

成分名	ノナン酸バニリルアミド
英 名	Nonanoic Acid Vanillylamide
CAS No.	2444-46-4
収載公定書	薬添規
A TOXNET DATABASE へのリンク	https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/startswith/94-44-0

投与経路	用途
一般外用剤	軟化剤、安定(化)剤

1. 単回投与毒性

LD₅₀³⁾(COT, 2002)

種	経路	LD ₅₀ (mg/kg mg/L)	参照
マウス	腹腔内	8	⁵⁾ Janusz HM, 1993
ラット	腹腔内	90	⁶⁾ EMEA, 1998
	経口	5,110	
	吸入	>3.6	⁷⁾ Confarma AG, 1996
ウサギ	皮膚	10,000	⁶⁾ EMEA, 1998

ノナン酸バニリルアミド(NV)については非常に限られたデータだけが利用可能である; 即ち、マウスの腹腔内投与のLD₅₀値(8mg/kg)が、カプサイシンとの比較可能な成績だった。⁵⁾ (Janusz, 1993)
NV 32mg/kgとnicoboxil 200mgの併用皮膚投与時に急性毒性は増加し、毒性症状は抑うつ、努力呼吸、下痢が見られた。⁶⁾ (EMEA, 1998)

2 反復投与毒性³⁾(COT, 2002)、⁶⁾ (EMEA, 1998)

2-1 ラット

ラットに NV をした飼料を 90 日間与えた。NV 投与量はおよそ 10mg/kg の体重/日であった。この投与量は、毒性効果が発現しなかったため、NOAEL と考えられる。⁸⁾ (Ref No. 10. Posternak, 1969).

2-2 ウサギ

1 群雌雄各 3 羽に NV と nicoboxil を併用投与する経皮毒性試験: nicoboxil 0.25 と 1mg/kg、及び NV 0.38 と 1.5mg/kg の投与量を含むクリームエアゾールをウサギ皮膚に塗布した。塗布は 1 日 8 時間とし、1 週 6 日間で 3 週間実施した。白血球数は投与量に応じて減少した。赤血球関連項目の値の低下は、最高投与量の雌群に現れたが、この毒物学的な意味は明らかではなかった。最高投与量群ではわずかな皮膚炎症以外に、他の異常所見はなかった。⁶⁾ (EMEA, 1998)

3 遺伝毒性³⁾(COT, 2002)、⁹⁾ (COT, 2004)

COT (Committees on Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment) 及び COT の姉妹委員会の MOT (the Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment) はサセックス州警察に下記の事項を要求した¹⁰⁻¹³⁾ (Ref 12-15: CSP, 2001):

① NA の化学構造から、フェノール基の活性酵素種、及び代謝物質が変異誘発性を示す可能性が

ある。

②現在の規格に適合した試験管内での試験成績は3つある。

- 細菌の遺伝子突然変異試験は陰性であった。¹⁰⁾ (Ref 12: CSP, 2001)
- マウスリンパ腫試験はあいまいな結果であった。¹¹⁾ (Ref 14: CSP, 2001)
- CHO細胞での染色体異常試験は、外因性の代謝活性化システム存在下で強い毒性を産生する条件において陽性であった。¹²⁾ (Ref 13: CSP, 2001)

これらの生体外のデータは、NAが潜在的に変異原性を有することを示している。

③ CD-1マウスでの小核試験ではNVの著しい毒性量(致死量付近)まで経口投与しても陰性であった。¹³⁾ (Ref 15: CSP, 2001)

④ 生体内での肝臓 UDS 試験は、現在の OECD ガイドライン(No 486)に従い実施したところ陰性であった。¹⁴⁾ (Ref 1: Clay P: CSP, 2003)

以上の成績から、NV には生体内試験でも変異原性誘発作用はないと考えられた。⁸⁾ (COT2004)

4. 癌原性

該当文献なし。^{3,9)} (COT, 2002 & 2004)

5. 生殖発生毒性⁹⁾ (COT, 2004)

5-1 ラット

OECD テストガイドライン(No.414)に従い試験を実施した。NV 0、100、500、及び 1000mg/kg を強制経口投与した妊娠 5-19 日の母ラットにて子宮内暴露された胎児への影響を調べた。試験物質は強制経口投与では低毒性であった。母ラットに最大 1000mg/kg の投与量しても、胎児の成長に毒性は認められなかった。胎児体重の僅かな減少のみが有意であり、その他の事象は認められなかった。NOAEL は 500mg/kg となった。^{15,16)} (Ref No. 3&4. COT, 2004)

6 局所刺激性⁹⁾ (COT, 2004)

6-1 皮膚

① ウサギの皮膚に閉鎖包帯法にて 3.2%(v/v) NV ポリエチレン・グリコール溶液を 4 時間暴露した。その後 3 日間観察を行ったが、刺激性所見は認められなかった。¹⁷⁾ (Ref No. 8: Conforma AG et al., COT, 2002)

② ウサギの耳の皮膚に NV 0.032-10.0 mM を塗布した時の耳動脈の直径を測定した。NV は 0.32mM 以上で血管拡張を引き起こした。一方、より高濃度の NV 3.2 と 10.0 mM では動脈収縮と浮腫が誘導した。これらの現象は NG-nitro-L-arginine methyl ester, 3 mg/kg, i.v.の前処置では抑制されなかった。また、0.32 mM NV で誘導される血管拡張も atropine (1 mg/kg, i.v.) あるいは propranolol (80 μ g/kg, i.v.)の処置で抑制されなかった。一方、NV で誘導される血管拡張は NO 合成酵素阻害薬の L-NAME (3 mg/kg, i.v.)の処置で血管直径を変化させずに抑制されたが、非活性型の立体異性体である D-NAME (3 mg/kg, i.v.)の処置で抑制されなかった。これらの研究から、知覚神経ペプチドの放出によるバニロイド受容体の活性化は、血管拡張を引き起こす内皮 NO の合成を刺激すると推測される。¹⁸⁾ (Suzuki T, et al., 1998)

6-2 眼

標準OECD試験法に従い、ウサギ眼に0.3% NVの50%エタノール水溶液として点眼して、刺激性を調べた。点眼3日後から、角膜の不透明と虹彩の損傷を含む刺激性所見が見られた。しかしながら、点眼7日後には、すべての動物の目は回復した。これらのデータは、NV溶液は眼に刺激性があることを示しているが、その刺激性が長期に影響することは示唆していない。¹⁹⁾(Ref No. 9: Chevarne FE et al., COT、2002)

7. その他の毒性

7-1 抗原性

① マウスでの感作試験は OECD ガイドライン(No 429)に従い、マウスの局所リンパ節の検査法にて実施した。NV 投与量は 0.8、2.1、および 4.1%を用いた。成績は陰性であった。しかしながら、成績は個体間の変動が高く、例えば、4.1%群では 2/5 匹が低値であった。さらに、試験技術員があまり熟練していないため、同時陽性対照群が必要であると思われた。それゆえ、この成績から、結論を引き出せなかった。²⁰⁾(Ref No. 2: COT、2004)

7-2 吸収、排泄、代謝

① 利用可能なデータはわずかである。NVは非経口投与時に経口投与よりも高い急性毒性を示したことから、経口からの吸収が低いことが示唆された。皮膚からの吸収の成績は局所療法用の軟膏での成績である。³⁾(COT、2002)

② ラットの皮膚: Kasting GBらは、CD: VAFラット雄を用いた。NVをリン酸緩衝生理食塩水に溶解し、非閉鎖包帯でラットの皮膚に塗布した時にはその24及び72時間後に投与量の4.5%及び12.7%が皮膚からの吸収され、尿と糞から7.5%と3.4%が検出された(Table 3)。²¹⁾(Ref No. 2. Kasting GB, 1997)

③ ウサギの皮膚: Fang JFらによると、NVは閉鎖包帯にて水と油の乳剤での親水性軟膏をウサギの皮膚に14時間適用すると、NV 2mg/kgを静脈内投与した時の $t_{1/2}$ は11分、クリアランスClearanceは102mL/kg/minであり(Table 1)、0.35%NV適用時での最大血中濃度は塗布後10時間で300-350ng/mLであり(Fig. 2)、生物学的利用能(bioavailability)は0.25および0.35%NVでの47及び68%と吸収された(Table 2)。なお、NVの回収率は83%であった。²²⁾(Fang JF, 1996. Ref No. 1., COT、2002)

④ 代謝経路とヒト培養細胞での細胞毒性: NVは体内に吸収された後、脂肪族の加水分解(aliphatic hydroxylation)されるのが主な代謝経路であった。²³⁾(Surh YJ, 1995. Ref No. 3: COT、2002)また、NVはカプサイシンと同様にP450で代謝された。しかしながら、カプサイシンの代謝産物である脱水素化物(M4)、macrocyclic(M1)、およびオメガ-1-hydroxylated(M3)はNVでは検出されなかった。また、カプサイシンとNVはBEAS-2B(ヒト肺気管支上皮由来細胞株)に高い細胞毒性を示したが、HepG2(ヒト肝臓由来培養細胞株)には示さなかった。細胞毒性は1-ABT(1-aminobenzotriazole 非選択的 P450 阻害剤)処理により両方化合物についてそれぞれ5と40%上昇した。²⁴⁾(Reilly CA, 2003)

7-3 薬理作用

7-3-1 ラット

ラットに NV あるいはカプサイシン 50mg/kg を静脈内投与し血液と脳の薬物動態を経時的に調べたところ、カプサイシンと異なり、NV 脳内濃度は NV 血液内濃度より高かった。求心性神経へ刺激作用は NV あるいはカプサイシンの 50mg/kg を静脈内投与した反射抑制応答数 (reflex depressor response) と、NV あるいはカプサイシンを点眼した時のぬぐい運動数の測定にて調べた。その作用の強さは NV がカプサイシンのおよそ半分であった。NV あるいはカプサイシン 50mg/kg を皮下投与した新生児ラットは同じ処理の成獣より坐骨神経及び脊髄における substance P とソマトスタチン濃度が大幅に減少した。その減少程度はカプサイシンの方が NV より大きく、その減少時間は長かった。²⁵⁾

(Skofitsch G, 1984)

8. ヒトにおける知見

8-1 吸入³⁾(COT, 2002)

① ボランティアでの研究: 軽症な喘息患者を含むボランティアにて、NVを吸入した時の心拍数、血圧、酸素飽和、およびFEV1(1秒当たりの努力呼気肺活量: 最大吸気位から一定時間内に呼出される1秒間の最大量)を調査した。^{26,27)}(Ind P et al, 2001 & 2002) 測定値を最大にするために、吸入できるように粒子の大きさはネブライザにて発生させた(ネブライザ: 液体の薬物をきわめて微細に分離した霧状の粒子に変換する装置。呼吸器の深部に薬物を投与するのに有用である)。その粒子は、警察が現在使用しているスプレーよりも粗くなかった。被験者は健康人10名と軽症な喘息患者10名であり、各種濃度に暴露した。健康人にはスプレー使用実態に反映させるため、>0.3%NVの50%アルコール溶液を用い、喘息患者には最大0.1%を用いた。NVをスプレーした健康人には一過性の咳が見られた。健康人に通常のスプレー使用時濃度(>0.3%NVの50%アルコール溶液)を暴露した時には、FEV1、心拍数及び血圧が僅かに影響した: FEV1、心拍数及び収縮期血圧の平均値は処置前の値に比して、それぞれ1%減少、15%増加、及び8%上昇した)。同様の効果は喘息患者に0.1%NVを暴露した時に発生した: FEV1で3%減少、心拍数で5%増加、収縮期血圧で5%上昇)。けれども、2名の喘息患者に一過性にFEV1が>0.5 Lに有意に減少した。かれらはメタコリンに高い感受性を有するいくらか重い喘息患者であると判断された(メタコリン: アセチルコリンの誘導体。末梢血管の疾病に血管拡張薬として用いる副交感神経興奮薬)。これらのデータは、警察が現在使用されている粗い粒子のスプレーは、健康者に対しては明らかな呼吸器系の作用がないこと示唆している。けれども、喘息患者にはいくらかの気管支痙攣を引き起こす可能性があることが示唆される。作戦上の使用際に、対象者が高いレベルのストレスを曝されると恐れあることが知られており、これは臨床的に重要な気管支痙攣が起こる可能性があると考えられる。²⁶⁾ (Ind P et al., 2001)

② 使用中の経験: サセックス警察が提供したデータからは、このスプレーの使用から起こる如何なる重要な有害作用も示していなかった。スプレー暴露された人の皮膚や目からは、確認できる有害事象が示されなかった。毒性委員会は、動物データからスプレーが眼に刺激性があり、それがコンタクトレンズ装着者に起きやすいことを認めた。⁸⁾ (COT, 2002)

③ スプレー暴露量⁸⁾(COT, 2004): スプレー噴射機会が多様であることから、実際の暴露量を正確に見積もるのは非常に難しいことである。サセックス警察の意見によると、まずスプレーの半量を

噴射し、それで目に効果がない場合にスプレーの残りを噴射するとのことである。しかしながら、理論上、6秒間の噴射でスプレー容器の全量が放出されることから、これはほとんどあり得ない話である。この半分が皮膚、目または口と接触すると仮定した場合、それはNV 85mgであり、その暴露量は成人の摂取量で1mg/kgに相当すると思われる。その暴露量はラットに経口投与時のLD₅₀(雌148mg/kg)の1/150に該当する。より現実的な暴露想定量として、1秒間の噴射量のすべてが皮膚に接触すると仮定した場合、およそNV 28mgとなる。その10%が吸収されると仮定すれば、全身投与では0.04mg/kgの投与量になる(亜急性毒性試験でNOAELの10mg/kg/日と比較)。しかしながら、皮膚投与量と経口投与量を直接比較することは不可能である。それは投与経路に起因するNVの浸透暴露量に違いがあるためである。けれどもNVのスプレー噴射による浸透暴露量は低いと思われる。

引用文献

- 1) ChemIDplus LiteFull Record: Nonivamide [INN] RN: 2444-46-4. Available from:URL: JAN 2005 <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/jsp/chemidlite/ChemFull.jsp>
- 2) Regulation numbers in Title 21 of the U.S. Code of Federal Regulations where the chemical appears. Synthetic flavoring substances and adjuvants. Available from:URL: JAN 2005 http://a257.g.akamaitech.net/7/257/2422/12feb20041500/edocket.access.gpo.gov/cfr_2004/aprqrtr/pdf/21cfr172.515.pdf
- 3) Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 4) JECFA65/CD. Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization JOINT FAO/WHO EXPERT COMMITTEE ON FOOD ADDITIVES Sixty-fifth meeting (Food additives) Geneva, 7-16 June 2005. LIST OF SUBSTANCES SCHEDULED FOR EVALUATION AND REQUEST FOR DATA - SUPPLEMENT Part II - FLAVOURS. Request for data for sixty-fifth meeting of JECFA. Available from:URL: JAN 2005 http://www.who.int/ipcs/food/jecfa/en/jecfa65_call_flavours_final.pdf
- 5) Janusz HM, Buckwalter BL, Young PA, LaHann TR, Farmer RW, Kasting GB, Loomans ME. Vanilloids I. Analogues of capsaicin with anti-nociceptive and anti-inflammatory activity. J. Med. Chem. 36 1595-2004 (1993). Ref. of No. 4 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 6) EMEA/MRL/467/98-FINAL July 1998. Committee for veterinary medicinal products nonivamide

summary report. paragraph 4 of page 2. Available from:URL: JAN 2005

<http://www.emea.eu.int/pdfs/vet/mrls/046798en.pdf>

7) Confarma AG. Report No 21101618C. Test of inhalation toxicity of Nonivamide/Nonyl acid capsaicin Report for Swiss Police Technical Commission (1996). Ref. of No. 7 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

8) Posternak JM, Linder A, Voduz CA. Toxicological tests on flavouring matter. Food Cosmetic Toxicol. 7 405–7 (1969). PMID: 5350101. Ref. of No.10 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

9) COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 – November 2004). Available from:URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>

10) Nonivamide (PAVA). Testing for mutagenic activity with Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 98, TA 100 and Escherichia coli WP2 UvrA. Inveresk Report No 19490 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.12 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

11) Nonivamide (PAVA); mouse lymphoma cell mutation assay. Inveresk Report No 20250 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.14 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

12) Nonivamide (PAVA). Chromosomal aberration assay with CHO cells in vitro. Inveresk Report No 2039 (2001). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.13 in: Committees on:Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

- 13) Nonivamide (PAVA). Micronucleus test in bone marrow of CD-1 mice. Inveresk Report No 20903 (2002). Commissioned by Sussex Police. Ref. of No.15 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 14) Clay P. Nonivamide (PAVA) In-vivo rat liver Unscheduled DNA synthesis assay. Central Toxicology Laboratory report CTL/SR1166, 13 June 2003. Ref. of No. 1 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 – November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>
- 15) PAVA (nonivamide); Preliminary oral gavage pre-natal developmental toxicity study in the rat. SafePharm Laboratories Project No 1833/001 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 3 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 – November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>
- 16) PAVA (nonivamide); Oral gavage prenatal developmental toxicity study in the rat. SafePharm Laboratories Project No 1833/002 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 4 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 – November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>
- 17) Confarma AG. Report No: 21101618. Primary Dermal Tolerance of Intact and Scarified Skin Against Nonivamide. Report for Swiss Police Technical Commission (1995). Ref. of No. 8 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
- 18) Suzuki T, Wada S, Tomizawa N, Kamata R, Saito S, Sato I, Sugawara E, Tachikawa E, Kobayashi H. A possible role of nitric oxide formation in the vasodilatation of rabbit ear artery induced by a topically applied Capsaicin analogue. Vet Med Sci. 1998; 60(6): 691-697. PMID: 9673939.
- 19) Chevarne FE.. Technical/toxicological back up data to synthetic capsaicin solution (PAVA). Report by Analysis SA. Spain for IDC systems Switzerland. Ref. of No. 9 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48-54 and 85-86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

20) PAVA (nonivamide); Local lymph node assay. Inveresk Report No 22133 (2003). Unpublished report. Commissioned by Sussex Police. Ref. of No. 2 in: COT statement on the use of PAVA (nonivamide) as an incapacitant spray (COT/04/6 – November 2004). Available from: URL: JAN. 2005 <http://www.advisorybodies.doh.gov.uk/cotnonfood/pava04.htm>

21) Kasting GB, Francis WR, Bowman LA, Kinnett GO. Percutaneous absorption of vanilloids: In vivo and in vitro studies. *J. Pharm. Sci.* 86 142–6 (1997). Ref. of No. 2 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

22) Fang JF, Wu PC, Huang YB, Tsai YH. In vivo percutaneous absorption of capsaicin, nonivamide and sodium nonivamide acetate from ointment bases: pharmacokinetic analysis in rabbits. *Int. J. Pharmaceutics.* 128 169–77 (1996). Ref. of No. 1 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

23) Surh YJ, Ahn SH, Kim KC, Park JB, Sohn YW, Lee S. Metabolism of capsaicinoids: evidence for aliphatic hydroxylation and its pharmacological implications. *Life Sciences* 56 PL305–311 (1995). PMID: 8614248. Ref. of No. 3 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from: URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

24) Reilly CA, Ehlhardt WJ, Jackson DA, Kulanthaivel P, Mutlib AE, Espina RJ, Moody DE, Crouch DJ, Yost GS. Metabolism of capsaicin by cytochrome P450 produces novel dehydrogenated metabolites and decreases cytotoxicity to lung and liver cells. *Chem Res Toxicol.* 2003; 16(3): 336–349. PMID: 12641434

25) Skofitsch G, Donnerer J, Lembeck F. Comparison of nonivamide and capsaicin with regard to their pharmacokinetics and effects on sensory neurons. *Arzneimittelforschung.* 1984; 34(2): 154–156. PMID: 6202305.

26) Effects of high concentrations of inhaled nonivamide (PAVA) in normal subjects. Report by Dr P Ind et al. Imperial College School of Medicine, London for Sussex Police (2001). Ref. of No.16 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August

2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf
27) Effect of inhaled Nonivamide (PAVA) in subjects with asthma. Report by Dr P Ind et al. Imperial College School of Medicine, London for Sussex Police. Ref. of No.17 in: Committees on: Toxicity Mutagenicity Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the environment. Annual report 2002. Use of PAVA (Nonivamide) as an incapacitant spray. pp.48–54 and 85–86. Published by Food Standards Agency/Department of Health, UK., August 2003; Available from:URL: Nov. 2004 http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/COT_COM_COC.pdf

PEC JAPAN SAFETY DATA