府　食　第　６　５　号
平成３０年２月１３日

厚生労働大臣
　　加藤　勝信　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２９年９月２７日付け厚生労働省発生食０９２７第７号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたモネパンテルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

モネパンテルの一日摂取許容量を 0.03 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品評価書

モネパンテル

（第２版）

２０１８年２月

食品安全委員会

目次

頁

○審議の経緯 4
○食品安全委員会委員名簿 4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 5
○要　約 6

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 7
１．用途 7
２．有効成分の一般名 7
３．化学名 7
４．分子式 7
５．分子量 7
６．構造式 7
７．開発の経緯及び使用状況等 7

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 8
１．薬物動態試験 8
（１）薬物動態試験（ラット①） 8
（２）薬物動態試験（ラット②） 11
（３）薬物動態試験（イヌ①） 13
（４）薬物動態試験（イヌ②） 14
（５）薬物動態試験（羊） 15
（６）薬物動態及び残留試験（羊） 16
（７）モネパンテル（静脈内・経口）及び M2（静脈内）の薬物動態パラメータ 19
（８）薬物動態試験（牛①・吸収、分布、代謝、排泄） 21
（９）薬物動態試験（牛②） 23
（１０）薬物動態試験（牛③） 24
（１１）薬物動態試験（牛・羊・ラット） 24
２．残留試験 25
（１）残留試験（羊・単回経口①） 25
（２）残留試験（羊・単回経口②） 26
（３）残留試験（羊・単回経口③） 26
（４）残留試験（羊・反復経口） 27
（５）*in vitro*　血漿タンパク結合（ラット、イヌ、羊及び牛血漿） 27
（６）残留試験（牛①・反復経口） 28
（７）残留試験（牛②・反復経口） 29
３．急性毒性試験 30

４．亜急性毒性試験 ……31
（１）13 週間亜急性毒性試験（マウス） ……31
（２）4 週間亜急性毒性試験（ラット） ……32
（３）90 日間亜急性毒性試験（ラット） ……33
（４）4 週間亜急性毒性試験（イヌ） ……35
（５）13 週間亜急性毒性試験（イヌ） ……35
５．慢性毒性試験 ……38
（１）52 週間慢性毒性試験（ラット） ……38
（２）52 週間慢性毒性試験（イヌ） ……40
６．発がん性試験 ……42
（１）78 週間発がん性試験（マウス） ……42
（２）104 週間発がん性試験（ラット） ……43
７．生殖発生毒性試験 ……44
（１）2 世代繁殖試験（ラット） ……44
（２）発生毒性試験（ラット） ……46
（３）発生毒性試験（ウサギ） ……46
８．遺伝毒性試験 ……30
９．一般薬理試験 ……47
（１）小腸輸送能試験(ラット) ……47
（２）一般状態及び行動に及ぼす作用 ……47
（３）循環器系及び呼吸器系に対する影響 ……47
１０．その他の作用について ……47
（１）急性皮膚刺激性試験（ウサギ） ……47
（２）急性眼刺激性試験（ウサギ） ……47
（３）局所リンパ節（LLNA：Local Lymph Node Assay）試験による皮膚感作能（マウス） ……47
（４）肝臓パラメータ及び甲状腺ホルモンへの影響(ラット) ……48

Ⅲ．国際機関等における評価 ……49
１．欧州における評価 ……49
２．JECFA における評価 ……49
３．米国における評価 ……49

Ⅳ．食品健康影響評価 ……50
１．毒性学的影響について ……50
（１）亜急性毒性試験 ……50
（２）慢性毒性試験 ……50
（３）発がん性試験 ……50
（４）生殖発生毒性試験 ……51

（５）遺伝毒性試験 ……50
２．一日摂取許容量（ADI）の設定について ……51
３．食品健康影響評価について ……51

＜別紙１：代謝物略称及び構造式＞ 57
＜別紙２：牛・羊・ラットにおける主要代謝経路＞ 62
＜別紙３：検査値等略称＞ 62
＜参照＞ 63

＜審議の経緯＞

第 1 版関係

2009 年　3 月　3 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 0303001 号)、関係書類の接受
2009 年　3 月　5 日　第 276 回食品安全委員会（要請事項説明）
2009 年　3 月 17 日　第 108 回動物用医薬品専門調査会
2010 年　3 月 19 日　第 123 回動物用医薬品専門調査会
2010 年　4 月 27 日　第 125 回動物用医薬品専門調査会
2010 年　7 月　8 日　第 339 回食品安全委員会（報告）
2010 年　7 月　8 日　より 8 月 6 日　国民からの御意見・情報の募集
2010 年　9 月　6 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
2011 年　7 月 19 日　残留基準告示（参照 1）

第 2 版関係

2017 年　9 月 28 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（厚生労働省発生食 0927 第 7 号)、関係書類の接受
2017 年 10 月　3 日　第 668 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年 10 月 11 日　第 206 回動物用医薬品専門調査会
2017 年 11 月　8 日　第 207 回動物用医薬品専門調査会
2017 年 12 月 26 日　第 679 回食品安全委員会（報告）
2017 年 12 月 27 日 から 2018 年 1 月 25 日まで　国民からの意見・情報の募集
2018 年　2 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
2018 年　2 月 13 日　第 684 回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

（2009 年 6 月 30 日まで）
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

（2011 年 1 月 6 日まで）
小泉　直子（委員長）
見上　彪　（委員長代理*）
長尾　拓
野村　一正
畑江　敬子
廣瀬　雅雄
村田　容常
*：2009 年 7 月 9 日から

（2017 年 1 月 7 日から）
佐藤　洋　（委員長）
山添　康　（委員長代理）
吉田　緑
山本　茂貴
石井　克枝
堀口　逸子
村田　容常

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

（2009年9月30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	能美　健彦
下位　香代子	山崎　浩史
津田　修治	吉田　緑
寺岡　宏樹	

（2010年3月31日まで）

三森　国敏　（座長）
寺本　昭二　（座長代理）

石川　さと子	能美　健彦
石川　整	舞田　正志
小川　久美子	松尾　三郎
寺岡　宏樹	山口　成夫
天間　恭介	山崎　浩史
頭金　正博	山手　丈至
中村　政幸	渡邊　敏明

（2011年9月30日まで）

三森　国敏　（座長）
寺本　昭二　（座長代理）

石川　さと子	福所　秋雄
石川　整	舞田　正志
小川　久美子	松尾　三郎
寺岡　宏樹	山口　成夫
天間　恭介	山崎　浩史
頭金　正博	山手　丈至
能美　健彦	渡邊　敏明

（2017年10月1日から）

青山　博昭　（座長）
小川　久美子　（座長代理）

青木　博史	寺岡　宏樹
石川　さと子	能美　健彦
島田　章則	舞田　正志
島田　美樹	宮田　昌明
下地　善弘	吉田　敏則
須永　藤子	渡邊　敏明
辻　尚利	

＜第 206 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿＞

石塚 真由美（北海道大学大学院獣医学研究院教授）

＜第 207 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿＞

石塚 真由美（北海道大学大学院獣医学研究院教授）

要　約

寄生虫駆除剤である「モネパンテル（CAS No. 887148-69-8）」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。今回、薬物動態試験（牛）、残留試験（牛）の成績等が新たに提出された。

評価に用いた試験成績は、薬物動態（ラット、イヌ及び羊）、残留（羊及び牛）、遺伝毒性、急性毒性（ラット）、亜急性毒性（マウス、ラット及びイヌ）、慢性毒性（ラット及びイヌ）、発がん性（マウス及びラット）、生殖発生毒性（ラット及びウサギ）、一般薬理試験等の成績である。

各種遺伝毒性試験の結果は全て陰性であり、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられたことから、ADI の設定は可能であると判断した。マウスを用いた 78 週間発がん性試験及びラットを用いた 104 週間発がん性試験で発がん性は認められなかった。

各種動物における毒性試験の結果、最も低い用量で認められた毒性影響は、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験の 300 ppm 以上投与群の雄でトロンボプラスチン時間の短縮、副腎の腫大及び肝臓の病理組織学的所見、雌で Alb 及び A/G 比減少並びに ALP 増加及び甲状腺重量の増加（比重量）であった。本試験の NOAEL は 100 ppm（雌雄 3 mg/kg 体重/日）であった。

したがって、モネパンテルの ADI の設定に当たっては、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験の NOAEL 3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定した。

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：モネパンテル

英名：Monepantel

３．化学名

IUPAC

和名：N-[(1S)-1-シアノ-2-(5-シアノ-2-トリフルオロメチル-フェノキシ)-1-メチル-エチル]-4-トリフルオロメチルスルファニル-ベンズアミド

英名：N-[(1S)-1-Cyano-2-(5-cyano-2-trifluoromethyl-phenoxy)-1-methyl-ethyl]-4-trifluoromethylsulfanyl-benzamide

CAS（No. 887148-69-8）

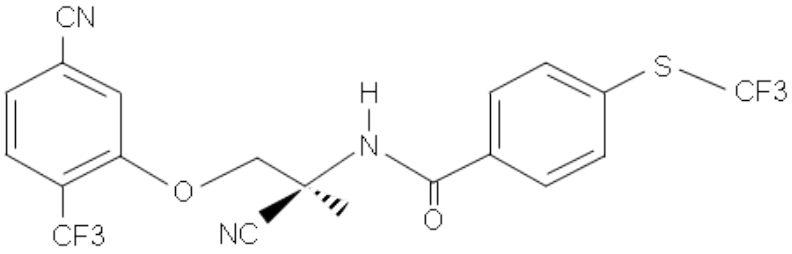
４．分子式

$C_{20}H_{13}F_6N_3O_2S$

５．分子量

473.39

６．構造式



７．開発の経緯及び使用状況等

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。羊用消化管線虫駆虫薬として、この作用を示す経口投与剤が開発された。投与量は、羊[2]に対して 2.5 mg/kg 体重、山羊に対して 3.75 mg/kg 体重と

---

[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。

[2] 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、評価対象動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

されている。

モネパンテルを含有する動物用医薬品は、ニュージーランドでは 2009 年に羊を、2017 年に牛を対象動物として承認された。EU では、製造販売に先立ち、羊及び山羊を対象動物として MRL が設定されており、羊用消化管線虫駆虫薬が 2009 年 11 月に承認された。また、2017 年に牛に対する適用追加が承認された。日本では、モネパンテルを含有する動物用医薬品は承認されていない。ヒト用医薬品としては使用されていない。

今回、厚生労働省から牛に関するインポートトレランス申請に伴う食品健康影響評価が要請された。（参照 2~4）

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

１．薬物動態試験

（１）薬物動態試験（ラット①）

ラット（雄、3 匹/群）に ^{14}C 標識モネパンテルを単回静脈内投与、単回強制経口投与又は 7 日間反復経口投与し、経時的に血液、排泄物（糞及び尿）及び組織を採取して薬物動態について検討した。また、挿管したラットを用いて経口投与による胆汁排泄についても調べた（表 1）。全血、血漿及び排泄物中の放射活性は LSC により、モネパンテル及びスルホン代謝物（以下「M2」という。）の血漿中濃度は LC/MS により測定し、組織中放射活性分布は定量全身オートルミノグラフィーを用いて評価した。代謝物は HPLC により分離し、その特性は LC/MS により検討した。（参照 2、3、5）

表 1　モネパンテルの投与試験

投与群	投与量（mg/kg 体重）	試料	試料採取時間
単回静脈内*1	0.5	血液	投与 0.083、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、168 時間後
単回経口*2	2.5		投与 0.25、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、168 時間後
単回経口*3	50		
反復経口	2.5 mg/kg 体重/日×7 日		投与前、最終投与 0.25、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、168 時間後
単回静脈内*1	0.5	糞及び尿	投与 0~24、24~48、48~72、72~96、96~120、120~144、144~168 時間後
単回経口*2	2.5		
単回経口*3	50		
単回経口 胆汁排泄	2.5	糞、尿及び胆汁	投与 0~24、24~48、48~72 時間後
単回経口	2.5	全身	投与 24、72 及び 168 時間後
反復経口	2.5 mg/kg 体重/日×7 日		
単回経口*4	2.5		投与 168 時間後

*1~*3 はそれぞれ同じ個体を使用　　*4 個体数 1 匹、他の投与群はそれぞれ 3 匹／群

① 吸収

単回静脈内投与では、血中放射活性濃度は速やかに減少し、全血及び血漿においてどちらも投与 24 時間後までにそれぞれ初期値（0.262 及び 0.386 μmol/L）の約 10%になった。その後、総放射活性は概ね単指数関数的に減少し、終末 $T_{1/2}$ は 40 時間であった（表 2）。単回経口投与（2.5 及び 50 mg/kg 体重）では、全血中放射活性濃度はそれぞれ投与 4 及び 4~8 時間後に C_{max}（0.126 及び 1.261 μmol/L）に達し、投与 48~72 及び 48 時間後に C_{max} の約 10%に減少し、総放射活性の終末 $T_{1/2}$ はそれぞれ約 55 及び約 60 時間であった。7 日間反復経口投与においても同様の動態が認められた。

表 2　ラットの ^{14}C 標識モネパンテル投与後の全血中薬物動態パラメーター

投与方法	投与量 （mg/kg 体重）	T_{max} （h）	C_{max} （μmol/L）	$T_{1/2}$ （h）	$AUC_{0\sim168h}$ （μmol・h/L）
単回静脈内	0.5			40	2.52
単回経口	2.5	4	0.126	55	2.88
	50	4~8	1.261	60*	29.4
反復経口	2.5×7	8	0.098	約 55	2.17

検出限界（単位・μmol/L）：単回静脈内-0.006、単回及び反復経口- 0.007（50 mg/kg 体重投与群は-0.077 ） n=3

*：血漿中濃度の終末 $T_{1/2}$

^{14}C 標識モネパンテルの経口吸収率は、単回投与（2.5 及び 50 mg/kg 体重）及び反復投与（2.5 mg/kg 体重/日）においてそれぞれ 30、27 及び 25%であった。^{14}C 標識モネパンテルの単回経口投与（2.5 及び 50 mg/kg 体重）におけるモネパンテルの生物学的利用率はそれぞれ 9.4 及び 8.3%と推定された。したがって、経口投与後、吸収された ^{14}C 標識モネパンテルの一部は初回通過代謝により消失したと考えられた。

② 分布

ラットにおける ^{14}C 標識モネパンテルの単回（2.5 mg/kg 体重）及び反復経口投与（2.5 mg/kg 体重/日、1 日 1 回 7 日間）後の各組織中放射活性濃度を表 3 に示した。

放射活性は組織中にほとんど分布せず、単回経口投与では投与 24 時間後において毛包、肝臓、皮下組織、白色脂肪及び皮膚からそれぞれわずかに検出されたほか、唾液腺に定量限界（0.032 nmol/g）未満の量が認められたのみで、ほかの組織中放射活性濃度は検出限界未満であった。投与 168 時間後では、肝臓に痕跡が認められたのみで、いずれの組織においても検出限界未満であった。反復経口投与でも単回経口投与と同様放射活性は組織中にほとんど分布せず、組織蓄積性は認められなかった。最終投与 24 時間後において毛包、肝臓、腺胃（0.11 nmol/g）、白色脂肪、皮膚、皮下組織、褐色脂肪（0.040 nmol/g）及び唾液腺（0.035 nmol/g）からそれぞれわずかに検出されたのみで、最終投与 168 時間後では、毛包及び肝臓にのみ認められた。また、単回及び反復経口投与のいずれでも、メラニン含有構造及び脳への放射活性分布は認められなかった。

表 3　ラットの ^{14}C 標識モネパンテル投与後の各組織中放射活性濃度（nmol/g）

最終投与後	組織 / 投与	毛包	肝臓	皮下組織	白色脂肪	褐色脂肪	皮膚	腺胃	唾液腺
24 時間	単回	0.13	0.12	0.082	0.074	ND	0.050	ND	<LOQ
	反復	0.26	0.26	0.063	0.083	0.040	0.071	0.11	0.035
168 時間	単回	ND	<LOQ	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	反復	0.17	0.060	ND	ND	ND	ND	ND	ND

LOQ：定量限界（0.032 nmol/g）

ND：不検出（検出限界（単回投与 0.015 nmol/g、反復投与 0.011 nmol/g））

③　代謝[3]

各試料中に認められたモネパンテルの代謝物を表 4 に示した。

投与 24 時間後の血漿を分析したところ、単回静脈内（0.5 mg/kg 体重）及び単回経口投与（2.5 及び 50 mg/kg 体重）において、それぞれ 31、10 及び 12%のモネパンテル（^{14}C 標識モネパンテル）が認められた。両投与経路において認められた代謝物のパターンは同様で、M2 が主要代謝物として、単回静脈内（0.5 mg/kg 体重）及び単回経口投与（2.5 及び 50 mg/kg 体重）においてそれぞれ 20、30 及び 34%認められたほか、数種類の微量な代謝物が認められた。反復投与（2.5 mg/kg 体重/日）後に認められた代謝物パターンも同様で、モネパンテル及び主要代謝物の蓄積性は認められなかった。

尿中代謝物のパターンも両投与経路において同様であった。主要代謝物は M2 以外の代謝物で、モネパンテルは認められなかった。

糞中主要代謝物は、尿中とは異なる M2 以外の代謝物であった。単回静脈内投与においてモネパンテルはほとんど認められなかったが、単回経口投与（2.5 及び 50 mg/kg 体重）においてはそれぞれ 52 及び 75%のモネパンテルが認められ、吸収されなかったことによるものと考えられた。

胆汁中には、モネパンテルは認められなかったが、主要代謝物として尿及び糞中とは異なる M2 以外の代謝物が含まれた。主要代謝物以外の代謝物は、ごく微量又は不明の代謝物の痕跡程度が認められたのみであった。

表 4　ラットにおける ^{14}C 標識モネパンテルを投与後の代謝物

試　料	代謝物（**太字**：主要代謝物）
血漿	**M2**、数種の微量代謝物
尿	**M2 以外の代謝物***、M2 以外の代謝物、その他微量代謝物
糞	**M2 以外の代謝物***、M2、その他微量代謝物
胆汁	**M2 以外の代謝物***、M2 以外の代謝物、その他微量代謝物

*：尿、糞及び胆汁中で見られた主要代謝物（M2 以外の代謝物）はそれぞれ異なる代謝物である。

[3] 本剤の一部の代謝物等については、「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等を記載していない。

静脈内投与後の排泄物（尿及び糞）及び経口投与後の胆汁中にモネパンテルが認められないことから、ラットにおいてモネパンテルは、ほぼ生体内変化によってのみ消失すると考えられた。代謝物略称及び M2 の構造式を別紙 1 に示した。

④ 排泄

放射活性の大部分は糞中に排泄され、投与量及び投与経路に関係なく投与後 168 時間に尿及び糞中から総投与放射活性の 92.0~98.3%が回収された。各排泄率を表 5 に示した。投与後 168 時間の尿及び糞中排泄率は、単回静脈内投与（0.5 mg/kg 体重）で 4.2 及び 90.6%、単回経口投与（2.5 mg/kg 体重）で 1.96 及び 90.0%、単回経口投与（50 mg/kg 体重）で 1.32 及び 97.0%であった。

表 5　ラットにおける ^{14}C 標識モネパンテル投与後 168 時間のモネパンテルの平均放射活性排泄率

投与経路	投与量（mg/kg 体重）	尿中排泄率（%）	糞中排泄率（%）	尿+糞中排泄率（%）	総排泄率*（%）
単回静脈内	0.5	4.2	90.6	94.8	96.8
単回経口	2.5	1.96	90.0	92.0	92.6
	50	1.32	97.0	98.3	99.2

*：ケージ洗浄液を含む総放射活性回収率、n=3

（２）薬物動態試験（ラット②）

ラットを用いた ^{14}C 標識モネパンテルの単回及び反復経口投与試験を実施し、ラットにおける血中薬物動態及び代謝について検討した。

血中薬物動態については、ラット（雄 9 匹）に ^{14}C 標識モネパンテル（部位 3 標識体）を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、投与 96 時間後まで経時的（投与 0.5、1、2、4、6、8、24、48、72 及び 96 時間後）に全血及び血漿中放射活性濃度を測定した。

代謝については、ラット（雌雄各 4 匹/群）に ^{14}C 標識部位が異なる ^{14}C 標識モネパンテル（部位 2 及び部位 3 標識体）を 7 日間反復経口投与（10 mg/kg 体重/日）し、経時的（投与開始後 24 時間ごと、150 時間後まで）に排泄物（尿及び糞）及び最終投与 6 時間後の血液及び組織中放射活性濃度を測定した。

また、各試料中の代謝物パターンは HPLC を用いて測定し、^{14}C 標識モネパンテルを投与した羊から採取した参照試料の代謝パターンと比較した。ラット試料における主要代謝物は LC/MS/MS により同定した。（参照 2、3、6）

① 血中薬物動態（単回経口投与試験）

単回経口投与後の ^{14}C 標識モネパンテルの全血及び血漿中薬物動態を表 6 に示した。モネパンテルの単回経口投与後、全血及び血漿中放射活性濃度は投与 2 時間後に C_{max}（それぞれ 1.26±0.609 及び 1.80±0.862 μmol/L）に達し、投与 6 時間後まで比較的一定に保たれた後、漸減して投与 96 時間後にはいずれも 0.004 μmol/L まで減少した。

表 6　ラットにおける ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与後の
全血及び血漿中薬物動態パラメーター

試料	投与量 (mg/kg 体重)	T_{max} (h)	C_{max} (μmol/L)	投与 6 時間後の放射活性濃度(μmol/L)	投与 96 時間後の放射活性濃度(μmol/L)
全血	10	2	1.26	1.21	0.004
血漿		2	1.80	1.67	0.004

n=3

② 分布・代謝・排泄（反復経口投与試験）

7 日間の反復経口投与後、投与放射活性のほとんどは糞中から回収され（63.4~83.1%）、尿中からの回収は少量（2.8~5.5%）であった（表 7）。最終投与 6 時間後には投与放射活性の 9.0~12.4%が消化管から回収された。部位 2 標識体の総排泄率は、雌雄それぞれ約 78.1 及び 86.5%、部位 3 標識体の総排泄率は、雌雄それぞれ約 69.7 及び 81.0%であった。

表 7　ラットにおける ^{14}C 標識モネパンテル反復経口投与後の平均放射活性排泄率（%）

群	標識部位	雌雄	尿中排泄率 (0~150 h)	糞中排泄率 (0~150 h)	消化管中放射活性 (最終投与 6 h 後)	総排泄率* (0~150 h)
1	2	雄	3.21±0.27	83.11±2.34	12.28±0.12	86.50
2		雌	5.46±0.91	71.59±2.08	10.49±2.60	78.05
3	3	雄	2.79±0.11	78.00±3.28	12.42±0.42	80.99
4		雌	5.21±0.82	63.40±2.75	9.03±0.59	69.69

*：ケージ洗浄液を含む総放射活性回収率　n=4

最終投与 6 時間後の各組織中放射活性濃度（単位：μg eq/g）は、各グループにおいて概ね肝臓、脂肪、副腎、卵巣、膵臓の順に高く、腎臓中放射活性濃度は中程度、血中及び筋肉中の放射活性濃度は同等に低かった。雄と雌では、概ね雌の組織中放射活性濃度の方が高く、標識部位別では、部位 3 標識体投与後の方がわずかに高かった。

尿及び糞中代謝物は投与 0~24、48~72 及び 120~144 時間後の試料について分析した。各試料中の代謝物を表 8 に示した。

尿中にはモネパンテルは認められず、代謝物パターンは標識部位により異なった。

糞中にはモネパンテルは経口投与後、主としてモネパンテル（平均 1 日投与量の 6.2～42.3%）及びモネパンテル代謝物として排泄された。そのうち 2 種類の代謝成分（M2 及びその他の代謝物）が同定され、M2 の割合は 1.2~11.2%であった。モネパンテルは投与 0~24 時間後試料では平均 1 日投与量の 17.8~36.1%で最も多く認められたが、投与 120~144 時間後試料では 6.2~23.8%に減少した。

表 8　ラットにおけるモネパンテル反復経口投与後の尿及び糞中主要代謝物

試料	代謝物（%：平均一日投与量に対して）
尿	M2 以外の代謝物*
糞	モネパンテル（6.2~42.3）、 M2（1.2~11.2）、その他代謝物

*：部位 2 の標識体投与の場合

主要な組織中代謝物は M2 で、全組織（血液、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）から検出された（表 9）。ラット組織からは、3 種類の微量代謝物及び 5 種類のさらに微量な代謝物も検出された。モネパンテルを用いた羊の代謝試験において採取した各組織試料を分析した結果、羊試料から検出されたほぼすべての代謝物がラット試料から検出されたが、羊の筋肉及び脂肪から検出された 1 種類の微量代謝物のみ、ラット試料からは検出されなかった。

表 9　ラット及び羊におけるモネパンテルの組織中代謝物の比較（%）

試料	ラット		羊	
	モネパンテル	M2	モネパンテル	M2
血液	9.6~38.6	37.0~52.3		100
肝臓	11.5~26.3	28.5~54.0	0~1.1	90.0~94.0
腎臓	15.4~24.5	42.5~51.3	1.3~8.8	60.2~86.5
筋肉	18.0~31.3	54.3~71.1	5.2	92.8
脂肪	36.7~47.8	49.8~60.4	0~28.2	68.8~85.2

ラット：n＝4、羊：n は不明。

（3）薬物動態試験（イヌ①）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 1 匹/群）にモネパンテルを静脈内[4]（2.5 mg/kg 体重）、単回経口（12.5 mg/kg 体重）及び単回経皮投与（12.5 mg/kg 体重）し、経時的にモネパンテル及び主要代謝物である M2 の血中濃度を LC/MS により調べた。採血は、静脈内投与では、投与 1 日前、投与 0.05、0.5、1、1.75、2.05（2 回目投与 3 分後）、2.42、2.55（3 回目投与 3 分後）及び 9 時間並びに投与 1、2、4、6、8、10、14、24、31、42、56、70 及び 83 日後に実施した。経口及び経皮投与では、投与 1 日前、投与 1、2、4 及び 6 時間並びに投与 1、2、4、6、8、10、14、24、31、42、56、70 及び 83 日後に実施した。

一般症状では、静脈内投与群の 1/2 例に第 1 回投与直後に一過性の不快症状（10 分後に消失）が認められたのみであった。

[4] 静脈内投与は 1/3 量ずつ 3 回に分けて投与。1 回目投与 2 時間後に 2 回目を投与、その 30 分後に 3 回目を投与した。

各投与経路における薬物動態パラメーターを表 10-①~③に示した。

モネパンテルの経口投与における吸収は速やかで、モネパンテル及び M2 の総量は投与 1~2 時間後に C_{max}（413 ng/mL）に達し、モネパンテルの生物学的利用率は 10%であった。経皮投与では吸収が経口投与に比較して遅く、モネパンテル及び M2 の総量は投与 192~576 時間（8~24 日）後に C_{max}（52 ng/mL）に達した。モネパンテルの生物学的利用率は 5%であった。（参照 2、3、7）

表 10 イヌの各投与経路におけるモネパンテル及び主要代謝物 M2 の薬物動態パラメーター

表 10-①　モネパンテル

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng・h/mL)	生物学的利用率(%)
静脈内	2.5			30	5,232	100
経口	12.5	2	238	44	2,445	10
経皮	12.5	120	4	185	1,149	5

（平均値、n=2）

表 10-②　主要代謝物（M2）

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng・h/mL)	生物学的利用率(%)
静脈内	2.5	9	166	341	84,372	100
経口	12.5	14	246	329	103,308	25
経皮	12.5	384	51	634	65,172	15

（平均値、n=2）

表 10-③　モネパンテル及び主要代謝物（M2）の総計

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	T_{max} (h)	C_{max} (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0\sim\infty}$ (ng・h/mL)	生物学的利用率(%)
静脈内	2.5			341	89,592	100
経口	12.5	2	413	329	105,708	24
経皮	12.5	384	52	631	66,180	15

（平均値、n=2）

（4）薬物動態試験（イヌ②）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）にモネパンテルを 52 週間混餌投与（0、100、300 及び 3,000 ppm）し、投与 115 日後及び試験終了時（投与 52 週後）にモネパンテル及び主要代謝物 M2 の血中濃度を LC/MS/MS により測定して、モネパンテルの蓄積性について検討した。

各採血時におけるモネパンテル及び主要代謝物 M2 の平均血中濃度を表 11 に示した。全投与群においてモネパンテルの濃度より M2 の濃度の方が大幅に高く、モネパンテル及び M2 ともに 100~300 ppm 投与群において血中濃度にほぼ用量依存性が認められたが、3,000 ppm 投与群における血中濃度は添加濃度から推測される濃度に比較してかな

り低いものであった。また、M2 の血中濃度は投与 115 日後と試験終了時ではほぼ同等であった。（参照 2、8、9）

表 11　イヌにおけるモネパンテル及び主要代謝物 M2 の平均血中濃度（ng/mL）

飼料添加濃度（ppm）	モネパンテル		主要代謝物 M2	
	投与 115 日後	試験終了時	投与 115 日後	試験終了時
100	33.9	7/8 例：<8 1/8 例：13.2	1,226	1,057
300	58.2	17	2,917	2,565
3,000	157	60	7,921	6,030

n=8

（５）薬物動態試験（羊）

羊（2 頭）に ^{14}C 標識モネパンテルを単回経口投与（A：1.659 及び B：4.602 mg/kg 体重）[5]し、投与後 12 日間にわたり経時的に排泄物（毎日）及び血液（投与前、投与 8 時間並びに 1、2、4、7 及び 12 日後）を採取し、投与 12 日後には各主要組織を採取した。試料の総放射活性及び代謝物は HPLC/LSC 及び LC/MS により検討した。（参照 2、3、10）

①　放射活性の分布と排泄

^{14}C 標識モネパンテル経口投与後 12 日の放射活性の回収率を表 12 に示した。投与後 12 日以内に 87.1~92.3%の放射活性が尿（16.6~39.4%）及び糞（52.9~70.5%）中に排泄された。投与 12 日後の組織内には 16.7~27.1%の放射活性が認められ、主に筋肉（4.1~4.3%）及び脂肪（11.2~21.2%）に分布していた。

表 12　羊における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与後 12 日の放射活性回収率

	投与量（mg/kg 体重）	尿*1（%）	糞*1（%）	組織*2 残留合計（%）	ケージ洗浄液（%）	合計*3（%）
羊 A	1.659	16.6	70.5	27.1	0.12	114.2
羊 B	4.602	39.4	52.9	16.7	0.07	109.1

*1：投与後 12 日の累積回収率

*2：血液、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、皮膚、被毛

*3：筋肉及び脂肪組織の総量の仮定及び均質性の不確実性により総放射活性回収率が 100%を越えたと考えられた。

②　血液、排泄物及び組織中代謝物

血液（全血及び血漿）、排泄物（糞及び尿）及び組織中の代謝物を表 13 に示した。血

[5] 目標用量は 5 mg/kg 体重であったが、投与懸濁液が不均一であったことから、実際に投与された用量はこの 2 用量となった。試験結果に悪影響は認められなかった。

液（全血及び血漿）、糞及び組織中の主要代謝物は M2 であったが尿中には認められず、他の数種の代謝物が認められた。この数種の尿中代謝物は、一部が糞中にもわずかに認められた以外、血液、糞及び組織中からは検出されなかった。糞中からは別の代謝物が多く検出された。

表 13　羊におけるモネパンテル投与後の血液、排泄物及び組織中代謝物

生体試料		モネパンテル	M2
血液	全血	＋	＋
	血漿	＋	＋
排泄物	尿		
	糞	＋	＋
組織	肝臓		＋
	腎臓		＋
	筋肉	＋	＋
	脂肪	＋	＋
	皮膚	＋	＋

＋：血液及び排泄物については投与 12 日後までのいずれかの時点及び個体で検出されれば＋とした。

また、組織については投与 12 日後のと殺時採取試料である。

（６）薬物動態及び残留試験（羊）

羊（サフォーク系交雑種、雌雄各 17 頭）に ^{14}C 標識モネパンテルを単回経口投与（5 mg/kg 体重）し、表 14 の方法で、残留消失のほか、吸収、分布、代謝及び排泄について検討した。

表 14　羊における ^{14}C 標識モネパンテル投与試験方法

標識部位	群	個体数（頭）	と殺時点（投与 日後）	比放射活性（MBq/mg）	血中プロファイル	排泄物採取	代謝物プロファイル
部位 2	A	4	2	0.103			組織・被毛
	B	4	7	0.103		実施	脂肪のみ
	C	2	14	1.21			組織・被毛・排泄物
	D	2	14	0.103			脂肪のみ
	E	2	21	1.21			脂肪のみ
	F	2	21	0.103			脂肪のみ
	G	2	28	1.21	実施		組織・脂肪・血液
	H	2	28	0.103	実施		脂肪のみ
	I	4	35	0.103			脂肪のみ

部位 3	K	2	14	0.111			
	L	2	14	1.14		実施	組織・被毛・排泄物
部位 2/3 (50%/50%)	M	4	21	0.1		実施	排泄物
対照	J	2					実施

※ 全試料の TRR 測定及び非放射性分析（モネパンテル及び M2 について）を実施した。

C、L 及び M 群における平均放射活性回収率（排泄物、組織及びケージ洗浄液）は 93.3~97.7%であった。排泄率に標識部位による差異は認められなかった。尿及び糞中の放射活性濃度は投与 24~72 時間後に最高値に達し、その後徐々に減少した。

C 及び L 群の投与後 2 週間（336 時間）の尿及び糞中排泄率並びに代謝物を表 15 に示した。大部分の放射活性は投与後 2 週間以内に尿及び糞中に排泄され、糞中が主要排泄経路であった。糞中代謝物はモネパンテルに構造的に類似した M2 が大部分であったが、尿中代謝物は M2 以外の代謝物であった。

表 15　羊における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与後 14 日の尿及び糞中平均排泄率並びに代謝物の割合

群（標識部位）		C（部位 2）			L（部位 3）		
試料		尿	糞	尿＋糞	尿	糞	尿＋糞
排泄率（%）		30.8	52.9	83.7	28.8	60.6	89.4
代謝物	モネパンテル	ND	14.2	14.2	ND	12.5	12.5
	M2	ND	18.9	18.9	ND	17.4	17.4
	その他代謝物	20.9	5.2	26.2	21.1	8.6	8.6
	代謝物計*	20.9	38.4	59.3	21.1	45.5	66.6

*：表に記載以外の未同定代謝物も含む、ND：不検出　、n=2

各組織中放射活性濃度を表 16 に示した。組織中放射活性濃度が最も高かったのは脂肪で、次いで肝臓だった。腎臓及び筋肉中濃度はこれらの組織より大幅に低かった。被毛中濃度は投与 35 日後に最高値を示したが、その濃度は比較的低いものであった。各群の同時点の値を比較すると、標識部位は組織中総放射活性濃度に影響を及ぼさないと考えられた。

表 16　羊における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与後の
各組織中平均放射活性濃度

群	標識部位	投与後時間（日）	平均放射活性濃度（μg eq/kg）						
			脂肪	脂肪混合物	肝臓	腎臓	筋肉	被毛	胆汁
A	部位 2	2	19,346	15,544	6,675	2,445	1,483	57	4,574
B		7	7,321	5,972	2,653	806	446	90	1,065
C・D		14	2,921	2,199	1,545	377	217	136	344
E・F		21	1,320	1,101	772	163	109	145	133
G・H		28	1,285	1,090	706	181	88	106	190
I		35	550	464	332	64	33	205	84
K・L	部位 3	14	2,138	1,708	1,075	322	144	84	333
M	部位 2・3	21	995	741	499	117	58	117	84

n=2 又は 4

最終的な全血及び血漿中放射活性は比較的低く、その平均濃度は投与 2 日後の 136 μg eq/kg から投与 35 日後には 10 μg eq/kg に減少した。G 及び H 群で全血及び血漿中放射活性を経時的に測定した結果、平均放射活性濃度は緩やかに減少した。平均全血中濃度が投与 1 日後の 254 μg eq/kg から投与 28 日後の 9 μg eq/kg に減少した。これに対し、平均血漿中濃度は測定全時点においてやや高く、全血/血漿比（各時点の平均）は 0.821~0.929 となり、非放射性分析におけるモネパンテル及び M2 の全血/血漿比と類似していた。

非放射性分析における各組織中のモネパンテル及び主要代謝物 M2 の経時的な平均濃度変化を表 17 に示した。各群における個体差は大きかったが、モネパンテルは速やかに代謝され M2 になることが示唆された。

表 17　羊における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与後の
組織中モネパンテル及び M2 の経時的平均濃度変化

対象化合物	組織	投与後時間（日）					
		2	7	14	21	28	35
モネパンテル	血液	7.22	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0	<3.0
	肝臓	359	<50	<50	<50	<50	<50
	腎臓	144	<50	<50	<50	<50	<50
	筋肉	283	<50	<50	<50	<50	<50
	脂肪組織	3,474	612	63.7	<50	<50	<50
	脂肪	5,101	918	91.1	<50	<50	<50
M2	血液	89.5	21.6	7.96	<3.0	4.93	<3.0
	肝臓	5,204	1,943	865	344	420	140

	腎臓	1,481	602	230	90.7	144	61
	筋肉	1,388	468	169	70	85.7	<50
	脂肪組織	10,156	4,184	1,555	600	842	314
	脂肪	13,414	5,726	2,175	761	1,100	362

定量限界：血液 3 ng/mL、他組織 50 μg/kg　血液：ng/mL、他組織：μg/kg

各試料から分析された主要代謝物を表 18 に示した。尿を除くほとんどの試料において検出された代謝物は標識部位の影響を受けず、可食組織、血液及び糞においては M2 が主要代謝物であった。被毛においては、未同定の代謝物が多数認められたが、モネパンテル及び M2 はほとんど認められなかった。尿においては、部位 2 標識体投与の場合、数種の代謝物が認められた。（参照 2、3、11）

表 18　羊における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与後の主要代謝物

試料	主要代謝物
可食組織	M2
被毛	未同定代謝物多数
血液	M2
尿	部位 2 標識体投与時： M2 以外の代謝物（数種類）
糞	M2

（7）モネパンテル（静脈内・経口）及び M2（静脈内）の薬物動態パラメーター

羊（6~8 か月齢、6 又は 8 頭/群）にモネパンテル又は M2 を表 19 に示す用量及び経路で単回投与し、各投与量及び投与経路におけるモネパンテル及び M2 の薬物動態について調べた。

表 19　羊におけるモネパンテル及び M2 の薬物動態試験

群	頭数	投与経路	被験物質	投与量（mg/kg 体重）
1	6	静脈内	モネパンテル	1
2	6		M2	1
3	8	経口	モネパンテル	1
4	8		モネパンテル	3
5	8		モネパンテル	10

採血は、静脈内投与では、投与前、投与 2、5、10 及び 30 分、投与 1、2、4、8、12、24、36、48、72 及び 96 時間並びに投与 7、10、14、21 及び 28 日後に実施し、経口投与では、投与前、投与 0.5、1、2、4、8、12、24、36、48、72 及び 96 時間並びに投与 7、10、14、21、28 及び 35 日後に実施した。糞は、表 20 に示す期間に採取し、HPLC によ

り各試料中のモネパンテル及び代謝物 M2 について調べた。

表 20　羊におけるモネパンテル及び M2 の薬物動態試験の糞採取時間

群	投与経路	1 回目（投与後時間：h）	2 回目（投与後時間：h）
1	静脈内	24~32	48~56
2		48~56	168~176
4	経口	24~32	48~56

羊にモネパンテル又は M2 を静脈内投与（1 mg/kg 体重）したときの薬物動態パラメーターを表 21 に、各投与試験後のモネパンテル及び M2 の AUC を表 22 に示した。

モネパンテルの静脈内投与後にモネパンテルの血中濃度は迅速に減少し、投与 48 時間後が最終定量可能時点で、投与 72 時間後以降は全頭が定量限界（3 ng/mL）未満となった。血中クリアランス（1.49 L/h/kg）は比較的高く、モネパンテルの $T_{1/2}$ は算定できなかった。投与約 2 時間後に M2 の血中濃度は C_{max} に達し、被験動物により投与 7~14 日後まで定量可能であった。M2 の静脈内投与における M2 の血中濃度は投与 4~14 日後まで定量可能であった。M2 の血中クリアランス（0.28 L/h/kg）はモネパンテルより小さく、終末 $T_{1/2}$ は 4.5 日であった。Vdss は M2（31.2 L/kg）の方がモネパンテル（7.4 L/kg）より非常に大きかった。

表 21　羊におけるモネパンテル及び M2 の薬物動態パラメーター

薬物動態パラメーター	モネパンテル	M2
クリアランス（L/h/kg）	1.49	0.28
$T_{1/2}$（h）		105
Vdss（L/kg）	7.36	31.2

モネパンテル及び M2 の糞中クリアランスは、それぞれ約 0.05 及び 0.08 L/h/kg で、1 mg/kg 体重経口投与のモネパンテルを用いて算出された生物学的利用率は約 31%であった。

モネパンテル経口投与後の M2 を用いて算定された生物学的利用率（94%）は厳密には真の生物学的利用率とはいえないが、モネパンテルの投与経路が経口又は静脈内にかかわらず、ほぼ同じ量の M2 が形成されることが示されており、モネパンテルの生物学的利用率については M2 を用いて算出されたパラメーターが適当であると考えられた。モネパンテルを用いて算出された生物学的利用率（約 31%）と M2 を用いて算出された生物学的利用率（94%）との差は初回通過効果で説明可能であると考えられた。

1~10 mg/kg 体重の経口投与においてモネパンテルの用量直線性が認められたが、M2 ではモネパンテルの 1~3 mg/kg 体重の経口投与後までは用量直線性が認められたものの、10 mg/kg 体重投与後には用量直線性は認められなかった。

表 22　羊におけるモネパンテル又は M2 投与後のモネパンテル及び M2 の平均 AUC

群	投与経路	投与物質	投与量 (mg/kg 体重)	$AUC_{(0\sim7d)}$モネパンテル (ng・h/mL)	$AUC_{(0\sim7d)}$M2 (ng・h/mL)
1	静脈内	モネパンテル	1	671±92.8	3,592±712
2		M2	1		3,564±1,103
3	経口	モネパンテル	1	211±90.6	3,376±1,126
4			3	671±214	11,125±3,279
5			10	1,290±446	19,110±2,009

n=6 又は 8

1 及び 2 群における M2 の平均クリアランスは同様でありモネパンテルは糞中にはわずか（約 4%）しか排泄されないことから、残留モネパンテルのほとんどは M2（約 94%）に変化し、モネパンテルから M2 への変化が最も主要な代謝経路であることを意味すると考えられた。

M2 の投与では M2 の約 27%が糞中に排泄され、他はさらに代謝されたと考えられた。（参照 12）

（８）薬物動態試験（牛①・吸収、分布、代謝、排泄）

牛（アバディーン・アンガス交雑種、4～8 か月齢、210～306 kg、雌雄各 6 頭、3 頭/群）に ^{14}C 標識モネパンテルを単回経口投与（3.75 mg/kg 体重、うち 1 頭は誤って 4.70 mg/kg）し、薬物動態試験が実施された。

組織及び血液を投与 3、7、14 及び 21 日後に採取し、排泄物を投与 3 日後まで 24 時間ごとに採取し、LSC 及び HPLC により同定、測定した。（参照 13～16）

①　吸収

血液及び血漿中濃度は投与 24 時間後で最高値を示し、それぞれ 0.216 又は 0.268 mg eq/kg であった。その後、血中濃度は急激に低下し、21 日後には 0.005 mg eq/kg まで減少した。

表 23　牛における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与（3.75 mg/kg）後の
血中総放射活性濃度（μg eq/kg）

試料	投与後時間　(時間)												
	4	8	12	24	36	48	72	96	168	240	312	408	504
血液	73	135	181	216	177	159	103	70	41	27	16	8	5
血漿	102	172	230	268	204	175	109	76	45	28	21	9	5

②　分布

組織中の濃度は全ての組織で投与 3 日後から 21 日後まで漸減した。組織濃度は高い順に、腎臓脂肪、肝臓、腎臓、筋肉であった。腎臓脂肪での放射活性濃度は肝臓の約 3

倍であったが、14 日又は 21 日後ではほぼ同濃度となった。腎臓での濃度は肝臓と比べ低く、さらに筋肉は最も低かった。

表 24　牛における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与（3.75 mg/kg）後の組織中の総放射活性濃度（mg eq/kg）

試料	投与後時間（日）			
	3	7	14	21
血液	0.102±0.012	0.025±0.004	0.013±0.003	0.005±0.005
血漿				0.005±0.005
肝臓	2.677±0.256[a]	1.587±0.136	0.843±0.042	0.725±0.177
腎臓	1.315±0.328	0.531±0.086	0.246±0.025	0.111±0.051
筋肉	0.201±0.026	0.080±0.039	0.028±0.010	0.011±0.004
腎臓脂肪	7.373±1.164	2.636±0.466	1.019±0.107	0.362±0.182
胆汁	4.524±1.147	0.845±0.098	0.247±0.097	0.108±0.063

a: 平均値±標準誤差（n=3）

③　代謝

組織及び糞中のモネパンテル及び代謝物の放射活性濃度を表 25 及び 26 に示した。

表 25　牛における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与（3.75 mg/kg）後の組織中放射活性濃度（mg eq/kg）

組織	対象化合物	投与後時間（日）			
		3	7	14	21
肝臓	モネパンテル	0.012	<LOQ	<LOQ	
	M2	0.855	0.074	0.042	
	未同定物	0.456 (2) [a]	0.070 (3)	0.020 (3)	
腎臓	モネパンテル	0.068	0.040	<LOQ	
	M2	0.888	0.350	0.214	
	未同定物	0.309 (3)	0.064 (1)	<LOQ	
筋肉	モネパンテル	<LOQ			
	M2	0.152			
	未同定物	0.021 (1)			
脂肪	モネパンテル	0.627	0.115	0.089	<LOQ
	M2	5.834	1.762	0.730	0.252
	M2 代謝物 [b]	0.051 (1)	0.033 (1)	0.051 (1)	0.030 (1)

a: カッコ内は未同定物質数、b：G32

LOQ：定量限界（0.001 mg/kg）

／：測定せず

表 26　牛における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与（3.75 mg/kg）後の糞中のモネパンテル及びその代謝物の割合（%）

	投与後時間（日）				
	1	2	3	7	14
モネパンテル	43.9	25.9	16.3	3.8	<LOQ
M2	10.4	9.4	7.0	28.6	28.5
未同定物	37.5	53.1	55.6	41.8	36.9

LOQ：定量限界（0.001 mg/kg）

④　排泄

排泄物中モネパンテル総放射活性濃度を表 27、回収された放射活性のモネパンテル投与量に対する割合を表 28 に示した。

投与後 3 日間の総排泄回収量は約 59%であり、そのうち尿は約 21%、糞中は約 36%であった。

表 27　牛における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与（3.75 mg/kg)後の排泄物中放射活性濃度（mg eq/kg）

試料	投与後時間（日）					
	1	2	3	7	14	21
尿	17.725	15.984	11.422	1.327	0.545	0.157
糞	8.840	16.539	7.081	0.576	0.200	0.084

表 28 牛における ^{14}C 標識モネパンテル単回経口投与（3.75 mg/kg）後の回収されたモネパンテル投与量に対する割合（%）

試料	投与後時間（h）			
	24	48	72	総計
尿	9.1	5.9	6.3	21.3
糞	8.6	17.6	10.0	36.2
ケージ洗浄液			1.8	1.8
総量	17.7	23.5	18.1	59.3

（９）薬物動態試験（牛②）

牛（乳用牛、1 頭）に ^{14}C 標識モネパンテル（10 mg/kg）を単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

尿及び糞は投与 21 日後まで経時的に採取し、乳汁は投与後 12 時間ごとに採取した。投与 21 日後に可食組織及び胆汁を採取し、LSC 又は直接法により測定した。

排泄物からの放射活性の総回収量は投与量の 92%以上であり、尿、糞及び乳汁で各々48%、34%及び 11%であった。

尿及び糞中の最大放射活性は投与後 24～48 時間にみられ、その後減少した。乳汁中の最大放射活性は 36 時間以内の試料にみられ 9,000 μg eq/kg であり、その後、減少した。乳汁中放射活性は脂肪画分に集中し、投与 4 日及び 7 日後の乳汁中放射活性量の約 90%は M2 であった。（参照 14）

（１０）薬物動態試験（牛③）

牛（ジャージー種、体重～600 kg、2～3 歳、6 頭）にモネパンテル（2.5 mg/kg）を単回経口投与し、薬物動態試験が実施された。

血液を投与 3、8、24、33、57、81、129、157 及び 177 時間後に、乳汁を投与後 8 から 200 時間まで 24 時間ごとに採取し、HPLC によりモネパンテル及び M2 を測定した（検出限界：モネパンテル 4 ng/mL、M2 25 ng/mL）。

モネパンテル及び M2 の血漿中 AUC は、0.94±0.17 及び 21.2±9.2 μg/h/mL であった。乳汁では、モネパンテル及び M2 は、それぞれ投与 33 及び 177 時間後まで検出された。乳汁中 M2 の AUC は 123.8±43.3 μg/h/mL と血漿中の値より有意に高値であった。（参照 17）

表 29 乳牛におけるモネパンテル（2.5 mg/kg）単回経口投与後の血漿及び乳汁中薬物動態パラメーター

試料		$AUC_{0\text{-}t}$ (μg/h/mL)	C_{max} (μg/h/mL)	T_{max} (h)	$T_{1/2\ el}$ (h)	AUC 比 M2/P	M2 乳汁/血漿比(AUC)
血漿	P	0.94[a]±0.17	0.08±0.03	3.00±0.00	12.1±5.70		
	M2	21.2±9.20[b]	0.40±0.13[b]	5.50±2.74	73.1±51.4[b]	23.1±10.5	6.75±3.54
乳汁	M2	123.8±43.3	2.65±0.91	8.00±0.00	60.3±15.2		

P：モネパンテル、a：平均値±標準誤差（n=6）、b：モネパンテルとの間に有意差(P<0.05)

（１１）薬物動態試験（牛・羊・ラット）

ラット（SD 系）、牛及び羊（サフォーク種）から肝細胞を採取し、細胞培養液に標識部位が異なる 2 種類の ^{14}C 標識モネパンテル（10 μM）を添加して培養（ラットでは 2 時間、牛及び羊では 4 時間）し、代謝の種差を検討した。代謝物は LC/MS 及び LC/MS/MS により同定した。代謝物生成率を表 30 に示した。

代謝速度はラットの肝細胞が最も早く、2 時間後のモネパンテルは 1%以下の残存であったが、牛及び羊では 4 時間後でそれぞれ 12.8%及び 66.4%のモネパンテルが残っていた。

牛及び羊の主要な代謝物は M1、M2 及び M10 であり、4 時間後の牛の肝細胞での抽出放射活性はそれぞれ 15.9%、26.5%及び 15.6%であり、羊では 9.7%、3.6%及び 8.9%であった。M1 及び M2 は、それぞれモネパンテル代謝物のスルホキシド及びスルホンであった。M6 は M2 の 5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy 環の酸化とそれに続くグルクロン酸抱合したものであり、M10 は carboxylic acid amide 分割産物のグリシン抱合したものであった。

ラット、牛及び羊の肝細胞でのモネパンテルの主要代謝経路図を別紙 2 に示した。(参照 13、18)

表 30 各種動物の肝細胞と ^{14}C 標識モネパンテル共培養後のモネパンテル及び代謝物の総残留放射能に対する割合 (%)

動物種	牛			羊			ラット		
培養時間	0	2	4	0	2	4	0	1	2
モネパンテル	92.8	29.8	12.8	94.2	72.9	66.4	91.5	7.7	0.6
M1	0.3	20.1	15.9	<LOQ	7.9	9.7	0.4	6.5	0.6
M2	<LOQ	23.5	26.5	<LOQ	2.2	3.6	<LOQ	45.3	21.4
M3+A1	<LOQ	1.0	1.3				<LOQ	6.0	5.7
M6	<LOQ	0.5	0.6				<LOQ	18.9	48.6
M9	<LOQ	<LOQ	0.4				<LOQ	2.2[a]	4.3[a]
M10	<LOQ	6.8	15.6	<LOQ	5.1	8.9	<LOQ	1.0	1.7
M11	<LOQ	1.1	5.1				<LOQ	0.3	0.5
M13	<LOQ	0.9	0.8				<LOQ	1.9[b]	3.6[b]
M14	<LOQ	0.5	0.4				<LOQ	1.8	2.5
M16							<LOQ	1.3	1.9
M17	<LOQ	0.9	2.9						
M18	<LOQ	3.3	5.3						

LOQ：定量限界 (20 cpm)

／：検査せず(投与総放射活性の<1.5%)

a ：M9 + M15、b ：M13 + A4

２．残留試験

（１）残留試験（羊・単回経口①）

羊（サフォーク種、3~4 か月齢、32 頭/投与群(投与 7、18、29 及び 40 日後の各時点において雌雄各 4 頭)・雌雄各 2 頭/対照群）にモネパンテルを単回経口投与（3.75 mg/kg 体重）し、M2 の主要組織（肝臓、腎臓、筋肉、腎臓脂肪及び皮下脂肪）中残留について HPLC により経時的（投与 7、18、29 及び 40 日後）に解析した。

各組織中 M2 濃度を表 31 に示した。M2 の組織中濃度は時間経過とともに減少し、いずれの時点においても脂肪、肝臓、腎臓、筋肉の順で高く、筋肉では投与 29 日後に 5/8 例、投与 40 日後には 7/8 例が定量限界（10 μg/kg）未満となった。

表 31 羊におけるモネパンテル単回経口投与後の組織中 M2 平均濃度（μg/kg）

組織	投与後時間（日）			
	7	18	29	40
肝臓	1,757	212	90.7 (1)	59.4 (2)

腎臓	591	71.3	21.2 (2)	18.0 (4)
筋肉	222	42.6 (3)	14.7 (5)	11.7 (7)
腎臓脂肪	3,256	490	115 (1)	109 (2)
皮下脂肪	2,417	538	114	114

定量限界（10 μg/kg）、n=8(皮下脂肪のみ 5~8)

組織中濃度は定量可能な値の平均値（( )は<LOQ の例数）

（２）残留試験（羊・単回経口②）

羊（交雑種、3~4 か月齢、48 頭/投与群(投与 7、19、29、40、70 及び 77 日後の各時点において雌雄各 4 頭)･雌雄各 2 頭/対照群）にモネパンテルを単回経口投与（3.75 mg/kg 体重）し、M2 の主要組織（肝臓、腎臓、筋肉、腎臓脂肪及び皮下脂肪）中残留について HPLC により経時的（投与 7、19、29、40、70 及び 77 日後）に解析した。

各組織中 M2 濃度を表 32 に示した。M2 の組織中濃度は時間経過とともに減少し、いずれの時点においても脂肪、肝臓、腎臓、筋肉の順で高く、筋肉及び腎臓では投与 29 日後にそれぞれ 8/8 及び 5/8 例、投与 40 日後にはどちらも全例が定量限界（10 μg/kg）未満となった。(参照 19)

表 32　羊におけるモネパンテル単回経口投与後の組織中 M2 平均濃度（μg/kg）

組織	投与後時間（日）			
	7	19	29	40
肝臓	2,056	354	51	18 (1)
腎臓	460	99	18(5)	<10 (8)
筋肉	155	32(1)	<10 (8)	<10 (8)
腎臓脂肪	3,068	681	83	22 (2)
皮下脂肪	3,667	752	114	21 (2)

定量限界（10 μg/kg）、n=8

組織中濃度は定量可能な値の平均値（( )は<LOQ の例数）

※投与 70 及び 77 日後の肝臓、腎臓及び脂肪の値は<LOQ 又は LOQ の近似値であったため省略。筋肉については投与 70 及び 77 日後に解析せず。

（３）残留試験（羊・単回経口③）

羊（メリノ種、2~3 歳齢、48 頭/投与群(投与 7、18、29、35 及び 70 日後の各時点において雌雄各 4 頭、投与 120 及び 127 日後の各時点において雌雄各 2 頭)、雌雄各 2 頭/対照群）にモネパンテルを単回経口投与（3.75 mg/kg 体重）し、M2 の主要組織（肝臓、腎臓、筋肉、腎臓脂肪及び皮下脂肪）中残留について HPLC により経時的（投与 7、18、29、35、70、120 及び 127 日後）に解析した。

各組織中 M2 濃度を表 33 に示した。M2 の組織中濃度は時間経過とともに減少し、いずれの時点においても脂肪＞肝臓＞腎臓＞筋肉の順で高く、脂肪及び肝臓においては投与 70 日後にも微量の M2 の残留が認められたものの、投与 120 日以降は定量限界（10

μg/kg）未満となった。腎臓及び筋肉においては投与 70 日以降、定量限界未満となった。

表 33　羊におけるモネパンテル単回経口投与後の組織中 M2 平均濃度（μg/kg）

組織	投与後時間（日）				
	7	18	29	35	70
肝臓	1,376	325	138	54 (1)	15 (3)
腎臓	366	82	35 (2)	22 (6)	<10 (8)
筋肉	199	40	23 (2)	15 (6)	<10 (8)
腎臓脂肪	3,110	474	202	67	22 (1)
皮下脂肪	3,010	638	265	89	27 (2)

定量限界（10 μg/kg）、n=8

組織中濃度は定量可能な値の平均値（( )は<LOQ の例数）

※投与 120 日以降の全組織の値は<LOQ であったため省略。筋肉及び腎臓は投与 127 日後には解析せず。

（４）残留試験（羊・反復経口）

羊（サフォーク種、5 か月齢、雌雄各 3 頭/群）にモネパンテルを 21 日間隔で 2～4 回経口投与（3.75 mg/kg 体重）し、モネパンテル及び M2 の主要組織（肝臓、腎臓、筋肉及び腎臓脂肪）中残留について HPLC により最終投与 21 日（4 回投与のみ最終投与 14 及び 21 日）後に解析した。

モネパンテルについてはいずれの試料からも検出されなかった。各組織中 M2 濃度を表 34 に示した。組織中濃度は脂肪、肝臓、腎臓、筋肉の順で高く、筋肉中に残留は認められなかった。4 回投与において、最終投与 14 日後から 21 日後には残留濃度は平均 20%の減少が認められた。3 回投与 21 日後の組織中濃度は 2 回投与 21 日後より低く、4 回投与 21 日後の組織中濃度は 2 及び 3 回投与 21 日後より高く、明らかな蓄積性は認められなかった。（参照 20）

表 34　羊におけるモネパンテル反復経口投与後の組織中 M2 平均濃度（μg/kg）

組織	試料採取時期			
	2 回投与 21 日後	3 回投与 21 日後	4 回投与 14 日後	4 回投与 21 日後
肝臓	108	<50	305±144	227±146
腎臓	<50	<50	80	66
筋肉	<50	<50	<50	<50
腎臓脂肪	133	<50	395±147	328±201

定量限界（50 μg/kg）、n=6

（５）*in vitro*　血漿タンパク結合（ラット、イヌ、羊及び牛血漿）

ラット（Wistar 系、雄）、イヌ（ビーグル種、雄）、牛（雄）及び羊（雄）由来血漿に ^{14}C 標識モネパンテルを添加（30、100 及び 1,000 ng/mL）し、37℃で 30 時間まで透析した。シンチレーションカウンターで透析液中遊離 ^{14}C 標識モネパンテル及び血漿中

^{14}C 標識モネパンテル総量（遊離＋タンパク結合型）を定量して各動物種における ^{14}C 標識モネパンテルの血漿タンパク結合について調べた。

透析 20~30 時間で遊離タンパク質は平衡状態に達した。透析 24 時間における被験物質の平均回収率は 84.4~102.5%であった。各動物種における血漿タンパク結合率を表 35 に示した。ラット及びイヌにおけるモネパンテルの平均血漿タンパク結合率は 99.2~99.5%で、牛及び羊の血漿タンパク結合率は 96.2~98.7%であった。（参照 21）

表 35　各動物種における血漿タンパク結合率（%）

由来動物種	^{14}C 標識モネパンテル添加濃度（ng/mL）		
	30	100	1000
ラット	99.2	99.4	99.5
イヌ	99.2	99.4	99.4
牛	98.2	98.5	98.5
羊	98.7	96.6	96.2

（６）残留試験（牛①・反復経口）

牛（アンガス（交雑）種、8～9 か月齢、体重 210～314 kg、20 頭、5 頭/時点）にモネパンテル製剤（モネパンテルとして 3.75 mg/kg 体重）を 21 日間隔で 3 回経口投与し、残留試験が実施された。

血液は各回の投与前及び投与 4 時間後から 20 日後まで採取し、組織は最終投与 4、7、10 及び 13 日後に採取し、モネパンテル又はその代謝物（M2)を HPLC 又は LC/MS/MS により同定、測定した。

血液中モネパンテル及び M2 濃度を表 36 に、組織中 M2 濃度を表 37 に示した。

血液中のモネパンテルの最大濃度は初回及び 2 回目投与では投与 1 日後に､3 回目の投与では 12 時間後にみられ、いずれも 13 日後にはほぼ定量限界（0.25 ng/kg）未満となった。M2 濃度は 3 回の投与時においていずれも投与 1 日後に最大値を示し、13 日後にはわずかであった。

組織中 M2 濃度はいずれの組織においても投与 4 日後が最も高く、投与後の時間経過とともに減少した。（参照 13、14、22）

表 36 牛におけるモネパンテル（3.75 mg/kg 体重）反復経口投与後の
血中モネパンテル及び M2 濃度（ng/mL）

物質	投与回	投与前	投与後時間								
			（時間）				（日）				
			4	8	12	24	2	3	4	7	13
モネパンテル	1	<LOQ[a]	15.3 ± 8.07	16.0 ± 4.71	16.9 ± 3.96	19.8 ± 6.66	7.54 ± 2.43	2.84 ± 1.15	1.17 ± 0.413	0.279 0.501 <LOQ (3)	<LOQ
	2	<LOQ[b]	8.86	12.0	14.4	19.6	8.03	3.08	1.57	0.463	0.529

			± 1.99	± 3.01	± 2.40	± 5.06	± 3.99	± 1.44	± 0.889	0.764 0.299 <LOQ (2)	<LOQ (4)
	3	<LOQ[b]	16.7 ± 4.18	23.6 ± 5.02	26.1 ± 4.02	21.4 ± 7.50	5.29 ± 1.08	1.68 ± 0.409	0.828 ± 0.253	0.396 0.298 <LOQ (3)	<LOQ
M2	1	<LOQ[a]	53.2 ± 29.3	78.2 ± 33.1	87.8 ± 28.0	126.0 ± 24.3	98.4 ± 22.4	61.3 ± 12.5	43.8 ± 10.4	19.1 ± 6.52	4.96 ± 2.30
	2	1.64 ± 1.30[b]	44.5 ± 11.2	77.3 ± 19.6	101.0 ± 20.3	160.0 ± 14.1	118.0 ± 12.9	74.7 ± 13.1	52.3 ± 14.9	20.0 ± 7.91	7.22 ± 3.59
	3	2.16 ± 1.52[b]	51.6 ± 9.10	93.9 ± 12.8	128.0 ± 11.2	145.0 ± 13.9	84.1 ± 12.4	47.1 ± 8.72	32.0 ± 7.69	13.7 ± 4.24	4.09 ± 1.49

a: 投与 4 日前、b: 前回投与から 20 日後、LOQ：定量限界（0.25 ng/mL）
平均値±標準誤差（ng/mL, n=5)、カッコ内は LOQ 未満の試料数。

表 37 牛におけるモネパンテル（3.75 mg/kg 体重）反復経口投与後の
組織中代謝物（M2）濃度（μg/kg）

組織	投与後時間（日）			
	4	7	10	13
肝臓	1,049.6±91.1	582.4±156.8	252.0±29.5	107.6±34.6
腎臓	435.4±52.3	280.2±62.6	120.0±29.3	45.8±15.8
筋肉	138.8±57.8	68.8±25.9	41.4±17.6	14.2±5.6
皮下脂肪	3,411.0±554.7[a]	2,375.8±395.5	1,211.6±154.8	1,173.9±466.5
腎臓脂肪	4,442.2±324.3	2,552.8±504.7	1,137.4±203.4	556.0±209.0

定量限界（5 μg/kg)、＊測定値は回収率で補正した値
a:平均値±標準誤差（n=5）

（7）残留試験（牛②・反復経口）

牛（アンガス（交雑）種、9 か月齢、体重 289～336 kg、雌雄、20 頭、5 頭/時点）にモネパンテル製剤（モネパンテルとして 3.75 mg/kg 体重）を 21 日間隔で 3 回経口投与し、最終投与 21、42、56 及び 85 日後に組織を採取し、残留試験が実施された。

組織中 M2 濃度は、腎臓及び筋肉では最終投与 42 日後、肝臓及び脂肪組織では 85 日後に定量限界（5 μg/kg）未満となった。（参照 13、23）

表 38　牛におけるモネパンテル(3.75 mg/kg 体重)反復経口投与後の組織中 M2 濃度（μg/kg)

組織	最終投与後時間（日）			
	21	42	56	85
肝臓	88.5±34.41[a]	6.58、6.68 6.14、<LOQ (2)	5.01、<LOQ (4)	<LOQ
腎臓	38.42±14.85	<LOQ	<LOQ	

筋肉	9.98±3.16	<LOQ	<LOQ	
皮下脂肪	557.2±272.78	21.12±8.61	23.80、8.11 <LOQ (3)	<LOQ
腎臓脂肪	416.40±97.56	18.34±8.45	18.00、7.83 <LOQ (3)	<LOQ

a：平均値±標準誤差（n=5)、LOQ：定量限界（5 μg/kg)　カッコ内は LOQ 未満の試料数

３．遺伝毒性試験

モネパンテル及び M2 の遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 39 にまとめた。（参照 2、3、24～28）

表 39　モネパンテル及び M2 の遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果	参照
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA100	0、5、50、5,000 μg/plate(±S9)	陰性	24
		S. typhimurium TA97a 、 TA98 、 TA100 、 TA102 、 TA1535	0、8、40、200、1,000、5,000 μg/plate(±S9)、 0 、 312.5 、 625 、 1,250 、 2,500 、 5,000 μg/plate(±S9)、 0、25、50、100、200、400 μg/plate(±S9)		
	復帰突然変異試験 1)（ミニスクリーニングテスト)	*S. typhimurium* TA97a 、 TA98 、 TA100 、 TA102 、 TA1535	30、100、300、1,000 μg/well(±S9) 2)	陰性	27
	染色体異常試験	ヒト末梢リンパ球	25.8、33.4、43.1 μg/mL(20h :-S9) 57.2、81.8、97.8* μg/mL(3h: -S9) 77.5、100.1、129.3* μg/mL(3h: +S9) 81.8、117.0*、139.9* μg/mL(3h :+S9)	陰性	25
	小核試験 1)	TK6 細胞（ヒト脾臓リンパ芽球由来)	64.6、107.8、179.8* μg/mL(20h: -S9) 64.6、107.8、179.8* μg/mL(3h: +S9)	陰性	28
in vivo	小核試験	マウス骨髄細胞、約 6 週齢、 雌雄各 8 匹/投与群	0、2,000 mg/kg 体重 24 時間間隔で 2 回経口投与	陰性	26

1)：被験物質として M2（ラセミ体）を使用

2)：6-well plate をペトリ皿の代わりに使用

* ：沈殿（precipitation）のあった濃度を示す。

上記のとおり、モネパンテルを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* のげっ歯類を用いた小核試験のいずれも陰性であり、また、M2 を用いた復帰突然変異試験及び *in vitro* の小核試験も陰性であったことから、モネパンテル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。

４．急性毒性試験

ラットを用いて、モネパンテルの急性経口毒性試験（SD 系、約 8 週齢、雌 3 匹/群）を実施した。死亡例及び有害事象は認められず、LD_{50} は>2,000 mg/kg 体重であった。（参照 29）

５．亜急性毒性試験

（１）13 週間亜急性毒性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、約 6 週齢、雌雄各 10 匹/群）を用いたモネパンテルの 90（91~92）日間混餌投与（0、30、120、600 及び 6,000 ppm：平均被験物質摂取量は表 40 参照。）による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（表 41）。

試験期間中に死亡は認められなかった。

一般症状、体重、摂餌量及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、AST は全投与群の雄で高値を示したが用量相関性はなく、有意差は 30 及び 120 ppm 投与群のみで認められた。ALT は雄の 120 ppm 以上投与群で高値を示し、有意差はないが用量相関性が認められた。しかし、この ALT 増加は背景データの範囲内の変動であった。

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、6,000 ppm 投与群の雄及び 600 ppm 以上投与群の雌に肝臓の脂肪化が認められた。6,000 ppm 投与群の雌では、肝臓の巣状壊死が認められた。（参照 2、3、30、31）

EMEA は、本試験において NOEAL を 120 ppm（18 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 32）

JECFA は、本試験において雌の肝臓での脂肪化（fatty change）の頻度増加に基づき、LOAEL を 30 ppm（5.27 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 33、34）

FDA は、98 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 115 mg/kg 体重/日投与群の雌の T.Chol 及び T.Bil の増加、肝臓の重量増加並びに肝臓の病理学的所見に基づき、NOEL を雄で 18 mg/kg 体重/日、雌で 22 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 35）

食品安全委員会は、本試験において、600 ppm 投与群の雄では T.Bil の増加及び 120 ppm 投与群の雌では AST 増加が認められたことから、本試験における NOAEL は、雄では 120 ppm（18 mg/kg 体重/日）、雌では 30 ppm（5 mg/kg 体重/日）と設定した。

表 40　13 日間亜急性毒性試験（マウス）における平均被験物質摂取量

投与群（ppm）		0	30	120	600	6,000
平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0	5	18	98	959
	雌	0	5	22	115	1,213

表 41　13 週間亜急性毒性試験（マウス）における毒性所見

投与量（ppm）	雄	雌
6,000	・ 精巣重量の増加（比重量） ・ 肝臓の脂肪化	・ 肝重量の増加（絶対・比重量） ・ 副腎重量の増加（比重量） ・ 肝臓の巣状壊死
600 以上	・ T.Bil 増加	・ T.Chol 増加 ・ 肝臓の脂肪化
120 以上	毒性所見なし（120 ppm 以下）	・ AST 増加
30		毒性所見なし

（２）4 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、約 7 週齢、雌雄各 5 匹/群）を用いたモネパンテルの 4 週間混餌投与（0、1,000、4,000 及び 12,000 ppm：平均被験物質摂取量は表 42 参照。）による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（表 43）。

試験期間中に死亡は認められなかった。

体重、摂餌量、飲水量及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

剖検では、投与に起因する所見は認められなかった。（参照 2、3、36）

EMEA は、全投与群で小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺のびまん性濾胞肥大がみられたことから、本試験の NOEL を設定できなかった。（参照 32）

JECFA は、全投与群の小葉中心性肝細胞肥大（雄雌）及び甲状腺のびまん性濾胞肥大（雄のみ）に基づき、本試験の LOAEL を 1,000 ppm（86 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 33、34）

食品安全委員会は、本試験において、全投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大が認められ、雄に甲状腺のびまん性濾胞肥大、雌に T.Chol、PL 及び TG の増加並びに肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は雌雄ともに 1,000 ppm（雄：86 mg/kg 体重/日、雌：90 mg/kg 体重/日）と設定した。

表 42　4 週間亜急性毒性試験（ラット）における平均被験物質摂取量

投与群（ppm）		0	1,000	4,000	12,000
平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0	86	346	1,044
	雌	0	90	362	1,017

表 43　4 週間亜急性毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
12,000	・ 肝重量の増加（絶対）	・ 皮膚表層の病変（1/5） ・ 尿中の WBC の増加 ・ Glob 増加（軽度）
4,000 以上	・ Glu 減少（軽度） ・ T.Chol 及び PL の増加（軽度） ・ 肝重量の増加（比重量）	・ 甲状腺のびまん性濾胞肥大
1,000 以上	・ 肝臓の小葉中心性細胞肥大 ・ 甲状腺のびまん性濾胞肥大	・ T.Chol、PL 及び TG の増加（中等度） ・ 肝重量の増加（絶対・比重量） ・ 肝臓の小葉中心性細胞肥大

（3）90 日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、約 6 週齢、雌雄各 10 匹/群）を用いたモネパンテルの 90（91~92）日間混餌投与（0、50、200、1,000 及び 12,000 ppm：平均被験物質摂取量は表 44 参照。）による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（表 45）。対照群及び 12,000 ppm 投与群には、別に雌雄各 5 匹を用いた 4 週間（27~28 日間）の休薬による回復群を設定した。

試験期間中に死亡は認められなかった。

一般症状、体重、摂餌量、飲水量及び眼科学的検査では投与に起因する明らかな影響は認められなかった。

血液学的検査での毒性所見は休薬期間終了後には回復した。

血液生化学的検査でのいずれの毒性所見も可逆的であった。

尿検査では、12,000 ppm 投与群の雌に尿量の減少が認められた。

剖検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の毒性所見は、休薬期間終了後には完全に回復した。（参照 2、3、37）

EMEA は、1,000 ppm 以上投与群の雌（1,000 及び 12,000 ppm 投与群でそれぞれ 3/10 及び 10/10 例）の小葉中心性肝細胞肥大に基づき、本試験の NOEL を 200 ppm（15 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 32）

JECFA は、1,000 ppm 投与群の雌の小葉中心性肝細胞肥大及並びに T.Chol 及び PL の増加に基づき、本試験の NOAEL を 200 ppm（15.20 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 33、34）

FDA は、投与期間終了時の 82 mg/kg 体重/日投与群の雌の T.Bil の減少及び肝臓の小葉中心性肥大に基づき、本試験の NOEL を 15 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 35）

食品安全委員会は、本試験において、1,000 ppm 以上投与群の雌雄にトロンボプラスチン時間の延長並びに雌に T.Chol 及び PL の増加、肝比重量の増加並びに小葉中心性

肝細胞肥大が認められたことから、NOAEL は雌雄ともに 200 ppm（雄：15 mg/kg 体重/日、雌：15 mg/kg 体重/日）と設定した。

表 44　90 日間亜急性毒性試験（ラット）における平均被験物質摂取量

投与群（ppm）		0	50	200	1,000	12,000
平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0	4	15	74	900
	雌	0	4	15	81	947

表 45　90 日間亜急性毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量（ppm）	雄	雌
12,000	・ TP 増加（軽微） ・ 精子形成機能低下（8/10） ・ 精巣上体管内細胞片の増加（9/10）	・ 好中球の減少 ・ 血小板数の増加 ・ 尿量減少 ・ 肝重量の増加（絶対・比重量） ・ 副腎及び脾臓の重量増加（絶対・比重量） ・ 卵巣重量の増加（絶対） ・ 卵巣の間質細胞肥大/過形成（3/10）
1,000 以上	・ トロンボプラスチン時間延長	・ トロンボプラスチン時間延長 ・ T.Chol 及び PL の増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝重量の増加（比重量）
200 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（４）4 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、約 6 か月齢、雌雄各 2 匹/群）を用いたモネパンテルの 4 週間混餌投与（0、5,000、15,000 及び 40,000 ppm：平均被験物質摂取量は表 46 参照。）による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（表 47）。

試験期間中に死亡は認められず、一般症状にも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。

剖検では、40,000 ppm 投与群の雌 1 例に副腎、肝臓及び甲状腺の肥大が認められた。

病理組織学的検査では、対照群にも胸腺退縮は認められたが軽度の変化のみで、40,000 ppm 投与群の中等度の胸腺退縮は、胸腺重量がより小さい個体で認められたため投与に起因する影響と考えられた。（参照 2、3、38）

EMEA は、全投与群で投与による影響がみられたことから、本試験の NOEL を設定できなかった。（参照 32）

食品安全委員会は、本試験において、全投与群の雌雄に ALP の増加、胸腺の絶対重量及び比重量の低値並びに副腎の絶対重量及び比重量の高値が認められたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は雌雄ともに 5,000 ppm（雄：161 mg/kg 体重/日、雌：184 mg/kg 体重/日）と設定した。

表 46　4 週間亜急性毒性試験（イヌ）における平均被験物質摂取量

投与群（ppm）		0	5,000	15,000	40,000
平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0	161	566	1,217
	雌	0	184	561	1,472

表 47　4 週間亜急性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量（ppm）	雄	雌
40,000	・ 体重減少（軽度） ・ 胸腺退縮（中等度）1)	・ 肝臓及び甲状腺の重量増加（絶対・比重量）（1/2） ・ 副腎、肝臓及び甲状腺の肥大（1/2） ・ 胸腺退縮（中等度）1)
5,000 以上	・ ALP 増加 ・ 胸腺重量の減少（絶対・比重量） ・ 副腎重量の増加（絶対・比重量）	・ ALP 増加 ・ 胸腺重量の減少（絶対・比重量） ・ 副腎重量の増加（絶対・比重量）

1) 対照群でも軽度の変化が観察されている。

（５）13 週間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、約 6 か月齢、雌雄各 4 匹/低・中用量群、雌雄各 6 匹/対照・高用量群）を用いたモネパンテルの 90 日間混餌投与（0、300、3,000 及び 30,000 ppm：平均被験物質摂取量は表 48 参照。）による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（表 49）。対照群及び 30,000 ppm 投与群の雌雄各 2 匹には、4 週間の休薬による回復期間を設定した。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は投与前、投与 7 週、投与期間終了後及び休薬期間終了後（尿検査を除く。）に実施し、投与期間及び休薬期間終了後に剖検した。

試験期間中に死亡は認められなかった。

投与期間中、一般症状、摂餌量及び眼科学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、休薬期間終了時には、TP、Alb 及び A/G 比は、雄では投与期間終了時と同様であったが、雌ではやや回復した。ALP は、雌雄とも依然やや高値を示したものの期間終了時に比較してかなり回復した。

尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量では、30,000 ppm 投与群の雄に、有意差が認められなかったが肝臓の絶対・比重量の増加が認められ、休薬期間終了時には回復傾向が認められた。

剖検では、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、投与に起因する影響が肝臓、小腸及び膵臓で認められたものの、休薬期間終了後にはいずれも回復した。300 ppm 投与群の雌で認められた小葉中心性肝細胞肥大は、適応性変化であると考えられた。（参照 2、3、39）

EMEA は、全投与群で投与による影響がみられたことから、本試験の NOEL を設定できなかった。（参照 32）

JECFA は、3,000 ppm 投与群の肝細胞肥大、胆管過形成、ALP 活性増加及びトロンボプラスチン時間の減少に基づき、本試験の NOAEL を 300 ppm（9.9 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 33、34）

FDA は、全投与群で肝臓の重量増加、肝細胞肥大等がみられたことから、本試験の NOEL を設定できなかった。（参照 35）

食品安全委員会は、本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄に小腸腺の拡張、雌に膵臓のアポトーシス像の増加が認められたことから、NOAEL は設定できず、LOAEL は雌雄ともに 300 ppm（雄：10 mg/kg 体重/日、雌：11 mg/kg 体重/日）と設定した。

表 48　13 週間亜急性毒性試験（イヌ）における平均被験物質摂取量

投与群（ppm）		0	300	3,000	30,000
平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0	10	107	963
	雌	0	11	97	1,176

表 49　13 週間亜急性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量（ppm）	雄	雌
30,000	・ 好中球による WBC の減少 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 肝臓のクッパー細胞及び肝細胞の色素沈着 1)	・ 体重増加抑制 ・ 肝重量の増加（絶対・比重量）

3,000 以上	・ トロンボプラスチン時間短縮 ・ TP、Alb 及び A/G 比の減少 ・ ALP 増加 ・ 肝臓の胆管増生 ・ 膵臓のアポトーシス像の増加	・ トロンボプラスチン時間短縮 ・ TP、Alb 及び A/G 比の減少 ・ ALP 増加 ・ 肝臓の胆管増生 ・ 肝臓のクッパー細胞及び肝細胞の色素沈着 1) ・ 小葉中心性肝細胞肥大
300 以上	・ 小腸腺の拡張	・ 小腸腺の拡張 ・ 膵臓のアポトーシス像の増加

1）統計処理は実施されていない。

６．慢性毒性試験

（１）52 週間慢性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、6 週齢、雌雄各 20 匹/群）を用いたモネパンテルの 52 週間混餌投与（0、50、200、1,000 及び 12,000 ppm：平均被験物質摂取量は表 50 参照。）による慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった（表 51）。なお、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は投与 13、26 及び 52 週後に実施し、投与 52 週後に剖検した。試験期間中に投与に起因する死亡は認められなかった。

一般症状（結節及び腫瘤の発生を含む。）、摂餌量、体重、眼科学的検査及び血液学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、投与 52 週後において、全投与群の雄及び 12,000 ppm 投与群の雌で Na が増加する傾向が認められたが、ほぼ背景データの範囲内であった。

尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。（参照 2、3、40）

EMEA は、脂質代謝、血漿タンパク及び肝臓の重量増加が高用量投与群での主な影響と結論し、本試験の NOEL を 200 ppm（14 mg/kg 体重/日）と設定している。増殖性病変はみられなかったとしている。（参照 32）

JECFA は、12,000 ppm 投与群でみられた肝臓に対する影響を示唆する所見（肝臓の絶対及び比重量増加並びに T.Chol、中性脂肪及び PL の増加）基づき、本試験の NOAEL を 1,000 ppm（54.45 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 33、34）

FDA は、血清 TP 及び Glob の増加並びに肝臓の重量増加に基づき、本試験の NOEL を 200 ppm（雄で 11 mg/kg 体重/日、雌で 14 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 35）

食品安全委員会は、本試験において、12,000 ppm 投与群の雄に Glu の減少、T.Cho 及び PL の増加並びに腎臓の比重量の増加が認められたことから、雄の NOAEL は 1,000 ppm（54 mg/kg 体重/日）と設定した。また、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたことから、雌の NOAEL は 200 ppm（14 mg/kg 体重/日）と設定した。

表 50　52 週間慢性毒性試験（ラット）における平均被験物質摂取量

投与群（ppm）		0	50	200	1,000	12,000
平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0	3	11	54	656
	雌	0	3	14	67	778

表 51　52 週間慢性毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量（ppm）	雄	雌
12,000	・ Glu 減少 ・ T.Chol 及び PL の増加 ・ 腎臓重量の増加（比重量）	・ T.Chol、PL 及び TG の増加 ・ 腎臓重量の増加（比重量）

1,000 以上	毒性所見なし（1,000 ppm 以下）	・　肝重量の増加（絶対・比重量）
200 以下		毒性所見なし

（２）52 週間慢性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、約 6 か月齢、雌雄各 4 匹/群）を用いたモネパンテルの 52 週間混餌投与（0、100、300 及び 3,000 ppm：平均被験物質摂取量は表 52 参照。）による慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった（表 53）。なお、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査は投与 12、25 及び 51 週（投与試験終了時）に実施し、最終採血直後に剖検した。

試験期間中に投与に起因する死亡は認められなかった。

一般症状、摂餌量及び眼科学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

臓器重量では、全投与群の雌雄で、有意差はないが副腎に増加傾向が認められた。

病理組織学的検査では、肝臓及び副腎に投与に起因する影響が認められた。全投与群の雌雄に小葉中心性肝細胞肥大及び副腎皮質細胞の肥大が認められた。肝細胞肥大については対照群では認められず、各投与群の雌雄の半数例以上に認められた。しかし、雌雄とも病変の程度において明確な用量依存性は認められなかった。クッパー細胞及び肝細胞内の褐色色素沈着は対照群にも認められたものの、肝臓マクロファージ内の褐色色素沈着とともに重篤度の増加が認められた。（参照 2、3、41、42）

EMEA は、投与に関連した肝臓に対する影響（特に ALP 活性の増加）は明らかだが、この影響が最低用量である 100 ppm （3 mg/kg 体重/日）投与群では統計学的に有意ではなかったことから、本試験の NOAEL を 3 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 32）

JECFA は、300 ppm 投与群での ALP 活性の増加、A/G 比の減少、胸腺の重量増加及び肝臓の色素増加（increased pigmentation in liver）に基づき、本試験における NOAEL を 100 ppm（2.96 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 33、34）

FDA は、トロンボプラスチン時間の有意な短縮、肝臓及び甲状腺の重量増加、ALP 活性の増加、Alb の減少、A/G 比の減少並びに肝臓及び腎臓の細胞の褐色色素の頻度及び重篤性の増加に基づき、本試験の NOEL を 3 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 35）

食品安全委員会は、100 ppm 投与群で認められた小葉中心性肝細胞肥大について、用量依存性がなかったこと及び同投与群では臓器重量の有意な増加や血液生化学的検査の結果で肝障害を示唆する所見が認められなかったことから、適応性変化であると考えた。また、副腎皮質細胞の肥大について用量相関性がなく明らかな重量増加を伴わなかったことから、モネパンテルの投与による毒性影響ではないと考えた。このため、300 ppm 以上投与群の雄のトロンボプラスチン時間の短縮及び肝臓の病理組織学的所見並びに雌の Alb 及び A/G 比減少、ALP 増加、小葉中心性肝細胞肥大及び甲状腺重量の増加（比重量）に基づき、本試験の NOAEL を 100 ppm（雄：3 mg/kg 体重/日、雌：3 mg/kg 体重/日）と設定した。

表 52　52 週間慢性毒性試験（イヌ）における平均被験物質摂取量

投与群（ppm）		0	100	300	3,000
平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0	3	8	91
	雌	0	3	10	99

表 53　52 週間慢性毒性試験（イヌ）における毒性所見

投与量（ppm）	雄	雌
3,000	・ 体重増加抑制 ・ TP 及び Ca 減少 ・ ALT 増加 ・ Alb 及び A/G 比の減少 ・ ALP 及びγ-GTP 増加 ・ 肝臓及び甲状腺の重量増加（絶対・比重量） ・ 肝臓の胆管増生 ・ 肝細胞の滑面小胞体膜の増加	・ 体重増加抑制 ・ トロンボプラスチン時間短縮 ・ TP 及び Ca 減少 ・ ALT 増加 ・ 肝細胞、クッパー細胞及び小葉周辺帯マクロファージの褐色色素沈着 ・ 肝臓の胆管増生 ・ 肝細胞の滑面小胞体膜の増加
300 以上	・ トロンボプラスチン時間短縮 ・ 肝細胞、クッパー細胞及び小葉周辺帯マクロファージの褐色色素沈着	・ Alb 及び A/G 比減少 ・ ALP 増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大 ・ 甲状腺重量の増加（比重量）
100	毒性所見なし	毒性所見なし

７．発がん性試験

（１）78 週間発がん性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、約 8 週齢、雌雄各 50 匹/群）を用いたモネパンテルの 78 週間混餌投与（0、10、30、120 及び 500 ppm：平均被験物質摂取量は表 55 参照。）試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった（表 56）。血液学的検査は、投与 52 及び 78 週間後に実施した。また、投与試験終了後全動物を剖検し、病理組織学的検査は対照群及び 500 ppm 投与群で実施した。肝臓については、500 ppm 投与群において投与に起因する所見が認められたことから、10、30 及び 120 ppm 投与群についても調べた。

病理組織学的検査では、120 ppm 以上投与群の雌雄で肝臓の脂肪化の発生数の増加が用量依存的に認められた。500 ppm 投与群の雌を除いた投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大の発生数の有意な増加が認められたが、用量依存性は認められなかった（表 54）。この小葉中心性肝細胞肥大の用量依存性の欠如は、肝臓の脂肪化及び肝細胞肥大を一連の変化としてとらえた場合、120 ppm 以上投与群の雌雄で認められた用量依存的な肝臓の脂肪化により、肝細胞肥大がマスキングされたことによる可能性があると考えられた。最高用量群の雌のみ有意差が認められなかった理由も同様と推測された。肝臓の脂肪化が認められない用量（30 ppm 以下投与群）での小葉中心性肝細胞肥大は適応性変化であると考えられた。（参照 3、43）

表 54　モネパンテル投与による肝臓における病理所見の発生数及び重篤度

投与量（ppm）	0		10		30		120		500	
性別	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
脂肪化（発生数#/重篤度）	8／1.1	2／1.5	12／1.1	4／1.3	14／1.4	9／1.6	31§／1.7	14§／1.6	29§／2.1	25§／2.1
小葉中心性肝細胞肥大（発生数／重篤度）	2 ／2.0	0	12§／1.8	5§／1.6	9§／1.4	10§／1.6	12§／1.8	7§／1.4	12§／2.3	3／1.7

#：Armitage Trend Test（<0.0005）　　§：Fisher's Exact Test（<0.03）

EMEA は、本試験においてはモネパンテルに発がん性は認められなかったとしている。（参照 32）

JECFA は、30 ppm 投与群の雌の肝臓の脂肪化の頻度増加に基づき、本試験の NOAEL を 10 ppm（1.8 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 33、34）

FDA は、最低用量投与群の雌雄で病理組織学的所見がみられたことから、本試験の NOEL を設定できなかった。また、本試験においてはモネパンテルに発がん性は認められなかったとしている。（参照 35）

食品安全委員会は、本試験において血液生化学的検査は実施されていないが、肝臓の

脂肪化が認められない用量での小葉中心性肝細胞肥大は適応性変化と考え、モネパンテルの投与による毒性影響とはしなかった。このため、120 ppm 以上投与群の雌雄の肝臓の脂肪化の発生数の増加及び雌の肝重量の増加（絶対・比重量）に基づき、本試験の NOAEL を 30 ppm（雄：4 mg/kg 体重/日、雌：6 mg/kg 体重/日）と設定した。

表 55　78 週間発がん性毒性試験（マウス）における平均被験物質摂取量

投与群（ppm）		0	10	30	120	500
平均被験物質摂取量（mg/kg 体重/日）	雄	0	1	4	16	69
	雌	0	2	6	23	92

表 56　78 週間発がん性試験（マウス）における毒性所見

投与量 (ppm)	雄	雌
500	・ WBC 及び大型非染色球数の増加 ・ 脾臓重量の増加（絶対・比重量）	・ 死亡率の増加 ・ 好酸球数の減少
120 以上	・ 肝臓の脂肪化の発生数の増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大	・ 肝重量の増加（絶対・比重量） ・ 肝臓の脂肪化の発生数の増加 ・ 小葉中心性肝細胞肥大（500 ppm を除く全ての投与群）
30 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

（２）104 週間発がん性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、約 6 週齢、雌雄各 50 匹/群）を用いたモネパンテルの 104 週間混餌投与（0、100、1,000 及び 12,000 ppm：平均被験物質摂取量は表 57 参照。）試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった（表 58）。血液学的検査は、投与 53、78 及び 104 週間後に実施した。また、投与試験終了後全動物を剖検し、対照群及び 12,000 ppm 投与群については病理組織学的検査を実施した。血液生化学的検査は実施されていない。

試験期間中に投与に起因する死亡は認められなかった。

一般状態、摂餌量、体重及び血液学的検査において、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、対応する臓器を含め、腫瘍性病変及び非腫瘍性病変ともに投与に関連する変化は認められなかった。

触診可能な腫瘤の発現や発生場所は対照群と同様で、病理組織学的にも投与に起因する影響は認められなかった。（参照 3、44）

EMEA は、本試験においてモネパンテルの発がん性は示唆されなかったとしている。（参照 32）

JECFA は、1,000 ppm 投与群の組織重量の増加及び副腎の肉眼所見に基づき、本試験の NOAEL を 100 ppm（4.63 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 33、34）

FDA は、1,000 ppm 及び 10,000 ppm 投与群の雌での肝臓、腎臓及び心臓重量の統

計学的に有意な増加といった高用量投与群の雌で認められた変化に基づき、本試験のNOELを100 ppmと設定している。本試験において、発がん性はみられなかったとしている。（参照35）

食品安全委員会は、本試験において、血液生化学的検査は実施されていないため、NOAELは設定できないと考えた。また、本試験においてモネパンテルに発がん性は認められなかった。

表 57　104週間発がん性毒性試験（ラット）における平均被験物質摂取量

投与群（ppm）		0	100	1,000	12,000
平均被験物質摂取量（mg/kg体重/日）	雄	0	5	47	578
	雌	0	6	57	707

表58　104週間発がん性試験（ラット）における毒性所見

投与量(ppm)	雄	雌
12,000	毒性所見なし（全投与群）	・ 腎臓及び心臓の重量増加（絶対・比重量）
1,000以上		
100		毒性所見なし

８．生殖発生毒性試験

（１）２世代繁殖試験（ラット）

ラット（Wistar系、7~8週齢、雌雄各24匹/群）を用いてモネパンテルの混餌投与（0、200、1,500及び12,000 ppm）による2世代（F_0及びF_1）繁殖試験を実施した。

親動物（F_0）は交配10週前から交配、妊娠及び授乳期までを通じてモネパンテルを投与した。分娩4日後に同腹児（F_1）を雌雄各4匹ずつ選択し、その中から離乳後雌雄各24匹/群のF_1を選抜した。F_1を用いてF_0と同様交配前（少なくとも90日間）から交配、妊娠、授乳期を通じてモネパンテルを投与して生殖及び発生に対する影響について検討した。

全ての親動物（F_0及びF_1）及び雌雄各2匹/腹/群の児動物（F_1及びF_2）は分娩21日後に剖検し、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。また、交配用に残したF_1児以外の全新生児は剖検し、肉眼的検査のみを実施した。また、交配に用いた全ての雄の精子分析（運動性、形態、精巣上体精子数及び精巣精子数）も実施した。なお、モネパンテルの一日平均摂取量を表59、60に示した。

表59　親動物（F_0）のモネパンテルの平均摂取量（mg/kg体重/日）

投与量(ppm)	雄		雌		
	交配前期間	交配後	交配前期間	妊娠期間	授乳期
200	13.3	10.5	15.8	13.5	32.3
1,500	99.8	79.3	119	103	245
12,000	798	647	950	863	2,055

表 60　親動物（F_1）のモネパンテルの平均摂取量（mg/kg 体重/日）

投与量 (ppm)	雄		雌		
	交配前期間	交配後	交配前期間	妊娠期間	授乳期
200	16.8	11.2	18.6	15.1	30.8
1,500	125	81.7	141	114	241
12,000	1,014	694	1,109	918	2,028

F_0 及び F_1 親動物の一般症状、摂餌量及び体重において投与に起因する影響は認められなかった。

F_0 及び F_1 の両世代において交尾率、妊娠率、受胎率、出産率、離乳率及び雄の精子分析においても投与の影響は認められなかった。

剖検では、1,500 ppm 以上投与群の F_0 雌で肝臓の腫大が認められた。臓器重量では 1,500 ppm 以上投与群の F_0 及び F_1 雌で病理組織学的変化を伴う肝臓の絶対及び比重量の増加が認められ、1,500 ppm 以上投与群の F_1 雌及び 12,000 ppm 投与群の F_0 雌で副腎の絶対及び比重量の増加が認められた。また、病理組織学的検査では、1,500 ppm 以上投与群の F_0 及び F_1 雌で小葉中心性肝細胞肥大及び副腎皮質球状帯の細胞肥大が認められた。12,000 ppm 投与群では F_1 雌で卵巣の間質細胞過形成の発生頻度が増加した。

児動物については F_1 及び F_2 ともに、体重、性比、生後 4 日、性成熟及び剖検結果に投与に起因する影響は認められなかった。臓器重量では、全投与群の F_1 雌並びに 12,000 ppm 投与群の F_1 雄及び F_2 雌雄で肝臓の実重量及び相対重量の増加が認められた（F_2 は相対重量の増加のみ）。（参照 2、3、45）

EMEA は、本試験の NOEL を 200 ppm（32 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 32）

JECFA は、本試験において繁殖毒性が認められなかったことから、本試験における繁殖毒性に対する NOAEL を 12,000 ppm（647 mg/kg 体重/日）と設定している。また、親世代の雌の肉眼的な肝臓の拡大、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大等に基づき、本試験の親動物の一般毒性に対する NOAEL を 200 ppm（13.5 mg/kg 体重/日）と設定している。さらに、F_1 及び F_2 児動物の肝臓の比重量増加に基づき、児動物に対する NOAEL を 1,500 ppm（103 mg/kg 体重/日）と設定している。（参照 33、34）

FDA は、全投与群の雌の肝臓の重量増加に基づき、本試験の母動物及び胎児に対する LOEL を 200 ppm とし、200 ppm 投与群の肝臓への影響は組織学的な関連性がないことから安全係数として 3 を適用し NOEL を 66 ppm（3 mg/kg 体重/日）と設定している。また、本試験における繁殖毒性に対する NOEL を 12,000 ppm と設定している。（参照 35）

食品安全委員会は、本試験において、親動物では 1,500 ppm 以上投与群の F_0 雌で肝臓の腫大、F_1 雌で副腎の絶対及び比重量の増加並びに F_0 及び F_1 雌で肝臓の絶対及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大並びに副腎皮質球状帯の細胞肥大が認められ、児動物では全投与群の F_1 雌で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたことから、親動

物で NOAEL は 200 ppm（13.5～32.3 mg/kg 体重/日）、児動物で LOAEL は 200ppm（13.5～32.3 mg/kg 体重/日）と設定した。

（２）発生毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、10 週齢以上、22 匹/群）の妊娠 6~20 日にモネパンテルを強制経口投与（0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）し、妊娠 21 日に帝王切開して母動物及び胎児を検査した。

母動物では試験期間中に投与に起因する死亡は認められず、一般症状、摂餌量、体重、剖検及び繁殖成績に投与に起因する影響は認められなかった。また、胎児では体重や性比に投与に起因する影響は認められず、外表、内臓及び骨格所見にも投与に起因する影響は認められなかった。（参照 2、3、46）

EMEA は、母動物及び胎児に対する影響は認められなかったことから、本試験における NOEL を 1,000 mg/kg 体重/日と設定している。また、催奇形性は認められなかったとしている。（参照 32）

JECFA は、本試験における母動物並びに胚及び胎児毒性に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 33、34）

FDA は、本試験における母動物及び胎児毒性に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 35）

食品安全委員会は、本試験において、母動物及び胎児に対する影響は認められなかったことから、NOAEL はともに本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と設定した。また、催奇形性は認められなかった。

（３）発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ（ヒマラヤン種、16 週齢以上、20 匹/群）の妊娠 6~27 日にモネパンテルを強制経口投与（0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日）し、妊娠 28 日に帝王切開して母動物及び胎児を検査した。

母動物では試験期間中に死亡は認められず、一般症状、摂餌量、体重、剖検及び繁殖成績に投与に起因する影響は認められなかった。また、胎児では体重及び性比に投与に起因する影響は認められず、外表、内臓及び骨格所見にも投与に起因する影響は認められなかった。（参照 2、3、47）

EMEA は、母動物及び胎児に対する影響は認められなかったことから、本試験における NOEL を 1,000 mg/kg 体重/日と設定している。また、催奇形性は認められなかったとしている。（参照 32）

JECFA は、本試験における母動物及び胎児に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 33、34）

FDA は、本試験における母動物及び胎児毒性に対する NOAEL を 1,000 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 35）

食品安全委員会は、本試験において、母動物及び胎児に対する影響は認められなかったことから、NOAEL はともに本試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と設定し

た。また、催奇形性は認められなかった。

９．一般薬理試験

（１）小腸輸送能試験（ラット）

ラット（Wistar 系、8 週齢、雄 7 匹/群）にモネパンテル 2,000 mg/kg 体重を単回経口投与し、投与 4.5 時間後に炭末を強制経口投与して小腸輸送能に及ぼす影響について調べた結果、ラットの腸管運動性及び胃重量に投与に起因する影響は認められなかった。（参照 2、3、48）

（２）一般状態及び行動に及ぼす作用

ラット（Wistar 系、8 週齢、雄 6 匹/群）にモネパンテル 2,000 mg/kg 体重を単回経口投与し、Irwin の変法によるスクリーニング試験で経時的（投与前並びに投与 1、2、4 及び 6 時間後）に一般症状及び行動について調べた結果、投与に起因する影響は認められなかった。（参照 2、3、49）

（３）循環器系及び呼吸器系に対する影響

麻酔ラット（Wistar 系、8 週齢、雄 4 匹/群）にモネパンテル 2,000 mg/kg 体重を単回十二指腸内投与し、投与前から投与 4.5 時間後まで心臓機能（収縮期及び拡張期血圧、平均血圧、心拍数並びに心電図）及び呼吸機能（呼吸数、1 回換気量及び分時換気量）に対する影響について調べた。

その結果、呼吸数及び分時換気量がわずかに減少したのみで、この変化も生物学的な意義はないと判断された。（参照 2、3、50）

１０．その他の作用について

（１）急性皮膚刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（ニュージーランドホワイト種、2~4 か月齢、雄 3 匹）にモネパンテル 500 mg を蒸留水とともにガーゼを用いて 4 時間閉塞塗布し、包帯の除去後経時的（除去 1、24、48 及び 72 時間後）に皮膚反応を観察した結果、皮膚刺激性反応は認められなかった。（参照 2、3、51）

（２）急性眼刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（ニュージーランドホワイト種、2~4 か月齢、雄 3 匹）にモネパンテル 100 mg を点眼し、経時的（点眼 1、24、48 及び 72 時間後）に眼反応を観察した結果、投与 1 日目に全例でごく軽度の結膜浮腫及び充血が、1 例で眼脂が認められた。（参照 2、3、52）

（３）局所リンパ節（LLNA : Local Lymph Node Assay）試験による皮膚感作能（マウス）

マウス（CBA/J 系、9 週齢、雌 4 匹/群）に各濃度（0、1、2.5、5、10 及び 25%）のモネパンテルを 3 日間耳に塗布し、局所皮膚反応等と併行して休薬 2 日後にリンパ節に

おけるリンパ球の増加も調べた。

いずれの濃度においても局所皮膚反応、耳の肥厚及びリンパ節でのリンパ球増殖は認められず、遅延型の接触過敏症は誘導されないと考えられた。（参照 2、3、53）

（４）肝臓パラメーター及び甲状腺ホルモンへの影響（ラット）

亜急性毒性試験（参照 21）としてモネパンテル 12,000 ppm を 4 週間混餌投与したラット（Wistar 系、7 週齢、雌 5 匹）から肝臓及び血漿試料を採取し、肝臓の特定の生化学的パラメーター、甲状腺刺激ホルモン（TSH）、甲状腺ホルモン T4 及び T3 を測定した。その結果、ミクロソーム分画タンパク質に対する投与の影響は認められなかったが、総チトクロム P450 活性は、有意ではないものの対照群の 167%まで増加した。7-methoxyresorufin O-demethylase（CYP1A2）及び 7-pentoxyresorufin O-dependentylase（CYP2B1）に対する投与の影響は認められなかったが、7-ethoxyresorufin O-deethylase（CYP1A1）活性は対照群の 157%まで増加した。ミクロソーム分画の lauric acid 11-hydroxylase 及び lauric acid 12-hydroxylase（CYP4A）活性は対照群のそれぞれ 178 及び 144%まで増加した。ミクロソーム分画の uridine diphosphoglucuronosyl transferase（UDP-グルクロン酸転移酵素）活性は対照群の 245%まで増加した。血漿中 TSH、T3 及び T4 濃度に対する影響は認められなかった。（参照 2、3、54）

Ⅲ．国際機関等における評価

１．欧州における評価

EMEA は 2009 年に、モネパンテルの ADI を設定している。その概要は、以下のとおり。

実験動物に混餌による反復投与でのモネパンテルの毒性は、高用量投与群でも総じて低い又は中等度（generally low to moderate）であった。試験した全ての動物種で、主な標的組織は肝臓であった。ラットの NOEL は 14 mg/kg 体重/日、マウスの NOAEL は 18 mg/kg 体重/日であり、最も鋭敏なイヌで 52 週間慢性毒性試験での ALP 活性の増加、肝細胞の肥大に伴う肝重量の増加が認められ、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と設定された。この NOAEL に種内及び種間の差を考慮した標準的な不確実係数を適用し、毒性学的 ADI として 0.03 mg/kg 体重/日を設定している。（参照 32）

２．JECFA における評価

JECFA は 2011 年に、マウスの 78 週間経口投与試験で、5.5 mg/kg 体重/日投与群の雌の肝臓の脂肪化の増加に基づき、NOAEL を 1.8 mg/kg 体重/日を設定した。この NOAEL に安全係数 100 を適用し、ADI として 20 μg/kg 体重/日を設定している。（参照 33、34）

３．米国における評価

FDA は 2016 年に、イヌの 52 週間慢性毒性試験及びラットの 2 世代繁殖試験で得られた NOEL 3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI として 30 μg/kg 体重/日を設定している。（参照 35）

Ⅳ．食品健康影響評価

１．毒性学的影響について

（１）遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、モネパンテルを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験、染色体異常試験及び *in vivo* のげっ歯類を用いた小核試験並びにモネパンテルの代謝物を用いた復帰突然変異試験及び *in vitro* の小核試験が実施された。いずれの試験も陰性であり、モネパンテルは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

（２）亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、マウスを用いた 13 週間亜急性毒性試験、ラットを用いた 4 週間及び 90 日間亜急性毒性試験並びにイヌを用いた 4 週間及び 13 週間亜急性毒性試験が実施されている。

これらの試験の中で最も低い用量で認められた毒性影響は、イヌの 13 週間亜急性毒性試験において雄で認められた小腸腺の拡張であり、LOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。また、最も低い NOAEL はマウスの 13 週間亜急性毒性試験における雌の AST 増加に基づく NOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。

（３）慢性毒性試験

慢性毒性試験については、ラット及びイヌを用いた 52 週間慢性毒性試験が実施されている。

ラットの52週間慢性毒性試験における最も低い用量で認められた毒性影響は、肝細胞肥大等の病理所見は伴っていないが雌の肝臓の絶対及び比重量の増加で、NOAELは 14 mg/kg体重/日であった。

最も低い用量で認められた毒性影響は、イヌの52週間慢性毒性試験における300 ppm以上投与群の雄でのトロンボプラスチン時間の短縮及び肝臓の病理組織学的所見、雌でのAlb及びA/G比減少等であった。最も低いNOAELは同試験における3 mg/kg 体重/日であった。

（４）発がん性試験

発がん性試験については、マウスを用いた 78 週間発がん性試験及びラットを用いた 104 週間発がん性試験が実施されている。

マウスの78週間発がん性試験では、小葉中心性肝細胞肥大が全投与群の雌雄で認められ、最高用量群の雌以外の投与群では発生数に有意な増加が認められたが、雌雄ともに用量依存性は認められなかった。肝臓の脂肪化が認められない用量での小葉中心性肝細胞肥大は適応性変化と考え、モネパンテルの投与による毒性影響とはしなかった。本試験のNOAELは、120 ppm以上投与群の雌雄での肝臓の脂肪化の発生数の増加及び雌の肝重量の増加（絶対・比重量）に基づき、4 mg/kg体重/日と判断された。

ラットの104週間発がん性試験では、腎臓及び心臓の絶対及び比重量の増加が認められたが、その他については投与に起因する影響は認められなかった。

いずれの発がん性試験においても、モネパンテルに発がん性は認められなかった。

（５）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 世代繁殖試験並びにラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施された。

ラットの 2 世代繁殖試験においては、親動物で認められた肝臓の腫大、副腎の絶対及び比重量の増加、肝臓の絶対及び比重量の増加、小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質球状帯の細胞肥大並びに児動物で認められた肝臓の絶対及び比重量の増加に基づき、親動物の NOAEL は 200 ppm（13.5mg/kg 体重/日）、児動物の LOAEL は 200 ppm（13.5 mg/kg 体重/日）と考えられた。

ラット及びウサギの催奇形性試験では、投与に起因する影響が認められなかったことから、母動物及び胎児に対する NOAEL は各試験の最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日考えられた。催奇形性は認められなかった。

これらの試験の中で、最も低い用量で認められた毒性影響はラットの2世代繁殖試験の児動物におけるLOAEL 13.5 mg/kg体重/日であった。

２．一日摂取許容量（ADI）の設定について

モネパンテルは各種遺伝毒性試験の結果が陰性であり、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられたことから、ADI の設定は可能であると判断した。

各種動物における毒性試験の結果、最も低い用量で認められた影響は、イヌの52週間慢性毒性試験の300 ppm投与群の雄のトロンボプラスチン時間の短縮並びに副腎の腫大及び肝臓の病理組織学的所見並びに雌のAlb及びA/G比減少、ALP増加及び甲状腺重量の増加（比重量）であり、NOAELは 3 mg/kg体重/日であった。このため、イヌを用いた52週間慢性毒性試験のNOAELをADIの設定根拠とし、安全係数として100を適用し0.03 mg/kg体重/日とすることが適当と考えた。

３． 食品健康影響評価について

以上から、モネパンテル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であると考えた。

ADI　　0.03 mg/kg 体重/日

表 61　EMEA、JECFA、FDA 及び食品安全委員会における各種毒性試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量等（mg/kg 体重/日）			
			JECFA (2012)	EMEA (2009)	FDA (2016)	食品安全委員会 (2017)
マウス	13 週間亜急性	雄：5、18、 98、959 雌：5、22、115、1,213	5.27 (LOAEL) 肝臓の脂肪化	18 肝臓の脂肪化及び血液生化学的変化	雄：18 雌：22 T.Bil 及び T.Chol 増加、肝臓の重量増加並びに肝臓の脂肪化	5 AST 増加
マウス	78 週間発がん性	1、4、16、69	1.8 雌：肝臓の脂肪化 発がん性なし	発がん性なし	– 発がん性なし	4 肝臓の脂肪化の発生数の増加 雌：肝重量の増加（絶対・比重量） 発がん性なし
ラット	4 週間亜急性	雄：86、346、1,044 雌：90、362、1,017	86 (LOAEL) 肝臓の小葉中心性肥大 雄：甲状腺のびまん性濾胞肥大	–		雄：86 (LOAEL)、雌：90 (LOAEL) 小葉中心性肝肥大 雄：甲状腺のびまん性濾胞肥大、雌：T.Chol, PL 及び TG 増加、肝臓重量（絶対・比重量）増加

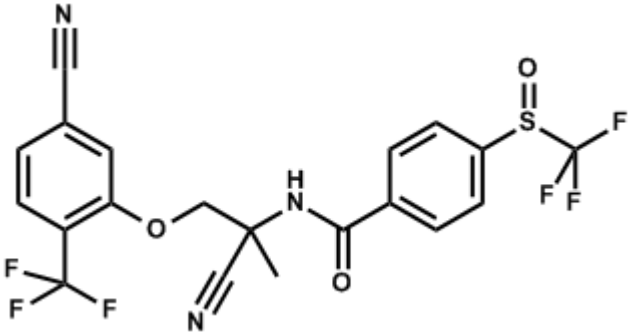
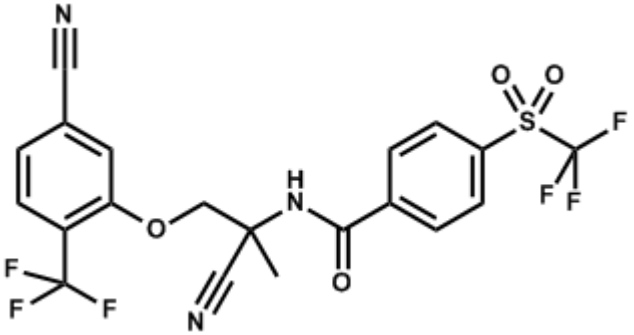
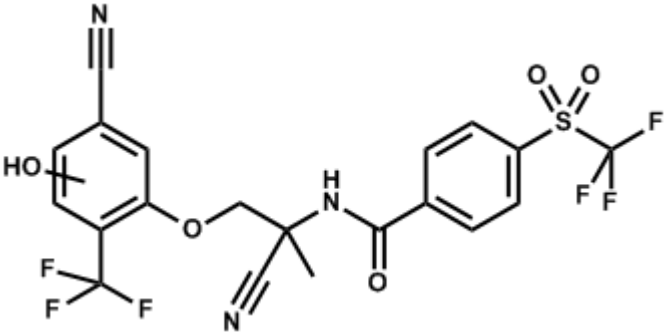
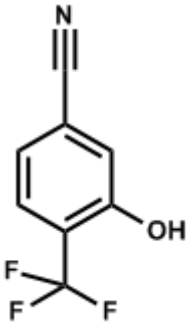
動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量等（mg/kg 体重/日）			
			JECFA (2012)	EMEA (2009)	FDA (2016)	食品安全委員会 (2017)
ラット	90 日間亜急性	雄：4、15、74、 900 雌：4、15、81、 947	15.20 肝臓及び脂質代謝 肝臓の小葉中心性肥大	15 肝臓及び脂質代謝 肝臓の小葉中心性肥大（雌 3/10）	15 雌：T.Bil 減少、肝臓の小葉中心性肥大	15 トロンボプラスチン時間延長 雌：T.Chol 及び PL 増加、小葉中心性肝細胞肥大、肝重量増加（比重量）
ラット	52 週間慢性	雄：3、11、54、656 雌：3、14、67、778	54.45 肝重量の増加（絶対・比重量）	14 肝重量の増加	雄：11 雌：14 TP 及びグロブリン増加、肝重量の増加	14 肝重量の増加（絶対・比重量）
ラット	104 週間発がん性	雄：5、47、578 雌：6、57、707	4.63 臓器重量の増加及び副腎の肉眼所見 発がん性なし	発がん性なし	4.6/5.6 臓器重量の増加 発がん性なし	— 発がん性なし

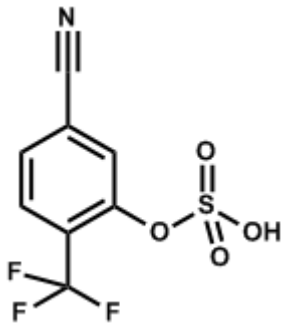
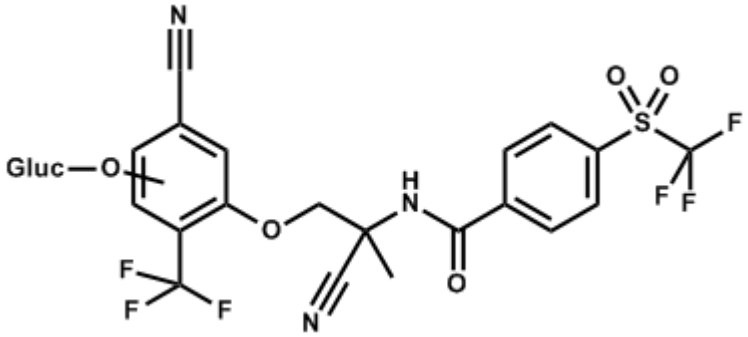
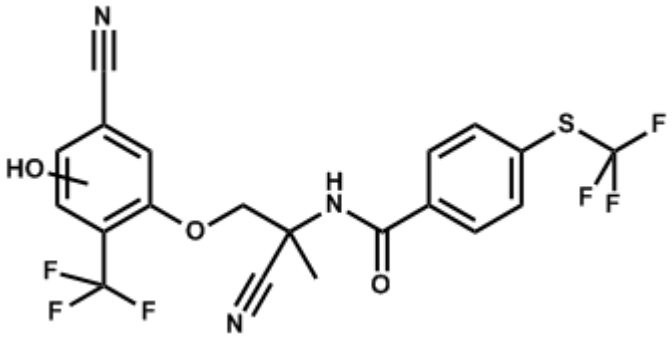
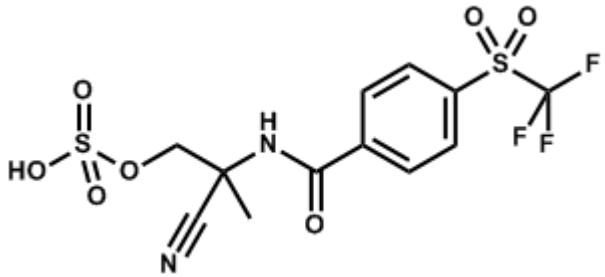
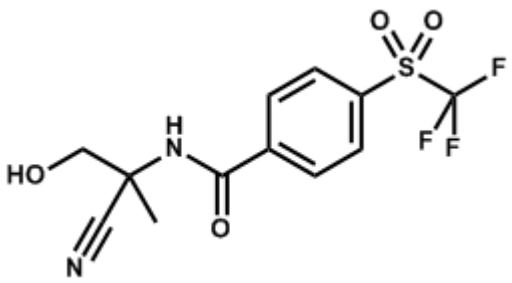
動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量等（mg/kg 体重/日）			
			JECFA (2012)	EMEA (2009)	FDA (2016)	食品安全委員会 (2017)
ラット	2 世代繁殖	F0：交配前：15.8、119、 950 妊娠期間：13.5、103、 863 授乳期：32.3、245、 2,055 F1：交配前：18.6、141、 1,109 妊娠期間：15.1、114、 918 授乳期：30.8、241、 2,028	13.5 肝臓の重量増加及び小葉中心性の肝細胞肥大 児動物：103 肝臓の比重量増加	32 肝臓の重量増加（絶対・比重量）、小葉中心性肝細胞肥大並びに副腎皮質球状体の細胞肥大	親動物及び胎児：13.5~32.3 (LOEL) 肝臓の重量増加 繁殖能：647～2,055	親動物：13.5～32.3 肝臓の重量増加（絶対・比重量）、小葉中心性肝細胞肥大、副腎皮質球状体の細胞肥大 児動物：13.5～32.3 (LOAEL) 肝臓の重量増加（絶対・比重量）
ラット	催奇形性	0、100、300、1,000	1,000 催奇形性なし	1,000 催奇形性なし	1,000 催奇形性なし	1,000 催奇形性なし
イヌ	4 週間亜急性	雄：161、566、1,217 雌：184、561、1,472	−	−		雄：161 (LOAEL)、雌：184 (LOAEL) ALP 増加、胸腺重量の減少（絶対・比重量）及び副腎重量の増加（絶対・比重量）

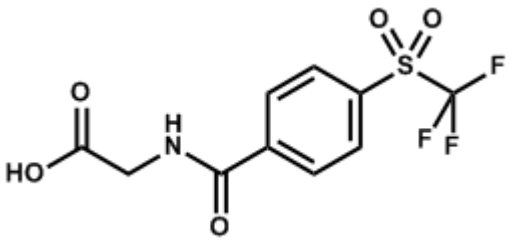
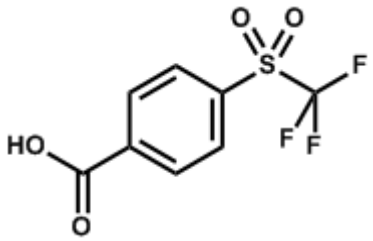
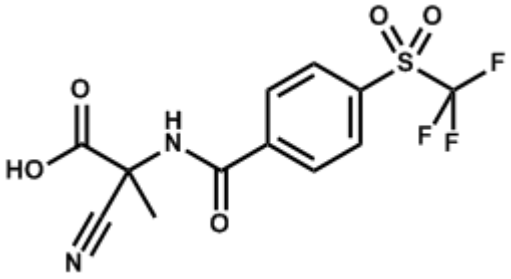
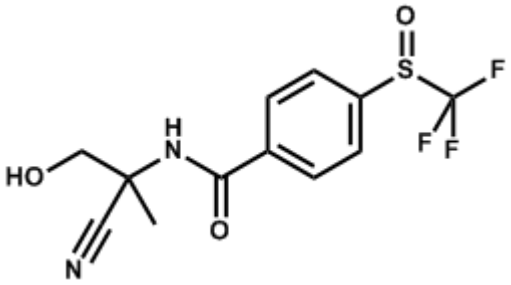
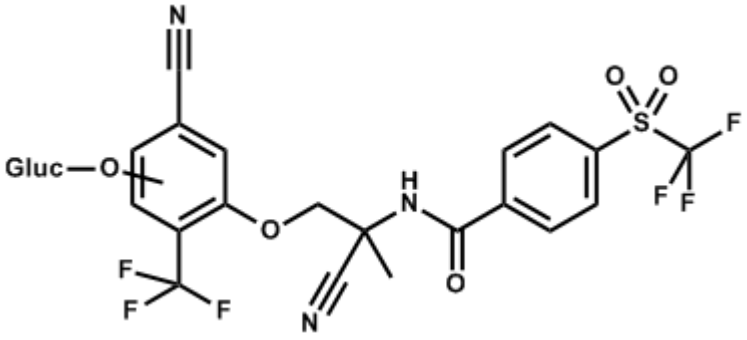
動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量等（mg/kg 体重/日）			
			JECFA (2012)	EMEA (2009)	FDA (2016)	食品安全委員会 (2017)
イヌ	13 週間亜急性	雄：10、107、963 雌：11、97、1,176	9.9 肝細胞肥大、胆管過形成及びトロンボプラスジン時間減少	−	−	(LOAEL) 雄：10、雌：11 小腸腺の拡張 雌：膵臓のアポトーシス像の増加
イヌ	52 週間慢性	雄：3、10、99 雌：3、8、91	2.96 ALP 増加、A/G 比減少、胸腺重量増加及び肝臓の褐色色素沈着	3 肝臓に対する影響	3 APTT 時間減少、肝臓及び胸腺重量増加、ALP 増加、A/G 比減少並びに肝臓の褐色色素沈着	3 雄：トロンボプラスチン時間の短縮及び肝臓の病理組織学的所見 雌：Alb 及び A/G 比減少並びに ALP 増加及び甲状腺重量の増加（比重量）
ウサギ	催奇形性	0、 100、 300、 1,000	1,000 催奇形性なし	1,000 催奇形性なし	1,000 催奇形性なし	1,000 催奇形性なし
毒性学的 ADI（mg/kg 体重/日）			0.02 NOAEL：1.8 安全係数：100	0.03 NOAEL：3 安全係数：100	0.03 NOAEL：3 安全係数：100	0.03 NOAEL：3 安全係数：100

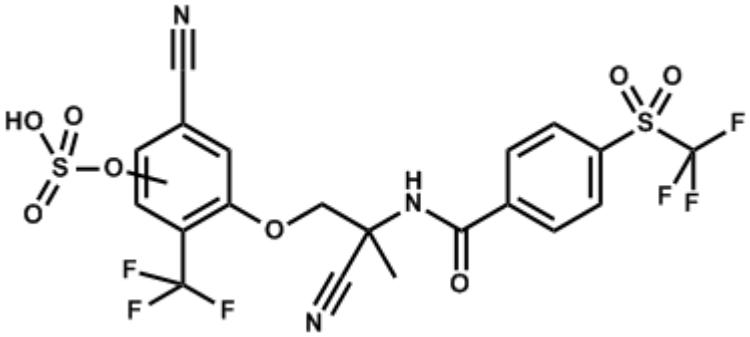
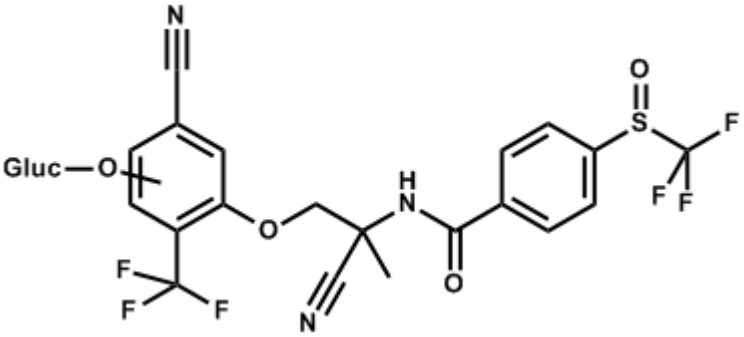
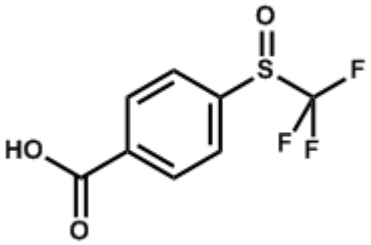
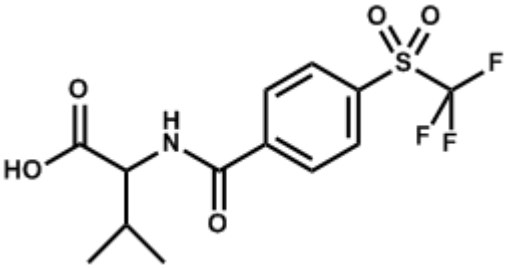
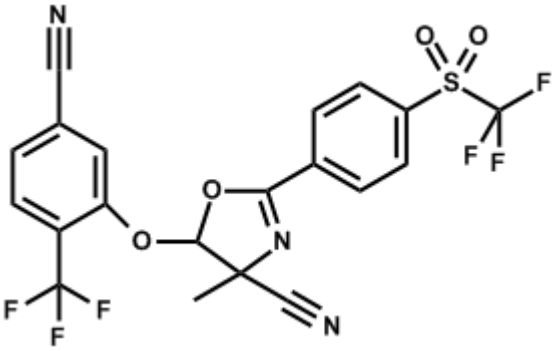
動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量等（mg/kg 体重/日）			
			JECFA (2012)	EMEA (2009)	FDA (2016)	食品安全委員会 (2017)
毒性学的 ADI 設定根拠資料			マウス 78 週間試験	イヌ 52 週間慢性毒性試験	イヌ 52 週間慢性毒性試験及びラット二世代繁殖試験	イヌ 52 週間慢性毒性試験
ADI (mg/kg 体重/日)			0.02	0.03	0.03	0.03

＜別紙１：代謝物略称及び構造式＞

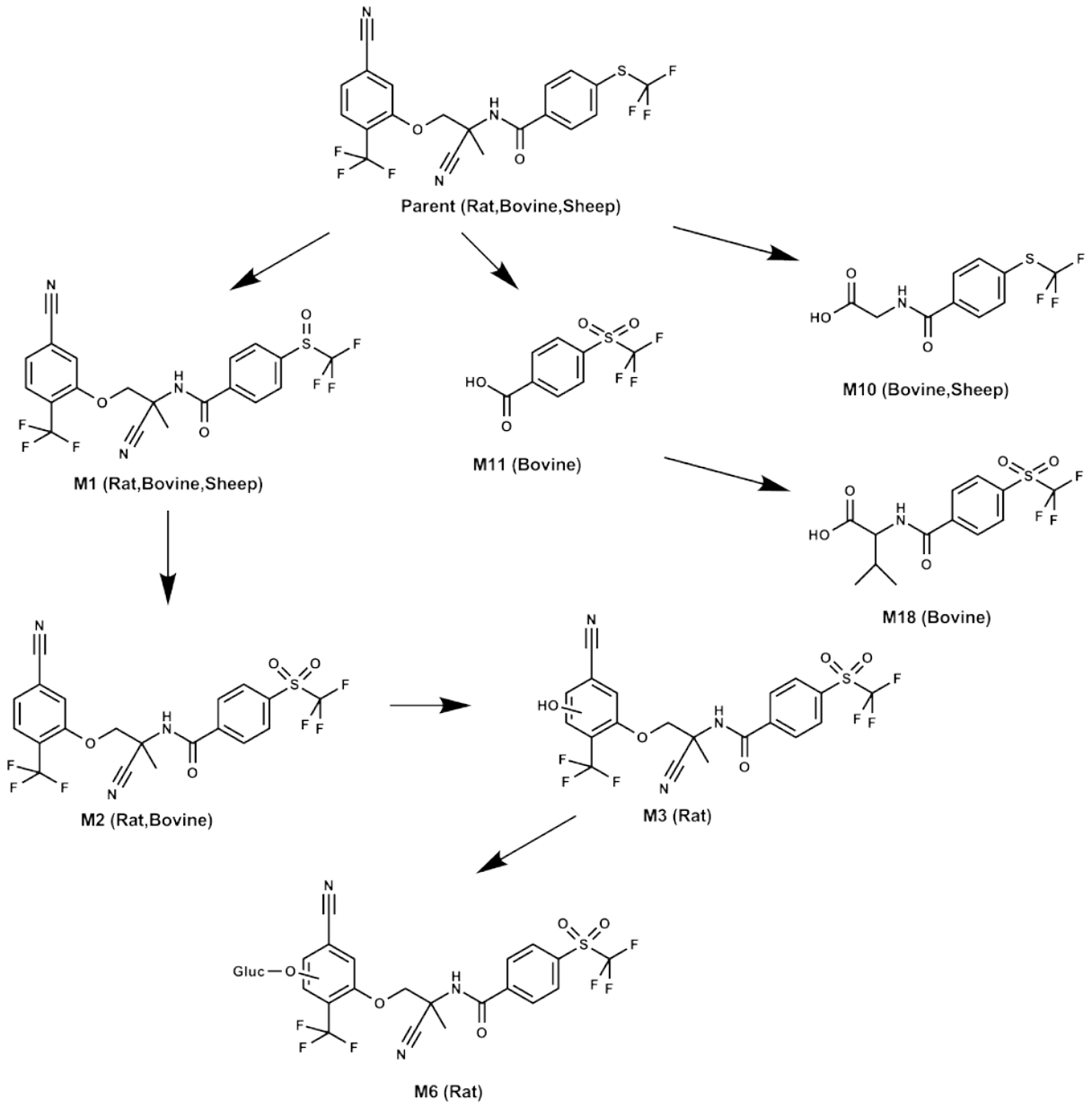
略称	構造式
M1	
M2	
M3	
M4	

M5	
M6	
M7	
M8	
M9	

M10	
M11	
M12	
M13	
M14	

M15	
M16	
M17	
M18	
G32	

＜別紙２：ラット・牛・羊における主要代謝経路図＞



＜別紙 3：検査値等略称＞

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
A/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ （＝グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT））
Alb	アルブミン
ALP	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 （=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT））
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
Ca	カルシウム
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
C_{max}	最高濃度
Glob	グロブリン
Glu	グルコース
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/LSC	高速液体クロマトグラフィー/液体シンチレーション計測
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD_{50}	半数致死量
LOQ	定量限界
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーション計測
MRL	最大残留基準値
Na	ナトリウム
NOAEL	無毒性量
PL	リン脂質
$T_{1/2}$	消失半減期
T_{max}	最高濃度到達時間
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
TP	総タンパク質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
Vdss	定常状態分布容積
WBC	白血球数

＜参照＞

1. 平成 23 年 7 月 19 日付 食品衛生法施行規則の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について
2. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料　モネパンテル添付資料：資料概要（未公表）
3. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料　モネパンテル添付資料：EMEA. CVMP ASSESSMENT REPORT APPLICATION FOR THE ESTABLISHMENT OF MAXIMUM RESIDUE LIMITS (MRLS) FOR : MONEPANTEL Ovine and caprine, 2008
4. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料　モネパンテル添付資料：NEW ZEALAND FOOD FASETY AUTHORITY
5. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-6（未公表）
6. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-7（未公表）
7. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-8（未公表）
8. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-9（未公表）
9. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-10（未公表）
10. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-13（未公表）
11. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-14（未公表）
12. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 B-9（未公表）
13. エランコジャパン株式会社.　モネパンテルの残留基準値（インポートトランス）変更のための資料概要（未公表）
14. エランコジャパン株式会社.　モネパンテルの残留基準値（インポートトランス）変更のための資料　資料番号 2（未公表）
15. エランコジャパン株式会社.　モネパンテルの残留基準値（インポートトランス）変更のための資料　資料番号 4（未公表）
16. エランコジャパン株式会社.　モネパンテルの残留基準値（インポートトランス）変更のための資料　資料番号 5（未公表）
17. Mahnke H, Ballent M, Baumann S, Imperiale F, von Bergen M, Lanusse C, Lifschitz AL, Honscha W, and Halwachs S (2016) The ABCG2 Efflux Transporter in the Mammary Gland Mediates Veterinary Drug Secretion across the Blood-Milk Barrier into Milk of Dairy Cows. Drug Metab Dispos 44:700–708, 2016

18. エランコジャパン株式会社.　モネパンテルの残留基準値（インポートトランス）変更のための資料　資料番号 6（未公表）
19. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 B-12（未公表）
20. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 B-15（未公表）
21. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 B-3（未公表）
22. エランコジャパン株式会社.　モネパンテルの残留基準値（インポートトランス）変更のための資料　資料番号 7（未公表）
23. エランコジャパン株式会社.　モネパンテルの残留基準値（インポートトランス）変更のための資料　資料番号 11（未公表）
24. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-29（未公表）
25. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-30（未公表）
26. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-31（未公表）
27. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-37（未公表）
28. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-38（未公表）
29. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-15（未公表）
30. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-19（未公表）
31. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. モネパンテル補足資料　別添 1（未公表）
32. Monepantel_EMA_EPMAR OvineCaprine 2009 Jun
33. Monepantel_JECFA 75_FAS66
34. Monepantel_JECFA 78_TRS988_2013
35. FDA_FOI_2016
36. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-17（未公表）
37. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-18（未公表）
38. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-21（未公表）
39. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-22（未公表）

40. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-20（未公表）
41. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-23（未公表）
42. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. モネパンテル補足資料　別添 3
43. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-39（未公表）
44. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-40（未公表）
45. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-26（未公表）
46. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-28（未公表）
47. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-27（未公表）
48. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-3（未公表）
49. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-4（未公表）
50. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-5（未公表）
51. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-32（未公表）
52. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-33（未公表）
53. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-34（未公表）
54. ノバルティスアニマルヘルス株式会社. 残留基準の設定に関する資料モネパンテル添付資料　資料番号 A-35（未公表）