



府食第895号

平成24年10月23日

食品安全委員会

委員長 熊谷 進 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 山手 丈至

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成21年3月24日付け厚生労働省発食安第0324008号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたアザペロンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

# 動物用医薬品評価書

## アザペロン

2012年10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	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態及び代謝試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット)	7
(2) 薬物動態試験 (豚)	8
(3) 代謝試験 (マウス)	8
(4) 代謝試験 (ラット)	8
(5) 代謝試験 ( <i>in vitro</i> )	8
2. 残留試験	11
(1) 残留試験 (豚) ①	11
(2) 残留試験 (豚) ②	12
(3) 残留試験 (豚) ③	12
(4) 残留試験 (豚) ④	13
(5) 残留試験 (豚) ⑤	14
(6) 残留マーカーについて	14
3. 遺伝毒性試験	14
4. 急性毒性試験	16
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 か月間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	18
(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)	19
6. 慢性毒性及び発がん性試験	19
(1) 18 か月間慢性毒性試験 (ラット、混餌投与)	19
(2) 24 か月間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)	20

(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)	22
(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)	24
(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	27
・表 12 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較	29
・別紙 1：代謝物/分解物略称	31
・別紙 2：検査値等略称	33
・参照	34

### 〈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  
2012年 8月 27日 第 444 回食品安全委員会（報告）  
2012年 8月 28日 から 9月 26 日まで 国民からのご意見・情報の募集  
2012年 10月 23日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年 6月 30 日まで)

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

\* : 2007年 2月 1 日から

\*\* : 2007年 4月 1 日から

(2011年 1月 6 日まで)

小泉 直子（委員長）  
見上 彪（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2009年 7月 9 日から

(2012年 6月 30 日まで)

小泉 直子（委員長）  
熊谷 進（委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\* : 2011年 1月 13 日から

(2012年 7月 1 日から)

熊谷 進（委員長）  
佐藤 洋（委員長代理）  
山添 康（委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 浏子  
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2012年6月30日まで)

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

(2012年7月1日から)

山手 丈至 (座長\*)  
小川 久美子 (座長代理\*)  
石川 さと子 舞田 正志  
石川 整 松尾 三郎  
寺本 昭二 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 吉田 敏則\*\*  
能美 健彦 渡邊 敏明  
福所 秋雄

\*: 2012年8月22日から

\*\* : 2012年10月1日から

## 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。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝 (マウス、ラット及び豚)、残留 (豚)、急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、豚及び馬)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (マウス、ラット、ハムスター及びウサギ)、遺伝毒性、一般薬理、ヒトにおける知見等の試験成績等である。

各種遺伝毒性試験の結果から、アザペロンは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。発がん性試験は実施されていないが、アザペロンと同じブチロフェノン系のヒト用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リドールでは、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍を増加させることが報告されている。これらの腫瘍の発生は、抗精神病薬の抗ドーパミン作用により下垂体からのプロラクチンの放出促進が誘起された結果生じる血清プロラクチン濃度の上昇という非遺伝毒性機序に起因すると考えられている。また、アザペロンは **structural alert** を有しない。したがって、アザ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判断された。

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 か月間慢性毒性試験における散発的な嘔吐及び流涎並びに下垂体、生殖器及び乳腺における病理所見で、LOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI の設定に当たっては、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10 並びに発がん性試験が実施されていないこと及び NOAEL ではなく LOAEL を用いることを考慮した追加の 10) を適用し、0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられた。

一方、一般薬理試験において、イヌにおける神経行動学的な影響に関する NOAEL として 0.63 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 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.0063 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられた。

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) よりも低い値であることから、ADI を 0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断された。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

鎮静剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：アザペロン

英名：Azaperone

### 3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No. 1649-18-9)

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

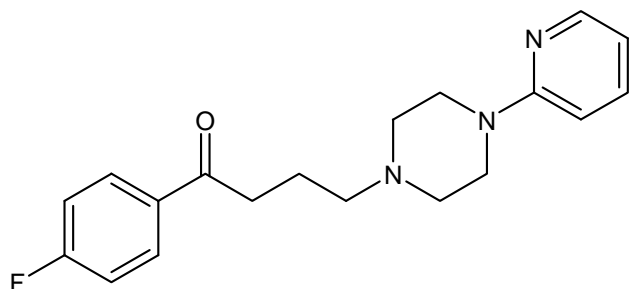
### 4. 分子式

$C_{19}H_{22}FN_3O$

### 5. 分子量

327.40

### 6. 構造式



(参照 2)

### 7. 使用目的及び使用状況

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、動物用医薬品として、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で豚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)

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

<sup>1</sup> 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)



## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EMEA の評価書、薬事申請時資料等を基に、毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~19) 代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 薬物動態及び代謝試験

#### (1) 薬物動態試験 (ラット)

##### ① 経口投与及び皮下投与試験

ラットに<sup>3</sup>H 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 % 未満が臓器及び組織中に見られ、高濃度が肝臓、腎臓及び心臓中に見られた。(参照 3)

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 % 以上であると推定された。

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 ~ 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)

ラットへのアザペロンの皮下投与により、血液、肝臓及び脳中の総放射活性及びアザペロンの最高濃度が、投与後 30 分以内に検出された。その後、脳及び血液中からアザペロンは速やかに排泄された (8 時間後に最高濃度の 1 % に低下) が、肝臓では排泄は緩やか (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失は、代謝物が緩やかに排泄されることを示している。(参照 3)

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、代謝物は緩やかに排泄されるものと考えられた。(参照 3)

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)

##### 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。(参照 3)

## (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 分以内に最高 ( $T_{max}$ ) 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 時間であり、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、肝臓及び肺に高濃度並びに脂肪、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 62~89 %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)

豚に  $^3\text{H}$  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。(参照 5)

## (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。シトクロム P-450 濃度は増加したが、NADPH-シトクロム C 還元酵素活性は低下した。(参照 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 %がアザペロンであった。皮下投与では、糞中のアザペロンは 12 %と経口投与時よりも少なかった。(参照 3)

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。(参照 3)

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。前者はほとんどが糞中に、後者は尿中及び糞中の両方に存在し、合わせて放射活性の約 50 %を占めた。残りの 3 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、尿中及び糞中の両方に見られた。(参照 3)

## (5) 代謝試験 (*in vitro*)

*in vitro* 試験において、11.8 又は 12.3  $\mu\text{g}$  の  $^3\text{H}$  標識アザペロンが豚又は雄ラット (Wistar 系) の肝臓の 16,000 $\times$ g 上清画分とともに 37 °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、ピリジン基の水酸化、酸化脱アルキル化及び酸化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%)、酸化脱アリール化(代謝物④、17.1%) 及びピリジン基の水酸化(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、還元された脱ピリジン代謝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)

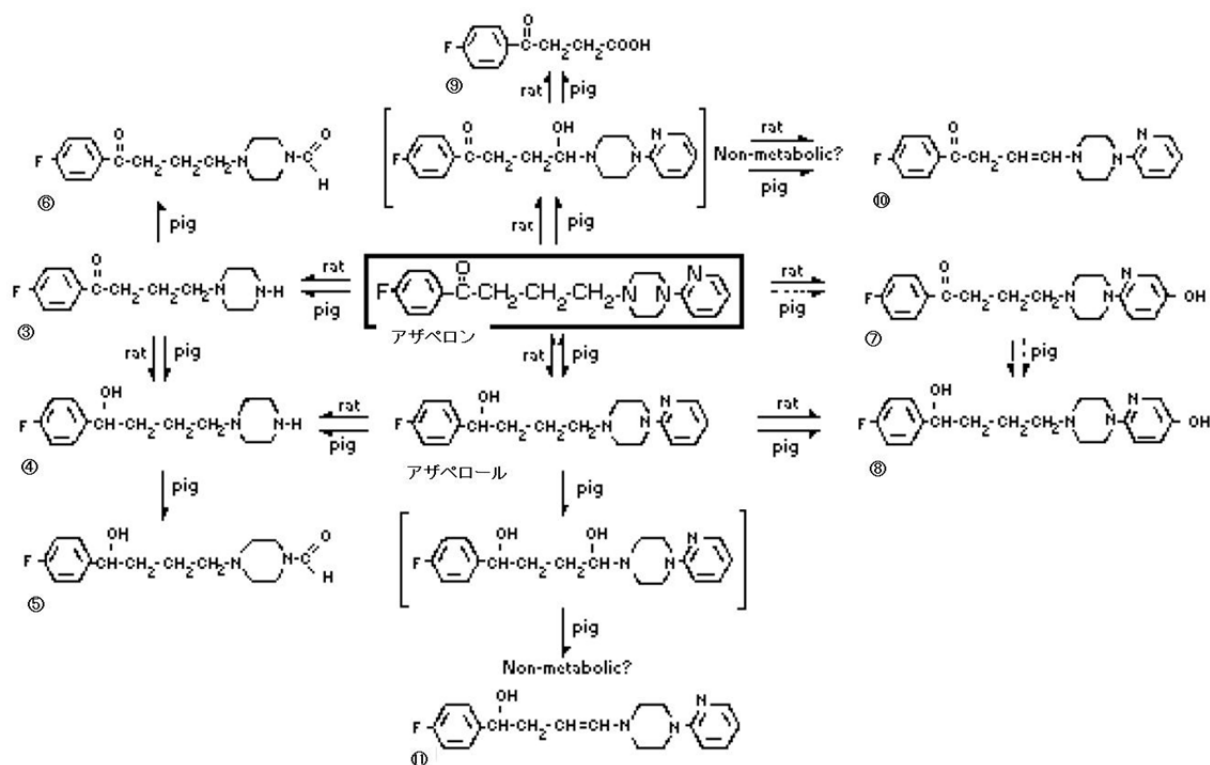


図1 ラット及び豚の肝臓画分を用いた *in vitro* 試験において推定されたアザペロンの代謝経路

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、<sup>3</sup>H 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、酸化的脱アルキル化による代謝物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 6）

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 6）

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 6）

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）

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）

*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* 試験において、*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かった。

豚を用いた *in vivo* 試験において、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謝経路はラットに見られたものと類似していた。(参照 4)

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (豚) ①

豚 (2 頭/時点) に  $^3\text{H}$  標識アザペロンを単回筋肉内投与 (4 mg/kg 体重) し、投与 2、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。

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 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)。代謝物の同定により、可食組織中にアザペロン以外に数種類の代謝物が明らかにされた。アザペロール、代謝物⑦、代謝物⑧、グルクロン酸抱合体及び脱ピリジン代謝物の複合体である。全ての組織において、主要な残留成分はアザペロールで、その次がアザペロンであった。しかしながら、アザペロン及びアザペロールの総残留物に対する濃度比には、組織及び採取時期毎で大きなバラツキがあった。肝臓及び腎臓では、脱ピリジン代謝物も総残留物の相当部分を占めた。肝臓及び腎臓中におけるアザペロン及びアザペロール濃度を表 3 に示した。

投与部位の総残留濃度は非常に高くバラツキがあり、投与 2 時間後に 173,900  $\mu\text{g}/\text{kg}$  であったが、投与 72 時間後には 5,800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  に低下した (表 2)。投与部位の残留物は主にアザペロン (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 %) で構成されていた。(参照 4、7、8)

表 2 豚を用いた  $^3\text{H}$  標識アザペロンの単回筋肉内投与後における各組織中総残留濃度 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )

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

表 3 豚を用いた <sup>3</sup>H 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、予期されない高値が一つ含まれる。

## (2) 残留試験 (豚) ②

豚 (体重 35 kg、1 頭/時点) に <sup>3</sup>H 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。

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 5、7)

表 4 豚を用いた <sup>3</sup>H 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 <sup>3</sup>H 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6、7)

表5 豚を用いた<sup>3</sup>H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 <sup>1)</sup>	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 <sup>2)</sup>	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)。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、5)

### (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 6)

### (6) 残留マーカールについて

得られた全てのデータに関する再検討結果から、アザペロン及びアザペロールの和が残留マーカールとして適当であるとみなされる。その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。なお、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、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)

## 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)

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) <sup>1)</sup>	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 <sup>+</sup> 座)	33~237 µg/mL (-S9) 18~100 µg/mL (+S9)	陰性 (参照 14)

1) より高用量では毒性有り。

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)
--------	-----	--------------------------	---------------

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
<i>p</i> -fluorobenzoyl acetic acid	TA98、TA1538、TA1535、 TA1537、TA100	5,000 µg/plate (±S9)	陰性

*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 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及び優性致死試験の結果はともに陰性であった。(参照 3、9)

*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。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変換試験が実施された。

Arochlor 1254 (500 mg/kg 体重) で処理したラット (Wistar 系、雄) の肝ミクロソーム分画を用いて、<sup>14</sup>C 標識アザペロン (0.01、0.1、0.5 又は 2.0 mmol/plate) をヒスチジン、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 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、主要代謝物は、非標識標準物質のクロマトグラムとの比較並びに代表試料の液体シンチレーション

ン計測及びその後の質量分析により同定した。

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）を含め添加された放射活性の91～100%に相当した。主要代謝物は酸化型ピリジニル誘導体である。他の代謝物は量的には少ないが、ノルピペラジン誘導体（nor-piperazine derivative）、*N*-酸化物（*N*-oxide）、アルコール誘導体（alcohol metabolite（アザペロール））及び二次酸化型ピリジニル誘導体（second oxidized pyridinyl derivative）であった。

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た。（参照 17）

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性を示さないと考えられた。

#### 4. 急性毒性試験

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

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

マウスにおけるアザペロール及び代謝物⑧の静脈内投与による LD<sub>50</sub> はそれぞれ 56 及び 150 mg/kg 体重と、アザペロンよりも高い値を示した。（参照 3、4）

表 9 各種動物における LD<sub>50</sub> (mg/kg 体重)

動物	投与経路	LD <sub>50</sub> (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 <sup>1)</sup>	
	48.4	46.8	
ラット	経口	245	
	皮下	>320 <sup>1)</sup>	
		450	
		741.4	699.9
静脈内	25 <sup>1)</sup>		

		28	
		50.7	47.3
ウサギ	経口	>160 <sup>1)</sup>	
モルモット	経口	202	
イヌ	経口	>20 <sup>1)</sup>	
	皮下	>20 <sup>1)</sup>	
	静脈内	>40 <sup>1)</sup>	
馬	皮下	>40 <sup>1)</sup>	
	静脈内	>10 <sup>1)</sup>	

1) 性別不明

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 体重）し、8 時間観察した。その結果、2.5、5、10 及び 20 mg/kg 体重投与群ではいずれ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、多量の流涎及び速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。（参照 6）

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。鎮静、血圧及び動脈 CO<sub>2</sub> 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、流涎及び呼吸亢進が観察された。（参照 4）

## 5. 亜急性毒性試験

### (1) 15 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

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 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化学的検査並びに尿検査を実施した。

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

各種検査では、特記すべき所見として、1,600 ppm 投与群の雌雄で Chol. の低下、雄でウロビリノーゲンの上昇、雌で尿クレアチニンの増加がみられた。

剖検では、特記すべきものはなかった。臓器重量については、脳重量が 1,600 ppm 投与群で増加した。病理組織学的検査では、400 ppm 以上投与群の雄の肝臓に軽度な胆管増生が見られた。雌では、卵巣に大きな活動黄体（active large corpora lutea）が見られ、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（mucified 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（stimulation of erythrosinophils）が見られた。これら雌での影響は 1,600 ppm 投与群で明確に発現し、400 ppm 投与群ではその程度は小さかった。（参照 3、6）

本試験において、400 ppm 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、NOAEL は 100 ppm (10 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

## (2) 6 及び 12 か月間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

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

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。生存率に影響はみられなかった。1,600 ppm 投与群で摂餌量及び体重増加が抑制され、400 ppm 投与群では 6 か月間投与試験においてのみ体重増加が抑制された。

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

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 投与群の脳重量が増加した。1,600 ppm 投与群において、両投与試験ともに、肺の中隔細胞 (septal cell) の増殖が著しく、リポイド肺炎を引き起こしていた。1,600 ppm 投与群の雌に、卵巣の活動低下 (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 か月間投与試験では子宮は萎縮した)、膈の角化を伴わない粘液産生及び上皮の菲薄化/粘液産生亢進及び粘膜菲薄化 (mucification and thin layered epithelium) 及び下垂体のより広範囲な嫌色素性細胞の増加 (more extensive chromophobe tissues) がみられた。生殖組織にみられたこれらの所見は 12 か月間投与試験でより顕著であった。(参照 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 mg/kg 体重/日と考えられた。

表 10 摂餌量に基づく 6 及び 12 か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 か月間	8	31	130
12 か月間	8	30	127

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

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た。

投与による死亡例はなかった。全投与群の被験動物は投与後 2 時間、鎮静を示し、40 mg/kg 体重/日投与群では試験期間中、受動的行動 (passive behaviour) を示した。雄においてのみ、体重増加量が 2.5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群では有意ではないが、40

mg/kg 体重/日投与群では顕著に低下した。

各種検査において、明瞭な影響としては、10 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 40 mg/kg 体重/日投与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 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。

剖検では、40 mg/kg 体重/日投与群で脾臓が変性しているよう (looked degenerated) であった。10 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において、胸腺重量が低下した。雌では、40 mg/kg 体重/日投与群で肝重量が増加し、卵巣の黄体数の減少及び間質腺組織の増加がみられた。(参照 3、6)

#### (4) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

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

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

各種検査では、検査値に変化は見られなかった。

剖検では、5 mg/kg 体重/日以上投与群で肝重量が増加傾向を示したが、用量相関性は明らかでなかった。肉眼的及び病理組織学的検査に影響はなかった。(参照 3、6)

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

## 6. 慢性毒性及び発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

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、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)

#### (1) 18 か月間慢性毒性試験 (ラット、混餌投与)

6 及び 12 か月間亜急性毒性試験 [5. (2)] と同時に、ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の 18 か月間混餌投与 (0、100、400 及び 1,600 ppm、7、29 及び 115 mg/kg 体重/日に相当) による慢性毒性試験が実施された。試験終了時、眼検査、血液学的及び血液生化学的検査並びに尿検査を実施した。

短期試験の時と同様に、鎮静が全ての投与量で顕著であり、摂餌量及び体重増加量は 1,600 ppm 投与群で抑制された。

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

剖検では、1,600 ppm 投与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 投与群で顕著

であった。6及び12か月間亜急性毒性試験においてみられた下垂体、卵巣、子宮及び膣における影響は、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、6)

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 体重/日)と考えられた。本試験では、投与期間が18か月間と短いこと及び一群当たり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かった。

## (2) 24か月間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各3匹/群) を用いたアザペロン (純度不明) の24か月間 (週6日)、カプセル経口投与 (0、1.25、5及び20 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。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投与前及び試験期間中3か月毎に実施した。

20 mg/kg 体重/日投与群の雄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あった。これらの影響は20 mg/kg 体重/日投与群のほとんどのイヌ及び5 mg/kg 体重/日投与群の数例のイヌに見られ、1.25 mg/kg 体重/日投与群では散発的な嘔吐及び流涎がみられた。体重増加量には影響はみられなかった。

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/日投与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/日投与群の2例及び5 mg/kg 体重/日投与群の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/日投与群の2例及び5 mg/kg 体重/日投与群の2例の子宮に表層上皮の空胞化 (fatty superficial epithelium)、1.25 mg/kg 体重/日投与群の全例及び5 mg/kg 体重/日投与群の2例に膣上皮の菲薄化 (thin layered vaginal epithelium) を伴う発情休止期 (more resting aspect) の生殖器がみられ、20 mg/kg 体重/日投与群の1例に子宮壁の萎縮、1.25及び5 mg/kg 体重/日投与群に乳腺の肥大並びに1.25 mg/kg 体重/日投与群の2例に下垂体の酸好性細胞の増加 (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/日投与群の雌でみられ、20 mg/kg 体重/日投与群では実質的に影響はみられなかった。

(参照3、6)

本試験において、1.25 mg/kg 体重/日投与群に散発的な嘔吐及び流涎並びに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。

## (3) 発がん性について

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及び毒性試験において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物質ではないと考えられる。しかしながら、アザペロンと既知の発がん物質との間の構造活性関係を否定する証拠も示されていないことから、1994年のJECFAの評価では、

この点に関する情報が示されるべきであるとされた。(参照 9)

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反応亜基 (subgroup) は複素環であるピリジン基のみである。また、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類似性を有していない。さらに、アザペロン及びハロペリドール、ピモジド、ブロムペリドール、デカン酸ブロムペリドール等のヒト用ブチロフェノン系抗精神病薬について遺伝毒性は認められていない。

一方で、ハロペリドール、ピモジド及びブロムペリドールでは、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍を増加させることが報告されている。これらの腫瘍の発生は、視床下部-下垂体系でプロラクチン放出抑制因子として作用しているドーパミンが、抗精神病薬の抗ドーパミン作用により阻害され、下垂体からのプロラクチンの放出促進が誘起された結果生じる血清プロラクチン濃度の上昇という非遺伝毒性機序に起因すると考えられている。乳腺刺激は、プロラクチン産生腫瘍の誘発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プロラクチン分泌亢進を介して誘導されるエピジェネティックな変化である。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用を持ち、40 mg/kg 体重以上の投与量でラットの乳腺を刺激することが示されている。(参照 4、17、18)

1998 年の JECFA の評価では、これらのことから、アザペロン及びその代謝物が既知の発がん物質と類似しているという証拠はないとしている。(参照 17)

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 生殖毒性試験 (ラット、器官形成期)

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 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 (F<sub>0</sub>) は分娩し産児を哺育させた。第二世代 (F<sub>1</sub>) は兄妹交配を避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 (F<sub>2</sub>) は F<sub>1</sub> 世代と同様に交配したが、雌は妊娠 22 日にと殺した。各世代の群の構成は、F<sub>0</sub> 雌 20 匹、F<sub>1</sub> 雌 29~33 匹及び F<sub>2</sub> 雌 40~52 匹であった。

いず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。群間で母動物の体重増加及び妊娠率は同じであった。

F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 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。出生児の生存率は 40 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>2</sub> の哺育期間のみで低下した。F<sub>2</sub> 母動物の子宮検査では着床数、吸収胚数及び胎児重量に影響はなかった。40 mg/kg 体重/日投与群において、F<sub>3</sub> 胎児に前肢中手骨欠損が 2 例及び後肢中足骨欠損が 1 例 (一側性) みられた。(参照 3)

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/日、生殖能に対する影響に関しては、40 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>2</sub> 哺育児に生存率の低下がみられたことから、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

## (2) 生殖毒性試験 (雄ラット)

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。

試験期間中、80 mg/kg 体重/日投与群において、毒性症状 (重度の鎮静及び眼瞼下垂、体重及び摂餌量の低下) が観察され、20 mg/kg 体重/日投与群でも軽度～中等度の鎮静及び眼瞼下垂がみられた。血清生化学的変化 (Cl の増加並びに Ca、TP、Alb、Chol、TG 及び PL 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。

投与群の雄と交配した無処置雌において、体重、摂餌量又は黄体数に有害影響は観察されなかった。さらに、胚及び胎児の発生 (生存及び死亡胎児数、同腹児数、着床数、吸収胚数並びに着床前及び着床後の胚損失率) に有害影響はみられなかった。80 mg/kg 体重/日投与群の児動物に奇形の発現はみられなかった。(参照 17)

本試験において、20 mg/kg 体重/日投与群で鎮静及び眼瞼下垂がみられたことから、雄の一般毒性的影響に関する NOAEL は 5 mg/kg 体重/日、雄の生殖能に対する NOAEL は最高用量の 80 mg/kg 体重/日と考えられた。

## (3) 生殖毒性試験 (ラット、周産期～授乳期)

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

母動物の死亡例はなく、妊娠期間及び分娩に影響はみられなかった。2.5 及び 40 mg/kg 体重/日投与群において、母動物の体重増加量が低下した。同腹児数、児動物の出生時重量及び出生後体重増加量には特記すべき事項はなかった。哺乳期間における児の生存率は 40 mg/kg 体重/日投与群で低下した。胎児異常はみられなかった。(参照 3、6)

本試験において、2.5 mg/kg 体重/日投与群の母動物において体重増加量が低下したことから、母動物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、40 mg/kg 体重/日投与群において児動物の生存率が低下したことから、生殖能に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

## (4) 発生毒性試験 (マウス、器官形成期)

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。

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の結果として投与困難をきたしたことによるものであった。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、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/日投与群で低下した。胎児の検査では、40 mg/kg 体重/日投与群において、足根骨及び前後肢指骨の軽度な骨化遅延が見られた。外表及び内臓奇形は誘起されなかった。（参照 3、6）

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加量の低下がみられたことから、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 体重/日投与群の胎児で軽度な骨化遅延がみられたことから、胎児に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### （5）発生毒性試験（ラット、器官形成期）

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、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 日に行い、妊娠 22 日にと殺した。

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事項はなかった。（参照 3、6）

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/日と考えられた。

#### （6）発生毒性試験（ラット、器官形成期；皮下投与）＜参考データ＞

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 6～15 日に行い、妊娠 22 日にと殺した。

母動物に死亡例はなかったが、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量が低下した。着床数は全群で同様であった。40 mg/kg 体重/日投与群で、吸収胚数わずかに増加したため、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/日投与群の胎児 1 例でみられた脊柱側弯が唯一の胎児異常であった。（参照 3、6）

#### （7）発生毒性試験（ラット、妊娠期間中；皮下投与）＜参考データ＞

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 1～21 日に行い、妊娠 22 日にと殺した。

母動物に死亡例はなかったが、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/日投与群では吸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。（参照 3）

#### (8) 発生毒性試験（ハムスター、器官形成期）

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。

母動物に死亡例はなかった。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 体重/日投与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/日投与群では、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。

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 体重/日投与群で中足骨の軽度な骨化遅延がみられた。（参照 3）

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 LOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。また、40 mg/kg 体重/日投与群において胎児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 NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### (9) 発生毒性試験（ウサギ、器官形成期）

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。投与を妊娠 6～18 日に行い、妊娠 28 日にと殺した。

母動物の死亡例はなく、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加量が低下した。胚吸収又は胎児死亡は誘起されなかったが、40 mg/kg 体重/日投与群において、着床数の低下により、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、6）

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 体重/日投与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 体重/日と考えられた。

### 8. その他の毒性試験

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は示さなかった。（参照 4）

### 9. ヒトにおける知見

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 例はアザペロンに変更して試験が実施された。投与量は 0.5 mg を 1 日 3 回（t.i.d.）から開始し、17 日間をかけて 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 か月間投与された。（参照 3、4、9）

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

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.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か月間の投与終了時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）

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、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）

## 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係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）

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 ED<sub>50</sub> を表 11 に示した。（参照 3）

表 11 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 ED<sub>50</sub> (mg/kg 体重)

試験項目		ED <sub>50</sub> (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	—	—
一般行動観察	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 <sup>1)</sup>	—	—

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 ED<sub>50</sub> は、0.33 mg/kg 体重であった。(参照 19)

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 体重ではその消失はみられなかった。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 及び全例で消失がみられた。(参照 19)

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  $\alpha$ -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 D<sub>2</sub> 拮抗薬として、アザペロンは、視床下部-下垂体系の段階でプロラクチン放出抑制因子を阻害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)

### III. 食品健康影響評価

#### 1. 国際機関の評価

##### (1) JECFA の評価

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(参照 3)。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。薬理学的データの再検討により、イヌを用いた薬理試験から得られた NOAEL 630 µg/kg 体重はより客観的でアザペロンの薬理学的活性を適切に測定できているとして、この NOAEL に安全係数 200 を適用し、一時的な ADI を 0~3 µg/kg 体重/日と設定した(参照 5、20)。その後、1998 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 NOAEL が設定された。最終的に、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)

##### (2) EMEA の評価

CVMP の見解は、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点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おいて、JECFA の見解と一致している。しかしながら、CVMP は、試験された中でイヌが最も感受性の高い検査値であることを示しておらず、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った。

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 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。経口投与と皮下投与の比較により、いず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 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 を用いて ADI 0.8 µg/kg 体重が設定された。

CVMP は、当初からこの ADI を採用してきたが(参照 21)、得られた全てのデータを再評価することにより、この ADI を確定できると結論している。(参照 4)

#### 2. 食品健康影響評価について

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ないと考えられた。発がん性試験は実施されていない。アザペロンと同じブチロフェノン系のヒト用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リドールでは、げっ歯類に下垂体及び乳腺の腫瘍を増加させることが報告されている。これらの腫瘍の

発生は、視床下部一下垂体系でプロラクチン放出抑制因子に作用しているドーパミンが、抗精神病薬の抗ドーパミン作用により阻害され、下垂体からのプロラクチンの放出促進が誘起された結果生じる血清プロラクチン濃度の上昇という非遺伝毒性機序に起因すると考えられている。また、アザペロンは **structural alert** を有しない。したがって、アザ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判断された。

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 か月間慢性毒性試験における散発的な嘔吐及び流涎並びに下垂体、生殖器及び乳腺における病理所見で、LOAEL は 1.25 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI の設定に当たっては、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10 並びに発がん性試験が実施されていないこと及び NOAEL ではなく LOAEL を用いることを考慮した追加の 10) を適用し、0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられた。

一方、一般薬理試験において、イヌにおける神経行動学的な影響に関する NOAEL として 0.63 mg/kg 体重が得られており、薬理的 ADI の設定に当たっては、安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.0063 mg/kg 体重/日とすることが適当であると考えられた。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る NOAEL として 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ものである上、経口投与と皮下投与が同程度の有効性を示したとされるデータを確認できなかったことから、この薬理的 NOAEL は ADI の根拠に用いることはできないと考えられた。

毒性学的 ADI (0.0013 mg/kg 体重/日) は、薬理的 ADI (0.0063 mg/kg 体重/日) よりも低い値であることから、ADI を 0.0013 mg/kg 体重/日とすることが適当と判断された。

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 として 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 はこの NOAEL に対して、23 倍の安全域を有している。

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ことが適当と考えられる。

アザペロン      0.0013 mg/kg 体重/日

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ととする。

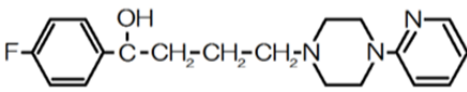
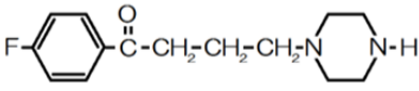
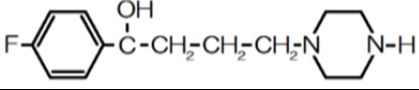
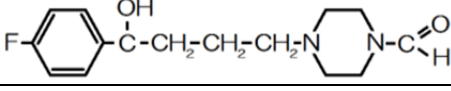
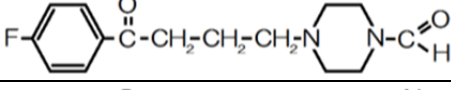
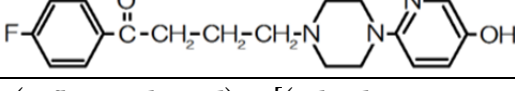
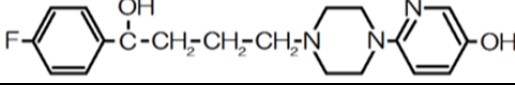
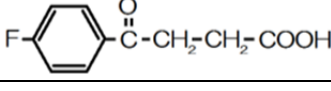
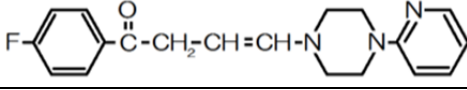
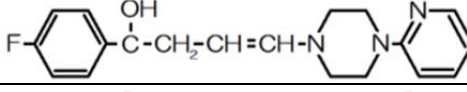
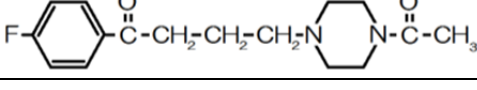
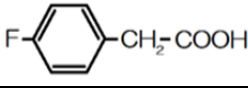
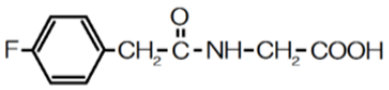
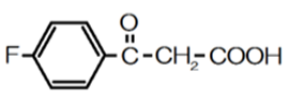
表 12 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較

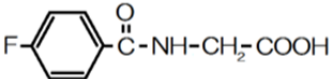
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	発生毒性 (器官形成期)	0、2.5、10、40 経口 妊娠 6~15 日	親動物: 2.5 薬理的障害、体重低下 児動物: 10 胎児毒性	胎児毒性: 10
ラット	単回皮下投与	不明	0.01 外傷性ショック	
	単回皮下投与	不明		0.08 ノルエピネフリン拮抗作用
	15 週間亜急性毒性	0、100、400、1,600 ppm (0、10、40、160)、 混餌	10 (100 ppm) 雄: 胆管増生 雌: 生殖器官障害	— 体重及び臓器重量 (胸腺) に対する一般毒性影響、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 か月間亜急性毒性	0、100、400、1,600 ppm (6 か月間: 0、8、31、130、12 か月間: 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 か月間)	
	18 か月間慢性毒性/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
ゴールデ ンハムス ター	発生毒性 (器官形成 期)	0、2.5、10、40 強制経口、妊娠 6 ～10 日	10 母動物及び胎児の体重 低下、奇形	— 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性 (器官形成 期)	0、2.5、10、40 経口、妊娠 6～18 日	2.5 体重低下、同腹児数の低 下	— 母動物: 薬理学的影響 催奇形性なし
イヌ	13 週間亜急 性毒性	0、1.25、5、20 カプセル経口	1.25 肝重量増加	1.25 (LOAEL) 体重及び臓器重量 (胸 腺、肝臓及び心臓) に対 する一般毒性影響、薬理 学的活性作用 (鎮静、姿 勢生殖腺、乳腺及び下垂 体におけるプロラクチ ン介在性変化)
	24 か月間慢 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)



〈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	$\alpha$ -(4-fluorophenyl)-4-(2-pyridinyl)-1-piperazine butanol 
代謝物③	4-fluoro-4-(1-piperazinyl)butyrophenone 
代謝物④	$\alpha$ -(4-fluorophenyl)-4-(1-piperazinyl)butanol 
代謝物⑤	
代謝物⑥	
代謝物⑦	
代謝物⑧	$\alpha$ -(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	
代謝物 E	<i>p</i> -fluorophenylacetic acid / 4-fluorophenacetic acid 
代謝物 F	<i>p</i> -fluorophenaceturic acid / 4'-fluoro-phenaceturic acid 
—	<i>p</i> -fluorobenzoyl acetic acid 

—	4-fluoro-hippuric acid 
---	---

〈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
ED <sub>50</sub>	50%有効量
EMEA	欧州医薬品庁
GC/MS	ガスクロマトグラフィー/質量分析
HPLC/UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LOAEL	最小毒性量
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
PL	リン脂質
T <sub>1/2</sub>	半減期
TG	トリグリセリド
t.i.d	1日3回 (ter in die)
TLC	薄層クロマトグラフィー
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質

〈参照〉

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（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Ed., 2006
3. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The thirty-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 29, 1991
4. EMEA: Committee For Veterinary Medicinal Products, “AZAPERONE” Summary Report (2), 1997
5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-7. 1994
6. 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（再評価申請書概要の抜粋）（未公表）
7. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41-4. 1991
8. JECFA: Azaperone: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Thirty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 815, 1991
9. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The forty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 34, 1995
10. Preiss AM, Scheutwinkel-Reich M, Fulle I, Grohmann HG, Stan HJ: Investigation, with the Salmonella/microsome test, of psychopharmaceuticals used in meat production. Mutation Research, 1982; 104: 333~337
11. Scheutewinkel-Reich M, Preiss AM, Fulle I, Grohmann HG, Stan HJ: Investigation of the butyrophenone tranquilizer azaperone and its main metabolites with the Salmonella/microsome test. Mutation Research, 1982; 104: 339~344
12. Poncelet F, De Meester C, Crutzen-Fayt C: In vitro Mutagenicity of R 1929 Lot C 2001. 1982. (未公表)
13. Dunverger-van Bogaert M, Ph. Vanparys, C de Meester, R Marsboom: Mutagenicity Evaluation of Azaperone in the Salmonella/microsome test. Drug and Chemical Toxicology, 1987; 10 (3 & 4): 329~338
14. Van De Waart EJ and Enninga IC: Evaluation of the mutagenic activity of azaperone in an in vitro mammalian cell gene mutation test with L5178Y mouse lymphoma cells (with independent repeat). 1993. (未公表)
15. Vanparys PH and Marsboom R: Micronucleus test in rats. 1982. (未公表)
16. Marsboom R: Dominant lethal test. 1984. (未公表)
17. JECFA: Azaperone: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food

- Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 41, 1998
18. グッドマン・ギルマン薬理書、第10版、薬物治療の基礎と臨床、上巻、株式会社廣川書店、平成15年
  19. Niemegeers CJE, Van Nueten JM, Janssen PAJ: Azaperone, a Sedative Neuroleptic of the Butyrophenone Series with Pronounced Anti-Aggressive and Anti-Shock Activity in Animals. *Arzneim.-Forsch*, 1974; 11(24): 1798-1806
  20. JECFA: Azaperone: Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Forty-third report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 855, 1995, and corrigendum
  21. EMEA: Committee For Veterinary Medicinal Products, "AZAPERONE" Summary Report (1), 1998

動物用医薬品（アザペロン）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 24 年 8 月 28 日～平成 24 年 9 月 26 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通
4. 御意見・情報の概要及び動物用医薬品専門調査会の回答

御意見・情報の概要※	専門調査会の回答
<p>1. 単なる移送ストレス軽減のためのみに使用するのであれば、良い薬物と感じますが、毒性試験上、雌においてプロラクチンならびに生殖器官への影響を無視できないのではないのでしょうか。</p> <p>2. 豚における残留試験結果を鑑みるに、人での感受性は、動物に比し極めて高く顕れると想定するのが常識です。若い女性で統合失調症の発現・発症増加が水面下で大きな問題になっています。当該薬物の影響ではございませんが、低用量反復摂取での中枢系への影響を鑑みれば、無防備な一般女性には気の毒です。</p> <p>全く知らず知らずの内に、豚肉類から人の体内に入ることが、これらのデータからわかるからです。</p>	<p>1. について、 本剤の ADI は、イヌを用いた 24 か月間慢性毒性試験の LOAEL をもとに算出しており、そのエンドポイントには下垂体、生殖器及び乳腺への影響が含まれています。本専門調査会においては、これらの影響も踏まえ、食品健康影響評価を実施しています。</p> <p>2. について、 アザペロンをヒトに投与した知見が報告されており、鎮静に対する NOAEL は 30 µg/kg 体重/日と考えられています。この試験は、観察が主観的で試験が十分に管理されていないことから今回の評価に採用していませんが、イヌを用いた 24 か月間慢性毒性試験の LOAEL 及び安全係数 1,000 から導き出した ADI 0.0013 mg/kg 体重/日は、上記ヒトでの NOAEL に対して 23 倍の安全域を有しており、食品の摂取によるヒトへの影響を十分に排除できるものと判断できます。今後、リスク管理機関である厚生労働省において、今回の評価結果を踏まえた本剤の食品中の残留基準の見直しが行われることとなります。</p>

<p>3. 大型豚などの移送においては皮下投与で、早効性で、体内代謝しやすい使用方法に限定し、投与部位に目印を付け、屠場で当該部位ならびに血液、腎臓、肝臓を廃棄・除去する方策をとるべきと考えます。かかる方策が実施されれば使用可能な良い薬物と言えます。</p> <p>5. 小型の豚においては代替えとして、トリプトファンを移送・出荷前に食べさせ静穏効果ならびにストレス軽減を期待できます。</p>	<p>3. 及び5. について、 本剤は日本では現在承認されておりませんが、3 及び5 の御意見につきましては、リスク管理措置に関するものと考えられることから、リスク管理機関にお伝えします。</p>
---	---

※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています（番号含む）。

**動物用医薬品「アザペロン」に係る評価書の変更点**

修正箇所	食品安全委員会第 451 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 444 回会合資料 (変更前)
P.5 L4	評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝（マウス、ラット及び豚）、残留（豚）、急性毒性（マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、豚及び馬）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、生殖発生毒性（マウス、ラット、ハムスター及びウサギ）、遺伝毒性、一般薬理、ヒトにおける知見等の試験成績等である。	評価に用いた試験成績等は、薬物動態・代謝（マウス、ラット及び豚）、残留（豚）、急性毒性（マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ及び馬）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、生殖発生毒性（マウス、ラット、ハムスター及びウサギ）、遺伝毒性、一般薬理、ヒトにおける知見等の試験成績等である。
P.6 L11	1-(4-fluorophenyl)-4-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)butan-1-one	1-(4-Fluorophenyl)-4-(4-pyridin-2-ylpiperazin-1-yl)butan-1-one
P.10 ↑L5	ラットを用いた <i>in vivo</i> 試験において、 <i>in vitro</i> 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。	ラットを用いた <i>in vivo</i> 試験において、 <i>in vitro</i> 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。
P.12 L9	総残留及びアザペロンの各組織中濃度を表 4 に示した。	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。
P.14 表 1	L5178Y マウスリンフォーマ細胞 (TK±座)	L5178Y マウスリンフォーマ細胞 (TK+/-座)
P.16 L19	アザペロンの急性毒性試験が、マウス、ラット、モルモット、 <u>イヌ及び馬</u> を用いて、経口、皮下及び静脈内投与により調べられている。結果を表 9 に示した。	アザペロンの急性毒性試験が、マウス、ラット、モルモット <u>及びイヌ</u> を用いて、経口、皮下及び静脈内投与により調べられている。結果を表 9 に示した。
P.17 ↑L8	各種検査では、特記すべき所見として、1,600 ppm 投与群の雌雄で Chol. の低下、雄でウロビリノーゲンの上昇、雌で尿 <u>クレアチニン</u> の増加がみられた。	各種検査では、特記すべき所見として、1,600 ppm 投与群の雌雄で Chol. の低下、雄でウロビリノーゲンの上昇、雌で尿 <u>クレアチン</u> の増加がみられた。
P.18 L13	各種検査では、1,600 ppm 投与群において、Chol. が 6 か月間投与試験では低下したが、12 か月間投与試験では変化は <u>なかった</u> 。	各種検査では、1,600 ppm 投与群において、Chol. が 6 か月間投与試験では低下したが、12 か月間投与試験では変化 <u>なかった</u> 。



P.27 L16	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NOAELが設定された。	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NOAELが設定された(参照17)。
-------------	--	--

※ P ; ページ数、↑L : 当該ページの下から数えた行数