

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

クロルプロマジン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、クロルプロマジンについて、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)及び欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

クロルプロマジン

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書和訳	7
3.1 JECFA(1991年)	9
3.2 PIM 125	25
3.3 EMEA(1996年)	63

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

クロルプロマジン

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちクロルプロマジンの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストロール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗寄生虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

クロルプロマジンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JECFA と EMEA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1991	FAS 29-JECFA 38/189, 1991
-	-	PIM 125
EMEA	1996	Chlorpromazine: Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996 (EMEA/MRL/111/96-FINAL, First published 01/06/1996)

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・JECFA 及び EMEA の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・JECFA 及び EMEA の評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所を全訳を、評価書ごとに掲載した。

クロルプロマジン 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1991

ウェブサイト: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v29je10.htm>
FAS 29-JECFA 38/189, 1991

クロルプロマジン 評価書和訳と情報整理 JECFA(1991) 目次

1. 解説 (原文 p.1).....	14
2. 生物学的データ (原文 p.1)	14
2.1 生化学的特徴 (原文 p.1).....	14
2.2 毒性試験 (原文 p.2).....	14
2.2.1 急性毒性試験 (原文 p.2).....	14
2.2.2 亜急性毒性試験 (原文 p.2)	15
2.2.2.1 モルモット (原文 p.2).....	15
2.2.3 慢性毒性試験、及び発がん性試験 (原文 p.2)	15
2.2.4 生殖試験 (原文 p.2).....	15
2.2.4.1 マウス (原文 p.2)	15
2.2.4.2 ラット (原文 p.3).....	13
2.2.5 遺伝毒性に関する特別試験 (原文 p.3).....	16
2.2.6 胚毒性、及び催奇形性に関する特別試験 (原文 p.4)	17
2.2.6.1 マウス (原文 p.4)	17
2.2.6.2 ラット (原文 p.4)	17
2.2.7 免疫応答に関する特別試験(原文 p.6)	19
2.3 ヒトにおける所見 (原文 p.7).....	19
3. 見解 (原文 p.7).....	20
4. 評価 (原文 p.8).....	20
クロルプロマジンの毒性試験と結果の概要(JECFA(1991))	21
略称	23

原文 目次

原文ページ

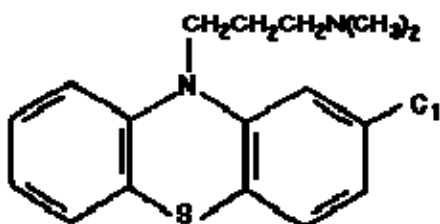
クロルプロマジン	1
解説	1
生物学的データ	1
生化学的特徴	1
吸収、分布、及び排泄	1
毒性試験	2
急性毒性試験	2
亜急性毒性試験	2
モルモット	2
慢性毒性試験、及び発がん性試験	2
生殖試験	2
マウス	2
ラット	3
遺伝毒性に関する特別試験	3
胚毒性、及び催奇形性に関する特別試験	4
マウス	4
ラット	4
免疫応答に関する特別試験	6
ヒトにおける所見	7
見解	7
評価	8
引用文献	8
CHLORPROMAZINE	1
EXPLANATION	1
BIOLOGICAL DATA	1
Biochemical aspects	1
Absorption, distribution and excretion	1
Toxicological studies	2
Acute studies	2
Short-term studies	2
Guinea pigs	2
Long-term/carcinogenicity studies	2
Reproduction studies	2
Mice	2
Rats	3
Special studies on genotoxicity	3
Special studies on embryotoxicity and teratogenicity	4
Mice	4

Rats	4
Special studies on immune responses	6
Observations in man	7
COMMENTS	7
EVALUATION	8
REFERENCES	8

Dr. Radovan Fuchs (ユーゴスラビア、ザグレブ大学、産業医学研究所)によって執筆された第 1 草稿

1. 解説 (原文 p.1)

クロルプロマジンは、フェノチアジン誘導体のグループに属する。クロルプロマジンは、統合失調症、器質性精神病及び躁鬱病の躁病相の治療に用いるヒト用医薬品として広く使用されている。動物用医薬品では、鎮静剤及び制吐剤として使用されている。本化合物は、これまでに FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議によって評価されていない。



2. 生物学的データ (原文 p.1)

2.1 生化学的特徴 (原文 p.1)

2.1.1 吸収,分布、及び排泄 (原文 p.1)

クロルプロマジンは、すべて腸管吸収されるが、腸壁を通過する過程で可変的に代謝される。血漿中に存在する本薬物の 90 %以上は、タンパク質と結合している。本薬物は、主に肝臓で代謝され、それ自体の肝代謝や抱合を加速している可能性があり、ヒトでは、投与の数週間後におけるクロルプロマジンの血中濃度は、投与量レベルより低い。本薬物は、吸収された後体内に広く分布し、脂溶性であることから、膜内濃度は細胞膜の安定性や流動性に影響を及ぼす濃度となる (Baldessarini, 1975)。

クロルプロマジンの主要代謝経路は、水酸化及びグルクロン酸抱合である。本薬物の生体内変換において、酸化過程もまた非常に重要な役割を果たしており、スルホキンド型は、イヌにおいて親薬物の約 8 分の 1 の鎮静作用を示す (Booth, 1988)。ヒトにおいて産生される 10~20 種の代謝物 (Baldessarini, 1975) の内、N-オキシド代謝物は、ヒトを含む多くの種において著しく還元を受け、親化合物に戻る (Jaworski et al., 1990)。

クロルプロマジンの生物学的半減期は、イヌでは約 6 時間である。2.5 mg/kg 体重のクロルプロマジンを実験山羊に静脈内投与した後の血漿消失半減期は、1.51±0.48 時間である (Nawaz, 1981)。山羊では、薬物濃度が血漿より乳汁中で高い (Nawaz & Rasmussen 1979)。本薬物を馬に静脈内投与、又は経口投与した後、その代謝物は 96 時間まで尿中に検出され、それぞれ投与量の 10 %、又は 27 %が馬の尿中から回収される (Booth, 1988)。

2.2 毒性試験 (原文 p.2)

2.2.1 急性毒性試験 (原文 p.2)

表 1. クロルプロマジンの急性毒性

種	性	媒体	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg体重)	参考文献
マウス	*	*	経口投与	135	Nagai et al., 1976
	*	*	腹腔内投与	136	Fujimori & Cobb, 1965
	*	*	腹腔内投与	115	Herr et al., 1985
	*	*	静脈内投与	51	Domenjoz & Theobald, 1959
	M & F	*	静脈内投与	20	Casagrande et al., 1971
ラット	*	*	経口投与	210	Irwin et al., 1959
	*	*	腹腔内投与	71	
	*	*	静脈内投与	49	Domenjoz & Theobald, 1959
	*	*	静脈内投与	23	Irwin et al. 1959
ウサギ	*	*	静脈内投与	16	Domenjoz & Theobald, 1959
イヌ	*	*	静脈内投与	30	Irwin et al. 1959

* 詳細報告なし

2.2.2 亜急性毒性試験 (原文 p.2)

2.2.2.1 モルモット (原文 p.2)

モルモット(一群雌雄 8 匹)を用い、生理食塩水に溶解したクロルプロマジン 30 mg/kg 体重/日を 7 日間、反復腹腔内投与した。最初の投与から 8 日目に動物を断頭によりと殺した。剖検を行い、回腸、結腸及び盲腸のみから組織サンプルを採取し、病理組織学的検査を実施した。

7/8 匹の腹膜表面に多数の剥離し易い線維性癒着がみられた。盲腸の腹膜面に出血が認められる部位が複数観察された。回腸及び結腸では、たまに線維性癒着が認められたが、他の変化はなかった。4/8 匹の盲腸に顕著な粘膜下浮腫が認められた。いくつかの部位では、炎症性の変化及び出血が観察された (Szanto et al., 1988)。

2.2.3 慢性毒性試験及び発がん性試験 (原文 p.2)

該当データなし

2.2.4 生殖試験 (原文 p.2)

2.2.4.1 マウス (原文 p.2)

C57BL10 マウスを用い、クロルプロマジン 16 mg/kg 体重/日を妊娠期間中反復経口投与した。妊娠期間を通して、妊娠数の減少、妊娠期間の延長及び体重増加抑制が認められた。クロルプロマジン投与後の母動物の脳重量、肝臓グリコーゲン及び血清コレステロールの変化が報告された。クロルプロマジン投与群と対照群との間に、同腹児の平均体重、脳、肝臓及び心臓の体重比重量、児動物の血清及び臓器に関する生化学的検査において、統計的な有意差が認められた。詳細は報告されなかった (Rolsten, 1967)。

LACA マウスの新生児(44 匹)を用い、蒸留水に溶解したクロルプロマジン 20 mg/kg 体重を生後 4、6、7、8、9 及び 10 日目にそれぞれ単回皮下投与した。動物は 30 日齢でと殺した。精巣及び精嚢腺を摘出し、臓器重量を測定し、病理組織学的検査を行った。対照群(7 匹)には投与しなかった。全体的に、精子細胞、精子及び管腔精子を含む精管が多くみられ、7 日目に投与した動物で最も顕著であった。この群では、さらに精巣重量及び精嚢腺重量の増加が認められた。概して、生後 10 日目までに 20 mg/kg 体重を単回投与した場合、雄マウスの性成熟が加速されることが示された(Hogarth & Chalmers, 1973)。

C5BL/10 マウス(一群雌 20 匹)二群を用い、クロルプロマジン 4 又は 16 mg/kg 体重/日を妊娠期間中反復経口投与した。対照群には、同量のプラセボを投与した。投与は、交配後 6 日目に開始した。探索行動及び自発運動の検査のため、すべての動物について毎日オープンフィールド試験を実施した。妊娠期間の延長、母動物の体重変化並びに同腹児数及び児の体重変化が記録された。

出産後の母動物の体重に統計的有意差はみられなかった。4 mg/kg 体重/日と対照群との間に行動変化の差は認められなかった。16 mg/kg 体重/日では、投与後 1~5 時間にわたり、頻繁に鎮静状態が認められた。16 mg/kg 体重/日では、妊娠期間の延長が有意に認められ、胎児数が有意に減少した。この 2 用量群を合わせた場合、同腹児の平均体重は、対照群より有意に低値であった(Ordway et al., 1963)。

2.2.4.2 ラット (原文 p.3)

アルビノラット(雄 24 匹)を用い、クロルプロマジン 1mg/動物/日(5 mg/kg 体重/日相当量)を、7 日間又は 15 日間反復筋肉内投与した。ラット 12 匹を対照群とした。投与後 8 日目又は 16 日目に動物をと殺し、剖検した。精巣、精巣上部頭部及び精巣上部尾部を摘出し、血液を拭き取り、重量を測定して生化学的試験に用いた。

精巣、精巣上部頭部及び精巣上部尾部の重量の有意な低下並びにいくつかのアンドロゲン依存性酵素の変化が観察された。精巣及び精巣上部部中の遊離アスコルビン酸、コハク酸デヒドロゲナーゼ及びアルカリホスファターゼ値の全般的な減少並びに酸性ホスファターゼ及びコレステロール値の増加がみられた(Clinoy & Seethalakshmi, 1977)。

雌ラットの妊娠 4 日に、クロルプロマジン 20 mg/kg 体重を筋肉内投与した。本薬物による妊娠後期の障害が認められた。詳細は報告されなかった(Bovet-Natti & Bovet, 1959)。

150 日齢の SD ラット(雄 12 匹)を用い、性行動に関する別の試験を実施した。クロルプロマジン 2.5 mg/kg 体重を単回腹腔内投与した。対照群(12 匹)には同量の蒸留水を投与した。クロルプロマジンの投与によって、交尾回数の減少が認められた。1 分間当たりの交尾回数、すなわち交尾率が有意に減少した(Gillett, 1960)。

2.2.5 遺伝毒性に関する特別試験 (原文 p.3)

表 2. クロルプロマジンに関する遺伝毒性試験の結果

試験系	試験対象物	濃度	結果	参照
染色体異常試験	ヒトリンパ球	0.24-2.0 µg/mL	陽性	Jin-fu et al. 1988
SRCE	ヒトリンパ球	0.25-2.0 µg/mL	陽性	Jin-fu et al. 1988
Ames 試験 ¹	S. typhimurium TA97 his、TA102 his、EE97、EE102トランスコンジュゲート	5-10 µg/mL	陽性	Obaseiki-Ebor & Akerele, 1988
彷徨試験	大腸菌	2-4 µg/mL	陽性	Obaseiki-Ebor & Akerele, 1988

1. ラット肝臓S9画分を用いた。

2.2.6 胚毒性、及び催奇形性に関する特別試験（原文 p.4）

2.2.6.1 マウス（原文 p.4）

3ヵ月齢の妊娠マウス（一群 10 匹）にクロルプロマジン 1.8 mg/kg 体重/日、又は 9.2 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 16 日まで反復腹腔内投与した。分娩 2 日又は 3 日前にマウスをと殺した。平均成長重量、体重増加及び胎児の奇形を記録した。陰性対照群には 0.3 mL の生理食塩水を、陽性対照群にはビタミン A 及びビタミン D を含有する 0.3 mL のタラ肝油を同様の方法で投与した。

陰性対照群と比較し、薬物投与群及び陽性対照群では、マウス異常胎児の発生率が有意に高かった。投与群の平均胎児体重は低値であった。奇形胎児の割合は、低用量群において 38.5 %、高用量群において 42.9 %、陰性対照群において 0 %、陽性対照群において 28.6 %であった。奇形に関する説明はなかった（Jin-fu et al., 1988）。

2.2.6.2 ラット（原文 p.4）

雌 CF ラットにクロルプロマジン 100 mg/kg 体重を妊娠 14 日に単回腹腔内投与した。対照群には、同用量の生理食塩水を投与した。投与した動物数は示されなかった。妊娠 16 日から 20 日までの間に子宮切開によって胎児を得た。生存胎児及び完全な標本のみを本試験に用いた。

骨化の遅延が、四肢の長管骨で 1~3 日、肩甲骨で 1 日、腸骨で 2~3 日認められた。坐骨及び恥骨の妊娠 20 日でも骨化しないままであり、頭蓋骨でも遅延した。胸骨分節は、最も遅延が大きかった（Singh & Padmanabhan, 1979）。

妊娠 Wister/H-Riop ラットを用い、6 種の化合物について催奇形性試験を実施した。妊娠ラット（一群 5 匹）に、ペルフェナジン、クロルプロマジン、クロルサイクリジン、テナリジン、ハロアニソン及びハロペリドールの等モル量 (3.7×10^{-4} M/kg 体重) を単回経口投与した。クロルプロマジンでは 0.585 mg/kg 体重に相当した。これらの薬物は、妊娠 13 日、14 日又は 15 日にそれぞれ投与された。妊娠 21 日に母動物をと殺した。胚吸収数、生存胎児数及び死亡胎児数、胎児重量並びに外表奇形を記録した。

クロルプロマジン投与群では、対照と比較して有意な胎児死亡率($P<0.01$)が観察された。胎児体重も同様に有意に低かった($P<0.01$)。これらのデータは、ラットに対する本薬物の胚毒性を示している(Druga et al., 1980)。

妊娠 CAW; CFE (SD)ラット(一群 19~20 匹)に、クロルプロマジンの 5、25 又は 35 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 15 日まで経口投与した。投与液は本薬物の錠剤を粉砕し、2.5 %水溶性 Tween 溶液として用いた。妊娠 21 日に母動物をと殺し、胎児を取り出した。生存胎児数、吸収胚及び着床数、性別並びに生存胎児の体重を記録した。

高用量群の平均同腹児数は、対照群より有意に低く($P<0.05$)、中間用量及び高用量群の胚吸収の割合は、対照群より高かった($P<0.01$)。対照群と比較して、児動物の体重は高用量群以外の低用量群及び中間用量群で低かった($P<0.01$)。低用量群の内、1 匹において、奇形(尾部の欠如、3 つの後方腰椎及び椎骨の骨化障害)が認められた(Beall, 1972)。

CD ラット(一群雌各 20 匹)を用い、クロルプロマジンの 1、3 又は 9 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 15 日まで反復強制経口投与した。対照群には 0.5 %メチルセルロース水溶液を投与した二群を用いた。動物の半数を妊娠 21 日にと殺し、胎児の外形異常を検査した。残りの雌動物は出産させた。各同腹児の中から雌雄各 2 匹を無作為に選択し、身体的発育、行動及び繁殖能を評価した。残りの動物を、15 又は 16 週齢の時点で剖検した。

9 mg/kg 体重/日では投与後 2~4 時間に活動性の低下が認められた。帝王切開時の雌の生殖状態又は平均胎児体重には変化はみられなかった。催奇形性作用は観察されなかった。出産させた雌では、妊娠期間の長さ、出産後 1 日目における同腹児あたりの生存児数及び死亡児数に変化は観察されなかった。3 及び 9 mg/kg 体重/日では統計学的に有意な児動物の平均体重の減少が認められたが、用量反応関係は観察されなかった。児動物の出生後の発育には投与に関連した変化はなかった。F₁ 児動物の平均臓器重量は、対照群を含む群間において差はなかった。交尾行動、出産時の雌の生殖状態、生存児数及び児動物の平均重量に及ぼす影響はなかった。9 mg/kg 体重/日の産後 7 週目のオープンフィールド試験で有意な活動性の増加が観察された。3 mg/kg 体重/日の産後 13 週目においても、同様の活動の増加が観察された。中用量投与群及び高用量投与群では、産後 3 週及び 13 週でフィールド内での滞在時間が有意に減少した。本薬物を投与したラットの脳での病理組織学的変化は観察されなかった。本試験での催奇形性作用の NOEL は、9 mg/kg 体重/日であった(Robertson et al., 1980)。

妊娠 SD ラットを用い、クロルプロマジン塩酸塩の 20 mg/kg 体重/日を妊娠 6 日から 20 日まで反復経口投与した。対照群の動物には、同量の媒体(生理食塩水)を同様の方法で投与した。母動物は、妊娠 0 日及び 6 日から 21 日までの 3 日毎に体重を測定された。妊娠期間の長さ、同腹児数、性比、体重並びに死亡胎児数及び奇形胎児数に関するデータを記録した。行動試験は、すべての児動物について行った。

母動物の体重、妊娠期間、同腹児数、同腹児の性比又は死亡胎児数に有意な影響は観察されなかった。外形検査では、胎児の奇形はみられなかった。身体的パラメーターの測定において、投与群と対照群との間に有意差はなかった。クロルプロマジン投与群は、正向反射において 6 日目に有意な亢進($P<0.01$)を示した。投与群では、6 日目($P<0.05$)、及び 8 日目($P<0.01$)に水泳での頭部と水面の角度に改善がみられた。負の走地性試験では、有意な影響は観察されなかった。クロルプロマジン投与群の産後 35 日目に歩行が増加($P<0.05$)した。雄において、22 日目に協調運動能(rotorod performance)が有意に低下

($P<0.05$)したが、雌では認められなかった。水迷路試験、瞳孔の収縮及び聴覚驚愕反射における群間差は認められなかった。対照群と比較し、投与群の動物において有意な夜行性活動の低下($P<0.01$)がみられた。生化学的検査結果では、ノルアドレナリン又はドーパミン含量に差はなかったが、全脳の DNA 濃度が有意に低下した。投与ラットの脳の病理組織学的所見に異常はなかった(Saillenfait & Vannier, 1988)。

妊娠 SD ラット(11 匹)の妊娠 4~7 日に、クロルプロマジン(1 日 3 回(総投与量 6 mg/kg 体重/日)、皮下投与した。薬物は蒸留水に溶解した。11 匹の対照群の動物には、蒸留水のみを投与した。同腹児数には有意差はみられなかった。対照群と比較し、クロルプロマジン投与群では、死亡例が有意に高かった。クロルプロマジン投与群から生まれた児動物は、自発運動量の低下及び聴覚性驚愕反射の増加を示した。脳の病理組織学的所見に異常はなかった(Jewett & Norton, 1966)。

2.2.7 免疫応答に関する特別試験 (原文 p.6)

雄の Wistar ラットに、クロルプロマジン-ヘモシアニン複合体(2%水酸化アルミニウムゲルを用いて沈殿させた)の 3 mg を小腸のパイエル板に投与し、前免疫を行った。投与後 2~7 日目に、塩酸クロルプロマジンの 25 mg/kg 体重/日を含む飼料を与えた。非免疫ラットからなる第 2 群には同様の飼料を与え、対照群にはクロルプロマジン非含有飼料を与えた。すべてのラットは、65 日間、75 日間又は 90 日間、クロルプロマジン飼料を与え、3 日間通常の飼料を与えた後、と殺した。血液、胆汁、肝臓及び一部においては他臓器を採取し、分析を行った。

免疫を行った 10 匹の動物中 7 匹において、胆汁中の IgA 抗体の上昇が認められた。血清中にも抗クロルプロマジン抗体が認められたが、抗体のクラスは決定されなかった。特記すべき全身性病変は観察されなかった。クロルプロマジン飼料を与えた動物では、肝臓の病理組織学的検査において門脈周辺のグリコーゲンの減少、局所的な脂肪変化及び細胞質の増加がみられた(Mullock et al., 1983)。

2.3 ヒトにおける所見 (原文 p.6)

クロルプロマジンの治療用量は、ヒトにおいて失神を生じさせる起立性低血圧を引き起こす可能性がある。2~4%の発生率で、閉塞性黄疸が認められた。生検において、軽度の炎症性反応を伴う小葉中心胆汁鬱滞が示された。肝臓の好酸球増加及び好酸球浸潤が頻繁に観察された。クロルプロマジン投与期間に観察された白血球増加症及び白血球減少症は、患者 10,000 人に 1 人以下であった。この合併症は、投与後 6 週間に、男性より高齢の女性に高い頻度で観察された。

クロルプロマジン治療を行った患者では、皮膚反応が頻繁に観察された。患者の約 5%に蕁麻疹又は皮膚炎が認められ、通常、過敏性反応、接触性皮膚炎及び光線過敏症の 3 種の皮膚障害が観察された。蕁麻疹様、丘疹性、点状及び浮腫性の過敏性反応は、通常、治療の 1 週目及び 8 週目の間に発生した。接触性皮膚炎は、クロルプロマジンを扱う担当者にみられたが、それは他のフェノチアジンに対する交差感受性の可能性がある。統合失調症患者の長期治療期間において、クロルプロマジン(日光にあたる部位に青灰色色素沈着として現れる皮膚の異常色素沈着を誘発する可能性がある。また、角膜及び水晶体における上皮性角膜症及び混濁が認められた(Baldessarini, 1975 及び Davies, 1985 を確認した)。

また、クロルプロマジン治療期間において、乳汁漏出及び無月経を呈する女性の脳下垂体性腺機能障害も報告された。

この影響は、主としてクロルプロマジンの大量投与に関連していた(Rudel & Kind, 1966)。

3. コメント (原文 p.7)

クロルプロマジンは、広範囲の薬理作用を有する。行動変化及び多くの細胞膜受容体、特にドーパミン及びノルエピネフリンに関する細胞膜受容体の遮断を引き起こす。クロルプロマジンは、その精神安定作用及び鎮静作用に加え、その他多くの薬理作用を有し、他の種類の中枢神経系抑制薬と相乗作用を示す。クロルプロマジンは可変的に吸収されると思われるが、消化管及び肝臓で代謝され、肝臓ではそれ自体の代謝や抱合を加速している可能性がある。本薬物は、吸収された後広く体内に分布し、脂溶性であることから、膜内濃度は細胞膜の安定性や流動性に影響を及ぼす濃度となる。血液中では、本薬物の 90 %以上が血漿タンパク質と結合している。本薬物は、グルクロン酸抱合を伴う酸化、脱メチル化及び水酸化によって代謝され、スルホキシドを形成する。このスルホキシドは、イヌにおいて親薬物の約 8 分の 1 の鎮静作用を示す。一方、N-オキシド代謝物は、ヒトを含む多くの種において著しく還元を受け、親化合物に戻る。ヒトでは、クロルプロマジン及びその代謝物は、治療終了後 6~18 ヶ月間、尿中に検出される。

本薬物は、1950 年代に臨床使用されるようになり、その後本薬物に関する多くの論文が発表されたが、毒性に関する評価データが全般的に欠如していた。

クロルプロマジンの静脈内投与による LD₅₀(半数致死量)は、マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおいて、それぞれ 20、23、16 及び 30 mg/kg 体重であった。

委員会では、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験のデータが入手できなかった。限定的な最近の試験では、微生物による遺伝毒性試験及び培養ヒトリンパ球を用いた試験から、クロルプロマジンが遺伝毒性を有する可能性が示唆されている。さらに、特定の反応性中間代謝物が DNA を含む高分子と結合することが認められている。

委員会は、実験動物における生殖と胎児の発達に及ぼすクロルプロマジンの作用、及び胎児の発達期間中の母動物にクロルプロマジンを投与した場合の胎児に及ぼす行動作用に関し、多くの発表論文が矛盾した結果をしばしば含んでいることを指摘した。これらの試験のほとんどは、評価のための試験計画が不適切であり、挙げられた懸念を無視することはできない。

クロルプロマジンは長期間使用されてきたため、ヒトにおける本薬物の毒性及び副作用に関し、多くの発表論文が入手可能となっている。治療用量は、循環系及び神経系における多くの副作用、並びに血液細胞、皮膚及び目に対する有害事象を引き起こす可能性がある。ヒトの下垂体及び性腺機能障害は、乳汁漏出及び無月経をもたらす。

4. 評価 (原文 p.8)

毒性データの欠如、ヒトにおけるクロルプロマジンの長期残留性、本薬物の広範な付加的作用及び少用量であっても行動的变化を引き起こす可能性があることを考慮し、当委員会では、ADI(許容一日摂取量)を設定することが不可能であった。また、当委員会は、クロルプロマジンが食料生産動物に使用されるべきではないとの提言を行った。

クロロプロマジンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1991）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
急性毒性 (経口)	マウス	不明	LD ₅₀ : 135 mg/kg 体重
急性毒性 (腹腔内)	マウス	不明	LD ₅₀ : 136 mg/kg 体重
急性毒性 (腹腔内)	マウス	不明	LD ₅₀ : 115 mg/kg 体重
急性毒性 (静脈内)	マウス	不明	LD ₅₀ : 51 mg/kg 体重
急性毒性 (静脈内)	マウス	不明	LD ₅₀ : 雌雄 20 mg/kg 体重
急性毒性 (経口)	ラット	不明	LD ₅₀ : 210 mg/kg 体重
急性毒性 (腹腔内)	ラット	不明	LD ₅₀ : 71 mg/kg 体重
急性毒性 (静脈内)	ラット	不明	LD ₅₀ : 49 mg/kg 体重
急性毒性 (静脈内)	ラット	不明	LD ₅₀ : 23 mg/kg 体重
急性毒性 (静脈内)	ウサギ	不明	LD ₅₀ : 16 mg/kg 体重
急性毒性 (静脈内)	イヌ	不明	LD ₅₀ : 30 mg/kg 体重
7 日間亜急性 毒性(腹腔内)	モルモット	30 mg/kg 体重/日	腹膜表面、回腸及び結腸に線維性癒着、盲腸に粘膜 下浮腫、その他炎症性の変化及び出血
慢性毒性/発が ん性			該当する試験なし
生殖試験 (経口)	マウス	16 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・妊娠数の減少、妊娠期間延長及び体重増加抑制 ・母動物の脳重量、肝臓グリコーゲン及び血清コレステ ロールの変化 ・同腹胎児の平均重量、脳、肝臓及び心臓の体重比 重量、児動物の血清及び臓器に関する生化学的検 査に有意差あり
生殖試験 (皮下)	マウス	0、20 mg/kg 体重	<ul style="list-style-type: none"> ・精子細胞、精子及び管腔精子を含む精管の割合の 増加、精巣及び精囊腺重量の増加 ・雄の性成熟の加速
生殖試験 (経口)	マウス	0、4、16 mg/kg 体重/ 日	16 mg/kg 体重/日投与群における投与後の頻繁な鎮 静状態、妊娠期間の延長、胎児数及び同腹児の平均 体重の低下

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
生殖試験 (筋肉内)	ラット	1mg/動物/日(7日間 又は15日間連投)	精巣、精巣上部頭部及び精巣上部尾部の重量低下、 アンドロゲン依存性酵素の変化、精巣及び精巣上部 部中の遊離アスコルビン酸、コハク酸デヒドロゲナーゼ 及びアルカリホスファターゼ値の全般的な減少、酸性 ホスファターゼ及びコレステロール値の増加
生殖試験 (筋肉内)	ラット	20 mg/kg 体重	妊娠後期の障害
生殖試験(性行 動に関する試 験)(腹腔内)	ラット	2.5 mg/kg 体重	交尾回数の減少、交尾率の減少
遺伝毒性 (染色体異常)	ヒトリンパ球	0.24-2.0 µg/mL	陽性
遺伝毒性 (SRCE)	ヒトリンパ球	0.25-2.0 µg/mL	陽性
遺伝毒性 (Ames 試験)	S. typhimurium	5-10 µg/mL	陽性
遺伝毒性 (彷徨試験)	大腸菌	2-4 µg/mL	陽性
胚毒性/催奇形 性(腹腔内)	マウス	1.8、9.2 mg/kg 体重/ 日	異常マウス胎児の発生率が有意に高く、胎児の平均 体重が低下
胚毒性/催奇形 性(腹腔内)	ラット	0、100 mg/kg 体重	四肢長管骨、肩甲骨、坐骨、恥骨、頭蓋骨及び胸骨 分節における骨化遅延
胚毒性/催奇形 性(経口)	ラット	ペルフェナジン、クロ ルプロマジン、クロル サイクリジン、テナリジ ン、ハロアニソン及び ハロペリドールをそれ ぞれ、等モル量(3.7 x 10 ⁻⁴ M/kg 体重)投与 (クロルプロマジンの 用量は、0.585 mg/kg 体重に相当)	クロルプロマジン投与群では、高い胎児死亡率、胎児 の体重低下
胚毒性/催奇形 性(経口)	ラット	5、25、35 mg/kg 体 重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・高用量投与群で同腹児数の低下 ・中間用量及び高用量投与群で吸収胚の上昇 ・低用量及び中間用量投与群で児動物の体重低下 ・低用量投与群の1匹に奇形
胚毒性/催奇形 性(経口)	ラット	0、1、3、9 mg/kg 体 重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・3、9 mg/kg 体重/日の投与群で児動物の体重減少 ・3、9 mg/kg 体重/日投与群で産後の活動性の増加、 フィールド内滞在時間(latency time)の減少 ・NOEL=9 mg/kg 体重/日

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
胚毒性/催奇形性(経口)	ラット	0、20 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・生向反射の亢進、水泳体勢の発達の改善、雌における産後の歩行増加、雄における運動機能低下、夜行性活動の低下 ・全脳の DNA 濃度低下
胚毒性/催奇形性(皮下)	ラット	6 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡児動物の増加、児動物の自発運動量低下、及び聴覚驚愕反射の増加
免疫応答	ラット	25 mg/kg 体重/日	<ul style="list-style-type: none"> ・胆汁中の IgA 抗体の上昇 ・血清中に抗クロルプロマジン抗体を認めた ・肝臓における門脈周辺のグリコーゲンの減少、局所的な脂肪変化、細胞質増加
ヒトにおける所見			<ul style="list-style-type: none"> ・失神を生じさせる起立性低血圧を引き起こす可能性 ・2～4%の発生率で閉塞性黄疸 ・軽度の炎症性反応を伴う小葉中心胆汁鬱滞 ・肝臓の好酸球増加及び好酸球浸潤 ・白血球増加症及び白血球減少症 ・約5%に蕁麻疹又は皮膚炎 ・過敏性反応(蕁麻疹様、丘疹性、点状、浮腫性)、接触性皮膚炎、光線過敏症(異常色素沈着誘発) ・角膜、水晶体における上皮性角膜症及び混濁 ・女性の脳下垂体性腺機能障害(乳汁漏出、無月経)
ADI			<ul style="list-style-type: none"> ・毒物学的データの欠如、ヒトにおけるクロルプロマジンの長期残留性、本薬物の広範な付加的作用、少用量であっても行動的变化を引き起こす可能性があることを考慮し、ADI の設定は不可能であった。

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
SD ラット	Sprague-Dawley rat	SD ラット
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量

クロルプロマジン 評価書和訳と情報整理

PIM 125*

*機関と発行年は不明

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/chlorpro.htm>

PIM 125

クロルプロマジン 評価書和訳と情報整理 JECFA (1965) 目次

1.名 (原文 p.7)	38
1.1 物質 (原文 p.7)	38
1.2 グループ (原文 p.7)	38
1.3 別名 (原文 p.7)	38
1.4 識別番号 (原文 p.7)	38
1.4.1CAS (原文 p.7)	38
1.4.2 他の番号 (原文 p.7)	38
1.5 ブランド名,商品名(原文 p.7)	38
1.6 メーカー, 輸入業者 (原文 p.7)	38
1.7 製剤 (原文 p.7)	39
2.まとめ (原文 p.8)	39
2.1 主要な危険及び標的臓器 (原文 p.8)	39
2.2 臨床効果のまとめ (原文 p.8)	39
2.3 診断 (原文 p.8)	39
2.4 応急措置及び管理原則 (原文 p.8)	40
3.物理化学的性質 (原文 p.9)	40
3.1 物質の起源 (原文 p.9)	40
3.2 化学構造 (原文 p.9)	41
3.3 物性 (原文 p.9)	41
3.3.1 物質の特性(原文 p.9)	41
3.3.1.1 色 (原文 p.9)	41
3.3.1.2 状態/形式 (原文 p.10)	41
3.3.1.3 説明 (原文 p.10)	41
3.3.2 局所利用可能な製剤の有効期間 (原文 p.10)	42
3.4 他の特性 (原文 p.10)	42
3.4.1 物質の有効期間 (原文 p.10)	42
3.4.2 局所的に利用可能な製剤の有効期間 (原文 p.10)	42
3.4.3 保管条件 (原文 p.10)	42
3.4.4 生物学的利用率 (原文 p.10)	42
3.4.5 特定の性質及び組成物 (原文 p.10)	42
4.使用 (原文 p.11)	43
4.1 表示 (原文 p.11)	43
4.1.1 表示 (原文 p.11)	43
4.1.2 説明 (原文 p.11)	43
4.2 治療用量 (原文 p.11)	43
4.2.1 成人 (原文 p.11)	43
4.2.2 小児 (原文 p.12)	44
4.3 禁忌 (原文 p.12)	45
5.投与経路 (原文 p.12)	45
5.1 経口 (原文 p.12)	45
5.2 吸入(原文 p.12)	45

5.3 経皮 (原文 p.12)	45
5.4 眼 (原文 p.13)	45
5.5 非経口 (原文 p.13)	46
5.6 その他 (原文 p.13)	46
6.動態 (原文 p.13)	46
6.1 吸収 (原文 p.13)	46
6.2 分布 (原文 p.13)	46
6.3 生物学的半減期 (原文 p.13)	46
6.4 代謝 (原文 p.14)	47
6.5 暴露の経路による除去 (原文 p.14)	48
7.薬物学と毒物学 (原文 p.14)	48
7.1 作用機序 (原文 p.14)	48
7.1.1 毒性動力学 (原文 p.14)	48
7.1.2 薬力学 (原文 p.15)	48
7.2 毒性 (原文 p.15)	48
7.2.1 ヒトのデータ (原文 p.15)	48
7.2.1.1 成人 (原文 p.15)	48
7.2.1.2 小児 (原文 p.15)	49
7.2.2 適切な動物データ (原文 p.15)	49
7.2.3 適切な <i>in vitro</i> でのデータ (原文 p.15)	49
7.3 がん原性 (原文 p.16)	49
7.4 催奇形性 (原文 p.16)	49
7.5 変異原性 (原文 p.16)	49
7.6 相互作用 (原文 p.16)	49
7.7 主な悪影響 (原文 p.16)	50
8.毒性学的及び生物医学的研究 (原文 p.17)	50
8.1 試料採取計画 (原文 p.17)	50
8.1.1 サンプルング及び検体収集 (原文 p.17)	50
8.1.1.1 肉眼的及び顕微鏡的分析 (原文 p.17)	50
8.1.1.2 毒性分析 (原文 p.17)	51
8.1.1.3 生物学的分析 (原文 p.17)	51
8.1.1.4 動脈血ガス分析 (原文 p.17)	51
8.1.1.5 血液学的分析 (原文 p.17)	51
8.1.1.6 その他の(不特定の)分析 (原文 p.17)	51
8.1.2 実験試料及び検体の保管 (原文 p.17)	51
8.1.2.1 肉眼的及び顕微鏡的分析 (原文 p.17)	51
8.1.2.2 毒性分析 (原文 p.17)	51
8.1.2.3 生化学的分析 (原文 p.17)	51
8.1.2.4 動脈血ガス分析 (原文 p.17)	51
8.1.2.5 血液学的は分析する (原文 p.17)	51
8.1.2.6 その他の(不特定の)分析 (原文 p.17)	51
8.1.3 実験試料及び検体の輸送 (原文 p.17)	51
8.1.3.1 肉眼的及び顕微鏡的分析 (原文 p.17)	51

8.1.3.2 毒性分析 (原文 p.17)	51
8.1.3.3 生化学的分析 (原文 p.17)	51
8.1.3.4 動脈血ガス分析 (原文 p.17)	51
8.1.3.5 血液学的分析 (原文 p.17)	51
8.1.3.6 その他の(不特定の)分析 (原文 p.17)	51
8.2 毒性分析とその解釈 (原文 p.17)	52
8.2.1 材料の毒性成分に関する試験 (原文 p.17)	52
8.2.1.1 簡単な定性試験 (原文 p.17)	52
8.2.1.2 先端的定性確認試験 (原文 p.17)	52
8.2.1.3 簡単な定量方法 (原文 p.17)	52
8.2.1.4 先端的定量方法 (原文 p.17)	52
8.2.2 生物試料の試験 (原文 p.17)	52
8.2.2.1 簡単な定性試験 (原文 p.18)	52
8.2.2.2 先端的定性確認試験 (原文 p.18)	52
8.2.2.3 単純な定量方法 (原文 p.18)	52
8.2.2.4 先端的定量方法 (原文 p.18)	53
8.2.2.5 他の専用の方法 (原文 p.18)	53
8.2.3 毒性分析の解釈 (原文 p.18)	53
8.3 生物医学的研究とその解釈 (原文 p.18)	53
8.3.1 血液、血漿又は血清 (原文 p.18)	53
8.3.1.2 尿 (原文 p.18)	53
8.3.1.3 他の液体 (原文 p.18)	53
8.3.2 動脈血ガス分析 (原文 p.19)	53
8.3.3 血液学的分析	53
8.3.4 生物医学的研究の解釈 (原文 p.19)	54
8.4 他の生物医学(診断)研究とその解釈 (原文 p.19)	54
8.5 すべての毒性学的分析及び毒性学的研究の総合解釈 (原文 p.19)	54
8.6 参照 (原文 p.19)	54
9.臨床効果 (原文 p.19)	54
9.1 急性中毒 (原文 p.19)	54
9.1.1 摂取 (原文 p.19)	54
9.1.2 吸入(原文 p.20)	55
9.1.3 皮膚暴露 (原文 p.20)	55
9.1.4 眼 (原文 p.20)	55
9.1.5 非経口的暴露(原文 p.20)	55
9.1.6 その他 (原文 p.20)	55
9.2 慢性中毒 (原文 p.20)	55
9.2.1 摂取 (原文 p.20)	55
9.2.2 吸入 (原文 p.20)	55
9.2.3 皮膚暴露 (原文 p.20)	55
9.2.4 眼 (原文 p.20)	55
9.2.5 非経口的暴露 (原文 p.20)	55
9.2.6 その他 (原文 p.20)	55

9.3 経過、予後、死因 (原文 p.20)	55
9.4 臨床効果に関する系統的な説明 (原文 p.21)	56
9.4.1 心血管 (原文 p.21)	56
9.4.2 呼吸 (原文 p.21)	56
9.4.3 神経学 (原文 p.21)	56
9.4.3.1 中枢神経系(CNS) (原文 p.21)	56
9.4.3.2 末梢神経系 (原文 p.22)	57
9.4.3.3 自律神経系 (原文 p.22)	57
9.4.3.4 骨格筋と平滑筋 (原文 p.23)	58
9.4.4 消化管 (原文 p.23)	58
9.4.5 肝臓 (原文 p.23)	58
9.4.6 尿 (原文 p.24)	59
9.4.6.1 腎臓 (原文 p.24)	59
9.4.6.2 その他 (原文 p.24)	59
9.4.7 内分泌及び生殖器系 (原文 p.24)	59
9.4.8 皮膚科学(原文 p.25)	60
9.4.9 目、耳、鼻、咽頭:局所効果 (原文 p.25)	60
9.4.10 血液学 (原文 p.25)	61
9.4.11 免疫学 (原文 p.26)	61
9.4.12 代謝 (原文 p.26)	61
9.4.12.1 酸塩基の攪乱 (原文 p.26)	61
9.4.12.2 流体と電解質の攪乱 (原文 p.26)	61
9.4.12.3 他の (原文 p.26)	61
9.4.13 アレルギー反応 (原文 p.26)	61
9.4.14 その他の臨床効果 (原文 p.26)	62
9.4.15 特別なリスク (原文 p.27)	62
9.5 その他 (原文 p.27)	63
10.管理 (原文 p.27)	63
10.1 一般原則(原文 p.27)	63
10.2 適切な臨床分析 (原文 p.28)	63
10.2.1 試料採取 (原文 p.28)	63
10.2.2 生物医学的分析 (原文 p.28)	63
10.2.3 毒性分析 (原文 p.28)	63
10.2.4 他の試験 (原文 p.28)	63
10.3 生命支持的措置及び対症療法/特異的治療法 (原文 p.28)	63
10.4 汚染除去 (原文 p.29)	65
10.5 除去 (原文 p.30)	66
10.6 解毒剤治療 (原文 p.30)	66
10.6.1 成人 (原文 p.30)	66
10.6.2 小児 (原文 p.30)	66
10.7 管理者の議論 (原文 p.30)	66
11.例示の症例 (原文 p.30)	66
11.1 文献からの症例報告 (原文 p.30)	66

11.2 症例に関し内部で抽出されたデータ（原文 p.31）	67
11.3 内部の症例（原文 p.31）	67
12.追加情報（原文 p.31）	68
12.1 解毒剤の利用可能性（原文 p.31）	68
12.2 特定の予防措置（原文 p.31）	68
12.3 その他（原文 p.31）	68
クロルプロマジンの毒性試験と結果の概要（評価書： PIM125）	68
略称	69

1. NAME	
1.1 Substance	
1.2 Group	
1.3 Synonyms	
1.4 Identification numbers	
1.4.1 CAS	
1.4.2 Other numbers	
1.5 Brand names, Trade names	
1.6 Manufacturers, Importers	
1.7 Presentation, Formulation	
2. SUMMARY	
2.1 Main risks and target organs	
2.2 Summary of clinical effects	
2.3 Diagnosis	
2.4 First aid measures and management principles	
3. PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES	
3.1 Origin of the substance	
3.2 Chemical structure	
3.3 Physical properties	
3.3.1 Properties of the substance	
3.3.1.1 Colour	
3.3.1.2 State/Form	
3.3.1.3 Description	
3.3.2 Properties of the locally available formulation	
3.4 Other characteristics	
3.4.1 Shelf-life of the substance	
3.4.2 Shelf-life of the locally available formulation	
3.4.3 Storage conditions	
3.4.4 Bioavailability	
3.4.5 Specific properties and composition	
4. USES	
4.1 Indications	
4.1.1 Indications	
4.1.2 Description	
4.2 Therapeutic dosage	
4.2.1 Adults	
4.2.2 Children	
4.3 Contraindications	
5. ROUTES OF ENTRY	
5.1 Oral	
5.2 Inhalation	

- 5.3 Dermal
- 5.4 Eye
- 5.5 Parenteral
- 5.6 Other
- 6. KINETICS
 - 6.1 Absorption by route of exposure
 - 6.2 Distribution by route of exposure
 - 6.3 Biological half-life by route of exposure
 - 6.4 Metabolism
 - 6.5 Elimination by route of exposure
- 7. PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY
 - 7.1 Mode of action
 - 7.1.1 Toxicodynamics
 - 7.1.2 Pharmacodynamics
 - 7.2 Toxicity
 - 7.2.1 Human data
 - 7.2.1.1 Adults
 - 7.2.1.2 Children
 - 7.2.2 Relevant animal data
 - 7.2.3 Relevant in vitro data
 - 7.3 Carcinogenicity
 - 7.4 Teratogenicity
 - 7.5 Mutagenicity
 - 7.6 Interactions
 - 7.7 Main adverse effects
- 8. TOXICOLOGICAL AND BIOMEDICAL INVESTIGATIONS
 - 8.1 Material sampling plan
 - 8.1.1 Sampling and specimen collection
 - 8.1.1.1 Macroscopic and microscopic analysis
 - 8.1.1.2 Toxicological analyses
 - 8.1.1.3 Biological analyses
 - 8.1.1.4 Arterial blood gas analysis
 - 8.1.1.5 Haematological analyses
 - 8.1.1.6 Other (unspecified) analyses
 - 8.1.2 Storage of laboratory samples and specimens
 - 8.1.2.1 Macroscopic and microscopic analysis
 - 8.1.2.2 Toxicological analyses
 - 8.1.2.3 Biochemical analyses
 - 8.1.2.4 Arterial blood gas analysis
 - 8.1.2.5 Haematological analyses
 - 8.1.2.6 Other (unspecified) analyses
 - 8.1.3 Transport of laboratory samples and specimens
 - 8.1.3.1 Macroscopic and microscopic analysis

- 8.1.3.2 Toxicological analyses
- 8.1.3.3 Biochemical analyses
- 8.1.3.4 Arterial blood gas analysis
- 8.1.3.5 Haematological analyses
- 8.1.3.6 Other (unspecified) analyses
- 8.2 Toxicological analyses and their interpretation
 - 8.2.1 Tests on toxic ingredient(s) of material
 - 8.2.1.1 Simple qualitative test(s)
 - 8.2.1.2 Advanced qualitative confirmation test(s)
 - 8.2.1.3 Simple quantitative method(s)
 - 8.2.1.4 Advanced quantitative method(s)
 - 8.2.2 Tests on biological specimens
 - 8.2.2.1 Simple qualitative test(s)
 - 8.2.2.2 Advanced qualitative confirmation test(s)
 - 8.2.2.3 Simple quantitative method(s)
 - 8.2.2.4 Advanced quantitative method(s)
 - 8.2.2.5 Other dedicated method(s)
 - 8.2.3 Interpretation of toxicological analyses
- 8.3 Biomedical investigations and their interpretation
 - 8.3.1 Blood, plasma or serum
 - 8.3.1.2 Urine
 - 8.3.1.3 Other fluids
 - 8.3.2 Arterial blood gas analyses
 - 8.3.3 Haematological analyses
 - 8.3.4 Interpretation of biomedical investigations
- 8.4 Other biomedical (diagnostic) investigations and their interpretation
- 8.5 Overall interpretation of all toxicological analyses and toxicological investigations
- 8.6 References
- 9. CLINICAL EFFECTS
 - 9.1 Acute Poisoning
 - 9.1.1 Ingestion
 - 9.1.2 Inhalation
 - 9.1.3 Skin exposure
 - 9.1.4 Eye contact
 - 9.1.5 Parenteral exposure
 - 9.1.6 Other
 - 9.2 Chronic poisoning
 - 9.2.1 Ingestion
 - 9.2.2 Inhalation
 - 9.2.3 Skin exposure
 - 9.2.4 Eye contact
 - 9.2.5 Parenteral exposure
 - 9.2.6 Other

- 9.3 Course, prognosis, cause of death
- 9.4 Systematic description of clinical effects
 - 9.4.1 Cardiovascular
 - 9.4.2 Respiratory
 - 9.4.3 Neurological
 - 9.4.3.1 Central nervous system (CNS)
 - 9.4.3.2 Peripheral nervous system
 - 9.4.3.3 Autonomic nervous system
 - 9.4.3.4 Skeletal and smooth muscle
 - 9.4.4 Gastrointestinal
 - 9.4.5 Hepatic
 - 9.4.6 Urinary
 - 9.4.6.1 Renal
 - 9.4.6.2 Other
 - 9.4.7 Endocrine and reproductive systems
 - 9.4.8 Dermatological
 - 9.4.9 Eye, ear, nose, throat: local effects
 - 9.4.10 Haematological
 - 9.4.11 Immunological
 - 9.4.12 Metabolic
 - 9.4.12.1 Acid-base disturbances
 - 9.4.12.2 Fluid and electrolyte disturbances
 - 9.4.12.3 Others
 - 9.4.13 Allergic reactions
 - 9.4.14 Other clinical effects
 - 9.4.15 Special risks
- 9.5 Other
- 10. MANAGEMENT
 - 10.1 General principles
 - 10.2 Relevant laboratory analyses
 - 10.2.1 Sample collection
 - 10.2.2 Biomedical analysis
 - 10.2.3 Toxicological analysis
 - 10.2.4 Other investigations
 - 10.3 Life supportive procedures and symptomatic/specific treatment
 - 10.4 Decontamination
 - 10.5 Elimination
 - 10.6 Antidote treatment
 - 10.6.1 Adults
 - 10.6.2 Children
 - 10.7 Management discussion
- 11. ILLUSTRATIVE CASES
 - 11.1 Case reports from literature

11.2 Internally extracted data on cases

11.3 Internal cases

12. ADDITIONAL INFORMATION

12.1 Availability of antidotes

12.2 Specific preventive measures

12.3 Other

13. REFERENCES

14. AUTHOR(S), REVIEWER(S) DATE(S)(INCLUDING UPDATES), COMPLETE ADDRESS(ES)

1. 名 (原文 p.7)

1.1 物質 (原文 p.7)

クロルプロマジン (INN, 1992)

1.2 グループ (原文 p.7)

精神抑制薬 (N05)/抗精神病薬 (N05A)
(ATC 類別指数[世界保健機関(WHO)], 1992)

1.3 別名 (原文 p.7)

Chlorpromazini hydrochloridum クロルプロマジン塩酸塩
アミナジン (Martindale, 1993)

1.4 識別番号 (原文 p.7)

1.4.1 CAS (原文 p.7)

クロルプロマジン 50-53-3

1.4.2 他の番号 (原文 p.7)

クロルプロマジン塩酸塩 69-09-0

RTECS SN8925000

1.5 ブランド名,商品名 (原文 p.7)

Ampliactil

Cesalgin

Largactil

Promactil

Thorazine

Aminasine

(ローカルデータを用いて、各センターによって完成すること)

1.6 メーカー, 輸入業者 (原文 p.7)

Rhone-Poulenc, Rhodia Argentina SA, Cetus

(ローカルデータを用いて、各センターによって完成すること)

1.7 プレゼンテーション, 製剤 (原文 p.7)

注射 (塩酸塩)

0.5 % (25 mg) 及び 2.5 % (50 mg) の溶液

錠剤 (塩酸塩)

25 mg, 100 mg

経口懸濁剤 (Embonate)

坐剤 (塩基)

100 mg

(ローカルデータを用いて、各センターによって完成すること)

2. まとめ (原文 p.8)

2.1 主要な危険及び標的臓器 (原文 p.8)

主要な薬理作用は向精神作用である。また、鎮静作用及び制吐作用を発揮する。クロルプロマジンは種々の臓器への作用とともに、中枢神経系(主として大脳皮質下)の広範囲な領域に活性がある。クロルプロマジンは、強い抗アドレナリン活性及び弱い末梢性抗コリン作用を示す。神経節遮断作用は、比較的わずかである。また、弱い抗ヒスタミン活性及び抗セロトニン活性も有する。

2.2 臨床効果のまとめ (原文 p.8)

中枢神経の抑制は、眠気から昏睡へ、最終的には無反射へと進める可能性がある。初期の又は軽度の中毒では、一部の患者が不穏、錯乱及び興奮に苦しむ。

振戦又は筋肉の攣縮、痙縮、固縮、痙攣、筋緊張低下、嚥下困難が現れる可能性がある。

過剰量投与による錐体外路系に対する影響としては、ジストニア(失調症)、斜頸、注視発作及び後弓反張があり、低体温又は高体温が起こる可能性がある。

呼吸困難、チアノーゼ、呼吸虚脱及び/又は血管運動虚脱、呼吸低下及び苦痛、突然の無呼吸及びチアノーゼが起こる可能性がある。

低血圧、頻拍、不整脈、刺激伝導障害、心室細動又は心拍停止が起こる可能性がある。

2.3 診断 (原文 p.8)

錐体外路症状又は不整脈が神経の抑制患者に起こる時は、フェノチアジン中毒の診断を考えるべきである。フェノチアジンのための尿のスポット試験を含む定性的毒性分析が、診断を確定する可能性がある。

2.4 応急措置及び管理原則 (原文 p.8)

たとえ、クロルプロマジンが制吐剤であるとしても、吐根シロップで嘔吐を誘発することを考慮すること。嘔吐は患者がすでに嗜眠状態にあるか、又は摂取後1時間以上経過しているならば、誘発されないであろう。

摂取後2時間までは胃洗浄を考慮する必要があるのは、胃の運動が低下するからである。吸引に対する予防措置を取りなさい。4時間ごとに活性炭スラリーの50~100 mgが繰り返し与えられてもよい。

エピネフリン及び他のカテコールアミンは避けること。何故ならそれらが不整脈を誘発する可能性があるからである。低血圧は、静脈注入剤及び血漿増量剤で管理されるべきである。ドーパミンのような血管作用薬の使用は、重症低血圧において考慮されるべきである。酸素及び人工呼吸が、必要とされるかもしれない。低体温症がよくみられ、ときどき制御が難しい。毛布及び加熱ランプの両方が必要とされるかもしれないが、発熱が再発するかもしれないので注意が必要である。

暑い時期には、昏睡状態の患者さえも、迅速な処置を必要とする危険な異常高熱を呈する可能性がある。

強制利尿、血液透析及び血液灌流は有用ではない。

リズム又は伝導が不整の場合には、ECG(心電図)で継続的にモニターすること。

非経口的フィズチグミンには、興奮薬としての効果があるかもしれないが、潜在的に危険であり、推奨されない。

ビペリデン及びメタンスルホン酸ベンズトロピンは静脈内投与で錐体外路の機能に対して有効であることが分かった。

3. 物理化学的性質 (原文 p.9)

3.1 物質の起源 (原文 p.9)

フェノチアジンの合成ジメチルアミン誘導体である。

3.2 化学構造 (原文 p.9)

構造式

分子式

クロルプロマジン	$C_{17}H_{19}ClN_2S$
クロルプロマジンエンボネート	$(C_{17}H_{19}ClN_2S)_2, C_{23}H_{16}O_6$
クロルプロマジン塩酸塩	$C_{17}H_{19}ClN_2S, HCl$

分子量

クロルプロマジン	318.9
クロルプロマジンエンボネート	1026.1
クロルプロマジン塩酸塩	355.3

化学名

3-(2-クロロフェノチアジン-10-イル)プロピルジメチルアミン
2-クロロ-N, N-ジメチル-10H-フェノチアジン-10-プロパンアミン
2-クロロ-10-(3-ジメチルアミノプロピル)フェノチアジン
N-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-クロロフェノチアジン
(Martindale, 1993; Merck Index, 1989)

3.3 物性 (原文 p.9)

3.3.1 物質の性質 (原文 p.9)

3.3.1.1 色 (原文 p.9)

白色～乳白色(塩基及び塩酸塩) 両方とも長期間の光への暴露により黒ずんでくる。

3.3.1.2 状態/形状 (原文 p.10)

粉末又はロウ状の固体(塩基)

結晶性粉末(塩酸塩)

3.3.1.3 説明 (原文 p.10)

クロルプロマジン塩基

無臭又はアミンのような臭気を持つ

融点 56 °C～58 °C.

クロルプロマジン は、ほとんど水に溶けず、アルコール 2 の中に 1 可溶、クロロホルム 1 未満中に 1 可溶、及びエーテル 3 の中に 1 可溶である。USP 溶解度は、アルコール 3 の中に 1、クロロホルム 2 の中に 1 及びエーテルの 3 の中に 1 である。希鉍酸に自由に溶け、希水酸化アルカリにはほとんど不溶である。

クロルプロマジン塩酸塩

水 0.4 中に 1、アルコール及びクロロホルム 13 中に 1 溶ける。エーテル中にはほとんど溶けない。10 %水溶液の pH は、3.5～4.5 である。(Martindale, 1993)

3.3.2 局所利用可能な製剤の性質 (原文 p.10)

ローカルデータを用いて、各センターによって完成すること

3.4 他の特性 (原文 p.10)

3.4.1 物質の有効期間 (原文 p.10)

利用可能なデータなし

3.4.2 局所利用可能な製剤の有効期間 (原文 p.10)

局所データを用いて、各センターによって完成すること

3.4.3 保管条件 (原文 p.10)

密閉容器に保管してください。光を遮断してください。

3.4.4 生物学的利用能 (原文 p.10)

局所データを用いて、各センターによって完成すること

3.4.5 特定の性質及び組成物 (原文 p.10)

クロルプロマジン 100 mg は、クロルプロマジン塩酸塩 111 mg とほぼ等しい。

クロルプロマジン塩酸塩 100 mg は、クロルプロマジンエンボネートの 144 mg とほぼ等しい。
(Martindale, 1993)

(局所データを用いて、各センターによって完成すること)

4. 使用 (原文 p.11)

4.1 表示 (原文 p.11)

4.1.1 表示 (原文 p.11)

4.1.2 説明 (原文 p.11)

精神病性障害発現の管理のために。

手術の前の不穏及び不安の軽減のために。

躁鬱病の躁病タイプの病気の発現を制御すること

闘争的であること及び/又は爆発的な過度に興奮しやすい行動(即時的な憤慨に対して分別をわきまえない)によって特徴付けられる子供の重篤な行動異常の治療のために。

次のような症状の一部又は全部を含む行動障害を伴う過度の運動性を示す活動過剰の子供の短期治療

のために。:衝動性、注意力を保つことの困難、攻撃性、気分不安定、欲求不満に対する忍耐力の低下。
吐き気、嘔吐及び難治性しゃっくり並びに手術前の不安感を制御するために。
それは破傷風の治療の補助剤として有用である。

4.2 治療用量 (原文 p.11)

4.2.1 成人 (原文 p.11)

経口(塩酸塩)

25 mg～50 mg を一日 3 回(初回用量)。

75 mg を夜に単回投与。

25～100 mg を一日 3 回(維持用量)。

一日 1 g 又はそれ以上(確実な精神病患者)

非経口

筋肉内 25～50 mg を一日 3～4 回。

静脈内 25 mg～50 mg(必要に応じて反復)。

直腸

4 x 100 mg までの坐剤が、24 時間に与えられてもよい。

注記: 上記の形式の投薬は、個々の患者、及び適応症によって変わる。(Martindale, 1993)

4.2.2 小児 (原文 p.12)

経口

4～6 時間ごとに 0.5 mg/kg 体重。

非経口

筋肉内 6～8 時間ごとに、500 mcg/kg 体重。

直腸

25 mg 座薬が利用可能。

注記: 5 歳を超える小児の精神医学的適応については上記の投与形式の成人用量の 1/3～1/2 が投与される可能性がある。

小児に対する 1 日の最大投与量(すべての投与形式で)

1～5 歳の小児 40 mg

5 歳を超える小児 75 mg

(Martindale, 1993)

4.3 禁忌 (原文 p.12)

昏睡状態又は多量の中枢神経系抑制薬(アルコール、バルビツール酸、麻酔薬など)の存在下で使用してはならない。クロルプロマジンはそのような CNS 抑制薬の作用を延長し、増強する。

クロルプロマジンには心血管又は肝臓の疾患を持つ人には注意して投与すべきである。

肝硬変による肝性脳症の既往患者はクロルプロマジンの CNS 効果に対する感度(例えば脳作用の低下や EEG の異常な遅延)を増強するという証拠がある。

この CNS 抑制効果のため、重症の喘息、肺気腫及び急性呼吸器感染症のような慢性呼吸障害患者(特に子供)に注意して使うべきである。

咳反射を抑制するため、吐物の誤嚥(気道への吸い込み)が起こり得る。

皮下注射は禁忌である。

5. 投与経路 (原文 p.12)

5.1 経口 (原文 p.12)

クロルプロマジンは、経口摂取用の錠剤又はシロップの形式で利用可能である。

5.2 吸入

関係なし。(原文 p.12)

5.3 皮膚

関係なし。(原文 p.12)

5.4 眼 (原文 p.13)

関係なし。

5.5 非経口 (原文 p.13)

筋肉内又は静脈内経路による注射剤の形式で存在する。

5.6 その他 (原文 p.13)

坐剤の直腸投与。

6. 動態 (原文 p.13)

6.1 吸収 (原文 p.13)

経口投与後のクロルプロマジンの吸収は投与剤型に依存し、賦形剤としてエリキシル剤を用いた場合には、最も高い血漿中濃度が得られる。

2～3 時間で、血漿中濃度はピークに達する。到達する血漿中濃度は、被験者間で幅広い差異(10 倍以上)がある。血漿中濃度は、胃の中の食物によって及び抗コリン作動性パーキンソン病薬の併用投与によって有意に低下する可能性がある。

最初の通過効果のために、経口投与後の血漿中濃度は、筋肉内投与後の濃度よりもはるかに低い。

6.2 分布 (原文 p.13)

クロルプロマジンは広く体内に分布し、脳血液関門を通過して、血漿中よりも脳内で、より高い濃度に達する。

クロルプロマジンとその代謝物は、胎盤関門を通過し、乳汁中に排出される。(Martindale, 1989)

クロルプロマジンは高い血漿タンパク質結合性を有し、臨床血中濃度(0.01~1 mcg/mL)の範囲を超えて91.8%から97%まで変化する。結合は、容易に可逆的である(Curry, 1970)。

分布容積は、21(+/-9)L/kgである(Goodman & Gilman, 1990)。

6.3 生物学的半減期 (原文 p.13)

クロルプロマジンの血漿中の半減期は数時間に過ぎないが、代謝物の排出は長時間を要する。

血液中濃度推移には、2~3日を要し、尿中濃度推移には約18日を要する。しかし、クロルプロマジンは、投与中止後、さらに長時間持続する。クロルプロマジンの長時間の治療効果との関係は明らかでない。微量のクロルプロマジン及び/又は代謝物がゆっくりと可逆的に、又は比較的不可逆的な方法で、活性部位に留まるという可能性がある。また、投与中止後、いくらかのクロルプロマジンが脂肪組織に蓄えられ、ゆっくり放出されると思われる(Lacoursiere, 1976)。

6.4 代謝 (原文 p.14)

クロルプロマジンの代謝経路は、水酸化、グルクロン酸による抱合、N-酸化、硫黄原子の酸化及び脱アルキル化を含む。

ヒトに長期間投与された例では、非抱合型のクロルプロマジン代謝物の濃度が肺及び肝臓で最も高くみられる。

体組織に存在する7-ヒドロキシクロルプロマジンは、活性代謝物である。このため、フリーのクロルプロマジンの血漿中濃度は薬理作用と関連しないという報告の妥当性を説明するかも知れない。しかし、血中でのフリー体の量、タンパク質結合率及び7-ヒドロキシクロルプロマジンの血漿中濃度が、将来、適切な用量に関する示唆をを与える可能性がある。

クロルプロマジンが肝ミクロゾーム酵素を誘導するといういくつかの証拠があるので、クロルプロマジンはクロルプロマジン自体の代謝を加速する可能性がある。このことは、確定した投与スケジュールが維持される間にフリーのクロルプロマジンの血漿中濃度が次第に減少することを、説明するかもしれない。

クロルプロマジンの代謝物として168種が仮定され、それらの多くは実際にヒト尿から分離された。(Williams & Parke, 1964)。

クロルプロマジンの3位及び7位の水酸化と、それに続いて起こるグルクロン酸による抱合が、主要な代謝経路である。

スルホキンド類の生成は普通の効果である。側鎖の代謝的变化もまた起こる。クロルプロマジンの代謝物の約半数は、尿中に認められ、残りは糞中に認められる。様々な代謝物は、薬剤の中止後、長く尿中で検

出可能である。

ヒトでは、クロルプロマジンとそのスルホキンド類の尿中への排泄は 1 日の投与量の 1～20 %である (Huang and Kurland, 1961)。尿中の遊離クロルプロマジンのスルホキンドに対する平均比率は、約 1:16 である。スルホキンドはおそらくスルホン類に更に代謝されるという有力な証拠がある。クロルプロマジンの各種のフェノチアジン同族体は、同様の代謝分解を受ける。

脱メチル化は、肝臓による解毒のもう一つの方法である (Meyers, 1978)。

6.5 排泄 (原文 p.14)

クロルプロマジンは、尿と糞の両方中に排泄される。各ルートによって排泄される量の間には逆の関係が存在する。

7. 薬物学と毒物学 (原文 p.14)

7.1 作用機序 (原文 p.14)

7.1.1 毒物力学 (原文 p.14)

クロルプロマジンは、中枢神経系の抑制作用に起因する広範囲の活性を持ち、 α -アドレナリン作動性の遮断活性及び弱い抗ムスカリン活性を持つ。

クロルプロマジンは鎮静作用を有するが、患者は通常鎮静に対する耐性を速やかに発達させる。

自律神経系に対する作用により、血管拡張、低血圧及び頻脈が起こる。唾液分泌及び胃液分泌は、減少する (Martindale, 1989)。

フェノチアジン類のスルホキンドは、集中的に研究され、もとのフェノチアジンより(作用が)著しく弱いことが分かった。

7.1.2 薬力学 (原文 p.15)

これはドーパミン阻害剤である。プロラクチン放出抑制因子を阻害し、これにより、プロラクチンの放出を促進する。脳内ドーパミンの代謝もまた増大する。中枢性ドーパミン作働性機能の拮抗、特に D2-ドーパミン受容体が精神病の治療に関係するという証拠もある。

クロルプロマジンには、嘔吐抑制、かゆみ止め、セロトニン遮断及び弱い抗ヒスタミン作用があり、弱い神経節遮断作用がある。患者は、周囲の温度を感知する温度調節中枢が抑制される。クロルプロマジンは、骨格筋を弛緩する。クロルプロマジンは、膜安定化作用を持ち、それ故局所麻酔作用を有する。

7.2 毒性 (原文 p.15)

7.2.1 ヒトのデータ (原文 p.15)

7.2.1.1 成人 (原文 p.15)

40 歳の女性の死亡は、2 g の用量の投与によるものと推測された (Algeria et al., 1959)。10～30 g 投与された成人では、治療による回復がみられた (Brophy, 1967; Douglas and Bates, 1957; Samuels, 1957)。著者の経験した未発表の症例では、一人の 19 歳の男性が 17.5 g の単回投与により回復した

(Gosselin, 1984)。

7.2.1.2 小児 (原文 p.15)

生後 13 ヶ月の少女が 750 mg (約 75 mg/kg) の投与後 (Haggerty, 1957)、及び 4 歳の少女が 350 mg の投与後 (Wallman, 1957)、死亡した。そして、3 歳男児が 800 mg の投与後に死亡した (Dilworth et al., 1963)。

7.2.2 適切な動物データ (原文 p.15)

LD₅₀

種	経口 mg/kg	腹腔 mg/kg	静脈 mg/kg
マウス	376	115	31
ラット	—	58	—
イヌ	—	—	37

7.2.3 適切な *in vitro* でのデータ (原文 p.15)

データは入手できず。

7.3 がん原性

データは入手できず。(原文 p.16)

7.4 催奇形性 (原文 p.16)

妊娠中、長期に渡って高用量を投与すると、クロルプロマジン、胎児の網膜の損傷を引き起こす可能性がある (Stirrat, 1973)。

7.5 変異原性 (原文 p.16)

データは入手できず。

7.6 相互作用 (原文 p.16)

クロルプロマジンは、グアネチジンの降圧作用を遮断する可能性がある。

フェノチアジンで治療している患者は、アルコールに対する感受性が増加する可能性があることを注意喚起されるべきである。

クロルプロマジンはモルヒネの縮瞳効果及び鎮静作用を増加させることが分かった。

クロルプロマジンは、特に CNS 抑制薬によって引き起こされる呼吸低下を増強する可能性がある。クロルプロマジンと他剤 (例えば、三環系抗うつ薬) の両方の代謝にかかわる肝臓酵素 (複数) の相互阻害は、いずれか一方の薬の血漿中濃度の増加をもたらす可能性がある。

クロルプロマジンは妊娠試験、甲状腺機能試験、偽陽性の結果となったクームス試験、及び副腎髄質試験のような多くの実験成績に干渉することが報告されている。また、血清 5-ヒドロキシインドール酢酸、血液、尿素、尿ケトン類及びステロイド、尿中ポルフィビリノーゲン及びビタミン B12 についての評価にも干渉することが報告されている。

7.7 主な副作用 (原文 p.16)

クロルプロマジンの治療用量の投与は、動悸、鼻詰まり、口渇及び軽い便秘を引き起こす可能性がある。

患者は、風邪、傾眠又は虚弱を訴える可能性がある。起立性低血圧から失神が生じる可能性がある。

薬物が非経口的に投与される場合に、特に、体温の上昇が最初の数日間みられる。一方、低体温が起こる可能性があり、それは、温度調節中枢に及ぼす作用と直接的な末梢血管拡張による可能性がある。環境温度変化への感度及び適応が障害され、致死的高体温症及び熱中症が、起こり得る合併症である。

クロルプロマジンは、顆粒球減少症、好酸球増加、白血球減少症、溶血性貧血、再生不良性貧血、血小板減少性紫斑病及び汎血球減少症を含めて血液学的疾患を起こした。

高血糖、低血糖及び糖尿もまた報告された。

注記：クロルプロマジンの小用量が投与されるこれらの状況では、副作用と過量投与による毒性を区別することができるかも知れない。しかし、クロルプロマジンはしばしば、長期間、高用量で用いられるので、この区別は必ずしも可能ではない。

8. 毒性学的及び生物医学的研究（原文 p.17）

8.1 試料採取計画（原文 p.17）

血中濃度は、多くの活性代謝物により臨床効果と必ずしも相関しない。クロルプロマジンは、血漿中では不安定であるが、赤血球中ではより安定である。

8.1.1 サンプリング及び検体収集（原文 p.17）

8.1.1.1 肉眼的及び顕微鏡的分析（原文 p.17）

8.1.1.2 毒性分析（原文 p.17）

8.1.1.3 生物学的分析（原文 p.17）

8.1.1.4 動脈血ガス分析（原文 p.17）

8.1.1.5 血液学的分析（原文 p.17）

8.1.1.6 その他の(不特定の)分析（原文 p.17）

8.1.2 実験試料及び検体保管（原文 p.17）

8.1.2.1 肉眼的及び顕微鏡的分析（原文 p.17）

8.1.2.2 毒性分析（原文 p.17）

8.1.2.3 生化学的分析（原文 p.17）

8.1.2.4 動脈血ガス分析（原文 p.17）

- 8.1.2.5 血液学的分析 (原文 p.17)
- 8.1.2.6 その他の(不特定の)分析 (原文 p.17)
- 8.1.3 実験室試料及び検体の輸送 (原文 p.17)
 - 8.1.3.1 肉眼的及び顕微鏡的分析 (原文 p.17)
 - 8.1.3.2 毒性分析 (原文 p.17)
 - 8.1.3.3 生化学的分析 (原文 p.17)
 - 8.1.3.4 動脈血ガス分析 (原文 p.17)
 - 8.1.3.5 血液学的分析 (原文 p.17)
 - 8.1.3.6 その他の(不特定の)分析 (原文 p.17)
- 8.2 毒性分析とその解釈 (原文 p.17)
 - 8.2.1 材料の毒性成分に関する試験 (原文 p.17)
 - 8.2.1.1 簡単な定性試験 (原文 p.17)
 - 8.2.1.2 先端的な定性確認試験 (原文 p.17)
 - 8.2.1.3 簡単な定量方法 (原文 p.17)
 - 8.2.1.4 先端的定量方法 (原文 p.17)
 - 8.2.2 生物試料の試験 (原文 p.17)
 - 8.2.2.1 簡単な定性試験 (原文 p.18)

尿の Phenistix test でもまた、フェノチアジンの存在が示唆される。50 %H₂SO₄ の添加により青紫色を呈することでフェノチアジンの存在が認められる。

塩化第二鉄による尿試験もまた、フェノチアジンに対する迅速な定性的スクリーニング方法である(尿 100 mL あたりフェノチアジン 25 mg が陽性反応に必要である)。

10 %の第二塩化鉄溶液は、暗い戸棚の中の黒いボトルに入れて保存するべきである。

10 %第二塩化鉄溶液 10～15 滴に尿 1 mL を加えた溶液は、十分なフェノチアジンが存在すると、赤ワイン色を呈する。
 - 8.2.2.2 先端的な定性確認試験 (原文 p.18)
 - 8.2.2.3 簡単な定量方法 (原文 p.18)

Forrest 比色定量試験は、フェノチアジンのための比較的迅速な半定量的尿スクリーニング試験を提供する(試験溶液: 5 %塩化第二鉄、20 部; 10 %硫酸、80 部)。

試験の実行：1 mL 試験溶液に1 mL の尿を混合し、20 秒以内に読むこと。

試験結果 色と1日の投与量(mg)

色	ピンク	紫色	紺	鈍色(dark gray)
	+	++	+++	++++
投与量	100-300	300-600	600-900	> 900

8.2.2.4 先端的定量方法 (原文 p.18)

8.2.2.5 他の専用の方法 (原文 p.18)

8.2.3 毒性分析の解釈 (原文 p.18)

8.3 生物医学的試験とその解釈 (原文 p.18)

8.3.1 血液、血漿又は血清 (原文 p.18)

血清電解質、グルコース、クレアチンキナーゼは、症候性の患者で行われるべきである。

「基本的な分析」「専用の解析」「オプション分析」

8.3.1.2 尿 (原文 p.18)

「基本的な分析」

「専用の分析」

「オプション分析」

8.3.1.3 他の液体 (原文 p.18)

8.3.2 動脈血ガス分析 (原文 p.19)

悪性高熱を伴う呼吸器症状では特に、動脈血ガスをモニターすること。

8.3.3 血液学的分析

特に長期間の使用履歴がある患者では、連続的な血球算定法を実施するべきである。

「基本的な分析」

「専用の分析」

「オプション分析」

8.3.4 生物医学的研究の解釈 (原文 p.19)

8.4 他の生物医学的(診断)研究とその解釈 (原文 p.19)

連続心電図モニタリングは、不整脈の疑わしい患者又は不整脈の明白な患者に対して実施するべきである。

8.5 すべての毒性分析及び毒性試験の総合説明 (原文 p.19)

クロルプロマジン、顆粒球減少症、好酸球増加症、白血球減少症、溶血性貧血、再生不良性貧血、血小板減少性紫斑病及び汎血球減少症を含む血液学的疾患を起こした。

高血糖、低血糖及び糖尿もまた報告された。

8.6 参照 (原文 p.19)

9. 臨床効果 (原文 p.19)

9.1 急性毒性 (原文 p.19)

9.1.1 摂取 (原文 p.19)

急性中毒の顕著な発現は、昏睡、低血圧、低体温、腱反射の低下及び縮瞳によって証明されるように、中枢神経抑制の様々な程度を反映する (Algeria et al., 1959; Cann and Verhulst, 1960)。

呼吸困難は、咽頭壁の弛緩と弱い呼吸運動によるものとされた (Ferguson, 1957)。肺水腫は、クロルプロマジン摂取による死亡例の少なくとも 3 人から観察された。吐物の誤嚥はこの合併症の最も可能性の高い原因と考えられるが、肺表面活性物質による障害の可能性もある (Joubert and Oliver, 1974)。

重篤なバルビツレート中毒にみられる弛緩とは異なって、クロルプロマジンによる昏睡は、運動不穏、振戦、けいれん及び錐体外路の作用による他の徴候により、しばしば重篤となる。1 人の子供では、潜在糖尿病とは考えられない長い睡眠が、高血糖及びアセトン血症によって起こった (Strauss, 1968)。

大量に摂取した 18 歳の少女の強直性及び間代性痙攣が報告された (Samuels, 1957)。

クロルプロマジンの治療用量を投与された患者の EEG パターンは、他の多くの鎮静薬投与後にみられるものに類似する (例えばアルファリズムの強調)。しかし、ある種の癲癇には、焦点性棘波の発生頻度の増加及び明らかな発作の発生頻度の増加のため、クロルプロマジンを投与できない。少なくとも 1 人の中毒患者では、ペンチレンテトラゾール (メトラゾール) 後にみられるものに類似したびまん性棘波が、臨床での痙攣や、痙攣の病歴がない場合に、EEG で顕著であった (Maucerand Strauss, 1956)。1 人の小児で、ニューロン、グリア、ミエリン及び血管の病変を伴う壊死型脳症が、偶発的過量投与後から回復途上の数週間後に発症した (Arseni et al., 1976)。

9.1.2 吸入 (原文 p.20)

関係なし。

9.1.3 皮膚暴露 (原文 p.20)

関係なし。

9.1.4 眼 (原文 p.20)

関係なし。

9.1.5 非経口的暴露 (原文 p.20)

9.1.1 参照。

9.1.6 その他 (原文 p.20)

9.2 慢性中毒 (原文 p.20)

9.2.1 摂取 (原文 p.20)

フェノチアジン類は高い治療指数を持ち、かつ安全な薬剤である。更に、ほとんどのフェノチアジンは比較的フラットな用量応答曲線を持つので、広範囲の用量を使用できる。副作用は、これらの薬の薬理作用の延長である。最も重要なものは、CNS、心血管系及び内分泌機能に関するものである。錐体外路作用は、非常に重要である。フェノチアジンで最も危険な副作用は、過敏反応、特に血液疾患から起こるものである。

9.2.2 吸入 (原文 p.20)

9.2.3 皮膚暴露 (原文 p.20)

9.2.4 眼 (原文 p.20)

9.2.5 非経口的暴露 (原文 p.20)

9.2.6 その他 (原文 p.20)

9.3 経過、予後、死因 (原文 p.20)

クロルプロマジンの同族体による自殺がたまにみられるが (Donlon and Tupin, 1977; Joubert and Oliver, 1974)、クロルプロマジンによるヒトの死亡について公表された報告は、極めてまれである Brophy, 1967; Davis et al., 1968)。明らかに心拍停止による突然死が報告された。

9.4 臨床効果に関する系統的な説明 (原文 p.21)

9.4.1 心血管系 (原文 p.21)

フェノチアジンは化学的にいわゆる三環系抗うつ薬に属し、それらと共通のいくつかの薬理学的性質を有する。しかし、イミプラミンによる中毒は、その不整脈及び刺激伝導障害のため、クロルプロマジンの過剰用量に比べて生命へのより深刻な脅威がある。既に心臓病を患っている患者以外では、まれにフェノチアジン中毒として心臓毒性が記述される。しかし、ECG の変化、不整脈 (特に「心室頻拍タイプ」)、伝導障害、心筋不全及び冠状動脈の合併症が、時々認識され、それらは三環系抗うつ薬によって引き起こされる対応疾患に類似している (Alexander and Nino, 1969)。治療用量での副作用反応として、心臓障害は、クロルプロマジンよりも、ピペラジン及びピペリジンタイプのフェノチアジントランキライザーにおいてより一般的にみられる (Weiss, 1981)。

クロルプロマジン 6 g 及びチオリダジン 6 g を投与した患者では、心室頻拍は従来の薬物療法にตอบสนองせず、経静脈ペースメーカーを挿入しなければならない (Lumpkin et al., 1979)。グルコース負荷は、慢性的にペルフェナジンで治療される患者での再分極異常を増加させると思われた (Chouinard and Annable, 1977)。

心臓毒性は、おそらくフェノチアジンで治療されている患者中での、突然の説明がつかない死亡に関係する (Hollister and Kosek, 1965)。症例の一つでは、不可逆的心室細動が示された。しかし、死剖検所見で陰性結果が得られた突然死の例では、呼吸中枢の不全もまた疑われた (Whyman, 1976)。

交感神経興奮様作用アミン類のベータアゴニスト効果 (血管拡張) の増強は、血圧低下の根拠として記述

された。この副作用は、精神安定剤の注射後、また治療の初期に特に厄介である。それは、めまい又は失神を起こすに十分な作用の可能性はある。

9.4.2 呼吸器系 (原文 p.21)

呼吸不全が起こる可能性がある。筋麻痺は遷延性無呼吸を引き起こす可能性がある。喘息は、様々な症例においてアレルギー反応である可能性がある。

9.4.3 神経系 (原文 p.21)

9.4.3.1 中枢神経系(CNS) (原文 p.21)

神経筋(錐体外路)の反応

神経筋反応は筋緊張異常、運動不穏、擬似パーキンソン病及び遅発性運動障害を含み、用量依存的である。

遅発性運動障害

すべての抗精神病薬と同様、遅発性の運動障害が、長期間治療中の一部の患者に現れるか、又は薬物療法を中止した後に現れる可能性がある。

この症候群はそれほど頻繁ではないが、低用量での比較的短い治療期間の後でも発症する。

この症候群は、すべての年齢層にみられる。罹患率が老人女性で最も高いようであるが、この症候群を発症する可能性が高い神経弛緩症状の発生を予想するために、推定罹患率を支持することはできない。症状は持続し、そして一部の患者では不可逆である。症候群は、舌、顔、口又はあごの律動性不随意運動(頬のパフティング、口のしわ寄せ、嚙む動き)によって特徴づけられる。これらは、ときどき遅発性運動障害の唯一の発現として四肢の不随意運動をともなう可能性がある。種々の遅発性運動障害、遅発性筋緊張異常もまた記述された。

行動的副作用

精神病症状及び緊張病様状態がまれに報告された。

他の CNS 効果

脳浮腫が報告された。特にそのような疾患の EEG 異常又はそのような疾患の履歴をもつ患者では、けいれん発作(大発作及び小発作)が報告された。脳脊髄液タンパク質の異常もまた報告された(PDR, 1987)。

9.4.3.2 末梢神経系 (原文 p.22)

クロルプロマジン(Chlorpromazine)は強力な局所麻酔剤であるが、この目的には使用されていない。

9.4.3.3 自律神経系 (原文 p.22)

末梢コリン作動性の遮断、アルファアドレナリン受容体の遮断作用及びアドレナリン作動活性(アミン類の再取り込みを遮断するための補助的なもの)を有する薬は、予想されるように、自律神経系に及ぼす複合効果を持つ。抗ヒスタミン効果及び抗トリプタミン効果は、さらに様相が複雑である。クロルプロマジンはエピネフリンの昇圧効果を遮断するか、又は逆転させる。ウサギ及びイヌでのエピネフリンの不整脈誘発作用もクロルプロマジンによって遮断される(Meyers, 1978)。

副交感神経遮断の副作用は顕著である可能性がある。それらは、口渇、視力障害及び便秘を含み、ある

いはまれに麻痺性腸閉塞を含む。頻拍及び瞳孔拡大は特に高用量でみられる可能性があり、又は頻脈及び瞳孔収縮が観察される可能性がある。心拍数及び瞳孔の大きさの変化は、中枢性交感神経遮断作用も有することを示唆する(Meyers, 1978)。

他の観察された症状は、尿の停留、持続勃起(陰茎強直)症、アトニー性結腸、射精疾患/インポテンスである(PDR, 1978)。

9.4.3.4 骨格筋と平滑筋 (原文 p.23)

症状は、首の筋肉の痙攣(時々、急性で、可逆的斜頸に進行する)、背中の筋肉の伸展硬直(時々強直性発作、手足けいれん、開口障害、嚥下困難、注視発症及び舌の突出に進行する)を含む可能性がある。これらは通常、薬物投与中止後 2、3 時間以内におさまり、24～48 時間以内で常にほとんど消失する。

9.4.4 胃腸管 (原文 p.23)

便秘並びに胃液分泌及び運動性の減少が、クロルプロマジンを投与された患者に認められる。1～3 mg/kg の用量の投与により、おそらくコリン作動性遮断の結果として、フィゾスチグミンが腸の状態及び蠕動に及ぼす作用を遮断することができる。発汗及び流涎の減少は、フェノチアジンの抗コリン作用の発現である(Meyers, 1978)。

9.4.5 肝臓 (原文 p.23)

精神科治療へのクロルプロマジンの導入後まもなく、患者に黄疸が認められたことが警告の原因となった。この合併症の発生頻度は比較的低く、2～4 %以下である。一般に治療の 2 週目から 4 週目に起こり、尿中の胆汁及び高血漿ビリルビン濃度に関連したアルカリホスファターゼの異常な高濃度に特徴付けられる。通常セファリン凝集反応は正常である。直接ビリルビンが間接ビリルビンより高く、血漿ビリルビンは 15 mg/dL より高く上昇することはほとんどないため、黄疸は一般に軽度である。発熱、食欲不振及び肝圧痛は通常は起こらないが、それらは黄疸の前兆的な症状である可能性がある。黄疸があっても、患者はめったに搔痒を訴えない。

黄疸は閉塞型である。これは肝臓生検及び解剖により認められた。生検標本には、実質への障害はほとんど又は全くみられず、炎症反応が軽度な小葉中心性胆汁うっ滞が認められた。肝小管における濃縮胆汁は、胆汁の粘度の増加又は管の周囲の浮腫によって引き起こされると考えられる。1 つの比較試験では、胆汁流量の増加が黄疸の発生頻度を劇的に減少させた。これは、胆汁の希釈によるものであった。

クロルプロマジン投与に続く黄疸が過敏症の発現であることは一般的に知られている。肝臓の好酸球浸潤は、好酸球増加と同様に頻繁に存在する。患者に同じ医薬品が与えられた際には黄疸の速やかな再発があり、投与量と黄疸の発生の間には相関がない。Ayd (1962) は、クロルプロマジンへの脱感作が、黄疸を呈している個人への反復投与によって起こる可能性があることを示した。フェノチアジンによる治療の最初の 1 ヶ月以内に黄疸が観察されない場合、後発症の可能性は経時的に減少する。過敏反応の発症がみられない場合にも、ある薬剤から他の薬剤に変更する可能性は常にあるので、精神障害が連続的な薬物治療を必要とする際には、黄疸に備えて慎重に治療を続けるべきであると、何人かの研究者は感じている。

9.4.6 尿 (原文 p.24)

9.4.6.1 腎臓 (原文 p.24)

クロルプロマジンは、抗利尿ホルモン(ADH)の分泌の抑制作用又は尿細管に及ぼす直接作用による水及び電解質の吸収阻害により、あるいはその両方により、動物やヒトに利尿作用を持つ可能性がある。

腎血流量低下によるショックを防ぐ可能性がある。クロルプロマジンに伴って起こる血圧の僅かな低下は、いずれの糸球体濾過量の有意な変化にも関連性がないことが見出されている。また、腎血流には増加傾向がある。

9.4.6.2 その他（原文 p.24）

データは利用可能ではない。

9.4.7 内分泌及び生殖器系（原文 p.24）

クロルプロマジンが視床下部調節ホルモンに及ぼす作用により、内分泌系における激しい変化が起こる。プロラクチン放出抑制ホルモンの放出及び/又は作用は損なわれる。この薬はまたエストロゲン及びプロゲステロンと同様、ゴナドトロピンの尿中濃度を低下させることが示された。これらの障害の結果として、乳汁漏出及び女性化乳房が起こる。

クロルプロマジンでは無月経もみられるが、これは比較的珍しい。動物では、この薬は排卵を遮断し、発情サイクルを抑制して不妊及び偽妊娠を引き起こし、子宮内膜の脱落膜反応を維持する。ゴナドトロピンの分泌抑制も精巣重量の減少をもたらす可能性がある。

非生殖機能も影響を受ける。クロルプロマジンは、コルチコトロピンの放出消失の結果として、副腎皮質ステロイドの分泌の低下を引き起こす可能性がある。脳下垂体成長ホルモンの分泌や、先端巨大症の治療に使用される効果を抑制することにより、成長を阻害する(Kolodny et al., 1971)。さらに、クロルプロマジンは脳下垂体ホルモンの分泌を減少させる。

体重増加及び食欲増加が起こる可能性がある。末梢性浮腫は、1～3%の患者で起こり、これは内分泌起源の可能性がある。

9.4.8 皮膚科（原文 p.25）

クロルプロマジンを投与された患者の約5%に蕁麻疹又は皮膚炎が発症する。3つのタイプの皮膚障害が、クロルプロマジンを含むフェノチアジンの使用と関係がある。

第一は、蕁麻疹様、斑丘疹性、点状出血性又は浮腫性の可能性がある過敏反応である。通常、治療の第1週から第5週の間起こる。皮膚は薬剤の中止後にきれいになり、この薬物療法を再開してもきれいなまま残る可能性がある。

第二に、クロルプロマジンを扱う作業者に接触皮膚炎が起こる可能性があり、他のフェノチアジンへのある程度の交叉感受性をもつ可能性がある。

第三に、光過敏症が起こる。これは重度の日焼けにおいてみられる反応に類似する。この合併症は、単に患者をよく遮光することにより防止される可能性がある。夏の間は、パラアミノ安息香酸を含む有効な日焼け止め製剤が外来患者に処方されるべきである。

慢性精神分裂病患者への高用量のフェノチアジンの長期投与によって引き起こされる異常色素沈着が報告された。一般に、フェノチアジン類を投与された患者はこの影響を示すが、クロルプロマジンは最も一般的に用いられる薬剤である。反応は、日光にさらされた部位への灰青色の色素沈着として示される。真皮は、真皮の深さ全体に分布するメラニンの沈着を含む。3200Å以上の波長の紫外線が、主としてこの影響の原因のようである。

9.4.9 目、耳、鼻、咽頭: 局所効果 (原文 p.25)

クロルプロマジンのコリン作動性遮断作用は弱い、本薬に通常見受けられる視力の霞みは毛様体筋に対する抗コリン作用によるものである可能性がある。

クロルプロマジンは、ヒトに規則的に縮瞳をもたらす。それは γ -アドレナリン作動性遮断薬によるものである可能性がある。

上皮性角膜症がしばしばクロルプロマジンによる長期治療の患者にみられ、角膜及び眼の水晶体における混濁化も示された。非常に極端なケースでは、水晶体における沈着が視覚障害をもたらす可能性がある。特にチオリダジンの使用に続いて報告されてきた網膜色素変性症は、おそらくフェノチアジンに密接に関連する毒性作用であろう (Zelickson and Zeller, 1964)。これは、一日あたり 1,000 mg を越えるチオリダジン投与の場合にのみ報告されたものである。

9.4.10 血液学 (原文 p.25)

クロルプロマジン治療によって白血球増多症、白血球減少症及び好酸球増加症が起こる可能性がある。白血球減少症は、白血球数が薬物療法開始以前に少なかった患者に現れる可能性がある。

クロルプロマジンの投与期間中に起こる白血球減少症が、無顆粒球症の予知的徴候であるかどうかを決定するのは難しい。この重大な合併症は、クロルプロマジンを投与された 1 万人の患者のうち約 1 人に起こり、通常治療の最初の 6 週間のうちに、そして男性よりも、老いた女性に、よりしばしば起こる。血液疾患の発症が突然である可能性があるため、抗精神病薬で治療を開始されている患者における上気道感染の出現は、完全な血球数の検査により直ちに追跡されるべきである。

9.4.11 免疫学 (原文 p.26)

データは利用可能ではない。

9.4.12 代謝 (原文 p.26)

9.4.12.1 酸-塩基の攪乱 (原文 p.26)

データは利用可能ではない。

9.4.12.2 流体と電解質の攪乱 (原文 p.26)

データは利用可能ではない。

9.4.12.3 その他 (原文 p.26)

クロルプロマジンは常に、そして有意に血漿コレステロール濃度を高めることが観察された (Clark et al., 1967)。

体重増加は、クロルプロマジンの長期投与の一般的な副作用である。カロリー摂取量の増加は行動状態の変化では説明できない。即ちそれは、抗うつ剤の同様の効果に当てはまるように、気分の上昇を単に反映するものではない。

9.4.13 アレルギー反応 (原文 p.26)

光過敏性の軽度じんま疹のタイプのアレルギー反応がみられる。日光の過度の暴露を避けること。剥脱性皮膚炎等を含む、より重篤な反応がときどき報告された。

さらに、喘息、喉頭浮腫、血管神経性浮腫及びアナフィラキシー様反応が報告された。

9.4.14 その他の臨床効果（原文 p.26）

フェノチアジンは依存性を有しない。しかし、ある程度の身体依存性が起こる可能性がある。突然の休薬の数日後に、筋肉の不快感及び睡眠困難を起こしたという報告がある。突然の休薬による EEG 変化は検出されなかった。1日に2 mg/kgを4回、1ヶ月以上の投与されたサルでは、薬剤を中止したときに明らかな退薬症状を示さなかった。

耐性は、クロルプロマジン及び他のフェノチアジンの鎮静効果に発展する。これは、数日あるいは数週間に渡って現れ、多種の客観的試験によって実証された(Meyer, 1978)。

クロルプロマジン及び他のフェノチアジン精神安定剤は体温調節障害を起こし、深部体温の重篤な調節障害につながる可能性がある。寒冷又は温暖な環境中での昏睡状態の患者では、体温保全が損なわれ、さらに身震いが欠如することで、しばしば深部身体温度の僅かな低下をもたらす。場合によっては、低体温が著しい。暖かい又は暑い環境では過量投与又は通常用量の投与でさえ、激しい高熱症(熱中症)を起こし、数件の死亡はこの合併症が原因とされた(Ayd, 1956; Zelman and Guillan, 1970)。

フェノチアジン高熱は、必ずしも暑さに関係しない。フランスで起こった異常症候群は、「悪性神経弛緩薬症候群」と名付けられた。それは、フェノチアジン及びブチロフェノンタイプのトランキライザーの通常量で起こり、高熱症、筋緊張亢進横紋筋融解症、代謝性アシドーシス、高カリウム血症及び呼吸困難の緩やかな開始からなる。発生頻度はフランスで年間約40例であると言われ、治療しない症例での死亡率は、30～50%である。悪性高熱におけるような遺伝的素因は知られてはいないが、後述する疾病のように、神経弛緩薬性悪性症候群がダントロレンナトリウムの静脈内投与により引き起こされる可能性がある(Bismuth et al., 1982)。

末梢性浮腫及び全身性紅斑性エリテマトーデス様症候群が報告された(PDR; 1987)。

9.4.15 特別なリスク（原文 p.27）

妊娠

出産直前の妊娠女性に50～100 mgのクロルプロマジンを筋肉内投与した後には、クロルプロマジン及びその代謝物は、母体の血漿及び尿中、胎児の血漿及び羊水中及び新生児の尿中に認められた。

授乳

クロルプロマジンを投与された母親で、クロルプロマジン濃度は母動物の血漿よりも乳汁中でより高くなることがある。幼児における嗜眠及び傾眠に関係があるかも知れないとの予備データもある。

9.5 その他（原文 p.27）

データは利用可能ではない。

10. 管理（原文 p.27）

10.1 一般原則（原文 p.27）

治療の主流は支持的療法である。有意な神経弛緩薬摂取の病歴を持つ患者では、摂取後最初の2時間に、腸管汚染除去を検討すべきである。昏睡状態の患者には心電図及び心臓のモニタリングが重要であ

る。症候性の患者(例えば、低血圧、伝導遅延、律動異常)については、ECG が 24 時間正常になるまでの間、モニタリングするべきである。

無症候性患者は、4 時間の観察期間後解放されることができる。

10.2 適切な実験室分析 (原文 p.28)

10.2.1 試料採取 (原文 p.28)

毒性及び生物医学的分析のために尿及び血液サンプルを収集する。

10.2.2 生物医学的分析 (原文 p.28)

関係なし

10.2.3 毒性分析 (原文 p.28)

血中濃度は、臨床効果と良好な相関を示さない。

10.2.4 他の試験 (原文 p.28)

血行動態モニタリング及び心電図モニタリングを、不安定な状態にある患者に実施するべきである。連続的な血液試験は、慢性患者で得られるべきである。

10.3 生命支持的プロセス及び症候学的/特異的治療 (原文 p.28)

不安定な状態にある患者には血行力学検査及び心電図モニタリングを実施すべきである。慢性患者には継続的な血液試験が行われるべきである。

生命にかかわる徴候を持つ患者又は心臓異常の患者は、心臓モニタリングを受けるべきである。低血圧は最も一般的な徴候である。直接作用するアルファアドレナリン作動薬(例えば、ノルエピネフリン、メキサミン)は、選択されるべき昇圧剤である。アルファ及びベータアドレナリン作動性機能の両方を持つ昇圧剤(例えば、エピネフリン、ドーパミン)は、フェノチアジン誘発性アルファ遮断によって妨げられないベータアドレナリン刺激のため、さらに重篤な低血圧を引き起こす可能性がある。感作された心筋から起こる重篤な不整脈の治療について検討されるべきである。

リドカイン及びフェニトインが心室性不整脈に対する選択すべき不整脈治療薬として提案されたが、これら及び他の抗不整脈薬は、薬物誘発性不整脈、特にトルサード・ド・ポアンツタイプの心室頻拍には避けることが最も望ましい。これらの状況で、潜在的な状態(例えば、低酸素症、低カリウム血症)又は高頻度駆動ペーシングの治療がより重要である。

重炭酸ナトリウムは、三環系抗うつ薬が誘発する不整脈を治療するのに使用すると類似の方法で使用される可能性がある。しかしフェノチアジンの過量投与においては、その有効性は確立されていない。

キノジン、プロカインアミド及びジソピラミドは禁忌である。“トルサード・ド・ポアンツ”律動不整を除いて、イソプロテレノール(イソプレナリン)は、そのベータアドレナリン作動性薬の作用による低血圧の増悪のため、通常、禁忌である。

遅発性運動機能異常症

この症候群は一度発現すると治療は困難である。急性ジストニー反応に用いられる抗コリン作動薬はこの

症状を改善せず、実際にはそれを悪化させる可能性がある。初期の試験では、1日 360 mg までの用量でジルチアゼムを使用すると、数週間続く、迅速な臨床的改善がもたらされた(Ross, 1987)。

温度調節異常

低体温症は、患者が周囲の低温にさらされなければ通常軽度である。それは、通常、他の生命徴候を修正するために使用される対策、及び受動的再加温によりすぐに良い反応を示す。真の高体温はより大きなリスクを示すことから、神経弛緩薬性悪性症候群の発症には迅速な治療が必要である。十分な注意により常時体液及び電解質のバランスを維持し、発作をコントロールする方向に向かうべきである。冷却毛布又はアイスパックが役に立ち、解熱剤はおそらく役に立たない。ハロペリドール及び他の抗コリン系薬剤は中止するべきである。ミオグロビン尿症が発症した場合は、急性腎尿細管壊死を防ぐためにアルカリ化利尿の必要性が示唆される。

悪性高熱のためには、ダントロレン 2.5 mg/kg (最大 10 mg/kg まで)を初回に静脈内投与しても良い。ダントロレンの維持用量は、危機が解決されるまでの間、6 時間ごとに 2.5 mg/kg である(ダントロレンについては IPCS 対策の学術論文を参照)。動脈血ガス(O₂、pH)、血清電解質、グルコース及びクレアチニンキナーゼを注意深くモニターするべきである。

発作

ジアゼパム及びフェニトインは、選択すべき抗けいれん薬である。一時間持続する発作は、挿管、クラレ化及びチオペンタール全身麻酔を行う目安となる。

尿中ミオグロビン濃度及び血清筋活性は、持続性の筋肉硬直又は発作のあるすべての患者で検討されるべきである。

急性ジストニー(失調)反応

静脈中のメタンスルホン酸ベンズトロピン(成人で 2 mg)及びピペリデン(筋肉内又は静脈内で 0.15 mg/kg~5 mg)は選択薬であり、5~15~20 分で症状を緩和するであろう。軽度の鎮静が主な副作用である。抗コリン薬(例えば、trihexylphenidyl 2 mg を経口投与で 1 日 2 回)でのフォローアップ治療は、メジャーートランキライザーの半減期が長いいため、2 日以上 3 日までの間に行ってもよい。フェノチアジンは投与を中止するべきである。

アカシジア(静座不能症)及びパーキンソン様症候群は、抗パーキンソン病薬(例えば、ピペリデン又はベンズトロピン)の投与量の削減によって和らげられる可能性がある。しばしば、静座不能症は、抗コリン薬及びベンゾジアゼピンに耐受性を示すようである。低用量のプロプラノロールを投与した最近の臨床試験では、ベータアドレナリン遮断薬が効果的である可能性があることが示唆されている(Alder, 1986)。

10.4 浄化(原文 p.29)

フェノチアジンは水溶性であり、胃排出が遅延する。胃排出は遅延するかもしれないが、投与 1 時間以上後に誘発される嘔吐に対する有効な指針はない。

同様に、無感覚の患者は、投与後 2 時間までの洗浄によって改善する可能性がある。

活性炭(2~3 時間ごとに 0.5 g/kg)の数回反復投与は、三環系抗うつ薬と同様、腸管で残留物を結合さ

せるのに有用であろう。

発作及び速やかな無感覚が発症する場合、トコン又は洗浄液の決定を行わなければならない。このような場合には、活性炭及び洗浄液を使用することが好ましい。

10.5 除去 (原文 p.30)

血液透析及び強制利尿は、高タンパク質結合及び大容量分布のため有効ではない。

血液灌流はよく研究されてこなかったが、有効性はわずかである。

血漿交換は今のところ十分用いられていない。さらなる経験が必要とされる。

10.6 解毒剤治療 (原文 p.30)

10.6.1 成人 (原文 p.30)

解毒剤はない。

10.6.2 小児 (原文 p.30)

解毒剤はない。

10.7 管理者の議論 (原文 p.30)

フィズチグミンは、フェノチアジン及び三環系抗うつ薬の過剰投与における伝導遅延、昏睡及び発作に用いられ、症例報告として成功を示した(Weisdorf, 1978)。しかし、収縮不全のような重篤な副作用が起こるため、不整脈又は発作の治療における使用は、最終選択薬にまで格下げされる。

11. 例示の症例 (原文 p.30)

11.1 文献からの症例報告 (原文 p.30)

症例 1

精神分裂症の徴候の継続的な治療のため、病院でクロルプロマジンを処方されていた 44 歳男性の死亡報告書。初回用量は、1 日 400 mg であったが、1 日 1,600 mg に増量された。数日後、チオリダジンの 1 日 400 mg がそれまでの治療に追加された。4 日後、猛烈に攻撃的になり、激しさが収まると死亡した。剖検には特記すべき変化はみられなかった(Hollister & Kosseck, 1965)。

症例 2

31 歳男性は、分裂病性反応に対してクロルプロマジン 1 日 1,600 mg の投与により治療された。チオリダジン 1 日 1,200 mg を併用したとき、クロルプロマジンは 1 日 1,050 mg に減量された。死亡時の投与量は、1 日 400 mg のクロルプロマジンと、ビペリデン塩酸塩 2 mg にまで低下されていた。剖検には特記すべき変化はなかった。血中クロルプロマジンは、3 mcg/mL であり、尿中にクロルプロマジンの極めて陽性な結果が得られた(Hollister & Kosseck, 1965)。

症例 3

光の暴露領域に、掻痒性発疹 15 年の病歴を持つ 54 歳の女性に対するクロルプロマジンによる治療の報告。再発は、1 年に 1 回又は 2 回起こった。手に発疹はより頻繁に起こった。続いて行われた皮膚試験では、クロルプロマジンに対して 3 種類の過敏症を持ったことが分かった。それらはアレルギー性接触皮膚炎、光

接触皮膚炎及び即時アレルギー性光線過敏症であった(Horio, 1975)。

他の症例報告

Hollander et al.(1985)は、エイズ関連のニューモシテリスカリニ肺炎の患者 11 例に、1 日 40 mg 以下のクロルプロマジンの筋肉内投与又は経口投与による治療を行ったところ、4 例に軽度～重度の筋緊張異常が起こることを報告した。すべての反応は、最初の投与後 48 時間以内に起こった。

Solomon(1977)は、特にクロルプロマジンからの突然死の症例を見直した。クロルプロマジンが関係した 10 例のうち、クロルプロマジンだけが使用されたのは、4 例であった。死亡時に投与されていた用量は次のとおりであった:

30 歳女性	1 日に 200 mg を 4 回	経口
50 歳男性	用量の記載なし。	10 ヶ月間投与
72 歳女性	1 日に 10 mg を 2 回	経口
19 歳男性	1 日に 600 mg を経口で	12 日間

著者は、これらの死亡は、深刻な錐体外路作用の増加の結果として起こる食物又は胃内容物の吸引に帰せられる可能性があるとして記した。

11.2 症例に関し、内部的に抽出されたデータ (原文 p.31)

ローカルデータを用いて、各センターによって完成される

11.3 内部の症例 (原文 p.31)

ローカルデータを用いて、各センターによって完成される

12. 追加情報 (原文 p.31)

12.1 解毒剤の利用可能性 (原文 p.31)

利用可能な特定の解毒剤はない。

12.2 特定の予防措置 (原文 p.31)

利用可能なデータはない。

12.3 その他 (原文 p.31)

関係なし

クロルプロマジンの毒性試験と結果の概要（評価書：PIM125）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
急性毒性 (経口投与)	マウス		LD ₅₀ : 376 mg/kg
急性毒性 (腹腔内投与)	マウス ラット		LD ₅₀ : 115 mg/kg 58 mg/kg
急性毒性 (静脈内投与)	マウス イヌ		LD ₅₀ : 31 mg/kg 37 mg/kg
発がん性試験			データなし
催奇形性	ヒト		妊娠中長期にわたって高用量を投与すると、胎児の網膜損傷を引き起こす可能性がある。
変異原性			データなし
副作用			<p>クロルプロマジンは、グアネチジンの降圧作用を遮断する可能性がある。</p> <p>フェノチアジンの治療患者は、アルコールに対する感受性が増加する可能性がある。</p> <p>クロルプロマジンはモルヒネの縮瞳効果及び鎮静作用を増加させる。</p> <p>クロルプロマジンは、特に CNS 抑制薬によって引き起こされる呼吸低下を増強する可能性がある。クロルプロマジンと他剤(例えば、三環系抗うつ薬)の両方の代謝にかかわる肝臓酵素(複数)の相互阻害は、いずれか一方の薬の血漿中濃度の増加をもたらす可能性がある。</p> <p>クロルプロマジンは妊娠試験、甲状腺機能試験、偽陽性の結果となったクームス試験、及び副腎髄質試験のような多くの実験成績を干渉する。また、血清 5-ヒドロキシインドール酢酸、血液、ウレア、尿ケトン類及びステロイド、尿中ポルフィビリノーゲン及びビタミン B12 についての評価を干渉する。</p>

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ATC Classification	Anatomical Therapeutic Chemical Classification	解剖治療化学分類
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives	合同食物添加物専門家会議
LD50	50% Lethal Dose	半数致死量
CAS	Chemical Abstract Service	ケミカルアブストラクトサービス
ECG	Electrocardiogram	心電図
CNS	Central Nervous System	中枢神経系
EEG	Electroencephalogram	脳波
ADH	Antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome	後天性免疫不全症候群

クロルプロマジン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 1996

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/
2009/11/WC500012075.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500012075.pdf)

Chlorpromazine: Summary report - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996
(EMEA/MRL/111/96-FINAL, First published 01/06/1996)

クロルプロマジン 評価書和訳と情報整理 EMEA (1996) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1)	75
クロルプロマジン(原文 p.1)	75
概略報告(原文 p.1)	75
クロルプロマジンの毒性試験と結果の概要(評価書:EMEA)	78
略称	79

原文 目次

原文ページ

動物用医薬品委員会	1
クロルプロマジン	1
概略報告	1
結論及び提言	3

COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
CHLORPROMAZINE	1
SUMMARY REPORT	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION	3

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

クロルプロマジン(原文 p.1)

概略報告(原文 p.1)

1. クロルプロマジンはフェノチアジン系化合物に属し、脳幹の抑制及び大脳皮質への連絡を抑制することで鎮静作用を発揮する。クロルプロマジンは牛、馬、羊、山羊、豚及び家畜動物に対する筋肉内、静脈内及び皮下注射に用いる注射剤として市場に出回っており、通常は攻撃的な動物の身動きを抑制させるために用いられる。すべての食料生産動物種はこの適用の標的動物種である。クロルプロマジン塩酸塩はヒトにおいては鎮静剤として用いられる。
2. 安全性に関するファイル(safety file)は提出されなかった。しかしながら、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)は 1991 年にクロルプロマジンを評価した。この評価から引用したデータは段落 3 から 13 に要約された。
3. クロルプロマジンは親油性化合物であり、腸管吸収が高く、体内で広範囲に分布する。クロルプロマジンは腸壁の通過中及び(主に)肝臓において代謝される。主要代謝経路はヒドロキシル化、酸化、脱メチル化及びグルクロニル化である。ヒトにおいては、10~12 種類の代謝物が生じる。ヒトを含む多くの種において、N-オキシド代謝物は還元されて親化合物に戻る。イヌでは、親化合物の約八分の一の鎮静作用を有するスルホキシドが生成される。イヌにおける半減期は 6 時間であった。ヤギでは乳汁中濃度が血漿中のそれよりも高かった。馬への静脈内及び経口投与後 96 時間まで尿中に検出され、尿中回収はそれぞれ 10 及び 27 %であった。
4. マウス及びラットにおける経口投与での LD₅₀ 値は、それぞれ 135 及び 210 mg/kg 体重であった。マウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける静脈内投与での LD₅₀ 値は、それぞれ 20、23~49、16 及び 30 mg/kg 体重であった。マウス及びラットにおける腹腔内投与での LD₅₀ 値は、それぞれ 115~136 mg/kg 体重及び 71 mg/kg 体重であった。
5. モルモットに 30 mg/kg 体重/日を 7 日間反復腹腔内投与した場合、腹膜及び腸管表面に限局した繊維性癒着、盲腸の腹膜面の出血、粘膜下浮腫、並びに盲腸の炎症性変化及び出血がみられた。この他の短期又は長期の反復投与毒性試験の報告はなかった。
6. 単世代又は多世代繁殖毒性試験の報告はなかったが、他に多くの生殖毒性試験があった。マウスに妊娠期間を通して 16 mg/kg 体重/日を投与した場合は、妊娠数の減少、妊娠期間の延長、妊娠期間中の体重増加の抑制、出生時体重並びに複数の生化学及び臓器重量パラメーターへの影響がみられた。二番目のマウスを用いた試験では、4 又は 16 mg/kg 体重/日を妊娠期間を通して経口投与し、最高投与群において複数の胎児毒性及び母体毒性の発現がみられた。JECFA の報告書においては低投与群の同腹児の平均総体重の減少の有意性は不明であった。20 mg/kg 体重での出生後 10 日目まで単回皮下投与した場合、雄マウスの性成熟を促進した。雄ラットに 5 mg/kg 体重/日を 7 又は 15 日間反復筋肉内投与した場合は、生殖臓器への変化及び様々な生化学的变化を引き起こした。生後 150 日の雄ラットへの 2.5 mg/kg の単回腹腔内投与は、交尾行動を抑制した。妊娠 4 日のラットへの 20 mg/kg 体重の筋肉内投与では妊娠後期に異常を来たした。

7. ラットの妊娠 13、14 又は 15 日目に 0.585 mg/kg 体重を経口投与した催奇形性試験では、胎児毒性及び外表奇形がみられた。ラットの妊娠 6～15 日目に 5、25 及び 35 mg/kg 体重/日を経口投与した催奇形試験では、二つの高用量群で胎児毒性がみられ、また低用量群の一匹には奇形がみられた。同様に、ラットに 1、3 及び 9 mg/kg 体重を経口投与した試験においては、催奇形性及び薬物投与に関連した身体的影響はみられなかった。しかし、二つの高用量群において児動物の体重に用量相関性でない減少がみられ、オープンフィールド試験で活動性への影響もみられた。ラットの妊娠 6～20 日に 20 mg/kg 体重/日を経口投与した時、身体的パラメーターへの影響はなかったが、発達行動試験においていくつかの有意な影響を及ぼした。マウスに 1.8 及び 9.2 mg/kg/日を経口投与した催奇形性試験においては、いずれの投与量においても催奇形性を示した。ラットの妊娠 14 日に 100 mg/kg 体重を腹腔内投与した催奇形性の研究では、複数の骨の骨化遅延がみられた。ラットの妊娠 4～7 日に 6 mg/kg 体重/日を皮下投与した催奇形性試験においては、児動物に死亡数の増加及び行動変化をもたらした。
8. ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ヒトリンパ球を用いた SRCE 試験、ネズミチフス菌 (*S. typhimurium*) を用いた Ames 試験及び大腸菌を用いた fluctuation test において、クロルプロマジンはいずれも陽性を示した。更に、JECFA は特定の活性中間代謝物が DNA を含む高分子に結合する可能性があることを述べた。
9. 発がん性に関するデータはなかった。
10. 免疫及び非免疫ラットにクロルプロマジンの 25 mg/kg 体重/日を混餌投与した結果、有意な肉眼的病理所見はみられなかった。クロルプロマジン含有飼料を与えられた動物のうち数匹は肝毒性の兆候を示した。
11. ヒトにおいて、治療用量のクロルプロマジンは起立性低血圧症、閉塞性黄疸の偶発的症例、白血球増加症及び白血球減少症などの副作用を引き起こす可能性があり、また皮膚反応は更に頻繁に起こる。大量投与は女性の下垂体・生殖腺機能に影響する可能性がある。
12. クロルプロマジンの適切な毒生物学的データの欠如、ヒトにおける長期間の持続、薬剤の広範囲な付加的作用及び低用量での行動学的変化を発現する可能性があることから、JECFA は許容一日摂取量 (ADI) の設定はできないと結論付けた。更に、JECFA はクロルプロマジンは食料生産動物で使用されるべきではないと提言した。
13. JECFA の結論及び提言を考慮し、また動物用医薬品委員会 (CVMP) に適切な毒生物学的データの提出がなかったことから ADI の設定はできないと結論付けられた。
14. JECFA への代謝物データの提出はなかった。
15. 豚における薬物動態試験が CVMP へ提出された。豚にクロルプロマジンの 1 mg/kg 体重を単回筋肉内投与後、血漿、尿、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪中の親化合物の濃度が測定された。血漿中の最高濃度 (C_{max}) は 0.010～0.015 mg/L (投与後 0.25～1 時間で)、尿中の C_{max} は 0.107～1.316 mg/L (0.25～1 時間で)、肝臓中の C_{max} は 0.0054 mg/kg (6 時間で)、腎臓中の C_{max} は 0.0129 mg/kg (1

時間目で、筋肉中の C_{max} は 0.0128 mg/kg (4 時間目で)、及び脂肪中の C_{max} は 0.0279 mg/kg (1 時間目で)であった。組織中の代謝物のデータは不十分であり、評価はできなかった。

16. その他の薬物動態又は代謝物データの提供はなかった。

17. 豚の組織のモニタリングには電子化学検出器付き高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法が提案された。十分に有効性を証明するデータの提出はなかった。本手法は国際的に認められたフォーマット (例えば、ISO78/2) に則って記述されなかった。その他の標的動物種における分析手法は提供されなかった。

結論及び提言

以下を考慮し、

- 適切な毒性学的データは提出されておらず、また ADI の設定もできなかった
- 代謝物データは不十分なものであった
- JECFA はクロルプロマジンを食料生産動物で使用するべきでないと提案した

委員会はクロルプロマジンの残留は消費者の健康にリスクがある可能性があると考え、クロルプロマジンの理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 IV への盛り込みを提言した。

クロルプロマジンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1996）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口)	マウス、ラット	記載なし	マウス: LD ₅₀ = 135 mg/kg 体重 ラット: LD ₅₀ = 210 mg/kg 体重
急性毒性(静脈内)	マウス、ラット、ウサギ、イヌ	記載なし	マウス: LD ₅₀ 20 mg/kg 体重 ラット: LD ₅₀ 23~49 mg/kg 体重 ウサギ: LD ₅₀ 16 mg/kg 体重 イヌ: LD ₅₀ 30 mg/kg 体重
急性毒性(腹腔内)	マウス、ラット	記載なし	マウス: LD ₅₀ = 115~136 mg/kg 体重 ラット: LD ₅₀ = 71 mg/kg 体重
7日間亜急性毒性(腹腔内)	モルモット	30 mg/kg	腹膜及び腸管表面の局所的な繊維性癒着、盲腸の腹膜面の出血及び粘膜下浮腫、盲腸の炎症性変化及び出血
繁殖毒性試験	マウス	16 mg/kg (妊娠期間中)	妊娠数の減少、妊娠期間の延長、妊娠期間中の体重増加抑制、出生時体重並びに複数の生化学及び臓器重量パラメーターへの影響
繁殖毒性(経口)	マウス	4、16 mg/kg 体重/日 (妊娠期間中)	16 mg/kg 体重で胎児毒性あり、母体毒性効果あり
繁殖毒性(単回皮下投与)	マウス	20 mg/kg 体重	生後 10 日目までの雄で性成熟を促進
繁殖毒性(筋肉内投与)	雄ラット	5 mg/kg 体重/日、7 又は 15 日間の連続投与	生殖臓器への変化及び様々な生化学的变化を引き起こした
繁殖毒性(筋肉内投与)	雌ラット	20 mg/kg 体重、妊娠 4 日の投与	妊娠後期に異常
催奇形性(経口)	ラット	0.585 mg/kg 体重 (妊娠 13、14 又は 15 日)	胎児毒性あり 外表奇形を生じた
催奇形性	ラット	5、25、35 mg/kg 体重/日、妊娠 6~15 日まで投与	25、35 mg/kg 体重/日では胎児毒性あり 5 mg/kg 体重/日では 1 匹の奇形
催奇形性	ラット	1、3、9 mg/kg 体重	身体的影響なし(3、9 mg/kg 体重の児動物の体重の減少は投与と関係なかった) オープンフィールド試験での活動性への影響あり
催奇形性(経口)	ラット	20 mg/kg 体重/日、妊娠 6~20 日目	身体的パラメーターへの影響なし 発達行動試験において有意な影響あり
催奇形性(腹腔内)	マウス	1.8、9.2 mg/kg 体重/日	催奇形性あり
催奇形性(腹腔内)	ラット	100 mg/kg 体重、妊娠 14 日の単回投与	複数の骨の骨化遅延

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
催奇形性(皮下)	ラット	6 mg/kg 体重/日、 妊娠 4～7 日目	子孫の死亡数及び行動変化の増加
変異原性(染色体異常試験)	ヒトリンパ球	記載なし	陽性
変異原性 (SRCE 試験)	ヒトリンパ球	記載なし	陽性
変異原性 (Ames 試験)	<i>S. typhimurium</i>	記載なし	陽性
変異原性(彷徨試験)	<i>E. coli</i>	記載なし	陽性
その他			
			ADI の設定なし (適切な毒生物学的データの欠如、ヒトでの長期間の持続、薬剤の広範囲な付加的作用、及び低用量における行動学的変化の発現の可能性があることから) MRL の記載なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
LD ₅₀	50% Lethal Dose	半数致死量
WHO	World Health Organization	世界保健機関