

内閣府食品安全委員会事務局  
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された  
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る  
食品健康影響評価に関する調査報告書

フルアズロン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー



## はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、フルアズロンについて FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)と欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月  
株式会社三菱化学テクノロジー



## 目 次

フルアズロン.

1. 調査の目的.....	5
2. 作業の概要.....	5
2.1. 調査対象物質.....	5
2.2. 評価書の翻訳.....	7
2.2.1. 評価書.....	7
2.3. 翻訳の整理.....	7
3. 評価書和訳.....	7
3.1 JECFA(1997年).....	9
3.2 JECFA(1997年).....	27
3.3 EMEA(2005年).....	47
3.4 EMEA(2006年).....	59



# 海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書 フルアズロン.

## 1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成 15 年法律第 55 号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成 18 年 5 月 29 日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758 物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議)と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会)の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

## 2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

### 2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表 1 に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちフルアズロンの調査について報告した。

**表 1 調査対象の農薬等**

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン(アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジェチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤

番号	物質名	主な用途
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメトリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメトリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	ブロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メトロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

## 2.2. 評価書の翻訳

### 2.2.1. 評価書

フルアズロンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている EFSA 及び EMEA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1997	FNP 41/10-JECFA 48/45, 1997
JECFA	1997	FAS 39-JECFA 48/107, 1997
EMEA	2005	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Fluazuron, Summary Report, 2005
EMEA	2006	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Fluazuron, Summary Report (2), 2006

### 2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

## 3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。



## フルアズロン 評価書和訳と情報整理

JECFA 1997

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-10-fluazuron.pdf>  
FNP 41/10-JECFA 48/45, 1997



フルアズロン評価書和訳と情報整理 JECFA (1997) 目次

同一性 (原文 p.45) .....	13
同一性についての他の情報、そして適切:タイプ (原文 p.45) .....	13
食物とそれらの評価中の残留物 (原文 p.46) .....	14
使用の条件 (原文 p.46) .....	14
一般 (原文 p.46) .....	14
投薬 (原文 p.46) .....	14
薬物速度論と代謝 (原文 p.46) .....	14
薬物動態 (原文 p.46) .....	14
ラット (原文 p.46) .....	14
牛 (原文 p.47) .....	15
食物動物中の $Md^{-}$ bolism (原文 p.48) .....	17
組織残留物消耗研究 (原文 p.49) .....	17
残留放射能消耗試験 (原文 p.49) .....	17
他の残留物消耗試験(ラベルが付けられていない薬を備えた) (原文 p.49) .....	17
境界残留物/生物学的利用能 (原文 p.53) .....	21
組織中の残留物のための分析の方法 (原文 p.53) .....	21
評価 (原文 p.53) .....	22
最大残留基準値 (原文 p.55) .....	24

## 原文 目次

	原文ページ
フルアズロン	45
同一性	45
同一性及び性質についてその他の情報	45
食品中残留物及び評価	46
組織残留消失試験	49
組織中残留物の分析方法	53
評価	53
ヒトの一日摂取許容量	55
最大残留基準値	55
理論最大一日摂取量	55
引用文献	55
FLUAZURON	45
IDENTITY	45
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	45
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	46
TISSUE RESIDUE DEPLETION STUDIES	49
METHODS OF ANALYSIS FOR RESIDUES IN TISSUES	53
APPRAISAL	53
Acceptable daily intake for man	55
Maximum Residue Limits	55
Theoretical Maximum Daily Intake	55
REFERENCES	55

## フルアズロン

Dr. P. Sinhaseni Tantiyaswasdikulの第一ドラフト

タイ バンコク

Chulaloogkorn 大学 薬学科薬理学部

### 同一性 (原文 p.45)

化学名:

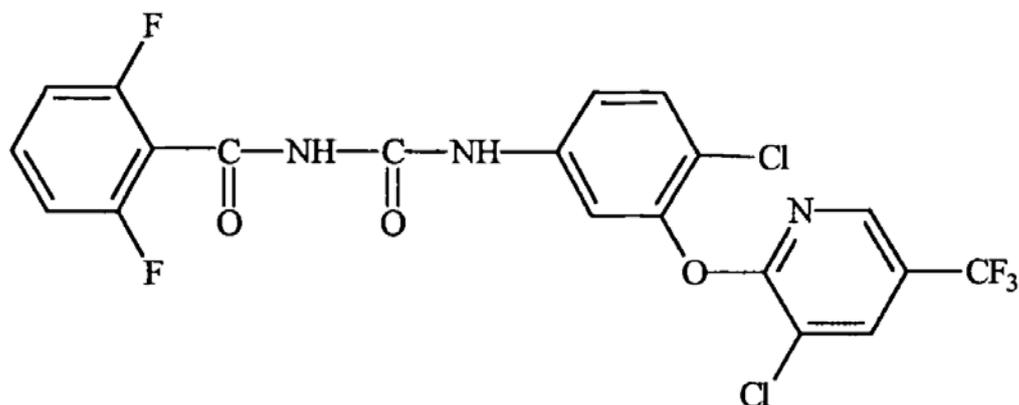
IUPAC:

3-[3-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridinyloxy)-4-chlorophenyl]-1-(2,6-difluorobenzoyl)-  
Urea (3-[3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロフェニル]-1-(2,6-ジフルオ  
ロベンゾイル)尿素)

CA: -(3-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridinyloxy)-4-chlorophenyl)-1,2,6-difluorobenzoyl)-urea  
( N-(3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロフェニル)-1,2,6-ジフルオロベ  
ンゾイル)尿素)

別名:フルアズロン

分子構造式:



分子式: C<sub>20</sub>H<sub>10</sub>Cl<sub>2</sub>F<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>

分子量: 506.21

### 同一性及び性質についての他の情報 (原文 p.45)

純有効成分:

形状: 白～ピンクの結晶粉末、20 °C での物性は透明、無色・無臭

融点: 219 °C

n-オクタノール/水における分配係数: log P=5.1

溶解度: 20 °Cの水 <0.02 mg/L

20 °C (w/v) の有機溶媒

メタノール 0.24 %

イソプロパノール	0.09 %
n-オクタノール	0.07 %
アセトン	5.5 %
ヘキサン	3 mg/L
塩化メチレン	2.0 %
シクロヘキサノン	10.5 %
N-メチル-2-ピロリドン	35 %
酸、塩基に対する安定性:	半減期
pH 3、25 °C:	14 日
pH 5、25 °C:	7 日
pH 7、25 °C:	20 時間
pH 9、25 °C:	0.5 時間

### 食品中残留物及びそれらの評価 (原文 p.46)

#### 使用の条件 (原文 p.46)

##### 一般 (原文 p.46)

駆虫薬、ダニ (tick) 発生阻害剤、殺虫剤、昆虫/ダニ発生阻害剤。牛での使用は、*Boophilus microplus* の防除のためである。牛ダニにおけるフルアズロンの作用機構は、ダニ表皮へのキチンの取り込み阻害によるものである。この阻害は、キチン合成最終段階に含まれる酵素に対するものであると推測される (Kemp et al., 1990)。

##### 投与量 (原文 p.46)

製品は、1.5 及び 2.5 mg/kg 体重の用量で、アプリケータを用いて、肩と臀部の間の脊椎の両側に 2 本のバンドで適用する。ほとんどの場合、1 季節当たり 1 回の投与で防除を達成することができる。地域の気候によっては、必要に応じて 3~6 か月後の追加投与が推奨される。投与量の差は、それぞれの国における害虫種の感受性の違いに依る。

#### 薬物動態と代謝 (原文 p.46)

##### 薬物動態 (原文 p.46)

##### ラット (原文 p.46)

ラットに、[U-<sup>14</sup>C]Cl-フェニル標識フルアズロンを、1 日 0.5 mg/kg 体重で 7 日間継続して胃チューブにより投与した。最終投与 24 時間後、投与された放射能の約 60 %が吸収された (Schulze-Aurich, 1992)。フルアズロンの代謝経路は図 1 に示される。

0.5 mg/kg 体重で 7 日間経口投与したラットでは、放射標識フルアズロン及び代謝物は、13 日の半減期の一次速度式で排泄された。全投与量の 60 %が、1 週間の反復投与期間及びそれに続く 1 週間の休薬期間中に尿及び糞中に排泄された。

糞中の代謝物パターンに基づき、投与量のおよそ 3 分の 2 が代謝され、3 分の 1 は未変化体で排泄されたと推測される。代謝は、主にベンゾイル-ウレイド結合の開裂によるものである。代謝物のフェニル環の水酸化により、主に糞中に排泄される代謝物になる。ラットにおける代謝は尿素部分の開裂により進行し、

フェニル環の 6 位の水酸化により 3-[3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロ-6-ヒドロキシフェニル]尿素が生じる。開裂により生成される主要代謝物の 2,6-ジフルオロ安息香酸は、部分的にグリシン抱合し、2,6-ジフルオロ馬尿酸になる。主要排泄経路は、糞を通したもので、表 1 に示される。

表1 ラットにおける0～7日間及び8～14日間の放射能排泄率(総投与用量の%)

	0～7日間		8～14日間	
	雄	雌	雄	雌
尿	1.6	2.1	1.1	1.5
糞	37.2	38.1	21.5	20.8
合計	38.8	40.2	22.6	22.3

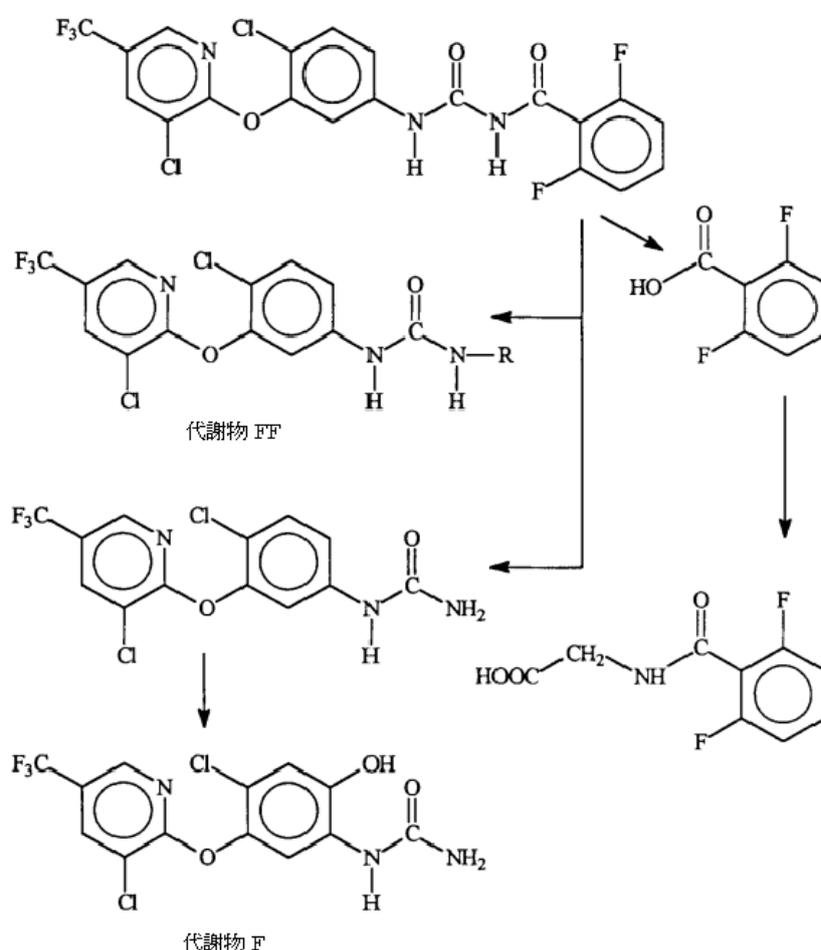


図 1 ラットにおける提案されたフルアズロンの代謝経路

### 牛 (原文 p.47)

2.0 mg/kg 体重のフルアズロンの経口投与は、同用量での経皮投与よりも速やかに吸収され、血流中フルアズロンをより高濃度で維持する(Bull and Strong, 1994)。この化合物は筋肉、腎臓、肝臓、肺及び脳のような組織に分布するが、脂肪に優先的に残留した。放射標識フルアズロンを、1.5 mg/kg 体重で牛に皮下投与した場合、総放射能の平均最高血漿濃度に投与 48 時間後に到達した。放射標識化合物は、投与部位からゆっくり吸収された。血液中の放射標識化合物の半減期は約 78 日であった(Cameron et al.,

1992)。

フルアズロンを、様々な種の牛の肩から腰部までの背骨に沿った 2 本の帯上にポアオン単回又は反復投与した。表 2 に示したように、血漿及び脂肪中の残留物に対する比率範囲は比較的一貫していた。雄牛に 1.5 mg/kg 体重を皮下投与した場合、未変化体フルアズロンの排泄は胆汁及び糞中に 23 %であったが、代謝物は尿を介して 1 %排泄された。糞中の放射標識化合物の 96 %以上は、抽出可能であった。抽出物中の放射標識化合物の主要分画 (62~81 %) は、未変化化合物として同定された。

表 2 ポアオン製剤の単回又は反復投与したときの牛の血漿及び脂肪中のフルアズロン濃度

牛の種類及び体重(kg)	適用方法	牛の番号	処理当り投与量(mg a.i./kg 体重)	残留物(平均±SD)		サンプリング時間(日)	参照
				血漿(µg/L)	脂肪(mg/kg)		
若い雌 Hereford Weaner、体重 150~200 kg	バックラインに沿った 2 本線に単回ポアオン投与	4(血漿) 1(脂肪)	1.5	9±4	1.2	84 d	Thomas et al., 1992
			2.5	10±3	1.6		
若い雌 Hereford x Braham、体重 271~277 kg	16 週間置きのポアオンの 2 回投与	4	1.5	12±5	2.5±0.9	42 (第 1 処理後)	Swindale et al., 1993a
去勢牛 Braham、体重 280 kg	24 週間置きのポアオンの 2 回投与	4	1.5	13±5	1.4±0.4	42 (第 1 処理後)	Swindale et al., 1993b
未經産若い雌の Friesian Guernsey、体重 200 kg	ポアオンの単回投与	2 (処理された 49 中選ばれた)	1.25	6±2	1.2	42	Swindale et al., 1993d
Hereford, Hereford x Santa Gertrudis、若い雌の Hereford x Braham、体重 217 kg	ポアオンの単回投与	3 (処理された 59 中選ばれた)	1.25	<2±0.5	0.73±0.14	42	Swindale et al., 1993c

親化合物及び(又は)その代謝物は、脂肪に高親和性を持っていた。投与部位に化合物の持続的な残留箇所が認められた。

フルアズロンのポアオン投与を受けた牛から授乳された子牛にフルアズロンの移行及び蓄積がみられた

(Strong and Swindale,1993)。

### 食用動物における代謝(原文 p.48)

放射標識フルアズロンを、1.5 mg/kg 体重の用量で牛に単回皮下投与した。牛における代謝範囲はラットより低いことが分かった。牛の TLC ラジオグラムでは、ラットの TLC ラジオグラムに比較して放射能スポットが小さかった。全組織及び全時間において、未変化体フルアズロンは、総残留物の 90 %以上を示す唯一の代謝物であった(Schulze-Aurich、1992a)。尿、糞及び胆汁に排泄された代謝物の性質は、親化合物より極性化していた。放射標識フルアズロンポアオン製剤の単回局所投与後、未変化体フルアズロンは、ほぼ唯一検出された放射標識化合物であった。糞では、親化合物が投与した放射能の 92 %を占めた。

### 組織残留物消失試験(原文 p.49)

#### 放射能標識残留物の消失試験(原文 p.49)

去勢牛 12 頭に、1.5 mg/kg 体重の用量の <sup>14</sup>C-フルアズロンを単回皮下投与した。投与 2 日、2、6 及び 16 週後のサンプリング時間に 3 頭ずつの牛がと殺された。脂肪中のフルアズロン残留物濃度は一貫して肝臓及び腎臓中のフルアズロン残留物濃度より約 10 倍以上高かった。脂肪は常に最も高い残留物濃度を含んでいた。投与群のすべての可食組織中の総残留物(mg/kg)の分布を、表 3 に示す(Cameron et al.,1992)。

表 3 体重 1 kg 当たり 1.5 mg の <sup>14</sup>C-フルアズロンを単回皮下投与した去勢牛におけるフルアズロン当量 (mg/kg)として表した総残留物範囲

投与後の時間	筋肉(mg/kg)	肝臓(mg/kg)	腎臓(mg/kg)	脂肪(mg/kg)
2 日	0.094~0.210	0.640~0.903	0.269~0.585	0.37~6.89
2 週	0.027~0.121	0.238~0.353	0.098~0.214	1.43~4.63
6 週	0.032~0.082	0.230~0.326	0.114~0.206	1.76~3.20
16 週	0.010~0.035	0.090~0.140	0.071~0.171	0.51~1.17

#### その他の残留物消失試験(非標識薬) (原文 p.49)

表 4.ポアオン製剤として非標識フルアズロンを使用した牛中の残留物消失試験(Residue Depletion Studies)

組織	投与量(mg/kg 体重.)	サンプリング時間*	参照
M, L, K, SF, KF	2.0、単回投与	4、6、8 及び 16 週	Strong and Bull, 1992a
M, L, K, SF, KF	2.0、9 週間置きの 2 回投与	6、8 及び 16 週	Strong and Bull, 1992b
SF	2.0 又は 4.0、12 週間隔の 3 回投与	各処理後の 6 週	Strong and Bull, 1993
F	1.5、16 週間置きの 2 回投与	第一回処理後の 6 週**	Swindale et al., 1993a
F	1.5、24 週間置きの 2 回投与	6 週	Swindale et al., 1993b
SF	1.5 又は 2.5、単回投与	6 及び 12 週	Thomas et al., 1992
F	1.25、単回投与	6 週	Swindale et al., 1993c

組織	投与量(mg/kg 体重.)	サンプリング時間*	参照
F	1.25、単回投与	6 週	Swindale et al., 1993d
F	2.0 又は 4.0、12 週間隔で 3 回の投与、6 週間後に生まれる子牛を持つ雌牛への初回投与。それぞれ親牛が前の年に受けた処理を、同じく第 2 年目、3 年目の間に子牛が受けた。	各処理後、6 週	Bull, 1995a
M, L, K, SF, KF、OF	2.5、単回投与	親牛の投与後、32 週(子牛)	Strong and Swindale, 1993
M, L, K, SF, KF	3.0、単回投与	4、6、8 及び 16 週	Strong and Bull, 1992c
M, L, K, SF, KF	3.0、9 週間置きに 2 回投与	6、8 及び 16 週	Strong and Bull, 1992d
SF	2.0、ポアオン及び経口の単回投与	25 及び 52 週	Bull and Strong, 1994

\* 最終処理後、表示されない限り；\*\*第 2 回目の処理後、採血だけ；M=筋肉、L=肝臓；K=腎臓；F=脂肪；SF=皮下脂肪；KF=腎臓脂肪；OF=大網脂肪

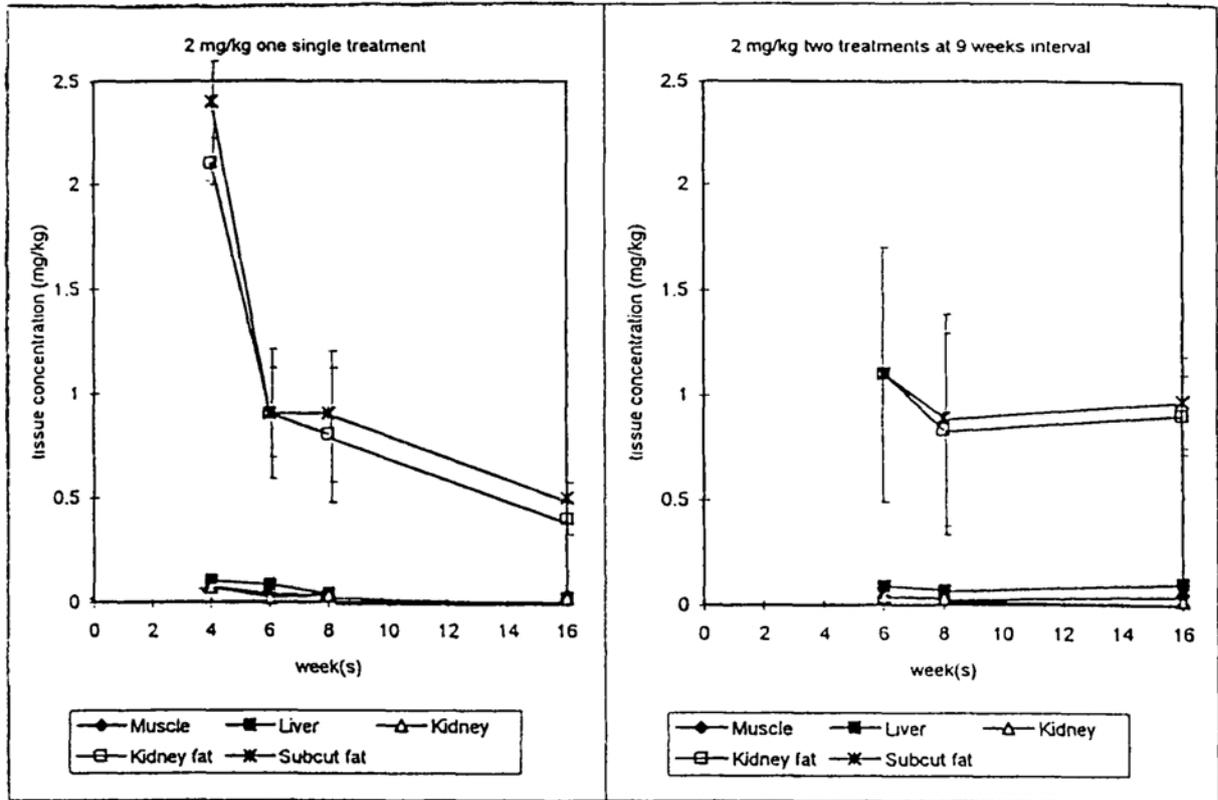
目盛り付きプラスチック注射器を用いて肩から臀部までバックラインに沿った 2 本の線にフルアズロンを投与した 4 回のポアオン製剤試験の結果は、図 2、3 及び表 5 に要約された(Strong and Bull, 1992a; 1992b; 1992c; 1992d)。これらの試験中の残留物は、LOD が筋肉、肝臓及び腎臓で 0.02 mg/kg 及び脂肪で 0.01 mg/kg である HPLC-UV 方法で測定された。これらの試験は、フルアズロンが組織に蓄積されないことを示した先行試験と一致した。しかしながら、残留物濃度は、投与量の増加に伴って上昇する。

表 5 体重 1 kg 当たり 2 又は 3 mg をポアオン投与したときの牛の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中のフルアズロン残留物

投与量 (mg/kg 体重.)	動物の 番号	サンプリング 時間	筋肉 (mg/kg)	肝臓 (mg/kg)	腎臓 (mg/kg)	脂肪(腎 臓) (mg/kg)	脂肪(皮 下) (mg/kg)
2、単回処理	3	4 週	0.07±0.01	0.10±0.03	0.07±0.02	2.1±0.1	2.4±0.2
		6 週	0.04±0.01	0.08±0.03	<0.02	0.9±0.3	0.9±0.2
		8 週	0.03	0.04±0.01	<0.03	0.8±0.3	0.9±0.3
		16 週	<0.03	0.02±0.01	<0.02	0.4±0.08	0.5±0.1
2、9 週置き の 2 回 処理	3	6 週*	0.04±0.02	0.09±0.04	<0.04	1.10±0.60	1.10±0.61
		8 週*	0.03	0.07±0.03	<0.03	0.83±0.49	0.89±0.54
		16 週*	0.05±0.02	0.10±0.06	<0.02	0.90±0.23	0.97±0.27
3、単回処理	3	4 週	0.08±0.02	0.12±0.02	0.05±0.01	2.4±0.1	2.4±0.1
		6 週	0.06±0.03	0.14±0.04	0.07±0.03	2.2±0.95	2.3±0.95
		8 週	0.04±0.02	0.06±0.02	0.04±0.02	1.2±0.15	1.3±0.2
		16 週	<0.02	0.03	<0.02	0.6±0.07	0.6±0.07
3、9 週置き の 2 回 処理	3	6 週*	<0.04	0.09±0.10	0.04±0.03	1.18±1.15	1.06±1.0
		8 週*	0.03	0.07±0.02	0.03	0.94±0.10	0.93±0.14
		16 週*	0.06±0.03	0.09±0.05	<0.04	1.31±0.72	1.29±0.87

\* 第2回目の処理後

図2 2又は3 mg a.i./kg 体重でポアオン製剤を9週置きに、単回又2回投与された牛の組織残留物



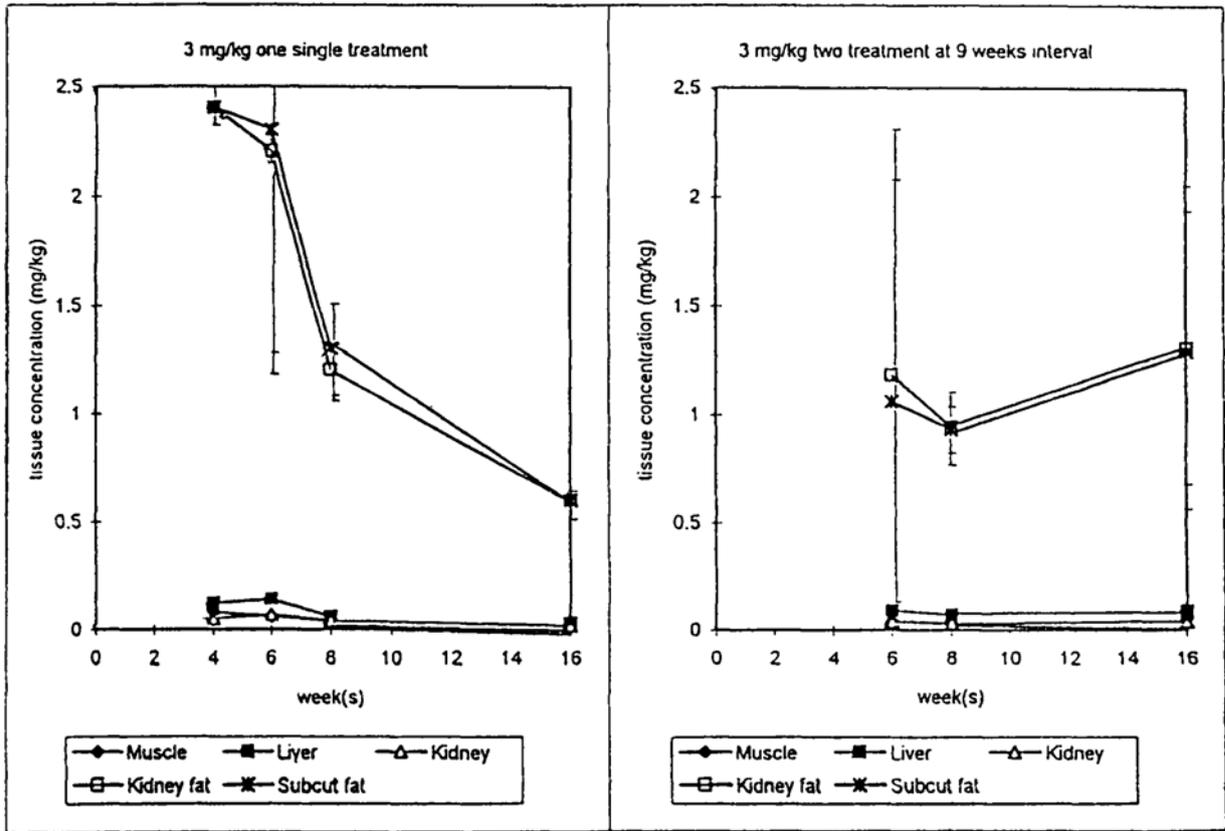
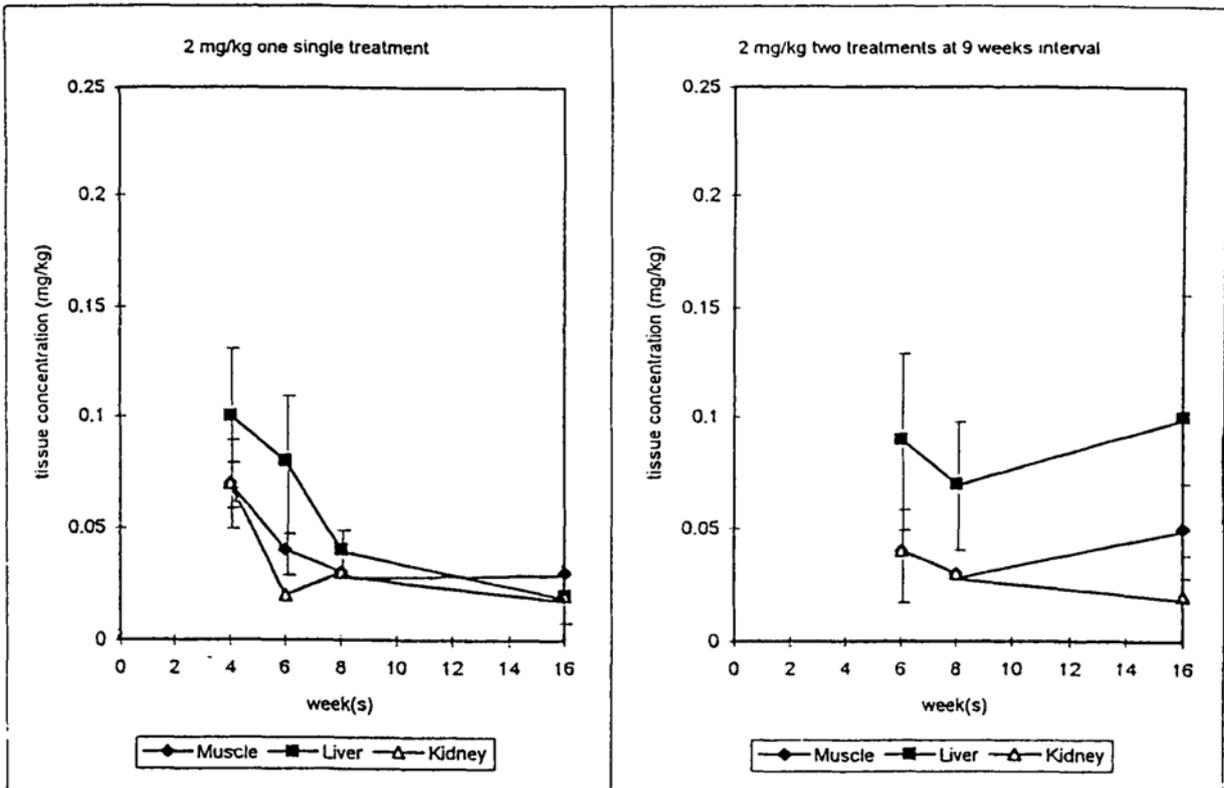
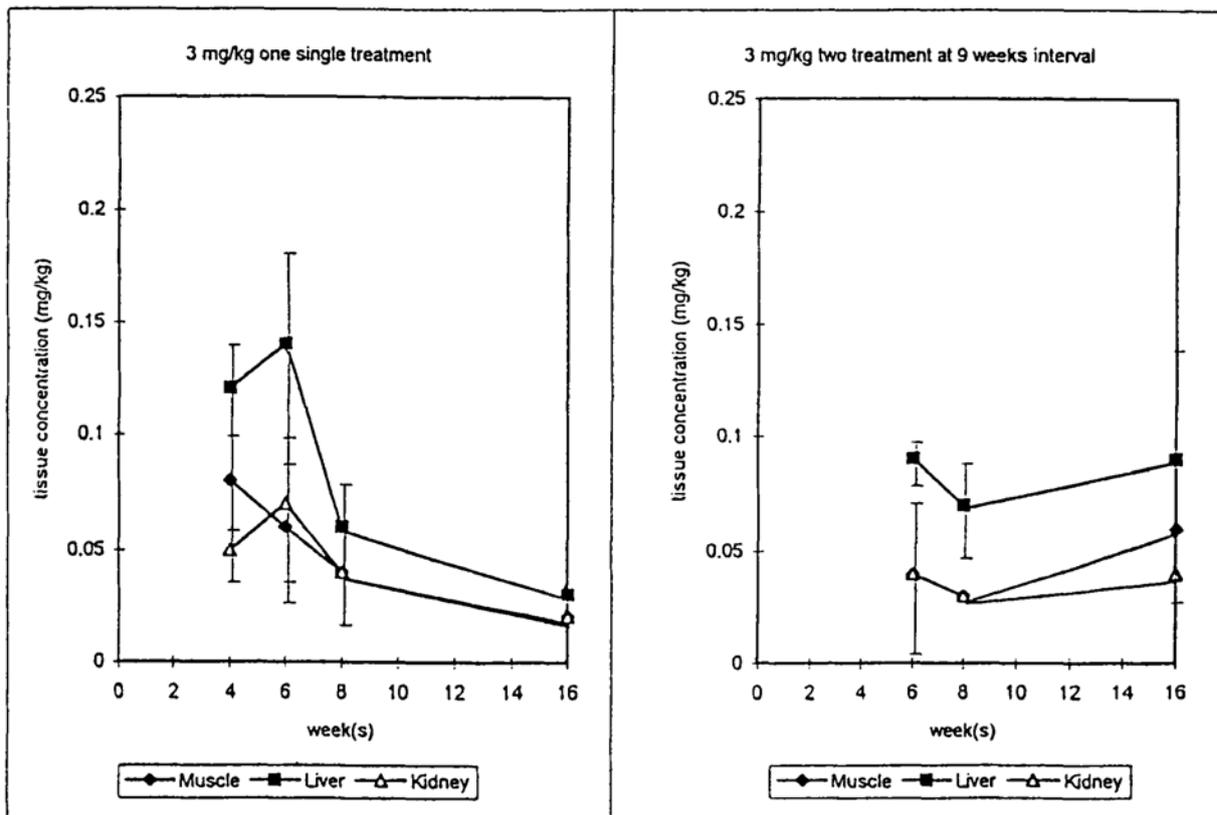


図3 2又は3 mg a.i./kg 体重でポアオン製剤を9週置きに単回又2回投与された牛の筋肉、肝臓及び腎臓中の組織残留物





Strongand Bull (1993)は、肩から臀部までバックラインに沿った2本の線にそれぞれ12週おきに3回処理を行った。各処理の6週後に、脂肪サンプルは、6頭の動物からそれぞれ集められた。各処理の6週後の平均脂肪濃度は、2 mg/kgの用量投与グループでそれぞれ、1.8、1.8及び1.6 mg/kg並びに4 mg/kgの用量投与グループでそれぞれ、3.0、2.4及び2.1 mg/kgであった。

この試験は、投薬計画後の蓄積を示したものではない。

第1回処理時に、妊娠している牛に、2又は4 mg a.i./kgの投与量で、12週間隔でポアオン製剤を3回処理した(Bull,1995a)。初回処理から6週間後に生まれた子牛から、それぞれ2、3回目の処理6週間後、皮下脂肪生検標本を採取した。処理後の2、3年目に子牛は、前年度親牛が受けた同じ投与量及び処理間隔で直接ポアオン製剤の処理を受けた。再びそれぞれの処理の6週間後、脂肪生検標本を集めた。脂肪中フルアズロンの最高濃度は、処理を行った毎年の春に生じた。年3回処理の3年目の終わりにおいて、牛の脂肪でのフルアズロン残留物の蓄積はなかった。2及び4 mg a.i./kgの投与量で処理した時、生後12週の子牛の脂肪中の最大初期残留物値はそれぞれ、4.2及び6.8 mg/kgであり、処理の3年後、牛(約2.5歳)の最高濃度はそれぞれ、1.6及び2.3 mg/kgであった。

### 結合型残留物/生物学的利用率(原文 p.53)

放射標識された残留物の大部分は、マイルドな溶媒で抽出可能であった。牛では、すべての時点のすべての組織で、未変化体フルアズロンが残留物の90%以上を占めた。

### 組織中残留物の分析方法(原文 p.53)

牛の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中の親フルアズロンの残留物の定量及び測定は、四つの方法で記述さ

れた。紹介された一つの方法 (Bull, 1995b; Shume, 1990) は、アセトニトリルで牛の組織を抽出する方法が含まれた。ろ過抽出物の一部から、検体は酸性塩化ナトリウム溶液中において塩化メチレンへ分配される。有機相は蒸発乾燥し、残留物を、ヘキサン/アセトンの混合液に溶解した。その溶液は、不活性アルミニウム上で、クロマトグラフィーにより精製される。その検体は、ヘキサン/アセトンの混合液で溶出され、溶出物は、蒸発乾燥される。その残留物は、移動相に溶け、260 nm の UV-検出法を用いた逆相 HPLC により定量された。この方法の全体回収率は  $95 \pm 5$  % であった。この方法の定量濃度は、脂肪では 0.01 mg/kg、筋肉、肝臓及び腎臓では、0.02 mg/kg であった。

別の方法 (Lanter, 1990a; 1991a) では、動物組織はアセトニトリルで抽出された。遠心抽出された一部から、検体は飽和塩化ナトリウム及び塩酸中の n-ヘキサン/ジエチルエーテルの混合溶液へ分離される。有機相は蒸発乾燥し、残留物は、n-ヘキサンに溶解した。その溶液は、Bond Elut® cyanopropyl cartridge 上で、固相抽出により精製される。その検体は、n-ヘキサン/ジエチルエーテルの混合溶液で溶出され、溶出物は、蒸発乾燥される。その残留物は、270 nm の UV-検出法を用いた HPLC 及びカラムスイッチング法により定量された。

全体平均回収率は、 $92 \pm 7$  % であった (n=27)。この方法の定量濃度はそれぞれ、脂肪に対しては 0.01 mg/kg、筋肉、肝臓及び腎臓に対しては 0.02 mg/kg であった (Ciba-Geigy, 1990a)。

### 評価 (原文 p.53)

フルアズロンは、これまで委員会によって評価されていなかった。フルアズロンは、キチン形成を阻害するベンゾイルフェニル尿素誘導体の化学分類に属する昆虫生長調節剤である。フルアズロンは、ダニ *Boophilus microplus* の駆除に肉牛に適応される。

フルアズロンはポアオンとして、オーストラリア及びラテンアメリカでそれぞれ 1.5 及び 2.5 mg/kg 体重の推奨用量で投与される。投与量の差は、この二つの地域の *Boophilus microplus* 属の感受性の違いによる。3~6 ヶ月間隔の 2 回投与が、よく推奨される。しかしながら、市販製品のラベルの記載では最大、年に 3 回の処理が許可されている。

表 6 に、Cameron et al, 1992 及び Schulze-Aurich, J., 1992a よって実施された試験における、牛可食組織中のフルアズロン残留物の分布を示す。

表 6 牛(3頭/時点)に <sup>14</sup>C-フルアズロンを 1.5 mg/kg 体重の用量で単回皮下投与したときの、LSC で測定されたフルアズロン等量としての平均総残留物 (mg/kg) 及び TLC で測定された平均フルアズロン残留物 (mg/kg)

投与後時間	組織	フルアズロン当量としての総残留物 (TR) (mg/kg)	フルアズロンの残留物 (FL) (mg/kg)	FL/TR 比 (%)
2 日	筋肉	0.148	0.138	93
	肝臓	0.800	0.701	90
	腎臓	0.479	0.438	92
	脂肪	4.580	4.527	99
2 週	筋肉	0.072	0.066	92
	肝臓	0.278	0.223	80
	腎臓	0.141	0.131	93
	脂肪	2.660	2.604	98
6 週	筋肉	0.064	0.062	97
	肝臓	0.283	0.249	94
	腎臓	0.164	0.147	90
	脂肪	2.670	2.596	97
16 週	筋肉	0.027	0.024	90
	肝臓	0.116	0.003	80
	腎臓	0.121	0.109	90
	脂肪	0.970	0.945	97

脂肪中残留物濃度は、一貫して肝臓及び腎臓中の約 10 倍であった。最大残留物濃度は、投与中止 2 日後にすべての組織で到達していた。全サンプリング時間で、脂肪が最も高い量の残留物を含んだ。ポアオン製剤の投与部分からの脂肪サンプル中の残留物濃度は、他の部位から採取した脂肪サンプルより高くなかった。

フルアズロンのポアオン製剤を投与された牛におけるの五つの残留物消失試験が考慮された。

第 1 及び第 2 試験では、それぞれ 2 及び 3 mg/kg 体重の用量で、フルアズロンが一回投与された。その他の試験では、次のように投与した； 9 週後に繰り返して 2 mg/kg 体重； 9 週後に繰り返して 3 mg/kg 体重； 12 及び 24 週後に繰り返して 2 又は 4 mg/kg 体重。これらのすべての試験で、脂肪で残留物の最高濃度が生じることを確認した。残留物濃度は、投与後 6～16 週間の間、同様であった。

表 7 は、9 週間隔で 3 mg/kg 体重の用量を 2 回投与された牛の組織中残留物分布を示す。この投与方法は、治療上推奨される使用量を超える。この試験の結果は、試薬の生体蓄積の形跡がなかった反復投与方法を用いた以前の残留物消失試験と一致したが、残留物濃度は、投与量に依存した増加を示した。

表 7 9 週間隔の 3 mg/kg 体重の用量で、2 回のフルアズロンポアオンアプリケーションを受けた牛組織中のフルアズロンの残留物濃度 (mg/kg 体重)\*

投与後の時間(週)	筋肉 (mg/kg)	肝臓 (mg/kg)	腎臓 (mg/kg)	脂肪 (mg/kg)
6	<0.02~0.08	0.02~0.20	0.02~0.07	0.37~2.50
8	0.03~0.03	0.05~0.08	0.03~0.03	0.84~1.10
16	0.04~0.10	0.05~0.14	<0.02~0.06	0.60~2.26

\* 各時間ポイント当たり 3 匹

牛における試験から脂肪中のフルアズロン残留物消失のデータは、残留物濃度が、体脂肪量の減少とともに著しく増加することを示した。そのため、これらの試験は、脂肪に対する最大残留基準値(MRLs)は、従来の残留物消失試験に基づいて単に規定されたものより高いべきであることを示している。

フルアズロン残留物は、UV 検出法を用いた HPLC で測定することができる。この方法は、薬物で処理された組織と同じく、フルアズロンで処理した後、動物組織中の残留物の分析として使われている。この方法の定量限界は、筋肉、肝臓及び腎臓では、0.02 mg/kg であり、脂肪では、0.01 mg/kg である。筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中の回収率はそれぞれ、107±7、94±9、102±8 及び 94±5 %であった。

### 最大残留基準値 (原文 p.55)

最大残留基準値を推奨する際に、委員会は下記のファクターを注視した:

- 体重 1 kg 当たり 0~40 µg の一日摂取許容量(ADI)が認められた。これは、60 kg の人に対し 2400 µg の最大一日摂取量の結果となる。
- 指標残留物は親薬である。
- 親薬は、すべての組織中総残留物の少なくとも 80 %を占める。
- 脂肪、肝臓又は腎臓が、適切な目標組織として推奨された。
- 適切な分析方法は、推奨された最大残留基準値(MRLs)のモニタリングに利用可能である。

動物用医薬品使用の適正基準に従って、フルアズロンで処理した牛における最大観測残留物に基づき、委員会は親薬として、筋肉に対し 200 µg/kg、肝臓及び腎臓に対し 500 µg/kg 並びに脂肪に対し 7,000 µg/kg を牛の最大残留基準値として推薦した。これらの値から、フルアズロン残留物の理論最大一日摂取量(TMDI)は 606 µg である(表 8)。

表 8 フルアズロン残留物の理論最大一日摂取量(TMDI)

組織	推奨された最大残留基準値(MRL) (µg /kg)*	総残留物の推定 (µg/kg)**	理論一日摂取量 (µg/kg フルアズロン当量) ***
筋肉	200	250	75
肝臓	500	625	62.5
腎臓	500	625	31.25
脂肪	7,000	8,750	437.5
合計			606

\* 親薬として記載; \*\*指標残留物は、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中の総残留物の少なくとも 80 %を占めた; \*\*\*300 g の筋肉、100 g の肝臓及びそれぞれ 50 g の腎臓及び脂肪の一日摂取量に基づく。

### フルアズロンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1997）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
その他	牛		ADI: 0~40 µg/kg 体重
	牛筋肉		MRL: 200 µg/kg
	牛肝臓及び腎臓		MRL: 500 µg/kg
	牛脂肪		MRL: 7,000 Fg/kg
	牛		TMDI: 606 µg

毒性試験については該当する記載なし

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	ヒトの一日摂取許容量
MRLs	Maximum Residue Limits	最大残留基準値
TMDA	Theoretical Maximum Daily Intake	理論最大一日摂取量
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JMPR	Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues	FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議



## フルアズロン 評価書和訳と情報整理

JECFA 1997

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v39je09.htm>

FAS 39-JECFA 48/107, 1997



## フルアズロン 評価書和訳と情報整理 JACFA(1997) 目次

1. 説明 (原文 p.2).....	31
2. 生物学データ (原文 p.3).....	32
2.1 生化学の様相 (原文 p.3).....	32
2.1.1 吸収、分布及び排泄 (原文 p.3).....	32
ネズミ (原文 p.3).....	32
牛 (原文 p.3).....	33
2.1.2 生体内変化 (原文 p.5).....	34
ネズミ (原文 p.5).....	34
牛 (原文 p.6).....	34
2.2 毒物学上の試験 (原文 p.8).....	35
2.2.1 急性毒性 (原文 p.8).....	35
2.2.2 短期の毒性 (原文 p.8).....	36
ネズミ (原文 p.8).....	36
イヌ (原文 p.10).....	37
2.2.3 長期毒性と発がん性 (原文 p.11).....	38
ハツカネズミ (原文 p.11).....	38
ネズミ (原文 p.12).....	39
2.2.4 遺伝毒性 (原文 p.13).....	39
2.2.5 生殖毒性 (原文 p.13).....	39
2.2.5.1 多世代生殖毒性 (原文 p.13).....	39
2.2.5.2 発生毒性 (原文 p.14).....	40
ネズミ (原文 p.14).....	40
ウサギ (原文 p.15).....	40
2.2.6 目標動物上の特別の試験 (原文 p.16).....	41
2.2.7 熱低下上の特別の試験 (原文 p.16).....	41
3. コメント (原文 p.17).....	42
4. 評価 (原文 p.19).....	44

## 原文 目次

	原文ページ
フルアズロン	1
説明	1
生化学的データ	2
生化学的側面	2
吸収、分布及び排泄	2
生体内変化	3
毒性試験	4
急性毒性	4
短期毒性	4
長期毒性及び発がん性	6
遺伝毒性	7
生殖毒性	7
多世代生殖毒性	7
発生毒性	7
特定動物における試験	8
熱分解に関する試験	8
コメント	8
評価	10
引用文献	10
FLUAZURON	1
EXPLANATION	1
BIOLOGICAL DATA	2
Biochemical aspects	2
Absorption, distribution and excretion	2
Biotransformation	3
Toxicological studies	4
Acute toxicity	4
Short-term toxicity	4
Long-term toxicity and carcinogenicity	6
Genotoxicity	7
Reproductive toxicity	7
Multigeneration reproductive toxicity	7
Developmental toxicity	7
Special studies on target animals	8
Special studies on heat degradation	8
COMMENTS	8
EVALUATION	10
REFERENCES	10

国際化学物質安全性計画

世界保健機関

特定の動物用医薬品の食品内残留物の毒物学的評価

世界保健機関 (WHO) 食品添加物シリーズ 39

作成者:

第 48 回 FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA)

世界保健機関、ジュネーブ 1997

フルアズロン

原案作成者

M.E.J Pronk, G.J. Schefferlie

Centre for Substances and Risk Assessment National Institute of Public Health and the Environment Bilthoven, The Netherlands

1. 説明
2. 生物学データ
  - 2.1 生化学的側面
    - 2.1.1 吸収、分布及び排泄
    - 2.1.2 生体内変化
  - 2.2 毒物学上の試験
    - 2.2.1 急性毒性
    - 2.2.2 短期毒性
    - 2.2.3 長期毒性及び発がん性
    - 2.2.4 遺伝毒性
    - 2.2.5 生殖毒性
      - 2.2.5.1 多世代生殖毒性
      - 2.2.5.2 発生毒性
    - 2.2.6 特定動物における試験
    - 2.2.5 熱分解に関する試験
3. コメント
4. 評価
5. 参照

## 1. 説明 (原文 p.2)

フルアズロンは肉牛における局所のダニ制御に使用される外部寄生虫駆除剤である。これまで委員会による評価はなされていない。

フルアズロンの化学名は 3-[3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロフェニル]-1-(2,6-ジフルオロベンゾイル)尿素である。構造は図 1 に示した。毒性試験では純度 98%以上の工業用フルアズロンを、その他多くの試験では 99.2 %のものを使用した。

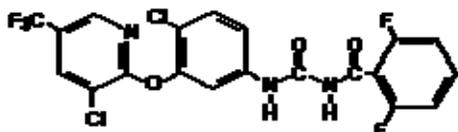


Figure 1. Chemical structure of fluazuron

図1. フルアズロンの化学構造

フルアズロンはベンゾイルフェニル尿素誘導体類に属する。これはキチン形成に作用することにより節足動物及びダニ目の発育及び成長を阻害する。これらの「昆虫成長調節因子」は昆虫の神経系には作用しない。フルアズロンはノミに特異的に作用する。ノミにおけるキチン合成は成長、脱皮及び胚形成中に生じる。極少量のフルアズロンを吸収した雌のノミでは成長が阻害されており、幼虫が孵化しない卵あるいは発育不可能な幼虫が孵化する卵を産む。極少量の血漿を摂取した雄のノミでは化合物による目に見える影響はなかった。フルアズロンは、成長中及び脱皮中に表皮形成を妨げることで未熟なノミのライフ・サイクルを中断させる。そして作用を受けたノミは死ぬ。

## 2. 生物学データ (原文 p.3)

### 2.1 生化学的側面 (原文 p.3)

#### 2.1.1 吸収、分布及び排泄 (原文 p.3)

##### ラット (原文 p.3)

4-クロロフェニル基の一部を  $^{14}\text{C}$  で一様に放射能標識したフルアズロン ( $[\text{U-}^{14}\text{C-Cl}]$ フェニル標識フルアズロン; 比放射能, 48.1  $\mu\text{Ci}/\text{mg}$ ) を、Tif:RAIf (SPF)ラットに 0.5 mg/kg 体重/日の用量で N-メチルピロリドン及び PEG200 中に溶解し、胃瘻チューブにより 1 週間投与した。

雌雄各 3 匹のラットを、最終投与 24 時間後及び 2、4、8 及び 12 週後にと殺した。尿及び糞は、投与期間中及び投与後 1 週間毎日集められた。と殺後、皮下、腎臓及び腹部の脂肪、血液、脳、腎臓、骨格筋、肝臓並びに残りのカーカスは、液体シンチレーションカウンターによる放射能化合物測定のためにサンプリングされた。試験は GLP 及び品質保証に準拠して認証された。

最終投与後 24 時間までに、尿、組織及びカーカス中の放射標識化合物の量から計算されるようにおよそ 60 %が消化管より吸収され全身を循環していた。投与期間及び観察期間を通じて、投与量の 62 %が排泄されたが、その 59 %は糞中に排泄され、3 %だけが尿を介して排泄された。吸収の範囲及び経路、並びに排泄の割合は、性別に依存しなかった。24 時間において、脂肪組織で最も高い残留物濃度 (フルアズロン 12~18 mg/kg 等量) が認められたが、他の組織中では著しく低かった: 肝臓 1.3、腎臓 0.84、肺 0.53、筋肉 0.39 及び脳 0.20 mg/kg。すべての時点においても同様の分布が見られた。最終投与 12 週間まで、残留放射能は、脂肪組織中ではフルアズロン等量 0.15~0.26 mg/kg、及び他の組織中では <0.03 mg/kg まで減少した。各性別の動物のすべての組織において半減期約 13 日で、一次速度式に従い放射標識化合物が減少した。脂肪: 血液中の比率 (201±28) は、実験期間を通して比較的一定であった (Schulze-Aurich, 1992a)。

## 牛 (原文 p.3)

雄の交雑種肉牛に、[U-<sup>14</sup>C-Cl]フェニル標識フルアズロン (Acatak: 市販の滴下式液剤、比放射能 48.6 μCi/mg) を 1.5 mg/kg 体重で肩～臀部間の脊椎の両側に局所的に単回塗布した。

動物は投与 2、4、6 及び 16 週後に 3 頭毎のグループでと殺された。血液、尿及び糞は、投与後いくつかの時点で試験の終了毎にと殺された動物から集められた。と殺時には、サンプルは腹部及び背部の皮下、腎臓並びに大網の脂肪、血液、脳、腎臓、後四半部、前四半部及び大腰の筋肉、肝臓、胆汁並びに投与部位の皮膚から採集された。すべてのサンプルは液体シンチレーションカウンターを用いて放射標識化合物量について分析された。試験は GLP 及び品質保証に準拠して認証された。

尿及び糞中排泄によって示されるように、吸収の合計は投与量の少なくとも 60 % であった。しかしながら、摂取が、経皮又は経口経路(舐めたこと)のいずれであるのかは明らかではなかった。さらに、全身血流中に吸収された一部に関しても明らかではなかった。フルアズロンはゆっくり吸収され、組織に分布する。放射標識化合物は、投与 16 時間後に血漿中で最初に観察された。平均血漿中濃度は、投与 9～35 日後の間、フルアズロン等量 0.035～0.041 mg/L でかなり一定していた。その後血漿中濃度は、平均約 73 日の消失半減期で減衰し、投与 16 週後の平均値は 0.007 mg/L であった。主な排泄経路は、糞中であつた(最初の 4 週間では投与量の 40 %、その後 16 週までに 62 % に徐々に増加した)。一方で、腎性排泄はあまり重要ではなかった(16 週後において投与量の 1 %)。胆汁排泄のいくつかの徴候があつた。ほとんどすべての組織において最高残留物濃度は投与 2 週間後で認められた。その濃度は、腎臓脂肪(フルアズロン等量 4.8 mg/kg)、大網脂肪(4.3 mg/kg)、皮下脂肪(腹部: 3.9 mg/kg; 背部: 2.8 mg/kg)及び皮膚(3 mg/kg)において最も高かつた。より低い濃度が肝臓(0.5 mg/kg)、腎臓(0.4 mg/kg)、筋肉(0.1 mg/kg)及び脳(0.08 mg/kg)において認められた。これらの濃度は、投与 16 週後までゆっくり減少し、脂肪中では 0.5～0.6 mg/kg、肝臓及び腎臓中では 0.05～0.06 mg/kg 並びに筋肉及び脳中では 0.01～0.02 mg/kg であつた。異なる組織では消失半減期もまちまちで 4.5～5.5 週であつたが、皮膚中の消失半減期は 1.5 週であつた (McLean & Dunsire, 1996)。

去勢されたヘレフォード牛に、PEG200 ジラウリン酸、クレモフォール EL、クエン酸及び N-メチル-2-ピロリドン(賦形剤)として、1.5 mg/kg 体重で左肩の後ろに[U-<sup>14</sup>C-Cl]フェニル標識フルアズロン(比放射能、3.95 μCi/mg)を単回皮下投与した。動物は、投与 2 日後並びに 2、6 及び 16 週後に 3 頭のグループ毎にと殺された。血液、尿及び糞は投与後に数回集められた。と殺の際には、サンプルは皮下、腎臓及び大網の脂肪、血液、脳、腎臓、後四半部及び前四半部の筋肉、肝臓、胆汁並びに投与部位の皮膚から採取された。全ての標本について、液体シンチレーションカウンターで放射能標識化合物を分析された。試験は GLP 及び品質保証に準拠して認証された。

化合物は投与部位からゆっくりと吸収され、48 時間後に最高血漿中濃度のフルアズロン等量 0.1 mg/L に到達した。血漿中濃度は平均約 78 日の半減期で消失した。投与 16 週後までに、平均血漿中濃度はまだ 0.01 mg/L であつた。主な排泄経路は糞(16 週後に投与量の 23 %)であり、一方で腎臓からの排泄(16 週後に投与量の 1 %)はあまり重要ではなかった。胆汁排泄の兆候があつた。皮下脂肪以外のすべての組織で、最高残留物濃度が、投与 48 時間後に認められた。残留物濃度は、腎臓の脂肪(フルアズロン等量 4.6 mg/kg)及び大網脂肪(3.3 mg/kg)において最も高く、肝臓(0.8 mg/kg)、腎臓(0.5 mg/kg)、脳(0.2 mg/kg)及び筋肉(0.1 mg/kg)では低かつた。

皮下脂肪において、最高残留物濃度 2.7 mg/kg が投与 2 週間後に認められた。残留物濃度は投与 2 週及び 6 週後には全組織において同様に、16 週後には脂肪中で 0.9-1 mg/kg、肝臓及び腎臓で 0.1 mg/kg まで減少していた。投与部位で計測された放射標識化合物は、48 時間後に投与の 52 % (フルアズ

ロン当量 643 mg/kg)、6 週後に 26 % (396 mg/kg)、16 週後に 5 % (52 mg/kg) であった (Cameron et al., 1992)。

## 2.1.2 生体内変化 (原文 p.5)

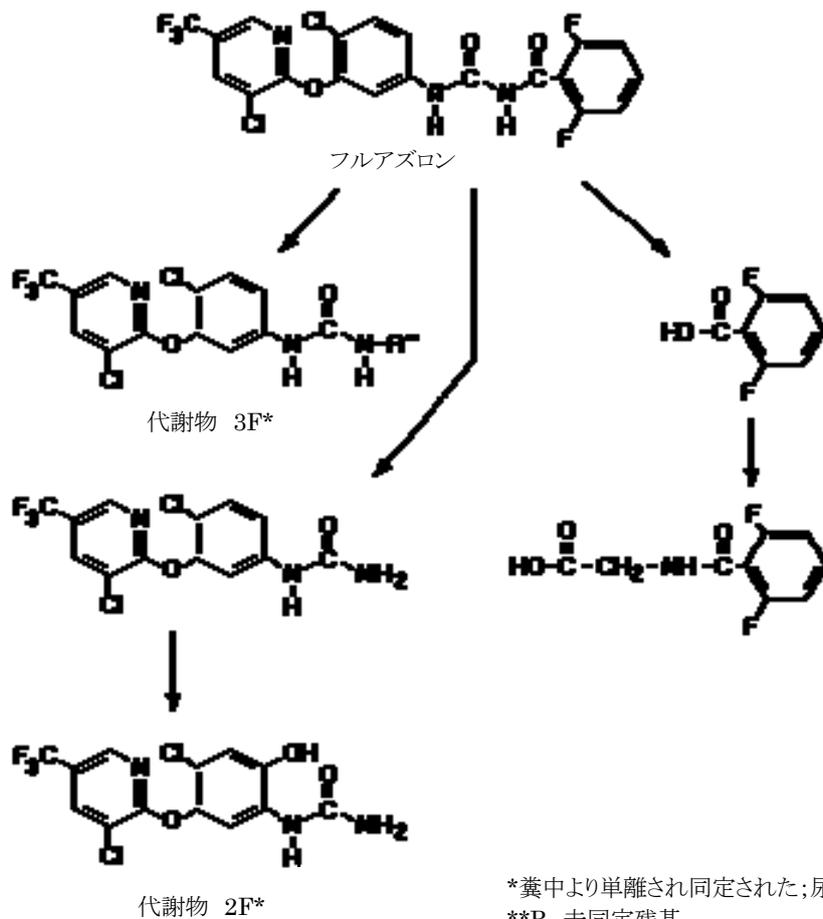
### ラット(原文 p.5)

上述された Schulze-Aurich の試験 (1992a) において、代謝物は、全組織、糞及び尿については薄層クロマトグラフィーにより、また脂肪及び糞については HPLC 及び質量分析核磁気共鳴により同定された。と殺時に得られた全組織での残留物は未変化フルアズロンのみであった。糞中には、6 つの代謝画分が存在し、2 つの代謝物が同定された。それらは、2F (投与量の 3.2 %) 及び 3F (投与量の 5.8 %) (図 2 を参照) である。しかし、未変化フルアズロン (投与量の 26 %) が最も多かった。尿中には、8 つの代謝画分があり、2F (投与量の 0.6 %) 及び 3F (0.45 %) も含まれていたが、未変化フルアズロンは存在しなかった。従って、フルアズロンは、ゆっくり、しかしかなりの程度まで代謝され、糞中の代謝物パターンから投与量のおよそ 3 分の 2 が代謝され、3 分の 1 が未変化体のまま排泄されることが示された。代謝は尿素部分を分解しながら進み、続いてフェニル環の 6 位が水酸化され、3-[3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロ-6-ヒドロキシフェニル]尿素になる。部分的にグリシンと抱合し、主要分解物 2、6-ジフルオロ安息香酸から 2、6-ジフルオロ馬尿酸が生成した。

### 牛 (原文 p.6)

フルアズロン 1.5 mg/kg 体重をポアオン投与した牛の組織、糞及び胆汁中の残留物の性状が薄層クロマトグラフィーによって、また脂肪中残留物が質量分析によって分析された。試験は GLP 及び品質保証に準拠して認証された。と殺時に得たほとんど全ての組織で検出された放射標識化合物が未変化フルアズロンのみであったが、それと同様に、フルアズロンはポアオン投与後に大規模には代謝されず、一般に総残留物の >90 % を占めていた。その他の代謝物は、16 週後に得られたサンプルで筋肉 (残留物全体の 3 %) 及び皮膚 (24 %) でのみ低レベルで検出されたのみであった。2 つの代謝画分が糞中に認められた。主要化合物は未変化フルアズロン (放射標識化合物の約 92 %) であり、他方、より極性の高い残留物は糞中放射標識化合物の 3 % を占めた。胆汁では、未変化フルアズロンが主な化合物 (放射標識化合物の 76 %) であったが、他の 24 % はクロマトグラフィーの原点に残っていた (Johnson et al., 1996)。

図2 ラットにおける提案されたフルアズロンの代謝経路



去勢牛へのフルアズロン 1.5 mg/kg 体重の皮下投与後の組織及び排泄物中の残留物の性質が薄層クロマトグラフィーによって分析された。この試験は GLP 及び品質保証に準拠して認証された。と殺時に得られたすべての組織で、未変化フルアズロンは総残留物の 90 %以上を占める唯一の検出可能な画分であった。糞中では、8 つの代謝画分が認められた。主な化合物は未変化フルアズロン(放射標識化合物の約 70 %)であり、一方、未同定の画分はより極性が高かった。尿はフルアズロンより極性の高い未同定の代謝物を含んでいた。16 週間の投与期間中、投与量の約 24 %は糞中及び尿中に排泄され、16 %は未変化のフルアズロンで 8 %は分解物であった。従って、フルアズロンは牛ではラットと比べてより代謝されにくかった (Schulze-Aurich, 1992b)。

## 2.2 毒物学的試験 (原文 p.8)

### 2.2.1 急性毒性 (原文 p.8)

0.5 %のカルボキシメチルセルロース及び 0.1 %のポリソルベート 80 を含む蒸留水に溶解した工業用フルアズロンを用いて、Tif-RAIf (SPF)ラットの雌雄を用いた試験を行った。品質保証の認証を経済協力開発機構 (OECD) 試験ガイドライン 401 に従って行った。この試験における、経口投与による半数致死量 (LD<sub>50</sub>) は >5,000 mg/kg 体重であった (Schoch, 1986a)。

同一系統を用いた品質保証の認証を経済協力開発機構 (OECD) 試験ガイドライン 402 に従って行った試験では、経皮半数致死量 (LD<sub>50</sub>) は >2,000 mg/kg 体重であった (Schoch, 1986b)。経済協力開発機構 (OECD) 試験ガイドライン 403 に従って行った試験では、吸入暴露後の LC<sub>50</sub> は >5,994 mg/m<sup>3</sup>であった

(Hartmann & Schoch, 1987)。

観察された中毒症状は、鎮静作用、呼吸困難、眼球突出、立毛及び異常な体位であった。動物は 6～11 日以内に回復した。

GLP 及び品質保証に準拠して、経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 405 に従って行った試験において、NZW ウサギの雄 3 匹に工業用フルアズロン 0.1 mL(56 mg)を点眼投与した。24 時間までに動物は少し赤色に変化し、角膜及び結膜に浮腫を生じた。虹彩の炎症は認められなかった (Schoch, 1986 c)。

GLP 及び品質保証証に準拠し、経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 404 に従って行った試験で、NZW ウサギの雄 3 匹に工業用フルアズロン 0.5 g を半密閉で局所に塗布したが、皮膚反応は認められなかった(Schoch, 1986d)。

GLP 及び品質保証に準拠し、経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 404 に従い、雌雄各 10 匹のパーブライトホワイトモルモットで行った最適化試験において、工業用フルアズロンを 20 %のプロピレングリコールを用いて皮内に、又はワセリン用いて表皮に暴露したが、皮膚感作は認められなかった (Schoch&Gfeller, 1987)。

## 2.2.2 短期毒性 (原文 p.8)

### ラット (原文 p.8)

GLP 及び品質保証に準拠し、経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 410 に従って行った経皮毒性試験において、Tif-RAIf (SPF)ラット(一群雌雄各 5 匹)に蒸留水及び工業用フルアズロン 0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重で浸したガーゼ・パッチを 1 日 6 時間、週 5 日で 3 週間、剃毛した皮膚に塗布した。

観察された唯一の結果は、二つの高用量群の雄ラットにおいてわずかではあるが、しかし明らかなプロトンビン時間の延長であった。無作用量(NOEL)は、10 mg/kg 体重/日であった(Schochet al., 1988)。

Tif-RAIf (SPF)ラット(一群雌雄各 10 匹)に 0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日の用量で工業用フルアズロンを 4 週間強制経口投与した。賦形剤として 0.5 %カルボキシメチルセルロース及び 0.1 %Tween80 を含む蒸留水を用いた。毒性の臨床症状が観察されなかったため、高用量群は 10 日目から 2,000 mg/kg 体重/日に増量した。実際の最終的な投与量は、0、3.2～5.6、35～60 及び 1,660～1,920 mg/kg 体重/日であった。試験は GLP 及び品質保証に準拠して認証された。

死亡率、臨床症状若しくは検眼鏡検査での徴候、体重又は食物及び飲水の消費、肉眼的又は顕微鏡的試験では、投与に関連した影響はみられなかった。投与動物は血液化学検査において統計的に有意な変化を示したが、これらは投与に関連したものとは考えられなかった(つまり、用量依存的がない、又は生物学的妥当性がなかった)。中用量及び高用量投与群のすべての雄において、わずかではあるが統計的に有意な用量依存的なプロトンビン時間の延長が、そしてわずかではあるが統計的に有意な用量依存的な血小板数の減少が認められた。平均肝臓重量は投与されたすべての動物で増加しており、二つの高用量投与群では統計的に有意であった。これらの用量投与群の雄では平均胸腺重量が減少しており、最高用量投与群でのみ統計的に有意であった。これらの重量変化には組織病理学の所見がみられなかった。無作用量(NOEL)は 3.2～5.6 mg/kg 体重/日であったが、低用量及び中用量が意図された用量に達して

いないことから、この試験の妥当性は限定されている (Thevenaz et al., 1987)。

TifRAIf (SPF)ラット(一群雌雄各 20 匹)に、工業用フルアズロンが 0、100、600、3,500 又は 20,000 mg/kg の混餌濃度で 3ヶ月間混餌投与された。これらの一日平均摂取量を計算すると雄では 0、6.4、39、220 又は 1,300 mg/kg 体重、雌では 0、6.6、41、240 又は 1,400 mg/kg 体重であった。この試験は、GLP 及び品質保証に準拠し、経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 408 に従って行われた。

投与依存的な影響は死亡率、臨床症状若しくは検眼鏡の徴候、又は肉眼的検査においては認められなかった。体重及び摂餌量は投与群の雄では対照群と比べわずかに低かったが、飼料変換率は影響を受けていなかった。投与群の雌雄ともに血液化学検査において統計的有意な変化を示したが、これらの所見は一貫性のある変化を反映していなかった(つまり、用量依存的でない、又は生物学的妥当性がなかった)ため、投与に関連したものはみなされなかった。全投与群の雄においてプロトンビン時間のわずかな延長(用量依存的、3,500 及び 20,000 mg/kg 飼料では統計学的に有意)、血小板数の増加(用量依存的、3,500 mg/kg 飼料では統計学的に有意)、及びリンパ球数の増加(用量依存的、20,000 mg/kg 飼料では統計学的に有意)が認められた。肝臓の絶対的及び相対的重量並びにグリコーゲン沈着は、切片が無作為に作成されていないような質の悪い試験設計だったため、最小用量の 100 mg/kg 飼料群も含めた全投与群の雄で著しく増加していた。心臓(雄)、腎臓、卵巣及び副腎(雌)の絶対的及び相対的重量の変化には異常な病理組織学的所見はみられなかった。フルアズロン投与は、3,500 及び 20,000 mg/kg 飼料群の雄及び雌において、軽度から中等度の肝細胞肥大が認められ、またこれらの用量の雄では甲状腺濾胞の肥大及び脳下垂体細胞肥大の発生頻度及び程度のわずかな増加が認められた。著者らは、無作用量(NOEL)を 600 mg/kg 飼料(39~41 mg/kg 体重/日相当)であると考えた。しかしながら、この投与量の雄で肝臓重量に対する影響が観察されている。委員会は、無作用量(NOEL)は肝臓に対する影響より 100 mg/kg 飼料、6.4 mg/kg 体重/日相当であると結論した。ラットにおける長期の毒性及び発がん性試験において同様の所見が観察されなかったことに注目すべきである(以下を参照)(Basler et al., 1987)。

### イヌ(原文 p.10)

純血種のビーグル犬(一群雌雄各 2 匹)に、工業用フルアズロンを 200 又は 50,000 mg/kg の混餌濃度で 1ヶ月間の混餌投与による用量設定試験が行われた。これらの用量は 8.5 又は 2,200 mg/kg 体重/日に相当した。試験は GLP 及び品質保証に準拠して認証されている。

死亡例はみられなかった。臨床症状、摂餌量、体重増加量、検眼鏡的、血液学的、臨床的及び尿中パラメーター並びに肉眼的及び病理組織学的所見には、投与に関連したと考えられる変化は示されなかった(Bloch et al., 1987)。

純血種のビーグル犬(一群雄雌各 4~6 匹)に、工業用フルアズロンの 0、500、5,000 又は 50,000 mg/kg の混餌濃度で 3ヶ月間混餌投与試験が行われた。試験は、GLP 及び品質保証に準拠して経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 409 に従って行われた。各群のうち何匹かが実験中に伝染病(恐らくレプトスピラ症)の症状を示したため、本試験はフルアズロンの安全性評価に役立つとは考えられなかった。感染症に起因しない徴候の所見は、5,000 及び 50,000 mg/kg 飼料群の雌における主幹動脈の変性性、炎症性又は肥大性の変化であった。しかしながら、この結果は、52 週間の混餌試験中での 13 週目での中間と殺では確認されなかった(以下を参照)(Gretener et al., 1988)。

ビーグル犬(一群雌雄各 6 匹)を用いて、工業用フルアズロンの 0、200、3,000 又は 50,000 mg/kg の飼料濃度で 1年間混餌投与試験が行われた。一群雌雄各 2 匹は 13 週後に中間検査のためにと殺された。その観察は死亡率、臨床症状、体重、摂餌量、検眼鏡学的検査、血液学的、血液化学的及び尿検査、臓

器重量並びに肉眼的及び顕微鏡学的検査が含まれていた。計算した平均摂取量は、雄で 0、7.5、110 又は 1,900 mg/kg 体重、雌で 7.1、120 又は 2,000 mg/kg 体重であった。この試験は、GLP 及び品質保証に準拠して経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 452 に従って行われた。

死亡例はみられなかった。投与により、主に高用量群の雄 2 匹(1 匹は 13 週でと殺、もう 1 匹は 52 週でと殺)に影響を及ぼし、13 週以降における摂餌量の低下、一過性の体重減少及びアルカリホスファターゼ、アスパラギン酸及びアラニンのアミノ基転移酵素の活性の増加であった。病理組織学的検査では、肝臓の軽度な多病巣性慢性炎症を伴う微細な多病巣性エリアの出血が明らかにみられた。中用量群の雄の 13 週以降及び高用量の雌の 39 週以降にアルカリホスファターゼ活性のわずかな増加も認められた。高用量群の雌ではリン濃度がわずかに減少した。無作用量(NOEL)は、肝臓の酵素活性の変化に基づいて、200mg/kg 飼料、7.5 mg/kg 体重/日相当であった (Briffaux、1988a、1990)。

### 2.2.3 長期毒性と発がん性 (原文 p.11)

#### マウス(原文 p.11)

Tif:MAGf(SPF) マウス(一群雌雄 60 匹)を用いて、工業用フルアズロンの 0、40、400、4,000 又は 9,000 mg/kg の混餌濃度で 2 年間混餌投与試験が行われた。平均達成摂餌量は、雄では 0、4.5、45、450 又は 990 mg/kg 体重/日、雌では 0、4.3、43、430 又は 970 mg/kg 体重/日に相当した。臨床症状、死亡率、体重、摂餌量及び飲水量、血液化学的変化(一群雌雄各 10 匹)及び臓器重量について観察し、詳細な肉眼的お酔い病理組織学的検査が行われた。試験は、GLP 及び品質保証に準拠して経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 451 に従って行われた。

臨床症状、体重及び摂餌量は、生存率(対照群では 40~45 %、投与群では 43~58 %)と同様に投与による影響はみられなかった。飲水量は、9,000 mg/kg 飼料群の雌並びに、試験 2 年目の 400 及び 4000 mg/kg 飼料群の雌で一貫して増加したが、40 mg/kg 飼料群の雌及び全投与群の雄では対照群と同程度であった。血液学的検査は投与に関連した変化を示さず、剖検の臓器重量及び肉眼的所見は対照群及び投与群において同等であった。投与に関連した非腫瘍性病変には、軽度の壊死を特徴とする水晶体の白内障の発生率の増加、4,000 及び 9,000 mg/kg 飼料群の雌雄において被膜下の水晶体線維の石灰沈着の発生率の増加、4,000 及び 9,000 mg/kg 飼料群の雄で前立腺のび慢性過形成の増加が含まれた。さらに、次の用量依存的でない子宮の変化が注目された: 400、4,000 及び 9,000 mg/kg 飼料群で炎症性のポリープの発生頻度が増加し、4,000 及び 9,000 mg/kg 飼料群では内腔の拡張が増加し、また 9,000 mg/kg 飼料群では血栓症を伴う血種及び血管拡張が増加した。

腫瘍発生頻度は増加しなかったが、高用量群の何匹かのいくつかの臓器において悪性リンパ腫を伴う全身性浸潤の発生頻度増加が認められた。動物 1 匹当たりのリンパ腫の総数、及びリンパ腫を有する動物の総数は、対照群と著しくは異ならなかった。子宮の病理学的変化に基づく無作用量(NOEL)は 40 mg/kg 飼料(すなわち 4.3 mg/kg 体重/日相当)であった (Bachmann et al., 1991a)。

本試験において、体内のフルアズロンの総量は約 400 mg/kg 飼料で最大に達するよう見えた: 4,000 及び 9,000 mg/kg 飼料群におけるフルアズロン濃度は血液中で 4.9~8.7 µg/mL、及び脂肪中で 880~970 mg/kg であったが、400 mg/kg 飼料群においてもわずかに低いだけであった。40 mg/kg 飼料群では定常状態には到達しなかった。血液: 脂肪の比率は、全群においておよそ 1: 200 であった(Maier, 1991a)。

## ラット (原文 p.12)

Tif:RAIf (SPF)ラット(一群雌雄 80 匹)に、工業用フルアズロンを 0、50、500、10,000 又は 20,000 mg/kg の混餌濃度で 2 年間混餌投与した。平均達成摂取量は雄において 0、1.9、18、380 又は 780 mg/kg 体重/日、雌において 0、2.1、21、440 又は 920 mg/kg 体重/日に相当する。雄雌各 10 匹を中間剖検のために 1 年後にと殺した。臨床症状、死亡率、体重、摂餌量、検眼鏡検査、血液学的(一群雌雄各 20 匹)、血液化学的(一群雌雄各 10 匹)、尿検査(一群雌雄各 10 匹)及び臓器重量を観察し、詳細な肉眼的及び病理組織学的検査を行なった。試験は、GLP 及び品質保証に準拠して経済協力開発機構(OECD) 試験ガイドライン 453 に従って行われた。

生存率(対照群 56~67%、投与群 54~73%)については、投与による影響はみられなかった。最高用量群において最終と殺時にはみられなかったが中間と殺時には小さな影響が認められた。雌において肝臓及び腎臓の相対的重量は有意に低下したが、形態学的変化を伴わなかった。雄においては微小の肝細胞肥大が認められた。最高用量群の雌では投与 2 年目には体重増加量が低下していた。しかし、これは統計学的な有意性には達しなかった。これらの所見は毒性学上に重要でないものと考えられた。腫瘍発生頻度は増加しなかった。体内のフルアズロンの総量は 500 mg/kg 飼料群で最大に達するように見えた: 500 mg/kg 飼料以上の雌雄においてフルアズロンの濃度は血液中で 1.3~2.3 µg/mL 及び脂肪中で 290~440 mg/kg であった。50 mg/kg 飼料群では定常状態には到達しなかった。血液: 脂肪の比率は、全群においてほぼ 1: 200 であった(Bachmann et al., 1991b; Maier, 1991b)。

### 2.2.4 遺伝毒性 (原文 p.13)

フルアズロンを用いて行われた遺伝毒性試験の結果は表 1 に要約した。

### 2.2.5 生殖毒性 (原文 p.13)

#### 2.2.5.1 多世代生殖毒性 (原文 p.13)

Ico:OFA SD ラット(一群雄 7 匹及び雌 14 匹)を用いて、工業用フルアズロンの 0、200、1,000、7,000 又は 20,000 mg/kg の飼料濃度で混餌投与による生殖毒性の予備試験が行われた。雄は交配前 2 週間及び交配期間中に投与され、その後と殺された。雌は、交配 2 週間前から出産 21 日まで投与され、雌及びその児らを一緒にと殺した。試験は品質保証により認証された。

試験中に雌雄いずれにおいても死亡又は投与に関連した臨床症状はなかった。F<sub>0</sub> 動物の摂餌量及び体重増加量、交尾前の期間及び妊娠持続期間については、投与による影響はなかった。また、授精、生殖能力、受精率、再吸収指数、死産、子育て行動、F<sub>1</sub> の生存児数、それらの身体発育又は新生児若しくは出生後の死亡率に影響は見られなかった。

F<sub>1</sub> の誕生時の平均体重は影響を受けなかったが、7,000 及び 20,000 mg/kg 飼料群において成長率のわずかな遅延が授乳期間の終了頃にみられた。

剖検では投与に関連した影響は認められなかった(Briffaux, 1988b)。

Ico:OFA SD ラット(一群雌雄各 30 匹)を用いた、工業用フルアズロンの 0、100、1,500 又は 20,000 mg/kg の混餌飼料を、交配前からその後続く 2 世代の妊娠及び授乳期間全体に渡って少なくとも 100 日間混餌投与し、2 世代繁殖試験が行われた。2 組の同腹児はそれぞれの世代毎に育てられた。最初の F<sub>1</sub> 同腹児(F<sub>1a</sub>)の雄及び雌を次世代繁殖のために選んだ。

F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub> 児動物の離乳後、親動物をと殺し、解剖した。次世代繁殖に選ばれなかった F<sub>1a</sub> 児動物並

びに F<sub>1b</sub>、F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub> 児動物は 21 日間の授乳の後にと殺され、解剖された。

この試験は、GLP 及び品質保証に準拠して経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 416 に従った。

唯一認められた影響は摂餌量及び体重で、生殖機能についてのもではなかった。高用量群の F<sub>1</sub> 雌では、最初の妊娠期間の体重がわずかに低下し、中用量及び高用量群では 2 回の授乳期間の最後に摂餌量がわずかに低下する傾向を示した。

高用量群の両世代の新生児の生存能力は、最初の交配後にわずかに低下したが、その後の交配からの同腹児は影響されなかった。出産後 4 日から離乳までの児の生存能力はどの段階においても影響を受けなかった。すべての同腹児の出生時の体重は対照群のそれと同等であった。しかし、高用量群における体重増加量は、すべての世代(F<sub>1a</sub>、F<sub>2a</sub>、F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub>)で低下し、中用量群では F<sub>1a</sub>、F<sub>2a</sub> 及び F<sub>2b</sub> 世代で低下していた。

無作用量(NOEL)は出生後の毒性に基づき 100 mg/kg 飼料(5 mg/kg 体重/日に相当)であった(Barrow & Briffaux, 1991)。

#### 2.2.5.2 発生毒性 (原文 p.14)

##### ラット (原文 p.14)

交配させた Tif:RAIf (SPF)ラット(一群雌 24 匹)に工業用フルアズロンを 0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日の混餌濃度でポリソルベート 80 の 0.1%水溶液を用いて妊娠 6~15 日に強制経口投与した。妊娠 21 日に母動物をと殺し、解剖した。また、胎児について体重及び性別を調べ、外表、内臓及び骨格の異常について検査した。この試験は、GLP 及び品質保証に準拠して経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 414 に従って行われた。

中用量群の母動物 1 匹はその全同腹児を流産した。投与に関連した影響は母動物においては観察されなかった。また、着床数、生存児数、再吸収数並びに胎児重量及び同腹児重量に投与による影響は認められなかった。催奇形性の徴候はなかった。従って、フルアズロンは 1,000 mg/kg 体重/日までの用量では、母動物並びに胚及び胎児への毒性、催奇形性はなかった(Thouin, 1988)。

##### ウサギ (原文 p.15)

交配させた雌ウサギ(チンチラ型、雌 20 匹)の妊娠 7~19 日に、トウモロコシデンプン 3%(w/w)水溶液に懸濁させた工業用フルアズロンを 0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日の用量で強制経口投与した。母動物は妊娠 29 日にと殺及び解剖され、様々なパラメーターについて検査された。胎児については肉眼的剖検並びに内臓及び骨格検査を行った。この試験は、GLP 及び品質保証に準拠して経済協力開発機構(OECD)試験ガイドライン 414 に従って行われた。

高用量群の雌 1 匹が不完全な挿管により死亡し、別の 1 匹はその胎児すべてを再吸収した。着床後胚死亡の発生頻度は、初期の再吸収の割合がわずかに高いことにより、すべての投与群でわずかに増加していた。しかし歴史的対照範囲内にあることもあり、投与と関係がないと考えられた。生存胎児数及び同腹児体重は投与の影響を受けなかった。全投与群の胎児体重はわずかに増加していた。群での重量増加は統計的に有意であったが、同腹児毎では有意な差は認められなかった。他の影響は観察されなかった。従って、フルアズロンについて 1,000 mg/kg 体重/日までの用量では母動物、胚又は胎児の毒性を引き起こさず、催奇性はなかった(Thomann, 1988)。

表 1. フルアズロンを用いた遺伝毒性試験の結果

終点	対象	濃度	結果	S9	QA	参照
<i>In vitro</i>						
復帰突然変位	S. typhimurium TA98、TA100、 TA1535、TA1537	1.14~278 µg/mL <sup>a</sup>	陰性 陰性	+ -	No	Deparade & Arni (1985)
遺伝子突然変位	V79チャイニーズハムスター細胞	12.5~500 ng/mL 0.625~25 µg/mL	陰性 陰性	+ -	Yes	Dollenmeier & Puri (1987)
染色体異常	ヒトリンパ球	14.1~225 µg/mL 7.5~120.0 µg/mL	陰性 陰性	+ -	Yes	Strasser & Muller (1987)
DNA修復	ラット肝細胞	0.4~300 µg/mL	陰性		Yes	Puri & Muller (1987)
DNA修復	ヒト繊維芽細胞	0.2~50 µg/mL	陰性		Yes	Meyer & Puri (1987)
<i>In vivo</i>						
核異常	チャイニーズハムスター骨髄	1.25~5.0 g/kg 体重 <sup>b</sup>	陰性 <sup>c</sup>		Yes	Strasser & Arni (1987)

S9、(ラット肝臓の 9,000 × g 画分); QA、品質保証

- 細胞毒性はない、しかし、S9 画分の存在下で高用量においては沈殿が生じた。
- 連続した 2 日間に強制投与されたその日毎の投与量。シクロフォスファミドを陽性対照として用いた。
- 著者は 5.0 g/kg 体重を適用可能な最高用量と考えたが、細胞毒性が認められなかったため骨髄が暴露されていたかは明らかではない。

## 2.2.6 標的動物における試験 (原文 p.16)

認容性試験において、ヘレフォード牛(一群雌雄各 3 頭)に、Acatak (フルアズロン標準品)を 0 回(対照群)、1 回、3 回及び 5 回、推奨用量の 2 mg/kg 体重で、首から臀部にかけて背中に沿ってポアオン投与した。動物はその後 8 週間観察され、無症状の副作用を監視した。試験は品質保証を証明された。動物に刺激や不快感をもたらさなかった皮膚及び毛皮の皮殻質層の形成は別として、すべての投与量でよく許容された。薬に関連する変化は、体重、摂餌量、体温又は血液学的若しくは血液生化学的パラメーターにおいては観察されなかった(Bowen & Strong, 1993)。ポアオン製剤である Acatak をラベル表示に従って使用した場合、牛の毛皮に皮殻質層が生じたが、動物は、刺激の臨床的症状は示さなかった。病理組織学的検査では皮膚に小さな病理学的変化が認められたのみであった。これは品質隠蔽には影響しない(Strong, 1993; Strong & Bowen, 1993)。

有効成分としてフルアズロンを含む市販製剤 Acatak の皮下投与では、1 mg/kg 体重を単回投与された牛、又は 2.5 mg/kg 体重及びその後 5 mg/kg 体重の 2 回を投与されたイヌにおいて、副作用又は投与部位の局所反応は認められなかった(Suarez, 1988; Genchi, 1990)。

## 2.2.7 熱分解に関する試験 (原文 p.16)

牛肉及び脂肪中に残留しているフルアズロンの分解について、通常の乾燥した料理、水若しくは油中での料理又は電子レンジ処理の後に調査した。推奨された投与経路ではない皮下投与によって 1.5 mg/kg 体重のフルアズロンを投与した去勢牛の肉及び脂肪をサンプルとして用いた。試験は GLP 及び品質保証に準拠して認証された。

フルアズロン残留物は、部分的に(肉の中で)又は完全に(脂肪の中で)[3-(3-クロロ-5-トリフルオロ-メチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロフェニル]1-アミンに分解された。この分解物は、ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 系、又は大腸菌 WP2uvrA を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さなかった。参照物質として調理済み肉で検出される既知の突然変異誘発物質 MeIQx (2-アミノ-3,8-ジメチルイミノ[4,5f]キノキサリン)が用いられた(Schulze-Aurich, 1992c; Maier, 1993)。

### 3. コメント (原文 p.17)

委員会は、フルアズロンの薬物動態、代謝、急性、短期及び長期毒性、発がん性、遺伝毒性及び生殖毒性試験の結果を検討した。評価のために重要な試験はすべて、試験手順及び処置法のための適切な基準に沿って行われた。

放射標識フルアズロンのラットへの経口投与後 24 時間の分析から、平均 60 %が腸から吸収されたことが示された。吸収された放射標識化合物は、肝臓、腎臓、肺、筋肉及び脳では著しく低かった一方で、ほとんどが脂肪組織に取り込まれていた。組織中の放射標識フルアズロンの 90 %は未変化体であった。フルアズロンは 1 次速度式に従って半減期約 13 日で脂肪組織からゆっくり排泄された。主として糞中に排泄された。投与後 1 週間に、59 %は糞中に、3 %は尿中に排泄された。投与量のおよそ 3 分の 1 は未変化フルアズロンとして糞中に排泄され、残りの 3 分の 2 は、ベンゾイル基の炭素と尿素の窒素の間の尿素部分の開裂により代謝され、続いてフェニル基が水酸化された。

放射標識フルアズロンを牛に局所的に塗布した場合、放射標識化合物は、経皮、経口(舐めることによって)又は両経路からゆっくり吸収された。吸収から排泄の間の定常状態は投与後 3~4 週の間観察された。吸収された放射標識化合物は、主として脂肪組織に取り込まれ、他の組織でははるかに少なかった。血漿及び組織からのフルアズロンの消失は、半減期が 10.5 及び 4.5~5.5 週と、それぞれ遅かった。主な排泄経路は糞であった(16 週までに投与量の 62 %)が、腎臓からの排泄はあまり重要ではなかった(16 週までに投与量の 1 %)。胆汁排泄の徴候もいくつかみられた。未変化フルアズロンが組織及び糞中の総残留物の 90 %以上を占めたように、フルアズロンは大規模に代謝されなかった。放射標識フルアズロンの去勢牛への皮下投与によっても同様の遅い吸収、分布及び排泄が認められた。糞中に排泄された代謝物のパターンは多少複雑であったが、フルアズロンの 3 分の 1 はより極性の大きい代謝物へと代謝されることを示していた。ラットにおけるフルアズロンの運命は牛の場合と類似していたが、牛より大規模にフルアズロンを代謝した。

経口投与されたフルアズロンは急性毒性が低く、ラットにおける半数致死量(LD<sub>50</sub>)は>5,000 mg/kg 体重であった。

フルアズロンの短期毒性がラット及びイヌへの経口投与により評価された。28 日間の試験では、ラットに 0、10、100 又は 2,000 mg/kg 体重/日の用量でフルアズロンを強制経口投与した。主に二つの高用量群で、特に雄においてプロトロンビン時間が延長し、肝臓重量が増加し、血小板数及び胸腺重量が減少した。0、100、600、3,500 及び 20,000 mg/kg 飼料(6.4~1,400 mg/kg 体重/日に相当)の 13 週間混餌試験において、雄ラットはまたフルアズロンに対して雌より敏感に影響された。

二つの高用量群の雄ラットでは、甲状腺濾胞上皮細胞、脳下垂体細胞及び肝細胞の肥大と同様に、プロトロンビン時間の延長、血小板数及びリンパ球数の増加、肝臓の絶対的及び相対的重量の増大を引き起こした。雄では、600 mg/kg 飼料群でも肝臓の絶対的及び相対的重量の増加が観察された。雌では、

3,500 及び 20,000 mg/kg 飼料群で肝細胞肥大が生じた。無作用量(NOEL)は、肝臓に対する影響により、6.4 mg/kg 体重/日に相当する 100 mg/kg 飼料であった。

1 年の混餌投与試験では、イヌにフルアズロンを 0、200、3,000 又は 50,000 mg/kg の混餌濃度で投与した。主に最高用量の雄において、摂餌量の減少、一過性の体重減少、アルカリホスファターゼ並びにアスパラギン酸及びアラニンのアミノトランスフェラーゼの血清活性の増大、並びに肝臓のわずかな多巣性の慢性炎症を伴った微細な多巣性出血からなる影響は観察された。アルカリホスファターゼ活性のわずかな増加は 3,000 mg/kg 飼料群の雄及び 50,000 mg/kg 飼料群の雌において観察された。無作用量(NOEL)は、肝臓の酵素活性の変化によって 7.5 mg/kg 体重/日に相当する 200 mg/kg 飼料であった。

発がん性試験では、マウスは、2 年間、0、40、400、4,000 又は 9,000 mg/kg の混餌濃度の飼料(4.3～990 mg/kg 体重/日に相当)を与えられた。二つの高用量群の雌では飲水量の増加、白内障及び子宮の変化(炎症性ポリープ、内腔の拡張及び、9,000 mg/kg 飼料群においてのみ、血栓症に関連した出血及び血管の拡張)を示した。飲水量の増加及び炎症性の子宮ポリープは 400 mg/kg 飼料の雌でも観察された。二つの高用量群の雄マウスでは白内障、及び前立腺組織のびまん性過形成の出現頻度の増加傾向がみられた。無作用量(NOEL)は、子宮の病理組織学的変化により 4.3 mg/kg 体重/日に相当する、40 mg/kg 飼料であった。

長期毒性及び発がん性の試験において、ラットにフルアズロンを 0、50、500、10,000 及び 20,000 mg/kg 飼料(1.9～920 mg/kg 体重/日)で 2 年間与え、一部の動物は 1 年目にと殺された。いずれの投与量においても毒性学上有意な影響は観察されなかった。ラットを用いた 13 週間試験で観察された肝臓の毒性作用は 1 年後及び 2 年後には観察されなかった。

長期毒性試験において、高用量においても血液及び脂肪中の化合物濃度が増加しなかったため、フルアズロンの体内総量は、比較的低い濃度(マウス及びラットにおいておよそ 400 及び 500 mg/kg 飼料、つまり 43 及び 18 mg/kg 体重/日に相当)でも最大量に達した。理由は明らかではない。血液及び脂肪濃度を測定していなかったため、短期の試験においても同様の結果が得られたかどうかは知られていない。

フルアズロンは、*in vitro* でネズミチフス菌における復帰突然変異、チャイニーズハムスター細胞における遺伝子突然変異、ヒトリンパ球における染色体異常、ラット肝細胞及びヒト繊維芽細胞における DNA 修復を誘導するかどうかについて試験された。また *in vivo* でチャイニーズハムスター骨髄における核異常誘導能が試験された。すべての結果は陰性であった。げっ歯類におけるこれらのデータ及び生物学的分析の結果に基づき、委員会が、フルアズロンには遺伝毒性や発がん性を有する可能性がないと結論した。

ラットに 0、100、1,500 又は 20,000 mg/kg の混餌濃度(5～1,000 mg/kg 体重/日に相当)で与えた 2 世代繁殖毒性試験では、フルアズロンは生殖機能に悪影響を及ぼさなかった。観察されたただ一つの結果は、1,500 及び 20,000 mg/kg 飼料群の児動物のわずかな成長遅延及び 20,000 mg/kg 飼料群の新生児死亡率のわずかな増加であった。無作用量(NOEL)は、出生後の毒性により、5 mg/kg 体重/日に相当する 100 mg/kg 飼料であった。

フルアズロンは、ラット又はウサギに 1,000 mg/kg 体重/日までを経口投与したとき、母体毒性を示さず、胚毒性、胎児毒性又は催奇形性を引き起こさなかった。

フルアズロンは神経系に作用しない昆虫成長調節剤の分類に属し、また、ラット、マウス又はイヌを用い

た短期又は長期毒性試験において中枢神経系が標的器官ではなかったことから、神経毒性の特別試験は行なわれていない。委員会は、このような試験は不必要であると結論を下した。

#### **4. 評価（原文 p.19）**

委員会は、マウスを用いた 2 年間毒性試験における子宮の病理組織学的変化に関する無作用量 (NOEL) 4.3 mg/kg 体重/日及び 100 倍の安全係数に基づいて、0~40 µg/kg 体重の一日摂取許容量 (ADI)を設定した。一日摂取許容量(ADI)は、いつもどおりに有効数字 1 桁に丸められた(付録 1、参照 91、セクション 2.7)。

### フルアズロンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1997）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口)	ラット		LD <sub>50</sub> : >5,000 mg/kg 体重
急性毒性(経皮)	ラット		LD <sub>50</sub> : >2,000 mg/kg 体重
急性毒性(吸入)	ラット		LD <sub>50</sub> : 5,994 mg/kg 体重
3 週間短期毒性 (経皮)	ラット	0、10、100、1,000 mg/kg 体重/日	NOAEL=10 mg/kg 体重/日 プロトロンビン時間延長より
4 週間短期毒性 (混餌)	ラット	0、100、600、3,500、 20,000 mg/kg 飼料	NOEL=100 mg/kg 飼料 肝臓への影響より
1 年間短期毒性 (混餌)	イヌ	0、200、3,000、50,000 mg/kg 飼料	NOEL=200 mg/kg 飼料 肝臓の酵素活性の変化より
2 年間長期毒性 発がん性試験	マウス	0、40、400、4,000、 9,000 mg/kg 飼料	NOAEL=40 mg/kg 飼料 子宮の病理組織学的変化より
2 世代繁殖	ラット	0、100、1,500、2,000 mg/kg 飼料	NOEL=100 mg/kg 飼料 出生後の毒性より
発生毒性・催奇形 性	ラット	0、10、100、1,000 mg/kg 体重	NOEL=1,000 mg/kg
発生毒性・催奇形 性	ウサギ	0、10、100、1,000 mg/kg 体重	NOEL=1,000 mg/kg

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
GLP	good laboratory practice	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
SPF	Specific pathogen free	特定病原体除去動物
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
OECD	Organization for Economic Cooperation and Development	経済協力開発機構
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose	半数致死量
NZW	New Zealand White	ニュージーランドホワイト種
NOEL	No-observed effect level	無影響量
ADI	Acceptable daily intake	一日摂取許容量



## フルアズロン 評価書和訳と情報整理

EMA 2005

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500014283.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014283.pdf)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Fluazuron, Summary Report, 2005



フルアズロン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2005) 目次

まとめ報告 (原文 p.1) .....	51
結論及び提言: (原文 p.4) .....	54

## 原文 目次

	原文ページ
概略報告 .....	1
結論及び提言 .....	4
懸案事項 .....	5
SUMMARY REPORT .....	1
Conclusions and recommendations .....	4
LIST OF QUESTIONS .....	5

欧州医薬品審査庁

動物用医薬品審査

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK

電話番号: (44~20)74 18 84 00、ファックス(44~20)74 18 84 47

電子メール: mail@emea.eu.int <http://www.emea.eu.int>

この文書の複製及び/又は配布は、欧州医薬品庁 (EMEA) が承認した場合のみとし、非営利目的とする。

欧州医薬品庁 (EMEA) /cvmp/ 77290/05 -最終審議

2005年3月

動物用医薬品審査委員会

フルアズロン

### 概略報告 (原文 p.1)

1. フルアズロンは、ベンゾイルフェニルウレア系誘導体で、キチンの形成阻害剤に属する昆虫成長制御 (調節、調整) 剤である。フルアズロンは、吸血、脱皮及び孵化中のダニのキチン形成を特異的に阻害する。この化合物は肉牛のダニ対策用であり、1回あたり 1.5 及び 2.5 mg/kg 体重をポアオンとして局所的に滴下し、必要であれば 3~6 カ月後に再使用する。
2. ラットに (放射標識)フルアズロンを経口投与したところ、その吸収量は高く (投与後 24 時間以内に 60 %)、排泄はフルアズロン及びその代謝物の胆汁中排泄を示唆する、糞が主な経路であった (投与後 1 週間以内に 59 %が糞中に排泄され、尿には 3 %排泄された)。吸収量の大部分は、脂肪組織に未変化体フルアズロンとして留まり、肝臓、腎臓、肺、筋肉及び脳中にはごく微量であった。フルアズロンは、半減期約 13 日の一次速度式に従った受動拡散により脂肪組織より放出された。投与量の約 3 分の 1 は未変化体フルアズロンとして糞中に排泄され、残りの 3 分の 2 は、脂肪組織よりゆっくりと放出され、最終的に代謝された。代謝により、ベンゾイルの炭素と尿素の窒素の間の尿素部分の開裂が起こり、引き続き残りの尿素が水酸化される。
3. フルアズロンを経口投与した場合、急性毒性は低く、ラットの LD<sub>50</sub> 値は、5,000 mg/kg 体重以上であった。
4. ラットを用いた、0、10、100 又は 2,000 mg/kg 体重/日に相当するフルアズロンの強制経口投与による 28 日間投与試験が実施された。主に中用量及び高用量のフルアズロンを投与された動物、特に雄において、プロトロンビン時間の延長及び肝臓重量の増加並びに血小板数及び胸腺重量の減少が主に観察された。この試験での無作用量 (NOEL) は、3.2 mg/kg 体重/日に相当する 10 mg/kg 飼料であった。
5. ラットを用いた、100、600、3,500 又は 20,000 mg/kg のフルアズロンを含む飼料 (雄では、0、6.4、39、220 及び 1,300 mg/kg 体重/日、並びに雌では、0、6.6、41、240 及び 1,400 mg/kg 体重/日に相当) による 13 週間混餌投与試験でも、雄ラットはより感受性が高い結果となった。3,500 及び 20,000 mg/kg 飼料の雄ラットでは、プロトロンビン時間の延長、血小板数及びリンパ球数の増加、並

びに肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられ、同様に甲状腺濾胞の肥大、脳下垂体の肥大及び肝細胞肥大も観察された。肝臓の絶対及び相対重量の増加は、600 mg/kg 飼料群の雄でも観察された。3,500 及び 20,000 mg/kg 飼料群の雌では、肝細胞肥大がみられた。ラットに対する無作用量 (NOEL) は、6.4 mg/kg 体重/日に相当する 100 mg/kg 飼料であった。

6. イヌを用いて、200、3,000 又は 50,000 mg/kg のフルアズロンを含む飼料(雄では、0、7.5、110 及び 1,900 mg/kg 体重/日、並びに雌では、0、7.1、120 及び 2,000 mg/kg 体重/日に相当)を投与し、13 週で中間と殺をする、52 週間混餌投与試験が実施された。主にフルアズロンの高用量群の雄で影響がみられた(一時的な摂餌量及び体重の減少、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの活性の増加、並びに肝臓のわずかな多発性慢性炎症を伴った微小の多発性出血)。3,000 mg/kg 飼料の雄及び 50,000 mg/kg 飼料の雌においても、アルカリホスファターゼ活性のわずかな増加が観察された。この試験での無作用量 (NOEL) は、7.5 mg/kg 体重/日に相当する 200 mg/kg 飼料であった。
7. ラットに、100、1,500 又は 20,000 mg/kg のフルアズロンを含む飼料(5~1,000 mg/kg 体重/日に相当)を与える、2 世代繁殖毒性試験では、フルアズロンによる生殖機能への有害影響は見られなかった。1,500 及び 20,000 mg/kg 飼料群の児動物の成長のわずかな遅延及び、20,000 mg/kg 飼料群における新生児の死亡率のわずかな上昇が、唯一の影響として観察された。この試験での無作用量 (NOEL) は、5mg/kg 体重/日に相当する、100 mg/kg 飼料であった。
8. ラット及びウサギへの 1,000 mg/kg 体重/日までの経口投与では、フルアズロンは母体毒性を示さず、胚/胎児毒性又は催奇形性を起こさなかった。
9. フルアズロンの様々な *in vitro* での変異原性試験(様々な遺伝学的評価項目を網羅する)及び、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* の核異常試験が実施された。*in vivo* の試験では、骨髄が暴露したか否か明確でなかったため、結論が出なかった。*in vitro* の試験では、すべて陰性であった。フルアズロンには、遺伝毒性はないとの結論に達した。
10. マウスを用いた発がん性試験及びラットを用いた長期毒性/発がん性併合試験が実施された。マウスに 40、400、4,000 又は 9,000 mg/kg 飼料(雄で 0、4.5、45、450 及び 990 mg/kg 体重/日、並びに雌で 0、4.3、43、430 及び 970 mg/kg 体重/日に相当)を 2 年間混餌投与した。4,000 及び 9,000 mg/kg 飼料の雌に、飲水量の増加、白内障及びいくつかの子宮の変化(炎症性ポリープ、内腔拡張及び、9,000 mg/kg 飼料のみに血栓症と関連する子宮血腫及び血管の拡張)が見られた。飲水量の増加及び炎症性子宮ポリープは、400 mg/kg 飼料の雌にも見られた。4,000 及び 9,000 mg/kg 飼料の雄マウスに、白内障が見られ、前立腺組織のび慢性過形成の増加傾向が観察された。本試験での無作用量 (NOEL) は、4.3 mg/kg 体重/日に相当する、40 mg/kg 飼料であった。
11. ラットに、50、500、10,000 又は 20,000 mg/kg 飼料のフルアズロン(雄で 0、1.9、18、380 及び 780 mg/kg 体重/日、雌で 0、2.1、21、440 及び 920 mg/kg 体重/日に相当)による 2 年間混餌投与試験が行われた。最高用量群にのみ、投与 1 年後の中間と殺時にいくつかの影響が観察された: 雌では、体重増加進行、肝臓及び腎臓の相対重量が減少し、雄では、肝細胞のわずかな肥大が見られた。いずれも試験終了時にはこれらの影響は観察されなかった。この試験での無作用量 (NOEL) は、730 mg/kg 体重/日に相当する 20,000 mg/kg 飼料であった。これらの試験より、フルアズロンに発がん性はないとの結論に達した。

12. ベンジルフェニル尿素誘導体が抗真菌活性を示すとの報告がいくつかある。作用機構は、真菌細胞壁のキチンの合成阻害が関係している可能性がある。これらの抗真菌作用は別として、フルアズロンには有効な抗菌活性があるとは考えられていない。現行の最大残留基準値(MRL)の適用は、ヒトの消費の乳生産動物を想定していない。従って、残留が食品加工処理に使用される技術プロセスに影響を与えるかどうかを決定するためのさらなる情報は必要とされない。
13. マウスを用いた 2 年間試験における、子宮の組織病理学的変化に対する全体的な無作用量の最低値 4.3 mg/kg 体重/日及び 100 倍の安全係数に基づき、ADI(一日摂取許容量)は、0.043 mg/kg 体重(すなわち、60 kg のヒトに対し 2,580 µg/日)と設定された。
14. 去勢牛に放射標識フルアズロンを皮下投与し、投与部位に貯留物を形成させた。フルアズロンはゆっくりと循環血流に放出され、48 時間後に血漿中濃度が最大に達し、血漿中の消失半減期は 78 日であった。放出後、フルアズロンは主に脂肪組織に取り込まれ、少量が他の細胞に取り込まれた。組織からのフルアズロンの消失は、ほとんどが未変化体フルアズロンであり、遅かった。最終的に、フルアズロンの一部(約 3 分の 1)はより極性の代謝物に代謝された。投与後 16 週間で、投与量の 16 % が未変化体フルアズロンとして排泄され、8 %がその分解物として排泄された。主な排泄経路は、胆汁を含む糞中であり(16 週後で投与量の 23 %)、腎排泄はわずかであった(16 週後で投与量の 1 %)。牛におけるフルアズロンの体内運命は、ラットの場合と非常に良く類似していたが、代謝の程度は、牛と比べるとラットの方がより高いように思われた。
15. 放射標識フルアズロンを牛に局所的に投与した場合、経皮若しくは経口(舐めることによる)、又はその両方によりフルアズロンはゆっくりと吸収された。投与後 3~4 週間は、吸収と排泄の間で定常状態が観察された。吸収された放射標識化合物は、主に脂肪組織に取り込まれ、少量が他の組織に取り込まれた。血漿及び可食組織からのフルアズロンの消失は遅く、その消失半減期はそれぞれ、血漿で 10.5 週間、可食組織で 4.5~5.5 週間であった。主要な排泄経路は、糞中であり(16 週後で投与量の 62 %)、腎排泄はわずかであった(16 週後で投与量の 1 %)。胆汁排泄の兆候もみられた。組織及び糞便中の総残留量の 90 %以上を未変化フルアズロンが占めており、フルアズロンはほとんど代謝されなかった。最初の時点(2 週)では、フルアズロンが肝臓中の総残留量の 90 %を占め、同様に腎臓では 99 %、筋肉では 97 %、そして脂肪では 100 %を占めていた。局所投与を皮下投与と比較すると、皮下投与後に糞中に排泄された代謝物パターンの方が、いくらか複雑な形態であった(フルアズロンの約 3 分の 1 が、より極性の代謝物に代謝された)。ラットにおけるフルアズロンの体内運命は牛と類似していたが、ラットは牛よりも広範囲にわたりフルアズロンを代謝していた。
16. 牛における数件のフルアズロン残留試験が実施された。さらに、野外試験からの残留物データもいくつか得られた。すべての試験において、フルアズロンは推奨されている治療での使用方法(1.5~2.5 mg/kg 体重)に従って投与された。いくつかの試験では、4 mg/kg 体重までの高用量が使用された。いくつかの試験では、投与を最短の推奨間隔期間である 12 週間、又は 9 週間繰り返された。また、フルアズロン投与された母動物からの乳汁を介した子牛への残留物の移行についても調べられた。

2 mg/kg 体重の単回局所投与 4 週間後、フルアズロン濃度が最も高かったのは脂肪(2.4 mg/kg)であった。より低い残留物濃度は、肝臓(0.10 mg/kg)、腎臓(0.07 mg/kg)及び筋肉(0.07 mg/kg)において認められた。脂肪中の残留物濃度は、投与 16 週後で 0.5 mg/kg まで徐々に低下した。こ

の残留物のパターン及び消失は、他の単回投与試験によって確かめられた。概して、脂肪中の残留物濃度は、他の組織中より約 10 倍高かった。投与部位からの皮下脂肪及び他の部位(皮下、腎又は大網)からの脂肪の残留物の濃度に違いは見られなかった。

9 週間隔で 2 回、3 mg/kg 体重のフルアズロンを局所投与してから 6 週間後に、脂肪中のフルアズロン濃度は最高値(1.18 mg/kg)に達した。肝臓(0.09 mg/kg)、腎臓(0.04 mg/kg)及び筋肉(0.04 mg/kg 未満)の残留物濃度はより低かった。脂肪中の残留物の濃度は、投与 16 週後で 1.31 mg/kg まで徐々に低下した。この残留物のパターン及び消失は、他の反復投与試験によって確かめられている。概して、脂肪中の残留物の濃度は、他の組織中よりも数倍高かった。投与部位からの皮下脂肪及び他の部位(皮下又は腎臓)からの脂肪中の残留物の濃度に差はなかった。

12 週間隔で 3 回、4 mg/kg 体重のフルアズロンの局所投与 6 週間後における、生検によって得られた脂肪試料中のフルアズロン濃度は、2.1~3 mg/kg であった。血漿中及び脂肪中の残留物の濃度は、2 回目の投与後にはより少なくなり、3 回目の投与後にさらに少なくなった。

フルアズロンは、牛の乳汁を介して子牛へと排泄され、最終的に血漿及び脂肪中の残留物濃度は、母牛より子牛の方が高くなった。12 週間隔の複数回投与により残留物の蓄積を引き起こすことはなかった。春に行った投与後の残留物濃度は高い傾向が見られたが、これは冬毛のグルーミングのためであろう。

17. 牛属動物種の可食組織におけるフルアズロンの定期的モニタリングのために、HPLC-UV 法が提案された。その方法について、国際標準化機構(ISO) 78/2 又は他の国際標準形式に従った形では説明されておらず、特異性(妨害を含む)、正確度及び精度、検出限界、線形性及び安定性に関する検証は不十分であった。定量限界は、暫定的に筋肉、肝臓及び腎臓で 20 µg/kg、脂肪で 10 µg/kg とされた。欠陥が確認されているにもかかわらず、この方法は、残留物を暫定的にモニタリングするのに適していると考えられる可能性がある。
18. フルアズロンは、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)の第 48 回会合で評価された。JECFA は、同じ一日摂取許容量(ADI)を設定したが、通常の慣行に従い有効数字 1 桁に丸めてある: 0~40 µg/kg 体重。コーデックスにおける最大残留基準値は、牛について次のように設定された: 脂肪 7,000 µg/kg、筋肉 200 µg/kg、並びに肝臓及び腎臓 500 µg/kg。

#### 結論及び提言: (原文 p.4)

以下と考えられた。:

- フルアズロンの ADI(一日摂取許容量)は、0.043 mg/kg 体重、すなわち 2,580 µg/人と設定された、
- フルアズロンはほとんど代謝されず、そのため指標残留物として選択された、
- 牛組織中の総残留物のうち指標残留物の割合は、筋肉で 97 %、脂肪で 100 %、肝臓で 90 %、そして腎臓で 99 %であった、
- 脂肪における指標残留物の残留濃度は、他の組織に比べ全般的に 10 倍高かった、
- 牛の可食組織中の指標残留物の測定には所定の分析方法があり、検証に関する未解決問題が完結するまでは、モニタリング目的で暫定的に使用することが可能である;

動物用医薬品委員会(CVMP)は、下記の表に従い、委員会規則(欧州委員会)No. 2377/90 の付属書Ⅲ

にフルアズロンを記載することを推奨する:

薬理的活性物質	指標残留物	標的動物	最大残留許容量	標的組織	他の条項
フルアズロン	フルアズロン	牛	200 µg/kg 7000 µg/kg 500 µg/kg 500 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	ヒト消費用の乳生産動物には使用しないこと。

これらの最大残留基準値(MRL)の値に基づき、一日摂取量は、一日摂取許容量(ADI)の約 19 %に相当するであろう。

推奨最大残留基準値は、国際食品規格によって設定されたものと同じである。

委員会は、委員会規則(欧州委員会)No. 2377/90 の付属書 I 中へ、これらの最大残留基準値を含めるかを検討する前に、懸案事項に挙げられている問題に取り組むべきである。

### 懸案事項

1. 申請者は、欧州連合における治験薬の規約第 8 巻に従って、提案された一連の分析方法をさらに検証するべきである。

下記の点について対処するべきである:

- ・フルアズロンの代謝物及び類似物との関係並びに他の動物用医薬品の使用からの干渉に対する感受性の分析方法の特定性
- ・最大残留基準値の半数値、最大残留基準値及び最大残留基準値の 2 倍値における正確度及び精度を実証したデータ
- ・検出及び定量の実証限度
- ・線形性に関するデータ
- ・検体標本の保持継続期間及び環境に関する方法の安定性のデータ
- ・国際標準化機構(ISO) 78/2 又は他の国際標準形式に従った、方法の解説のすべての情報

フルアズロンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2005）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性 (経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 5,000 mg/kg 体重以上
28 日間亜 急性経口毒 性	ラット	0、10、100、2,000 mg/kg 体重/日	NOAEL=3.2 mg/kg 体重/日 (10 mg/kg 飼料) 中用量、高用量の特に雄で、プロトロンビン時間の延 長及び肝臓重量の増加、血小板数及び胸腺重量の 減少。
13 週間亜 急性経口毒 性	ラット	0、100、600、3,500、 20,000 mg/kg 飼料 (雄:0、6.4、39、 220、1,300 mg/kg 体 重/日、雌:0、6.6、 41、240、1,400 mg/kg 体重/日相当)	NOAEL=6.4 mg/kg 体重/日 (100 mg/kg 飼料) 雄の感受性がより高い。 雄(3,500、20,000 mg/kg 飼料):プロトロンビン時間 の延長、血小板数及びリンパ球の増加、肝臓の絶対 及び相対重量の増加、甲状腺濾胞の肥大、脳下垂体 肥大、肝細胞肥大 雄(600 mg/kg 飼料):肝臓の絶対及び相対重量の増 加。 雌(3,500、20,000 mg/kg 飼料):肝細胞肥大
52 週間慢 性経口毒性	イヌ	0、200、3,000、 50,000 mg/kg 飼料 (雄:0、7.5、110、 1,900 mg/kg 体重/ 日、雌:0、7.1、120、 2,000 mg/kg 体重/日 相当)	NOAEL=7.5 mg/kg 体重/日 (200 mg/kg 飼料) 雄(高用量):一時的摂餌量及び体重の減少、アルカ リホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラー ゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の増加、 肝臓のわずかな多発性慢性炎症を伴った微小の多発 性出血。 雄(3,000 mg/kg 飼料)及び雌(50,000 mg/kg 飼 料):アルカリホスファターゼ活性のわずかな増加
2 世代繁殖 毒性試験	ラット	100、1,500、20,000 mg/kg 飼料(5~ 1,000 mg/kg 体重/日 相当)	NOEL= 5 mg/kg 体重/日 (100 mg/kg 飼料) 生殖機能への有害影響なし。 1,500、20,000 mg/kg 飼料:児動物の成長のわずかな 遅延。 20,000 mg/kg 飼料:新生児の死亡率のわずかな上 昇。
催奇形性	ラット、ウサギ	詳細な記載なし	1,000 mg/kg 体重/日まで、母体毒性見られず、胚/胎 児毒性、催奇形性を起こさなかった。
<i>in vitro</i> 変 異原性試験 <i>in vivo</i> 核 異常試験	チャイニーズ ハムスター	記載なし	<i>in vitro</i> 試験:陰性。従って遺伝毒性はない <i>in vivo</i> 試験:結論は出なかった
発がん性試 験(2年間)	マウス	40、400、4,000、 9,000 mg/kg 飼料 (雄:0、4.5、45、 450、990 mg/kg 体 重/日、雌:0、4.3、 43、430、970 mg/kg	NOAEL=40 mg/kg 飼料(4.3 mg/kg 体重/日) 雌(4,000、9,000 mg/kg 飼料):飲水量の増加、白内 障、子宮の変化(炎症性ポリープ、内腔拡張、9,000 mg/kg 飼料の雌のみ、血栓症と関連する子宮血腫及 び血管の拡張)。 雌(400 mg/kg 飼料):飲水量の増加、炎症性子宮ポ

		体重/日相当)	リープ。 雄(4,000、9,000 mg/kg 飼料) : 白内障、前立腺組織のび慢性過形成の増加傾向。 結論: 発がん性はない
2 年間慢性 毒性/発がん 性試験	ラット	50、500、10,000、 20,000 mg/kg 飼料 (雄:0、1.9、18、 380、780 mg/kg 体 重/日、雌:0、2.1、 21、440、920 mg/kg 体重/日)	NOAEL=730 mg/kg 体重/日 (20,000 mg/kg 飼料 20,000 mg/kg 飼料) 雌(最高用量投与群、投与 1 年後の中間と殺時): 体 重増加進行の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の減 少。 雄(最高用量投与群、投与 1 年後の中間と殺時): 肝 細胞のわずかな肥大 上記の影響は、試験終了時には観察されなかった。 結論: 発がん性はない
変異原性: 復帰突然変 異			該当する試験なし
その他			
			ADI(一日摂取許容量)= 0.043 mg/kg 体重(例:60 kg のヒトに対し 2,580 µg/日)と設定 マウスを用いた 2 年間試験での、子宮の病変に対す る無作用量の最低値であり 4.3 mg/kg 体重/日と安全 係数 100 に基づく

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose	半数致死量
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
HPLC-UV	High performance liquid chromatography-ultraviolet	高性能液体クロマトグラフィー紫外線
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同添加物専門家会議
Codex MRLs	Codex Maximum Residue Limit	コーデックス最大残留基準値
EC	European Commission	欧州委員会
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構

## フルアズロン 評価書和訳と情報整理

EMEA 2006

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500014284.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500014284.pdf)

Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Fluazuron, Summary Report (2),  
2006



フルアズロン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2006) 目次

概略報告(2) (原文 p.1).....	63
結論及び提言: (原文 p.4) .....	67

## 原文 目次

	原文ページ
概略報告(2) .....	1
結論及び提言 .....	4
SUMMARY REPORT .....	1
Conclusions and recommendations .....	4

欧州医薬品審査庁

獣医学及び検査

7 Westferry Circus, Canary Wharf, London, E14 4HB, UK

電話番号: (44-20)74 18 84 00、ファックス(44-20)74 18 84 47

電子メール: mail@emea.europa.eu <http://www.emea.europa.eu>

この文書の複製及び/又は配布は、欧州医薬品庁 (EMEA) が承認した場合のみとし、非営利目的とする。

欧州医薬品庁 (EMEA) /cvmp/126892/ 2006 -最終審議

2006年4月

動物用医薬品審査委員会

フルアズロン

### 概略報告 (2) (原文 p.1)

1. フルアズロン (CAS no. 86811-58-7) は、ベンゾイルフェニルウレア系誘導体で、キチンの形成阻害剤に属する昆虫成長制御 (調節、調整) 剤である。フルアズロンは、吸血、脱皮及び孵化中のダニのキチン形成を特異的に阻害する。この化合物は肉牛のダニ対策用であり、1 回あたり 1.5 及び 2.5 mg/kg 体重をポアオンとして局所的に滴下し、必要であれば 3~6 カ月後に再使用する。

現在、フルアズロンは、下記の表に従い、委員会規則 (EEC) No. 2377/90 の付属書Ⅲに記載されている:

薬理的活性物質	指標残留物	標的動物	最大残留許容量	標的組織	他の条項
フルアズロン	フルアズロン	牛	200 µg/kg 7000 µg/kg 500 µg/kg 500 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	ヒト消費の乳生産動物には使用しないこと。 暫定的最大残留基準値 (MRLs) は、2007年1月1日まで有効

牛の薬物として委員会規則 (EEC) No. 2377/90 の付属書 I への包括を認めるため、牛組織中の残留物測定の方法の検証に関する追加データが提供された。

2. ラットに (放射標識) フルアズロンを経口投与したところ、その吸収量は高く (投与後 24 時間以内に 60%)、糞中に最も多く排泄された (投与後 1 週間以内に 59% が糞便に排泄され、尿には 3% 排泄された)。このことから、フルアズロン及びその代謝物の胆汁中排泄が示唆された。吸収量の大部分は脂肪組織に未変化体フルアズロンとして留まり、肝臓、腎臓、肺、筋肉及び脳にはごく微量であった。フルアズロンは、半減期約 13 日の一次速度式に従った受動拡散により脂肪組織より放出された。投与量の約 3 分の 1 は未変化体フルアズロンとして糞中に排泄され、残りの 3 分の 2 は、脂肪組織よりゆっくりと放出され、最終的に代謝された。代謝により、ベンゾイルの炭素と尿素の窒素の間の尿素部分の開裂が起こり、引き続き残りの尿素が水酸化される。

3. フルアズロンを経口投与した場合、急性毒性は低く、ラットにおけるLD<sub>50</sub>値は、5,000 mg/kg 体重以上であった。
4. ラットを用いた、0、10、100 又は 2,000 mg/kg 体重/日に相当する投与量のフルアズロンの強制経口投与による 28 日間投与試験が実施された。主に中用量及び高用量のフルアズロンを投与された動物、特に雄において、プロトロンビン時間の延長及び肝臓重量の増加並びに血小板数及び胸腺重量の減少が主に観察された。この試験での無作用量(NOEL)は、3.2 mg/kg 体重/日に相当する 10 mg/kg 飼料であった。
5. ラットを用いた、100、600、3,500 又は 20,000 mg/kg のフルアズロンを含む飼料(雄では、0、6.4、39、220 及び 1,300 mg/kg 体重/日、並びに雌では、0、6.6、41、240 及び 1,400 mg/kg 体重/日に相当)による 13 週間混餌投与試験においても、雄ラットはより感受性が高い結果となった。3,500 及び 20,000 mg/kg 飼料の雄ラットでは、プロトロンビン時間の延長、血小板数及びリンパ球数の増加、並びに肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられ、同様に甲状腺濾胞の肥大、脳下垂体の肥大及び肝細胞の肥大も観察された。肝臓の絶対及び相対重量の増加は、600 mg/kg 飼料群の雄でも観察された。3,500 及び 20,000 mg/kg 飼料群の雌では、肝細胞肥大がみられた。ラットに対する無作用量(NOEL)は、6.4 mg/kg 体重/日に相当する 100 mg/kg 飼料であった。
6. イヌを用い、200、3,000 又は 50,000 mg/kg のフルアズロンを含む飼料(雄では、0、7.5、110 及び 1,900 mg/kg 体重/日、並びに雌では、0、7.1、120 及び 2,000 mg/kg 体重/日に相当)を混餌投与し、13 週で中間と殺をする 52 週間混餌投与試験が実施された。主に高用量群の雄で影響がみられた(一時的な摂餌量及び体重の減少、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼの活性の増加、並びに肝臓のわずかな多発性慢性炎症を伴った微小の多発性出血)。3,000 mg/kg 飼料の雄及び 50,000 mg/kg 飼料の雌においても、アルカリホスファターゼ活性のわずかな増加が観察された。この試験での無作用量(NOEL)は、7.5 mg/kg 体重/日に相当する 200 mg/kg 飼料であった。
7. ラットを用いた、100、1,500 又は 20,000 mg/kg のフルアズロンを含む飼料(5~1,000 mg/kg 体重/日に相当)の混餌投与による 2 世代繁殖毒性試験では、フルアズロンによる生殖機能への有害影響は見られなかった。1,500 及び 20,000 mg/kg 飼料群における児動物の成長のわずかな遅延及び、20,000 mg/kg 飼料群における新生児の死亡率のわずかな上昇が、唯一の影響として観察された。この試験での無作用量(NOEL)は、5 mg/kg 体重/日に相当する 100 mg/kg 飼料であった。
8. ラット及びウサギへの 1,000 mg/kg 体重/日までの経口投与では、フルアズロンは母体毒性を示さず、胚/胎児毒性又は催奇形性を起こさなかった。
9. フルアズロンの様々な *in vitro* での変異原性試験(様々な遺伝学的評価項目を網羅する)及び、チャイニーズハムスターを用いた *in vivo* の核異常試験が実施された。*in vivo* の試験では、骨髄が暴露したか否か明確でなかったため、結論が出なかった。*in vitro* の試験では、すべて陰性であった。フルアズロンには、遺伝毒性はないとの結論に達した。
10. マウスを用いた発がん性試験及びラットを用いた長期毒性/発がん性併合試験が実施された。マウスに 40、400、4,000 又は 9,000 mg/kg 飼料(雄で 0、4.5、45、450 及び 990 mg/kg 体重/日、

並びに雌で 0、4.3、43、430 及び 970 mg/kg 体重/日に相当)を 2 年間混餌投与した。4,000 及び 9,000 mg/kg 飼料の雌に、飲水量の増加、白内障及びいくつかの子宮の変化 (炎症性ポリープ、内腔拡張及び、9,000 mg/kg 飼料のみに血栓症と関連する子宮血腫及び血管の拡張)が見られた。飲水量の増加及び炎症性子宮ポリープは、400 mg/kg 飼料の雌にも見られた。4,000 及び 9,000 mg/kg 飼料の雄マウスに、白内障が見られ、前立腺組織のび慢性過形成の増加傾向が観察された。この試験での無作用量(NOEL)は、4.3 mg/kg 体重/日に相当する 40 mg/kg 飼料であった。

11. ラットに、50、500、10,000 又は 20,000 mg/kg 飼料のフルアズロンを含む飼料(雄で 0、1.9、18、380 及び 780 mg/kg 体重/日、並びに雌で 0、2.1、21、440 及び 920 mg/kg 体重/日に相当)を 2 年間与えた。最高用量投与群にのみ、投与 1 年後の中間と殺時にいくつかの影響が観察された: 雌では、体重増加進行、肝臓及び腎臓の相対重量が減少し、雄では、肝細胞のわずかな肥大が見られた。いずれも試験終了時にはこれらの影響は観察されなかった。この試験での無作用量(NOEL)は、730 mg/kg 体重/日に相当する 20,000 mg/kg 飼料であった。

これらの試験より、フルアズロンに発がん性はないとの結論に達した。

12. ベンジルフェニル尿素誘導体が抗真菌活性を示すとの報告がいくつかある。作用機構は、真菌細胞壁のキチンの合成阻害が関係している可能性がある。これらの抗真菌作用は別として、フルアズロンには有効な抗菌活性があるとは考えられていない。現行の最大残留基準値(MRL)の適用は、ヒトの消費の乳生産動物を想定していない。従って、残留が食品加工処理に使用される技術プロセスに影響を与えるかどうかを決定するためのさらなる情報は必要とされない。
13. マウスを用いた 2 年間試験における、子宮の組織学的変化に対する全体的な無作用量の最低値 4.3 mg/kg 体重/日及び 100 倍の安全係数に基づき、ADI(一日摂取許容量)は、0.043 mg/kg 体重(すなわち、60 kg のヒトに対し 2,580 µg/日)と設定された。
14. 去勢牛に放射標識フルアズロンを皮下投与し、投与部位に貯留物を形成させた。フルアズロンはゆっくりと循環血流に放出され、48 時間後に血漿中濃度が最大に達し、血漿中の消失半減期は 78 日であった。放出後、フルアズロンは主に脂肪組織に取り込まれ、少量が他の細胞に取り込まれた。組織からのフルアズロンの消失は、ほとんどが未変化体フルアズロンであり、遅かった。最終的に、フルアズロンの一部(約 3 分の 1)がより極性の代謝物に代謝された。投与後 16 週間で、投与量の 16 % が未変化体フルアズロンとして排泄され、8 %がその分解産物として排泄された。主な排泄経路は、胆汁を含む糞中であり(16 週後で投与量の 23 %)、腎排泄はわずかであった(16 週後で投与量の 1 %)。牛におけるフルアズロンの体内運命は、ラットの場合と非常に類似していたが、代謝の程度は、牛と比べるとラットの方がより高いように思われた。

15. 放射標識したフルアズロンを牛に局所的に投与した場合、経皮若しくは経口(舐めることによる)、又はその両方によりフルアズロンはゆっくりと吸収された。投与から 3~4 週間は、吸収と排泄の間で定常状態が観察された。吸収された放射標識化合物は、主に脂肪組織に取り込まれ、少量が他の組織に取り込まれた。血漿及び可食組織からフルアズロンが減少する速度は遅く、その消失半減期はそれぞれ、血漿で 10.5 週間、可食組織で 4.5~5.5 週間であった。主要な排泄経路は、糞中であり(16 週後で投与量の 62 %)、腎排泄はわずかであった(16 週後で投与量の 1 %)。胆汁排泄の兆候もあった。組織及び糞便中の総残留量の 90 %以上を未変化体フルアズロンが占めており、フルアズロンはほとんど代謝されなかった。最初の時点(2 週)では、フルアズロンが肝臓中の総残留

量の 90 %を占め、同様に腎臓では 99 %、筋肉では97 %、そして脂肪では 100 %を占めていた。局所投与を皮下投与と比較すると、皮下投与後に糞中に排泄された代謝物パターンの方が、いくらか複雑な形態であった(フルアズロンの約 3 分の 1 が、より極性の代謝物に代謝された)。ラットにおけるフルアズロンの体内運命は牛と類似していたが、ラットは牛よりも広範囲にわたりフルアズロンを代謝していた。

16. 牛における数件のフルアズロン残留試験が行われた。さらに、野外試験からの残留物データもいくつか得られた。すべての試験において、フルアズロンは推奨されている治療での使用方法(1.5~2.5 mg/kg 体重)に従って投与された。いくつかの試験では、4 mg/kg 体重までの高用量が使用された。いくつかの試験では、投与を最短の推奨間隔期間である 12 週間、又は 9 週間繰り返された。また、フルアズロン投与された母動物の乳汁を介した子牛への残留物の移行についても調べられた。

2 mg/kg 体重の単回局所投与 4 週間後、フルアズロン濃度が最も高かったのは脂肪(2.4 mg/kg)であった。肝臓(0.10 mg/kg)、腎臓(0.07 mg/kg)及び筋肉(0.07 mg/kg)の残留濃度は、より低いものであった。脂肪中の残留物濃度は、投与の 16 週後で 0.5 mg/kg まで徐々に低下した。この残留物のパターン及び消失は、他の単回投与試験によって確かめられた。概して、脂肪中の残留物の濃度は、他の組織中より約 10 倍高かった。投与部位からの皮下脂肪及び他の部位(皮下、腎又は大網)からの脂肪の残留物の濃度に違いは見られなかった。

9 週間隔で 2 回、3 mg/kg 体重のフルアズロンを局所投与してから 6 週間後に、脂肪中のフルアズロン濃度は最高値(1.18 mg/kg)に達した。肝臓(0.09 mg/kg)、腎臓(0.04 mg/kg)及び筋肉(0.04 mg/kg 未満)の残留物濃度はより低かった。脂肪中の残留物濃度は、投与 16 週後で 1.31 mg/kg まで徐々に低下した。この残留物のパターン及び消失は、他の反復投与試験によって確認されている。概して、脂肪中の残留物の濃度は、他の組織中よりも数倍高かった。投与部位からの皮下脂肪及び他の部位(皮下又は腎臓)からの脂肪中の残留物の濃度に差はなかった。

12 週間隔で 3 回、4 mg/kg 体重のフルアズロンを局所投与 6 週間後における、生検によって得られた脂肪試料中のフルアズロン濃度は、2.1~3 mg/kg であった。血漿中及び脂肪中の残留物の濃度は、2 回目の投与後にはより少なくなり、3 回目の投与後にさらに少なくなった。

フルアズロンは、牛の乳汁を介して子牛へと排泄され、最終的に血漿及び脂肪中の残留物濃度は、母牛より子牛の方が高くなった。12 週間隔の複数回投与により残留物の蓄積を引き起こすことはなかった。春に行った投与後の残留物濃度は高い傾向が見られたが、これは冬毛のグルーミングのためであろう。

17. 牛属動物種の可食組織におけるフルアズロンの定期的モニタリングのために、十分に有効な HPLC-UV 法が提案された。その方法について、国際標準化機構(ISO) 78/2 に酷似した国際的に認証された形式に従って説明された。その方法自体、特異性については不十分であったが、非常に特異的な LC-MS(液体クロマトグラフィー質量分析)方法が、確認目的の関係書類に記載された。定量限界は、筋肉で 100 µg/kg、肝臓及び腎臓で 200 µg/kg、並びに脂肪で 1,000 µg/kg と設定された。
18. フルアズロンは、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)の第 48 回会合で評価された。JECFA は、同じ一日摂取許容量(ADI)を設定したが、通常の慣行に従い有効数字 1 桁に丸めてある: 0~40 µg/kg 体重。コーデックスにおける最大残留基準値は、牛について次のように設定され

た：脂肪 7,000 µg/kg、筋肉 200 µg/kg、並びに肝臓及び腎臓 500 µg/kg。これらは CVMP (動物用医薬品委員会) によって推奨されている数値と同じである。

#### 結論及び提言: (原文 p.4)

以下のように考えられた:

- フルアズロンの ADI (一日摂取許容量) は、0.043 mg/kg 体重、すなわち 2,580 µg/人と設定された、
- フルアズロンはほとんど代謝されず、そのため指標残留物として選択された、
- 牛組織中の総残留物のうち指標残留物の割合は、筋肉で 97 %、脂肪で 100 %、肝臓で 90%、そして腎臓で 99 %であった、
- 脂肪における指標残留物の残留濃度は、他の組織に比べ全般的に 10 倍高かった、
- 牛の可食組織における指標残留物の測定をするための、十分に有効な所定の分析方法がある;

動物用医薬品委員会 (CVMP) は、下記の表に従い、委員会規則 (欧州委員会 (EC)) No. 2377/90 の付属書 I にフルアズロンを記載することを推奨する:

薬理的活性物質	指標残留物	標的動物	最大残留許容量	標的組織	他の条項
フルアズロン	フルアズロン	牛	200 µg/kg 7000 µg/kg 500 µg/kg 500 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	ヒト消費の乳生産動物には使用しないこと。 暫定的最大残留基準値 (MRLs) は、2007年1月1日まで有効

これらの最大残留基準値 (MRL) の値に基づき、一日摂取量は、一日摂取許容量 (ADI) の約 19 % に相当するだろう。

フルアズロンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2005）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性 (経口)	ラット	記載なし	LD <sub>50</sub> : 5,000 mg/kg 体重以上
28 日間亜急性経口毒性	ラット	0、10、100、2,000 mg/kg 体重/日	NOAEL=3.2 mg/kg 体重/日 (10 mg/kg 飼料) 中用量、高用量の特に雄で、プロトロンビン時間の延長及び肝臓重量の増加、血小板数及び胸腺重量の減少。
13 週間亜急性経口毒性	ラット	0、100、600、3,500、20,000 mg/kg 飼料(雄:0、6.4、39、220、1,300 mg/kg 体重/日、雌:0、6.6、41、240、1,400 mg/kg 体重/日相当)	NOAEL=6.4 mg/kg 体重/日 (100 mg/kg 飼料) 雄の感受性がより高い。 雄(3,500、20,000 mg/kg 飼料):プロトロンビン時間の延長、血小板数及びリンパ球数の増加、肝臓の絶対及び相対重量の増加、甲状腺濾胞の肥大、脳下垂体の肥大、肝細胞の肥大 雄(600 mg/kg 飼料):肝臓の絶対及び相対重量の増加。 雌(3,500、20,000 mg/kg 飼料):肝細胞肥大
52 週間慢性経口毒性	イヌ	0、200、3,000、50,000 mg/kg 飼料(雄:0、7.5、110、1,900 mg/kg 体重/日、雌:0、7.1、120、2,000 mg/kg 体重/日相当)	NOAEL=7.5 mg/kg 体重/日 (200 mg/kg 飼料) 雄(高用量):一時的摂餌量及び体重の減少、アルカリホスファターゼ、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼ活性の増加、肝臓のわずかな多発性慢性炎症を伴った微小の多発性出血。 雄(3,000 mg/kg 飼料)及び雌(50,000 mg/kg 飼料):アルカリホスファターゼ活性のわずかな増加
2 世代繁殖毒性試験	ラット	100、1,500、20,000 mg/kg 飼料(5~1,000 mg/kg 体重/日相当)	NOEL= 5 mg/kg 体重/日 (100 mg/kg 飼料) 生殖機能への有害影響なし。 1,500、20,000 mg/kg 飼料:児動物の成長のわずかな遅延。 20,000 mg/kg 飼料:新生児の死亡率のわずかな上昇。
催奇形性	ラット、ウサギ	詳細な記載なし	1,000 mg/kg 体重/日まで、母体毒性見られず、胚/胎児毒性、催奇形性を起こさなかった。
<i>in vitro</i> 変異原性試験 <i>in vivo</i> 核異常試験	チャイニーズハムスター	記載なし	<i>in vitro</i> 試験:陰性。従って遺伝毒性はない <i>in vivo</i> 試験:結論は出なかった

発がん性試験(2年間)	マウス	40、400、4,000、9,000 mg/kg 飼料 (雄:0、4.5、45、450、990 mg/kg 体重/日、雌:0、4.3、43、430、970 mg/kg 体重/日相当)	NOAEL=40 mg/kg 飼料(4.3 mg/kg 体重/日) 雌(4,000、9,000 mg/kg 飼料):飲水量の増加、白内障、子宮の変化(炎症性ポリープ、内腔拡張、9,000 mg/kg 飼料の雌のみ、血栓症と関連する子宮血腫及び血管の拡張)。 雌(400 mg/kg 飼料):飲水量の増加、炎症性子宮ポリープ。 雄(4,000、9,000 mg/kg 飼料):白内障、前立腺組織のび慢性過形成の増加傾向。 結論:発がん性はない
2年間慢性毒性/発がん性試験	ラット	50、500、10,000、20,000 mg/kg 飼料 (雄:0、1.9、18、380、780 mg/kg 体重/日、雌:0、2.1、21、440、920 mg/kg 体重/日)	NOAEL=730 mg/kg 体重/日(20,000 mg/kg 飼料) 雌(最高用量投与群、投与1年後の中間と殺時):体重増加進行の減少、肝臓及び腎臓の相対重量の減少。 雄(最高用量投与群、投与1年後の中間と殺時):肝細胞のわずかな肥大。 上記の影響は、試験終了時には観察されなかった。 結論:発がん性はない
変異原性: 復帰突然変異			該当する試験なし
その他			
			ADI(一日摂取許容量)=0.043 mg/kg 体重(例:60 kg のヒトに対し 2,580 µg/日)と設定 マウスを用いた2年間試験での、子宮の病変に対する無作用量の最低値であり4.3 mg/kg 体重/日と安全係数100に基づく

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
CAS	Chemical Abstracts Service	化学情報検索サービス機関
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
LD <sub>50</sub>	50% Lethal Dose	半数致死量
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
HPLC-UV	High performance liquid chromatography-ultraviolet	高性能液体クロマトグラフィー 紫外線
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同添加物専門家会議
Codex MRLs	Codex Maximum Residue Limit	コーデックス最大残留基準値
EC	European Commission	欧州委員会
ISO	International Organization for Standardization	国際標準化機構
CVMP	Committee for Veterinary Medicinal Products	動物用医薬品委員会