

動物用医薬品専門調査会における審議結果について

1. 審議結果

農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められた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（平成 24 年 8 月 21 日付 24 消安第 2427 号）については、平成 24 年 9 月 28 日に開催された第 143 回動物用医薬品専門調査会、平成 25 年 1 月 11 日に開催された第 147 回動物用医薬品専門調査会及び平成 25 年 3 月 1 日に開催された第 149 回動物用医薬品専門調査会において審議結果（案）がとりまとめられた。

審議結果（案）については、幅広く国民に意見・情報を募った後に、食品安全委員会に報告することとなった。

2. 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の意見・情報の募集について

上記品目に関する「審議結果（案）」を食品安全委員会ホームページ等に公開し、意見・情報を募集する。

1) 募集期間

平成 25 年 4 月 22 日（月）開催の食品安全委員会（第 472 回会合）の翌日の平成 25 年 4 月 23 日（火）から平成 25 年 5 月 22 日（水）までの 30 日間。

2) 受付体制

電子メール（ホームページ上）、ファックス及び郵送

3) 意見・情報提供等への対応

いただいた意見・情報等を取りまとめ、動物用医薬品専門調査会の座長の指示のもと、必要に応じて専門調査会を開催し、審議結果を取りまとめ、食品安全委員会に報告する。

(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4月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 使用目的、使用状況等	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	6
2. 安全性に関する研究報告	7
3. 承認後の副作用報告	7
III. 再審査に係る食品健康影響評価	8
・別紙：検査値等略称	9
・参照	9

〈別添〉（案）動物用医薬品評価書 モキシデクチン

〈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 農林水産大臣から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
2013 年 3 月 1 日 第 149 回動物用医薬品専門調査会
2013 年 4 月 22 日 第 472 回食品安全委員会（報告）

〈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

〈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

〈第 149 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

玉井 郁巳

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）について、動物用医薬品再審査申請書等を用いて再審査に係る食品健康影響評価を実施した。

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、モキシデクチンの ADI の設定について別添の「(案) 動物用医薬品評価書モキシデクチン」のとおり評価を実施した。その結果、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において 0.003 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。

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は無視できると考えられる。

さらに、提出された資料からは、承認時から再審査申請までの調査期間に係る知見については、本製剤の安全性を懸念させるものはないと判断した。

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康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

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 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、牛（搾乳牛¹を除く。）の内部寄生虫（オステルターグ胃虫及びクーペリア、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）の駆除である。(参照 1)

3. 用法・用量

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 1)

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を行わないこととされている。(参照 2、3)

4. 添加剤等

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⁾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いる²。(参照 1)

5. 使用目的、使用状況等

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

モキシデクチンは、放線菌 *Streptomyces cyaneofriscus* subsp. *noncyanogenus* によ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る。作用機作として、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⁻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。また、γ-アミノ酪酸（GABA）開口型やリガンド開口型 Cl⁻チャネルとも結合する。(参照 1、3、4)

本製剤は、ヒト用医薬品としては使用されていない。

海外では、オーストラリア、米国、EU 等の 35 か国において動物用医薬品として承認されている。

¹ 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 2)

² 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。

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³）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 1、3）

II. 再審査における安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

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に使用されており、JECFA、EMA、FDA 及びオーストラリアにおいてそれぞれ 0.002、0.003、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、わが国においては、1998 年に ADI（1.5 µg/kg 体重/日）が設定され（参照 9）、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値⁴が設定されている（参照 10）。今般、本製剤の再審査の申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 0.003 mg/kg 体重/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 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与 14 日後までに定量限界（10 µg/kg）未満となったが、脂肪中では投与 42 日後でも 0.067 mg/kg のモキシデクチンが残留していた。（参照 3、11、12） また、3 週間隔で 5 回反復投与した残留試験では、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 のモキシデクチンが残留していた。（参照 3、13）

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、精製石油蒸留物由来の芳香族炭化水素（C₉）であり、塗料、殺虫剤等に広く使用されている。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 では、「一般的に安全と認められる（GRAS: Generally Recognized As Safe）」物質とみなされている。（参照 14） 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。各種毒性試験の結果、経口 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重超であり、ウサギでの眼及び皮膚刺激性はなく、ラットを用いた 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 物質とみなされている。（参照 14） 展着剤として使用されているブテンホモポリマーは、ポリブテン炭化水素で、FDA では間接的な食品添加物（Indirect Food Additives）としての様々な使用が承認されている。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れており、悪影響はみられなかったとされている。（参照 14、15） 抗酸化剤として使用さ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ール（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。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 14） 無水クエン酸及び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

³ 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 3）

⁴ 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 10）

委員会で評価されている。(参照 16、17) *tert*-ブチルヒドロキノンについては、マウス (B6C3F₁) 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、NOAEL は 2,500 及び 5,000 ppm であり、これらの混餌濃度まででは発がん性の証拠はみられなかった。また、EU では食品添加物として使用されている。(参照 14) ブチルヒドロキシアニソールは 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) ではこの影響はみられなかった。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 14、18、19) 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、ヤシ油の画分より得られるトリグリセリド脂肪酸 (C₈-C₁₀) であり、ヤシ油は CVMP において通常の食品成分とされている。経口 LD₅₀ は 5,000 mg/kg 体重超であり、眼及び皮膚刺激性はない。FDA では食品添加物として承認されている。(参照 14) 以上のことから、本製剤の添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、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考えられる。

2. 安全性に関する研究報告

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 3)

3. 承認後の副作用報告

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。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と判断された。(参照 3)

Ⅲ. 再審査に係る食品健康影響評価

上記のように、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、モキシデクチンの ADI の設定について別添の「(案) 動物用医薬品評価書モキシデクチン」のとおり評価を実施した。その結果、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会において 0.003 mg/kg 体重/日の ADI が設定された。

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は無視できると考えられる。

さらに、提出された資料からは、承認時から再審査申請までの調査期間に係る知見については、本製剤の安全性を懸念させるものはないと判断した。

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康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

〈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 ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量

〈参照〉

1. 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）
2. 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)
3. 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（非公表）
4. 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, 赤池昭紀監訳, 廣川書店, 2001 年
5. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1996, nos 855 on INCHEM
6. EMA: Committee for Veterinary Medicinal Products. “Moxidectin (Modification of the ADI and Extension to bovine milk)”, Summary Report (3), 2001
7. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMARY SUPPLEMENTAL NEW ANIMAL DRUG APPLICATION, NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) Pour-On for Beef and Dairy Cattle, Sponsored by Fort Dodge Animal Health, 1999
8. Australian Government: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 30 June 2012
9. 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に関する分科会報告」（1998 年）
10. 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（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
11. FDA: NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) 0.5% Pour-On for Cattle- original approval. Approval Date: January 28, 1998
12. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/8, 1995
13. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods,

41/10, 1997

14. 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)
15. FDA: 21 CFR Part 175~Part 177 INDIRECT FOOD ADDITIVES
16. 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乳房注入剤 (ピルスー)」、2008 年
17. 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 日付府食第 449 号): 別添 動物用医薬品評価書「フルニキシンメグルミンを有効成分とする牛の注射剤 (フォーベツト 50 注射液)」、2008 年
18. JECFA: “BUTYLATED HYDROXYANISOLE (BHA)”. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 24, 1989, nos 652 on INCHEM.
19. JECFA: “BUTYLATED HYDROXYANISOLE (BHA)”. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series, No. 21, 1987, nos 608 on INCHEM.