

平成 30 年 3 月 12 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 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 穂山 浩

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 30 年 2 月 6 日付け厚生労働省発生食 0206 第 5 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 項の規定に基づくジシクラニルに係る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。

ジシクラニル

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：ジシクラニル [Dicyclanil (ISO)]

(2) 用 途：昆虫成長抑制剤

ピリミジン系の昆虫成長抑制剤である。双翅目の脱皮や蛹化を阻害することにより作用すると考えられているが、作用機序は不明である。

国内では、動物用医薬品又はヒト用医薬品として承認されていない。

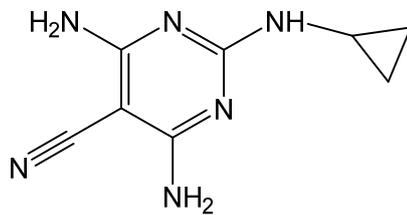
海外では、羊を対象動物としてヒツジキンバエ (*Lucilia cuprina*) によるハエ蛆症や蛆の発生を防ぐために使用されている。

(3) 化学名及びCAS番号

4,6-Diamino-2-(cyclopropylamino)pyrimidine-5-carbonitrile (IUPAC)

5-Pyrimidinecarbonitrile, 4,6-diamino-2-(cyclopropylamino)-
(CAS : No. 112636-83-6)

(4) 構造式及び物性



分 子 式	$C_8H_{10}N_6$
分 子 量	190.21

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

① 海外での動物用医薬品としての使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
ジシクラニルを有効成分とするポアオン剤	羊	ジシクラニルとして以下の量を背中に沿って肩から尾部までポアオン投与する。消費用の乳を生産する動物には使用してはならない。 体重 10～20 kg : 12.5～25 mg/kg 体重 体重 21～30 kg : 10～14.3 mg/kg 体重 体重 31～50 kg : 7.5～12.1 mg/kg 体重 体重 50 kg 以上 : 9 mg/kg 体重以下	英国	7 日
		ジシクラニルとして以下の量を背中に沿って肩から尾部までポアオン投与する。消費用の乳を生産する動物には使用してはならない。 体重 10～20 kg : 50～100 mg/kg 体重 体重 21～30 kg : 41.7～59.5 mg/kg 体重 体重 31～50 kg : 30～48.4 mg/kg 体重 体重 50 kg 以上 : 35 mg/kg 体重以下		40 日
		ジシクラニルとして以下の量を背中に沿って肩から尾部までポアオン投与する。消費用の乳を生産する動物には使用してはならない。 体重 10～20 kg : 65～130 mg/kg 体重 体重 21～30 kg : 52～74.3 mg/kg 体重 体重 31～50 kg : 39～62.9 mg/kg 体重 体重 50 kg 以上 : 46.8 mg/kg 体重以下	豪州	28 日 (輸出向け : 120 日)
		ジシクラニルとして以下の量を背中に沿って肩から尾部までポアオン投与する。消費用の乳を生産する動物には使用してはならない。 体重 10～20 kg : 35～70 mg/kg 体重 体重 21～30 kg : 26.7～38 mg/kg 体重 体重 31～50 kg : 20～32.3 mg/kg 体重 体重 50 kg 以上 : 24 mg/kg 体重以下		14 日 (輸出向け : 35 日)

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
ジシクラニルを有効成分とするポアオン剤	羊	ジシクラニルとして以下の量を背中に沿って肩から尾部までポアオン投与する。消費の乳を生産する動物には使用してはならない。 体重 10～20 kg : 32.5～65 mg/kg 体重 体重 21～30 kg : 26～37.1 mg/kg 体重 体重 31～50 kg : 19.5～31.5 mg/kg 体重 体重 50 kg 以上 : 23.4 mg/kg 体重以下	豪州	14 日 (輸出向け : 63 日)
		ジシクラニルとして以下の量を背中に沿って肩から尾部までポアオン投与する。消費の乳を生産する動物には使用してはならない。 体重 10～20 kg : 35～70 mg/kg 体重 体重 21～30 kg : 26.7～38 mg/kg 体重 体重 31～50 kg : 20～32.3 mg/kg 体重 体重 50 kg 以上 : 24 mg/kg 体重以下		56 日 (輸出向け : 105 日)
		ジシクラニルとして以下の量を背中に沿って肩から尾部までポアオン投与する。消費の乳を生産する動物には使用してはならない。 体重 10～20 kg : 6.3～12.5 mg/kg 体重 体重 21～30 kg : 5.0～7.1 mg/kg 体重 体重 31～50 kg : 3.8～6.0 mg/kg 体重 体重 50 kg 以上 : 4.5 mg/kg 体重以下		7 日 (輸出向け : 21 日)
ジシクラニル及びジフルベンズロンを有効成分とするポアオン剤		ジシクラニルとして以下の量を背中に沿って肩から尾部までポアオン投与する。消費の乳を生産する動物には使用してはならない。 体重 11 kg 未満 : 54.5 mg/kg 体重 体重 11～20 kg : 52.5～95.5 mg/kg 体重 体重 21～30 kg : 40～57.1 mg/kg 体重 体重 31～50 kg : 30～48.4 mg/kg 体重 体重 51～65 kg : 27.7～35.3 mg/kg 体重 体重 66～75 kg : 26～29.5 mg/kg 体重 体重 76 kg 以上 : 10 kg 毎に 300 mg 追加		21 日 (輸出向け : 70 日)

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 羊における分布、代謝

- ① 羊 (Grayface種、雌雄不明、4頭/時点) に¹⁴C標識ジシクラニル (ピリミジン環2位炭素標識) を単回ポアオン投与 (35 mg/kg 体重) し、投与3～21日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓における総放射活性濃度を液体シンチレーション計数法 (LSC) で測定した。

筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総放射活性濃度は、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。主要残留物は、筋肉及び脂肪ではジシクラニルであり、肝臓及び腎臓ではジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルであった。(EMEA, 1999, 2000)

- ② 羊 (Dorset種、雌雄不明、4頭/時点) に¹⁴C標識ジシクラニル (ピリミジン環2位炭素標識) を 単回ポアオン投与 (100 mg/kg 体重) し、投与7及び21日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総放射活性濃度をLSCで測定した。

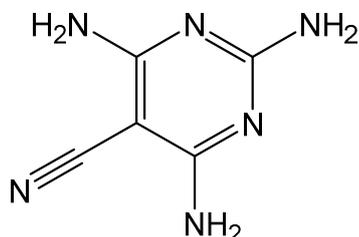
筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総放射活性濃度は、投与7日後でそれぞれ2955、431、2646及び762 ng eq/gであり、投与21日後にはそれぞれ880、208、1475及び230 ng eq/gに減少した。主要残留物は、筋肉及び脂肪では主にジシクラニル (85%以上) であり、肝臓及び腎臓ではジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルであり、それぞれ投与7日後で総残留濃度の23%及び43%、21日後で13%及び24%であった。(EMEA, 1999, 2000)

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の物質

- ・ジシクラニル
- ・2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル



2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

② 分析法の概要

試料からアセトニトリル・水 (9 : 1) 混液で抽出し、C₁₈カラム及び多孔性ケイソウ土カラムを用いて精製する。次いで、SAXカラムを用いてジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルを分画、精製した後、それぞれを紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) で定量する。

定量限界 ジシクラニル : 0.01 mg/kg

2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル : 0.01 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 羊（メリノ種、雌雄不明、2頭/時点）にジシクラニルを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与（29～44 mg/kg 体重）し、投与2、7、14及び28日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジシクラニルの濃度をHPLC-UVで測定した（表1）。（JECFA, 2000）

表1. 羊にジシクラニルを単回ポアオン投与（29～44 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル平均濃度 (mg/kg)

組織	投与後日数			
	2	7	14	28
筋肉	<0.01 (2)	<0.01 (2)	<0.01 (2)	<0.01 (2)
脂肪	<0.01 (2)	<0.02 (2)*	<0.02 (2)*	<0.01 (2)
肝臓	<0.01 (2)	<0.01 (2)	<0.01 (2)	<0.01 (2)
腎臓	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)	<0.02 (2)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 脂肪において、投与7及び14日後のそれぞれ1試料から0.02 mg/kgのジシクラニルが定量された。

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓 0.01 mg/kg、腎臓 0.02 mg/kg

- ② 羊（メリノ種、毛刈り2週間後、雌雄不明、3頭/時点、体重34～49 kg）にジシクラニルを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与（43.5～49.5 mg/kg 体重）し、投与7、14、21、28、35及び42日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジシクラニルの濃度をHPLC-UVで測定した（表2）。（JECFA, 2000；豪州APVMA, 2007）

表2. 羊にジシクラニルを単回ポアオン投与（43.5～49.5 mg/kg体重）後の組織中のジシクラニル濃度 (mg/kg)

組織	投与後日数					
	7	14	21	28	35	42
筋肉	0.09 (3)	0.06 (3)	0.10 (3)	0.09 (3)	0.04 (3)	<0.01 (3)
脂肪	0.17 (3)	0.26 (3)	0.64 (3)	0.05 (3)	0.09 (3)	0.09 (3)
肝臓	0.14 (3)	0.08 (3)	0.14 (3)	0.10 (3)	<0.03 (3)*	<0.01 (3)*
腎臓	0.09 (3)	0.06 (3)	0.12 (3)	0.08 (3)	<0.04 (3)*	<0.04 (3)*

上段の数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出した。

定量限界：0.01 mg/kg

- ③ 羊（メリノ種、毛刈り2週間後、雌雄不明、3頭/時点、体重48.0～74.5 kg）にジシクラニルを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与（90～97.5 mg/kg体重）し、投与3、7、14及び21日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジシクラニルの濃度をHPLC-UVで測定した（表3）。（JECFA, 2000；豪州APVMA, 1998）

表3. 羊にジシクラニルを単回ポアオン投与(90~97.5 mg/kg体重)の組織中のジシクラニル濃度 (mg/kg)

組織	投与後日数			
	3	7	14	21
筋肉	0.75(3)	0.71(3)	0.12(3)	0.58(3)
脂肪	0.92(3)	0.36(3)	0.18(3)	0.18(3)
肝臓	0.98(3)	0.90(3)	0.13(3)	0.68(3)
腎臓	0.66(3)	0.82(3)	0.18(3)	0.57(3)

上段の数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 mg/kg

- ④ ラム(交雑種、雌雄6頭/時点、体重32~49 kg)にジシクラニルを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与(95~105 mg/kg 体重又は195~205 mg/kg 体重)し、投与3、7、14、21、28及び35日後に採取した筋肉、脂肪(腎周囲及び皮下)、肝臓及び腎臓におけるジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度をHPLC-UVで測定した(表4-1、4-2)。(JECFA, 2000; 豪州APVMA, 1998)

表4-1. ラムにジシクラニルを単回ポアオン投与(95~105 mg/kg体重)後の組織中のジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの平均濃度(mg/kg)

組織	分析対象	投与後日数					
		3	7	14	21	28	35
筋肉	親	<0.01(6)	<0.01(6)*	<0.04(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)	<0.01(6)
	代	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.03(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)
腎周囲脂肪	親	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)*	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	代	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
皮下脂肪	親	<0.01(6)*	<0.01(6)	<0.02(6)*	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	代	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)*	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
肝臓	親	<0.01(6)*	<0.02(6)*	<0.06(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)	<0.01(6)*
	代	0.04(6)	0.05(6)	0.07(6)	0.03(6)	<0.03(6)*	<0.02(6)*
腎臓	親	<0.01(6)*	<0.02(6)*	<0.05(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)
	代	0.04(6)	0.06(6)	0.11(6)	0.04(6)	0.04(6)	<0.02(6)*

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出した。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

表4-2. ラムにジシクラニルを単回ポアオン投与（195～205 mg/kg体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの平均濃度（mg/kg）

組織	分析対象	投与後日数					
		3	7	14	21	28	35
筋肉	親	<0.05(6)*	<0.01(6)*	<0.02(6)*	<0.03(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)*
	代	<0.04(6)*	0.03(6)	0.02(6)*	0.04(6)*	<0.02(6)*	<0.01(6)*
腎周囲脂肪	親	<0.02(6)*	<0.01(6)	<0.01(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)	<0.01(6)
	代	<0.01(6)*	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
皮下脂肪	親	<0.03(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)*	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
	代	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)	<0.01(6)
肝臓	親	<0.07(6)*	<0.02(6)*	<0.01(6)*	<0.03(6)*	<0.03(6)*	<0.01(6)*
	代	0.12(6)	0.08(6)	0.05(6)	0.07(6)	0.09(6)	0.05(6)
腎臓	親	0.07(6)*	<0.02(6)*	<0.01(6)*	<0.03(6)*	<0.03(6)*	<0.01(6)*
	代	0.10(6)	0.08(6)	0.06(6)	0.07(6)	0.08(6)	0.05(6)*

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出した。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

- ⑤ 羊（メリノ種、毛刈り直後及び毛刈り6週間後、雌雄4頭/時点、体重28～68 kg）にジシクラニルを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与（97～118 mg/kg 体重又は200～215 mg/kg 体重）し、投与7、14、21、28及び56日後に採取した筋肉、脂肪（腎周囲及び皮下）、肝臓及び腎臓におけるジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度をHPLC-UVで測定した（表5-1、5-2、5-3、5-4）。（JECFA, 2000；豪州APVMA, 1998）

表5-1. 羊（毛刈り直後）にジシクラニルを単回ポアオン投与（97～118 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度（mg/kg）

組織	分析対象	投与後日数				
		7	14	21	28	56
筋肉	親	0.32(4)	0.12(4)	0.03(4)	<0.02(4)*	<0.05(4)*
	代	0.12(4)	0.07(4)	0.04(4)	0.02(4)	<0.03(4)*

表5-1. 羊（毛刈り直後）にジシクラニルを単回ポアオン投与（97～118 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度（mg/kg）（つづき）

組織	分析対象	投与後日数				
		7	14	21	28	56
腎周囲脂肪	親	0.04(4)	<0.02(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)*
	代	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)
皮下脂肪	親	0.08(4)	0.10(4)	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.04(4)*
	代	0.03(4)	<0.02(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*
肝臓	親	0.42(4)	0.12(4)	0.04(4)	<0.02(4)*	0.08(4)
	代	0.24(4)	0.14(4)	0.11(4)	0.08(4)	0.06(4)
腎臓	親	0.35(4)	0.08(4)	<0.02(4)*	<0.01(4)*	<0.04(4)*
	代	0.39(4)	0.34(4)	0.11(4)	0.10(4)	0.06(4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出した。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

表5-2. 羊（毛刈り6週間後）にジシクラニルを単回ポアオン投与（97～118 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度（mg/kg）

組織	分析対象	投与後日数				
		7	14	21	28	56
筋肉	親	0.18(4)	0.13(4)	0.05(4)	<0.05(4)*	0.02(4)
	代	0.10(4)	0.07(4)	0.04(4)	0.03(4)	0.01(4)
腎周囲脂肪	親	<0.02(4)*	<0.03(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)
	代	<0.01(4)	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)
皮下脂肪	親	<0.04(4)*	0.21(4)	0.03(4)	0.12(4)	<0.01(4)
	代	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)
肝臓	親	0.24(4)	0.18(4)	0.07(4)	0.05(4)	0.02(4)
	代	0.15(4)	0.15(4)	0.09(4)	0.08(4)	<0.03(4)*
腎臓	親	0.20(4)	0.14(4)	<0.05(4)*	<0.04(4)*	<0.02(4)*
	代	0.23(4)	0.16(4)	0.13(4)	0.08(4)	0.05(4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出した。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

表5-3. 羊（毛刈り直後）にジシクラニルを単回ポアオン投与（200～215 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度（mg/kg）

組織	分析対象	投与後日数				
		7	14	21	28	56
筋肉	親	0.80±0.43(4)	0.34±0.23(4)	0.20±0.20(4)	0.14±0.17(4)	0.02(4)*
	代	0.48±0.07(4)	0.11±0.02(4)	0.12±0.06(4)	0.10±0.09(4)	0.03±0.01(4)
腎周囲脂肪	親	0.16±0.03(4)	0.06±0.02(4)	<0.03(4)*	<0.03(4)*	<0.01(4)
	代	0.05±0.02(4)	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)
皮下脂肪	親	0.24±0.09(4)	0.89±1.60(4)	0.05±0.04(4)	0.04±0.04(4)	<0.02(4)*
	代	0.05±0.03(4)	0.03±0.01(4)	0.03±0.01(4)	<0.02(4)*	<0.01(4)
肝臓	親	1.21±0.69(4)	0.46±0.39(4)	0.32±0.35(4)	0.22±0.26(4)	<0.02(4)*
	代	0.49±0.11(4)	0.23±0.05(4)	0.37±0.14(4)	0.18±0.23(4)	0.08±0.01(4)
腎臓	親	0.94±0.54(4)	0.33±0.32(4)	0.22±0.23(4)	0.18±0.23(4)	<0.02(4)*
	代	0.41±0.19(4)	0.24±0.15(4)	0.34±0.14(4)	0.26±0.16(4)	0.06±0.02(4)

数値は平均値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の分析値が含まれる場合は標準偏差を算出しなかった。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

表5-4. 羊（毛刈り6週後）にジシクラニルを単回ポアオン投与（200～215 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度（mg/kg）

組織	分析対象	投与後日数				
		7	14	21	28	56
筋肉	親	0.58(4)	0.40(4)	0.24(4)	0.18(4)	0.10(4)
	代	0.25(4)	0.20(4)	0.08(4)	0.08(4)	0.03(4)
腎周囲脂肪	親	0.08(4)	0.09(4)	<0.05(4)*	<0.03(4)*	<0.02(4)*
	代	<0.01(4)*	<0.03(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*
皮下脂肪	親	0.20(4)	1.46(4)	0.08(4)	<0.03(4)*	<0.03(4)*
	代	0.03(4)	0.04(4)	<0.02(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*
肝臓	親	0.81(4)	0.59(4)	0.39(4)	0.22(4)	0.20(4)
	代	0.44(4)	0.37(4)	0.28(4)	0.20(4)	0.09(4)
腎臓	親	0.73(4)	0.43(4)	0.33(4)	0.16(4)	0.13(4)
	代	0.46(4)	0.48(4)	0.30(4)	0.14(4)	0.13(4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の分析値が含まれる。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

- ⑥ 羊及びラム（羊：メリノ種、ラム：交雑種、毛刈り6週間後、雌雄不明、6頭/時点、平均体重35 kg）にジシクラニルを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）し、投与11、28及び35日後に採取した筋肉、脂肪（腎周囲）、肝臓及び腎臓におけるジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度をHPLC-UVで測定した（表 6-1、6-2）。（JECFA, 2000）

表6-1. 羊にジシクラニルを単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの平均濃度（mg/kg）

組織	分析対象	投与後日数		
		11	28	35
筋肉	親	0.03 (6)	<0.01 (6)	<0.01 (6)
	代	0.06 (6)	0.02 (6)	0.01 (6)
腎周囲 脂肪	親	0.01 (6)	0.01 (6)	<0.01 (6)
	代	0.01 (6)	<0.01 (6)	<0.01 (6)
肝臓	親	0.04 (6)	0.01 (6)	<0.01 (6)
	代	0.07 (6)	0.04 (6)	0.03 (6)
腎臓	親	0.04 (6)	<0.01 (6)	0.01 (6)
	代	0.19 (6)	0.06 (6)	0.07 (6)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

表6-2. ラムにジシクラニルを単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの平均濃度（mg/kg）

組織	分析対象	投与後日数		
		11	28	35
筋肉	親	0.01 (6)	<0.01 (6)	<0.01 (6)
	代	0.03 (6)	<0.01 (6)	<0.01 (6)
腎周囲 脂肪	親	0.01 (6)	0.01 (6)	<0.01 (6)
	代	<0.01 (6)	<0.01 (6)	<0.01 (6)
肝臓	親	0.02 (6)	<0.01 (6)	<0.01 (6)
	代	0.07 (6)	0.03 (6)	0.03 (6)

表6-2. ラムにジシクラニルを単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの平均濃度（mg/kg）（つづき）

組織	分析対象	投与後日数		
		11	28	35
腎臓	親	0.02(6)	<0.01(6)	0.01(6)
	代	0.08(6)	0.03(6)	0.04(6)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

- ⑦ 羊（メリノ種、毛刈り直後、雌雄4頭/時点、体重34～48 kg）にジシクラニルを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与（50 mg/kg 体重）し、投与7、28、56及び84日後並びに4ヶ月後に採取した筋肉、脂肪（腎周囲及び皮下）、肝臓及び腎臓におけるジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度をHPLC-UVで測定した。

また、ラム（交雑種、雌雄4頭/群、体重20～30 kg）にジシクラニルを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）し、投与7、28、56及び84日後並びに4ヶ月後に採取した筋肉、脂肪（腎周囲及び皮下）、肝臓及び腎臓におけるジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度をHPLC-UVで測定した（表7-1、7-2）。（JECFA, 2000; 豪州APVMA, 1998）

表7-1. 羊にジシクラニルを単回ポアオン投与（50 mg/kg体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度（mg/kg）

組織	分析対象	投与後日数				
		7日	28日	56日	84日	4ヶ月
筋肉	親	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)
	代	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.02(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)
腎周囲 脂肪	親	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
	代	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
皮下 脂肪	親	<0.03(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.02(4)*	<0.01(4)
	代	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
肝臓	親	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.02(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)
	代	<0.02(4)*	<0.02(4)*	0.02(4)	<0.01(4)*	<0.01(4)*
腎臓	親	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.02(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)
	代	0.04(4)	0.03(4)	0.03(4)	<0.01(4)*	<0.01(4)*

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出した。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

表7-2. ラムにジシクラニルを単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度（mg/kg）

組織	分析対象	投与後日数				
		7日	28日	56日	84日	4ヶ月
筋肉	親	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
	代	<0.01(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
腎周囲脂肪	親	<0.01(4)*	<0.02(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
	代	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
皮下脂肪	親	<0.06(4)*	<0.03(4)*	<0.01(4)	<0.03(4)*	<0.01(4)
	代	<0.02(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
肝臓	親	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)
	代	<0.02(4)*	<0.02(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*	<0.01(4)*
腎臓	親	<0.01(4)	<0.01(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)*	<0.01(4)
	代	0.04(4)	<0.01(4)*	<0.01(4)	<0.01(4)	<0.01(4)*

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の分析値を含めて平均値を算出した。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

- ⑧ 羊（White Alp種、毛刈り1日後及び毛刈り7週間後、雌雄不明、6頭/時点）にジシクラニルを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）し、投与7、14、21及び35日後に採取した筋肉（前肢、後肢、腰部）、脂肪（大網、投与部位皮下、投与部位遠位皮下及び腎周囲）、肝臓及び腎臓におけるジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度をHPLC-UVで測定した。

併せて上記の結果から、ジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの合計濃度に対するジシクラニル濃度の比を算出した（表8-1、8-2、8-3）。

（JECFA, 2000）

表8-1. 羊（毛刈り1日後）にジシクラニルを単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの平均濃度（mg/kg）

組織		投与後日数				
		分析対象	7	14	21	35
筋肉	前肢	親	0.09 (6)	0.03 (6)	0.02 (6)	<0.01 (6)*
		代	0.07 (6)	0.04 (6)	0.03 (6)	<0.01 (6)*
	後肢	親	0.08 (6)	0.03 (6)	0.02 (6)	<0.01 (6)*
		代	0.07 (6)	0.03 (6)	0.08 (6)	<0.01 (6)*
	腰部	親	0.09 (6)	0.03 (6)	0.02 (6)	<0.01 (6)*
		代	0.07 (6)	0.04 (6)	0.03 (6)	<0.01 (6)*
脂肪	大網	親	0.42 (6)	0.19 (6)	0.14 (6)	0.06 (6)
		代	<0.01 (6)*	0.01 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
	投与部位皮下	親	0.04 (6)	0.02 (6)	0.01 (6)	<0.01 (6)*
		代	0.02 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
	投与部位遠位皮下	親	0.36 (6)	0.22 (6)	0.16 (6)	0.05 (6)
		代	0.02 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
	腎周囲	親	0.04 (6)	0.02 (6)	0.03 (6)	<0.01 (6)*
		代	0.02 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
肝臓	親	0.13 (6)	0.04 (6)	0.03 (6)	<0.01 (6)*	
	代	0.26 (6)	0.10 (6)	0.08 (6)	0.03 (6)	
腎臓	親	0.08 (6)	0.02 (6)	0.02 (6)	<0.01 (6)*	
	代	0.17 (6)	0.07 (6)	0.06 (6)	0.02 (6)	

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の平均値を切り上げて<0.01 と記す。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

表8-2. 羊（毛刈り7週間後）にジシクラニルを単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの平均濃度（mg/kg）

組織		投与後日数				
		分析対象	7	14	21	35
筋肉	前肢	親	0.09 (6)	0.01 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
		代	0.08 (6)	0.03 (6)	0.02 (6)	<0.01 (6)*

表8-2. 羊（毛刈り7週間後）にジシクラニルを単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの平均濃度（mg/kg）（つづき）

組織		投与後日数				
		分析対象	7	14	21	35
筋肉	後肢	親	0.08 (6)	0.01 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
		代	<0.01 (6)*	0.03 (6)	0.02 (6)	0.01 (6)
	腰部	親	0.09 (6)	0.01 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
		代	0.08 (6)	0.03 (6)	0.02 (6)	0.01 (6)
脂肪	大網	親	0.37 (6)	0.28 (6)	0.13 (6)	0.07 (6)
		代	0.02 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
	投与部位皮下	親	0.03 (6)	<0.01 (6)*	0.01 (6)	<0.01 (6)*
		代	0.01 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
	投与部位遠位皮下	親	0.25 (6)	0.30 (6)	0.09 (6)	0.07 (6)
		代	0.02 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
	腎周囲	親	0.03 (6)	0.02 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
		代	0.02 (6)	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*	<0.01 (6)*
肝臓	親	0.13 (6)	0.03 (6)	0.02 (6)	<0.01 (6)*	
	代	0.24 (6)	0.09 (6)	0.06 (6)	0.03 (6)	
腎臓	親	0.08 (6)	0.01 (6)	0.01 (6)	<0.01 (6)*	
	代	0.02 (6)	0.05 (6)	0.06 (6)	0.03 (6)	

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 定量限界未満の平均値を切り上げて<0.01 と記す。

定量限界：0.01 mg/kg

親：ジシクラニル

代：2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリル

表8-3. 羊にジシクラニルを単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの合計濃度に対するジシクラニル濃度の比

投与後日数		7		14		21		35	
		1日	7週	1日	7週	1日	7週	1日	7週
筋肉	前肢	0.56	0.52	0.38	0.32	0.43	0.29	0.43	0.36
	後肢	0.55	0.92	0.41	0.31	0.22	0.32	0.42	0.31
	腰部	0.56	0.52	0.41	0.32	0.42	0.32	0.43	0.31
脂肪	大網	0.98	0.95	0.94	0.98	0.97	0.96	0.92	0.93
	投与部位皮下	0.70	0.70	0.74	0.53	0.69	0.58	0.62	0.62

表8-3. 羊にジシクラニルを単回ポアオン投与（100 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの合計濃度に対するジシクラニル濃度の比（つづき）

投与後日数		7		14		21		35	
毛刈り後日数		1日	7週	1日	7週	1日	7週	1日	7週
脂肪	投与部位 遠位皮下	0.94	0.92	0.97	0.97	0.96	0.95	0.90	0.93
	腎周囲	0.69	0.58	0.79	0.71	0.87	0.47	0.62	0.50
肝臓		0.33	0.35	0.27	0.22	0.30	0.23	0.22	0.14
腎臓		0.32	0.81	0.26	0.18	0.28	0.15	0.22	0.15

- ⑨ 羊及びラム（羊：メリノ種、ラム：交雑種、毛刈り直後、雌雄6頭/時点、体重28.2～49.0 kg）にジシクラニル及びジフルベンズロンを有効成分とするポアオン剤を単回ポアオン投与（ジシクラニルとして95.5 mg/kg 体重）し、投与7、14、21、28、35、42及び119日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの濃度をHPLC-UVで測定した。結果はジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの合計濃度で示した（表9）。（豪州APVMA, 2007）

表9. 羊及びラムにジシクラニルを単回ポアオン投与（95.5 mg/kg 体重）後の組織中のジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの合計濃度（mg/kg）

組織	投与後日数					
	7	14	21	28	35	119
筋肉	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*
脂肪	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*
肝臓	0.035(6)	0.04(6)	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*
腎臓	0.035(6)	0.04(6)	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*	<0.02(6)*

数値はジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの合計濃度の平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

* ジシクラニル及び2, 4, 6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの分析値がともに定量限界未満である場合、<0.02 と記す。

定量限界：0.01 mg/kg

4. ADIの評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたジシクラニルに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.71 mg/kg 体重/day
(動物種) 雄イヌ
(投与方法) 混餌
(試験の種類) 慢性毒性試験
(期間) 12 ヶ月

安全係数：100

ADI：0.0071 mg/kg 体重/day

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、500 ppm 投与群の雌に発がん性が認められた。

各種遺伝毒性試験結果の証拠の重み付けを考慮すると、ジシクラニルの発がん性は直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。

5. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価が行われ、2000年にADIが設定されている。国際基準は羊に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EU、豪州及びニュージーランドにおいて羊に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ジシクラニルとする。

羊を用いた代謝試験の結果から、筋肉及び脂肪における主要残留物はジシクラニルであり、肝臓及び腎臓における主要残留物はジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルであった。一方、残留試験で用いられた分析法では、ジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルを同時に分析することは困難であることから、モニタリングにおける分析の実効性も考慮して、残留の規制対象はジシクラニルのみとする。

なお、暴露評価に当たっては、ジシクラニルのみの暴露量だけでなく、ジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの暴露量も推定した。

なお、国際基準においても分析の実効性を考慮して残留の規制対象をジシクラニルのみとし、ジシクラニルと2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルとの合計濃度を用いて暴露量を評価している。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。
詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体(1歳以上)	0.02
幼小児(1~6歳)	0.02
妊婦	0.02
高齢者(65歳以上)	0.02

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

なお、JECFAと同様に、各食用組織におけるジシクラニル及び2,4,6-トリアミノピリミジン-5-カルボニトリルの合計濃度の95%上側信頼区間における95パーセンタイル値（筋肉：0.23 mg/kg、脂肪：0.2 mg/kg、肝臓：0.34mg/kg、腎臓：0.34 mg/kg）を用いて、暴露量を推定したところ、ADIに対する比は各集団で0.03%であった。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.2	0.15		0.15		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2	0.2		0.2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.125		0.125		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.125		0.125		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1	0.1				

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

(別紙2)

ジシクラニルの推定摂取量 (単位 : $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上)
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.2	0.08*	0.02*	0.08*	0.08*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.1				
計		0.08	0.02	0.08	0.08
ADI 比 (%)		0.02	0.02	0.02	0.02

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法 : 基準値案 \times 各食品の平均摂取量

*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(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 5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29年 8月 1日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成30年 2月 6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成30年 2月 7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]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所化学検査室長
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介 麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

ジシクラニル

食品名	残留基準値 ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分 ^{注2)}	0.1

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注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。