

平成25年10月3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25年9月12日付け厚生労働省発食安0912第4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ルパテロールに係る食品規格（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。

ジルパテロール

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：ジルパテロール [Zilpaterol]

(2) 用途：牛の増体量、飼料効率及び枝肉成績の改善

ジルパテロールは、 β_2 -アドレナリン作動薬であり、脂肪蓄積の抑制、脂質代謝回転の亢進、グリコーゲン分解及びタンパク質合成を介した筋肉増大作用により、牛の飼育成績の改善及び枝肉組成に影響を及ぼす栄養再分配剤である。

ジルパテロール塩酸塩を有効成分とする動物用医薬品としては、牛の飼料添加剤が海外で承認を受けている。1995年にメキシコ及び南アフリカ共和国で初めて承認を受け、次いでラテンアメリカ諸国（コスタリカ、ドミニカ共和国、コロンビア、エクアドル、グアテマラ、ホンジュラス、ニカラグア及びパナマ）で承認されている。その後、2006年に米国、2009年にカナダで承認された。国内では、ジルパテロールを含有する動物用医薬品は承認されていない。また、ヒト用医薬品としても使用されていない。

(3) 化学名：

(±)-*trans*-4, 5, 6, 7-tetrahydro-7-hydroxy-6-(isopropylamino)imidazo
[4, 5, 1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one (IUPAC)

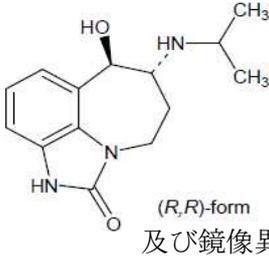
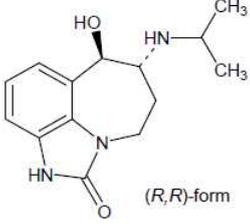
(6*R*, 7*R*)-*rel*-4, 5, 6, 7-Tetrahydro-7-hydroxy-6-[(1-methylethyl)amino]imidazo[4, 5,
1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one (CAS)

※参考：ジルパテロール塩酸塩

(±)-*trans*-4, 5, 6, 7-tetrahydro-7-hydroxy-6-(isopropylamino)imidazo
[4, 5, 1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one monohydrochloride (IUPAC)

(6*R*, 7*R*)-*rel*-4, 5, 6, 7-Tetrahydro-7-hydroxy-6-[(1-methylethyl)amino]imidazo[4, 5,
1-*jk*][1]benzazepin-2(1*H*)-one monohydrochloride (CAS)

(4) 構造式及び物性

	<p>ジルパテロール</p>  <p>(R,R)-form 及び鏡像異性体</p>	<p>※参考：ジルパテロール塩酸塩</p>  <p>・HCl 及び鏡像異性体</p>
分子式	$C_{14}H_{19}N_3O_2$	$C_{14}H_{19}N_3O_2 \cdot HCl$
分子量	261. 32	297. 78

(5) 適用方法及び用量

ジルパテロール（ジルパテロール塩酸塩として）の使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

【海外】

対象動物	使用方法	使用国	休薬期間
牛※	ジルパテロール塩酸塩として 0. 15mg/kg 体重/day、又は 60～ 90mg/頭/day を連続投与（食用に供 するためにと殺する前 20 から 40 日 間飼料に混合）	米国	3 日間
		カナダ	4 日間

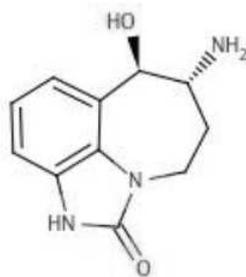
※ 搾乳牛への使用は認められていない

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ジルパテロール
- ・デイソプロピルジルパテロール
- ・その他代謝物



デイソプロピルジルパテロール

② 分析法の概要

¹⁴C標識ジルパテロール塩酸塩を経口投与した牛の組織を試料とし、総放射活性については、試料を酸化剤により燃焼させ、放射活性のあるCO₂を液体シンチレーション計測法で定量する。

ジルパテロール及びその代謝物デイソプロピルジルパテロールについては、試料をアンモニア・アセトニトリル・メタノール混液で抽出した後、イソオクタンによる液-液分配及びエタノール沈殿で精製する。グラファイトカーボンカラムで精製した後、ラジオ液体クロマトグラフィーで定量する。

(2) 残留試験結果

- ① 牛に¹⁴C標識ジルパテロール塩酸塩を12日間強制経口投与（0.15mg/kg 体重/day 相当）し、最終投与12、24、48、96時間後の組織中残留が調べられた。また、同様に¹⁴C標識ジルパテロール塩酸塩を15日間強制経口投与し、最終投与12時間後の組織中残留が調べられた。

表1:牛にジルパテロール塩酸塩を12日又は15日間強制経口投与後の組織中総放射活性濃度並びに組織中の抽出可能な放射活性におけるジルパテロール及びデイソプロピルジルパテロール濃度
(単位: $\mu\text{g eq/kg}^{*1}$)

組織	対象物質	投与後時間 (時間)				
		12	12 ^{**2}	24	48	96
肝臓	総放射活性	262	321	205	157	113
	ジルパテロール	104.7	84.4	48.4	22.8	7.5
	デイソプロピル ジルパテロール	11.2	15.7	6.6	2.5	1.1
腎臓	総放射活性	189	179	100	37	9
	ジルパテロール	127.1	92.6	57.9	18.9	0.3
	デイソプロピル ジルパテロール	14.9	16.3	7.8	1.4	0.1 ^{##}
筋肉	総放射活性	21	23	12	<LOD ^{**3}	<LOD
	ジルパテロール	13.3	12.7	4.8	2.3 ^{##}	ND
	デイソプロピル ジルパテロール	1.6 [#]	3.7	ND ^{**4}	ND	ND
脂肪	総放射活性	10	11	<LOD	<LOD	<LOD
	ジルパテロール					
	デイソプロピル ジルパテロール					

※1 総放射活性については、ジルパテロール塩酸塩当量。ジルパテロール及びデイソプロピルジルパテロールについてはラジオ液体クロマトグラフィーによるジルパテロール塩酸塩当量又はデイソプロピルジルパテロール塩酸塩当量。

※2 15日間強制経口投与後

※3 LOD: 検出限界 (1.50 $\mu\text{g eq/kg}$)

※4 ND: 検出せず (0.1 $\mu\text{g eq/kg}$)

2例の平均値 (1例は検出せず)

1例の値 (2例は検出せず)

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ジルパテロールに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：0.83 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day（ジルパテロール塩酸塩として）

（動物種） ヒト

（投与方法） 経口投与

（試験の種類） 二重盲検ランダム化プラセボ対照試験（3 用量比較）

（期間） 単回

安全係数：10

ADI : 0.083 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/day

4. 諸外国における状況

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おらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、米国及びカナダにおいて基準値が設定されている。

5. 基準値案

（1）残留の規制対象

ジルパテロールとする。

ジルパテロール塩酸塩を用いた薬物動態及び残留試験の結果、肝臓中の総残留が最も高く、未変化体のジルパテロールが主要残留物であり、米国においては未変化体のジルパテロールが主要残留物であったことから、未変化体のジルパテロールが指標残留とされていることを踏まえ、残留の規制対象はジルパテロールのみとすることとした。

（2）基準値案

別紙 1 のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までジルパテロールが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果における各食品の平均摂食量に基づき試算される、1 日当たり摂取するジルパテロールの量の 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)}
国民平均	47.2
幼小児 (1~6歳)	73.5
妊婦	44.1
高齢者 (65歳以上)	46.5

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

暴露評価には、ジルパテロール塩酸塩のADI (0.083 μ g/kg体重/day) に0.88を掛け、ジルパテロールに換算した値 (0.073 μ g/kg体重/day) を用いた。また、食品中に残留するジルパテロール由来の残留物の全てがジルパテロールと同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。総残留に占めるジルパテロールの割合は11.22%とした。

(別紙 1)

ジルパテロール

食品名	基準値(案) ppm	基準値現行 ppm	米国 ppm
牛の筋肉	0.01		
牛の脂肪	0.01		
牛の肝臓	0.01		0.012
牛の腎臓	0.01		
牛の食用部分*	0.01		

* : 食用部分については、肝臓及び腎臓の値を参照した。

(別紙2)

ジルパテロールの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた ジルパテロール 相当量 (ppm) *1	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.01	0.089	1.8*2	0.8*2	1.7*2	1.8*2
牛の脂肪	0.01	0.089				
牛の肝臓	0.01	0.089	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.01	0.089	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の食用部分	0.01	0.089	0.0	0.0	0.0	0.0
計			1.8	0.8	1.8	1.8
ADI 比 (%)			47.2	73.5	44.1	46.5

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

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: ジルパテロール相当量とは、食品中に残留するジルパテロール由来の残留物の全てがジルパテロールと仮定した場合の量。基準値 $\times 100/11.22$ (総残留に占める未変化体の割合)

*2: 筋肉又は脂肪の基準値 \times 筋肉及び脂肪の摂取量。

(参考)

これまでの経緯

平成24年	2月22日	インポートトレランス設定の要請(牛)
平成24年	3月23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25年	1月28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25年	9月12日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成25年	9月24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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所名誉所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
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
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	東北大学大学院薬学研究科薬物動態学分野准教授
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)