

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 μ 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】¹⁾

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 μ 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 μ g/kg 体重/日	
SF		100	
ADI		0.01 μ 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