

ドラメクチンの諸外国における評価状況について

【現状】

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の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。

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電位を阻害するものと考えられている。

ドラメクチンは国内では豚、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いる。

【諸外国における評価状況】

ドラメクチンは、JECFA で1 μ g/kg 体重/日、FDA では0.75 μ g/kg 体重/日、EMA では0.5 μ g/kg 体重/日の ADIがそれぞれ設定されている。

【EMA の評価^{1),2)}】

亜急性、生殖毒性、遺伝毒性試験の結果から考察を行っている。ADI の設定については、当初はイヌの90日間亜急性毒性試験の中樞神経系への影響(散瞳)に対する NOEL0.1mg/kg 体重/日に、アベルメクチン類に感受性が高いことが知られている CF-1 マウスの知見が無いことに対して安全係数の500が適用されていたが、その後、CF-1 マウスの感受性は本系統がMDR1 遺伝子ノックアウトであることに起因すること等が明らかとなったため、200に見直しが行われ、0.5 μ g/kg 体重/日 が設定されている。(1997年)

【FDA の評価³⁾】

急性、亜急性、生殖毒性、遺伝毒性試験の結果から考察を行っている。ADI の設定は、ウサギを用いた催奇形性試験のNOEL 0.75 mg/kg 体重/day に安全係数1000を用いて 0.75 μ g/kg 体重/日 が設定されている。なお、散瞳は毒性影響として採用していない。(1996年)

【JECFA の評価^{4,5)}】

急性、亜急性、慢性毒性、生殖毒性、遺伝毒性の試験の結果から考察を行っている。FAS36 ではイヌの90日間亜急性毒性試験の中樞神経系への影響(散瞳)に対する NOEL0.1mg/kg 体重/日に、イヌの感受性の程度に対する不確実性を考慮し安全係数の200が適用されていたが、その後FAS49で、同系統の薬剤の毒性の程度及びメカニズム、感受性の種差、ヒトにおけるP-糖たん白質の多型等が考慮され、追加の安全係数は不要とされ、ADIは 1 μ g/kg 体重/日 が設定されている。(2002年)

【FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較】

表. 1 ADI の設定根拠の比較

ADI 設定根拠	FDA(1996年)	EMA(1997年)	JECFA(2002年)
試験	催奇形性試験	90日間亜急性毒性試験	90日間亜急性毒性試験
対象	ウサギ	イヌ	イヌ
NOEL	0.75 mg/kg 体重	0.1 mg/ml	0.1 mg/ml
SF	1000	200	100
ADI	0.75 μ g/kg 体重/day	0.5 μ g/kg 体重/day	1 μ g/kg 体重/day

表. 2 FDA、EMA 及び JECFA の評価の比較

試験	FDA	EMA	JECFA
急性		ラット：50-100mg/kg 体重(経口、腹腔内) マウス：250-500mg/kg 体重(経口) 100-200mg/kg 体重(腹腔内)	マウス：>2000 mg/kg 体重(水：経口) 250-300 mg/kg 体重(oil：経口) 75-200 mg/kg 体重(oil：経口) 700-1000 mg/kg 体重(水：腹腔内) 100-250 mg/kg 体重(oil：腹腔内) ラット：1000-2000 mg/kg 体重(水：経口、雄) 500-1000 mg/kg 体重(水：経口、雌) 50-100 mg/kg 体重(oil：経口、雄) 100-200 mg/kg 体重(oil：経口、雌) ≥300 mg/kg 体重(水：雄) 50-100 mg/kg 体重(oil：雄)
亜急性			マウス92日：100、200、300 mg/kg 体重 NOEL：特定できず
	ラット90日： 0.5、2、8mg/kg 体重(in utero) NOEL：2 mg/kg 体重	ラット：用量未記載 NOEL：2mg/kg 体重	ラット14日：2.5、5、10 mg/kg 体重 NOEL：10 mg/kg 体重 ラット30日：5、10、20 mg/kg 体重 NOEL：10 mg/kg 体重 ラット38日：20、40、60、80 mg/kg 体重 NOEL：20 mg/kg 体重 ラット38日：2、5、10 mg/kg 体重(oil) NOEL：特定できず ラット92日：30、40、50 mg/kg 体重 NOEL：特定できず ラット90日：0.5、2、8 mg/kg 体重(oil) NOEL：2 mg/kg 体重
	豚90日：0.5、1、2mg/kgbw/day NOEL：決定できず(散瞳) 豚：0.1、0.3mg/kgbw/day NOEL：0.3 mg/kg 体重/day (0.3mg で 1/6 に散瞳が認められたが採用せず)	豚：用量未記載 NOEL：0.1mg/kg 体重(散瞳)	豚14日：0.5、1、2 mg/kg 体重 NOEL：2 mg/kg 体重 豚29日：1、2、4 mg/kg 体重(oil) NOEL：決定できず 豚36日：1、2、4 mg/kg 体重 NOEL：2 mg/kg 体重 豚91日：0.5、1、2 mg/kg 体重(oil) NOEL：決定できず 豚92日：0.1、0.3 mg/kg 体重(oil) NOEL：0.1 mg/kg 体重
長期/発がん		(発がん性物質ではないと結論)	(発がん性物質ではないと結論)
生殖毒性	ラット2世代：0.1、0.3、1mg/kgbw/day NOEL：0.3 mg/kg 体重	ラット3世代： 用量未記載 NOEL：0.3 mg/kg 体重	ラット2世代：1.5、3、6 mg/kg 体重(oil) NOEL：決定できず ラット2世代：0.1、0.3、1 mg/kg 体重(oil) NOEL：0.3 mg/kg 体重
催奇形性	ラット：1.5、3、6 mg/kg 体重 NOEL：3 mg/kg 体重(胚致死率) (催奇形性は認められず)	ラット：用量未記載 NOEL：6mg/kg 体重 (催奇形性は認められず)	ラット：1.5、3、6 mg/kg 体重(oil) NOEL：6 mg/kg 体重 (催奇形性は認められず)
	マウス：1.5、3、6 mg/kg 体重 NOEL：3 mg/kg 体重 (催奇形性は認められず)	マウス：用量未記載 NOEL：0.8mg/kg 体重 (催奇形性は認められず)	マウス：0.1、0.2、0.4、0.8、1.6 mg/kg 体重(oil) NOEL：0.8 mg/kg 体重 (催奇形性は認められず)

			マウス：1.5、3、6 mg/kg 体重(oil) NOEL：3 mg/kg 体重 (催奇形性は認められず) マウス：1.5、3、6 mg/kg 体重(oil) NOEL：3 mg/kg 体重 (催奇形性は認められず)
	ウサギ：0.75、1.5、3 mg/kg 体重 NOEL：0.75 mg/kg 体重(骨化遅延) (催奇形性は認められず)	ウサギ：用量未記載 NOEL：0.75mg/kg 体重(母胎毒性) 1.5mg/kg 体重(胎児毒性) (催奇形性は認められず)	ウサギ：0.75、1.5、3 mg/kg 体重(oil) NOEL：0.75 mg/kg 体重(骨化遅延) (催奇形性は認められず)
ADI	根拠試験：催奇形性試験 対象：ウサギ NOEL：0.75 mg/kg 体重 SF：1000 ADI：0.75µg/kg 体重/day	根拠試験：90日毒性試験 対象：イヌ(ビーグル) NOEL：0.1 mg/kg 体重 SF：200 ADI：0.5µg/kg 体重/day	根拠試験：90日毒性試験 対象：イヌ(ビーグル) NOEL：0.1 mg/kg 体重 SF：100 ADI：1µg/kg 体重/day

表. 3-1 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	0.005-10mg/plate (±s9)	陰性	未記載	未記載	陰性	チフス菌	0.02-10(-S9) 0.005-2(+S9)	陰性
							チフス菌、 <i>E. coli</i>	0.0098-5(±s9) ng/plate	陰性
UDS 試験	ラット初代肝細胞	1.7-20µg/mL	陰性	未記載	未記載	陰性	ラット初代肝細胞	1.7-10µg/mL	陰性
前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y/TK	8-35µg/mL (-S9) 13-62µg/mL (+S9)	陰性	マウスリンフォーマ	未記載	陰性	マウスリンフォーマ	8-35µg/mL (-S9) 13-62µg/mL (+S9)	陰性

表. 3-2 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 vivo*

試験	FDA			EMA			JECFA		
	対象	条件	結果	対象	条件	結果	対象	条件	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	500-2000mg/kg 体重/日	陰性	マウス	未記載	陰性	マウス骨髄細胞	500-2000mg/kg 体重/日 (3日間)	陰性

【参考資料】

- 1) EMA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, DORAMECTIN, SUMMARY REPORT (1)
- 2) EMA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, DORAMECTIN, SUMMARY REPORT (2)
- 3) FDA: Freedom of Information Summary, NADA 141-061
- 4) JECFA FAS36
- 5) JECFA FAS49