

平成 31 年 3 月 20 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 31 年 2 月 20 日付け厚生労働省発生食 0220 第 3 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 項の規定に基づくフルララネ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。

フルララネル

今般の残留基準の検討については、関連企業から「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく残留基準の設定要請がなされたことに伴い、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：フルララネル[Fluralaner]

(2) 用途：外部寄生虫駆除剤

イソキサゾリン系化合物である。節足動物のGABA作動性塩素イオンチャネル及びグルタミン酸作動性塩素イオンチャネルに作用し、塩素イオンの神経細胞への流入を阻害することにより、ノミ及びマダニに殺虫効果を示すと考えられている。

国内では、食用動物を対象とする動物用医薬品としては承認されていない。

海外では、EUにおいて鶏を対象としたワクモの駆除剤が動物用医薬品として承認されている。

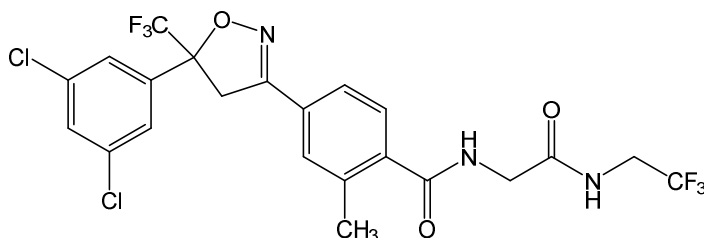
ヒト用医薬品としては承認されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

4-[5-(3,5-Dichlorophenyl)-5-(trifluoromethyl)-4,5-dihydro-1,2-oxazol-3-yl]-2-methyl-N-{2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl}benzamide
(IUPAC)

Benzamide, 4-[5-(3,5-dichlorophenyl)-4,5-dihydro-5-(trifluoromethyl)-3-isoxazolyl]-2-methyl-N-[2-oxo-2-[(2,2,2-trifluoroethyl)amino]ethyl]-
(CAS : No. 864731-61-3)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{22}H_{17}Cl_2F_6N_3O_3$

分子量 556.28

(ラセミ体、R体 : S体 = 1 : 1)

(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。
鶏についてインポートトレランス申請がなされている。

① 海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
フルララネルを有効成分とする飲水添加剤	鶏	1日量として体重1 kg 当たり 0.5 mg の量を飲水に溶かして 7日間隔で2回経口投与する。	EU	14日 (卵：0日)

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・フルララネル

② 分析法の概要

試料から、皮膚/脂肪についてはテトラヒドロフラン・アセトニトリル・水 (3 : 5 : 2) 混液で、皮膚/脂肪以外についてはアセトニトリル・水 (4 : 1) 混液で抽出し、HLB カラムを用いて精製した後、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計 (LC-MS/MS) で定量する。

定量限界：筋肉	0.005 mg/kg
皮膚/脂肪	0.04 mg/kg
肝臓	0.03 mg/kg
腎臓	0.02 mg/kg
卵	0.4 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 産卵鶏 (6.9か月齢、体重1.4~1.8 kg、雌7羽/時点) にフルララネルを有効成分とする飲水添加剤を7日間隔で2回経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日) し、最終投与1、2、4、7及び10日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルララネル濃度を LC-MS/MSで測定した (表1)。(IT申請資料, 2018)

表1. 産卵鶏にフルララネルを7日間隔で2回経口投与後の組織中のフルララネル濃度 (mg/kg)

試料	最終投与後日数				
	1	2	4	7	10
筋肉	0.108±0.025 (7)	0.085±0.020 (7)	0.059±0.011 (7)	0.040±0.008 (7)	0.021±0.009 (7)
皮膚/脂肪	1.276±0.205 (7)	0.985±0.217 (7)	0.695±0.251 (7)	0.333±0.091 (7)	0.198±0.103 (7)
肝臓	1.301±0.342 (7)	1.003±0.231 (7)	0.695±0.108 (7)	0.378±0.125 (7)	0.188±0.080 (7)
腎臓	0.841±0.193 (7)	0.661±0.169 (7)	0.449±0.079 (7)	0.243±0.075 (7)	0.130±0.060 (7)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：筋肉 0.005 mg/kg、皮膚/脂肪 0.04 mg/kg、肝臓 0.03 mg/kg、腎臓 0.02 mg/kg

上記の残留試験結果から、筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓について、統計学的解析により最終投与14日後における最大許容濃度の上限（99%信頼区間、95%ile値）を算出した（表2）。

表2. フルララネルの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	筋肉	皮膚/脂肪	肝臓	腎臓
鶏（最終投与14日後）	0.023	0.197	0.185	0.126

② 鶏（161日齢、体重：雄1.66～2.17 kg、雌1.36～1.71 kg、雌雄各4羽/時点）にフルララネルを有効成分とする飲水添加剤を7日間隔で2回経口投与（0.5 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、2、4、7及び10日後に採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルララネル濃度をLC-MS/MSで測定した（表3）。（IT申請資料，2018）

表3. 鶏にフルララネルを7日間隔で2回経口投与後の組織中のフルララネル濃度 (mg/kg)

試料	最終投与後日数				
	1	2	4	7	10
筋肉	0.246±0.045 (8)	0.185±0.051 (8)	0.129±0.056 (8)	0.078±0.034 (8)	0.035±0.021 (8)
皮膚/脂肪	1.187±0.381 (8)	0.745±0.256 (8)	0.607±0.176 (8)	0.401±0.122 (8)	0.168±0.149 (8)
肝臓	1.740±0.281 (8)	1.283±0.345 (8)	1.007±0.449 (8)	0.572±0.251 (8)	0.276±0.153 (8)
腎臓	1.103±0.163 (8)	0.812±0.168 (8)	0.557±0.155 (8)	0.348±0.111 (8)	0.148±0.078 (8)

数値は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：筋肉 0.005 mg/kg、皮膚/脂肪 0.04 mg/kg、肝臓 0.03 mg/kg、腎臓 0.02 mg/kg

上記の残留試験結果から、筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓について、統計学的解析により最終投与14日後における最大許容濃度の上限（99%信頼区間、95%ile値）を算出した（表4）。

表4. フルララネルの最大許容濃度の上限 (mg/kg)

	筋肉	皮膚/脂肪	肝臓	腎臓
鶏 (最終投与14日後)	0.054	0.282	0.427	0.178

- ③ 産卵鶏 (6.2か月齢、体重1.4~1.7 kg、雌15羽) にフルララネルを有効成分とする飲水添加剤を7日間隔で2回経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日) し、初回投与2日前から最終投与20日後まで1日2回、採取した卵におけるフルララネル濃度をLC-MS/MSで測定した (表5)。(IT申請資料, 2018)

表5. 産卵鶏にフルララネルを7日間隔で2回経口投与後の卵中のフルララネル濃度

初回投与後日数/ 最終投与後日数	フルララネル濃度 (mg/kg)
-1/-	<0.4(15)
0/-	<0.4(15)
1/-	<0.4(15)
2/-	<0.4(18)
3/-	<0.4(13)
4/-	0.455, 0.415, <0.4(12)
5/-	0.480±0.044(11), <0.4(3)
6/-	0.545±0.072(15), <0.4
7/0	0.610±0.089(11), <0.4
8/1	0.552±0.066(16)
9/2	0.546±0.113(11)
10/3	0.600±0.091(17)
11/4	0.704±0.119(15)
12/5	0.782±0.098(15)
13/6	0.801±0.118(13)
14/7	0.828±0.133(13)
15/8	0.734±0.114(14)
16/9	0.644±0.098(17), <0.4
17/10	0.529±0.094(12), <0.4
18/11	0.478±0.068(12), <0.4(5)
19/12	0.439, <0.4(12)
20/13	<0.4(15)

数値は平均値±標準偏差又は分析値を示し、括弧内は検体数 (卵の数) を示す。
 なお、定量限界未満の検体を除き、平均値±標準偏差を算出した。
 定量限界 : 0.4 mg/kg

3. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルララネ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：1 mg/kg 体重/day
（動物種） 雄イヌ
（投与方法） カプセル経口
（試験の種類） 慢性毒性試験
（期間） 52週間
安全係数：100
ADI：0.01 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

JECFA における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

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 において家畜に基準値が設定されている。

5. 基準値案

（1）残留の規制対象

フルララネルとする。

なお、EUにおいても残留の規制対象をフルララネルとしている。

（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）	12.9
幼小児（1～6歳）	33.2
妊婦	13.7
高齢者（65歳以上）	11.0

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

暴露評価は、食品中に残留するフルララネル由来の残留物の全てがフルララネルと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織及び卵中の総残留に占めるフルララネルの割合（総残留比）は表6のとおりと仮定した。

表6. 食用組織及び卵中の総残留に占めるフルララネルの割合（総残留比）（%）

	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	食用部分	卵
鶏	76.5	78.5	71.2	65.9	71.2	80.0

(EMA, 2017)

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	
鶏の筋肉	0.07		IT		0.065 EU	【0.054(n=8)(統計学的解析)(最終投与14日後)(EU)】
鶏の脂肪	0.7		IT		0.65 EU	【0.282(n=8)(統計学的解析)(最終投与14日後)(EU)】
鶏の肝臓	0.7		IT		0.65 EU	【0.427(n=8)(統計学的解析)(最終投与14日後)(EU)】
鶏の腎臓	0.4		IT		0.42 EU	【0.178(n=8)(統計学的解析)(最終投与14日後)(EU)】
鶏の食用部分	0.7		IT			【鶏の肝臓参照】
鶏の卵	1		IT		1.3 EU	【0.828±0.133(n=13)(最終投与7日後)(EU)】

「承認有無」の欄に「IT」の記載があるものは、インポートライセンス申請に基づく基準値設定依頼がなされたものであることを示している。

フルララネルの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に 用いた値※ (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) TMDI
鶏の筋肉	0.07	0.09	16.7*	12.1*	17.7*	12.4*
鶏の脂肪	0.7	0.89				
鶏の肝臓	0.7	0.98	0.7	0.5	0.0	0.8
鶏の腎臓	0.4	0.61	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.7	0.98	1.9	1.2	2.9	1.4
鶏の卵	1	1.25	51.6	41.0	59.8	47.1
計			70.9	54.8	80.3	61.7
ADI 比 (%)			12.9	33.2	13.7	11.0

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

TMDI試算: 基準値案×各食品の平均摂取量

※ 基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

* 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30年 3月13日 インポートトレランス申請（鶏の食用組織及び卵）
平成30年 4月18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30年10月 2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31年 2月20日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成31年 2月22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 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
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
大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
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
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部特任教授
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
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)

フルララネル

食品名	残留基準値 ppm
鶏の筋肉	0.07
鶏の脂肪	0.7
鶏の肝臓	0.7
鶏の腎臓	0.4
鶏の食用部分 ^{注)}	0.7
鶏の卵	1

注) 「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。