

プラジクアンテルを有効成分とする動物用医薬品（水産用ベネサル、ハダクリーン、エクイバランゴールド、エクイマックス）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
 についての御意見・情報の募集について

- 1．実施期間 平成18年9月28日～平成18年10月27日
- 2．提出方法 インターネット、ファックス、郵送
- 3．提出状況 1通（1通に複数意見の記載の場合あり）
- 4．主な御意見の概要及びそれに対する回答

	御意見・情報の概要	回答
1	<p>ラットの亜急性毒性試験のNOELについて EUでは、プラジクアンテルのラットを用いた4週間亜急性毒性試験（0,33,100,300 mg/kg 体重/日）におけるNOEL（無作用量）を33 mg/kg 体重/日とし、このNOELからADIを設定しています。その際、試験期間が短期間であることから安全係数200を適用し、ADIを0.17 mg/kg 体重/日としました（参考資料参照）。一方、貴委員会は上記試験でのNOELを100 mg/kg 体重/日と判定し、ウサギの催奇形性試験のNOEL（30 mg/kg 体重/日）に安全係数100を適用した0.3 mg/kg 体重/日をプラジクアンテルのADIとしています。ラットの亜急性毒性試験はプラジクアンテルの承認申請各社の社内資料であり、一般の入手はできません。また、EUの資料にもこの試験の詳細は記載されておらず、NOELの判定理由が不明です。そのため、EUが設定したADIと貴委員会が設定したADIのどちらが妥当かを判断できません。EUがADI設定の根拠とした「ラットの亜急性毒性試験」における33および100mg投与群でみられた影響について詳細を記載し、EUと貴委員会の評価の相違について説明してください。</p> <p>参考資料：COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS PRAZICQUANTEL SUMMARY REPORT(1) EMEA 1996 http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/014196en.pdf</p>	<p>ラットの亜急性毒性試験において、100mg/kg 体重/日投与群で認められた影響は血中のBUNの高値と腎臓の絶対重量の増加でした。しかし、BUNには統計学的有意差はなく、腎重量は絶対重量は増加したものの動物の体重自体が重いため相対重量に影響はなく、さらに病理組織学的な異常もないことから、毒性影響ではないと判断したものです。これらの議論については第55回、57回の議事録に記載されていますのでご参照ください。なお、EMAの評価書に詳細は示されていませんが、今般の評価に当たっては同じ資料が提供されたと聞いています。</p>
2	<p>代謝物の毒性について 貴委員会の評価案には、複数の代謝物が生成し、主要な代謝物は4水酸化体（およびその抱合体）であると記載されていますが、残留マーカーの選択に必要な代謝物についての情報がほとんど記載されていません。また、代謝物の毒性に注目した評価が全くありません。これらの点についての記載や評価も必要と考えられます。</p>	<p>代謝物についてはラット、イヌ、サル、ウサギにおける試験の結果から、いずれも速やかに代謝・排泄されること、生成する代謝物にもほとんど差がないこと、これはヒトで得られている知見とも一致していることから、プラジクアンテル原体を用いた毒性試験においてこれら代謝物における毒性も含めた評価がなされていると考えています。</p> <p>なお、残留マーカーの選択については、厚生労働省における残留基準設定時に適切に検討されるものと考えております。</p>
3	<p>遺伝毒性について 遺伝毒性に関しては陽性とする報告もいくつかあり、プラジクアンテルの遺伝毒性を明確に否定できていない状況にあると思われます。遺伝毒性発現には代謝物が関与するケースもあること、試験細胞株における代謝能の違いが結果に影響することも考えられることから、今後も情報を収集し、新たな知見が得られた際には評価書に加筆してください。</p>	<p>遺伝毒性を陽性とする報告が存在することについては承知しており、これらについても内容を精査の上、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の評価を行ったところです。</p> <p>なお、本評価書は現時点で得られた知見に基づいてまとめられたものですので、新たな知見が得られた際には、必要に応じて見直しを行っていくこととなります。</p>

<p>4</p>	<p>安全係数について 貴委員会の評価案では、ラット、ハムスターを用いた発がん性試験は、週 1 回の投与であり、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とされています。このことは、プラジクアンテルについて信頼性のある発がん性試験の結果が得られていないことを意味します。 貴委員会は ADI を求めるに当たって、亜急性毒性試験から得られた NOAEL に 200 の安全係数を適用すれば十分と判断しています。しかし、もう一方の ADI 設定の根拠となったウサギ催奇形性試験の NOAEL については、安全係数 100 を適用して ADI を求めています。 プラジクアンテルの排泄が速いとはいえ、遺伝毒性について一部陽性とする結果があること、また、現在の要件を満たす発がん性試験の結果がないことを考慮すると、ウサギ催奇形性試験の NOAEL についても安全係数 200 を適用し、ADI を設定することが妥当と考えます。</p>	<p>亜急性毒性に適用した200については、種差、個体差、及び十分な発がん性/長期毒性試験がないことを考慮して適用しています。ウサギ催奇形性試験については、発生毒性の評価の観点から常法に従って安全係数には100を用いていますが、この趣旨をより明確にするため、評価書の記載を修正いたしました。</p>
<p>5</p>	<p>残留基準値設定に必要な情報について プラジクアンテルは生体内において代謝、排泄が早いことから、EU においては残留基準値の設定が不要とされています。しかし、誤使用などのケースも考えられることから、日本においては基準値を設定すべきと考えます。 残留基準値の設定に当たっては、分析法に関する情報が不可欠ですが、現在の食品安全委員会と厚生労働省の審議の中では、分析法についての議論がほとんどなされていません。 適切な分析法と残留マーカ―が設定されるよう、これらについても食品安全委員会で議論し、評価書に盛り込んでください。</p>	<p>残留基準の設定については、厚生労働省においてADI、残留試験成績等を考慮して実施されており、分析法についても、専門家の検討を経て開発され、公表されていると承知しております。なお、御意見については管理機関にお伝えします。</p>