

(案)

動物用医薬品評価書

アザペロン

2012年5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	11
(4) 残留試験 (豚) ④	12
(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	13
4. 急性毒性試験	15
5. 亜急性毒性試験	17
(1) 15週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	17
(2) 6及び12ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	17
(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ>	18
(4) 13週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)	18
6. 慢性毒性及び発がん性試験	19
(1) 18ヶ月間慢性毒性試験 (ラット、混餌投与)	19
(2) 24ヶ月間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)	19

(3) 発がん性について	20
7. 生殖発生毒性試験	21
(1) 生殖毒性試験 (ラット、器官形成期)	21
(2) 生殖毒性試験 (雄ラット)	21
(3) 生殖毒性試験 (ラット、周産期～授乳期)	22
(4) 発生毒性試験 (マウス、器官形成期)	22
(5) 発生毒性試験 (ラット、器官形成期)	23
(6) 発生毒性試験 (ラット、器官形成期；皮下投与) <参考データ>	23
(7) 発生毒性試験 (ラット、妊娠期間中；皮下投与) <参考データ>	23
(8) 発生毒性試験 (ハムスター、器官形成期)	23
(9) 発生毒性試験 (ウサギ、器官形成期)	24
8. その他の毒性試験	24
9. ヒトにおける知見	24
10. 一般薬理試験	25
III. 食品健康影響評価	27
1. 国際機関の評価	27
(1) JECFA の評価	27
(2) EMEA の評価	27
2. 食品健康影響評価について	28
表 12 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較	30
・別紙 1：代謝物/分解物略称	32
・別紙 2：検査値等略称	34
・参照	35

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
- 2012年 5月 15日 第140回動物用医薬品専門調査会

2

3 <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

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

- (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

6

7

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 $C_{19}H_{22}FN_3O$

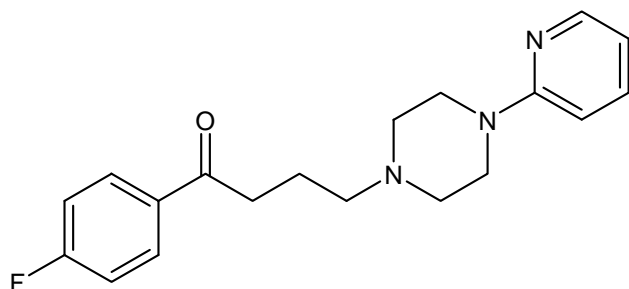
17

18 5. 分子量

19 327.40

20

21 6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

22

23 7. 使用目的及び使用状況

24 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
25 品として、豚に、抗攻撃性、産科、抗ストレス、鎮静及び麻酔といった広範囲の用途に
26 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 体重の範
27 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) [3:
28 FAS 29-1.][4: EMEA (2)-1]

29 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)

30

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) 代謝物/分解物略称を別紙 1 に、検査値等略称
4 を別紙 2 に示した。

5 1. 薬物動態及び代謝試験

6 (1) 薬物動態試験 (ラット)

7 ① 経口投与及び皮下投与試験

8 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
9 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、そのほとんどが最
10 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 % 未満が
11 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。(参照 3) [FAS29
12 -2.1.1]

13 上記の試験において、投与後 4 日間の尿中排泄率から、経口投与時の吸収率は 16 %
14 以上であると推定された。

15
16 ~~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~~
17 ~~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~~
18 ~~臓が主な代謝部位であった。(参照 4) [EMEA (2) 5]~~

19
20 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
21 ~25 % (ほとんどが 24 時間以内)、糞中に 60~80 % (ほとんどが 48 時間以内) 排泄
22 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。(参照 3) [FAS29
23 -2.1.1]

24
25 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、肝臓及び脳中
26 の総放射活性及びアザペロンの最高濃度が検出された。その後、脳及び血液中からアザ
27 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、肝臓では排泄は
28 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失は、代
29 謝物が緩やかに排泄されることを示している。(参照 3) [FAS29 -2.1.1]

30
31 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
32 び胎児中の最高濃度が 60 分後に見られ、その後速やかに消失した。組織中の放射活性
33 の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分解されるが、
34 代謝物は緩やかに排泄されるものと考えられた。(参照 3) [FAS29 -2.1.1]

35
36 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
37 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
38 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
39 られ、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の濃度は
40 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。(参照 4)

1 [EMEA(2) -5]

2
3 ② 静脈内投与試験（代謝物：アザペロール）

4 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
5 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
6 度がアザペロンに変換された。（参照3）[FAS29 -2.1.1]

7
8 (2) 薬物動態試験（豚）

9 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
10 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
11 その後の2.5時間と迅速な消失を示した。アザペロンは速やかに組織中に分布（腎臓、
12 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。

13 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62～
14 89%が排泄され、糞中には1～13%未満と少量が排泄された。（参照4）[EMEA(2) -6]

15
16 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
17 び糞中に、放射活性の60及び15%がそれぞれ排泄された。（参照6）[FNP41-7 p.2]

18
19 (3) 代謝試験（マウス）

20 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
21 ロソームのタンパク質量に影響はみられなかった。シトクロムP-450濃度は増加したが、
22 NADPH-シトクロムC還元酵素活性は低下した。（参照3）[FAS29 -2.1.3]

23
24 (4) 代謝試験（ラット）

25 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
26 中放射活性のうちの34%がアザペロンであった。皮下投与では、糞中のアザペロンは
27 12%と経口投与時よりも少なかった。（参照3）[FAS29 -2.1.2]

28
29 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
30 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。（参
31 照3）[FAS29 -2.1.2]

32
33 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
34 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
35 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。前者はほとんどが糞
36 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
37 種類の代謝物は、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
38 方に見られた。（参照3）[FAS29 -2.1.2]

(5) 代謝試験 (*in vitro*)

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 (Wistar 系) の肝臓の 16,000 $\times\text{g}$ 上清画分とともに 37 $^{\circ}\text{C}$ で、1 時間インキュベートされた。代謝物を TLC 及び GC/MS により調べた。

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。

ラットにおける主要代謝物は、アザペロール (21.9%)、代謝物⑦ (14.6%)、代謝物⑧ (7.0%) 及び代謝物⑨ (8.0%) であった。この試験条件下におけるラッ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、ピリジン環の水酸化、酸化性的 N-脱アルキル化及び酸化性的 N-脱アリール化と考えられた。

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%)、酸化性的 N-脱アリール化(代謝物④、17.1%) 及びピリジン環の水酸化(代謝物⑧、11.7%) であった。

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。ブチロフェノンの還元経路は、ラットと比較したとき、豚においては明らかに優位な代謝経路であった。さらに、還元された N-脱アリール化代謝物はラットに比べて豚においてはるかに多く見られた。しかしながら、豚の肝の反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の反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ある。(参照 6) [FNP41-4, p. 3~5]

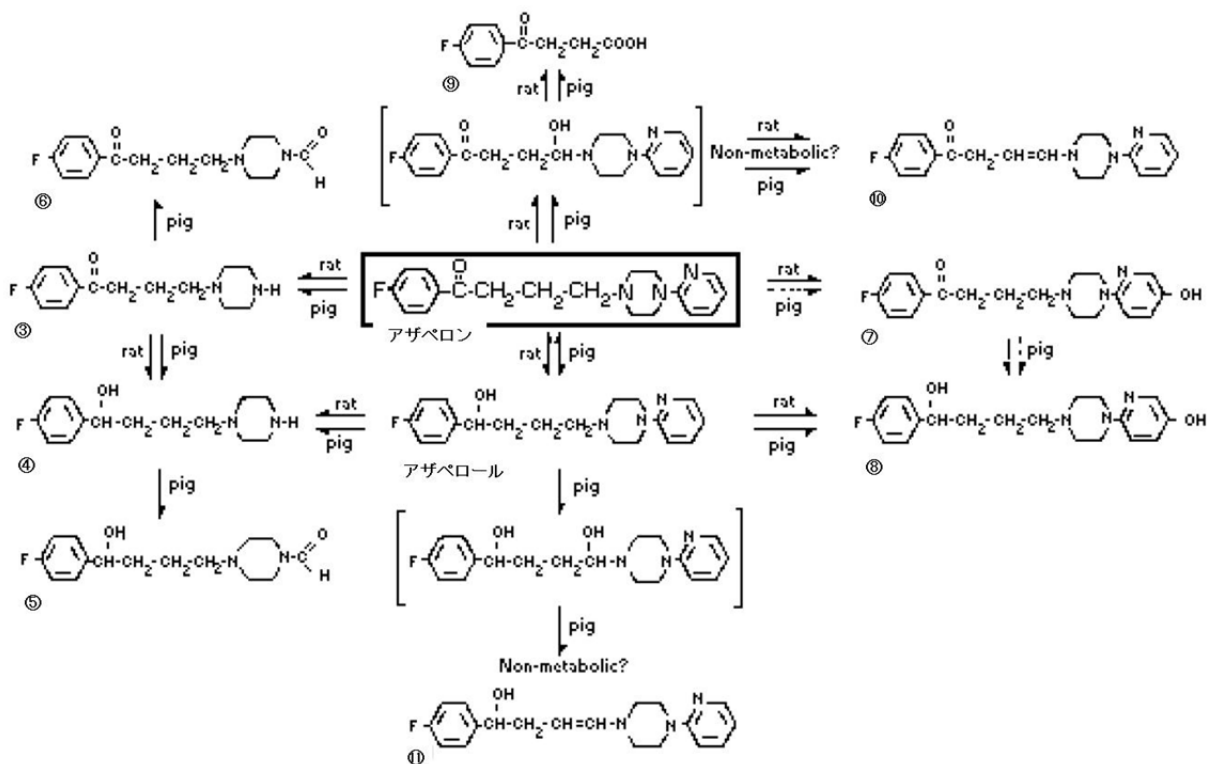


図 1 ラット及び豚の肝臓画分を用いた *in vitro* 試験において推定されたアザペロンの代謝経路

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対量

代謝物 動物	アザ ペロ ン	アザ ペロ ール	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩	⑪	計	放射能 総回収 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

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、ピリジン基の酸化的N-脱アリール化による代謝物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。第二の経路は、酸化的脱アルキルによる代謝物⑨の生成である。この酸は分解しグリシンと反応して、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、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]

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の経路により代謝されると推定される。（参照5）[N社資料 p31]

豚における代謝物の主なものに、代謝物④、代謝物⑧、アザペロール、代謝物⑩等が考えられた。（参照5）[N社資料 p30, 131]

ラット肝臓画分を用いた *in vitro* 試験において、アザペロンはマイクロソーム画分よりも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-脱アリール化（代謝物③）及び酸化的N-脱アルキル化であった。（参照3）[FAS29 -2.1.2]

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℃で、1時間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、15%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であった。（参照3）[FAS29 -2.1.2]

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（代謝物⑦及び代謝物⑧を生成）、酸化的N-脱アルキル化及び酸化的N-脱アリール化であった。ラットを用いた *in vivo* 試験により、*in vitro* で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

1 った。(参照4) [EMA(2) -5]

2
3 *in vitro*での主要代謝経路は、ブタノンの還元、酸化のN-脱アリール化及びピリジン
4 基の水酸化であった。酸化のN-脱アルキル化は副次的であった。豚の *in vivo* 試験では、
5 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-水酸化
6 体、グルクロン酸抱合体及び脱ピリジン代謝物）が、*in vitro*で見られたものと同一代
7 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ンの代
8 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]

10 2. 残留試験

11 (1) 残留試験 (豚) ①

12 豚 (2頭/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、
13 24、48 及び 72 時間後の総残留放射活性が TLC により調べられた。

14 投与部位を除いて、総残留濃度は全ての測定時点において腎臓及び肝臓が最も高い値
15 を示した。脂肪、皮膚及び筋肉中の総残留濃度は比較的低かった。総残留濃度は投与後
16 24 時間まで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
17 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
18 ル、代謝物⑦、代謝物⑧、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。全
19 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。
20 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
21 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
22 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
23 表 3 に示した。

24 投与部位の総残留濃度は非常に高くバラツキがあり、投与 2 時間後で 173,900 µg/kg
25 から、投与 72 時間後には 5,800 µg/kg に低下した (表 2)。投与部位の残留物は主にア
26 ザペロン (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
27 構成されていた。(参照 4、7、8) [4: EMA(2) -18] [7: FNP41-4 p.12] [8: TRS815 Table 15, 16]

29 表 2 豚を用いた ³H 標識アザペロンの単回筋肉内投与における各組織中総残留濃度
30 (µg/kg)

組織	投与後時間 (時間)			
	2	24	48	72
腎臓	11,019	625	204	124
肝臓	3,674	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

31

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) *

() 内は、総残留物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、1 頭/時点) に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 時間後の総残留濃度及びアザペロンの残留濃度が調べられた。

各組織中の総残留及びアザペロンの各組織中濃度を表 4 に示した。総残留濃度は投与 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なり低くなった。

腎臓における投与 4、8、16 及び 24 時間後の総残留物に対するアザ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 及び 5.2 %であった。(参照 6、7) [6: FNP41-7 p.3][7: FNP41-4 p.10]

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総残留及びアザペロンの各組織中濃度 (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

ND: 不検出

(3) 残留試験 (豚) ③

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、投与 4、8 及び 16 時間後の各組織 (血液、脳、小腸、大腸、脂肪、心臓、腎臓、筋肉、肝

臓、その他) 中のアザペロン及び代謝物残留量が調べられた。

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 p46~47, 131][7: FNP41-4 p.10]

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残留量の投与量に対する比率

組織	体重比組織重量 ¹⁾	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	—

1) 各組織重量の体重に対する比率

2) アザペロン及び代謝物の和

(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/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濃度が HPLC/UV により調べられた。

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以下であり、それ以降は検出できなかった (検出限界; 25 µg/kg 未満)。投与部位の残留濃度は、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]

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22

(5) 残留試験 (豚) ⑤

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) の肉筋組織に限られており周辺部にはほとんど移行していなかった。(参照 5) [N 社資料 p46~47, p127]

(6) 残留マーカについて

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。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。(参照 4) [EMEA (2) -20]

3. 遺伝毒性試験

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: 追加提出資料等]

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

1) より高用量では毒性有り。

23
24
25

1 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 (参照 15)
優性致死試験	マウス	10~160 mg/kg 体重、 経口投与	陰性 (参照 16)

2

3 表8 アザペロン代謝物の復帰突然変異試験 (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
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
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

4

5 *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
6 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
7 種類の代謝物が肝 S9 存在下において陽性（フレームシフト変異）を示した。しかしな
8 がら、同じ菌株を用いた二つ目の試験では、同じ S9 存在下においても、この陽性の結
9 果は再現されなかった。なお、二つ目の試験では、代謝物は調べられなかった。培養マ
10 ウスリンフォ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
11 及び優性致死試験はともに陰性であった。(参照 3、9) [3: FAS29 -Comment] [9: FAS34 -Comment]

12

13 *S. typhimurium* を用いた復帰突然変異試験において、ラット肝 S9 存在下で陽性であ
14 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反映していると考えられた。
15 アザペロン代謝物の変異原性を確認するため、肝 S9 を添加した復帰突然変異試験の条
16 件下で生成された代謝物の同定を目的とした次の *in vitro* におけるアザペロンの生体内
17 変換試験が実施された。

18 Arochlor 1254 (500 mg/kg 体重) を処理したラット (Wistar 系、雄) の肝ミクロソ

1 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
2 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
3 120 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
4 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
5 測とその後の質量分析により同定した。

6 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
7 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
8 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
9 (N-oxide)、アルコール誘導体 (alcohol metabolite (アザペロール)) 及び二次酸化型ピ
10 リジニル誘導体 (second oxidized pyridinyl derivative) であった。

11 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
12 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
13 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
14 た。(参照 17) [FAS41 -2.1]

15
16 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
17 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* のマウスリンフォーマ細
18 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、いず
19 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伝毒
20 性を示さないと考えられた。

21 [専門委員コメント]

- 22
23 ・ 1. (5) 代謝試験 (*in vitro*) のラットの主要代謝物はアザペロール (21.9%) で最も多いと
24 されていますが、この段落では量的に少ないとあるのは実験条件の差異によると考えて
25 良いのでしょうか。

26 [専門委員コメント]

- 27 ・ そのようです。

28 肝ミクロソームとは、通例 9,000 × g (S9、この資料の 16,000 × g に匹敵) 上清画分を
29 105,000 g で分画し、細胞内の小胞体に含まれる酵素を含む、沈殿する画分です。ここ
30 では小胞体の P450 を Arochlor 1254 を使って極度に誘導し、細胞質の可溶性画分に存
31 在する酵素原がない条件下の酵素反応となっています。

32 S9 (この資料の 16,000 × g に匹敵) は、細胞質の酵素も含んでいます。

33 酵素源、反応時間、基質濃度、さらには酵素活性の種差など、様々に異なる条件で調
34 べておりますので、成果は定性的に理解するものと考えます。

35 36 4. 急性毒性試験

37 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、
38 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。

39 げっ歯類の主な毒性症状は、眼瞼下垂、鎮静、振戦及び散発性の間代性痙攣であった。
40 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。

1 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
2 び150 mg/kg 体重と、アザペロンよりも高い値を示した。(参照3、4) [3: FAS29-2.2.1] [4:
3 EMEA(2)-7]

4

5 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⁾	

6 1) 性別不明

7

8

9 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
10 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
11 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
12 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。
13 (参照5) [N社資料 p21~22]

14

15 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。
16 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
17 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、流涎

1 及び呼吸亢進が観察された。(参照4) [EMEA(2)-9]

3 5. 亜急性毒性試験

4 (1) 15週間亜急性毒性試験(ラット、混餌投与)

5 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
6 週間混餌投与(0、100、400及び1,600ppm、0、10、40及び160mg/kg体重/日に相
7 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
8 化学的検査並びに尿検査を実施した。

9 試験期間中に毒性症状はみられなかった。1,600ppm群において、摂餌量及び体重増
10 加が抑制された。

11 各種検査では、特記すべき所見として、1,600ppm群の雌雄でChol.の低下、雄でウ
12 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。

13 剖検では特記すべきものはなかった。臓器重量では、脳重量が1,600ppm群で増加し
14 た。病理組織学的検査では、400ppm以上の投与群の雄の肝臓に、軽度な胆管増生が見
15 られた。雌では、卵巣に大きな活動性の大きな黄体(active large corpora lutea)が見
16 られ、子宮壁に好酸球の減少、膣粘膜の粘液産生の亢進/粘液産生細胞の過形成
17 (mucified aspect)、乳腺により発達した腺房組織(alveolar tissue)、下垂体に酸好性
18 細胞の増加(stimulation of erythrosinophils)が見られた。これら雌での影響は1,600
19 ppm群で明確に発現し、400ppm群ではその程度は小さかった。(参照3、5) [3: FAS29
20 -2.2.2.1][5: N社資料 p.22]

21 本試験において、400ppm以上投与群において病理組織学的所見がみられたことから、
22 NOAELは100ppm(10mg/kg体重/日相当)と考えられた。

24 (2) 6及び12ヶ月間亜急性毒性試験(ラット、混餌投与)

25 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
26 ヶ月間混餌投与(0、100、400及び1,600ppm)による亜急性毒性試験が実施された。
27 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
28 液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を実施した。

29 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
30 られなかった。1,600ppm群で摂餌量及び体重増加が抑制され、400ppm群では6ヶ月
31 間投与試験においてのみ体重増加が抑制された。

32 各種検査では、1,600ppm群において、Chol.が6ヶ月間投与試験では低下したが、
33 12ヶ月間投与試験では変化なかった。1,600ppm群の雌において、両投与試験ともに
34 Bil.、BUN及び尿中ウロビリノーゲンが高値を示した。

35 剖検では、肉眼的に変化はなかった。両投与試験ともに、1,600ppm群の脳重量が増
36 加した。1,600ppm群において、両投与試験ともに、肺の中隔細胞(septal cell)の増
37 殖が著しく、リポイド肺炎を引き起こしていた。1,600ppm群の雌に、卵巣の活動低下
38 (活動黄体の減少及び間質腺組織の増加)を伴う発情間期の延長(12ヶ月間投与試験で
39 は子宮は萎縮した)、膣の角化を伴わない粘液産生及び上皮の菲薄化/粘液産生亢進及
40 び粘膜菲薄化(mucification and thin layered epithelium)及び下垂体のより広範囲な

1 嫌色素性細胞の増加 (more extensive chromophobe tissues) がみられた。生殖組織に
2 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。(参照3) [FAS29 -2. 2. 2. 1]
3 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
4 mg/kg 体重/日と考えられた。

5
6 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

7
8 (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、皮下投与) <参考データ>

9 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
10 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
11 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
12 た。

13 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
14 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
15 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
16 重/日群では顕著に低下した。

17 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
18 /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の推移と、10 mg/kg
19 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。

20 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
21 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
22 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
23 質腺組織の増加がみられた。(参照 3、5) [3: FAS29 -2. 2. 2. 1] [5: N 社資料 p. 22]

24
25 (4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

26 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
27 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
28 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、
29 投与前及び試験期間に毎月実施した。

30 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
31 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
32 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
33 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。

34 各種検査では、検査値に変化は見られなかった。

35 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

1 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。(参照 3、5) [3: FAS29
2 -2.2.2.2] [5: N社資料 p.23]

3 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、
4 NOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日と考えられた。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

7 発がん性試験は実施されていない。

8 EMEA 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、
9 structural alerts を有しないことから、発がん性試験は必要でないとしている。(参照 4)
10 [EMA(2) -13]

(1) 18ヶ月間慢性毒性試験（ラット、混餌投与）

12 6及び12ヶ月間亜急性毒性試験 [5. (2)] と同時に、ラット（Wistar 系、雌雄各 10
13 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
14 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
15 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。

16 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
17 ppm 群で抑制された。

18 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
19 た。

20 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
21 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。
22 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
23 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。(参照 3、5) [3: FAS29 -2.2.3.1,
24 -3. Comments] [5: N社資料 p.22]

25 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
26 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
27 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
28 かった。

(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/日群のほとんどのイヌ及び 5 mg/kg 体重/日群の
38 数例のイヌに見られ、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
39 重増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。

1 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
2 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。

3 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
4 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
5 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
6 に表層上皮の空胞化（fatty superficial epithelium）、1.25 mg/kg 体重/日群の全例及び5
7 mg/kg 体重/日群の2例に膈上皮の菲薄化（thin layered vaginal epithelium）を伴う発
8 情休止期（more resting aspect）の生殖器がみられ、20 mg/kg 体重/日群の1例に子宮
9 壁の萎縮、1.25 及び5 mg/kg 体重/日群に乳腺の肥大並びに1.25 mg/kg 体重/日群の2
10 例の下垂体の酸好性細胞の増加（stimulation of erythrosinophilic tissue）が観察され
11 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/
12 日群では実質的に影響はみられなかった。（参照3、5）[3: FAS29-2.2.3.2][5: N社資料 p.23]

13 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
14 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
15 れた。

17 (3) 発がん性について

18 アザペロンには遺伝毒性はなく、既知の発がん物質と構造的に類似していないこと、
19 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とから、アザペロンは発がん
20 物質ではないと考えられる。とはいえ、アザペロンと既知の発がん物質との間に陰性
21 的な構造活性関係を否定する支持しない知見も示されていないことから、このことを示
22 すに関する情報が示されるべきであるは得られなかったと、1994年にJECFAは評価し
23 ている。（参照9）[FAS34 -Comment]

24
25 ~~1994年~~1998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
26 謝物との間に構造的類似性はないということに関する短い議論短報が評価なされてい
27 る。ブチロフェノン系の抗精神病薬であるアザペロン及びその代謝物の唯一反応性がある
28 反応亜基（subgroup）は複素環分子のピリジン基である（Sanderson & Earnshaw, 1991）。
29 さらに、評価書は、同じクラスのヒト用抗精神病薬は、既知の発がん物質との間に構造的
30 類似性を有していないと述べている。アザペロン並びにハロペリドール、ピモジド、
31 ブロモペリドール及びデカン酸ブロモペリドールのような他のブチロフェノンに関し
32 てもは遺伝毒性がないことによりから、構造的類似性がないというその考えことの妥当
33 性は強められている議論は補強された。最終的に、下垂体及び乳腺に対する非特異的な
34 プロラクチン介在性影響は別として、また、これらのヒト用ブチロフェノン系抗精神病
35 薬であるハロペリドール、ピモジド及びブロモペリドールブロムペリドールに関してで
36 は、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍の増加が一部報告されているが、それらはプロラ
37 クチン介在性影響によるものと考えられている発がん性の知見はみつかっていない（参
38 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進に必要と
39 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ィックな変
40 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チン放出作

1 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、アザペロン及び
2 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) [FAS41 -2.2]

3 [専門委員コメント]

4 ・「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
5 で良かったでしょうか。

6 [専門委員コメント]

7 ・「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。
8 ・「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
9 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
10 当性は強められた”ということでしょうか。

11

12 7. 生殖発生毒性試験

13 (1) 生殖毒性試験 (ラット、器官形成期)

14 ラット (Wistar 系) を用いてアザペロン (純度不明) の混餌投与 (0、25、100 及び
15 400 ppm、約 2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日に相当) による器官形成期投与試験が三世
16 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 日に行われた。第一世代
17 (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内で交配
18 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、雌は妊
19 娠 22 日にと殺した。各世代の群の構成は、F₀ 雌 20 匹、F₁ 雌 29~33 匹及び F₂ 雌 40~
20 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 例及び後肢中足手骨欠損が 1 例 (一側性) みられた。
27 (参照 3) [FAS29 -2.2.4.1]

28 本試験において、雌の一般毒性的影響に関する NOAEL は最高用量の 40 mg/kg 体重
29 /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下が
30 みられたことから、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

31

32 (2) 生殖毒性試験 (雄ラット)

33 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
34 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。

35 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
36 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
37 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、~~LDL~~
38 ~~グリセリド~~ TG 及び ~~リン脂質~~ PL の減少) のほかに、被験物質が関連したと考えられる
39 軽度な血液学的変化 (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
40 量が低下した。交尾及び受胎率並びに交尾までの所要日数は、投与群間で同じであった。

1 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
2 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
3 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
4 mg/kg 体重/日群の児動物に奇形の発現はみられなかった。（参照 17）[FAS41 -2.3]

5 本試験において、20 mg/kg 体重/日群で鎮静及び眼瞼下垂がみられたことから、雄の
6 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
7 最高用量の ~~40~~80 mg/kg 体重/日と考えられた。

9 (3) 生殖毒性試験（ラット、周産期～授乳期）

10 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
11 口投与（0、2.5、10 及び 40 mg/kg 体重/日）による周産期及び授乳期投与試験が実施さ
12 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
13 させた。

14 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
15 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
16 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
17 mg/kg 体重/日群で低下した。胎児異常はみられなかった。（参照 3、5）[3: FAS29 -2.2.5.2] [5:
18 N 社資料 p.23]

19 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
20 母動物の一般毒性的影響に対する LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、
21 40 mg/kg 体重/日群のにおいて児動物においての生存率が低下したことから、児動物生
22 殖能に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

24 (4) 発生毒性試験（マウス、器官形成期）

25 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
26 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れ
27 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、亜硫酸水
28 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。

29 溶媒対照群及び投与群で被験動物の死亡がみられたが、これは溶媒に対する条件忌避
30 の結果として投与困難を来たしたことによるものであった。10 mg/kg 体重/日以上投与
31 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が認め
32 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/日以上投
33 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な増加
34 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、胎児重量及び生存率には
35 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/日群で低下し
36 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前後肢指骨の
37 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。（参照 3、5）[3: FAS29
38 -2.2.5.1] [5: N 社資料 p.23]

39 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
40 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

1 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
2 体重/日群の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ら、胎児
3 に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

4 (5) 発生毒性試験（ラット、器官形成期）

5 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、
6 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
7 日に行い、妊娠 22 日にと殺した。

8 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
9 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
10 事項はなかった。（参照 3、5）[3: FAS29 -2.2.5.2][5: N社資料 p.24]

11 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/
12 日と考えられた。

13 (6) 発生毒性試験（ラット、器官形成期；皮下投与）＜参考データ＞

14 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
15 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
16 6～15 日に行い、妊娠 22 日にと殺した。

17 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。
18 着床数は全群で同様であった。40 mg/kg 体重/日群で、吸収胚数がわずかに増加したた
19 め、同腹児数はわずかに少なく、胎児重量が低下した。40 mg/kg 体重/日群の胎児 1 例
20 でみられた脊柱側弯が唯一の胎児異常であった。（参考 3、5）[3: FAS29 -2.2.5.2][5: N社
21 資料 p.24]

22 (7) 発生毒性試験（ラット、妊娠期間中；皮下投与）＜参考データ＞

23 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
24 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
25 1～21 日に行い、妊娠 22 日にと殺した。

26 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
27 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/日群では吸
28 収胚数が増加し、胎児重量が低下したが、胎児異常の増加は認められなかった（~~対照群~~
29 ~~8/3,583 例に対し投与群 0/536 例~~）。（参照 3、5）[3: FAS29 -2.2.5.2][5: N社資料 p.24]

30 (8) 発生毒性試験（ハムスター、器官形成期）

31 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
32 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。投
33 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、亜硫酸水素ナト
34 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。

35 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として 2.5 mg/kg 体
36 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、40 mg/kg

1 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/日群では、胎児重
2 量の低下に伴って母動物の体重増加量が低下した。

3 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
4 体重/日群で中足骨の軽度な骨化遅延がみられた。(参照3) [FAS29 -2.2.5.3]

5 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
6 LOAELは2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、40 mg/kg 体重/日群において胎児の
7 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 NOAEL は
8 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

9

10 (9) 発生毒性試験 (ウサギ、器官形成期)

11 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
12 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
13 娠 6~18 日に行い、妊娠 28 日にと殺した。

14 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
15 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
16 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。(参照 3、
17 5) [3: FAS29 -2.2.5.4] [5: N社資料 p.24]

18 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
19 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
20 重/日群で同腹児数の低下が見られたことから、胎児に対する NOAEL は、10 mg/kg 体
21 重/日と考えられた。

22

23 8. その他の毒性試験

24 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
25 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は示さなかった。(参
26 照 4) [EMEA (2)-14]

27

28 9. ヒトにおける知見

29 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
30 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
31 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
32 月間投与された。(参照 3、4、9)

33 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
34 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.
35 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
36 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。(参照 3) [FAS29 -2.3, -Comment]

37 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、
38 JECFA 及び EMEA 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
39 れていないことから、ADI の設定にこの試験を採用しなかった。(参照 4、9) [4: EMEA(2)
40 -15] [9: FAS34 -Comment]

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

10. 一般薬理試験

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。

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） [EMA (2) -4]

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 を表 11 に示した。（参照 3） [FAS29 -Table 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 (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	—

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

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、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が調べられた。

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

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、経口投与群では 0.63、2.50 及び 10.0 mg/kg 体重であった。

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

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。

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与する作用 (四肢強直等) は高用量でのみ発現する。

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亢進し、乳腺刺激が増強される。(参照 4) [EMEA (2) -3]

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 1. 国際機関の評価

3 (1) JECFA の評価

4 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
5 (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
6 伝毒性を有する可能性は低いと判断された。生殖発生毒性試験は不十分なままであった。
7 薬理的データの再検討により、イヌを用いた感受性試験薬理試験から得られた
8 NOAEL 630 µg/kg 体重はより客観的でアザペロンの薬理的活性を適切に測定でき
9 ているとして、このNOAELに安全係数200を適用し、一時的なADIを0~3 µg/kg 体
10 重/日と設定した(参照6、19) [6: FAS34 -Comment, -Evaluation][19: TRS855]。その後、1998
11 年の会合では、追加試験により、アザペロンが遺伝毒性を有する可能性は低いことが確
12 認された。また、ラットの雄を用いた生殖毒性試験が提出され、雄親動物における
13 NOAELが設定された(参照17) [FAS41]。最終的に、アザペロンの薬理的影響がADI
14 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おける神経
15 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、ADIを0
16 ~6 µg/kg 体重/日と設定した。(参照17) [FAS41 -Evaluation]

17

18

19

20 (2) EMEA の評価

21 CVMP は、薬理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
22 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
23 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
24 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
25 のNOAEL 0.63 mg/kg 体重が最も重要な薬理的なNOAELであると見なさなかつ
26 た。

27 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
28 0.08 mg/kg 体重が最も重要な薬理的NOAELであると見なした。経口投与と皮下投
29 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
30 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
31 てADI 0.8 µg/kg 体重が設定された。

32 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
33 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。

34 (参照4) [EMEA(2)-17]

35 [専門委員コメント]

36 ・「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
37 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
38 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。⇒2の食品健
39 康影響評価において、EMEAの皮下試験を用いない理由を記載する。[第136回審議]

1 2. 食品健康影響評価について

2 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
3 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
4 が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、アザペ
5 ロンと同じブチロフェノン系抗精神病薬であるハロペリドール、ピモジド及びブロムペ
6 リドールでは、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍の増加が一部報告されている。しかし
7 が、それらはプロラクチン介在性の影響によるものと考えられている。また、アザペロ
8 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、アザペロン
9 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判断さ
10 れた。

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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
16 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
17 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
18 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
19 NOAELではなくLOAELを用いることから考慮した追加の10の1,000を適用し、
20 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。

21 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
22 mg/kg 体重が得られており、薬理学的ADIの設定に当たっては、安全係数として種差
23 10、個体差10の100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
24 考えられた。EMEA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
25 るNOAEL 0.08 mg/kg 体重をADIの根拠に用いているが、本試験は皮下投与による
26 ものである上、ADIの根拠に用いた理由としている経口投与と皮下投与の比較によるが
27 同程度の有効性の同等性を示すたとされるデータを確認できなかったこと、及び本動
28 物用医薬品では、通常、ADIの根拠には非経口投与による試験のデータを用いていない
29 ことから、ラットへの皮下投与によるこの薬理学的NOAELはADIの根拠に用いるこ
30 とはできないと考えられた。

31 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
32 りも低い値であることから、ADIの設定するに当たっては、0.0013 mg/kg 体重/日とす
33 ることが適当と判断された。

34 なお、ヒトにアザペロンを投与した試験では、ヒトにおける鎮静に関するNOAEL
35 30 µg/kg 体重/日が報告されている。この試験は、観察が主観的で試験が十分に管理され
36 ていないことから、JECFA及びEMEAはADIの設定に採用していないが、動物を用
37 いた各種毒性試験のNOAEL又はLOAELと比べると、このヒトにおけるNOAELは
38 小さく、アザペロンの影響は種差が大きいと考えられた。設定された毒性学的ADIはこ
39 のNOAELに対して、23倍の安全域を有している。

40

1 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
2 ことが適当と考えられる。

3

4 アザペロン 0.0013 mg/kg 体重/日

5

6 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
7 ととする。

8

9 [専門委員コメント]

10 ・「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。
11 これで良かったでしょうか。

12 [専門委員コメント]

13 ・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。⇒2の食品健康影響評価
14 において、EMAの皮下試験を用いない理由を記載する。[第136回審議]

15

16

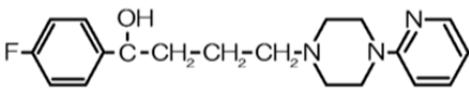
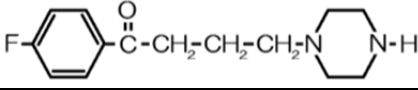
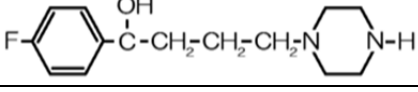
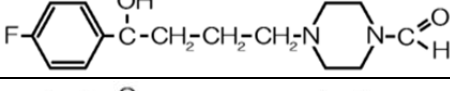
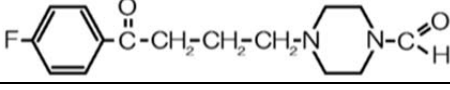
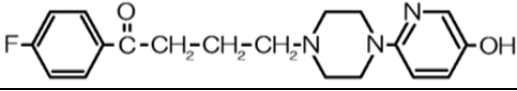
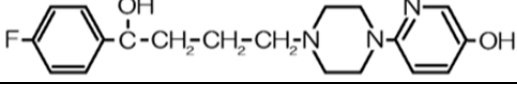
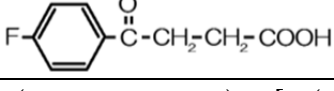
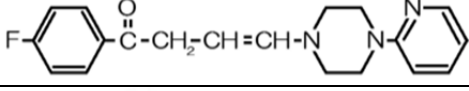
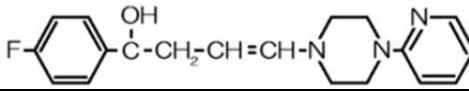
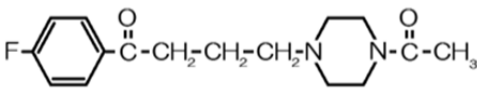
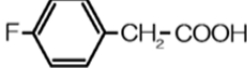
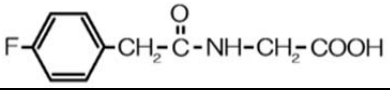
1 表 12 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較

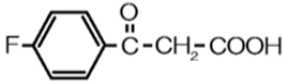
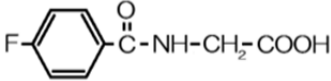
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	発生毒性 (器官形成期)	0、2.5、10、40 経口 妊娠 6~15 日	親動物: 2.5 薬理的障害、体重低下 児動物: 10 胎児毒性	胎児毒性: 10
ラット	単回皮下投与	不明	0.01 外傷性ショック	
	単回皮下投与	不明		0.08 ノルエピネフリン拮抗作用
	15 週間亜急性毒性	0、100、400、 1,600 ppm (0、 10、40、160)、 混餌	10 (100 ppm) 雄: 胆管増生 雌: 生殖器官障害	— 体重及び臓器重量 (胸腺) に対する一般毒性影響、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。	
	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	0.5～20 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	化学名
アザペロール	α -(4-fluorophenyl)-4-(2-pyridinyl)-1-piperazine butanol 
代謝物③	4-fluoro-4-(1-piperazinyl)butyrophenone 
代謝物④	α -(4-fluorophenyl)-4-(1-piperazinyl)butanol 
代謝物⑤	
代謝物⑥	
代謝物⑦	
代謝物⑧	α -(4-fluorophenyl)-4-[(5-hydroxy-2-pyridinyl)-1-piperazinyl]butanol 
代謝物⑨	4-(4-fluorophenyl)-oxobutanoic 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	1-(4-fluorophenyl)-4-(1-piperazinyl)butan-1-one 
代謝物 E	p-fluorophenylacetic acid /4-fluorophenacetic acid 
代謝物 F	p-fluorophenaceturic acid /4'-fluoro-phenaceturic acid 

—	p-fluorobenzoyl acetic acid 
—	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
ECG	心電図
EMEA	欧州医薬品庁
GC/MS	ガスクロマトグラフィー/質量分析
<u>HPLC/UV</u>	<u>UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー</u>
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
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
<u>PL</u>	<u>リン脂質</u>
T _{1/2}	半減期
<u>TG</u>	<u>トリグリセリド</u>
<u>TLC</u>	<u>薄層クロマトグラフィー</u>
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
11
12