

最新技術で裏づけられた「鍵師の眼力」

ルラシドン塩酸塩は、D₂受容体と5-HT_{2A}受容体に拮抗作用を有する統合失調症治療薬である。米国・欧州を含むグローバル実施された臨床試験を経て、2010年に米国食品医薬品局（FDA）から統合失調症に対する販売許可を取得し、米国・カナダでの販売を開始している。

同効の既存薬が13カ月以上の審査期間を要していたのに対し、ルラシドンは優れた有効性と安全性が評価され10カ月という異例のスピード承

認を達成した。構造活性相関を駆使して化合物を磨き上げた創薬研究の成功例として特筆に価すると自負している。

化合物が受容体ポケットにぴたりとはまることで薬効を発揮する様は、しばしば「鍵と鍵穴」と表現される。本記事にて、ルラシドンという「鍵」がいかんして創製されたか、そしてその「鍵」が開けた数々の「扉」を紹介したい。

創薬研究の光と影

一開発の喜び ◇ 8

するための要素の全てが、分子構造の修飾によって達成されたのである。

鍵穴の形状が推測の域を出なかった時代に、これほど精密に鍵穴に沿って化合物の構造を磨き上げた「鍵師の眼力」にはわれわれも驚かされた。しかも、わずか1年弱の間に200検体ほどの検討によって「鍵」を仕上げたというのだから、舌を巻かざるを得ない。

ルラシドンはまた、「グローバル開発の扉」を開ける鍵でもあった。米国における初めての単独臨床開発は、われわれにとって手応えのあるプロジェクトであったが、米国子会社（サノビオン）と共に成功を信じて突き進むことができたのも、各人がルラシドンへの揺るぎない確信を共有していたからにはかならない。ルラシドンは、海外のパートナーと高いモチベーションで目標を達成するという、今後の研究開発にさらなる推進力をもたらす扉をも開け放ってくれたのだ。

ルラシドンを手にしてもなお、われわれの鍵作りは終わることはない。最強のマスターキーを得たからこそ、いまだ閉ざされた扉に目が向きやすく、新たな鍵を見つけなくてはとの使命感が強まったように思う。さらに鋭さを増したわれわれの眼が、次の鍵穴を捉える日も遠くないはずだ。

「ルラシドン塩酸塩」創製への道

大日本住友製薬グローバルプロジェクト
マネジメント部長

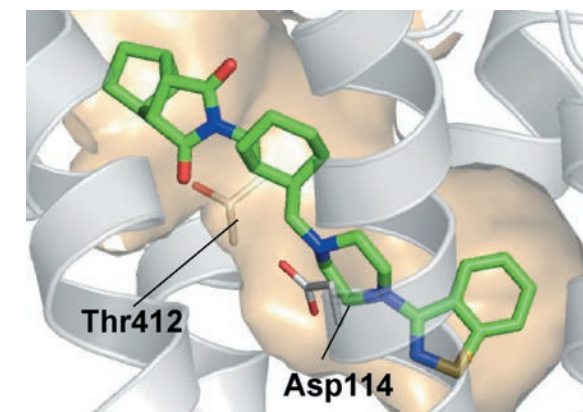
上月 孝一

多様な症状が複雑にからむ統合失調症は、いまだに薬効や安全性へのアンメットニーズが多い疾患である。かねてより中枢疾患の研究開発に注力していた当社が、抗不安薬タンドスピロン等の複数化合物の開発を経て中枢領域への手応えを強めつつあった89年、当時の統合失調症治療において特に切望されていた、①気分障害や陰性症状への有効性と、②副作用の軽減を実現する新規治療薬の探索に着手した。すなわち、抗不安薬タンドスピロ

ンをベースとすることで気分障害をケアし、D₂と5-HT₂受容体拮抗作用の追加により抗精神病作用と陰性症状改善作用を付与しつつ錐体外路系の副作用をクリアする戦略である。

探索の結果、分子のかさ高さやイミド部の水素結合部位がD₂と5-HT₂受容体親和性の付与に不可欠であり、さらに二環性アリールとの組み合わせでそれらの活性が最強となることが見出された。さらに、特定の立体配置を有する六員環を導入した際にコンフォメーションが絶妙に制御でき、薬効が最大化されると同時に副作用の所見が最小

となることが判明した。これこそがルラシドン誕生の瞬間である。ルラシドンを臨床試験に進めると、われわれの予測を超える幅広い薬効や優れた安全性のデータが得られた。そこで、「ルラシドンが優れる理由」を解明すべく、分子結合モデルを用いた検証や薬理データの網羅的取得に着手したのである。



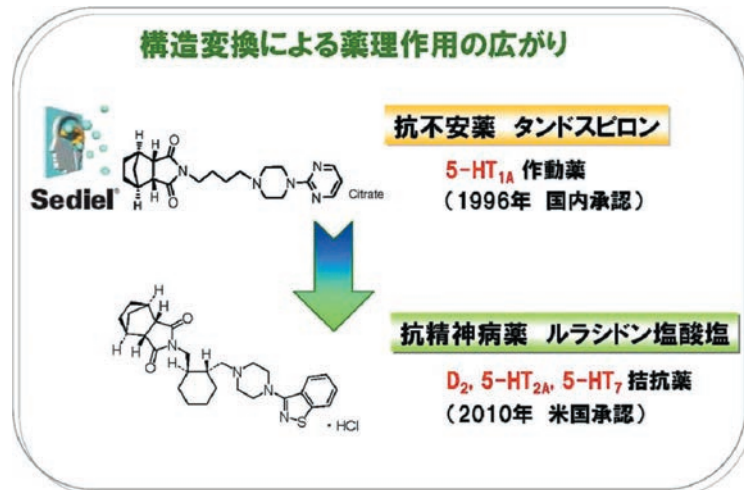
ルラシドンのD₂受容体に対する結合モデル。ルラシドン（緑色）の分子形状は、D₂受容体の結合ポケット（ベージュ色）の形状と相補的であり、ポケットを十分に充填していた。また、ルラシドンのピペラジン部とD₂受容体のAsp114が塩橋を形成することに加え、イミド部のカルボニル基とThr412が水素結合を形成し得ることが示唆された



北米で販売中のルラシドン塩酸塩（製品名「LATUDA」）

和性を乖離するという、夢のような選択性を有していることが明示されたのである。

ルラシドンはまさに、「薬効の扉のみを開錠し、副作用の扉を開けることのない、精巧に形作られたマスターキー」であった。鍵の厚み・形状・曲がり具合など、マスターキーとして機能



FALCO SD

臨床検査にて培った
医療機関とのネットワークを通じて
調剤薬局事業を展開しています。

薬剤師の育成を第一に考え、充実した教育研修制度を構築するとともに、最新の調剤過誤防止システムや電子薬歴管理システムを導入するなど、IT化を積極推進し、社員にとって働きやすい職場環境を整備しています。医師、患者様はじめ地域の皆様から高い信頼と満足度を得る、地域の「かかりつけ薬局」として展開しています。

ファルコSDホールディングスグループ

株式会社 ファルコファーマシース

本社/〒604-0911 京都市中京区河原町通二条上清水町 346 番地 TEL (075)213-1621 FAX (075)213-1653

<http://www.falco-pharm.co.jp/>

