

資料 7

(案)

動物用医薬品評価書

クロルプロマジン

2013年10月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

1	目次	頁
2		
3	○審議の経緯	4
4	○食品安全委員会委員名簿	4
5	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
6	○要約	5
7		
8	I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
9	1. 用途	6
10	2. 有効成分の一般名	6
11	3. 化学名	6
12	4. 分子式	6
13	5. 分子量	6
14	6. 構造式	6
15	7. 使用目的及び使用状況	6
16		
17	II. 安全性に係る知見の概要	7
18	1. 薬物動態試験	7
19	(1) 吸収・分布	7
20	(2) 代謝	8
21	(3) 排泄	8
22	(4) 薬物動態試験 (豚)	8
23	(5) 肝シトクロム P450 の誘導について	8
24	(5-6) 残留試験	9
25	2. 遺伝毒性試験	9
26	(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧	9
27	(2) 光遺伝毒性	13
28	3. 急性毒性試験	15
29	(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ)	15
30	4. 亜急性毒性試験	15
31	(1) 7日間亜急性毒性試験 (モルモット、腹腔内投与) <参考データ>	15
32	(2) 6週間亜急性毒性試験 (ラット)	15
33	5. 慢性毒性及び発がん性試験	16
34	6. 生殖発生毒性試験	16
35	(1) 生殖発生毒性試験 (マウス、経口投与) <参考データ>	16
36	(2) 生殖毒性試験 (マウス、経口投与)	17
37	(3) 生殖毒性試験 (マウス、皮下投与) <参考データ>	17
38	(4) 生殖毒性試験 (ラット、筋肉内投与) <参考データ>	18
39	(5) 生殖毒性試験 (ラット、筋肉内投与) <参考データ>	18
40	(6) 生殖毒性試験 (ラット、腹腔内投与) <参考データ>	18

1	(7) 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与)	19
2	(8) 発生毒性試験 (マウス、腹腔内投与) <参考データ>	20
3	(9) 発生毒性試験 (ラット、強制経口投与)	20
4	(10) 発生毒性試験 (ラット、経口投与)	21
5	(11) 発生毒性試験 (ラット、経口投与)	22
6	(12) 発生毒性試験 (ラット、経口投与)	22
7	(13) 発生毒性試験 (ラット、経口投与) <参考データ>	23
8	(14) 発生毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ>	24
9	(15) 発生毒性試験 (ラット、腹腔内投与) <参考データ>	24
10	7. その他の毒性試験	24
11	(1) 免疫毒性試験	24
12	8. 薬理試験	25
13	9. ヒトにおける知見	25
14		
15	III. 食品健康影響評価	27
16	1. 国際機関等における評価	27
17	(1) JECFA における評価	27
18	(2) EMEA における評価	27
19	2. 食品健康影響評価	27
20		
21	・表 7 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	28
22	・別紙：検査値等略称	30
23	・参照	30
24		
25		
26		

1 <審議の経緯>

2005年11月29日 暫定基準告示(参照1)

2012年2月24日 厚生労働大臣から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0222第4号)、関係資料の接受

2012年3月1日 第421回食品安全委員会(要請事項説明)

2013年10月22日 第158回動物用医薬品専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)

小泉 直子 (委員長)

熊谷 進 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

*: 2011年1月13日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)

佐藤 洋 (委員長代理)

山添 康 (委員長代理)

三森 国敏 (委員長代理)

石井 克枝

上安平 冽子

村田 容常

5

6

7 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2013年10月1日から)

青木 博史 能美 健彦

青山 博昭 舞田 正志

石川 さと子 松尾 三郎

石川 整 宮田 昌明

小川 久美子 山崎 浩史

川治 聡子 山手 丈至

須永 藤子 吉田 和生

辻 尚利 吉田 敏則

寺岡 宏樹 渡邊 敏明

8

9

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12

要 約

鎮静剤である「クロルプロマジン」(CAS No. 50-53-3) について、JECFA 及び EMEA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (イヌ、山羊、豚、馬及びヒト)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、亜急性毒性 (モルモット)、生殖発生毒性 (マウス及びラット) 等の試験成績である。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 鎮静剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：クロルプロマジン

7 英名：Chlorpromazine

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：3-(2-chlorophenothiazin-10-yl)-*N,N*-dimethylpropan-1-amine

12 CAS (No. 50-53-3)

13 英名：2-Chloro-*N,N*-dimethyl-10*H*-phenothiazine-10-propanamine

14

15 4. 分子式

16 $C_{17}H_{19}ClN_2S$

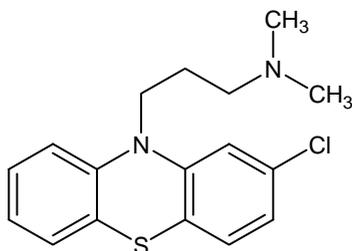
17

18 5. 分子量

19 318.86

20

21 6. 構造式



(参照 2) [参照 2 Merck Index : 参考資料 p7]

22

23 7. 使用目的及び使用状況

24 クロルプロマジンは、フェノチアジン系の鎮静及び抗嘔吐剤である。(参照 3、4) [参
25 照 3 JECFA FAS29-1 : 参考資料 p9] [参照 4 EMEA- 1 : 参考資料 p19] 主にドーパミン、ノルエ
26 ピネフリン及びセロトニン受容体を阻害することにより、中枢神経系のそれらの作動性
27 神経作用を抑制する。(参照 3) [参照 3 JECFA FAS29-1 : 参考資料 p9]

28 海外では、ヒト用医薬品として、クロルプロマジン塩酸塩が統合失調症、器質性精神
29 病及び躁うつ病の躁病期の治療等に広く使われる。(参照 3、4) [参照 3 JECFA FAS29-1 :
30 参考資料 p9] [参照 4 EMEA- 1 : 参考資料 p19] 日本では、ヒト用医薬品としての承認¹はある
31 が、動物用医薬品としての承認はない。(参照 5、6) [参照 5 医薬品添付文書 : 参考資料 p23]

¹ 用法・用量として、通常、成人にはクロルプロマジン塩酸塩として 1 日 30~100 mg を、精神科領域において用いる場合には、通常 1 日 50~450 mg を分割経口投与するとされている。(参照 5)

1 ~30] [参照 6 TRS815-p. 45 : 参考資料 p32]

2 なお、ポジティブリスト制度導入に際して、食品において「不検出」とされる農薬等
3 の成分であると規定されている。(参照 1)。

4
5 **II. 安全性に係る知見の概要**

6 本評価書では、JECFA 及び EMEA の評価書等を基に、クロルプロマジンの毒性に関
7 する主な知見を整理した。(参照 3~9) 検査値等略称を別紙に示した。

8
9 **1. 薬物動態試験**

10 **(1) 吸収・分布**

11 クロルプロマジンは主に腸管から吸収され、腸管壁を通過する際に可逆的に代謝され
12 たが、主に肝臓で代謝された。血漿中のクロルプロマジンのタンパク結合率は90%以上
13 であった。① ヒトでは、投与数週間後に~~＝~~クロルプロマジンの血中濃度は低くなること
14 から、クロルプロマジンは自身の肝臓における代謝又は抱合を促進させる可能性のある
15 ことが示された。② 吸収後、クロルプロマジンは身体中に広く分布し、その親油性脂質
16 親和性から、細胞膜の安定性~~又は~~流動性に影響を及ぼすのに十分な濃度に、膜内濃度
17 を到達させる。(参照 3、4) [参照 3JECFA FAS29- 2.1.1 : 参考資料 p9] [参照 4 EMEA-3 : 参考
18 資料 p19] 松尾・青山専門委員修正

19
【事務局より】 13~16 行目の訳のご確認をお願いいたします。(JECFA FAS29: 参考資料 p. 9)

① “It is metabolized mainly in liver, and there is an indication that it may accelerate its own hepatic metabolism or conjugation; in human, after several weeks of treatment the concentration of chlorpromazine in blood is lower with level dosage.”

② “After being absorbed the drug is widely distributed in the body and its concentration to influence the stability of fluidity of the cell membrane.”

①の訳について：

【青山専門委員】 原文の言わんとするところは、「クロルプロマジンは主として肝臓で代謝される。ヒトではクロルプロマジンの血中濃度が投与数週間後に低下してほぼ一定になるので、これをクロルプロマジンは肝臓における自身の代謝又は抱合を促進するかもしれないと解釈する根拠とすることがある。」といったところだと思います。しかし、他との釣合もありましょうから、「ヒトでは、投与数週間後にクロルプロマジンの血中濃度は低くなることから、クロルプロマジンは自身の肝臓における代謝又は抱合を促進させる可能性のあることが示された。」程度に修正されては如何でしょうか？

②の訳について：

【松尾専門委員】 「吸収後、クロルプロマジンは身体中に広く分布し、その脂質親和性から、細胞の安定性や流動性に影響を及ぼす濃度に、膜内濃度を到達させる。」

【青山専門委員】 「吸収後、クロルプロマジンは身体中に広く分布し、その親油性から、細胞膜の安定性又は流動性に影響を及ぼすのに十分な膜内濃度に到達する。」では如何でしょうか？

20
21 精神病患者の女性 8 名にクロルプロマジンを単回経口投与 (100 mg) したときの薬物
22 動態パラメータを表 1 に示した。(参照 5) [参照 5 医薬品添付文書 : 参考資料 p25]

表 1 薬物動態パラメータ

投与量 (mg)	n	T _{max} (hr)	AUC _{0~∞} (ng・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
100	8	2~3	838	30.5

【事務局より】 医薬品添付文書を基に追記いたしました。ご確認をお願いいたします。

(2) 代謝

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り、酸化過程が薬剤の生体内変換で重要な役割を果たす。スルホキシド体は、イヌにおいて未変化体の約8分の1の鎮静作用を有する。

ヒトでは、10~12種の代謝物が生じる。

ヒトを含むいくつかの動物種において、N-オキシド代謝物は、親化合物に還元される。

(参照 3、4) [参照 3 JECFA FAS29- 2.1.1 : 参考資料 p9] [参照 4 EMEA-3 : 参考資料 p19]

(3) 排泄

イヌにおけるクロルプロマジンの生物学的半減期は約6時間である。

山羊に対するクロルプロマジンの静脈内投与 (2.5 mg/kg 体重) では、血漿消失半減期 (T_{1/2}) は 1.51±0.48 時間であった。山羊の乳汁中のクロルプロマジン濃度は、血漿濃度よりも高かった。

馬に対するクロルプロマジンを静脈内又は経口投与では、その代謝物は最高 96 時間まで尿中に検出された。各投与後、投与量のそれぞれ 10%又は 27%が尿中から回収された。(参照 3、4) [参照 3 JECFA FAS29- 2.1.1 : 参考資料 p9] [参照 4 EMEA-3 : 参考資料 p19]

ヒトでは、最終投与 6~18 か月後でもクロルプロマジン及びその代謝物が尿中から検出される。(参照 3) [参照 3 JECFA FAS29- 3. : 参考資料 p14]

(4) 薬物動態試験 (豚)

豚にクロルプロマジンを単回筋肉内投与 (1 mg/kg 体重) し、血漿、尿、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪中のクロルプロマジンの濃度が測定された。

血漿中最高濃度 (C_{max}) は 0.010~0.015 µg/mL (投与 0.25~1 時間後) であった。尿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の最高濃度は、それぞれ 0.107~1.316 µg/mL (投与後 0.25~1 時間)、0.0054 µg/g (投与 6 時間後)、0.0129 µg/g (1 時間後)、0.0128 µg/g (4 時間後) 0.0279 µg/g (1 時間後) であった。組織中の代謝物のデータは不十分であったため、再評価できなかつた。(参照 4) [参照 4 EMEA- 15 : 参考資料 p20] 松尾専門委員

修正

(5) 肝シトクロム P450 の誘導について 吉田敏則専門委員ご提供

ラット (SD 系、雄 4 匹/群) にクロルプロマジンを 4 日間連続で腹腔内投与 (20 mg/kg 体重/日) し、クロルプロマジンの肝シトクロム P450 (CYP) の誘導が検討された。

クロルプロマジン、~~CYP~~ CYP 総 P450 量 (CYP content) の有意に増加させずに影響

を及ぼさない範囲で CYP2B 及び CYP3A 分子種を誘導した。(参照 D) [文献 D (Tateishi et al, 1999) : 参考資料 p99] 吉田敏則・山崎専門委員修文

(5.6) 残留試験

クロルプロマジンの残留試験については参照した資料に記載はなく、提出もされていない。

2. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧

クロルプロマジンの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 2 及び 3 にまとめた。*in vivo* の試験結果は得られていない。(参照 3、4、7~9、A~C) [参照 3 JECFA FAS29-2.2.5:参考資料 p11] [参照 4 EMEA- 8:参考資料 p20] [参照 7 文献 1 (Obaseiki-Ebor and Akerele, 1988) : 参考資料 p35~40] [参照 8 NTP : 参考資料 p41~52] [参照 9 文献 2 (Yu Jin-Fu et al, 1988) : 参考資料 p57~63] [参照 A 文献 A (Gocke E, 1996) : 参考資料 p65] [参照 B 文献 B (Takasawa H et al, 2010) : 参考資料 p79] [参照 C 文献 C (Takasawa H et al, 2010) : 参考資料 p91]

文献提供：吉田敏則専門委員 修文：能美専門委員

表 2 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97 his、TA102 his、EE97、EE102 変換共役異種間接合	5~10 µg/mL (+S9 ^a)	陽性 (参照 3、4、7)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	1~333 µg/plate (±S9) ^b	陰性 ^c (参照 8)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	不明	陰性 (参照 A)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 A)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	1~333 µg/plate	陰性 ^d (参照 A)
	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1537、TA1538	不明	陰性 (参照 A)
	<i>S. typhimurium</i> TA98	5,000 µg/plate (-S9)	陰性 (参照 B)
Fluctuation test	<i>Escherichia coli</i>	≧0.4~4 µg/mL (±S9 ^a)	陽性 (参照 3、4)

遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 (<i>hprt</i> 座位)	10 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 B)
	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 (ウラア ₂ ブイ ₂ ン抵抗性)	10 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 B)
染色体突然変異試験	ヒトリンパ球	0.24~2.0 µg/mL (−S9)	陽性 (参照 3、4、9)
	ヒト白血球	1~100 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 A)
	ヒト線維芽細胞	8~80 µmol/L (−S9)	陽性 ^e (参照 A)
	ヒトリンパ球	1~10 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 A)
	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	0.05~1.6 µg/mL (−S9)、 1.6~16 µg/mL (+S9 ^a)	陰性 (参照 8)
DNA 修復試験	<i>E. coli</i>	不明	No differential tox^f (参照 A)

【能美先生】 Chloracizine のデータのため削除。

DNA 損傷試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	2.5 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 B)
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	0.25~2.0 µg/mL (−S9)	陽性 (参照 3、4、9)
	ヒトリンパ球	0.05~2 µg/mL	Equivocal increase ^g (参照 A)
	ヒトリンパ球	2 µg/mL (−S9)	Equivocal (参照 B)
	CHO 細胞	0.5~5 µg/mL (−S9)、 1.6~16 µg/mL (+S9 ^a)	陰性 (参照 8)
	ハムスター V79 細胞	0.25~5 µg/mL	Doubling of spont. rate ^{hg} (参照 A)
	チャイニーズハムスター V79 細胞	5 µg/mL (−S9)	弱陽性 (参照 B)

a: ラット肝由来

b: クロルプロマジンは塩酸塩を、S9 はラット及びハムスター由来を用いている。

c: ラット由来 S9 存在下の TA100 及び TA1537 の結果は、Equivocal であった。

d: 100 µg/plate 以上で発育阻害

e: 80 µmol/L で細胞死。ギャップ及び切断の増加。100 細胞しかカウントしていない。

~~f: 50 (−S9) 又は 500 (+S9) µg/plate で毒性~~

~~g: ドナーに関連した違いのため、Equivocal increase とされた。~~

~~hg: 5 µg/mL 以上で毒性~~

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10

1

表3 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
体細胞突然変異及び組換え試験	<i>Derosophila</i>	10~75 mmol/L	陰性 ^a (参照 A)
伴性劣性致死試験	<i>Derosophila</i>	2 滴	陰性 (参照 A)
小核試験	マウス	不明	陰性 (参照 A)
	F344 ラット肝臓	0~70 mg/kg 体重、単回経口投与、投与3~5日後	陰性 (参照 C)
	F344 ラット肝臓及び末梢血血球	0~70 mg/kg 体重、単回経口投与、投与2~5日後	陰性弱陽性 ^b (参照 C)
	ddY マウス 骨髄	25~100 mg/kg 体重、腹腔内投与	陽性 ^b (参照 C)
染色体突然変異試験	マウスリンパ球	0.4 mg/kg 体重、静脈内投与	陽性 ^{bc} (参照 A)
優性致死試験	マウス	4.2~8.3 µg/kg 体重、腹腔内投与	陰性 (参照 A)
姉妹染色分体交換試験	ハムスター骨髄	1~15 mg/kg 体重、腹腔内投与、安楽死処置2時間前	陰性 (参照 A)
	ヒト統合失調症患者	2~15 年間投与	陰性 (参照 A)

【能美専門委員】 表1のヒトリンパ球を用いた姉妹染色分体交換 (Crossen PE の論文) と同じ内容のため削除。

DNA 鎖切断試験	ラット肝細胞	70 mg/kg 体重、経口投与	陰性 (参照 A、B)
染色体異常試験	ヒト統合失調症患者 (7 名、対照なし)	不明	陰性 (参照 A)
	ヒト精神病患者 (13 名) 及び対照 (41 名)	不明	有意な増加なし (参照 A)
	ヒト精神病患者 (153 名) 及び対照 (41 名)	不明	陽性 ^{ed} (参照 A)
	ヒト精神病患者 (10 名) 及び対照 (6 名)	600 mg/日以下	陰性 (参照 A)
	ヒト精神病患者 (11 名) 及び対照 (16 名)	不明	Individual increase (参照 A)

	ヒト精神病患者	不明	弱陽性 (参照 B)
--	---------	----	---------------

1 a: 75 mL 超で高い致死率を示した。
 2 b: 低体温のため
 3 bc: 動原体分離の倍加
 4 ed: ギャップ、切断及び低二倍体については有意な増加があったが、二動原体、環状染色体、動原体
 5 を持つフラグメント、動原体の無いフラグメントの頻度は増加しなかった

6
 7 微生物を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test 並びに培養ヒトリンパ球を用
 8 いた染色体突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験によって示されたように、限られた
 9 最近の試験は、クロルプロマジンが遺伝毒性を有する可能性を示唆した。また、ある反
 10 応性代謝中間体が DNA を含む高分子と結合することが確認されたと JECFA 評価書で
 11 は報告されている。(参照 3) [参照 3 JECFA FAS29- 3 : 参考資料 p14]

12
 【事務局より】 JECFA では、「ある反応中間体が DNA を含む高分子と結合された。」と記載され
 ています。文献等の確認ができません。
 【能美専門委員】 削除が良いと思います。

13
 14 *in vitro* 試験において、微生物を用いた復帰突然変異試験では陽性及び陰性の結果が
 15 混在しているが、微生物を用いた Fluctuation test、培養ヒトリンパ球を用いた染色体
 16 突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験では陽性を示したことから、クロルプロマジン
 17 は遺伝毒性を示す可能性が示唆された。また、*in vivo* での試験がないことから、におい
 18 て、ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験及び組換え試験並びに伴性劣性致死
 19 試験、マウス又はラットを用いた小核試験及び優性致死試験、ハムスター及びヒトにお
 20 ける姉妹染色分体交換試験、ラット肝細胞における DNA 鎖切断試験では陰性であった
 21 が、小核試験で(弱)陽性となった場合もあったが、その原因はラット及びマウスの
 22 体温低下が原因であった。しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において陰性
 23 と陽性の結果が混在しており、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、クロルプロ
 24 マジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については判断できなかった。

25
 【事務局より】 クロルプロマジンの遺伝毒性について、*in vitro* の微生物を用いた復帰突然変異
 試験及び Fluctuation test では陽性であり、ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験及び姉
 妹染色分体交換試験で陽性であることから、クロルプロマジンは遺伝毒性を示す可能性がありま
 す。しかし、*in vivo* の試験がないことから、最終的な判断はできないと事務局案はしておりま
 す。本専門調査会の遺伝毒性に関する結論の文言について、御審議願います。
 【能美専門委員】 文言はこれで良いと思います。結論を出すためには *in vivo* の遺伝毒性試験(小
 核試験)の結果が必要です。陽性結果を示す試験は、いずれも 1988 年に実施されており、微生
 物試験はアミノ酸(ヒスチジン、トリプトファン)を添加した場合と添加していない場合での復
 帰株数を比較するという変法を用いて、+S9 の場合にのみ陽性となっています。NTP の試験結果
 は陰性となっていますが、一部+S9 の条件下で TA100 と TA1537 の復帰株数が増加しているの
 で、+S9 の条件下では弱い変異原性がでるのかもしれませんが。ヒトリンパ球細胞を用いる試
 験でも陽性となっていますが、こちらは-S9 の条件下で行われています。結果は錯綜して
 おり(かつデータが古いので)、*in vivo* 小核試験の実施が結論を出す上で必要です。

【吉田(敏)専門委員】 クロルプロマジンの遺伝毒性の追加資料がありましたのでお送りします(文献A~C)。濃度等詳細は不明ですがマウス MNT (小核?) は陰性とのことですが、いかがでしょうか。

【能美専門委員】 ヒトの患者でのデーターをどのように扱うかは、ヒトの染色体の専門家の意見を聞いた方が良いでしょう。In vitro、in vivo (実験動物) の結果は、問題となる遺伝毒性をヒトに対して示さないことを示唆しているが、結論は、ヒトの染色体の専門家の意見を待って出した方が良いでしょう。

1
2
3
4
5
6

(2) 光遺伝毒性

光遺伝毒性に関する *in vitro* 試験の結果を表4に示した。(参照A) [参照A 文献A(Gocke E, 1996) : 参考資料 p65] 文献提供 : 吉田敏則専門委員 修正 : 能美専門委員

表4 クロルプロマジンの光遺伝毒性試験

検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> his G46、D3052 等	100 µg/mL、black light	陽性 (参照A)
	<i>S. typhimurium</i> 10 菌株	10 µg/mL、black light (320~400 nm)	陽性 ^a (参照A)
	<i>S. typhimurium</i> TA100	10 µg/mL、black light (最大 360 nm)	陽性 (参照A)
	<i>S. typhimurium</i> TA98	33 µmol/L、350 nm 照射	陽性 (参照A)
	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA1537、TA2637	2~8 µg/mL、UV に近い 光線	陽性 (参照A)
	<i>S. typhimurium</i> TA102、TA1537	3~30 µg/mL、キセノン ランプ	陽性 ^b (参照A)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA102、TA1537	0.25~75 µg/mL、キセノン ランプ	陽性 ^c (参照A)
	<i>E. coli</i> WP2		
	<i>E. coli</i> K12	不明	陽性 (参照A)
	<i>E. coli</i> WP2	500 µg/plate、高圧水銀 ランプ	陰性 (参照A)
	φ X174 amber mutation reversion	0.1 mmol/L、キセノン蒸気 ランプ	陽性 (参照A)
	hamster-V79 細胞 (HGPRT)	12~17 µmol/L、Black light (320 nm 超)	陽性 (参照A)
染色体異常試験	hamster-V79 細胞	12~17 µmol/L、Black light (320 nm 超)	陽性 (参照A)
	CHO 細胞	2~10 µg/mL、高圧水銀 ランプ	陽性 (参照A)
	CHO 細胞	6~25 µg/mL、キセノン ランプ	陽性 (参照A)

検査項目	試験対象	用量	結果
DNA 修復試験	<i>E. coli</i> K12 differential repair	0.17 mmol/L、350 nm 照射	陽性 ^d (参照 A)
	<i>E. coli</i> K12 由来株	100 µg/mL、black light	No differential toxicity (参照 A)
	<i>Saccharomyces</i> D7 遺伝子変換	13~75 µg/mL、キセノンランプ	陽性 (参照 A)
姉妹染色分体交換試験	ハムスターV79 細胞	0.25~5 µg/mL、ネオンチューブ照射	Dark effect not enhanced (参照 A)
不定期 DNA 合成試験	水晶体上皮細胞 (lens epithelial cells)	3~30 µmol/L、UV に近い光線	陽性 (参照 A)
DNA 切断試験	ヒト P3 細胞	200 µmol/L、334 nm モノクロム光線、アルカリ溶出法	陽性 ^e (参照 A)
コメットアッセイ	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	0.2~20 µg/mL、キセノンランプ	陽性 (参照 A)
複合体形成試験 (Complex formation)	裸 DNA (一本鎖及び二本鎖)	60 µg/mL、320~400 nm 光線	複合体形成の増強 (参照 A)
ヒトアデノウイルスの不活化	不活化ヒトアデノウイルス、野生 (WT) 及び色素性乾皮症の豚患者細胞	0.1 mmol/L、black light	Differential toxicity, factor 3 (参照 A)

1 a: TA100、TA1537、TA2637 株で強い影響

2 b: TA1537 で陽性

3 c: TA98、TA1537、TA2637 株で陽性

4 d: uvrB 株で陽性

5 e: 切断の増加

6
7 クロルプロマジンをを用いた *in vitro* の光遺伝毒性試験では、ほとんどが陽性の結果を示した。

8 (以下、専門委員の御意見を踏まえて考察を作成する予定。)

9
10 【能美専門委員】 クロルプロマジンの光遺伝毒性の表3の最後 (13 ページ) (クロルプロマジンと光で処理したヒトアデノウイルスを、ヒト細胞と色素性乾皮症 (除去修復能欠損の遺伝病) 患者の細胞に感染させてウイルスの生存率を調べた実験) を修正しました。除去修復能の欠損した細胞では、光損傷を修復できないので、野生型細胞に比べて生存率が減少します。

光遺伝毒性の評価法は定まっておらず、ケースバイケースでの判断になります。動物用医薬品の場合には、ヒトへのばく露量が低いことから、ヒトへの遺伝毒性は考えにくいと思います。

3. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、イヌ）

クロルプロマジンの急性毒性試験の結果を表 5 に示した。（参照 3、4）[参照 3 JECFA FAS29- 2.2.1：参考資料 p9～10][参照 4 EMEA- 4：参考資料 p19]

表 5 クロルプロマジンに関する急性毒性試験結果

動物	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	経口	*	135
		*	136
	腹腔内	*	115
		*	51
静脈内	雌雄	20	
ラット	経口	*	210
		*	71
	腹腔内	*	49
		*	23
ウサギ	静脈内	*	16
イヌ	静脈内	*	30

*: 詳細は報告されていない。

4. 亜急性毒性試験

(1) 7日間亜急性毒性試験（モルモット、腹腔内投与）＜参考データ²＞

モルモット（雌雄 8 匹/群）を用いたクロルプロマジン（生理食塩水に溶解）の 7 日間連続腹腔内投与（30 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。被験動物を、初回投与 8 日後に安楽死処置し、剖検を実施して、回腸、結腸及び盲腸のみを採材した。

7 例において、腹膜表面に多数のもろい線維性癒着がみられた。出血の病変部は、盲腸の腹膜表面でみられた。病理組織学的に、他の変化のないまれにみられる線維性癒着は、回腸及び結腸で観察された。4 例において、盲腸は著しい粘膜下浮腫を示した。若干の地域部位では、炎症性変化及び出血が観察された。（参照 3、4）[参照 3 JECFA FAS29- 2.2.2：参考資料 p10][参照 4 EMEA- 5：参考資料 p19] 松尾専門委員修正

(2) 6週間亜急性毒性試験（ラット） 吉田敏則専門委員ご提供(要約のみ)

ラット（Wistar 系、雄 24 匹/群）にフェノバルビタール又はクロルプロマジンを 6 週間経口投与（50 mg/kg 体重/日）し、投与 1、2、4 及び 6 週間後の血漿中の肝酵素（アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、乳酸脱水素酵素（LDH）、アルカリホスファターゼ（ALP）、総サイロキシン（T₄）及びトリヨードサイロニン（T₃）、遊離 T₄ 及び T₃、甲状腺刺激ホルモン（TSH））の濃度、肝臓及び甲状腺重量の測定並びに肝臓、甲状腺及び下垂体の組織学的検査が実施された。対照群には 0.5%ゼラチン水溶液加マンニトールを投与した。

最初の 42 週間の、血漿中総 T₄ 及び T₃は、多くの個体で減少し、一部は増加しす

² 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

1 ~~る傾向がみられた。6週後ではT₄及びT₃の値はほぼ正常に回復した。また最初の2週~~
 2 ~~間、AST及びALT活性の増加傾向もが同時にみられた。~~ 甲状腺濾胞細胞の肥大が両投
 3 与群の最初の4週間にみられたが、フェノバルビタール投与群の数例を除き、6週後に
 4 は正常に戻った。 寺岡専門委員修文

5 これらの結果から、甲状腺機能に対するフェノバルビタール及びクロルプロマジンの
 6 影響は肝のミクロソーム誘導の結果として、主に末梢ホルモンの性質への影響によるも
 7 のであることが示された。(参照 E) [文献 E (Attaia MA & Aref H, 1991)]

8
 【事務局より】 T₄及びT₃(総及び遊離)、TSH、血液生化学的項目の結果について、文献EのTable
 2、4に記載されておりますが、文献における結果の記載の仕方は、各時点のパラメータが前時点
 のパラメータに対して増加/減少という見方のようです。対照群と比較した記載ではないよう
 ですが、問題はないでしょうか。ご確認いただきますようお願いいたします。

(対照群の遊離T₃が6週目で2.3と1、2、4週目での値とかなり低くなっています。TSHにつ
 いても6週目で4.1と1、2、4週目での値と高くなっています。ばらつきがあるようですが、い
 かがでしょうか。)

【寺岡専門委員】 事務局のご判断が正しいと思います。Table 2を見る限り、いずれの形態の甲
 状腺ホルモン値も変動が大きいですし、また統計学的検定を行っていないようです。あえて言え
 ば、総T₄値が投与1~2週間まで、増加傾向にあります。AST、ALTについても同様です。個体ご
 との数値がわからないので、私の手元にあるソフトで平均値の差を検定することができませんで
 した。もし有意差がありそうでしたら「傾向」を除いてください。また、統計学的処理をしてい
 ないので無効というご判断を他の先生がされるかもしれません。もちろん、成績本文をそのまま
 訳すと、お送りいただいたとおりになるので、その点が曖昧であるということを重くみあるので
 あればやはり無効ということになると思います。

9
 10 **5. 慢性毒性及び発がん性試験**

11 慢性毒性試験及び発がん性試験については参照した資料に記載がなかった。

12
 13 **6. 生殖発生毒性試験**

14 多世代繁殖試験については参照した資料に記載がなかった。

15
 16 **(1) 生殖発生毒性試験(マウス、経口投与) <参考データ³>**

17 マウス(C57BL10系)に妊娠期間を通して、クロルプロマジンを経口投与(16 mg/kg
 18 体重/日)し、生殖発生毒性試験が実施された。

19 妊娠数の減少、交尾から分娩までの期間の日数の増加及び妊娠期間を通しての体重増
 20 加量の減少がみられた。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が、
 21 クロルプロマジン投与後変化した。一腹当たりの平均重量、脳、肝臓及び心臓の相対重
 22 量並びに児の血清及び臓器の生化学的検査において、投与群と対照群間に統計学的な有
 23 意差が観察された。詳細は報告されなかった。(参照 3、4) [参照 3 JECFA FAS29- 2. 2. 4. 1 :
 24 参考資料 p10] [参照 4 EMEA- 6 : 参考資料 p19] 松尾専門委員修正

3 単一用量で実施されていること及び詳細が報告されていないことから参考データとした。

1 (2) 生殖毒性試験（マウス、経口投与）

2 マウス（C57BL/10 系⁴、雌 20 匹/群）に妊娠期間を通して、クロルプロマジンを経口
3 投与（0（プラセボ）、4 又は 16 mg/kg 体重/日）し、生殖毒性試験が実施された。投与は、
4 交尾 6 日目から始められた。交尾から分娩までの期間の延長における薬物の影響、母動
5 物重量における薬剤誘導性変化、一腹当たりの児動物数及び重量が記録された。 [青山・

6 渡邊専門委員修正

7 出生時の母動物の体重について、群間に統計学的な有意差はみられなかった。行動に
8 ついて、4 mg/kg 体重/日投与群と対照群との間に、差は観察されなかったが、16 mg/kg
9 体重/日投与群では、投与後に常習的な 1~5 時間続く頻繁な持続性の鎮静がみられた。

10 16 mg/kg 体重/日投与群では、交尾から分娩までの期間に統計的に有意な延長を示し、
11 児動物数は有意に減少した。 [松尾専門委員修正]

12 同腹児重量については、2 投与群をまとめると、対照群の母動物よりも有意に減少し
13 た。（参照 3） [参照 3 JECFA FAS29- 2.2.4.1：参考資料 p10~11]

14 EMEA の評価書では、本試験について、4 mg/kg 体重/日投与群で平均同腹児重量の
15 減少にみられる有意差がある可能性については JECFA の評価書では明確にされからは
16 判別できなかったと報告している。（参照 4） [参照 4 EMEA- 6：参考資料 p19] [松尾専門委

17 員修正

18 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEA の報告を考慮し、同腹児重量の有
19 意な減少が 4 mg/kg 体重/日投与群でみられたのかどうか不明のため、本試験における
20 NOAEL は設定できないと判断した。

21 【事務局より】 JECFA 及び EMEA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。（評価書には記載され
ておりません。）

【渡邊専門委員】 詳細なデータが不明であり、NOAEL の設定はできないと思います。

22
23 (3) 生殖毒性試験（マウス、皮下投与）＜参考データ⁵＞

24 マウス新生児（LACA 系、44 匹）の生後 4、6、7、8、9 又は 10 日に、クロルプロマ
25 ジンを単回皮下投与（20 mg/kg 体重、溶媒：蒸留水）し、生殖毒性試験が実施された。
26 被験動物を、日齢 30 日に安楽死処置し、精巣及び精嚢を摘出し、重量及び病理組織学
27 的検査を行った。対照群として 7 匹/群が設定された。

28 精細胞、精子及び管腔内精子を含む精細管の割合の一般的な増加が観察された。最も
29 顕著な影響は、生後 7 日に投与された動物でみられた。この群において、精巣重量及び
30 精嚢重量の増加が、同様にみられた。

31 通常、20 mg/kg 体重のクロルプロマジン単回投与は、生後 10 日までに投与されると、
32 雄のマウスの性成熟を早めることが示された。（参照 3、4） [参照 3 JECFA FAS29- 2.2.4.1：
33 参考資料 p10] [参照 4 EMEA- 6：参考資料 p19]

4 JECFA 原文では“C5BL10”とあるが“C57BL10”の間違いと判断した。

5 皮下投与で行われていることから参考データとした。

1 (4) 生殖毒性試験（ラット、筋肉内投与）＜参考データ⁶＞

2 アルビノラット（*Rattus norvegicus*、雄、24 匹/投与群、12 匹/対照群）に、クロル
3 プロマジン 7 又は 15 日間筋肉内投与（0 又は 1 mg/動物/日（ラットの体重を 200 g とし
4 た場合に 5 mg/kg 体重/日に相当）し、生殖毒性試験が実施された。投与 8 又は 16 日後
5 に被験動物を安楽死処置し、剖検を実施した。精巣、精巣上体頭部及び尾部を摘出し、
6 重量を測定した。また、血液を採取し生化学検査を実施した。

7 ~~精巣、精巣上体頭部及び尾部において、多少いくつかの~~アンドロゲン依存性酵素の活
8 ~~性を変えた変化だけでなく、~~精巣、精巣上体頭部及び尾部の重量の有意な低下が観察さ
9 れた。 青山専門委員修正

10 遊離アスコルビン酸、コハク酸デヒドロゲナーゼ、アルカリホスファターゼ（ALP）
11 の濃度は全体的に低下し、精巣及び精巣上体における酸性ホスファターゼ及びコレステ
12 ロール濃度の増加がみられた。（参照 3、4）[参照 3 JECFA FAS29- 2.2.4.2：参考資料 p11][参
13 照 4 EMEA- 6：参考資料 p19]

14 【事務局より】 訳のご確認をお願いいたします（特に 7～9 行目）

"Significant decreases in the weight of testes, caput and cauda epididymides were observed as well as altered activity of some androgen dependent enzymes."

【青山専門委員】 「いくつかのアンドロゲン依存性酵素の活性変化だけでなく、精巣、精巣上体頭部及び尾部の重量の有意な低下が観察された。」

【渡邊専門委員】 「精巣、精巣上体頭部及び尾部において、重量の有意な低下及びアンドロゲン依存性酵素の活性の変化が観察された。」

15 (5) 生殖毒性試験（ラット、筋肉内投与）＜参考データ⁷＞

16 ラット（雌）の妊娠 4 日にクロルプロマジンを筋肉内投与（20 mg/kg 体重/日）し、
17 生殖毒性試験が実施された。

18 ~~薬剤が妊娠後期を妨げる悪影響を及ぼすことが判明した。~~詳細は報告されなかった。

19 （参照 3、4）[参照 3 JECFA FAS29- 2.2.4.2：参考資料 p11][参照 4 EMEA- 6：参考資料 p19]

20 青山専門委員修正

21 【事務局より】 訳のご確認をお願いいたします（特に 19 行目）

"It found that the drug disturbed the late stage of pregnancy."

22 (6) 生殖毒性試験（ラット、腹腔内投与）＜参考データ⁸＞

23 ラット（SD 系、150 日齢、雄 12 匹/群）にクロルプロマジンを単回腹腔内投与（0（蒸
24 留水）、2.5 mg/kg 体重）し、性行動について調べられた。

25 投与群では、射精前の交尾回数⁸の減少がみられた。1 分当たりの交尾回数又は交尾率
26 も有意に減少した。（参照 3、4）[参照 3 JECFA FAS29- 2.2.4.2：参考資料 p11][参照 4 EMEA-
27 6：参考資料 p19] 渡邊専門委員修正

⁶ 筋肉内投与で行われていることから参考データとした。

⁷ 筋肉内投与で行われていることから参考データとした。

⁸ 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36

【事務局より】 訳のご確認をお願いいたします (特に 27 行目)
 "It was found that treatment with chlorpromazine reduced the number of copulations preceding ejaculation."

(7) 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与)

妊娠マウス (CD-1 系、24~29 匹/群) の妊娠 6~15 日に、クロルプロマジン塩酸塩を強制経口投与 (0、2.5、5、15 又は 30 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) し、発生毒性試験が実施された。母動物を妊娠 17 日に安楽死処置し、子宮内容物及び着床痕数、生存、死亡又は吸収胎児の数を記録した。全生存胎児については、重量を測定し、外表、内臓及び骨格検査を実施した。

母動物では、投与期間中、鎮静、粗毛又は立毛 (erect coat)、体重減少、眼や口周囲の凝固分泌物、低体温等の毒性徴候がみられた。死亡率は、30 mg/kg 体重/日投与群では 17% (5/29 例) で、他の群では死亡はみられなかった。妊娠 11、15 及び 17 日の体重は用量相関的に減少し、5 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 11 日のみ、15 mg/kg 体重/日以上投与群ではいずれの時点で有意に低下した。体重増加量は子宮重量と同様、用量相関的に減少し、15 mg/kg 体重/日以上投与群の妊娠期間中及び投与期間中の体重増加量は有意に低下した。30 mg/kg 体重/日投与群では絶対体重増加量 (absolute weight gain) 及び子宮重量はいずれも有意に低下した。用量に相関して肝臓の絶対重量は低下し、相対重量は増加した。一腹当たりの胎児吸収率、胎児の非生存 (死亡+吸収) 率又は薬剤の影響を受けた (非生存又は奇形) 率は、投与群間で増加し、30 mg/kg 体重/日投与群ではいずれも有意であった。また、非生存又は影響を受けた胎児を有する母動物の割合は、いずれの投与群で増加した。 渡邊専門委員修正

生存胎児を含むこれらの母動物間において、一腹当たりの生存胎児数又は雌雄の割合に投与群間に差はみられなかった。一腹当たりの平均胎児体重は用量相関的に減少し、15 mg/kg 体重/日以上投与群では、雌雄の胎児ともに有意であった。一腹当たりの胎児奇形出現率及び奇形胎児を有する母動物の割合は、投与量の増加に伴い顕著に 30 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加した。30 mg/kg 体重/日投与群における腹当たりの平均奇形出現率は平均 13.70%と有意に増加しであり、奇形胎児を有する腹の出現率は 18 例中 8 例 (44%) の母動物 (litter) にみられ、であった。観察された奇形は、眼瞼開裂 (open eye)、口蓋裂、水腎、肋骨欠損又は癒合肋骨であった。(参照 8) [参照 8 NTP- TER82056 : 参考資料 p55~56] 松尾・青山・渡邊専門委員修正

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の有意な低下が認められたことから、母体毒性に対する NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。胎児では 15 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児体重の低下及び奇形の誘発がみられたことから、胎児に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は、母動物に異常がみられる投与量以上でみられた。 渡邊専門委員修正

【事務局より】 訳のご確認をお願いいたします (特に 23~28 行目)

“The incidence of malformations was significantly increased above controls in the high-dose group (30 mg/kg/day CPZ) which exhibited an average incidence of 13.70% malformed fetuses; malformations occurred in 8/18(44%) litters and included open eye, cleft palate, hydronephrosis, missing rib(s), or fused ribs.”

【青山専門委員】 「一腹当たりの胎児奇形出現率及び奇形胎児を有する母動物の割合は、高用量群 (30 mg/kg 体重/日 CPZ 群) で有意に増加した。30 mg/kg 体重/日投与群における腹当たりの平均奇形出現率は 13.70%であり、奇形胎児を有する腹の出現率は 8/18(44%)であった。観察された奇形は眼瞼開裂 (open eye)、口蓋裂、水腎、肋骨欠損又は癒合肋骨であった。」

【渡邊専門委員】 「一腹当たりの胎児奇形率及び奇形胎児を有する母動物の割合は、投与量の増加に伴い有意に増加した。30 mg/kg 体重/日投与群の平均奇形率は平均 13.70%と有意に増加し、奇形を有する胎児は 18 例中 8 例 (44%) の母動物 (litter) にみられ、眼瞼開裂 (open eye) 口蓋裂、水腎、肋骨欠損又は癒合肋骨であった。」

原文の後述にある Control 群の記載をみますと、30.18%は母動物当たりの平均奇形率であり、44%は母動物単位で奇形胎児を有する割合であると思います。

【事務局より】 NTP では、NOEL/LOEL を設定していません。(レポートには記載されておりません。) 本試験に NOEL が設定できるか否かについてご検討をお願いいたします。

【渡邊専門委員】 体重減少の取り扱いについては、いつも悩みますが、用量相関的に有意に減少している場合には、薬剤の影響とみなすことができるのではないのでしょうか。つまりこの場合、用量の設定が気になりますが、NOEL を設定できるのではないのでしょうか。しかし、なぜ奇形誘発率を指標としていないのでしょうか。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14

(8) 発生毒性試験 (マウス、腹腔内投与) <参考データ⁹>

妊娠マウス (3 か月齢、10 匹/群) の妊娠 6~16 日に、クロルプロマジンを腹腔内投与 (1.8 又は 9.2 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。被験動物を分娩 2 又は 3 日前に安楽死処置し、平均成長重量、体重増加量及び胎児奇形を記録した。陰性対照群には食塩水 0.3 mL を、陽性対照群にはビタミン A 及び D を含有するタラ肝油 0.3 mL を、投与群と同様に投与した。

異常胎児の発生率について、投与群及び陽性対照群では陰性対照群と比較して有意に高かった。また投与母動物から得られた胎児の平均体重は低かった。奇形の胎児の割合は、1.8 及び 9.2 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 38.5%及び 42.9%で、陰性対照群では 0%、陽性対照群では 28.6%であった。奇形の詳細は得られなかった報告されていない。

(参照 3、4) [参照 3 JECFA FAS29- 2.2.6.1 : 参考資料 p11~12][参照 4 EMEA- 7 : 参考資料 p19~20] 松尾専門委員修正

【松尾専門委員】 「成長重量」について、成長重量と体重増加量の差異が付きません。

15
16
17
18
19
20

(9) 発生毒性試験 (ラット、強制経口投与)

妊娠ラット (F344/N 系、22~27 匹/群) の妊娠 6~15 日に、クロルプロマジン塩酸塩を強制経口投与 (0 (溶媒)、5、15、30 又は 45 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) し、発生毒性試験が実施された。母動物を妊娠 20 日に安楽死処置し、子宮内容物及び重量、着床率、生存、死亡又は吸収胎児数について記録した。全生存胎児の重量を測定され、

⁹ 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

1 外表、内部及び骨格検査を実施した。

2 母動物では、投与期間中、鎮静、粗毛又は立毛 (erect coat)、体重減少、流涙等の臨
3 床症状がみられた。死亡率は、30 mg/kg 体重/日投与群では4% (1/28 例) ~~≡~~、他の群
4 では死亡はみられなかった。妊娠 11、15 及び 20 日の体重は用量相関的に減少し、30
5 mg/kg 体重/日以上投与群では有意に低下した。体重増加量は子宮重量と同様、用量相関
6 的に減少し、5 mg/kg 体重/日以上投与群では投与期間中の体重増加量が、15 mg/kg 体
7 重/日以上投与群では絶対体重増加量 (absolute weight gain) が有意に低下した。また、
8 30 mg/kg 体重/日以上投与群では妊娠時の体重増加量及び子宮重量が有意に低下した。
9 肝臓の絶対重量が用量相関的に減少し、30 mg/kg 体重/日以上投与群では有意であった
10 が、相対重量に差はみられなかった。一腹当たりの胎児吸収率、胎児の非生存 (死亡+
11 吸収) 率又は影響を受けた (非生存又は奇形) 率は、投与群間で増加し、30 mg/kg 体重
12 /日以上投与群でいずれも有意であった。さらに、15 mg/kg 体重/日以上投与群では、吸
13 収がみられた胎児を有する母動物の割合が、30 mg/kg 体重/日以上投与群では、非生存
14 又は影響を受けた胎児を有する母動物の割合が対照群を上回った。 渡邊専門委員修正

15 生存胎児を含むこれらの母動物間において、一腹当たりの生存胎児数又は雌雄の割合
16 に投与群間に差はみられなかった。一腹当たりの平均胎児体重は用量相関的に減少し、
17 5 mg/kg 体重/日以上投与群では、雌雄の胎児~~で~~とも有意であった。一腹当たりの胎児
18 奇形率及び奇形胎児を有する母動物の割合に差はみられなかった。(参照 8) [参照 8 NTP-
19 TER82055 : 参考資料 p53~54] 松尾専門委員修正

20 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投
21 与群で投与期間中の体重増加量及び胎児重量の有意な低下がみられたことから、母動物
22 及び胎児に対する NOAEL を設定できず、LOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。催
23 奇形性はみられなかった。

【事務局より】 NTP では、NOAEL/LOAEL を設定していません。(NTP レポートには記載されてお
りません。) 本試験に NOAEL が設定できるか否かについてご検討をお願いいたします。

25
26 (10) 発生毒性試験 (ラット、経口投与¹⁰)

27 妊娠ラット (Wistar/H-Riop 系、5 匹/群) の妊娠 13、14 又は 15 日に、ペルフェナジ
28 ン (perphenazine)、クロルプロマジン、クロルシクリジン、テナリジン、フルアニソン
29 又はハロペリドールをそれぞれ単回経口投与 (3.7×10^{-4} mol/L /kg 体重) し、これら 6
30 種の化合物の催奇形性について調べられた。クロルプロマジンの投与量は、0.585 mg/kg
31 体重に相当した。被験動物を妊娠 21 日に安楽死処置し、吸収、生存及び死亡胎児、胎
32 児重量及び外部~~表~~奇形を記録した。 松尾・渡邊専門委員修正

33 対照群と比較してクロルプロマジン投与群で、より高い胎児の死亡率 ($p < 0.01$) が観
34 察された。胎児重量は、同様に有意に低かった ($p < 0.01$)。

35 データは、ラットにおいて薬剤の胎児毒性作用を示した。(参照 3、4) [参照 3 JECFA
36 FAS29- 2.2.6.2 : 参考資料 p12] [参照 4 EMEA- 7 : 参考資料 p19~20]

¹⁰ 単一用量で実施されていること及び詳細が報告されていないことから参考データとした。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

(1 1) 発生毒性試験 (ラット、経口投与)

妊娠ラット (CAW; CFE (SD) 系、19~20 匹/群) の妊娠 6~15 日に、クロルプロマジン (粉碎錠剤を 2.5% Tween 水溶液に溶解) を経口投与 (5、25 又は 35 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。母動物を妊娠 21 日に安楽死処置し、胎児が摘出採取された。生存胎児数、吸収数、着床数、性別及び個々の生存胎児重量が記録された。

同腹児数は、35 mg/kg 体重/日投与群において有意に減少し ($p < 0.05$)、吸収率は、25 mg/kg 体重/日以上投与群において有意に増加した ($p < 0.01$)。

対照群と比較して、胎児~~の~~体重は、5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群で低下した ($p < 0.01$) が、35 mg/kg 体重/日投与群では低下はみられなかった。

5 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例において、腰椎の尾側の 3 椎骨と尾及び腰椎後方 3 本椎の欠損並びに脊柱の骨化の遅延といった奇形が認められた。(参照 3、4) [参照 3 JECFA FAS29- 2.2.6.2 : 参考資料 p12] [参照 4 EMEA- 7 : 参考資料 p19~20] 松尾専門委員修正

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、25 mg/kg 体重/日以上投与群の吸収率の増加がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。また、胎児体重の低下が最高用量ではみられていないが、5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群では有意に低下していることから毒性と捉え、胎児に対する LOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性については奇形率等が報告されていないことから判断できなかった。

【事務局より】 JECFA 及び EMEA では、NOAEL/LOAEL を設定していません。(評価書に記載されておりません。) 本試験に NOAEL が設定できるか否かについてご検討をお願いいたします。

21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

(1 2) 発生毒性試験 (ラット、経口投与)

交配させたラット (CD 系、雌 20 匹/群) の妊娠 6~15 日に、クロルプロマジンを胃管チューブにより強制経口投与 (0 (2 群、0.5% MC 水溶液)、1、3 又は 9 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。母動物の半分を妊娠 21 日に安楽死処置し胎児の外部異常を調べた。残りの母動物を分娩させ、各腹の児動物 (雌雄各 2 匹) を選択し、身体的発達、行動及び生殖機能の評価に用いた。残りの児動物を 15 又は 16 週齢で剖検した。 松尾専門委員修正

母動物において、9 mg/kg 体重/日投与群では投与後 2~4 時間、活動が低下した。帝王切開では、雌の生殖状態に変化はみられず、平均胎児重量についても変化はなかった。催奇形性は観察されなかった。

分娩した雌において、妊娠期間及び分娩後 1 日の一腹当たりの生存及び死亡胎児数に変化はみられなかった。胎児の平均重量について、3 mg/kg 体重/日以上投与群では統計的に有意な低下がみられたが、用量反応関係は観察されなかった。児動物の生後の成長に投与に関連した変化はなかった。 松尾専門委員修正

F₁ 児動物の平均臓器重量は、対照群を含む群間で同様であった。試験期間における雌の交尾機能、生殖状態、生存児動物数及び児動物の平均重量に対する影響は、報告されなかった。

1 オープンフィールド試験において、有意な活動の増加が、分娩 7 週後に 9 mg/kg 体重
2 /日投与群で観察された。分娩 13 週後に 3 mg/kg 体重/日投与群でも観察された。

3 3 mg/kg 体重/日以上投与群において、分娩 3 及び 13 週後に潜時時間の有意な減少が
4 みられた。

5 病理組織学的検査では、投与群の脳に変化は観察されなかった。(参照 3、4) [参照 3
6 JECFA FAS29- 2.2.6.2 : 参考資料 p12] [参照 4 EMEA- 7 : 参考資料 p19~20]

7 JECFA では、本試験における催奇形性に関する NOAEL を 9 mg/kg 体重/日と設定し
8 ている。

9 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、9 mg/kg 体重/日投与群の母動物に活動の
10 低下がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定した。ま
11 た、3 mg/kg 体重/日以上投与群で胎児重量の低下がみられた。用量反応関係は観察され
12 なかったが、この低下を毒性と捉え、胎児に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定
13 した。さらに、オープンフィールド試験において 3 mg/kg 体重/日以上投与群に活動の増
14 加及び潜時時間の減少がみられたことから、児動物に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/
15 日と設定した。

16
17 (13) 発生毒性試験 (ラット、経口投与) <参考データ¹¹⁾>

18 妊娠ラット (SD 系、動物数不明) の妊娠 6~20 日に、クロルプロマジン塩酸塩を経
19 口投与 (0 (食塩水)又は 20 mg/kg 体重/日、溶媒: 食塩水) し、発生毒性試験が実施され
20 た。母動物を、妊娠 0 日及び妊娠 6 日から妊娠 21 日までの 3 日ごとに体重測定し、妊
21 娠期間、産児数、性分布、胎児重量及び死亡児数並びに奇形の児数に関するデータを記
22 録した。行動テストは、全児動物で行われた。 松尾専門委員修正

23 母動物の重量、妊娠期間、産児数、一腹あたりの性分布又は児動物の死亡率について、
24 重要な影響は観察されなかった。

25 外表検査では、児動物にどのような奇形もみられなかった。

26 身体的なパラメータの測定において、投与群と対照群の間に有意な差はなかった。立
27 ち直り反射では、投与群は、生後 6 日に有意な強化を示した ($p<0.01$)。水泳角度発達
28 (Swimming angle development) について、投与群では生後 6 日 ($p<0.05$) 及び生後
29 8 日 ($p<0.01$) で改善された。負の重力走性テストでは、有意な影響は観察されなかつ
30 た。投与群の雌の歩行は、生後 35 日に増加した ($p<0.05$)。生後 22 日の雄ではロータ
31 ロッド能力が有意に低下した ($p<0.05$) が、雌では低下はみられなかった。水迷路、瞳
32 孔縮小及び聴覚驚愕反応に群間の差は観察されなかった。投与群の動物間では、対照群
33 と比較して、有意に夜行性活動の低下がみられた ($p<0.01$)。

34 生化学検査では、ノルアドレナリン又はドーパミン内容 (dopamine contents) に差
35 がないことが明らかになったが、脳全体の DNA 濃度の有意な減少がみられた。病理組
36 織学的検査では、投与動物の脳の変化は報告されなかった。(参照 3、4) [参照 3 JECFA
37 FAS29- 2.2.6.2 : 参考資料 p13] [参照 4 EMEA- 7 : 参考資料 p19~20]

38

11 単一用量で実施されていることから参考データとした。

1 (14) 発生毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ¹²>

2 妊娠ラット (SD 系、11 匹/群) の妊娠 4~7 日に、クロルプロマジンを 1 日 3 回に分
3 けて皮下投与 (0 (蒸留水)又は 6 mg/kg 体重/日、溶媒: 蒸留水) し、発生毒性試験が実
4 施された。

5 投与群において、対照群と比較して、有意に多く死亡した。産子数について、有意差
6 はみられなかった。投与群から得られた児動物は、運動活性が低下し、聴原発作が増加
7 した。

8 動物の脳の組織形態学的な変化は観察されなかった。(参照 3、4) [参照 3 JECFA FAS29-
9 2.2.6.2 : 参考資料 p13] [参照 4 EMEA- 7 : 参考資料 p19~20]

11 (15) 発生毒性試験 (ラット、腹腔内投与) <参考データ¹³>

12 ラット (CF 系、雌、動物数不明) の妊娠 14 日に、クロルプロマジンを単回腹腔内投
13 与 (0 (生理食塩水)又は 100 mg/kg 体重) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 16 日と
14 20 日の間に、胎児が帝王切開により摘出採取され、生存胎児及びそのままの試料 (intact
15 preparation) が試験に用いられた。 松尾専門委員修正

16 骨化について、四肢の長骨で 1~3 日、肩甲骨で 1 日及び腸骨で 2~3 日、遅延するこ
17 とが判明した。坐骨及び恥骨は、妊娠 20 日まで非骨化のままであった。頭蓋骨の骨化
18 も遅延した。胸骨文節が最も影響を受けることが示された。(参照 3、4) [参照 3 JECFA
19 FAS29- 2.2.6.2 : 参考資料 p12] [参照 4 EMEA- 7 : 参考資料 p19~20]

21 7. その他の毒性試験

22 (1) 免疫毒性試験

23 ラット (Wistar 系、雄) に、2%アルミニウム水酸化物ゲルで誘起されたクロルプロ
24 マジン-ヘモシアニン接合体 (3 mg) を小腸のパイエル板に予備免疫した。投与 2~7
25 日後に、被験動物にクロルプロマジン塩酸塩を 25 mg/kg 体重/日で混餌投与した。予備
26 免疫されていないラットの 2 番目の群に同様に混餌投与し、対照群にはクロルプロマジ
27 ンを含まない飼料を与えた。全被験動物を 65、75 又は 90 日間混餌投与し、安楽死処置
28 する 3 日前に通常飼料に戻した。血液、胆汁、肝臓及び場合によって他の臓器を採材し、
29 分析した。

30 予備免疫された群の 10 例中 7 例において、胆汁中 IgA 抗体が上昇した。抗クロルプロ
31 マジン抗体も血清中にみられたが、抗体の種類は同定されなかった。

32 剖検において、重要な所見は観察されなかった。

33 病理組織学的検査では、クロルプロマジン混餌投与群の数例の肝臓に、グリコーゲン
34 の門脈周囲損失、限局性脂肪変化及び細胞質増加が観察された。(参照 3) [参照 3 JECFA
35 FAS29- 2.2.7 : 参考資料 p13~14]

12 皮下投与で行われていることから参考データとした。

13 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

1 8. 薬理試験

2 クロルプロマジンの薬理作用を表6に示した。(参照5) [参照5 医薬品添付文書：参考
3 資料 p26]

4
5

表6 クロルプロマジンの薬理作用

項目		動物種	用量 (mg/kg 体重/日)
抗ドーパミン作用	アンフェタミンによる運動亢進の抑制	ED ₅₀	マウス 3.84 (経口投与)
	アポモルフィンによるよじ登り行動の抑制	ED ₅₀	マウス 1.97 (経口投与)
	アポモルフィンによる紙行動の抑制	ED ₅₀	ラット 15 (経口投与)
	アポモルフィンによる嘔吐の抑制	ED ₅₀	イヌ 3.27 (経口投与)
	ドーパミン受容体 (D ₂) への親和性	Ki	ラット 線条体 8.6 nmol/L
抗ノルアドレナリン作用	ノルアドレナリンによる致死への拮抗	ED ₅₀	マウス 5.67 (経口投与)
	ノルアドレナリン受容体 (α ₁) への親和性	Ki	ラット 大脳皮質 8 nmol/L
自発運動抑制作用		ED ₅₀	マウス 4.39 (経口投与)
		ED ₅₀	マウス 4.8 (経口投与)
抗セロトニン作用	トリプタミンによる首振り運動の抑制	ED ₅₀	マウス 2.00 (経口投与)
	セロトニン受容体 (5-HT ₂) への親和性	Ki	ラット 大脳皮質 22 nmol/L
条件反射抑制作用		ED ₅₀	ラット 15.09 (経口投与)
条件回避反応抑制作用	Pole-climbing 法	ED ₅₀	ラット 13 (経口投与)
	Sidman-type 法	ED ₅₀	ラット 11 (経口投与)
睡眠増強作用 (ヘキソバルビタール)		ED ₅₀	マウス 5 (経口投与)

6
7

9. ヒトにおける知見

8 クロルプロマジンの治療用量は、ヒトで起立性低血圧を引き起こす場合があり、失神
9 に至ることもある。2~4%の発生率で、閉塞性黄疸が観察された。生検では、軽度の炎
10 症反応を伴う中心小葉性胆汁うっ滞がみられた。肝臓において、好酸球増加及び好酸球
11 浸潤がしばしば観察された。クロルプロマジンの投与の期間、白血球増加症及び白血球
12 減少症が観察されたが、患者 10,000 人のうち 1 人よりも少なかった。この合併症は、
13 投与した最初の 6 週の間によくみられ、男性よりも年配の女性でより多く観察された。

14 クロルプロマジンを投与されている患者において、皮膚反応がしばしば観察された。
15 蕁麻疹又は皮膚炎が患者の約 5%にみられ、過敏性反応、接触性皮膚炎及び光過敏症の 3
16 種類の皮膚疾患が一般的に観察された。蕁麻疹、斑丘疹、点状出血及び浮腫といった過
17 敏性反応が、通常投与 1~8 週目の間に起こった。接触性皮膚炎は、クロルプロマジン

〔クロルプロマジン〕

1 を取り扱っているヒトに見ることができたが、他のフェノチアジンに対する交差反応の
2 可能性があった。 松尾専門委員修正

3 統合失調症患者の長期投与の間、クロルプロマジンにより、日光を浴びる地域で灰～
4 青色色素沈着として示される皮膚の異常な色素沈着が誘発された。角膜及び水晶体に上
5 皮角膜症及び混濁も観察された。(参照 3) [参照 3 JECFA FAS29- 2.3 : 参考資料 p14]

6
7 クロルプロマジン投与の間の乳汁漏出症及び無月経の発生の証拠として女性の下垂
8 体一性腺機能への薬剤の干渉が、同様に報告された。この影響は、クロルプロマジンの
9 大用量の使用に主に関連していた。(参照 3) [参照 3 JECFA FAS29- 2.3 : 参考資料 p14]

10

11

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 1. 国際機関等における評価

3 (1) JECFA における評価

4 関連した毒性学的データの不足、ヒトにおけるクロルプロマジンの長期間投与、薬剤
5 のさらなる作用の範囲、及び少用量でさえ行動の変化を引き起こす可能性があるという
6 観点から、JECFA は一日摂取許容量 (ADI) を設定することができなかったとしている。
7 また、JECFA は、クロルプロマジンを食用に供する動物に使用してはならないと
8 することを提案した。(参照 3) [参照 3 JECFA FAS29-4 : 参考資料 p15]

9

10 (2) EMEA における評価

11 EMEA では、JECFA の結論及び提言を考慮し、また欧州医薬品審査庁動物用医薬品
12 委員会 (CVMP) に適切な毒性学的データの提出がなされなかったことから ADI の設
13 定はできないと結論付けた。(参照 4) [参照 4 EMEA- 12, 13 : 参考資料 p20]

14

15 2. 食品健康影響評価

16 クロルプロマジンは、*in vitro* で実施された遺伝毒性試験 (微生物を用いた復帰突然
17 変異試験及び Fluctuation test 並びに培養ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験及
18 び姉妹染色分体交換試験) において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示
19 唆された。また、~~*in vivo* で実施された遺伝毒性試験がないことから、~~クロルプロマジン
20 を服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロ
21 マジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については判断できなかった。
22 さらに、発がん性試験は実施されておらず、現時点で評価した知見からは、クロルプロ
23 マジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。 [能美専門委員修正]

24 したがって、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、クロルプロマジンに ADI
25 を設定することは適当でないと判断した。

26

27 暴露量については、当該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
28 ととする。

29

【検討事項】

- ◆ ADI が設定可能か否か :
 - ① 遺伝毒性試験の結果 (陰性と陽性が混在)
 - ② 光遺伝毒性試験の結果 (すべて陽性)
- ◆ ADI の設定について :
 - ① 残留試験がない
 - ② 経口投与による亜急性毒性試験、慢性毒性試験がない
 - ③ 発がん性試験がない
 - ④ 多世代繁殖試験がなく、雄の生殖毒性試験がない
 - ⑤ 非げっ歯類を用いた発生毒性試験がない
 - ⑥ ADI の根拠とする NOAEL/LOAEL の選択

30

1 表 7 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	生殖発生毒性	16; 経口投与 (妊娠期間)	— 母動物; 妊娠数の減少、妊娠期間の延長、体重増加量の減少等 児動物; 血清生化学に差 (詳細不明)	
	生殖発生毒性	20; 単回皮下投与	— 精巣及び精嚢重量の増加	
	生殖発生毒性	4、16; 経口投与 (妊娠期間)	— 鎮静、交尾~出生までの期間の遅延、児動物数の低下、一腹当たりの重量の低下	
	発生毒性	1.8、9.2; 腹腔内投与 (妊娠 6~16 日)	— 異常胎児発生率の増加	— 催奇形性あり
	発生毒性	100; 単回腹腔内投与 (妊娠 14 日)	— 骨化遅延	
ラット	生殖発生毒性	5; 筋肉内投与 (7 又は 15 日間)	— アンドロゲン依存酵素活性の低下	
	生殖発生毒性	20; 筋肉内投与	— 妊娠後期の障害	
	生殖発生毒性	2.5; 単回腹腔内投与	— 交尾数及び交尾率の減少	
	発生毒性	0.585; 単回経口投与 (妊娠 13、14 又は 15 日)	— 胎児; 死亡率の上昇、胎児重量の低下	— 胎児毒性及び外部奇形
	発生毒性	5、25、35; 経口投与 (妊娠 6~15 日)	— 児動物; 吸収率の増加、胎児重量の低下 (35 を除く。)	— ≥25: 胎児毒性 5: 1 例に奇形
	発生毒性	1、3、9; 強制経口投与 (妊娠 6~15 日)	—9 (催奇形性に対して) 催奇形性なし	— 催奇形性なし
	発生毒性	20 (塩酸塩); 経口投与 (妊娠 6~20 日)	—	— 発達行動に有意な影響
	発生毒性	0、6; 皮下投与 (妊娠 4~7 日)	— 死亡の増加	— 死亡の増加、児の行動変化
	発生毒性	100; 単回腹腔内投与 (妊娠 14 日)	— 骨化遅延	— 骨化遅延
モルモット	7 日間 亜急性 毒性	30; 腹腔内投与	— 線維性癒着、盲腸の粘膜下浮腫	
毒性学的 ADI			—	—
毒性学的 ADI 設定根拠資料			NOEL: —	NOEL: —

	SF: -	SF: -
--	-------	-------

1

2

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
<u>ALT</u>	<u>アラニンアミノトランスフェラーゼ</u> <u>(=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))</u>
<u>AST</u>	<u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ</u> <u>(=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))</u>
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	血漿中最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
<u>CYP</u>	<u>シトクロム P450</u>
ED ₅₀	50%有効量
EMEA	欧州医薬品審査庁
IgA	免疫グロブリン A
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
Ki	阻害定数
LD ₅₀	半数致死量
<u>LDH</u>	<u>乳酸脱水素酵素</u>
LOAEL	最小毒性量
MC	メチルセルロース
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T _{1/2}	消失半減期
<u>T₃</u>	<u>トリヨードサイロニン</u>
<u>T₄</u>	<u>サイロキシシン</u>
<u>TSH</u>	<u>甲状腺刺激ホルモン</u>

2

3

4 <参照>

- 5 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
- 6 成 17 年 11 月 29 日付厚生労働省告示第 499 号）
- 7 2. Merck Index., 14th Edition, 2006
- 8 3. JECFA: CHLORPROMAZINE: Toxicological evaluation of certain veterinary drug
- 9 residues in food. The *thirty-eighth* meeting of the Joint FAO/WHO Expert
- 10 Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 29, 1991
- 11 [JECFA FAS29]
- 12 4. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, CHOLPROMAZINE,
- 13 Summary Report, 1996 [EMEA]

- 1 5. 医薬品添付文書. “精神神経用剤 錠: 日本薬局方クロルプロマジン塩酸塩錠”
- 2 6. JECFA: CHLORPOMAZINE: Evaluation of certain veterinary drug residues in
3 food (Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
4 Additives). WHO Technical Report Series, No. 815, 1991. [TRS815]
- 5 7. EE Obaseiki-Ebor, JO Akerele: The mutagenic activity of chlorpromazine.
6 Mutation research, 1988; 208: 33-38 [文献 1]
- 7 8. National Toxicology Program: Chlorpromazine hydrochloride. [NTP]
- 8 9. Yu Jin-Fu, Yang Yi-shou, Wang Wei-yu, Xion Gui-xian, Chen Ming-sheng:
9 Mutagenicity and teratogenicity of Chlorpromazine and Scopolamine. Chinese
10 Medical Journal, 1988; 101 (5): 339-345 [文献 2]
- 11 D(10). Tateishi T, Kumai T, Watanabe M, Tanaka M, Kobayashi S: A comparison of
12 the effect of five phenothiazines on hepatic CYP isoenzymes in rats. Pharmacology
13 and Toxicology, 1999 Nov; 85(5): 252-256 [文献 D]
- 14 A(11). Gocke E: Review of the genotoxic properties of chlorpromazine and related
15 phenothiazines. Mutation research, 1996 Oct; 366(1): 9-21 [文献 A]
- 16 B(12). Brambilla G, Mattioli F, Martelli A: Genotoxic and carcinogenic effects of
17 antipsychotics and antidepressants. Toxicology, 2009 Jul 10; 261(3): 77-88 [文献
18 B]
- 19 C(13). Takasawa H, Suzuki H, Ogawa I, Shimada Y, Kobayashi K, Terashima Y:
20 Evaluation of a liver micronucleus assay in young rats (IV): a study using a
21 double-dosing/single-sampling method by the Collaborative Study Group for the
22 Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society
23 (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). Mutation Research, 2010
24 Apr 30; 698(1-2): 24-29 [文献 C]
- 25 E(14). Attia MA, Aref H: Hepatic microsomal enzyme induction and thyroid function
26 in rats treated with high doses of phenobarbital or chlorpromazine. DTW.
27 Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 1991 Jun; 98(6): 209-213 [文献 E]
- 28
- 29

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 2. 遺伝毒性試験

3 (1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧

4 (略)

5

6 微生物を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test 並びに培養ヒトリンパ球を用
7 いた染色体突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験によって示されたように、限られた
8 最近の試験は、クロルプロマジンが遺伝毒性を有する可能性を示唆した。~~また、ある反~~
9 ~~応性代謝中間体が DNA を含む高分子と結合することが確認されたと JECFA 評価書で~~
10 ~~は報告されている。~~ (参照 3) [参照 3 JECFA FAS29- 3 : 参考資料 p14]

11

【事務局より】 JECFA では、「ある反応中間体が DNA を含む高分子と結合された。」と記載され
ていますが、文献等の確認ができません。

【能美専門委員】 削除が良いと思います。

【石川さと子専門委員】 Biochimie, 1986, 68: 771-778、などで DNA 付加体の形成が報告されて
います。光遺伝毒性に関係するので、そちらに記載しても良いかもしれません。参考となる最近
の文献を添付します。Introduction にクロルプロマジンが光で活性化して発生するラジカルによ
り DNA 付加体が生成することが記載されています。

12

13 4. 亜急性毒性試験

14 (2) 6 週間亜急性毒性試験 (ラット) 吉田敏則専門委員ご提供(要約のみ)

15 ラット (Wistar 系、雄 24 匹/群) にフェノバルビタール又はクロルプロマジンを 6 週
16 間経口投与 (50 mg/kg 体重/日) し、投与 1、2、4 及び 6 週間後の血漿中の肝酵素 (ア
17 スパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST)、アラニンアミノトランスフェラーゼ
18 (ALT)、乳酸脱水素酵素 (LDH)、アルカリホスファターゼ (ALP)、総サイロキシン (T₄)
19 及びトリヨードサイロニン (T₃)、遊離 T₄ 及び T₃、甲状腺刺激ホルモン (TSH)) の濃度、
20 肝臓及び甲状腺重量の測定並びに肝臓、甲状腺及び下垂体の組織学的検査が実施された。
21 対照群には 0.5%ゼラチン水溶液加マンニトールを投与した。

22 ~~最初の 42 週間の、血漿中総 T₄ 及び T₃ は、多くの個体で減少し、一部は増加しす~~
23 ~~る傾向がみられた。6 週後では T₄ 及び T₃ の値はほぼ正常に回復した。また最初の 2 週~~
24 ~~間、AST 及び ALT 活性の増加傾向もが同時にみられた。甲状腺濾胞細胞の肥大が両投~~
25 ~~与群の最初の 4 週間にみられたが、フェノバルビタール投与群の数を除き、6 週後~~
26 ~~には正常に戻った。~~ 寺岡・吉田敏則専門委員修文

27 肝臓及び甲状腺の絶対及び相対重量が 4 週間までに両投与群とも高値を示し、フェノ
28 バルビタール投与群では 6 週間後も高値を示した。

29 病理組織学的検査では、肝細胞肥大が両投与群とも 4 週間までに観察され、フェノバ
30 ルビタール投与群では 6 週間後も観察された。甲状腺濾胞細胞の肥大が両投与群の最初
31 の 4 週間にみられたが、フェノバルビタール投与群の数を除き、6 週後には正常に戻
32 った。 吉田敏則専門委員修文

33 これらの結果から、甲状腺機能に対するフェノバルビタール及びクロルプロマジンの

1 影響は肝のミクロソーム誘導の結果として、主に末梢ホルモンの性質への影響によるも
2 のであることが示された。(参照 E) [文献 E (Attaia MA & Aref H, 1991)]
3

【事務局より】 T_4 及び T_3 (総及び遊離)、TSH、血液生化学的項目の結果について、文献 E の Table 2、4 に記載されておりますが、文献における結果の記載の仕方は、各時点のパラメータが前時点のパラメータに対して増加/減少という見方のようです。対照群と比較した記載ではないようですが、問題はないでしょうか。ご確認いただきますようお願いいたします。

(対照群の遊離 T_3 が 6 週目で 2.3 と 1、2、4 週目での値とかなり低くなっています。TSH についても 6 週目で 4.1 と 1、2、4 週目での値と高くなっています。ばらつきがあるようですが。いかがでしょうか。)

【寺岡専門委員】 事務局のご判断が正しいと思います。Table 2 を見る限り、いずれの形態の甲状腺ホルモン値も変動が大きいですし、また統計学的検定を行っていないようです。あえて言えば、総 T_4 値が投与 1~2 週間まで、増加傾向にあります。AST、ALT についても同様です。個体ごとの数値がわからないので、私の手元にあるソフトで平均値の差を検定することができませんでした。もし有意差がありそうでしたら「傾向」を除いてください。また、統計学的処理をしていないので無効というご判断を他の先生がされるかもしれません。もちろん、成績本文をそのまま訳すと、お送りいただいたとおりになるので、その点が曖昧であるということを重ねみあるのであればやはり無効ということになると思います。

11~15 行目修正：

「最初の 2 週間、血漿中総 T_4 が増加する傾向がみられた。また最初の 2 週間、AST 及び ALT 活性の増加傾向もみられた。甲状腺濾胞細胞の肥大が両投与群の最初の 4 週間にみられたが、フェノバルビタール投与群の数例を除き、6 週後には正常に戻った。」

【吉田敏則専門委員】 AST、ALT の変動ははっきりしたものではないようです。甲状腺ホルモンの変化もあまりはっきりしません。1 週目の T_3 の低下は投与の影響のようですが、 T_4 の増加は理屈にあいません。臓器重量と組織所見は確かなようです。

11~15 行目修正：

「最初の 4 週間の血漿中 T_4 及び T_3 は、多くの個体で減少し、一部は増加した。6 週後では T_4 及び T_3 の値はほぼ正常に回復した。

肝臓及び甲状腺の絶対及び相対重量が」

4
5