

## プロチゾラムの諸外国における評価状況について

### 【現状】

プロチゾラムは、鎮静、抗痙攣、筋弛緩、睡眠効果を有する薬剤であり、動物用医薬品としては日本及び EU で使用されており、種々の措置後の食欲不振の改善の補助等を目的としている。

プロチゾラムはヒトの医薬品としても睡眠導入、抗不安、催眠鎮静作用を効能として使用されている。ヒトにおける臨床用量は 1 回あたりおおよそ 0.1mg/ヒト以上である。

### 【諸外国における ADI 評価状況】

EMEA は、ウサギにおける静脈投与後の脳電図への影響に基づき、0.01 $\mu$ g/kg 体重/日の ADI を算出している。JECFA では評価されていない。

### 【EMEA の評価】<sup>1)</sup>

亜急性、発がん性、生殖毒性、遺伝毒性試験が報告されているが、最終的にはウサギにおける静脈投与後の脳電図への影響に基づき、0.01 $\mu$ g/kg 体重/日の ADI が算出されている。しかしながら、使用対象動物数が限定されると考えられること、代謝・排泄が早く ADI を超えるような残留が想定されないことから MRL の設定は不要としている。

### 【FDA の評価】

FDA では ADI の評価はされていない。

### 【JECFA の評価】

JECFA では ADI の評価はされていない。

### 【FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較】

#### ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA	EMEA	JECFA
試験		脳電図	
対象		ウサギ	
NOEL		1 $\mu$ g/kg 体重/日	
SF		100	
ADI		0.01 $\mu$ g/kg 体重/日	

FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA	JECFA
急性		ラット： >10000mg/kgbw (経口) >1000mg/kgbw (腹腔内) >20mg/kgbw (静脈内) イヌ： >2000mg/kgbw (経口) サル： >4000mg/kgbw (経口)	
亜急性 (期間不明 雄のみ使用)		ラット： -1000mg/kgbw (経口) NOEL： 0.3 mg/kgbw ----- イヌ： -0.3mg/kgbw (静脈) NOEL： 記載無し ----- サル： -100 mg/kgbw (経口) NOEL： 記載無し	
長期/発がん性 (約2年)		マウス： 0.3, 10, 200 mg/kgbw 発がん性無し ----- ラット： 0.3, 10, 200 mg/kgbw 発がん性無し	
生殖毒性 (Ⅲ節)		ラット： 0.05-100mg/kgbw/day (経口) I NOEL： 100 mg/kgbw/day ----- ラット： 0.05-500 mg/kgbw/day (経口) II NOEL： 2.5mg/kgbw/day ----- ラット： 0.05-400mg/kgbw (経口) III NOEL： 0.05mg/kgbw/day	
催奇形性		ウサギ： 0.05-9mg/kgbw (経口) NOEL： 0.05mg/kgbw (催奇形性は認められず)	
その他		ウサギ 脳電図： NOEL： 1 μg/kg 体重/日	
ADI		ウサギの脳電図のNOEL 1 μg/kg 体重/日にSF100を用いて <u>ADI 0.01μg/kg 体重/日</u>	

遺伝毒性に関する各種試験についてFDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vitro*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Ames				-	-	陰性			
UDS 試験				-	-	陰性			
前進突然変異試験				HGPRT	-	陰性			
遺伝子変換				-		陰性			
形質転換				-		陰性			

遺伝毒性に関する各種試験についてFDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較 *in vivo*

試験	FDA			EMEA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Cryogenic test				ほ乳類骨髄		陰性			
優性致死						陰性			

【参考資料】

- 1) EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, BROtizolam, SUMMARY REPORT