

オランザピン錠「明治」、 オランザピン OD 錠「明治」の マウスを用いた抗精神病作用の検討

大山昌代¹⁾ 関本佳織¹⁾ パブラック晶子²⁾
今西泰一郎¹⁾ 平岡秀一¹⁾

要 約

Meiji Seika ファルマ株式会社が開発したオランザピン錠「明治」(以下、試験製剤 a) は、統合失調症治療薬であるジプレキサ[®]錠(日本イーライリリー株式会社、以下、標準製剤)と有効成分を同量含有する同一剤型の後発医薬品である。また、オランザピン OD 錠「明治」(以下、試験製剤 b) はジプレキサ[®]錠と有効成分を同量含有する口腔内崩壊錠である。今回、覚せい剤であるメタンフェタミンによりマウスに運動量の増加を誘発し、これに及ぼす抑制効果を検討することにより3製剤の抗精神病作用を比較した。

試験製剤 a、試験製剤 b および標準製剤を磨砕・懸濁し、オランザピンとして0.1ならびに1 mg/kg の用量でマウスに経口投与した。製剤投与30分後にメタンフェタミン(1 mg/kg)を皮下投与した。製剤投与直後から運動量を90分間にわたって測定した。その結果、メタンフェタミンによりマウスの運動量は有意に増加した。3製剤はメタンフェタミンにより増加した運動量を用量依存的に抑制し、0.1ならびに1 mg/kg とも有意差が認められた。以上の結果より、メタンフェタミンが誘発するマウスの運動量の増加に対して標準製剤、試験製剤 a ならびに試験製剤 b は同程度の抑制効果を示すことが明らかになった。両試験製剤は臨床上市においても標準製剤と同程度の抗精神病効果を示すことが期待される。

キーワード : オランザピン, メタンフェタミン, 運動量, マウス, 統合失調症, 後発医薬品

1. はじめに

オランザピンはチエノベンゾジアゼピン系の非定型抗精神病薬である。ドパミン D₂, D₃, D₄ 受容体, セロトニン 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆ 受容体, アドレナリン α₁ 受容体, ヒスタミン H₁ 受容体などに高い親和性を示す¹⁾²⁾。D₂ 受容体よりも5-HT_{2A} 受容体に高い親和性を有することで、D₂ 受容体拮抗作用により発現する錐体外路系副作用や

高プロラクチン血症を起こしにくい薬剤とされている³⁾。

Meiji Seika ファルマ株式会社が開発したオランザピン錠「明治」(以下、試験製剤 a と略す) は、ジプレキサ[®]錠(日本イーライリリー株式会社、以下、標準製剤と略す)と有効成分を同量含有する同一剤型の後発医薬品である。また、オランザピン OD 錠「明治」(以下、試験製剤 b と略す) はジプレキサ[®]錠と有効成分を同量含有する口腔内崩壊錠である。

覚せい剤であるメタンフェタミンは幻覚・妄想など、統合失調症の陽性症状に類似する中毒症状を惹

1) Meiji Seika ファルマ株式会社

2) 株式会社日本バイオリサーチセンター

起することから、メタンフェタミン投与動物は統合失調症の動物モデルとして汎用されている⁴⁾⁵⁾。マウスやラットなどの小動物において、メタンフェタミンは運動量の増加や sniffing (臭い嗅ぎ), biting (噛む), licking (舐める) などの常同行動を引き起こす。これらの行動変化は抗精神病薬の投与により抑制されることから、抗精神病薬の効果を評価するための簡便な評価法として応用されている。そこで、本試験ではメタンフェタミンがマウスに誘発する運動量の増加に及ぼす試験製剤 a あるいは試験製剤 b の抑制効果について、標準製剤と比較検討した。

2. 実験材料および実験方法

2.1 使用動物

4週齢(受入時)の雄性マウス(ddY系, 日本エスエルシー株式会社)を, 5日間の検疫期間と, その後7日間の馴化飼育を経て実験に使用した。動物は, オートクレーブ処理した床敷(ペパークリーン, 日本エスエルシー株式会社)を入れたプラスチック製ケージ(W:175×D:245×H:125 mm)を用いて1ケージ5匹までの群飼育とした。設定温度:23°C(許容範囲:20~26°C), 設定湿度:55%(許容範囲:40~70%), 明暗各12時間(照明:午前6時~午後6時), 換気回数:12回/時(フィルターを通した新鮮空気)の環境下で飼育した。飼育期間中, 水道水と固型飼料(CRF-1, オリエンタル酵母工業株式会社)を自由摂取させた。

2.2 使用薬剤と薬剤の調製

オランザピン錠「明治」10 mg, オランザピンOD錠「明治」10 mg ならびにジプレキサ[®]錠10 mg を使用した。3製剤は, それぞれ磨砕後, 0.5%メトローズ[®] SM-100(信越化学工業株式会社, 以下MC)で懸濁し, いずれもオランザピンとして0.01ならびに0.1 mg/mLの濃度の懸濁液を調製した。塩酸メタンフェタミン(ヒロポン[®], 大日本住友製薬株式会社)は生理食塩液(株式会社大塚製薬工場)に0.1 mg/mLの濃度で溶解した。

2.3 試験方法

溶媒, 試験製剤 a, 試験製剤 b および標準製剤の懸濁液をいずれも10 mL/kg 経口投与し(3製剤ともにオランザピンとして0.1 ならびに1 mg/kg に相当), 個々のマウスを測定ケージ(W:175×D:

245×H:125 mm)内に静かに置き, 赤外線を利用した運動量測定装置(Multi digital 32 port count system, 株式会社ニューロサイエンス)を用いて運動量の測定を開始した。測定条件は, 10分単位で90分間の測定とした。経口投与30分後にマウスをケージから取り出し, メタンフェタミンを10 mL/kg 皮下注射し(1 mg/kg に相当), ケージに戻した後, さらに60分間運動量の測定を継続した。使用動物数は, 1群12匹とした。

2.4 動物倫理

本試験は, Meiji Seika ファルマ株式会社横浜研究所動物実験管理委員会および株式会社日本バイオリサーチセンター実験動物委員会で審査・承認された方法に従い, 株式会社日本バイオリサーチセンター羽島研究所で実施した。

2.5 統計学的処理

各実験群の運動量の成績から平均値および標準誤差を算出した。正常動物群に対するメタンフェタミン単独投与群の有意差検定には Student の t 検定を用いた。メタンフェタミン単独投与群に対する標準製剤, 試験製剤 a 群および試験製剤 b 群の有意差検定には Dunnett 型多重比較検定を用いた。有意水準は5%とし, 5%未満($p < 0.05$)と1%未満($p < 0.01$)に分けて表示した。なお, 有意差検定には, 統計プログラム(SASシステム; SAS Institute Japan 株式会社)を使用した。

3. 結 果

メタンフェタミンによる運動量の増加に対する各製剤の影響の経時変化を図1に示した(A:標準製剤, B:試験製剤 a, C:試験製剤 b)。新規環境である測定ケージに置かれたマウスは最初活発に行動したが, 運動量は時間経過に伴って減少した。測定30分後にメタンフェタミンを投与した結果, 運動量が再び増加することが確認された。標準製剤, 試験製剤 a および試験製剤 b それぞれ0.1 ならびに1 mg/kg を投与したマウスでは, 投与後30分間の運動量の減少が観察された。また, メタンフェタミンによる運動量の増加に対して, 3製剤ともに用量依存的に運動量の増加を抑制した。

メタンフェタミン投与後60分間の運動量の増加に及ぼす標準製剤, 試験製剤 a および試験製剤 b の影響を図2にまとめた。3製剤とも用量依存的に運

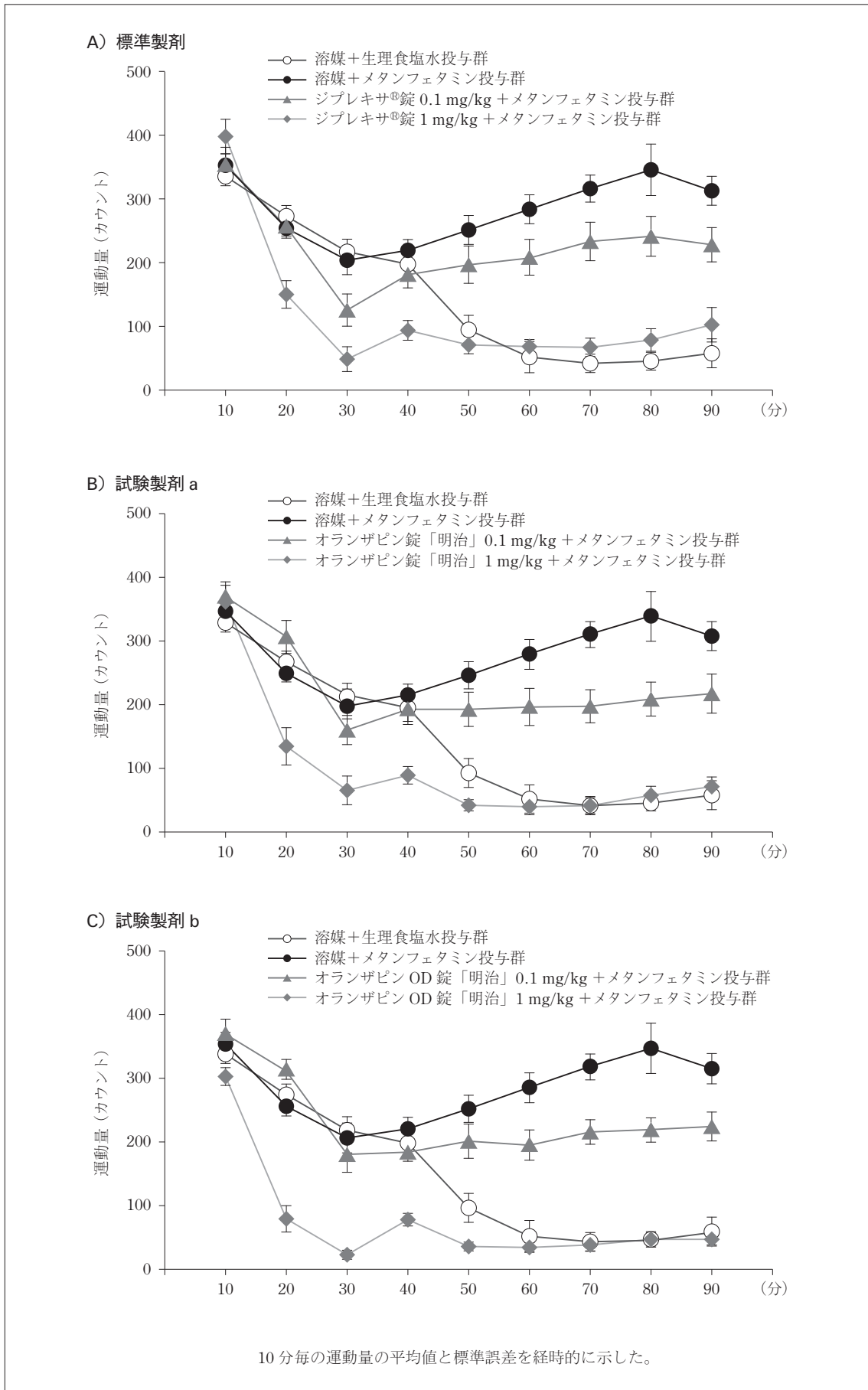


図1 メタンフェタミン誘発マウス運動量増加に対する各製剤の影響の経時変化

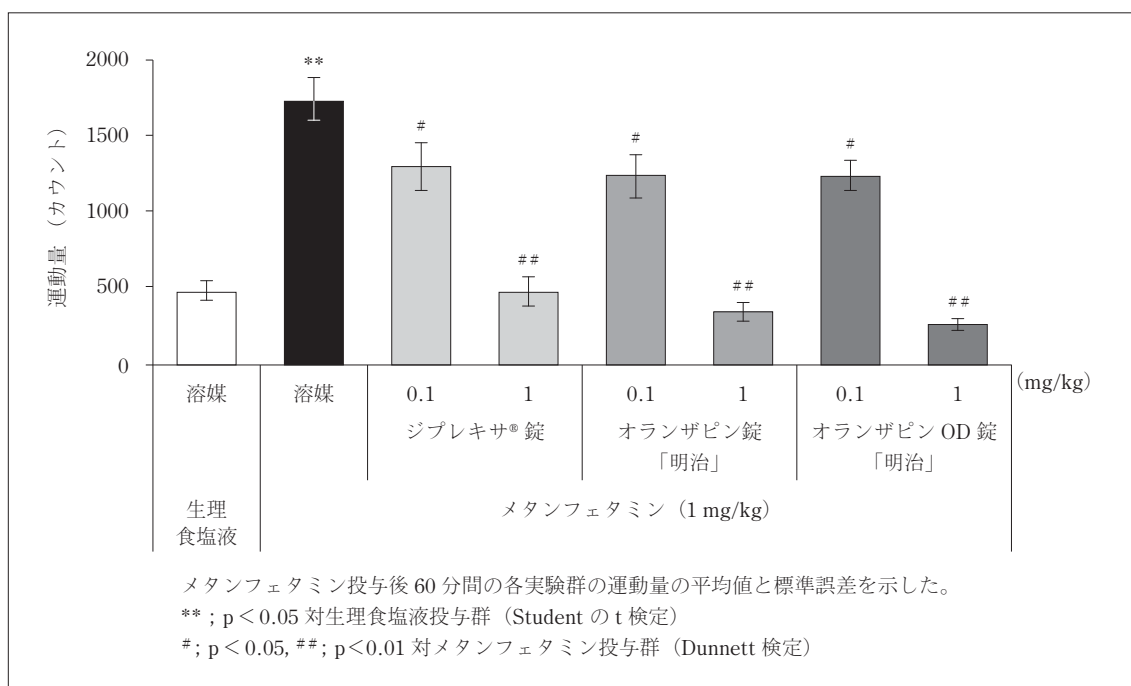


図2 メタンフェタミンによる運動量の増加に及ぼす各製剤の影響

動量の増加を抑制し、0.1 mg/kg ではメタンフェタミンによる増加を約 40% 程度抑制することが認められた (標準製剤 ; 35%, 試験製剤 a ; 41%, 試験製剤 b ; 40%)。また、1 mg/kg ではメタンフェタミンによる増加をほぼ完全に抑制した。

4. 考 察

Meiji Seika ファルマ株式会社が開発したオランザピン「明治」およびオランザピン OD 錠「明治」は、抗精神病治療薬であるジプレキサ®錠の後発医薬品であり、「後発医薬品の生物学的同等性ガイドライン」に従い、製剤評価 (溶出試験及びヒトでの生物学的同等性試験) を実施し、先発医薬品と生物学的に同等であることが認められ、製造販売承認された医薬品である⁶⁾。またオランザピン OD 錠「明治」はジプレキサ®錠と有効成分を同量含有する口腔内崩壊錠である。本試験では、3 製剤の抗精神病作用を比較する目的で、メタンフェタミンがマウスに誘発する運動量の増加に及ぼす抑制効果について比較検討した。

今回の検討において、メタンフェタミンで増加した運動量に対して 3 製剤は 0.1 ならびに 1 mg/kg で用量依存的かつ有意な抑制効果を発揮した。3 製剤による運動量抑制の用量反応性はほぼ同様であっ

たことから、メタンフェタミンで増加したマウスの運動量に対する抑制効果は 3 製剤で同程度であると考えられる。

統合失調症では多彩な精神機能の障害が認められるが、幻覚・妄想など陽性症状、自発性・意欲低下や感覚鈍麻などの陰性症状ならびに認知機能障害に分類されることが多い⁷⁾。メタンフェタミンは脳内でドパミンの遊離を引き起こし、陽性症状に類似する症状を誘発する。非定型抗精神病薬のみならず、ハロペリドールなどの定型抗精神病薬も陽性症状を改善するが、これらの薬剤はいずれもドパミン D₂ 受容体拮抗作用を有している³⁾。今回得られた結果から、メタンフェタミンが脳内ドパミン神経系を活性化することでマウスの運動量が増加し、3 製剤は主に D₂ 受容体拮抗作用により運動量の増加を抑制したものと考えられる。

また、今回用いた試験製剤 a、試験製剤 b および標準製剤の安全性について検討するため、オランザピンの 1 日の臨床最大用量 (20 mg) の約 10 倍に相当する用量である 3 mg/kg を雄性ラット (SD 系, 6 週齢, 1 群 3 匹) に単回経口投与したところ、薬理作用の延長と考えられる自発運動低下または眼瞼下垂が 3 製剤で同程度に認められた⁸⁾。また、体重推移および投与 7 日後の剖検所見に異常は認められ

なかった。この結果より、試験製剤 a, 試験製剤 b および標準製剤を 3 mg/kg 投与しても毒性学的な変化は認められなかった。

以上、メタンフェタミンがマウスに誘発する運動量の増加に及ぼす影響について、オランザピン錠「明治」、オランザピン OD 錠「明治」および先発医薬品であるジプレキサ[®]錠を比較検討した結果、ほぼ同程度の抑制効果を示したことから、オランザピン錠「明治」およびオランザピン OD 錠「明治」は臨床用ジプレキサ[®]錠と同程度の抗精神病効果を示すことが期待される。

5. 参考文献

- 1) ジプレキサ錠に関する資料, 承認審査資料, 日本イーライリリー株式会社, 2000.
- 2) 廣瀬 毅, 問宮教之, 山田佐紀子, 田口 賢, 亀谷輝親, 菊地哲朗: 統合失調症治療薬アリピプラゾール (エビリファイ). 日薬理誌 **128**: 331-345, 2006.
- 3) 濱村貴史, 山本直樹, 黒田安計, 西川 徹: 抗精神病薬の作用機序. *In*: 林田雅希, 佐藤光源, 樋口輝彦 編: 統合失調症の薬物治療アルゴリズム, pp. 95-122, 医学書院, 東京, 2006.
- 4) 黒田慶介, 飯塚幸彦, 貝淵弘三: 統合失調症の病因仮説とモデルマウス. 実験医学 **30**: 377-381, 2012.
- 5) Migler BM, Warawa EJ, Malick JB: Seroquel: behavioral effects in conventional and novel tests for atypical antipsychotic drug. *Psychopharmacology (Berl)* **112**: 299-307, 1993.
- 6) Meiji Seika フェルマ株式会社: 社内資料, 2014.
- 7) 岡崎祐士: 疾患の概念: 臨床症状. *In*: 佐藤光源, 丹羽真一, 井上新平 編: 統合失調症治療ガイドライン第2版, pp. 17-32, 医学書院, 東京, 2008.
- 8) Meiji Seika フェルマ株式会社: 社内資料, 2015.