

平成 27 年 5 月 8 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 27 年 3 月 3 日付け厚生労働省発食安 0303 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 項の規定に基づくトリクラベンダゾ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。

トリクラベンダゾール

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：トリクラベンダゾール [Triclabendazole]

(2) 用途：内部寄生虫駆除剤

チアベンダゾール系の肝蛭駆除剤であり、チューブリンに結合し微小管の重合を阻害することにより、駆虫作用を示すと考えられている。肝蛭 (*Fasciola hepatica*) 及び巨大肝蛭 (*F. gigantica*) 以外に巨大肝吸虫 (*Fascioloides magna*) や肺吸虫属 (*Paragonimus*) に対しても有効であり、線虫に対しては活性を示さない。

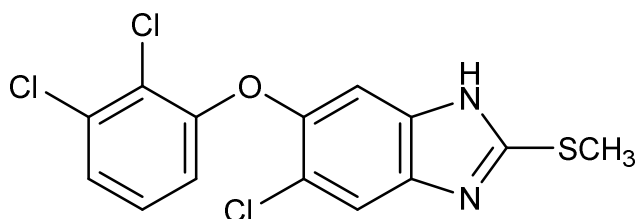
国内では、牛（搾乳牛を除く）の肝蛭の駆除を目的とした経口投与剤が承認されている。海外では、牛（搾乳牛を除く）、バッファロー、羊及び山羊に使用されている。

(3) 化学名：

5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylsulfanyl)-1*H*-benzimidazole (IUPAC)

5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-methylthio-1*H*-benzimidazole (CAS)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : C₁₄H₉Cl₃N₂OS

分 子 量 : 359.66

(5) 適用方法及び用量

トリクラベンダゾールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
トリクラベンダゾールを有効成分とする強制経口投与剤	牛（搾乳牛を除く）	1 日量として体重 1kg 当たり 12mg 以下の量を強制的に経口投与すること。	28 日間

【海外】

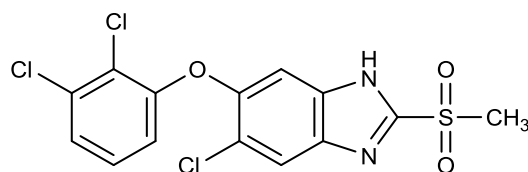
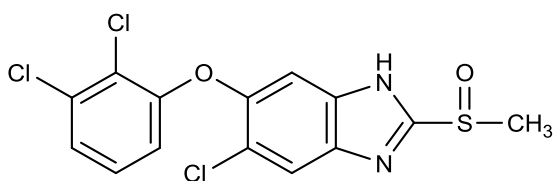
医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
トリクラベンダゾールを有効成分とする強制経口投与剤	牛 バッファロー	1 日量として体重 1kg 当たり 12mg 以下の量を強制的に経口投与すること。	28 日間
	羊 山羊	1 日量として体重 1kg 当たり 10mg 以下の量を強制的に経口投与すること。	28 日間

2. 対象動物における残留試験

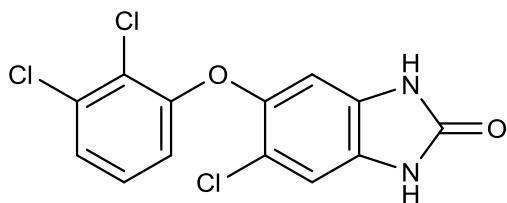
(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・トリクラベンダゾール
- ・5-クロロ-6-(2,3-ジクロロフェノキシ)-2-(メチルスルフィニル)-1*H*-ベンズイミダゾール (以下、代謝物 A という)
- ・5-クロロ-6-(2,3-ジクロロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)-1*H*-ベンズイミダゾール (以下、代謝物 B という)
- ・5-クロロ-6-(2,3-ジクロロフェノキシ)-1,3-ジヒドロ-2*H*-ベンズイミダゾール-2-オン (以下、代謝物 D という)
- ・アルカリ分解後に抽出され、かつ代謝物 D に変換できる上記以外の化合物



代謝物A(トリクラベンダゾールスルホキシド) 代謝物B(トリクラベンダゾールスルホン)



代謝物D (ケト-トリクラベンダゾール)

② 分析法の概要

試料を熱アルカリ溶液で処理した後、酸性としてジクロロメタンで抽出する。脂肪の場合は、アセトニトリル/ヘキサン分配で脱脂する。エタノール・酢酸 (1 : 1) 混液中で過酸化水素によりトリクラベンダゾール及びその代謝物を代謝物Dに酸化し、トリメチルアミノプロピルシリル化シリカゲル (SAX) カラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

定量限界 : 0.05 mg/kg (代謝物Dとして)

(2) 残留試験結果

- ① 牛にトリクラベンダゾールを28日間隔で2回経口投与（18mg/kg 体重）し、最終投与14、28、42及び56日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に残留するトリクラベンダゾール及びその代謝物を代謝物Dに変換し、その濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。（測定値は回収率により補正している。）

表1: 牛にトリクラベンダゾールを経口投与した後の食用組織中の代謝物Dとしての濃度
(mg/kg)

投与量	組織	最終投与後日数			
		14日	28日	42日	56日
18 mg/kg 体重	筋肉	0.24±0.03(6)	0.14±0.03(6)	0.13±0.02(6)	0.09±0.01(6)
	脂肪 (腎周囲脂肪)	<0.05(2), 0.07(2), 0.08, 0.13	<0.05(5), 0.06	<0.05(6)	—
	肝臓	0.89±0.11(6)	0.37±0.06(6)	0.23±0.05(6)	0.10±0.03(6)
	腎臓	0.55±0.10(6)	0.13±0.01(6)	0.07±0.01(6)	<0.05(6)

定量限界：0.05 mg/kg

数値は、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。

—：分析せず

- ② 羊にトリクラベンダゾールを経口投与（10～13mg/kg 体重）し、投与14、28、42及び56日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓に残留するトリクラベンダゾール及びその代謝物を代謝物Dに変換し、その濃度を高速液体クロマトグラフ法により測定した。（測定値は回収率により補正している。）

表2: 羊にトリクラベンダゾールを経口投与した後の食用組織中の代謝物Dとしての濃度
(mg/kg)

投与量	組織	最終投与後日数			
		14日	28日	42日	56日
10～ 13mg/ kg 体 重	筋肉	0.15±0.03(6)	0.11±0.03(6)	0.06±0.01(6)	<0.05(3), 0.05, 0.05, 0.06
	脂肪 (腎周囲脂肪)	<0.05(6)	—	—	—
	肝臓	0.43±0.07(6)	0.16±0.04(6)	<0.05(6)	—
	腎臓	0.24±0.03(6)	0.10±0.02(6)	<0.05(6)	—

定量限界：0.05 mg/kg

数値は、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。

—：分析せず

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トリクラベンダゾ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：0.2 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 混餌投与
(試験の種類) 繁殖毒性試験
(期間) 2 世代

安全係数：100

ADI : 0.002 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

JECFA において評価されており、国際基準が設定されている。

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、EU、オーストラリア、ニュージーランド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

トリクラベンダゾール及び酸性条件下で代謝物Dに変換される代謝物とする。

動物体内において、トリクラベンダゾールは速やかに代謝物A及び代謝物B等の代謝物に代謝されることを踏まえ、トリクラベンダゾール及び酸性条件下で代謝物Dに変換される代謝物としている。またJECFA、EU及び豪州においても指標残留を代謝物Dと設定している。

(2) 基準値案

別紙 1 のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する農薬等の量の 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。なお、ADI はトリクラベンダゾールとして評価されていることから、基準値案に換算係数 1.0913 を乗じて試算を行った。

	TMDI ^{注)} / ADI (%)
一般 (1 歳以上)	5.2
幼小児 (1~6 歳)	9.7
妊婦	10.0
高齢者 (65 歳以上)	3.4

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

(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	
牛の筋肉	0.3	0.20	○	0.25		
豚の筋肉		0.5				
羊の筋肉		0.10		0.2		
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	0.2					
牛の脂肪	0.1	0.10	○	0.1		
豚の脂肪		1				
羊の脂肪		0.10		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	0.1					
牛の肝臓	0.9	0.30	○	0.85		
豚の肝臓		2				
羊の肝臓		0.10		0.3		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓(羊を除く。)		2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.3					
牛の腎臓	0.4	0.30	○	0.4		
豚の腎臓		1				
羊の腎臓		0.10		0.2		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓(羊を除く。)		1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2					
牛の食用部分	0.9	0.3	○			【牛の肝臓参照】
豚の食用部分		1				
羊の食用部分		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分(羊を除く。)		1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.3					【その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照】

今回基準値を設定するトリクラベンダゾールとは、トリクラベンダゾール及び酸性条件下でケトトリクラベンダゾールに変換される代謝物をいう。
 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。

トリクラベンダゾールの推定摂取量 (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 トリクラ ベンダゾ ール相当 量*1 (ppm)	一般(1歳 以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以 上) TMDI
牛の筋肉	0.3	0.327	5.0*2	3.2*2	6.8*2	3.2*2
牛の脂肪	0.1	0.109				
牛の肝臓	0.9	0.982	0.1	0.0	1.4	0.0
牛の腎臓	0.4	0.437	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.9	0.982	0.5	0.0	3.3	0.4
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.2	0.218	0.1*3	0.0*3	0.1*3	0.1*3
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.1	0.109				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.3	0.327				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.2	0.218				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.3	0.327				
計			5.7	3.2	11.7	3.8
ADI 比 (%)			5.2	9.7	10.0	3.4

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

*1 : トリクラベンダゾール相当量とは、食品中の全ての残留をトリクラベンダゾールと仮定した場合の量。 基準値案 \times 1.0913 (分子量の比)

*2 : 筋肉又は脂肪の高い方の基準値を用いた。

*3 : 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	3月11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	5月12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26年	5月20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27年	3月3日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成27年	3月13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
○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	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
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
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部環境事業推進部長
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
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)