

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたクロルプロマジンに係る食品健康影響評価（平成 24 年 2 月 22 日付け厚生労働省発食安 0222 第 4 号）については、平成 26 年 3 月 7 日に開催された第 162 回動物用医薬品専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）について平成 26 年 5 月 27 日に開催された食品安全委員会第 515 回会合において報告したところ、一部修正の意見が出されたため、動物用医薬品専門調査会において審議結果（案）を一部修正した。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. クロルプロマジンに係る食品健康影響評価についての意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 26 年 6 月 3 日（火）開催の食品安全委員会（第 516 回会合）の翌日の平成 26 年 6 月 4 日（水）から平成 26 年 7 月 3 日（木）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(案)

動物用医薬品評価書

クロルプロマジン

2014年6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. 薬物動態試験	6
(1) 吸収・分布	6
(2) 代謝	6
(3) 排泄	6
(4) 薬物動態試験（豚）	7
(5) 肝チトクローム P450 の誘導について	7
(6) 残留試験	7
2. 遺伝毒性試験	7
(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧	7
(2) 光遺伝毒性	10
3. 急性毒性試験	11
(1) 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）	11
4. 亜急性毒性試験	12
(1) 7日間亜急性毒性試験（モルモット、腹腔内投与）　＜参考データ＞	12
(2) 6週間亜急性毒性試験（ラット）　＜参考データ＞	12
5. 慢性毒性及び発がん性試験	13
6. 生殖発生毒性試験	13
(1) 生殖毒性試験（マウス、経口投与）	13
(2) 生殖毒性試験（マウス、皮下投与）　＜参考データ＞	14
(3) 生殖毒性試験（ラット、筋肉内投与）①　＜参考データ＞	14
(4) 生殖毒性試験（ラット、筋肉内投与）②　＜参考データ＞	14
(5) 生殖毒性試験（ラット、腹腔内投与）　＜参考データ＞	15

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

〈審議の経緯〉

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
2012 年 2 月 24 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0222 第 4 号）、関係資料の接受
2012 年 3 月 1 日 第 421 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013 年 10 月 22 日 第 158 回動物用医薬品専門調査会
2014 年 3 月 7 日 第 162 回動物用医薬品専門調査会
2014 年 5 月 27 日 第 515 回食品安全委員会（報告）
2014 年 6 月 3 日 第 516 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

* : 2011 年 1 月 13 日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2013 年 10 月 1 日から)		
山手 丈至（座長*）	川治 聡子	松尾 三郎
小川 久美子（座長代理*）	須永 藤子	宮田 昌明
青木 博史	辻 尚利	山崎 浩史
青山 博昭	寺岡 宏樹	吉田 和生
石川 さと子	能美 健彦	吉田 敏則
石川 整	舞田 正志	渡邊 敏明

* : 2013 年 10 月 22 日から

要 約

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

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

クロルプロマジンは、*in vitro* で実施された遺伝毒性試験の一部において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。*in vivo* で実施された遺伝毒性試験では、大半の試験において陰性を示した。しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロマジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できなかった。さらに、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。

以上のことから、クロルプロマジンについて遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び発がん性を有する可能性は判断できず、一日摂取許容量（ADI）を設定すべきでない。

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：クロルプロマジン

英名：Chlorpromazine

3. 化学名

IUPAC

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

CAS (No. 50-53-3)

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

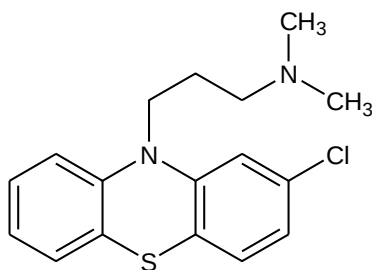
4. 分子式

C₁₇H₁₉ClN₂S

5. 分子量

318.86

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

クロルプロマジンは、フェノチアジン系の鎮静及び抗嘔吐剤である。(参照 3、4) 主にドーパミン、ノルアドレナリン及びセロトニン受容体を阻害することにより、中枢神経系のそれらの作動性神経作用を抑制する。(参照 3)

海外では、ヒト用医薬品として、クロルプロマジン塩酸塩が統合失調症、器質性精神病及び躁うつ病の躁病期の治療等に広く使われる。(参照 3、4) 日本では、ヒト用医薬品としての承認¹はあるが、動物用医薬品としての承認はない。(参照 5～7)

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

¹ 用法・用量として、通常、成人にはクロルプロマジン塩酸塩として 1 日 30～100 mg を、精神科領域において用いる場合には、通常 1 日 50～450 mg を分割経口投与するとされている。(参照 5、6)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EMEA の評価書等を基に、クロルプロマジンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3～22)

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 吸収・分布

クロルプロマジンは主に腸管から吸収され、腸管壁を通過する際に可逆的に代謝されるが、主に肝臓で代謝された。血漿中のクロルプロマジンのタンパク結合率は 90% 以上であった。ヒトでは、投与数週間後にクロルプロマジンの血中濃度は低くなることから、クロルプロマジンは自身の肝臓における代謝又は抱合を促進させる可能性があることが示された。吸収後、クロルプロマジンは身体中に広く分布し、脂溶性が高いことから、膜内濃度は細胞膜の安定性や流動性に影響を及ぼす濃度に到達する。(参照 3、4)

精神性疾患の患者である女性 8 名にクロルプロマジンを単回経口投与 (100 mg) したときの薬物動態パラメータを表 1 に示した。(参照 5、6)

表 1 薬物動態パラメータ

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

(2) 代謝

クロルプロマジンの主要代謝経路は、酸化及びグルクロン酸抱合であり、酸化過程が薬剤の生体内変換で重要な役割を果たす。スルホキシド体は、イヌにおいて未変化体の約 8 分の 1 の鎮静作用を有する。

ヒトでは、10～12 種の代謝物が生じる。

ヒトを含むいくつかの動物種において、N-オキシド代謝物は、親化合物に還元される。(参照 3、4)

(3) 排泄

イヌにおけるクロルプロマジンの生物学的半減期は約 6 時間である。

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

馬におけるクロルプロマジンの静脈内又は経口投与では、その代謝物は最高 96 時間まで尿中に検出された。各投与後、投与量のそれぞれ 10%又は 27%が尿中から回収された。(参照 3、4)

ヒトでは、最終投与 6～18 か月後でもクロルプロマジン及びその代謝物が尿中から

検出された。(参照 3)

(4) 薬物動態試験 (豚)

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

血漿中最高濃度 (C_{max}) は 0.010～0.015 $\mu\text{g/mL}$ (投与 0.25～1 時間後) であった。尿、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の最高濃度は、それぞれ 0.107～1.316 $\mu\text{g/mL}$ (投与後 0.25～1 時間)、0.0054 $\mu\text{g/g}$ (投与 6 時間後)、0.0129 $\mu\text{g/g}$ (1 時間後)、0.0128 $\mu\text{g/g}$ (4 時間後) 及び 0.0279 $\mu\text{g/g}$ (1 時間後) であった。組織中の代謝物のデータは不十分であったため、評価できなかった。(参照 4)

(5) 肝チトクローム P450 の誘導について

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

クロルプロマジン、総 P450 量 (CYP content) に影響を及ぼさない範囲で CYP2B 及び CYP3A 分子種を誘導した。(参照 8)

(6) 残留試験

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

2. 遺伝毒性試験

(1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果

クロルプロマジンの *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験結果を表 2 及び 3 にまとめた。(参照 3、4、9～14)

表 2 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97 his、TA102 his、EE97、EE102 異種間接合	5～10 $\mu\text{g/mL}$ (+S9 ^a)	陽性 (参照 3、4、9)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	1～333 $\mu\text{g/plate}$ ($\pm$ S9) ^b	陰性 ^c (参照 10)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	不明	陰性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	5,000 $\mu\text{g/plate}$ ($\pm$ S9)	陰性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	1～333 $\mu\text{g/plate}$	陰性 ^d (参照 11)

検査項目	試験対象	用量	結果
	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA1537、TA1538	不明	陰性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98	5,000 µg/plate (−S9)	陰性 (参照 12)
Fluctuation test	<i>Escherichia coli</i>	0.4～4 µg/mL (±S9 ^a)	陽性 (参照 3、4)
遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 (<i>hprt</i> 座位)	10 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 12)
	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 (ウアバイン抵抗性)	10 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 12)
染色体突然変異試験	ヒトリンパ球	0.24～2.0 µg/mL (−S9)	陽性 (参照 3、4、13)
	ヒト白血球	1～100 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 11)
	ヒト線維芽細胞	8～80 µmol/L (−S9)	陽性 ^e (参照 11)
	ヒトリンパ球	1～10 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 11)
	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 (CHO 細胞)	0.05～1.6 µg/mL (−S9)、 1.6～16 µg/mL (+S9 ^a)	陰性 (参照 10)
DNA 損傷試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	2.5 µg/mL (−S9)	陰性 (参照 10)
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	0.25～2.0 µg/mL (−S9)	陽性 (参照 3、4、13)
	ヒトリンパ球	0.05～2 µg/mL	Equivocal increase ^f (参照 11)
	ヒトリンパ球	2 µg/mL (−S9)	Equivocal (参照 12)
	CHO 細胞	0.5～5 µg/mL (−S9)、 1.6～16 µg/mL (+S9 ^a)	陰性 (参照 10)
	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	0.25～5 µg/mL	Doubling of spont. rate ^g (参照 11)
	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	5 µg/mL (−S9)	弱陽性 (参照 12)

a：ラット肝由来

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

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

d：100 µg/plate 以上で発育阻害

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

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

g：5 µg/mL 以上で毒性

表 3 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
体細胞突然変異及び組換え試験	<i>Drosophila</i>	10～75 mmol/L	陰性 ^a (参照 11)
伴性劣性致死試験	<i>Drosophila</i>	2 滴	陰性 (参照 11)
小核試験	マウス	不明	陰性 (参照 11)
	F344 ラット肝臓	0～70 mg/kg 体重、単回経口投与、投与 3～5 日後	陰性 (参照 14)
	F344 ラット肝臓及び末梢血血球	0～70 mg/kg 体重、単回経口投与、投与 2～5 日後	弱陽性 ^b (参照 14)
	ddY マウス 骨髄	25～100 mg/kg 体重、腹腔内投与	陽性 ^b (参照 14)
染色体突然変異試験	マウスリンパ球	0.4 mg/kg 体重、静脈内投与	陽性 ^c (参照 11)
優性致死試験	マウス	4.2～8.3 µg/kg 体重、腹腔内投与	陰性 (参照 11)
姉妹染色分体交換試験	ハムスター骨髄	1～15 mg/kg 体重、腹腔内投与、安楽死処置 2 時間前	陰性 (参照 11)
DNA 鎖切断試験	ラット肝細胞	70 mg/kg 体重、経口投与	陰性 (参照 11、12)
染色体異常試験	ヒト統合失調症患者 (7 名、対照なし)	不明	陰性 (参照 11)
	ヒト精神性疾患患者 (13 名) 及び対照 (41 名)	不明	陽性 ^d (参照 11)
	ヒト精神性疾患患者 (10 名) 及び対照 (6 名)	600 mg/日以下	陰性 (参照 11)
	ヒト精神性疾患患者 (11 名) 及び対照 (16 名)	不明	Individual increase (参照 11)
	ヒト精神性疾患患者	不明	弱陽性 (参照 12)

a : 75 mmol/L 超で高い致死率を示した。

b : 低体温のため

c : 動原体分離の倍加

d : ギャップ、切断及び低二倍体については有意な増加があったが、二動原体、環状染色体、動原体を持つフラグメント、動原体の無いフラグメントの頻度は増加しなかった。

in vitro 試験において、微生物を用いた復帰突然変異試験では陽性及び陰性の結果が混在しているが、微生物を用いた Fluctuation test、培養ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験では陽性を示したことから、クロルプロマジンに遺伝毒性を示す可能性が示唆された。*in vivo* 試験において、ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験及び組換え試験並びに伴性劣性致死試験、マウス又は

ラットを用いた小核試験及び優性致死試験、ハムスター及びヒトにおける姉妹染色分体交換試験並びにラット肝細胞における DNA 鎖切断試験では陰性を示した。小核試験で陽性又は弱陽性となった場合もあったが、その原因はラット及びマウスの体温低下が原因であった。しかし、クロルプロマジン服用したヒト患者の染色体異常試験において陰性と陽性の結果が混在しており、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、クロルプロマジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できなかった。

(2) 光遺伝毒性

光遺伝毒性に関する *in vitro* 試験の結果を表 4 に示した。(参照 11)

表 4 クロルプロマジンの光遺伝毒性試験

検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 <i>S. typhimurium</i> his G46、D3052 等	100 µg/mL、black light	陽性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> 10 菌株	10 µg/mL、black light (320～400 nm)	陽性 ^a (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA100	10 µg/mL、black light (最大 360 nm)	陽性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98	33 µmol/L、350 nm 照射	陽性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA1537、TA2637	2～8 µg/mL、UV に近い光線	陽性 (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA102、TA1537	3～30 µg/mL、キセノンランプ	陽性 ^b (参照 11)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA102、TA1537 <i>E. coli</i> WP2	0.25～75 µg/mL、キセノンランプ	陽性 ^c (参照 11)
	<i>E. coli</i> K12	不明	陽性 (参照 11)
	<i>E. coli</i> WP2	500 µg/plate、高圧水銀ランプ	陰性 (参照 11)
	φ X174 amber mutation reversion	0.1 mmol/L、キセノン蒸気ランプ	陽性 (参照 11)
	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞 (HGPRT)	12～17 µmol/L、Black light (320 nm 超)	陽性 (参照 11)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	12～17 µmol/L、Black light (320 nm 超)	陽性 (参照 11)
	CHO 細胞	2～10 µg/mL、高圧水銀ランプ	陽性 (参照 11)
	CHO 細胞	6～25 µg/mL、キセノンランプ	陽性 (参照 11)

検査項目	試験対象	用量	結果
DNA 修復試験	<i>E. coli</i> K12 differential repair	0.17 mmol/L、350 nm 照射	陽性 ^d (参照 11)
	<i>E. coli</i> K12 由来株	100 µg/mL、black light	No differential toxicity (参照 11)
	<i>Saccharomyces</i> D7 遺伝子変換	13～75 µg/mL、キセノンランプ	陽性 (参照 11)
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター肺 V79 細胞	0.25～5 µg/mL、ネオンチューブ照射	Dark effect not enhanced (参照 11)
不定期 DNA 合成試験	水晶体上皮細胞 (lens epithelial cells)	3～30 µmol/L、UV に近い光線	陽性 (参照 11)
DNA 切断試験	ヒト P3 細胞	200 µmol/L、334 nm モノクロム光線、アルカリ溶出法	陽性 ^e (参照 11)
コメットアッセイ	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	0.2～20 µg/mL、キセノンランプ	陽性 (参照 11)
複合体形成試験 (Complex formation)	裸 DNA (一本鎖及び二本鎖)	60 µg/mL、320～400 nm 光線	複合体形成の増強 (参照 11)
ヒトアデノウイルスの不活化	ヒトアデノウイルス、野生 (WT) 及び色素性乾皮症患者細胞	0.1 mmol/L、black light	Differential toxicity, factor 3 (参照 11)

a : TA100、TA1537、TA2637 株で強い影響

b : TA1537 で陽性

c : TA98、TA1537、TA2637 株で陽性

d : *uvrB* 株で陽性

e : 切断の増加

クロルプロマジンを用いた *in vitro* の光遺伝毒性試験では、ほとんどが陽性の結果を示した。また、クロルプロマジンは、光で活性化され、安定した脱塩素化合物となり、DNA のデオキシングアノシンの 8 位の炭素原子と反応して DNA 付加体を生成することが報告されている。(参照 11、15)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、これらの結果から、クロルプロマジンは光遺伝毒性を有すると判断したが、動物用医薬品として家畜に使用した場合にヒトが食品を通じてクロルプロマジンに暴露される量は限られることから、ヒトにおいて動物用医薬品としてのクロルプロマジンが光遺伝毒性を示す可能性は低いと判断した。

3. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)

クロルプロマジンの急性毒性試験の結果を表 5 に示した。(参照 3、4)

表 5 クロルプロマジンに関する急性毒性試験結果

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

*：詳細は報告されていない。

4. 亜急性毒性試験

(1) 7日間亜急性毒性試験（モルモット、腹腔内投与） ＜参考データ²＞

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

7 例において、腹膜表面に多数のもろい線維性癒着がみられた。限局性の出血が、盲腸の腹膜表面でみられた。病理組織学的に、他の変化を伴わない線維性癒着が、回腸及び結腸で散見された。4 例において、盲腸は著しい粘膜下浮腫を示した。若干の部位では、炎症性変化及び出血が観察された。（参照 3、4）

(2) 6週間亜急性毒性試験（ラット） ＜参考データ³＞

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

最初の 2 週間、血漿中総 T₄ が増加する傾向がみられた。また最初の 2 週間、AST 及び ALT 活性の増加傾向もみられた。

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

病理組織学的検査では、肝細胞肥大が両投与群とも 4 週間までに観察され、フェノ

² 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

³ 通常の毒性試験ではないことから参考データとした。

バルビタール投与群では6週間後も観察された。甲状腺濾胞細胞の肥大が両投与群の最初の4週間にみられたが、フェノバルビタール投与群の数例を除き、6週後には正常に戻った。

これらの結果から、甲状腺機能に対するフェノバルビタール及びクロルプロマジンの影響は、肝のミクロソーム誘導の結果として、主に末梢ホルモンの性質への影響によるものであることが示された。(参照 16)

クロルプロマジンはラットにおいて胆汁うっ滞を引き起こすことが知られており(参照 17)、 T_4 は胆汁から排泄されることから、本試験の最初にみられた血漿中総 T_4 の増加傾向は、胆汁うっ滞の結果生じたものと考えられた。

5. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験については参照した資料に記載がなかった。

(1) 発がん性について

FDA のデータベースで FDA 及び NTP が有するげっ歯類を用いた発がん性試験の結果を解析した Joseph らの報告(1997 年)によれば、クロルプロマジンは、ラットの雄の脾臓における腫瘍を増加させる。(参照 18)

クロルプロマジンなどの統合失調症治療薬のうちの神経遮断薬はプロラクチンの放出を刺激するが、統合失調症治療薬ではないプロメタジン、エトプロパジンなどのフェノチアジン誘導体にはそのような作用はない。クロルプロマジンはマウスに好発する自然発生的な乳腺腫瘍の増殖に影響しないことが報告されている。(参照 19)

以上のことから、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。

6. 生殖発生毒性試験

多世代繁殖試験については参照した資料に記載がなかった。

(1) 生殖毒性試験(マウス、経口投与)

マウス(C57BL/10 系⁴、雌 20 匹/群)に妊娠期間を通して、クロルプロマジンを経口投与(0(プラセボ)、4 又は 16 mg/kg 体重/日)し、生殖毒性試験が実施された。投与は、交尾 6 日目から始められた。交尾から分娩までの期間の延長における薬物の影響、母動物重量における薬剤誘導性変化並びに一腹当たりの児動物数及び体重が記録された。

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

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

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

同腹児重量については、2 投与群をまとめると、対照群の母動物よりも有意に減少した。(参照 3)

EMA の評価書では、本試験について、4 mg/kg 体重/日投与群で平均同腹児体重の減少にみられる有意性については JECFA の評価書からは判別できなかったと報告している。(参照 4)

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

(2) 生殖毒性試験（マウス、皮下投与） <参考データ⁵>

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

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

通常、20 mg/kg 体重のクロルプロマジン単回投与は、生後 10 日までに投与されると、雄のマウスの性成熟を早めることが示された。(参照 3、4)

(3) 生殖毒性試験（ラット、筋肉内投与）① <参考データ⁶>

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

いくつかのアンドロゲン依存性酵素の活性変化だけでなく、精巣、精巣上体頭部及び尾部の重量の有意な減少が観察された。

遊離アスコルビン酸、コハク酸デヒドロゲナーゼ及び ALP の濃度は全体的に低下し、精巣及び精巣上体における酸性ホスファターゼ及びコレステロール濃度の増加がみられた。(参照 3、4)

(4) 生殖毒性試験（ラット、筋肉内投与）② <参考データ⁷>

ラット（雌）の妊娠 4 日にクロルプロマジン単回筋肉内投与（20 mg/kg 体重/日）し、

⁵ 皮下投与で行われていることから参考データとした。

⁶ 筋肉内投与で行われていることから参考データとした。

⁷ 筋肉内投与で行われていることから参考データとした。

生殖毒性試験が実施された。

薬剤が妊娠後期に悪影響を及ぼすことが判明した。詳細は報告されなかった。(参照 3、4)

(5) 生殖毒性試験（ラット、腹腔内投与） <参考データ⁸>

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

投与群では、射精前の交尾回数の減少がみられた。1 分当たりの交尾回数又は交尾率も有意に減少した。(参照 3、4)

(6) 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

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

投与期間中の母動物に、鎮静、粗毛又は立毛（erect coat）、体重減少、眼や口周囲の凝固分泌物、低体温等の毒性徴候がみられた。母動物の死亡率は、30 mg/kg 体重/日投与群で 17%（5/29 例）に達したが、他の群では死亡はみられなかった。妊娠 11、15 及び 17 日の体重は用量相関的に減少し、5 mg/kg 体重/日投与群では妊娠 11 日のみ、15 mg/kg 体重/日以上投与群ではいずれの時点においても有意に減少した。体重増加量は子宮重量と同様に用量相関的に減少し、15 mg/kg 体重/日以上投与群の妊娠期間中及び投与期間中の体重増加量は有意に減少した。30 mg/kg 体重/日投与群では実質体重増加量及び子宮重量がいずれも有意に減少した。用量に相関して肝臓の重量は減少し、相対重量は増加した。一腹当たりの吸収胚発生率、胎児の非生存（死亡＋吸収）率又は薬剤の影響を受けた胎児（非生存児又は奇形児）の出現率は全ての投与群で増加し、30 mg/kg 体重/日投与群ではいずれも有意であった。また、非生存又は影響を受けた胎児を有する腹の割合は、いずれの投与群でも増加した。

生存胎児が得られたこれらの腹では、一腹当たりの生存胎児数又は雌雄の割合に投与群間に差はみられなかった。一腹当たりの平均胎児体重は用量相関的に減少し、15 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄の胎児ともに有意であった。一腹当たりの胎児奇形出現率及び奇形胎児を有する腹の割合は、30 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加した。30 mg/kg 体重/日投与群における腹当たりの平均奇形出現率は 13.70%であり、奇形胎児を有する腹の出現率は 18 例中 8 例（44%）であった。観察された奇形は、眼瞼開裂（open eye）、口蓋裂、水腎、肋骨欠損又は癒合肋骨であった。(参照 10)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物では 5 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の有意な減少が認められたことから、母体毒性に対する NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と設定した。胎児では 15 mg/kg 体重/日以上投与群で胎

⁸ 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

児体重の減少がみられたことから、胎児に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は、母動物に異常がみられる投与量以上でみられた。

(7) 発生毒性試験（マウス、経口投与） <参考データ⁹>

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

妊娠数の減少、交尾から分娩までの期間の日数の増加及び妊娠期間を通しての体重増加量の減少がみられた。母動物の脳重量、肝臓グリコーゲン及び血清コレステロールが、クロルプロマジン投与後変化した。児動物については、一腹当たりの平均体重、脳、肝臓及び心臓の相対重量並びに血清及び臓器の生化学的検査において、投与群と対照群間に統計学的な有意差が観察された。詳細は報告されなかった。(参照 3、4)

(8) 発生毒性試験（マウス、腹腔内投与） <参考データ¹⁰>

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

投与群及び陽性対照群では、異常児の発生率が陰性対照群と比較して有意に高かった。また投与母動物から得られた胎児の平均体重は低かった。奇形児の割合は、1.8 及び 9.2 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 38.5%及び 42.9%、陰性対照群では 0%、陽性対照群では 28.6%であった。奇形の詳細は報告されていない。(参照 3、4)

(9) 発生毒性試験（ラット、強制経口投与）①

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

投与期間中の母動物に、鎮静、粗毛又は立毛 (erect coat)、体重減少、流涙等の臨床症状がみられた。母動物の死亡率は、30 mg/kg 体重/日投与群で 4% (1/28 例) だったが、他の群では死亡はみられなかった。妊娠 11、15 及び 20 日の体重は用量相関的に減少し、30 mg/kg 体重/日以上投与群では有意に減少した。体重増加量 (投与期間中における体重増加量、妊娠期間中における体重増加量及び実質体重増加量) は子宮重量と同様、用量相関的に減少し、5 mg/kg 体重/日以上投与群では投与期間中の体重増加量が、15 mg/kg 体重/日以上投与群では実質体重増加量が有意に減少した。また、30 mg/kg 体重/日以上投与群では妊娠時の体重増加量及び子宮重量が有意に減少

⁹ 単一用量で実施されていること及び詳細が報告されていないことから参考データとした。

¹⁰ 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

した。肝臓の重量が用量相関的に減少し、30 mg/kg 体重/日以上投与群では有意であったが、相対重量に差はみられなかった。一腹当たりの吸収胚発生率、胎児の非生存（死亡+吸収）率又は影響を受けた胎児（非生存児又は奇形児）の出現率は全ての投与群で増加し、30 mg/kg 体重/日以上投与群でいずれも有意であった。さらに、15 mg/kg 体重/日以上投与群では吸収胚を有する腹の割合が、30 mg/kg 体重/日以上投与群では非生存又は影響を受けた胎児を有する腹の割合が、それぞれ対照群の値を上回った。

生存胎児が得られたこれらの腹では、一腹当たりの生存胎児数又は雌雄の割合に投与群間に差はみられなかった。一腹当たりの平均胎児体重は用量相関的に減少し、5 mg/kg 体重/日以上投与群では雌雄胎児とともに有意であった。一腹当たりの胎児奇形率及び奇形胎児を有する母動物の割合に差はみられなかった。（参照 10）

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

（10）発生毒性試験（ラット、経口投与）②

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

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

胎児体重は、対照群と比較して 5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群で減少した（ $p<0.01$ ）が、35 mg/kg 体重/日投与群では減少はみられなかった。

5 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1 例において、腰椎の尾側の 3 椎骨と尾椎の欠損並びに脊柱の骨化の遅延といった奇形が認められた。（参照 3、4）

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

（11）発生毒性試験（ラット、経口投与）③ <参考データ¹¹>

妊娠ラット（Wistar/H-Riop 系、5 匹/群）の妊娠 13、14 又は 15 日に、ペルフェナジン（perphenazine）、クロルプロマジン、クロルシクリジン、テナリジン、フルアニ

¹¹ 単一用量で実施されていること及び詳細が報告されていないことから参考データとした。

ソン又はハロペリドールをそれぞれ単回経口投与 (3.7×10^{-4} mol/L /kg 体重) し、これら 6 種の化合物の催奇形性について調べられた。クロルプロマジンの投与量は、0.585 mg/kg 体重に相当した。被験動物を妊娠 21 日に安楽死処置し、吸収、生存及び死亡胎児、胎児重量並びに外表奇形を記録した。

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

データは、ラットにおいて薬剤の胎児毒性作用を示した。(参照 3、4)

(12) 発生毒性試験 (ラット、腹腔内投与) <参考データ¹²⁾>

ラット (CF 系、雌、動物数不明) の妊娠 14 日に、クロルプロマジンを単回腹腔内投与 (0 (生理食塩水) 又は 100 mg/kg 体重) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 16 日から 20 日までの間に、胎児が帝王切開により採取され、生存胎児及びそのままの試料 (intact preparation) が試験に用いられた。

骨化について、四肢の長骨で 1~3 日、肩甲骨で 1 日及び腸骨で 2~3 日、遅延することが判明した。坐骨及び恥骨は、妊娠 20 日まで非骨化のままであった。頭蓋骨の骨化も遅延した。胸骨分節が最も影響を受けることが示された。(参照 3、4)

(13) 発達神経毒性試験 (ラット、経口投与) ①

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

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

分娩した雌において、妊娠期間及び分娩後 1 日の一腹当たりの生存及び死亡児動物数に変化はみられなかった。児動物の平均体重について、3 mg/kg 体重/日以上投与群では統計的に有意な減少がみられたが、用量反応関係は観察されなかった。児動物の生後の成長に投与に関連した変化はなかった。

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

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

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

¹²⁾ 腹腔内投与で行われていることから参考データとした。

病理組織学的検査では、投与群の脳に変化は観察されなかった。(参照 3、4、20)
JECFA では、本試験における催奇形性に関する NOEL を 9 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、9 mg/kg 体重/日投与群の母動物に活動の低下がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定した。また、オープンフィールド試験において 3 mg/kg 体重/日以上投与群に活動の増加及び潜時時間の有意な減少がみられたことから、児動物に対する NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定した。

(14) 発達神経毒性試験(ラット、経口投与)② <参考データ¹³>

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

母動物の体重、妊娠期間、産児数、一腹当たりの性比又は児動物の死亡率について、重要な影響は観察されなかった。

外表検査では、児動物にどのような奇形もみられなかった。

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

生化学検査では、ノルアドレナリン又はドーパミン含量(dopamine contents)に差がないことが明らかになったが、脳全体のDNA濃度の有意な減少がみられた。病理組織学的検査では、投与動物の脳の変化は報告されなかった。(参照 3、4)

(15) 発達神経毒性試験(ラット、皮下投与) <参考データ¹⁴>

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

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

¹³ 単一用量で実施されていることから参考データとした。

¹⁴ 皮下投与で行われていることから参考データとした。

動物の脳の組織形態学的な変化は観察されなかった。(参照 3、4)

7. その他の毒性試験

(1) 免疫毒性試験

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

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

剖検において、重要な所見は観察されなかった。

病理組織学的検査では、クロルプロマジン混餌投与群の数例の肝臓に、門脈周囲の肝グリコーゲン消失、限局性脂肪変性及び細胞内の脂肪増加が観察された。(参照 3)

(2) 26 週間発がん性試験 (遺伝子改変マウス) <参考データ¹⁵>

C57BL/6 マウス (野生型) 及び同系統の *p53*^{+/+} (ヘテロ接合型) マウス (以下「遺伝子改変型」という。いずれも雌雄各 15 匹/群) にクロルプロマジンを 26 週間強制経口投与 (野生型: 0、5 又は 10 mg/kg 体重/日、遺伝子改変型: 0、2.5、5 又は 10 mg/kg 体重/日) し、発がん性試験が実施された。

一般状態では、嗜眠、虚脱、粗毛、運動失調、痙攣及び体温低下が投与群で増加した。投与群の雄において、クロルプロマジンの鎮静効果に続発する摂餌量の一時的な、軽度の低下が 1 週及び/又は 2 週にみられ、その結果、体重が減少した。投与終了時の体重は、対照群に比べて 10 mg/kg 体重/日投与群の遺伝子改変型で 12.4%、野生型で 7.0%減少した。

10 mg/kg 体重/日投与群の野生型では子宮重量が減少し、子宮の小型化と卵巣萎縮を伴っていた。投与群の遺伝子改変型には投与に関連した組織学的な所見はなかった。

腫瘍病変については、野生型及び遺伝子改変型の投与群において最高用量まで投与しても、対照群に比べて腫瘍の発生率及び特異的な種類の増加はみられなかった。(参照 21)

8. 薬理試験

クロルプロマジンの薬理作用を表 6 に示した。(参照 5、6)

¹⁵ 遺伝子改変動物を用いていることから参考データとした。

表 6 クロルプロマジンの薬理作用

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

クロルプロマジンはドーパミン受容体の特に D₂ 受容体と拮抗する。(参照 22)

下垂体前葉におけるプロラクチン産生細胞からのプロラクチン遊離は、弓状核の隆起漏斗ニューロンから遊離されるドーパミンにより抑制的に制御されている。(参照 22)

高プロラクチン血症は、下垂体灰白隆起漏斗系ドーパミンニューロンの活性が阻害されることによって引き起こされる。これらのニューロンは、下垂体門脈系を介し視床下部弓状核から正中隆起に投射する。下垂体前葉の黄体刺激ホルモンがドーパミンの持続的なプロラクチン放出阻害作用を調整している。抗精神病薬の力価とプロラクチン値の上昇はよく相関する。

抗精神病薬による高プロラクチン血症は薬物の中止により速やかに改善する。高プロラクチン血症は乳房腫脹や乳汁分泌を引き起こす。(参照 22)

9. ヒトにおける知見

クロルプロマジンは、ヒトの治療用量で起立性低血圧を引き起こす場合があり、失神に至ることもある。2～4%の発生率で、閉塞性黄疸が観察された。生検では、軽度の炎症反応を伴う小葉中心性胆汁うっ滞がみられた。肝臓において、好酸球増加及び好酸球

浸潤がしばしば観察された。クロルプロマジンの投与期間中、白血球増加症及び白血球減少症が観察されたが、その頻度は患者 10,000 人のうち 1 人よりも少なかった。この合併症は、投与した最初の 6 週の間によくみられ、男性よりも年配の女性でより多く観察された。

クロルプロマジンを投与されている患者において、皮膚反応がしばしば観察された。蕁麻疹又は皮膚炎が患者の約 5%にみられ、過敏性反応、接触性皮膚炎及び光過敏症の 3 種類の皮膚疾患が一般的に観察された。蕁麻疹、斑丘疹、点状出血及び浮腫といった過敏性反応が、通常投与 1～8 週目の間に起こった。接触性皮膚炎は、クロルプロマジンを取り扱っているヒトにみることができたが、他のフェノチアジンに対する交差反応の可能性があった。

統合失調症患者の長期投与の間、クロルプロマジンにより、日光に当たる皮膚の部位で灰～青色色素沈着として示される異常な色素沈着が誘発された。角膜及び水晶体に上皮角膜症及び混濁も観察された。(参照 3)

クロルプロマジン投与により乳汁漏出症及び無月経の発生が報告されているが、その原因は女性の下垂体－性腺機能への薬剤の干渉によるものと報告された。この影響は、クロルプロマジンの高用量の使用例に主にみられた。(参照 3)

III. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

関連した毒性学的データの不足、薬剤のさらなる薬理作用の非選択化及び低用量においても行動の変化を引き起こす可能性¹⁶、並びにヒトにおけるクロルプロマジンの作用の持続性の観点から、JECFA は ADI を設定することができなかったとしている。また、JECFA は、クロルプロマジン食用に供する動物に使用してはならないとすることを提案した。(参照 3)

(2) EMEA における評価

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

2. 食品健康影響評価

クロルプロマジンは、*in vitro* で実施された遺伝毒性試験の一部（微生物を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test 並びに培養ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験）において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。*in vivo* で実施された遺伝毒性試験では、大半の試験（ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験及び組換え試験並びに伴性劣性致死試験、マウス又はラットを用いた小核試験及び優性致死試験、ハムスターにおける姉妹染色分体交換試験並びにラット肝細胞における DNA 鎖切断試験）において陰性を示した。しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロマジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できなかった。さらに、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。

以上のことから、クロルプロマジンについて遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び発がん性を有する可能性は判断できず、ADI を設定すべきでない。

¹⁶ JECFA の評価書には明確に記載されていないが、生殖毒性試験でみられたラットの児動物の行動への影響を考慮したものと考えられた。

表 7 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

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

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	薬物濃度曲線下面積
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	血漿中最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
CYP	チトクローム P450
ED ₅₀	50%有効量
EMEA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
IgA	免疫グロブリン A
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
Ki	阻害定数
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
MC	メチルセルロース
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
NTP	米国国家毒性プログラム
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
T _{max}	最高濃度到達時間
TSH	甲状腺刺激ホルモン

〈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. Merck Index., 14th Edition, 2006
3. JECFA: CHLORPROMAZINE: 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, CHLORPROMAZINE, Summary Report, 1996.
5. 医薬品添付文書. “精神神経用剤 錠：日本薬局方クロルプロマジン塩酸塩錠 ウインタミン®錠 12.5 mg, ウインタミン®錠 25 mg, ウインタミン®錠 50 mg, ウインタミン®錠 100 mg, ウインタミン®細粒(10%)”, 2011 年 3 月改訂（第 16 版）
6. 医薬品添付文書. “精神神経安定剤 日本薬局方 クロルプロマジン塩酸塩錠 コントミン®糖衣錠 12.5 mg, コントミン®糖衣錠 25 mg, コントミン®糖衣錠 50 mg, コントミン®糖衣錠 100 mg”, 2011 年 3 月改訂（第 15 版）
7. JECFA: CHLORPOMAZINE: 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.
8. Tateishi T, Kumai T, Watanabe M, Tanaka M, Kobayashi S: A comparison of the effect of five phenothiazines on hepatic CYP isoenzymes in rats. *Pharmacology and Toxicology*, 1999 Nov; 85(5): 252-256.
9. EE Obaseiki-Ebor, JO Akerele: The mutagenic activity of chlorpromazine. *Mutation research*, 1988; 208: 33-38.
10. National Toxicology Program: Chlorpromazine hydrochloride.
11. Gocke E: Review of the genotoxic properties of chlorpromazine and related phenothiazines. *Mutation research*, 1996 Oct; 366(1): 9-21.
12. Brambilla G, Mattioli F, Martelli A: Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. *Toxicology*, 2009 Jul 10; 261(3): 77-88.
13. Yu Jin-Fu, Yang Yi-shou, Wang Wei-yu, Xion Gui-xian, Chen Ming-sheng: Mutagenicity and teratogenicity of Chlorpromazine and Scopolamine. *Chinese Medical Journal*, 1988; 101 (5): 339-345.
14. Takasawa H, Suzuki H, Ogawa I, Shimada Y, Kobayashi K, Terashima Y: Evaluation of a liver micronucleus assay in young rats (IV): a study using a double-dosing/single-sampling method by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Japanese Environmental Mutagen Society (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Mutation Research*, 2010 Apr 30; 698(1-2): 24-29.
15. Takamura-Enya T, Ishii R, Oda Y: Evaluation of photo-genotoxicity using the umu test in strains with a high sensitivity to oxidative DNA damage. *Mutagenesis*, 2011 Jul; 26(4): 499-505.

16. Attia MA, Aref H: Hepatic microsomal enzyme induction and thyroid function in rats treated with high doses of phenobarbital or chlorpromazine. DTW. Deutsche tierärztliche Wochenschrift, 1991 Jun; 98(6): 209-213.
17. Berthelot P: Mechanisms and prediction of drug-induced liver disease. Gut, 1973 Apr; 14(4): 332-339.
18. Contrera JF, Jacobs AC, DeGeorge JJ: Carcinogenicity testing and the evaluation of regulatory requirements for pharmaceuticals. Regulatory toxicology and pharmacology: RTP, 1997 Apr; 25(2): 130-145.
19. Mites J, Aylsworth CF: Relation of neuroleptic drugs to development and growth of mammary tumors. In: *Banbury Report 8: Hormones and Breast Cancer*, Pike MC, Siiteri PK, Welsch CW (eds). 1981. Cold Spring Harbor, New York, pp 365-376.
20. Robertson RT, Majka JA, Peter CP, Bokelman DL: Effects of prenatal exposure to chlorpromazine on postnatal development and behavior of rats. Toxicology and applied pharmacology, 1980 May; 53(3): 541-549.
21. Petruska JM, Frank DW, Freeman GB, Evans EW, MacDonald JS: Toxicity and carcinogenicity studies of chlorpromazine hydrochloride and p-cresidine in the p53 heterozygous mouse model. Toxicologic pathology, 2002 Nov-Dec; 30(6): 696-704.
22. ELanineSanders-Bush, Lisa Hazelwood: 第 13 章 5-ヒドロキシトリプタン (セロトニン) とドパミン, Jonathan M Meyer: 第 16 章 精神病状態と躁病の薬物治療, Tony L Yaksh, Mark S Wallance: 第 18 章 オピオイド, 鎮痛及び疼痛管理, グッドマン 薬理書・第 12 版—薬物治療の基礎と臨床—, 上巻, 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, 2013 年.

動物用医薬品「クロルプロマジン」に係る評価書の変更点

修正箇所	食品安全委員会第 516 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 515 回会合資料 (変更前)
P 4 L ↓ 9	要約 (前略) クロルプロマジンは、<i>in vitro</i> で実施された遺伝毒性試験の一部において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。<i>in vivo</i> で実施された遺伝毒性試験では、大半の試験において陰性を示した。しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロマジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できなかった。さらに、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。 以上のことから、クロルプロマジンについて遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び発がん性を有する可能性は判断できず、一日摂取許容量 (ADI) を設定すべきでない。	要約 (前略) クロルプロマジンは、<i>in vitro</i> で実施された遺伝毒性試験の一部において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。<i>in vivo</i> で実施された遺伝毒性試験では、大半の試験において陰性を示した。しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロマジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については判断できなかった。さらに、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。 以上のことから、クロルプロマジンについて遺伝毒性及び発がん性を有する可能性は判断できず、一日摂取許容量 (ADI) を設定することは適当でない。
P 6 L ↓ 25	(II. 1. 薬物動態試験) (2) 代謝 クロルプロマジンの主要代謝経路は、酸化及びグルクロン酸抱合であり、酸化過程が薬剤の生体内変換で重要な役割を果たす。スルホキシド体は、イヌにおいて未変化体の約 8 分の 1 の鎮静作用を有する。 (以下略)	(II. 1. 薬物動態試験) (2) 代謝 クロルプロマジンの主要代謝経路は、水酸化及びグルクロン酸抱合であり、酸化過程が薬剤の生体内変換で重要な役割を果たす。スルホキシド体は、イヌにおいて未変化体の約 8 分の 1 の鎮静作用を有する。 (以下略)
P 10 L ↓ 4	(II. 2. 遺伝毒性試験) (1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果 (前略) しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者の染色体異常試験において陰性と陽性の結果が混在しており、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、クロルプロマジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できなかった。	(II. 2. 遺伝毒性試験) (1) 遺伝毒性に関する各種試験の結果一覧 (前略) しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において陰性と陽性の結果が混在しており、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、クロルプロマジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については判断できなかった。

P 19 L↑11	(II. 6. 生殖発生毒性試験) (14) 発達神経毒性試験 (ラット、経口投与) ② <参考データ¹³> (前略) 生化学検査では、ノルアドレナリン又はドーパミン含量 (dopamine contents) に差がないことが明らかになったが、脳全体の DNA 濃度の有意な減少がみられた。病理組織学的検査では、投与動物の脳の変化は報告されなかった。(参照 3、4)	(II. 6. 生殖発生毒性試験) (14) 発達神経毒性試験 (ラット、経口投与) ② <参考データ¹³> (前略) 生化学検査では、ノルアドレナリン又はドーパミン内容 (dopamine contents) に差がないことが明らかになったが、脳全体の DNA 濃度の有意な減少がみられた。病理組織学的検査では、投与動物の脳の変化は報告されなかった。(参照 3、4)
P 23 L↓16	(III. 2. 食品健康影響評価) クロルプロマジンとは、<i>in vitro</i> で実施された遺伝毒性試験の一部 (微生物を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test 並びに培養ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験) において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。<i>in vivo</i> で実施された遺伝毒性試験では、大半の試験 (ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験及び組換え試験並びに伴性劣性致死試験、マウス又はラットを用いた小核試験及び優性致死試験、ハムスターにおける姉妹染色分体交換試験並びにラット肝細胞における DNA 鎖切断試験) において陰性を示した。しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロマジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については否定できなかった。さらに、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。 以上のことから、クロルプロマジンについて遺伝毒性を有する可能性は否定できず、及び発がん性を有する可能性は判断できず、ADI を設定すべきでない。	(III. 2. 食品健康影響評価) クロルプロマジンとは、<i>in vitro</i> で実施された遺伝毒性試験の一部 (微生物を用いた復帰突然変異試験及び Fluctuation test 並びに培養ヒトリンパ球を用いた染色体突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験) において陽性を示したことから、遺伝毒性を示す可能性が示唆された。<i>in vivo</i> で実施された遺伝毒性試験では、大半の試験 (ショウジョウバエを用いた体細胞突然変異試験及び組換え試験並びに伴性劣性致死試験、マウス又はラットを用いた小核試験及び優性致死試験、ハムスターにおける姉妹染色分体交換試験並びにラット肝細胞における DNA 鎖切断試験) において陰性を示した。しかし、クロルプロマジンを服用したヒト患者において染色体異常が誘発されるとの報告があるため、クロルプロマジンが生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性については判断できなかった。さらに、クロルプロマジンを用いた発がん性試験の詳細な報告はなく、現時点で評価した知見からは、クロルプロマジンが発がん性を有する可能性は判断できなかった。 以上のことから、クロルプロマジンについて遺伝毒性及び発がん性を有する可能性は判断できず、ADI を設定することは適当でない。

※ P ; ページ数、L↓ ; 当該ページの上から数えた行数、L↑ ; 当該ページの下から数えた行数