

# 新規統合失調症治療薬 — 構造活性相関・ 非臨床薬理評価 — ルラシドン塩酸塩の創製

大日本住友製薬株式会社  
化学研究所

丸山潤美\*1  
薬理研究所  
堀澤智子\*2

## SAR Study, Synthesis, and Biological Activity of Lurasidone Hydrochloride : A New Drug for Treating Schizophrenia

Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.

Chemistry Research Laboratories

Megumi MARUYAMA

Pharmacology Research Laboratories

Tomoko HORISAWA

Lurasidone hydrochloride received approval by the FDA in 2010 for the treatment of schizophrenia. Lurasidone is a full antagonist at dopamine D<sub>2</sub> and serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptors, properties shared by most second-generation antipsychotics. Lurasidone also has high affinity for serotonin 5-HT<sub>7</sub> and is a partial agonist at 5-HT<sub>1A</sub> receptors; it is believed that these properties could be potentially related to effects on cognition and mood<sup>1)</sup>.

Of particular note is that lurasidone has minimal affinities for receptors that might induce adverse events. The low affinity for alpha-1 noradrenergic receptors predicts a lower risk for orthostatic hypotension. Moreover the minimal affinity for 5-HT<sub>2C</sub> receptors and histamine H<sub>1</sub> receptors predicts lower liability for weight gain as well. The lack of affinity for cholinergic M<sub>1</sub> receptors predicts a low propensity for anticholinergic side effects. Our attempts to reduce adverse events had enabled us to obtain lurasidone with better tolerability and efficacy<sup>2)</sup>. Here, we report the synthesis, structure and activity relationships and pharmacological profiles of lurasidone.

### はじめに

統合失調症は、一般人口の約1%に発症する精神疾患の一つである。厚生労働省の調査によると、統合失調症患者数は79.5万人にのぼる。入院を要する重症患者数は18.7万人、外来患者数は6.6万人である(2008年)<sup>3)</sup>。統合失調症の国内年間医療費は一兆円に達しており、疾患による社会的・経済的な損失の改善が急務となっている。

統合失調症の主な症状として、①陽性症状(興奮、幻覚、妄想など)、②陰性症状(自発性減退、感情鈍麻、社会性の低下など)、③認知機能障害(注意記憶障害、実行機能障害など)が見られ、うつ・不安などの気分障害を併発することが知られている(Fig. 1)。

統合失調症の治療法は、①薬物療法、②カウンセリング等の精神療法、③リハビリテーションや社会復帰

プログラム等の社会的治療法があり、なかでも薬物療法が治療の中心となっている。しかしながら、いまだに発症メカニズムが解明されておらず、既存の治療薬では十分な治療効果が得られなかったり、副作用の点から治療を中断せざるを得なくなるなど問題も多い。

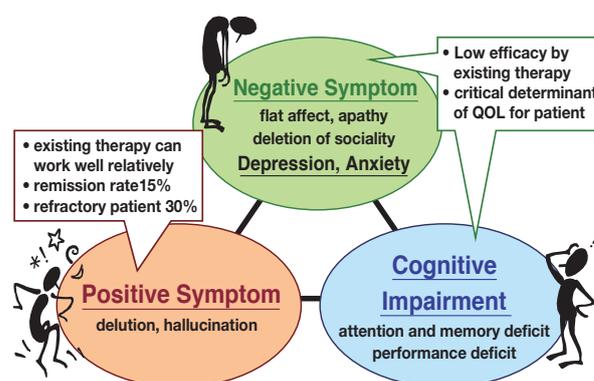


Fig. 1 Main symptoms of schizophrenia

\*1 現所属：コーポレート・コミュニケーション部

\*2 現所属：信頼性推進部

## 既存薬による治療効果

### 1. 第一世代（定型）抗精神病薬

1950年代においてクロルプロマジンが統合失調症患者の精神症状を改善したことがきっかけとなり、陽性症状の改善作用にはドパミンD<sub>2</sub>受容体拮抗作用が重要であることが判明した。その後、数多くのD<sub>2</sub>受容体拮抗作用を有する治療薬が第一世代抗精神病薬として開発されてきた。

しかし、第一世代抗精神病薬は、統合失調症の陽性症状には奏功するものの、陰性症状に対してはほとんど効果が認められない。さらに、運動中枢のひとつである線条体においてD<sub>2</sub>受容体を強力に拮抗することにより、錐体外路系の運動障害（パーキンソニズム、アカシジア、ジスキネジアなど）を高頻度に誘発することや、下垂体におけるD<sub>2</sub>受容体拮抗作用が引き起こす高プロラクチン血症など、重篤な副作用が臨床において問題とされてきた。

### 2. 第二世代（非定型）抗精神病薬

脳内セロトニン-2A(5-HT<sub>2A</sub>)受容体の遮断が①統合失調症の陰性症状を改善し、②第一世代抗精神病薬による錐体外路症状を軽減するとの知見が報告され<sup>4),5)</sup>、D<sub>2</sub>受容体拮抗作用に加えて強い5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を持つ第二世代抗精神病薬の開発が相次いだ。第二世代抗精神病薬は、陽性症状の改善に加えて、錐体外路症状や高プロラクチン血症等の副作用が軽減され、現在使用されている治療薬の主流となっている。しかしながら、依然として陰性症状や認知機能障害の治療効果は十分でない上に、また体重増加や糖尿病発症リスクの増加を引き起こすものがあるなど、新たな問題も生じている。また、治療薬の中にはヒスタミンH<sub>1</sub>受容体、アドレナリンα<sub>1</sub>受容体、ムスカリン性アセチルコリンM<sub>1</sub>受容体などに対する強力な遮断作用を併せ持つものがあり、これらの受容体を介した副作用も問題となっている。

このような治療背景において、我々が種々の課題をどのように克服し、新規統合失調症治療薬としてルラシドンを見出したか、以下に構造活性相関や非臨床データを交えながら研究経緯を紹介する。

## 単剤治療薬のデザイン

### —抗不安薬タンドスピロンからの出発—

#### 1. 創薬デザイン戦略

かねてより当社は、セロトニン-1A(5-HT<sub>1A</sub>)作動性抗不安薬タンドスピロン(1)(Fig. 2)の研究開発を通じて、豊富な構造活性相関データを取得し、また脳内セロトニン神経に関する薬理研究を得意としていた<sup>6),7)</sup>。

我々はタンドスピロンの選択的5-HT<sub>1A</sub>作動性に着目

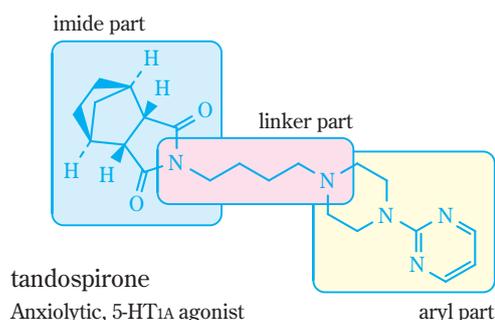


Fig. 2 Structure of tandospirone

し、抗不安作用を併せ持つ統合失調症の治療薬を創製することを考案した。そこでまず、第二世代抗精神病薬の特性であるD<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を付与することを目標に掲げ、タンドスピロンを起点とした構造変換に着手した。

化合物と受容体との相互作用は、分子の両端の構造（アリール部・イミド部）および分子長（リンカー部）などの総合的な性質によりもたらされると推測される。我々は、タンドスピロンの構造をイミド部・リンカー部・アリール部の3つに分け（Fig. 2）、各部位の構造変換および組み合わせによって、各パートの活性発現への寄与を検証した。

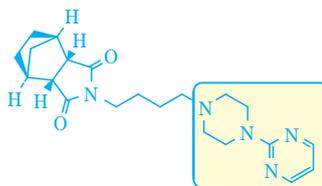
#### 2. アリール部の構造変換

まずアリール部の構造変換を試みた。その結果の一部をTable 1に示す。表中の活性値は、薬物濃度が10nMでの各受容体への標識リガンドの結合に対する阻害率であり、数字が大きいくほど化合物の受容体への結合活性が強いことを示している。

D<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>両受容体への結合親和性を全く有しないタンドスピロン(1)に対し、アリール部の構造変換によって結合活性が大きく変動していることが見てとれる。特に二環性アリール構造であるベンズイソチアゾリル基(12)およびその類縁体(10, 11)を導入した際にD<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>両受容体への高い結合活性を示しており、かさ高い二環構造が両受容体への相互作用に必須であることがうかがえる結果となった<sup>2),8)</sup>。

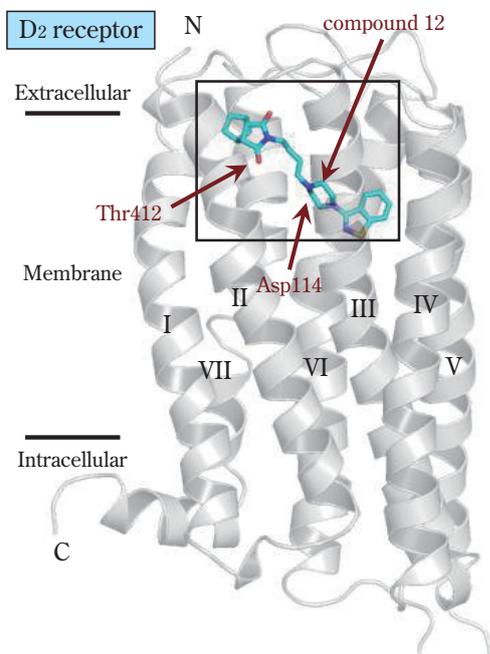
これらの結果を踏まえ、ルラシドンの創出後、化合物12およびタンドスピロンとD<sub>2</sub>受容体との結合モデルを検証した。化合物12とD<sub>2</sub>受容体は、ピペラジン部のN原子におけるイオンチャージがポケット内部表面のAsp114と塩橋を形成し、コハク酸イミド部のカルボニル基がThr412と水素結合を形成していると推測された(Fig. 3)。出発構造であるタンドスピロンと化合物12の結合モデルを比較すると、化合物12のアリール部がポケットの形状と相補性が高いことに比べ、タンドスピロンの場合は結合ポケットを充填できておらず、アリール部の構造変換検討において二環性アリール等のかさ

**Table 1** Effect of aryl groups



No.	structure	binding inhibition (%)	
		D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>
tandospirone		0	0
1		0	0
2		10	14
3		14	6
4		19	11
5		68	85
6		78	85

No.	structure	binding inhibition (%)	
		D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>
7		58	81
8		70	84
9		89	75
10		92	86
11		97	90
12		95	85



**Fig. 3** Binding model of compound 12 to the D<sub>2</sub> receptor

高い構造がD<sub>2</sub>受容体への結合に必須であったことと合致する (Fig. 4)。

アリール部の構造変換によりD<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>受容体結合活性に優れる化合物を複数取得したが、それらの

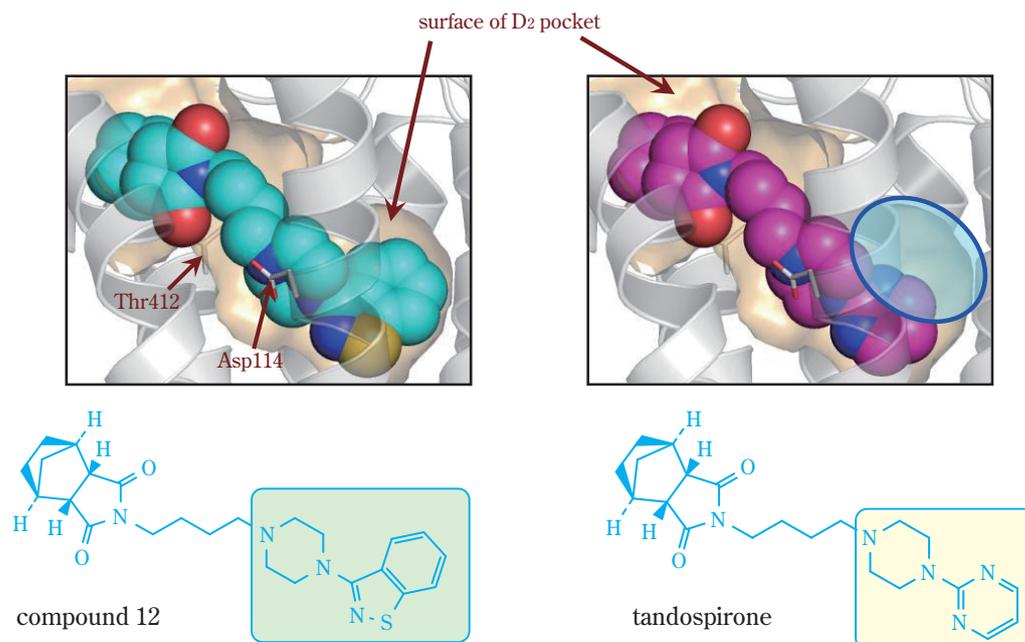
薬理活性、物性、安全性を考慮して、以後のイミド部およびリンカー部の検討では、ベンゾイソチアゾリル誘導体として最適化を進めた。

### 3. イミド部の構造変換

D<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>受容体結合活性を付与するためにはアリール部にかさ高い構造の導入が必須であるという有意義な知見を得たが、脳移行性等の薬物動態を考慮すると、アリール部以外の構造変換によって分子をコンパクト化できるか検討する必要があった。そこで、タンドスピロンに由来するコハク酸イミド構造が活性発現において必須であるかの知見を得るべく、D<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>受容体親和性に対するイミド部の寄与を検証した (Table 2)。

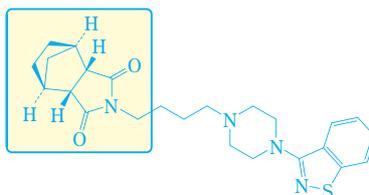
イミド部に対して種々の構造変換を検討したところ、アリール・アルキルを問わず、広範な構造においてD<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>受容体結合親和性が保持されるという結果が得られた。

両受容体の拮抗活性発現にはカルボニル基等の水素結合部位が必須であるものの、必ずしもイミド構造が不可欠では無い (18, 19) ことが示唆された。しかしながら、活性増強のためにはある程度のかさ高さが必須である (14→12, 13→18) ことが推測され、タンドスピロンに由来するノルボルナン構造 (ビシクロ[2.2.1]ヘプタン) がD<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>受容体結合親和性の増強に



**Fig. 4** Binding model of compound 12 and Tansospirone to the D<sub>2</sub> receptors

**Table 2** Effect of imide groups



No.	structure	binding inhibition (%)	
		D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>
13		15	64
14		54	55
15		25	64
16		36	61
17		39	59

No.	structure	binding inhibition (%)	
		D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>
18		73	87
19		81	80
20		57	81
21		55	64
12		95	85

功を奏していることを示す結果となった。これらの知見は、化合物12のイミド部がポケットを充填する考察とも合致している (Fig. 4)。

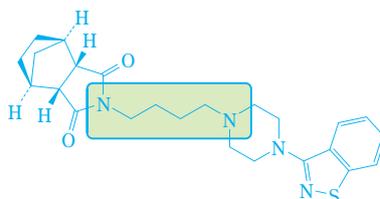
### 分子制御による薬効の最大化

#### 1. 直鎖リンカーへの修飾効果

アリール部とイミド部における構造変換により、D<sub>2</sub>

および5-HT<sub>2A</sub>受容体結合活性を付与する必須構造の知見を取得した我々は、最後の構造検討として分子長や分子の柔軟性に大きく寄与するリンカー部の変換に着手した。その結果の一部をTable 3に示す。

リンカー部において、炭素鎖やシンプルな置換基導入を検討したところ、プチレン鎖 (12) が最も高い結合親和性を示した。また、オレフィンを導入した化合物では、シス体 (24) とトランス体 (25) で明らかな活性の

**Table 3** Effect of linker groups (1)

No.	structure	binding inhibition (%)	
		D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>
22		11	61
12		95	85
23		48	77
24		21	27
25		80	75

No.	structure	binding inhibition (%)	
		D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>
26		90	85
27		93	81
28		67	70
29		47	49

差が認められた。そして、ブチルリンカーに対しメチル基を導入した際には、その導入位置によって活性が大きく変動するという知見も得られた (26, 27, 28, 29)。

柔軟性に富む側鎖構造において、シンプルな修飾や立体制御により活性の変動がみられることは非常に興味深く、これらの化合物のごく近傍においてD<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>受容体結合親和性に関わる活性コンフォメーションが存在する可能性が示唆された。

## 2. $\alpha_1$ 受容体結合親和性の乖離

既存の抗精神病薬の多くは過鎮静や起立性低血圧の副作用を有しているが、これは $\alpha_1$ 受容体拮抗作用に起因すると考えられている。実際に、 $\alpha_1$ 受容体への高い結合親和性を有する既存薬は多く、また化合物12も高い $\alpha_1$ 受容体結合親和性を有していた (Table 4)。

D<sub>2</sub>や5-HT<sub>2A</sub>受容体に結合親和性を有する化合物は $\alpha_1$ 受容体への強力な結合親和性も持ち合わせているケースが多く、結合特性が類似していることが推定される。

**Table 4** Major existing drugs and compound 12 affinities (K<sub>i</sub>; nM)

	risperidone	haloperidol	aripiprazole	compound 12
D <sub>2</sub>	4.9	2.0	0.9	0.2
5-HT <sub>2A</sub>	0.2	53	8.7	0.3
$\alpha_1$	5.0	12	25	1.6

## 3. リンカー中央への環導入

このように、副作用を低減すべく $\alpha_1$ 受容体結合親和

性の乖離が望まれていながらも、D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>受容体への結合親和性を保持したままで $\alpha_1$ 受容体結合親和性を乖離させることは結合特性の観点から容易では無いとされてきた。

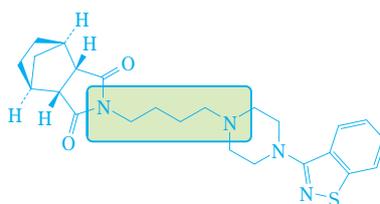
リンカー部の変換によってTable 3のような結果を得た我々は、適切なリンカー部の修飾によってD<sub>2</sub>や5-HT<sub>2A</sub>受容体への結合親和性を最大化する活性コンフォメーションに制御できれば、 $\alpha_1$ 受容体に比べてD<sub>2</sub>や5-HT<sub>2A</sub>受容体に対する選択性を最大限に向上できる、つまり薬効の最大化が実現できるだろうと考えた。

柔軟性に富む分子の制御方法として、我々はブチレンリンカーの中央に環構造を挿入し、分子全体のコンフォメーションを固定する戦略を立てた。シス型およびトランス型の1,2-シクロヘキサンジイル、シクロペンタンジイル、シクロブタンジイル、シクロプロパンジイルなど、種々の環構造を導入し、D<sub>2</sub>および5-HT<sub>2A</sub>受容体親和性に対する $\alpha_1$ 受容体親和性の乖離度を検証した (Table 5)。なお、表中の活性値 (K<sub>i</sub>) は受容体標識リガンドに対する阻害定数であり、数字が小さいほど活性が強いことを示している。

Table 5に示したように、リンカー中央への環構造の導入は、環構造がかさ高くなるごとに $\alpha_1$ 受容体親和性を低減する効果を示した (化合物30-33)。その際、D<sub>2</sub>や5-HT<sub>2A</sub>受容体親和性は高く保持されており、両受容体への選択性を向上できたといえる。なお、表には示していないが、タンドスピロン骨格を起点に上述の如く誘導されてきたこれらの化合物は、5-HT<sub>1A</sub>受容体親和性も高く保持している。

導入する環構造の立体異性に関しては、トランス体の方がD<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>受容体親和性におよそ2倍優れる傾向

**Table 5** Effect of linker groups (2)



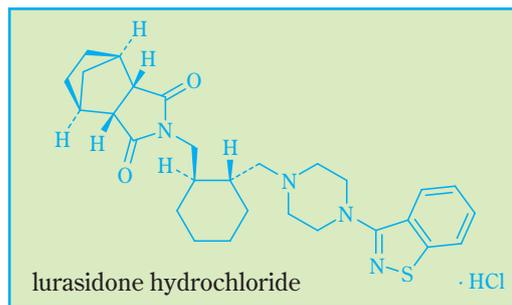
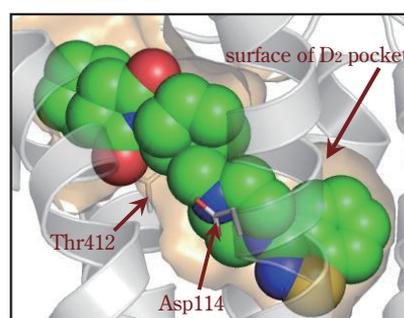
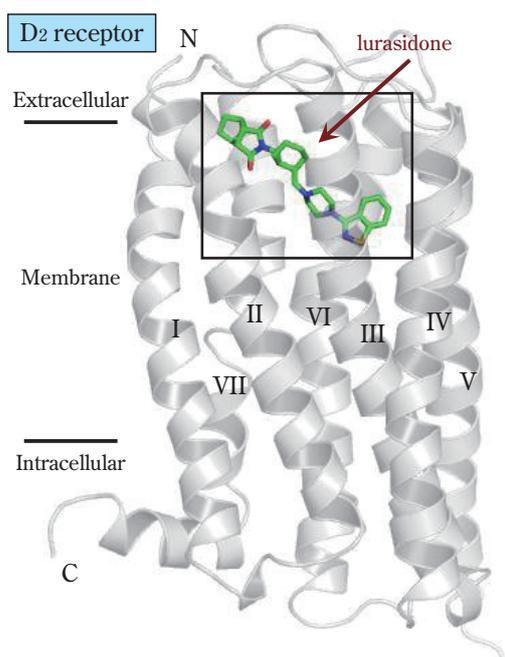
No.	structure	binding affinity $K_i$ (nM)		
		D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	$\alpha_1$
12		0.23	0.32	1.60
30		5.28	1.39	12.9
31		1.79	0.36	12.9
32		0.80	1.52	5.69
33		0.68	0.48	13.3

No.	structure	binding affinity $K_i$ (nM)		
		D <sub>2</sub>	5-HT <sub>2A</sub>	$\alpha_1$
34		0.87	2.16	36.2
35		0.51	1.02	41.4
36 (S, S)		7.99	23.1	34.3
37 (R, R) lurasidone		0.32	0.47	47.9

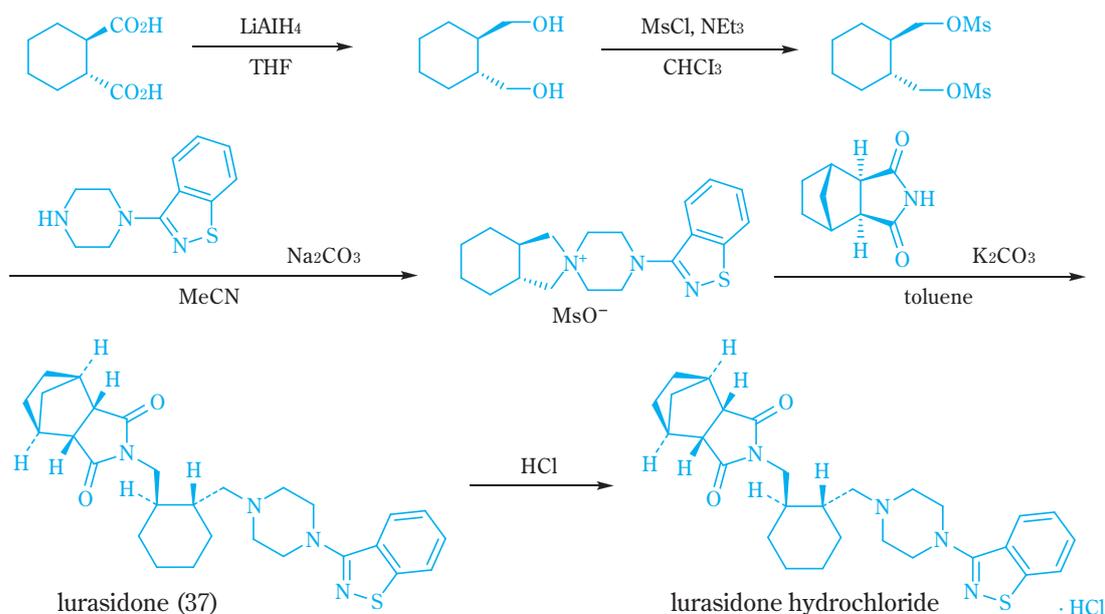
があった。さらに、導入する環構造が大きくなるに従って $\alpha_1$ 受容体親和性が低減する傾向がみられ、シクロヘキサンジールを導入した場合(35)にD<sub>2</sub>受容体親和性との乖離効果が最大となった。つづいて、同ラセミ体(35)のそれぞれの光学活性体を合成してその特性を調べたところ、*R,R*体(37)の方が*S,S*体(36)と比較してD<sub>2</sub>、及び5-HT<sub>2A</sub>受容体に対する親和性がそれぞれおよそ20倍、及びおよそ50倍高いことが分かった。リンカー部への環構造の導入および立体異性体の精査など、コンフォメーションの絶妙な制御により、D<sub>2</sub>、5-HT<sub>2A</sub>受

容体結合親和性の増強と本スクリーニング系で100倍以上の $\alpha_1$ 受容体親和性との乖離を達成し、こうしてルラシドンが見出されたのである。

上記ルラシドンの創出後、ルラシドンおよび化合物12の結合モデルを比較し、リンカー部への環導入効果を検証した (Fig. 5)<sup>9)</sup>。イミド部とアリアル部のかさ高い構造による結合ポケットの充填効果に加えて、リンカー部へのシクロヘキサンジール構造の導入によって、複雑なポケット空間をさらにしっかりと充填していることが見てとれる。



**Fig. 5** Binding model of lurasidone to D<sub>2</sub> receptor



**Scheme 1** Synthetic scheme of lurasidone (example)

幸運なことに、この化合物は抗精神病薬のクラスエフェクトともいえる錐体外路系副作用や中枢抑制性副作用も既存薬と比較して非常に弱いことがわかった<sup>2)</sup>。さらに、これらのリンカー修飾（環導入）は、同じく副作用パラメータとして知られるH<sub>1</sub>やM<sub>1</sub>受容体と主作用（D<sub>2</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>受容体）との乖離にも顕著な効果を示すことが、後の検証で明らかとなっている。

#### 4. 合成方法

ここに、ルラシドンの合成スキームの一例を概略で示す（Scheme 1）。

光学活性の（R,R）-シクロヘキサン-1,2-ジカルボン酸を還元してジオールとし、メタンスルフォニル化によってジメシレートへと変換する。これに4-ベンゾイソチアゾールピペラジンを作用させて中間体である四級塩を取得し、つづく塩基性条件化でコハク酸イミドを作用させるとルラシドン（37）が得られる。そして、塩酸塩化によりルラシドン塩酸塩を得るルートの例である。

3つのフラグメントから形成され、不斉点を複数含む化合物にも関わらず、合成スキームおよび反応条件の最適化により、現在は非常に効率的な工業化製法の確立に成功している。

### ルラシドンの薬理学的特性

#### 1. 受容体作用特性

上述の通り、ルラシドン塩酸塩（以下「ルラシドン」と表記）はD<sub>2</sub>受容体と5-HT<sub>2A</sub>受容体に同程度の高い結合親和性を有し、5-HT<sub>1A</sub>受容体への結合親和性を保持したまま、α<sub>1</sub>受容体に対する結合親和性を低減した化

合物である。その後の網羅的な受容体への結合活性の検討の結果、ルラシドンは5-HT<sub>7</sub>受容体、アドレナリンα<sub>2C</sub>受容体にも高い結合親和性を有し、5-HT<sub>2C</sub>受容体への結合親和性は低く、ヒスタミンH<sub>1</sub>受容体やムスカリンM<sub>1</sub>受容体に対してほとんど親和性を示さないことが確認された（Table 6）。さらに、*in vitro*での機能評価において、ルラシドンは5-HT<sub>1A</sub>受容体に対しては部分作動薬（E<sub>max</sub> = 33%）であり、5-HT<sub>7</sub>受容体に対しては拮抗薬であることが明らかとなっている<sup>1)</sup>。

**Table 6** Receptor binding profile of lurasidone

Receptor	Preparation	K <sub>i</sub> value (nM)
Dopamine D <sub>2</sub>	Rat Striatum	1.68 ± 0.09
5-HT <sub>1A</sub>	Rat Hippocampus	6.75 ± 0.97
5-HT <sub>2A</sub>	Rat Cortex	2.03 ± 0.46
5-HT <sub>2C</sub>	Pig Choroid Plexus	415 ± 81
5-HT <sub>7</sub>	Human Recombinant	0.495 ± 0.09
α <sub>1</sub>	Rat Cortex	47.9 ± 7.8
α <sub>2A</sub>	Human Recombinant	40.7 ± 7.7
α <sub>2C</sub>	Human Recombinant	10.8 ± 0.64
Histamine H <sub>1</sub>	Guinea Pig whole brain	>1000 <sup>a</sup>
Muscarine M <sub>1</sub>	Human Recombinant	>1000 <sup>a</sup>

Quoted from the reference 2 (MEDCHEM NEWS Vol. 20, No.1, page 23).

Values are means ± SEM of three or more separate experiments.

<sup>a</sup> IC<sub>50</sub> value

#### 2. 抗精神病作用

既存の治療薬の抗精神病作用は、D<sub>2</sub>受容体拮抗作用と5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用により発揮されると考えられている<sup>10)</sup>。そこで、ルラシドンのD<sub>2</sub>受容体拮抗作用と

**Table 7** Antipsychotic actions of lurasidone and other antipsychotics

Drugs	ED <sub>50</sub> (mg/kg, 95% Confidence limits)			
	MAP-induced hyperactivity in rats	APO-induced climbing behavior in mice	TRY-induced clonic seizure in rats	p-CAMP-induced hyperthermia in mice
Lurasidone	2.3 (0.89–6.1)	4.1 (2.0–8.4)	5.6 (3.4–9.3)	3.0 (1.5–5.8)
Risperidone	1.8 (0.86–3.6)	0.14 (0.047–0.40)	0.16 (0.044–0.62)	0.098 (0.039–0.25)
Olanzapine	3.3 (1.5–7.3)	1.1 (0.35–3.2)	1.4 (0.59–3.3)	0.62 (0.31–1.2)
Clozapine	65 (29–140)	9.5 (3.8–24)	5.1 (2.6–10)	5.0 (2.7–9.5)
Haloperidol	0.88 (0.42–1.8)	0.44 (0.20–1.0)	14 (6.8–27)	>30

Quoted from the reference 1.

MAP: methamphetamine, APO: apomorphine, TRY: tryptamine, p-CAMP: *para*-chloroamphetamine

ED<sub>50</sub> values and 95% confidence limits in parenthesis were obtained 1 hr after drug administration.

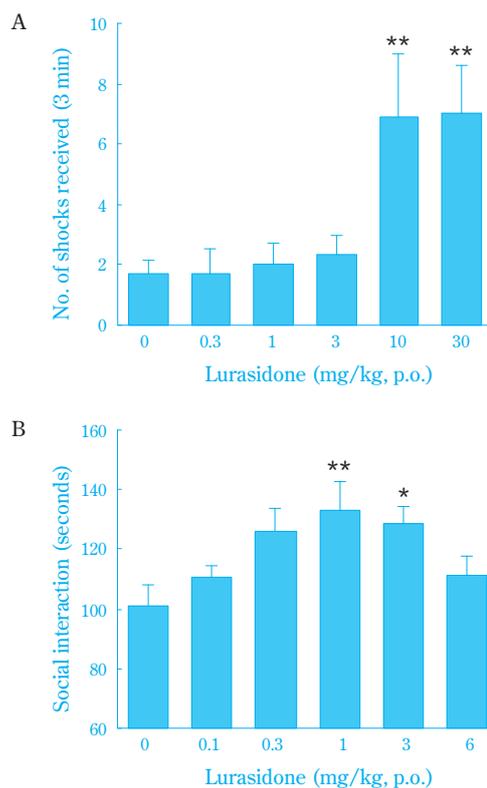
5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用についてラットおよびマウスを用いて評価を行い、既存の抗精神病薬と比較した (Table 7)。D<sub>2</sub>受容体拮抗作用はメタンフェタミン誘発運動亢進およびアポモルヒネ誘発クライミング行動の抑制作用により評価し、ルラシドンの抑制作用のED<sub>50</sub>値はそれぞれ2.3 mg/kg, p.o. および4.1 mg/kg, p.o.であった。ルラシドンのD<sub>2</sub>受容体に対する拮抗作用の強度は第二世代抗精神病薬のリスペリドンやオランザピンとほぼ同程度で、クロザピンよりも強く、第一世代抗精神病薬のハロペリドールよりは弱かった。さらに、ラットのメタンフェタミン誘発運動亢進に対する抑制作用において、ルラシドンの投与1, 2, 4, 8時間後でのED<sub>50</sub>値はそれぞれ2.3, 0.87, 1.6, 5.0 mg/kg, p.o.であり、ルラシドンの作用は8時間以上持続することが確認された。

また、5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用はトリプタミン誘発けいれんおよびパラクロロアンフェタミン (p-CAMP) 誘発体温上昇に対する抑制作用により評価し、ルラシドンの抑制作用のED<sub>50</sub>値はそれぞれ5.6 mg/kg, p.o. および3.0 mg/kg, p.o.であった。ルラシドンの5-HT<sub>2A</sub>受容体に対する拮抗作用の強度はクロザピンとほぼ同程度で、ハロペリドールよりも強く、リスペリドンやオランザピンよりは弱かった。

これらの結果から、ルラシドンがD<sub>2</sub>受容体拮抗作用と5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を有し、既存薬と同様に抗精神病作用を有することが示された。

### 3. 情緒障害改善作用

不安やうつ症状には5-HT<sub>1A</sub>受容体や5-HT<sub>7</sub>受容体が関与していることが報告されている<sup>11), 12)</sup>。ルラシドンは5-HT<sub>1A</sub>受容体に対して部分作動薬として、5-HT<sub>7</sub>受容体には拮抗薬として働くことから、抗不安作用・抗うつ作用を有することが期待された。そこで、抗不安作用についてラットを用いてVogel型コンフリクト試験と社会相互行動試験により評価した。Vogel型コンフリクト試験では、ルラシドンは0.3–30 mg/kgの用量において、用量依存的に被ショック数を増加し、その最小有効用量は10 mg/kgであった (Fig. 6A)。社会相互行



A) Effect on the number of shocks in Vogel's test. Each column shows mean ± SEM of 11 to 22 rats.

B) Effect on social interaction in Lister hooded rats. Each column represents mean ± SEM of 10 pairs of rats.

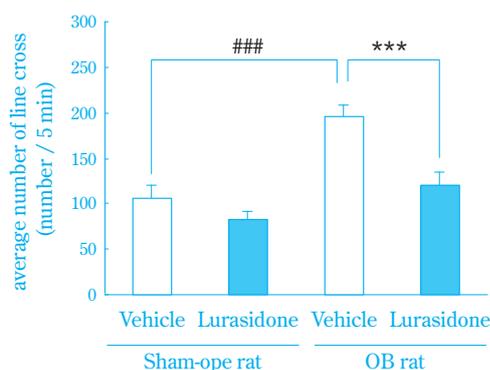
\*P<0.05; \*\*P<0.01: significantly different from vehicle group (Dunnett's test).

Quoted from the reference 1.

**Fig. 6** Anxiolytic-like activities of lurasidone in the Vogel conflict test (A) and social interaction test (B).

動試験では、ルラシドンは1 および 3 mg/kgにおいて溶媒投与群と比較して相互行動を行う時間を有意に増加した (Fig. 6B)。

また、抗うつ薬様作用として、嗅球摘出ラットの自発運動亢進に対する抑制作用を評価した。ルラシドン 3 mg/kg を2週間投与することにより、この運動亢進は有意に抑制された (Fig. 7)。



Repeated treatment of lurasidone (3 mg/kg/day p.o., 2 weeks) significantly reduced olfactory bulbectomy (OB)-induced hyperactivity, but did not affect the activity in sham-operated rats. Each column represents mean  $\pm$  SEM of 10 to 14 rats.

### $P < 0.001$ : significantly different from vehicle treatment in sham-operated rat (Student's *t* test).

\*\*\* $P < 0.001$ : significantly different from vehicle treatment in olfactory bulbectomy rat (Student's *t* test).

Quoted from the reference 1.

**Fig. 7** Effect of lurasidone on olfactory bulbectomy (OB)-induced hyperactivity.

これらの結果から、ルラシドンは抗精神病作用を発揮する用量付近において抗不安・抗うつ様作用を有することが示唆された。

#### 4. 記憶学習に対する作用

NMDA受容体拮抗薬のフェンサイクリジン (PCP) やケタミンが統合失調症様症状を惹起することから、近年NMDA受容体の機能低下が統合失調症の発症に関与しているのではないかと考えられている<sup>13)</sup>。この仮説をもとに、NMDA受容体拮抗薬であるMK-801やPCPにより認知機能の1つである記憶学習を障害したラットに対するルラシドンの作用を検討した結果をまとめた (Table 8)。

受動的回避反応試験において、MK-801 (0.05 mg/kg, s.c.) により引き起こされた記憶学習障害に対して、ルラシドンは顕著な改善作用を示した<sup>14)</sup>。同モデルを用いて5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗薬および5-HT<sub>7</sub>受容体拮抗薬が改善作用を示したことから、ルラシドンの改善作用にこれらの受容体が関与している可能性が考え

られた<sup>15)</sup>。同様に、モリス型水迷路試験や放射状迷路試験においても、ルラシドンはMK-801により引き起こされた記憶学習障害に対して改善作用を示した<sup>16)</sup>。

また、新奇物体認識試験において、PCP (2mg/kg, i.p. twice/day, 7 days) により誘発された学習記憶障害に対してもルラシドンは改善作用を示した<sup>17), 18)</sup>。さらに、この改善作用は5-HT<sub>1A</sub>受容体拮抗薬や5-HT<sub>7</sub>作動薬により抑制されたことから、ルラシドンの改善作用に5-HT<sub>1A</sub>受容体作動活性および5-HT<sub>7</sub>拮抗活性が関与していることが示唆される<sup>17), 18)</sup>。

以上のように、ルラシドンは複数の動物モデルにおいてNMDA受容体拮抗薬による記憶学習障害を改善することが示されている。

#### 5. 錐体外路症状・中枢抑制作用

副作用評価として、ラットおよびマウスを用いて錐体外路症状および中枢抑制作用を評価している<sup>1)</sup>。錐体外路症状として、ラットを用いてカタレプシー惹起作用を評価した結果、ルラシドンは1000 mg/kg, p.o.まで作用を示さなかった<sup>1)</sup>。また、中枢抑制作用としてヘキサバルビタール誘発麻酔増強作用、筋弛緩作用、協調運動抑制作用について評価したところ、ルラシドンのED<sub>50</sub>値はそれぞれ > 1000 mg/kg, p.o.、> 1000 mg/kg, p.o.および250 mg/kg, p.o.であった<sup>1)</sup>。動物モデルにおいて、ルラシドンの錐体外路症状の惹起作用および中枢抑制作用は弱かった。

#### おわりに

タンドスピロンの研究開発にて培われた知見や技術を活かし、幅広い薬効と高い安全性を兼ね備えた統合失調症治療薬ルラシドン塩酸塩の創製に成功した。

もとの骨格が有する抗不安作用 (5-HT<sub>1A</sub>作動性) を保存しながら、①アリアル部の構造変換によってD<sub>2</sub>と5-HT<sub>2A</sub>受容体の拮抗作用を新たに付与できたこと、②リンカー部への環導入という効率的な構造変換によりコンフォメーションを制御し、副作用パラメータの乖離 ( $\alpha_1$ 受容体、H<sub>1</sub>受容体、M<sub>1</sub>受容体) を達成したことは、構造活性相関を駆使した創薬研究の成功例と

**Table 8** Effects of lurasidone on rat cognition model

Task	Model	Lurasidone MED	Reference
Passive avoidance	Normal	Not impaired	14
	Acute MK-801	3 mg/kg, p.o.	
Morris water maze	Acute MK-801	1 mg/kg, p.o.	16
Radial arm maze (reference memory)	Acute MK-801	1 mg/kg, p.o.	16
		improvement tendency	
Novel object recognition	Subchronic PCP	0.1 mg/kg, i.p.	17, 18

して特筆に値するものと自負している。

ルラシドン塩酸塩は臨床試験においても良好な結果が得られ<sup>19)</sup>、2010年10月に米国食品医薬品局 (FDA) から統合失調症に対する販売承認を取得し、2011年2月より米国での販売をスタートしている (製品名「LATUDA<sup>®</sup>」)<sup>20)</sup>。

既存の同効薬が13ヶ月以上の審査期間を要したのに対し、10ヶ月という異例のスピード承認を得たことから、ルラシドン塩酸塩の優れた有効性と安全性が高く評価されたことがうかがえる。なお、日本国内においても現在フェーズⅢが進行中であり、一日も早く本剤が統合失調症の新しい治療手段のひとつに加わることを期待している。そして、ルラシドンで培った知見や経験が、さらなる新薬研究開発の礎となることを願ってやまない。

## 引用文献

- 1) T. Ishibashi, T. Horisawa, K. Tokuda, T. Ishiyama, M. Ogasa, R. Tagashira, K. Matsumoto, H. Nishikawa, Y. Ueda, S. Toma, H. Oki, N. Tanno, I. Saji, A. Ito, Y. Ohno and M. Nakamura, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **334**, 171 (2010).
- 2) 永田 龍, 石橋 正, MEDCHEM NEWS, **20** (1), 21 (2010).
- 3) 厚生労働省ホームページ  
[http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail\\_into.html](http://www.mhlw.go.jp/kokoro/speciality/detail_into.html)
- 4) H. Y. Meltzer and J. F. Nash, *Pharmacol. Rev.*, **43**, 587 (1991).
- 5) A. Bleich, S. L. Brown, R. Kahn and H. M. van Praag, *Schizophrenia Bull.*, **14**, 297 (1988).
- 6) K. Ishizumi, A. Kojima and F. Antoku, *Chem. Pharm. Bull.*, **39** (9), 2288 (1991).
- 7) K. Ishizumi, A. Kojima, F. Antoku, I. Saji and M. Yoshigi, *Chem. Pharm. Bull.*, **43** (12), 2139 (1995).
- 8) 大野 行弘, 安徳 富士雄, 土屋 俊郎, 住友化学, **2001-I**, 38 (2001).
- 9) O. Ichikawa, K. Okazaki, H. Nakahira, M. Maruyama, R. Nagata, K. Tokuda, T. Horisawa and K. Yamazaki, *Neurochemistry International*, **61**, 1133 (2012).
- 10) B. Capuano, I. T. Crosby and E. J. Lloyd, *Current Med. Chem.*, **9**, 521 (2002).
- 11) H. Shimizu, A. Hirose, T. Tatsuno, M. Nakamura and J. Katsube, *J. J. Pharmacol.*, **45**, 493 (1987).
- 12) S. M. Stahl, *J. Clin. Psychiat.*, **71**, 1414 (2010).
- 13) J. H. Krystal, D. C. D'Souza, D. Mathalon, E. Perry, A. Belger and R. Hoffman, *Psychopharmacology*, **169**, 215 (2003).
- 14) T. Ishiyama, K. Tokuda, T. Ishibashi, A. Ito, S. Toma and Y. Ohno, *Eur. J. Pharmacol.*, **527**, 160 (2007).
- 15) T. Horisawa, T. Ishibashi, H. Nishikawa, T. Enomoto, S. Toma, T. Ishiyama and M. Taiji, *Behav. Brain Res.*, **220**, 83 (2011).
- 16) T. Enomoto, T. Ishibashi, K. Tokuda, T. Ishiyama, S. Toma and A. Ito, *Behav. Brain Res.*, **186**, 197 (2008).
- 17) M. Horiguchi, M. Huang and H. Y. Meltzer, *J. Pharm. Exp. Ther.*, **338**, 605 (2011).
- 18) M. Horiguchi and H. Y. Meltzer, *Psychopharmacology*, **221**, 205 (2012).
- 19) H. Y. Meltzer, J. Cucchiaro, R. Silva, M. Ogasa, D. Phillips, J. Xu, A. H. Kalali, E. Schweizer, A. Pikalov and A. Loebel, *Am. J. Psychiatry*, **168**, 957 (2011).
- 20) 当社の米国子会社であるSunovion社により販売されている。剤の添付書類はホームページを参照。  
<http://www.latuda.com/>

## PROFILE



丸山 潤美  
Megumi MARUYAMA

大日本住友製薬株式会社  
化学研究所  
主任研究員 理学博士  
(現所属：コーポレート・コミュニケーション部)



堀澤 智子  
Tomoko HORISAWA

大日本住友製薬株式会社  
薬理研究所  
主席研究員  
(現所属：信頼性推進部)