

平成21年3月19日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

平成20年12月4日付け厚生労働省発食安第1204005号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくエプリノメクチンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

エプリノメクチン

1. 概要

(1) 品目名：エプリノメクチン(Eprinomectin)

(2) 用途：寄生虫駆除剤（牛の外部寄生虫及び内部寄生虫並びに鹿の内部寄生虫の駆除）

エプリノメクチンは放線菌*Streptomyces avermitilis*から発酵生産されるアベルメクチンB1a及びB1bを出発原料とし、4”位の水酸基を化学合成的にアセチルアミノ基に置換した誘導体で、アベルメクチン系化合物に分類される。エプリノメクチンB1aはエプリノメクチン中（エプリノメクチンB1a及びB1bの合計）の90%以上を占めている。エプリノメクチンの作用機序は、アベルメクチン系化合物に共通する作用機序、すなわち寄生虫の筋肉細胞及び神経細胞に存在するグルタミン酸開口型塩素イオンチャネル活性を高めて、筋肉細胞及び神経細胞に過分極を生じることにより、寄生虫の麻痺による駆虫作用をもたらすと考えられている。牛及び鹿の寄生虫駆除剤として欧米等51カ国で承認されている（2007年1月現在）が、国内では承認されていない。

一般の残留基準の設定については、農林水産省よりエプリノメクチンを有効成分とする製剤（エプリネックス トピカル）の承認申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてエプリノメクチンについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

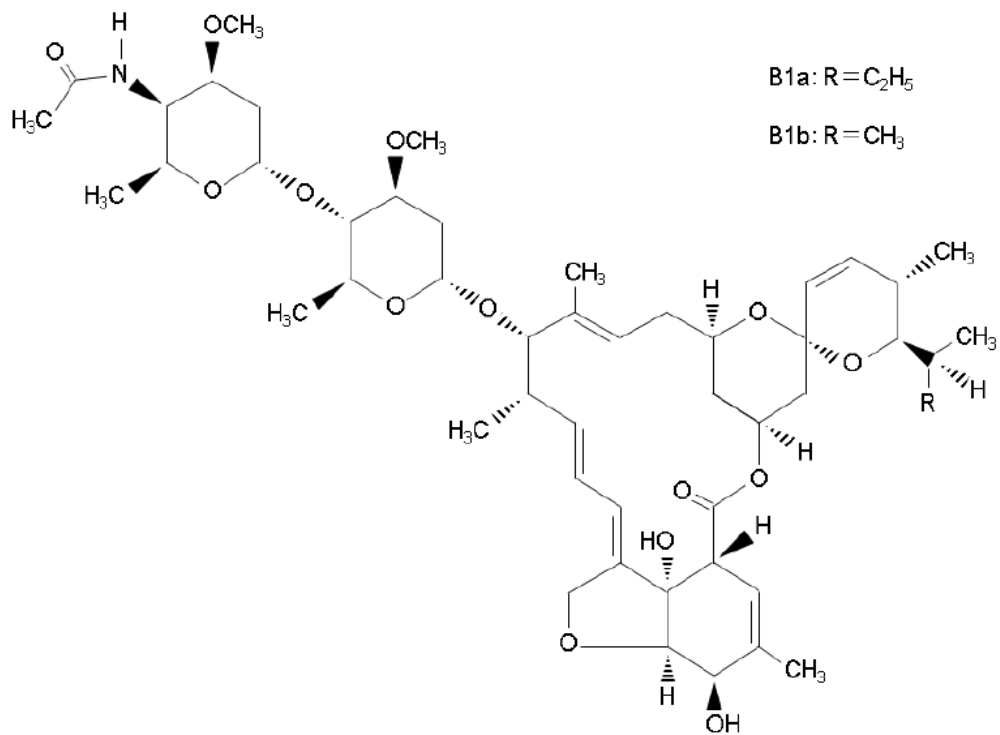
①エプリノメクチンB1a

(10*E*, 14*E*, 16*E*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*S*, 6' *R*, 8*R*, 12*S*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-6' -[(*S*)-*sec*-butyl]-21, 24-dihydroxy-5' , 11, 13, 22-tetramethyl-2-oxo-(3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}]pentacosa-10, 14, 16, 22-tetraene)-6-spiro-2' -(5' , 6' -dihydro-2' *H*-pyran)-12-yl 4-*O*-(4-acetamido-2, 4, 6-trideoxy-3-*O*-methyl- α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)-2, 6-dideoxy-3-*O*-methyl- α -L-arabinohexopyranoside (IUPAC)
(4" *R*)-4" -(acetylamino)-5-*O*-demethyl-4" -deoxyavermectin A_{1a} (CAS)

②エプリノメクチンB1b

(10*E*, 14*E*, 16*E*)-(1*R*, 4*S*, 5' *S*, 6*S*, 6' *R*, 8*R*, 12*S*, 13*S*, 20*R*, 21*R*, 24*S*)-21, 24-dihydroxy-6' -isopropyl-5' , 11, 13, 22-tetramethyl-2-oxo-(3, 7, 19-trioxatetracyclo[15. 6. 1. 1^{4,8}. 0^{20,24}]pentacosa-10, 14, 16, 22-tetraene)-6-spiro-2' -(5' , 6' -dihydro-2' *H*-pyran)-12-yl-4-*O*-(4-acetamido-2, 4, 6-trideoxy-3-*O*-methyl- α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)-2, 6-dideoxy-3-*O*-methyl- α -L-arabinohexopyranoside (IUPAC)
(4" *R*)-4" -(acetylamino)-5-*O*-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-4" -deoxy-25-(1-methylethyl)-avermectin A_{1a} (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 : ①エプリノメクチン B1a C₅₀H₇₅NO₁₄

②エプリノメクチン B1b C₄₉H₇₃NO₁₄

分子量 : ①エプリノメクチン B1a 914.14

②エプリノメクチン B1b 900.11

常温における性状 : 白色～類白色の結晶性粉末

融点(分解点) : 約 163-166°C

溶解性 : エタノールに溶けやすく、水にほとんど溶けない。

(5) 適用方法及び用量

エプリノメクチンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

今回動物用医薬品として承認申請されたものについて、下線を付した。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	500 μ g/kg 体重/を単回背正中線に沿って直接塗布する	アメリカ	0日
		カナダ	0日
		オーストラリア	0日
		ニュージーランド	14日
		EU	15日
		<u>日本</u>	<u>20日</u>
泌乳牛	500 μ g/kg 体重/を単回背正中線に沿って直接塗布する	<u>日本</u>	<u>0日</u>
		全ての承認国	0日
鹿	500 μ g/kg 体重/を単回背正中線に沿って直接塗布する	カナダ	0日
		オーストラリア	0日
		ニュージーランド	7日

2. 対象動物における分布、代謝

・ウシにおける分布、代謝試験

牛 (6頭) にエプリノメクチンを500 μ g/kg体重で単回経皮投与した。投与後経時的 (6、12、24、36、48、60、72、84、96及び108時間、投与後5、6、7、8、9、11、14、17、21、28及び35日) に採血した。薬物動態パラメータを以下に示す。経皮投与したエプリノメクチンは、投与7~10日後までに吸収されたが、投与後17及び21日でもわずかな吸収が認められた。

投与量 (μ g/kg)	最高血漿中濃度 (ng/mL)	最高血漿中濃度 到達時間(hr)	血漿薬物濃度曲線 下面積(ng-hr/mL)	一時モーメント曲線 下面積(ng-hr ² /mL)	平均滞留時間 (hr)
500	22.5 \pm 5.51	84 \pm 24	3472 \pm 462	570040 \pm 100498	165 \pm 27

牛 (12頭、投与後7、14、21及び28日の3頭/群) に、[5-³H] 標識エプリノメクチンを500 μ g/kg体重で経皮投与した。血漿中のエプリノメクチンの放射活性濃度は投与後9~14日で最高濃度 (C_{max}) に達し、その濃度は4.35-21.1 ng/mLであった。血漿中のエプリノメクチンB1aのC_{max}は7.33-19.74 ng/mLであった。

各群から得られた肝臓、腎臓、脂肪、筋肉、筋肉 (投与部位)、血漿、糞及び尿における放射活性の総残留濃度が低いことから、総残留濃度がある程度認められる検体について、代謝プロファイルの分析を行った。エプリノメクチン及びその代謝物の放射活性濃度を測定したところ、組織の大半では5~7種類の代謝物が検出されたがほとんどは微量であった。特に組織及び血漿では代謝物の割合は極めて低く、全放射活性に対して10%に満たなかった。糞中の代謝物の割合は組織及び血漿中に比べて比較的高いが、代謝物の占める割合は11%であった。

各検体においてエプリノメクチンの未変化体は最も多く認められ、全放射活性に対する割合は、肝臓94.8%、腎臓94.5%、脂肪93.9%、筋肉89.9%、筋肉 (投与部位) 91.2%、血漿94.8%、

糞便85.9%であった。エプリノメクチンB1aについては、肝臓86.4%、腎臓86.2%、脂肪86.7%、筋肉82%、筋肉（投与部位）83.3%、血漿87.4%、糞便78.3%であった。

乳牛（4頭）に、 $[5-^3\text{H}]$ 標識エプリノメクチンを $750 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重で経皮投与した。投与後経時的（乳汁の採取：剖検まで12時間毎、採血：投与後6、12時間、その後投与後14日まで12時間毎、組織：投与後21日）に試料を測定した。

血漿中の総放射活性濃度は投与後2～5日に C_{max} に達し、15.96-50.61 ppbであった。投与後21日には放射活性濃度は5.01 ppbとなった。

乳汁中の総放射活性濃度は投与後2～8日に C_{max} に達し、3.08-9.02 ppbであった。投与後14日で乳汁中に排出された総放射活性は0.32%であった。エプリノメクチンの代謝物の活性濃度は低く、もっとも多く認められた代謝物で総放射活性の2.53%であり、乳汁中総放射活性の93.6%は未変化体であった。

組織中の総放射活性濃度は、肝臓145.8 ppb、筋肉（投与部位）87.5 ppb、腎臓21.4 ppb、脂肪12.2 ppb、筋肉0.7 ppbの順で認められた。

乳汁及び肝臓中において総残留物のそれぞれ93.6%及び95.9%が未変化体であったエプリノメクチンB1a及びB1bは、どの個体でも同様の割合（おおよそB1a：B1b=9：1）で代謝されていた。

牛由来の血漿に $[5-^3\text{H}]$ 標識エプリノメクチンを添加（7.5、22、56、109、161 及び 213 ng/mL）し、*in vitro* で血漿タンパク結合率を検討した。いずれの濃度においてもタンパク結合率は99.29%以上であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：エプリノメクチンB1a

② 分析法の概要：

試料に硫酸ナトリウムを加えて混合・攪拌し、塩化メチレン/アセトン混液を加えて均質化した。遠心分離を行い、上清は溶媒を除去して塩化メチレンに再溶解させた。アミノプロピルカラムに通した後、エタノール/酢酸エチル混液で抽出し溶媒を留去した。メタノールに再溶解させてさらに溶媒を留去し、30%N-メチルイミダゾール含有アセトニトリル溶液を加えて再溶解して分析用試料とし、高速液体クロマトグラフ-蛍光検出法により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

定量限界 2-2.68 ppb

(2) 組織における残留

① ウシにエプリノメクチンとして $500 \mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を単回背正中線に直接塗布した。投与後7、14 及び24 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるエプリノメクチンB1a 濃度を表1 に示す。

ウシにエプリノメクチンとして 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を単回背正中線に直接塗布した。投与後 10、17、24、34、44 及び 55 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるエプリノメクチン B1a 濃度を表 2 に示す。

(表 1) エプリノメクチンとして 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を単回背正中線に直接塗布した時の食用組織中のエプリノメクチン B1a 濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
7	7.3 \pm 2.2	33.2 \pm 5.6	1067.3 \pm 384.2	112.1 \pm 37.8	0.026.6 \pm 0.011.5
14	<2.1(2), 2.8, 3.2	<2.1, 4.9, 14.5, 16.1	432.0 \pm 296.6	39.0 \pm 27.5	<2.1, 2.9 12.1, 20.3
24	<2.1	<2.1(3), 2.6	88.2 \pm 60.6	<2.1	<2.1

数値(n=4)は、分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：2.1 ppb

(表 2) エプリノメクチンとして 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を単回背正中線に直接塗布した時の食用組織中のエプリノメクチン B1a 濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
10	6 \pm 2	26 \pm 12	748 \pm 78	74 \pm 14
17	<2(2), 2(2), 3	8 \pm 4	237 \pm 125	40 \pm 19
24	<2	<2(3), 3, 8	56 \pm 28	9 \pm 5
34	-	<2	26 \pm 24	<2(2), 3(2), 10
44	-	<2	<2, 2(2), 6, 8	<2
54	-	-	<2	<2

数値(n=5)は、分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
-は分析を実施せず。
定量限界：2 ppb

② 泌乳牛にエプリノメクチンとして 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を単回背正中線に直接塗布した。投与後 0.5 日 (12 時間) から 10.5 日 (252 時間) の乳中におけるエプリノメクチン B1a 濃度を表 1 に示す。

泌乳牛にエプリノメクチンとして 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を単回背正中線に直接塗布した。投与後 0.5 日 (12 時間) から 13.5 日 (324 時間) の乳中におけるエプリノメクチン B1a 濃度を表 2 に示す。

(表1) エプリノメクチンとして 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を単回背正中線に直接塗布した時の乳中のエプリノメクチン B1a 濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	乳	試験日 (投与後日数)	乳
0.5	<2.68	6	4.23 \pm 1.00
1	<2.68(6), 2.87	6.5	3.83 \pm 0.79
1.5	<2.68(4), 2.90, 4.43, 4.60	7	<2.68(2), 2.68, 2.70, 3.00, 3.51, 3.54
2	<2.68(2), 2.78, 3.11, 3.27, 4.52, 5.48	7.5	<2.68(4), 3.47, 3.49, 3.60
2.5	<2.68, 3.16, 3.21, 3.34, 4.20, 4.25, 6.35	8	<2.68(4), 2.70, 3.12, 4.18
3	3.79 \pm 0.77	8.5	<2.68(4), 2.83, 2.98, 3.24
3.5	4.52 \pm 1.17	9	<2.68(5), 2.74, 3.11
4	<2.68, 3.70, 3.82, 4.21, 4.28, 4.56, 4.84	9.5	<2.68(5), 2.71, 3.17
4.5	4.27 \pm 0.81	10	<2.68(6), 2.68
5	4.10 \pm 0.81	10.5	<2.68
5.5	4.35 \pm 0.99		

数値(n=7)は、分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：2.68 ppb

(表2) エプリノメクチンとして 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重を単回背正中線に直接塗布した時の乳中のエプリノメクチン B1a 濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	乳	試験日 (投与後日数)	乳
0.5	<2.3	7.5	<2.3-2.7
1	<2.3	8	<2.3-2.4
1.5	<2.3-6.6	8.5	<2.3
2	<2.3-11.4	9	<2.3
2.5	<2.3-11.3	9.5	<2.3
3	<2.3-11.0	10	<2.3
3.5	<2.3-9.2	10.5	<2.3
4	<2.3-8.6	11	<2.3
4.5	<2.3-7.9	11.5	<2.3
5	<2.3-6.9	12	<2.3
5.5	<2.3-5.1	12.5	<2.3
6	<2.3-5.5	13	<2.3
6.5	<2.3-4.5	13.5	<2.3
7	<2.3-3.4		

数値(n=20)は、分析値又は分析値の範囲(最小値-最大値)で示す。
定量限界：2.3 ppb

- ③ シカにエプリノメクチンとして 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重(常用量の 1.5 倍)を単回背正中線に直接塗布した。投与後 7、14、21 及び 28 日の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるエプリノメクチン B1a 濃度を以下に示す。

エプリノメクチンとして 750 μ g/kg 体重を単回背正中線に直接塗布した時の組織中のエプリノメクチンB1a 濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
7	7 \pm 2	8 \pm 3	47 \pm 22	33 \pm 17
14	5 \pm 2	23 \pm 12	5 \pm 2	4 \pm 2
21	3 \pm 1	<2(5), 2	<2	<2
28	<2(3), 2(3)	<2	<2	<2

数値(n=6)は、分析値又は平均値 \pm 標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
定量限界：2 ppb

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき、平成20年3月11日付け厚生労働省発食安第0311013号及び平成20年6月2日付け厚生労働省発食安第0602007号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたエプリノメクチンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

無毒性量：0.4 mg/kg体重/日

(動物種) ラット
(投与方法) 混餌投与
(試験の種類) 繁殖試験
(期間) 2世代

安全係数：100

ADI：0.004 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況等

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドを調査したところ、全ての国で牛に、豪州、カナダ及びニュージーランドで鹿に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：エプリノメクチンB1a

食品安全委員会によって作成された食品健康影響評価において、主要な残留物はエプリノメクチンB1aであり、乳汁及び肝臓における適切な残留マーカであると評価されており、また各国においても分析対象化合物としてエプリノメクチンB1aが用いられているため、エプリノメクチンB1aのみを規制の対象とした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) ADI比

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	4.3
幼小児（1～6歳）	10.3
妊婦	4.3
高齢者（65歳以上）*	4.2

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

(4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

エプリノメクチン (寄生虫駆除剤)

食品名	基準値* ¹ 案 ppm	基準値* ¹ 現行 ppm	国際* ¹ 基準 ppm	米国* ¹ ppm	豪州* ¹ ppm	カナダ* ¹ ppm	EU* ¹ ppm	NZ* ¹ ppm	休薬期間の設 定国及び地域	残留試験成績	
										参照値 (ppb)	試験日
牛の筋肉	0.1	0.10	0.1	0.1	0.1	0.1	0.05	0.05			
その他の陸棲哺乳類に 属する動物* ² の筋肉	0.1	0.1			0.1				0日：豪州	7±2 (常用量の 1.5倍量)	7日
牛の脂肪	0.25	0.25	0.25		0.5		0.25	0.25			
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.1	0.1							0日：豪州	8±3 (常用量の 1.5倍量)	7日
牛の肝臓	2	2.00	2	4.8		1.0	1.5	1.5			
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.3	2			2				0日：豪州	47±22 (常用量の 1.5倍量)	7日
牛の腎臓	0.3	0.30	0.3				0.3	0.3			
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.3	2			2				0日：豪州	33±17 (常用量の 1.5倍量)	7日
牛の食用部分	2	2			2				0日：豪州	1067.3±384.2	7日 (肝臓)
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.3	2			2				0日：豪州	47±22 (常用量の 1.5倍量)	7日 (肝臓)
乳	0.02	0.02	0.02	0.012	0.03	0.02	0.02	0.02			

平成17年11月29日厚生労働省告示499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

*1：エプリノメクチンB1aとしての基準値をいう。

*2：その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(別紙2)

エプリノメクチンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 ^{*4} (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	4.9 ^{*2}	2.3 ^{*2}	4.7 ^{*2}	4.9 ^{*2}
牛の脂肪	0.25				
牛の肝臓	2	0.2	0.1	0.2 ^{*3}	0.2
牛の腎臓	0.3	0.1	0.1	0.3	0.1
牛の食用部分 ^{*1}	2	0.8	0.1	0.6	0.8
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.1	0.1	0.0	0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.3				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.3				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.3				
乳	0.02	2.9	3.9	3.7	2.9
計		9.1	6.5	9.5	9.1
ADI 比 (%)		4.3	10.3	4.3	4.2

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

*1: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、牛及びその他の陸棲哺乳類に属する動物について肝臓を参照とした。

*2: 脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*3: 妊婦の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*4: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(参考)

これまでの経緯

平成20年 3月11日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年 3月13日	第230回食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年 6月2日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年 6月5日	第241回食品安全委員会（要請事項説明）
平成20年 7月16日	第97回動物用医薬品専門調査会
平成20年 9月30日	第98回動物用医薬品専門調査会
平成20年11月6日	食品安全委員会における食品健康影響評価（案）の公表
平成20年12月4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成20年12月9日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成21年 2月26日	第275回食品安全委員会（報告） 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知

●薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクト リーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)