目次

略号一覧表 2
2.6.4 薬物動態試験の概要文 4
2.6.4.1 まとめ 4
2.6.4.2 分析法 5
2.6.4.3 吸収 5
2.6.4.4 分布 7
2.6.4.5 代謝 7
2.6.4.5.1 まとめ 7
2.6.4.5.2 In vitro 試験 8
2.6.4.5.3 In vivo 試験 9
2.6.4.5.4 代謝の種差 9
2.6.4.6 排泄 9
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 9
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 9
2.6.4.9 考察及び結論 9
2.6.4.10 図表 10
2.6.4.11 参考文献一覧 10

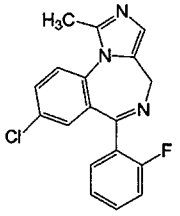
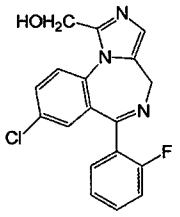
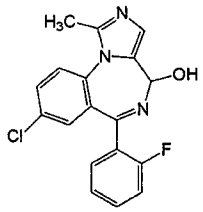
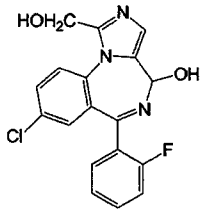
表

表 2.6.4-1　薬物動態試験一覧 4
表 2.6.4-2　ラットに異なる速度及び投与経路で投与したときのミダゾラムの推定薬物動態パラメータ 6
表 2.6.4-3　ウサギに静脈内及び舌下投与したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ 6
表 2.6.4-4　イヌに静脈内及び筋肉内投与したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ 7

図

図 2.6.4-1　ミダゾラムの代謝経路 8

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）

略語	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
AUC	area under the concentration versus time curve	濃度-時間曲線下面積
C_0	maximum concentration at time zero	0 時間における最高濃度
CL	clearance	クリアランス
Cmax	maximum concentration	最高濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
F	bioavailability	バイオアベイラビリティ
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィー質量分析
HPLC	high-performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
IC_{50}	half-maximal (50%) inhibitory concentration	50%阻害濃度
IM	intramuscular	筋肉内
IV	intravenous(ly)	静脈内
NA	not applicable	該当なし
ND	not determined	測定せず
NI	no information	情報なし
PK	pharmacokinetic(s)	薬物動態
PO	oral	経口
SE	status epilepticus	てんかん重積状態
SL	sublingual	舌下
T1/2	half-life	終末相半減期
Tmax	time of first occurrence of Cmax	最高濃度到達時間
UV	ultraviolet	紫外
Vdss	volume of distribution at steady state	定常状態における分布容積

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 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。本製造販売承認申請に係る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。

通常、頬粘膜に投与したとき、ミダゾラムの大部分は全身循環に直接吸収され、初回通過効果は少ない。ウサギの試験において、ミダゾラム注射液を舌下投与したとき迅速な吸収及び良好なバイオアベイラビリティ（127%）が示され、このことはヒトにおいても一致しており、健康成人に頬粘膜投与後のミダゾラムのバイオアベイラビリティは74.5%であった（5.3.1.1-1）。なお、小児に頬粘膜投与したときのミダゾラムの薬物動態は、重度のマラリア及び発作を有する小児患者での臨床試験（Muchohi et al）、SHP615を用いた国内第3相試験（SHP615-301試験）及び海外第2相試験（MID001試験）で評価されている（2.5.3及び2.7.2）。

本申請における薬物動態試験一覧を表2.6.4-1に示す。

表2.6.4-1　薬物動態試験一覧

試験種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	性別及び例数／群	著者／投稿論文	記載箇所
吸収						
単回投与PK	ラット／Wistar	IV PO	10（5、30及び60分でIV） 15（PO）	雄：8、6及び6（それぞれ5、30及び60分でIV） 雄：7（PO）	Mandema/Brit J Pharmacol (1991b) [1]	4.2.2.2-1
単回投与PK	ウサギ／ニュージーランド白色種	IV 舌下	0.25	雄：4	Kaartama/Eur J Pharm Biopharm (2012) [2]	4.2.2.2-2
単回投与PK	イヌ／ビーグル犬2匹及びハウンド雑種4匹	IV IM 直腸	0.2	雄：1 雌：5	Schwartz/J vet Pharmacol Therap (2012) [3]	4.2.2.2-3
分布						
血漿蛋白結合	ヒト血漿	in vitro	NI	NA	Greenblatt/ Anesthesiology (1984) [4]	4.2.2.3-1
代謝						
CYP3Aを介したミダゾラムのヒドロキシル化	マウス及びヒト肝ミクロソーム	in vitro	0～250 μmol/L	NA	Perloff/J Pharmacol Exp Ther (2000) [5]	4.2.2.4-1
代謝物の影響	マウス	IP	NI	NI	Pieri/Br J Clin Pharmac (1983) [6]	4.2.2.4-2（4.2.1.1-8と同一）

表 2.6.4-1　薬物動態試験一覧（続き）

試験種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg)	性別及び例数／群	著者／投稿論文	記載箇所
代謝における種の違い	ラット	NI	NI	NI	Tuk/JPET (1999) [7]	4.2.2.4-3
排泄						
排泄	ヒト	PO IV	NI	NI	Smith/Eur J Clin Pharmacol (1981) [8] Dollery/Churchill Livingstone (1999) [9]	4.2.2.5-1 4.2.2-5-2
薬物動態学的相互作用						
ミダゾラムと代謝物 1-OH-ミダゾラムとの相互作用	ラット／Wistar	IV	ミダゾラム 10 1-OH-ミダゾラム 15 ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラム 3.6 及び 35	雄：6～8	Tuk/JPET (1999) [7]	4.2.2.6-1 （4.2.2.4-3 と同一）

NA：該当なし、NI：情報なし

2.6.4.2 分析法

ジアゼパムを内標準物質とし、血漿試料（50 又は 100 μL）中のミダゾラム濃度を高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法を用いて UV 吸収で測定する方法が開発された。検出限界は、試料 100 μL で約 10 ng/mL であった[1]。

クロマトグラフィー法は血漿中ミダゾラム及びその代謝物の定量に広く用いられてきた。負イオン化学化ガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）法が、ウサギ血漿中ミダゾラム及び 1-OH-ミダゾラムの測定のために開発された[10]。試料中のミダゾラム及びその代謝物は固相抽出により抽出され、その後 GC-MS 前にシリル化剤で誘導体化された。内標準物質として d_4 ミダゾラムが使用された。定量下限は血漿量 500 μL で両物質とも 2 ng/mL であった。

固相抽出後に UV 検出器を用いる逆相 HPLC 測定法が、イヌ血漿中ミダゾラムを測定するために開発された[3]。検出限界は血漿試料 400 μL で 10 ng/mL であった。

2.6.4.3 吸収

ラットに 15 mg/kg を経口投与及び 10 mg/kg を 5、30 及び 60 分にわたり静脈内投与したときのミダゾラムの薬物動態プロファイルを検討した。経口投与したときミダゾラムは迅速に吸収され 5～15 分で Cmax に到達した。表 2.6.4-2 に示すように経口投与後のバイオアベイラビリティは、45（9）%であった。静脈内投与したとき薬物動態は 2 相性を示した。CL、Vdss 及び T1/2 の値〔平均値（標準誤差）、n=20〕はそれぞれ、67（2）mL/min/kg、1.61（0.07）L/kg 及び 27（1）分であった。経口投与及び異なる 3 速度で静脈内投与後に得られた薬物動態パラメータを一元配置分散分析（ANOVA）又はより適切な場合は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。有意水準は 5%とした[1]。

表 2.6.4-2　ラットに異なる速度及び投与経路で投与したときのミダゾラムの推定薬物動態パラメータ

パラメータ	IV			PO
	10 mg/kg	10 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg
	5 分	30 分	60 分	
動物数	8	6	6	7
CL（mL/min/kg）	60±2(a)	71±3	72±5	169±25
Vdss（L/kg）	1.54±0.10	1.42±0.08	1.88±0.10(b)	ND
T1/2（min）	27±1	24±2	29±2	ND
F（%）	ND	ND	ND	45±9

出典：Mandema 1991b [1]
値は平均値±標準誤差を表す。
CL：クリアランス、F：バイオアベイラビリティ、IV：静脈内、ND：測定せず、PO：経口、T1/2：終末相半減期、Vdss：定常状態における分布容積
(a) IV 30 及び 60 分と有意差あり（$p<0.05$）
(b) IV 5 及び 30 分と有意差あり（$p<0.05$）

ウサギにミダゾラム注射液を舌下投与したときのミダゾラムの吸収を評価し、静脈内投与したときの曝露量と比較した。約 0.25 mg/kg を単回静脈内投与したとき、CL 及び Vdss はそれぞれ 0.14（0.02）L/min 及び 14（5）L であった。T1/2 の中央値は 88 分であった（表 2.6.4-3）。ウサギに舌下投与したとき、ミダゾラムは迅速かつ完全に吸収されることが示され、Tmax は 23 分であり推定バイオアベイラビリティは 127%であった（表 2.6.4-3 [2]）。ウサギに舌下投与したときの迅速な吸収及び良好なバイオアベイラビリティはヒトにおける結果と一致しており、健康成人に頬粘膜投与したミダゾラムのバイオアベイラビリティは 74.5%であった（5.3.1.1-1）。

表 2.6.4-3　ウサギに静脈内及び舌下投与したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

投与量(a) (mg/kg)	投与 経路	AUC(0-inf) (ng·min/mL)	CL (L/min)	Vdss (L)	T1/2 (min)	Cmax (ng/mL)	Tmax (min)	F (%)
0.25	IV	7250 (1210)	0.14 (0.02)	14 (5)	88 (67～144)	314 (240～470)	NA	NA
0.25	SL	9210 (2440)	NA	NA	83 (72～91)	63 (55～82)	23 (15～30)	127

出典：Kaartama 2012 [2]
注記：Cmax、Tmax 及び T1/2 はウサギ n=4 の中央値及び（範囲）で示す。AUC は平均値及び（標準偏差）で示す。F%は平均値で示す。
AUC(0-inf)：0 時間から無限時間までの濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、Cmax：最高濃度、F：バイオアベイラビリティ、IV：静脈内、NA：該当なし、SL：舌下、T1/2：終末相半減期、Tmax：最高濃度到達時間、Vdss：定常状態における分布容積
(a) ミダゾラムの投与量は各ウサギ当たり 1 mg であった。mg/kg の値は、試験に用いたウサギの体重 3.4～4.2 kg から推定された。

イヌにミダゾラムを 0.2 mg/kg の用量で静脈内、筋肉内又は直腸内に単回投与し、血漿中ミダゾラムの薬物動態プロファイルを検討した。静脈内投与したときの CL、Vdss 及び T1/2〔平均値（標準偏差）、n=6〕はそれぞれ、10.1（1.9）mL/min/kg、0.68（0.33）L/kg 及び 63.3（28.5）分であった（表 2.6.4-4）。筋肉内投与したとき、ミダゾラムは迅速に吸収され、投与後 7.8 分で Cmax 0.2 μg/mL に達した。筋肉内投与後のバイオアベイラビリティは 50（16）%

であった。直腸内投与したとき、定量下限未満又は低い血漿中濃度のため、算出されたバイオアベイラビリティは一定しない結果となった[3]。

表 2.6.4-4　イヌに静脈内及び筋肉内投与したときの血漿中ミダゾラムの薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg)	投与経路	AUC(a) (μg·min/mL)	CL (mL/min/kg)	Vdss (L/kg)	T1/2(b) (min)	C_0 又は Cmax (μg/mL)	Tmax (min)	F (%)
0.2	IV	20.44 (3.80)	10.1 (1.9)	0.68 (0.33)	63.3 (28.5)	C_0: 0.86 (0.36)	NA	NA
0.2	IM	10.00 (3.27)	NA	NA	27.4 (12.1)	Cmax: 0.20 (0.06)	7.8 (2.4)	50 (16)

出典：Schwartz 2012 [3]
注記：値は健康なイヌ n=6 の算術平均値（標準偏差）
AUC：濃度-時間曲線下面積、CL：クリアランス、C_0：IV 投与したときの 0 時間における最高濃度、Cmax：IM 投与したときの最高濃度、F：バイオアベイラビリティ、IM：筋肉内、IV：静脈内、NA：該当なし、T1/2：終末相半減期、Tmax：最高濃度到達時間、Vdss：定常状態における分布容積
(a) ミダゾラムを筋肉内投与したとき、時間 0 から無限時間までの AUC が算出された。
(b) 調和平均値（疑似標準偏差）

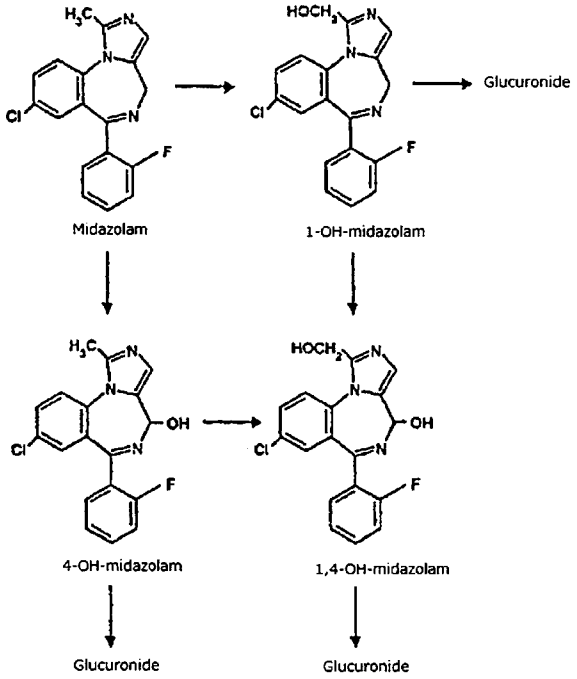
2.6.4.4 分布

ミダゾラムのヒト血漿蛋白結合率は約 96%であった[4]。

2.6.4.5 代謝

2.6.4.5.1 まとめ

ミダゾラムは肝臓のチトクローム P450 (CYP) により広く代謝される。主な代謝物は 1-OH-ミダゾラムであり、迅速にグルクロン酸と抱合するが、少量は更にヒドロキシル化され 1,4-OH-ミダゾラムとなる。他の代謝物は 4-OH-ミダゾラムである（図 2.6.4-1）。代謝物 1-OH-ミダゾラムは生物活性を有するが、ミダゾラムよりも T1/2 は短く（1 時間未満）、経口投与後の薬理活性に寄与する可能性がある。In vitro 結合試験により、大脳のベンゾジアゼピン受容体への結合親和性は、ミダゾラムでは 1.4 nmol/L、非抱合の 1-OH-ミダゾラムでは 2.2 nmol/L であったのに対し、グルクロン酸抱合 1-OH-ミダゾラムでは 16 nmol/L であることが示された[9]。



出典：Dollery 1999 [9]、Fig.1 を改変

図 2.6.4-1　ミダゾラムの代謝経路

ヒトの頬粘膜には数種のチトクローム P450 酵素が存在するが、CYP2C、CYP2D 及び CYP3A の活性は検出されない[11]。これは、ヒトにおける経口投与より頬粘膜投与（74.5%）のバイオアベイラビリティが高いことと一致している。頬粘膜投与における代謝プロファイル試験は実施していないが、ミダゾラムの代謝に寄与する CYP3A は小腸粘膜に比べ頬粘膜においては非常に少ないことから、ミダゾラムが経口投与に比べ頬粘膜投与によって、より広く代謝されるとは考え難い。

2.6.4.5.2 In vitro 試験

ヒトにおいて CYP3A によると考えられているミダゾラムのヒドロキシル化を、マウス及びヒト肝ミクロソームを用いて検討した。いずれの種においても代謝物 1-及び 4-OH-ミダゾラムは主要生成物であった。抗 CYP3A1 抗体を用いたウェスタンブロッティングにより、ヒト及びマウス試料ともに免疫反応性蛋白質の単一バンドが検出されそれぞれ、0.45（0.12）及び 2.02（0.24） pmol/mg protein〔平均値（標準誤差）、n=3〕であった。ケトコナゾールはヒト肝ミクロソームによるミダゾラムの代謝物生成を強力に阻害した（IC_{50} 0.038～0.044 μmol/L）。ケトコナゾールはマウス肝ミクロソームにおいて 4-OH-ミダゾラムの生成も阻害した（IC_{50} 0.0076～0.025 μmol/L）。しかし、ケトコナゾール（10 μmol/L）はマウス肝ミクロソームにおいて 1-OH-ミダゾラムの 50%阻害を示さなかったことから、マウスでは他のチトクローム P450 分子種が 1-OH-ミダゾラムの生成に寄与している可能性が示唆された[5]。

2.6.4.5.3 In vivo 試験

ミダゾラムの 3 種の非抱合代謝物 1-OH-ミダゾラム、4-OH-ミダゾラム及び 1,4-OH-ミダゾラムが in vivo で及ぼす薬理学的影響は、ごくわずかと考えられる（2.6.2.2.2.4、[6]）。

2.6.4.5.4 代謝の種差

In vivo で投与したとき、ラットはミダゾラムを 1-OH-ミダゾラムに代謝しないが[7]、in vitro 試験で得られた結果からマウスとヒトとの間でミダゾラムの代謝経路に明らかな種差は認められていない[5]。

2.6.4.6 排泄

SHP615 の排泄を評価する特定の非臨床試験は実施しなかった。ヒトにおいて、投与したミダゾラムの 0.03%未満（0.011%～0.028%）が未変化体として尿中に排泄され、経口又は静脈内投与にかかわらずミダゾラムは実質的に完全に肝代謝により消失する[8][9]。更なる小児の排泄データについては 2.7.2 を参照のこと。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

ミダゾラムとその活性代謝物 1-OH-ミダゾラムとの間の薬物動態学的相互作用をラットで検討した。ラットはミダゾラムを 1-OH-ミダゾラムに代謝せず、1-OH-ミダゾラムの非存在下でミダゾラムの薬物動態が検討可能なため、ラットを用いて試験した。また、単独投与及び併用投与により未変化体と代謝物との間の薬物動態学的相互作用の特性を検討することが可能となる。ラットにミダゾラム単独で 10 mg/kg、1-OH-ミダゾラム単独で 15 mg/kg 又はミダゾラム+1-OH-ミダゾラム併用で 3.6 mg/kg+35 mg/kg を静脈内投与した。ミダゾラムの投与後、代謝物 1-OH-ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラムは検出されなかった。1-OH-ミダゾラムの投与後、ミダゾラム及び 4-OH-ミダゾラムは検出されなかった。両化合物とも血漿中濃度時間曲線は、双指数関数式により的確に示された。単独及び併用投与後に推定したときミダゾラムと 1-OH-ミダゾラムの薬物動態パラメータに差異は認められず、薬物動態学的相互作用はないことが示された[7]。

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しておらず、文献においても関連する情報は見出されなかった。

2.6.4.9 考察及び結論

頬粘膜に投与したとき、ミダゾラムの大部分は全身循環に直接吸収され、初回通過効果は少ない。ウサギでの試験において、ミダゾラム注射液を舌下投与したとき迅速な吸収及び良好なバイオアベイラビリティ（127%）が示され、これらの結果はヒトでの結果と一致しており、健康成人に頬粘膜投与後のミダゾラムのバイオアベイラビリティは 74.5%であった。

ミダゾラムのヒト血漿蛋白結合率は約 96%であった。

ヒトにおけるミダゾラムの主要代謝経路であるヒドロキシル化は CYP3A によると考えられる。

SHP615 の排泄を評価する特定の非臨床試験は実施しなかったが、ヒトにおいて、投与したミダゾラムの 0.03%未満（0.011%～0.028%）が未変化体として尿中に排泄され、経口又は静脈内投与にかかわらずミダゾラムは実質的に完全に肝代謝により消失する。

以上から、ミダゾラムの薬物動態プロファイルは in vitro でのマウス及びヒト肝ミクロソーム、並びに in vivo でのラット、ウサギ及びイヌにおいて広く検討されており、これらのデータは、ミダゾラム頬粘膜投与による小児患者集団（生後 3 ヵ月以上 18 歳未満）における SE 治療の製造販売承認申請を支持するものと判断した。

2.6.4.10 図表

本文中に示す。

2.6.4.11 参考文献一覧

[1] Mandema JW, Tukker E, Danhof M. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration. Br J Pharmacol. 1991b;102:663-8.

[2] Kaartama R, Turunen E, Toljamo K, Kokki H, Lehtonen M, Ranta VP, Savolainen J, et al.. The effect of hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and sucrose on the sublingual absorption of midazolam in rabbits. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2012;81:178-83.

[3] Schwartz M, Muñana KR, Nettifee-Osborne JA, Messenger KM, Papich MG. The pharmacokinetics of midazolam after intravenous, intramuscular, and rectal administration in healthy dogs. J Vet Pharmacol Ther. 2012;36:471-7.

[4] Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology. 1984;61:27-35.

[5] Perloff MD, von Moltke LL, Court MH, Kotegawa T, Shader RI, Greenblatt DJ. Midazolam and Triazolam Biotransformation in Mouse and Human Liver Microsomes: Relative Contribution of CYP3A and CYP2C Isoforms. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2000;292(2):618-28.

[6] Pieri L. Preclinical Pharmacology of Midazolam. Br J Clin Pharmacol. 1983;16:17S-27S.

[7] Tuk B, van Oostenbruggen MF, Herben VM, Mandema JW, Danhof M. Characterization of the Pharmacodynamic Interaction Between Parent Drug and Active Metabolite In Vivo: Midazolam and α-OH-midazolam. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1999;289(2):1067-74.

[8] Smith MT, Eadie MJ, Brophy TO. The Pharmacokinetics of Midazolam in Man. Eur J Clin Pharmacol. 1981;19:271-8.

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

[10] Kaartama R, Jarho P, Savolainen J, Kokki H, Lehtonen M. Determination of midazolam and 1-hydroxymidazolam from plasma by gas chromatography coupled to methane negative

chemical ionization mass spectrometry after sublingual administration of midazolam. Journal of Chromatography B. 2011;879:1668-76.

[11] Vondracek M, Xi Z, Larsson P, Baker V, Mace K, Pfeifer A, Tjälve H, et al.. Cytochrome P450 expression and related metabolism in human buccal mucosa. Carcinogenesis. 2001;22:481-8.

目次

2.6.5 薬物動態試験概要表 2

2.6.5 薬物動態試験概要表

表は 2.6.4 の該当箇所に示す。