

小泉委員指摘メモ（平成 20 年 6 月 12 日第 242 回食品安全委員会）

フルセトスルフロシ

評価書中、

14. その他の試験

(3) 胎児毒性機序検討試験

②ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児移行性試験

指摘 1. ラットの妊娠 13 日または 19 日に本剤を強制経口投与しているが、「器官形成期」として妥当であるか？

指摘 2. 結論として「血液胎盤関門によって抑えられるものと考えられ」とあるが、妥当であるか。

- ・ 13 日より胎盤形成がされたあとの 19 日の方がより胎児への移行が大きいのではないか。
- ・ ラットの発生毒性試験では 6～19 日で胎児への移行が見られている。

○ フルセトスルフロン農薬評価書（案） 抜粋

12. 生殖発生毒性試験

(2) 発生毒性試験（ラット）①

SD ラット（一群雌 22 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、12.5、50 及び 200 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。

各投与群で認められた毒性所見は表 25 に示されている。

母動物に投与による影響は認められなかった。胎児では、12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で様々な骨化不全が認められ、さらに 200 mg/kg 体重/日投与群では舌突出、鼻変形、心室中隔欠損、肋骨不整、底蝶形骨形態異常等の奇形、変異及び骨化不全が観察された。

本試験において、母動物にはいずれの投与群でも毒性所見は認められず、胎児では 12.5 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化不全が認められたことから、無毒性量は母動物で 200 mg/kg 体重/日、胎児で 12.5 mg/kg 体重/日未満であると考えられた。

本試験では、母動物に明白な影響が認められない 200 mg/kg 体重/日投与群で催奇形性を含む発生毒性が認められた。（参照 28）

表 25 発生毒性試験（ラット）①で認められた毒性所見

投与群	母動物	胎児
200 mg/kg 体重/日	毒性所見なし	・胎盤重量増加 ・舌突出、鼻変形 ・心室中隔欠損 ・肋骨不整、底蝶形骨形態異常
50 mg/kg 体重/日以上		・胎児体重低値（雌雄） ・胸腺位置異常 ・頭蓋骨、胸仙尾椎骨、胸骨分節、中手骨及び中足骨の骨化不全
12.5 mg/kg 体重/日以上		・頭蓋骨、仙尾椎骨及び胸骨分節の骨化不全

(3) 発生毒性試験（ラット）②

SD ラット（一群雌 24 匹）の妊娠 6～19 日に強制経口（原体：0、1、2.5 及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒：CMC 水溶液）投与する発生毒性試験が実施された。本試験は、ラット発生毒性試験①の最低用量（12.5 mg/kg 体重/日）投与群で認められた所見（骨化不全の増加）を明らかにするために実施された。

本試験において、いずれの投与群の動物にも毒性所見は認められなかつ

たことから、無毒性量は母動物及び胎児とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられた。本試験では催奇形性は認められなかった。(参照 29)

14. その他の試験

(3) 胎児毒性機序検討試験

② ラットにおける単回経口投与時の胎盤・胎児移行性試験

SD ラットの妊娠 13 日 (6 匹) または妊娠 19 日 (6 匹) に、[pdi-¹⁴C]eフルセトスルフロンを 200 mg/kg 体重 (溶媒: CMC 水溶液) の用量で強制経口投与し、投与 1、4 及び 24 時間後における組織中放射能濃度が測定された。

結果は表 31 に示されている。

妊娠 13 日投与では、肝臓、腎臓、胎盤、胎膜、卵黄囊液及び胎児 (全身) は投与 4 時間後に、他の組織はいずれも投与 1 時間後に C_{max} を示した。投与 1 時間後では消化管 (内容物を含む) の放射能濃度が最も高く、ついで肝臓及び腎臓で高かった。その他の組織の放射能濃度は、母体血漿中放射能濃度より低かった。各組織からの消失は、母体血漿と同様に速やかであった。いずれの組織も、放射能濃度は投与 24 時間後で C_{max} の 15%以下に減少した。胎児 (全身) の放射能濃度はいずれの測定時点においても母体血漿よりも低く、胎児 1 匹当たりの放射能分布率はいずれの時点においても 0%TAR であった。

以上より、器官形成期における [pdi-¹⁴C]eフルセトスルフロ由来放射能の胎児移行性は、血液胎盤関門によって抑えられるものと考えられ、胎児に移行した放射能は母体血漿、胎盤と同様に消失する傾向があった。

妊娠 19 日投与では、腎臓及び消化管 (内容物を含む) は投与 1 時間後に、胎膜、羊水及び胎児消化管 (内容物を含む) は投与 24 時間後に、他の組織はいずれも投与 4 時間後に C_{max} を示した。投与 4 時間後では消化管 (内容物を含む) の放射能濃度が最も高く、ついで肝臓及び腎臓で高かった。その他の組織の放射能濃度は母体血漿中放射能濃度より低かった。投与 24 時間後では、 C_{max} を示した胎膜、羊水及び胎児消化管 (内容物を含む) を除き、組織中放射能は C_{max} の 14%以下に減少した。胎児 (全身) の放射能濃度は投与 24 時間後では母体血漿濃度を上回った (1.5 倍) が、その他の時点においては母体血漿よりも低く、胎児 1 匹当たりの放射能分布率はいずれの時点においても 0.09%TAR 以下であった。

以上より、周産期における胎児移行性は器官形成期より高く、母体組織と同程度の放射能が胎児へ移行しているものと考えられた。胎児に移行し

た放射能は母体血漿、胎盤と同様に消失する傾向があった。(参照 51)

表 31 組織中放射能濃度 (μg/g)

投与後の時間	対象	妊娠 13 日投与群	妊娠 19 日投与群
1 時間	母体	消化管 (2,250)、肝臓 (127)、腎臓 (118)、血漿 (96.5)、血液 (60.1)	消化管 (2,770)、肝臓 (109)、腎臓 (110)、血漿 (92.4)、血液 (63.1)
	胎児	全身 (3.53)	血漿 (22.4)、血液 (15.7)、全身 (9.75)
4 時間	母体	消化管 (1,580)、肝臓 (148)、腎臓 (131)、血漿 (80.3)、血液 (52.4)	消化管 (2,240)、肝臓 (139)、腎臓 (102)、血漿 (110)、血液 (76.0)
	胎児	全身 (6.33)	血漿 (51.8)、血液 (39.3)、全身 (27.2)
24 時間	母体	消化管 (129)、肝臓 (4.05)、腎臓 (2.07)、血漿 (1.44)、血液 (1.05)	消化管 (110)、胎膜 (14.5)、羊水 (9.34)、肝臓 (4.83)、腎臓 (3.01)、カーカス (2.70)、血漿 (2.41)、血液 (1.98)
	胎児	全身 (0.55)	消化管 (26.9)、血漿 (5.05)、腎臓 (3.62)、全身 (3.58)、血液 (3.38)