目次

略語・略号一覧 2
2.6.1 緒言 3
2.6.1.1 はじめに 3
2.6.1.1.1 てんかん重積状態 3
2.6.1.1.2 ジアゼパム 3
2.6.1.1.3 Intravail® A3（ドデシルマルトシド） 4
2.6.1.1.4 ジアゼパム点鼻液（NRL-1） 4
2.6.1.2 薬剤の情報 5
2.6.1.3 製剤の組成 5
2.6.1.4 薬理学的分類及び科学的背景 6
2.6.1.5 適応症 7
2.6.1.6 用量及び使用期間 7
2.6.1.6.1 推奨用量 7
2.6.1.6.2 追加投与 7
2.6.1.6.3 投与頻度 7
2.6.1.7 参考文献 7

表目次

表 2.6.1-1 ジアゼパム点鼻液の組成 6

図目次

図 2.6.1-1 ジアゼパムの構造式 3
図 2.6.1-2 Intravail® A3 の構造式 4

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
GABA	γ-Aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GRAS	Generally recognized as safe	一般に安全と認められる
Intravail® A3	Dodecylmaltoside	ドデシルマルトシド
NDA	New Drug Application	新医薬品承認申請
NRL-1	Diazepam nasal spray	ジアゼパム点鼻液
QS	Quantum sufficit	適量

2.6.1 緒言

2.6.1.1 はじめに

本緒言は NRL-1（ジアゼパム点鼻液）の NDA を担保するために提供する。ジアゼパム点鼻液は、2 歳以上のてんかん患者によるてんかん重積状態及びてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を適応とする。

2.6.1.1.1 てんかん重積状態

てんかん重積状態の定義として、けいれん発作が自然停止し難くなる発作持続時間（t1）及び脳に長期的な影響を及ぼすおそれがある発作持続時間（t2）を踏まえ、「てんかん重積状態とは、発作停止機構の破綻、あるいは（t1 時点以降の）異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また発作型や持続時間によっては、（t2 時点以降に）神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である」と提唱されている（Trinka 2015）。

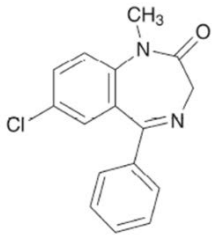
てんかん発作は通常 1～2 分で停止することが多く、持続時間が長くなると薬剤抵抗性となるため、けいれん発作の持続時間（t1）が 5 分以上続けばてんかんの重積状態と診断し、治療を開始することが推奨されている（[2.5.1.2.2]参照）。

2.6.1.1.2 ジアゼパム

ジアゼパムはベンゾジアゼピン誘導体である。化学名は 7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one である。ジアゼパムは白色から淡黄色の結晶性の粉末であり、水に不溶である。化学式は $C_{16}H_{13}ClN_2O$ であり、分子量は 284.74 である。

ジアゼパム（図 2.6.1-1）は水に難溶であるため、ジアゼパム点鼻液（NRL-1）製剤の開発プログラムでは、非水性溶剤及び水性懸濁剤の 2 種類の点鼻液製剤に焦点をおいた。両製剤共に、GRAS 添加剤を使用している。

図 2.6.1-1 ジアゼパムの構造式



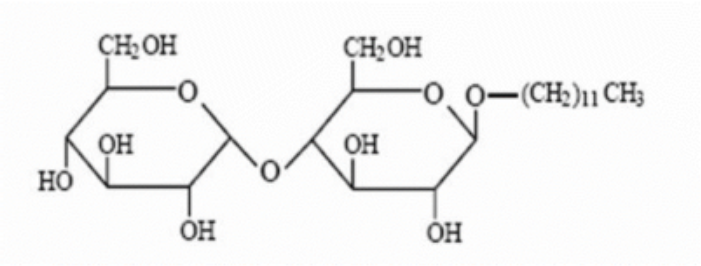
溶剤の開発に際し、多数の溶媒系から、薬物の溶解度、安定性及び市販のスプレーポンプと使用するときの適合性の最適化を主目的としてスクリーニングした。

2.6.1.1.3　Intravail® A3（ドデシルマルトシド）

Intravail® A3（以降 Intravail A3）は、ジアゼパムを経鼻送達させるための吸収促進剤としてジアゼパム点鼻液製剤中に含まれる。Intravail A3 の技術は穏やかな界面活性剤と密接に関連する分子に基づいており、極めて低い濃度で傍細胞経路及び経細胞経路による経粘膜輸送を促進させるために使用する。Intravail A3 はアルキルグリコシドとして知られる非イオン系界面活性剤の一種である。アルキルグリコシドは糖分子に結合した多様な長さのアルキル鎖からなり、経鼻、経口及び点眼投与する薬物のバイオアベイラビリティーを高める能力が広範に検討されている。

ドデシルマルトシドはマルトースと長鎖アルコールであるドデカノールがグリコシド結合したものである。Intravail A3 の化学名は Dodecyl-4-O-α-D-glucopyranosyl-β-D-glucopyranoside (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-(Dodecyloxy)-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl) tetrahydro2H-pyran-3,4,5-triol（CAS #69227-93-6）である。別名は 1-O-n-Dodecyl-β-D-Maltopyranoside 及び n-Dodecyl β-D-Maltoside である。化学式は $C_{24}H_{46}O_{11}$ であり、分子量は 510.62 である。Intravail A3 の構造式を図 2.6.1-2 に示す。

図 2.6.1-2　Intravail® A3 の構造式



アルキルグリコシドのトキシコキネティクス及び代謝は、経済協力開発機構テストガイドラインの下で詳細に検討されている。経口投与及び経鼻投与されたアルキルグリコシドは、グルコース及び対応する長鎖アルコールに加水分解される。代謝中に生成される毒性中間体はない。

2.6.1.1.4　ジアゼパム点鼻液（NRL-1）

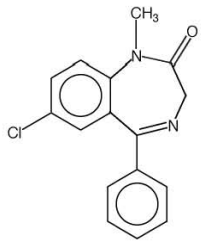
ジアゼパム点鼻液（NRL-1）はてんかん発作の治療に使用されている既存のジアゼパム製剤よりも投与が容易な経鼻投与製剤として Neurelis 社により開発された。ジアゼパム点鼻液は新規の非水性（トコフェロールをベースとした）製剤であり、一般的な鼻腔内投与容量（100 µL）で投与したとき治療効果の発揮に適した血中濃度に達するように、50、75 及び 100 mg/mL の薬物濃度で開発された。投与容量である 100 µL は、製剤の鼻腔内投与に最適な容量と考えられる。この容量は鼻粘膜に適切に分布し、滴下量が最小限となる。また、この容量では喉に薬液が流れ出ることによって経口投与になってしまうことを避けられると考えられる。5 及び 10 mg の用量は 1 回の経鼻投与で送達されるが、15 及び 20 mg の用量を送達するためには各鼻孔に 1 回ずつ、2 回投与が必要である。単回使用経鼻投与スプレー（[redacted] 社）を用いて鼻腔内に投与する。

ジアゼパムは 50 年以上にわたり多くの臨床試験や臨床現場で使用され、ヒトに対する使用経験も豊富である。既承認の適応症における有効性及び安全性プロファイルは臨床で確立されている。

ジアゼパム点鼻液は専有の処方と Intravail A3 を組み合わせて鼻腔内投与することで、ジアゼパムのバイオアベイラビリティーが高くなるように製剤化及び設計されている。本緒言中では、ジアゼパム点鼻液と企業開発コード名である NRL-1 とは同義である。Intravail A3 は一般名であるドデシルマルトシドと同義である。

2.6.1.2 薬剤の情報

一般名：ジアゼパム、7-Chloro-1-methyl-5-phenyl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one
企業開発コード：NRL-1
販売名：スピジア（ジアゼパム点鼻液）
構造式：



分子式：$C_{16}H_{13}ClN_2O$
分子量：284.74

2.6.1.3 製剤の組成

ジアゼパム点鼻液は単回使用経鼻投与スプレーデバイスで提供され、各々5、7.5 又は 10 mg の用量を含む。

- 5 mg の用量は、溶液 0.1 mL 中にジアゼパム 5 mg を含有する単回使用経鼻投与スプレーデバイスで提供される。
- 7.5 mg の用量は、溶液 0.1 mL 中にジアゼパム 5 mg を含有する単回使用経鼻投与スプレーデバイスで提供される。
- 10 mg の用量は、溶液 0.1 mL 中にジアゼパム 10 mg を含有する単回使用経鼻投与スプレーデバイスで提供される。

製剤化されたジアゼパム点鼻液の組成の一覧を表 2.6.1-1 に示す。

表 2.6.1-1　ジアゼパム点鼻液の組成

Component	Solution Concentration per 100 µL Spray Volume		
	5 mg/100 µL	7.5 mg/100 µL	10.0 mg/100 µL
Diazepam	5.00 mg	7.50 mg	10.00 mg
Tocopherol	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg
Benzyl alcohol	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg
Intravail® A3	[redacted]mg	[redacted]mg	[redacted]mg
Dehydrated ethanol	[redacted]µL	[redacted]µL	[redacted]µL
[redacted]			

2.6.1.4　薬理学的分類及び科学的背景

ジアゼパムはベンゾジアゼピン系薬剤の一つである。その他のベンゾジアゼピン系薬剤にはクロルジアゼポキシド、クロナゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、ニトラゼパム、フルラゼパム、ブロマゼパム及びクロラゼプ酸などがある。ジアゼパムは一部のベンゾジアゼピン系薬剤に特有の抗けいれん作用を有する。ジアゼパムは GABA 濃度及びグルタミン酸脱炭酸酵素活性に影響を及ぼさないが、GABA トランスアミナーゼ活性に僅かな影響を及ぼす（Battistin 1984）。ベンゾジアゼピン系薬剤は µmol/L のオーダーの濃度でベンゾジアゼピン結合部位を介して作用し、ラット神経細胞における脱分極感受性カルシウム取込みを著しく阻害する（Taft 1984）。

ジアゼパムはマウス海馬シナプトソームにおけるアセチルコリン放出を阻害する。この作用は in vivo においてマウスにジアゼパムを前処置した後に、in vitro においてマウス脳細胞中のナトリウム依存性高親和性コリン取込みを測定することにより見出された。この作用はジアゼパムの抗けいれん作用を説明する上で重要な役割を果たす可能性がある（Miller 1985）。

ジアゼパムは動物細胞培養液中のグリア細胞に結合する（Gallager 1981）。高用量のジアゼパムはベンゾジアゼピンーGABA 受容体複合体における直接作用を介して、マウス脳内のヒスタミン代謝回転を減少させることが示されている（Oishi 1986）。また、ジアゼパムはラットのプロラクチン放出を減少させる（Grandison 1982）。

ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤は、中枢神経系の神経細胞膜に局在するイオンチャネル型の膜貫通型タンパク質である $GABA_A$ 受容体と結合する（Chebib 1999）。中枢神経系における主要な抑制性神経伝達物質である GABA はこの受容体上で作用し、膜チャネルを開口することにより塩素イオンを神経細胞内に流入させる。抑制性神経伝達物質である GABA は受容体と結合することにより、塩素イオンチャネルのゲートを開口し、抑制性電流を生じる（Barker 1978）。ベンゾジアゼピン系薬剤は GABA 結合部位とは異なる部位で受容体とアロステリックに結合し、チャネルのゲートの開口頻度を増やすことにより塩素イオンチャネルのコンダクタンスを高める（McKernan 1996、Campo-Soria 2006、Riss 2008）。ベンゾジアゼピン系薬剤に共通の化学構造がそれらに類似の作用機序の主な要因である。ベンゾジアゼピン系薬剤の効力はその受容体に対する薬物の in vivo での親和性を示している。ジアゼパムは中程度の効力に分類される（Chouinard 2004）。

2.6.1.5 適応症

ジアゼパム点鼻液は、2 歳以上のてんかん患者によるてんかん重積状態及びてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を適応とする。

2.6.1.6 用量及び使用期間

2.6.1.6.1 推奨用量

通常、ジアゼパムとして、下記の用法・用量で鼻腔内に噴霧する。

年齢／体重別の投与量			
2〜5 歳 （0.5 mg/kg）	6〜11 歳 （0.3 mg/kg）	12 歳以上 （0.2 mg/kg）	用量 （mg）
体重（kg）	体重（kg）	体重（kg）	
6〜11	10〜18	14〜27	5
12〜22	19〜37	28〜50	10
23〜33	38〜55	51〜75	15
34〜44	56〜74	76 以上	20

なお、投与時に必要な噴霧器の必要数は以下を参考にすること。

用量（mg）	鼻腔内の噴霧器の必要数	噴霧回数
5	5 mg 投与用噴霧器 1 個	片方の鼻腔 1 回
10	10 mg 投与用噴霧器 1 個	片方の鼻腔 1 回
15	7.5 mg 投与用噴霧器 2 個	両方の鼻腔 1 回ずつ
20	10 mg 投与用噴霧器 2 個	両方の鼻腔 1 回ずつ

2.6.1.6.2 追加投与

2 回目の投与が必要な場合は、初回投与から 4 時間以上の間隔をあけて投与する。2 回目の投与を行う場合は、新しいスプレーデバイスを使用すること。また、1 回の発作のエピソードに対する投与は 2 回までとする。

2.6.1.6.3 投与頻度

ジアゼパム点鼻液は、5 日間で 1 回の発作エピソードまで、また 1 ヵ月間では 5 回の発作エピソードまでの治療に使用することが推奨される。

2.6.1.7 参考文献

Barker JL, Ransom BR. Amino acid pharmacology of mammalian central neurones grown in tissue culture. J Physiol. 1978;280:331-54.

Battistin L, Varotto M, Berlese G, et al. Effects of some anticonvulsant drugs on brain GABA level and GAD and GABA-T activities. Neurochem Res. 1984;9:225-31.

Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on $GABA_A$ receptors. Br J Pharmacol. 2006;148:984-90.

Chebib M, Johnston GAR. The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26:937-40.

Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. J Clin Psychiatry. 2004;65(Suppl 5):7-12.

Gallager DW, Mallorga P, Oertel W, et al. [^{3}H]Diazepam binding in mammalian central nervous system: a pharmacological characterization. J Neurosci. 1981;1:218-25.

Grandison L. Suppression of prolactin secretion by benzodiazepines in vivo. Neuroendocrinology. 1982;34:369-73.

McKernan RM, Whiting PJ. Which $GABA_A$-receptor subtypes really occur in the brain? Trends Neurosci. 1996;19:139-43.

Miller JA, Richter JA. Effects of anticonvulsants in vivo on high affinity choline uptake in vitro in mouse hippocampal synaptosomes. Br J Pharmacol. 1985;84:19-25.

Oishi R, Nishibori M, Itoh Y, et al. Diazepam-induced decrease in histamine turnover in mouse brain. Eur J Pharmacol. 1986;124:337-42.

Riss J, Cloyd J, Gates J, et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta Neurol Scand. 2008;118:69-86.

Taft WC, DeLorenzo RJ. Micromolar-affinity benzodiazepine receptors regulate voltage-sensitive calcium channels in nerve terminal preparations. Proc Natl Acad Sci USA.1984;81:3118-22.

Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. Epilepsia. 2015;56:1515-23.

目次

略語・略号一覧 2
2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.1.1 てんかん重積状態 3
2.6.2.1.2 ジアゼパム 3
2.6.2.1.3 Intravail® A3（ドデシルマルトシド） 4
2.6.2.1.4 ジアゼパム点鼻液（NRL-1） 4
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 5
2.6.2.2.1 はじめに 5
2.6.2.2.2 作用機序 6
2.6.2.3 副次的薬理試験 6
2.6.2.4 安全性薬理試験 6
2.6.2.4.1 中枢神経系 6
2.6.2.4.2 呼吸系 7
2.6.2.4.3 心血管系 7
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 7
2.6.2.6 考察及び結論 7
2.6.2.7 図表 7
2.6.2.8 参考文献 7

図目次

図 2.6.2-1 ジアゼパムの構造式 3
図 2.6.2-2 Intravail® A3 の構造式 4

略語・略号一覧

略語・略号	省略していない表現（英語）	省略していない表現（日本語）
CNS	Central nervous system	中枢神経系
GABA	γ-Aminobutyric acid	γ-アミノ酪酸
GRAS	Generally recognized as safe	一般に安全と認められる
Intravail® A3	Dodecylmaltoside	ドデシルマルトシド
NDA	New Drug Application	新医薬品承認申請
NRL-1	Diazepam nasal spray	ジアゼパム点鼻液

2.6.2 薬理試験の概要文

本概要文は NRL-1（ジアゼパム点鼻液）の NDA を担保するために提供する。ジアゼパム点鼻液は、2 歳以上のてんかん患者によるてんかん重積状態及びてんかん重積状態に移行するおそれのある発作を適応とする。

2.6.2.1 まとめ

2.6.2.1.1 てんかん重積状態

てんかん重積状態の定義として、けいれん発作が自然停止し難くなる発作持続時間（t1）及び脳に長期的な影響を及ぼすおそれがある発作持続時間（t2）を踏まえ、「てんかん重積状態とは、発作停止機構の破綻、あるいは（t1 時点以降の）異常に遷延する発作を引き起こす機構が惹起された状態である。また発作型や持続時間によっては、（t2 時点以降に）神経細胞死、神経細胞障害、神経ネットワーク変化を含む長期的な後遺症をもたらす状態である」と提唱されている（Trinka 2015）。

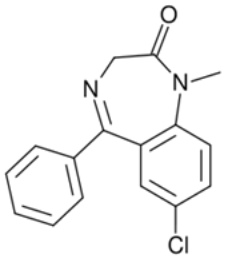
てんかん発作は通常 1～2 分で停止することが多く、持続時間が長くなると薬剤抵抗性となるため、けいれん発作の持続時間（t1）が 5 分以上続けばてんかんの重積状態と診断し、治療を開始することが推奨されている（[2.5.1.2.2]参照）。

2.6.2.1.2 ジアゼパム

ジアゼパムはベンゾジアゼピン誘導体である。化学名は 7-クロロ-1,3-ジヒドロ-1-メチル-5-フェニル-1,4-ベンゾジアゼピン-2(3H)-オンである。ジアゼパムは無色から淡黄色の結晶性化合物であり、水に不溶である。化学式は $C_{16}H_{13}ClN_2O$ であり、分子量は 284.75 である。

ジアゼパム（図 2.6.2-1）は水に難溶（25°C で 0.06 mg/mL）であるため、ジアゼパム点鼻液（NRL-1）製剤の開発プログラムでは、非水性溶剤及び水性懸濁剤の 2 種類の鼻腔内投与製剤に焦点をおいた。両製剤共に、GRAS 添加剤を使用している。

図 2.6.2-1 ジアゼパムの構造式



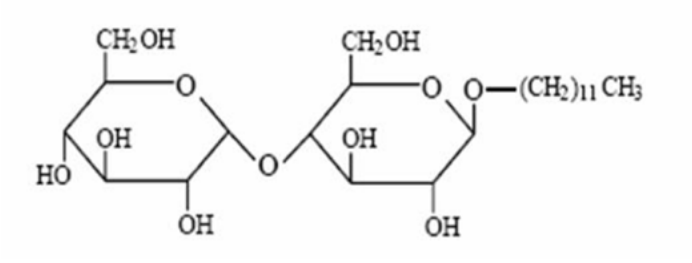
溶剤の開発に際し、多数の溶媒系から、薬物の溶解度、安定性及び市販のスプレーポンプと使用するときの適合性の最適化を主目的としてスクリーニングした。

2.6.2.1.3　Intravail® A3（ドデシルマルトシド）

Intravail® A3（以降、Intravail A3）は、ジアゼパムを経鼻送達させるための吸収促進剤としてジアゼパム点鼻液の製剤中に含まれる。Intravail A3 の技術は穏やかな界面活性剤と密接に関連する分子に基づいており、極めて低い濃度で傍細胞経路及び経細胞経路による経粘膜輸送を促進させるために使用する。Intravail A3 はアルキルグリコシドとして知られる非イオン系界面活性剤の一種である。アルキルグリコシドは糖分子に結合した多様な長さのアルキル鎖からなり、経鼻、経口及び点眼投与する薬物のバイオアベイラビリティーを高める能力が広範に検討されている。

ドデシルマルトシドはマルトースと長鎖アルコールであるドデカノールがグリコシド結合したものである。Intravail A3 の化学名は Dodecyl-4-O-α-D-glucopyranosyl-β-D-glucopyranoside (2R,3R,4S,5S,6R)-2-(((2R,3S,4R,5R,6R)-6-(Dodecyloxy)-4,5-dihydroxy-2-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3-yl)oxy)-6-(hydroxymethyl) tetrahydro2H-pyran-3,4,5-triol（CAS #69227-93-6）である。別名は 1-O-n-Dodecyl-β-D-Maltopyranoside 及び n-Dodecyl β-D-Maltoside である。化学式は $C_{24}H_{46}O_{11}$ であり、分子量は 510.62 である。Intravail A3 の構造式を図 2.6.2-2 に示す。

図 2.6.2-2　Intravail® A3 の構造式



アルキルグリコシドのトキシコキネティクス及び代謝は、経済協力開発機構テストガイドラインの下で詳細に検討されている。経口投与及び経鼻投与されたアルキルグリコシドは、グルコース及び対応する長鎖アルコールに加水分解される。代謝中に生成される毒性中間体はない。

2.6.2.1.4　ジアゼパム点鼻液（NRL-1）

ジアゼパム点鼻液（NRL-1）はてんかん発作の治療に使用されている既存のジアゼパム製剤よりも投与が容易な経鼻投与製剤として Neurelis 社により開発された。ジアゼパム点鼻液は新規の非水性（トコフェロールをベースとした）製剤であり、一般的な鼻腔内投与容量（100 μL）で投与したとき治療効果の発揮に適した血中濃度に達するように、50、75 及び 100 mg/mL の薬物濃度で開発された。投与容量である 100 μL は、製剤の鼻腔内投与に最適な容量と考えられる。この容量は鼻粘膜に適切に分布し、滴下量が最小限となる。また、この容量では喉に薬液が流れ出ることによって経口投与になってしまうことを避けられると考えられる。5 及び 10 mg の用量は 1 回の経鼻投与で送達されるが、15 及び 20 mg の用量を送達するためには各鼻孔に 1 回ずつ、2

回投与が必要である。単回使用経鼻投与スプレー（[redacted]社）を用いて鼻腔内に投与する。

ジアゼパムは50年以上にわたり多くの臨床試験や臨床現場で使用され、ヒトに対する使用経験も豊富である。既承認の適応症における有効性及び安全性プロファイルは臨床で確立されている。

ジアゼパム点鼻液は専有の処方とIntravail A3を組み合わせて鼻腔内投与することで、ジアゼパムのバイオアベイラビリティーが高くなるように製剤化及び設計されている。

また、ジアゼパムの承認以降に公表された、新たな関連のある非臨床データを検索するために文献レビューを行った。非臨床に関連した以下の用語を用いて検索した：ジアゼパム（diazepam）、ジアゼパムの経鼻投与（nasal diazepam）、非臨床（nonclinical）、前臨床（preclinical）、動物（animals）、ラット（rat、rats）、マウス（mouse、mice）、モルモット（guinea pig、guinea pigs）、ウサギ（rabbit、rabbits）、イヌ（dog、dogs）、ブタ（pig、pigs）、霊長類（primate、primates）、サル（monkey、monkeys）、毒性試験（toxicology studies：単回投与［single dose］及び反復投与［repeat dose］）、臓器毒性（organ toxicity）、がん原性（carcinogenicity）、遺伝毒性（genotoxicity）、生殖毒性（reproductive toxicity）、受胎能への毒性（fertility toxicity）、発生毒性（developmental toxicity）、鼻腔局所刺激性（nasal local tolerance）、薬物動態（pharmacokinetics）、組織分布（tissue distribution）、代謝（metabolism）、排泄（excretion）、呼吸系への影響（respiratory effects）、心血管系への影響（cardiovascular effects）、機能観察総合評価（functional observational battery）。検索では以下のリソースを用いた：MEDLINE（PubMed）、ScienceDirect、Google、Google Scholar及び公表日が1990年～2018年8月13日のジアゼパムに関する文献。

検索結果をレビューし、抄録のレビューにより関連性のない研究を除外した。本薬理試験の概要では、関連性のある研究について簡潔に述べる。参照した公表文献をModule 4.3に示す。

非臨床公表文献のレビューにより、ジアゼパムの安全性、効果又は添付文書に関する重要な新たな情報はないことを確認した。

Intravail A3は、吸収促進剤としてジアゼパム点鼻液[redacted]%の濃度で含まれるGRAS添加剤であり、安全な非イオン系界面活性剤である。Intravail A3はマルトースとドデカノールに代謝された後、更にドデカン酸に代謝される。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

ジアゼパム点鼻液の効力を裏付ける試験は実施しなかった。

2.6.2.2.1 はじめに

ジアゼパムはマウス海馬シナプトソームにおけるアセチルコリン放出を阻害する。この作用はin vivoでマウスをジアゼパムで前処置した後に、in vitroでのマウス脳細胞中のナトリウム依存性高親和性コリン取込みを測定することにより見出された。この作用はジアゼパムの抗けいれん作用を説明する上で重要な役割を果たす可能性がある（Miller 1985）。

ジアゼパムは動物細胞培養液中のグリア細胞に結合する（Gallager 1981）。高用量のジアゼパムはベンゾジアゼピンーGABA 受容体複合体における直接作用を介して、マウス脳内のヒスタミン代謝回転を減少させることが示されている（Oishi 1986）。また、ジアゼパムはラットのプロラクチン放出を減少させる（Grandison 1982）。

2.6.2.2.2 作用機序

ジアゼパムなどのベンゾジアゼピン系薬剤は、CNS の神経細胞膜に局在するイオンチャネル型の膜貫通型タンパク質である $GABA_A$ 受容体と結合する（Chebib 1999）。CNS における主要な抑制性神経伝達物質である GABA はこの受容体に作用し、膜チャネルを開口することにより塩素イオンを神経細胞内に流入させる。抑制性神経伝達物質である GABA は受容体と結合することにより、塩素イオンチャネルのゲートを開口し、抑制性電流を生じる（Barker 1978）。ベンゾジアゼピン系薬剤は GABA 結合部位以外の異なる部位で受容体とアロステリックに結合し、チャネルのゲートの開口頻度を増やすことにより塩素イオンチャネルのコンダクタンスを高める（McKernan 1996、Campo-Soria 2006、Riss 2008）。ベンゾジアゼピン系薬剤に共通の化学構造がそれらに類似の作用機序の主な要因である。ベンゾジアゼピン系薬剤の効力はその受容体に対する薬物の in vivo での親和性を示している。ジアゼパムは中程度の効力に分類される（Chouinard 2004）。

ジアゼパムが抗けいれん作用を発揮する機序は、動物及び in vitro 試験から、ジアゼパムが $GABA_A$ 受容体との相互作用を介して発作を抑制するように働くことが示唆されている。CNS における主要な抑制性神経伝達物質である GABA はこの受容体に結合し、膜チャネルを開口することにより塩素イオンを神経細胞内に流入させる。塩素イオンの流入は抑制性電位を引き起こし、それにより活動電位を生じるために必要な閾値電位まで神経細胞が脱分極化する能力を低下させる。神経細胞の過剰な脱分極化は発作の発現及び広がりに関与している。ジアゼパムは GABA を $GABA_A$ 受容体とより強く結合させることにより、GABA の作用を増強すると考えられている。

2.6.2.3 副次的薬理試験

ジアゼパム点鼻液の副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4 安全性薬理試験

ジアゼパム点鼻液の安全性薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4.1 中枢神経系

ジアゼパムの CNS に及ぼす影響を検討した安全性薬理試験における非臨床評価のデータは限られている。しかし、ジアゼパムは臨床試験及び臨床現場において広範に使用されており、ジアゼパムの CNS に対する作用は臨床的に十分に確立していると考えられる。

2.6.2.4.2 呼吸系

ジアゼパムの呼吸系に及ぼす影響を検討した安全性薬理試験における非臨床評価のデータは限られている。しかし、ジアゼパムは臨床試験及び臨床現場において広範に検討されており、持続的な発作を治療した際の呼吸系に対する影響は文献によって異なる。

ジアゼパムによる呼吸抑制の発現リスクは不明であるが、投与経路により 9%～20%の可能性がある（Stewart 2002）。しかし、ジアゼパム直腸ゲルの試験では、そのリスクはより低い。合計 281 例の小児及び成人（年齢 2～76 歳）にジアゼパム直腸ゲルを投与した臨床試験では、重篤な呼吸抑制の症例報告はなかった（Mitchell 1999、Dreifuss 1998、Kriel 1999）。

2.6.2.4.3 心血管系

ジアゼパムは心血管系機能を僅かに抑制するが、心血管系に対する影響は他のベンゾジアゼピン系薬剤よりも弱いと広く考えられている。

イヌの心血管系に及ぼす影響を検討した公表されている試験では、ジアゼパム（0.5、1.0 及び 2.5 mg/kg）の静脈内投与により、平均動脈圧、肺動脈圧、中心静脈圧、血圧、心拍数及び局所冠動脈血流に対する有意な影響は認められなかった。ジアゼパムは 1.0 及び 2.5 mg/kg で LVmax dP/dt を有意に（17%）減少させ、2.5 mg/kg では心拍出量を有意に（10%）増加させた（Jones 1979）。

他の試験では、クロロキンを投与した 7 匹のブタにジアゼパムを 2 mg/kg の用量で 2 分間かけて、続いて 1 mg/kg の用量で 25 分間かけて静脈内投与した。ジアゼパムは複数の血行動態及び心電図の変化を減弱させ、クロロキンの尿中排泄を増加させることが示された（Riou 1988）。

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

ジアゼパム点鼻液の薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6 考察及び結論

本 NDA はジアゼパムの経鼻投与に関する新投与経路医薬品としての新医薬品承認申請であり、追加の薬理試験は実施しなかった。

1990 年にジアゼパムが承認された後に公表された非臨床の文献のレビューにより、ジアゼパムの安全性、効能又は効果に関する重要な新たな情報はないことが確認された。

2.6.2.7 図表

本文中に示した。

2.6.2.8 参考文献

Barker JL, Ransom BR. Amino acid pharmacology of mammalian central neurones grown in tissue culture. J Physiol. 1978;280:331-54.

Campo-Soria C, Chang Y, Weiss DS. Mechanism of action of benzodiazepines on GABAA receptors. Br J Pharmacol. 2006;148:984-90.

Chebib M, Johnston GAR. The 'ABC' of GABA receptors: a brief review. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1999;26:937-40.

Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. J Clin Psychiatry. 2004;65(Suppl 5):7-12.

Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. N Engl J Med. 1998;338:1869-75.

Gallager DW, Mallorga P, Oertel W, et al. [3H]Diazepam binding in mammalian central nervous system: a pharmacological characterization. J Neurosci. 1981;1:218-25.

Grandison L. Suppression of prolactin secretion by benzodiazepines in vivo. Neuroendocrinology. 1982;34:369-73.

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

Kriel RL, Cloyd JC, Pellock JM, et al. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures. Pediatr Neurol. 1999;20:282-8.

McKernan RM, Whiting PJ. Which GABAA-receptor subtypes really occur in the brain? Trends Neurosci. 1996;19:139-43.

Miller JA, Richter JA. Effects of anticonvulsants in vivo on high affinity choline uptake in vitro in mouse hippocampal synaptosomes. Br J Pharmacol. 1985;84:19-25.

Mitchell WG, Conry JA, Crumrine PK, et al. An open-label study of repeated use of diazepam rectal gel (Diastat) for episodes of acute breakthrough seizures and clusters: safety, efficacy, and tolerance. Epilepsia. 1999;40:1610-7.

Oishi R, Nishibori M, Itoh Y, et al. Diazepam-induced decrease in histamine turnover in mouse brain. Eur J Pharmacol. 1986;124:337-42.

Riou B, Rimailho A, Galliot M, et al. Protective cardiovascular effects of diazepam in experimental acute chloroquine poisoning. Intensive Care Med. 1988;14:610-6.

Riss J, Cloyd J, Gates J, et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. Acta Neurol Scand. 2008;118:69-86.

Stewart WA, Harrison R, Dooley JM. Respiratory depression in the acute management of seizures. Arch Dis Child. 2002;87:225-6.

Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE task force on classification of status epilepticus. Epilepsia. 2015;56:1515-23.

目次

2.6.3 薬理試験概要表 2

2.6.3 薬理試験概要表

ジアゼパム点鼻液の薬理試験は実施しなかった。