

(案)

動物用医薬品評価書

アザペロン

2012年1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 |
| (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) 残留マーカールについて | 14 |
| 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 |
| (2-1) 15 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与) | 18 |
| (3-2) 6 及び 12 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与) | 19 |
| (4-3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ> | 20 |
| (5-4) 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 | 22 |
| (1) EMEA の評価書 | 22 |
| (2-1) 18ヶ月間慢性毒性試験（ラット、混餌投与） | 22 |
| (3-2) 24ヶ月間慢性毒性試験（イヌ、経口投与） | 22 |
| (4-3) 発がん性について | 24 |
| 7. 生殖発生毒性試験 | 24 |
| (1) EMEA の評価（各種動物） | 24 |
| (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） | 25 |
| (3-2) 生殖毒性試験（雄ラット） | 25 |
| (6-3) 発生生殖毒性試験（ラット、周産期～授乳期；経口投与） | 26 |
| (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） | 27 |
| (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〉 | 27 |
| (8-7) 発生毒性試験（ラット、妊娠期間中；皮下投与）〈参考データ〉 | 27 |
| (9-8) 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） | 28 |
| (10-9) 発生毒性試験（ウサギ、器官形成期；経口投与） | 28 |
| 8. その他の毒性試験 | 29 |
| 9. ヒトにおける知見 | 29 |
| 10. 一般薬理試験 | 29 |
| | |
| Ⅲ. 食品健康影響評価 | 31 |
| 1. 国際機関の評価 | 31 |
| (1) JECFA の評価 | 31 |
| (2) EMEA の評価 | 32 |
| 2. 食品健康影響評価について | 32 |
| | |
| ・表 12 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較 | 34 |
| ・別紙 1：代謝物/分解物略称 | 36 |
| ・別紙 2：検査値等略称 | 38 |
| ・参照 | 39 |

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
- 2012年 1月 30日 第136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) | (2011年1月6日まで) | (2011年1月7日から) |
|----------------|---------------|---------------|
| 見上 彪（委員長） | 小泉 直子（委員長） | 小泉 直子（委員長） |
| 小泉 直子（委員長代理*） | 見上 彪（委員長代理*） | 熊谷 進（委員長代理*） |
| 長尾 拓 | 長尾 拓 | 長尾 拓 |
| 野村 一正 | 野村 一正 | 野村 一正 |
| 畑江 敬子 | 畑江 敬子 | 畑江 敬子 |
| 廣瀬 雅雄** | 廣瀬 雅雄 | 廣瀬 雅雄 |
| 本間 清一 | 村田 容常 | 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)
- 三森 国敏（座長）
- 山手 丈至（座長代理）
- 石川 さと子 福所 秋雄
- 石川 整 舞田 正志
- 小川 久美子 松尾 三郎
- 寺本 昭二 山口 成夫
- 天間 恭介 山崎 浩史
- 頭金 正博 渡邊 敏明
- 能美 健彦

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、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 $C_{19}H_{22}FN_3O$

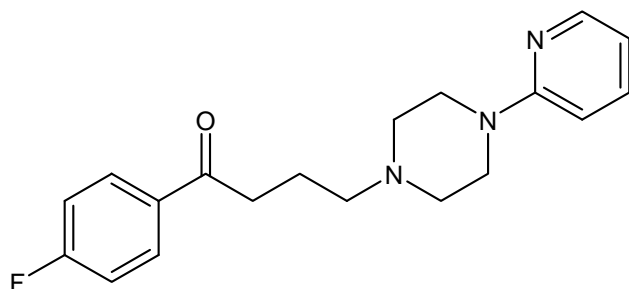
17

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、豚に、抗攻撃性、産科、抗ストレス、鎮静及び麻酔作用といった広範囲の用
27 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 体重
28 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、4)

29 [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、薬事申請時資料等をもとに、毒性に関
3 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³H 標識アザペロン (0.01 M 酒石酸溶液) が経口投与 (1 mg/kg 体重) され
8 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、その殆どが最初の
9 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 % 未満が臓器
10 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(Heykants, 1973)。(参
11 照 3) [FAS29 -2.1.1]

12

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

16

17 ラットにアザペロンが皮下投与 (1 mg/kg 体重) された。アザペロンは、尿中に 20
18 ~25 % (殆どが 24 時間以内)、糞中に 60~80 % (殆どが 48 時間以内) 排泄された。
19 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., 1971b)。(参
20 照 3) [FAS29 -2.1.1]

21

22 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
23 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
24 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
25 では排泄は緩やか (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
26 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)
27 [FAS29 -2.1.1]

28

29 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
30 び胎児中の最大最高濃度が 60 分後に見られ、その後速やかに消失した。組織中の放射
31 活性の未変化体アザペロン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
32 分解されるが、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)
33 [FAS29 -2.1.1]

34

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

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

② 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、 $T_{1/2}$ 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) [FAS29 -2.1.1]

(2) 薬物動態試験（豚）

豚に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、 $T_{1/2}$ は投与 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、肝臓及び肺に高濃度、脂肪、脳及び筋肉中に低濃度）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 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) [EMA(2) -6]

豚に ^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) [FNP41-7 p.2]

(3) 代謝試験（マウス）

マウスに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 C還元酵素活性は低下した(Pekkanen & Salminen, 1973)。 (参照 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 %が未変化体アザペロンであった。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(Hoykants, 1973)。 (参照 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(Hoykants et al., 1971a)。 (参照 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）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が検出された。前者は殆どが糞中に、後者は尿及び糞の両方に存在し、合わせて放射活性の約 50 %を占めた。残る 3 種類の

1 代謝物は、投与量の15%を占め、酸化的N-脱アルキル化を示し、尿及び糞の両方に見
2 られた(Heykants et al., 1971b)。(参照3) [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) の肝臓の~~再分~~(16,000×g 上清)~~画分~~とともに 37 °C で、1 時間インキュ
7 ベートされた。代謝物を TLC により精製し、及び GC/MS により溶出・同定し調べた。

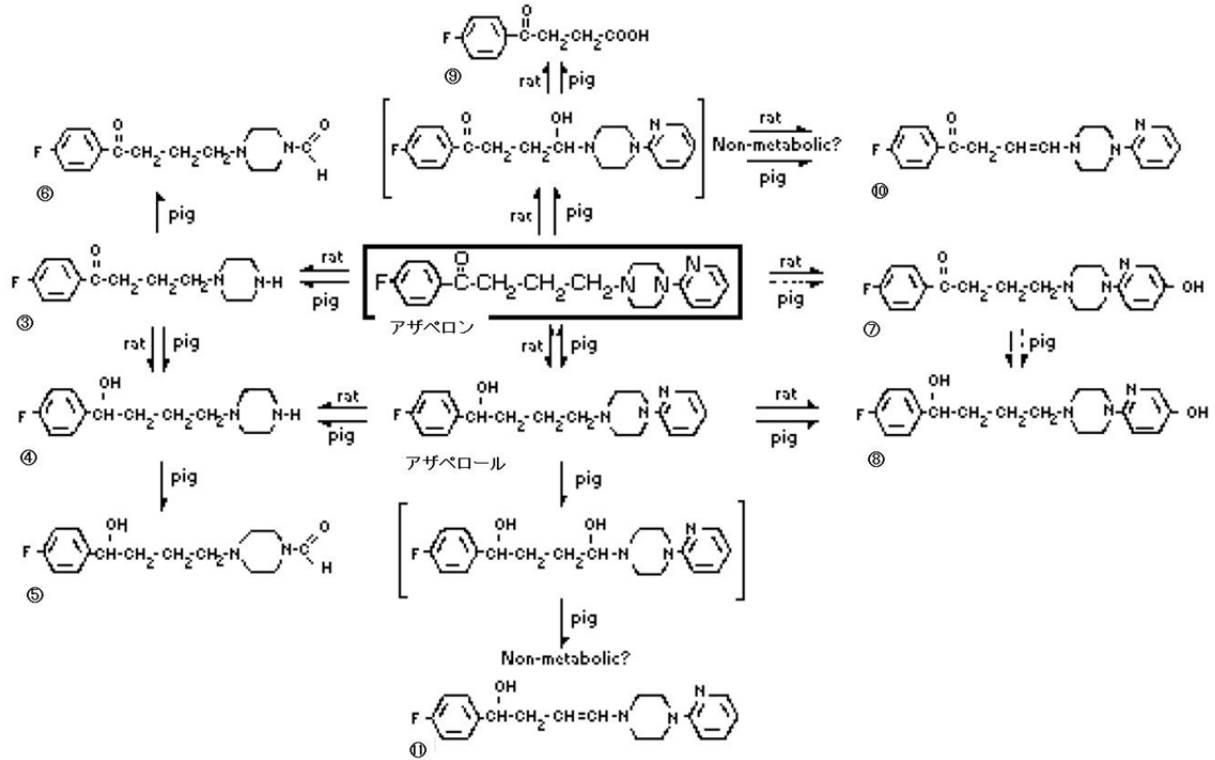
8 推定された代謝経路を図1に、各代謝物の相対量を表1に示した。

9 ラットにおける主要代謝物は、アザペロール (21.9%)、~~5-水酸化アザペロン~~(代謝物
10 ⑦)、(14.6%)、~~5-水酸化アザペロール~~(代謝物⑧)、(7.0%) 及び 4-fluoro-g-
11 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
12 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
13 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~~アリール化と考えられた。

14 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%)、
15 酸化的N-脱~~アリル~~アリール化 (代謝物④)、17.1%) 及びピリジン環の水酸化 (代謝物⑧)、
16 11.7%) であった。

17 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
18 フェノンの還元経路は、ラットに~~比べて~~と~~比較したとき~~、豚においては~~は~~夫~~き~~←明らかに
19 優位を占めていたな代謝経路であった。さらに、還元されたN-脱~~アリル~~アリール化代謝
20 物はラットに比べて豚においてははるかに多く見られた。しかしながら、豚の肝~~培養~~の反
21 応混合物中に見られた量の約2倍のアザペロールがラットの~~肝培養~~の反
22 応混合物中に見られた。種々の代謝物の量は、特定の *in vitro* のインキュベーション条件における結果
23 であり、*in vivo* で観察されるものを再現していない可能性があることに留意する必要が
24 ある。(参照6) [FNP41-4, p. 3~5]

25



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 率 |
|-----------|---------------|----------------|-----|------|-----|-----|------|------|-----|------|-----|------|-----------------|
| | アザ ペロ ン | アザ ペロ ール | | | | | | | | | | | |
| 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 2 種類ある。第一の経路は、ピリジン
10 基の酸化的 N-脱アルキルアール化による N-fluoro-butyrophenone-piperazine (代謝
11 物 B (代謝物③)) の生成である。この化合物は糞中の主な代謝物であり、³H 標識アザペ
12 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 %がこの化合物によるもの
13 である。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。第二の経
14 路は、酸化的脱アルキルによる β-(p-fluorobenzoyl)-propionic acid (代謝物 D (代謝物⑨))
15 の生成である。この酸は分解しグリシンと反応して、4-fluoro-phenacetamide (代謝
16 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、4-fluoro-
17 phenacetic acid (代謝物 E) が最も重要な化合物であった。(参照 5) [N 社資料 p30~32, 128]

1 肝臓画分を用いた *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の間には高い相関性があり、主要代謝
2 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の経路によ
3 り代謝されると推定される。(参照5) [N社資料 p31]

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

9
10 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
11 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
12 ノンの還元(アザペロール)、ピリジン基の水酸化(代謝物⑦)、酸化的 N-脱アルキル
13 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
14 3) [FAS29 -2.1.2]

15
16 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 時間イ
17 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、15 %がピリジン基
18 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であった
19 (Meuldermans et al., 1975)。(参照3) [FAS29 -2.1.2]

20
21 *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
22 れる主要代謝物アザペロールを生成)、ピリジン基の水酸化 (5-水酸化アザペロン(代謝
23 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-脱アルキル化及び酸化
24 的 N-脱アルキル化であった。ラットを用いた *in vivo* 試験により、*in vitro* で見
25 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。経口又は皮下投
26 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) [EMA(2) -5]

27
28 *in vitro* での主要代謝経路は、ブタノンの還元、酸化的 N-脱アルキル化及びピ
29 リジン基の水酸化であった。酸化的 N-脱アルキル化は副次的であった。豚の *in vivo* 試
30 験では、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
31 5-水酸化体、グルクロン酸抱合体及び脱ピリジン代謝物)が、*in vitro* で見られたものと
32 同一代謝経路に由来することが示された。量的な差はあるものの、豚におけるアザペロ
33 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) [EMA(2) -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時間後の総残留放射活性の残留が調べられた。

39 投与部位を別として除いて、総残留放射活性濃度は全ての測定時点において腎臓及び
40 肝臓が最も高い値を示した。脂肪、皮膚及び筋肉中の総残留放射活性濃度は比較的

1 かった。総残留放射性残留濃度は投与後 ~~0時間及び24時間の間~~までに迅速な消失を示
 2 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
 3 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
 4 物⑦）、~~5-水酸化アザペロール~~（代謝物⑧）、グルクロン酸抱合体及び脱ピリジン産物の
 5 複合体である。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
 6 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
 7 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
 8 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
 9 ザペロール濃度を表3に示した。

10 投与部位の総残留放射性残留物濃度は非常に高くバラツキがあり、投与2時間後で
 11 173,900 µg/kg から、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
 12 留物は主に親化合物アザペロン（総残留物の70～90%）及び少量のアザペロール（総
 13 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:
 14 FNP41-4 p.12] [8: TRS815 Table 15, 16]

15
 16 表2 豚を用いた ³H 標識アザペロンの単回筋肉内投与によおける各組織中総残留放
 17 射活性の各組織中総残留濃度 (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 3,674 | 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 |

18
 19 表3 豚を用いた ³H 標識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
 20 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 (11.7) | 0.038 (6.1) | 0.013 (6.4) | 0.034 (27.4) * |

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

1 (2) 残留試験 (豚) ②

2 豚 (体重 35 kg、各時点1頭/時点) に ^3H 標識アザペロンを単回筋肉内投与 (1 mg/kg
3 体重) し、投与 4、8、16 及び 24 時間後の総残留放射活性濃度及び未変化体アザペロン
4 の残留濃度が調べられた。

5 各組織中の総残留放射活性及び未変化体アザペロンの各組織中濃度を表 4 に示した。
6 総残留放射活性濃度は投与 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
7 なり低くなった。

8 腎臓における投与 4、8、16 及び 24 時間後の総残留放射活性物に対する未変化体アザ
9 ペロンの割合はそれぞれ、2.8、4.0、5.4 及び 5.3 %であった。肝臓では、4.9、6.3、12.8
10 及び 5.2 %であった。(参照 6、7) [6: FNP41-7 p.3][7: FNP41-4 p.10]

11
12 表 4 豚を用いた ^3H 標識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
13 留放射活性及び未変化体アザペロンの各組織中濃度 ($\mu\text{g/g}$)

| 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 |

14 ND: 不検出

15

16 (3) 残留試験 (豚) ③

17 豚 (体重約 18 kg、3頭) に ^3H 標識アザペロンを筋肉内投与 (1 mg/kg 体重) し、投
18 与 4、8 及び 16 時間後の各臓器組織 (血液、脳、小腸、大腸、脂肪、心臓、腎臓、筋肉、
19 肝臓、その他) 中のアザペロン及び代謝物濃度残留量が調べられた。

20 結果各組織中残留量の投与量に対する比率を表 5 に示した。投与 4 時間後の組織中濃
21 度残留量は非常に低く、16 時間後には無視できる量であった。(参照 5、7) [5: N社資料 p46
22 ~47, 131][7: FNP41-4 p.10; Heykants et al., 1971a]

23

1 表5 豚を用いた³H標識アザペロンの筋肉内投与後のアザペロン及び代謝物の各組織中
 2 濃度残留量の経時的变化投与量に対する比率

| 臓器 + 組織 | 総重量中 の比率体 重比組織 重量 ¹⁾ | 臓器又は組織中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 ²⁾ | 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 | — |

3 1) 各組織重量の体重に対する比率

4 2) アザペロン及び代謝物を足したものの和

5
6 (4) 残留試験 (豚) ④

7 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
 8 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
 9 ザペロールの残留が調べられている。

10 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、
 11 5 及び 7 日後のアザペロン及びアザペロールの残留濃度が調べられた。

12 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
 13 残留濃度は、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
 14 であり、それ以降は検出できなかった (25 µg/kg 未満)。投与部位の残留濃度は、非
 15 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、
 16 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
 17 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
 18 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
 19 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
 20 まで低下した。(参照 4、6) [4: EMEA(2) -19] [6: FNP 41-7, p. 4]

21
22 (5) 残留試験 (豚) ⑤

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

1 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
2 針の先端（直径約2cm、厚さ1cm）の肉に限られており周辺部には殆ど移行していな
3 かった。（参照5）[N社資料p46~47, p127]

5 (6) 残留マーカーについて

6 得られたデータ全ての再検討結果から、アザペロン及びアザペロールの和が残留マー
7 カー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
8 が薬理活性を示すためである。ちなみに、アザペロールはアザペロンに再変換される。
9 アザペロールはアザペロンより薬理活性は低いが、消費者を適切に保護するための最悪
10 の場合として、アザペロールはアザペロンと同等の薬理活性を有するものとみなした。
11 （参照4）[EMA(2)-20]

13 3. 遺伝毒性試験

14 (1) EMEAの評価書

15 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
16 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
17 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試
18 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に
19 ついてはアザペロンの遺伝毒性が、S. typhimuriumを用いたin vitro復帰突然変異試験
20 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い
21 る。

22 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
23 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
24 結果を示した。この陽性結果は全てが同じ研究施設から得られていた。しかしながら、
25 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施設で実
26 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。哺乳細胞を用
27 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、
28 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）[EMA(2)-12]

29 【事務局より】「EMEAの評価書」として記載した内容はJECFAの内容と重複していること
30 から、削除したいと考えます。→了解しました。（能美先生、石川さと子先生）

32 (2) 遺伝毒性試験結果の一覧

33 アザペロンの遺伝毒性試験の結果を表6及び7に、アザペロン代謝物の復帰突然変異
34 試験の結果を表8にまとめた。（参照3、9~16）[3: FAS29 -2.2.6][9: FAS34 -2.1.1][10~16:
35 追加提出資料等]

1 表6 アザペロンの *in vitro* 試験

| 試験 | 対象 | 用量 | 結果 |
|----------|--|------------------------------------|-------------------------|
| 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA1537、TA1538 | >750 µg/plate (+S9) | 陽性 <u>(参照 10、11)</u> |
| | <i>S. typhimurium</i> TA100、TA1535 | 2,500 µg/plate (+S9) | 陰性 <u>(参照 10、11)</u> |
| | <i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 | 2,500 µg/plate (-S9) | 陰性 <u>(参照 10、11)</u> |
| | <i>S. typhimurium</i> TA100、TA98、TA1530、TA1535、TA1537、TA1538 | 2,000 µg/plate (±S9) ¹⁾ | 陰性 <u>(参照 12、13)</u> |
| 前進突然変異試験 | L5178Y マウスリンパ腫リ | 33~237 µg/mL ²⁾ (-S9) | 陰性 <u>(参照 14)</u> |
| | ンフォーマ細胞 (TK+/座) | 18~100 µg/mL ³⁾ (+S9) | |

2 1) より高用量では毒性有り。

3 2) S9 (Aroclor 1254 誘導ラット肝ミクロソーム) 非存在下

4 3) S9 存在下

5

6 表7 アザペロンの *in vivo* 試験

| 試験 | 対象 | 用量 | 結果 |
|--------|-----|--------------------------|----------------------|
| 小核試験 | ラット | 20~160 mg/kg 体重、 経口投与 | 陰性 <u>(参照 15)</u> |
| 優性致死試験 | マウス | 10~160 mg/kg 体重、 経口投与 | 陰性 <u>(参照 16)</u> |

7

8 表8 アザペロン代謝物の復帰突然変異試験結果 (参照 11)

| 代謝物 | <i>S. typhimurium</i> 菌株 | 用量 | 結果 |
|---|-------------------------------------|----------------------|----|
| アザペロール | TA98 | ≥500 µg/plate (+S9) | 陽性 |
| | 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-fluorobutyrophenone —(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 |
| | 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
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 種類の代謝物が肝~~ミクロソーム~~S9 存在下において陽性（フレームシフト変異）を示し
5 た。しかしながら、同じ菌株を用いた二つ目の試験では、この陽性の結果は再現されな
6 かった。二つ目の試験では、代謝物は調べられなかった。培養マウス~~リンパ腫~~リンフォ
7 ~~ーマ~~細胞を用いた前進突然変異試験並びに *in vivo* で実施された小核試験及び優性致死
8 試験はともに陰性であった。（参照 3、9） [3: FAS29 -Comment] [9: FAS34 -Comment]

9
10 *S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験において、ラット肝 S9 (~~ラット肝ミクロ~~
11 ~~ソーム~~) 存在下で陽性であったという結果は、アザペロン代謝物の変異原性の可能性を
12 反映していると考えられた。アザペロン代謝物の変異原性を確認するため、復帰突然変
13 異試験の条件下で生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
14 ンの生体内変換試験が実施された。

15 Arochlor 1254 (500 mg/kg 体重) を処理したラット (Wistar 系、雄) の肝ミクロソ
16 ーム分画を用いて、¹⁴C 標識アザペロン (0.01、0.1、0.5 又は 2.0 mmol/plate) をヒス
17 チジン、ビオチン、ブイオン及び NADPH 産生系を含む緩衝液中で、37 °C、30 及び
18 120 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、主要代謝
19 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ション計
20 測とその後の質量分析により同定した。

21 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
22 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
23 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
24 (N-oxide)、アルコール~~代謝物~~誘導体 (alcohol metabolite (アザペロール)) 及び二次酸
25 化型ピリジニル誘導体 (second oxidized pyridinyl derivative) であった (Vermeir, 1997)。

26 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
27 然変異試験の条件下でも生成されており、アザペロン及びその代謝物の変異原性の可能
28 性は、実施された細菌における変異原性試験において十分に評価されていると考えられ
29 た。（参照 17） [FAS41 -2.1]

30
31 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
32 いて陽性と陰性の結果が得られている。がアザペロンの *in vitro* のマウスリンフォ
33 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では、い
34 ずれも結果は陰性と報告されている。ことから、アザペロンは生体にとって問題となる遺
35 伝毒性を示さないと考えられた。

36 [能美専門委員コメント] 原著により内容を確認しましたので、アザペロンの変異原性は問
37 題ないと思います。

38 [石川さと子専門委員コメント] 結論としては、これまで通り「遺伝毒性は示さない」で結

1 構です。

2

3 4. 単回投与毒性試験急性毒性試験

4 ~~(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット及びイヌ)~~

5 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、
6 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。

7 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
8 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。

9 マウスにおけるアザペロール及び代謝物⑧の静脈内投与によるLD₅₀はそれぞれ56及
10 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)
11 [3: FAS29 -2.2.1][4: EMEA(2) -7]

12

13 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 | |
| | | 741.4 | 699.9 |
| | 静脈内 | 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⁾ | |

14 1) 性別不明

15

16 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
17 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

1 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
2 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。
3 (参照 5) [N社資料 p21~22]

4
5 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。
6 鎮静、血圧及び動脈 CO₂ 分圧の降下が全投与量でみられた。体温及び心拍出量の低下が
7 それぞれ 2 及び 2.5 mg/kg 体重以上の投与量で観察され、5 mg/kg 体重以上では、鎮静
8 流涎及び呼吸亢進が観察された。(参照 4) [EMA(2) -9]

9 10 5. 亜急性毒性試験

11 ~~(1) EMEA の評価書 (各種動物)~~

12 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~~
13 ~~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~~
14 ~~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~~
15 ~~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。~~

16 ~~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)~~
17 ~~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~~
18 ~~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並びに雌性生殖腺、~~
19 ~~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~~
20 ~~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。~~
21 ~~(参照 4) [EMA(2) -8]~~

22 【事務局より】「(1) EMEA の評価書」に記載した試験は JECFA と同様ですが、臓器重量に
23 対する一般毒性影響 (イヌの胸腺及び心臓) については JECFA の記載にはありません。こ
24 れ以上データを確認することはできないため、「(1) EMEA の評価書」を削除したいと考
25 ております。

26 27 (2-1) 15 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

28 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
29 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
30 当) による亜急性毒性試験が実施された。試験終了時に眼検査、血液学的及び血液生
31 化学的検査並びに尿検査を実施した。

32 全投与群で用量相関的な鎮静が観察された試験期間中に毒性症状はみられなかった。

33 1,600 ppm 群において、摂餌量及び体重増加が抑制された。

34 各種検査では、特筆特記すべき所見として、1,600 ppm 群の雌雄で Chol. の低下、雄
35 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た。

36 剖検では特筆特記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
37 加した。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
38 が見られた。雌では、卵巣に活動性の大きな黄体 (active large corpora lutea) が見ら
39 れ、子宮壁に好酸球の減少、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。これら雌での影響は 1,600 ppm 群で
2 明確に発現し、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 400 ppm 以上投与群において用量相関的な鎮静病理組
5 織学的所見がみられたことから、LOAEL/NOAEL は 100 ppm (10 mg/kg 体重/日相当)
6 と考えられた。

7 【事務局より】

8 「全投与群で用量相関的な鎮静が観察された」については、JECFA の元の記載「試験期間
9 中に毒性症状はみられなかった。」に修正しました。これに伴い、本試験の NOAEL/LOAEL
10 の記載は、元の記載に戻しましたが、第135回の議事録にありますとおり、本試験の用量
11 設定は鎮静が見られる用量です。他の毒性試験でも鎮静がみられるような用量でも鎮静に
12 関する所見の記載がないものがあります。何がしか鎮静について触れた方が良いかと考え
13 ますが、ご意見いただければと思います。

14 【用語確認】(山手専門委員よりいただきました。)

- 15 ① 腔粘膜の mucified aspect: 粘液産生の亢進・粘液産生細胞の過形成
16 ② 下垂体に stimulation of erythrosinophils: 酸好性細胞の増加

17 (3-2) 6 及び 12 ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

18 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
19 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。
20 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、眼検査、血
21 液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を実施した。

22 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
23 られなかった。1,600 ppm 群で摂餌量及び体重増加が抑制され、400 ppm 群では 6 ヶ月
24 間投与試験においてのみ体重増加が影響を受けた抑制された。

25 各種検査では、1,600 ppm 群において、Chol. が 6 ヶ月間投与試験では低下したが、
26 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、両投与試験ともに
27 Bil.、BUN 及び尿中ウロビリノーゲンが高値を示した。

28 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
29 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
30 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

31 (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
32 試験では子宮は萎縮した)、腔の角化を伴わない 粘液産生及び上皮の菲薄化/粘液産生
33 亢進及び粘膜菲薄化 (mucification and thin layered epithelium) 及び下垂体のより広
34 範囲な 嫌色素性組織細胞の増加 (more extensive chromophobe tissues) がみられた。
35 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
36 al., 1976a)。(参照 3) [FAS29 -2.2.2.1]

37 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
38 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 【用語確認】

4 ③ 膺の角化を伴わない mucification and thin layered epithelium: 粘液産生及び上皮
5 の菲薄化、粘液産生亢進及び粘膜菲薄化 (山手先生、小川先生よりいただきました。)6 ④ 下垂体のより広範囲な嫌色素性組織 (more extensive chromophobe tissue): 嫌色素
7 細胞の増加 (山手先生よりいただきました。)8 [山手専門委員コメント] 「12 ヶ月間投与試験では萎縮」について、何が萎縮しているのか
9 が不明である。→ “uters” の後ろに “atrophic” とあることから、「子宮は萎縮」と
10 追記しました。

11

12 【事務局より】 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

13 JECFA FAS29-Comment (参照 3) では「特にラットで下垂体及び生殖器官に病理学的影響
14 が見られているが、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
15 学的なもので、視床下部又は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
16 結果プロラクチンが増加し、性腺刺激ホルモン分泌が低下すると考えられている。観察さ
17 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説明されるが、メカ
18 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
19 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、ラットを用いた 18 ヶ月
20 間慢性毒性試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
21 の影響はみられていないことについては「順応の可能性が示唆される」としています。そ
22 のため、ラットを用いた 18 ヶ月間慢性毒性試験及び 24 ヶ月間慢性毒性試験の最高用量群
23 でみられていない下垂体、乳腺等の影響についても、毒性として記載しています。

24 [小川専門委員コメント] 同意いたします。

25 [山手専門委員コメント] 「軽度の刺激」について意味が分かりません。

26

27 (4.3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ>

28 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
29 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
30 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
31 た。32 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、鎮静を示し、40
33 mg/kg 体重/日群では試験期間中、受動的行動 (passive behaviour) を示した。雄にお
34 いてのみ、体重増加量が 2.5 及び 10 mg/kg 体重/日群では有意ではないが、40 mg/kg 体
35 重/日群では顕著に低下した。

1 各種検査において、明瞭な影響としては、10 mg/kg 体重/日群の雄及び40 mg/kg 体重
2 /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
3 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。

4 剖検では、40 mg/kg 体重/日群で脾臓が変性しているよう (looked degenerated) で
5 あった。10 mg/kg 体重/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
6 低下した。雌では、40 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
7 質腺組織の増加がみられた(Marsboom et al., 1967)。(参照 3、5) [3: FAS29 -2.2.2.1] [5: N社
8 資料 p.22]

9 [山手専門委員コメント]

- 10 ・「リンパ球から好中球への白血球の分化の推移」について、リンパ球から好中球には分化
11 しないと思います。「白血球百分比での主体がリンパ球から好中球に推移」したという
12 ことではないか。
13 ・「脾臓が変性」について、所見が不明です。
14 ・「腺組織」は「間質腺組織」ではないか。

15
16 (5.4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

17 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
18 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
19 が実施された。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、
20 投与前及び試験期間に毎月実施した。

21 20 mg/kg 体重/日群では、投与後 3~4 時間、鎮静を示し、さらに一般活動の低下、眼
22 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
23 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
24 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。

25 各種検査では、検査値に変化は見られなかった。

26 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
27 明らかでなかった。肉眼的及び病理組織学的検査に影響はなかった(Marsboom et al., 1973)。

28 (参照 3、5) [3: FAS29 -2.2.2.2] [5: N社資料 p.23]

29 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、
30 NOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日と考えられた。

31 【事務局より】 JECFA FAS29-Comment (参照 3) に、ラット及びイヌの亜急性及び慢性毒
32 性試験で用量相関的な鎮静が全投与量で観察されたとありますが、本試験では、新たに提
33 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
34 た」との記載があったため、JECFA の本文 (2.2.2.2) の記載に準じています。

35 [小川専門委員コメント] 了解しました。

36 【事務局より】 JECFA FAS29-Comment (参照 3) に、ラットでは 30 mg/kg 体重/日以上で、
37 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
38 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
39 検査に影響はないことから、肝重量の増加傾向を毒性としない方向で記載しました。

40 [小川専門委員コメント] 了解しました。

1 6. 慢性毒性及び発がん性試験

2 発がん性試験は実施されていない。

3 ~~(1) EMEA の評価書~~

4 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
5 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
6 は必要でないとされしている。(参照4) [EMEA(2) -13]

7

8 ~~(2.1) 18ヶ月間慢性毒性試験 (ラット、混餌投与)~~

9 6及び12ヶ月間亜急性毒性試験 [5. (32)] と同時に、ラット (Wistar 系、雌雄各
10 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
11 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。
12 試験終了時、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。

13 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
14 ppm 群で抑制された。

15 各種検査では、1,600 ppm 群の雌で Bil.、BUN 及び尿中ウロビリノーゲンが上昇し
16 た。

17 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
18 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。
19 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、子宮及び膈における影
20 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
21 照3、5) [3: FAS29 -2.2.3.1, -3. Comments] [5: N社資料 p.22]

22 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
23 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
24 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
25 かった。

26 [山手専門委員コメント]

27 ・「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」につい
28 て、所見の本態が不明です。

29

30 ~~(3.2) 24ヶ月間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)~~

31 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
32 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
33 実施された。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
34 前及び試験期間中3ヶ月毎に実施した。

35 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、背弯姿勢、舌
36 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
37 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
38 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
39 加量には影響はみられなかった。

40 各種検査では、検査値に変化はなかった。

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。

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 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 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 vaginal epithelium) を伴う発情休止期 (more resting aspect) の生殖器の相の静止 (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例の下垂体のエリスロシン可染性組織の刺激好酸性細胞の増加 (stimulation of 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/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 al., 1976b)。(参照3、5) [3: FAS29 -2.2.3.2] [5: N社資料 p.23]

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/日と考えられた。

[山手専門委員コメント]

- ・「十二指腸粘膜に胆汁の増加」は「十二指腸粘膜に胆汁分泌の増加」ではないか。
- ・「乳腺刺激」は「乳汁分泌亢進」の状態を指すのではないか。

【用語確認】

- ⑤ 子宮に fatty superficial epithelium: 空胞細胞/粘液分泌細胞 (山手専門委員より。)
- ⑥ 膣上皮の薄膜化 (thin layered vaginal epithelium): 菲薄化 (山手専門委員、小川専門委員より。)
- ⑦ 生殖器の相の静止 (more resting aspect): 発情休止期の生殖器 (山手専門委員より。)
- ⑧ 下垂体のエリスロシン可染性組織の刺激 (stimulation of erythrosinophilic tissue): 好酸性細胞の増加 (山手専門委員より)

【事務局より】 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

JECFA FAS29-Comment (参照3) では「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、ラットを用いた18ヶ月間慢性毒性試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いないことについては「順応の可能性が示唆される」としています。そのため、ラットを用いた18ヶ月間慢性毒性試験及び24ヶ月間慢性毒性試験の最高用量群でみられていない下垂体、乳腺等の影響についても、毒性として記載しています。

1 [小川専門委員コメント] 同意します。

2

3 (4.3) 発がん性について

4 ~~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
5 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
6 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
7 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
8 たとしている(Van Cauteren et al., 1994)。(参照 9) [FAS34 -Comment]

9

10 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
11 間に構造的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
12 である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
13 子のピリジン基である(Sanderson & Earnshaw, 1991)。さらに、評価書は、同じクラスのヒ
14 ト用抗精神薬は、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。
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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って
20 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
21 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
22 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
23 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
24 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 17)
25 [FAS41 -2.2)

26 [天間専門委員コメント]

27 ・「議論は補強された」について、「議論」は何なのか無理に言葉を入れてみました。これ
28 で良かったでしょうか。

29 [舞田専門委員コメント]

30 ・「構造類似性」について、「類似性」という表現だけでは意味が分かりにくいと思います。
31 ・「構造類似性がないという…強められている。」について、この部分で言わんとすること
32 は、「構造類似性がないから、ブチロフェノン類が発がん性を有しないという評価の妥
33 当性は強められた」ということでしょうか。

34

35 7. 生殖発生毒性試験

36 ~~(1) EMEA の評価 (各種動物)~~

37 ~~EMEA の評価書では、マウス (妊娠 6~15 日)、ラット (一世代又は二世代の妊娠 6
38 ~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
39 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
40 娠 6~15 日又は 1~21 日) が実施評価されたている。これらの試験において、アザペロ~~

1 ~~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~~
2 ~~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~~
3 ~~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~~
4 ~~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~~
5 ~~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)~~

6 ~~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~~
7 ~~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~~
8 ~~照11)(11: EMEA(1)-2)~~

9 【事務局より】「(1) EMEA の評価書」に記載した試験は JECFA と同様であり、前回の調査
10 会で寺本専門委員より奇形の評価が科学的でないとのこと指摘もいただきましたので、削除
11 いたします。

12 13 ~~(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)

14 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
15 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
16 成期投与試験が三世代にわたって実施された。投与は各世代の成熟雌の妊娠6~15日に
17 行われた。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
18 けて投与群内で交配し、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
19 交配したが、雌は妊娠22日にと殺した。各世代の群の構成は、F₀雌20匹、F₁雌29~
20 33匹及びF₂雌40~52匹であった。

21 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。
22 群間で母動物の体重増加及び妊娠率は同じであった。

23 F₁及びF₂児の同腹児数、児重量及び出生後体重増加量に影響はみられなかった。出
24 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母動物の子宮
25 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/日群におい
26 て、F₃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)みられた
27 (Marsboom, 1974a)。(参照3) [FAS29 -2.2.4.1]

28 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
29 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
30 -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
31 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
32 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
33 下がみられたことから、NOAELは10 mg/kg 体重/日と考えられた。

34 [寺本専門委員コメント] 不十分な試験ではあるが、II節試験、III節試験及び雄の生殖試験
35 データがあるので評価可能。

36 37 ~~(2-2)~~ 生殖毒性試験(雄ラット)

38 雄ラット(Wistar系、雄24匹/群)にアザペロンを74日間強制経口投与(5、20及
39 び80 mg/kg 体重/日)し、無処置の雌と交配して雄の生殖能に対する影響が調べられた。
40 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

1 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～中等度の鎮静及び眼
2 瞼下垂がみられた。血清生化学的変化 (Cl の増加、並びに Ca、TP、Alb、Chol、トリ
3 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考えられる軽度な血
4 液学的変化 (血小板の減少) がみられた。胸腺重量がわずかに増加し、副腎重量が低下
5 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った。

6 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
7 されなかった。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
8 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
9 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~~
10 の発現はみられなかった(Dom, 1997)。(参照 17) [FAS41 -2.3]

11 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
12 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/日群で雄親動物に鎮静
13 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
14 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。

15 [渡邊専門委員コメント] 「胚及び胎児の発生」は「胚及び胎児の発育」ではないか。

17 (3) ~~発生~~生殖毒性試験 (ラット、周産期～授乳期；経口投与)

18 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
19 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
20 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
21 間中哺育させた。

22 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
23 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
24 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
25 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)

26 [3: FAS29 -2.2.5.2] [5: N 社資料 p.23]

27 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
28 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/
29 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
30 体重/日と考えられた。

32 (4) 発生毒性試験 (マウス、器官形成期)

33 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
34 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
35 れた。投与を妊娠 6～15 日に行い、妊娠 18 日にと殺した。溶媒には、酒石酸、亜硫酸
36 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。

37 溶媒対照群及び投与群で被験動物の多くが死亡もみられたが、これは溶媒に対する条
38 件性忌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
39 以上投与群では、投与後 1～3 時間に活動性低下、眼瞼下垂、正向反射障害及び四肢強直
40 が認められた。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 体重/日

1 以上投与群でさらに低下した。この体重への影響は、黄体数の減少及び吸収胚数の軽度
2 な増加による同腹児数の減少を反映したものと考えられた。着床数、胎児重量及び生存
3 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 mg/kg 体重/日群で
4 低下した。胎児の検査では、40 mg/kg 体重/日群において、前後肢の足根骨及び指骨の
5 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(Mosher et al., 1973)。

6 (参照 3、5) [3: FAS29 -2.2.5.1] [5: N社資料 p.23]

7 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
8 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
9 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
10 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
11 ら、異動物胎児に対する NOAEL は10 mg/kg 体重/日と考えられた。

12 [寺本専門委員コメント]

13 ・「黄体数の減少」は投与に関連しないのではないかと→第135回の議事録に基づきまして、
14 削除せず、残しております。⇒了解しました。

15 (5) 発生毒性試験（ラット、器官形成期；経口投与）

16 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、
17 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
18 日に行い、妊娠22日にと殺した。

19 母動物の生存率及び体重増加量に影響は見られなかった。着床数並びに生存及び死亡
20 胎児数は全群で同様であった。胎児重量並びに外表、内臓及び骨格検査では特記すべき
21 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]

22 本試験に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/
23 日と考えられた。

24 (7) 発生毒性試験（ラット、器官形成期；皮下投与）＜参考データ＞

25 妊娠ラット（Wistar 系、20 匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）水溶液の皮下投
26 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。投与を妊娠
27 6～15 日に行い、妊娠22日にと殺した。

28 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。
29 着床数は全群で同様であった。40 mg/kg 体重/日群で着床数に比べて、吸収胚数がわず
30 かに増加したため、同腹児数はわずかに少なくなった。40 mg/kg 体重/日群において、
31 胎児重量が低下した。40 mg/kg 体重/日群の胎児1例でみられた脊柱側弯が唯一の胎児
32 異常であった(Marsboom, 1973a)。(参考 3、5) [3: FAS29 -2.2.5.2] [5: N社資料 p.24]

33 (8) 発生毒性試験（ラット、妊娠期間中；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）水溶液の皮下投
35 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。投与を妊娠
36 1～21 日に行い、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/日以上投与群で母動物の体重増加量が低

1 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/日群では胚
2 吸収胚数が増加した。~~40 mg/kg 体重/日群で、~~胎児重量が低下したが、胎児異常の増加
3 は認められなかった（対照群 8/3,583 例に対し投与群 0/536 例）（Marsboom, 1967）。（参照
4 3、5） [3: FAS29 -2.2.5.2] [5: N社資料 p.24]

6 (9-8) 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）

7 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
8 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。
9 投与を妊娠 6～10 日に行い、妊娠 15 日にと殺した。溶媒には、酒石酸、亜硫酸水素ナ
10 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。

11 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
12 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、
13 40 mg/kg 体重/日群で四肢強直及び正向反射障害が認められた。40 mg/kg 体重/日群で
14 は、胎児重量の低下に伴って母動物の体重増加量が低下した。

15 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
16 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） [FAS29
17 -2.2.5.3]

18 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
19 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て
20 胎児への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
21 NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

22 [寺本専門委員修文]

23 ・「毒性徴候」について、他の試験では「毒性症状」と記載していることから、「毒性症状」
24 で統一してよろしいでしょうか。⇒了解しました。

26 (10-9) 発生毒性試験（ウサギ、器官形成期；経口投与）

27 妊娠ウサギ（NZW 種、15 匹/群）を用いたアザペロン（純度不明）水溶液の強制経口
28 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
29 娠 6～18 日に行い、妊娠 28 日にと殺した。

30 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
31 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
32 り、同腹児数がわずかに低下した。投与に関連した胎児異常はみられなかった（Marsboom,
33 1972b）。（参照 3、5） [3: FAS29 -2.2.5.4] [5: N社資料 p.24]

34 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
35 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 体
36 重/日群で同腹児数の低下が見られたことから、母動物胎児に対する NOAEL は、10
37 mg/kg 体重/日と考えられた。

1 8. その他の毒性試験

2 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
3 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
4 かった。(参照4) [EMA (2)-14]

6 9. ヒトにおける知見

7 精神病患者の男性20名について、10例はそれまでの処方のまま、10例はアザペロン
8 に変更して試験が実施された。投与量は0.5 mgを3回/日 (t.i.d.) から開始し、17日間
9 をかけて20 mg t.i.d. (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
10 月間投与された。(参照3、4、9)

11 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
12 t.i.d.以上 (約0.125 mg/kg 体重/日) では、用量相関的に鎮静が観察され、20 mg t.i.d.
13 では患者はめまいを訴えるようになった。アザペロン投与前及び2ヶ月間の投与終了時
14 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(Reyntjens, 1972)。(参照3)
15 [FAS29 -2.3, -Comment]

16 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、
17 JECFA 及び EMA 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
18 れていないことから、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
19 照4、9) [4: EMA (2) -15] [9: FAS34 -Comment]

21 ~~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/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観的であった。(参照4) (4: EMA(2)-15)~~

29 10. 一般薬理試験

30 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
31 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
32 れた。これらの試験において、アザペロンは、活動性の低下、四肢強直作用、ストレス
33 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、カテコールア
34 ミンの致死作用の予防等、これら種々の作用に関係する神経遮断作用を示した。これら
35 の試験において、最も低い用量で最も関連性のある NOEL は、ラットへの皮下投与に
36 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。

37 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
38 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)
39 [EMA (2) -4]

40

1 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
2 表 11 に示した。(参照 3) [FAS29 -Table 4; Niemegeers et al., 1974]

3

4 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
5 (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 | | | |
| | 四肢強直 | 8.0 | — | — |
| | 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 | — |

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

7

8

9 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、
10 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
11 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
12 が調べられた。

13 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
14 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

1 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
2 mg/kg 体重であった。(参照 18) [Niemegeers et al., 1974]

3
4 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
5 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
6 口投与群では 0.63、2.50 及び 10.0 mg/kg 体重であった。

7 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
8 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
9 体重の皮下投与では、それぞれ 1、4 及び 6 全例に消失がみられた。(参照 18) [Niemegeers
10 et al., 1974]

11 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。

12
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 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
20 与する作用 (四肢強直等) は高用量でのみ発現する。

21 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
22 として、アザペロンは、視床下部一下垂体系の段階でプロラクチン放出抑制因子を阻害
23 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
24 る。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態が
25 亢進し、乳腺刺激が増強される。(参照 4) [EMEA (2) -3]

26 27 Ⅲ. 食品健康影響評価

28 1. 国際機関の評価

29 (1) JECFA の評価

30 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
31 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
32 (参照 3) [FAS29]。1994 年の会合では、新たに提出されたデータから、アザペロンに遺
33 伝毒性を有する可能性は低く、いと判断された。生殖発生毒性試験は不十分なままであ
34 った。薬理学的データの再検討により、イヌを用いた感受性試験から得られた NOAEL
35 630 µg/kg 体重はより客観的でアザペロンの薬理学的活性を適切に測定できているとし
36 て、この NOAEL に安全係数 200 を適用し、一時的な ADI を 0~3 µg/kg 体重/日と設
37 定した (参照 6、19) [6: FAS34 -Comment, -Evaluation][19: TRS855]。その後、1998 年の会
38 合では、追加試験により、アザペロンにはが遺伝毒性のを有する可能性が低いことを
39 が確認された。また、ラットの雄を用いた生殖毒性試験においてが提出され、雄親動
40 物における NOAEL (5 mg/kg 体重/日) をが設定された (参照 17) [FAS41]。最終的に、

1 アザペロンの薬理学的影響が ADI の設定に関して最も重要であるとして、アザペロンを
2 経口投与されたイヌにおける神経行動学的な影響に関する NOAEL 630 µg/kg 体重に
3 安全係数 100 を適用し、ADI を 0~6 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 17) [FAS41
4 -Evaluation]

5 [松尾専門委員コメント]

- 6 ・「イヌを用いた感受性試験」について、これはどの試験結果ですか。
7 ・JECFA FAS34 及び TRS855 にはラットの結果に対するコメントがないようです。JECFA は
8 ラットの試験結果も踏まえてこの結論にいたっているのかはつきりしません。

9

10 (2) EMEA の評価

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 20) (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) [EMEA (2) -17]

25 [舞田専門委員コメント]

- 26 ・「経口投与と皮下投与の比較により、…示された」について、このことを示すデータは評
27 価書にはないように思います。このデータがないことがラットでの 0.08 mg/kg 体重/日
28 を用いない理由ならば、それを記載した方がよいのではないのでしょうか。

29

30 2. 食品健康影響評価について

31 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
32 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
33 既知の発がん物質と乳腺刺激のメカニズム等と同様であるという知見はなく、また、ア
34 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
35 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
36 判断された。

37 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
38 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
39 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
40 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

1 ~~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~~
2 ~~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~~
3 ~~が ADI の設定に関して最も重要であると考えられた。毒性学的 ADI の設定にあたって~~
4 ~~は、安全係数として種差 10、個体差 10、発がん性試験が実施されていないこと及び~~
5 ~~NOEL ではなく LOEL を用いることからを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用し、~~
6 ~~0.0013 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。~~

7 一方、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
8 mg/kg 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
9 れた。薬理学的 ADI の設定にあたっては、安全係数として種差 10、個体差 10 の 100
10 を適用し、0.0063 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

11 毒性学的 ADI (0.0013 mg/kg 体重/日) は薬理学的 ADI (0.0063 mg/kg 体重/日) より
12 も低い値であることから、ADI の設定するにあたっては、0.0013 mg/kg 体重/日とす
13 ることが適当と判断された。

14
15 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
16 ことが適当と考えられる。

17
18 アザペロン 0.0063/0.0013 mg/kg 体重/日

19
20 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
21 ととする。

22
23 [天間専門委員コメント]

24 ・「同様である」について、何を指しているのが曖昧でしたので、言葉を入れてみました。
25 これで良かったでしょうか。

26 [松尾専門委員コメント]

27 ・ラットでの 0.08 mg/kg 体重を用いない理由説明がありません。
28
29

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

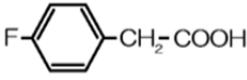
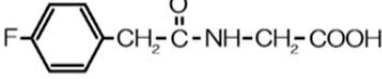
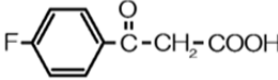
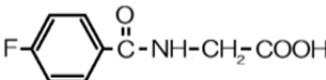
| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量 (mg/kg 体重/日) | |
|-----|------------------|--|--|---|
| | | | JECFA | EMEA |
| マウス | 発生毒性 (器官形成期) | 0、2.5、10、40 経口 妊娠 6~15 日 | 親動物: 2.5 薬理的障害、体重低下 児動物: 10 胎児毒性 | 胎児毒性: 10 |
| ラット | 単回皮下投与 | 不明 | 0.01 外傷性ショック | |
| | 単回皮下投与 | 不明 | | 0.08 ノルエピネフリン拮抗作用 |
| | 15 週間亜急性毒性 | 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 ケ月間亜急性毒性 | 0、100、400、 1,600 ppm (6 ケ月間: 0、8、31、 130、12 ケ月間: 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 ケ月間) | |
| | 18 ケ月間慢性毒性/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。 | |
| | 三世代繁殖生殖毒性 | 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 | |
| | 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 |
| ゴールド 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 | 2.00.5～20 mg t.i.d | 0.03 薬理学的影響 | 0.03 (2 mg/日) 鎮静 |
| 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

1 〈別紙1：代謝物/分解物略称〉

| 記号又は名称 | 名称(略称) | 化学名 |
|----------------|-------------|---|
| 代謝物② アザペロール | 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 <u>4-fluoro-4-(1-piperazinyl)butyrophenone</u> |
| 代謝物④ | | α -(4-fluorophenyl)-4-(1-piperazineyl)butanol |
| 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-piperazineyl]butanol |
| 代謝物⑨ | 代謝物D | β-(p-fluorobenzoyl)-propanoic acid β-(P-fluorobenzoyl)-propionic acid <u>4-(4-fluorophenyl)-oxobenzenebutanoic acid</u> |
| 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 | 代謝物C | 4-(4-acetyl)-1-piperazinyl-4-fluoro-butyrophenone <u>1-(4-fluorophenyl)-4-(1-piperazinyl)butan-1-one</u> |

| | | |
|-------|-------|---|
| 代謝物 E | 代謝物 E | p-fluorophenylacetic acid / 4-fluorophenacetic acid  |
| 代謝物 F | 代謝物 F | p-fluorophenaceturic acid / 4-fluoro-phenaceturic acid  |
| 二 | 代謝物 | p-fluorobenzoyl acetic acid  |
| 二 | 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 |
| Alb | アルブミン |
| ALP | アルカリホスファターゼ |
| Bil. | 血清ビリルビン |
| BUN | 血液尿素窒素 |
| Chol. | 血清コレステロール |
| CVMP | 欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会 (The Committee for Medical Products for Veterinary use) |
| ECG | 心電図 |
| 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 |
| JECFA | FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (The Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) |
| 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 |
| 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 |
| TP | 総タンパク質 |

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. Preiss AM, Scheutwinkel-Reich M, Fulle I, Grohmann HG, Stan HJ: Investigation,
23 with the Salmonella/microsome test, of psychopharmaceuticals used in meat
24 production. Mutation Research, 1982; 104: 333~337
- 25 11. Scheutewinkel-Reich M, Preiss AM, Fulle I, Grohmann HG, Stan HJ:
26 Investigation of the butyrophenone tranquilizer azaperone and its main
27 metabolites with the Salmonella/microsome test. Mutation Research, 1982; 104:
28 339~344
- 29 12. Poncelet F, De Meester C, Crutzen-Fayt C: In vitro Mutagenicity of R 1929 Lot C
30 2001. 1982. (未公表)
- 31 13. Dunverger-van Bogaert M, Ph. Vanparys, C de Meester, R Marsboom:
32 Mutagenicity Evaluation of Azaperone in the Salmonella/microsome test. Drug
33 and Chemical Toxicology, 1987; 10 (3 & 4): 329~338
- 34 14. Van De Waart EJ and Enninga IC: Evaluation of the mutagenic activity of
35 azaperone in an in vitro mammalian cell gene mutation test with L5178Y mouse
36 lymphoma cells (with independent repeat). 1993. (未公表)
- 37 15. Vanparys PH and Marsboom R: Micronucleus test in rats. 1982. (未公表)
- 38 16. Marsboom R: Dominant lethal test. 1984. (未公表)
- 39 17. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
40 food. The fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food

- 1 Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 41, 1998 FAS41
- 2 18. Niemegeers CJE, Van Nueten JM, Janssen PAJ: Azaperone, a Sedative
- 3 Neuroleptic of the Butyrophenone Series with Pronounced Anti-Aggressive and
- 4 Anti-Shock Activity in Animals. *Arzneim.-Frosch*, 1974; 11(24): 1798-1806
- 5 19. JECFA: Azaperone: Evaluation of certain veterinary drug residues in food
- 6 (Forty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives).
- 7 WHO Technical Report Series, No. 855, 1995, and corrigendum TRS855
- 8 20. EMEA: Committee For Veterinary Medicinal Products, "AZAPERONE" Summary
- 9 Report (1), 1998 EMEA(1)
- 10