目次

2.6.1 緒言 2
2.6.1.1 薬物情報 2
2.6.1.1.1 有効成分の物理的化学的性質 2
2.6.1.1.2 薬理的分類及び科学的背景 3
2.6.1.2 申請する効能・効果及び用法・用量 3
2.6.1.3 参考文献一覧 3

表

表 2.6.1-1 ミダゾラムの物理的化学的特性 3

図

図 2.6.1-1 ミダゾラムの構造式 2

2.6.1 緒言

2.6.1.1 薬物情報

SHP615〔0.5%ミダゾラム頬粘膜投与用液剤又はBUCCOLAM（欧州における販売名）〕は、小児患者集団（生後3ヵ月以上18歳未満）におけるてんかん重積状態の治療のために頬粘膜投与を目的として開発した。本非臨床試験の概要は、ミダゾラムとして2.5～10 mg（生後3ヵ月以上1歳未満：2.5 mg、1歳以上5歳未満：5 mg、5歳以上10歳未満：7.5 mg、10歳以上18歳未満：10 mg）の用量を用いるミダゾラムの新投与経路〔頬粘膜（口腔粘膜）〕の日本での製造販売承認申請をサポートしている。

SHP615は、既承認のミダゾラム注射液（欧州連合のHYPNOVEL及び日本のドルミカム）と構成成分が同一であり有効成分が同濃度である。また、SHP615は、小児患者集団（生後3ヵ月以上18歳未満）の持続性の急性けいれん発作の治療を目的とした頬粘膜投与液として、BUCCOLAM（EMEA/H/C/002267）の販売名で2011年に欧州医薬品庁により承認されている。

なお、日本では、「てんかん重積状態」の効能・効果を有するミダゾラム製剤として、小児（修正在胎45週以上）に対する静脈内投与又は持続静脈内投与用のミダフレッサ静注0.1%（アルフレッサファーマ株式会社）が2014年に承認されている。

2.6.1.1.1 有効成分の物理的化学的性質

ミダゾラムは、イミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。

化学名：8-クロロ-6-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-4*H*-イミダゾ[1,5-α] [1,4]ベンゾジアゼピン

一般的名称（JAN）：ミダゾラム（Midazolam）

分子式：$C_{18}H_{13}ClFN_3$

ミダゾラムの化学構造を図2.6.1-1に示す。

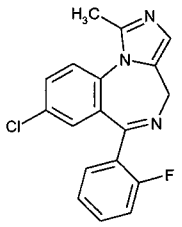


図2.6.1-1　ミダゾラムの構造式

ミダゾラムは、化学合成された白色又は帯黄色の結晶性の粉末である。その物理的化学的特性を表2.6.1-1にまとめる。SHP615製剤化過程において、ミダゾラム塩基は塩酸塩に変換される。頬粘膜投与液は無色澄明の溶液であり、1 mL当たり5 mgのミダゾラム（遊離塩基として）を含有し、目標pHは3.3である。生理的pHでミダゾラムは閉環構造をとり、薬物は脂溶性になり、血液脳関門を迅速に通過する[1]。

ミダゾラムは縮合イミダゾール環により従来のベンゾジアゼピン系薬物と区別され、水溶性の塩及び忍容性の高い注射用水溶液（pKa 値 6.15）の調製を可能にするイミダゾール環窒素の塩基性、加水分解に対する安定性、並びに主にイミダゾール環のメチル基によって決定される、従来のベンゾジアゼピン系薬物よりはるかに速い代謝不活性化等、ミダゾラムの化学的性質のいくつかは、その実用化のために特に重要である[2]。

表 2.6.1-1　ミダゾラムの物理的化学的特性

ミダゾラム塩酸塩（遊離塩基）の分子量	362.23 (325.77)
pKa	6.15
水に対する溶解性	やや溶けやすい

2.6.1.1.2 薬理的分類及び科学的背景

薬物療法的分類：催眠薬及び鎮静薬（ベンゾジアゼピン誘導体）

ミダゾラムの薬理作用の特徴は、代謝変換が速やかなため持続時間が短いことである。ミダゾラムは抗けいれん作用を有する。また、顕著な強度の鎮静及び睡眠誘発作用、並びに抗不安作用及び筋肉弛緩作用を有する。筋肉内又は静脈内投与後、短時間の前向性健忘症が発現する[3]。

ミダゾラムは、欧州連合（HYPNOVEL）、米国（VERSED、現在後発品が販売）及び日本（ドルミカム注射液、現在後発品が販売）で、Roche 社がそれぞれ 1982 年、1985 年及び 1988 年に最初に承認を取得して以来、全身投与薬として使用されている。HYPNOVEL は現在、集中治療における鎮静薬として及び麻酔のために小児（在胎週数 32 週未満の新生児を含む）及び成人への使用が欧州において承認されており、静脈内、筋肉内又は直腸投与経路で投与される[3]。さらに、経口剤は、米国（1998 年、VERSED Oral Syrup 2 mg/mL、現在後発品が販売）及びドイツ（2007 年、MIDAZOLAM-RATIOPHARM）で小児の術前鎮静用に承認されている。日本では、ドルミカム注射液が 1988 年に麻酔前投薬及び全身麻酔の導入と維持の効能・効果で承認され、2000 年に集中治療における人工呼吸中の鎮静の効能・効果が、2010 年に麻酔前投与及び集中治療における人工呼吸中の鎮静に対する小児の用法・用量が、2013 年に歯科・口腔外科領域における手術及び処置時の鎮静の効能・効果が追加で承認された。

なお、抗けいれん剤として既承認のミダゾラム製剤（BUCCOLAM：欧州連合、ミダフレッサ静注 0.1%：日本）については 2.6.1.1 に記載する。

2.6.1.2 申請する効能・効果及び用法・用量

SHP615 の予定効能・効果は「てんかん重積状態」である。

また、予定用法・用量は、「通常、生後 3 ヵ月以上 1 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 2.5 mg、1 歳以上 5 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 5 mg、5 歳以上 10 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 7.5 mg、10 歳以上 18 歳未満の患者には、ミダゾラムとして 1 回 10 mg を頬粘膜投与する。」である。

2.6.1.3 参考文献一覧

[1] Dollery C. Midazolam (hydrochloride). Therapeutic drugs. second edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; p. M175-M179.

[2] Gerecke M. Chemical Structure and Properties of Midazolam Compared with Other Benzodiazepines. Br J Clin Pharmac. 1983;16:11S-16S.

[3] HYPNOVEL® Solution for Injection [EU Summary of Product Characteristics]. UK: Roche Products Limited; 11 Feb 2015.

目次

略号一覧表 2
2.6.2 薬理試験の概要文 4
2.6.2.1 まとめ 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 6
2.6.2.2.1 ミダゾラムの in vitro 活性 6
2.6.2.2.2 ミダゾラムの in vivo 活性 6
2.6.2.3 副次的薬理試験 14
2.6.2.4 安全性薬理試験 14
2.6.2.4.1 中枢神経系 14
2.6.2.4.2 心血管系 14
2.6.2.4.3 呼吸器系 15
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 18
2.6.2.6 考察及び結論 18
2.6.2.7 図表 18
2.6.2.8 参考文献一覧 18

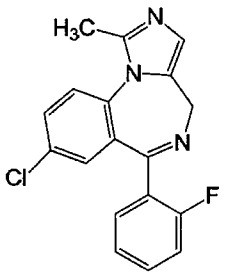
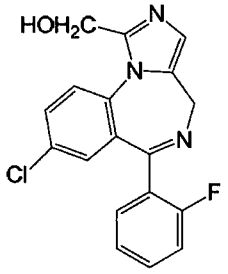
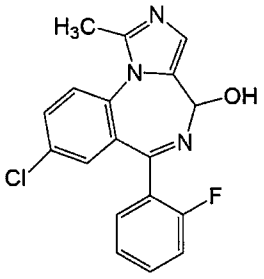
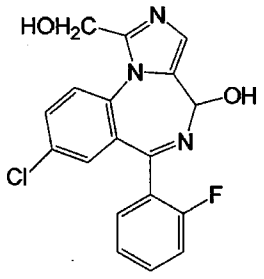
表

表 2.6.2-1　薬理試験の一覧 5
表 2.6.2-2　異なる実験的てんかんモデルにおけるミダゾラムの薬力学パラメータ 8
表 2.6.2-3　薬物投与後のペンテトラゾールチャレンジ時間に応じたマウスペンテトラゾール誘発性強直性発作に対する保護作用 9
表 2.6.2-4　効力を裏付ける試験の要約 11
表 2.6.2-5　一回仕事量、一回拍出量及び局所冠動脈血流に及ぼすミダゾラムマレイン酸塩及びジアゼパムの影響の比較 15
表 2.6.2-6　安全性薬理試験の要約 16

図

図 2.6.2-1　ミダゾラム（MDZ）又はロラゼパム（LZ）投与マウスの脳波及びてんかん重積状態 6
図 2.6.2-2　ミダゾラム（MDZ）及びロラゼパム（LZ）投与マウスの福祉及び典型的な行動評価 7

略号一覧表

略号	一般名（略称）	化学構造式	由来
MDZ	ミダゾラム 【化学名： 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine】		原薬
1-OH-ミダゾラム	1-ヒドロキシミダゾラム 【化学名： 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-hydroxy-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine】		代謝物
4-OH-ミダゾラム	4-ヒドロキシミダゾラム 【化学名： 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-4-ol, 1-Methyl-8-chloro-6-(2-fluoro-phenyl)-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-4-ol】		代謝物
1,4-OH-ミダゾラム	1,4-ヒドロキシミダゾラム 【化学名： 8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-4-hydroxy-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-1-methanol】		代謝物

略号一覧表（続き）

略号	略していない表現又は説明（英語）	略していない表現又は説明（日本語）
ANOVA	analysis of variance	分散分析
E_0	baseline effect	ベースライン脳波作用
EC_{50}	half-maximal effect	50%有効濃度
$EC_{50,u}$	EC_{50} value based on free midazolam concentration	遊離ミダゾラム濃度に基づく EC_{50} 値
ED_{50}	median effective dose	50%有効量
E_{max}	maximal effect	最大（脳波）作用
GABA	gamma-aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
$GABA_A$	gamma-aminobutyric acid A (receptor)	γ-アミノ酪酸 A（受容体）
GFP-M	green fluorescent protein-M line	緑色蛍光蛋白質-M 系統
HEK	human embryonic kidney	ヒト胎児腎
hERG	human ether-à-go-go related gene	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子
IC_{50}	half-maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
LV_{max} dP/dt	maximal rate of pressure development of the left ventricle	左室圧上昇最高速度
LZ	lorazepam	ロラゼパム
MDZ	midazolam	ミダゾラム
NA	not applicable	該当なし
ND	not determined	未決定
NI	no information	情報なし
OP	organophosphate	有機リン酸
PD	pharmacodynamic(s)	薬力学
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
SE	status epilepticus	てんかん重積状態、てんかん重積発作
VR	O-isobutyl S-(2-diethylamino)ethyl)-methyl phosphonothioate	O-イソブチル-S-2-ジエチルアミノエチル-メチルホスホノチオラート
VX	O-ethyl S-(2-(diisopropylamino)ethyl) methylphosphonothioate	O-エチル-S-（2-ジイソプロピルアミノエチル）メチルホスホノチオラート

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

SHP615〔0.5%ミダゾラム頬粘膜投与用液剤又はBUCCOLAM（欧州における販売名）〕は、小児患者集団（生後3ヵ月以上18歳未満）におけるてんかん重積状態（SE）の治療のために頬粘膜投与を目的として開発した。申請投与経路は頬粘膜投与であり、ミダゾラムとして2.5～10 mg（生後3ヵ月以上1歳未満：2.5 mg、1歳以上5歳未満：5 mg、5歳以上10歳未満：7.5 mg、10歳以上18歳未満：10 mg）を投与する。

ミダゾラムは、イミダゾベンゾジアゼピン誘導体である。ベンゾジアゼピン系薬物は、γ-アミノ酪酸A（$GABA_A$）受容体作動性塩素チャネルの結合部位を介してγ-アミノ酪酸（GABA）誘発性塩素電流を調節する。チャネルはヘテロ構造で、α、β、γ及びδサブユニットの種々の組合せで構成されている。これらのサブユニットの組合せの全てがベンゾジアゼピン系薬物に対して感受性を示す訳ではない。ミダゾラムは、脊髄、脳幹、小脳、大脳辺縁系、大脳皮質等、中枢神経系の種々の部位に存在する$GABA_A$受容体に結合する。ミダゾラムを含むベンゾジアゼピン系薬物は、脳幹網様体の刺激による脳波覚醒を阻害する。ミダゾラムは、脳幹網様体を介した反射に対する中枢神経系抑制薬として作用する。ミダゾラムは、大部分の動物試験系でジアゼパムよりも作用の発現が速く、効果の持続時間が短い[1]。

以下で詳細に説明するように、ミダゾラムは、てんかん重積発作（SE）モデル[3]を含む数種類のてんかん及び発作モデルにおいてin vivoで顕著な有効性を示し、中枢神経系及び呼吸器系の評価では有害作用を示さなかった。心血管系の評価では試験した投与量で影響がみられたが、頬粘膜投与の臨床試験において、本剤を予定用法・用量で投与したとき、ヒトの心血管系に対する有害事象はみられなかったことから、SHP615は小児患者集団（生後3ヵ月以上18歳未満）におけるSEの効果的な治療薬となり得ると考える。

本申請における薬理試験の一覧を表2.6.2-1に示す。

表 2.6.2-1　薬理試験の一覧

試験の種類	動物種／系統	投与方法	著者／雑誌	記載箇所
効力を裏付ける試験				
有機リン酸（OP）誘発性発作活性の海馬切片モデル	モルモット/Dunkin Hartley	in vitro	Harrison/JPET (2004)[2]	4.2.1.1-1
てんかん重積発作（SE）モデル（扁桃核内カイニン酸モデル）	マウス/C57BL/6	腹腔内	Diviney/ Epilepsy&Behavior (2015)[3]	4.2.1.1-2
ペンチレンテトラゾール誘発性発作モデル	ラット/Wistar	静脈内	Mandema/JPET (1991a)[4]	4.2.1.1-3
直接電気皮質刺激発作モデル	ラット/Wistar	静脈内	Hoogerkamp/JPET (1996)[5]	4.2.1.1-4
扁桃核キンドリング、皮質刺激及び遺伝性欠神てんかんモデル	ラット/Wistar、Wag/Rij、ACI	静脈内	Cleton/Br J Pharmacol (1998)[6]	4.2.1.1-5
3 種類の棘徐波律動モデル（ヒト欠神発作モデル、軽微なメトラゾール発作モデル及びヒトミオクロニー発作モデル）	ラット/Wistar	腹腔内	Kubovà/Physiol Res (1999)[7]	4.2.1.1-6
神経ガス誘導性発作モデル	モルモット/Hartley	筋肉内	Shih/JPET (2007)[8]	4.2.1.1-7
ミダゾラムの抗けいれん活性の経時的変化	マウス/NI	腹腔内、経口	Pieri/Br J Clin Pharmac (1983)[9]	4.2.1.1-8
代謝物の活性	マウス/NI	腹腔内	Pieri/Br J Clin Pharmac (1983)[9]	4.2.1.1-8
副次的薬理試験				
NA	NA	NA	NA	NA
安全性薬理試験				
中枢神経系	緑色蛍光蛋白質-M 系統（GFP-M）遺伝子導入マウス	腹腔内	Tan/Chin Med J (2009)[10]	4.2.1.3-1
心血管系	HEK293 細胞、アフリカツメガエル卵母細胞	in vitro	Vonderlin/Drug Design, Development and Therapy (2014)[11]	4.2.1.3-2
心血管系	HEK293 細胞、アフリカツメガエル卵母細胞	in vitro	Vonderlin/Drug Design, Development and Therapy (2015)[12]	4.2.1.3-3
心血管系	イヌ/NI	静脈内、経口	Pieri/Br J Clin Pharmac (1983)[9]	4.2.1.3-4（4.2.1.1-8 と同一）
心血管系	イヌ／雑種	静脈内	Jones/Anesthesiology (1979)[13]	4.2.1.3-5
呼吸器系	イヌ／雑種	静脈内	矢島／薬理と治療 (1985)[16]	4.2.1.3-6
薬力学的薬物相互作用試験				
NA	NA	NA	NA	NA

NA：該当なし、NI：情報なし

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

2.6.2.2.1 ミダゾラムの in vitro 活性

ミダゾラム（3、10 及び 30 μmol/L）は、有機リン酸（OP）誘発性発作活性を示す in vitro モルモット海馬切片モデルにおいて濃度依存的に有効性を示し、10 μmol/L 以上の濃度でソマン誘発性バーストの有意な減少（$p<0.01$、一元配置分散分析及び Dunnett の事後検定）がみられた[2]。

2.6.2.2.2 ミダゾラムの in vivo 活性

2.6.2.2.2.1 てんかん重積発作モデル

8 週齢の C57BL/6 マウス（1 群当たり 6 匹）の扁桃核内カイニン酸誘発 SE モデルを用いてミダゾラムの短期作用を評価した。2 群の比較は対応のない t 検定を用いて、反復測定分析は分散分析（ANOVA）に続いて適切な事後検定を用いて実施した。有意水準は $p<0.05$ とした。ミダゾラム（MDZ）又はロラゼパム（LZ）の 8 mg/kg の腹腔内投与により、1 時間の評価期間中に類似したパターンの脳波のてんかん波形様活動低下が認められた（図 2.6.2-1）。投与後 24 時間にミダゾラム（MDZ）投与マウスでみられた正常行動（毛繕い、活動レベル及び全体的回復性評価）への回復は、ロラゼパム（LZ）投与マウスでみられた結果よりも優れていた（図 2.6.2-2）[3]。

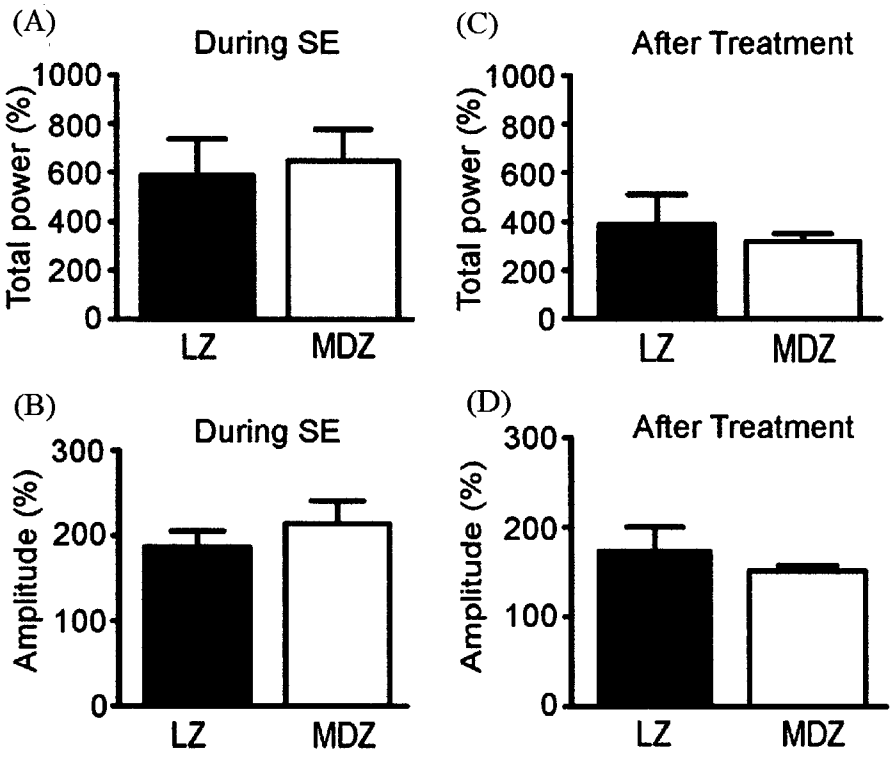


図 2.6.2-1　ミダゾラム（MDZ）又はロラゼパム（LZ）投与マウスの脳波及びてんかん重積状態

出典：Diviney 2015[3]
脳波測定は、SE における（A）トータルパワー又は（B）振幅に MDZ（n=6）又は LZ（n=6）投与群マウス間で差異を示さなかった。異なる抗てんかん薬である MDZ 又は LZ の投与後 60 分間に（C）トータルパワー又は（D）振幅に有意差は認められなかった。

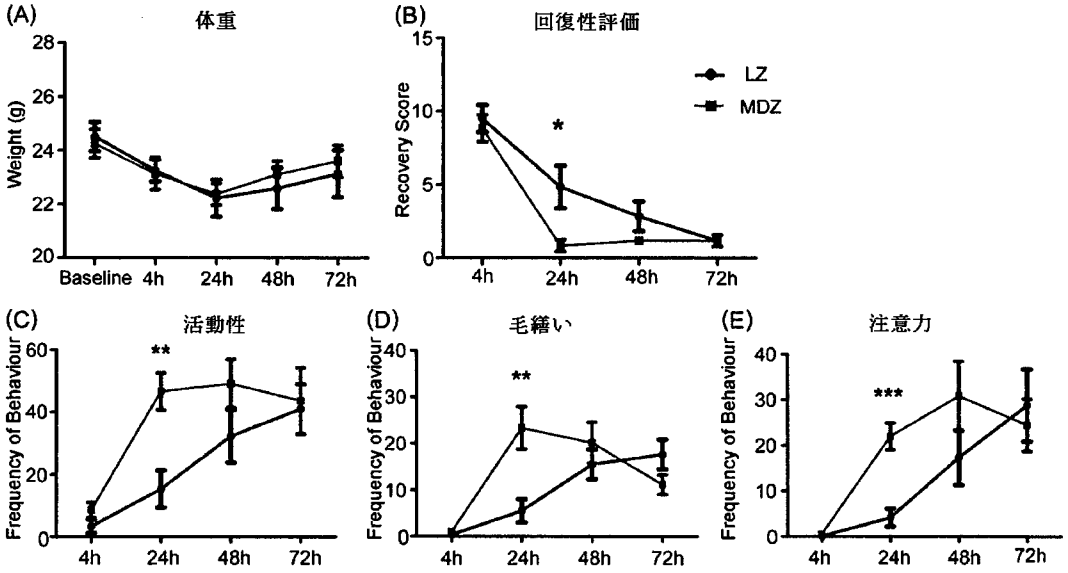


図 2.6.2-2　ミダゾラム（MDZ）及びロラゼパム（LZ）投与マウスの福祉及び典型的な行動評価

出典：Diviney 2015[3]
MDZ 及び LZ を投与したマウスの福祉及び典型的な行動評価。（A）SE 後の最初の 4 時間及び 24 時間に体重が減少した。しかし、投与は体重変化に影響を及ぼさなかった。（B）全てのマウスで、数日間にわたり福祉の改善が観察された。MDZ 投与マウスは、LZ 投与マウスと比較して 24 時間で典型的な行動と外観の改善を示した。（C）全てのマウスで時間経過に伴う活動レベルの顕著な改善が認められ、MDZ 投与マウスでは、有意な活動性の増加がみられた。（D）毛繕い行動のパターンは、LZ 投与マウスと比較した場合、MDZ 投与マウスの 24 時間での活動性の増加を示した。（E）環境要因に対応するマウスの能力も、時間経過とともに著しく改善され、LZ 投与マウスと比較して MDZ 投与マウスでは、24 時間でこの行動の発生頻度が増加した（$p<0.001$）。
*$p<0.05$、**$p<0.01$、***$p<0.001$

2.6.2.2.2.2 その他の発作／てんかんモデル

ペンチレンテトラゾール誘発性発作のラットモデルにおいて、ミダゾラム（静脈内投与）は血漿中濃度に依存した発作抑制作用を示した。脳波に対する作用に天井効果があるとした典型的な最大脳波効果の関係式に従い、抗けいれん活性に関する最大脳波作用（E_{max}）の 50%有効濃度（EC_{50}）〔平均値（標準誤差）〕を算出した結果、158（35）ng/mL であった。この EC_{50} は、脳波の β 活性（11.5～30 Hz）増加に対するミダゾラムの作用の EC_{50}〔平均値（標準誤差）〕である 105（10）ng/mL と同程度であった[4]。対照的に、ラットの直接電気皮質刺激発作モデルでは、ミダゾラム（静脈内投与）の作用に天井効果がなく、抗けいれん活性の増加が示された。局所性発作活性の閾値を 250 μA 増加させるために必要なミダゾラムの血中濃度〔平均値（標準誤差）〕は 67（10）ng/mL と推定された。なお、GABA アンタゴニストであるフルマゼニルを用いてミダゾラムの抗けいれん作用のメカニズムを検討した試験において、異なる 2 種類の作用部位が存在する可能性があることが示唆され、そのうちの 1 種のみがフルマゼニルによって拮抗され、in vivo での皮質刺激により誘発される発作に対するベンゾジアゼピン系薬物の作用は、$GABA_A$ 受容体における作用では完全には説明できないと結論付けられている[5]。

実験的てんかんが in vivo でのベンゾジアゼピン系薬物の薬力学（PD）変化に関連するか否かを定量的に判定するため、更なる検討を行った。この目的で、扁桃核キンドリング、皮

質刺激及び遺伝性欠神てんかんモデルの3種類の異なる実験的てんかんラットモデルを用いた統合的薬物動態（PK）/PDアプローチにより、ミダゾラムのPDを定量化した。脳波作用の経時的変化を、ミダゾラム10 mg/kgの静脈内投与後に薬物濃度の低下とともに測定した。ミダゾラムのPKは、双指数方程式により最も適切に説明された。異なるグループのPK及びPDパラメータ推定値は、パラメトリック一元配置分散分析又は該当する場合、ノンパラメトリックKruskall-Wallis検定を用いて統計的に比較した。5%の有意水準を選択した。ミダゾラムのPKに対するてんかんの影響は認められなかった。脳波のβ波活性（11.5～30 Hz）増加を高速フーリエ変換解析により導出し、PD評価項目として用いた。個々のラットについて、β活性の増加は、シグモイド最大脳波効果PDモデルに基づいた血中濃度に直接関連していた。3モデルのいずれにおいても、最大作用の明らかな減少が認められた（扁桃核キンドリングモデルでは28%、皮質刺激モデルでは49%、遺伝性欠神てんかんモデルでは37%）。表2.6.2-2に示すように、その他のPDパラメータに差異は認められなかった[6]。

表2.6.2-2　異なる実験的てんかんモデルにおけるミダゾラムの薬力学パラメータ

試験の種類／てんかんモデル	E_0 (μV^2)	E_{max} (μV^2)	$EC_{50,u}$ (ng/mL)	Hill勾配
ラット/Wistar/扁桃核キンドリングモデル	182±14	69±7(c)	9.3±1.8	1.8±0.3
ラット/Wistar/扁桃核キンドリングモデルの対照	181±16	96±4	7.2±1.3	2.7±1.1
ラット/Wistar/皮質刺激モデル	180±9	54±6(c)	3.4±1.8	1.8±0.3
ラット/Wistar/皮質刺激モデルの対照	168±8	105±6	3.9±0.9	0.8±0.2
ラット/Wag/Rij(a)/遺伝性欠神モデル	218±9	72±8(d)	2.9±1.4	1.5±0.3
ラット/ACI(b)/遺伝性欠神モデル	194±10	114±18	4.2±1.0	0.8±0.1

出典：Cleton 1998[6]
値は平均値±標準誤差を表す。
E_0：ベースライン脳波作用、EC_{50}：50%効果を示す血中濃度、$EC_{50,u}$：遊離ミダゾラム濃度に基づくEC_{50}値、E_{max}：最大（脳波）作用、V：ボルト、μV2：脳波スペクトルパワーの単位
(a) Wag/Rij：遺伝性欠神モデルとして用いたラットの系統
(b) ACI：遺伝性欠神モデルの対照として用いたラットの系統
(c) $p<0.01$、対照群と比較
(d) $p<0.05$、ACI対照群と比較

同様に、ラットを用いた3種類の棘徐波律動モデル〔律動的メトラゾール活性（ヒト欠神発作モデル）、軽微なメトラゾール発作及び低頻度皮質刺激誘発性てんかん性後発射（ヒトミオクロニー発作の推定モデル）〕に対するミダゾラム（0.1及び1 mg/kg腹腔内投与）の作用を検討した。ミダゾラムは3種類のモデル全てで棘徐波活性を低下させたが、3種類のモデル間で用量による違いが認められた。すなわち、低用量では律動的メトラゾール活性に対してのみ有効性を示し（$p<0.05$、一元配置分散分析及びその後のHolm法による比較）、それ以外の2種類のモデルでは作用がほとんど認められなかった。一方、ミダゾラムの高用量では3種類のモデルのいずれに対しても明らかな作用が認められた（$p<0.05$、一元配置分散

分析及びその後の Holm 法、Fisher's F 検定、二元配置分散分析及びポストホック比較又はノンパラメトリック Kruskall-Wallis 検定による比較）[7]。

さらに、2 種類の in vivo モルモットモデルを用いて、神経ガスのタブン、サリン、ソマン、シクロサリン、O-エチル-S-(2-ジイソプロピルアミノエチル)メチルホスホノチオラート(VX)及び O-イソブチル-S-2-ジエチルアミノエチル-メチルホスホノチオラート（VR）により誘発される発作に対するミダゾラム、ジアゼパム及びスコポラミンの筋肉内投与による抗けいれん作用を検討した結果、ミダゾラムは抗けいれん作用を有することが示された[8]。

2.6.2.2.2.3 ミダゾラムの抗けいれん活性の経時的変化

ミダゾラムの抗けいれん活性の経時的変化を、種々の実験プロトコルを用いて異なる投与経路で検討した結果、経口投与又は腹腔内投与後のいずれにおいてもほぼ即時的な作用発現が示された[9]。ペンテトラゾール（120 mg/kg）腹腔内投与により誘発される発作を軽減するミダゾラムの ED_{50} は、投与後 10 分～24 時間に測定された（表 2.6.2-3）。

表 2.6.2-3　薬物投与後のペンテトラゾールチャレンジ時間に応じたマウスペンテトラゾール誘発性強直性発作に対する保護作用

薬物投与後のペンテトラゾールチャレンジ時間	薬物			
	ミダゾラム	トリアゾラム	ジアゼパム	フルニトラゼパム
経口投与				
10 分	1.8 [1.5, 2.2]	0.05 [0.04, 0.06]	1.4 [1.2, 1.6]	0.08 [0.07, 0.10]
30 分	3.8 [3.2, 4.6]	0.06 [0.05, 0.07)	1.4 [1.2, 1.8]	0.10 [0.09, 0.12]
1 時間	3.6 [3.1, 4.3]	0.08 [0.07, 0.10]	1.5 [1.3, 1.7]	0.11 [0.9, 0.12]
2 時間	11.9 [10.5, 13.4]	0.15 [0.12, 0.19]	1.6 [1.4, 1.8]	0.13 [0.11, 0.15]
4 時間	12.9 [10.6, 14.4]	0.25 [0.19, 0.35]	2.6 [2.2, 3.0]	0.24 [0.20, 0.28]
6 時間	17.4 [15.3, 19.7]	0.32 [0.24, 0.35]	2.6 [2.2, 3.1]	0.45 [0.40, 0.52]
8 時間	31.8 [27.9, 36.2]	0.37 [0.30, 0.45]	3.9 [3.4, 4.4]	1.1 [0.90, 1.3]
16 時間	176 [139, 222]	6.7 [5.4, 8.3]	12.2 [10.5, 14.1]	15.1 [13.3, 17.2]
24 時間	330 [287, 381]	24.5 [22.9, 26.2]	27.8 [24.8, 31.1]	120 [100, 145]
腹腔内投与				
10 分	0.57 [0.50, 0.65]	0.027 [0.024, 0.030]	0.95 [0.83, 1.10]	0.035 [0.028, 0.043]
30 分	1.0 [0.9, 1.2]	0.024 [0.019, 0.029]	1.2 [1.1, 1.4]	0.063 [0.049, 0.081]
1 時間	2.7 [2.2, 3.2]	0.027 [0.022, 0.032]	1.2 [1.0, 1.4]	0.055 [0.043, 0.071]

表 2.6.2-3　薬物投与後のペンテトラゾールチャレンジ時間に応じたマウスペンテトラゾール誘発性強直性発作に対する保護作用（続き）

薬物投与後のペンテトラゾールチャレンジ時間	薬物			
	ミダゾラム	トリアゾラム	ジアゼパム	フルニトラゼパム
2 時間	7.4 [5.9, 9.2]	0.10 [0.087, 0.12]	1.9 [1.7, 2.1]	0.075 [0.066, 0.086]
4 時間	9.5 [8.2, 11.0]	0.13 [0.11, 0.15]	1.2 [1.0, 1.5]	0.17 [0.15, 0.21]
6 時間	ND	ND	ND	ND
8 時間	21.7 [19.7, 23.9]	0.26 [0.22, 0.30]	3.6 [3.2, 4.0]	0.94 [0.79, 1.12]
16 時間	149 [133, 166]	5.9 [5.4, 6.5]	8.3 [6.8, 10.1]	8.1 [6.9, 9.4]
24 時間	363 [341, 388]	8.2 [7.4, 9.2]	19.3 [17.4, 21.5]	32.1 [28.4, 36.3]

出典：Pieri 1983[9]
値は ED_{50}（mg/kg）及び 95%信頼限界を表す。ペンテトラゾール 120 mg/kg 用量を腹腔内投与した。
ND ：未決定

2.6.2.2.2.4 代謝物の活性

標準的な薬理学的方法（マウスの Rotarod 試験、Chimney 試験及び抗けいれん試験）を用いてマウスへの腹腔内投与後 30 分に測定したとき、ミダゾラムの代謝物である 1-OH-ミダゾラムの効力はミダゾラムの 1/10～1/40 であった。他の代謝物である 4-OH-ミダゾラムはヒトにおける生成量が極めて少なく、その効力は全体として 1-OH-ミダゾラムと同程度であった。1,4-OH-ミダゾラムはほとんど活性を示さなかった。したがって、マウスに腹腔内投与後 30 分におけるミダゾラムの薬理作用に占める 3 代謝物の割合は、あるとしてもごくわずかである[9]。

効力を裏付ける試験の要約を表 2.6.2-4 に示す。

表 2.6.2-4　効力を裏付ける試験の要約

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び動物数／群	特記所見	著者／雑誌
有機リン酸（OP）誘発性発作活性の海馬切片モデル	モルモット /Dunkin Hartley	in vitro	3、10、30 μmol/L	雄 5、6	100 nmol/L 濃度を適用したとき、ソマン（OP の一種）はモルモット海馬切片の約 75%の CA1 領域にてんかん様活動を誘発した。ソマン誘発性バーストはミダゾラムにより濃度依存的に抑制され、10 μmol/L 以上の濃度で有意な減少がみられた。	Harrison/JPET (2004)[2]
てんかん重積発作（SE）モデル（扁桃核内カイニン酸モデル）	マウス /C57BL/6	腹腔内	8 mg/kg、ロラゼパム(LZ)：8 mg/kg	雄 6	ミダゾラム（MDZ）又はロラゼパム（LZ）の腹腔内投与により、1 時間の評価期間中に類似したパターンの脳波のてんかん波形様活動低下が認められた。MDZ〔328.5（127.2）%〕と LZ〔398.0（122.9）%〕投与マウスの間で、脳波トータルパワー〔平均値（標準誤差）〕に差は認められなかった。同様に、平均振幅の解析〔平均値（標準誤差）〕により、MDZ 投与〔163.9（6.38）%〕は、LZ 投与〔173.2（27.46）%〕と比較して、発作終了のパターンを変化させないことが示された。海馬への損傷及び発作後の不安関連行動の発現に、72 時間で有意な投与群間差はなかった。しかし、SE マウスの毛繕い、活動レベル及び全体的回復性評価などの正常行動への回復は、24 時間でロラゼパムと比較してミダゾラム投与動物で全て優れていた。	Diviney/Epilepsy&Behavior (2015)[3]
ペンチレンテトラゾール誘発性発作モデル	ラット/Wistar	静脈内	5 mg/kg、フルニトラゼパム：2.5 mg/kg、オキサゼパム：10 mg/kg、クロバザム：20 mg/kg	雄 7、8	ペンチレンテトラゾール誘発性発作モデルにおいて、ミダゾラム、フルニトラゼパム、オキサゼパム及びクロバザムの血漿中 50%有効濃度（EC_{50}）の平均値（標準誤差）は、それぞれ 158(35)、51(18)、708(133)及び 1113(240) ng/mL であった。脳波モデルにおいて、これらの血漿中 EC_{50} の平均値（標準誤差）は、それぞれ 105（10）、26（3）、559（37）及び 859（98）ng/mL であった。ミダゾラム、オキサゼパム及びクロバザムの最大（脳波）作用（E_{max}）はフルニトラゼパムより有意に低いことから、フルニトラゼパムとの比較において、これらの 3 薬物は部分アゴニストである可能性が示唆される。	Mandema/JPET (1991a)[4]

表 2.6.2-4　効力を裏付ける試験の要約（続き）

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び動物数／群	特記所見	著者／雑誌
直接電気皮質刺激発作モデル	ラット/Wistar	静脈内	10 mg/kg、クロナゼパム：10 mg/kg、フルニトラゼパム：10 mg/kg、オキサゼパム：12 mg/kg、クロバザム：20 mg/kg、ジアゼパム：15 mg/kg	雌 6～14	直接電気皮質刺激発作モデルにおいて、ミダゾラムを含む全てのベンゾジアゼピン系薬物は、高濃度での天井効果を伴わない、濃度と抗けいれん作用の非線形関係を示した。ミダゾラムの抗けいれん作用に対するフルマゼニルの拮抗作用は、濃度と抗けいれん作用の関係における顕著な変化と関連していた。複合モデルに基づきこれらのデータを解析すると、異なる 2 種類の作用部位が存在し、そのうちの 1 種のみがフルマゼニルによって拮抗されることが示された。	Hoogerkamp/JPET (1996)[5]
扁桃核キンドリング、皮質刺激及び遺伝性欠神てんかんモデル	ラット/Wistar、Wag/Rij、ACI	静脈内	10 mg/kg	雄 6、7	扁桃核キンドリング、皮質刺激及び遺伝性欠神てんかんモデルの 3 種類の異なる実験的てんかんモデルを用いた統合的薬物動態（PK）/薬力学（PD）アプローチにより、ミダゾラムの PD を定量化した。3 モデルのいずれにおいても、E_{max} の明らかな減少が認められた。他の PD パラメータであるベースライン脳波作用（E_0）、遊離ミダゾラム濃度に基づく EC_{50} 値（$EC_{50,u}$）及び Hill 因子に差は認められなかった。	Cleton/Br J Pharmacol (1998)[6]
3 種類の棘徐波律動モデル（ヒト欠神発作モデル、軽微なメトラゾール発作モデル及びヒトミオクロニー発作モデル）	ラット/Wistar	腹腔内	0.1、1 mg/kg	雄 11、14	ミダゾラムは 3 モデル全てで棘徐波活性を低下させたが、3 種類のモデル間で用量による違いがみられた。すなわち、低用量では律動的メトラゾール活性に対してのみ有効性を示し、それ以外の 2 モデルでは作用がほとんど認められなかった。一方、ミダゾラムの高用量では 3 モデルのいずれに対しても明らかな作用が認められた。	Kubová/Physiol Res (1999)[7]

表 2.6.2-4　効力を裏付ける試験の要約（続き）

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び動物数／群	特記所見	著者／雑誌
神経ガス誘導性発作モデル	モルモット/Hartley	筋肉内	ミダゾラム： NI、 ジアゼパム： NI、 スコポラミン： NI	雄 6～25	2 種類の in vivo モルモットモデルを用いて、神経ガスのタブン、サリン、ソマン、シクロサリン、VX 及び VR により誘発される発作に対するミダゾラム、ジアゼパム及びスコポラミンの抗けいれん作用を検討した。ミダゾラムの抗けいれん作用の ED_{50} は、低用量のアトロピン投与で 3～17 倍増加した。発作終了時間は、アトロピンの投与量の差により系統的な影響を受けなかった。各モデルの抗けいれん作用は、スコポラミン≥ミダゾラム>ジアゼパムの順であった。	Shih/JPET (2007)[8]
ミダゾラムの抗けいれん活性の経時的変化	マウス/NI	腹腔内、経口	ミダゾラム： NI、 トリアゾラム： NI、 ジアゼパム： NI、 フルニトラゼパム： NI	性別：NI n=10	マウスにおいてペンテトラゾール（120 mg/kg）腹腔内投与により誘発される強直性発作に対するミダゾラム、トリアゾラム、ジアゼパム及びフルニトラゼパムの保護効果を、異なる投与経路（腹腔内及び経口）で検討した。他の被験物質と同様にミダゾラムも経口投与又は腹腔内投与後のいずれにおいてもほぼ即時的な作用発現を示した（表 2.6.2-3）。	Pieri/Br J Clin Pharmac (1983)[9]
代謝物の活性	マウス/NI	腹腔内	1-OH-ミダゾラム： NI、 4-OH-ミダゾラム： NI、 1,4-OH-ミダゾラム： NI	性別：NI n=NI	標準的な薬理学的方法（マウスを用いた Rotarod 試験、Chimney 試験及び抗けいれん試験）により、腹腔内投与後 30 分に測定したとき、ヒトで同定されたミダゾラムの主要代謝物である 1-OH-ミダゾラムの効力はミダゾラムの 1/10～1/40 であった。4-OH-ミダゾラムはヒトでの生成量が極めて少なく、その効力は全体として 1-OH-ミダゾラムと同程度であった。もう一つの微量代謝物である 1,4-OH-ミダゾラムはほとんど活性を示さなかった。	Pieri/Br J Clin Pharmac (1983)[9]

NI：情報なし

2.6.2.3 副次的薬理試験

SHP615 の副次的薬理試験は実施していない。ミダゾラムは日本で 30 年以上にわたりヒトに使用されているため(最初のミダゾラム製剤「ドルミカム注射液」は 1988 年に市販された)、その薬理学的プロファイルはよく知られていると考え、新投与経路の申請区分として、本承認申請に関連し提出が必要と考えられる新たなデータはないと判断した。

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 中枢神経系

SHP615 は小児に使用される予定であるため、ミダゾラムへの反復曝露が小児の中枢神経系の発達を妨げるかが懸念される。ケタミン又はミダゾラムの反復投与による生後樹状突起発達への影響を、マウスの海馬 CA1 領域における錐体神経細胞の樹状突起棘の形態検査により評価する試験を実施した。緑色蛍光蛋白質-M 系統（GFP-M）遺伝子導入マウスに、ケタミン（100 mg/kg）、ミダゾラム（50 mg/kg）又は生理食塩液（10 mL/kg）を、生後 8～12 日まで、1 日 1 回腹腔内投与し、生後 13 日及び生後 30 日に、海馬 CA1 領域における錐体神経細胞の尖端部樹状突起棘の密度及び長さを共焦点顕微鏡で測定した。Student's t 検定、ANOVA 及び q 検定を統計分析に使用し、$p<0.05$ の群間差を有意とみなした。生後 13 日には、ケタミン群及びミダゾラム群のいずれにおいても、対照群と比較して、樹状突起棘の密度が低く、平均長が長かった。生後 30 日には、ケタミン群及びミダゾラム群ともに対照群との間で、樹状突起棘の密度及び平均長に有意差は認められなかった。結論として、本試験から、新生児マウスにミダゾラムを反復曝露すると、連投直後には樹状突起棘成熟が障害されるが、その影響は更なる生後発達の間に消失すると考えられた[10]。

2.6.2.4.2 心血管系

2.6.2.4.2.1 ミダゾラムの in vitro 活性

In vitro 電気生理学的機能（電位固定／パッチクランプ）試験において、ミダゾラムはヒト胎児腎（HEK）293 細胞（IC_{50}=17 μmol/L）又はアフリカツメガエル卵母細胞（IC_{50}=104 μmol/L）に発現させた心臓 Kv1.5 カリウムチャネルを阻害した[11]。また、同様の電気生理学的試験において、ミダゾラムはヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）チャネルに対して、濃度依存的な低親和性阻害作用を示し、HEK293 細胞及びアフリカツメガエル卵母細胞に発現させた場合の IC_{50} は、それぞれ 13.6 μmol/L 及び 170 μmol/L であった[12]。IC_{50} 値の差異は細胞の種類によるものであり、卵母細胞膜／卵黄嚢内の拡散障壁に起因すると考えられている。

2.6.2.4.2.2 ミダゾラムの in vivo 活性

覚醒下の腎性高血圧イヌにミダゾラムを治療用量（最大 10 mg/kg まで）で経口又は静脈内投与した結果、心血管系への影響は認められなかった。心拍数の軽度の増加が観察されたが、この変化は、ベンゾジアゼピン系薬物をイヌに投与したときに通常みられる行動刺激に関連している可能性があると Pieri らは指摘している[9]。バルビツール酸塩麻酔下のイヌにミダゾラムを静脈内投与した結果、収縮期大動脈血圧、拡張期大動脈血圧、平均動脈血圧及びピ

ーク時左室圧が軽度に低下した。作用持続時間は投与量により変動し、3 mg/kg を投与した動物では 2 時間以上作用が持続した[9]。

Jones らはミダゾラムマレイン酸塩及びジアゼパムの心血管系に対する作用を、覚醒下のイヌで比較した。ミダゾラムマレイン酸塩（0.25、1.0 及び 10.0 mg/kg）又はジアゼパム（0.5、1.0 及び 2.5 mg/kg）の静脈内投与の 3 分後に、全身の動脈圧、肺動脈圧及び中心静脈圧、心拍出量、左室圧上昇最高速度（LV_{max} dP/dt）、心拍数並びに局所冠動脈血流量を測定した。ミダゾラムマレイン酸塩は、3 用量全てで心拍数を 10%～20%増加させ、1.0 及び 10.0 mg/kg で平均動脈血圧を約 10%～20%低下させた。心拍出量は、ミダゾラムマレイン酸塩 3 用量全てで 10%～12%増加し、LV_{max} dP/dt は 2 高用量で 13%～16%減少した。いずれの薬物のいずれの投与量においても、局所冠動脈血流量、全身又は冠動脈血管抵抗、一回仕事量及び一回拍出量に変化は認められなかった（表 2.6.2-5）。心血管系評価項目の最大の変化は、ミダゾラムマレイン酸塩を 1.0 及び 10.0 mg/kg の用量で静脈内投与したときに発現した[13]。

表 2.6.2-5　一回仕事量、一回拍出量及び局所冠動脈血流に及ぼすミダゾラムマレイン酸塩及びジアゼパムの影響の比較

心血管系パラメータ	ミダゾラムマレイン酸塩（mg/kg）				ジアゼパム（mg/kg）			
	0	0.25	1.0	10.0	0	0.5	1.0	2.5
一回仕事量（g M/kg）	1.8±0.5	2.0±0.5	1.7±0.5	1.4±0.3	2.2±0.2	1.9±0.2	1.9±0.3	1.9±0.2
一回拍出量（mL/beat）	25±4	26±4	26±4	25±3	25±3	23±2	23±2	22±2
右室血流量（mL/min/100 g）	76±6	77±6	75±9	90±11	65±6	64±6	72±9	71±12
中隔血流量（mL/min/100 g）	111±10	116±11	103±11	122±14	120±14	115±15	125±12	126±12
左室血流量（mL/min/100 g）	108±12	110±8	102±10	120±21	113±13	111±15	124±21	123±15

出典：Jones 1979[13]
値は平均値±標準誤差を表す。

この低用量（1 mg/kg、体表面積換算値：20 mg/m^2[14]）を用い、ヒトにミダゾラムを頬粘膜投与したときのバイオアベイラビリティが静脈内投与時の 74.5%（5.3.1.1-1）であることを考慮すると、心血管系に対するこれらのわずかな影響が認められる投与量はミダゾラムの予定頬粘膜投与量である 2.5～10 mg を日本人の標準体重データ[15]で除した約 0.16～0.57 mg/kg（静脈内投与量に換算すると約 0.12～0.42 mg/kg、体表面積換算値：約 3.0～10.6 mg/m^2、小児体重 20 kg を使用[14]）の約 2～8 倍（体表面積換算では約 2～7 倍）である。また、特記すべきこととして、頬粘膜投与の臨床試験において、本剤を予定用法・用量で投与したとき、ヒトの心血管系に対する有害事象はみられなかった（2.7.4）。

2.6.2.4.3 呼吸器系

ミダゾラム 0.1～1 mg/kg 用量の静脈内投与は、ペントバルビタール麻酔下のイヌの呼吸数に影響を及ぼさなかった[16]。

安全性薬理試験の要約を表 2.6.2-6 に示す。

表 2.6.2-6　安全性薬理試験の要約

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び例数／群	特記所見	著者／雑誌
中枢神経系	緑色蛍光蛋白質-M 系統（GFP-M）遺伝子導入マウス	腹腔内	50 mg/kg/日、ケタミン：100 mg/kg/日 生後 8～12 日の 5 日間	雌雄：8	新生児マウスへのミダゾラム又はケタミンの反復曝露により、連投直後（生後 13 日）には樹状突起棘成熟が障害されるが、その影響は更なる生後発達の間に消失すると考えられた（生後 30 日）。	Tan/Chin Med J (2009)[10]
心血管系	HEK293 細胞、アフリカツメガエル卵母細胞	in vitro	HEK293 細胞：1、3、10、30、100 μmol/L、アフリカツメガエル卵母細胞：10、30、100、200、300、1000 μmol/L	HEK293 細胞：5～10、アフリカツメガエル卵母細胞：6～9	ミダゾラムは、濃度依存的に Kv1.5 電流を阻害し、IC_{50} 値は HEK293 細胞で 17 μmol/L 及びアフリカツメガエル卵母細胞で 104 μmol/L であった。ミダゾラムは Kv1.5 チャネルの 50%活性化電圧に影響を及ぼさなかったが、不活性化曲線のわずかな負のシフトが観察された。	Vonderlin/Drug Design, Development and Therapy (2014)[11]
心血管系	HEK293 細胞、アフリカツメガエル卵母細胞	in vitro	HEK293 細胞：1、3、10、30、100 μmol/L、アフリカツメガエル卵母細胞：10、30、100、200、300、1000 μmol/L	HEK293 細胞：6～7（チャネル表面発現：3）、アフリカツメガエル卵母細胞：6～9	ミダゾラムはヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子（hERG）チャネルの細胞表面発現に対して影響を及ぼさなかったが、hERG チャネルを濃度依存的に阻害し、IC_{50} 値は HEK293 細胞で 13.6 μmol/L 及びアフリカツメガエル卵母細胞で 170 μmol/L であった。	Vonderlin/Drug Design, Development and Therapy (2015)[12]
心血管系	イヌ/NI	静脈内、経口	最大 10 mg/kg（NI）	性別：NI n=NI	覚醒下の腎性高血圧イヌに異なる用量のミダゾラム（最大 10 mg/kg まで）を経口又は静脈内投与した結果、血圧を有意に変化させなかったが、特に高用量で心拍数の軽度の増加が観察された。バルビツール酸塩麻酔下のイヌにミダゾラムを静脈内投与した結果、収縮期大動脈血圧、拡張期大動脈血圧、平均動脈血圧及びピーク時左室圧が用量に依存して軽度に低下した。心拍数は、全ての用量で軽度の減少を示した。	Pieri/Br J Clin Pharmac (1983)[9]

表 2.6.2-6　安全性薬理試験の要約（続き）

試験種類	動物種／系統	投与方法	投与量	性別及び例数／群	特記所見	著者／雑誌
心血管系	イヌ／雑種	静脈内	ミダゾラムマレイン酸塩： 0.25、1.0、 10.0 mg/kg、 ジアゼパム： 0.5、1.0、 2.5 mg/kg	性別：NI n=NI	覚醒下のイヌにおいて、ミダゾラムマレイン酸塩は、3 用量全てで心拍数を 10%～20%増加させ、1.0 及び 10.0 mg/kg で平均動脈血圧を約 10%～20%低下させた。心拍出量は、ミダゾラムマレイン酸塩の 3 用量全てで 10%～12%増加し、左室圧上昇最高速度（LV_{max} dP/dt）は 2 高用量で 13%～16%減少した。局所冠動脈血流量、全身又は冠動脈血管抵抗に変化は認められなかった。	Jones/Anesthesiology (1979)[13]
呼吸器系	イヌ／雑種	静脈内	0.1、0.3、 1 mg/kg	雌雄： （0.1、 0.3 mg/kg） 5、 （1 mg/kg） 4	呼吸数に影響は認められなかった。	矢島／薬理と治療 (1985)[16]

NI：情報なし

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

SHP615 の薬力学的薬物相互作用試験は実施していない。新投与経路の申請区分として、本承認申請に関連し提出が必要と考えられる新たなデータはないと判断した。

2.6.2.6 考察及び結論

ミダゾラムは、脊髄並びに脳幹、小脳、大脳辺縁系及び大脳皮質を含む脳の種々の部位に存在する $GABA_A$ 受容体に結合する。

ミダゾラムは、SE モデルを含む数種類のてんかん及び発作モデルにおいて、in vivo で顕著な有効性を示した。非臨床試験において、ミダゾラムには高濃度で明らかな天井効果がなく、濃度と効果の非線形関係を伴う顕著な抗けいれん作用があることが示されている。ミダゾラムの抗けいれん作用に対するフルマゼニルの拮抗作用は、異なる 2 種類の作用部位が存在する可能性があることを示唆していた。抗けいれん作用の経時的変化を、種々の実験プロトコルを用いて異なる投与経路で検討した結果、ほぼ即時的な作用発現が示された。

新生児マウスにミダゾラムを反復曝露すると、連投直後には樹状突起棘成熟が障害されるが、その影響は更なる生後発達の間に消失すると考えられた。

電気生理学的試験において、ミダゾラムは、HEK293 細胞又はアフリカツメガエル卵母細胞のいずれかに発現させた Kv1.5 カリウムチャネル及び hERG チャネルの弱い開口チャネル阻害剤であることが示された。ミダゾラムは、最大 10 mg/kg までの経口又は静脈内投与後、覚醒下の腎性高血圧イヌの心血管系に影響を及ぼさなかった。覚醒下のイヌ試験において、ミダゾラムマレイン酸塩（0.25、1.0 及び 10.0 mg/kg）の静脈内投与により、3 用量全てで心拍数を 10%～20%増加させ、1.0 及び 10,0 mg/kg で平均動脈血圧を約 10%～20%低下させた。心拍出量は、3 用量全てのミダゾラムマレイン酸塩で 10%～12%増加し、LV_{max} dP/dt は 2 高用量で 13%～16%減少した。ミダゾラムは試験したいずれの投与量においても、局所冠動脈血流量、全身又は冠動脈血管抵抗、一回拍出量又は一回仕事量を変化させなかった。

ミダゾラム 0.1～1 mg/kg 用量の静脈内投与は、ペントバルビタール麻酔下のイヌの呼吸数に影響を及ぼさなかった。

結論として、ミダゾラムは、SE モデルを含む数種類のてんかん及び発作モデルにおいて in vivo で顕著な抗けいれん作用を示し、中枢神経系及び呼吸器系の評価では有害作用を示さなかった。心血管系の評価では試験した投与量で影響がみられたが、頬粘膜投与の臨床試験において、本剤を予定用法・用量で投与したとき、ヒトの心血管系に対する有害事象はみられなかったことから、SHP615 は小児患者集団（生後 3 ヵ月以上 18 歳未満）における SE の効果的な治療薬となり得ると考える。

2.6.2.7 図表

本文中に示す。

2.6.2.8 参考文献一覧

[1] Dollery C. Midazolam (hydrochloride). Therapeutic drugs. second edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1999. p. M175-M179.

[2] Harrison PK, Sheridan RD, Green AC, Scott IR, Tattersall JE. A guinea pig hippocampal slice model of organophosphate-induced seizure activity. J Pharmacol Exp Ther. 2004;310:678-86.

[3] Diviney M, Reynolds JP, Henshall DC. Comparison of short-term effects of midazolam and lorazepam in the intra-amygdala kainic acid model of status epilepticus in mice. Epilepsy Behav. 2015;51:191-8.

[4] Mandema JW, Sansom LN, Dios-Vieitez MC, Hollander-Jansen M, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of benzodiazepines. Correlation with receptor binding and anticonvulsant activity. J Pharmacol Exp Ther. 1991a;257:472-8.

[5] Hoogerkamp A, Arends RH, Bomers AM, Mandema JW, Voskuyl RA, Danhof M. Pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of benzodiazepines in the direct cortical stimulation model of anticonvulsant effect. J Pharmacol Exp Ther. 1996;279:803-12.

[6] Cleton A, Voskuyl RA, Danhof M. Adaptive changes in the pharmacodynamics of midazolam in different experimental models of epilepsy: kindling, cortical stimulation and genetic absence epilepsy. Br J Pharmacol. 1998;125:615-20.

[7] Kubová H, Mocková M, Mareš P. Midazolam suppresses spike-and-wave rhythm accompanying three different models of epileptic seizures. Physiol Res. 1999;48:491-500.

[8] Shih TM, Rowland TC, McDonough JH. Anticonvulsants for nerve agent-induced seizures: The influence of the therapeutic dose of atropine. J Pharmacol Exp Ther. 2007;320:154-61.

[9] Pieri L. Preclinical pharmacology of midazolam. Br J Clin Pharmacol. 1983;16(Suppl 1):17S-27S.

[10] Tan H, Ren RR, Xiong ZQ, Wang YW. Effects of ketamine and midazolam on morphology of dendritic spines in hippocampal CA1 region of neonatal mice. Chin Med J (Engl). 2009;122:455-9.

[11] Vonderlin N, Fischer F, Zitron E, Seyler C, Scherer D, Thomas D, Katus HA, et al. Inhibition of cardiac Kv1.5 potassium current by the anesthetic midazolam: mode of action. Drug Des Devel Ther. 2014;8:2263-71.

[12] Vonderlin N, Fischer F, Zitron E, Seyler C, Scherer D, Thomas D, Katus HA, et al. Anesthetic drug midazolam inhibits cardiac human ether-à-go-go-related gene channels: mode of action. Drug Des Devel Ther. 2015;9:867-77.

[13] Jones DJ, Stehling LC, Zauder HL. Cardiovascular responses to diazepam and midazolam maleate in the dog. Anesthesiology. 1979;51:430-4.

[14] United States Food and Drug Administration. Guidance for industry: estimating the maximum safe starting dose in initial clinical trials for therapeutics in adult healthy volunteers. July 2005.

[15] 一般社団法人日本小児内分泌学会. 身長・体重パーセンタイル 2000 年. 2019 年 8 月 1 日閲覧. http://jspe.umin.jp/medical/files/fuhyo2.pdf.

[16] 矢島孝、桑原俊一、竹本千織、桑原明彦、古屋泉、高宮万里、田中雄四朗、ほか. Midazolam の薬理作用. 薬理と治療. 1985;13(Suppl. 4):1061-89.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2

2.6.3 薬理試験概要表

表は 2.6.2 の該当箇所に示す。