

(案)

動物用医薬品評価書

フルララネル

2018年8月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット、反復投与)	7
(2) 薬物動態試験 (ラット、単回/反復投与)	9
(3) 薬物動態試験 (ラット、単回/反復投与)	10
(4) 薬物動態試験 (ウサギ、単回/反復投与)	12
(5) 薬物動態試験 (イヌ、単回/反復投与)	15
(6) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ、反復投与)	16
(7) 薬物動態試験 (鶏)	17
(8) 薬物動態試験 (鶏、2回投与) ①	18
(9) 薬物動態試験 (鶏、2回投与) ②	18
(10) 薬物動態試験 (鶏、2回投与) ③	20
(11) 血漿タンパク結合率	22
(12) 各種動物における代謝	22
2. 残留試験	22
(1) 残留試験 (鶏、強制経口投与)	22
(2) 残留試験 (鶏、飲水投与) ①	23
(3) 残留試験 (鶏、飲水投与) ②	24
(4) 残留試験 (鶏、飲水投与) ③	25
(5) 残留マーカー	25
3. 遺伝毒性試験	25
4. 急性毒性試験	26
5. 亜急性毒性試験	26

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与)	26
(2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、経皮投与) <参考資料>	27
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与) ①	27
(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与) ②	28
(5) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) ①	28
(6) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) ②	29
(7) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)	30
6. 慢性毒性及び発がん性試験	30
(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)	30
(2) 発がん性試験	31
7. 生殖発生毒性試験	31
(1) 1 世代繁殖試験 (ラット、強制経口投与)	31
(2) 2 世代繁殖試験 (ラット、強制経口投与)	33
(3) 発生毒性試験 (ラット、強制経口投与)	34
(4) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ①	35
(5) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ②	36
(6) 発生毒性試験 (ウサギ、経皮投与) <参考資料>	37
8. その他の毒性試験	37
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	37
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)	38
(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)	38
9. ヒトにおける知見	38
III. 国際機関等における評価	39
1. 欧州における評価	39
IV. 食品健康影響評価	40
・表 45 EMA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の無毒性量等の比較	42
・別紙 1: 代謝物/分解物略称	44
・別紙 2: ¹⁴ C 標識フルララネルの標識位置	45
・別紙 3: 検査値等略称	46
・別紙 4: ラットにおけるフルララネルの推定代謝経路	47
・参照	48

<審議の経緯>

- 2018年 3月 13日 インポートトレランス申請
2018年 4月 18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（厚生労働省発生食0418第33号）、関係資料の接受
2018年 4月 24日 第694回食品安全委員会（要請事項説明）
2018年 5月 28日 厚生労働省から追加資料の接受（追加資料）
2018年 6月 1日 第214回動物用医薬品専門調査会
2018年 6月 29日 第216回動物用医薬品専門調査会
2018年 8月 21日 第708回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

(2018年6月30日まで)	(2018年7月1日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長*）
山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理*）
山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	吉田 充

*：2018年7月2日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2018年3月31日まで)		
青山 博昭（座長）	島田 美樹	能美 健彦
小川 久美子（座長代理）	下地 善弘	舞田 正志
青木 博史	須永 藤子	宮田 昌明
石川 さと子	辻 尚利	吉田 敏則
島田 章則	寺岡 宏樹	渡邊 敏明

(2018年4月1日から)		
青山 博昭（座長）	島田 美樹	舞田 正志
小川 久美子（座長代理）	下地 善弘	宮田 昌明
青木 博史	須永 藤子	吉田 敏則
石川 さと子	辻 尚利	渡邊 敏明
石塚 真由美	寺岡 宏樹	
島田 章則	能美 健彦	

要 約

寄生虫駆除剤である「フルララネル」(CAS No. 864731-61-3) について、IT 申請資料、EMA 評価書 (EPMAR) 等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態 (ラット、ウサギ、イヌ及び鶏)、残留 (鶏)、遺伝毒性、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ) 等の試験成績である。

鶏に対する残留試験等の結果、鶏卵及び組織の残留が定量限界 (2 ng/g) 未満となるまでにそれぞれ 28 及び 35 日を要し、高い蓄積性が認められた。

各種遺伝毒性試験の結果、フルララネルには問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると判断した。

発がん性試験は実施されていないが、各種遺伝毒性試験で陰性の結果が得られていること並びに亜急性毒性及び慢性毒性試験において前癌性の病変が認められなかったことから、フルララネルが発がん性を示す可能性は低いと判断した。

ウサギを用いた発生毒性試験では、25 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に骨格変異 (第二頸椎の椎体及び椎弓の軽微な癒合) が認められ、胎児に対する無毒性量 (NOAEL) は 10 mg/kg 体重/日であった。

各種毒性試験の結果、フルララネルの投与による主な影響として、脂質代謝に関連した血液生化学的影響 (Chol、PL 及び TG の低下)、肝細胞脂肪化、腸絨毛の空胞化、肺泡マクロファージの集簇等の脂質の吸収阻害等の代謝障害を示唆する所見が、各種実験動物で共通してみられた。なお、イヌ及びウサギでは、ラットより低い用量で脂質代謝に関連した血液生化学的影響が認められたことから、フルララネルの感受性には種差があると考えた。最も低い用量で認められた影響は、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験で雄にみられた Chol 及び TG の低下であり、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、フルララネルの ADI の設定に当たっては、この NOAEL を根拠とし、発がん性試験は実施されていないものの、フルララネルは発がん性を示す可能性は低いと判断されたことから、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI として設定することが適切と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルララネル

英名：Fluralaner (Carbamoyl benzamide phenyl isoxazoline (CBPI))

3. 化学名

IUPAC : 4-[5-(3,5-Dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]-2-methyl-N-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl}benzamide

CAS No. : 864731-61-3

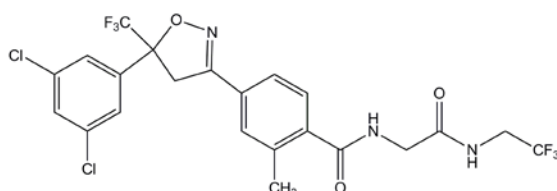
4. 分子式

$C_{22}H_{17}Cl_2F_6N_3O_3$

5. 分子量

556.29

6. 構造式



(参照 1、2)

7. 使用目的及び使用状況

フルララネルは、イソキサゾリン系化合物であり、リガンド作動性 Cl⁻チャンネル（γ-アミノ酪酸 (GABA) 受容体及びグルタミン酸受容体）のアンタゴニストとして節足動物（ノミ及びマダニ）の GABA 受容体に作用し、神経細胞への Cl⁻の流入を阻害して過度の興奮を引き起こすことにより、殺虫作用を示す。フルララネルは、イソキサゾリン環 5 位の立体配置に基づく 1 対の鏡像異性体（エナンチオマー）の等量混合物（ラセミ体）であり、*R*体 (CAS No. 1122022-03-0) 及び *S*体 (CAS No. 1122022-02-9) のうち、ノミ及びマダニに対する殺虫作用を示すのは *S*体である。

EU は、鶏¹の外部寄生虫であるワクモ²の駆除を目的としたフルララネルを含有する

¹ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

² 蜘蛛網（ダニ類）、中気門目、ワクモ科に属するダニ

外部寄生虫駆除剤の製造販売に先立ち、鶏を対象動物として 2017 年に MRL を設定した上で、これを承認している。また、海外では、犬及び猫を対象動物とするノミ及びマダニの駆除剤としても承認されている。

日本では、動物用医薬品として、フルララネルを有効成分とする、犬を対象動物とするノミ及びマダニの駆除剤が承認されている。ヒト用医薬品としては使用されていない。

今回、インポートトレランス (IT) 申請がなされたことに伴い、厚生労働大臣からフルララネルの残留基準値の設定に係る評価要請がなされた。(参照 1、3)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、IT 申請資料、EMA 評価書 (EPMAR) 等を基に、フルララネルの毒性に関する主な知見を整理した。

代謝物/分解物略称、¹⁴C 標識フルララネルの標識位置及び検査値等略称をそれぞれ別紙 1~3 に示す。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット、反復投与)

ラット (Wistar 系、9~10 週齢、体重: 雄 271~300 g、雌 171~205 g、雌雄各 3 匹) に ¹⁴C 標識フルララネルを 7 日間強制経口投与 (8 mg eq/kg 体重/日) する薬物動態試験が実施された。投与開始後 148 時間までの尿及び糞並びに投与開始 148 時間後に採取した全血及び組織 (肝臓、腎臓、筋肉、腎周囲脂肪及び消化管) の放射活性が測定された (測定信頼限界: 0.002 µg eq/kg)。 (参照 1、4)

① 分布

投与量の 11% が消化管から、23~31% がカーカス³から検出され、排泄は比較的遅かった。各組織の放射活性は、肝臓、腎周囲脂肪、腎臓、筋肉、全血⁴の順に高かった。組織中の放射活性は総じて雌の方が高かった (表 1)。 (参照 4)

表 1 ¹⁴C 標識フルララネルの 7 日間強制経口投与試験 (ラット) における各組織の放射活性 (mg eq/kg)

試料 ^a	雄	雌
全血	3.7	6.7
肝臓	59.1 (3.78)	91.4 (6.00)
腎臓	30.1 (0.33)	48.1 (0.61)
消化管	— (10.8)	— (11.4)
筋肉	12.5 (—)	14.0 (—)
腎周囲脂肪	52.3 (—)	72.9 (—)
カーカス	— (22.9)	— (30.9)
尿・糞・洗浄液	— (53.7)	— (39.9)
合計	— (91.5)	— (88.8)

a: 雌雄各 3 匹の検体 (尿・糞・洗浄液は投与開始から 144 時間後までの 3 匹の検体の試料) をプールしたもの。消化管及びカーカスは個体別に分析し結果を統合した。

(): 投与量に対する割合 (%) —: データなし

② 排泄

投与開始後 148 時間までに、投与量の 2~3.7% が尿中に、37~49% が糞中に排泄された (表 2)。主要な排泄経路は糞であった。 (参照 4)

³ 組織・臓器を取り除いた残渣のこと。

⁴ 循環血中濃度を測定。

表2 ¹⁴C 標識フルララネルの強制経口投与試験（ラット）における尿及び糞中排泄率の推移（%）

試料 ^a		投与開始後時間（時間）							合計
		24	48	72	96	120	144	148	
尿	雄	0.48	0.54	0.62	0.68	0.57	0.73	0.08	3.70
	雌	0.15	0.24	0.31	0.30	0.41	0.49	0.09	2.01
糞	雄	5.68	7.13	7.98	8.63	9.54	9.44	0.74	49.2
	雌	2.71	3.84	5.11	8.19	7.49	8.70	1.00	37.0
洗浄液	雄	0.08	0.07	0.14	0.21	0.17	0.10	0.04	0.83
	雌	0.07	0.03	0.17	0.28	0.16	0.10	0.04	0.86

a：雌雄各3匹の検体をプールしたもの。

③ 代謝

投与開始148時間後の組織並びに投与開始後148時間までの尿及び糞中の放射活性がラジオHPLCにより測定された（表3）。

全ての組織でフルララネルが主要残留物質であった。最高値は、雌の肝臓でみられた65.8 mg eq/kgであった。雄の尿及び糞からはフルララネルが検出されたが、雌の尿及び糞からは検出されなかった。（参照4）

表3 ¹⁴C 標識フルララネルの7日間強制経口投与試験（ラット）試験における組織、尿及び糞中フルララネル濃度（mg eq/kg）

試料 ^a	雄	雌
全血	2.97 (79.4)	4.18 (62.6)
肝臓	38.2 (64.6)	65.8 (72.0)
腎臓	18.1 (60.1)	35.9 (74.6)
筋肉	10.9 (87.8)	10.7 (76.8)
腎周囲脂肪	41.9 (80.1)	53.7 (73.7)
尿	23.3 (0.6)	ND
糞	18,900 (14.5)	ND

a：雌雄各3匹の検体をプールしたもの（尿及び糞は投与開始から144時間後までの3匹の検体のプール）

()：残留物中に占めるフルララネルの割合（%）

ND：検出せず（測定信頼限界：0.002 µg eq/kg）

ラジオHPLC 試料のLC/MS/MSにより、組織及び全血中から主に10種類のフルララネル代謝物⁵（別紙1）が検出された。肝臓では8種類⁶、腎臓では6種類⁷の代謝物が検出された。尿中からは、雄で35種類⁸、雌で26種類⁹の代謝物が検出された。糞中からは、雌雄ともに8種類¹⁰の代謝物が検出された。

⁵ 未同定を含む。

⁶ 代謝物A～E及びG～I

⁷ 代謝物C～E及びG～I

⁸ 代謝物A～D、F及びHを含む。

⁹ 代謝物A、B、D、F、H及びIを含む。

¹⁰ 雄：代謝物B～E、G及びHを含む、雌：代謝物B～D及びGを含む。

ラットにおけるフルララネルの代謝経路として、

- a. ジクロロフェニル環、ジヒドロイソキサゾール環及び/又は側鎖の水酸化後、硫酸抱合を受ける経路
 - b. N-脱アルキル化後、アミドを経てカルボン酸となる経路
 - c. 側鎖アミドの加水分解によりカルボン酸となる経路
- が考えられた (別紙 4)。(参照 1、4)

(2) 薬物動態試験 (ラット、単回/反復投与)

① 経口投与試験¹¹

ラット (Wistar 系、7 週齢、雌雄各 3 匹/時点) にフルララネルを 28 日間強制経口投与 (0、30、60 又は 600 mg/kg 体重/日) する薬物動態試験が実施された。投与開始日及び投与開始 28 日の投与 0、0.5、2、4、8 及び 24 時間後に血液を採取し、単回投与時 (投与開始日)¹²及び反復投与時 (投与開始 28 日後) の薬物動態パラメーターが調べられた (表 4)。

血漿中濃度及び薬物動態パラメーターは、雄より雌で値が高く、性差がみられた。消失半減期 ($T_{1/2}$)、平均滞留時間 (MRT) 及び $AUC_{(0-\infty)}$ は、24 時間の範囲で得られた濃度-時間曲線に明確な消失相がないため算出できなかった。 $AUC_{(0-24)}$ を基に算出した投与開始 28 日後の蓄積比は、投与開始日の 4~6 倍であった。(参照 5)

表 4 フルララネルの 28 日間強制経口投与試験 (ラット) における薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重/日)	単回投与 (投与開始日)			反復投与 (投与開始 28 日後)			蓄積比 (R1)
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	
30	1.06	8	21.3	6.00	8	125.3	5.88
	0.86	8	19.1	4.33	8	92.3	
	1.26	8	23.5	7.67	8	158.4	
60	2.16	16	41.9	9.15	0	151.8	3.62
	1.67	8	34.0	6.92	0	110.4	
	2.66	24	49.8	11.4	0	193.3	
600	4.79	16	89.0	27.8	4.25	555.0	6.24
	3.75	8	64.5	21.8	8	407.3	
	5.84	24	113.4	33.8	0.5	702.7	

上段：全体平均値 中段：雄の平均値 下段：雌の平均値 (雌雄各 n=3)

蓄積比 (R1) : $R1 = AUC_{(0-24, \text{day } 28)} / AUC_{(0-24, \text{day } 1)}$

¹¹ 本試験は 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与) の部分試験として実施された。

¹² 初回投与後 24 時間までの動態を単回投与時の動態として観察が行われた。

② 経皮投与試験¹³

ラット（Wistar 系、13 週齢、雌雄各 3 匹/時点）にフルララネルを 28 日間経皮投与（半閉塞適用：6 時間/日、0、100、200 又は 1,000 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が実施された。投与開始日及び投与開始 28 日の投与 0、0.5、2、4、8 及び 24 時間後に血液を採取し、単回投与時（投与開始日）¹² 及び反復投与時（投与開始 28 日後）の薬物動態パラメーターが調べられた（表 5）。

血漿中濃度及び薬物動態パラメーターは、雄より雌で値が高く、性差が認められた。 $T_{1/2}$ 、MRT 及び $AUC_{(0-\infty)}$ は、投与開始 28 日後の 24 時間の範囲で得られた濃度-時間曲線には明確な消失相がないため、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌の $T_{1/2}$ （51.42 時間）を除き算出できなかった。（参照 6）

表 5 フルララネルの 28 日間経皮投与試験（ラット）における薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重/日)	単回投与 (投与開始日)			反復投与 (投与開始 28 日後)			蓄積比 (R1)
	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-24)}$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	
100	0.56	24	6.64	4.82	8	98.1	14.8
	0.54	24	6.17	3.62	8	73.1	
	0.59	24	7.10	6.03	8	123.2	
200	1.13	24	12.4	7.03	16	145.3	11.7
	0.63	24	7.22	5.39	24	117.6	
	1.62	24	17.7	8.68	8	173.1	
1,000	4.65	24	47.3	24.3	1	510.4	10.8
	2.00	24	22.1	19.3	2	427.0	
	7.29	24	72.5	29.3	0	593.8	

上段：全体平均値 中段：雄の平均値 下段：雌の平均値 (雌雄各 n=3)

蓄積比 (R1) : $R1 = AUC_{(0-24, \text{day } 28)} / AUC_{(0-24, \text{day } 1)}$

(3) 薬物動態試験（ラット、単回/反復投与）

① 経口投与試験¹⁴

ラット（Wistar 系、7 週齢、雌雄各 3 匹/時点）にフルララネルを 13 週間強制経口投与（0、20、40 又は 400 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が実施された。投与開始日並びに投与開始 30、58 及び 92 日の投与 0、0.5、2、4、8 及び 24 時間後に血液を採取し、単回投与時（投与開始日）¹² 及び反復投与時（投与開始 28 日後）の薬物動態パラメーターが調べられた（表 6）。

血漿中濃度及び薬物動態パラメーターは、雄より雌で値が高く、性差がみられた。投与開始 30 日後に全投与群で初期蓄積が認められた。 $T_{1/2}$ 、 $MRT_{(0-\infty)}$ 及び $AUC_{(0-\infty)}$ は、24 時間後までの測定であるため算出できなかった。（参照 7）

¹³ 本試験は 28 日間亜急性毒性試験（ラット、経皮投与）の部分試験として実施された。

¹⁴ 本試験は 13 週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）①の部分試験として実施された。

表6 フルアラネルの13週間強制経口投与試験（ラット）における
薬物動態パラメーター

投与開始後 日数	投与量 (mg/kg 体重/日)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0~24) (µg·h/mL)	MRT _(0~24) (h)	蓄積比 (R1)
1 (投与開始日)	20	1.02	24	22.4	12.8	—
	40	1.70	8	32.4	12.5	—
	400	5.68	24	100.4	14.6	—
30	20	4.96	4	107.2	11.8	4.79
	40	7.37	8	151.1	11.8	4.66
	400	19.8	8	407.6	11.7	4.06
58	20	5.15	2	118.3	12.0	5.28
	40	8.75	2	170.5	11.8	5.26
	400	18.9	8	409.6	11.8	4.08
92	20	5.92	8	128.0	11.5	5.71
	40	7.35	8	162.2	11.6	5.00
	400	20.6	4	360.6	11.2	3.59

平均値（雌雄各 n=3） 蓄積比（R1）：R1=AUC_(0~24, day 30, 58 or 92)/AUC_(0~24, day 1) —：参照7に記載なし

② 経口投与試験¹⁵

ラット（Wistar系、7週齢、雌雄各3匹/時点）にフルアラネルを13週間強制経口投与（0、2、4又は8mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が実施された。投与開始日並びに投与開始30、59及び91日の投与0、0.5、2、4、8及び24時間後に血液を採取し、単回投与時（投与開始日）¹²及び反復投与時の薬物動態パラメーターが調べられた（表7）。

血漿中濃度及び薬物動態パラメーターは、投与開始日では全投与群で性差はみられなかったが、投与開始30日以降では雄より雌で高く、高用量群では性差が顕著であった。投与開始30日後には初期蓄積が認められ、蓄積比はその後ほぼ維持された。T_{1/2}、MRT_(0~∞)及びAUC_(0~∞)は、24時間の範囲で得られた濃度-時間曲線に明確な消失相がないため算出できなかったが、MRT_(0~24)はいずれの投与量、性別及び投与期間においてもほぼ一定（10.7~12.6時間）であった。（参照8）

¹⁵ 本試験は13週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）の部分試験として実施された。

表7 フルララネルの13週間強制経口投与試験（ラット）における
薬物動態パラメーター

投与開始後 日数	投与量 (mg/kg 体重/日)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg·h/mL)	MRT ₍₀₋₂₄₎ (h)	蓄積比 (R1)
1 (投与開始日)	2	0.20	8	3.92	11.9	—
		0.20	2	3.86	11.7	—
	4	0.38	8	7.15	11.1	—
		0.39	4	7.10	11.3	—
	8	0.82	8	14.8	11.6	—
		0.71	8	13.7	11.2	—
30	2	0.65	8	14.1	11.2	3.6
		0.88	2	17.1	11.4	4.4
	4	1.28	4	25.4	11.2	3.6
		1.47	2	31.6	11.0	4.5
	8	1.52	2	31.2	11.6	2.1
		2.56	2	42.8	10.7	3.1
59	2	0.79	4	16.7	11.6	4.3
		1.06	8	23.7	11.7	6.1
	4	1.32	8	27.4	10.7	3.8
		1.53	2	31.8	10.9	4.5
	8	2.12	2	46.3	11.8	3.1
		3.39	2	68.4	11.4	5.0
91	2	0.80	4	15.6	11.0	4.0
		1.22	8	24.6	10.9	6.4
	4	1.23	8	26.0	10.8	3.6
		1.65	2	33.0	11.4	4.6
	8	2.61	24	58.9	12.6	4.0
		4.86	2	86.9	12.2	6.4

上段：雄の平均値、下段：雌の平均値（雌雄各 n=3） —：該当なし

蓄積比 (R1) : $R1 = AUC_{(0-24, \text{day } 30, 59 \text{ or } 91)} / AUC_{(0-24, \text{day } 1)}$

(4) 薬物動態試験（ウサギ、単回/反復投与）

① 経口投与試験 ①¹⁶

妊娠ウサギ（Himalayan 種、17～41 週齢、未経産雌、3 匹/群）にフルララネルを妊娠 6～27 日まで 22 日間強制経口投与（0、50、250 又は 1,000 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が実施された。妊娠 6 日（投与開始日）及び 27 日の投与 0、0.5、2、4、8 及び 24 時間後に母動物から血液を採取し、単回投与時（投与開始日/妊娠 6 日）¹² 及び反復投与時（投与開始 22 日後/妊娠 27 日）の薬物動態パラメーターが調べられた（表 8）。

T_{1/2}、MRT_(0-∞)及び AUC_(0-∞)は、24 時間の範囲で得られた濃度－時間曲線に明確な消失相がないため算出できなかった。（参照 9）

¹⁶ 本試験は発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）①の部分試験として実施された。

表8 フルララネルの22日間強制経口投与試験（妊娠ウサギ）における
薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重/日)	単回投与 (投与開始日/妊娠6日)			反復投与 (投与開始22日後/妊娠27日)			蓄積比 (R1)
	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg·h/mL)	
50	1.60	24	28.1	3.33	10	70.5	2.51
250	2.26	24	37.3	7.93	0.8	177.3	4.75
1,000	4.90	24	66.5	12.3	2.8	271.5	4.08

平均値 (n=3) 蓄積比 (R1) : R1=AUC_(0-24, day 27)/AUC_(0-24, day 6)

② 経口投与試験¹⁷

妊娠ウサギ（Himalayan種、28～44週齢、未経産雌、3匹/群）にフルララネルを妊娠6日から27日まで22日間強制経口投与（0、10、25又は250 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が実施された。妊娠6日（投与開始日）及び27日の投与0、0.5、2、4、8及び24時間後に母動物から血液を採取し、単回投与時（投与開始日/妊娠6日）¹²及び反復投与時（投与開始22日後/妊娠27日）の血漿中のフルララネル（ラセミ体）、*R*体及び*S*体並びに代謝物Eの薬物動態パラメーターが調べられた（表9）。また、試験終了時（妊娠28日）に胎児の血液を採取し、血漿中濃度が測定された。

単回投与時の血漿中フルララネル濃度は、全投与群で投与0.5時間後から24時間後まで上昇し、T_{max}は24時間であった。*R*体及び*S*体では濃度-時間曲線のプロファイルが異なっていた。*R*体のプロファイルは単回投与時及び反復投与時ともにフルララネルと同様であった。*S*体の濃度は、フルララネル及び*R*体より低く、*R*体の1/2～1/4であった。妊娠6日（投与開始日）及び27日ともに全投与群で代謝物Eが検出された。単回投与時、代謝物Eは投与0.5～1時間後に検出され、24時間後まで濃度の上昇が続いた。いずれの投与群においても、代謝物Eの蓄積比はフルララネルより高かった。

胎児血漿中のフルララネル濃度は、各投与群ともに母動物の妊娠27日の投与24時間後の濃度のほぼ1/2であった。胎児血漿中の代謝物Eの濃度は、母動物の1/6～1/8であった。（参照10）

¹⁷ 本試験は発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）②の部分試験として実施された。

表9 フルララネルの22日間強制経口投与試験（妊娠ウサギ）における
薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重/日)		単回投与 (投与開始日/妊娠6日)			反復投与 (投与開始22日後/妊娠27日)			蓄積比 (R1)
		C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg·h/mL)	
フルララネル (ラセミ体)	10	0.75	24	11.4	1.36	4	28.3	2.49
	25	0.97	24	16.9	2.47	2	39.1	2.32
	250	2.99	24	46.7	3.33	4	280.5	6.00
<i>R</i> 体	10	0.45	24	6.31	0.84	8	17.1	2.71
	25	0.65	24	11.0	1.81	2	28.2	2.56
	250	1.91	24	29.9	10.2	4	213.2	7.12
<i>S</i> 体	10	0.22	24	3.14	0.26	4	5.46	1.74
	25	0.29	24	5.23	0.47	4	7.14	1.37
	250	0.82	24	13.4	2.61	8	53.6	4.01
代謝物 E	10	1.49	24	16.9	5.80	2	126.6	7.51
	25	1.42	24	17.5	11.0	2	191.8	10.9
	250	4.77	24	57.8	32.3	2	658.9	11.4

平均値 (n=3) 蓄積比 (R1) : R1=AUC_(0-24, day 27)/AUC_(0-24, day 6)

③ 経皮投与試験¹⁸

妊娠ウサギ（Himalayan種、26～59週齢、未経産雌、3匹/群）にフルララネルを妊娠6日から27日まで22日間経皮投与（半閉塞適用：6時間/日、0、50、100又は1,000 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が実施された。妊娠6日（投与開始日）及び27日の投与0、0.5、2、4、8及び24時間後に血液を採取し、単回投与時（投与開始日/妊娠6日）¹²及び反復投与時（投与開始22日後/妊娠27日）の血漿中のフルララネル（ラセミ体）、*R*体及び*S*体並びに代謝物Eの薬物動態パラメーターが調べられた（表10）。

単回投与時の血漿中フルララネル濃度は、全投与群で投与後24時間までゆっくり上昇し、T_{max}は24時間であった。*R*体及び*S*体並びに代謝物Eも同様の経過を示した。妊娠27日の濃度は、いずれの物質もほぼ定常の状態であった。妊娠6日（投与開始日）及び27日の全投与群で、フルララネル濃度に対する*R*体及び*S*体濃度の比率がそれぞれ0.60～0.79及び0.23～0.37であった。蓄積比は、いずれの投与群においてもフルララネルより代謝物Eの方が高かった。（参照11）

¹⁸ 本試験は発生毒性試験（ウサギ、経皮投与）の部分試験として実施された。

表 10 フルララネルの 22 日間経皮投与試験 (妊娠ウサギ) における
薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重/日)		単回投与 (投与開始日/妊娠 6 日)			反復投与 (投与開始 22 日後/妊娠 27 日)		
		C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg·h/mL)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC ₍₀₋₂₄₎ (µg·h/mL)
フルララネル (ラセミ体)	50	0.15	24	1.42	0.52 ^a	0.5~8	11.0 ^a
	100	0.34	24	3.32	0.34	0.5~24	6.13
	1,000	1.06	24	9.19	3.25	0.5~8	69.7
R 体	50	0.10	24	0.85	0.32 ^a	0~24	6.94 ^a
	100	0.21	24	2.11	0.24	0.5~24	4.40
	1,000	0.64	24	5.61	2.55	0.5~8	55.2
S 体	50	0.05	24	0.48	0.21 ^a	0.5~2	4.09 ^a
	100	0.12	24	1.21	0.11	0.5~24	1.72
	1,000	0.38	24	3.29	0.78	0.5~8	16.0
代謝物 E	50	0.14	24	1.19	1.09 ^a	0~2	22.8 ^a
	100	0.38	24	3.43	1.11	0.5~24	21.5
	1,000	0.93	24	7.65	10.7	0.5~8	237

平均値又は範囲 (n=2~3) a : n=2 蓄積比 (R1) : R1=AUC_(0-24, day 27)/AUC_(0-24, day 6)

(5) 薬物動態試験 (イヌ、単回/反復投与)

イヌ (ビーグル種、6~8 か月齢、雌雄各 4 匹/群) にフルララネルを反復経口投与する、それぞれ投与期間及び投与量の異なる薬物動態試験 (試験 1~4¹⁹) が実施された。投与開始日及び投与期間終了日²⁰の投与 0、0.5、2、4、8 及び 24 時間後に血液を採取し、単回投与時 (投与開始日)¹² 及び反復投与時の薬物動態パラメーターが調べられた (表 11)。

単回投与時の血漿中濃度は、いずれの試験においても全投与群で投与 0.5 時間後から 24 時間後まで上昇し、T_{max} は 24 時間であった。

反復投与時の血漿中濃度は、試験 1~3 では全投与群で投与 0~0.5 時間後に下降し、投与 4~8 時間後まで引き続き低下した後、24 時間後まで上昇した。試験 4 では、投与中間日 (投与開始 171 日後) 及び終了日 (投与開始 52 週間後) の血漿中濃度が全投与群で投与 0~1 時間後に下降し、4~8 時間後まで引き続き低下した後、24 時間後まで上昇した。いずれの試験においても、終了日 (投与中間日を含む) の血漿中濃度は全時点 (0 時間を含む) で定量可能であり、投与 0 又は 24 時間後に最大となった。T_{max} は 0 又は 24 時間であった。

血漿 C_{max} 及び AUC₍₀₋₂₄₎ は、試験 1 及び 2 では雌雄ともに用量比例性 (線形性) がみられ、試験 3 及び 4 では投与開始日には線形性がみられたが、終了日 (投与中間日を含む) には線形性がみられない (試験 3) 又は低かった (試験 4)。MRT₍₀₋₂₄₎ は、

¹⁹ 表 11 中の試験 1~4 は、それぞれイヌを用いた 4~13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) 及び 52 週間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与) の部分試験として実施された。

²⁰ 試験 4 (52 週間反復投与) では、投与開始日及び投与期間終了日に加えて投与中間日も調べられた。

いずれの試験においても投与開始日及び終了日（投与中間日を含む）ともに全投与群の雌雄で同様であり、投与量の増加による吸収率及び消失率の変化は認められなかった。（参照 12～15）

表 11 フルララネルの反復経口投与試験（イヌ）における薬物動態パラメーター

試験	1 (参照 12)	2 (参照 13)	3 (参照 14)	4 (参照 15)
投与期間 (週間)	4	4	13	52
投与量 (mg/kg 体重/日)	100、250、750	20、40、100	2、4、8	1、2、4
C_{max}^a ($\mu\text{g/mL}$)	8.26～16.2	2.33～5.34	0.32～1.38	0.21～1.01
	33.1～49.4	16.5～42.4	5.39～21.2	4.63～14.0 (4.51～17.0)
T_{max}^a (h)	24	24	24	24
	24	0/24	0/24	0/24 (0/24)
$AUC_{(0-24)}^a$ ($\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$)	115.6～228.6	33.8～83.5	4.89～21.8	3.54～15.1
	619.8～910.7	278.6～722.9	88.3～332.0	77.8～251.6 (74.7～272.7)
$MRT_{(0-24)}^a$ (h)	16.0～16.6	15.6～15.8	14.5～15.8	14.1～16.0
	13.2～13.5	13.0～13.7	14.1～14.8	12.8～14.3 (13.1～14.0)
蓄積比 ^b	R1 : 3.98～5.85 R2 : 3.06～4.76	R1 : 6.34～9.48 R2 : 5.87～9.08	R1 : 12.4～26.7 R2 : 11.2～26.3	R1 : 13.8～29.8 R2 : 13.1～27.9 (R1 : 15.9～28.1) (R2 : 15.5～26.3)

a : 投与開始日（上段）及び投与期間終了日（下段）のデータ範囲（0/24 : 0 又は 24、群により異なる。）

b : 蓄積比（R1 及び R2）： $R1=AUC_{(0-24, \text{day } t)}/AUC_{(0-24, \text{day } 1)}$ 、 $R2=C_{max(0-24, \text{day } t)}/C_{max(0-24, \text{day } 1)}$

（day t : 該当投与期間終了日又は投与中間日）（ ）: 投与中間日（投与開始 171 日後）のデータ

（6）薬物動態試験（ラット及びイヌ、反復投与）

① 吸収

ラット及びイヌにフルララネルを反復経口投与した反復投与試験²¹では、ラットでは、40 mg/kg 体重/日までの用量で投与後 2～8 時間以内に血漿 C_{max} に達した。イヌでは、実施された試験設定では血漿 C_{max} を決定できず、投与 24 時間後もフルララネル濃度の上昇が続いた。（参照 3）

ラット及びイヌに ^{14}C 標識フルララネルを経口投与した反復投与試験²²では、フルララネルは蓄積し、ラットでは約 30 日後に、イヌでは約 90 日後に血漿中濃度が定常状態に達した。いずれも $T_{1/2}$ が長く、実施された試験設定では $T_{1/2}$ の算出はでき

²¹ ラットは II. 1. (3) の試験（0～400 mg/kg 体重/日、13 週間経口投与）、イヌは II. 1. (5)（1～750 mg/kg 体重/日、4～52 週間経口投与）の試験と推察される。

²² ラットは II. 1. (3) の試験（0～400 mg/kg 体重/日、13 週間経口投与）、イヌは II. 1. (5) の試験 3（0、2、4 又は 8 mg/kg 体重/日、13 週間経口投与）と推察される。

なかった。フルララネルは、腸肝循環を受けると考えられた。(参照 3)

② 代謝

ラット及びイヌにおいて、フルララネルは多数の代謝物に代謝されることが認められた。フルララネルの代謝として、ラットと同様の経路が考えられた。(参照 3)

③ 排泄

主な排泄経路は糞であった。排泄率は投与 148 時間後 (7 日間投与試験における最終投与 4 時間後) までで、ラット 49%、イヌ 17% であった。尿排泄は限定的であり、排泄率はラット及びイヌともに 3.7% であった。(参照 3)

(7) 薬物動態試験 (鶏)

採卵鶏 (4 か月齢、体重 968~1,810 g、雌) にフルララネル (ラセミ体) を強制経口投与 (0.25、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重、40 羽/群) 又は静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重、58 羽) する薬物動態試験が実施された。強制経口投与試験では投与 2、4、6、8、10 及び 12 時間後並びに 1、2、3、5、7、10、14、18、21、28 及び 35 日後に、静脈内投与試験では更に投与 5、30 及び 60 分後に採血し、LC-MS/MS により血漿中の *R* 体及び *S* 体濃度が測定された。フルララネル濃度は *R* 体及び *S* 体濃度の合計とされた。

R 体及び *S* 体の薬物動態パラメーターをそれぞれ表 12 及び 13 に、フルララネルの薬物動態パラメーターを表 14 に示す。

血漿中濃度は、経口投与時及び静脈内投与時ともに、いずれの用量においても *R* 体の濃度の方が *S* 体の濃度より高かった。*R* 体及び *S* 体は速やかに吸収され、 T_{max} は 2~4 時間、 $T_{1/2}$ は 2~3 日であった。フルララネルのバイオアベイラビリティは 91% であった。(参照 1、16)

表 12 *R* 体の薬物動態パラメーター (採卵鶏)

投与量 (mg/kg 体重)	投与 経路	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·day/mL)	$T_{1/2}$ (day)	C_0 (ng/mL)	Cl (mL/day/kg)	V_z (mL/kg)
0.25	経口	168	4	730	1.8	—	—	—
0.5	経口	310	2	1,230	2.3	—	—	—
0.5	静脈内	—	—	1,340	5.4	537	190	1,490
1.0	経口	663	2	2,520	3.0	—	—	—

C_0 : 外挿した初期血漿中濃度 Cl: 全身クリアランス V_z : 終末相における分布容積 —: 該当なし

表 13 *S* 体の薬物動態パラメーター (採卵鶏)

投与量 (mg/kg 体重)	投与 経路	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (h)	$AUC_{(0-\infty)}$ (ng·day/mL)	$T_{1/2}$ (day)	C_0 (ng/mL)	Cl (mL/day/kg)	V_z (mL/kg)
0.25	経口	160	4	587	1.6	—	—	—
0.5	経口	289	2	1,020	1.8	—	—	—
0.5	静脈内	—	—	1,120	5.2	529	227	1,710
1.0	経口	639	2	2,110	1.5	—	—	—

C_0 : 外挿した初期血漿中濃度 Cl: 全身クリアランス V_z : 終末相における分布容積 —: 該当なし

表 14 フルララネルの薬物動態パラメーター (採卵鶏)

投与量 (mg/kg 体重)	投与経路	C _{max} (ng/mL)	AUC _(0-∞) (ng·day/mL)	F (%)
0.25	経口	326	1,320	—
0.5	経口	600	2,250	91
0.5	静脈内	—	2,460	—
1.0	経口	1,300	4,580	—

F: バイオアベイラビリティ —: 該当なし

(8) 薬物動態試験 (鶏、2 回投与) ①

採卵鶏 (110 日齢、体重 1.10~1.55 kg、55 羽、雌) にフルララネルを 7 日間隔で 2 回飲水投与 (0.5 mg/kg 体重/回相当) する薬物動態試験が実施された。投与開始 6、9、12、24、36、48、72、120、168、174、177、180、192、204、216、240、288、336、432 及び 504 時間後に血液を採取し、血漿中の *R* 体及び *S* 体濃度が LC/MS/MS により測定された (表 15)。

R 体及び *S* 体は速やかに吸収され、投与開始 36 時間後に血漿 C_{max} に達した。その後、血漿中濃度は徐々に減少し、2 回投与後は初回投与後より速やかに最高濃度に達した。エナンチオマーの血漿中濃度は、*S* 体の方が *R* 体より僅かに低かったが、いずれも同様の推移を示した。(参照 1、17)

表 15 フルララネルの 7 日間隔 2 回飲水投与試験 (採卵鶏) における
R 体及び *S* 体の薬物動態パラメーター

パラメーター	<i>R</i> 体		<i>S</i> 体	
	初回投与後 ^a	最終投与後 ^b	初回投与後 ^a	最終投与後 ^b
C _{max} (ng/mL)	167	188	156	167
T _{max} (day)	1.5	0.5	1.5	0.5
AUC _{last} ^c (ng·day/mL)	694	1,200	603	947
AUC ₇₋₁₄ ^d (ng·day/mL)	—	868	—	714
T _{1/2} (day)	3.6	4.4	3.2	3.8

a: 投与開始 0~168 時間後まで b: 投与開始 168~504 時間後まで

c: 投与開始 0~168 時間後まで又は投与開始 168 時間後から定量可能最終時点までの AUC

d: 投与開始 168~336 時間後までの AUC —: 該当なし

(9) 薬物動態試験 (鶏、2 回投与) ②

採卵鶏 (20~24 週齢、体重 1.2~1.7 kg、12 羽、雌) に ¹⁴C 標識フルララネルを 7 日間隔で 2 回強制経口投与 (0.5 mg/kg 体重/回) する薬物動態試験が実施された。投与開始 8、14、21 及び 35 日後に各時点 3 羽から組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪付き皮膚) が採取された。鶏卵は全羽から、排泄物は代謝ケージで飼育した 3 羽から、投与開始 1 日前から投与後 35 日まで採集された。(参照 1、18)

① 分布・排泄

組織中残留放射能濃度は投与開始 8 日後 (2 回投与 1 日後) に最高値となり、その際においては肝臓、腎臓、脂肪付き皮膚、筋肉の順に高かった (表 16)。

鶏卵（全卵）中残留放射能濃度は、投与開始 5 日後に一旦ピーク値に達し、その後投与開始 8 日後（2 回投与 1 日後）まで低下し、投与開始 11 日後（2 回投与 4 日後）に本試験における最高値に達した。投与開始 5 日後及び 10 日後に採集した鶏卵では、残留放射能の大部分が卵黄中から検出された（表 17）。

鶏卵中からは 17～27%²³TAR²³が検出された。

排泄物中からは、投与開始後 24 時間以内に初回投与量の 18.9%の放射能が検出され、投与開始後 7 日まで（2 回投与前まで）に 62.6%が検出された（表 18）。（参照 1、18）

表 16 ¹⁴C 標識フルララネルの 7 日間隔 2 回強制経口投与試験（採卵鶏）における組織中残留放射能濃度（ $\mu\text{g eq/kg}$ ）

試料 (n=3)	最終投与後日数			
	1	7	14	28
肝臓	1,390	76	14	1
腎臓	948	65	13	1
筋肉	187	16	6	2
脂肪付き皮膚	822	101	58	14

表 17 ¹⁴C 標識フルララネルの 7 日間隔 2 回強制経口投与試験（採卵鶏）における鶏卵中残留放射能濃度（ $\mu\text{g eq/kg}$ ）

試料	初回投与後日数	最終投与後日数			
	5	1	3	4	28
全卵 (n=3~12)	623	361	647	715	0.55
卵黄 (n=3)	2,140	—	2,070	—	—
卵白 (n=3)	5.78	—	13.9	—	—

—：測定なし

表 18 ¹⁴C 標識フルララネルの初回投与後の排泄物中放射活性の投与量に対する割合^a（採卵鶏）

初回投与後日数	1	2	3	4	5	6	7	合計
%	18.87	14.85	10.24	7.46	5.29	3.35	2.53	62.6

a：初回総投与放射活性に対する排泄物中回収率（n=3）

② 代謝

ラジオ HPLC 及び LC/MS/MS 分析により、組織、鶏卵又は排泄物中から主に 9 種類²⁴の代謝物が検出された。いずれの試料においても、フルララネルが主要残留物質であった。

鶏におけるフルララネルの代謝経路として、ラット及びイヌと同様の経路が考えられた（別紙 4）。

²³ 投与開始後 35 日まで排泄物の採集を行った 3 羽のデータの合計

²⁴ 代謝物 A～F 及び H～J を含む。

組織及び鶏卵中のフルララネルの濃度が LC/MS/MS により測定された（定量限界：2 µg/kg、検出限界 0.458 µg/kg）（表 19、20）。残留放射能のほとんどがフルララネルであり、他に主要な代謝物がないことから、残留マーカはフルララネルと考えられた。全羽（12 羽）から採集した鶏卵（全卵）の残留放射能中のフルララネルの割合は 74.2（平均値）±17.8%であった。（参照 1、18）

表 19 ¹⁴C 標識フルララネルの 7 日間隔 2 回強制経口投与試験（採卵鶏）における組織中フルララネル濃度（µg/kg）

試料 (n=3)	最終投与後日数			
	1	7	14	28
肝臓	1,030 (74.1)	50.4 (65.0)	8.16 (47.5)	<LOQ (43.0)
腎臓	726 (76.5)	32.5 (49.8)	5.93 (40.7)	<LOQ (56.2)
筋肉	160 (85.4)	8.54 (51.3)	<LOQ (26.9)	<LOQ (21.1)
脂肪付き皮膚	680 (84.2)	44.8 (43.9)	9.57 (16.1)	<LOQ (4.70)

() : 各組織の残留放射能に占めるフルララネルの割合 (%) <LOQ : 定量限界 (2 µg/kg) 未満

表 20 ¹⁴C 標識フルララネルの 7 日間隔 2 回強制経口投与試験（採卵鶏）における鶏卵中フルララネル濃度（µg/kg）

試料 (n=2~12)	初回投与後日数			最終投与後投与後日数			
	1	6	8	4	7	14	28
全卵	97.2 (79.8)	455 (80.8)	294 (82.2)	593 (82.9)	438 (83.2)	27.9 (72.5)	ND (—)

() : 鶏卵中の残留放射能に占めるフルララネルの割合 (%) ND : 検出せず（検出限界 0.458 µg/kg）
— : 該当なし

(10) 薬物動態試験（鶏、2 回投与）③

採卵鶏（27 週齢、体重 1.35~2.18 kg、35 羽、雌）に ¹⁴C 標識フルララネルを 7 日間隔で 2 回強制経口投与（0.5 mg/kg 体重/回）する薬物動態試験が実施された。2 回投与 12、24、48、96 及び 168 時間後に組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪付き皮膚）及び胆汁を各時点 4 羽から採取された。鶏卵は、15 羽から投与開始前日から投与開始後 21 日まで採集された。（参照 1、19）

① 分布

組織及び胆汁中の残留放射能濃度を表 21 に、鶏卵中の残留放射能濃度を表 22 に示す。

組織中残留放射能濃度は 2 回投与 12 時間後に最高値となり、その際においては肝臓、脂肪付き皮膚、腎臓及び筋肉の順に高かった。

胆汁中残留放射能濃度は 2 回投与 24 時間後に最高値となり、その後、減少した²⁵。

鶏卵（全卵）中残留放射能濃度は、初回投与 6 日後に一旦ピーク値に達した後低下し、2 回投与 6 日後に本試験における最高値に達した。

²⁵ 胆汁のデータの変動が大きかったが、試料の量が少なかったため反復解析は行われなかった。

鶏卵中からは、28.8%TAR（平均値、範囲 21.4～33.1%）が検出された。（参照 1、19）

表 21 ¹⁴C 標識フルララネルの 7 日間隔 2 回強制経口投与試験（採卵鶏）における組織及び胆汁中残留放射能濃度（ $\mu\text{g eq/kg}$ ）

試料 (n=4)	最終投与後時間（時間）				
	12	24	48	96	168
肝臓	1,480	1,290	989	583	337
腎臓	1,090	891	696	411	248
筋肉	211	171	140	79.5	48.2
脂肪付き皮膚	1,120	1,010	772	590	319
胆汁	10,000	15,100	10,300	6,910	4,690

表 22 ¹⁴C 標識フルララネルの 7 日間隔 2 回強制経口投与試験（採卵鶏）における鶏卵中残留放射能濃度（ $\mu\text{g eq/kg}$ ）

試料 (n=15)	初回投与後日数		最終投与後日数				
	2	6	1	2	6	9	15
全卵	214	737	618	648	940	705	200

② 代謝

ラジオ HPLC 及び LC/MS/MS 分析により、組織又は鶏卵中から主に 8 種類の代謝物（代謝物 B～E、G～J）が検出された。いずれの試料においてもフルララネルが主要残留物質であった。代謝物のうち、肝臓、腎臓及び筋肉では代謝物 J が、脂肪付き皮膚では代謝物 I 及び J が、鶏卵では代謝物 E が、主要代謝物であった。代謝経路として、ラット、イヌ及び上述の鶏の試験と同様の経路が考えられた（別紙 4）。

組織及び鶏卵中のフルララネル濃度が、LC/MS/MS（定量限界：2 $\mu\text{g/kg}$ ）で測定され（表 23 及び 24）。残留放射能のほとんどがフルララネルであり、他に主要な代謝物がないことから、残留マーカ―はフルララネルと考えられた。15 羽から採集した鶏卵（全卵）の残留放射線に占めるフルララネルの割合は 79.6（平均値） \pm 22.4% であった。（参照 1、19）

表 23 ¹⁴C 標識フルララネルの 7 日間隔 2 回強制経口投与試験（採卵鶏）における組織中フルララネル濃度（ $\mu\text{g/kg}$ ）

試料 (n=4)	最終投与後時間（時間）				
	12	24	48	96	168
肝臓	953 (63.7)	924 (71.6)	680 (68.7)	382 (66.0)	250 (78.3)
腎臓	695 (63.2)	626 (71.2)	504 (71.0)	252 (61.7)	148 (59.6)
筋肉	175 (82.7)	140 (81.9)	109 (77.9)	56.9 (71.8)	37 (74.2)
脂肪付き皮膚	987 (87.3)	891 (87.9)	623 (81.0)	516 (86.7)	185 (58.2)

() : 組織中の残留放射能に占めるフルララネルの割合 (%)

表 24 ¹⁴C 標識フルララネルの 7 日間隔 2 回強制経口投与試験（採卵鶏）における
鶏卵中フルララネル濃度（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

試料 (n=15)	初回投与後日数		最終投与後日数		
	1	6	2	6	15
全卵	56.3 (70.2)	586 (79.7)	479 (74.6)	734 (77.9)	147 (72.7)

() : 鶏卵中の残留放射能に占めるフルララネルの割合 (%)

(1 1) 血漿タンパク結合率

子牛、羊及び鶏の血漿を用いてフルララネルの血漿タンパク質との結合率が調べられた（表 25）。

いずれの動物種及び血漿中濃度においても、フルララネルの血漿タンパク結合率は 99.90%以上であった。本試験の血漿中濃度範囲では、血漿タンパク質との結合に飽和傾向は認められなかった。（参照 1、20）

表 25 フルララネルの血漿タンパク結合率（子牛、羊及び鶏） (%)

血漿の由来動物種	血漿中フルララネル添加濃度（ ng/mL ）		
	750	2,500	5,000
子牛	99.95 \pm 0.015	99.96 \pm 0.014	99.96 \pm 0.014
羊	99.90 \pm 0.047	99.94 \pm 0.021	99.91 \pm 0.019
鶏	99.95 \pm 0.031	99.97 \pm 0.005	99.96 \pm 0.009

平均値 \pm SD

なお、フルララネルは、ネコ及びイヌの血漿タンパク質とも高度に結合し、結合率は約 100%であった。（参照 3）

(1 2) 各種動物における代謝

ラット、イヌ及び鶏に ¹⁴C 標識フルララネルを投与した反復投与試験において、これらの動物種の代謝プロファイルに類似性が認められた。フルララネルは、これらの動物種の全ての組織で主要残留物質であった。イヌでは、主要代謝物の代謝物 J を含め、鶏から検出された全ての代謝物が組織から検出された。ラットにおいてもイヌと同様に全ての代謝物が検出されたが、代謝物 J は血漿中からのみ検出された。（参照 3）

2. 残留試験

(1) 残留試験（鶏、強制経口投与）

採卵鶏（155 日齢、体重 1.16~1.6kg、18 羽、雌）にフルララネルを 7 日間隔で 2 回強制経口投与（0.5 mg/kg 体重/回）する残留試験が実施された。鶏卵は初回投与 1、7、8、14、21、28、35、42 及び 49 日後に全羽から採集し、組織は各時点 2 羽から採取して、鶏卵（全卵）及び組織中のフルララネル濃度が LC/MS/MS により測定された（定量限界：2 ng/g）（表 26、27）。

組織中濃度は、全ての組織で 2 回投与 1 日後に最高値となり、肝臓中の濃度が最も

高かった。その後低下し、2回投与35日後には全ての組織で定量限界未満となった。

鶏卵中残留濃度は、初回投与7日後から2回投与後7日までほぼ一定であった。その後低下し、2回投与28日後に定量限界未満となった。(参照1、21)

表26 フルララネルの7日間隔2回投与試験(採卵鶏)における組織中フルララネル濃度 (ng/g)

試料 (n=2)	最終投与後日数						
	1	7	14	21	28	35	42
肝臓	1,120	98	11	6	2	<LOQ	<LOQ
	909	36.8	10.9	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	1,320	159	11.4	11.2	4.1	<LOQ	<LOQ
腎臓	665	54	7	4	1	<LOQ	<LOQ
	595	21.6	6.1	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	735	86.8	7.0	7.7	2.2	<LOQ	<LOQ
筋肉	128	12	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	109	3.8	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	148	20.2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪付き 皮膚	645	36	7	3	1	<LOQ	<LOQ
	609	11.1	5.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	680	61.3	8.0	6.6	2.3	<LOQ	<LOQ
筋胃	249	19	3	1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	229	6.6	2.2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
	270	32.4	3.1	2.9	<LOQ	<LOQ	<LOQ

上段：平均値 (<LOQ を 0 として算出) 下段：個別測定値 <LOQ：定量限界 (2 ng/g) 未満

表27 フルララネルの7日間隔2回投与試験(採卵鶏)における鶏卵中フルララネル濃度 (ng/g)

試料	初回投与後日数		最終投与後日数						
	1	7	1	7	14	21	28	35	42
全卵	<LOQ	407	328	435	41.3	7.1	<LOQ	<LOQ	<LOQ
検体数	9	7	2	4	7	6	7	7	4

<LOQ：定量限界 (2 ng/g) 未満

(2) 残留試験(鶏、飲水投与)①

採卵鶏(6.9か月齢、体重1.4~1.8kg、7羽/時点、雌)にフルララネルを7日間隔で2回飲水投与(0.5mg/kg体重/回相当)する残留試験が実施された。組織中のフルララネル濃度はLC/MS/MSにより測定された(表28)。

組織中濃度が、全ての組織で2回投与1日後に最も高く、その際においては肝臓、脂肪付き皮膚、腎臓及び筋肉の順に高かった。組織中濃度は、いずれの組織においても指数関数的に低下した。(参照1、22)

表 28 フルララネルの 7 日間隔 2 回飲水投与試験（採卵鶏）における
組織中フルララネル濃度（ng/g）

試料 (n=7)	最終投与後日数				
	1	2	4	7	10
肝臓	1,300±342	1,000±231	695±108	378±125	188±80.1
	907~1,960	704~1,350	584~846	259~621	133~349
腎臓	841±193	661±169	449±78.6	243±74.5	130±60.0
	582~1,200	502~1,010	359~564	160~380	83.7~254
筋肉	108±25.2	84.7±19.8	59.4±10.8	39.8±8.19	21.4±8.80
	75.6~152	57.9~114	48.9~76.2	29.3~49.7	16.3~40.4
脂肪付 き皮膚	1,280±205	985±217	695±251	333±91.5	198±103
	978~1,530	804~1,340	402~1,040	219~508	122~418

上段：平均値±SD 下段：範囲

定量限界：肝臓 30 ng/g、腎臓 20 ng/g、筋肉 5 ng/g、脂肪付き皮膚 40 ng/g

(3) 残留試験（鶏、飲水投与）②

鶏（161 日齢、体重：雄 1.66~2.17 kg、雌 1.36~1.71 kg、雌雄各 4 羽/時点）にフルララネルを 7 日間隔で 2 回飲水投与（0.5 mg/kg 体重/回相当）する残留試験が実施された。組織中のフルララネル濃度が LC/MS/MS により測定された（表 29）。

組織中濃度は、全ての組織で 2 回投与 1 日後に最も高く、その際においては肝臓、脂肪付き皮膚、腎臓及び筋肉の順に高かった。組織中濃度は、いずれの組織においても同様の低下率で指数関数的に低下した。肝臓、腎臓及び筋肉中の濃度は、雌より雄で高かった。（参照 1、23）

表 29 フルララネルの 7 日間隔 2 回飲水投与試験（採卵鶏）における
組織中フルララネル濃度（ng/g）

試料	最終投与後日数				
	1	2	4	7	10
肝臓	1,740±281	1,280±345	1,010±449	572±251	276±153
	1,800~2,060	1,380~1,870	832~1,690	582~922	368~510
	1,250~1,680	772~1,210	417~973	316~456	110~203
腎臓	1,100±163	812±168	557±155	348±111	148±77.5
	1,020~1,260	755~1,160	434~792	334~534	173~289
	775~1,260	606~877	300~669	217~346	68.0~125
筋肉	246±45.3	185±50.6	129±56.3	78.2±34.3	35.5±21.1
	268~285	205~269	106~227	83.9~134	46.2~70.6
	155~260	113~179	54.5~134	43.0~62.7	13.3~25.3
脂肪付 き皮膚	1,190±381	746±256	607±176	401±122	168±149
	696~1,200	473~738	363~706	297~594	116~516
	1,180~1,720	731~1,130	407~900	252~372	69.7~215

上段：平均値±SD (n=8) 中段：雄の測定値範囲 (n=4) 下段：雌の測定値範囲 (n=4)

定量限界：肝臓 30 ng/g、腎臓 20 ng/g、筋肉 5 ng/g、脂肪付き皮膚 40 ng/g

(4) 残留試験（鶏、飲水投与）③

採卵鶏（6.2 か月齢、体重：1.4～1.7 kg、15羽、雌）にフルララネルを7日間隔で2回飲水投与（0.5 mg/kg 体重/回相当）する残留試験が実施された。鶏卵（全卵）中のフルララネル濃度は、LC/MS/MSにより測定された（表30）。

初回投与後3日まで全ての検体で定量限界未満であった。初回投与7日後に一旦ピークに達した後低下し、2回投与7日後に本試験における最高値に達した。2回投与13日後に、全ての検体で定量限界未満となった。（参照1、24）

表30 フルララネルの7日間隔2回飲水投与試験（採卵鶏）における鶏卵中フルララネル濃度（ng/g）

		平均値±SD ^a	測定値の範囲	LOQ以上の検体数/測定検体数
初回投与後日数	1	<LOQ	<LOQ	0/15
	4	435±28.6	<LOQ～455	2/14
	7	610±89.3	<LOQ～763	11/12
最終投与後日数	2	546±113	412～707	11/11
	4	704±119	490～900	15/15
	7	828±133	637～1,070	13/13
	10	529±94.2	<LOQ～671	12/13
	13	<LOQ	<LOQ	0/15

<LOQ：定量限界（400 ng/g）未満 a：<LOQの検体を除き算出

(5) 残留マーカー

¹⁴C 標識フルララネルを用いた鶏の薬物動態試験において、組織中及び鶏卵中の主要残留物質はフルララネルであった。組織及び鶏卵中のいずれも残留放射能に占めるフルララネルの割合は大きく、測定時点を通して概ね一定（70～80%）であったことから、フルララネルが適切な残留マーカーであると考えられた。（参照1、3、18、19）

3. 遺伝毒性試験

フルララネルの遺伝毒性試験が実施された（表31）。（参照1、3、25～28）

表31 フルララネルの遺伝毒性試験結果

区分	検査項目	試験対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験 (参照1、3、25)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> (pKM101)	3、10、33、100、333、1,000、 2,500、5,000 µg/plate ^a (±S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験 (参照1、3、26)	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y/ <i>Tk</i> ^{+/+})	1.25、2.5、5.0、10.0、20.0、 22.5 µg/mL (−S9、4時間処理) 5.0、10.0、20.0、40.0、45.0、 50.0 µg/mL (+S9、4時間処理) 5.0、10.0、20.0、30.0、40.0 µg/mL (−S9、24時間処理)	陰性

区分	検査項目	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	染色体異常試験 (参照 1、3、27)	ヒト末梢リンパ球	10.7～57.1 µg/mL ^b (±S9、4 時間処理) 10～57.1 µg/mL (-S9、22 時間処理) 3.5～20 µg/mL (-S9、46 時間処理)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験 (参照 1、3、28)	マウス骨髄細胞 (NMRI)	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 (強制経口投与)	陰性

a : 333 µg/mL 以上の濃度で沈殿析出 b : 32.7 µg/mL 以上の濃度で沈殿析出

フルララネルを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* の小核試験において陰性の結果が得られた。

以上のことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、フルララネルには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

4. 急性毒性試験

フルララネルの急性毒性試験が実施された (表 32)。(参照 1、3、29、30)

表 32 フルララネルの急性毒性試験結果

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	所見
ラット	雌	強制経口 (参照 1、3、29)	>2000	・死亡例なし ・被毛の乱れ
	雌雄	経皮 (参照 1、30)	>2000	・死亡例なし ・遅発性紅斑、落屑、痂皮

5. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与)

ラット (Wistar 系、7 週齢、雌雄各 5 匹/群) にフルララネルを 28 日間強制経口投与 (0、30、60 又は 600 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された (表 33)。

試験期間中に、投与に起因する死亡例はみられなかった。

一般状態、自発運動、握力、眼検査、発情周期、尿検査及び剖検では、投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、対照群を含む全ての群で肝細胞の脂肪化がみられた。脂肪化の程度及び小葉分布パターンは投与群間で異なり、対照群では門脈周囲に限定して変化がみられたのに対し、投与群ではこれに加えて門脈周囲及び小葉中間帯に軽度から中等度のびまん性の脂肪化がみられたが、60 mg/kg 体重/日以下投与群でみられた所見は明らかな用量相関性を示していないことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は毒性所見ではないと判断した。(参照 1、5)

600 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少、副腎の絶対及び相対重量の増加、胸腺の萎縮、脾臓のチモーゲン顆粒の減少等がみられたことから、食品

安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の NOAEL を 60 mg/kg 体重/日投与群と設定した。

表 33 28 日間亜急性毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
600	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・BUN、TP の低下、ALT の上昇 ・副腎の絶対及び相対重量の増加、胸腺の絶対及び相対重量の減少 ・胸腺の萎縮、脾臓のチモーゲン顆粒減少、副腎皮質のびまん性空胞化/肥大 ・肝細胞のびまん性脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加抑制、摂餌量減少 ・副腎の絶対及び相対重量の増加 ・胸腺の萎縮、脾臓のチモーゲン顆粒減少 ・肝細胞のびまん性脂肪化
60 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、経皮投与）〈参考資料²⁶〉

ラット（Wistar 系、13 週齢、雌雄各 5 匹/群）にフルララネルを 28 日間経皮投与（半閉塞適用：6 時間/日、0、100、200 又は 1,000 mg/kg 体重/日）する亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に 1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例（雌 1 例）がみられたが、一般状態等に影響が認められなかったため、試験者は投与による影響ではないと考えた。

一般状態、適用部位の局所皮膚観察、体重、摂餌量、眼検査、発情周期、尿検査、血液学的検査及び剖検では、投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で ALT の上昇及び TG の低下がみられた。

病理組織学的検査では、対照群を含む全ての群で肝細胞の脂肪化がみられた。脂肪化の小葉分布パターンは投与群間で異なっていた。全投与群の雌雄で門脈周囲に、200 mg/kg 体重/日以上投与群で門脈周囲/小葉中間帯に軽度の脂肪化がみられ、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌では中等度のびまん性の脂肪化（1 例）がみられた。（参照 1、6）

(3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）①

ラット（Wistar 系、7 週齢、雌雄各 10 匹/群）にフルララネルを 13 週間強制経口投与（0、20、40 又は 400 mg/kg 体重/日）する亜急性毒性試験が実施された（表 34）。

試験期間中に投与に起因する死亡例はみられなかった。

一般状態、自発運動、握力、体重、眼検査、発情周期及び尿検査では、投与による影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、40 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肺マクロファージの集簇がみられた。40 mg/kg 体重/日以上投与群で肺に炎症性病変がみられたが、肺腔内に異物がみられたことから、試験者らは投与手技の影響によるものと考えた（参

²⁶ 経皮投与により実施されていることから、参考資料とした。

照 1、7)。肺でみられたこれらの所見について、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、40 mg/kg 体重/日投与群でみられた所見は偶発的なもの、400 mg/kg 体重/日でみられた所見は投与による影響と考えた。

EMA は、本試験の NOEL は設定できなかつたとしている。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群の雌雄で肝細胞の脂肪化がみられたことから、本試験の LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

表 34 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
400	<ul style="list-style-type: none"> ・ TP、Alb 低下 ・ 胸腺の絶対及び相対重量減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大、肺泡マクロファージの集簇、胸腺の萎縮 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 摂餌量減少 ・ Cl 低下 ・ 副腎及び肝臓の絶対及び相対重量増加、胸腺の絶対及び相対重量減少 ・ 肺泡マクロファージの集簇、胸腺の萎縮
40 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 肝小葉中心性肝細胞脂肪化²⁷ 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞肥大
20 以上		<ul style="list-style-type: none"> ・ 門脈周囲性肝細胞脂肪化

(4) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与) ②

ラット (Wistar 系、7 週齢、雌雄各 10 匹/毒性試験群、雌雄各 5 匹/回復試験群) にフルララネルを 13 週間強制経口投与 (0、2、4 又は 8 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験²⁸が実施された。なお、回復試験群は投与後 4 週間投与の回復期間を設けた。

試験期間中に投与に起因する死亡例はみられなかつた²⁹。

一般状態、自発運動、握力、体重、摂餌量、眼検査、発情周期、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、投与による影響は認められなかつた。(参照 1、8)

EMA は、本試験の NOEL を 8 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、いずれの投与群でも投与による影響が認められなかつたことから、本試験の NOAEL を最高用量の 8 mg/kg 体重/日と設定した。

(5) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) ①

イヌ (ビーグル種、6.5~8 か月齢、雌雄各 4 匹/群) にフルララネルを 4 週間経口投与 (0、100、250 又は 750 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された (表 35)。

試験期間中に死亡例はみられなかつた。

²⁷ 参照 7 では、肝小葉中心性空胞化と記載されているが、予備試験において Oil Red 染色により脂肪沈着を伴うことが確認されているため、肝小葉中心性脂肪化とした。

²⁸ 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、強制経口投与) ①で NOEL が得られなかつたため、追加的に実施された。

²⁹ 回復試験群は回復期間終了まで観察した。

一般状態、体重、眼検査、心電図、神経学的検査、尿検査、血液学的検査及び剖検では投与による影響は認められなかった。(参照 1、12)

EMA は、全投与群で投与による影響が認められたことから、本試験の NOEL は設定できなかったとしている。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群の雌雄で Chol 及び PL の低下並びに雄で副腎皮質束状帯に空胞化がみられたことから、本試験の LOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。

表 35 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
750	<ul style="list-style-type: none"> ・GLDH 上昇 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・副腎の絶対及び相対重量増加 ・間質性肺炎
250 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・精巣上体 (右側) の絶対及び相対重量増加 ・間質性肺炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・副腎皮質束状帯空胞化
100 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol、PL 低下 ・副腎皮質束状帯空胞化 	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol、PL 低下

(6) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) ②

イヌ (ビーグル種、7.5~8 か月齢、雌雄各 4 匹/群) にフルララネルを 4 週間経口投与 (0、20、40 又は 100 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験³⁰が実施された。毒性所見を表 36 に示す。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態、眼検査、心電図、神経学的検査、尿検査及び血液学的検査では投与による影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、全投与群の雌雄で Chol、PL 又は TG の低下がみられた。

40 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で空腸/回腸粘膜上にフィブリン様被膜がみられたが、病理組織学的検査では、この所見に対応する所見を含め、投与に起因する変化はみられなかった。(参照 1、13)

EMA は、全投与群で投与による影響が認められたことから、本試験の NOEL は設定できなかったとしている。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で Chol、TG 又は PL の低下がみられことから、本試験の LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。なお、剖検で、前立腺又は子宮の縮小傾向並びに前立腺の絶対及び相対重量の低下がみられたが、本試験は成熟期の供試動物を用いていることから、投与による影響ではないと判断した。

³⁰ 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与) ①で NOAEL が得られなかったため、追加的に実施された。

表 36 4 週間亜急性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
100	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少、体重減少傾向、体重増加率減少傾向 ・肝臓の絶対重量低下傾向 	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少、体重減少傾向、体重増加率減少傾向 ・GLDH 増加 ・胸腺の絶対及び相対重量減少
40 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・PL 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・TG 低下
20 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol、TG 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol、PL 低下

(7) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、経口投与）

イヌ（ビーグル種、6～6.5 か月齢、雌雄各 4 匹/群）にフルララネルを 13 週間経口投与（0、2、4 又は 8 mg/kg 体重/日）する亜急性毒性試験が実施された（表 37）。

試験期間中に死亡例はみられなかった。一般状態、体重、摂餌量、眼検査、神経学的検査、尿検査及び血液学的検査では投与による影響は認められなかった。

臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では投与に起因する変化はみられなかった。

（参照 1、14）

EMA は、本試験の NOEL を 2 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、8 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Chol 及び PL の低下並びに雌で甲状腺の絶対重量及び相対重量の増加がみられたことから、本試験の NOAEL を 4 mg/kg 体重/日と設定した。

表 37 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
8	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol、PL 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol、PL 低下 ・甲状腺（右側）の絶対及び相対重量増加
4 以下	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・毒性所見なし

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験（イヌ、経口投与）

イヌ（ビーグル種、6～7 か月齢、雌雄各 4 匹/群）にフルララネルを 52 週間経口投与（0、1、2 又は 4 mg/kg 体重/日）する慢性毒性試験が実施された（表 38）。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態、体重、摂餌量、眼検査、神経学的検査、尿検査、血液学的検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では投与による影響は認められなかった。（参照 1、15）

EMA は、本試験の NOEL を 1 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、2 mg/kg 体重/日の雄で Chol 及び TG の低下がみられたことから、本試験の NOAEL を 1 mg/kg 体重/日と設定した。

表 38 52 週間慢性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
2 以上	・ Chol、TG 低下	毒性所見なし
1	毒性所見なし	

(2) 発がん性試験

フルララネルは、全ての変異原性試験で陰性の結果が得られていること、並びに亜急性毒性及び慢性毒性試験において前癌性の病変が認められなかったことから、発がん性試験は実施されなかった。

EMA は、フルララネルには発がん性はないと判断している。（参照 1、3）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、フルララネルの発がん性試験は実施されていないが、各種遺伝毒性試験が陰性であること並びに亜急性毒性及び慢性毒性試験において前癌性の病変及び臓器の傷害等の影響が認められなかったことから、フルララネルは発がん性を示す可能性は低いと判断した。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代繁殖試験（ラット、強制経口投与）

ラット（Wistar 系、8 週齢、雌雄各 24 匹/群）にフルララネル³¹を強制経口投与（0、50、100 又は 500 mg/kg 体重/日）する 1 世代繁殖試験が実施された。雌への投与は、交配準備期間（70 日間）、交配期間（最大 21 日間）、妊娠期間（21 日間）及び哺育期間（21 日間）を通じて実施された。雄への投与は該当の期間を通じて同様に実施された。雌は分娩後 21 日に、雄は雌の後に剖検が実施された（表 39）。

親動物では、投与に起因する死亡例はみられず、一般状態に投与による影響は認められなかった。

交尾行動、受胎率及び妊娠期間に投与による影響は認められなかった。剖検時の精子検査では、精子の運動能及び形態並びに精子数に投与による影響は認められなかった。

親動物の病理組織学的検査では、全投与群の雌雄で肺泡マクロファージの集簇及び気管支－肺泡管腔内異物からなる肺病変がみられたが、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、これらの所見の重篤度及び頻度に用量相関性がみられなかったことから 100 mg/kg 体重/日以下の投与群でみられた肺病変は毒性所見ではないと判断した。試験者らは、全投与群の親動物の肺に炎症性病変がみられたが、肺泡腔内に異物がみられたことから、投与手技の影響によるものと考えた。生殖器官への影響は雌雄ともにみられなかった。卵巣の組織学的検査では、原始卵胞、発育卵胞、胞状卵胞及び黄体の数に、500 mg/kg 体重/日投与群と対照群の間で統計学的に有意な差はみられなかった。

児動物の一般状態及び性比に投与による影響は認められなかった。生後 1 日の体重

³¹ 媒体液：0.5%ポリソルベート 80 含有 0.5% CMC

は、全投与群で同様であった。(参照 1、31)

EMA は、最小用量の 50 mg/kg 体重/日投与群の親動物で肝臓、胸腺、肺及び副腎に毒性影響が認められたことから、本試験の LOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。一方、500 mg/kg 体重/日投与群で着床率の低下及び胚吸収率の上昇によって同腹児数の減少がみられたが、100 mg/kg 体重/日以下の用量ではこのような変化は認められなかったことから、繁殖に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定している。全投与群の児動物で胸腺の絶対重量の減少及び胸腺リンパ組織の萎縮がみられたことから、児動物に対する NOAEL は設定できなかつたとしている。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群の親動物の雌雄で肝細胞の脂肪化がみられたことから、親動物の一般毒性に関する LOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。500 mg/kg 体重/日投与群の親動物の雌で着床率の低下傾向、胚吸収率の上昇傾向及び生存児数の減少傾向がみられたことから、繁殖に関する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日投与群と設定した。また、全投与群の児動物の雌の胸腺で絶対及び相対重量減少がみられたことから、児動物に対する LOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。

表 39 1 世代繁殖試験 (ラット) における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	親動物		児動物
	雄	雌	
500	<ul style="list-style-type: none"> 胸腺の絶対及び相対重量減少、脾臓の絶対及び相対重量増加、肝臓の相対重量増加 肺病変^a 	<ul style="list-style-type: none"> 摂餌量減少、体重増加抑制 僅かな着床率低下、胚吸収率上昇傾向、生存児数減少傾向 肺の絶対及び相対重量増加、下垂体及び胸腺の絶対及び相対重量減少 副腎皮質肥大、肝腫大 肺病変^a 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡増加 (哺育期間中、6 腹合計 16 例) 離乳率低下 低体重 (雌雄、分娩後 7 日から) 脾臓の絶対及び相対重量減少 (雌)
100 以上	<ul style="list-style-type: none"> 副腎の絶対及び相対重量増加 副腎皮質脂肪化、肺胞の気管支上皮化^b 	<ul style="list-style-type: none"> 副腎皮質脂肪化、胸腺リンパ組織の萎縮、肺胞の気管支上皮化 	<ul style="list-style-type: none"> 胸腺及び脾臓の絶対及び相対重量減少 (雄) 脾臓リンパ組織の萎縮 (雌雄)
50 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> 肝細胞脂肪化 	<ul style="list-style-type: none"> 胸腺の絶対及び相対重量減少 (雌)

a 肺胞マクロファージの集簇及び気管支-肺胞管腔内異物

b 参照 31 では“alveolar bronchialisation”と記載されている。

(2) 2 世代繁殖試験 (ラット、強制経口投与)

ラット (Wistar 系、8 週齢、P 世代：雌雄各 24 匹/群、F₁ 世代：雌雄各 24 匹/群) にフルラネル³¹ を強制経口投与 (0、8、50 又は 500 mg/kg 体重/日) する 2 世代繁殖試験が実施された。雌への投与は、交配前期間 (70 日間)、交配期間 (最長 14 日間)、妊娠期間 (約 21 日間) 及び哺育期間 (21 日間) を通じて実施された。雄への投与は該当の期間を通じて同様に実施された。剖検は、雌は分娩後 21 日に、雄は雌の後に、F₂ 世代児動物 (雌雄各 24 匹/群) は分娩後 21 日に実施された (表 40)。

親動物では、P 世代の雌雄に投与に起因する死亡はみられなかった。

親動物の一般状態は、P 世代では投与による影響は認められなかった。

交尾行動、受胎率、交配前期間、妊娠期間及び着床率には、P 世代及び F₁ 世代ともに投与による影響は認められなかった。剖検時の精子検査では、両世代ともに精子の運動能及び形態並びに精子数に投与による影響は認められなかった。

哺育期間中、児動物では、両世代 (F₁ 世代及び F₂ 世代) の一般状態に投与による影響は認められなかった。性比には、両世代ともに投与による影響は認められなかった。

また、児動物では、500 mg/kg 体重/日投与群の F₁ 世代に包皮分離及び膣開口の遅延がみられたが、本世代の体重は対照群の値の 50%程度であったことから、発育抑制の影響によるものと考えた。F₂ 世代の肛門生殖器間距離には、投与による影響は認められなかった。(参照 1、32)

EMA は、両世代全投与群の親動物で肺の気管支周囲の炎症性病変、副腎皮質の肥大及び胸腺の萎縮/退縮がみられたことから、親動物に対する LOAEL を 8 mg/kg 体重/日と、500 mg/kg 体重/日投与群で胚吸収率、出生直後及び哺育期間の児動物死亡率の上昇がみられたことから、繁殖毒性に関する NOEL を 50 mg/kg 体重/日とそれぞれ設定している。500 mg/kg 体重/日投与群の児動物で体重減少、一般状態への影響、病理組織学的所見並びに身体的発達及び性成熟の遅延がみられたことから、児動物に対する NOEL を 50 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で胸腺の絶対及び相対重量減少、肺気管支周囲の炎症性病変等がみられたことから、親動物の一般毒性に関する NOAEL を 8 mg/kg 体重/日と設定した。500 mg/kg 体重/日投与群の両世代の雌で胚吸収率及び児動物死亡率の上昇並びに生存児数の減少がみられたことから、繁殖に関する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。また、500 mg/kg 体重/日投与群における両世代の児動物で体重増加抑制、被毛の発生、眼瞼開裂等がみられたことから、児動物に対する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。

表 40 2 世代繁殖試験（ラット）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	親動物 (P、F ₁)		児動物 (F ₁ 、F ₂)
	雄	雌	
500	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (F₁、6 例) ・粗毛、腹部膨満 (P: 死亡前、F₁: 交配準備期間中 7 週間まで) (F₁、全例) ・摂餌量減少、体重増加抑制 (P) ・摂餌量減少 (F₁、交配準備期間開始時期) ・低体重 (P、F₁) ・十二指腸、空腸、回腸等の膨満、肺病巣増加 (P、F₁) ・胸腺の絶対及び相対重量減少 (P、F₁)、肝臓、副腎の絶対及び相対重量増加 (P、F₁)、腎臓、脾臓、前立腺、精巣、精巣上体尾部の絶対及び相対重量増加 (F₁) ・肺気管支周囲の炎症性病変^b (P、F₁)、腸絨毛の空胞化 (P、F₁) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡 (F₁、3 例) ・粗毛、腹部膨満 (P: 死亡前、F₁: 交配準備期間中 7 週間まで) (F₁、全例) ・摂餌量減少、体重増加抑制 (P) ・低体重 (P、F₁) ・十二指腸、空腸、回腸等の膨満、肺病巣増加、副腎腫大 (P、F₁) ・胚吸収率上昇、児動物死亡率上昇、生存児数減少 (P、F₁) ・肺 (P)、肝臓、副腎、子宮 (P、F₁) の絶対及び相対重量増加 ・腸絨毛の空胞化 (P、F₁)、肝臓 (門脈周囲、中間帯、小葉中心) の脂肪化 (P) 	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡率上昇 (F₁、哺育期間中) ・腹部膨満 (F₁、F₂)、十二指腸、空腸膨満 (F₂)、胸腺の萎縮 (F₂) ・体重増加抑制及び低体重 (F₁、F₂) ・被毛の発生及び眼瞼開裂の遅延 (F₁、F₂) ・粗毛、腹部膨満、立上り運動低下、前肢後肢の握力低下、雄で体温低下、自発歩行の低下 (F₁^a) ・胸腺 (F₁、F₂)、脾臓 (F₁) の絶対及び相対重量低下 (雌雄) ・腸絨毛の空胞化 (F₁、F₂)
50 以上	(50 mg/kg 体重/日以下) 毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・腎臓の絶対及び相対重量増加 (P、F₁)、胸腺の絶対及び相対重量減少 (P、F₁) ・肺気管支周囲の炎症性病変^b (P、F₁) 	(50 mg/kg 体重/日以下) 毒性所見なし
8		・毒性所見なし	

a : F₁ 児動物のみ検査を実施 b : 肺泡マクロファージ集簇及び間質性炎

(3) 発生毒性試験（ラット、強制経口投与）³²

妊娠ラット（Wistar 系、11 週齢、未経産雌、22 匹/群）にフルララネル³¹を妊娠 5 日から 20 日まで強制経口投与（0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験が実施された。妊娠 21 日に帝王切開し、胎児の観察を行った（表 41）。

母動物では、いずれの投与群でも試験期間中に母動物の死亡はみられず、一般状態及び剖検所見に投与による影響は認められなかった。また、各投与群における胚吸収率及び生存児数は、対照群の値とほぼ同じであった

いずれの投与群でも、胎児の性比、体重及び外表に投与による影響は認められな

³² 生殖発生毒性試験では、本来、胎児又は新生児の死亡率及びに奇形又は変異の出現率を評価する場合、腹を標本単位として統計検定を実施（それぞれの所見について一腹当たりの出現率を求め、群平均を比較）するが、本試験では、各群の総出産児数を直接比較、一群の総産児数に占める奇形数又は変異数について統計検定が実施されている。

った。(参照 1、33)

EMA は、母毒性及び胎児毒性に関する NOEL を 100 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量減少及び体重増加量の抑制がみられたことから、母動物の一般毒性に関する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。本試験では経済協力開発機構 (OECD) ガイドラインに準拠した統計検定は実施されていないが、胎児で過剰肋骨の発生率増加がみられたことから、胎児に対する NOAEL を 100 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

表 41 発生毒性試験 (ラット) における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
1,000	・低体重	・過剰肋骨の発生率増加
300 以上	・摂餌量減少 ・体重増加量抑制	
100	毒性所見なし	毒性所見なし

(4) 発生毒性試験 (ウサギ、強制経口投与) ①³²

妊娠ウサギ (Himalayan 種、17~41 週齢、未経産雌、20 匹/群) にフルララネル³¹ を妊娠 6 日から 27 日まで 22 日間強制経口投与 (0、50、250 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。妊娠 28 日に剖検し、胎児の観察を行った (表 42)³³。

いずれの投与群でも試験期間中に母動物の死亡はみられず、一般状態及び剖検所見に投与の影響は認められなかった。

いずれの投与群でも、胎児の性比及び粗大切片法による頭部の検査結果に異常は認められなかった。(参照 1、9)

EMA は、250 mg/kg 体重/日投与群で摂餌量の減少がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定している。胎児に対する NOAEL は設定できず、最小用量の 50 mg/kg 体重/日投与群で胚/胎児に毒性影響が認められたことから、胎児に対する LOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、250 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で摂餌量の減少がみられたことから、母動物の一般毒性に関する NOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。本試験では OECD ガイドラインに準拠した統計検定は実施されていないが、全投与群の胎児に体重低下、骨格変異 (第二頸椎の椎体及び椎弓の軽微な癒合) 及び骨格異常 (第二頸椎の椎体及び椎弓の重篤な癒合) がみられたことから、胎児に対する LOAEL を 50 mg/kg 体重/日と設定した。本被験物質には、胎児に対する弱い催奇形性が認められた。

³³ 本試験では病理組織学的検査は実施されていない。

表 42 発生毒性試験（ウサギ）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
1,000	<ul style="list-style-type: none"> ・僅かな体重増加抑制 ・胚吸収率上昇 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下（一腹当たり及び胎児当たり）
250 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・内臓異常（重篤な膀胱拡張、腎盂拡張、尿管拡張） ・内臓変異（軽微な膀胱拡張、腎盂拡張、尿管拡張） ・四肢及び胸骨の骨化遅延
50 以上	<p>(50 mg/kg 体重/日) 毒性所見なし</p>	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下（胎児当たり） ・骨格異常（第二頸椎の椎体と椎弓の重篤な癒合） ・骨格変異（第二頸椎の椎体と椎弓の軽微な癒合）

(5) 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）②³²

妊娠ウサギ（Himalayan 種、28～44 週齢、未経産雌、20 匹/群）にフルララネル³¹を妊娠 6 日から 27 日まで強制経口投与（0、10、25 又は 250 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験³⁴が実施された。妊娠 28 日に帝王切開し、胎児の観察を行った。毒性所見を表 43 に示す。

試験期間中、各投与群の母動物に死亡はみられず、一般状態、体重、体重増加量、剖検所見及び臓器重量に投与による影響は認められなかった。また、胚吸収率及び一腹当たりの胎児数に、投与による影響は認められなかった。

胎児の性比及び粗大切片法による頭部の観察結果に、異常は認められなかった。（参照 1、10）

EMA は、25 mg/kg 体重/日投与群の胎児で第二頸椎癒合の発生増加がみられたことから、発生毒性に関する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定している。母動物では、全投与群で肝臓の脂肪化及びそれに関連する血液生化学的变化がみられたが、NOAEL 等は設定していない。（参照 3）

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全投与群の母動物に肝臓の脂肪化及び血液生化学的变化（Chol、PL 及び TG の低下）がみられたことから、母動物の一般毒性に関する LOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。本試験では OECD ガイドラインに準拠した統計検定は実施されていないが、25 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に骨格変異（第二頸椎の椎体及び椎弓の軽微な癒合）がみられたことから、胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。本被験物質には、胎児に対する弱い催奇形性が認められた。

³⁴ 発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与）①で NOEL が得られなかったため、補足的に実施された。血液生化学検査も実施されている。

表 43 発生毒性試験（ウサギ）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
250	<ul style="list-style-type: none"> ・摂餌量減少 ・PT、RBC、HCT、WBC、LYM 増加 ・AST、ALT、ALP 増加、TP、TG、β-1-Glb 低下 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重低下 ・内臓異常（重篤な膀胱拡張、腎盂拡張）、尿管拡張 ・骨格異常（第二頸椎の椎体及び椎弓の重篤な癒合） ・骨化遅延（後肢の大腿骨）
25 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ChE 低下 ・小葉中心性肝細胞肥大 	<ul style="list-style-type: none"> ・骨格変異（第二頸椎の椎体及び椎弓の軽微な癒合）
10 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・Chol、PL、TG 低下 ・肝臓脂肪化（小滴性～大滴性） 	(10 mg/kg 体重/日) 毒性所見なし

(6) 発生毒性試験（ウサギ、経皮投与）³² <参考資料²⁶>

妊娠ウサギ（Himalayan 種、26～59 週齢、未経産雌、20 匹/群）にフルララネルを妊娠 6 日から 27 日まで経皮投与（半閉塞適用：6 時間/日、0、50、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日）する発生毒性試験が実施された。妊娠 28 日に帝王切開し、胎児の観察を行った（表 44）。

試験期間中に母動物の死亡はみられず、母動物の一般状態、局所皮膚反応、摂餌量、体重、体重増加量及び剖検に、投与による影響は認められなかった。

胚吸収率、生存児数、胎児の性比、体重、外表並びに内臓及び粗大切片法による胎児頭部の検査に、投与による影響は認められなかった。（参照 1、11）

表 44 発生毒性試験（ウサギ）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
1,000	毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> ・骨格異常（第二頸椎の椎体及び椎弓の重篤な癒合） ・骨格変異（第二頸椎の椎体及び椎弓の軽微な癒合及び胸骨の癒合） ・骨化遅延（上腕骨及び大腿骨）
100 以下		毒性所見なし

8. その他の毒性試験

(1) 皮膚刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（NZW 種、12 週齢、雄 1 匹、雌 2 匹）の左体側部を剃毛してフルララネル³⁵ 0.5 g を 4 時間塗布（2.5×2.5 cm、半閉塞貼布）する皮膚一次刺激性試験が実施された。薬剤を除去した後、1、24、48 及び 72 時間後に皮膚反応を評価した。

いずれの動物及び観察時点においても、投与部位に皮膚刺激反応（紅斑/痂皮及び浮腫）、着色、変化及び腐食性はみられなかった。（参照 1、34）

³⁵ 媒体液：0.1% (v/v)ポリソルベート 80 水溶液（0.9 mL）

(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、14 週齢、雄 1 匹、雌 2 匹) の左眼の結膜嚢にフルララネルを点眼 (0.1 g) する眼刺激性試験が実施された。点眼 1、24、48 及び 72 時間後に、角膜、虹彩、結膜、眼漏 (ocular discharge) 及び強膜の観察を行い、眼刺激性が評価された。

点眼 1 時間後に結膜及び強膜に僅かな発赤及び眼漏 (ocular discharge) がみられた (いずれも眼刺激スコア 1)。点眼 24 時間後以降には、いずれの動物及び観察時点においても眼刺激性反応はみられなかった (眼刺激スコア 0)。また、腐食性及び着色反応もみられなかった。(参照 1、35)

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (Dunkin-Hartley 系、雄、5 匹/対照群、10 匹/試験群) を用いて Maximization test によるフルララネルの皮膚感作性試験が実施された。

感作は、10%フルララネル分散液³⁶又は 10%フルララネル液³⁷を肩部に皮内注射 (0.1 mL) し、1 週間後に当該注射部位に 50%フルララネル液を 48 時間閉塞貼付 (0.3 g 相当) して実施した。対照群には、フルララネルを含まない媒体液が用いられた。

惹起は、感作 2 週間後に 25%フルララネル液を腹側部に 24 時間閉塞貼付 (0.2 mL) して実施し、パッチ除去 24 及び 48 時間後に皮膚反応を観察した。初回惹起の結果を明確にするため、13 日後に再惹起を行い観察した。

初回惹起では、パッチ除去 24 時間後に散在性又は斑状の紅斑 (スコア 1) がみられたが (10 例中 4 例)、48 時間後には消失していた。再惹起では、いずれの観察時点においても皮膚反応はみられなかった。これらの結果から、試験者は、初回惹起でみられた反応は非特異的な刺激によるものであり、再現性はないと結論付けた。

以上の結果から、フルララネルは皮膚感作性物質ではないと考えられた。(参照 1、36)

9. ヒトにおける知見

ヒトにおけるフルララネルの影響に関する知見は得られなかった。(参照 3)

³⁶ 媒体液：Freund's Complete Adjuvant と生理食塩液の 1 : 1 混液

³⁷ 媒体液：0.1%ポリソルベート 80 水溶液

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. 欧州における評価

EMA は、2017 年にイヌの 52 週間慢性毒性試験でみられた Chol、PL 及び TG の低下に基づき、NOAEL 1 mg/kg 体重/日に不確実係数 100 を適用して ADI を 10 µg/kg 体重/日 (600 µg/人) と設定した。(参照 3)

IV. 食品健康影響評価

寄生虫駆除剤であるフルララネルについて食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた経口投与による薬物動態試験の結果、フルララネルは、40 mg/kg 体重/日までの用量では投与後 2~8 時間以内に血漿 C_{max} に達した。イヌを用いた経口投与試験では、試験期間中に血漿中濃度が上昇し続け、実施された試験設定では血漿 C_{max} の特定ができなかった。ラット及びイヌに対する反復投与試験では、フルララネルが蓄積し、ラットでは約 30 日後に、イヌでは約 90 日後に血漿中濃度が定常状態に達した。いずれも $T_{1/2}$ が長く、実施された試験設定では $T_{1/2}$ は算出できなかった。フルララネルは腸肝循環を受けると考えた。排泄経路は主に糞であった。排泄は比較的遅く、投与開始後 148 時間までの尿及び糞中排泄率は、ラットではそれぞれ 2~3.7% 及び 37~49%、イヌではそれぞれ 3.7% 及び 17% であった。

鶏を用いた薬物動態試験では、*R* 体及び *S* 体は速やかに吸収され、0.25~1 mg/kg 体重/日の用量で T_{max} は 2~4 時間であった。 $T_{1/2}$ は 1.5~3 日、バイオアベイラビリティは 91% であった。

鶏に対する残留試験等の結果、フルララネルは肝臓で最も高い残留がみられた。鶏にフルララネルを 7 日間隔で 2 回飲水投与したところ、投与 1 日後の肝臓で最高値 1.7 $\mu\text{g/g}$ 、投与 10 日後に 0.3 $\mu\text{g/g}$ となった。産卵鶏にフルララネルを 7 日間隔で 2 回強制経口投与したところ、鶏卵（全卵）で、投与 6 日後に 0.94 $\mu\text{g/g}$ 、投与 15 日後に 0.2 $\mu\text{g/g}$ となった。また、産卵鶏にフルララネルを 7 日間隔で 2 回強制経口投与したところ、鶏卵及び組織の残留が定量限界（2 ng/g）未満となるまでにそれぞれ 28 及び 35 日を要し、高い蓄積性が認められた。

各種遺伝毒性試験の結果、フルララネルには問題となる遺伝毒性はないと考えられたことから、ADI を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験の結果、フルララネルの投与による主な影響として、脂質代謝に関連した血液生化学的影響（Chol、PL 及び TG の低下）、肝細胞脂肪化、腸絨毛の空胞化、肺泡マクロファージの集簇等の脂質の吸収阻害等の代謝障害を示唆する所見が各種実験動物で共通してみられた。なお、イヌ及びウサギでは、ラットより低い用量で脂質代謝に関連した血液生化学的影響が認められたことから、フルララネルの感受性には種差があると考えた。

発がん性試験は実施されていないが、各種遺伝毒性試験で陰性の結果が得られていること並びに亜急性毒性及び慢性毒性試験において前癌性の病変が認められなかったことから、フルララネルが発がん性を示す可能性は低いと判断した。

ウサギを用いた発生毒性試験では、25 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に骨格変異（第二頸椎の椎体及び椎弓の軽微な癒合）が認められ、胎児に対する NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。

各種毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験で雄にみられた Chol 及び TG の低下であり、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、フルララネルの ADI の設定に当たっては、この NOAEL を根拠とし、発がん性試験は実施されていないものの、フルララネルは発がん性を示す可能性は低いと判断されたことから、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重

/日を ADI として設定することが適切と考えた。

以上から、フルララネ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ることが適切と考えられる。

ADI 0.01 mg/kg 体重/日

ばく露量については、当該評価結果を踏まえて残留基準値の設定を行う際に確認することとする。

表 45 EMA 及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会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)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)	
			EMA (2017)	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
ラット	28 日間 亜急性	0、30、60、600 (強制経口投与)	判断なし	60 体重増加抑制、摂餌量減少、 副腎の絶対及び相対重量の増 加、胸腺の萎縮、脾臓のチモ ーゲン顆粒の減少、肝細胞の びまん性脂肪化等 (雌雄)
	13 週間 亜急性 ①	0、20、40、400 (強制経口投与)	設定できず	20 (LOAEL) 肝細胞脂肪化 (雌雄)
	13 週間 亜急性 ②	0、2、4、8 (強制経口投与)	8 (NOEL) 投与による影響なし	8 投与による影響なし
	1 世代繁殖	0、50、100、500 (強制経口投与)	親動物：50 (LOAEL) 肝臓、胸腺、肺、副腎へ の毒性影響 繁殖毒性：100 (NOEL) 同腹児数減少 児動物：設定できず	親動物 (一般毒性)：50 (LOAEL) 肝細胞脂肪化 親動物 (繁殖能)：100 着床率低下、胚吸収率上昇傾 向、生存児数減少傾向 児動物：50 (LOAEL) 胸腺で絶対及び相対重量減少 (雌)
	2 世代繁殖	0、8、50、500 (強制経口投与)	親動物：8 (LOAEL) 肺気管支周囲の炎症性病 変、副腎皮質肥大、胸腺 萎縮/退縮 繁殖毒性：50 (NOEL) 胚吸収率及び児動物死亡 率の上昇 児動物：50 (NOEL) 体重減少等	親動物：8 腎臓の絶対及び相対重量増 加、胸腺の絶対及び相対重量 減少、肺気管支周囲の炎症性 病変 (雌) 親動物の繁殖能：50 胚吸収率上昇、児動物死亡 率上昇、生存児数減少 (P、F ₁ 雌) 児動物：50 体重増加抑制、被毛の発生、 眼瞼開裂、包皮分離及び膈開 口の遅延等
	発生毒性	0、100、300、 1,000 (強制経口投与)	母動物：100 (NOEL) 摂餌量減少 胎児：100 (NOEL) 腎盂及び尿管拡張、過剰 肋骨発生増加	母動物 (一般毒性)：100 摂餌量減少、体重増加量抑制 児動物：100 過剰肋骨発生率増加
ウサギ	発生毒性 ①	0、50、250、1,000 (強制経口投与)	母動物：50 摂餌量減少 胎児：50 (LOAEL) 胚/胎児発生への毒性影 響	母動物 (一般毒性)：50 摂餌量減少 児動物：50 (LOAEL) 体重低下、骨格変異及び骨格 異常 (第二頸椎椎体及び椎弓 の癒合)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)	
			EMA (2017)	食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会
ウサギ	発生毒性 ②	0、10、25、250 (強制経口投与)	母動物：設定できず 発生毒性：10 第2頸椎癒合発生増加	母動物（一般毒性）：10 (LOAEL) Chol、PL、TG 低下、肝臓脂肪化 胎児：10 骨格変異（第二頸椎椎体及び椎弓の軽微な癒合）
イヌ	4週間 亜急性毒性 ①	0、100、250、750 (経口投与)	設定できず	100 (LOAEL) Chol、PL 低下（雌雄）、副腎皮質束状帯空胞化（雄）
	4週間 亜急性毒性 ②	0、20、40、100 (経口投与)	設定できず	20 (LOAEL) Chol（雌雄）、TG（雄）、PL（雌）低下
	13週間 亜急性毒性	0、2、4、8 (経口投与)	2 (NOEL) Chol 及び PL の低下（雌雄）、TG 低下（雄）	4 Chol、PL 低下（雌雄）、甲状腺の絶対重量及び相対重量増加（雌）
	52週間 慢性毒性	0、1、2、4 (経口投与)	1 (NOEL) Chol 及び PL の低下等（雄）	1 Chol、TG 低下（雄）
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.01 NOAEL : 1 UF : 100	0.01 NOAEL : 1 SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			イヌ 52 週間慢性毒性試験	イヌ 52 週間慢性毒性試験
ADI (mg/kg 体重/日)			0.01	0.01

〈別紙 1：代謝物/分解物略称〉

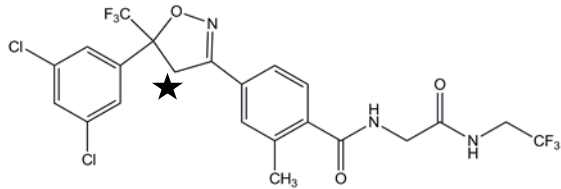
代謝物	R-Rt ^a	名称/略称 ^b
A	0.57~0.58	Fluralaner dihydroxy sulphate
B	0.79~0.80	Fluralaner hydroxy sulphate
C	0.83~0.85	Dihydroxy fluralaner
D	0.85~0.89	Hydroxy fluralaner ^c
E	0.97~0.98	Hydroxy fluralaner ^c
F	0.51~0.55	—
G	0.92~0.94	—
H	0.94~0.96	Fluralaner amide
I	1.02~1.03	—
J	1.03~1.05	Fluralaner carboxylic acid
フルララネル	1.00	Fluralaner

a：ラジオ HPLC における相対保持時間 b：マススペクトルによる推定

c：代謝物 D 及び E はヒドロキシ基が付加する位置が異なる。 —：未同定

〈別紙 2 : ^{14}C 標識フルララネルの標識位置〉

薬物動態試験で用いられた ^{14}C 標識フルララネルの標識位置は、イソキサゾリン環の 4 位である。(参照 1、4、18、19)

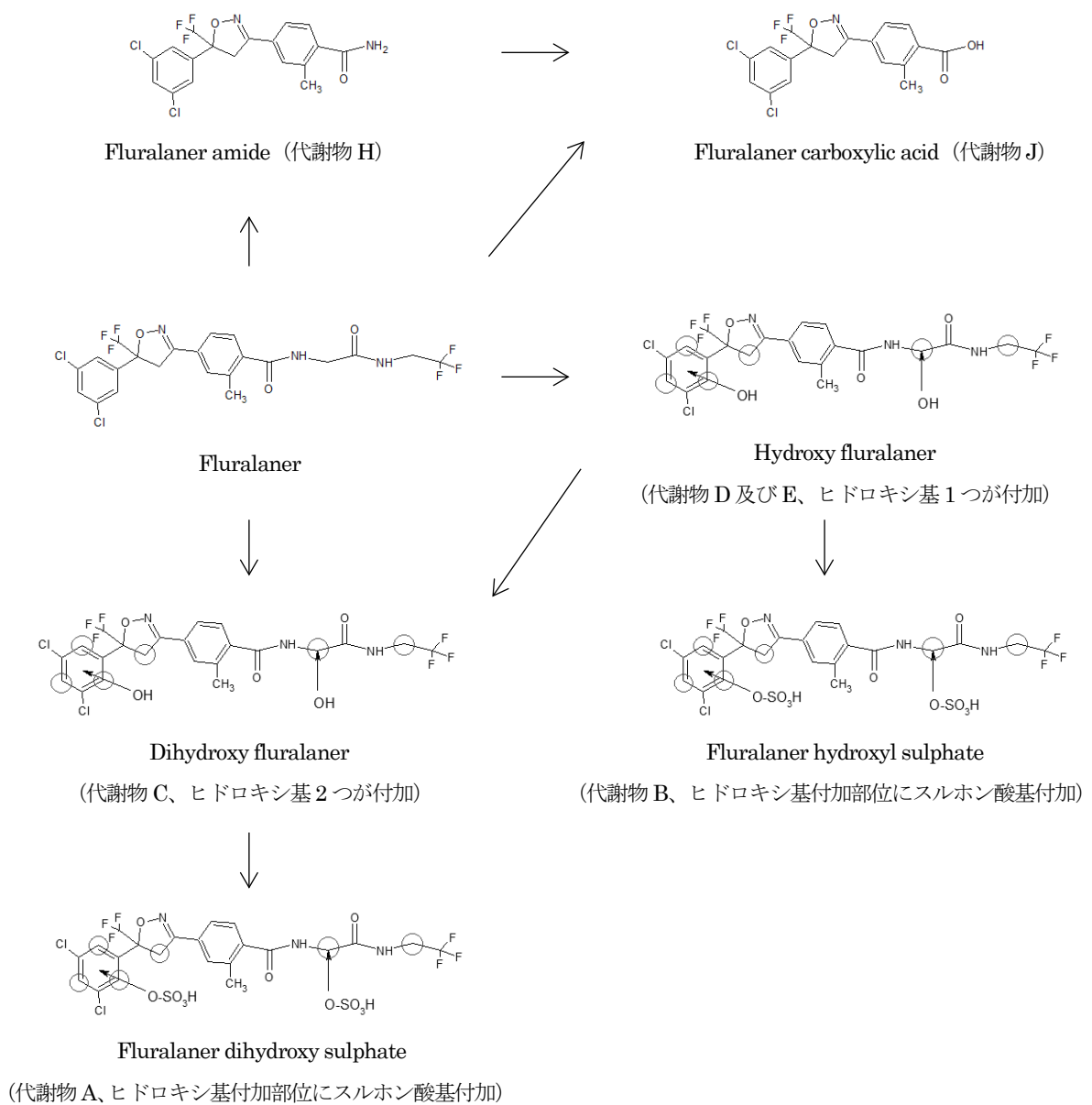


★ : ^{14}C 標識の位置

〈別紙 3 : 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	アルカリフォスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物血中濃度-時間曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
ChE	コリンエステラーゼ
Chol	コレステロール
Cl	全身クリアランス
C _{max}	最高濃度
GLDH	グルタミン酸脱水素酵素
EMA	欧州医薬品庁
Glb	グロブリン
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LYM	リンパ球数
MRL	残留基準値
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
OECD	経済協力開発機構
PL	リン脂質
R-Rt	相対保有時間相対保持時間
T _{1/2}	消失半減期
TAR	総投与 (処理) 放射能
TG	トリグリセリド (中性脂肪)
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

〈別紙4：ラットにおけるフルラネルの推定代謝経路〉



○：ヒドロキシ基の付加が想定される部位（1 又は 2 か所）又はヒドロキシ基の付加部位が後硫酸抱合（スルホン酸基の付加）することが想定される部位（1 又は 2 か所）

<参照>

1. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料概要 (非公表)
2. 株式会社インターベツト. 追加提出資料 フルララネル EMA 提出資料
(administrative data and summary of the dossier) (非公表)
3. EMA : European public MRL assessment report (EPMAR), Fluralaner (poultry).
15 February 2017
4. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 1 (非公表)
5. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 13 (非公表)
6. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 14 (非公表)
7. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 17 (非公表)
8. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 18 (非公表)
9. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 24 (非公表)
10. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 25 (非公表)
11. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 26 (非公表)
12. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 15 (非公表)
13. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 16 (非公表)
14. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 19 (非公表)
15. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 20 (非公表)
16. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 2 (非公表)
17. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 3 (非公表)
18. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 5 (非公表)
19. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 6 (非公表)
20. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 4 (非公表)
21. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 39 (非公表)
22. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 40 (非公表)
23. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 41 (非公表)
24. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 42 (非公表)
25. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 27 (非公表)
26. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 28 (非公表)
27. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 29 (非公表)
28. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 30 (非公表)
29. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 8 (非公表)
30. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 9 (非公表)
31. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 21 (非公表)
32. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 22 (非公表)
33. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 23 (非公表)
34. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 10 (非公表)
35. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 11 (非公表)
36. 株式会社インターベツト. IT 申請資料 フルララネル 添付資料 12 (非公表)