

平成 28 年 4 月 25 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 28 年 3 月 1 日付け厚生労働省発生食 0301 第 2 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アズロンに係る食品規格（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。

フルアズロン

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：フルアズロン [Fluazuron]

(2) 用途：ダニ駆除剤

ベンゾイルフェニル尿素系誘導体で、キチンの形成阻害剤に属する昆虫成長制御剤である。吸血、脱皮及び孵化中のダニのキチン形成を特異的に阻害することにより、ダニを駆除すると考えられている。

海外では、肉用牛のダニ (*Boophilus microplus*) の防除のため、ポアオン^注により局所的に滴下されている。日本においては、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はない。

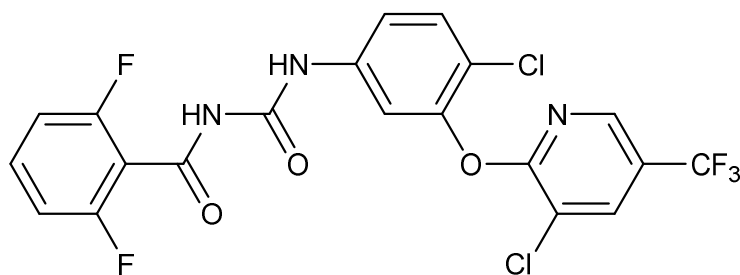
注) ポアオン (pour-on) : 殺虫剤等の動物用医薬品を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。

(3) 化学名

3-[3-(3-Chloro-5-trifluoromethyl-2-pyridinyloxy)-4-chlorophenyl]-1-(2,6-difluorobenzoyl)urea (IUPAC)

N-[[[4-Chloro-3-[[3-chloro-5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oxy]phenyl]amino]carbonyl]-2,6-difluorobenzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{20}H_{10}Cl_2F_5N_3O_3$
分子量	506.21
水溶解度	<0.02 mg/L (20°C)
分配係数	$\log_{10}Pow = 5.1$

(5) 適用方法及び用量

フルアズロン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

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛 (ただし、消費用の乳を産生している又は産生する可能性のある牛には使用してはならない。)	体重 1 kg 当たり 1.5~2.23 mg の量をポアオン投与する。	豪州	28 日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

フルアズロン

② 分析法の概要

対象動物における残留試験で用いられた分析法の詳細が不明であるため、JECFA の評価書に記載されている分析法を以下に記載した。

試料からアセトニトリルで抽出し、酸性下ジクロロメタンに転溶する。塩基性アルミナカラムで精製し、高速液体クロマトグラフ (UV) により定量する。

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

(2) 対象動物における残留試験

① 肉牛 (品種不明、体重 333~389 kg、雄 5 頭/時点) にフルアズロンを 6 週間隔で計 3 回 (3 日間) ポアオン投与 (2.25 mg/kg 体重/日) し、最終投与 14、35、42、49 及び 57 日後に筋肉、腎臓周囲脂肪、皮下脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルアズロンの残留濃度を高速液体クロマトグラフ (UV) により測定した。

表 1：肉牛にフルアズロンを 6 週間隔で 3 回ポアオン投与した時の食用組織中のフルアズロン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数				
	14	35	42	49	57
筋肉	<0.1(5)	<0.1(5)	<0.1(5)	-	-
腎臓周囲脂肪	2.9±0.6(5)	1.8±0.3(5)	2.2±0.9(5)	1.7±0.5(5)	1.5±0.3(5)
皮下脂肪	3.0±0.6(5)	1.9±0.3(5)	2.3±1.0(5)	1.9±0.5(5)	1.6±0.2(5)
肝臓	0.23±0.03(5)	<0.2(5)	0.21±0.03(5)	<0.2(5)	-
腎臓	<0.2(5)	<0.2(5)	<0.2(5)	-	-

定量限界：筋肉 0.1 mg/kg、脂肪 1.0 mg/kg、肝臓及び腎臓 0.2 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

-：分析せず。

② 肉牛（アンガス種、9～12 か月齢、体重 184～339 kg、4 又は 5 頭/時点）にフルアズロンを 6 週間隔で計 4 回（4 日間）ポアオン投与（2.25 mg/kg 体重/日）し、最終投与 14、21、28 及び 35 日後に筋肉、腎臓周囲脂肪、皮下脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルアズロンの残留濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した。

表 2：肉牛にフルアズロンを 6 週間隔で 4 回ポアオン投与した時の食用組織中のフルアズロン濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数			
	14	21	28	35
筋肉	<0.1(5)	<0.1(5)	-	-
腎臓周囲脂肪	3.9±2.0(5)	3.7±1.7(5)	2.9±0.6(5)	2.0±0.4(4)
皮下脂肪	3.6±1.3(4)	3.9±1.7(5)	3.0±0.5(5)	2.2±0.4(4)
肝臓	0.33±0.17(5)	0.27±0.10(5)	0.22±0.02(5)	<0.2(4)
腎臓	<0.2(5)	<0.2(5)	<0.2(5)	-

定量限界：筋肉 0.1 mg/kg、脂肪 1.0 mg/kg、肝臓及び腎臓 0.2 mg/kg

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。-：分析せず。

JECFA の評価書に記載されている残留試験

③ 牛（3 頭/時点）にフルアズロンを 9 週間隔で 2 回（2 日間）ポアオン投与（2 又は 3 mg/kg 体重/日）し、投与 4、6、8 及び 16 週後に筋肉、腎臓周囲脂肪、皮下脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルアズロンの残留濃度を高速液体クロマトグラフ（UV）により測定した。

表 3：牛にフルアズロンをポアオン投与した時の食用組織中のフルアズロン濃度（mg/kg）

投与量及び投与方法	組織	最終投与後週数			
		4	6	8	16
2 mg/kg 体重 単回投与	筋肉	0.07±0.01(3)	0.04±0.01(3)	0.03(3)	<0.03(3)
	腎臓周囲脂肪	2.1±0.1(3)	0.9±0.3(3)	0.8±0.3(3)	0.4±0.08(3)
	皮下脂肪	2.4±0.2(3)	0.9±0.2(3)	0.9±0.3(3)	0.5±0.1(3)
	肝臓	0.10±0.03(3)	0.08±0.03(3)	0.04±0.01(3)	0.02±0.01(3)
	腎臓	0.07±0.02(3)	<LOD(3)	<0.03(3)	<LOD(3)
2 mg/kg 体重 9 週間隔 2 回投与	筋肉	-	0.04±0.02(3)	<0.03(3)	0.05±0.02(3)
	腎臓周囲脂肪	-	1.10±0.60(3)	0.83±0.49(3)	0.90±0.23(3)
	皮下脂肪	-	1.10±0.61(3)	0.89±0.54(3)	0.97±0.27(3)
	肝臓	-	0.09±0.04(3)	0.07±0.03(3)	0.10±0.06(3)
	腎臓	-	<0.04(3)	<0.03(3)	<LOD(3)
3 mg/kg 体重 単回投与	筋肉	0.08±0.02(3)	0.06±0.03(3)	0.04±0.02(3)	<LOD(3)
	腎臓周囲脂肪	2.4±0.1(3)	2.2±0.95(3)	1.2±0.15(3)	0.6±0.07(3)
	皮下脂肪	2.4±0.1(3)	2.3±0.95(3)	1.3±0.2(3)	0.6±0.07(3)
	肝臓	0.12±0.02(3)	0.14±0.04(3)	0.06±0.02(3)	0.03(3)
	腎臓	0.05±0.01(3)	0.07±0.03(3)	0.04±0.02(3)	<LOD(3)
3 mg/kg 体重 9 週間隔 2 回投与	筋肉	-	<0.04(3)	0.03(3)	0.06±0.03(3)
	腎臓周囲脂肪	-	1.18±1.15(3)	0.94±0.10(3)	1.31±0.72(3)
	皮下脂肪	-	1.06±1.0(3)	0.93±0.14(3)	1.29±0.87(3)
	肝臓	-	0.09±0.10(3)	0.07±0.02(3)	0.09±0.05(3)
	腎臓	-	0.04±0.03(3)	0.03(3)	<0.04(3)

検出限界：筋肉・肝臓・腎臓 0.02 mg/kg、脂肪 0.01 mg/kg

定量限界：不明

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

－：分析せず。

- ④ 牛(3頭/時点)に¹⁴C標識フルアズロン(クロロフェニル環標識)を単回皮下投与(1.5 mg/kg 体重)し、最終投与2日後、2、6及び16週後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるフルアズロンを薄層クロマトグラフィーで分離し、残留濃度を測定した。

表4：牛に¹⁴C標識フルアズロンを単回皮下投与した時の食用組織中のフルアズロン濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日・週数			
	2日	2週	6週	16週
筋肉	0.138(3)	0.066(3)	0.062(3)	0.024(3)
脂肪	4.527(3)	2.604(3)	2.596(3)	0.945(3)
肝臓	0.701(3)	0.223(3)	0.249(3)	0.093(3)
腎臓	0.438(3)	0.131(3)	0.147(3)	0.109(3)

定量限界：不明

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

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2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたフルアズロン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：4.3 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

(試験の種類) 発がん性試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.043 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

1997年にJECFAにおける毒性評価が行われ、ADIが設定されている。国際基準は牛に設定されている。

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及び豪州において牛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

フルアズロンとする。

(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
一般 (1 歳以上)	4.5
幼小児 (1~6 歳)	9.6
妊婦	5.9
高齢者 (65 歳以上)	2.9

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 試算式：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	0.2	0.2		0.2		
牛の脂肪	7	7		7		
牛の肝臓	0.5	0.5		0.5		
牛の腎臓	0.5	0.5		0.5		
牛の食用部分	0.5	0.5				【牛の肝臓及び腎臓参照】

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。

フルアズロンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (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	0.2	107.1*	67.9*	146.3*	69.3*
牛の脂肪	7				
牛の肝臓	0.5	0.1	0.0	0.7	0.0
牛の腎臓	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.5	0.3	0.0	1.7	0.2
計		107.4	67.9	148.7	69.5
ADI 比 (%)		4.5	9.6	5.9	2.9

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

*: 筋肉又は脂肪の高い方の基準値を用いた。

(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25年3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27年9月15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28年3月1日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年3月4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組合員活動部部長
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)

答申

フルアズロン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.2
牛の脂肪	7
牛の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.5
牛の食用部分 ^{注)}	0.5

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。