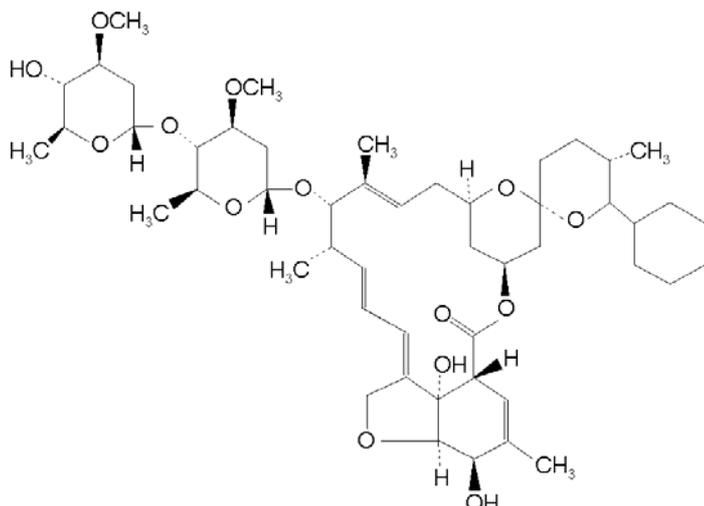


## ドラメクチンの食品健康影響評価について(案)

### 1. 薬剤の概要

#### (1) 物質名<sup>(1),(2)</sup>

ドラメクチン(Doramectin)



分子式 :  $C_{50}H_{74}O_{14}$

分子量 : 899.13

常温における性状 : 白～淡黄褐色の結晶性粉末 (再審査資料)

融点 : 159°C (資料3)

溶解度 : 溶解性 ジメチルアセトアミド又はメタノールに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。(再審査資料)

蒸気圧 : nonvolatile

#### (2) 効能・効果 (FAS36、グッドマン・ギルマン薬理学)

ドラメクチンは *Streptomyces avermitilis* の特定の株が産生するアベルメクチン類に属する化合物で、動物用の内寄生虫の駆除剤として利用されている。同じアベルメクチン類で極めて類似した構造を持つイベルメクチンが現在ヒト臨床において使用されている。また、同じく類似構造を持つアバメクチンは国内では使用されていないが、諸外国では農薬としての利用例がある。

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。作用機作としては、膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl<sup>-</sup> イオンチャネルに作用して Cl<sup>-</sup> イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜電位を阻害するものと考えられている。

#### (3) その他

ドラメクチンを主剤とする動物用医薬品は、国内の他、欧州、米国をはじめ世界的にも広く使用されている。

## 2. 毒性試験の概要

### 2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

#### 【ラットにおける単回投与試験】(資料51)

Long-Evans ラット(各5匹/群)に3mg/kg 体重を混餌、5mg/kg 体重を懸濁液、5mg/kg 体重をごま油に溶解して単回経口投与したときの  $T_{max}$  は順に3、3、7時間であり、その時の  $C_{max}$  は0.06、0.06、0.36 $\mu$ g/mLであった。AUCは1.65、1.71、9.69 $\mu$ g-h/mLであった。

#### 【ウシにおける体内分布】(資料24)

ウシ(約8-10カ月齢の雌及び去勢雄計26頭<sup>a</sup>)に<sup>3</sup>H 標識ドラメクチン 0.2mg/kg 体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を筋肉内投与し、投与後7、14、21、28、35、42日に筋肉、肝臓、脂肪、腎臓、注射部位について組織を採取し、総残留物、未変化体濃度を測定した。総残留物と未変化体の平均組織中濃度は投与後7日目では注射部位で最も高く(それぞれ2540、2300 ng $\cdot$ eq/g)、次いで脂肪(551、493 ng $\cdot$ eq/g)、肝臓(470、319 ng $\cdot$ eq/g)、腎臓(108、96.2 ng $\cdot$ eq/g)、筋肉(40、33 ng $\cdot$ eq/g)であった。以後は経時的に減少し、42日目には注射部位(18、16.4 ng $\cdot$ eq/g)、脂肪(23、16.7 ng $\cdot$ eq/g)、肝臓(24、13.2 ng $\cdot$ eq/g)、腎臓(4、3.11 ng $\cdot$ eq/g)、筋肉(<3、<2.13 ng $\cdot$ eq/g)となった。 $T_{1/2}$ は6-8日であった。総残留物に対する未変化体の割合は肝臓で53-68%、注射部位、脂肪、腎臓、筋肉で60-90%であり、大部分が未変化体であった。

#### 【ウシにおける体内分布】

ウシ(約5-6カ月齢の雌及び去勢雄計14頭<sup>b</sup>)に<sup>3</sup>H 標識ドラメクチン 0.2mg/kg 体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を皮下投与し、投与後21、28、35日に筋肉、肝臓、脂肪、腎臓について組織を採取し、総残留物、未変化体濃度を測定した。平均組織中濃度は投与後21日目が高く、肝臓(それぞれ86、29 ng $\cdot$ eq/g)で総残留物濃度が、脂肪(76、59 ng $\cdot$ eq/g)で未変化体濃度が最高値を示した。筋肉(5、2.8 ng $\cdot$ eq/g)、腎臓(14、6.1 ng $\cdot$ eq/g)はこれらと比較して低い値であった。35日目には肝臓で(20、5 ng $\cdot$ eq/g)、脂肪で(22、nd ng $\cdot$ eq/g)、**筋肉で(1、nd ng $\cdot$ eq/g)、腎臓で(5、nd ng $\cdot$ eq/g)となり、未変化体濃度は脂肪において1頭が18 ng/gを示した他は脂肪、腎臓、筋肉では検出限界(それぞれ15、2.5、1.0 ng $\cdot$ eq/g)以下となった。総残留物に対する未変化体の割合は肝臓25-34%、脂肪61-75%、腎臓30-42%、筋肉で41-55%であった。(資料25)**

また、この実験を補足するために、ウシ(雌雄各2頭)に<sup>3</sup>H 標識ドラメクチン 0.2mg/kg 体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を皮下投与し、投与21日目の肝臓、脂肪中の代謝物を測定した。肝臓では、未変化体が49%検出され、3''-O-脱メチル化体は5.7%、24-メチル水酸化体は3.6%、24-メチル水酸化-3''-O-脱メチル化体は6.6%が検出された。脂肪では、未変化体が75%で、3''-O-脱メチル化体、24-メチル水酸化体、24-メチル水酸化-3''-O-脱メチル化体は検出されなかった。(資料50)

#### 【ウシにおける投与試験】(資料26)

ウシ(約5-6カ月齢の雌及び去勢雄計14頭<sup>c</sup>)に<sup>3</sup>H 標識ドラメクチン 0.2mg/kg 体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を皮下投与し、血漿、胆汁、注射部位、排泄物中の総残留物及び未変化体濃度を測定した。投与前(0日)、投与後0.5、1、3、5、7、10、14日に血漿試料、21、28、35日に注射部位及び胆汁試料を採取した。排

<sup>a</sup> 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む。

<sup>b</sup> 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む。

<sup>c</sup> 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む。資料25の被験ウシでもある。

泄物の採取は24時間毎に投与後14日まで行った。総残留物及び未変化体の血漿中の $C_{max}$ はそれぞれ62、43 ng•eq/ml、 $T_{1/2}$ は5.9、6.2日であった。注射部位では投与21日までに被験物質の99%以上が消失した。胆汁では21日目に26、16.8 ng•eq/mlの最高値を示し、35日目には4、3 ng•eq/mlまで低下した。尿中に排泄された被験物質の量は0.9%であり、非常に少なかった。糞中には14日までに87%が回収された。糞の凍結乾燥の際に回収された水からトリチウム水は検出されなかったことから、標識ドラメクチンからのトリチウム交換は起こっておらず、標識部位の安定性は高いものと推定された。糞中の総残留物濃度は5日目に562 ng•eq/g、未変化体濃度は3日目319 ng•eq/gの最高値を示し、14日目にはそれぞれ239、133 ng•eq/gまで低下した。総残留物に対する未変化体の割合は33-80%であった。

#### 【ブタにおける投与試験】(資料28)

ブタ(約3-4ヵ月齢の雌及び去勢雄計12頭<sup>d</sup>)にドラメクチン0.3mg/kg体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を皮下及び筋肉内投与(各6頭)し、投与前、投与後8時間及び1、3、5、7、10、13日後に採血した。また21、28、35日目に各2頭から肝臓と脂肪を採取した。皮下及び筋肉内投与における血漿中の $C_{max}$ はそれぞれ25.8、20.4 ng/ml、 $T_{1/2}$ は5.9、6.5日であった。21、28、35日目における肝臓中濃度は皮下及び筋肉内投与において、19.3、22.5 ng/g、9.4、7.4 ng/g、4.3、2.8 ng/gであり、 $T_{1/2}$ は6.5、4.7日であった。同様に脂肪中濃度は65.7、78.6 ng/g、25.8、27.6 ng/g、6.8、12.9 ng/gであり、 $T_{1/2}$ は4.3、5.4日であった。

#### 【ブタにおける投与試験】(資料29)

ブタ(体重50kgの去勢雄計5頭<sup>e</sup>)に<sup>3</sup>H標識ドラメクチン0.3mg/kg体重(ミセル水溶液)を皮下投与し、投与後3、7、14、21日に肝臓、腎臓、脂肪、筋肉を採取し、総残留物、未変化体濃度<sup>f</sup>を測定した。総残留物濃度はいずれの採取時においても脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、筋肉の順であったがいずれも経時的に減衰した。最も主要な放射活性は未変化体によると考えられた。投与3日後の肝臓サンプルのクロマトグラムでは、可溶性分画の72%が未変化体で検出された唯一の代謝物は3'-O-脱メチル化体であった。

#### 【ブタにおける投与試験】(資料30)

ブタ(体重50kgの去勢雄計5頭<sup>e</sup>)に<sup>3</sup>H標識ドラメクチン0.3mg/kg体重(ミセル水溶液)を皮下投与し、血漿、胆汁、注射部位、排泄物中の総残留物及び未変化体濃度を測定した。血漿試料は投与後4、8、12、24、36、48、60時間に採取し、胆汁及び注射部位組織は投与後3、7、14、21日に採取した。尿については投与後2日、糞については7日までそれぞれ24時間毎に採取した。総残留物及び未変化体の血漿中の $T_{max}$ は8時間で、その時の $C_{max}$ それぞれ68、37 ng•eq/ml、 $T_{1/2}$ は4.3、4.3日であった。注射部位では投与7日までに被験物質の99%以上が消失した。胆汁の総残留物濃度は3日目に1022 ng•eq/gの最高値を示したが、21日目には110 ng•eq/gまで低下した。尿中には2日目までに投与量の0.5~1.4%が排泄され、糞中には7日目までに総残留物濃度で52%が排泄された。糞中総残留濃度は2日目に2009 ng•eq/gの最高値を示したが7日目には785 ng•eq/gまで減少した。糞中の未変化体の割合は13-21%であった。糞中の主要代謝物は3'-O-脱メチル化体であった。

<sup>d</sup> 雌6頭、去勢雄6頭。うち雌2頭はけがや死亡時に使用するための予備である。

<sup>e</sup> 未処理対照群の1頭を含む。

<sup>f</sup> 肝臓及び脂肪組織について測定した。

<sup>g</sup> 未処理対照群の1頭を含む。

## 【ラット、イヌ、ウシにおける代謝物同定試験】(資料27)(FAS36、EMEA：SR1)

<sup>3</sup>H 標識ドラメクチンを SD ラット(雄 2 匹)に 5mg/kg 体重(プロピレングリコール/グリセロールホルマール溶液:経口)、ビーグル犬(雌 1 頭)に 3.5mg/kg 体重(ごま油溶解:経口)、ウシ(雄 5 頭)に 0.2mg/kg 体重(皮下)を投与し、肝臓、糞中の代謝物を測定した。またこれらとは別群のウシ<sup>h</sup>について、脂肪中の代謝物を測定した。ラット、イヌは 12 時間毎に 48 時間まで糞を採取し、投与後 48 時間に肝臓を採取した。ウシは雄 4 頭について投与後 7 日まで、24 時間毎に糞を採取した。1 頭については投与後 3 日に肝臓を採取した。

糞中からは、未変化体がウシで 24%、ラットで 22%、イヌで 6%、3''-O-脱メチル化体がウシで 14%、ラットで 19%、イヌで 8%、24-メチル水酸化体がウシで 5%、ラットで 14%、イヌで 5%、24-メチル水酸化-3''-O-脱メチル化体がウシで 4%、ラットで 16%、イヌで 4% 検出された。

肝臓からは、未変化体はウシで 70%、ラットで 18%、イヌで 28%、3''-O-脱メチル化体はウシで 9%、ラットで 12%、イヌで 12% が検出された。24-メチル水酸化体はウシ及びイヌでは認められなかったがラットで 3% が検出された。24-メチル水酸化-3''-O-脱メチル化体はウシで 7%、ラットで 2%、イヌでは認められなかった。ウシの脂肪中にイベルメクチン投与時にみられる代謝物(24-イベルメクチン水酸化体の脂肪酸エステル)に類似したものが認められたが、脂肪中に占める割合は 10% 以下であった。

## 【ラット、イヌ、ブタにおける代謝物同定試験】(資料31)

<sup>3</sup>H 標識ドラメクチンを SD ラット(雄 2 匹)に 5mg/kg 体重(プロピレングリコール/グリセロールホルマール溶液:経口)、ビーグル犬(雌 1 頭)に 3.5mg/kg 体重(ごま油溶解:経口)、ブタ(去勢雄 4 頭、雌雄各 2 頭)に 0.3mg/kg 体重(去勢雄 4 頭にはミセル水溶液:皮下、雌雄各 2 頭にはオレイン酸エチル/ゴマ油溶液:筋肉内)を投与し、肝臓及び糞中の代謝物を測定した。ラット、イヌは 12 時間毎に 48 時間まで糞を採取し、投与後 48 時間に肝臓を採取した。ブタは去勢雄 4 頭について投与後 7 日まで、24 時間毎に糞を採取した。うち 1 頭から投与後 3 日に肝臓を採取した。雌雄各 2 頭のブタについては投与後 7 日に肝臓を採取した。

糞中からは、未変化体がブタで 10%、ラットで 22%、イヌで 6%、3''-O-脱メチル化体がブタで 14%、ラットで 19%、イヌで 8%、24-メチル水酸化体がブタで 8%、ラットで 14%、イヌで 5%、24-メチル水酸化-3''-O-脱メチル化体がブタでは認められず、ラットで 16%、イヌで 4% であった。

肝臓からは、未変化体はブタで 28%、ラットで 18%、イヌで 28%、3''-O-脱メチル化体はブタで 9%、ラットで 12%、イヌで 12% が検出された。24-メチル水酸化体及び 24-メチル水酸化-3''-O-脱メチル化体はブタ及びイヌでは認められなかったがラットでそれぞれ 3%、2% が検出された。投与後 7 日目に雌雄のブタから採取した肝臓中の残留物は主に未変化体で 71% を占め、他は 3''-O-脱メチル化体で 20% であった。

## 2-2. 毒性試験

### (1) 急性毒性試験

#### 【マウス、ラットにおける急性毒性試験】(資料1)

ICR マウス、SD ラットを用いた急性毒性試験が実施されている。急性毒性は投与経路及び投与形態によって大きな差を示した。

対象動物	投与経路	媒体	性別	LD <sub>50</sub> mg/kg 体重 (95%信頼限界)
6 週齢 ICR マウス 雌雄各 5 匹	経口	オレイン酸エチル/ゴマ油溶液	雄	112(86-145)
			雌	92(75-113)
	皮下		雄	331(239-456)

<sup>h</sup> 資料25 におけるウシの群。

	腹腔内		雌	445(320-719)
			雄	37(28-47)
			雌	49(39-60)
6週齢 SDラット 雌雄各5匹	経口	オレイン酸エチル ゴマ油溶液	雄	64(57-71)
			雌	55(48-63)
	皮下		雄	234(203-268)
			雌	239(179-305)
	腹腔内		雄	44(36-45)
			雌	31(27-35)

### 【マウス、ラットにおける急性毒性試験】(FAS36)

CD-1 マウス、SD ラットを用いた急性毒性試験が実施されている。急性毒性は投与経路及び投与形態によって大きな差を示した。

	投与経路	媒体	性別	LD <sub>50</sub> (mg/kg 体重) (致死数/被験体数)
CD-1 マウス	経口	CMC <sup>i</sup>	雌雄	>2000(0/3)
		ごま油	雌	250(0/3)-500(3/3)
		ごま油	雌	75(0/5)-200(5/5)
	腹腔内	CMC	雄	700(0/3)-1000(2/3)
		ごま油	雄	100(0/3)-250(3/3)
SD ラット	経口	CMC	雄	1000(0/3)-2000(3/3)
			雌	500(0/3)-1000(2/3)
		ごま油	雄	50(0/3)-100(2/3)
			雌	100(1/3)-200(3/3)
	腹腔内	CMC	雄	≥300(1/3)
		ごま油	雄	50(0/3)-100(3/3)

また、マウスにおけるドラメクチンと類縁体であるアバメクチン、イベルメクチン、モキシデクチンの急性毒性が比較されている。ごま油を媒体として経口投与したときの無症状であった最大投与量はドラメクチンで25、アバメクチンで5、イベルメクチンで5、モキシデクチンで5mg/kg 体重であった。歩様の異常、後肢の開脚、間欠的な振戦、運動失調、呼吸数減少、不定期呼吸もしくは呼吸困難等の中枢神経毒性が全てに認められたが、これらの症状が認められた最小の投与量は順に75、25、50、25mg/kg 体重であった。最小致死量はドラメクチンが200 mg/kg 体重(5/5)、アバメクチンが75 mg/kg 体重(5/5)、イベルメクチンが75mg/kg 体重(1/5)、モキシデクチンが75mg/kg 体重(4/5)であった。LD<sub>50</sub>は順に75-200、25-75、≥75、25-75 mg/kg 体重であった。これらの類縁物質間の比較ではドラメクチンは比較的低い毒性を示した。(資料43)

### (2) 亜急性毒性試験

#### 【マウスを用いた92日間亜急性毒性試験】(資料46)

CD-1 マウス(雌雄各10匹/群)を用いた混餌(0、100、200、300 mg/kg 体重/日<sup>j</sup>)投与における92日間の亜急

<sup>i</sup> カルボキシメチルセルロース

性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中に 200mg 投与群の 3 匹、300mg 投与群の 9 匹が死亡もしくは瀕死となったため安楽死させ、両投与群はそれぞれ投与開始後 12 日、19 日に試験が打ち切られた。

一般的な臨床症状観察では、振戦、猫背姿勢、身繕いの減少、活動の低下が 200mg 以上投与群で認められた。

体重変化及び摂餌量では、200mg 以上投与群で体重の増加量抑制と飼料摂取量の減少が認められた。

血液学的検査では、特に被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、クレアチニンと BUN の高値が 100mg 投与群で認められた。200mg 以上投与群ではこれらの変化は認められなかったが、試験が早期に打ち切られており、比較はできなかった。

臓器重量では、全ての投与群で雄では絶対及び相対、雌では相対肝臓重量の増加が認められた。精巢の絶対重量の減少もみられたが、病理組織学的異常を伴うものではなかった。

剖検及び病理組織学的検査では全投与群で巨大核の大型化を伴う小葉中心性肝細胞肥大が認められ、加えて 100mg 投与群で非増殖性の多核で肥大した肝細胞が小葉中心性部に散見された。肝細胞肥大が認められた。死亡あるいは瀕死により安楽死にさせた動物では、リンパ器官(胸腺、腸間膜リンパ節、脾臓)のリンパ球溶解、骨髄の細胞減少、副腎皮質で壊死が認められた。

本試験と同時に、各群雌雄 3 匹の衛星群において血漿中の薬剤濃度が測定された。100mg 投与群では 45 日目に平衡に達し、その時の濃度は 2.8µg/mL であった。200 及び 300mg 投与群における最高濃度は 3.6、2.7µg/mL で顕著な増加は認められなかった。

全ての群で肝臓の重量増加及び病理組織学的な異常が認められたため、本試験における NOAEL は求められなかった。

#### 【ラットを用いた 21 日間亜急性毒性試験】(資料 2)

SD ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いた皮下強制経口(0<sup>k</sup>、5、10、15 mg/kg 体重/日;オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)投与における 21 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、10 mg 投与群の雌 1 例に投与 21 日目に鼻周囲の褐色物付着による汚れ、自発運動減少、15 mg 投与群の雌雄各 1 例に投与 21 日目に眼瞼及び鼻周囲の褐色物付着による汚れ、振戦、自発運動減少、音及び接触刺激に対する反応亢進を示した。また雄では流涙、腹臥もみられた。

体重変化、摂餌量では、10、15 mg 投与群に増加傾向がみられたが、一般臨床症状観察で振戦等が認められた 15 mg 投与群の雌雄各 1 例については投与 21 日目に減少がみられた。また一般臨床症状観察で自発運動減少等が認められた 10 mg 投与群の雌 1 例については投与 21 日目に体重減少がみられた。

眼検査に異常は認められなかった。

尿検査では一般臨床症状観察で振戦等が認められた 15 mg 投与群の雌雄各 1 例において尿量の減少に伴った比重の軽度な上昇、たん白の中等度陽性反応がみられ、尿は弱酸性を示した。またこの雌についてはさらにビリルビン及びウロビリノーゲンの陽性反応、小円形細胞、移行上皮細胞が認められた。

血液学的検査に異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、15 mg 投与群の雄において血糖、総たん白質、アルブミン量、総コレステロール

<sup>j</sup> 純度 94.1%。摂餌量から求められた実際の被験物質摂取量は 83-121、154-191、221-322mg/kg 体重/日であった。

<sup>k</sup> 溶媒対照群、生理食塩液対照群の 2 群を設けている。

の高値、雌で血清クロール、AST の低値がみられた。10 mg 投与群の雄で総たん白質の高値、雌で血清クロール、AST の低値がみられた。

臓器重量では、肝臓において 10 mg 以上投与群の雄及び 15 mg 投与群の雌で相対重量、~~10 mg 以上投与群の雌で絶対重量~~の高値が認められた。

剖検では、溶媒対照群及び投与群の雌雄全例で投与部位の背部皮下がゼラチン状を呈していた。投与群において各群 1、2 例に肺に限局性、散在性、びまん性の暗色～赤色班がみられた。15 mg 投与群の雄 1 例に膀胱内に不定形の白色沈殿物がみられた。

本試験における NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

#### 【ラットを用いた 38 日間亜急性毒性試験】(資料 3=FAS36)

Long-Evans ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いた強制経口(0、2、5、10 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>;ごま油溶液)投与における 38 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中に雌の 10mg 投与群の 3 例が猫背姿勢、運動失調、振戦、下腹部の尿汚染、嗜眠を示したため、途中で試験が打ち切られた。剖検の結果から 1 例については投与過誤が示唆された。

体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では、特に被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、10mg 投与群の雌雄で肝臓の相対重量の増加が認められたが、~~検査数は限られていたもの~~剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

血漿中の薬剤濃度は、10 日と 38 日ではほぼ同様であり、投与量順に約 0.5、1.6、3.0µg/mL であった。

#### 【ラットを用いた 92 日間亜急性毒性試験】(資料 45)

Long-Evans ラット(雌雄各 10 匹/群)を用いた混餌(0、30、40、50 mg/kg 体重/日<sup>m</sup>)投与における 92 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中に 30mg 投与群の 7 例、40mg 投与群の全例、50mg 投与群の 19 例が死亡もしくは瀕死となり安楽死された。

一般的な臨床症状観察では、有色の鼻汁、紅涙、~~着色尿による着色~~および振戦がすべての投与群で認められた。

体重変化では全ての投与群で体重増加量が著しく減少し、摂餌量も減少していた。

眼検査に異常は認められなかった。

血液学的検査では、40mg 以上投与群で赤血球の低値、全投与群で白血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低値が認められた。

血液生化学的検査では、全投与群で BUN の高値、40mg 以上投与群の数匹に ALT、AST の高値、総たん白質の低値が認められた。

尿検査では、特に被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、全ての投与群で腎臓及び精巣の相対重量の増加が認められたが、~~体重の低値の影響と~~考えられた。

剖検及び病理組織学的検査では全ての投与群で腎臓の皮髄境界部のたん白質蓄積、を伴う腎臓ネフ

<sup>1</sup> 純度 92.1%

<sup>m</sup> 純度 89.7-94.1%。摂餌量から求められた実際の被験物質摂取量は 16-32、11-49、14-59mg/kg 体重/日であった。

ローゼ、時に肝臓では壊死細胞、~~や鉄沈着大食細胞、を伴う~~肝細胞萎縮、副腎皮質の脂質減少が認められた。死亡あるいは安楽死された動物では剖検において体脂肪の減少が認められ、病理組織学的検査では胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節におけるリンパ球減少、骨髄萎縮、~~副腎皮質の脂質減少~~が認められた。、少数の動物では胃のびらんが認められた。

本試験における NOAEL は求められなかった。

本試験と同時に、各群雌雄 5 匹の衛星群において血漿中の薬剤濃度が測定された。30 及び 40mg 投与群では試験期間中に濃度の上昇が認められ、4.6、5.8µg/mL に達した。50mg 投与群では投与 16 日目に最高値に達し、その時の濃度は 4.1µg/mL であった。

#### 【ラットを用いた 92～102 日間亜急性毒性試験】(資料 6= FAS36)

多世代繁殖毒性試験に用いられた Long-Evans ラットの F<sub>1</sub> 児を選抜(雌雄各 20 匹/群)し、さらにドラメクチンを 92～102 日間<sup>a</sup>強制経口(0、0.5、2、8 mg/kg 体重/日<sup>o</sup>;ごま油溶液)投与することによる亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、F<sub>0</sub> 母動物には 0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日(ごま油溶液)のドラメクチンが強制経口投与されており、F<sub>1</sub> 児は子宮内及び授乳中に間接的なドラメクチンの暴露を受けている。本試験期間中に死亡例は認められなかった。

体重変化では、試験開始時に 8mg 投与群(F<sub>0</sub> 母動物 1.0mg 投与群の F<sub>1</sub> 児)の体重が低値を示していたが、試験期間中に回復した。

摂餌量、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では、特に被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、8mg 投与群の雌雄において肝臓の絶対・相対重量が、雄で及び腎臓の相対重量の高値が認められた。~~2mg 投与群の雌において肝臓の絶対重量、8mg 投与群の雌において肝臓の絶対及び相対重量の高値がみられた。このうち 8mg 投与群雄における肝臓及び腎臓相対重量の高値、2mg 投与群雌における肝臓絶対重量の高値はそれぞれ最終体重の低値、高値に伴うものであり、毒性影響ではないとしている。剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。~~

本試験における NOAEL は 2mg/kg 体重/日であった。

血漿中の薬剤濃度は投与 3 日目では用量順に 0.07、0.4、2.5µg/mL、投与 87 日目では、0.1、0.7、3.2µg/mL であった。

#### 【イヌを用いた 91 日間亜急性毒性試験】(資料 7、8= FAS36)

ビーグル犬(雌雄各 4 匹/群)を用いた強制経口投与(0、0.5、1、2 mg/kg 体重/日<sup>p</sup>;ごま油溶液)による 91 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中に 2mg 投与群の雌 1 匹が、拒食症、瞳孔反射の遅延、振戦、運動失調を呈し、23 日目に試験が打ち切られた。

全ての投与群で瞳孔反射の遅延が認められ、用量順に 1、2、5 匹が散瞳と診断された。

その他、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、心拍数、呼吸数、直腸温、心電図、血圧、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

全ての投与群で眼に対する影響が認められたため、本試験における NOAEL は特定できなかった。血漿

<sup>a</sup> 雄は 93～96 日間、雌は 99～102 日間実施した。

<sup>o</sup> 純度 92.5%

<sup>p</sup> 純度 92.5%。

中の薬剤濃度は投与 30 日目では用量順に 0.29、0.5、1.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与 90 日目では、0.23、0.3、0.6 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であり、用量相関的な増加を示したが、投与 30 日目の値が投与 90 日目よりも高値を示した。(資料 7)

先の試験において散瞳に対する NOAEL が決定できなかったため、さらに散瞳の発現状況を検索する目的で低用量の投与群を設定した追加試験が実施された。ビーグル犬(雌雄各 3 頭/群)を用いた強制経口投与(0、0.1、0.3mg/kg 体重/日<sup>q</sup>;ごま油溶液)による 92 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は、0.3mg 投与群の雌 1 頭における軽度から中程度の散瞳のみで、これはほぼすべての投与期間を通じて認められた。その他、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、心拍数、呼吸数、直腸温、心電図、血圧、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査に、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 0.1mg/kg 体重/日であった。

血漿中の薬剤濃度は 30 日目では用量順に 0.06、0.29 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、投与 90 日目では、0.1、0.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。

(資料 8)

### (3)慢性毒性試験

慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていないが、極めて構造の類似したアバメクチンにおけるマウス、ラットを用いた 2 年間発がん性試験/慢性毒性試験において発がん性は認められていない。また、認められた毒性影響はマウスで 8mg/kg 体重/日で認められた体重増加抑制(NOAEL4mg/kg 体重/日)、ラットで 2mg/kg 体重/日で認められた非進行性の振戦(NOAEL1.5mg/kg)と報告されている。(JMPR1994)

### (4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

【ラットを用いた 2 世代繁殖試験】(資料 9、10、11=FAS36)

3 種の試験が実施されている。

Long-Evans ラット(雌雄各 45 匹/群)を用いた強制経口投与(0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日<sup>r</sup>;ごま油溶液)による 2 世代繁殖試験が実施されている。

被験物質の投与は F<sub>0</sub> 世代では雄には交配の 10 週間前から交配期間終了まで、雌には交配の 2 週間前から試験終了までの間実施した。

親動物の体重増加量、摂餌量に異常は認められなかった。

交尾率、妊娠率、妊娠期間に影響は認められなかった。

F<sub>1</sub> 産児数、体重に差は認められなかったが、3mg 以上投与群では授乳期間中に産児体重が低値となり、分娩後 7 日までに多くが死亡した。1.5mg 投与群では生存率に影響は認められなかったが、体重増加量が低値を示したため分娩後 7 日時点で試験が打ち切られた。

より成長した産児への影響を検討するため、F<sub>0</sub> 親と産児を再度グループ分けし、0、0.25、0.5、1、3、6mg/kg 体重/日を分娩後 12-21 日の授乳期間中に投与した。産児の生存率に影響は認められなかったが、6mg 投与群では体重増加量が減少していた。(資料 9)

<sup>q</sup> 純度 92.5%。

<sup>r</sup> 純度 92.5%。

1.5mg/kg 体重/日の投与では、なお毒性影響が認められたため、さらに低用量において同様の試験が実施された。Long-Evans ラット(雌雄各 45 匹/群)を用い、0、0.1、0.3、1 mg/kg 体重/日<sup>s</sup>(ごま油溶液)を強制経口投与した。

F<sub>0</sub> 世代では、ごま油を媒体としてドラメクチンを雄には交配開始前 10 週から交配終了まで、雌には交配 14 日前から分娩後 21 日まで投与した。分娩後、必要に応じて授乳 4 日目に各腹 8 匹ずつを無作為に選抜し、21 日までほ育させた。分娩後 21 日に雌雄各 25 匹の F<sub>1</sub> 動物を交配のため選抜した。F<sub>1</sub> 動物には各濃度のドラメクチンを試験終了まで投与した。

F<sub>0</sub> 親動物の体重増加量、摂餌量、肉眼的検査、及び交尾率、妊娠率、妊娠期間に影響は認められなかった。また、出生産児数、体重、出生後生存率に差は認められなかった。1mg 投与群では授乳期間中の体重増加量が減少し、試験期間中を通じて産児体重が低値となった。

一方、F<sub>1</sub> 世代の妊娠率は全ての試験群、特に対照群で顕著に低下した。対照群について再度交配を実施したが、同様に妊娠率は低く、膣スメアからは発情周期の異常が示唆された。このため、全ての試験群で F<sub>2</sub> 産児数が通常より少なかったが、生存率に影響は認められなかった。1mg 投与群の F<sub>2</sub> 児の体重は授乳期間を通じて低値を示した。

肉眼的検査では F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> 産児とも異常は認められなかった。

離乳後の発達については同腹子の雌雄各 1 匹のみ観察されており、特に異常はみられなかった。(資料 10)

先の試験で、F<sub>1</sub> 世代の妊娠率低下が認められたため、再度試験が実施された。Long-Evans ラット(雌雄各 45 匹/群)を用い、0、0.1、0.3、1 mg/kg 体重/日<sup>t</sup>(ごま油媒体)を強制経口投与した。

F<sub>0</sub> 世代では、ごま油を媒体としてドラメクチンを雄には交配開始前 10 週から交配終了まで、雌には交配 14 日前から分娩後 21 日まで投与した。分娩後、必要に応じて授乳 4 日目に各腹 8 匹ずつを無作為に選抜し、21 日までほ育させた。分娩後 21 日に雌雄各 30 匹の F<sub>1</sub> 動物を交配のため選抜した。F<sub>1</sub> 動物には各濃度のドラメクチンを試験終了まで直接投与した。F<sub>1</sub> 動物の交配は 11-12 週齢時(F<sub>2a</sub>)と 22-23 週齢時(F<sub>2b</sub>)の 2 回実施した。

F<sub>0</sub> 親動物の体重増加量、摂餌量、肉眼的検査、及び交尾率、妊娠率、妊娠期間に影響は認められなかった。また、出生産児数、体重、出生後生存率に差は認められなかった。

F<sub>1</sub> 世代の 1 回目の交配では、交尾率、妊娠期間に異常は認められなかったが、2 回目の交配では投与群の母動物の 50% が妊娠 24-26 日でも出産しなかった。受胎率は対照群を含めて低値を示し、1 回目<sup>s</sup>が 70%、2 回目は 50%であった。F<sub>1</sub> 世代の肉眼的検査では内臓、外表に異常は認められなかった。

F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub> 産児とも、産児数、出生児体重、授乳期間中生存率に試験群間の差は認められなかった。体重増加量は 1mg 投与群で低値を示した。離乳後の発達については同腹子の雌雄各 1 匹のみ、自発運動、聴覚機能、検眼鏡検査が実施されたが、特に異常は認められなかったとされている。また、肉眼的検査では内臓、外表に異常は認められなかった。

以上の試験から、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における NOAEL は 0.3mg/kg 体重/日であった。(資料 11)

## 【妊娠ラットを用いた新生児に対する特殊試験】

<sup>s</sup> 純度 92.5%。

<sup>t</sup> 純度 92.5%。

妊娠ラット(Long-Evans ;7 匹/群<sup>u</sup>)にごま油を媒体としてドラメクチン(0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日<sup>v</sup>)が妊娠 2 日から分娩後 3 日の間強制経口投与され、母動物の母乳、血液、脳が最終投与後 3-4 時間後に、産児の血液及び脳が母動物への最終投与 24 時間後に採取された。

血漿中のドラメクチン濃度は母動物がより高かったが、脳における濃度は産児で高い傾向が認められた。血漿/脳の比は母動物の約 16 に対し産児では約 2 であり、新生児の中樞神経はよりドラメクチンの暴露を受けやすいと推定された。また、母乳/血漿の比は約 2-3 であり、母乳中に分泌されやすいことが示唆された。

(資料 48=FAS36)

また、妊娠 Long-Evans ラット(各 10 匹/群)に、0、0.1、0.2、0.5、1 mg/kg 体重/日<sup>w</sup>(ごま油媒体)を妊娠 4 日から授乳期間中強制経口投与した時の母動物及び産児の影響の検討では、1mg 投与群の産児で体重増加量が減少し、1 例では 6/8 が死亡したが、0.5mg 以下の投与群では影響は認められなかった。母動物では体重変化に影響は認められなかったが、1mg 投与群で 1 匹が立毛、活動低下を示し、投与 13 日目に死亡した。

(資料 47=FAS36)

#### 【マウスを用いた催奇形性試験】(資料 13=FAS36)

CD-1 マウス(20 匹/群)の妊娠 6-13 日に強制経口(0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日<sup>x</sup>;ごま油溶液)投与して催奇形性試験を実施した。

試験期間中を通じて、母動物に死亡例はなく、一般状態、体重に異常は認められなかった。

統計学的に有意ではないが、胚死亡率が 6mg 投与群で増加した。胎児の体重及び奇形の発生率に異常は認められなかった。

同様の投与方法における 6mg 投与群の母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度が測定されている。血漿中濃度は最終投与後 1 時間では 0.088-0.28µg/mL、6 時間では 0.38-0.58µg/mL であった。最終投与 6 時間後の羊水中の濃度は不検出から 0.019µg/mL、胎児における濃度は不検出から 0.12µg/g であった。

本試験において、母動物における NOAEL は 6mg/kg 体重/日以上、胎児における NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。また催奇形性は認められなかった。

#### 【ラットを用いた催奇形性試験】(資料 12=FAS36)

SD ラット(20 匹/群)の妊娠 6-15 日に強制経口(0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日<sup>y</sup>;ごま油溶液)投与して催奇形性試験を実施した。

母動物の体重で、投与群において高値が認められた。胎児体重に差は認められなかった。

胚死亡率が 6mg 投与群で増加したが背景対照の範囲内であった。

胎児の奇形及び変異の発現率は、未発達肋骨、波状肋骨、舌骨及び第 5 中手骨化骨遅延、尿管及び腎盂拡張の発生率がわずかに増加したが、用量相関性はなく、背景対照の範囲内であった。

<sup>u</sup> 対照群は 2 匹

<sup>v</sup> 純度 92.5%。

<sup>w</sup> 純度 92.5%。

<sup>x</sup> 純度 92.1%。

<sup>y</sup> 純度 92.1%。

同様の投与方法における 6mg 投与群母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度が測定されている。血漿中濃度は最終投与後 1-5 時間で 0.41-1.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。最終投与後 5 時間後の羊水中の平均濃度は 0.014 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、胎児における濃度は 0.27 $\mu\text{g}/\text{g}$  から 1.1 $\mu\text{g}/\text{g}$  であった。

本試験において、母動物及び胎児における NOAEL は 6mg/kg 体重/日以上であった。また催奇形性は認められなかった。

### 【ウサギを用いた催奇形性試験】(資料 14=FAS36)

ニュージーランドホワイトのウサギ(20 匹/群)の妊娠 7-18 日に強制経口(0, 0.75, 1.5, 3 mg/kg 体重/日<sup>2</sup>;ごま油媒体)投与して催奇形性試験を実施した。

試験期間中に母動物の死亡は認められなかったが、1.5mg 以上投与群で摂餌量が減少し、3mg 投与群では体重増加量の減少が認められた。

胚死亡率、胎児体重に差は認められなかった。

恥骨の化骨遅延が 1.5mg 以上投与群で認められた。

主要な胎児の奇形は 3mg 投与群でのみ認められ、1 同腹児の 3 匹に口蓋裂、他の 1 同腹児の 1 匹にアザラシ肢症、多合指症及びセロソミアが認められた。口蓋裂の発生率は背景対照の範囲内であった。

同様の投与方法における 3mg 投与群母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度が測定されている。血漿中濃度は最終投与 1, 3, 5 時間後に測定され 0.126-0.838 $\mu\text{g}/\text{mL}$  であった。最終投与後 5 時間後の測定では羊水及び胎児からは検出されなかったが、干渉ピークのため、検出限界は高めであった。

本試験において、母動物及び胎児における NOAEL は 0.75mg/kg 体重/日であった。また催奇形性は認められなかった。

### (5)遺伝毒性試験

変異原性に関する各種の *in vitro* 試験の結果を次表にまとめた。

#### 【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

*in vitro* 試験

試験	対象	投与量	結果	文献
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA1538, TA98, TA100	0.02~10 mg/plate(-S9)	陰性	資料 49
		0.005~2 mg/plate(+S9)	陰性	
		0.2~4mg/kg 体重を腹腔内投与したマウス尿	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	9.8~5000 $\mu\text{g}/\text{plate}(\pm\text{S9})$	陰性	資料 15
前進突然変異試験 (Tk)	L5178Y マウスリンパ腫細胞	8~35 $\mu\text{g}/\text{mL}(-\text{S9})$	陰性	資料 49
		13~62 $\mu\text{g}/\text{mL}(+\text{S9})$	陰性	
不定期 DNA 合成(UDS)	ラット初代培養肝細胞(-S9)	1.7~20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ <sup>1</sup>	陰性	資料 49

1 15, 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$  では細胞毒性がみられた。

*in vitro* の試験においては、染色体異常試験は実施されていないが、Ames 試験、ほ乳類培養細胞を用

<sup>2</sup> 純度 92.1%。

いた前進突然変異試験、UDS 試験のいずれも陰性を示した。

#### *in vivo* 試験

試験系	試験対象	投与量	結果	文献
小核試験	マウス骨髄	500~2000mg/kg 体重/日 3 日間経口	陰性	資料 16

上記の通り、げっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験では陰性であった。

以上のように、*in vitro* における各種の遺伝子突然変異試験、*in vivo* の小核試験でいずれも陰性であることから、ドラメクチンは遺伝毒性を有さないものと考えられる。

#### (6)一般薬理試験

コリー(2 頭/群)を用いた安全性試験では、0.25mg/kg 体重/日までの投与では被験物質投与の影響は認められなかったが、0.5mg/kg 体重/日の投与では嘔吐、鼻口部の湿り、瞳孔拡張、ふらつきが認められた。

(FAS36)

その他、利尿に及ぼす影響が SD ラット(10 匹/群)を用いて、腸管輸送能に及ぼす影響が CD-1 マウス(10 匹/群)を用いて、動脈血ガスに及ぼす影響が SD ラット(10 匹/群)を用いて検討されているが、0.1~1.0mg/kg 体重の投与において影響は認められなかった。(FAS36)

また、皮膚刺激性試験及び眼試験についてウサギ(各 3 匹)を用いて実施した。皮膚刺激性試験では、ごくわずかな紅斑がみられたが、投与 72 時間後には正常に戻った。眼試験では、投与 1 時間以内に角膜、結膜がわずかに赤くなり、結膜浮腫、虹彩炎がみられたが、これらの変化は 6 時間以内に快方に向かい、48 時間後には正常に戻った。(資料 44=FAS36)

#### (7)ヒトにおける知見について

##### 【ヒトにおけるアベルメクチン類の毒性影響】

ドラメクチンは動物専用の内寄生虫の駆除剤でありヒトにおける臨床使用例はないが、同じアベルメクチン類で極めて類似した構造を持つイベルメクチンが現在ヒト临床上において使用されている。現在、アベルメクチン類には数種が知られているがそれらの作用機作は同様であると考えられている。

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<sup>-</sup> イオンチャンネルに作用して Cl<sup>-</sup> イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜電位を阻害するものと考えられている。また、GABA 開口型や他のリガンド開口型 Cl<sup>-</sup> チャンネルとも結合する。GABA はほ乳類においても主要な中枢神経系の抑制性神経伝達物質であり、ほ乳類の GABA 開口型 Cl<sup>-</sup> チャンネルとも、親和性は低いものの、結合すると考えられている。

イベルメクチンの臨床で認められた副作用はほとんどが寄生虫と関連するものであり、薬剤そのものについての副作用は極めて多量の投与時に認められる嗜眠、運動失調、散瞳等の中枢神経症状のみとされている。(FAS36,49、グッドマンギルマン)これらの中枢神経症状は、前述の作用機作から推測されるものであるが、ドラメクチンのイヌにおける毒性試験でも認められている。

また、12 名の健常男性ボランティア(18-50 歳)における 12mg<sup>aa</sup>のイベルメクチン錠剤の経口投与が報告さ

<sup>aa</sup> 150-200µg/kg 体重

れているが、この試験における  $T_{max}$  は 3.6 時間、その時の  $C_{max}$  は 46ng/mL であり、臨床上の悪影響は認められなかったとされている。(FAS49)

### 【P-糖たん白質の遺伝子多型について】

P-糖たん白質は消化管、脳関門を始め種々の組織に存在し、脂溶性物質を能動的に細胞内から細胞外へ排出することが知られている。P-糖たん白質によって輸送される基質の特異性は明確でないが、近年特定の動物の亜母集団におけるアバメクチンやイベルメクチンと言ったアベルメクチン類による中枢神経毒性の高感受性とP-糖たん白質の発現量及び機能性は密接に関与していることが明らかにされてきた。

例えば、コリーの特定の亜母集団はイベルメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いことが知られていたが、これは P-糖たん白質をコードする *MDR1* 遺伝子の 4 塩基対の欠損であることが明らかとされた (Mealey et al., 2001)。また、CF-1 マウスの特定の亜母集団がアバメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いことについては、特定の P-糖たん白質を産生しない(*mdr1a(-/-)*)集団であることが明らかにされた (Kwei et al., 1999)。これらのことから、アベルメクチン類に対する感受性の差は機能性を有する P-糖たん白質に起因することが示唆されている。

ヒトにおいても種々の *MDR1* 遺伝子多型が知られており、いくつかの遺伝子型が *MDR1* の発現量に影響を与え、基質であるジゴキシシンやフェキソフェナジンの経口投与における血漿中濃度に影響することが報告されている (FAS49, Hoffmeyer2000, 中村 2003)。このうち 3435 位と 2677 位の一塩基多型(SNP)と *MDR1* 発現量、機能性との関連については種々の報告が行われているが結果はやや錯綜している。例えば、3435 位については C3435T<sup>bb</sup> が消化管における *MDR1* の発現量を低下させるとする報告があるが (Hoffmeyer2000)、逆に増加させたとの報告もあり (中村 2003)、また胎盤における発現量については影響がなかったと報告されている (Tanabe2001)。2677 位については G2677T<sup>cc</sup> が薬物排泄能力を増加させると報告されている (Tanabe2001) 一方、胎盤における発現量はやや低下すると報告されている (Tanabe2001)。

JECFA では、ヒトにおける *MDR1* の SNP の影響の程度については著しいものではない(「modest」と表現)が、ある特定の集団がアベルメクチン類に高感受性を示す可能性は否定できないとし、アベルメクチン類の感受性に係る遺伝性の素因に留意するべきとしている。しかしながら、いくつかの毒性試験の比較からアベルメクチン類が潜在的に有する薬理作用あるいは毒性影響は類似しているとし、ヒトにおけるイベルメクチンの使用経験も考慮のうえ、神経影響の NOAEL に安全係数 100 を適用して設定された ADI は、他の毒性影響をエンドポイントと比較して十分な安全域があると判断している。

JECFA で参照された論文は Caucasian を対象としたものであるが、その後報告された日本人における *MDR1* の SNP との比較では、3435 位の変異の頻度はほぼ同様で、2677 位については頻度がやや高いと報告されている (中村 2003)。先に記したように、2677 位の変異は胎盤における *MDR1* の発現量の低下と関連するとの報告がある一方、アミノ酸の変異により薬物排出能力は向上するとされている。

## 3. 食品健康影響評価について

### 【繁殖毒性及び催奇形性について】

### 【遺伝毒性／発がん性について】

<sup>bb</sup> 3435 位の C から T への点変異。アミノ酸をコードしておらず、*MDR1* たん白質そのものに変化はない。

<sup>cc</sup> 2677 位の G から T への点変異。これに伴い Ala→Ser のミスセンス変異が起こることから、機能性の変化も想定されている。

**【毒性学的影響のエンドポイントについて】**

**【一日摂取許容量(ADI)の設定について】**

**【食品健康影響評価について】**

以上より、ドラメクチンの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適切と考えられる。

ドラメクチン      mg/kg 体重/日

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリック AMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間

<出典>