



府食第441号
平成18年 6月 7日

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭 殿

動物用医薬品専門調査会
座長 三森 国敏

動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について

平成17年3月11日付け16消安第9969号をもって農林水産大臣から、平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913006号をもって厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長に意見を求められたドラメクチンを有効成分とする製造用原体(ドラメクチン)並びに牛及び豚の注射剤(デクトマックス)の再審査及びドラメクチンの残留基準設定に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別紙のとおりですので報告します。

動物用医薬品評価書

ドラメクチンを有効成分とする製造用原体(ドラメクチン)並びに牛及び豚の注射剤(デクトマックス)の再審査に係る食品健康影響評価について

2006年6月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

＜目次＞

	頁
1. ドラメクチン及びデクトマックスについて	3
2. 再審査における安全性に関する知見等について	3
3. 再審査に係る評価について	3

＜別添目次＞

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	2
2-2. 毒性試験	4
(1) 急性毒性試験	4
(2) 亜急性毒性試験	5
(3) 慢性毒性試験	9
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	9
(5) 遺伝毒性試験	11
(6) 一般薬理試験	12
(7) ヒトにおける知見について	13
3. 食品健康影響評価について	14
4. 参考文献	17

〈審議の経緯〉

平成17年 3月11日

農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

平成17年 3月17日

第86回食品安全委員会（要請事項説明）

平成17年 3月24日

第24回動物用医薬品専門調査会

平成17年 9月13日

厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受

平成17年 9月15日

第111回食品安全委員会（要請事項説明）

平成18年 1月17日

第43回動物用医薬品専門調査会

平成18年 3月29日

第49回動物用医薬品専門調査会

平成18年 4月13日

－5月12日

国民からの意見情報の募集

平成18年 5月25日

第53回動物用医薬品専門調査会

平成18年 6月 7日

動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	菅野	純
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	洋幸
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一

H17. 10. 1から

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	小川	久美子
	渋谷	淳
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	修治
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一
吉田	緑

ドラメクチンを有効成分とする製造用原体(ドラメクチン)並びに牛及び豚の注射剤(デクトマックス)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. ドラメクチン及びデクトマックスについて^{(1),(2)}

ドラメクチン(原体)及びデクトマックスについては、平成7年9月1日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はドラメクチンである。

②効能・効果

効能・効果は内部寄生虫(豚;豚回虫、豚腸結節虫、豚鞭虫、豚糞線虫 牛;乳頭糞線虫、牛鉤虫、腸結節虫、クーペリア、捻転胃虫、オステルターグ胃虫、毛様線虫、牛捻転胃虫、牛鞭虫、牛肺虫)及び外部寄生虫(豚、牛;疥癬ダニ)の駆除である。

③用法・用量

1日1回ドラメクチンとして豚には体重1kgあたり300 μ gを頸部筋肉内に、牛(搾乳牛及び分娩予定日前70日間の乳用牛を除く)には体重1kgあたり200 μ gを頸部皮下に注射する。休薬期間は豚60日、牛70日である。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について

ドラメクチンは上記の通り国内では豚、牛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おり、JECFAで1 μ g/kg体重/日⁽³⁾、FDAでは0.75 μ g/kg体重/日⁽⁴⁾、EMAでは0.5 μ g/kg体重/日⁽⁵⁾のADIが設定されている。日本においてADI及びMRLの設定はされていない。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁶⁾

調査期間中のMedline等を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとされている。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁶⁾

豚に対する安全性について調査期間中に12,109頭、牛に対する安全性について調査期間中に567頭の調査が実施され、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

しかしながら、本製剤は豚の筋肉内もしくは牛の皮下に投与されるが、日本においてMRLの設定はなされていないことから、ドラメクチンのADI設定について別添の通り評価を実施した。

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当と考えられる。

ドラメクチン 0.001mg/kg体重/日

<参考文献>

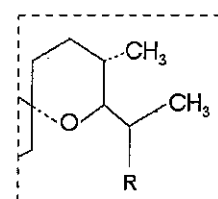
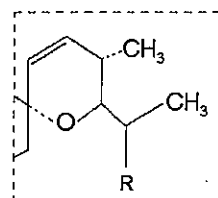
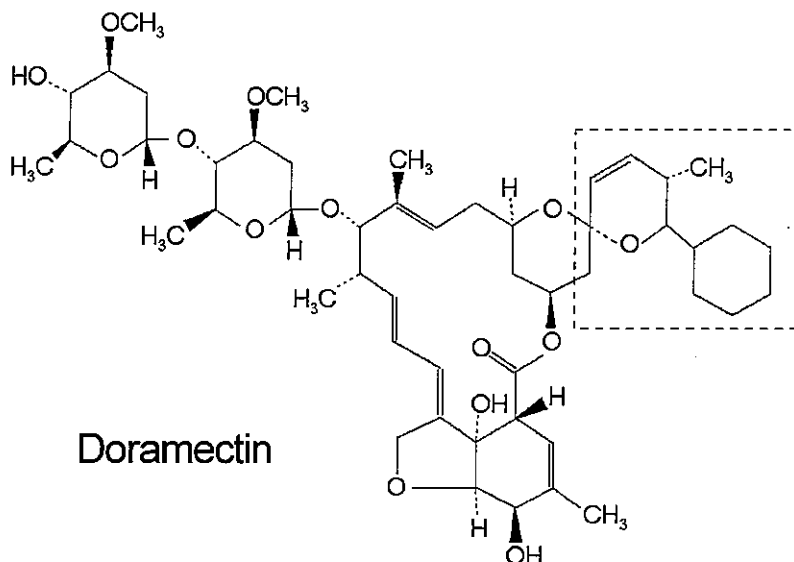
- (1) ドラメクチン 再審査申請書(未公表)
- (2) デクトマックス 再審査申請書(未公表)
- (3) WHO Food Additives Series 49, DORAMECTIN
- (4) 21CFR Parts 556.225 Doramectin
- (5) DORAMECTIN SUMMARY REPORT(2) ; EMEA
- (6) デクトマックス再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

(別添)

ドラメクチンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1) 物質名⁽¹⁾



R=Me (B1b)
R=Et (B1a)

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

融点 : 159°C

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。

蒸気圧 : nonvolatile

(2) 効能・効果^{(1), (2), (3)}

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^- 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を過分極させ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、EU、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】⁽⁴⁾

Long-Evans ラット(各 5 匹/群)に 3.1mg/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 μ g/mL であった。AUC は 1.65、1.71、9.69 μ g $\cdot$ h/mL であった。

【ウシにおける体内分布】⁽⁵⁾

ウシ(約 8-10 カ月齢の雌及び去勢雄計 26 頭^{a)})に 3 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】^{(6),(7)}

ウシ(約 5-6 カ月齢の雌及び去勢雄計 14 頭^{b)})に 3 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^c 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。

また、この実験を補足するために、ウシ(雌雄各 2 頭)に 3 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 67.6%検出され、3''-O-脱メチル化体は 9.4%、24-メチル水酸化体は 5.1%、24-メチル水酸化-3''-O-脱メチル化体は 8.0%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。

【ウシにおける投与試験】⁽⁸⁾

ウシ(約 5-6 カ月齢の雌及び去勢雄計 14 頭^{d)})に 3 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、

^{a)} 未処理対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

^{b)} 未処理対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

^{c)} 4 頭のうちの 1 例では 18ng $\cdot$ eq/g が検出された。(他の 3 例は ND)

^{d)} 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。

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(約122ng•eq/gまで低下)。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】⁽⁹⁾

ブタ(約3-4ヵ月齢の雌及び去勢雄計12頭^e)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、血漿における $T_{1/2}$ 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、肝臓における $T_{1/2}$ 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、脂肪における $T_{1/2}$ は4.3、5.4日であった。

【ブタにおける投与試験】⁽¹⁰⁾

ブタ(体重50kgの去勢雄計5頭^f)に³H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^g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】⁽¹¹⁾

ブタ(体重50kgの去勢雄計5頭^h)に³H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(143ng•eq/g、21日では38ng•eq/gまで低下)。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。

【ラット、イヌ、ウシにおける代謝物同定試験】^{(2),(12),(13)}

³H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/グリセロールホルムール溶液:

^e 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。

^f 未処理対照群の1頭を含む。

^g 肝臓及び注射部位組織について測定した。

^h 未処理対照群の1頭を含む。

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】⁽¹⁴⁾

³H 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/ごま油溶液: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】⁽¹⁵⁾

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 ₅₀ 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)
			雌	445(320-719)
	腹腔内		雄	37(28-47)
			雌	49(39-60)

¹資料25におけるウシの群。

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】^{(2),(16)}

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 ₅₀ (mg/kg 体重) (致死数/被験体数)
CD-1 マウス	経口	CMC ^j	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、不規則呼吸もしくは呼吸困難等の中樞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。LD₅₀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。

(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】⁽¹⁷⁾

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^k)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

^j カルボキシメチルセルロース

^k 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。

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核の大型化を伴う小葉中心性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、骨髓の細胞減少、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 2.8 μ g/mL であった。200 及び 300mg 投与群における最高濃度は 3.6、2.7 μ g/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】⁽¹⁸⁾

SD ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いた皮下(0¹、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、Tcho の高値、雌で血清クロールの低値がみられた。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～赤色斑がみられた。15 mg 投与群の雄 1 例

¹ 溶媒対照群、生理食塩液対照群の 2 群を設けている。

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】⁽¹⁹⁾

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^m;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、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、3.0 µg/mL であった。

【ラットを用いた 92 日間亜急性毒性試験】⁽²⁰⁾

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ⁿ)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、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、Hb、Ht 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。

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円柱、ラットの慢性腎症、肝臓では壊死細胞、ヘモジデリン沈着大食細胞、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、骨髓萎縮が認められた。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、5.8 µg/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 4.1 µg/mL であった。

^m 純度 92.1%

ⁿ 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、14-59 mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた 92～102 日間亜急性毒性試験】⁽²¹⁾

多世代繁殖毒性試験に用いられた Long-Evans ラットの F₁ 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^o強制経口(0、0.5、2、8 mg/kg 体重/日^p;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、F₀ 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、F₁ 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(F₀ 母動物 1.0mg 投与群の F₁ 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、雄で腎臓の相対重量の高値が認められた。

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, 92 日間亜急性毒性試験】^{(22), (23)}

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^q;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。血漿中の薬剤濃度は投与 30 日目では用量順に 0.29、0.5、1.1µg/mL、投与 90 日目では、0.23、0.3、0.6µg/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。

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^r;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。

^o 雄は 93～96 日間、雌は 99～102 日間実施した。

^p 純度 92.5%

^q 純度 92.5%

^r 純度 92.5%

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

(3)慢性毒性試験⁽²⁴⁾

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(NOAE1.4mg/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(NOAE1.5mg/kg)と報告されている。

(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】^{(25), (26), (27)}

3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^s;ごま油溶液)による2世代試験が実施されている。

被験物質はF₀世代では雄には交配の10週前から交配期間終了まで、雌には交配の2週前から交配中及び授乳中に投与した。

親動物の体重増加、摂餌量に投与の影響は認められなかった。

交尾までに要した日数、交尾率、妊娠率、妊娠期間に投与の影響は認められなかった。

産児(F₁)数に投与の影響は認められなかったが、3mg 以上投与群で児生存率は生後時間の経過と共に用量依存的に低下し、生後7日までにほとんどの児が死亡した。1.5mg 投与群では生後7日までの児生存率に影響は認められなかった。3mg 以上投与群では児体重が著しい低値を示し、1.5mg 投与群の児体重は対照群よりも16%低かった。実験続行が不可能となったため、分娩後7日以降の投与を中止した。

授乳中の児への影響を観察するために、分娩後12日に18例の対照群F₀母ラットを6群に分け(8児/母体)、0、0.25、0.5、1、3、6mg/kg 体重/日の本薬をF₀の授乳12-21日に投与したところ、児の生存率に投与の影響は認められなかったが、6mg 投与群では児体重増加抑制が認められた。

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^t(ごま油溶液)を強制経口投与して、さらに低用量の試験が実施された。

F₀世代では、雄の交配前10週から交配終了まで、雌には交配2週前から分娩後21日まで投与した。生後4日にF₁児を各腹8匹に調整し、生後21日の離乳時に雌雄各25匹/群のF₁動物をF₂世代を得るために選抜し、その後F₀と同様に本薬を強制経口投与した。

F₀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。F₁の産児数、児生存率に差は認められなかったが1mg 投与群では生後21日の児体重に低値がみられた。

一方、F₁世代では交尾率に投与の影響は認められなかったが、妊娠率が全ての群、特に対照群で低かった(28%)。このため、対照群について膣スメアを5日間観察後再度交配したが、7/24匹では発情周期が不規則であり、1回目と同様に妊娠率は低かった(21%)。

全ての試験群でF₂産児数が通常より少なかったが、その後の児生存率に本薬の影響は認められなかった。

^s 純度 92.5%。

^t 純度 92.5%。

た。1mg 投与群の F₂ 児の体重は生後 21 日に低値を示したが肉眼的検査では異常は認められなかった。
生後 21 日に各母体の雌雄各 1 例の F₂ 児について感覚機能検査を行ったところ、異常はみられなかった。

先の試験で、F₁ 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^u(ごま油溶液)を強制経口投与した。

F₀ 世代では、雄には交配前 10 週から交配終了まで、雌には交配前 2 週から分娩後 21 日まで投与した。生後 4 日に各腹 8 匹に F₁ 児を調整し、生後 21 日まで保育させた。生後 21 日の離乳時に雌雄各 30 匹の F₁ 動物を F₂ を得るための交配用に変換した。離乳後の F₁ 動物には各濃度のドラメクチンを F₀ と同様に投与した。F₁ 動物は F_{2a} を得るために 17 週齢、F_{2b} を得るために 28 週齢に交配させた。

F₀ 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、F₁ 児の生存、成長に投与の影響は認められなかった。

F₁ 世代の交配では、交尾率、妊娠期間に投与の影響は認められなかったが、妊娠率が対照群を含む各群で低く、1 回目の交配では 55.2-79.3%、2 回目の交配では 35.7-57.1%であった。

F_{2a}、F_{2b} 児とも、産児数、授乳期間中生存率に試験群間の差は認められなかったが、体重は 1mg 投与群で低値を示した。各母体の雌雄各 1 例の F_{2a} 児について感覚機能検査を行ったところ、異常はみられなかった。また、F_{2a}、F_{2b} 児の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。

【妊娠ラットを用いた新生児に対する特殊試験】^{(28) (29)}

妊娠ラット(Long-Evans ; 7 匹/群^v)にドラメクチン(0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日^w; ごま油溶液)を妊娠 2 日から分娩後 3 日の間強制経口投与し、母動物の母乳、血液、脳を最終投与後 3-4 時間に、児の血液及び脳を最終投与 24 時間後に採取した。

ドラメクチンの血漿中濃度は母動物でより高かったが、脳内濃度は児で高い傾向が認められた。血漿/脳の濃度比は母動物で約 16、児では約 2 であり、新生児の中枢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。

妊娠 Long-Evans ラット(10 匹/群)に、0、0.1、0.2、0.5、1 mg/kg 体重/日^x(ごま油溶液)を妊娠 4 日から授乳終了まで強制経口投与したところ、投与に関連した影響としては 1mg 投与群の児体重の低値がみられただけであった。

【マウスを用いた催奇形性試験】⁽³⁰⁾

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^y; 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投与

^u 純度 92.5%。

^v 対照群は 2 匹

^w 純度 92.5%。

^x 純度 92.5%。

^y 純度 92.1%。

の影響は認められなかった。

6mg 投与群の衛星群 10 匹について母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度を妊娠 13 日に測定した。母体血漿中濃度は最終投与後 1 時間では 0.088-0.28 μ g/mL、6 時間では 0.37-0.58 μ g/mL であった。羊水中の濃度は最終投与 6 時間後で不検出から 0.019 μ g/mL、胎児における濃度は不検出から 0.12 μ g/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】⁽³¹⁾

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^z; 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 投与群で軽度増加したが背景データの範囲内であった。

胎児の形態学的検査では、13 肋骨化骨遅延、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現頻度が本薬投与群で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。

6mg 投与群の衛星群 10 匹について母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度を妊娠 15 日に測定した。血漿中濃度は最終投与後 1-5 時間で 0.41-1.27 μ g/mL、羊水中の平均濃度は最終投与後 5 時間で 0.014 μ g/mL、胎児における濃度は 0.27-1.1 μ g/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】⁽³²⁾

ニュージーランドホワイト種ウサギ(20 匹/群)の妊娠 7-18 日に強制経口投与(0、0.75、1.5、3 mg/kg 体重/日^{aa}; ごま油溶液)して催奇形性試験を実施した。

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 投与群では母体重の低値が認められた。

胚死亡率、胎児体重に投与の影響は認められなかった。外表奇形として口蓋裂、アザラシ肢症、合指症等が認められたが、これらの発現頻度は極めて低いか、背景データの範囲内であったことから、投与の影響とは考えられなかった。恥骨の化骨遅延の発現頻度が 1.5mg 以上投与群でわずかに上昇した。

3mg/kg 体重/日を妊娠 7-18 日に投与した 4 匹について母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度を妊娠 18 日に測定した。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 μ g/mL であった。最終投与 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。

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。

^z 純度 92.1%。

^{aa} 純度 92.1%。

【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 ^{bb}	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	0.02~10 mg/plate(-S9)	陰性	33
		0.005~2 mg/plate(+S9) ¹	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>	9.8~5000μg/plate(±S9)	陰性	34
前進突然変異試験(Tk)	LS178Y マウスリンフォーマ	8~35 μg/mL(-S9)	陰性	33
		13~62μg/mL(+S9)	陰性	
不定期 DNA 合成(UDS)	ラット初代培養肝細胞(-S9)	1.7~20 μg/mL ²	陰性	33

1 マウス及びラット肝臓から調製した S9 を使用

2 15、20μg/mL では細胞毒性がみられた。

in vitro の試験においては、Ames 試験、マウスリンフォーマを用いた前進突然変異試験(Tk、染色体欠失も検出可能)、ラット肝細胞における 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	35

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^{(2), (36), (37), (38), (39), (40)}

コリー犬(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。

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。

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。

(7)ヒトにおける知見について

^{bb} マウスまたはラットの肝臓から調整された S9 を使用

【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臨床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⁻ イオンチャンネルに作用して 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を過分極させ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⁻ 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⁻ 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。^{(2), (3), (41)} 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^{cc} のイベルメクチン錠剤の経口投与が報告されているが、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、臨床上的悪影響は認められなかったとされている。⁽⁴¹⁾

【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が関与していることが明らかにされてきた。

例えば、コリー犬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、この亜母集団には P-糖たん白質をコードする *MDR1* 遺伝子の 4 塩基対の欠損があることが明らかとされた⁽⁴²⁾。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が知られていたが、この亜母集団は特定の P-糖たん白質を産生しない(*mdr1a(-/-)*)ことが明らかにされた⁽⁴³⁾。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に機能性を有する P-糖たん白質が関与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^{(41), (44), (45)}。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^{dd}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⁽⁴⁴⁾、逆に増加させたとの報告もあり⁽⁴⁵⁾、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⁽⁴⁶⁾。2677 位については G2677T^{ee}が薬物排泄能力を増加させると報告されている⁽⁴⁶⁾。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⁽⁴⁶⁾。

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)

^{cc} 150-200μg/kg 体重

^{dd} 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。

^{ee} 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。

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した場合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⁽⁴⁵⁾。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】

繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの 2 世代繁殖試験、マウス、ラット、ウサギの催奇形性試験が実施されている。ラットの繁殖試験では、親動物の生殖能力に被験物質投与の影響はみられなかったが、児動物に体重増加抑制が認められ、NOAEL は 0.3mg/kg 体重/日であった。

マウス、ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかった。

【遺伝毒性／発がん性について】

発がん性試験については実施されていない。

しかしながら、ドラメクチンは *in vitro* の Ames 試験、マウスリンフォーマを用いた前進突然変異試験 (*Tk*)、不定期 DNA 合成試験、*in vivo* の小核試験(マウス骨髄)のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられる。また、90 日までの亜急性毒性試験において発がん性を疑わせる知見は認められなかった。また、極めて類縁の化合物であるアバメクチンでも遺伝毒性は陰性であり、かつげっ歯類を用いた 2 種の発がん性試験において発がん性は認められていない。同じく類縁の化合物であるイベルメクチンについては比較的長いヒト臨床における使用歴があるが、腫瘍に関連した副作用は知られていない。

これらのことから、発がん性試験を欠いていても ADI の設定は可能であると判断された。

【毒性学的影響のエンドポイントについて】

報告された各種の毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの 92 日間亜急性毒性試験における散瞳で NOAEL は 0.1mg/kg 体重/日であった。ヒトにおけるアベルメクチン類の臨床上の副作用として、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が指摘されており、イヌで認められた散瞳はヒトにおけるドラメクチンの影響評価の指標としても適当であると考えられる。

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

ドラメクチンについては、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。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与に関連した毒性影響が認められたと考えられる指標は、イヌの 92 日間亜急性毒性試験における散瞳で NOAEL は 0.1mg/kg 体重/日であった。試験期間は 3 ヶ月であるが、エンドポイントである散瞳は試験開始初期から軽度～中程度に認められ、投与期間の進行に伴う症状の増悪は認められていない。散瞳等の中枢神経症状は、ヒト臨床におけるイベルメクチンの副作

用の一つであるが、これらのアベルメクチン類のヒトにおける中枢神経症状には個人差があることが知られている。JECFA ではドラメクチンの評価に際して、個人差には P-糖たん白質が関与し、これには *MDR1* の SNP との関連性があるが影響の程度は「modest」であるとした上で、特定の集団が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た。その上で、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、ヒトにおけるイベルメクチンの使用経験を考慮のうえ、散瞳を指標とした 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した場合と比較して十分な安全域があると判断している。

アベルメクチン類の感受性の個人差については、P-糖たん白質の関与が示唆されており、また *MDR1* の SNP が P-糖たん白質の発現に質的、量的に影響することが指摘されているものの、感受性の個人差がこの一遺伝子の SNP のみに起因すると見なすことはモデルを単純化しすぎている可能性がある。しかし、ドラメクチンのエンドポイントとして採用したイヌの散瞳は重篤ではなく可逆性のある影響であり、かつ再現性が確認され信頼性が高い知見である。また、アベルメクチン類全体ではマウス、ラット、イヌ、アカゲザルの毒性試験及びウシの安全性試験等、様々な動物種においても中枢神経に対する影響が確認されているが、イベルメクチンはヒト臨床において古くから利用されており、想定される食品を介した暴露と比較して著しく高用量の臨床用量においても、2300 万を超えるケースで重篤な急性の中枢神経系への影響は認められていない。以上のことから、イヌの散瞳を指標とした NOAEL 0.1mg/kg 体重/日からドラメクチンの ADI を設定するに当たっては、安全係数として 100 を適用すれば十分な安全域が得られると判断され、ADI は 0.001 mg/kg 体重/日と設定された。

【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当と考えられる。

ドラメクチン 0.001 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 _{max}	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 _{1/2}	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 _{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

<参考文献>

1. ドラメクチンの物理的・化学的試験；ファイザー社 社内資料
2. WHO : Food Additives Series 36, 1995. Doramectin
3. JW Tracy and LT Webster, Jr 2001；蠕虫症の化学療法に用いられる薬物 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版；廣川書店
4. Comparison of Dosing Vehicles for Oral Exposure of Rats to UK-67,994
[Study # 87-657-07] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
5. [^3H]-ドラメクチンを筋肉投与したウシの投与部位および可食部組織中放射能標識残留物の消失試験
[Study # 1535N-60-93-016] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
6. [^3H]-UK-67,994 のウシにおける可食部組織中放射能標識残留物の消失試験
[Study # 1535N-60-89-009] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
7. Identification of Residues of Doramectin in Liver and Fat of Cattle Sacrificed 21-days Following SC Administration of [^3H]-Doramectin at 0.2 mg/kg.
[Study # CM-93-01] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
8. [^3H]-UK-67,994 のウシにおける体液および排泄物中放射能標識残留物の消失試験
[Study # 1535N-60-89-010] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
9. UK-67,994 (ドラメクチン) のブタにおける組織内残留および血漿薬物動態
[Study # 1523E-60-89-002] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
10. UK-67,994 (ドラメクチン) のブタにおける可食部組織放射能標識薬物残留試験
[Study # 1525B-60-88-007] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
11. UK-67,994 (ドラメクチン) のブタにおける投与部位および排泄物中の放射能残留試験
[Study # 1525B-60-88-006] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
12. ウシ、犬およびラットにおける ^3H -ドラメクチンの比較代謝試験
[Study # CM-92-01] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
13. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, Doramectin, SUMMARY REPORT(1)～(5), 1997～2001
14. ^3H ドラメクチンのブタ、イヌおよびラットにおける比較代謝試験
[Study # CM-93-02] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
15. Doramectin 注射剤の急性毒性試験
[Study #s 94—67-01, 94-67-02] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
16. UK-67,994 (Doramectin), UK-178,201 (Ivermectin), UK-137,541 (Abamectin), and UK-84,709 (Moxidectin): Single Dose Oral Toxicity Study in Albino (CD-1) Mice
[Study #s 94-657-29] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
17. UK-67,994 (Doramectin): Three Month Range Finding Feeding Study in CD-1 Mice
[Study # 92-657-27] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
18. Doramectin 注射剤のラット皮下3週間毒性試験
[Study # 94—67-12] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
19. Doramectin (UK- 67,994) のラット経口5週間毒性試験
[Study # 88-657-11] (unpublished)：ファイザー社 社内資料
20. UK-67,994 (Doramectin): Three Month in Feed Study in Long-Evans Rats

- [Study #92-657-26] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
21. Doramectin (UK- 67,994) のラット経口3ヵ月毒性試験
[Study #89-657-17] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
22. Doramectin (UK- 67,994) のビーグル犬経口3ヵ月毒性試験 (試験1)
[Study #88-657-13] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
23. Doramectin (UK- 67,994) のビーグル犬経口3ヵ月毒性試験 (試験2)
[Study #89-657-19] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
24. Abamectin (Pesticide residues in food: 1992 evaluations Part II toxicology)
25. UK-67-994; A two-generation gavage study in Long-Evans rats (terminated after first generation)
[Study #88-657-12] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
26. UK-67-994; Two generation study in Long-Evans rats (terminated prior to completion)
[Study #88-657-15] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
27. UK-67-994; A two-generation gavage study in Long-Evans rats
[Study #89-657-20] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
28. UK-67,994; An Exploratory Lactation Study in Long-Evans Rats
[Study #89-657-18] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
29. UK-67,994; Range Finding Fetal/Neonatal Toxicity Study in Long-Evans Rats
[Study #88-657-16] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
30. Doramectin (UK- 67,994) のマウス催奇形性試験
[Study #s 88091, 88092] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
31. Doramectin (UK- 67,994) のラット催奇形性試験
[Study #s 88079, 88080] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
32. Doramectin (UK- 67,994) のウサギ催奇形性試験
[Study #s 88106, 88107] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
33. UK-67-994; Genetic Toxicology Report
[Study #87-657-02] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
34. Doramectin の細菌を用いた復帰変異試験
[Study #91-67-81] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
35. Doramectin (UK- 67,994) の小核試験
[Study #90-657-21] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
36. ドラメクチンの一般薬理作用 (unpublished) : ファイザー社 社内資料
37. ラットの尿量および尿中電解質排泄に及ぼすドラメクチンの影響 : Pharmakon Laboratories
[Study #PH209-PZ-001-91] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
38. ラットの動脈血中ガス分圧およびpHに及ぼすドラメクチンの影響 : Pharmakon Laboratories
[Study #PH1051-PZ-001-91] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
39. マウスの小腸輸送能に及ぼすドラメクチンの影響 : Pharmakon Laboratories
[Study #PH239-PZ-001-91] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
40. Doramectin (UK-67,994); Acute Dermal and Ocular Irritation Studies in Albino Rabbits
[Study #91-657-22] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
41. WHO : Food Additives Series 49, 2002. Doramectin
42. KL.Mealey et al. (2001) ; Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the mdr1 gene.

Pharmacogenetics : 2001 Nov, (11), 8, 727-33

43. GY Kwei et al. (1999) ; Disposition of ivermectin and cyclosporine a in CF-1 mice deficient in *MDR1A* p-glycoprotein
Drug Metab. Dispos. : 1999, (27), No.5, 581-587
44. Hoffmeyer S. et al. (2000) ; Functional polymorphisms of the human multidrugresistance gene: Multiple sequence variations
And correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo
Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. : 2000, 97, 3473-3478
45. 中村 任 (2003) ; 薬物体内動態と MDR1 発現量に関連した *MDR1* 遺伝子型
薬学会雑誌 : 2003, 123 (9), 773-779
46. Tanabe M. et al. (2001) ; Expression of P-glycoprotein in human placenta: Relation to genetic polymorphism of the multidrug
resistance (MDR)-1 gene
J of Pharmacol Exp Ther. : 2001, 297, 1137-1143

正誤表

	旧	新
1	p3 L1 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。	→ 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(約 122ng・eq/g まで低下)。
2	p3 L30 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。	→ 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(143ng・eq/g。21 日では 38ng・eq/g まで低下)。
3	p.15 一方、ドラメクチンのエンドポイントとして採用したイヌの散瞳は重篤ではなく可逆性のある影響であり、かつ再現性が確認され信頼性が高い知見である。また、アベルメクチン類全体ではマウス、ラット、イヌ、アカゲザルの毒性試験及びウシの安全性試験等、様々な動物種においても中枢神経に対する影響が確認されている。しかし、イベルメクチンはヒト臨床において古くから利用されており、想定される食品を介した暴露と比較して著しく高用量の臨床用量においても、2300 万を超えるケースで重篤な急性の中枢神経系への影響は認められていないことから、イヌの散瞳を指標とした NOAEL 0.1mg/kg 体重/日からドラメクチンの ADI を設定するに当たっては、安全係数として 100 を適用すれば十分な安全域が得られると判断され、ADI は 0.001 mg/kg 体重/日と設定された。	→ ＝方 しかし、ドラメクチンのエンドポイントとして採用したイヌの散瞳は重篤ではなく可逆性のある影響であり、かつ再現性が確認され信頼性が高い知見である。また、アベルメクチン類全体ではマウス、ラット、イヌ、アカゲザルの毒性試験及びウシの安全性試験等、様々な動物種においても中枢神経に対する影響が確認されているが。しかし、イベルメクチンはヒト臨床において古くから利用されており、想定される食品を介した暴露と比較して著しく高用量の臨床用量においても、2300 万を超えるケースで重篤な急性の中枢神経系への影響は認められていない。以上のことから、イヌの散瞳を指標とした NOAEL 0.1mg/kg 体重/日からドラメクチンの ADI を設定するに当たっては、安全係数として 100 を適用すれば十分な安全域が得られると判断され、ADI は 0.001 mg/kg 体重/日と設定された。

動物用医薬品（ドラメクチンを有効成分とする製造用原体（ドラメクチン）並びに牛及び豚の注射剤（デクトマックス））の再審査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4月13日～平成18年5月12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 3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(案)
1	○グループ ADI の設定について ドラメクチンを含むアベルメクチン系の薬剤には、アバメクチン、イベルメクチン、モキシデクチン、エプリノメクチンなどがあり、動物用医薬品、あるいは農薬として使用されています。評価書(p.13)に記載されているとおり、これらの作用機序は同様であると考えられています。このように、同系統内で多種の薬剤が使用される場合、グループでの ADI 設定が望まれます。アベルメクチン系の毒性の発現について精査し、グループ ADI の設定を検討してください。	○これらの薬剤については、作用機序は同等ですが、毒性は個々の剤の構造に依存して異なる可能性があり、実際、日本、諸外国、国際機関等の評価でもいくつかの薬剤についてそれぞれ異なった ADI が示されています。その効能から同時に使用される可能性は低いと考えられ、また、物質別の管理が可能ですので、現時点では個別に ADI を設定することが科学的に適当であると考えています。
2	○注射部位における薬剤の残留について FAO のレポート(*1)では、豚におけるいくつかの代謝残留試験が取り上げられています。そのうち、非標識薬剤を用いた残留試験(体重 62kg、雌雄計 6 頭に 375 μg/kg 投与)において、投与後 28 日の注射部位における残留濃度が、700～800 μg/kg と、他の試験結果(標識薬剤を使用 注射部位における総放射活性が 118 μg/kg、未変化体で 35 μg/kg)と比較して著しく高い値となっています。この結果から、注射部位における残留は、大きくばらつく可能性があり、MRL 設定の際には注意が必要です。上記試験結果について検証するとともに、各リスク管理機関に使用基準や MRL 設定に際して注射部位の高濃度残留の可能性を考慮に入れることを提言してください。 *1: FAO Food and Nutrition Paper 41/12	○試験において注射部位の残留にある程度の差が生じることは承知しており、いただいた御意見については管理機関に伝えます。
3	○ラットを用いた亜急性毒性試験の結果について ラットを用いた 38 日間亜急性毒性試験において、貴委員会では NOAEL を 5 mg/kg 体重/日としています。JECFA の評価書(*2)では 5 mg/kg 体重/日でも肝重量の増加がみられたと記載されています。5mg の用量でみられた肝重量の増加を毒性と判断しなかった理由について説明してください。 *2: Food Additives Series 36	○本所見については、対照群に比べて肝重量が増加する傾向は認められますが、群として有意差は認められませんでした。また、血液生化学検査、剖検、病理組織学的検査でも特に肝臓の異常を示す所見は認められておりません。 なお、JECFA の報告は数匹のラットで肝臓重量の増加が認められたが病理学的検査では異常は認められていないとの記載であり、毒性の判断と言うよりは、いくつかの個体でみられた所見をそのまま記載したものであると思われます。

この他、2 通の御意見をいただきましたが、御意見の内容は、今般の意見募集の対象であるドラメクチンについてのものではありませんでした。