

イベルメクチンの諸外国における評価状況について

【現状】

イベルメクチンは *Streptomyces avermitilis* の特定の株が産生するアベルメクチン類に由来する半合成化合物で、2種の化合物の混合物である。作用機作は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⁻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。

イベルメクチンは国内では牛、豚、馬の駆虫剤として使用されており、諸外国でも同様の目的で欧米を始めアジア、アフリカ等、全世界的に使用されている。

また、ヒト用医薬品としても使用されている。

【諸外国における評価状況】

イベルメクチンは、JECFA で 1µg/kg 体重/日、FDA では 1µg/kg 体重/日、EMA では 10µg/kg 体重/日の ADI がそれぞれ設定されている。

【EMA の評価】¹⁾⁻⁵⁾

亜急性、生殖毒性、遺伝毒性試験の結果やヒトにおける知見から考察を行っている。ADI の設定については、当初はマウス(CF-1)の催奇形性試験における NOEL0.1mg/kg 体重/日に、安全係数 500 を用いて 0.2µg/kgbw/day の ADI が設定されていたが、JECFA の評価を受けて再評価が実施され、安全係数を 100 に見直し、1µg/kgbw/day に修正された。2004 年の報告書では CF-1 マウスはアベルメクチン類に高感受性であることから、CF-1 マウスを用いた試験は ADI 設定に適當でないとして再度見直しが行われ、イヌの 14 週間亜急性毒性試験で認められた散瞳に対する NOEL0.5mg/kgbw/day に安全係数 50 を適用した、10µg/kg 体重/日 が設定されている。

なお、当試験に用いられた CF-1 マウスの MDR1 に対する遺伝的背景はホモ、ヘテロが混在していると思われる。

【FDA の評価】⁶⁾

EMA と同様、当初はマウスの催奇形性試験を ADI の設定に採用していたが、イベルメクチンの食品を介した暴露で第一に懸念されるヒト健康影響は神経毒性影響であるとして、イヌの 90 日亜急性毒性試験で認められた散瞳に対する NOEL0.5mg/kgbw/day に安全係数 500 を適用した、1µg/kg 体重/日 が設定されている。安全係数の 500 については、FDA は亜急性毒性から ADI を算出する際には通常 1000 の安全係数を適用することを原則としているが、慢性毒性試験における影響と量的に変わらないことから 500 を適用したとコメントされている。

【JECFA の評価】^{7),8)}

亜急性、生殖毒性、遺伝毒性試験の結果やヒトにおける知見から考察を行っている。ADI の設定については、当初はマウス(CF-1)の催奇形性試験における NOEL0.1mg/kg 体重/日に、安全係数 500 を用いて 0.2µg/kgbw/day の ADI が設定されていたが、マウス、ウサギ、ラット、イヌを比較して、CF-1 マウスが最も高感受性である動物種であることが明らかになったため、安全係数について追加の 5 は不要として 100 に見直され、1µg/kgbw/day に修正された。日本においてもすでに ADI は設定済みであるが、JECFA と同じ立場をとっている。

なお、この評価の後、CF-1 マウスの高感受性は主として p-糖たん白質(MDR1)の欠損という遺伝的特性に起因することが明らかにされたが、この知見については考慮されていない。

【FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較】

ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA(1995 年)	EMA(2004 年)	JECFA(2002 年)
試験	90 日間亜急性毒性試験	90 日間亜急性毒性試験	催奇形性試験
対象	イヌ	イヌ	マウス(CF-1)
NOEL	0.5 mg/kg 体重	0.5 mg/ml	0.1 mg/ml
SF	500	50	100
ADI	1 µg/kg 体重/day	10 µg/kg 体重/day	1 µg/kg 体重/day

FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMEA	JECFA
急性		マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル： 用量未記載	マウス、ラット、ウサギ、イヌ：
亜急性		ラット 14 週：用量未記載 NOEL：0.4mg/kgbw/day	ラット 14 週：0.4, 0.8, 1.6mg/kgbw/day NOEL：0.4mg/kgbw/day
		イヌ 14 週：用量未記載 NOEL：0.5mg/kg 体重(散瞳)	イヌ(期間未記載)：0.5, 1, 2mg/kgbw/day NOEL：0.5mg/kgbw/day(散瞳)
		サル 2 週：用量不明瞭 NOEL：1mg/kgbw	サル 16 日：0.3, 0.6, 1.2mg/kgbw/day NOEL：1.2mg/kgbw/day サル(新生児) 14 日：0.04, 0.1mg/kgbw/day NOEL：0.1mg/kgbw/day
長期/発がん		発がん性試験は実施されていないが、化学構造式や変異原性試験結果より発がん試験の必要はないとしている。	アパタチンの知見を引用 (発がん性物質ではないと結論)
生殖毒性		ラット多世代：用量未記載(3 試行) NOEL：特定できず	ラット 1 世代：0.4, 0.8, 1.6mg/kgbw/day NOEL：決定できず ラット 2 世代：0.4, 1.2, 3.6mg/kgbw/day ラット 2 世代：2 ラット 2 世代：0.05, 0.1, 0.2, 0.4mg/kgbw/day NOEL：0.2mg/kgbw/day
催奇形性		マウス、ラット、ウサギ、イヌ：用量未記載 NOEL：0.1mg/kg 体重(母胎毒性 CF-1 マウス) 0.2mg/kg 体重(催奇形性 CF-1 マウス) (母胎毒性用量で催奇形性あり) NOEL：0.5mg/kgbw/day(イヌ)	マウス(CF-1)：0.2, 0.4, 0.8, 1.6mg/kgbw/day マウス(CF-1)：0.4, 0.8, 1.6mg/kgbw/day マウス(CF-1)：0.1, 0.2, 0.4, 0.8mg/kgbw/day NOEL：0.1mg/kgbw/day
			ラット：2.5, 5, 10mg/kgbw/day NOEL：5mg/kgbw/day
			ウサギ：1.5, 3, 6mg/kgbw/day NOEL：1.5mg/kgbw/day
			イヌ：0.5mg/kgbw を 10 日に 1 度 4 回 NOEL：0.5mg/kgbw
ヒト知見	臨床知見 NOEL：特定せず	用量不明瞭 NOEL：420 µg/kgbw	誤投与等における有害事例 NOEL：特定せず
ADI	根拠試験：90 日毒性試験 対象：イヌ(ビーグル) NOEL：0.5 mg/kg 体重 SF：500 ADI：1 µg/kg 体重/day	根拠試験：90 日毒性試験 対象：イヌ(ビーグル) NOEL：0.5 mg/kg 体重 SF：50 ADI：10 µg/kg 体重/day	根拠試験：催奇形性試験 対象：マウス(CF-1) NOEL：0.1 mg/kg 体重 SF：100 ADI：1 µg/kg 体重/day

変異原性に関する各種試験についてFDA、EMA 及び JECFA の評価の比較 *in vitro*

試験	FDA			EMA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
Ames 試験				チフス菌	-2mg/plate	陰性	チフス菌	0.02-2mg/plate	陰性
UDS 試験				ヒト線維芽細胞	-1mg/mL	陰性	ヒト線維芽細胞	0.01-1mg/mL	陰性
マウスリンフォーマ				L5178Y	-1mg/mL	陰性	L5178Y	5-20µg/mL (-S9) 20-60µg/mL (+S9)	陰性

In vivo 試験は報告されていない。但し、アバメクチンについてはマウスの小核で陰性の報告有り。

【参考資料】

- 1-5) EMA : COMMITTEE MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, IVERMECTIN, SUMMARY REPORT (1)-(5)
- 6) FDA : Freedom of Information Summary, NADA 128-409
- 7) JECFA FAS 27
- 8) JECFA FAS 31