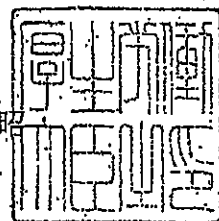




厚生労働省発食安 0.909 第 2.4 号
平成 22 年 9 月 9 日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 長 妻



諮問書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 1.1 条第 1 項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

クロルスロン

平成22年10月28日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成22年9月9日付け厚生労働省発食安0909第24号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくクロルスロンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

クロルスロン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：クロルスロン[Clorsulon]

(2) 用途：牛/寄生虫駆除剤

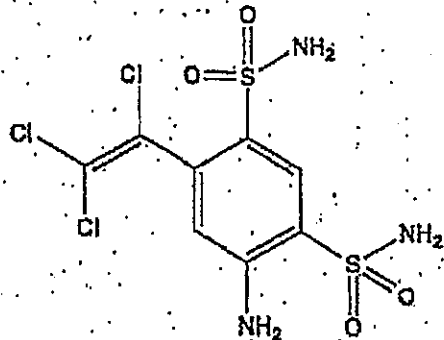
クロルスロンは、ベンゼンスルホンアミド系に属する寄生虫駆除剤であり、日本では承認されていないが、海外では、牛の肝蛭 (*Fasciola hepatica* 及び *Fasciola gigantica*) の成虫駆除に経口投与用の懸濁液又は皮下投与用の注射液が使用されている。寄生虫の主要なエネルギー源である解糖系に関わる酵素を阻害することによりその作用を示す。

(3) 化学名：

4-amino-6-(trichloroethenyl)benzene-1,3-disulfonamide (IUPAC)

4-amino-6-(trichloroethenyl)-1,3-benzenedisulfonamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₈H₈Cl₃N₃O₄S₂

分子量：380.66

2. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたクロルスロンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

クロルスロンは、Ames 試験において、陰性の結果を与えることから、DNA との反応性は乏しいと考えられる。しかし、*in vivo* のマウスの小核試験及び染色体異常試験の一部に陽性の結果が得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発する可能性もあると考えられる。一方、*in vitro* での染色体異常試験が実施されていないため、クロルスロンが *in vivo* での小核及び染色体異常を誘発するとしても、それがどのような機構によるものかは明確ではなく、小核及び染色体異常の誘発に閾値が存在するかどうか不明である。したがって、クロルスロンは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと判断することはできないと考えられる。

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

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

3. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、米国、EU 及び豪州において残留基準が設定されている。

4. 基準値案

食品安全委員会における評価結果を踏まえ、クロルスロンは食品に含有されるものであってはならないものとする。

(別紙)

クロルスロンの現行基準

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	米国 ppm	豪州 ppm	EU ppm
牛の筋肉		0.08	0.1	0.1	0.035
豚の筋肉		0.02			
その他の陸棲哺乳類*1に属する動物の筋肉		0.02			
牛の脂肪		0.08			
豚の脂肪		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.02			
牛の肝臓		0.1		0.1	0.1
豚の肝臓		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.02			
牛の腎臓		0.4	1	0.1	0.2
豚の腎臓		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.02			
牛の食用部分*2		0.1		0.1	
豚の食用部分		0.02			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.02			
乳		2		1.5	
鶏の筋肉		0.02			
その他の家きん*3の筋肉		0.02			
鶏の脂肪		0.02			
その他の家きんの脂肪		0.02			
鶏の肝臓		0.02			
その他の家きんの肝臓		0.02			
鶏の腎臓		0.02			
その他の家きんの腎臓		0.02			
鶏の食用部分		0.02			
その他の家きんの食用部分		0.02			
鶏の卵		0.02			
その他の家きんの卵		0.02			
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.02			
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.02			

魚介類（すずき目魚類に限る。）		0.02			
魚介類（その他の魚類*4に限る。）		0.02			
魚介類（貝類に限る。）		0.02			
魚介類（甲殻類に限る。）		0.02			
その他の魚介類*5		0.02			
はちみつ		0.02			

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

- *1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
- *2：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
- *3：その他の家きんとは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。
- *4：その他の魚類とは、魚類のうち、さけ目類、うなぎ目類及びすずき目類以外のものをいう。
- *5：その他の魚介類とは、魚介類のうち、魚類、貝類及び甲殻類以外のものをいう。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留基準告示
平成19年3月19日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成22年7月1日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成22年9月9日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成22年9月14日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

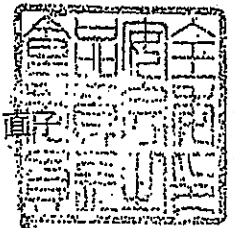
グロルスロンについては、食品に含有されるものであってはならないとする食品規格を設定することが適当である。



府食第490号
平成22年7月1日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子



食品健康影響評価の結果の通知について

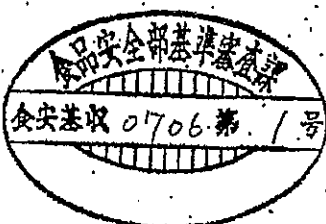
平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319004号をもって貴省から当委員会に意見を求められたクロルスロンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添1のとおりです。

また、本件に関して行なった国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添2のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

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



動物用医薬品評価書

クロルスロン

2010年7月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	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	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験(吸収、分布、代謝、排泄)及び残留試験	6
(1) 薬物動態試験(牛)	6
(2) 残留試験(牛)	6
2. 薬効試験及び安全性試験	7
(1) 薬効試験	7
(2) 安全性試験(牛)	7
3. 急性毒性試験	7
4. 亜急性毒性試験	8
(1) 1ヶ月間亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)	8
(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット)	8
(3) 14週間亜急性毒性試験(イヌ)	9
5. 発がん性試験	9
6. 生殖発生毒性試験	9
(1) 3世代繁殖毒性試験(ラット)	9
(2) 催奇形性試験(マウス及びウサギ)	9
7. 遺伝毒性試験	10
8. 微生物学的特性及びヒトに関する知見	10
III. 食品健康影響評価	11
1. EMEAの評価について	11
2. 食品健康影響評価について	11
表 3	12
別紙 1	13
参照	14

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2007年 3月 19日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0319004号）
2007年 3月 20日 関係書類の接受
2007年 3月 22日 第183回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年 4月 17日 第11回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2009年 11月 30日 第118回動物用医薬品専門調査会
2010年 1月 14日 第316回食品安全委員会（報告）
2010年 1月 14日 より2010年2月12日 国民からの御意見・情報の募集
2010年 6月 22日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2010年 6月 24日 第337回食品安全委員会（報告）
（7月1日付け厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2009年6月30日まで）

見上 彪（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*：2007年2月1日から
**：2007年4月1日から

（2009年7月1日から）

小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*：2009年7月9日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2008年3月31日まで）

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

（2009年9月30日まで）

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

(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 能美 健彦
石川 整 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎
寺岡 宏樹 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 文至
中村 政幸 渡邊 敏明

(2010年4月1日から)

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2008年4月22日まで)

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

(2009年9月30日まで)

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

要 約

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

評価に供した試験成績は、薬物動態試験及び残留試験 (牛)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、発がん性試験 (マウス及びラット)、生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験等である。

クロルスロンは、*in vivo* のマウスの小核試験及び染色体異常試験の一部に陽性の結果が得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発する可能性もあると考えられる。一方、*in vitro* での染色体異常試験が実施されていないため、クロルスロンが *in vivo* での小核及び染色体異常を誘発するとしても、それがどのような機構によるものかは明確ではなく、小核及び染色体異常の誘発に閾値が存在するかどうか不明である。したがって、クロルスロンは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと判断することはできないと考えられる。

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

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

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロルスロン

英名：Clorsulon

3. 化学名

CAS (No. 60200-06-8)

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

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

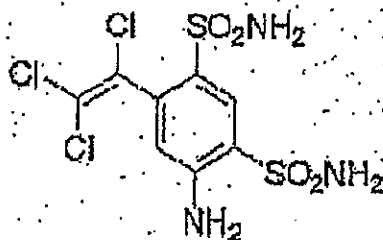
4. 分子式

$C_8H_5Cl_3N_3O_4S_2$

5. 分子量

380.648

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

クロルスロンは、ベンゼンスルホンアミド系に属する寄生虫駆除剤である。

日本において、クロルスロンを用いた動物用医薬品及びヒト用医薬品は承認されていない。

国外では、牛の肝蛭 (*Fasciola hepatica* 及び *Fasciola gigantica*) の成虫駆除に、経口投与用の懸濁液又は皮下投与用の注射液が使用されている。推奨投与量は、経口投与で 7 mg/kg 体重、皮下投与で 2 mg/kg 体重である。クロルスロンは、イベルメクチンと併用されることが多い。(参照 2~4)

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMEA レポート等をもとに、毒性に関する主な知見を整理したものである。(参照 2~5)

1. 薬物動態試験(吸収、分布、代謝、排泄)及び残留試験

(1) 薬物動態試験(牛)

牛を用いて、 ^{14}C 標識クロルスロンの第一胃内投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施された。血漿 C_{\max} は約 3 mg/L、 T_{\max} は 24 時間であった。総放射活性の血漿からの消失は 2 相性で、投与 21 日後においても 0.014 ± 0.008 mg/L であった。

皮下投与 (2 及び 3 mg/kg 体重) 試験では、血漿 C_{\max} は 1.29 ± 0.32 及び 2.50 ± 0.36 mg/L で、 T_{\max} は 6 時間であった。投与 7 日後には、血漿濃度は検出限界 (0.01 mg/L) 近傍であった。(参照 2~4)

牛を用いて、 ^{35}S 標識クロルスロンの単回第一胃内投与 (6.6 mg/kg 体重) 及び ^{14}C 標識クロルスロンの単回第一胃内投与 (15 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与量の約 90% が 7 日以内に排泄された。主な排泄は糞中 (約 70%) で、少量が尿中 (約 30%) に排泄された。(参照 3、4)

去勢牛を用いて、 ^{14}C 標識クロルスロンの単回第一胃内投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施された。牛は投与 7、14 及び 21 日後にと殺した。腎臓及び肝臓中の放射活性残留物の約 80% が有機溶媒で抽出可能であった。

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

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

同様の試験 (^{14}C 標識クロルスロン 10 mg/kg 体重の単回第一胃内投与) において、総残留物に対する未変化体の比率を投与 7、14 及び 21 日後に測定した。投与 7 日後では、腎臓 75%、肝臓 55%、筋肉 41% であった。脂肪では、 ^{14}C 標識クロルスロン濃度 (11~20 クロルスロン $\mu\text{g eq/kg}$) が低すぎたため比率を計算できなかった。投与 14 及び 21 日後では、腎臓で 67 及び 74%、肝臓で 47 及び 61% であったが、筋肉では検出濃度が低すぎたため比率を求めることはできなかった。(参照 2~4)

(2) 残留試験(牛)

牛 (3 頭/群) を用いて、 ^{14}C 標識クロルスロンの皮下投与 (2 mg/kg 体重) による放射分析試験が実施された。投与 3 日後には、かなりの量の残留物が肝臓 (187 クロルスロン $\mu\text{g eq/kg}$) 及び腎臓 (373 クロルスロン $\mu\text{g eq/kg}$) に認められた。投与 5 日

後には、肝臓及び腎臓でそれぞれ75及び154クロルスロン $\mu\text{g eq/kg}$ に低下した。他の可食組織のデータは提出されなかった。(参照 3~4)

牛を用いて、クロルスロンの皮下投与 (3 mg/kg 体重) による非放射性試験が実施された。結果を表 1 に示す。投与 1 日後に、残留物は最高値となり、平均濃度は、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓で、それぞれ、610、130、2,200 及び 3,300 $\mu\text{g/kg}$ であった。投与 3 日後に、筋肉、肝臓及び腎臓では、それぞれ、50、140 及び 330 $\mu\text{g/kg}$ に低下したが、脂肪では検出できなかった。投与 7 日後には、非常に低濃度のクロルスロンが肝臓 (10 $\mu\text{g/kg}$) 及び腎臓 (20 $\mu\text{g/kg}$) においてのみ検出された。注射部位の残留物は投与 1 日後の 5,800 $\mu\text{g/kg}$ から、3 日後に 390 $\mu\text{g/kg}$ 、7 日後には 20 $\mu\text{g/kg}$ まで低下した。(参照 3、4)

表 1 牛における単回皮下投与後の組織中のクロルスロン平均残留濃度 ($\mu\text{g/kg}$)

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

2. 薬効試験及び安全性試験

(1) 薬効試験

クロルスロンは、肝蛭の主要なエネルギー源である解糖系に関わる酵素を阻害する。クロルスロンはホスホグリセリン酸キナーゼ及びホスホグリセリン酸ムターゼの拮抗的阻害剤であり、グルコースの酢酸及びプロピオン酸への酸化を阻害することが明らかにされた。また、肝蛭中の ATP レベルも低下させる。(参照 2~4)

肝蛭を感染させたラットにクロルスロン 0.25~15.8 mg/kg 体重を単回経口投与した試験において、クロルスロンが肝蛭に吸収されることが示された。(参照 2~4)

(2) 安全性試験 (牛)

皮下注射部位の腫脹は認められたが、クロルスロン単独又はイベルメクチンとの併用による牛の忍容性は良好であった。(参照 2、3)

3. 急性毒性試験

マウス及びラットを用いて経口及び腹腔内投与によるクロルスロンの急性毒性試験が実施された。両動物共に、経口 LD_{50} は 10,000 mg/kg 体重以上、腹腔内 LD_{50} は 678~938 mg/kg 体重であった。(参照 2~4)

4. 亜急性毒性試験

(1) 1ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)

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

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

イヌの全投与群 (10~900 mg/kg 体重) において、組織学的変化として肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着症、骨髓過形成、髄外造血、脈絡叢及び唾液腺への炎症性細胞浸潤が認められた。(参照 2~4)

(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)

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

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

(参照 2~4)

(参考) アセタゾラミドの 54 週間慢性毒性試験 (ラット)

ラットを用いた炭酸脱水素酵素阻害剤であるアセタゾラミドの経口投与 (0.2、2、20 mg/kg 体重/日) による 54 週間慢性毒性試験において、全投与群で、尿 pH、尿量及び尿中ナトリウム濃度が有意に増加するとともに、2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で膀胱の過形成が認められた。(参照 3、4)

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

アセタゾラミドの 54 週間慢性毒性試験の結果から、クロルスロンの投与による膀胱の過形成は、炭酸脱水素酵素阻害の結果として生じた尿組成の変化による二次的影響とみなすことができ、クロルスロンが直接作用して膀胱の過形成を起こすことはないと考えられている。(参照 4)

(3) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

32 mg/kg 体重投与群では、2 例で軽度の血液中の好中球減少を伴う骨髄の過形成がみられた。8 mg/kg 体重以上投与群では、雌雄で甲状腺の絶対及び比重量の減少が認められた。2 mg/kg 体重投与群では、投与による影響が認められなかったことから、NOAEL は、2 mg/kg 体重と考えられた。(参照 2~4)

5. 発がん性試験

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

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

EMEA では、本試験は、亜急性毒性試験で膀胱の過形成がみられた用量及び遺伝毒性試験で陽性結果が得られた用量に比較して低い用量で実施されているため不十分ではあるものの、発がん性は認められなかったとしている。(参照 2~4)

6. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代繁殖毒性試験 (ラット)

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

NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 2~4)

(2) 催奇形性試験 (マウス及びウサギ)

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

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

ウサギでは、母体毒性及び胎児毒性 (体重減少) がそれぞれ 10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で認められたため、母体毒性及び胎児毒性の NOAEL は、それぞれ 2 及び 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

いずれの試験においても催奇形性は認められなかった。(参照 2~4)

7. 遺伝毒性試験

クロルスロンについて、*in vitro* 試験 4 試験及び *in vivo* 試験 4 試験の遺伝毒性試験が行われた。*in vitro* 試験はいずれも陰性であったが、*in vivo* 試験では、小核試験及び染色体異常試験において、陽性の結果と陰性の結果が得られている。試験結果を表 2 にまとめた。(参照 2~5)

クロルスロンは Ames 試験において、陰性の結果を与えることから、DNA との反応性は乏しいと考えられる。しかし、*in vivo* の小核試験及び染色体異常試験では、一部に陽性の結果も得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発する可能性もあると考えられる。一方、*in vitro* での染色体異常試験が実施されていないため、クロルスロンが *in vivo* での小核及び染色体異常を誘発するとしても、それがどのような機構によるものかは明確ではなく、小核及び染色体異常の誘発に閾値が存在するかどうか不明である。

表 2 *in vitro* 及び *in vivo* 試験

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

8. 微生物学的特性及びヒトに関する知見

被験物質の特性から、微生物学的影響に関する考察は必要ないと考えられた。(参照 4)

クロルスロンはヒトの医薬品として使用されないため、ヒトの使用例に関する情報は入手できなかった。(参照 4)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. EMEA の評価について

ラットを用いた 18 週間亜急性毒性試験において、膀胱の過形成が観察されたが、別の炭酸脱水素酵素阻害剤であるアセタゾラミドで得られたデータから、膀胱の過形成は尿組成の変化によるものであると考えられたとしている。また、2 種類の *in vivo* 試験（骨髄小核試験及び染色体異常試験）で陽性結果が得られたが、発がん性試験からはクロルスロンに発がん性はないと結論している。

したがって、EMEA では、イヌを用いた 14 週間亜急性毒性試験の NOAEL 2 mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000 を採用することにより ADI 0.002 mg/kg 体重を設定した。この安全係数は、“標準的”安全係数 100 に染色体異常誘発性陽性結果及び発がん性試験の不十分さによる追加の 10 を用いたものである。（参照 4）

2. 食品健康影響評価について

クロルスロンは、Ames 試験において、陰性の結果を与えることから、DNA との反応性は乏しいと考えられる。しかし、*in vivo* のマウスの小核試験及び染色体異常試験の一部に陽性の結果が得られており、高用量では小核及び染色体異常を誘発する可能性もあると考えられる。一方、*in vitro* での染色体異常試験が実施されていないため、クロルスロンが *in vivo* での小核及び染色体異常を誘発するとしても、それがどのような機構によるものかは明確ではなく、小核及び染色体異常の誘発に閾値が存在するかどうか不明である。したがって、クロルスロンは、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと判断することはできないと考えられる。

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

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

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

表3. EMEAにおける各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	2年間発がん性試験	44、120、306 経口	— 発がん性なし
	催奇形性試験	0、2、10、50 経口	母動物：50 胎児：10 胎児重量減少 催奇形性なし
ラット	1ヶ月間亜急性毒性試験	10~640 (投与経路不明)	設定できず 雌の甲状腺重量減少
	13週間亜急性毒性試験	20、150、425 経口	設定できず 雄の甲状腺比重量増加
	126週間発がん性試験	3.8、12.6、48.8 経口	— 発がん性なし
	3世代繁殖毒性試験	0、3、30、300 経口	30 雌ラットの繁殖能力、児の生存能力及び成長への影響
ウサギ	催奇形性試験	0、2、10、50 経口	母動物：2 体重減少 胎児：10 体重減少 催奇形性なし
イヌ	1ヶ月間亜急性毒性試験	10~900 (投与経路不明)	設定できず 全投与群で、肝臓及び脾臓のヘモジデリン沈着症、骨髓過形成、髄外造血、脈絡叢及び唾液腺への炎症性細胞浸潤
	14週間亜急性毒性試験	0、2、8、32 経口	2 甲状腺の絶対及び比重量減少
ADI			0.002 mg/kg 体重/日 SF：1,000 (染色体異常誘発性陽性結果及び発がん性試験の不十分さ)
ADI設定根拠資料			NOAEL：2 mg/kg 体重/日 イヌ 14週間亜急性毒性試験

〈別紙 1: 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ATP	アデノシン三リン酸
C_{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
LD_{50}	半数致死量
NOAEL	無毒性量
T_{max}	最高濃度到達時間

〈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、平成17年厚生労働省告示第499号)
- 2 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
CLORSULON SUMMARY REPORT(1),1995
- 3 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,
CLORSULON SUMMARY REPORT (2),1999
- 4 EMEA:COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE,
CLORSULON,2008
- 5 FDA NADA 136-742 Environmental Impact Analysis Report,1985