

モキシデクチン (案)

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく動物用医薬品の承認事項変更の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を変更することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しを含め、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、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：モキシデクチン [Moxidectin]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

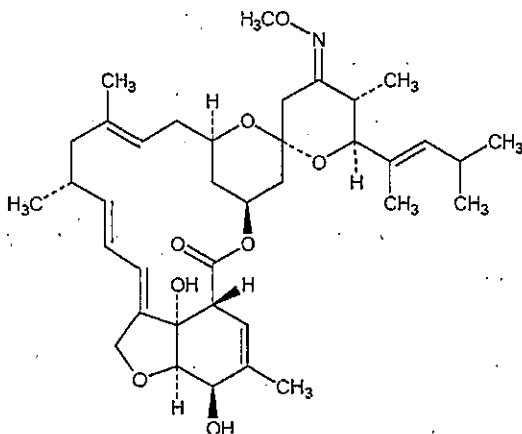
Streptomyces cyaneogriseus subsp. *noncyanogeus* の自然発酵産物であるネマデクチンを化学的に修飾することで生産される半合成のマクロサイクリックラクトンである。作用機序として、グルタミン酸開口型Cl⁻イオンチャネルに作用して、Cl⁻の膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。

国内では、動物用医薬品として牛（搾乳牛を除く。）へのポアオン投与¹による内部寄生虫及び外部寄生虫駆除剤として承認されている。海外においては、牛及び羊では経口又は皮下投与により、泌乳牛では単回ポアオン投与により、馬では単回経口投与により使用される。ヒト用医薬品としての承認はない。

(3) 化学名：

(6*R*, 23*E*, 25*S*)-5-*O*-demethyl-28-deoxy-25-[(1*E*)-1, 3-dimethyl-1-butenyl]-6, 28-epoxy-23-(methoxyimino)milbemycin B (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 : C₃₇H₅₃NO₈
分子量 : 639.82

¹pour-on投与：殺虫剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかけて塗布する方法。

(5) 適用方法及び用量

モキシデクチン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、**休薬期間**となっているものについては、今回薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく使用基準の変更について意見聴取がなされたものを示している。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
モキシデクチンを有効成分とする外皮塗布剤	牛	1日量として体重1kg当たり500 μ g以下の量を背に塗布する。	14日間 168時間(乳)

【海外】

①ポアオン投与剤

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	体重1kg当たりモキシデクチンとして0.5mgを、牛の背線部のき甲から尾根にかけて毛及び皮膚に直接的に注ぐ。	米国	0日間 0時間(乳)
	体重1kg当たりモキシデクチンとして0.5mgを、牛の背線部のき甲から尾根にかけて毛及び皮膚に直接的に注ぐ。	英国	14日間 6日間(乳)

②経口投与剤

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
羊	体重1kg当たりモキシデクチンとして0.2mgを経口投与する。	米国	7日間

③皮下投与剤

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
牛	体重1kg当たりモキシデクチンとして0.2mgを肩の前面か背面に皮下注射する	米国 カナダ	21日間

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・モキシデクチン

② 分析法の概要

[食用組織]

試料からメタノールで抽出する。シリカゲルカラムで精製した後、無水酢酸、メチルイミダゾール及びジメチルホルムアミドを反応させて蛍光誘導体化した後、高速液体クロマトグラフ (FL) により定量する。

定量限界 : 6 ~ 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$

[乳]

試料に水及びアセトニトリルを加えてタンパク質を除去後、シリカゲルカラムにより精製する。メチルイミダゾール及びトリフルオロ酢酸を反応させて蛍光誘導体化した後、高速液体クロマトグラフ (FL) により定量する。

定量限界 : 1.0 ng/mL

(2) 残留試験結果

- ① 牛に³H標識モキシデクチンを単回皮下投与 (0.4 mg/kg 体重/day) し、最終投与7、14、28及び49日後に筋肉、脂肪 (大網脂肪及び背部脂肪)、肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表1: 牛に³H標識モキシデクチンを単回皮下投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g eq}/\text{kg}$)

組織	投与後日数			
	7日	14日	28日	49日
筋肉	29 \pm 4.2	39 \pm 8.4	<10	<4
脂肪 (大網脂肪)	974 \pm 306	778 \pm 60.4	350 \pm 82.8	181 \pm 12.2
脂肪 (背部脂肪)	920 \pm 403	685 \pm 126	359 \pm 84.5	182 \pm 14.1
肝臓	148 \pm 43.2	97 \pm 4.2	47 \pm 11.1	17 \pm 2.9
腎臓	92 \pm 39.5	46 \pm 2.3	21 \pm 4.4	<10

定量限界 : 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

- ② 牛にモキシデクチンを単回皮下投与 (0.2 mg/kg 体重/day) し、最終投与14、21、28、35、42及び49日後に脂肪 (背部脂肪) 肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃

度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表2: 牛にモキシデクチンを単回皮下投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	投与後日数					
	14日	21日	28日	35日	42日	49日
脂肪 (背部脂肪)	275	243	225	153	77	141
肝臓	14	15	<10	<10	<10	<10
腎臓	27	29	22	19	<10	11

定量限界: $10 \mu\text{g}/\text{kg}$

- ③ 牛にモキシデクチン単回及び反復 (28日毎4回) 皮下投与 (いずれも $0.2 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/day) し、単回投与群では投与14及び35日後に、反復投与群では最終投与14、21、28及び35日後に、筋肉及び脂肪におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表3: 牛にモキシデクチンを単回及び反復皮下投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

投与群	組織	投与後日数			
		14日	21日	28日	35日
単回	筋肉	<10	—	—	<10
	脂肪	171	—	—	20
反復 (28日毎4回)	筋肉	<10-13 ^{注)}	<10	<10	<10
	脂肪	247	193	85	37

定量限界: $10 \mu\text{g}/\text{kg}$

—: 分析せず

注) 6例のうち5例から検出せず

- ④ 牛にモキシデクチンを単回ポアオン投与 ($0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ 体重/day) し、投与7、14、21、28、35及び42日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表4: 牛にモキシデクチンを単回ポアオン投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	試験	投与後日数					
		7日	14日	21日	28日	35日	42日
筋肉	試験1及び2	<10	<10	<10	<10	<10	<10

脂肪	試験 1	21	36	31	10	<10	—
	試験 2	—	92	106	77	65	67
肝臓	試験 1 及び 2	11	<10	<10	<10	<10	<10
腎臓	試験 1 及び 2	<10	<10	<10	<10	<10	<10

定量限界：10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

—：分析せず

- ⑤ 牛にモキシデクチンを反復(21日毎5回)ポアオン投与(0.5又は1.0mg/kg体重/day)し、最終投与1、7、14、21、28及び35日後に脂肪及び肝臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表5：牛にモキシデクチンを反復ポアオン投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

投与群	組織	投与後日数					
		1日	7日	14日	21日	28日	35日
0.5 mg/kg 体重/day	脂肪	56	141	163	94	88	41
	肝臓	4	11	8	5	4	2
1.0 mg/kg 体重/day	脂肪	393	386	337	164	132	92
	肝臓	41	39	34	11	8	7

検出限界：0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$

- ⑥ 羊にモキシデクチンを経口投与(0.2mg/kg体重/day)し、最終投与7、14、21、28、35及び42日後に筋肉、脂肪(大網脂肪及び背部脂肪)、肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表6：羊にモキシデクチンを経口投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	試験	投与後日数					
		7日	14日	21日	28日	35日	42日
筋肉	試験 1 及び 2	<10	<10	<10	<10	<10	<10
脂肪 (大網脂肪)	試験 1	66	80	44	29	—	—
脂肪 (背部脂肪)	試験 2	—	25-58	<10-23	<10-26	<10	<10
肝臓	試験 1 及び 2	<10	<10	<10	<10	<10	<10
腎臓	試験 1 及び 2	<10	<10	<10	<10	<10	<10

定量限界：10 $\mu\text{g}/\text{kg}$

- :分析せず

- ⑦ 鹿にモキシデクチンをポアオン投与 (0.5 mg/kg体重/day) し、最終投与7、14、21及び28日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるモキシデクチンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表7: 鹿にモキシデクチンをポアオン投与した後の食用組織中のモキシデクチン濃度

($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	投与後日数			
	7日	14日	28日	49日
筋肉	<24	<24	<24	<24
脂肪	126	155	57	31
肝臓	<6	<6	<6	<6
腎臓	<11	<11	<11	<11

定量限界: 24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (筋肉)、6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (肝臓)、11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (腎臓)

承認申請にあたり実施された試験

- ⑧ 泌乳牛にモキシデクチンを単回ポアオン投与 (0.5 mg/kg体重/day) し、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108、120、132、144、156、168、180、192、204、216、228及び240時間後に乳中のモキシデクチンの残留濃度について、高速液体クロマトグラフにより測定した。

表8: 泌乳牛にモキシデクチンを投与した後の乳中のモキシデクチン濃度

(ng/mL)

投与後時間	モキシデクチン
12時間	<0.1
24時間	6.0 \pm 5.2
36時間	11.4 \pm 10.3
48時間	15.3 \pm 12.8
60時間	19.1 \pm 16.1
72時間	17.4 \pm 13.5
84時間	16.7 \pm 12.0
96時間	16.5 \pm 11.1
108時間	17.2 \pm 11.3
120時間	11.7 \pm 7.3
132時間	12.1 \pm 7.8

144時間	9.7±5.9
156時間	10.4±7.6
168時間	7.8±5.7
180時間	7.7±6.2
192時間	5.6±4.3
204時間	6.4±5.3
216時間	4.9±5.3
228時間	4.8±4.9
240時間	3.9±4.2

定量限界：1.0 ng/mL

残留試験の統計学的解析^{注)}の結果、休薬期間（168時間）経過後において、乳中のモキシデクチンの残留濃度は、現行の基準値（0.04 ppm）以下となることが確認された。

注)「薬事法関係事務の取扱いについて」（平成12年3月31日付け動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知）に基づき、残留試験結果から、直線回帰分布を用いて残留最大許容濃度の上限を算出。

3. ADI の評価

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、食品安全委員会あて意見を求めたモキシデクチン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。

無毒性量：0.3 mg/kg 体重/day
 （動物種） イヌ
 （投与方法） 混餌投与
 （試験の種類） 亜急性毒性試験
 （期間） 90日間

安全係数：100

ADI : 0.003 mg/kg 体重/day

4. 諸外国における状況

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 が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

モキシデクチンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までモキシデクチンが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するモキシデクチン相当量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注1)}
国民平均	15.9
幼小児 (1~6歳)	53.3
妊婦	21.1
高齢者 (65歳以上)	11.7

注1) 平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(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。

今般の承認事項変更にあたり実施された試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留量が現行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	国際基準 ppm	米国 ppm	オーストラ リア	EU ppm
牛の筋肉	0.02	0.02	0.02	0.05	1	0.05
羊の筋肉		0.05	0.05	0.05	0.5	0.05
鹿の筋肉		0.02	0.02		1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05				
牛の脂肪	0.5	0.50	0.5	0.9	1	0.5
羊の脂肪		0.50	0.5	0.9	0.5	0.5
鹿の脂肪		0.50	0.5		1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5	0.5				
牛の肝臓	0.1	0.10	0.1	0.2	0.5	0.1
羊の肝臓		0.10	0.1	0.2	0.05	0.1
鹿の肝臓		0.10	0.1		0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1				
牛の腎臓	0.05	0.05	0.05		0.5	0.05
羊の腎臓		0.05	0.05		0.05	0.05
鹿の腎臓		0.05	0.05		0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05	0.05				
牛の食用部分*	0.1	0.5			0.5	
鹿の食用部分		0.2			0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	0.1	0.05				
乳	0.04	0.04		0.04	2	0.04

平成17年11月29日厚生労働省告示第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。

本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

*:食用部分については、肝臓の値を参照した。

(別紙2)

モキシデクチンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用 いたモキシデ クチン相当量 (ppm)*1	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.05	10.2*2	6.5*2	13.9*2	6.6*2
牛の脂肪	0.5	0.665				
牛の肝臓	0.1	0.25	0.0	0.0	0.4	0.0
牛の腎臓	0.05	0.125	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.1	0.25	0.1	0.0	0.9	0.1
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.05	0.125	0.1*3	0.0*3	0.1*3	0.1*3
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.5	0.065				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.1	0.25				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.05	0.125				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.1	0.25				
乳	0.04	0.06	15.8	19.9	21.9	13.0
計			26.3	26.4	37.1	19.7
ADI 比 (%)			15.9	53.3	21.1	11.7

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

*1: モキシデクチン相当量は、牛及びその他の陸棲哺乳類の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び食用部分については JECFA 評価書中の総残留量を、乳については企業より提出された試験結果を基に、基準値 $\times 100/71.4$ (総残留における未変化体の割合) をそれぞれ用いた。

*2: 筋肉又は脂肪のうち、基準値が高い脂肪の値を用いた。

*3: 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17年11月29日 残留基準告示
- 平成24年 8月21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25年 6月 3日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成25年12月20日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の製造販売の承認及び使用基準の設定について意見聴取
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26年 3月10日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成26年 6月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
- 平成26年 6月25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 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長 |
| 延東 真 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 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員 |
| 永山 敏廣 | 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授 |
| 根本 了 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長 |
| 宮井 俊一 | 一般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公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

モキシデクチン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.02 0.05
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5 0.5
牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1 0.1
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.05 0.05
牛の食用部分 ^{注2)} その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.1 0.1
乳	0.04

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。
 注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。