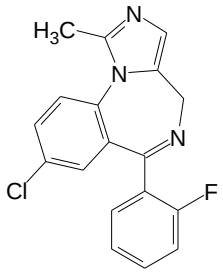
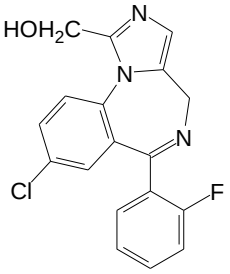
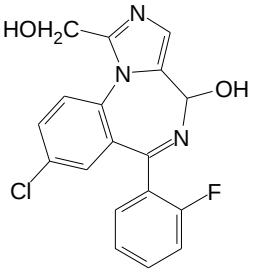
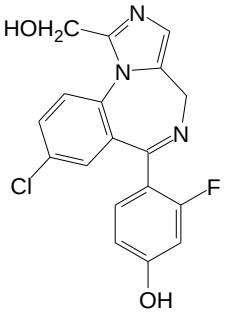
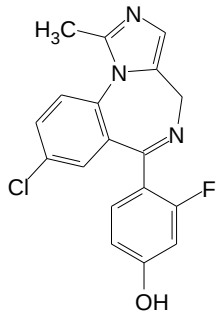
目次

略号一覧表 2
化学構造式一覧 3
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 8
2.6.4.6 排泄 8
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 8
2.6.4.8 その他の薬物動態試験 8
2.6.4.9 考察及び結論 8
2.6.4.10 図表 9

略号一覧表

略号	説明
$AUC_{0\text{-}24h}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to 24h：0 時間から 24 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	area under the plasma concentration-time curve from 0 to infinity：0 時間から無限大時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
BA	bioavailability：バイオアベイラビリティー
C_{max}	maximum plasma concentration：最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450：チトクロム P450
JAN	japanese accepted names for pharmaceuticals：日本医薬品一般的名称データベース
N.C.	not calculated：算出できず
PK	pharmacokinetic：ファーマコキネティック、薬物動態
S.D.	standard deviation：標準偏差
S.E.	standard error：標準誤差
$T_{1/2}$	elimination half-life at terminal phase：終末相消失半減期
T_{max}	time of maximum concentration：最高血漿中濃度到達時間

化学構造式一覧

略号 （略称）	化学名 （一般名）	構造式	由来
ミダゾラム	8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine JAN（日本名）：ミダゾラム JAN（英名）：Midazolam		原薬
1-ヒドロキシミダゾラム	8-Chloro-6-(2-fluorophenyl)-1-hydroxy-methyl-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine		代謝物
1,4-ジヒドロキシ体	―		代謝物
1-ヒドロキシ-*p*-フェノール体	―		代謝物
p-フェノール体	―		代謝物

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

ドルミカムシロップは、小児患者における麻酔前投薬を目的として 0.25～1.0mg/kg（最大 20mg）の用量で小児患者に経口投与する、ミダゾラムを有効成分とした経口投与用製剤（新投与経路医薬品）として開発された。ミダゾラムはこれまでに臨床使用実績が得られているとともに、げっ歯類及び非げっ歯類における薬物動態学的知見も得られている。そのため本申請では臨床投与経路である経口投与におけるミダゾラムの吸収性について、公表文献を引用し、記載した。全身循環到達後のミダゾラムについて必要な非臨床薬物動態試験は、既承認薬である「ドルミカム®注」の承認申請時に評価されており、本承認申請において新たな薬物動態試験は実施していない。なお、初回申請時に提出されたミダゾラムの薬物動態（分布、代謝及び排泄）に関する試験成績についても要約し、適宜記載した。

2.6.4.1.1 吸収（文献成績）

ミダゾラムを各種動物に経口投与したとき、ミダゾラムは 1～45%と低～中程度の BA を示した。また代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムがミダゾラムの経口投与後に血漿中に認められていることから、経口投与後のミダゾラムは初回通過効果を受け、全身循環に到達するものと考えられる。

2.6.4.1.2 既提出資料のまとめ

ラットに ^{14}C-ミダゾラムを静脈内投与したとき、放射能濃度は肝臓、小腸、胃、副腎及び腎臓に高濃度で分布した後、各組織から速やかに消失した。ラット及びヒトにおける *in vivo* 血漿たん白結合率は 94.7～96.8%及び 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、その大部分はミダゾラムであった。ミダゾラムの主代謝酵素は CYP3A であり、ヒトにおける主代謝物は 1-ヒドロキシミダゾラムであった。またラットに ^{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。

2.6.4.2 分析法

該当試験なし

2.6.4.3 吸収

初回申請時にラットにミダゾラムを単回及び反復静脈内並びに筋肉内投与したときの薬物動態、及びウサギに単回静脈内投与したときの薬物動態を評価している。本項では各種動物（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の吸収性について公表文献から記載した。

2.6.4.3.1 単回経口投与後の各種動物における PK パラメータ

・・・・・・・・・資料 4.3-4 参照
・・・・・・・・・資料 4.3-5 参照
・・・・・・・・・資料 4.3-6 参照
・・・・・・・・・資料 4.3-7 参照
・・・・・・・・・資料 4.3-8 参照

各種動物にミダゾラムを単回経口投与したときのミダゾラムの PK パラメータを表 2.6.4.3.1- 1 に 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータを表 2.6.4.3.1- 2 に示す。経口投与後のミダゾラムは速やかに吸収され、T_{max} はマウスで 0.250h、ラットで 0.250 及び 0.42h、イヌで 0.333、0.4 及び 0.83h、サルで 1.00 及び 1.67h、並びにマイクロミニブタで 1.25h であった。経口投与後のミダゾラムの BA はマウスで 1.2 及び 7.26%、ラットで 1.1、1.21、2.7 及び 45%、イヌで 7.94、14 及び 15.1%、サルで 1.66 及び 2.1%、マイクロミニブタで 34.3%並びにミニブタで 8.7%であった。また代謝物である 1-ヒドロキシミダゾラムの T_{max} はマウス、ラット、イヌ、サル及びマイクロミニブタでそれぞれ 0.250h、0.250h、0.417h、2.00h 及び 0.917h であった。

表 2.6.4.3.1- 1　各種動物にミダゾラムを単回経口投与したときの PK パラメータ

動物	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	BA (%)
マウス	0.033[1]	0.121	0.250	N.C.	0.380	7.26
	0.5[2]	－	－	－	－	1.2

－：算出値なし

1. AUC：$AUC_{0\text{-}24h}$、平均値（n=3）、2.平均値（n=3）

[1] C. Sakai, S. Iwano, Y. Yamazaki, A. Ando, F. Nakane, M. Kouno, et al. Species differences in the pharmacokinetic parameters of cytochrome P450 probe substrates between experimental animals, such as mice, rats, dogs, monkeys, and microminipigs, and humans. Journal of Drug Metabolism and Toxicology. 2014;5(6). ［資料 4.3-4］

[2] H. Yoshimatsu, K. Ishii, S. Yamashita. Extent and rate of oral drug absorption in minipigs: Comparison with mice, rats and humans. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020;58:101743. ［資料 4.3-5］

表 2.6.4.3.1- 1　各種動物にミダゾラムを単回経口投与したときの PK パラメータ

（続き）

動物	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC (ng·h/mL)	BA (%)
ラット	0.033[3]	0.277±0.187	0.250±0.000	N.C.	0.160±0.205	1.21
	0.5[4]	－	－	－	－	2.7
	1[5]	2.0±0.3	0.42±0.14	－	3.0±1.2	1.1±0.5
	15[6]	－	－	－	－	45±9
イヌ	0.033[3]	1.32±0.10	0.333±0.144	0.960±0.662	1.72±0.16	7.94±0.75
	0.05[7]	1.5	0.4	－	3.0	14
	1[5]	21.3±10.4	0.83±0.29	－	45.5±23.6	15.1±7.1
サル	0.033[3]	0.484±0.238	1.67±0.58	N.C.	1.24±0.91	1.66±1.01
	1[5]	1.8±0.8	1.00±0.00	－	10.1±12.0	2.1±2.4
マイクロミニブタ	0.033[3]	2.32±0.66	1.25±0.66	1.29±0.34	8.04±0.85	34.3±10.3
ミニブタ	0.5[4]	－	－	－	－	8.7

－：算出値なし

3. AUC：$AUC_{0\text{-}24h}$、平均値（n=3）又は平均値±S.D.（n=3）、4.平均値（n=3）、5. AUC：$AUC_{0\text{-}24h}$、平均値±S.D.（n=3）、6.平均値±S.E.（n=7）、7. AUC：$AUC_{0\text{-}\infty}$、平均値（n=2）

[3] C. Sakai, S. Iwano, Y. Yamazaki, A. Ando, F. Nakane, M. Kouno, et al. Species differences in the pharmacokinetic parameters of cytochrome P450 probe substrates between experimental animals, such as mice, rats, dogs, monkeys, and microminipigs, and humans. Journal of Drug Metabolism and Toxicology. 2014;5(6). ［資料 4.3-4］

[4] H. Yoshimatsu, K. Ishii, S. Yamashita. Extent and rate of oral drug absorption in minipigs: Comparison with mice, rats and humans. Journal of Drug Delivery Science and Technology. 2020;58:101743. ［資料 4.3-5］

[5] T. Nishimura, N. Amano, Y. Kubo, M. Ono, Y. Kato, H. Fujita, et al. Asymmetric intestinal first-pass metabolism causes minimal oral bioavailability of midazolam in cynomolgus monkey. Drug Metabolism and Disposition. 2007;35(8):1275-1284. ［資料 4.3-6］

[6] J.W. Mandema, E. Tukker, M. Danhof. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of the EEG effects of midazolam in individual rats: influence of rate and route of administration. British Journal of Pharmacology. 1991;102(3):663-668. ［資料 4.3-7］

[7] S.R. Harris, J.I. Gedge, A.N.R. Nedderman, S.J. Roffey, M. Savage. A sensitive HPLC-MS-MS assay for quantitative determination of midazolam in dog plasma. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. 2004;35:127-134. ［資料 4.3-8］

表 2.6.4.3.1- 2　各種動物にミダゾラムを単回経口投与したときの 1-ヒドロキシミダゾラムの PK パラメータ[8]

動物	投与量 (mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2}$ (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)	AUC 比
マウス	0.033	11.1	0.250	2.31	9.52	23.9
ラット		0.493±0.407	0.250±0.00	N.C.	0.320±0.442	1.90
イヌ		4.75±1.35	0.417±0.144	0.577±0.404	5.56±1.05	3.07±0.31
サル		0.469±0.226	2.00±0.00	N.C.	1.12±0.77	0.879±0.389
マイクロミニブタ		0.383±0.071	0.917±0.144	20.7±27.2	0.917±0.212	0.108±0.016

平均値（n=3）又は平均値±S.D.（n=3）、AUC 比：1-ヒドロキシミダゾラム/ミダゾラム

2.6.4.4 分布

初回申請時にラットに ^{14}C-ミダゾラムを 2.5mg/kg 単回静脈内投与したときの放射能の分布を検討した。ミダゾラムは投与後速やかに分布し、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、小腸及び肝臓にやや高い放射能が検出されたが、その他の組織ではいずれも投与量の 1%以下の放射能であり、代謝物においても速やかに各組織から消失した。ラットにおける *in vitro* 血漿たん白結合率は 99.4～99.5%、*in vivo* 血漿たん白結合率は 94.7～96.8%であった。ヒトにおける *in vitro* 血漿たん白結合率は 98.1～98.7%、健常成人に 0.075mg/kg 単回筋肉内投与したときの血漿たん白結合率は 96.2～97.8%であった。妊娠ラット又は授乳ラットに ^{14}C-ミダゾラムを 2.5mg/kg 単回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、その大部分はミダゾラムであった。ミダゾラムのラットにおける BA は変動が大きいものの（2.6.4.3.1 参照）、経口投与後に全身循環へ達したミダゾラムについては、同様の分布を示すものと考えられる。

[8] C. Sakai, S. Iwano, Y. Yamazaki, A. Ando, F. Nakane, M. Kouno, et al. Species differences in the pharmacokinetic parameters of cytochrome P450 probe substrates between experimental animals, such as mice, rats, dogs, monkeys, and microminipigs, and humans. Journal of Drug Metabolism and Toxicology. 2014;5(6). ［資料 4.3-4］

2.6.4.5 代謝

初回申請時にラット、イヌ及びヒトにおけるミダゾラムの代謝物プロファイルを *in vivo* で評価した。ラットに ^{14}C-ミダゾラムを 2.5mg/kg 単回静脈内投与したときの主な尿中代謝物は 1-ヒドロキシ-*p*-フェノール体及び 1,4-ジヒドロキシ体の抱合体であり、胆汁中代謝物は 1-ヒドロキシ-*p*-フェノール体及び *p*-フェノール体の抱合体であった。イヌにミダゾラムを 2.5 及び 10mg/kg 単回静脈内投与したときの主な代謝物は 1-ヒドロキシミダゾラムであった。

ヒトにおいてミダゾラムは主に CYP3A により肝臓で代謝され、主な代謝物は 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[9]。

2.6.4.6 排泄

初回申請時にラットに ^{14}C-ミダゾラムを 2.5mg/kg 単回静脈内投与、ラットに ^{14}C-ミダゾラムを 2.25mg/kg 単回筋肉内投与したときの排泄を評価した。ラットに単回静脈内投与したとき、投与後 24 時間までに尿中に投与量の 8.16～8.82%、糞中に 67.3～72.2%の放射能が排泄された。また投与後 7 時間までに尿中に投与量の 7%、胆汁中に 96%の放射能が排泄された。単回筋肉内投与では投与後 24 時間までに尿中に投与量の 10.2%、糞中に 63.1%の放射能が排泄された。ヒトにおいてミダゾラムを 0.1～0.3mg/kg 単回静脈内あるいは筋肉内投与したときの排泄を評価した。投与経路にかかわらず、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。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

該当試験なし

2.6.4.8 その他の薬物動態試験

該当試験なし

2.6.4.9 考察及び結論

マウス、ラット、イヌ、サル及びブタ（マイクロミニブタ並びにミニブタ）に経口投与したとき、ミダゾラムの吸収は速く、T_{max} はマウスで 0.250h、ラットで 0.250～0.42h、イヌで 0.333～0.83h、サルで 1.00～1.67h 及びマイクロミニブタで 1.25h であった。またミダゾラムは消化管及び肝臓による初回通過効果[10]を受けた後、全身循環に到達し、BA はマウスで 1.2～7.26%、ラットで 1.1～45%、イヌで 7.94～15.1%、サルで 1.66～2.1%、マイクロミニブタで 34.3%及びミニブタで 8.7%となり、低～中程度の値を示した。

---

[9] R. Hyland, T. Osborne, A. Payne, S. Kempshall, Y.R. Logan, K. Ezzeddine, et al. In vitro and in vivo glucuronidation of midazolam in humans. British Journal of Clinical Pharmacology. 2009;67(4):445-454. ［資料 4.3-9］

[10] T. Nishimura, N. Amano, Y. Kubo, M. Ono, Y. Kato, H. Fujita, et al. Asymmetric intestinal first-pass metabolism causes minimal oral bioavailability of midazolam in cynomolgus monkey. Drug Metabolism and Disposition. 2007;35(8):1275-1284. ［資料 4.3-6］

なお、ヒトにおけるミダゾラムの BA は約 36%（小児経口投与時、2.7.6.2.2.3.3 参照）、血漿たん白結合率は 96.2～97.8%（*in vivo*）であり、主に CYP3A による代謝を受けた後、尿中排泄される。

以上のことから、本申請においてドルミカムシロップを用いた非臨床薬物動態試験は実施しなかったが、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。

2.6.4.10 図表

本文中に記載した。

目次

2. CTD の概要 2
2.6 非臨床試験の概要及び概要表 2
2.6.5 薬物動態試験概要表 2
2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表 2
2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験 3
2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与 3
2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与 3
2.6.5.5 薬物動態試験：分布 3
2.6.5.6 薬物動態試験：代謝 3
2.6.5.7 薬物動態試験：排泄 3
2.6.5.8 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用 3
2.6.5.9 薬物動態試験：その他の薬物動態試験 3

2. CTD の概要

2.6 非臨床試験の概要及び概要表

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験：一覧表

被験物質：ミダゾラム

試験の種類	試験系	投与方法	投与量/添加濃度	実施施設	試験番号	記載箇所
分析方法及びバリデーション試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
吸収：単回投与						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
吸収：反復投与						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
分布						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
代謝						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
排泄						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
薬物動態学的薬物相互作用						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―
その他の薬物動態試験						
該当資料なし	―	―	―	―	―	―

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

該当資料なし

2.6.5.3 薬物動態試験：吸収：単回投与

該当資料なし（文献成績を 2.6.4.3 項に示す）

2.6.5.4 薬物動態試験：吸収：反復投与

該当資料なし

2.6.5.5 薬物動態試験：分布

該当資料なし

2.6.5.6 薬物動態試験：代謝

該当資料なし

2.6.5.7 薬物動態試験：排泄

該当資料なし

2.6.5.8 薬物動態試験：薬物動態学的薬物相互作用

該当資料なし

2.6.5.9 薬物動態試験：その他の薬物動態試験

該当資料なし