

アザペロン (案)

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：アザペロン [Azaperone]

(2) 用途：鎮静剤

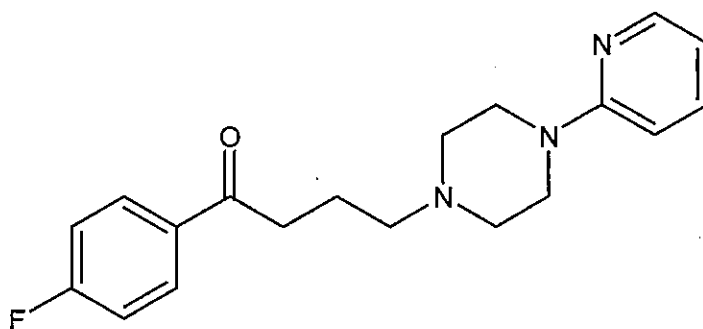
アザペロンは、ブチロフェノン系の抗精神薬に分類される鎮静薬である。海外では、動物用医薬品として、抗攻撃性、抗ストレス、鎮静及び麻酔といった広範囲の用途で豚に使用されているが、国内では使用されていない。ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：

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

1-(4-fluorophenyl)-4-[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]-1-butanone (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{19}H_{22}FN_3O$

分子量 327.40

(5) 適用方法及び用量

【海外】

対象動物	使用方法	使用国	休薬期間
豚	0.4-2 mg/kg 体重を筋肉内投与	欧州連合 (EU)	14 日間
	2.2 mg/kg 体重を筋肉内投与	カナダ	24 時間
	1-2 mg/kg 体重を筋肉内投与	オーストラリア	6 時間

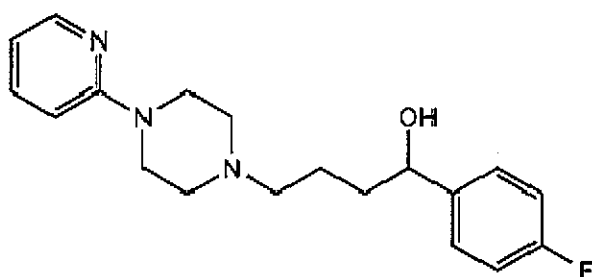
2. 対象動物における残留試験 (参考)

参考までに FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) の評価書中の残留試験の概要を以下に示す。

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・アザペロン
- ・ α -(4-フルオロフェニル)-4-(2-ピリジニル)-1-ピペラジン-1-ブタノール
(以下、アザペロールという)
- ・その他代謝物



アザペロール

② 分析法の概要

トリチウムで標識したアザペロンを投与後、薄層クロマトグラフにより総残留放射活性、アザペロン及びアザペロールを測定する。

(2) 残留試験結果

豚 (2 頭/時点) に³H標識アザペロンを常用量の2倍量 (4 mg/kg 体重) 単回筋肉内投与した。最終投与後2、24、48 及び72 時間後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留量、アザペロン及びアザペロールの濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$) を以下に示す。

表1 豚にアザペロン4mg/kgを単回筋肉内投与した時の食用組織中のアザペロン及びアザペロール濃度
(単位：μg/kg)

組織	対象物質	投与後時間 (時間)			
		2	24	48	72
筋肉	総残留量	588	41	20	13
	アザペロン	44	4	2	1
	アザペロール	258	2	0.8	0.4
脂肪	総残留量	1,217	166	71	104
	アザペロン	444	70	15	13
	アザペロール	954	50	10	6
肝臓	総残留量	3,674	698	441	228
	アザペロン	72	23	15	11
	アザペロール	678	56	27	9
腎臓	総残留量	11,019	625	204	124
	アザペロン	298	26	14	5
	アザペロール	1290	38	13	34*

(※ 予期されない高値が一つ含まれる)

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたアザペロンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：1.25 mg/kg 体重/day

(動物種) イヌ

(投与方法) 経口投与

(試験の種類) 慢性毒性試験

(期間) 24 か月間

安全係数：1000

ADI：0.0013 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験の *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験を始め *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、アザペロンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

4. 諸外国の状況

JECFAにおいて評価されており、ADIとして0.006 mg/kg 体重/dayが設定され、国際基準が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア及びニュージーランドを調査した結果、EU及びオーストラリアにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アザペロン及びアザペロールとする。

豚を用いた残留試験の結果により、主要な残留成分はアザペロンとアザペロールであったこと、また他の代謝物については薬理活性を示さないことから、JECFA においてアザペロン及びアザペロールを規制対象物質としている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアザペロンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取する農薬等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

なお、本暴露評価は、各食品分類において、加工・調理による残留農薬等の増減が全くないとの仮定の下に行った。

	TMDI/ADI (%) ^注
国民平均	3.2
幼小児 (1~6歳)	6.9
妊婦	3.4
高齢者 (65歳以上)	3.1

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度(暫定基準)が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

アザペロン

食品名	基準値(案) ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	国際 基準 ppm
豚の筋肉	0.06	0.06	0.01	0.06
豚の脂肪	0.06	0.06	0.01	0.06
豚の肝臓	0.1	0.1	0.01	0.1
豚の腎臓	0.1	0.1	0.01	0.1
豚の食用部分*	0.1	0.01	0.01	

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*：食用部分については、肝臓及び腎臓の値を参照した。

(別紙2)

アザペロンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.06	2.1 ^{*1}	1.4 ^{*1}	2.4 ^{*1}	2.1 ^{*1}
豚の脂肪	0.06				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0 ^{*2}	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
計		2.2	1.4	2.5	2.2
ADI 比 (%)		3.2	6.9	3.4	3.1

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データ一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*2: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成21年 3月24日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年10月29日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成25年 6月21日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年 6月26日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申 (案)

アザペロン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.06
豚の脂肪	0.06
豚の肝臓	0.1
豚の腎臓	0.1
豚の食用部分 ^{注)}	0.1

注) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

※ 今回基準値を設定するアザペロンとは、アザペロン及びアザペロールの和をいう。