

(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 26 年 5 月 13 日付け府食第 375 号) 別添 動物用医薬品評価書「ジクラズリル」
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. 谷村顕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.