

(案)

動物用医薬品評価書

ジシクラニル

2017年3月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
1	
2	
3	
4	4
5	4
6	4
7	6
8	6
9	7
10	
11	8
12	8
13	8
14	8
15	8
16	8
17	8
18	8
19	
20	9
21	9
22	9
23	10
24	13
25	13
26	18
27	18
28	19
29	20
30	20
31	20
32	21
33	23
34	23
35	26
36	28
37	29
38	29
39	31
40	31

1	8. その他の毒性試験.....	32
2	(1) 皮膚刺激性試験（ウサギ）.....	32
3	(2) 眼刺激性試験（ウサギ）.....	32
4	(3) 皮膚感作性試験（モルモット）.....	32
5	(4) 安全性試験（羊）＜参考資料＞.....	32
6	(5) 免疫毒性（イヌ）.....	32
7	(6) 嗅上皮の色素沈着に関する検討を行った試験.....	32
8	(7) 肝細胞腫瘍のメカニズム検討.....	34
9	9. 一般薬理試験.....	33
10	10. ヒトにおける知見.....	34
11		
12	III. 国際機関等の評価.....	38
13	(1) JECFA の評価.....	38
14	(2) EMA の評価.....	38
15	(3) 豪州政府の評価.....	38
16		
17	IV. 食品健康影響評価について.....	39
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.....	41
21	・別紙 1：代謝物/分解物略称.....	43
22	・別紙 2：検査値等略称.....	43
23	・参照.....	44
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0305032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
 2017年 3月 23日 第200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 洌子	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
今井 俊夫
今田 由美子
江馬 眞

津田 修治
寺岡 宏樹
寺本 昭二
頭金 正博

能美 健彦
山崎 浩史
吉田 緑

(2010年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
寺本 昭二 (座長代理)
石川 さと子
石川 整
小川 久美子
寺岡 宏樹

天間 恭介
頭金 正博
中村 政幸
能美 健彦
舞田 正志
松尾 三郎

山口 成夫
山崎 浩史
山手 丈至
渡邊 敏明

(2011年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
寺本 昭二 (座長代理)
石川 さと子
石川 整
小川 久美子
寺岡 宏樹

天間 恭介
頭金 正博
能美 健彦
福所 秋雄
舞田 正志
松尾 三郎

山口 成夫
山崎 浩史
山手 丈至
渡邊 敏明

(2012年6月30日まで)

三森 国敏 (座長)
山手 丈至 (座長代理)
石川 さと子
石川 整
小川 久美子

寺本 昭二
天間 恭介
頭金 正博
能美 健彦
福所 秋雄

舞田 正志
松尾 三郎
山口 成夫
山崎 浩史
渡邊 敏明

(2013年9月30日まで)

山手 丈至 (座長*)
小川 久美子 (座長代理*)
石川 さと子
石川 整
寺本 昭二
天間 恭介

頭金 正博
能美 健彦
福所 秋雄
舞田 正志
松尾 三郎
山口 成夫

山崎 浩史
吉田 敏則**
渡邊 敏明

* : 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)
小川 久美子 (座長代理)
青木 博史

川治 聡子
須永 藤子
辻 尚利

松尾 三郎
宮田 昌明
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

6 <第200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
-------	------

7

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11

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、EMEA 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。]

1. 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

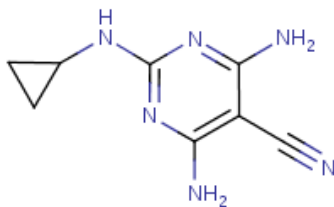
4. 分子式

$C_8H_{10}N_6$

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)

11. 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]

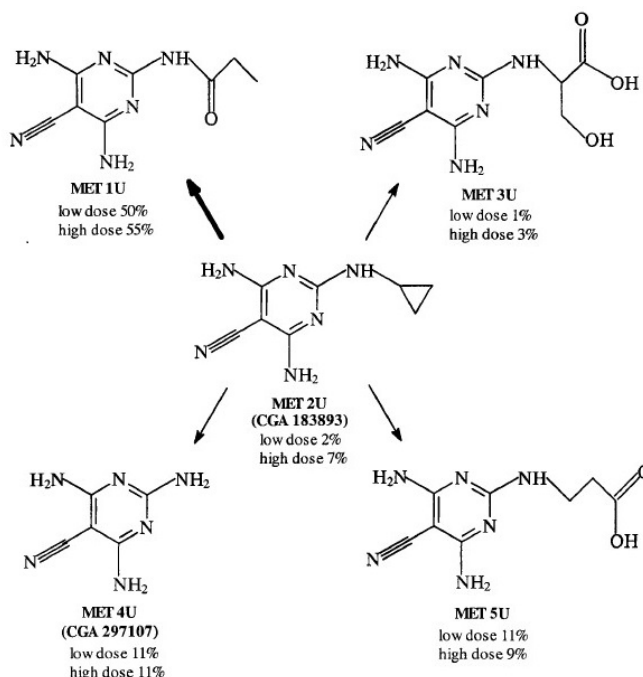
③ 代謝

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、糞中でも同定されたが、総投与量

1 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%であつ
 2 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
 3 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、
 4 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
 5 くみられた（特に脂肪で顕著）。（参照3～5）

6 [JECFA-2.1.1(Hassler, 1994; Thanei, 1996a)] [4, 5: EMEA(1)-3, (2)-3]

7
 8 低用量投与群の尿中では、投与量の約50%が α 炭素の酸化のカップリングにて2級プロ
 9 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
 10 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
 11 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
 12 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
 13 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
 14 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
 15 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
 16 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
 17 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)]



22 図1 推定されるジシクラニル(MET-2U)の代謝経路(参照8)

23 (2) 薬物動態試験(羊)

24 ① 局所投与(噴霧投与及びポアオン投与)

25 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
 26 [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 $\mu\text{g eq/g}$ 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/g^3 、 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- ^{14}C]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- ^{14}C]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 $\mu\text{g eq/g}$ で最も高く、経時的な減少はみられなかった。腹部羊毛 (200 $\mu\text{g eq/g}$) 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/g^5 、 T_{max} は投与 12~48 時間後であった。個体ごとの

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。

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

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- 14 C]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)] [9: 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。(参照 4、5) [EMEA (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

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。

1 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、
 2 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
 3 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
 4 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
 5 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
 6 43%、21 日後で 13%及び 24%であった。（参照 4、5） [EMA(1)-17, (2)-17]

7
 8 ② 静脈内投与

9 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。
 10 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
 11 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
 12 又は血漿を 37°C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
 13 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）
 14 [豪州資料 Ref. 5.7 (Strong MB, MS, Kearney EM, 1992)]

15
 16 ③ 経口投与（胃内投与含む。）

17 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
 18 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、
 19 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
 20 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,
 21 1988)]

22
 23 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）
 24 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
 25 た、血液及び尿を採取した。

26 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
 27 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
 28 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
 29 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)]

30
 31 2. 残留試験

第 195 回審議済

32 (1) 残留試験（羊）

33 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
 34 （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）
 35 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。

36 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
 37 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
 38 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
 39 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
 40 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

1 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
2 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)-
3 18, (2)-18/4th study]

4
5 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
6 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
7 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
8 MET-4U の定量下限は、いずれも 0.01 mg/kg であった。

9 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
10 した。(参照 4、5、8、9) [4, 5: EMA(1)-18, (2)-18/5th Study][8: FNP41-13 (p. 35/ Peterson
11 & George, 1997)][9: 豪州資料 Ref8. 5 (Peterson SM & George B, 1997)]

12
13 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)

14 () 内は最大残留値がみられた時点 (投与後日数)

15
16 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
17 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	
		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	
		毛刈り 6 週後	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

200 mg/kg 体重	毛刈り 1 日後	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 6 週後	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	

1

2 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
3 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
4 及び MET-4U 濃度が測定された。

5 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
6 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
7 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。

8 （参照 4、5、8） [4, 5: EMEA (1)-18, (2)-18/6th Study] [8: FNP41-13 (p. 37/Peterson & George,
9 1997a)]

10

11

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

1
2
3

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
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

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。

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)]

⁷ 臓器を取り除いた残渣

1 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	
	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）

2
3
4 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）
5 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
6 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
7 限界 0.01 $\mu\text{g/g}$ ）。

8 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-
9 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
10 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
11 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
12 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:
13 FNP41-13 (p. 38/ Hotz, 1999)][10: FNP41/15 (p. 38/ Hotz, 1999)]

14
15 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
16 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
	脂肪	大網	ジシクラニル	0.39	0.19	0.13	0.06
			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	

毛刈り 7 週間後			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

第 198 回審議済

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	チャイニーズハムスター肺由来 (V79) 細胞、 <i>hprt</i> 遺伝子	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	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)

1 ~~a: 最高用量において細胞毒性が認められた。~~

2 ~~b: 最高用量において弱い細胞毒性が認められた。~~ 森田専門参考人修文

3 ~~c: 最高用量において細胞毒性が認められた。~~

4 ~~d: 最高用量において弱い細胞毒性が認められた。~~

【森田専門参考人】 ガイドラインでは、遺伝子当然変異試験や染色体異常試験の最高用量は細胞毒性が見られる濃度と定められています。したがって、高細胞毒性下における陽性反応知見でもないので、この脚注は不要です。

5

6

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)

7

8

表 7 及び表 8 に示す全ての試験において、いずれも陰性の結果が得られた。

9

10 4. 急性毒性試験 (ラット)

第 195 回審議済

11 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
12 れている。結果を表 9 に示した。

13 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
14 2.2.1] [4, 5: EMEA(1)-5, (2)-5]

15

16

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		

17

5. 亜急性毒性試験

(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、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。

EMA 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 EMA は、体重増加抑制に基づき、NOEL を 25 ppm (雄で 1.6 mg/kg

⁸ 経皮投与であることから、参考資料とした。

1 体重/日に相当) と設定している。(参照 3~5) [3: JECFA 3.] [4, 5: EMEA(1)-6, (2)-6]

2 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
3 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
4 (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。

6 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

8 (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

9 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
10 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
11 亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 12 に示した。

12 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
13 亡した。死因は剖検では明らかにならなかった。

14 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。

15 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。

16 20 ppm 投与群の雌で、肝臓の絶対及び相対重量が増加した (統計的有意差なし)。

17 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
18 かった。(参照 3~5) [JECFA 2.2.2 (Altmann, 1995)]

19 JECFA は、肝細胞傷害を伴わない肝細胞浮腫 (hepatocyte oedema without
20 hepatocellular damage) は毒性学的に重要でないとし、血漿 Chol.の増加、前立腺及び
21 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)
22 と設定している。(参照 3) [JECFA 3] **小川専門委員修文**

23 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
24 ことから、NOAEL は設定できなかつたとしている。(参照 4、5) [EMEA(1)-6, (2)-6]

25 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、20 ppm 投与群の雌で認められた肝細胞
26 傷害を伴わない肝細胞肥大については、毒性とはみなさなかつた。したがって、100 ppm
27 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
28 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
29 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】(前回資料に対するコメント)

(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。

【小川専門委員】(第 198 回会合後コメント)

一般的ではありませんので、かつこで原文をいれて下さい。

1
2
3
4

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

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	<ul style="list-style-type: none"> 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） 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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） 	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 ・ <u>肝臓の絶対及び相対重量の増加(有意差なし) (100 ppm)</u>
20 ppm 以上	<p>毒性所見なし(20 ppm)</p>	<p>肝臓の絶対及び相対重量の増加(有意差なし) (20 及び 100 ppm)</p> <p>毒性所見なし</p>

1

【事務局より】(前回)

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】(前回資料に対するコメント)

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。

【事務局より】

- ・ 程度についても記載した評価例がございます。記載の有無についてご検討願います。
- ・ 本試験の NOAEL については、20 ppm と判断されておりますことから、「肝臓の絶対及び相対重量の増加(有意差なし)(20 及び 100 ppm)」を表 12 の毒性所見から削除し(20 ppm のみ)、本文に記載を戻しました。

【吉田敏則専門委員】 了解しました。

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 198 回審議済

5 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
6 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。)
7 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。

8 一般状態について、1,500 ppm 投与群の雄において、頭頸部に激しく引掻き自分を
9 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
10 くはなかった。1,500 ppm 投与群の全動物は、58～59 週で試験を終了することとした。
11 500 ppm 以下投与群では生存率に影響はなかった。

12 血液学的パラメーターに投与に関連した変化はなかった。

13 病理組織学的検査では、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
14 表 15 に示した。500 ppm 以上投与群の雌で肝細胞腺腫の発生頻度が対照群より高かつ
15 たら。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。

16 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。(参照 3、9)

17 [3:JECFA 2.2.3(Bachmann, 1996a)][9:豪州資料 DICYCLANIL Chronic toxicity studies -1 (p.22～
18 26)]

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 肝細胞腺腫及び肝細胞がんが雌で最大耐量 (500 ppm) を超える用量で増加したこと
 2 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
 3 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
 4 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
 5 ([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
 6 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
 7 当) と設定している。(参照 3) [JECFA 2. 2. 3(Bachmann, 1997b; Erber, 1998), 3]

8 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
 9 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
 10 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
 11 している。(参照 4、5) [EMA (1)-12, (2)-12]

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、肝細胞肥大及び嗅
 13 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
 14 る。(参照 9) [豪州資料 DICYCLANIL Chronic Toxicity Studies -1. (p. 25)]

15 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
 16 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
 17 ともに 1.1 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。また、雌では、発がん性が認められた。
 18 一方、雄では、発がん性に関する判断はできなかった。

【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?

【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。

【事務局より】

- ・「自傷行為」について、文言を修正しました。
- ・原著を確認したところ、1,500 ppm 投与群は雄のみではなく、雌雄とも全て 58~59 週に病理組織学的検査に供しておりましたので、表 15 の注釈を「全動物」としました。雌雄それぞれの発がん性の判断について、ご確認をお願いいたします。

【森田専門参考人】

- ・(1,500 ppm 投与群では雄の死亡率は高く、雌では雄ほど高くはなかった。) 審議済みで、かつ内容を把握してはありますが、気になるのでコメントします。この内容は、表 14 にも記載されていますが、データとして表 15 からは読み取れません。表 15 は正確ですか?
- ・(最大耐量について) 用量を併記するのが良いと思います。
- ・(発がん性の判断ができないことについて) 理由を記載すべきだと思います。

【事務局より】

- ・死亡率が高いとしながら、表 15 の 1500ppm 群の評価動物数が 60 となっており、59 週までに死亡した個体の肝臓については検査ができたのではと推測されますが、確認ができません。脚注に案を記載しました。記載の内容、必要性についてご確認をお願いします。
- ・最初の「最大耐量」を「最大耐量 (500 ppm)」としました。
- ・理由について追記いたしました。

【吉田敏則専門委員】

- ・メスで発がん性があるので、発がん性の評価はできているようです。雄の記載は当日、確認させていただきたいと思います。

【事務局より】 委員より、発がん性に関する記載について、用量で分けて記載してはどうかとコ

メントいただきました。以下の、事務局案でいかがでしょうか。
 「500 ppm 以下の投与群において、雌に発がん性が認められた。雄では肝腫瘍の発生頻度について用量相関性が確認できないことから発がん性は判断できなかった。また、1500 ppm 投与群において、雄では肝腫瘍の発生頻度について判断できなかったが、雌では、肝腫瘍の発生頻度が増加した。」

1
2

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

3
4

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

投与群	雄	雌
1,500 ppm	<ul style="list-style-type: none"> ・頭頸部の引掻き傷自傷行為、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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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	<ul style="list-style-type: none"> ・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(セロイド沈着) (500 ppm) ・骨髄細胞の増加 (500 ppm) 	<ul style="list-style-type: none"> ・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) ・副腎の色素沈着(セロイド沈着) (500 ppm) ・骨髄細胞の増加 (500 ppm)
100 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・クッパー細胞の色素沈着(主にヘモシデリン) 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) 	<ul style="list-style-type: none"> ・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

5
6

表 15 肝腫瘍の発生頻度

腫瘍	雌雄	0 ppm	10 ppm	100 ppm	500 ppm	1,500 ppm a,b
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

7 [a : 1,500 ppm 投与群の全動物は、58～59 週で試験を終了し、病理組織学的検査を行っている。](#)
 8 [b : 死亡例も含んだ供試数と推測される。](#)
 9

(2) 24 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

第 195、198 回未審議

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。) 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 匹を用いた。毒性所見を表 17 に示した。

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 投与群でも同様に体重増加が 10%未満減少した。

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 週目だけ有意であった。尿検査パラメーターに変化はなかった。

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、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、背景データ内の値であった。

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。ジシクラニルは腫瘍の発生頻度に影響しなかった。(参照 3) [JECFA 2.2.3(Bachmann, 1996b)]

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、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スチンで嗅上皮及び下部の固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はなく、毒性とは判断しないとした。(参照 3) [JECFA 2.2.3(Weber, 1998)]

嗅上皮の色素沈着に係る検討は [8.(6)] に移動

1 JECFA は、嗅上皮の色素沈着について検討した結果 [II. 8. (6)] から、嗅上皮に対す
 2 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
 3 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
 4 NOEL を 125 ppm (~~22 mg/kg 体重/日に相当~~) 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。

5
 6 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
 7 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
 8 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 4、5) [EMEA(1)-12, (2)-12]

9 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
 10 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、
 11 2005 年の評価では、イヌを用いた 12 か月間慢性毒性試験 [II. 6. (3)] においてみられ
 12 た血漿 Chol.の上昇に基づき、NOEL (0.7 mg/kg 体重/日) から一日摂取許容量 (ADI)
 13 を算出している。(参照 9、12) [豪州資料 DICYCLANIL Chronic Toxicity Studies -2. (p.26~
 14 p.31)]

15 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
 16 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
 17 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
 18 当) と設定した。発がん性はみられなかった。

19

20 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

21

22 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	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・膵外分泌腺の巣状又は限局性過形成の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 ・肝臓の単房性又は多房性胆管嚢胞の増加 吉田敏則専門委員ご修文
125 ppm 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・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 	<ul style="list-style-type: none"> ・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 (25 ppm 以下)
5 ppm	毒性所見なし	

1
2

【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願ひいたします。

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。訳の確認をお願いいたします。

3

(3) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

第 195 回審議済

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、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/群) を設けた。毒性所見を表 19 に示した。

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られなかった。

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。

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 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。

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

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21

1 体重/日に相当) と設定している。(参照 3) [3: JECFA 2. 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
3 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
4 [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
5 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
6 れなかったことを指摘している。(参照 3) [JECFA 3]

7 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
8 重/日に相当) と設定している。(参照 4、5) [EMEA(1)-7, (2)-8]

9 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、
10 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
11 DICYCLANIL 3. (p. 31~p. 34)]

12 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
13 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
14 られたことから、NOEL を雄で 25 ppm (0.71 mg/kg 体重/日に相当)、雌で 150 ppm
15 (5.1 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

16
17
18 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

19
20 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	<ul style="list-style-type: none"> 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* 	<ul style="list-style-type: none"> 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	

21 * : 死亡例にみられた所見

22
23 7. 生殖発生毒性試験

第 195 回審議済

24 (1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

25 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、
26 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
27 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
28 所見を表 20 に示した。

1 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、
2 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
3 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、
4 投与に関連した影響はなかった。

5 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
6 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,
7 1955)] [4, 5: EMEA(1)-9, (2)-9]

8 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
9 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
10 量の減少に基づき 200 ppm と設定している。（参照 3） [JECFA 32.2.5]

11 EMEA は、全体的な本試験の NOEL を 30 ppm と設定している。（参照 4, 5） [EMEA(1)-
12 9, (2)-9]

13 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
14 づき、NOEL を 30 ppm と設定している。（参照 9） [豪州資料 DICYCLANIL Reproduction Study
15 -1. (p. 35~p. 36)]

16 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)
17 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
18 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
19 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
20 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

22 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	毒性所見なし			
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	

23 【渡邊専門委員】（第 198 回資料に対するコメント）

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。

24 ¹⁰ [JECFA による換算値](#)

1 (2) 発生毒性試験 (ラット)

2 SPF ラット (Tif-RAIF 系、雌 24 匹/群) を用いたジシクラニルの強制経口投与 (0、
3 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
4 ら 15 日まで行い、妊娠 21 日に胎児を検査した。

5 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
6 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
7 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
8 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、
9 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
10 2.2.5(FitzGerald, 1990a)][EMA(1)-10, (2)-10]

11 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、
12 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
13 consistent with a slight delay in skeletal maturation) に基づき、発生毒性に対する
14 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)
15 [JECFA 3]

16 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
17 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
18 している。(参照 4、5) [EMA(1)-10, (2)-10]

19 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
20 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
21 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
22 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、
23 25 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

24
25 (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

26 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、
27 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
28 日まで行い、妊娠 29 日に胎児を検査した。

29 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
30 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
31 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
32 られた。(参照 3~5) [JECFA 2.2.5(FitzGerald, 1993b)][EMA(1)-10, (2)-10]

33 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、
34 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
35 き、10 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3) [JECFA 3]

36 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
37 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)-
38 10, (2)-10]

39 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
40 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

1 とから、母動物に対する NOAEL を 3 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL を 10 mg/kg
2 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

4 8. その他の毒性試験

第 195 回審議済

5 (1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

6 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
7 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)
8 に非常に軽度な紅斑が認められた。(参照 3) [JECFA 2.2.1 (Hagemann, 1992a)]

10 (2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

11 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
12 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
13 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
14 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
15 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)]

17 (3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

18 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
19 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
20 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
21 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)。
22 (参照 3) [JECFA 2.2.1 (Hagemann, 1993)]

24 (4) 安全性試験 (羊) <参考資料¹¹>

25 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
26 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
27 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
28 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]

30 (5) 免疫毒性 (イヌ)

31 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
32 [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
33 た。(参照 4、5) [EMA(1)-13, (2)-13]

35 (6) 嗅上皮の色素沈着に関する検討を行った試験

第 195、198 回未審議

36 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
37 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
38 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

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。

1 [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
2 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。

3 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
4 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
5 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
6 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
7 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また、色素は二次
8 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
9 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
10 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。
11 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。

12 JECFA 評価書において、試験報告書の著者によれば、24 か月間慢性毒性/発がん性併
13 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
14 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
15 の嗅粘膜は機能的に正常であることを示していたとしている。小川専門委員修文さらに、
16 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
17 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
18 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
19 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
20 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。

【寺岡専門委員】 リポフスチンの蓄積が加齢性変化であると明言した上で、毒性ではないと結論することは違和感があります。

9. 一般薬理試験

以下、全て第 195 回審議済

23 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
24 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
25 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
26 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:
27 JECFA 2.2.6(Pfister & Gisin, 1996a~f; Pfister & Hussherr, 1996a~c; Pfister & Nordmann,
28 1996)] [4, 5: EMEA(1)-2, (2)-2] [9: 豪州資料 DICYLANIL -Additional Studies/p. 3-4, 37]

1

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。
	ヘキソバルビ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
消化器系	炭末輸送能	NMRI マウス (雄 6 匹/群)	0、1、10、100 (経口)	影響なし
	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

2

3 10. ヒトにおける知見

4 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
5 いての利用可能な情報はない。(参照 4、5) [EMA(1)-15, (2)-15]

6

7 11. JECFA の評価 (2000 年) 以降の知見に基づいた肝腫瘍の発現機序の検討
8 **第 198 回審議済**

9 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、雌での
10 肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加から、雌マウスに対する発がん性が認められた。一方、
11 雄マウスについては、発がん性に関する判断はできなかった。それらを踏まえ、JECFA

1 の評価（2000年）以降にみられた以下の知見を基に、肝腫瘍の発現機序を検討した。

2
3 (1) マウスを用いた混餌投与による試験①

4 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
5 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、
6 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
7 で 10 週間混餌投与し、変異肝細胞巢プロモーション活性が検討された。

8 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 -
9 グルタミルトランスペプチダーゼ (GGT) 陽性細胞がみられたが、GGT 陽性巢はみら
10 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)
11 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
12 対照群に比べて 750 ppm 投与群で有意に増加した。

13 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
14 *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
15 有意な~~アップレギュレーション~~発現増加がみられた。DNA 損傷/修復関連遺伝子の
16 *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~~され増加した。Heme
17 oxygenase 1、*Ercc5*、*Por*(NADPH)、*Txnrd1*、*Sod1*、*Gpx2*及び酸化ストレス関連遺伝
18 子の発現に、対照群と投与群に差はみられなかった。森田専門参考人修文

19 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。

20 (参照 13) [文献② (Jin et al., 2010)]

21
22 (2) マウスを用いた混餌投与による試験②

23 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
24 ン (DMN) を週 1 回 3 週間腹腔内投与し、その 1 週後からジシクラニルを 0 又は 1,500
25 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
26 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。

27 DMN+ジシクラニル 13 及び 26 週間投与群において、GGT 陽性巢の形成とともに、
28 いくつかの代謝・酸化的ストレス関連遺伝子 (*Cyp1a1*、*Por*(NADPH)、*Txnrd1*、*Sod1*)
29 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
30 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
31 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、
32 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
33 et al., 2006a)]

34
35 (3) マウスを用いた混餌投与による試験③

36 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
37 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
38 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
39 現が検討された。

40 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

1 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*
 2 等の酸化ストレス関連遺伝子の発現が高かったが、酸化的 DNA 損傷修復遺伝子である
 3 *Ogg1* の ~~著しいアップレギュレーション~~ 明確な発現増加 はみられず、アポトーシスを示
 4 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~~ され低下し
 5 た。(参照 15) [文献④ (Moto et al., 2006b)] 森田専門参考人修文

6
 7 (4) *gpt* delta マウスを用いた試験¹²

8 *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
 9 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
 10 クラニルの発がん機序の検討を目的として、肝臓組織の *gpt* 及び *Spi*(~~+~~) の変異とともに
 11 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)
 12 標識率が測定された。 能美専門委員修正

13 投与群の雌雄において、脂質過酸化を示す TBARS 濃度は変化がなかったのに対し、
 14 DNA の酸化を示す 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。
 15 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
 16 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~~ トラン
 17 スバージョン 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
 18 変化はみられなかった。

19 著者らによれば、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
 20 一致し、8-OHdG がアデニンの mispairing 対合誤り による GC:TA ~~transversion~~ トラン
 21 スバージョン 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
 22 細胞は、高率で変異を有する可能性があると考えられた。(参照 16) [文献⑤ (Umemura et
 23 al., 2007)] 森田専門参考人修文

24
 25 (5) 肝腫瘍の メカニズム発現機序 についての考察

26 上述の [II. 11. (1)、(2)、(3)] の知見から、ジシクラニルは雄マウスに対してプロモー
 27 ション活性を示すことが示唆された。[II. 11. (4)] の知見では、雌雄ともに 8-OHdG 濃
 28 度の有意な増加、雌のみで *gpt* 変異率の上昇が認められた。これらの結果から、ジシク
 29 ラニルの発がん機序の一つには、活性酸素を介した間接的な遺伝毒性に基づく機序 ~~であ~~
 30 ~~る~~ の可能性が考えられたが、肝腫瘍の 発現メカニズム機序 に対する明確な根拠は得られ
 31 なかった。

32 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、[II. 6. (1)] のマウスを用いた 18 か月間
 33 発がん性試験において 最大耐量以上の 高用量群の雌において発がん性が認められること、
 34 肝腫瘍 メカニズム発現機序 に対する明確な根拠が得られなかったこと及び [II. 4.] 遺伝毒
 35 性試験に記載した *in vitro* 及び *in vivo* 試験結果が全て陰性であることから、ジシクラニ
 36 ルの発がん性は直接的な遺伝毒性に基づくものである可能性は極めて低いと判断した。

37 森田専門参考人修文

38

¹² 肝腫瘍の メカニズム発現機序 検討のための知見として用いた。

【事務局より】 第 198 回会合での合意内容をもとに、修文案を作成しました。

【事務局より】 L33 について、「最大耐量以上の高用量群の雌において発がん性が認められること」→「500ppm 以下投与群の雌のみにおいて発がん性が認められたこと」でいかがでしょうか。

1
2
3

1 III. 国際機関等の評価

2 (1) JECFA の評価

3 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
4 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
5 体重/日¹³と設定している。(参照 3) [JECFA 4]

6

7 (2) EMA の評価

8 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
9 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、
10 5) [EMA(1)-16, (2)-16]

11

12 (3) 豪州政府の評価

13 豪州保健・高齢化省 (Department of Health and Aging) の化学物質安全局 (Office
14 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
15 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
16 体重/日と設定した。(参照 9) [豪州資料: RESIDUES EVALUATION REPORT, 2004 (Page2/ -1.5)]

17 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
18 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
19 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
20 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
21 定している。(参照 12) [ADI LIST]

22

23

¹³ 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。

1 IV. 食品健康影響評価

2 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%
3 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。
4 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
5 から排泄された。

6 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
7 が検出された。

8 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.
9 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。

10 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
11 肝細胞がんの増加が認められた。

12 各種遺伝毒性試験結果の証拠の重みづけを考慮すると、ジシクラニルの発がん性は直
13 接的な遺伝毒性に基づくものではなく、閾値の設定は可能と判断した。 森田専門参考
14 人修文

15 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
16 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
17 られなかった。

18 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
19 急性毒性試験における 100 ppm (雄で 2.7 mg/kg 体重/日、雌で 3.5 mg/kg 体重/日に相
20 当) 以上投与群でみられた Chol.及びリン脂質の増加であり、NOAEL は 20 ppm (雄で
21 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
22 験であるイヌを用いた 12 か月間慢性毒性試験においては、150 ppm (雄で 4.4 mg/kg 体
23 重/日、雌で 5.1 mg/kg 体重/日に相当) 以上投与群の雄に Chol.の増加がみられており、
24 NOAEL としては、25 ppm (雄で 0.71 mg/kg 体重/日に相当) であった。両試験におい
25 て共通にみられた Chol.の増加に対する NOAEL としては、より長期の試験で得られた
26 NOAEL の方が適切であると考え、が得られていることから、ジシクラニルの NOAEL
27 を 0.71 mg/kg 体重/日とすることが適切であると判断した。

28 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
29 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。

30

31 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
32 ることが適当と考えられる。

33

34 ジシクラニル 0.0071 mg/kg 体重/日

35

36 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
37 ととする。

【事務局より】 イヌの 90 日間試験では、20 ppm 以上投与群でリン脂質の増加もありますが、12 か月試験では、言及されておりません。JECFA 及び豪州政府は、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 から ADI を設定しております。ADI 設定根拠についてご検討願

います。

【寺岡専門委員】 本評価書で亜急性毒性試験でより低いNOAELが設定したのに、慢性毒性試験で得られたより高いNOAELをADIの根拠として採用したのはわかりづらいです。説明を加える必要があるように思います。

1
2
3
4
5
6

1 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	食品安全委員会動物用医薬品 専門調査会
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 肝臓についての影響	1.1 肝臓への影響	1.1 肝細胞壊死、肝細胞 肥大及び嗅上皮の色 素沈着	雌雄：1.1 嗅上皮の色素沈着(雌雄)、肝細 胞壊死及び色素沈着(雄) 発がん性有
ラット	28 日間 亜急性毒性	0、5、30、300、1,000 (経 皮投与)	—	5 脳重量の顕著な増 加(雌)	/	—
	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(雄)	1.6 体重増加抑制(雄)	/	雄：1.6、雌：1.7 Glu の減少(雌雄)、体重増加量 の減少(雄)
	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)	125 ppm 体重変化、肝腎及び膵臓の 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) 嗅上皮の色素沈着 (雌雄)	雄：0.97、雌：1.2 体重増加量の減少(雌雄) 発がん性無
	2 世代繁殖	0、5、30、200、500 ppm (混餌投与)	一般毒性：30 ppm 体重の変化 生殖毒性：500 ppm 児動物：200 ppm 体重増加量の減少	30 ppm	30 ppm 親動物の体重増加量 及び摂餌量の減少	一般毒性：2 体重増加抑制及び摂餌量減少 生殖毒性無 児動物：21 体重の低値

	発生毒性	0、1、5、25、75 (強制経口投与)	母動物：5 体重増加量の減少 発生毒性：25 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 催奇形性無	母動物：25 胎児：1 骨格異常の発現頻度の増加		母動物：5 体重増加抑制 胎児：25 催奇形性無
ウサギ	発生毒性	0、1、3、10、30 (強制経口投与)	母動物：3 体重増加量の減少 発生毒性：10 胎児体重の減少及び骨化遅延による骨格変異の増加	母動物：3 胎児：10 催奇形性無		母動物：3 体重増加抑制 胎児：10 胎児体重の低値及び骨化遅延 催奇形性無
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 血漿 Chol.の増加、前立腺及び膀胱の病理組織学的所見 (雄)	—		雄：0.61、雌：0.71 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)
	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 血漿 Chol.の増加 (雄)	雄：0.71、雌：0.77	0.71 血漿 Chol.の変化 (雄)	雄：0.71、雌：5.1 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)
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0~0.007 NOEL：0.71 SF：100	0.007 NOEL：0.7 SF：100	0.007 NOEL：0.7 SF：100	0.0071
毒性学的 ADI 設定根拠資料			イヌ 12か月間慢性毒性試験	イヌ 12か月間慢性毒性試験	イヌ 12か月間慢性毒性試験	NOAEL：0.71 SF：100 イヌ 12か月間慢性毒性
ADI (mg/kg 体重/日)			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	チャイ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
EMEA	欧州医薬品審査庁
<u>GGT</u>	<u>γ-グルタミルトランスぺプチダーゼ (γ-GTP)</u>
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	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

1 <参照>

- 2 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
3 （平成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号）
- 4 2. National Center for Biotechnology Information : PubChem CID 3081364
5 <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3081364#section=Top>
- 6 3. JECFA: “Dicyclanil”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
7 in food. WHO Food Additives Series, No. 45, 2000 [JECFA FAS45]
- 8 4. EMEA: “DICYCLANIL”, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary
9 Report (1) 1999 [EMEA(1)]
- 10 5. EMEA: “DICYCLANIL”, Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary
11 Report (2) 2000 [EMEA(2)]
- 12 6. EMEA: “DICYCLANIL (Modification of the MRL for fat)”, Committee for
13 Veterinary Medicinal Products, Summary Report (3) 2000 [EMEA(3)]
- 14 7. ブラッド獣医学大辞典, 文永堂出版, 1998年
- 15 8. FAO: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. Food Nutrition
16 Paper, 41-13, 2000. [FNP41-13]
- 17 9. 豪州政府提出資料 : National Registration Authority for agricultural & Veterinary
18 Chemicals, Chemical Residues Section, Evaluation Report, 1998 [豪州資料]
- 19 10. FAO: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. Food Nutrition
20 Paper, 41-15, 2003. [FNP-41-15]
- 21 11. Moto M, Sasaki YF, Okamura M, Fujita M, Kashida Y, Machida N, et al: Absence
22 of *in vivo* genotoxicity and liver initiation activity of dicyclanil. The Journal of
23 Toxicological sciences, 2003 Aug; 28(3): 173-179. [文献① (Moto et al., 2003)]
- 24 12. Australian Government Department of Health Office of Chemical Safety: ADI
25 LIST, Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals,
26 Current as of 30 June 2014 [豪州 ADI LIST]
- 27 13. Jin M, Dewa Y, Kawai M, Nishimura J, Saegusa Y, Kemmochi S, et al: The
28 threshold dose for liver tumor promoting effects of dicyclanil in ICR mice. The
29 Journal of toxicological sciences, 2010 Feb; 35(1): 69-78. [文献② (Jin et al., 2010)]
- 30 14. Moto M, Umemura T, Okumura M, Muguruma M, Ito T, Jin M, et al: Possible
31 involvement of oxidative stress in dicyclanil-induced hepatocarcinogenesis in
32 mice. Archives of Toxicology, 2006; 80 (10): 694-702. [文献③ (Moto et al., 2006a)]
- 33 15. Moto M, Okamura M, Muguruma M, Ito T, Jin M, Kashida Y, et al: Gene
34 expression analysis on the dicyclanil-induced hepatocellular tumors in mice.
35 Toxicologic pathology. 2006; 34(6): 744-751. [文献④ (Moto et al., 2006b)]
- 36 16. Umemura T, Kuroiwa Y, Tasaki M, Okumura T, Ishii Y, Kodama Y, et al: Detection
37 of oxidative DNA damage, cell proliferation and *in vivo* mutagenicity induced by
38 dicyclanil, a non-genotoxic carcinogen, using *gpt* delta mice. Mutation Research,
39 2007; 633(1): 46-54. [文献⑤ (Umemura et al., 2007)]
- 40 17. Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

1 (JECFA) : DICYCLANIL