

（案）

動物用医薬品評価書

ジシクラニル

2017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.....	4
○食品安全委員会委員名簿.....	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿.....	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿.....	6
○第 198 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿.....	6
○要 約.....	7
I. 評価対象動物用医薬品の概要.....	8
1. 用途.....	8
2. 有効成分の一般名.....	8
3. 化学名.....	8
4. 分子式.....	8
5. 分子量.....	8
6. 構造式.....	8
7. 使用目的及び使用状況.....	8
II. 安全性に係る知見の概要.....	9
1. 薬物動態試験.....	9
(1) 薬物動態試験（ラット）.....	9
(2) 薬物動態試験（羊）.....	10
2. 残留試験.....	13
(1) 残留試験（羊）.....	13
(2) 残留マーカーについて.....	18
3. 遺伝毒性試験.....	18
4. 急性毒性試験（ラット）.....	22
5. 亜急性毒性試験.....	22
(1) 28 日間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞.....	22
(2) 90 日間亜急性毒性試験（ラット）.....	23
(3) 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）.....	24
6. 慢性毒性及び発がん性試験.....	26
(1) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）.....	26
(2) 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）.....	28
(3) 12 か月間慢性毒性試験（イヌ）.....	31
7. 生殖発生毒性試験.....	32
(1) 2 世代繁殖試験（ラット）.....	32
(2) 発生毒性試験（ラット）.....	34
(3) 発生毒性試験（ウサギ）.....	34

1	8. その他の毒性試験.....	35
2	(1) 皮膚刺激性試験（ウサギ）	35
3	(2) 眼刺激性試験（ウサギ）	35
4	(3) 皮膚感作性試験（モルモット）	35
5	(4) 安全性試験（羊）＜参考資料＞	35
6	(5) 免疫毒性（イヌ）	35
7	(6) 嗅上皮の色素沈着に関する検討を行った試験	35
8	(7) 肝細胞腫瘍のメカニズム検討	36
9	9. 一般薬理試験	39
10	10. ヒトにおける知見	40
11		
12	III. 国際機関等の評価.....	41
13	(1) JECFA の評価	41
14	(2) EMA の評価	41
15	(3) 豪州政府の評価.....	41
16		
17	IV. 食品健康影響評価について	42
18		
19	・表 22 JECFA、EMEA、豪州政府及び食品安全委員会動物用医薬品専門調査会におけ	
20	る各種試験の無毒性量等の比較	44
21	・別紙 1：代謝物/分解物略称	46
22	・別紙 2：検査値等略称	46
23	・参照	47
24		

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
 2007 年 3 月 5 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について
 要請（厚生労働省発食安第 03050320319001 号）
 2007 年 3 月 6 日 関係資料の接受
 2007 年 3 月 8 日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2008 年 7 月 16 日 第 7 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
 2016 年 10 月 27 日 第 195 回動物用医薬品専門調査会
 2017 年 1 月 12 日 第 198 回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

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

(2015 年 6 月 30 日まで)	(2017 年 1 月 6 日まで)	(2017 年 1 月 7 日から)
熊谷 進（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
山添 康（委員長代理）	熊谷 進	吉田 緑
三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝	石井 克枝
上安平 洵子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

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

(2010 年 3 月 31 日まで)

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

(2011 年 9 月 30 日まで)

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

(2012 年 6 月 30 日まで)

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

(2013 年 9 月 30 日まで)

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

* : 2012 年 8 月 22 日から

** : 2012 年 10 月 1 日から

(2015 年 9 月 30 日まで)

山手 丈至 (座長)	川治 聡子	松尾 三郎
小川 久美子 (座長代理)	須永 藤子	宮田 昌明
青木 博史	辻 尚利	山崎 浩史
青山 博昭	寺岡 宏樹	吉田 和生
石川 さと子	能美 健彦	吉田 敏則
石川 整	舞田 正志	渡邊 敏明

(2016 年 3 月 31 日まで)

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

(2016 年 4 月 1 日から)

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

1

2 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿>

(2009 年 9 月 30 日まで)

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

3

4 <第 198 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿>

本間 正充	森田 健
-------	------

5

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 評価書、EMA 評価書、豪州政府提出資料等)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(ラット及び羊)、残留(羊)、遺伝毒性、急性毒性(ラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)等の試験成績である。

[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

昆虫成長抑制剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジシクラニル

英名：Dicyclanil

3. 化学名

IUPAC

英名：4,6-diamino-2-cyclopropylaminopyrimidine-5-carbonitrile

CAS (No. 112636-83-6)

英名：4,6-diamino-2-cyclopropylaminopyrimidine-5-carbonitrile

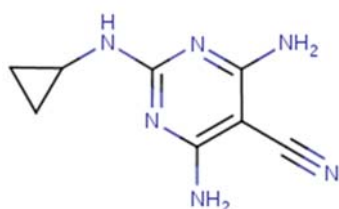
4. 分子式

$C_8H_{10}N_6$

5. 分子量

190.2

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

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

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

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

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

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

II. 安全性に係る知見の概要

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

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

代謝物略称及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態試験

第 195 回審議済

（1）薬物動態試験（ラット）

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

① 吸収及び排泄

いずれの投与群でも雌雄及び投与量に関係なく、消化管からの吸収が 80～85%で、最終投与後 24 時間で投与量の 93～96%が排泄された（特に尿中が主で 79～83%、糞中が 6～12%）。その後の 24 時間で排泄されたのは僅か 2～3%であり、吸収されたジシクラニルの迅速な排泄が示された。（参照 3、8） [3: JECFA -2.1.1(Hassler, 1994)] [8: FNP41-13 (p. 30)]

② 分布

低用量投与群の最終投与 24 時間後のジシクラニルの組織中放射活性濃度は、肝臓 (270 ng eq/g)、血液 (170 ng eq/g)、腎臓 (37 ng eq/g) 及びその他の組織 (23 ng eq/g) で、筋肉及び消化管は合わせて 4 ng eq/g 以下であった。72 時間後の組織中濃度の減少は、血液を除き 24 時間後の値の 40～80%で、濃度の減少は非常に緩やかであった。血中放射活性は赤血球で検出された。組織中濃度は投与量に比例し、性差はなかった。（参照 3～5） [JECFA -2.1.1(Hassler, 1994)] [4, 5: EMEA (1)-3, (2)-3]

③ 代謝

尿、糞及び組織中の代謝物が TLC 及び HPLC により同定された。尿、糞及び組織中の代謝物パターンは 12 分画になり、基本的に投与量及び雌雄による違いはなかった。代謝物の中で総投与量の 48～54%を占める最大の分画は、尿中の代謝物の大半を占めており、*N*-(4,6-diamino-5-cyanopyrimidin-2-yl)-propionamide (MET-1U) と同定された。ジシクラニルも尿中にみられたが、総投与量の 2%（低用量投与群）及び 7%（高用量投与群）であった。他の尿中代謝物は、2,4,6-triaminopyrimidine-5-carbonitrile (MET-4U) (9～10%)、3-(4,6-diamino-5-cyanopyrimidin-2-ylamino) propionic acid (MET-5U) (4～10%) 及び 2-(4,6-diamino-5-cyanopyrimidin-2-ylamino)-3-hydroxypropionic acid

(MET-3U) (1~3%) であった。これらの代謝物は、糞中에서도同定されたが、総投与量の3%以下と著しく低い濃度であった。ジシクラニルも糞中にみられたが、約1%であった。肝臓及び腎臓では、これらの極性代謝物のほかにMET-4Uが最大の分画であり、ジシクラニル及び恐らくMET-1Uと考えられるものが少量みられた。筋肉及び脂肪では、定性的に同様ではあるが定量的に異なる代謝物パターンが認められ、非極性代謝物が多くみられた(特に脂肪で顕著)。(参照3~5) [JECFA -2.1.1 (Hassler, 1994; Thanei, 1996a)] [4, 5: EMEA (1)-3, (2)-3]

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

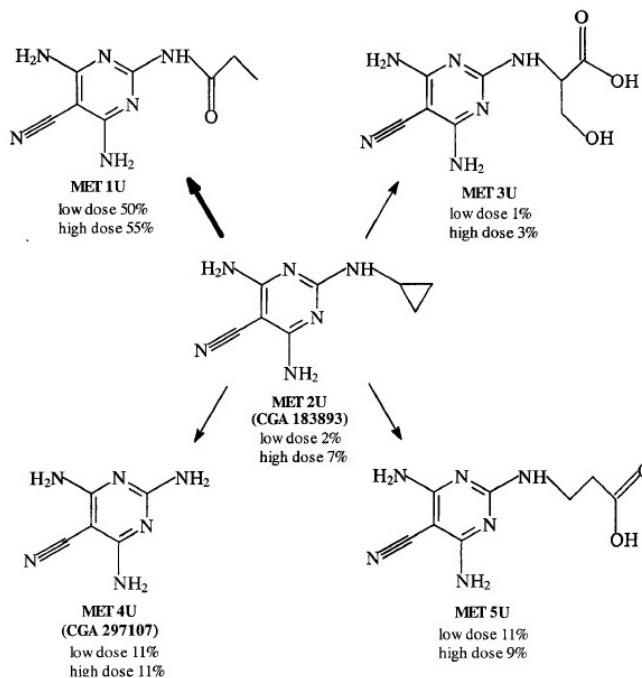


図1 推定されるジシクラニル(MET-2U)の代謝経路(参照8)

(2) 薬物動態試験(羊)

① 局所投与(噴霧投与及びポアオン投与)

a. 羊(Oxford Down 種、雌雄各2匹/群、計16匹/4群)の背部、脇腹及び足先に

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

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

全血中 C_{max} は 0.051 eq/g³、T_{max} は投与約 4~6 時間後であった。個体ごとの濃度は日々変動していた。その後、放射活性は急速に減少し、投与 48 時間後までに検出限界以下となった。組織中濃度は、投与 1 日後に概ね最大となり、肝臓及び皮下脂肪で高く、腎臓、大網及び腎周囲脂肪並びに筋肉ではより低かった。(参照 4、5、8、9) [4, 5: EMEA (1)-4, (2)-4] [8: FNP41-13 (p.32/ Gifford & Dunsire, 1994)] [9: 豪州資料 Ref.5.3(Gifford, LJ & Dunsire JP, 1994)]

上記試験 ([pyrimidine-2-¹⁴C]標識ジシクラニルを 1.25 g 分投与された群⁴) 由来の排泄物、羊毛及び組織のプール試料が TLC 及び HPLC により分析された。肝臓及び腎臓からの放射活性の抽出率は時間とともに減少したが、主要代謝物は MET-4U、量的には少ないがジシクラニル及び MET-1U であった。肝臓及び腎臓の消失半減期(T_{1/2}) は、それぞれ 1 日及び 1~3 日であった。筋肉及び脂肪中の主要代謝物はジシクラニル、量的には少ないが MET-4U であり、筋肉中では MET-1U も主要代謝物であった。

(参照 8、9) [8: FNP41-13 (p. 31/ Thanei P, 1996)] [9: 豪州資料 Ref. 5. 4 (Thanei P, 1996)]

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

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

投与部位の羊毛中の放射活性は 20,000 µg eq/g で最も高く、経時的な減少はみられ

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

⁴ 投与量について、上記の試験と合わないが、参照 9 の記述に従った。

なかった。腹部羊毛 (200 µg eq/g) にみられるように他の部位への拡散が幾らかみられた。全血中 C_{max} は 0.048 eq/g⁵、 T_{max} は投与 12~48 時間後であった。個体ごとの放射活性濃度は日を追って変動したが、ジシクラニル及び代謝物の $T_{1/2}$ は約 9 日 (4 個体の平均) をピークに、放射活性の緩やかな減少を示した。尿及び糞中の排泄量から、7 日後の吸収量は投与量の 4% であった。肝臓、皮下脂肪及び後躯筋肉に高値の残留がみられた。(参照 4、5、8、9) [4, 5: EMEA (1)-4, (2)-4] [8: FNP41-13 (p. 32-33/ McLean & Dunsire, 1996; Phillips, 1996)] [9: 豪州資料 Ref. 5.5 (McLean CL & Dunsire JP, 1996)]

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

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

d. 羊 (品種、雌雄及び頭数不明) に放射標識したジシクラニル (標識位置不明) を単回局所 (ポアオン) 投与 (35 mg/kg 体重、投与部位不明) したところ、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中の放射活性濃度は、投与 3 日後で、それぞれ 227、44~225、454 及び 78 ng eq/g であり、投与 21 日後には、それぞれ 33、14~71、454 及び 54 ng eq/g に減少した。筋肉及び脂肪中の代謝物は主としてジシクラニルであり、肝臓及び腎臓中ではジシクラニル及び MET-4U であった。血漿、全血、肝臓及び腎臓の $T_{1/2}$ は、それぞれ 8、9、13 及び 10 日であり、筋肉及び脂肪では 2~11 日の範囲内であった。

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

⁶ 投与量について、上記の試験と合わないが、参照 9 の記述に従った。

(参照 4、5) [EMA(1)-17, (2)-17]

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

② 静脈内投与

- a. 羊（メリノ種、雄 1 頭）にジシクラニルが頸静脈内投与（0.1 mg/kg 体重）された。投与 5 分後の血漿中ジシクラニル濃度は約 100 ng/mL であった。代謝や血流からの流出がないと仮定した場合の期待値は 1,000～2,000 ng/mL であった。採取した血液又は血漿を 37℃で 3 時間インキュベートしてもジシクラニルは安定であった。ジシクラニルの投与後 48 時間の尿への排泄は僅かに 1%、糞へは 35%であった。（参照 9） [豪州資料 Ref. 5. 7(Strong MB, MS, Kearney EM, 1992)]

③ 経口投与（胃内投与含む。）

- a. 羊（メリノ種、雄 2 頭）にジシクラニルが胃チューブで一日 1 回、5 日間投与（0.5 mg/kg 体重）された。投与 6 時間後の血漿中ジシクラニル濃度は 98～200 µg/g で、その後は急速に減少し、投与 24 時間後には 5～38 µg/g 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 9） [豪州資料 Ref. 5. 8 (Bull MS & Kearney ,Em, 1988)]

- b. 羊（メリノ種、雄 1 頭）にジシクラニルを胃チューブで単回投与（10 mg/kg 体重）し、投与 7 日後に肝臓、腎臓、筋肉及び腎周囲脂肪を採取し、毎日糞を採取した。また、血液及び尿を採取した。

ジシクラニルは筋肉、肝臓、腎臓又は腎周囲脂肪から検出されなかった。血漿及び尿中濃度は投与 0.25～1 日後にピーク（C_{max}）に達した後、急速に減少し、投与 7 日後にはそれぞれ 0.005 µg/g 以下及び 0.03 µg/g となった。尿、糞及び血漿中の T_{1/2} はいずれも約 1～3 日であった。（参照 9） [豪州資料 Ref. 5. 9(Strong MB & Kearney EM, 1993)]

2. 残留試験

第 195 回審議済

(1) 残留試験（羊）

- ① 毛刈りしていない羊（品種及び雌雄不明、6 頭）にジシクラニルを 99 mg/kg 体重（最大治療量）又は 199 mg/kg 体重（最大治療量の 2 倍）の用量で局所（ポアオン）投与し、組織中のジシクラニル及び MET-4U 濃度が測定された。

99 mg/kg 体重投与群では、種々の可食組織で非常に低い濃度のジシクラニルが検出され、MET-4U は特に腎臓に残留していた。また、筋肉及び肝臓でも僅かに高く存

在していた。MET-4U の最高濃度が投与 14 日後に腎臓で検出され (110 ng/g)、28 日後には 40 ng/g に減少した。199 mg/kg 体重投与群では、投与 7 日後まで低濃度 (約 20 ng/g) のジシクラニルが脂肪及び腎臓から検出された。筋肉及び肝臓では、投与 28 日後まで検出された (30 ng/g)。相当濃度の MET-4U が、投与 28 日後の筋肉 (20 ng/g)、肝臓 (90 ng/g) 及び腎臓 (80 ng/g) に存在していた。(参照 4、5) [EMA (1)-18, (2)-18/4th study]

② 毛刈り 1 日後及び 6 週後の羊 (メリノ種、雌雄 2 頭/群) の背部にジシクラニルを単回局所 (ポアオン) 投与 (100 又は 200 mg/kg 体重) し、投与 7、14、21、28 及び 56 日後の組織中のジシクラニル及び MET-4U 濃度が測定された。ジシクラニル及び MET-4U の定量下限は、いずれも 0.01 µg/kg であった。

組織中のジシクラニル及び MET-4U の最大残留値を表 1 に、平均濃度を表 2 に示した。(参照 4、5、8、9) [4, 5: EMA (1)-18, (2)-18/5th Study][8: FNP41-13 (p. 35/ Peterson & George, 1997)][9: 豪州資料 Ref8. 5 (Peterson SM & George B, 1997)]

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

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

() 内は最大残留値がみられた時点 (投与後日数)

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

投与量	投与時期	試料 (n=4)	分析対象	投与後日数				
				7	14	21	28	56
100 mg/kg 体重	毛刈り 1 日後	肝臓	ジシクラニル	0.42	0.12	0.04	<0.02	0.08
			MET-4U	0.24	0.14	0.11	0.08	0.06
		腎臓	ジシクラニル	0.35	0.08	<0.02	<0.01	<0.04
			MET-4U	0.39	0.34	0.11	0.10	0.06
		筋肉	ジシクラニル	0.32	0.12	0.03	<0.02	<0.05
			MET-4U	0.12	0.07	0.04	0.02	<0.03
		皮下脂肪	ジシクラニル	0.08	0.10	<0.01	<0.01	<0.04
			MET-4U	0.03	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01

200 mg/kg 体重	毛刈り 6 週後	腎周囲脂肪	ジシクラニル	0.04	<0.02	<0.01	<0.01	<0.01
			MET-4U	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		肝臓	ジシクラニル	0.24	0.18	0.07	0.05	0.02
			MET-4U	0.15	0.15	0.09	0.08	<0.03
		腎臓	ジシクラニル	0.20	0.14	<0.05	<0.04	<0.02
			MET-4U	0.23	0.16	0.13	0.08	0.05
		筋肉	ジシクラニル	0.18	0.13	0.05	<0.05	0.02
			MET-4U	0.10	0.07	0.04	0.03	0.01
		皮下脂肪	ジシクラニル	0.04	0.21	0.03	0.12	<0.01
			MET-4U	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
		腎周囲脂肪	ジシクラニル	<0.02	<0.03	<0.01	<0.01	<0.01
			MET-4U	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	毛刈り 1 日後	肝臓	ジシクラニル	1.21	0.46	0.32	0.22	<0.02
			MET-4U	0.49	0.23	0.37	0.18	0.08
		腎臓	ジシクラニル	0.94	0.33	0.22	0.18	<0.02
			MET-4U	0.41	0.24	0.34	0.26	0.07
		筋肉	ジシクラニル	0.80	0.34	0.20	0.14	<0.02
			MET-4U	0.48	0.11	0.12	0.10	0.03
		皮下脂肪	ジシクラニル	0.24	0.89	0.05	<0.04	<0.02
			MET-4U	0.05	0.03	0.03	<0.02	<0.01
		腎周囲脂肪	ジシクラニル	0.16	0.06	0.03	<0.03	<0.01
			MET-4U	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	毛刈り 6 週後	肝臓	ジシクラニル	0.81	0.59	0.39	0.22	0.20
			MET-4U	0.44	0.37	0.28	0.20	0.09
		腎臓	ジシクラニル	0.73	0.43	0.33	0.16	0.13
			MET-4U	0.46	0.48	0.30	0.14	0.13
		筋肉	ジシクラニル	0.58	0.40	0.24	0.18	0.10
			MET-4U	0.25	0.20	0.08	0.08	0.03
		皮下脂肪	ジシクラニル	0.20	1.46	0.08	<0.03	<0.03
			MET-4U	0.03	0.04	0.02	<0.01	<0.01
		腎周囲脂肪	ジシクラニル	0.08	0.09	0.05	<0.03	<0.02
			MET-4U	<0.01	<0.03	<0.01	<0.01	<0.02

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

組織中のジシクラニル及び MET-4U の最大残留値を表 3 に、平均濃度を表 4 に示した。各品種における最大残留値は全て投与 11 日後以内にみられた。ジシクラニル及び MET-4U の最大残留値及び平均濃度は、メリノ種のほうが交雑種より高かった。

（参照 4、5、8） [4, 5: EMEA(1)-18, (2)-18/6th Study] [8: FNP41-13 (p. 37/ Peterson & George, 1997a)]

表 3 羊におけるジシクラニル局所投与後の最大残留値 (μg/g)

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

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

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

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

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

メリノ種成羊では、総残留物（ジシクラニル+MET-4U）としては投与 56 日後の肝臓、腎臓及び筋肉に、それぞれ 0.09、0.10 及び 0.06 μg/g が認められた。投与 4 か月後では、痕跡量が内臓（肝臓及び腎臓）にみられたが、カーカス⁷（筋肉及び脂肪）では定量できなかった。

⁷ 臓器を取り除いた残渣

交雑種子羊では、痕跡量の MET-4U が 4 か月後の腎臓にみられたが、他の臓器には定量できる程度の残留物はなかった。(参照 4、5、8、9) [4, 5: EMEA(1)-18, (2)-18/7th Study][8: FNP41-13(p. 38/ Smal & George, 1997)][9: 豪州資料 Ref8. 6(Smal MA & George B, 1997)]

表 5 羊におけるジシクラニル局所（噴霧）投与後の最大残留値（ $\mu\text{g/g}$ ）

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

() 内は最大残留値がみられた時点（投与後日数）

- ⑤ 投与 1 日前又は 7 週間前に毛刈りされた羊（White Alp 種、雌雄不明、6 頭/時点）にジシクラニルを局所（ポアオン）投与（100 mg/kg 体重）し、投与 7、14、21 及び 35 日後の組織中のジシクラニル及び MET-4U 濃度が HPLC により測定された（定量限界 0.01 $\mu\text{g/g}$ ）。

組織中のジシクラニル及び MET-4U 濃度を表 6 に示した。肝臓及び腎臓では、MET-4U が主体で、脂肪ではジシクラニルが主体であった。筋肉では、ジシクラニル及び MET-4U が同量存在していた。脂肪での残留値は、採取部位で相当変動した。腎周囲脂肪及び投与部位の皮下脂肪の平均濃度は、相当程度低かった。3 か所の異なる筋肉部位から採取されたが、平均濃度は大差なかった。(参照 6、8、10) [6: EMEA (3)-2][8: FNP41-13 (p. 38/ Hotz, 1999)][10: FNP41/15 (p. 38/ Hotz, 1999)]

表 6 羊におけるジシクラニル単回局所（ポアオン）投与後の組織中のジシクラニル及び MET-4U 平均濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

投与時期	試料 (n=6)		分析対象	投与後日数			
				7	14	21	35
毛刈り 1 日 後	肝臓		ジシクラニル	0.13	0.04	0.03	LOQ
			MET-4U	0.25	0.10	0.07	0.03
	腎臓		ジシクラニル	0.08	0.02	0.02	LOQ
			MET-4U	0.18	0.07	0.06	0.02
	筋 肉	前肢	ジシクラニル	0.09	0.03	0.02	LOQ
			MET-4U	0.07	0.04	0.03	LOQ
		後肢	ジシクラニル	0.08	0.03	0.02	LOQ
			MET-4U	0.07	0.03	0.08	LOQ
		腰部	ジシクラニル	0.09	0.03	0.02	LOQ
			MET-4U	0.07	0.04	0.03	LOQ
	脂	大網	ジシクラニル	0.39	0.19	0.13	0.06

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

LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

(2) 残留マーカーについて

EMEA は、これらの試験から、ジシクラニル及び MET-4U が異なる組織で主要な残留物であったことから、ジシクラニル及び MET-4U の和が残留の指標となる化合物であるとしている。(参照 4、5) [EMEA(1)-17, (2)-17]

3. 遺伝毒性試験

未審議

ジシクラニルの遺伝毒性に関する各種試験結果を表 7 及び表 8 に示した。(参照 3～5、11) [3: JECFA 2.2.4] [4, 5: EMEA(1)-11, (2)-11] [11: 文献① (Moto et al., 2003)]

表 7 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537	20～5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3)
	<i>S.typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	313～5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 3)

遺伝子突然変異試験	チャイニーズ V79 ハムスター 肺由来 (V79) 細胞、hprt 部位 石川専門委員修正	12.4～400 µg/mL (－S9)	陰性 ^a (参照 3)
		24.7～667 µg/mL (+S9)	陰性 ^b (参照 3)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵巣由来 (CHO) 細胞 石川専門委員修正	20.8～83.4 µg/mL (－S9)	陰性 ^c (参照 3)
		166.75～667 µg/mL(+S9)	陰性 ^d (参照 3)
不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)	ラット肝初代培養細胞	6.2～670 µg/mL	陰性 (参照 3)

a：最高用量において細胞毒性が認められた。

b：最高用量において弱い細胞毒性が認められた。

c：最高用量において ~~弱い~~ 細胞毒性が認められた。

d：最高用量において弱い細胞毒性が認められた。

石川専門委員修正

表 8 *in vivo* 試験

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

《第 195 回調査会時評価書記載案》

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

《第 195 回調査会後事務局案》

全ての *in vitro* 試験、小核試験及びコメットアッセイにおいて、いずれも陰性の結果が得られた。一方、トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験において、陽性の結果が得られたが、投与量が高用量であること及び投与期間が 13 週間と長期にわたることに起因する可能性が高いと考えた。

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、ジシクラニルは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。

【事務局より】

第 195 回動物用医薬品専門調査会にて、「発がん性がある、もしくは少なくともポテンシャルはあるというところで、遺伝毒性をどう評価するかという点について、慎重な議論が必要であろう」、とされたことを踏まえ、事務局にて新たに案を作成いたしましたので、ご確認をお願いいたします。

【能美専門委員】

＜遺伝毒性試験に関する専門調査会としての結論の修正案＞

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

以上のことから、ジシクラニルの生体に対する遺伝毒性は、発がん性との関連で考察すべきと考えた。

※雌マウスの肝臓で見られた発がん性に突然変異が関与していることは否定しがたいと思います。問題は、発がん性あるいは *in vivo* の変異原性が低用量でも観察されるのかという点だと思います。

【本間専門参考人】

遺伝毒性試験からトランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験を削除すべきと考えます。ジシクラニルは GLP で行われた復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、UDS 試験、*in vivo* 小核試験で陰性を示し、明らかに非遺伝毒性物質である。また、国際的にも非遺伝毒性発がん物質と広く認知されている。一方、提出されたトランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験は、1 用量しか試験されていないこと、陽性対照が無いこと、投与期間が長期にわたることなど、標準的な試験ガイドラインから大きく逸脱している。従って、この陽性の試験結果は信頼性に乏しく、これまでの試験結果陰性を否定できるほどでは無いと考える。

【森田専門参考人】

標準バッテリー陰性の発がん性物質の評価についてはすでに 10 年以上前の 2005 年の IWGT で議論されています（論文は Kasper et al, 2007）。そこでは、例としてジシクラニルもあげられていますが、もちろん TGR の知見は含まれていません。しかし、TGR の知見（Shane et al, 1999）を含めたものとしてオキサゼパム等の例が参考になると思います。また、非遺伝毒性発がん物質の代表として扱われているフェノバルビタールや Wyeth 14646 にも TGR 陽性知見があります（Singh et al, 2001）。ジシクラニルも含め、これらの TGR 陽性知見は 13W 以上の長期投与で認められたものです。

OECD TG488 (2013) では、Thybaud et al (2003) の IWGT 見解をもとに、8W 超の投与の結果については注意が必要としています。TG 試験の評価書採用の可否は議論いただくとして、採用した場合の「第 195 回調査会後事務局案」に対するコメント（改定案）です。

＜遺伝毒性試験に関する専門調査会としての結論の修正案＞

全ての *in vitro* 試験、ならびに *in vivo* 試験ではマウスを用いた骨髄小核試験及び肝臓を含むコメントアッセイにおいて、いずれも陰性の結果が得られた。一方、トランスジェニックマウス遺伝子突然変異試験において、雄では陰性であったが、雌で陽性の結果が得られた。しかしながら、この陽性反応は長期（13 週間）にわたる投与により生じた DNA 酸化損傷と細胞増殖に起因するものと考えられた。証拠の重みづけに基づき、ジシクラニルに直接的遺伝毒性作用は認められず、ジシクラニルは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えた。

また、枝葉末節ですが、表 7 における *hprt* 部位は「*hprt* 遺伝子」に、表 8 における TG 試験の陽性は「陽性（雌のみ）」とするのがいいと思います。

<<第7回確認評価部会>>

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

<<第195回動物用医薬品専門調査会>>

【事務局より】

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

【能美専門委員】

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

<遺伝毒性試験に関する専門調査会としての結論の修文案>

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

【石川専門委員】

<遺伝毒性試験に関する専門調査会としての結論の修文案>

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

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

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

第7回確認評価部会では、突然変異が検出された結果と、ジシクラニルが代謝を受けることによって CYP1A1 が誘導され、活性酸素種 (ROS) の産生上昇が起こったことについて議論されています。このときの議論にもありますが、8-oxodG 量が増加した結果は、in vitro で ROS が検出されたことで説明され、その後何らかの理由によって雌のみに腫瘍を産生することで、話が繋がります。ジ

シクラニルそのものの構造からは活性酸素が産生されるように思えませんので、肝代謝の過程で産生されると考えた場合、低濃度の場合は生体内での活性酸素消去系によってその影響は打ち消される可能性があります。

ここで、2013 年の Tasaki らの論文では、活性酸素生成系を有する非遺伝毒性肝発がん物質について、gpt delta マウスを用いた実験を行い、8-OHdG が有意に上昇する条件でも遺伝子突然変異の誘発がみられず、ROS による酸化ストレスは発がんプロモーターにはなるが遺伝毒性的に作用する可能性は低いとあります (Tasaki et al. J App Toxicol 2013; 33:1433-1441)。この論文で検出している 8-OHdG のレベルをジシクラニルの結果 (参照 16) と比較すると、ジシクラニルの方がレベルが低く、このことから参照 16 で報告されている雌のみへの影響は 8-oxodG やその原因になる ROS だけではなく、性差のある他の何らかの因子によることも考えられます。

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

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

4. 急性毒性試験 (ラット)

第 195 回審議済

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

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

表 9 ラットの急性毒性試験結果一覧

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

5. 亜急性毒性試験

第 195 回審議済

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料⁸>

ラット (Tif RAIf 系、雌雄各 5 匹) を用いたジシクラニルの 4 週間経皮投与 (0、5、

⁸ 経皮投与であることから、参考資料とした。

30、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。投与は、1 日 6 時間を週 5 日間、剪毛した背部皮膚の密封包帯法により行われた。

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

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

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

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

JECFA は、本試験に NOEL 等を設定していない。

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

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

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

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

また、肉眼的又は病理組織学的な変化も認められなかった。500 ppm 投与群の雌 1 例で乳腺腫瘍が認められたが自然発生と考えられた。(参照 3~5) [3: JECFA 2.2.2(Bachmann, 1993)] [4, 5: EMA(1)-6, (2)-6]

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

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

表 10 90 日間亜急性毒性試験（ラット）における平均被験物質摂取量

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

（3）90 日間亜急性毒性試験（イヌ）**第 195 回調査会修正**

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

1,500 ppm 投与群の雄 1 例が強直性間代性痙攣を伴う全身状態の悪化で 11 週目に死亡した。死因は剖検では明らかにならなかった。

眼科的検査では投与に関連した変化は認められなかった。

尿検査及び剖検では、投与に関連した影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、肝細胞の傷害性を示す明らかな**形態学的**所見は認められなかった（~~No morphological signs of hepatocellular damage were apparent.~~）。（参照 3～5）[JECFA 2.2.2 (Altmann, 1995)]

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

一方、EMEA は、肝臓の病理組織学的所見における変化が全ての投与群で認められたことから、NOAEL は設定できなかったとしている。（参照 4、5）[EMEA (1)-6, (2)-6]

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

【吉田敏則専門委員】

（JECFA の判断における“肝細胞浮腫”という文言について）一般的な用語ではない。肥大、水腫性変性のこと？

【事務局より】

原著は「hepatocyte oedema without hepatocellular damage」です。他の部分に合わせて、「肝細胞肥大」との文言にした方がよろしいでしょうか。

表 11 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）における平均被験物質摂取量

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

1

表 12 90 日間亜急性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・軽度の運動失調、不自然な尾上げ、頻繁な震え等（9～11 週から）、嘔吐、糞中の血痕 ・体重減少、摂餌量減少を伴う体重増加抑制 ・軽度な小球性低色素性赤血球を伴う Hb 及び Ht の軽度の減少 ・Alb 軽度減少 ・血漿 Ca、K、尿素、Cre 及び T.Bil 減少 ・肝臓及び副腎の絶対及び相対重量の増加、腎臓の相対重量の増加 ・胸腺、精巣及び脾臓の絶対及び相対重量の減少 ・肝臓の線維化を伴う軽度～中程度の限局性又は多巣性の被膜下炎症（2/4 例）、小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大（1/4 例） ・胸腺萎縮（全例） ・腸間膜リンパ節の軽度リンパ性萎縮（3/4 例） ・軽度～顕著な前立腺組織の萎縮（全例） ・軽度の精細管萎縮（3/4 例）、精子形成の顕著な減少（全例）	・軽度の運動失調、不自然な尾上げ、頻繁な震え等（9～11 週から）、嘔吐、糞中の血痕 ・摂餌量減少を伴う体重増加抑制 ・軽度な小球性低色素性赤血球を伴う Hb 及び Ht の軽度の減少 ・血漿 Ca、K、尿素、Cre 及び T.Bil 減少 ・肝臓、副腎及び腎臓の絶対及び相対重量の増加 ・脾臓の絶対及び相対重量の減少 ・肝臓の線維化を伴う軽度～中程度の限局性又は多巣性の被膜下炎症（3/4 例）、小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大（全例） ・脾臓の軽度な白脾髄萎縮（全例）
500 ppm 以上	・一部の動物に一過性の非常に軽度な摂餌量減少（500 ppm） ・脾臓の軽度な白脾髄萎縮（3/4 例） ・胸腺萎縮（3/4 例）（500 ppm） ・軽度～顕著な前立腺組織の萎縮（1/4 例）（500 ppm）	・一部の動物に一過性の非常に軽度な摂餌量減少（500 ppm） ・Alb 軽度減少 ・肝臓の絶対及び相対重量の増加（用量反応性なし）（500 ppm）
100 ppm 以上	・Chol.及びリン脂質濃度増加 ・軽度～顕著な前立腺組織の萎縮（3/4 例）（100 ppm）	・Chol.及びリン脂質濃度増加 ・膀胱上皮過形成を伴う炎症性変化の増加 ・小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大（3/4 例）（100 及び 500 ppm）⁹
20 ppm 以上	毒性所見なし（20 ppm）	・肝臓の絶対及び相対重量の増加（有意差なし）（20 及び 100 ppm） ・小葉中心部及び中間帯に細胞浮腫とみられる肝細胞肥大（3/4 例）（20、100 及び 500 ppm）

⁹ 本所見が、恒常性維持機能の範囲内であるか、毒性影響であるかは判断できない。

1

【事務局より】

毒性所見の表中の水色で示した「肝臓の絶対及び相対重量の増加」に関しては、“用量反応性なし” “有意差なし” とのことですが、毒性所見とすべきでしょうか。ご判断をお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】

イヌは個体差が大きいので起こり得る所見。
(表中の「軽度の」等の) 程度はいれますか。

2

3 6. 慢性毒性及び発がん性試験

4 (1) 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験(マウス) **第7回確認評価部会審議済、第195**

5 **回未審議**

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

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

14 1,500 ppm 投与群の雌雄の体重は、体重増加量が約 50%減少し、500 ppm 投与群の
15 雌は 30%減少した。摂餌量には影響しなかったため、1,500 ppm 投与群の雄及び 500
16 ppm 以上投与群の雌における飼料効率の低下が注目された。血液学的パラメーターに投
17 与に関連した変化はなかった。

18 500 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量が増加した (対照群の雄の異常値 3
19 例を補正)。500 ppm 投与群の雌で腎臓、脳及び副腎の相対重量が減少したが、これら
20 の絶対重量に変化はなかった。

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

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

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

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

肝細胞腺腫及び肝細胞がんが雌で最大耐量を超える用量で増加したこと及び肝発がんに関与した可能性のある肝細胞増殖を示唆する所見のあることが注目された。嗅上皮の色素沈着はラットの 24 か月慢性毒性/発がん性併合試験 [II.6. (2)] でも認められており、他の化学物質の試験の対照群についてもさらに検討された ([II.8. (6)])。その結果、JECFA は、嗅上皮についての影響を生物学的意義はないとみなし、マウスの肝臓についての影響から NOEL を 10 ppm (1.1 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。（参照 3）[JECFA 2.2.3(Bachmann, 1997b; Erber, 1998), 3]

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

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

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

【吉田敏則専門委員】

（「自傷行為による外傷及び健康不良」との文言について）神経疾患と誤解されないか？また、“健康不良” は毒性試験ではあまり使用しません。

【事務局より】

原著は「self-inflicted injuries and poor health」です。訳のご確認をお願いいたします。

【吉田敏則専門委員】

（「悪性リンパ腫の浸潤とみられる部位」との文言について）より多くの臓器でみられらた、という意味？

【事務局より】

原著は「females at 500 mg/kg of diet had more sites that appeared to be infiltrated by malignant lymphoma cells than did controls or animals at other doses.」です。訳のご確認をお願いいたします。

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

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

表 14 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）における毒性所見

吉田敏則専門委員修正

投与群	雄	雌
1,500 ppm	・ 自傷行為、死亡率高値 ・ 体重増加量約 50%減少 ・ 飼料効率の低下 ・ 肝細胞の有糸分裂像、多核肝細胞及び変異肝細胞巢の増加	・ 体重増加量約 50%減少 ・ 肝細胞肥大 ・ 変異肝細胞巢の増加
500 ppm 以上	・ 肝臓の絶対及び相対重量の増加 (500 ppm) ・ 肝細胞肥大 (500 ppm) ・ 副腎の色素沈着 (セロイド 酸化型 リポフスチン 沈着) (500 ppm) ・ 骨髓細胞過形成 (hypercellularity) の発生頻度の増加 (500 ppm)	・ 体重増加量約 30%減少 (500 ppm) ・ 飼料効率の低下 ・ 肝臓の絶対及び相対重量の増加 (500 ppm) ・ 腎臓、脳及び副腎の相対重量の減少 (500 ppm) ・ 肝臓の腫瘍及び又は結節 ・ 副腎の色素沈着 (セロイド 酸化型 リポフスチン 沈着) (500 ppm) ・ 骨髓細胞過形成 (hypercellularity) の発生頻度の増加 (500 ppm)
100 ppm 以上	・ クッパー細胞の色素沈着 (主にヘモンデリン) 及び肝細胞壊死 ・ 嗅上皮の色素沈着の発生率及び程度の増加、ボウマン腺 (嗅腺) の炎症性細胞浸潤の増加 (100 及び 500 ppm)	・ 嗅上皮の色素沈着の発生率及び程度の増加 (100 及び 500 ppm)
10 ppm	毒性所見なし	毒性所見なし

【事務局より】

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

【吉田敏則専門委員】

- ・ 「肝臓の腫瘍及び又は結節」について、対応する組織所見は特になし？
- ・ 「骨髓細胞過形成の発生頻度の増加」について、本文では骨髓細胞増加であったが。造血亢進の意。

表 15 肝腫瘍の発生頻度

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

(2) 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット） 第 7 回確認評価部会審議済、第 195

1 **回未審議**

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

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

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

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

18 500 ppm 投与群の雌で肝嚢胞発生頻度が増加したが、病理組織学的には単房性又は多
19 房性胆管嚢胞であった。500 ppm 投与群の雄で膵臓の外分泌腺に腫瘤及び結節が増加し
20 たが、組織病理学的には巣状又は局限性の過形成であった。膵臓及び肝臓の組織病理学
21 的所見のほかに、25 ppm 以上投与群の雄及び 125 ppm 以上投与群の雌に嗅上皮の色素
22 沈着の増加が認められ、125 ppm 以上投与群ではより重度であった。ジシクラニルは腫
23 瘍の発生頻度に影響しなかった。(参照 3) [JECFA 2.2.3(Bachmann, 1996b)]

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

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

40 嗅上皮の色素沈着に係る検討は [8.(6)] に移動

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

【事務局より】

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

【小川専門委員】

同意します。

【吉田敏則専門委員】

了解しました。

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

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

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

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

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

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

投与群	雄	雌
500 ppm	・摂餌量減少 ・体重増加量約 25%減少 ・無機リン濃度上昇、TG 減少 (13 及び 26 週のみ) ・精巣上体の絶対及び相対重量の増加、腎臓の相対重量増加 ・脾外分泌腺の巣状又は限局性過形成の増加	・摂餌量減少 ・体重増加量約 25%減少 ・無機リン濃度上昇 (有意差なし) ・腎臓及び肝臓の相対重量増加 ・単房性又は多房性胆管嚢胞の増加

125 ppm 以上	・体重増加量約 10%未満減少 (125 ppm) ・無機リン濃度上昇 (78 及び 105 週のみ) (125 ppm) ・肝臓の相対重量増加	・体重増加量約 10%未満減少 (125 ppm) ・嗅上皮の色素沈着の増加
25 ppm 以上	・ 嗅上皮の色素沈着の増加	毒性所見なし <u>(25 ppm 以下)</u>
5 ppm	毒性所見なし	

1

【事務局より】

本文を基に表を作成し、表に記載した所見については本文から削除します（灰色部分）。

毒性所見とならないものはないか、ご確認くださいませようお願いします。

嗅上皮の色素沈着について、JECFA や EMEA 等と同じような判断となりますでしょうか。豪州では、2005 年の評価において NOEL の判断を変えており、詳細は不明ですが、本所見について毒性所見とみなさないという判断がなされているように思われます。

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

【小川専門委員】

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

【吉田敏則専門委員】

・雌の有意差のない無機リンのみの上昇については、「不要」に同意致します。肝臓の相対重量の増加は必要でしょうか？

・「単房性又は多房性胆管嚢胞の増加」について、「肝臓の」？

【事務局より】

「単房性又は多房性胆管嚢胞の増加」について、原著は「An increased incidence of liver cysts was observed in females at the high dose, characterized primarily as unilocular or multilocular biliary cysts on microscopic examination.」です。訳のご確認をお願いいたします。

2

3 (3) 12 か月間慢性毒性試験（イヌ）

第 195 回審議済

4 イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）を用いたジシクラニルの混餌投与（混餌濃度は 0、
5 5、25、150 又は 750 ppm、平均被験物質摂取量は表 18 参照。）による 12 か月間慢性
6 毒性試験が実施された。対照群及び 750 ppm 投与群には 4 週間の回復群（雌雄各 2 匹/
7 群）を設けた。毒性所見を表 19 に示した。

8 750 ppm 投与群の雌 1 例は 13 日目に異常な兆候を示さずに死亡した。750 ppm 投与
9 群の雄 1 例は 32 日目に嘔吐、無気力、横臥、摂餌量減少による体重減少を呈したため
10 安楽死処置した。眼科学的検査及び神経学的検査においては投与に関連した影響は認め
11 られなかった。

12 血液学的又は尿検査パラメーターにも変化は認められなかった。

13 肉眼的並びに病理組織学的所見は計画安楽死処置前に死亡又は安楽死処置した 750
14 ppm 投与群の雌雄各 1 例に限られていた。これら 2 例には、急性の重度の肝障害及びそ
15 の結果としての心循環障害、雄にはさらに体重減少によるストレスが認められた。

16 著者は、これらの状況は本試験の他のイヌとは全く異なっており、該当する急性で重
17 度の肝障害はイヌの 28 日間投与試験〔評価書への記載なし〕及び 90 日間亜急性毒性試

験 [II. 5. (3)] (それぞれ 2,500 及び 1,500 ppm までを投与) では認められなかったことから、これら 2 例にみられた病変は偶発所見と判断している。

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

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

EMEA は、同様に NOEL を 25 ppm (雄で 0.71 mg/kg 体重/日、雌で 0.77 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4、5) [EMA(1)-7, (2)-8]

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、150 ppm 以上投与群の雄に血漿 Chol. の増加、750 ppm 投与群の雌に一般状態の変化及び血液生化学的パラメーターの変動がみられたことから、NOAEL を雄で 25 ppm (0.71 mg/kg 体重/日に相当)、雌で 150 ppm (5.1 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 18 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ) における平均被験物質摂取量

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

表 19 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ) における毒性所見

投与群	雄	雌
750 ppm	- Ca、Bil 及び BUN の減少、ALP 低下 - 肝臓の絶対及び相対重量の増加 (絶対重量のみ有意差あり) - 肝臓のびまん性壊死及び腎臓病変、精巣及び前立腺萎縮*	- 嘔吐、体重増加 (2 匹) 及び摂餌量の軽度の減少 - 血漿 Chol. 増加 (有意差なし) - Bil 及び BUN の減少、ALP 低下 - 肝臓の絶対及び相対重量の増加 (有意差なし) - 心臓の絶対及び相対重量の減少 (絶対重量のみ有意差あり) - 肝臓のびまん性壊死、腹膜の血管における血栓*
150 ppm 以上	・血漿 Chol. 増加	毒性所見なし (150 ppm 以下)
25 ppm 以下	毒性所見なし	

* : 死亡例にみられた所見

7. 生殖発生毒性試験

第 195 回審議済

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

SPF ラット (Tif. RAIf 系、雌雄各 30 匹/群) を用いたジシクラニルの混餌投与 (0、5、30、200 又は 500 ppm) による 2 世代繁殖試験が実施された。投与を交配前 10 週間

及び交配、妊娠、授乳の各期間を通じて行い、各世代とも2回ずつ繁殖を行った。毒性所見を表20に示した。

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

児動物では、性比、臨床症状、産児数、身体発達（立ち直り反応及び眼瞼開裂）、剖検結果に投与に関連した影響はみられなかった。（参照3～5）[3: JECFA 2.2.5(Khalil, 1955)][4, 5: EMEA(1)-9, (2)-9]

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

EMAは、全体的な本試験のNOELを30 ppmと設定している。（参照4、5）[EMA(1)-9, (2)-9]

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、200 ppm(21 mg/kg 体重/日に相当¹⁰)以上投与群の親動物に体重増加抑制及び摂餌量減少が、500 ppm(24 mg/kg 体重/日に相当¹⁰)投与群の児動物に体重の低値がみられたことから、一般毒性に対するNOAELを30 ppm(2 mg/kg 体重/日に相当¹⁰)、児動物に対するNOAELを200 ppm(21 mg/kg 体重/日に相当¹⁰)と設定した。また、生殖毒性は認められなかった。渡邊専門委員修正

表20 2世代繁殖試験（ラット）における毒性所見

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

【渡邊専門委員】

ジシクラニルの生殖発生毒性はすでに審議済みになっております。とくに異論はありませんが、2世代繁殖試験におきまして投与量が ppm で示されておりますが、慢性毒性試験などと合わせて平均被験物質摂取量を合わせて記載した方が分かり易いのではないのでしょうか。第195回専門調査会におきまして、座長から摂取量が明確ではないとの意見がありますが、表20に平均被験物質摂取量（JECFAによる換算値）を併記することはいかがでしょうか。

¹⁰ JECFA による換算値

(2) 発生毒性試験（ラット）

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

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

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

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

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

(3) 発生毒性試験（ウサギ）[第 195 回調査会修正](#)

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

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

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

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

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、10 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加

抑制が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群で胎児体重の低値及び骨化遅延がみられたことから、母親動物に対する NOAEL を 3 mg/kg 体重/日、胎児動物に対する NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

8. その他の毒性試験

第 195 回審議済

(1) 皮膚刺激性試験（ウサギ）第 195 回調査会修正

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

(2) 眼刺激性試験（ウサギ）

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

(3) 皮膚感作性試験（モルモット）

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

（参照 3）〔JECFA 2.2.1 (Hagemann, 1993)〕

(4) 安全性試験（羊）＜参考資料¹¹＞

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

(5) 免疫毒性（イヌ）第 195 回調査会修正

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）を用いた経口投与による 90 日間亜急性毒性試験〔II.5.(3)〕において、13.9 mg/kg 体重/日以上での投与量で、リンパ組織の萎縮がみられた。（参照 4、5）〔EMA(1)-13, (2)-13〕

(6) 嗅上皮の色素沈着に関する検討を行った試験第 7 回確認評価部会審議済、第 195 回未審議

ラットを用いた 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験〔II.6.(2)〕において、嗅上皮

¹¹ 家畜に対する安全性試験であることから、参考資料とした。

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

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

著者によれば、2年間の24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験〔II. 6. (2)〕において、ジシクラニル投与による嗅感覚の障害はなかった。さらに、ボウマン腺にムコ多糖類が存在していることから、ジシクラニルを投与したラットの嗅粘膜は機能的に正常であることを示していた。著者は、ジシクラニルを投与した雄ラットの嗅上皮にみられる色素沈着はボウマン腺の支持細胞及び分泌細胞の細胞質にリポフスチンが蓄積した結果であり、自然な加齢性変化の促進であると結論した。嗅粘膜に他の形態的变化がなかったことから、著者は、色素沈着は嗅粘膜の構造上又は機能上有害なものでなく、毒性とは判断しないとした。（参照 3）〔JECFA 2.2.3 (Weber, 1998)〕

【小川専門委員】

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

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

【吉田敏則専門委員】

機能的な異常がなかったかは不明瞭なので「毒性とはしない」は言い過ぎでは。「加齢性変化の促進」に留めては。また、「嗅感覚の障害」を裏付けるデータはないようですが。

(7) 肝細胞腫瘍のメカニズム検討

未審議

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

【事務局より】

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

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

お願いいたします。

【小川専門委員】

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

【事務局より】

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

【森田専門参考人】

①～④は本評価書に記載すべき内容ではないと思います。すなわち、肝細胞腫瘍が認められたのは雌マウスですが、①は雄ラット、②～④は雄マウスを用いており、いずれも発がん動物種・性での検討ではありません。

① ラットを用いた混餌投与による変異肝細胞巢イニシエーション活性試験

肝臓を部分切除したラット（F344 系、雄 4～5 匹/群）に、切除 12 時間後にイニシエーションの目的でジシクラニルを 75 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与した。溶媒対照として 0.5%カルボキシメチルセルロース水溶液が単回経口投与された。その後 2 週間基礎飼料のみを摂取させた。続いて各群を 2 群に分け、1 群には 2-アセチルアミノフルオレンを 1.5 ppm の濃度で含む混餌飼料を 2 週間摂取させた。ジシクラニル投与 3 週間後に、CCl₄ を 0.8 mL/kg 体重の用量で単回投与し、ジシクラニル投与 5 週間後に肝臓の病理組織学的検査を行った。

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

② マウスを用いた混餌投与による変異肝細胞巢プロモーション活性試験

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

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

mRNA 発現を検討する RT-PCR 検査では、対照群に対し、375 ppm 以上投与群では *Cyp1a1* が、全投与群では *Cyp1a2* といった[代謝及び/又は酸化](#)ストレス関連遺伝子の有意なアップレギュレーションがみられた。DNA [損傷/修復](#)関連遺伝子の *OGGI* の発

現も 750 ppm 投与群で有意にアップレギュレーションされた。Heme oxygenase 1、*Ercc5*、*Por*(NADPH)、*Txnrd1*、*Sod1*、*Gpx2* 及び酸化ストレス関連遺伝子の発現に、対照群と投与群に差はみられなかった。**小川専門委員修正**

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

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

(参照 13) [文献② (Jin et al., 2010)]

③ マウスを用いた混餌投与による試験①**寺岡専門委員・小川専門委員修正**

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

DMN+ジシクラニル 13 及び 26 週間投与群において、GGT 陽性巣の形成とともに、~~を有する~~いくつかの代謝・酸化的ストレス関連遺伝子 (*Cyp1a1*、*Por*(NADPH)、*Txnrd1*、*Sod1*) の mRNA 発現の有意な増加がみられた。また、両群及びジシクラニルのみ 26 週間投与した群において、肝臓 DNA 中の 8-ヒドロキシデオキシグアノシン (8-OHdG) 濃度が有意に増加した。*In vitro* のマウス肝ミクロソームから産生される活性酸素の測定では、ジシクラニルの存在下で活性酸素の有意な産生増加がみられた。(参照 14) [文献③ (Moto et al., 2006a)]

④ マウスを用いた混餌投与による試験②**寺岡専門委員・小川専門委員修正**

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

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

[文献④ (Moto et al., 2006b)]

⑤ *gpt* delta マウスを用いた試験**小川専門委員修正**

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

オキシウリジン (BrdU) 標識率が測定された。

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

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

(参照 16) [文献⑤ (Umemura et al., 2007)]

9. 一般薬理試験

以下、全て第 195 回審議済

マウス、ラット及びモルモットを用いた *in vivo*、*in vitro* 試験によりジシクラニルの中枢神経系（中枢性行動制御、体温、自発運動、催眠強化、運動強調）、末梢神経系、自律神経系、平滑筋、心臓血管系、呼吸器系及び消化管に対する影響が調べられた。精子の形態及び運動性についても調べられた。結果を表 21 に示した。(参照 3～5、9) [3: JECFA 2.2.6(Pfister & Gisin, 1996a～f; Pfister & Husscherr, 1996a～c; Pfister & Nordmann, 1996)][4, 5: EMEA(1)-2, (2)-2][9: 豪州資料 DICHLANIL -Additional Studies/p. 3-4, 37]

表 21 ジシクラニルの一般薬理試験結果

影響	検査項目又は試験の種類	動物数 (匹数)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	試験結果の概要 (投与量の単位省略)
中枢神経系	一般状態 (Irwin 法試験)	NMRI マウス (雄 3 匹/群)	0、1、10、100 (経口)	100: 探索行動及び驚愕反応が僅かに抑制。投与 6 時間後が最も顕著で、驚愕反応は 8 時間後、探索行動は 24 時間後に完全に回復。
	自発運動量	NMRI マウス (雄 4 匹/群)	0、1、10、100 (経口)	100: 静止活動の減少。24 時間後に完全に回復。
	協調運動能	NMRI マウス (雄 6 匹/群)	0、1、10、100 (経口)	100: 阻害。投与 4 時間後が顕著で 24 時間後に完全に消失。
	ヘキソバルブター ル睡眠増強作用	NMRI マウス (雄 6 匹/群)	0、1、10、100 (経口)	影響なし
	体温	Han Wistar ラ ット (雄 6 匹/群)	0、1、10、100 (経口)	影響なし
循環器系・ 呼吸器系	呼吸、心拍数、血 圧及び心電図	Han Wistar ラ ット (雄 4 匹/群)	0、100 (経口)	100: 心拍数増加 呼吸数、血圧及び心電図に影響なし
消化	炭末輸送能	NMRI マウス (雄 6 匹/群)	0、1、10、100 (経口)	影響なし

影響	検査項目又は試験の種類	動物数 (匹数)	投与量 (mg/kg 体重) (投与経路)	試験結果の概要 (投与量の単位省略)
	平滑筋収縮 (ACh、His 及び BaCl ₂ の作用に対する影響)	モルモット摘出 回腸	0、0.1、0.3、1.3、 3 mmol/L (<i>in vitro</i>)	0.3 以上 : His 及び BaCl ₂ による収縮 1 以上 : ACh による収縮 完全かつ迅速に回復
生殖 器系	精子の運動性、濃 度、形態	Han Wistar ラ ット (雄 10 匹/群)	0、50 (経口)	50 : 異常なし。投与 6 週間後に、異常 な形態の精子 (頭部のみや異常な鉤 形の精子) の有意でない増加がみら れ、12 週間後に完全に回復。
そ の 他	神経筋接合	ラット摘出横隔 膜神経	0、0.1、0.3、1.3、 3 mmol/L (<i>in vitro</i>)	骨格筋収縮の直接誘導、横隔膜神経刺 激による間接的収縮に影響なし

- 1
- 2 10. ヒトにおける知見
- 3 ジシクラニルは、ヒト用医薬品として使用されていないため、ヒトに関する知見につ
- 4 いての利用可能な情報はない。(参照 4、5) [EMA (1)-15, (2)-15]

III. 国際機関等の評価

(1) JECFA の評価

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

(2) EMA の評価

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

(3) 豪州政府の評価

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

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

¹² JECFA 評価書 (参照 3) の原文では“mg”となっているが、JECFA database (参照 17) の記載では“0-0.007 mg/kg bw”となっていることから、“µg”の誤植と思われる。

IV. 食品健康影響評価について

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

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

ジシクラニルは、各種遺伝毒性試験の結果からにおいて、いずれも陰性の結果が得られていないことから、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た。したがって、ジシクラニルの ADI を設定することは可能と判断された。

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

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

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

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

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

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

ジシクラニル 0.0071 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。

【能美専門委員】

ジシクラニルの遺伝毒性と ADI 設定の判断は、難しい問題で、本来は in vivo 突然変異の機構解明が必要です。

雌マウスの肝臓に起こる発がんが突然変異によることは否定しがたいと思います。

ただし、通常の遺伝毒性発がん物質であれば、in vitro で陽性結果が得られるので、ジシクラニル

の場合、マウスの肝臓で特異的に変異原（活性酸素種？）が形成されるのだと考えます。

雌特異的に細胞増殖がおこる理由は良く判りません。

酸化ストレスに対しては生体内に修復系があるので低用量域では遺伝毒性を示さないという議論がありますが、ベンツピレンやアフラトキシン B1 に対しても修復系があるので、説得力のある議論とはなりません。

in vivo 遺伝子突然変異試験は1用量しかとっていませんが、発がん試験は低用量まで実施しており、発がんが低用量（たとえば 100ppm）では観察されないことから、低用量では遺伝毒性に基づく発がんの可能性は低い（低用量でも遺伝毒性はあるのかもしれないが発がんには結びつかない）ので、ADI 設定は可能としました。

＜遺伝毒性試験及び発がん性試験に関する食品健康影響評価の修正案＞

ジシクラニルは、in vitro 遺伝毒性試験に陰性結果を与え、in vivo 小核試験、コメット試験で陰性結果を与えるが、雌マウスの肝臓に遺伝子突然変異を誘発するため、その生体に対する遺伝毒性は発がんとの関連で考察すべきと考えられた。

マウスを用いた 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌に肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加が認められたが、発がんは高用量においてのみ観察されており、低用量において遺伝毒性に基づく発がん性の可能性は低く ADI を設定することは可能と判断された。

1

＜＜第 195 回動物用医薬品専門調査会＞＞

【事務局より】

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

【能美専門委員】

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

＜遺伝毒性試験及び発がん性試験に関する食品健康影響評価の修正案＞

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

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

2

1 表 22 JECFA、EMEA、及び豪州政府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 (mg/kg 体重/日)			
			JECFA	EMEA	豪州政府	<u>食品安全委員会動物用医薬品専門調査会</u>
マウス	18 か月間慢性毒性/発がん性	0、10、100、500、1,500 ppm (混餌投与、雄：0、1.1、12、59、210、雌：0、1.1、12、65、200)	1.1 <u>肝臓についての影響肝細胞肥大 肝細胞の腫瘍</u>	1.1 <u>肝臓への影響肝細胞肥大 肝細胞の腫瘍</u>	1.1 肝細胞壊死、肝細胞肥大過形成及び嗅上皮の色素沈着	<u>雌雄：1.1</u> <u>嗅上皮の色素沈着（雌雄）、肝細胞壊死及び色素沈着（雄）</u> <u>発がん性有</u>
ラット	28 日間亜急性毒性	0、5、30、300、1,000 (経皮投与)	—	5 <u>脳重量の顕著な増加（雌）</u>		—
	90 日間亜急性毒性	0、5、25、125、500 ppm (混餌投与、雄：0、0.31、1.6、8.0、33、雌：0、0.31、1.7、8.4、34)	1.6 体重増加抑制 <u>（雄）</u>	1.6 体重増加抑制 <u>（雄）</u>		<u>雄：1.6、雌：1.7</u> <u>Glu の減少（雌雄）、体重増加量の減少（雄）</u>
	24 か月間慢性毒性/発がん性	0、5、25、125、500 ppm (混餌投与、雄：0、0.19、0.97、4.8、22、雌：0、0.23、1.2、6.0、26)	<u>125 ppm22</u> 体重変化、肝腎及び脾臓の病理組織学的変化 発がん性無	雄：1.0、雌：1.2 発がん性無	0.2 (1997 年) <u>嗅上皮の色素沈着（雌雄）</u>	<u>雄：0.97、雌：1.2</u> <u>体重増加量の減少（雌雄）</u> <u>発がん性無</u>
	2 世代繁殖	0、5、30、200、500 ppm (混餌投与)	<u>母動物一般毒性：30 ppm</u> <u>体重の変化</u> <u>生殖毒性：500 ppm</u> 児動物：200 ppm <u>体重増加量の減少</u>	30 ppm	30 ppm <u>親動物の体重増加量及び摂餌量の減少</u>	<u>一般毒性：2</u> <u>体重増加抑制及び摂餌量減少</u> <u>生殖毒性無</u> <u>児動物：21</u> <u>体重の低値</u>

	発生毒性	0、1、5、25、75（強制経口投与）	母動物：5 <u>体重増加量の減少</u> <u>発生毒性胎児：25</u> <u>胎児体重の減少、腎盂拡張の増加、軽度の骨化遅延による骨格異常の増加</u> <u>催奇形性無</u>	母動物：25 胎児：1 <u>骨格異常の発現頻度の増加</u>		母動物：5 <u>体重増加抑制</u> <u>胎児：25</u> <u>催奇形性無</u>
ウサギ	発生毒性	0、1、3、10、30（強制経口投与）	母動物：3 <u>体重増加量の減少</u> <u>発生毒性胎児：10</u> <u>胎児体重の減少及び骨化遅延による骨格変異の増加</u>	母動物：3 胎児：10 催奇形性無		母動物：3 <u>体重増加抑制</u> <u>胎児：10</u> <u>胎児体重の低値及び骨化遅延</u> <u>催奇形性無</u>
イヌ	90 日間亜急性毒性	0、20、100、500、1,500 ppm（混餌投与、雄：0、0.61、2.7、14、42、雌：0、0.71、3.5、17、42）	0.61 <u>血漿 Chol. の増加、前立腺及び膀胱の病理組織学的所見（雄）</u>	—		雄：0.61、雌：0.71 <u>Chol.及びリン脂質濃度増加（雌雄）、前立腺組織の萎縮（雄）、膀胱上皮過形成を伴う炎症性変化の増加（雌）</u>
	12 か月間慢性毒性	0、5、25、150、750 ppm（混餌投与、雄：0、0.16、0.71、4.4、23、雌：0、0.15、0.77、5.1、23）	0.71 <u>血漿 Chol. の増加（雄）</u>	雄：0.71、雌：0.77 <u>血漿 Chol. 増加</u>	0.71 <u>血漿 Chol. の変化増大（雄）</u>	雄：0.71、雌：5.1 <u>血漿 Chol. の増加（雄）、一般状態の変化及び血液生化学的パラメーターの変動（雌）</u>
毒性学的 ADI			0～0.007	0.007	0.007	0.0071
毒性学的 ADI 設定根拠資料			NOEL：0.71 SF：100 イヌ 12 か月間慢性毒性	NOEL：0.7 SF：100 イヌ 12 か月間慢性毒性	NOEL：0.7 SF：100 イヌ 12 か月間慢性毒性	NOAEL：0.71 SF：100 <u>イヌ 12 か月間慢性毒性</u>
ADI			0～0.007	0.007	0.007	0.0071

1 ／：国際機関等が評価に用いていない知見、—：無毒性量等の判断がなされていない知見

2

1 <別紙 1：代謝物/分解物略称>

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

2

3 <別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
CHO 細胞	チ ヤ ニーズハムスター卵巣由来細胞
Chol.	コレステロール
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
EMA	欧州医薬品審査庁
Glu	グルコース（血糖）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大 無作用量
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

4

5

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

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