

ブロチゾラム (案)

1. 概要

(1) 品目名：ブロチゾラム(Brotizolam)

(2) 用途：牛の諸疾患における食欲不振の改善に対する補助的効果

ブロチゾラムは抗不安薬あるいは睡眠薬の研究の中から発見された2-bromo-thieno-triazolo-1,4diazepine誘導体である。ヒト用医薬品としては睡眠導入剤として開発されているが、動物に対して食欲誘発作用を示すことから、動物に対しては食欲不振改善の補給等を目的として開発され、我が国をはじめ欧米等で用いられている。

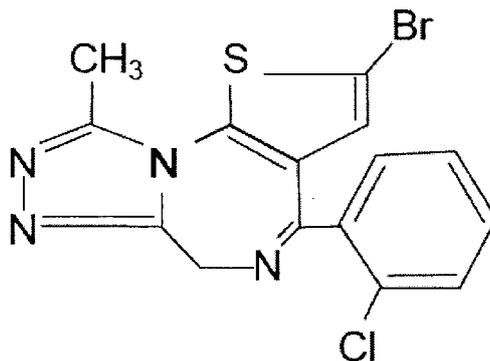
今般の残留基準設定については、ブロチゾラムを有効成分とする製剤（メデランチル）が承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてブロチゾラムについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

2-Bromo-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-1-thia-5,7,8,9a-tetraazacyclopenta[e]azulene (IUPAC)

2-Bromo-4-(2-chlorophenyl)-9-methyl-6H-thieno[3,2-f][1,2,4]triazolo[4,3a][1,4]diazepine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{15}H_{10}BrClN_4S$

分子量 : 393.69

常温における性状 : 白色～微黄色の結晶性粉末

融点(分解点) : 208～212℃

溶解性 : 酢酸又はジクロロメタンに溶けやすく、メタノールにやや溶けに

くく、エタノール、アセトン又は2-ブタノンに溶けにくく、無水ジエチルエーテルに極めて溶けにくく、水にはほとんど溶けない。

(5) 適用方法及び用量

プロチゾラムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
牛	0.002 mg/kg 体重を単回静脈内投与 (頻回使用の場合は、1日1回3日間まで)	フランス アイルランド	0日
		ニュージーランド	0.25日
		ドイツ オランダ	1日
		日本	2日
	0.002 mg/kg 体重を単回静脈内、筋肉内又は皮下投与	イタリア	4日
泌乳牛	0.002 mg/kg 体重を単回静脈内投与 (頻回使用の場合は、1日1回3日間まで)	フランス アイルランド オランダ	0日
		ドイツ ニュージーランド 日本	0.5日

2. 対象動物における分布、代謝

¹⁴C標識プロチゾラムを泌乳牛3頭に10 μg/kg体重/頭を静脈内投与したところ、放射活性は急速に排泄され、主要排泄経路は糞中(57-86%)であり、尿中排泄は少量であった(15-25%)。消失半減期(T_{1/2})は0.5-1時間であった。乳汁中の総放射活性値は低く、0.1%であり、乳汁成分の分析では、乳脂分画中に高濃度の放射活性が認められた。静脈内投与6.5、24及び72時間後の肝臓における濃度は、16.9 ng eq/mL(2.6%)、9.7 ng eq/mL(0.8%)及び12.0 ng eq/mL(0.7%)であった。腎臓における濃度は投与6.5時間後で5.3 ng eq/mLを示し、投与24及び72時間後では検出限界未満となった。

¹⁴C標識プロチゾラムを泌乳牛3頭に2 μg/kg体重/頭を静脈内投与し、血液、乳汁及び組織(血漿、筋肉、脂肪、腎臓、胆汁、肝臓)中のプロチゾラム濃度を測定した。血漿では二相性の半減期が見られ、投与7分後に最高血中濃度(C_{max})2.83 ng eq/mLが認められ、投与3時間後には0.53 ng eq/mLまで急速に減少(T_{1/2}1.2時間)し、投与36時間後には0.01 ng eq/mLまで減少した(T_{1/2}5時間)。乳汁では、初回搾乳7時間後でC_{max}0.08 ng eq/mLが認められ、47時間後には検出限界まで減少した。各組織における残留は主に肝臓(投与6.5時間後:3.54 ng eq/mL、24時間:1.24 ng eq/mL、72時間:0.56 ng eq/mL)及び腎臓(投与6.5時間後:1.12 ng eq/mL、24時間:0.13 ng eq/mL、72時間:0.02 ng eq/mL)で認められた。肝臓では投与72時間後まで明らかな残留が認められ、T_{1/2}は30分であった。胆汁中には投与6.5時間後:33.61 ng eq/mL、24時間:3.94 ng eq/mL、72時間:0.01 ng eq/mLが認められた。筋肉及び脂肪中の残留はいずれの時点においても微量であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：プロチゾラム

② 分析法の概要：

ガスクロマトグラフ法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

添加回収率は平均 (n=3) で、筋肉 93%、脂肪 79%、肝臓 91%、腎臓 90%、小腸 80%、乳汁 84%。

(2) 組織における残留

① ウシにプロチゾラムとして 0.002 mg/kg 体重/日 (常用量) 及び 0.004 mg/kg 体重/日 (2倍量) を 3日間連続して静脈内投与した。最終投与後 2時間、1、2、3及び5日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるプロチゾラム濃度を以下に示す。

プロチゾラムとして、0.002 mg/kg 体重/日及び0.004 mg/kg 体重/日を3日間連続して静脈内投与した時の食用組織中のプロチゾラム濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
2時間	<0.001	<0.001	<0.001 (5), 0.002	<0.001 (5), 0.001	<0.001 (4), 0.001, 0.003	<0.001
1日	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
2日	—	—	<0.001	<0.001	<0.001	—
3日	—	—	—	—	—	—
5日	—	—	—	—	—	—

試験日 (投与後)	腎臓		小腸	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
2時間	<0.001 (5), 0.002	<0.001	<0.001 (5), 0.002	<0.001
1日	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
2日	<0.001	—	<0.001	—
3日	—	—	—	—
5日	—	—	—	—

数値は、分析値で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず。

定量限界：0.001 ppm

② ウシにプロチゾラムとして 0.002 mg/kg 体重/日 (常用量) 及び 0.004 mg/kg 体重/日 (2倍量) を 3日間連続して静脈内投与した。最終投与後 12 及び 24 時間の乳中におけるプロチゾラム濃度を以下に示す。

プロチゾラムとして、0.002 mg/kg 体重/日及び0.004 mg/kg 体重/日を3日間連続して静脈内投与した時の乳中のプロチゾラム濃度 (ppm)

試験日 (投与後時間)	乳	
	常用量	2倍量
12	<0.001	<0.001
24	<0.001	<0.001

数値は、分析値を示す。

定量限界：0.001 ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、平成 18 年 10 月 16 日付け厚生労働省発食安第 1016003 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたプロチゾラムに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり食品健康影響評価が示されている。

プ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当と考えられる。

プロチゾラム 0.013 μ g/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、EU 及びニュージーランドにおいて牛に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成 20 年 8 月現在)。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：プロチゾラム

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) ADI 比

各食品において基準値 (案) の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1 日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) の ADI に対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	16.3
幼小児 (1~6歳)	57.2
妊婦	18.2
高齢者 (65歳以上) *	16.0

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)
 プロチゾラム

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	EU ^{注2} ppm	休薬期間	残留試験成績	試験日
牛の筋肉	0.001	0.001			0日 ^{*6}	<0.001	2時間
						<0.001	1日
豚の筋肉	● ^{注1}	0.001					
その他の陸棲哺乳類 ^{*1} の筋肉	●	0.001					
牛の脂肪	0.002	0.001			0日 ^{*6}	<0.001(5), 0.002	2時間
						<0.001	1日
豚の脂肪	●	0.001					
その他の陸棲哺乳類の脂肪	●	0.001					
牛の肝臓	0.003	0.001			0日 ^{*6}	<0.001(4), 0.001, 0.003	2時間
						<0.001	1日
豚の肝臓	●	0.001					
その他の陸棲哺乳類の肝臓	●	0.001					
牛の腎臓	0.002	0.001			0日 ^{*6}	<0.001(5), 0.002	2時間
						<0.001	1日
豚の腎臓	●	0.001					
その他の陸棲哺乳類の腎臓	●	0.001					
牛の食用部分 ^{*2}	0.002	0.001			0日 ^{*6}	<0.001(5), 0.002	2時間 (小腸)
						<0.001	1日 (小腸)
豚の食用部分	●	0.001					
その他の陸棲哺乳類の食用部分	●	0.001					
乳	0.001	0.001			0日 ^{*7}	<0.001	12時間
						<0.001	24時間
鶏の筋肉	●	0.001					
その他の家きん ^{*3} の筋肉	●	0.001					
鶏の脂肪	●	0.001					
その他の家きんの脂肪	●	0.001					
鶏の肝臓	●	0.001					
その他の家きんの肝臓	●	0.001					
鶏の腎臓	●	0.001					
その他の家きんの腎臓	●	0.001					
鶏の食用部分	●	0.001					
その他の家きんの食用部分	●	0.001					
鶏の卵	●	0.001					
その他の家きんの卵	●	0.001					
魚介類(さけ目魚類に限る。)	●	0.001					
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)	●	0.001					
魚介類(すずき目魚類に限る。)	●	0.001					
魚介類(その他の魚類 ^{*4} に限る。)	●	0.001					
魚介類(貝類に限る。)	●	0.001					
魚介類(甲殻類に限る。)	●	0.001					
その他の魚介類 ^{*5}	●	0.001					
はちみつ	●	0.001					

注1：不検出

注2：EUにおいて0.01 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日 (0.6 $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$) のADIが設定されているが、食用組織及び乳からの摂取量が0.6 μg を越えないため、残留基準は不要としている。

*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

*3：その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。

*4：その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目魚類、うなぎ目魚類及びびすずき目魚類以外のものをいう。

*5：その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

*6：フランス、アイルランド

*7：フランス、アイルランド、オランダ

(別紙2)

プロチゾラムの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者*4 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.001	0.04*2	0.02*2	0.04*2	0.04*2
牛の脂肪	0.002				
牛の肝臓	0.003	0.00	0.00	0.00*3	0.00
牛の腎臓	0.002	0.00	0.00	0.00	0.00
牛の食用部分*1	0.002	0.00	0.00	0.00	0.00
乳*5	0.001	0.07	0.10	0.09	0.07
計		0.11	0.12	0.13	0.11
ADI 比 (%)		16.3	57.2	18.2	16.0

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、小腸を参照とした。

*2: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*5: 基準値案は0.001であるが、乳の残留試験結果がすべて定量限界0.001ppm未満であったことから、JECFAで過去に用いられた方法である定量限界の1/2を乗じた値を推定摂取量の計算に用いた。

*5の方法を用いなかった場合、ADI比は、国民平均26.6、乳幼児105.2、妊婦30.9、高齢者26.1であった。

(参考)

これまでの経緯

平成18年10月16日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成18年10月19日	第164回食品安全委員会(要請事項説明)
平成19年9月28日	第80回動物用医薬品専門調査会
平成19年10月23日	第82回動物用医薬品専門調査会
平成19年11月27日	第84回動物用医薬品専門調査会
平成20年1月24日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成19年3月13日	第230回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成20年8月6日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年〇月〇日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○:部会長)

(答申案)

プロチゾラムについては、食品に含有されるものであってはならないとする食品規格を設定することが適当である。

ただし、牛の筋肉、牛の脂肪、牛の肝臓、牛の腎臓、牛の食用部位及び乳については、次の残留基準を設定することが適当である。

プロチゾラム

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.001
牛の脂肪	0.002
牛の肝臓	0.003
牛の腎臓	0.002
牛の食用部分	0.002
乳	0.001