

(案)

動物用医薬品評価書

ジクラズリルを有効成分とする
牛の強制経口投与剤
(ベコクサン)

2016年11月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○要 約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 主剤及び添加剤	6
2. 残留試験	6
3. 牛に対する安全性	7
(1) 安全性試験	7
(2) 臨床試験①	7
(3) 臨床試験②	8
III. 食品健康影響評価	10
・別紙：検査値等略称	11
・参照	12
<別添> 動物用医薬品評価書 ジクラズリル（第2版）	

<審議の経緯>

- 2016年 8月 23日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（28消安第2136号）、関係資料の接受
- 2016年 8月 30日 第620回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 9月 29日 第194回動物用医薬品専門調査会
- 2016年 11月 29日 第631回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（2015年7月1日から）

佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2016年4月1日から）

青山 博昭（座長）	島田 美樹	宮田 昌明
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川 さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚 真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

要 約

ジクラズリルを有効成分とする牛の強制経口投与剤（ベコクサン）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるジクラズリルは、海外において動物用医薬品又は飼料添加物として使用されており、日本では食品安全委員会により一日摂取許容量（ADI）が 0.03 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の臨床用量を子牛に単回強制経口投与した残留試験において、ジクラズリルは投与 1 日後の肝臓で最高値（0.041 µg/g）、投与 3 日後では、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸において定量限界（0.004 µg/g）未満～0.014 µg/g の残留がみられた。筋肉では全時点の全例で定量限界未満であった。

牛における安全性試験及び臨床試験において、安全性に係る所見は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、ジクラズリルである。本製剤 1 mL 中にジクラズリルが 2.5 mg 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、牛の *Eimeria* 属原虫によるコクシジウム症の治療及び発症防止である。(参照 1)

3. 用法・用量

用法・用量は、牛（3 か月齢を超える牛を除く）に体重 1 kg 当たりジクラズリルとして 1 mg（製剤 0.4 mL）を単回経口投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、粘稠化剤、保存剤、湿潤剤、緩衝剤、pH 調整剤及び溶剤が含まれている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

ジクラズリルは、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。(参照 2、3、4) 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²の排出を阻止し、生活環を妨害すると考えられている。(参照 2、4)

牛コクシジウム症は牛の腸管に寄生するコクシジウム (*Eimeria* 属) による感染症で、感染すると腸管粘膜細胞が多数破壊され、牛の成長に影響を及ぼす。牛に感染するコクシジウムは多数（21 種類程度）報告されており、日本では病原性の強い *Eimeria bovis* 及び *Eimeria zuernii* を含む 13 種類が確認されている。*E. bovis* 及び *E. zuernii* は牛の小腸から大腸にかけて寄生し、感染した牛では下痢がみられ、便には血液、粘液及び組織片が混じる。その他の症状は、食欲不振、抑うつ、脱水、体重減少、削瘦、貧血及び腹痛である。1 歳までの子牛に発症しやすく、特に 3 週齢から 6 か月齢の子牛に多発する。コクシジウムによる下痢症は子牛における死産事故の主要な原因の一つとされている。そのため、子牛におけるコクシジウム症の治療及び発症防止を目的として本製剤が開発された。(参照 2)

日本では、ジクラズリルを含有する動物用医薬品は承認されていない。また、ヒト用医薬品としても使用されていない。

¹ 本剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日付け食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

² 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囊又はその内容を合わせてオーシスト (oocyst) という。(参照 5)

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、家きん類（産卵鶏を除く。）やウサギには1 ppm の混餌投与、子牛及び子羊には0.25%懸濁液が1 mg/kg 体重の経口投与で用いられている。（参照 2、3、6）

今般、日本イーライリリー株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤を承認することについて食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

本製剤の主剤であるジクラズリルは、海外では、動物用医薬品又は飼料添加物として使用されている。日本では、食品安全委員会において一日摂取許容量（ADI）が 0.03 mg/kg 体重/日と設定されている。（参照 7）

本製剤の添加剤として用いられている粘稠化剤 1 は、医薬品添加物、食品添加物、化粧品、その他工業用として使用され、JECFA において ADI を特定しない (Not Specified) と評価されている。粘稠化剤 2 は、医薬品添加物や食品添加物として使用され、JECFA において ADI を特定しないと評価されている。保存剤 1 及び保存剤 2 は、医薬品添加物や食品添加物として使用され、保存剤 1 は、JECFA において ADI が設定されている³。湿潤剤は、医薬品添加物や食品添加物として使用され、食品安全委員会及び JECFA において ADI が設定されている³。緩衝剤及び pH 調整剤は、食品添加物や医薬品として使用され、JECFA において ADI を制限しない (Not Limited) と評価されている。（参照 8～21）

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、添加剤の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

2. 残留試験

子牛（ホルスタイン系、16～23 日齢、雄 4 頭/時点）にジクラズリル（0.25%懸濁液）を単回強制経口投与（1 mg/kg 体重）し、組織中のジクラズリル濃度が LC-MS/MS により測定された（定量限界：0.004 µg/g）。

結果を表 2 に示した。肝臓では、投与 0.5 及び 1 日後の全例で 0.025～0.041 µg/g の残留がみられ、投与 2 日後の 4 例中 3 例及び投与 3 日後の 4 例中 2 例で 0.009～0.029 µg/g の残留がみられた。腎臓では投与 0.5、1、2 及び 3 日後にそれぞれ 4 例中 3、4、1 及び 1 例に、脂肪では投与 0.5、1、2 及び 3 日後にそれぞれ 4 例中 4、3、1 及び 1 例に定量限界値付近の残留がみられた。小腸では、投与 0.5 日後で 0.005～0.023 µg/g の残留が認められ、投与 1、2 及び 3 日後にそれぞれ 4 例中 4、1 及び 1 例に定量限界値付近の残留がみられた。筋肉中の濃度は、全時点の全例で定量限界未満であった。（参照 2）

表 2 牛におけるジクラズリル単回強制経口投与後の組織中ジクラズリル濃度*（µg/g）

組織	投与後日数（日）			
	0.5	1	2	3
肝臓	0.029 (0.025～0.036)	0.035 (0.028～0.041)	<LOQ～0.029	<LOQ～0.014
腎臓	<LOQ～0.009	0.006 (0.005～0.007)	<LOQ～0.005	<LOQ～0.005
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

³ 本製剤の添加剤が特定されることから、具体的な数値等は記載していない。

脂肪	0.005 (0.004~0.006)	<LOQ~0.006	<LOQ~0.005	<LOQ~0.010
小腸	0.012 (0.005~0.023)	0.006 (0.005~0.007)	<LOQ~0.007	<LOQ~0.005

*：平均値又は範囲（n=4）4例中に定量限界未満の結果が含まれる場合は、範囲のみを示した。

<LOQ：定量限界（0.004 µg/g）未満。

3. 牛に対する安全性

(1) 安全性試験

子牛（フリージアン種、50~84日齢、体重52.0~85.5 kg、雌雄各4頭/群）に本製剤の臨床用量の1、3又は5倍量（ジクラズリルとして1、3又は5 mg/kg 体重/日）で3日間強制経口投与し、安全性試験が実施された。対照群には3倍量群と同量の水（体重10 kgあたり12 mL）を投与した。最終投与4日後まで観察し剖検及び病理組織学的検査を実施した。

一般状態では、投与による異常はみられなかった。体重は、試験期間を通じて全例で増加したが、群間で統計的に有意な差はみられなかった。飼料摂取量についても差はみられなかった。

糞便検査では、試験期間（7日間）中に投与群で下痢がみられ（対照群、1、3及び5倍量群でそれぞれ8例中0、2、3及び4例）、糞便の性状（下痢、泥状便）について対照群と投与群の間で有意な差がみられた（p=5%）。糞便の色調については、有意差はみられなかった。いずれの症例においても糞便中に粘液や血液は確認されなかった。泥状便は、正常の範囲内と考えられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査の結果は、概ね正常範囲内であり、投与による影響はみられなかった。

剖検では、消化管（胃腔、小腸及び大腸）及び肝臓に重点をおいて観察され、病理組織学的検査では、第一胃、第四胃、十二指腸、空腸、結腸及び肝臓の検査が実施された。いずれの組織においても、投与によると考えられる変化はみられなかった。

以上のように、子牛に対する本製剤の臨床処方である単回経口投与（1 mg/kg 体重）に対し、投与量を1~5倍、投与期間を3倍（3日間）に設定した本試験において、忍容性は良好であると考えられた。（参照2）

(2) 臨床試験①

国内の2施設において、コキシジウム症を自然発症した子牛（0.7~2.9か月齢、計90頭）を用いた臨床試験が実施された。子牛を本製剤投与群及び対照製剤投与群に分け、本製剤投与群には本製剤を0.4 mL/kg 体重の用量で単回強制経口投与（ジクラズリルとして1 mg/kg 体重）し、対照製剤投与群には市販製剤を1日1回、3日間、飲水経口投与（スルファモノメトキシナトリウムとして60 mg/kg 体重/日）した。両群の投与開始14日後までの一般状態の観察及び体重測定を行い、本製剤の投与に起因する有害事象の有無を検討した。

試験群の構成及び有害事象に関する観察結果のまとめを表3に示した。

いずれの施設においても、両群ともに投与開始7日後まで一般状態の異常は認められなかった。確認された有害事象は、投与開始11～14日後に、本製剤投与群60例中4例（下痢便、活力低下、食欲低下、脱水等：3例、活力低下、食欲低下、発咳、発熱、水様性鼻水：1例）、対照製剤投与群30例中1例（下痢便、活力低下、食欲低下、脱水等）にみられたが、いずれも細菌性腸炎、細菌性肺炎又はウイルス性腸炎を主因とするもので、本製剤の投与との関連はないと判断された。体重は、試験期間中に増加し、いずれの施設においても両群間で有意な差はみられず、体重増加量についても有意差はみられなかった。

以上のことから、本製剤の投与による子牛に対する臨床上の安全性に問題はないと考えられた。（参照2）

表3 試験群の構成及び有害事象に関する観察結果のまとめ

施設 (飼養牛)	試験群	頭数 (雄、雌)	品種 (頭数)	投与に起因する 有害事象の有無
1 (肉用牛)	本製剤 ^a	29 (6、23)	ホルスタイン種 (19)、 交雑種 (10)	なし
	対照製剤 ^b	14 (10、4)	ホルスタイン種 (7)、 交雑種 (7)	—
2 (乳用牛)	本製剤 ^a	31 (0、31)	ホルスタイン種 (31)	なし
	対照製剤 ^b	16 (0、16)	ホルスタイン種 (16)	—

a：本製剤投与群 [本製剤を単回強制経口投与 (0.4 mL/kg 体重、ジクラズリルとして 1 mg/kg 体重)]

b：対照製剤投与群 [スルファモノメトキシナトリウムを1日1回、3日間、飲水経口投与 (60 mg/kg 体重/日)]

—：該当せず

(3) 臨床試験②

国内の2施設において、子牛 (0.1～2.9 か月齢、計 200 頭) を用いた臨床試験が実施された。子牛を本製剤投与群、対照製剤投与群及び無投与対照群に分け、本製剤投与群には本製剤を 0.4 mL/kg 体重の用量 (ジクラズリルとして 1 mg/kg 体重) で、対照製剤投与群には市販製剤を 0.3 mL/kg 体重の用量 (トルトラズリルとして 15 mg/kg 体重) で単回強制経口投与した。投与 42 日後までの一般状態の観察及び体重測定を行い、本製剤の投与に起因する有害事象の有無を検討した。

試験群の構成及び有害事象に関する観察結果のまとめを表4に示した。

いずれの群においても投与7日後まで一般状態の異常は認められなかった。投与11～40日後に、本製剤投与群及び対照製剤投与群のそれぞれ80例中26例及び40例中15例に異常便を確認したが、細菌性腸炎及びウイルス性腸炎を主因とするもので、本製剤の投与との関連はないと判断された。この他、無投与対照群では80例中37例でコクシジウム症、細菌性腸炎、ウイルス性腸炎及び単純性下痢が認められた。いずれの施設に

においても本製剤投与群、対照製剤投与群及び無投与対照群の間で体重増加量に有意な差はみられなかった。本製剤投与に起因すると思われる有害事象は確認されなかった。

以上のことから、本製剤の投与による子牛に対する臨床上の安全性に問題はないと考えられた。(参照 2)

表 4 試験群の構成及び有害事象に関する観察結果のまとめ

施設 (飼養牛)	試験群	頭数 (雄、雌)	品種 (頭数)	投与に起因する 有害事象の有無
1 (肉用牛)	本製剤 ^a	44 (35、9)	ホルスタイン種 (31) 交雑種 (13)	なし
	対照製剤 ^b	22 (19、3)	ホルスタイン種 (14) 交雑種 (8)	—
	無投与対照	44 (33、11)	ホルスタイン種 (27) 交雑種 (17)	—
2 (乳用牛)	本製剤 ^a	36 (0、36)	ホルスタイン種 (36)	なし
	対照製剤 ^b	18 (0、18)	ホルスタイン種 (18)	—
	無投与対照	36 (0、36)	ホルスタイン種 (36)	—

a : 本製剤投与群 [本製剤を単回強制経口投与 (0.4 mL/kg 体重、ジクラズリルとして 1 mg/kg 体重)]

b : 対照製剤投与群 [トルトラズリル 5% (w/w) 懸濁液剤を単回強制経口投与 (0.3 mL/kg 体重、トルトラズリルとして 15 mg/kg 体重)]

— : 該当せず

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるジクラズリルは、海外において動物用医薬品又は飼料添加物として使用されており、日本では食品安全委員会により ADI が 0.03 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられる。

本製剤の臨床用量を子牛に単回強制経口投与した残留試験において、ジクラズリルは投与 1 日後の肝臓で最高値 (0.041 µg/g)、投与 3 日後では、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸において定量限界 (0.004 µg/g) 未満～0.014 µg/g の残留がみられた。筋肉では全時点の全例で定量限界未満であった。

牛における安全性試験及び臨床試験において、安全性に係る所見は認められなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
GC- μ ECD	微量電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析

<参照>

1. 日本イーライリリー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ベコクサン (非公表)
2. 日本イーライリリー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書添付資料 ベコクサン (非公表)
3. JECFA: Diclazuril. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1995, nos 859 on INCHEM
4. EMEA: DICLAZURIL. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1996
5. 医学大辞典, 南山堂, 2004 年
6. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-268, "PROTAZIL Antiprotozoal Pellets, 1.56% diclazuril Oral Pellets Horses", Sponsored by: Schering-Plough Animal Health Corp., 2007
7. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 28 年 11 月 29 日付け府食第 706 号) 別添 動物用医薬品評価書「ジクラズリル (第 2 版)」
8. 食品衛生法施行規則 (昭和 23 年 7 月 13 日厚生省令第 23 号) 別表 1 (指定添加物リスト)
9. 食品衛生法及び栄養改善法の一部を改正する法律 (平成 7 年法律第 101 号) 附則第 2 条第 4 項に規定する既存添加物名簿収載品目リスト(平成 8 年 4 月 16 日厚生省告示第 120 号)
10. 食品添加物公定書解説書 第 8 版. 谷村頭雄及び棚元憲一監修, 廣川書店, 2007 年
11. 第 17 改正日本薬局方. 2016 年
12. 医薬品添加物規格 2003. 薬事日報社, 2004 年
13. 医薬品添加物ハンドブック. 日本薬学会訳編, 丸善株式会社, 1989 年
14. JECFA: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 40, 1998
15. JECFA: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 42, 1999
16. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(年月日記載せず)⁴
17. JECFA: Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2003
18. JECFA: Evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Technical Report Series 940, 2007
19. JECFA: Safety evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 58, 2007
20. JECFA: Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2001

⁴ 本製剤の添加剤が特定されることから、通知年月日を記載していない。

21. JECFA: Toxicological evaluation of some antimicrobials, antioxidants, emulsifiers, stabilizers, flour-treatment agents, acids, and bases. WHO/Food Add/67.29, 1979.

動物用医薬品評価書

ジクラズリル
(第2版)

2016年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	4
○食品安全委員会委員名簿	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況	7
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 薬物動態試験	9
(1) 薬物動態試験 (ラット)	9
(2) 薬物動態試験 (マウス及びラット)	10
(3) 薬物動態試験 (ウサギ)	11
(4) 薬物動態試験 (牛)	13
(5) 薬物動態試験 (羊)	14
(6) 薬物動態試験 (馬)	14
(7) 薬物動態試験 (豚)	15
(8) 薬物動態試験 (鶏)	15
(9) 薬物動態試験 (七面鳥)	17
(10) 代謝試験	19
(11) 残留マーカールについて	20
2. 残留試験	20
(1) 残留試験 (牛) ①	20
(2) 残留試験 (牛) ②	21
(3) 残留試験 (羊) ①	22
(4) 残留試験 (羊) ②	22
(5) 残留試験 (豚)	22
(6) 残留試験 (鶏)	23
(7) 残留試験 (卵)	24
(8) 残留試験 (七面鳥)	24
(9) 残留試験 (きじ)	25
(10) 残留試験 (ウサギ)	25

3. 遺伝毒性試験	26
4. 急性毒性試験	27
5. 亜急性毒性試験	27
(1) 2週間亜急性毒性試験 (ウサギ、用量設定試験)	27
(2) 3か月間亜急性毒性試験 (マウス、用量設定試験)	28
(3) 3か月間亜急性毒性試験 (マウス)	29
(4) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット) ①	30
(5) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット) ②	31
(6) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	33
(1) 12か月間慢性毒性試験 (ラット)	33
(2) 12か月間慢性毒性試験 (イヌ)	33
(3) 25か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	34
(4) 28か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	35
7. 生殖発生毒性試験	36
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	36
(2) 発生毒性試験 (ラット)	38
(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①	39
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②	40
(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ③	40
8. 薬理学的影響	42
9. その他の毒性試験	42
(1) 耐容性試験 (羊)	42
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)	42
(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)	42
10. ヒトにおける知見	43
11. 微生物学的影響	43
III. 国際機関等における評価	44
1. JECFAにおける評価	44
2. 欧州における評価	44
3. FDAにおける評価	44
IV 食品健康影響評価	44
1. 毒性学的影響等について	44
(1) 遺伝毒性試験について	44
(2) 亜急性毒性試験について	45
(3) 慢性毒性及び発がん性試験について	45
(4) 生殖発生毒性試験について	45
2. 食品健康影響評価について	46

・表 49 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較	47
・別紙：検査値等略称	49
・参照	50

<審議の経緯>

第1版関係

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
- 2012年 2月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0222第6号、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値の見直し）、関係資料の接受
- 2012年 3月 1日 第421回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 8月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0819第24号、インポートトレランス設定の要請）、関係資料の接受
- 2013年 8月 26日 第486回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 11月 29日 第159回動物用医薬品専門調査会
- 2014年 3月 10日 第506回食品安全委員会（報告）
- 2014年 3月 11日 から 4月 9日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 4月 22日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2014年 5月 13日 第513回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）
- 2015年 3月 26日 残留基準告示（参照14）

第2版関係

- 2016年 9月 29日 第194回動物用医薬品専門調査会（ジクラズリルを有効成分とする製剤の製造販売承認に係る評価要請に伴う審議）
- 2016年 11月 22日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2016年 11月 29日 第631回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(2015年7月1日から)
小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)	佐藤 洋 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理)	山添 康 (委員長代理)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理)	熊谷 進
野村 一正	三森 国敏 (委員長代理)	吉田 緑
畑江 敬子	石井 克枝	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平冽子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2011年1月13日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2015年9月30日まで)

山手 丈至 (座長*)
小川 久美子 (座長代理*)
青木 博史
青山 博昭
石川 さと子
石川 整

川治 聡子
須永 藤子
辻 尚利
寺岡 宏樹
能美 健彦
舞田 正志

松尾 三郎
宮田 昌明
山崎 浩史
吉田 和生
吉田 敏則
渡邊 敏明

* : 2013年10月22日から

(2016年4月1日から)

青山 博昭 (座長)
小川 久美子 (座長代理)
青木 博史
石川 さと子
石塚 真由美
島田 章則

島田 美樹
須永 藤子
辻 尚利
寺岡 宏樹
能美 健彦
舞田 正志

宮田 昌明
吉田 和生
吉田 敏則
渡邊 敏明

要 約

寄生虫駆除剤である「ジクラズリル」(CAS No. 101831-37-2) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。今回、薬物動態試験(牛)及び残留試験(牛)の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態(マウス、ラット、ウサギ、牛、羊、馬、豚、鶏及び七面鳥)、残留(牛、羊、豚、ウサギ、鶏、七面鳥及びきじ)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、亜急性毒性(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット及びウサギ)、薬理学的影響等の試験成績である。

各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、遺伝毒性はないと考えられることから、一日摂取許容量(ADI)の設定が可能であると判断された。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められていない。

各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、マウスを用いた 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験における肝病変であり、無毒性量(NOEL)は 3 mg/kg 体重/日であった。

以上のことから、マウスを用いた 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験の NOEL 3 mg/kg 体重/日に、安全係数として 100 を適用し、ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：ジクラズリル

英名：Diclazuril

3. 化学名

IUPAC

英名：2-(4-Chlorophenyl)-2-[2,6-dichloro-4-(3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2-yl)phenyl]acetonitrile

CAS (No. 101831-37-2)

英名：2,6-Dichloro- α -(4-chlorophenyl)-4-(4,5-dihydro-3,5-dioxo-1,2,4-triazin-2(3*H*)-yl)benzeneacetonitrile (参照 2)

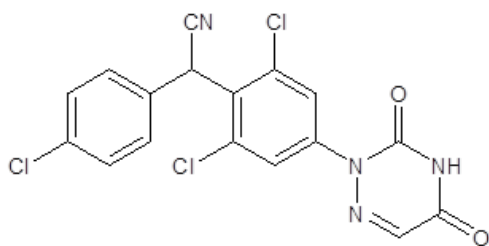
4. 分子式

C₁₇H₉Cl₃N₄O₂ (参照 2)

5. 分子量

407.6

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

ジクラズリルは、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。(参照 3、4) 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。(参照 4)

¹ 胞子虫類の原虫は、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。(参照 5)

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、家きん類（産卵鶏を除く。）やウサギには1 ppm の混餌投与、子牛及び子羊には0.25%懸濁液の1 mg/kg 体重の経口投与で用いられている。（参照 3、6、7）

日本では、ジクラズリルを含有する動物用医薬品は承認されていない。また、ヒト用医薬品としても使用されていない。

今般、牛の *Eimeria* 属原虫によるコクシジウム症の治療及び発症防止を目的としたジクラズリルを有効成分とする牛の強制経口投与剤の製造販売の承認申請がなされている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 評価書（1996 及び 1998 年）等をもとに、ジクラズリルの毒性に関する主な知見を整理した。（参照 3～13）

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット）

¹⁴C 標識ジクラズリルを用いたラットにおける薬物動態試験が 4 試験実施されている。

経口投与（10 mg/kg 体重）では、血漿中放射活性は投与 8 時間後に最高濃度（ C_{max} 、1 $\mu\text{g eq/mL}$ ）に達し、ジクラズリルの AUC は総放射活性の AUC の約 75%であった。

投与後 24 時間で、投与量の 0.2%が尿中に、約 90%が糞中に排泄され、そのうち 86～89%はジクラズリルであった。4 種の微量代謝物が糞中抽出物から検出され、その放射活性は各々 1%未満であった。（参照 4）

ラット（Wistar 系、雄、5 匹）に、¹⁴C 標識ジクラズリル（懸濁水溶液）を単回強制経口投与（10 mg/kg 体重）したところ、投与後 1 日に投与量の 90%が糞中に排泄された。投与後 4 日には 92%が糞中に、0.04%が尿中に排泄された。糞中の総放射活性の大部分は未変化のジクラズリルであり、代謝物（2 種類）は 0.5%未満であった。（参照 3、8、15）

ラット（Wistar 系、雄、4 匹/時点）に、¹⁴C 標識ジクラズリル（懸濁水溶液）を単回強制経口投与（10 mg/kg 体重）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及びジクラズリル濃度が GC により測定された。

結果を表 1 及び 2 に示した。ジクラズリルの吸収は僅かで、投与量の大部分は消化管の内容物から回収された。血漿中の総放射活性及びジクラズリル濃度は投与 8 時間後に最高濃度（約 1 $\mu\text{g eq/mL}$ ）に達し、 $AUC_{0-\infty}$ は、総放射活性では 86.0 $\mu\text{g eq} \cdot \text{h/L}$ 、ジクラズリルでは 68.5 $\mu\text{g eq} \cdot \text{h/L}$ であった。

投与 1 日後までは、血漿中総放射活性のほとんどはジクラズリルであったが、その後、ジクラズリル/総放射活性の比は徐々に低下した。総放射活性の、血液/血漿中の濃度比は約 0.7 で、血球（blood cells）への分布は限られていることが示された。全身組織への分布は速やかであったが、限られていた。血漿中に対する組織中の総放射活性濃度の割合は、肝臓では約 50%、腎臓、肺及び心臓では約 20～30%、筋肉及び脳では 5～7%であった。組織中の消失は単相性で、ジクラズリルの半減期は 36 時間、総放射活性の半減期は 53 時間であった。（参照 3、8、15）

表 1 ラットにおける ^{14}C 標識ジクラズリル単回経口投与後の血液及び血漿中の総放射活性 (TR) 及びジクラズリル (UD) 濃度 (ng eq/mL)

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

* : 平均値±SD

表 2 組織中の総放射活性 (TR) 及びジクラズリル (UD) 濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

試料	測定対象	投与後時間 (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

ラットに ^{14}C 標識ジクラズリルを経口投与 (10 mg/kg 体重) し、全身オートラジオグラフィにより組織中分布が調べられた。結果は表 1 及び 2 と同様であり、分布は肝臓で最も高く、筋肉及び脂肪で最も低かった。(参照 8)

(2) 薬物動態試験 (マウス及びラット)

マウス (Swiss 系アルビノ、雌雄各 20 匹) 及びラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹) にジクラズリルを 3 か月間混餌投与 (混餌濃度 : 1,000、2,000 及び 3,000 ppm) し、血漿中 (マウス) 及び血清中 (ラット) のジクラズリル濃度が測定された。試験期間中にマウス及びラットが成長したため、3 か月の期間中に体重 1 kg 当たりの用量は約 50% 減少したものと推定された。

結果を表 3 に示した。マウスの血漿中のジクラズリル濃度は雌雄で同程度であったが、ラットの血清中のジクラズリル濃度は雄よりも雌で 2.2~2.6 倍高かった。両動物種ともに、ジクラズリルの全身組織での利用率は投与量に伴い増加したが、その増加は投与量に比例しなかった。高用量では、吸収が飽和に達しているため直線性が認められないと考えられた。(参照 8)

表 3 マウス及びラットにおけるジクラズリル 3 か月間混餌投与後の
血清又は血漿中のジクラズリル濃度 ($\mu\text{g}/\text{mL}$)

投与量 (ppm)	マウス (血漿中)		ラット (血清中)	
	雄	雌	雄	雌
1,000	6.64	5.24	7.18	18.8
2,000	8.85	8.92	13.1	30.1
3,000	10.3	9.69	11.3	24.4

(3) 薬物動態試験 (ウサギ)

① 単回投与 (経口投与)

ウサギ (雄、3 及び 12 匹) を用いた ^{14}C 標識ジクラズリルの単回経口投与 (1 mg/kg 体重、ゼラチンカプセル) による薬物動態試験が 2 試験実施された。

排泄は速やかで、投与後 48 時間に投与量の 70% が糞中に、3% が尿中に排泄され、投与後 10 日間に、投与量の 98% 以上 (糞及び尿中 : 91.3%、呼気中 : 6.7% と推定) が排泄された。胆嚢からの放射活性の検出はごく僅か (投与量の 0.02% 程度) であったことから、胆汁中への排泄は極めて少ないと考えられた。

尿からは種々の代謝物が検出され、主なものはグルクロン酸及び硫酸抱合体であった。糞中では、放射活性の大部分はジクラズリル (投与量の約 66%) であり、数種類の微量代謝物が認められた。尿及び糞中の代謝物は、いずれも投与量の 2% 以下であった。

ウサギ (12 匹) を用いた試験では、投与 6~48 時間後に血漿中放射活性が定常状態 (1.03~1.15 $\mu\text{g eq}/\text{mL}$) に達し、投与 240 時間後に 0.041 $\mu\text{g eq}/\text{mL}$ に減少した。投与 120 時間後までの血漿中放射活性の大部分はジクラズリルで、血漿から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 (表 4) は僅かで、消失半減期は、肝臓 (3 日) を除き血漿中と同様であった。肝臓中の放射活性は容易に抽出され、結合残留を考慮する必要はないと考えられた。(参照 3、8)

表 4 ウサギにおける ^{14}C 標識ジクラズリル単回経口投与後の
組織中の総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq}/\text{g}$)

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

ND : 検出されず

② 反復投与 (混餌投与)

ウサギ (16 又は 48 匹) を用いたジクラズリルの 14 日間混餌投与 (混餌濃度 : 1 ppm) 試験が 2 試験実施された。血漿中のジクラズリル濃度を HPLC-UV 法 (定量限界 : 血漿 0.05 $\mu\text{g}/\text{mL}$) により測定した。

結果を表 5 に示した。血漿中濃度は、混餌投与 10 日以内に定常状態に達し、 $0.89 \pm 0.17 \mu\text{g/mL}$ であった。両試験群において、消失半減期は 2~2.5 日であった。(参照 8)

表 5 ウサギにおけるジクラズリル 14 日間混餌投与後の
血漿中のジクラズリル濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

試験	最終投与後日数 (日)				
	1	3	5	7	10
1	1.02	—	—	0.23 ± 0.15	—
2	0.67 ± 0.30	0.30 ± 0.22	0.17 ± 0.11	0.10 ± 0.09	0.05 ± 0.07

— : 報告なし

③ 反復投与 (経口投与)

ウサギを用いたジクラズリルの 2 週間亜急性毒性試験 [II. 5. (1)] (試験 1 : 0、80、160 又は 320 mg/kg 体重/日、試験 2 : 0、320、640 又は 1,280 mg/kg 体重/日を強制経口投与 (懸濁水溶液) において、各群雌 3 匹における血漿中のジクラズリル濃度が測定された。また、発生毒性試験 [II. 7. (5)] (試験 3 : 妊娠 6~18 日に 0、80、320 又は 1,280 mg/kg 体重/日を強制経口投与 (懸濁水溶液) の各群雌 2 匹における血漿中のジクラズリル濃度が測定された。試験 1 では投与開始 10 日後の投与 0、2、5、8 及び 24 時間後に、試験 2 では投与開始 13 日後の投与 0、2、4、8 及び 24 時間後に、試験 3 では妊娠 18 日の投与 1、2、4、8 及び 24 時間後に血液を採取し、GC-ECD (定量限界 : $0.05 \sim 1 \mu\text{g/mL}$) により測定した。

結果を表 6 に示した。これらの結果から、ジクラズリルの腸管吸収及び全身ばく露が示された。全ての試験において、ジクラズリル濃度の低下は極めて遅く、ジクラズリルの血漿中の飽和及び排泄遅延が示唆された。個体間及び測定間の変動並びに 640 mg/kg 体重/日以上投与群では、吸収飽和のため、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。

JECFA は、本試験からは C_{max} や AUC の適切な評価はできなかったとしている。(参照 6、9)

表 6 ウサギにおけるジクラズリル経口投与後の血漿中のジクラズリル濃度 (µg/mL)

試験	投与量 (mg/kg 体重/ 日)	投与後時間 (時間) ^a				
		0	2	4	8	24
1 (n=3)	80	3.4	3.7	3.7 ^b	3.5	3.2
	160	3.3	3.4	3.8 ^b	3.5	3.1
	320	6.0	6.4	6.1 ^b	5.9	5.1
2 (n=3)	320	6.2	6.1	6.1	5.9	5.9
	640	7.9	7.8	8.2	7.5	8.0
	1,280	7.4	7.1	7.4	7.4	7.1
3 (n=2)	80	5.5 ^c	5.5	6.0	5.8	5.4
	320	13.2 ^c	12.9	12.8	13.4	13.8
	1,280	13.4 ^c	13.6	13.7	13.9	11.9

a : 試験 1 では投与開始 10 日後、試験 2 では投与開始 13 日後、試験 3 では投与開始 12 日後 (妊娠 18 日)

b : 試験 1 では 5 時間後

c : 試験 3 では 1 時間後

(4) 薬物動態試験 (牛)

牛 (3~5 日齢、雄 4 頭及び雌 2 頭/群) にジクラズリル (1%懸濁液) を単回経口投与 (5 mg/kg 体重) し、投与前並びに投与 2、4、8、12、24、48、72、96、120、168 及び 240 時間後の血漿中のジクラズリル濃度が LC-MS により測定された。

ジクラズリルは投与 2~48 時間後まで検出 (各時点における検出最高濃度: 10.8~74.9 ng/mL) された。平均血漿中濃度は、投与 12 時間後に最高値 (38.7±22.8 ng/mL) に達したが、投与 24 時間後から急速に低下し、投与 72 時間後には全例で定量限界 (20.0 ng/mL) 未満となった。(参照 6)

E. bovis 孢子形成オーシストを経口感染 (10⁵個/頭) させ 5 日後の牛 (フリージアン種、3~5 週齢、雄 6 頭) にジクラズリル (0.25%懸濁液) を単回経口投与 (1 mg/kg 体重) し、投与前並びに投与 2、4、8、12、16、24 及び 48 時間後の血漿中のジクラズリル濃度が LC-MS/MS により測定された。

ジクラズリルは 1 例を除き、投与 2~48 時間後まで検出された。C_{max}は 13.45±8.06 ng/mL、T_{max}は 14.67±8.26 時間であった。(参照 15)

牛 (フリージアン種、導入時 35~69 日齢、導入時体重 36.5~81 kg、雌雄各 4 頭/群) にジクラズリル (0.25%懸濁液) を 3 日間強制経口投与 (0、1、3 又は 5 mg/kg 体重/日) し、初回投与前、初回投与 24 時間後 (2 回目投与前)、初回投与 48 時間後 (3 回目投与前)、初回投与 50、52、56、60、64、72 及び 96 時間後の血漿中のジクラズリル濃度が LC-MS/MS により測定された。

ジクラズリルの 3 日間強制経口投与後における薬物動態パラメーターを表 7 に示した。

1、3及び5 mg/kg 体重/日投与群の C_{max} の平均値は、それぞれ 65.6、200.4 及び 294.8 ng/mL、同投与群の AUC の平均値はそれぞれ 2,127、6,423 及び 9,736 ng·h/mL であり、 C_{max} 及び AUC には用量比例関係が認められた。 T_{max} は用量による変動が少なく (10.5~13.5 時間)、半減期もほぼ同程度 (22.1~29.6 時間) であった。(参照 15)

表 7 子牛におけるジクラズリル 3 日間強制経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重/ 日)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	AUC ₀₋₉₆ (ng·h/mL)	$T_{1/2}$ (hr)
1	65.6±13.6	10.5±5.2	2,127±660	22.1±7.7
3	200.4±59.3	12.0±3.0	6,423±2,404	29.6±11.9
5	294.8±81.0	13.5±5.6	9,736±3,109	22.6±9.9

(5) 薬物動態試験 (羊)

羊 (3 頭) にジクラズリル (0.25%懸濁液) を単回経口ドレンチ投与 (1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

ジクラズリルの吸収は少なかった。血漿中濃度は投与 24~48 時間後に最高値 (0.012~0.016 µg/mL) に達し、その他の時点では定量限界 (0.01 µg/mL) 未満であった。(参照 3、8)

羊 (6 頭/群) にジクラズリル (0.25%懸濁液) を単回 (4 週齢時) 又は 2 回 (4 及び 7 週齢時) 強制経口投与 (1 mg/kg 体重) し、血漿及び組織中ジクラズリル濃度が GC により測定された。

血漿中濃度を表 8 に示した。生物学的利用率は週齢の若い動物ほど高かった。血漿中最高濃度は投与 24 時間後にみられ、初回投与時では 0.15±0.10 µg/mL、2 回投与時では 0.08±0.02 µg/mL であった。AUC は単回投与群で 10.5±7.5 µg·h/mL、2 回投与群で 4.89±1.51 µg·h/mL で、半減期は単回投与群で 30.6±5.9 時間、2 回投与群で 28.0±8.6 時間であった。消失半減期は組織及び血漿中で同様であった。(参照 8)

表 8 羊におけるジクラズリル経口投与後の血漿中のジクラズリル濃度 (µg/mL)

投与方法	最終投与後日数 (日)			
	1	3	5	7
単回投与	0.14±0.05	0.04±0.03	0.01±0.01	≤0.005
2 回投与	0.07±0.04	0.02±0.01	≤0.005	≤0.005

(6) 薬物動態試験 (馬)

馬原虫性脊髄脳炎 (equine protozoal myeloencephalitis) の馬 (2 頭) にジクラズリル (家きん用プレミックス製剤) を 21 日間投与 (1 mg/kg 体重/日) した。また、別の

クロスオーバー試験では、馬（6頭）にジクラズリルを単回静脈内投与又はジクラズリルのペレット製剤を単回経口投与（1 mg/kg 体重/日）した。

ペレット製剤を単回経口投与した馬におけるジクラズリルの生物学的利用率は約 5%と推定された。馬原虫性脊髄脳炎の馬（2頭）の脳脊髄液中のジクラズリル濃度は、血漿中濃度の約 1～5%であった。（参照 7）

馬（サラブレッド種、アラブ種、クォーターホース種及びバスタング種、2～8歳、雌及び去勢雄各 4頭/群）にジクラズリル（1.56 w/w%含有ペレット製剤）を 42日間混餌投与（1又は 5 mg/kg 体重/日）し、血漿中のジクラズリル濃度が測定された。

1 mg/kg 体重/日投与群の定常状態における平均血漿中濃度は、2,000～2,500 ng/mLであった。5 mg/kg 体重/日投与群の血漿中濃度は、1 mg/kg 体重/日投与群の約 2倍高い値であった。一般に、雌の血漿中濃度の方が雄よりも低い傾向がみられた。（参照 7）

推奨用量（1 mg/kg 体重/日、28日間投与）及び血漿/脳脊髄液中濃度の比を考慮すると、ペレット製剤の経口投与（1 mg/kg 体重/日）では、定常状態における脳脊髄液中のジクラズリル濃度は、20～70 ng/mLと考えられた。（参照 7）

（7）薬物動態試験（豚）

豚（3～5日齢、投与群 6頭（雄 2～3頭、雌 3～4頭）/時点）にジクラズリル（1%懸濁液）を単回経口投与（5 mg/kg 体重）し、投与 1、3、5、7及び 10日後の血漿中のジクラズリル濃度が LC-MS により測定された。

血漿中濃度は、投与 1日後に最高値（～35.3 ng/mL）に達し、投与 3日後には全例で定量限界（10.1 ng/mL）未満となった。（参照 6）

（8）薬物動態試験（鶏）

① 単回投与（経口投与）

肉用鶏のひなに、¹⁴C 標識ジクラズリルを単回経口投与（1 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

投与量の約半分は投与後 24 時間以内に排泄され、そのほぼ全量がジクラズリルであった。投与後 10 日間における累積排泄率は 95%超であった。

結果を表 9 に示した。血漿及び組織中濃度間で速やかに平衡となった。血漿中放射活性は、アセトニトリルを用いてタンパク質を除去した上清中から完全に回収された。血漿中放射活性濃度は投与 6 時間後に最高値（1.5～2.0 µg eq/mL）に達し、消失半減期は約 50 時間であった。組織中放射活性濃度は血漿中濃度より 2～10 倍低く、消失半減期は血漿中と同様に約 50 時間であった。各測定時点における放射活性濃度は肝臓及び腎臓で最も高かった。

排泄物及び肝臓中の代謝物が測定された。投与後 0～96 時間の排泄物中では、代謝物 DM5 が投与量の 5.3%を占めた。他の代謝物は 2%未満であった。代謝物 DM5 は明確には同定されなかったが、トリアジンジオン環の開裂及びその後の分解によって生成された 4-アミノ-2,6-ジクロロ- α -（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。投与 24 時間後の肝臓では、ジクラズリルが 90%以上を占め、代謝物は検出されなかった（4%未満）。（参照 3、8）

表 9 鶏における ^{14}C 標識ジクラズリル単回経口投与後の血漿及び組織中の総放射活性濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$ 又は $\mu\text{g eq/g}$)

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

鶏（5羽）に標識ジクラズリルを単回強制経口投与（0.5 mg/kg 体重）し、投与 6、24、48、72 及び 120 時間後の組織中分布を全身オートラジオグラフィーにより測定したところ、別試験の【I.1.(8)②】の表 10 と同様の結果が得られた。

組織中の放射活性は、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。時間に伴う放射活性の分布及び濃度の減少は、血液及び組織中で同様であった。（参照 8）

② 反復投与（経口投与）

肉用鶏のひな（28 日齢、8 羽/群）に ^{14}C 標識ジクラズリルを 14 日間経口投与（0.090 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルで 1 日 2 回投与）し、血漿及び組織中の総放射活性（TR）及びジクラズリル（UD）濃度が測定された。また、GC-ECD 及び radio-HPLC により血漿及び組織中の代謝物を調べた。

結果を表 10 に示した。血漿及び組織中からの総放射活性の消失速度はほぼ同様で、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 $589 \pm 49 \text{ ng eq/mL}$ であった。

血漿、筋肉及び脂肪付き皮膚中における総放射活性は全てジクラズリルに由来していた。肝臓中においてもジクラズリルが主要な放射活性であった。

単回及び反復投与試験における代謝物の測定により、排泄物中の主要代謝物は投与量の 5.6~8.3%を占めることが明らかになった。（参照 8、10）

表 10 鶏における ^{14}C 標識ジクラズリル 14 日間経口投与後の血漿及び組織中の総放射活性（TR）及びジクラズリル（UD）濃度 (ng eq/mL 又は ng eq/g)

試料	分析対象	最終投与後時間 (時間)					
		6	24	72	120	168	240

血漿	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
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
腎臓	TR	324±38	199±38	133±20	79±21	41±14	23±8
	UD	—	—	—	—	—	—
筋肉 (胸筋)	TR	58±5	31±6	23±2	13±4	7±3	<5
	UD	52±5	27±5	19±2	13*	<10	<10
筋肉 (大腿筋)	TR	87±7	44±5	32±5	19±6	10**±5	6±2
	UD	72±8	37±5	25±3	16*	<10	<10
脂肪付き 皮膚	TR	193±17	110±16	83±11	49±10	29*±12	17±8
	UD	158±22	85±13	59±5	41±13	22*±8	<10**

—：報告なし、*：7羽のデータ、**：中央値

③ 反復投与（混餌投与）

肉用鶏（10羽/群）にジクラズリル製剤（0.5%又は0.2%プレミックス製剤）を46日間混餌投与（混餌濃度：1ppm）し、各群10羽のうち最低及び最高体重のそれぞれ2羽を除いた残り6羽について血漿中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表11に示した。血漿中消失半減期は、0.5%プレミックス製剤投与では52時間、0.2%プレミックス製剤では65時間であった。（参照8）

表11 鶏におけるジクラズリル（プレミックス製剤）46日間混餌投与後の血漿中のジクラズリル濃度（ng/mL）

投与製剤	最終投与後時間（時間）							
	6	24	48	72	96	120	168	216
0.5%プレミックス*	951±123			430±100		259±79	129±40	74±58
0.2%プレミックス**	565±168	476±157	267±178	347±266	152±34	158±57	95±57	69±19

*：HPLC-UVによる測定結果（定量限界：50ng/mL）

**：GC-ECDによる測定結果（定量限界：10ng/mL）

（9）薬物動態試験（七面鳥）

① 単回投与（経口投与）

七面鳥（28羽）に¹⁴C標識ジクラズリルを単回経口投与（1mg/kg体重）し、薬物動態試験が実施された。

投与後24時間で投与量の55%が排泄された。累積排泄量は、投与後5日間で88%、投与後10日間で94.8±0.8%であった。

血漿及び組織中分布を表12に示した。血漿中放射活性濃度は投与6時間後に最高値（1.78±0.19µg eq/mL）に達し、約38時間の半減期で消失した。血液/血漿中の濃度比は、10日間の観察期間を通じて平均0.66であり、血球への分布は少ないと考えられた。血漿から組織への分布は速やかだが少なかった。（参照3、8）

組織中濃度は血漿中濃度に比べて低かった。消失速度は全ての組織中でほぼ同様に、半減期は34～46時間であった。(参照3、8) 肝臓中放射活性のジクラズリルの割合は、投与6時間後では98%、投与48及び72時間後では85%であった。肝臓中では放射活性の10%を超える代謝物はみられなかった。(参照3、8)

排泄物中の放射活性の大部分はジクラズリル(投与量の55.8%)であった。少なくとも8種類の代謝物が同定された。0～96時間の排泄物中の6.3%がトリアジンジオン環開裂産物であり、1種類の未同定代謝物が2.4%、他の代謝物が2%未満であった。(参照3、8)

表12 七面鳥における¹⁴C標識ジクラズリル単回経口投与後の血漿及び組織中の総放射活性(TR)及びジクラズリル(UD)濃度(μg eq/mL又はμg eq/g)

試料	分析対象	投与後時間(時間)					
		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 (胸筋)	TR	0.21	0.08	0.04	0.02	0.01	ND
	UD	0.16	0.07	0.04	0.02*	ND	ND
脂肪付き 皮膚	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*

ND: 検出せず、*: 中央値

② 反復投与(経口投与)

七面鳥のひな(約11週齢、雌雄計12羽)にゼラチンカプセルを用いて¹⁴C標識ジクラズリルを14日間経口投与(約0.05 mg/kg体重/日、2回以上/日分割投与)し、薬物動態試験が実施された。最終投与6時間後の組織中分布を燃焼-液体シンチレーションカウンターにより、肝臓中の総放射活性及び代謝物をradio-HPLCにより測定した。

燃焼-液体シンチレーションカウンターによる組織中濃度を表13に示した。radio-HPLCを用いた測定では、肝臓中の放射活性は、酢酸エチル抽出により、雄では89.1%、雌では95.7%回収された。肝臓中の総放射活性濃度は雄で0.36 μg eq/g、雌で0.58 μg eq/gで、ジクラズリル濃度は雄で0.26 μg eq/g、雌で0.48 μg eq/gであった。肝臓抽出物中には複数の代謝物がみられたが、いずれも総放射活性の4%以下で、濃度は0.015 μg eq/g以下であった。雄では2種類の代謝物がそれぞれ0.014及び0.013 μg eq/g検出された。抽出された未同定の総放射活性(再現性のないピーク)及び抽出されなかった総放射活性濃度はそれぞれ0.04 μg eq/gであった。雌では1種類の代謝物が0.016 μg eq/g検出された。抽出された未同定総放射活性及び抽出されなかった総放射活性濃度はそれぞれ0.06及び0.03 μg eq/gであった。(参照8)

表 13 七面鳥における ^{14}C 標識ジクラズリル 14 日間経口投与後の組織中の総放射活性 (TR) 濃度 ($\mu\text{g eq/g}$) 及び割合 (%)

組織	TR ($\mu\text{g eq/g}$)		投与量に対する割合 (%)	
	雄	雌	雄	雌
肝臓	0.407	0.610	1.29	0.21
腎臓	0.304	0.439	0.22	0.22
筋肉 (胸筋)	0.049	0.062	1.44	1.44
筋肉 (大腿筋)	0.070	0.088	1.22	1.40
腹部脂肪	0.186	0.307	0.31	0.62

③ 反復投与 (混餌投与)

七面鳥 (320 羽、うち 160 羽は非投与対照) にジクラズリル製剤 (0.5%又は 0.2%プレミックス製剤) を 16 週間混餌投与 (混餌濃度 : 1 ppm) し、最低及び最高体重のそれぞれ 2 羽を除いた残り 6 羽について血漿中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表 14 に示した。血漿消失半減期は 3 日であった。(参照 8)

表 14 七面鳥におけるジクラズリル (プレミックス製剤) 16 週間混餌投与後の血漿中のジクラズリル濃度 ($\mu\text{g/mL}$)

投与製剤	最終投与後時間 (時間)						
	6	24	48	72	120	168	216
0.5%プレミックス*	0.80±0.12	0.65±0.06	/	0.41±0.05	0.26±0.03	0.16±0.03	0.11±0.02
0.2%プレミックス**	0.57±0.02	0.52±0.03	0.44±0.05	0.33±0.05	0.18±0.02	0.11±0.02	0.08±0.00

* : HPLC-UV による測定結果 (定量限界 : 0.050 $\mu\text{g/mL}$)

** : GC-ECD による測定結果 (定量限界 : 0.010 $\mu\text{g/mL}$)

(10) 代謝試験

① ラット、ウサギ、鶏、七面鳥及び羊

ラット、ウサギ、鶏、七面鳥及び羊では、ジクラズリルの代謝はほとんど認められなかった。ジクラズリル由来の物質は、主にジクラズリルとして鳥類では排泄物中に、ラット及びウサギでは糞中に排泄された。ラット及びウサギでは、尿への排泄は極めて少なかったが、いくつかの代謝物が認められた。可食組織では、残留物のほとんどがジクラズリルであった。(参照 3)

② *in vitro* 試験 (ラット、ウサギ、鶏、七面鳥、羊、山羊及び牛由来肝細胞)

ラット、ウサギ、鶏、七面鳥、羊、山羊及び牛の肝細胞に ^{14}C 標識ジクラズリルを添加 (培養液中最終濃度 : 2.5 $\mu\text{mol/L}$) して懸濁培養 (2 時間) 又は初代培養 (20~24 時間) し、*in vitro* におけるジクラズリルの代謝が調べられた。

培養後の肝細胞中の放射活性は、懸濁培養肝細胞では総放射活性の 64~91%、初代培養肝細胞では 14~67%で、大部分が細胞画分中にみられた。radio-HPLC を用いた

放射活性の測定の結果、いずれの培養法においてもジクラズリルはごく僅かしか代謝されないことが示された。ジクラズリルの薬物動態プロファイル及び代謝は、これらの動物種ではほぼ同様で、懸濁培養肝細胞ではジクラズリルが放射活性の90%以上であった。懸濁培養肝細胞の場合、ラット、ウサギ、鶏及び七面鳥の肝細胞ではごく微量の代謝物が検出されたが、羊、山羊及び牛の肝細胞では代謝物は検出されなかった。初代培養肝細胞の場合、懸濁培養肝細胞に比べジクラズリルの代謝がやや進展していた。代謝が最も進展していたのは、七面鳥及び山羊の肝細胞で、20時間以上培養した時点で総放射活性中の48~60%がジクラズリルであった。検出された主な代謝物は、七面鳥の初代培養ではM1、M4、M5及びM12、山羊の初代培養ではM4、M5及びM7であった²。(参照6)

③ *in vitro* 試験 (豚由来肝細胞)

豚の肝細胞に¹⁴C標識ジクラズリル(培養液中最終濃度:2.5 µmol/L)を添加して懸濁培養(2時間)又は初代培養(24時間)し、*in vitro*におけるジクラズリルの代謝が調べられた。

培養後の肝細胞中の放射活性は、懸濁培養では総放射活性の80~90%、初代培養では50%であった。radio-HPLCを用いた放射活性の測定の結果、懸濁培養肝細胞では、ジクラズリルが98%を占め、代謝物は痕跡程度であったことから、ジクラズリルはほとんど代謝されないことが示された。一方、初代培養(24時間)肝細胞では、ジクラズリルの代謝がやや進展し、ジクラズリルの割合は放射活性の59%であった。代謝物M1、M2、M7、M9、M13及びM14が検出された²。M13及びM14は初代培養のみに認められ、M7及びM9は細胞画分により多く含まれていた²。これらの*in vitro*代謝経路は他の動物種で認められたもの([II.1.(10)②])と同様であった。(参照6)

(11) 残留マーカ-について

放射標識ジクラズリルを用いた消失試験における最長で投与240時間後までの測定結果から、調べた全動物種ではジクラズリルの代謝は極めて限定的であり、代謝物は総放射活性の10%を超えることはなかった。投与6~24時間後の測定結果から、ジクラズリルに関連する残留物は、ほぼ定量できる抽出物であり、全試験期間を通して組織に結合した残留量はごく僅かであることが明らかとなった。これらの結果から、JECFAは、ジクラズリルを残留マーカ-とすることが適切であるとしている。(参照8)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

牛(3~5日齢、6頭(雄3~4頭、雌2~3頭)/時点)にジクラズリル(1%懸濁液)を単回経口投与(5 mg/kg体重)し、組織中のジクラズリル濃度がGC-µECDにより測定された(定量限界:25 ng/g)。

結果を表15に示した。各組織中におけるジクラズリル濃度の平均値は、投与1日後

² 参照6に代謝物の構造に関する情報は記載されていない。

の脂肪で最も高かったが、最高値は投与 5 日後の脂肪（1 例）の 542 ng/g であった。

投与 1 日後の各組織中の濃度の最高値は、肝臓で 108 ng/g、腎臓で 75.2 ng/g、筋肉で 25.8 ng/g（1 例のみの値、他の 5 例は全て定量限界未満）及び脂肪で 361 ng/g であった。ジクラズリルの残留は、筋肉及び腎臓で投与 3 日後、肝臓で投与 5 日後、脂肪では投与 7 日後に全例で定量限界未満となった。（参照 6）

表 15 牛におけるジクラズリル単回経口投与後の組織中のジクラズリル濃度（ng/g）

組織	投与後日数（日）				
	1	3	5	7	10
肝臓	71.6	<LOQ	<LOQ	<LOQ	ND
腎臓	40.6	<LOQ	<LOQ	ND	<LOQ
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	134.5	35.4	103.1*	ND	ND

<LOQ：定量限界（25 ng/g）未満。<LOQ の値を 12.5 ng/g とし平均値が算出された。

ND：検出限界（7.93 ng/g）未満

*：6 例中 1 例で高濃度検出されている。6 例中 4 例は定量限界未満であった。

（2）残留試験（牛）②

牛（ホルスタイン系、16～23 日齢、雄 4 頭/時点）にジクラズリル（0.25%懸濁液）を単回強制経口投与（1 mg/kg 体重）し、組織中のジクラズリル濃度が LC-MS/MS により測定された（定量限界：0.004 µg/g）。

結果を表 16 に示した。肝臓では、投与 0.5 及び 1 日後の全例で 0.025～0.041 µg/g の残留がみられ、投与 2 日後の 4 例中 3 例及び投与 3 日後の 4 例中 2 例で 0.009～0.029 µg/g の残留がみられた。腎臓では投与 0.5、1、2 及び 3 日後にそれぞれ 4 例中 3、4、1 及び 1 例に、脂肪では投与 0.5、1、2 及び 3 日後にそれぞれ 4 例中 4、3、1 及び 1 例に定量限界値付近の残留がみられた。小腸では、投与 0.5 日後で 0.005～0.023 µg/g の残留が認められ、投与 1、2 及び 3 日後にそれぞれ 4 例中 4、1 及び 1 例に定量限界値付近の残留がみられた。筋肉中の濃度は、全時点の全例で定量限界未満であった。（参照 15）

表 16 牛におけるジクラズリル単回強制経口投与後の組織中ジクラズリル濃度*（µg/g）

組織	投与後日数（日）			
	0.5	1	2	3
肝臓	0.029 (0.025～0.036)	0.035 (0.028～0.041)	<LOQ～0.029	<LOQ～0.014
腎臓	<LOQ～0.009	0.006 (0.005～0.007)	<LOQ～0.005	<LOQ～0.005
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	0.005 (0.004～0.006)	<LOQ～0.006	<LOQ～0.005	<LOQ～0.010
小腸	0.012 (0.005～0.023)	0.006 (0.005～0.007)	<LOQ～0.007	<LOQ～0.005

*：平均値又は範囲（n=4）。4例中に定量限界（0.004 µg/g）未満の結果が含まれる場合は、範囲のみを示した。

<LOQ：定量限界（0.004 µg/g）未満

（3）残留試験（羊）①

羊にジクラズリル（0.25%懸濁液）を経口投与（1 mg/kg 体重）し、投与24時間後、投与3及び7日後の組織中のジクラズリル濃度が測定された（定量限界：肝臓、腎臓及び筋肉0.05 µg/g、脂肪0.10 µg/g）。

全時点の全例の組織中で残留はみられなかった。（参照8）

（4）残留試験（羊）②

羊を用いた薬物動態試験〔Ⅱ.1.(5)〕において、組織中のジクラズリル濃度がGCにより測定された（定量限界：0.01 µg/g）。

単回投与時及び2回投与時のジクラズリル濃度を表17及び18に示した。ジクラズリル残留は、単回投与では筋肉で投与3日後、腎臓で投与5日後及び脂肪で投与7日後に定量限界未満となり、2回投与では筋肉で投与3日後、腎臓及び脂肪で5日後、肝臓では7日後に定量限界未満となった。（参照8）

表17 羊におけるジクラズリル単回経口投与後の組織中のジクラズリル濃度（µg/g）

組織	投与後日数			
	1	3	5	7
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
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

表18 羊におけるジクラズリル2回経口投与後の組織中のジクラズリル濃度（µg/g）

組織	最終投与後日数			
	1	3	5	7
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
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

（5）残留試験（豚）

豚（3～5日齢、投与群6頭（雄2～3頭、雌3～4頭）/時点）にジクラズリル（1%懸濁液）を単回経口投与（5 mg/kg 体重）し、組織中のジクラズリル濃度がGC-µECDにより測定された（定量限界：25 ng/g）。

結果を表19に示した。最も高い残留は、脂肪付き皮膚で認められたが、投与3日後には、1例（46.0 ng/g）を除いて全例で定量限界未満となった。

投与1日後の各組織中の最高値は、肝臓で45.2 ng/g、腎臓で43.1 ng/g（1例のみの

値、他の5例は定量限界未満)、筋肉で33.8 ng/g (1例のみの値、他の5例は定量限界未満)及び脂肪付き皮膚で162 ng/gであった。ジクラズリルの残留は、肝臓、腎臓及び筋肉で投与3日後、脂肪付き皮膚では投与5日後に全例で定量限界未満となった。(参照6)

表19 豚におけるジクラズリル単回経口投与後の組織中のジクラズリル濃度 (ng/g)

組織	投与後日数 (日)				
	1	3	5	7	10
肝臓	27.1	<LOQ	<LOQ	ND	ND
腎臓	<LOQ	<LOQ	ND	ND	ND
筋肉	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪付き皮膚	93.2	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ

<LOQ: 定量限界 (25 ng/g) 未満。<LOQの値を12.5 ng/gとして平均値が算出された。

ND: 検出限界 (肝臓0.84 ng/g、腎臓3.41 ng/g、筋肉1.09 ng/g、脂肪付き皮膚4.18 ng/g) 未満

(6) 残留試験 (鶏)

鶏にジクラズリルを3日間混餌投与 (0.3 mg/kg 体重/日) し、組織中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表20に示した。最終投与48時間後のジクラズリルの組織中濃度は、肝臓及び腎臓で高かった。(参照11)

表20 鶏におけるジクラズリル3日間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)	
	0	48
肝臓	1,443±119	565±128
腎臓	1,208±118	446±119
筋肉	209±20	101±19
脂肪付き皮膚	522±43	119±53

肉用鶏を用いた薬物動態試験 [II.1.(8) ③] において、組織中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表21及び22に示した。0.5%プレミックス製剤投与時の組織中半減期は、肝臓で44時間、腎臓で34時間及び筋肉で50時間であった。0.2%プレミックス製剤投与時では、肝臓で58時間、腎臓で61時間、筋肉で59時間及び脂肪付き皮膚で65時間であった。(参照8)

表21 鶏におけるジクラズリル (0.5%プレミックス製剤) 46日間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度* (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)				
	6	72	120	168	216
肝臓	419±26	154±19	92±17	ND	ND

腎臓	517±40	186±94	64±52	ND	ND
筋肉	91±27	ND	ND	ND	ND
脂肪付き皮膚	ND	ND	ND	ND	ND

*: HPLC-UV による測定結果 (定量限界: 脂肪付き皮膚 100 ng/g、その他 50 ng/g)、
ND: 検出されず

表 22 鶏におけるジクラズリル (0.2%プレミックス製剤) 46 日間混餌投与後の
組織中のジクラズリル濃度* (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)							
	6	24	48	72	96	120	168	216
肝臓	371±90	340±97	180±80	184±90	93±19	100±36	51±23	33±9
腎臓	308±65	268±92	146±76	184±131	73±12	85±28	44±24	30±8
筋肉	45±9	39±11	23±10	26±15	12±3	13±5	ND	ND
脂肪付き皮膚	144±35	138±39	79±35	91±49	42±6	48±12	23±11	18±5

*: GC-ECD による測定結果 (定量限界: 10 ng/g)、ND: 検出されず

(7) 残留試験 (卵)

産卵鶏 (180 羽) にジクラズリルを 32 日間混餌投与 (混餌濃度: 1 及び 5 ppm) し、投与期間中及び投与終了後 20 日間の卵中のジクラズリル濃度が GC により測定された (定量限界: 0.05 µg/g)。

卵中濃度は、卵白より卵黄で 3.7~3.9 倍高く、1 ppm 投与群より 5 ppm 投与群で 4.1~4.4 倍高かった。卵白では投与 11 日後、卵黄では投与 14 日後に定常状態になった。残留消失半減期は 4~6 日であった。定常状態での平均濃度は、卵白で 0.065 µg/g、卵黄では 0.24 µg/g で、全卵 1 個では約 7.1 µg に相当した。(参照 8)

若雌鶏 (replacement pullets) (20 羽) にジクラズリルを 16 週齢まで混餌投与 (混餌濃度: 1 ppm) し、休薬後の産卵開始時の最初に採取した卵中濃度が GC により測定された (定量限界: 0.05 µg/g 又は µg/mL)。

全例で定量限界以下であった。(参照 8)

(8) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥を用いた薬物動態試験 [II. 1. (9) ③] において、組織中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表 23 及び 24 に示した。消失半減期は、血漿、肝臓、腎臓及び筋肉で 3 日であった。(参照 8)

表 23 七面鳥におけるジクラズリル (0.5%プレミックス製剤) 16 週間混餌投与後の
組織中のジクラズリル濃度* (µg/g)

組織	最終投与後時間 (時間)					
	6	24	72	120	168	216
肝臓	0.57±0.05	0.37±0.025	0.25±0.02	0.17±0.02	0.15±0.05	0.09±0.03

腎臓	0.30±0.02	0.18±0.02	0.07±0.03	ND	ND	ND
筋肉	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪付き皮膚	0.16±0.05	0.18±0.05	0.11±0.06	ND	ND	ND

* : HPLC-UV による測定結果 (定量限界 : 肝臓、腎臓及び筋肉 0.050 µg/g、脂肪付き皮膚 0.100 µg/g)

ND : 検出されず

表 24 七面鳥におけるジクラズリル (0.2%プレミックス製剤) 16 週間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度* (µg/g)

組織	最終投与後時間 (時間)						
	6	24	48	72	120	168	216
肝臓	0.40±0.04	0.30±0.03	0.26±0.02	0.19±0.01	0.12±0.01	0.08±0.02	0.05±0.01
腎臓	0.29±0.01	0.27±0.02	0.22±0.02	0.16±0.01	0.10±0.01	0.06±0.01	0.04±0.00
筋肉	0.05±0.01	0.04±0.05	0.03±0.00	0.02±0.00	0.02±0.00	ND	ND
脂肪付き皮膚	0.15±0.02	0.13±0.02	0.12±0.01	0.10±0.01	0.08±0.02	0.07±0.02	0.05±0.01

* : GC-ECD による測定結果 (定量限界 : 各組織 0.010 µg/g)

ND : 検出されず

(9) 残留試験 (きじ)

きじにジクラズリルを 28 日間混餌投与 (0.4 mg/kg 体重/日) し、組織中のジクラズリル濃度が測定された。

結果を表 25 に示した。最終投与 48 時間後のジクラズリルの組織中濃度は、肝臓及び腎臓で高かった。(参照 11)

表 25 きじにおけるジクラズリル 28 日間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度 (ng/g)

組織	最終投与後時間 (時間)	
	0	48
肝臓	1,862±186	560±97
腎臓	1,480±194	524±66
筋肉	207±31	63±6
脂肪付き皮膚	701±41	229±46

(10) 残留試験 (ウサギ)

ウサギを用いた薬物動態試験 [II.1.(3) ②] において、組織中のジクラズリル濃度が HPLC-UV 法 (定量限界 : 0.1 µg/g) により測定された。

結果を表 26 に示した。両試験において、消失半減期は腎臓で 2~2.5 日及び肝臓で 3.9 日であった。(参照 8)

表 26 ウサギにおけるジクラズリル 14 日間混餌投与後の組織中のジクラズリル濃度 (µg/g)

試験	組織	最終投与後日数				
		1	3	5	7	10
1	肝臓	1.59±0.26			0.71±0.26	
	腎臓	0.64±0.26			<0.16±0.07	
	筋肉	<0.10			<0.10	
	脂肪	<0.21±0.18			<0.10	
2	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	ND
	筋肉	0.05±0.03	ND	ND	ND	ND
	脂肪	ND	ND	ND	ND	ND

ND：検出されず

3. 遺伝毒性試験

ジクラズリルの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 27 及び 28 に示した。(参照 3、6)

表 27 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (2 試験)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvr A</i>	10~500 µg/plate (±S9)	陰性
SOS クロモテスト	<i>Escherichia coli</i> K-12	1~1,000 ng/well (±S9)	陰性
前進突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTK+/-)	5~100 µg/mL (±S9)	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代肝細胞	0.3~30 µg/mL	陰性
染色体異常試験	培養ヒト末梢血リンパ球	25、75、150、300 µg/culture (~5 mL) (±S9)	陰性

表 28 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
伴性劣性致死試験	ショウジョウバエ	500、2,000 ppm	陰性
小核試験	マウス (Swiss 系アルビノ、雌雄各 5 匹/群) 骨髓細胞	80、320、1,280 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性
	マウス (Swiss 系アルビノ、雌雄各 5 匹/群) 骨髓細胞	5,120 mg/kg 体重 (予備試験：1,280、2,560、5,120 mg/kg 体重) 24 時間間隔で 2 回経口投与	陰性 (予備試験：陰性)

<参考資料> 優性致死試験	マウス (Swiss 系アルビノ、 雄 15 匹/群)	40、80、160 mg/kg 体重 単回経口投与	用量不十分*
------------------	--------------------------------	------------------------------	--------

*：死亡例及び毒性徴候に関する報告及び標的組織への被験物質のばく露を明示する報告はない。
JECFA では本試験における用量は試験に不十分とされている。

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、ジクラズリルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

4. 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ)

各種動物におけるジクラズリルの急性毒性試験の結果を表 29 に示した。

5,000 mg/kg 体重の腹腔内投与を行ったマウス及びラットにのみ、死亡が観察された。マウス及びラットにおける臨床影響は非特異的であるが、主に中枢神経系に関わるもの (鎮静、振戦等) であった。イヌでは、投与後に嘔吐及び排便がみられた。剖検では、いずれの試験においても投与に起因する肉眼的変化は認められなかった。(参照 3、6)

ラットを用いた吸入毒性試験において、死亡例はみられなかった。剖検では、雄の全例及び雌 1 例に肺の灰色化又は蒼白化が認められた。(参照 15)

表 29 各種動物におけるジクラズリルの急性毒性

動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	経口	雌雄	>5,000
	皮下	雌雄	>5,000
	腹腔内	雌雄	>5,000
ラット	経口	雌雄	>5,000
	皮下	雌雄	>5,000
	腹腔内	雄	5,000
		雌	>5,000
ウサギ	経皮	雌雄	>4,000
イヌ	経口	雌雄	>5,000
ラット	吸入	雌雄	LC ₅₀ (g/m ³)
			>2.24

5. 亜急性毒性試験

(1) 2 週間亜急性毒性試験 (ウサギ、用量設定試験)

ウサギを用いた発生毒性試験 [II. 7. (5)] の用量設定を目的として、ウサギ (アルビノ種、雌 7 匹/群) を用いたジクラズリルの 2 週間強制経口投与 (試験 1 : 0、80、160 又は 320 mg/kg 体重/日、試験 2 : 0、320、640 又は 1,280 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が 2 試験実施された。これらの試験では経時的な血漿中ジクラズリル濃度が測定された。(薬物動態試験 [II. 1. (3) ③] 参照)

両試験群ともに、死亡例、一般状態、体重及び体重増加量、摂餌量並びに血液学的及び血液生化学的検査において、投与に起因する影響はみられなかった。

臓器重量では、試験 1 の 160 mg/kg 体重/日投与群で生殖腺の相対重量の減少、320

mg/kg 体重/日投与群で生殖腺の絶対及び相対重量の減少がみられたが、剖検及び病理組織学的検査では変化はみられず、偶発的なもので投与に起因する影響ではないと考えられた。試験 2 では臓器重量の変化はみられなかった。

剖検では、両試験群ともに投与に起因する影響はみられなかった。

病理組織学的検査は試験 1 でのみ実施され、投与に起因する影響はみられなかった。

本試験において、ジクラズリルは 1,280 mg/kg 体重/日までの経口投与で良く耐容した。(参照 6、9)

食品安全委員会では、本試験において病理組織学的検査が実施されたのは試験 1 のみであることから、NOAEL を設定しなかった。

(2) 3 か月間亜急性毒性試験 (マウス、用量設定試験)

SPF マウス (Swiss 系アルビノ、雌雄各 10 匹/群) を用いたジクラズリルの 3 か月間混餌投与 (0、200、400、800 又は 1,600 ppm (0、30、60、120 又は 240 mg/kg 体重/日に相当。表 30 参照。)) による用量設定試験が実施された。毒性所見を表 31 に示した。

死亡例はなく、一般状態に投与に起因する異常はみられなかった。

摂餌量では、1,600 ppm 投与群 (特に雄) で餌の摂りこぼしがあり数値に偏りがみられたが、体重との相関性があることから対照群と同等であると推定された。

体重増加量については、1,600 ppm 投与群の雄で投与開始 2~5 週間に減少がみられた。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

臓器重量では、1,600 ppm 投与群の雄で肝臓の相対重量の有意な増加がみられ、絶対重量に有意な増加はみられなかったものの、この変化は投与に起因する影響と考えられた。

剖検では、1,600 ppm 投与群の雄で肝臓の退色 (2/10 例) がみられ、投与によるものと考えられた。

病理組織学的検査では、小葉中心性の肝細胞腫大の増加が、400 ppm 以上投与群の雄 (0、200、400、800 又は 1,600 ppm 投与群で、それぞれ 3/10 例、4/10 例、9/10 例、10/10 例及び 10/10 例) 及び 1,600 ppm 投与群の雌 (10/10 例) でみられた。また、1,600 ppm 投与群の雄では肝細胞の脂肪化 (脂肪染色陽性) がみられた。

JECFA は本試験における NOEL を、雄で 200 ppm (30 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 800 ppm (120 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、6)

食品安全委員会は、400 ppm 以上投与群の雄及び 1,600 ppm 投与群の雌で小葉中心性の肝細胞腫大がみられたことから、NOAEL を雄で 200 ppm (30 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 800 ppm (120 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 30 マウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験 (用量設定試験) の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	200	400	800	1,600
雌雄	30	60	120	240

表 31 マウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験（用量設定試験）の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
1,600	<ul style="list-style-type: none"> ・ 体重増加量の減少 (2~5 週間) ・ 肝臓の相対重量の増加 ・ 肝臓の退色 (2/10 例) ・ 肝細胞脂肪化 (脂肪染色陽性) 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞腫大の増加
800		800 ppm 以下 毒性所見なし
400 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 小葉中心性肝細胞腫大の増加 	
200	毒性所見なし	

(3) 3 か月間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（Swiss 系アルビノ、雌雄各 20 匹/群）を用いたジクラズリルの 3 か月間混餌投与（0、1,000、2,000 又は 3,000 ppm（雄：0、290、500 又は 850 mg/kg 体重/日、雌：0、290、610 又は 920 mg/kg 体重/日に相当。表 32 参照。）による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 33 に示した。

死亡例はなく、一般状態に投与に起因する異常は認められなかった。

摂餌量では、全試験期間を通して投与群に有意な増加がみられたが、投与群及び対照群ともに餌の摂りこぼしがみられ、投与群ではより顕著であった。

体重、体重増加量及び剖検に投与に起因する影響はみられなかった。

血液学的検査では、2,000 ppm 以上投与群の雄で WBC の減少がみられた。

血液生化学的検査では、全投与群の雄で T.Bil の減少及び全投与群の雌で ALP の減少がみられた。

臓器重量では、3,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。雄では、1,000 及び 2,000 ppm 投与群においても相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、2,000 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性の肝細胞腫大の有意な増加（0、1,000、2,000 及び 3,000 ppm 投与群で、それぞれ 8/20 例、13/20 例、16/20 例及び 15/20 例）及び肝細胞の細胞質空胞化（2,000 及び 3,000 ppm 投与群で、それぞれ 1/20 例及び 3/20 例）がみられた。

JECFA は、本試験における NOEL を設定できなかったとしている。（参照 3、6）

食品安全委員会は、全投与群の雄で T.Bil の減少、全投与群の雌で ALP の減少がみられたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を雌雄ともに 1,000 ppm（雌雄ともに 290 mg/kg 体重/日に相当）と設定した。

表 32 マウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験の被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）

投与量 (ppm)	1,000	2,000	3,000
雄	290	500	850
雌	290	610	920

表 33 マウスを用いた 3 か月間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
3,000	・肝臓の絶対重量の増加	・肝臓の絶対及び相対重量の増加
2,000 以上	・小葉中心性肝細胞腫大 ・肝細胞の細胞質空胞化 ・WBC の減少	
1,000 以上	・T.Bil 減少 ・肝臓の相対重量の増加	・ALP 減少

(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) ①

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたジクラズリルの 3 か月間混餌投与 (0、50、200 又は 800 ppm (雄 : 0、4、17 又は 69 mg/kg 体重/日、雌 : 0、6、21 又は 89 mg/kg 体重/日に相当。表 34 参照。)) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 35 に示した。

死亡例はなく、一般状態では投与に起因する異常はみられなかった。

体重増加量及び摂餌量は、試験期間の後半に、対照群に比べ投与群で増加する傾向がみられ、体重増加量は、投与開始 9～13 週間後に 800 ppm 投与群の雌で有意な増加がみられた。摂餌量では、投与開始 8～13 週間後に雌雄の各投与群で有意な増加がみられ、特に 800 ppm 投与群の雌で顕著であったが、この群では餌の摂りこぼしがみられた。

血液学的検査及び剖検に投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、800 ppm 投与群の雄で TP の増加、200 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で AST 及び LDH の減少がみられた。

尿検査では、200 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で pH の低下、全投与群の雌で尿量の低下がみられた。

臓器重量では、800 ppm 投与群の雌雄で、肝臓の絶対及び相対重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では、200 ppm 以上投与群の雄及び 800 ppm 投与群の雌で小葉中心性肝細胞腫大がみられた (雄 : 200 ppm 投与群で 8/20 例、800 ppm 投与群で 20/20 例、雌 : 800 ppm 投与群で 15/20 例)。また、800 ppm 投与群の雄に小葉中心性の肝細胞内脂肪化 (脂肪染色陽性) の増加がみられた。

JECFA は、小葉中心性の脂肪化の増加を伴う肝細胞腫大や肝臓重量の増加について背景データ (historical controls) の範囲内としながらも毒性と捉え、本試験における NOEL を雄で 50 ppm (4 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 200 ppm (21 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、6)

食品安全委員会は、200 ppm 以上投与群の雄で小葉中心性肝細胞腫大の増加及び全投与群の雌で尿量の低下がみられたことから、NOAEL を雄で 50 ppm (4 mg/kg 体重/日に相当) と設定し、LOAEL を雌で 50 ppm (6 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 34 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験①の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	50	200	800
雄	4	17	69

雌	6	21	89
---	---	----	----

表 35 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験①の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
800	<ul style="list-style-type: none"> ・肝臓の絶対及び相対重量の増加 ・小葉中心性の肝細胞内脂肪化 (脂肪染色陽性) の増加 ・TP の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・体重増加量の増加 (9~13 週間) ・肝臓の絶対及び相対重量の増加 ・小葉中心性肝細胞腫大の増加 ・AST 及び LDH の減少 ・尿 pH の低下
200 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・小葉中心性肝細胞腫大の増加 ・AST 及び LDH の減少 ・尿 pH の低下 	
50	毒性所見なし	50 ppm 以上 ・尿量の低下

(5) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) ②

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたジクラズリルの 3 か月間混餌投与 (0、1,000、2,000 又は 3,000 ppm (雄 : 0、71、140 又は 210 mg/kg 体重/日、雌 : 0、82、160 又は 240 mg/kg 体重/日に相当。表 36 参照。)) による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 37 に示した。

死亡例はなく、一般状態に投与に起因する異常はみられなかった。

体重、体重増加量及び摂餌量は、2,000 ppm 以上投与群の雄で増加又は増加傾向がみられ、2,000 ppm 投与群では投与開始 9~13 週間後に有意な増加がみられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼検査及び剖検に投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量では、2,000 ppm 以上投与群の雄で肝臓の絶対重量の増加及び 3,000 ppm 投与群の雌雄で相対重量の増加がみられた。

病理組織学的検査では、全投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞腫大の増加及び 2,000 ppm 以上投与群の雄に肝細胞の細胞質内空胞化及び好酸性の凝縮物がみられた。

JECFA は、本試験において NOEL を設定できなかつたとしている。(参照 3、6)

食品安全委員会は、本試験において、全投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞腫大の増加がみられたことから、NOAEL を設定できず、LOAEL を 1,000 ppm (雄で 71 mg/kg 体重/日、雌で 82 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 36 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験②の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	1,000	2,000	3,000
雄	71	140	210
雌	82	160	240

表 37 ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験②の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
3,000	・肝臓の相対重量の増加	・肝臓の相対重量の増加
2,000 以上	・体重、体重増加量及び摂餌量の増加 ・肝細胞の細胞質内空胞化及び好酸性の凝縮物 ・肝臓の絶対重量の増加	
1,000 以上	・小葉中心性肝細胞腫大の増加	・小葉中心性肝細胞腫大の増加

(6) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたジクラズリルの 3 か月間経口投与 (0、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) による亜急性毒性試験が実施された。1 か月間の回復試験のために、対照群及び 80 mg/kg 体重/日投与群には雌雄各 2 匹が追加された。毒性所見を表 38 に示した。

死亡例はなく、一般状態では投与に起因する影響はみられなかった。

体重に投与に起因する影響はみられなかった。

摂餌量は測定されなかったが、各群で同程度 (約 250 g/日) であると推定され、体重が試験期間を通して群間で同等であったことから、摂餌量も同等と考えられた。

血液学的検査、尿検査、眼検査、臓器重量及び剖検に投与に起因する異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、80 mg/kg 体重/日投与群で BUN の増加がみられたが、回復期間後には正常値となった。

病理組織学的検査では、80 mg/kg 体重/日投与群においてヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色で肝細胞及び肝類洞内皮細胞 (sinusoidal-lining cells) に微細顆粒状の黄色～褐色の色素の増加がみられた。また、肝類洞内皮細胞の色素は PAS 染色で弱赤紫 (陽性) を示したが、回復期間後にはこれらの変化はみられなかった。

JECFA は、本試験とイヌを用いた 12 か月の慢性毒性試験 [II. 6. (2)] と合わせて NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 3、6)

食品安全委員会は、本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群に BUN の増加、肝細胞質中の色素沈着等がみられたことから、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

表 38 イヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄
80	・ BUN の増加 ・ 肝細胞質中の色素沈着 ・ 類洞内皮細胞の色素沈着
20 以下	毒性所見なし

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 12 か月間慢性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたジクラズリルの 12 か月間混餌投与 (0、16、63、250 又は 1,000 ppm (雄 : 0、1、4、18 又は 74 mg/kg 体重/日、雌 : 0、2、6、23 又は 88 mg/kg 体重/日に相当。表 39 参照。)) による慢性毒性試験が実施された。毒性所見を表 40 に示した。

試験期間中の死亡は、雄では 0、16 及び 63 ppm 投与群の各 1 例、雌では 0、63 及び 250 ppm 投与群の各 1 例に認められたが、投与に起因する死亡例はなく、一般状態では投与に起因する影響はみられなかった。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、眼検査及び臓器重量に投与に起因する異常はみられなかった。

剖検では、統計学的に有意ではないが 1,000 ppm 投与群の雄で肺病巣 (白色) の増加がみられた (6/20 例、対照群では 2/20 例)。

病理組織学的検査では、非腫瘍性病変として 250 ppm 以上投与群の雌及び 1,000 ppm 投与群の雄で腸間膜リンパ節の組織球の集簇がみられた。また、1,000 ppm 投与群の雌で肺への泡沫細胞 (foamy cells) の増加がみられ、1,000 ppm 投与群の雄では小葉中心性肝細胞腫大の増加がみられた。

JECFA は、本試験における NOEL を 63 ppm (6 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、6)

FDA は、本試験における NOEL を 63 ppm と設定している。(参照 10)

食品安全委員会は、本試験において、1,000 ppm 投与群の雄に腸間膜リンパ節の組織球の集簇及び小葉中心性肝細胞腫大の増加が、250 ppm 以上投与群の雌に腸間膜リンパ節の組織球の集簇がみられたことから、NOAEL を雄で 250 ppm (18 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 63 ppm (6 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

表 39 ラットを用いた 12 か月間慢性毒性試験の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	16	63	250	1,000
雄	1	4	18	74
雌	2	6	23	88

表 40 ラットを用いた 12 か月間慢性毒性試験の毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
1,000	<ul style="list-style-type: none"> 腸間膜リンパ節の組織球の集簇 小葉中心性肝細胞腫大の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 肺への泡沫細胞の増加
250 以上	250 ppm 以下	<ul style="list-style-type: none"> 腸間膜リンパ節の組織球の集簇
63 以下	毒性所見なし	
		63 ppm 以下 毒性所見なし

(2) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたジクラズリルの 12 か月間経口投与 (0、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセル) による慢性毒性試験が実施された。

死亡例はみられなかった。一般状態では、投与開始2か月後の1週間に20 mg/kg 体重/日投与群の1例及び80 mg/kg 体重/日投与群の3例に暗色便がみられた。

体重及び体重増加量に投与に起因する影響はみられなかった。

摂餌量は測定されなかったが、各群で同程度（約250 g/日）であると推定され、体重が試験期間を通して群間で同等であったことから、摂餌量も同等と考えられた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、心電図、心拍数、眼検査、臓器重量及び剖検では、投与に起因する異常は認められなかった。

病理組織学的検査では、80 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞の細胞質中に黄色～褐色の微細な顆粒の増加がみられた。

JECFA は、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 3、6）

FDA は、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 10）

食品安全委員会は、80 mg/kg 体重/日投与群で肝細胞質中に色素沈着がみられたことから、NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と設定した。

（3）25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）

マウス（Swiss 系、雌雄各 50 匹/群）を用いたジクラズリルの 25 か月間混餌投与（0、16、63、250 又は 1,000 ppm（雄：0、3、11、47 又は 190 mg/kg 体重/日、雌：0、4、14、53 又は 220 mg/kg 体重/日に相当。表 41 参照。））による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。毒性所見を表 42 に示した。

死亡率に投与に起因する影響はみられなかった。

1,000 ppm 投与群の雄で一般状態の悪化（cachexia）の増加がみられた。

体重増加量は、1,000 ppm 投与群の雄で僅かに減少（約 10%）し、特に試験開始から 36 週間後までにおいて顕著であった。

摂餌量については、餌の摂りこぼしがあり、正確な測定がされなかったが、体重に対照群と投与群で差がなかったことから、摂餌量も群間で同等であると考えられた。しかし、1,000 ppm 投与群の雄では、体重増加量の僅かな減少がみられたことから、摂餌量も何らかの減少があったと考えられた。

血液学的検査では、白血球増多症（leukocytosis）が対照群及び投与群でみられたが、群間で頻度に差はなかったことから、投与に起因する影響とは考えられなかった。これらの症例のうち数例では、病理組織学的検査により造血系の腫瘍（リンパ球性白血病や組織球性肉腫等）が確認されたが、これらの発生頻度に有意な増加はなく、白血球分画から白血病の発生頻度に投与又は用量に関連した影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

臓器重量及び剖検では、投与による明確な影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、63 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で、小葉中心性肝細胞腫大、肝細胞及び肝類洞細胞の脂肪化（lipid vacuoles）を伴う脂肪過多（fatty overload）を特徴とする肝病変の発生頻度の増加がみられた。

投与に起因する腫瘍の発生は認められなかった。

JECFA は、本試験における NOEL を 16 ppm（3 mg/kg 体重/日に相当）と設定し、

発がん性はないと判断している。(参照 3、6)

食品安全委員会は、本試験において、63 ppm 以上投与群の雄及び 1,000 ppm 投与群の雌で肝臓に毒性所見がみられたことから、NOAEL を雄で 16 ppm (3 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 250 ppm (53 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。発がん性はみられなかった。

表 41 マウスを用いた 25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験の
被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	16	63	250	1,000
雄	3	11	47	190
雌	4	14	53	220

表 42 マウスを用いた 25 か月間慢性毒性/発がん性試験の毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量 (ppm)	雄	雌
1,000	・体重増加量の減少、一般状態の悪化の増加	・小葉中心性肝細胞腫大、肝細胞及び肝類洞細胞の脂肪化を伴う脂肪過多
250		250 ppm 以下 毒性所見なし
63 以上	・小葉中心性肝細胞腫大、肝細胞及び肝類洞細胞の脂肪化を伴う脂肪過多	
16	毒性所見なし	

(4) 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたジクラズリルの 28 か月間混餌投与 (0、16、63、250 又は 1,000 ppm (雄 : 0、1、4、15 又は 61 mg/kg 体重/日、雌 : 0、1、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日に相当。表 43 参照。)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。毒性所見を表 44 に示した。

死亡率、一般状態、体重及び摂餌量に投与に起因する影響はみられなかった。

血液学的検査では、白血球増多症 (leukocytosis) が対照群及び各投与群でみられたが、群間で頻度に差はみられず、投与に起因する影響はみられなかった。これらの症例のうち 16 ppm 投与群の雌、250 及び 1,000 ppm 投与群の雄の各 1 例で、病理組織学的検査により造血系の腫瘍が確認されたが、白血球分画から白血病の発生頻度に影響はみられなかった。

血液生化学的検査、剖検及び臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、腸間膜リンパ節において、250 ppm 以上投与群の雌及び 1,000 ppm 投与群の雄で組織球の増加 (250 ppm 投与群の雌のみ有意差あり。) が、1,000 ppm 投与群の雌で色素沈着マクロファージの発生頻度の増加が認められた。

雄では甲状腺腺腫の増加傾向が、雌では軟部組織の血管内皮腫の増加傾向が示されたが、有意な増加はなく背景データの範囲内であった。

JECFA は、本試験における NOEL を 63 ppm (4 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。また、本試験では投与に起因する腫瘍の発生は認められなかったと報告しており、ジクラズリルに発がん性はないと結論付けた。(参照 3、6)

FDA は、雄の甲状腺腫及び雌の軟部組織の血管内皮腫について、用量に関連した増加傾向がみられたが、対照群との比較で有意な増加が認められなかったことから、これらの腫瘍の発生に生物学的意義 (biological significance) はないとみなした。(参照 10)

食品安全委員会は、本試験において、1,000 ppm 投与群の雄及び 250 ppm 以上投与群の雌で腸間膜リンパ節における組織球の増加がみられたことから、NOAEL を雄で 250 ppm (15 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 63 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。また、雄の甲状腺腫及び雌の軟部組織の血管内皮腫の増加傾向については、有意な増加はなく背景データの範囲内であったことから投与による影響とは考えられず、本試験からはジクラズリルに発がん性はみられなかったと判断した。

表 43 ラットを用いた 28 か月間慢性毒性/発がん性併合試験の被験物質摂取量 (mg/kg 体重/日)

投与量 (ppm)	16	63	250	1,000
雄	1	4	15	61
雌	1	5	20	80

表 44 ラットを用いた 28 か月間慢性毒性/発がん性試験の毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量 (ppm)	雄	雌
1,000	・腸間膜リンパ節における組織球の増加	・腸間膜リンパ節における色素沈着マクロファージの発生頻度の増加
250 以上	250 ppm 以下 毒性所見なし	・腸間膜リンパ節における組織球の増加 (250 のみ有意差あり)
63 以下		63 ppm 以下 毒性所見なし

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、各世代 2 腹) を用いたジクラズリルの混餌投与 (0、50、200 又は 800 ppm (0、5、20 又は 80 mg/kg 体重/日に相当)) による 2 世代繁殖試験が実施された。各世代ともに 2 回出産させ、第 1 世代の 2 回目の産児 (F_{1b}) を第 2 世代の試験に用いた。被験物質は、最初の交配前 (少なくとも、雄 60 日間、雌 14 日間) から同居期間 (最大 14 日間)、妊娠、出産及び哺育期間を通じて連続して投与された。毒性所見を表 45 に示した。

親動物について、投与に起因する死亡例はみられなかった。また、一般状態、交配頻度、妊娠頻度、妊娠期間、同腹児数及び胎児生存率に投与に起因する影響はみられなかった。第 2 世代では、800 ppm 投与群 (F_{2b}) で妊娠中に僅かに体重増加量の低下がみられ、200 ppm 以上投与群 (F_{2b}) では妊娠及び授乳中の摂餌量の低下がみられた。

児動物について、第 1 世代では、800 ppm 投与群 (F_{1a}) で出生時体重の低下がみられた。第 2 世代でも同群で出生時体重の低下がみられ、有意な低下ではなかったが、食品安全委員会は、これを投与による影響と判断した。また、第 2 世代では、200 ppm 投与群 (F_{2b}) 及び 800 ppm 投与群 (F_{2a} 及び F_{2b}) で離乳時の生存率が低下し、200 ppm

投与群 (F_{2b}) では離乳時の体重低下が、800 ppm 投与群では出生時及び離乳時の体重低下がそれぞれ観察された。

剖検で投与に起因する病変はみられなかったため、病理組織学的検査は実施されなかった。雌雄の生殖器系組織への投与による影響はみられなかった。

JECFA は、本試験における NOEL を 50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3、6)

FDA は、本試験における NOEL を 50 ppm と設定している。(参照 10)

食品安全委員会は、本試験において、200 ppm 以上投与群の母動物の妊娠及び授乳中の摂餌量の低下並びに児動物 (F_{2b}) の離乳時の生存率及び体重の低下がみられたことから、母動物及び児動物に対する NOAEL を 50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。催奇形性は認められなかった。

表 45 ラットを用いた 2 世代繁殖試験の毒性所見

	投与量 (ppm)	第 1 世代 (親 : P、児 : F _{1a} 、 _{1b})		第 2 世代 (親 : F _{1b} 、児 : F _{2a} 、 _{2b})	
		雄	雌	雄	雌
親動物	800	800 ppm 以下 毒性所見なし	800 ppm 以下 毒性所見なし	800 ppm 以下 毒性所見なし	・体重増加量の僅かな低下 (F _{2b} 妊娠中)
	200 以上				・摂餌量の低下 (F _{2b} 妊娠中)
	50				毒性所見なし
児動物	800	・出生時体重の低下 (F _{1a})	・出生時体重の低下 (F _{1a})	・出生時体重の低下 ・離乳時体重の低下 ・離乳時の生存率の低下 (F _{2a})	・出生時体重の低下 ・離乳時体重の低下 ・離乳時の生存率の低下 (F _{2a})
	200 以上	200 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以下 毒性所見なし	・離乳時体重の低下 (F _{2b}) ・離乳時の生存率の低下 (F _{2b})	・離乳時体重の低下 (F _{2b}) ・離乳時の生存率の低下 (F _{2b})
	50			毒性所見なし	毒性所見なし

(2) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌 24 匹/群) を用いたジクラズリルの混餌投与 (0、12.5、50 又は 200 ppm (0、1、5 又は 20 mg/kg 体重/日に相当)) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~16 日に行い、被験動物を妊娠 22 日に安楽死処置した。毒性所見を表 46 に示した。

母動物では、死亡例はみられなかった。妊娠 17 及び 22 日に 200 ppm 投与群で対照群に比べ体重の低下がみられた。体重増加量については、50 ppm 以上投与群で減少傾向がみられたが有意ではなかった。摂餌量では、投与に起因する影響はみられなかった。妊娠率は、全ての群で同様 (21~23/24 例) であった。一腹当たりの生存胎児数、死亡胎児数及び吸収胚数に投与に起因する影響はないと考えられた。

胎児では、200 ppm 投与群で僅かに一腹当たりの出生時体重 (帝王切開) の低下がみられた。投与群及び対照群の数例で波状肋骨及び短肋骨がみられ、200 ppm 投与群では波状肋骨のみられた胎児数が対照群より多かった (200 ppm 投与群 : 26/247 例、対照群 : 5/281 例、p 値 : 0.092)。しかしながら、これらの胎児のうち 9 例は同腹児で対照群に比べて低体重であり、波状肋骨が未成熟と関連することが一般に知られていること、また、用いたラットの系統では、通常、対照群においても波状肋骨がみられることから、投与に起因する影響ではないと考えられた。50 ppm 投与群で奇形 (変形肋骨) がみられたが (2/248 例)、発生率は背景データの範囲内であり、群間で差はなかったことから、投与に起因する影響ではないと考えられた。(参照 3、6)

FDA は本試験における NOEL を 50 ppm と設定している。(参照 10)

表 46 ラットを用いた発生毒性試験①の毒性所見

投与量 (ppm)	親動物	胎児
200	・体重の低下 (妊娠 17 及び 22 日)	・出生時体重の低下
50 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

前記の試験の 200 ppm 投与群において母動物及び胎児に毒性影響がみられたため、投与量を変えて再試験が実施された。ラット (Wistar 系、雌 24 匹/群) の妊娠 6~16 日にジクラズリルを混餌投与 (0、200、400、800 又は 1,600 ppm (0、20、40、80 又は 160 mg/kg 体重/日に相当)) し、被験動物を妊娠 22 日に安楽死処置した。毒性所見を表 47 に示した。

母動物では、死亡例はみられなかった。妊娠中の体重、体重増加量及び摂餌量は、群間で差がみられず、前記の試験でみられた母動物に対する毒性は認められなかった。妊娠率は、全ての群で同様 (23/24 例) であった。一腹当たりの生存胎児数、死亡胎児数及び吸収胚数は、群間で差がみられなかった。

胎児では、全投与群で一腹当たりの出生時体重 (帝王切開) の低下がみられ、前記試験における 200 ppm 投与群での影響が認められた。胎児の外表、内臓及び骨格検査では、投与群及び対照群の数例で波状肋骨及び短肋骨がみられた。前記の試験では、200 ppm 投与群で対照群に比べて波状肋骨のみられる胎児数が増加したが、この試験では群間で差はなく、投与に起因する影響ではないと考えられた。1,600 ppm 投与群で僅かに奇形 (腰椎不完全骨化(imcomplete lumbar bones)及び腰椎の変形) がみられたが (2/276 例)、発生率は背景データの範囲内であり、群間で差はなかったことから、投与に起因する影響ではないと考えられた。(参照 3、6)

FDA は、本試験において全投与群に胎児の体重低下がみられたとして、NOEL を設定しなかったとしている。(参照 10)

表 47 ラットを用いた発生毒性試験②の毒性所見

投与量 (ppm)	親動物	胎児
1,600	1,600 ppm 以下 毒性所見なし	200 ppm 以上 ・出生時体重の低下
800		
400		
200		

JECFA は、上記 2 試験における NOEL を 50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) と設定している。(参照 3)

食品安全委員会は、上記 2 試験において、200 ppm 以上投与群の母動物の体重増加量の低下及び一腹当たりの胎児体重の低下が認められたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を 50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。催奇形性は認められなかった。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ) ①

ウサギ (NZW 種、15 匹/群) を用いたジクラズリルの強制経口投与 (0、5、20 又は

80 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。人工授精により妊娠させ、投与を妊娠 6~18 日に行い、妊娠 28 日に安楽死処置した。

母動物では、死亡例はみられなかった。体重、体重増加量、妊娠率、同腹児数、出生時体重 (帝王切開) 並びに一腹当たりの生存胎児数、死亡胎児数、着床数及び吸収胚数に投与に起因する影響はみられなかった。摂餌量は餌の摂りこぼしのため記録されなかった。着床数及び生存胎児数は、80 mg/kg 体重/日投与群で低下がみられたが、いずれも統計的に有意な差ではなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査において、80 mg/kg 体重/日投与群の奇形発生率 (4.7%) は対照群 (1.6%) よりやや高かったが、統計的に有意な差はなく、奇形の発生が一つの同腹児に限られたことから、投与による影響ではないと考えられた。(参照 3、6)

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) ②

ウサギ (NZW 種、15 匹/群) を用いたジクラズリルの強制経口投与 (0、40、80 又は 160 mg/kg 体重/日、溶媒 : Tween 20 及びセルロース含有懸濁液) による発生毒性試験が実施された。人工授精により妊娠させ、投与を妊娠 6~18 日に行い、妊娠 28 日に安楽死処置した。

母動物では、死亡例はみられなかった。体重、体重増加量、摂餌量、妊娠率、同腹児数、出生時体重 (帝王切開)、性比並びに一腹当たりの生存胎児数、死亡胎児数、吸収胚数、着床数及び黄体数に投与に起因する影響は認められなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査において、80 mg/kg 体重/日以上投与群の胸郭に第 13 胸椎の片側性の過剰肋骨がみられたが、用いたウサギの系統では第 13 胸椎の片側又は両側性の過剰肋骨が通常にみられることから、投与に起因する影響ではないと考えられた。胸骨の骨格変異 (形態、大きさ、骨化症等) については、群間で変動がみられた。40 及び 160 mg/kg 体重/日投与群の単発的な各 1 例を除き大きな奇形はみられなかった。投与に起因する催奇形性は認められなかった。(参照 3、6)

ウサギを用いた発生毒性試験 [Ⅱ. 7. (3) 及び(4)] については、JECFA は第 45 回会合において、これら 2 試験の結果及びウサギにおける腸管吸収に関する試験データの不足から、これらの試験ではジクラズリルの催奇形性の評価に必要な量のばく露が十分に行われていないと判断し、NOEL を設定しなかった。(参照 3)

FDA は、ウサギを用いた発生毒性試験 [Ⅱ. 7. (3)] と合わせて NOEL を検討し、160 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 10)

食品安全委員会は、本試験において投与による影響がみられなかったことから、これら 2 試験における母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 160 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性は認められなかった。

(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ③

妊娠ウサギ (NZW 種、18 匹/群) の妊娠 6~18 日にジクラズリルを強制経口投与 (0、

80、320 又は 1,280 mg/kg 体重/日³、溶媒：Tween 20 及び Avicel RC591 含有懸濁液) し、発生毒性試験が実施された。試験期間中に流産した動物は、安楽死処置され剖検された。残りの動物は妊娠 28 日に安楽死処置され、子宮、卵巣及び胎児に対する毒性及び催奇形性の徴候が調べられた。毒性所見を表 48 に示した。

母動物では、投与に起因する死亡は認められず、体重又は体重増加量に投与による影響はみられなかった。摂餌量は全投与群で僅かに減少したが、投与終了後には増加した。320 mg/kg 体重/日以上投与群で、妊娠 19～28 日に 3～4 例に流産がみられ、投与によるものと考えられた。また、同投与群では 3 例に糞便量の減少がみられ、投与終了後には、320 mg/kg 体重/日投与群では症状がやや軽快したが、1,280 mg/kg 体重/日投与群ではなお症状がみられた。子宮重量に変化はみられなかった。1,280 mg/kg 体重/日投与群では、早期及び後期吸収胚数、総吸収胚数及び着床後胚損失率が有意に増加し、生存胎児数及び同腹児数が僅かに減少した。胎児の性比及び胎児体重に投与による影響はみられなかった。

胎児の外表、内臓及び骨格検査では、80 及び 320 mg/kg 体重/日投与群で軽微な異常 (abnormalities) 及び変異 (variations) がみられ、320 mg/kg 体重/日投与群では、頭蓋縫合線の斑 (plaques in cranial sutures)、胸骨の癒合 (fused sternum)、第一肋骨対の未発達 (rudimentary first pair of ribs) 等の軽微な変異を有する胎児数が有意に増加した。80 及び 320 mg/kg 体重/日投与群の数例 (それぞれ 4 例及び 2 例) の胎児に奇形 (malformations) がみられたが、用量依存性がないこと、ウサギを用いた発生毒性試験 [Ⅱ. 7. (3) 及び (4)] (160 mg/kg 体重/日まで) ではこれらの変化がみられなかったこと及び背景データにおいて同様の奇形がみられたことから、これらの変化は投与に起因するものではないと考えられた。1,280 mg/kg 体重/日投与群では、異常 (abnormalities) 及び重大な奇形 (口蓋裂、口唇裂、頭蓋骨の変形又は消失、髄膜瘤、脳実質の突出 (protrusion of brown masses)、脊椎の骨化亢進 (hyperossification) 及び胸骨変形) の発生率が著しく増加し、これらの奇形は胎児の 48% にみられ、その同腹児の 13 腹中 12 腹 (92%) に影響がみられた。これらの奇形は投与に起因するものと考えられた。

JECFA は、本試験における NOEL を母動物及び胎児ともに 80 mg/kg 体重/日と設定した。また、催奇形性はみられなかったと結論した。(参照 6、9)

食品安全委員会は、320 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に流産が、同投与群の胎児に頭蓋縫合線の斑、胸骨の癒合、第一肋骨対の未発達等の有意な増加がみられたことから、母動物及び胎児に対する NOAEL をいずれも 80 mg/kg 体重/日と設定した。1,280 mg/kg 体重/日の高用量投与群では明らかな催奇形性が認められたが、母動物に毒性がみられない用量では催奇形性はみられなかった。

³ 本試験における用量は、[Ⅱ. 1. (3) ③ 及びⅡ. 5. (1)] の試験に基づき選定された。

表 48 ウサギを用いた発生毒性試験③の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	母動物	胎児
1,280	<ul style="list-style-type: none"> ・ 早期及び後期吸収胚数の増加 ・ 生存胎児数及び同腹児数の僅かな減少 ・ 着床後胚損失の増加 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 異常及び重大な奇形の著しい増加：口蓋裂、口唇裂、頭蓋骨の変形又は消失、髄膜瘤、脳実質の突出、脊椎の骨化亢進、胸骨変形
320 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 流産 ・ 糞便量の減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 頭蓋縫合線の斑、胸骨癒合、第一肋骨対の未発達等 (320 のみ)
80	毒性所見なし	毒性所見なし

8. 薬理学的影響

ラットにジクラズリルを腹腔内投与 (40 mg/kg 体重) し、一般薬理試験が行われた。ジクラズリルには、神経遮断、鎮静、鎮痛、催眠、コリン様、便秘及び抗けいれん作用は認められなかった。(参照 3)

9. その他の毒性試験

(1) 耐容性試験 (羊)

推奨用量の 1、3 及び 5 倍量の投与による羊の耐容性試験では、投与に起因する異常な臨床所見は認められず、副作用も認められなかった。(参照 4)

(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、6 匹) の左眼の結膜囊内にジクラズリルを点眼 (0.1 g) し、点眼 1 時間後並びに点眼 1、2、3、4 及び 7 日後に角膜、虹彩及び結膜の刺激性変化を観察した。右眼には点眼せず各被験動物における対照とした。その結果、Draize 法により算出した眼刺激性スコアは 0.00 であった。(参照 15)

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (Pirbright 系白色種、2~3 か月齢、体重 300~450 g、試験群 20 匹、対照群 10 匹) を用いて、Maximization test によりジクラズリルの皮膚感作性試験が実施された。試験群に 5%ジクラズリル溶液 0.1 mL を皮内投与し、1 週間後に 25%ジクラズリル粉末含有ワセリンを閉塞パッチ下で 48 時間経皮投与して感作した。対照群には溶媒又は担体を用いた。経皮感作 2 週間後、両群ともに 25%ジクラズリル粉末含有ワセリンを用い、左側腹部に閉塞パッチ下で 24 時間経皮投与し誘発した。経皮感作 24 時間後並びに誘発 48 及び 72 時間後の試験部位における皮膚反応 (紅斑及び浮腫の有無等) が観察された。

経皮感作による刺激性は、試験群及び対照群のいずれにおいてもみられなかった。誘発時では、試験群で 48 及び 72 時間後に 20 例中 1 例、対照群では 72 時間後に 20 例中 1 例で弱度の反応がみられた。

以上のように、いずれの群においても弱度の感作性 (グレード I) がみられ、両群間に統計的に有意な差はみられなかった。(参照 15)

10. ヒトにおける知見

ヒトでは、ジクラズリルへの限定的なばく露の報告がある。ジクラズリルは、動物のコクシジウム症の原因である *Eimeria* 属に作用するため、*Isospora belli* に感染した HIV 感染症患者に投与されている。イソスポーラ症の下痢患者（8例）に7日間ジクラズリル（200 mg）を投与したところ、臨床症状の改善がみられ、下痢症状が回復した。投与による副作用は認められなかった。（参照 3）

クリプトスポリジウム症の治療のため、同様の用量で HIV 感染症患者（1例）にジクラズリルが投与された。その後の治療経過で、糞便からクリプトスポリジウムのオーシストが完全に消失した。皮膚反応や生化学的パラメーターに係る変化は記載されておらず、投与後のさらなる影響についても記載はなかった。（参照 3）

11. 微生物学的影響

病原性及び腐敗性の真菌（11種）、グラム陽性及び陰性菌を含む動物病原性細菌（6種）及び植物病原性細菌（5種）を用いて、*in vitro* におけるジクラズリルの抗菌作用が調べられた。100 µg/mL におけるジクラズリルの抗真菌活性は無視できる程度であり、抗細菌活性は認められなかった。

別の実験では、*Bacillus subtilis*⁴ の 2 株及び *Sarcina lutea*⁴ の 1 株を用いてジクラズリルの抗菌作用が評価された。ジクラズリルには抗菌作用は認められなかった。（参照 3、4、15）

⁴ これらの株は、肉やその他の食品中の残留抗生物質の検査に一般的に用いられる。

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA における評価

JECFA は、各種の *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験において陰性の結果が得られたことから、ジクラズリルは遺伝毒性を有しないと結論した。1995 年の第 45 回会合において、ウサギを用いた発生毒性試験において、ジクラズリルの腸内吸収の薬物動態試験が欠落していることが指摘され、母動物のジクラズリルへのばく露が胎児毒性及び生殖毒性を評価するのに十分な量であったという証拠がないと結論された。(参照 9) ADI は、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた NOEL 3 mg/kg 体重/日に安全係数として 200 を適用し、暫定的な ADI として 0~20 µg/kg 体重/日を設定した。(参照 3)

1998 年の第 50 回会合において、ウサギを用いた発生毒性試験等の追加試験が提出された。追加試験は JECFA の要求に従ったものであり、十分量のジクラズリルが妊娠ウサギに投与され、被験物質の腸管吸収及びばく露が証明されたと判断された。

これらの知見に基づき、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における NOEL 3 mg/kg 体重/日を、ジクラズリルの ADI を設定するための最も適切な毒性評価項目と判断した。JECFA では、この NOEL に安全係数 100 を適用し、ADI を 0~30 µg/kg 体重/日と設定した。この ADI は、ウサギにおける本剤の催奇形性に対して、少なくとも 10,000 倍の安全域を設定するものであるとされている。(参照 9)

2. 欧州における評価

EMA は、マウスを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた NOEL (3 mg/kg 体重/日) に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.030 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 12)

なお、SCAN は、同試験で得られた NOEL (2.9 mg/kg 体重/日) に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.029 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 13)

3. FDA における評価

FDA は、ラットを用いた 2 世代繁殖試験及び発生毒性試験で認められた胎児毒性に対する NOEL (50 ppm、2.5 mg/kg 体重/日相当⁵⁾) に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.025 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 10)

Ⅳ 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響等について

(1) 遺伝毒性試験について

遺伝毒性については、各種遺伝毒性試験が実施され、いずれも陰性の結果であることから、ジクラズリルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

⁵ 当該試験は、[Ⅱ.7.(1)及び(2)] の試験と同一の出典と思われるが、摂餌量の取扱いが出典と異なる理由については特段報告されていない。

(2) 亜急性毒性試験について

亜急性毒性については、ウサギ、マウス、ラット又はイヌを用いた投与試験が実施された。

主な毒性所見は肝臓でみられ、肝臓重量の増加、小葉中心性肝細胞腫大、脂肪化や色素沈着等であった。

最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 3 か月間の混餌投与試験における 200 ppm 投与群の雄の小葉中心性肝細胞腫大の増加及び全投与群の雌の尿量の低下であり、雄の NOAEL 及び雌の LOAEL はいずれも 50 ppm (それぞれ 4 及び 6 mg/kg 体重/日に相当) であった。

(3) 慢性毒性及び発がん性試験について

慢性毒性については、ラットを用いた試験では腸間膜リンパ節の組織球の集簇又は増加が、イヌ及びマウスを用いた試験では主に肝臓への影響 (イヌ：肝細胞質中の微細色素顆粒の増加、マウス：小葉中心性肝細胞腫大、肝細胞及び肝類洞細胞の脂肪化を伴う脂肪過多) がみられた。最も低い用量でみられた影響は、マウスを用いた 25 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験における 63 ppm 投与群の雄の肝臓への影響であり、NOAEL は 16 ppm (3 mg/kg 体重/日に相当) であった。なお、ラットを用いた 3 か月間の混餌投与試験では雌について LOAEL (6 mg/kg 体重/日) が得られていたが、28 か月間の混餌投与試験で NOAEL (5 mg/kg 体重/日) が確認されている。

発がん性については、マウス及びラットを用いた試験が実施され、ラットにおいて、雄の甲状腺腫及び雌の軟部組織の血管内皮腫の増加傾向がみられた。しかし、この増加傾向については、有意な増加はなく背景データの範囲内であったことから投与による影響とは考えられず、本試験からはジクラズリルに発がん性はみられなかったと判断された。マウスを用いた試験では発がん性はみられなかった。

(4) 生殖発生毒性試験について

生殖発生毒性については、ラットを用いた繁殖試験、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験が実施された。

ラットを用いた 2 世代繁殖試験では、200 ppm 以上投与群の母動物 (F_{2b}) の妊娠及び授乳中の摂餌量の低下及び児動物の離乳時における生存率の低下が認められ、母動物及び児動物に対する NOAEL は 50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) であった。催奇形性は認められなかった。

ラットを用いた発生毒性試験では、200 ppm 投与群の母動物に体重の低下及び一腹当たりの胎児重量の減少がみられ、母動物及び胎児に対する NOAEL は 50 ppm (5 mg/kg 体重/日に相当) であった。

ウサギを用いた発生毒性試験では、2 試験で最高用量において毒性がみられなかったが、新たに実施された 1 試験 [II. 7. (5)] において、320 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に流産が、同投与群の胎児に頭蓋縫合線の斑、胸骨の癒合、第一肋骨対の未発達等の有意な増加がみられ、母動物及び胎児に対する NOAEL はいずれも 80 mg/kg 体重/日であった。1,280 mg/kg 体重/日の高用量投与群では明らかな催奇形性が認められたが、

母動物に毒性がみられない用量では催奇形性はみられなかった。

2. 食品健康影響評価について

ジクラズリルは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、遺伝毒性はないと考えられることから、ADIの設定が可能であると判断された。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められていない。

ジクラズリルの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、マウスを用いた25か月間慢性毒性/発がん性併合試験における肝病変であり、NOAELは16 ppm (3 mg/kg 体重/日)であった。

ジクラズリルのADIの設定に当たっては、このNOAELに安全係数100を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

以上より、ジクラズリルの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適切と考えられる。

ジクラズリル 0.03 mg/kg 体重/日

表 49 国際機関等における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EMEA	FDA
マウス	3 か月間 亜急性毒性①	0、200、400、 800、1,600 ppm (0、30、60、 120、240) (混餌投与)	30 小葉中心性肝細胞 腫大 (雄)	雄 200 ppm (約 50) 雌 800 ppm (200) 小葉中心性肝細胞 腫大	
	3 か月間 亜急性毒性②	0、1,000、2,000、 3,000 ppm (雄 0、 290、500、850、雌 0、290、610、 920) (混餌投与)	— 血清 T.Bil 減少 (雄)、肝重量増加 (雄)、小葉中心性 肝細胞腫大 (雄)、 細胞質空胞化 (雄)		
	25 か月 間慢性毒 性/発が ん性併合	0、16、63、250、 1,000 ppm (雄 0、 3、11、47、190、 雌 0、4、14、53、 220) (混餌投与) FDA 換算値 (1,000 ppm : 雄 185、雌 217)	16 ppm (3) 小葉中心性肝細胞 腫大、脂肪化 発がん性なし	雄 16 ppm (2.9) 雌 63 ppm (14.1) 小葉中心性肝細胞 腫大 発がん性なし	— 63 ppm 以上で最小 限の毒性 発がん性なし (104 週間発がん 性試験として記載 されている。)
ラット	3 か月間 亜急性毒 性①	0、50、200、800 ppm (雄 0、4、 17、69、雌 0、6、 21、89) (混餌投与)	雄 4、雌 21 小葉中心性肝細胞 腫大 (雄)、脂肪化 増加 (雄)、肝重量 増加	雄 50 ppm (4.38)、雌 200 ppm (20.8) 小葉中心性肝細胞 腫大	
	3 か月間 亜急性毒 性②	0、1,000、2,000、 3,000 ppm (雄 0、 71、140、210、雌 0、82、160、240) (混餌投与)	— 小葉中心性肝細胞 腫大、細胞質空胞 化 (雄)		
	12 か月 間慢性毒 性	0、16、63、250、 1,000 ppm (雄 0、 1、4、18、74、雌 0、2、6、23、88) (混餌投与)	6 腸間膜リンパ節の 組織球の集簇	63 ppm (5.76) 小葉中心性肝細胞 腫大、腸間膜リン パ節の組織球の集 簇、肺への泡沫細 胞	63 ppm 250 ppm 以上で肝 臓、肺及び腸間膜 リンパ節における 組織学的変化
	28 か月 間慢性毒 性/発が ん性併合	0、16、63、250、 1,000 ppm (雄 0、 1、4、15、61、雌 0、1、5、20、80) (混餌投与)	4 腸間膜リンパ節の 組織球の増加 発がん性なし	63 ppm (5) 腸間膜リンパ節の 組織球の増加 発がん性なし	— 250 ppm 以上で最 小限の毒性 雄に甲状腺腫及 び雌に軟部組織の 血管内皮腫の増加 傾向あり。しか し、有意な増加で

				なく、生物学的に有意な腫瘍発生なしとされた。
2世代繁殖	0、50、200、800 ppm (0、5、20、80) (混餌投与)	50 ppm (5) 母動物：摂餌量減少 児動物：離乳時生存率及び体重の低下 催奇形性なし	5 母動物：体重増加量及び摂餌量の減少 児動物：離乳時生存率及び体重の低下 催奇形性なし	50 ppm (2.5) 母動物/胎児：体重低下
発生毒性 (2試験)	①0、12.5、50、200 ppm (0、1、5、20) ②0、200、400、800、1,600 ppm (0、20、40、80、160) (混餌投与)	5 母動物：体重増加抑制 胎児：体重低下 催奇形性なし	5 催奇形性なし	50 ppm (2.5) 母動物/胎児：体重低下 催奇形性なし
ウサギ	2週間亜急性毒性 (用量設定試験2試験)	①0、80、160、320 (強制経口投与) ②0、320、640、1,280 (強制経口投与)	毒性影響なし	
	発生毒性 ①	0、5、20、80 (強制経口投与)	試験データ不十分のため評価せず	毒性影響なし
	発生毒性 ②	0、40、80、160 (強制経口投与)	—	160 毒性影響なし
	発生毒性 ③	0、80、320、1,280 (強制経口投与)	80 胎児：頭蓋縫合線プラーク、胸骨癒合、第一肋骨発育不全	
イヌ	3か月間亜急性毒性	0、5、20、80 (カプセル経口投与)	20 肝細胞の細胞質における黄～褐色の顆粒状色素の増加	20 肝細胞の細胞質における黄～褐色の顆粒状色素の増加
	12か月間慢性毒性	0、5、20、80 (カプセル経口投与)	20 肝細胞の細胞質における黄～褐色の顆粒状色素の増加	20 肝細胞の変化
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)		0.03 NOEL : 3 SF : 100	0.03 NOEL : 3 SF : 100	0.025 NOEL : 2.5 (50 ppm) SF : 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料		25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	25 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	2 世代繁殖及び発生毒性試験 (ラット)
ADI (mg/kg 体重/日)		0.03	0.03	0.025

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	血（漿）中最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GC	ガスクロマトグラフィー
GC-ECD	電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー
GC- μ ECD	微量電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー
HIV	ヒト免疫不全ウイルス
HPLC-UV	UV 検出器付き高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC-MS	液体クロマトグラフィー・質量分析
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
radio-HPLC	放射線検出器付き高速液体クロマトグラフィー
SCAN	欧州委員会動物栄養に関する科学委員会 (The Scientific Committee for Animal Nutrition)
SPF	Specific Pathogen Free
T.Bil	総ビリルビン
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 15th Ed. 2013
3. JECFA: Diclazuril. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1995, nos 859 on INCHEM
4. EMEA: DICLAZURIL. Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1996
5. 医学大辞典, 南山堂, 2004 年
6. 日本イーライリリー株式会社. ジクラズリル残留基準値（インポートトレランス）設定のための資料（非公表）
7. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-268, “PROTAZIL Antiprotozoal Pellets, 1.56% diclazuril Oral Pellets Horses”, Sponsored by: Schering-Plough Animal Health Corp., 2007
8. JECFA: Diclazuril. Residues of some veterinary drugs in foods and animals, 41/8, 1995
9. JECFA: Diclazuril. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 41, 1998, nos 921 on INCHEM
10. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY, ORIGINAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 140-951, “CLINACOX™ (diclazuril)”, Sponsored by: Schering-Plough Animal Health Corp., 1999
11. EMA: Diclazuril. Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, European public MRL assessment report (EPMAR), 2013
12. EMEA: DICLAZURIL (Extension to all ruminants and porcine species). Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2004
13. European Commission: Report of the Scientific Committee for Animal Nutrition (SCAN) of the Extension of Use of Diclazuril (E-771) to the Feedingstuff for Rabbits (adopted on 28 April 2000)
14. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 27 年 3 月 26 日付、平成 27 年厚生労働省告示第 137 号）
15. 日本イーライリリー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書ベコクサン 添付資料（非公表）