府食第２９２号
平成２３年４月７日

厚生労働大臣
細川　律夫　殿

食品安全委員会
委員長　　小泉　直子

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２１年３月１０日付け厚生労働省発食安第０３１０００６号をもって貴省から当委員会に意見を求められたプリフィニウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

プリフィニウムの一日摂取許容量を 0.004 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

プリフィニウム

２０１１年４月

食品安全委員会

目次

頁

〇審議の経緯 ……3
〇食品安全委員会委員名簿 ……3
〇食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 ……3
〇要約 ……4

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 ……5
１．用途 ……5
２．有効成分の一般名 ……5
３．化学名 ……5
４．分子式 ……5
５．分子量 ……5
６．構造式 ……5
７．使用目的及び使用状況 ……5

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 ……6
１．薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）及び残留試験 ……6
（１）薬物動態試験（ラット・イヌ） ……6
（２）薬物動態試験（牛） ……7
（３）薬物動態試験（ヒト） ……7
（４）残留試験（牛） ……8
（５）残留試験（乳汁） ……9
２．急性毒性試験 ……10
３．亜急性毒性試験 ……10
（１）１ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） ……10
（２）３ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） ……11
（３）６ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） ……11
（４）１ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ） ……11
（参考１）３ヶ月及び６ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与） ……12
（参考２）１ヶ月間亜急性毒性試験（ウサギ、静脈内投与） ……12
４．慢性毒性及び発がん性試験 ……12
５．生殖発生毒性試験 ……13
（１）催奇形性試験（マウス） ……13
（２）催奇形性試験（ラット） ……13
（参考１）催奇形性試験（マウス、皮下投与） ……13
（参考２）催奇形性試験（ウサギ、静脈内投与） ……14
６．遺伝毒性試験 ……14
７．一般薬理試験 ……14
（１）中枢神経系に及ぼす影響 ……14

（２）末梢神経系に及ぼす影響 ……15
（３）循環器系・呼吸器系に及ぼす影響 ……15
（４）平滑筋に及ぼす影響 ……15
（５）生体消化管運動に対する影響 ……16
（６）消化管輸送能に対する影響 ……16
（７）胃液分泌に対する影響 ……16
（８）胃粘膜に対する影響 ……16
（９）散瞳及び口渇 ……17
（１０）唾液分泌に対する影響 ……17
（１１）膀胱収縮に対する影響 ……17
（１２）角膜反射、散瞳及び局所刺激作用 ……17

Ⅲ．食品健康影響評価 ……18

・別紙１　検査値等略称 ……19
・参照 ……20

〈審議の経緯〉

2005 年　11 月　29 日 暫定基準告示（参照 1）
2009 年　3 月　10 日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
（厚生労働省発食安第 0310006 号）、関係資料の接受
2009 年　3 月　12 日 第 277 回食品安全委員会（要請事項説明）
2010 年　9 月　10 日 第 128 回動物用医薬品専門調査会
2011 年　2 月　3 日 第 365 回食品安全委員会（報告）
2011 年　2 月　3 日 より 3 月 4 日　国民からのご意見・情報の募集
2011 年　3 月　15 日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2011 年　4 月　7 日 第 377 回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009 年 6 月 30 日まで）
見上 彪　（委員長）
小泉 直子（委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

（2011 年 1 月 6 日まで）
小泉 直子（委員長）
見上 彪　（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常
* ：2009 年 7 月 9 日から

（2011 年 1 月 7 日から）
小泉 直子（委員長）
熊谷 進　（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常
* ：2011 年 1 月 13 日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2009 年 9 月 30 日まで）
三森 国敏　（座長）
井上 松久　（座長代理）
青木 宙　寺本 昭二
今井 俊夫　頭金 正博
今田 由美子　戸塚 恭一
江馬 眞　中村 政幸
小川 久美子　能美 健彦
下位 香代子　山崎 浩史
津田 修治　吉田 緑
寺岡 宏樹

（2010 年 3 月 31 日まで）
三森 国敏　（座長）
寺本 昭二　（座長代理）
石川 さと子　能美 健彦
石川 整　舞田 正志
小川 久美子　松尾 三郎
寺岡 宏樹　山口 成夫
天間 恭介　山崎 浩史
頭金 正博　山手 丈至
中村 政幸　渡邊 敏明

（2010 年 4 月 1 日から）
三森 国敏　（座長）
寺本 昭二　（座長代理）
石川 さと子　福所 秋雄
石川 整　舞田 正志
小川 久美子　松尾 三郎
寺岡 宏樹　山口 成夫
天間 恭介　山崎 浩史
頭金 正博　山手 丈至
能美 健彦　渡邊 敏明

要　約

自律神経剤である「プリフィニウム（CAS No. 10236-81-4）」について、動物用医薬品承認申請時の添付資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態試験（ラット、イヌ、牛及びヒト）、残留試験（牛）、急性毒性試験（マウス、ラット及びイヌ）、亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）、催奇形性試験（マウス及びラット）、遺伝毒性試験、一般薬理試験等の成績である。各種試験は、臭化プリフィニウムを用いて実施されている。

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、臭化プリフィニウムは、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられ、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

二世代繁殖毒性試験は実施されていないが、催奇形性試験において胎児に奇形の発生率の増加は認められていない。

各種動物における毒性試験の結果、最も低い用量で認められた毒性影響は、イヌを用いた 1 ヶ月間亜急性毒性試験における散瞳及び口渇であり、LOAEL はプリフィニウムとして 4 mg/kg 体重/日（臭化プリフィニウムとして 5 mg/kg 体重/日）であった。

この LOAEL に、安全係数として、種差 10 及び個体差 10 に加えて、慢性毒性試験、発がん性試験及び二世代繁殖毒性試験が実施されていないこと、ADI 設定の根拠となるイヌの 1 ヶ月間亜急性毒性試験において対照群が設定されていないこと並びに NOAEL ではなく LOAEL を用いることを考慮した追加の係数 10 の 1,000 を適用し、プリフィニウムの ADI を 0.004 mg/kg 体重/日と設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

自律神経剤

２．有効成分の一般名

和名：プリフィニウム

英名：Prifinium

３．化学名

IUPAC

英名：3-benzhydrylidene-1,1-diethyl-2-methylpyrrolidin-1-ium

CAS (No. 10236-81-4)

英名：3-(Diphenylmethylene)- 1,1-diethyl-2-methylpyrrolidinium

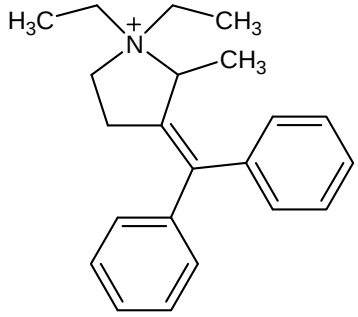
４．分子式

$C_{22}H_{28}N^{+}$

５．分子量

306.473

６．構造式



７．使用目的及び使用状況

プリフィニウムは、消化器や尿路系の鎮痙作用等、末梢での副交感神経抑制作用を示すアトロピン様の副交感神経遮断剤で、臭化物塩が使用されている。

日本では、牛の消化器疾患に伴う胃腸管の緊張・痙攣、運動機能亢進及び疼痛の緩解、尿石症に伴う尿路の緊張・痙攣及び疼痛の緩解等を効能・効果とする動物用医薬品が承認されている。用法・用量は、臭化プリフィニウムとして 0.1~0.2 mg/kg 体重を 1 回静脈内に投与するとされている。また、胃腸管の痙攣、運動機能亢進等を適応とするヒト用医薬品（注射剤）が承認されている。（参照 2~4）

外国では、動物用医薬品としての承認はないが、ヒト用医薬品として使用されている。（参照 5）

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値[1]が設定されている。基準値はプリフィニウムとして設定されているが、各種試験は臭化プリフィニウムを用いて実施されている。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

本評価書は、動物用医薬品承認申請時の添付資料等をもとに、毒性に関する主な知見を整理したものである。（参照 2~7）

１．薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）及び残留試験

（１）薬物動態試験（ラット・イヌ）　（参照 2､6）

ラットを用いて ^{14}C 標識臭化プリフィニウムの皮下投与（0.1 及び 0.5 mg/kg 体重）及び経口投与（5 mg/kg 体重）による薬物動態試験を実施した。

各投与における尿中及び胆汁中排泄率を表 1 に示した。皮下投与では、胆汁中への排泄率は尿中に比べて高かった。経口投与においても胆汁中排泄率が尿中排泄率より高く、尿中排泄率は皮下投与に比べて非常に低かった。

代謝物について皮下投与後 48 時間の尿中及び胆汁中を調べたところ、いずれにおいても臭化プリフィニウムのみが検出された。

投与 24 時間後の体内分布については、経口投与では、投与した放射活性の 89 %以上が消化管に存在し、これに肝臓及び胆汁中への排泄量を合わせると、約 98 %を占めた。一方、皮下投与では、胆汁、尿、消化管、投与部位、肝臓及び腎臓の順に多く分布していた。

イヌを用いて ^{14}C 標識臭化プリフィニウムの皮下投与（0.1 mg/kg 体重）、静脈内投与（0.1 mg/kg 体重）及び経口投与（1 mg/kg 体重）による薬物動態試験を実施した。

各投与経路における尿中及び胆汁中排泄率を表 1 に示した。皮下投与では、胆汁中への排泄率は尿中に比べて低かった。静脈内投与では、逆に胆汁中への排泄率が尿中に比べて高かった。経口投与では、尿中及び胆汁中排泄率はほぼ同等であった。しかし、両排泄率は皮下及び静脈内投与より非常に低かった。

また、代謝物について皮下投与後 10 時間の尿中及び胆汁中を調べたところ、排泄される放射活性の大部分は臭化プリフィニウムに由来するもので、代謝物は痕跡程度に認められるに過ぎなかった。

臭化プリフィニウムの血中濃度は、静脈内投与では、投与後速やかに低下した。また、皮下投与では、血中濃度は投与 24 時間後までは経時的な減衰を示さず、250~500 dpm/mL の範囲で変動した。経口投与では、血中に放射活性は検出されなかった。

[1] 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値（参照 1）

表 1　ラット及びイヌにおける臭化プリフィニウムの尿中及び胆汁中排泄率（%）

動物種	ラット			イヌ		
投与方法	皮下投与		経口投与	皮下投与	静脈内投与	経口投与
投与量（mg/kg 体重）	0.1	0.5	5.0	0.1	0.1	1.0
動物数（匹）	4	4	4	3	3	5
投与後時間（時間）	0~48	0~32	0~48	0~24	0~8	0~32
尿中排泄率（%）	9.7	12.5	0.53	28.0	16.2	1.7
胆汁中排泄率（%）	15.2	15.2	18.0	17.6	23.0	1.5

（2）薬物動態試験（牛）　（参照 2､6）

泌乳牛（5 頭/群）を用いて臭化プリフィニウムの単回静脈内投与（0.1 及び 0.2 mg/kg 体重）による薬物動態試験を実施した。血液を投与 5、15、30 分、1、4、8 及び 24 時間後に、尿を投与 5、30 分、1、4、8 及び 24 時間後に採取し、血清中及び尿中の臭化プリフィニウム濃度[2]を HPLC で測定した。

臭化プリフィニウムの血清中濃度を表 2 に、尿中濃度を表 3 に示した。

血清中濃度は、投与 5 分後が最も高く、その後速やかに減少し、投与 24 時間後では、0.1 mg/kg 投与群の 1 例（5 ppb 検出）を除いて、他は全て定量限界以下になった。

尿中濃度は、投与 1 時間後が最も高く、その後速やかに減少した。投与 24 時間後においても検出された。

表 2　牛における血清中臭化プリフィニウムの濃度（平均±標準偏差）（ppb）

投与量	投与後時間						
（mg/kg 体重）	5 分	15 分	30 分	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
0.1	408±155	37±10.6	41±55.4	13±6.4	—1)	—1)	—2)
0.2	532±290	72±19.2	38±15.0	26±6.4	7±2.2	—2)	—

1) 5 試料のうち 3 試料が定量限界値（1 ppb）以下　（n=5）

2) 5 試料のうち 4 試料が定量限界値（1 ppb）以下

表 3　牛における尿中臭化プリフィニウムの濃度（平均±標準偏差）（ppb）

投与量	投与後時間					
（mg/kg 体重）	5 分	30 分	1 時間	4 時間	8 時間	24 時間
0.1	2,070±1,150	6,780±6,290	8,630±5,310	1,350±999	529±479	25±10.8
0.2	9,580±9,990	19,400±9,810	21,200±9,280	3,350±1,040	1,220±856	274±151

（n=5）

（3）薬物動態試験（ヒト）　（参照 7）

健康ヒトボランティア（男性 6 名、一晩絶食）に臭化プリフィニウムを静脈内投与（7.5 mg/ヒト）し、血液を投与 0.25、0.5、1、2、3、4、6 及び 8 時間後に、尿を 0~2、2~4、

[2] 血清中及び尿中のプリフィニウムの定量において、臭化プリフィニウムを標準品とした検量線が用いられたため、定量結果は臭化プリフィニウム濃度として示されている。

4~6、6~8、8~24 時間に採取し、血清中及び尿中のプリフィニウムイオン濃度を HPLC で測定した。

血清中のプリフィニウムイオン濃度は、投与 15 分後に 82.5 ng/mL、投与 1 時間後に 36.5 ng/mL となり、投与 8 時間後には、3.91 ng/mL に減少した。終末相 $T_{1/2}$ は、2.13 時間であった（表 4）。投与後 24 時間の尿中排泄率は、47.8 %であった。

同じボランティアに臭化プリフィニウムを経口投与（60 mg/ヒト）し、血液を投与 1、1.5、2、3、4、6 及び 8 時間後に、尿を 0~2、2~4、4~6、6~8、8~24 時間に採取し、血清中及び尿中のプリフィニウムイオン濃度を HPLC で測定した。

血清中のプリフィニウムイオン濃度は、投与後 2~3 時間以内に最高濃度（6.76~14.3 ng/mL）に達し（表 4）、投与 8 時間後には 1.88 ng/mL に減少した。終末相 $T_{1/2}$ は、2.18 時間であった。投与後 24 時間の尿中排泄率は、1.38 %であった。

経口投与時と静脈内投与時の間の $T_{1/2}$ に差はなかった。

血清中の濃度データに基づく、経口投与時の生物学的利用率は 3.4 %であり、個体間での変動は小さかった。尿排泄のデータから計算すると、投与量の 2.9 %が利用された。

表 4　ヒトにおける薬物動態パラメータ（平均±標準誤差）

投与経路	投与量（mg/ヒト）	C_{max}（ng/mL）	T_{max}（時間）	終末相 $T_{1/2}$（時間）	$AUC_{0\sim\infty}$（ng・h/mL）	尿中排泄率（%）
静脈内投与	7.5			2.13±0.16	173±19	47.8±3.4
経口投与	60	10.8±1.3	2.7±0.2	2.18±0.15	46.9±5.2	1.38±0.13

（n=6）

（4）残留試験（牛）　（参照 2、6）

子牛（ホルスタイン種、雄 16 頭）を用いて臭化プリフィニウムの単回静脈内投与（0.2 mg/kg 体重）による残留試験を 2 施設で実施した。投与 1、2、3、4、5、7、14 及び 21 日後に各 2 頭ずつと殺し、血清、尿、筋肉、肝臓、心臓、腎臓及び脂肪を採取してそれぞれの臭化プリフィニウム濃度[2]を HPLC で測定した。

第 1 の施設における試験では、血清中からはいずれの時点においても臭化プリフィニウムは検出されなかった（表 5）。心臓及び脂肪では投与 2 日後、肝臓では投与 5 日後、腎臓では投与 7 日後、及び筋肉では投与 21 日後に検出されなくなった。

第 2 の施設における試験でも、血清中からはいずれの時点においても検出されなかった（表 6）。心臓及び脂肪では投与 2 日後、肝臓では投与 3 日後、腎臓では投与 4 日後、及び筋肉では投与 21 日後に検出されなくなった。

表 5　牛における各組織中の臭化プリフィニウム濃度①（ppb）

組織	投与後時間（日）							
	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	7 日	14 日	21 日
筋肉	123 70	＋ 2) 105	87 ＋	＋ 97	103 139	75 ＋	＋ －	－
心臓	77 129	－	－	－	－	－	－	－
肝臓	80 70	＋	－	－ ＋	－	－	－	－
腎臓	267 282	99 149	76 －	－	－ ＋	－	－	－
脂肪	－ 1) 69	－	－	－	－	－	－	－
血清	－	－	－	－	－	－	－	－

1）－：検出されず　（n=2）

2）＋：定量下限値（筋肉、心臓、肝臓及び腎臓：50 ppb、脂肪：30 ppb、血清：1 ppb）以下

表 6　牛における各組織中の臭化プリフィニウム濃度②（ppb）

組織	投与後時間（日）							
	1 日	2 日	3 日	4 日	5 日	7 日	14 日	21 日
筋肉	111 131	92 61	144 185	93 116	62 85	58 68	－ ＋	－
心臓	－ 1) ＋ 2)	－	－	－	－	－	－	－
肝臓	＋ －	＋	－	－	－	－	－	－
腎臓	139 176	68 98	65 50	－	－	－	－	－
脂肪	－ 76	－	－	－	－	－	－	－
血清	－	－	－	－	－	－	－	－

1）－：検出されず　（n=2）

2）＋：定量下限値（筋肉、心臓、肝臓及び腎臓：50 ppb、脂肪：30 ppb、血清：1 ppb）以下

（５）残留試験（乳汁）　（参照 2､6）

健康な泌乳牛（ホルスタイン種、10 頭）を用いて臭化プリフィニウムの単回静脈内投与（0.1 及び 0.2 mg/kg 体重）による残留試験を実施した。投与当日の夕、投与 1、3 及び 5 日後の朝夕に搾乳し、乳汁中の臭化プリフィニウム濃度[2]を HPLC で測定した。

いずれの時点においても、乳汁中の臭化プリフィニウムは定量限界（50 ppb）未満であった。

臭化プリフィニウムの適応となる疾患に罹患している泌乳牛（ホルスタイン種、8頭）を用いて臭化プリフィニウムの単回静脈内投与（0.11~0.30 mg/kg 体重）による残留試験を実施した。投与当日の夕、投与 1、3 及び 5 日後の朝夕に搾乳し、乳汁中の臭化プリフィニウム濃度[2]を HPLC で測定した。

いずれの時点においても、乳汁中の臭化プリフィニウムは定量限界（50 ppb）未満であった。

2．急性毒性試験　（参照 2）

臭化プリフィニウムの急性毒性試験結果を表 7 にまとめた。

中毒症状として、散瞳及び自発運動の低下が観察され、投与量の増加に伴い、筋弛緩、正向反射の消失及び呼吸抑制が見られ、間代性痙攣を経て、呼吸麻痺によって死亡した。

表 7　臭化プリフィニウムの LD_{50}（mg/kg 体重）

動物種	投与経路	LD_{50}（mg/kg 体重）	
		雄	雌
マウス（ICR-JCL 系）	経口	330	345
	皮下	30	30
	腹腔内	43	40
	静脈内	11	12
マウス（dd 系）	経口	310	
	皮下	79	
	腹腔内	82	
	静脈内	12	
ラット	経口	1,100	1,090
	皮下	170	190
	腹腔内	62	46
イヌ	経口	327	
	皮下	88	
	静脈内	18	

3．亜急性毒性試験

（1）1 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）　（参照 2､6）

ラット（SD-JCL 系、雌雄各 6 匹/群）を用いて臭化プリフィニウムの経口投与（0、50、100、250、500 mg/kg 体重/日、週 6 日投与）による 1 ヶ月間亜急性毒性試験を実施した。

試験期間中、250 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例及び雌 2 例並びに 500 mg/kg 体重/日投与群の雄全例及び雌 5 例が投与開始 5 日以内に死亡した。これら死亡例では、胃がガスで膨満し、腺胃に出血巣が見られ、肺、肝臓、腎臓等のうっ血及び脾臓のリンパ濾胞の萎縮が観察された。また、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例、250 mg/kg 体重/

日投与群の雌雄各 1 例は肺炎により死亡した。

100 mg/kg 体重/日以上投与群で散瞳が観察された。

血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査では、投与による影響は見られなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で散瞳が見られたことから、NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

（2）3 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） （参照 2、6）

ラット（SD-JCL 系、雌雄各 10 匹/群）を用いて臭化プリフィニウムの経口投与（0、10、30、100、300 mg/kg 体重/日、週 6 日投与）による 3 ヶ月間亜急性毒性試験を実施した。

300 mg/kg 体重/日投与群の雄半数例及び雌 3 例が、投与開始 10 日以内に死亡した。剖検により腺胃の出血、肺、肝臓、腎臓等のうっ血及び脾臓のリンパ濾胞の萎縮が観察された。試験期間中、300 mg/kg 体重/日投与群の雄全例及び雌 8 例が死亡した。100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 例も死亡したが、2 例とも肺炎によるものであった。

100 mg/kg 体重/日以上投与群で散瞳が観察された。

血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び臓器重量では、投与による影響は見られなかった。

病理組織学的検査では、脾臓について、300 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例に形質細胞及び巨核球の増加が見られ、雌 1 例にリンパ濾胞の萎縮が観察された。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に散瞳が見られたことから、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

（3）6 ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） （参照 2、6）

ラット（SD-JCL 系、雌雄各 10 匹）を用いて臭化プリフィニウムの経口投与（0、10、30、100 mg/kg 体重/日、週 6 日投与）による 6 ヶ月間亜急性毒性試験を実施した。

試験期間中、100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が死亡したが、肺炎によるものであった。

100 mg/kg 体重/日以上投与群で散瞳が観察された。

血液学的検査及び血液生化学的検査に投与による影響は見られなかった。

臓器重量では、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で、心臓の比重量の減少及び脳下垂体の比重量の増加が見られたが、変動はわずかであった。

剖検及び病理組織学的検査では、投与による影響は見られなかった。

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で散瞳、同用量群の雄において心臓の比重量の減少及び脳下垂体の比重量の増加が見られたことから、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

（4）1 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ） （参照 2、6）

イヌ（雑種、2 匹/群）を用いて臭化プリフィニウムの経口投与（5、10、20、50、100 mg/kg 体重/日、カプセルで投与）による 1 ヶ月間亜急性毒性試験を実施した。

100 mg/kg 体重/日投与群では、投与 3 日後までに全例が死亡した。

5、10、20 及び 50 mg/kg 体重/日投与群では、散瞳及び口渇が観察された。また、50 mg/kg 体重/日投与群では、運動抑制が観察された。

50 mg/kg 体重/日以下投与群では、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査に投与による影響は見られなかった。

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群で散瞳及び口渇が観察されたことから、LOAEL は、5 mg/kg 体重/日と考えられた。

なお、本試験では、対照群は設定されていないが、投与前の所見を対照として用いている。

（参考１）3 ヶ月及び 6 ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与） （参照 2、6）

イヌ（雑種、3 匹/群[3]）を用いて臭化プリフィニウムの 3 ヶ月間皮下投与（0、1、2、5、10、20、50 mg/kg 体重/日、週 6 日投与）及び 6 ヶ月間皮下投与（5、10、20 mg/kg 体重/日、週 6 日投与）による亜急性毒性試験を実施した。

3 ヶ月間亜急性毒性試験では、50 mg/kg 体重/日投与群の全例が、投与開始 3 日後までに死亡した。20 mg/kg 体重/日投与群では、被毛の光沢がなくなり、投与後一時的に後躯麻痺の見られるものもあった。投与部位に水腫性肥厚が観察された。5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群では、散瞳及び口渇が観察されたが、他に投与による影響は見られなかった。

6 ヶ月亜急性毒性試験では、3 ヶ月間皮下投与群と異なる所見は見られなかった。

（参考２）1 ヶ月間亜急性毒性試験（ウサギ、静脈内投与） （参照 2、6）

ウサギ（日本白色種、雄 8 匹/群）を用いて臭化プリフィニウムの静脈内投与（0、0.5、1、2 mg/kg 体重/日）による 1 ヶ月間亜急性毒性試験を実施した。

1 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が死亡したが、この個体は死亡 13 日前より摂餌せず、体重減少による衰弱死と考えられた。

投与群では投与後、散瞳が見られ、投与量の増大に伴って著明となったが一時的なものであった。

血液学的検査では、投与群に白血球数の増加が認められた。

血液生化学的検査では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で血漿コリンエステラーゼの増加が認められた。

剖検では、投与による影響は見られなかったが、臓器重量では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で副腎比重量の増加、1 mg/kg 体重/日以上投与群で心臓の比重量の減少が認められた。

病理組織学的検査では、投与による影響は観察されなかった。

４．慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

[3] 6 ヶ月間亜急性毒性試験では、5 mg/kg 体重/日投与群に 2 匹、10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群に各 1 匹のイヌを用いている。

５．生殖発生毒性試験

二世代繁殖毒性試験は実施されていない。

（１）催奇形性試験（マウス）　（参照 2､6）

妊娠マウス（ICR-JCL 系､24~29 匹/群）を用いて臭化プリフィニウムの経口投与（0、20、50 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験を実施した。被験物質の投与は妊娠 7~12 日に実施し、19~24 匹/群を妊娠 18 日に帝王切開して、胎児の検査を行った。残り 5~6 匹/群は分娩させ、児動物について離乳（生後 21 日）まで観察した。

母動物に投与の影響は見られなかった。

胎児については、着床数、胎児死亡率、胎児体重、外表及び内臓に投与による影響は見られなかった。骨格観察において、50 mg/kg 体重/日投与群では頚肋、並びに第一及び第二頚椎椎弓の分離又は分裂の発生率が対照群と比較して有意に増加した。

また、出生後から離乳までの児動物については、平均産児数、哺育率、体重増加量、身体発育分化、外表、行動観察及び内臓に投与による影響は見られなかった。

本試験における母動物に対する NOAEL は、本試験の最高用量である 50 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられた。

（２）催奇形性試験（ラット）　（参照 2､6）

妊娠ラット（SD 系、20~23 匹/群）を用いて臭化プリフィニウムの経口投与（0、20、50、100 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験を実施した。被験物質の投与は妊娠 9~14 日に実施し、妊娠 21 日に帝王切開して、胎児の検査を行った。

母動物に投与の影響は見られなかった。

胎児については、胎児死亡率は、全投与群で有意に高かったが、これは本試験の対照群の胎児死亡率が特に低かったためであり、用量依存性は見られなかった。胎児体重は、100 mg/kg 体重/日投与群で有意に減少した。20 mg/kg 体重/日投与群の胎児体重にも有意な低値が見られたが、50 mg/kg 体重/日投与群の値に対照群と比べて差が認められないことから、被験物質投与に関連した変化とは考えられなかった。着床数、外表、内臓及び骨格に投与による影響は見られなかった。

本試験における母動物に対する NOAEL は、本試験の最高用量である 100 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

（参考１）催奇形性試験（マウス、皮下投与）　（参照 2､6）

妊娠マウス（ICR-JCL 系､25~29 匹/群）を用いて臭化プリフィニウムの皮下投与（0、5、10、20 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験を実施した。被験物質の投与は妊娠 7~12 日に実施し、20~23 匹/群を妊娠 18 日に帝王切開して、胎児の検査を行った。残り 5~7 匹/群は分娩させ、児動物について離乳（生後 21 日）まで観察した。

母動物に投与による影響は見られなかった。

胎児については、着床数、胎児死亡率、外表及び内臓に投与による影響は見られなかった。胎児体重については、20 mg/kg 体重/日投与群で有意に減少した。外表観察では、10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂がそれぞれ 3 及び 5 例見られた。骨格観察では、20 mg/kg 体重/日投与群で上後頭骨化骨不全及び第 5 胸骨核未化骨の発生率が有意に増加した。

また、出生後から離乳までの児動物については、平均産児数、哺育率、体重増加量、身体発育分化、外表、行動観察及び内臓に投与による影響は見られなかった。

（参考２）催奇形性試験（ウサギ、静脈内投与） （参照 2、6）

妊娠ウサギ（日本白色種、9~10 匹/群）を用いて臭化プリフィニウムの静脈内投与（0、0.5、1 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験を実施した。被験物質の投与は妊娠 8~16 日に実施し、妊娠 29 日に帝王切開して、胎児の検査を行った。

母動物に投与の影響は見られなかった。

胎児については、0.5 mg/kg 体重/日投与群の胎児死亡率が高かったが、1 mg/kg 体重/日投与群では対照群と比較して有意な差が認められないことから、被験物質投与に関連した変化とは考えられなかった。胎児体重、外表及び骨格に投与による影響は見られなかった。

６．遺伝毒性試験 （参照 2、6）

臭化プリフィニウムの遺伝毒性試験結果を表 8 にまとめた。

いずれの試験においても陰性の結果であり、臭化プリフィニウムは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。

表 8　臭化プリフィニウムの遺伝毒性試験

試験		試験対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA1535、TA1537、TA1538、TA100、TA98 *Escherichia coli* WP2 *uvrA*	1、5、10、50、100、500、1,000、5,000 μg/plate[1)]（±S9）	陰性
	DNA 修復試験（rec-assay）	*Bacillus subtilis*	10、100、1,000、5,000 μg/plate（±S9）	陰性
in vivo	小核試験	マウス（ICR 系、雄）骨髄細胞	単回腹腔内投与、5、10、20 mg/kg 体重	陰性

1) S9 非存在下では、1,000 μg/plate 以上で *S. typhimurium* の全菌株、5,000 μg/plate 以上で *E. coli* の生育を阻害した。また、S9 存在下では、5,000 μg/plate 以上で *S. typhimurium* の全菌株及び *E. coli* の生育を阻害した。

７．一般薬理試験

（１）中枢神経系に及ぼす影響 （参照 6）

① 脳波に対する影響

ジメチルツボクラリン（0.1 mg/kg 体重）の静脈内投与により不動化したネコを用いて脳波を測定した。5 mg/kg 体重の臭化プリフィニウムを静脈内投与しても、自発脳波及び中脳毛様体刺激による覚醒波に影響を与えなかった。一方、10 mg/kg 体重の臭化プリフィニウムを静脈内投与すると、大脳皮質で一過性の紡錘波様徐波が見られ、覚醒波

の閾値がわずかに増加した。

② 脊髄反射抑制作用

ペントバルビタールで麻酔したネコを用いて膝蓋腱及び屈曲反射を、ネコの脊髄後根－前根標本を用いて単及び多シナプス性活動電位を測定した。脊髄後根－前根標本はHudsonの方法によって作製した。

10 mg/kg体重の臭化プリフィニウムを静脈内投与すると、膝蓋腱及び屈曲反射並びに単及び多シナプス性活動電位を抑制したが、膝蓋腱反射及び単シナプス性活動電位の抑制は約5分で回復し、屈曲反射及び多シナプス性活動電位は約10分で回復した。5 mg/kg体重の臭化プリフィニウムでは、これらの反射及び活動電位に影響を及ぼさなかった。

（２）末梢神経系に及ぼす影響　（参照 6）

ラットの横隔膜神経筋標本を作製し、神経及び筋肉を直接刺激して筋収縮を観察した。横隔神経刺激による収縮反応は、50 μg/mL の臭化プリフィニウムで抑制されたが、筋肉刺激による収縮反応は、100 μg/mL の濃度でも影響を受けなかった。

ペントバルビタール（35 mg/kg体重、腹腔内投与）で麻酔したネコに臭化プリフィニウムを静脈内投与し、頚部交感神経の節前及び節後神経の電気刺激により瞬膜及び血圧の反応を観察した。

2.0 mg/kg体重では、節前神経刺激による瞬膜の収縮を完全に遮断し、15分以内に正常に回復した。血圧下降作用も並行して見られた。

（３）循環器系・呼吸器系に及ぼす影響　（参照 6）

モルモットの摘出心臓標本を作製し、アセチルコリンの心運動振幅及び拍動数減少作用に対する臭化プリフィニウムの抑制作用をアトロピンとの比で求めた。

臭化プリフィニウムは、アトロピンの1/5の抑制作用を示した。

ペントバルビタール（40 mg/kg体重、皮下投与）で麻酔したイヌ及びネコに臭化プリフィニウムを静脈内投与（10、100及び1,000 μg/kg体重）し、アセチルコリン（1~3 μg/kg体重、静脈内投与）又は迷走神経の矩形波刺激（0.1~0.3 V、30 C/sec、1 msec）による降圧反応に対する抑制効果を調べた。

アセチルコリン及び迷走神経の矩形波刺激による降圧反応に対し、いずれも 100 μg/kg体重で80 %以上の抑制率を示した。

（４）平滑筋に及ぼす影響　（参照 6）

モルモットの摘出回腸をTyrode液中に懸垂して、臭化プリフィニウムを滴下し、滴下1分後に塩化アセチルコリン（0.2 μg/mL）、塩化バリウム（500 μg/mL）、ヒスタミンリン酸塩（0.1 μg/mL）及びニコチン酒石酸塩（10 μg/mL）を加えて、臭化プリフィニウムの攣縮抑制作用を調べた。また、摘出回腸をTyrode液中に懸垂し、アセチルコリンによる攣縮が最大に達した際に臭化プリフィニウムを滴下し、攣縮の緩解作用も調べた。これらの臭化プリフィニウムの効力をアトロピンとの比で求めた。

緩解作用についてはアトロピンと同等であったが、アセチルコリンに対する抑制作用はアトロピンの 1/2 であった。抗ニコチン作用はアトロピンとほぼ同等であった。バリウム及びヒスタミンによる攣縮については、影響を与えなかった。

（５）生体消化管運動に対する影響 （参照 6）

① 胃及び空腸の自動運動に対する影響

ウレタン（1 g/kg 体重、皮下投与）及びモルヒネ（5 mg/kg 体重、皮下投与）で混合麻酔したイヌに臭化プリフィニウムを静脈内投与（2.5、5、10、20、100 及び 500 μg/kg 体重）し、臭化プリフィニウムの胃及び空腸の自動運動への影響を調べた。

5 μg/kg 体重で胃及び空腸の緊張及び運動を抑制し、20 μg/kg 体重で完全に抑制した。

② オッジ氏括約筋及び空腸の攣縮に対する影響

ペントバルビタール（20 mg/kg 体重、静脈内投与）で麻酔したイヌにモルヒネ（1 mg/kg 体重、静脈内投与）及びネオスチグミン（0.2 mg/kg 体重/時間、静脈内投与）を投与し、オッジ氏括約筋及び空腸の攣縮を惹起させた後、臭化プリフィニウムを静脈内投与（2.5、5、10、20、100 及び 500 μg/kg 体重）して、オッジ氏括約筋及び空腸の攣縮の抑制作用を調べた。

10 μg/kg 体重で攣縮を完全に抑制した。

③ 増強した空腸の攣縮に対する影響

ペントバルビタール（40 mg/kg 体重、皮下投与）で麻酔したイヌにアセチルコリンを静脈内投与（10 μg/kg 体重）して空腸の攣縮を惹起させた後、ネオスチグミンを皮下投与（0.1 mg/kg 体重）して攣縮を増強させた。この状態で臭化プリフィニウムを静脈内投与（20 及び 50 μg/kg 体重）して、増強された空腸の攣縮の抑制作用を調べた。

20 μg/kg 体重では攣縮を軽度に抑制し、50 μg/kg 体重では中等度に抑制した。

（６）消化管輸送能に対する影響 （参照 6）

ラットに臭化プリフィニウムを腹腔内投与（1、2、5 及び 10 mg/kg 体重）し、投与 15 分後に 10 %炭末液（10 %アラビアゴム液に懸濁）2 mL を経口投与して、更に 20 分後に開腹し、小腸の炭末輸送の抑制率を調べた。炭末輸送抑制率は 14~21 %であった。

（７）胃液分泌に対する影響 （参照 6）

ラットに臭化プリフィニウムを皮下投与（0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg 体重）し、Shay らによって報告された方法により投与 8 時間後の胃液の量及び酸度を測定した。また、同様に投与 18 時間後の潰瘍発生頻度を肉眼的に観察した。

胃液の酸度については顕著な影響を与えなかったが、0.5 mg/kg 体重以上で胃液分泌抑制作用を示し、2.5 及び 12.5 mg/kg 体重で潰瘍形成を抑制した。

（８）胃粘膜に対する影響 （参照 6）

ラットに臭化プリフィニウムを皮下投与（0.5、2.5 及び 12.5 mg/kg 体重）し、Takagi らによって報告された方法により、投与 16 時間後に胃粘膜を肉眼的に観察した。12.5

mg/kg 体重で潰瘍形成を完全に抑制した。

（９）散瞳及び口渇　（参照 6）

マウスに臭化プリフィニウムを腹腔内投与（0.5 及び 1.0 mg/kg 体重）し、散瞳を肉眼的に観察した。また、イヌに臭化プリフィニウムを静脈内投与（10、20、50、100 及び 500 μg/kg 体重）し、散瞳及び口渇を肉眼的に観察した。

マウスでは、1.0 mg/kg 体重で瞳孔は中等度拡張し、60 分間持続した。0.5 mg/kg 体重では瞳孔の拡張は見られなかった。

イヌでは、50 μg/kg 体重で瞳孔が軽度に拡張した。口渇は 20 μg/kg 体重以上で軽度に見られ、100 μg/kg 体重では中等度に見られた。

（１０）唾液分泌に対する影響　（参照 6）

ペントバルビタール（20 mg/kg 体重、静脈内投与）で麻酔したウサギにピロカルピンを静脈内投与（40 μg/kg 体重）し、唾液分泌に対する臭化プリフィニウム（0.1 mg/kg 体重/日、静脈内投与）の抑制作用を調べた。唾液分泌は、ピロカルピン投与後 30 分間の唾液量から判断した。

臭化プリフィニウムをピロカルピン投与直前に投与したときには、唾液分泌を完全に抑制したが、ピロカルピン投与 60 分前に投与したときには、抑制率は半分以下であった。

ペントバルビタール（20 mg/kg 体重、静脈内投与）及びフェノバルビタール（60 mg/kg 体重、皮下投与）で麻酔したイヌに、鼓索神経の電気刺激により唾液分泌を亢進させ、臭化プリフィニウムを静脈内投与して、唾液分泌抑制作用を調べた。

5 μg/kg 体重で 50 %抑制し、40~100 μg/kg 体重ではほとんど完全に抑制した。

（１１）膀胱収縮に対する影響　（参照 6）

ペントバルビタール（20 mg/kg 体重、静脈内投与）及びフェノバルビタール（60mg/kg 体重、皮下投与）で麻酔したイヌに、骨盤神経の主幹の電気刺激及びアセチルコリンの下腸間膜動脈内投与により膀胱を収縮させ、臭化プリフィニウムを静脈内投与して、膀胱収縮抑制作用を調べた。

神経刺激で惹起された収縮では、5.0 mg/kg 体重でも完全に抑制できなかったが、アセチルコリンで惹起された収縮では、0.1 mg/kg 体重で完全に抑制した。

（１２）角膜反射、散瞳及び局所刺激作用　（参照 6）

ウサギの眼に、臭化プリフィニウムの生理食塩水溶液を局所適用して、角膜反射、散瞳及び局所刺激作用を調べた。

0.1 %以上の濃度で散瞳が見られた。0.5 及び 1.0 %の濃度では眼に軽度の刺激を与えた。しかしながら、1.0 %の濃度でも角膜反射に影響を及ぼさなかった。

Ⅲ．食品健康影響評価

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、臭化プリフィニウムは、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられ、追加の安全係数を加えることによってADIを設定することが可能であると判断された。

生殖発生毒性に関しては、二世代繁殖毒性試験は実施されていないが、臭化プリフィニウムはマウス及びラットの催奇形性試験の結果から、母動物に対する影響が見られない用量で胎児に骨格異常の発生率の増加や体重増加抑制をもたらすが、奇形の発生率の増加は認められていない。胎児に対するNOAELはマウスで20 mg/kg体重/日、ラットで50 mg/kg体重/日であった。

毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、イヌの1ヶ月間亜急性毒性試験における散瞳及び口渇で、LOAELはプリフィニウムとして4 mg/kg体重/日（臭化プリフィニウムとして5 mg/kg体重/日）であった。

プリフィニウムのADIの設定に当たっては、安全係数として、種差10及び個体差10に加えて、慢性毒性試験、発がん性試験及び二世代繁殖毒性試験が実施されていないこと、ADI設定の根拠となるイヌの1ヶ月亜急性毒性試験において対照群が設定されていないこと並びにNOAELではなくLOAELを用いることを考慮した追加の係数10の1,000を適用することが適当と考えられた。

したがって、プリフィニウムのADIは、LOAEL 4 mg/kg体重/日に安全係数1,000を適用し、0.004 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられた。

以上より、プリフィニウムの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

プリフィニウム　　0.004 mg/kg体重/日

暴露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

〈別紙１　検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	薬物濃度曲線下面積
C_{max}	最高濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD_{50}	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. 株式会社インターベット．平成 20 年度残留基準見直しに関する資料－成分名：プリフィニウム－（未公表）
3. 農林水産省動物医薬品検査所データベース．“パドリン注”
4. アイロム製薬株式会社．医薬品添付文書「パドリン®注射液 7.5 mg」
5. 医薬品インタビューフォーム「合成鎮痙剤　パドリン注射液 7.5 mg」
6. 株式会社インターベット．平成 20 年度残留基準見直しに関する資料－成分名：臭化プリフィニウム－（未公表）
7. H. Noguchi, Y. Tokuma, and Y. Tamura: Pharmacokinetics of prifinium bromide in healthy volunteers. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 1983; 21(5); 213~217