

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エトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤（ゴッシュ）に係る食品健康影響評価（平成 25 年 1 月 30 日付 24 消安第 4889 号）については、平成 25 年 4 月 19 日に開催された第 151 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. エトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤（ゴッシュ）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 6 月 24 日（月）開催の食品安全委員会（第 479 回会合）の翌日の平成 25 年 6 月 25 日（火）から平成 25 年 7 月 24 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

エトキサゾールを有効成分とする鶏舎
のワクモ駆除剤（ゴッシュ）

2013年6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	2
○要 約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 残留試験	5
(1) 残留試験（添加剤改良前製剤①）	5
(2) 残留試験（添加剤改良前製剤②）	6
(3) 残留試験（比較試験）	7
3. 鶏に対する安全性試験	7
(1) 添加剤改良前製剤及び本製剤の急性毒性試験（比較試験）	7
(2) 鶏における安全性試験	8
(3) 鶏における臨床試験	8
III. 食品健康影響評価	8
・別紙：検査値等略称	10
・参照	10

〈別添〉（案）農薬・動物用医薬品評価書 エトキサゾール（第3版）

〈審議の経緯〉

- 2013年 1月 30日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について
要請（24消安第4889号）、関係資料の接受
- 2013年 2月 4日 第462回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 4月 19日 第151回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 6月 24日 第479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 洌子
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

要 約

エトキサゾールを有効成分とする鶏舎のワクモ駆除剤（ゴッシュ）について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤であるエトキサゾールは、動物用医薬品及び農薬として使用されており、食品安全委員会により ADI として 0.04 mg/kg 体重/日が設定されている。

本製剤は鶏舎内のワクモの駆除を目的として、ケージ等のワクモが生息する場所に散布するもので、鶏体に直接適用する用法はないが、使用実態上鶏が暴露される可能性があることから、製剤を直接鶏に噴霧投与する条件下で残留試験が実施された。その結果、エトキサゾールは皮膚及び脂肪において、投与 20 日後に定量限界未満～0.02 µg/g 及び 0.03～0.04 µg/g に減少した。卵黄では、投与 20 日後に定量限界近傍まで減少した。筋肉及び腎臓では投与 3 日後に、また、卵白では投与 1 日後に定量限界未満であった。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、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。

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、エトキサゾールである。本製剤 100 g 中にエトキサゾールが 2.5 g 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、鶏舎内のワクモの駆除である。(参照 1)

3. 用法・用量

本剤を 100 倍に水で希釈し、ケージ底面積 1 m²あたり 400 mL となるように、ワクモの生息する場所（ケージ、卵受け、餌受け、壁、天井など）に散布する¹。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、乳化剤、安定剤及び溶剤が含まれている²。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

エトキサゾールは、オキサゾリン環を有する化合物で、脱皮及び孵化の阻止により殺ダニ活性を示す。ワクモは、ダニ目、ワクモ科、ワクモ属に分類される鶏の外部寄生虫である。通常、昼間は鶏舎やケージ支持台等の物陰や割れ目、生乾きの鶏糞の中等に生息し、夜間に鶏体に移動し吸血する。ワクモの吸血により鶏は貧血状態となる他、ヒナの発育低下、成鶏の産卵低下等を招き、死に至る場合もある。また、ワクモが寄生した鶏が産んだ卵では卵重の減少、卵質の低下等商品としての品質低下をもたらすことが知られている。近年、断熱性の高い鶏舎構造及び高い鶏の収容密度により、年間を通じて鶏舎内気温がワクモの生息に適した状態となっており、地域を問わず年間を通じてワクモの発生が認められるようになってきた。平成 18 年度の国内での調査では、採卵鶏飼養農場の 85.2%、採卵育成鶏飼養農場の 55.1%、採卵種鶏飼養農場の 56.3%でワクモの発生が認められた。ワクモの産卵は吸血 24 時間後から可能であり、卵から成虫に要する期間は、適温下で約 7 日間と非常に短いのが特徴である。このように鶏舎内で、季節を問わず短期間に増殖するワクモに対し、既存の殺虫剤（有機リン系、カーバメイト系等）の使用回数の増加及び同種薬剤の連続使用の結果ワクモが薬剤耐性を獲得しやすい状況となり、既存の殺虫剤が効きにくい薬剤抵抗性を示すワクモの出現も報告されている。このため、既存の殺虫剤と作用が全く異なるワクモの駆除剤として本製剤が開発された。(参照 2、3)

日本では、動物用医薬品としてエトキサゾールを有効成分とする牛のマダニ駆除剤が

¹ 本製剤については、鶏に直接適用する用法はないが、使用実態上鶏が暴露される可能性があることから評価要請がなされた。なお、使用上の注意では、鶏体への直接散布はしないこととされている。

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（案）には具体的な物質名を記載していない。

承認されている。(参照 2、3)

II. 安全性に係る知見の概要

本製剤に使用されている添加剤（乳化剤及び溶剤）については、より安全な製剤となるよう選択・検討され、開発当初（以下「添加剤改良前製剤」という。）から添加剤が変更されている。以下に示す残留試験、安全性試験、臨床試験等の多くは添加剤改良前製剤を用いて実施されている。(参照 3)

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるエトキサゾールは、殺ダニ剤として動物用医薬品及び農薬に使用されており、日本では2006年に食品安全委員会により ADI (0.04 mg/kg 体重/日) が、EPA で cPAD³ (0.046 mg/kg 体重/日) が設定されている。(参照 4、5)

本製剤に使用されている添加剤のうち、溶剤は食品として摂取されている。安定剤はヒト用医薬品、食品添加物等に使用されており、食品安全委員会において過去に動物用医薬品の添加剤として評価されている。乳化剤は2種類使用されているが、一方はヒト用医薬品、食品添加物等に使用されており、食品安全委員会で過去に動物用医薬品の添加剤として評価されている。他方は、塩の異なるものが医薬部外品に使用されており、ラットを用いた経口投与による急性毒性試験で、LD₅₀ (1,900 mg/kg 体重) が確認されている。以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、当該物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、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. 残留試験

本製剤については、鶏体に直接適用する用法はないが、使用実態上鶏が暴露される可能性があることから、鶏体及び鶏卵への暴露量を推定するために、鶏体に直接噴霧する過酷な条件下で、残留試験が実施された。

(1) 残留試験（添加剤改良前製剤^①）

採卵鶏（ポリスブラウン、173日齢、雌、64羽/投与群及び8羽/対照群）に添加剤改良前製剤を常水で100倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の1m上方から噴霧器を用いてケージ床面積1m²当たり400mLを噴霧した。投与1、3、5、7、10、15及び20日後の各組織及び鶏卵^④中のエトキサゾールの残留濃度についてガスクロマトグラフィー（GC）により測定した（定量限界：0.01 µg/g）。なお、1ケージに1羽を収容しており、1ケージ（床面積0.108m²）当たりの投与量は、43～44mLの範囲であった。

結果を表1に示した。組織中の濃度は、腎臓、筋肉及び卵白では、いずれの時点においても定量限界未満であった。肝臓では、投与5日後の4例中1例に0.01 µg/gが検出

³ Chronic population adjust dose=chronic Rfd/FQPA SF。chronic Rfdは慢性毒性を評価するのに適切なNOAELをUFで除したもので、EPAはイヌの1年間慢性毒性試験のNOAEL (4.62 mg/kg 体重/日) を使用。UFは通常の100を使用。

⁴ 前日の午前9時から当日の午前9時までに産卵されたものを採取した。

されたのみであった。皮膚及び脂肪では、それぞれ投与 3 及び 5 日後に最高値 (0.04 µg/g 及び 0.09 µg/g) の残留がみられたが、投与 20 日後に 0.01 µg/g 及び 0.04 µg/g に減少した。卵黄では、投与 1 日後は定量限界未満であったが、投与 3 日後以降に検出された。投与 7 日後に最高値 (0.03 µg/g) の残留がみられ、投与 20 日後に定量限界近傍まで減少した。(参照 2)

表 1 採卵鶏における添加剤改良前製剤の噴霧投与 (400 mL/m²) における組織及び鶏卵中のエトキサゾール残留濃度 (µg/g)

試料	投与後日数 (日)						
	1	3	5	7	10	15	20
肝臓	—	ND	<0.01~0.01	ND	ND	ND	ND
腎臓	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	—	0.04	0.03	0.03	0.03	0.02	0.01
脂肪	—	0.07	0.09	0.08	0.06	0.05	0.04
卵黄	ND	0.01	0.02	0.03	0.02	<0.01~0.02	<0.01~0.01
卵白	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満 — : 実施せず

n=4

(2) 残留試験 (添加剤改良前製剤②)

採卵鶏 (ハイラインマリア、253 日齢、雌、64 羽/投与群及び 8 羽/対照群) に添加剤改良前製剤を井水で 100 倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の 1 m 上方から噴霧器を用いてケージ床面積 1 m² 当たり 400 mL を噴霧した。投与 1、3、5、7、10、15 及び 20 日後の各組織及び鶏卵中のエトキサゾールの残留濃度について GC により測定した (定量限界 : 0.01 µg/g)。

結果を表 2 に示した。組織中の濃度は、腎臓、筋肉及び卵白では、いずれの時点においても定量限界未満であった。肝臓では、投与 3 及び 5 日後の一部試料で検出されたが、それ以外の時点ではいずれも定量限界未満であった。皮膚及び脂肪では、投与 5 日後に最高値 (0.05 µg/g 及び 0.11 µg/g) の残留がみられたが、投与 20 日後に定量限界未満~0.02 µg/g 及び 0.03 µg/g に減少した。卵黄では、投与 1 日後は定量限界未満であったが、投与 3 日後以降に検出された。投与 5 日後に最高値 (0.04 µg/g) の残留がみられ、投与 20 日後に定量限界近傍まで減少した。(参照 2)

表 2 採卵鶏における添加剤改良前製剤の噴霧投与 (400 mL/m²) における組織及び鶏卵中のエトキサゾール残留濃度 (µg/g)

試料	投与後日数 (日)						
	1	3	5	7	10	15	20
肝臓	—	<0.01~0.01	<0.01~0.02	ND	ND	ND	ND

⁵ 前日の午前 11 時から当日の午前 11 時までに産卵されたものを採取した。

腎臓	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	—	ND	ND	ND	ND	ND	ND
皮膚	—	0.04	0.05	0.04	0.03	0.02	<0.01~0.02
脂肪	—	0.10	0.11	0.08	0.06	0.04	0.03
卵黄	ND	0.02	0.04	0.03	0.02	0.01	<0.01~0.01
卵白	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

ND：定量限界（0.01 µg/g）未満　—：実施せず

n=4

（3）残留試験（比較試験）

採卵鶏（ジュリア、264日齢、雌、14羽/投与群及び8羽/対照群）に添加剤改良前製剤及び本製剤を井水で100倍に希釈し、鶏を収容しているケージ床の1m上方から噴霧器を用いてケージ床面積1m²当たり400mLを噴霧した。投与前、投与1、5、10及び20日後の血漿及び鶏卵中のエトキサゾールの残留についてGCにより測定した（定量限界：0.01 µg/g）。

結果を表3に示した。添加剤改良前製剤及び本製剤の残留量はほぼ同等と考えられた。（参照2）

表3 採卵鶏における添加剤改良前製剤及び本製剤の噴霧投与（400 mL/m²）における血漿及び鶏卵中のエトキサゾール残留濃度（µg/g）

試料	被験薬	投与後日数（日）				
		投与前	1	5	10	20
血漿	無投与	ND	—	—	—	—
	改良前製剤	—	ND	ND	ND	ND
	本製剤	—	ND	ND	ND	ND
卵黄	無投与	ND	—	—	—	—
	改良前製剤	—	ND	0.038	<0.01~0.022	<0.01~0.014
	本製剤	—	ND	0.028	0.023	<0.01~0.013
卵白	無投与	ND	—	—	—	—
	改良前製剤	—	ND	ND	ND	ND
	本製剤	—	ND	ND	ND	ND

ND：定量限界（0.01 µg/g）未満　—：実施せず

n=3

3. 鶏に対する安全性試験

残留試験【Ⅱ. 2. (1)及び(2)】と同様に、添加剤改良前製剤を用いて安全性試験が実施された。

（1）添加剤改良前製剤及び本製剤の急性毒性試験（比較試験）

ラット（雌雄）による添加剤改良前製剤及び本製剤を用いた急性毒性試験では、LD₅₀は両製剤共に2,000 mg/kg体重超であった（表4）こと（参照2）、また、残留試験【Ⅱ. 2. (1)~(3)】においては、薬剤処理後の鶏の一般状態（体重、活力、食欲及び便秘状）

に、両製剤で異常が観察されなかったことから、添加剤改良前製剤を用いた安全性試験により、本製剤の安全性を評価できると判断された。

表 4 添加剤改良前製剤及び本製剤を用いたラットにおける急性毒性試験

動物種	投与製剤	投与経路及び 観察期間	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
			雄	雌
ラット	添加剤改良前製剤	強制経口 14 日間観察	>2,000	
	本製剤	強制経口 14 日間観察	>2,000	

(2) 鶏における安全性試験

採卵鶏（ジュリア、266 日齢、雌 10 羽/群）に添加剤改良前製剤を井水で希釈（希釈率: 0、100 倍（常用量）、20 倍（5 倍量））し、鶏体の 1 m 上方の位置から噴霧器を用いて飼育ケージ床面積 1 m² 当たり 400 mL の割合で、1 日 1 回、3 日連続で噴霧した。なお、給水器及び給餌器は噴霧前に各ケージから取り外し、噴霧後に再度取り付けた。

その結果、体重、摂餌量、産卵率、血液学的検査及び血液生化学的検査のいずれにおいても、各群間に有意差が認められなかったことから、鶏に対する安全性に問題はないと考えられた。（参照 2）

(3) 鶏における臨床試験

採卵鶏を飼養する養鶏場 2 施設（A 農場：ポリスブラウン、雌、約 8,960 羽、B 農場：ジュリア、雌、約 29,440 羽）の計約 38,400 羽を用いた添加剤改良前製剤の臨床試験が実施された。添加剤改良前製剤を水道水で 100 倍に希釈し、ケージ面積 1 m² 当たり 400 mL となるようワクモの生息する場所（鶏舎の床面、壁面、配管、ケージ、卵受け、餌受けの下側等）に溝や隙間にいるワクモに薬剤が十分にかかるよう散布した。

その結果、いずれの施設においても飼養鶏に有害事象は観察されず、被験薬の散布によると考えられる異常の発現及び副作用は認められなかった。（参照 2）

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるエトキサゾールは、動物用医薬品及び農薬として使用されており、食品安全委員会により ADI として 0.04 mg/kg 体重/日が設定されている。

残留試験が製剤を直接鶏に噴霧投与する条件下で実施されており、皮膚及び脂肪において、それぞれ投与 3 又は 5 日後に最高値（0.04～0.05 µg/g 及び 0.09～0.11 µg/g）のエトキサゾールの残留がみられたが、投与 20 日後には定量限界未満～0.02 µg/g 及び 0.03～0.04 µg/g に減少した。卵黄では投与 5 又は 7 日後に最高値（0.03～0.04 µg/g）の残留にみられたが、投与 20 日後には定量限界近傍まで減少した。筋肉及び腎臓では投与 3 日後に、また、卵白では投与 1 日後に定量限界未満であった。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製

剤の用法・用量を考慮すると、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。

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
EPA	米国環境保護庁
FQPA	米国食品品質保護法
GC	ガスクロマトグラフィー
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
Rfd	参照用量
RH	相対湿度
SF	安全係数
UF	不確実係数

〈参照〉

1. ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ (未公表)
2. ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料: 概要 (未公表)
3. ヤシマ産業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ゴッシュ 添付資料: 起源又は開発の経緯 (未公表)
4. 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 2 月 21 日付け府食第 188 号) : (別添) 農薬・動物用医薬品評価書 エトキサゾール, 2008 年
5. Federal Register . September 26, 2003 (Volume 68, Number 187)