



食安基発第0319002号
平成19年3月19日

内閣府食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省医薬食品局食品安全部基準審査課長



「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に
基づく報告について

動物用医薬品プラジクアンテルについては平成18年4月21日付け厚生労働省発食安第0421009号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718023号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第24条第1項及び第2項に基づく意見聴取を行い、平成18年11月30日付け府食第960号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく当該動物用医薬品に係る残留基準の設定について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会での審議が終了したことから、平成18年6月29日付け府食第542号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき、当該動物用医薬品に係る推定摂取量等について別添により報告します。

なお、本件については、今後、WTO/SPS通報及びパブリックコメントにより国内外から意見を募集し、薬事・食品衛生審議会の答申を受けた後、食品、添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



(別添)

プラジクアンテル (案)

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。

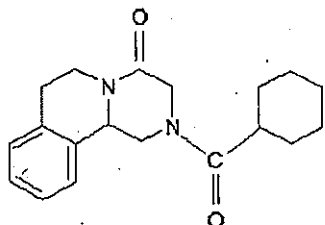
今般の残留基準設定は、プラジクアンテルを有効成分とする薬剤（水産用ベネサル及びハダクリーン）が動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたこと及び農林水産省よりプラジクアンテル及びイベルメクチンを有効成分とする薬剤（エクイバランゴールド及びエクイマックス）の申請に伴い、内閣府食品安全委員会においてプラジクアンテルについて ADI 設定がなされたことによるものである。

(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（水産用ベネサー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。単回経口投与时においては、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0.44-1.45 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 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	
Cestocur	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)	0.3	0.05	—*4	0.05
脂肪 (その他の陸棲哺乳類*1)	0.2	0.03	—*4	
肝臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	4	0.3	—*4	0.05
腎臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	4	0.3	—*4	0.05
食用部分 (その他の陸棲哺乳類*1)	4*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)	0.02	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: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

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) \times (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。