

~ 上市新药 ~

卡利拉嗪：抗精神分裂症新药、多巴胺 D3/D2 受体部分激动剂

张海枝¹, 陈会慧¹, 刘长鹰¹, 刘宁宁², 张彦巧^{2*}

1. 天津药物研究院 天津市新药设计与发现重点实验室, 天津 300193

2. 天津市医药集团技术发展有限公司, 天津 300193

摘要: 多巴胺 D3 受体 (D3R) 是一种 G 蛋白偶联的 D2 样受体, 多表达于与认知、情绪等脑机能密切相关的边缘区域。以 D3R 为靶标治疗帕金森病、精神分裂症及药物成瘾等中枢神经系统疾病具有潜在的应用价值, 因此高选择性及亲和性的 D3R 配体的设计合成、结构优化及活性筛选成为研究热点。阿特维斯公司和匈牙利吉瑞大药厂开发的口服新药卡利拉嗪于 2015 年 9 月被 FDA 批准上市, 作为一种对 D3 受体表现出更高亲和力的多巴胺 D3/D2 受体部分激动剂, 用于治疗精神分裂症及双向躁郁症。介绍卡利拉嗪的研发背景、合成方法、临床药理学、临床评价、安全性和耐受性等研究概况。

关键词: 卡利拉嗪; 多巴胺 D3 受体; 精神分裂; 双相躁郁

中图分类号: R971.41 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376 (2016) 01-0152-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2016.01.029

Cariprazine: anti-schizophrenia, dopamine D3-preferring D3/D2receptor partial agonistZHANG Hai-zhi¹, CHEN Hui-hui¹, LIU Chang-ying¹, LIU Ning-ning², ZHANG Yan-qiao^{2*}

1. Tianjin Key Laboratory of Molecular Design and Drug Discovery, Tianjin Institute of Pharmaceutical Research, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Pharmaceutical Tech-Development Co., Ltd., Tianjin 300193, China

Abstract: The dopamine D3 receptor (D3R) is a G protein-coupled receptor that belongs to the dopamine D2-like receptor family. It is preferentially expressed in limbic regions that are associated with cognitive and emotional functions. The D3R is an important therapeutic target of central disease, such as Parkinson's disease, schizophrenia, drug addiction, and so on. Now the design, synthesis, structural optimization, and pharmacological activity of high potency and selective D3R ligands attract more and more researchers' attention. Actavis Corp and Gedeon Richter Plc developed a new drug cariprazine as an orally active and potent dopamine D3-preferring D3/D2 receptor partial agonist, which was approved by FDA in September 2015 and could be used to treat idiopathic schizophrenia and bipolar disorder. This article introduces the overview of study on R&D background, synthetic method, clinical pharmacology, clinical evaluation, safety and tolerability, etc. of cariprazine.

Key words: cariprazine; dopamine D3 receptor; schizophrenia; bipolar disorder

1 药物概况

通用名: 卡利拉嗪 (cariprazine)

商品名: Vraylar[®]

化学名: trans-N-{4-[2-[4-(2,3-dichloro-phenyl) piperazine-1-yl]ethyl]cyclohexyl}-N',N'-dimethylurea

CAS: 839712-12-8 (Cariprazine)、1083076-69-0 (cariprazine HCl)

分子式: C₂₁H₃₂Cl₂N₄O

结构式: 见图 1

相对分子质量: 427.42

原研公司: 阿特维斯 (Actavis) 公司, 匈牙利吉瑞大药厂 (Gedeon Richter Plc)

适应症: 精神分裂症, 双相躁郁症

给药途径: 口服

收稿日期: 2015-12-16

作者简介: 张海枝 (1985—), 女, 助理研究员, 博士。Tel: (022)23006859 E-mail: zhanghz@tjipr.com

通信作者 张彦巧, 女, 工程师, 博士, 研究方向为药物化学。Tel: (022)23006831 E-mail: zhangyq@tjipr.com

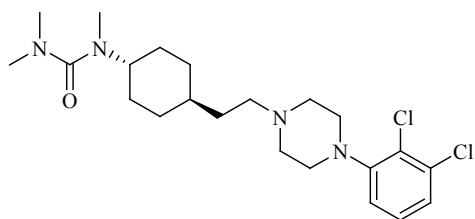


图1 卡利拉嗪的结构

Fig.1 Structure of cariprazine

2 相关背景

研究发现抗精神病药物都有拮抗多巴胺 D2 受体 (D2R) 的作用, 且典型抗精神病药物的作用效应与引起锥体外系反应 (EPS) 的效应同阻滞 D2R 的作用呈正相关^[1]。典型抗精神病药物如氟哌啶醇与 D2R 的亲和力很高, 这可能是它们对阳性症状疗效较好和易发生 EPS 的原因之一, 而选择性 D2R 拮抗剂舒必利对精神分裂症有效, 由此推断 D2R 可能与典型和非典型抗精神病药物的药理作用机制均相关。还有研究表明与健康组相比, 精神分裂症患者 D2R 的基线水平增高^[1]。Dubertret 等^[2]在对 D2R 遗传多态性的研究中发现与正常对照组相比, 精神分裂症患者的 A2 等位基因明显过量。

一般而言, 在临床用药剂量下, 典型抗精神分裂药物对 D2R 的阻断为 65%, 当阻断比例过高时 (80%) 往往导致 EPS 发生及负性症状的恶化, 限制了其临床应用。非典型抗精神分裂药物除作用于 D2R 外, 对 D3 受体 (D3R)、D4 受体及 5-HT_{2A}、 α_1 肾上腺素受体等也有亲和力, 尤其对 D3R 亲和力较高, 如强效 D2R、D3R 混合型拮抗剂磺胺必利^[3-4]。部分研究者认为, 非典型抗精神分裂药物发挥抗精神分裂药效的同时避免出现 EPS 的药理基础主要在于其对中脑边缘 D3R 的选择性阻断。除此之外, D3R 基因第一外显子 ser9gly 的多态性与精神分裂发病率具有相关性, 也表明 D3R 与精神分裂密切相关^[5]。

对 D3R 克隆后的研究发现, 能阻断 D2R 的抗精神病药物也能阻滞 D3R。D3R 既是自身受体, 又是突触后受体。用非放射性原位杂交组织化学法鉴定发现, 精神分裂症患者纹状体 D3R 数目增加, 而抗精神病药物可使其数目减少^[6]。精神患者接受不同疗程的药疗, 死后尸检也表明 D3R 密度没有明显改变, 而未服药治疗患者的腹侧纹状体内 D3R 明显增加。因此, D3R 成为抗精神病药的重要靶点。药物调节 D3R 密度可能是抗精神病治疗的作用机制之

一, 它与抗精神病药结合有助于阴性症状的缓解。

卡利拉嗪由阿特维斯 (Actavis) 公司与匈牙利吉瑞大药厂 (Gedeon Richter) 联合开发, 是首个报道应用于抗精神分裂研究的 D3R/D2R 部分激动剂, 兼具优先结合 D3R 和 DA 部分激动剂的特点, 其 D3R/D2R 选择性约为 10 倍。美国食品药品监督管理局 (FDA) 已经于 2015 年 9 月批准卡利拉嗪上市, 用于治疗狂躁或混合发作的第一型双极情感障碍, 以及成年精神分裂症患者。该药拥有一项 2027 年到期的化学物质及组分专利保护。

3 合成路线^[6]

4-硝基环己基乙酸在水溶液中采用 10%Pd/C 催化氢化, 室温反应 3 d 至原料反应完全, 处理后得白色固体, 然后将其加入 1 mol/L 盐酸乙醚溶液, 浓缩析晶得到反式异构体的盐酸盐 2 的结晶, 过滤干燥得白色固体, 将化合物 2 用二氯甲烷溶解, 加入三乙胺碱化, 然后室温条件下与二碳酸二叔丁酯反应 24 h 得到化合物 3。以甲苯为溶剂, 氮气保护条件下, 将二异丁基氢化铝慢慢滴加到用干冰冷却至 -78℃ 的化合物 3 的溶液中, 滴加完毕继续保温反应至不再冒泡, 甲醇淬灭, 后处理得到化合物 4。以 1,2-二氯乙烷为溶剂, 将化合物 4 与 5 在三乙氧基硼烷存在下反应 24 h, 制备得到化合物 6。以二氯甲烷为溶剂, 室温条件下化合物 6 与三氟乙酸反应 16 h 后, 再用羟基铵溶液调至 pH 10, 然后以三乙胺为碱在氮气保护条件下与二甲基胺甲酰氯反应得到化合物 1 (cariprazine), 见图 2。

4 临床药理学

4.1 药理作用

与许多 D2 和 5-HT_{2A} 受体拮抗剂的抗精神病药物不同, 卡利拉嗪属于 D2R 和 D3R 部分激动剂, 而且它对 D3R 表现出了高亲和力。卡利拉嗪对 D3R 的高选择性可能减少与其他抗精神病药物相关的副作用。因为 D3R 主要位于腹侧纹状体且不会产生 EPS, 而作用于位于背侧纹状体的多巴胺受体的药物则易产生^[7]。在大鼠和猴的脑部研究中观察到, 卡利拉嗪也作用于 5-HT_{1A} 受体, 但其亲和力低于多巴胺受体^[7-8]。

此外, 卡利拉嗪在东莨菪碱所致学习记忆障碍的大鼠水迷宫试验中表现较好, 说明卡利拉嗪能够产生认知效应, 但其作用机制目前正在研究; 尽管还需要更为深入的研究, 但仍可认为是 D3R 的选择性拮抗剂性质所致^[7]。这一结果对于改善精神分裂

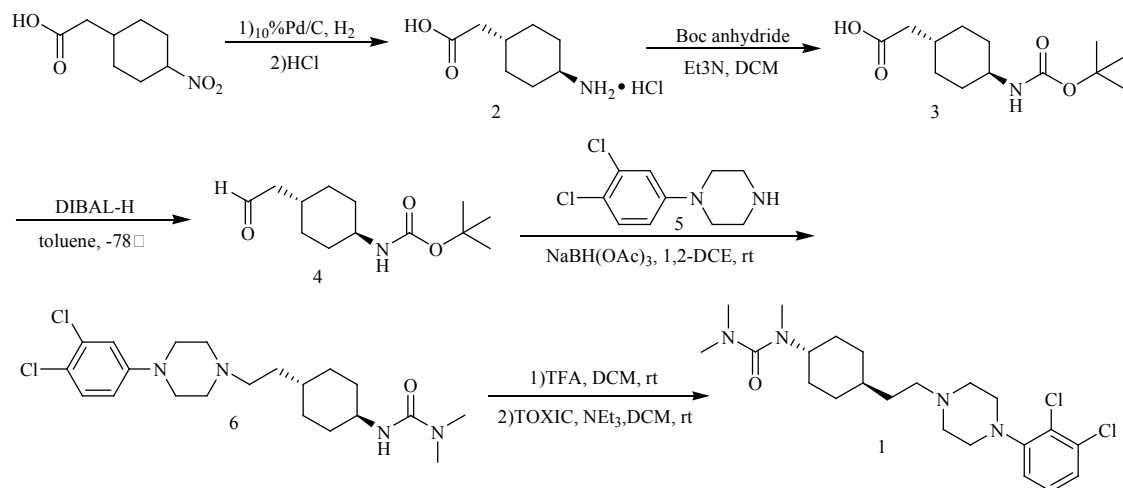


图2 卡利拉嗪的合成路线

Fig. 2 Synthesis route of cariprazine

症患者的认知功能障碍症状是非常有意义的。

卡利拉嗪同时具有部分激动剂和拮抗剂的性质取决于内源性多巴胺的水平。当内源性多巴胺水平较高时，卡利拉嗪作为拮抗剂通过阻断多巴胺受体而起效。当内源性多巴胺水平偏低时，卡利拉嗪主要作为激动剂，使多巴胺受体活性增加^[9]。在用猴子所做的试验中，卡利拉嗪剂量增加导致了剂量相关以及特异性结合的饱和性降低现象，在最高剂量（300 $\mu\text{g/kg}$ ）下，D2/D3R的占据率达到94%，而在最低剂量（1 $\mu\text{g/kg}$ ）下，上述受体的占据率仅有5%^[8]。

4.2 药动学

卡利拉嗪具有较高的口服生物利用度，为脂溶性药物，因此在人体中较易穿过血脑屏障^[10]。其大鼠的口服生物利用度为52%（剂量为1 mg/kg ）^[11]。

卡利拉嗪的活性是其自身以及它的两个主要的活性代谢产物——去甲基卡利拉嗪（DCAR）和二去甲基卡利拉嗪（DDCAR）所产生，两种代谢产物与卡利拉嗪药理等效。在一项为期12周的Vraylar多剂量给药实验中，卡利拉嗪和DCAR的平均浓度在第1周到第2周达到平稳状态，DDCAR的平均浓度在第4周到第8周才接近稳定状态。若以达到稳定状态的时间为依据，根据平均浓度时间曲线估算半衰期，卡利拉嗪为2~4 d，DDCAR的为1~3周。主要活性代谢物DDCAR达到稳定状态的时间是根据患者的情况改变的，一些患者在12周的治疗结束时仍不能达到稳定状态，在12周治疗结束时，DCAR和DDCAR的平均浓度分别约为

卡利拉嗪的30%和400%。

Vraylar停药后，卡利拉嗪、DCAR和DDCAR血浆浓度均已多指数的方式下降。从最后1个剂量开始，DDCAR的平均血浆浓度在1周内下降到大约50%，卡利拉嗪和DCAR的平均浓度下降到该数值仅用了约1 d时间，进而于1周后下降到约10%；而DDCAR的血浆浓度则用了约4周时间下降到10%。在卡利拉嗪1 mg 单一剂量的实验中，停药8周后仍可检测到微量的DDCAR。

多剂量给药Vraylar后，卡利拉嗪、DCAR和DDCAR的血浆暴露按比例增加，这一数值超出了治疗剂量范围。

5 临床评价

5.1 I期临床

在随机、双盲、安慰剂对照和平行分配的卡利拉嗪I期临床试验中，129名18~50岁的精神分裂症患者以1.5~18 mg 序贯多剂量1次/d给药，旨在评估该项治疗对心肌复极的安全性和耐受性。结果高剂量组中约15%的患者由于不良反应而在早期终止了研究，低剂量组为9%，安慰剂组为5%。服用卡利拉嗪的不良反应该有静坐不能及便秘。

目前，Gedeon Richter公司正在针对卡利拉嗪缓释片和速释胶囊（均为每日一到两个规格给药）对血压水平的影响以及其他不良反应的对比进行相应的I期临床试验研究。

5.2 II期临床

以下是一项针对急性发作期精神分裂症患者的、安慰剂和阳性对照的固定剂量II期临床试验研

究情况^[12]: 试验对象为 732 例 18~60 岁的精神分裂症患者, 他们在长达 7 d 的清除期内未经任何相关治疗。患者被随机分为: 卡利拉嗪分别 1.5、3.0、4.5 mg/d 组, 利培酮或安慰剂 4.0 mg/d 组, 周期为 6 周, 在此基础上再增加 2 周的安全性随访期, 在安全性随访期间不接受任何药物治疗。在清除期以及双盲治疗的前 4 周, 患者留院观察。此后, 由现场调查员根据患者的状态决定其为住院治疗还是门诊治疗, 这期间所有患者均会被随访。

协议规定的主要终点是卡利拉嗪的固定剂量组与安慰剂组相比, 阳性与阴性症状量表 (PANSS) 总评分从基线到 6 周的变化。治疗采用序贯多重比较试验程序和末次观测值结转法 (LOCF) 分析。次要终点是临床总体印象评价量表评分 (CGI-S) 从基线到 6 周的变化。第 6 周末采用 LOCF 分析可以观察到卡利拉嗪所有剂量组与安慰剂组相比, 在 PANSS 总体评分上差异均有统计学意义 ($P < 0.001$) 的改善 (1.5、3、4.5 mg/d 的卡利拉嗪改变值分别为 7.5、8.9 和 10.4)。采用相同的分析方法, 卡利拉嗪所有剂量组与安慰剂组相比, 在 CGI-S 中同样得到了显著的统计学意义上的改善。与此同时, 作为阳性对照的利培酮组相对于安慰剂组在上述评分中同样得到了统计学意义上的改善。

最终有 64% 的患者完成了该项研究, 结果显示利拉嗪整体耐受性良好; 在因不良反应而终止试验的患者中, 安慰剂组的比例要高于试验治疗组和阳性对照治疗组 (安慰剂组为 15%, 卡利拉嗪 1.5、3.0、4.5 mg/d 组分别为 10%、5% 和 8%, 利培酮组为 9%)。在每个卡利拉嗪剂量组均观察到的最常见的不良反应有失眠, EPS、静坐不能、镇静、恶心、头晕和便秘。

在另一项随机、双盲、安慰剂对照, 灵活剂量组的 II 期临床试验^[13]中, 对双相抑郁症患者每日单次剂量给药卡利拉嗪, 评价其疗效、安全性和耐受性。他们在至少 1 周的清除期内未经抗精神分裂治疗。来自美国临床站点, 年龄为 18~65 岁的试验对象共 233 例, 被随机分配到 3 个治疗组 (0.25~0.75 mg/d 卡利拉嗪或 1.5~3.0 mg/d 或安慰剂组。主要终点为从基线到 8 周在蒙哥马利抑郁评定量表 (MADRS) 总分上治疗组较安慰剂组的变化。虽然药物治疗组和安慰剂组之间的总体差异没有统计学意义, 但在试验过程中与安慰剂相比, 研究中的高剂量组有临床相关的治疗效果。此外, 对卡利拉

嗪的耐受性试验数据支持在这一患者人群中作进一步深入研究。在高剂量治疗组中, 大约有 9% 的患者因为不良反应中止了试验, 而安慰剂组的这一比例为 3%。

5.3 III期临床

两项随机、双盲 (6 周)、安慰剂对照的 III 期临床试验分别用于评价固定剂量 (3.0、6.0 mg/d, 代号 NCT01104766) 和灵活剂量 (3.0~6.0、6.0~9.0 mg/d, 代号 NCT01104779) 卡利拉嗪治疗成人精神分裂症急性发作的疗效、安全性和耐受性^[14]。上述试验的主要终点和次要终点分别为 PANSS 和 CGI-S 总评分从基线到第 6 周的变化, 这些数据使用重复测量的混合效应模型进行分析。

患者被随机分组: NCT01104766 试验共 617 人, 包括安慰剂组 153 人, 卡利拉嗪 3.0 mg/d 组 155 人, 卡利拉嗪 6.0 mg/d 组 157 人, 阿立哌唑组 152 人。NCT01104779 试验共 446 人, 包括安慰剂组 147 人, 卡利拉嗪 3.0~6.0 mg/d 组 151 人, 卡利拉嗪 6.0~9.0 mg/d 组 148 人。与安慰剂相比, 卡利拉嗪从基线至第 6 周的 PANSS 总分有了非常明显的改善: 最小二乘均数差 (LSMD) 为 -6.0 (3.0 mg/d, $P=0.0044$), -6.8 (3.0~6.0 mg/d, $P=0.0029$), -8.8 (6.0 mg/d, $P<0.0001$) 和 -9.9 (6.0~9.0 mg/d, $P<0.0001$)。在 CGI-S 中, 卡利拉嗪的表现也明显优于安慰剂: LSMD 为 -0.4 (3.0 mg/d, $P=0.0044$), -0.3 (3.0~6.0 mg/d, $P=0.0115$), -0.5 (6.0 mg/d, $P<0.0001$) 和 -0.5 (6.0~9.0 mg/d, $P=0.0002$)。NCT01104766 试验中的阳性对照阿立哌唑在上述两个指标上也均优于安慰剂 (LSMD: PANSS=-7.0, $P=0.0008$; CGI-S=-0.4, $P=0.0001$)。在两项试验中均出现的与卡利拉嗪相关的不良反应是静坐不能 (发生率 $\geq 5\%$, 为安慰剂组的 2 倍)。两项试验中卡利拉嗪组的代谢参数变化均较小, 与安慰剂组类似。试验整体结果显示卡利拉嗪对精神分裂症的效果和耐受性均较好。

两项随机、双盲、安慰剂对照的 III 期临床试验分别用于评价灵活剂量 (3.0~12 mg/d, 代号 NCT01058096; 3.0~6.0 mg/d 或 6.0~12.0 mg/d, 代号 NCT01058668) 的卡利拉嗪治疗成人双相情感障碍混合发作与躁狂发作的疗效、安全性和耐受性^[15]。上述试验的主要和次要的疗效参数分别为杨氏躁狂量表 (YMRS) 和 CGI-S 总评分从基线到第 3 周的变化, 这些数据使用重复测量的混合效应模型进

行分析。NCT01058096 试验共 312 人, 包括安慰剂组 154 人, 卡利拉嗪 3.0~12.0 mg/d 组 158 人; NCT01058668 试验共 497 人, 包括安慰剂组 161 人, 卡利拉嗪 3.0~6.0 mg/d 组 167 人, 卡利拉嗪 6.0~12.0 mg/d 组 169 人。与安慰剂相比, 卡利拉嗪从基线至第 6 周的 YMRS 总分有了非常明显的改善 ($P<0.001$): LSMD 为 -4.3 (3.0~12.0 mg/d, $P=0.0044$), -6.1 (3.0~6.0 mg/d), -5.9 (6.0~12.0 mg/d)。每个卡利拉嗪组均比安慰剂组有更多患者达到 YMRS 响应值及缓解标准。在 CGI-S 中, 卡利拉嗪的表现也明显优于安慰剂: LSMD 为 -0.4 (3.0~12.0 mg/d, $P=0.027$), -0.6 (3.0~6.0 mg/d, $P<0.001$), -0.6 (6.0~12.0 mg/d, $P<0.001$)。在两项试验中均出现的与卡利拉嗪相关的不良反应是静坐不能和震颤 (综合发生率 $\geq 5\%$, 为安慰剂组的 2 倍)。两项试验中卡利拉嗪组的代谢参数变化均较小, 与安慰剂组类似。试验整体结果显示卡利拉嗪对双相躁狂的效果和耐受性均较好。

一项多中心、双盲、安慰剂对照的平行组 III 期临床试验用于评价卡利拉嗪单一疗法治疗急性躁狂和 I 型双相情感障碍的疗效、安全性和耐受性。在为期 5 周的研究中, 312 名年龄为 18~65 岁、符合精神疾病诊断与统计手册[第四版, 文本修订版 (DSM-IV-TR)] 中 I 型双相情感障碍标准的男性和女性患者, 随机接受卡利拉嗪 3.0~12.0 mg/d (158 名) 或安慰剂 (154 名) 治疗。4~7 d 的清除期后, 患者每日接受 1~4 粒胶囊剂 (卡利拉嗪或安慰剂) 给药。治疗期持续 3 周, 之后进入为期 1 周的安全评估期。患者在整个清除期期间以及治疗期开始后最初的至少 14 d 内均留院观察。

协议指定的主要终点是从基线至第 3 周在 YMRS 总分上的变化, 该变化使用重复测量的混合效应模型进行分析。YMRS 是一个全面的评估, 在双相情感障碍患者躁狂严重程度用临床医生额定仪表, 包括情绪高涨等参数, 运动活动增加能量, 睡眠, 烦躁。

卡利拉嗪 (3.0~12.0 mg/d) 组的 YMRS 整体评分从基线到第 3 周的平均变化相对于安慰剂组更为明显 ($P=0.0004$), 以上两个组之间的 YMRS 整体评分平均变化的明显差异在第 4 天 (第一基线后的评价) 被观察到, 且始终维持于双盲治疗期间 (综合评估 $P<0.01$)。在 YMRS 响应方面卡利拉嗪相对于安慰剂也表现出显著的优势 (改善率不低于

50%的比例: 卡利拉嗪组 58.9%, 安慰剂组 44.1%, $P=0.0097$), 缓解率方面也是如此 (YMRS 总分不高于 12 的比例: 卡利拉嗪组 51.9%, 安慰剂组 34.9%, $P=0.0025$)。此外, 在 CGI-S 评分 ($P=0.0027$) 及 PANSS 总分 ($P=0.0035$) 上的平均变化方面也是卡利拉嗪组占据优势。治疗期间最常见的与卡利拉嗪相关的不良反应 (不小于 10% 且出现比例为安慰剂的 2 倍) 是静坐不能、EPS、震颤、消化不良和呕吐。卡利拉嗪组与安慰剂组的代谢参数变化均较小且类似。试验整体结果显示卡利拉嗪 3.0~12.0 mg/d 对急性躁狂和 I 型双相情感障碍有效且耐受性普遍较好。

6 安全性和耐受性^[16]

基于 4 项为期 6 周的用于评价每日 1 次给药卡利拉嗪 (1.5~12.0 mg/d) 治疗精神分裂症的安慰剂对照试验, 对卡利拉嗪产生的不良反应进行了评价。唯一导致治疗中止的不良反应是静坐不能, 在卡利拉嗪组, 这一反应的发生率超过 2%, 是安慰剂组的至少 2 倍。综合数据表明, 大约 12% 的卡利拉嗪组因不良反应中止治疗, 而安慰剂组这一数据是 7%。其中, 卡利拉嗪组最常见的不良反应 (发生率超过 5% 且至少为安慰剂组的 2 倍) 是 EPS、静坐不能、消化不良、呕吐、嗜睡和不安。

在精神分裂症和躁郁症的试验中, 以辛普森安古斯量表 (SAS) 评价治疗中出现的帕金森症状 (SAS 基线总分不大于 3, 基线后总分大于 3), 以巴恩斯静坐不能评定量表 (BARS) 评价治疗中出现的静坐不能 (BARS 基线总分不大于 2, 基线后总分大于 2)。

在为期 6 周的精神分裂症治疗试验中, 已报道的与 EPS 相关事件包括静坐不能和不安的发生率, 在卡利拉嗪组为 17%, 安慰剂组为 8%。在卡利拉嗪组与安慰剂组, 因上述事件导致的治疗中止发生率分别为 0.3% 和 0.2%。卡利拉嗪组的静坐不能发生率为 11%, 安慰剂组为 4%, 由此导致的治疗中止发生率分别为 0.5% 和 0.2%。

此外, 肌张力障碍以及肌肉群长期异常收缩的症状, 在治疗的最初几天会发生在敏感个体身上。在上述试验中, 急性肌张力障碍在成年组和青年组患者中均被观察到。

7 结语

近年来, 在抗精神分裂症新药研发中, 部分研究以 D2R 靶点确切的抗精神分裂作用为基础, 突出 D3R 靶点在改善患者认知功能、有效避免 EPS 副反

应等方面的潜在优势,开展了D2R、D3R联合靶点药物的研究。多巴胺D3受体迅速成为抗精神分裂症新药研究的潜在靶点,国内外学术界普遍认为药物选择性作用于D3R,不仅有利于患者认知功能改善,且其疗效尤其是避免不良反应方面将较之D2R靶点药物更具优势。卡利拉嗪对D3与D2受体的部分拮抗与激动的性能,以及所表现出来的对D3R更高的亲和力,使其在已知抗精神分裂药物中具有独一无二的药理特性,并成为候选品种。

卡利拉嗪用于治疗精神分裂症最常见的副作用是震颤、发晕以及肌张力障碍,而用于双极性情感障碍治疗最常见的副作用包括EPS、多动症、消化不良、呕吐、嗜睡以及不安。不过临床试验表明,以上不良反应的出现概率与安慰剂相比差异较小。

此外,卡利拉嗪在临床试验中还作为重度抑郁症的一种辅助治疗药物进行测试,以及测试用于双相抑郁症。目前在精神分裂症等精神疾病领域仍缺乏足够优秀的疗法,这一药物的上市能够缓解患者对此类药物的迫切需求,具有较好的市场前景。

参考文献

- [1] 赵爱玲, 赵靖平. 多巴胺和5-羟色胺受体基因多态性与抗精神病药反应[J]. 国外医学: 精神病学分册, 2002, 29(2): 101-104.
- [2] Dubertret C, Gouya L, Hanoun N, *et al.* The 3' region of the DRD2 gene is involved in genetic susceptibility to schizophrenia [J]. *Schizophr Res*, 2004, 67(1): 75-85.
- [3] Bressan R A, Erlandsson K, Jones H M, *et al.* Is regionally selective D2/D3 dopamine occupancy sufficient for atypical antipsychotic effect? An in vivo quantitative [123I] epidepride SPET study of amisulpride-treated patients [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(8): 1413-1420.
- [4] Strange P G. Anti-psychotic drugs. Importance of dopamine receptors for mechanisms of therapeutic actions and side effects [J]. *Pharmacol Rev*, 2001, 53(1): 119-133.
- [5] Jonsson E G. Dopamine D3 receptor gene Ser9Gly variant and schizophrenia: association study and meta-analysis [J]. *Psychiatr Genet*, 2003, 13(1): 1-12.
- [6] Jeremy S, Carmen K H, Laura L, *et al.* A structure-activity analysis of biased agonism at the dopamine D2 receptor [J]. *J Med Chem*, 2013, 56(22): 9199-9221.
- [7] Gyertyán I, Kiss B, Sághy K, *et al.* Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors *in vivo* and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents [J]. *Neurochem Int*, 2011, 59(6): 925-935.
- [8] Seneca N, Finnema S J, Laszlovszky I, *et al.* Occupancy of dopamine D₂ and D₃ and serotonin 5-HT_{1A} receptors by the novel antipsychotic drug candidate, cariprazine (RGH-188), in monkey brain measured using positron emission tomography [J]. *Psychopharmacology* (Berlin), 2011, 218(3): 579-587.
- [9] Citrome L. Cariprazine in schizophrenia: clinical efficacy, tolerability, and place in therapy [J]. *Adv Ther*, 2013, 30(2): 114-126.
- [10] Gründer G. Cariprazine, an orally active D2/D3 receptor antagonist, for the potential treatment of schizophrenia, bipolar mania and depression [J]. *Curr Opin Invest Drugs*, 2010, 11(7): 823-832.
- [11] Newman-Tancredi A, Kleven M S. Comparative pharmacology of antipsychotics possessing combined dopamine D2 and serotonin 5-HT_{1A} receptor properties [J]. *Psychopharmacology* (Berlin), 2011, 216(4): 451-473.
- [12] Forest Laboratories, Inc. Forest Laboratories, Inc. and Gedeon Richter Plc. Announce results from two positive phase III trials with the investigational antipsychotic cariprazine for the treatment of schizophrenia [EB/OL]. (2012-02-28) [2015-10-12]. <http://www.businesswire.com/news/home/20120227007192/en>.
- [13] Gedeon Richter Plc., Forest Laboratories. Forest Laboratories, Inc. and Gedeon Richter Plc announce results from a phase II study of cariprazine for the treatment of bipolar depression [EB/OL]. (2010-08-31) [2015-10-12]. <http://www.medicalnewstoday.com/releases/199452.php>.
- [14] Laszlovszky I, Lu K, DeBelle M, *et al.* EPA-0870—efficacy and safety of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: results of two phase III trials [J]. *Europ Psychiatry*, 2014, 29(1): 1.
- [15] Sachs G S, Lu K, DeBelle M, *et al.* EPA-0869—efficacy and safety of cariprazine in patients with acute manic or mixed episodes associated with bipolar I disorder [J]. *Europ Psychiatry*, 2014, 29(1): 1.
- [16] Actavis Pharma, Inc. Vraylar™ (cariprazine) Capsules—draft labeling text—redline [EB/OL]. (2015-09-17) [2015-10-12]. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/2043701bl.pdf.