

平成26年11月11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26年10月29日付け厚生労働省発食安1029第1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クラズリルに係る食品規格（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。

ジクラズリル

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、食品中の農薬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）の見直しを含め、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：ジクラズリル [Diclazuril]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

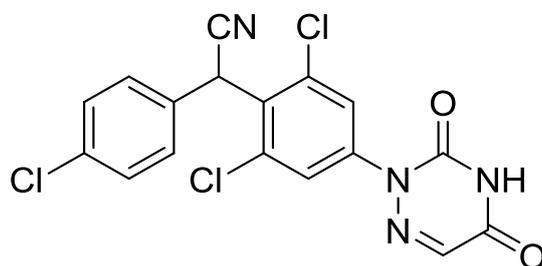
ベンゼンアセトニトリルの誘導体で、抗コクシジウム剤である。ジクラズリルの作用機序は正確には知られていないが、コクシジウム類の無性又は有性生殖期に作用してオーシスト¹の排出を阻止し、生活環を妨害すると考えられている。

海外では、欧州等で、動物用医薬品又は飼料添加物として子牛、子羊、馬、ウサギ、家きん類(肉用鶏、若雌鶏(replacement pullets)及び七面鳥)及び数種の食用鳥類に使用されている。

(3) 化学名：

2,6-dichloro- α -(4-chlorophenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)benzeneacetonitrile (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{17}H_9Cl_3N_4O_2$

分子量 : 407.63

¹ 孢子虫類の原虫は、その有性生殖において雌雄の生殖体を形成し、それらが合体してザイゴート(zygote)となり、次いで運動性を有するオーキネート(ookinete)になるが、その周囲に形成される被嚢又はその内容を合わせてオーシスト(oocyst)という。

(5) 適用方法及び用量

ジクラズリルの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

(1) 0.5%ジクラズリル製剤

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
鶏 (ブロイラー, 産卵候補鶏)	1 トンあたり 1g (1ppm) のジクラズリルをあらかじめ混合した飼料を給餌する。	EU 米国 カナダ 中国 ロシア	EU : 0 日 その他 : 5 日
ウサギ	1 トンあたり 1g (1ppm) のジクラズリルをあらかじめ混合した飼料を給餌する。	EU	1 日
七面鳥	1 トンあたり 1g (1ppm) のジクラズリルをあらかじめ混合した飼料を給餌する。	EU 米国 カナダ 中国 ロシア	EU : 0 日 その他 : 5 日

(2) 0.25%ジクラズリル懸濁液

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	1mg/kg 体重で単回経口投与する。	EU チリ	0 日
羊	1mg/kg 体重で単回もしくは2回経口投与する。	コロンビア キプロス イスラエル モロッコ ルーマニア 南アフリカ スイス UAE	

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

・ジクラズリル

② 分析法の概要

試料から酢酸エチルで抽出する。アセトニトリル・水（1：1）混液の溶液として *n*-ヘキサンで洗浄後、酢酸エチルに転溶する。ジアゾメタンで誘導体化した後、内部標準を用いてガスクロマトグラフ（ECD）で定量する。

または、試料に内部標準を加え、酢酸エチルで抽出する。アセトニトリル・水（1：1）混液の溶液として *n*-ヘキサンで洗浄した後、酢酸エチルに転溶し、高速液体クロマトグラフ（UV）で定量する。

定量限界：0.010～0.10 mg/kg

(2) 残留試験結果

① 牛にジクラズリルを単回経口投与（5 mg/kg体重/day）し、最終投与1、3、5、7及び10日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度についてガスクロマトグラフ（ECD）により測定した。

表1: 牛にジクラズリルを単回経口投与した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1日	3日	5日	7日	10日
筋肉	<0.025(5), 0.026	<0.025(6)	<0.025(6)	<0.025(6)	<0.025(6)
脂肪	0.260, 0.106, 0.029, <0.025, 0.361, 0.038	<0.025(3), 0.068, 0.035, 0.072	<0.025(4), 0.026 , 0.542	<0.025(6)	<0.025(6)
肝臓	0.072±0.023	<0.025(5), 0.044	<0.025(6)	<0.025(6)	<0.025(6)
腎臓	0.035, 0.052, 0.041, <0.025, 0.075, 0.027	<0.025(6)	<0.025(6)	<0.025(6)	<0.025(6)

定量限界：0.025 mg/kg

数値(n=6)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

② 羊にジクラズリルを経口投与（1 mg/kg体重/day）し、最終投与24時間、3及び7日後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度について測定した。

表2: 羊にジクラズリルを経口投与した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	24 時間	3 日	7 日
筋肉	<0.05	<0.05	<0.05
脂肪/皮膚	<0.10	<0.10	<0.10
肝臓	<0.05	<0.05	<0.05
腎臓	<0.05	<0.05	<0.05

定量限界：0.05 mg/kg（筋肉、肝臓及び腎臓）、0.10 mg/kg（脂肪）

③ 羊にジクラズリルを単回及び2回経口ドレンチ投与（1 mg/kg体重/day）し、最終投与1、3、5及び7日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度についてガスクロマトグラフ（ECD）により測定した。

表3: 羊にジクラズリルを経口ドレンチ投与した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

投与群	組織	最終投与後日数			
		1 日	3 日	5 日	7 日
単回	筋肉	0.03±0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01
	脂肪	0.08±0.03	0.03±0.01	0.04±0.05	≤0.01
	肝臓	0.30±0.10	0.11±0.07	0.03±0.03	0.02±0.01
	腎臓	0.09±0.03	0.03±0.02	≤0.01	≤0.01
2回	筋肉	0.01±0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01
	脂肪	0.04±0.02	0.01±0.00	≤0.01	≤0.01
	肝臓	0.28±0.19	0.06±0.02	0.02±0.03	≤0.01
	腎臓	0.04±0.02	0.01±0.01	≤0.01	≤0.01

定量限界：0.01 mg/kg

- ④ ウサギにジクラズリルを14日間混餌投与（1 mg/kg）し、最終投与1、3、5、7及び10日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度について高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した。

表4: ウサギにジクラズリルを混餌投与した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	1日	3日	5日	7日	10日
筋肉	0.05±0.03	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
脂肪	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10	<0.10
肝臓	1.45±0.30	0.84±0.34	0.70±0.28	0.51±0.26	0.27±0.15
腎臓	0.44±0.10	0.22±0.15	0.13±0.08	0.08±0.08	<0.10

定量限界：0.10 mg/kg

- ⑤ 鶏にジクラズリルを46日間混餌投与（0.2%及び0.5%）し、最終投与6、24、48、72、96、120、168及び216時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルについて高速液体クロマトグラフ（UV）及びガスクロマトグラフ（ECD）により測定した。

表5: 鶏にジクラズリルを混餌投与（0.2%）した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

投与群	最終投与後時間	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0.2%	6時間	0.045±0.009	0.144±0.035	0.371±0.090	0.308±0.065
	24時間	0.039±0.011	0.138±0.039	0.340±0.097	0.268±0.092
	48時間	0.023±0.010	0.079±0.035	0.180±0.080	0.146±0.076
	72時間	0.026±0.015	0.091±0.049	0.184±0.090	0.184±0.131
	96時間	0.012±0.003	0.042±0.006	0.093±0.019	0.073±0.012
	120時間	0.013±0.005	0.048±0.012	0.100±0.036	0.085±0.028
	168時間	<0.010	0.023±0.011	0.051±0.023	0.044±0.024
	216時間	<0.010	0.018±0.005	0.033±0.009	0.030±0.008

定量限界：0.010 mg/kg

表6: 鶏にジクラズリルを混餌投与 (0.5%) した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

投与群	最終投与後時間	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0.5%	6時間	0.091±0.027	<0.100	0.419±0.026	0.517±0.040
	72時間	<0.050	<0.100	0.154±0.019	0.186±0.094
	120時間	<0.050	<0.100	0.092±0.017	0.064±0.052
	168時間	<0.050	<0.100	<0.050	<0.050
	216時間	<0.050	<0.100	<0.050	<0.050

定量限界 : 0.100 mg/kg (脂肪/皮膚)、0.050 mg/kg (筋肉、肝臓及び腎臓)

- ⑥ 七面鳥にジクラズリルを16週間混餌投与 (0.2%及び0.5%) し、最終投与6、24、48、72、120、168及び216時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるジクラズリルの残留濃度について高速液体クロマトグラフ (UV) 及びガスクロマトグラフ (ECD) により測定した。

表7: 七面鳥にジクラズリルを混餌投与 (0.2%) した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

投与群	最終投与後時間	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0.2%	6時間	0.05±0.01	0.15±0.02	0.40±0.04	0.29±0.01
	24時間	0.04±0.05	0.13±0.02	0.30±0.03	0.27±0.02
	48時間	0.03±0.00	0.12±0.01	0.26±0.02	0.22±0.02
	72時間	0.02±0.00	0.10±0.01	0.19±0.01	0.16±0.01
	120時間	0.02±0.00	0.08±0.02	0.12±0.01	0.10±0.01
	168時間	<0.010	0.07±0.02	0.08±0.02	0.06±0.01
	216時間	<0.010	0.05±0.01	0.05±0.01	0.04±0.00

定量限界 : 0.010 mg/kg

表8: 七面鳥にジクラズリルを混餌投与 (0.5%) した後の食用組織中のジクラズリル濃度

(mg/kg)

投与群	最終投与後時間	筋肉	脂肪/皮膚	肝臓	腎臓
0.5%	6時間	<0.050	0.16±0.05	0.57±0.05	0.30±0.02
	24時間	<0.050	0.18±0.05	0.37±0.025	0.18±0.02
	72時間	<0.050	0.11±0.06	0.25±0.02	0.07±0.03
	120時間	<0.050	<0.100	0.17±0.02	<0.050
	168時間	<0.050	<0.100	0.15±0.05	<0.050
	216時間	<0.050	<0.100	0.09±0.03	<0.050

定量限界 : 0.100 mg/kg (脂肪/皮膚)、0.050 mg/kg (筋肉、肝臓及び腎臓)

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 号及び第 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クラズリ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 : 3 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) マウス

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 25 か月

安全係数 : 100

ADI : 0.03 mg/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) において評価されており、ADI が設定されている。

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。EU においては基準値の設定は不要と評価されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

ジクラズリルとする。

(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クラズリルが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するジクラズリル相当量の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2)}
国民平均	2.6
幼小児 (1~6 歳)	5.8
妊婦	2.9
高齢者 (65 歳以上)	1.9

注 1) 平成 17~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注 2) 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。

(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	国際基準 ppm	米国 ppm
牛の筋肉	0.05			
羊の筋肉		0.5	0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉(羊を除く。)		0.5		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5		0.5	
牛の脂肪	1			
羊の脂肪		1.0	1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪(羊を除く。)		1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	1		1	
牛の肝臓	0.2			
羊の肝臓		3.0	3	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓(羊を除く。)		3		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	3		3	
牛の腎臓	0.2			
羊の腎臓		2.0	2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓(羊を除く。)		2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2		2	
牛の食用部分*	0.2			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	3	2		
鶏の筋肉	0.5	0.5	0.5	0.5
あひるの筋肉		0.5	0.5	
七面鳥の筋肉		0.5	0.5	0.5
その他の家さんの筋肉(あひる及び七面鳥を除く。)		0.5		
その他の家さんの筋肉	0.5		0.5	
鶏の脂肪	1	1.0	1	1
あひるの脂肪		1.0	1	
七面鳥の脂肪		1.0	1	1
その他の家さんの脂肪(あひる及び七面鳥を除く。)		1		
その他の家さんの脂肪	1		1	
鶏の肝臓	3	3.0	3	3
あひるの肝臓		3.0	3	
七面鳥の肝臓		3.0	3	3
その他の家さんの肝臓(あひる及び七面鳥を除く。)		3		
その他の家さんの肝臓	3		3	
鶏の腎臓	2	2.0	2	
あひるの腎臓		2.0	2	
七面鳥の腎臓		2.0	2	
その他の家さんの腎臓(あひる及び七面鳥を除く。)		2		
その他の家さんの腎臓	2		2	
鶏の食用部分*	3	1		
その他の家さんの食用部分*	3	2		

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については、網をつけて示した。

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

*:食用部分については、肝臓の値を参照した。

(別紙2)

ジクラズリルの推定摂取量 (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	0.05	15.3 ^{*1}	9.7 ^{*1}	20.9 ^{*1}	9.9 ^{*1}
牛の脂肪	1				
牛の肝臓	0.2	0.0	0.0	0.3	0.0
牛の腎臓	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.2	0.1	0.0	0.7	0.1
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.5	1.2 ^{*2}	0.3 ^{*2}	1.2 ^{*2}	1.2 ^{*2}
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	3				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	3				
鶏の筋肉	0.5	18.7 ^{*1}	13.6 ^{*1}	19.8 ^{*1}	13.9 ^{*1}
鶏の脂肪	1				
鶏の肝臓	3	2.1	1.5	0.0	2.4
鶏の腎臓	2	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	3	5.7	3.6	8.7	4.2
その他の家きんの筋肉	0.5	0.3 ^{*2}	0.0 ^{*2}	0.0 ^{*2}	0.3 ^{*2}
その他の家きんの脂肪	1				
その他の家きんの肝臓	3				
その他の家きんの腎臓	2				
その他の家きんの食用部分	3				
計		43.4	28.7	51.6	32.0
ADI 比 (%)		2.6	5.8	2.9	1.9

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

*1: 筋肉又は脂肪のうち、高い方の基準値を用いた。

*2: 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24年 2月24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 8月20日 インポートトレランス設定の要請(牛)
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26年 5月13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26年10月29日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成26年10月30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 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
- 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技術顧問
- 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 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
- 鰐淵 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)