

第 104 回日本精神神経学会総会

教育講演

これからの向精神薬の開発 ——グローバル開発時代を迎えて——

樋口 輝彦 (国立精神・神経センター)

はじめに

向精神薬がこの世に登場して半世紀が過ぎようとしている。ここでは、この半世紀の向精神薬(抗精神病薬と抗うつ薬に限る)の開発と、同時に進展した精神薬理研究の足跡を簡単にたどってみたい。その上で、今後、開発が進むであろう新規向精神薬の動向を紹介する。

I. 抗精神病薬開発の軌跡

表1はこの半世紀の間に開発された代表的な抗精神病薬開発の歴史と主な薬理作用をまとめたものである。1950年代に抗精神病薬の原型とも言うべきクロルプロマジンが発見され、近代精神薬理・薬物療法の幕開けとなった。その後、ハロペリドールが開発され、ドーパミンのD₂受容体遮断作用が臨床用量と相関することから¹⁾、統合失

調症のドーパミン仮説が生まれたことは周知のことである。ドーパミン・ニューロンは中脳辺縁系あるいは中脳皮質系および黒質線条体系を構成し、ハロペリドールのようなD₂受容体を遮断する薬はいずれの神経系においてもドーパミンD₂受容体を遮断する。黒質線条体系のD₂を遮断すると錐体外路症状(EPS)が出現することが明らかにされ、ドーパミンより解離定数が小さい抗精神病薬はD₂受容体とタイトに結合するので錐体外路症状が出現しやすいことが明らかになった(図1)¹²⁾。この知見は、その後、非定型抗精神病薬の開発において常に意識されることになり、オランザピンやセロクエルなどドーパミンより解離定数の大きい薬が開発されるようになった。一方、SDA(セロトニン・ドーパミン拮抗薬)であるリスペリドンは解離定数はむしろ小さい。黒質の

表1 代表的な抗精神病薬開発の歴史と主な薬理作用

開発年代	代表的薬剤名	主な薬理作用
1950年代	クロルプロマジン	
～60年代	ハロペリドール	ドーパミンD ₂ 受容体遮断作用
1970年代	クロザピン	MARTA (multi-acting receptor targeted agent) の原型
1990年代	リスペリドン	セロトニン・ドーパミン拮抗薬
2000年代	ペロスピロン	同
	クエチアピン	MARTA
	オランザピン	同
2006年	アリピプラゾール	ドーパミン・パーシャルアゴニスト

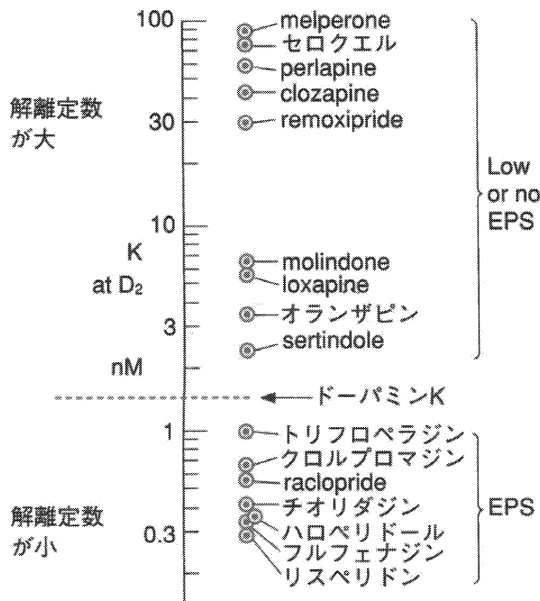


図1 ドーパミンと抗精神病薬のドーパミン D_2 受容体解離定数

ドーパミンより解離定数が大きい抗精神病薬は、受容体とルーズに結合するので錐体外路症状が起りにくい。ドーパミンより解離定数が小さい抗精神病薬は、受容体とタイトに結合するので錐体外路症状が起りやすい。〔Seeman, P., et al.: Molecular Psychiatry, 3: 123-134, 1998/兼田康宏ほか: 臨床精神薬理ハンドブック (樋口輝彦ら編). p. 91-106, 2003)〕

ドーパミン神経の細胞体には縫線核セロトニン神経がシナプスを形成し、ドーパミン神経から遊離されるドーパミン量を調節している。リスベリドンの 5-HT_2 受容体遮断作用により、ドーパミンの放出が増加することにより錐体外路症状を軽減させると考えられる (図2)⁶⁾。 D_2 受容体遮断が統合失調症の、特に陽性症状の改善に有効であることが明らかにされ、その後の抗精神病薬開発の基本原則となって行った。一方、1970年代に開発されたクロザピンはハロペリドールを原型としたドーパミン選択性の強い抗精神病薬とは対照的に多数の受容体に親和性を示す特色のある薬剤として登場し、その後の MARTA (multi-acting receptor targeted agent) の原型となった。2006年、それまでの抗精神病薬とは薬理機序の異なる

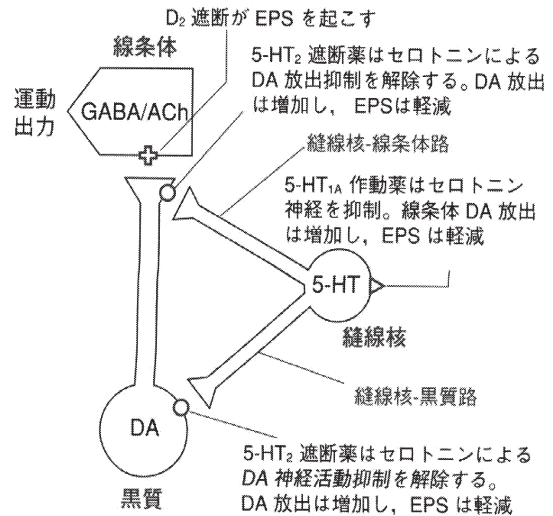


図2 セロトニン・ドーパミン拮抗薬

〔Kapur, S., Remington, G.: Am J Psychiatry, 153: 466-476, 1996/兼田康宏ほか: 臨床精神薬理ハンドブック (樋口輝彦ら編). p. 91-106, 2003)〕

アリピプラゾールが開発され、注目されている。アリピプラゾールはドーパミン部分アゴニストと呼ばれ、従来薬にない薬理学的特長を持っている。 D_2 受容体遮断作用は内在性のドーパミン濃度が高ければ高いほど本剤の D_2 遮断作用が発揮される一方、部分アゴニストとしての作用によって一定のドーパミン神経伝達を促進し、陰性症状や錐体外路症状を抑制することが期待される。

II. 統合失調症に関係する脳内ドーパミン経路と抗精神病薬

脳内ドーパミン経路と統合失調症の症状との関係、抗精神病薬の作用点との関係については多くの成書に書かれているので、そちらを参照していただくこととし、ここでは仙波の総説および橋本の総説に掲載されているまとめの図を引用するとどめたい (図3¹³⁾, 4⁵⁾)。

III. 新規抗精神病薬の開発動向

現在、世界で開発が行われている新規抗精神病薬の概況を整理すると表2のようになる。

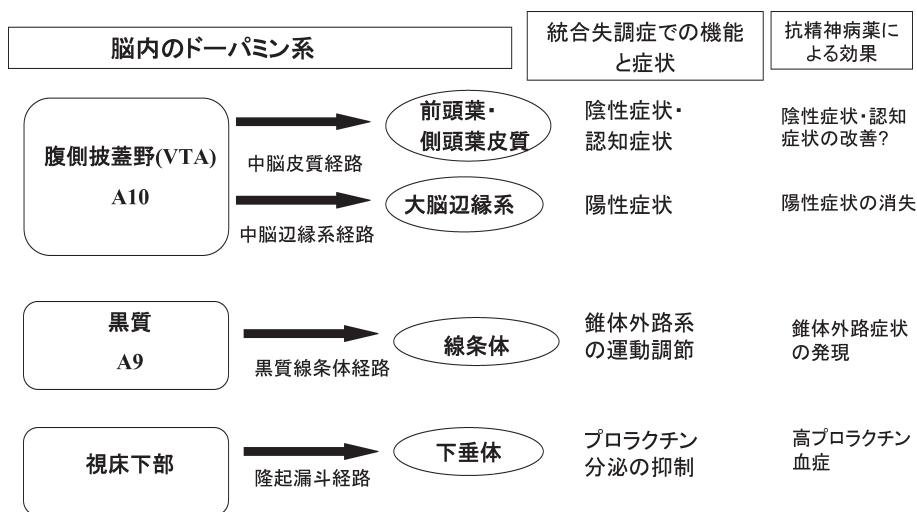


図3 脳内 DA 経路とその機能や統合失調症の関係, および抗精神病薬による作用 (仙波純一: 臨床精神薬理, 9; 171-181, 2006)

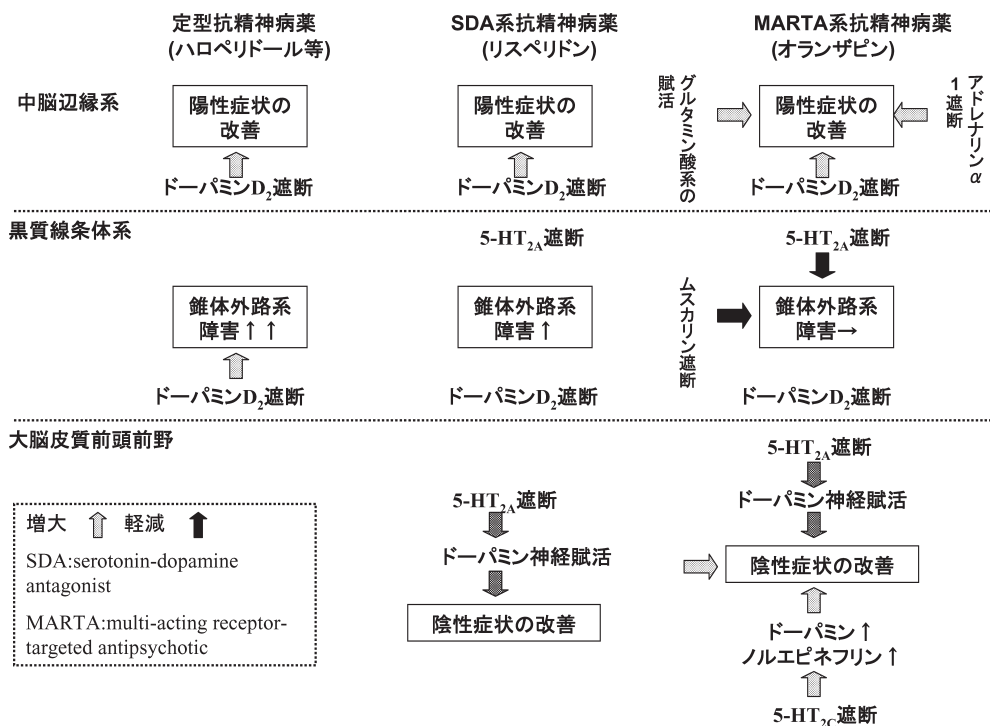


図4 抗精神病薬の陽性・陰性症状改善作用と錐体外路系障害の推進メカニズム [橋本久邦ほか: 器官別病態生理と治療薬 (中島光好監修). p. 1-40, 2007]

表2 現在世界で開発中の抗精神病薬の概況

薬理学的分類	臨床開発段階		
	Phase I	Phase II	Phase III
SDA	1	5	5
DA partial agonist			1
Nicotinic Ach-R agonist	2	2	
AMPAkines		1	
NMDA/GABA-R modulators	3	1	1
Neurokinin antagonist		1	
Serotonin-R modulator		2	
D ₃ antagonist	3		
その他		3	

(数字は開発中の薬剤の数)

これからの新規抗精神病薬開発はこれまでのドーパミン仮説あるいはドーパミン-セロトニン仮説から新たな作用機序に基づく薬の開発へと重心を移して行くことが予想される。ドーパミン拮抗薬あるいはドーパミン・セロトニン拮抗薬 (SDA) が数多く開発され、現在も進行中であるが、これらのもつ薬効と有害事象はほぼ出尽くした感がある。すなわち、今や中心的第1選択薬となった SDA について言えば、抗精神病作用の中心は抗幻覚妄想作用であり、これに加えて若干の陰性症状と認知機能の改善作用が期待されるとまとめることができよう。一方、これも個々の薬剤間に多少の違いがあるにせよ、定型抗精神病薬と比較すると明らかに錐体外路系の副作用が少なくなっており、これが患者の QOL の向上にもつながっている。しかし、一方では糖代謝への影響や体重増加などの新たな有害事象が問題になっているのも事実である。表のように SDA の開発が現在も進行中であるが、その大きな狙いはこれらの有害事象の克服にあることが理解できる。

さらに、SDA の薬効で解決できない統合失調症の症状を解決するにはドーパミン・セロトニン仮説と異なる機序、あるいはこの仮説を補填する新たな仮説に基づく新規抗精神病薬の開発が要請されている。その主なターゲットは陰性症状と認知機能障害である。

1) 開発中の SDA

SDA については改めて薬理学的特徴や効能・効果を述べる必要はないであろう。SDA の有する陰性症状の改善効果や認知機能の改善効果の薬理機序については明らかではないが、中脳皮質系のセロトニン受容体の障害が大脳皮質 (特に前頭葉皮質) のドーパミンの遊離を促進することが関係するとの仮説が提案されている。

Paliperidone はヤンセン社が開発中の SDA である。Paliperidone はリスペリドンの活性代謝物であり、2種類の製剤 (paliperidone ER [extended-release oral formulation] とデポ剤) が治験中であるが、特にデポ剤の開発には関心が持たれている¹⁷⁾。本デポ剤の特徴は4週に一度の注射でよいこと、血中濃度の立ち上がりが早く、したがって経口による補充を必要としないこと、室温保存が可能なことなどが挙げられる。Paliperidone ER はリスペリドンの主活性代謝物 9-OH risperidone の徐放化製剤である。一日1回投与で脳内ドーパミン D₂ 受容体を安定的に定常状態に維持できる⁷⁾。効果の点ではリスペリドンとほぼ同様であるが、安全性の面では EPS が少ないことやプロラクチンの上昇が少ないことが期待される。本邦初の統合失調症を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験が行われ、完了している。

Asenapine (ORG-5222) はオルガノン社 (現シュERING・プラウ社) が開発している SDA であり、舌下錠である。米国と欧州では統合失調症と躁病を対象に第III相試験が行われた。また、わが国では第II相試験が検討されている。他の SDA と薬理面で比較するとオランザピンに比して D₄ に対する親和性がほとんどない点、 α_1 に高い親和性があることがあげられ、 α_1 阻害が陽性症状の抑制に関係するとの報告もある¹⁶⁾。抗コリン作用がないので、これに関連する便秘や口渇などの副作用は少ない。リスペリドンとの比較試験の結果では陽性症状については同等の効果であるが、陰性症状に対しては asenapine の方が優るとされる。

Lurasidone は大日本住友製薬の自社開発薬で

あり、D₂をはじめ5-HT_{2A}、5-HT₇、5-HT_{1A}、5-HT_{2C}に対する高い親和性を有する第二世代抗精神病薬である。H₁、mACh受容体に親和性が低いことから、眠気が少なく、体重増加や中枢抑制も少なく、心循環器系への影響も弱いことが推察される。現在、日本ではPhase II bが終了し、Phase IIIの準備中である。

このほか、海外ではsertindol, lioperidone, ocaperidoneなどのSDAが開発されている。

2) これから開発が期待されるSDAと機序の異なる新規薬剤

2-1) ドーパミン・パーシャルアゴニスト

すでにアリピプラゾールが市販されているので、機序の点では新規とは言いがたいが、米国ではbifeprunox (Solvay, Wyeth, Lundbeck)¹⁸⁾のPhase III治験が終了している。

2-2) ニコチン性アセチルコリン受容体アゴニスト

統合失調症の脳でニコチン性アセチルコリン受容体が減少しており、これが統合失調症の認知機能障害と関係するという報告¹⁾があり、中でも α_7 受容体が統合失調症の病態に直接関係すること、統合失調症患者にしばしば見られるヘビースモーキングはこの受容体の欠損を補おうとするものであるとの解釈もなされている^{4,9)}。現在、米国で開発(Phase II)されている $\alpha_4\beta_2$ 受容体のアゴニスト(ispronicline, AstraZeneca)は中枢神経のみに作用するパーシャルアゴニストである。本剤はこれまでは、もっぱら記憶障害に対する効果を確認している段階であり、Alzheimer病を念頭において開発しているが、統合失調症の認知機能障害の治療効果についても検討する可能性がある。これ以外にも5, 6種類のニコチン受容体アゴニストが開発段階にある。

2-3) Glutamate modulators

統合失調症の病態にはドーパミン神経系の他にセロトニン神経系や興奮性アミノ酸系が関係することが、ここ20年間の研究で明らかにされてきた。特にNMDA受容体の促進系であるグリシン

受容体に関心が集まり、そのパーシャルアゴニストであるD-cycloserineの治験が行われたが、クロザピンとの併用では逆に陰性症状を悪化させるなど期待した効果は得られなかった³⁾。

その後、グルタメートの活性を増強するAMPA受容体の増強をめざすAMPAkinaseの開発が行われている。そのひとつがORG-24448であり、米国において統合失調症を対象にしたPhase II試験が完了している。わが国での開発は今のところ予定されていない。このほか、グリシン増強作用を有する薬剤の開発も予定されている。

3) 米国における新規薬剤開発のストラテジー

NIMHは統合失調症の認知機能障害改善に焦点を当てた新規薬剤開発を進めている。従来の抗精神病薬の開発はもっぱら、陽性症状の改善あるいは陰性症状の改善に焦点が当てられてきた。最近の神経科学、神経心理学の進歩は統合失調症の基本的障害である認知機能障害に目を向けることに貢献した。また、認知機能を改善することがQOLの改善や生活障害を克服する上で重要であることも明らかになりつつある。新規の薬剤の開発においても評価指標を陽性・陰性症状の次元と異なる認知機能に置くプログラムMATRICS(The Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia)をNIMHが開発している。また、NIMHは認知機能を増進させる薬剤を開発評価するための治療ユニットを7箇所設置し、サポートすることとしている。これはTURNS(Treatment Units for Research on Neurocognition and Schizophrenia)と呼ばれている。

IV. 抗うつ薬開発の軌跡

わが国の抗うつ薬開発の歴史の幕開けは1950年代後半に抗うつ薬の原型であるイミプラミンとMAOIであるイプロニアジドが市販されたときに始まる。その後、1980年代に至るまで、わが国では三環系抗うつ薬(TCA)が主役であった。表3には、わが国の抗うつ薬の開発の歴史のあら

ましを記した。TCA には抗コリン性、抗 α_1 性、抗 H_1 性など副作用が多いながらも半世紀にわたって使用され続けてきた背景には、TCA に置き換わるべき新規薬剤が開発されなかったこと、構造上類似の薬品探しにとらわれたこと、初期のモノアミン仮説にとらわれ過ぎたことなどがあるものと思われる。1980 年代になって、副作用を多少減じた三環系抗うつ薬（アモキサピンなど）が市販され、同時に構造上も作用機序も三環系と異なる四環系抗うつ薬が登場して、それまでの古典的抗うつ薬とは一線を画す意味から、これら 1980 年以降の抗うつ薬は第二世代と呼ばれるようになった。第二世代の三環系抗うつ薬は、副作用は軽減されたものの程度の問題であり、アドヒアランスを高めるほどの力は持っていなかった。一方、四環系抗うつ薬は、抗コリン作用は弱いものの、抗 H_1 作用はむしろ強く、眠気やだるさの副作用は解決されなかった。その後は、1991 年にトラゾドンが市販されたのを最後に、約 8 年間のブランクができてしまうことになった。わが国初の SSRI であるフルボキサミンが市販されたのは 1999 年のことであり、翌年にはパロキセチンが市販されたものの、第 3 の SSRI であるセルトラリンの登場までには、さらに 6 年を要した。

一方、SNRI もようやく 2000 年にミルナシプランが市販されたが、世界でスタンダードとして使われているベンラファキシンについては、今のところ承認申請には至っていない。

V. 抗うつ薬の開発動向

世界的には SSRI, SNRI の開発はすでに終わっている。今後は、現在使用している抗うつ薬では達成できない治療効果（例えば、作用発現時間の短縮、寛解をもたらす薬、消化器症状や性機能障害のない薬など）を有する薬の開発が期待される。

SSRI, SNRI 以後、海外で開発されている、あるいは開発が検討されている薬剤について簡単に触れておきたい。この中で今後、我が国でどれが開発されるかについての情報はまだ十分には得ていない。

薬理機序をもとに分類してみたのが表 4 である。

TRI (triple reuptake inhibitors) は SNRI にドーパミン再取り込み阻害作用が加わったものである。現在、GSK, Merck はじめ数社が開発を始めている^{14,15)}。TRI のねらいは勿論、ドーパミン再取り込み阻害によりドーパミン神経伝達を增强することで SSRI や SNRI では得られない効

表 3 抗うつ薬・抗躁薬開発の軌跡

年代	代表的薬剤	薬理作用
1950 年代	イミプラミン MAOI (イプロニアジド)	モノアミン再取り込み阻害 MAO 阻害作用 シナプス間隙のモノアミン増加
1970 年代	リチウム	モノアミン受容体過感受性仮説 抗躁作用、躁うつ病相予防効果
1980 年代	アモキサピン マプロチリン ミアンセリン カルバマゼピン	第二世代の抗うつ薬 抗躁作用
1999 年	フルボキサミン	SSRI (セロトニン仮説)
2000 年	パロキセチン ミルナシプラン	SNRI (セロトニン・ノルアドレナリン仮説) 細胞内情報伝達、核内情報伝達系への作用
2002 年	バルプロ酸	抗躁作用
2006 年	セルトラリン	SSRI

表4 海外で開発されている新規抗うつ薬の薬理機序による分類

1) Triple reuptake inhibitors (TRIs)
2) Dopamine and norepinephrine reuptake inhibitors
3) Serotonin receptor agonists
4) Serotonin receptor antagonists
5) Adrenergic receptor agonists
6) NK receptor antagonists
7) Monoamine oxidase inhibitors
8) Glucocorticoid antagonists
9) CRF antagonists

果を付与することにある。それは例えば、アンヘドニアの改善やモチベーションの増強あるいは注意の改善などである。

ノルアドレナリン・ドーパミン再取り込み阻害 (NDRI) 薬は bupropion が米国で市販されているが (現在, わが国でも治験中), これまで NDRI には余り関心が持たれなかった。恐らくその理由はセロトニン神経への作用がない分, 不安に対する効果が期待できないと考えられたからであろう。しかし, TRI におけるドーパミン神経伝達増強効果と同様, 認知機能や気力の改善, アンヘドニアの改善など SSRI では得られない効果が期待され, 最近ではヨーロッパ中心 (ヨーロッパでは bupropion は禁煙補助剤の適応しか持っていない) に NDRI の開発が始められている。そのひとつが GSK の radafaxine (Volkow, ND) である。

セロトニン拮抗薬は抗うつ薬の効果発現を早める可能性があるということから関心が持たれている。その発端となったのは pindolol を SSRI と併用すると効果の発現が早くなるという報告⁸⁾であった。Pindolol は β ブロッカーであり, 5-HT_{1A} 受容体の拮抗作用をもつ降圧剤であるが, SSRI と併用した場合にはセロトニン神経の細胞体にある autoreceptor をブロックすることで SSRI の作用発現を早めることが考えられた。

今のところセロトニン受容体拮抗薬は, これ単独で抗うつ作用を発揮するのではなくオーグメンテーション療法に用いられて即効性が期待される

という位置づけのようである。これまでに 5-HT_{1B} antagonist, 5-HT_{1B/1D} antagonist, 5-HT_{2B/2C} antagonist/melatonin agonist などが開発されている。Agomelatine はそのひとつで melatonin の agonist と 5-HT_{2C} 作用を持ち, 睡眠薬として, また抗うつ薬としてフランスで開発されている (Pierre olie)。第Ⅲ相試験で大うつ病, 双極性障害を対象に本剤 (1, 5, 25 mg), パロキセチン 20 mg, プラセボの二重盲検比較試験が行われたが, 本剤 25 mg はプラセボに勝り, パロキセチンと同等の効果を示したほかに効果発現がパロキセチンよりも早かった。現在, 米国において第Ⅲ相試験が行われている。このほか Pfizer 社が開発している elzasonan は 5-HT_{1B/1D} の antagonist であるが, セルトラリンと併用することにより, 抗うつ効果発現までの時間が短くなることが期待されている。

Adrenergic agonist に関してはあまり関心が持たれていないが, Sanofi-Aventis は β_3 受容体の agonist である SR-58611¹⁰⁾ (間接的にノルアドレナリンの再取り込みを阻害する作用あり) を抗うつ薬として開発している。 β_3 受容体は脳には分布していないので, 他の機序を想定する必要がある。すでに Phase II b, III が行われており, その結果, paroxetine と同等の効果が認められている。ただ, 米国での治験ではプラセボ効果が高く, 有意差が得られなかったとされる。

NK receptor antagonist²⁾ は Merck 社が NK1 antagonist である aprepitan の開発を手がけた当時は, かなり期待されたが, Phase III で良い結果が得られず, 開発中止に至った。

同様に武田製薬も Substance P の antagonist である TAK-637 を開発していたが, 開発中止に至っている。GSK は NK antagonist である vestipitant と paroxetine の合剤を開発している (社会不安障害対象)。Substance P がうつ病の病態にどのように関係しているのか, 基礎的な研究は進んでおらず, その進展が待たれる。

うつ病では glucocorticoid 受容体の感受性低下が見られるが, これは長期にわたるストレスが

コルチゾールの過剰分泌を引き起こし、その結果感受性低下を引き起こすと考えられる。これに対して glucocorticoid 受容体の antagonist を開発する動きがある。今のところ開発を手がけているのは Organon 社の ORG-34517 (精神病性うつ病対象) と Corcept 社の mifepristone の 2 社のみである。

CRF antagonist に対する関心は高く、現在 8 社が手がけており、総計 13 の compound が開発途上にあるが、いずれも前臨床から Phase II と初期段階である。

おわりに

わが国はこれまで、海外で開発が終了し、市販された薬を導入し、後追いの治験を行って申請してきた。このために、海外よりも 5 年、10 年の遅れが生じ、治験の促進が国を挙げての取り組みになっている。今や海外ではグローバル開発が主流になりつつあり、わが国も体制を整えてグローバル化に参入しない限り、世界の流れから取り残されるのは目に見えている。グローバル治験に参加するためには、いくつか解決すべき課題が存在する。早急に解決できるところは解決し、国内のコンセンサスを形成して世界同時開発に参入する努力が必要と思われる。

文 献

- 1) Freedman, R., Hall, M., Adler, L.E., et al.: Evidence in postmortem brain tissue for decreased numbers of hippocampal nicotinic receptors in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 38 (1); 22-33, 1995
- 2) Giardina, G.A., Gagliardi, S., Martinelli, M.: Antagonists at the neurokinin receptors—recent patent literature. *IDrugs*, 6 (8); 758-772, 2003
- 3) Goff, D.C., Freudenreich, O., Evins, A.E.: Augmentation strategies in the treatment of schizophrenia. *CNS Spectr*, 6 (11); 904, 907-911, 2001
- 4) Gotti, C., Zoli, M., Clementi, F.: Brain nicotine acetylcholine receptors: native subtype and their relevance. *Trends Pharmacol Sci*, 27 (9); 482-491, 2006
- 5) 橋本久邦, 大原浩一: 統合失調症。器官別病態生
- 理と治療薬 EBM に基づく薬物治療のために, 第 2 版 (中島光好監修, 橋本久邦編集). じほう, 東京, p.1-40 2006
- 6) Kapur, S., Remington, G.: *Am J Psychiatry*, 153; 466-476, 1996 [兼田康宏ほか: 臨床精神薬理ハンドブック (樋口輝彦ら編). 医学書院, 東京, p.91-106, 2003]
- 7) Karlsson, P., Denker, E., Nyberg, S., et al.: Pharmacokinetics dopamine D₂ and serotonin 5-HT_{2A} receptor occupancy and safety profile of paliperidone extended-release in healthy subjects. WWS 2006, Davos, Switzerland, 5-11 February, 2006, Poster no. 25.
- 8) Kinney, G.G., Taber, M.T., Gribkoff, V.K.: The augmentation hypothesis for improvement of antidepressant therapy: is pindolol a suitable candidate for testing the ability of 5-HT_{1A} receptor antagonists to enhance SSRI efficacy and onset latency? *Mol Neurobiol*, 21 (3); 137-152, 2000
- 9) Martin, L.F., Kom, W.R., Freedman, R.: $\alpha 7$ nicotinic receptor agonists: potential new candidates for the treatment of schizophrenia. *Psychopharmacology*, 74; 54-64, 2004
- 10) Nisoli, E., Tonello, C., Benarese, M., et al.: Rat frontal cortex beta 1-adrenoceptors are activated by the beta 3-adrenoceptor agonists SR 58611A and SR 58878A but not by BRL 37344 or ICI 215,001. *J Neurochem*, 65 (4); 1580-1587, 1995
- 11) Seeman, P.: A brain dopamine receptors. *Pharmacol Rev*, 32; 229-313, 1980
- 12) Seeman, P., et al.: *Molecular Psychiatry*, 3; 123-134, 1998 [兼田康宏ら: 臨床精神薬理ハンドブック (樋口輝彦ら編). 医学書院, 東京, p.91-106, 2003]
- 13) 仙波純一: 統合失調症の dopamine 仮説の歴史, 現状と将来. *臨床精神薬理*, 9; 171-181, 2006
- 14) Skolnick, P., Popik, P., Janowsky, A., et al.: "Broad spectrum" antidepressants: is more better for the treatment of depression? *Life Sci*, 73 (25); 3175-3179, 2003
- 15) Skolnick, P., Basile, A.S.: Triple reuptake inhibitors ("broad spectrum" antidepressants). *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 6; 141-149, 2007
- 16) Svensson, T.H.: Alpha-adrenoceptor modulation hypothesis of antipsychotic atypicality. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 27; 1145-1158, 2003
- 17) 高橋明比古: 神経ペプチドの可能性を探る. 臨床

精神薬理, 7; 1757-1768, 2004

18) Van Vliet, B.J., Mos, J., Van der Heijden, J.A.
M., et al.: DU-127090: a highly potent, atypical

dopamine receptor ligand—a putative potent full spectrum antipsychotic with low EPS potential. Eur Neuropharmacol, 10 (Supple 3); 293, 2000
