

（案）

動物用医薬品評価書

フルアズロン

2015 年 1 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）	7
(2) 薬物動態試験（牛）	8
(3) 代謝試験（ラット）	10
(4) 代謝試験（牛）	11
2. 残留試験	12
(1) 残留試験（牛、ポアオン投与）	12
(2) 残留試験（牛、皮下投与）	15
(3) 残留試験（妊娠牛）	16
3. 遺伝毒性試験	16
4. 急性毒性試験	18
(1) 急性毒性試験（ラット）	18
5. 亜急性毒性試験	18
(1) 3 週間亜急性毒性試験（ラット、経皮投与）＜参考資料＞	18
(2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）＜参考資料＞	18
(3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）	20
(4) 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ、混餌投与）＜参考資料＞	22
(5) 3 か月間亜急性毒性試験（イヌ、混餌投与）＜参考資料＞	22
6. 慢性毒性及び発がん性試験	22
(1) 1 年間慢性毒性試験（イヌ、混餌投与）	22
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験試験（ラット、混餌投与）	23
(3) 2 年間発がん性試験（マウス、混餌投与）	24

1	7. 生殖発生毒性試験	26
2	（1）多世代繁殖試験（ラット）	26
3	（2）2 世代繁殖試験（ラット）	27
4	（3）発生毒性試験（ラット）	28
5	（4）発生毒性試験（ウサギ）	28
6	8. その他の知見	29
7	（1）急性眼刺激性試験（ウサギ）	29
8	（2）急性皮膚刺激性試験（ウサギ）	29
9	（3）急性皮膚刺激性試験（モルモット）	29
10	（4）安全性試験	29
11	（5）抗真菌作用	30
12	（6）フルアズロンの分解物	31
13		
14	III. 食品健康影響評価	32
15	1. 国際機関等の評価	32
16	（1）JECFA の評価	32
17	（2）EMA の評価	32
18	2. 食品健康影響評価について	32
19		
20	・表 13 JECFA 及び EMA における各種試験の無毒性量等の比較	33
21	・別紙 1：代謝物/分解物略称	35
22	・別紙 2：検査値等略称	36
23	・参照	37
24		
25		
26		

1 〈審議の経緯〉

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）

2013 年 3 月 12 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0312 第 18 号）、関係資料の接受

2013 年 3 月 18 日 第 467 回食品安全委員会（要請事項説明）

2015 年 1 月 15 日 第 175 回動物用医薬品専門調査会

2

3

4 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

石井 克枝

上安平 洵子

村田 容常

5

6

7 〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2013 年 10 月 1 日から）

山手 丈至（座長）＊

須永 藤子

山崎 浩史

小川 久美子（座長代理）＊

辻 尚利

吉田 和生

青木 博史

寺岡 宏樹

吉田 敏則

青山 博昭

能美 健彦

渡邊 敏明

石川 さと子

舞田 正志

石川 整

松尾 三郎

川治 聡子

宮田 昌明

＊：2013 年 10 月 22 日から

8

9

要 約

ダニ駆除剤である「フルアズロン」(CAS No. 86811-58-7) について、JECFA の評価書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・代謝（ラット及び牛）、残留（牛）、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性・発がん性（マウス及びラット）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）、遺伝毒性、その他の毒性試験等の試験成績である。

〔以降は審議後に記載。〕

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

ダニ駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：フルアズロン

英名：Fluazuron

3. 化学名

IUPAC

英名：3-[3-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridinyloxy)-4-chlorophenyl]-1-(2,6-difluorobenzoyl) urea

CAS (No. 86811-58-7)

英名：N[3-(3-chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridinyloxy)-4-chlorophenylamino-carbonyl]-2,6-difluorobenzamid

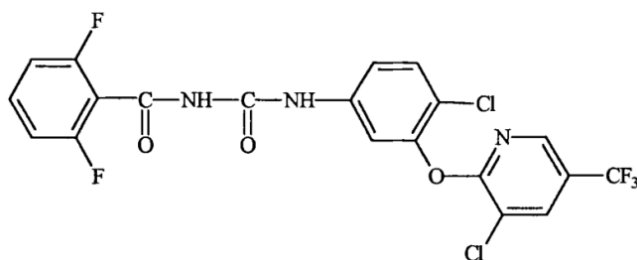
4. 分子式

 $C_{20}H_{10}Cl_2F_5N_3O_3$

5. 分子量

506.21

6. 構造式



(参照 2) [2 : FNP41/10]

7. 使用目的及び使用状況

フルアズロンは、ベンゾイルフェニル~~ウレ~~尿素系誘導体で、キチンの形成阻害剤に属する昆虫成長制御剤である。フルアズロンは、吸血、脱皮及び孵化中のダニのキチン形成を特異的に阻害することにより、ダニを駆除する。 石川さと子専門委員修文

海外では、肉用牛のダニ (*Boophilus microplus*) の防除のため、牛に 1 回あたり 1.5 ~ 2.5 mg/kg 体重をポアオン¹として局所的に滴下し、必要であれば 3~6 か月後に再使用する。(参照 2~5) [2 : FNP41/10-p. 46] [3 : JECFA FAS39 -1] [4 : EMEA -1] [5 : EMEA (2) -1] 日本においては、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はない。

¹ pour-on : 殺虫剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。(参照 6) [ブラッド獣医学辞典]

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

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

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EMEA の評価書等を基に、フルアズロンの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 2～8）

薬物動態試験及び代謝試験は、4-クロロフェニル基の炭素を ^{14}C で標識したもの（以下「[Chlor-phenyl-(U)- ^{14}C]フルアズロン」という。）を用いて実施された。

各種毒性試験は、純度 98%以上の工業用フルアズロン原体(technical-grade fluazuron)を、その他多くの試験では 99.2%のものを用いて実施された。（参照 3）[JECFA FAS39 -1]

青山専門委員修文・コメント

代謝物/分解物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

【青山専門委員】 すべての試験について、「technical-grade fluazuron」を「フルアズロン原体」と表記されては如何でしょうか？

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット）

① 代謝・分布・排泄

SPF ラット (Tif: RAIf 系、雌雄各 3 匹) に [Chlor-phenyl-(U)- ^{14}C]フルアズロン（媒体：N-メチルピロリドン及び PEG 200 溶液）を、胃瘻チューブにより 1 週間投与（0.5 mg/kg 体重/日）し、薬物動態試験が実施された。尿及び糞を投与期間中及び投与後 1 週間毎日採取し、最終投与 24 時間、2、4、8 及び 12 週間後に脂肪（皮下、腎臓及び腹部）、血液、脳、腎臓、骨格筋、肝臓及びカーカス³を採取して、総放射活性を液体シンチレーション ~~カウンター~~計測（LSC）により測定した。 宮田専門委員：LSC につ

いて、別紙 2 の略称とどちらかで統一してはいかがでしょうか。

投与期間中及び最終投与後 1 週間の尿及び糞中の放射活性排泄率を表 1 に示した。最終投与後 24 時間で投与量の約 60%が消化管より吸収された。最終投与後 1 週間に投与量の 62%が排泄されたが、そのうち 59%は糞中に排泄され、3%だけが尿を介して排泄された。吸収の範囲及び経路並びに排泄の割合に、性差はみられなかった。

投与 24 時間後において、放射活性濃度は脂肪（12～18 $\mu\text{g eq/g}$ ）で最も高く、他の組織では著しく低かった（肝臓：1.3 $\mu\text{g eq/g}$ 、腎臓：0.84 $\mu\text{g eq/g}$ 、肺：0.53 $\mu\text{g eq/g}$ 、筋肉：0.39 $\mu\text{g eq/g}$ 、脳：0.20 $\mu\text{g eq/g}$ ）。全時点において同様の分布がみられた。最終投与 12 週間後までに、放射活性濃度は、脂肪中で 0.15～0.26 $\mu\text{g eq/g}$ 、他の組織中で 0.03 $\mu\text{g eq/g}$ 未満まで減少した。

雌雄ともに全ての組織における $T_{1/2}$ は約 13 日で、一次速度式に従い放射活性濃度は減少した。脂肪：血液の比率は、実験期間を通して比較的一定（ 201 ± 28 ）であった。（参照 2～5）[2：FNP41/10 -p. 46][3：JECFA FAS39 -2 (Schulze-Aurich, 1992a)][4：EMA -2][5：EMA(2) -2]

³ カーカス：組織・臓器を取り除いた残渣のことをいう（以下同じ。）。

表 1 ラットにおける ^{14}C 標識フルアズロンの投与期間中及び最終投与後 1 週間の尿及び糞中の放射活性排泄率 (%)

排泄経路	投与期間中		最終投与後 1 週間	
	雄	雌	雄	雌
尿	1.6	2.1	1.1	1.5
糞	37.2	38.1	21.5	20.8

② 吸収率

薬物動態試験 [1. (1)] において、投与開始後 14 日間の尿中排泄率が投与量の 3% 以上であり、糞中排泄率は投与量の 59% であること、代謝試験 [1. (3)] において、糞中におけるフルアズロンの排泄率は投与量の 26% であることから、投与後 14 日間における体内吸収率は、100% からフルアズロンの糞中排泄率を減じて、少なくとも 74% と考えられた。

【事務局より】 吸収率についてご確認いただきますようお願いいたします。
→ 【宮田専門委員】 吸収率について確認いたしました。

(2) 薬物動態試験（牛）

① ポアオン投与

肉用牛（交雑種、雄 3 頭/群）の肩～臀部間の脊椎の両側に [Chlor-phenyl-(U)- ^{14}C] フルアズロン（市販ポアオン製剤 Acatak^{®4}と同様の組成として）を単回ポアオン投与（フルアズロンとして 1.5 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞を、試験の終了時に採取し、投与 2、4、6 及び 16 週間後の脂肪（腹部及び背部の皮下、腎臓並びに大網）、血液、脳、腎臓、筋肉（後四半部、前四半部及び大腰）、肝臓、胆汁及び投与部位の皮膚を採取して、総放射活性を LSC により測定した。

尿中及び糞中排泄率から、投与量の少なくとも 60% が吸収された。しかし、~~体内の移行が、~~経皮又は投与部位を舐めたことによる経口経路のいずれかである放射活性を摂取したのかは明らかではなかった。~~また、~~全身血流中に吸収された一部量に関しても明らかではなかった不明である。

松尾専門委員コメントあり→山崎専門委員・宮田専門委員コメント・修文案あり

フルアズロンはゆっくり吸収され、組織に分布した。血漿中の放射活性は、投与 16 時間後に初めて観察された。投与後 9～35 日の間の平均血漿中濃度は 0.035～0.041 $\mu\text{g eq/mL}$ で定常状態が観察された。その後、血漿中濃度は、平均約 73 日の $T_{1/2}$ で減衰し、投与 16 週後の平均値は 0.007 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。

主な排泄経路は糞中であつた（最初の 4 週間では投与量の 40%、その後 16 週間までに 62% に徐々に増加した）。一方で、尿中排泄はあまり重要ではなかった（16 週間において投与量の 1%）。胆汁排泄を示すいくつかの徴候があつた。

ほとんどの組織において、放射活性濃度は投与 2 週間後に最高値を示し、腎臓脂肪（4.8 $\mu\text{g eq/g}$ ）、大網脂肪（4.3 $\mu\text{g eq/g}$ ）、皮下脂肪（腹部：3.9 $\mu\text{g eq/g}$ 、背部：2.8 $\mu\text{g eq/g}$ ）

⁴ 海外で市販されるフルアズロン製剤で、フルアズロン濃度は 25 g/L である。（参照 B）

eq/g) 及び皮膚 (3 µg eq/g) では高く、肝臓 (0.5 µg eq/g)、腎臓 (0.4 µg eq/g)、筋肉 (0.1 µg eq/g) 及び脳 (0.08 µg eq/g) では低かった。これらの濃度は、投与 16 週間後までに脂肪中で 0.5~0.6 µg eq/g、肝臓及び腎臓中で 0.05~0.06 µg eq/g 並びに筋肉及び脳中で 0.01~0.02 µg eq/g に減少した。組織が異なると $T_{1/2}$ も 4.5~5.5 週とまちまちであったが、皮膚中の $T_{1/2}$ は 1.5 週であった。(参照 3~5) [3 : JECFA FAS39 - 2.1.1 (McLean & Dunsire, 1996)] [4 : EMEA -15] [5 : EMEA (2) -15]

【松尾専門委員】 「全身血流中に吸収された一部に関しても明らかではなかった。」について：「何を書き添えたいか」が不明瞭に思えます。何を一部と特定し、何が明らかでないのか明瞭でないと思います。記載する必要がありますか？

→ 【事務局より】

原文 “It was not clear, however, whether intake was via the dermal and/or the oral route (licking); the portion absorbed into the systemic circulation was also unknown.” となっております。 修文いたしましたので、ご確認をお願いいたします。

→ 【山崎専門委員】 経皮あるいは経口のいずれの経緯かが明かでない、と読めます。「全身血流中に吸収された一部に関しても経皮あるいは経口のいずれの経緯かが明かではなかった。」

→ 【宮田専門委員】 「全身血中に吸収された部分についてもいずれかであるのかは明かではなかった。」

② 皮下投与

去勢牛（ヘレフォード種、3 頭/群）の左肩後方に、[Chlor-phenyl-(U)- ^{14}C]フルアズロン（媒体：PEG200 ジラウリン酸、クレモフォール EL、クエン酸及び *N*-メチル-2-ピロリドン）を単回皮下投与 (1.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。血液、尿及び糞を、投与後数回採取し、投与 2 日、2、6 及び 16 週間後の脂肪（皮下、腎臓及び大網）、血液、脳、腎臓、筋肉（後四半部及び前四半部）、肝臓、胆汁並びに投与部位の皮膚を採取して、総放射活性を LSC により測定した。

放射活性は投与部位からゆっくりと吸収され、投与 48 時間後に最高値 (0.1 µg eq/mL) に達した。血漿中濃度は平均約 78 日の $T_{1/2}$ で消失した。投与 16 週間後の平均血漿中濃度は 0.01 µg/mL であった。

主な排泄経路は糞（16 週後に投与量の 23%）中であり、腎臓からの排泄（16 週後に投与量の 1%）はあまり重要ではなかった。胆汁排泄の徴候があった。

皮下脂肪以外の全ての組織では、放射活性濃度は投与 48 時間後に最高値を示し、腎臓脂肪 (4.6 µg eq/g) 及び大網脂肪 (3.3 µg eq/g) では高く、肝臓 (0.8 µg eq/g)、腎臓 (0.5 µg eq/g)、脳 (0.2 µg eq/g) 及び筋肉 (0.1 µg eq/g) では低かった。皮下脂肪では投与 2 週間後に最高値を示し、その濃度は 2.7 µg eq/g であった。これらの濃度は投与 2 週間及び 6 週間後の全ての組織において同程度で、16 週間後には脂肪中で 0.9~1 µg eq/g、肝臓及び腎臓中で 0.1 µg eq/g まで減少した。投与部位中濃度は、投与 48 時間後に投与量の 52% (643 µg eq/g)、6 週間後に 26% (396 µg eq/g)、16 週間後に 5% (52 µg eq/g) であった。(参照 2~5) [2 : FNP41/10 -p. 47] [3 : JECFA FAS39 - 2.1.1 (Cameron et al., 1992)] [4 : EMEA -14] [5 : EMEA (2) -14]

1 (3) 代謝試験（ラット）

2 ラットを用いた薬物動態試験 [1. (1)] において、~~代謝物が、全組織、糞及び尿につい~~
3 ~~ては中の代謝物が~~ TLC により ~~←~~同定された。~~また脂肪及び糞中の代謝物~~については高
4 速液体クロマトグラフィー並びに質量分析及び核磁気共鳴（HPLC-MS/NMR）により
5 同定解析された。 石川さと子専門委員・山崎専門委員修文・宮田専門委員修文案あり

6 組織中の化合物はフルアズロンのみであった。糞中~~に中の代謝物~~は、6 種類の代謝画
7 分~~が検出さ~~に~~分~~かれ、代謝物 C（投与量の 3.2%）及び代謝物 A（5.8%）が同定された。
8 しかし、フルアズロン（投与量の 26%）が最も多かった。尿中~~にで~~は、8 種類の代謝画
9 分~~が検出され~~となり、代謝物 C（投与量の 0.6%）及び代謝物 A（0.45%）が含まれたが、
10 フルアズロンは検出されなかった。 石川さと子専門委員修文

11 ~~したがって、糞中の代謝物パターンから、投与量の 3 分の 1 がフルアズロンのまま検~~
12 ~~出され、フルアズロンは投与量の約 3 分の 2 が代謝され、残りの 3 分の 1 が未変化体の~~
13 ~~まま排泄された。したがって、フルアズロンは~~ゆっくりではあるが、しかし、かなりの
14 程度まで代謝されることが示された。 山添委員修文

15 ラットにおける代謝経路を図 1 に示した。フルアズロンの代謝は尿素部分を分解しな
16 がら進み、続いてフェニル環の 6 位が水酸化され、代謝物 C が形成される。部分的にグ
17 リシンと抱合し、主要分解物の代謝物 D（2,6-ジフルオロ安息香酸）から代謝物 E（2,6-
18 ジフルオロ馬尿酸）が生成した。（参照 3～5） [3 : JECFA FAS39 -2.1.2 (Schulze-Aurich,
19 1992a)] [4 : EMEA -2] [5 : EMEA(2) -2]

20 【事務局より】 波線部について、訳の御確認をお願いいたします。

原文 “..., metabolites were identified ... in fat and faeces also by high-performance liquid chromatography and mass spectrometry-nuclear magnetic resonance.”

→ 【宮田専門委員】 「また脂肪及び糞については HPLC/MS 並びに HPLC/NMR により同定された。」

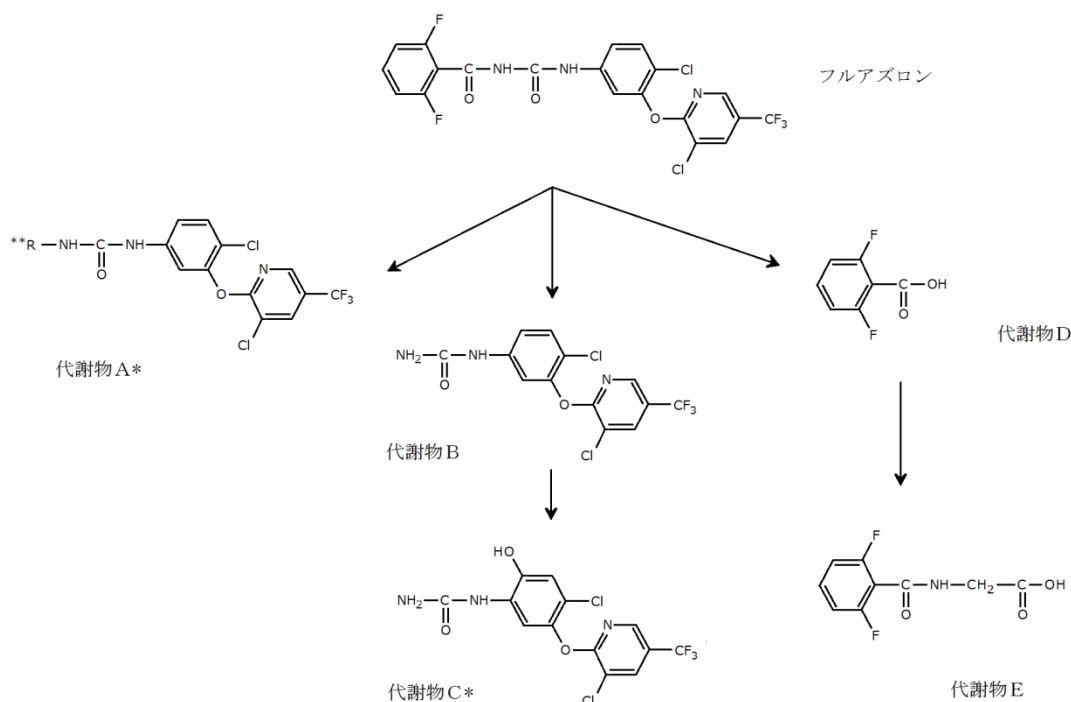


図 1 ラットにおけるフルアズロンの代謝経路

*糞中より単離され同定された；尿中にも微量存在する

**R、未同定残基

(4) 代謝試験（牛）

① ポアオン投与

牛に[Chlor-phenyl-(U)-¹⁴C]フルアズロンをポアオン投与（1.5 mg/kg 体重）し、組織、糞及び胆汁中の代謝物が TLC により、また脂肪中の代謝物が質量分析により同定された。

ポアオン投与後、フルアズロンは広範に代謝されず、全時点のほとんど全ての組織で検出された放射標識化合物はフルアズロンのみで、一般に総残留放射活性の 90%超を占めていた。その他の代謝物は、16 週間後の筋肉（総残留放射活性の 3%）及び皮膚（24%）で、低濃度で検出されたのみであった。

2 種類の代謝画分が糞中に認められた。主要成分はフルアズロン（総残留放射活性の約 92%）であり、他方はより極性の高い代謝物で、糞中総残留放射活性の 3%を占めた。

胆汁では、主要化合物はフルアズロン（総残留放射活性の 76%）であったが、他の 24%はクロマトグラフィーの原点に残っていた。（参照 2、3） [2 : FNP41/10 -p.48] [3 : JECFA FAS39 -2.1.2] (Johnson et al., 1996)

② 皮下投与

去勢牛に[Chlor-phenyl-(U)-¹⁴C]フルアズロンを皮下投与（1.5 mg/kg 体重）し、組織中及び排泄物中の代謝物が TLC により同定された。

全時点の全ての組織で、フルアズロンは総残留放射活性の 90%以上を占め、検出で

きる唯一の画分であった。

糞中では、8 種類の代謝画分が検出された。主要成分はフルアズロン（総残留放射活性の約 70%）であり、他の未同定の画分は極性が高い性質を有していた。尿中にはフルアズロンより極性の高い未同定代謝物のみが含まれていた。16 週間の投与期間中、投与量の約 24%は糞及び尿中に排泄され、うち 16%はフルアズロン、8%は分解物であった。

したがって、フルアズロンは牛ではラットと比べて代謝されにくいと考えられた。（参照 3） [3 : JECFA FAS39 -2.1.2 (Schulze-Aurich, 1992b)]

牛に放射標識フルアズロンを局所的に投与した場合、経皮若しくは投与局所を舐めることによる経口経路、又はその両方によりフルアズロンはゆっくりと吸収された。

組織中及び糞中の総残留量の 90%以上をフルアズロンが占めており、フルアズロンはほとんど代謝されなかった。

最初の時点（投与後 2 週）では、フルアズロンが肝臓中の総残留放射活性の 90%を占め、同様に腎臓では 99%、筋肉では 97%、及び脂肪では 100%であった。局所投与時と皮下投与時を比較すると、糞中に排泄された代謝物パターンは、皮下投与後の方がいくらか複雑な形態であった（フルアズロンの約 3 分の 1 が、極性の高い代謝物に代謝された）。ラットにおけるフルアズロンの体内運命は牛と類似していたが、ラットは牛よりも広範にフルアズロンを代謝していた。（参照 4、5） [4 : EMEA -15] [5 : EMEA (2) -15]

2. 残留試験

（1）残留試験（牛、ポアオン投与）

牛（品種不明、雄各 3 頭/群）に[Chlor-phenyl-(U)-¹⁴C]フルアズロンを単回ポアオン投与（1.5 mg/kg 体重）し、投与 2、4、6 及び 16 週間後の組織中総残留濃度が測定された。

組織中の総残留濃度を表 2 に示した。（参照 7） [メーカー資料 p. 24]

表 2 牛における ¹⁴C 標識フルアズロン単回ポアオン投与後の
平均組織中総残留濃度（μg/g）

組織	投与後週数			
	2	4	6	16
肝臓	0.481	0.388	0.275	0.059
腎臓	0.388	0.451	0.188	0.053
筋肉	0.101	0.079	0.073	0.014 ^a
脂肪 ^b	4.561	4.069	2.715	0.573
腹部脂肪	3.879	3.674	2.457	0.525
背部脂肪	2.788	2.183	1.458	0.484
投与部位（皮膚）	3.010	7.030	6.394	0.024
胆汁	0.250			
糞	1.58 ^c			

a : 背景値を超え 30 d.p.m 未満のデータから算出されたものを含む。

b : 腎臓脂肪及び大網脂肪から構成される。

c : 投与後 312～336 時間の糞についての測定結果

牛（品種及び性別不明、3 頭/時点）に非標識フルアズロンを単回又は連続ポアオン投与（2 又は 3 mg/kg 体重）し、組織中のフルアズロン濃度が HPLC/UV により測定された。

組織中のフルアズロン濃度を表 3 に示した。これらの試験から、フルアズロンは組織中に蓄積されないと考えられた。組織中濃度は投与量の増加に伴い上昇した。（参照 2、4、5）[2 : FNP41/10 -p. 49, 50 (Bull and Strong, 1992a/1992b/1992c/ 1992d)] [4 : EMEA -16] [5 : EMEA (2) -16]

表 3 牛におけるフルアズロンポアオン投与後の組織中フルアズロン濃度 (µg/g)

投与量及び 投与方法	組織	投与後日数（週）			
		4	6	8	16
2 mg/kg 体重 単回投与	肝臓	0.10	0.08	0.04	0.02
	腎臓	0.07	LOD	<0.03	LOD
	筋肉	0.07	0.04	0.03	<0.03
	脂肪（腎臓）	2.1	0.9	0.8	0.4
	脂肪（皮下）	2.4	0.9	0.9	0.5
2 mg/kg 体重 9 週間隔、 2 回投与*	肝臓		0.09	0.07	0.10
	腎臓		<0.04	<0.03	LOD
	筋肉		0.04	<0.03	0.05
	脂肪（腎臓）		1.10	0.83	0.90
	脂肪（皮下）		1.10	0.89	0.97
3 mg/kg 体重 単回投与	肝臓	0.12	0.14	0.06	0.03
	腎臓	0.05	0.07	0.04	LOD
	筋肉	0.08	0.06	0.04	LOD
	脂肪（腎臓）	2.4	2.2	1.2	0.6
	脂肪（皮下）	2.4	2.3	1.3	0.6
3 mg/kg 体重 9 週間隔、 2 回投与*	肝臓		0.09	0.07	0.09
	腎臓		0.04	0.03	<0.04
	筋肉		<0.04	0.03	0.06
	脂肪（腎臓）		1.18	0.94	1.13
	脂肪（皮下）		1.06	0.93	1.29

* : 第 2 回投与後における残留濃度

n=3

LOD : 肝臓、腎臓及び筋肉では 0.02 µg/g、脂肪では 0.01 µg/g

【事務局より】 JECFA FNP41/10 p49 の Table. 5 にある“Fat (subcut)”を「脂肪（皮下）」と訳しておりますので、ご確認くださいませようお願いいたします。
→【山崎専門委員】 脂肪（皮下）の訳を確認しました。

牛（品種及び性別不明、6 頭/群）の肩から臀部までの背線に沿って、非標識フルアズロンを 12 週間隔で 3 回ポアオン投与（2 又は 4 mg/kg 体重）し、各投与 6 週間後にお

ける皮下脂肪中のフルアズロン濃度が測定された。

皮下脂肪中のフルアズロン濃度を表 4 に示した。この試験では、計画的な投薬による蓄積は示されなかった。（参照 2、4、5）[2 : FNP41/10 -p. 53 (Strong and Bull, 1993)][4 : EMEA -16][5 : EMEA(2) -16]

表 4 牛におけるフルアズロン各回ポアオン投与 6 週間後の
皮下脂肪中のフルアズロン濃度 (μg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	第 1 回投与	第 2 回投与	第 3 回投与
2	1.8	1.8	1.6
4	3.0	2.4	2.1

様々な品種の牛の肩から腰部までの背骨に沿って、2 本の帯状に、フルアズロンを単回又は反復ポアオン投与し、尿及び糞中並びに血漿及び脂肪中濃度が測定された。

血漿及び脂肪中のフルアズロン濃度を表 5 に示した。血漿及び脂肪中の残留に対する比の範囲は比較的一貫していた。

去勢牛に 1.5 mg/kg 体重をポアオン投与したときのフルアズロンの排泄は胆汁及び糞中に 23%であったが、代謝物は尿を介して 1%が排泄された。糞中の総残留量の 96%以上は、抽出可能であった。抽出物中の総放射活性の主要分画（62～81%）は、フルアズロンとして同定された。

フルアズロン及び（又は）その代謝物は、脂肪に高親和性を持っていた。投与部位に化合物の持続的な残留箇所が認められた。（参照 2）[FNP41/10 -p. 47, 48]

表 5 牛におけるフルアズロン単回又は連続ポアオン投与後の
血漿及び脂肪中のフルアズロン濃度 (ng/mL 又は μg/g)

宮田専門委員修正

品種及び体重	投与経路	動物数	投与量 (mg/kg 体重/日)	残留濃度		採材日
				血漿 (ng/mL)	脂肪 (μg/g)	
ヘレフォード種 未経産雌、体重 150～200 kg	ポアオン投 与、背中 2 か 所、単回投与	4 (血漿)	1.5	9±4	1.2	投与 84 日 後
		1 (脂肪)	2.5	10±3	1.6	
ヘレフォード種 未経産雌、体重 271～277 kg	ポアオン投 与、16 週間 隔、2 回投与	4	1.5	12±5	2.5±0.9	初 回 投 与 42 日後
ブラーム種 去勢雄、体重 280 kg	ポアオン投 与、24 時間間 隔、2 回投与	4	1.5	13±5	1.4±0.4	初 回 投 与 42 日後
ホルスタイン種 未経産雌、体重 200 kg	ポアオン投 与、単回投与	2	1.25	6±2	1.2	投与 42 日 後
ヘレフォード種 未経産雌、体重 217 kg	ポアオン投 与、単回投与	3	1.25	<2±0.5	0.73±0.14	投与 42 日 後

フルアズロンをポアオン投与された牛から授乳した子牛にフルアズロンの移行及び蓄積がみられた。（参照 2） [2 : FNP41/10 -p. 47, 48 (Strong and Swindale, 1993)]

（2）残留試験（牛、皮下投与）

去勢牛（品種不明、3 頭/時点）に ^{14}C 標識フルアズロン（標識位置不明）が単回皮下投与（1.5 mg/kg 体重）され、投与 2 日、2、6 及び 16 週間後の組織中総残留濃度が測定された。

組織中総残留濃度を表 6 に示した。脂肪中濃度は一貫して肝臓及び腎臓中濃度より約 10 倍以上高かった。脂肪は常に最も高い残留を示した。（参照 2） [FNP41/10 -p. 49 (Cameron et al., 1992)]

【事務局より】 「脂肪中のフルアズロン濃度は一貫して肝臓及び腎臓中のフルアズロン濃度より約 10 倍以上高かった。」について、原文では “Fluazuron residue levels in fat were consistently about 10 times higher than those in liver and kidney.”とありますが、本試験において測定しているのは総残留濃度です。「脂肪中濃度」「肝臓及び腎臓中濃度」と記載いたしましたので、ご確認くださいませようお願いいたします。
→【山崎専門委員】 確認しました。

表 6 去勢牛における ^{14}C 標識フルアズロン単回皮下投与後の
組織中総残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

組織	投与後期間			
	2 日	2 週間	6 週間	16 週間
肝臓	0.640～0.903	0.238～0.353	0.230～0.326	0.090～0.140
腎臓	0.269～0.585	0.098～0.214	0.114～0.206	0.071～0.171
筋肉	0.094～0.210	0.027～0.121	0.032～0.082	0.010～0.035
脂肪	0.37～6.89	1.43～4.63	1.76～3.20	0.51～1.17

牛にフルアズロンを単回局所投与（2 mg/kg 体重）し、投与 4 週間後の組織中のフルアズロン濃度が測定された。

フルアズロン濃度は、脂肪（2.4 $\mu\text{g/g}$ ）で最も高く、肝臓（0.10 $\mu\text{g/g}$ ）、腎臓（0.07 $\mu\text{g/g}$ ）及び筋肉（0.07 $\mu\text{g/g}$ ）では低く認められた。脂肪中濃度は、投与 16 週間後で 0.5 $\mu\text{g/g}$ まで徐々に低下した。この残留のパターン及び消失は、他の単回投与試験によって確かめられている。概して、脂肪中濃度は、他の組織中より約 10 倍高かった。投与部位の皮下脂肪及び他の部位（皮下、腎臓又は大網）の脂肪中濃度に差はみられなかった。（参照 4、5） [4 : EMEA -16] [5 : EMEA (2) -16]

放射標識された残留物の大部分は、軟質な抽出力の弱い溶媒で抽出可能であった。牛では、全時点の全ての組織で、フルアズロンが総残留放射活性の 90%以上を占めた。（参照 2） [2 : FNP41/10 -p. 53] 石川さと子専門委員修文

【事務局より】波線部「軟質な」について：

JECFA FNP41/10 p53 の原文では、“The majority of the radiolabeled residues were extractable with mild solvents.” とあります。“mild”をどう訳したらよろしいでしょうか。

→【石川さと子専門委員】 抽出という言葉は重なりますが、「抽出力の弱い溶媒」としたらいかがでしょうか。

→【山崎専門委員】 mild は、通常の、普通の、でいかがでしょうか。

→【宮田専門委員】 穏和な溶媒

(3) 残留試験（妊娠牛）

妊娠牛（品種及び動物数不明）に非標識フルアズロンを 12 週間隔で 3 回ポアオン投与（2 又は 4 mg/kg 体重）し、初回投与 6 週間後に生まれた子牛から、それぞれの親牛の第 2 回、第 3 回投与 6 週間後の時期に、皮下脂肪生検標本を採取した。投与の 2 及び 3 年目に、子牛に前年度親牛が受けた同じ投与量及び投与間隔で、直接ポアオン投与し、再び各回投与 6 週間後に、脂肪生検標本を採取した。脂肪中のフルアズロン濃度が測定された。

脂肪中のフルアズロンの最高値は、投与した年の春にみられた。年 3 回投与の 3 年目の終わりにおいて、脂肪中にフルアズロン残留物の蓄積はみられなかった。2 及び 4 mg/kg 体重の投与量で処理した時、生後 12 週の子牛の脂肪中の初期残留物の最高値はそれぞれ、4.2 及び 6.8 µg/g であり、投与 3 年後の牛（約 2.5 歳）の最高値はそれぞれ、1.6 及び 2.3 µg/g であった。（参照 2）[FNP41/10 -p. 53 (Bull, 1995a)]

牛（品種、性別及び動物数不明）にフルアズロンを 12 週間隔で 3 回局所投与（4 mg/kg 体重）し、脂肪生検標本中のフルアズロン濃度が調べられた。

投与 6 週間後における脂肪中のフルアズロン濃度は、2.1～3 µg/g であった。血漿及び脂肪中の濃度は、第 2 回投与後にはより少なくなり、第 3 回投与後にはさらに少なくなった。

フルアズロンは、牛の乳汁を介して子牛へと移行し、最終的に血漿及び脂肪中の濃度は、母牛より子牛の方が高くなった。12 週間隔の複数回投与により残留物の蓄積を引き起こすことはなかった。春に行った投与後の残留濃度は高い傾向がみられたが、これは冬毛のグルーミングのためであると考えられた。（参照 4、5）[4 : EMEA -16] [5 : EMEA (2) -16]

3. 遺伝毒性試験

フルアズロンの *in vitro* 及び *in vivo* における遺伝毒性試験結果を表 7 及び 8 にまとめた。（参照 3～5、8）[3 : JECFA FAS39 -Table 1] [8 : TRS879 -p. 56, 57] [4 : EMEA -9] [5 : EMEA (2) -9]

表 7 *in vitro* 試験 石川さと子専門委員修文

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	1.14～278 µg/mL ^a (±S9)	陰性

遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79細胞	12.5～500 ng/mL (+S9) 0.625～25 µg/mL (－S9)	陰性
染色体異常試験	ヒトリンパ細胞	14.1～225 µg/mL (+S9) 7.5～120.0 µg/mL (－S9)	陰性
遺伝子 DNA 修復試験	ラット肝細胞	7.5～120.0 0.4～300 µg/mL	陰性
	ヒト線維芽細胞	0.2～50 µg/mL	陰性

a：遺伝毒性なし。しかしながら、S9 存在下、最高濃度で沈殿が生じた。

表 8 *in vivo* 試験

石川さと子専門委員・能美専門委員コメントあり

検査項目	試験対象	用量	結果
核異常試験	チャイニーズハムスター骨髓細胞	1.25～5.0 g/kg 体重/日 ^a	陰性 ^b

a：連続した 2 日間に強制投与されたその日毎の投与量。シクロフォスファミドを陽性対照として用いた。

b：著者は 5.0 g/kg 体重を適用投与可能な最高用量と考えて試験を実施したが、細胞毒性が認められなかったため、実際に骨髓が暴露されていたかは明らかではない。

【石川さと子専門委員】 「核異常試験」→「小核試験」に修正。

【能美専門委員】 原文は“nuclear anomalies”であるので、和訳は核異常試験になります。小核試験とは異なり、染色体ではなく、核の形態の異常を観察している試験と思います。

in vitro では、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、ラット肝細胞及びヒト線維芽細胞を用いた DNA 修復試験で陰性であった。

in vivo では、チャイニーズハムスターの骨髓を用いた核異常試験で陰性の結果が得られているが、細胞毒性がみられなかったため、結論は得られなかった。

しかし、*in vitro* の試験で全て陰性であったこと及び構造が類似しているジフルベンズロンに遺伝毒性はないこと（参照 A：注 審議中）から、フルアズロンは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

【事務局より】 JECFA も EMEA も結論は、遺伝毒性はないとしています。確認事項が異なっています。

JECFA は、遺伝毒性試験成績及びげっ歯類におけるバイオアッセイ (bioassays) の結果に基づき、フルアズロンには遺伝毒性又は発がん性はないと判断しています。

一方で EMEA では、核異常試験の結果は、骨髓がフルアズロンに暴露されたかどうかは明確でない (inconclusive)。 *in vitro* の試験で陰性であったことから、遺伝毒性を示す可能性はないと判断しています。

【石川さと子専門委員】 フルアズロン及び同定されている代謝物は、構造的に DNA と直接共有結合する可能性が低いと考えられます。また、類縁化合物のジフルベンズロンの評価書及び下記の文献において *in vivo* の遺伝毒性が陰性と報告されていることも追記したらいかがでしょうか。

Esref Demir: In vivo genotoxicity assessment of diflubenzuron and spinosad in *Drosophila melanogaster* with the comet assay using haemocytes and the smart assay. Fresenius Environmental Bulletin, 21(12a):3894-3900 (2012)

→【事務局より】 国会図書館になく入手できませんでした。審議中ではありますが、「ジフルベンズロン」の遺伝毒性結果について、追記いたしました。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験（ラット）

ラットにおけるフルアズロンの急性毒性の結果を表 9 に示した。（参照 3～5、8） [8 : JECFA TRS879 -p. 55] [3 : JECFA FAS39 -2. 2. 1 (Schoch, 1986a/ Schoch, 1986b/ Hartmann & Schoch, 1987)] [4 : EMEA -3] [5 : EMEA(2) -3]

表 9 ラットにおけるフルアズロンの急性毒性

動物種	性別及び動物数	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
ラット	雌雄 (系統及び動物数不明)	経口 (0.5%CMC 及び 0.1%ポリソルベート含有水溶液)	>5,000
	(系統、性別及び動物数不明)	経皮	>2,000
	(系統、性別及び動物数不明)	吸入	LC ₅₀ (mg/m ³)
			>5,994

* : LC₅₀ (mg/m³)

観察された中毒症状は、鎮静作用、呼吸困難、眼球突出、立毛及び異常な体位であった。被験動物は 6～11 日以内に回復した。（参照 3） [3 : FAS39 -2. 2. 1]

5. 亜急性毒性試験

(1) 3 週間亜急性毒性試験（ラット、経皮投与）＜参考資料⁵＞

ラット (Tif:RAIf (SPF) 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたフルアズロン ~~（工業用）~~ 原体の 3 週間経皮投与 (0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日、媒体：蒸留水) による亜急性毒性試験が実施された。投与は、被験動物の剃毛した皮膚にフルアズロンを浸したガーゼ・パッチを 1 日 6 時間、週 5 日で行われた。

唯一観察された所見は、100 mg/kg 体重/日投与群の雄における、わずかではあるが、明らかなプロトロンビン時間の延長であった。（参照 3） [3 : JECFA FAS39 -2. 2. 2 (Schochet al., 1988)]

(2) 28 日間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）＜参考資料⁶＞

ラット (Tif:RAIf (SPF) 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたフルアズロン ~~（工業用）~~ 原体の 28 日間強制経口投与 (0、10、100 又は 2,000⁷ mg/kg 体重/日、媒体：0.5%CMC 及び 0.1%Tween 80 含有蒸留水) による亜急性毒性試験が実施された。毒性症状がみられ

⁵ 経皮投与であることから参考資料とした。

⁶ 本試験では、試験期間中に投与量が増量されていることから、参考資料とした。

⁷ JECFA の Food Additives Series No. 39 の 2.2.2 では、最高用量が 1,000 mg/kg 体重/日と記載されているが、同資料の 3. Comments、JECFA の Technical Report Series No. 879 及び EMEA の Summary Report では 2,000 mg/kg 体重/日と記載されていることから、本評価書では 2,000 mg/kg 体重/日と記載した。

なかったため、投与開始 10 日以降に投与量を増量した~~。が~~、最終投与量はそれぞれ 0、3.2～5.6、35～60 及び 1,660～1,920 mg/kg 体重/日であった。吉田敏則専門委員修文

死亡率、臨床症状、眼科検査、体重、摂餌量及び飲水量、剖検又は病理組織学的検査では、投与に関連した影響はみられなかった。

血液生化学検査では、統計的に有意な変化がみられたが、用量相関性がない又は生物学的妥当性がないため、投与に関連したものとは考えられなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群の全ての雄において、わずかではあるが、統計的に有意で、用量相関的なプロトロンビン時間の延長、~~わずかではあるが統計的に有意で用量相関的な~~血小板数の減少が認められた。山手専門委員修文

臓器重量については、全投与動物で平均肝臓重量が増加しており、100 mg/kg 体重/日以上投与群では統計的に有意であった。100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄では平均胸腺重量が減少し、2,000 mg/kg 体重/日投与群でのみ統計的に有意であった。これらの重量変化には病理組織学的所見はみられなかった。(参照 3～5) [3: JECFA FAS39 -2. 2. 2 (Thevenaz et al., 1987)] [4: EMEA -4] [5: EMEA(2) -4] 小川専門委員修文

無作用量 (NOEL) は 3.2～5.6 mg/kg 体重/日と考えられたが、10 及び 100 mg/kg 体重/日投与群において投与量が意図された用量に達していないことから、本試験の妥当性は限定的である。(参照 3) [3: JECFA FAS39 -2. 2. 2 (Thevenaz et al., 1987)]

JECFA は、プロトロンビン時間の延長、肝臓重量の増加、血小板数の減少及び胸腺重量の低下が 100 mg/kg 体重/日以上投与群の雄でみられ、13 週間亜急性毒性試験 [5. (3)] においても雄は雌よりも感受性が高かったとしている。(参照 3) [3: FAS39 -3]

EMEA は、NOEL を 10 mg/kg 体重/日 (3.2 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。(参照 4、5) [4: EMEA -4] [5: EMEA(2) -4]

【松尾専門委員】 このパラグラフは少し解り難く思います。マークした各投与量 (0、10、100 又は 2,000 mg/kg 体重/日) の「相当」量は 0、3.2、35 及び 1,660 mg/kg 体重/日であり増量された後の量は 0、～5.6、～60 及び～1,920 mg/kg 体重/日である、と理解すれば良いのですか？
→【事務局より】 現状の資料では、その詳細や、数値が増量前と増量後の最終投与量を表しているかどうかは、確認が難しい状況です。後述に「意図する投与量に達していなかった」という記載がありますように、投与量 0、10、100、2,000 mg/kg 体重/日で実施したが、実際には最終投与量として 0、3.2～5.6、35～60、1,660～1,920 mg/kg 体重/日しか摂取されていなかったと考えております。

【事務局より】

① 波線部の訳について、ご確認願います。

原文 “The NOEL was 3.2 -5.6 mg/kg bw per day, but the validity of the study is limited due to the fact that the doses intended to be the low and medium doses were not reached.”

→【山手専門委員】 訳としては、これで良いと思います。

② 本試験では試験期間中に投与量を増量しておりますことから、参考資料としています。本試験の取扱いについてご議論をお願いいたします。

→【松尾専門委員】 同意します。

→【吉田敏則専門委員】 最高用量は limit dose の 1,000 mg/kg 以上なので、設定用量に達していないとはいえ、試験としては成立していると思います。実際の用量に幅があるので、NOAEL を EMEA のように低いほうで記載するかどうかポイントかと思います。

→【山手専門委員】 これで結構です。

1 (3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

2 SPF ラット（Tif/RAIf 系、雌雄各 20 匹/群）を用いたフルアズロン~~（工業用）~~原体の
3 13 週間混餌投与〔混餌濃度は 0、100、600、3,500 又は 20,000 ppm（雄で 0、6.4、39、
4 220 及び 1,300 mg/kg 体重/日、雌で 0、6.6、41、240 及び 1,400 mg/kg 体重/日に相当）〕
5 による亜急性毒性試験が実施された。本試験の毒性所見を表 10 に示した。

6 死亡率、臨床症状、眼科検査又は剖検では、投与に関連した影響は認められなかった。

7 体重及び摂餌量は、投与群の雄で対照群と比べてわずかに低下したが、飼料効率に影響
8 はみられなかった。

9 血液生化学検査では、投与群の雌雄ともに統計的に有意な変化がみられたが、一貫性
10 のある変化がない（用量依存性がない又は生物学的妥当性がない）ため、投与に関連し
11 たものとは考えられなかった。全投与群の雄において、プロトロンビン時間の軽度の延
12 長（用量相関性があり、3,500 ppm 以上投与群で統計学的に有意）、~~血小板数の増加（用~~
13 ~~量相関性がなく、3,500 ppm 投与群で統計学的に有意）~~及びリンパ球数の増加（用量相
14 関性があり、20,000 ppm 投与群で統計学的に有意）が認められた。山手専門委員修文

15 切片が無作為に作成~~製~~されていないといった質の劣る試験設計だったが、全投与群の
16 雄、少なくとも 100 ppm 投与群で肝臓の絶対及び相対重量並びにグリコーゲン沈着が
17 有意に増加していた。松尾専門委員・吉田敏則専門委員・山手専門委員コメントあり 心臓（雄）、
18 腎臓、卵巣及び副腎（雌）の絶対及び相対重量の変化は異常な病理組織学的所見を伴っ
19 ていなかった。3,500 ppm 以上投与群の雌雄において、軽度～中等度の肝細胞肥大がみ
20 られ、3,500 ppm 以上投与群の雄では甲状腺濾胞上皮細胞の肥大及び脳下垂体細胞肥大
21 の発生頻度及び強度のわずかな増加が認められた。吉田敏則専門委員・山手専門委員修文

22 著者らは、600 ppm の雄で肝臓重量の影響がみられているが、NOEL は 600 ppm（39
23 ～41 mg/kg 体重/日に相当）であるとしている。（参照 3）[3：JECFA FAS39-2.2.2（Basler
24 et al., 1987）]

25 JECFA は、600 ppm 以上投与群の雄に肝臓の絶対及び相対重量の増加、3,500 ppm
26 以上投与群の雌に肝細胞肥大がみられ、肝臓への影響を基に NOEL を 100 ppm（6.4
27 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。また、同様の所見がラットを用いた慢性毒性/発がん
28 性併合試験 [6. (3)] では観察されなかったことに留意すべきであるとしている。（参照
29 3）[3：JECFA FAS39 -3]

30 EMEA は、NOEL を 100 ppm（6.4 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。（参照 4、5）
31 [4：EMA -5] [5：EMA (2) -5]

32 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、~~600 ppm 以上投与群全~~
33 ~~投与群~~の雄に肝臓の絶対及び相対重量の増加、3,500 ppm 以上投与群の雌雄に肝細胞肥
34 大がみられたことから、~~NOAEL を雄で雄では NOAEL を設定できず LOAEL を~~ 100
35 ppm（6.4 mg/kg 体重/日に相当）、雌で NOAEL を 600 ppm（41 mg/kg 体重/日に相
36 当）と設定した。

37 【事務局より】

- ① 有意ではないが用量相関があるとされる所見の取り扱いについて、ご検討をお願いいたします。

- 【吉田敏則専門委員】 有意な変化のみ記載すればよいと思います。
 →【山手専門委員】 血小板のみ削除可能と考えます、当日議論します。

② 波線部について、訳のご確認をお願いいたします。

原文 “The absolute and relative weights of the liver and glycogen deposition were significantly ~~increased~~ ~~treated~~ in all treated males, due, at least at 100 mg/kg feed, to poor study design, as sections were not made at random.” 松尾専門委員修正

- 【松尾専門委員】 「少なくとも 100 ppm 投与群」の語群が浮いているように感じます、以下でどうでしょうか？
 「切片が無作為に作成されていないといった、少なくとも 100 ppm 投与群で認められる試験設計のまずさのために、全投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量並びにグリコーゲン沈着が有意に増加していた。」
 →【吉田敏則専門委員】 due 以降は意味がよくわからないので、削除してはどうでしょうか。
 「全投与群の雄で肝臓の絶対及び相対重量並びにグリコーゲン沈着が有意に増加していた。」
 →【山手専門委員】 「組織切片の作製が意図的なもので、基本的には組織学的な評価できない。」と考えます。
 「肝臓の絶対と相対重量の増加」は採用可能かと思います。採用については、当日議論したいと思います。

③ また、波線部の所見「全投与群の雄、少なくとも 100 ppm 投与群で肝臓の絶対及び相対重量並びにグリコーゲン沈着が有意に増加」について：

JECFA の肝臓への影響を基に設定した NOEL が 100 ppm であることを考えますと、JECFA はこれらの所見を毒性ととらえていないようです。これらの所見をどう考えたらよろしいでしょうか。

- 【松尾専門委員】 「グリコーゲン沈着」の所見は不確実性を含んでいますが、「肝臓の絶対及び相対重量」は有意な変化を示していると述べています。程度の問題を含んでおりますが、絶対・相対がともに変化すれば有意とする通常の判断基準に従えば NOEL とできないと考えます。
 →【吉田敏則専門委員】 組織変化を伴う用量を毒性ととらえることでよいかと思います。
 →【山手専門委員】 雄 100 ppm を NOAEL と考えますが、当時議論したいと思います。
 →【小川専門委員】 肝重量の増加が 600ppm から意義があるとする根拠が不明瞭に思われます。

表 10 ラットの 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量	雄	雌
20,000 ppm	・リンパ球数の増加	
3,500 ppm 以上	・プロトロンビン時間の延長 ・血小板数の増加（3,500 ppm のみ） ・軽度～中等度の肝細胞肥大 ・甲状腺濾胞細胞肥大及び下垂体細胞肥大の発生頻度及び強度のわずかな増加	・軽度～中等度の肝細胞肥大
600 ppm 以上	・肝臓の絶対及び相対重量の増加	600 ppm 以下 毒性所見なし
100 ppm 以上	毒性所見なし ・肝臓の絶対及び相対重量の増加 ・グリコーゲン沈着の増加	

（４）１か月間亜急性毒性試験（イヌ、混餌投与）＜参考資料⁸＞

イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 匹/群）を用いたフルアズロン~~（工業用）~~原体の 1 か月間混餌投与〔混餌濃度は 200 又は 50,000 ppm（摂取量として 8.5 又は 2,200 mg/kg 体重/日に相当）〕による亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はみられなかった。臨床症状、摂餌量、体重増加量、検眼鏡的、血液学的、臨床的及び尿中パラメーター並びに肉眼的及び病理組織学的所見に、投与に関連したと考えられる変化はみられなかった。（参照 3）〔JECFA FAS39 -2.2.2 (Bloch et al., 1987)〕

（５）３か月間亜急性毒性試験（イヌ、混餌投与）＜参考資料⁹＞

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4～6 匹/群）を用いたフルアズロン~~（工業用）~~原体の 3 か月間混餌投与（混餌濃度は 0、500、5,000 又は 50,000 ppm）による亜急性毒性試験が実施された。

各群のうち何匹かが試験中に感染症（恐らくレプトスピラ症）の症状を示した。

感染症に起因しない所見は、5,000 ppm 以上投与群の雌における主幹動脈の変性、炎症又は肥大性変化であった。しかし、この所見は、1 年間慢性毒性試験〔6. (1)〕の 13 週目における中間検査では確認されなかった。（参照 3）〔JECFA FAS39 -2.2.2 (Gretener et al., 1988)〕

6. 慢性毒性及び発がん性試験

（１）１年間慢性毒性試験（イヌ、混餌投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 6 匹/群）を用いたフルアズロン~~（工業用）~~原体の 1 年間混餌投与〔混餌濃度は 0、200、3,000 又は 50,000 ppm（雄で 0、7.5、110 又は 1,900 mg/kg 体重/日、雌で 0、7.1、120 又は 2,000 mg/kg 体重/日に相当）〕による慢性毒性試験が実施された。衛星群（雌雄各 2 匹）を設定し、投与開始 13 週で中間検査（死亡率、臨床症状、体重、摂餌量、検眼鏡検査、血液学的、血液化学的及び尿検査、臓器重量並びに剖検及び病理組織学的検査を含む）を実施した。本試験の毒性所見を表 11 に示した。

死亡例はみられなかった。投与の影響は、主に 50,000 ppm 投与群の雄 2 例（1 例は 13 週で、もう 1 例は 52 週で安楽死処置）にみられ、摂餌量の低下、一過性の体重減少並びに 13 週以降における ALP、AST 及び ALT の上昇であった。病理組織学的検査では、50,000 ppm 投与群の雄に肝臓に軽度な~~多巣性の~~慢性炎症を伴う微細な多巣性出血が~~明らかに~~みられた。 山手専門委員修文

3,000 ppm 投与群の雄の 13 週以降及び 50,000 ppm 投与群の雌の 39 週以降に ALP 活性の軽度の上昇も認められた。50,000 ppm 投与群の雌ではリン濃度がわずかに低下した。（参照 3～5）〔3 : JECFA FAS39 -2.2.2 (Briffaux, 1988a/ 1990)〕〔4 : EMEA -6〕〔5 : EMEA (2) -6〕

JECFA は、~~5,000~~3,000 ppm 投与群の雄に、摂餌量の減少、一過性の体重減少、ALP、

⁸ 用量設定試験であること、用いた動物数が少なく、対照群が設定されていないことから参考資料とした。

⁹ 本試験では感染症がみられたことから、参考資料とした。

AST 及び ALT の上昇、肝臓の軽度な~~多巣性~~慢性炎症を伴う微細な多巣性出血がみられ、3,000 ppm 投与群の雄及び 50,000 ppm 投与群の雌に ALP の軽度の上昇がみられたことから、NOEL を 200 ppm（7.5 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。（参照 3）

[3 : JECFA FAS39 -3] 山手専門委員・小川専門委員修文

EMA は、NOEL を 200 ppm（7.5 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。（参照 4、5）
[4 : EMA -6] [5 : EMA(2) -6]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、50,000 ppm 投与群の雄において、ALP、AST 及び ALT の上昇、肝臓における病理所見がみられ、ALP 上昇は 3,000 ppm 投与群の雄及び 50,000 ppm 投与群の雌においてもみられたことから、NOAEL を雄で 200 ppm（7.5 mg/kg 体重/日に相当）、雌で 3,000 ppm（120 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。

表 11 イヌの 1 年間慢性毒性試験における毒性所見

山手専門委員修文

投与量	雄	雌
50,000 ppm	・摂餌量の低下、一過性の体重減少、 ・ALP、AST 及び ALT の上昇、肝臓の 多巣性 慢性炎症を伴う微細な多巣性出血	・ALP 上昇、リン濃度低下
3,000 ppm 以上	・ALP 上昇	3,000 ppm 以下
200 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

【事務局より】 50,000 ppm 投与群における摂餌量の低下、一過性の体重減少について毒性と捉えるかどうかご確認くださいませうお願いいたします。

（２）２年間慢性毒性/発がん性併合試験試験（ラット、混餌投与）

SPF ラット（Tif:RAIF 系、雌雄各 80 匹/群）を用いたフルアズロン~~（工業用）~~原体の 2 年間混餌投与〔混餌濃度は 0、50、500、10,000 又は 20,000 ppm（雄で 0、1.9、18、380 又は 780 mg/kg 体重/日、雌で 0、2.1、21、440 又は 920 mg/kg 体重/日に相当）〕による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。各群雄雌各 10 匹を 1 年後の中間検査に用いた。臨床症状、死亡率、体重、摂餌量、検眼鏡検査、血液学的（雌雄各 20 匹/群）、血液化学的（雌雄各 10 匹/群）及び尿検査（雌雄各 10 匹/群）並びに臓器重量を観察し、詳細な剖検及び病理組織学的検査を実施した。

生存率（対照群 56～67%、投与群 54～73%）については、投与による影響はみられなかった。20,000 ppm 投与群において最終検査時にはみられなかったが中間検査時には~~小さな~~軽微な影響が認められた。雌で肝臓及び腎臓の相対的重量が有意に低下したが、形態学的変化を伴わなかった。雄で~~微小の~~軽微な肝細胞肥大が認められた。20,000 ppm 投与群の雌では投与 2 年目に体重増加量が低下した。しかし、これは統計学的な有意差はみられなかった。これらの所見は毒性学上に重要でないものと考えられた。

腫瘍の発生率の増加はみられなかった。 吉田敏則専門委員・山手専門委員修文

500 ppm 以上投与群の雌雄におけるフルアズロンの濃度は血液中で 1.3～2.3 µg/mL、脂肪中で 290～440 µg/g であったことから、体内のフルアズロンの総量は 500 ppm の

1 投与で最大に達するようにみえた。50 ppm 投与群では定常状態には到達しなかった。
2 血液：脂肪の比率は、全群においてほぼ 1 : 200 であった。（参照 3～5） [3 : JECFA FAS39
3 -2.2.3 (Bachmann et al., 1991b; Maier, 1991b)] [4 : EMEA -11] [5 : EMEA(2) -11]

4 本試験では 13 週間亜急性毒性試験 [5. (3)] でみられた肝臓への毒性影響が中間及び
5 最終検査でもみられなかった。JECFA は、マウスを用いた発がん性試験 [6. (3)] 及び
6 本試験において、体内のフルアズロンの総量は、比較的低濃度 [マウス及びラットでそ
7 れぞれ約 400 及び 500 ppm (それぞれ 43 及び 18 mg/kg 体重/日に相当)] で最大に達
8 するようにみえ、それより高い投与量では血液及び脂肪中のフルアズロン濃度が増加し
9 なかった。理由は明確になっていない。短期投与試験では、血液及び脂肪中の濃度が測
10 定されていないため、同様の影響が生じているかはわからないとしている。（参照 3） [3 :
11 JECFA FAS39 -3]

12 EMEA は、本試験の NOEL を 20,000 ppm (730 mg/kg 体重/日に相当¹⁰) と設定し、
13 フルアズロンに発がん性はないとしている。（参照 4、5） [4 : EMEA -11] [5 : EMEA(2) -11]

14 本試験は公比が 2.5～20 倍ととても大きくなっているが、食品安全委員会動物用医薬
15 品専門調査会は、本試験において、20,000 ppm 投与群でみられた影響は毒性学的に重
16 要ではないと考えられたため、NOAEL を最高用量である 20,000 ppm (雄で 780 mg/kg
17 体重/日、雌で 920 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。発がん性はみられなかった。 山

18 手専門委員コメントあり

19 【事務局より】

① 訳のご確認

原文 “In the long-term studies of toxicity, the total amount of fluazuron in the body appeared to reach a maximum at relatively low levels (approximately 400 and 500 mg/kg feed, equal to 43 and 18 mg/kg bw per day in mice and rats, respectively), as the concentration of the compound in blood and fat did not increase at higher levels. The reason is not clear. It is not known whether a similar effect occurred in the short-term studies, because blood and fat levels were not measured.”

→ 【山手専門委員】 示される訳文になると思います。

② 本試験の取扱いについて：用量設定の公比が 2.5～20 倍となっています。本試験の取扱いについてご議論をお願いいたします。

→ 【吉田敏則専門委員】 NOAEL が最高用量であれば問題ないかと思います。

→ 【山手専門委員】 公比については、どこかで一言触れておき、「発がん性がない」結論は、評価可能と思います。

20 (3) 2 年間発がん性試験（マウス、混餌投与）

21 SPF マウス（Tif-MAGf 系、雌雄各 60 匹/群）を用いたフルアズロン ~~（工業用）~~ 原体
22 の 2 年間混餌投与 [混餌濃度は 0、40、400、4,000 又は 9,000 ppm (雄で 0、4.5、45、
23 450 又は 990 mg/kg 体重/日、雌で 0、4.3、43、430 又は 970 mg/kg 体重/日に相当)]
24 による発がん性試験が実施された。臨床症状、死亡率、体重、摂餌量及び飲水量、血液
25 化学的变化（雌雄各 10 匹/群）及び臓器重量について観察し、詳細な剖検及び病理組織
26 学的検査を実施した。本試験の毒性所見を表 12 に示した。
27

¹⁰ EMEA 評価書のとおりに記載した。

生存率（対照群 40～45%、投与群 43～58%）~~と同じように~~、臨床症状、体重及び摂餌量に投与による影響はみられなかった。飲水量は、9,000 ppm 投与群の雌、試験 2 年目の 400 及び 4,000 ppm 投与群の雌で一貫して増加したが、40 ppm 投与群の雌及び全投与群の雄では対照群と同程度であった。 山手専門委員修文

血液学的検査、臓器重量及び剖検では投与に関連した変化を示さなかった。

~~臓器重量及び剖検では、対照群及び投与群において同等であった。~~ 小川専門委員修文

投与に関連した非腫瘍性病変として、4,000 ppm 以上投与群の雌雄において、被膜下の水晶体の線維被膜 (subcapsular lens fibres) の軽度の壊死及び石灰沈着を特徴とする 水晶体の白内障 (cataract of the crystalline lens) の発生率の増加、4,000 ppm 以上投与群の雄で前立腺組織のび慢性過形成 (diffuse hyperplasia of prostatic glandular tissue) の発生率の増加傾向がみられた。さらに、用量相関性がない子宮の変化 (400 ppm 以上投与群で炎症性ポリープの発生率の増加、4,000 ppm 以上投与群で内腔の拡張の増加、9,000 ppm 投与群で血栓症を伴う血腫及び血管拡張の増加) が注目された。

腫瘍の発生率は増加しなかったが、9,000 ppm 投与群の何例かのいくつかの臓器において悪性リンパ腫を伴う全身性浸潤 (systemic infiltration with malignant lymphoma) の発生率のわずかな増加が認められた。動物 1 匹当たりのリンパ腫の総数及びリンパ腫を有する動物の総数は、対照群との間に有意な差はみられなかった。(参照 3) [3 : JECFA FAS39 -2.2.3 (Bachmann et al., 1991a)]

本試験において、4,000 及び 9,000 ppm 投与群におけるフルアズロン濃度は血液中で 4.9～8.7 µg/mL、脂肪中で 880～970 µg/g であったが、400 ppm 投与群においてもわずかに低いだけであったことから、体内のフルアズロンの総量は約 400 ppm の投与で最大に達するようにみえた。40 ppm 投与群では定常状態には到達しなかった。血液：脂肪の比率は、全群においておよそ 1 : 200 であった。(参照 3～5) [3 : JECFA FAS39 -2.2.3 (Maier, 1991a)] [4 : EMEA -10] [5 : EMEA (2) -10]

JECFA は、本試験及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験[6. (2)]において、体内のフルアズロンの総量は、比較的低濃度〔マウス及びラットでそれぞれ約 400 及び 500 ppm (それぞれ 43 及び 18 mg/kg 体重/日に相当)〕で最大に達するように見え、それより高い投与量では血液及び脂肪中のフルアズロン濃度は増加しなかった。理由は明確になっていない。短期投与試験では、血液及び脂肪中の濃度が測定されていないため、同様の影響が生じているかはわからないとしている。子宮における病理組織学的変化を基に NOEL を 40 ppm (4.3 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。(参照 3) [3 : JECFA FAS39 -3]

EMEA は、本試験の NOEL を 40 ppm (4.3 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、フルアズロンに発がん性はないとしている。(参照 4、5) [4 : EMEA- 10] [5 : EMEA (2) -10]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、4,000 ppm 以上投与群の雄で水晶体の白内障の発生率の増加等、400 ppm 以上投与群で炎症性の子宮ポリープの発生率の増加等がみられたことから、NOAEL を雄で 400 ppm (45 mg/kg 体重/日に相当)、雌で 40 ppm (4.3 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。発がん性はみられなかった。

【事務局より】 波線部について、訳のご確認をお願いいたします。

原文 “In the long-term studies of toxicity, the total amount of fluazuron in the body appeared to reach a maximum at relatively low levels (approximately 400 and 500 mg/kg feed, equal to 43 and 18 mg/kg bw per day, in mice and rats, respectively), as the concentration of the compound in blood and fat did not increase at higher levels. The reason is not clear. It is not known whether a similar effect occurred in the short-term studies, because blood and fat levels were not measured.”

→【山手専門委員】 示される訳文になると思います。

表 12 マウスの 2 年間発がん性試験における毒性所見（非腫瘍性病変）

投与量	雄	雌
9,000 ppm		・子宮の血栓症を伴う血腫及び血管拡張の増加
4,000 ppm 以上	・ 水晶体 の白内障の発生率の増加 ・ 前立腺び慢性過形成の増加	・ 水晶体 の白内障の発生率の増加 ・ 子宮の内腔拡張の増加
400 ppm 以上	400 ppm 以下 毒性所見なし	・ 飲水量の増加 ・ 子宮の炎症性ポリープの 発生率 の増加 山手専門委員修文
40 ppm		毒性所見なし

【事務局より】 400 ppm 以上投与群の雌における飲水量の増加について毒性と捉えるかどうかご確認くださいようお願いいたします。

7. 生殖発生毒性試験

（1）~~多世代繁殖試験~~に先立つ用量設定試験（ラット）＜参考資料¹¹

ラット（Ico:OFASD 系、雄 7 匹及び雌 14 匹/群）を用いたフルアズロン~~（工業用）~~原体の混餌投与（混餌濃度は 0、200、1,000、7,000 又は 20,000 ppm）による~~多~~2世代繁殖試験に先立って、用量設定試験が実施された。雄には交配前 2 週間及び交配期間中に投与し、その後安楽死処置した。雌には交配 2 週間前から分娩後 21 日まで投与し、その後雌及びその児と一緒に安楽死処置した。

試験中に雌雄いずれにおいても死亡又は投与に関連した臨床症状はみられなかった。F₀動物の摂餌量及び体重増加量、交配前期間（precoital period）及び妊娠持続期間に、投与による影響はみられなかった。また、授精（insemination）、生殖能力（fecundity）、受精率（fertility）、~~再吸収指数~~胚の死亡吸収率、死産、~~子育~~哺育行動（nursing behaviour）、F₁の生存児数、それらの身体発育又は新生児~~期~~若しくは出生後の死亡率に影響はみられなかった。

F₁の出生時の平均体重は影響を受けなかったが、7,000 ppm 以上投与群において成長率のわずかな遅延が哺乳期間の終了頃にみられた。

剖検では投与に関連した影響は認められなかった。（参照 3）[3 : JECFA FAS39- 2.2.5.1 (Briffaux, 1988b)]

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、7,000 ppm 以上投与群~~

¹¹ 用量設定試験であることから参考資料とした。

~~で成長率のわずかな遅延がみられたことから、NOAEL を 1,000 ppm と設定した。~~ 青

山専門委員修文

【事務局より】 本試験の取扱いについて：

JECFA は本試験に NOAEL 等を設定しておりません。本試験の取扱いについてご議論をお願いいたします。

→【青山専門委員】 JECFA の評価書(資料 34 ページ, 2.2.5.1 の冒頭)に予備試験(Preliminary study of reproductive toxicity)である旨が明記されていますので、この試験の結果から NOAEL を求めるべきではありません(そのような目的で実施された試験ではありません)。参考データとするか、不要であれば(通常は予備試験の結果まで評価書に記載しないのであれば)削除すべきと考えます。

→【渡邊専門委員】 どのような目的の Preliminary study か分かりませんが、参考データで良いと思います。このため、このデータから NOAEL の設定はすべきではないと思います。

(2) 2 世代繁殖試験(ラット)

ラット(Ico:OFASD 系、雌雄各 30 匹/群)を用いたフルアズロン~~(工業用)~~原体の混餌投与(混餌濃度は 0、100、1,500 又は 20,000 ppm ; 0 又は 5~1,000 mg/kg 体重/日に相当)による 2 世代繁殖試験が実施された。投与は交配前からその後連続 2 世代の妊娠及び授乳期間にわたり、少なくとも 100 日間行われた。~~2 組の同腹児はそれぞれの世代ごとに哺育させ、最初の F₁ 同腹児 (F_{1a}) の雄及び雌動物を選択して、次世代繁殖のため選択したを得るとともに、F_{1b} 及び F_{2b} 児動物の離乳後に親動物 (P 及び F₁) をと殺し、解剖検した。~~次世代繁殖に選ばれなかった F_{1a} 児動物並びに F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b} 児動物は哺乳 21 日後に検査された。

親動物で唯一認められた影響は摂餌量及び体重~~についてのみ~~であり、生殖機能について影響はみられなかった。20,000 ppm 投与群の F₁ 雌では、最初の妊娠期間の体重がわずかに低下し、1,500 ppm 以上投与群では 2 回の哺乳期間の最後に摂餌量がわずかに低下する傾向を示した。 渡邊専門委員修文

20,000 ppm 投与群の両世代の新生児の生存率は、最初の交配後にわずかに低下したが、その後の交配からの同腹児は影響されなかった。出生 4 日から離乳までの児の生存率はどの世代においても影響を受けなかった。全ての同腹児の出生時の体重は対照群のそれと同等であった。しかし、20,000 ppm 投与群における体重増加量は、全ての世代(F_{1a}、F_{1b}、F_{2a} 及び F_{2b})で低下し、1,500 ppm 投与群では F_{1a}、F_{2a} 及び F_{2b} 世代で低下していた。(参照 3~5) [3 : JECFA FAS39 -2.2.5.1 (Barrow & Briffaux, 1991)][4 : EMEA -7][5 : EMEA(2) -7]

JECFA 及び EMEA は、本試験の NOEL を 100 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。(参照 3~5) [3 : JECFA FAS39 -3][4 : EMEA -7][5 : EMEA(2) -7]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、フルアズロンは親動物に生殖機能に悪一般毒性的影響を及ぼさなかったことから、~~母親~~動物に対する NOAEL を最高用量の 20,000 ppm (1,000 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。また、1,500 ppm 以上投与群に児動物のわずかな成長遅延(体重増加量の低下)がみられたことから、~~児動物に対する繁殖に及ぼす影響に関する~~ NOAEL を 100 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当)

と設定した。 **青山専門委員修文**

【事務局より】 JECFA 及び EMEA は、本試験の NOEL という設定の仕方をしており、母動物や児動物に対して置き方をしていないです。本専門調査会の NOAEL について、母動物及び児動物それぞれに対して設定しておりますが、設定の仕方について、ご確認いただきますようお願いいたします。

また、公比がとて大きくっておりますが、NOAEL 等の設定に問題はないでしょうか。

→【青山専門委員】 この種の試験では、哺育児の体重低下の原因が母親の哺育能力低下によるものか哺育児に対する被験物質の直接的影響によるものかを区別することができないので、親動物に対する一般毒性的影響（systemic toxicity）と繁殖に及ぼす影響（reproductive toxicity、親動物の繁殖指標に現れる変化と哺育児の成長に関する指標に現れる変化の両者）に区分すべきと考えます。また、被験物質は雄にも曝露されていますので、雄親動物に関して特段の記載がないことから、雄親動物にも一般毒性的影響は認められなかったと判断されます。したがって、結論は「フルアズロンは親動物に一般毒性的影響を及ぼさなかったことから、親動物に対する一般毒性的影響に関する NOAEL を最高用量の 20,000 ppm（1,000 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。また、1,500 ppm 以上投与群に児動物のわずかな成長遅延（体重増加量の低下）がみられたことから、繁殖に及ぼす影響に関する NOAEL を 100 ppm（5 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。」とすべきと考えます。

→【渡邊専門委員】 母動物及び児動物において、被験物質に対する感受性やその作用機序が異なっているので、両者を分けて NOAEL を記載すべきと考えます。事務局の記載で良いと思います。なお、青山先生がご指摘しているように、母動物に対する影響を「一般毒性的影響」と「繁殖に及ぼす影響」と分けることもできますが、本剤についてとくに分けて記載しなくとも良いと思います。

（3）発生毒性試験（ラット）

交配させた交尾を確認した SPF ラット（Tif:RAIf 系、雌 24 匹/群）にフルアズロン ~~（工業用）原体~~ を強制経口投与（0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日、媒体：0.1%ポリソルベート溶液）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6～15 日に行い、妊娠 21 日に母動物及び胎児を検査した。 **松尾専門委員・青山専門委員修文**

100 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例は全胎児を流産した。投与に関連した影響は母動物では観察されなかった。また、着床数、生存児数、再吸収数 胚の死亡 吸収率、胎児重量及び同腹児重量に投与による影響は認められなかった。（参照 3～5） [3 : JECFA FAS39 -2.2.5.2 (Thouin, 1988)] [4 : EMEA -8] [5 : EMEA (2) -8] **青山専門委員修文**

JECFA 及び EMEA は、フルアズロンは 1,000 mg/kg 体重/日まで投与しても母体毒性はなく、胚毒性、胎児毒性及び催奇形性を示さなかったとしている。（参照 3～5） [3 : JECFA FAS39 -3] [4 : EMEA -8] [5 : EMEA (2) -8]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物並びに胚及び胎児への影響はみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

（4）発生毒性試験（ウサギ）

交配させた交尾を確認した ウサギ（チンチラ種、雌 20 匹/群）にフルアズロン ~~（工業用）原体~~ を経口投与（0、10、100 又は 1,000 mg/kg 体重/日、媒体：3 w/w % トウモロコシデンプン水溶液）し、発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 7～19 日に行い、妊

1 娠 29 日に母動物及び胎児を検査した。

2 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 匹が不完全な挿管により死亡し、別の 1 匹には胎児
3 全てを再全胚吸収しが認められた。着床後胚死亡の発生率は、早期再吸収の割合胚死亡
4 吸収率がわずかに高くなったことにより、全投与群でわずかに増加した。しかし、背景
5 データの範囲内であることから、投与に関係したものではないと考えられた。生存胎児
6 数及び腹ごとの同腹児合計体重は投与の影響を受けなかった。全ての投与群で胎児体
7 重はがわずかに増加していた。ため、各群ごとのにおける重量増加は統計的に有意であ

8 った（青山専門委員）平均胎児体重には統計的に有意な高値がみられた。

9 （渡邊専門委員）平均胎児体重の増加は統計的に有意であったが、腹ごとの同腹
10 児ごとでは合計体重に有意な差は認められなかった。他の影響は観察されなかった。（参
11 照 3～5）[3 : JECFA FAS39 -2.2.5.2 (Thomann, 1988)][4 : EMEA -8][5 : EMEA(2) -8] 青山専門委
12 員・渡邊専門委員修文

13 JECFA 及び EMEA は、フルアズロンは 1,000 mg/kg 体重/日まで投与しても母体毒
14 性はなく、胚毒性、胎児毒性及び催奇形性を示さなかったとしている。（参照 3、4）（参
15 照 3～5）[3 : JECFA FAS39 -3][4 : EMEA -8][5 : EMEA(2) -8]

16 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、母動物並びに胚及び胎
17 児への影響はみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日
18 と設定した。催奇形性は認められなかった。

19 8. その他の知見

20 (1) 急性眼刺激性試験（ウサギ）

21 ウサギ（NZW 種、雄 3 匹）にフルアズロン（工業用）原体 0.1 mL を点眼（56 mg）
22 し、眼刺激性が調べられた。

23 投与後 24 時間までに動物は少し赤色に変化し、角膜及び結膜に浮腫を生じた。虹彩
24 の炎症は認められなかった。（参照 3）[3 : JECFA FAS39 -2.2.1 (Schoch, 1986 c)]

25 (2) 急性皮膚刺激性試験（ウサギ）

26 ウサギ（NZW 種、雄 3 匹）にフルアズロン（工業用）原体 0.5 g を半密閉塗布し、皮
27 膚刺激性が調べられた。

28 皮膚反応は認められなかった。（参照 3）[3 : JECFA FAS39 -2.2.1 (Schoch, 1986d)]

29 (3) 急性皮膚刺激性試験（モルモット）

30 モルモット（パーブライトホワイト種、雌雄各 10 匹）にフルアズロン（工業用）原体
31 を 20%のプロピレングリコールを用いて皮内投与又はワセリンを用いて表皮に塗布（投
32 与量不明）し、最適化試験が実施された。

33 皮膚感作は認められなかった。（参照 3）[3 : JECFA FAS39 -2.2.1 (Schoch & Gfeller, 1987)]

34 (4) 安全性試験

35 牛（ヘレフォード種、雌雄各 3 頭/群）の首から臀部にかけての背中に沿って、市販フ
36 ルアズロン製剤（Acatak®）を 0 回（対照群）、単回、3 回又は 5 回ポアオン投与（2
37

mg/kg 体重) し、安全性試験が実施された。被験動物を投与後 8 週間観察し、副作用を観察した。

動物に刺激や不快感をもたらさない毛皮の~~硬い層の痂皮層~~形成以外に、全ての投与量で影響はみられなかった。寺岡専門委員修文・松尾専門委員修文案あり 体重、摂餌量、体

温、血液学的又は血液生化学的パラメータ二に薬剤に関連する変化はみられなかった。

(参照 3) [3 : JECFA FAS39 -2.2.6 (Bowen & Strong, 1993)]

石川さと子専門委員修文

【事務局より】

① 波線部について、訳のご確認をお願いいたします。

原文 “Apart from the formation of a crusty layer on the skin and coat, which caused no irritation or discomfort to the animals, the formulation was well tolerated at all doses.” 松

尾専門委員修正

→【松尾専門委員】 「全ての投与量で調剤（剤の調合）は動物が十分に耐えられるものであった」ではいかがでしょうか。

市販ポアオン製剤である Acatak® を規定の用法・用量に従って使用した場合、牛の毛皮に a ~~硬い層痂皮層~~が生じたが、動物は、投与による刺激に対する臨床症状は示さなかった。病理組織学的検査では皮膚に小さな病理学的変化が認められたのみで~~あった。~~ b これは皮殻の品質には影響しない。 (参照 3) [3 : JECFA FAS39 -2.2.6 (Strong, 1993; Strong & Bowen, 1993)] 松尾専門委員・寺岡専門委員修文あり 三森委員修文

【事務局より】

① 波線部 (a. 及び b.) について、訳のご確認をお願いいたします。

a. 原文 “a crusty layer”

b. 原文 “Histopathological examination showed only minor pathological changes in the skin, which had no effect on the hide quality”

→【松尾専門委員】 問題はないと考えますが、変更するのであれば、以下でいかがですか？
「病理組織学的検査では皮膚に小さな病理学的変化が認められたのみで、この変化が上皮の特性に影響するものではなかった。」

→【寺岡専門委員】 a. 痂皮層でよいのではないのでしょうか。 b. 事務局原案どおりでよいと思います。

市販フルアズロンを有効成分とする市販製剤 (Acatik) を単回皮下投与 (1 mg/kg 体重) された牛又は 2 回皮下投与 (2.5 mg/kg 体重を投与後、5 mg/kg 体重を投与) されたイヌにおいて、投与部位に副作用及び局所反応はみられなかった。(参照 3) [3 : JECFA FAS39 -2.2.5.2 (Suarez, 1988; Genchi, 1990)] Acatak と思われましたが JECFA 評価書原文まま Acatik と記載しています。

(5) 抗真菌作用

ベンジルフェニル尿素誘導体が抗真菌活性を示すとの報告がいくつかある。作用機序として、真菌細胞壁のキチンの合成阻害に関係している可能性がある。これらの抗真菌作用以外に、フルアズロンには有効な抗菌活性があるとは考えられていない。(参照 4、5) [4 : EMEA -12] [5 : EMEA (2) -12]

1 (6) フルアズロンの分解産物<参考資料¹²⁾>

2 牛肉中に存在するフルアズロン~~の~~について、加熱調理（通常のオーブン加熱、煮る、
3 炒める又はレンジ調理）による分解産物の生成~~を、~~が検討された。1.5 mg/kg 体重の用
4 量でフルアズロンを皮下投与（推奨された投与方法ではない）した去勢牛由来の筋肉及
5 び脂肪試料を用いて分析した。~~結果、フルアズロンは~~筋肉試料では部分的に、脂肪試料
6 では完全に~~フルアズロンは~~分解し、[3-(3-chloro-5-trifluoro-methyl-2-pyridinyloxy)-4-
7 chlorophenyl]-1-amine に~~分解変換~~された。 石川さと子専門委員修文

8 この分解産物は、*S. typhimurium* の TA98、TA100、TA1535 及び TA1537 株又は
9 *Escherichia coli* の WP2 *uvrA* 株を用いた復帰突然変異試験において変異原性を示さな
10 かった。（参照 3） [3 : JECFA FAS39 -2.2.7 (Schulze-Aurich, 1992c; Maier, 1993)]

12 加熱調理による分解産物についての遺伝毒性試験であることから参考資料とした。

III. 食品健康影響評価

1. 国際機関等の評価

(1) JECFA の評価

JECFA は、1997 年にフルアズロンの評価結果を公表している。JECFA は、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における子宮の病理組織学的変化に関する NOEL 4.3 mg/kg 体重/日及び安全係数 100 に基づいて、一日摂取許容量 (ADI) を 0～40 µg/kg 体重と設定した。(参照 3) [3 : JECFA FAS39 -4]

(2) EMEA の評価

EMEA は、2005 年及び 2006 年にフルアズロンの評価結果を公表している。EMEA は、各種毒性試験で最も低い NOEL であるマウスを用いた 2 年間試験の子宮の病理組織学的変化に基づく 4.3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を用いて、ADI を 0.043 mg/kg 体重と設定した。(参照 4、5) [4 : EMEA -13] [5 : EMEA (2) -13]

2. 食品健康影響評価について

フルアズロンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられる。また、マウスを用いた発がん性試験及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において、発がん性は認められなかった。したがって、フルアズロンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

フルアズロンの各種毒性試験の結果から最も低い用量で認められた影響は、マウスを用いた 2 年間発がん性試験における雌の飲水量の増加及び子宮の炎症性ポリープの増加であり、NOAEL は 40 ppm (4.3 mg/kg 体重/日) であった。

フルアズロンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.043 mg/kg 体重/日とすることが適切であると考えられた。

以上より、フルアズロン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当と考えられる。

フルアズロン _____ mg/kg 体重/日

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

1 表 13 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

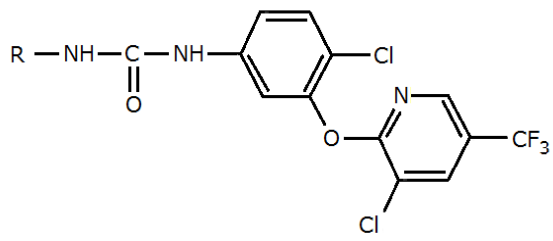
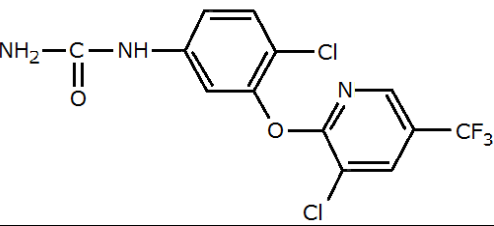
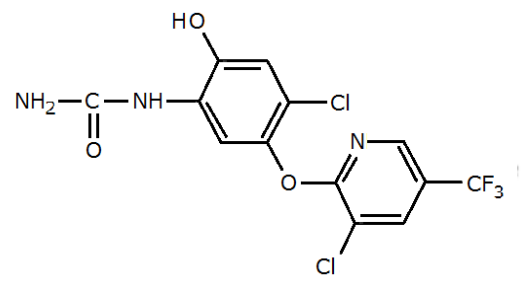
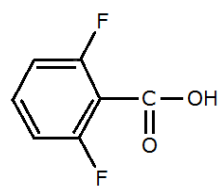
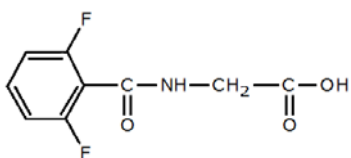
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	2 年間 発がん 性	0、40、400、4,000、9,000 ppm (雄：0、4.5、45、 450、990、雌：0、4.3、 43、430、970 に相当)、混 餌投与	雌 4.3 (40 ppm) 飲水量の増加、子宮の病理 変化 (炎症性ポリープ) 発がん性なし	雌 4.3 (40 ppm) 飲水量の増加、炎症性子宮 ポリープ 発がん性なし
ラット	3 週間 亜急性 毒性	0、10、100、1,000、 経皮投与	10 雄：わずかながら明らかな プロトロンビン時間の延長	
	28 日 間亜急 性毒性	0、10、100、2,000 (最終 投与量 0、3.2～5.6、35～ 60、1,660～1,920)、 強制経口投与	3.2～5.6 プロトロンビン時間の延 長 (雄)、肝臓重量の増加、 血小板数及び胸腺重量の 低下	3.2～5.6 雄：プロトロンビン時間の 延長、肝臓重量の増加、血 小板数及び胸腺重量の低 下
	13 週 間亜急 性毒性	0、100、600、3,500、 20,000 ppm (雄：0、6.4、 39、220、1,300、雌：0、 6.6、41、240、1,400 に相 当)、混餌投与	雄 6.4 (100 ppm) 雄：肝臓の絶対及び相対重 量の増加	雄 6.4 (100 ppm) 雄：肝臓の絶対及び相対重 量の増加
	2 年間 慢性毒 性 / 発 がん性 併合	0、50、500、10,000、 20,000 ppm (雄：0、1.9、 18、380、780、雌：0、 2.1、21、440、920 に相 当)、混餌投与	— 毒性学上有意な影響なし 発がん性なし	雄 730 (20,000 ppm) ¹³
	多世代 繁殖毒 性	0、1,000、7,000、20,000 ppm、混餌投与	— 7,000 ppm：成長率のわず かな遅延 (授乳期間)	
	2 世代 繁殖毒 性	0、100、1,500、20,000 ppm (0、5～1,000 に相 当)、混餌投与	5 (100 ppm) 児動物の成長のわずかな 遅延	5 (100 ppm) 児動物の成長のわずかな 遅延
	発生毒 性	0、10、100、1,000、 強制経口投与	1,000 母体毒性、胚/胎児毒性な し 催奇形性なし	1,000 母体毒性、胚/胎児毒性な し 催奇形性なし
ウサギ	発生毒 性	0、10、100、1,000、 経口投与	1,000 母体毒性、胚/胎児毒性な し 催奇形性なし	1,000 母体毒性、胚/胎児毒性な し 催奇形性なし
イヌ	1 か月 間亜急 性毒性	200、50,000 ppm (8.5、 2,200 に相当)、 混餌投与	— 投与に関連したと考えら れる変化はなし	
	3 か月 間亜急 性毒性	0、500、5,000、50,000 ppm、混餌投与	— 5,000 ppm 雄：主幹動脈の 変性、炎症、肥大	

¹³ EMEA 評価書のとおりに記載した。

1 年間 慢性毒 性	0、200、3,000、50,000 ppm（雄：0、7.5、110、 1,900、雌：0、7.1、120、 2,000 に相当）、 混餌投与	200 ppm（雄 7.5） 雄：ALP のわずかな増加	200 ppm（雄 7.5） 雄：ALP のわずかな増加
ADI 設定根拠資料		マウスを用いた 2 年間発 がん性試験 NOEAL：4.3 SF：100	マウスを用いた 2 年間発 がん性試験 NOEAL：4.3 SF：100
ADI		0.04	0.043

1
2

1 〈別紙 1：代謝物/分解物略称〉

略称	化学名
代謝物 A	
代謝物 B	3-[3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロ-6-ヒドロキシフェニル]ウレア 
代謝物 C	3-[3-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジニルオキシ)-4-クロロ-6-ヒドロキシフェニル]ウレア 
代謝物 D	2,6-ジフルオロ安息香酸 
代謝物 E	2,6-ジフルオロ馬尿酸 

2
3
4

1 〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
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)〕
CMC	カルボキシメチルセルロース
EMEA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/UV	高速液体クロマトグラフィー/紫外吸光検出器
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LS DC	液体シンチレーション計測
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
T _{1/2}	(消失) 半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー

2

3

〈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）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. JECFA: Fluazuron. Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 41-10. 1997. [\[FNP41/10\]](#)
3. JECFA: Fluazuron. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 39, 1997. [\[FAS39\]](#)
4. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, FLUAZURON, Summary Report, 2005. [\[EMEA\]](#)
5. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, FLUAZURON, Summary Report (2), 2006. [\[EMEA \(2\)\]](#)
6. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998 年 [\[ブラッド獣医学辞典\]](#)
- [B. Novartis Animal Health Home Page](#)
7. ノバルティスアニマルヘルス株式会社：フルアズロン食品健康影響評価関連資料（牛の代謝試験）（Ciba-Geigy Limited: [CHLOR-PHENYL-(U)-¹⁴C] CGA 157419: Nature of Metabolites in Excreta and Tissues in Ruminant Cattle Following Single Topical Administration, 1996.）（非公開） [\[メーカー資料\]](#)
8. JECFA: Fluazuron. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Forty-eighth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 879, 1998. [\[TRS879\]](#)
- [A. 食品安全委員会農薬専門調査会・動物用医薬品専門調査会：（案）農薬・動物用医薬品評価書「ジフルベンズロン」（2014 年 7 月 25 日時点版）](#)