

(案)

動物用医薬品評価書

アザペロン

2011年11月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態及び代謝試験	6
(1) 薬物動態試験 (ラット)	6
(2) 薬物動態試験 (豚)	7
(3) 代謝試験 (マウス)	7
(4) 代謝試験 (ラット)	7
(5) 代謝試験 (<i>in vitro</i>)	8
2. 残留試験	10
(1) 残留試験 (豚) ①	10
(2) 残留試験 (豚) ②	11
(3) 残留試験 (豚) ③	12
(4) 残留試験 (豚) ④	13
(5) 残留試験 (豚) ⑤	13
(6) 残留マーカーについて	13
3. 遺伝毒性試験	14
(1) EMEA の評価書	14
(2) 遺伝毒性試験結果の一覧	14
4. 単回投与毒性試験急性毒性試験	17
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット及びイヌ)	17
5. 亜急性毒性試験	18
(1) EMEA の評価書 (各種動物)	18
(2) 15 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	18
(3) 6 及び 12 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	19
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ>	20

(5) 13週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）	21
6. 慢性毒性及び発がん性試験	21
(1) EMEA の評価書	21
(2) 18ヶ月間慢性毒性試験（ラット、混餌投与）	21
(3) 24ヶ月間慢性毒性試験（イヌ、経口投与）	22
(4) 発がん性について	23
7. 生殖発生毒性試験	23
(1) EMEA の評価（各種動物）	23
(2) 1) 三世代繁殖生殖毒性試験（ラット、器官形成期；経口投与）	24
(3) 2) 生殖毒性試験（雄ラット）	24
(4) 3) 発生生殖毒性試験（ラット、周産期～授乳期；経口投与）	25
(4) 発生毒性試験（マウス、器官形成期）	26
(5) 発生毒性試験（ラット、器官形成期；経口投与）	26
(6) 発生毒性試験（ラット、器官形成期；皮下投与）＜参考データ＞	26
(7) 発生毒性試験（ラット、妊娠期間中；皮下投与）＜参考データ＞	27
(8) 発生毒性試験（ゴールデンハムスター、器官形成期；経口投与）	27
(10) 発生毒性試験（ウサギ、器官形成期；経口投与）	27
8. その他の毒性試験	28
9. ヒトにおける知見	28
10. 一般薬理試験	28
III. 食品健康影響評価	30
1. 諸外国国際機関の評価書	30
(1) JECFA の評価書	30
(2) EMEA の評価書	31
2. 食品健康影響評価について	31
・表 12 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較	33
・別紙 1：代謝物/分解物略称	35
・別紙 2：検査値等略称	37
・参照	38

1 <審議の経緯>

2005年11月29日 暫定基準告示（参照1）

2009年3月24日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0324008号）、関係資料の接受

2009年3月26日 第279回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年11月11日 第135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>

(2009年6月30日まで)

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

(2011年1月6日まで)

小泉 直子（委員長）
見上 彪（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7日から)

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

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

** : 2007年4月1日から

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>

(2011年10月1日から)

石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
小川 久美子 三森 国敏
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 丈至
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

8

9

1
2
3
4
5
6
7
8

要 約

鎮静剤である「アザペロン (CAS No. 1649-18-9)」について、JECFA 及び EMEA の
評価書並びに、承認薬事申請時資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

[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：アザペロン

7 英名：Azaperone

8

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：1-(4-fluorophenyl)-4-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)butan-1-one

12 CAS (No. 1649-18-9)

13 英名：1-(4-Fluorophenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-butanone

14

15 4. 分子式

16 $C_{19}H_{22}FN_3O$

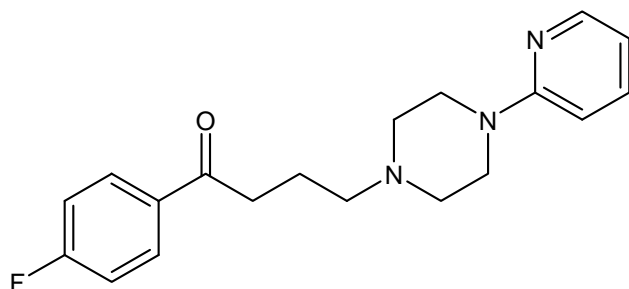
17

18 5. 分子量

19 327.40

20

21 6. 構造式



(参照 2) (Merck Index)

22

23

24 7. 使用目的及び使用状況

25 アザペロンは、ブチロフェノン系の神経遮断性鎮静薬である。海外では、動物用医薬
26 品として、豚のみに、抗攻撃性、産科、ストレス、鎮静及び麻酔作用といった広範囲の
27 用途に使用されているが、日本では使用されていない。アザペロンは 0.4~2 mg/kg 体
28 重の範囲で豚に筋肉内投与される。ヒト用医薬品としては使用されていない。(参照 3、
29 4) (3: FAS 29-1.) (4: EMEA (2)-1)

30 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。(参照 1)

31

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値 (参照 1)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、JECFA 及び EMEA の評価書、薬事申請時資料抜粋等をもとに、毒性
3 に関する主な知見を整理した。(参照 3~12)

4 1. 薬物動態及び代謝試験

5 (1) 薬物動態試験 (ラット)

6 ① 経口投与及び皮下投与試験

7 ラットに 1 mg/kg 体重 の ^3H 標識アザペロン (0.01 M 酒石酸溶液) が経口投与 (1 mg/kg
8 体重) された。4 日間で回収された放射活性は尿中 16 % 及び糞中 81 % であり、その殆
9 どが最初の 24 時間以内に採取されたものであった。4 日間の終了時点で、投与量の 1 %
10 未満が器官臓器及び組織中に見られ、最高濃度が肝臓、腎臓及び心臓中に見られた
11 (Heykants, 1973)。(参照 3) (3: FAS29 -2.1.1)

12

13 ラットに 1 mg/kg 体重 のアザペロンが単回経口及び皮下投与 (1 mg/kg 体重) された。
14 投与後 24 時間以内に尿中に約 20 %、糞中に約 80 % が排泄された。排泄は 4 日以内に
15 完了した。肝臓が主な代謝部位であった。(参照 4) (4: EMEA (2)-5)

16

17 ② 皮下投与試験

18 ラットに 1 mg/kg 体重 のアザペロンが皮下投与 (1 mg/kg 体重) された。アザペロン
19 は、尿中に 20~25 % (殆どが 24 時間以内)、糞中に 60~80 % (殆どが 48 時間以内)
20 排泄された。投与 4 日後には、組織中から放射活性は検出されなくなった (Heykants et al.,
21 1971b)。(参照 3、5) (3: FAS29 -2.1.1)

22

23 ラットへのアザペロンの皮下投与により、投与後 30 分以内に、血液、肝臓及び脳
24 中の総放射活性及び未変化体アザペロンの最高濃度が検出された。その後、脳及び血液中
25 からアザペロンは速やか (8 時間後に最高濃度の 1 % に低下) に排泄されたが、肝臓で
26 は排泄は緩やか (8 時間後に最高濃度の 25 % に低下) であった。総放射活性の緩慢な消
27 失は、代謝物が緩やかに排泄されることを示している (Heykants et al., 1971a)。(参照 3) (3:
28 FAS29 -2.1.1)

29

30 アザペロンの皮下投与後の 生体内運命 は妊娠ラットにおいても同様であった。胎盤及
31 び胎児中の最大濃度が 60 分後に見られ、その後速やかに消失した。組織中の放射活性
32 の未変化体の割合が速やかに減少したことから、アザペロンは速やかに分解されるが、
33 代謝物は緩やかに排泄されるものと考えられた (Heykants, 1974)。(参照 3) (3: FAS29 -2.1.1)

34

35 ラットに 0.08~80 mg/kg 体重 のアザペロンが単回皮下投与 (0.08~80 mg/kg 体重)
36 された。投与後、アザペロンは速やかに吸収され、肝臓、腎臓及び心臓には最高濃度で、
37 肺、脂肪、筋肉及び脳にはより低い濃度で組織中に分布した。血漿及び組織中の最高濃
38 度が投与後 0.5~1 時間以内 (T_{\max}) に見られ、未変化体アザペロンの速やかな排泄が続
39 き、投与後 8 時間以内に血漿及び組織中の濃度は最高濃度の 1/4~1/100 以下となった。
40 代謝物の排泄は若干緩やかであった。(参照 4) (4: EMEA(2)-5)

③② 静脈内投与試験 (代謝物: アザペロール)

アザペロンの代謝物であるアザペロールがラットに静脈内投与された。肝臓、腎臓及び脳中の濃度測定により、排泄半減期 ($T_{1/2}$) はそれぞれ 45、15 及び 15 分であった。投与量の 6% 程度がアザペロンに変換された (Rauws et al., 1976)。 (参照 3) (3: FAS29-2.1.1)

(2) 薬物動態試験 (豚)

豚に 1 mg/kg 体重のアザペロンが単回筋肉内投与 (1 mg/kg 体重) された。アザペロンの血漿中濃度は、投与後 30 分以内 (T_{max}) に最高となり、半減期 ($T_{1/2}$) が投与 30 ~ 60 分後の間の 20 分及びその後の 2.5 時間と迅速な二相性の消失を示した。アザペロンは速やかに組織中に分布 (腎臓、肝臓及び肺に最高濃度、脂肪、脳及び筋肉中に ~~より~~ 低い濃度) し、速やかに代謝及び排泄された。

1 及び 4 mg/kg 体重の単回筋肉内投与では、主として 8~24 時間の間に尿中にそれぞれ 89.62~62.89% が排泄され、糞中にはそれぞれ 1~13% 未満と少量が排泄された。 (参照 4) (4: EMEA(2)-6)

豚に 4 mg/kg 体重の 3H 標識アザペロンが筋肉内投与 (4 mg/kg 体重) された。投与後 62 時間の尿及び糞中に、放射活性の 60 及び 15% がそれぞれ排泄された (Pitman-Moore et al., 1976)。 (参照 6) (6: FNP41-7 p.2)

(3) 代謝試験 (マウス)

マウスに 4 mg/kg 体重のアザペロンが皮下投与 (4 mg/kg 体重) された。投与 7 日後、肝臓又はミクロソームのタンパク質量に影響はみられなかった。チトクローム P-450 濃度は増加したが、NADPH-シトクローム還元酵素活性は低下した (Pekkanen & Salminen, 1973)。 (参照 3) (3: FAS29-2.1.3)

(4) 代謝試験 (ラット)

ラットへのアザペロンの経口投与により、尿中放射活性のうちのわずか 1.5% 及び糞中放射活性のうちの 34% が未変化体であった。皮下投与では、糞中の未変化体アザペロンは 12% と経口投与時よりも少なかった (Heykants, 1973)。 (参照 3) (3: FAS29-2.1.2)

ラットへの皮下投与においてアザペロンの生体内変換は速やかで、主に肝臓で起きていると考えられた。投与 15 分後で既に肝臓中放射活性の 75% が代謝物であった (Heykants et al., 1971a)。 (参照 3) (3: FAS29-2.1.2)

アザペロンの分解産物について調べるため、アザペロンを皮下投与されたラットの排泄物が分析された。主要代謝物は ピリジン基の酸化的除去 (図 1 の代謝物③) と及びその結果として生じたアセチル化された遊離ピペラジンのアセチル化によって生じた が検出された。前者は殆どが糞中に、後者は尿と及び糞の両方に存在し、併合させて放射活性の約 50% を占めた。残る 3 種類の代謝物は、投与量の 15% を占め、酸化的 N-

1 脱アルキル化を示し、尿と及び糞の両方に見られた(Heykants et al., 1971b)。(参照 3) (3:
2 FAS29 -2.1.2)

3

4 (5) 代謝試験 (*in vitro*)

5 *in vitro* 試験において、11.8 又は 12.3 µg の ³H 標識アザペロンが豚又は雄ラット
6 (Wistar 系) の肝臓画分 (16,000×g 上清) とともに 37 °Cで、1 時間培養インキュベ
7 ートされた。代謝物を薄層クロマトグラフィー、溶出-TLC により精製し、ガスクロマ
8 トグラフィー及び質量分析GC/MS により溶出・同定した。

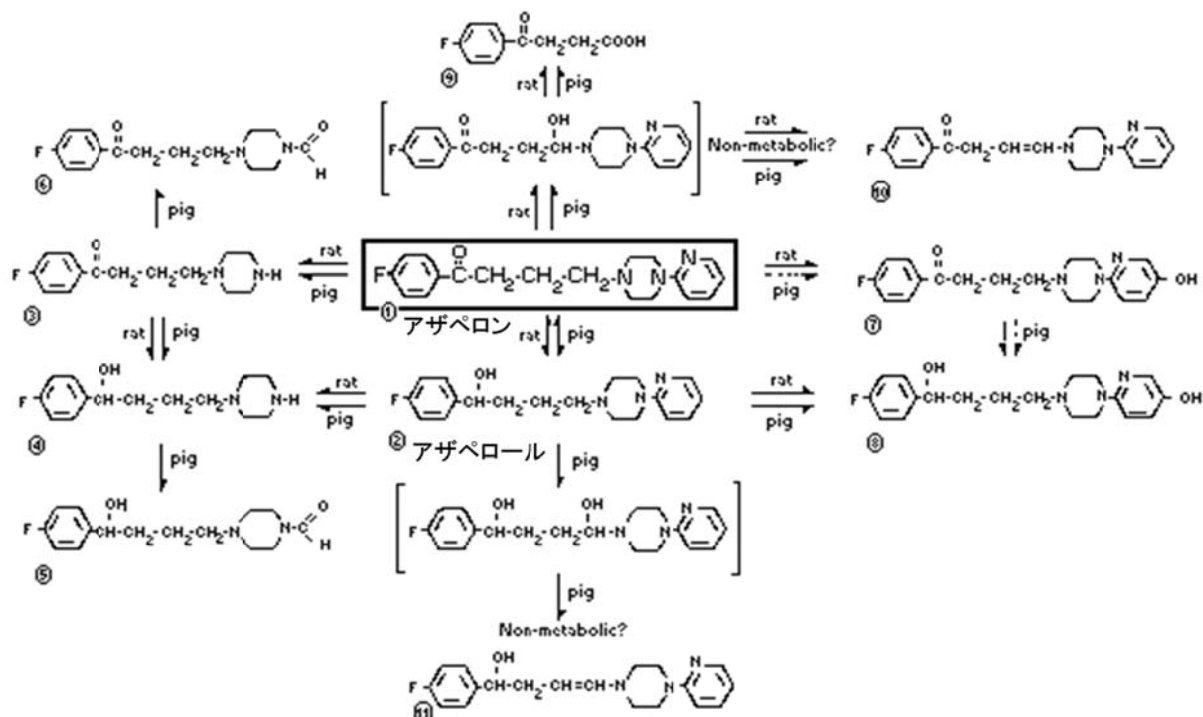
9 推定された代謝経路を図 1 に、各代謝物の相対量を表 1 に示した。

10 ラットにおける主要代謝物は、アザペロール (代謝物②、22.1.9 %)、5-水酸化アザ
11 ペロン (代謝物⑦、15.14.6 %)、5-水酸化アザペロール (代謝物⑧、7.0 %) 及び 4-fluoro-g-
12 oxobenzenebutanoic acid (代謝物⑨、8.0 %) であった。この試験条件下におけるラッ
13 トの肝臓における主要代謝経路は、ブタノン還元によるアザペロールの生成、ピリジン
14 環の水酸化、酸化的 N-脱アルキル化及び酸化的 N-脱アリル化と考えられた。

15 豚における主要代謝経路は、ブタノンの還元によるアザペロールの生成 (11.0 %)、
16 酸化的 N-脱アリル化(代謝物④、17.1 %) 及びピリジン環の水酸化(代謝物⑧、12.1.7 %)
17 であった。

18 豚及びラットの間において、種々の代謝物の相対量に著しい違いが見られた。ブチロ
19 フェノンの還元経路は、ラットに比べて豚において大きく優位を占めていた。更さらに、
20 還元された N-脱アリル化代謝物はラットに比べて豚においてははるかに高い量で多く見
21 られた。しかしながら、ラット豚の肝培養混合物中に見られた量の約 2 倍のアザペロー
22 ルが豚ラット肝臓培養混合物中に見られた。種々の代謝物の量は、特定の *in vitro* のイ
23 ンキュベーションの条件における特定の結果であり、*in vivo* で観察されるものと必ずし
24 も一致を再現していない可能性があることに留意する必要がある。(参照 6) (FNP41-4, p.3
25 ~5)

26



1
2 図 1 ラット及び豚の肝臓画分を用いた *in vitro* 試験において推定されたアザペロンの代謝経路
3

4
5 表 1 ラット及び豚の肝臓画分を用いた *in vitro* 試験におけるアザペロン代謝物の相
6 対量

化合物 動物	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	計	放射能総 回収総量 率
ラット	10.0	21.9	3.5	4.8	—	—	14.6	7.0	8.0	3.1	—	72.9	92.2
豚	9.5	11.0	—	17.1	2.6	1.2	—	11.7	2.9	12.1	6.3	74.4	94.9

7
8
9 ラットにおけるアザペロンの主要な代謝経路は二つ二種類あった。第一の経路は、
10 ピリジン基の酸化的 N-脱アルキル化による N-fluoro-butyrophenone-piperazine (代
11 謝物 B (代謝物③)) となるの生成である。この化合物は糞中の主な代謝物であり、³H 標
12 識アザペロンの放射活性測定によると排泄された全放射活性の約 20 %がこの化合物に
13 によるものである。更さらに、遊離のピペラジンの窒素がアセチル化 (代謝物 C) される。
14 第二の経路は、酸化的脱アルキルによる β-(p-fluorobenzoyl)-propionic acid (代謝物 D (代
15 謝物⑨)) の生成である。この酸は分解シグリニンと反応して、4-fluoro-phenacetic acid
16 (代謝物 F) 及び 4-fluoro-hippuric acid となる。この経路は主として尿中にみられ、
17 4-fluoro-phenacetic acid (代謝物 E) が最も重要な化合物であった。(参照 5) (5: N 社資
18 料 p30~32, 128)

19 肝臓画分を用いた *in vitro* 試験と及び *in vivo* 試験の間には高い相関性があり、主要代

1 謝経路は完全に一致していることが知られており、豚の生体内においても図1の経路に
2 より代謝されると推定される。(参照5) (5: N社資料 p31)

3 豚における代謝物の主なものに、 α -(4-fluorophenyl)-1-piperazinebutanol (代謝物④)、
4 α -(4-fluorophenyl)-4-(5-hydroxy-2-pyridinyl)-1-piperazinebutanol (代謝物⑧)、 α -(4-
5 fluorophenyl)-4-(2-pyridinyl)-1-piperazinebutanol (代謝物②アザペロール)、1-(4-
6 fluorophenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-3-buten-1-one (代謝物⑩) 等が考えら
7 れた。(参照5) (5: N社資料 p30, 131)

8
9 ラット肝臓画分を用いた *in vitro* 試験において、アザペロンはミクロソーム画分より
10 も 16,000×g 上清により、広範囲に代謝されることが示された。主要代謝経路は、ブタ
11 ノンの還元 (代謝物②アザペロール)、ピリジン基の水酸化 (代謝物⑦)、酸化的 N-脱ア
12 リル化 (代謝物③) 及び酸化的 N-脱アルキル化であった(Meuldermans et al., 1973)。(参照
13 3、5) (3: FAS29 -2.1.2)

14
15 ラットの肝臓を由来とする 16,000×g 上清を用いてアザペロンが 37 °C で、1 時間培
16 養インキュベートされた。約 10 % は代謝されず、22 % がアザペロール (代謝物②)、15 %
17 がピリジン基の水酸化 (代謝物⑦)、その他少量が図 1 の代謝物③、④、⑧、⑨及び⑩
18 であった(Meuldermans et al., 1975)。(参照 3) (3: FAS29 -2.1.2)

19
20 *in vitro* における主要代謝経路は、ブタノンの還元 (*in vivo* でアザペロンに再酸化さ
21 れる主要代謝物アザペロール (代謝物②) を生成)、ピリジン基の水酸化 (5-水酸化アザ
22 ペロン (代謝物⑦) 及び 5-水酸化アザペロール (代謝物⑧) を生成)、酸化的 N-脱アルキ
23 化及び酸化的 N-脱アリル化であった。ラットを用いた *in vivo* 試験により、*in vitro* で
24 見られたものと同じ代謝経路から生じた代謝物が尿及び糞中に見られた。経口又は皮下
25 投与後いずれにおいても代謝に定性的な差は認められなかった。(参照 4) (4: EMEA(2) -5)

26
27 *in vitro* での主要代謝経路は、ブタノンの還元、酸化的 N-脱アリル化及びピリジン基
28 の水酸化であった。酸化的 N-脱アルキル化は副次的であった。豚の *in vivo* 試験では、
29 尿及び組織中に見られた代謝物 (アザペロン、及びアザペロール、並びにそれらの 5-水
30 酸化体、ダルトロニドグルクロン酸抱合体及び脱ピリジン代謝物) が、*in vitro* で見ら
31 れたものと同代謝経路に由来することが示された。定量的な差はあるものの、豚にお
32 けるアザペロンの代謝経路はラットに見られたものと類似していた。(参照 4) (4: EMEA(2)
33 -6)

34

35 2. 残留試験

36 (1) 残留試験 (豚) ①

37 豚 (2 頭/各時点) に ³H 標識アザペロンを単回筋肉内投与 (4 mg/kg 体重) し、投与 2、
38 24、48 及び 72 時間後の総放射活性の残留が調べられた。

39 投与部位を別にして、総放射活性は全ての測定時点において腎臓及び肝臓が最も高い
40 値を示した。脂肪、皮膚及び筋肉中の残留量は比較的低かった。総放射性残留は投与後

0 時間と及び 24 時間の間に迅速な消失を示し、その後は緩慢な消失を示した (表 2)。代謝物の同定により、可食組織中にアザペロン以外に数種類の代謝物が明らかにされた。アザペロール、5-水酸化アザペロン (代謝物⑦)、5-水酸化アザペロール (代謝物⑧)、~~グルクロニド代謝物グルクロン酸抱合体~~及び脱ピリジン産物の複合体である。後者は不安定な 5-水酸化代謝物の分解に由来する。全ての組織において、主要な残留成分はアザペロールで、その次がアザペロンであった。しかしながら、アザペロン及びアザペロールの総残留物に対する濃度比には、組織及び採取時期毎で大きなバラツキがあった。肝臓及び腎臓では、脱ピリジン化代謝物も総残留物の相当部分を占めた。肝臓及び腎臓中におけるアザペロン及びアザペロール濃度を表 3 に示した。

投与部位の総放射活性残留物は非常に高くバラツキがあり、投与 2 時間後で 173,900 µg/kg から、投与 24 時間後の 60,400 µg/kg 及び投与 48 時間後の 44,400 µg/kg を経て、投与 72 時間後には 5,800 µg/kg に低下した (表 2)。投与部位の残留物は主に親化合物 (総残留物の 70~90 %) 及び少量のアザペロール (総残留物の 5~20 %) で構成されていた (Lange et al., 1976)。(参照 4、7、8) (4: EMEA(2)-18)(7: FNP41-4 p.12)(8: TRS815 Table 15)

表 2 豚を用いたアザペロンの単回筋肉内投与による各組織中総残留 (µg/kg)

組織	投与後時間 (時間)			
	2	24	48	72
腎臓	11,019	625	204	124
肝臓	3,675	698	441	228
脂肪	1,217	166	71	104
皮膚	1,324	263	64	37
筋肉	588	41	20	13
投与部位	173,900	60,400	44,400	5,800

表 3 豚を用いたアザペロンの単回筋肉内投与後におけるアザペロン及びアザペロールの肝臓及び腎臓中濃度 (µg/g)

組織	対象物質	投与後時間 (時間)			
		2	24	48	72
肝臓	アザペロン	0.072 (2.0)	0.023 (3.3)	0.015 (3.4)	0.011 (4.8)
	アザペロール	0.678 (18.4)	0.056 (8.0)	0.027 (6.1)	0.009 (3.9)
腎臓	アザペロン	0.298 (2.7)	0.026 (4.2)	0.014 (6.9)	0.005 (4.0)
	アザペロール	1.290	0.038	0.013	0.034*

() 内は、総残留に対する百分率を示す。
*: この値には、予期されない高値を一つ含む。

(2) 残留試験 (豚) ②

豚 (体重 35 kg、各時点 1 頭) に 1 mg/kg 体重の ³H 標識アザペロンを単回筋肉内投与 (1 mg/kg 体重) し、投与 4、8、16 及び 24 時間後の総放射活性及び未変化体の残留が調べられた。

1 各組織中の総残留放射活性及び未変化体の濃度を表4に示した。総残留放射活性は投
2 与16時間後までに肺、腎臓及び肝臓を除いた全ての組織でかなり低くなった。

3 腎臓における投与4、8、16及び24時間後の総放射活性に対する未変化体の割合はそ
4 れぞれ、2.8、4.0、5.4及び5.3%であった。肝臓では、4.9、6.3、12.8及び5.2%であ
5 った。(参照6、7)(6:FNP41-7 p.3)(7:FNP41-4 p.10)

6
7 表4 豚を用いたアザペロンの単回筋肉内投与後におけるアザペロンの総残留放射活
8 性及び未変化体の各組織中濃度(µg/g)

組織	投与後時間(時間)							
	4		8		16		24	
	総残留	アザペロン	総残留	アザペロン	総残留	アザペロン	総残留	アザペロン
脳	0.107	0.012	0.091	0.013	0.029	ND	0.023	ND
心臓	0.087	ND	0.057	ND	0.012	ND	ND	ND
肺	0.541	0.035	0.308	0.027	0.111	0.013	0.058	0.008
腎臓	1.485	0.042	0.630	0.025	0.111	0.006	0.075	0.004
肝臓	0.873	0.043	0.922	0.058	0.298	0.038	0.230	0.012
小腸	0.167	0.019	0.118	0.021	0.037	ND	0.020	ND
大腸	0.135	0.020	0.157	0.016	0.045	ND	0.028	ND
筋肉	0.069	0.015	0.040	ND	0.004	ND	ND	ND
脂肪	0.282	0.060	0.117	0.040	0.068	ND	0.028	ND

9 ND: 不検出

11 (3) 残留試験(豚)③

12 豚(体重約18kg、3頭)に³H標識アザペロン1mg/kg体重を筋肉内投与(1mg/kg
13 体重)し、投与4、8及び16時間後の各臓器(血液、脳、小腸、大腸、脂肪、心臓、腎
14 臓、筋肉、肝臓、その他)中のアザペロン及び代謝物濃度が調べられた。

15 結果を表5に示した。投与4時間後の組織中濃度は非常に低く、16時間後には無視で
16 きる量であった。(参照5、7)(5:N社資料 p46~47)(7:FNP41-4 p.10; Heykants et al., 1971a)

17
18 表5 アザペロン及び代謝物の組織中濃度の経時的变化

臓器・組織	総重量中の比率	臓器又は組織中に見いだされた残留量の投与量に対する比率(%)					
		4時間後		8時間後		16時間後	
		総量 ¹⁾	アザペロン	総量	アザペロン	総量	アザペロン
血液	7.5	0.943	0.026	0.646	0.017	0.067	0.002
脳	0.1	0.011	0.001	0.009	0.001	0.003	—
小腸	1.9	0.319	0.034	0.224	0.038	0.070	—
大腸	1.7	0.243	0.036	0.283	0.029	0.081	—
脂肪	0.9	0.254	0.053	0.105	0.036	0.061	—
心臓	0.3	0.026	0.000	0.017	—	0.004	—

肺	1.1	0.595	0.037	0.339	0.029	0.122	0.014
腎臓	0.4	0.594	0.016	0.252	0.010	0.044	0.002
筋肉	40.0	2.760	0.600	1.600	—	0.160	—
肝臓	1.9	1.659	0.080	1.752	0.110	0.566	0.070
その他	24.0	3.250	0.432	1.910	0.316	0.600	—
計	79.8	10.65	1.32	7.14	0.59	1.78	—

1) アザペロン及び代謝物を足したものである。

(4) 残留試験 (豚) ④

豚に非標識アザペロン (市販製剤) を単回筋肉内投与 (0.4、1、2、2.2 及び 4 mg/kg 体重) した数種類の試験が実施され、投与 2 時間後から 7 日後までのアザペロン及びアザペロールの残留が調べられている。

豚 (4 頭/各時点) にアザペロンを単回筋肉内投与 (2 mg/kg 体重) し、投与 1、2、3、5 及び 7 日後のアザペロン及びアザペロールの残留が調べられた。

肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び皮膚において、アザペロンとアザペロールの両方の平均残留量は、投与 1 日後以内に既に 100 µg/kg 以下、投与 2 日後以内に 50 µg/kg 以下であり、それ以降は検出できなかった (25 µg/kg 未満)。投与部位の残留量は、非常に高くバラツキがあり、アザペロン濃度は投与 1 日後の 6,960~51,900 µg/kg から、投与 2 日後の 2,290~71,800 µg/kg、投与 3 日後の 2,164~11,100 µg/kg、投与 5 日後の 4,230~29,600 µg/kg、投与 7 日後の 25 µg/kg 未満~155 µg/kg まで低下した。投与部位のアザペロール濃度は、アザペロンよりも 4~20 倍低く、投与 1 日後の 1,290~8,250 µg/kg から、投与 3 日後の 31~1,680 µg/kg を経て、投与 7 日後の 25 µg/kg 未満~45 µg/kg まで低下した。(参照 4、6) (4: EMEA(2)-19)(6: FNP 41-7, p.4)

(5) 残留試験 (豚) ⑤

豚 (体重 100 kg) の大腿部に 40 mg のアザペロンを筋肉内投与 (40 mg) し、投与 4 時間後の投与部位の残留が検討された。

アザペロンは、投与 4 時間後で投与量の 5.5 % であった。残留している範囲は、注射針の先端 (直径約 2 cm、厚さ 1 cm) の肉に限られており周辺部には殆ど移行していなかった。(参照 5) (5: N 社資料 p46~47, p127)[Jansen 社内資料、1969]

(6) 残留マーカ-について

得られたデータ全てを再検討し結果から、アザペロン及びアザペロールの和が残留マーカ-として適当であると見なされる。理由はアザペロン及び代謝物のアザペロールのみが薬理学的活性を示す唯一の代謝物であり、ADI は薬理学的活性を示す残留物のみについて ADI を設定することになっているためである。~~アザペロンとアザペロールの和が残留マーカ-として適当であると見なされる。~~更ちなみに、アザペロールはアザペロンに再変換される。アザペロールはアザペロンよりも薬理学的活性は低いが、消費者を十分に守る適切に保護するために最悪の場合を考慮するととして、アザペロールはアザペロンと同等の活性を有するものと見なされるみなした。(参照 4) (4: EMEA(2)

1 -20)

2
3 薬理的に活性な化合物であるアザペロン及びアザペロールは、投与部位を除き、全
4 での可食組織で投与後 2～3 日以内に検出不可能な濃度に低下する。しかしながら、対
5 象組織について CVMP の方針により、MRL が全ての可食組織に設定される。アザペロ
6 ン及びアザペロールが投与部位に高濃度で持続的に残留するため、豚のと殺場への輸送
7 のためのアザペロンは使用禁忌である。(参照 4) (4: EMEA(2)-21)

8
9 **3. 遺伝毒性試験**10 **(1) EMEA の評価書**

11 EMEA の評価書では、アザペロンの遺伝毒性誘発性が *in vitro* 試験 (*Salmonella*
12 *typhimurium* を用いた復帰突然変異試験及びマウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子
13 変異試験) 及び *in vivo* 試験 (ラットを用いた小核試験及びマウスを用いた優性致死
14 試験) により評価され、また、主要代謝物であるアザペロールを含むアザペロン代謝物
15 についてはアザペロンの遺伝毒性が、*S. typhimurium* を用いた *in vitro* 復帰突然変異試
16 験主要代謝物のアザペロールを含むアザペロン代謝物によりその誘発性が評価されて
17 いる。

18 アザペロン及び幾つかの代謝物が *S. typhimurium* TA98 株及び TA1538 株 (すなわ
19 ち、フレームシフト変異を検出できる株) において、代謝的活性化物質の存在下で陽性
20 結果を示した。この陽性結果は全てが同じ研究室施設から得られていた。しかしながら、
21 復帰変異数の増加は低かった (2～3 倍)。その他に、同じ株を用いた他の研究室施設で
22 実施された復帰突然変異試験ではこの所見を確認することはできなかった。哺乳細胞を
23 用いた遺伝子変異試験及び *in vivo* 試験において、陰性結果が得られていることから、
24 EMEA ではアザペロンには遺伝毒性はないとしている。(参照 4) (4: EMEA(2)-12)

25
26 **(2) 遺伝毒性試験結果の一覧**

27 アザペロンの遺伝毒性試験結果を表 6 及び 7 に、アザペロン代謝物の復帰突然変異試
28 験結果を表 8 にまとめた。(参照 3、9) (3: FAS29 -2.2.6)(9: FAS34 -2.1.1)

29
30 表 6 アザペロンの *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果	参考
復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537、TA1538	>750 µg/plate (+S9)	陽性 ⇄	(Preiss et al, 1982, Scheutwinkel-Reich et al, 1982 1983)
	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535	2,500 µg/plate (+S9)	陰性	(Preiss et al, 1982; Scheutwinkel -Reich, et al, 1982)

	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	2,500 µg/plate (-S9)	陰性	(Preiss et al., 1982; Scheutwinkel -Reich, et al., 1982)
	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98 9 、TA1530、 TA1535、TA1537、TA1538	2,000 µg/plate (±S9) ¹⁾	陰性	(Poncellet et al., 1982; Duverge van Bogaert et al., 1987)
前進突然変異 試験	L5178Y マウスリンパ腫細 胞 (TK+/-座)	33~237 µg/mL ²⁾ 18~100 µg/mL ³⁾	陰性	(van de Waar & Enninga, 1993, <u>未発表資料</u>)

1) 用量相関性なし

2) より高用量では細菌毒性有り。

3) 外来性代謝活性物質 S9 (aroclor 1254 誘導ラット肝マイクロソーム) 非存在下

4) 外来性代謝活性物質 S9 存在下

表 7 アザペロンの *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果	参考
小核試験	ラット	20~160 mg/kg 体重、 経口投与	陰性	(Vanparys & Marsboom, 1982, <u>未発表資料</u>)
優性致死試験	マウス	10~160 mg/kg 体重、 経口投与	陰性	(Marsboom, 1974b, <u>未発表資料</u>)

表 8 アザペロン代謝物の復帰突然変異試験結果 (Scheutwinkel-Reich-Niemeggers et al.,
1982⁷⁴)

代謝物	<i>S. typhimurium</i> 菌株	用量	結果
アザペロール (代謝物②)	TA98	≥ 500 µg/plate (+S9)	陽性 ¹⁾
	TA1538	±2,500 µg/plate (+S9)	陽性
	TA1535、TA1537、TA100	2,500 µg/plate (+S9)	陰性
	TA98、TA1538、TA1535、 TA1537、TA100	2,500 µg/plate (-S9)	陰性
4-(4-acetyl)-1- piperazinyl-4-fluoro- butyrophenone (代謝物 C)	TA1538	5,000 µg/plate (+S9)	陽性
	TA98、TA1535、TA1537、 TA100	5,000 µg/plate (=±S9)	陰性
	TA98、TA1538、TA1535、 TA1537、TA100	5,000 µg/plate (=±S9)	陰性
β-(p-fluorobenzoyl)- propanoic acid (代謝物 D (代謝物⑨))	TA98	2,500 µg/plate (+S9)	陽性 ¹⁾
	TA1538、TA1535、 TA1537、TA100	5,000 µg/plate (=±S9)	陰性
p-fluorobenzoyl acetic acid	TA98、TA1538、TA1535、 TA1537、TA100	5,000 µg/plate (±S9)	陰性

1) 用量相関性なし。

1
2 *S. typhimurium* を用いたアザペロンに関する 2 種類の復帰突然変異試験で、矛盾し
3 た結果が報告された。一つ目の試験では、*S. typhimurium* においてアザペロン及び 3
4 種類の代謝物が外来性代謝活性物質肝ミクロソーム S9 存在下において陽性（フレーム
5 シフト変異）を示した。しかしながら、~~復帰率が対照群のおよそ 2~3 倍であり、用量~~
6 ~~相関性がなく、ラット肝ミクロソーム存在下では高用量が必要であった。~~同じ菌株を用
7 いたより完全な二つ目の試験では、この弱い反応陽性結果は再現されなかった。~~二つ~~
8 ~~目の試験では、代謝物は調べられなかった。~~培養マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然
9 変異試験並びに *in vivo* で実施された小核試験及び優性致死試験はともに陰性であった。
10 （参照 3、9）（3: FAS29 -Comment）（9: FAS34 -Comment）。

11
12 *S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験において、~~代謝活性物質 S9~~（ラット肝ミ
13 クロソーム）存在下で陽性であったという結果は、アザペロン及びその代謝物の変異原
14 性の可能性を反映していると考えられたため、~~追加の変異原性試験は実施されなかった。~~
15 アザペロン及びその代謝物の変異原性を確認するため、復帰突然変異試験の条件下で生
16 成された代謝物の同定を目的とした次の *in vitro* におけるアザペロンの生体内変換試験
17 が実施された。

18 Arochlor 1254（500 mg/kg 体重）を処理したラット（Wistar 系、雄）の肝臓由来ミ
19 クロソーム画分を用いて、¹⁴C 標識アザペロン（0.01、0.1、0.5 又は 2.0 mmol/plate）
20 をヒスチジン、ビオチン、培地ブイヨン及び NADPH 産生系を含む緩衝液中で、37 °C、
21 30 及び 120 分間培養した。試料を放射性高速液体クロマトグラフィーにより分析し、
22 主要代謝物は、非標識標準物質のクロマトグラムとの比較、代表試料の液体シンチレー
23 ション計測とその後の質量分析により同定した。

24 5 種類の代謝物が明らかにされ、それらは未代謝物（アザペロン）を含め添加された
25 放射活性の 91~100%に相当した。主要代謝物は酸化ピリジニル誘導体である。他の代
26 謝物は量的には少ないが、非ピペラジン誘導体（nor-piperazine derivative）、N-酸化物
27 （N-oxide）、アルコール代謝物（alcohol metabolite（アザペロール））及び二次酸化型ピ
28 リジニル誘導体（second oxidized pyridinyl derivative）であった（Vermeir, 1997）。

29 ラット及び豚の *in vivo* 試験において以前見られたほぼ全ての主要代謝物が、復帰突
30 然変異試験の条件下でも生成されており、~~細菌におけるアザペロン及びその代謝物の変~~
31 ~~異原性の可能性は、以前に実施された細菌における変異原性試験、特に代謝物の存在を~~
32 ~~問われたより完全な二つ目の試験においても十分に評価されていると考えられた。~~（参
33 照 10）（10: FAS41 -2.1）

34
35 アザペロンは、アザペロン及びその代謝物を用いた *in vitro* の復帰突然変異試験にお
36 いて一部陽性と陰性の結果が得られている。~~しかし、アザペロンの *in vitro* のマウスリ~~
37 ~~ンフォーマ細胞を用いた前進突然変異試験並びに *in vivo* の小核試験及び優性致死試験~~
38 ~~では、いずれも結果は陰性と報告されているであり、ラット及び豚の *in vitro* の生体内~~
39 ~~変換の結果を考慮すると、アザペロンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと~~
40 ~~考えられた。~~

[専門委員コメント] ヒトに対する遺伝毒性を評価し考察するためには、*in vitro*及び*in vivo*の試験の詳細について確認・精査する必要があると考えます。その上で、評価書の記載内容を検討する必要があります。

4. 単回投与毒性試験急性毒性試験

~~(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット及びイヌ)~~

アザペロンの急性毒性試験が、マウス、ラット、モルモット及びイヌを用いて、経口、皮下及び静脈内投与により調べられている。結果を表9に示した。

げっ歯類の主な毒性症状は、眼瞼下垂、鎮静、振戦及び時折示す散発性の慢性間代性痙攣であった。眼瞼下垂及び鎮静は、経口投与後に嘔吐したイヌにも観察された。

マウスにおける代謝物②アザペロール及び⑧の静脈内投与によるLD₅₀はそれぞれ56及び150 mg/kg 体重と、アザペロンよりも高い値を示した(Niemegeers, 1975)。(参照3,4)
(3: FAS29 -2.2.1) (4: EMEA(2) -7)

表9 各種動物におけるLD₅₀ (mg/kg 体重)

動物	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	385	
	皮下	179	
		582.2	549.6
	静脈内	38~42	
		52 ¹⁾	
	48.4	46.8	
ラット	経口	245	
	皮下	>320 ¹⁾	
		450	
	静脈内	741.4	699.9
		25 ¹⁾	
	28		
	50.7	47.3	
ウサギ	経口	>160 ¹⁾	
モルモット	経口	202	
イヌ	経口	>20 ¹⁾	
	皮下	>20 ¹⁾	
	静脈内	>40 ¹⁾	
馬	皮下	>40 ¹⁾	
	静脈内	>10 ¹⁾	

¹⁾ N.S.: 性別不明

1
2 豚（体重 50～300 kg）にアザペロンを筋肉内投与（2.5、5、10、20 及び 40 mg/kg
3 体重）し、8 時間観察した。その結果、2.5、5、10 及び 20 mg/kg 体重投与群では何れ
4 も異常なく回復した。40 mg/kg 体重投与群においては重度の運動失調、多量の流涎、速
5 い不規則な呼吸が観察されたが、心拍数には変化なく、また死亡例はみられなかった。
6 （参照 5）（5: N 社資料 p21～22）

7
8 豚にアザペロンを筋肉内投与（0.54～40 mg/kg 体重）し、忍容性試験が実施された。
9 鎮静、血圧及び動脈 CO₂ 分圧の降下が全投与量でみられた。~~それぞれ~~体温及び心拍出量
10 の低下がそれぞれ 2 及び 2.5 mg/kg 体重以上の投与量で、~~それぞれ~~観察され、5 mg/kg
11 体重以上では、鎮静及び呼吸亢進が観察された。（参照 4）（4: EMEA(2)-9）

12 13 5. 亜急性毒性試験

14 (1) EMEA の評価書（各種動物）

15 EMEA の評価書では、ラット（0、100、400 又は 1,600 ppm を 15 週間、6、12 又は
16 18 ヶ月間混餌投与）及びイヌ（0、1.25、5 又は 20 mg/kg 体重/日を 13 週間及び 24 ヶ
17 月間経口投与）を用いた種々の反復経口投与毒性試験並びにラットを用いた反復皮下投
18 与毒性試験（0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日を 13 週間皮下投与）が評価されている。

19 これらの試験では、体重及び臓器重量（ラット及びイヌの胸腺、イヌの肝臓及び心臓）
20 に対する一般毒性影響が、アザペロンの薬理学的活性による影響よりも高用量で認めら
21 れた。後者の影響（薬理学的活性作用）は、主に用量相関的な鎮静化並びに雌性生殖腺、
22 乳腺及び下垂体におけるプロラクチン介在性変化としてみられた。結果的には、イヌの
23 24 ヶ月間経口投与毒性試験から、全体的な LOAEL を 1.25 mg/kg 体重/日としている。
24 （参照 4）（4: EMEA(2)-8）

25 26 (2) 15 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

27 ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたアザペロン（純度 98～102 %）の 15
28 週間混餌投与（0、100、400 及び 1,600 ppm、0、10、40 及び 160 mg/kg 体重/日に相
29 当）による亜急性毒性試験が実施された。試験終了時に検眼検査、血液学的及び血液生
30 化学的検査並びに尿検査を実施した。

31 全投与群で用量相関的な鎮静が観察された。 1,600 ppm 群において、摂餌量及び体重
32 増加が抑制された。

33 各種検査では、~~唯一~~の特筆すべき所見として、1,600 ppm 群の雌雄で血清コレステ
34 ロール-Chol の低下、雄でウロビリノーゲンの上昇、雌で尿クレアチンの増加がみられ
35 た。

36 剖検では特筆すべきものはなかった。臓器重量では、脳重量が 1,600 ppm 群で増加し
37 た。病理組織学的検査では、400 ppm 以上の投与群の雄の肝臓に、軽度な胆管増生が見
38 られた。雌では、卵巣に活動性の大きな黄体（active large corpora lutea）が見られ、
39 子宮壁に好酸球の減少、腔粘膜の粘液産生の亢進／粘液産生細胞の過形成（“mucified
40 aspect”）、乳腺により発達した腺房組織（alveolar tissue）、下垂体に酸好性細胞の増加

1 (“stimulation of erythrosinophils”) が見られた。雌での影響は 1,600 ppm 群で明確
2 に発現し、400 ppm 群ではその程度は小さかった(Marsboom et al., 1969)。(参照 3、5) (3:
3 FAS29 -2.2.2.1)(5: N 社資料 p.22)

4 本試験において、全投与群に用量相関的な鎮静がみられたことから、LOAEL は 100
5 ppm (10 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

6 [確認事項] JECFA FAS29-Comment (参照 3) において、ラット及びイヌの亜急性及び慢性毒性試験では、
7 用量相関的な鎮静がみられ、全投与量で観察されたとあります。本試験では、鎮静の記述はなく、また、「試
8 験期間中に毒性症状はみられなかった」とあり、厚労省を通じて新たに提出されたメーカー資料(2-3)に
9 も鎮静に関する所見の記載はありません。しかし、6及び12ヶ月間亜急性毒性試験において、最低用量の10
10 ppm (8 mg/kg 体重/日) でも鎮静がみられたことから、JECFA のコメントの記載に準じたいと思います。

11 12 (3) 6 及び 12 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

13 ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の 6 及び 12
14 ヶ月間混餌投与 (0、100、400 及び 1,600 ppm) による亜急性毒性試験が実施された。
15 摂餌量に基づく平均投与量は、表 10 のとおりであった。各試験終了時に、検眼検査、
16 血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を実施した。

17 全試験期間を通じて、全投与群で用量相関的な鎮静が観察された。生存率に影響はみ
18 られなかった。6ヶ月間投与試験においてのみ、1,600 ppm 群で摂餌量及び体重増加が
19 抑制され、400 ppm 群では 6ヶ月間投与試験においてのみ体重増加が影響を受けた抑制
20 された。

21 各種検査では、1,600 ppm 群において、血清コレステロール Chol が 6 ヶ月間投与試
22 験では低下したが、12 ヶ月間投与試験では変化なかった。1,600 ppm 群の雌において、
23 両投与試験ともに血清ビリルビン Bil、BUN 及び尿中ウロビリノーゲンが高値を示し
24 た。

25 剖検では、肉眼的に変化はなかった。両投与試験ともに、1,600 ppm 群の脳重量が増
26 加した。1,600 ppm 群において、両投与試験ともに、肺の中隔細胞 (septal cell) の増
27 殖が著しく、リポイド肺炎を引き起こしていた。1,600 ppm 群の雌に、卵巣の活動低下
28 (活動黄体の減少及び間質腺組織の増加) を伴う子宮の発情間期の延長 (12 ヶ月間投与
29 試験では子宮は萎縮した)、膺の角化を伴わない粘液産生及び上皮の菲薄化/粘液産生
30 亢進と粘膜菲薄化 (“mucification and thin layered epithelium”) 及び下垂体のより広
31 範囲な嫌色素性組織細胞の増加 (more extensive chromophobe tissues) がみられた。
32 生殖組織にみられたこれらの所見は 12 ヶ月間投与試験でより顕著であった(Marsboom et
33 al., 1976a)。(参照 3) (3: FAS29 -2.2.2.1)

34 本試験において、全投与群に用量相関的な鎮静がみられたことから、LOAEL は 8
35 mg/kg 体重/日と考えられた。

1 表10 摂餌量に基づく6及び12ヶ月間投与における平均投与量 (mg/kg 体重/日)

投与期間	混餌濃度 (ppm)		
	100	400	1,600
6ヶ月間	8	31	130
12ヶ月間	8	30	127

2

3 [訳について]

4 [1] “mucification and thin layered epithelium”

5 (a) 粘液産生及び上皮の菲薄化

6 (b) 粘液産生亢進と粘膜菲薄化

7

8 [確認事項] 下垂体、生殖器及び乳腺で見られた病理組織学的変化について

9 JECFA FAS29-Comment (参照3) において、「特にラットで下垂体及び生殖器官に病理学的影響が見られて
10 いるが、これは抗精神薬に典型的なものである。抗精神薬の最初の作用は薬理学的なもので、視床下部又は
11 下垂体にあるドーパミン受容体の阻害により誘起され、その結果プロラクチンが増加し、性腺刺激ホルモン分
12 泌が低下すると考えられている。観察された下垂体及び乳腺の軽度の刺激並びに雌生殖腺の休止がこれにより
13 説明されるが、メカニズムが不明であるため直接的な知見はない。生殖器官における影響は、軽度であり、ア
14 ザペロンの比較的弱い抗ドーパミン活性と一致している。」としています。ラットを用いた18ヶ月間毒性試
15 験の全群及びイヌを用いた24ヶ月間慢性毒性試験の最高用量群ではこれらの影響はみられておらず、JECFA
16 では「順応の可能性が示唆される」としています。

17 [専門委員コメント] 同意いたします。

18 [専門委員コメント] 「軽度の刺激」について意味が分かりません。

19

20 (4) 13週間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ>

21 ラット (Wistar系、雌雄各10匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の13週間皮
22 下投与 (0、2.5、10及び40 mg/kg 体重/日 : 溶媒0.9%生理食塩水) による亜急性毒性
23 試験が実施された。試験終了時に血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を実施し
24 た。

25 投与による死亡はなかった。全投与群の被験動物は投与後2時間、鎮静作用を示し、
26 40 mg/kg 体重/日群では試験期間中、受動的行動 (passive behaviour) を示した。雄で
27 においてのみ、体重増加量について、が2.5及び10 mg/kg 体重/日群では有意ではない
28 が、40 mg/kg 体重/日群では顕著に低下した。

29 各種検査において、唯一明瞭な影響としては、10 mg/kg 体重/日群の雄及び40 mg/kg
30 体重/日群の雌雄におけるリンパ球から好中球への白血球百分比の主体分化の推移と、10
31 mg/kg 体重/日以上投与群の雄における血清ALPの軽度の上昇のみであった。

32 剖検では、40 mg/kg 体重/日群で脾臓が変性しているようであった。10 mg/kg 体重/
33 日群の雄及び40 mg/kg 体重/日群の雌雄において、胸腺重量が低下した。雌では、40
34 mg/kg 体重/日群で肝重量が増加し、卵巣の黄体数の減少及び間質腺組織の増加がみられ
35 た (Marsboom et al., 1967)。 (参照3、5) (3: FAS29-2.2.2.1)(5: N社資料 p.22)

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
37
38
39
40

(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたアザペロン (純度 99.7%) の 13 週間 (週 6 日)、カプセル経口投与 (0、1.25、5 及び 20 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。検眼検査、ECG、血圧、血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を、投与前及び試験期間に毎月実施した。

20 mg/kg 体重/日群では、投与後 3~4 時間、鎮静作用を示し、更にさらに一般活動の低下、眼瞼下垂、カタトニーを示した。嘔吐及び流涎が、5 mg/kg 体重/日群で散発的に、20 mg/kg 体重/日群で頻繁に見られた。身体的検査により、各投与群の雌 1 例で乳腺の一過性の腫脹が明らかとなった。体重には投与による明瞭な影響は見られなかった。

各種検査では、検査値に変化は見られなかった。

剖検では、5 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量が増加傾向を示したが、用量相関性は明らかでなかった。肉眼的及び組織学的病理組織学的検査に影響はなかった(Marsboom et al., 1973)。(参照 3、5) (3: FAS29-2.2.2.2)(5: N 社資料 p.23)

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群で嘔吐、流涎がみられたことから、NOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日と考えられた。

[確認事項] JECFA FAS29-Comment (参照 3) において、ラット及びイヌの亜急性及び慢性毒性試験では、用量相関的な鎮静がみられ、全投与量で観察されたとあります。本試験では、新たに提出されたメーカー資料 (2-8) に「20 mg/kg においては、投薬後数時間、鎮静が見られた」との記載があったため、JECFA の Comment ではなく、本文の記載に準じています。

[専門委員コメント] 了解しました。

[確認事項] JECFA FAS29-Comment (参照 3) において、ラットでは 30 mg/kg 体重/日以上で、イヌでは 5 mg/kg 体重/日以上で軽度な肝毒性がみられたとあります。本試験では、肝重量の増加傾向がみられていますが、用量相関性はあきらかでなく、肉眼的及び組織学的病理検査に影響はないようです。本試験においては、肝重量の増加傾向を毒性としない方向で記載しました。

[専門委員コメント] 了解しました。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

(1) EMEA の評価書

EMEA の評価書では、アザペロンは哺乳動物では遺伝毒性を示さないと見なされ、また、化学構造上注意すべき構造 (structural alerts) を有しないことから、発がん性試験は必要でないとされている。(参照 4) (4: EMEA(2)-13)

(2) 18 ヶ月間慢性毒性試験 (ラット、混餌投与)

6 及び 12 ヶ月間亜急性毒性試験 [5. (3)] と同時に、ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の 18 ヶ月間混餌投与 (0、100、400 及び 1,600 ppm、7、29 及び 115 mg/kg 体重/日に相当) による慢性毒性試験が実施された。試験終了時、検眼検査、血液学的及び血液生化学的並びに尿検査を実施した。

短期試験の時と同様に、鎮静が全ての投与量で顕著で、摂餌量及び体重増加量は 1,600

1 ppm 群で抑制された。

2 各種検査では、1,600 ppm 群の雌で血清ビリルビン Bil.、BUN 及び尿中ウロビリノ
3 ーゲンが上昇した。

4 剖検では、1,600 ppm 群で脳重量が増加した。肉眼的病理所見は特記すべきものはな
5 かった。リポイド肺炎を引き起こす肺の中隔細胞の増殖が 1,600 ppm 群で顕著であった。
6 6 及び 12 ヶ月間亜急性毒性試験においてみられた下垂体、卵巣、子宮及び膣における影
7 響は、本試験では明らかでなかった。腫瘍の増加はなかった(Marsboom et al., 1976a)。(参
8 照 3、5) (3: FAS29 -2.2.3.1, -3. Comments)(5: N 社資料 p.22)

9 本試験において、全投与量で鎮静が見られたことから、LOAEL は 100 ppm (7 mg/kg
10 体重/日) と考えられた。本試験では、投与期間が 18 ヶ月間と短いこと及び一群当たり
11 の動物数が少ないことから、投与に関連した腫瘍発生率を十分に確認することはできな
12 かった。

13

14 (3) 24 ヶ月間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)

15 イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の 24 ヶ月間 (週
16 6 日)、カプセル経口投与 (0、1.25、5 及び 20 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が
17 実施された。検眼検査、ECG、血圧、血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を投
18 与前及び試験期間中 3 ヶ月毎に実施した。

19 20 mg/kg 体重/日群の雄 1 例が 64 週目に死亡した。中毒症状は、鎮静、背穹姿勢、舌
20 の突出、頭部反転動作 (head shaking)、筋振戦、無呼吸、流涙、流涎過多及び嘔吐で
21 あった。これらの影響は 20 mg/kg 体重/日群の殆どのイヌ及び 5 mg/kg 体重/日群の数例
22 のイヌに見られ、1.25 mg/kg 体重/日群では散発的な嘔吐及び流涎がみられた。体重増
23 加量には影響はみられなかった。

24 各種検査では、検査値に変化はなかった。

25 剖検では、5 mg/kg 体重/日以上投与群において、十二指腸粘膜に胆汁分泌の増加がみ
26 られた。臓器重量では、20 mg/kg 体重/日群で副腎及び肝臓重量が増加した。

27 病理組織学的検査では、1.25 mg/kg 体重/日群の 2 例及び 5 mg/kg 体重/日群の 1 例の
28 活動黄体により著しい又は発情後期の期間の延長 (more marked or protracted
29 metoestral period)、1.25 mg/kg 体重/日群の 2 例及び 5 mg/kg 体重/日群の 2 例の子宮
30 に表層上皮の脂肪化空胞細胞/粘液分泌細胞 (fatty superficial epithelium)、1.25 mg/kg
31 体重/日群の全例及び 5 mg/kg 体重/日群の 2 例に膣上皮の菲薄膜化 (thin layered
32 vaginal epithelium) を伴う発情休止期 (more resting aspect) の生殖器の相の静止
33 ~~(more resting aspect)~~ がみられ、20 mg/kg 体重/日群の 1 例に子宮壁の萎縮、1.25 及
34 び 5 mg/kg 体重/日群に乳腺刺激乳汁分泌亢進並びに 1.25 mg/kg 体重/日群の 2 例の下垂
35 体の ~~エリスロシン可溶性組織の刺激~~ 酸好性細胞の増加 (stimulation of
36 erythrosinophilic tissue) が観察されたが、これらの変化は主に 1.25 及び 5 mg/kg 体重
37 /日群の雌でみられ、20 mg/kg 体重/日群では実質的に影響はみられなかった(Marsboom et
38 al., 1976b)。(参照 3、5) (3: FAS29 -2.2.3.2)(5: N 社資料 p.23)

39 本試験において、1.25 mg/kg 体重/日群に散発的な嘔吐及び流涎、雌生殖器及び乳腺
40 における各種病理所見が観察されたことから、LOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日と考えら

1 れた。

2 [確認事項] 下垂体、生殖器及び乳腺で見られた病理組織学的変化について

3 JECFA FAS29-Comment (参照 3) において、「特にラットで下垂体及び生殖器官に病理学的影響が見られ
4 ているが、これは抗精神薬に典型的なものである。抗精神薬の最初の作用は薬理的なもので、視床下部又は
5 下垂体にあるドーパミン受容体の阻害により誘起され、その結果プロラクチンが増加し、性腺刺激ホルモン分
6 泌が低下すると考えられている。観察された下垂体及び乳腺の軽度の刺激並びに雌生殖腺の休止がこれにより
7 説明されるが、メカニズムが不明であるため直接的な知見はない。生殖器官における影響は、軽度であり、ア
8 ザペロンの比較的弱い抗ドーパミン活性と一致している。」としています。ラットを用いた 18 ヶ月間毒性試
9 験の全群及びイヌを用いた 24 ヶ月間慢性毒性試験の最高用量群ではこれらの影響はみられておらず、JECFA
10 では「順応の可能性が示唆される」としています。

11 [専門委員コメント] 同意します。

12

13 (4) 発がん性について

14 ~~Cauteren~~らの評価書には、アザペロンには遺伝毒性はなく、既知の発がん物質と構
15 造的に類似していないこと、毒性学的試験から予期しない有害影響は示されなかったこ
16 とから、アザペロンは発がん物質ではないと考えられると記載されている。アザペロ
17 ンと既知の発がん物質との間に陰性的な構造活性関係を支持する知見は得られなかつ
18 たとしている(Van Cauteren et al., 1994)。(参照 9) (9: FAS34 -Comment)

19

20 1994 年の JECFA の評価の中で、既知の発がん物質とアザペロン及びその代謝物との
21 間に類似性はないという短い議論がなされている。ブチロフェノン系の抗精神薬である
22 アザペロン及びその代謝物の唯一反応性がある反応亜基 (subgroup) は複素環分子のピ
23 リジン基である(Sanderson & Earnshaw, 1991)。更にさらに、評価書は、同じクラスのヒト
24 用抗精神薬は、既知の発がん物質との間に構造的類似性を有していないと述べている。
25 アザペロン並びにハロペリドール、ピモジド、ブロモペリドール及びデカン酸ブロモペ
26 リドールのような他のブチロフェノンに関しても遺伝毒性がないことにより、構造的類
27 似性がないというその考えの妥当性は強められている議論は補強された。最終的に、下
28 垂体及び乳腺に対する非特異的なプロラクチン介在性影響は別として、抗精神薬である
29 ハロペリドール、ピモジド及びブロモペリドールに関して発がん性の知見はみつかつて
30 いない(参照文献なし)。乳腺刺激は、プロラクチンを放出する腫瘍において発がん促
31 進に必要とされる量よりも低い量のドーパミン拮抗剤により誘導されるエピジェネテ
32 ィックな変化である。しかしながら、アザペロンはラットにおいて比較的弱いプロラク
33 チン放出作用剤であり、40 mg/kg 体重以上の投与量で乳腺を刺激する。それゆえ、アザ
34 ペロン及びその代謝物が既知の発がん物質と同様であるという知見はない。(参照 10)
35 (10: FAS41 -2.2)

36

37 7. 生殖発生毒性試験

38 ~~(1) EMEA の評価 (各種動物)~~

39 ~~EMEA の評価書では、マウス (妊娠 6~15 日)、ラット (一代又は三代の妊娠 6
40 ~15 日、若しくは妊娠 16 日から 3 週間の哺育期間)、ハムスター (妊娠 6~10 日) 及~~

1 ~~びウサギ(妊娠6~18日)を用いた経口投与試験並びにラットを用いた皮下投与試験(妊~~
2 ~~娠6~15日又は1~21日)が実施評価されている。これらの試験において、アザペロ~~
3 ~~ン(0、2.5、10及び40 mg/kg 体重/日)投与に起因すると考えられる胚毒性又は催奇~~
4 ~~形性は示さ認められなかった。母動物では、ほぼ全ての投与量において薬理学的影響が~~
5 ~~認められた。マウス胎児に対する毒性の最低 NOEL はマウス及びハムスターで見られ~~
6 ~~た(10 mg/kg 体重/日であった)。出生後の見動物に対する毒性に関する最低 NOEL は~~
7 ~~ラットで見られた(5 mg/kg 体重/日)であった。(参照4)(4: EMEA(2)-11)~~

8 ~~また、マウス及びハムスターを用いた発生毒性試験では、母体毒性を示した投与量で~~
9 ~~奇形胎児に骨化遅延が観察された。ラット及びウサギでは奇形は観察されていない。(参~~
10 ~~照11)(11: EMEA(1)-2)~~

11

12 ~~(2-1) 三世代繁殖生殖毒性試験(ラット、器官形成期; 経口投与)~~

13 ~~ラット(Wistar系)を用いてアザペロン(純度不明)の経口混餌投与(0、25、100~~
14 ~~及び400 ppm、約2.5、10及び40 mg/kg 体重/日に相当)による三世代繁殖毒性器官形~~
15 ~~成期投与試験が実施された。投与は各世代の成熟雌のみに、妊娠6~15日に行われた。~~
16 ~~第一世代(F₀)は分娩し産児を哺育させた。第二世代(F₁)は兄妹交配を避けて投与群~~
17 ~~内で交配し、分娩させ産児を哺育させた。第三世代(F₂)はF₁世代と同様に交配したが、~~
18 ~~雌は妊娠22日目にと殺した。各世代の群の構成は、F₀雌20匹、F₁雌29~33匹及び~~
19 ~~F₂雌40~52匹であった。~~

20 ~~何れの世代にも投与群の母動物に死亡例はなく、他の毒性症状も観察されなかった。~~
21 ~~群間で母動物の体重増加及び妊娠率は同じであった。~~

22 ~~F₁及びF₂新生児に同腹児数、児重量及び出生後体重増加量に影響はみられなか~~
23 ~~った。出生児の生存率は40 mg/kg 体重/日群のF₂の哺育期間のみで低下した。F₂の母~~
24 ~~動物の子宮検査では着床数、吸収胚数及び胎児重量に影響はなかった。40 mg/kg 体重/~~
25 ~~日群において、F₃の胎児に前肢中手骨欠損が2例及び後肢中手骨欠損が1例(一側性)~~
26 ~~みられた(Marsboom, 1974a)。(参照3)(3: FAS29-2.2.4.1)~~

27 ~~本試験において用いられた雄にはアザペロンの投与をしていないという、標準的でな~~
28 ~~い方法が用いられていることから、JECFA 及び EMEA の評価(参照3及び4)(3: FAS29~~
29 ~~+Comments)(4: EMEA(2)-10)と同様、本試験では繁殖能及び生殖能に関する影響を十分に評~~
30 ~~価するには不十分である、雌の一般毒性的影響に関するNOAELは最高用量の40 mg/kg~~
31 ~~体重/日、生殖能に対する影響に関しては、40 mg/kg 体重/日群のF₂哺育児に生存率の低~~
32 ~~下がみられたことから、NOAELは10 mg/kg 体重/日と考えられた。~~

33

34 ~~(2-2) 生殖毒性試験(雄ラット)~~

35 ~~JECFA では、発生生殖毒性試験に関して、雄の生殖試験(fertility study)が実施さ~~
36 ~~れていなかったため、最大18ヶ月まで投与されたラットにおいて、雄の生殖腺に有害~~
37 ~~影響は見られなかったこと評価書に記載言及している。この記載理由は、雄の生殖試験~~
38 ~~(fertility study)が実施されていなかったためである。雄の生殖腺に組織学的変化は観~~
39 ~~察されなかったが、これは繁殖能(reproductive performance)の評価の側面にしか~~
40 ~~過ぎない。それゆえ、JECFA は、雄の生殖能(fertility)は十分に評価されておらず、~~

1 ~~雄の繁殖能 (reproduction) 及び生殖能 (fertility) を評価するための試験が必要であると結論付けた (参照 9) (9: FAS34-Comments)。それに伴い、以下の試験が実施された。~~

2
3
4 雄ラット (Wistar 系、雄 24 匹/群) を用いたアザペロンの 74 日間強制経口投与 (5、20 及び 80 mg/kg 体重/日) によるし、無処置の雌と交配して雄におけるアザペロンの繁殖及びの生殖能に対する影響が調べられた。

7 試験期間中、80 mg/kg 体重/日群において、毒性症状 (重度の鎮静及び眼瞼下垂、体重及び摂餌量の低下) が観察され、20 mg/kg 体重/日群でも軽度～中程程度の鎮静及び眼瞼下垂がみられた。~~恐らく血清生化学的变化 (Cl の増加、並びに Ca、TP、Alb、Chol、トリグリセリド及びリン脂質の減少) のほかに、被験物質が関連したと思われると考えられる軽度な血液学的変化 (血小板の減少) が見みられ、血清生化学的变化 (Cl の増加、並びに Ca、総タンパク質、アルブミン、コレステロール、トリグリセリド及びリン脂質の減少) を伴っていた。~~胸腺重量がわずかに増加し、副腎重量が低下した。交尾及び受胎率並びに性交間隔交尾までの所要日数は、投与群間で同じであり、~~母動物及び同腹児パラメータに影響はみられなかった。~~

16 投与群の雄と交配した無処置雌において、体重、摂餌量又は黄体数に有害影響は観察されなかった。更にさらに、胚及び胎児の発生 (生存及び死亡胎児数、平均同腹児数、着床数、吸収胚数並びに着床前及び着床後の胚損失率) に有害影響はみられなかった。80 mg/kg 体重/日群の雄と交配した無処置雌の産児に用量相関的な催奇形性~~児動物に奇形の発現はみられなかった (Dom, 1997)。(参照 10) (10: FAS41-2.3)~~

21 本試験において、~~雄の受胎能 (fertility) 又は投与群の雄と交配させた無処置雌の産児における胚及び胎児発生に有害作用はみられず、~~20 mg/kg 体重/日群の~~で~~雄親動物に鎮静及び眼瞼下垂がみられたことから、雄の一般毒性的影響に関する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、雄の生殖能に対する NOAEL は最高用量の 40 mg/kg 体重/日と考えられた。

26 (6-3) 発生生殖毒性試験 (ラット、周産期～授乳期；経口投与)

27 妊娠ラット (Wistar 系、25 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) ~~水溶液の強制~~経口投与 (0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日) による~~発生毒性~~周産期及び授乳期投与試験が実施された。投与を妊娠 16 日から分娩 21 日まで行い、母動物を自然分娩させ哺乳期間中哺育させた。

31 母動物の死亡はなく、妊娠期間及び分娩に影響はみられなかった。2.5 及び 40 mg/kg 体重/日群において、母動物の体重増加量が低下した。同腹児数、児動物の出生時重量及び出生後体重増加量には特記すべき事項はなかった。哺乳期間における児の生存率は 40 mg/kg 体重/日群で低下した。胎児異常はみられなかった (Marsboom, 1973b)。(参照 3、5)

35 (3: FAS29-2.2.5.2)(5: N 社資料 p.23)

36 本試験において、2.5 mg/kg 体重/日群の母動物において体重増加量が低下したことから、母動物に対する LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、40 mg/kg 体重/日群の児動物において生存率が低下したことから、児動物に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

1 (4) 発生毒性試験 (マウス、器官形成期)

2 妊娠マウス (CRL:COBS-CD-1 系、29 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の強
3 制経口投与 (0、~~(溶媒)~~、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施さ
4 れた。投与を妊娠 6~15 日に行い、~~雌を~~妊娠 18 日にと殺した。溶媒には、酒石酸、亜
5 硫酸水素ナトリウム、メチルパラベン及びプロピルパラベンが含まれていた。

6 ~~溶媒~~対照群及び投与群で被験動物の多くが死亡したが、これは溶媒に対する条件性忌
7 避有害作用の結果として投与困難障害によるものであった。10 mg/kg 体重/日以上投与
8 群では、投与後 1~3 時間に活動性低下、眼瞼下垂、正向反射障害及び~~カタレプシ~~四
9 肢強直が~~引き認められた~~。溶媒対照群において、母動物の体重増加量が低下し、10 mg/kg
10 体重/日以上投与群で更にさらに低下した。この体重への影響は、黄体数の減少及び吸収
11 数の軽度な増加による同腹児数の減少にを反映したものと~~思われた~~考えられた。着床数、
12 胎児重量及び生存率には有意な影響は見られなかった。性比 (雄/雌) が対照群及び 40
13 mg/kg 体重/日群で低下した。胎児の検査では、40 mg/kg 体重/日群において、前後肢の
14 足根骨及び指骨の軽度な骨化遅延が見られた。外表及び内臓奇形は誘起されなかった
15 (Mosher et al., 1973)。 (参照 3、5) (3: FAS29 -2.2.5.1) (5: N 社資料 p.23)

16 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で臨床症状の発現及び体重増
17 加量の低下、~~黄体数の減少並びに吸収胚数の軽度な増加による同腹児数の減少~~がみられ
18 たことから、母動物に対する NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、40 mg/kg
19 体重/日群の~~異動物胎児~~で前後肢の足根骨及び指骨の軽度な骨化遅延がみられたことか
20 ら、~~異動物胎児~~に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

21

22 (5) 発生毒性試験 (ラット、器官形成期; 経口投与)

23 妊娠ラット (Wistar 系) を用いたアザペロン (純度不明) ~~水溶液~~の強制経口投与 (0、
24 2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15
25 日に行い、~~雌を~~妊娠 22 日にと殺した。

26 母動物の生存率及び体重増加に影響は見られなかった。着床数並びに生存及び死亡胎
27 児数は全投与群間で同じ同様であった。胎児重量並びに外表、内臓及び骨格検査では特
28 記すべき事項はなかった (Marsboom, 1972a)。 (参照 3、5) (3: FAS29 -2.2.5.2) (5: N 社資料 p.24)

29 本試験において、最高投与量の 40 mg/kg 体重/日群で影響は見られなかったことから、
30 おける母動物及び胎児に対する NOAEL は最高用量である 40 mg/kg 体重/日と考えられ
31 た。

32

33 (~~7~~6) 発生毒性試験 (ラット、器官形成期; 皮下投与) <参考データ>

34 妊娠ラット (Wistar 系、20 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) ~~水溶液~~の皮下
35 投与 (0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊
36 娠 6~15 日に行い、~~雌を~~妊娠 22 日にと殺した。

37 母動物に死亡はなかったが、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量が低下した。
38 着床数は全投与群で同じであった。着床数に比べて、吸収胚数が40 mg/kg 体重/日群で
39 着床数に比べて、吸収胚数がわずかに増加したため、同腹児数はわずかに少なくなった。
40 ~~40 mg/kg 体重/日群において、~~胎児重量が低下し、た。40 mg/kg 体重/日群の胎児 1 例

1 でみられた脊柱側弯が唯一の胎児異常であった(Marsboom, 1973a)。(参考 3、5) (3: FAS29
2 -2.2.5.2)(5: N 社資料 p.24)

3
4 (97) 発生毒性試験 (ラット、妊娠期間中; 皮下投与) <参考データ>

5 妊娠ラット (Wistar 系、20 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の水溶液の皮下
6 投与 (0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊
7 娠 1~21 日に行い、~~雌を~~妊娠 22 日にと殺した。

8 母動物に死亡はなかったが、10 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加量が低
9 下した。10 mg/kg 体重/日以上投与群で着床数が低下した。40 mg/kg 体重/日群では
10 胚吸収が増加した。~~40 mg/kg 体重/日群で、~~胎児重量が低下したが、胎児異常は増加
11 ~~も認められ~~なかった (対照群 8/3,583 例に対し投与群 0/536 例) (Marsboom, 1967)。(参照
12 3、5) (3: FAS29 -2.2.5.2)(5: N 社資料 p.24)

13
14 (98) 発生毒性試験 (ゴールデンハムスター、器官形成期; 経口投与)

15 妊娠ゴールデンハムスター (26 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の強制経口
16 投与 (0、~~(溶媒)~~、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。
17 投与を妊娠 6~10 日に行い、~~雌を~~妊娠 15 日にと殺した。溶媒には、酒石酸、亜硫酸水
18 素ナトリウム、メチルパラベン及びプロピルパラベンが含まれていた。

19 母動物に死亡はなかった。投与後 2 時間の観察期間中に毒性症状は、徴候として 2.5
20 mg/kg 体重/日以上投与群で眼瞼下垂、10 mg/kg 体重/日以上投与群で自発運動の低下、
21 40 mg/kg 体重/日群で投与後 2 時間のカタレプシ、四肢強直及び正向反射障害であ
22 り認められた。40 mg/kg 体重/日群では、胎児重量の低下に伴って母動物の体重増加量が
23 低下し、この投与群における胎児重量の低下と関連していた。

24 着床数、吸収胚数及び同腹児数は群間で同じであった。胎児検査により、40 mg/kg
25 体重/日群で中足骨の軽度な骨化遅延がみられた(Mosher et al., 1974)。(参照 3) (3: FAS29
26 -2.2.5.3)

27 本試験において、全投与群の母動物で眼瞼下垂がみられたことから、母動物に対する
28 LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、40 mg/kg 体重/日群の母動物におい
29 て胎児に重量低下及び中足骨の軽度な骨化遅延がみられたことから、胎児に対する
30 NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

31
32 (10) 発生毒性試験 (ウサギ、器官形成期; 経口投与)

33 妊娠ウサギ (NZW 種、15 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の水溶液の強制経
34 口投与 (0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を
35 妊娠 6~18 日に行い、~~雌を~~妊娠 28 日にと殺した。

36 母動物の死亡はなく、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量が低下した。胚吸収
37 又は胎児死亡は誘起されなかったが、40 mg/kg 体重/日群において、着床数の低下によ
38 り、同腹児数がわずかに低下し、着床数の少なさを反映していた。投与に関連した胎児
39 異常はみられなかった(Marsboom, 1972b)。(参照 3、5) (3: FAS29 -2.2.5.4)(5: N 社資料 p.24)

40 本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加量が低下したこと

1 から、母動物における対する NOAELは2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、40 mg/kg
2 体重/日群で同腹児数の低下が見られたことから、異動物胎児に対する NOAEL は、10
3 mg/kg 体重/日と考えられた。

4

5 8. その他の毒性試験

6 免疫毒性に関する特殊試験は提出されていない。しかしながら、反復投与毒性試験に
7 おいて見られた関連する検査値は、アザペロンの免疫毒性の可能性を明らかに示さな
8 かった。(参照4) (4: EMEA(2)-14)

9

10 9. ヒトにおける知見

11 精神病患者の男性 20 名/群の精神病患者について試験された。、10 例がは以前それま
12 での処方箋のままであったが、10 例はアザペロンに変更されたして試験が実施された。
13 投与量は0.5 mgを3回/日 (t.i.d.) から開始し、17 日間にわたってをかけて 20 mg t.i.d.
14 (約1 mg/kg 体重/日) にまで増量した。その後最大投与量は2ヶ月間投与された。

15 臨床観察では2 mg t.i.d. (約0.1 mg/kg 体重/日) までは症状はみられなかった。2.5 mg
16 t.i.d.以上 (約0.125 mg/kg 体重/日) では、用量相関的に鎮静化が観察され、20 mg t.i.d.
17 では患者は日まいめまいを訴えるようになった。アザペロン投与前及び2ヶ月間の投与
18 終了時に調べられたの血液学的及び血液生化学的検査値は正常範囲内であった
19 (Reyntjens, 1972)。(参照3) (3: FAS29 -2.3, -Comment)

20 ヒトにおける鎮静に関する NOAEL は 30 µg/kg 体重/日であると考えられたが、
21 JECFA は、この試験について、観察が主観的であり、試験が十分に管理されていない
22 ことから、ADI の設定にこの試験を採用することには同意しなかった。(参照9) (9: FAS34
23 -Comment)

24

25 ~~ヒト精神病患者における試験では、最大2 mgの3回/日の投与量では、臨床症状に影~~
26 ~~響を示さなかった。2.5~20 mgの3回/日では用量相関的な鎮静が、3×20 mgの3回/~~
27 ~~日ではめまいの症状が引き起こされた。ヒト患者はアザペロンを分割して与えられ、ま~~
28 ~~た投与量が一日のクールを通じて相加的であるかどうかについては不明であるため、ヒ~~
29 ~~トにおける鎮静に関する NOAEL は 2 mg/日 (0.03 mg/kg 体重相当) であると見なされ~~
30 ~~た。しかしながら、本試験は文書に記載された内容が貧弱で、管理が良くなく観察が主~~
31 ~~観的であった。(参照4) (4: EMEA(2)-15)~~

32

33 10. 一般薬理試験

34 ラット、マウス及びイヌを用いたアザペロンの単回投与による種々の薬理的試験が
35 実施された。イヌの1試験(経口投与も使用)を除き、全ての試験で皮下投与が用いら
36 れた。これらの試験において、アザペロンは、活動性の低下、カタレプシー四肢強直作
37 用、ストレス又は心的外傷性に関連する死亡率の低下、アポモルフィン性嘔吐の阻害、
38 カテコールアミンの致死作用の予防等、これら種々の作用に関する神経遮断作用を示
39 した。これらの試験において、最も低い用量で最も関連性のある NOEL は、ラットへ
40 の皮下投与によるノルエピネフリン拮抗作用の0.08 mg/kg 体重/日であった。

1 代謝物の中では、アザペロールのみが幾らかの薬理的活性を示した。マウスへの腹
 2 腔内投与では、アザペロールはアザペロンの1/4~1/30低い活性を示した。(参照4) (4:
 3 EMEA(2)-4)

4
 5 ラット、マウス及びイヌを用いたアザペロンの皮下投与による各試験項目のED₅₀を
 6 表11に示した。(参照3) (3: FAS29 Table 4; Niemegeers et al., 1974)

7
 8 表11 ラット、マウス及びイヌを用いたアザペロン皮下投与による各試験項目のED₅₀
 9 (mg/kg 体重)

試験項目		ED ₅₀ (mg/kg 体重)		
		ラット	マウス	イヌ
アンフェタミン拮抗作用		2.5	—	—
アポモルフィン拮抗作用		0.34/9.15	—	0.98
ノルエピネフリン拮抗作用		0.33	—	—
トリプタミン拮抗作用		5.9	—	—
ジャンプ箱試験		0.7	—	5 (3.95 OR)
W 試験	体重	1.75	—	—
	摂餌量	2.5	—	—
	糞排泄量	4.0	—	—
	一般行動			
	カタレプシー ^四	8.0	—	—
	肢強直			
	眼瞼下垂	1.5	—	—
オープン フィールド 試験	移動	6.7	—	—
	立ち上がり	4.1	—	—
	排糞	6.9	—	—
外傷性ショック試験		0.02 ¹⁾	—	—
体温調節	37°C	3.27	—	—
	30°C	>320	—	—
尾撤去反応		>40	—	—
摂食抑制		>10	—	—
Hot plate test		—	7.0	—
正向反射抑制		—	>40	—
ペントバルビタール増強		—	0.4	—
回転棒試験		—	1.64	—
Fighting test		—	0.74	—

1) 最低有効量を示した。NOEL は 0.01 mg/kg 体重であった。

10
 11
 12
 13

1 ラット (Wistar 系、体重 250±50 g、雌 10 匹/群) にノルエピネフリンの投与 1、2、
2 4、8、16 及び 32 時間前に、様々な濃度のアザペロンを皮下投与し、その後ノルエピネ
3 フリン (1.25 mg/kg 体重) を静脈内投与して、アザペロンのノルエピネフリン拮抗作用
4 が調べられた。

5 0.16、0.31 及び 1.25 mg/kg 体重のアザペロンの投与では、それぞれ 1、4 及び全例が
6 投与 1 時間後までノルエピネフリンに対して拮抗を示したが、0.08 mg/kg 体重では拮抗
7 作用はみられなかった。アザペロンのノルエピネフリン拮抗作用における ED₅₀ は、0.33
8 mg/kg 体重であった。(参照 12) (12: Niemegeers et al., 1974)

9
10 イヌ (6 匹/群) に一週間隔でアザペロンの投与量を増加させ、ジャンプ箱試験が実施
11 された。アザペロンの投与量は、皮下投与群では 2.50、10.0 及び 40.0 mg/kg 体重、経
12 口投与群では 0.63、2.50 及び 10.0 mg/kg 体重であった。

13 2.50 及び 10.0 mg/kg 体重の経口投与では、投与 1 時間後にそれぞれ 2 及び 5 例が回
14 避行動を消失したが、0.63 mg/kg 体重では消失しなかった。2.50、10.0 及び 40.0 mg/kg
15 体重の皮下投与では、それぞれ 1、4 及び 6 例に消失がみられた。(参照 12) (12: Niemegeers
16 et al., 1974)

17 本試験におけるイヌの経口投与に関する NOAEL は、0.63 mg/kg 体重と考えられた。

18
19 アザペロンは中枢神経系に種々の作用を及ぼす。他の神経遮断薬 (neuroleptics) の
20 ように、アザペロンは、脳内カテコールアミン (特にドーパミン) によって仲介される
21 アポモルフィン及びアンフェタミン誘導性行動に拮抗する。それゆえ、脳内ドーパミン
22 受容体を阻害することにより作用すると考えられている。他の多くの神経遮断薬とは異
23 なり、アザペロンは、より低用量で α -受容体を強く阻害するが、より高用量でのみドー
24 パミン受容体を阻害する。したがって、抗アドレナリン活性が関与する鎮静 (眼瞼下垂
25 による反映される。) の誘導は、治療用量で発現するが、ドーパミン受容体の阻害が関
26 与する作用 (カタレプシー、四肢強直等) は高用量でのみ発現する。

27 中枢神経系作用の他に、アザペロンは生殖器官にも作用する。ドーパミン D₂ 拮抗薬
28 として、アザペロンは、視床下部-下垂体系の段階でプロラクチン放出抑制因子を阻害
29 することが知られており、これにより、下垂体からのプロラクチン放出の促進を誘起す
30 る。更にさらに、血清プロラクチン濃度の上昇により、雌性生殖腺のプロゲステロン状
31 態が亢進し、乳腺刺激が増強される。(参照 4) (4: EMEA(2)-3)

32 33 Ⅲ. 食品健康影響評価

34 1. 諸外国国際機関の評価書

35 (1) JECFA の評価書

36 JECFA は、1991 年の会合において、発がん性試験及び生殖発生毒性試験が十分でな
37 いこと並びに細菌で弱い遺伝毒性所見が示されたことから、ADI は設定できないとした
38 (参照 3) (3: FAS29)。1994 年の会合では、新たに提出されたデータから、アザペロンに
39 遺伝毒性を有する可能性は低く、薬理的データの再検討により、イヌを用いた感受性
40 試験から得られた NOAEL 630 µg/kg 体重はより客観的でアザペロンの薬理的活性

1 を適切に測定できているとして、この NOAEL に安全係数 200 を適用し、一時的な ADI
2 を 0~3 µg/kg 体重/日と設定した(参照 6、13)(6: FAS34 -Comment, -Evaluation)(13: TRS855)。
3 その後、1998 年の会合では、追加試験により、アザペロンには遺伝毒性の可能性が低い
4 ことを確認し、ラットの雄を用いた生殖毒性試験において、雄親動物における NOAEL
5 (5 mg/kg 体重/日) を設定した(参照 9)(9: FAS41)。最終的に、アザペロンの薬理学的
6 影響が ADI の設定に関して最も重要であるとして、アザペロンを経口投与されたイヌに
7 おける神経行動学的な影響に関する NOAEL 630 µg/kg 体重に安全係数 100 を適用し、
8 ADI を 0~6 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 9)(9: FAS41 -Evaluation)

10 (2) EMEA の評価書

11 CVMP は、薬理学的影響がアザペロンに関する ADI を設定する上で最も重要である
12 こと、及びヒトにおける試験はこの目的には適さないという点について、JECFA と一
13 致している。しかしながら、CVMP は、イヌが試験された中で最も感受性の高い検査値
14 を示しておらず、最も感受性を示す動物種ではないと思われるため、イヌにおける経口
15 の NOAEL 0.63 mg/kg 体重が最も重要な薬理学的な NOAEL であると見なさなかつ
16 た。

17 CVMP では、ラットへの皮下投与によるノルエピネフリン拮抗作用に関する NOAEL
18 0.08 mg/kg 体重が最も重要な薬理学的 NOAEL であると見なした。経口投与と皮下投
19 与の比較により、何れの経路も同程度の有効性であることが示されたことから、この
20 NOAEL を経口投与に関する ADI の設定に用いた。結果的には、安全係数 100 を用い
21 て ADI 0.8 µg /kg 体重が設定された。

22 CVMP は、当初からこの ADI を採用してきたが(参照 10)(EMEA(1)-4)、得られたデ
23 ータ全てを再評価することにより、この ADI を確定することができると結論している。
24 (参照 4)(4: EMEA(2)-17)

26 2. 食品健康影響評価について

27 アザペロンは、各種遺伝毒性試験の結果から~~生体にとって問題となる遺伝毒性を示さ~~
28 ~~ないと考えられた~~。発がん性試験は実施されていないが、アザペロン及びその代謝物が
29 既知の発がん物質と乳腺刺激のメカニズム等で同様であるという知見はなく、また、ア
30 ザペロンには化学構造上注意すべき構造 (structural alert)を有しないことから、アザ
31 ペロンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると
32 判断された。

33 各種毒性試験において、最も低い用量で認められた影響は、イヌを用いた 24 ヶ月間
34 慢性毒性試験における散発的な嘔吐及び流涎、下垂体、生殖器及び乳腺における病理所
35 見で、LOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日であった。アザペロンは、ドーパミン D₂ 拮抗薬と
36 して視床下部-下垂体系の段階でプロラクチン放出抑制因子を阻害することが知られ
37 ており、また、より低用量で α-受容体を強く阻害するが、より高用量でのみドーパミン
38 受容体を阻害する。これらを考慮すると、抗アドレナリン活性が関与する薬理学的影響
39 が ADI の設定に関して最も重要であると考えられた。

40 薬理試験において、イヌにおける神経行動学的な影響に関する NOAEL が 0.63 mg/kg

1 体重が得られており、ADIの根拠としては、この値を用いることが適当と考えられた。
2 ADIの設定に当たっては、安全係数として種差10、個体差10の100を適用し、0.0063
3 mg/kg体重/日と設定することが適当であると考えられた。

4
5 以上より、アザペロンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用する
6 ことが適当と考えられる。

7
8 アザペロン 0.0063 mg/kg 体重/日

9
10 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
11 ととする。

12
13

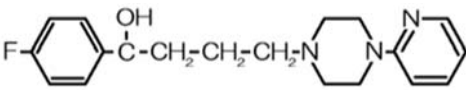
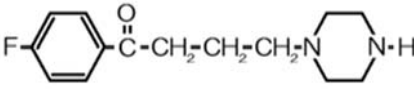
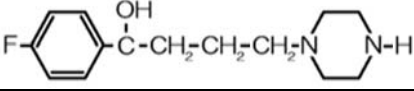
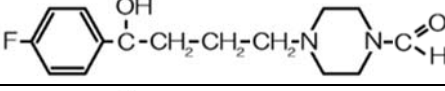
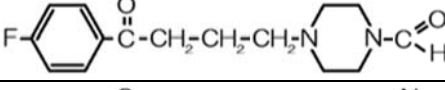
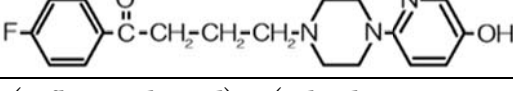
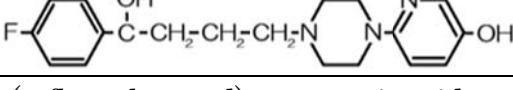
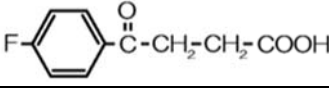
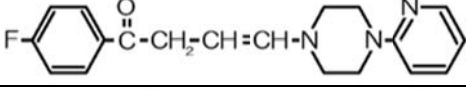
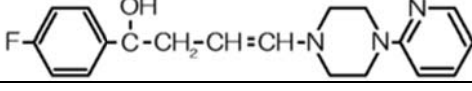
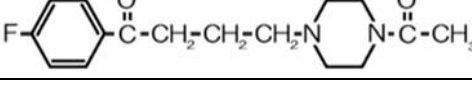
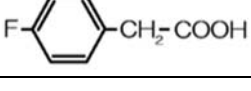
1 表 12 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較

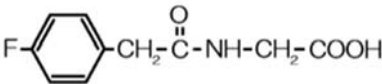
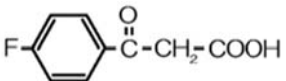
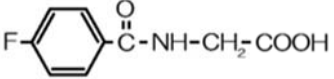
動物種	試験	投与量 (mg/kg体重日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMA
マウス	発生毒性 (器官形成期)	0、2.5、10、40 経口 妊娠 6~15 日	親動物: 2.5 薬理的障害、体重低下 児動物: 10 胎児毒性	胎児毒性: 10
ラット	単回皮下投与		0.01 外傷性ショック	0.08 ノルエピネフリン拮抗作用
	単回皮下投与			0.08 ノルエピネフリン拮抗作用
	15週間亜急性毒性	0、100、400、 1,600 ppm (0、 10、400、160)、 混餌	10 (100 ppm) 雄: 胆管増生 雌: 生殖器官障害	— 体重及び臓器重量 (胸腺) に対する一般毒性影響、薬 理的活性作用 (鎮静、雌 性生殖腺、乳腺及び下垂体 におけるプロラクチン介 在性変化)
	6及び12ヶ月 間亜急性毒性	0、100、400、 1,600 ppm (6 ヶ月間: 0、8、 31、130、12ヶ 月間: 0、8、30、 127)、混餌	8 (100 ppm) [薬理的影響を除いた NOAEL] 体重増加抑制 (6ヶ月間)	
	18ヶ月間慢 性毒性/発がん性	0、100、400、 1,600 ppm (0、 7、29、115) 混餌	29 摂餌量及び体重増加量 の低下、血液生化学値上 昇、脳重量増加、肺中隔 細胞増殖 生存率が低いため、発がん 性は評価できず。	
	三世代繁殖	0、25、100、 400 ppm、経 口、妊娠 6~15 日	設定せず。	— 母動物: 薬理的影響 催奇形性なし
	生殖毒性	5、20、80、 強制経口、 74日間	5 雄: 鎮静、眼瞼下垂	

動物種	試験	投与量 (mg/kg体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMA
	発生毒性 (器官形成期)	0、2.5、10、40 強制経口、妊娠 6～15日	40 毒性所見なし	— 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
	発生毒性 (周産期～ 授乳期)	0、2.5、10、40 強制経口、妊娠 16日から分娩 21日まで	親動物: 2.5 (LOAEL) 体重増加量の低下 児動物: 10 哺乳期間の生存率の低下	— 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
ゴールデン ハムスター	発生毒性 (器官形成期)	0、2.5、10、40 強制経口、妊娠 6～10日	10 母動物及び胎児の体重低 下、奇形	— 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性 (器官形成期)	0、2.5、10、40 経口、妊娠6～ 18日	2.5 体重低下、同腹児数の低下	— 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
イヌ	13週間亜急 性毒性	0、1.25、5、20 カプセル経口	1.25 肝重量増加	1.25 (LOAEL) 体重及び臓器重量 (胸腺、 肝臓及び心臓) に対する一 般毒性影響、薬理学的活性 作用 (鎮静、姿勢生殖腺、 乳腺及び下垂体における プロラクチン介在性変化)
	24ヶ月間慢 性毒性	0、1.25、5、20 カプセル経口	1.25 (LOAEL) 散発的な嘔吐及び流涎	
	薬理試験	経口投与	0.63 薬理学的影響	
ヒト	投与試験	2.0～20 mg t.i.d	0.03 薬理学的影響	0.03 (2 mg/日) 鎮静化
毒性学的 ADI			0～0.006	0.0008
毒性学的 ADI 設定根拠資料			NOAEL: 0.63 SF: 100 薬理試験 (イヌ)	NOAEL: 0.08 SF: 100 皮下投与 (ラット)

1
2
3
4

1 〈別紙1：代謝物/分解物略称〉

記号	名称 (略称)	化学名
代謝物②	アザペロール	α -(4-fluorophenyl)-4-(2-pyridinyl)-1-piperazine butanol 
代謝物③	代謝物 B	N-fluoro-butyrophenone-piperazine 
代謝物④		α -(4-fluorophenyl)-1-piperazinebutanol 
代謝物⑤		
代謝物⑥		
代謝物⑦	5-水酸化アザペロン	
代謝物⑧	5-水酸化アザペロール	α -(4-fluorophenyl)-4-(5-hydroxy-2-pyridinyl)-1-piperazinebutanol 
代謝物⑨	代謝物 D	β -(p-fluorobenzoyl)- propanoic acid β -(P-fluorobenzoyl)-propionic acid /4-fluoro-g-oxobenzenebutanoic acid 
代謝物⑩		1-(4-fluorophenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-3-buten-1-one 
代謝物⑪		
	代謝物 C	4-(4-acetyl)-1- piperazinyl-4-fluoro- butyrophenone 
	代謝物 E	P-fluorophenylacetic acid /4-fluorophenacetic acid 

	代謝物 F	P-fluorophenaceturic acid /4-fluoro-phenaceturic acid 
	代謝物	p-fluorobenzoyl acetic acid 
	代謝物	4-fluoro-hippuric acid 

1
2
3

1 〈別紙2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
<u>Alb</u>	<u>アルブミン</u>
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
<u>Bil.</u>	<u>血清ビリルビン</u>
BUN	尿素窒素
Chol.	<u>血清</u> コレステロール
C _{max}	最高濃度
CVMP	動物用医薬品委員会 (The Committee for Medical Products for Veterinary use)
ECG	心電図
EFSA	欧州食品安全機関 (The European Food Safety Authority)
EMA	欧州医薬品審査庁 (The European Medical Agency)
GC/MS	ガスクロマトグラフィー/質量分析
GLP	優良試験所基準
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS	高速液体クロマトグラフィー/質量分析
HPLC/UV	高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光検出器
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives)
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析
LDH	乳酸脱水素酵素
MCV	平均赤血球容積
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NMR	核磁気共鳴
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
T _{1/2}	半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
<u>TP</u>	<u>総タンパク質</u>
WBC	白血球数

2

3

1 <参照>

- 2 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
3 成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 4 2. The Merck Index, 14th Ed., 2006
- 5 3. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
6 food. The thirty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
7 Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 29, 1991 FAS29
- 8 4. EMEA: Committee For Veterinary Medicinal Products, “AZAPERONE” Summary
9 Report (2), 1997 EMEA (2)
- 10 5. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. “アザペロン” 食品健康影響評価に関する資料
11 (再評価申請書概要の抜粋) (未公表)
- 12 6. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and
13 Nutrition Paper 41-7. 1994 FNP41-7
- 14 7. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and
15 Nutrition Paper 41-4. 1991 FNP41-4
- 16 8. JECFA: Azaperone: Evaluation of certain veterinary drug residues in food
17 (Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives).
18 WHO Technical Report Series, No. 815, 1991 TRS815
- 19 9. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
20 food. The forty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
21 Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 34, 1995 FAS34
- 22 10. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
23 food. The fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food
24 Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 41, 1998 FAS41
- 25 11. EMEA: Committee For Veterinary Medicinal Products, “AZAPERONE” Summary
26 Report (1), 1998 EMEA (1)
- 27 12. Niemegeers CJE, Van Nueten JM, Janssen PAJ: Azaperone, a Sedative
28 Neuroleptic of the Butyrophenone Series with Pronounced Anti-Aggressive and
29 Anti-Shock Activity in Animals. *Arzneim.-Frosch*, 1974; 11(24): 1798-1806
- 30 13. JECFA: Azaperone: Evaluation of certain veterinary drug residues in food
31 (Forty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives).
32 WHO Technical Report Series, No. 855, 1995, and corrigendum TRS855

33