

2.6.2 薬理試験の概要文

てんかんは神経活動の異常による疾患であり、哺乳類の脳におけるシナプス機能の障害、すなわち過剰興奮あるいは抑制性調節機能の低下により発作が誘発されると考えられる。哺乳類の脳では、 γ -アミノ酪酸 (GABA) とグルタミン酸が、それぞれ抑制性と興奮性の主要な神経伝達物質である。動物への GABA_A 受容体拮抗薬、グルタミン酸受容体作動薬などの投与や電撃の負荷が、痙攣を引き起こすことが知られている。そして、それらの痙攣は GABA による抑制性神経伝達を増強する薬物及びグルタミン酸受容体拮抗薬などにより抑制される。

スチリペントールは、シナプスにおける GABA の取り込みと分解の阻害による GABA 量の増加、及び GABA_A 受容体に対する促進性調節により、GABA シグナル増強をもたらし、抗痙攣作用を示す (図 2.6.2-1)。

また、スチリペントールは、他の抗てんかん薬との併用により、抗痙攣作用の増強効果をもたらすことが示されている。スチリペントールは、脳 (2.6.4.5.2 参照) あるいは肝 (2.7.2.1.1 参照) において CYP を阻害することが明らかとなっており、代謝阻害により併用する抗てんかん薬の血中濃度が増加する。他の抗てんかん薬との併用における抗痙攣作用の増強効果には、薬力学的相互作用に加えて、このような薬物動態学的相互作用も寄与していると考えられる。

2.6.2.1 まとめ

スチリペントールは、動物実験においてペンテトラゾール、ピククリン、ストリキニーネが誘発する強直性痙攣及び間代性痙攣を抑制し、ペンテトラゾール誘発痙攣性脳波を抑制した。また、電撃痙攣において強直間代性痙攣の発現を抑制した。スチリペントールは、サルの部分てんかんモデルにおいて痙攣性脳波の発現を抑制した。また聴原性痙攣マウスの痙攣発現を減少させ、小発作様欠神ラットの痙攣性脳波発現を抑制した。

スチリペントールの 2 つの鏡像異性体はともに抗痙攣作用を示し、血漿中及び脳組織中濃度と抗痙攣作用の関連においては、R(+)体は S(-)体より約 2 倍高い作用を示した。

作用機序の検討において、スチリペントールは、GABA の取り込み及び分解酵素の活性低下並びに GABA 量の増加をもたらした。またスチリペントールは、GABA_A 受容体に対し、バルビツレート結合部位あるいは $\alpha 3$ サブユニット及び δ サブユニットに関連する促進性アロステリック調節作用を示した。

スチリペントールは、抗痙攣作用の他に、弱い抗うつ作用及び抗不安作用並びに鎮痛作用を示した。安全性薬理試験では、心血管系への影響として、スチリペントールの hERG I_{Kr} 電流に対する IC_{50} は 0.09 mmol/L (21 μ g/mL) であった。これはヒト STP-1 試験における C_{max} より算出された血漿中タンパク非結合型濃度よりも約 160 倍高かった。一方、*in vivo* 試験では、スチリペントールは一過性の心拍数減少、心拍出量減少及び血圧低下を示した。中枢神経系 (一般状態並びに活動性) への影響として、マウス、ラットを用いた試験により、探索行動低下、攻撃性低下、運動活性低下、呼吸低下、鎮静、筋弛緩及び反射運動低下作用を示した。消化管への影響として、スチリペントールは腸管運動に影響せず、胃粘膜の潰瘍誘発作用を示さなかった。

他の薬物との相互作用の検討において、スチリペントールは、バルプロ酸、メフェニトイン、フェノバルビタールなどの抗てんかん薬との併用により抗痙攣作用の増強をもたらした。電気生理学的な検討において、スチリペントールをクロバザムと併用することにより GABA_A 受容体に対する促進性

調節作用がさらに増強された。スチリペントールは、睡眠を惹起する様々な薬物との併用により睡眠増強効果を示した。

スチリペントールは、コデイン及びグラフェニンの鎮痛作用、グリベンクラミドの血糖低下作用並びにアセノクマロール及びフェニンジオンの血液凝固作用を増強し、エチニルエストラジオールによる肝酵素の活性上昇を抑制した。

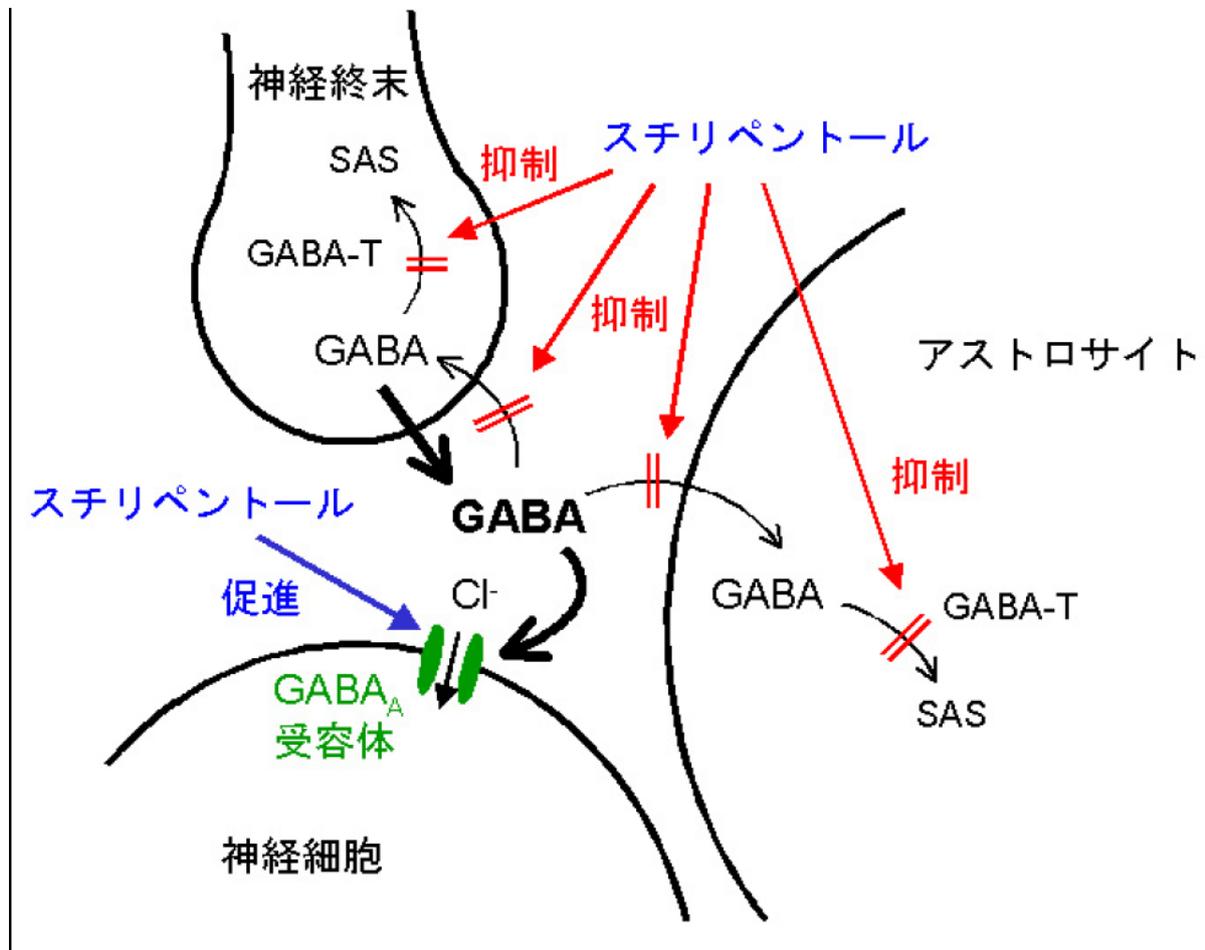


図 2.6.2-1 スチリペントールの GABA 神経系に対する作用

GABA-T : GABA トランスアミナーゼ

SAS : コハク酸セミアルデヒド

Cl⁻ : 塩化物イオン

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 抗痙攣作用

2.6.2.2.1.1 ペンテトラゾール誘発痙攣に対する作用

2.6.2.2.1.1.1 マウスにおけるペンテトラゾール腹腔内投与誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

参考資料：4.2.1.1-02 (BC.135)

概要表：2.6.3.2

[方法]

Swiss 系雄マウス（各群 10 匹）にスチリペントール 75、100、120、200、250 又は 300 mg/kg を腹腔内投与、200 又は 300 mg/kg を経口投与し、腹腔内投与の場合は投与 30 分後、経口投与の場合は 60 分後にペンテトラゾール 125 mg/kg を腹腔内投与した。各動物の痙攣（強直性又は間代性）発現潜時、及び生存率をペンテトラゾール投与 2 時間後まで記録し、溶媒（1%カルボキシメチルセルローズ）投与群と比較検討した（4.2.1.1-01）。

OF1 系雄マウスにスチリペントール 200 mg/kg、バルプロ酸 150 mg/kg、フェノバルビタール 10 及び 20 mg/kg、フェニトイン 75 mg/kg、カルバマゼピン 30 mg/kg、ジアゼパム 1 mg/kg を腹腔内投与し、その 30 分後にペンテトラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与して、ペンテトラゾール投与 24 時間後までの痙攣発現率及び生存率を、溶媒投与群（350 匹）と比較検討した（4.2.1.1-02）。

[結果]

Swiss 系マウスの腹腔内投与試験では、スチリペントールの 200 mg/kg 以上の用量で用量依存的な生存率の向上及び痙攣発現潜時の延長を認めた。経口投与試験では、いずれの用量でも生存率は向上し、300 mg/kg 投与により痙攣発現潜時の延長を認めた（表 2.6.2-1）。

OF1 系マウスでは、溶媒投与群が全例死亡したのに対し、スチリペントール、フェノバルビタール 20 mg/kg、カルバマゼピン、ジアゼパムを投与した群では痙攣発現率の低下及び生存率向上を示した。バルプロ酸は、痙攣発現率及び生存率のいずれにも影響を示さなかった（表 2.6.2-2）。

表 2.6.2-1 マウス (Swiss 系) におけるペンテトラゾール腹腔内投与誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	例数	痙攣発現潜時	生存率 (%)
Swiss	腹腔内	溶媒	75	10	2分 11秒	0
		STP		10	6分 06秒	10
		溶媒	100	10	1分 42秒	0
		STP		10	3分 03秒	10
		溶媒	120	10	1分 50秒	0
		STP		10	1分 54秒	10
		溶媒	200	10	1分 55秒	0
		STP		10	2分 37秒	40 ^a
		溶媒	250	10	2分 09秒	0
		STP		10	2分 37秒	80 ^b
溶媒	300	10	10分 36秒	100 ^b		
STP		10	10分 36秒	100 ^b		
Swiss	経口	溶媒	200	10	1分 45秒	0
		STP		10	1分 49秒	20
		STP		10	3分 32秒	50 ^c

痙攣発現潜時は群内の平均値を示す。ペンテトラゾールは 125 mg/kg 腹腔内投与とした。

STP：スチリペントール

溶媒：1%カルボキシメチルセルロース

a：p=0.05、b：p<0.005、c：p=0.025（ノンパラメトリック Fisher 検定）

表 2.6.2-2 マウス (OF1 系) におけるペンテトラゾール腹腔内投与誘発痙攣に対するスチリペントール及び各種抗てんかん薬の作用

被験物質	用量 (mg/kg)	例数	痙攣発現率 (%)	生存率 (%)
溶媒 (1%CMC)	-	350	100	0
スチリペントール	200	190	86	41.1
バルプロ酸	150	30	100	0
フェノバルビタール	20	30	70	90
	10	20	100	30
フェニトイン	75	30	100	10
カルバマゼピン	30	30	65	26.7
ジアゼパム	1	20	50	90

ペンテトラゾールは 135 mg/kg 腹腔内投与とした。

2.6.2.2.1.1.2 マウスにおけるペンテトラゾール皮下投与誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-02 (BC.135)、

参考資料：4.2.1.1-03 (BC.098/GB)

概要表：2.6.3.2

[方法]

OF1 系雄マウス (各群 10 匹以上) にスチリペントール 50、100、150 又は 200 mg/kg、あるいは溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース) を腹腔内投与し、30 分後又は 60 分後にペンテトラゾール 80 mg/kg を皮下投与して、強直性痙攣発現率、間代性痙攣発現率及び死亡率を評価した (4.2.1.1-02)。

CF1 系雄マウス (各群 8 匹) にスチリペントール、フェニトイン、フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸を腹腔内投与し、それぞれ 30 分後、120 分後、60 分後、30 分後、30 分後にペンテトラゾール 85 mg/kg を皮下投与して、間代性痙攣発現率より ED₅₀ 値を算出した。また、CF1 系雄

マウスにスチリペントール、フェニトイン、フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸を経口投与し、その240分後、120分後、120分後、30分後、60分後にペンテトラゾール 85 mg/kg を皮下投与して、間代性痙攣発現率より ED₅₀ 値を算出した。各薬物について、腹腔内投与及び経口投与による神経毒性をロタロッド試験により評価し、TD₅₀ 値及び保護係数 (TD₅₀ 値/ED₅₀ 値) を算出した。なお、溶媒としてスチリペントールは30%ポリエチレングリコール 400 を用い、フェニトイン、フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸については生理食塩液を用いた (4.2.1.1-03)。

[結果]

OF1 系マウスでは、スチリペントールの用量に依存して間代性痙攣の発現抑制がみられたが、150 mg/kg 以上の群で対応する溶媒投与群の強直性痙攣発現率と死亡率が低かったため、強直性痙攣と死亡率への影響は考察できなかった (表 2.6.2-3)。

CF1 系マウスへの腹腔内投与において、スチリペントール、フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸は間代性痙攣の発現を抑制し、それぞれの ED₅₀ 値は 321.99 mg/kg、13.17 mg/kg、130.35 mg/kg、148.59 mg/kg、神経毒性の TD₅₀ 値は 599.43 mg/kg、69.01 mg/kg、440.83 mg/kg、425.84 mg/kg であった (表 2.6.2-4、表 2.6.2-5)。これにより保護係数は、それぞれ 1.86、5.24、3.38、2.87 であった。フェニトイン腹腔内投与では 300 mg/kg まで痙攣を抑制せず、TD₅₀ 値は 65.46 mg/kg であったことから保護係数は 0.22 未満と考えられた (表 2.6.2-5)。CF1 系マウスへの経口投与において、スチリペントール経口投与では 2500 mg/kg まで痙攣抑制及び神経毒性を示さなかった。フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸の経口投与は間代性痙攣の発現を抑制し、それぞれの ED₅₀ 値は 12.59 mg/kg、192.21 mg/kg、388.31 mg/kg、神経毒性の TD₅₀ 値は 96.78 mg/kg、879.21 mg/kg、1264.39 mg/kg であったことより、保護係数は、それぞれ 7.69、4.56、3.26 であった (表 2.6.2-6)。フェニトイン経口投与では 300 mg/kg まで痙攣を抑制せず、TD₅₀ 値は 86.71 mg/kg であったことから保護係数は 0.29 未満と考えられた (表 2.6.2-6)。以上の結果より、腹腔内投与した場合のスチリペントールの保護係数は、フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸より低く、フェニトインより高いと考えられた。経口投与についてはスチリペントールの保護係数が算出できず、比較できなかった。

表 2.6.2-3 マウス (OF1 系) におけるペンテトラゾール皮下投与誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	時間 (分) *	強直性痙攣発現率 (%)	間代性痙攣発現率 (%)	死亡率 (%)
OF1	腹腔内	溶媒	50	30	20	100	20
		STP			0	100	0
		溶媒	50	30	50	100	50
		STP			50	100	40
		溶媒	100	30	50	100	50
		STP			20	70	20
		溶媒	100	30	50	100	10
		STP			40	90	20
		溶媒	100	30	60	100	60
		STP			20	100	10
溶媒	150	30	0	90	0		
STP			0	70	0		
溶媒	200	30	0	80	0		
STP			0	70	0		
溶媒	200	30	10	90	10		
STP			10	60	10		
溶媒	200	60	20	100	20		
STP			0	50	0		
溶媒	200	60	0	90	0		
STP			0	40	0		

STP : スチリペントール

溶媒 : 1%カルボキシメチルセルロース

*時間 : 被験物質投与からペンテトラゾール投与までの時間

表 2.6.2-4 マウス (CF1 系) におけるペンテトラゾール皮下投与誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	時間 (分) *	例数	間代性痙攣発現動物数	ED ₅₀ (mg/kg)
CF1	腹腔内	STP	200	30	8	7	321.99
			300	30	8	4	
			400	30	8	3	
			500	30	8	1	
	経口		1000	240	2	2	-
			1500	240	2	2	
			2000	240	2	2	
		2500	240	2	1		

表 2.6.2-5 マウス (CF1 系) におけるペンテトラゾール皮下投与誘発痙攣に対するスチリペントール及び他の抗てんかん薬の作用 (腹腔内投与)

被験物質	ロタロッド		ペンテトラゾール皮下		保護係数 TD ₅₀ /ED ₅₀
	試験時間 (分)	TD ₅₀ (mg/kg)	試験時間 (分)	ED ₅₀ (mg/kg)	
スチリペントール	30	599.43 (526.18-693.73) [9.08]	30	321.99 (232.97-411.57) [5.33]	1.86
フェニトイン	120	65.46 (52.49-72.11) [15.23]	120	>300	<0.22
フェノバルビタール	30	69.01 (62.84-72.89) [24.67]	60	13.17 (5.87-15.93) [5.93]	5.24
エトスクシミド	30	440.83 (383.09-485.34) [18.37]	30	130.35 (110.99-150.45) [10.06]	3.38
バルプロ酸	30	425.84 (368.93-450.40) [20.84]	30	148.59 (122.64-177.02) [11.84]	2.87

(): 95%信頼区間

[]: 回帰直線の傾き

表 2.6.2-6 マウス (CF1 系) におけるペンテトラゾール皮下投与誘発痙攣に対するスチリペントール及び他の抗てんかん薬の作用 (経口投与)

被験物質	ロタロッド		ペンテトラゾール皮下		保護係数 TD ₅₀ /ED ₅₀
	試験時間 (分)	TD ₅₀ (mg/kg)	試験時間 (分)	ED ₅₀ (mg/kg)	
スチリペントール	-	>2500	240	>2500	—
フェニトイン	120	86.71 (80.39-96.09) [13.01]	120	>300	<0.29
フェノバルビタール	120	96.78 (79.88-115.00) [8.51]	120	12.59 (7.99-19.07) [3.84]	7.69
エトスクシミド	60	879.21 (839.89-933.51) [30.50]	30	192.21 (158.59-218.44) [7.39]	4.56
バルプロ酸	120	1264.39 (800-2250) [4.80]	60	388.31 (348.87-438.61) [8.12]	3.26

(): 95%信頼区間

[]: 回帰直線の傾き

2.6.2.2.1.1.3 ラットにおけるペンテトラゾール静脈内持続投与による痙攣閾値用量に対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-04 (Epilepsy Res 1990;7:40-8.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

SD系雄ラット（各群6~9匹）に、25%ポリソルベート80-生理食塩液に懸濁したスチリペントール150、300、450、600、900 mg/kgを腹腔内投与し、その1時間後に行動観察を行った後、ペンテトラゾールを8 mg/分の速度で頸静脈内に持続投与して、間代性痙攣を誘発するペンテトラゾールの閾値用量を注入時間から算出した。

1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁したスチリペントール150、400、800 mg/kgを1日3回、3日間反復経口投与した動物についても、同様にペンテトラゾールの痙攣誘発閾値用量を検討した。

各動物についてスチリペントール投与前後の痙攣閾値用量を測定し、投与前に対するスチリペントール投与後の痙攣閾値用量の比率（閾値用量比）が1.15を超えた場合に、薬効ありと判定した。また、それぞれの実験終了時に、スチリペントールの血漿中濃度及び脳組織中濃度をHPLCで分析した。

[結果]

スチリペントールは、単回腹腔内投与では300 mg/kg以上の用量でペンテトラゾールの閾値用量比を上昇させ、450 mg/kg以上では運動失調などの行動異常が認められた。反復経口投与では、400及び800 mg/kgにおいて閾値用量比の上昇と行動異常が認められた（表2.6.2-7）。

また、スチリペントールの作用は、投与量より血漿中濃度並びに脳組織中濃度に高く依存していた。単回腹腔内投与では、スチリペントールの血漿中濃度が35 µg/mL、又は脳組織中濃度が35 µg/g tissue以上で明確な抗痙攣作用が認められ、血漿中濃度が120 µg/mL、又は脳組織中濃度が120 µg/g tissue以上で最大効果に達した。血漿中あるいは脳組織中スチリペントール濃度と閾値用量比の相関を比較したところ、反復経口投与後は単回腹腔内投与後に比べ閾値用量比は小さい傾向を示した（図2.6.2-2）。反復経口投与では、単回腹腔内投与と比較して行動異常はより高い血漿中濃度でみられた。

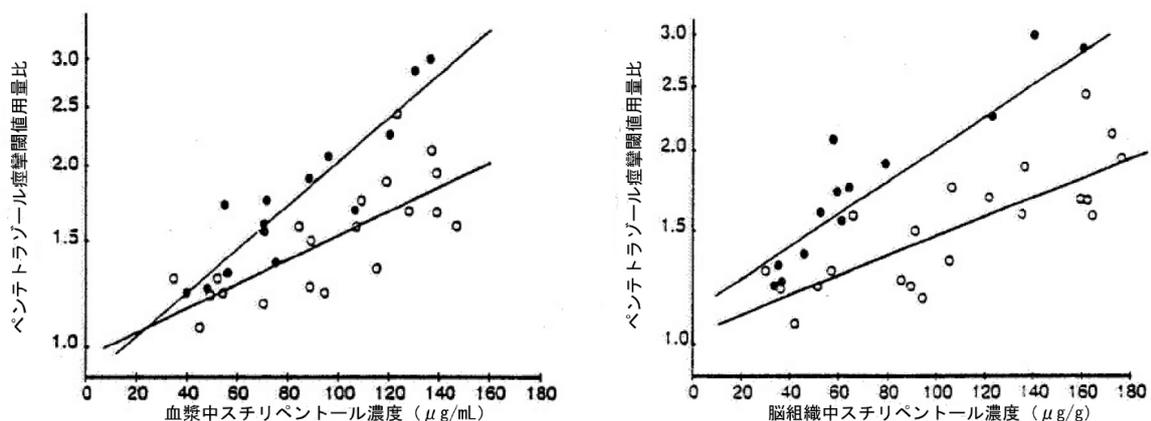


図 2.6.2-2 スチリペントール濃度とペンテトラゾール痙攣閾値用量の相関

左図：血漿中濃度との相関、右図：脳組織中濃度との相関

縦軸は薬物投与後/投与前のペンテトラゾール閾値用量比を対数目盛にて表示。

●：単回腹腔内投与、○：反復経口投与

表 2.6.2-7 スチリペントールの血漿中濃度と行動異常の相関

行動異常スコア	スチリペントールの血漿中濃度 (µg/mL)	
	単回腹腔内投与	反復経口投与
+1	67.5±13.1	107±20
+2	78.0±17.7	124±17
+3	88.6±18.7	148±24
+4	100±32	141±25

行動異常スコアは以下の通り

+1：筋緊張低下

+2：筋緊張低下及び軽度行動異常

+3：筋緊張低下、位置感覚異常、歩行異常、正向反射あり

+4：完全な筋弛緩、正向反射なし

スチリペントールの血漿中濃度の数値は平均値±標準偏差を示す。

2.6.2.2.1.1.4 ウサギにおけるペンテトラゾール誘発痙攣性脳波に対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

概要表：2.6.3.2

[方法]

運動皮質、感覚皮質、左側運動皮質及び感覚－運動皮質に電極を埋め込んだ Wild Burgundy 系ウサギにペンテトラゾール 7 mg/kg を静脈内投与し、ペンテトラゾール投与の 30 分後にスチリペントール 100 mg/kg 又は溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース) を経口投与して、脳波を記録した。

[結果]

ペンテトラゾールで誘発された痙攣性脳波は、その後にスチリペントールを投与することにより抑制された (図 2.6.2-3)。

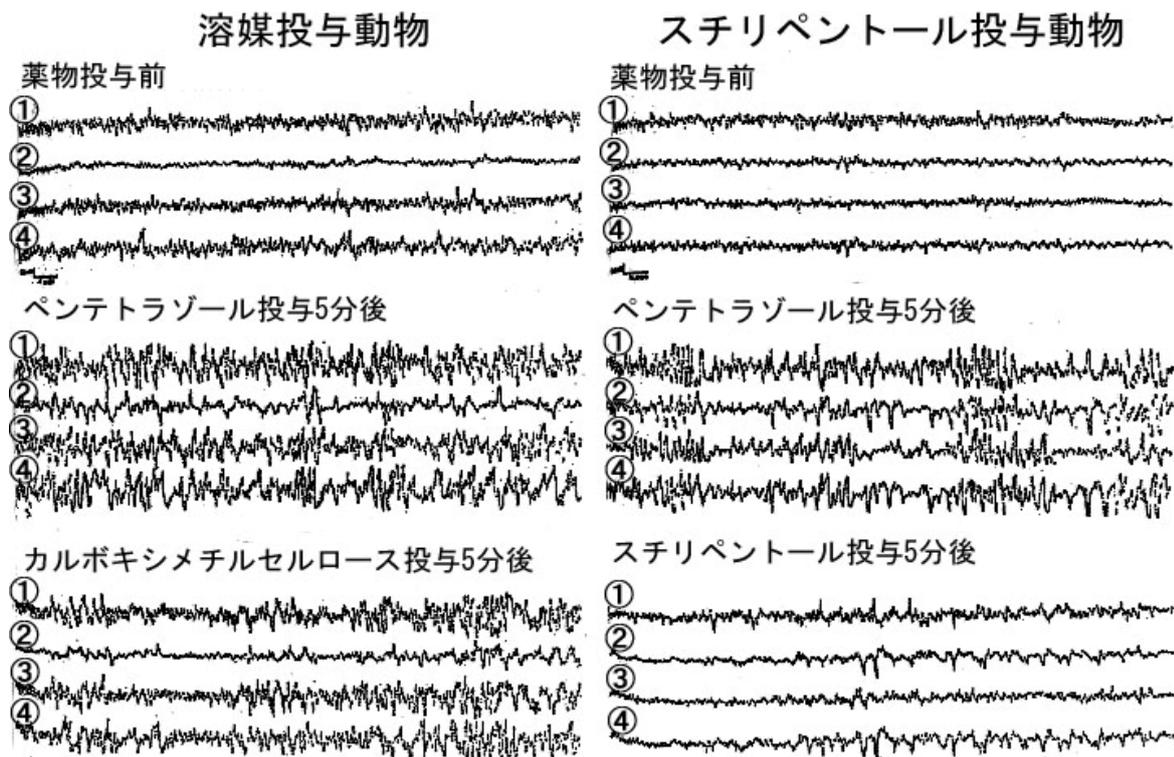


図 2.6.2-3 ウサギにおけるペンテトラゾール誘発痙攣性脳波に対するスチリペントールの作用

左：溶媒投与動物の脳波、右：スチリペントール 100 mg/kg 投与動物の脳波
 ①運動皮質、②感覚皮質、③左側運動皮質、④感覚-運動皮質

2.6.2.2.1.1.5 マウスにおけるペンテトラゾール誘発痙攣に対するスチリペントールの薬効の経時変化

参考資料：4.2.1.1-02 (BC.135)

概要表：2.6.3.2

[方法]

OF1 系雄マウス (1 群 10 匹以上) にスチリペントール 400、600 又は 1200 mg/kg を 1%カルボキシメチルセルロース溶液中に懸濁して経口投与後、1、2、3、4 及び 6 時間にペンテトラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与し、生存率を検討した。さらに、スチリペントール 1200 mg/kg 経口投与 1、3 及び 6 時間後のスチリペントールの血漿中濃度を HPLC で分析した。

[結果]

ペンテトラゾール 135 mg/kg 腹腔内投与試験では、スチリペントール最高用量 (1200 mg/kg) の投与後 3 時間の抗痙攣作用が最も強く、生存率は 70%であった (図 2.6.2-4)。スチリペントール 1200 mg/kg の投与 1、3 及び 6 時間後の血漿中濃度はそれぞれ 110、112 及び 97 $\mu\text{g/mL}$ であった (図 2.6.2-4)。

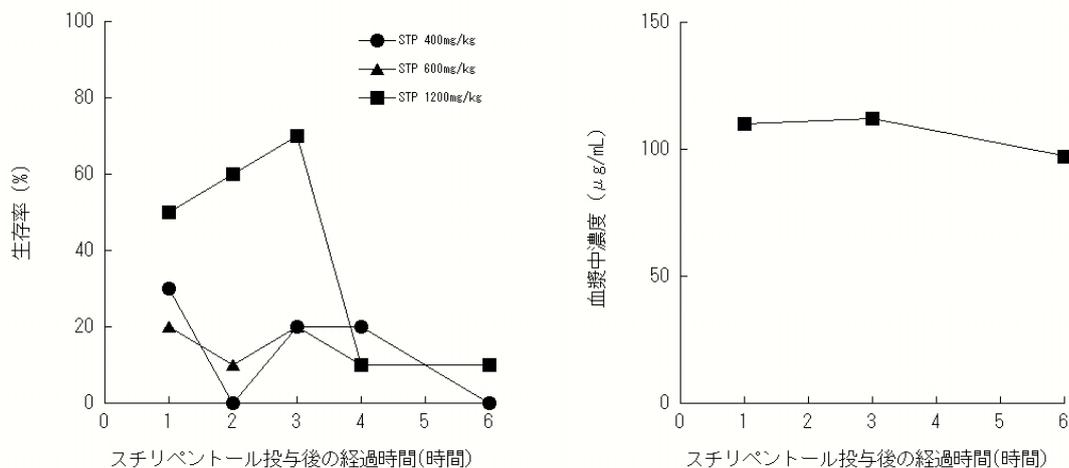


図 2.6.2-4 マウスにおけるペンテトラゾール腹腔内投与誘発痙攣に対するスチリペントールの抗痙攣作用及び血漿中濃度の経時変化（カルボキシメチルセルロース溶液を用いた検討）

左図のデータは動物の生存率を示す。

右図のデータはスチリペントール 1200 mg/kg 投与後の血漿中スチリペントール濃度を示す。

STP：スチリペントール

2.6.2.2.1.1.6 ラットにおけるペンテトラゾール皮下投与誘発痙攣に対するスチリペントールの薬効の経時変化

参考資料：4.2.1.1-02 (BC.135)

概要表：2.6.3.2

[方法]

スチリペントールの溶媒として、カルボキシメチルセルロース溶液（1%カルボキシメチルセルロース）とポリエチレングリコール溶液（30%ポリエチレングリコール 400）を用いて、以下の試験にて比較検討した。

SD系雄ラット（1群10匹以上）にスチリペントール 300、600又は800 mg/kgを経口投与し、1、2、4、6、8、17又は24時間後にペンテトラゾール 70 mg/kgを皮下投与して痙攣（強直性又は間代性）を示さなかった動物数の率（非発現率）を溶媒群と比較検討した（8時間後についてカルボキシメチルセルロース溶液を溶媒とした評価は未実施）。

また、スチリペントール 300、600又は800 mg/kgの経口投与後1、2、4及び6時間のスチリペントールの血漿中濃度をHPLCで分析した。

[結果]

溶媒としてカルボキシメチルセルロース溶液を用いた結果、スチリペントールは600 mg/kg投与6時間後において最大の非発現率を示した（図 2.6.2-5）。溶媒としてポリエチレングリコール溶液を用いた結果では、スチリペントールの800 mg/kg投与6時間後及び8時間後の非発現率が最大であった（図 2.6.2-6）。両溶媒とも、スチリペントール 800 mg/kg投与においては、24時間後まで痙攣を抑制した（図 2.6.2-5、図 2.6.2-6）。スチリペントールの血漿中濃度は、両溶媒を用いた場合においても、投与6時間後まで維持された（図 2.6.2-5、図 2.6.2-6）。

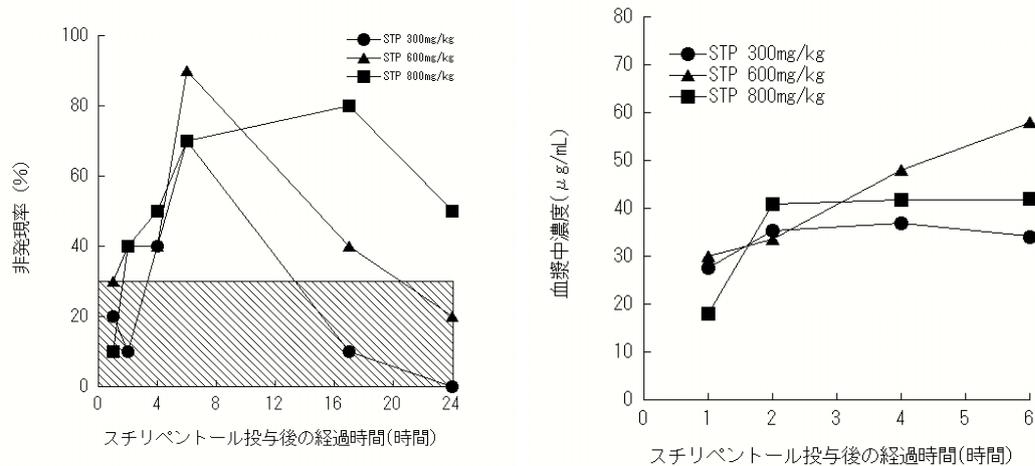


図 2.6.2-5 ラットにおけるペンテトラゾール皮下投与誘発痙攣に対するスチリペントールの抗痙攣作用及び血漿中濃度の経時変化（カルボキシメチルセルロース溶液を用いた検討）

左図：数値は非発現率の%値、網掛け部分は溶媒投与群における非発現率の範囲

右図：スチリペントール投与後の血漿中濃度

STP：スチリペントール

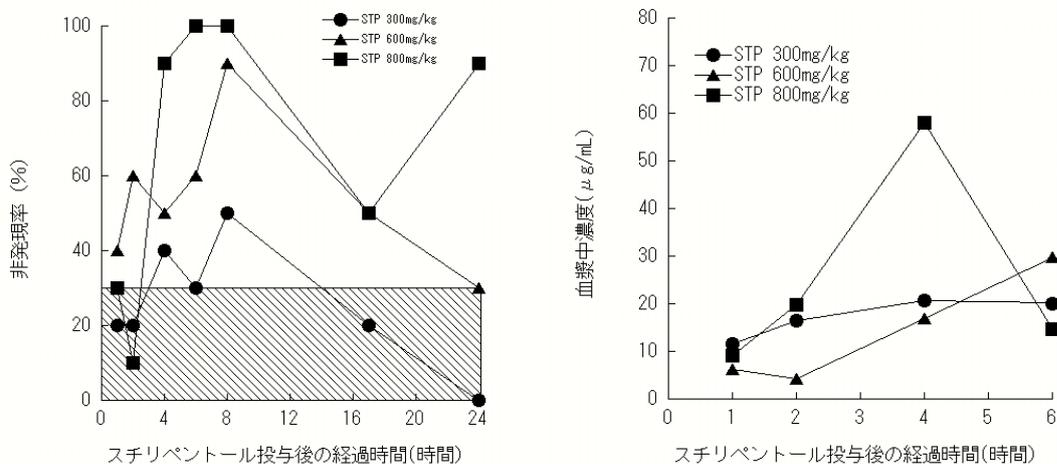


図 2.6.2-6 ラットにおけるペンテトラゾール皮下投与誘発痙攣に対するスチリペントールの抗痙攣作用及び血漿中濃度の経時変化（ポリエチレングリコール溶液を用いた検討）

左図：数値は非発現率の%値、網掛け部分は溶媒投与群における非発現率の範囲

右図：スチリペントール投与後の血漿中濃度

STP：スチリペントール

2.6.2.2.1.1.7 マウスにおけるペンテトラゾール腹腔内投与誘発痙攣に対するスチリペントール反復投与の作用

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

概要表：2.6.3.2

[方法]

Swiss 系雄マウス（各群 20 匹）に 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁したスチリペントール 200 mg/kg を単回経口投与、あるいは 7 日間又は 14 日間反復経口投与し、最終投与の 1 時間後にペンテトラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与した。また、比較対照群として溶媒（1%カルボキシメチルセルロース）を単回経口投与した。各動物の痙攣（強直性又は間代性）発現潜時、及び生存率をペンテトラゾール投与後 2 時間まで記録した。

[結果]

溶媒群と比較して、スチリペントール 200 mg/kg の単回投与並びに反復投与は、痙攣発現潜時の延長及び生存率の上昇をもたらした。なお、単回投与と比較して反復投与では、生存率の低下を認めたものの、有意ではなかった（表 2.6.2-8）。

表 2.6.2-8 マウスにおけるペンテトラゾール腹腔内投与誘発痙攣に対するスチリペントール反復投与の作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	投与期間 (日)	例数	痙攣発現潜時	生存率 (%)
Swiss	経口	溶媒		1	20	2 分 43 秒	0
		STP	200	1	20	3 分 59 秒	25 ^a
		STP	200	7	20	3 分 47 秒	5
		溶媒		1	20	1 分 37 秒	5
		STP	200	1	20	2 分 11 秒	45
		STP	200	14	19	1 分 55 秒	16

痙攣発現潜時は群内の平均値を示す。

STP：スチリペントール

溶媒：1%カルボキシメチルセルロース

a：p=0.025（ノンパラメトリック Fisher 検定、対溶媒投与群）

2.6.2.2.1.2 最大電撃痙攣に対するスチリペントールの作用

2.6.2.2.1.2.1 マウスにおける最大電撃痙攣に対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-03 (BC.098/GB)

参考資料：4.2.1.1-02 (BC.135)

概要表：2.6.3.2

[方法]

CF1 系マウスにスチリペントール、フェニトイン、フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸を腹腔内投与し、それぞれ 30 分、120 分、60 分、30 分、30 分後に電撃（50mA、0.2 秒）を与え、強直性痙攣発現動物数を記録して ED₅₀ 値を算出した。また、スチリペントール、フェニトイン、フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸を経口投与し、それぞれ 240 分、120 分、120 分、30 分、60 分後に電撃（50mA、0.2 秒）を与え、強直性痙攣発現動物数を記録して ED₅₀ 値を算出した。各薬物について、それぞれの投与経路において、ロタロッド試験における落下時間を指標とした神経毒性を評価し、TD₅₀ 値及び保護係数（TD₅₀ 値/ED₅₀ 値）を算出した。なお溶媒としてスチリペントール

ルは 30%ポリエチレングリコール 400 を用い、フェニトイン、フェノバルビタール、エトスクシミド、バルプロ酸については生理食塩液を用いた (4.2.1.1-03)。

OF1 系雄マウスにスチリペントール 100 又は 200 mg/kg、あるいは溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース) を腹腔内投与し、その 30 分後に電撃 (60 Hz、50 mA、0.2 秒) を負荷して強直間代性痙攣発現率と死亡率を評価した。さらに、同様の痙攣誘発条件でスチリペントールの用量を 100、150、200、250、300 mg/kg として強直間代性痙攣発現率から ED₅₀ 値を算出した (4.2.1.1-02)。

[結果]

CF1 系マウスへの腹腔内投与において、スチリペントール、フェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸は強直性痙攣発現動物数を減少させ、それぞれの ED₅₀ 値は 506.66 mg/kg、9.50 mg/kg、21.78 mg/kg、271.66 mg/kg、神経毒性の TD₅₀ 値は 599.43 mg/kg、65.46 mg/kg、69.01 mg/kg、425.84 mg/kg であった (表 2.6.2-9)。これにより保護係数は、それぞれ 1.18、6.89、3.17、1.57 であった。エトスクシミド腹腔内投与では 1000 mg/kg まで痙攣を抑制せず、TD₅₀ 値は 440.83 mg/kg であったことから保護係数は 0.44 未満と考えられた (表 2.6.2-9)。腹腔内投与した場合のスチリペントールの保護係数はフェニトイン、フェノバルビタールより低く、バルプロ酸と同程度であり、エトスクシミドより高いと考えられた。CF1 系マウスへの経口投与において、スチリペントール、フェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸は強直性痙攣発現動物数を減少させ、それぞれの ED₅₀ 値は 811.83 mg/kg、9.04 mg/kg、20.09 mg/kg、664.80 mg/kg であった (表 2.6.2-10)。ロタロッド試験においてスチリペントール経口投与は 2500 mg/kg まで神経毒性を示さず、保護係数は 3.10 を上回ると推定された (表 2.6.2-10)。フェニトイン、フェノバルビタール、バルプロ酸のそれぞれの TD₅₀ 値は 86.71 mg/kg、96.78 mg/kg、1264.39 mg/kg であった。これにより保護係数は、それぞれ 9.59、4.82、1.90 であった (表 2.6.2-10)。エトスクシミド経口投与では 2000 mg/kg まで痙攣を抑制せず、TD₅₀ 値は 879.21 mg/kg であったことから保護係数は 0.44 未満と考えられた (表 2.6.2-10)。経口投与した場合のスチリペントールの保護係数は、バルプロ酸、エトスクシミドより高いと考えられた。フェニトイン、フェノバルビタールとの明確な比較はできなかった。

OF1 系マウスでは、スチリペントールの腹腔内投与により強直間代性痙攣の発現率と死亡率が抑制された (表 2.6.2-11)。ED₅₀ 値は 204.81 mg/kg であった (表 2.6.2-12)。

表 2.6.2-9 マウスにおける最大電撃痙攣に対するスチリペントールの作用（腹腔内投与）

被験物質	ロタロッド		最大電撃痙攣		保護係数 TD ₅₀ /ED ₅₀
	試験時間 (分)	TD ₅₀ (mg/kg)	試験時間 (分)	ED ₅₀ (mg/kg)	
スチリペントール	30	599.43 (526.18-693.73) [9.08]	30	506.66 (454.18-564.38) [11.48]	1.18
フェニトイン	120	65.46 (52.49-72.11) [15.23]	120	9.50 (8.13-10.44) [13.66]	6.89
フェノバルビタール	30	69.01 (62.84-72.89) [24.67]	60	21.78 (14.99-25.52) [14.98]	3.17
エトスクシミド	30	440.83 (383.09-485.34) [18.37]	30	>1000	<0.44
バルプロ酸	30	425.84 (368.93-450.40) [20.84]	30	271.66 (246.97-337.89) [12.83]	1.57

(): 95%信頼区間

[]: 回帰直線の傾き

表 2.6.2-10 マウスにおける最大電撃痙攣に対するスチリペントールの作用（経口投与）

被験物質	ロタロッド		最大電撃痙攣		保護係数 TD ₅₀ /ED ₅₀
	試験時間 (分)	TD ₅₀ (mg/kg)	試験時間 (分)	ED ₅₀ (mg/kg)	
スチリペントール	-	>2500	240	811.83 (744.78-948.25) [7.49]	>3.10
フェニトイン	120	86.71 (80.39-96.09) [13.01]	120	9.04 (7.39-10.62) [6.28]	9.59
フェノバルビタール	120	96.78 (79.88-115.00) [8.51]	120	20.09 (14.78-31.58) [5.20]	4.82
エトスクシミド	60	879.21 (839.89-933.51) [30.50]	30	>2000	<0.44
バルプロ酸	120	1264.39 (800-2250) [4.80]	60	664.80 (605.33-718.00) [18.17]	1.90

(): 95%信頼区間

[]: 回帰直線の傾き

表 2.6.2-11 マウスにおける最大電撃痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	例数	強直間代性 痙攣発現率 (%)	死亡率 (%)
OF1	腹腔内	溶媒		≥10	90	30
		STP	100	≥10	80	10
		STP	200	≥10	80	0

STP：スチリペントール

溶媒：1%カルボキシメチルセルロース

表 2.6.2-12 マウスにおける最大電撃痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	例数	ED ₅₀ (mg/kg)
OF1	腹腔内	STP	100	≥10	204.81
			150	≥10	
			200	≥10	
			250	≥10	
			300	≥10	

STP：スチリペントール

2.6.2.2.1.2.2 ラットにおける最大電撃痙攣に対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

参考資料：4.2.1.1-05 (ArzneimForsch/Drug Res 1984;34(2):199-204.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

Wistar 系雄ラット（各群 5 又は 10 匹）にスチリペントール 100、200、250、又は 300 mg/kg、あるいは溶媒（1%カルボキシメチルセルロース）を腹腔内投与し、30 分後に側頭部に電極を置いて電撃（50 Hz、39V、0.5 秒）を与えた。強直間代性痙攣発現率を評価して ED₅₀ 値を算出し、また動物が正向反射を回復する潜時を評価した（4.2.1.1-01）（4.2.1.1-05）。

[結果]

スチリペントールによる用量依存的な痙攣発現率低下が認められ、ED₅₀ 値は 240 mg/kg と算出された。またスチリペントール投与により正向反射潜時の短縮も認めた（表 2.6.2-13）。

表 2.6.2-13 ラットにおける最大電撃痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	例数	強直間代性 痙攣発現率 (%)	正向反射潜時
Wistar	腹腔内	溶媒		5	100	4 分 08 秒
		STP	100	10	90	3 分 57 秒
		溶媒		10	100	4 分 38 秒
		STP	200	10	80	2 分 32 秒
		溶媒		10	90	4 分 53 秒
		STP	250	10	40	2 分 50 秒
		STP	300	10	30	2 分 33 秒

STP：スチリペントール

溶媒：1%カルボキシメチルセルロース

2.6.2.2.1.3 マウスにおけるビククリン誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-05 (ArzneimForsch/Drug Res 1984;34(2):199-204.)

参考資料：4.2.1.1-02 (BC.135)

概要表：2.6.3.2

[方法]

Swiss 系マウス (各群 10 匹) にスチリペントール 200 mg/kg 又は溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース) を腹腔内投与し、ビククリン 3 mg/kg を皮下投与して、24 時間後の死亡率を評価した (4.2.1.1-05)。

OF1 系雄マウスにスチリペントール 200 mg/kg 又は溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース) を腹腔内投与し、その 30 分後にビククリン 3 mg/kg を皮下投与して、2 並びに 24 時間後の死亡率を評価した (4.2.1.1-02)。

[結果]

Swiss 系マウス及び OF1 系マウスでは、スチリペントールにより死亡率が低下した (表 2.6.2-14)。

表 2.6.2-14 マウスにおけるビククリン誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	例数	2 時間後の死亡率 (%)	24 時間後の死亡率 (%)
Swiss	腹腔内	溶媒	200	50	NR	96
		STP		50	NR	55
OF1	腹腔内	溶媒	200	≥10	90	90
		STP		≥10	50	50

STP：スチリペントール

溶媒：1%カルボキシメチルセルロース

NR：記録せず

なお、Swiss 系マウスの実験は例数 10 匹の試験を 5 回実施した平均値を示す。

2.6.2.2.1.4 マウスにおけるストリキニーネ誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-05 (ArzneimForsch/Drug Res 1984;34(2):199-204.)

参考資料：4.2.1.1-02 (BC.135)

参考資料：4.2.1.1-03 (BC.098/GB)

概要表：2.6.3.2

[方法]

Swiss 系マウス (各群 10 匹) にスチリペントール 200 mg/kg 又は溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース) を腹腔内投与し、ストリキニーネ 2.2 mg/kg を皮下投与して 24 時間後の死亡率を評価した (4.2.1.1-05)。

OF1 系雄マウスにスチリペントール 200 mg/kg 又は溶媒 (1%カルボキシメチルセルロース) を腹腔内投与し、その 30 分後にストリキニーネ 2.2 mg/kg を皮下投与して 24 時間後の死亡率を評価した (4.2.1.1-02)。

CF1 系雄マウス (各群 8 匹) にスチリペントール 350、500、600、700 又は 1000 mg/kg を腹腔内投与し、その 30 分後にストリキニーネ 1.2 mg/kg を皮下投与して、強直性痙攣発現動物数から ED₅₀ 値を算出した。なお、溶媒として 30%ポリエチレングリコール 400 を用いた (4.2.1.1-03)。

[結果]

Swiss 系マウス及び OF1 系マウスでは、スチリペントールにより死亡率が低下する傾向が見られたが、その程度はわずかであった（表 2.6.2-15）。

CF1 系マウスでは、スチリペントールの用量に依存した強直性痙攣発現動物数の減少がみられ、ED₅₀ 値は 549.58 mg/kg であった（表 2.6.2-16）。

表 2.6.2-15 マウスにおけるストリキニーネ誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量(mg/kg)	例数	24 時間後の死亡率 (%)
Swiss	腹腔内	溶媒	200	10	100
		STP		10	80
OF1	腹腔内	溶媒	200	≥10	100
		STP		≥10	80
		溶媒	200	≥10	100
		STP		≥10	80
		溶媒	200	≥10	100
		STP		≥10	90

STP：スチリペントール

溶媒：1%カルボキシメチルセルロース

表 2.6.2-16 マウスにおけるストリキニーネ誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	例数	強直性痙攣発現動物数	ED ₅₀ (mg/kg)
CF1	腹腔内	STP	350	8	6	549.58
			500	8	5	
			600	8	4	
			700	8	2	
			1000	8	1	

STP：スチリペントール

2.6.2.2.1.5 マウスにおけるピクロトキシン誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-03 (BC.098/GB)

概要表：2.6.3.2

[方法]

CF1 系雄マウス（各群 2 匹）にスチリペントール 300、400、500 又は 600 mg/kg 腹腔内投与し、その 30 分後にピクロトキシン 31.5 mg/kg を皮下投与して、間代性痙攣発現動物数を評価した。なお、溶媒として 30%ポリエチレングリコール 400 を用いた。

[結果]

評価動物の全例が痙攣を発現し、スチリペントールの抗痙攣作用はみられなかった（表 2.6.2-17）。

表 2.6.2-17 マウスにおけるピクロトキシン誘発痙攣に対するスチリペントールの作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	例数	間代性痙攣発現動物数
CF1	腹腔内	STP	300	2	2
		STP	400	2	2
		STP	500	2	2
		STP	600	2	2

STP：スチリペントール

2.6.2.2.1.6 サルにおける水酸化アルミニウム誘発性部分てんかんモデルに対するスチリペントールの作用

参考資料：4.2.1.1-06 (Epilepsia 1985;26(6):704-12.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

雄アカゲザルの脳の左中心前回・後回及び感覚運動野（手・顔面領域）に水酸化アルミニウムを注入して痙攣を誘発するモデルにより、スチリペントールの抗痙攣作用を検討した。各動物には頭蓋スクリー電極アレー及び脳波プラグを装着させた。水酸化アルミニウム注入後2ヶ月以内にてんかん様脳波と自発性の部分発作が表れ、引き続いて二次性全般強直間代性痙攣が表れた。水酸化アルミニウム注入後6ヶ月までに痙攣発現率が安定したサルを試験に使用した。

単回静脈内投与試験

4-デオキシピリドキシン投与後の動物（各群5~6匹）に表れる、脳波記録における痙攣発作2回の発現潜時を測定することにより、薬効を評価した。1回目の痙攣性脳波発現直後に溶媒（ポリエチレングリコール400-エタノール）あるいはスチリペントール溶液4.5mLの1時間の持続的静脈内投与を開始し、2回目の痙攣性脳波発現潜時を測定した。溶媒あるいはスチリペントールの投与終了1時間後にビタミンB₆静脈内投与により動物の痙攣性脳波を抑制させた。これを1セッションとして、1週間の間隔を置きながら、溶媒、スチリペントール13.3、40.0及び80.0 mg/mL（それぞれスチリペントール60、180、360 mg/個体）を投与するセッションを順次実施した。これらのセッションの前後にそれぞれ4-デオキシピリドキシン投与のみのセッションを設けた。それぞれのセッションにおける1回目の痙攣性脳波発現潜時に対する2回目の痙攣性脳波発現潜時の比を算出した。

反復経口投与試験

薬物非投与期（ベースライン期）4週間の後に、スチリペントールを胃カテーテルにて4時間間隔で4週間経口投与し、投与終了より4週間薬物非投与期を設けた。スチリペントールの投与量については、血中濃度が一定範囲内になるように個体毎に調節し（各群4~5匹）、低用量群では血漿中濃度が12~14 µg/mLとなるように63~144 mgを投与し、高用量群では平均血漿中濃度が24~28 µg/mLとなるように126~360 mgを投与した。発作間歇期の1000秒間の脳波記録を、スチリペントール低用量の試験では3回/週、高用量の試験では2回/週実施し、それぞれの記録より得られたスパイク発現数の最大値の平均を算出した。

[結果]

単回静脈内投与試験

スチリペントール360 mg/個体を投与した群で、1回目の痙攣性脳波発現潜時と2回目の痙攣性脳波発現潜時の比が増加した。スチリペントールの平均血漿中濃度は、60、180、360 mg/個体投与群でそれぞれ、1.34、7.57、34.78 µg/mLであった（表 2.6.2-18）。

反復経口投与試験

スチリペントール高用量群においてスパイク発現数に対する有意な抑制作用を認めた。スチリペントールの平均血漿中濃度は、低用量群と高用量群でそれぞれ13.69 µg/mL及び26.52 µg/mLであった（表 2.6.2-19、表 2.6.2-20）。

表 2.6.2-18 水酸化アルミニウム投与により作製したアカゲザル部分てんかんモデルにおける
4-デオキシピリドキシン誘発痙攣性脳波に対するスチリペントール単回静脈内投与
の作用

動物番号	4-DP 投与後の 1 回目の痙攣性脳波発現潜時に対する 2 回目の痙攣性脳波発現潜時の比					
	4-DP のみ	4-DP + 溶媒	4-DP + スチリペントール			4-DP のみ
			60 mg/個体	180 mg/個体	360 mg/個体	
動物 1	1.40	1.18	2.41	1.26	2.37	0.85
動物 2	1.63	0.92	1.29	0.97	2.28	1.79
動物 3	1.38	2.10	1.97	1.13	4.21	1.84
動物 4	0.97	1.57	1.34	1.46	1.66	1.17
動物 5	0.46	1.45	1.12	—	1.11	0.48
動物 6	1.85	2.37	1.44	0.83	3.55	—
平均値 ±標準偏差	1.28±0.50	1.60±0.55	1.60±0.49	1.13±0.25	2.53±1.16	1.23±0.59
血漿中スチリペントール濃度 (µg/mL)			1.34±0.43	7.57±1.65	34.78±7.99	

4-DP : 4-デオキシピリドキシン

血漿中スチリペントール濃度の数値は、平均値±標準偏差

表 2.6.2-19 水酸化アルミニウム投与により作製したアカゲザル部分てんかんモデルにおける
スパイク発現数に対するスチリペントールの反復経口投与の作用（スチリペントール
低用量投与群）

動物	1000 秒間の脳波記録におけるスパイク発現数			
	ベースライン期 (薬物投与前) 4 週間	スチリペントール投与期		ベースライン期 (薬物投与後) 4 週間
		前半 2 週間	後半 2 週間	
動物 1	2.0	0.9	0.7	0.0
動物 2	84.3	37.5	—	—
動物 3	1.2	0.9	3.5	6.3
動物 4	22.6	6.1	0.7	3.3
動物 5	2.5	0.8	0.6	1.2
平均値±標準偏差	22.52±35.68	9.24±15.96	1.38±1.42	2.70±2.76
血漿中スチリペン トール濃度 (µg/mL)	—	11.07±3.23	13.69±4.43	—

1000 秒間の脳波記録におけるスパイク発現数は、ベースライン期については 12 回/4 週、スチリペントール投与期については 6 回/2 週の平均値を示す。

血漿中スチリペントール濃度の数値は、平均値±標準偏差

動物 2 のスチリペントール投与期後半及び薬物投与後ベースライン期については記録なし

表 2.6.2-20 水酸化アルミニウム投与により作製したアカゲザル部分てんかんモデルにおけるスパイク発現数に対するスチリペントールの反復経口投与の作用（スチリペントール高用量投与群）

動物	1000 秒間の脳波記録におけるスパイク発現数			
	ベースライン期 (薬物投与前) 4 週間	スチリペントール投与期		ベースライン期 (薬物投与後) 4 週間
		前半 2 週間	後半 2 週間	
動物 1	11	1.2	1.3	1.8
動物 2	76	0.6	0	27
動物 3	170	78	106	199
動物 4	73	16	0	3.5
動物 5	8.7	7.3	15	5.6
平均値±標準偏差	67.74±65.69	20.62±32.67	24.46±46.02 *	47.38±85.37
血漿中スチリペントール濃度 (µg/mL)	-	20.7±1.44	26.52±2.71	-

1000 秒間の脳波記録におけるスパイク発現数は、ベースライン期については 8 回/4 週、スチリペントール投与期については 4 回/2 週の平均値を示す。

血漿中スチリペントール濃度の数値は、平均値±標準偏差

* : p<0.05 (Wilcoxon sign rank test、one-tailed test、薬物投与前ベースライン期との比較)

2.6.2.2.1.7 遺伝性てんかんに対する作用

2.6.2.2.1.7.1 マウスにおける聴原性痙攣に対するスチリペントールの作用

参考資料 : 4.2.1.1-07 (BC.268)

概要表 : 2.6.3.2

[方法]

聴覚刺激で痙攣が誘発されるマウス (DBA/2 系、雄及び雌、各群 10 匹) を用いて、スチリペントールの抗痙攣作用について検討した。スチリペントール 50、75 又は 100 mg/kg、ソレトリド、ジアゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸を腹腔内投与し、その 30 分後に聴覚刺激 (95 dB、10 秒間から四肢の強直性伸展発現まで最長 90 秒間) を与えて、強直性痙攣及び間代性痙攣を示した例数より ED₅₀ 値を算出した。

[結果]

スチリペントール、ソレトリド、ジアゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸は、それぞれ強直性痙攣及び間代性痙攣発現動物数とともに用量依存的に減少させ、間代性痙攣についての ED₅₀ 値はそれぞれ 72.1 mg/kg、26.8 mg/kg、0.10 mg/kg、3.6 mg/kg、28 mg/kg を示し、強直性痙攣についての ED₅₀ 値はそれぞれ、72.1 mg/kg、12.7 mg/kg、0.10 mg/kg、2.8 mg/kg、29.4 mg/kg であった (表 2.6.2-21)。スチリペントールの聴原性痙攣に対する作用は、ソレトリド、ジアゼパム、カルバマゼピン、バルプロ酸より弱い可能性が考えられた。

表 2.6.2-21 マウス (DBA/2 系) における聴原性痙攣に対するスチリペントール及び各種抗てんかん薬の作用

被験物質	用量 (mg / kg)	例数	間代性痙攣 発現率 (%)	ED ₅₀ (mg / kg)	強直性痙攣 発現率 (%)	ED ₅₀ (mg / kg)
スチリペントール	50	10	70	72.1 (55.8 - 92.9)	70	72.1 (55.8 - 92.9)
	75	10	60		60	
	100	10	20		20	
ソレトリド	6.25	10	90	26.8 (19.9 - 36.0)	90	12.7 (9.8 - 16.5)
	12.5	10	80		50	
	18.75	10	70		20	
	25	10	80		20	
	37.5	10	40		0	
	50	10	0			
ジアゼパム	0.085	10	60	0.10 (0.07 - 0.13)	60	0.10 (0.07 - 0.13)
	0.125	10	40		40	
	0.175	10	10		10	
カルバマゼピン	2.5	10	100	3.6 (3.2 - 4.0)	70	2.8 (2.5 - 3.2)
	3	10	60		40	
	3.75	10	50		10	
	5	10	10			
バルプロ酸	12.5	10	100	28 (14.3 - 55.0)	90	29.4 (20.8 - 41.6)
	25	10	50		50	
	50	10	40		30	
	75	10	10		10	

(): 信頼区間

2.6.2.2.1.7.2 ラットにおける小発作様欠神に対するスチリペントールの作用

参考資料 : 4.2.1.1-08 (BC.171)

概要表 : 2.6.3.2

[方法]

Wistar 系ラットで、遺伝的要因により小発作様欠神を起こす個体を用いてスチリペントールの抗痙攣作用について検討した。各動物の脳に電極を植え込み、スチリペントール 125、250 又は 500 mg/kg (雌雄を問わず各群 8 匹) を腹腔内投与して脳波を記録した。

[結果]

スチリペントールは、欠神発作性脳波の出現時間を用量依存的に短縮した。スチリペントール投与後、発作性脳波の出現時間の短縮を示し始めたのは 125 mg/kg で投与後 80~100 分、250 mg/kg で投与後 20~40 分、500 mg/kg で投与後 0~20 分であり、用量依存的に早くなった (図 2.6.2-7)。一般状態の観察において、500 mg/kg 投与群では、運動失調、興奮及び過食が認められたが、これらは 20 分以内に回復した。また、同群の 2 匹では、2 時間の実験期間中、腹臥位がみられた。

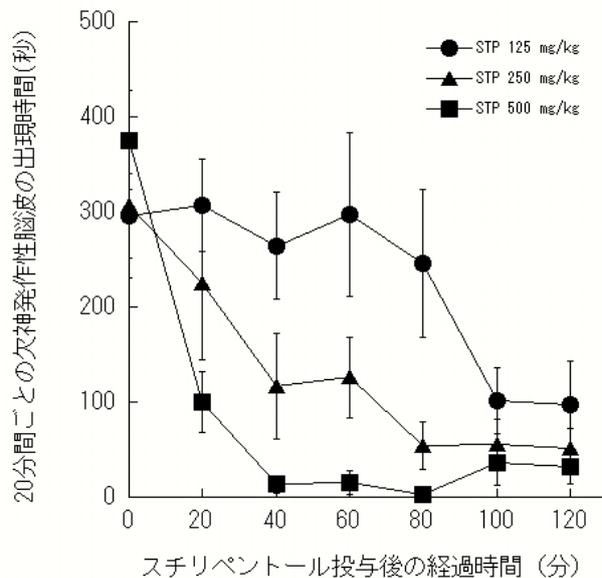


図 2.6.2-7 ラットにおける小発作様欠神に対するスチリペントールの作用

縦軸はスチリペントール投与後の欠神発作性脳波の20分間あたりの出現時間を示す。
各ポイントのデータは平均値±標準偏差

2.6.2.2.1.8 ラットにおけるスチリペントールの鏡像異性体の抗痙攣作用

参考資料：4.2.1.1-09 (Epilepsy Res 1992;12:29-36.)

参考資料：4.2.1.1-10 (BC.293)

参考資料：4.2.1.1-11 (BC.294)

参考資料：4.2.1.1-12 (Epilepsy Res 1994;18:91-6.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

SD系雄ラットの最大電撃痙攣及びペンテトラゾール誘発痙攣に対する、スチリペントール（ラセミ体）とその2種類の鏡像異性体 R(+)体及び S(-)体の抗痙攣作用について、以下の試験1~3により検討した。

試験1

[方法]

ラセミ体又は鏡像異性体 300~900 mg/kg を腹腔内投与し、その1時間後からペンテトラゾールを8 mg/分の速度で頸静脈内に持続投与して、間代性痙攣を誘発するペンテトラゾールの閾値用量を注入時間から算出した。HPLCを用いて測定した投与1時間後の血漿中並びに脳組織中のラセミ体及び鏡像異性体の濃度とペンテトラゾールの閾値用量から EC₅₀ 値を算出した (4.2.1.1-09)。

[結果]

腹腔内投与において、ラセミ体及び鏡像異性体の抗痙攣作用は、投与量より血漿中濃度に相関していた。血漿中濃度及び脳組織中濃度の EC₅₀ 値はラセミ体、R(+)体、S(-)体で各々、54.1、43.0、65.2 µg/mL

及び 20.0、15.2、36.1 $\mu\text{g/g tissue}$ と算出され、R(+)体は S(-)体及びより血漿中濃度においては 1.5 倍、脳組織中濃度においては 2.4 倍高い抗痙攣作用を示した（表 2.6.2-22）。

表 2.6.2-22 ペンテトラゾール静脈内持続投与ラットにおける鏡像異性体の作用

系統	投与経路	被験物質	EC ₅₀	
			血漿 ($\mu\text{g/mL}$)	脳組織 ($\mu\text{g/g tissue}$)
SD	腹腔内	ラセミ体	54.1	20.0
		R (+)体	43.0	15.2
		S (-)体	65.2	36.1

試験 2

[方法]

試験に先立ち、ラセミ体は 1200 mg/kg、鏡像異性体は 1600 mg/kg までの用量を経口投与して、その 0.25、0.5、1、2 及び 4 時間後における筋緊張の低下を評価した。この評価結果における薬効発現のピークとなる時間帯より、ラセミ体と S(-)体は投与後 4 時間、R(+体は投与後 2 時間を痙攣惹起時間として以下の試験を実施した。

試験 2-1) 最大電撃痙攣

ラセミ体 (600、800 又は 1200 mg/kg)、R(+体 (800、1200 又は 1600 mg/kg) 又は S(-)体 (125、350、700 又は 1400 mg/kg) を経口投与後、電撃 (150 mA、0.2 秒) を負荷し、強直性痙攣発現抑制率を評価して ED₅₀ 値を算出した (4.2.1.1-10)。

試験 2-2) ペンテトラゾール誘発痙攣 (各群 10 匹)

ラセミ体 (800、1200 又は 1600 mg/kg)、R(+体 (1200、1800 又は 2400 mg/kg) 又は S(-)体 (700、1400、1800 又は 2100 mg/kg) を経口投与後、ペンテトラゾール 70 mg/kg を皮下投与し、間代性痙攣発現抑制率を評価して ED₅₀ 値を算出した (4.2.1.1-11)。

[結果]

経口投与では、いずれの痙攣モデルでもラセミ体及び鏡像異性体の投与量に依存的な痙攣発現抑制率の上昇が認められた。ED₅₀ 値は最大電撃痙攣では、ラセミ体 735 mg/kg、R(+体 913.5 mg/kg、S(-)体 414.9 mg/kg (表 2.6.2-23)、ペンテトラゾール誘発痙攣では、ラセミ体 1300.3 mg/kg、R(+体 2049.5 mg/kg、S(-)体 1511.9 mg/kg であり (表 2.6.2-24)、S(-)体は R(+体より低用量から抗痙攣作用を示した。

表 2.6.2-23 ラットにおける最大電撃痙攣に対する鏡像異性体の作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	強直性痙攣発現 抑制率 (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
SD	経口	ラセミ体	600	38	735
			800	50	
			1200	88	
		R (+)体	800	38	913.5
			1200	75	
			1600	88	
		S (-)体	125	13	414.9
			350	50	
			700	63	
1400	88				

表 2.6.2-24 ラットにおけるペンテトラゾール誘発痙攣に対するスチリペントール鏡像異性体の作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	間代性痙攣発現 抑制率 (%)	ED ₅₀ (mg/kg)
SD	経口	ラセミ体	800	20	1300.3
			1200	50	
			1600	60	
		R (+)体	1200	10	2049.5
			1800	30	
			2400	70	
		S (-)体	700	30	1511.9
			1400	40	
			1800	50	
2100	70				

STP : スチリペントール

試験 3

[方法]

ラセミ体 150、400 又は 800 mg/kg を 1 日 3 回、3 日間反復経口投与した動物と、ラセミ体 300 mg/kg を単回腹腔内投与した動物の最終投与 3 時間後からペンテトラゾールを 8 mg/分の速度で頸静脈内に持続投与して、間代性痙攣を誘発するペンテトラゾールの閾値用量を注入時間から算出した。実験終了時の R(+)体及び S(-)体の脳組織中濃度を HPLC を用いて分析した (4.2.1.1-12)。

[結果]

脳組織中スチリペントール (ラセミ体) 濃度と閾値用量比を比較したところ、反復経口投与後は単回腹腔内投与後に比べ閾値用量比は小さい傾向を示した。また反復経口投与においては、単回腹腔内投与と比較して脳組織中の R(+)体に対する S(-)体の濃度比が増加した (表 2.6.2-25)。

表 2.6.2-25 スチリペントール（ラセミ体）投与後のペンテトラゾール誘発痙攣閾値用量と脳組織中の鏡像異性体濃度の関係

投与薬物	投与条件	用量 (mg/kg)	例数	PTZ DR	脳組織中の濃度 (µg/g tissue)			
					合計 *	S (-)体	R (+)体	比 **
ラセミ体	腹腔内 単回	300	9	1.5	47.1	29.4	19.2	1.60
		150	5	1.23	40.2	35.8	4.43	8.99
	経口 反復	400	5	1.32	98.0	81.0	17.0	5.13
		800	9	1.85	141	105	35.8	3.05

PTZ DR：痙攣誘発閾値用量比（投与後／投与前）

*：S (-)体と R (+)体の合計

**：R (+)体に対する S (-)体の比

2.6.2.2.1.9 マウスにおけるスチリペントールの代謝物の抗痙攣作用

参考資料：4.2.1.1-02 (BC.135)

概要表：2.6.3.2

[方法]

OF1 系マウス（1 群 10 匹）に、スチリペントールの代謝物 D.323 及び D.865 をそれぞれ 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて経口投与し、60 分後にペンテトラゾール誘発痙攣（135 mg/kg 腹腔内投与あるいは 85 mg/kg 皮下投与）、電撃痙攣、及びピククリン誘発痙攣に対する作用を検討した。

[結果]

スチリペントールの代謝物 D.323 及び D.865 は（図 2.6.2-8）、検討した条件においてはほとんど抗痙攣作用を示さなかった（4.2.1.1-02）（表 2.6.2-26）。

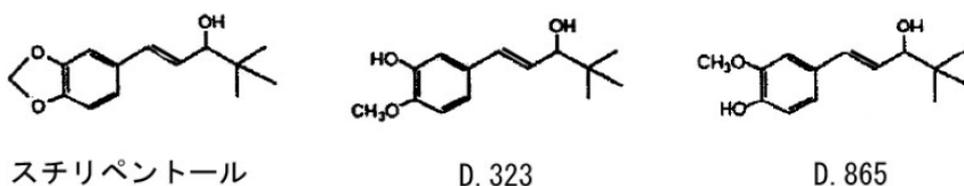


図 2.6.2-8 代謝物 D.323 及び D.865 の構造式

D.323 及び D.865 は、薬物動態試験における代謝物 III 及び IV にそれぞれ対応（2.4.3.4 及び 2.6.4.5.3 参照）

表 2.6.2-26 マウスの各種痙攣モデルにおける代謝物の作用

系統	投与経路	被験物質	用量 (mg/kg)	痙攣抑制率 (%)			
				PTZ 腹腔内 投与誘発	PTZ 皮下 投与誘発	電撃誘発	ピククリン 誘発
OF1	経口	D.323	200	0	10	20	0
			300	0	20	10	20
		D.865	200	0	NT	20	0
			300	0	NT	0	0

PTZ：ペンテトラゾール

NT：未実施

2.6.2.2.2 作用機序

2.6.2.2.2.1 シナプトソームにおける GABA 及びグリシン取り込みに対するスチリペントールの作用

参考資料 : 4.2.1.1-05 (ArzneimForsch/Drug Res 1984;34(2):199-204.)

概要表 : 2.6.3.2

[方法]

Wistar 系雄ラット脳ホモジネートを使用して、トリチウム標識した GABA 及びグリシンのシナプトソーム取り込みに対するスチリペントールの作用について検討した。

[結果]

スチリペントールは GABA 及びグリシンのいずれに対しても取り込み阻害作用を示し、GABA 取り込み阻害の IC₅₀ 値は 5×10^{-5} mol/L、またグリシン取り込み阻害の IC₅₀ 値は 10^{-4} mol/L であった。

2.6.2.2.2.2 ラットにおける GABA トランスアミナーゼに対するスチリペントールの作用

参考資料 : 4.2.1.1-13 (Cell Mol Biol 1978;23: 455-80)

概要表 : 2.6.3.2

[方法]

ラット脳における GABA 分解酵素の活性に対するスチリペントールの作用について検討した。スチリペントール 15 mg/kg を静脈内投与し、30 分後に脳を摘出して凍結切片を作製し、大脳及び小脳について組織酵素学的な染色像より GABA トランスアミナーゼ活性を検討した。

[結果]

スチリペントール 15 mg/kg 静脈内投与により大脳皮質の錐体細胞及び小脳のプルキンエ細胞層、顆粒層、分子層の GABA トランスアミナーゼ活性が低下した。

2.6.2.2.2.3 マウスにおける脳組織中 GABA 濃度に対するスチリペントールの作用

参考資料 : 4.2.1.1-05 (ArzneimForsch/Drug Res 1984;34(2):199-204.)

概要表 : 2.6.3.2

[方法]

Swiss 系マウス (1 群 10 匹) にスチリペントール 300 mg/kg あるいはバルプロ酸 300 mg/kg を腹腔内投与し、30 分後に脳を摘出した。全脳組織をホモジナイズし、遠心分離 (50000 x g、10 分間) した上清中の GABA 濃度をラット前頭大脳皮質由来シナプス膜を用いた結合試験により測定した。

[結果]

スチリペントール及びバルプロ酸は、それぞれ対照群より有意なマウス脳組織中 GABA 濃度の増加をもたらした (表 2.6.2-27)。

表 2.6.2-27 マウス脳組織中 GABA 濃度に対するスチリペントール及びバルプロ酸の作用

薬物	投与量 (mg/kg, 腹腔内)	組織中 GABA 濃度 ($\mu\text{mol/g tissue}$)
対照	—	1.57 \pm 0.21
スチリペントール	300	1.91 \pm 0.12 ^a
バルプロ酸	300	2.26 \pm 0.17 ^a

組織中 GABA 濃度は平均値 \pm 標準誤差 (例数 = 10) を示す。

a : $p < 0.05$ 対照群との比較 (Student の t 検定)

2.6.2.2.2.4 受容体結合

参考資料 : 4.2.1.1-05 (ArzneimForsch/Drug Res 1984;34(2):199-204.)

概要表 : 2.6.3.2

[方法]

Wistar 系雄ラットの脳組織サンプルを用いて、GABA_A 受容体、GABA_B 受容体、グリシン受容体、ベンゾジアゼピン受容体のそれぞれに対するスチリペントールの結合について、放射性リガンドとの競合を調べることにより評価した。

[結果]

GABA_A 受容体、GABA_B 受容体、グリシン受容体、ベンゾジアゼピン受容体のそれぞれについての結合試験において、スチリペントールはほとんど結合親和性を示さなかった (表 2.6.2-28)。

表 2.6.2-28 スチリペントールの GABA_A、GABA_B、グリシン、ベンゾジアゼピン各受容体に対する結合親和性

受容体タイプ	組織	放射性リガンド	IC ₅₀ 値(mol/L)
GABA _A	線条体	³ H-GABA	>10 ⁻⁴
GABA _B	全脳	³ H-バクロフェン	>10 ⁻⁴
グリシン	脊髄	³ H-ストリキニーネ	>10 ⁻⁴
ベンゾジアゼピン	大脳皮質	³ H-フルニトラゼパム	>10 ⁻⁴

2.6.2.2.2.5 GABA_A 受容体に対するスチリペントールの促進性調節作用

参考資料 : 4.2.1.1-14 (Epilepsia 2006;47(4):704-16.)

概要表 : 2.6.3.2

[方法]

スチリペントールの GABA_A 受容体に対する作用を電気生理学的に検討した。生後 7~8 日の Wistar 系ラット海馬スライスの CA3 錐体細胞について、NBQX 10 μM 及び D-APV 40 μM によりイオンチャンネル型グルタミン酸受容体を、またテトロドトキシン 1 μM により Na⁺チャンネルをそれぞれ阻害させた条件で、内因性 GABA の自発的放出による抑制性シナプス後電流をホールセル記録した (保持電位 -70 mV)。薬物非存在下 (対照) で 15 分間以上記録した後、スチリペントールを 30 分間灌流して抑制性シナプス後電流を測定した。

スチリペントールの作用メカニズムを明確にするために、GABA トランスポーター (GAT-1) 阻害薬 (SKF-89976A を 50 μM 又は NO-711 を 3 μM)、GABA_A 受容体に対する促進性ニューロステロイド (プレグナノロン、10 μM) 及び抑制性ニューロステロイド (デヒドロエピアンドロステロン、10 μM)、ベンゾジアゼピン受容体阻害薬 (フルマゼニル、10 μM)、さらにバルビツレート (ペント

バルビタール、100 μM) をそれぞれ 30 分間灌流して記録した後に、スチリペントールを併用灌流して 30 分間記録した。

また、保持電位-50 mV での単一チャンネル記録により、GABA 誘発電流に対するスチリペントールの作用を検討した。

[結果]

スチリペントールは 30、100、300 μM の濃度で、ホールセル記録における内因性の GABA による抑制性シナプス後電流の減衰を遅らせるとともに、電流発生頻度を増大させた (図 2.6.2-9)。SKF-89976A 及び NO-711 では同様の作用を認めなかったことより、スチリペントールのこれらの作用は GABA 取り込み阻害作用とは異なるものと考えられた。

スチリペントール (100 μM) の作用は、デヒドロエピアンドロステロン及びフルマゼニル存在下では抑制されなかった。プレグナノロンとペントバルビタールは単独で GABA による抑制性シナプス後電流の減衰を遅らせた。スチリペントールとプレグナノロンの併用ではその減衰をさらに遅らせたが、ペントバルビタールとの併用時には、スチリペントール (100 μM 及び 300 μM) はペントバルビタールによる減衰をさらに遅らせることはなかった (図 2.6.2-10)。これらのことより、スチリペントールの GABA_A 受容体に対する促進性調節作用には、ニューロステロイドやベンゾジアゼピンの結合部位ではなく、バルビツレート結合部位の関与が考えられた。なお、電流発生頻度の亢進はスチリペントール以外の薬物では観察されなかった。

単一チャンネル記録において、スチリペントールは単独では GABA_A 受容体に影響を及ぼさなかった。スチリペントールは、GABA 誘発電流における GABA_A 受容体の共役する Cl⁻チャンネルの開口頻度には影響しなかったものの、開口持続時間の延長をもたらした (図 2.6.2-11)。

以上の結果より、スチリペントールが GABA_A 受容体に対する促進性アロステリック調節作用を有することが確認された。なお、スチリペントールによる電流発生頻度の亢進は、ホールセル記録では認められたが単一チャンネル記録では認められず、スチリペントールによる GABA 濃度の増加による可能性が考えられた。

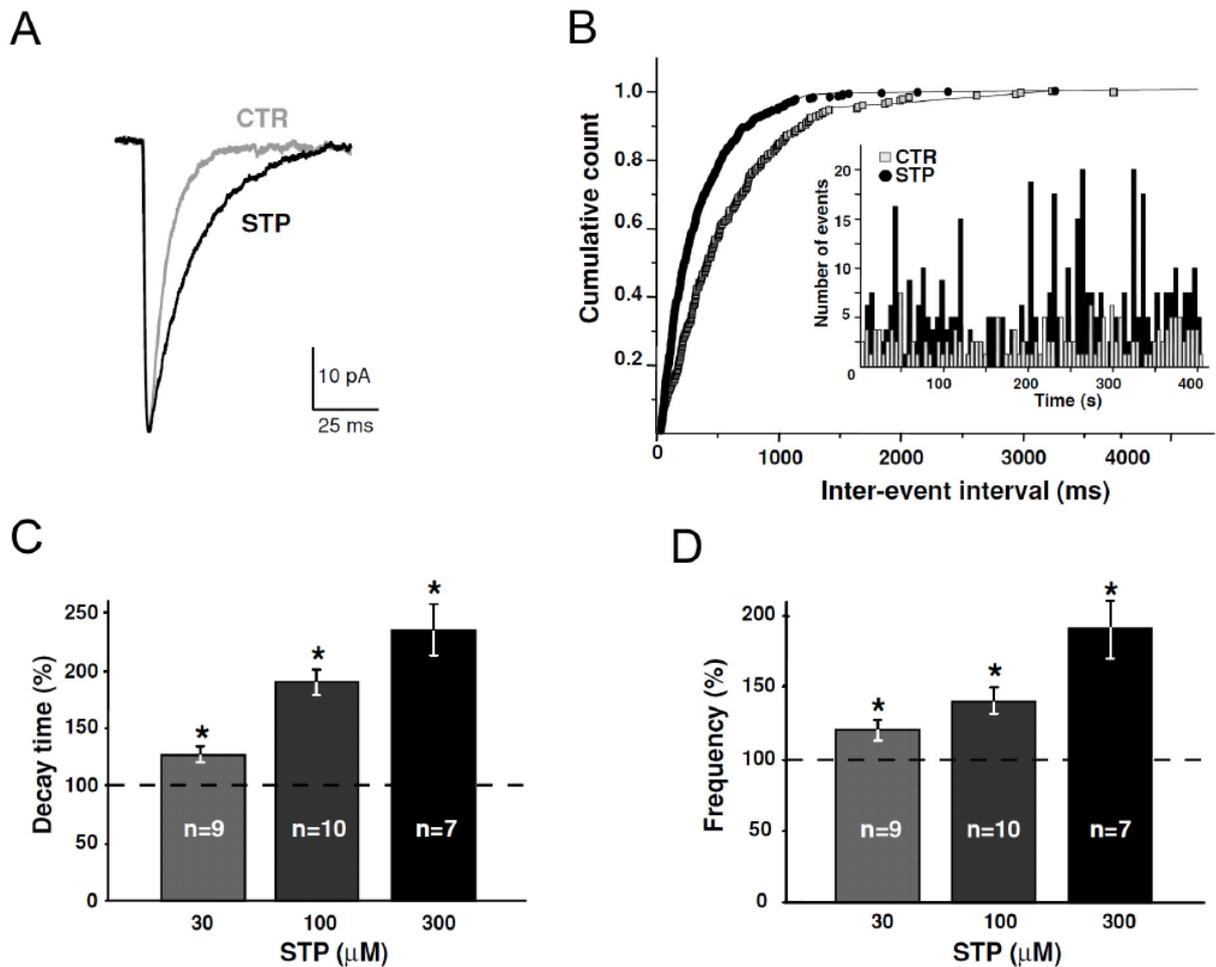


図 2.6.2-9 GABA_A 受容体における GABA 誘発電流に対するスチリペントールの作用（ホールセル記録）

CTR：対照、STP：スチリペントール

A：スチリペントール 100 μM 存在下及び非存在下での GABA 誘発電流の記録

B：発生間隔毎の GABA 誘発電流発生回数の累積値（挿入図は発生間隔毎の実測値）

C：GABA 誘発電流の減衰時間

D：GABA 誘発電流の発生頻度

C 及び D のデータは平均値 \pm 標準誤差を示す（対照の平均値に対するパーセント表示）。

* $p < 0.05$ (paired t-test)

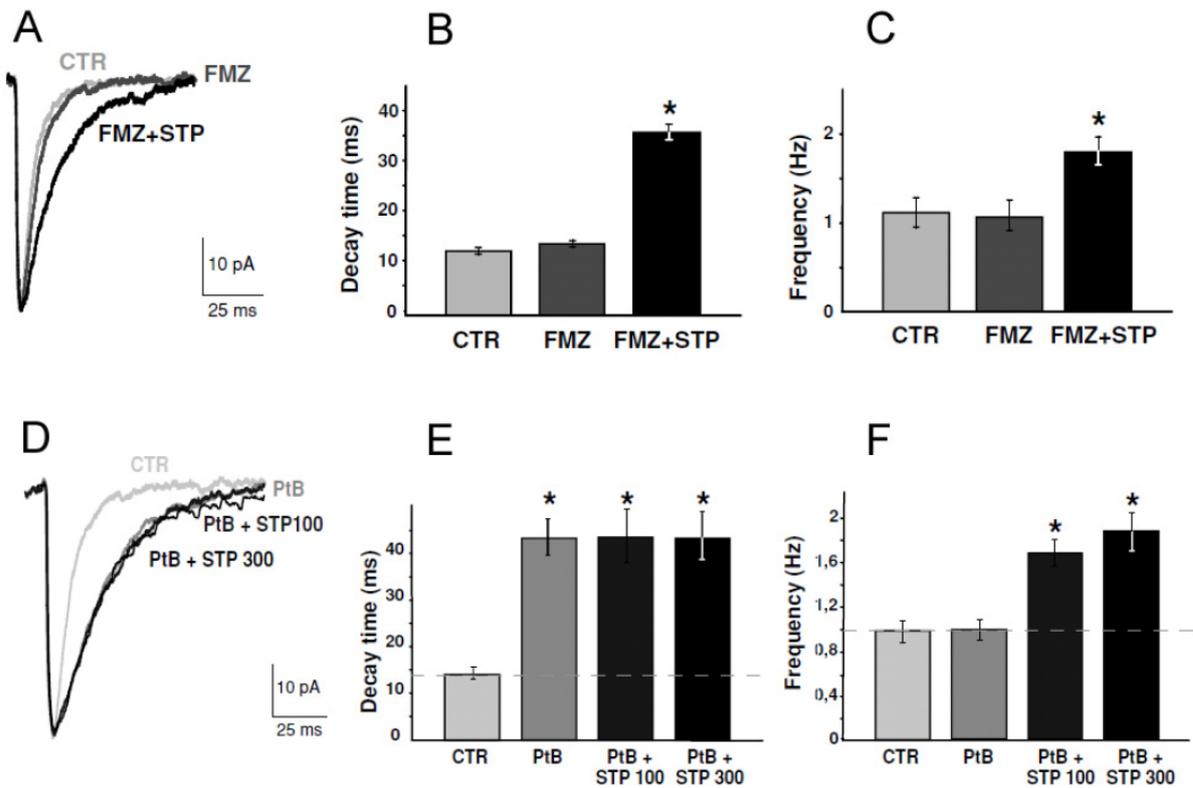


図 2.6.2-10 フルマゼニル及びペントバルビタール存在下での GABA_A 受容体における GABA 誘発電流に対するスチリペントールの作用 (ホールセル記録)

CTR : 対照、STP 及び STP 100 : スチリペントール 100 μ M、STP 300 : スチリペントール 300 μ M、
FMZ : フルマゼニル 10 μ M、PtB : ペントバルビタール 100 μ M

A~C : スチリペントール存在下及び非存在下でのフルマゼニルの GABA 誘発電流に及ぼす影響
(A ; GABA 誘発電流の記録、B ; GABA 誘発電流の減衰時間、C ; GABA 誘発電流の発生頻度)

D~F : スチリペントール存在下及び非存在下でのペントバルビタールの GABA 誘発電流に及ぼす影響

(D ; GABA 誘発電流の記録、E ; GABA 誘発電流の減衰時間、F ; GABA 誘発電流の発生頻度)

B、C、E 及び F のデータは平均値 \pm 標準誤差を示す。

* $p < 0.05$ (paired t-test)

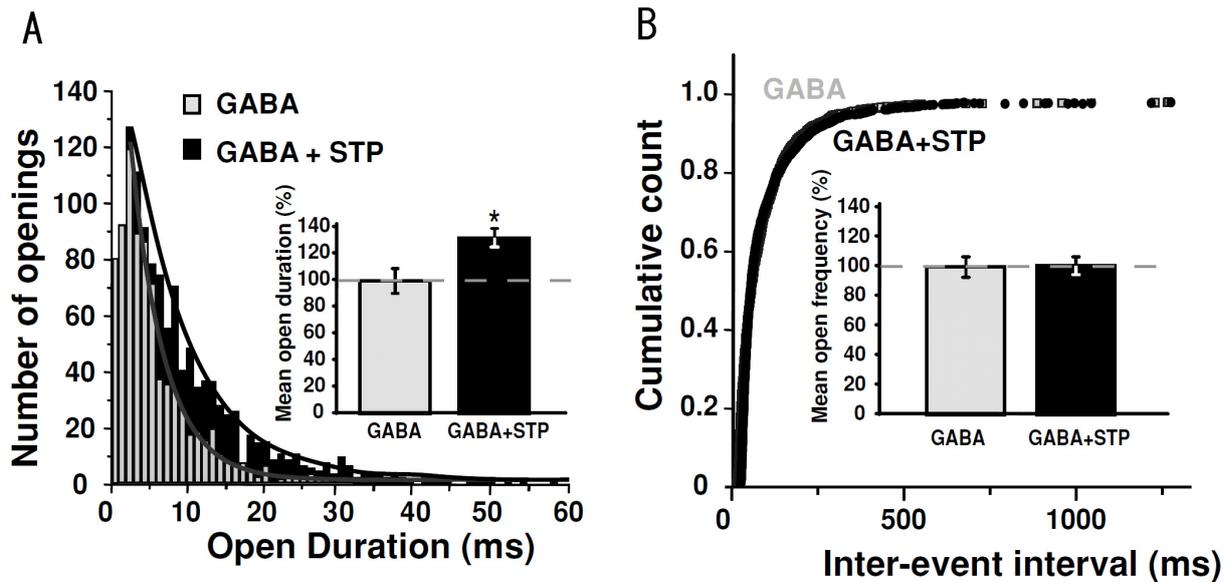


図 2.6.2-11 GABA_A 受容体における GABA 誘発電流に対するスチリペントールの作用（単一チャンネル記録）

単一チャンネル記録での GABA 2 μ M 単独 (GABA) と、GABA 2 μ M + スチリペントール 100 μ M の併用 (GABA+STP) の比較

A：チャンネル開口の持続時間毎の回数の分布

B：電流発生間隔毎の開口回数の分布

各挿入図は平均値の比較。GABA 単独群の平均値を基準としたパーセント表示にて両群の平均値 \pm 標準誤差を示す。* : $p < 0.05$ (paired t-test)

2.6.2.2.2.6 GABA_A 受容体に対するスチリペントールの作用のサブユニット選択性の検討

参考資料：4.2.1.1-15 (Neuropharmacology 2009; 56:190-7.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

スチリペントールの GABA_A 受容体機能に対する作用について、GABA_A 受容体サブユニット選択性を電気生理学的に検討した。HEK-293T 細胞に、遺伝子導入により GABA_A 受容体各サブユニットの遺伝子を強制発現させてリコンビナント GABA_A 受容体を形成させた。サブユニット構成は、生体内の GABA_A 受容体において最も高頻度に表れるタイプの一つである $\alpha 1\beta 3\gamma 2L$ を基本として、サブユニットの種類を変えて検討した。 -50 mV での GABA 誘発電流をホールセル記録により測定し、スチリペントールの作用を検討した。

[結果]

スチリペントールは、様々なサブユニット構成の GABA_A 受容体において、いずれも GABA 誘発電流を増強した。スチリペントールによる GABA_A 受容体の活性化は、 $\alpha 3$ サブユニット及び δ サブユニットを含む受容体において特に強かった (図 2.6.2-12)。 $\alpha 3$ サブユニットを含む GABA_A 受容体を用いて、GABA の濃度反応曲線に対するスチリペントールの作用を検討したところ、濃度反応曲線が左にシフトしたが、GABA の最大反応は増強しなかった (図 2.6.2-13)。以上のことより、スチリペントールは様々なサブユニット構成の GABA_A 受容体に促進性アロステリック調節作用を示し、特

に $\alpha 3$ サブユニット及び δ サブユニットを含む $GABA_A$ 受容体に対する高い選択性を示すと考えられた。

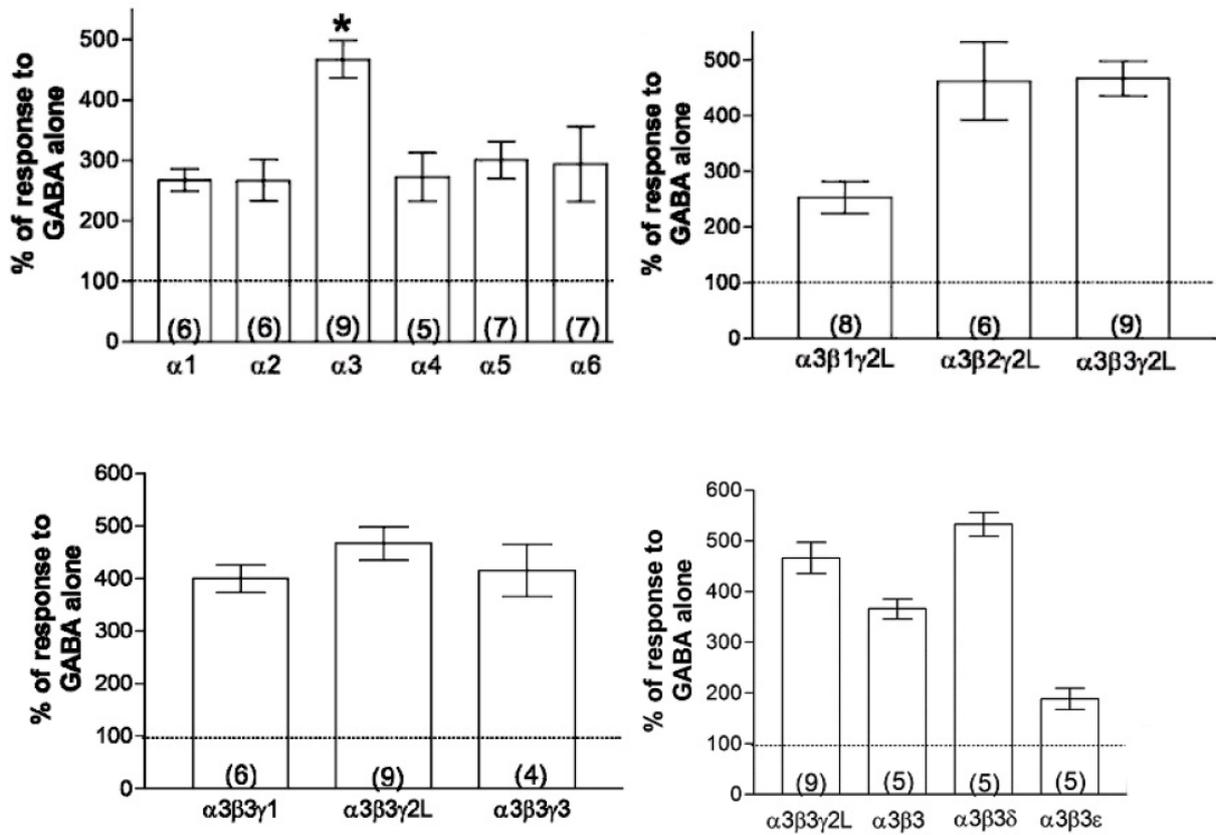


図 2.6.2-12 スチリペントールのリコンビナント $GABA_A$ 受容体における $\alpha 3$ 及び δ サブユニット選択的増強作用

リコンビナント $GABA_A$ 受容体への GABA の作用に対するスチリペントール (100 μM) による増強
縦軸は GABA 単独作用時に対するパーセント (平均値 \pm 標準誤差)

各バーの下部に示した数値は、検討細胞数

* : $p < 0.05$ (Tukey-Kramer multiple comparisons test による他の全タイプとの比較)

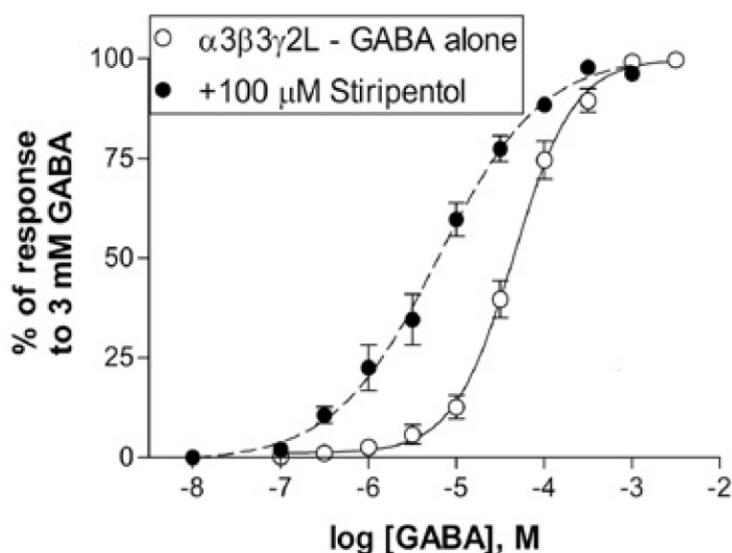


図 2.6.2-13 $\alpha 3\beta 3\gamma 2L$ サブユニットからなるリコンビナント $GABA_A$ 受容体への GABA の作用に対するスチリペントールによる増強

縦軸は GABA 3 mM による作用を 100% としたパーセント (平均値 \pm 標準誤差)

2.6.2.2.3 他の抗てんかん薬と併用時の抗痙攣作用

2.6.2.2.3.1 ペンテトラゾール誘発痙攣における併用効果

2.6.2.2.3.1.1 マウスの致死的痙攣に対する生存率を指標とした検討

参考資料 : 4.2.1.1-16 (BC.093)

参考資料 : 4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

概要表 : 2.6.3.2

[方法]

OF1 系雄あるいは Swiss 系雄マウス (例数 10 匹又はそれ以上) を用いて、ペンテトラゾール誘発痙攣において、スチリペントールの他の抗てんかん薬との相互作用について検討した。1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させた被験物質 (スチリペントールと他の抗てんかん薬) を単独又は併用にて腹腔内投与し、30 分後に致死的な痙攣を惹起する用量のペンテトラゾール (125 又は 135 mg/kg) を腹腔内投与した。一部の実験においては被験物質を経口投与した。ペンテトラゾール投与 2 時間もしくは 24 時間後の動物の生存率を指標として、致死的痙攣に対する抑制作用を評価した。

[結果]

スチリペントールは、バルプロ酸及びジアゼパムのそれぞれとの腹腔内併用において増強効果を示した (表 2.6.2-29、表 2.6.2-31)。バルプロ酸との併用経口投与では増強効果を認めなかった (表 2.6.2-30)。バルプロミド及びカルバマゼピンの腹腔内併用投与では増強効果は明確でなかった (表 2.6.2-32、表 2.6.2-33)。スチリペントールを、バルプロ酸及びジアゼパムの両剤と腹腔内併用投与したとき、増強効果を認めた (表 2.6.2-34)。また、スチリペントールをバルプロ酸及びフェノバルビタールの両剤と腹腔内併用投与したときも増強効果を認めた (表 2.6.2-35)。(4.2.1.1-16)

スチリペントールは、メフェニトイン、フェノバルビタール、クロナゼパムとの併用で増強効果を示した（表 2.6.2-36、表 2.6.2-37、表 2.6.2-38）。エトスクシミドとの併用試験では増強効果を示さなかった（表 2.6.2-39）（4.2.1.1-01）。

表 2.6.2-29 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣におけるバルプロ酸とスチリペントールの腹腔内投与における併用効果

	被験物質（腹腔内投与）		生存率(%)
	バルプロ酸(mg/kg)	スチリペントール(mg/kg)	
試験 1	0	0	0
	0	200	20
	25	0	10
	25	200	60
試験 2	0	0	0
	0	200	40
	12.5	0	0
	12.5	200	50
試験 3	0	0	0
	0	100	0
	25	0	10
	25	100	0

動物は OF1 系雄マウス（1 群 10 匹以上）を使用。バルプロ酸及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与し、30 分後にペンテトラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与した。試験 1~3 は用量設定の異なる独立した実験として実施した。

表 2.6.2-30 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣におけるバルプロ酸とスチリペントールの経口投与における併用効果

被験物質（経口投与）		生存率(%)
バルプロ酸(mg/kg)	スチリペントール(mg/kg)	
0	0	0
0	300	80
30	0	10
30	300	30

動物は OF1 系雄マウス（1 群 10 匹以上）を使用。バルプロ酸及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて同時経口投与し、30 分後にペンテトラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与した。

表 2.6.2-31 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣におけるジアゼパムとスチリペントールの併用効果

	被験物質（腹腔内投与）		生存率(%)
	ジアゼパム (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)	
試験 1	0	0	0
	0	100	10
	0.75	0	40
	0.75	100	100
試験 2	0	0	0
	0	50	0
	0.75	0	80
	0.75	50	90
試験 3	0	0	0
	0	34x3	0
	0.25x3	0	50
	0.25x3	34x3	100
試験 4	0	0	0
	0	100	0
	0.5	0	40
	0.5	100	100

動物は OF1 系雄マウス（1 群 10 匹以上）を使用。ジアゼパム及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与し、30 分後にペンテトラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与した。

試験 1~4 は用量設定及び投与条件の異なる独立した実験として実施した。試験 3 においてはジアゼパム（0.25 mg/kg）及びスチリペントール（34 mg/kg）を、それぞれ 30 分間隔で 3 回投与した。

表 2.6.2-32 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣におけるバルプロミドとスチリペントールの併用効果

	被験物質(腹腔内投与)		生存率(%)
	バルプロミド (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)	
試験 1	0	0	0
	40	0	0
	0	0	0
	20	0	0
試験 2	0	0	0
	40	100	0
試験 3	0	0	0
	40	200	10

動物は OF1 系雄マウス（1 群 10 匹以上）を使用。バルプロミド及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与し、30 分後にペンテトラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与した。試験 1~3 は用量設定の異なる独立した実験として実施した。

表 2.6.2-33 マウスのペントラゾール誘発痙攣におけるカルバマゼピンとスチリペントールの併用効果

被験物質（腹腔内投与）		生存率(%)
カルバマゼピン (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)	
0	100	0
10	0	0
10	100	20
0	100	0
25	0	100
25	100	100

動物は OF1 系雄マウス（1 群 10 匹以上）を使用。カルバマゼピン及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与し、30 分後にペントラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与した。

表 2.6.2-34 マウスのペントラゾール誘発痙攣におけるバルプロ酸及びジアゼパムとスチリペントールの併用効果

被験物質（腹腔内投与）			生存率(%)
バルプロ酸 (mg/kg)	ジアゼパム (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)	
0	0.5	0	40
37	0.5	0	50
37	0.5	200	60
0	0.25	0	0
75	0.25	0	30
75	0.25	100	70, 90 *
75	0.25	200	100
37	0.25	0	10
37	0.25	200	100
75	0.5	200	100
75	0.5	0	100

動物は OF1 系雄マウス（1 群 10 匹以上）を使用。バルプロ酸、ジアゼパム及びスチリペントールは、1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与し、30 分後にペントラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与した。* 2 回の試験のそれぞれの結果を表示。

表 2.6.2-35 マウスのペントラゾール誘発痙攣におけるバルプロ酸及びフェノバルビタールとスチリペントールの併用効果

被験物質（腹腔内投与）			生存率(%)
バルプロ酸 (mg/kg)	フェノバルビタール (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)	
75	5	0	0
75	5	100	70
75	5	200	100

動物は OF1 系雄マウス（1 群 10 匹以上）を使用。バルプロ酸、フェノバルビタール及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与し、30 分後にペントラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与した。

表 2.6.2-36 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣におけるメフェニトインとスチリペントールの併用効果

	被験物質（腹腔内投与）		例数	生存率(%)
	メフェニトイン (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)		
試験 1	0	0	10	0
	0	100	10	30
	20	0	10	20
	20	100	10	90
試験 2	0	0	10	0
	0	200	10	60
	15	0	10	50
試験 3	0	0	10	0
	0	200	10	40
	20	0	10	70
試験 4	0	200	10	100
	0	0	10	0
	0	200	50	56
	25	0	10	60
			10	100

動物は Swiss 系雄マウスを使用。メフェニトイン及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与した。30 分後にペンテトラゾール（試験 1:135 mg/kg、試験 2~4:125 mg/kg）を腹腔内投与し、2 時間観察した。試験 1~4 は用量設定の異なる独立した実験として実施した。

表 2.6.2-37 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣におけるフェノバルビタールとスチリペントールの併用効果

	被験物質（腹腔内投与）		例数	生存率(%)
	フェノバルビタール (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)		
試験 1	0	0	10	0
	0	50	10	0
	10	0	10	30
	10	50	10	60
試験 2	0	0	10	0
	0	75	10	10
	10	0	10	60
試験 3	10	75	10	90
	0	0	10	10
	0	100	10	30
	10	0	20	75
			10	90

動物は Swiss 系雄マウスを使用。フェノバルビタール及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与した。30 分後にペンテトラゾール（試験 1:135 mg/kg、試験 2 及び試験 3:125 mg/kg）を腹腔内投与し、2 時間観察した。試験 1~3 は用量設定の異なる独立した実験として実施した。

表 2.6.2-38 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣におけるクロナゼパムとスチリペントールの併用効果

	被験物質（腹腔内投与）		例数	生存率(%)
	クロナゼパム (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)		
試験 1	0	0	10	10
	0	100	10	30
	0.025	0	10	70
	0.025	100	10	100
試験 2	0	0	10	10
	0	200	10	80
	0.025	0	10	70
	0.025	200	10	90

動物は Swiss 系雄マウスを使用。クロナゼパム及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与した。30 分後にペンテトラゾール 125 mg/kg を腹腔内投与し、2 時間観察した。試験 1~2 は用量設定の異なる独立した実験として実施した。

表 2.6.2-39 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣におけるエトスクシミドとスチリペントールの併用効果

	被験物質（腹腔内投与）		例数	生存率(%)
	エトスクシミド (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)		
試験 1	0	0	10	0
	0	100	10	0
	100	0	10	10
	100	100	10	10
試験 2	0	0	10	0
	0	200	30	40
	20	0	10	10
試験 3	20	200	10	30
	0	0	10	0
	0	200	10	60
試験 3	100	0	10	30
	100	200	10	60

動物は Swiss 系雄マウスを使用。エトスクシミド及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させて腹腔内に同時投与した。30 分後にペンテトラゾール 135 mg/kg を腹腔内投与し、2 時間観察した。試験 1~3 は用量設定の異なる独立した実験として実施した。

2.6.2.2.3.1.2 マウスにおける痙攣発現率を指標とした検討

参考資料：4.2.1.1-17 (Epilepsia 2006; 47 (11): 1841-1854.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

Swiss 系雄マウス（例数 8 匹）を用いて、ペンテトラゾール誘発痙攣におけるスチリペントールの他の抗てんかん薬との相互作用についてイソボグラフィック分析により検討した。バルプロ酸は生理食塩液に溶解させ、その他の被験物質は 1%Tween80 溶液に懸濁させた。スチリペントールとクロナゼパム、エトスクシミド、フェノバルビタール及びバルプロ酸を単独で腹腔内投与し、それぞれ 60 分、15 分、45 分、60 分、30 分後にペンテトラゾール 100 mg/kg（97%の動物に間代性痙攣を発現させる用量）を皮下投与した。ペンテトラゾール投与後の 30 分間の間代性痙攣発現率を記録し、それぞれの薬物の ED₅₀ 値を算出した。これら単剤の ED₅₀ 値に基づいてスチリペントールと併用てんかん

薬の混合物（用量比 1 : 3、1 : 1 及び 3 : 1）の理論上の ED₅₀ 値（ED_{50add} 値）を算出し、実測値より算出した併用投与（用量比 1 : 3、1 : 1 及び 3 : 1）の ED₅₀ 値（ED_{50mix} 値）と比較した（Student の t 検定）。併用実験における各薬物投与からペンテトラゾール投与までの時間は単剤投与試験の際と同様とした。

[結果]

いずれの抗てんかん薬との併用でも、全ての用量比において ED_{50add} 値と ED_{50mix} 値の有意な差は認められず、併用による相加的な抗痙攣作用がみられた（表 2.6.2-40、図 2.6.2-14）。

表 2.6.2-40 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣についてのスチリペントールと他の抗てんかん薬の併用効果についてのイソボログラフィック分析

併用薬	用量比 (STP : 併用薬)	ED _{50add} (mg/kg)	ED _{50mix} (mg/kg)
クロナゼパム	1 : 3	55.36 ± 10.04	57.01 ± 4.02
	1 : 1	110.7 ± 20.07	125.3 ± 6.99
	3 : 1	166.0 ± 30.11	202.8 ± 22.3
エトスクシミド	1 : 3	166.6 ± 17.09	179.5 ± 14.33
	1 : 1	184.8 ± 24.78	237.7 ± 24.06
	3 : 1	203.1 ± 32.46	249.8 ± 24.56
フェノバルビタール	1 : 3	66.5 ± 10.84	57.9 ± 8.62
	1 : 1	118.1 ± 20.61	142.6 ± 15.64
	3 : 1	169.7 ± 30.37	212.8 ± 15.64
バルプロ酸	1 : 3	159.8 ± 21.38	201.6 ± 15.84
	1 : 1	180.3 ± 27.64	212.6 ± 20.89
	3 : 1	200.8 ± 33.89	271.3 ± 27.44

ED₅₀ 値は各群の平均値±標準誤差を示す。

STP : スチリペントール

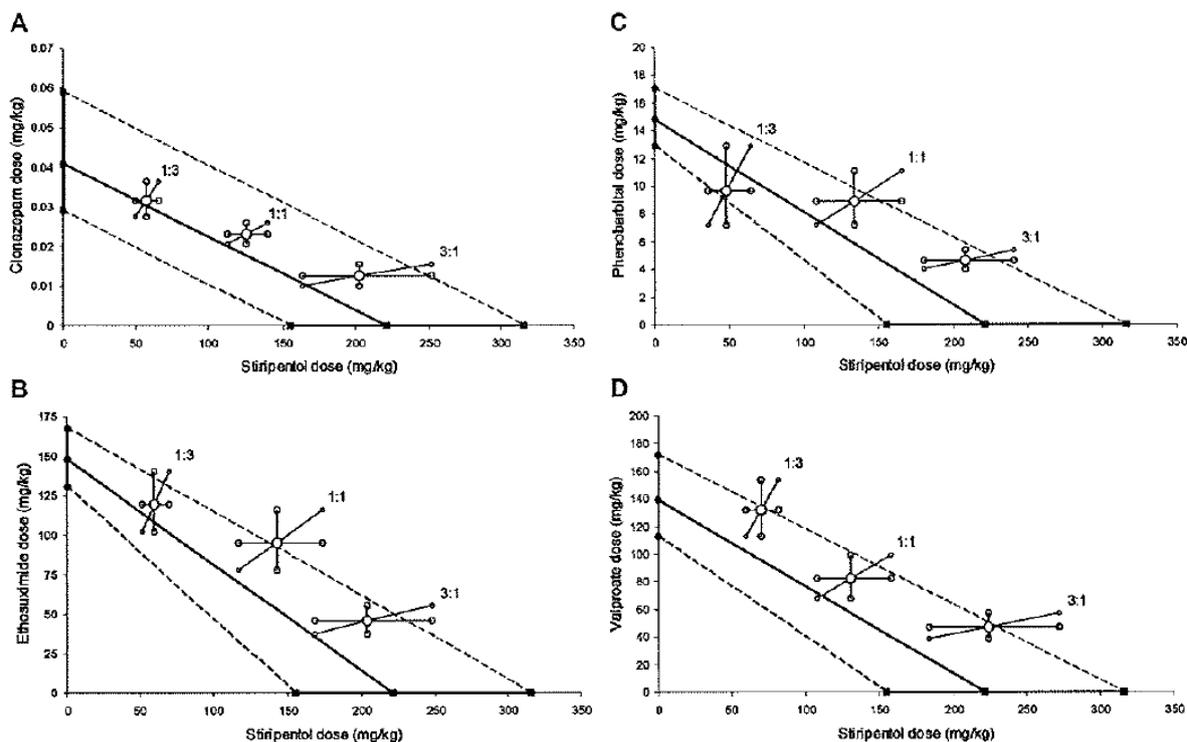


図 2.6.2-14 マウスのペンテトラゾール誘発痙攣についてのスチリペントールと他の抗てんかん薬の併用効果についてのイソボグラフィック分析

A 図：クロナゼパムとの併用

B 図：エトスクシミドとの併用

C 図：フェノバルビタールとの併用

D 図：バルプロ酸との併用

各図とも横軸がスチリペントール (STP)、縦軸が併用薬を示す。

軸上に各薬物単剤での ED₅₀ 値及び信頼区間を表示している。

○で示した点が実測値を示し、両軸上の単剤 ED₅₀ 値を結んだ実線が理論値を示す。各単剤実測値の信頼区間の上限と下限をそれぞれ結んだ線を破線で示す (エラーバーは 95% 信頼区間を示す)。

2.6.2.2.3.2 マウス最大電撃痙攣における併用効果

参考資料：4.2.1.1-18 (Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2006;374:51-64.)、

参考資料：4.2.1.1-19 (Epilepsy Res. 2010;90:188-98.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

Swiss 系雄マウス (例数 8 匹) を用いて、最大電撃痙攣におけるスチリペントールの他の抗てんかん薬との相互作用について検討した。バルプロ酸は生理食塩液に溶解させ、その他の被験物質は 1% Tween80 溶液に懸濁させた。スチリペントール、カルバマゼピン、バルプロ酸及びクロバザムを各単剤で腹腔内投与し、スチリペントールは 60 分後、その他の抗てんかん薬は 30 分後に電撃 (50 Hz、500 V、25 mA、0.2 秒) を負荷して、強直性痙攣発現率を記録した。被験物質の抗痙攣活性を ED₅₀ 値として算出した。この単剤の ED₅₀ 値に基づいてスチリペントールと併用てんかん薬の混合物 (カルバマゼピンとバルプロ酸は、スチリペントールとの併用の用量比 1 : 3、1 : 1 及び 3 : 1 の各々、クロバザムはスチリペントールとの用量比 1 : 1) の理論上の ED₅₀ 値 (ED_{50add} 値) を算出し、実測値より算出したそれぞれの用量比での併用投与の ED₅₀ 値 (ED_{50mix} 値) と比較した (Student の t 検定)。尚、クロバザムは本試験系における抗痙攣作用の用量反応曲線がスチリペントールと平行でなかった

め、ED_{50add} 値を下限値及び上限値として各々算出した。併用実験における各薬物投与から電撃までの時間は単剤投与試験の際と同様とした（4.2.1.1-18、4.2.1.1-19）。

[結果]

カルバマゼピンとの併用では1:3の用量比では相乗的作用、3:1の用量比では相加的未満の作用という二相性の相互作用がみられた。バルプロ酸との併用では、いずれの用量比においても相加的作用に及ばなかった。一方、クロバザムとの併用では、ED_{50add} 値と ED_{50mix} 値の有意な差は認められず、相互作用は相加的であった（表 2.6.2-41、図 2.6.2-15）。

表 2.6.2-41 マウスの電撃痙攣についてのスチリペントールと他の抗てんかん薬の併用効果についてのイソボログラフィック分析

併用薬	用量比 (STP : 併用薬)	ED _{50add} (mg/kg)	ED _{50mix} (mg/kg)
カルバマゼピン	1 : 3	78.1 ± 3.60	55.7 ± 5.68**
	1 : 1	144.6 ± 6.44	146.6 ± 9.85
	3 : 1	211.2 ± 9.28	258.6 ± 16.76*
バルプロ酸	1 : 3	265.2 ± 9.3	323.9 ± 21.0**
	1 : 1	269.3 ± 8.4	346.9 ± 27.2***
	3 : 1	273.5 ± 9.6	324.6 ± 23.8*
クロバザム	1 : 1	93.4 ± 19.9 (下限値)	122.0 ± 11.2
		199.9 ± 35.4 (上限値)	

ED₅₀ 値は各群の平均値±標準誤差を示す。

STP : スチリペントール

* p<0.05、** p<0.01、*** p<0.001 (Student の t 検定、対 ED_{50add} 値)

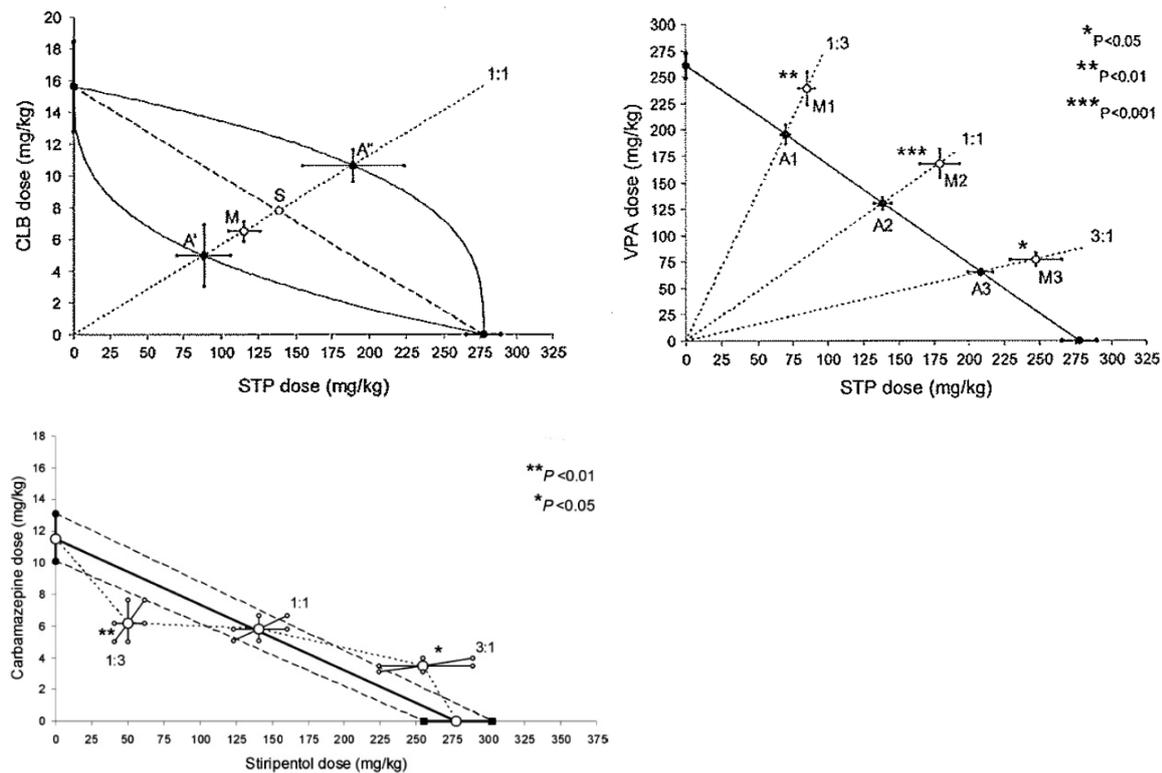


図 2.6.2-15 マウスの電撃痙攣についてのスチリペントールと他の抗てんかん薬の併用効果についてのイソボログラフィック分析

上左図：クロバザム（CLB）との併用 上右図：バルプロ酸(VAP) との併用

下図：カルバマゼピンとの併用

各図とも横軸がスチリペントール（STP）、縦軸が併用薬

クロバザムとの併用においては 1:1 併用の実測値が M 点、理論上の ED₅₀ 値が S 点、理論値の最低点が A' 点、最高値が A' 点、軸上に各薬物単剤での ED₅₀ 値を示す（エラーバーは標準誤差を示す）。

バルプロ酸との併用においてはスチリペントール:バルプロ酸が 1:3, 1:1, 3:1 となる併用の実測値が M1 点、M2 点、M3 点、理論値が A1 点、A2 点、A3 点を示し、軸上に各薬物単剤での ED₅₀ 値を示す（エラーバーは標準誤差を示す）。

カルバマゼピンとの併用においては、○で示した点が実測値を示し、両軸上の単剤 ED₅₀ 値を結んだ実線が理論値、軸上に各薬物単剤での ED₅₀ 値を示す（エラーバーは 95%信頼区間を示す）。

2.6.2.2.3.3 ラット最大電撃痙攣における併用効果

参考資料：4.2.1.1-16 (BC.093)

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

概要表：2.6.3.2

[方法]

電撃誘発ラット痙攣を用いて、スチリペントールと他の抗てんかん薬との併用効果について検討した。Wistar 系雄あるいは SD 系雄ラット（例数 5~33 匹）に、1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させた被験物質（スチリペントールと他の抗てんかん薬）単独又は併用にて経口投与あるいは腹腔内投与した。経口投与 60 分後又は腹腔内投与 30 分後に側頭部に電極を置いて電撃を与え、刺激直

後より表れる強直間代性痙攣の発現を観察した。強直間代性痙攣を発現しない動物数の率(非発現率)を指標にして、抗痙攣作用を評価した。

[結果]

スチリペントールは、バルプロ酸との経口併用投与、またフェニトイン及びカルバマゼピンのそれぞれとの腹腔内併用投与において、増強効果を示した(表 2.6.2-42、表 2.6.2-43、表 2.6.2-44)(4.2.1.1-16)。

バルプロ酸、メフェニトイン、フェノバルビタールのそれぞれとの腹腔内併用投与において増強効果を認めた(表 2.6.2-45、表 2.6.2-46、表 2.6.2-47)(4.2.1.1-01)。

表 2.6.2-42 ラット最大電撃痙攣におけるバルプロ酸とスチリペントールの併用効果

被験物質 (経口投与)		非発現率(%)
バルプロ酸 (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)	
0	0	0
0	200	20
30	0	10
30	200	30

動物はSD系雄ラットを使用(1群10匹以上)。バルプロ酸及びスチリペントールは1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させ、同時経口投与した。60分後に電撃(50 Hz、39 V、0.5秒)を与え、強直間代性痙攣の発現を観察した。

表 2.6.2-43 ラット最大電撃痙攣におけるフェニトインとスチリペントールの併用効果

被験物質 (腹腔内投与)		非発現率(%)
フェニトイン (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)	
75	0	60
0	100	10
75	100	100

動物はSD系雄ラットを使用(1群10匹以上)。フェニトイン及びスチリペントールは1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させ、腹腔内に同時投与した。30分後に電撃(50 Hz、39 V、0.5秒)を与え、強直間代性痙攣の発現を観察した。

表 2.6.2-44 ラット最大電撃痙攣におけるカルバマゼピンとスチリペントールの併用効果

被験物質 (腹腔内投与)		非発現率(%)
カルバマゼピン (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)	
10	0	60
0	100	10
10	100	80

動物はSD系雄ラットを使用(1群10匹以上)。カルバマゼピン及びスチリペントールは1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させ、腹腔内に同時投与した。30分後に電撃(50 Hz、39 V、0.5秒)を与え、強直間代性痙攣の発現を観察した。

表 2.6.2-45 ラット最大電撃痙攣におけるバルプロ酸とスチリペントールの併用効果

被験物質（腹腔内投与）		例数	非発現率(%)
バルプロ酸 (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)		
0	0	8	0
0	100	20	20
100	0	10	40
100	100	10	80

動物は Wistar 系雄ラットを使用。バルプロ酸及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させ、腹腔内に同時投与した。30 分後に電撃（39 V、0.5 秒）を与え、強直間代性痙攣の発現を観察した。

表 2.6.2-46 ラット最大電撃痙攣におけるメフェニトインとスチリペントールの併用効果

被験物質（腹腔内投与）		例数	非発現率(%)
メフェニトイン (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)		
0	0	33	0
0	200	10	0
15	0	10	0
15	200	10	20

動物は Wistar 系雄ラットを使用。メフェニトイン及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させ、腹腔内に同時投与した。30 分後に電撃（39 V、0.5 秒）を与え、強直間代性痙攣の発現を観察した。

表 2.6.2-47 ラット最大電撃痙攣におけるフェノバルビタールとスチリペントールの併用効果

	被験物質（腹腔内投与）		例数	非発現率(%)
	フェノバルビタール (mg/kg)	スチリペントール (mg/kg)		
試験 1	0	0	5	0
	0	100	10	10
	10	0	5	60
	10	100	10	70
試験 2	0	0	33	0
	0	100	10	30
	10	0	10	60
	10	100	10	70
試験 3	0	0	5	0
	0	200	10	0
	10	0	5	0
	10	200	10	50
試験 4	0	0	10	10
	0	200	10	30
	10	0	10	40
	10	200	10	90

動物は Wistar 系雄ラットを使用。フェノバルビタール及びスチリペントールは 1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させ、腹腔内に同時投与した。30 分後に電撃（39 V、0.5 秒）を与え、強直間代性痙攣の発現を観察した。試験 1~4 は用量設定の異なる独立した試験として実施した。

2.6.2.2.3.4 水酸化アルミニウム誘発性部分てんかんモデルにおける併用効果

参考資料：4.2.1.1-20 (Epilepsia 1988;29(4):476-81.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

スチリペントールとカルバマゼピンの併用による薬力学的作用を検討した。雄アカゲザル4匹の脳の左中心前回・後回及び感覚運動野（手・顔面領域）に水酸化アルミニウムを注入した。各動物には定量的脳波記録のための8頭蓋スクリー電極アレー及び脳波プラグ、さらに薬物投与のための胃カテーテルを装着させた。水酸化アルミニウム注入後2ヶ月以内にてんかん様脳波と自発性の部分発作が表れ、引き続いて二次性全般強直間代性痙攣が表れた。水酸化アルミニウム注入後6ヶ月までに痙攣発現率が安定したサルを試験に使用して、痙攣スパイク数を測定した。ベースラインの脳波を2週間記録した後、1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させたカルバマゼピン（平均用量54 mg/kg）を単独で2週間、次いで1%カルボキシメチルセルロース溶液に懸濁させたスチリペントール30 mg/kgとの併用で1週間投与し、引き続いてスチリペントール60 mg/kgでさらに2週間併用投与した。最終投与期間にはカルバマゼピン単剤を平均用量54 mg/kgで2週間投与した。

[結果]

スチリペントールとカルバマゼピンの併用投与における抗痙攣作用はカルバマゼピン単独投与より強く、脳波スパイク比は平均39%減少した（図2.6.2-16）。カルバマゼピンの単独投与及びスチリペントールとの併用投与において、一般行動の異常は認められなかった。

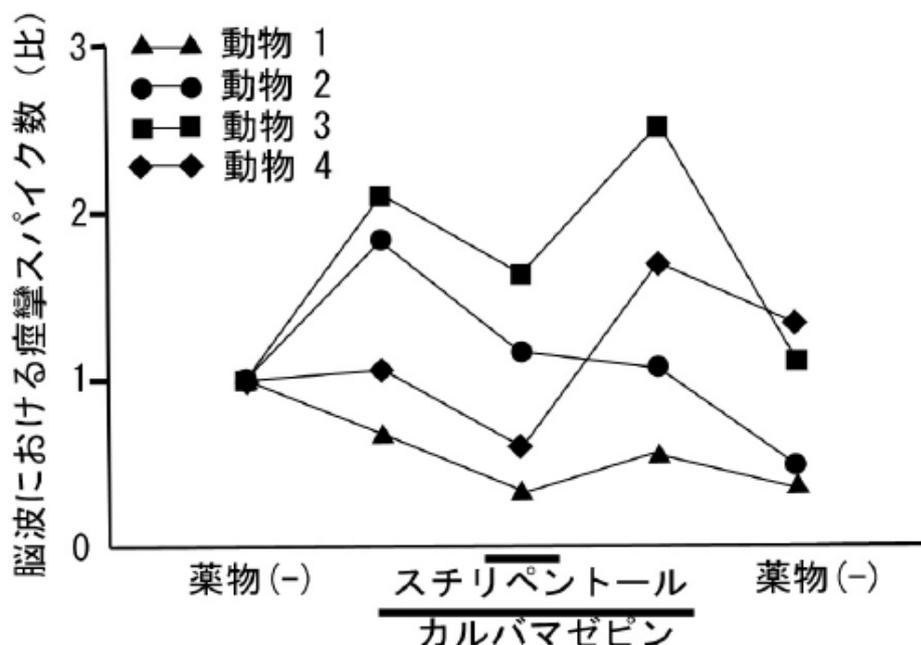


図 2.6.2-16 水酸化アルミニウム誘発性てんかんモデルにおけるスチリペントールとカルバマゼピンの併用効果

脳波記録における痙攣発作スパイクの比（スパイク数/分のベースライン測定期の値に対する比）

横軸は左より時間経過の順に表示した。スチリペントール投与部分は30 mg/kg投与期と60 mg/kg投与期を合せた3週間分の結果より算出した。

2.6.2.2.3.5 電気生理学的検討における併用効果

2.6.2.2.3.5.1 ラット海馬スライスを用いた検討

参考資料：4.2.1.1-14 (Epilepsia 2006;47(4):704-16.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

GABA_A受容体に対するスチリペントールとベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用効果を電気生理学的に検討した。生後7~8日のWistar系ラット海馬スライスのCA3錐体細胞について、NBQX 10 μM及びD-APV 40 μMによりイオンチャンネル型グルタミン酸受容体を、またテトロドトキシン 1 μMによりNa⁺チャンネルをそれぞれ阻害させた条件下、内因性GABAの自発的放出による抑制性シナプス後電流をホールセル記録した(保持電位-70 mV)。ベンゾジアゼピン受容体作動薬のクロバザム(10 μM)を30分間灌流して内因性GABA誘発電流を記録した後に、スチリペントール(100 μM)を併用灌流して30分間記録した。

[結果]

クロバザムは、単独で抑制性シナプス後電流の減衰を遅らせた。スチリペントールは、クロバザムとの併用ではその減衰をさらに遅らせた。また、スチリペントールはクロバザム単独では認められないGABA誘発電流の発生頻度の亢進をもたらした(図2.6.2-17)。

以上のことより、スチリペントールはGABA_A受容体に対するクロバザムの作用を増強すると考えられた。

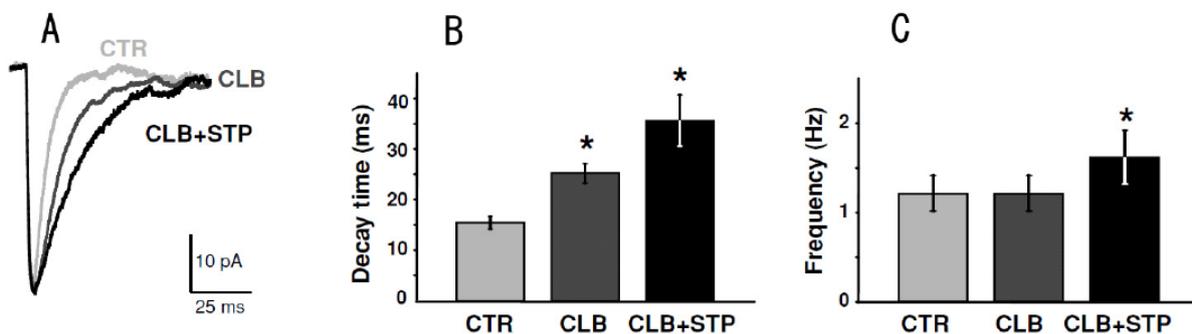


図 2.6.2-17 GABA_A受容体におけるGABA誘発電流に対するスチリペントールとクロバザムの併用効果(ホールセル記録)

CTR：対照、STP：スチリペントール 100 μM、CLB：クロバザム 10 μM

A：スチリペントール存在下及び非存在下におけるクロバザムのGABA誘発電流に対する作用の併用記録

B：GABA誘発電流の減衰時間

C：GABA誘発電流の発生頻度

B及びCの数字は平均値±標準誤差を示す。

*：p < 0.05 (paired t-test)

2.6.2.2.3.5.2 リコンビナント GABA_A 受容体における併用効果

参考資料：4.2.1.1-21 (Eur J Pharmacol 2011;654:160-5.)

概要表：2.6.3.2

[方法]

GABA_A 受容体に対するスチリペントールとベンゾジアゼピン受容体作動薬の併用効果を電気生理学的に検討した。HEK-293T 細胞に、遺伝子導入により $\alpha 3\beta 3\gamma 2L$ 並びに $\alpha 3\beta 3\delta$ をサブユニット構成とする GABA_A 受容体の遺伝子を強制発現させてリコンビナント GABA_A 受容体を形成させた。-50 mV での GABA 誘発電流をホールセル記録により測定し、スチリペントールとジアゼパム、クロナゼパム、クロバザム又はノルクロバザムを併用添加した時の作用を各薬剤単独添加時と比較検討した。なお、スチリペントールは最大効果を発揮する用量 (100 μ M) を使用した。

[結果]

$\alpha 3\beta 3\gamma 2L$ 型では、ベンゾジアゼピン受容体作動薬はいずれもスチリペントールとの併用により GABA 誘発電流を、各薬剤単独添加時と比較して相加的に増強した (図 2.6.2-18)。 $\alpha 3\beta 3\delta$ 型では、ベンゾジアゼピン受容体作動薬の単独添加では作用がなく、スチリペントールとの併用でスチリペントール単独と同等の作用がみられた (図 2.6.2-19)。

以上の結果から、スチリペントールとベンゾジアゼピンは各々独立して GABA_A 受容体に作用すると考えられた。

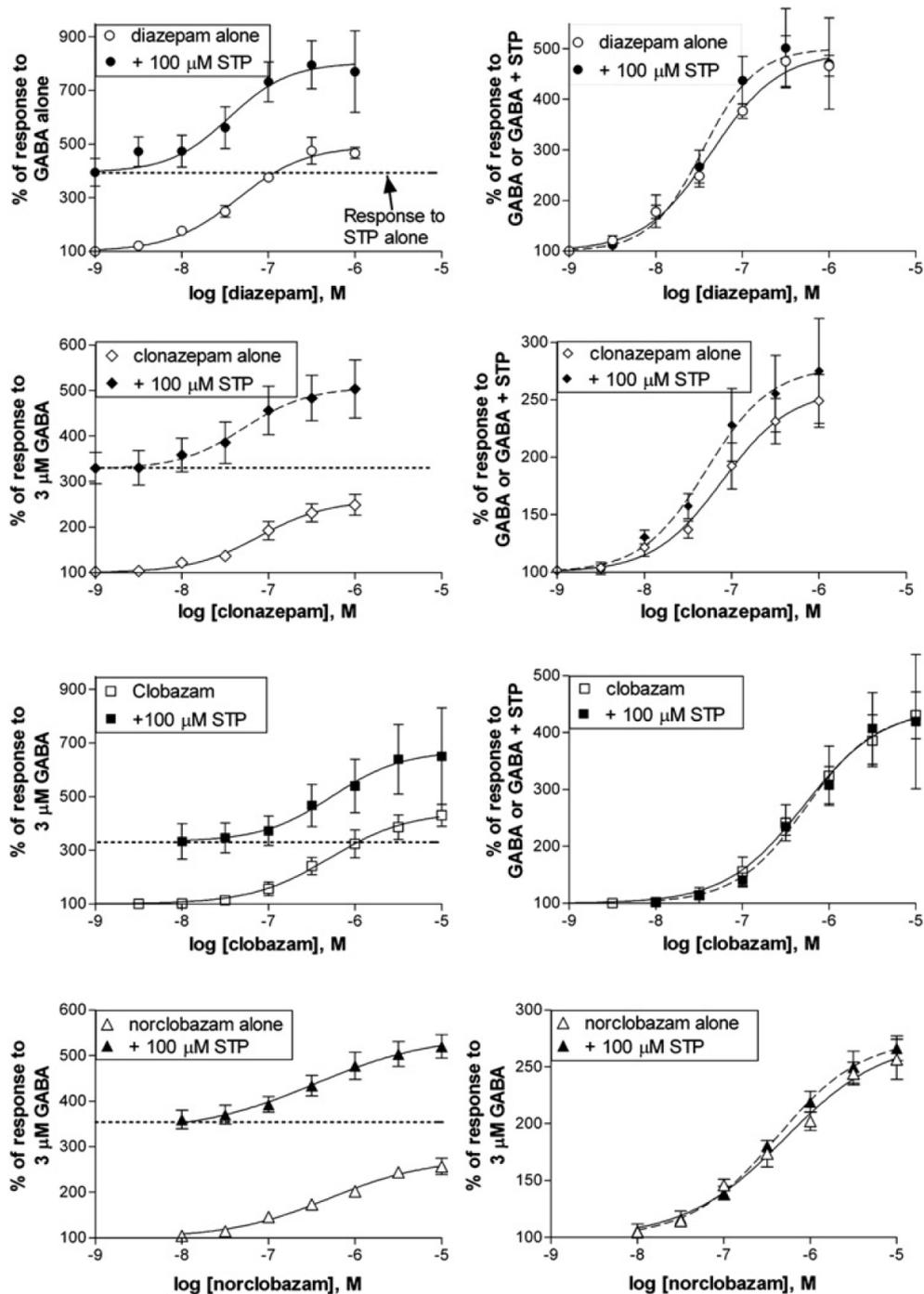


図 2.6.2-18 $\alpha 3\beta 3\gamma 2L$ サブユニットからなる $GABA_A$ 受容体への GABA の作用に対するスチリペントールとジアゼパム、クロナゼパム、クロバザム、ノルクロバザムとの併用による増強効果

スチリペントール 100 μM 存在下 (●) 及び非存在下 (○) における各薬物の濃度-反応曲線。左図群: GABA 3 μM 単独による反応を 100% としたパーセント (平均値 \pm 標準誤差)。スチリペントール単独添加による反応を破線にて示す。

右図群: スチリペントール 100 μM 併用群の濃度-反応曲線について、スチリペントール 100 μM 単独作用時の値を差し引いて表示した (平均値 \pm 標準誤差)。スチリペントール非存在下の薬物の濃度-反応曲線は左図群と同じ。

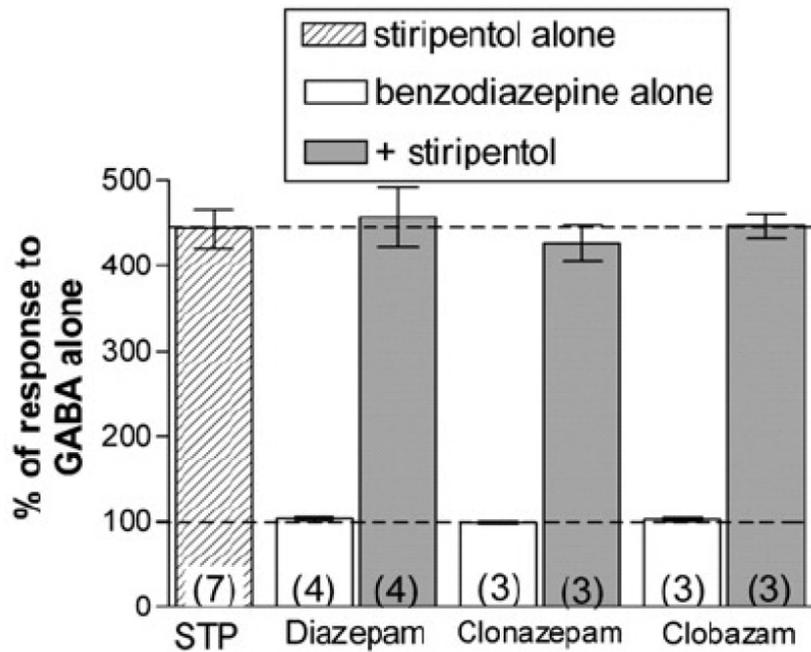


図 2.6.2-19 $\alpha 3\beta 3\delta$ サブユニットからなる $GABA_A$ 受容体への GABA の作用に対するスチリペントール単独及びジアゼパム、クロナゼパム、クロバザムとの併用による増強効果

スチリペントール 100 μ M、ジアゼパム 1 μ M、クロナゼパム 1 μ M、クロバザム 10 μ M

各バーの下部に示した数値は、検討細胞数

縦軸は GABA 0.1 μ M 単独による作用を 100%としたパーセント (平均値 \pm 標準誤差)

2.6.2.3 副次的薬理試験

2.6.2.3.1 抗レセルピン作用の検討

参考資料 : 4.2.1.2-01 (BC.092)

概要表 : 2.6.3.3

OF1 系雄マウスを用いて、抗うつ薬の一般的な評価法であるレセルピン誘発眼瞼下垂に対するスチリペントールの作用について検討した。スチリペントールを 200 mg/kg で腹腔内投与、又は 75、100、150、200 mg/kg で経口投与し、30 分後あるいは 2 時間後にレセルピン 5 mg/kg を腹腔内投与した。レセルピン投与の 60、90、120、150、180 分後に眼瞼下垂をスコア化し、5 回のスコアの平均値を指標としてレセルピン対照群の眼瞼下垂に対する抑制率を算出した。この結果、レセルピンによる眼瞼下垂はスチリペントール 200 mg/kg の腹腔内投与により 31~63%抑制され、200 mg/kg までの経口投与により 9~47%抑制された。またスチリペントールを 200 mg/kg で腹腔内投与し、30 分後あるいは 3 時間後にレセルピンを投与した別の検討では、眼瞼下垂はそれぞれ 24%並びに 23~29%抑制された。

2.6.2.3.2 抗不安作用の検討

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

参考資料：4.2.1.2-01 (BC.092)

概要表：2.6.3.3

4枚の金属板を敷いた箱に Swiss 系雄マウス（各群 12 匹）を入れ、プレート間を移動するたびに電撃を加え、マウスの活動性を指標として、スチリペントールの抗不安作用を評価した（4 プレート試験）。スチリペントールを 50、100 又は 200 mg/kg で腹腔内投与したところ、4 プレート試験におけるマウスの活動性を増大させた（明確な用量依存性は認められなかった）。スチリペントールを 5、10、50 又は 250 mg/kg で経口投与すると、高用量の 2 群（50、250 mg/kg）でマウスの活動性が高くなった（4.2.1.1-01）。

また、OF1 系雄マウスを用いた 4 プレート試験において、スチリペントールを 25、50 又は 100 mg/kg で腹腔内投与した。この結果、50 mg/kg で投与した場合にマウスの活動性が 69% 高くなった（4.2.1.2-01）。

以上のことより、スチリペントールは弱い抗不安作用を有すると考えられた。

2.6.2.3.3 抗精神病作用の検討

参考資料：4.2.1.2-01 (BC.092)

概要表：2.6.3.3

SD 系雄ラットのアンフェタミン誘発性常同行動によりスチリペントールの抗精神病作用を評価した。スチリペントール 200 mg/kg を腹腔内投与し、1、2 又は 3 時間後に、アンフェタミンをデキサンフェタミン 4 mg/kg として腹腔内投与した。この実験でスチリペントールの作用は認められなかった。

2.6.2.3.4 抗カタレプシー作用の検討

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

概要表：2.6.3.3

Wistar 系ラットにプロクロルペラジン 15 mg/kg 又はクロルプロマジン 15 mg/kg 腹腔内投与して誘発されるカタレプシーに対するスチリペントールの影響を検討した。プロクロルペラジンを投与したラットでは、スチリペントールの 100 又は 200 mg/kg を腹腔内投与した（各群 8 匹）。また、クロルプロマジンを投与したラットでは、スチリペントールの 100 又は 250 mg/kg を腹腔内投与した（各群 20 匹：雄 10 匹、雌 10 匹）。これらの試験では、スチリペントールの抗カタレプシー作用は認められなかった。

2.6.2.3.5 その他の作用の検討

参考資料：4.2.1.2-01 (BC.092)

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

概要表：2.6.3.3

56°C のホットプレート上にマウスを置き、逃避までの時間を指標にスチリペントールの鎮痛作用を評価した。スチリペントールは 100、200 又は 500 mg/kg の用量（各群 10 匹以上）で腹腔内投与した。その結果、スチリペントールは用量依存的な鎮痛作用を示した（4.2.1.2-01）。

フェニルベンゾキノロン誘発マウス (Swiss 系) 疼痛モデルにおいて、スチリペントールを 150 mg/kg の用量で腹腔内投与 (各群 10 匹) あるいは 200 又は 400 mg/kg の用量で経口投与 (各群 8 匹) したところ、鎮痛作用を認めなかった (4.2.1.1-01)。

カラゲニン誘発性ラット炎症モデルを用いてスチリペントールの抗炎症作用を検討した。足蹠への炎症誘発前にスチリペントールを 600 mg/kg の用量 (各群 9 匹) でラットに経口投与した。薬物投与前及び投与後 1 時間毎に 4 回、足蹠容積を測定した。その結果、スチリペントールの抗炎症作用は認められなかった (4.2.1.1-01)。

淋菌ワクチン誘発性ウサギ発熱モデルを用いてスチリペントールの解熱作用を検討した。スチリペントールを 200 mg/kg の用量 (各群 3 匹) で腹腔内投与したところ、スチリペントールの解熱作用は認められなかった (4.2.1.1-01)。

スチリペントール 15 mg/kg を Wild Burgundy 系ウサギに静脈内投与し、脳波への影響について検討した。この試験で脳波への影響は認められなかった (4.2.1.1-01)。

2.6.2.4 安全性薬理試験

安全性薬理試験のほとんどは ICH ガイドラインの制定前に実施されており、追加実施した *in vitro* hERG 試験も含め、いずれも GLP に準拠していない試験である。しかし、いずれの試験も科学的には適切に実施されていると判断したため、これらに基づいて評価した。

2.6.2.4.1 心血管系への影響

参考資料 : 4.2.1.3-01 (S10534)

参考資料 : 4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

概要表 : 2.6.3.4

スチリペントールの心血管系評価として、hERG I_{Kr} 電流に対する作用及び麻酔イヌを用いた評価を実施した。

スチリペントールの hERG I_{Kr} 電流に対する作用を、hERG-transfected CHO 細胞を用いて、評価した。スチリペントールを 0.03、0.1、0.3 mmol/L で適用したところ、 IC_{50} は 0.09 mmol/L (21 μ g/mL) であった (図 2.6.2-20)。

麻酔イヌを用いた心循環系への影響を評価した。スチリペントールを 2.5 又は 5.0 mg/kg の用量 (各群 2 匹) で静脈内投与したところ、いずれの用量においても一過性の血圧低下並びに心拍数及び心拍出量の低下がみられた。なお、サルでの 4 週間 (0、100、300、900 mg/kg/日) 及び 26 週間 (0、100、250、600 mg/kg/日) 反復経口投与毒性試験では薬剤に関連した心電図変化は認められなかった (2.6.7.7 参照)。

ラットに 1%トリパンブルーを 5 mL/kg (50 mg/kg) の容量で腹腔内投与し、色素の皮膚への拡散を指標として、毛細血管透過性に対する影響を評価する試験では、スチリペントールを 100 mg/kg の用量 (各群 10 匹) で腹腔内投与したところ、影響は認められなかった。また、ラットの耳に点状出血が起こるまでの圧力と時間を測定し、毛細血管抵抗への影響を評価する試験では、スチリペントールを 200 mg/kg の用量 (各群 20 匹) で腹腔内投与したところ、影響は認められなかった。

脳循環への影響を評価した試験では、スチリペントールを 2.5、5 又は 10 mg/kg の用量 (各群 1~3 匹) でイヌに静脈内投与したところ、椎骨動脈流量と脳酸素消費量の増加がすべての用量で認められた。

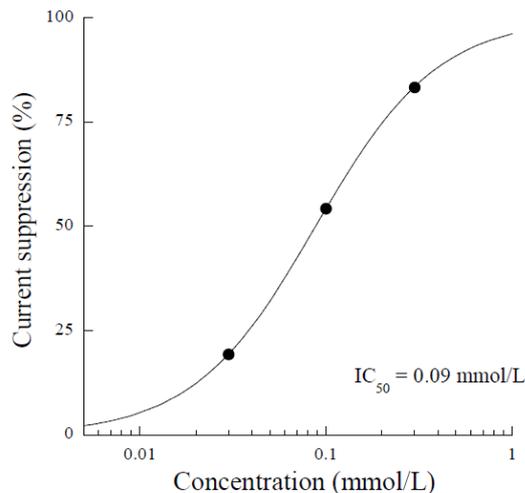


図 2.6.2-20 hERG-transfected CHO 細胞を用いた hERG I_{Kr} 電流に対するスチリペントールの抑制作用 (n=2-3)

2.6.2.4.2 中枢神経系（一般状態並びに活動性）への影響

参考資料：4.2.1.1-03 (BC.098/GB)

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

参考資料：4.2.1.2-01 (BC.092)

概要表：2.6.3.4

CF1 系雄マウスにスチリペントールを 600、1200、又は 1800 mg/kg で腹腔内投与する試験（各群 2 匹）により、スチリペントールの行動パラメータへの影響を検討した。600 mg/kg 群では 2 匹に運動失調が認められ、うち 1 匹では運動活性低下と呼吸低下もみられたが、いずれも 1 時間以内に回復した。1200 mg/kg 群では、投与 30 分後では運動失調と運動活性低下が 2 匹にみられたが、2 時間後には回復していた。1800 mg/kg 群では、投与 30 分後において、運動活性低下、運動失調、ロタロッド試験成績低下、鎮静、眼瞼下垂、筋弛緩、呼吸低下、チアノーゼ及び攣縮を示し、また 2 時間後においては 2 匹とも立ち直り反射が消失しており、24 時間後において 1 匹が死亡した（4.2.1.1-03）。

行動パラメータへの影響は自発的探索行動を評価するホールボード試験でも検討した。Swiss 系雄及び雌マウスにスチリペントールを 50、100、200 又は 300 mg/kg で腹腔内投与し（各群 10 匹）、これらのマウスが板に開いた穴を何回探索するかを計測したところ、スチリペントールは、雄マウスに対しては 50 mg/kg 投与で 38%、200 mg/kg 投与で 54%及び 25%（2 回の実験）抑制した。また雌マウスに対しては、100 mg/kg 投与で 13%、300 mg/kg 投与で 38%抑制した（4.2.1.1-01）。

Swiss 系雄マウスを新規環境に置き、初めの 5 分間の探索運動量、及びそれに続く 15 分間における基礎運動量をそれぞれ測定した。スチリペントール 250、500、750 又は 1000 mg/kg の経口投与では、投与を行動観察の 30 分~2 時間前とした場合、探索期の行動に変化はみられなかったが、基礎運動活性は低下していた。投与を行動観察の 3~4 時間前とした場合、基礎運動活性と探索行動は活発化した。このように、スチリペントールは投与後比較的早期には鎮静作用を示し、その後に刺激作用を示した（4.2.1.1-01）。

オープンフィールド試験ではスチリペントールを 50、100 又は 200 mg/kg で Wistar 系雄及び雌ラット（各群 6~15 匹）に腹腔内投与し、投与群と対照群の自発運動量を比較した。この結果、スチリペントールは自発運動量を用量依存的に 4、23、58%抑制することが示された（4.2.1.1-01）。

Swiss 系マウス 30 匹にスチリペントール 200 mg/kg を腹腔内投与し、円筒内移動試験（垂直にしたガラス製チューブ内を後ろ向きに登るのに要する時間を測定する試験）を実施して行動に対する影響を検討した。この試験でスチリペントール投与による影響はみられなかった（4.2.1.1-01）。

Swiss 系雄マウスを用いて、8 週間個別飼育により惹起される攻撃性に対するスチリペントールの作用を検討した。スチリペントール 200 mg/kg を腹腔内投与した群（2 匹 x 17 組）では、攻撃性の低下が認められた（4.2.1.1-01）。

マウス逃避試験によりスチリペントールの精神運動性行動への影響を検討した。この試験では、スチリペントールを 50、100 又は 200 mg/kg で Swiss 系雄マウスに腹腔内投与し（各群 7~8 匹）、30 分後にマウスを箱に入れ、マウスが箱から出ようと試みる回数を計測した。2 回の試験の結果において、スチリペントール 50 mg/kg で 66%及び 52%、100 mg/kg で 34%及び 58%、200 mg/kg で 83%及び 50%、それぞれマウスの逃避行動発現回数を低下させた（4.2.1.1-01）。

シャトルボックスを用いて学習獲得能に及ぼす影響を評価した。Wistar 系ラットに条件刺激としての光刺激とこれに続く電気ショックを 1 日 3 回与え、条件回避訓練を行なった。これを 15 日間繰り返すことにより、ラットは光刺激により電気ショックを回避できるように学習した。スチリペントール 50 mg/kg を 1 日 1 回、訓練 1 時間前に経口投与したところ、影響は認められなかった（4.2.1.1-01）。スチリペントールを投与した Swiss 系マウス（各群 10 匹）を回転するスピンドルに置き、スチリペントールの平衡反射及び筋緊張への影響を検討した。スチリペントールを 50、100 又は 200 mg/kg で各マウスに腹腔内投与したとき、及び 250、500 又は 1000 mg/kg で経口投与したときのいずれの場合も、影響は認められなかった（4.2.1.1-01）。

鉄棒試験によりスチリペントールの立ち直り反射と筋緊張への影響を検討した。この試験では、水平に置いた金属製鉄棒に Swiss 系マウスを前足でぶら下がらせ、マウスが姿勢を立て直す能力を評価した（各群 10 匹）。スチリペントールを 50、100 又は 200 mg/kg で腹腔内投与したとき、及び 250、500 又は 1000 mg/kg で経口投与したときのいずれの場合も、立ち直り反射と筋緊張に対する影響は認められなかった（4.2.1.1-01）。

OF1 系雄マウスのロタロッド試験でも筋緊張への影響について検討した。スチリペントールを 100、200、400、500 及び 600 mg/kg で腹腔内投与したところ、用量依存的な筋緊張抑制作用を認めた（4.2.1.2-01）。

スチリペントール 200 mg/kg を Swiss 系マウス（雄及び雌各 10 匹）に腹腔内投与したとき、体温低下が認められた（4.2.1.1-01）。

2.6.2.4.3 消化管への影響

参考資料：4.2.1.1-01（BC.114/GB）

概要表：2.6.3.4

マウスにスチリペントールを 200 mg/kg の用量で腹腔内投与又は 400 mg/kg の用量で経口投与し（各群 10 匹）、投与後 6 時間以内に排泄される糞便量を測定した。この結果、糞便量に変化はなく、スチリペントールの腸管運動性への影響は認められなかった。

ラットにスチリペントールを 2000 mg/kg の用量（各群 10 匹）で経口投与したところ、スチリペントールの潰瘍誘発作用は認められなかった。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.5.1 睡眠増強作用

参考資料：4.2.1.2-01 (BC.092)

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

参考資料：4.2.1.4-01 (BC.235)

概要表：2.6.3.5

薬物誘発睡眠に対するスチリペントールの影響を検討した。OF1系マウスを用いて、エタノール、オキサゼパム、フルニトラゼパム、ロラゼパムについて検討した(4.2.1.2-01)。また、Swiss系マウスを用いて、ヘキソバルビタール、フェノバルビタール、グルテチミド、メプロバメート、クロラゼプ酸及びジアゼパムについて検討した(4.2.1.1-01)。さらに、SD系ラットを用いて、ハロタンについて評価した(4.2.1.4-01)。スチリペントールは、いずれの薬物が誘発する睡眠においても睡眠時間を延長させるなどの増強効果を示した(表 2.6.2-48)。

表 2.6.2-48 薬物誘発睡眠に対するスチリペントールの影響

動物	睡眠誘発薬	用量(mg/kg)	スチリペントール 用量(mg/kg)	例数	結果
OF1系 マウス	エタノール	2000、3000、4000、 5000 腹腔内	200、400 腹腔内	≥10	睡眠動物数増加 睡眠時間延長
	オキサゼパム	100 腹腔内	100、200 腹腔内	≥10	睡眠動物数増加 睡眠時間延長
	フルニトラゼパム	10 腹腔内	100、200 腹腔内	≥10	睡眠動物数増加 睡眠時間延長
	ロラゼパム	50、100 腹腔内	100、200 腹腔内	≥10	睡眠動物数増加 睡眠時間延長
Swiss系 マウス	ヘキソバルビ タール	70 腹腔内	10、50、100、150、 200 腹腔内	10~20	睡眠時間延長 *
		70 腹腔内	25、50 経口	10~30	睡眠時間延長 *
	フェノバルビ タール	75 腹腔内	100 腹腔内	10	睡眠時間延長 * 睡眠動物数増加
	グルテチミド	75 腹腔内	100、200 腹腔内	10	睡眠動物数増加 睡眠時間延長 (スチリペ ントール 200 mg/kg 投与 時のみ) *
	メプロバメート	125、150 腹腔内	200 腹腔内	10	睡眠時間延長 * 睡眠動物数増加
		200 経口	50 経口	10	差を認めず
	クロラゼプ酸	30 腹腔内	100、200 腹腔内	10	睡眠時間延長 (スチリペ ントール 200 mg/kg 投与 時のみ)
ジアゼパム	20、25、30 経口	50、500 経口	10~20	睡眠時間延長 * 睡眠動物数増加	
SD系 ラット	ハロタン	飽和蒸気吸入	300 経口	10	睡眠時間延長

*：睡眠誘発薬単独投与群とスチリペントール併用群に統計的有意差を認めたもの(ノンパラメトリック Wilcoxon 検定)

2.6.2.5.2 その他の薬物相互作用

参考資料：4.2.1.2-01 (BC.092)

参考資料：4.2.1.1-01 (BC.114/GB)

参考資料：4.2.1.4-01 (BC.235)

参考資料：4.2.1.4-02 (BC.189)

参考資料：4.2.1.4-03 (BC.188)

概要表：2.6.3.5

OF1 系雄マウス（各群 10 匹以上）を用いて、ロタロッド試験によりジアゼパムの運動抑制に対するスチリペントールの影響を検討した。スチリペントール 200 mg/kg 腹腔内投与は、ジアゼパム 2 mg/kg 腹腔内投与で生じる運動抑制を増強した（表 2.6.2-49）（4.2.1.2-01）。

逃避試験とホールボード試験により、クロルプロマジンの中樞神経系への作用に対するスチリペントールの影響を検討した。Swiss 系マウス（各群 8~10 匹）を用いて、クロルプロマジンは 2 mg/kg、スチリペントールは 100 mg/kg（逃避試験）、50 又は 200 mg/kg（ホールボード試験）の用量で併用腹腔内投与した。その結果、逃避試験ではスチリペントール併用によりクロルプロマジン投与によって生じる逃避行動回数がさらに減少した。また、ホールボード試験では、スチリペントール 200 mg/kg の併用によりクロルプロマジン投与によって生じる自発探索行動の抑制の増強が認められた（表 2.6.2-49）（4.2.1.1-01）。

OF1 系雄マウス（各群 10 匹以上）を用いたホットプレート試験により、コデインとグラフェニンの鎮痛作用に対するスチリペントールの影響を検討した。コデイン（15 mg/kg、腹腔内投与）に対しては、スチリペントールの 100、200 又は 500 mg/kg を腹腔内投与、500 mg/kg を経口投与で併用した。グラフェニン（250 mg/kg、腹腔内投与）に対しては、スチリペントールの 200 mg/kg を腹腔内投与又は 500 mg/kg を経口投与で併用した。その結果、すべての用量のスチリペントール併用により、コデインとグラフェニンの鎮痛作用は増強された（表 2.6.2-49）（4.2.1.2-01）。

SHR 系雄ラット（各群 8 匹）を用いてアテノロール及びラベタロール（いずれも β 遮断薬）の血圧低下及び心拍数減少作用に対するスチリペントールの影響を検討した。アテノロール又はラベタロールは 50 mg/kg を、スチリペントールは 300 mg/kg（150 mg/kg を 1 日 2 回投与）を 10 日間併用経口投与した。その結果、スチリペントール併用によりアテノロール及びラベタロールの血圧低下及び心拍数減少作用に有意な変化はみられなかった（表 2.6.2-49）（4.2.1.4-02）。

アミオダロン（抗不整脈薬）及びサルブタモール（ β_2 受容体刺激薬）のそれぞれの心拍数減少及び増加作用に対するスチリペントールの影響を検討した。SD 系雄ラット（各群 10 匹）を用いて、アミオダロンは 80 mg/kg、サルブタモールは 2 mg/kg、スチリペントールは 300 mg/kg（150 mg/kg を 1 日 2 回投与）の用量で 5 日間併用経口投与した。その結果、スチリペントール併用により、アミオダロン及びサルブタモールのそれぞれの心拍数減少及び増加作用に有意な変化はみられなかった（表 2.6.2-49）（4.2.1.4-01）。

グリベンクラミド（糖尿病治療薬）の血糖低下作用に対するスチリペントールの影響を検討した。SD 系雄ラット（各群 10 匹）を用いて、グリベンクラミドは 0.5 mg/kg、スチリペントールは 300 mg/kg（150 mg/kg を 1 日 2 回投与）の用量で、5 日間併用経口投与した。その結果、スチリペントール併用により、投与初日のみ血糖値はさらに低下した（表 2.6.2-49）（4.2.1.4-01）。

アセノクマロール及びフェニンジオン（いずれも抗凝固薬）の抗凝固作用に対するスチリペントールの影響を検討した。SD 系雄ラット（各群 8-11 匹）を用いて、アセノクマロールは 0.75 mg/kg、フェニンジオンは 25 mg/kg、スチリペントールは 300 mg/kg（150 mg/kg を 1 日 2 回投与）の用量で 5 日間併用経口投与した。その結果、いずれの薬物においても、スチリペントール併用によりプロトロン

ビン時間は顕著に延長し、血液は凝固しなかった。また、アセノクマロール又はフェニンジオンとの併用群でそれぞれ2又は1例の死亡がみられた(表 2.6.2-49) (4.2.1.4-03)。

エチニルエストラジオール(合成卵胞ホルモン剤)の肝臓及び子宮重量への影響に対するスチリペントールの作用を検討した。エチニルエストラジオールは1.5又は2 mg/kg(1日1回投与)を、スチリペントールは300 mg/kg(150 mg/kgを1日2回投与)をNMRI系雌マウス(各群11匹)に5日間併用経口投与した。その結果、スチリペントール併用によりエチニルエストラジオール2 mg/kg投与によるALT及びASTの上昇が抑制され、肝重量が増加した(表 2.6.2-49) (4.2.1.4-03)。

表 2.6.2-49 各種薬物との相互作用

併用薬物	指標	スチリペントール		併用効果
		投与方法	投与量 (mg/kg)	
ジアゼパム	運動失調、筋弛緩	腹腔内	200	増強
クロルプロマジン	精神運動性行動	腹腔内	100	増強
	探索行動	腹腔内	50, 200	増強
コデイン	鎮痛	腹腔内	100, 200, 500	増強
		経口	500	増強
グラフェニン	鎮痛	腹腔内	200	増強
		経口	500	増強
アテノロール	血圧、心拍数減少	経口	300	なし
ラベタロール	血圧、心拍数減少	経口	300	なし
アミオダロン	心拍数減少	経口	300	なし
サルブタモール	心拍数増加	経口	300	なし
グリベンクラミド	血糖値低下	経口	300	増強
アセノクマロール	血液凝固延長	経口	300	増強
フェニンジオン	血液凝固延長	経口	300	増強
エチニルエストラジオール	肝臓酵素及び重量	経口	300	増加
	子宮重量	経口	300	なし

2.6.2.6 考察及び結論

2.6.2.6.1 効力を裏付ける試験

2.6.2.6.1.1 抗痙攣作用

スチリペントールの抗痙攣作用について一般的な薬物誘発痙攣について検討したところ、ペンテトラゾール及びピククリンが誘発するマウスやラットの痙攣に対し、スチリペントールは200~300 mg/kg以上の用量の腹腔内投与あるいは経口投与において強直性痙攣及び間代性痙攣を抑制した。ストリキニーネ誘発痙攣に対する抗痙攣作用は腹腔内投与で500 mg/kgを超えるED₅₀値を示した。最大電撃痙攣については、マウス及びラットにおける腹腔内投与の検討では200~500 mg/kg、経口投与で約800 mg/kgの用量において強直性痙攣あるいは強直間代性痙攣の発現を抑制し、ラットにおいては腹腔内投与で250 mg/kgあるいは300 mg/kgの用量において強直間代性痙攣の発現を抑制した。これらの結果から、スチリペントールはマウスやラットの実験的痙攣に対し、腹腔内投与においては200~500 mg/kgの用量より、また経口投与においては300~800 mg/kgの用量より、抗痙攣作用を発揮すると考えられる。ウサギにおいてはペンテトラゾールを用いて誘発した痙攣性脳波を100 mg/kgの後投与(経口投与)にて抑制する作用を示した。以上のように薬物誘発痙攣や最大電撃痙攣に対する

抑制作用を示したことから、スチリペントールはてんかん発作における全般発作に対する抑制作用を示す可能性が考えられる。

スチリペントールは、水酸化アルミニウムゲルをアカゲザルの脳に注入して作成した部分てんかんモデルにおいて、痙攣性脳波の発現を抑制した。このことより、スチリペントールは部分てんかんを抑制させる可能性が考えられる。

さらに遺伝的要因によって痙攣を発症する動物モデルを用いた検討では、スチリペントールは聴原性発作を発症するマウスにおいて 72.1 mg/kg（腹腔内投与）の ED₅₀ 値にて痙攣の発現を減少させ、また小発作様欠神を示すラットにおいて 125 mg/kg（腹腔内投与）以上の濃度で痙攣性脳波の発現を抑制した。

以上の成績より、スチリペントールはてんかんにおける様々なタイプの痙攣発作を抑制すると考えられる。

2.6.2.6.1.2 鏡像異性体の薬理試験

スチリペントールの 2 つの鏡像異性体はともに抗痙攣作用を示した。腹腔内投与後の抗痙攣作用と脳組織中濃度について EC₅₀ 値を比較した試験において、R(+)体の作用は S(-)体より約 2 倍高いと考えられる。しかしながら経口投与した場合、ペンテトラゾール痙攣及び電撃痙攣のいずれにおいても、S(-)体が R(+)体より低用量で抗痙攣作用を発揮した。薬物動態についての検討では、経口投与した R(+)体は、S(-)体への変換反応も含めて速やかに代謝され、同用量の S(-)体を投与した場合に比べて血中濃度が低く推移する結果が示された（2.6.4.3.7 参照）。このことより、S(-)体の血中濃度は R(+)体より高く推移すると考えられることから、経口投与後の抗痙攣作用の比較においては、必ずしも R(+)体の方が強い結果にはならなかったと考えられる。

2.6.2.6.1.3 作用機序

スチリペントールの抗痙攣作用メカニズムについての検討結果より、スチリペントールは、シナプトソームにおける GABA 取り込みの阻害、脳組織における GABA トランスアミナーゼ活性の低下及び脳組織中 GABA 濃度の増加をもたらした。これらのことより、スチリペントールはシナプスにおける GABA 量の増加をもたらすと考えられる。また、スチリペントールは、シナプス後の GABA 系神経伝達に対して、GABA_A 受容体の開口時間を延長させ、GABA_A 受容体による神経伝達を増強させることにより、GABA_A 受容体に対する促進性アロステリック調節作用を示すことが明らかとなった。受容体結合実験及び電気生理学的検討結果より、GABA_A 受容体に対するスチリペントールの作用点は、GABA 結合部位あるいはベンゾジアゼピン結合部位ではなく、バルビツレート結合に関連する部位と考えられる。GABA_A 受容体サブユニットに対する選択性の検討結果より、スチリペントールは様々なサブユニット構成の GABA_A 受容体において GABA 応答を増強し、 $\alpha 3$ サブユニット及び δ サブユニットを含む GABA_A 受容体に対する選択性が特に高いと考えられる。また、受容体結合実験結果より、GABA_B 受容体あるいはグリシン受容体には作用しないと考えられる。

スチリペントールの抗てんかん作用プロファイルを、Dravet 症候群治療で有効性が報告されている他の抗てんかん薬と比較すると、クロバザムは GABA_A 受容体への作用による GABA 抑制系の増強により、またバルプロ酸は脳組織中 GABA 濃度上昇やイオンチャンネルの機能調節などの多様な作用により、それぞれ全般発作及び部分発作に対応する動物実験において痙攣抑制作用を示す¹⁾。トピラマートはグルタミン酸受容体及び L 型 Ca チャンネルに対する抑制作用による発作波の伝播抑制という作用メカニズムより、部分発作における痙攣抑制が特徴となる²⁾。スチリペントールは脳内 GABA 抑制系の増強により、全般発作及び部分発作のそれぞれに抑制作用を発揮すると考えられる。

2.6.2.6.1.4 抗痙攣作用における他の抗てんかん薬との併用効果

スチリペントールを他の抗てんかん薬と併用投与した場合の抗痙攣作用について検討した結果、ペンテトラゾール痙攣について、バルプロ酸、ジアゼパム、メフェニトイン、フェノバルビタール、クロナゼパムの作用を増強し、また電撃痙攣においてはバルプロ酸、フェニトイン、カルバマゼピン、メフェニトイン、フェノバルビタールとの併用により増強効果を示した。*In vitro* における電気生理学的な検討において、スチリペントールはクロバザムとの併用により $GABA_A$ 受容体に対する促進性調節作用をさらに増強した。これらのことより、スチリペントールと他の抗てんかん薬の併用における抗痙攣作用の増強には、 $GABA_A$ 受容体に対する促進性調節作用が関与していると考えられた。また、スチリペントールは CYP を阻害することが明らかになっており (2.7.2.1.1 参照)、併用薬剤の代謝を抑制して抗痙攣作用を増強する可能性も考えられる。

2.6.2.6.2 副次的薬理試験

異なる動物種 (マウス、ラット、ウサギ) を使った研究により、抗痙攣作用以外にもスチリペントールの中枢神経系への作用が示された。これらの実験で、スチリペントールは、弱い抗レセルピン作用及び弱い抗不安作用を示し、ホットプレート試験では鎮痛作用が認められた。抗カタレプシー作用、抗炎症作用、解熱作用は認められなかった。

2.6.2.6.3 安全性薬理試験

心血管系への影響として、スチリペントールの $hERG I_{Kr}$ 電流に対する IC_{50} は 0.09 mmol/L (21 $\mu\text{g/mL}$) であった。これはヒト STP-1 試験における C_{max} より算出された血漿中タンパク非結合型濃度よりも約 160 倍高かった。一方、*in vivo* 試験では、スチリペントールは一過性の心拍数減少、心拍出量減少及び血圧低下を示した。サルでの 4 週間 (0、100、300、900 mg/kg/日) 及び 26 週間 (0、100、250、600 mg/kg/日) 反復経口投与毒性試験では薬剤に関係した心電図変化は認められなかった (2.6.7.7 参照)。なお、スチリペントールは、脳の血流量及び酸素消費量の増加を示したが、毛細血管透過性及び毛細血管抵抗に対し、影響を与えなかった。これらのことから、スチリペントールの心血管系への影響は軽微であると考えられた。中枢神経系 (一般状態並びに活動性) への影響として、スチリペントールは、探索行動低下、攻撃性低下、運動活性低下、呼吸低下、鎮静、筋弛緩及び反射運動低下作用を示した。これらはスチリペントールの薬理作用に基づく影響を反映していると考えられた。消化管への影響として、スチリペントールは、腸管運動性に影響せず、胃粘膜において潰瘍誘発作用を示さなかった。

2.6.2.6.4 薬力学的薬物相互作用試験

2.6.2.6.4.1 睡眠増強作用

スチリペントールは、睡眠を惹起する様々な薬物との併用により睡眠増強効果を示した。これらの薬物との併用による増強効果は、それぞれの薬物の有する薬理作用が組み合わされて表れる可能性が考えられる。また、スチリペントールは CYP の活性に影響を与えることが明らかになっており、他の抗てんかん薬との併用においては、その代謝を抑制して抗痙攣作用を増強する可能性も考えられる。

2.6.2.6.4.2 その他の薬物相互作用

スチリペントールは、ジアゼパムの運動機能抑制作用あるいはクロルプロマジンの逃避行動抑制作用を増強した。中枢神経機能に対するこれらの効果は、スチリペントールの GABA 系シグナル伝達促進による可能性が考えられる。アテノロール、ラベタロール、アミオダロン及びサルブタモールの血圧あるいは心拍数への作用に対して、スチリペントールは影響を及ぼさなかった。一方、コデイン及びグラフェニンの鎮痛作用、グリベンクラミドの血糖低下作用、並びにアセノクマロール及びフェニンジオンの血液凝固作用をスチリペントールは増強した。エチニルエストラジオールによる肝酵素（ALT 及び AST）をスチリペントールは抑制した。これらの薬物相互作用には、スチリペントールの薬物代謝酵素に対する影響が表れたと考えられる。

2.6.2.6.5 結論

スチリペントールは、種々の実験的てんかん動物モデルにおいて抗痙攣作用を示した。その作用機序として、シナプス前の GABA 取り込み及び分解の抑制による脳組織中 GABA 量の増加、及びシナプス後の GABA_A 受容体における促進性アロステリック調節が考えられる。スチリペントールの GABA 系神経伝達の促進作用は、他の抗てんかん薬との併用において薬効の増強をもたらす。その一方で、睡眠あるいは鎮痛などの鎮静傾向の薬理作用を増強させる。また、スチリペントールによる薬物代謝酵素の阻害は、併用薬の薬理作用の増強に寄与する。

2.6.2.7 図表

図表は本文中に記載した。

参考文献

- 1) Czuczwar SJ, Patsalos PN. The new generation of GABA enhancers. Potential in the treatment of epilepsy. CNS Drugs. 2001; 15: 339-350.
- 2) トピラマート申請資料概要, 協和醗酵工業株式会社