

食 品 安 全 委 員 会 動 物 用 医 薬 品 専 門 調 査 会

第 57 回 会 合 議 事 録

1. 日 時 平成 18 年 7 月 26 日（水） 10:28～11:57

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

（１） 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

- ・ プラジクアンテル
- ・ ハダクリーン
- ・ エクイバランゴールド
- ・ エクイマックス

（２） その他

4. 出 席 者

（専門委員）

三森座長、明石専門委員、井上専門委員、江馬専門委員、大野専門委員、小川専門委員、
渋谷専門委員、鈴木専門委員、津田専門委員、寺本専門委員、長尾専門委員、
中村専門委員、林専門委員、藤田専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員、長尾委員、野村委員、見上委員

（事務局）

一色事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、増田課長補佐、平野係長

5. 配 布 資 料

資料 1 意見聴取要請（平成 18 年 7 月 25 日現在）

資料 2 プラジクアンテルの食品健康影響評価について（案）

資料 3 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（案）

資料 4 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（案）

資料 5 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(案)

6. 議事内容

○三森座長 ただいまから、第57回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。御出席の専門委員におかれましては、引き続きよろしくお願いいたします。

それでは、議事に入りたいと思います。本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第57回動物用医薬品専門調査会議事次第」が配付されておりますので、御覧いただきたいと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料などの確認をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、議事に入らせていただきます。本日の議事でございますが、「(1) 動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」の1点でございます。

次に資料の確認をさせていただきます。

まず、本日の議事次第、委員名簿、座席表がございます。それから、資料1～5という形になっております。その他に参考資料が配付されております。

まず、資料1でございますが「意見聴取要請(平成18年7月25日現在)」でございます。これは、農林水産大臣及び厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長あてに意見を求められたもののうち、当専門調査会で審議することが適当とされた案件の一覧となっております。

資料2でございますが「プラジクアンテルの食品健康影響評価について(案)」ということになっております。これが、15ページほどあります。

資料3でございますが「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(案)」、

資料4でございますが「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(案)」。

資料5でございますが「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(クイマックス)の食品健康影響評価について(案)」でございます。

資料については以上です。不足の資料等ございますか。

資料の確認については、以上でございます。

○三森座長 それでは、議題1に入らせていただきます。「動物用医薬品に係る食品健康影響評価について」です。まず、事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。今回、御審議をお願いする案件でございますが、プラジクアンテルです。これに関連しまして、3品目ございます。資料は2～5に分かれておりまして、資料2でございますが「プラジクアンテルの食品健康影響評価について(案)」になります。

プラジクアンテルにつきましては、継続審議となっていたものでございますが、前回御指摘いただいた部分についての修正と、食品健康影響評価部分の加筆を行っておりますので、

順次説明させていただきます。

また、薬剤の名称につきましては、ヒト用医薬品における正式名称につきましては、プラジカンテルということでございますが、動物用医薬品、食品衛生法におきましては、プラジクアンテルの呼称を使用しておりますので、本評価書につきましては、プラジクアンテルで記載させていただきたいと思えます。

まず、資料の説明をさせていただきたいと思えます。資料2を御覧ください。前回の指摘を受けまして修正した部分について御説明させていただきます。

1 ページ目の下から1行目辺りに「吸収率」という表現を使っていたところがあったのですが、前回指摘もございまして「生物学的利用率」という表現に変えさせていただいております。

2 ページに行きまして、上から5行目のところですが「静脈内注射（2 mg/kg 体重）」と記載するようにという御指示をいただいております。

同じ2 ページの下から7行目の表現「腎臓（DAR=2.18、0.93）をはじめほとんどの器官で最高濃度を示した」。

その次の行で「24 時間後には消化官等を除きDAR<0.1 以下に消失した」という表現にさせていただいております。

3 ページ目も「イヌにおける投与試験」で、吸収率を生物学的利用率に変更させていただいております。それから「アカゲザルにおける投与試験」も同様に変更させていただいております。

4 ページ、上から5行目の「ヒツジにおける投与試験」のところで「AUCから計算された吸収率は100 %であった」というところは削除しております。

その下ですが、新たな承認の中にウマに対する承認ということもございますので、ウマに対する残留試験データを載せるようにという御指示をいただきまして載せております。

ウマにおける残留試験におきましては、プラジクアンテルとイベルメクチンを一緒に投与させた試験データということで載せさせていただいております。

1 段落目は、プラジクアンテル（約1 mg/kg 体重）とイベルメクチン（約0.2mg/kg 体重）を単回経口投与したときの体内動態ということでございます。3日の段階の調査で、イベルメクチンは脂肪での残留が認められておりますが、プラジクアンテルは調査されたいずれの部位からも0.01ppmを超えて検出されなかったということでございます。同様の試験が行われておりますが、それも同様の結果を得ているということです。

下の段落は、プラジクアンテルの量が1.5mg/kg 体重と若干プラジクアンテルの量が多い製剤を使っております。イベルメクチンについては、0.2mg/kg 体重ということで、この試験におきまして3日の段階の調査でイベルメクチンは脂肪で残留が認められているが、プラジクアンテルは0.01ppm 以下ということで検出されていないということでございます。

同じような試験がもう一つ実施されておまして、これは5日の段階での調査で、プラジ

クアンテルについては 0.01ppm 以下ということでした。

5 ページの「ヒトボランティアにおける投与試験」のところで、下から 5 行目で「経口投与」ということを明記したということです。

6 ページは、4 週間の試験について変更しております。これは、ラットの 4 週間につきましては、E M E A が採用しました、100mg 投与群におけます血中の尿素窒素の高値については、統計学的検定によって有意差がないということ。腎臓の絶対重量の増加につきましては、100mg 投与群では絶対重量のみでの増加で、かつ剖検や病理組織学的異常が認められないということから採用しなかったということでございます。

300mg 投与群では、関連病理所見はないのですが、相対、絶対重量とも増加しているということで、そこで N O E L として 100mg/kg 体重/ 日を採用したということでございます。

血液生化学的検査、尿検査では異常が認められなかった。

それから、100mg/kg 以上投与群の雌雄で認められた腎臓の絶対重量の高値といった記載については、削除させていただいたということでございます。

本試験における N O E L は、100mg/kg 体重/ 日ということになっております。

7 ページの「(3) 慢性毒性/発がん性試験」のところで「ラット肝臓を用いた 2 段階発がん試験」がございましたが、これについては発がん性試験と別だということで、別な項目に移動するように御指示がありまして、これは 13 ページの毒性試験の「(10) その他」というところに、この内容について記載させていただいております。

8 ページ、発がん性試験の N O A E L ですが、まずはラットを用いた発がん性試験の N O A E L ということで、1 週間に 1 回 250mg/kg 体重を投与しているというような実験形態であったのですが、これを「/日」に換算して N O A E L を出していたということですが、それは適切ではないという御指摘をいただきましたので、ここでは「/週」で N O A E L を書かせていただいております。ハムスターを用いた発がん性試験も同様に「/週」で書かせていただきました。この「/週」で書くことが妥当かどうかについても、御判断いただければと思います。

9 ページになりますが、III 節試験のところで、ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験のところで、F₀ の母動物に対する毒性データをということでしたが、結局そのデータがないということで、本試験についてはこの知見が欠落していたという表現を、ここに加えさせていただいております。

あとウサギの胎児の器官形成試験の部分につきましては、実は修文がございます。3 枚の紙で皆さんの机の上に配らせていただいておりますが、この辺は先生方からの修文もございましたので、そこに代えさせていただいておりますので、こちらを見て御説明させていただきます。

修正の 1 ページの一番上、P. 9「ウサギを用いた胎児の器官形成試験（催奇形性試験）」というところです。ここは、前回宿題となっております。被験物質投与群におけます、親

動物の体重、摂取量の減少が統計学的に有意なのかどうかということを示すようにという宿題をいただいております。これは申請者に、現在その宿題を投げているのですが、まだ確認中ということでございます。

そのため、本試験における母動物に対するNOAELまたはLOAELがわからない。胎児に対するNOAELは300mg/kg体重/日、催奇形性については300mg/kg体重/日の用量では認められなかったという表現でございます。

資料2に戻っていただきまして、10ページでございますが、遺伝毒性の部分、これは表現を書き換えるように、書きぶりについて検討するように宿題をいただきまして、このように書き加えております。

これにつきましても、修文がございまして、修正の1ページにありますP10「(5) 遺伝毒性試験」のところで、変異原性については複数の試験成績が報告されている。このうちデータの詳細が確認できたものについて *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめたということで、表に関しましては実際の生データが示されている試験結果について載せております。

説明書きとしまして、上記の試験はいずれも陰性であるが、プラジクアンテルの遺伝毒性については、このほか総説を含む種々の論文が公表されている。報告された試験の内容は、*in vitro* では Ames、前進突然変異、不定期DNA合成、突然変異試験、DNA修復試験、染色体異常試験、姉妹染色分体交換、小核、形質転換、*in vivo* では伴性劣性致死、姉妹染色分体交換、小核等多岐にわたっている。多くの報告は、上記と同様に陰性とするものであるが、幾つかの試験で陽性とする例もある。しかしながら、陽性を報告したほとんどの試験は出典が学会要約等で詳細・根拠が確認できないものや、用量相関性が定かでないものであった。また、*in vivo* の単独投与についての試験報告は、学会要約でマウス骨髄の姉妹染色分体交換で弱い陽性が見られたとするものを除きすべて陰性であり、特に臨床用量を投与されたヒトにおける末梢リンパ球の前進突然変異試験、末梢血リンパ球の染色体異常試験、末梢血リンパ球及び尿路上皮細胞の小核試験では異常が認められておらず、むしろ寄生虫の感染によって生じた異常を軽減すると報告されている。

これらのことから、プラジクアンテルはヒト生体内において問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。という形の文章にしております。

まずここまでが、前回御説明したところで、御指摘を修正させていただいたところがございます。ここまでについて、御確認いただきたいと思っております。

○三森座長 事務局から前回からの修文点についての説明がありました。前回の議論をもとに修正されていると思いますが、追加のコメントなどございましたらお願いしたいと思います。

どうぞ。

○藤田専門委員 4ページのウマにおける投与試験のところで気になったところがあったの

ですが、3日の段階の調査で、イベルメクチンは特に脂肪に残留が認められたがということがありますが、要するに、2つの薬剤、プラジクアンテルとイベルメクチンの両方が投与されている。プラジクアンテルというのは、非常によく代謝を受ける、自身がよく代謝を受けるということは、その代謝を受けることによって他剤、この場合はイベルメクチンですが、その代謝を阻害する可能性がある。そうすると、イベルメクチンの血中濃度が上がるのではないか、そういうことが起こるとイベルメクチンの残留が思ったよりも多くなってしまうという可能性が、もしかしてあるかもしれない。それが、この脂肪に蓄積が認められるということになってくるのではないか。もしそういうことが考えられるのであれば、この2つの薬剤の併用ということでADIを超えてしまう可能性が出てこないのか、この辺はいかがでしょうか。

○三森座長 事務局、これは何かデータございますか。

○増田課長補佐 これは、3日の段階のデータということですが、実際に資料4、資料5での説明になるかと思うのですが、前段につきましては、資料4のエクイバランゴールドという剤の残留試験でございまして、実際には休薬期間を27日置いています。休薬期間を27日置きますと、プラジクアンテルは3日で検出されなくなる。一方で、イベルメクチンにつきましては、残留基準値が既に厚生労働省で本基準設定されておりまして、肝臓では0.015ppm、脂肪では0.02ppm というような基準がございまして、その基準に照らし合わせて、27日間の休薬をするとMRLが遵守されるということで、少なくとも食肉になる際には、その27日の休薬期間を置いたものが食肉になっているということからしますと、ADIを超えないように管理されているのではないかと思います。

下の方は、エクイマックスという薬品で、資料5の医薬品ですが、これについては休薬期間が35日ということで定められておりまして、これも同様に管理されているということで、ADIを超えないような管理がなされていると考えます。

○藤田専門委員 この場合の試験は、両方を同時に投与した場合のデータに基づいて休薬期間が定められているのですが、イベルメクチン単独で投与して27日とか35日という休薬期間が定められたのではなくて、剤形そのものを投与してということですか。

○増田課長補佐 混合の薬剤、プラジクアンテル1mg/kg 体重とイベルメクチン0.2mg/kg 体重の混ざったものを単回投与しているということです。

○三森座長 よろしいでしょうか。どうぞ。

○大野専門委員 今の相互作用に関することですが、資料の11-1というところで、イベルメクチンとプラジクアンテルを一緒に投与したときの血中動態について調べております。その結果では、AUCとC_{max}、T_{max}にほとんど影響はありません。

それから、ウマのところなのですが、文章の表現が最初の1行目のところで、プラジクアンテルとイベルメクチンを別に与えたような印象を与えてしまうので、プラジクアンテルとイベルメクチンを含有する製剤を単回投与したという形にするとわかりやすいと思いますの

で、そうしていただければと思います。

○三森座長 事務局よろしいですか。含有する製剤を単回経口投与というように修文するということです。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 ありがとうございます。

ほかにございますか。どうぞ。

○渋谷専門委員 7 ページ、8 ページのラット及びハムスターを用いた発がん性試験で、これは週 1 回の強制経口投与なのですが、文章中では見逃してしまいそうです。例えば、S D ラットを用いた週 1 回の強制経口投与という書き方をした方がよいのではないのでしょうか。

○三森座長 その後ろの括弧内に「/週」と書いてありますが、これではわかりにくいので、週 1 回の強制経口投与とした方がよいということですね。ラットとハムスター、次の 8 ページのハムスターを用いた発がん性試験でもそうだということです。誤解を招きますので、そのようにいたしましょう。

そのところについて、前回の議論でラットとマウスの発がん性試験については、週に 1 回投与という形で、変則的な発がん性試験であることから、あくまでも参考的なデータであり、この実験条件下では発がん性はないということは言い切れるが、そこから NOAEL を出すことについては、いかがなものかという議論があったと思います。8 ページでラットにおける NOAEL は 250mg/kg 体重/週、ハムスターにおける NOAEL は 100mg/kg 体重/週と赤字で記載されておりますが、これは削除された方がよろしいかと思います。

ほかにございますか。どうぞ。

○大野専門委員 11 ページのところで、前回見落としてしまったところがあります。

○三森座長 薬理試験は後ほど審議いたしますのでそのときでよろしいですか。

○大野専門委員 わかりました。

○三森座長 その前までのところで、コメントがございましたらいただきたいと思います。どうぞ。

○藤田専門委員 10 ページの赤字の真ん中辺ですが、「しかしながら、陽性を報告したほとんどの試験は」という「ほとんど」というあいまいな表現があるのですが、もしこれが以下に記述しているようなもので全部であれば「ほとんど」を取った方がよいと思います。ほとんどのというと、それではほとんどでない一部は以下の説明に該当しないものがあるのかというように取れますが、いかがでしょうか。

○三森座長 これについては、林先生か長尾先生、いかがでしょうか。「ほとんど」という言葉は取った方がよろしいですか。「陽性を報告した試験は出典が学会要約等で詳細・根拠が確認できないものや」というようにした方がよいという御意見ですが、いかがでしょうか。

○長尾専門委員 マウスに投与したときの尿で、変異原性がある、グルクロニダーゼか何かで処理すると、その変異原性が上がるというデータが Cancer Research に出ていました。

ですが、実際のデータのバックグラウンドを引いて、1 cc 当たりというように計算した値しか出てなくて、どういう数字を使ってそれを陽性だと言っているのかがよくわからない。

それから、実験条件がスタンダードから少しモディファイして、一般的にはそういう試験法は認められてない、I C P E M C か何かも評価している、そういうデータが1つあるのです。それに引っかかったのです。

○藤田専門委員 でも、そのようになっていると、そのデータを見つけてきて、こういうのがあるではないかと言われますから、もしそれがおかしいデータであるということであれば、それも記述の中に加えて、こういうのがあるが、こういう理由でこれは評価できないというようにした方がよろしいかと思います。

○長尾専門委員 わかりました。その方がよいかもしれませんね。

○三森座長 林先生、よろしいですか。

○林専門委員 はい。

○三森座長 今のデータについては、評価できないという文章を追加するということで、長尾先生作文をお願いできますでしょうか。今回は ADI 設定までできませんので、そこをお願いいたします。

ほかにございますか。どうぞ。

○江馬専門委員 9 ページの「ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験」の最後の文章ですが、母動物の所見が出てないので「母動物及び」を削除してください。

○三森座長 9 ページの「ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験」の最後のパラグラフの「本試験における母動物」の「母動物」を取るということですね。

○江馬専門委員 はい。

○三森座長 ほかにございますか。

どうぞ。

○小泉委員 今のところ私もおかしいと思ったのですが、その下の F_1 動物が母動物になって、次に F_2 と両方見ているので、それを検査結果に取り入れているからだと思ったのですが、いかがでしょうか。

○三森座長 江馬先生、いかがですか。

○江馬専門委員 ここの少なくとも F_0 に関する所見が出てないので、正確には母動物の N O E L というのは出てこないと思います。先生のおっしゃっていることの答えになっていますか。

○小泉委員 母動物というのは F_0 だけを指しているわけですか。 F_1 の母動物を考慮に入れないということですね。

○江馬専門委員 いいえ、考慮に入れるべきだと思いますが、少なくとも F_0 の所見については出てないので、ここで母動物と書くのは不正確だと思います。 F_0 だけで評価はできないという意味です。

○藤田専門委員 「通常 F_0 母動物に対する毒性があわせて検討されるが、本試験についてはこの知見が欠落していた」というのが上に書いてありますね。 F_0 母動物と言っているのだから、一番下は F_1 母動物として、 F_1 母動物及び胎児に対する $NOAEL$ は 300mg/kg 体重/日とすればよいのではないですか。

○三森座長 どうぞ。

○寺本専門委員 はっきり覚えていないのですが、通常この試験ですと検体を投与するのは F_0 に対してだけ投与して、その後の F_1 動物の妊性を確認するということで F_2 を取って調べるというやり方なので、ここは江馬先生がおっしゃった方がよろしいと思います。

○三森座長 クリアーになりましたね。 F_0 に対する親についてということですね。よろしいでしょうか。

ほかにございますか。先ほど事務局が説明しました、9 ページの「ウサギを用いた胎児の器官形成期試験（催奇形性試験）」ですが、摂餌量と体重増加抑制については、統計学的な処理がまだなされていないということですね。

○増田課長補佐 はい。まだ確認中ということです。

○三森座長 そうしますと、先ほど 3 枚紙で配っていただいた資料 2 の修正の 1 ページ目の文章でペンディングの状態になりますね。第 2 パラグラフの「被験物質投与群において親動物の体重及び摂餌量の減少（統計学的有意差不明のため確認中）」、したがって、その次のパラグラフで本試験における母動物に対する $NOAEL$ 、 $LOAEL$ は決められないということになります。いかが対応しますか。持ち越しになるということでしょうか。

○増田課長補佐 ここの部分は、持ち越しにならざるを得ないかなと思います。ここのところが $LOAEL$ になれば、もしかしたらここを取るかもしれないということにもなりますので、ここがはっきりしなければ評価できないと思います。

○三森座長 次回の 9 月の調査会までにはデータはいただけるのでしょうか。

○増田課長補佐 そうと思いますが、断言はできません。申請者が行うことなので、はっきりしたことまでは言えません。

○三森座長 そうしますと、 ADI 設定は、もしウサギの器官形成期試験で $NOAEL$ が 30mg/kg 体重/日ということになった場合には、この値が使われることになりますので、それに基づいて不確実係数をかけて ADI 設定するということになりますね。本日は、そこまでは議論ができないということでしょうか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 わかりました。どうぞ。

○寺本専門委員 細かい点ですが、9 ページの「ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験」の第 2 段落の F_1 動物の一般臨床状態と書いてありますが、ほかの部分では臨床症状観察。次の飼料摂取量はほかの部分では摂餌量と書いてありますので、記載を合わせた方がよいと思います。

○三森座長 事務局よろしく願いいたします。臨床症状観察、摂餌量に統一ということです。

○増田課長補佐 わかりました。

○三森座長 ほかにございますか。

ないようでございますので、引き続き事務局から説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、一般薬理試験について御説明いたします。資料2の11ページからになります。「(6) 一般薬理試験 (薬理作用)」ということで、まず「心臓、循環系への作用」を見ておりまして、モルモット摘出心耳で収縮力及び拍動数、腎性高血圧ラットで抗高血圧作用、ネコ後肢灌流で血管拡張作用を見ておりますが、本投与における影響は認められなかった。

「神経・精神薬理学的作用」でございますが、鎮痛作用、抗痙攣作用、カタレプシー惹起作用、鎮静作用、静穏作用、運動性抑制作用について実施されておりますが、運動性抑制作用については、100mg/kg 体重、その他は 250mg/kg 体重までの経口投与において影響は認められなかったとされております。

「末梢自律神経系への作用」でございますが、モルモット摘出回腸を用いてアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮の影響を見ておりますが、非特異的抑制が認められただけでした。マウスの瞳孔径につきましては、250mg/kg 体重の経口投与で影響を与えなかったということでございます。

「代謝に対する作用」でございますが、ラットの血糖値、血中コレステリン濃度、血中トリグリセライド濃度は、いずれもプラジクアンテルの経口投与の影響は認められなかった。*in vitro*におきましては、リパーゼ、アミラーゼ作用について影響を与えなかったということでございます。

「血液凝固系に対する作用」でございますが、牛血清中のフィブリン安定因子活性について見ておりまして、影響を受けなかった。マウス血液凝固時間、血栓形成に影響を与えなかった。ヒト血清におけるコラーゲン催起性血小板凝集作用につきましては影響を受けなかった。トロンビン抑制作用も影響を受けなかったということでございます。

「その他」としまして、利尿作用、抗浮腫作用などを見ておりますが、特に影響は認められなかったとされております。

以上が一般薬理試験についてです。

○三森座長 一般薬理試験が複数実施されておりますが、ここにつきましてコメントがありましたらお願いしたいと思います。

○大野専門委員 「末梢自律神経系への作用」で言葉尻の問題ですが、「モルモット摘出回腸を用いて」を「用いた」としてもらえると文章がつながると思います。

○三森座長 事務局よろしいでしょうか。

○大野専門委員 それから「血液凝固系に対する作用」ですが、2行目の後で「経口投与は

マウスの血液凝固時間、血栓形成（マウス）に影響を与えなかった」というところですが、この試験の内容がもとの報告書に書いてないので、はっきりしないのですが、文面から見るとマウスから血液を採って、全血での血液凝固時間を、普通は血液の中を糸で引っ張って、血液が固まってできた凝塊ができるのを測定するのですが、それを血栓形成と表現したと思われますが、この表現だと *in vivo* で実施しているように読めてしまうので、最初の経口投与はマウスの全血で測定した血液凝固時間と血栓形成に影響を与えなかったというようにしていただくと、*in vitro* で調べたことがはっきりしますので、そうしていただければと思います。 以上です。

○三森座長 事務局わかりますでしょうか。

○増田課長補佐 「マウスの全血で行った血液凝固時間」ということですか。

○大野専門委員 「全血で測定した」です。

○三森座長 「血栓形成（マウス）」の「（マウス）」は消すということですね。

○大野専門委員 同じ実験ですので、2つ目のマウスのところはカットしてください。

次の行で言い忘れたのですが、コラーゲン催起性というのはあまり聞き慣れないので、コラーゲン誘起血小板凝集作用としていただければよろしいと思います。

○三森座長 コラーゲン誘起血小板凝集作用ですね。事務局よろしいですか。

○増田課長補佐 はい。

○三森座長 ほかにございますか。よろしいでしょうか。

それでは、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは「（7）局所刺激性試験」「（8）免疫毒性試験」について説明いたします。

11 ページの下「（7）局所刺激性試験」です。「ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験」ということで、ウサギの健常またはすり傷部の皮膚にブラジクアンテルを単回塗布し、投与1日後に数匹に軽度の紅斑と浮腫が認められたが、48時間以内に消失したということです。

ウサギの皮膚にブラジクアンテルを塗布しまして、ガーゼパッチで4時間閉塞し、洗浄後72時間までの状態が観察されておりますが、皮膚刺激性あるいは腐食性の徴候はいずれも認められなかったとされております。

「眼粘膜刺激性試験」でございしますが、ウサギの結膜嚢にブラジクアンテルを単回投与ということで、1匹に結膜の一過性の発赤が認められたのみでございします。

そのほか、ニュージーランドホホワイト種雌ウサギの右目にブラジクアンテルを投与して、24時間後に洗眼して、その後72時間まで状態が観察されておりますが、洗眼後1時間の観察では発赤や浮腫が認められましたが、24時間後にはいずれも回復したということでございします。

「ウサギを用いた亜急性皮膚毒性試験」でございしますが、ウサギにすり傷をつくって、ブラジクアンテルを塗布しておりますが、健常皮膚には異常は認められなかった。すり傷部位

の皮膚は、投与前に紅斑が認められ、初回投与後に軽度の浮腫が認められたものの投与後 12 日までに消失した。この変化はプラセボ塗布群でも同様に認められたということでございます。

次に「（８）免疫毒性試験」でございますが、まずモルモットを用いた皮膚感作性試験が行われておりまして、モルモットにブラジクアンテルを皮内投与して、皮膚感作性試験を実施しております。投与部周囲の発赤及び浮腫は非常に軽度であり、対照群とおおむね反応は同等であった。再投与後の反応は投与群、対照群において更に弱く、感作性を示さなかったとされております。

モルモットの皮膚にブラジクアンテルの 1 週間閉塞貼付処理を 3 回繰り返して感作させた後、2 週間後に同量のブラジクアンテルで誘発を行っておりますが、感作性は認められなかったとされております。

「ヒトにおける皮膚感作性試験」が行われておりますが、本剤 500mg を塗布したセルロースパッチを背部の皮膚に貼り付けて、6 時間後除去して投与部位の紅斑と浮腫の程度を評価しております。投与は週 2 回 4 週間実施しておりまして、試験第 5 週におきましては、投与を 1 回として 10 日間休薬した後、11 日目に最後の投与を実施しております。

1 から 3 回目の塗布以後 3 名に当初の 2 週間、ごくわずかな紅斑が認められております。その他の投与群では何の反応も認められず、感作性は示さなかったとされております。

「（７）局所刺激性試験」「（８）免疫毒性試験」については、以上でございます。
○三森座長 局所刺激性試験、免疫毒性試験が実施されておりますが、この点につきまして御質問、コメントがございましたらお願いいたします。

事務局、免疫毒性のヒトにおける皮膚感作性試験はここに入れるのでしょうか。13 ページのヒトにおける知見に入れた方がよろしいかと思います。

○増田課長補佐 皆さんがそういうことであれば、そうしたいと思います。

○三森座長 今までは実験動物を用いた試験ですので、ヒトにおける知見で対応試験等が載っておりますので、そこの一番初めにヒトの皮膚感作性を載せたおいた方が整合性はあると思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 それでは、そのようにさせていただきます。

ほかにございますか。どうぞ。

○大野専門委員 細かいことなのですが、「眼粘膜刺激性試験」の 3 行目で、ニュージーランドホワイト種となっておりますが、これは「系」の方がよろしいと思います。次の「ウサギを用いた亜急性皮膚毒性試験」もニュージーランドホワイト種となっておりますが、これも「系」の方がよろしいと思います。

○三森座長 よろしいですか。

ほかにございますか。ないようでしたら、引き続き資料の説明をお願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、13 ページ「(9) ヒトにおける知見」でございます。耐容試験ということで、健常ボランティアにおけます 20 あるいは 50mg/kg 体重を単回、10 あるいは 25mg/kg 体重を 4 時間毎に 3 回投与して、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査などを行っております。

血液学的検査の諸所見に、特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかったとされております。

25mg の 3 回投与では一過的な倦怠感、めまい、吐き気、不安感等が報告されまして、蒼白化が認められたということで、これについては投与との関連性が言及されております。他の用量ではこれらは認められず、結果としてプラジクアンテルはよく耐容されたとしております。

「授乳／授乳期におけるプラジクアンテルの使用についてのWHO非公式会議報告」というのがございまして、2001 年のWHOの住血吸虫症と土壌伝達性蠕虫病の予防と制御に関する専門家会合におきまして、妊娠／授乳期におけるプラジクアンテルの使用を避けることの推奨を見直す必要があるとされたことを受けまして、2002 年に非公式会合がもたれまして、その報告書が公表されております。

作用機作、薬物動態、毒性（急性、亜急性、遺伝毒性、催奇形性、発がん性）、妊婦への誤投与事例報告などが検討され、プラジクアンテルの使用の健常女性や胎児・乳児へのリスクは、あったとしても非常に低いとしております。

「(10) その他」に「ラット肝臓を用いた 2 段階発がん試験」が行われておりまして、これについては、3 枚紙の修文の 2 ページ目に P. 13「(10) その他」ということで、「ラットを用いた 2 段階肝発がん試験」という形で修文をしていただいて、あと下から 5 行目に大量投与群である 3000mg/kg 群でという表現に修正させていただいております。

以上です。

○三森座長 ヒトにおける知見とその他の「ラットを用いた 2 段階肝発がん試験」の成績が載っていますが、これにつきまして、何かコメントございますか。

どうぞ。

○吉田専門委員 「ラットを用いた 2 段階肝発がん試験」なのですが、このプロトコルを拝見しますと中期肝発がん試験、いわゆる伊東法の典型的なパターンですので、教科書に記載されている正式名称がよろしいかと思います。できれば〇〇先生に調べていただいて、正式名称を載せた方がよいと思います。たしか、中期肝発がん試験だったと思います。そこが 1 点です。

あと上から 3 行目なのですが、DENのフルネームは最初に移した方がよろしいかと思います。

○三森座長 2 点目ですが、DENのフルネームを先の方に移すということです。もう一つは、伊東モデルを使っているということで、正式名を載せた方がよろしいのではないかと

うコメントですが、小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 今、正式名称を記憶していないので、もう一度確認して事務局に御連絡させていただきたいと思います。

○三森座長 よろしく願いいたします。

どうぞ。

○渋谷専門委員 私の記憶が正しければ、ラット肝中期発がん性試験法です。

○三森座長 これは小川先生がお帰りになってから調べていただいて、事務局に御連絡をお願いします。

○小川専門委員 はい。確認させていただきます。

○三森座長 あとヒトの知見についてですが、井上先生、何かコメントございますか。

○井上専門委員 特にございません。

○三森座長 ないようでしたら、次の3番目の食品健康影響評価に入りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、事務局、よろしく願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明します。13ページ以降になります。まず、繁殖毒性及び催奇形性についてですが、これについても修文がございます。修文の2ページ目でございますが、「繁殖毒性及び催奇形性について」ということで、繁殖毒性及び催奇形性につきましては、2世代繁殖試験が実施されていないが、ラットのIII節試験とウサギの催奇形性試験が実施されている。いずれの試験においても親動物の生殖能力や児動物に被験物質投与の影響は認められなかった。またラット、ウサギともに催奇形性は認められなかった。

ラットにおける最も低いNOAELは、I節試験における30mg/kg体重/日（LOAELは100mg投与群で認められた流涎）ということです。

ウサギの催奇形性試験においては、最低用量において親動物に体重増加抑制と摂餌量の低値が認められたため、NOAELが求められず、LOAELはmg/kg体重/日であったと空白にしております。または、NOAELはmg/kg体重/dayということで、ここがLOAELになるかNOAELによって違う形になると思います。これは、いずれにしましても、統計学的有意差検定結果によって、30～100の間で動くことになります。

資料2の14ページに「遺伝毒性／発がん性について」の食品健康影響評価が載っておりますが、ここも修文が入りまして、修文の3ページになります。Ames試験、*in vivo*のマウス優性致死試験、マウス骨髄の小核試験、チャイニーズハムスター精原細胞の染色体異常試験はいずれも陰性であった。このほか、総説を含む種々の論文が公表されており、そのほとんどが陰性を示したと報告されております。一部で陽性結果が得られたとする報告もあるが、陽性を報告したほとんどの試験では……。この辺はまた後で修文をいただきながら変更することになると思いますが、ほとんどの試験は学会要約等で根拠の確認ができないものや、用量相関性が定かでないものがあつた。また、*in vivo*の試験報告は基本的に陰性であ

り、特に臨床用量を投与されたヒトにおける末梢血リンパ球の前進突然変異試験、末梢血リンパ球の染色体異常試験、末梢血リンパ球及び尿路上皮細胞の小核試験では異常は認められておらず、むしろ寄生虫の感染によって生じた異常を軽減すると報告されている。

このことから、プラジクアンテルはヒト生体内において問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。なお、プラジクアンテルが遺伝毒性を示さないとするこの判断は、WHO、ICPEMC、EMAと同様である。

一方、発がん性につきましては、現状のガイドラインに基づき実施されたものではなく、現在要求されている検査項目を満たしていないが、ラット及びハムスターで最大 250mg/kg 体重 / 週を投与した約 2 年間の発がん性試験が実施されており、この試験条件下においてはいずれの動物種においても発がん性を示唆する所見は認められなかった。一方、得られるデータは限られているが、ラットを用いた 2 段階肝中期発がん性試験、ここはまた小川先生の御指示によって直したいと思いますが、2 段階肝中期発がん性試験で肝重量の増加及び肝重量が増加した群でプロモーション作用が示唆されていることから、プラジクアンテルが肝への影響を及ぼす条件下において、発がんプロモーション作用を示す可能性を完全に否定できないと考えられる。しかしながら、発がんプロモーション作用が認められた投与量は他の毒性試験で求められた NOAEL と比較して高く、これに更に安全係数を見込んで設定された ADI に基づいて管理される限りにおいて、食品を摂取したヒトにおいて発がんが促進される可能性は実質的にないものと考えられるという形で書かれております。

まず、ここまで確認をお願いできればと思います。

○三森座長 繁殖毒性／催奇形性、遺伝毒性／発がん性についてのまとめの文章でございますが、これらにつきまして何かコメントございますか。

まず、繁殖毒性／催奇形性ですが、江馬先生、寺本先生から何かございますか。まだペンディングの状態ですのでよろしいでしょうか。 遺伝毒性／発がん性はどうか。長尾先生、林先生からコメントございますか。

○林専門委員 先ほどの「ほとんど」の部分が修正されれば、それでよいのではないかと思います。

○三森座長 ありがとうございます。

○長尾専門委員 「ほとんど」のところは細かく直して、「陽性を報告したほとんどの試験は」のところから、一部で陽性結果が得られたとする報告もあるが、評価に耐えるデータは提示されていないものである。というようにまとめてよいと思います。

具体的には「資料 2 修正」の 1 ページを見ていただきたいのですが、下から 3 行目の終わりから「しかしながら、陽性を報告したほとんどの試験は」を取りまして、陽性を報告した試験は出典が学会要旨で詳細・根拠が確認できないもの及び用量相関性が不明、かつ試験法に問題があるものであった。また、SHE 細胞でマイクロモラー濃度において小核が誘発された報告もあるが、そのほとんどすべてがキネトコア陽性で、DNA に対する直接作用を

示すものではなかった。というようにここは詳しく入れておいて、こちらの後ろの部分はまとめた表現でいかがかと思います。

○三森座長 事務局に今の文章をお渡しいただいて、次回その部分についてもう一度審議していただくということでお願いします。

長尾先生、よろしく願いいたします。

○長尾専門委員 はい。

○三森座長 遺伝毒性についてコメントいただきましたが、発がん性はいかがでしょう。小川先生、吉田先生、渋谷先生、修文した方がよろしいならそのようにいたしますが、どうぞ。

○渋谷専門委員 修文の文章なのですが、下から6行目で「肝重量の増加および肝重量が増加した群でプロモーション作用が示唆されていることから、プラジクアンテルが肝へ影響を及ぼす条件下において、発がんプロモーション作用を示す可能性を完全には否定できないと考えられる」と書いてあるのですが、示唆されているわけですから、後半の文章はあえて書かなくてもよいと思います。

○三森座長 そうすると、その文章は「一方、得られるデータは限られているが、ラットを用いた2段階肝発がん性試験で肝重量の増加および肝重量が増加した群でプロモーション作用が示唆されている」でストップして「ことから」から削除して、2行後の「しかしながら」に続くということでしょうか。

○渋谷専門委員 はい。

○三森座長 小川先生、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員 発がん性に関する、混餌で行われている試験は中期だけです。したがって、この試験の条件下においてはプロモーションが示されているのですが、これだけしかないので、かつ肝重量がほかの試験でも上がっているということを書く必要があったのか、ほかの毒性試験でも肝重量の相対肝重量が上がっております。前回その議論になったと思うのですが、これは肝毒性ではなくて肝重量の増加だけなので、ここに一文入れておいた方がよいのかと思って、私はこれを残してもよいのではないかと考えております。あえて削除するほど文章としておかしくはないと思いますが、いかがでしょうか。

○三森座長 スプリットになっておりますので、小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 多少重複があるとしても、より詳しい文章で残されても問題はないと思います。

○三森座長 どうぞ。

○津田専門委員 私もあった方がよいと思います。これは、データが出てきたところに示唆されているので、ここでは完全には否定できないという表現の方がまとめですからよいと思います。

○三森座長 3対1になりましたので、渋谷先生、よろしいですか。このままにさせていた

できます。

ほかにございますか。なければ、次のエンドポイントの選択のところに入りますが、事務局、よろしく願いいたします。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料2の14ページですが、この部分についても修文の3ページを御覧ください。「毒性学的影響のエンドポイントについて」ということで、エンドポイントの候補を入れさせていただいております。

まず、イヌの13週間亜急性毒性試験のNOAEL 60mg/kg 体重/日ということで、例えばこれを取るとなると、長期毒性がないことも含めてUFを取ると100～1000ということで、大体600～60μg/kg 体重/日。

ラットのI節試験においては、NOAEL 30mg/kg 体重/日ということで、これは流涎を見ております。

これはUF 100を割ることになると、ADIは300μg/kg 体重/日。

ここに追加で書かれているのですが、ここは確定してないところなのですが、ウサギの催奇形性試験でNOAELになるのか、LOAELになるのかわからないのですが、LOAEL 30ということも可能性として考えられる。NOAEL 300までの間に入っていくのかなということで、これは母動物の体重、摂餌量の低値ということで入っております。この辺については、UFが100～1000ということで、ADIは3000～30の間で推移するということです。

もう一つのウサギの催奇形性試験で、LOAEL 100というのが取られておりまして、これはLOAELであるということについて、UFが100～1000になるのかということで、ADIは1000～100の間ぐらいということです。

最終的に、どのエンドポイントが適切か、それからUFを幾つ取るのかということが今後の議論になると思います。

もし今日できるのであれば、NOAEL、LOAELというところは、まだ特定はできませんので、最終結論は下せないと思いますが、不確実係数の部分については、もしNOAELを取ったら不確実係数5とか、そのぐらいの議論をしていただければ、次回につながるかなと思いますので、その辺よろしく願いできたらと思います。

○三森座長 ありがとうございました。事務局から説明がございましたように、ウサギの催奇形性試験の統計学的な評価のデータがございませんので、最終的にどのLOAELを取っていくのが現時点ではわからないということですが、次回9月の調査会におきましては、そのデータが出た上で不確実係数を幾つにするかということでADI設定を行うことになると思いますが、できましたら事務局からは本日その不確実係数をどのようにしたらよいのか、その辺の御議論をいただきたいということでございます。

御参考までにEMEA、ヨーロッパではこのプラジクアンテルについては、安全係数200を使ってADI設定をしているわけですが、本調査会としてどうするかということについて、

御議論いただけたらと思います。

どうぞ。

○江馬専門委員 データが出る前から議論するのは、あまり意味がないと思います。餌と体重の有意差検定をしているわけですが、両方有意差が出る場合は、あるいは餌に有意差が出たが、体重に出なかったとか、その逆とか、いろんなケースが出てきますので、結果が出てきてからのほうがよいかなと思います。

○三森座長 今回はフルデータパッケージではないということです。一番感受性の高いパラメータでADIを算定していくわけですが、このプラジクアンテルのデータパッケージでは、慢性毒性がないということです。そのところを、どのように評価しておくか、そのために不確実係数を200にするのか、300にするのか、その辺の御議論をいただけたら、次回スムーズにいくのではないかなということだと思います。

がん原性試験のデータも、週に1回投与したという条件でのデータであって、通常の食品中に含まれる化学物質の安全性評価でのガイドラインとは違っておりますので、その辺のことも加味していった場合に、例えばもしラットの第I節試験のNOAELの30mg/kg 体重/日を取ろうとなった場合、不確実係数を100としてよいのか、200とするのか、500とするのか、1000とするのか、その辺の御議論ということでございます。いかがいたしましょうか。

とにかく、一番感受性の高いNOAELが出てこない限りはその議論に行けないということでありましたら、9月に持ち越しということになります。

江馬先生からは、次回でよろしいのではないかなということですが、どうぞ。

○津田専門委員 私もよくわからないので、その前に教えてほしいのですが、今までにこういう慢性毒性のデータがないことで、本調査会で評価したときはありましたか。

○三森座長 記憶に定かではないのですが、どうですか。

○増田課長補佐 慢性毒性試験がない例自体は、たしか何かあったと記憶しております。

○三森座長 そのときに、どのぐらいの不確実係数を付けたのか調べていただきましょうか。

○津田専門委員 その件がまず1つは必要だと思います。それから、この剤から言うと、非常に代謝が早くて、4週と13週を比べて、ラットでほとんど変わらないので、そういう代謝から考えたら蓄積していったって、慢性で非常に強くなるとは考えにくいと思うのですが、例えば老人というか、長期の加齢に対する影響はどうするかということも踏まえて不確実係数を検討するということになると思います。

○三森座長 事務局、今までの経緯で、慢性毒性データがない場合に、不確実係数をどのようにかけてきたのか、その辺をお調べいただけますでしょうか。

○増田課長補佐 わかりました。その辺は評価書を見ながらもう一度確認したいと思います。

○三森座長 それと、このプラジクアンテルは非常に代謝が早くて、すぐ検出限界以下になってしまうということもあります。それと、現在、ヒト用の医薬品として使われているということも考慮の対象になると思いますので、その辺を総合的に評価して不確実係数を幾つに

するかという議論になるかと思しますので、津田先生から御指摘を受けました形で、事務局で過去の事例をお調べいただくという形にさせていただきたいと思います。 よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三森座長 そうしましたら、このプラジクアンテルのA D I 審議についてですが、本日関連した製剤についての資料も配付されておりますので、これについての説明を事務局からお願いできますか。

○増田課長補佐 それでは、御説明いたします。資料は3～5になります。

資料3は「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（案）」。

資料4は「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（案）」。

資料5は「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（案）」でございます。

いずれも、主剤にプラジクアンテルを含む製剤となっておりますが、これについて順次御説明いたします。

まず、資料3でございますが、水産用ベネサル、ハダクリーンということで、これは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年間が経過したということで再審査申請が行われております。

主剤は、プラジクアンテルということです。

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*）の駆除でございます。

用法・用量は、魚体重1 kg 当たり 150mg を飼料と混合しまして、3日間経口投与ということで、休薬期間は10日間が定められております。

再審査における安全性に関する知見等でございますが、ヒトに関する安全性ということで、国内では魚類の駆虫剤、E Uではヒツジ、ウマについて使用が認められておまして、E M E Aでは0.17mg/kg 体重/ 日のA D I が設定されております。日本におきましては、暫定基準が設定されておりますが、A D I は設定されていないという状況でございます。安全性に関する研究報告につきましては、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おります。

承認後の副作用報告でございますが、スズキ目魚類に対する安全性について調査期間中に28万9000尾の調査が実施されておりますが、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おります。

再審査に係る評価ということで、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A D I が設定されていないことから、プラジクアンテルのA D I 設定について別添のとおり評価を実施したということで、最終的にはプラジクアンテルのA D I を次の値として採用することが適当と考えられるということで記載することになっております。

続きまして、資料4、5ですが、これはウマ用のイベルメクチン及びプラジクアンテルを主剤とする製剤となります。類似の製剤ですが、含有比率が若干違うということでございます。

まず資料4でございます。食品安全委員会におきましては、食品安全基本法第24条第1項第8号の規定に基づき、農林水産大臣から本剤について意見が求められております。一方で、同法の第24条第1項第1号、それから同法の第24条第2項の規定に基づきまして、厚生労働大臣から意見が求められております。

まず、イベルメクチンについてですが、イベルメクチンにつきましては、*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ございます。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しております。作用機作としましては、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まして、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させると考えられております。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おまして、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ものでございます。

一方、プラジクアンテルにつきましては、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ございます。寄生虫の外被に作用しまして、カルシウムイオンの流出を促進して、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します。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おまして、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ということでございます。

エクイバランゴールドの製剤については、次のとおりということで、主剤はイベルメクチンとプラジクアンテル、効能・効果はウマに寄生する大円虫、小円虫、馬回虫及び条虫の駆除ということでございます。

その他として、粘稠化剤、抗酸化剤、溶剤が使用されておりますが、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まして、製剤中の含有量もごく微量ということでございます。

安全性に関する知見等についてですが、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につきましては、既に国内で使用されております。イベルメクチンにつきましては、平成7年に厚生省において1 μ g/kg 体重/日のA D I が設定されておまして、ついこの前、平成18年7月に食品安全委員会としてもこれを見直す必要はないという結論を出して

おります。

ブラジクアンテルにつきましては、E M E Aで0.17mg/kg 体重/ 日のA D I が設定されておりますが、J E C F A等の国際機関における評価は行われておりません。日本においても暫定基準が設定されておりますが、A D I は設定されております。なお、本剤はウマに経口投与されますが、イベルメクチンのM R Lを遵守するために設定された使用条件下において、ブ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おります。

食品健康影響評価についてということですが、本剤はウマに経口的に投与されるが、日本においてブラジクアンテルのA D I が設定されておらず、ウマにおける使用歴もないことから、ブラジクアンテルのA D I 設定について、別添のとおり評価を実施した。また、イベルメクチンについては1 μ g/kg 体重/ 日のA D I が既に設定されているということで、エクイバランゴールドの食品健康影響評価については、A D I として次に値を採用することが適当と考えられるということで、イベルメクチンが0.001mg/kg 体重/ 日、ブラジクアンテルはまだわからないという状況です。

次に、エクイマックスという製品があるのですが、エクイバランゴールドとエクイマックスの違いは、基本的にブラジクアンテルの比率がイベルメクチンの方が多いという形になっております。用量・用法どおりにいきますと、エクイバランゴールドはイベルメクチンが200 μ g/kg 体重、ブラジクアンテルが1 mg/kg 体重という投与量になります。

一方エクイマックスは、イベルメクチンが200 μ g/kg 体重に対しまして、ブラジクアンテルは1.5mg/kg 体重ということになっております。

したがって、資料5に関しましては、ほとんど資料4と同様の内容が記載されております。

以上です。

○三森座長 3種類の製剤についての説明を事務局にさせていただきましたが、今回ブラジクアンテルのA D I 設定に至っておりませんので、資料3、4、5のA D I の設定というのは、設定ができた段階でその値を入れていくということです。

ここまですべてにつきまして、コメント、御質問などがありましたらお願いいたします。

どうぞ。

○津田専門委員 今まさに御説明がありましたので、製剤のところに、例えばエクイバランゴールドでしたら、製剤12.9mg中にイベルメクチン200 μ g、ブラジクアンテル1.0mgを含むと両方に書いておいた方がよいのではないかと思います。

それから、最終的にイベルメクチンとブラジクアンテルの量を書きますが、やはり今まで議論があったように、ブラジクアンテルですと相互作用が、シメチシンですとか、その他いろんなものに認められておりますので、ここでは実際に試験がされておりますが、相互作用がなかったこと。つまりイベルメクチンとブラジクアンテルに関しては、正確に書くなら急性毒性及び薬物動態において相互作用がなかったということが入っている方よいのではない

かと思います。

○三森座長 ありがとうございます。1点目につきましては、その比率、イベルメクチンとプラジクアンテルの量を明記した方がよろしいということで、私もそう思いますので、それは入れてください。

先ほどから初めの方で藤田先生からも御指摘がありましたように、これを同時投与することによって相乗作用とか相互作用が発現する可能性があるかないかというのは大事なことです。大野先生も御指摘いただきましたように、ほとんどAUCや血中レベルも変わってこないという大事な記載をどこに入れたらよろしいでしょうか。

○津田専門委員 簡単に一番後ろの「評価について」というところです。ここで、「イベルメクチンについては、既に設定されている。また、イベルメクチン及びプラジクアンテルについては、急性毒性及び薬物動態についても相互作用のないことが確認されている。したがって・・・」ということでもよいかと思っております。

○三森座長 その文章を追加するということで、よろしいでしょうか。これは次回も審議されますので、修文した文章を入れた上での御審議ということでよろしいでしょうか。

ほかにございますか。どうぞ。

○大野専門委員 それを入れるとなると、このプラジクアンテルそのものの評価書の中にも相互作用のことを入れないといけなくなりますね。ウマでのデータなので、ウマにおける投与試験のところにそれを入れていただければと思います。

○三森座長 何ページですか。

○大野専門委員 資料2の4ページです。

○三森座長 「ウマにおける投与試験」に今の文章を入れるということになりますか。

○大野専門委員 そうですね。

○三森座長 そうしましたら、これは大野先生も文章を考えていただいて、事務局にお伝えいただけますか。

○大野専門委員 わかりました。

○三森座長 ほかにありますか。ないようでしたら、この辺でプラジクアンテルの審議は終わりたいと思います。

次の議題「(2) その他」になりますが、事務局から何かございますか。

○増田課長補佐 特にございませんが、次回開催ですが、9月5日火曜日14時からを予定しておりますので、よろしくお願いいたしますと思います。

○三森座長 9月5日火曜日の午後2時からということでございますので、よろしくお願いいたしますと思います。

これで本日の議事はすべて終了いたしました。何かほかに御発言がございましたらお願いいたします。どうぞ。

○小泉委員 最後になって申し訳ないのですが、資料2の11ページの「その他」のところ、

抗浮腫作用と書いてありますが、これは浮腫を抑える作用が更に増強されるということを見ているのでしょうか。それとも浮腫作用を見ているのでしょうか。

○三森座長 11 ページの「その他」ですか。

○小泉委員 はい。

○大野専門委員 これは、表現が気になっていたのですが、普通は抗炎症作用というのです。

○小泉委員 抗炎症作用を見ているのですか。

○大野専門委員 そうです。抗炎症作用ですが、浮腫として出てくるところを抑制するかどうかという試験なのです。

○小泉委員 この薬剤は、浮腫を抑える作用があるということなのですね。

○大野専門委員 そうです。炎症反応は肉腫形成と浮腫形成の2つに分けられますね。そのときの浮腫形成に対する作用のところだけ見ているのです。したがって、こういう表現を使っているのですが、普通は抗炎症作用というのです。

○小泉委員 わかりました。私は浮腫を抑えるのかと思ってしまいました。

○大野専門委員 おっしゃるように、抗炎症作用の方がよいかもしれませんね。

○三森座長 抗炎症作用にしましょうか。

○津田専門委員 浮腫ができるのが一番正確でしょう。投与して、カラゲニンで炎症を起こすとふくらむのです。そのボリュームを調べて、それをどうだと調べているのです。

○三森座長 それをメルクマールで見えていますね。

○津田専門委員 そうです。

○小泉委員 その腫れないということを見ているのですね。

○大野専門委員 そうです。腫れるのを抑えるかどうかということです。

○小泉委員 それでは、抗浮腫作用でよいと思います。

○三森座長 よろしいでしょうか。それでは、そのままにさせていただきます。

ほかになければ、以上をもちまして本調査会を閉会させていただきたいと思います。御協力ありがとうございました。