

分科会審議品目（動物用医薬品関係）

○ ポジティブリスト制度関係（動物用医薬品）

- ・ モネパンテル（薬事法に基づく承認申請に伴う残留基準の設定）・・・・・・・・ 1

・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）
・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）
と2文書がございます。

厚生労働省発食安0203第8号
平成23年2月3日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

モネパンテル

平成23年2月23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23年2月3日付け厚生労働省発食安0203第8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項の規定に基づくモノパントルに係る食品規格（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)

モネパンテル

今般の残留基準の検討については、本剤が「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針」(平成16年2月5日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知)に基づき、残留基準設定について要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：モネパンテル [Monepantel]

(2) 用途：羊/寄生虫駆除剤

モネパンテルは、線虫の神経筋に対してきわめて迅速かつ強力な浸透作用を有し、線虫に特異的なニコチン型アセチルコリン受容体と結合することにより虫体を麻痺させる。

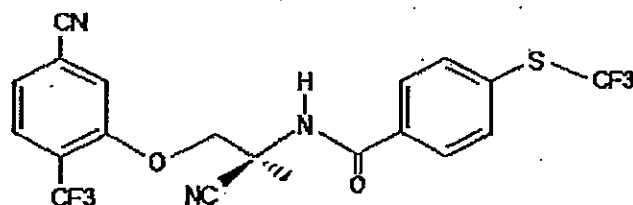
動物用医薬品としては、消化管線虫駆虫薬として経口投与剤が開発されており、EU及びニュージーランドで承認・販売されているが、日本では未承認である。

(3) 化学名：

N-[(1*S*)-1-Cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl]-4-trifluoromethylsulfanyl-benzamide (IUPAC)

N-[(1*S*)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-[(trifluoromethyl)thio]-benzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₂₀H₁₃F₆N₃O₂S

分子量：473.39

(5) 適用方法及び用量

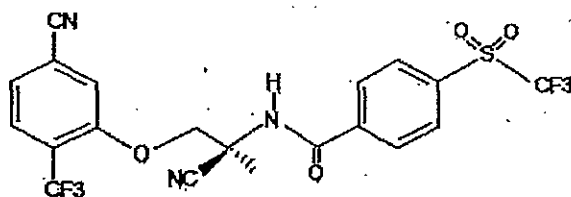
モネパンテルの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
羊	3.75mg/kg 体重を単回経口投与	EU、ニュージーランド	7日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：モネパンテルスルホン



② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、遠心分離して得られた上清を脂肪、腎臓及び筋肉は逆相ポリマーカラム、肝臓は C18 カラム及びシリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

(2) 残留試験結果

(単位：ppb)

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度*	
羊	3.75mg/kg 体重を単回経口投与	7日	筋肉	191.8±100.9	定量限界 10
			脂肪	3144.5±962.2	
			肝臓	1729.5±587.9	
			腎臓	472.4±179.8	

*：数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。

3. 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 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたモネパンテルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：1mg/kg 体重/日 (発がん性は認められなかった)

(動物種) マウス

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 発がん性試験

(期間) 78 週間

安全係数：1000

毒性学的 ADI : 0.001mg/kg 体重/日

4. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、EU 及びニュージーランドにおいて羊及び山羊に残留基準が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

モネパンテルスルホンとする。

投与7日（休薬期間）後において、各組織の総残留に占める代謝物のモネパンテルスルホンの割合が、筋肉：94%、脂肪：68%、肝臓：68%、腎臓：68%と高い（親化合物の割合はnd~12%）ことから、モネパンテルスルホンを規制対象物質とすることとした。なお、EU及びニュージーランドにおいてもモネパンテルスルホンが規制対象物質とされている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

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	6.0
幼小児（1～6歳）	4.3
妊婦	5.7
高齢者（65歳以上）*	5.9

* 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、暴露評価については、食品中の全ての残留がモネパンテルであると仮定して試算を行った。その詳細は別紙2のとおりである。

(別紙1)

モネパンテル

食品名	基準値(案) *4、*5 ppm	EU ppm	ニュージー ランド ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物*1の筋肉	0.7	0.7	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	7	7	7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5	5	5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2	2	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*2、*3	5		

*1: その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2: 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う。

*3: 食用部分については、肝臓の値を参照した。

*4: EU及びニュージーランドの羊の基準値を参照した。

*5: モネパンテルスルホンとして。

(別紙2)

モネパンテルの推定摂取量 (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 (65歳以上) TMDI
その他の陸棲哺乳類に属する動物*1の筋肉	0.7	3.2*3	0.7*3	3.2*3、*4	3.2*3、*4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	7				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*2	5				
計		3.2	0.7	3.2	3.2
ADI 比 (%)		6.0	4.3	5.7	5.9

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

- *1: その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
- *2: 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う。
- *3: 各部位のうち、基準値が最も高い脂肪の値を用いた。
- *4: 妊婦及び高齢者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。

(国民平均の試算例)

食品名	基準値 (ppm) (A)	モネパンテルスルホンのモネパンテルへの換算値 (B)	総残留に占めるモネパンテルスルホンの割合 (%) (C)	当該食品の摂取量 (g/人/日) (D)	全ての残留をモネパンテルと仮定した場合のモネパンテル摂取量 (μg) * (A) × (B) × (100/(C)) × (D)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.7	0.94 (473/505)	94	0.33	3.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	7		68		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5		68		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2		68		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5		68		
計					3.2
ADI 比 (%)					6.0

*: (A)については各部位のうち、基準値が最も高い脂肪の値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成21年 3月 3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22年 9月 9日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成23年 2月 3日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
平成23年 2月10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

● 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]

石井 里枝	埼玉衛生研究所食品部門専門研究員
○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
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究官
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	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准教授
鱒淵 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)

(答申案)

モネパンテル

食品名	残留基準値* ³ ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物* ¹ の筋肉	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分* ²	5

*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2：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う。

*3：モネパンテルスルホンとして

府食第702号
平成22年9月9日

厚生労働大臣
長妻 昭 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直子

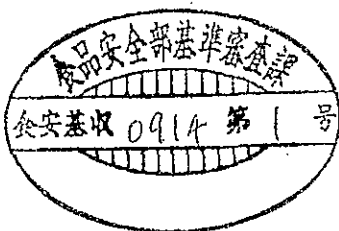
食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年3月3日付け厚生労働省発食安第0303001号をもって貴省から当委員会に意見を求められたモネパンテル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は別添のとおりです。

記

モネパンテルの一日摂取許容量を0.001 mg/kg 体重/日とする。



動物用医薬品評価書

モネパンテル

2010年9月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット①)	7
(2) 薬物動態試験 (ラット②)	10
(3) 薬物動態試験 (イヌ①)	12
(4) 薬物動態試験 (イヌ②)	13
(5) 薬物動態試験 (羊)	14
(6) 薬物動態及び残留試験 (羊)	15
(7) モネパンテル (静脈内・経口) 及びM2 (静脈内) の薬物動態パラメータ	18
2. 残留試験	19
(1) 残留試験 (羊・単回経口①)	19
(2) 残留試験 (羊・単回経口②)	20
(3) 残留試験 (羊・単回経口③)	21
(4) 残留試験 (羊・反復経口)	21
(5) <i>in vitro</i> 血漿タンパク結合 (ラット、イヌ、羊及び牛血漿)	22
3. 急性毒性試験	22
4. 亜急性毒性試験	22
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)	22
(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)	23
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(4) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	27
5. 慢性毒性試験	28

(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット)	28
(2) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)	29
6. 発がん性試験	30
(1) 78 週間発がん性試験 (マウス)	30
(2) 104 週間発がん性試験 (ラット)	32
7. 生殖発生毒性試験	32
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)	32
(2) 催奇形性試験 (ラット)	33
(3) 催奇形性試験 (ウサギ)	34
8. 遺伝毒性試験	34
9. 一般薬理試験	35
(1) 小腸輸送能試験 (ラット)	35
(2) 一般状態及び行動に及ぼす作用	35
(3) 循環器系及び呼吸器系に対する影響	35
10. その他の作用について	36
(1) 急性皮膚刺激性試験 (ウサギ)	36
(2) 急性眼刺激性試験 (ウサギ)	36
(3) 局所リンパ節 (LLNA : Local Lymph Node Assay) 試験 による皮膚感作能 (マウス)	36
(4) 肝臓パラメータ及び甲状腺ホルモンへの影響 (ラット)	36
III. 食品健康影響評価	37
1. 毒性学的影響について	37
(1) 亜急性毒性試験	37
(2) 慢性毒性試験	37
(3) 発がん性試験	37
(4) 生殖発生毒性試験	37
(5) 遺伝毒性試験	38
2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	38
3. 食品健康影響評価について	38
・別紙 1 : 代謝物略称及び構造式	39
・別紙 2 : 検査値等略称	40
・参照	41

<審議の経緯>

2009年 3月 3日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第.0303001号）、関係書類の接受
2009年 3月 5日 第276回食品安全委員会（要請事項説明）
2009年 3月17日 第108回動物用医薬品専門調査会
2010年 3月19日 第123回動物用医薬品専門調査会
2010年 4月27日 第125回動物用医薬品専門調査会
2010年 7月 8日 第339回食品安全委員会（報告）
2010年 7月 8日 より8月6日 国民からの御意見・情報の募集
2010年 9月 6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
2010年 9月 9日 第347回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣に通知）

<食品安全委員会委員名簿>

（2009年6月30日まで）

見上 彪 （委員長）
小泉 直子 （委員長代理）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

（2009年7月1日から）

小泉 直子 （委員長）
見上 彪 （委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*：2009年7月9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>

（2009年9月30日まで）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

（2010年3月31日まで）

三森 国敏 （座長）
寺本 昭二 （座長代理）
石川 さと子 能美 健彦
石川 整 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎
寺岡 宏樹 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 丈至
中村 政幸 渡邊 敏明

（2010年4月1日から）

三森 国敏 （座長）
寺本 昭二 （座長代理）
石川 さと子 福所 秋雄

石川	整	舞田	正志
小川	久美子	松尾	三郎
寺岡	宏樹	山口	成夫
天間	恭介	山崎	浩史
頭金	正博	山手	丈至
能美	健彦	渡邊	敏明

要 約

寄生虫駆除剤である「モネパンテル (CAS No. 887148-69-8)」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。

評価に用いた試験成績は、薬物動態 (ラット、イヌ及び羊)、残留 (羊)、急性毒性 (ラット)、亜急性毒性 (マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性 (ラット及びイヌ)、発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性、一般薬理試験等の成績である。

モネパンテルは発がん性試験において発がん性は認められておらず、各種遺伝毒性試験で遺伝毒性も認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADIを設定することが可能であると考えられた。

各種動物における毒性試験の結果、最も低い用量で認められた毒性影響は、マウスを用いた78週間発がん性試験における小葉中心性肝細胞肥大であり、LOAELは1 mg/kg 体重/日であった。このLOAELに安全係数として個体差10、種差10、LOAELを用いることによる追加の10の1,000を適用し、ADIは0.001 mg/kg 体重/日と設定された。