

## 8. その他

ラットを用いた2年間発がん性試験において、200 mg 投与群の雌雄で甲状腺に結節性および腺腫性病変が認められていることから、以下に示す甲状腺機能に関する特殊毒性試験が実施されている。

### (1) 甲状腺機能に関する特殊毒性試験 (ラット) (参照 47,48,49)

Chbb: THOM (Wistar) ラット (雌雄各 24 匹/対照群、雌雄各 12 匹/投与群) を用いた強制経口 (0、100、400 mg/kg 体重/日) 投与による 78 週間の特殊毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、甲状腺ホルモン ( $T_3$  および  $T_4$ ) および甲状腺刺激ホルモン (TSH) の測定は、投与 28 週に全例について、投与 32 週には対照群の雄 8 例、400 mg 投与群の雄 4 例について実施した。

$T_3$  値は、投与 28 週に 100 mg 投与群以上の雄および 400 mg 投与群の雌で有意な高値が認められ、その程度には用量相関性が認められた (100 mg:  $p \leq 0.05$ 、400 mg:  $p \leq 0.01$ )。また、400 mg 投与群では投与 32 週においても有意 ( $p \leq 0.01$ ) な高値が認められ、いずれの例も投与 28 週の測定値より高値を示した。一方、 $T_4$  値は投与 28 週に 400 mg 投与群の雄で有意 ( $p \leq 0.01$ ) な低値が認められたが、32 週には回復が認められた。TSH 値については、100 mg 投与群以上で軽度ながら高値傾向がみられ、400 mg 投与群の雌では有意 ( $p \leq 0.01$ ) であった。(参照 47)

Chbb: THOM (Wistar) ラット (雌 12 匹、雄 36 匹/対照群、雌 12 匹、雄 12-24 匹/投与群) を用いた強制経口 (0、100、400 mg/kg 体重/日) 投与による 65 週間の特殊毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、 $T_3$  および  $T_4$  および TSH の測定は、投与 28 週に全投与群の雌雄各 12 例について、投与 32、53 および 65 週には対照群の雄 8 例、400 mg 投与群の雄 4 例について実施した。

$T_3$  値は、投与 28 週に 100 mg 投与群以上の雄および 400 mg 投与群の雌で有意な高値が認められ、その程度には用量相関性が認められた (100 mg:  $p \leq 0.05$ 、400 mg:  $p \leq 0.01$ )。また、400 mg 投与群では投与 32 週においても有意 ( $p \leq 0.01$ ) な高値が認められ、平均値は投与 28 週より高値を示した。投与 53 および 65 週では、いずれも各 1 例に高値が認められた。一方、 $T_4$  値には低値傾向が認められ、400 mg 投与群の雄では投与 28 および 53 週に有意 (各々  $p \leq 0.01$ 、 $p \leq 0.05$ ) であった。

TSH 値は、投与 28 週に 100 mg 投与群以上で高値がみられ、400 mg 投与群の雌では有意 ( $p \leq 0.01$ ) であった。なお、投与群では対照群に比べて雄で 2.5 倍、雌では 5.7 倍の高値が認められた。投与 32 およ 53 週では 400 mg 投与群の 2 例で高値が認められたが、投与 65 週にはいずれの例においても対照群と同程度の値であった。(参照 48)

Chbb: THOM (Wistar) ラット (雄各 60/群) を用いた強制経口 (試験番号 G44 : 0、200 mg/kg 体重/日、試験番号 G61 : 0、0.5、2.5 mg/kg 体重/日) 投与による 13 週間の特殊毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、本試験では高用量試験 (G44) および低用量試験 (G61) の 2 種類の試験が実施されている。G44 で

はラットにおける発がん性試験で甲状腺に影響（甲状腺腫、甲状腺濾胞の変性、甲状腺の結節性過形成、腺腫性甲状腺腫等）が認められた 200 mg の用量を設定しており、甲状腺の経時的な機能変化について確認することを目的としている。一方、G61 で用いている 0.5 および 2.5 mg の用量は、推定臨床用量の各々 100 および 500 倍であり、低用量における甲状腺機能への影響確認および NOEL の設定を目的としている。血液生化学検査（TSH および T<sub>4</sub>）は、投与 1 週（2 日および 7 日目）、2 週（7 日目）、4、8 および 13 週（各 2 日目）に各群 10 例について実施し、その 2 日あるいは 3 日後に剖検に供した。

本試験期間中、いずれの試験においても被験物質に起因する死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察、体重、摂餌量では、いずれの試験においても被験物質による明らかな影響は認められなかった。

血液生化学検査では、G44 の 200 mg 投与群で投与 2 週から TSH の有意な高値が認められたが、試験の経過と共に値は低下し、投与 13 週には回復が認められた。T<sub>4</sub> 値は投与 1、2 および 4 週に一過性の低値が認められた。G61 では TSH および T<sub>4</sub> 値ともに影響は認められなかった。

臓器重量では、G44 の 200 mg 投与群では、肝臓の絶対・比重量の高値が投与 3、4、8 および 13 週に認められた。また、甲状腺は投与 3 週より高値傾向が認められ、投与 13 週には絶対・比重量に有意な高値が認められた。G61 では異常は認められなかった。

剖検では、投与に関連すると考えられる変化は認められなかった。

病理組織学的検査は実施されていない。（参照 49）

## （2）甲状腺機能に関する特殊毒性試験（ヒト）（参照 50）

健常人ボランティア（男女各 3 名）に 0.25 mg/日の錠剤を 1 日 1 回 14 日間経口投与し、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub> および TSH の変動について検査した。各項目について投与前 8 週（対照値）、初回投与前および最終投与後の計 3 回測定した結果、甲状腺機能に投与による明らかな影響は認められなかった。

## （3）その他の甲状腺機能に関する知見（参照 51,52）

下垂体－甲状腺軸が長期にわたり様々な外来性物質や生理学的な変動により攪乱された場合、ヒトのに比べてラットの甲状腺の方が、慢性的な TSH 刺激反応による増殖性病変の発生率が高いことが報告されている。また、雄ラットでは TSH の血中レベルが雌に比べて高いため、慢性毒性および発がん性試験において種々の薬物や化学物質を投与された場合、濾胞上皮細胞過形成および腫瘍の高い発生率が報告されている。ラットとヒトの間でみられる種差として、ヒトに比べてラットでは T<sub>4</sub> の血漿中半減期が著しく短いこと（ヒト：5-9 日、ラット：12-24 時間）、ヒトでは血中の T<sub>4</sub> は輸送タンパクであるサイロキシン結合グロブリン（TBG）に結合しているが、ラットではこのタンパクは存在せず、プレアルブミンやアルブミンと結合していることが挙げられる。なお、TBG の T<sub>4</sub> に対する結合親和性は、プレアルブミンに比べて約 1,000 倍も高く、ヒトでは未結

合の活性 T<sub>4</sub> の比率はラットに比べて低いことが知られている。

## 9. ヒトにおける知見について

### (1) ヒトボランティア試験 (参照 53)

健常なヒトボランティア (男性、19~29 歳、12 名、平均体重 76kg) により、プロチゾラム (0.1、0.3mg : 0.0013、0.0039mg/kg に相当) あるいはフルラゼパム (10mg : 0.13 mg/kg に相当) 単回経口投与後の脳波および認知・行動について検討されている。

プロチゾラム 0.1mg、0.3 mg 投与とフルラゼパム 10mg 投与により、投与 1 時間から 6 時間の間に脳波に有意な変化が現れ、その変化は 2 時間後に最も顕著であった。変化としては 8Hz 領域の活性は減少していた。脳波への影響ではプロチゾラム 0.1mg がフルラゼパム 10mg に相当し、さらにプロチゾラム 0.3mg ではこれらのほぼ 3 倍の活性を示した。

脳波測定中に行われた認知機能試験などでもプロチゾラム 0.1mg から影響が認められた。

### (2) 副作用等について (参照 55,56)

プロチゾラムはヒト医薬品として睡眠導入、抗不安、催眠鎮静作用を効能として使用されている。重大な副作用として、肝機能障害及び黄疸 (頻度不明) が報告され、その他の副作用として不穏、興奮、大量連用による薬物依存 (頻度不明) が報告されている。また、類薬のベンゾジアゼピン系薬剤の投与では、呼吸抑制が現れることが報告されている。プロチゾラムの臨床試験および再審査終了時の副作用調査では、調査症例数 6,548 例中、副作用が報告されたのは 256 例 (3.91%) であった。主な副作用は、残眠感・眠気 144 件 (2.20%)、ふらつき 66 件 (1.01%)、頭重感 50 件 (0.76%)、だるさ 48 件 (0.73%)、めまい 25 件 (0.38%)、頭痛 8 件 (0.12%)、倦怠感 7 件 (0.11%) 等であった。就眠時に服用した場合、本剤の作用が翌朝以降に及び、眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下が起こることがある。また、中枢神経系に対する毒性の強さと発現頻度は、一般に加齢と共に増加することが知られており、高齢者に対しては慎重投与の必要性があるとされている。

妊婦、産婦、授乳婦等、小児等への投与も慎重に投与する必要性があり、特に、妊婦または妊娠している可能性のある婦人には、以下①-③のような報告があることから投与しないことが望ましいとされている。

① 妊娠中にベンゾジアゼピン系化合物の投与を受けた患者の中に奇形を持つ児等の障害児を出産した例が対照群と比較して有意に多いという疫学調査の結果が報告されている。

② 新生児に哺乳困難、筋緊張低下、嗜眠、黄疸の増強等を起こすことがベンゾジアゼピン系化合物 (ジアゼパム、ニトラゼパム) で報告されている。

③ 分娩前に連用した場合、出産後新生児に禁断症状 (神経過敏、振戦、過緊張等) が現れることがベンゾジアゼピン系化合物 (ジアゼパム) で報告されている。

授乳婦への投与は以下に示す④、⑤のような報告があること、また新生児の黄疸を増強

する可能性があることから避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合、授乳は避けさせることになっている。

④ 動物実験で乳汁中に移行することが報告されている。

⑤ ヒト母乳中へ移行し、新生児に嗜眠、体重減少等を起こすことが、ベンゾジアゼピン系化合物（ジアゼパム）で報告されている。

低出世体重児、新生児、乳児、幼児または小児に対する安全性は確立されていない。

## 10. ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響について

ブロチゾラムに関しては、*in vivo* および *in vitro* において抗菌作用を示唆するデータは得られていない。

## III. 食品健康影響評価

### 1. 亜急性・慢性毒性試験等について

亜急性・慢性毒性試験について、ブロチゾラム投与による影響は、鎮静、運動失調など主に薬理作用に関連していた。ラットにおいて行われた経口投与試験においては、NOAEL が得られている。マウスの18ヶ月発がん性試験では0.3 mg/kg 体重/日以上投与群で鎮静が認められ、サルを用いた13週間亜急性毒性試験では、1 mg/kg 体重/日以上投与群で運動失調が認められており、NOAEL は得られなかった。さらに、サルを用いた単回経口投与試験では、0.063mg/kg 体重/日で発声やひっかき行動の減少、怯えや攻撃性の低下を示す例がみられ、NOAEL は得られなかった。このLOAEL (0.063mg/kg 体重/日) は、亜急性・慢性毒性試験で得られたNOAEL 又はLOAEL より低かった。

なお、ブロチゾラムの鎮静作用についての試験は、一般薬理試験でウサギを用いたブロチゾラムの静脈内投与によるウサギの自発脳波に対する影響が確認されており、本試験のNOEL (NOAEL) は0.001mg/kg 体重/日であった。しかし、投与方法が静脈投与のため、リスク評価にはこの結果を用いるのは適当でないと考えられた。

### 2. 生殖発生毒性試験について (参照 54)

ラットを用いたFDAの3節試験及びウサギによる器官形成期投与試験が実施されている。催奇形性についてはラット、ウサギとも認められていない。ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験(第III節)では、母動物に対するNOAELが求められたが、0.05 mg 以上投与群で児(F<sub>1</sub>)の生後21日の雄児の体重が有意に低かったことからNOAELが求められていない。他の生殖発生毒性試験ではNOAELが求められているが、周産期及び授乳期投与試験のLOAELが他の生殖発生毒性試験で求められたNOAELと同じまたは低いことから、生殖発生毒性試験の評価としては、0.05 mg/kg 体重/日をLOAELとするのが適当と考えられた。

### 3. 遺伝毒性/発がん性について (参照 51,52,54,55)

遺伝毒性については*in vitro*でAmes試験、不定期DNA合成試験、形質転換試験、遺伝子変換試験、HGPRT突然変異試験において結果は全て陰性であった。また*in vivo*における染色体異常試験、小核試験及び優性致死試験のいずれも陰性であったことから、

プロチゾラムは遺伝毒性を有さないものと考えられる。

発がん性試験については、マウスを用いた 18 ヶ月間発がん性試験及びラットを用いた 2 年間発がん性試験が実施されている。マウスの試験では、発がん性を示唆する所見は得られなかったが、ラットの試験では、200mg 投与群の雄で甲状腺濾胞腺腫、雌では胸腺型悪性リンパ腫及び子宮における神経鞘腫の有意な発生の増加が認められた。この甲状腺濾胞腺腫の発生増加のメカニズムを検討するため複数の甲状腺機能に関する特殊毒性試験が実施されている。その結果、ラットではプロチゾラムの高用量の投与において甲状腺ホルモン( $T_3$  および  $T_4$ ) 及び甲状腺刺激ホルモン (TSH) への影響が認められ、TSH の慢性的刺激により、ラットに甲状腺濾胞上皮細胞の増殖性変化を引き起こし、甲状腺濾胞腺腫の発生増加をもたらす可能性が示唆された。

雄のラットで認められた甲状腺濾胞腺腫は、ホルモンバランスの変動が関与している可能性が示唆された。また、雌の子宮で認められた神経鞘腫の発生率増加及び雌の胸腺型の悪性リンパ腫の増加原因については不明ではあるが、プロチゾラムが遺伝毒性物質ではないこと、マウスについて発がん性を示唆する所見が得られていないこと、及びラットにおいては高用量群にのみ、これら腫瘍性病変の発生の増加が認められていることから、ADI の設定は可能であると考えられた。

#### 4. ヒトにおける影響について (参照 55,56,57)

健常のヒトボランティアにプロチゾラムを単回経口投与し、脳波及び認知・行動検査を行ったところ、0.1mg 投与により脳波及び認知機能試験で影響が確認された。この試験における LOAEL は 0.1mg/ヒト/日 (=0.0013mg/kg 体重/日=1.3 $\mu$ g/kg 体重/日) であった。

また、プロチゾラムは既にヒト医薬品として睡眠導入、抗不安、催眠鎮静作用を効能とし使用されている。0.25mg/ヒト/日 (ヒト体重を 60kg とすると、0.0042 mg/kg 体重/日) の臨床用量で不穏、興奮等の副作用が報告されている。また、薬理作用である中枢神経系への作用が翌朝以降に及んだ眠気、注意力・集中力・反射運動能力等の低下、妊婦、産婦、授乳婦及び小児等への作用が懸念されている。

#### 5. 毒性学的影響のエンドポイントの選択について

各種の毒性試験において、サルを用いた急性毒性試験においては LOAEL が 0.063 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性試験では LOAEL は 0.05 mg/kg 体重/日、ヒトの健常ボランティア試験における LOAEL は 0.0013 mg/kg 体重/日が得られた。プロチゾラム投与による影響は、鎮静、運動失調など薬理作用に関連している。これらの影響は、ヒトで最も感受性が高いと考えられ、実験動物から得られた LOAEL はヒト臨床用量より約 40~50 大きい値となっている。

以上のことを踏まえて、ADI を設定するためのエンドポイントとして、ヒトの健常ボランティア試験における LOAEL 0.0013 mg/kg 体重/日を採用するのが適当であると考えられる。

## 6. 一日摂取許容量(ADI)の設定について

ブロチゾラムについては、遺伝毒性を示さないことから ADI を設定することが可能である。

毒性学的試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、ヒトの健常ボランティア試験におけるLOAEL 0.0013mg/kg 体重/日であった。この知見からADIを設定するにあたっては、LOAELからNOAELへの変換10、個体差10 の安全係数100 を考慮し、毒性学的データからはADI は0.013 $\mu$ g/kg 体重/日と設定される。

以上より、ブロチゾラ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切と考えられる。

ブロチゾラム 0.013  $\mu$ g /kg 体重/日

暴露量については、当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 検査値等の略称>

ADI	一日摂取許容量
AP	アルカリフォスファターゼ
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
HPLC	高速液体クロマトグラフ
Ht	ヘマトクリット
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
RBC	赤血球数
RIA	放射免疫測定法(ラジオイムノアッセイ)
T <sub>1/2</sub>	消失相半減期
T <sub>3</sub>	トリヨードサイロニン
T <sub>4</sub>	サイロキシン
TBG	サイロキシン結合グロブリン
Tcho	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TLC	薄層クロマトグラフ法
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン

<参照>

- 1 ブロチゾラムの物理的・化学的性質等に関する資料，ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 2 Blood levels and metabolite pattern of [<sup>14</sup>C]We 941 in mice after a single administration and after 4 weeks of pretreatment with 0.3, 10 and 200 mg/kg, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 3 We 941 BS Carcinogenicity study in mice with oral administration, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 4 吉田 剛, 大岩 陽子, 小林 捷治, 松村 理一郎, 公平 宏, <sup>14</sup>C-ブロチゾラムの吸収、分布および排泄—ラットにおける単回及び連続経口投与後の血中濃度、組織内濃度、尿・糞中排泄および胆汁中排泄、腸肝循環、蛋白結合—, 薬理と治療, 1985, 13(6), p.3333-3344
- 5 W.D, Bechtel., J. Mierau., I. Richter., M. Stiasni., Blood Level, Distribution, Excretion, and Metabolite Pattern of [<sup>14</sup>C]-Brotizolam in the Rat, Dog, and Rhesus Monkey, *Arzneimittelforsch* 36, 1986, p.568-574
- 6 W.D, Bechtel., J. Mierau, K. Brandt, H.J.Forster, K.H.Pook, Metabolic Fate of [<sup>14</sup>C]-Brotizolam in the Rat, Dog, Monkey and Man, *Arzneim-Forsch*, 1986, 36(3a) , p.578-586
- 7 Synopsis of the pharmacokinetic data on We 941 (brotizolam) in animals and in man, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 8 The metabolism and pharmacokinetics of [<sup>14</sup>C]-We 941 BS in 3 milking cows, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）

- 9 The residue kinetics of [<sup>14</sup>C]-We 941 BS in the lactating cow, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 1 0 Bechtel, W.D., Kramer, I. and Stiasni, M., Biochemical investigations with [<sup>14</sup>C]-WE 941 BS in rats. (ADME I). Confidential report from Boehringer Ingelheim Vetmedica, July 1975.
- 1 1 Meirau, J., Biochemical investigations with [<sup>14</sup>C]-WE 941 BS in monkeys. (ADME II). Confidential report from Boehringer Ingelheim Vetmedica, January 1977.
- 1 2 Bechtel, W.D., Biochemical study of WE 941 BS in man. (ADME III, Oral administration.) Confidential report from Boehringer Ingelheim Vetmedica, Jan. 1978.
- 1 3 SPV-708 の牛における残留試験, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 1 4 SPV-708 の牛における畜体残留性試験, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 1 5 SPV-708 の搾乳牛における乳汁残留試験, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 1 6 SPV-708 の泌乳牛における乳汁中残留性試験, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 1 7 We 941 BS Acute toxicity study (LD50) after oral administration to Chbi:NMRI (SPF) mice, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）

- 1 8 ラット、マウスにおけるブロチゾラム (We941-BS) の静脈及び腹腔内投与による急性毒性試験, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 1 9 Expanded SYNOPSIS of the Toxicological Studies with WE 941 BS (Brotizolam), ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 2 0 恒成 靖生, Alexander KAST, 本間 征人, 西川 順子, 柴田勉, 矢部 友邦, Brotizolam のラットにおける急性及び亜急性毒性試験, 医薬品研究, 1985, 16(2), p.281-293
- 2 1 INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF ACUTE ORAL ADMINISTRATION OF WE 941 BS IN CONSCIOUS MONKEYS, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 2 2 Brotizolam (We 941-BS), Nitrazepam および Flurazepam のラットにおける 5 週間経口投与による比較経口亜急性毒性試験, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 2 3 Subacute toxicity study We 941-BS following intravenous administration in beagles -duration 4 weeks-, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 2 4 Subacute toxicity study of the substance We 941-Bs in rhesus monkeys (Macaca mulatta) following oral administration -Duration 13 weeks-, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)

- 2 5 Chronic toxicity study of the substance We 941-BS in rats with oral administration -Duration 18 months-, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 2 6 We 941 BS Carcinogenicity study of 2 years duration in the rat following oral administration, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 2 7 松尾 朝紀, Alexander KAST, 恒成 靖生, Brotizolam の経口投与による生殖毒性試験 ラットにおける妊娠前・妊娠初期, 器官形成期及び周産期・授乳期投与試験並びにウサギにおける器官形成期投与試験, 医薬品研究, 16(4), 1985, p.818-838
- 2 8 Teratogenicity Study of We 941-BS in Rats, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 2 9 Teratology Study with Brotizolam (We 941-BS) in Rats Dosed by Gavage during the period of Organogenesis, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 3 0 Teratogenicity Study of We 941-BS in Rabbits, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 3 1 Perinatal and Postnatal Investigations of the Substance We 941- BS on Rats (Test No. A 92), ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 3 2 Perinatal and Postnatal Study of the Compound We 941 BS in Rats, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）

- 3 3 岩原 繁雄, 坂本 京子, 大岩 陽子, Brotizolam の細菌による遺伝子突然変異試験, 薬理と治療, 1984, 12(1), p.121-123
- 3 4 Studies on the possible mutagenicity of metabolites in urine of brotizolam (We 941-BS)-treated mice and rats: Testing for point-mutagenic activity with Salmonella typhimurium (未公表)
- 3 5 We 941 BS Unscheduled DNA synthesis assay in human embryonic cells, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 3 6 We 941 BS: Induction of morphological transformation in C3H/10T1/2 cells, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 3 7 Mitotic Gene Conversion In Saccharomyces Cervisiae D4, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 3 8 Determination of mutations at hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase locus in V79 cells: HGPRt test, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 3 9 Studies on the possible mutagenicity of highly polar metabolites in blood plasma of brotizolam-treated rats and mice: Testing for point-mutagenic activity with Salmonella typhimurium, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)
- 4 0 Cytogenetic study in Chinese hamster of We 941-BS, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料: メデランチル (ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤) の食品健康影響評価に係る補足資料 (未発表)

- 4 1 Expert report on the possible mutagenic activity of the substance “We 941 BS” as evaluated by the micronucleus test, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 4 2 Study of the mutagenic activity of the substance “We 941 BS” by the dominant lethal test, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 4 3 Pharmacological Study of Brotizolam: Effect on the cardiovascular function and autonomic nervous system, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 4 4 Sato Katsuhiko, Matsuda Hiromi, Hayashi Masaaki, Shibuya Takeshi, Pharmacological Studies on Brotizolam, a Thienotriazolodiazepane Derivative with Special Reference to Central Nervous System and General Pharmacology, J.Tokyo.Med.Coll., 1985, 43(4) , p.649-660
- 4 5 Pharmacological Study of Brotizolam: Effect on smooth muscle and other organs, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 4 6 EEG studies on rabbits with WE 941-BS to determine a “no effect dose “, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 4 7 The effect of We 941 BS on thyroid hormones.Interim report on a special study in rats, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 4 8 Effect of We 941 BS on T3, T4 and TSH in the rat, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）

- 4 9 Preliminary report on the influence of We 941 BS on certain parameters possibly associated with thyroid function in the rat, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 5 0 Lendormin tablets (We 941) Phase III Assessment of thyroxine levels after 14 days' administration of Lendormin in man, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料：メデランチル（ブロチゾラムを有効成分とする牛の注射剤）の食品健康影響評価に係る補足資料（未発表）
- 5 1 キャサレット&ドール トキシコロジー 第 6 版, 仮家公夫, 佐藤哲男, 高橋道人, 野口英世 総監訳, 株式会社サイエンティスト社, 東京, 2004, p.827-839
- 5 2 Finch, J.M, Capen, C.C.,; A mode of action for induction of thyroid gland tumors by Pyrethrins in the rat.; Toxicol. Appl. Pharmacol. 2006, 214, p.253-262
- 5 3 M.Fink, M.D, Professor of Psychiatry, Dept. of Psychiatry and Behavioral Science, ベーリンガーインゲルハイムベトメディカジャパン株式会社社内資料, 1981, 未公表
- 5 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, BROTIZOLAM, SUMMARY REPORT
- 5 5 日本医薬品集 医療薬 2007 年版, 日本医薬品集フォーラム監修, 株式会社じほう, 東京, 2007, p. 2082-2083
- 5 6 医薬品インタビューフォーム 睡眠導入剤レンドルミン®錠 0.25 mg 第 5 版, 2007
- 5 7 グッドマン・ギルマン薬理書 上 第 10 版, 高折修治, 福田英臣, 赤池昭紀 監訳, 廣川書店, 東京, 2003, p. 501-530