

内閣府食品安全委員会事務局  
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された  
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る  
食品健康影響評価に関する調査報告書

ジクラズリル

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー



## はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、ジクラズリルについて、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)と欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ



## 目 次

### ジクラズリル

1. 調査の目的 .....	5
2. 作業の概要 .....	5
2.1. 調査対象物質 .....	5
2.2. 評価書の翻訳 .....	7
2.2.1. 評価書 .....	7
2.3. 翻訳の整理 .....	7
3. 評価書 and 訳 .....	7
3.1 JECFA (1995 年) .....	9
3.2 JECFA (1995 年) .....	31
3.3 JECFA (1998 年) .....	51
3.4 EMEA (1996 年) .....	61
3.5 EMEA (2004 年) .....	73



# 海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

## ジクラズリル

### 1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議)と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会)の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

### 2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

#### 2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちジクラズリルの調査について報告した。

**表 1 調査対象の農薬等**

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗寄生虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤



## 2.2. 評価書の翻訳

### 2.2.1. 評価書

ジクラズリルに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JECFA と EMEA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1995	FNP 41/8-JECFA 45/67, 1995
JECFA	1995	FAS 36-JECFA 45/119, 1995
JECFA	1998	FAS 41-JECFA 50/87, 1998
EMA	1996	Diclazuril: Summary report (1) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996 (EMA/MRL/086/96-FINAL, 01/04/1996)
EMA	2004	Diclazuril (Extension to all ruminants and porcine species): Summary report (2) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 2004 (EMA/MRL/895/04-Final-rev, 01/05/2004)

## 2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

## 3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。



## ジクラズリル 評価書和訳と情報整理

**JECFA 1995**

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-8-diclazuril.pdf>

FNP 41/8-JECFA 45/67, 1995



## ジクラズリル 評価書和訳と情報整理 JECFA (1995) 目次

評価対象動物薬の概要 (原文 P. 67) .....	14
その他の概要と特性 (原文 P. 67) .....	14
食品中残留物とその評価 (原文 P. 68) .....	15
使用条件原文 (原文 P. 68) .....	15
薬物動態 (原文 P. 68) .....	15
組織残留消失試験 (原文 P. 74) .....	22
マーカー残留物と目標組織 (原文 P. 78) .....	25
組織中残留物の分析法 (原文 P. 79) .....	26
評価 (原文 P. 80) .....	27
ジクラズリルの毒性試験と結果の概要 (評価書 : JECFA 1995) .....	30
略称 .....	30

## 原文 目次

原文ページ

評価対象動物薬の概要	67
その他の概要特性	67
動物における残留物とその評価	68
使用条件	68
薬物動態	68
実験動物	68
ウサギ	69
鶏	70
七面鳥	72
羊	73
残留試験	74
ウサギ	74
鶏	75
七面鳥	76
羊及び子羊	77
卵	78
残留マーカ―及び標的組織	78
残留物の分析法	79
評価	80
最大残留量(MRL)	81

原文ページ

IDENTITY	67
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	67
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	68
CONDITIONS OF USE	68
PHARMACOKINETICS	68
Laboratory Species	68
Rabbits	69
Chickens	70
Turkey	72
Sheep	73
TISSUE RESIDUE DEPLETION STUDIES	74
Rabbits	74
Chickens	75
Turkey	76
Sheep and lamb	77

Eggs .....	78
MARKER RESIDUE AND TARGET TISSUE .....	78
METHODS OF ANALYSIS FOR RESIDUES IN TISSUES .....	79
APPRAISAL .....	80
Maximum Residue Limits .....	81

ジクラズリル

初稿

著者: Dr. R. L. Ellis

食品安全検査局、米国農務省

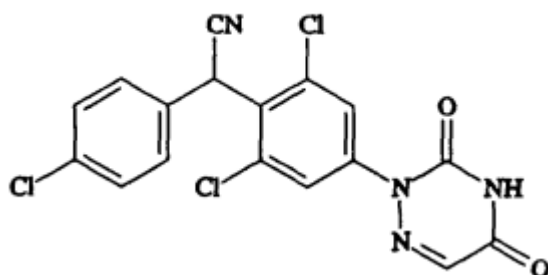
米国 ワシントン D.C.

### 評価対象動物薬の概要 (原文 p. 67)

化学名: (±)-2,6-ジクロロ- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)-4-(4,5-ジヒドロ-3,5-ジオキソ-1,2,4-トリアジン-2(3H-イル)ベンゼンアセトニトリル

同義語: CAS 番号 101831-37-2; Janssen 研究コード R064433

構造式:



ジクラズリル

分子式: C<sub>17</sub>H<sub>9</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>3</sub>

分子量: 407.6

### その他の概要と特性 (原文 p. 67)

純粋活性成分: ジクラズリル

外観: 薄い黄色～ベージュ色

融点: 292-297 °C (分解)

可溶性: 水に対する溶解性は低く (<1 mg/L)、0.01N NaOH に対しては 10 mg/L。

ほとんどの有機溶媒 (ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド及びテトラヒドロフランを除く) に対して溶解性は低い。

オクタノール-水に対する分配係数 (log P) = 4.43 (pH=3.0)、4.01 (pH=4.98)、4.41 (pH=7.03)、4.48 (pH=8.0)。

pKa = 5.92

UV<sub>max</sub>: 275 nm



## 食品中残留物とその評価（原文 p. 68）

### 使用条件原文（原文 p. 68）

ジクラズリルは新規の抗コクシジウム剤で、鶏（ブロイラー）、若雌鶏（replacement pullets）及び七面鳥などの主な家禽類に用いる。また少数の鳥類、ウサギ、子羊にも用いられる。鳥とウサギに投与する場合は、1 tあたり 1 g (1 ppm) のジクラズリルをあらかじめ混合した餌を治療用飼料として与えることが推奨される。産卵用の鶏には用いることができない。鶏（ブロイラー）では成長期のどの時期でも用いることができるが、成長が終わった時期でも耐容性の誘導を避けるための限定された方法で用いることができる。ジクラズリルは、世界中で家禽類に対して用いられている。

子羊に対しては、0.25 %懸濁液を 1 mg/kg 体重で 3～4 週齢時に経口投与する。投与は、2～3 週間後にさらに 1 回行う。子羊で認可されている適用は現在のところ限られているが、拡大しつつある。七面鳥とウサギに対する適用は開発されつつある。

### 薬物動態（原文 p. 68）

#### 実験動物（原文 p. 68）

放射能標識体である  $^{14}\text{C}$ -ジクラズリルを用いたラットにおける試験が数多くある。初期の 2 つの試験では水を媒体とした懸濁液を 10 mg/kg 体重で経口投与（動物は各 5 匹）したところ、ジクラズリルの残留物は速やかに排泄された（Meuldermans W. et al., 1989a; Mannens G. et al., 1992c）。放射能標識体の 90 %以上が投与後 24 時間以内に、また約 97 %が投与後 96 時間に糞中に排泄された。 $^{14}\text{C}$  のほとんどが未変化体として確認された。いくつかの代謝物が検出されたが、いずれも量的には少なく、その中で最も量の多いものでも投与量の 1 %未満でしかなかった。このことから、ラットにおいては代謝あまり起こらないことが示された。

吸収と分布に関する  $^{14}\text{C}$  の試験では、ラット（雄）に懸濁液（媒体：水）を 10 mg/kg 体重で経口投与した。残留物の検出はガスクロマトグラフィーで行い、血漿試料における定量限界は 0.05～0.2 mg/L であった（Van Beijsterveldt L. et al., 1992d）。放射能標識体のほとんどが 24 時間以内に消化管を経由して排泄され、本薬物の吸収がごく限られたものであることが示された。血漿中の総残留物と未変化体の濃度は、投与 8 時間後で最大となった。消失は一相性で、総残留物の半減期は 53 時間、未変化体の半減期は 36 時間であった。投与 1 日には、血漿中総残留物のほとんどすべてが未変化体であった。全身の組織へは速やかに分布したが、量的には限られたものであった。総残留物及び未変化体の最高血漿中濃度は投与 8 時間後に約 1 mg/L であった。総残留物の  $\text{AUC}_{0-\infty}$ （曲線下面積）は 86.0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ 、未変化の親化合物の  $\text{AUC}_{0-\infty}$  は 68.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$  であった。 $^{14}\text{C}$ -放射能標識体を用いた試験の結果は表 1 及び 2 に要約した。

表 1. ラット血漿中及び血液中の総残留物 (TR) 及びジクラズリル未変化体 (UD) ( $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{L}$ )

時間(時間)	動物数	血液中 (TR)	血漿中	
			(TR)	(UD)
1	4	69 ± 7	104 ± 9	120 ± 13
2	4	200 ± 53	295 ± 68	323 ± 89
4	4	500 ± 87	710 ± 107	843 ± 113
8	4	723 ± 126	1,035 ± 222	1,213 ± 198
24	4	544 ± 59	822 ± 71	806 ± 75
48	4	450 ± 29	673 ± 61	578 ± 31
96	4	218 ± 67	332 ± 110	215 ± 101

1= 表中のデータは、特に断りのない限り、すべて平均値 ± 標準偏差。

表 2. ラット組織中の総残留物及びジクラズリル未変化体 ( $\text{mg}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ )

時間(時間)		1	2	4	8	24	48	96
脳	TR	ND	ND	0.027	0.058	0.061	0.045	0.045
	UD	ND	0.017	0.037	0.052	0.043	0.029	ND
心臓	TR	ND	0.065	0.157	0.229	0.173	0.158	0.137
	UD	0.016	0.058	0.132	0.178	0.141	0.100	0.036
肺	TR	0.024	0.066	0.191	0.252	0.263	0.183	0.170
	UD	0.038	0.083	0.178	0.229	0.227	0.125	0.056
肝臓	TR	0.069	0.149	0.366	0.557	0.514	0.464	0.268
	UD	0.065	0.149	0.344	0.522	0.395	0.286	0.097
腎臓	TR	0.037	0.111	0.257	0.363	0.318	0.310	0.183
	UD	0.039	0.100	0.226	0.319	0.232	0.189	0.071
筋肉	TR	ND	ND	0.058	0.101	0.080	0.061	0.053
	UD	ND	0.018	0.053	0.073	0.057	0.042	0.013

ND=検出されず

ラットを用いた  $^{14}\text{C}$ -ジクラズリル (10 mg/kg 体重) の経口投与試験が実施された。この試験で実施した全身オートラジオグラフィーの結果は、表 1 及び 2 のデータと一致していた。残留濃度は肝臓で最も高く、筋肉及び脂肪では最も低かった。

ジクラズリルの混餌 (1,000、2,000、3,000 ppm) による 3 ヶ月間亜急性毒性試験を補完する試験として、ラット (Wistar 系、160 匹) 及びマウス (アルビノスイス系、160 匹) を用いた毒物動態試験が実施された (Monbaliu J. et al., 1991a; Monbaliu J. et al., 1991b)。ラットの試験では血清中の残留物を、またマウスの試験では血漿中の残留物を測定した。試験期間中にラット及びマウスが成長したために、3 ヶ月の期間中に kg 体重あたりの用量は約 50 % 減少したものと推定された。血清中及び血漿中の平均濃度を表 3 に要約する。

表 3. ラット血清中の及びマウス血漿中のジクラズリルの平均濃度 (mg/L)

用量 (PPM)	動物数		ラット		マウス	
			雄	雌	雄	雌
1,000	雄 20 匹	雌 20 匹	7.18	18.8	6.64	5.24
2,000	雄 20 匹	雌 20 匹	13.1	30.1	8.85	8.92
3,000	雄 20 匹	雌 20 匹	11.3	24.4	10.3	9.69

マウスにおける血漿中濃度は雄及び雌ではほぼ同じであったが、ラットにおける血清中濃度は雄よりも雌で 2.2～2.6 倍高かった。これらの動物種のいずれにおいても、ジクラズリルの全身利用率は用量とともに増加したが、その増加は用量に比例したものよりも少なかった。直線性が認められないことは、高用量では吸収が飽和に達しているためと考えられた。

### ウサギ (原文 p. 69)

ウサギ (3 及び 12 匹) を用いた <sup>14</sup>C-ジクラズリル (1 mg/kg 体重、ゼラチンカプセル) の単回経口投与による吸収、分布、代謝及び排泄試験が (Meuldermans W. et al., 1988c; Michiels M. et al., 1988d) 2 つ実施された。放射能は極めて速やかに排泄された。投与後 48 時間以内に糞中には 70 %、尿中には 3 % が回収された。投与後 10 日以内に 98 % を超える放射能が排泄された (糞及び尿中に 91.3 %、呼気中に 6.7 % と推定された)。胆嚢にはごくわずかの放射能しか検出されなかったことから、胆汁が排泄経路となっている可能性は少ないことが示された。種々の代謝物が検出されたが、量的にはいずれも総放射能の 2 % を超えるものはなかった。グルクロニダーゼ及びアリルスルファターゼで処理したもの、アリルスルファターゼのみで処理したもの、さらにこれらの酵素による加水分解処理をしなかったものを radio-HPLC で分析して得られたクロマトグラムを比較したところ、2 種の主要代謝物はグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体であった。ウサギ (12 匹) を用いた試験では、血漿中放射能は、投与 6 時間から 48 時間後でプラトー (1.03～1.15 mg-eq/L) に達し、その後減少して 240 時間後では 0.041 mg-eq/L となった。投与 120 時間後までは放射能のほとんど全てが未変化の親化合物であった。血漿からの消失半減期は、見かけ上 2～2.5 日であった。組織への分布はわずかであったが、放射能濃度は肝臓で最も高かった。なお、肝臓中の消失半減期は約 3 日であった。筋肉組織中の残留物は、0.01 mg-eq/kg を越えることはなかった。肝臓中の放射能の約 89-96 % が抽出可能であった。ウサギ (12 匹) を用いた試験における組織中の放射能濃度の測定結果を表 4 に示す。

表 4. ジクラズリル (1 mg/kg 体重) を経口投与したウサギにおける総残留物 (mg-eq/kg)

投与後時間 (時間)	肝臓	腎臓	脂肪	筋肉
6	2.03 ± 0.23	0.88 ± 0.20	0.03 ± 0.01	0.01 ± 0.01
48	2.05 ± 0.77	1.12 ± 0.34	0.03 ± 0.03	0.05 ± 0.07
120	0.83 ± 0.24	0.29 ± 0.10	0.006 ± 0.005	0.005 ± 0.005
240	0.26 ± 0.07	0.05 ± 0.01	0.006 ± 0.005	ND

ND = 検出されず

ウサギ (16 匹及び 48 匹) を用いて、組織中の消失試験が 2 つ実施され、血漿中動態のデータが得られている (Michiels M. et al., 1988a; Van Beijsterveldt L. et al., 1992f)。これらの試験のウサギ (雌雄同数) には、

ジクラズリルを混合した飼料(1 mg/kg 飼料)を 14 日間与えた。ウサギ 16 匹を用いた試験におけるジクラズリルの平均摂取量は、ウサギの体重と摂餌量から 0.067 mg/kg 体重であった。残留物は、HPLC-UV 法を用いて測定した。血漿中の濃度は、混餌投与を継続して 10 日以内に定常状態(0.9~1.0 mg/L)に達した。混餌投与の中止 24 時間後も、この濃度は維持された。その後、ジクラズリル残留物は約 2 日の半減期で消失した。同様の結果は、ウサギ 48 匹を用いた試験においても得られた。投与終了 24 時間後の血漿中濃度は  $0.67 \pm 0.30$  mg/L で、消失半減期は 2.5 日であった。

### 鶏 (原文 p. 70)

鶏を用いた  $^{14}\text{C}$ -ジクラズリルの試験が 3 つ実施された。単回経口投与試験(1 mg/kg 体重)では、投与 6 時間後にジクラズリルの最高血漿中濃度 1.5~2.0 mg-eq/L がみられ、消失半減期は約 50 時間であった (Meuldermans W. et al., 1988e)。血漿中の放射能は、タンパク質をアセトニトリルを用いて除去した上清において完全に回収された。投与 72 時間後までの放射能は、そのほとんどが未変化体であった。組織中の濃度は血漿中の濃度より 2~10 倍低く、血漿及び組織の間で速やかに平衡に達した。組織からの消失半減期は約 50 時間であった。メタノール/ギ酸(100/0.5; v/v)による放射能の肝臓中からの抽出は、実質的には定量的であった。投与 24 時間後の肝臓試料では、ジクラズリルが残留物の 90 %以上を占めており、代謝物の割合は 4 %未満であった。投与後 10 日には累積排泄量は投与量の 95 %を超えていた。残留物の 5.3 %を占める排泄中の分解物は、1,2,4-トリアジンジオン環が開裂し、さらに分解して生成した 4-アミノ-2,6-a-(4-クロロフェニル)ベンゼンアセトニトリルの誘導体に起因していた。その他の代謝物はいずれも残留物の 2 %未満であり、同定は行われなかった。結果は表 5 に要約した。

表 5.  $^{14}\text{C}$  ジクラズリルを単回経口投与(1 mg/kg 体重)した鶏における総残留物 (mg-eq/L 又は mg-eq/kg)

投与後時間 (時間)	血漿	肝臓	腎臓	筋肉 (PM)	筋肉 (FM)	皮膚/脂肪
6	$1.7 \pm 0.24$	$1.26 \pm 0.18$	$1.07 \pm 0.17$	$0.15 \pm 0.03$	$0.17 \pm 0.04$	$0.14 \pm 0.02$
24	$1.30 \pm 0.23$	$0.92 \pm 0.12$	$0.73 \pm 0.12$	$0.12 \pm 0.02$	$0.11 \pm 0.04$	$0.11 \pm 0.03$
48	$1.10 \pm 0.10$	$0.79 \pm 0.05$	$0.63 \pm 0.05$	$0.10 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.04$	$0.09 \pm 0.02$
72	$0.74 \pm 0.16$	$0.42 \pm 0.06$	$0.36 \pm 0.07$	$0.05 \pm 0.03$	$0.06 \pm 0.02$	$0.06 \pm 0.01$
120	$0.45 \pm 0.12$	$0.28 \pm 0.10$	$0.23 \pm 0.05$	$0.05 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.02$	$0.05 \pm 0.02$
168	$0.21 \pm 0.12$	$0.09 \pm 0.05$	$0.12 \pm 0.06$	$0.02 \pm 0.01$	$0.02 \pm 0.00$	$0.03 \pm 0.03$
240	$0.08 \pm 0.04$	$0.03 \pm 0.00$	$0.05 \pm 0.02$	$0.01 \pm 0.00$	$0.01 \pm 0.01$	$0.01 \pm 0.00$

PM=胸筋; FM=大腿筋

鶏を用いた反復投与試験が 1 つ実施され、個別に 2 つの報告書で述べられた (Michiels M. et al., 1987; Meuldermans W. et al., 1989b)。この試験では、反復投与後の鶏における薬物の吸収、排泄、組織中の残留物の他に、未変化体の物質収支及び血漿、組織及び排泄物中の代謝物についても報告された。鶏(ブロイラー)を用いた  $^{14}\text{C}$ -ジクラズリルの 14 日間経口投与試験が実施された。ジクラズリルは、平均一日用量 0.090 mg/kg 体重でゼラチンカプセルとして 28 日齢から 41 日齢まで 1 日 2 回投与された。血漿及び組織中からの総放射能の消失速度はほぼ同じであり、半減期は約 2.5 日であった。定常状態における血漿中濃度は、最高で  $589 \pm 49$  µg-eq/L であった。残留物の測定には、電子捕獲検出器付ガスクロマトグラフ (GC-ECD) を用いた。

残留物の抽出率は、血漿中では 88 %、組織中では 80 %以上であった。radio-HPLC を用いて代謝物を検索したところ、血漿中の放射能はすべて親化合物であった。血漿、筋肉及び皮膚/脂肪における総残留物 (TR) は未変化体 (UD) であり、肝臓においても UD が主要な放射能標識化合物であった。単回及び反復投与後の分解物の物質収支に関して検討したところ、排泄物中の主要代謝物は投与量の 5.6~8.3 %であった。結果は表 6 及び 7 において要約した。

表 6. ジクラズリルの 14 日間投与 (0.045 mg/kg 体重で 1 日 2 回のカプセル剤投与、1 ppm の混餌投与に相当)した鶏における血漿中残留物 (µg-eq/L)

回(時間)	6	24	72	120	168	240
TR	589 ± 49	316 ± 54	226 ± 31	138 ± 53	64 ± 31	34 ± 16
UD	608 ± 51	321 ± 57	224 ± 23	53 ± 23	65 ± 31	34 ± 14

0.5 mg/kg 体重で素囊へと強制経口投与した鶏 (5 羽) について全身オートラジオグラフィーを用いて検討したところ、表 7 と同様の結果が得られた。鶏は、投与 6、24、48、72、120 時間後でと殺した。組織中の放射能濃度は、肝臓、腎臓、肺、結合組織及び皮膚で最も高く、筋肉、脳及び脂肪で最も低かった。時間に伴う放射能の分布と濃度の減少は、血液及び組織中で同様であった (Michiels M. et al., 1987b)。

表 7. ジクラズリルの 14 日間投与 (0.045 mg/kg 体重で 1 日 2 回のカプセル剤投与、1 ppm の混餌投与に相当)した鶏における組織中残留物 (µg-eq/kg)

投与後時間(時間)/ 組織		6	24	72	120	168	240
肝臓	TR	386 ± 69	240 ± 57	187 ± 31	107 ± 17	63 ± 12	36 ± 5
	UD	370 ± 52	202 ± 53	138 ± 21	85 ± 29	42 ± 16	20 ± 7
筋肉 (PM)	TR	58 ± 5	31 ± 6	23 ± 2	13 ± 4	7 ± 3	<5
	UD	52 ± 5	27 ± 5	19 ± 2	13 <sup>1</sup>	<10	<10
筋肉 (FM)	TR	87 ± 7	44 ± 5	32 ± 5	19 ± 6	10 <sup>2</sup> ± 5	6 ± 2
	UD	72 ± 8	37 ± 5	25 ± 3	16 <sup>1</sup>	<10	<10
皮膚/脂肪	TR	193 ± 17	110 ± 16	83 ± 11	49 ± 10	29 <sup>1</sup> ± 12	17 ± 8
	UD	158 ± 22	85 ± 13	59 ± 5	41 ± 13	22 <sup>1</sup> ± 8	<10 <sup>2</sup>
腎臓	TR	324 ± 38	199 ± 38	133 ± 20	79 ± 21	41 ± 14	23 ± 8
	UD	NR	NR	NR	NR	NR	NR

PM=胸筋; FM=大腿筋; <sup>1</sup>n = 7 羽(その他の群では 8 羽); <sup>2</sup> = 中間値; NR=報告なし

## 七面鳥 (原文 p. 72)

七面鳥を用いた <sup>14</sup>C-ジクラズリルの投与試験が、2 つ実施された。七面鳥 (28 羽) を用いた単回経口投与試験 (1 mg/kg 体重) では、血漿中の濃度は投与後 6 時間で最高となり、その後は減少し、半減期は約 38 時間であった (Meuldermans W. et al., 1990a)。この試験の結果は、鶏における試験と同様であった。すなわち、血漿中の放射能は蛋白質を除去した上清にすべて回収され、168 時間まではそのほとんどすべてが未変化体であった。血漿及び組織中へは速やかに分布したが、量的には限られたものであった。組織中からの消失半減期は

34～46時間であった。メタノール/ギ酸(100/0.5; v/v)による放射能の肝臓からの抽出は、ほぼ定量的であった。肝臓組織中のラジオクロマトグラムは、投与 6 時間後では放射能の 98 %が、また投与 48 及び 72 時間後では放射能の 85 %が未変化体であることを示した。肝臓中の放射能に占める代謝物の割合は、いずれも 10 %未満であった。排泄物中からの抽出物には少なくとも 8 種の代謝物が検出された。鶏(ブロイラー)で検出されたトリアジンジオン環の分裂による生成物は投与後 0～96 時間の排泄物中に検出され、その量は投与量の 6.3 %であった。次に多かったのは投与量の 2.4 %に相当する未知代謝物であり、その他の代謝物はいずれも 2 %未満であった。この試験で用いた放射能の定量法の定量限界は 0.01 mg/kg 又は 0.01 mg/L であった。残留物データは表 8 に要約した。標準偏差も得られているが、ここでは示していない。

七面鳥(雌雄、約 11 週齢の雛、12 羽)を用いた <sup>14</sup>C-ジクラズリルの 14 日間反復経口投与試験が実施された(Byrd J. and Lucht K., 1992e)。ジクラズリルは、約 0.05 mg/kg 体重を一日用量としてゼラチンカプセルを用いて 1 日 2 回以上で分割投与した。七面鳥は最終投与 6 時間後でと殺した。酢酸エチルを用いた七面鳥の肝臓中からの放射能の抽出率は、雄では 89.1 %、雌では 95.7 %であった。雌雄の七面鳥の肝臓中からの抽出物には、主要ピークの他に複数の少量のピークが検出されたが、それらはいずれも総残留物の 4 %以上、あるいは濃度が 0.015 mg-eq/kg を超えるものはなかった。雄の肝臓組織中の総残留濃度は 0.36 mg-eq/kg であり、そのうちの 0.26 mg-eq/kg は未変化体であった。(肝臓に検出された)2 つの代謝物は、それぞれ 0.014 及び 0.013 mg-eq/kg であった。抽出された不特定総残留物(再現性のないラジオクロマトグラム上のピーク)は 0.04 mg-eq/kg であり、抽出されなかった総残留物は 0.04 mg-eq/kg であった。これらの値は雌では、次のとおりであった。すなわち、総残留物は 0.58 mg-eq/kg、未変化体は 0.48 mg-eq/kg、1 つの代謝物は 0.016 mg-eq/kg、抽出された不特定総残留物は 0.06 mg-eq/kg、抽出されなかった総残留物は 0.03 mg-eq/kg であった。これらの肝臓中残留物に関する分析には radio-HPLC 法を用いた。燃焼-液体シンチレーションカウンターで測定した組織中平均濃度を表 9 に示した。

表 8. ジクラズリル(1 mg/kg 体重)を単回経口投与した七面鳥における残留物(mg-eq/kg 又は mg-eq/L)

投与後時間(時間)/ 組織		6	48	72	120	168	240
血漿	TR	1.78	0.85	0.46	0.18	0.10	0.03
	UD	1.36	0.77	0.39	0.13	0.08	0.02
肝臓	TR	1.40	0.71	0.36	0.16	0.12	0.04
	UD	1.35	0.55	0.25	0.09	0.05	0.01
腎臓	TR	1.09	0.45	0.24	0.09	0.05	0.01
	UD	0.88	0.44	0.21	0.07	0.05	ND
筋肉(PM)	TR	0.21	0.08	0.04	0.02	0.01	ND
	UD	0.16	0.07	0.04	0.02 <sup>1</sup>	ND	ND
皮膚/脂肪	TR	0.57	0.21	0.15	0.04	0.02	0.01
	UD	0.21	0.11	0.07	0.04	0.02	0.01 <sup>1</sup>

PM=胸筋; ND=検出されず; 1=報告値の中間値

表 9. 七面鳥を用いた 14 日間経口投与試験 (Byrd J. and Lucht K., 1992e) における最終投与 6 時間後の組織中平均濃度 (mg-eq/kg)

組織	TR (mg-eq/kg)		平均%用量	
	雄	雌	雄	雌
胸筋	0.049	0.062	1.44	1.44
大腿筋	0.070	0.088	1.22	1.40
腹部脂肪	0.186	0.307	0.31	0.62
腎臓	0.304	0.439	0.22	0.22
肝臓	0.407	0.610	1.29	0.21

### 羊 (原文 p. 73)

放射能標識体を用いた羊における *in vivo* 試験は実施されていないが、*in vitro* の代謝に関する比較試験がある。放射能非標識体を用いた 2 つの試験が報告されている。1 つ目の試験では、申請されている用法に従い、ジクラズリルの 0.25 % 懸濁液を水剤として用い、1 mg/kg 体重の用量で羊 (3 頭) に経口投与した。ジクラズリルの全身への吸収は少なかった (Monbaliu J. et al., 1993)。血漿中の濃度は、投与 24~48 時間後で 0.012~0.016 mg/L と最も高く、その他の試料採取時間では定量限界 (0.01 µg/mL) 未満であった。子羊 (一群 6 頭) に 0.25 % 懸濁液を経口投与 (1 mg/kg 体重) して実施したジクラズリル残留物の消失試験の一部として、血漿中におけるこの薬物の動態を検討した。1 群に対しては 4 週齢時に投与し、他の 1 群に対しては 4 週齢時と 7 週齢時にそれぞれ 1 回ずつの計 2 回投与した (Van Beijsterveldt L. et al., 1994b)。生物学的利用率は、2 つ目の試験で用いられた若い動物において高かった。2 つ目の試験では、最高血漿中濃度は初回投与では投与 24 時間後に観察され (0.15 ± 0.10 mg/L)、2 回目の投与後では 0.08 ± 0.02 mg/L であった。曲線下面積 (AUC) は、単回投与群の羊では 10.5 ± 7.5 mg·h/L、2 回投与群の羊では 4.89 ± 1.51 mg·h/L であった。羊における半減期は、1 つ目の試験群では 30.6 ± 5.9 時間、2 つ目の試験群では 28.0 ± 8.6 時間と算定された。残留物の濃度は表 10 及び 11 に要約した。

表 10. 1 mg/kg 体重で単回経口投与した羊 (4 週齢) における残留濃度 (mg-eq/kg)

投与後日数	血漿	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
1	0.14 ± 0.05	0.30 ± 0.10	0.09 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.08 ± 0.03
3	0.04 ± 0.03	0.11 ± 0.07	0.03 ± 0.02	≤0.01	0.03 ± 0.01
5	0.01 ± 0.01	0.03 ± 0.03	≤0.01	≤0.01	0.04 ± 0.05
7	≤0.005	0.02 ± 0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01

表 11. 1 mg/kg 体重で 2 回経口投与した羊 (7 週齢) における残留濃度 (mg-eq/kg)

投与後日数	血漿	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
1	0.07 ± 0.04	0.28 ± 0.19	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.04 ± 0.02
3	0.02 ± 0.03	0.06 ± 0.02	0.01 ± 0.01	≤0.01	0.01 ± 0.00
5	≤0.005	0.02 ± 0.03	≤0.01	≤0.01	≤0.01
7	≤0.005	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01

消失半減期は組織及び血漿で同じであった。

## 組織残留消失試験 (原文 p. 74)

ウサギ、鶏(ブロイラー)、七面鳥及び子羊の可食組織中からのジクラズリルの残留消失試験は、本薬物の通常の用法及び農家での実際の手技をシミュレートした条件下で実施した。

## ウサギ (原文 p. 74)

ウサギを用いたジクラズリル(1 mg/kg)の 14 日間混餌投与試験が 2 つ実施された(Michiels M. et al., 1988a; Van Beijsterveldt L. et al., 1992f)。ジクラズリルの濃度は HPLC-UV 法で測定し、定量限界(LOQ)は血漿中では 0.05 mg/L、組織中では 0.1 mg/kg であった。濃度は、混餌投与を継続して 10 日以内に定常状態に達した。定常状態の血漿中濃度は、 $0.89 \pm 0.17$  mg/L であった。いずれの試験においても、消失半減期は血漿及び腎臓中では 2~2.5 日であった。肝臓中では半減期は 3.9 日であった。これら 2 つの試験結果は表 12 に要約した。

表 12. 14 日間複数回投与したウサギにおける組織中残留物(mg-eq/kg)

投与後日数	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	血漿
1 <sup>1</sup>	$1.59 \pm 0.26$	$0.64 \pm 0.26$	<0.10	$<0.21 \pm 0.18$	1.02
7 <sup>1</sup>	$0.71 \pm 0.26$	$<0.16 \pm 0.07$	<0.10	<0.10	$0.23 \pm 0.15$
1	$1.45 \pm 0.30$	$0.44 \pm 0.10$	$0.05 \pm 0.03$	ND	$0.67 \pm 0.30$
3	$0.84 \pm 0.34$	$0.22 \pm 0.15$	ND	ND	$0.30 \pm 0.22$
5	$0.70 \pm 0.28$	$0.13 \pm 0.08$	ND	ND	$0.17 \pm 0.11$
7	$0.51 \pm 0.26$	$0.08 \pm 0.08$	ND	ND	$0.10 \pm 0.09$
10	$0.27 \pm 0.15$	ND	ND	ND	$0.05 \pm 0.07$

<sup>1</sup>= GLP 非対応試験; ND=検出されず

## 鶏 (原文 p. 75)

鶏を用いたジクラズリル(1 mg/kg)の混餌投与試験が完全に成長するまでの期間(46 日)で 2 つ実施された。1 つ目の試験(Van Leemput L. et al., 1989c)では、ヨーロッパタイプの 0.5 %ジクラズリル予混合剤を投与した。この試験では残留物は HPLC-UV 法を用いて測定した。この測定法の LOQ は組織中 50 µg/kg、血漿中 50 ng/mL であり、皮膚/脂肪中については例外で 100 µg/kg であった。2 つ目の試験(Van Leemput L. et al., 1990b)では、米国タイプの 0.2 %ジクラズリル予混合剤を投与し、残留物は GC-ECD 法を用いて測定した。この測定法の LOQ は組織中 10 µg/kg、血漿中 10 ng/mL であった。残留物の分析には、各群とも 50 例中 10 例から試料を得た。各群とも、10 例中の体重の最も多い 2 例と最も少ない 2 例を除外した残りの 6 例について分析した。ヨーロッパタイプの予混合剤を用いた場合の組織中の消失半減期は、腎臓中 34 時間、肝臓中 44 時間、筋肉中 50 時間、血漿中 52 時間であった。米国タイプの予混合剤を用いた場合の組織中の消失半減期は、腎臓中 61 時間、肝臓中 58 時間、筋肉中 59 時間、血漿中 65 時間、皮膚/脂肪中 65 時間であった。結果は表 13 及び 14 に要約した。



表 13. ヨーロッパタイプの 0.5%ジクラズリル予混合剤を用いてジクラズリルを 1 mg/kg で混餌投与した鶏(ブロイラー)(46 日間投与)における残留物(µg-eq/kg)

投与後時間	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪	血漿
6	419 ± 26	517 ± 40	91 ± 27	ND	951 ± 123
72	154 ± 19	186 ± 94	ND	ND	430 ± 100
120	92 ± 17	64 ± 52	ND	ND	259 ± 79
168	ND	ND	ND	ND	129 ± 40
216	ND	ND	ND	Nd	74 ± 58

ND=検出されず

表 14. 米国タイプの 0.2 %ジクラズリル予混合剤を用いてジクラズリルを 1 mg/kg で混餌投与した鶏(ブロイラー)(46 日間投与)における残留物(µg-eq/kg)

投与後時間	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪	血漿
6	371 ± 90	308 ± 65	45 ± 9	144 ± 35	565 ± 168
24	340 ± 97	268 ± 92	39 ± 11	138 ± 39	476 ± 157
48	180 ± 80	146 ± 76	23 ± 10	79 ± 35	267 ± 178
72	184 ± 90	184 ± 131	26 ± 15	91 ± 49	347 ± 266
96	93 ± 19	73 ± 12	12 ± 3	42 ± 6	152 ± 34
120	100 ± 36	85 ± 28	13 ± 5	48 ± 12	158 ± 57
168	51 ± 23	44 ± 24	ND	23 ± 11	95 ± 57
216	33 ± 9	30 ± 8	ND	18 ± 5	69 ± 19

ND=検出されず

### 七面鳥 (原文 p. 76)

七面鳥(320羽)を用いた16週間混餌投与試験(飼料中の最終濃度は1 mg/kg)が2つ実施された。1)試験では、ヨーロッパタイプの予混合剤(0.5%)を、2)試験では米国タイプの予混合剤(0.2%)を用いて行った(Van Beijsterveldt L. et al., 1992a; Van Beijsterveldt L. et al., 1992b)。2つの試験において七面鳥160羽を対照群として用い、上述した鶏(ブロイラー)を用いた試験と同様に採取された。試料は、採取後直ちに凍結し、2~3ヵ月以内に分析した。1990年のヨーロッパタイプの予混合剤を用いた試験では逆相HPLC-UV法を用いて定量した。この分析法のLOQは血漿中では50 ng/mL、肝臓、筋肉及び腎臓中では50 µg/kg、皮膚/脂肪中では100 µg/kgであった。また、1992年の米国タイプの予混合剤を用いた試験ではGC-ECD法を用いて定量した。この分析法のLOQは血漿中では10 µg/L、組織中では10 µg/Lであった。血漿、肝臓、筋肉及び腎臓中の消失半減期は3日であった。結果を表15及び16に要約した。

表 15. ヨーロッパタイプの 0.5 %ジクラズリル予混合剤を用いてジクラズリルを 1 mg/kg で混餌投与した七面鳥(16 週間投与)における残留物(mg-eq/kg 又は mg-eq/L)

投与後時間	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪	血漿
6	0.57 ± 0.05	0.30 ± 0.02	ND	0.16 ± 0.05	0.80 ± 0.12
24	0.37 ± 0.025	0.18 ± 0.02	ND	0.18 ± 0.05	0.65 ± 0.06

72	0.25 ± 0.02	0.07 ± 0.03	ND	0.11 ± 0.06	0.41 ± 0.05
120	0.17 ± 0.02	ND	ND	ND	0.26 ± 0.03
168	0.15 ± 0.05	ND	ND	ND	0.16 ± 0.03
216	0.09 ± 0.03	ND	ND	ND	0.11 ± 0.02

ND=検出されず

表 16. 米国タイプの 0.2 %ジクラズリル予混合剤を用いてジクラズリルを 1 mg/kg で混餌投与した七面鳥 (16 週間投与) における残留物 (mg-eq/kg 又は mg-eq/L)

投与後時間	肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪	血漿
6	0.40 ± 0.04	0.29 ± 0.01	0.05 ± 0.01	0.15 ± 0.02	0.57 ± 0.02
24	0.30 ± 0.03	0.27 ± 0.02	0.04 ± 0.05	0.13 ± 0.02	0.52 ± 0.03
48	0.26 ± 0.02	0.22 ± 0.02	0.03 ± 0.00	0.12 ± 0.01	0.44 ± 0.05
72	0.19 ± 0.01	0.16 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.10 ± 0.01	0.33 ± 0.05
120	0.12 ± 0.01	0.10 ± 0.01	0.02 ± 0.00	0.08 ± 0.02	0.18 ± 0.02
168	0.08 ± 0.02	0.06 ± 0.01	ND	0.07 ± 0.02	0.11 ± 0.02
216	0.05 ± 0.01	0.04 ± 0.00	ND	0.05 ± 0.01	0.08 ± 0.00

ND=検出されず

### 羊と子羊 (原文 p. 77)

子羊を用いた残留物試験が 2 つ実施された。これらの試験では、推奨されている 0.25 %懸濁液を用いて 1 mg/kg 体重の用量で投与した。1 つ目の試験は非 GLP 対応の試験であった。この試験の報告書には組織中の残留物の分析に用いた HPLC 法については記述がないが、LOQ (肝臓、腎臓及び筋肉中 0.05 mg/kg、脂肪中 0.10 mg/kg) については記述があった。投与後のいずれの時点 (24 時間、3 及び 7 日) においても、いずれの組織中にも残留物は検出されなかった。2 つ目の試験 (Van Beijsterveldt L. 1994b) では、子羊に 0.25 %懸濁液を 0.4 mL/kg (1 mg/kg 体重) で強制経口投与した。投与は、4 週齢時に 1 回、又は 4 及び 7 週齢時に各 1 回の計 2 回行った。可食組織は、投与後の各時点で 6 例の動物から採取した。残留物はバリデートされた GC 法により定量した。この測定法の LOQ は血漿中では 5 µg/L、組織中では 0.01 mg/kg であった。血液試料も採取し、血漿中のジクラズリルの残留が分析された。可食組織は、投与 1、3、5 及び 7 日後に (単回及び反復投与群とも) 6 例の動物から採取した。単回投与後の最高血漿中濃度は 21 ± 7 時間に 0.15 ± 0.10 mg/L であり、半減期は 30.6 ± 5.9 時間であった。2 回目の投与後の最高血漿中濃度は 24 ± 0 時間に 0.08 ± 0.02 mg/L であり、半減期は 28.0 ± 8.6 時間であった。組織及び血漿中の消失半減期はほぼ同じであった。結果は表 17 及び 18 に要約した。

表 17. ジクラズリルの 0.25 %水剤を 1 mg/kg 体重で 4 週齢時に単回投与した子羊における残留物 (mg/L 又は mg/kg)

投与後時間	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	血漿
1	0.30 ± 0.10	0.09 ± 0.03	0.03 ± 0.01	0.08 ± 0.03	0.14 ± 0.05
3	0.11 ± 0.07	0.03 ± 0.02	≤0.01	0.03 ± 0.01	0.04 ± 0.03
5	0.03 ± 0.03	≤0.01	≤0.01	0.04 ± 0.05	0.01 ± 0.01
7	0.02 ± 0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.005

表 18. ジクラズリルの 0.25 %水剤を 1 mg/kg 体重で 4 及び 7 週齢時にそれぞれ単回投与した子羊における残留物 (mg/L 又は mg/kg)

投与後時間	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	血漿
1	0.28 ± 0.19	0.04 ± 0.02	0.01 ± 0.01	0.04 ± 0.02	0.07 ± 0.04
3	0.06 ± 0.02	0.01 ± 0.01	≤0.01	0.01 ± 0.00	0.02 ± 0.01
5	0.02 ± 0.03	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.005
7	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.01	≤0.005

#### 卵 (原文 p. 78)

卵におけるジクラズリルの残留性について検討した試験が 2 つ実施された。1 つ目の試験では、産卵用鶏 (180 羽) に薬物混合飼料 (1 mg/kg 又は 5 mg/kg) を 32 日間与え、投与対象ではない動物種に対する誤給餌及び過量投与をシミュレートした。卵は、投与期間中及び薬物混合飼料給餌を終了 20 日後に採取した。残留物の濃度は、卵白より卵黄で 3.7~3.9 倍高く、1 mg/kg 投与より 5 mg/kg 投与後の方が 4.1~4.4 倍高かった (Van Leemput L. et al., 1990e)。残留物は GC 法で測定し、LOQ は 0.05 mg/kg であった。定常状態の濃度は、卵白では投与 11 日後に、卵黄では投与 14 日後に観察された。残留物の消失半減期は 4~6 日であった。定常状態における平均濃度は、卵白では 0.065 mg/kg、卵黄では 0.24 mg/kg であり、全卵 1 個では約 7.1 µg に相当した。

2 つ目の試験では、若雌鶏 (replacement pullets) (20 羽) を 16 週齢までジクラズリル混合飼料 (1 mg/kg) で飼育した (Van Leemput L. 1994a)。その後、薬物非混合飼料で飼育し、産卵に際しては、最初に産卵されたすべての卵を採取した。LOQ が 0.05 mg/kg の GC 法を用いて残留物を分析したところ、いずれの卵試料においてもジクラズリル濃度は LOQ を上回るものはなかった。

#### マーカー残留物と目標組織 (原文 p. 78)

実験動物及び食用動物における放射能標識体を用いた試験では、可食組織中のジクラズリルに関連した総残留物を測定し、それらの消失について (用いた動物種により) 最長で 240 時間まで検討した。検討対象としたいずれの動物種においても、ジクラズリルの代謝は極めて限定的なものであった。いずれの試験においても、ジクラズリル代謝物は総残留物の 10 % を超えるものはなかった。試験の結果から、ジクラズリル関連の残留物はほとんど定量的に抽出されること、また検討されたいずれの時点でも組織に結合した残留物のごくわずかであることが示された。これらのことは、投与 6~24 時間後の残留物データで明らかであった。これらのデータは、親化合物であるジクラズリルをマーカー残留物とすることが適切であることを示していた。

残留濃度は、一貫して肝臓及び腎臓中で最も高く、赤肉動物の脂肪及び鶏肉の皮膚/脂肪では著しく低かった。筋肉組織中の残留物はいずれの動物種においても最も低かった。残留物の分析には、実質的な意味で肝臓が第一選択とすべき組織である。組織中の残留物の濃度は皮膚/脂肪又は脂肪において筋肉より高かった。しかしながら、国際的な貿易においては皮膚/脂肪又は脂肪組織中の残留物を分析するよりも、筋肉組織中の残留物を分析するほうが便利であり、適切である。推奨された処理法を用いた試験における残留物データについては、表 19 に要約した。

表 19. 推奨された用法で処理された食用動物におけるジクラズリルの平均及び最高残留濃度 (mg/kg)<sup>1</sup>

種		肝臓	腎臓	筋肉	皮膚/脂肪	脂肪
ウサギ	平均濃度	1.59	0.64	<0.10		<0.21
	最高濃度	1.93	0.90	<0.10		0.38
ウサギ	平均濃度	1.45	0.44	0.05		0.05
	最高濃度	1.87	0.55	0.09		0.23
鶏	平均濃度	0.42	0.52	0.09	<0.10	
	最高濃度	0.45	0.59	0.13	0.14	
鶏	平均濃度	0.37	0.31	0.05	0.14	
	最高濃度	0.50	0.39	0.06	0.19	
七面鳥	平均濃度	0.57	0.30	0.05	0.16	
	最高濃度	0.64	0.34	0.08	0.26	
七面鳥	平均濃度	0.40	0.29	0.05	0.15	
	最高濃度	0.44	0.29	0.05	0.17	
子羊	平均濃度	0.30	0.09	0.03		0.09
	最高濃度	0.61	0.15	0.05		0.13

<sup>1</sup> ジクラズリルの最高残留濃度は、鶏及び七面鳥では投与 6 時間後、ウサギ及び子羊では投与 24 時間後である。

### 組織中残留物の分析法 (原文 p. 79)

ジクラズリル残留物の分析法として報告されているものとしては、充てんカラムを用いた電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフィー (Meuldemans W. et al., 1989b)、キャピラリーカラムを用いた熱イオン特異的検出器付ガスクロマトグラフィー (Corbin T., 1990c; Corbin T., 1990d) 及び UV 検出器付逆相高速液体クロマトグラフィー (Woestenborghs R., 1988b) の 3 つがある。

キャピラリーカラムを用いた GC 法は、鶏肝臓中の残留物のための常法として設計された。この方法では、すりつぶした肝臓 10 g を酢酸エチルで抽出し、C-18 逆相カートリッジを用いた固相抽出で精製する。精製した抽出物をペンタフルオロベンジルの臭化物で誘導体化する。熱イオン特異的検出器をクロマトグラフに付属させ、DB-1301 でコーティングされた 15 m (長さ) × 0.25 mm (内径) のカラムを用いる。定量には、内部標準 (R062646) を用いる。平均回収率は約 78 % で、25 ~ 250 µg/kg の範囲で直線性が認められた。この方法の特性は良好であり、検出限界は 20 µg/kg である。

電子捕獲物検出付GC法は、鶏(ブロイラー)、七面鳥及び子羊の血漿及び可食組織中、並びに卵黄及び卵白中における残留物の定量に適している。この方法では、筋肉、肝臓又は腎臓の試料はホモジナイズする必要がある。ホモジネートの一部を取り、これに上述した内部標準を加えてから、酢酸エチルで残留物を抽出する。抽出物は溶媒を蒸発させて乾燥し、アセトニトリル:水(1:1, v/v)に再溶解し、ヘキサンで洗浄し、酢酸エチルで再び抽出する。有機層は溶媒を蒸発させて乾燥する。皮膚/脂肪及び脂肪の試料はすりつぶして0.1 M クエン酸(1:9, v/v)中でホモジナイズする。ホモジネートは酢酸エチルで抽出し、溶媒を蒸発させて乾燥し、アセトニトリル-水(80:20, v/v)に再溶解し、ヘキサンで3回洗浄し、酢酸エチルで抽出し、溶媒は蒸発させて乾燥する。乾燥した残留物をジアゾメタン溶液に溶解し、室温で5分間反応させ、溶媒を蒸発させ、残渣をトルエンに溶解してGC分析する。クロマトグラフィーには、80-100メッシュのSupelcoportの3%OV-17を充填したガラスカラム(1 m×4 mm(内径))を用いる。検出には、<sup>63</sup>Ni電子捕獲物検出器を用いる。

GC-ECD法については、性能特性が報告された。動物組織中における定量限界は、卵白では0.01 mg/kg、卵黄では0.025 mg/kgである。直線性は0.01~2.0 mg/kgの範囲で認められ、正確度は92~109%、精密度は0~7.8%である。卵での直線性は0.05~0.5 mg/kgであった。0.25 mg/kgの残留物を含む卵黄での正確度は78%であり、精密度は10.8%であった。一方、0.1 mg/kgの残留物を含む卵白での正確度は84%であり、精密度は14.1%であった。この方法は、規制目的に合致した要件を満たしている。

HPLC法は、鶏(ブロイラー)、七面鳥及びウサギの血漿及び可食組織に適用可能である(Woestenborghs R., 1988b)。組織は蒸留水(1:4, v/v)中でホモジナイズし、その一部を取り、それに内部標準(R062370)を添加する。残留物を酢酸エチルで抽出し、溶媒を蒸発させて乾燥し、アセトニトリル-水(50:50, v/v)に再溶解し、ヘキサンで洗浄し、酢酸エチルで再び抽出する。抽出物の溶媒を蒸発させ、HPLCの溶出液に再溶解し、5 µmのODS-Hypersilを充填した逆相カラム(10 cm×4.6 mm(内径))で0.1 M酢酸アンモニウム-テトラヒドロフラン(69:31, v/v)を用いてクロマトグラフィーを行い、278 nmでUV検出を行う。組織中残留物のLOQは0.05 mg/kgである。脂肪や皮膚/脂肪の試料では、いくつかの妨害成分が存在する場合もあり、脂肪の多い試料では0.5 mg/kg未満の残留物の分析には適さない。直線性の範囲は、組織中では0.04-10 mg/kg、脂肪中では0.08-20 mg/kgである。これらの条件下での正確度は78-117%、精密度は1.4-16.3%である。GC-ECD法に比べてLOQという点で劣っていること、また脂肪の多い試料で妨害成分が存在し得ることから、全般的に適していない。

## 評価 (原文 p. 80)

ジクラズリルは比較的新しい抗コクシジウム剤なので、これに関連した試験はほとんどすべてGLP基準に準拠して実施されている。試験の報告書は1985年以降に公表されている。ジクラズリルの薬物動態試験は、実験動物及び食用動物を用いて実施されている。鶏(ブロイラー)、七面鳥、羊及びウサギの可食組織における残留物と代謝に関する試験は、推奨されているジクラズリルの使用法に基づいて食用動物に投与して実施された。

検討対象としたいずれの動物種においても、全般的にジクラズリルはよく吸収されるが、子羊よりも羊において吸収は悪かった。ジクラズリルの代謝を示す顕著な知見は得られなかった。残留物中の物質は、鳥類の排泄物、ラット及びウサギの糞中に主に未変化体として排泄された。放射能標識体を用いた試験では、残留物はほとん

ど定量的に抽出され、いずれの動物種において組織に結合した残留物はほとんどないことが示された。食用動物の可食組織では、親化合物が残留物のほとんどを占め、それは特に休薬時間が短い場合に（家禽類では 6 時間、羊及びウサギでは 24 時間）認められた。これらの休薬期間における代謝物は、いずれの組織においても総残留物の 10 %未満であった。代謝の欠如はいずれの動物種においても特徴的で、特に休薬時間が短い場合であった。異なる動物種の間でも共通の代謝物が同定されることから、ジクラズリルの代謝に著しい種差は認められない。これらの結果から、規制遵守目的でジクラズリルを残留マーカー化合物とすることが妥当である。残留物分析を行う組織としては、肝臓と筋肉が用いられる。

ジクラズリルの残留は投与法に依存する。長期間（例えば、全成長期を通して）、1 mg/kg 体重で混餌投与された家禽類では、休薬 6 時間後における肝臓及び腎臓組織中の残留は約 0.6 mg/kg 以下であった。残留は、皮膚/脂肪で少なく、筋肉組織で最も少ない。家禽類に比べて、ウサギにおける肝臓及び腎臓中の残留濃度は高いが、全般的なパターンは同じであり、筋肉中で最も低い。1 mg/kg 体重で経口投与した子羊においては、残留濃度は肝臓で高いが、腎臓、脂肪及び筋肉では比較的低い。鶏（ブロイラー）、七面鳥及びウサギにおいては、可食組織中の残留物の相対的な分布は、最終投与後時間に伴った変化は認められない。消失半減期はいずれの組織においてもほぼ同じであった。

分析法は、いずれの動物種の組織においても測定すべき濃度の残留物を定量することが可能である。GC-ECD 法の定量限界は鶏（ブロイラー）、七面鳥及び子羊の組織（並びに卵白及び卵黄）においては 0.010 mg/kg であり、HPLC 法の定量限界は鶏（ブロイラー）、七面鳥及びウサギの可食組織においては 0.04-0.05 mg/kg である。

### 最大残留基準値（原文 p. 81）

委員会では毒性学的なデータを用いて ADI の暫定値を 0～20 µg/kg 体重としたが、これに基づくと、体重が 60 kg のヒトにおけるジクラズリル残留の一日許容摂取量は 1,200 µg である。

MRL の暫定値を勧告するにあたり委員会では、2 つの残留分析法が現在、利用可能であることを考慮した。そのうちの 1 つである電子捕獲型検出器を用いたガスクロマトグラフィー法で定量限界は 0.01 mg/kg であり、もう 1 つの紫外線検出器を用いた高速液体クロマトグラフィー法の定量限界は 0.05 mg/kg である\*。また委員会では、優良獣医学診療基準を遵守して測定された家禽類、羊及びウサギにおける最大残留物量も考慮した。

家禽類、羊及びウサギにおける MRL として勧告された暫定値（親化合物の値で表現）を表 20 に示した。

表 20. 家禽類、羊及びウサギにおける MRL の暫定値(µg/kg)

種	組織			
	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
家禽類	500	3,000	2,000	1,000
羊	500	3,000	2,000	1,000
ウサギ	500	3,000	2,000	1,000

これらの値をMRLの暫定値とし、筋肉を300 g、肝臓を100 g、腎臓を50 g及び脂肪(家禽類では脂肪/皮)50 gを食物の一日摂取量とするならば、リストされたいずれの動物種においてもジクラズリル残留物の理論的な摂取量は600 µgとなる。

## ジクラズリルの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1995）

試験の種類	項目	結果																							
その他	ADI	暫定値:0~20 µg/kg 体重 体重 60kg のヒトにおけるジクラズリル残留の一日許容摂取量:1200 µg																							
	暫定 MRL	<table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">種</th> <th colspan="4">組織</th> </tr> <tr> <th>筋肉</th> <th>肝臓</th> <th>腎臓</th> <th>脂肪</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>家禽類</td> <td>500</td> <td>3,000</td> <td>2,000</td> <td>1,000</td> </tr> <tr> <td>羊</td> <td>500</td> <td>3,000</td> <td>2,000</td> <td>1,000</td> </tr> <tr> <td>ウサギ</td> <td>500</td> <td>3,000</td> <td>2,000</td> <td>1,000</td> </tr> </tbody> </table> <p>上記暫定値から、筋肉を 300 g、肝臓を 100 g、腎臓を 50 g 及び脂肪(家禽類では脂肪/皮) 50 g を食物の一日摂取量とするならば、リストのいずれの動物種においてもジクラズリル残留物の理論的摂取量は 600 µg となる。</p>	種	組織				筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	家禽類	500	3,000	2,000	1,000	羊	500	3,000	2,000	1,000	ウサギ	500	3,000	2,000
種	組織																								
	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪																					
家禽類	500	3,000	2,000	1,000																					
羊	500	3,000	2,000	1,000																					
ウサギ	500	3,000	2,000	1,000																					

該当する毒性試験なし。

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
AUC <sub>0-∞</sub>	area under the curve	曲線下面積
GC-ECD	gas chromatography with electron capture detection	電子捕獲型検出器付ガスクロマトグラフ法
GLP	good laboratory practices	優良試験所基準
HPLC-UV	high performance liquid chromatography with UV detection	UV 検出器付高速液体クロマトグラフ法
LOQ	limit of quantitation	定量限界
MRL	maximum residue limits	最大残留基準値
TR	total residues	総残留物
UD	unchanged diclazuril	ジクラズリル未変化体



## ジクラズリル 評価書和訳と情報整理

JECFA 1995

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v36je07.htm>

FAS 36-JECFA 45/119, 1995



ジクラズリル 評価書和訳と情報整理 JECFA: 1995 目次

1. 説明 (原文 P.1).....	36
2. 生物学的データ (原文 P.2).....	36
2.1 生化学的概要 (原文 P.2).....	36
2.1.1 吸収、分布、排泄 (原文 P.2).....	36
2.1.1.1 ラット (原文 P.2).....	36
2.1.1.2 ウサギ (原文 P.3).....	37
2.1.1.3 鶏 (原文 P.3).....	37
2.1.1.4 七面鳥 (原文 P.4).....	37
2.1.1.5 羊 (原文 P.4).....	38
2.2 毒性試験 (原文 P.4).....	38
2.2.1 急性毒性試験 (原文 P.5).....	38
2.2.2 短期毒性試験 (原文 P.5).....	38
2.2.2.1 マウス (原文 P.5).....	38
2.2.2.2 ラット (原文 P.6).....	39
2.2.2.3 イヌ (原文 P.7).....	40
2.2.3 長期毒性/発がん性試験 (原文 P.7).....	40
2.2.3.1 マウス (原文 P.7).....	40
2.2.3.2 ラット (原文 P.8).....	40
2.2.4 生殖毒性試験 (原文 P.8).....	41
2.2.4.1 ラット (原文 P.8).....	41
2.2.5 催奇形成/胚毒性に関する特別な試験 (原文 P.8).....	41
2.2.5.1 ラット (原文 P.8).....	41
2.2.5.2 ウサギ (原文 P.9).....	41
2.2.6 遺伝毒性に関する特別な試験 (原文 P.9).....	41
2.3 ヒトでの観察 (原文 P.9).....	42
2.4 微生物学的特性 (原文 P.10).....	43
2.5 薬理作用 (原文 P.11).....	43
3. コメント (原文 P.11).....	43
4. 評価 (原文 P.15).....	46
略称.....	49

## 原文 目次

原文ページ

1. 概要	1
2. 薬物動態	2
2.1 生物学的データ	2
2.1.1 吸収、分布、排泄	2
2.1.1.1 ラット	2
2.1.1.2 ウサギ	3
2.1.1.3 鶏	3
2.1.1.4 七面鳥	4
2.1.1.5 羊	4
2.2 毒性試験	4
2.2.1 急性毒性試験	5
2.2.2 亜急性毒性試験	5
2.2.2.1 マウス	5
2.2.2.2 ラット	6
2.2.2.3 イヌ	7
2.2.3 長期毒性/発がん性試験	7
2.2.3.1 マウス	7
2.2.3.2 ラット	8
2.2.4 生殖発生毒性試験	8
2.2.4.1 ラット	8
2.2.5 催奇形成／胚毒性に関する特別な試験	8
2.2.5.1 ラット	8
2.2.5.2 ウサギ	9
2.2.6 遺伝毒性に関する特別な試験	9
2.3 ヒトにおける知見	9
2.4 微生物学的特性	10
2.5 薬理作用	11
コメント	11
評価	15
1. EXPLANATION	1
2. BIOLOGICAL DATA	2
2.1 Biochemical aspects	2
2.1.1 Absorption, distribution, and excretion	2
2.1.1.1 Rats	2
2.1.1.2 Rabbits	3
2.1.1.3 Chickens	3

2.1.1.4 Turkeys .....	4
2.1.1.5 Sheep .....	4
2.2 Toxicological studies .....	4
2.2.1 Acute toxicity studies .....	5
2.2.2 Short-term toxicity studies .....	5
2.2.2.1 Mice .....	5
2.2.2.2 Rats .....	6
2.2.2.3 Dogs .....	7
2.2.3 Long-term toxicity/carcinogenicity studies .....	7
2.2.3.1 Mice .....	7
2.2.3.2 Rats .....	8
2.2.4 Reproductive toxicity studies .....	8
2.2.4.1 Rats .....	8
2.2.5 Special studies on teratogenicity/embryotoxicity .....	8
2.2.5.1 Rats .....	8
2.2.5.2 Rabbits .....	9
2.2.6 Special studies on genotoxicity .....	9
2.3 Observation in humans .....	9
2.4 Microbiological properties .....	10
2.5 Pharmacological effects .....	11
COMMENTS .....	11
EVALUATION .....	15

## 抗原虫薬

### ジクラズリル

第1稿は、L.T Mulligan 博士により作成された。

毒性及び環境科学部、動物薬センター、米国食品医薬品局

アメリカ メリーランド州 ロックビル

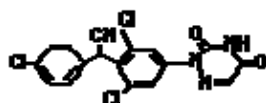
#### 1. 説明 (原文 p.1)

ジクラズリルは抗コクシジウム剤で、主として鶏(ブロイラー)、若雌鶏(replacement pullets)、七面鳥といった家禽類で使用され、また、ウサギ、子羊及び少数の食用の鳥類にも使用される。過去において、当委員会による評価を受けていない。

化合物名は、2,6-ジクロロ- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)-4-(4,5-ジヒドロ-3,5-ジオキソ-1,2,4-トリアジン-2(3H)-イル)ベンゼンアセトニトリル である。化学構造式を図1に示した。

図1. ジクラズリル

Figure 1. Dickzuril



#### 2. 生物学的データ (原文 p.2)

##### 2.1 生化学的概要 (原文 p.2)

##### 2.1.1 吸収、分布、排泄 (原文 p.2)

##### 2.1.1.1 ラット (原文 p.2)

ラット(Wistar系、雄)に、 $^{14}\text{C}$ -ジクラズリル(10 mg/kg体重)の懸濁水溶液を投与した。1日後に、投与された放射活性の90 %が糞中に排泄された。4日後には、92 %が糞中に、0.04 %が尿中に排泄された。未変化のジクラズリル(UD)が糞中における総放射活性のほとんど全部を占め、2つの代謝物の割合は、0.5 %未満であった(Mannens et al., 1992)。

別の試験では、ラット(Wistar系、雄)に $^{14}\text{C}$ -ジクラズリル(10 mg/kg体重)の懸濁水溶液を経口投与し、投与96時間後までの血液、血漿及び組織中の総放射活性濃度及びUD濃度を測定した。ジクラズリルの吸収は限定的であった。薬剤のほとんどは消化管(GI)内容物から回収された。総放射能及びUDの最高血漿中濃度は約1  $\mu\text{g/mL}$ であり、これは投与8時間後に認められた。投与1日後では、血漿中の総放射活性はほぼ全部がUDであったが、その後UD/総放射活性比は徐々に低下した。総放射活性の、血液/血漿の比は約0.7で、このことは、血液細胞中への分布には制限があることを意味した。全身組織への分布は速やかであったが制限があった。肝臓中の総放射活性濃度は、血漿中レベルの約50 %で、腎臓、肺及び心臓中レベルは約20~30 %であった。一方、筋肉及び脳中レベルは血漿中レベルの5~7 %であった。UDは、半減期1.5日で組織中から消

失した。総放射活性の半減期は、53.0時間であった (Van Beijsterveldt et al., 1992)。

#### 2.1.1.2 ウサギ (原文 p.3)

ウサギ(雄)を用いた<sup>14</sup>C-ジクラズリル(1 mg/kg体重)の単回経口投与による2つの別個の試験で吸収、分布、代謝及び排泄を調べた。

放射活性の排泄は、投与後48時間以内とかなり速やかで、70 %が糞中に、3 %が尿中に排泄された。投与後10日までに、投与放射活性の98 %以上が排泄された。胆嚢は放射活性を含んでいたが、最大でも投与量の0.02 %に過ぎず、このことは、胆汁排泄は主要な排泄経路ではないことを意味した。様々な代謝物が尿中から検出された。2つの主要代謝物は、グルクロン酸及び硫酸抱合体であった。糞中では、UDが主要な放射活性物質であり、投与量の約66 %を占めた。いくつかの微量代謝物も観察されている。尿又は糞中の代謝物は、いずれも投与量の2 %を越えなかった。少なくとも投与後120時間までは、UDは、血漿中放射活性のほとんど全てを占めていた。血漿中での、見かけの消失半減期は、2~2.5日であった。組織中への分布は限られていて、消失半減期は、肝臓からの消失半減期(3日間)を除いて、血漿中での消失半減期と同様であった。肝臓中残留物の抽出は容易で、このことは肝臓中では結合残留物がある可能性のないことを示していた (Meuldermans et al., 1988a; Michiels et al., 1988)。

#### 2.1.1.3 鶏 (原文 p.3)

鶏(ブロイラー)に、乳糖に混じた<sup>14</sup>C-ジクラズリル(1 mg/kg体重)を単回投与した。投与6時間後に、血漿中放射活性濃度は、1.5~2.0 µg-eq/mLの最高値に達した。その後は約50時間の半減期で消失した。

薬剤の血漿及び組織中濃度は、速やかに平衡に達した。組織中濃度は、対応する血漿中濃度より2~10倍低かった。全ての測定時点で、肝臓及び腎臓中の濃度が最も高値を示した。組織における半減期は、約50時間で、これは血漿中と同様であった。投与24時間後の肝臓中での親化合物ジクラズリルの量は90 %以上となり、代謝物は検出されなかった(4 %以下)。投与量の約半分は24時間以内に排泄され、そのほぼ全量がUDであった。投与後10日には、累積排泄量は95 %以上となった。DM5と名付けた分解物は、0~96 時間の排泄物中に投与量の5.3 %入っていた。他の代謝物は、各々2 %以下であった。DM5は完全には同定されなかったが、トリアジンジオン環の切断とその後の分解によって形成された、4-アミノ-2,6-ジクロロ-a-(4-クロロフェニル)ベンゼンアセトニトリルの誘導体であることが示された (Meuldermans et al., 1988b)。

#### 2.1.1.4 七面鳥 (原文 p.4)

乳糖に混じた<sup>14</sup>C-ジクラズリル(1 mg/kg体重)を単回投与した。投与6時間後に、血漿中放射活性濃度は、1.78±0.19 µg-eq/mLの最高値に到達した。その後、半減期約38時間で消失した。血液中/血漿中比は、10日間の観察期間中平均0.66で推移し、このことは、血液細胞中への分布は少量であることを意味した。血漿及び組織中への分布は速やかであるが制限があった。組織中濃度は、対応する血漿中濃度と比較すると、僅かから極めて低いまでの幅があった。消失速度は、すべての組織中において同様に、半減期は34~46時間の幅があった。投与6時間後に採取した肝臓中の放射活性の98 %をUDが占め、これが投与48及び72時間後には85 %となった。肝臓中の代謝物由来の放射活性は、10 %を越えていなかった。投与後24時間では、投与量の55 %が排泄された。累積排泄量は、投与後5日で88 %及び10日で94.8 ±0.8 %となった。少なくとも8つの代謝

物が、排泄物中で同定された。

しかしながら、親化合物のジクラズリルは、排泄された放射活性の大部分を占め、その割合は投与量の55.8%であった。以前に鶏(ブロイラー)でみられたトリアジン-ジオン開環物質は、0～96時間の排泄薬物中の6.3%を占めた。未同定代謝物は、放射活性の約2.4%を占めた。他の代謝物は、すべて2%以下であった(Meuldermans et al., 1990)。

#### 2.1.1.5 羊 (原文 p.4)

羊において、ジクラズリル(1 mg/kg体重)経口投与後の吸収は良くなかった。投与24～48時間後に血漿中濃度は最高値に到達し、0.012～0.016 µg/mLとなったが、他の全てのサンプリング時では、定量限界(<0.01 µg/mL)値より低かった(Monbaliu et al., 1993)。

要約すると、調査した全ての動物種において、ジクラズリルの代謝を示す兆候はほとんどなかった。その結果、ジクラズリル由来物質は、主として鳥類は排泄物中に、またラット及びウサギでは糞中に、未変化親化合物として排泄された。ラット及びウサギの尿は極めて重要性の低い排泄経路であり、いくつかの代謝物が認められたのみであった。可食組織では、残留物はほぼ完全に未変化ジクラズリルであった。

## 2.2 毒性試験 (原文 p.4)

### 2.2.1 急性毒性試験 (原文 p.5)

ジクラズリルの急性毒性試験の結果を表1にまとめて示した。

5,000 mg/kg体重の薬剤を腹腔内(i.p.)投与されたマウス及びラットのものに、死亡が観察された。マウス及びラットの臨床徴候は非特異的であり、主として中枢神経系(CNS)に関するものであった。イヌでは、投与後に嘔吐及び排便がみられた。いかなる試験においても、剖検時での薬剤に関連した肉眼的変化は認められなかった。

### 2.2.2 短期毒性試験 (原文 p.5)

#### 2.2.2.1 マウス (原文 p.5)

用量設定試験ではマウス(SPF Albino Swiss系、各群雌雄各10匹)に、ジクラズリル(30、60、120、240 mg/kg体重/日相当量(混餌濃度として200、400、800、1,600 mg/kg))を3ヶ月間経口投与した。雄マウスでは、3つの高用量投与群で、雌マウスでは240 mg/kg体重/日投与群で、肝臓の小葉中心性(centrilobular)腫大の増加(雄の0、30、60、120、240 mg/kg体重/日投与群で、それぞれ3/10、4/10、9/10、10/10、10/10匹)がみられた。

240 mg/kg体重/日投与群では、雄で体重増加抑制、肝臓重量及び退色肝の増加がみられた。この試験でのNOELは、30 mg/kg体重/日であった(Verstraeten et al., 1990)。



表1. ジクラズリルに関する急性毒性試験

動物種	投与ルート	性	LD <sub>50</sub> (mg/kg体重)	参考文献
マウス	経口	M & F	>5,000	Niemegeers, 1986a
	皮下	M & F	>5,000	Niemegeers, 1987a
	腹腔内	M & F	>5,000	Niemegeers, 1987b
ラット	経口	M & F	>5,000	Niemegeers, 1986b
	皮下	M & F	>5,000	Niemegeers, 1987c
	腹腔内	M	5,000	Niemegeers, 1987d
		F	>5,000	Niemegeers, 1987d
ウサギ	皮膚	M & F	>4,000	Tuuns & Marsboom, 1988a, b
イヌ	経口	M & F	>5,000	Niemegeers, 1987e

M: 雄、F: 雌

3ヶ月毒性試験では、マウス(SPF Albino Swiss系、各群雌雄各20匹)に、1,000、2,000又は3,000 mg/kg (雄では290、500又は850 mg/kg体重/日相当量、雌では290、610又は920 mg/kg体重/日相当量)のジクラズリルを混餌投与した。死亡例や目視による臨床的悪影響はなかった。全投与群で、雄では血清総ビリルビンの減少、他の血清指標の変化、肝重量の増加、小葉中心性(centrilobular)肝細胞の腫大がみられた。細胞質空胞化(cytoplasmic vacuolation)が、500mg/kg体重/日投与群の1匹の雄、850 mg/kg体重/日投与群の3匹の雌で観察された。この試験においては、NOELは決定されなかった。餌消費はおそらく被験物質の摂取量の過大評価であること、及び計算された用量は餌摂取変換表から得られる量の約2倍量であること、が認められた(Verstraeten et al., 1992a)。

#### 2.2.2.2 ラット (原文 p.6)

2つの摂餌試験において、ラット(Wistar系、各群雌雄各20匹)にジクラズリル50、200又は800 mg/kg (雄では4、17又は69 mg/kg体重/日相当量、雌では6、21又は89 mg/kg体重/日相当量)を3ヶ月間混餌投与し、別の試験では1,000、2,000又は3,000 mg/kg (雄では71、140又は210 mg/kg体重/日相当量、雌では82、160又は240 mg/kg体重/日相当量)を3ヶ月間混餌投与した。

最初の試験では、17及び69 mg/kg体重/日投与群の雄で、小葉中心性肝細胞中の脂質空胞の増加を伴った小葉中心性腫大がみられた。肝臓の絶対的及び相対重量増加が、最高用量投与群の雄及び雌の両群に見られた。これら肝臓に対する影響によりNOELは、雄で4 mg/kg体重/日、雌で21 mg/kg体重/日となった(Verstraeten et al., 1986a)。

2つ目の試験では、全投与量群の雄及び雌で、小葉中心性肝細胞の腫大がみられた。肝細胞細胞質空胞形成が、140及び210 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた。この試験においては、性別や投与量の如何に拘わらず死亡例はなく、また臨床化学的、血液学的検査又は尿検査では、薬剤関連変化もなかった。しかし、相対的肝臓重量は、最高用量投与群の中の雄及び雌で増加していた。NOELは、この試験では決定されなかった(Verstraeten et al., 1992b)。

ラット(Wistar系、各群雌雄各20匹)を用いた12ヶ月間試験では、ジクラズリル(16、63、250、1,000 mg/kg(雄では1、4、18、74 mg/kg体重/日相当量、雌では2、6、23、88 mg/kg体重/日相当量))を混餌投与した。雌では6 mg/kg体重/日まで、雄では18 mg/kg体重/日までの投与量で、薬物に関連した変化はみられなかった。雌の23及び88 mg/kg体重/日投与群には、腸間膜リンパ節(mesenteric lymph node)中で組織球の凝集がみられた。組織学的検査において、雄の74 mg/kg体重/日及び雌の88 mg/kg体重/日投与群に、肝細胞中の小葉中心部の腫大(雄のみ)、腸間膜リンパ節中の組織球凝集及び肺中の泡沫細胞の発生頻度の増加がみられた。臨床徴候、摂餌量、体重増加、死亡頻度、血液学的検査、血清及び尿検査への影響はなかった。この試験においてみられた肝臓への影響により、NOELは雌で6 mg/kg体重/日、雄で18 mg/kg体重/日となった(Verstraeten et al., 1988a)。

### 2.2.2.3 イヌ(原文 p.7)

イヌ(ビーグル種、各群雌雄各4匹)にジクラズリル(ゼラチンカプセル中で、5、20又は80 mg/kg体重/日)を3ヶ月間投与した。1ヶ月間休薬試験のために、対照群及び高用量群に雌雄各2匹のイヌが追加された。80 mg/kg体重/日投与群では、雌雄とも肝細胞の細胞質中に細粒、褐色～黄色の色素がみられた。この投与量の雄では、血清尿素窒素(BUN)の有意な増加もみられた。投与後1ヶ月間の回復期間で、高用量投与群動物においては、肝臓の病態及びBUN値とも正常であった(Verstraeten et al., 1986b)。

上記と同じ投与計画及び用量でイヌ(ビーグル種)を用いた12ヶ月間毒性試験が実施され、初期試験の知見の確認ができた。肝臓の変化は、両試験とも、自然状態及び変化の程度において同等であった。NOELは、20 mg/kg体重/日であった(Verstraeten et al., 1988b)。

## 2.2.3 長期毒性/発がん性試験(原文 p.7)

### 2.2.3.1 マウス(原文 p.7)

25ヶ月間長期毒性/発がん性併合試験では、マウス(スイス系、各群雌雄各50匹)にジクラズリル(16、63、250、1,000 mg/kg(雄では3、11、47、190 mg/kg体重/日相当量、雌では4、14、53、220 mg/kg体重/日相当量))を混餌投与した。

185 mg/kg体重/日群の雄で、体重増加抑制、摂餌量減少、悪液質(cachexia)の発生頻度の増加がみられた。主として、小葉中心性の肝細胞腫大(parenchymal centrilobular swelong)によって特徴付けられた肝臓の変化の頻度の増加、小葉中心性肝細胞及び腫大した類洞細胞(sinusoidal cells)中の脂肪性空胞(lipid vacuoles)の存在によって特徴づけられた脂肪過多(fatty overload)が、11、47及び190 mg/kg投与群の雄、及び220 mg/kg体重/日投与群の雌でみられた。この試験におけるNOELは、混餌濃度として16 mg/kg(3 mg/kg体重/日相当量)であった(Verstraeten et al., 1989a)。

### 2.2.3.2 ラット(原文 p.8)

ラット(Wistar系、各群雌雄各50匹)にジクラズリル(16、63、250又は1,000 mg/kg(雄では1、4、15又は61 mg/kg体重/日相当量、雌では1、5、20又は80 mg/kg体重/日相当量))を28ヶ月間混餌投与した。ジクラズリルに関連した変化として、250及び1,000 mg/kg投与群で、組織球増殖症(histiocytosis)(雄では61 mg/kg体重

/日で、雌では20及び80 mg/kg体重/日で)及び腸間膜リンパ節における色素化マクロファージ(雌では80 mg/kg体重/日で)の増加がみられた。また、肺組織球症が観察され、これは存在する泡沫細胞の増加によって実証された。当委員会は、この試験に用いられた最高用量は、発がん性を評価するために十分であると結論付けた。いかなる局所でのいかなる型の腫瘍発生の、生物学的に有意な増加のないことを共に考慮に入れて、ジクラズリルは、この試験において発がん性はないと結論した。NOELは、混餌濃度として63 mg/kg(4 mg/kg体重/日相当)であった(Verstraeten et al., 1989b)。

## 2.2.4 生殖毒性試験(原文 p.8)

### 2.2.4.1 ラット(原文 p.8)

ラット(Wistar系、各世代2匹の同腹児)を用いた2世代繁殖試験を実施した。ジクラズリル(50、200又は800 mg/kg(5、20又は80mg/kg体重/日相当量))を継続的に混餌投与した。交配(copulation)及び妊娠頻度、妊娠期間は対照群と投与群とで同様であった。催奇形性は、いかなる児動物でも認められなかった。第1世代では、観察された唯一の副作用は、80 mg/kg体重/日投与群の児動物における出生時低体重であった。第2世代では、80 mg/kg体重/日投与群で妊娠中の体重増加が僅かに少なく、20及び80 mg/kg体重/日投与群で妊娠及び授乳中の摂餌量が減少していた。そのため、これらの用量で母体毒性があることが示された。80 mg/kg体重/日投与群の出生児体重、20及び80 mg/kg体重/日投与群の離乳時児動物体重及び生存率は減少していた。この試験におけるNOELは、混餌濃度として50 mg/kg(5 mg/kg体重/日相当量)であった(Dirkx et al., 1988a)。

## 2.2.5 催奇形成/胚毒性に関する特別な試験(原文 p.8)

### 2.2.5.1 ラット(原文 p.8)

Wistar ラットを用いた2つの試験では、ジクラズリル(12.5~1,600 mg/kg(1~160 mg/kg 体重/日相当量))を、妊娠の6日目から16日目まで混餌投与した。1及び5 mg/kg 体重/日投与群では、母動物及び胎児に悪影響を与えなかった。20~160 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加抑制で特徴付けられた、軽度な母体毒性が認められた。これらの投与群では、同腹子体重も減少した。催奇形性は、いかなる用量でも現れなかった。これら試験におけるNOELは、5 mg/kg 体重/日であった(Dirkx et al., 1987a, b)。

### 2.2.5.2 ウサギ(原文 p.9)

NZWウサギに、ジクラズリル(5、20又は80 mg/kg体重/日)を妊娠6日目から18日目まで強制経口投与した試験では、母動物及び胎児に毒性影響はみられなかった。また、催奇形成もみられなかった(Dirkx et al., 1988b)。

反復投与試験では、40、80又は160 mg/kg体重/日の用量を用いた。これら試験においては、ウサギが薬剤の催奇形性を評価するのに十分なジクラズリルに暴露されたという証拠が示されていない(Gillardin et al., 1989)。

## 2.2.6 遺伝毒性に関する特別な試験(原文 p.9)

ジクラズリルによる遺伝毒性試験の結果を、表2に要約して示した。

表2. ジクラズリルに関する遺伝毒性試験の結果

試験系	試験対象物	用量	結果	参考文献
DNA修復試験	初代肝細胞での不定期DNA合成(USD)の誘導	0.3-30 µg/mL	陰性	Weterings, 1985
SOSクロモテスト	遺伝子組み換え大腸菌K-12での、ガラクトシダーゼ合成の誘導	1-1,000 ng/well	陰性±S9	Vanparijs, 1985
エームス試験 (2試験報告書)	<i>S. typhimurium</i> でのヒスチジン復帰;大腸菌でのトリプトファン復帰	10-500 µg/plate	陰性	de Meester & Leonard, 1985; de Meester & Leonard, 1986
マウスリンパ腫 TK <sup>+</sup> 試験	哺乳類細胞遺伝子突然変異; チミジンキナーゼ配座;トリフルオロチミジン耐性	5-100 µg/mL	陰性±S9	Young, 1989
ショウジョウバエ 伴性劣性致死 (SLRL)試験	性染色体劣性致死	500、2,000 ppm	陰性	Vanparijs, 1986a
ヒトリンパ球染色 体異常	構造的染色体異常	25-300 µg	陰性	Leonard, 1988
小核試験 (2試験報告書)	マウス骨髄中での小核の誘導	80-5,120 mg/kg	陰性	Vanparijs, 1986c ; Vanparijs, 1991
マウス優性致死 試験	雄マウス胚細胞での優性致死誘発	40-160 mg/kg	不適切 <sup>1</sup>	Vanparijs, 1986b

1. 死亡例、毒性の臨床徴候、標的組織の試験物質への暴露の証拠、のいずれも報告されていない。この試験における用量は不適切である。

。

### 2.3 ヒトでの観察 (原文 p.9)

ヒトでのジクラズリルの限定された暴露報告がある。ジクラズリルは、鶏コクシジウム属(*eimeria species*) (これは、動物におけるコクシジウム症の原因である) に対して活性を示すため、人球虫性下痢病原虫 (*isospora belli*) に感染した後天性免疫症候群(AIDS)患者に投与した。人球虫性下痢を持つ8例の患者は、200 mgのジクラズリルで7日間治療を受けた。臨床的改善が見られ、下痢症は消失した。薬物による副作用はなかった (Kayembe et al., 1989)。

AIDS患者(1名)の、クリプトスポリジウム症治療のために、ジクラズリルの同一用量が投与された。その後の治療経過で、糞便中からのクリプトスポリジウム卵母細胞の完全な消失が観察された。皮膚反応や生化学的パラメーターの変化は記載されていなかった。投与に続く追加作用に関するコメントはなかった (Menichetti et al., 1991)。

## 2.4 微生物学的特性 (原文 p.10)

ジクラズリルの *in vitro* 抗菌活性は、グラム陽性菌とグラム陰性菌の両方を含めて 11 種類の病原性及び腐敗性(saprogenic)真菌、6 種類の動物病原性細菌、5 種類の植物病原性細菌を使って調べられた。ジクラズリルには、100 µg/mL の濃度で、無視し得る程度の抗真菌活性しかなく、また抗菌活性もないことが判明した (Van Cutsem et al., 1985)。

別の実験では、*Bacillus subtilis* 2株及び*Sarcina lutea* 1株(これらの株は、肉やその他の食品中の抗生物質残留物を試験するために用いられる)を用いてジクラズリルの抗菌活性を評価した。ジクラズリルの抗菌作用は、認められなかった (Van Cutsem et al., 1986)。

## 2.5 薬理作用 (原文 p.11)

薬剤活性を調べる一般スクリーニング試験において、40 mg/kg体重のジクラズリルがラット腹腔内投与された。ジクラズリルには、神経弛緩性(neuroleptic)、鎮静性(sedating)、鎮痛性、催眠術性(hypnotic)、コリン作用性(cholinimetic)、便秘性、抗痙攣性のいずれの作用もなかった (Lampo et al., 1995)。

## 3. コメント (原文 p.11)

当委員会では、急性毒性、短期毒性、長期毒性/発がん性、生殖及び発生毒性、代謝、薬物動態及び抗菌作用の各試験データを検討した。

放射標識薬剤を投与したラットでの薬物動態試験では、90 %の放射活性物質が24時間以内に糞中に排泄されることから、消化管からのジクラズリルの吸収は限られていることが示唆された。投与4日後には、投与量の92 %が糞便中に、0.04 %が尿中に排泄された。糞便中では未変化体のジクラズリルが総放射活性のほとんど全てを占め、これ以外では2つの代謝物が0.5 %未満で存在していた。ジクラズリルの組織中への分布は迅速であったが限定的であった。肝臓中の総放射活性濃度は、血漿中のその約半分、また腎臓、肺及び心臓中の濃度は20-30 %の範囲内にあった。時間とともに、組織中の代謝物放射活性の割合は、徐々に高くなった。

5 g/kg体重までのジクラズリルの単回経口投与では、実験動物に死亡を起さなかった。マウス及びラットでの臨床徴候は非特異的であり、主として中枢神経系(CNS)に由来していた。イヌでは、投与後に嘔吐及び排便が見られた。

マウスを用いた3ヶ月間用量設定試験では、ジクラズリルの1,600 mg/kg(240 mg/kg体重/日相当量)までの混餌投与で死亡例はみられなかった。この用量投与群の雄マウスでは軽度の肝臓障害を示す変化が報告されている。この変化は、相対肝重量の増加、小葉中心性肝細胞の腫大、肝細胞空胞化などであった。雌では小葉中心性肝細胞の腫大のみがみられた。NOELは、30 mg/kg体重/日であった。

マウスを用いた3ヶ月間毒性試験(ジクラズリルの最高混餌濃度は3,000 mg/kg(雄では850 mg/kg体重/日相当量、雌では920 mg/kg体重/日相当量))では、死亡例はなく、また臨床的悪影響もなかった。投与群のマウスに死亡は認められなかったが、全ての投与量(290~850 mg/kg体重/日)で、雄ラットでは血清中総ビリルビンの減少がみられた。この変化や他の変化は、(稀に統計的に有意な)血液中の血液学的及び生化学的変化によって明らかにされたが、背景データとの比較に関してはその差が僅かであり、また用量依存的ではなかった。雄では全投与群で、雌では最高用量投与群で肝臓重量増加がみられた。500及び850 mg/kg体重/日投

与群の雄で、小葉中心性肝細胞の腫大がみられた。この試験におけるNOELは、設定されなかった。摂餌量が、餌中の薬物摂取の過大評価の原因となっていること及び計算された投与量が摂餌量換算表から得た量の2倍になっていることに留意が必要である。

ラットに、ジクラズリル(50~800 mg/kg(雄では4~69 mg/kg体重/日相当量、雌では6~89 mg/kg体重/日相当量))を3ヶ月間混餌投与した。17及び69 mg/kg体重/日量投与群の雄では、脂質空胞化の増加を伴った小葉中心性肝細胞の腫大がみられた。最高用量投与群の雄雌で、絶対的及び相対的肝臓重量の増加がみられた。これらの変化は、背景データの範囲内であった。この試験におけるNOELは、雄が4 mg/kg体重/日で、雌が21 mg/kg体重/日であった。

2つ目の3ヶ月間試験では、ラットにジクラズリル(1,000~3,000 mg/kg(雄では71~210 mg/kg体重/日相当量、雌では82~240 mg/kg体重/日相当量))を混餌投与し、雌雄とも全投与群で、小葉中心性肝細胞の腫大がみられた。140 mg/kg体重/日以上投与群の雄で肝細胞の細胞質空胞化が認められた。この試験では、雌雄ともいかなる投与量でも死亡例はなく、また臨床化学分析、血液学検査又は尿検査による明らかな薬剤関連変化もなかった。しかし、最高用量投与群の雌雄で相対肝臓重量が増加していた。この試験におけるNOELはは設定されなかった。

ラットを用いた12ヶ月間試験では、ジクラズリル(16~1,000 mg/kg(雄では1~74 mg/kg体重/日相当量、雌では2~88 mg/kg体重/日相当量))を混餌投与した。雄では6 mg/kg体重/日で、雌では18 mg/kg体重/日以下で、薬剤に関連した変化はみられなかった。組織学的検査では、74 mg/kg体重/日投与群の雄で、また23及び88 mg/kg体重/日投与群の雌で、腸間膜リンパ節中に組織球性の凝集がみられた。74 mg/kg体重/日投与群の雄で、小葉中心性肝細胞の腫大がみられ、一方88 mg/kg体重/日投与群の雌では、肺中に泡沫細胞の集塊がみられた。この試験におけるNOELは、6 mg/kg体重/日であった。

イヌ(雌雄、各4匹)に、カプセルに入ったジクラズリル(5、20又は80 mg/kg体重/日)を3ヶ月間投与した。休薬期間中に、雌雄2匹ずつの動物を、それぞれ対照群及び高用量群として追加した。雌雄とも、80 mg/kg体重/日投与群で、遊離顆粒状で黄褐色の色素が肝細胞の細胞質中に存在していた。この用量の雄では、血清尿素(窒素として表わされている)の有意な増加がみられた。回復群の4匹の動物によって示されたように、上記の変化は可逆性であった。3ヶ月間試験と同様の投与设计(ただし、回復群は設定していない)及び用量によるイヌの12ヶ月間毒性試験によって、初期試験の知見が確認できた。いずれの試験でも、肝臓の変化は、自然の状態と同様でかつ変化の程度も同様であった。これら試験におけるNOELは、20 mg/kg体重/日であった。

マウスを用いた25ヶ月間長期毒性/発がん性併合試験が実施された。この試験は、定期的な血液検査、試験終期での血清サンプルの分析、広範な病理組織学的検査を含んでいた。マウスに、ジクラズリル(16、63、250又は1,000 mg/kg(雄では3、11、47又は190 mg/kg体重/日相当量、雌では4、14、53又は220 mg/kg体重/日相当量))を混餌投与した。最高用量投与群の雄で、体重増加率の抑制が観察され、病理組織学的検査では、マウスを用いた3ヶ月間試験でみられたものと同様の、軽度の肝臓形態学的変化のみがみられた。同系統マウスを用いた2つの3ヶ月間試験結果を鑑みて、当委員会は、毒性を発揮する可能性のある用量として発がん性試験で使用された用量以上が評価されたと、結論した。これら2つの3ヶ月間試験の終末期に集められた血

清サンプルの解析から、餌中での閾値として1,000～2,000 mg/kgが存在し、マウスはそれ以上の投与用量では、摂取したジクラズリルを吸収することができないことが判明した。この閾値は、長期毒性／発がん性試験で使用された最高用量に近似していた。この知見に照らしあわせ、かつ腫瘍発生頻度は生物学的に有意に増加していないことを考え併せ、当委員会は、ジクラズリルは適切に試験され、またマウスにおいて発がん性はなかったと結論した。この試験におけるNOELは、3 mg/kg体重/日であった。

ラットに、ジクラズリル(16、63、250又は1,000 mg/kg(雄では1、4、15又は61 mg/kg体重/日相当量、雌では1、5、20又は80 mg/kg体重/日相当量))を混餌投与し、28ヶ月間長期毒性／発がん性併合試験を実施した。この試験には、定期的な血液学的検査、試験の終期での血清サンプルの分析、広範な病理組織学的検査が含まれていた。マウスの試験と同様に、明らかに有意な毒性学的作用はなかったが、腸間膜リンパ節の反応性組織球症が、20及び80 mg/kg体重/日投与群の雌及び61 mg/kg体重/日投与群の雄で観察された。しかしながら、マウスの試験と同様に、2つの3ヶ月間試験の終了時に集めた血清サンプルによって、ジクラズリルの摂餌量及び血清中濃度の相関性を調べることができた。餌中のジクラズリルの含有量が2,000 mg/kgの場合、即ち長期毒性／発がん性試験で用いられた最高用量よりも約2倍高い用量の場合は、吸収の閾値が存在した。この知見を考慮し、さらには、腫瘍発生頻度の増加が生物学的に有意ではないことも考え併せ、当委員会はジクラズリルの試験は適切に行われ、ラットに対して発がん性はない、と結論した。この試験におけるNOELは、4 mg/kg体重/日であった。

ラット(各世代2頭の同腹児)を用いて、2世代繁殖毒性試験を実施した。用量は、5、20又は80 mg/kg体重/日相当量であった。第1世代では、観察された唯一の悪影響は、80 mg/kg体重/日投与群の児動物の出生時体重の減少であった。第2世代では、80 mg/kg体重/日投与群で妊娠中の母動物の体重増加が僅かに少なく、20及び80 mg/kg体重/日投与群で妊娠中及び授乳中の摂餌量が少なかった。そのため、これらの用量では母動物毒性があることが示された。第1世代と同様に、80 mg/kg体重/日投与群では出生時体重は少なく、20及び80 mg/kg体重/日投与群では生存率、及び離乳時の児動物の体重もまた減少していた。この試験におけるNOELは、5 mg/kg体重/日であった。

ラットを用いた2つの催奇形性試験では、ジクラズリル(1～160 mg/kg体重/日相当量)を妊娠6日目から16日目まで混餌投与した。1及び5 mg/kg体重/日相当量投与群には、母動物及び胎児に対して悪影響を及ぼさなかった。しかしながら、20 mg/kg体重/日相当量投与群では、体重増加抑制で特徴付けられた、軽度な母動物毒性が認められた。同腹胎児重量は、20～160 mg/kg体重/日投与群で減少した。いずれの用量も催奇形性のないことは明らかであった。これら試験におけるNOELは、5 mg/kg体重/日であった。

ウサギを用いた2つの試験では、ジクラズリル(5～160 mg/kg体重/日)を妊娠の6日目から18日目まで強制経口投与した。母動物と胎児に対して、いかなる毒性作用も示さなかった。これらの知見及びウサギでのジクラズリルの腸管吸収試験がないために、当委員会は、「薬剤の催奇形性を評価するに足る十分なジクラズリル暴露の証拠がない」と結論した。この結論は、コキシジウム原虫(*Eimeria* spp.)に暴露されたウサギへのジクラズリル(13 mg/kg体重/日相当量)の5週間混餌投与後の副作用の発生によって支持された。さらに、当委員会は、母親及び胎児毒性が、80 mg/kg体重/日のジクラズリル類似体を投与したウサギで観察されたこと、に注意を喚起している。

ジクラズリルは、各種の遺伝的終点を持つ*in vivo*及び*in vitro*試験で幅広く実施されている。これらの試験の全てで陰性の知見が得られているため、当委員会は、ジクラズリルには遺伝毒性はない、と結論している。

#### 4. 評価（原文 p.15）

マウスを用いた2年間毒性／発がん性試験での、NOEL 3 mg/kg体重/日に基づき、安全係数として200を適用し、当委員会は、ジクラズリルの暫定的ADIを0-20 µg/kg体重と設定した。ADIは、採用された概数化手順に基づき、有効数字1桁に概算された（付属文書1、参考文献91、2.7章）。

ウサギを使った催奇形性試験の結果は、ジクラズリルの投与量は潜在的催奇形性を適切に調べるのに十分に高用量であった、との事実によって支持され、1998年での評価が求められた。



ジクラズリルの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1995）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性	マウス	不明	LD <sub>50</sub> :> 5,000 mg/kg 体重(経口、皮下、腹腔内)
	ラット		LD <sub>50</sub> :> 5,000 mg/kg 体重(経口、皮下) LD <sub>50</sub> :雌 > 5,000 mg/kg 体重(腹腔内) LD <sub>50</sub> :雄 5,000 mg/kg 体重(腹腔内)
	ウサギ		LD <sub>50</sub> :> 4,000 mg/kg 体重(皮膚)
	イヌ		LD <sub>50</sub> :> 5,000 mg/kg 体重(経口)
用量設定試験(混餌)	マウス	200、400、800、1,600 mg/kg (30、60、120、240 mg/kg 体重/日相当量)	NOEL=30 mg/kg体重/日 雄:3つの高用量投与群で、肝臓の小葉中心性腫大の増加、体重増加抑制、肝臓重量及び退色肝の増加  雌:240 mg/kg投与群で、肝臓の小葉中心性腫大の増加、に基づく
3ヶ月間亜急性毒性(混餌)	マウス	1,000、2,000、3,000 mg/kg (雄:290、500、850 mg/kg 体重/日相当量、雌:290、610、920 mg/kg 体重/日相当量)	NOELは決定されなかった。全投与群で、雄では血清総ビリルビンの減少、他の血清指標の変化、肝重量の増加、小葉中心性肝細胞の腫大。500 mg/kg体重/日投与群の1匹の雄、850 mg/kg体重/日投与群の3匹の雌で細胞質空胞化。
3ヶ月間亜急性毒性(混餌)	ラット	①50、200、800 mg/kg (雄:4、17、69 mg/kg 体重/日相当量、雌:6、21、89 mg/kg 体重/日相当量) ②1,000、2,000、3,000 mg/kg (雄:71、140、210 mg/kg 体重/日相当量、雌:82、160、240 mg/kg 体重/日相当量)	①NOEL=雄:4 mg/kg体重/日、雌:21 mg/kg体重/日 小葉中心性腫大、肝臓重量増加に基づく ②NOELは決定されなかった。全投与群で小葉中心性肝細胞の腫大、140及び210 mg/kg体重/日投与群の雄で肝細胞細胞質空胞形成、高用量群で相対的肝臓重量の増加。
12ヶ月間慢性毒性(混餌)	ラット	16、63、250、1,000 mg/kg (雄:1、4、18、74 mg/kg 体重/日相当量、雌:2、6、23、88 mg/kg 体重/日相当量)	NOEL=雄:18 mg/kg体重/日、雌:6 mg/kg体重/日 腸間膜リンパ節中で組織球の凝集、肝細胞中の小葉中心部の腫大(雄のみ)、腸間膜リンパ節中の組織球凝集及び肺中の泡沫細胞の発生頻度の増加、に基づく
3ヶ月間亜急性毒性(経口)	イヌ	5、20、80 mg/kg 体重/日	NOEL=20 mg/kg体重/日 80 mg/kg体重/日投与群で、肝細胞細胞質中で細粒、褐色～黄色の色素の発現。血清尿素窒素増加、に基づく
25ヶ月間長期毒性/発がん性併合試験(混餌)	マウス	16、63、250、1,000 mg/kg (雄:3、11、47、190 mg/kg 体重/日相当量、雌:4、14、53、220 mg/kg 体重/日相当量)	NOEL=16 mg/kg 185 mg/kg 体重/日での雄群で、体重増加抑制、摂餌量減少、悪液質の発生頻度の増加。肝臓変化の頻度の増加、脂肪過多、に基づく

28ヶ月間発がん性(混餌)	ラット	16、63、250、1,000 mg/kg(雄:1、4、15、61 mg/kg 体重/日相当量、雌:1、5、20、80 mg/kg 体重/日相当量)	NOEL=63 mg/kg 組織球増殖症、腸間膜リンパ節における色素化マクロファージの増加、肺組織球症、に基づく。発がん性なし。
2世代繁殖毒性(混餌)	ラット	50、200、800 mg/kg (5、20、80 mg/kg 体重/日相当量)	NOEL=50 mg/kg 第1世代:80 mg/kg 体重/日投与群で児動物の出生時低体重。 第2世代:80 mg/kg 体重/日群で妊娠中の体重増加の僅かな減少、妊娠及び授乳中の摂餌量の減少。出生児体重の減少。20及び80 mg/kg 体重/日投与群で離乳時児動物体重及び生存率の減少、に基づく。催奇形成なし。
発生毒性(混餌)	ラット	12.5~1,600 mg/kg (5、20、80 mg/kg 体重/日相当量)	NOEL=5 mg/kg 体重/日 20~160 mg/kg 体重/日投与時に、軽度な母体毒性、に基づく。催奇形性なし
発生毒性(経口)	ウサギ	5、20、80 mg/kg 体重/日	母動物とその胎児に毒性作用なし。催奇形性なし。
DNA修復試験	初代肝細胞	0.3-30µg/mL	陰性
SOSクロモテスト	大腸菌K-12	1-1,000 ng/well	陰性±S9
エームス試験	<i>S.typhimurium</i> 大腸菌	10-500 µg/plate	陰性
遺伝子突然変異	哺乳類細胞	5-100 µg/mL	陰性±S9
伴性劣性致死	ショウジョウバエ 性染色体	500、2000 ppm	陰性
染色体異常	ヒトリンパ球 染色体	25-300 µg	陰性
小核試験	マウス骨髄	80-5120 mg/kg	陰性
優性致死	雄マウス胚 細胞	40-160 mg/kg	用量不適切
その他	ADI=0-20 µg/kg 体重 NOEL:3 mg/kg 体重/日(マウスの2年間毒性/発がん性試験) 安全係数:200		

## 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
WHO	World Health Organization	世界保健機関
<sup>14</sup> C	Carbon 14 labeled	炭素 14 放射化
UD	Unchanged Diclazuril	未変化体ジクラズリル
GI	Gastro-intestinal	胃腸
CNS	Central Nerve System	中枢神経系
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
LD <sub>50</sub>	50 % Lethal Dose	半数致死量
ip	Intra Peritoneal	腹腔内
sc	Subcutaneous	皮下
M	Male	雄
F	Female	雌
BUN	Blood Urea Nitrogen	尿素窒素
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome	後天性免疫症候群
UDS	Unscheduled DNA Synthesis	不定期 DNA 合成
SLRL	Sex-linked Recessive Lethality	伴性劣性致死
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量



# ジクラズリル 評価書和訳と情報整理

JECFA 1998

ウェブサイト: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v041je08.htm>

FAS 41-JECFA 50/87, 1998



ジクラズリル 評価書和訳と情報整理 JECFA 1998年 目次

1. 説明 (原文 P.1).....	55
2. 生物学的データ (原文 P.2).....	55
2.1 毒性試験 (原文 P.2).....	55
2.2 トキシコキネティクス (原文 P.2).....	56
2.3 発生毒性 (原文 P.3).....	56
3. コメント (原文 P.4).....	57
4. 評価 (原文 P.4).....	58
ジクラズリルの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1998).....	59
略称.....	59

## 原文 目次

原文ページ

1. 説明 .....	1
2. 生物学的データ .....	2
2.1 毒性試験 .....	2
2.2 トキシコキネティクス.....	2
2.3 発生毒性 .....	3
3. コメント.....	4
4. 評価 .....	4

1. Explanation.....	1
2. Biological data.....	2
2.1 Toxicological studies.....	2
2.2 Toxicokinetics .....	2
2.3 Developmental toxicity.....	3
3. Comments.....	4
4. Evaluation.....	4



## ジクラズリル(補遺)

第一稿は、F.R Ungemach 教授により作成された。

薬理学・薬学・毒物学研究所

ドイツ ライプツィヒ ライプツィヒ大学獣医学部

### 1. 説明 (原文 p.1)

抗コクシジウム剤であるジクラズリルは、第50回委員会会議で評価を受けた(付属文書1、参考文献119)。その時の暫定一日摂取許容量(ADI)0-20 µg/kg体重は、マウスを用いた2年間毒性試験及び発がん性試験における無作用量(NOEL)3 mg/kg体重/日に基づき、安全係数200を適用して設定された。

当委員会は、ウサギを用いた催奇形性試験において、ジクラズリルの腸内吸収を示す薬物動態データが欠如していることを指摘し、ジクラズリルによる母動物への暴露について、薬剤の胎児毒性や生殖毒性の評価に十分な証拠がないと結論した。当委員会は、ウサギを用いた催奇形性の追加試験を行い、ジクラズリルの潜在的催奇形性を明らかにするべく、十分な高用量投与のもとで適切に実施された証拠を示すよう要請した。

前回の評価以降、用量設定のための2つの予備試験が行われた。この試験には、ウサギを用いたジクラズリルの薬物動態試験及び反復投与による長期催奇形性試験が含まれている。追加情報は、本補遺書中に要約され、討議されている。

### 2. 生物学的データ (原文 p.2)

#### 2.1 毒性試験 (原文 p.2)

ウサギ

2つの別々の試験があり、いずれもウサギ(一群7匹)に、ジクラズリルの懸濁水溶液を2週間経口強制投与した。1つ目の試験では0、80、160又は320 mg/kg体重/日(Dom et al., 1995)を、2つ目では0、320、640又は1,280 mg/kg体重/日(Dom et al., 1996)を投与した。これらの試験は、その後の催奇形性試験のための用量設定試験として設計されたが、試験実施規範(GLP)に準拠して実施されてはいなかった。動物は、体重、摂餌量、臨床的悪影響の徴候、血液学的及び血清学的パラメーター、臓器重量、肉眼的及び病理組織学的外観(これは、最初の試験のみ)の各項目について定期的に観察された。投与10日後に、薬物動態解析用として、各群から無作為に選択された各3匹の動物から血液サンプルが採取された。

死亡例、臨床的異常徴候、体重又は摂餌量に与える悪影響は、いずれも認められなかったと報告された。いくつかの血液学的及び血清学的パラメーターや、心臓及び脾臓重量の僅かな変化がみられたが、これらは用量依存的ではなく、投与と関連性がないと考えられた。肉眼的又は病理組織学的に変化はないものの、生殖腺重量の用量依存的減少が最初の試験時に観察されたが、2つ目の試験では最高量投与群でも観察されなかった。その結果、雌ウサギは、1,280 mg/kg体重/日まで経口投与ジクラズリルに対しては耐容性であることが示された。

## 2.2 トキシコキネティクス (原文 p.2)

上記に記載した2週間試験期間中の、動物におけるジクラズリルの経口吸収と全身暴露を示すために、第1の試験(Sterkens, 1996)では、投与10日目に、第2の試験(Sterkens, 1997a)では13日目に、投与0、2、4、12及び24時間後に無作為に選択した各群3匹の動物から、一連の血液サンプルを採取した。下記に示した催奇形性試験の投与18日目に、投与の1、2、4、8及び24時間後に各群2匹の動物を対象として、ジクラズリルの血漿中濃度を測定した(Sterkens, 1997b)。検証された電気化学的検出付ガスクロマトグラフィー法(定量限界: 50 ng/mL)によって、ジクラズリルを分析した。全試験で、血漿中濃度は極めてゆっくりと減少した。このことは、ジクラズリルが飽和に達しているか、或いは排泄が良好でないためと考えられた。データの質については、最高血中濃度(C<sub>max</sub>)や曲線下面積の適切な評価を可能にするようなものではなかった。表1には、血漿中濃度曲線の目視検査による血漿中最高濃度を示した。これはジクラズリルを経口投与した雌ウサギの腸内吸収及び全身暴露を表している。動物及び測定法、640 mg/kg体重以上の投与量における吸収の飽和との間に変動があるため、血漿中のジクラズリル濃度に直線的な用量依存性はみられなかった。

表1. ウサギにおけるジクラズリル経口投与による最高血中濃度(C<sub>max</sub>, µg/mL)

参考文献	用量(mg/kg 体重)				
	80	160	320	640	1,280
Sterkens (1997a)	3.7	3.8	6.40		
Sterkens (1996)			6.06	8.20	7.41
Sterkens (1997b)	4.2/7.9		7.4/21.2		13.1/14.9

測定値は、3回の定量後の平均値である

## 2.3 発生毒性 (原文 p.3)

ウサギ

妊娠白色ウサギ(無作為に選択した一群18匹)を用い、ジクラズリルの水溶液(0、80、320又は1,280 mg/kg体重/日)を妊娠6-18日目に強制経口投与し、発生毒性試験が実施された。投与量は、2週間試験及び毒物動態解析の各知見に基づいて選択された(Dom et al., 1995, 1996; Sterkens, 1996, 1997a)。投与群では体重変化、摂餌量、行動及び死亡頻度の各項目が観察された。投与18日後に、血漿中濃度分析のために、一群2匹のウサギから一連の血液サンプルを採取した。毒物動態は別途報告され(Sterkens, 1997b)、また上記にも述べられている。流産した動物はと殺され剖検された。残りの動物は妊娠28日目にと殺され、子宮、卵巣及び胎児における胎児毒性及び催奇形性の徴候が検査された。この試験は、GLPに適合しており、また欧州共同体中における医薬品管理規則や、生殖毒性試験に関するガイドライン(これは、米国食品医薬品局によって公

表されている)に従って実施された。適切な統計解析が、非パラメーター試験によって実施された。

ジクラズリルに起因する死亡は認められず、また体重又は母動物の体重増加への悪影響もなかった。摂餌量は全投与群で僅かに減少していたが、投与の中止後には増加した。中用量及び高用量投与群の動物で報告された唯一の臨床徴候は、糞便量の減少(3匹)、流産(4匹)であった。子宮重量は、全群で同等であった。320 mg/kg体重/日までの投与群では、有意ではないが僅かな総吸収胎児数の増加がみられた。また、最高用量群では、早期及び後期胎児吸収頻度の有意な増加や、生存胎児数及び平均同腹児数の僅かな減少がみられた。ジクラズリルの投与に起因する着床前死亡の影響はなかったが、一方では着床後胚死亡頻度は1,280 mg/kg体重/日投与群で増加した。性及び胎児重量は、全群で同等であった。胎児の、外観、内臓、及び骨格異常検査によって、低用量及び中用量群で軽微な異常及び変化のあることが判明した。80 mg/kg体重/日投与群では、賦形剤投与の対照群との差はなかったが、320 mg/kg体重/日投与群で、頭蓋(cranial)縫合中のブランク、縮合胸骨(sternum)、未発達(rudimentary)第一肋骨(rib)対といった若干の変化のある胎児数の増加がみられた。320 mg/kg体重/日以下投与群で、数匹の胎児に奇形がみられたが、この変化は次に示した理由で投与に関連性がないと考えられた。即ち、用量依存性がないこと、ウサギを用いたジクラズリル(160 mg/kg体重/日まで)投与による過去の試験で、こうした変化がみられなかったこと(付属文書 1, 参考文献 119)及び未投与の背景対照群で同様の奇形発生がみられたためである。最高用量群では、異常の発生頻度、重大な奇形(口蓋裂(palatoschisis)、口唇裂(cheiloschisis)、頭蓋骨(cranial bone)の変形又は消失、髄膜瘤(meningoceles)、脳中の褐色塊の膨隆(protrusion)、椎骨超骨化(hyperossification)、胸骨変形)の発生頻度の著しい増加がみられ、これは胎児の48%に発生し、児動物の98%に影響を与えた。こうした奇形は投与に起因していると考えられた。このように、ジクラズリルの高用量(1,280 mg/kg体重/日)投与はウサギに対する催奇形性があったが、一方では320 mg/kg体重/日投与群では催奇形性はなく、僅かな胎児毒性があるのみであった。発生毒性試験におけるNOELは、80 mg/kg体重/日とであった(Dom et al., 1997)。

### 3. コメント (原文 p.4)

当委員会は、ジクラズリルの非妊娠雌ラットでの毒性、妊娠及び非妊娠動物での毒物動態について、追加情報の要求を検討した。被験物質の催奇形性も調べられた。これらの試験は、治験実施計画書及び実施のための適切な基準に適合して行われた。

雌ウサギを用いて、毒物動態を含む、2つの別個の2週間予備毒性試験が、催奇形性試験の用量設定をするために行われた。一群7匹の動物に、ジクラズリル(1回目試験:0, 80, 160又は320 mg/kg体重/日、2回目試験:0, 320, 640又は1,280 mg/kg体重/日)を強制経口投与した。雌ウサギは、全用量のジクラズリルに対して耐容性であった。

毒物動態解析のために、投与10日目(1回目試験又は13日目(2回目試験))に一群3匹のウサギから、一連の血液サンプルを24時間にわたって採取した。ジクラズリルの血漿中濃度は、サンプリング期間を通して僅かな変動を示したのみで、明らかな用量依存性や用量増加に伴う直線的な増加はなかった。こうした結果は、ジクラズリル経口投与時の消化管吸収の飽和や、投与動物で被験物質の全身暴露があったことを示している。

妊娠ウサギ(一群18匹)を用いて、ジクラズリル(0, 80, 320又は1,280 mg/kg体重)を、妊娠6-18日目に連続

強制経口投与して、発生毒性試験が実施された。全動物は28日目にと殺した。18日目に行った毒性動態試験によって、過去の知見、即ち、吸収の飽和があること、及びジクラズリルの血漿中濃度が、最小用量投与群で4 µg/mL、最高用量投与群で15 µg/mLであることが確認された。母動物は全投与量のジクラズリルに対して耐容性であり、死亡例もみられなかった。観察された唯一の臨床徴候は、投与期間中の僅かな摂餌量の減少、糞便産生の減少、320及び1,280 mg/kg体重/日投与群での数回の流産であった。胎児のパラメーターの検査では、320 mg/kg体重/日までは被験物質に関連した悪影響はなかったが、一方では最高用量群で、胎児吸収及び着床後死亡の発生頻度は有意に増加していた。胎児の検査では、320 mg/kg体重/日投与群で、発生頻度は低いが、僅かな被験物質関連の奇形がみられ、また1,280 mg/kg体重/日投与群では、ジクラズリル投与によって奇形ウサギの数が有意に増加し、また胎児の48 %で奇形が誘発された。当委員会は、「ジクラズリルは高用量で催奇形性があるが、320 mg/kg体重/日までは若干胎児毒性はあるものの催奇形性はない」と結論付けた。発生毒性試験におけるNOELは80 mg/kg体重/日であった。

#### 4. 評価（原文 p.4）

追加試験は、当委員会からの要求に沿ったものであり、被験物質の催奇形性を十分に評価し得るジクラズリルの妊娠ウサギで一連の吸収及び暴露が示された。こうした知見を基にして、当委員会は、第45回委員会にて審査された、マウスを用いた2年間毒性及び発がん性試験で、ジクラズリルのNOELは3 mg/kg体重/日と考えられた。また、このNOEL値は、ADI設定のために最も適切な毒性エンドポイントとして、肺の病理組織学的変化を基にして設定された。NOELに100倍の安全係数を適用することによって、ADIは0～30 µg/kg体重と設定された。これは、ウサギにおける被験物質の催奇形性影響に、少なくとも10,000倍の安全域をかけていることになる。

### ジクラズリルの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1998）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
用量設定試験 (経口)	ウサギ	0、80、160、320 mg/kg 体重/日	生殖腺重量の用量依存的減少
		0、320、640、1,280 mg/kg 体重/日	雌ウサギに対して1,280 mg/kg 体重/日まで耐容性
発生毒性試験 (経口)	ウサギ	0、80、320、1,280 mg/kg 体重/日	NOEL=80 mg/kg 体重/日 1,280 mg/kg 体重/日投与群で着床後胚死亡頻度の増加、異常の発生頻度増加、重大な奇形(口蓋裂、口唇裂、頭蓋骨の変形又は消失、髄膜瘤、脳中の褐色塊の膨隆、椎骨超骨化、胸骨変形)の発生頻度の著しい増加、48%の胎児での奇形の誘発、に基づく
その他	ADI=0-30 µg/kg 体重 NOEL:3 mg/kg 体重/日(マウスを用いた2年間毒性及び発がん性試験) 安全係数:100		

上記以外の毒性試験に該当するデータなし。

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
NOEL	No observed Effect Level	無作用量
C <sub>max</sub>	Maximum Drug Concentration	最高血中濃度
GLP	Good Laboratory Practice	試験実施規範



## ジクラズリル 評価書和訳と情報整理

EMEA 1996

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500013726.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013726.pdf)

Diclazuril: Summary report (1) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 1996  
(EMEA/MRL/086/96-FINAL, 01/04/1996)





ジクラズリル 評価書和訳と情報整理 EMEA: 1996 年 4 月 目次

結論と提言 (原文 P.4) .....	69
ジクラズリルの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1996) .....	71
略称 .....	72

## 原文 目次

原文ページ

I 概要 .....	1
II 結論と提言 .....	4

I Summary .....	1
II Conclusions and recommendation .....	4

欧州医薬品庁

動物用医薬品評価ユニット

EMA/MRL/896/96 -の最終版 1996年4月

## 動物用医薬品委員会

### ジクラズリル

#### サマリーレポート(1)

1. ベンゼンアセトニトリルの誘導体であるジクラズリルは、羊において経口投与で使用される抗コクシジウム剤である。ジクラズリルの治療用量は、(最も一般的には、約6~8週齢の動物に対して)1 mg/kg 体重の単回投与、又は2回投与(1回目は3~4週齢時で、2回目はその約3週後)である。

ジクラズリルは、理事会指令 70/524/EEC を改正した、1993年11月26日の理事会指令 93/107/EC に基づいて、5日間の休薬期間を設けた鶏(ブロイラー)用の抗コクシジウム飼料添加剤として登録されている。

2. ジクラズリルの作用機序は正確には分かっていないが、コクシジア類の無性又は有性生殖期に対する作用として、オーシストの排出を阻害すること、また、そのことにより、寄生虫のライフサイクルの妨害を誘発すること、が判明している。
3. 薬物動態試験は、<sup>14</sup>C-ジクラズリルを用いてラットで実施した。ジクラズリル 10 mg/kg 体重の経口投与では、投与8時間後に最高血漿中濃度(11 mg/L 相当量)に到達した。未変化体化合物から概算した濃度-時間曲線下面積(AUC)は、総放射能の AUC の約 75 %に相当した。

投与後24時間では、放射能の0.2%が尿中から回収され、また90%近くが糞中から回収された。未変化体は86~89%であった。4つの微量代謝物が糞中抽出物から検出され、その各々の放射能は1%未満であった。

4. ラット(投与量;100、200及び300 mg/kg 体重/日)及びマウス(同;200、400及び600 mg/kg 体重/日)を用いた3ヶ月間経口毒性試験終了時での血漿解析で、ジクラズリル最高用量投与群での血漿中濃度は用量依存性ではなかった。この非直線性は、高用量レベルでジクラズリル吸収の飽和現象が起こっていることによるものと考えられた。
5. 鶏及び七面鳥を対象とした試験では <sup>14</sup>C-ジクラズリルを用い、ウサギ及び羊を対象とした試験では放射能非標識化合物を用いて、血漿中薬物動態試験を実施した。

鳥では、<sup>14</sup>C-ジクラズリル1 mg/kgの単回経口投与6時間後に、約1.80 mg/L相当の最高放射能濃度が観察された。血漿中放射能は、投与72時間後までは、殆ど全てが未変化体ジクラズリルに由来するものであった。

ウサギでは、ジクラズリルを1 ppm (0.067 mg/kg体重/日相当量)で14日間混餌投与した際には、その期間中ずっと血漿中濃度は1 mg/L以下であった。混餌投与終了後、血漿中濃度はゆっくりと減少し、7日後のジクラズリル濃度は0.2 mg/Lとなった。

子羊では、1mg/kg体重のジクラズリルを3週間間隔で2回経口投与した。初回及び2回目投与24時間後の最高血漿中濃度はそれぞれ0.150 mg/L及び0.080 mg/Lとなった。このことは、経口投与でのジクラズリルの利用率は低いことを示している。

6. ウサギ、鶏又は七面鳥に、<sup>14</sup>C-ジクラズリル1 mg/kg 体重を単回経口投与後、投与後24時間以内の放射能の糞中排泄率は、ウサギでは70 %、鶏及び七面鳥では50 %であり、98 %以上が10日以内に回収された。糞中では、親化合物は排泄された放射能の85～95 %を占めた。糞中のいくつかの各少量代謝物は、概して、排泄された放射能のそれぞれ1 %未満であった。鳥から検出されたジクラズリル誘導体である4-アミノ-2,6-ジクロロ- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)ベンゼンアセトニトリルは、例外として8 %に達した。ウサギでは、放射能の3 %が尿中から回収された。検出された6つの尿中代謝物のうち、グルクロン酸抱合体及び硫酸化合物が同定されている。
7. 羊、鶏、七面鳥、ラット、ウサギ及び山羊の各初代培養肝細胞を使って、ジクラズリルの *in vitro* での代謝の比較を行った。ジクラズリルの薬物動態プロフィール及び代謝は、これら全ての動物種で同様であった。親化合物は放射能の、鶏及び羊で 95 %以上、ウサギ及びラットで約 85 %、七面鳥で 65.1 %、及び山羊で 59.7 %を占め、山羊は代謝が最も広範囲にわたっていた。
8. マウス及びラットを用いた経口又は皮下投与による急性毒性試験では、5,000mg/kg 体重までの投与量で、死亡を引き起こさなかった。しかし、雄ラットにおける腹腔内投与の半数致死量(LD<sub>50</sub>)は 5,000mg/kg 体重で、ラットにおける吸入では2,240 mg/m<sup>3</sup>及びウサギにおける皮膚塗布では 4,000mg/kg 体重まで、ジクラズリルは十分に耐容された。
9. ジクラズリルの亜急性毒性は、マウス、ラット及びイヌで十分に研究されている。  
2系列の3ヶ月間毒性試験では、マウスに200～3,000 ppmの濃度で混餌投与した。400ppm以上投与群の雄及び1,600 ppm投与群の雌に、小葉中心性肝細胞の腫大が報告された。雄の200 ppm投与群(約50 mg/kg体重/日)及び雌の800 ppm投与群(200 mg/kg体重/日相当量)では、毒性作用のないことが報告されている。  
  
ラットに、50～3,000 ppmの濃度でジクラズリルを3ヶ月間混餌投与した。2つの最高用量(2,000及び3,000 ppm)投与群では、肝細胞細胞質の空胞化及び好酸球性細胞質凝固物発生の頻度増加が報告されている。病理組織学的検査では、雌雄ともに小葉中心性肝細胞の腫大が認められた。肝傷害が無いことに基づいて、無作用量(NOEL)は雄では50ppm(4.38 mg/kg体重/日)、雌では200ppm(20.8 mg/kg体重/日)が継続された。

イヌに、ゼラチンカプセルに入ったジクラズリル(5、20及び80 mg/kg体重/日)を3ヶ月間投与した。最高用量投与群で、雌雄とも、肝細胞の細胞質中で黄色～褐色をした細かい粒子の有意な増加が認められた。肝傷害が無いことに基づいて、NOELは20 mg/kg体重/日が継続された。1ヶ月間の回復期間後、上記の変質及び肝臓変化はもはや見られず、変質は可逆的であることが示された。

10. ラット及びイヌを用いた 2 系列の 12 ヶ月間毒性試験が実施されている。

ラットでは、ジクラズリル(16、63、250及び1,000 ppm)を混餌投与した。以前に報告された知見に加えて、雌においては、腸間膜リンパ節中の組織球凝集と、肺中の泡沫細胞が観察された。このため、雌のNOELは63 ppm(5.76 mg/kg体重/日)であることが導かれた。

イヌでは、ジクラズリル(5、20及び80 mg/kg体重/日)を12ヶ月間経口投与後の毒性作用は、3ヶ月間毒性試験で報告される影響と同様で、NOELは20 mg/kg体重/日であった。

11. 羊を用いた耐容量試験では、推奨された投与量で、1、3 又は 5 回投与後に、薬剤に関連した異常な臨床所見はなく、また副作用もなかった。

12. ラット(1 世代あたり 2 匹の同腹子動物)を用いてジクラズリル(5、20 及び 80 mg/kg 体重/日)を混餌投与し、2 世代繁殖試験を実施した。20 mg/kg 体重/日以上投与群で、体重増加抑制と摂餌量減少で特徴づけられた母動物毒性が発生した。2 つの最高投与量群で、胎児毒性影響、離乳時の児動物体重の減少、3 週齢での生存率の低下が報告されている。催奇形性影響は報告されていない。NOEL は、5 mg/kg 体重/日と考えられた。

13. 催奇形性試験はラット及びウサギを用いて実施した。

ラットに、ジクラズリル(1.25～160 mg/kg体重/日相当量)を混餌投与した。母動物及び児動物における副作用は5 mg/kg体重/日量まで観察されなかった。また催奇形性もなかった。NOELは5 mg/kg体重/日であった。

ウサギを用いてのジクラズリル(5～160 mg/kg/日)を強制経口投与し、2つの試験を実施した。母動物及同腹児に毒性影響は見られなかった。

14. ジクラズリルの潜在的変異原性試験は、5 つの *in vitro* 試験(エームス試験、L5178Y/TK マウスリンフォーマ試験試験、リンパ球染色体異常試験、ラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、大腸菌を用いた SOSクロモテスト)、及び3つの *in vivo* 試験(ショウジョウバエ伴性劣性致死試験、マウス小核試験、雄マウス優性致死試験)が実施された。陰性結果が得られたことによって、ジクラズリルには遺伝毒性がない、と結論付けられた。

15. Charles River Swiss マウスを用いて 25 ヶ月間慢性/発がん性試験を実施した。ジクラズリルは 16、63、250 及び 1,000 ppm の用量で混餌投与した。亜急性試験で記載したと同様の悪影響がみられた。NOELは

雄が 63ppm (14.1 mg/kg 体重/日) で、雌が 16 ppm (2.9 mg/kg 体重/日) であった。癌原性の可能性はなかった。

16. 28ヶ月間慢性／発がん性試験において Wistar ラットにジクラズリル (0、16、63、250 及び 1,000 ppm) を投与した。1,000 ppm 投与群の雄、及び 2 つの最高投与群の雌で、腸間膜リンパ節の組織球増殖症が認められた。雌における 63 ppm (5 mg/kg 体重/日) は、ラット類の内の最も感受性の高い性別における、慢性投与量の最高 NOEL 値であった。ジクラズリルの発がん性はみられなかった。

17. ジクラズリルは、抗菌活性を有していない、また 100 µg/mL の濃度で枯草菌 (*Bacillus subtilis*) 及び無芽胞嫌気性菌 (*Sarcina lutea*) に対する活性作用はなかった。

18. 本化合物は、すでに第 45 回国連食糧農業機関 (FAO) / 世界保健機関 (WHO) 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) で評価されている。マウスの慢性／発がん性試験の NOEL 3 mg/kg 体重/日に基づき、200 という係数を適用して、暫定的一日摂取許容量 (ADI) は、0.020 mg/kg 体重と設定された。200 という係数の適用は、ウサギ催奇形性試験において、母動物毒性の成績がないためである。

19. JECFA では同様な値に基づいて、安全係数 100 を適用し、0.030 mg/kg/日 (即ち、60 kg 体重のヒトで 1.80 mg/日) の ADI が設定され得た。

20. 鶏 (ブロイラー) を使って 2 つの放射能の消失試験を行った。

<sup>14</sup>C-ジクラズリル 1 mg/kg 体重を単回投与 24 時間後に、脂肪及び筋肉中では 0.10 mg/kg ジクラズリル相当量が、肝臓中では 0.92 mg/kg ジクラズリル相当量が、及び腎臓中では 0.72 mg /kg ジクラズリル相当量が測定された。放射能は減少し続け、ジクラズリル投与 72 時間後には、脂肪及び筋肉中では 0.05 mg/kg ジクラズリル相当量に、肝臓及び腎臓中では 0.42 mg/kg ジクラズリル相当量になった。

ジクラズリル 0.090 mg/kg 体重/日の 14 日間反復投与 24 時間後には、筋肉中では 0.04 mg/kg ジクラズリル相当量が、脂肪中では 0.11 mg/kg ジクラズリル相当量が、及び肝臓中では 0.24 mg/kg ジクラズリル相当量が検出された。これら組織中の濃度は減少し、投与 72 時間後には上記の順に、約 0.02、0.80、0.20 mg/kg ジクラズリル相当量になった。

組織中からの放射能消失の平均半減期は、肝臓中での 60 時間から筋肉中での 71 時間までの幅があった。

投与 24 時間後の肝臓から得たサンプルにおいて、95 % 以上の放射能が抽出できた。投与 24 時間後では、親化合物の総残留物に対する割合は、筋肉中では 85.90 %、脂肪中では 77.27 % 及び肝臓中では 84.20 % であった。

21. 七面鳥を用いて2つの放射能の消失試験を行った。

1 mg/kg体重/日の<sup>14</sup>C-ジクラズリルの単回投与48時間後の総放射能レベルは、筋肉中で0.08 mg/kgジクラズリル相当量、脂肪中で0.21 mg/kgジクラズリル相当量、肝臓中で0.71 mg/kgジクラズリル相当量、及び腎臓中で0.45 mg/kgジクラズリル相当量であった。肝臓中からは、放射能を100 %抽出できた。親化合物の総残留物に対する割合は、筋肉中では83 %、脂肪中では55 %、肝臓中では77 %及び腎臓では97 %であった。

ジクラズリル0.050 mg/kg体重/日を14日間投与した。投与終了6時間後での筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中の残留物は、それぞれ 0.065、0.247、0.509及び0.371 mg/kgジクラズリル相当量であった。

22. ウサギを用いて放射能の消失試験を行った。

1 mg/kg体重の<sup>14</sup>C-ジクラズリルを単回投与した。投与48時間後に、肝臓中(2 mg/kgジクラズリル相当量)、腎臓中(1.1 mg/kgジクラズリル相当量)及び脂肪中(0.03 mg/kgジクラズリル相当量)の放射能濃度がそれぞれ測定された。筋肉中においては、ジクラズリルの濃度は0.01 mg/kgジクラズリル相当量を超えなかった。肝臓(3日)を除く全組織中で、放射能消失半減期は2~2.5日であった。

23. ウサギを用いてジクラズリル(0.067mg/kg 体重/日相当量)を14日間混餌投与した2つの非放射能の消失試験においては、投与 24 時間後の組織中ジクラズリル濃度が、脂肪中で 0.20 mg/kg、肝臓中で 1.60 mg/kg、腎臓中で 0.60 mg/kg であった。残留物は筋肉組織中からは検出されなかった。

24. 羊を用いて、2つの非放射能の消失試験を実施した。

3週齢子羊を用いた1 mg/kg体重のジクラズリルの単回投与24時間後で、筋肉中では0.028 mg/kg、脂肪中では0.084 mg/kg、肝臓中では0.298 mg/kg及び腎臓中では0.092 mg/kgのジクラズリルが検出された。

2つ目の試験では、7週齢子羊にジクラズリル1 mg/kg体重を投与し、投与24時間後の各組織中濃度が測定された。ジクラズリル濃度は筋肉中0.013 mg/kg、脂肪中0.042 mg/kg、肝臓中0.280 mg/kg、腎臓中0.038 mg/kgであった。ジクラズリルの残留物は、投与3日後の筋肉中、5日後の腎臓中、7日後の肝臓中で、定量限界の 0.010 mg/kg以下であった。

25. 電子捕獲検出器付ガスクロマトグラフィー法が、羊の可食組織中の、ジクラズリル残留物の測定用に開発され、その定量限界値は、0.010 mg/kg であった。

## 結論と提言 (原文 p.4)

添付書類IIの理事会規則(EEC)No2377/90における物質の追加に関する動物用医薬品について、委員会に規定される基準や、特に以下に示すことを考慮に入れて、当委員会は「添付書類IIの理事会規則(EEC)No2377/90における、羊類に対するジクラズリルの現行の申請を、以下の表に合致するよう変更すること」を勧告する。

・ジクラズリルは低毒性である。

- 動物は投与後直ちにと殺場に移送されることはあり得ないと考えられる。
- 治療の24時間後に、消費者は、毒性ADI 0.030 mg/kg体重の、2.75 %を摂取するのみである。

薬物学的な活性物質	動物種	他の条件
ジクラズリル	羊	子羊では経口使用のみ



ジクラズリルの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1996）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性	マウス ラット ウサギ	5,000mg/kg 体重まで	LD <sub>50</sub> =5,000mg/kg 体重以上(ラット・マウス、経口、皮下) LD <sub>50</sub> =雄 5,000mg/kg 体重(ラット・マウス、腹腔内) LD <sub>50</sub> =2,240 mg/m <sup>3</sup> (ラット、吸入) LD <sub>50</sub> =4,000mg/kg 体重以上(ウサギ、皮膚)
3ヶ月間亜急性毒性(混餌)	マウス	200~3,000 ppm	毒性影響がみられなかった用量=雄:200 ppm(約50 mg/kg体重/日)、雌:800ppm(約200 mg/kg体重/日) 小葉中心性肝細胞の腫大
	ラット	50~3,000 ppm	NOAEL=雄:50 ppm(4.38 mg/kg体重/日)、雌:200 ppm(20.8 mg/kg体重/日) 肝細胞の細胞質の空胞化、好酸球性細胞質凝固物の発生頻度の増加、小葉中心性肝細胞の腫大、に基づいて
3ヶ月間亜急性毒性(経口)	イヌ	5、20、80 mg/kg 体重/日	NOEL=20 mg/kg体重/日 肝細胞の細胞質中における黄色~褐色をした細かい粒子の有意な増加、肝傷害が無いこと、に基づいて
12ヶ月間慢性毒性(経口)	ラット	16、63、250、1,000 ppm	NOEL=雌63 ppm(5.76 mg/kg体重/日) 腸間膜リンパ節中の組織球凝集及び、肺中の泡沫細胞の存在、に基づいて
	イヌ	5、20、80 mg/kg 体重/日	NOEL=20 mg/kg体重/日 3ヶ月間亜急性毒性試験で報告される影響と同様であること、に基づいて
2世代繁殖試験(混餌)	ラット	5、20、80 mg/kg 体重/日	NOEL=5 mg/kg体重/日 体重増加抑制と摂餌量減少で特徴づけられた母胎児毒性、胎児毒性作用、離乳時の児動物体重の減少、3週齢での生存率の低下に、基づいて
催奇形性試験(混餌)	ラット	1.25~160 mg/kg 体重/日	NOEL=5 mg/kg 体重/日 5 mg/kg体重/日まで母動物及び児動物に副作用はみられず、また催奇性もないこと、に基づいて
	ウサギ	5~160 mg/kg/日	母動物や児動物に催奇形性なし
変異原性試験			陰性
エームス試験			陰性
マウスリンフォーマ試験	L5178Y/TK		陰性
染色体異常	リンパ球		陰性
不定期 DNA 合成	ラット初代肝細胞		陰性
SOS クロモテスタ試験	大腸菌		陰性
性関連劣性致死試験	ショウジョウバエ		陰性

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
小核試験	マウス		陰性
優性致死試験	マウス		陰性
25ヶ月間慢性/発がん性(経口)	マウス	16、63、250、1,000 ppm	NOEL=雄:63ppm(14.1 mg/kg体重/日)、雌:16 ppm(2.9 mg/kg体重/日) 亜急性試験と同じ副作用、に基づいて。癌原性の可能性はなし
28ヶ月間慢性/発がん性	ラット	0、16、63、250、1,000 ppm	NOEL=雌:63 ppm(5 mg/kg体重/日) 腸間膜リンパ節の組織球増殖症に、基づいて。発がん性なし
その他	ADI=0.030 mg/kg体重 NOEL: 3 mg/kg体重/日(マウスを用いた慢性/発がん性試験) 安全係数:100。		

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
EMEA	European Medical Agency	欧州医薬品庁
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準量
EC	European Commission	欧州委員会
<sup>14</sup> C	Carbon 14 Labeled	炭素 14 放射能標識
AUC	Area under the Curve	曲線下面積
LC <sub>50</sub>	50 % Lethal Concentration	半数致死濃度
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
UDS	Unscheduled DNA Synthesis	不定期 DNA 合成
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体

## ジクラズリル 評価書和訳と情報整理

EMEA 2004

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Maximum\\_Residue\\_Limits\\_-\\_Report/2009/11/WC500013730.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500013730.pdf)

Diclazuril (Extension to all ruminants and porcine species): Summary report (2) - Committee for Veterinary Medicinal Products, 2004 (EMEA/MRL/895/04-Final-rev, 01/05/2004)



ジクラズリル 評価書和訳と情報整理 EMEA: 2004 年 5 月 目次

結論と提言 (原文 P.2) .....	78
ジクラズリルの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 2004) .....	80
略称 .....	80

## 原文 目次

原文ページ

I 要約 .....	1
II 結論と提言 .....	2

Summary .....	1
Conclusion and recommendation .....	2

## 動物用医薬品委員会

### ジクラズリル(全ての反芻動物及び豚類への拡大)

#### サマリーレポート(2)

1. ジクラズリル(2,6-ジクロロ- $\alpha$ -(4-クロロフェニル)-4-(4,5-ジヒドロ-3,5-ジオキソ-1,2,4-トリアジン-2(3H)-イル)ベンゼンアセトニトリル)は、ベンゼンアセトニトリル誘導体であり、羊において経口投与で使用される抗コキシジウム薬である。治療用量は、1 mg/kg 体重のジクラズリル(最も一般的には、約 6~8 週齢の動物に対して)の単回投与、又は 2 回投与(1 回目は 3~4 週齢時で、2 回目はその約 3 週間後)である。

ジクラズリルは、理事会指令 70/524/欧州経済共同体 (EEC) を改正した 1993 年 11 月 26 日の理事会指令 93/107/欧州委員会 (EC) において、5 日間の休薬期間を設けた鶏(ブロイラー)用の抗コキシジウム飼料添加剤として登録された。

ジクラズリルは以前に動物薬製品協会 (CVMP) によって評価され、0.030 mg/kg 体重(すなわち、1.8 mg/ヒト)の一日摂取許容量 (ADI) が設定された。0~0.03 mg/kg 体重の同様な ADI 値が、1998 年に開催された、食品添加物に関する合同 FAO (国連食糧農業機関)/WHO (世界保健機関) 専門家委員会 (JECFA) の第 50 回会議で決定された。両委員会は、マウスの 2 年間慢性毒性/発がん性試験の結果から得られた無作用量 (NOEL) 3 mg/kg 体重/日に基づいて、安全係数 100 を適用し、ADI 値を設定した。

現在、ジクラズリルは、次の表のとおり羊類用として添付書類 II の理事会規則 (EEC) No 2377/90 に含まれている。

薬物学的な活性物質	動物種	他の条件
ジクラズリル	羊	子羊の経口使用のみ

現在、ジクラズリルの子牛及び子豚への適用として、現行の添付書類 II の拡大が提出されている。提案された適応は、子牛及び子豚でのコキシジウム症の制御で、推奨された用量は、5 mg/kg 体重の単回経口投与である。

2. ジクラズリル 5 mg/kg 体重の単回経口投与後の子豚においては、投与 24 時間後に、最高血中濃度の 0.035 mg/L が認められた(最初のサンプリング時)。

ジクラズリル 5 mg/kg 体重の単回経口投与後の子牛においては、投与 12 時間後に、平均血中濃度の 0.039

mg/Lが認められた。100 L/kgという生物学的利用率係数によって補正された分布容積値の非常に高い値は、生物学的利用率が低いことを示している。ジクラズリルは、子牛において経口投与後の吸収性は良くなかった。

- 豚におけるジクラズリルの代謝は、豚肝細胞の懸濁培養及び初代培養細胞を用いて調べられた。培養細胞サンプルを分析することによって、ジクラズリルの代謝は制限を受けていることが明らかになった。親化合物は、懸濁培養液中では98 %以上、初代細胞培養液中では59 %存在していた。

ラット、ウサギ、鶏、七面鳥、羊、山羊及び牛の各肝細胞の初代培養細胞及び懸濁液培養液でのジクラズリルの*in vitro*代謝の比較を行った。ジクラズリルの薬物動態プロフィール及び代謝は、これら全ての動物種で同様であった。親化合物は、全動物種で、懸濁細胞培養液中の放射活性の90 %以上であった。

- 豚において、非放射性物質の消失試験を実施した。4～5日齢の子豚にジクラズリル5 mg/kg体重を単回経口投与したとき、投与24時間後に、ジクラズリルは、筋肉中に33.8 µg/kg、脂肪+皮膚(自然比)中に162 µg/kg、肝臓中に45.2 µg/kg及び腎臓中に43.1 µg/kgがそれぞれ検出された。ジクラズリルの残留物量は、投与3日後の筋肉、肝臓、腎臓、及び投与5日後の脂肪+皮膚中において定量限界(25 µg/kg)以下であった。

- 牛において、非放射性物質の消失試験を実施した。

3～5日齢の子牛にジクラズリル5 mg/kg体重を単回経口投与したとき、投与24時間後に、ジクラズリルは、筋肉中に25.8 µg/kg、肝臓中に361 µg/kg、脂肪中に43.1 µg/kg、肝臓中に108 µg/kg及び腎臓中に75.2 µg/kgが、それぞれ検出された。ジクラズリルの残留物量は、投与3日後の筋肉及び腎臓、投与5日後の肝臓、及び投与7日後の脂肪において定量限界(25 µg/kg)以下であった。

- 豚及び牛の可食組織中のジクラズリル残留物を測定するために、微量電子捕獲検出器(GC-µECD)を使用したガスクロマトグラフィー法が開発された。定量限界は、それぞれ10及び25\* µg/kgであった。

## 結論と提言 (原文 p.2)

添付書類Ⅱの理事会規則(EEC) No2377/90において、物質の追加に関する動物用医薬品についての委員会によって規定される基準や、特に、以下に示すことを考慮に入れて、当委員会は、添付書類Ⅱの理事会規則(EEC) No2377/90での羊類に対するジクラズリルの現行の申請を、以下の表に合致するよう変更することを勧告する。

- ・ジクラズリルは低毒性である。
- ・経口投与後のジクラズリルの生物学的利用性は低い。
- ・投与後の24時間に、消費者は、毒性ADI 0.030 mg/kg体重の、子豚の場合は1.38 %を、子牛の場合は2.24 %を摂取するのみである。
- ・主な反芻動物種である牛類及び羊類では、残留物を消費者が摂取後の24時間に、ADIの3 %以下であつ



た。そのため、全反芻動物種にまで申請を拡大することが適切であると考えられた。

薬物学的な活性物質	動物種	他の条件
ジクラズリル	全反芻動物、豚	経口使用のみ

### ジクラズリルの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2004）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性			該当する試験なし
亜急性経口毒性			
発がん性試験			
慢性毒性/発がん性			
2世代繁殖			
催奇形性			
変異原性: 復帰突然変異			
変異原性: 小核試験			
その他	ADI=0.030 mg/kg 体重 NOEL: 3 mg/kg 体重/日 (マウスでの、2年間慢性毒性/発がん性試験) 安全係数: 100		

上記以外の毒性試験に該当する記載なし。

### 略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
EC	European Commission	欧州委員会
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
CVMP	The Committee for Veterinary Medicinal Products	動物薬製品協会
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
GC- $\mu$ EDC	Gas Chromatography- $\mu$ Electronics Detection Capture	ガスクロマトグラフィー-微量電子捕獲

