

(案)

動物用医薬品評価書

プリフィニウム

2010年9月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
1	
2	
3	○審議の経緯3
4	○食品安全委員会委員名簿3
5	○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
6	○要約4
7	
8	I. 評価対象動物用医薬品の概要5
9	1. 用途5
10	2. 有効成分の一般名5
11	3. 化学名5
12	4. 分子式5
13	5. 分子量5
14	6. 構造式5
15	7. 使用目的及び使用状況5
16	
17	II. 安全性に係る知見の概要6
18	1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）及び残留試験6
19	（1）薬物動態試験（ラット・イヌ）6
20	（2）薬物動態試験（牛）7
21	（3）薬物動態試験（ヒト）7
22	（4）残留試験（牛）8
23	（5）残留試験（乳汁）9
24	2. 急性毒性試験10
25	3. 亜急性毒性試験10
26	（1）1ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）10
27	（2）3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）11
28	（3）6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）11
29	（4）1ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）12
30	（参考）3ヶ月及び6ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ、皮下投与）13
31	（参考）1ヶ月間亜急性毒性試験（ウサギ、静脈内投与）13
32	4. 慢性毒性及び発がん性試験13
33	5. 生殖発生毒性試験13
34	（1）催奇形発生毒性試験（マウス）13
35	（2）催奇形発生毒性試験（ラット）14
36	（参考）催奇形発生毒性試験（マウス、皮下投与）14
37	（参考）催奇形発生毒性試験（ウサギ、静脈内投与）15
38	6. 遺伝毒性試験15
39	7. 一般薬理試験16
40	（1）中枢神経系に及ぼす影響16

1	(2) 末梢神経系に及ぼす影響	16
2	(3) 循環器系・呼吸器系に及ぼす影響	16
3	(4) 平滑筋に及ぼす影響	17
4	(5) 生体消化管運動に対する影響	17
5	(6) 消化管輸送能に対する影響	18
6	(7) 胃液分泌に対する影響	18
7	(8) 胃粘膜に対する影響	18
8	(9) 散瞳及び口渇に対する影響	18
9	(10) 唾液分泌に対する影響	18
10	(11) 膀胱収縮に対する影響	19
11	(12) 局所麻酔、散瞳及び局所刺激作用に対する影響	19
12		
13	Ⅲ. 食品健康影響評価	19
14	1. ADI の設定について	19
15	2. 食品健康影響評価について	20
16		
17	〈別紙1 検査値等略称〉	21
18	〈参照〉	22
19		

1 <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

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2009年7月1日から)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)	見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常

* : 2009年7月9日から

5

6 <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)	(2010年3月31日まで)	(2010年4月1日から)
三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)	寺本 昭二 (座長代理)	寺本 昭二 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二	石川 さと子 能美 健彦	石川 さと子 福所 秋雄
今井 俊夫 頭金 正博	石川 整 舞田 正志	石川 整 舞田 正志
今田 由美子 戸塚 恭一	小川 久美子 松尾 三郎	小川 久美子 松尾 三郎
江馬 眞 中村 政幸	寺岡 宏樹 山口 成夫	寺岡 宏樹 山口 成夫
小川 久美子 能美 健彦	天間 恭介 山崎 浩史	天間 恭介 山崎 浩史
下位 香代子 山崎 浩史	頭金 正博 山手 丈至	頭金 正博 山手 丈至
津田 修治 吉田 緑	中村 政幸 渡邊 敏明	能美 健彦 渡邊 敏明
寺岡 宏樹		

1
2
3
4
5
6
7

要 約

自律神経剤であるプリフィニウム (CAS No. 10236-81-44630-95-9) について、動物用医薬品承認申請時の添付資料等をもとに食品健康影響評価を実施した。

以下、調査会終了後作成。

〈石川さ専門委員〉プリフィニウムのイオンのみを対象とするのであれば CAS No. 10236-81-4。

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 自律神経剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：プリフィニウム

7 英名：Prifinium

8 〈石川さ専門委員〉 残留基準見直しの資料では、成分名が「臭化プリフィニウム」になっています。プ
9 リフィニウムにはヨウ化物もありますので、対イオンに関係なく有効成分として評価するのであれば、
10 「プリフィニウム (イオン)」が良いとは思いますが。ただし、今回用いている資料類が全て臭化物を用
11 いた表記となっていますので、最終的に ADI を決定する際は、臭素イオンの原子量を考慮した値に変
12 換する必要があると考えます。本評価書の表記についても統一が必要です。

14 3. 化学名

15 IUPAC

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

17 CAS (No. 10236-81-4)

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

19 〈石川さ専門委員〉 臭化プリフィニウムであれば、CAS (No. 4630-95-9)

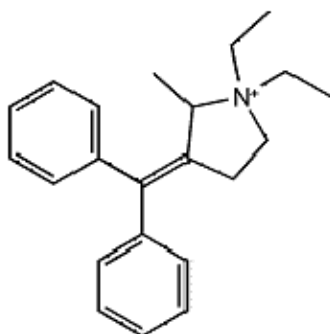
21 4. 分子式

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

24 5. 分子量

25 306.473

27 6. 構造式



28

29 7. 使用目的及び使用状況

30 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
31 すアトロピン様の副交感神経遮断剤で、消化器や尿路系の鎮痙作用等、末梢での副交感
32 神経抑制作用を示す。臭化物が使用されている。

1 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、
2 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
3 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
4 脈内に投与するとされている。また、胃腸管の痙攣、運動機能亢進等を効能・効果とす
5 るヒト用医薬品（注射剤）が承認されている。（参照 2~4）

6 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。
7 （参照 5）

8 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
9 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
10 ている。

11 II. 安全性に係る知見の概要

12 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
13 を整理したものである。（参照 2~7）

14 1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）及び残留試験

15 (1) 薬物動態試験（ラット・イヌ）（参照 2,6）（2:資料概要 3-p30,6:承認時資料 8）

16 ラットを用いて¹⁴C 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）
17 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。

18 各投与における尿中及び胆汁中排泄率を表 1 に示した。0.1 mg/kg 体重の皮下投与で
19 は、胆汁中への排泄は尿中に比べて高かった。0.5 mg/kg 体重の皮下投与でも同様であ
20 った。~~一方、~~また、5 mg/kg 体重の経口投与では胆汁中排泄率が尿中排泄率より高か
21 った。しかし、尿中排泄率が皮下投与に比べて非常に低かった。

22 ~~また、~~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、尿中及
23 ~~び胆汁中には、~~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。

24 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
25 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。
26 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
27 いた。

28
29
30 イヌを用いて¹⁴C 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
31 （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。

32 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
33 の排泄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が尿中に比べて
34 高かった。経口投与では、尿中及び胆汁中排泄率ともにほぼ同等であった。しかし、両
35 排泄率は皮下及び静脈内投与より桁違いに低かった。

36 また、代謝物について皮下投与 10 時間後までの尿中及び胆汁中を調べたところ、尿
37 中及び胆汁中それらへ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
38 もので、代謝物は痕跡程度に認められるに過ぎなかった。

39 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、

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）

1 皮下投与では、血中濃度は投与 24 時間後まで経時的な減衰経時的变化を示さず、
 2 250~500 dpm/mL の範囲で変動静脈内投与 10 分後以降の値と同等の値を示した。経口
 3 投与では、血中に放射活性は検出されなかった。

4
5

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		
	皮下投与		経口投与	皮下投与	静脈内投与	経口投与
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

6
7

(2) 薬物動態試験 (牛) (参照 2,6) (2:資料概要 3-p30,6:承認時資料 10)

8 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
 9 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
 10 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
 11 臭化プリフィニウム濃度を HPLC で測定した。

12 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。

13 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、
 14 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。

15 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
 16 おいても検出された。

17
18

表 2 牛における血清中臭化プリフィニウムの濃度 (平均±SD) (ppb) (n=5)

投与量 (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⁾	—

19 1) 5 試料のうち 3 試料が定量限界値 (1 ppb) 以下

20 2) 5 試料のうち 4 試料が定量限界値 (1 ppb) 以下

21
22

表 3 牛における尿中臭化プリフィニウムの濃度 (平均±SD) (ppb) (n=5)

投与量 (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

23
24

(3) 薬物動態試験 (ヒト) (参照 7) (文献 1)

25 健康人ボランティア (男性 6 名、一晚絶食) に臭化プリフィニウムを静脈内投与 (7.5

1 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 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
 3 で測定した。

4 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
 5 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
 6 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。

7 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、
 8 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、
 9 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。

10 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 (6.76~14.32
 11 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
 12 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。

13 経口投与時と静脈内投与時の間の消失半減期に差はなかった。

14 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
 15 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 % が利用され可
 16 能であった。

17
 18 表 4 ヒトにおける薬物動態パラメータ (平均±SE) (n=6)

投与経路	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (時間)	終末相 $T_{1/2}$ (時間)	AUC _{0-∞} (ng · h/mL)	尿中排泄率 (%)
静脈内投与			2.13±0.16	173±19	47.8±3.38
経口投与	10.8±1.3	2.7±0.2	2.18±0.15	46.9±5.2	1.38±0.13

19
 20 (4) 残留試験 (牛) (参照 2、6) (2:資料概要 4-p38,6:承認時資料 14, 15)

21 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
 22 mg/kg 体重) による残留試験を 2 施設で試験実施した。投与 1、2、3、4、5、7、14 及
 23 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
 24 てそれぞれの臭化プリフィニウム濃度を、HPLC で測定した。

25 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
 26 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、
 27 腎臓では投与 7 日後以降に検出されなくなった。筋肉では、投与 21 日後に検出されな
 28 くなった。(表 5)

29 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つ
 30 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 日後以
 31 降に検出されなくなった。筋肉では、投与 21 日後に検出されなくなった。(表 6)

32
 33 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) (n=2)

投与後	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 1) —：検出されず
2 2) +：定量下限値（臓器：50 ppb、脂肪：30 ppb、血清：1 ppb）以下
3

4 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) (n=2)

投与後	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	—	—	—	—	—	—	—	—

- 5 1) —：検出限界未満されず
6 2) +：定量下限値（臓器：50 ppb、脂肪：30 ppb、血清：1 ppb）以下
7

8 (5) 残留試験（乳汁）（参照 2、6）(2:資料概要 4-p39、6:承認時資料 12, 13)

9 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静脈内単回投
10 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
11 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を、HPLCで測定した。

12 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
13 あった。

14
15 臭化プリフィニウムの適応症に罹患している泌乳牛（ホルスタイン種、8頭）を用い
16 て臭化プリフィニウムの静脈内単回投与（0.11~0.30 mg/kg 体重）による残留試験を実
17 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
18 ニウム濃度を、HPLCで測定した。

19 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

1 あった。

2

3 **2. 急性毒性試験** (参照 2) (2:資料概要 2-p10、6:承認時資料 1)

4 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。

5 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、
6 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。

7

8 表 7 臭化プリフィニウムの急性毒性量 (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス (ICR/CE-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	

9

10 **3. 亜急性毒性試験**

11 (1) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 2、6) (2:資料概要 2-p11、6:承認時資料 1)

12 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、
13 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
14 施した。

15 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
16 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
17 スで膨満し、腺胃後胃に出血巣が観察された。また、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各
18 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。

19 100 mg/kg 体重/日以上投与群で散瞳が観察された。

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

22 剖検では、投与による影響は見られなかった。

23 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
24 は 50 mg/kg 体重/日と考えられた。

1 [散瞳について] この試験では、散瞳が 100 mg/kg 体重/日以上投与群において見られている。これを毒
2 性と取るべき否か。本評価書案では散瞳を毒性所見として捉え、記載。

3 〈山手専門委員〉 毒性と捉えるならば、その程度と判定基準は？ 議論する必要があると思います。

4 〈寺岡専門委員〉 一般の臨床現場ではムスカリン受容体拮抗薬で散瞳や口渇が出てるのは望ましくは
5 ないわけですが、本来の薬理作用から当たり前のことであり、副作用とはみないでしょう。しかし、
6 これが畜産物を摂取して起きたとすれば、消費者は予想していないことなので、毒性所見と捉える
7 ことに賛成します。

8 〈天間専門委員〉 PDB による散瞳作用は、次回投与前までには消失する一過性のものでしょうか。そ
9 うなりますと、反復投与試験でなくともこの投与量で散瞳作用は観察されることになります。また、
10 この散瞳作用については、「1ヶ月実験では 100 mg/kg 群と 250 mg/kg、3ヶ月実験では 100 mg/kg、
11 6ヶ月実験では 100 mg/kg で認められた。」と文章で簡単にしか示されておらず、それ以上の濃度
12 ではどうであったか、なぜ投与途中で作用が消失してしまったのかの記載も探すことはできません。
13 ですから、そのような作用を取り上げ NOAEL とすることに少し戸惑いを感じます（今まで、これ
14 に似た事例での NOAEL あるいは LOAEL の設定はどうなっているでしょうか。）

15 しかし、一方では、散瞳は抗ムスカリン様作用に起因していることは確実でしょうし、濃度を上
16 げると、この作用が原因で死亡するとなると、NOAEL を取る根拠にもなりえとも考えられます。

17 〈小川専門委員〉 散瞳は剤の効果として、毒性所見と取るべきと考えます。

18
19 (2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）（参照 2、6）(2:資料概要 2-p11、6:承認時資料 1)

20 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、
21 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
22 した。

23 300 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。
24 剖検により腺胃後胃の出血が明らかであった。試験期間中、300 mg/kg 体重/日投与群の
25 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
26 例とも肺炎によるものであった。

27 100 mg/kg 体重/日以上投与群で散瞳が観察された。

28 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
29 なかった。

30 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
31 及び巨核球の増加、並びに雌 1 例にリンパ濾胞の萎縮が観察された。

32 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
33 は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

34 [散瞳について] この試験では、散瞳が 100 mg/kg 体重/日以上投与群において見られている。これを毒
35 性と取るべき否か。本評価書案では散瞳を毒性所見として捉え、記載。

36 〈山手専門委員〉 毒性と捉えるならば、その程度と判定基準は？ 議論する必要があると思います。

37
38 (3) 6ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）（参照 2、6）(2:資料概要 2-p11、6:承認時資料 1)

39 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、
40 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。

1 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つ
2 た。

3 100 mg/kg 体重/日以上投与群で散瞳が観察された。

4 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。

5 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
6 比重量の増加が見られたが、変動はわずかで、~~雌ではこれらの変化は見られなかったこ
7 とから、投与の影響とは考えられなかつた。~~

8 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。

9 本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群で散瞳、心臓の比重量の減少及び脳下垂体
10 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。

11 [散瞳について] この試験では、散瞳が 100 mg/kg 体重/日投与群において見られている。これを毒性と
12 取るべき否か。本評価書案では散瞳を毒性所見として捉え、記載。

13 〈山手専門委員〉 毒性と捉えるならば、その程度と判定基準は？ 議論する必要があると思います。

14
15 〈小川専門委員〉 臓器重量の所見について、心臓及び脳下垂体の雄比重量のみの変動はあまり大きな意
16 味を持たないかもしれませんが、雌に見られないという理由で影響としないのは難しいと思います。
17 弱いながら用量相関傾向も見られるので、影響と考えました。

18 19 (4) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2、6) (2:資料概要 2-p12、6:承認時資料 1)

20 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
21 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。

22 100 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。

23 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
24 mg/kg 体重/日投与群では、運動抑制が観察された。

25 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、
26 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。

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

29 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
30 いる。

31 [散瞳及び口渇について] この試験では、散瞳及び口渇が 5 mg/kg 体重/日以上投与群において見られて
32 いる。これを毒性と取るべき否か。本評価書案では散瞳を毒性所見として捉え、記載。

33 〈山手専門委員〉 毒性と捉えるならば、その程度と判定基準は？ 議論する必要があると思います。

34 〈天間専門委員〉 ここでは、口渇、散瞳ともに各濃度で観察され、また、その作用は高濃度で重篤に
35 なることが記載されています。その分、ラットにおける試験よりは LOAEL の根拠としては頼れま
36 す。

37 [対照群の設定について] 本試験では、対照群が設定されていない。しかしながら、本試験の LOAEL
38 が現在得られている毒性試験の毒性影響が認められた最も小さい用量となっている。

39

1 (参考) 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) (2:資料概要
2 2-p12、6:承認時資料 1)

3 イヌ (雑種、3 匹/群²) 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、
4 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
5 体重/日、週 6 日投与) による亜急性毒性試験を実施した。

6 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
7 での死亡した。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
8 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
9 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
10 なかった。

11 6 ヶ月間亜急性毒性試験では、3 ヶ月間皮下投与群より異なった所見は得られなかった。

12
13 (参考) 1 ヶ月間亜急性毒性試験 (ウサギ、静脈内投与) (参照 2、6) (2:資料概要 2-p12、
14 6:承認時資料 1)

15 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、
16 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。

17 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、
18 体重減少による衰弱死と考えられた。

19 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
20 のであった。

21 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 ($p<0.05$)。

22 血液生化学的検査では、0.5 mg/kg 体重/日以上投与群で BUN の減少及び血漿コリン
23 エステラーゼの増加が認められた ($p<0.05$)。

24 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
25 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
26 られた ($p<0.05$)。

27 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。

28 29 4. 慢性毒性及び発がん性試験

30 慢性毒性試験及び発がん性試験は実施していない。

31 32 5. 生殖発生毒性試験

33 二世世代繁殖毒性試験は実施されていない。

34 (1) 催奇形発生毒性試験 (マウス) (参照 2、6) (2:資料概要 2-p12、6:承認時資料 3)

35 妊娠マウス (ICR-JCL 系、雌 24~29 匹/群) を用いて臭化プリフィニウムの経口投与
36 (0、20、50 mg/kg 体重/日) による催奇形発生毒性試験を実施した。被験物質の投与は
37 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。
38 残り 5~6 匹/群は分娩させ、児動物について離乳期 (生後 21 日) まで観察した。

² 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/群、10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群にそれぞ
れ 1 匹/群のイヌを用いている。

1 母動物に投与による影響は見られなかった。

2 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
3 見られなかった。骨格観察発生において、50 mg/kg 体重/日投与群では頸肋、並びに骨
4 の発生率が46.1%、第一及び第二頸椎椎弓の分離又は分裂の発生率が対照群と比較して
5 5.3%と有意に増加した ($p<0.05$)。

6 また、出生後から離乳期までの児動物については、平均産児子数、哺育率、体重増加
7 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。

8 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
9 /日、児動物に対する NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられた。

10 [骨発生について] メーカー資料では、「特に問題とすべき異常は認められなかった。」としている。頸
11 椎椎弓分離又は分裂、頸肋骨についてどう考えたらよいか。

12 〈山手専門委員〉メーカーでは自社の背景データ、あるいは他の施設との背景データとの比較を行って
13 いるのか？

14 〈天間専門委員〉頸椎弓分離/分裂においては、確かに用量間の明確な差は少ないですが、対照群より 20
15 mg/kg 体重/日投与群が、20 mg/kg 体重/日投与群より 50 mg/kg 体重/日投与群の値が高くなっていま
16 す。頸肋骨においても然りです。記載の NOAEL でよろしいのではと考えます。

17 〈寺本専門委員〉頸肋は骨格異常に分類されると思います。

18 〈寺本専門委員・渡邊専門委員〉投与期間が十分カバーされていない。

19

20 (2) 催奇形発生毒性試験 (ラット) (参照 2、6) (2:資料概要 2-p13、6:承認時資料 3)

21 妊娠ラット (SD 系、雌-20~23 匹/群) を用いて臭化プリフィニウムの経口投与 (0、
22 20、50、100 mg/kg 体重/日) による催奇形発生毒性試験を実施した。被験物質の投与
23 は妊娠 9~14 日に実施し、妊娠 21 日に剖検し帝王切開して、胎児の検査を行った。

24 母動物に投与の影響は見られなかった。

25 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
26 群の胎児死亡率が特に低かったためであり、他の対照群と比較すれば有意差はなく、用
27 量依存性はも見られなかった。胎児体重は、20 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で有意に
28 減少した ($p<0.05$)。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、
29 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
30 与に関連した変化とは考えられなかった。着床数、外表、内臓及び骨格発生に投与によ
31 る影響は見られなかった。

32 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/
33 日、児動物に対する NOAEL/LOAEL は 50 20 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は
34 見られなかった。

35 〈寺本専門委員・渡邊専門委員〉投与期間が十分カバーされていない。

36

37 (参考) 催奇形発生毒性試験 (マウス、皮下投与) (参照 2、6) (2:資料概要 2-p12、6:承認時資
38 料 3)

39 妊娠マウス (ICR-JCL 系、雌-25~29 匹/群) を用いて臭化プリフィニウムの皮下投与
40 (0、5、10、20 mg/kg 体重/日) による催奇形発生毒性試験を実施した。被験物質の投

1 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
2 った。残り 5~7 匹/群は分娩させ、児動物について離乳期（生後 21 日）まで観察した。
3 母動物に投与による影響は見られなかった。

4 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
5 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 ($p<0.05$)。外表
6 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
7 格観察発生では、20 mg/kg 体重/日投与群で上後頭骨化骨不全及び第 5 胸骨核の第 5 末
8 化骨の発生率がそれぞれ 19.5 及び 3.5 % と有意に増加した ($p<0.05$)。

9 また、出生後から離乳期までの児動物については、平均産子数、哺育率、体重増加量、
10 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。

11 [骨発生について] メーカー資料では、「肋骨の異常が 10 mg/kg 群に 1 例、20 mg/kg 群に 2 例認めら
12 れたが、その発生率では対照群との間に有意の差を認めなかった。その他には特に問題とすべき異常
13 は認められなかった。」としている。

14 〈寺本専門委員〉それぞれ肋骨奇形のタイプが異なるので、投与に関連した変化かどうかを判断する
15 ことは困難です。

16
17 (参考) 催奇形発生毒性試験（ウサギ、静脈内投与）（参照 2、6）(2:資料概要 2-p13、6:承認
18 時資料 3)

19 妊娠ウサギ（日本白色種、雌 9~10 匹/群）を用いて臭化プリフィニウムの静脈内投与
20 (0、0.5、1 mg/kg 体重/日) による催奇形発生毒性試験を実施した。被験物質の投与は
21 妊娠 8~16 日に実施し、妊娠 29 日に剖検し帝王切開して、胎児の検査を行った。

22 母動物に投与の影響は見られなかった。

23 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/
24 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
25 した変化とは考えられなかった。母動物における体重増加量、着床数、胎児における胎
26 児体重、外表及び骨格発生に投与による影響は見られなかった。催奇形性は見られなか
27 った。

29 6. 遺伝毒性試験（参照 2、6）(2:資料概要 2-p13、6:承認時資料 4~6)

30 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。

31 いずれ何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
32 問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。

33 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
<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA100、TA98 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	1、5、10、50、100、 500、1,000、5,000 µg/plate ¹⁾ (±S9)	陰性

	DNA 修復試験 (rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i>	10、100、1,000、5,000 μg/plate (±S9)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス (ICR 系、雄) 骨髓細胞	単回腹腔内 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) (6:承認時資料 7)

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作成した。

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) (6:承認時資料 7)

ラットの横隔膜神経筋標本を作製作成し、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、頸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) (6:承認時資料 7)

モルモットの摘出心臓標本を作製作成し、アセチルコリンの心運動振幅及び拍動数減

1 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。

2 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。

3
4 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
5 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
6 体重、静脈内投与) 又は迷走神経の短形波刺激 (0.1~0.3 V、30 C/sec、1 msec) による
7 降圧反応に対する抑制効果を調べた。

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

10 11 (4) 平滑筋に及ぼす影響 (参照 6) (6:承認時資料 7)

12 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、適
13 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
14 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
15 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
16 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、攣縮の寛解作用も調
17 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。

18 寛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
19 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
20 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。

21 22 (5) 生体消化管運動に対する影響 (参照 6) (6:承認時資料 7)

23 ① 胃及び空腸の自動運動に対する影響

24 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
25 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
26 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。

27 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。

28 〈寺岡専門委員〉資料 (熊田、人見 p.8 : Kumada and Hitomi も同様) でも確かに 5 µg/kg 体重から抑
29 制するとありますが、表では 2.5 µg/kg 体重でも効果があるように示しています。ごく軽度であると
30 すれば、特に気にする必要はないと思います。

31 32 ② オッジ氏括約筋及び空腸の攣縮に対する影響

33 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
34 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、
35 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、
36 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
37 用を調べた。

38 10 µg/kg 体重で攣縮を完全に抑制した。

1 ③ 増強した空腸の攣縮に対する影響

2 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
3 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
4 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
5 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。

6 20 µg/kg 体重では攣縮を軽度抑制し、50 µg/kg 体重では中等度に抑制した。

7
8 (6) 消化管輸送能に対する影響 (参照 6) (6:承認時資料 7)

9 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
10 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
11 後に開腹し、小腸の炭末端輸送の抑制率を調べた。炭末輸送抑制率は 14~21%であっ
12 た。

13
14 (7) 胃液分泌に対する影響 (参照 6) (6:承認時資料 7)

15 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 *et*
16 *al.*によって報告された方法により投与 8 時間後の胃液の容量及び酸度を測定した。また、
17 ~~別の動物を用いて~~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。

18 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
19 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。

20
21 (8) 胃粘膜に対する影響 (参照 6) (6:承認時資料 7)

22 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
23 *et al.*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
24 mg/kg 体重で胃潰瘍形成を完全に抑制した。

25
26 (9) 散瞳及び口渴に対する影響 (参照 6) (6:承認時資料 7)

27 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、散瞳瞳孔
28 散大作用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、
29 50、100 及び 500 µg/kg 体重) し、散瞳作用及び口渴を肉眼的に観察した。

30 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
31 重では瞳孔の拡張は見られなかった。

32 イヌでは、50 µg/kg 体重で瞳孔散瞳が軽度拡張した。口渴は 20 µg/kg 体重以上で軽
33 度に見られ、100 µg/kg 体重では中等度に見られた。

34
35 (10) 唾液分泌に対する影響 (参照 6) (6:承認時資料 7)

36 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プロカルピン
37 を静脈内投与 (40 µg/kg 体重) し、その唾液分泌に対する臭化プリフィニウム (0.1 mg/kg
38 体重/日、静脈内投与) の抑制作用を調べた。~~をピロカルピン投与時及び投与 60 分前に~~
39 ~~静脈内投与し、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を測定~~
40 ~~して臭化プリフィニウムの唾液分泌抑制作用を調べた。~~

1 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、~~0.1 mg/kg 体重で~~
2 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
3 は半分以下であり、持続時間が短いことが伺えた。

4
5 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
6 体重、皮下投与) で麻酔したイヌに、鼓策神経の電気刺激により唾液分泌を亢進させ、
7 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。

8 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。

9 10 (1 1) 膀胱収縮に対する影響 (参照 6) (6:承認時資料 7)

11 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
12 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
13 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
14 胱収縮抑制作用を調べた。

15 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
16 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。

17 18 (1 2) 局所麻酔、散瞳及び局所刺激作用に対する影響 (参照 6) (6:承認時資料 7)

19 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
20 瞳及び局所刺激作用を調べた。

21 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
22 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。

23 24 III. 食品健康影響評価

25 1. ADI の設定について

26 臭化プリフィニウムは、遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、
27 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こと、慢性毒性及び発がん性
28 試験は実施されていないが、反復投与による毒性試験において前がん性変化は見られて
29 いないことから、遺伝毒性物質並びに発がん物質ではないと考えられ、遺伝毒性試験の
30 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
31 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。

32 〈山手専門委員〉この試験では、「前がん性変化」は出現しないので、書き過ぎと思います。慢性毒性試
33 験、発がん性試験がないことは、不十分な資料と思います。その他の試験で、病理学的に検体に起因
34 する特異的な病変がないことから、それを基準に評価するしかないと思います。

35 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
36 験における散瞳及び口渇で、LOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

37 ADI の設定に当たっては、安全係数として、種差 10、個体差 10 に、慢性毒性及び発
38 がん性試験が実施されていないこと、根拠となる本試験に対照群が設定されていないこ
39 と及び 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
40 用することが適当と考えられた。

41 〈山手専門委員〉1,000 の係数でよいと思います。

1 <別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
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

2

3

1 <参照>

- 2 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
3 成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 4 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
5 ィニウム－
- 6 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”
- 7 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」
- 8 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」
- 9 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
10 リフィニウム－
- 11 7. H. Noguchi, Y. Tokuma, and Y. Tamura. Pharmacokinetics of prifinium bromide in
12 healthy volunteers. International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and
13 Toxicology, vol. 21 No. 5, 1983
- 14