

第三世代抗精神病薬 エビリファイ®の開発

大塚製薬(株) エビリファイプロダクトマネージメントマネージャー 倉橋伸幸
Qs' 研究所所長 菊地哲朗

■はじめに

1950年代に発見された抗精神病薬は、統合失調症の治療に革命的な変化をもたらし、多くの患者が社会復帰できる原動力となった。その後多くの薬剤が開発され臨床で使われてきたが、その作用機序は脳内のドパミン受容体遮断作用であり、エビリファイ®が登場するまでの抗精神病薬はすべて例外なくドパミンD2受容体に結合するアンタゴニストであった。

抗精神病薬の投与によって、患者の脳内におけるドパミン神経の伝達が抑制され、それによって抗幻覚・妄想作用が得られる一方で、その遮断作用にともなう副作用も問題となっている。具体的には錐体外路症状と呼ばれる運動障害と、プロラクチン分泌亢進による乳汁分泌や女性化乳房などの性機能障害がよく知られている。それ以外にもドパミン受容体の遮断による副作用があると考えられており、それは主に患者の主観的な気分の不快感（dysphoria）となって現れる。患者によってはそれを「頭が霧がかかったようになる」「頭が押さえ付けられたようになる」と表現し、あるいは単なる「飲み心地」と表される場合もあり、服薬アドヒアランスを妨げる要因ともなっている。

■第二世代抗精神病薬の登場

これまでの抗精神病薬は大きく2つに分類され、それぞれ第一世代および第二世代と呼ばれている。その大きな違いは錐体外路症状をおこしにくいかどうかであり、抗精神病作用を持ちながら高頻度に錐体外路症状をおこす薬剤を第一世代抗精神病薬としたのに対し、同じ程度の抗精神病作用を持ちながらその頻度が少ないのが第二世代抗精神病薬と分類される。

50年代に最初クロルプロマジンが、そしてハロペリドールが登場し、その後、これらを起源とするおびただしい数の誘導体が作られたが、これら第一世代抗精神病薬の開発方針はドパミンを「早く」「強く」「確実に」遮断するもので、結果としてその後30

年以上も大きな医学的進歩をみせないままであった。

しかしそのような中、強力なドパミンD2受容体遮断作用と、セロトニン5-HT2A受容体遮断作用を併せ持つ化合物の研究の中からリスペリドンが見いだされ、その後これを模倣した薬剤がいくつか創られている。一方、初めて第二世代抗精神病薬の特徴をもつ薬剤であるクロザピンが登場したのは実は70年代であったが、残念ながら死に至る重篤な副作用があったため一度市場から姿を消した（現在は難治例に対する薬剤として海外で再発売されている）。このクロザピンをモデルとしてその重篤な副作用の分離を志向して研究が行われ、オランザピンおよびクエチアピンが創製された。これらの薬剤の成功により、世界各国で以後ハロペリドールを起源とするリスペリドン系と、クロザピンを祖とするオランザピン・クエチアピン系の大きく2つの流れに分かれて研究開発が続けられるようになった。

■大塚製薬の中樞神経系（CNS）研究とエビリファイ®の発見

現在、大塚製薬は日本だけでなく海外にいくつか研究所を持っているが、その医薬品開発研究を徳島で開始したのは1970年であった。当初は循環器・呼吸器・消化器領域の研究が盛んであり、その結果としてプレタル（シロスタゾール）、ムコスタ（レバミピド）、ミケラン（カルテオロール）、メプチン（プロカテロール）というオリジナルな薬剤が生み出されている。それら大塚製薬が創製した薬剤に共通の骨格としてカルボスチリル（2-キノリノン）構造があるが、この骨格を持つ化合物の中から、脳内移行性が非常に良好な化合物の一群が見いだされ、これを契機として統合失調症治療薬の研究が開始されたのは70年代のことである。

その後、他領域で次々と新薬が創製されていく一方で、CNS領域においても行動薬理を中心とした研究を地道に続けていた。とくにドパミン自己受容体について着目して、それを介してドパミン放出を

制御する薬剤の開発を研究していた。同じようなアプローチを続けていた他社がその開発を断念し、さらにわれわれ自身も途中プロトタイプの化合物の開発中止という紆余曲折を経ながらそれでも諦めずに研究を継続し、ついに最終的にエビリファイ®にたどり着いたのは、最初に研究所で CNS 研究開発を始めてから実に15年近く経過した1988年であった。

その当時は上述のように第二世代抗精神病薬は登場しておらず、その概念もなく、またドパミン受容体サブタイプもまだクロニングされていない中で研究が行われていた。またさらに重要なこととして強調したいのは、海外で行われていた研究の2つの大きな流れと全く独立してわれわれが研究を進めていたことである。その結果としてエビリファイ®の構造式もこれまでの抗精神病薬とは大きく異なっている。

当時われわれが行っていた研究は、よくいえば「独創的」、悪くいえば「井の中の蛙」のような研究であった。しかし、この全く他を真似しなかった地道な研究が、後に世界で初めての薬理作用を持つ薬剤の開発につながり、ひいては第三世代という新しい概念に結びついたのは、凡庸な表現であるが研究者の執念と情熱によるものに他ならない。さらにこのような成果が出にくい息の長い研究に対して、中止させることなく自由にその活動を許していた企業文化も成功の要因として挙げられるかもしれない。

■第三世代抗精神病薬エビリファイ®の特徴

これまでの薬剤は第一・第二世代の薬剤とも、疾病の治療においてドパミンは「排除されるべきもの」であり、その遮断を行って選択的に強く完全に制圧することを志向していた。すなわちドパミン D2 受容体のアンタゴニストによる治療である。第二世代になってその主たる副作用である錐体外路障害は克服できつつあったが、抗精神病作用は第一世代と同じドパミンの遮断によってもたらされている。

一方、エビリファイ®はドパミン D2 受容体に対する高い親和性を有しながら、そのシグナルを完全には遮断しない薬剤であり、D2 受容体パーシャルアゴニストであることがわかっている。この作用によりエビリファイ®はドパミンが多い場合は抑制的に作用し、逆に少ない場合には活性化する方向に働く。つまり生理的な条件がどのような状態であれ、エビリファイ®の濃度が十分な場合は一方向の制御ではなく、ドパミン神経の活動は一定レベルに収束されると考えられており、このことよりドパミン神経系を安定させるドパミン・システムスタビライザー (DSS) と呼ばれており、このアプローチは第二世代までのものと全く異なる方法論である。

しかし実は、ドパミン D2 受容体パーシャルアゴニストによりドパミンシステムを調節して、統合失調症を治療しようというアプローチ自体は決して新しいものではなく、すでにノーベル賞受賞者であるカールソンらによって70年代に提唱されていた。その後その仮説に基づきいくつかの化合物が試されたが、これらパーシャルアゴニストはことごとくその開発に失敗しており、1980年代終わりまでにはその方法論自体はすでに半ば不可能なものとされていた。したがって東洋の島国である日本のメーカーが夢物語であったドパミン D2 受容体パーシャルアゴニストを世に提供したという事実は、2002年の発売当時、臨床家のみならず基礎研究者にも大きな驚きを持って迎えられた。

■おわりに

第三世代抗精神病薬であるエビリファイ®は、従来の薬剤のような生体が必要としているドパミンを完全に「抑える」「制御する」という薬剤ではなく、パーシャルアゴニストというユニークな薬理作用によって「調整する」「安定化する」という機能を体現した世界で初めての薬剤である。

エビリファイ®は第一・第二世代薬と同等の効果を持ちつつ、第二世代の特徴である錐体外路症状が少ないことに加えて、プロラクチン上昇による性機能障害や眠気惹起など他の副作用も少ないことがわかっている。これにより患者は服薬を続けることがより容易になり、ひいてはこれまで副作用のために薬物治療が続けられなかった患者に大きな福音となる。慢性に経緯する統合失調症において薬剤の服薬継続は回復への非常に大きな要因であり、この点でエビリファイ®は際立った副作用プロファイルを持っている。

しかしさらに第三世代として他剤と決定的に違う点は、生体に必要なドパミンを「ゼロにする」のではなく「安定化する」というアプローチである。エビリファイ服用患者の声として、その主観的な評価（いわゆる「飲み心地のよさ」）が高いことは医療現場においてしばしば聞かれることで、さらには家族や医療スタッフの生の声として「笑顔が増えた」「明るくなった」「元気が出た」などの評価を得ている。これらの他剤にはない特徴はこの第三世代としてのアプローチと無縁ではないだろう。

現在すでに世界45カ国でエビリファイ®が発売されている。日本で生まれたエビリファイ®が正しく使われて、世界中の患者と家族そして彼らを支える方々に、1つでも多くの「笑顔」をもたらすことができれば望外の喜びである。