Midazolam の臨床薬理学的検討

第1相試験

花岡 一雄^{*1} 田上 恵^{*1}

稲田 豊^{*1} 山村 秀夫^{*2}

(受付: 1983年5月12日)

Clinical Pharmacological Study of Midazolam

Phase I Study

Kazuo HANAOKA^{*1} Megumi TAGAMI^{*1} Yutaka INADA^{*1}
and Hideo YAMAMURA^{*2}

^{*1} Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

^{*2} The Japan Tobacco and Salt Public Corporation, Tokyo Hospital

We carried out a Phase I Study of midazolam in healthy Japanese male volunteers and studied the safety of the drug in different 3 doses (0.1, 0.2, 0.3 mg/kg) administered intravenously and 1 dose (0.2 mg/kg) intramuscularly.

No remarkable change was seen in either psychosomatic symptoms, vital signs or laboratory tests.

Sedation was observed characteristically in almost every case. Respiratory depression in dose-independent manner was observed in 0.3 mg/kg administered intravenously. Plasma half-life of midazolam, 1.82-2.68 hr, is far shorter than that of diazepam.

The above results confirmed the safety of midazolam in healthy male Japanese

^{*1} 東京大学医学部麻酔学教室

〒113 東京都文京区本郷 7-3-1

^{*2} 日本専売公社東京病院

volunteers.

Therefore, we conclude that we can proceed to a Phase II Study with this drug.

Key words : midazolam, healthy male volunteers, clinical pharmacological study, Phase I Study

はじめに

Midazolam は F. Hoffmann-La Roche 社で開発されたイミダゾール環を有する新しい benzodiazepine 化合物である。化学構造式は Fig. 1 に示すごとくであり、このイミダゾール環の高い塩基性により midazolam は酸と塩を形成し、水に可溶となる。これまでに得られた動物実験から、本剤は従来の benzodiazepine 化合物に比して、強力な催眠・鎮静作用を示し、また作用の発現および代謝が速やかであり作用持続時間が短いなどの特徴を示すことが明らかにされている¹⁾。

臨床的には、欧米諸国において麻酔前投薬および麻酔導入薬として広範な研究が進められており、十分な鎮静効果ならびに安定した導入効果が確認されている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。また局所耐容性も非常に優れている³⁾⁶⁾。

今回、我々は以上のような前臨床試験成績および外国での臨床成績などから国内で臨床試験を行

う価値があるものと判断し、安全性を確認するため、日本人健常成人男子を対象として midazolam を静注および筋注投与し、精神・身体症状、バイタルサイン、心電図および臨床検査(尿、血液)の検索を行うと共に、血漿中濃度ならびに代謝物の尿中代謝量を測定し、本薬の薬物動態学的な検討を加えた。

対象および方法

1. 対象

事前に健康診断を行い、各種検査値が正常範囲内にある日本人健常成人男子 6 名を対象とした。被験者の平均年齢は 32.5 歳 (23~36 歳)、平均体重は 60.3 kg (56~75 kg) であった。なお、被験者は前臨床試験成績、本薬の薬理作用および本試験内容について十分な説明を受けた後、試験参加に同意し、契約書を取り交した。

2. 試験方法

被験者 6 名に midazolam を 0.1 mg/kg 静注

Fig. 1 Chemical structure.

(ステップⅠ), 0.2 mg/kg 静注 (ステップⅡ), 0.2 mg/kg 筋注 (ステップⅢ), 0.3 mg/kg 静注 (ステップⅣ, 被験者 3 名のみ) 投与した。投与速度は約 15 sec とした。

ステップⅠから開始し, 精神・身体症状, バイタルサイン, 臨床検査の結果より安全性を確かめた上で, 次のステップへと進み, その間を最低 1 カ月はおき, 全ステップにわたって同一の被験者にて行った。なお, 初回投与量の設定はスイスにおける第 1 相試験成績⁸⁾を参考にし, 海外での臨床成績より我が国での臨床用量が 0.2~0.3 mg/kg の範囲にあるものと考え, 最大投与量を 0.3 mg/kg と設定した。

3. 被験者の管理

被験者にあらかじめ健康診断を行い, 健康人であることを確認した。健康診断としては, 血液一般, 血液生化学, 尿, 胸部 X 線, 心電図, 血圧, 問診の検査を行った。

被験者は試験前日から管理下においた。試験前日の食事は, アルコール性飲料を除いては通常に摂取した。試験当日は, 朝食の摂取は禁止し, 午前 10 時に東京大学医学部麻酔科研究室において, midazolam を各ステップの投与量・投与方法にしたがって投与した。被験者は投与 5 hr 後に意識の完全な回復を確かめて, 軽食を摂取したが, 投与 4 hr 後までは約 400 ml (100 ml/hr) の輸液点滴を行った。各検査は投与 24 hr 後まで施行した。

なお, 被験者中 3 名は 10~20 本/日の喫煙の習慣があったが, 試験中の喫煙および飲酒は禁止した。

4. 検査項目

1) 精神・身体症状

症状 (ねむけ, 頭がボーとする, 考えがまとまらない, ふらつき, 物が二重にみえる, 目がかすむ, だるい, 手足のしびれ, 脱力感, 手足が冷える, 立ちくらみ, 口渇, 疲れやすい) は, その有無と程度を被験者が所定の用紙に記録した。なお, 睡眠の程度は我々の観察をもととして次のように分類した。

Sleeping: 呼名反応もなく, 完全に眠っている。

Drowsy: 呼名反応はあるが, だまっていれば眠る。

Sedative: 閉眼しているが眠っていない。

Awakening: 開眼し, 意識もはっきりしている。

2) バイタルサイン

血圧, 脈拍, 心電図, 呼吸数および体温を測定した。血圧, 脈拍数の測定には, 日本コーリン社製 BP-103 を用い, 心電図検査には日本光電社製 ECG-5201 を使用した。

3) 臨床検査

投与前 30 min および投与後 24 hr に採血, 採尿し, 以下の検査をした。

血液検査: WBC, RBC, ヘマトクリット, ヘモグロビン, 血小板数

血液生化学: GOT, GPT, Al-P, LDH, γ -GTP, 総ビリルビン, 総コレステロール, HDL コレステロール, 総蛋白, BUN, クレアチニン, 電解質 (Na, K, Cl, Ca, P), 中性脂肪

尿検査: 蛋白, 糖, ウロビリノーゲン, pH, 比重

4) 血漿中濃度および尿中排泄動態

血漿中濃度を測定するため, 投与前および投与後 5, 15, 30, 45 min, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24 hr に前腕静脈より 5 ml を採血し, ヘパリナイズ後 5 min 以内に遠心分離 (3,000 rpm $\times$ 10 min) して血漿 (2.5~3 ml) を得た。これを測定時まで凍結 (-20 $^{\circ}$ C) 保存した。

尿中の主代謝物の排泄量を測定するため, 投与前および投与後 12 hr までの 6 hr 毎と, 12 hr 以後 24 hr までの蓄尿より各々約 50 ml を得, これを血漿サンプル同様凍結保存した。

血漿中 midazolam 未変化体および尿中の主代謝物 1-hydroxymethyl 体の濃度は, ガスクロマトグラフィー法¹⁹⁾ (検出限界 5 ng/ml) により測定した。なお, 測定は帝人バイオサイエンスラボラトリーで実施した。

Tab. 1 Psychosomatic Symptoms

Symptom	Dose(mg/kg)	Volunteer's No.	Time after administration(hr)				
			1	2	4	6	8
Sleepiness	0.1(iv)	4		+			
	0.2(iv)	5	≡				
		3	+		+		
		6		+		+	
	0.2(im)	4	≡	++	+		
		5	≡	++			
		6			+		
	0.3(iv)	4	+				
		5			+		
Lightheadedness	0.1(iv)	3	+				
	0.2(iv)	3	+	+	+		
	0.2(im)	1			+		
		3			+		
	0.3(iv)	5			+		
Scatterbrainedness	0.2(im)	2		+			
	0.3(iv)	4	+				
Unsteady steps	0.2(iv)	2					+
	0.3(iv)	4	++		+		
Double vision	0.2(iv)	3		+			
Vision blurred	0.2(iv)	3	+	+			
	0.2(im)	3			+		
Dullness	0.2(iv)	3	+		+		
	0.2(im)	3			+		
		4			+		
	0.3(iv)	4	+				
Numbness of limbs	0.2(im)	3			+		
	0.3(iv)	4		+			
Weakness	0.2(im)	4			+		
Chilling of limbs	0.1(iv)	4	+				
Dizziness on standing up	0.3(iv)	3	≡				
Thirst	0.2(iv)	3	+		+		
	0.2(im)	6			+		
Tiredness	0.2(iv)	3	+				
	0.3(iv)	4			+		

+ slight ++ moderate ≡ severe

結 果

1) 精神・身体症状

投与1 hr 後からの精神・身体症状の程度を3段階(+軽度, ++中等度, +++高度)に分けてTab. 1 にまとめた.

0.2 mg/kg 筋注群では, 2 hr 以後でも依然ねむけを強く訴える被験者が2例みられている. 4 hr 後では全ステップにわたって覚めてきた. その他, 頭がボーとする(全ステップ), 考えがまとまらない(ステップⅢ, Ⅳ), ふらつき(ステップⅡ, Ⅳ), 物が二重に見える(ステップⅡ), 目がかすむ(ステップⅡ, Ⅲ), だるい(ステップⅡ, Ⅲ, Ⅳ), 手足のしびれ(ステップⅢ, Ⅳ), 脱力感(ステップⅢ), 手足が冷える(ステップⅠ), 口渴(ステッ

プⅡ, Ⅲ), 疲れやすい(ステップⅡ, Ⅳ)と訴えたものがあるが, 程度は軽く臨床的に問題になる程ではなかった. 立ちくらみ(ステップⅣ)は投与1 hr 後にトイレに行こうとして立ち上がって起こった.

2) 睡眠効果

入眠時間は静注例はいずれも早く, ステップⅣでは30 sec 以内に全例入眠した. 筋注の場合でも10~15 min で入眠した. なお, 入眠の判定は呼名反応およびしょう毛反射の消失をもって行った.

睡眠効果の時間経過を各投与群ごとにFig. 2 にグラフで示した. ステップⅠでは完全に入眠しなかった被験者もいるが, ステップⅡでは全例に入眠効果を示し, 1 hr 後には半数が覚醒した. ステッ

Fig. 2 Duration of sleep time after administration.

Fig. 3 Blood pressure.

Fig. 4 Pulse.

プⅣでは、睡眠効果の持続は全例とも2 hr以上に及び、従って、睡眠効果は用量一作用的であるといえる。ステップⅢの場合は、投与後5 minではまだ入眠していないが30 min後には全例が入眠状態となっていた。また、同じ投与量でも静注投与（ステップⅡ）に比べれば効果発現時間は遅いが、持続時間はやや長いといえる。

3) 健忘効果

投薬後、採血などの刺激により覚醒反応を示した被験者に完全覚醒（投薬後2~4 hr）後、採血

時のことや回数などについて質問した結果、いずれもほとんど覚えておらず前向性健忘効果が認められた。なお、投薬前のことは全員記憶していた。

4) バイタルサイン

ステップⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳにおける血圧、脈拍数、呼吸数、体温の変化をそれぞれFig.3~6に示した。これらについては個体差はなかったため平均値で示した。

収縮期血圧では投与後全群に血圧下降がみられ、その効果は4~5 hr持続した。

Fig. 5 Respiratory rate.

Fig. 6 Body temperature.

拡張期血圧ではステップⅠを除いては、投与後1～2 hr にわたって下降がみられた。

脈拍数は増加または減少を示し、一定傾向はみられなかった。

呼吸数はステップⅣにおいては減少したものの、他ステップでは一定傾向を示さなかった。また、本薬静注直後の無呼吸は観察されなかった。

体温には多少の変動はあるものの、生理学的に正常範囲の変動であった。

5) 臨床検査

血液検査、血液生化学検査については各ステップで多少の動きはあるが、いずれも生理学的範囲内の変動であった。尿検査においても異常は認められなかった (Fig. 7～10)。

6) 血漿中濃度・尿中排泄

各ステップにおける血漿中薬物濃度の推移を Fig. 11 に示し、各ステップについての薬物動態学的パラメータを Tab. 2, 3 に示した。いずれの投与群でも midazolam 未変化体の濃度は24 hr 以内に検出限界以下となり、消失は非常に速やかであった。筋注投与ではピークは15 min 以内であり、消失も他の投与群同様速やかであった。ステップⅠ, Ⅱ, Ⅲ, Ⅳの平均血漿中半減期は各々、 2.12 ± 1.14 hr, 1.82 ± 0.49 hr, 2.11 ± 0.71 hr, 2.68 ± 1.10 hr であった。また、主代謝産物1-hydroxymethyl 体の投与24 hr 後までの尿中排泄率を Fig. 12 に示す。投与24 hr 後までの平均排泄率は各々、 $71.9 \pm 23.2\%$, $66.1 \pm 16.5\%$, $87.7 \pm 12.1\%$, $87.8 \pm 13.5\%$ であった。

Fig. 7 Laboratory test, Step I

B: Before administration
A: After administration

Fig. 8 Laboratory test, Step II

B: Before administration
A: After administration

Fig. 9 Laboratory test, Step III

B: Before administration
A: After administration

Fig. 10 Laboratory test, Step IV

B: Before administration
A: After administration

Fig. 11 Plasma concentration/time profiles of midazolam after i v administration in man.

Fig. 12 Plasma concentration/time profiles of midazolam after 0.2 mg/kg iv and im administration in man.

Tab. 2 Pharmacokinetic Parameters of Midazolam by IV Administration (Mean $\pm$ S. D.)

Parameters	0.1mg/kg (n=6)	0.2mg/kg (n=6)	0.3mg/kg (n=3)
Dose(mg)	6.05 $\pm$ 0.81	12.1 $\pm$ 1.62	18.0 $\pm$ 1.04
T $\frac{1}{2}\alpha$ (hr)	0.103 $\pm$ 0.09	0.21 $\pm$ 0.188	0.077 $\pm$ 0.02
T $\frac{1}{2}\beta$ (hr)	2.12 $\pm$ 1.14	1.82 $\pm$ 0.49	2.68 $\pm$ 1.10
AUC(ng $\cdot$ hr/ml)	297.5 $\pm$ 90.5	565.3 $\pm$ 71.2	667.0 $\pm$ 528.8
K ₂₁ (hr ⁻¹)	3.13 $\pm$ 2.88	1.91 $\pm$ 1.10	1.41 $\pm$ 0.55
K ₁₂ (hr ⁻¹)	5.47 $\pm$ 4.12	3.59 $\pm$ 3.26	6.38 $\pm$ 1.56
K ₁₀ (hr ⁻¹)	1.85 $\pm$ 1.60	1.20 $\pm$ 0.61	1.89 $\pm$ 0.51
V ₁ (l)	0.02 $\pm$ 0.014	0.02 $\pm$ 9.99	0.34 $\pm$ 0.57
V ₂ (l)	0.06 $\pm$ 0.028	0.048 $\pm$ 0.015	0.063 $\pm$ 0.019
Cl(l/hr)	0.02 $\pm$ 4.84	0.022 $\pm$ 2.43	0.020 $\pm$ 3.21

T $\frac{1}{2}\alpha(\beta)$: biological half-life of $\alpha(\beta)$ phase
AUC : area under concentration-time curve
K₂₁, K₁₂ : distribution rate constant
K₁₀ : elimination rate constant
V₁ : volume of central compartment
V₂ : volume of peripheral compartment
Cl : clearance

Tab. 3 Pharmacokinetic Parameters of Midazolam by IM Administration (Mean $\pm$ S. D.)

Parameters	0.2mg/kg (n=3)
Dose(mg)	12.1 $\pm$ 1.62
T $\frac{1}{2}$ (hr)	2.11 $\pm$ 0.71
AUC(ng $\cdot$ hr/ml)	552.7 $\pm$ 186.7
K ₁₀ (hr ⁻¹)	0.360 $\pm$ 0.117
Vd(l)	0.066 $\pm$ 0.011
Cl(l/hr)	0.024 $\pm$ 7.31

T $\frac{1}{2}$: biological half-life
AUC : area under concentration-time curve
K₁₀ : distribution rate constant
Vd : volume of distribution
Cl : clearance

考 察

Thiopental などのバルビツレートは一般に確実な催眠薬であり、効果発現も迅速であるため、

全身麻酔の導入薬としては広く用いられている⁹⁾¹⁰⁾。しかしながら、循環器系や呼吸器系の抑制が重大な副作用として知られている¹¹⁾¹²⁾。また、diazepam のような benzodiazepine 系薬剤は、毒性の低いことは大きな利点であるが、反面効力に個人差があり、麻酔導入用催眠薬としては確実性に欠けるといわれている¹³⁾。しかも半減期が約 20～90 hr と長く、術後の長時間鎮静や蓄積の危険もある。

Midazolam は新しい水溶性の benzodiazepine 系薬剤であり、導入時間に関しては thiopental に劣るものの、呼吸抑制は有意に少ないとの報告がある⁵⁾。Reves ら¹⁴⁾は、麻酔導入薬としての midazolam の投与量は ED₅₀ が 0.15 mg/kg, ED₁₀₀ が 0.2 mg/kg であり、diazepam の 1.5 倍効力が強く、局所刺激性も midazolam の方が優れていたと報告している。これらの成績を含め欧米における臨床試験成績²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁸⁾より我が国での臨床用量は 0.1～0.3 mg/kg の範囲にあるものと考えられた。従って今回、日本人健康成人男子を対

Fig. 13 Urinary excretion rate of 1-hydroxymethyl-midazolam (main metabolite of midazolam) in man.

象とした第1相試験では、初回量を0.1 mg/kgとし各ステップ毎に安全性を確認した上で次のステップに進んだが、最大用量である0.3 mg/kgは、0.1 mg/kg, 0.2 mg/kgの結果を詳細に検討した上で決定した。その成績は結果で示したように、精神・身体症状は本薬の主薬効である睡眠・鎮静効果の他は随伴症状であると思われる一連の症状がみられたが、いずれも軽度であり臨床的に問題になるほどのものではなかった。立ちくらみが0.3 mg/kg群で投与後1 hrにみられたが、これは被験者がトイレに行きたいとのことで急に立ち上がったために現れた症状であり、やはり1 hr目で立たせることは無理であった。その他、悪心、嘔吐は全く観察されなかった。

また、局所刺激性については、全員に注射部位への疼痛および発赤などの刺激性は認められなかった。

バイタルサインについては、収縮期血圧において各ステップで対照値の110 mmHg前後から投与後100 mmHg前後に下降したが、これは睡眠効果に付随した結果と思われ、また生理学的に問

題は認められなかった。拡張期血圧も多少の下降がみとめられた。その他、脈拍数、呼吸数、体温も多少の変動がみられたが生理学的に問題となるものではなかった。従って、呼吸・循環器系には大きな影響は及ぼさないと考えられ、これらの結果は既に報告されている成績²⁸⁾と同様であった。

臨床検査成績はいずれも生理学的範囲内の変動であり、特に異常は認められなかった。従って肝・腎機能に与える影響は極めて少ないと思われた。

Midazolamの血漿中半減期についてみると、Brownら¹⁵⁾は1.3~2.2 hr, Greenblattら¹⁶⁾は2.1~3.4 hr, またAllonenら¹⁷⁾は1.2~2.3 hrであったと報告している。今回我々が実施した試験での成績は、1.82~2.68 hrでありこれらの結果とよく一致しており、日本人と欧米人との間でmidazolamのpharmacokineticsに大きな差はないものと推定された。

Midazolamの睡眠効果については、結果に述べたように用量—作用的であるといえる。

Allonenら¹⁷⁾は、midazolamを0.075 mg/kg静注投与し、その血漿中濃度が、100~200 ng/ml

の時、薬効も最大であると述べているが、今回の我々の試験でも各投与群とも血漿中濃度が100 ng/ml 以下になるに伴い睡眠効果も弱くなった。しかし、作用の強さについては個人差もあると思われるので、この点については今後の試験で検討される課題である。

尿中排泄については、本薬は速やかに代謝排泄され、12 hr までに50~70%が排泄された。主代謝物は1-hydroxymethyl 体¹⁸⁾であった。

以上の結果から、midazolam の本試験投与量での日本人男子健常者における安全性が確認された。

(本試験は昭和56年9月から昭和57年4月に実施した。)

Midazolam を提供していただいた日本ロシュ株式会社に対し謝意を表する。

文 献

- 1) Pieri, L., Schaffner, R., Scherschicht, R. et al. : Pharmacology of midazolam. *Arzneim. Forsch.*, 31 : 2180-2201 (1981).
- 2) Conner, J. T., Katz, R. L., Pagano, R. R. et al. : Ro 21-3981 for intravenous surgical premedication and induction of anesthesia. *Anesth. Analg.*, 57 : 1-5 (1978).
- 3) Reves, J. G., Corssen, G. and Holcomb, C. : Comparison of two benzodiazepines for anaesthesia induction : Midazolam and diazepam. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 25 : 211-214 (1978).
- 4) Reves, J. G., Vinik, R., Hirschfield, A. M. et al. : Midazolam compared with thiopentone as a hypnotic component in balanced anaesthesia : A randomized, double-blind study. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 26 : 42-49 (1979).
- 5) Jensen, S., Olesen, A. S. and Hüttel, M. S. : Use of midazolam as an induction : Comparison with thiopentone. *Br. J. Anaesth.*, 54 : 605-607 (1982).
- 6) Jensen, S., Hüttel, M. S. and Olesen, A. S. : Venous complications after I.V. administration of Diazemuls (diazepam) and Domicum (midazolam). *Br. J. Anaesth.*, 53 : 1083-1085 (1981).
- 7) Fragen, R. J., Funk, D. I., Avram, M. J. et al. : Midazolam versus hydroxyzine as intramuscular premedicant. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 30 : 136-141 (1983).
- 8) Forster, A., Gardaz, J. P., Suter, P. M. et al. : I. V. midazolam as an induction agent for anaesthesia : A study in volunteers. *Br. J. Anaesth.*, 52 : 907-911 (1980).
- 9) Tovell, R. M., Anderson, C. C., Sadove, M. S. et al. : A comparative clinical and statistical study of thiopental and thiamylal in human anaesthesia. *Anesthesiology*, 16 : 910-926 (1955).
- 10) Wallin, B. G. and König, U. : Change of skin nerve sympathetic activity during induction of general anaesthesia with thiopentone in man. *Brain Res.*, 103 : 157-160 (1976).
- 11) Fieldman, E. J., Ridley, R. W. and Wood, E. H. : Hemodynamic studies during thiopental sodium and nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology*, 16 : 473-489 (1955).
- 12) Conway, C. M. and Ellis, D. B. : The hemodynamic effects of short-acting barbiturates. *Brit. J. Anaesth.*, 41 : 534-542 (1969).
- 13) 浅利 遙, 天羽 敬祐 : NLA をめぐる問題点—いわゆる本法と変法との差異についての考察. *麻酔*, 22 : 1410-1416 (1973).
- 14) Reves, J. G., Kissin, I. and Smith, L. R. : The effective dose of midazolam. *Anesthesiology*, 55 : 82 (1981).
- 15) Brown, C. R., Sarnquist, F. H., Canup, C. A. et al. : Clinical, electroencephalographic, and pharmacokinetic study of a water-soluble benzodiazepine, midazolam maleate. *Anesthesiology*, 50 : 467-470 (1979).
- 16) Greenblatt, D. J., Locniskar, A., Ochs, H. R. et al. : Automated gas chromatography for studies of midazolam pharmacokinetics. *Anesthesiology*, 55 : 176-179 (1981).
- 17) Allonen, H., Ziegler, G. and Klotz, U. : Midazolam kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30 : 653-661 (1981).
- 18) Heizmann, P. and Ziegler, W. H. : Excretion and metabolism of ¹⁴C-midazolam in humans following oral dosing. *Arzneim. Forsch.*, 31 : 2220-2223 (1981).
- 19) Puglisi, C. V., Meyer, J. C., Darconte, L. et al. : Determination of water soluble imidazo-1,4-benzodiazepines in blood by electron-capture gas-liquid chromatography and in urine by differential pulse polarography. *J. Chromatogr.*, 145 : 81-96 (1978).