



アリピプラゾール錠「明治」、 アリピプラゾール 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⁾ / 平田 朗¹⁾ / パブラック晶子²⁾ / 村澤寛泰²⁾
小林洋之²⁾ / 今西泰一郎¹⁾ / 平岡秀一¹⁾

● 要約

アリピプラゾール錠「明治」(試験製剤 a) は、抗精神病薬であるエビリファイ®錠(大塚製薬株式会社, 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として Meiji Seika ファルマ株式会社が開発中の錠剤である。また、アリピプラゾール OD 錠「明治」(試験製剤 b) は、エビリファイ®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、アリピプラゾールとして 0.1 ならびに 0.3 mg/kg の用量でマウスに経口投与した。製剤投与 60 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 120 分間にわたって測定した結果、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投与前の運動量に明らかな影響を及ぼさなかったが、メタンフェタミン投与後に増加した運動量を用量依存的かつ有意に抑制した。3 製剤の同一用量間で有意な差は認められなかった。

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: アリピプラゾール, 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

アリピプラゾールは既存の抗精神病薬とは異なりドパミン D₂ 受容体部分アゴニスト作用を有する非定型抗精神病薬である。その薬理学的特性からドパミン・システムスタビライザー (DSS : Dopamine System Stabilizer) と呼ばれている。ドパミン D₂ 受容体と同程度に、D₃ 受容体に非常に高い親和性を示し、D₃ 受容体部分アゴニストとして作用する。また、セロトニン 5-HT_{1A} 受容体部分アゴニスト作用及びセロトニン 5-HT_{2A} 受容体アンタゴニスト作用を併せ持つ¹⁾²⁾。これらの薬理学的な性質から、

アリピプラゾールは、その他の非定型抗精神病薬と同様に、錐体外路系の副作用や、プロラクチン値上昇のリスクが低い等の特性を示す。また、アリピプラゾールは、一部の非定型抗精神病薬で問題となっている体重増加や、耐糖能低下が少ないとされている³⁾。

アリピプラゾール錠「明治」(以下、試験製剤 a と略す) は、エビリファイ®錠(大塚製薬株式会社, 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として Meiji Seika ファルマ株式会社が開発中の錠剤である。また、アリピプラゾール OD 錠「明治」(以下、試験製剤 b と略す) はエビリファイ®錠と有効成分を同量含有する口腔内崩壊錠である。

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

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⁾。メタンフェタミンを投与するとシナプス前部位からドパミン遊離が亢進し、マウスやラットなどの小動物では運動量の増加や 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。管理温度:20~26°C, 管理湿度: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)に維持した環境下で飼育した。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

アリピプラゾール錠 12 mg「明治」, アリピプラゾール OD 錠 12 mg「明治」ならびにエビリファイ®錠 12 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, いずれもアリピプラゾールとして0.01ならびに0.03 mg/mLの濃度の懸濁液を調製した。メタンフェタミン塩酸塩(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製剤ともにアリピプラゾールとして0.1ならびに0.3 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)を用いて運動量を測定した。測定条件は, 10分単位で120分間の測定とした。経口投与60分後にマウスをケージから取り出し, 生理食塩液またはメタンフェタミン塩酸塩を10 mL/kg 皮下注射し(1 mg/kgに相当), 測定ケージに戻した後, 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5~10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羽島研究所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。メタンフェタミン投与前の運動量は溶媒群とメタンフェタミン単独投与群の成績を合算し, これに及ぼす標準製剤, 試験製剤 a 群および試験製剤 b の影響についてDunnett型多重比較により検定した。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%とした。なお, 有意差検定には, SAS® 9.3 System, (SAS Institute Inc.)を用いた統計解析ソフトEXSUS version 8.1(株式会社CACエクシケア)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薬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。測定開始60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。メタン

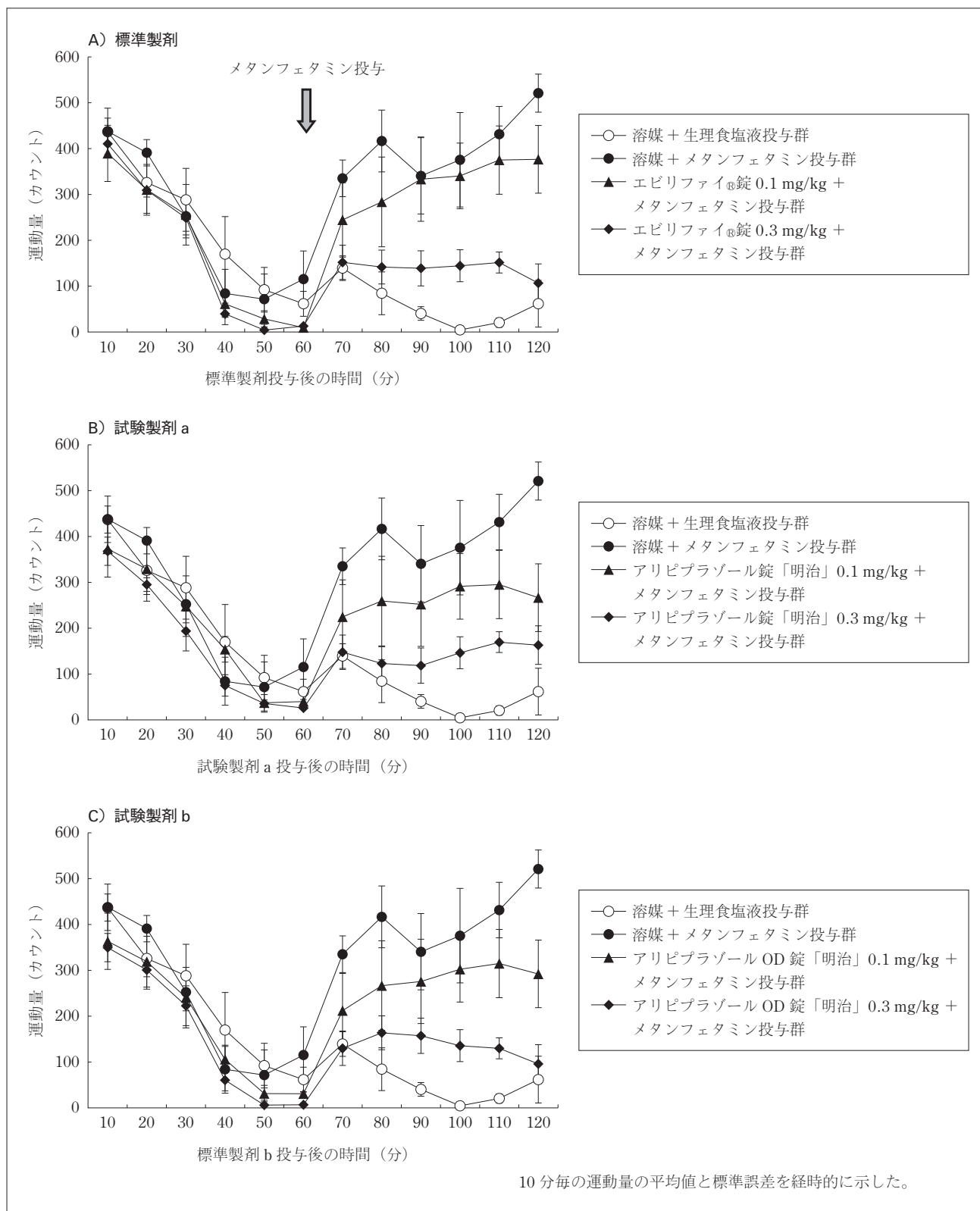


図1 メタンフェタミンがマウスに誘発する運動量の増加に対する各製剤の影響の経時変化

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の増加を抑制した。

製剤投与直後から 60 分 (0 ~ 60 分) およびメタンフェタミン投与後 60 分 (60 ~ 120 分) の運動量

の増加に及ばず標準製剤, 試験製剤 a および試験製剤 b の影響を図 2 に示した。標準製剤, 試験製剤 a および試験製剤 b の 0.1 ならびに 0.3 mg/kg を投与したマウスでは, メタンフェタミン投与前の 60 分

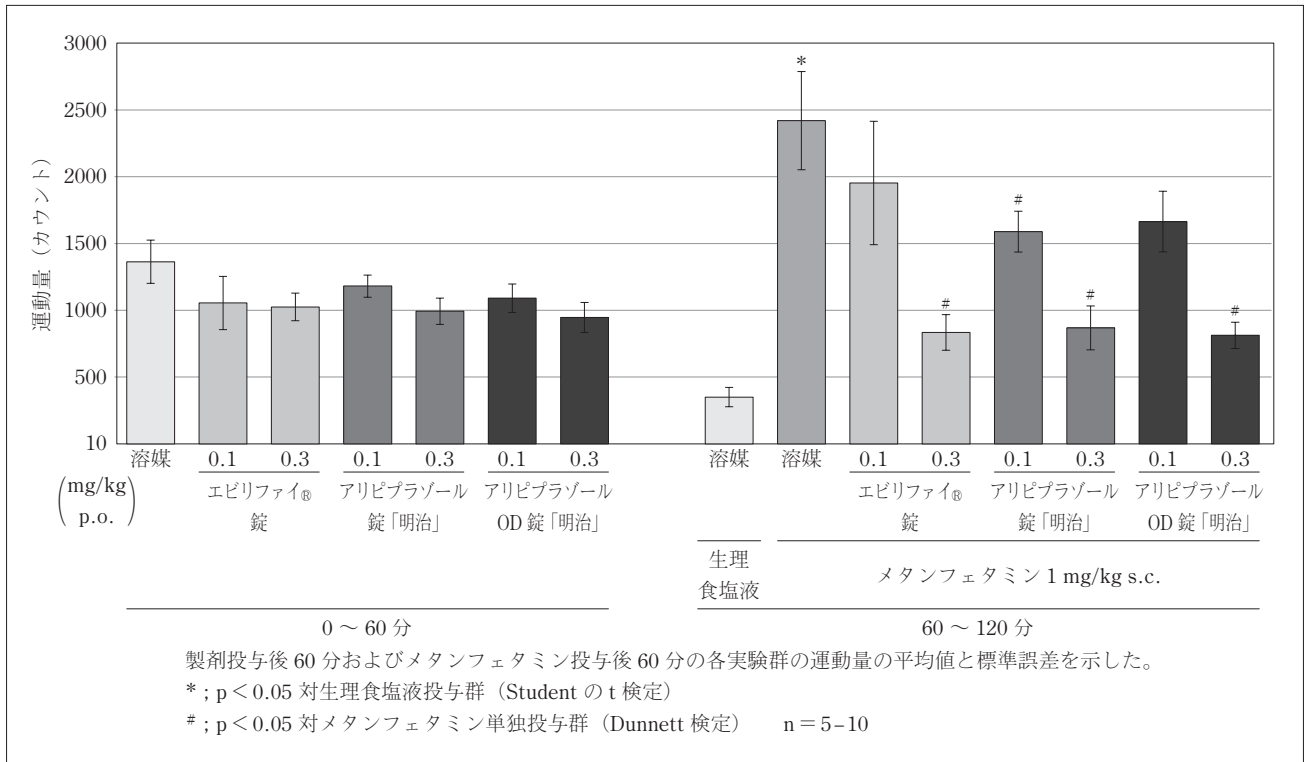


図2 メタンフェタミンによる運動量の増加に及ぼす各製剤の影響

間の運動量に溶媒投与群との有意な差は観察されなかった。また、3製剤とも用量依存的にメタンフェタミンによる運動量の増加を抑制し、試験製剤 a の 0.1 および 0.3 mg/kg、標準製剤と試験製剤 b の 0.3 mg/kg で運動量の増加を有意に抑制した。3製剤の 0.1 および 0.3 mg/kg による運動量の増加の抑制率は、標準製剤が 23 および 77%、試験製剤 a が 40 および 75%、試験製剤 b が 37 および 78%であり、3製剤の同一用量間に有意な差は認められなかった。

4. 考 察

Meiji Seika ファルマ株式会社が後発医薬品として開発中のアリピプラゾール「明治」およびアリピプラゾール OD 錠「明治」は、先発医薬品である抗精神病薬エビリファイ®錠を標準製剤として、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン」に従い生物学的同等性が確認された製剤である⁶⁾。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、製剤投与直後から 60 分間の運動量は溶媒投与群と 3 製剤の間に差はなかったことから、今回用いた 3 製剤は 0.3 mg/kg までの投

与では自発運動量に明らかに影響しないことが確認できた (図 1)。メタンフェタミンで増加した運動量に対して 3 製剤は用量依存的に抑制し、0.3 mg/kg で溶媒投与群に対して有意な抑制効果を発揮した。試験製剤 a のみ 0.1 mg/kg で有意差が認められたが、標準製剤の 0.1 mg/kg の運動量との間に有意差はなく、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 (図 2)。また、今回得られた結果は、エビリファイ®錠の医薬品製造承認申請資料に報告されている同様の実験での ED₅₀ 値 0.16 (0.01-0.39) mg/kg p.o.⁷⁾ と同程度であり、以前の実験成績が再現されていることから、試験製剤 a および試験製剤 b は標準製剤と同様の抗精神病効果が得られることが示唆された。

統合失調症では多彩な精神機能の障害が認められるが、その症状は一般的に幻覚・妄想などの陽性症状、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⁸⁾。陽性症状発現の原因の一つにドパミン神経伝達の亢進が示唆されており、実際に脳内でドパミンの遊離を引き起こすメタンフェタミンは、陽性症状に類似する症状を誘

発することが知られている。このような症状に対し、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受容体アンタゴニスト作用を有している³⁾。アリピプラゾールはD₂受容体部分アゴニスト作用を有するが、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D₂受容体を介した神経伝達を減弱することにより結果としてアンタゴニスト様に作用することにより運動量の増加を抑制したものと考えられる。

また、安全性評価として試験製剤および標準製剤の単回経口投与試験を実施した。試験製剤a、試験製剤bおよび標準製剤を臨床最大用量の30 mg/man/day¹⁾の約10倍に相当する6 mg/kgをラット(1群3匹)に経口投与し、一般状態観察、体重測定および剖検を行った。その結果、いずれの製剤においても一般状態に変化はなく、体重推移および剖検所見に異常は認められなかった⁹⁾。

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、アリピプラゾール錠「明治」、アリピプラゾールOD錠「明治」を先発医薬品であるエビリファイ[®]錠と比較検討した結

果、ほぼ同程度の抑制効果を示したことから、アリピプラゾール錠「明治」およびアリピプラゾールOD錠「明治」は临床上エビリファイ[®]錠と同程度の抗精神病効果を示すことが期待される。

参 考 文 献

- 1) 大塚製薬株式会社：エビリファイ[®]錠 医薬品インタビューフォーム，2016年9月改訂(第18版)。
- 2) 廣瀬 毅，間宮教之，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) 融 道男：精神分裂病とドーパミン。蛋白質・核酸・酵素 **23**：303-316，1978。
- 6) Meiji Seika ファルマ株式会社：社内資料
- 7) 大塚製薬株式会社：エビリファイ[®]錠 医薬品製造承認審査資料，2006。
- 8) 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。
- 9) Meiji Seika ファルマ株式会社：社内資料