

（案）

動物用医薬品評価書

ジシクラニル

2016年10月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	

○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	6
○要約	7
I. 評価対象動物用医薬品の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 使用目的及び使用状況	8
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 薬物動態試験	9
(1) 薬物動態試験 (ラット)	9
(2) 薬物動態試験 (羊)	11
2. 残留試験	15
(1) 残留試験 (羊)	15
(2) 残留マーカ-について	20
3. 遺伝毒性試験	20
4. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験 (ラット)	エラー! ブックマークが定義されていません。
5. 亜急性毒性試験	24
(1) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	24
(2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(3) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	25
6. 慢性毒性及び発がん性試験	28
(1) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	28
(2) 24か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	30
(3) 12か月間慢性毒性試験 (イヌ)	32
7. 生殖発生毒性試験	34
(1) 二世-代繁殖試験 (ラット)	34
(2) 発生毒性試験 (ラット)	36
(3) 発生毒性試験 (ウサギ)	37

1		
2	8. その他の毒性試験	37
3	(1) 皮膚刺激試験 (ウサギ)	37
4	(2) 眼刺激試験 (ウサギ)	37
5	(3) 皮膚感作試験 (モルモット)	37
6	(4) 安全性試験 (羊) <参考資料>	38
7	(5) 嗅上皮の色素沈着を検討した試験	38
8	(6) 肝細胞腫瘍のメカニズム検討	39
9	(7) 微生物学的影響に関する試験	41
10	9. 一般薬理試験	41
11	10. ヒトにおける知見	43
12		
13	III. 食品健康影響評価	44
14	1. 国際機関等の評価	44
15	(1) JECFA の評価	44
16	(2) EMA の評価	44
17	(3) 豪州政府の評価	44
18		
19	IV. 食品健康影響評価について	45
20		
21	・表 22 JECFA、EMEA 及び豪州政府における各種試験の無毒性量等の比較	47
22	・別紙 1：代謝物/分解物略称	48
23	・別紙 2：検査値等略称	48
24	・参照	49
25		
26		
27		

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
 2007年 3月 5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（厚生労働省発食安第0319001号）
 2007年 3月 6日 関係資料の接受
 2007年 3月 8日 第181回食品安全委員会（要請事項説明）
 2008年 7月 16日 第7回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
 2016年 10月 27日 第195回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常
* : 2007年2月1日から	* : 2009年7月9日から	* : 2011年1月13日から
** : 2007年4月1日から		

(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝
上安平 洵子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2009年9月30日まで)		
三森 国敏 (座長)	小川 久美子	戸塚 恭一
井上 松久 (座長代理)	下位 香代子	中村 政幸
青木 宙	津田 修治	能美 健彦
今井 俊夫	寺岡 宏樹	山崎 浩史
今田 由美子	寺本 昭二	吉田 緑
江馬 眞	頭金 正博	

(2010年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)	天間 恭介	山口 成夫
寺本 昭二 (座長代理)	頭金 正博	山崎 浩史
石川 さと子	中村 政幸	山手 丈至
石川 整	能美 健彦	渡邊 敏明
小川 久美子	舞田 正志	
寺岡 宏樹	松尾 三郎	

(2011年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	天間 恭介	山口 成夫
寺本 昭二 (座長代理)	頭金 正博	山崎 浩史
石川 さと子	能美 健彦	山手 丈至
石川 整	福所 秋雄	渡邊 敏明
小川 久美子	舞田 正志	
寺岡 宏樹	松尾 三郎	

(2012年6月30日まで)

三森 国敏 (座長)	寺本 昭二	舞田 正志
山手 丈至 (座長代理)	天間 恭介	松尾 三郎
石川 さと子	頭金 正博	山口 成夫
石川 整	能美 健彦	山崎 浩史
小川 久美子	福所 秋雄	渡邊 敏明

(2013年9月30日まで)

山手 丈至 (座長*)	頭金 正博	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理*)	能美 健彦	吉田 敏則**
石川 さと子	福所 秋雄	渡邊 敏明
石川 整	舞田 正志	
寺本 昭二	松尾 三郎	
天間 恭介	山口 成夫	

* : 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

(2015年9月30日まで)

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

(2016年3月31日まで)

青山 博昭 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
石川 さと子	能美 健彦	渡邊 敏明
石塚 真由美	舞田 正志	
島田 章則	宮田 昌明	

(2016年4月1日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

1

2 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿>

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	津田 修治	能美 健彦
井上 松久 (座長代理)	寺本 昭二	
今井 俊夫	頭金 正博	

3

4

要 約

1
2
3
4 ピリミジン系の昆虫成長抑制剤である「ジシクラニル」(CAS No. 112636-83-6) につい
5 て、各種評価書等 (JECFA 評価書、EMEA 評価書、豪州政府提出資料等) を用いて食品
6 健康影響評価を実施した。

7 評価に用いた試験成績等は、薬物動態 (ラット及び羊)、残留 (羊)、遺伝毒性、急性毒
8 性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス、ラット及
9 びイヌ)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ) 等の試験成績である。

10 [以降は審議後に記載。]
11
12

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

昆虫成長抑制剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジシクラニル

英名：Dicyclanil

3. 化学名

IUPAC 石川専門委員修正

英名：4,6-diamino-2-cyclopropylamino-pyrimidine-5-carbonitrile

CAS (No. 112636-83-6)

英名：4,6-diamino-2-cyclopropylamino-pyrimidine-5-carbonitrile

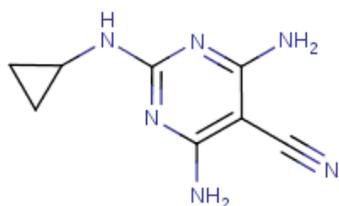
4. 分子式

$C_8H_{10}N_6$

5. 分子量

190.2

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

ジシクラニルは、[1990年代前半にチバガイギー社により開発された](#)ピリミジン系の昆虫成長抑制剤であり、羊においてクロバエ (*Lucilia cuprina*) によるハエ蛆症や蛆の発生を防ぐために用いられる。

[海外では](#)、30～100 mg/kg 体重/シーズンの用量で 5 w/v%ポアオン¹製剤として使用される。(参照 3～6) [JECFA-1] [EMA (1)-1, (2)-1, (3)-1] 日本では、ジシクラニルを含有する[ヒト用及び動物用医薬品](#)は承認されていない。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 1)

¹ pour-on : 殺虫剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。(参照 7) [ブラッド獣医学大事典]

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、JECFA 評価書 (2000 年)、EMEA 評価書 (1999 年及び 2000 年)、
3 豪州政府提出資料 (1998 年) 等を基に、ジシクラニルの毒性に関する主な知見を整理し
4 た。(参照 3~6、8~10)

5 主要な薬物動態試験及び毒性試験は、純度が 94.3%のジシクラニル原体を用いて実施
6 されている。(参照 3)

7 代謝物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。
8

【事務局より】

第 7 回確認評価部会で一度ご審議いただいている部分もありますが、新たに追加した資料 (参照) がありますので、追加部分についてご確認をお願いいたします。表記につきましては、最近の記載振りに修正しております。

<記載整備事項 (例) >

- ・「CGA183893」→「ジシクラニル」
- ・「滴下法により投与」→「ポアオン投与」又は「局所 (ポアオン) 投与」
- ・「噴射法により投与」→「噴霧投与」又は「局所 (噴霧) 投与」

9
10 1. 薬物動態試験

審議済

11 (1) 薬物動態試験 (ラット)

12 ラット (Tif:RAIf 系、雌雄各 3 匹/群、計 4 群) に、ピリミジン環の 2 位の炭素を ¹⁴C
13 で標識したもの (以下、「[pyrimidine-2-¹⁴C]標識ジシクラニル」という。) を 0.5 mg/kg
14 体重/日 (以下、本試験において「低用量投与群」という。) 又は 20 mg/kg 体重/日 (以
15 下、本試験において「高用量投与群」という。) 7 日間強制経口投与し、薬物動態試験が
16 実施された。

17
18 ① 吸収及び排泄

19 いずれの投与群でも雌雄性別及び投与量に関係なく、消化管からの吸収が 80~85%で、
20 最終投与後 24 時間で投与量の 93~96%が排泄された (特に尿中が主で 79~83%、糞中
21 が 6~12%)。その後の 24 時間で排泄されたのは僅か 2~3%であり、吸収されたジシク
22 ラニルの迅速な排泄が示された。(参照 3、8) [3: JECFA -2. 1. 1(Hassler, 1994)][8: FNP41-
23 13 (p. 30)]

24
25 ② 分布

26 低用量投与群の最終投与 24 時間後のジシクラニルの組織中放射活性濃度は、肝臓
27 (270 ng eq/g)、血液 (170 ng eq/g)、腎臓 (37 ng eq/g) 及びその他の組織 (23 ng eq/g)
28 で、筋肉及び消化管は合わせて 4 ng eq/g 以下であった。72 時間後の組織中濃度の減少
29 は、血液を除き 24 時間後の値の 40~80%で、濃度の減少は非常に緩やかであった。血
30 中放射活性は赤血球で検出された。組織中濃度は投与量に比例し、性差はなかった。(参
31 照 3~5) [JECFA -2. 1. 1(Hassler, 1994)][4, 5: EMEA (1)-3, (2)-3]

32 単位修正: 「μg (当量)/kg」
→ 「ng eq/g」

③ 代謝

尿、糞及び組織中の代謝物が [TLC 及び HPLC により](#) 同定された。尿、糞及び組織中の代謝物パターンは 12 分画になり、基本的に投与量及び [雌雄性別](#) による違いはなかった。代謝物の中で総投与量の 48～54% を占める最大の分画は、尿中の代謝物の大半を占めており、*N*(4,6-diamino-5-cyano-pyrimidin-2-yl)-propionamide (MET-1U) と同定された。ジシクラニルも尿中にみられたが、総投与量の 2% (低用量投与群) 及び 7% (高用量投与群) であった。他の尿中代謝物は、2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile (MET-4U) (9～10%)、3-(4,6-diamino-5-cyano-pyrimidin-2-ylamino) propionic acid (MET-5U) (4～10%) 及び 2-(4,6-diamino-5-cyano-pyrimidin-2-ylamino)-3-hydroxypropionic acid (MET-3U) (1～3%) であった。これらの代謝物は、糞中でも同定されたが、総投与量の 3% 以下と著しく低い濃度であった。ジシクラニルも糞中にみられたが、約 1% であった。肝臓及び腎臓では、これらの極性代謝物のほかに MET-4U が最大の分画であり、ジシクラニル及び恐らく MET-1U と考えられるものが少量みられた。筋肉及び脂肪では、[定性的に](#) 同様ではあるが定量的に異なる代謝物パターンが認められ、非極性代謝物が多くみられた (特に脂肪で顕著)。(参照 3～5) [JECFA - 2.1.1 (Hassler, 1994; Thanei, 1996a)] [4, 5: EMEA (1)-3, (2)-3] [石川専門委員・化合物名修正](#)

低用量投与群の尿中では、投与量の約 50% が α 炭素の酸化的カップリングにて 2 級プロピオン酸アミド (MET-1U) に変換された。他の経路は、[酸化的](#) シクロプロピル環の [酸化的](#) 開環及びセリンへの酸化 (MET-1U/MET-3U)、 β -アラニン誘導体への酸化 (MET-5U) 及び脱シクロプロピルジシクラニルへの脱アルキル化 (MET-4U) であり、それぞれ 1、11 及び 11% であった。高用量投与群では、それぞれ 3、[59](#) 及び 11% で、MET-1U 及びジシクラニルはそれぞれ 55 及び 7% であった。肝臓及び腎臓では、極性代謝物の他には MET-4U が主要代謝物で、ジシクラニル及び MET-1U が [低量少量](#) 存在した。[石川専門委員修正](#) 筋肉及び脂肪では、極性代謝物より非極性代謝物のほうを多く含んでいた。羊の代謝パターンは、基本的にラットと同じである。[推定されるジシクラニル \(MET-2U\) の代謝経路を図 1 に示した。](#)[宮田専門委員修正](#) (参照 8、9) [8: FNP41-13 (p. 30, 31)] [9: 豪州資料 Ref. 5.1 (Hassler S, 1994), 5.2 (Thanei P, 1996)] [「CGA297107」を「MET-4U」に](#)

[修正/代謝経路を追記](#)

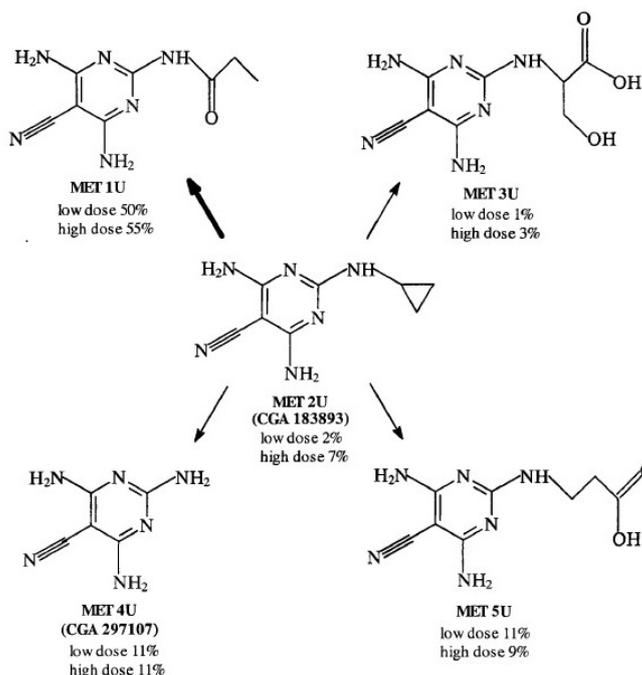


図 1 推定されるジシクラニル (MET-2U) の代謝経路 (参照 8) 宮田専門委員修正

(2) 薬物動態試験 (羊)

① 放射性ジシクラニル局所投与 (噴霧投与及びポアオン投与)

a. 羊 (Oxford Down 種、雌雄各 2 匹/群、計 16 匹/4 群) の背部、脇腹及び足先に [pyrimidine-2-¹⁴C]標識ジシクラニル(乳剤)を単回局所(噴霧)投与(12.5~22.0 mg/kg 体重、2.5L)し、薬物動態試験が実施された。採血を投与 0、0.5、1、2、4、6、12、24 時間後及びその後 7 日後まで毎日行い、組織を投与 1、3、7 及び 14 日後に採取した。

総投与量の約 37~59%が体内羊に残留し、残りは流出物として回収された。高濃度の放射活性が背部羊毛で検出され、長期間の残留が認められた。背中及び腹部羊毛中の平均濃度はそれぞれ 858~1,442 及び 62~132 µg eq/g で、投与部位からの拡散を示した。投与後 168 時間の尿 (0.83%) 及び糞中 (1.05%) への排泄量から、残留放射活性のうち皮膚からの吸収は約 2%であった。大部分の放射活性は羊毛中にみられた。

全血中 C_{max} は 0.051 eq/g³、T_{max} は投与約 4~6 時間後であった。個体ごとの濃度は日々変動していた。その後、放射活性は急速に減少し、投与 48 時間後までに検出限界以下となった。組織中濃度は、投与 1 日後に概ね最大となり、肝臓及び皮下脂肪で高く、腎臓、大網及び腎周囲脂肪並びに筋肉ではより低かった。

豪州政府提出資料には、標的組織は肝臓であり、皮下脂肪にみられた濃度の高い放射活性は交差汚染によると思われるとコメントが記載されている。(参照 4、5、8、9)

[4, 5: EMEA (1)-4, (2)-4] [8: FNP41-13 (p.32/ Gifford & Dunsire, 1994)] [9: 豪州資料 Ref. 5.3(Gifford, LJ & Dunsire JP, 1994)]

単位修正: 「mg-当量/kg」 → 「µg eq/g」

³ 参照 9 の原文には “0.051 equiv/g” と記載されており、単位が確認できないことから、原文のまま記載した。

1

【事務局より】

灰色部分のコメントの取扱いについて：

前回の評価書案では、「(ターゲット組織は肝臓で、皮下脂肪の高い放射活性はクロスコンタミによると思われる：コメントから)」と記載されていました。

本コメントにつきまして、記載の必要性をご検討ください。

【宮田専門委員】

他の実験では皮下脂肪にも高い残留が認められることから交差汚染と考える根拠がよくわかりません。記載の必要はないと考えます。

2

3 上記試験 ([pyrimidine-2-¹⁴C]標識ジシクラニルを 1.25 g 分投与された群⁴) 由来の
4 排泄物、羊毛及び組織のプール試料がクロマトグラフィー=TLC 及び HPLC により分
5 析された。肝臓及び腎臓からの放射活性の抽出率は時間とともに減少したが、主要代
6 謝物は MET-4U、量的には少ないがジシクラニル及び MET-1U であった。肝臓及び
7 腎臓の消失半減期 (T_{1/2}) は、それぞれ 1 日及び 1~3 日であった。筋肉及び脂肪中の
8 主要代謝物はジシクラニル、量的には少ないが MET-4U であり、筋肉中では MET-
9 1U も主要代謝物であった。(参照 8、9) [8: FNP41-13 (p.31/ Thanei P, 1996)] [9: 豪州
10 資料 Ref. 5.4(Thanei P, 1996)] 「CGA297107」を「MET-4U」に修正

11

12 尿中の代謝物パターンは 5 分画からなり、5 分画それぞれは体内にとどまった放射
13 活性の 0.2%以下であった。5 分画の中にジシクラニル及び MET-4U が含まれていた。
14 糞中の代謝物パターンはジシクラニルが大部分であった。高濃度の放射活性が羊毛に
15 含まれ、時間が経過してもほとんど減少しなかった。(参照 4、5、8) [4, 5: EMEA (1)-
16 4, (2)-4] [8: FNP41-13 (p.31/ Thanei P, 1996)]

17

18 b. 羊 (Greyface 種、雌雄各 2 匹/4 群、対照 1 匹、計 17 匹) の背骨の両側及び後肢裏
19 に [pyrimidine-2-¹⁴C]標識ジシクラニル (乳剤) を等量ずつ、単回局所 (ポアオン) 投
20 与 (33~43 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。採血を投与 0、0.5、1、2、
21 4、6、12、24 時間後及びその後 7 日後まで毎日行い、組織を投与 3、7、14 及び 21
22 日後に採取した。

23 投与部位の羊毛中の放射活性は 20,000 µg eq/g で最も高く、経時的な減少はみられ
24 なかった。腹部羊毛 (200 µg eq/g) にみられるように他の部位への拡散が幾らかみら
25 れた。全血中 C_{max} は 0.048 eq/g⁵、T_{max} は投与 12~48 時間後であった。個体ごとの
26 放射活性濃度は日を追って変動したが、ジシクラニル及び代謝物の T_{1/2} は約 9 日 (4
27 個体の平均) をピークに、放射活性の緩やかな減少を示した。尿及び糞中の排泄量か
28 ら、7 日後の吸収量は投与量の 4%であった。肝臓、皮下脂肪及び後躯筋肉に高値の残
29 留がみられた。

⁴ 投与量について、上記の試験と合わないが、参照 9 の記述に従った。

⁵ 参照 9 の原文には “0.048 equiv/g” と記載されており、単位が確認できないことから、原文のまま記
載した。

豪州政府提出資料には、21 日間に及ぶ組織からの遅い消失がみられ、血漿、全血、肝臓及び腎臓における $T_{1/2}$ は、それぞれ、8、9、13 及び 10 日であったとコメントが記載されている。(参照 4、5、8、9) [4, 5: EMEA (1)-4, (2)-4] [8: FNP41-13 (p.32-33/McLean & Dunsire, 1996; Phillips, 1996)] [9: 豪州資料 Ref.5.5(McLean CL & Dunsire JP, 1996)] 単位修正: 「mg 当量/kg」 → 「µg eq/g」

【事務局より】

灰色部分のコメントの取扱いについて:

前回の評価書案では、「(21 日間に及ぶ組織からの遅い消失がみられ、血漿、全血、肝臓及び腎臓における消失半減期 ($T_{1/2}$) は、それぞれ、8、9、13 及び 10 日であった: コメントから)」と記載されていました。

本コメントにつきまして、記載の必要性をご検討ください。

【宮田専門委員】

特段コメントを記載する必要性は感じない。

上記試験 ([pyrimidine-2-¹⁴C]標識ジシクラニルを 1.5 g 分投与された群⁶) 由来の排泄物、羊毛及び組織のプール試料がクロマトグラフィー-TLC により分析された。羊毛中の主要代謝物はジシクラニルであった。尿及び糞中の主要代謝物はジシクラニル (総投与量の 1%以下) で、総放射活性のそれぞれ 63~69%及び 72~85%が検出された。肝臓及び腎臓の主要代謝物は MET-4U で、その他に少量のジシクラニル及び MET-1U が検出された。筋肉及び脂肪ではほとんど全ての代謝物が抽出され、両組織とも主要代謝物であるジシクラニルの他に微量の MET-4U が検出された。また、筋肉については MET-1U が認められた。(参照 8、9) [8: FNP41-13 (p.30/Phillips, 1996)] [豪州資料 Ref.5.6(M Phillips, 1996)]

c. 羊 (品種、雌雄性別及び頭数不明) に放射標識したジシクラニル (標識位置不明) を単回局所 (噴霧) 投与 (35 mg/kg 体重、投与部位不明) したところ、放射活性濃度の最高値は、投与 1 日後の肝臓及び皮下脂肪にみられた。筋肉、皮下脂肪、肝臓及び腎臓中の放射活性濃度は、それぞれ 39、234、289 及び 71 ng eq/g であった。投与 14 日後では、それぞれ 7、43、37 及び 10 ng eq/g に減少した。筋肉及び脂肪中の主要代謝物は、ジシクラニル並びに低濃度の MET-4U 及び MET-1U (筋肉) であった。筋肉及び脂肪からはほぼ同じ速度で消失し、 $T_{1/2}$ は約 2~5 日であった。肝臓及び腎臓中の主要代謝物は、MET-4U であった。少量のジシクラニル及び MET-1U が存在した。さらに、腎臓には、総残留の 7~11%に相当する未同定代謝物が存在した。(参照 4、5) [EMEA(1)-17, (2)-17] 単位修正: 「µg 当量/kg」 → 「ng eq/g」

d. 羊 (品種、雌雄性別及び頭数不明) に放射標識したジシクラニル (標識位置不明) を単回局所 (ポアオン) 投与 (35 mg/kg 体重、投与部位不明) したところ、筋肉、脂

⁶ 投与量について、上記の試験と合わないが、参照 9 の記述に従った。

1 肪、肝臓及び腎臓中の放射活性濃度は、投与3日後で、それぞれ227、44~225、454
 2 及び78 ng eq/gであり、投与21日後には、それぞれ33、14~71、454及び54 ng
 3 eq/gに減少した。筋肉及び脂肪中の代謝物は主としてジシクラニルであり、肝臓及び
 4 腎臓中ではジシクラニル及びMET-4Uであった。血漿、全血、肝臓及び腎臓の $T_{1/2}$ は、
 5 それぞれ8、9、13及び10日であり、筋肉及び脂肪では2~11日の範囲内であった。

6 (参照4、5) [EMA(1)-17, (2)-17] 単位修正:「 μg ジシクラニル当量/kg」→「ng eq/kg」

- 7
 8 e. 羊(品種、雌雄性別及び頭数不明)に放射標識したジシクラニル(標識位置不明)を
 9 単回局所(ポアオン)投与(100 mg/kg体重、投与部位不明)したところ、筋肉、脂
 10 肪、肝臓及び腎臓中の放射活性濃度は、投与7日後で、2,955、431、2,646及び762
 11 ng eq/gであり、投与21日後で、それぞれ、880、208、1,475及び230 ng eq/gに減
 12 少した。筋肉及び脂肪中の代謝物は主にジシクラニル(85%以上)であり、肝臓及び
 13 腎臓中ではジシクラニル及びMET-4Uであり、それぞれ投与7日後で総残留の23%
 14 及び43%、21日後で13%及び24%であった。(参照4、5) [EMA(1)-17, (2)-17] 単位
 15 修正:「 μg ジシクラニル当量/kg」→「ng eq/g」

16
 17 ~~これらの試験から、ジシクラニル及びMET-4Uが異なる組織で主要な残留物であっ~~
 18 ~~たことから、ジシクラニル及びMET-4Uの和が残留の指標となる化合物(μg ジシクラ~~
 19 ~~ニル等量/kgと表示される)になり得る。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓が残留の指標となる~~
 20 ~~組織になる。(参照4、5) [EMA(1)-17, (2)-17] →残留マーカーの項に移動~~

21
 22 ② 非放射性ジシクラニル静脈内投与

- 23 a. 羊(メリノ種、雄1頭)にジシクラニルが頸静脈内投与(0.1 mg/kg体重)された。
 24 投与5分後の血漿中ジシクラニル濃度は約100 ng/mL(~~代謝物のCGA183893として~~
 25 ~~測定)~~であった。代謝や血流からの流出がないと仮定した場合の期待値は1,000~
 26 2,000 ng/mLであった。採取した血液又は血漿を37°Cで3時間インキュベートして
 27 もジシクラニルは安定であった。ジシクラニルの投与後48時間の尿への排泄は僅か
 28 に1%、糞へは35%であった。(参照9) [豪州資料Ref.5.7(Strong MB, MS, Kearney EM,
 29 1992)] 単位修正:「 $\mu\text{g/L}$ 」→「ng/mL」

30
 31 ③ 経口投与(胃内投与含む)

- 32 ba. 羊(メリノ種、雄2頭)にジシクラニルが胃チューブで一日1回、5日間投与(0.5
 33 mg/kg体重)された。投与6時間後の血漿中ジシクラニル濃度は98~200 $\mu\text{g/g}$ で、
 34 その後は急速に減少し、投与24時間後には5~38 $\mu\text{g/g}$ 以下となった。赤血球への選
 35 択的な結合性はみられなかった。(参照9) [豪州資料Ref.5.8(Bull MS & Kearney, Em,
 36 1988)] 単位修正:「mg/kg」→「 $\mu\text{g/g}$ 」

- 37
 38 eb. 羊(メリノ種、雄1頭)にジシクラニルを胃チューブで単回投与(10 mg/kg体重)
 39 し、投与7日後に肝臓、腎臓、筋肉及び腎周囲脂肪を採取した(~~試験1~~)。別の1頭には
 40 同様に1 mg/kg体重を投与し(~~試験2~~)、その1か月後に10 mg/kg体重を再投与し

1 ~~(試験3)~~、毎日糞を採取した。また、~~いずれの試験においても~~血液及び尿を採取した。
 2 ~~試験1では~~、ジシクラニルは筋肉、肝臓、腎臓又は腎周囲脂肪から検出されなかつ
 3 た。血漿及び尿中濃度は投与0.25～1日後にピーク (C_{max}) に達した後、急速に減少
 4 し、投与7日後にはそれぞれ0.005 µg/g 以下及び0.03 µg/g となった。尿、糞及び血
 5 漿中の T_{1/2} はいずれも約1～3日であった。(参照9) [豪州資料 Ref. 5.9(Strong MB &
 6 Kearney EM, 1993)] 単位修正: 「mg/kg」 → 「µg/g」

8 2. 残留試験

審議済

9 (1) 残留試験 (羊)

10 ~~D① 本試験は、GLP対応であり、~~毛刈りしていない羊 (~~系統目品種及び雌雄性別~~不明
 11 ~~各時点、6頭~~) にジシクラニルを99 mg/kg 体重 (最大治療量) 又は199 mg/kg 体重
 12 (最大治療量の2倍) の用量で局所 (ポアオン) 投与し、組織中のジシクラニル及び
 13 MET-4U 濃度が測定された。

14 99 mg/kg 体重投与群では、種々の可食組織で非常に低い濃度のジシクラニルが検
 15 出され、MET-4U は特に腎臓に残留していた。また、筋肉及び肝臓でも僅かに高く存
 16 在していた。MET-4U の最高濃度が投与14日後に腎臓で検出され (110 ng/g)、28日
 17 後には40 ng/g に減少した。199 mg/kg 体重投与群では、投与7日後まで低濃度 (約
 18 20 ng/g) のジシクラニルが脂肪及び腎臓から検出された。筋肉及び肝臓では、投与28
 19 日後まで検出された (30 ng/g)。相当濃度の MET-4U が、投与28日後の筋肉 (20
 20 ng/g)、肝臓 (90 ng/g) 及び腎臓 (80 ng/g) に存在していた。(参照4、5) [EMA(1)-
 21 18, (2)-18/4th study] 単位修正: 「µg/kg」 → 「ng/g」

22
 23 ~~E②~~ 毛刈り1日後及び6週後の羊 (メリノ種、~~性別及び頭数不明雌雄2頭/群~~) の背部
 24 にジシクラニルを単回局所 (ポアオン) 投与 (100 又は200 mg/kg 体重、~~投与経路不~~
 25 ~~明~~) し、投与7、14、21、28 及び56日後の組織中のジシクラニル及びMET-4U 濃度
 26 が測定された。ジシクラニル及びMET-4U の定量下限は、いずれも0.01 mg/kg であ
 27 った。

28 組織中のジシクラニル及びMET-4U の最大残留値を表1に、平均濃度を表2に示
 29 した。 本文 (最大残留値) を表に変更・平均濃度追記 ~~低容量群 (除毛1日) のジシクラ~~
 30 ~~ニル及びMET-4U の最大残留は、それぞれ、筋肉で760 及び190 µg/kg、腎臓で970~~
 31 ~~及び500 µg/kg、肝臓で1,130 及び360 µg/kg、皮下脂肪で280 及び60 µg/kg、腎臓~~
 32 ~~脂肪で130 及び30 µg/kg であった。高用量群 (除毛1日) では、それぞれ、筋肉で~~
 33 ~~1,180 及び560 µg/kg、腎臓で1,580 及び630 µg/kg、肝臓で1,830 及び600 µg/kg、~~
 34 ~~皮下脂肪で3,290 及び70 µg/kg、腎臓脂肪で200 及び60 µg/kg であった。低容量群~~
 35 ~~(除毛6週目) の最大残留は、それぞれ、筋肉で320 及び130 µg/kg、腎臓で360 及~~
 36 ~~び300 µg/kg、肝臓で450 及び240 µg/kg、皮下脂肪で620 及び20 µg/kg、腎臓脂肪~~
 37 ~~で80 及び10 µg/kg であった。高用量群 (除毛6週目) では、筋肉で950 及び440~~
 38 ~~µg/kg、腎臓で1,220 及び980 µg/kg、肝臓で1,380 及び680 µg/kg、皮下脂肪で3,860~~
 39 ~~及び80 µg/kg、腎臓脂肪で140 及び70 µg/kg であった。(参照4、5、8、9) [4,5:~~
 40 ~~EMA(1)-18, (2)-18/5th Study][8: FNP41-13 (p.35/ Peterson & George, 1997)][9: 豪州資料~~

Ref8.5 (Peterson SM & George B, 1997)] 単位修正: 「μg/kg」 → 「μg/g」

表 1 羊におけるジシクラニル単回局所 (ポアオン) 投与後の最大残留値* (μg/g)

表に変更

投与時期	試料	100 mg/kg 体重		200 mg/kg 体重	
		ジシクラニル	MET-4U	ジシクラニル	MET-4U
毛刈り 1 日後	肝臓	1.13 (7)	0.36 (7)	1.83 (7)	0.60 (7)
	腎臓	0.97 (7)	0.50 (7)	1.58 (7)	0.63 (7)
	筋肉	0.76 (7)	0.19 (7)	1.18 (7)	0.56 (7)
	皮下脂肪	0.28 (14)	0.06 (7)	3.29 (14)	0.07 (7)
	腎周囲脂肪	0.13 (7)	0.03 (14)	0.20 (7)	0.06 (7)
毛刈り 6 週後	肝臓	0.45 (14)	0.24 (14)	1.38 (7)	0.61 (14)
	腎臓	0.36 (14)	0.30 (7)	1.22 (7)	0.98 (14)
	筋肉	0.32 (14)	0.13 (7)	0.95 (7)	0.44 (14)
	皮下脂肪	0.62 (14)	0.02 (28)	3.86 (14)	0.08 (14)
	腎周囲脂肪	0.08 (14)	0.01 (14、21)	0.14 (21)	0.07 (14)

*: 測定時点の報告なし () 内は最大残留値がみられた時点 (投与後日数)

表 2 羊におけるジシクラニル単回局所 (ポアオン) 投与後の組織中のジシクラニル及びMET-4U 平均濃度 (μg/g) 追記

投与量	投与時期	試料 (n=4)	分析対象	投与後日数				
				7	14	21	28	56
100 mg/kg 体重	毛刈り 1 日後	肝臓	ジシクラニル	0.42	0.12	0.04	<0.02	0.08
			MET-4U	0.24	0.14	0.11	0.08	0.06
		腎臓	ジシクラニル	0.35	0.08	<0.02	<0.01	<0.04
			MET-4U	0.39	0.34	0.11	0.10	0.06
		筋肉	ジシクラニル	0.32	0.12	0.03	<0.02	<0.05
			MET-4U	0.12	0.07	0.04	0.02	<0.03
		皮下脂肪	ジシクラニル	0.08	0.10	<0.01	<0.01	<0.04
	MET-4U		0.03	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	
	腎周囲脂肪	ジシクラニル	0.04	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01	
		MET-4U	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	毛刈り 6 週後	肝臓	ジシクラニル	0.24	0.18	0.07	0.05	0.02
			MET-4U	0.15	0.15	0.09	0.08	<0.03
		腎臓	ジシクラニル	0.20	0.14	<0.05	<0.04	<0.02
			MET-4U	0.23	0.16	0.13	0.08	0.05
筋肉		ジシクラニル	0.18	0.13	0.05	<0.05	0.02	
		MET-4U	0.10	0.07	0.04	0.03	0.01	
皮下脂肪		ジシクラニル	0.04	0.21	0.03	0.12	<0.01	
	MET-4U	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
腎周囲脂肪	ジシクラニル	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01		
	MET-4U	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
200	毛刈り 1 日後	肝臓	ジシクラニル	1.21	0.46	0.32	0.22	<0.02

mg/kg 体重	日後		MET-4U	0.49	0.23	0.37	0.18	0.08
		腎臓	ジシクラニル	0.94	0.33	0.22	0.18	<0.02
MET-4U	0.41		0.24	0.34	0.26	0.07		
筋肉	ジシクラニル	0.80	0.34	0.20	0.14	<0.02		
	MET-4U	0.48	0.11	0.12	0.10	0.03		
皮下脂肪	ジシクラニル	0.24	0.89	0.05	<0.04	<0.02		
	MET-4U	0.05	0.03	0.03	<0.02	<0.01		
腎周囲脂肪	ジシクラニル	0.16	0.06	0.03	<0.03	<0.01		
	MET-4U	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		
毛刈り 6 週後	肝臓	ジシクラニル	0.81	0.59	0.39	0.22	0.20	
		MET-4U	0.44	0.37	0.28	0.20	0.09	
	腎臓	ジシクラニル	0.73	0.43	0.33	0.16	0.13	
		MET-4U	0.46	0.48	0.30	0.14	0.13	
	筋肉	ジシクラニル	0.58	0.40	0.24	0.18	0.10	
		MET-4U	0.25	0.20	0.08	0.08	0.03	
	皮下脂肪	ジシクラニル	0.20	1.46	0.08	<0.03	<0.03	
		MET-4U	0.03	0.04	0.02	<0.01	<0.01	
	腎周囲脂肪	ジシクラニル	0.08	0.09	0.05	<0.03	<0.02	
		MET-4U	<0.01	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02	

③ 毛刈り 6 週後の羊（メリノ種及び交雑種、雌雄性別及び頭数不明、6 頭/群）の背部にジシクラニルを局所投与（100 mg/kg 体重、投与経路不明）し、投与 11、28 及び 35 日後の組織中のジシクラニル及び MET-4U 濃度が測定された。

組織中のジシクラニル及び MET-4U の最大残留値を表 3 に、平均濃度を表 4 に示した。各品種における最大残留値は全て投与 11 日後以内にみられた。ジシクラニル及び MET-4U の最大残留値及び平均濃度は、メリノ種のほうが交雑種より高かった。Merino 種の最大残留量は、それぞれ、筋肉で 100 及び 90 µg/kg、腎臓で 140 及び 280 µg/kg、肝臓で 110 及び 100 µg/kg、腎臓脂肪で 30 及び 20 µg/kg であった。これらは全て投与 11 日以内に起きた。交雑種の最大残留量は、筋肉で 40 及び 50 µg/kg、腎臓で 60 及び 110 µg/kg、肝臓で 70 及び 110 µg/kg、腎臓脂肪で 30 及び 20 µg/kg であった。これらも全て投与 11 日以内に起きた。

本文（最大残留値）を表に変更・平均濃度追記
 (参照 4、5、8) [4, 5: EMEA(1)-18, (2)-18/6th Study] [8: FNP41-13 (p. 37/ Peterson & George, 1997a) 単位修正: 「µg/kg」→「µg/g」]

表 3 羊におけるジシクラニル局所投与後の最大残留値 (µg/g) 表に変更

試料	メリノ種		交雑種	
	ジシクラニル	MET-4U	ジシクラニル	MET-4U
肝臓	0.11	0.10	0.07	0.11
腎臓	0.14	0.28	0.06	0.11
筋肉	0.10	0.09	0.04	0.05
腎周囲脂肪	0.03	0.02	0.03	0.02

*: 測定時点不明

表 4 羊におけるジシクラニル局所投与後の組織中のジシクラニル及びMET-4U 平均濃度 (µg/g)

追記

品種	試料 (n=6)	分析対象	投与後日数		
			11	28	35
メリノ種	肝臓	ジシクラニル	0.04	0.01	<0.01
		MET-4U	0.07	0.04	0.03
	腎臓	ジシクラニル	0.04	<0.01	0.01
		MET-4U	0.19	0.06	0.07
	筋肉	ジシクラニル	0.03	<0.01	<0.01
		MET-4U	0.06	0.02	0.01
腎周囲脂肪	ジシクラニル	0.01	0.01	<0.01	
	MET-4U	0.01	<0.01	<0.01	
交雑種	肝臓	ジシクラニル	0.02	<0.01	<0.01
		MET-4U	0.07	0.03	0.03
	腎臓	ジシクラニル	0.02	<0.01	0.01
		MET-4U	0.08	0.03	0.04
	筋肉	ジシクラニル	0.01	<0.01	<0.01
		MET-4U	0.03	<0.01	<0.01
	腎周囲脂肪	ジシクラニル	0.01	0.01	<0.01
		MET-4U	<0.01	<0.01	<0.01

G④ 毛刈り 1 日後の羊 (メリノ種成羊及び交雑種子羊雌雄性別頭数不明、4 頭/群) の背部にジシクラニルを、メリノ種の成羊には 50 mg/kg 体重で、交雑種の子羊には 100 mg/kg 体重で局所 (噴霧) 投与 (50 及び 100 mg/kg 体重、投与経路不明) し、投与 7、28、56、84 日後及び 4 か月後の組織中のジシクラニル及び MET-4U 濃度が測定された。ジシクラニル及び MET-4U の定量下限は、いずれも 10 µg/kg であった。

組織中のジシクラニル及び MET-4U の最大残留値を表 5 に示した。ジシクラニル及び MET-4U の残留量は比較的 low、多くの動物では定量できなかった (0.01 µg/g 以下)。脂肪ではジシクラニルが主体で、筋肉、肝臓及び腎臓では MET-4U が主体であった。

メリノ種成羊では、腎臓周囲脂肪に残留はなく、最大残留値は投与 7 日後の皮下脂肪のジシクラニル 0.09 µg/g であった。総残留物 (ジシクラニル+MET-4U) としては投与 56 日後の肝臓、腎臓及び筋肉に、それぞれ 0.09、0.10 及び 0.06 µg/g が認められた。投与 4 か月後では、痕跡量が内臓 (肝臓及び腎臓) にみられたが、死体カーカス (筋肉及び脂肪) では定量できなかった。

交雑種子羊では、筋肉に残留物はみられず、最大残留値は、投与 7 日後の皮下脂肪のジシクラニル 0.130 µg/g、腎臓の MET-4U 0.09 µg/g、28 日後の腎臓周囲脂肪のジシクラニル 0.03 µg/g、肝臓の MET-4U 0.03 µg/g であった。痕跡量の MET-4U が 4 か月後の腎臓にみられたが、他の臓器には定量できる程度の残留物はなかった。

本文 (最大残留値) を表に変更 (参照 4、5、8、9) [4, 5: EMEA(1)-18, (2)-18/ 7th Study] [8: FNP41-13(p. 38/ Smal & George, 1997)] [9: 豪州資料 Ref8. 6(Smal MA & George B, 1997)] 単位修正: 「µg/kg」→「µg/g」

表 5 羊におけるジシクラニル局所 (噴霧) 投与後の最大残留値* (µg/g) 表に変更、追記

投与動物	メリノ種成羊		交雑種子羊	
	50 mg/kg 体重		100 mg/kg 体重	
試料	ジシクラニル	MET-4U	ジシクラニル	MET-4U
肝臓	0.03 (56)	0.05 (56)	<0.01	0.03 (28)
腎臓	0.03 (56)	0.06 (28、56)	0.02 (28)	0.04 (7)
筋肉	0.02 (56)	0.03 (56)	<0.01	0.01 (7)
皮下脂肪	0.09 (7)	<0.01	0.13 (7)	0.04 (7)
腎周囲脂肪	<0.01	<0.01	0.03 (28)	0.01 (7)

* () 内は最大残留値がみられた時点 (投与後日数)

H⑤ 投与 1 日前又は 7 週間前に毛刈りされた羊 (White Alp 種、雌雄性別不明、6 頭/時点) にジシクラニルを局所 (ポアオン) 投与 (100 mg/kg 体重) し、投与 7、14、21 及び 35 日後の組織中のジシクラニル及び MET-4U 濃度が HPLC により測定された (定量限界 0.01 µg/g)。

組織中のジシクラニル及び MET-4U 濃度を表 6 に示した。肝臓及び腎臓では、MET-4U が主体で、脂肪ではジシクラニルが主体であった。筋肉では、ジシクラニル及び MET-4U が同量存在していた。肝臓での 7 日目の平均残留濃度は、ジシクラニル及び MET-4U、それぞれ、130 µg/kg 及び 250 µg/kg であった。21 日目には、それぞれ、30 µg/kg 及び 70 µg/kg に減少した。腎臓の場合、7 日目の平均残留濃度は、ジシクラニル及び MET-4U、それぞれ、80 µg/kg 及び 180 µg/kg で、21 日目には、それぞれ、20 µg/kg 及び 60 µg/kg に減少した。脂肪での残留値は、採取部位で相当変動した。最大平均残留濃度は、投与部位からは離れた大網脂肪 (投与 7 日目の 390 µg/kg) 及び皮下脂肪 (投与 21 日目の 130 µg/kg) に検出された。腎周囲脂肪及び投与部位の皮下脂肪の平均濃度は、相当程度低かった。3 か所の異なる筋肉部位から採取されたが、平均濃度は大差なかった。未変化体及び MET-4U の最大平均残留濃度が 7 日目の筋肉中に、それぞれ、90 µg/kg 及び 70 µg/kg が検出された。21 日目では、それぞれ、20 µg/kg 及び 50 µg/kg であった。

本文及び追加した参照を基に表に変更 (参照 6、8、10) [6: EMEA (3)-2][8: FNP41-13 (p.38/ Hotz, 1999)][10: FNP41/15 (p.38/ Hotz, 1999)]

位修正: 「µg/kg」→「µg/g」

表 6 羊におけるジシクラニル単回局所 (ポアオン) 投与後の組織中のジシクラニル及び MET-4U 平均濃度 (µg/g) 表に変更 (小数点以下 2 桁に整備)

投与時期	試料 (n=6)	分析対象	投与後日数			
			7	14	21	35
毛刈り 1 日後	肝臓	ジシクラニル	0.13	0.04	0.03	LOQ
		MET-4U	0.25	0.10	0.07	0.03
	腎臓	ジシクラニル	0.08	0.02	0.02	LOQ
		MET-4U	0.18	0.07	0.06	0.02

	筋肉	前肢	ジシクラニル	0.09	0.03	0.02	LOQ
			MET-4U	0.07	0.04	0.03	LOQ
		後肢	ジシクラニル	0.08	0.03	0.02	LOQ
			MET-4U	0.07	0.03	0.08	LOQ
		腰部	ジシクラニル	0.09	0.03	0.02	LOQ
			MET-4U	0.07	0.04	0.03	LOQ
	脂肪	大網	ジシクラニル	0.39	0.19	0.13	0.06
			MET-4U	LOQ	0.01	LOQ	LOQ
		投与部位皮下	ジシクラニル	0.04	0.02	0.01	LOQ
			MET-4U	0.02	LOQ	LOQ	LOQ
		投与部位遠位皮下	ジシクラニル	0.36	0.22	0.16	0.05
			MET-4U	0.02	LOQ	LOQ	LOQ
		腎周囲	ジシクラニル	0.04	0.02	0.03	LOQ
			MET-4U	0.02	LOQ	LOQ	LOQ
毛刈り7週間後	肝臓	ジシクラニル	0.13	0.03	0.02	LOQ	
		MET-4U	0.24	0.09	0.06	0.03	
	腎臓	ジシクラニル	0.08	0.01	0.01	LOQ	
		MET-4U	0.02	0.05	0.06	0.03	
	筋肉	前肢	ジシクラニル	0.09	0.01	LOQ	LOQ
			MET-4U	0.08	0.03	0.02	LOQ
		後肢	ジシクラニル	0.08	0.01	LOQ	LOQ
			MET-4U	LOQ	0.03	0.02	0.01
		腰部	ジシクラニル	0.09	0.01	LOQ	LOQ
			MET-4U	0.08	0.03	0.02	0.01
	脂肪	大網	ジシクラニル	0.37	0.28	0.13	0.07
			MET-4U	0.02	LOQ	LOQ	LOQ
		投与部位皮下	ジシクラニル	0.03	LOQ	0.01	LOQ
			MET-4U	0.01	LOQ	LOQ	LOQ
投与部位遠位皮下		ジシクラニル	0.25	0.30	0.09	0.07	
		MET-4U	0.02	LOQ	LOQ	LOQ	
腎周囲		ジシクラニル	0.03	0.02	LOQ	LOQ	
		MET-4U	0.02	LOQ	LOQ	LOQ	

LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

(2) 残留マーカーについて

EMEAは、これらの試験から、ジシクラニル及びMET-4Uが異なる組織で主要な残留物であったことから、ジシクラニル及びMET-4Uの和が残留の指標となる化合物(µgジシクラニル当量/kgと表示される)になり得る。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓が残留の指標となる組織になるとしている。(参照4、5) [EMEA(1)-17, (2)-17] →薬物動態から残留マーカーの項に移動

3. 遺伝毒性試験

未審議

ジシクラニルの遺伝毒性に関する各種試験結果を表7及び表8に示した。(参照3~

5、11) [3: JECFA 2.2.4][4,5: EMEA(1)-11, (2)-11][11: 文献① (Moto et al., 2003)]

表 7 *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> TA98、TA100、TA1537	20～5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3)
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	313～5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3)
遺伝子突然変異試験	チャイニーズ V79 ハムスター 肺由来 (V79) 細胞、hprt 部位 石川専門委員修正	12.4～400 µg/mL (−S9)	陰性 ^a (参照 3)
		24.7～667 µg/mL (+S9)	陰性 ^b (参照 3)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞 石川専門委員修正	20.8～83.4 µg/mL (−S9)	陰性 ^c (参照 3)
		166.75～667 µg/mL(+S9)	陰性 ^d (参照 3)
不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)	ラット肝初代培養細胞	6.2～670 µg/mL	陰性 (参照 3)

a : 最高用量において細胞毒性が認められた。

b : 最高用量において弱い細胞毒性が認められた。

c : 最高用量において ~~弱い~~ 細胞毒性が認められた。

d : 最高用量において弱い細胞毒性が認められた。

石川専門委員修正

表 8 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	47～188 mg/kg 体重、単回経口投与	陰性 (参照 3)
コメットアッセイ	ddY 雄マウス (胃、腸、肝臓、腎臓、膀胱、肺、脳及び骨髄)	100 及び 200 mg/kg 体重、単回経口投与、3 及び 24 時間後観察	陰性 (参照 11)
トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験	B6C3F1 <i>gpt delta</i> マウス 雌雄 (肝臓) 能美専門委員・石川専門委員修正	0.15%、13 週間混餌投与	陽性 (参照 16)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、いずれの試験結果も陰性であったことから、ジシクラニルは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。

【第 7 回確認評価部会】

上記の試験の結果がすべて陰性であったことから、JECFA 及び EMA は、発がん性でみられた肝臓がんを、非遺伝毒性の機序によるものとしています。

【事務局より】

肝細胞腫瘍のメカニズム検討の結果も踏まえ、遺伝毒性の考え方につきまして、改めてご検討を

お願いいたします。

【能美専門委員】

JECFA 及び EMA の評価は、参照 16 が出版される以前の評価なので再考が必要です。ジシクラニルの遺伝毒性は「in vitro, in vivo ともに陰性なので問題なし」という結論ですが、2007 年の梅村らの論文によれば、1500ppm, 13 週間の投与により、雌マウスの肝臓において *gpt* 遺伝子突然変異が誘発されています。この結果を肝細胞腫瘍のメカニズム検討の項目で参考資料とするのではなく、表 8 に移し、遺伝毒性に関する記載も以下のように修正しました。この考え方について、調査会において議論したいと思います。

<遺伝毒性試験に関する専門調査会としての結論の修正案>

ジシクラニルは in vitro 試験で陰性の結果を示したが、13 週間の混餌投与により雌マウスの肝臓に *gpt* 遺伝子突然変異頻度を有意に増加させた。主要な変異は G:C→T:A 変異であった。DNA 中の 8-oxoguanine 量はジシクラニル投与により雌雄で増加したが、細胞増殖は雌マウスにのみ起きたことから、突然変異頻度の上昇は DNA 酸化損傷と細胞増殖の結果によると考えられた。雌マウスで観察された肝細胞腫瘍の誘発には、ジシクラニルの突然変異誘発作用が関与していることが示唆された。

【石川専門委員】

<遺伝毒性試験に関する専門調査会としての結論の修正案>

ジシクラニルはすべての in vitro 試験及び一部の in vivo 試験で陰性の結果を示したが、雌雄のトランスジェニックマウスに 13 週間の混餌投与をしたところ、雌の肝臓に *gpt* 遺伝子突然変異頻度を有意に増加させた。主要な変異は G:C→T:A 変異、次いで G:C→A:T 変異であった。このとき、ジシクラニル投与により肝臓 DNA 中の 8-oxoguanine 量が雌雄で増加し、雌のみで細胞増殖が促進された。このことから、雌マウスで観察された肝細胞腫瘍の誘発には、ジシクラニルの突然変異誘発作用が関与していることが示唆された。

※GC→TA が 34/104 (32.7%)、GC→AT が 26/104 (25.0%) なので、並記しました。

第 7 回確認評価部会において、参照 16 の文献について紹介されていますので、in vivo 試験の結果に追記して考えることに同意します。表現については上記のとおり修正しましたので、ご検討ください。その後発表された review ではこの結果を関連文献と共に引用した上で「There is considerable evidence that the carcinogenicity of dicyclanil is non-genotoxic and thresholded.」とありますが、ほ乳類への影響に直接関係あるかどうかは情報が不足していると記載されています (Marrs, Pest Manag Sci 2012; 68: 1332-1336)。能美先生のご意見の通り、これまでジシクラニルが非遺伝毒性発がん物質に分類されてきたことの再考が必要です。

第 7 回確認評価部会では、突然変異が検出された結果と、ジシクラニルが代謝を受けることによって CYP1A1 が誘導され、活性酸素種 (ROS) の産生上昇が起こったことについて議論されています。このときの議論にもありますが、8-oxodG 量が増加した結果は、in vitro で ROS が検出されたことで説明され、その後何らかの理由によって雌のみに腫瘍を産生することで、話が繋がります。ジシクラニルそのものの構造からは活性酸素が産生されるように思えませんので、肝代謝の過程で産生されると考えた場合、低濃度の場合は生体内での活性酸素消去系によってその影響は打ち消される可能性があります。

ここで、2013 年の Tasaki らの論文では、活性酸素生成系を有する非遺伝毒性肝発がん物質について、*gpt delta* マウスを用いた実験を行い、8-OHdG が有意に上昇する条件でも遺伝子突然変異の誘発がみられず、ROS による酸化ストレスは発がんプロモーターにはなるが遺伝毒性的に作用する可能性は低いとあります (Tasaki et al. J App Toxicol 2013; 33:1433-1441)。この論文で検出している 8-

OHdG のレベルをジシクラニルの結果 (参照 16) と比較すると、ジシクラニルの方がレベルが低く、このことから参照 16 で報告されている雌のみへの影響は 8-oxodG やその原因になる ROS だけではなく、性差のある他の何らかの因子によることも考えられます。

酸化ストレスを誘導する物質に閾値があるかという観点については、第 7 回確認評価部会でも結論が出ていませんが、食品健康影響評価技術研究の研究課題番号 1201 の 2014 年 3 月 31 日付けの資料で、生体内修復系の存在により、発がんには実質的な閾値が形成される可能性が示唆されています。同様の発言が、確認評価部会でもされています。

現時点で、ジシクラニルの場合は、遺伝毒性の結果として、雌のみに突然変異が誘発され、変異のターゲットは主に GC 塩基対であった事実を記載した上で、他の毒性試験やヒト体内へ取り込まれる濃度等の結果と合わせて総合的に評価していくことになると思います。私個人としては、酸化ストレスが原因なのであれば、低用量では生体内の修復系が機能することで閾値が存在すると考えてもよいのでは、と思いますが、これ以上のデータがありませんので、他の先生方のご意見も伺った上での判断になると思います。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19

4. 急性毒性試験 (ラット)

審議済

ジシクラニルの急性毒性試験がラットを用いて経口投与又は経皮投与により調べられている。結果を表 9 に示した。本文を表に変更

~~Tif RAIif (SPF) ラットを用いて、ジシクラニルの急性毒性試験が実施された。~~

~~急性経口 LD₅₀ は、雄 560 mg/kg 体重、雌約 500 mg/kg 体重であった。立毛、円背位及び呼吸困難が共通した毒性症状であった。全例で自発運動が減少し、雄では運動失調が認められた。剖検において、ジシクラニル 200 mg/kg 体重投与群の雄 2 匹に精巣の退縮が認められた。~~

~~急性経皮 LD₅₀ は、雌雄とも 2,000 mg/kg 体重以上であった。毒性症状として、立毛及び円背位のみが認められた。~~

~~ジシクラニルのエアロゾルに 4 時間暴露したラットにおける急性吸入 LC₅₀ は、雄 3,400 mg/m³、雌 3,000 mg/m³ であった。立毛、円背位、呼吸困難及び自発運動低下が毒性症状として認められた。高用量のジシクラニルに暴露された動物の肺に斑点が見られ、雄の高容量生存例に腹部膨張が認められた。~~

いずれの試験においても生残動物は 2~12 日以内に回復した。(参照 3~5) [3: JECFA 2.2.1] [4, 5: EMEA(1)-5, (2)-5]

表 9 ラットの急性毒性試験結果一覧

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)		所見
		雄	雌	
Tif RAIif (SPF) ラット	経口	560	約 500	立毛、円背位及び呼吸困難、自発運動の減少、運動失調(雄)、精巣退縮 (200 mg/kg 体重投与群の雄 2 例)
	経皮	≥2,000	≥2,000	立毛、円背位
	吸入 (4 時間ばく露)	LC ₅₀ (mg/m ³)		立毛、円背位、呼吸困難及び自発運動低下、肺に斑点(高用量投与群)、腹部膨張 (高用量投与群)
	3,400	3,000		

5. 亜急性毒性試験

審議済

(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット) <参考資料7>

ラット (Tif:RAIf 系、雌雄各 5 匹) を用いたジシクラニルの 4 週間経皮投与 (0、5、30、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。投与は、1 日 6 時間を週 5 日間、剪毛した背部皮膚の密封包帯法により行われた。

死亡例はなく投与に関連した臨床症状も認められなかった。皮膚への局所刺激性を示す所見も認められなかった。300 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、体重及び体重増加量が用量依存的に減少し、僅かな摂餌量減少が認められた。

また、血漿ナトリウム及びカルシウム濃度が僅かに減少した。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。300 mg/kg 体重/日投与群の雌においても同様の影響が認められたが、統計学的に有意ではなかった。

30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、脳の絶対重量が増加したが、病理組織学的変化は認められなかった。肉眼的検査では投与に関連した影響は認められなかった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄、300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に肝細胞の肥大が認められた。

JECFA 著者は、体重増加抑制及び肝臓の変化に基づき、無作用量 (NOEL) を 30 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3) [JECFA 2.2.2 (Marty, 1995)]

JECFA は、本試験に NOEL 等を設定していない。

EMEA は、30 mg/kg 体重/日以上投与群における雌の脳重量の顕著な増加から、NOEL を 5 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4、5) [EMA (1)-6, (2)-6]

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)

SPF ラット (Tif:RAIf 系、雌雄各 10 匹) を用いたジシクラニルの 90 日間混餌投与 (混餌濃度は 0、5、25、125 又は 500 ppm、平均被験物質摂取量は表 10 参照。) による亜急性毒性試験が実施された。対照群及び 500 ppm 投与群には、雌雄各 10 匹の 4 週間の回復群が設けられた。 **投与量を表に変更**

投与に関連した死亡や臨床症状は認められなかった。125 ppm 以上投与群の雄及び 500 ppm 投与群の雌で体重増加量及び摂餌量の僅かな減少が認められた。500 ppm 投与群の体重は、回復期間の摂餌量の増加により、回復期間終了時には対照群と同等になった。

血液化学的検査により 125 ppm 以上投与群の雌雄で、Glu の軽度の減少が認められたが、回復期間中に回復した。500 ppm 投与群で、雄の腎臓、脳、精巣及び雌の肝臓、脳において相対重量の増加が認められたが、4 週間の回復期間で回復性が認められた。投与に関連した眼科的又は血液学的変化は認められなかった。

また、肉眼的又は病理組織学的な変化も認められなかった。500 ppm 投与群の雌 1 例で乳腺腫瘍が認められたが自然発生と考えられた。(参照 3~5) [3: JECFA 2.2.2 (Bachmann,

⁷ 経皮投与であることから、参考資料とした。

1993)] [4, 5: EMEA(1)-6, (2)-6]

JECFA 及び EMEA は、体重増加抑制に基づき、NOEL を 25 ppm (雄で 1.6 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3~5) [3: JECFA 3.] [4, 5: EMEA(1)-6, (2)-6] **単位修正: 「mg/kg 餌(日)」 → 「ppm」**

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、125 ppm 以上投与群の雌雄で Glu の減少、雄で体重増加量の減少がみられたことから、本試験の無毒性量 (NOAEL) を 25 ppm (雄で 1.6 mg/kg 体重/日、雌で 1.7 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。 **追記**

表 10 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) における平均被験物質摂取量 **表に変更**

投与群 (ppm)		0	5	25	125	500
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0	0.31	1.6	8.0	33
	雌	0	0.31	1.7	8.4	34

(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたジシクラニルの 90 日間混餌投与 (混餌濃度は 0、20、100、500 又は 1,500 ppm、平均被験物質摂取量は表 11 参照。) による亜急性毒性試験が実施された。 **毒性所見を表 12 に示した。投与量・毒性所見を表に変更**

1,500 ppm 投与群の雄 1 例が強直性間代性痙攣を伴う全身状態の悪化で 11 週目に死亡した。死因は剖検では明らかにならなかった。同投与群において、9~11 週から軽度の運動失調、不自然な尾上げや頻繁な震え等の臨床症状を示し始めた。さらに嘔吐や糞中の血痕が認められた。

眼科的検査では投与に関連した変化は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雄で体重が減少し、雌雄で摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められた。500 ppm 投与群の一部の動物にも一過性の非常に軽度な摂餌量の減少が認められた。1,500 ppm 投与群に軽度な小赤性低色素性の Hb 及び Ht の軽度の減少が認められた。

100 ppm 以上投与群に血漿 Chol. 及びリン脂質濃度の増加が認められた。1,500 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌で血漿 Alb が軽度に減少した。1,500 ppm 投与群で血漿カルシウム、カリウム、尿素、Cre 及び T.Bil の減少が認められた。尿検査及び剖検では、投与に関連した影響は認められなかった。

1,500 ppm 投与群の雌雄並びに 20、100 ppm 投与群 (統計的有意差なし) 及び 500 ppm 投与群 (用量反応性なし) の雌で、肝臓の絶対及び相対重量が増加した。副腎の絶対及び相対重量も 1,500 ppm 投与群で軽度に増加した。1,500 ppm 投与群で胸腺 (雄)、精巣、脾臓 (雌雄) の絶対及び相対重量が減少した。1,500 ppm 投与群で腎重量が雄 (相対重量)、雌 (絶対的及び相対重量) で増加が認められた。

病理組織学的検査では、1,500 ppm 投与群で雄 (2/4 例) 及び雌 (3/4 例) に肝臓に線維化を伴う軽度から中程度の限局性又は多巣性の皮膜下の炎症が認められた。20、100 及び 500 ppm 投与群の雌 (3/4 例) 並びに 1,500 ppm 投与群の雄 (1/4 例) 及び雌全例に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大が小葉中心部及び中間帯に認められた。肝細胞の傷害性を示す明らかな所見は認められなかった (No morphological signs of hepatocellular

1 damage were apparent.)。

2 500 ppm 以上投与群の雄 (3/4 例) 及び 1,500 ppm 投与群の雌全例に脾臓の軽度な白
3 脾髄萎縮が認められた。胸腺萎縮が 500 ppm 投与群の雄 (3/4 例) 及び 1,500 ppm 投与
4 群の雄全例にみられた。

5 1,500 ppm 投与群の雄 (3/4 例) に腸間膜リンパ節の軽度のリンパ性萎縮が、100 ppm
6 投与群の雄の 3/4 例、500 ppm 投与群の 1/4 例及び 1,500 ppm 投与群の全例の前立腺に
7 軽度～顕著な腺組織の萎縮が認められた。

8 精巣の検査から 1,500 ppm 投与群の 3/4 例に軽度の精細管萎縮が認められ、この用量
9 では全例に精子形成の顕著な減少を伴っていた。

10 100 ppm 以上投与群で雌の膀胱に上皮過形成を伴う炎症性変化の用量依存的な増加
11 が認められた。(参照 3～5) [JECFA 2.2.2 (Altmann, 1995)]

12 JECFA は、肝細胞傷害を伴わない肝細胞浮腫は毒性学的に重要でないとし、血漿 Chol.
13 の増加、前立腺及び膀胱の病理組織学的所見に基づき、NOEL を 20 ppm (雄で 0.61
14 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3) [JECFA 3]

15 一方、EMEA は、肝臓の病理組織学的所見における変化が全ての投与群で認められた
16 ことから、NOAEL は設定できなかつたとしている。(参照 4、5) [EMEA(1)-6, (2)-6] **単**
17 **位修正: 「mg/kg 餌/日」 → 「ppm」**

18 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、20 ppm 以上投与群の雌で認められた肝
19 細胞肥大については、より長期の試験である 12 か月間慢性毒性試験 [II. 6. (3)] ではみ
20 られなかつたことから、毒性とはみなさなかつた。したがって、100 ppm 以上投与群の
21 雌雄に Chol.及びリン脂質濃度増加、雄に前立腺組織の萎縮、雌に膀胱上皮過形成を伴
22 う炎症性変化の増加がみられたことから、NOAEL を 20 ppm (雄で 0.61 mg/kg 体重/
23 日に相当、雌で 0.71 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。 **追記**

25 表 11 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) における平均被験物質摂取量 **表に変更**

投与群 (ppm)		0	20	100	500	1,500
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0	0.61	2.7	14	42
	雌	0	0.71	3.5	17	42

27 表 12 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) における毒性所見 **小川専門委員修正**

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> 軽度の運動失調、不自然な尾上げ、頻 繁な震え等 (9～11 週から)、嘔吐、 糞中の血痕 体重減少、摂餌量減少を伴う体重増加 抑制 軽度な小球毒性低色素性赤血球を伴 う Hb 及び Ht の軽度の減少 Alb 軽度減少 血漿 Ca、K、尿素、Cre 及び T.Bil 減 少 	<ul style="list-style-type: none"> 軽度の運動失調、不自然な尾上げ、頻 繁な震え等 (9～11 週から)、嘔吐、 糞中の血痕 摂餌量減少を伴う体重増加抑制 軽度な小球毒性低色素性赤血球を伴 う Hb 及び Ht の軽度の減少 血漿 Ca、K、尿素、Cre 及び T.Bil 減 少 肝臓、副腎及び腎臓の絶対及び相対重 量の増加

	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓及び副腎の絶対及び相対重量の増加、腎臓の相対重量の増加 ・胸腺、精巣及び脾臓の絶対及び相対重量の減少 ・肝臓の線維化を伴う軽度～中程度の限局性又は多巣性の被膜下炎症 (2/4 例)、小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大 (1/4 例) ・胸腺萎縮 (全例) ・腸間膜リンパ節の軽度リンパ性萎縮 (3/4 例) ・軽度～顕著な前立腺組織の萎縮 (全例) ・軽度の精細管萎縮 (3/4 例)、精子形成の顕著な減少 (全例) 	<ul style="list-style-type: none"> ・脾臓の絶対及び相対重量の減少 ・肝臓の線維化を伴う軽度～中程度の限局性又は多巣性の被膜下炎症 (3/4 例)、小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大 (全例) ・脾臓の軽度な白脾髄萎縮 (全例)
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・一部の動物に一過性の非常に軽度な摂餌量減少 (500 ppm) ・脾臓の軽度な白脾髄萎縮 (3/4 例) ・胸腺萎縮 (3/4 例) (500 ppm) ・軽度～顕著な前立腺組織の萎縮 (1/4 例) (500 ppm) 	<ul style="list-style-type: none"> ・一部の動物に一過性の非常に軽度な摂餌量減少 (500 ppm) ・Alb 軽度減少 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加(用量反応性なし) (500 ppm)
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol.及びリン脂質濃度増加 ・軽度～顕著な前立腺組織の萎縮 (3/4 例) (100 ppm) 	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol.及びリン脂質濃度増加 ・膀胱上皮過形成を伴う炎症性変化の増加
20 ppm 以上	<p>毒性所見なし (20 ppm)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の絶対及び相対重量の増加(有意差なし) (20 及び 100 ppm) ・小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大 (3/4 例) (20、100 及び 500 ppm)

1

<p>【第7回確認評価部会】 JECFA と EMEA で評価が異なり、本試験の結論についてはペンディングとされています。両者の評価は肝臓の病理所見を毒性と判断するかどうかというところで分かれています。 本専門調査会としてどう考えるのか、ご検討いただきますようお願いいたします。</p> <p>【小川専門委員】 違和感がありますが、肝細胞内の浮腫という所見であれば、毒性所見になると考えます。</p> <p>【事務局より】 本文を基に表を作成し、表に記載した所見については本文から削除します (灰色部分)。 毒性所見とならないものはないか、ご確認くださいませようお願いいたします。なお、水色文字は、有意差がない等で毒性所見とするかどうかのご判断が必要なものと思われまます。</p> <p>【事務局より】 波線部の訳のご確認をお願いいたします。</p>

2

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 18か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

SPF マウス (Tif:MAGf 系、雌雄各 60 匹/群) を用いたジシクラニルの 18 か月間混餌投与 (混餌濃度は 0、10、100、500 又は 1,500 ppm、平均被験物質摂取量は表 13 参照。) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。[毒性所見を表 14 に示した。](#) **投与量・**

毒性所見を表に変更

[臨床所見は一般状態について](#)、1,500 ppm 投与群の雄において、激しく引掻き自分を傷つける症状が認められた。1,500 ppm 投与群では雄の死亡率は高く、雌では雄ほど高くはなかった。自傷行為による外傷及び健康不良のため、1,500 ppm 投与群の生存動物は、58～59 週で試験を終了することとした。500 ppm [以上以下](#) 投与群では生存率に影響はなかった。

~~1,500 ppm 投与群の雌雄の体重は、体重増加量が約 50%減少し、500 ppm 投与群の雌は 30%減少した。摂餌量には影響しなかったため、1,500 ppm 投与群の雄及び 500 ppm 以上投与群の雌における飼料効率の低下が注目された。血液学的パラメーターに投与に関連した変化はなかった。~~

~~500 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量が増加した (対照群の雄の異常値 3 例を補正)。500 ppm 投与群の雌で腎臓、脳及び副腎の相対重量が減少したが、これらの絶対重量に変化はなかった。~~

~~投与に関連した肉眼所見は、500 ppm 以上投与群の雄及び 1,500 ppm 投与群の雌の肝肥大 (組織病理学的には肝細胞の肥大)、500 ppm 以上投与群の雌での肝臓の腫瘍及び/又は結節であった。~~

~~投与に関連した病理組織学的検査では、100 ppm 以上投与群の雄でクッパー細胞の色素沈着 (主としてヘモシデリン) 及び肝細胞の壊死が、1,500 ppm 投与群の雄で肝細胞の有糸分裂像及び多核肝細胞の増加が認められ、1,500 ppm 投与群の雌雄で変異肝細胞巣が増加した。また、100 及び 500 ppm 投与群の雌雄で嗅上皮の色素沈着の発生頻度及び程度が増加し、雄ではボウマン腺 (嗅腺) の炎症性細胞浸潤が増加した。500 ppm 投与群では、雌雄ともにセロイド (酸化型リポフスチン) 沈着とみられる副腎の色素沈着及び骨髓細胞増加の発生頻度が増加した。~~

[腫瘍性変化として、肝腫瘍がみられた。肝腫瘍の発生頻度を表 15 に示した。](#) 500 ppm 以上投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度 ~~(それぞれ、9/53 及び 5/60)~~ が対照群 ~~(0/52)~~ より高かった。さらに、1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞がんの発生頻度が増加した ~~(6/60 に対して他の群は 0)~~。

ジシクラニル投与による悪性リンパ腫の発生頻度の変化はなかったが、500 ppm 投与群の雌で悪性リンパ腫の浸潤とみられる部位が対照群や他の投与群より多かった。(参照 3、9) [3: JECFA 2.2.3 (Bachmann, 1996a)] [9: 豪州資料 DICYCLANIL Chronic toxicity studies -1 (p. 22~26)]

肝細胞腺腫及び肝細胞がんが雌で最大耐量を超える用量で増加したこと及び肝発がんに関与した可能性のある肝細胞増殖を示唆する所見のあることが注目された。嗅上皮の色素沈着はラットの 24 か月慢性毒性/発がん性併合試験 [\[II.6. \(2\)\]](#) でも認められており、他の化学物質の試験の対照群についてもさらに検討された [\(\[II.8. \(6\)\]\)](#)。その結

1 果、JECFA は、嗅上皮についての影響を生物学的意義はないとみなし、マウスの肝臓に
 2 ついての影響から NOEL を 10 ppm (1.1 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参
 3 照 3) [JECFA 2.2.3(Bachmann, 1997b; Erber, 1998), 3]

4 EMEA は、500 ppm 以上投与群の雌において腫瘍原性の影響が認められたが、正確
 5 なメカニズムが明確でなく、また、その影響には最大耐量を上回る用量が必要であるこ
 6 とから、肝臓への影響に基づき、NOEL を 10 ppm (1.1 mg/kg 体重/日に相当) と設定
 7 している。(参照 4、5) [EMEA(1)-12, (2)-12] 単位修正:「mg/kg 餌(日)」→「ppm」

8 豪州政府提出資料においては、100 ppm 以上投与群の肝細胞壊死、肝細胞肥大
 9 (hepatocellular hypertrophy)過形成及び嗅上皮の色素沈着に基づき、NOEL を 10 ppm
 10 (1.1 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 9) 小川専門委員修正 [豪州資料
 11 DICYCLANIL Chronic Toxicity Studies -1. (p.25)] 追記

12 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、100 ppm 以上投与群の雌雄に嗅上皮の色
 13 素沈着、雄に肝細胞壊死及び色素沈着がみられたことから、NOEL を 10 ppm (雌雄
 14 ともに 1.1 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。発がん性が認められた。 追記

16 表 13 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) における平均被験物質摂取量

17 表に変更

投与群 (ppm)		0	10	100	500	1,500
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0	1.1	12	59	210
	雌	0	1.1	12	65	200

18 表 14 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) における毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・自傷行為、死亡率高値 ・体重増加量約 50%減少 ・飼料効率の低下 ・肝細胞の有糸分裂像、多核肝細胞及び変異肝細胞巢の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量約 50%減少 ・肝細胞肥大 ・変異肝細胞巢の増加
500 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の絶対及び相対重量の増加 (500 ppm) ・肝細胞肥大 (500 ppm) ・副腎の色素沈着 [セロイド (酸化型リポフスチン) 沈着] (500 ppm) ・骨髓細胞過形成 (hypercellularity) の発生頻度の増加 (500 ppm) 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量約 30%減少 (500 ppm) ・飼料効率の低下 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加 (500 ppm) ・腎臓、脳及び副腎の相対重量の減少 (500 ppm) ・肝臓の腫瘍及び/又は結節 ・副腎の色素沈着 [セロイド (酸化型リポフスチン) 沈着] (500 ppm) ・骨髓細胞過形成 (hypercellularity) の発生頻度の増加 (500 ppm)

100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・クッパー細胞の色素沈着(主にヘモシデリン) 及び肝細胞壊死 ・嗅上皮の色素沈着の発生率及び程度の増加、ボウマン腺(嗅腺)の炎症性細胞浸潤の増加(100 及び 500 ppm) 	<ul style="list-style-type: none"> ・嗅上皮の色素沈着の発生率及び程度の増加(100 及び 500 ppm)
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

1

【事務局より】

本文を基に表を作成し、表に記載した所見については本文から削除します(灰色部分)。毒性所見とならないものはないか、ご確認くださいませようお願いいたします。

2

3

表 15 肝腫瘍の発生頻度 追記

腫瘍	雌雄性別	0 ppm	10 ppm	100 ppm	500 ppm	1,500 ppm
肝細胞腺腫	雄	11/53	9/52	15/55	11/52	6/60
	雌	0/52	2/51	3/53	9/53	5/60
肝細胞がん	雄	6/53	8/52	6/55	6/52	5/60
	雌	0/52	0/51	0/53	0/53	6/60

4

5 (2) 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)

6 SPF ラット(Tif:RAIF 系、雌雄各 80 匹/群)を用いたジシクラニルの 24 か月間混餌
7 投与(混餌濃度は 0、5、25、125 又は 500 ppm、平均被験物質摂取量は表 16 参照。)
8 による慢性毒性/発がん性併合試験が行われた。12 か月後の中間検査に各群 10 匹を用い
9 た。毒性所見を表 17 に示した。 投与量・毒性所見を表に変更

10 投与による臨床症状や生存率に影響はみられなかった。500 ppm 投与群の雌雄で摂餌
11 量減少が認められた。500 ppm 投与群の雌雄で体重増加が約 25%減少し、125 ppm 投
12 与群でも同様に体重増加が 10%未満減少した。

13 血液学的検査では、投与に関連した明らかな変化はみられなかった。500 ppm 投与群
14 の雌雄で無機リンの濃度上昇が試験期間を通じて認められたが、雌では統計学的に差は
15 なかった。125 ppm 投与群の雄でも無機リンの濃度が上昇したが、78 及び 105 週でだ
16 け有意であった。500 ppm 投与群の雄で TG の減少が認められたが、13 及び 26 週目だ
17 け有意であった。尿検査パラメーターに変化はなかった。

18 最終的な低体重のため 500 ppm 投与群の雌雄で、ほとんど全ての臓器(特に、腎臓、
19 肝臓及び精巣上体)について相対重量が増加した。500 ppm 投与群の 105 週で雄の精巣
20 上体の絶対的重量が増加した。125 ppm 投与群の雄でも肝臓の相対重量が増加したが、
21 背景データ内の値であった。

22 500 ppm 投与群の雌で肝嚢胞発生頻度が増加したが、病理組織学的には単房性又は多
23 房性胆管嚢胞であった。500 ppm 投与群の雄で膵臓の外分泌腺に腫瘤及び結節が増加し
24 たが、組織病理学的には巣状又は局限性の過形成であった。膵臓及び肝臓の組織病理学
25 的所見のほかに、25 ppm 以上投与群の雄及び 125 ppm 以上投与群の雌に嗅上皮の色素
26 沈着の増加が認められ、125 ppm 以上投与群ではより重度であった。ジシクラニルは腫

瘍の発生頻度に影響しなかった。(参照 3) [JECFA 2.2.3(Bachmann, 1996b)] →**嗅上皮の色素沈着に係る検討は「8.(5)」に移動**

~~ジシクラニルや他の化学物質の長期試験では対照群の嗅上皮に軽度～中程度の色素沈着がみられたが、3か月間試験の対照群にはみられなかった。500ppm投与群の投与が色素沈着の増加を引き起こし、3か月後では軽度で12及び24か月後では中程度から重度で同程度であった。染色像から色素は主に酸化リポフスチンで嗅上皮及び下部の固有層に局在していた。色素は二次リソソームに局在しているようであった。さらに、高解像度顕微鏡試験からボウマン腺の支持細胞及び分泌細胞が色素沈着の影響を受けていることが示された。嗅神経核周囲部、嗅粘膜の嗅神経の神経束、及び嗅球(脳内)には色素の蓄積は認められなかった。色素沈着以外には嗅粘膜に投与に関連した形態学的変化はみられなかった。~~

~~著者によれば、2年間の試験においてジシクラニル投与による嗅感覚の障害はなかった。さらに、ボウマン腺にムコ多糖類が存在していることからジシクラニルを投与したラットの嗅粘膜は機能的に正常であることを示していた。著者はジシクラニルを投与した雄ラットの嗅上皮にみられる色素沈着はボウマン腺の支持細胞及び分泌細胞の細胞質にリポフスチンが蓄積した結果であり自然な加齢性変化の促進であると結論した。嗅粘膜に他の形態的变化がなかったことから、著者は色素沈着は嗅粘膜の構造上又は機能上有害なものでなく、毒性とは判断しないとした。(参照 3) [JECFA 2.2.3(Weber, 1998)]~~

JECFA は、嗅上皮の色素沈着について検討した結果 [II. 8. (65)] から、嗅上皮に対する影響は自然な加齢性変化の促進の増進であり、ジシクラニルは生存率、行動又は健康全般に影響しないことを指摘し、体重変化、肝臓及び脾臓の病理組織学的変化に基づき NOEL を 125 ppm (~~22 mg/kg 体重/日に相当~~) **小川専門委員修正**と設定している。(参照 3) [JECFA 2.2.3, 3]

【事務局より】

NOEL (125 ppm) の平均被験物質摂取量としての換算値が誤っていると思われます (JECFA 評価書の記載どおり) ので、削除してもよろしいでしょうか。

【小川専門委員】

同意します。

EMEA は、嗅上皮における色素沈着の増加は毒性学的に有意なものではなく、発がん性に関する証拠はないとして、NOAEL を 25 ppm (雄で 1.0 mg/kg 体重/日、雌で 1.2 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4、5) [EMEA(1)-12, (2)-12] **単位修正:**

「mg/kg 餌(日)」 → 「ppm」

豪州政府提出資料 (1997 年) においては、25 ppm 以上投与群の雌雄の嗅上皮の色素沈着に基づき、NOEL を 5 ppm (0.2 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。しかし、2005 年の評価では、イヌを用いた 12 か月 90 日間慢性毒性試験 [II. 65. (3)] においてみられた血漿 Chol.の上昇に基づき、より高い NOEL (0.7 mg/kg 体重/日) から一日摂取許容量 (ADI) を算出している。(参照 9、12) [豪州資料 DICYLANIL Chronic Toxicity Studies -2. (p. 26~p. 31)] **追記**

1 [食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、嗅上皮の色素沈着に対する JECFA や](#)
 2 [EMEA の考え方を支持し、125 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加量の減少がみられた](#)
 3 [ことから、NOAEL を 25 ppm \(雄で 0.97 mg/kg 体重/日、雌で 1.2 mg/kg 体重/日に相](#)
 4 [当\) と設定した。発がん性はみられなかった。](#) 追記

6 表 16 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) における平均被験物質摂取量

7 表に変更

投与群 (ppm)		0	5	25	125	500
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0	0.19	0.97	4.8	22
	雌	0	0.23	1.2	6.0	26

8 表 17 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) における毒性所見

投与群	雄	雌
500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・体重増加量約 25%減少 ・無機リン濃度上昇、TG 減少 (13 及び 26 週のみ) ・精巣上体の絶対及び相対重量の増加、腎臓の相対重量増加 ・膵外分泌腺の巣状又は限局性過形成の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・体重増加量約 25%減少 ・無機リン濃度上昇 (有意差なし) ・腎臓及び肝臓の相対重量増加 ・単房性又は多房性胆管嚢胞の増加
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量約 10%未満減少 (125 ppm) ・無機リン濃度上昇 (78 及び 105 週のみ) (125 ppm) ・肝臓の相対重量増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量約 10%未満減少 (125 ppm) ・嗅上皮の色素沈着の増加
25 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・嗅上皮の色素沈着の増加 	
5 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

10 **【事務局より】**

本文を基に表を作成し、表に記載した所見については本文から削除します (灰色部分)。
 毒性所見とならないものはないか、ご確認くださいませよう願いたします。
 嗅上皮の色素沈着について、JECFA や EMEA 等と同じような判断となりますでしょうか。豪州では、2005 年の評価において NOEL の判断を変えており、詳細は不明ですが、本所見について毒性所見とみなさないという判断がなされているように思われます。

なお、水色文字は、有意差がない等で毒性所見とするかどうかのご判断が必要なものと思われま
 す。

【小川専門委員】

雌の有意差のない無機リンのみの上昇は不要と思います。データの詳細がわかりませんので、雄の肝臓の絶対重量増加を伴わない相対重量増加は、体重減少がある場合は記載する方が望ましいと思
 います。

11 (3) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

12 イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたジシクラニルの混餌投与 (混餌濃度は 0、
 13 5、25、150 又は 750 ppm、平均被験物質摂取量は表 18 参照。) による 12 か月間慢性
 14

1 毒性試験が実施された。対照群及び 750 ppm 投与群には 4 週間の回復群 (雌雄各 2 匹/
2 群) を設けた。毒性所見を表 19 に示した。投与量・毒性所見を表に変更

3 750 ppm 投与群の雌 1 例は 13 日目に異常な兆候を示さずに死亡した。750 ppm 投与
4 群の雄 1 例は 32 日目に嘔吐、無気力、横臥、摂餌量減少による体重減少を呈したため
5 安楽死処置した。750 ppm 投与群の雌で嘔吐が認められ、体重増加量 (2 頭) 及び摂餌
6 量が軽度に減少した。眼科学的検査及び神経学的検査においては投与に関連した影響は
7 認められなかった。

8 血液学的又は尿検査パラメーターにも変化は認められなかった。投与期間を通じて
9 750 ppm 投与群の雌 (統計学的有意差なし) 及び 150 ppm 以上投与群の雄で血漿 Chol.
10 が増加したが、雄では回復期間中に回復しなかった。750 ppm 投与群の雄では血漿カル
11 シウム濃度の軽度の減少が認められた。750 ppm 投与群で血漿 Bil 及び尿素濃度の減少、
12 ALP の低下血液化学的変化は、部分的に回復期間中に回復した。

13 750 ppm 投与群で肝臓の絶対及び相対重量が増加したが、雄の絶対重量のみが統計学
14 的に有意であった。750 ppm 投与群の雌で心臓の絶対 (統計的に有意) 及び相対重量が減
15 少した。これら臓器重量変化は、回復期間終了時には回復した。

16 肉眼的並びに病理組織学的所見は計画安楽死処置前に死亡又は安楽死処置した 750
17 ppm 投与群の雌雄各 1 例に限られていた。肉眼的所見は、雄の肝臓の癒痕や腎臓の退
18 色、雌の腹腔内腫瘍及び出血であった。病理組織学的には、雌雄ともに顕著な肝臓のび
19 慢性壊死及び腎臓病変 (雄で顕著) が認められた。さらに、雄には精巣及び前立腺の萎
20 縮、雌には腹膜の腔血管に血栓がみられた。これら 2 例には、急性の重度の肝障害及び
21 その結果としての心循環障害、雄にはさらに体重減少によるストレスが認められた。

22 JECFA 著者では、これらの状況は本試験の他のイヌとは全く異なっており、該当す
23 る急性で重度の肝障害はイヌの 28 日間投与試験 [評価書への記載なし] 及び 3 か月 90
24 日間亜急性毒性試験 [II. 5. (3)] (それぞれ 2,500 及び 1,500 ppm までを投与) では認
25 められなかったことから、これら 2 例にみられた病変は偶発所見と判断している。

26 また、著者は、雄でみられた血漿 Chol. の増加から NOEL を 25 ppm (雄で 0.71 mg/kg
27 体重/日に相当) と設定している。(参照 3) [3: JECFA 2. 2. 2]

28 JECFA は、雄の血漿 Chol. の増加に基づき、NOEL を 25 ppm (雄で 0.71 mg/kg 体
29 重/日に相当) を設定している。この NOEL は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験
30 [II. 5. (3)] の NOEL により支持される。また、JECFA は、90 日間亜急性毒性試験で
31 みられた病理組織学的所見が、本試験では計画安楽死処置まで生存していた動物にみら
32 れなかったことを指摘している。(参照 3) [JECFA 3] 追記

33 EMEA は、同様に NOEL を 25 ppm (雄で 0.71 mg/kg 体重/日、雌で 0.77 mg/kg 体
34 重/日に相当) と設定している。(参照 4、5) [EMA(1)-7, (2)-8] 単位修正: 「mg/kg 餌(日)」
35 → 「ppm」

36 豪州政府提出資料においては、150 ppm 投与群の雄の血漿 Chol. の変化に基づき、
37 NOEL を 25 ppm (0.71 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 9) [豪州資料
38 DICYCLANIL 3. (p. 31~p. 34)] 追記

39 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、150 ppm 以上投与群の雄に血漿 Chol. の
40 増加、750 ppm 投与群の雌に一般状態の変化及び血液生化学的パラメーターの変動がみ

1 られたことから、NOAELを雄で25 ppm (0.71 mg/kg 体重/日に相当)、雌で150 ppm
 2 (5.1 mg/kg 体重/日に相当)と設定した。 追記

4 表 18 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ) における平均被験物質摂取量 表に変更

投与群 (ppm)		0	5	25	150	750
平均被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)	雄	0	0.16	0.71	4.4	23
	雌	0	0.15	0.77	5.1	23

6 表 19 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ) における毒性所見

投与群	雄	雌
750 ppm	<ul style="list-style-type: none"> Ca、Bil 及び BUN の減少、ALP 低下 肝臓の絶対及び相対重量の増加 (絶対重量のみ有意差あり) 肝臓のびまん性壊死及び腎臓病変、精巣及び前立腺萎縮* 	<ul style="list-style-type: none"> 嘔吐、体重増加 (2 匹) 及び摂餌量の軽度の減少 血漿 Chol. 増加 (有意差なし) Bil 及び BUN の減少、ALP 低下 肝臓の絶対及び相対重量の増加 (有意差なし) 心臓の絶対及び相対重量の減少 (絶対重量のみ有意差あり) 肝臓のびまん性壊死、腹膜の血管における血栓*
150 ppm 以上	血漿 Chol. 増加	毒性所見なし (150 ppm 以下)
25 ppm 以下	毒性所見なし	

* : 死亡例にみられた所見

7 **【事務局より】**

本文を基に表を作成し、表に記載した所見については本文から削除します (灰色部分)。
 毒性所見とならないものはないか、ご確認くださいませようお願いします。なお、水色文字は、有意差がない等で毒性とするかどうかのご判断が必要なものと思われま

8 **【小川専門委員】**

一群4匹ですので、有意差がなくても記載が望ましいと考えます。

9 **7. 生殖発生毒性試験** 未審議

10 **(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)**

11 SPF ラット (Tif: RAIf 系、雌雄各 30 匹/群) を用いたジシクラニルの混餌投与 (0、
 12 5、30、200 又は 500 ppm) による 2 世代繁殖試験が実施された。投与を交配前 10 週間
 13 及び交配、妊娠、授乳の各期間を通じて行い、各世代とも 2 回ずつ繁殖を行った。毒性
 14 所見を表 20 に示した。

15 親動物では、投与に関連した死亡や臨床症状は認められず、雌雄の交尾率や受胎率、
 16 雌の出産率、妊娠期間等に影響はなかった。F₀ 及び F₁ いずれも、2 回の授乳期間を通じ
 17 て、雌の体重増加量に増加が認められた。剖検及び組織学的検査結果、臓器重量には、
 18 投与に関連した影響はなかった。

19 児動物では、性比、臨床症状、産児数、身体発達 (立ち直り反応及び眼瞼開裂)、剖検
 20

結果に投与に関連した影響はみられなかった。(参照 3～5) [3: JECFA 2.2.5(Khalil, 1955)] [4, 5: EMEA(1)-9, (2)-9]

JECFA は、親動物の一般毒性に対する NOEL を、体重の変化に基づき 30 ppm (2 mg/kg 体重/日に相当)、生殖毒性に対する NOEL を、最高用量の 500 ppm (24 mg/kg 体重/日に相当)、児動物に対する NOEL を、体重増加量の減少に基づき 200 ppm (21 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3) [JECFA 32.2.5]

EMEA は、全体的な本試験の NOEL を 30 ppm (1.5～6.0 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4、5) [EMEA(1)-9, (2)-9]

豪州政府提出資料では、200 ppm 投与群の親動物の体重増加量及び摂餌量の減少に基づき、NOEL を 30 ppm (1.5 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 9) [豪州資料 DICYCLANIL Reproduction Study -1. (p. 35～p. 36)]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、200 ppm 以上投与群の親動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が、500 ppm 投与群の児動物に体重の低値がみられたことから、一般毒性に対する NOAEL を 30 ppm (21.5 mg/kg 体重/日に相当⁸)、児動物に対する NOAEL を 200 ppm (21 mg/kg 体重/日に相当⁸) と設定した。また、生殖毒性は認められなかったに対する NOAEL を最高用量の 500 ppm (24 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。青山専門委員修正

表 20 2 世代繁殖試験 (ラット) における毒性所見

	投与群	親 : F ₀ 、児 : F ₁		親 : F ₁ 、児 : F ₂	
		雄	雌	雄	雌
親動物	500 ppm			・ 体重低値	
	200 ppm 以上	・ 体重増加抑制及び摂餌量減少 (交配前期間中)		毒性所見なし (200 ppm 以下)	
	30 ppm 以下	毒性所見なし			
児動物	500 ppm	・ F _{1a} 及び F _{1b} 児の体重低値		・ F _{2a} 及び F _{2b} 児の体重低値	
	200 ppm 以下	毒性所見なし		毒性所見なし	

【事務局より】

被験物質平均摂取量については、明確なデータがなかったことから、記載しておりません。

【青山専門委員】

- 1) 同じ 30 ppm でも、JECFA、EMEA 及び豪州政府は、それぞれ 2 mg/kg/day、1.5-6.0 mg/kg/day 及び 1.5 mg/kg/day に相当すると言っていて、そのまま括弧書きで推定値を記載すると読者が混乱します。また、本専門調査会の結論部分も、JECFA の推定値 (200 及び 500 ppm) と豪州政府の推定値 (30 ppm) が混在しており、推定根拠も不明です。
- 2) 何らかの説明 (親動物と児動物のそれぞれについて、ppm を mg/kg/day に換算する式を明示する等) を付さないと、JECFA の推定値 (親と児の違いはあるものの、200 ppm を 21 mg/kg/day と推定しながら 500 ppm を 24 mg/kg/day としている) は奇異に感じられます。
- 3) JECFA/EMEA/豪州政府の推定根拠がいずれも明らかでない場合は、それぞれの評価書におけ

⁸ JECFA による換算値

る結論に mg/kg/day 換算値を記載せず、本専門調査会の結論部分にのみ統一見解に基づく換算値（独自のものであれ既存評価書のいずれかに従うものであれ）を記載しては如何でしょうか？

【事務局より】

国際機関等の評価の記載については、ppm 表記のみとし、調査会としての評価の部分のみ JECFA の換算値を記載いたしました。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25

(2) 発生毒性試験（ラット）

SPF ラット（Tif:RAIF 系、雌 24 匹/群）を用いたジシクラニルの強制経口投与（0、1、5、25 又は 75 mg/kg 体重/日）による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6 日から 15 日まで行い、妊娠 21 日に胎児を検査した。

母動物の死亡はなく、投与に関連した毒性症状もなかった。25 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。胎児に対する影響は 75 mg/kg 体重/日投与群で認められ、初期吸収胚数の増加、胎児体重の減少、腎盂拡張頻度の軽度の増加、骨化不良による胸骨の異常及び変異の増加が認められた。EMEA では、5 mg/kg 体重/日投与群の胎児に骨格異常が報告されたとしている。（参照 3～5） [JECFA 2.2.5 (FitzGerald, 1990a)] [EMA (1)-10, (2)-10]

JECFA は、体重増加量の減少に基づき、母動物に対する NOEL を 5 mg/kg 体重/日、胎児体重の減少、腎盂拡張の増加、軽度の骨化遅延による骨格異常の増加（variations consistent with a slight delay in skeletal maturation）に基づき、発生毒性に対する NOEL を 25 mg/kg 体重/日と設定している。催奇形性は認められなかった。（参照 3）

[JECFA 3] 青山専門委員修正

EMEA は、母動物に対する NOEL を 25 mg/kg 体重/日、胎児に対しては 5 mg/kg 体重/日投与群で骨格異常の発現頻度が増加したとして、NOEL を 1 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 4、5） [EMA (1)-10, (2)-10]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、25 mg/kg 体重/日以上投与群に体重増加抑制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。児動物に対する NOAEL については、EMEA において、5 mg/kg 体重/日投与群の胎児に骨格異常が報告されているが用量相関性が不明であることから、JECFA の判断を支持し、25 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

【事務局より】

児動物に対する NOEL について、

- JECFA では、胎児体重の減少、腎盂拡張の増加、骨格異常の増加（骨化遅延）に基づき、25 mg/kg 体重/日と設定しています。
- EMEA では、5 mg/kg 体重/日投与群の胎児に骨格異常が報告されたとして、1 mg/kg 体重/日と設定しています。

評価書評価であり、これ以上のデータはない状況です。

胎児の骨格異常について、EMEA は 25 mg/kg 体重/日以上投与群でみられたのかの記載がなく、用量相関性についても不明であることから、事務局案としては JECFA の評価を支持する形としています。

【青山専門委員】

事務局案を支持いたします。

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (Russian 種、雌 19 匹/群) を用いたジシクラニルの強制経口投与 (0、1、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7 日から 18 日まで行い、妊娠 29 日に胎児を検査した。

母動物に死亡や投与に関連した毒性症状は認められなかった。10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群では摂餌量の減少も認められた。胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で体重の低値と軽微な骨化遅延の増加が認められた。(参照 3~5) [JECFA 2.2.5 (FitzGerald, 1993b)] [EMA(1)-10, (2)-10]

JECFA は、体重増加量の減少に基づき、母動物に対する NOEL を 3 mg/kg 体重/日、発生毒性に対する NOEL を胎児体重の減少及び骨化遅延による骨格変異の増加に基づき、10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3) [JECFA 3]

EMA は、母動物に対する NOEL を 3 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOEL を 10 mg/kg 体重/日と設定し、催奇形性は認められなかったとしている。(参照 4、5) [EMA(1)-10, (2)-10]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低値及び骨化遅延がみられたことから、親動物に対する NOAEL を 3 mg/kg 体重/日、児動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

7.8. その他の毒性試験**未審議****(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)**

ウサギ (Chbb:NZW 種、雄 3 匹) を用いてジシクラニルを毛刈りした横腹に半密封的に局所投与 (0.5 g) した試験において、パッチ除去後 1 時間 (3 匹) から 24 時間 (1 匹) に非常に軽度な紅斑が認められた。(参照 3) [JECFA 2.2.1 (Hagemann, 1992a)]

(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (Chbb:NZW 種、3 匹) を用いてジシクラニルを片目の結膜嚢に滴下投与 (84 mg/0.1mL) した試験において、角膜に投与による影響はみられなかった。1 例は滴下 1 時間後に虹彩に影響がみられたが、24 時間以内に回復した。2 例で滴下 1 時間後に結膜浮腫がみられたが、24 時間以内に回復した。全てのウサギに結膜の発赤 (スコア 1 及び 2) がみられたが 1~7 日までに回復した。(参照 3) [JECFA 2.2.1 (Hagemann, 1992b)]

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (Pirbright white Tif:DHP 種、雌雄各 10 匹) を用いたジシクラニルによる表皮投与試験において、有意な皮膚感作性は認められなかった (1/20 陽性)。皮膚のバリアを意図的に回避するため、ジシクラニルの皮内投与試験を実施し、陽性反応を示したのは投与群の 20 例中 13 例であった。溶媒投与では 20 例中 3 例であった ($p < 0.01$)。

(参照 3) [JECFA 2.2.1 (Hagemann, 1993)]

(4) 安全性試験 (羊) <参考資料⁹>

対象動物 (羊) (8 頭) にジシクラニルの臨床用量 (42 mg/kg 体重) の 1、3 又は 10 倍量を 1 週間間隔で 3 回、局所滴下投与し、安全性試験が実施された。10 倍量投与群で肝臓及び脾臓重量の顕著な増加が認められた。全般的に、3 倍量投与群では全身的な毒性症状は認められず、忍容性は良好であった。(参照 4、5) [EMA(1)-8, (2)-8]

(5) 免疫毒性 (イヌ) 寺岡専門委員修正

イヌを用いた経口投与による 90 日間亜急性毒性試験 [II. 5. (3)] において、13.9 mg/kg 体重/日以上の投与量で、リンパ組織の萎縮がみられた。~~ジシクラニルは、目及び皮膚に対して非刺激性であると考えられている。また、モルモットに対して、静脈内ばく露後の経皮チャレンジ最適化試験の結果から、低刺激性であることが示されている。~~(参照 4、5) [EMA(1)-13, (2)-13]

【事務局より】

寺岡専門委員より、「雌雄、例数不明のため、参考資料にすべきではないか」とのご意見をいただいております。[II. 5. (3)] に試験設計等は記載されているかと思いますが、本試験について参考資料とすべきかどうかご議論をお願いいたします。

(6) 嗅上皮の色素沈着に関する検討を行った試験

審議済

→24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) から本項目へ移動

ラットを用いた 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 [II. 6. (2)] において、嗅上皮に色素沈着がみられたことから、嗅上皮の色素沈着の背景データや原因について検討された。24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 [II. 6. (2)] 及び 90 日間亜急性毒性試験 [II. 5. (2)] の対照群及び 500 ppm 投与群の雄由来の試料が用いられた。また、他の化学物質の長期試験に用いられた同じ系統の雄ラットの試料が、参照として用いられた。

ジシクラニルや他の化学物質の長期試験では、対照群の嗅上皮に軽度～中程度の色素沈着がみられたが、90 日間亜急性毒性試験の対照群にはみられなかった。500 ppm 投与群の混餌投与が色素沈着の増加を引き起こし、3 か月後では軽度で、12 及び 24 か月後では中程度から重度で同程度であった。染色像から、色素は主に酸化リポフスチンであり、嗅上皮及び下部の固有層に局在していた。色素は二次リソソームに局在しているようであった。さらに、高解像度顕微鏡試験からボウマン腺の支持細胞及び分泌細胞が色素沈着の影響を受けていることが示された。嗅神経核周囲部、嗅粘膜の嗅神経の神経束、及び嗅球 (脳内) には色素の蓄積は認められなかった。色素沈着以外には嗅粘膜に投与に関連した形態学的変化はみられなかった。

著者によれば、2年間の24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 [II. 6. (2)] において、ジシクラニル投与による嗅感覚の障害はなかった。さらに、ボウマン腺にムコ多糖類が

⁹ 家畜に対する安全性試験であることから、参考資料とした。

1 存在していることから、ジシクラニルを投与したラットの嗅粘膜は機能的に正常である
2 ことを示していた。著者は、ジシクラニルを投与した雄ラットの嗅上皮にみられる色素
3 沈着はボウマン腺の支持細胞及び分泌細胞の細胞質にリポフスチンが蓄積した結果であ
4 り、自然な加齢性変化の促進であると結論した。嗅粘膜に他の形態的变化がなかったこ
5 とから、著者は、色素沈着は嗅粘膜の構造上又は機能上有害なものでなく、毒性とは判
6 断しないとした。(参照 3) [JECFA 2.2.3(Weber, 1998)]

7
【小川専門委員】

「ボウマン腺にムコ多糖類が存在していることから、ジシクラニルを投与したラットの嗅粘膜は機能的に正常であることを示していた。」については、著者等の見解ですが、若干言い過ぎに思われます。

加齢性変化の促進は有害事象ではないとすると、マウスの方も 18 ヶ月の試験の評価とも整合性を考慮する必要があるでしょうか？

8
9 以下、全て未審議

10 (7) 肝細胞腫瘍のメカニズム検討

11 マウスを用いた 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 [II. 6. (1)] において、500 ppm
12 以上投与群の雌で肝細胞腺腫が、1,500 ppm 投与群の雌で肝細胞がんが増加した。発がん
13 メカニズムについて検討すべく、以下の試験が実施された。

14
【事務局より】

第 7 回確認評価部会にて検討事項とされておりました、マウスの肝細胞腫瘍のメカニズムに関する文献を 5 報追記いたしました。

評価に用いるべき内容であるか、参考資料とするべきか、このような記載は評価書には記載しないか、ご確認をお願いいたします。また、記載する場合には、記載の順番についても、ご検討をお願いいたします。

【小川専門委員】

活性酸素産生によるプロモーションと 8-OHdG が関連していると考えられます。①は、陽性対照の結果が不明ですので、「ない」との結論が難しいかもしれません。

【事務局より】

能美専門委員からは、⑤については、遺伝毒性の項目に移動し、本項目では記載を全て削除してはどうか、というご意見をいただいております。

15
16 ① ラットを用いた混餌投与による変異肝細胞巢イニシエーション活性試験

17 肝臓を部分切除したラット (F344 系、雄 4~5 匹/群) に、切除 12 時間後にイニシエ
18 ーションの目的でジシクラニルを 75 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与した。溶媒対
19 照として 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液が単回経口投与された。その後 2 週
20 間基礎飼料のみを摂取させた。続いて各群を 2 群に分け、1 群には 2-アセチルアミノフ
21 ルオレンを 1.5 ppm の濃度で含む混餌飼料を 2 週間摂取させた。ジシクラニル投与 3 週

1 間後に、 CCl_4 を 0.8 mL/kg 体重の用量で単回投与し、ジシクラニル投与 5 週間後に肝
2 臓の病理組織学的検査を行った。

3 肝臓の胎盤型グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST-P) 染色標本、アビジン-ビオ
4 チン複合体法による免疫染色標本及び HE 染色標本の病理組織学的検査の結果、ジシク
5 ラニル投与群における GST-P 陽性細胞巢の個数及び面積は、溶媒対照群と差はなかつ
6 た。したがって、本試験条件下では、ジシクラニルに肝腫瘍イニシエーション作用はな
7 いものと考えられた。(参照 11) [文献①(Moto et al., 2003)]

9 ② マウスを用いた混餌投与による変異肝細胞巢プロモーション活性試験

10 肝臓を部分切除した ICR マウス (雄 8~12 匹/群) に、切除 24 時間後にイニシエーシ
11 ョンの目的でジエチルニトロソアミン (DEN) を 30 mg/kg 体重の用量で腹腔内投与し、
12 その 1 週間後にジシクラニルを 0 (DEN 投与のみ)、187.5、375 又は 750 ppm の濃度
13 で 10 週間混餌投与した。

14 病理組織学的検査の結果、注意すべき変化はみられなかった。免疫染色標本では、 γ -
15 グルタミルトランスフェラーゼ (GGT) 陽性細胞がみられたが、GGT 陽性巢はみられ
16 なかった。対照群 (DEN 投与のみ) に対し、全投与群 (DEN+ジシクラニルの投与)
17 で GGT 陽性細胞数の増加はみられなかった。増殖細胞核抗原 (PCNA) 陽性細胞比は
18 対照群に比べて 750 ppm 投与群で有意に増加した。

19 mRNA 発現を検討する RT-PCR 検査では、対照群に対し、375 ppm 以上投与群では
20 *Cyp1a1* が、全投与群では *Cyp1a2* といった代謝及び/又は酸化ストレス関連遺伝子の
21 有意なアップレギュレーションがみられた。DNA 損傷/修復関連遺伝子の *OGGI* の発
22 現も 750 ppm 投与群で有意にアップレギュレーションされた。Heme oxygenase 1、
23 *Erc5*、*Por*(NADPH)、*Txnrd1*、*Sod1*、*Gpx2* 及び酸化ストレス関連遺伝子の発現に、
24 対照群と投与群に差はみられなかった。小川専門委員修正

25 肝臓のミクロソーム活性酸素の産生増加に、対照群と投与群で差はみられなかった。

26 したがって、活性酸素産生に関連する *Cyp1a2* 遺伝子の発現は、マウスの肝臓では
27 187.5 ppm 以上でアップレギュレーションされたが、マウスにおける活性酸素介在性肝
28 腫瘍のプロモーション作用を誘導するジシクラニルの閾値は 750 ppm 超と考えられた。

29 (参照 13) [文献② (Jin et al., 2010)]

31 ③ マウスを用いた混餌投与による試験①寺岡専門委員・小川専門委員修正

32 肝臓を部分切除した ICR マウス (雄 10~20 匹/群) に、イニシエーションの目的でジ
33 メチルニトロソアミン (DMN) を週 1 回 3 週間腹腔内投与し、その 1 週間後からジシク
34 ラニルを 0 又は 1,500 ppm の濃度で含む飼料を 13 又は 26 週間摂取させて、ジシクラ
35 ニルのプロモーション作用が検討された。肝細胞増殖を促すため、実験開始 5 週にて肝
36 臓を部分切除した。

37 DMN+ジシクラニル 13 及び 26 週間投与群において、GGT 陽性巢の形成とともに、
38 を有するいくつかの代謝・酸化的ストレス関連遺伝子 (*Cyp1a1*、*Por*(NADPH)、*Txnrd1*、
39 *Sod1*) の mRNA 発現の有意な増加がみられた。また、両群及びジシクラニルのみ 26 週
40 間投与した群において、肝臓 DNA 中の 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG)

濃度が有意に増加した。*In vitro* のマウス肝ミクロソームから産生される活性酸素の測定では、ジシクラニルの存在下で活性酸素の有意な産生増加がみられた。(参照 14) [文献③ (Moto et al., 2006a)]

④ マウスを用いた混餌投与による試験②寺岡専門委員・小川専門委員修正

肝臓を部分切除した ICR マウス (雄 8 又は 10 匹/群) に、イニシエーションの目的で DEN を単回腹腔内投与し、その後ジシクラニルを 0 又は 1,500 ppm の濃度で含む飼料を 20 週間摂取させて、肝細胞腫瘍に関する酸化ストレス関連遺伝子を含む遺伝子の発現が検討された。

DEN+ジシクラニル投与群において、肝細胞腫瘍 (腺腫及びがん) の発生頻度が有意に増加した。肝細胞の遺伝子発現分析では、肝細胞腫瘍部において、*Cyp1a1* 及び *Txnrd1* 等の酸化ストレス関連遺伝子の発現が高かったが、~~しかし~~、酸化的 DNA 損傷修復遺伝子である *Ogg1* の著しいアップレギュレーションはみられず、アポトーシスを示唆するリガンド遺伝子である *Trail* の発現は有意にダウンレギュレーションされた。(参照 15) [文献④ (Moto et al., 2006b)]

⑤ *gpt delta* マウスを用いた試験小川専門委員修正

gpt delta マウス (B6C3F1 系、雌雄各 10 匹/群) に、マウスを用いた発がん性試験で肝腫瘍がみられた用量のジシクラニルを 13 週間混餌投与 (0 又は 1,500 ppm) し、ジシクラニルの発がん機序の作用について検討を目的として、~~された。~~肝臓組織中の *gpt* 及び *Spi(-)* の変異とともにチオバルビツール酸反応性物質 (TBARS)、8-OHdG、プロモデオキシウリジン (BrdU) 標識率が測定された。

投与群の雌雄において、TBARS 濃度は変化がなかったのに対し、8-OHdG 濃度の有意な増加及び小葉中心性の肝細胞肥大がみられた。投与群の雌で、BrdU 標識率及び肝重量の有意な高値がみられたが、雄ではみられなかった。同様に、投与群の雌では *gpt* 変異率が有意に上昇し、GC:TA transversion 変異が主であった。雄では *gpt* 変異率に変化はなく、*Spi(-)* 変異率は雌雄で変化はみられなかった。

この結果は、ジシクラニルの発がんが雌に特異的にみられることと一致した。8-OHdG がアデニンの mispairing による GC:TA transversion 変異を誘導することを考慮すると、高い増殖率と大量の 8-OHdG を有する細胞は、高率で変異を有する可能性がある。(参照 16) [文献⑤ (Umemura et al., 2007)]

~~(8) 微生物学的影響に関する試験~~

~~ジシクラニルの残留物についての、微生物学的特性に関する利用可能な情報はない。
(参照 4、5) [EMA(1)-14, (2)-14]~~

9. 一般薬理試験

マウス、ラット及びモルモットを用いた *in vivo*、*in vitro* 試験によりジシクラニルの中枢神経系 (中枢性行動制御、体温、自発運動、催眠強化、運動強調)、末梢神経系、自律神経系、平滑筋、心臓血管系、呼吸器系及び消化管に対する影響が調べられた。精子

1 の形態及び運動性についても調べられた。結果を表 21 に示した。

2
3 雄 NMRI マウス及び Han Wistar ラットを用いてジシクラニルの単回強制投与 (0、
4 1、10、50 又は 100 mg/kg 体重) による *in vivo* の試験が実施された。

5 100 mg/kg 体重以下の投与群では、ラットの体温、マウスのヘキソバルビタール誘導
6 睡眠時間やマウスの消化管運動に影響はなかった。一般行動変化の修正 Irwin 試験で、
7 100 mg/kg 体重投与群でマウスの探索行動及び驚愕反応が僅かに抑制された。投与後 6
8 時間が最も顕著で、驚愕反応は 8 時間で探索行動は 24 時間で完全に回復した。1 及び
9 10 mg/kg 体重投与群は正常であった。溶媒投与後 24 時間に渡って対照群のマウスの歩
10 行活動 (静止、移動、立ち上がり行動、移動及び活動時間) の減少が認められ、最初の
11 8 時間が最も顕著であった。1 及び 10 mg/kg 体重投与群ではこのような変化はあまり顕
12 著ではなかった (1 mg/kg 体重投与群では統計学的に比べても有意差無し)。100 mg/kg
13 体重投与群では、反対の影響が誘導され、対照群に比べても静止活動の減少が目立ち、
14 他のパラメータ変化は同程度であった。これらの影響は 24 時間で完全に回復した。
15 回転棒上でバランスを保つ時間で見えるマウスの協調運動は、100 mg/kg 体重投与群で阻
16 害されたが、1 及び 10 mg/kg 体重投与群では阻害されなかった。この影響は、投与後 4
17 時間顕著で 24 時間で完全に消失した。

18 100 mg/kg 体重を投与されたラットでは、心拍数 (統計学的有意差有り)、1 分間呼吸
19 量 (一般的に無処置動物より低い値を示す溶媒投与動物と比較した場合のみ統計学的有
20 意差有り) が観察期間の投与後 6~8 時間を通じて僅かに増加した。血圧、心電図及び呼
21 吸数は変化なかった。50 mg/kg 体重を投与されたラットでは、精子の運動性、濃度や形
22 態に影響は認められなかった。投与 6 週間後に統計学的に有意ではなかったが、異常な
23 形態の精子 (頭部のみや異常な鉤形の精子) が僅かに増加したが、投与 12 週間後には完
24 全に回復した。

25 *in vitro* で、ジシクラニル (0、0.1、0.3、1.3 mmol/L 濃度ジメチルスルホキシド溶液)
26 は、骨格筋収縮の直接誘導やラットの摘出横隔膜神経標本での横隔膜神経刺激による間
27 接的収縮に有意な影響を示さなかった。著者はジシクラニルは骨格筋の神経筋接合に影
28 響しないと結論した。モルモットから摘出した回腸を用いた試験で、ヒスタミンやアセ
29 チルコリンで誘導される平滑筋収縮並びに塩化バリウムで誘導される平滑筋の非特異的
30 収縮に対して用量依存的な拮抗作用が、それぞれ、0.3 以上、1 及び 0.3 mmol/L 以上で
31 認められた。これらの作用は、完全かつ迅速に回復した。ジシクラニルは、弱い拮抗作
32 用しか持たないと考えられた。(参照 3~5、9) [3: JECFA 2.2.6(Pfister & Gisin, 1996a~
33 f; Pfister & Husserr, 1996a~c; Pfister & Nordmann, 1996)][4,5: EMEA(1)-2, (2)-2][9: 豪州
34 資料 DICYCLANIL -Additional Studies/p. 3-4, 37]

35

1

表 21 ジシクラニルの一般薬理試験結果 表に変更

影響	検査項目又は試験の種類	動物数 (匹数)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	試験結果の概要 (投与量の単位省略)
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法試験)	NMRI マウス (雄 3 匹/群)	0, 1, 10, 100 (経口)	100: 探索行動及び驚愕反応が僅かに抑制。投与 6 時間後が最も顕著で、驚愕反応は 8 時間後、探索行動は 24 時間後に完全に回復。
	自発運動量	NMRI マウス (雄 4 匹/群)	0, 1, 10, 100 (経口)	100: 静止活動の減少。24 時間後に完全に回復。
	協調運動能	NMRI マウス (雄 6 匹/群)	0, 1, 10, 100 (経口)	100: 阻害。投与 4 時間後が顕著で 24 時間後に完全に消失。
	ヘキソバルビタール睡眠増強作用	NMRI マウス (雄 6 匹/群)	0, 1, 10, 100 (経口)	影響なし
	体温	Han Wistar ラット (雄 6 匹/群)	0, 1, 10, 100 (経口)	影響なし
循環器系・呼吸器系	呼吸、心拍数、血圧及び心電図	Han Wistar ラット (雄 4 匹/群)	0, 100 (経口)	100: 心拍数増加 呼吸数、血圧及び心電図に影響なし
消化器系	炭末輸送能	NMRI マウス (雄 6 匹/群)	0, 1, 10, 100 (経口)	影響なし
	平滑筋収縮 (ACh、His 及び BaCl ₂ の作用に対する影響)	モルモット摘出回腸	0, 0.1, 0.3, 1.3, 3 mmol/L (<i>in vitro</i>)	0.3 以上: His 及び BaCl ₂ による収縮 1 以上: ACh による収縮 完全かつ迅速に回復 寺岡専門委員修正
生殖器系	精子の運動性、濃度、形態	Han Wistar ラット (雄 10 匹/群)	0, 50 (経口)	50: 異常なし。投与 6 週間後に、異常な形態の精子 (頭部のみや異常な鉤形の精子) の有意でない増加がみられ、12 週間後に完全に回復。
その他	神経筋接合	ラット摘出横隔膜神経	0, 0.1, 0.3, 1.3, 3 mmol/L (<i>in vitro</i>)	骨格筋収縮の直接誘導、横隔膜神経刺激による間接的収縮に影響なし

2

3 10. ヒトにおける知見

4 ジシクラニルは、ヒト用医薬品として使用されていないため、ヒトに関する知見につ

5 いての利用可能な情報はない。(参照 4、5) [EMA(1)-15, (2)-15]

6 ~~ジシクラニルは、ヒトが消費する乳を生産する羊に適用されていない。(参照 4、5)~~

7 ~~[EMA(1)-19, (2)-19]~~

8

1 III. 国際機関等の評価

2 (1) JECFA の評価

3 JECFA は、2000 年に、イヌを用いた 12 か月間慢性毒性試験における血漿 Chol.の上
4 昇に基づく NOEL 0.71 mg/kg 体重/日を基に安全係数 100 を適用し、一日摂取許容量
5 (ADI) を 0~7 µg/kg 体重/日¹⁰と設定している。(参照 3) [JECFA 4]

6 【今井専門委員（第 7 回確認評価部会当時）】

JECFA のオリジナルでは ADI は 0-7 mg/kg 体重とされており、「0-」という ADI の値に疑問が
あります。0.007 の間違いの可能性があり、問合せが必要と思われます。

【事務局より】

単位が間違っているようですので、脚注を付しております。

7
8 (2) EMA の評価

9 EMEA は、1999 年に、イヌを用いた 12 か月間慢性毒性試験の NOEL 0.7 mg/kg 体
10 重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.007 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 4、
11 5) [EMEA(1)-16, (2)-16]

12
13 (3) 豪州政府の評価

14 豪州保健・高齢化省（Department of Health and Aging）の化学物質安全局（Office
15 of Chemical Safety）は、2004 年に、ラットを用いた 24 か月間慢性毒性/発がん性併合
16 試験における NOEL 0.2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.002 mg/kg
17 体重/日と設定した~~て~~いる。(参照 9) [豪州資料: RESIDUES EVALUATION REPORT, 2004 (Page2/ -
18 1.5)]

19 その後、2005 年に、豪州政府はイヌを用いた 12 か月間慢性毒性試験においてみられ
20 た血漿 Chol.の増加は回復期間において可逆的であるが、イヌを用いた 90 日間亜急性毒
21 性試験においても一貫してみられた所見であることから、この血漿 Chol.の上昇に基づ
22 く NOEL 0.7 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.007 mg/kg 体重/日と設
23 定している。(参照 12) [ADI LIST]

24
25

10 JECFA 評価書（参照 3）の原文では“mg”となっているが、JECFA database（参照 17）の記載では
“0-0.007 mg/kg bw”となっていることから、“µg”の誤植と思われる。

1 IV. 食品健康影響評価について

2 ラットを用いた経口投与による薬物動態試験の結果から、吸収率は少なくとも約 80%
3 と考えられた。主に肝臓、腎臓及び血液に分布し、局所投与時には皮下脂肪に分布した。
4 主な代謝物は MET-1U、MET-4U 及び MET-5U であった。経口投与時には、主に尿中
5 から排泄された。

6 残留試験の結果から、ポアオン投与 56 日後の各組織からジシクラニル及び MET-4U
7 が検出された。

8 ジシクラニルは、各種遺伝毒性試験において、いずれも陰性の結果が得られているこ
9 とから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。したがって、ジシ
10 クラニルの ADI を設定することは可能と判断された。

11 各種毒性試験の結果から、ジシクラニルの投与による影響は、主に体重増加抑制、Chol.
12 上昇、肝臓への影響（肝細胞肥大、肝臓の絶対及び相対重量の増加）であった。

13 マウスを用いた 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌に肝細胞腺腫及び
14 肝細胞がんの増加が認められたが、発がんメカニズムは遺伝毒性メカニズムによるもの
15 ではなく、閾値が設定できると考えられた。

16 生殖発生毒性試験の結果から、親動物に体重増加抑制、胎児に骨化遅延等がみられた
17 が、胎児への影響は親動物に影響がみられた用量以上でみられていた。催奇形性は認め
18 られなかった。

19 各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 90 日間亜
20 急性毒性試験における Chol.及びリン脂質の増加であり、NOAELは 20 ppm (0.61 mg/kg
21 体重/日に相当) であった。しかし、より長期の試験であるイヌを用いた 12 か月間慢性
22 毒性試験においてはも、150 ppm 以上投与群の雄に Chol.の増加がみられており、
23 NOAEL としてが25 ppm (雄で 0.71 mg/kg 体重/日に相当) が得られていることから、
24 ジシクラニルの NOAEL を 0.71 mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断した。

25 ジシクラニルの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100 を適
26 用し、0.0071 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

27

28 以上より、ジシクラニルの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用す
29 ることが適当と考えられる。

30

31 ジシクラニル 0.0071 mg/kg 体重/日

32

33 ばく露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認する
34 こととする。

【事務局より】

肝細胞腫瘍のメカニズム検討の結果も踏まえ、ADI を設定できるかどうか、改めてご検討をお願いいたします。

【能美専門委員】

食品健康影響評価の記載も以下のように修文しました。この考え方について、調査会において議

論したいと思います。

< 遺伝毒性試験及び発がん性試験に関する食品健康影響評価の修文案 >

ジシクラニルは、雌マウスの肝臓に遺伝子突然変異を誘発したことから、酸化 DNA 損傷に基づく突然変異誘発作用があることが示唆された。ジシクラニルは、*in vitro* 試験においては遺伝毒性を示さないことから、肝臓での代謝過程で何らかのメカニズムにより酸化ストレスを介して DNA 損傷を誘発し、細胞増殖を促進すると考えられる。酸化ストレスを誘発するジシクラニルの標的が不明であるため、ADI 設定の可否を判断することはできない。

マウスを用いた 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌に肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加が認められ、発がんメカニズムは遺伝毒性メカニズム (突然変異誘発) によるものと考えられた。

1
2

1 表 22 JECFA、EMEA 及び豪州政府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	EMEA	豪州政府
マウス	18 か月 間慢性毒 性/発が ん性	0、10、100、500、1,500 ppm (混餌投与、雄：0、 1.1、12、59、210、雌： 0、1.1、12、65、200)	1.1 肝細胞肥大 肝細胞の腫瘍	1.1 肝細胞肥大 肝細胞の腫瘍	1.1 肝細胞壊死、肝細 胞過形成及び嗅 上皮の色素沈着
ラット	28 日間 亜急性毒 性	0、5、30、300、1,000 (経皮投与)		5 脳重量増加	
	90 日間 亜急性毒 性	0、5、25、125、500 ppm (混餌投与、雄：0、 0.31、1.6、8.0、33、 雌：0、0.31、1.7、8.4、 34)	1.6 体重増加抑制	1.6 体重増加抑制	
	24 か月 間慢性毒 性/発が ん性	0、5、25、125、500 ppm (混餌投与、雄：0、 0.19、0.97、4.8、22、 雌：0、0.23、1.2、6.0、 26)	22 体重変化、肝腎の 病理組織学的変 化、発がん性無	雄：1.0 雌：1.2 発がん性無	0.2 (1997年)
	2 世代繁 殖	0、5、30、200、500 ppm (混餌投与)	母動物：30 ppm (2) 児動物：200 ppm (21)	30 ppm (1.5 ~ 6.0)	30 ppm (1.5)
	発生毒性	0、1、5、25、75 (強制 経口投与)	母動物：5 胎児：25	母動物：25 胎児：1	
ウサギ	発生毒性	0、1、3、10、30 (強制 経口投与)	母動物：3 胎児：10	母動物：3 胎児：10 催奇形性なし	
イヌ	90 日間 亜急性毒 性	0、20、100、500、1,500 ppm (混餌投与、雄：0、 0.61、2.7、14、42、雌： 0、0.71、3.5、17、42)	0.61 Chol.増加、前立腺 及び膀胱の病理 所見		
	12 か月 間慢性毒 性	0、5、25、150、750 ppm (混餌投与、雄：0、 0.16、0.71、4.4、23、 雌：0、0.15、0.77、 5.1、23)	雄：0.71 血漿 Chol.増加	雄：0.71 血漿 Chol.増加	0.71 血漿 Chol.増加
毒性学的 ADI			0~0.007	0.007	0.007
毒性学的 ADI 設定根拠資料			NOEL：0.71、 SF：100、 イヌ 12 か月慢性 毒性試験	NOEL：0.7、 SF：100、 イヌ 12 か月慢性 毒性試験	NOEL：0.7、 SF：100、 イヌ 12 か月慢性 毒性試験
ADI			0~0.007	0.007	0.007

1 <別紙1：代謝物/分解物略称>

略称	化学名
MET-1U	<i>N</i> -(4,6-diamino-5-cyano-pyrimidin-2-yl)-propionamide
MET-3U	2-(4,6-diamino-5-cyano-pyrimidin-2-ylamino)-3-hydroxypropionic acid
MET-4U	2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile
MET-5U	3-(4,6-diamino-5-cyano-pyrimidine-2-ylamino)propionic acid

2

3 <別紙2：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ChE	コリンエステラーゼ
CHO 細胞	チェイニーズハムスター卵巣由来細胞
Chol.	コレステロール
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
Glu	グルコース (血糖)
GLP	優良試験所基準
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
NRA	National Registration Authority
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TRR	総放射活性
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

4

5

1 <参照>

- 2 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
3 （平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 4 2. National Center for Biotechnology Information : PubChem CID 3081364
5 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3081364#section=Top>
- 6 3. JECFA: “Dicyclanil”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
7 in food. WHO Food Additives Series, No. 45, 2000 [JECFA FAS45]
- 8 4. EMEA: “DICYCLANIL”, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary
9 Report (1) 1999 [EMEA(1)]
- 10 5. EMEA: “DICYCLANIL”, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary
11 Report (2) 2000 [EMEA(2)]
- 12 6. EMEA: “DICYCLANIL (Modification of the MRL for fat)”, Committee for
13 Veterinary Medicinal Products, Summary Report (3) 2000 [EMEA(3)]
- 14 7. ブラッド獣医学大辞典, 文永堂出版, 1998年
- 15 8. FAO: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. Food Nutrition
16 Paper, 41-13, 2000. [FNP41-13]
- 17 9. 豪州政府提出資料 : [National Registration Authority for agricultural & Veterinary](#)
18 [Chemicals](#), Chemical Residues Section, Evaluation Report, 1998 [豪州資料]
- 19 10. FAO: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. Food Nutrition
20 Paper, 41-15, 2003. [FNP-41-15]
- 21 11. Moto M, Sasaki YF, Okamura M, Fujita M, Kashida Y, Machida N, et al: Absence
22 of *in vivo* genotoxicity and liver initiation activity of dicyclanil. The Journal of
23 Toxicological sciences, 2003 Aug; 28(3): 173-179. [文献① (Moto et al., 2003)]
- 24 12. Australian Government Department of Health Office of Chemical Safety: ADI
25 LIST, Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals,
26 Current as of 30 June 2014 [豪州 ADI LIST]
- 27 13. Jin M, Dewa Y, Kawai M, Nishimura J, Saegusa Y, Kemmochi S, et al: The
28 threshold dose for liver tumor promoting effects of dicyclanil in ICR mice. The
29 Journal of toxicological sciences, 2010 Feb; 35(1): 69-78. [文献② (Jin et al.,
30 2010)]
- 31 14. Moto M, Umemura T, Okumura M, Muguruma M, Ito T, Jin M, et al: Possible
32 involvement of oxidative stress in dicyclanil-induced hepatocarcinogenesis in
33 mice. Archives of Toxicology, 2006; 80 (10): 694-702. [文献③ (Moto et al., 2006a)]
- 34 15. Moto M, Okamura M, Muguruma M, Ito T, Jin M, Kashida Y, et al: Gene
35 expression analysis on the dicyclanil-induced hepatocellular tumors in mice.
36 Toxicologic pathology. 2006; 34(6): 744-751. [文献④ (Moto et al., 2006b)]
- 37 16. Umemura T, Kuroiwa Y, Tasaki M, Okumura T, Ishii Y, Kodama Y, et al: Detection
38 of oxidative DNA damage, cell proliferation and *in vivo* mutagenicity induced by
39 dicyclanil, a non-genotoxic carcinogen, using *gpt* delta mice. Mutation Research,
40 2007; 633(1): 46-54. [文献⑤ (Umemura et al., 2007)]

- 1 17. Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
- 2 (JECFA) : DICYCLANIL