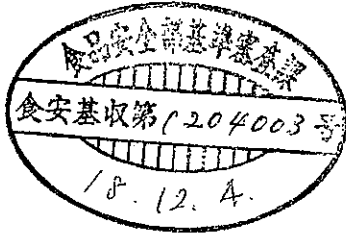




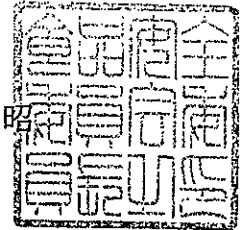
資料 2-2



府食第960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17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913009号、平成18年4月21日付け厚生労働省発食安第0421003号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718023号をもって貴省から当委員会に対して求められたプラジクア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をまとめたものは別紙のとおりです。

記

プラジクアンテルの1日摂取許容量を0.30mg/kg体重/日と設定する。

動物用医薬品評価書

プラジクアンテルを有効成分とするすずき目魚類用寄生虫駆除剤(水産用ベネサール、ハダクリーン)の再審査に係る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. 水産用ベネサル、ハダクリーンについて	3
2. 再審査における安全性に関する知見等について	3
3. 再審査に係る食品健康影響評価について	3

<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17年 6月 7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17年 6月 9日	第98回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年 6月21日	第29回動物用医薬品専門調査会
平成17年 9月13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
平成17年 9月15日	第111回食品安全委員会（要請事項説明）
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〉

H17.9.30まで

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
	菅野 純
	嶋田 甚五郎
	鈴木 勝士

津田 洋幸
寺本 昭二
長尾 美奈子
中村 政幸
林 眞
藤田 正一

H17.10.1から

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

プラジクアンテルを有効成分とするスズキ目魚類用寄生虫駆除剤(水産用ベネサール、ハダクリーン)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. 水産用ベネサール、ハダクリーンについて^{(1),(2)}

水産用ベネサール、ハダクリーンについては、平成12年2月24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(2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

主剤はプラジクアンテルである。

②効能・効果

効能・効果はスズキ目魚類の体表に寄生するはだむし(*Benedenia seriolae*)の駆除である。

③用法・用量

魚体重1kgあたり150mgを飼料と混合し、3日間経口投与する。休薬期間は10日間である。

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^{(3),(4)}

プラジクアンテルは国内では魚類の駆虫剤、EUではヒツジ、ウマについて使用が認められている。EMEAでは0.17mg/kg体重/日のADIが設定されている。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。また、ヒトの医薬品(吸虫類の駆除)として使用されている。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁵⁾

調査期間中のMedline等を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとされている。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁶⁾

スズキ目魚類に対する安全性について調査期間中に289,367尾の調査が実施され、承認時には把握されていなかった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

上記のように、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る。

しかしながら、本製剤はスズキ目魚類に経口投与されるが、日本においてはADIが設定されていないことから、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。

プラジクアンテル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切と考えられる。

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。

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

<参考文献>

- (1) 水産用ベネサル 再審査申請書(未公表)
- (2) ハダクリーン 再審査申請書(未公表)
- (3) WHO : WHO/CDS/CPE/PVC/2002.4
- (4) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, PRAZIQUANTEL, SUMMARY REPORT(1), 1996
- (5) 水産用ベネサル、ハダクリーン再審査申請書の添付資料:
効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

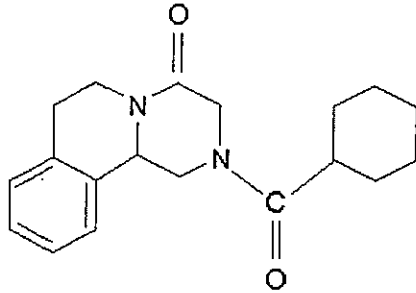
(別添)

プラジクアンテルの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1)物質名⁽¹⁾

プラジクアンテル (Praziquantel)



分子式 : $C_{19}H_{24}N_2O_2$

分子量 : 312.41

常温における性状 : 無色から淡黄白色の結晶性粉末

融点 : 139-140° C

溶解度 : クロロホルムに極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール及びアセトンにやや溶けやすく、エーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(2) 効能・効果⁽²⁾⁽³⁾

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。

(3) その他

プラジクアンテルを主剤とする動物用医薬品は、国内では魚類に混餌の投与形態で使用されている。EUではヒツジ、ウマに対して使用が認められている。

なお、プラジクアンテル(プラジカンテル[®])はヒト用医薬品としても世界的に使用されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける投与試験】⁽⁴⁾

Wistar系ラット(計6匹)に¹⁴C-標識プラジクアンテルを単回静脈内(2mg/kg体重)または単回経口(10mg/kg体重)投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に2.46 μ g-eq/mLの最高値を示し、24時間後には0.02 μ g-eq/mLとなった。T_{1/2}(β 相)は6-8時間であった。経口投与においては、T_{max}は30分後でC_{max}は3.70 μ g-eq/mLであった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24時間後には0.1 μ g-eq/mLとなり、ほぼ消失した。AUCから計算された生物学的利用率は

¹ ヒト医薬品における正式名称はプラジカンテル

77%であった。また、血清を薄層クロマトグラフで分析したところ、いずれも未変化体濃度は極めて低く、ほとんどが代謝物であった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約63%、糞中では約29%であった。24時間以内に尿・糞をあわせて約80%と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約45%が8時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。

ラットに¹⁴C-標識プラジクアンテルを静脈内注射(2mg/kg 体重)し、5分後の血清を採取して血中濃度と血清たん白質との結合率を測定したところ、血清中濃度は2.6 µg-eq/mLで、結合率は76%であった。

幽門を結紮したWistar系ラット(雌雄各2匹)に¹⁴C-標識プラジクアンテルを胃管により胃内に投与し、6時間までの血液中濃度と胃内残留量を調べたところ、投与後6時間に胃内に残留する放射性は12-50%であり、少なくとも投与量の半分が胃から吸収されていた。

幽門、回腸末端、結直腸部を結紮したWistar系ラット(雌雄各4匹)に¹⁴C-標識プラジクアンテルを静脈内投与した。投与後1、2時間後にそれぞれ雌雄各2匹の胃、小腸、大腸を摘出した。また胆管カテーテルにより投与後1及び2時間までの胆汁を採取した。胃、小腸、大腸からは1時間以内に¹⁴C-標識プラジクアンテル及びその代謝物の約10%が胃腸管腔に分泌された。この値は2時間後においてもほとんど変わっていなかった、胆汁からは1時間後までに約33%、2時間後までに約43%が回収された。Wistar系ラット3匹に¹⁴C-標識プラジクアンテルを2 mg/kg 体重を静脈内投与、4匹に10 mg/kg 体重を経口投与し、投与7時間後までの胆汁中への排泄を測定したところ、静脈内投与においては胆汁中への排泄の大部分は投与2時間以内に起こり、投与後7時間までには37%が排泄された。一方、経口投与では投与7時間後で15%程度であったが、胆汁中への排泄は継続していた。

Wistar系ラットに¹⁴C-標識プラジクアンテル2 mg/kg 体重を静脈内、10 mg/kg 体重を経口投与し、血清、尿、糞、胆汁を経時的に採取した。また、一部の動物から肝臓組織を採取した。TLCによる分析では、尿(8-24時間分画)、糞、あるいは胆汁のいずれからも未変化体は認められなかった。数種の代謝物が分離されたが、最も多量に認められた原点に保持された代謝物はグルクロン酸や硫酸との抱合体であった。血清中の未変化体は投与経路によって異なり、静脈内投与時に比べ、経口投与時で著しく低かった。また、肝臓において、総放射エネルギーに対する未変化体の割合は投与後5分で26%であったが、30分では約4%に低下し、肝臓からは未変化体が検出されたが、胆汁には認められなかったことなどから、被験物質は経口投与時に肝臓で強く、速やかな代謝を受けると考えられた。⁽⁵⁾

Wistar系ラットに¹⁴C-標識プラジクアンテル2 mg/kg 体重を静脈内に、あるいは10 mg/kg 体重を経口でそれぞれ単回^bまたは3-4日間投与^cし、投与後24時間までの各器官の濃度を測定した。両投与経路の単回投与において、投与30分以内に肝臓(静脈内及び経口投与でそれぞれ $DAR^d=3.97, 2.11$)、腎臓($DAR=2.18, 0.93$)をはじめほとんどの器官が最高濃度を示した。各器官からの¹⁴C-標識プラジクアンテル及びその代謝物の消失は速やかであり、24時間後には消化管等を除き $DAR<0.1$ 以下に消失した。3日あるいは4日反復投与では肝臓、腎臓を含むほとんどの器官で単回投与時より高い値を示したものの、最終投与24時間後の DAR 値は低く、器官特異性のある蓄積はみられなかった。全身オートラジオグラフィでは静脈投与5分後で肝臓、腎臓、顎下腺で強く、1時間後では程度は減少するが肝臓、腎臓、骨髄、下垂体がやや明確であり、8時間後では腸管のみが明確に識別された。経口投与では30分後に肝

^b 4匹に投与。

^c 静脈内投与は3日間、経口投与は4日間、それぞれ6匹に投与。

^d $DAR(Differential\ Absorption\ Ratio) = \frac{(\text{臓器放射能} : \text{臓器重量})}{(\text{投与放射能} : \text{体重})}$
 $\text{臓器中濃度}(mg\text{-}eq/kg \cdot \text{臓器}) = DAR \times \text{用量}(mg/kg \cdot \text{体重})$

臓、腎臓で強く、2時間後では全体の程度が減少するとともに胃腸と肝臓に局在が見られ、8時間後では小腸、大腸が主要な残留部位となった。

さらに妊娠第3三半期のWistar系ラット⁹⁾に¹⁴C-標識プラジクアンテルを同投与経路、同用量で投与し、子宮と胎児における濃度を測定したところ、胎盤を通過することが示唆されたが、その濃度は他の臓器と比較して低いものであった。⁶⁾

【イヌにおける投与試験】

ビーグル犬(計4頭)に¹⁴C-標識プラジクアンテルを単回静脈内(2mg/kg体重)または単回経口(10mg/kg体重)投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に2.52 µg-eq/mLの最高値を示し、24時間後には0.07 µg-eq/mLとなった。経口投与においては、 T_{max} は1時間で C_{max} は8.66 µg-eq/mLであった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24時間後には0.31 µg-eq/mLとなった。AUCから計算された生物学的利用率は90%であった。また、血清を薄層クロマトグラフで分析したところ、いずれも未変化体濃度は極めて低く、ほとんどが代謝物であった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約65%、糞中では約26%であった。24時間以内に尿・糞をあわせて約90-91%と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約40%が8時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。

*in vitro*における血清たん白質との結合率を¹⁴C-標識プラジクアンテルを用いて測定した。血清中濃度0.1-100.9 µg-eq/mLで測定したところ、結合率は79.4-64.1%で濃度が上がるにつれ低下した。⁶⁾

ビーグル犬に¹⁴C-標識プラジクアンテル2mg/kg体重を静脈内、10mg/kg体重を経口投与し、血清、尿、糞を経時的に採取した。TLCによる分析では、代謝の程度はラットと比較して弱いものの、尿(8-24時間分画)、糞のいずれからも数種の代謝物が分離された。最も多量に認められた原点に保持された代謝物はグルクロン酸や硫酸との抱合体であった。⁶⁾

【アカゲザルにおける投与試験】

アカゲザル(計4頭)に¹⁴C-標識プラジクアンテルを単回静脈内(2mg/kg体重)または単回経口(10mg/kg体重)投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に2.15 µg-eq/mLの最高値を示し、24時間後には0.04 µg-eq/mLとなった。経口投与においては、 T_{max} は1時間で C_{max} は4.16 µg-eq/mLであった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24時間後には0.19 µg-eq/mLとなった。AUCから計算された生物学的利用率は75%であった。また、血清を薄層クロマトグラフで分析したところ、いずれも未変化体濃度は極めて低く、ほとんどが代謝物であった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約71%、糞中では約15%であった。24時間以内に尿・糞をあわせて約86-92%と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約66%が8時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。

*in vitro*における血清たん白質との結合率を¹⁴C-標識プラジクアンテルを用いて測定した。血清中濃度0.1 µg-eq/mLで測定したところ、結合率は74.1%であった。⁶⁾

アカゲザルに¹⁴C-標識プラジクアンテル2mg/kg体重を静脈内、10mg/kg体重を経口投与し、血清、尿、糞を経時的に採取した。TLCによる分析では、尿(8-24時間分画)、糞のいずれからも数種の代謝物が分離された。最も多量に認められた原点に保持された代謝物は、グルクロン酸や硫酸との抱合体であった。⁶⁾

⁹⁾ 静脈内投与、経口投与とも3匹に投与。