

(案)

動物用医薬品評価書

ジシクラニル

2008年7月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

確認評価部会

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
○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	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) ラット	7
(2) 羊	8
2. 急性毒性試験	13
3. 亜急性毒性試験	13
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	13
(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)	14
(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)	14
4. 慢性毒性及び発がん性試験	15
(1) 18ヶ月間慢性毒性/発がん性試験(マウス)	15
(2) 24ヶ月間慢性毒性/発がん性試験(ラット)	17
(3) 12ヶ月間慢性毒性試験(イヌ)	18
5. 生殖発生毒性試験	19
(1) 二世世代繁殖毒性試験(ラット)	19
(2) 催奇形性試験(ラット)	20
(3) 催奇形性試験(ウサギ)	20
6. 遺伝毒性試験	21
7. その他	21
(1) ウサギ皮膚刺激試験	22
(2) ウサギ眼刺激試験	22
(3) モルモット皮膚感作試験	22
(4) 耐用試験	22
(5) 免疫毒性	22
(6) ヒトに関する知見	23
(7) 薬効試験	23
(8) 微生物学的影響に関する試験	24

Ⅲ. 食品健康影響評価	24
1. 毒性学的 ADI について	24
2. ADI の設定について	24
3. 食品健康影響評価について	25
▪ 表 3	26
▪ 別紙 1	28
▪ 参照	29

〈審議の経緯〉

2007年 3月 5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0319001号）
2007年 3月 6日 関係書類の接受
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

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月21日から)

見上 彪 (委員長) * : 2007年2月1日から
小泉 直子 (委員長代理*) ** : 2007年4月1日から
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
渋谷 淳 平塚 明
嶋田 甚五郎 藤田 正一
鈴木 勝士 吉田 緑
津田 修治

(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 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

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 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈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〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2008年4月22日まで)

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

(2008年4月23日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
今井 俊夫

津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博
能美 健彦

1
2
3
4
5
6
7

要約

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)について、各種評価書等(JECFA、EMEA レポート及び NRA 提出資料等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

以下、部会了承後作成

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要**

2 **1. 用途**

3 昆虫成長抑制剤

4

5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：ジシクラニル

7 英名：Dicyclanil

8

9 **3. 化学名**

10 **IUPAC**

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

12

13 **CAS (No. 112636-83-6)**

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

15

16 **4. 分子式**

17 $C_8H_{10}N_6$

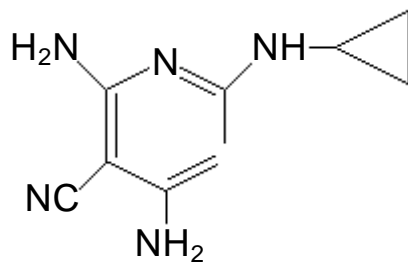
18

19 **5. 分子量**

20 190.2

21

22 **6. 構造式**



23

24 **7. 使用目的及び使用状況**

25 ジシクラニルはピリミジン系の昆虫成長抑制剤であり、クロバエ (*Lucilia*
26 *cuprina*) によるハエ蛆症や蛆の発生を防ぐための羊用局所治療薬である。対
27 象動物は羊で、30～100 mg/kg 体重/シーズンの薬用量が推奨され、5%(w/v)
28 の滴下製剤として使われる。(参照 JECFA 1、EMEA(1)1, (2)1, (3)1)

29 わが国においては、ジシクラニルを含有する動物用医薬品は承認されていな
30 い。

31 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

¹ 平成 17 年度厚生労働省告示第 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、JECFA レポート (2000 年)、EMEA レポート (1999 年及び 2000
3 年) 及びオーストラリア政府提示資料 (National Registration Authority (NRA)
4 1998 年) 等をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。(参照資料
5 1~5)

7 1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

8 (1) ラット

9 Tif:RAIf ラット (雌雄各 3 匹/群、計 4 群) を用いて、¹⁴C 標識ジシクラニル
10 を 7 日間強制経口投与 (0.5、20 mg/kg 体重/日) 試験が実施され、吸収・分布・
11 代謝・排泄が調べられた。

12 いずれの投与量でも性差及び投与量に関係なく、消化管からの吸収が 80~
13 85% で、最終投与 24 時間後に投与量の 93~96% が排泄された (特に尿中経由
14 が主で 79~83%、糞中に 6~12%)。その後 24 時間で排泄されたのは わず僅か
15 2~3% であり、吸収されたジシクラニルの迅速な排泄が示された。

16
17 0.5 mg/kg 体重/日投与群の最終投与 24 時間後のジシクラニルの組織中放射
18 ラベル濃度は、肝臓 (270 µg/kg)、血液 (170 µg/kg)、腎臓 (37 µg/kg) およ
19 び その他の組織 (23 µg/kg) で、筋肉及び消化管は合わせて 4 µg 当量/kg 以下
20 であった。72 時間後の組織濃度の減少は、血液を除き 24 時間値の 40~80% で、
21 濃度の減少は非常に緩やかであった。血中 での放射活性 は赤血球 で検出された。
22 組織 中 濃度は投与量に比例し、性差はなかった。(参照 JECFA 2.1.1.)

23
24 上記の試験で、尿、糞及び組織中の代謝物が同定された。尿、糞及び組織中
25 の代謝物パターンは、12 分画になり、基本的に投与量及び性差による違いはな
26 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
27 物の大半を占めるもので、

28 N-(4,6-diamino-5-cyano-pyrimidin-2-yl)-propionamide (MET-1U) と同定さ
29 れた。未変化体も尿中に見られたが総投与量の 2% (低容量) 及び 7% (高用
30 量) であった。他の尿中の代謝物は、

31 2,4,6-triamino-pyrimidine-5-carbonitrile (MET-4U) (9~10%)、

32 3-(4,6-diamino-5-cyano-pyrimidin-2-ylamino)propionic acid (MET-5U) (4~
33 10%) 及び

34 2-(4,6-diamino-5-cyano-pyrimidin-2-ylamino)-3-hydroxypropionic acid
35 (MET-3U) (1~3%) であった。これらの代謝物は、糞中にも同定されたが総
36 投与量の 3% 以下と著しく低い濃度であった。未変化体も糞中に見られたが、
37 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
38 最大の分画で、未変化体及び恐らく MET-1U が少量見られた。筋肉及び脂肪で
39 は、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
40 が多く見られた (特に脂肪で顕著)。

1
2 低用量の尿中には、投与量の約 50%が α 炭素の酸化的カップリングにて 2 級
3 プロピオン酸アミド (MET-1U) に変換された。他の経路は、酸化的サイクロ
4 プロピル環の開環、セリンへの酸化 (MET-1U)、 β アラニン誘導体への酸化
5 (MET 5U) 及び脱アルキル化による脱サイクロプロピルジシクラニル
6 (CGA297107)であり、それぞれ 1, 11, 11%であった。高用量では、それぞれ、
7 3, 5, 11%で MET-1U 及び未変化体はそれぞれ 55%及び 7%であった。肝及び腎
8 では、極性代謝物の他には CGA297107 が主要代謝物で、未変化体及び MET-1U
9 が低量存在した。筋肉及び脂肪では、極性代謝物より非極性のほうを多く含ん
10 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。(参照 JECFA
11 2.1.1,2、EMEA(1)3, 2(3)、NRA Ref.5.1, 5.2)

12 13 (2) 羊

14 ①放射性ジシクラニル (噴射法及び滴下法)

15 a. Oxford Down 腫羊 (雌雄各 2 匹/群、計 16 匹/4 群) を用いて、
16 [pyrimidine-2-¹⁴C] -ジシクラニルが単回局所投与 (12.5~22.0 mg/2.5L イマ
17 ルジョン/kg 体重、背部、わき腹、足先に噴射投与) 試験が実施された。

18 総投与量の約 37~59%が体内に残留し、残りは流出物として回収された。高
19 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
20 腹部羊毛中の平均濃度は、それぞれ 858~1,442 及び 62~132 mg-当量/kg で、
21 投与部位からの拡散を示している。投与後 168 時間までの尿中 (0.83%) およ
22 び糞中 (1.05%) への排泄量から計算すると残留放射能のうち皮膚からの吸収
23 は約 2%であった。大部分の放射活性は羊毛中に見られた。

24
25 血中 C_{max} は 0.051 当量/g、 T_{max} は投与約 4~6 時間後であった。個体ごとの
26 レベル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
27 後までに検出限界以下となった。組織残留量は、投与 1 日後に概ね最大となり、
28 肝臓及び皮下脂肪で最大で、腎臓、大網および腎臓周囲脂肪および筋肉ではよ
29 り低かった。(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
30 タミによると思われる：コメントから) (参照 NRA Ref.5.3)

31
32 上記試験のサンプル [pyrimidine-2-¹⁴C] -ジシクラニル 1.25g 投与分の排泄
33 物、羊毛及び組織をプールシクロマトグラフィーの分析を行った。肝臓及び腎
34 臓の放射活性の抽出率は時間とともに減少したが、主要代謝物は CGA297107
35 並びに量的には少ないが未変化体及び MET1U であった。肝臓及び腎臓の消失
36 半減期($T_{1/2}$)は、それぞれ、1 日及び 1~3 日であった。筋肉及び脂肪の主要残
37 量物は、未変化体並びに量的には少ないが CGA297107 及び筋肉の MET1U で
38 あった。(参照 NRA Ref.5.4)

39
40 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

1 た放射活性の 0.2%以下であった。5 分画の中に未変化体及び MET-4U が含ま
2 れていた。糞中の代謝物パターンは未変化体が大部分であった。高濃度の放射
3 活性が羊毛に含まれ、時間が経過してもほとんど減少しなかった。(参照
4 EMEA(1)-4, (2)-4)

5
6 b. Greyface 種羊 (雌雄各 2 匹/4 群、対照 1 匹、計 17 匹) を用いて、
7 [pyrimidine-2-¹⁴C] -ジシクラニルの単回局所投与 (33~43 mg/kg 体重、背
8 骨の両側および後肢裏に等用量のイマルジョン) 試験が実施された。

9 投与局所部位の羊毛中の残留量は 20,000 mg 当量/kg で最も高く、経時的な
10 減少はみられなかった。腹部羊毛(200 mg 当量/kg)にみられるように他の部位
11 への拡散が幾らかみられた。全血中 T_{max} は投与 12~48 時間後、C_{max} は 0.048
12 当量/g であった。個体毎の放射レベルは日を追って変動したが、ジシクラニル
13 及び代謝物の消失半減期(T_{1/2})約 9 日 (4 個体の平均) をピークに、放射活性の
14 減少は緩やかであった。尿中及び糞中の排泄量から計算すると 7 日後の吸収量
15 は投与量の 4%になった。肝臓、皮下脂肪及び後駆筋肉に高値の残留がみられ
16 た。(21 日間に及ぶ組織からの遅い消失が見られ、血漿、全血、肝臓及び腎臓
17 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
18 からの)。(参照 EMEA(1)-4, (2)-4) (参照 NRA Ref.5.5)

19
20 上記試験のサンプル [pyrimidine-2-¹⁴C] -ジシクラニル 1.50 g 投与分の排泄
21 物、羊毛及び組織をプールシクロマトグラフィーの分析を行った。羊毛中の主
22 要残留物は未変化体であった。尿・糞中の主要残留物は未変化体 (総投与量の
23 1%以下) で、総残留放射能(TRR)の各々 63~69%および 72~85%が検出された。
24 肝臓および腎臓の主要残留物は MET 4U で、その他に少量の未変化体及び
25 MET 1U が検出された。筋肉及び脂肪では殆ど全ての代謝物が抽出され、両組
26 織とも主要代謝物である未変化体の他に微量の MET 4U が検出された。また、
27 筋肉については MET 1U が認められた。(参照 NRA Ref.5.6)

28
29 c. 羊に放射性ジシクラニルが噴射法にて単回局所投与された (35 mg/kg 体重、
30 投与部位不明)。残留最高値は、1 日後に検出され肝臓及び皮下脂肪に記録され
31 た。平均残留濃度は、筋肉、皮下脂肪、肝臓及び腎臓、それぞれ、39, 234, 289
32 及び 71 µg 当量/kg が記録された。投与 14 日後では、平均残留濃度は、それぞ
33 れ、7, 43, 37 及び 10 µg 当量/kg に減少した。筋肉及び脂肪に検出された主要
34 残留物は、未変化体並びに低濃度の MET-4U 及び MET-1U (筋肉) であった。
35 筋肉及び脂肪からほぼ同じ速度で消失し、半減期(T_{1/2})約 2~5 日であった。肝
36 臓及び腎臓の主要残留物は、MET-4U であった。少量の未変化体及び MET-1U
37 が存在した。更に、腎臓には、総残留物の 7~11%に相当する未同定代謝物が
38 存在した。(参照 EMEA(1)-17, (2)-17)

39
40 d.放射性ジシクラニルが滴下法で単回局所投与された (35 mg/kg 体重、投与部

1 位不明)。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓の残留放射活性レベルは、投与 3 日後で、
2 それぞれ 227, 44~225, 454 及び 78 µg ジシクラニル当量/kg であり~~から~~、投与
3 ~~後~~21 日~~後~~には、それぞれ 33, 14~71, 454 及び 54 µg ジシクラニル当量/kg
4 に減少した。筋肉及び脂肪の残留物は主として未変化体であり、~~一方~~肝臓及
5 び腎臓での残留物は未変化体及び MET-4U が検出された。血漿、全血、肝臓及
6 び腎臓の消失半減期($T_{1/2}$)は、それぞれ、8, 9, 13, 10 日であった。筋肉及び脂
7 肪は、2~11 日の範囲内であった。(参照 EMEA(1)-17, (2)-17)

8
9 e.放射性ジシクラニルが滴下法で単回局所投与された (100 mg/kg 体重、投与
10 部位不明)。筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓の残留放射活性レベルは、投与 7 日~~後~~
11 ~~後~~で、2,955, 431, 2,646 及び 762 µg ジシクラニル当量/kg であり、投与 21 日
12 ~~後~~で、それぞれ、880, 208, 1,475 及び 230 に減少した。筋肉及び脂肪の残留
13 物は主に未変化体 (≥85%) であり、肝臓及び腎臓では未変化体及び MET-4U
14 が主要な残留物で、それぞれ、7 日で総残留物の 23% 及び 43%、21 日で 13%
15 及び 24% であった。

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
18 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
19 物 (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
20 腎臓が残留の指標となる組織になる。(参照 EMEA(1)-17, (2)-17)

21 22 ②非放射性ジシクラニル

23 a.Merino 種の雄羊 1 頭にジシクラニルが頸静脈内投与された (0.1 mg/kg 体重)。
24 投与 5 分後に血漿中濃度は約 100 µg/L (代謝物の CGA183893 として測定) で
25 あった。代謝や血流からの流出がないと仮定すると期待値は 1,000
26 ~2,000 µg/L であった。採取した血液あるいは血漿を 37°C で 3 時間インキュベ
27 ートしてもジシクラニルは安定であった。未変化体の投与 48 時間までの尿へ
28 の排泄はわずかに 1%、糞へは 35% であった。(参照 NRA Ref.5.7)

29
30 b.Merino 種の雄羊 2 頭に、ジシクラニルが胃チューブで強制投与された (0.5
31 mg/kg 体重、1 日 1 回 5 日間)。投与 6 時間後に血漿中濃度 (CGA183893) は、
32 98~200 mg/kg で、その後は急速に減少し、投与 24 時間後には 5~38 mg/kg
33 以下となった。赤血球への選択的な結合性はみられなかった。(参照 NRA
34 Ref.5.8)

35
36 c.メリノ種の雄羊 1 頭にジシクラニルを胃チューブで単回投与し (10 mg/kg 体
37 重)、投与 7 日後に肝臓、腎臓、筋肉、腎臓周囲脂肪組織を採取した (試験 1)。
38 別の 1 頭には同様に 1 mg/kg 体重を投与し (試験 2)、その 1 ヶ月後に 10 mg/kg
39 体重を再投与し (試験 3)、毎日糞を採取した。また、いずれの試験においても
40 血液および尿を採取した。試験 1 では、ジシクラニル (CGA 183893) は筋肉、

1 肝臓、腎臓あるいは腎臓周囲脂肪組織に検出されなかった。血漿および尿中濃
2 度は投与 0.25~1 日後にピーク (C_{max}) に達した後、急速に減少し、投与 7 日
3 後には各々 0.005 mg/kg 以下 および 0.03 mg/kg となった。尿、糞および血漿
4 中の消失半減期(T_{1/2})はいずれも約 1~3 日であった。(参照 NRA Ref.5.9)

5
6 d.本試験は、GLP 対応であり、6 頭の毛剃りしていない動物 (羊系統目不明/
7 各時点) にジシクラニル 99 mg/kg 体重 (最大治療量) あるいは 199 mg/kg/体
8 重 (最大治療量の 2 倍) が局所滴下投与された。ジシクラニル及び MET-4U 両
9 方の組織残留量が測定された。99 mg/kg/体重では、種々の可食組織で非常に低
10 い濃度のジシクラニルしか検出されなかったが、MET-4U は、特に腎臓に残留
11 していた。~~で、~~また、筋肉及び肝臓でもわずかに少し高く存在していた。MET-4U
12 の最高レベルが投与 14 日後に腎臓で検出され (110 µg/kg)、28 日後には 40
13 µg/kg に減少した。199 mg/kg/体重では、投与 7 日後まで低レベル (約 20 µg/kg)
14 のジシクラニルが脂肪及び腎臓に検出された。筋肉及び肝臓には、投与 28 日
15 後まで検出された (30 µg/kg)。相当レベルの MET-4U が、投与 28 日後に筋
16 肉 (20 µg/kg)、肝臓 (90 µg/kg) 及び腎臓 (80 µg/kg) に存在していた。(参
17 照 EMEA(1)-18, (2)-18)

18
19 e.毛剃り 1 日後及び 6 週後の Merino 種羊にジシクラニルが投与され (100
20 あるいは 200 mg/kg/体重、投与経路不明)、7, 14, 21, 28 及び 56 日にと殺され
21 てジシクラニル及び代謝物の MET-4U が分析された。

22 低容量群 (除毛 1 日) のジシクラニル及び MET-4U の最大残留は、それぞれ、
23 筋肉で 760 及び 190 µg/kg、腎臓で 970 及び 500 µg/kg、肝臓で 1,130 及び 360
24 µg/kg、皮下脂肪で 280 及び 60 µg/kg、腎臓脂肪で 130 及び 30 µg/kg であった。
25 高用量群 (除毛 1 日) では、それぞれ、筋肉で 1,180 及び 560 µg/kg、腎臓で
26 1,580 及び 630 µg/kg、肝臓で 1,830 及び 600 µg/kg、皮下脂肪で 3,290 及び 70
27 µg/kg、腎臓脂肪で 200 及び 60 µg/kg であった。低容量群 (除毛 6 週目) の最
28 大残留は、それぞれ、筋肉で 320 及び 130 µg/kg、腎臓で 360 及び 300 µg/kg、
29 肝臓で 450 及び 240 µg/kg、皮下脂肪で 620 及び 20 µg/kg、腎臓脂肪で 80 及
30 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 µg/kg、
31 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
32 及び 80 µg/kg、腎臓脂肪で 140 及び 70 µg/kg であった。(参照 EMEA(1)-18,
33 (2)-18)

34
35 f.交雑種及び Merino 種羊に毛剃り 6 週後にジシクラニルを投与 (100 mg/kg
36 体重、投与経路不明)、投与後 11, 28 及び ~~35~~日目にと殺した試験では、ジシ
37 クラニル及び MET-4U の最大及び平均残留量は、Merino 種のほうが交雑種よ
38 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、
39 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
40 20 µg/kg であった。これらは全て投与 11 日内に起きた。交雑種の最大残留量

1 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、
2 腎臓脂肪で 30 及び 20 µg/kg であった。これらも全て投与 11 日内に起きた。(参
3 照 EMEA(1)-18, (2)-18)

4
5 g.Merino 種成羊及び交雑種児羊毛剃り 1 日目にジシクラニルを投与し (50 及
6 び 100 mg/kg 体重、雌雄頭数投与経路不明)、投与 7, 28, 56, 84 日後及び 4 ヶ
7 月後にと殺した試験では、ジシクラニル及び MET-4U の残留量は比較的 low、
8 多くの動物では定量できなかった (10 µg/kg 以下)。脂肪組織では未変化体が
9 主体で、筋肉、肝臓及び腎臓では MET-4U が主体であった。

10 Merino 種では、腎臓脂肪に残留物はなく、最大残留物は投与 7 日目の皮下脂
11 肪にジシクラニル 90 µg/kg が 検出された。総残留物(ジシクラニル+MET-4U)
12 としては投与 56 日目に腎臓、肝臓及び筋肉に、それぞれ、100 µg/kg、90 µg/kg
13 及び 60 µg/kg が認められた。投与後 4 ヶ月では、痕跡量が内臓 (肝臓及び腎臓)
14 に見られたが、死体 (筋肉及び脂肪) では定量できなかった。

15 交雑種児羊では、筋肉に残留物は見られず、最大残留物は、投与 7 日目に 130
16 µg/kg のジシクラニルが皮下脂肪に 90 µg/kg の MET-4U が腎臓に、28 日目に
17 30 µg/kg のジシクラニルが腎臓脂肪に 30 µg/kg の MET-4U が肝臓に認められ
18 た。痕跡量の MET-4U が 4 ヶ月目の腎臓に見られたが、他の臓器には定量でき
19 る程度の残留物はなかった。(参照 EMEA(1)-18, (2)-18)

20
21 h.White Alp 羊にジシクラニルを滴下投与 (100 mg/kg 体重) した GLP 適合試
22 験がなされた。被験動物は、投与 1 日及び 7 週間前に除毛された。6 頭/群が投
23 与 7, 14, 21 及び 35 日後にと殺された。ジシクラニル及び代謝物 MET-4U が
24 HPLC で分析された (定量限界 10 µg/kg)。

25 肝臓及び腎臓では、代謝部物の MET-4U が主要分画で、脂肪では未変化体が
26 主体であった。筋肉では、未変化体及び MET-4U が同量存在していた。肝臓で
27 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
28 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
29 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、
30 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
31 び 60 µg/kg に減少した。脂肪での残留量は、サンプル部位で相当変動した。最
32 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)
33 及び皮下脂肪 (投与 21 日目の 130 µg/kg) に検出された。

34 腎臓脂肪及び投与部位の皮下脂肪の平均残留濃度は、相当程度低かった。3
35 カ所の異なる筋肉部位からサンプリングされたが、平均残留濃度は大差なかつ
36 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、
37 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
38 50 µg/kg であった。(参照 EMEA (3)-2)

39 2. 急性毒性試験

1 Tif:RAIf(SPF)ラット~~(雌雄)~~を用いて、ジシクラニルの急性毒性試験が実施
2 された。

3
4 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、
5 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、
6 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~~を~~
7 投与群の雄 2 匹に精巢の退縮が認められた。

8
9 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~~
10 て、立毛及び円背~~位~~のみが認められた。

11
12 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
13 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
14 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
15 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。

16
17 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 JECFA
18 2.2.1、EMEA(1)-5, (2)-5)

19 3. 亜急性毒性試験

20 (1) 28 日間亜急性毒性試験(ラット)

21 Tif:RAIf(~~SPF~~)ラット(雌雄各 5 匹)を用いたジシクラニルの経皮投与(0、
22 5、30、300、1,000 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/週)による 4 週間亜急性
23 毒性試験が実施された。~~なお、~~投与~~箇所~~は、剪毛した背部皮膚の密封包帯~~法~~
24 平により行われた。

25
26 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
27 激~~性を示す所見~~も認められなかった。300 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄
28 で、体重及び体重増加が用量依存的に減少し、わずかな摂餌量減少が認められ
29 た。

30 また、血漿ナトリウム及びカルシウム濃度がわず~~僅~~かに減少した。1,000
31 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝の絶対及び比相対的な肝重量の増加が認められ
32 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
33 学的に有意ではなかった。

34 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、組織病理
35 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
36 なかった。病理組織学的には 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄、300 及び 1,000
37 mg/kg 体重/日投与群の雌に肝細胞の肥大が認められた。

38 JECFA では、増体重増加抑制の減少及び肝臓の変化に基づき、NOAEL は
39 30 mg/kg 体重/日としている。(参照 JECFA 2.2.2)

40 EMEA では、30 mg/kg/日以上投与群における雌の脳重量の顕著な増加から、

1 NOEL は、5 mg/kg 体重/日としている。(参照 EMEA(1)-6, (2)-6)

3 (2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)

4 Tif:RAIf (SPF)ラット(雌雄各 10 匹)を用いたジシクラニルの混餌投与(0、
5 5、25、125、500 mg/kg 餌、平均摂取量は、雄 0、0.31、1.6、8.0、33 mg/kg
6 体重/日、雌 0、0.31、1.7、8.4、34 mg/kg 体重/日に相当)による 90 日間亜急
7 性毒性試験が実施された。対照群及び高容量群には、雌雄各 10 匹の 4 週間回
8 復群を設けた。

9 投与に関連した死亡や臨床症状は認められなかった。500 mg/kg 餌投与群の
10 雌雄及び 125 mg/kg/日餌投与群の雄で体重増加及び摂餌量のわず僅かな減少
11 が認められた。500 mg/kg 餌/日投与群の体重は、回復期間の摂餌量の増加によ
12 り、回復期間終了時には対照群と同等になった。

13 血液化学的検査により 125 及び 500 mg/kg 餌投与群の雌雄で、血漿グルコース
14 濃度の軽度の減少が認められたが、回復期間中に回復し戻った。500 mg/kg
15 餌/日投与群で、雄の腎臓、脳、精巣及び雌の肝臓、脳において高い組織重量/
16 体重比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改善さ
17 れた。~~25 mg/kg 餌/日以上投与群の雄の精巣上体の相対重量が増加したが、精~~
18 ~~巣上体の絶対重量は対照群と変わらないこと及び病理組織学的な異常がなか~~
19 ~~ることから毒性学的意義はないものと考えられた。~~投与に関連した眼科的ある
20 いは血液学的変化は認められなかった。

21 また、肉眼的あるいは病理組織学鏡検的な変化も認められなかった。500
22 mg/kg 餌投与群の雌 1 例で乳腺腫瘍が認められたが自然発生と考えられた。

23 JECFA 及び EMEA では、体重増加抑制の減少に基づき NOAEL は 25 mg/kg
24 餌(雄 1.6 mg/kg 体重/日)としている。(参照 JECFA 2.2.2、EMEA(1)6, (2)6)

26 (3) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)

27 ビーグル犬(雌雄各 4 匹/群)を用いたジシクラニルの混餌投与(0、20、100、
28 500、1,500 mg/kg 餌/日、平均摂取量は雄 0、0.61、2.7、14、42 mg/kg 体重/
29 日、雌 0、0.71、3.5、17、42 mg/kg 体重/日に相当)による 90 日間亜急性毒
30 性試験が実施された。

31 1,500 mg/kg 餌/日投与群の雄 1 例が強直性間代性痙攣を伴う全身状態の悪化
32 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。1,500 mg/kg
33 餌/日投与群において、9~11 週から軽度の運動失調、不自然な尾上げや頻繁な
34 震えなど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
35 科的検査では投与に関連した変化は認められなかった。

36 1,500 mg/kg 餌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
37 加抑制が認められた。500 mg/kg 餌投与群の一部の動物にも一過性の非常に軽
38 度な摂餌量の減少が認められた。1,500 mg/kg 餌投与群に軽度な小赤性低血球
39 症及び血色素性の減少症を伴うヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値の軽度
40 の減少が認められた。

1 100 mg/kg 餌以上投与群に血漿コレステロール及びリン脂質濃度の増加が認
2 められた。雌雄共に 1,500 mg/kg 餌投与群及び雌の 500 mg/kg 餌投与群で血漿
3 アルブミン濃度が軽度に減少した。1,500 mg/kg 餌投与群で血漿カルシウム、
4 カリウム~~ナトリウム~~、尿素、クレアチニン及び総ビリルビン濃度の減少が認め
5 られた。尿検査分析では、投与に関連した影響は認められなかった。

6 1,500 mg/kg 餌投与群の雌雄、雌の 20, 100 mg/kg 餌投与群（統計的有意差
7 なし）及び 500 mg/kg 餌投与群（用量反応性なし）で、肝臓の絶対及び比的並びに相対的平均肝
8 重量が増加した。副腎の絶対及び比的並びに相対的な副腎重
9 量も 1,500 mg/kg 餌投与群で軽度に増加した。

10 1,500 mg/kg 餌投与群で胸腺（雄）、精巣、脾臓（雌雄）の絶対及び比的並び
11 に相対的重量が減少した。1,500 mg/kg 餌投与群で腎重量が雄（比重量相対的）、
12 雌（絶対的及び比重量相対的）で増加が認められた~~もた~~。剖鏡検では、投与に
13 関連した影響は認められなかった。

14 病理組織学的には、1,500 mg/kg 餌投与群で雄（2/4 例）、雌（3/4 例）に肝
15 臓における線維化症を伴う軽度から中程度の限局性あるいは多巣性の皮膜下の
16 の炎症が認められた。20, 100 及び 500 mg/kg 餌投与群の雌（3/4 例）及び 1,500
17 mg/kg 餌の雄（1/4 例）及び雌全例に細胞性浮腫とみられる肝細胞肥大が~~肺~~小
18 葉中心部及び中間帯周辺部に認められた。肝細胞の傷害性を示す明らかな所見
19 は認められの形態的兆候は明らかでなかった。

20 500 及び 1,500 mg/kg 餌投与群の雄（3/4 例）及び 1,500 mg/kg 餌投与群の
21 雌全例に脾臓の軽度な白脾髄~~に~~微少萎縮が認められた。胸腺萎縮が 500
22 mg/kg 餌投与群の雄（3/4 例）及び 1,500 mg/kg 餌投与群の雄全例に見られた。

23 1,500 mg/kg 餌投与群の雄（3/4 例）に腸間膜リンパ節の軽度のリンパ性微
24 少萎縮が、100 mg/kg 餌投与群の雄の 3/4 例、500 mg/kg 餌投与群の 1/4 例に、
25 及び 1,500 mg/kg 餌投与群の 4/4 例の前立腺に軽度～の腺組織に微少から顕著
26 な腺組織の萎縮が認められた。

27 精巣の検査から 1,500 mg/kg 餌投与群の 3/4 例に軽度の精微少尿細管萎縮が
28 認められ、この用量では全例に精子形成の顕著な減少を伴っていた。100、500、
29 1,500 mg/kg 餌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
30 な増加が認められた。

31 JECFA では、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
32 し血漿コレステロールの増加、前立腺及び膀胱の病理組織学的所見から、
33 NOAEL は 20 mg/kg 餌 (0.61 mg/kg 体重/日に相当) としている。(参照 JECFA
34 2.2.2)

35 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
36 められたことから、NOAEL は設定できなかつたとしている。(参照 EMEA(1)、
37 (2)–6)

38

39 4. 慢性毒性及び発がん性試験

40 (1) 18 ヶ月間慢性毒性/発がん性試験 (マウス)

1 Tif:MAGf(SPF)マウス（雌雄各 60 匹/群）を用いたジシクラニルの混飼投与
2（投与量 0、10、100、500、1,500 mg/kg 餌、平均摂取量は雄 0、1.1、12、59、
3 210 mg/kg 体重/日、雌 0、1.1、12、65、200 mg/kg 体重/日に相当）による 18
4 ヶ月間発がん性試験が実施された。

5 臨床所見は、1,500 mg/kg 餌/日投与群の雄において、のみ激しく引掻き自分
6 を傷つける症状が認められた。1,500 mg/kg 餌/日投与群では雄の死亡率は高く、
7 雌では雄ほど高くはなかった。自傷行為による外傷怪我及び健康不良のため、
8 1,500 mg/kg 餌/日投与群の生存動物は、58～59 週で試験を終了することとし
9 た。500 mg/kg 餌以上投与群では生存率に影響はなかった。

10 1,500 mg/kg 餌投与群の雌雄の体重は、体重増加が約 50%減少し、500 mg/kg
11 餌投与群の雌は 30%減少した。摂餌量には影響しなかったため、1,500 mg/kg
12 餌投与群の雌雄及び 500 mg/kg 餌/日投与群の雌におけるの高い飼料効消費率
13 の低下が注目された。血液学的パラメータに投与に関連した変化はなかった。

14 500 mg/kg 餌投与群の雌雄で肝の絶対及び比的/相対的肝重量が増加した（雄
15 対照群の異常値 3 例を補正）。500 mg/kg 餌/日投与群の雌で腎臓、脳及び副腎
16 の比相対重量が減少したが、これらの各組織の絶対的重量に変化はなかった。

17 投与に関連したによる肉眼的所見は、500 mg/kg 餌/日投与群の雄及び 1,500
18 mg/kg 餌/日投与群の雌雄の肝肥大（組織病理学的には肝細胞の肥大が特徴的）、
19 500 及び 1,500 mg/kg 餌/日投与群の雌での肝臓の腫瘍および/あるいは結節で
20 あった。

21 投与に関連したによる病理組織学的顕微鏡所見は、肝臓、嗅覚上皮、副腎及び
22 骨髄に認められた。100 mg/kg 餌以上投与群の雄でクッパー細胞の色素沈着（主
23 としてヘモシデリン）及び肝細胞の壊死が認められた。1,500 mg/kg 餌/日投与
24 群の雄の肝臓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
25 mg/kg 餌投与群の雌雄で変異肝細胞 変化の病巣が増加した。500 及び 1,500
26 mg/kg 餌投与群の雌で肝細胞腺腫の発生率（それぞれ、9/53 及び 5/60）が対照
27 群(0/52)より高かった。さらに、1,500 mg/kg 餌投与群の雌で肝細胞がんの発生
28 率が増加した（6/60 に対して他の群は 0）。

29 100 及び 500 mg/kg 餌投与群の雌雄では嗅覚上皮の色素沈着の発生率及び程
30 度重症度が増加し、この投与群の雄ではボウマン腺（嗅腺）の下に炎症性細胞
31 の浸潤（細胞タイプ不明）が増加した。500 mg/kg 餌以上投与群では、雌雄共に
32 セロイド（酸化型リポフスチン）沈着と見られる副腎の色素沈着及び骨髄細胞
33 増加の過形成の発生頻度が増加した。ジシクラニル投与による悪性リンパ腫の
34 発生頻度の変化はなかったが、500 mg/kg 餌投与群の雌で悪性リンパ腫の浸
35 潤と見られる部位が対照群や他の投与量より多かった。肝細胞腺腫及び肝細胞
36 がんが雌で最大耐用量を超える用量で増加して起こったこと及び肝発がんに
37 関与した可能性のある肝細胞増殖を示唆する所見の兆候があることが注目され
38 た。嗅覚上皮の色素沈着はラットの長期試験でも認められたという報告があり、
39 他の化学物質の試験の対象群についてもさらに調べられた。

40 JECFA では、嗅覚上皮についての影響は、生物学的意義はないと見なして

1 いるため、マウスでの肝臓についての影響から NOAEL は、10 mg/kg 餌で 1.1
2 mg/kg 体重/日としている。(参照 JECFA 2.2.3)

3 EMEA においても、500 mg/kg 餌以上投与群の雌において、腫瘍原性の影響
4 が認められたが、正確な機序が明確でなく、また、その影響は最大耐用量を上
5 回る容量が必要であることから、肝臓への影響に基づき、NOAEL を 10 mg/kg
6 餌、1.1 mg/kg 体重/日としている。(参照 EMEA(1)、(2)-12)

8 (2) 24 ヶ月間長期毒性/発がん性試験 (ラット)

9 Tif;RAIF(SPF)ラット(雌雄各 80 匹/群)を用いたジシクラニルの混餌投与(投
10 与量 0、5、25、125、500 mg/kg 餌、平均摂取量は雄 0、0.19、0.97、4.8~~3~~、
11 ~~22.1-8~~ mg/kg 体重/日、雌 0、0.23、~~1.21-18~~、6.0~~4~~、26 mg/kg 体重/日に相当)
12 による 24 ヶ月間長期毒性及び発がん性試験が行われた。12 ヶ月で各群 10 匹
13 の動物がと殺された。

14 ジシクラニル投与による臨床症状の発生や生存率に対する影響はなかった。
15 500 mg/kg 餌投与群の雌雄で摂餌量減少が認められた。500 mg/kg 餌投与群の
16 雌雄で体重増加が約 25%減少し、125 mg/kg 餌投与群でも同様に体重増加が
17 10%減少した。

18 血液学的検査では、投与に関連した明らかな変化は見られなかった。500
19 mg/kg 餌/日投与群の雄で対照群に比べ軽度であるが統計的に有意な赤血球悪
20 液質及び単級数の減少が認められた。しかしながら、この変化は持続的でなく
21 非用量依存的であり、背景データの範囲内にあるため毒性学的には重要でない
22 と見なされた。500 mg/kg 餌投与群の雌雄で無機リン酸の濃度上昇が試験期間
23 を通じて認められたが、雌では統計学的に差はなかった。125 mg/kg 餌投与群
24 の雄でも無機リン酸の濃度が上昇したが、78 及び 105 週でだけ有意であった。
25 500 mg/kg 餌投与群の雄でトリグリセリドの濃度減少が認められたが、13 及び
26 26 週目だけ有意であった。尿検査のパラメータに変化はなかった。

27 最終的な低体重のため 500 mg/kg 餌投与群の雌雄で、ほとんど全ての臓器(特
28 くに、腎臓、肝臓及び精巣上体)について比相対的重量が増加した。500 mg/kg
29 餌投与群の 105 週で雄の精巣上体の絶対的重量が増加した。125 mg/kg 餌投与
30 群の雄でも肝の比相対的肝臓重量が増加したが、背景データ内の値であった。

31 500 mg/kg 餌/日投与群の雌で肝嚢胞発生率が増加したが、病理組織学的には
32 単房性あるいは多房性胆管嚢胞が特徴であった。500 mg/kg 餌投与群の雄で
33 膵臓の外分泌腺に腫瘤及び結節が増加したが、組織病理学的には癌巣状あるい
34 は局限性の過形成であった。膵臓及び肝臓の組織病理学的所見のほかに、唯
35 の投与による組織病理学的所見は25 mg/kg 餌以上投与群の雄及び 125 mg/kg
36 餌以上投与群の雌に認められた嗅覚上皮の色素沈着の増加が認められた。125
37 及び ~~500~~25 mg/kg 餌投与群ではより重度であった。この試験では、ジシクラニ
38 ルは腫瘍の発生頻度に影響しなかった。(参照 JECFA 2.2.3)

39 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～最小か
40 ら中程度の色素沈着が見られたが、3 ヶ月間試験の対照群には見られなかった。

1 500 mg/kg 餌投与群の投与が色素沈着の増加を引き起こし、3ヶ月後では軽度
2 で最小で12 及び 24 ヶ月後では中程度から重度で、~~その後は~~同程度であった。
3 染色像から色素は主に酸化リポフスチンで嗅~~覚~~上皮及び下部の固有層に局在
4 している。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
5 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
6 受けていることが示された。嗅神経核周囲部、嗅~~覚~~粘膜の嗅~~覚~~神経の神経束、
7 および、嗅球（脳内）には色素の蓄積は認め見られなかった。色素沈着以外に
8 は嗅~~覚~~粘膜に投与に関連した形態学的変化は見られなかった。

9 著者によれば、2年間の試験において臨床症状からジシクラニル投与による
10 嗅感覚の障害を示す臨床症状はなかった。さらに、ボウマン腺にムコ多糖類が
11 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は正常な嗅~~覚~~粘膜は機
12 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
13 の嗅~~覚~~上皮に見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
14 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による過程であ
15 ると結論した。嗅~~覚~~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
16 着は嗅~~覚~~粘膜の構造上あるいは機能上有害なものでなく、毒性とは判断しない
17 とした。

18 JECFA は、嗅~~覚~~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に
19 よる増加と見なし、ジシクラニルは生存率、行動あるいは健康全般に影響しな
20 いことを指摘し、体重変化、肝臓及び脾臓の組織病理学的変化に基づき NOAEL
21 は 125 mg/kg 餌（22 mg/kg 体重/日に相当）としている。（参照 JECFA 2.2.3）

22 EMEA では、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
23 なく、発がん性に関する証拠はないとして、NOAEL を 25 mg/kg 餌（雄で 1.0
24 mg/kg 体重/日、雌で 1.2 mg/kg 体重/日相当）としている。（参照 EMEA(1)、
25 (2)–12)

27 (3) 12ヶ月間慢性毒性及び発がん試験（イヌ）

28 ビーグル犬（雌雄各 4 匹/群）を用いたジシクラニルの混餌投与（0、5、25、
29 150、750 mg/kg 餌、平均摂取量は雄 0、0.16、0.71、4.~~438~~、~~2322.5~~ mg/kg 体
30 重/日、雌 0、0.15、0.77、5.~~106~~、~~2322.7~~ mg/kg 体重/日に相当）による 12 ヶ
31 月間慢性毒性及び発がん試験が実施された。0 及び 750 mg/kg 餌投与群には 4
32 週間の回復群を設けた。

33 750 mg/kg 餌投与群の雌 1 例は 13 日目に異常な病的兆候を示さずに死亡し
34 た。750 mg/kg 餌投与群の雄 1 例は 32 日目に嘔吐、無気力、横臥、摂餌量減
35 少による体重減少を呈したためと殺のあと死亡した。750 mg/kg 餌投与群の雌
36 で嘔吐が認められ、体重増加（2 頭）及び摂餌量が軽度に減少した。眼科学的
37 検査及び神経学的検査においてはからは投与に関連した影響は認められなかつ
38 た。

39 血液学的あるいは尿検査パラメータにも変化は認められなかった。投与期間
40 を通じて 750 mg/kg 餌 投与群の雌雄（雌は統計学的有意差なし）及び 150

1 mg/kg 餌投与群の雄で血漿コレステロール濃度が増加したが、雄では ~~4週間~~
2 回復期間 中に回復しで元に戻らなかった。750 mg/kg 餌投与群の雄では血漿カ
3 ルシウム濃度の軽度の減少が認められた。750 mg/kg 餌投与群の雌雄で血漿ビ
4 リルビン及び尿素濃度の減少、アルカリフォスファターゼ活性の低下が認めら
5 れた。これら血液化学的変化は、部分的に回復期間中に 回復した。

6 750 mg/kg 餌投与群の動物で 肝の絶対及び比的相対的肝重量が増および加
7 したが、雄の 絶対肝重量のみが統計学的に有意であった。750 mg/kg 餌 ~~投~~
8 与群の雌で 心臓の絶対的 (統計的有意) 及び比並びに相対的な心臓重量が減少
9 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。

10 肉眼的並びに 病理組織学的所見は 計画と殺前に死亡あるいはと殺した高用量
11 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 退色、
12 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
13 のびまん性壊死及び腎臓 病変 (雄で顕著) が認められた。さらに、雄には精巣
14 及び前立腺の萎縮、雌には腹 膜の腔血管に血栓 が見られた。これら 2 例には、
15 急性の重度の肝障害及びその結果としての心循環障害 ~~に罹患し~~、雄には 更に体
16 重減少によるストレスが認められた。

17 JECFA では、これらの状況は本試験の他の 投与量のイヌとは全く異なって
18 おり、該当する急性で重度の肝障害はイヌの 28 日及び 3 ヶ月試験 (それぞれ、
19 2,500 及び 1,500 mg/kg 餌 までを投与) では 認め見られなかった ことから、
20 これら 2 例に見られた 病変は、偶発所見と判断している。雄で見られた血漿コ
21 レステロール 濃度の増加からを基にNOAEL は 25 mg/kg 餌 (雄 0.71 mg/kg 体
22 重/日、雌 0.77 mg/kg 体重/日に相当) としている。(参照 JECFA 2.2.2)

23 EMEA においても、同様に NOAEL を 25 mg/kg 餌 (雄で 0.71 mg/kg 体重/
24 日、雌で 0.77 mg/kg 体重/日相当) としている。(参照 EMEA(1)-7、(2)-8)

25 26 27 5. 生殖発生毒性試験

28 (1) 二世世代繁殖毒性試験 (ラット)

29 ラットを用いたジシクラニルの混餌投与 (雌雄各 30 匹/群、0、5、30、200、
30 500 mg/kg 餌/日) による二世世代繁殖毒性試験が実施された。被験物質の投与は
31 交配前 10 週間及び交配、妊娠、授乳の各期間を通じて行い、各世代とも 2 回
32 ずつ繁殖を行った。

33 F0 親の影響; 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
34 受胎率、雌の出産率、妊娠期間などに影響はなかった。200 mg/kg 餌/日以上投
35 与群で交配前期間中の雌雄に体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、2 回
36 の授乳期間を通じて、雌の体重に増加が認められた。剖検及び組織学的検査結
37 果、臓器重量には、投与に関連した影響はなかった。

38 F1 児の影響; 性比、臨床症状、産児数、身体発達 (立ち直り反応及び眼瞼開
39 裂)、剖検結果に投与に関連した影響は見られなかった。500 mg/kg 餌/日投与
40 群で F1a 及び F1b 児の体重に低値が認められた。

1 F1 親の影響；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
2 受胎率、雌の出産率、妊娠期間などに影響はなかった。500 mg/kg 餌/日投与群
3 で F1 親の体重が試験期間を通じて対照群より低く、200 mg/kg 餌/日以上投与
4 群で 2 回の授乳期間を通じて雌の体重に増加が認められた。剖検及び組織学的
5 検査結果、臓器重量には投与に関連した影響は見られなかった。

6 F2 児の影響；性比、死亡率、臨床症状、産児数、身体発達（立ち直り反応及
7 び眼瞼開裂）、剖検結果に投与に関連した影響は見られなかった。500 mg/kg
8 餌/日投与群で F2a 及び F2b 児の体重に低値が認められた。

9 以上の結果から、親動物の一般毒性に関する NOAEL は、30 mg/kg 餌/日（2
10 mg/kg 体重/日相当）であると考えられた。児動物に対する NOAEL は、200
11 mg/kg 餌/日（21 mg/kg 体重/日相当）であると考えられた。（参照 JECFA 2.2.5、
12 EMEA(1)-9, (2)-9）

13 (2-4) 催奇形性試験（ラット）

14 ~~TifRAIF(SPP)~~ラット（~~妊娠 6～15 日、雌~~ 24 匹/群）を用いたジシクラニル
15 の強制経口投与（0、1、5、25、75 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験が実
16 施された。被験物質の投与は妊娠 6 日から 15 日まで行い、妊娠 21 日に帝王切
17 開して胎児を検査した。

18
19 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。~~2575~~ mg/kg 体重/
20 日以上投与群で母動物に体重増加抑制、体重増及び摂餌量の減少が認められた。
21 胎児に対する影響は 75 mg/kg 体重/日投与群で認められ~~た~~。~~初期吸収胚数の増~~
22 加、胎児体重の減少、腎盂拡張頻度の軽度の増加、骨化不良や欠損による主と
23 ~~して~~胸骨の多くの異常及び変異の増加が認められた。

24 以上の結果から催奇形性の証拠はなかった。JECFA では、母動物に対する
25 NOAEL は、体重増の減少から 5 mg/kg 体重/日であると考えられた。胎児に対
26 する発生毒性の NOAEL は、胎児体重減、腎盂拡張の増加、骨格異常の増加及
27 び骨格成熟の軽度の遅延と一致する変異から 25 mg/kg 体重/日であり、催奇形
28 性は認められなかった。（参照 JECFA 2.2.5）

29 なお、EMEA では、母動物に対する NOAEL は 25 mg/kg 体重/日、胎児に対
30 しては 5 mg/kg 体重/日投与群で胎児の骨格異常の発現頻度発生が顕著に増加
31 したとして、胎児に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日としている。（参照
32 EMEA(1)-10, (2)-10）

34 (3-2) 催奇形性試験（ウサギ）

35 ~~妊娠 7～10 日の~~ Russian ウサギ（雌 19 匹/群）を用いたジシクラニルの強制
36 経口投与（0、1、3、10、30 mg/kg 体重/日）による催奇形性試験が実施された。
37 被験物質の投与は妊娠 7 日から 18 日まで行い、妊娠 29 日に帝王切開して胎児
38 を検査した。

39 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
40 /日以上投与群で体重増加抑制が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群では母動物

1 ~~の体重、体重増、摂餌量及び剖検時の減少も認められた死体重量が減少した。~~
 2 胎児では、30 mg/kg 体重/日投与群で胎児の体重の低値とが減少し、軽微な骨
 3 化遅延の増加を示す骨格の変異が認められた。~~催奇形性を示す証拠はなかった。~~
 4 以上の結果から、母動物に対する毒性に関するNOAELは、体重増の減少を
 5 基に3 mg/kg 体重/日であると考えられた。としている。胎児に対発生毒性に関
 6 するNOAELは、~~胎児体重の減少及び骨化遅延に合致した骨格変異の増加に基~~
 7 ~~づき~~10 mg/kg 体重/日であると考えられた。(参照 JECFA 2.2.5、EMEA(1)-10、
 8 (2)-10)

9

10 **6. 遺伝毒性試験**

11 遺伝毒性に関する各種試験の結果を表1及び表2にまとめた。いずれの試験
 12 結果も陰性であった。

13 表1 *in vitro* 試験

試験系	対象	用量濃度	結果
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA1537, TA98, TA100	20～5,000 µg/プレート (±S9)	陰性
復帰突然変異	<i>S.typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100 <i>E. coli</i> WP2 uvrA	313～5,000 µg/プレート (±S9)	陰性
遺伝子突然変異	チャイニーズ V79 ハムス ター肺細胞、hprt 部位	12.4～400 µg/mL (−S9) 24.7～667 µg/mL (+S9)	陰性 <u>最高用量におい</u> <u>て細胞毒性が認</u> <u>められた。</u> 陰性 <u>最高用量におい</u> <u>て弱い細胞毒性</u> <u>が認められた。</u>
染色体異常試験	CHO 細胞	20.8～83.4 µg/mL(−S9) 166.75～667 µg/mL(+S9)	陰性 <u>最高用量におい</u> <u>て弱い細胞毒性</u> <u>が認められた。</u> 陰性 <u>最高用量におい</u> <u>て弱い細胞毒性</u> <u>が認められた。</u>
<u>不定期 DNA 合成</u> <u>試験 (UDS 試験)</u>	ラット 培養 肝初代培養細 胞	6.2～670 µg/mL	陰性

14

1 表 2 *in vivo* 試験

試験系	対象	用量濃度	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

2 (参照 JECFA 2.2.4、EMEA(1)-11, (2)-11)

3
4 **7. その他**

5 **(1) ウサギ皮膚刺激試験**

6 New Zealand White(Chbb:NZW) ウサギ (雄 3 匹) を用いてジシクラニル
7 を毛剃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
8 去後 1 時間 (3 匹) から 24 時間 (1 匹) に非常に軽度な紅班が認められた。(参
9 照 JECFA 2.2.1)

10
11 **(2) ウサギ眼刺激試験**

12 New Zealand White(Chbb:NZW) ウサギ (3 匹) を用いてジシクラニルを片
13 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
14 響は見られなかった。1 例は滴下 1 時間後に虹彩に影響が見られたが、24 時間
15 以内には回復した。2 例で滴下 1 時間後に結膜浮腫が見られたが、24 時間以
16 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) が見られたが
17 1～7 日までに回復した。(参照 JECFA 2.2.1)

18
19 **(3) モルモット皮膚感作試験**

20 Pirbright white Tif:DHP モルモット (雌雄各 10 匹) を用いて、ジシクラニル
21 による表皮 負荷投与試験において有意な皮膚感作 性長試験が 認められ
22 なかった (1/20 陽性)。皮膚のバリアーを意図的に 回避するため、ジシク
23 ラニルの皮内 負荷投与試験を実施した が、陽性反応を示したのは 投与群の 20
24 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
25 JECFA 2.2.1)

26
27 **(4) 耐用試験**

28 対象動物(羊)動物種不明 (8 頭動物投与) を用いてジシクラニルの局所滴下
29 投与 (臨床用量 42 mg/kg 体重の 1、3、10 倍量を 3 回/1 週間間隔) による耐
30 用試験が行われた。10 倍量で肝臓及び脾臓重量の顕著な増加が 認められた。
31 全般的に、3 倍量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
32 も見られなかった。(参照 EMEA(1)-8, 2-8)

33
34 **(5) 免疫毒性**

35 イヌの 90 日間連続経口投与投与量は、(≥13.9 mg/kg 体重/日) 毒性試験に
36 おいて、リンパ組織の萎縮が見られた。ジシクラニルは、目及び皮膚に対して
37 非刺激性であると考えられている。また、モルモットに低刺激性であることが

1 示されている(静脈内暴露後の経皮チャレンジ最適化試験)。(参照 EMEA(1)-13,
2 (2)-13)

3 4 (6) ヒトに関する知見

5 ジシクラニルは、ヒト医薬品として使用されていないためヒトに関する知見
6 についての利用可能な~~ついて認められた有益な~~情報はない。(参照 EMEA(1)-15,
7 2-15)

8 ジシクラニルは、ヒトが消費するミルクを生産する羊に適用されていない。
9 (参照 EMEA(1)-19, 2-19)

10 11 (7) 薬効試験

12 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~~て~~ジシ
13 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
14 調)、末梢神経系、自律神経系、平滑筋、心臓血管系、呼吸器系、及び並びに消
15 化管に対する影響が調べられた。精子の形態及び運動性についても調べられた。

16 雄 NMRI マウス及び Han Wistar ラット を用いて~~は~~ジシクラニルの単回強制
17 投与(0, 1, 10, 50, 100 mg/kg/体重)による *in vivo* の試験が実施された。

18 ≤100 mg/kg/体重投与群では、ラットの体温体重、マウスのヘキソバルビタ
19 ール誘導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
20 正 Irwin 試験で、100 mg/kg 体重投与群でマウスの探索行動及び驚愕反応がわ
21 ず僅かに抑制された。投与後 6 時間が最も顕著で、驚愕反応は 8 時間で探索行
22 動は 24 時間で完全に回復した。1 及び 10 mg/kg 体重投与群は正常であった。
23 溶媒投与後 24 時間に渡って対照群のマウスの歩行活動(静止、移動、立ち上
24 がり行活動、移動及び活動時間)の減少が認められ、最初の 8 時間までが最も
25 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著
26 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
27 mg/kg 体重投与群では、反対の影響効果が誘導され、対照群に比べても静止活
28 動の減少が目立ち、他のパラメーター変化は同程度であった。これらの影響は
29 24 時間で完全半分に回復した。回転棒上でバランスを保つ時間で見るとマウスの
30 協調運動は、100 mg/kg 体重投与群で阻害されたが、1 及び 10 mg/kg 体重投
31 与群では阻害されなかった。この影響は、投与後 4 時間顕著で 24 時間で完全
32 に消失した。

33 100 mg/kg 体重を単回投与されたラットでは、心拍数(統計学的有意差有り)、
34 1 分間呼吸量(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
35 場合のみ統計学的有意差有り)を観察期間時間の投与後 6~8 時間を通じてわ
36 ず僅かに増加した。血圧、心電図及び呼吸数は変化なかった。50 mg/kg/体重を
37 単回投与されたラットでは、精子の運動性、濃度や形態に影響は認められな
38 かった。投与 6 週間後に統計学的に~~は~~有意ではなかったがものの、異常な形態の
39 精子(頭部のみや異常な鉤形の精子)がわず僅かに増加したが、投与 12 週間
40 後には完全に回復した。

1 *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
2 シド溶液）は、骨格筋収縮の直接誘導やラットの摘出分離横隔膜＝神経標本で
3 の横隔膜神経刺激による間接的収縮に有意顕著な影響を示さなかった。著者は
4 JECFA ではジシクラニルは骨格筋の神経筋接合肉結合に影響し効果ないと結
5 論した。モルモットから摘出分離した回腸を用いたでの試験で、ヒスタミンや
6 アセチルコリンで誘導される平滑筋収縮並びにおよび塩化バリウムで誘導さ
7 れる平滑筋の非特異的収縮に対して用量依存的な拮抗作用が、それぞれ、 \geq
8 0.3、1 mmol/L 及び 0.3 mmol/L 以上で認められた。これらの作用効果は、完
9 全かつ迅速に回復した。十分に迅速で可逆的であった。ジシクラニルは、弱い
10 拮抗作用しか持たないと考えられた。

11 （参照 JECFA 2.2.6、EMEA(1)-2, 2-2）

12

13 （8）微生物学的影響に関する試験

14 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有用
15 な情報は無い。（参照 EMEA(1)-14,(2)-14）

16

17 Ⅲ. 食品健康影響評価

18 1. 毒性学的 ADI について

19 EMEA では、イヌの 12 ヶ月間慢性毒性/発がん性試験 ~~ので認められた~~
20 NOAEL 0.7 mg/kg 体重/日に基づきを基に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.007
21 mg/kg 体重と設定している ~~された~~。（参照 EMEA(1)-16, 2-16）

22 JECFA では、イヌの 12 ヶ月 1 年間慢性毒性試験における ~~血漿コレステ~~
23 ~~ロールの上昇に基づく対する~~ NOAEL 0.71 mg/kg 体重/日を基に安全係数 100
24 ~~を適用しから~~ ADI 0～7 μ g/kg 体重²と設定している ~~した~~。（参照 JECFA 4）

25 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
26 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。

27 （今井委員より）

28 NRA では、ラット 24 ヶ月間長期毒性/発がん性毒性試験における NOEL 0.2
29 mg/kg 体重/日 ~~に及び~~安全係数 100 ~~を適用しに~~ ~~基づき~~、ADI ~~を~~ ~~は~~ 0.002 mg/kg
30 体重/日としている。 ~~(9/10/1997)~~。（参照 NRA 1.1）

31

32 2. ADI の設定について

33 ~~ジシクラニルについては、遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられること~~
34 ~~から ADI を設定することは可能である。~~

35 毒性試験において、最も低い NOAEL はイヌの 12 ヶ月間慢性毒性/発がん性
36 試験における NOAEL 0.7 mg/kg 体重/日であった。 ~~この知見から~~、安全係数と
37 して種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、ADI は 0.007 mg/kg 体重/日と設定
38 することが適当と判断された。

²注） JECFA 原文では mg となっているが、 μ g の間違いと思われる。

1

2 **3. 食品健康影響評価について**

3 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
4 値を採用することが適切と考えられる。

5

6 ジシクラニル 0.007 mg/kg 体重/日

7

8 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認
9 することとする。

表3 JECFA, EMEA, NRA の各種試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EMEA	NRA
マウス	18ヶ月発がん性試験	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	— —
ラット	28日間亜急性毒性試験 (経皮)	0, 5, 30, 300, 1,000 (経皮)	30 増体重の減少及び 肝臓の変化	5 脳重量増加	—
	90日間亜急性毒性試験	雄 0, 0.31, 1.6, 8.05, 32.7 雌 0, 0.31, 1.65, 8.38, 34.1	1.6 体重増の減少	1.6 体重、摂食量減少	—
	24ヶ月長期毒性発がん 性試験	雄 0, 0.19, 0.97, 4.83, 21.8 雌 0, 0.23, 1.18, 6.01, 26	22 体重変化、肝腎の組 織病理学的変化、発 がん性無	雄 1.0, 雌 1.2 発がん性無	0.2
	催奇形性試験	0, 1, 5, 25, 75	母動物：5 胎児：25	母動物：25 胎児：1	—
	2世代繁殖毒性試験	0, 5, 30, 200, 500 mg/kg 餌	母動物：24 児：21 mg/kg 体重/日	1.5~6 mg/kg 体重/日	—
ウサギ	催奇形性試験	0, 1, 3, 10, 30		母動物：3 胎児：10 催奇形性無	—
イヌ	90日間亜急性毒性試験	雄 0, 0.61, 2.7, 14.42 雌 0, 0.71, 3.5, 17.42	0.61 コレステロール増 加、前立腺及び膀胱 の病理所見	—	—
	12ヶ月間慢性毒性試験	雄 0, 0.15, 0.77, 5.06, 22.7 雌 0, 0.16, 0.71, 4.38, 22.5	0.71 (雄) 血漿コレステロー ル増加	雄 0.71, 生化学的、血液学 的变化	—
毒性学的 ADI			0~7 µg/kg 体重	0.007 mg/kg 体重/ 日	(0.002 mg/kg 体 重/日)
毒性学的 ADI 設定根拠資料			NOAEL:0.71 mg/kg 体重/日 S.F.=100 イヌ 12ヶ月慢性毒	NOAEL:0.7 mg/kg 体重/日 SF=100 イヌ 12ヶ月慢性	(NOAEL; 0.2 mg/kg 体重/日 SF=100)

		性試験	毒性試験	(ラット 24 ヶ月)

1

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
LC50	半数致死濃度
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
Tmax	最高濃度到達時間
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

2

1 <参照資料>

- 2 1 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA),
3 TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG
4 RESIDUES IN FOOD, DICYCLANIL, 2000
5 2 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
6 DICYCLANIL SUMMARY REPORT(1) 1999
7 3 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
8 DICYCLANIL SUMMARY REPORT (2) 2000
9 4 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
10 DICYCLANIL SUMMARY REPORT (3) 2000
11 5 National Registration Authority (Australia): NRA , CHEMICAL
12 RESIDUES SECTION, EVALUATION REPORT, 1998

13

14