目次

2. CTD の概要 2
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 2
2.6.1 緒言 2
2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理学的特性 2
2.6.1.2 効能・効果 2
2.6.1.3 用法・用量 2

2. CTD の概要

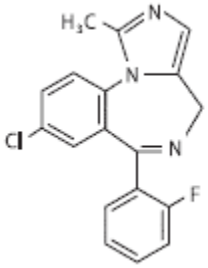
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.1 緒言

2.6.1.1 医薬品の構造及び薬理学的特性

ミダゾラムは、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。ミダゾラムの構造式を図 2.6.1.1- 1 に示す。

図 2.6.1.1- 1　構造式



2.6.1.2 効能・効果

麻酔前投薬

2.6.1.3 用法・用量

通常、小児にはミダゾラムとして 1 回 0.25～1.0mg/kg（最大用量 20mg）を麻酔開始 10～30 分前に経口投与する。

目次

略号一覧 2
2. CTD の概要 3
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 3
2.6.2 薬理試験の概要文 3
2.6.2.1 まとめ 3
2.6.2.2 効力を裏付ける試験 4
2.6.2.3 副次的薬理試験 4
2.6.2.4 安全性薬理試験 4
2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験 6
2.6.2.6 考察及び結論 6
2.6.2.7 図表 7

略号一覧

略号	説明
GABA	gamma-aminobutyric acid： γ-アミノ酪酸

2. CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

小児患者における麻酔前投薬を目的とした経口投与用製剤として申請を行うにあたり、ミダゾラムの薬理試験及び安全性薬理試験の成績は、麻酔前投薬及び全身麻酔の導入及び維持を効能・効果とする静脈内投与用製剤ドルミカム®注の申請時に提出し、既に評価されていることから、新たな試験は実施していない。安全性薬理試験のみ公表文献を引用して記載した。

中枢神経系では、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 0.3mg/kg 以上の用量、ラットでは 0.1mg/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、0.1mg/kg 以上の用量で一般症状及び行動に影響が認められた。

心血管系では、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 0.1mg/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。0.3～1mg/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。

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 1mg/kg の用量まで呼吸数への影響は認められなかった。

2.6.2.2 効力を裏付ける試験

該当試験なし

2.6.2.3 副次的薬理試験

該当試験なし

2.6.2.4 安全性薬理試験

2.6.2.4.1 中枢神経系

2.6.2.4.1.1 中枢神経系に対する作用

・・・・・・・・・資料 4.3-1 参照

マウス、ラット、カニクイザルを用いてミダゾラムを静脈内投与又は筋肉内投与し、一般症状及び行動観察を 60～120 分間行った。

各動物種において、よろめき歩行、筋弛緩、鎮静、運動量減少、眠気、浅い睡眠等の所見が認められた（表 2.6.2.4.1.1- 1 参照）。

表 2.6.2.4.1.1- 1　ミダゾラムの一般症状及び行動への影響

動物種	系統 性別 動物数/群	投与 経路	用量 (mg/kg)	試験結果	持続時間
マウス	ICR 雄性 8～10匹/ 群	i.v.	0.1	落ち着きのなさ（5/10例）	5分以内
			0.3	よろめき歩行（10/10例）、筋弛緩（8/10例）、鎮静（1/10例）、運動量減少（5/10例）	15分間
			1	よろめき歩行（10/10例）、筋弛緩（8/10例）、鎮静（6/10例）、運動量減少（2/10例）	30分間
			3	全例でよろめき歩行、筋弛緩、鎮静、2例で運動量減少	60分間
			10	全例でよろめき歩行、筋弛緩、鎮静	90～120分間
			30	全例でよろめき歩行、筋弛緩、鎮静	90～120分間
			0.1～30	正向反射消失なし	－
		i.m.	0.1	異常行動なし	－
			0.3	よろめき歩行（1/8例）	－
			1	よろめき歩行（5/8例）、筋弛緩（6/8例）、鎮静（2/8例）、運動量減少（4/8例）	45分間
			3	よろめき歩行（8/8例）、筋弛緩（8/8例）、鎮静（5/8例）、運動量減少（6/8例）、立毛（1/8例）	60分間
			10	よろめき歩行（8/8例）、筋弛緩（8/8例）、鎮静（7/8例）、運動量減少（6/8例）、立毛（2/8例）	120分間

表 2.6.2.4.1.1- 1　ミダゾラムの一般症状及び行動への影響（続き）

動物種	系統 性別 動物数/群	投与 経路	用量 (mg/kg)	試験結果	持続時間
ラット	SD 雄性 6～7匹/群	i.v.	0.1	よろめき歩行（5/7例）	5～15分間
			0.3	よろめき歩行（6/7例）、筋弛緩（3/7例）	15～30分間
			1	よろめき歩行（7/7例）、筋弛緩（7/7例）、鎮静（5/7例）、運動量減少（4/7例）	45～60分間
			3	よろめき歩行（7/7例）、筋弛緩（7/7例）、鎮静（7/7例）、運動量減少（5/7例）	45～60分間
		i.m.	0.1	よろめき歩行（1/6例）、筋弛緩（1/6例）	－
			0.3	よろめき歩行（4/7例）	20分間
			1	よろめき歩行（7/7例）、筋弛緩（4/7例）	45分間
			3	よろめき歩行（7/7例）、筋弛緩（7/7例）、鎮静（6/7例）、運動量減少（6/7例）	60分間
			10	よろめき歩行（5/6例）、筋弛緩（6/6例）、鎮静（6/6例）、運動量減少（6/6例）	120分間
サル	カニクイ 雄性 4～6頭/群	i.v.	0.03	異常行動なし	－
			0.1	筋弛緩又は鎮静（4/6例）	30～45分間
			0.3	筋弛緩（6/6例）、鎮静（6/6例）	30～90分間
			1	筋弛緩（4/4例）、鎮静（4/4例） 10、20分後に眠気が1例ずつみられた。そのうち1例は15分後に浅い睡眠がみられた。	90～120分間
			3	筋弛緩（4/4例）、鎮静（4/4例） 5、10、15分後に眠気が1例ずつ断続的にみられた（5～50分間）。そのうち2例は浅い睡眠がみられた（5～50分間）。	90～120分間

2.6.2.4.2 心血管系

2.6.2.4.2.1 心血管系に対する作用

・・・・・・・・・資料 4.3-1 参照

ペントバルビタール麻酔下の雌雄イヌ（雑種、8.5～16.7kg）を用いて、ミダゾラム 0.1～1mg/kg を静脈内投与し、血圧（収縮期、拡張期及び平均）、心拍数及び心機能を測定した。

ミダゾラム 0.1mg/kg の投与では、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。ミダゾラム 0.3～1mg/kg の投与では、血圧、心拍数、左心室内圧の最大上昇速度及び左心室内圧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（表 2.6.2.4.2.1- 1 参照）。

表 2.6.2.4.2.1- 1　ミダゾラムの麻酔下イヌの心血管系に及ぼす影響

	用量 (mg/kg)	薬物投与後の時間（分）					
		0	5	10	30	60	90
収縮期血圧 (mmHg)	0.1	159±5	157±5	157±5	157±5	157±5	-
	0.3	163±10	147±6	144±5	150±4	153±7	-
	1	162±6	134±16	135±14	146±11	152±10	156±7
拡張期血圧 (mmHg)	0.1	109±5	106±4	107±4	107±5	107±5	-
	0.3	111±8	97±7	95±6	98±7	97±6	-
	1	109±7	96±14	94±12	97±10	101±11	102±10
平均血圧 (mmHg)	0.1	126±4	123±4	123±4	124±4	124±4	-
	0.3	129±9	114±7	111±6	115±6	116±6	-
	1	126±4	108±15	108±12	114±10	118±11	120±9

表 2.6.2.4.2.1- 1　ミダゾラムの麻酔下イヌの心血管系に及ぼす影響（続き）

	用量（mg/kg）	薬物投与後の時間（分）					
		0	5	10	30	60	90
心拍数（回/分）	0.1	185±9	183±11	184±11	187±12	187±12	-
	0.3	192±10	179±13	178±12	182±14	188±14	-
	1	186±14	170±12	181±15	172±15	187±19	183±16
左心室内圧の最大上昇速度（mmHg/sec）	0.1	4275±100	4041±134	4074±67	4342±200	4342±200	-
	0.3	4743±334	4008±267	3908±267	4175±233	4375±233	-
	1	4385±307	3524±271*	3474±277*	3684±294	4142±261	4426±438
左心室内圧（mmHg）	0.1	159±4	153±6	155±5	157±6	157±6	-
	0.3	165±9	144±8	142±8	147±6	147±6	150±6
	1	161±9	136±12	138±10	145±8	151±5	157±8
左心室拡張終期圧（mmHg）	0.1	9.0±2.5	9.2±2.4	9.2±2.4	7.8±2.6	7.8±2.6	-
	0.3	11.8±3.5	11.0±2.6	10.8±2.6	10.8±2.6	11.4±2.0	-
	1	10.5±1.0	10.5±1.0	10.8±0.9	12.0±0.7	10.5±0.9	9.5±1.3

平均値±標準誤差
0.1、0.3mg/kg：n=5、1mg/kg：n=4
* p<0.05 vs. pre-drug

2.6.2.4.3 呼吸系

2.6.2.4.3.1 イヌの呼吸系に対する作用

・・・・・・・・・資料 4.3-1 参照

ペントバルビタール麻酔下の雌雄イヌ（雑種、8.5～16.7kg）を用いて、ミダゾラム 0.1～1mg/kg を静脈内投与し、呼吸数を測定した。

ミダゾラム 0.1～1mg/kg により、呼吸数への影響は認められなかった（表 2.6.2.4.3.1- 1 参照）。

表 2.6.2.4.3.1- 1　ミダゾラムの麻酔下イヌの呼吸数に及ぼす影響

用量（mg/kg）	例数	薬物投与後の時間（分）					
		0	5	10	30	60	90
0.1	5	14±6	13±6	12±5	13±3	13±3	-
0.3	5	20±6	18±6	17±4	20±1	20±1	-
1	4	26±14	26±15	27±14	30±14	42±19	42±25

平均値±標準誤差

2.6.2.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし

2.6.2.6 考察及び結論

脳は活性化と抑制との動的な相互作用で成り立っており、抑制を調節する主要な神経伝達物質は GABA（γ-アミノ酪酸）である。GABA は神経終末から放出され、その受容体に結合すると、クロルイオンチャネルが開口し、神経細胞の興奮性が低下する。ミダゾラムは $GABA_A$ 受容

体のベンゾジアゼピン結合部位に結合することにより、$GABA_A$ 受容体と GABA の親和性を高め、GABA の作用を増強することにより鎮静作用を示すとされている[1、2]。

ミダゾラムは、マウスでは 0.3mg/kg 以上の用量、ラットでは 0.1mg/kg 以上の用量で一般症状及び行動（よろめき歩行、筋弛緩、鎮静、運動量減少等）に影響が認められた。また、サルでは、0.1mg/kg 以上の用量で一般症状及び行動（筋弛緩、鎮静、眠気、浅い睡眠）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。心血管系では、麻酔下イヌにおいて、ミダゾラム 0.1mg/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。0.3～1mg/kg では、血圧、心拍数、左心室内圧の最大上昇速度及び左心室内圧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。呼吸器系では、麻酔下イヌにおいて、ミダゾラム 1mg/kg まで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、中枢神経系及び呼吸器系において有害な作用は確認されておらず、また、心血管系においては、軽度の影響が認められているが、臨床試験において有害事象がみられていないことから、懸念すべき薬理作用が生じる可能性は低いと考えられる。

2.6.2.7 図表

図表は、本文中に記載した。

[1] O F Yu, T H Chiu, H C Rosenberg.: Brain Res. 1988;451:376-380.［資料 4.3-2］
[2] J H Skerritt, G A Johnston.: Eur J Pharmacol. 1983;89:193-198. ［資料 4.3-3］

目次

2. CTD の概要 2
2.6 非臨床試験の概要文及び概要表 2
2.6.3 薬理試験の概要表 2
2.6.3.1 薬理試験：一覧表 2
2.6.3.2 効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3 副次的薬理試験 3
2.6.3.4 安全性薬理試験 3
2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験 4

2. CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.3 薬理試験の概要表

2.6.3.1 薬理試験：一覧表

被験物質：ミダゾラム

試験の種類	試験系	投与方法	試験施設	報告書番号	記載番号
効力を裏付ける試験					
該当資料なし					
副次的薬理試験					
該当資料なし					
安全性薬理試験					
中枢神経系	マウス、ラット、サル	静脈内 筋肉内	－	－	4.3-1
心血管系	イヌ	静脈内	－	－	4.3-1
呼吸系	イヌ	静脈内	－	－	4.3-1
薬力学的薬物相互作用試験					
該当資料なし					

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

該当資料なし

2.6.3.3 副次的薬理試験

該当資料なし

2.6.3.4 安全性薬理試験

被験物質：ミダゾラム

試験種	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
中枢神経系	マウス/ICR	静脈内 筋肉内	0.1 0.3 1 3 10 30 mg/kg 0.1 0.3 1 3 10 mg/kg	雄 8～10/群	静脈内投与では、0.3mg/kg 以上で、よろめき歩行、筋弛緩、鎮静及び運動量減少が認められた。 筋肉内投与では、0.3mg/kg 以上でよろめき歩行、1mg/kg 以上で筋弛緩、鎮静及び運動量減少が認められた。	不適	－
中枢神経系	ラット/SD	静脈内 筋肉内	0.1 0.3 1 3 mg/kg 0.1 0.3 1 3 10 mg/kg	雄 6～7/群	静脈内投与では、0.1mg/kg 以上でよろめき歩行、0.3mg/kg 以上で筋弛緩、1mg/kg 以上で鎮静及び運動量減少が認められた。 筋肉内投与では、0.1mg/kg 以上でよろめき歩行及び筋弛緩、3mg/kg 以上で鎮静及び運動量減少が認められた。	不適	－

2.6.3.4 安全性薬理試験（続き）

被験物質：ミダゾラム

試験種	動物種/系統	投与方法	用量	性別及び動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
中枢神経系	サル/カニクイ	静脈内	0.03 0.1 0.3 1 3 mg/kg	雄 4～6/群	0.1mg/kg 以上で筋弛緩及び鎮静、1mg/kg 以上で眠気及び浅い睡眠が認められた。	不適	－
心血管系	イヌ/雑種	静脈内 （麻酔下）	0.1 0.3 1 mg/kg	雌雄 4～5/群	0.1mg/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。 0.3～1mg/kg では、血圧、心拍数、左心室内圧の最大上昇速度及び左心室内圧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。	不適	－
呼吸系	イヌ/雑種	静脈内 （麻酔下）	0.1 0.3 1 mg/kg	雌雄 4～5/群	呼吸数への影響は認められなかった	不適	－

2.6.3.5 薬力学的薬物相互作用試験

該当資料なし