値 = 0.61nM)およびD₂受容体(Ki値 = 1.4nM)に対し高い結合親和性を示す(第4表^{7,8)})。本薬のD₂受容体親和性はハロペリドール、リスペリドンとほぼ同等であり、クロルプロマジンに比べ約20倍強い。また、5-HT₂受容体に対する結合親和性はハロペリドール、クロルプロマジンに比べ100倍以上高い。このように、従来の抗精神病薬の多くがD₂受容体に選択的に結合するのに対し、ペロスピロンはリスペリドンなどに類似し、5-HT₂受容体に対して高い結合親和性を示す⁸⁾。

ペロスピロンは、精神分裂病の動物モデルとして知られる種々のドパミン行動(ラットでのメタンフェタミン誘発運動亢進、マウスでのアボモルヒネ誘発クライミング行動など)を抑制し(ED₅₀値 = 2.2 ~ 5.8

mg/kg, p.o.)、その作用はクロルプロマジンより強く、ハロペリドールの約1/3 ~ 1/5倍、リスペリドンの約2 ~ 1/20倍であった(第5表^{7,8)})。一般に、これら動物モデルにおける効力と臨床用量はよく相関することが知られており⁹⁾、精神分裂病治療におけるペロスピロンの臨床力価もハロペリドールの約1/4であることが示されている。

一方、ペロスピロンは5-HT₂受容体を介する行動変化(ラットでのトリプタミン誘発前肢けいれん、p-クロロアンフェタミン誘発体温上昇など)に対しても顕著な抑制作用を示し(ED₅₀値 = 1.4 ~ 1.8mg/kg, p.o.)。その作用はリスペリドンに比べ弱いものの、ハロペリドールやクロルプロマジンに比べ10倍以上強力であった(第5表^{7,8)})。さらに、ヒトで陰性症状に類似した精神症状を示すフェンサイクリジン(PCP)による分裂病陰性症状モデル¹⁰⁾や、抗不安薬・抗うつ薬が反応する幾つかの情緒障害モデル(恐怖条件付けすみ行動試験、ラット社会相互行動試験など)においても、ペロスピロンは有意な改善作用を示した^{8,11,12)}。これらの作用は従来のD₂拮抗型抗精神病薬では認められず、ペロスピロンが陽性症状のみならず、分裂病の陰性症状や神経症様症状に対しても有効性を示すことが示唆される。

第4表 ペロスピロンの5-HT₂およびD₂受容体親和性：他の抗精神病薬との比較

受容体結合親和性 (Ki値、nM)	SDA型抗精神病薬		D ₂ 拮抗型抗精神病薬	
	ペロスピロン	リスペリドン	ハロペリドール	クロルプロマジン
D ₂ 受容体	1.4	3.7	1.8	27
5-HT ₂ 受容体	0.61	0.66	120	91
5-HT ₂ 受容体に対する選択性 ^{a)}	2.3	5.6	0.015	0.30

a) D₂受容体に対するKi値 / 5-HT₂受容体に対するKi値

第5表 ペロスピロンの薬理作用：他の抗精神病薬との比較

薬理作用 50%有効用量(mg/kg、経口投与)	SDA型抗精神病薬		定型抗精神病薬	
	ペロスピロン	リスペリドン	ハロペリドール	クロルプロマジン
D₂拮抗作用				
メタンフェタミン誘発ラット運動亢進(ラット)	2.2	1.1	0.56	7
アボモルヒネ誘発ラット常同行動(ラット)	5.8	11	2.0	94
アボモルヒネ誘発クライミング行動(マウス)	3.5	0.17	0.67	4.2
5-HT₂拮抗作用				
トリプタミン誘発前肢痙攣(ラット)	1.4	0.2	14	16
p-クロロアンフェタミン誘発体温上昇(ラット)	1.8	0.1	> 30	18
その他				
協調運動抑制作用(マウス)	34	1.1	2.7	4.5
筋弛緩作用(マウス)	200	4.4	33	-
ヘキソバルビタール麻酔増強作用(マウス)	37	0.55	11	11
起立性低血圧反応(ウサギ) ^{a)}	> 1.0	0.05	> 1.0	1.0

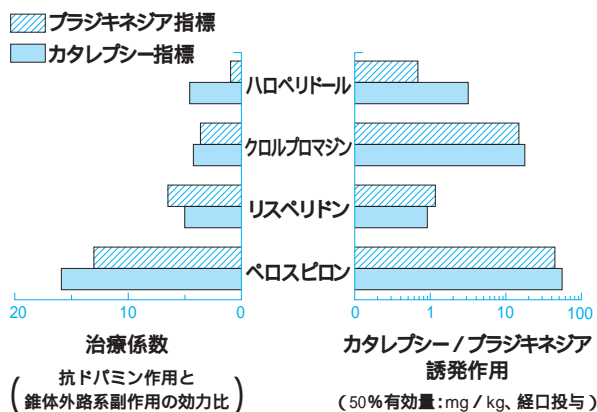
a) 最小有効量(mg/kg、腹腔内投与)

2. 錐体外路系副作用

ヒトの錐体外路症状と関連する動物行動にカタレプシーがあり、多くの抗精神病薬は比較的低用量からカタレプシーを誘発する。ペロスピロンのカタレプシー試験におけるED₅₀値(試験した動物の50%で効果を発現する用量)はマウスで57mg/kgであり、この作用はリスペリドンの約1/70、ハロペリドールの約1/20、クロルプロマジンの約1/3の強さであった(第5図)⁷⁾。また、マウスでのポール(棒)テストを用いたブラジキネジア(暴動)誘発作用の評価においても、ペロスピロンの作用はリスペリドンの約1/40、ハロペリドールの約1/60、クロルプロマジンの約1/3と弱かった(第5図)¹³⁾。さらに、主作用である抗ドパミン作用と錐体外路系副作用との効力比(治療係数)を比較した場合、この値はペロスピロン(13~16) > リスペリドン(5.0~6.5) > クロルプロマジン(3.6~4.3) > ハロペリドール(0.99~4.6)の順であり、ペロスピロンの治療係数が他剤に比べ優れることが示唆された(第5図)。これらの結果は、ペロスピロンが錐体外路系副作用の緩徐な非定型抗精神病薬としての薬理学的特性を有することを示唆している。さらに、脳内でのD₂遮断効果を反映すると考えられている Fos 蛋白発現の作用解析からも、副作用発現部位である線条体に対する本薬の作用選択性がハロペリドールやリスペリドンに比べ低いことが示唆されている^{14,15)}。

第5図 ペロスピロンの錐体外路系症状誘発作用および治療係数：他の抗精神病薬との比較

各薬剤の錐体外路系副作用はマウスでのカタレプシー行動およびブラジキネジア(暴動)誘発作用を指標に評価した。



3. その他の薬理作用

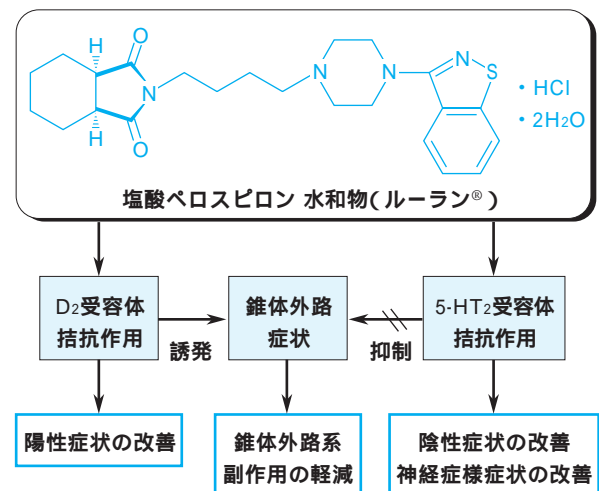
ペロスピロンは一般中枢薬理作用の評価において、ロータロッド試験でのマウスの協調運動を用量依存的に抑制し、ヘキソバルビタールによる麻酔時間を延長した(第5表)。しかし、ペロスピロンのこれら

中枢抑制作用は比較的高用量の投与で出現し、そのED₅₀値は抗ドパミン作用のED₅₀値に比べ10倍程度高かった。また、他剤との比較においても、ペロスピロンの中枢抑制作用が緩徐であることが示された。さらに、リスペリドンなどで問題となっている起立性低血圧誘発作用も比較的弱いことが明らかとなった(第5表)。

4. 作用機序(5-HT₂拮抗作用の役割)

以上の様に、ペロスピロンはD₂拮抗型の抗精神病薬と異なり、強力な5-HT₂受容体拮抗作用を併せ持ち、PCPによる陰性症状モデルや幾つかの情緒障害モデルにおいて有意な改善作用を示した。また、その錐体外路系副作用が従来の薬剤に比べ弱いことが示唆された。そこで、これら薬理作用発現における5-HT₂拮抗作用の役割を探る目的で、選択的な5-HT₂拮抗薬の作用を検討した。その結果、リタンセリンやケタンセリンなどの5-HT₂拮抗薬は、D₂拮抗型抗精神病薬による①ブラジキネジア誘発作用¹³⁾、②線条体でのD₂遮断応答(c-fos mRNAの発現)⁵⁾、③反復投与後に見られるドパミン神経機能の感受性亢進など⁸⁾、錐体外路系副作用と関連する変化をいずれも軽減した。このことは、ペロスピロンの5-HT₂拮抗作用が錐体外路系副作用の軽減に重要な役割を果たしていることを示唆している(第6図)。さらに、野田ら¹⁰⁾はPCPによる分裂病陰性症状モデルにおいても選択的な5-HT₂拮抗薬が有意な改善作用を示し、ペロスピロンやリスペリドンの改善効果が5-HT₂作動薬との併用投与により減弱することを報告している。同様の5-HT₂拮抗薬の効果はラット恐怖条件付けすみ行動モデルでも観察されており¹¹⁾、5-HT₂拮抗作用が陰性症状や神経症様症状の改善にも寄与していることが示唆される(第6図)。

第6図 ペロスピロンの薬理特性および作用機序



ペロスピロンの臨床的特性

ペロスピロンの臨床的特性は、ハロペリドールとの二重盲検比較試験によって明らかになっている¹⁶⁾。ペロスピロンの臨床的力価は、第Ⅰ相臨床試験¹⁷⁾および後期第Ⅱ相試験¹⁸⁾によりハロペリドールの約1/4であったので、ペロスピロン1日量8~48mgとハロペリドール2~12mgの投与量で比較された。対象は、すでに抗精神病薬により治療されていたが、その効果は不十分であり新たな治療薬の投与が望まれる精神分裂病患者であった。前薬の治療効果より良いとされた患者は、ペロスピロン48%、ハロペリドール37%であり、両薬剤間に統計学的な有意差が認められた。多種多様な症状の中で、思考障害、興奮、敵意・疑惑などの陽性症状については両薬剤の間に特記すべき相違は認められなかったが、欲動性低下(陰性症状)や不安(情緒障害または神経症様症状)については、ペロスピロンはハロペリドールに比べ統計学的有意差をもって優れた改善作用を示した(第6表)。また、従来の抗精神病薬には錐体外路系の副作用が顕著に多発するが、錐体外路系症状のスコアは、ペロスピロン投与後では減少したにもかかわらず、ハロペリドール投与後では増加し、その差は統計学的に有意であった。さらに、ペロスピロン投与群での副作用処置率(抗パーキンソン剤投与)もハロペリドール投与群に比べ約10%低かった。一方、各副作用症状の発現率の差では筋強剛4%、歩行障害10%、仮面様顔びょう8%、言語障害15%、振戦8%、アカシジア8%、流せん6%とペロスピロン投与群で低いものの、言語障害を除いて統計学的には有意差は

第6表 Brief Psychiatric Rating Scale(BPRS)による精神症状評価：ペロスピロンおよびハロペリドールの二重盲検比較

BPRS クラスター	被験薬	クラスター別 BPRS 合計スコア	
		投与前	終了時
興奮 (陽性症状)	ペロスピロン	6.77 ± 2.58	6.77 ± 3.56
	ハロペリドール	6.88 ± 2.96	7.00 ± 3.46
敵意・疑惑 (陽性症状)	ペロスピロン	6.80 ± 2.86	6.56 ± 3.55
	ハロペリドール	6.96 ± 3.23	6.59 ± 3.33
思考障害 (陽性症状)	ペロスピロン	10.5 ± 3.26	10.3 ± 3.93
	ハロペリドール	10.0 ± 3.99	9.79 ± 4.41
欲動性低下 (陰性症状)	ペロスピロン	12.9 ± 3.42	10.5 ± 3.67*
	ハロペリドール	13.5 ± 4.07	12.5 ± 4.73
不安・抑うつ (神経症様症状)	ペロスピロン	8.13 ± 3.69	7.23 ± 3.61*
	ハロペリドール	8.69 ± 3.90	8.69 ± 4.26

精神分裂病の患者にペロスピロン8~48mgあるいはハロペリドール2~12mgを8週間投与した

数値は平均値±標準偏差を示す(ペロスピロン:70例、ハロペリドール75例)

* p < 0.05(U検定、ハロペリドールに比べ有意に優れる)

認められなかった。これらの臨床成績から、ペロスピロンはこれまでの薬剤に比べ幅広い症状に効果が認められ、治療抵抗性の精神分裂病に対する切れ味が良好であるとされている。特に、患者の状態が自発性欠如や感情鈍麻が前景にあり、慢性経過を辿り症状が固定した症例には従来の抗精神病薬に比べ臨床的有用性は高いと考えられる。また、抗パーキンソン剤の併用は避けられないが、その錐体外路系副作用がハロペリドールに比べ緩徐であることが示唆されている。

これらの臨床的特性は、in vitroでの5-HT₂/D₂受容体結合親和性比が2.3と他の非定型抗精神病薬に比べあまり高すぎないこと⁸⁾、in vivoでの5-HT₂とD₂受容体占有率の評価から、低用量では5-HT₂受容体結合が20%ほど優るが、高用量では両受容体ともに約80%の高い占有率を示すこと¹⁹⁾からもうかがうことが出来る。すなわち、幅広い投与量での臨床成績は用量によって二つの側面をもち、低用量で効果のある自発性欠如の患者¹⁸⁾においては錐体外路系副作用も発現させないメリットが期待される。また、幻覚・妄想が前景の患者には高い投与量が必要であること¹⁸⁾から、抗パーキンソン剤を併用して、他剤にない切れ味をねらう。こういった木目の細かい使い方がペロスピロンの臨床的特性を最大限に発揮させるポイントになるのではないかと考えられる。

おわりに

以上、新規抗精神病薬として開発したペロスピロンの創製経緯、基礎および臨床面での特性について紹介した。従来の抗精神病薬の多くが選択的なD₂受容体拮抗薬であったのに対し、ペロスピロンは5-HT₂受容体に対しても強力な拮抗薬として作用し、この抗セロトニンおよび抗ドパミン複合作用を介して抗精神病効果を発現すると考えられた。特に、ハロペリドールとの比較から、本薬の陰性症状改善作用や神経症様症状に対する効果が優れること、さらに、その錐体外路系副作用が緩徐であることが臨床的にも確認された。ペロスピロンの合成研究では、セディー®開発時の技術蓄積もあり、サンプル製造・工業化なども比較的効率よく進めることができた。探索合成の面では、ベンズイソチアゾリル基を凌駕する独自のアミン部を見いだせなかったことは残念な結果であったが、リスペリドンに続く国産発のSDA型抗精神病薬を創製することができた。現在、これらSDA型抗精神病薬の開発は国内・海外を通じて非常な勢いで進展しており、米国では既に、D₂拮抗型抗精神病薬に代って分裂病治療の第一選択薬として位置づけられている。精神分裂病治療における社会文化的相違は否めないものの、本邦でもそうした潮流は着実に進

展しており、ペロスピロンが基礎治療薬の一つとなることが期待される。さらに、これら薬剤の研究開発を契機として50年におよぶ精神分裂病の薬物療法が進歩して行くことを期待している。

引用文献

- 1) T. J. Crow, Br. Med. J. : 280, 66(1980)
- 2) H. Y. Meltzer et al. : Pharmacol. Rev., 43, 587 (1991)
- 3) A. Bleich et al. : Schizophrenia Bull., 14, 297 (1988)
- 4) K. Ishizumi et al. : Chem. Pharm. Bull., 39, 2288(1991)
- 5) JPP(Kokai)58-110576(1983)
- 6) K. Ishizumi et al. : Chem. Pharm. Bull. 43, 2139 (1995)
- 7) A. Hirose et al. : Japan. J. Pharmacol., 53, 321 (1990)
- 8) Y. Ohno et al. : Pol. J. Pharmacol., 49, 213(1997)
- 9) P. Seeman : Synapse, 1, 133(1987)
- 10) 野田 幸裕 他, 日本神経精神薬理学雑誌, 17, 346 (1997)
- 11) K. Ishida-Tokuda et al. : Japan. J. Pharmacol., 72, 119(1996)
- 12) H. Sakamoto et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 60, 873 (1998)
- 13) Y. Ohno et al. : Pharmacol. Biochem. Behav., 49, 19(1994)
- 14) T. Ishibashi et al., : Pharmacol. Biochem. Behav., 63, 535(1999)
- 15) T. Ishibashi et al. : Eur. J. Pharmacol., 303, 247 (1996)
- 16) 村崎 光邦 他 : 臨床評価, 24, 159(1997)
- 17) 稲永 和豊 他 : 基礎と臨床, 31, 2113(1997)
- 18) 村崎 光邦 他 : 基礎と臨床, 31, 2181(1997)
- 19) Y. Takahashi et al. : J. Neural Transmission, 105, 181(1998)

PROFILE



大野 行弘

Yukihiro OHNO

住友製薬株式会社
研究本部 創薬第一研究所
脳・神経系研究グループ
主任研究員, 医学博士



土屋 俊郎

Toshiro TSUCHIYA

住友製薬株式会社
医薬情報部長
(旧 開発本部)



安徳 富士雄

Fujio ANTOKU

住友製薬株式会社
研究本部 創薬第二研究所
薬化学研究グループ
副主任研究員