

資料3

（案）

## 動物用医薬品評価書

モキシデクチンを有効成分とする牛の  
内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除剤  
（サイデクチンポアオン）の再審査  
に係る食品健康影響評価について

2013年1月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

1		
2		頁
3	○審議の経緯 .....	2
4	○食品安全委員会委員名簿 .....	2
5	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 .....	2
6	○要約 .....	3
7		
8	I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	4
9	1. 主剤 .....	4
10	2. 効能・効果 .....	4
11	3. 用法・用量 .....	4
12	4. 添加剤等 .....	4
13	5. 使用目的及び使用状況 .....	4
14		
15	II. 再審査における安全性に係る知見の概要 .....	5
16	1. ヒトに対する安全性 .....	5
17	2. 安全性に関する研究報告 .....	6
18	3. 承認後の副作用報告 .....	6
19		
20	III. 再審査に係る食品健康影響評価 .....	6
21		
22	・別紙：検査値等略称 .....	8
23	・参照 .....	8
24		
25		
26	〈別添〉(案) 動物用医薬品評価書 モキシデクチン	
27		
28		
29		

1 <審議の経緯>

- 2001年 4月 5日 輸入承認  
2007年 7月 4日 再審査申請  
2012年 8月 21日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請（24  
消安第2427号）、関係資料の接受  
2012年 8月 27日 第444回食品安全委員会（要請事項説明）  
2012年 9月 28日 第143回動物用医薬品専門調査会  
2013年 1月 11日 第147回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

- 熊谷 進 （委員長）  
佐藤 洋 （委員長代理）  
山添 康 （委員長代理）  
三森 国敏（委員長代理）  
石井 克枝  
上安平 冽子  
村田 容常

4

5 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2012年7月1日から）

- 山手 丈至 （座長\*）  
小川 久美子（座長代理\*）  
石川 さと子 舞田 正志  
石川 整 松尾 三郎  
寺本 昭二 山口 成夫  
天間 恭介 山崎 浩史  
頭金 正博 吉田 敏則\*\*  
能美 健彦 渡邊 敏明  
福所 秋雄

\*: 2012年8月22日から

\*\*：2012年10月1日から

6

7

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8

## 要 約

モキシデクチンを有効成分とする牛の内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除剤（サイデクチンポアオン）の再審査に係る食品健康影響評価を実施した。

[以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 主剤

3 主剤は、モキシデクチンである。本製剤 1 mL 中にモキシデクチンが 5.0 mg 含まれ  
4 ている。(参照 2) [申請書]

5

6 2. 効能・効果

7 効能・効果は、牛（搾乳牛<sup>1</sup>を除く。）の内部寄生虫（オステルターグ胃虫及びクーペ  
8 リア、牛肺虫）及び外部寄生虫（疥癬ダニ（食皮ヒゼンダニ）、ウシホソジラミ）の駆除  
9 である。(参照 2) [申請書]

10

11 3. 用法・用量

12 体重 1 kg 当たりモキシデクチンとして 500 µg（本製剤として 0.1 mL）を 1 回、牛（搾  
13 乳牛を除く。）の背線部のき甲から尾根にかけて直線的に注ぐ。(参照 2) [2: 申請書]

14 本製剤使用後、牛（搾乳牛を除く。）について 14 日間は食用に供する目的で出荷等  
15 を行わないこととされている。(参照 3、4) [3: 農水省令][4: 申請書添付資料 p.1]

16

17 4. 添加剤等

18 本製剤には、溶剤として芳香族石油溶剤、浸透増強剤としてポリオキシプロピレン(2)  
19 ミリスチルエーテルプロピオネート、展着剤としてブテンホモポリマー、抗酸化剤とし  
20 てテノックス-22 及び基剤としてトリ（カプリル・カプリン酸）グリセリンが含まれて  
21 いる<sup>2</sup>。(参照 2) [2: 申請書]

22

23 5. 使用目的及び使用状況

24 牛の内部及び外部寄生虫は、増体重、飼料効率、繁殖成績及び乳量の低下等、生産性  
25 に広く影響を及ぼすことが知られている。

26 モキシデクチンは、放線菌 *Streptomyces cyaneofriseus* subsp. *noncyanogenus* によ  
27 り産生されたネマデクチン化学誘導体であり、マクロサイクリックラクトン系化合物の  
28 寄生虫駆除剤である。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  
29 る。作用機序として、膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルに作用して、  
30 Cl<sup>-</sup>の膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を可分極させるものと考えられてい  
31 る。また、作用機序はγ-アミノ酪酸（GABA）による神経伝達に作用して寄生虫を麻痺  
32 させることによると考えられている開口型やリガンド開口型 Cl<sup>-</sup>チャンネルとも結合する。  
33 (参照 A)

34 本製剤は、ヒト用医薬品としては使用されていない。

35 海外では、オーストラリア、アメリカ、ヨーロッパ等の 35 か国において動物用医薬  
36 品として承認されている。

<sup>1</sup> 搾乳牛とは、食用に供するために出荷する乳を泌乳している牛をいう。(参照 3)

<sup>2</sup> 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には添加剤等の量を記載していない。

1 日本では、2001年4月に動物用医薬品として輸入承認を受けた後、所定（6年間<sup>3</sup>）  
 2 の期間が経過したため再審査申請（2007年7月）が行われたものである。（参照2、4）  
 3 [2: 申請書][4: 申請書添付資料 p. 1]

## 5 II. 再審査における安全性に係る知見の概要

### 6 1. ヒトに対する安全性

7 本製剤の主剤であるモキシデクチンは、上記のとおり牛のポアオン製剤として国際的  
 8 に使用されており、JECFA、EMEA、FDA 及び豪州においてそれぞれ 0.002、0.003、  
 9 0.004 及び 0.01 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている（参照 5～8）。また、わが国に  
 10 においては、1998年に ADI（1.5 µg/kg 体重/日）が設定され（参照 10）、ポジティブリス  
 11 ト制度導入に伴う残留基準値<sup>4</sup>が設定されている（参照 1）。今般、本製剤の再審査の申  
 12 請に伴い厚生労働省からモキシデクチンの残留基準の設定に係る食品健康影響評価につ  
 13 いて要請され、食品健康影響評価を別添のとおり実施した結果、ADI を **xxxx mg/kg 体**  
 14 **重/日**と設定した。別添に示した牛を用いたモキシデクチンの単回ポアオン投与（0.5  
 15 mg/kg 体重/日）による残留試験では、肝臓、腎臓及び筋肉中のモキシデクチン濃度は投  
 16 与 14 日後までに定量限界（10 ppb）未満となったが、脂肪中では投与 42 日後でも 0.067  
 17 mg/kg のモキシデクチンが残留していた。（参照 4、13、14）[4: 申請書添付資料 p. 73、13:  
 18 FDA NADA141-099(1998)、14: FAO FNP41/8] また、3 週間隔で 5 回反復投与した残留試験で  
 19 は、最終投与 35 日後でも肝臓及び脂肪中にそれぞれ 0.002 及び 0.041 mg/kg のモキシ  
 20 デクチンが残留していた。（参照 4、15）[4: 申請書添付資料 p. 73、15: FAO FNP41/10]

21 本製剤に使用されている添加剤のうち、溶剤として使用されている芳香族石油溶剤は、  
 22 精製石油蒸留物由来の芳香族添加炭化水素（C<sub>9</sub>）であり、塗料、殺虫剤等に広く使用さ  
 23 れている。本添加剤について各種遺伝毒性試験が実施されいずれも陰性であった。FDA  
 24 では、「一般的に安全と認められる（GRAS: Generally Recognized As Safe）」物質とみ  
 25 なされている。（参照 9）浸透増強剤として使用されているポリオキシプロピレン(2)ミ  
 26 リスチルエーテルプロピオネートは、エステル化した脂肪アルコールである。各種毒性  
 27 試験の結果、経口 LD<sub>50</sub> が 5,000 mg/kg 体重超、ウサギで眼及び皮膚刺激性はなく、ラ  
 28 ットを用いた 14 日間経口投与試験で NOAEL が 1,000 mg/kg 体重/日であったことから  
 29 ほとんど毒性を有しないと考えられている。また、FDA では、GRAS 物質とみなされ  
 30 ている。（参照 9）展着剤として使用されているブテンホモポリマーは、ポリブテン炭化  
 31 水素で、FDA では間接的な食品添加物（Indirect Food Additive）としての様々な使用  
 32 が承認されている。本物質を用いた毒性試験は実施されていないが、ポリブテンを用い  
 33 たラット及びイヌの 2 年間混餌投与試験、並びにラットの 3 世代生殖毒性試験が実施さ  
 34 れており、悪影響はみられなかったとされている。（参照 9、B）抗酸化剤として使用さ  
 35 れているテノックス-22 は、プロピレングリコール（70%）、ブチルヒドロキシアニソ  
 36 ル（20%）、tert-ブチルヒドロキノン（6%）及び無水クエン酸（4%）で構成されている。

<sup>3</sup> モキシデクチンを有効成分とする動物用医薬品は承認されていなかったため、新医薬品として再審査  
 期間は 6 年とされた。（参照 4）

<sup>4</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

1 これらの物質は FDA で食品添加物として承認されている。(参照 9) 無水クエン酸及び  
 2 プロピレングリコールは、動物用医薬品の添加剤として過去に食品安全委員会で評価さ  
 3 れている。(参照 11、12) tert-ブチルヒドロキノンについては、マウス (B6C3F<sub>1</sub>)  
 4 及びラット (Fischer 344 系) を用いた混餌投与による慢性毒性試験が実施されており、  
 5 NOAEL は 2,500 ppm、5,000 ppm の混餌濃度まで発がん性の証拠はみられなかった。  
 6 また、EU では食品添加物として使用されている。(参照 9) ブチルヒドロキシアニソ  
 7 ールは JECFA で評価されており、ラット等の前胃部を有する動物種を用いた長期混餌  
 8 投与試験において、5,000~10,400 ppm (444 mg/kg 体重/日) の用量で前胃部の過形成  
 9 及び腫瘍を引き起こすが、前胃部を有しない動物種 (イヌ、サル及びモルモット) では  
 10 この影響はみられなかった。ヒトも前胃部を有しないため、そのリスクは実質的にゼロ  
 11 と考えられる。この過形成及び腫瘍については閾値があり、ブチルヒドロキシアニソ  
 12 ールは非遺伝毒性物質とみなされ、ADI (0.5 mg/kg 体重/日) が設定されている。(参照 9、  
 13 C、D) 基剤として使用されているトリ (カプリル・カプロン酸) グリセリンは、ヤシ  
 14 油の画分より得られるトリグリセリド脂肪酸 (C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>) であり、ヤシ油は CVMP におい  
 15 て通常の食品成分とされている。経口 LD<sub>50</sub> は 5,000 mg/kg 体重超であり、眼及び皮膚  
 16 刺激性はない。FDA では食品添加物として承認されている。(参照 9) 以上のことから、  
 17 本製剤の添加剤については、物質その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を  
 18 考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると  
 19 考えられる。

## 21 2. 安全性に関する研究報告

22 調査期間 (2001 年 4 月~2007 年 3 月) 中に、MEDLINE を含むデータベース検索の  
 23 結果、安全性に関する報告はなかったが、残留性に関する報告が 1 件あった。この報告  
 24 は、平成 6 年度から平成 16 年度までの輸入牛肉における内部寄生虫剤の残留調査につ  
 25 いてのもので、本製剤の安全性を否定するものではなかった。(参照 4) [申請書添付概要  
 26 p. 10、添付別記 10, 11]

## 28 3. 承認後の副作用報告

29 牛に対する安全性について、調査期間 (2001 年 4 月~2007 年 3 月) 中に延べ 14 施  
 30 設、2,228 頭の調査が実施され、1 頭のみ投与翌日に一過性の食欲減退が確認された。  
 31 しかしながら、この事例では、処置をすることなく当日中に回復していること、副作用  
 32 の発現率も 0.045% であることから、本製剤の安全性に問題はないものと判断された。(参  
 33 照 4) [申請書添付概要 p. 10, 13、添付別記 3~5]

## 35 Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

36 上記のように、提出された資料の範囲において、承認時から再審査申請までの調査期  
 37 間において本製剤の新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告は認められ  
 38 ないと考えられる。

39 本製剤の主剤であるモキシデクチンは動物用医薬品として牛に使用されており、今般、  
 40 モキシデクチンの ADI の設定について別添のとおり評価を実施した。その結果、食品安

- 1 全委員会動物用医薬品専門調査会において **xxxxx mg/kg 体重/日**の ADI が設定された。
- 2 また、添加剤については、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響
- 3 は無視できると考えられる。
- 4 以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健
- 5 康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。
- 6
- 7

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NOAEL	無毒性量

2

3

4 <参照>

- 5 2. ファイザー株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 サイデクチンポアオン (非公表)
- 6 3. 動物用医薬品の使用の規制に関する省令(昭和55年9月30日農林水産省令第42号)
- 7 4. ファイザー株式会社. 動物用医薬品再審査申請書 サイデクチンポアオン添付資料 (非  
8 公表)
- 9 A. JW Tracy, LT Webster, Jr.: 第42章 蠕虫症の化学療法に用いられる薬物. グッドマ  
10 ン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—, 下巻, 第10版, 高折修二, 福田英臣,  
11 赤池昭紀監訳, 廣川書店, 2001年
- 12 5. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO  
13 Food Additives Series, No. 36, 1996, nos 855 on INCHEM
- 14 6. EMA: Committee for Veterinary Medicinal Products. “Moxidectin (Modification  
15 of the ADI and Extension to bovine milk)”, Summary Report (3), 2001
- 16 7. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY SUPPLEMENTAL NEW  
17 ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin)  
18 Pour-On for Beef and Dairy Cattle, Sponsored by Fort Dodge Animal Health, 1999
- 19 8. Australian Government: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR  
20 AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 30 June  
21 2012
- 22 9. ファイザー株式会社. サイデクチンポアオンの添加剤について (非公表)
- 23 10. 厚生省 (畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準値設定に関する食品衛生調査会  
24 乳肉水産食品・毒性合同部会). 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定  
25 に関する分科会報告」(1998年)
- 26 1. 食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)の一部を改正する件(平  
27 成17年11月29日付、厚生労働省告示第499号)
- 28 11. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成20年5月8日付  
29 府食第508号): 別添 動物用医薬品評価書「塩酸ピルリマイシンを有効成分とする  
30 乳房注入剤(ピルスー)」、2008年
- 31 12. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成20年4月24日

- 1 付府食第 449 号)：別添 動物用医薬品評価書「フルニキシメグルミンを有効成分  
2 とする牛の注射剤 (フォーベツト 50 注射液)」、2008 年
- 3 13. FDA: NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) 0.5% Pour-On for Cattle-  
4 original approval. Approval Date: January 28, 1998
- 5 14. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/8,  
6 1995
- 7 15. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods,  
8 41/10, 1997
- 9 B. FDA: 21 CFR Part 175~Part 177 INDIRECT FOOD ADDITIVES
- 10 C. JECFA: “BUTYLATED HYDROXYANISOLE (BHA)”. Toxicological evaluation of  
11 certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 24,  
12 1989, nos 652 on INCHEM.
- 13 D. JECFA: “BUTYLATED HYDROXYANISOLE (BHA)”. 32.Toxicological evaluation  
14 of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 21,  
15 1987, nos 608 on INCHEM.
- 16  
17  
18