

(案)

動物用医薬品評価書

クロルスロン

2009年11月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

○審議の経緯	.....
○食品安全委員会委員名簿	.....
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	.....
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿	.....
○要約	.....
I. 評価対象動物用医薬品の概要	.....
1. 用途	.....
2. 有効成分の一般名	.....
3. 化学名	.....
4. 分子式	.....
5. 分子量	.....
6. 構造式	.....
7. 使用目的及び使用状況等	.....
II. 安全性に係る知見の概要	.....
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験	.....
(1) 薬物動態試験（牛）	.....
(2) 残留試験（牛）	.....
2. 薬効試験及び安全性試験	.....
(1) 薬効試験	.....
(2) <u>安全性試験（牛）</u>	.....
3. 急性毒性試験	.....
4. 亜急性毒性試験	.....
(1) 1ヶ月間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）	.....
(2) 13週間亜急性毒性試験（ラット）	.....
(3) 14週間亜急性毒性試験（イヌ）	.....
5. 発がん性試験	.....
6. 生殖発生毒性試験	.....
(1) 3世代繁殖毒性試験（ラット）	.....
(2) 催奇形性試験（マウス及びウサギ）	.....
7. 遺伝毒性試験	.....
8. 微生物学的特性及びヒトに関する知見	.....
III. 食品健康影響評価	.....
1. EMEA の評価について	.....
2. 食品健康影響評価について	.....
・表 2	.....
・別紙 1	.....
・参照	.....

### 〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照 1)  
2007年 3月 19日 厚生労働大臣より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 0319004 号)  
2007年 3月 20日 関係書類の接受  
2007年 3月 22日 第 183 回食品安全委員会 (要請事項説明)  
2009年 4月 17日 第 11 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会  
2009年 11月 30日 第 118 回動物用医薬品専門調査会

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

- | (2009年 6月 30日まで) | (2009年 7月 1日から) |
|------------------|-----------------|
| 見上 彪 (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*)   |
| 長尾 拓             | 長尾 拓            |
| 野村一正             | 野村一正            |
| 畑江敬子             | 畑江敬子            |
| 廣瀬雅雄**           | 廣瀬雅雄            |
| 本間清一             | 村田容常            |
- \* : 2007年 2月 1日から  
\*\* : 2007年 4月 1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〉

- (2008年 3月 31日まで)
- |              |       |
|--------------|-------|
| 三森 国敏 (座長)   |       |
| 井上 松久 (座長代理) |       |
| 青木 宙         | 寺本 昭二 |
| 今井 俊夫        | 頭金 正博 |
| 今田 由美子       | 寺本 昭二 |
| 江馬 眞         | 戸塚 恭一 |
| 小川 久美子       | 中村 政幸 |
| 下位 香代子       | 林 眞   |
| 津田 修治        | 山崎 浩史 |
| 寺岡 宏樹        | 吉田 緑  |

(2009年9月30日まで)

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

(2009年10月1日から)

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

〈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〉

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)
林 眞 (座長代理)
青木 宙
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

(2009年9月30日まで)

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

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

## 要 約

寄生虫駆除剤である「クロルスロン」(CAS No. 60200-06-8) について、  
各種評価書等 (EMEA レポート等) を用いて食品健康影響評価を実施した。  
以下、調査会終了後作成

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要**

2 **1. 用途**

3 寄生虫駆虫剤

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：クロルスロン

7 英名：Clorsulon

9 **3. 化学名**

10 CAS (No. 60200-06-8)

11 和名：4-アミノ-6-(トリクロロエテニル)-1,3-ベンゼンジスルホンア  
12 ミド

13 英名：4-Amino-6-(trichloroethenyl)-1,3-benzenedisulfonamide

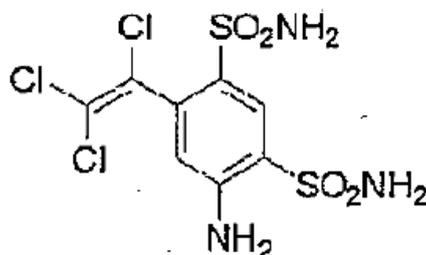
15 **4. 分子式**

16  $C_8H_8Cl_3N_3O_4S_2$

18 **5. 分子量**

19 380.648

21 **6. 構造式**



27 **7. 使用目的及び使用状況等**

28 クロルスロンは、ベンゼンスルホンアミド系に属する寄生虫駆除剤である。  
29 日本において、クロルスロンを用いた動物用医薬品及びヒト用医薬品は承  
30 認されていない。

31 国外では、牛の肝蛭 (*Fasciola hepatica* 及び *Fasciola gigantica*) の成虫  
32 駆除に、経口投与用の懸濁液又は皮下投与用の注射液が使用されている。推  
33 奨投与量は、経口投与で 7 mg/kg 体重、皮下投与で 2 mg/kg 体重である。  
34 クロルスロンは、イベルメクチンと併用されることが多い。

35 (EMEA (1),1) (EMEA (2),1) (EMEA (3),1)

36 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>a</sup>が設定されている。

<sup>a</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

## 1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書は、EMEA レポート等を もと基に、毒性に関する主な知見を整理  
3 したものである。(参照 2~7)

### 5 1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験

#### 6 (1) 薬物動態試験(牛)

7 牛を用いて、<sup>14</sup>C 標識クロルスロンの第 1 胃内投与（10 mg/kg 体重）試  
8 験が実施された。C<sub>max</sub> は約 3 mg/L、T<sub>max</sub> は 24 時間であった。総放射活  
9 性の血漿からの消失は二相性で、投与 21 日後においても 0.014±0.008  
10 mg/L であった。

11 2 及び 3 mg/kg 体重の皮下投与試験では、C<sub>max</sub> は 1.29±0.32 及び 2.50  
12 ±0.36 mg/L で、T<sub>max</sub> は 6 時間であった。投与 7 日後には、血漿濃度は検  
13 出限界（0.01 mg/L）近傍であった。

14 (EMEA (1),4) (EMEA (2),5) (EMEA (3),3.1)

15  
16 牛を用いて、<sup>35</sup>S 標識クロルスロンの単回第 1 胃内投与（6.6 mg/kg 体  
17 重）及び <sup>14</sup>C 標識クロルスロンの単回第 1 胃内投与（15 mg/kg 体重）試  
18 験が実施された。投与量の約 90 %が 7 日以内に排泄された。主な排泄は  
19 糞中（約 70 %）で、少量が尿中（約 30 %）に排泄された。

20 (EMEA (2),5) (EMEA (3),3.1)

21  
22 去勢牛を用いて、<sup>14</sup>C 標識クロルスロンの単回第 1 胃内投与（10 mg/kg  
23 体重）試験が実施された。投与 7、14 及び 21 日後にと殺した。腎臓及び  
24 肝臓中の放射活性残留物の約 80 %が有機溶媒で抽出可能であった。

25 肝臓抽出物の酸加水分解後、質量分析及び核磁気共鳴により主要代謝物  
26 としてアセトアルデヒド誘導体（2.9 %）及び~~醛~~酸誘導体（6.2 %）  
27 の 2 種類が確認された。他の化合物も確認された。10 種類は、極性がよ  
28 り低く、3 種類は極性がより高い物質であった。総残留物の 5 %を上回る  
29 化合物はみられなかった。

30 腎臓で回収された主な成分は未変化体であった。回収された他の残留物  
31 は、極性がより低い物質（少なくとも 5 種類）及び極性がより高い物質（少  
32 なくとも 3 種類）であった。これらの成分のうちで総放射活性の 5 %を上  
33 回る物質は認められなかった。

34 同様の試験（<sup>14</sup>C 標識クロルスロン 10 mg/kg 体重の単回第一胃内投与）  
35 において、未変化体の総残留物に対する比率を投与 7、14 及び 21 日後に  
36 測定した。投与 7 日後では、腎臓 75 %、肝臓 55 %、筋肉 41 %であった。  
37 脂肪では、<sup>14</sup>C 標識クロルスロン濃度（0.011~0.020 クロルスロン mg 当  
38 量/kg）が低すぎたため比率を計算できなかった。投与 14 及び 21 日後で

1 は、腎臓で 67 及び 74 %、肝臓で 47 及び 61 %であったが、筋肉では検出  
2 濃度が低すぎたため比率を求めることはできなかった。

3 (EMEA (1),13,14) (EMEA (2),15,16) (EMEA (3),3.2)

## 4 5 (2) 残留試験(牛)

6 牛(3頭/群)を用いて、<sup>14</sup>C 標識クロルスロンの皮下投与(2 mg/kg 体  
7 重)による放射分析試験が実施された。投与3日後には、かなりの相当量  
8 の残留物が肝臓(187 クロルスロン µg 当量/kg)及び腎臓(373 クロルス  
9 ロン µg 当量/kg)に認められた。投与5日後には肝臓で 75 クロルスロン  
10 µg 当量/kg、腎臓で 154 クロルスロン µg 当量/kg に低下した。他の可食組  
11 織のデータは提出されなかった。(EMEA (2),17) (EMEA (3),3.2)

12  
13 牛を用いて、クロルスロンの皮下投与(3 mg/kg 体重)による非放射性  
14 試験が実施された。結果を表1に示す。投与1日後に、残留物は最高値と  
15 なり、平均濃度は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓で、それぞれ、610、130、  
16 2,200 及び 3,300 µg/kg であった。投与3日後に、筋肉、肝臓及び腎臓で  
17 は、それぞれ、50、140 及び 330 µg/kg に低下したが、脂肪では検出でき  
18 なかった。投与7日後には、非常に低濃度のクロルスロンが肝臓(10 µg/kg)  
19 及び腎臓(20 µg/kg)においてのみ検出された。注射部位の残留物は投与  
20 1日後の 5,800 µg/kg から、3日後に 390 µg/kg、7日後には 20 µg/kg まで  
21 低下した。

22 (EMEA (2),17) (EMEA (3),3.2)

23  
24 表1 牛における単回皮下投与後の組織中のクロルスロン平均残留濃度(µg/kg)

投与後日	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	注射部位
1日後	610	130	2,200	3,300	5,800
3日後	50	不検出	140	330	390
7日後	不検出	不検出	10	20	20

## 25 26 2. 薬効試験及び安全忍容性試験

### 27 (1) 薬効試験

28 クロルスロンは、肝蛭の主要なエネルギー源である解糖系に関わる酵素  
29 を阻害する。クロルスロンはホスホグリセリン酸キナーゼ及びホスホグリ  
30 セリン酸ムターゼの拮抗的阻害剤であり、グルコースの酢酸及びプロピオン  
31 酸への酸化を阻害することが明らかにされた。また、肝蛭中での ATP  
32 レベルも低下させる。(EMEA (1),2) (EMEA (2),3) (EMEA (3),2.1)

1 ~~クロルスロンは、炭酸脱水素酵素阻害剤としての薬理的活性を有する~~  
2 ~~と考えられる。これは、炭酸脱水素酵素阻害剤であるアセタゾラミドを用~~  
3 ~~いたラットの 54 週間慢性毒性試験において、全ての投与レベル (0.2、2~~  
4 ~~及び 20 mg/kg 体重/日) で、尿 pH、尿量及び尿ナトリウム濃度の有意な~~  
5 ~~増加が認められたことにより明白になった。ベンゼンスルホンアミド系の~~  
6 ~~化合物は、水素イオンの排泄を減少させるためナトリウムイオンの尿細管~~  
7 ~~再吸収を減少させる作用を持つ。したがって、水と共にナトリウム、カリ~~  
8 ~~ウム及び炭酸イオンの排泄が増加する。これらの影響は短期的であること~~  
9 ~~が報告されている。これらの影響について NOAEL は設定されなかった。~~  
10 ~~(EMEA (2),3) (EMEA (3),2.1)~~

11  
12 肝蛭を感染させたラットにクロルスロンを 0.25～15.8 mg/kg 体重単回  
13 経口投与した試験において、肝蛭にクロルスロンが吸収されることが示さ  
14 れた。(EMEA (1),3) (EMEA (2),4) (EMEA (3),2.1)

## 15 16 (2) ~~安全忍容性 (動物) 試験 (牛)~~

17 皮下注射部位の腫脹は認められたが、クロルスロン単独又はイベルメク  
18 チンとの併用による牛の忍容性は良好であった。

19 (EMEA (1),7) (EMEA (2),9)

## 20 21 3. 急性毒性試験

22 マウス及びラットを用いて経口及び腹腔内投与によるクロルスロンの急  
23 性毒性試験が実施された。両動物共に、経口 LD<sub>50</sub>は 10,000 mg/kg 体重以上、  
24 腹腔内 LD<sub>50</sub>は 678～938 mg/kg 体重であった。

25 (EMEA (1),5) (EMEA (2),6) (EMEA (3),2.3)

## 26 27 4. 亜急性毒性試験

### 28 (1) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)

29 ラット及びイヌを用いて、クロルスロンの高用量投与 (投与経路不明)  
30 による 1ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。

31 雌ラットの全投与群 (10～640 mg/kg 体重) において、甲状腺重量の減  
32 少が認められた。160 及び 640 mg/kg 体重投与群の雌雄で膀胱上皮の過形  
33 成が観察された。NOAEL は得られなかった。

34 イヌの全投与群 (10～900 mg/kg 体重) において、組織学的変化として  
35 肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着症、骨髄過形成、髄外造血、脈絡叢及び  
36 唾液腺への炎症性細胞浸潤が認められた。

37 (EMEA (1),6) (EMEA (2),7) (EMEA (3),2.3)

1 (2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

2 子宮内暴露されたラット (雌雄各 10 匹例/群) を用いて、クロルスロンの  
3 混餌投与 (20、150、425 mg/kg 体重/日) による 13 週間亜急性毒性試  
4 験が実施された。

5 425 mg/kg 体重/日投与群で甲状腺、副腎、脳、腎臓、脾臓及び肺の比重量の増加がみられた。雄 7 例及び雌 1 例に膀胱の過形成が、雄 1 例及び雌 5 例に腎盂上皮の過形成が認められた。甲状腺の濾胞上皮細胞の過形成が雄 4 例のみに認められた。150 mg/kg 体重投与群の雄において、甲状腺の濾胞上皮細胞過形成が 3 例認められるとともに、甲状腺の比重量の有意な増加 (35 %) が認められた。また、膀胱の過形成が雄 6 例に報告された。 20 mg/kg 体重/日投与群の雄において、甲状腺の比重量の有意な増加 (約 35 %) が認められたが、組織学的所見は認められなかった。20 mg/kg 体重/日投与群で甲状腺の比重量が有意に増加したため NOAEL は設定できなかった。

15 (EMEA (1),6) (EMEA (2),8) (EMEA (3),2.3) (EMEA 回答 2)

17 (参考) アセタゾラミドの 54 週間慢性毒性試験 (ラット)

18 ラットを用いた炭酸脱水素酵素阻害剤であるアセタゾラミドの経口投与 (0.2、2、20 mg/kg 体重/日) による 54 週間慢性毒性試験において、全投与群で、尿 pH、尿量及び尿中ナトリウム濃度が有意に増加するとともに、2mg/kg 体重/日以上投与群の雄で膀胱の過形成が認められた。

22 (EMEA (2),3) (EMEA (2),8) (EMEA (3),2) (EMEA (3),2.3)

24 EMEA では、クロルスロンのようなベンゼンスルホンアミド系の化合物は、水素イオンの排泄を減少させるため、ナトリウムイオンの尿細管再吸収を減少させる作用を有しており、水と共にナトリウム、カリウム及び炭酸イオンの排泄を増加させるとしている。

28 アセタゾラミドの 54 週間慢性毒性試験の結果から、クロルスロンの投与による膀胱の過形成は、炭酸脱水素酵素阻害の結果として生じた尿組成の変化による二次的影響とみなすことができ、クロルスロンが直接作用して膀胱の過形成を起こすことはないと考察している。

32 (EMEA (3),2) (EMEA (3),2.1)

34 (3) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

35 イヌを用いて、クロルスロンの経口投与 (0、2、8、32 mg/kg 体重) による 14 週間亜急性毒性試験が実施された。

37 32 mg/kg 体重投与群では、2 例で軽度の血液中好中球減少を伴う骨髄の過形成がみられた。 8 mg/kg 体重以上投与群では、雌雄で甲状腺の絶対及

1 び比重量の減少が認められた。2 mg/kg 体重投与群では、投与による影響  
2 が認められなかったことから、甲状腺重量に対する影響がないことから  
3 NOAEL は、2 mg/kg 体重と考えられた。

4 (EMEA (1),6) (EMEA (2),8) (EMEA (3),2.3)

## 6 5-6. 発がん性試験

7 マウスを用いてクロルスロンの2年間強制経口投与(44、120、306 mg/kg  
8 体重/日)による2つの発がん性試験が実施された。これらの試験は生存率  
9 が低いため(20%)不十分であった。

10 子宮内暴露(暴露期間 14 日間)されたラットを用いてクロルスロンの強  
11 制経口投与(3.8、12.6、48.8 mg/kg 体重/日)による126週間発がん性試験  
12 が実施された(生存率約50%)。本試験において子宮内暴露を行った理由は、  
13 子宮内暴露を併用した13週間亜急性毒性試験において膀胱の過形成がみら  
14 れたためである。

15 EMEA では、本試験は、亜急性毒性試験で膀胱の過形成がみられた用量及  
16 び遺伝毒性試験で陽性結果が得られた用量に比較して低い用量で実施され  
17 ているため試験の不十分でさはあるものの、発がん性の徴候は認められな  
18 かったとしているておらず、クロルスロンは発がん性なしとされた。

19 (EMEA (1),11) (EMEA (2),13) (EMEA (3),2.3)

## 7 6-7. 生殖発生毒性試験

### 22 (1) 3世代繁殖毒性試験(ラット)

23 ラットを用いたクロルスロンの3世代繁殖毒性試験(0、3、30、300 mg/kg  
24 体重/日、経口投与)において、300 mg/kg 体重/日投与群で雌ラットの繁殖  
25 能力、各世代の児の生存能力及び成長が有意に影響を受けた。3及び30  
26 mg/kg 体重/日投与群では影響は認められなかった。

27 NOAEL は30 mg/kg 体重/日と考えられた。

28 (EMEA (1),8) (EMEA (2),10) (EMEA (3),2.3)

### 30 (2) 催奇形性試験(マウス及びウサギ)

31 マウス及びウサギを用いたクロルスロンの催奇形性試験(0、2、10、50  
32 mg/kg 体重/日、経口投与、投与時期不明)が実施された。

33 マウスにおいて、50 mg/kg 体重/日投与群まで母体毒性は認められな  
34 かったが、しかしながら、50 mg/kg 体重/日投与群で胎児重量の有意な減少  
35 が認められたため、胎児毒性の NOAEL は、10 mg/kg 体重/日と考えられ  
36 た。

37 ウサギでは、母体毒性及び胎児毒性(体重減少)がそれぞれ10及び50  
38 mg/kg 体重/日投与群で認められたため、母体毒性及び胎児毒性の

NOAELは、それぞれ2及び10 mg/kg 体重/日と考えられた。

いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。

(EMEA (1),9) (EMEA (2),11) (EMEA (3),2.3)

## 7.5. 遺伝毒性試験

クロルスロンについて、~~3種類~~の *in vitro* 試験 4 試験及び ~~2種類~~の *in vivo* 試験 4 試験の遺伝毒性試験が行われた。~~3種類~~の *in vitro* 試験及び ~~2種類~~の *in vivo* 試験で ~~3種類~~の *in vitro* 試験はいずれも陰性であった。~~しかしながら~~、~~2種類~~の *in vivo* 試験では、小核試験及び染色体異常試験において、陽性の結果と陰性の結果が得られているであった。試験結果を表2にまとめた。

(EMEA (1),10) (EMEA (2),12) (EMEA (3),2.3) (FDA NADA136-742 Environmental Impact Analysis Report))

~~クロルスロンの染色体異常誘発性は、骨髄細胞毒性が関与している可能性がある。~~ ~~—(EMEA (1),10)—~~

クロルスロンは Ames 試験において、陰性の結果を与えることから、DNA との反応性は乏しいと考えられるが、*in vivo* の小核試験及び染色体異常試験では、陽性の結果も得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発すると考えられる。ただし、*in vitro* での染色体異常試験が実施されていないため、クロルスロンによる *in vivo* 小核及び染色体異常がどのような機構によるものかは明確ではない。

表2 *in vitro* 及び *in vivo* 試験

試験系		試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i>	<u>2,500 µg/plate</u>	陰性
	<u>前進突然変異試験 (HGPRT)</u>	<u>チャイニーズハムスター V-79 細胞</u>	<u>0.3、1.0、1.5、3mM ± S9</u>	陰性
	不定期 DNA 合成試験	ヒト <u>肺 MRL90</u> 線維芽細胞	<u>0.3 → 3 mM</u>	陰性
	DNA 一本鎖切断試験	ヒト <u>肺 MRL90</u> 線維芽細胞	<u>0.01 → 3 mM</u>	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	~2,000 mg/kg 体重	陽性
	<u>小核試験</u>	<u>マウス骨髄細胞</u>	<u>2,000 mg/kg 体重</u>	陰性
	染色体異常試験	マウス	~500 mg/kg 体重	陽性
	<u>染色体異常試験</u>	<u>マウス</u>	<u>100,250,500 mg/kg 体重</u>	陰性

## 8. 微生物学的特性及びヒトに関する知見

被験物質の特性から、微生物学的影響に関する考察は必要ないと考えられた。(EMA (3),2.5)

クロルスロンはヒトの医薬品として使用されないため、ヒトの使用例に関する情報は入手できされなかった。(EMA (3),2.7)

### III. 食品健康影響評価

#### 1. EMA の評価について

ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験において、膀胱の過形成が観察されたが、別の炭酸脱水素酵素阻害剤であるアセタゾラミドで得られたデータから、膀胱の過形成は尿組成の変化によるものであると考えられた。2 種類の *in vivo* 試験（骨髄小核試験及び染色体異常試験）で陽性結果が得られたが、発がん性試験からはクロルスロンに発がん性はないという結論に至った。

したがって、イヌを用いた 14 週間亜急性毒性試験の NOAEL 2 mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000 を採用することにより毒性学的 ADI 0.002 mg/kg 体重を設定した。この安全係数は、“標準的”安全係数 100 に染色体異常誘発性陽性結果及び発がん性試験の不十分さによる追加の 10 を用いたものである。(EMA (3),2.4)

#### 2. ~~食品健康影響評価 ADI の設定について~~

~~クロルスロンは、*in vivo* 遺伝毒性試験において、陽性の結果が出ているものの、発がん性試験において、生存率が低く不十分ではあるが、発がん性はないと評価されていることから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるため ADI を設定することが可能であると判断された。~~

~~毒性試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌを用いた 14 週間亜急性毒性試験における甲状腺重量に対する影響で NOAEL 2 mg/kg 体重/日であった。~~

~~ADI の設定に当たっては、この NOAEL 2 mg/kg 体重/日に、安全係数として、種差 10、個体差 10 に、慢性毒性/発がん性試験が不十分なこと及び遺伝毒性試験において一部陽性の結果があることを考慮して追加の 10 を適用し 1,000 とすることが適切と考えられた。~~

~~以上のことから、クロルスロンの ADI としては、NOAEL 2 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.002mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられる。~~

クロルスロンは、Ames 試験において、陰性の結果を与えることから、DNA との反応性は乏しいと考えられるが、*in vivo* の小核試験及び染色体異常試験では、陽性の結果が得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発

1 すると考えられる。しかし、*in vitro*での染色体異常試験が実施されていな  
2 いため、クロルスロンによる*in vivo*での小核及び染色体異常がどのような  
3 機構によるものかは明らかではないことから、生体にとって問題となる遺伝  
4 毒性を示さないと判断することはできないと考えられる。

5 また、発がん性試験は、亜急性毒性試験で膀胱の過形成がみられた用量及  
6 び遺伝毒性試験で陽性の結果が得られた用量に比較して低い用量で実施さ  
7 れているため、発がん性を明確に否定することはできないと考えられる。

8 以上のことから、現時点で得られている知見からはクロルスロンの遺伝毒  
9 性及び発がん性について結論を導くことは困難であるため、クロルスロンに  
10 ADIを設定することは適当でない。

### 11 ~~3. 食品健康影響評価について~~

12 ~~以上より、クロルスロンの食品健康影響評価については、ADIとして次の~~  
13 ~~値を採用することが適当と考えられる。~~

14 ~~クロルスロン 0.002 mg/kg 体重/日~~

15  
16  
17  
18 暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確  
19 認することとする。

20

表 3 EMEA 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)
マウス	2 年間発がん性試験	44、120、306	— 発がん性なし
	催奇形性試験	0、2、10、50 経口	母：50 胎児：10 胎児重量減少 催奇形性なし
ラット	1 ヶ月間 亜急性毒性試験	10～640	NOAEL 設定されず 雌の甲状腺重量減少
	13 週間 亜急性毒性試験	20、150、425 経口	NOAEL 設定されず 雄の甲状腺比重量増加
	126 週間発がん性 試験	3.8、12.6、48.8 経口	— 発がん性なし
	3 世代繁殖毒性試験	0、3、30、300 経口	30 雌ラットの繁殖能力、児の生存能力及び成長への影響
ウサギ	催奇形性試験	0、2、10、50 経口	母動物：2 胎児：10 体重減少
イヌ	1 ヶ月間 亜急性毒性試験	10～900	NOAEL 設定されず 全投与群で、肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着症、骨髓過形成、髄外造血、脈絡叢及び唾液腺への炎症性細胞浸潤
	14 週間亜急性毒性試験	0、2、8、32 経口	2 甲状腺の絶対及び比重量減少
ADI			0.002 mg/kg 体重/日
ADI 設定根拠資料			イヌ 14 週間亜急性毒性試験 NOAEL：2 mg/kg 体重/日 SF：1,000

1 <別紙 1：検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ATP	アデノシン三リン酸
C <sub>max</sub>	最高濃度
CVMP	欧州医薬品庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品庁
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NOAEL	無毒性量
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間

2

3

4

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

< 参照 >

- 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  
2 改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499  
3 号）
- 4 2 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
5 CLORSULON SUMMARY REPORT(1) 1995
- 6 3 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
7 CLORSULON SUMMARY REPORT (2) 1999
- 8 4 EMEA:COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR  
9 VETERINARY USE, CLORSULON , 2008
- 10 5 FDA NADA136-742 Environmental Impact Analysis Report  
11  
12