

動物用医薬品評価書

ブロチゾラム

2008年3月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) 投与試験 (雄マウス)	7
(2) 投与試験 (雄ラット)	8
(3) 投与試験 (ラット、イヌおよびサル)	8
(4) 投与試験 (ラット、イヌ、サルおよびヒト)	10
(5) 投与試験 (マウス、ラット、イヌ、サル、牛およびヒト)	10
(6) 体内分布 (泌乳牛)	12
(7) 残留試験 (牛)	15
2. 急性毒性試験	17
(1) 急性毒性試験 (マウス)	17
(2) 急性毒性試験 (ラット)	18
(3) 急性毒性試験 (イヌ)	19
(4) 急性毒性試験 (ウサギ)	19
(5) 急性毒性試験 (サル)	19
3. 亜急性毒性試験	19
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット)	19
(2) 5週間亜急性毒性試験 (ラット)	20
(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	21
(4) 13週間亜急性毒性試験 (サル)	21
(5) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ)	22
4. 慢性毒性試験および発がん性試験	23
(1) 12ヶ月間慢性毒性試験 (サル)	23
(2) 18ヶ月間慢性毒性試験 (ラット)	23
(3) 18ヶ月間慢性毒性試験 (マウス)	24
(4) 2年間発がん性試験 (ラット)	25
5. 生殖発生毒性試験	27
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (第I節) (ラット)	27

(2) 器官形成期投与試験 (第Ⅱ節) (ラット)	28
(3) 器官形成期投与試験 (第Ⅱ節) (ウサギ)	30
(4) 周産期及び授乳期投与試験 (第Ⅲ節) (ラット)	31
6. 遺伝毒性試験	34
7. 一般薬理試験	35
(1) 呼吸・循環器系への作用	35
(2) 自律神経系および平滑筋への作用	36
(3) 血液系への作用	37
(4) 中枢神経系への作用	37
(5) 消化器系への作用	39
(6) 体性神経系への作用	39
(7) 水および電解質代謝への作用	40
(8) 抗炎症作用	40
(9) 1週間あるいは1ヶ月間投与試験による血液生化学的パラメーターおよび 体重への影響 (ラット)	40
8. その他	41
(1) 甲状腺機能に関する特殊毒性試験 (ラット)	41
(2) 甲状腺機能に関する特殊毒性試験 (ヒト)	42
(3) その他の甲状腺機能に関する知見	42
9. ヒトにおける知見について	43
(1) ヒトボランティア試験	43
(2) 副作用等について	43
10. ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響について	44
Ⅲ. 食品健康影響評価	44
1. 亜急性・慢性毒性試験について	44
2. 生殖発生毒性試験について	44
3. 遺伝毒性/発がん性について	44
4. ヒトにおける影響について	45
5. 毒性学影響のエンドポイントの選択について	45
6. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	46
・別紙1	47
・参照	48

〈審議の経緯〉

- 2006年 4月 21日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請
(17 消安第 13900 号)
- 2006年 4月 24日 関係書類の接受
- 2006年 4月 27日 第 141 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2006年 4月 28日 第 51 回動物用医薬品専門調査会
- 2006年 10月 16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 1016003 号)、関係書類の接受
- 2006年 10月 19日 第 164 回食品安全委員会 (要請事項説明)
- 2007年 9月 28日 第 80 回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 10月 23日 第 82 回動物用医薬品専門調査会
- 2007年 11月 27日 第 84 回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 1月 24日 第 223 回食品安全委員会 (報告)
- 2008年 1月 24日 より 2008年 2月 22日 国民からの御意見・情報の募集
- 2008年 3月 11日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 3月 13日 第 230 回食品安全委員会 (報告)
同日付で厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)

寺田雅昭 (委員長)
 寺尾允男 (委員長代理)
 小泉直子
 坂本元子
 中村靖彦
 本間清一
 見上彪

(2006年12月20日まで)

寺田雅昭 (委員長)
 見上彪 (委員長代理)
 小泉直子
 長尾拓
 野村一正
 畑江敬子
 本間清一

(2006年12月21日から)

見上彪 (委員長)
 小泉直子 (委員長代理*)
 長尾拓
 野村一正
 畑江敬子
 廣瀬雅雄**
 本間清一

*: 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 津田 修治
 明石 博臣 寺本 昭二
 江馬 眞 長尾 美奈子
 大野 泰雄 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 渋谷 淳 藤田 正一
 嶋田 甚五郎 吉田 緑
 鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 明石 博臣 長尾 美奈子
 江馬 眞 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 渋谷 淳 平塚 明
 嶋田 甚五郎 藤田 正一
 鈴木 勝士 吉田 緑
 津田 修治

(2007年10月1日から)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 今井 俊夫 頭金 正博
 今田 由美子 戸塚 恭一
 江馬 眞 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 下位 香代子 山崎 浩史
 津田 修治 吉田 緑
 寺岡 宏樹

要約

2-bromo-thieno-triazolo-1,4diazepine 誘導体であり、鎮静、抗痙攣、筋弛緩、睡眠効果を有する動物用医薬品「プロチゾラム」(CAS No.57801-81-7)について、各種評価書等(EMEA レポート、動物用医薬品再審査申請時の添付資料等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験(マウス、ラット、イヌ、サル、牛及びヒト)、残留試験(牛)、急性毒性試験(マウス、ラット、イヌ、ウサギ及びサル)、亜急性毒性試験(ラット、イヌ及びサル)、慢性毒性試験及び発がん性試験(マウス、ラット及びサル)、生殖発生毒性試験及び催奇形性試験(ラット、ウサギ)、遺伝毒性試験等である。

試験の結果から、プ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。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。

発がん性試験において、ラットの雄に甲状腺濾胞腺腫、ラットの雌に胸腺型悪性リンパ腫及び子宮における神経鞘腫の増加が認められたが、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、一日摂取許容量(ADI)の設定は可能であると考えられた。

各毒性試験の無毒性量または作用量の最小値は、ヒトボランティア試験から得られた最小作用量 0.0013 mg/kg 体重/日であったため、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.013 µg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途 (参照 1)

動物の食欲不振の改善の補助的効果を目的としている。

2. 有効成分の一般名

和名：プロチゾラム

英名：Brotizolam

3. 化学名

IUPAC

和名：2-ブロモ-4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-6H-1-チア-5,7,8,9a-テトラアザシクロペンタ[e]アズレン

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

CAS(No.57801-81-7)

和名：2-ブロモ-4-(2-クロロフェニル)-9-メチル-6H-チエノ[3,2-f][1,2,4]トリアゾロ[4,3a][1,4]ジアゼピン

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

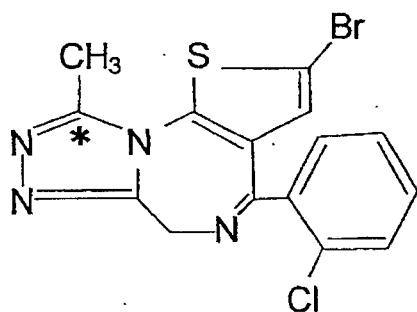
4. 分子式

$C_{15}H_{10}BrClN_4S$

5. 分子量

393.69

6. 構造式



7. 開発の経緯

プロチゾラムは、ドイツ・ベーリンガーインゲルハイム社において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、動物に対しては食欲不振改善の補助等を目的として開発された。

わが国では、牛用注射剤として1998年9月に承認され、1999年6月より販売されている。用法・用量は、牛に対して1日量として体重1kg当たり2 μ g以下の量を静脈内に注射することとされ、食用に供するためにと殺する前2日間又は食用に供するために搾乳する前12時間使用禁止期間としている。

また、フランス(1987年6月承認)、ドイツ(1988年9月承認)、アイルランド(1990年10月承認)、イタリア(1988年9月承認)等諸外国においても広く承認を受け、市販されている。

II. 安全性に係る試験の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 投与試験(雄マウス)(参照2)

Chbb: NMRI系雄マウス(9匹/群)に¹⁴C標識プロチゾラム¹を単回経口(0.3、10、200 mg/kg体重)投与あるいは非標識プロチゾラムを4週間反復経口(0.3、10、200 mg/kg体重)投与後、同用量の¹⁴C標識プロチゾラムを単回経口投与した際の体内動態が調べられている。なお、本試験の投与量はマウスを用いた18ヶ月間発がん性試験(参照3)と同一濃度に設定された。

¹⁴C標識プロチゾラムの単回投与および非標識プロチゾラム0.3、10 mgの4週間前投与後の¹⁴C標識プロチゾラムの単回投与における血中最大放射活性濃度は、全血量における投与放射活性の2.1-4.6%の範囲にあった。一方、非標識プロチゾラム200 mgを前投与した場合の血中最大放射活性濃度は1.0-1.6%に低下し、 C_{max} およびAUCも低値が認められた。この原因として、反復投与による吸収率の低下や酵素誘導による代謝亢進が示唆された。しかしながら、 C_{max} およびAUCは¹⁴C標識プロチゾラムの単回および非標識プロチゾラムの4週間前投与に関わらず、いずれの用量においても線形の相関性を示した。また、 $T_{1/2}$ については、前投与の有無および投与量による差は認められず($T_{1/2}$: 2.5-3.8時間)、いずれにおいても速やかな排泄が認められた。HPLCによる分析により、¹⁴C標識プロチゾラムの単回および非標識プロチゾラムの前投与に関わりなく主要代謝物として代謝物A(メチル基の水酸化)(22.2-30.7%)が認められ、その他に代謝物D(脱メチル体)(17.2%)、代謝物B(ジアゼピン環の水酸化)(12.3%)および未変化体(9.3-23%)が認められた。なお、これらの代謝物はいずれも投与後30分に検出されていることから、いずれの用量においてもプロチゾラムは速やかに代謝されることが示唆された。一方、非標識プロチゾラムの10および200 mgを前投与した時に限り、代謝パターンに変化が生じ、高極性物質(21.4-30.5%、プロチゾラムのフェニル環が水酸化されたものと考えられる)の割合が増加した。これに伴い代謝物Bおよび代謝物Dの割合は減少したが、代謝物Aの割合に変化は認められなかった。また、非標識プロチゾラムの200 mgの前投与では未変化体の割合(5.3%)が減少した。このことか

¹ 標識部位は炭素数9位(*:1ページ構造式参照。以下、特に記載がなければ同じ。)

ら、マウスにおける 10 および 200 mg の 4 週間前投与では、チトクローム P450 による酵素誘導が生じている可能性が示唆された。

(2) 投与試験 (雄ラット) (参照 4)

Sprague-Dawley 系雄ラットに ^{14}C 標識プロチゾラム 0.5 mg/kg 体重/日を単回および 7 日間反復経口投与した後の体内動態が調べられている。単回投与後の T_{\max} は 1 時間で、そのときの C_{\max} は 18.6 ng/mL であった。血中からの消失はおおむね二相性であり、 $T_{1/2}$ (β 相) は 10.5 時間であった。7 日間反復経口投与後の T_{\max} は最終回投与後 30 分で、そのときの C_{\max} は 51.6 ng/mL であった。血中からの消失は単回投与時と比べ緩徐であったが経時的に減衰した。

単回投与時の組織内濃度は投与後 1 時間までにほとんどの組織で最高値を示し、胃腸管、肝臓、副腎、腎臓および甲状腺に高濃度の分布が認められたが、以降は経時的に減衰した。7 日間反復経口投与後の組織内濃度は、単回投与時と同様に最終回投与後 1 時間までに最大となり、それらの濃度も単回投与時と同程度であった。投与 4 時間以降は単回投与時に比べ高値傾向にあったが経時的に減衰し、投与 48 時間後には全ての組織で最高値の 1/10 以下となった。また、特定組織に放射能が残留することはなかった。

単回投与後 48 時間までの尿中排泄率は 7.6%、糞中排泄率は 88.0% であった。7 日間反復経口投与における最終回投与後 48 時間までの尿・糞中排泄率は、各々全投与量の 5.8% および 83.9% で、単回投与と同様であった。

単回投与後 24 時間までの胆汁中排泄率は 84.0% と高く、その約 1/2 は投与後 1 時間までに迅速に排泄された。採取した胆汁を別の動物の十二指腸内に投与すると、投与 24 時間後以内に総放射能の 39.2% が胆汁中に再排泄され、腸肝循環率は 32.9% であった。

ラット血漿タンパクとの結合率は *in vivo* で 50.6%、*in vitro* で 77.7% であった。ヒト血漿および血清アルブミンとの結合率は、各々 94.0% および 90.9% であった。

単回投与後 2-24 時間の血中放射能濃度と血漿中濃度の比はおおむね全期間にわたって一定であり、約 1.5 であった。

(3) 投与試験 (ラット、イヌおよびサル) (参照 5)

Chbb: THOM ラット(雄)、ビーグル犬(雌、4 頭) 及びアカゲザル(雄 3 頭、雌 2 頭) に ^{14}C 標識プロチゾラムを単回経口あるいは静脈内 (0.5 mg/kg 体重/日) 投与した時の体内動態について調べられている。また、ラットについては胆汁中排泄率についても調べられている。

いずれの種においても、経口投与後のプロチゾラムは迅速かつ良好な吸収性を示し、 C_{\max} および T_{\max} はそれぞれラットで 63 ng eq/mL および 0.25 時間、イヌで 83 ng eq/mL および 1 時間、サルでは 167 ng eq/mL および 1 時間であった。また、経口および静脈内投与ともに血漿中総放射能の消失は二相性を示し、経口投与における $T_{1/2}$ (α 相) はラットで 0.5 時間、イヌで 2.3 時間、サルでは 1.3 時間、 $T_{1/2}$ (β 相) はそれぞれ

17.5 時間、20.8 時間および 17.1 時間であった。静脈内投与における $T_{1/2}$ (α 相) はラットで 0.4 時間、イヌで 0.8 時間、サルでは 1.1 時間、 $T_{1/2}$ (β 相) ではそれぞれ 14.8 時間、18.4 時間および 18.9 時間であった。

腎および糞中からの総排泄率は、経口投与ではラットで 83.6%、イヌで 93.6%、サルでは 87.8%、静脈内投与ではそれぞれ 88.5%、82.6% および 87.0% であった。ラットでは腎排泄率は低く、経口および静脈内投与後 6 時間において 5-6% であった。一方、イヌおよびサルにおける腎排泄率はそれぞれ 49-51% および 28-34% であった。いずれの種においても、プロチゾラムは投与 3-4 日後に完全に排泄された。

腸管吸収率はラットで 89%、イヌとサルでは 100% と高値を示し、いずれの種においても良好な吸収性が認められた。

胆汁中排泄率はラットにおいて投与後 10 時間まで調べられており、投与後 1-2 時間で最も高く、1 時間あたりの排泄率は静脈内投与で 24.6%、経口投与では 14.3% であった。また、投与後 3 時間までに静脈内投与では 54.7%、投与後 10 時間では経口投与で 72.9%、静脈内投与では 84.8% が胆汁中に排泄された。

ラットの胆汁中代謝物、サルおよびイヌの尿中代謝物について、TLC により調べられている。ラットの胆汁およびサルの尿中に未変化体の放射活性はほとんど認められず、 β -グルクロニダーゼ/アリアルスルファターゼによる加水分解前は TLC 上の原点以外に放射活性は認められなかった。一方、イヌの尿中には未変化体と TLC 上で同じ挙動を示す放射活性体およびいくつかの非抱合代謝物が認められた。 β -グルクロニダーゼ/アリアルスルファターゼによる加水分解後は、個々の代謝物は異なるものの、いずれの種においても 2~3 種の主要代謝物が認められた。

泌乳期のラットに単回経口 (1 mg/kg 体重/日) 投与した際の血中および乳汁中への分布、雄ラットおよび妊娠ラット (妊娠 14、20 および 22 日) に単回経口あるいは静脈内 (雄: 2.8 mg/kg 体重/日、妊娠雌: 3.4 mg/kg 体重/日) 投与した際の体内分布について全身オートラジオグラフィにより調べられている。

血中および乳汁中排泄率は、泌乳期ラットにおいて投与後 24 時間まで調べられている。血中と乳汁中濃度の推移には並行性が認められ、投与後 24 時間までにいずれも速やかな低下が認められた。投与 4-8 時間後の乳汁サンプルを用いて TLC による分析を行なった結果、大部分がプロチゾラムの代謝物であり、未変化体はごく微量であった。

全身オートグラフィを用いた体内分布は、雄ラットを用いて投与 0.5、1、4、8 および 24 時間後に調べられている。経口および静脈内投与ともに同様の分布パターンを示し、投与 0.5 時間後には既に全身への分布が認められ、肝臓、腎臓、胃腸管および副腎で高濃度の分布が認められた。また、いずれの投与経路においても、被験物質は脳-血液関門を通過することが確認された。投与 8 時間後には主に消化管および肝臓に分布が認められ、腎臓、副腎および膀胱への分布はわずかであった。その他の臓器・組織への分布はほとんど認められなかった。妊娠 14 日と 20 日のラットにおける体内分布は、経口および静脈内投与 15 分及び 24 時間後では胎盤への通過が認められた。妊娠後期における放射活性の胎児および母動物への分布は同程度であった。投与 24 時間後では、胎児に微量ながら放射活性が認められた。

¹⁴C 標識プロチゾラムのタンパク結合率が調べられている。ウシ血清アルブミンおよびヒト血清アルブミンとの結合率はそれぞれ 73-87%および 86-91%であった。また、ヒト血漿との結合率は 89-95%であった。血中における ¹⁴C 標識プロチゾラムは、主に血清アルブミンと結合した状態で存在することが示唆された。

(4) 投与試験 (ラット、イヌ、サルおよびヒト) (参照 6)

Chbb: THOM ラット (計 6 匹) に ¹⁴C 標識プロチゾラム 10 mg/kg を経口投与した後の胆汁中排泄物、雌のビーグル犬およびアカゲザル (雌雄各 2 例) に ¹⁴C 標識プロチゾラム 10 mg/kg を経口投与した後の尿中排泄物、健康ヒトボランティア (男性 3 名、女性 1 名) に ¹⁴C 標識プロチゾラム 0.5 mg を経口投与した後の尿中排泄物について調べられている。

全ての種において、プロチゾラムはほぼ完全に代謝された。ラット、イヌ、サルおよびヒトにおいて、主要代謝経路はプロチゾラム分子の様々な部位における水酸化とその後に続く抱合であることが確認されている。未変化体は排泄されたとしても非常に微量である。質量分析法により、ラットの胆汁およびサルの尿から未変化体の ¹⁴C 標識プロチゾラムが分離同定されたが、その量はラットの胆汁中で 4%未満、サルの尿中では 3%未満であった。イヌとヒトにおいてはさらに少なくなると考えられ、RIA を用いた検討では、ヒトにおける未変化体の腎排泄量は投与量のおよそ 1%であることが確認された。

全ての種で認められた代謝物の中で最も多いものは代謝物 A および代謝物 B であった。ヒトとサルにおける主要代謝物は代謝物 A (各々 $\geq 27\%$ および約 46%、腎排泄) と代謝物 B (各々 $\geq 43\%$ および $\geq 20\%$ 、腎排泄) であり、ヒトにおけるプロチゾラムの代謝はサルと非常に類似していることが確認された。また、ヒトおよびサルの尿抽出物における代謝物 A と代謝物 B の比率はそれぞれ、およそ 4:1 および 3:2 であった。イヌにおける主要代謝物は代謝物 A と代謝物 E (We1064) (各々 $\geq 43\%$ および $\geq 20\%$ 、腎排泄) であり、尿中における代謝物 A と代謝物 E の比率は 2:1 以上であった。なお、代謝物 E は代謝物 B の異性体であり、代謝物 B はアルカリ媒体中で代謝物 E に変化する。それ故、イヌの尿中から同定された代謝物 E は試料の抽出・精製過程で代謝物 B から形成されるもので、実際に腎臓から排泄されているのものは代謝物 B であると考えられている。ラットの主要代謝物は、フェニルヒドロキシ基を含むプロチゾラムと代謝物 B (各々 $\geq 14\%$ および $\geq 13\%$ 、胆汁中排泄) であった。

(5) 投与試験 (マウス、ラット、イヌ、サル、牛およびヒト) (参照 7)

マウス、ラット、イヌ、サルおよびヒトに ¹⁴C 標識プロチゾラムを単回経口あるいは静脈内投与した後の体内動態について以下のように調べられている。

ラット、イヌおよびサルに ¹⁴C 標識プロチゾラムを単回経口投与すると腸管から速やかに吸収された (ラット: 89%、イヌおよびサル: 100%)。

ラットおよびマウスに ¹⁴C 標識プロチゾラムをそれぞれ単回経口 (0.3、10、200 mg/kg 体重/日) 投与した際の投与量と AUC、 C_{max} の間には良好な相関性が認められた。

¹⁴C 標識プロチゾラムをマウス (0.3、10、200 mg/kg 体重/日)、ラット (0.3、0.5、10、200 mg/kg 体重/日)、イヌ (0.5 mg/kg 体重/日) およびサル (0.5、7、10 mg/kg 体

重/日) にそれぞれ単回経口投与した際の T_{max} および C_{max} は、それぞれマウスで 0.5 時間および 86-71,539 ng/mL、ラットで 0.25-1.0 時間および 23-15,018 ng/mL、イヌで 1-2 時間および 83 ng/mL、サルで 0.5-2 時間および 167-1,800 ng/mL であった。また、マウス (10 mg/kg 体重/日)、ラット (0.5 mg/kg 体重/日)、イヌ (0.5 mg/kg 体重/日) およびサル (0.5、7、10 mg/kg 体重/日) にそれぞれ単回経口投与した際の分布相半減期および消失相半減期は、それぞれマウスで 0.8 時間および 5.6 時間、ラットで 0.5 時間および 17.5 時間、イヌで 1.8 時間および 20.8 時間、サルでは 0.5 mg 投与で 1.0 時間および 17.0 時間、7 mg 投与で 21 時間 (消失相半減期のみ)、10 mg 投与で 10 時間 (消失相半減期) であった。同様に、単回静脈内投与した際の分布相半減期および消失相半減期は、ラットで 0.33 時間および 14.8 時間、イヌで 0.9 時間および 18.4 時間、サル (0.5 mg 投与) で 1.25 時間および 18.9 時間であった。

^{14}C 標識プロチゾラムを単回経口および静脈内投与すると、いずれの投与経路でも全身に広く分布する。体内分布は投与 30 分後には腸管 (胆汁排泄のため)、肝臓、腎臓および副腎に高濃度が認められ、投与 8 時間後には主に腸管に残留がみられるが、肝臓では低濃度、腎臓および副腎ではごく微量が検出されるに過ぎない。

経口および静脈内投与により ^{14}C 標識プロチゾラムは血液-脳関門を通過する。妊娠ラットに投与すると胎盤を通過し、妊娠後期には胎児と母動物への分布は同等となる。授乳ラットに経口投与すると放射活性は乳汁中に認められ、乳汁中濃度は血中濃度と同様の推移を示し、速やかに消失することが確認された。泌乳牛に静脈内投与すると、放射活性は投与後 4 時間までに乳汁中に検出される。また、血漿中濃度は乳汁中濃度と同様に速やかな消失が認められた。

サルおよびラットを用いた反復投与試験の結果、プロチゾラムには蓄積傾向および酵素誘導は認められなかった。また、ラット肝ミクロソームを用いて薬物代謝酵素誘導について調べた結果、酵素誘導は認められなかった。一方、マウスではプロチゾラムを 4 週間反復経口 (0.3、10、200 mg/kg 体重/日) 投与後、同用量の ^{14}C 標識プロチゾラムを単回経口投与した際に、200 mg 投与群でやや代謝亢進が認められ、酵素誘導が示唆された。

マウスにおける単回経口 (10 mg/kg 体重/日) 投与後 6 日までの尿中排泄率は 22.5%、糞中排泄率は 53.3% であった。尿中および胆汁中から 7 つの代謝物が同定されおり、胆汁中の主要代謝物は代謝物 A および代謝物 B、その他に代謝物 C および代謝物 D が低濃度に、未変化体は極微量ながら検出された。胆汁中において、いずれの代謝物も水酸化体のグルクロン酸抱合体及び/あるいは硫酸抱合体として認められた。血漿中の主要代謝物は代謝物 A であり、その他に代謝物 B および代謝物 D が認められた。

ラットにおける単回経口あるいは静脈内 (0.5 mg/kg 体重/日) 投与後 7 日までの尿中排泄率は 5.3-6.0%、胆汁中排泄率は 72.9-84.9%、糞中排泄率は 78.3-82.6% であり、尿中への排泄は主として未変化体であった。なお、代謝物の排泄パターンに投与経路による差異は認められなかった。胆汁中の主要代謝物はフェニルヒドロキシル基を含むプロチゾラムおよび代謝物 B であり、未変化体は極微量ながら検出された。胆汁中において、いずれの代謝物も水酸化体のグルクロン酸抱合体及び/あるいは抱合体として認められた。血漿中における主要代謝物は 2 種類の高極性物質で、その他に代謝物 A、代謝物

B、代謝物 C および代謝物 D が検出された。

イヌでは単回経口あるいは静脈内 (0.5 mg/kg 体重/日) 投与後 8 日までの尿中排泄率は 51.5-49.3%、糞中排泄率は 42.3-33.5%であった。尿中における主要代謝物は代謝物 A (43%) および代謝物 E (20%) であり、未変化体は極微量ながら検出された。いずれの代謝物も水酸化体のグルクロン酸抱合体及び/あるいは硫酸抱合体として認められた。なお、代謝物の排泄パターンに投与経路による差異は認められなかった。

サルにおける単回経口あるいは静脈内 (0.5、7、10 mg/kg 体重/日) 投与後 3 あるいは 5 日までの尿中排泄率は 28-69.2%、糞中排泄率は 23.3-59%であった。尿中の主要代謝物は代謝物 A (46%) および代謝物 B (26%) であった。プロチゾラムは尿中からほぼ完全に排泄され、未変化体としての排泄はわずか 3%に過ぎなかった。いずれの代謝物も水酸化体のグルクロン酸抱合体及び/あるいは硫酸抱合体として認められた。なお、代謝物の排泄パターンに投与経路による差異は認められなかった。また、1 年間反復経口 (7 mg/kg 体重/日) 投与においても代謝パターンは同様であった。

健常人におけるプロチゾラムの各剤型による吸収性が調べられており、溶液>錠剤>カプセルの順に良好な吸収性を示した。また、いずれの剤型においても AUC に差は認められなかった。プロチゾラムの血漿中濃度は 0.125-1.0 mg の用量ではほぼ線形の上昇を示すが、1.5 mg 以上の用量では上昇に明らかな停滞が認められた。健常人においてプロチゾラムは腸管から速やかに吸収され、絶対的生物学的利用率はおおよそ 70%であった。血漿中の $T_{1/2}$ は 4.3-7.3 時間と短く、投与量の 64.9%は尿中から、23.6%は糞中から排泄された。7 日間反復 (1 mg) 投与試験では、血漿中濃度および $T_{1/2}$ はそれぞれ初回投与日に 19.2 ng/mL および 3.6 時間、最終投与日では 19.6 ng/mL および 3.7 時間と同一であり、蓄積性は認められなかった。プロチゾラムはほぼ完全に代謝されて尿中排泄され、投与後 8 時間までに未変化体の占める割合は 1%であった。主要代謝物である代謝物 A および代謝物 B は、それぞれ 27%および 7%が尿中へ排泄された。いずれの代謝物も抱合体として認められた。また、これら代謝物の排出半減期は未変化体のそれと大差はないことが確認された。

重度の腎疾患患者にプロチゾラムを単回あるいは 7 日間反復 (0.25 mg) 投与したときの $T_{1/2}$ は 6.9-7.6 時間で、健常人の値の範囲内にあった。高齢者患者に単回あるいは 3 週間反復投与 (0.25 mg) したときの $T_{1/2}$ は 6.0-9.8 時間であった。肝硬変の患者に単回 (0.25 および 0.5 mg) 投与したときの $T_{1/2}$ には大幅な延長 (9.4-53.3 時間) が認められ、排出が遅く $T_{1/2}$ の検出できない患者も認められた。また、肝硬変患者のタンパク結合率は健常人に比べてやや低いことが確認された。健常人、高齢者患者および腎疾患患者のいずれにおいても反復投与による蓄積性および酵素誘導は認められなかった。

(6) 体内分布 (泌乳牛) (参照 8,9)

^{14}C 標識プロチゾラムを泌乳牛 3 頭 (動物番号: 1♀、2♀および 3♀) に静脈内 (10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与した際の吸収、分布および排泄について、次に示す 2 種類の試験で調べられている。

第 1 試験は 2 相試験 (Phase 1 および Phase 2) から構成されており、 ^{14}C 標識プロチゾラムを泌乳牛 1 頭 (1♀) に単回静脈内投与した際の代謝および薬物動態について調

べられている。

第2試験は¹⁴C標識プロチゾラムを泌乳牛(2♀および3♀)に単回静脈内投与した際の体内動態について調べられている。

①第1試験

a. 第1相試験、Phase 1: 試験開始後1-6日目

¹⁴C標識プロチゾラムを泌乳牛1頭(1♀)に単回静脈内(10 µg/kg)投与した際の、総放射活性の回収率および排泄経路、血漿、全血および乳汁中における残留量が調べられている。血液試料は投与前および投与後144時間までに19時点で、糞尿は投与後12-24時間間隔で、乳汁は朝夕(08:00および18:00の2回)の時点で採取され、それぞれにおける回収率が測定された。

放射活性の総回収率は投与後6日目で112%を示し、投与量の25%は投与後144時間までに尿中に排泄され(24時間では24%)、86%は糞中から排泄された。

単回静脈内(10 µg/kg)投与した際の血漿中の総放射活性値は、投与5分後の16.4から投与1時間後には8.6 ng eq/mLまで低下した。さらに、投与12時間後には0.47 ng eq/mLまで低下し、その後は検出限界未満となった。全血の放射活性値は血漿のそれと比べて低かったが、同様の動態傾向を示した。

乳汁中における総放射活性値は非常に低く、総投与量に対する回収量の比率はわずか0.1%であった。総放射活性の C_{max} (0.58 ng eq/mL)は初回乳汁サンプル(0-9時間)で確認され、それ以降、乳汁中の放射活性の濃度は検出限界未満であった。乳汁成分である乳脂、凝乳および乳清のうち、高濃度の放射活性が認められたのは乳脂分画で C_{max} は1.73 ng eq/mLであった。

b. 第2相試験、Phase 2: 試験開始後7日目

第1相試験終了後、¹⁴C標識プロチゾラムを泌乳牛1頭(1♀)に単回静脈内(10 µg/kg)投与し、その6.5時間後に安楽死させ、全血、血漿、臓器および組織中それぞれの総放射活性の残留量について調べられている。血液試料は投与前および投与6.5時間後までの計5時点で採取した。投与6.5時間後に安楽死させた後、肺、心臓、骨格筋、肝臓、皮膚、胃粘膜、舌、骨塩、骨髄、脂肪(腎臓および皮下)、脾臓、腎臓、副腎、脳、乳汁、胆汁、乳房組織、血漿および全血が採取され、個々の組織および臓器については重量が測定された。また、投与後6時間までの糞尿、乳汁および胆汁が採取され、重量あるいは容量の測定が行われた。

血漿中の総放射活性の濃度は投与30分後に14.05 ng eq/mL、投与1時間後では10.71 ng eq/mLを示し、投与6.5時間後には1.22 ng eq/mLまで低下した。全血中の濃度は投与30分後に11.00 ng eq/mL、投与1時間後では8.25 ng eq/mLを示し、投与6.5時間後には1.16 ng eq/mLまで低下した。これらの結果は、第1相試験の結果と同程度であった。

臓器および組織中濃度は胆汁、肝臓および腎臓の順で高く、総放射活性値はそれぞれ192.5、16.9および5.3 ng eq/gであった。

未変化体の存在について、第1相試験で投与0.25、0.75、1.5、2および8時間後に採取した血漿を用いて調べたところ、それぞれ5.91、5.71、2.97、1.85および0.59 ng/mL

の未変化体が検出された。

肝臓および腎臓中の代謝物産物について HPLC にて分析したところ、代謝物 A あるいは代謝物 B の代謝物は検出されなかったが、少量の未変化体（肝臓で 22.5%、腎臓で 21.5%）が確認された。

②第 2 試験

^{14}C 標識プロチゾラムを泌乳牛 2 頭（2♀および 3♀）に 12 時間毎に 2 回（0 および 12 時間）、静脈内（10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）投与したときの体内動態について調べられている。2 回目の静脈内投与後、泌乳牛 1 頭（2♀）は 24 時間に、泌乳牛 1 頭（3♀）は 72 時間に屠殺した。

泌乳牛 1 頭（2♀）では投与後 36 時間までに放射活性の 70% が回収され、そのうち 57% は糞中に、13% は尿中に排泄された。乳汁中への排泄は 0.1% と微量であった。泌乳牛 1 頭（3♀）では投与後 84 時間までに放射活性の 79% が回収され、そのうち 63% は糞中に（36 時間までに 59% が排泄）、15% は尿中に排泄された。乳汁中への排泄は 0.1% と微量であった。

泌乳牛 1 頭（2♀）に初回（0 時間）静脈内投与したときの血漿中の総放射活性値は、投与 5 分後の 30.9 ng eq/mL から投与 3 時間後（ $T_{1/2}$ は投与後 0.5 時間であると推測）には 3.1 ng eq/mL まで低下し、投与 12 時間後では 0.5 ng eq/mL となった。2 回目（12 時間）の投与後の総放射活性値は、投与 5 分後で 15.2 ng eq/mL を示し、投与 16 時間後（ $T_{1/2}$ は投与後 1 時間であると推測）では 1.0 ng eq/mL まで低下した後、投与 20 時間後には 0.6 ng eq/mL となった。泌乳牛 1 頭（3♀）に初回静脈内投与後の血漿中の総放射活性値は、投与 5 分後の 23.9 ng eq/mL から投与 2 時間後（ $T_{1/2}$ は投与後 1 時間と推測）には 5.0 ng eq/mL まで低下し、投与 12 時間後では 1.0 ng eq/mL となった。2 回目（12 時間）の投与後の総放射活性値は、投与 5 分後で 27.0 ng eq/mL を示し、投与 15 時間後では 3.7 ng eq/mL まで低下した（ $T_{1/2}$ は投与後 1 時間であると推測）。その後、投与 24 時間後では 1.1 ng eq/mL となった（ $T_{1/2}$ は投与後 5 時間であると推測）。泌乳牛 2 頭（2♀および 3♀）の総放射活性値は、第 1 試験の第 1 相試験で確認した泌乳牛 1 頭（1♀）の結果と類似していた。

泌乳牛 2 頭（2♀および 3♀）に ^{14}C 標識プロチゾラムを 2 回、静脈内投与した後の乳汁中濃度は、2 頭共に 0.1% と微量であった。2 回目の投与 0-9 時間後に採取された乳汁中の最高値は、2♀で 0.1 ng eq/mL、3♀で 0.7 ng eq/mL であった。乳汁中の濃度についても、第 1 試験の第 1 相試験の泌乳牛 1 頭（1♀）の結果と類似していた。

泌乳牛 2 頭に ^{14}C 標識プロチゾラムを 2 回、静脈内投与したときの 24 時間後（2♀）および 72 時間後（3♀）の肺、心臓、肝臓、腎臓、舌、皮膚、脂肪（腎臓および皮下）、全血、胆汁および骨格筋の総放射活性値について調べたところ、肝臓以外のほとんどは検出限界未満であった。肝臓では 2 回目の投与 24 時間後で 9.7 ng eq/mL（0.8%）、投与 72 時間後では 12.0 ng eq/mL（0.7%）の濃度が確認された。

以上の 2 試験の結果から、 ^{14}C 標識プロチゾラムを泌乳牛 3 頭（1♀、2♀および 3♀）