

(案)

動物用医薬品評価書

エプリノメクチン

2008年11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	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（牛）	8
(3) 血漿タンパク結合率（牛）	10
2. 残留試験	10
(1) 残留試験（牛）	10
(2) 残留試験（乳汁）	12
3. 急性毒性試験（マウス及びラット）	12
4. 亜急性毒性試験	13
(1) 6週間亜急性毒性試験（イヌ）	13
(2) 14週間亜急性毒性試験（イヌ）	13
(参考1) 23日間亜急性毒性試験（ラット）	14
(参考2) 4週間亜急性毒性試験（ラット）	15
(参考3) 14週間亜急性毒性試験（ラット）	15
5. 慢性毒性／発がん性試験	16
(1) 53週間慢性毒性試験（イヌ）	16
(参考1) エマメクチンの547～550日間（78週間）発がん性試験（マウス）	17
(参考2) エマメクチンの105週間発がん性試験（ラット）	18
6. 生殖発生毒性試験	18
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	18

(2) 催奇形性試験 (ラット)	20
(3) 催奇形性試験 (ウサギ) ①	20
(4) 催奇形性試験 (ウサギ) ②	21
7. 遺伝毒性試験	21
8. 眼刺激性試験及び皮膚感作性試験	22
(1) <i>in vitro</i> における製剤の眼刺激性試験	22
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)	22
(3) 感作性試験	23
(4) 皮膚毒性及び刺激性試験 (ミニブタ)	23
(5) 皮膚感作性試験 (モルモット)	23
III. 食品健康影響評価	23
1. 毒性学的影響について	23
(1) 亜急性毒性試験	23
(2) 慢性毒性／発がん性試験	23
(3) 生殖発生毒性試験	24
(4) 遺伝毒性試験	24
2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	25
3. 食品健康影響評価について	25
・ 別紙 1 : 検査値等の略称	26
・ 参照	27

〈審議の経緯〉

2005年11月29日	暫定基準告示（参照1）
2008年3月11日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0311013号）、関係書類の接受
2008年3月13日	第230回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年6月2日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0602007号）
2008年6月3日	関係書類の接受
2008年6月5日	第241回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年7月16日	第97回動物用医薬品専門調査会
2008年9月30日	第98回動物用医薬品専門調査会
2008年11月6日	第261回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2007年4月1日から）

見上 彪	（委員長）
小泉 直子	（委員長代理）
長尾 拓	
野村 一正	
畑江 敬子	
廣瀬 雅雄	
本間 清一	

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2008年3月31日まで）

三森 国敏	（座長）
井上 松久	（座長代理）
青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	林 眞
下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹	

（2008年4月1日から）

三森 国敏	（座長）
井上 松久	（座長代理）
青木 宙	寺本 昭二
今井 俊夫	頭金 正博
今田 由美子	戸塚 恭一
江馬 眞	中村 政幸
小川 久美子	能美 健彦
下位 香代子	山崎 浩史
津田 修治	吉田 緑
寺岡 宏樹	

要 約

寄生虫駆除剤である「エプリノメクチン」(CAS No. 123997-26-2) について、各種試験成績等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、薬物動態(ラット及び牛)、残留(牛、乳汁)、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(イヌ)、慢性毒性(イヌ)、2 世代繁殖(ラット)、催奇形性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、眼刺激性及び皮膚感作性試験等である。

試験結果から、エプリノメクチン投与による影響は主に嘔吐、散瞳、流涎、運動失調、横臥、振戦等で神経系に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

エプリノメクチンについては発がん性試験が実施されていないが、化学構造が近似しているエマメクチンにおいて発がん性は認められず、また化学構造的にも発がん性を有する危険性を含まないことから、エプリノメクチンが発がん性を有する可能性は低いと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットの 2 世代繁殖試験の 0.4 mg/kg 体重/日であった。これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 2、3)

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：エプリノメクチン

英名：Eprinomectin

CAS：No. 123997-26-2

エプリノメクチンは、エプリノメクチン B1_a 及び B1_b からなりエプリノメクチン B1_a が 90%以上を占める。

3. 化学名

(1) エプリノメクチン B1_a

IUPAC

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-[(*S*)-*sec*-butyl]-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-(3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.*O*^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene)-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 4-*O*-(4-acetamido-2,4,6-trideoxy-3-*O*-methyl- α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)-2,6-dideoxy-3-*O*-methyl- α -L-arabino-hexopyranoside

CAS(133305-88-1)

英名：(4''*R*)-4''-(acetylamino)-5-*O*-demethyl-4''-deoxyavermectin A_{1a}

(2) エプリノメクチン B1_b

IUPAC

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-6'-isopropyl-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-(3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.*O*^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene)-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl (4-acetamido-2,4,6-trideoxy-3-*O*-methyl- α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)-2,6-dideoxy-3-*O*-methyl- α -L-arabino-hexopyranoside

CAS(133305-89-2)

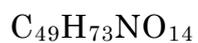
英名：(4''*R*)-4''-(acetylamino)-5-*O*-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-4''-deoxy-25-(1-methylethyl)-avermectin A_{1a}

4. 分子式

(1) エプリノメクチン B1_a



(2) エプリノメクチン B1_b



5. 分子量

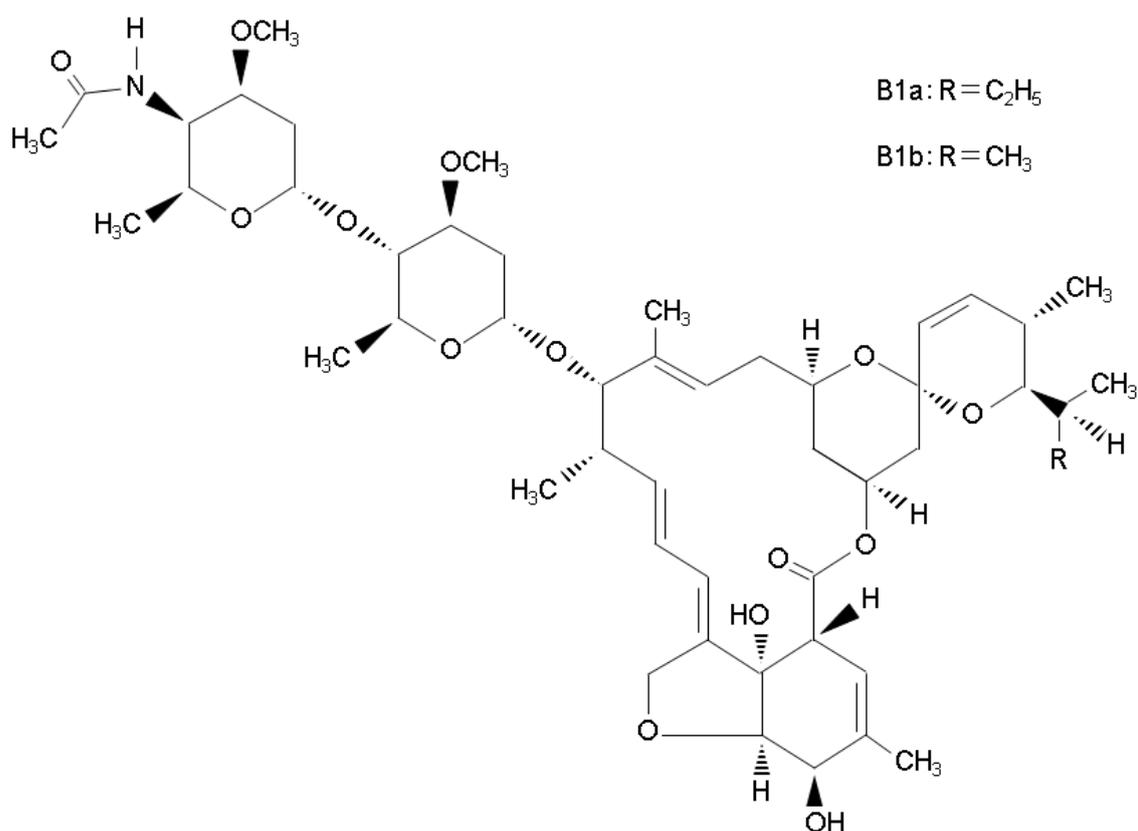
(1) エプリノメクチン B1_a

914.14

(2) エプリノメクチン B1_b

900.11

6. 構造式



7. 開発の経緯 (参照 3、4)

エプリノメクチンは放線菌 *Streptomyces avermitilis* から発酵生産されるアベルメクチン B1_a 及び B1_b を出発原料とし、4''位の水酸基を化学合成的にアセチルアミノ基に置換した誘導体で、アベルメクチン系化合物に分類される。エプリノメクチン B1_a はエプリノメクチン中 (エプリノメクチン B1_a 及び B1_b の合計) の 90 % 以上を占めている。

エプリノメクチンの作用機序は完全には解明されていないが、アベルメクチン系化合物に共通する作用機序を有すると考えられている。アベルメクチン系化合物は無脊椎寄生虫の筋肉及び神経細胞に存在するグルタミン酸開口型塩素イオンチャンネルに選択的に高い親和性をもって結合する。この結合により塩素イオンの膜透過性が増加し、神経細胞及び筋肉細胞に過分極を生じることにより、寄生虫の麻痺による駆虫作用をもたらす。アベルメクチン系化合物は、グルタミン酸開口型塩素イオンチャンネルを認めない哺乳類の塩素イオンチャンネルに対して親和性が低い。

エプリノメクチンは、アベルメクチン系化合物であるイベルメクチンが有する有効性（内部及び外部寄生虫に対するスペクトラムの広さ）と対象動物に対する安全性に加えて、乳汁への移行を抑えることを目的に開発された。

日本では牛の内部及び外部寄生虫の寄生虫駆除剤としてエプリノメクチン以外のアベルメクチン系寄生虫駆除剤が承認されているが、搾乳中の牛に対して使用が認められている同系寄生虫駆除剤はなく、2006年3月に牛用のエプリノメクチンを有効成分とする製剤の製造販売承認申請がなされた。海外ではアメリカ、イギリス、オーストラリア等51カ国でエプリノメクチンを有効成分とする製剤が承認されており、牛等の寄生虫駆除剤として使用されている。

エプリノメクチンはヒト用医薬品としての使用歴はない。

なお、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準¹が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 薬物動態

(1) 薬物動態試験（ラット）（参照 3、5）

SD系ラット（7週齢、雌雄各3匹/群）を用いて[5-³H]標識エプリノメクチン製剤の1日1回7日間連続経口投与（エプリノメクチンとして6 mg/kg 体重/日）試験が実施され、経時的（最終投与7時間後、最終投与1、2及び5日後）に組織、糞及び尿中濃度を測定した。

放射活性の大半が糞中から回収されており、糞中排泄量は多かったが、尿中排泄量は極めて少なかった。組織中の放射活性は、消化管、肝臓、脂肪、腎臓、筋肉の順で高く、赤血球及び血漿における放射活性はこれらの組織に比べ低かった。組織残留量には、性差はほとんど認められなかった。

エプリノメクチンは血液、組織、排泄物中では未変化体として認められ、主要な代謝物はN-脱アセチル化エプリノメクチン B1_aであった。その他に5種類の代謝物が認められたが、いずれも微量であった。

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

(2) 薬物動態試験 (牛)

① 静脈内及び皮膚投与における血漿中濃度 (参照 3、6)

ホルスタイン種乳牛 (3~4 歳齢、523~666 kg、雌 6 頭/群) を用いてエプリノメクチン製剤の単回静脈内投与 (エプリノメクチンとして 25、50、100 µg/kg 体重) が実施され、経時的 (投与前、投与 1、2、2.5、3、3.5、3.75、4、4.25、4.5、5、6、8、12、24 及び 36 時間後、投与 2、3、4 及び 7 日後) に採血し、HPLC 蛍光法により血漿中濃度を測定した。また、同様に単回皮膚投与 (0.5 mg/kg 体重) を実施し、経時的 (投与前、投与 6、12、24、36、48、60、72、84、96 及び 108 時間後、投与 5、6、7、8、9、11、14、17、21、28 及び 35 日後) に採血し、HPLC 蛍光法により血漿中濃度を測定した。

静脈内投与における薬物動態パラメーターは表 1 のとおりであった。静脈内投与における Cl_p は投与量と関係することなく、ほぼ一定であった。投与後の血漿中濃度の推移は投与量に比例して増大した。一方、平均滞留時間と見かけの Vd_{ss} は投与量の増加に伴い減少した。

表 1 牛における静脈内投与後の薬物動態パラメーター

n=6

投与量 (µg/kg)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	AUMC _{0-∞} (ng·hr ² /mL)	Cl _p (mL/min/kg)	Vd _{ss} (L/kg)	MRT (hr)
25	711 ± 195	45,740 ± 23,164	0.72 ± 0.20	2.4 ± 0.4	59.2 ± 16.6
50	1,401 ± 387	77,716 ± 45,108	0.69 ± 0.15	2.0 ± 0.1	50.4 ± 13.9
100	2,867 ± 760	120,529 ± 68,423	0.70 ± 0.17	1.5 ± 0.1	37.5 ± 11.9

平均値 ± 標準偏差

皮膚投与における薬物動態パラメーターは表 2 のとおりであった。皮膚投与による生物学的利用率を静脈内投与試験の結果から算出した結果、平均 29.1% であった。皮膚投与したエプリノメクチンは、投与 7~10 日後までに吸収されたが、投与 17 及び 21 日後でもわずかな吸収が認められた。

表 2 牛における皮膚投与後の薬物動態パラメーター

n=6

投与量 (µg/kg)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	AUMC _{0-∞} (ng·hr ² /mL)	MRT (hr)
500	22.5 ± 5.51	84 ± 24	3,472 ± 462	570,040 ± 100,498	165 ± 27

平均値 ± 標準偏差

② 皮膚投与における血漿中濃度及び体内分布（参照 3、7、8）

交雑種牛（8~10 ヶ月齢、274~336 kg、去勢雄及び雌、3 頭/群）を用いて[5-³H]標識エプリノメクチン製剤の単回皮膚投与（エプリノメクチンとして 0.5 mg/kg 体重）が実施され、経時的にエプリノメクチンの血漿中濃度、組織分布、尿及び糞中濃度についてシンチレーションカウンター及び HPLC により測定し、薬物動態について検討した。

血漿中のエプリノメクチンの放射活性濃度は投与 9~14 日後に C_{max} に達し、その濃度は 4.35~21.1 ng/mL の範囲であった。また、血漿中のエプリノメクチン B1a の C_{max} は 7.33~19.74 ng/mL の範囲であった。

投与 28 日後における放射活性については、表 3 のとおりであった。なお、1 頭は糞便が採取できなかつたため、糞尿の混合物を検体としている（雌）。

表 3 投与 28 日後における尿、糞及び皮膚の放射活性

個体番号	総投与量に対する百分率 (%)			
	尿	糞	皮膚	合計
雄 A	0.33	17.15	53.38	70.86
雌	11.20		52.56	63.76
雄 B	0.37	14.51	56.05	70.93

また、得られた血漿、組織、糞及び尿中から検出されたエプリノメクチン代謝物のプロファイルについて検討した結果、牛ではエプリノメクチンはあまり代謝されないことが示唆された。特に組織及び血漿では代謝率が極めて低く、10%に満たなかつた。組織の大半では 5~7 種類の代謝物が検出されたが、そのほとんどは微量であった。

エプリノメクチンの主な排泄経路は糞中であることから、糞便での代謝物プロファイルが牛におけるエプリノメクチンの薬物動態の全体像となると考えられた。糞中で認められた主要な代謝物の総放射活性に対する割合は 7.4%であった。

エプリノメクチンの代謝の割合は極めて低く、未変化体の総放射活性に対する割合は、肝臓 94.8%、腎臓 94.5%、脂肪 93.9%、筋肉 89.9%、筋肉（投与部位）91.2%、血漿 94.8%、糞便 85.9%であった。エプリノメクチン B1a については、肝臓 86.4%、腎臓 86.2%、脂肪 86.7%、筋肉 82%、筋肉（投与部位）83.3%、血漿 87.4%、糞便 78.3%であった。（参照 8）

③ 皮膚投与における血漿中濃度、乳汁中濃度及び体内分布（牛）（参照 3、9）

乳牛（535~564 kg、4 頭/群）を用いて[5-³H]標識エプリノメクチン製剤の単回皮膚投与（エプリノメクチンとして 0.75 mg/kg 体重）が実施され、経時的（乳汁の採取：投与 12 時間前、投与直前、剖検まで 12 時間毎、採血：投与前、

投与 6 及び 12 時間後、その後は投与 14 日後まで 12 時間毎、組織：投与 21 日後) にエプリノメクチンの血漿中、乳汁中及び組織中濃度をシンチレーションスペクトロメトリーにより測定し、薬物動態について検討した。また、HPLC により代謝プロファイルを検討した。

血漿中放射活性は投与 3~7 日後に C_{max} に達し、その範囲は 15.96~50.61 ppb であった。投与 21 日後には放射活性は 5.01 ppb となった。

乳汁中の放射活性は投与 3.5~8 日後に C_{max} に達し、その範囲は 3.08~9.02 ppb であった。投与後 14 日で乳汁中に排出された総放射活性は 0.32 % と極めて少なかった。また、エプリノメクチンの代謝率は極めて低く、乳汁中総放射活性の 93.6 % は未変化体であった。

組織中放射活性は、肝臓 145.8 ppb、筋肉(投与部位) 87.5 ppb、腎臓 21.4 ppb、脂肪 12.2 ppb、筋肉 0.7 ppb の順で認められた。

代謝プロファイルの結果、エプリノメクチンの代謝はわずかで、乳汁及び肝臓中において総残留物のそれぞれ 93.6 及び 95.9 % が未変化体であった。エプリノメクチン B1_a 及び B1_b を定量したが、どちらの成分も同様の割合で代謝されていた。主要な残留物はエプリノメクチン B1_a であり、乳汁及び肝臓における適切な残留マーカーであると考えられた。

(3) 血漿タンパク結合率 (牛) (参照 3、10)

牛由来の血漿に[5-³H]標識エプリノメクチンを添加(7.5、22、56、109、161、213 ng/mL) し、*in vitro*での血漿タンパク結合率を検討した。いずれの濃度においてもタンパク結合率は 99.29 % 以上であり、エプリノメクチンのタンパク結合能は非常に高かった。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) (参照 3、11、12)

ホルスタイン種牛(雄、70~150 kg、3 頭/群) を用いたエプリノメクチン製剤の単回皮膚投与(エプリノメクチンとして 0.5 mg/kg 体重) が実施され、投与 7、14 及び 24 日後の組織中のエプリノメクチン B1_a 濃度を HPLC により測定し、残留性について検討した。

測定の結果は表 4 のとおりであった。

投与 7 日後では、肝臓において最も高い濃度のエプリノメクチン B1_a が検出された。次いで腎臓、脂肪、小腸、筋肉、筋肉(投与部位) の順であった。投与 24 日後には筋肉(投与部位含む) で検出限界(1.1 ng/g) 未満となり、腎臓、小腸及び脂肪では 4 例中 1 例で検出限界(1.1 ng/g) 未満となった。(参照 11)

表 4 牛（可食部位）の組織中における平均残留濃度（ng/g） n=4

組織	投与後日数		
	7 日後	14 日後	24 日後
肝臓	1,067.3±384.2	432.0±296.6	88.2±60.6
腎臓	112.1±37.8	39.0±27.5	0.8±0.3 ※3
小腸	26.6±11.5	9.0±9.0 ※5	1.2±0.7 ※4
脂肪	33.2±5.6	9.2±7.1 ※6	1.6±0.8 ※4
筋肉	7.3±2.2	1.9±1.4 ※2	— ※1
筋肉 （投与部位）	6.0±1.5	1.3±1.0 ※2	— ※1

平均値±標準偏差

※1：全例が検出限界（1.1 ng/g）未満

※2：2 例が検出限界（1.1 ng/g）未満

※3：1 例が検出限界（1.1 ng/g）未満、3 例が定量限界（2.1 ng/g）未満。

※4：1 例が検出限界（1.1 ng/g）未満、2 例が定量限界（2.1 ng/g）未満。

※5：1 例が検出限界（1.1 ng/g）未満

※6：1 例が定量限界（2.1 ng/g）未満

ヘレフォード×ホルスタイン交雑種肉牛（17~20 ヶ月齢、去勢雄及び雌、5 頭/群）を用いたエプリノメクチン製剤の単回皮膚投与（0.5 mg/kg 体重）が実施され、投与 10、17、24、34、44 及び 55 日後に組織中のエプリノメクチン B1_a濃度を HPLC により測定し、残留性について検討した。

測定の結果は表 5 のとおりであった。

投与 10 日後では、肝臓で最も高い濃度のエプリノメクチン B1_a が検出された。次いで腎臓、脂肪、筋肉（投与部位）、筋肉の順であった。投与 34 日後には筋肉（投与部位）で検出限界（1 ng/g）未満となり、投与 44 日後には腎臓及び脂肪で、投与 55 日後には肝臓においても検出限界（1 ng/g）未満となった。（参照 12）

表 5 牛（可食部位）の組織中における平均残留濃度（ng/g） n=5

組織	採取時間（投与後日数）					
	10 日後	17 日後	24 日後	34 日後	44 日後	55 日後
肝臓	747.8±78.3	236.6±124.6	55.8±27.9	25.8±23.7	4.6±3.0	— ※2
腎臓	73.8±13.5	39.8±18.5	8.8±0.3	5.2±3.9	— ※2	— ※2
脂肪	25.9±12.3	8.2±4.1	— ※1	— ※1	— ※2	
筋肉	6.1±1.9	2.5±0.6	— ※1			

筋肉 (投与部位)	8.4±2.3	3.7±1.7	—※1	—※2	—※2	
--------------	---------	---------	-----	-----	-----	--

平均値±標準偏差

※1：5例中1例以上で検出限界（1 ng/g）未満

※2：検出限界（1 ng/g）未満

（2）残留試験（乳汁）（参照 13、14）

ホルスタイン種乳牛（554~776 kg、雌、7頭/群）を用いたエプリノメクチン製剤の単回皮膚投与（エプリノメクチンとして 0.5 mg/kg 体重）が実施され、経時的（投与前、投与日の夕、投与 1~10 日後の朝及び夕）に乳汁中のエプリノメクチン B_{1a}濃度を HPLC により測定し、残留性について検討した。

投与後、エプリノメクチンの乳汁中濃度は緩やかに上昇し、投与 60 時間後（投与 2 日後夕）から投与 144 時間後（投与 6 日後朝）に C_{max} に達し、その濃度は 3.53~6.35 ng/mL であった。その後、エプリノメクチンの乳汁中濃度は緩やかに減少し、投与 252 時間後（投与 10 日後夕）は全例で検出されているが、その濃度は定量限界（2.68 ng/mL）未満であった。（参照 13）

フレックフィー種乳牛（3~9.5 歳齢、雌、30 頭/群）を用いてエプリノメクチン製剤の単回皮膚投与（エプリノメクチンとして 0.5~0.547 mg/kg 体重）が実施され、経時的（投与前、投与 1~13 日後の朝及び夕）に乳汁中のエプリノメクチン B_{1a}濃度を HPLC により測定し、残留性について検討した。

エプリノメクチンの乳汁中濃度は投与 2~3 日後に C_{max} に達した。その濃度の範囲は定量限界（2.3 ng/mL）未満から 11.36 ng/mL であった。エプリノメクチンの乳汁中濃度はその後、緩やかに減少し、投与 8 日後の夕には全例で定量限界未満となった。（参照 14）

3. 急性毒性試験（マウス及びラット）（参照 15）

ICR 系マウス（7~8 週齢、雌 3 匹/群）及び SD 系ラット（5~6 週齢、雌 3 匹/群）を用いてエプリノメクチンの経口及び腹腔内投与（各投与経路：9.8、19.5、39、78 mg/kg 体重）による急性毒性試験を実施した。

経口投与では、19.5 mg/kg 体重以上投与群で運動失調、振戦、正向反射の消失、徐呼吸（ラットのみ）が認められた。腹腔内投与では、19.5 mg/kg 体重以上投与群で運動失調、振戦、正向反射の消失、徐呼吸、眼瞼下垂が認められた。本試験では、経口投与の LD₅₀ はマウスで約 70 mg/kg 体重、ラットで約 55 mg/kg 体重であった。腹腔内投与の LD₅₀ は両動物とも約 35 mg/kg 体重であった。

4. 亜急性毒性試験

(1) 6週間亜急性毒性試験（イヌ）（参照 16）

ビーグル種イヌ（50~78 週齢、雌雄各 2 匹/群）を用いたエプリノメクチンの経口投与（0、0.5、1、2、4 mg/kg 体重/日）による 6 週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表 6 のとおりであった。なお、当初はエプリノメクチンを混餌投与したが、4 mg/kg 体重/日投与群で飼料の嗜好性が悪く試験開始 13 日後までの投与量が 1.5~3.1 mg/kg 体重/日となったため、試験開始 14 日後からは全群で強制経口投与している。

4 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が 1 回目の強制経口投与後に死亡し、他の動物においても雌雄ともに重篤な毒性所見が認められたため、4 mg/kg 体重/日投与群については以降の投与を行わなかった。剖検では投与に起因する影響は認められなかった。

本試験において、2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で散瞳、体重の減少、摂餌量の減少が認められたことから、NOAEL は雌雄ともに 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 6 6 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
4	・死亡例（散瞳、流涎、運動失調、活動性低下、横臥） ・流涎 ・運動失調と活動性低下	・流涎 ・運動失調と活動性低下
	・嘔吐（雌雄不明）	
2 以上	・散瞳 ・体重減少 ・摂餌量減少	・散瞳 ・体重減少 ・摂餌量減少
1 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

※検査項目：一般状態、体重、摂餌量

(2) 14 週間亜急性毒性試験（イヌ）（参照 17）

ビーグル種イヌ（46~50 週齢、雌雄各 4 匹/群）を用いたエプリノメクチンの経口投与（0、0.4、0.8、2.4/1.6 mg/kg 体重/日²）による 14 週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表 7 のとおりであった。

試験期間中に 2.4/1.6 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に散瞳、運動失調、流涎、

² 2.4 mg/kg 体重/日を高用量群とする計画であったが、死亡及び一般状態に散瞳、嘔吐、運動失調などの重度の症状が認められたため、投与 7 日後から 1.6 mg/kg 体重/日に変更した。

横臥が認められた後、投与 7 日後の投与前に死亡した。また、同様の症状及び嘔吐を示した雄 1 例はその日の投与前にと殺した。剖検では、これら死亡、切迫と殺例において、肺の赤色巣や肺炎病巣、胃の幽門部の肥厚が認められた。また、病理組織学的に脾臓、リンパ節、胸腺のリンパ球の減少が認められ、投与に起因した毒性による二次的なストレスに関連していると考えられた。

本試験において、2.4 mg/kg 体重/日投与で投与 7 日後に死亡例が認められたほか、散瞳、運動失調、流涎、嘔吐、横臥、坐骨神経の軸索変性及び体重減少が認められた。その後、1.6 mg/kg 体重/日の 13 週間投与において体重増加抑制が認められた。これらのことから、NOAEL は 0.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 7 14 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
2.4/1.6	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例（散瞳、流涎、運動失調、横臥、嘔吐、肺の赤色巣、肺炎病巣、胃幽門部の肥厚、脾臓、リンパ節及び胸腺のリンパ球の減少） ・嘔吐、散瞳、運動失調、横臥 ・体重減少あるいは増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・散瞳、運動失調 ・体重減少あるいは増加抑制 ・坐骨神経に軸索変性
	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐（雌雄不明） 	
0.8 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

※検査項目：一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、心電図、剖検、臓器重量、病理組織学的検査

（参考 1）23 日間亜急性毒性試験（ラット）（参照 18）

SD 系ラット（雌雄各 5 匹/群）を用いたエプリノメクチンの混餌投与（0、2.5、5、10、0.5/20 mg/kg 体重/日）による 23 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、0.5 mg/kg 体重/日投与群は投与 15 日後以降、用量を 20 mg/kg 体重/日に変更した。

試験期間中に投与に起因する死亡例及び一般状態の変化は認められなかった。

0.5/20 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制及び飼料効率の低下が認められた。雄には投与に起因する影響は認められなかった。

本試験において、0.5/20 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制及び飼料効率の低下が認められたことから、雌の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日、雄の

NOAELは20 mg/kg 体重/日であると考えられた。

(参考2) 4週間亜急性毒性試験(ラット) (参照19)

SD系ラット(45日齢、雌雄各5匹/群)を用いたエプリノメクチンの混餌投与(0、20、30、40、60 mg/kg 体重/日)による4週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表8のとおりであった。40及び60 mg/kg 体重/日投与群は投与1週後に試験を終了した。代替群である30 mg/kg 体重/日投与群は試験を1週間遅れで開始したため投与期間が3週間となった。本試験では統計学的な検討は行われていない。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

本試験において、雄では30 mg/kg 体重/日以上投与群で振戦、立毛、うずくまり、発育不全、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、雌では20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められていることから、NOAELは雄で20 mg/kg 体重/日であったが、雌ではNOAELを求めることができず、LOAELが20 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表8 (参考2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
40以上	<ul style="list-style-type: none"> 活動性の低下、運動失調 体重減少 	<ul style="list-style-type: none"> 活動性の低下、運動失調 体重減少
30以上	<ul style="list-style-type: none"> 振戦、うずくまり、立毛、発育不全 体重増加抑制 摂餌量の減少 	<ul style="list-style-type: none"> 振戦、うずくまり、立毛、発育不全
20以上	20 mg/kg 体重/日で毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加抑制 摂餌量の減少

※検査項目：一般状態、体重、摂餌量

(参考3) 14週間亜急性毒性試験(ラット) (参照20)

SD系ラット(38日齢雄、40日齢雌、雌雄各20匹/群)を用いたエプリノメクチンの混餌投与(0、1、5、30/20 mg/kg 体重/日³)による14週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表9のとおりであった。なお、臓器重量以外については統計学的な検討は行われていない。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

³ 30 mg/kg 体重/日を高用量群とする計画であったが、摂餌量が少ないため実際の投与量は約25 mg/kg 体重/日であった。雄では投与5週後に雌では投与4週後に用量を20 mg/kg 体重/日に下げて試験を実施した。

本試験において、30/20 mg/kg 体重/日投与群で振戦、体重増加抑制及び摂餌量の減少、リンパ球数の減少、血中尿素窒素の上昇、副腎及び肝臓重量の増加、脾臓及び胸腺重量の減少、成熟黄体の減少、坐骨神経の変性等が認められていることから、NOAELは5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表9 (参考3) 14週間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
30/20	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少 ・血中尿素窒素の上昇 ・副腎の絶対及び比重量の増加 ・脾臓及び前立腺の絶対重量の減少 ・胸腺の絶対及び比重量の減少 ・坐骨神経の変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・振戦 ・体重増加抑制 ・摂餌量の減少 ・リンパ球数の減少 ・血中尿素窒素の上昇 ・副腎、肝臓、下垂体、子宮の絶対及び比重量の増加 ・脾臓の絶対重量の減少 ・胸腺、卵巣の絶対及び比重量の減少 ・成熟黄体の減少、卵胞の成熟阻害、子宮内膜の扁平上皮化生、大腿骨の軟骨を伴う一次海綿骨の骨片の残存(正常なりモデリングの低下) ・坐骨神経の変性
5以下	毒性所見なし	毒性所見なし

※検査項目：一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、病理組織学的検査

5. 慢性毒性/発がん性試験

(1) 53週間慢性毒性試験(イヌ)(参照21)

ビーグル種イヌ(25~26週齢、雌雄各4匹/群)を用いたエプリノメクチンの経口投与(0、0.5、1、2 mg/kg 体重/日)による53週間慢性毒性試験で認められた毒性所見は表10のとおりであった。

投与期間中に2 mg/kg 体重/日投与群の雄1例で散瞳、活動性の低下、流涎、摂餌量減少、体重減少、運動失調、横臥が認められたため、投与13週後にと殺・剖検に供した。

一般状態では、2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に散瞳がみられ、うち雌1例では翌日の投与までに回復せず持続性が認められた。

体重及び摂餌量では、と殺した 2 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で体重のわずかな減少と摂餌量の減少が認められた。

眼科的検査、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

剖検及び臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、2 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例、雌 2 例で脳の橋部や小脳核にわずかな限局性の変性が認められた。変性したニューロンは腫脹し、空胞化が認められた。

本試験において、2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄 2 例で散瞳が認められ、雄 1 例で活動性の低下、流涎、摂餌量減少、体重減少、運動失調、横臥、雄 1 例及び雌 2 例で脳の橋部や小脳核に限局性の変性が認められたことから、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 10 53 週間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
2	<ul style="list-style-type: none"> ・ 散瞳、活動性の低下、流涎、運動失調、横臥 ・ 体重減少、摂餌量減少 ・ 脳の橋部や小脳核のわずかな限局性の変性 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 散瞳 ・ 脳の橋部や小脳核のわずかな限局性の変性
1 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

※検査項目：一般状態、体重、眼科的検査、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査

(参考 1) エマメクチンの 547～550 日間 (78 週間) 発がん性試験 (マウス)
(参照 18)

マウスを用いたエマメクチンの混餌投与 (0.5、2.5、12.5/7.5/5.0 mg/kg 体重/日) による 547～550 日間 (78 週間) 発がん性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、12.5 mg/kg 体重/日投与群は、一定期間、投与量を減らしており、雌で 7.5 mg/kg 体重/日 (48 週以降)、雄では 7.5 mg/kg 体重/日 (9 週以降)、更に 5.0 mg/kg 体重/日 (31 週以降) とした。

試験期間中、雌雄の 12.5/7.5/5.0 mg/kg 体重/日投与群では死亡率の増加が認められた。12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄では、振戦及び発声が認められたが、この一般症状は投与量を 7.5 mg/kg 体重/日に減らすことで緩和された。12.5 mg/kg 体重/日投与群の雌でも発声が認められたが 34 週以降は明らかではなかった。12.5/7.5/5.0 mg/kg 体重/日投与群では前肢の筋線維束収縮など軽微な神経学的異常が試験終了まで持続し、雄では坐骨神経の変性もみられ

た。体重増加抑制も雌雄で認められた。

また、発がん性は認められなかった。

(参考2) エマメクチンの105週間発がん性試験(ラット)(参照18)

ラットを用いたエマメクチンの混餌投与(0.25、1、5/2.5 mg/kg 体重/日)による105週間発がん性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、5 mg/kg 体重/日投与群の投与量を雄で6週目、雌では10週目に2.5 mg/kg 体重/日に変更した。

体重及び摂餌量の増加が1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で認められた。血清トリグリセリド濃度は、試験期間の大半、1及び5/2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で上昇していた。また、血清ビリルビン濃度は1及び5/2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で試験の後半に上昇がみられた。5/2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄では、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

神経の空胞化が脳及び脊髄で雌雄に認められ、また、雌では肝細胞の空胞化も見られた。

また、発がん性は認められなかった。

6. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)(参照22)

SD系ラット(雌雄各32匹/群)を用いたエプリノメクチンの混餌投与(0、6、18、54 ppm)による2世代繁殖試験が実施された(表12~14)。被験物質の投与は次の要領で実施した。F₀世代では、雄に交配前10週間、雌に交配前2週間及び交配・妊娠・授乳期間を通じて被験物質を連日投与し、全例を自然分娩させF₁児を得た。次世代の親動物とするF₁を4週齢で選抜し(雌雄28匹/群)、雄に交配前12週間、雌に交配前12週間及び交配・妊娠・授乳期間を通じて被験物質を連日投与し、全例を自然分娩させF₂児を得た。F₁動物は2回の交配を行い、1回目の交配の産児(F_{2a})、2回目の産児(F_{2b})を得た。親動物とするF₂を4週齢のF_{2b}から選抜し(雌雄24匹/群、十分な数の児が得られなかった54 ppm群を除く。)、7週齢まで被験物質を連日投与した。F_{2a}児の離乳前に18 ppm以上投与群の児に振戦が認められたためF₁雌のF_{2b}児授乳中には各投与群の飼料中含量を50%とした。

親動物については、一般状態に投与に起因する影響は認められなかった。54 ppm投与群で、交配前のF₁雌雄に飲水量の増加、摂餌量の減少及び低体重が認められた。F₁の2回目の交配で、54 ppm投与群において交尾率の著しい低下が認められた。

児動物については、54 ppm投与群でF₁児の離乳前死亡率増加、F_{2a}児の離乳前死亡率増加及び生存児数減少がみられた。F₁及びF_{2a}児の離乳前の低体重が観察され、F₁児の雄に包皮分離遅延、雌に膈開口の遅延がみられた。54/27

ppm 投与群の F_{2b} 児の離乳前低体重が観察された。18 ppm 以上投与群の F₁ 及び F_{2a} 児の生後 12~21 日に振戦が認められたが、F_{2b} 児に振戦は観察されなかった。

本試験において、親動物では 54 ppm 投与群に飲水量の増加、摂餌量の減少、低体重、交尾率の低下等が認められ、児動物では 18 ppm 投与群において振戦が認められたことから、親動物に対する NOAEL は 18 ppm (1.2 mg/kg 体重/日)、児動物に対する NOAEL は 6 ppm (0.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(表 15)

表 12 2 世代繁殖試験 (交配前) のエプリノメクチン平均摂取量 (mg/kg 体重/日)

世代/雌雄		6 ppm	18 ppm	54 ppm
F ₀	雄	0.42	1.25	3.73
	雌	0.4	1.25	3.77
F ₁	雄	0.52	1.58	5.26
	雌	0.59	1.74	5.71
F ₂	雄	0.78	2.37	—
	雌	0.79	2.41	—

※ F₀ の雄は 10 週平均、雌は 2 週平均。F₁ は雌雄とも 12 週平均。F₂ は 5~7 週齢の 3 週平均。

表 13 2 世代繁殖試験 (妊娠期) のエプリノメクチン平均摂取量 (mg/kg 体重/日)

世代	6 ppm	18 ppm	54 ppm
F ₀	0.4	1.2	3.5
F ₁ の 1 回目交配	0.5	1.6	4.7
F ₁ の 2 回目交配	0.4	1.4	3.8

表 14 2 世代繁殖試験 (授乳期) のエプリノメクチン平均摂取量 (mg/kg 体重/日)

世代	6 ppm/3 ppm	18 ppm/9 ppm	54 ppm/27 ppm
F ₀	0.8	2.5	6.1
F ₁ の 1 回目交配	1.0	3.0	6.5
F ₁ の 2 回目交配 ¹⁾	0.4	1.3	3.3

1) 投与量を半量 (3、9、27 ppm) としている。

表 15 2 世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群 (ppm)	親動物	児動物
54	<ul style="list-style-type: none"> ・飲水量の増加、摂餌量の減少、低体重 (F₁) ・交尾率の著しい低下 (F₁) 	<ul style="list-style-type: none"> ・離乳前死亡率増加 (F₁、F_{2a}) ・生存児数減少 (F_{2a}) ・離乳前の低体重 (F₁、F_{2a}、F_{2b}) ・包皮分離遅延 (F₁ 雄) ・膣開口の遅延 (F₁ 雌)
18 以上	18 ppm 以下毒性所見なし	・振戦 (F ₁ 、F _{2a})
6		毒性所見なし

※検査項目：繁殖能、飲水量、摂餌量、体重、交配成績、妊娠期間、産児データ、性比、性成熟、剖検

(2) 催奇形性試験（ラット）（参照 23）

SD 系ラット（雌 25 匹/群）の妊娠 6~17 日にエプリノメクチンを強制経口投与（0、0.5、1、3、12 mg/kg 体重/日）し、妊娠 20 日に胎児を検査した。

母動物については、いずれの群にも死亡及び一般状態に投与に起因する影響は認められなかった。妊娠 18~20 日の 3 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加抑制が認められた。

胎児については、胚/胎児の生存、胎児体重に投与に起因する影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格検査の結果、投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められたが、胎児では投与に起因する影響が認められなかったことから、母動物に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(3) 催奇形性試験（ウサギ）①（参照 24）

ニュージーランドホワイト種ウサギ（雌 18 匹/群）の妊娠 6~18 日にエプリノメクチンを強制経口投与（0、0.5、2、8 mg/kg 体重/日）し、妊娠 28 日に胎児を検査した。

母動物については、いずれの投与群にも死亡、流産は認められなかった。2 mg/kg 体重/日以上投与群で瞳孔反射の遅延が認められ、8 mg/kg 体重/日投与群では散瞳も認められた。

胎児については、8 mg/kg 体重/日投与群において着床数の減少及びこれに起因すると考えられる生存胎児数の減少が認められたが、これらは背景データ内の変化であり、また投与開始日にはすでに着床は完了していることから、これらの変化は投与に関連したものではないと推察された。着床前及び着床

後の胚死亡率、吸収胚及び死亡胎児数、胎児体重には、対照群と投与群との間に差は認められず、胎児の外表、内部及び骨格検査の結果、投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、2 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に瞳孔反射の遅延が認められたが、胎児には投与に起因する影響は認められなかったことから、母動物に対する NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(4) 催奇形性試験 (ウサギ) ② (参照 25)

上記の催奇形性試験 (ウサギ) ①において観察された着床数及び生存胎児数の減少がエプリノメクチンの投与に起因するものでないことを確認するために、ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌 24 匹/群) を用いて再試験を行った。妊娠 6~18 日にエプリノメクチンを強制経口投与 (0、1.2、2、8 mg/kg 体重/日) し、妊娠 28 日に胎児の生存率を調べた。

母動物については、いずれの群にも投与に関連した死亡、流産は認められなかった。8 mg/kg 体重/日投与群で瞳孔反射の遅延や散瞳が認められ、妊娠 6~18 日に体重増加抑制が認められた。

胎児については、着床前及び着床後胚死亡率、着床数、生存胎児数、胎児体重に投与の影響は認められなかった。また、黄体数にも投与の影響は認められなかった。

上記の催奇形性試験 (ウサギ) ①で観察された着床数及び生存胎児数の減少は、本試験では再現できなかったことから、偶発的な現象であり、投与の影響ではないと判断された。

7. 遺伝毒性試験 (参照 26~30)

エプリノメクチンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表 16、表 17 にまとめた。

表 16 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (参照 26)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA97a、TA98、 TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2、 WP2 <i>uvrA</i> 、 WP2 <i>uvrA</i> pKM101	100、300、1,000、 3,000、10,000 µg/plate (±S9)	陰性
アルカリ溶出試験 (参照 27)	ラット肝初代培養細胞	0.01、0.015、0.023、 0.034、0.051 mM	陰性

		0.01、0.015、0.022、 0.029、0.035 mM	陰性
染色体異常試験 (参照 28)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	0.005、0.006、0.007 mM (+S9)	陰性
		0.008、0.01、0.012 mM (-S9)	
遺伝子突然変異試験 (参照 29)	V-79 チャイニーズハムス ター肺線維芽細胞	0.01、0.02、0.03、 0.04 mM (+S9)	陰性
		0.001、0.005、0.02、 0.04 mM (-S9)	

表 17 *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
小核試験 (参照 30)	ICR 系マウス骨髄細胞	10、20、40 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

上記のように実施された *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であることから、エプリノメクチンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

8. 眼刺激性試験及び皮膚感作性試験

(1) *in vitro* における製剤の眼刺激性試験 (参照 31)

食肉処理場から採取した新鮮な牛の角膜を使用し、エプリノメクチン製剤について、BCOP (Bovine Corneal Opacity and Permeability) 試験を行った。その結果、角膜混濁及びフルオロセイン浸透に対して、わずかな作用しか示さず、軽刺激性と分類された。

(2) 眼刺激性試験 (ウサギ) (参照 32)

ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌雄各 2 匹/群) を用いた 0.5 %エプリノメクチン製剤を右眼に 0.1 mL 単回点眼し、眼刺激性を検討した。ウサギの半数は点眼後に両眼を 20 秒間押さえ、残りの半数では点眼後に温水で洗浄を行った。

全身症状では投与に起因する影響は認められなかった。無洗浄群の 1 例で結膜の発赤が認められたが、2 時間後には正常な状態と考えられた。また、洗浄群に投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、洗浄の有無に関連なく、ウサギの眼に対して実質的に非刺激性であった。

(3) 感作性試験 (モルモット) (参照 33)

Hartley 系モルモット (約 7 週齢、10~11 匹/群) を用いたエプリノメクチンの感作性試験が実施された。感作は皮内 (0.5 %エプリノメクチン) 及び外用塗布 (2.5 %エプリノメクチン: 48 時間貼付) により行われ、誘発は外用塗布 (5 %: 24 時間貼付) で行った。その結果、皮膚に反応は認められず、本試験においては感作物質ではないと考えられた。

(4) 皮膚毒性及び刺激性試験 (ミニブタ) (参照 34)

ハンフォード系ミニブタ (約 2~4 ヶ月齢) を用いた 0.5 %エプリノメクチン外用剤の 1 日 1 回 30 日間の連続皮膚投与 (5 mL/豚/日) 試験が実施された。投与は、1 日 6 時間、背中の肩部と腰部の間に外用剤を接触させた。その結果、投与に起因する影響は認められなかった。

(5) 皮膚感作性試験 (モルモット) (参照 35)

Hartley 系モルモット (約 8 週齢、10~11 匹/群) を用いたエプリノメクチンの皮膚感作性試験が実施された。感作は外用塗布 (0.4 mL 含有、6 時間、左肩) により 1 週間間隔で 3 回行った。感作から 2 週間後に、外用塗布 (0.4 mL 含有、6 時間、左後方脇腹) により誘発を実施した。また、再誘発を外用塗布 (0.4 mL 含有、6 時間、右脇腹) で実施した。その結果、皮膚感作性に起因する影響は認められなかった。

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、イヌを用いた 6 週間及び 14 週間の試験が実施されている。最も低い投与量で認められた毒性影響は、14 週間亜急性毒性試験における嘔吐、散瞳、流涎、運動失調、横臥、体重減少あるいは増加抑制、坐骨神経の軸索変性等であり、NOAEL は 0.8 mg/kg 体重/日であった。

(2) 慢性毒性/発がん性試験

慢性毒性試験については、イヌを用いた 53 週間の試験が実施されている。高用量では脳の橋部及び小脳核に限局性の変性が認められ、また変性したニューロンが腫張し空胞化が認められた。この試験で得られた NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。慢性毒性試験は、このイヌを用いた試験のみであるが、エプリノメクチンの化学構造に非常に類似したアベルメクチン系化合物であるエマメクチンの慢性毒性試験の結果を考慮すると、イヌはエプリノメクチン及びエマメクチンの両方に対して最も感受性が高い動物種であると考えられる。また、この両化合物の毒性学的エンドポイントは神経毒性である

と考えられる。さらに、イヌの 14 週間亜急性毒性試験及び 53 週間慢性毒性試験で同様の NOAEL が得られたことから、その神経毒性影響は投与期間を延長した場合でも増大しないと考えられるため、イヌ以外の動物を用いたエプリノメクチンの慢性毒性試験を実施する必要はないと考えられた。

エプリノメクチンについては発がん性試験は実施されていないが、エプリノメクチンの化学構造と近似しているエマメクチンのマウス及びラットを用いた発がん性試験が実施され、いずれの動物種においても発がん性は認められなかった。

JECFA の評価では、エプリノメクチンは化学構造に構造的な危険性を含まず、また化学構造的に近似しているアベルメクチン系化合物のエマメクチン及びアバメクチンはマウス及びラットにおいて発がん性を示さないことから、エプリノメクチンは発がん性を示すとは考えられないと結論付けている。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、ラットを用いた 2 世代繁殖試験、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施されている。

2 世代繁殖試験においては 54 ppm 投与群で親動物に摂餌量の減少、低体重及び交尾率の低下が認められ、児動物では離乳前死亡率の増加、生存児数の減少及び低体重が認められた。また、親動物に影響の認められない 18 ppm 投与群で児動物に振戦が認められており、JECFA の評価では NOAEL を 9 ppm (1.3 mg/kg 体重/日) としている。しかしながら、この試験では試験期間中に用量を変更しているため、食品安全委員会では 9 ppm が NOAEL であるとする根拠が十分でないと判断し、安全性を見込んで NOAEL を 6 ppm (0.4 mg/kg 体重/日) とした。

催奇形性試験については、いずれの動物種においても催奇形性は認められなかった。ラットを用いた試験では、親動物で体重増加抑制が認められたが、児動物では投与による影響は認められなかった。また、ウサギを用いた試験においては、母動物で瞳孔反射の遅延及び散瞳がみられたが胎児では投与による影響は認められなかった。これらの催奇形性試験で得られた最も低い NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であった。

(4) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、*in vitro* の復帰突然変異試験、アルカリ溶出試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験、*in vivo* の小核試験が実施されている。これらの試験結果がいずれも陰性であることから、エプリノメクチンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられた。

2. 一日摂取許容量（ADI）の設定について

エプリノメクチンについては発がん性試験が実施されていないが、化学構造が近似しているエマメクチンにおいて発がん性は認められず、また化学構造的にも発がん性を有する危険性を含まないことから、発がん性を有する可能性は低いと考えられた。また、遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であったことから、エプリノメクチンは遺伝毒性発がん性を示さないと考えられ、ADIを設定することが可能であると考えられた。

毒性学的影響について最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標はラットを用いた 2 世代繁殖試験における児動物の振戦であり、NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL は十分な安全性を見込んで設定したことから、児動物の神経系に対する毒性を考慮した安全係数の更なる追加は不要と考えられた。

これらの知見から、NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日に安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、ADI は 0.004 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

3. 食品健康影響評価について

以上より、エプリノ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。

エプリノメクチン 0.004 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
AUMC	一次モーメント曲線下面積
Cl_p	血漿クリアランス
C_{max}	最高濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD_{50}	半数致死量
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
T_{max}	最高濃度到達時間
Vd_{ss}	定常状態分布容積

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 エプリネックス トピカル（未公表）
- 3 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：概要（未公表）
- 4 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 1（未公表）
- 5 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-6（未公表）
- 6 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-1（未公表）
- 7 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-2（未公表）
- 8 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-3（未公表）
- 9 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-4（未公表）
- 10 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-5（未公表）
- 11 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 15-1（未公表）
- 12 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 15-2（未公表）
- 13 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 15-3（未公表）
- 14 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 15-4（未公表）
- 15 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 6-1（未公表）
- 16 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：参考資料 7-2（未公表）
- 17 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 7-2（未公表）
- 18 JECFA. “EPRINOMECTIN”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1998, WHO Food Additives Series No.41, nos 915

- 19 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：参考資料 7-1（未公表）
- 20 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 7-1（未公表）
- 21 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 7-3（未公表）
- 22 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-8（未公表）
- 23 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-5（未公表）
- 24 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-6（未公表）
- 25 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-7（未公表）
- 26 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-9（未公表）
- 27 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-10（未公表）
- 28 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-11（未公表）
- 29 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-12（未公表）
- 30 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-13（未公表）
- 31 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：参考資料 8-1（未公表）
- 32 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-1（未公表）
- 33 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-2（未公表）
- 34 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-3（未公表）
- 35 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料
エブリネックス トピカル：添付資料 8-4（未公表）