目次

略号一覧 2
2. CTD の概要 3
2.4 非臨床試験の概括評価 3
2.4.1 非臨床試験計画概略 3
2.4.2 薬理試験 3
2.4.2.1 効力を裏付ける試験 3
2.4.2.2 副次的薬理試験 3
2.4.2.3 安全性薬理試験 4
2.4.3 薬物動態試験 4
2.4.3.1 吸収 4
2.4.3.2 分布 4
2.4.3.3 代謝 5
2.4.3.4 排泄 5
2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用 5
2.4.3.6 その他の薬物動態試験 5
2.4.4 毒性試験 5
2.4.4.1 単回投与毒性試験 5
2.4.4.2 反復投与毒性試験 5
2.4.4.3 遺伝毒性試験 6
2.4.4.4 がん原性試験 6
2.4.4.5 生殖発生毒性試験 6
2.4.4.6 局所刺激性試験 7
2.4.4.7 その他の毒性試験 8
2.4.5 総括及び結論 8
2.4.5.1 薬理試験 8
2.4.5.2 薬物動態試験 8
2.4.5.3 毒性試験 9
2.4.5.4 結論 11

略号一覧

略号	内容
ALP	alkaline phosphatase：アルカリホスファターゼ
ASA	active systemic anaphylaxis：能動的全身性アナフィラキシー反応
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティー
CNS	central nervous system：中枢神経系
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
F_1	first filial generation：第 1 世代
GABA	gamma-aminobutyric acid：γ-アミノ酪酸
PCA	passive cutaneous anaphylaxis：受動的皮膚アナフィラキシー反応
T_{max}	time of maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間

2. CTD の概要

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

ミダゾラムは、1975 年に F.Hoffmann-La Roche 社（以下、Roche 社）で合成されたイミダゾベンゾジアゼピン誘導体であり、GABA 受容体のベンゾジアゼピン結合部位に結合し、間接的に GABA の作用を増強することにより催眠、鎮静、抗不安作用を示す。ミダゾラム注射剤は 1982 年にスイスで承認されて以降、麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持、鎮静等の効能・効果で臨床使用されている。本邦では、ミダゾラムを有効成分とする注射剤である「ドルミカム®注射液 10mg」が麻酔前投薬、全身麻酔の導入及び維持、集中治療における人工呼吸中の鎮静、小児に対する麻酔前投薬及び集中治療における人工呼吸中の鎮静、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・効果が承認されている。現在は、当社が 2019 年にアステラス製薬株式会社から「ドルミカム®注射液 10mg」の製造販売承認を承継し、同剤の製造販売を行っている。

一方、ミダゾラムの経口剤については、日本小児麻酔学会より小児における麻酔前投薬を効能・効果としたミダゾラムシロップの開発要望が提出され、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議において医療上の必要性が高いと評価された。ミダゾラムシロップ製剤を開発するにあたり、海外で Roche 社が開発・販売していたミダゾラムシロップ製剤（[redacted]）は 2004 年に販売が中止されていたことから、当社では[redacted]新たに製剤化した。

経口剤の開発にあたり独立行政法人医薬品医療機器総合機構との[redacted]相談（実施日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、受付番号：[redacted]）において、[redacted]相談を行ったところ、[redacted]了承された。そのため、本申請に際しては、ミダゾラムの静脈内投与による非臨床薬理試験及び分布、代謝及び排泄に関する薬物動態試験は既承認製剤の承認時に評価済みであることから評価していない。経口投与したときの吸収性に関する薬物動態試験及び全身投与による毒性試験は公表文献等の公知情報を参考資料として構成した。また、幼若動物への毒性評価については、ミダゾラムシロップ製剤（[redacted]）の 2 週齢ラットを用いた単回及び 2 週間反復経口投与毒性試験成績を参考資料として評価した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

該当資料なし

2.4.2.2 副次的薬理試験

該当資料なし

2.4.2.3 安全性薬理試験

2.4.2.3.1 中枢神経系

中枢神経系の試験では、マウス、ラット及びサルを用いて、ミダゾラムを静脈内投与又は筋肉内投与したときの一般症状及び行動への影響について検討した。

マウスでは 0.3 mg/kg 以上の用量で、ラットでは 0.1 mg/kg 以上の用量で一般症状及び行動に影響が認められた。また、サルでは、0.1 mg/kg 以上の用量で一般症状及び行動に影響が認められた（2.6.2.4.1.1 参照）。

2.4.2.3.2 心血管系

心血管系の試験では、麻酔下イヌを用いて、ミダゾラムを静脈内投与したときの血圧、心拍数、心機能への影響について検討した。ミダゾラム 0.1 mg/kg では、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数及び心機能に影響を及ぼさなかった。0.3～1 mg/kg では、血圧、心拍数、左心室内圧及び左心室内圧の最大上昇速度を軽度に低下させたが、左心室拡張終期圧には影響は認められなかった（2.6.2.4.2.1 参照）。

2.4.2.3.3 呼吸系

呼吸器系では、麻酔下イヌにおいて、ミダゾラムを静脈内投与したときの呼吸数への影響を検討した。ミダゾラム 1 mg/kg の用量まで呼吸数への影響は認められなかった（2.6.2.4.3.1 参照）。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収

マウス、ラット、イヌ、サル、マイクロミニブタ及びミニブタにミダゾラムをそれぞれ 0.033 及び 0.5 mg/kg、0.033～15 mg/kg、0.033～1 mg/kg、0.033 及び 1 mg/kg、0.033 mg/kg 及び 0.5 mg/kg の用量で単回経口投与したときのミダゾラムの吸収性を評価した。ミダゾラムは速やかに吸収され、T_{max} は 0.25～1.67 h であった。経口投与後のミダゾラムは初回通過効果を受け、各種動物において 1～45 %と低～中程度の BA を示した（2.6.4.3.1 参照）。

2.4.3.2 分布

ラットに ^{14}C-ミダゾラムを 2.5 mg/kg 単回静脈内投与したとき、放射能は速やかに分布し、投与後 30 分では肝臓、小腸、胃、副腎及び腎臓に高濃度で分布した。その後放射能は速やかに低下し、投与後 24 時間では大腸、小腸及び肝臓を除くその他の組織では投与量の 1 %以下の放射能を示した。

ヒトにおける *in vivo* 血漿たん白結合率は 96.2～97.8 %であった。

妊娠ラット及び授乳ラットに ^{14}C-ミダゾラムを静脈内投与したとき、胎児及び乳汁中に放射能が認められた（2.6.4.4 参照）。

2.4.3.3 代謝

ミダゾラムは肝臓で主に CYP3A により代謝され、ヒトにおける主代謝物は 1-ヒドロキシミダゾラムであり、速やかにグルクロン酸抱合体となる（2.6.4.5 参照）。

2.4.3.4 排泄

ラットに ^{14}C-ミダゾラムを静脈内投与したとき、投与後 24 時間の尿及び糞中に投与量のそれぞれ 8.16～8.82 %及び 67.3～72.2 %が排泄され、筋肉内投与では投与後 24 時間の尿及び糞中に投与量のそれぞれ 10.2 %及び 63.1 %が排泄された。ヒトにミダゾラムを 0.1～0.3 mg/kg 単回静脈内及び筋肉内投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 66～88 %が 1-ヒドロキシミダゾラムとして尿中に排泄され、投与経路による大きな違いは認められなかった（2.6.4.6 参照）。

2.4.3.5 薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

2.4.3.6 その他の薬物動態試験

該当資料なし

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

ミダゾラムを経口投与した時の概略の致死量は、マウスでは雌雄とも 500 mg/kg、ラットでは雌雄とも 164 mg/kg であり、イヌは 300 mg/kg であった。静脈内投与した時の概略の致死量は、マウスでは雌雄とも 200 mg/kg を超える量、ラットでは雄で 100 mg/kg を超える量、雌で 100 mg/kg であった。イヌは 10 mg/kg を超える量であった。筋肉内投与した時の概略の致死量は、マウス及びラットでは雌雄とも 50 mg/kg を超える量であった（2.6.6.2.1 参照）。

ミダゾラムシロップを幼若ラットに経口投与した時の概略の致死量は、雌雄とも 60 mg/kg であった（2.6.6.2.2 参照）。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

ラットにおけるミダゾラム（投与量：0、2.5、5、10 及び 20 mg/kg/day）の 13 週間反復静脈内投与毒性試験では、2.5 mg/kg/day 以上でよろめき歩行、自発運動減少、睡眠様状態、摂食様行動などがみられ、これらの症状はミダゾラムの薬理作用に起因した変化と考えられた。5 mg/kg/day 以上で投与部位（尾静脈）に局所刺激作用によると考えられる炎症性変化がみられた。20 mg/kg/day では尾静脈内投与が困難になったため投与途中から腹腔内投与に切り替えたが、3 例が腹腔内の局所刺激作用によると考えられる腸の癒着を伴って死亡した。20 mg/kg/day では、さらに体重増加抑制、摂餌量減少、血液学的及び血液生化学的パラメータの変動に加え、胸腺重量の減少、脾臓重量の増加がみられた。これらの変化は 5 週間の休薬期間後には回復した。無毒性量は雌雄ともに 2.5 mg/kg/day と考えられた（2.6.6.3.1 参照）。

イヌにおけるミダゾラム（投与量：0、2.5、5 及び 10 mg/kg/day）の 13 週間反復静脈内投与毒性試験では、2.5 mg/kg/day 以上で、後肢脱力、よろめき歩行、自発運動減少、腹臥又は横臥静止状態などがみられ、これらの症状はミダゾラムの薬理作用に起因した変化と考えられた。5 mg/kg/day 以上で投与部位（前腕静脈）に局所刺激作用によると考えられる炎症性変化、体重増加抑制、ALP 値の上昇がみられた。10 mg/kg/day では、加えて血小板数の増加、肝臓重量の増加傾向が認められた。これらの変化は 5 週間の休薬期間後には回復した。無毒性量は雌雄ともに 2.5 mg/kg/day と考えられた（2.6.6.3.1 参照）。

幼若ラットにおけるミダゾラムシロップ（ミダゾラム投与量：0、5 及び 10 mg/kg/day）の 2 週間反復経口投与毒性試験では、CNS 抑制に一致する一般状態の変化がミダゾラム投与群で観察された。血液生化学的検査においてコレステロールの軽度な増加、器官重量では肝重量増加がミダゾラム投与群で認められた。これらの変化を含め、投与に関連すると考えられる肉眼的所見及び病理組織学的所見は観察されなかった。雌雄ともに 10 mg/kg/day の用量まで忍容性は良好であった（2.6.6.3.2 参照）。

2.4.4.3 遺伝毒性試験

細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類細胞（チャイニーズハムスター肺細胞由来 V79 細胞、Saccharomyces cerevisiae D7 細胞、ヒトリンパ球）、並びに小核試験においても遺伝毒性を示唆する結果は得られなかった（2.6.6.4 参照）。

2.4.4.4 がん原性試験

ミダゾラムは、遺伝毒性試験において陰性であり、臨床での使用も長期投与にはならないことから、がん原性試験を実施していない（2.6.6.5 参照）。

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

2.4.4.5.1 ラットにおける静脈内投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験

ラットにおけるミダゾラム（投与量：0、2.5、5 及び 10 mg/kg/day）の静脈内投与による妊娠前及び妊娠初期投与試験では、2.5 mg/kg/day 以上で興奮、よろめき歩行、筋弛緩、自発運動減少、横臥又は腹臥姿勢での鎮静又は睡眠状態（雄）、外部刺激に対する反射の減退及び睡眠（雌）、摂食様行動などの一般状態の変化に加え、体重増加抑制や摂餌量の減少（雌）がみられた。一方、交尾能及び受胎能への影響はいずれの用量でもみられず、胎児への影響（致死作用、発育抑制作用及び催奇形性作用）も認められなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量は 2.5 mg/kg/day 未満、雌雄の親動物の生殖能及び F_1 世代（胎児）に対する無毒性量は 10 mg/kg/day と考えられた（2.6.6.6.1 参照）。

2.4.4.5.2 ラットにおける静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験

ラットにおけるミダゾラム（投与量：0、2.5、5、10 及び 20 mg/kg/day）の静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験では、2.5 mg/kg/day 以上でよろめき歩行、自発運動減少、摂食

様行動などの一般状態の変化に加え、体重増加抑制、5 mg/kg/day 以上で摂餌量の減少、20 mg/kg/day では鎮静状態、睡眠状態もみられた。20 mg/kg/day で胎児への影響（低体重、胸骨の不完全形成など）を認めたが胚致死作用及び催奇形性作用はみられなかった。また、同群の F_1 世代（出生児）で体重増加抑制及び発育分化（歯牙萌出）の遅延を認めた。母動物の一般毒性学的無毒性量は2.5 mg/kg/day未満、母動物の生殖能に対する無毒性量は20 mg/kg/day、F_1 世代（胎児、出生児）に対する無毒性量は 10 mg/kg/day と考えられた（2.6.6.6.2 参照）。

2.4.4.5.3 ウサギにおける静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験

ウサギにおけるミダゾラム（投与量：0、1.25、2.5 及び 5 mg/kg/day）の静脈内投与による胎児の器官形成期投与試験では、1.25 mg/kg/day 以上で鎮静状態、筋弛緩、外的刺激への反応性の低下などの一般状態の変化に加えて、体重及び摂餌量の減少がみられた。2.5 mg/kg/day 以上で着床後死亡（特に早期死亡胚）率の増加を認めたが、発育抑制作用及び催奇形性作用は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 1.25 mg/kg/day 未満、母動物の生殖能及び F_1 世代（胎児）に対する無毒性量は 1.25 mg/kg/day と考えられた（2.6.6.6.3 参照）。

2.4.4.5.4 ラットにおける静脈内投与による周産期及び授乳期投与試験

ラットにおけるミダゾラム（投与量：0、2.5、5、10 及び 20 mg/kg/day）の静脈内投与による周産期及び授乳期投与試験では、2.5 mg/kg/day 以上でよろめき歩行、自発運動減少、摂食様行動などの一般状態の変化に加え、体重増加抑制傾向及び摂餌量減少傾向がみられた。5 mg/kg/day 以上で母動物の哺育行動の異常（食殺）がみられ、それに伴い生後 4 日までの F_1 世代（出生児）の生存率が低下した。20 mg/kg/day では F_1 世代の体重増加抑制、発育分化（眼瞼開裂）及び化骨の遅延が認められた。本試験では、F_1 世代を出生直後から成熟期（10 週齢）まで観察してミダゾラムの乳汁を介した影響を検討したが、母動物の哺育能低下に起因した変化（食殺による生存率の低下、授乳動作の欠如による体重増加抑制、発育分化の遅延など）を除いて、感覚機能、性分化、情動性、学習能、生殖能などに対する影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 2.5 mg/kg/day 未満、母動物の生殖能に対する無毒性量は 2.5 mg/kg/day、F_1 世代（出生児）に対する無毒性量は 2.5 mg/kg/day と考えられた（2.6.6.6.4 参照）。

2.4.4.6 局所刺激性試験

ミダゾラムシロップの幼若ラットを用いた単回経口毒性試験及び 2 週間反復経口投与毒性試験では、投与部位である胃を含む消化管組織の剖検又は病理組織学的検査で投与に関連した変化は認められなかった。

2.4.4.7 その他の毒性試験

2.4.4.7.1 抗原性試験

抗原性試験では、モルモットにミダゾラム又はペニシリン（陽性対照）を皮下投与し、能動的全身性アナフィラキシー試験（ASA 反応）を、マウスにミダゾラム又はペニシリン（陽性対照）を腹腔内投与し、受動的皮膚アナフィラキシー試験（PCA 反応）を実施した。その結果、いずれの試験においてもミダゾラムは陰性、ペニシリンは陽性であったことから、ミダゾラムに抗原性はないと考えられた（2.6.6.8.2 参照）。

2.4.4.7.2 依存性試験

依存性試験では、サルにミダゾラム又はペントバルビタール（陽性対照）を静脈内投与し、2 種の精神依存性試験（ペントバルビタールとの交差薬物自己摂取試験及び薬物自己摂取開始能試験）並びに 2 種の身体依存性試験（ペントバルビタールとの交差身体依存性試験及び身体依存形成能試験）を実施した。その結果、ミダゾラムの精神依存性及び身体依存性はペントバルビタールより弱く、トリアゾラムと同程度、もしくはより弱いものであった（2.6.6.8.3 参照）。

2.4.5 総括及び結論

2.4.5.1 薬理試験

安全性薬理試験では、中枢神経系において、一般症状及び行動（よろめき歩行、筋弛緩、鎮静、運動量減少、眠気、浅い睡眠等）に影響が認められた。これらは中枢神経系に及ぼす影響として記載しているが、麻酔前投薬としての鎮静に関与する作用である。心血管系において、血圧、心拍数、左心室内圧及び左心室内圧の最大上昇速度を軽度に低下させたが、左心室拡張終期圧には影響は認められなかった。これらの影響については、臨床試験において有害事象はみられていない。呼吸器系においては、呼吸数への影響は認められなかった。

以上より、ミダゾラムは臨床において懸念すべき薬力学的作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.4.5.2 薬物動態試験

マウス、ラット、イヌ、サル及びブタにミダゾラムを経口投与したとき、ミダゾラムの T_{max} は 0.25～1.67 h であり、吸収は速やかであった。またミダゾラムは初回通過効果を受け、各種動物において低～中程度（1～45 %）の BA を示した。

ヒトにおける血漿たん白結合率（*in vivo*）は 96.2～97.8 %であった。

ミダゾラムは主に CYP3A により代謝され、ヒトにおける主な代謝物は 1-ヒドロキシミダゾラムであった。

ラットに ^{14}C-ミダゾラムを静脈内及び筋肉内投与したとき、投与後 24 時間までに尿及び糞中に投与量のそれぞれ 8～10 %及び 63～72 %の放射能が排泄された。ヒトにミダゾラムを静脈内及び筋肉内投与したとき、投与後 24 時間までに投与量の 66～88 %が 1-ヒドロキシミダゾラム

として尿中に排泄された。投与経路にかかわらず、ミダゾラムは肝代謝を受けた後、尿中排泄される。なお、小児にドルミカムシロップを経口投与したときのミダゾラムの薬物動態は国内第Ⅱ相試験（MR19A13A-1）にて評価されている（2.5.3 及び 2.7.6.1 参照）。

以上より、ミダゾラムの薬物動態学的プロファイルは各種動物にて広く検討されており、経口投与に関する文献情報並びに初回申請時の試験成績を考察した結果、ミダゾラムは臨床において懸念すべき薬物動態学的問題が生じる可能性は低いと考えられる。

2.4.5.3 毒性試験

単回投与毒性試験では、ミダゾラムを経口投与した時の概略の致死量は、マウスでは雌雄とも 500 mg/kg、ラットでは雌雄とも 164 mg/kg であった。イヌは 300 mg/kg であった。静脈内投与した時の概略の致死量は、マウスでは雌雄とも 200 mg/kg を超える量、ラットでは雄で 100 mg/kg を超える量、雌で 100 mg/kg であった。イヌは 10 mg/kg を超える量であった。筋肉内投与した時の概略の致死量は、マウス及びラットでは雌雄とも 50 mg/kg を超える量であった。ミダゾラムシロップを幼若ラットに経口投与した時の概略の致死量は、雌雄とも 60 mg/kg であった。

反復投与毒性試験では、ミダゾラムのラット及びイヌにおける 13 週間反復静脈内投与試験において、ミダゾラムの薬理作用に起因したよろめき歩行や自発運動減少などの一般症状がみられた。いずれの種も用量増加に伴い、体重増加抑制や摂餌量減少などがみられた。また、投与部位の局所刺激性作用によると考えられる血液学的及び血液生化学的パラメータの変動に加え、器官重量の変化がみられた。しかし、これらの変化はいずれの種も 5 週間の休薬期間後に回復した。ミダゾラムの 13 週間反復静脈内投与毒性試験における無毒性量は、ラット及びイヌの雌雄とも 2.5 mg/kg/day と考えられた。ミダゾラムシロップの幼若ラットにおける 2 週間反復経口投与毒性試験において、ミダゾラムの薬理作用に起因した自発運動減少などの一般状態の変化がみられた。また、血液生化学的検査においてコレステロールの軽度な増加及び肝重量増加がミダゾラム投与群で認められた。これらの変化を含め、投与に関連すると考えられるような肉眼的所見及び病理組織学的所見は観察されなかった。雌雄とも 10 mg/kg/day まで忍容性は良好であった。

遺伝毒性試験では、いずれもの試験においても陰性であり、ミダゾラムは遺伝毒性を有さないと考えられた。

生殖発生毒性試験では、ミダゾラムのラットにおける妊娠前及び妊娠初期投与試験において、親動物でミダゾラムの薬理作用に起因した自発運動減少などの一般状態の変化及び体重増加抑制や摂餌量の減少がみられた。一方、交尾能及び受胎能への影響はいずれの用量でもみられず、胎児への影響（致死作用、発育抑制作用及び催奇形性作用）も認められなかった。親動物の一般毒性学的無毒性量は 2.5 mg/kg/day 未満、雌雄の親動物の生殖能及び F_1 世代（胎児）に対する無毒性量は 10 mg/kg/day と考えられた。ラットにおける胎児の器官形成期投与試験において、母動物でミダゾラムの薬理作用に起因した自発運動減少などの一般状態の変化及び体重増加抑

制や摂餌量の減少がみられた。高用量（20 mg/kg/day）で胎児への影響（低体重、胸骨の不完全形成など）を認めたが胚致死作用及び催奇形性作用はみられなかった。また、同群の F_1 世代（出生児）で体重増加抑制及び発育分化（歯牙萌出）の遅延を認めた。母動物の一般毒性学的無毒性量は 2.5 mg/kg/day 未満、母動物の生殖能に対する無毒性量は 20 mg/kg/day、F_1 世代（胎児、出生児）に対する無毒性量は 10 mg/kg/day と考えられた。ウサギにおける胎児の器官形成期投与試験において、母動物でミダゾラムの薬理作用に起因した自発運動減少などの一般状態の変化及び体重増加抑制や摂餌量の減少がみられた。2.5 mg/kg/day 以上で着床後死亡（特に早期死亡胚）率の増加を認めたが、発育抑制作用及び催奇形性作用は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 1.25 mg/kg/day 未満、母動物の生殖能及び F_1 世代（胎児）に対する無毒性量は 1.25 mg/kg/day と考えられた。ラットにおける周産期及び授乳期投与試験において、母動物でミダゾラムの薬理作用に起因した自発運動減少などの一般状態の変化及び体重増加抑制傾向や摂餌量減少傾向がみられた。5 mg/kg/day 以上で母動物の哺育行動の異常（食殺）がみられ、それに伴い生後 4 日までの F_1 世代（出生児）の生存率が低下した。20 mg/kg/day では F_1 世代の体重増加抑制、発育分化（眼瞼開裂）及び化骨の遅延が認められた。F_1 世代を出生直後から成熟期（10 週齢）まで観察してミダゾラムの乳汁を介した影響を検討したが、母動物の哺育能低下に起因した変化（食殺による生存率の低下、授乳動作の欠如による体重増加抑制、発育分化の遅延など）を除いて、感覚機能、性分化、情動性、学習能、生殖能などに対する影響は認められなかった。母動物の一般毒性学的無毒性量は 2.5 mg/kg/day 未満、母動物の生殖能に対する無毒性量は 2.5 mg/kg/day、F_1 世代（出生児）に対する無毒性量は 2.5 mg/kg/day と考えられた。

局所刺激性試験では、ミダゾラムシロップの幼若ラットを用いた単回経口毒性試験では、40 mg/kg までの用量を投与しても剖検時に肉眼的変化は認められなかった。また、幼若ラットを用いた 2 週間反復経口投与毒性試験では、投与部位である胃を含む消化管組織の剖検及び病理組織学的検査で投与に関連した変化は認められなかったことから、ヒト小児への投与時の忍容性は良好であると考えられる。

抗原性試験では、モルモットを用いた ASA 試験及びマウスを用いた PCA 試験において、モルモットにアナフィラキシー・ショックの発現はみられず、ラットを recipient とした PCA 反応は陰性であったことから、ミダゾラムは抗原性を有さないと考えられた。

依存性試験では、カニクイザルを用いた精神依存性試験（薬物自己摂取試験）及び身体依存性試験において、比較対照薬（ペントバルビタールあるいはトリアゾラム）に比べその作用は弱いながら交差薬物自己摂取あるいは自己摂取維持能及び身体依存形成能が認められた。ミダゾラムは依存性を有するものと考えられた。

以上より、ミダゾラムの毒性に関する文献情報及びミダゾラムシロップを用いた幼若ラットの試験成績を評価した結果、ドルミカムシロップの小児患者集団（生後 6 ヶ月以上 16 歳未満）において特段の毒性学的懸念はないと考えられる。

2.4.5.4 結論

以上のことから、非臨床試験で評価したミダゾラムの薬理作用、薬物動態及び毒性のプロファイルは十分に特徴づけられており、本薬を小児患者における麻酔前投薬を目的として使用することは妥当であると考えられる。