

(案)

動物用医薬品評価書

エプリノメクチンを有効成分とする牛の内部寄生虫
及び外部寄生虫駆除剤（エプリネックス トピカル）

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	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
I. 評価対象動物用医薬品の概要	3
1. 主剤	3
2. 効能・効果	3
3. 用法・用量	3
4. 添加剤等	3
5. 開発の経緯	3
II. 安全性に係る知見の概要	3
1. ヒトに対する安全性	3
2. 牛に対する安全性	4
(1) 安全性試験（子牛）	4
(2) 安全性試験（成牛）	4
(3) 安全性試験（繁殖雌牛①）	5
(4) 安全性試験（繁殖雌牛②）	6
(5) 経口暴露等による安全性	6
(6) 臨床試験	6
III. 食品健康影響評価	6
・別紙1：検査値等略称	8
・参照	9

(別添) (案) 動物用医薬品評価書 エプリノメクチン

〈審議の経緯〉

- 2008年 6月 2日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（20消安第2469号）
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 | |

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤はエプリノメクチンである。本製剤 1 mL 中にエプリノメクチンが 5.0 mg 含まれる。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、牛の内部寄生虫（オステルターグ胃虫、クーペリア、毛様線虫、ネマトジルス、牛鞭虫、牛鉤虫、牛肺虫）及び外部寄生虫（疥癬ダニ(食皮ヒゼンダニ)、シラミ、ハジラミ）の駆除である。

3. 用法・用量 (参照 1)

体重 1 kg 当たりエプリノメクチンとして 500 µg（本製剤として 0.1 mL）を 1 回、牛の背線部のき甲から尾根にかけて直線的に注ぐ。

本評価結果に基づき、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることとなっている。¹

4. 添加剤等 (参照 1)

本製剤には添加剤が使用されている。²

5. 開発の経緯 (参照 2)

エプリノメクチンは、アベルメクチン系化合物に分類される寄生虫駆除剤である。エプリノメクチンは、先に開発されたイベルメクチンの有する内部寄生虫及び外部寄生虫に対するスペクトラムの広い有効性と対象動物に対する安全性に加え、4'部位のアセチルアミノ基及び C-22、23 部位の二重結合を有することで血中から乳汁への移行が抑制されることから、泌乳中の搾乳牛に対する寄生虫駆除剤として開発された。

本製剤は、1992 年以降アメリカ、イギリス及びオーストラリア等 51 カ国（2007 年 1 月現在）で既に承認されている。日本では、2007 年 3 月に本製剤の製造販売の承認申請が行われた。

なお、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。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性 (参照 3~8)

本製剤の主剤であるエプリノメクチンは、動物用医薬品として国際的に牛等に対して使用されており、EMA では 0.005 mg/kg 体重/日 (参照 3、4)、JECFA では 0.01 mg/kg 体重/日 (参照 5、6)、FDA では 0.01 mg/kg 体重/日 (参照 7) の ADI が設定されてい

¹ 承認申請書では、牛について食用に供するためと殺する前 20 日間を休薬期間としている。

² 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

る。なお、日本において、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準³が設定されている（参照 8）が、MRL 及び ADI のいずれも設定されていない。

別添に示したエプリノメクチンの牛の可食部残留試験では、エプリノメクチン 500 µg/kg 体重の外用投与 7 日後の肝臓において最も高濃度（1,067.3 ng/g）のエプリノメクチンが検出され、その後漸減したが、24 日後においても検出（88.2 ng/g）された。100 µg/kg 体重の外用投与では 10 日後の肝臓において最も高濃度（747.8 ng/g）のエプリノメクチンが検出され、その後漸減し、24 日後で 55.8 ng/g、55 日後には検出限界（1 ng/g）未満となった。また、牛の乳汁中残留試験では、エプリノメクチン 500 µg/kg 体重の外用投与 8 日後あるいは 10 日後に全例の残留濃度が定量限界（2.3 ng/mL、2.68 ng/mL）未満となった。

本製剤に使用されている添加剤は医薬品添加物、食品添加物として使用されており、JECFA において ADI が設定されているか、あるいは FDA が食品、医薬品への添加を認めている GRAS（Generally Recognized as Safe [一般的に安全と認められる物質]）リストに含まれている。以上のことから本製剤に含まれる添加剤等は物質の使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の投与量を考慮すると、ヒトの健康に影響を与えるものとは考えられない。

2. 牛に対する安全性

(1) 安全性試験（子牛）（参照 9）

フリージアン種子牛（8 週齢、雌雄、6 頭/群）を用いて、エプリノメクチンの 7 日間隔 3 回反復外用投与（0、500、1,500、2,500 µg/kg 体重/日）試験が実施され、申請の用量（500 µg/kg 体重/日）の 1、3、5 倍量で反復投与した場合の安全性について検討された。

死亡例は認められず、一般症状で光刺激に対する軽度の瞳孔反応の遅延が認められたが、検査に用いた検眼鏡の光の強度不足によるものと考えられた。血液学的検査及び血液生化学的検査のいくつかのパラメーター（平均赤血球血色素濃度、好中球数、好塩基球数、血小板数、活性化部分トロンボプラスチン時間、クレアチニン、BUN/クレアチニン比、アミラーゼ）において対照群と投与群に有意差が認められたもののいずれも正常範囲内の値で、偶発的なものと考えられた。血漿中エプリノメクチン濃度の分析により被験物質の蓄積性が検討され、1,500 µg/kg 体重/日以下投与群で一時的な蓄積が認められたが、2,500 µg/kg 体重/日投与群では蓄積性は認められなかった。また、剖検及び病理組織学的検査においても投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、2,500 µg/kg 体重/日（5 倍量）までのエプリノメクチンを反復投与しても、投与に起因する影響は認められなかった。

(2) 安全性試験（成牛）（参照 9）

牛（約 12 ヶ月齢、雄：フリージアン種 4 頭、ヘレフォード種 2 頭、雌：フリージアン種 2 頭、アンガス種 4 頭）を用いてエプリノメクチンの単回外用投与（0、5,000 µg/kg

³ 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

体重/日) 試験が実施され、申請の用量 (500 µg/kg 体重/日) の 10 倍量で単回投与した場合の安全性について検討された。

死亡例は認められず、一般状態に一過性の散瞳 (雄 1 頭のみ) が認められた以外投与に起因する影響は認められなかった。血液学的検査及び血液生化学的検査のいくつかのパラメーター (平均赤血球血色素濃度、血小板数、単球数、鉄、BUN、BUN/クレアチニン比、タンパク質、アルブミン、グロブリン、アルブミン/グロブリン比) において対照群と投与群に有意差が認められたもののいずれも正常範囲内の値で、偶発的なものと考えられた。また、剖検及び病理組織学的検査においても投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、エプリノメクチンは適切な安全域を持つと判断された。

(3) 安全性試験 (繁殖雌牛①) (参照 9)

繁殖周期の雌牛 (4~8 歳齢、32 頭/群、ブランガス種 64 頭、ヘレフォード種 64 頭) を用いてエプリノメクチンの単回あるいは反復外用投与 (0、1,500 µg/kg 体重/日) 試験が表 1 の要領で実施された。ただし、試験開始 28 日後~83 日後を交配期間とした。

表 1 試験群の割り付け

試験群	動物数(頭)	投与量	投与回数	投与時期	投与日*
1 (対照群)	32	—	—		—
2	32	1,500 µg/kg 体重 (3 倍量)	1 回	交配期間前	① Day 0 ② Day7 ③ Day14 ④ Day21
3	32		3 回	交配期間中	⑤ Day 29、56、84 ⑥ Day 35、63、91 ⑦ Day 42、70、98 ⑧ Day 50、77、105
4	32		2~3 回	交配期間後 ~分娩日	⑨ Day 84、196、308 ⑩ Day 112、224、336 ⑪ Day 140、252 ⑫ Day 168、280

* : 試験開始日を Day 0 とする。各試験群をさらに 4 つのグループに分類し、①から⑫の要領で投与を行った。

試験期間中に試験群 3 の 1 例が死亡したが、投与によるものではなかった。

体重は、供試牛の 1 日平均体重増加量、出産時の子牛の体重、出産から出産 30 日後の子牛の 1 日体重増加量において、対照群と投与群に有意差は認められなかった。

出産した 114 頭の子牛のうち 7 頭が周産期に死亡したが、難産等によるものでいずれも投与に起因するものではないと考えられた。妊娠牛数、出産数、周産期の死亡、助産

あるいは最終検査時の生存子牛数において、対照群と投与群に有意差は認められなかった。

以上より、繁殖雌牛に対して 1,500 µg/kg 体重/日 (3 倍量) のエプリノメクチンを繁殖期間に 2~3 回反復投与しても安全であると考えられた。

(4) 安全性試験 (繁殖雄牛②) (参照 9)

繁殖雄牛 (18~32 ヶ月齢、アングス種 10 頭、ホルスタイン種 10 頭) を用いてエプリノメクチンの単回外用投与 (0、1,500 µg/kg 体重/日) 試験が実施され、雄牛の安全性及び雌牛と交配させた場合の繁殖能について検討された。

体重及び 1 日平均体重増加量に投与に起因する影響は認められなかった。雄の精液及び精子の異常は認められず、妊娠した雌牛の比率にも対照群との間に有意差が認められなかったことから、繁殖雄牛に 1,500 µg/kg 体重/日 (3 倍量) のエプリノメクチンを繁殖期間に単回投与しても安全であると考えられた。

(5) 経口暴露等による安全性 (参照 10)

エプリノメクチン外用製剤は、液剤を牛の背線部のき甲から尾根にかけて直線的に注ぐため、投与後の製剤を牛あるいは他の牛がなめる、製剤を含有する投与動物の排泄物を摂取する、あるいは製剤の投与時に他の牛が製剤を吸入すること等による経皮経路以外の暴露の可能性が想定される。

経口摂取の最大量として投与用量すべてを摂取したと考えた場合、1)別添に示すとおり本製剤の外用投与における生物学的利用率が約 30 %であること、2)前述 2. (1) の子牛における反復投与試験で 3 倍量及び 5 倍量の投与においても有害な影響が認められていないこと、3)マウス、ラット、豚を用いたエプリノメクチンあるいはイベルメクチンの経口毒性試験及びラットを用いたイベルメクチンの吸入毒性試験において極めて高用量の暴露においてのみ有害作用が認められ、牛の偶発的暴露では有害作用が生じる可能性はきわめて低いと考えられることから経口摂取の可能性において安全であると考えられた。また、エプリノメクチンは揮発性でなく、実際の畜産現場で投薬時に薬剤が牛に吸入暴露される可能性はきわめて低いことから吸入暴露の可能性においても安全であると考えられた。

(6) 臨床試験 (参照 11)

国内野外臨床試験 (4 試験、286 頭) 及び国外野外臨床試験 (22 試験、820 頭) の結果、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象は一切認められなかった。

III. 食品健康影響評価

上記のように、本製剤の主剤であるエプリノメクチンは、牛の外部寄生虫及び内部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 EMEA、JECFA 及び FDA において ADI が設定されているが、日本においては設定されていないことから、エプリノメクチンの ADI の設定について別添のとおり評価を実施した。その結果、本製剤の主剤であるエプリノメクチンの ADI は 0.004 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられる。

また、添加剤については、本製剤の含有成分の摂取による健康影響は無視できると考えられる。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
BUN	血液尿素窒素
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議

<参照>

- 1 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)
- 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及び添付資料 エプリネックス トピカル: 添付資料 開発の経緯 (未公表)
- 3 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. EPRINOMECTIN, SUMMARY REPORT (1), 1996
- 4 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. EPRINOMECTIN(modification), SUMMARY REPORT(2), 1998
- 5 JECFA. EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, 1999, p.4-13, WHO Technical Report Series 888
- 6 JECFA. “Eprinomectin”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1998, WHO FOOD ADDITIVES SERIES No.41, nos 915
- 7 FDA. “Eprinomectin”, TOLERANCES FOR RESIDUES OF NEW ANIMAL DRUGS IN FOOD, 21 CFR 556.227,
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfCFR/CFRSearch.cfm?fr=556.227>
- 8 財団法人日本食品化学研究振興財団. 食品に残留する農薬、動物用医薬品及び飼料添加物の限度一覧表. <http://m5.ws001.squarestart.ne.jp/zaidan/search.html>
- 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: 安全性に関する資料 (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: 概要 (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: 臨床試験に関する資料 (未公表)