

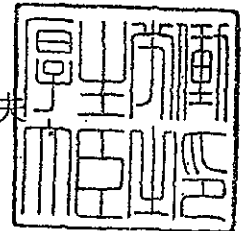
厚生労働省発食安第0309002号

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

プラジクアンテル

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0309002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項の規定に基づくプラジクアンテルに係る食品規格（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とりまとめたので、これを報告する。

(別添)

プラジクアンテル

1. 概要

(1) 品目名：プラジクアンテル (Praziquantel)

(2) 用途：馬及び羊の内部寄生虫及び魚類の外部寄生虫の駆除

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あり、寄生虫の外被（被膜）を破壊し、内容物の体外への放出、無機イオンの能動的な移動を阻害しカルシウムイオンやナトリウムイオンの過度の蓄積による痙攣や収縮の発生等、種々の2次的な生化学的反応により寄生虫を死滅させる。

我が国においては、スズキ目魚類の外部寄生虫（はだむし）の駆除剤として使用されている。EUにおいては、馬及び羊、オーストラリアにおいては、馬の内部寄生虫（条虫類及び吸虫類）の駆虫剤としても使用されている。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。

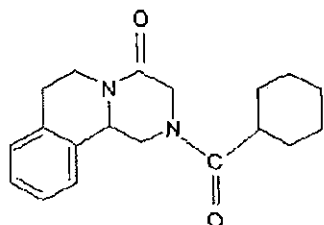
今般の残留基準設定は、プラジクアンテルを有効成分とする薬剤（水産用ベネサール及びハダクリーン）が動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたこと及び農林水産省よりプラジクアンテル及びイベルメクチンを有効成分とする薬剤（エクイバランゴールド及びエクイマックス）の申請に伴い、内閣府食品安全委員会においてプラジクアンテルについて ADI 設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

和名：2-シクロヘキシルカルボニル-1,2,3,6,7,11b-ヘキサヒドロ-4H-ピラジノ-
(2, I-a)インキノリン-4-オン

英名：2-(cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino (2, I -a) isoquinolin-4-one

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₉H₂₄N₂O₂

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
溶解性：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、エーテルには溶けにくい、水に極めて溶けにくい。

(5) 適用方法及び用量

スズキ目魚類の外部寄生虫の駆除剤（水産用ベネサル及びハダクリーン）は、プラジクアンテルとして、150 mg/kg 体重/日を養魚用配合飼料と均一に混合し、3日間経口投与する。投与後、日本では10日間及びノルフェーでは14日間は食用を供する目的で水揚げできない。

EU、オーストラリア及びニュージーランドで承認されている、羊の内部寄生虫の駆虫剤（Cestocur）は、プラジクアンテルとして3.75 mg/kg 体重を単回経口投与する。休薬期間は、EUでは可食部位及び乳での休薬期間は0日、オーストラリア及びニュージーランドでの休薬期間は3日である。オーストラリア及びニュージーランドでは、ヒトの食用になる乳を生産する雌羊には使用できない。

EUで承認されている、馬の内部寄生虫の駆虫剤（Droncit 9% Oral Gel for Horse）は、プラジクアンテルとして1 mg/kg 体重を単回経口投与する。EUでの休薬期間は0日である。

農林水産省より新たに申請のあった、馬用のプラジクアンテル及びイベルメクチンを有効成分とする内部寄生虫駆除剤（エクイバランゴールド及びエクイマックス）は、プラジクアンテルとして1 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を含む製剤（エクイバランゴールド）及びプラジクアンテルとして1.5 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を含む製剤（エクイマックス）を単回経口投与する。エクイバランゴールドの休薬期間は日本で27日、EUで30日及びオーストラリアで28日、エクイマックスの休薬期間は、日本で35日及びEUで30日である。

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 羊における分布、代謝試験

羊に¹⁴C 標識プラジクアンテルを単回静脈内投与（2 mg/kg 体重）又は、単回経口投与（10 mg/kg 体重）したときの体内動態を調べた。単回静脈内投与時の血清中濃度は、投与直後に2.66 µg/mlの最高値を示し、24時間後には0.02 µg/ml未満となった。単回経口投与時においては、投与後1時間のときに2.20 µg/mlの最高値を示し、その後、血清中濃度は急速に減少し、24時間後には0.21 µg/mlとなった。

(2) 馬における分布、代謝試験

馬にプラジクアンテルとして1 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を含む製剤を単回経口投与したときの体内動態を調べた。血清中濃度は投与後30分以内で0.44-1.45 ppmを示し、その後、血清中濃度は急速に減少し、8時間後にはプラジクアン

テルは 0.01 ppm 未満となった。投与後 3 日後の各組織では、イベルメクチンが脂肪に認められたが、プラジクアンテルはいずれの部位からも 0.01 ppm を超えて検出されなかった。

馬にプラジクアンテルとして 1.5 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を含有する製剤を単回投与した時の体内動態を調べた。血清中濃度は投与後 30 分以内で 0.19 - 0.50 ppm を示し、その後、血清中濃度は急速に減少し、4 時間後にはプラジクアンテルは 0.01 ppm 未満となった。投与後 3 日後の各組織では、イベルメクチンが脂肪に認められたが、プラジクアンテルはいずれの部位からも 0.01 ppm を超えて検出されなかった。

(3) スズキ目魚類における分布、代謝試験

ブリに 150 mg/kg 体重を単回経口投与したときの、投与後 72 時間までの血清、体表粘液、筋肉、肝臓、腎臓における濃度を測定した。いずれの採取部位も T_{max} 1 - 1.5 時間で、 C_{max} は順に 14.23 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、0.72 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、5.41 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、42.53 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 12.89 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった、いずれも 48 時間以内に検出限界以下になった。

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：プラジクアンテル

② 分析法の概要

羊及び馬のプラジクアンテル単剤については、 ^{14}C 標識プラジクアンテルを用いて、高速液体クロマトグラフ法により、各組織における残留性が検証されている。

馬のプラジクアンテル及びイベルメクチンの混合剤については、高速液体クロマトグラフ法により、プラジクアンテルの各組織における残留性が検証されている。

ブリについては、高速液体クロマトグラフ法により、各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 ヒツジに ^{14}C 標識プラジクアンテル 3.75 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後 8、24、48、72 時間後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び全血におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

ヒツジにプラジクアンテル 3.75 mg/kg 投与した時の食用組織中のプラジクアンテル濃度 (ppm)

試験時間 (投与後時間)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	全血
8	0.16±0.02	0.07±0.03	2.46±0.38	2.24±0.23	0.21±0.03
24	0.02±0.01	0.02±0.01	0.56±0.06	0.3±0.05	0.03±0.01
48	0.01±0.01	0.03±0.02	0.24±0.01	0.06±0.02	0.01±0.00
72	0.01±0.01	0.01±0.01	0.22±0.04	0.04±0.01	0.01±0.01

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：筋肉、肝臓、腎臓及び全血については、0.01 ppm、脂肪については、0.03 ppm

- ② ウマに ^{14}C 標識プラジクアンテル 1 mg/kg を単回経口投与した。投与後 8、24 時間後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び全血におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

ウマにプラジクアンテル 1 mg/kg 投与した時の食用組織中のプラジクアンテル濃度 (ppm)

試験時間 (投与後時間)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	全血
8	0.062±0.045	0.026±0.032	1.121±0.900	0.867±0.511	0.081±0.053
24	0.008±0.003	0.003±0.003	0.306±0.039	0.150±0.020	0.013±0.001

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：筋肉、肝臓、腎臓及び全血については、0.01ppm、脂肪については、0.03 ppm

- ③ ウマにプラジクアンテルとして 1 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を含有する製剤を単回経口投与した。投与後、3、12 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

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

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	小腸
3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

定量限界：0.01 ppm

- ④ ウマにプラジクアンテルとして 1.5 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を含有する製剤を単回経口投与した。投与後、3、5 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

ウマにプラジクアンテルとして 1.5 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を含有する製剤を単回投与した時の食用組織中のプラジクアンテル濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	小腸
3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

定量限界：0.01 ppm

- ⑤ ブリにプラジクアンテル 150 mg/kg 体重/日を 3 日間、経口投与した。投与後、1、2、3、5、10 日後の筋肉、肝臓、腎臓におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

ブリにプラジクアンテルとして、150 mg/kg 体重/日を投与した時の食用組織中のプラジクアンテル濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓
1	0.60±0.80	1.48±1.77	1.23±1.33
2	<0.02,0.02,0.03(2), 0.09,0.33	<0.02(4),0.03(2), 0.10,0.11(2),0.29	<0.02(3),0.03,0.05, 0.07,0.15,0.16,0.18
3	<0.02	<0.02	<0.02(6),0.03(3),0.05
5	<0.02	<0.02	<0.02
10	<0.02	<0.02	<0.02

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：0.02 ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 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 0 4 2 1 0 0 3 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0 7 1 8 0 2 3 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたプラジクアンテル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。

プラジクアンテルについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

被験物質投与に関連して最も低い用量で毒性学的影響が認められたと考えられる指標は、ウサギ催奇形性試験 100 mg/kg 体重/日で認められた母動物の摂餌量及び体重増加量への影響であり、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。ウサギ催奇形性試験では催奇形性は認められていないことから、NOAEL 30 mg/kg 体重/日を安全係数 100 (種差 10、個体差 10) で除して、ADI は 0.30 mg/kg 体重/日となる。

一方、この他にラットの 4 週間、イヌの 4 週間及び 13 週間の亜急性毒性試験、ラット、ハムスターの発がん性試験が実施されている。イヌの 13 週間亜急性毒性試験においては肝臓重量増加を指標として NOAEL 60 mg/kg 体重/日 (LOAEL は 180 mg/kg 体重/日) が得られている。慢性毒性に関しては、ラット、ハムスターで実施された発がん性試験が相当し、いずれも特筆すべき毒性を認めなかったが、週 1 回投与と現在要求されている発がん性試験の要件を満たしていない。しかし、プラジクアンテルの代謝・排泄は複数の実験動物種で 24 時間以内に 80-90% 以上が排泄されるように速やかであることを考慮すると、慢性反復投与によって亜急性毒性試験で得られた知見から予測される以上の毒性が発現する可能性は低いと考えられる。高齢者では一般に生理機能が低下しているのでヒトの安全性の評価に関しては慎重を要するが、この加齢に対する影響を考慮しても、亜急性毒性の知見に対しては 200 の安全係数を適用すれば十分と判断された。亜急性毒性に対して 200 の安全係数を適用して ADI を設定した場合にあっても、ウサギ催奇形性試験の NOAEL を基準とした ADI と同等であり、ウサギ催奇形性試験に基づいて設定された ADI で管理される限り、亜急性・慢性毒性影響についても担保されると考えられる。

プラジクアンテル (プラジクアンテル) はヒト臨床における使用歴があり、肝臓影響についてはいくつかの肝酵素の臨床検査値の異常変動がまれ (0.1-5 % 未満) に認められる場合があると報告されている。ヒト臨床上の 1 日投与量は 20-40 mg/kg 体重であるが、代謝・排泄は速やかで、この臨床用量の投与においても 24 時間以内に 90 % 以上が排泄され、特定組織に対する蓄積性は認められないことが知られている。

以上のことから、プラジクアンテルの残留基準を設定するに際しての ADI としては、ウサギ催奇形性試験の知見に基づき、0.30 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

プラジクアンテル 0.30 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、EU で羊及び馬、豪州で羊に使用が認められている。

なお、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。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

	羊	馬	スズキ目魚類
エクイバランゴールド		日本：27日 EU：30日 オーストラリア：28日	
エクイマックス		日本：35日 EU：30日	
魚類用ベネサール			日本：10日
ハダクリーン			日本：10日 ノルウェー：14日
Droncit 9% Oral Gel for Horse		EU：0日	
Cestocour	EU：0日 オーストラリア：3日 ニュージーランド：3日		

6. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：プラジクアンテル

(2) 残留基準値（案）

別紙1のとおりである。

なお、別紙中の「基準値現行」の欄において、0.02 ppm の基準を設定している食品（魚介類（スズキ目魚類に限る）を除く。）は、本来、食品衛生法第11条第3項規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働省大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」（一律基準）である、0.01 ppm で規制するところ、分析法の状況を考慮し、0.01 ppm までの分析が困難と考えられたことから0.02 ppm の残留基準を設定したものである。今回、本剤の分析法については、0.01 ppm を定量限界とする分析法について開発中であり、間もなく開発が終了する予定となっている。

(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	0.012
幼小児 (1～6歳)	0.012
妊婦	0.0023
高齢者 (65歳以上) *	0.012

* 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：プラジクアンテル

畜産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	EU ppm	豪州 ppm
筋肉 (牛)		0.02		
脂肪 (牛)		0.02		
肝臓 (牛)		0.02		
腎臓 (牛)		0.02		
食用部分 (牛)		0.02		
筋肉 (豚)		0.02		
脂肪 (豚)		0.02		
肝臓 (豚)		0.02		
腎臓 (豚)		0.02		
食用部分 (豚)		0.02		
筋肉 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>0.3</u>	0.05	—*4	0.05
脂肪 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>0.2</u>	0.03	—*4	
肝臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>4</u>	0.3	—*4	0.05
腎臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>4</u>	0.3	—*4	0.05
食用部分 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>4</u> *3	0.04	—*4	0.05
筋肉 (鶏)		0.02		
脂肪 (鶏)		0.02		
肝臓 (鶏)		0.02		
腎臓 (鶏)		0.02		
食用部分 (鶏)		0.02		
卵 (鶏)		0.02		
筋肉 (その他の家禽*2)		0.02		
脂肪 (その他の家禽*2)		0.02		
肝臓 (その他の家禽*2)		0.02		
腎臓 (その他の家禽*2)		0.02		
食用部分 (その他の家禽*2)		0.02		
卵 (その他の家禽*2)		0.02		
乳		0.02		
魚介類 (サケ目魚類に限る)		0.02		
魚介類 (ウナギ目魚類に限る)		0.02		
魚介類 (スズキ目魚類に限る)	<u>0.02</u>	0.02		
魚介類 (その他の魚類)		0.02		
魚介類 (貝類に限る)		0.02		
魚介類 (甲殻類に限る)		0.02		
魚介類 (その他の魚介類)		0.02		
はちみつ		0.02		

*1: その他の陸棲哺乳類とは、その他の陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2: 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。

*3: 食用部分は、肝臓及び腎臓の残留試験結果を参考とした。

*4: EUにおいては、適正に使用した際に残留するプラジクアンテルによってヒトの健康に危害を及ぼさないと考えられるため、残留基準設定については不要とされた。

プラジクアンテル推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品群	基準値案 ppm	国民全体 TMDI	高齢者*3 (65歳以上) TMDI	妊婦 TMDI	幼少児 (1~6歳) TMDI
筋肉 (その他の陸棲哺乳類*1)	0.3	1.3200*2	1.3200*2	0*2	0.28*2
脂肪 (その他の陸棲哺乳類*1)	0.2				
肝臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	4				
腎臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	4				
食用部分 (その他の陸棲哺乳類*1)	4				
魚介類 (スズキ目魚類に限る)	0.02	0.6100	0.6100	0.3888	0.2604
計 (µg)		1.9300	1.9300	0.3888	0.5404
ADI比 (%)		0.0121	0.0119	0.0023	0.0119

*1: その他の陸棲哺乳類とは、その他の陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2: (肝臓、腎臓及び食用部分の基準値) × (その他の陸棲哺乳類の筋肉、脂肪を含む食用部分の摂食量) 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)

プラジクアンテル

食品	残留基準値 (ppm)
筋肉 (その他の陸棲哺乳類)	0.3
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.2
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	4
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	4
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	4
魚介類 (スズキ目魚類に限る)	0.02

(注) その他の陸棲哺乳類とは、その他の陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(参 考)

これまでの経緯

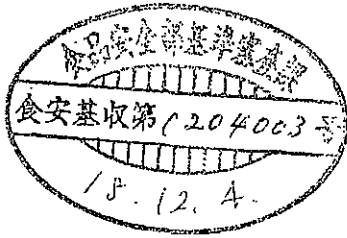
- 平成17年 9月13日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成18年 7月18日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成18年11月30日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知
- 平成19年 3月 9日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成19年 3月12日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

● 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
- 鰐淵 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

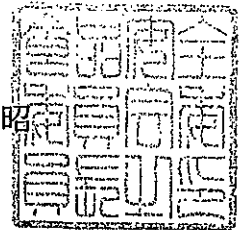
(○：部会長)



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⁽⁵⁾

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当と考えられる。

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)

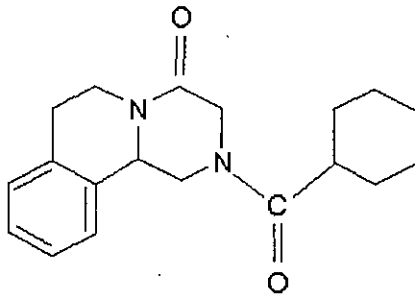
(別添)

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 ^{14}C -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活性は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。¹⁵⁾

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