

バクロフェン ギャバロン[®]髄注

2.6.1 緒言

第一製薬株式会社

2.6.1 緒言

バクロフェンは、中枢神経系の抑制性化学伝達物質である γ -アミノ酪酸 (GABA) の誘導体として、1962 年から 1963 年にかけてスイスのチバガイギー社研究所で合成された化合物である (図 2.6.1-1)。バクロフェンは、脊髄の GABA_B 受容体を活性化することにより抑制性介在ニューロンである Renshaw 細胞の活動を活性化あるいは γ -運動ニューロン活動を抑制し、単シナプスおよび多シナプス反射電位を抑制することにより、運動ニューロンの緊張性支配の異常亢進によって生じる痙性麻痺を抑制・軽減すると考えられている。

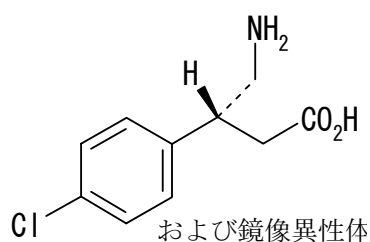


図 2.6.1-1 バクロフェンの構造式

日本では脳性または脊髄性疾患に由来する痙性麻痺を効能・効果として 1979 年にバクロフェンの経口剤であるギャバロン錠等が承認 (小児適応含む) されている。ギャバロン髄注は、「脳脊髄疾患に由来する重度の痙性麻痺 (既存治療で効果不十分な場合に限る)」の効能・効果で、2005 年 4 月に輸入承認を取得した。今回、小児脳性麻痺患者の成績で、有効性・安全性面で成人と類似した成績が得られ、成人の国内試験成績ならびに欧米における成人・小児の臨床成績を踏まえ、小児における用法・用量を新たに設定することが妥当と判断したため、本申請を行う。

バクロフェン

ギャバロン[®]髄注

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.3 薬理試験概要表

第一製薬株式会社

目次

2.6.2 薬理試験の概要文.....	1
1. まとめ.....	1
2. 効力を裏付ける試験.....	1
3. 副次的薬理試験.....	1
4. 安全性薬理試験.....	1
5. 薬力学的薬物相互作用.....	1
6. 考察及び結論.....	1
7. 図表.....	1
8. 参考.....	1
2.6.3 薬理試験概要表（記載事項なし）.....	5
2.6.3.1 薬理試験： 一覧表.....	5
2.6.3.2 効力を裏付ける試験.....	5
2.6.3.3 副次的薬理試験.....	5
2.6.3.4 安全性薬理試験.....	5
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験.....	5

2.6.2 薬理試験の概要文

1. まとめ

今回の申請に際しては、追加の薬理試験は実施しなかった。

2. 効力を裏付ける試験

3. 副次的薬理試験

4. 安全性薬理試験

5. 薬力学的薬物相互作用

6. 考察及び結論

7. 図表

上記の 2.6.2.2~2.6.2.7 項は今回の申請に際して、追加記載なし。

8. 参考

本薬に関し、これまでに得られている成績のまとめとして、初回申請時の薬理試験の要約（初回申請 CTD2.6.2.1 項参照）を以下に示す。

1. 除脳固縮抑制作用

バクロフェン 0.1~3 µg/animal の髄腔内投与は貧血性除脳固縮ラットの筋電図活性を用量依存的に抑制した。筋電図活性を 50%抑制するための用量 (ID₅₀ 値) は 0.31 µg/animal (=0.0011~0.0013 mg/kg) であった。バクロフェン 0.1~10 mg/kg の静脈内投与によっても同様の作用が認められ、ID₅₀ 値は 0.43 mg/kg であった。すなわち、バクロフェンの髄腔内投与は静脈内投与の 1/300 未満の用量で同等の有効性を示した。

2. 自発脳波に対する作用

バクロフェン 30 µg/animal の髄腔内投与はラットの自発脳波に影響を及ぼさなかった（無影響量：≥30 µg/animal）。一方、静脈内投与では平坦脳波ならびに鋭波あるいは棘波などの異常脳波が誘発され、無影響量は 5 mg/kg と算出された。上記「1」項の除脳固縮における有効用量 (ID₅₀ 値) と脳波に対する無影響量の比から、バクロフェンの髄腔内および静脈内投与時における安全係数はそれぞれ 97 以上および 12 と概算された。

用量は 2.5～5 ng/animal であった。バクロフェン 2 nmol/animal (=427 ng/animal) の髄腔内投与はラットの Hoffmann 反射電位（単シナプス反射）および屈筋反射電位（多シナプス反射）を低下させた。

4. 遺伝性痙性ラットにおける筋弛緩作用

遺伝性痙性ラットにおいて、バクロフェン 1 および 2 nmol/animal (=214 および 427 ng/animal) の髄腔内投与は筋電図活性を用量依存的に低下させた。本作用は GABA_B 受容体拮抗薬 δ -aminovalerate によって抑制されたが、GABA_A 受容体拮抗薬 bicuculline によっては影響されなかった。バクロフェン 5 および 10 mg/kg の腹腔内投与によっても用量依存的な筋電図活性低下作用が認められた。

5. 泌尿器に対する作用

バクロフェン 0.03 mg/kg の髄腔内投与はイヌの膀胱内圧および尿道側圧を低下させた。

6. 鎮痛作用

ラットにおいて、*l*-バクロフェン 0.01～1 μ g/animal の髄腔内投与は用量依存的な鎮痛作用を示した。*d*-バクロフェンの鎮痛活性は*l*-バクロフェンの 1/100 以下であった。ネコにおいて、*l*-バクロフェン 4 および 20 μ g/animal の髄腔内投与は用量依存的な鎮痛作用を示した。サルにおいて、*l*-バクロフェン 1～100 μ g/animal の髄腔内投与は用量依存的な鎮痛作用を示した。*d*-バクロフェン 600 μ g/animal の髄腔内投与および*l*-バクロフェン 100 μ g/animal の筋肉内投与は鎮痛作用をほとんど示さなかった。

7. GABA_B 受容体の Down-regulation

バクロフェン 0.5 μ g/animal/h の髄腔内 4 週間持続投与はラットの脊髓膠様質における GABA_B 受容体数を 36 %減少させた。

8. 静脈内投与および *in vitro* 薬効薬理試験

バクロフェンの静脈内投与は単シナプスおよび多シナプス反射を抑制した（ラット、ネコ）。また、*in vitro* においても同様の作用が認められた（ラット摘出脊髓標本）。

バクロフェンの静脈内投与は Renshaw 細胞の発射閾値を低下させ、自発発射を増加させた。また、運動ニューロン逆行性刺激による Renshaw 細胞活性上昇を増強した（ネコ）。

バクロフェンの静脈内投与は γ -運動ニューロンの自発発射および耳介刺激により誘発される発射を抑制した（ラット）。また、自発性あるいは腓腹筋-ヒラメ筋-足底筋群の伸張による γ -運動ニューロン発射を抑制した（ネコ）。

バクロフェンの静脈内投与は上丘-下丘間除脳固縮 (γ -固縮) および貧血性除脳固縮 (γ -固縮) を抑制した (ラット、ネコ)。

バクロフェンの静脈内投与は前肢あるいは全身性の筋弛緩を誘発したが、明瞭な Head-drop は認められなかった (ウサギ)。

バクロフェンの静脈内投与は前脛骨筋標本 (マウス) あるいは腓腹筋-ヒラメ筋-足底筋群標本 (ネコ) に影響を及ぼさなかった。また、筋紡錘発射頻度 (ラット) に対しても影響を及ぼさなかった。

9. 安全性薬理試験

マウス一般症状観察において、バクロフェン 10 mg/kg の経口投与により軽度の運動失調と筋緊張度低下が、30 mg/kg 以上では興奮を伴う弛緩性麻痺、痙攣が認められた。イヌにおいては 1 mg/kg の静脈内投与で自発運動の消失が、6 mg/kg では弛緩性麻痺などが認められた。マウスにおいて、バクロフェンは 10 mg/kg の経口投与でも協調運動を阻害しなかった (回転棒法)。バクロフェン 20 mg/kg の経口投与は自発運動量を抑制し (回転カゴ法)、10~40 mg/kg の腹腔内投与は握力を用量依存的に低下させた。テールピンチ法、ホットプレート法および酢酸ライジング法においては 3~15 mg/kg の腹腔内投与により用量依存的な鎮痛作用が認められた。ラットにおいて、バクロフェン 5 mg/kg 以上の腹腔内投与は体温低下を、10 mg/kg 以上の静脈内投与は自発脳波の徐波化を引き起こした。

麻酔イヌにおいて、バクロフェン 0.3 および 1 mg/kg の静脈内投与は呼吸数の一過性上昇後減少、呼吸深度の増大、血圧の一過性低下後上昇、心拍数の軽度減少、左心室内圧および LV dp/dt max の減少、大腿動脈血流量の一過性増加を惹起したが、心収縮力および心電図には影響を及ぼさなかった。バクロフェンは 10^{-4} および 10^{-3} M の濃度でモルモット摘出回腸の自動運動、静止時筋緊張およびアセチルコリン収縮に影響を及ぼさなかった。バクロフェン 2~60 mg/kg の経口投与はマウスの胃腸管輸送能を用量依存的に抑制した。バクロフェン 0.2 および 0.7 mg/kg の経口投与はラットの尿量ならびに尿中 Na^+ および Cl^- 排泄を減少させた。2 mg/kg では逆に尿量ならびに尿中 Na^+ 、 K^+ および Cl^- 排泄の増加が認められた。

バクロフェン 1 $\mu\text{g}/\text{animal}$ の髄腔内投与はラットの一般症状、体温、呼吸、血圧および心拍数に影響を及ぼさなかった。バクロフェン 10 $\mu\text{g}/\text{animal}$ の髄腔内投与では前後肢の筋弛緩・麻痺、横臥姿勢、角膜反射の低下、尿量増加、血圧上昇および心拍数増加が認められた。バクロフェン 100 $\mu\text{g}/\text{animal}$ の髄腔内投与では前後肢の筋弛緩・麻痺、横臥姿勢、腹臥姿勢、角膜反射の低下・消失、体温低下および心拍数増加が認められた。

以上、バクロフェンは脊髄の GABA_B 受容体に作用し、抑制性介在ニューロンであ

る Renshaw 細胞の活動亢進、 γ -運動ニューロンの抑制、一次求心性ニューロンにおける神経伝達の抑制、単シナプスおよび多シナプス反射の抑制などを介し、筋弛緩作用および鎮痛作用を発現すると考えられた。

バクロフェンの髄腔内投与は、その主たる作用部位である脊髄への効率的な適用を可能とし、全身性投与と比較して、確実な抗痙縮作用ならびに副作用の軽減が期待される。

2.6.3 薬理試験概要表（記載事項なし）

2.6.3.1 薬理試験： 一覧表

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

2.6.3.3 副次的薬理試験

2.6.3.4 安全性薬理試験

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

上記の 2.6.3.1～2.6.3.5 項は、今回の申請に際して、追加記載なし。