

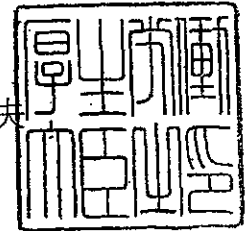
厚生労働省発食安第0309001号

平成 1 9 年 3 月 9 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



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

イベルメクチン

平成19年3月19日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 吉倉 廣 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19年3月9日付け厚生労働省発食安第0309001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項の規定に基づくイベル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とりまとめたので、これを報告する。

(別添)

イベルメクチン

1. 概要

(1) 品目名：イベルメクチン (Ivermectin)

(2) 用途：我が国においては、牛（搾乳牛及び分娩予定日前28日間の乳用牛を除く）、豚及び馬の内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除

イベルメクチンは*Streptomyces avermitilis* の特定の株が産出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（22,23-ジヒドロアベルメクチンB_{1a}（以下、H2B1a）：80%以上及び22,23-ジヒドロアベルメクチンB_{1b}（以下、H2B1b）：20%以下の混合物である。H2B1a及びH2B1bは比較的安定して存在しており、分析対象化合物としては、H2B1aが世界的に用いられている。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。作用機序としては、膜貫通性のグルタミン酸開口型Cl⁻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。国内においては、牛の内部寄生虫（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）、牛の外部寄生虫（食皮ヒゼンダニ、シラミ及びノサシバエ）、豚の内部寄生虫（豚回虫、豚腸結節虫、豚糞線虫、豚鞭虫及び豚肺虫）、豚の外部寄生虫（穿孔ヒゼンダニ及びブタジラミ）馬の内部寄生虫（大円虫、小円虫、馬回虫及び馬蠅幼虫）等の駆除剤として使用されており、動物用の内寄生虫駆除剤として広く世界各国で利用されている。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。

今般の残留基準設定は、イベルメクチンを有効成分とする薬剤（アイボメクトピカル）が動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたこと及び農林水産省より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薬剤（エクイバランゴールド及びエクイマックス）の申請に伴い、内閣府食品安全委員会においてイベルメクチンについてADI設定がなされたことによるものである。

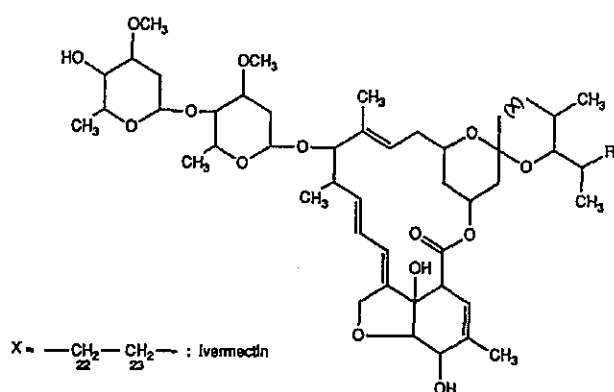
(3) 化学名：

和名：22,23-ジヒドロアベルメクチンB_{1a}（H2B1a）及び

22,23-ジヒドロアベルメクチンB_{1b}（H2B1b）

英名：22,23-dihydroivermectin B_{1a} and 22,23-dihydroivermectin B_{1b}

(4) 構造式及び物性



H2B1a: R=C₂H₅ H2B1b: R=CH₃

22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1a} (H2B1a)

分子式 : C₄₈H₇₄O₁₄

分子量 : 875.11

22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1b} (H2B1b)

分子式 : C₄₇H₇₂O₁₄

分子量 : 861.08

常温における性状 : 白色～帯黄白色の結晶性粉末

融点 : 約 155°C

溶解性 : 水にほとんど溶けない

(5) 適用方法及び用量

使用対象動物の各国における、主な品目名、用法用量及び休薬期間を以下に示す。

① ウシ用の駆虫剤

・アイボメック トピカル

用法用量: イベルメクチンとして 0.5 mg/kg 体重を単回経皮投与 (薬剤を背中線に沿って皮膚に滴下する)

承認国 (休薬期間): 日本 (28 日) 米国 (48 日)、豪州 (42 日)、カナダ (49 日)、EU (14~17 日)、ニュージーランド (14 日)

・アイボメック インジェクション

用法用量: イベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重の単回皮下投与

承認国 (休薬期間): 日本 (40 日)、米国 (35 日)、豪州 (28 日)、カナダ (35 日)、EU (21~42 日)、ニュージーランド (28 日)

② 泌乳牛用の駆虫薬

・アイボメック トピカル

用法用量: イベルメクチンとして 0.5 mg/kg 体重を単回経皮投与

承認国 (休薬期間): 豪州 (28 日)、ニュージーランド (35 日)

- ・アイボメック インジェクション
 用法用量：イベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与
 承認国（休薬期間）：豪州（28日）、ニュージーランド（35日）
 （国内においては、泌乳牛及び分娩予定日前28日間の乳用牛は使用できない。）
- ③ ブタ用の駆虫薬
 - ・アイボメック インジェクション
 用法用量：イベルメクチンとして0.3 mg/kg 体重を単回皮下投与
 承認国（休薬期間）：日本（35日）、米国（18日）、豪州（28日）、カナダ（28日）、
 EU（28日）、ニュージーランド（28日）
 - ・アイボメック プレミックス
 用法用量：イベルメクチンとして0.1 mg/kg 体重/日を7日間、飼料に添加し連続経口
 投与。
 承認国（休薬期間）：日本（7日）、米国（5日）、豪州（7日）、カナダ（5日）、
 EU（3～13日）
- ④ ヒツジ用の駆虫剤
 - ・アイボメック インジェクション
 用法用量：イベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与
 承認国（休薬期間）：カナダ（35日）、EU（28～42日）、ニュージーランド（35日）
 - ・アイボメックリキッド
 用法用量：イベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を単回経口投与
 承認国（休薬期間）：米国（11日）、豪州（10日）、カナダ（14日）、
 EU（5～14日）
- ⑤ ウマ用の駆虫剤
 - ・エクイバランゴールド（イベルメクチン及びプラジクアンテルの合剤）
 用法用量：イベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重、プラジクアンテルとして1.0mg/kg
 体重を単回経口投与
 承認国（休薬期間）：豪州（28日）、EU（30日）、日本（承認申請中：27日）
 - ・エクイマックス（イベルメクチン及びプラジクアンテルの合剤）
 用法用量：イベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重、プラジクアンテルとして1.5mg/kg
 体重を単回経口投与
 承認国（休薬期間）：EU（30日）、日本（承認申請中：35日）
 - ・エクイバラン ペースト
 用法用量：イベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を単回経口投与
 承認国（休薬期間）：日本（21日）、豪州（21日）、EU（14～21日）
- ⑥ シカ用の駆虫剤
 - ・アイボメック トピカル
 用法用量：イベルメクチンとして0.5 mg/kg 体重を単回経皮投与
 承認国（休薬期間）：豪州（35日）、ニュージーランド（28日）

⑦ バイソンの駆虫剤

・アイボメック インジェクション

用法用量：イベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与
承認国（休業期間）：米国（56 日）。

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝試験

ウシにイベルメクチンとして常用量（0.5 mg/kg 体重）及び2倍量（1.0 mg/kg 体重）を経皮投与及び常用量（0.2 mg/kg 体重）を皮下投与したところ、肝臓、脂肪、腎臓、筋肉の順で高濃度に残留した。また、投与後 28 日で全残留物に占める H2B1a の割合は、筋肉で 67%、腎臓で 54%、肝臓で 37%、及び脂肪で 18%であった。それぞれの組織の間での H2B1a の割合は、27 : 11 : 2 : 1（肝臓：脂肪：腎臓：筋肉）であった。

(2) ブタにおける分布、代謝試験

ブタに³H 標識イベルメクチン 0.4 mg/kg 体重を皮下投与し、投与後 1、7、14 及び 28 日後における筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中の総残留物及び H2B1a を測定した。総残留物に占める H2B1a の割合は、平均として、肝臓で 27%、腎臓で 41%、脂肪で 30%、筋肉で 39%であった。総残留物の各組織における濃度は、投与後 1 日で最も高濃度で、経時的に減少した。

(3) ヒツジにおける分布、代謝試験

ヒツジに³H 標識イベルメクチン 0.3 mg/kg 体重を胃内投与し、投与後 1、3、5 及び 7 日後における筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪の総残留物及び H2B1a を測定した。投与後 3 日における、総残留物に占める H2B1a の割合は、肝臓で 51%、腎臓で 51%、脂肪で 44%、筋肉で 52%であった。総残留物の各組織における濃度は、投与後 1 日で最も高濃度であった。

(4) ウマにおける分布、代謝試験

ウマに³H 標識イベルメクチン 0.3 mg/kg 体重を経口及び筋肉内投与し、投与後 28 日後における筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪の総残留物及び H2B1a を測定した。総残留物に占める H2B1a の割合は、肝臓で 12%、腎臓で 22%、脂肪で 36%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：22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1a} (H2B1a)

② 分析法の概要

蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ法（励起波長 364 nm、蛍光波長 440 nm）等により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① ウシにイベルメクチンとして常用量 (0.2 mg/kg 体重)、2倍量 (0.4 mg/kg 体重) 及び5倍量 (1.0 mg/kg 体重) を単回皮下投与した。投与後 1、7、15、30、40 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び心臓における H2B1a の濃度を以下に示す。

ウシにイベルメクチンを常用量 (0.2 mg/kg 体重)、2倍量 (0.4 mg/kg 体重) 及び5倍量 (1.0 mg/kg 体重) を投与した時の食用組織中の H2B1a の濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉			脂肪		
	常用量	2倍量	5倍量	常用量	2倍量	5倍量
1	0.006±0.003	0.011±0.003	0.02±0.01	0.123±0.047	0.14±0.04	0.21±0.115
7	0.004±0.001	0.008	0.015±0.002	0.046±0.017	0.098±0.011	0.202±0.018
15	<0.002	<0.002	-	0.009±0.007	0.022±0.009	-
30	<0.002	<0.002	-	<0.002(3),0.002	<0.002	-
40	<0.002	-	-	<0.002	<0.002	-

試験日 (投与後日数)	肝臓			腎臓		
	常用量	2倍量	5倍量	常用量	2倍量	5倍量
1	0.132±0.055	0.194±0.095	0.235±0.135	0.039±0.013	0.056±0.006	0.099±0.060
7	0.114±0.089	0.101±0.012	0.141±0.047	0.013±0.005	0.021±0.001	0.037±0.007
15	0.008±0.002	0.013±0.007	-	<0.002	<0.002	-
30	<0.002(2),0.004, 0.006	<0.002	-	<0.002	<0.002	-
40	<0.002	<0.002	-	<0.002	<0.002	-

試験日 (投与後日数)	小腸			心臓		
	常用量	2倍量	5倍量	常用量	2倍量	5倍量
1	0.019±0.005	0.027±0.002	0.056±0.024	0.037±0.014	0.061±0.002	0.100±0.058
7	0.005±0.001	0.010±0.001	0.019±0.003	0.010±0.003	0.014±0.002	0.024±0.004
15	<0.002	<0.002	-	<0.002(3),0.002	<0.002	-
30	<0.002	<0.002	-	<0.002	<0.002	-
40	<0.002	-	-	<0.002	-	-

数値は、平均値±標準偏差を示す。

- は分析を実施せず。

定量限界：0.002 ppm

② ウシにイベルメクチンとして常用量 (0.5 mg/kg 体重) 及び2倍量 (1.0 mg/kg 体重) を経皮投与した。投与後 1、28、35、42 及び49 日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸における H2B1a の濃度を以下に示す。

ウシにイベルメクチンを常用量 (0.5 mg/kg 体重) 及び2倍量 (1.0 mg/kg 体重) を経皮投与した時の食用組織中の H2B1a 濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	<0.005(4),0.005 0.008	<0.005(4),0.008, 0.01	<0.005,0.022 0.025,0.05, 0.052,0.075	0.04±0.027	0.053±0.023	0.052±0.040
28	<0.005	<0.005	<0.005(5),0.01	<0.005(5),0.01	0.021±0.016	<0.005(4),0.008, 0.02
35	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
49	-	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	<0.005,0.01(2), 0.015,0.02,0.022	0.014±0.009	<0.005(2),0.005, 0.008,0.01,0.015	<0.005(3),0.005, 0.01,0.018
28	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
35	<0.005	<0.005	-	-
42	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
49	<0.005	<0.005	-	-

数値は、平均値±標準偏差を示す。

- は分析を実施せず。

定量限界：0.005 ppm

- ③ 分べん後6日目のウシにイベルメクチンとして0.3 mg/kg体重を単回皮下投与した。投与後1、2、3、4、5、6、7、10、14、21及び28日の乳中におけるH2B1aの濃度を以下に示す。

分べん後6日目のウシにイベルメクチン0.3 mg/kg体重を皮下投与した時の乳中のH2B1aの濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	乳
1	0.017±0.009
2	0.027±0.005
3	0.028±0.008
4	0.021±0.009
5	0.017±0.005
6	0.017±0.005
7	0.016±0.004
10	0.012±0.002
14	0.004±0.002
21	<0.002,0.002,0.003
28	<0.002

数値は、平均値±標準偏差を示す。

定量限界：0.002 ppm

- ④ ブタにイベルメクチンとして常用量 (0.3 mg/kg体重) 及び2倍量 (0.6 mg/kg体重) を単回皮下投与した。投与後7、14、21、28、35、42及び49日の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸及び心臓におけるH2B1aの濃度を以下に示す。

ブタにイベルメクチンを常用量 (0.03 mg/kg) 及び二倍量 (0.06 mg/kg) を単回筋肉内投与した時の食用組織中のH2B1a濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
7	<0.002(4), 0.007(2)	0.005±0.003	0.027±0.020	0.032±0.015	0.020±0.020	0.016±0.013
14	<0.002	<0.002	<0.002,0.004, 0.006,0.008, 0.009,0.02	0.010±0.001	<0.002,0.002, 0.004,0.005, 0.009,0.012	<0.002
21	<0.002	<0.002	<0.002(5),0.003	0.002	<0.002	<0.002
28	-	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
35	-	-	<0.002	<0.002	-	-
42	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸		心臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
7	0.008±0.006	0.011±0.006	<0.002,0.002(2), 0.004,0.008, 0.012	0.009±0.001	<0.002(4),0.028, 0.034	0.010±0.008
14	<0.002(4), 0.004(2)	<0.002, 0.002(2)	<0.002(5),0.002	<0.002(2), 0.003	<0.002(4),0.002, 0.004	<0.002
21	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
28	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002	-
35	-	-	-	-	-	-
42	-	-	-	-	-	-
49	-	-	-	-	-	-

数値は、平均値±標準偏差を示す。

- は分析を実施せず。

定量限界：0.002 ppm

⑤ ブタにイベルメクチンとして常用量 (0.10 mg/kg 体重/日) 及び2倍量 (0.20 mg/kg 体重/日) を7日間、飼料に添加し投与した。投与後1、4、7、10及び14日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるH2B1aの濃度を以下に示す。

ブタにイベルメクチンとして常用量 (0.10 mg/kg 体重/日) 及び2倍量 (0.20 mg/kg 体重/日) を7日間、飼料に添加した時の食用組織中のH2B1aの濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	<0.005(3), 0.008(3)	<0.005(2),0.01, 0.012(3)	0.067±0.012	0.185±0.072	0.020±0.006	0.039±0.023
4	<0.005	<0.005	0.014±0.006	0.043±0.0013	<0.005(5),0.005	<0.005,0.005, 0.01,0.012, 0.015(2)
7	<0.005	<0.005	<0.005(5), 0.005	<0.005, 0.005(2), 0.008(2),0.01	<0.005	<0.005
10	-	-	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
14	-	-	-	<0.005	-	-

試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量
1	<0.005,0.005, 0.008,0.01(2), 0.012	0.018±0.012	<0.005(3), 0.008,0.01, 0.012	<0.005(2), 0.01,0.015(2), 0.02
4	<0.005	<0.005(3),0.008, 0.01(2)	<0.005	<0.005
7	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
10	-	<0.005	-	-
14	-	-	-	-

数値は、平均値±標準偏差を示す。

- は分析を実施せず。

定量限界：0.005 ppm

- ⑥ ヒツジにイベルメクチンとして0.3 mg/kg 体重を単回皮下投与した。投与後3、7、10、14及び28日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるH2B1aの濃度を以下に示す。

ヒツジにイベルメクチンを0.3 mg/kg 体重を単回皮下投与した時の食用組織中のH2B1aの濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
3	0.064±0.012	0.214±0.036	0.160±0.024	0.045±0.002
7	0.075±0.025	0.310±0.102	0.188±0.051	0.060±0.010
10	0.048±0.024	0.177±0.072	0.097±0.048	0.029±0.010
14	0.030±0.014	0.099±0.052	0.055±0.025	0.020±0.005
28	0.003±0.002	0.013±0.008	0.007±0.006	0.002±0.002

数値は、平均値±標準偏差で示す。

— は分析を実施せず。

定量限界：0.002 ppm

- ⑦ ヒツジにイベルメクチンとして0.3 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後1、3、5、7日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるH2B1aの濃度を以下に示す。

ヒツジにイベルメクチンを0.3 mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のH2B1aの濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
1	0.02	0.145	0.072	0.03
3	0.004	0.032	0.012	0.005
5	0.002	0.011	0.011	0.002
7	0.002	0.009	0.008	0.001

数値は、平均値で示す。

— は分析を実施せず。

- ⑧ ウマにイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重及び0.3 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後の3時間、7日、14日、21日、28日、42日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるH2B1aの濃度を以下に示す。

ウマにイベルメクチン0.2mg/kg 体重及び0.3 mg/kg 体重を単回経口投与した時の食用組織中のH2B1aの濃度 (ppm)

試験日 (投与後)	筋肉		脂肪		肝臓	
	0.2mg/kg	0.3 mg/kg	0.2mg/kg	0.3 mg/kg	0.2mg/kg	0.3 mg/kg
3時間	0.011±0.008	0.008	0.021±0.012	0.011±0.002	0.114±0.097	0.149±0.044
7日	<0.002	<0.002,0.003, 0.005,0.006, 0.014	<0.002(2), 0.004,0.006	<0.002,0.014, 0.038,0.058, 0.143	<0.002(2), 0.003,0.004	0.022±0.018
14日	<0.002	<0.002	<0.002(3),0.004	<0.002,0.007, 0.008,0.013(2)	<0.002	<0.002(2),0.003, 0.004(2)
21日	—	<0.002	<0.002	<0.002(4),0.002	<0.002	<0.002
28日	—	<0.002	<0.002	<0.002	—	<0.002
42日	—	<0.002	—	<0.002	—	<0.002

試験日 (投与後)	腎臓		小腸	
	0.2mg/kg	0.3 mg/kg	0.2mg/kg	0.3 mg/kg
3 時間	0.051±0.048	0.054±0.016	1.260±1.235	1.825±1.124
7 日	<0.002	0.011±0.008	<0.002	
14 日	<0.002	<0.002	<0.002	<0.002
21 日	-	<0.002	-	<0.002
28 日	-	<0.002	-	-
42 日	-	<0.002	-	-

数値は、平均値±標準偏差で示す。

- は分析を実施せず。

検出限界：0.002 ppm

- ⑨ ウマにイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重及びプラジクアンテルとして1.0 mg/kg 体重を含有する配合剤を単回経口投与した。投与後、3日、12、20 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸における H2B1a の濃度を以下に示す。

ウマにイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重及びプラジクアンテルとして1.0 mg/kg 体重を含有する製剤を単回経口投与した時の食用組織中の H2B1a の濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
3	-	0.255±0.098	0.098±0.032	-	-
12	0.004±0.002	0.032±0.016	0.014±0.005	<0.001,0.004,0.007(2), 0.008,0.012	0.003±0.001
20	-	0.007±0.004	0.003±0.001	-	-

数値は、平均値±標準偏差を示す。

- は分析を実施せず。

定量限界：0.001 ppm

- ⑩ ウマにイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重及びプラジクアンテルとして1.5 mg/kg 体重を含有する配合剤を単回経口投与した。投与後、3日、5日、12日、14、20、22 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸における H2B1a の濃度を以下に示す。

ウマにイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重及びプラジクアンテルとして1.5 mg/kg 体重)とを含有する製剤を単回経口投与した時の食用組織中の H2B1a の濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
3	-	0.189±0.030	0.056±0.009	-	-
5	-	0.165±0.059	0.072±0.008	-	-
12	0.002±0.001	0.012±0.007	0.004±0.002	0.003±0.001	<0.001,0.002(2)
14	<0.001,0.002,0.01	0.028±0.029	0.015±0.017	0.005±0.006	<0.001,0.001,0.007
20	-	0.005±0.004	<0.001,0.002(2)	-	-
22	-	<0.001,0.003,0.012	<0.001(2),0.004	-	-

数値は、平均値±標準偏差を示す。

- は分析を実施せず。

定量限界：0.001 ppm

- ⑩ シカにイベルメクチンとして1.0 mg/kg 体重を経皮投与した。投与後7、28、35及び42日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるH2B1aの濃度を以下に示す。

シカにイベルメクチンを1.0 mg/kg 体重を経皮投与した時の食用組織中のH2B1aの濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
7	0.08±0.08	0.29±0.09	0.18±0.07	0.08±0.03
28	<0.01	<0.01,0.01(3),0.02(2)	<0.01(4),0.01(2)	<0.01
35	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
42	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

数値は、平均値±標準偏差で示す。
定量限界：0.01 ppm

4. 許容一日摂取量 (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号の規定に基づき、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号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたイベルメクチンに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

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1 µg/kg体重/日のADIが設定されている。なお、諸外国では、JECFAで1 µg/kg体重/日、EMEAで10 µg/kg体重/日、FDAで1 µg/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、EMEA、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、イヌよりもア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。

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。

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。

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 µg/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。

イベルメクチン 0.001 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における状況

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、米国、EU、豪州及びカナダで牛、豚、馬、羊等に使用が認められている。また、ニュージーランドで家禽類を含むすべての食用動物に対する基準が設定されているが、家禽類への使用は認められていない。

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0.001 mg/kg 体重/日が設定されている。

諸外国における休薬期間は以下のとおりである。

諸外国における休薬期間設定状況							単位 (日)
主な品名	牛	泌乳牛	豚	羊	馬	鹿	パイソン
エクイバラ ゴールド					日本(27) 豪州(28) EU(30)		
エクイマックス					日本(35) EU(30)		
アイボメック トピカル	日本(28) 米国(48) 豪州(42) カナダ(49) EU(14-17) NZ(14)	豪州(28) NZ(35)				豪州(35) NZ(28)	
アイボメック インジェクシ オン	日本(40) 米国(35) 豪州(28) カナダ(35) EU(21-42) NZ(28)	豪州(28) NZ(35)	日本(35) 米国(18) 豪州(28) カナダ(28) EU(28) NZ(28)	カナダ(35) EU(28-42) NZ(35)			米国(56)
アイボメック プレミックス			日本(7) 米国(5) 豪州(7) カナダ(5) EU(3-13)				
エクイバラ ペースト					日本(21) 豪州(21) EU(14-21)		
アイボメック リキッド				米国(11) 豪州(10) カナダ(14) EU(5-14)			

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：22,23-ジヒドロアベルメクチン B_{1a}

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

家禽類に関しては、諸外国においても家禽類への使用は認められておらず、残留試験データも存在しないことから、残留基準値を設定しない。

なお、イベルメクチンには既に食品衛生法に基づく残留基準が設定されている。今回の変更を予定している基準値については、下線を付して示した。

(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	5.6
小児（1～6歳）	18.6
妊婦	6.1
高齢者（65歳以上）*	5.5

* 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、詳細な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。

動物用医薬品名：イベルメクチン

畜産物名	基準値* ⁴ 案 ppm	基準値* ⁴ 現行 ppm	国際基準 ppm	米国 ppm	豪州 ppm	カナダ ppm	EU ppm	NZ ppm
筋肉 (牛)	<u>0.01</u>	0.01		0.01				0.01
脂肪 (牛)	0.040	0.040* ⁵	0.04		0.04		0.1	0.04
肝臓 (牛)	0.10	0.10* ⁵	0.1	0.1	0.1	0.07	0.1	0.1
腎臓 (牛)	<u>0.01</u>	0.01		0.01	0.01		0.03	
食用部分 (牛)	<u>0.01</u> * ¹	0.01						
筋肉 (豚)	<u>0.02</u>	0.02		0.02	0.02			0.01
脂肪 (豚)	0.020	0.020* ⁵	0.02				0.1	0.02
肝臓 (豚)	0.015	0.015* ⁵	0.015	0.2	0.01	0.015	0.1	0.015
腎臓 (豚)	<u>0.01</u>	0.01			0.01		0.03	
食用部分 (豚)	<u>0.01</u> * ¹	0.01						
筋肉 (羊)	<u>0.01</u>	0.02						0.01
脂肪 (羊)	0.020	0.020* ⁵	0.02		0.02		0.1	0.02
肝臓 (羊)	0.015	0.015* ⁵	0.015	0.3	0.015	0.03	0.1	0.015
腎臓 (羊)	<u>0.01</u>	0.01			0.01		0.03	
食用部分 (羊)	<u>0.015</u> * ¹	0.015						
筋肉 (馬)	<u>0.01</u>	0.01			0.01			0.01
脂肪 (馬)	0.020	0.020* ⁵			0.01		0.1	0.02
肝臓 (馬)	0.015	0.015* ⁵			0.01		0.1	0.015
腎臓 (馬)	<u>0.01</u>	0.01		0.01	0.01		0.03	
食用部分 (馬)	<u>0.01</u> * ¹	0.01			0.01			
筋肉 (その他の陸棲哺乳類* ²)	<u>0.02</u>	0.02					0.02	0.01
脂肪 (その他の陸棲哺乳類* ²)	<u>0.04</u>	0.04			0.01		0.1	0.02
肝臓 (その他の陸棲哺乳類* ²)	<u>0.02</u>	0.02		0.015	0.01		0.1	0.015
腎臓 (その他の陸棲哺乳類* ²)	<u>0.02</u>	0.02			0.01		0.02	
食用部分 (その他の陸棲哺乳類* ²)	<u>0.02</u> * ¹	0.02						
乳	<u>0.01</u>	0.01	0.01		0.05			0.01
筋肉 (鶏)		0.01						0.01
脂肪 (鶏)		0.02						0.02
肝臓 (鶏)		0.015						0.015
腎臓 (鶏)		0.02						
食用部分 (鶏)		0.02						
筋肉 (その他の家禽* ³)		0.01						0.01
脂肪 (その他の家禽* ³)		0.02						0.02
肝臓 (その他の家禽* ³)		0.015						0.015
腎臓 (その他の家禽* ³)		0.02						
食用部分 (その他の家禽* ³)		0.02						

(注) 基準値案のうち、今回変更を予定している基準値について下線を付した。

*1: 食用部分は、牛及び豚については小腸及び心臓、馬については小腸、羊及びその他の陸棲哺乳類については肝臓及び腎臓の残留試験結果を参考とした。

*2: その他の陸棲哺乳類とは、その他の陸棲哺乳類のうち、牛、豚、羊及び馬以外のものをいい、鹿の残留試験を参考とした。

*3: その他の家禽とは、その他の家禽のうち、鶏以外のものをいう。

*4: 22,23-ジヒドロアベルメクチンB_{1a}として

*5: 食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号) 一般規則6に規定されている基準

イバルメクチン推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	高齢者*3 (65歳以上) TMDI	妊婦 TMDI	幼少児 (1~6歳) TMDI
筋肉 (牛)	0.01	0.7884*1	0.7884*1	0.7544*1	0.37*1
脂肪 (牛)	0.040				
肝臓 (牛)	0.10	0.012	0.012	0	0.005
腎臓 (牛)	0.01	0.004	0.004	0.0084	0.0017
食用部分 (牛)	0.01	0.0042	0.0042	0.0028	0.0005
筋肉 (豚)	0.02	0.7166*1	0.7166*1	0.8024*1	0.4592*1
脂肪 (豚)	0.020				
肝臓 (豚)	0.015	0.00255	0.00255	0	0.00105
腎臓 (豚)	0.01	0.0004	0.0004	0	0
食用部分 (豚)	0.01	0.0039	0.0039	0	0.0026
筋肉 (羊)	0.01	0.0046*2	0.0046*2	0*2	0.00108*2
脂肪 (羊)	0.020				
肝臓 (羊)	0.015				
腎臓 (羊)	0.01				
食用部分 (羊)	0.015				
筋肉 (馬)	0.01	0.0014*2	0.0014*2	0*2	0*2
脂肪 (馬)	0.020				
肝臓 (馬)	0.015				
腎臓 (馬)	0.01				
食用部分 (馬)	0.01				
筋肉 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.0012*2	0.0012*2	0*2	0.00064*2
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.04				
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
乳	0.01	1.427	1.427	1.831	1.97
計		2.966	2.966	3.399	2.812
ADI 比 (%)		5.565	5.473	6.113	18.621

*1: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 各部位のうち、残留値が最も高いものを用いた。

*3: 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。

(答申案)

イベルメクチン

食品名	残留基準値 (ppm)
筋肉 (牛)	0.01
腎臓 (牛)	0.01
食用部分 (牛)	0.01
筋肉 (豚)	0.02
腎臓 (豚)	0.01
食用部分 (豚)	0.01
筋肉 (羊)	0.01
腎臓 (羊)	0.01
食用部分 (羊)	0.015
筋肉 (馬)	0.01
腎臓 (馬)	0.01
食用部分 (馬)	0.01
筋肉 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.04
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
乳	0.01

(注1) 残留基準値は22,23-ジヒドロアベルメクチンB₁₈として示す。

(注2) その他の陸棲哺乳類とは、その他の陸棲哺乳類のうち、牛、豚、馬及び羊以外のものをいう。

(参 考)

これまでの経緯

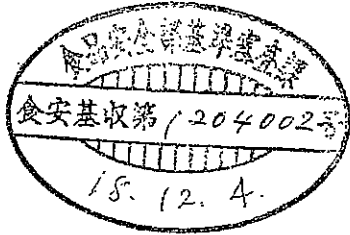
- 平成18年 4月21日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価
依頼
- 平成18年 7月18日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価
依頼
- 平成18年11月30日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価
結果通知
- 平成19年 3月 9日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設
定について諮問
- 平成19年 3月12日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会に
おける審議

● 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) 残留農薬研究所理事
- 斎藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室助教授
- 佐々木 久美子 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 志賀 正和 (社) 農林水産先端技術産業振興センター調査広報部調査役
- 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
- 米谷 民雄 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 (独) 国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
- 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

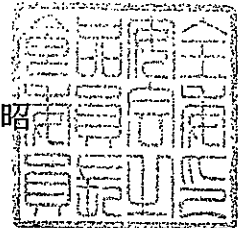
(○：部会長)



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. エクイパランゴールドについて	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	
—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. イベルメクテンについて	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、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切と考えられる。

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1µg/kg体重/日のADIが設定されている。なお、諸外国では、JECFAで1µg/kg体重/日、EMEAで10µg/kg体重/日、FDAで1µg/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、EMEA、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、イヌよりもア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1µg/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

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