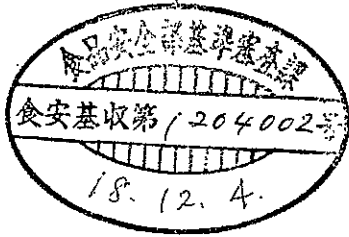




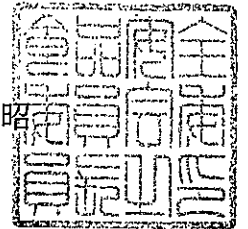
資料 2-1



府食第959号
平成18年11月30日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成18年4月21日付け厚生労働省発食安第0421002号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718038号をもって貴省から当委員会に対して求められたイベルメクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法(平成15年法律第48号)第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細をまとめたものは別紙のとおりです。

記

イベルメクチンの1日摂取許容量を0.001mg/kg体重/日と設定する。

動物用医薬品評価書

イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口
投与剤(エクイバランゴールド)の食品健康影響評価について

2006年11月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. イベルメクチンについて	3
2. プラジクアンテルについて	3
3. エクイバラゴールドについて	3
4. 安全性に関する知見等について	3
5. 食品健康影響評価について	4

<別添目次>

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	1
2-2. 毒性試験	6
(1) 急性毒性試験	6
(2) 亜急性毒性試験	6
(3) 慢性毒性試験/発がん性試験	8
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	8
(5) 遺伝毒性試験	10
(6) 一般薬理試験	11
(7) 局所刺激性試験	12
(8) 免疫毒性試験	12
(9) ヒトにおける知見	12
(10) その他	13
3. 食品健康影響評価について	14
4. 参考文献	16

〈審議の経緯〉

平成18年 4月24日	農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成18年 4月27日	第141回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 4月28日	第52回動物用医薬品専門調査会
平成18年 6月23日	第55回動物用医薬品専門調査会
平成18年 7月18日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受（24条2項関連）
平成18年 7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 7月26日	第57回動物用医薬品専門調査会
平成18年 9月 5日	第59回動物用医薬品専門調査会
平成18年 9月28日	
平成18年 10月27日	国民からの意見情報の募集
平成18年11月29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会へ報告
平成18年11月30日	第169回食品安全委員会 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣、農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

H18. 6. 30 まで

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

H18. 7. 1 から

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	見上	彪
	小泉	直子
	長尾	拓
	野村	一正
	畑江	敬子
	本間	清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	小川	久美子
	渋谷	淳
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	修治
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一
吉田	緑

イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤(エクイバランゴールド)の食品健康影響評価について

食品安全委員会は食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条1項第8号の規定に基づき農林水産大臣から「イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤(エクイバランゴールド)」、同法第24条1項第1号及び同法第24条2項の規定に基づき厚生労働大臣から「イベルメクチン」、「プラジクアンテル」について、意見を求められた。(平成18年4月24日、平成18年7月18日関係書類を接受)

1. イベルメクチンについて⁽¹⁾⁽²⁾

イベルメクチンは *Streptomyces avermitilis* の特定の株が産生するアベルメクチン類に由来する半合成化合物で、2種の化合物の混合物である。アベルメクチン類は線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発する。作用機作としては、膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl⁻イオンチャンネルに作用して Cl⁻イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。動物用の内寄生虫の駆除剤として世界各国で広く利用されている。また、ヒト用医薬品としても古くから世界的に使用されている。

2. プラジクアンテルについて⁽³⁾⁽⁴⁾

プラジクアンテルはピラジノイソキノリンのラセミ誘導体で種々の条虫や吸虫に有効な駆虫薬であり、寄生虫の外被(被膜)に作用し、カルシウムイオンの流入を促進して虫体筋肉の収縮、痙攣性麻痺を含めた種々の二次的な生化学的反応を起こす。国内ではスズキ目魚類のはだむしの駆除、EU ではヒツジ、ウマの寄生虫の駆除に対して使用が認められている。また、ヒト用医薬品としても古くから世界的に使用されている。

3. エクイバランゴールドについて⁽¹⁾

製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はイベルメクチン及びプラジクアンテルである。

②効能・効果

効能・効果は馬に寄生する大円虫、小円虫、馬回虫及び条虫の駆除である。

③用法・用量

馬体重1kg当たり製剤12.9mg(イベルメクチン0.2mg、プラジクアンテル1gを含む)を経口投与する。休薬期間は27日である。

④その他

粘稠化剤、抗酸化剤、溶剤が使用されているが、いずれも食品添加物、化粧品、あるいは医薬品における使用歴があり、製剤中の含有量もごく微量である。

4. 安全性に関する知見等について⁽³⁾⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾

イベルメクチンあるいはプラジクアンテルを主剤とする製剤は、上記の通りすでに国内で使用されている。イベルメクチンについては、平成7年に厚生省(当時)において1µg/kg体重/日のADIが設定されており、平成18年に食品安全委員会としてもこれを見直す必要はないとしたところである。プラジクアンテルについては、EMEAで0.17mg/kg体重/日のADIが設定されているが、

JECFA等国際機関における評価は行われていない。また、日本においては暫定基準¹が設定されているが、ADIの設定はされていない。なお、本製剤は馬に経口投与されるが、イベルメクチンのMRLを順守するために設定された使用条件下において、プラジクアンテルの肉、脂肪等の食用部における残留量は検出下限未満であることが確認されている。

5. 食品健康影響評価について

本製剤は馬に経口投与されるが、日本においてプラジクアンテルのADIは設定されておらず、馬における使用歴もないことから、プラジクアンテルのADI設定について別添の通り評価を実施した。イベルメクチンについては1µg/kg体重/日のADIがすでに設定されている。

また、イベルメクチンとプラジクアンテルを含む製剤を投与した試験の結果から、薬物動態に相互作用は認められず、急性毒性について相乗作用は認められていない。さらに、適切に使用される限りイベルメクチンとプラジクアンテルが同時に残留する可能性はないと考えられる。

エクイバランゴールド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当と考えられる。

イベルメクチン	0.001mg/kg体重/日
プラジクアンテル	0.30mg/kg体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

5. <参考文献>

- (1)エクイバランゴールド輸入承認申請書添付資料:起源又は開発の経緯(未公表)
- (2)グッドマンギルマン薬理学
- (3)エクイバランゴールド輸入承認申請書添付資料:残留試験に関する資料(未公表)
- (4)厚生省食品衛生調査会資料
- (5)EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, PRAZIQUANTEL, SUMMARY REPORT(1), 1996.
- (6)イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤(アイボメクトピカル)の再審査に係る食品健康影響評価について

¹平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた基準

動物用医薬品評価書

イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口
投与剤(エクイマックス)の食品健康影響評価について

2006年11月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. イベルメクチンについて	3
2. プラジクアンテルについて	3
3. エクイマックスについて	3
4. 安全性に関する知見等について	3
5. 食品健康影響評価について	4

<別添目次>

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	1
2-2. 毒性試験	6
(1) 急性毒性試験	6
(2) 亜急性毒性試験	6
(3) 慢性毒性試験/発がん性試験	8
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	8
(5) 遺伝毒性試験	10
(6) 一般薬理試験	11
(7) 局所刺激性試験	12
(8) 免疫毒性試験	12
(9) ヒトにおける知見	12
(10) その他	13
3. 食品健康影響評価について	14
4. 参考文献	16

〈審議の経緯〉

平成18年 4月24日	農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成18年 4月27日	第141回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 4月28日	第52回動物用医薬品専門調査会
平成18年 6月23日	第55回動物用医薬品専門調査会
平成18年 7月18日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受（24条2項関連）
平成18年 7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 7月26日	第57回動物用医薬品専門調査会
平成18年 9月 5日	第59回動物用医薬品専門調査会
平成18年 9月28日	
— 10月27日	国民からの意見情報の募集
平成18年11月29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会へ報告
平成18年11月30日	第169回食品安全委員会 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣、農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

H18.6.30まで

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

H18.7.1から

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	見上	彪
	小泉	直子
	長尾	拓
	野村	一正
	畑江	敬子
	本間	清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	小川	久美子
	渋谷	淳
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	修治
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一
吉田	緑

イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤(エクイマックス)の食品健康影響評価について

食品安全委員会は食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条1項第8号の規定に基づき農林水産大臣から「イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤(エクイマックス)」、同法第24条1項第1号及び同法第24条2項の規定に基づき厚生労働大臣から「イベルメクチン」、「プラジクアンテル」について、意見を求められた。(平成18年4月24日、平成18年7月18日関係書類を接受)

1. イベルメクチンについて^{(1),(2)}

イベルメクチンは *Streptomyces avermitilis* の特定の株が産生するアベルメクチン類に由来する半合成化合物で、2種の化合物の混合物である。アベルメクチン類は線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発する。作用機作としては、膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl⁻イオンチャンネルに作用して Cl⁻イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。動物用の内寄生虫の駆除剤として世界各国で広く利用されている。また、ヒト用医薬品としても古くから世界的に使用されている。

2. プラジクアンテルについて^{(1),(2)}

プラジクアンテルはピラジノイソキノリンのラセミ誘導体で種々の条虫や吸虫に有効な駆虫薬であり、寄生虫の外被(被膜)に作用し、カルシウムイオンの流入を促進して虫体筋肉の収縮、痙攣性麻痺を含めた種々の二次的な生化学的反応を起こす。国内ではスズキ目魚類のはだむしの駆除、EU ではヒツジ、ウマの寄生虫の駆除に対して使用が認められている。また、ヒト用医薬品としても古くから世界的に使用されている。

3. エクイマックスについて⁽¹⁾

製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はイベルメクチン及びプラジクアンテルである。

②効能・効果

効能・効果は馬に寄生する大円虫、小円虫、馬回虫及び条虫の駆除である。

③用法・用量

馬体重1kg当たり製剤10.7mg(イベルメクチン0.2mg、プラジクアンテル1.5gを含む)を経口投与する。休薬期間は35日である。

④その他

粘稠化剤、着色料、賦形剤が使用されているが、いずれも食品添加物、化粧品、あるいは医薬品における使用歴があり、製剤中の含有量もごく微量である。

4. 安全性に関する知見等について^{(3),(4),(5),(6)}

イベルメクチンあるいはプラジクアンテルを主剤とする製剤は、上記の通りすでに国内で使用されている。イベルメクチンについては、平成7年に厚生省(当時)において1µg/kg体重/日のADIが設定されており、平成18年に食品安全委員会としてもこれを見直す必要はないとしたところである。プラジクアンテルについては、EMAで0.17mg/kg体重/日のADIが設定されているが、

JECFA等国際機関における評価は行われていない。また、日本においては暫定基準¹が設定されているが、ADIの設定はされていない。なお、本製剤は馬に経口投与されるが、イベルメクチンのMRLを順守するために設定された使用条件下において、プラジクアンテルの肉、脂肪等の食用部における残留量は検出下限未満であることが確認されている。

5. 食品健康影響評価について

本製剤は馬に経口投与されるが、日本においてプラジクアンテルのADIは設定されておらず、馬における使用歴もないことから、プラジクアンテルのADI設定について別添の通り評価を実施した。イベルメクチンについては1 μ g/kg体重/日のADIがすでに設定されている。

また、イベルメクチンとプラジクアンテルを含む製剤を投与した試験の結果から、薬物動態に相互作用は認められず、急性毒性について相乗作用は認められていない。さらに、適切に使用される限りイベルメクチンとプラジクアンテルが同時に残留する可能性はないと考えられる。

エクイマックス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当と考えられる。

イベルメクチン	0.001mg/kg体重/日
プラジクアンテル	0.30mg/kg体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

5. <参考文献>

- (1)エクイマックス輸入承認申請書添付資料:起源又は開発の経緯(未公表)
- (2)グッドマンギルマン薬理学
- (3)エクイマックス輸入承認申請書添付資料:残留試験に関する資料(未公表)
- (4)厚生省食品衛生調査会資料
- (5)EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, PRAZIQUANTEL, SUMMARY REPORT(1), 1996.
- (6)イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤(アイボメクトピカル)の再審査に係る食品健康影響評価について

¹平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた基準

(参考)

動物用医薬品評価書

イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤(アイボメックトピカル)の再審査に係る食品健康影響評価について

2006年7月

食品安全委員会

〈審議の経緯〉

平成18年 4月24日	農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成18年 4月27日	第141回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 4月28日	第51回動物用医薬品専門調査会
平成18年 5月25日	第53回動物用医薬品専門調査会
平成18年 6月 8日	
— 7月7日	国民からの意見情報の募集
平成18年 7月19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
平成18年 7月20日	第153回食品安全委員会 同日付で食品安全委員会委員長から農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

H18.6.30まで

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

H18.7.1から

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	見上	彪
	小泉	直子
	長尾	拓
	野村	一正
	畑江	敬子
	本間	清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	小川	久美子
	渋谷	淳
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	修治
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一
吉田	緑

イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤(アイボメクトピカル)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. アイボメクトピカルについて⁽¹⁾

アイボメクトピカルは平成8年2月16日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(6年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はイベルメクチンである。

②効能・効果

効能・効果は牛(搾乳牛及び分娩予定日前28日間の乳用牛を除く)の所定の内部寄生虫(オステルターグ胃虫、牛腸結節虫、クーペリア、毛様線虫、乳頭糞線虫及び牛肺虫)、外部寄生虫(疥癬ダニ、シラミ及びノサシバエ)の駆除、マダニの吸血の抑制である。

③用法・用量

牛(搾乳牛及び分娩予定日前28日間の乳用牛を除く)に体重1kgあたり0.1mLを背線部のき甲から尾根にかけて直線的に注いで使用する。食用に供するためにと殺する前37日間が使用禁止期間とされている。

④その他

pH調整剤(トリエタノールアミン)と撥水剤(高級アルコールと脂肪酸のエステルのワックス)が含有されるが、いずれも微量で影響は無視できると考えられる。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について^{(2),(3),(4),(5)}

アイボメクトピカルについては、上記のとおり国内では牛を対象に使用されている。EU、米国、オーストラリアにおいても広く使用されている。主剤であるイベルメクチンについては、平成7年に厚生省(当時)において1 μ g/kg体重/日のADIが設定されている。なお、諸外国では、JECFAで1 μ g/kg体重/日、EMAで10 μ g/kg体重/日、FDAで1 μ g/kg体重/日、のADIが設定されている。日本、JECFAの評価においてADIの根拠となった試験はマウス(CF-1)の催奇形性試験である。一方、EMA、FDAは同じイヌの亜急性毒性試験を根拠としているが、安全係数の違いから異なったADIが設定されている。日本及びJECFAでもこの亜急性毒性試験は評価したうえで、イヌよりもイベルメクチン類に高感受性のCF-1マウスにおける知見を適当としたものであり、毒性試験それ自体は新しい知見ではない。

(2)安全性に関する研究報告について^{(6),(7)}

調査期間中のMedlineを含むデータベース検索、農林水産省による定期的再評価スクリーニングの結果、副作用に関する論文が報告されているが、現在のADIに影響するものではなかった。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁶⁾

対象動物に対する安全性については、承認申請時及び調査期間中に牛2026頭の調査が実施され、承認時には把握されていなかった牛に対する新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る食品健康影響評価について

本製剤の主剤であるイベルメクチンについては、既に日本において1 μ g/kg体重/日のADIが設定されている。承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作

用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられ、これを見直す必要性はないと考えられる。

<参考文献>

- (1) アイボメクトピカル再審査申請書(未公表)
- (2) 厚生省食品衛生調査会資料
- (3) JECFA FAS 31
- (4) EMEA: COMMITTEE MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, IVERMECTIN, SUMMARY REPORT(5)
- (5) FDA : Freedom of Information Summary, NADA 128-409
- (6) アイボメクトピカル再審査申請書添付資料:使用成績などの調査概要(未公表)
- (7) H. Tjälve(1997);Adverse reactions to veterinary drugs reported in Sweden during 1991-1995
J. Vet. Pharmacol. Therap. 20, 105-110, 1997