

モネパンテルの諸外国における評価状況について

【現状】

モネパンテルは、*Caenorhabditis elegans*¹の神経筋に対し、きわめて迅速かつ強力な浸透作用を有し、哺乳類に存在しない線虫類にのみ見出される特異的な受容体と結合することにより虫体を麻痺させる。このことから、羊用消化管線虫駆虫薬として開発され、経口投与される。投与量は、羊に対して 2.5 mg/kg 体重、山羊に対しては 3.75 mg/kg 体重とされている。

モネパンテルを含有する動物用医薬品は、ニュージーランドにおいて羊を対象動物として 2009 年 1 月 13 日に承認され、2009 年 1 月 19 日現在、EU 及びオーストラリアにおいても申請されている。EU での本動物用医薬品の製造販売に先立ち、羊及び山羊を対象動物とした MRL の設定に関する申請が EMEA にされており、2008 年 11 月 13 日に申請者は CVMP による評価結果の通知を受けている。

日本において、モネパンテルを含有するヒト用及び動物用医薬品は承認されていない。

【諸外国における評価状況】

当該物質については、2008 年に EMEA において MRL の設定に係る評価が実施され、イヌ 52 週間慢性毒性試験（経口）の NOAEL 3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を課して ADI 0.03 mg/kg 体重/日と評価されている。MRL については、羊及び山羊に関して筋肉：0.7 mg/kg、肝臓：5 mg/kg、腎臓：2 mg/kg、脂肪：7 mg/kg との評価結果が出されている。

その他の国際機関において、モネパンテルの食品健康影響評価は実施されていないが、ニュージーランドにおいて MRL の設定に係る評価が実施されている。ニュージーランドでは ADI を 0.09 mg/kg 体重/日と設定し、羊について MRL（筋肉：0.7 mg/kg、肝臓：5 mg/kg、腎臓：2 mg/kg、脂肪：7 mg/kg）が設定されている。

【EMEA の評価】

ADME、急性、亜急性、慢性毒性、発がん性、繁殖毒性、催奇形性、遺伝毒性の結果から考察を行っている。ADI の設定に用いたのはイヌにおける 52 週間慢性毒性試験（経口）の NOAEL 3 mg/kg 体重/日であり、これに安全係数 100 を課して ADI は 0.03 mg/kg 体重/日と設定している。

<参照>

- 1 EMEA. CVMP Assessment Report Application for the establishment of maximum residue limits(MRLS) for : Monepantel, 2008
- 2 NZFSA. Proposals to amend(No.2) the New Zealand (Maximum Residue Limits of Agricultural Compounds) Food Standards 2008, p.20

¹食菌性土壌自活性線虫。多細胞生物として最初に全ゲノム配列が解読され、実験材料として非常に優れた性質を持つことから、様々な研究にモデル生物として広く利用されている。

1 表 1 EMEA の評価状況

試験	内容
急性	ラット LD50 : >2,000 mg/kg 体重 (経口、経皮)
亜急性	<p>マウス 3ヶ月間 : 0、30、120、600、6,000 ppm (0、5、18、100、1,000 mg/kg 体重/日) NOAEL : 18 mg/kg 体重/日 (T.Bil 及び T.Chol の増加、肝臓小葉中心性脂肪化、肝臓巣状壊死及びリンパ系細胞浸潤)</p> <p>ラット 4週間 : 0、1,000、4,000、12,000 ppm (0、90、350、1,000 mg/kg 体重/日) NOEL 設定されず (小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺のびまん性濾胞性肥大)</p> <p>ラット 90日 : 0、50、200、1,000、12,000 ppm (0、4、15、75、900 mg/kg 体重/日) NOAEL : 15 mg/kg 体重/日 (主に脂質代謝及び肝臓への影響)</p> <p>イヌ 4週間 : 0、5,000、15,000、40,000 ppm (雄 : 0、161、566、1,217 mg/kg 体重/日、雌 : 0、184、561、1,472 mg/kg 体重/日) NOEL 設定されず (全てに ALP の増加、甲状腺重量の減少、副腎重量の増加)</p> <p>イヌ 13週間 : 0、300、3,000、30,000 ppm (雄 : 0、9.9、106.8、963 mg/kg 体重/日、雌 : 0、10.7、96.8、1,176.1 mg/kg 体重/日) NOEL 設定されず (肝臓重量の増加)</p>
慢性毒性	<p>ラット 52週間 : 0、50、200、1,000、12,000 ppm (雄 : 2.7、10.7、54、656 mg/kg 体重/日、雌 : 3.4、14、67、778 mg/kg 体重/日) NOEL : 200 ppm (肝臓重量、血漿タンパク質、脂質代謝への影響)</p> <p>イヌ 52週間 : 0、100、300、3,000 ppm (雄 : 2.96、8.21、91.03 mg/kg 体重/日、雌 : 3.16、10.18、99.39 mg/kg 体重/日) NOAEL : 3 mg/kg 体重/日 (肝臓への影響、主に ALP の増加)</p>
発がん性	<p>マウス 78週間 : 0、10、30、120、500 ppm (雄 : 0、1.3、4.2、16.2、69.1 mg/kg 体重/日、雌 : 0、1.8、5.5、22.8、91.7 mg/kg 体重/日) 発がん性なし</p> <p>ラット 104週間 : 0、100、1,000、12,000 ppm (雄 : 0、4.6、47、578 mg/kg 体重/日、雌 : 0、5.6、57、707 mg/kg 体重/日) 発がん性なし</p>
繁殖毒性	<p>ラット 2世代 : 0、200、1,500、12,000 ppm (0、10~32、82~245、650~2,000 mg/kg 体重/日) NOEL : 200 ppm、32 mg/kgbw に相当 (副腎重量の増加、肝比重量の増加、小葉中心性肝臓細胞肥大及び副腎皮質の球状態の細胞肥大)</p>
催奇形性	<p>ラット 妊娠 6~20日 : 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日 NOEL (母動物、児動物、催奇形性) : 1,000 ppm</p> <p>ウサギ 妊娠 6~27日 : 0、100、300、1,000 mg/kg 体重/日 NOEL (母動物、児動物、催奇形性) : 1,000 ppm</p>
遺伝毒性	<p>In vitro 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> Ames 試験 (5~5,000 μg/plate、25~400 μg/plate) 陰性 染色体異常試験 (ヒトリンパ球 : 26~43 μg/mL (20h、-S9)、57~98 μg/mL (3h、-S9)、77~130 μg/plate (3h、+S9)、82~140 μg/plate (3h、+S9)) 陰性

	<ul style="list-style-type: none"> ・小核試験－スルホン代謝物 (TK 6 cells : 65~180 μg/mL (20h、-S9)、65~180 μg/plate (3h、+S9)) 陰性 <p>In vivo 試験</p> <ul style="list-style-type: none"> ・小核試験 (マウス、2,000 mg/kg 体重) 陰性
ADI	最も感受性の高いイヌの 52 週間慢性毒性試験の NOAEL 3 mg/kg 体重/日、安全係数 100、ADI 0.03 mg/kg 体重/日

1