

## 分科会審議品目（動物用医薬品関係）

### ○ ポジティブリスト制度関係（動物用医薬品）

- ・ モネパンテル（薬事法に基づく承認申請に伴う残留基準の設定）・・・・・・・・ 1

・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長へ）  
・ 評価書（食品安全委員長から厚生労働大臣へ）  
と2文書がございます。



厚生労働省発食安0203第8号  
平成23年2月3日

薬事・食品衛生審議会  
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 細川 律夫

諮問書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、  
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

モネパンテル

平成23年2月23日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成23年2月3日付け厚生労働省発食安0203第8号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくモノパントルに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

(別添)

## モネパンテル

今般の残留基準の検討については、本剤が「国外で使用される農薬等に係る残留基準の設定及び改正に関する指針」(平成16年2月5日厚生労働省医薬食品局食品安全部長通知)に基づき、残留基準設定について要請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告をとりまとめるものである。

### 1. 概要

(1) 品目名：モネパンテル [Monepantel]

(2) 用途：羊/寄生虫駆除剤

モネパンテルは、線虫の神経筋に対してきわめて迅速かつ強力な浸透作用を有し、線虫に特異的なニコチン型アセチルコリン受容体と結合することにより虫体を麻痺させる。

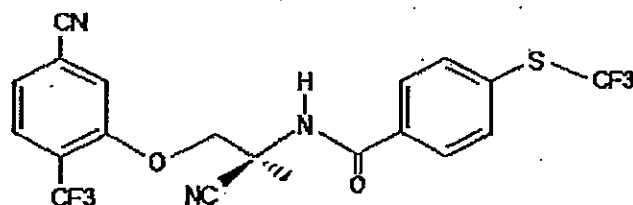
動物用医薬品としては、消化管線虫駆虫薬として経口投与剤が開発されており、EU及びニュージーランドで承認・販売されているが、日本では未承認である。

(3) 化学名：

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

*N*-[(1*S*)-1-cyano-2-[5-cyano-2-(trifluoromethyl)phenoxy]-1-methylethyl]-4-[(trifluoromethyl)thio]-benzamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C<sub>20</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S

分子量：473.39

(5) 適用方法及び用量

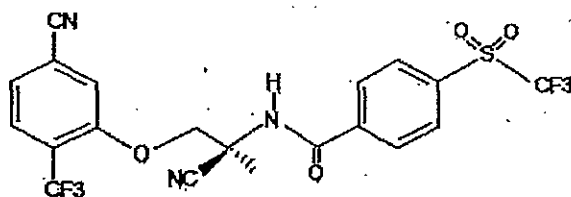
モネパンテルの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
羊	3.75mg/kg 体重を単回経口投与	EU、ニュージーランド	7日

## 2. 対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

① 分析対象化合物：モネパンテルスルホン



### ② 分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、遠心分離して得られた上清を脂肪、腎臓及び筋肉は逆相ポリマーカラム、肝臓は C18 カラム及びシリカゲルカラムで精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) を用いて定量する。

### (2) 残留試験結果

(単位：ppb)

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度*	
羊	3.75mg/kg 体重を単回経口投与	7日	筋肉	191.8±100.9	定量限界 10
			脂肪	3144.5±962.2	
			肝臓	1729.5±587.9	
			腎臓	472.4±179.8	

\*：数値は、平均値 ± 標準偏差を示す。

## 3. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 年法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたモネパンテルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

最小毒性量：1mg/kg 体重/日 (発がん性は認められなかった)

(動物種) マウス

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 発がん性試験

(期間) 78 週間

安全係数：1000

毒性学的 ADI : 0.001mg/kg 体重/日

## 4. 諸外国における状況等

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない。

米国、EU、豪州、カナダ及びニュージーランドについて調査した結果、EU 及びニュージーランドにおいて羊及び山羊に残留基準が設定されている。

## 5. 基準値案

### (1) 残留の規制対象

モネパンテルスルホンとする。

投与7日（休薬期間）後において、各組織の総残留に占める代謝物のモネパンテルスルホンの割合が、筋肉：94%、脂肪：68%、肝臓：68%、腎臓：68%と高い（親化合物の割合はnd~12%）ことから、モネパンテルスルホンを規制対象物質とすることとした。なお、EU及びニュージーランドにおいてもモネパンテルスルホンが規制対象物質とされている。

### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

### (3) 暴露評価

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	6.0
幼小児（1～6歳）	4.3
妊婦	5.7
高齢者（65歳以上）*	5.9

\* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、暴露評価については、食品中の全ての残留がモネパンテルであると仮定して試算を行った。その詳細は別紙2のとおりである。

(別紙1)

モネパンテル

食品名	基準値 (案) *4、*5 ppm	EU ppm	ニュージー ランド ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物*1の筋肉	0.7	0.7	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	7	7	7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5	5	5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2	2	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*2、*3	5		

\*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

\*2：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

\*3：食用部分については、肝臓の値を参照した。

\*4：EU及びニュージーランドの羊の基準値を参照した。

\*5：モネパンテルスルホンとして。



(別紙2)

モネパンテルの推定摂取量 (単位:  $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$ )

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
その他の陸棲哺乳類に属する動物*1の筋肉	0.7	3.2*3	0.7*3	3.2*3、*4	3.2*3、*4
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	7				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*2	5				
計		3.2	0.7	3.2	3.2
ADI 比 (%)		6.0	4.3	5.7	5.9

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

- \*1: その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。
- \*2: 食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。
- \*3: 各部位のうち、基準値が最も高い脂肪の値を用いた。
- \*4: 妊婦及び高齢者の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考にした。

(国民平均の試算例)

食品名	基準値 (ppm) (A)	モネパンテルスルホンのモネパンテルへの換算値 (B)	総残留に占めるモネパンテルスルホンの割合 (%) (C)	当該食品の摂取量 (g/人/日) (D)	全ての残留をモネパンテルと仮定した場合のモネパンテル摂取量 ( $\mu\text{g}$ ) * (A) × (B) × (100/(C)) × (D)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.7	0.94 (473/505)	94	0.33	3.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	7		68		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5		68		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2		68		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	5		68		
計					3.2
ADI 比 (%)					6.0

\*: (A)については各部位のうち、基準値が最も高い脂肪の値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成21年 3月 3日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請  
平成22年 9月 9日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知  
平成23年 2月 3日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問  
平成23年 2月10日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会  
[委員]

石井 里枝	埼玉衛生研究所食品部門専門研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	財団法人残留農薬研究所理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究官
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター医薬品部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鱒淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

モネパンテル

食品名	残留基準値* <sup>3</sup> ppm
その他の陸棲哺乳類に属する動物* <sup>1</sup> の筋肉	0.7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	7
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分* <sup>2</sup>	5

\*1：その他の陸棲哺乳類に属する動物とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

\*2：食用部分とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

\*3：モネパンテルスルホンとして

府食第702号  
平成22年9月9日

厚生労働大臣  
長妻 昭 殿

食品安全委員会  
委員長 小泉 直子

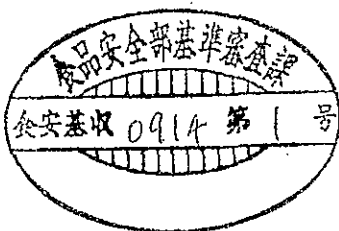
食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年3月3日付け厚生労働省発食安第0303001号をもって貴省から当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0.001 mg/kg 体重/日とする。



動物用医薬品評価書

モネパンテル

2010年9月

食品安全委員会

## 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	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯及び使用状況等	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態試験	7
(1) 薬物動態試験 (ラット①)	7
(2) 薬物動態試験 (ラット②)	10
(3) 薬物動態試験 (イヌ①)	12
(4) 薬物動態試験 (イヌ②)	13
(5) 薬物動態試験 (羊)	14
(6) 薬物動態及び残留試験 (羊)	15
(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	18
2. 残留試験	19
(1) 残留試験 (羊・単回経口①)	19
(2) 残留試験 (羊・単回経口②)	20
(3) 残留試験 (羊・単回経口③)	21
(4) 残留試験 (羊・反復経口)	21
(5) <i>in vitro</i> 血漿タンパク結合 (ラット、イヌ、羊及び牛血漿)	22
3. 急性毒性試験	22
4. 亜急性毒性試験	22
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス)	22
(2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)	23
(3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)	24
(4) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	27
5. 慢性毒性試験	28

(1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット) .....	28
(2) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ) .....	29
6. 発がん性試験 .....	30
(1) 78 週間発がん性試験 (マウス) .....	30
(2) 104 週間発がん性試験 (ラット) .....	32
7. 生殖発生毒性試験 .....	32
(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) .....	32
(2) 催奇形性試験 (ラット) .....	33
(3) 催奇形性試験 (ウサギ) .....	34
8. 遺伝毒性試験 .....	34
9. 一般薬理試験 .....	35
(1) 小腸輸送能試験 (ラット) .....	35
(2) 一般状態及び行動に及ぼす作用 .....	35
(3) 循環器系及び呼吸器系に対する影響 .....	35
10. その他の作用について .....	36
(1) 急性皮膚刺激性試験 (ウサギ) .....	36
(2) 急性眼刺激性試験 (ウサギ) .....	36
(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) .....	36
(4) 肝臓パラメータ及び甲状腺ホルモンへの影響 (ラット) .....	36
III. 食品健康影響評価 .....	37
1. 毒性学的影響について .....	37
(1) 亜急性毒性試験 .....	37
(2) 慢性毒性試験 .....	37
(3) 発がん性試験 .....	37
(4) 生殖発生毒性試験 .....	37
(5) 遺伝毒性試験 .....	38
2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について .....	38
3. 食品健康影響評価について .....	38
・別紙 1 : 代謝物略称及び構造式 .....	39
・別紙 2 : 検査値等略称 .....	40
・参照 .....	41

<審議の経緯>

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  
2010年 9月 9日 第347回食品安全委員会(報告)  
(同日付け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

(2009年7月1日から)

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

<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

(2010年4月1日から)

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

## 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。

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)、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)、遺伝毒性、一般薬理試験等の成績である。

モネパンテルは発がん性試験において発がん性は認められておらず、各種遺伝毒性試験で遺伝毒性も認められていないことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADIを設定することが可能であると考えられた。

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、マウスを用いた78週間発がん性試験における小葉中心性肝細胞肥大であり、LOAELは1 mg/kg 体重/日であった。このLOAELに安全係数として個体差10、種差10、LOAELを用いることによる追加の10の1,000を適用し、ADIは0.001 mg/kg 体重/日と設定された。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1、2)

### 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 (887148-69-8)

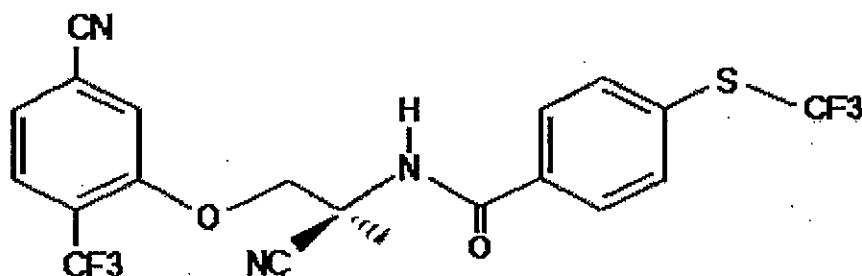
### 4. 分子式

$C_{20}H_{13}F_6N_3O_2S$

### 5. 分子量

473.39

### 6. 構造式



### 7. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 1~3)

モネパンテルは、*Caenorhabditis elegans*<sup>1</sup>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経口投与剤が開発された。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。

<sup>1</sup>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。

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年に承認された。また、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。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。また、ヒト用医薬品としても使用されていない。

今回、厚生労働省よりインポートトレランス申請に伴う残留基準設定に係る評価が要請されたものである。

## 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）（参照1、2、4）

ラット（雄、3匹/群）に<sup>14</sup>C-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。代謝物パターンはHPLCにより測定し、代謝物の特性はLC/MSにより検討した。

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 <sup>*1</sup>	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 <sup>*2</sup>	2.5		投与0.25、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、168時間後
単回経口 <sup>*3</sup>	50		投与前、最終投与0.25、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、168時間後
反復経口	2.5 mg/kg 体重/日×7日		投与0~24、24~48、48~72、72~96、96~120、120~144、144~168時間後
単回経口 胆汁排泄	2.5	尿、胆汁及び糞	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		投与168時間後
単回経口 <sup>*4</sup>	2.5		投与168時間後

<sup>\*1</sup>~<sup>\*3</sup>はそれぞれ同じ個体を使用 <sup>\*4</sup>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  $\mu\text{mol/L}$ ) 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  $C_{\text{max}}$  (0.126 及び 1.261  $\mu\text{mol/L}$ ) に達し、投与 48~72 及び 48 時間後に  $C_{\text{max}}$  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  $^{14}\text{C}$ -モネパンテル投与後の全血中薬物動態パラメータ

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	$T_{\text{max}}$ (h)	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	$T_{1/2}$ (h)	$\text{AUC}_{0-168\text{h}}$ ( $\mu\text{mol} \cdot \text{h/L}$ )
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・ $\mu\text{mol/L}$ ) : 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  $T_{1/2}$

$^{14}\text{C}$ -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。 $^{14}\text{C}$ -モネパンテルの単回経口投与 (2.5 及び 50 mg/kg 体重) における未変化体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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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、唾液腺に痕跡<sup>2</sup>が認められたのみで、他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。反復経口投与において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 時間後において肝臓、毛包、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) にわずかに認められたのみで、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においても、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。

<sup>2</sup> 痕跡 : 検出限界と定量限界の間の値 (0.011~0.032 nmol/g)

表3 ラットの<sup>14</sup>C-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	毛包	肝臓	皮下組織	白色脂肪	褐色脂肪	皮膚	腺胃	唾液腺
	投与								
24時間	単回	0.13	0.12	0.082	0.074	ND	0.050	ND	T
	反復	0.26	0.26	0.063	0.083	0.040	0.071	0.11	0.035
168時間	単回	ND	T	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	反復	0.17	0.060	ND	ND	ND	ND	ND	ND

T (痕跡) : 検出限界値と定量限界値の間の値 (0.011~0.032 nmol/g)

n=1

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

### ③ 代謝<sup>3</sup>

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%の未変化体 (<sup>14</sup>C-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に、M2が主要代謝物として、単回静脈内及び単回経口投与 (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に未変化体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、未変化体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。静脈内投与において未変化体はほとんど認められなかったが、経口投与 (2.5 及び 50 mg/kg 体重) ではそれぞれ52 及び 75%の未変化体が認められ、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、未変化体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 <sup>14</sup>C-モネパンテルを投与したラットの各試料中に認められた代謝物

試料	代謝物 (太字: 主要代謝物)
血漿	<b>M2</b> 、数種の微量代謝物
尿	M2以外の代謝物*、 <b>M2</b> 以外の代謝物、その他微量代謝物
糞	M2以外の代謝物*、 <b>M2</b> 、その他微量代謝物
胆汁	M2以外の代謝物*、 <b>M2</b> 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。

<sup>3</sup> 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（糞及び尿）及び経口投与後の胆汁中に未変化体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。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 時間に糞及び尿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  $^{14}\text{C}$ -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) (参照 1、2、5)

ラットを用いた  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$  標識部位が異なる  $^{14}\text{C}$ -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 時間毎、150 時間後まで）に排泄物（糞及び尿）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、 $^{14}\text{C}$ -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。

##### ① 血中薬物動態 (単回経口投与試験)

単回経口投与後の  $^{14}\text{C}$ -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  $1.26 \pm 0.609$  及び  $1.80 \pm 0.862 \mu\text{mol/L}$ ）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  $0.004 \mu\text{mol/L}$  まで減少した。

表6 ラットにおける<sup>14</sup>C-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

試料	投与量 (mg/kg 体重)	T <sub>max</sub> (h)	C <sub>max</sub> ( $\mu$ mol/L)	投与6時間後の放射活性 濃度( $\mu$ mol/L)	投与96時間後の放射活性 濃度( $\mu$ mol/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<sup>14</sup>C-モネパンテル反復経口投与後の平均放射活性排泄率（%）

Group	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6h後)	総排泄率* (0~150 h)
Group 1	2	雄	3.21 $\pm$ 0.27	83.11 $\pm$ 2.34	12.28 $\pm$ 0.12	86.50
Group 2		雌	5.46 $\pm$ 0.91	71.59 $\pm$ 2.08	10.49 $\pm$ 2.60	78.05
Group 3	3	雄	2.79 $\pm$ 0.11	78.00 $\pm$ 3.28	12.42 $\pm$ 0.42	80.99
Group 4		雌	5.21 $\pm$ 0.82	63.40 $\pm$ 2.75	9.03 $\pm$ 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： $\mu$ g $\cdot$ eq/g）は、各グループにおいて概ね肝臓>脂肪>副腎>卵巣>脾臓の順に高く、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。

尿中には未変化体は認められず、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、主として未変化体（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。未変化体は投与0~24時間後試料中では平均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	未変化体 (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、筋肉、肝臓、脂肪及び腎臓）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	
	未変化体	M2	未変化体	M2
血液	9.6~38.6	37.0~52.3		100
筋肉	18.0~31.3	54.3~71.1	5.2	92.8
肝臓	11.5~26.3	28.5~54.0	0~1.1	90.0~94.0
脂肪	36.7~47.8	49.8~60.4	0~28.2	68.8~85.2
腎臓	15.4~24.5	42.5~51.3	1.3~8.8	60.2~86.5

ラット : n=4、羊 : nは不明。

### (3) 薬物動態試験 (イヌ①) (参照 1、2、6)

イヌ（ビーグル種、雌雄各1匹/群）にモネパンテルを静脈内<sup>4</sup>（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）、9時間、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、6時間、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。

各投与経路における薬物動態パラメータを表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<sub>max</sub>（413 ng/mL）に達し、モネパンテルの生物学的利用率は10%で

<sup>4</sup> 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。

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。

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

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)	$AUC_{0-\infty}$ (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)	$AUC_{0-\infty}$ (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+主要代謝物の総計

投与経路	投与量 (mg/kg 体重)	$T_{max}$ (h)	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{1/2}$ (h)	$AUC_{0-\infty}$ (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) (参照 1、7、8)

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。全投与群において未変化体の濃度より M2 の濃度の方が大幅に高く、未変化体及び M2 とともに 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。

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) (参照 1、2、9)

羊 (2 頭) に <sup>14</sup>C-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)<sup>5</sup> 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、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。

① 放射活性の分布と排泄

<sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 <sup>*1</sup> (%)	糞 <sup>*1</sup> (%)	組織 <sup>*2</sup> 残留合計 (%)	ケージ洗浄液 (%)	合計 <sup>*3</sup> (%)
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。

<sup>5</sup> 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。

表 13 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		未変化体	M2
血液	全血	+	+
	血漿	+	+
排泄物	尿	/	/
	糞	+	+
組織	筋肉	+	+
	脂肪	+	+
	肝臓	/	+
	腎臓	/	+
	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) (参照 1、2、10)

羊 (サフォーク系交雑種、雌雄各 17 頭) に  $^{14}\text{C}$ -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 羊の  $^{14}\text{C}$ -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 プロフィール	
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	/	/	組織・被毛・ 排泄物	
	L	2	14	1.14			実施	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＋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及び代謝物を表 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 <sup>14</sup>C-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及び代謝物の割合

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	未変化体	—	14.2	14.2	—	12.5	12.5
	M2	—	18.9	18.9	—	17.4	17.4
	その他代謝物	20.9	5.2	26.2	—	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、—: 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 <sup>14</sup>C-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 low、その平均濃度は投与 2 日後の 136  $\mu\text{g} \cdot \text{eq}/\text{kg}$  から投与 35 日後には 10  $\mu\text{g} \cdot \text{eq}/\text{kg}$  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  $\mu\text{g} \cdot \text{eq}/\text{kg}$  から投与 28 日後の 9  $\mu\text{g} \cdot \text{eq}/\text{kg}$  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  $^{14}\text{C}$ -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 (と殺時点: 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
	筋肉	283	<50	<50	<50	<50	<50
	腎臓	144	<50	<50	<50	<50	<50
	肝臓	359	<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
	筋肉	1,388	468	169	70	85.7	<50
	腎臓	1,481	602	230	90.7	144	61
	肝臓	5,204	1,943	865	344	420	140
	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  $\mu\text{g}/\text{kg}$

血液: ng/mL、他組織:  $\mu\text{g}/\text{kg}$

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、未変化体及び 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。

表 18 羊の  $^{14}\text{C}$ -モネパンテル単回経口投与後の各試料中主要代謝物

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

糞	M2
尿	部位 2 標識体投与時： M2 以外の代謝物 (数種類)

(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 (参照 11)

羊 (6~8 ヶ月齢、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 羊のモネパンテル及び M2 の薬物動態試験方法

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、1、2、4、8、12、24、36、48、72 及び 96 時間、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、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 羊のモネパンテル及び M2 の薬物動態試験における糞採取時間

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) した時の薬物動態パラメータを表 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

薬物動態パラメータ	モネパンテル	M2
クリアランス (L/h/kg)	1.49	0.28
T <sub>1/2</sub> (h)		105
Vd <sub>ss</sub> (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 体重経口投与におけるモネパンテルの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が適当であると考えられた。モネパンテルの生物学的利用率 (約 31 %) と M2 で得られた 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 <sub>(0-7d)</sub> モネパンテル (ng · h/mL)	AUC <sub>(0-7d)</sub> 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。

## 2. 残留試験

### (1) 残留試験 (羊・単回経口①) (参照 12)

羊 (サフォーク種、3~4 ヶ月齢、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



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23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23 羊のモノパントール単回経口投与後の平均組織中M2濃度（µg/kg）

組織	投与後時間（日）			
	7	18	29	40
腎臓脂肪	3,256	490	115 (1)	109 (2)
皮下脂肪	2,417	538	114	114
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)

LOQ（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）（参照13）

羊（交雑種、3~4ヶ月齢、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)にモノパントールを単回経口投与(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24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。

表24 羊のモノパントール単回経口投与後の平均組織中M2濃度（µg/kg）

組織	投与後時間（日）			
	7	19	29	40
腎臓脂肪	3,068	681	83	22 (2)
皮下脂肪	3,667	752	114	21 (2)
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)

LOQ（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) (参照 14)

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 25 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。腎臓及び筋肉では投与 70 日以降、定量限界未満となった。

表 25 羊のモネパンテル単回経口投与後の平均組織中 M2 濃度 (µg/kg)

組織	投与後時間 (日)				
	7	18	29	35	70
腎臓脂肪	3,110	474	202	67	22 (1)
皮下脂肪	3,010	638	265	89	27 (2)
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)

LOQ (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) (参照 15)

羊 (サフォーク種、5 ヶ月齢、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 26 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。

表 26 羊のモネパンテル反復経口投与後の平均組織中 M2 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
筋肉	<50	<50	<50	<50
肝臓	108	<50	305±144	227±146
腎臓	<50	<50	80	66
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) (参照 16)

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 <sup>14</sup>C-モネパンテルを添加 (30、100 及び 1,000 ng/mL) し、37°C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 <sup>14</sup>C-モネパンテル及び血漿中 <sup>14</sup>C-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 <sup>14</sup>C-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 27 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。

表 27 各動物種における血漿タンパク結合率 (%)

由来動物種	<sup>14</sup> C-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

3. 急性毒性試験 (参照 17)

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<sub>50</sub> は >2,000 mg/kg 体重であった。

4. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 1、2、18、19)

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) 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 28)。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、30、120、600 及び 6,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 5、18、98 及び 959 mg/kg 体重/日、雌で 5、22、115 及び 1,213 mg/kg 体重/日であった。

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。

血液生化学的検査では、600 ppm 以上投与群の雌で T.Chol の増加、600 ppm 以上投与群の雄で T.Bil の増加が認められた。AST については、雄の全投与群は高値を示したが用量相関性はなく、有意差については 30 及び 120 ppm のみで認められた。雌では 120 ppm 以上投与群では高値を示し、また用量相関性及び有意差が認められた。ALT では雄の 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。

臓器重量では、6,000 ppm 投与群の雌では肝臓の絶対及び比重量の有意な増加並びに副腎の比重量の増加が認められ、雄では精巣の比重量の有意な増加が認められた。

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、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。

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 NOAEL は 30 ppm (5 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 28 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
6,000	<ul style="list-style-type: none"><li>精巣重量の増加 (比重量)</li><li>肝臓の脂肪化</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>肝重量の増加 (絶対・比重量)</li><li>副腎重量の増加 (比重量)</li><li>肝臓の巣状壊死</li></ul>
600 以上	<ul style="list-style-type: none"><li>T.Bil 増加</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>T.Chol 増加</li><li>肝臓の脂肪化</li></ul>
120 以上		<ul style="list-style-type: none"><li>AST 増加</li></ul>
30 以上		

## (2) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 1、2、20)

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) 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 29)。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、1,000、4,000 及び 12,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 86、346 及び 1,044 mg/kg 体重/日、雌で 90、362 及び 1,017 mg/kg 体重/日であった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

一般症状では、12,000 ppm 投与群の雌 1 例に投与 2 週以降に脱毛等の皮膚表層病変が認められた。

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。

尿検査では、12,000 ppm 投与群の雌で WBC の増加が認められた。

血液生化学的検査では、4,000 ppm 以上投与群の雄で Glu が軽度に減少し、T.Chol 及び PL が軽度に増加した。全投与群の雌では、T.Chol、PL 及び TG が中等度に増加し、12,000 ppm 投与群の雌で Glob が軽度に増加した。

臓器重量では、肝臓において雄では 4,000 ppm 投与群で比重量の増加、12,000 ppm 投与群で絶対重量の増加が認められ、雌では 1,000 ppm 以上投与群で絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検では投与に起因する所見は認められなかったが、病理組織学的検査では、全投与群の雌雄の肝臓に小葉中心性肥大が認められ、全投与群の雄及び 4,000 ppm 以上投与群の雌の甲状腺にびまん性濾胞肥大が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄に肝臓の小葉中心性肥大が認められ、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 1,000 ppm (雄: 86 mg/kg 体重/日、雌: 90 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 29 4 週間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
12,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝重量の増加 (絶対)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>皮膚表層の病変 (1/5)</li> <li>尿中の WBC の増加</li> <li>Glob 増加 (軽度)</li> </ul>
4,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glu 減少 (軽度)</li> <li>T.Chol 及び PL の増加 (軽度)</li> <li>肝重量の増加 (比重量)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>甲状腺のびまん性濾胞肥大</li> </ul>
1,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝臓の小葉中心性肥大</li> <li>甲状腺のびまん性濾胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>T.Chol、PL 及び TG の増加 (中等度)</li> <li>肝重量の増加 (絶対・比重量)</li> <li>肝臓の小葉中心性肥大</li> </ul>

### (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 1、2、21)

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) 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 30)。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。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、50、200、1,000 及び 12,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 4、15、74 及び 900 mg/kg 体重/日、雌で 4、15、81 及び 947 mg/kg 体重/日であった。

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において投与に起因する明らかな影響は認められなかった。

血液学的検査では、12,000 ppm 投与群の雌で好中球の減少、血小板数の増加が認めら

れ、1,000 ppm 以上投与群の雌雄でトロンボプラスチン時間が延長したが、これらの変化は休薬期間終了後には回復した。

血液生化学的検査では、12,000 ppm 投与群の雄で TP の軽微な増加、1,000 ppm 以上投与群の雌で T.Chol 及び PL の増加が認められたがいずれの変化も可逆的であった。

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。

臓器重量について、1,000 ppm 以上投与群の雌で肝臓の比重量の増加が、12,000 ppm 投与群の雌では肝臓、副腎及び脾臓の絶対及び比重量並びに卵巣の絶対重量の増加が認められた。

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、12,000 ppm 投与群の雄で精子形成機能低下 (8/10 例) 及び精巣上体管内細胞片の増加 (9/10 例) が認められ、休薬期間後もそれぞれ 1/5 例及び 2/5 例で軽微に認められた。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) では軽微な小葉中心性肝細胞肥大が認められた。12,000 ppm 投与群の雌 3/10 例では卵巣にも軽微な間質細胞肥大過形成が認められたが、休薬期間終了後には完全に回復した。

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、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) と考えられた。

表 30 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
12,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>TP 増加 (軽微)</li> <li>精子形成機能低下 (8/10)</li> <li>精巣上体管内細胞片の増加 (9/10)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球の減少</li> <li>血小板数の増加</li> <li>尿量減少</li> <li>肝重量の増加 (絶対・比重量)</li> <li>副腎及び脾臓の重量増加 (絶対・比重量)</li> <li>卵巣重量の増加 (絶対)</li> <li>卵巣の間質細胞肥大過形成 (3/10)</li> </ul>
1,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>トロンボプラスチン時間延長</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>トロンボプラスチン時間延長</li> <li>T.Chol 及び PL の増加</li> <li>肝臓の小葉中心性細胞肥大</li> <li>肝重量の増加 (比重量)</li> </ul>
200 以上		
50 以上		

(4) 4週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 1、2、22)

イヌ (ビーグル種、約 6 ヶ月齢、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) 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 31)。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、5,000、15,000 及び 40,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 161、566 及び 1,217 mg/kg 体重/日、雌で 184、561 及び 1,472 mg/kg 体重/日であった。

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。

体重は、40,000 ppm 投与群の雄 (全例) に軽度の摂餌量減少を伴う軽微な減少が認められた。

血液学的検査及び尿検査においては、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、全投与群の雌雄において ALP の増加が認められ、個々の値は雌雄それぞれ投与前の 3~9 及び 2~3 倍の値を示した。

臓器重量では、全投与群の雌雄に胸腺の絶対及び比重量の減少並びに副腎の絶対及び比重量の増加が認められた。また、40,000 ppm 投与群の雌 1 例に甲状腺及び肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた。

剖検では、40,000 ppm 投与群の雌 1 例において副腎、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、40,000 ppm 投与群の雌雄に軽度から中等度の胸腺退縮が認められた。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。

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) と考えられた。

表 31 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
40,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重減少 (軽度)</li> <li>・ 胸腺退縮 (中等度) <sup>1)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝臓及び甲状腺の重量増加 (絶対・比重量) (1/2)</li> <li>・ 副腎、肝臓及び甲状腺の肥大 (1/2)</li> <li>・ 胸腺退縮 (中等度) <sup>1)</sup></li> </ul>
15,000 以上		
5,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 胸腺重量の減少 (絶対・比重量)</li> <li>・ 副腎重量の増加 (絶対・比重量)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 胸腺重量の減少 (絶対・比重量)</li> <li>・ 副腎重量の増加 (絶対・比重量)</li> </ul>

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) (参照 1、2、23)

イヌ (ビーグル種、約 6 ヶ月齢、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) 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 32)。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。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、300、3,000 及び 30,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 10、107 及び 963 mg/kg 体重/日、雌で 11、97 及び 1,176 mg/kg 体重/日であった。

試験期間中に死亡は認められなかった。

投与期間中 30,000 ppm 投与群の雌に体重増加抑制が認められたが、一般症状、摂餌量及び眼科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。

血液学的検査では、30,000 ppm 投与群の雄に投与 7 週から 12 週に好中球数減少による WBC 減少が認められ、休薬期間終了時にも回復しなかった。3,000 ppm 以上投与群の雌雄においては、同様に投与 7 週から 12 週では活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められたが、休薬期間終了時には完全に消失した。

血液生化学的検査では、3,000 ppm 以上投与群の雌雄において、投与 7 週以降 TP、Alb 及び A/G 比の減少、ALP の増加が認められた。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 投与群の雌の肝臓の絶対・比重量において、投与期間終了時に有意な増加が認められた。雄では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。肝臓では、3,000 ppm 以上投与群の雌雄に胆管増生、30,000 ppm 投与群の雄及び全投与群の雌に肝細胞肥大、30,000 ppm 投与群の雄及び 3,000 ppm 以上投与群の雌にクッパー細胞及び肝細胞内の褐色色素沈着が認められ、小腸では全投与群の雌雄に小腸腺の拡張が、3,000 ppm 以上投与群の雄及び全投与群の雌に膵臓のアポトーシス像の増加が認められたものの、休薬期間終了後にはいずれも回復した。

本試験において、300 ppm 以上投与群の雌雄に小腸腺の拡張、雌に肝細胞肥大及び膵臓のアポトーシス像の増加が認められたことから、NOAEL は求められず、LOAEL は雌雄ともに 300 ppm (雄: 10 mg/kg 体重/日、雌: 11 mg/kg 体重/日) と考えられた。



表 32 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
30,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>好中球による WBC の減少</li> <li>肝細胞肥大</li> <li>肝臓のクッパー細胞及び肝細胞の色素沈着<sup>1)</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加抑制</li> <li>肝重量の増加 (絶対・比重量)</li> </ul>
3,000 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>トロンボプラスチン時間短縮</li> <li>TP、Alb 及び A/G 比の減少</li> <li>ALP 増加</li> <li>肝臓の胆管増生</li> <li>膵臓のアポトーシス像の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>トロンボプラスチン時間短縮</li> <li>TP、Alb 及び A/G 比の減少</li> <li>ALP 増加</li> <li>肝臓の胆管増生</li> <li>肝臓のクッパー細胞及び肝細胞の色素沈着<sup>1)</sup></li> </ul>
300 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>小腸腺の拡張</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝細胞肥大</li> <li>小腸腺の拡張</li> <li>膵臓のアポトーシス像の増加</li> </ul>

1) 統計処理は実施されていない。

## 5. 慢性毒性試験

### (1) 52 週間慢性毒性試験 (ラット) (参照 1、2、24)

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) 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 33)。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 週及び 52 週後に実施し、投与 52 週後に剖検した。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、50、200、1,000 及び 12,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 3、11、54 及び 656 mg/kg 体重/日、雌で 3、14、67 及び 778 mg/kg 体重/日であった。

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、腫瘍の発生を含む)、摂餌量、体重、眼科学的検査及び血液学的検査において、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。12,000 ppm 投与群で Glu (雄) の減少と、T.Chol (雌雄)、PL (雌雄) 及び TG (雌) の増加が認められた。

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、12,000 ppm 投与群の雌雄に腎臓の比重量の増加、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有意に認められた。

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。

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、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) と考えられた。また、1,000 ppm 以上投与群の雌に肝臓の絶対及び比重量が増加したこ

とから、雌の NOAEL は 200 ppm (14 mg/kg 体重/日) と考えられた。

表 33 52 週間慢性毒性試験 (ラット) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
12,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Glu 減少</li> <li>・ T.Chol 及び PL の増加</li> <li>・ 腎臓重量の増加 (比重量)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ T.Chol、PL 及び TG の増加</li> <li>・ 腎臓重量の増加 (比重量)</li> </ul>
1,000 以上		<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝重量の増加 (絶対・比重量)</li> </ul>
200 以上		
50 以上		

## (2) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ) (参照 1、2、25、26)

イヌ (ビーグル種、約 6 ヶ月齢、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) 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 34)。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。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、100、300 及び 3,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 3、8 及び 91 mg/kg 体重/日、雌で 3、10 及び 99 mg/kg 体重/日であった。

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において投与に起因する影響は認められなかった。

体重は、3,000 ppm 投与群の雌雄において投与後最初の 3 ヶ月を中心に増加抑制が認められた。

血液学的検査では、3,000 ppm 投与群の雌雄 (全時点) 及び 300 ppm 投与群の雄 (投与 25 及び 51 週) において活性化部分トロンボプラスチン時間の短縮が認められた。

血液生化学的検査では、3,000 ppm 投与群の雌雄で TP (雄：全時点、雌：投与 25 及び 51 週) 及び Ca (雄：全時点、雌：投与 25 及び 51 週) の減少、ALT (雄：投与 25 及び 51 週、雌：全時点) の増加、3,000 ppm 投与群の雄及び 300 ppm 以上投与群の雌において Alb (雌雄とも全時点) 及び A/G 比 (雌雄とも全時点) の減少が認められ、3,000 ppm 投与群の雄に ALP 及び  $\gamma$ -GTP (投与 25 及び 51 週) の増加が認められた。300 ppm 以上投与群の雌で ALP の増加が認められた。

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、3,000 ppm 投与群の雄で肝臓と甲状腺の絶対及び比重量の有意な増加、300 ppm 以上投与群の雌で甲状腺の比重量の有意な増加が認められた。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。

剖検では、300 及び 3,000 ppm 投与群のそれぞれ雄 1 例に副腎の腫大が認められた。

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。全投与群の雌雄に肝細胞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。300 ppm 以上投与群の雄及び 3,000

ppm 投与群の雌では肝細胞、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（シユモール反応陰性）が観察された。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。また、3,000 ppm 投与群の雌雄に胆管増生及び電子顕微鏡所見として、肝細胞の滑面小胞体膜の増殖が認められた。

本試験において、全投与群の雌雄に肝細胞及び副腎皮質細胞の肥大が認められたことから NOAEL は設定できず、雌雄ともに LOAEL 100 ppm（雄：3 mg/kg 体重/日、雌：3 mg/kg 体重/日）と考えられた。

表 34 52 週間慢性毒性試験（イヌ）で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
3,000	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ TP 及び Ca 減少</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ Alb 及び A/G 比の減少</li> <li>・ ALP 及び <math>\gamma</math>-GTP 増加</li> <li>・ 肝臓及び甲状腺の重量増加（絶対・比重量）</li> <li>・ 肝臓の胆管増生</li> <li>・ 肝臓の滑面小胞体膜の増殖</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体重増加抑制</li> <li>・ トロンボプラスチン時間短縮</li> <li>・ TP 及び Ca 減少</li> <li>・ ALT 増加</li> <li>・ 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</li> <li>・ 肝臓の胆管増生</li> <li>・ 肝臓の滑面小胞体膜の増殖</li> </ul>
300 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ トロンボプラスチン時間短縮</li> <li>・ 副腎の腫大 (1/4)</li> <li>・ 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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Alb 及び A/G 比減少</li> <li>・ ALP 増加</li> <li>・ 甲状腺重量の増加（比重量）</li> </ul>
100 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝細胞肥大<sup>1)</sup></li> <li>・ 副腎皮質細胞の肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 肝細胞肥大<sup>1)</sup></li> <li>・ 副腎皮質細胞の肥大</li> </ul>

1) 病変の程度において明確な用量依存性は見られなかった。

## 6. 発がん性試験

### (1) 78 週間発がん性試験（マウス）（参照 2、27）

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）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 36）。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。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、10、30、120 及び 500 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 1、4、16 及び 69 mg/kg 体重/日、雌で 2、6、23 及び 92 mg/kg 体重/日であった。

試験期間中、500 ppm 投与群の雌で死亡率が対照群に比べ増加した。

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。

血液学的検査では、500 ppm 投与群の雄において WBC 及び大型非染色球数が投与 78 週間後に増加し、500 ppm 投与群の雌において好酸球数が投与 78 週間後に減少した。

臓器重量では、120 ppm 以上投与群の雌において肝臓の絶対及び比重量が有意に増加した。500 ppm 投与群の雄では脾臓の絶対及び比重量が増加した。

病理組織学的検査では、120 ppm 以上投与群の雌雄において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 35)。

この小葉中心性肝細胞肥大の用量依存性の欠如は、肝臓の脂肪化と肝細胞肥大を一連の変化として捉えた場合、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。

表 35 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	
	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 <sup>§</sup> /1.7	14 <sup>§</sup> /1.6	29 <sup>§</sup> /2.1	25 <sup>§</sup> /2.1
肝細胞肥大 (発生数/重篤度)	2/2.0	0	12 <sup>§</sup> /1.8	5 <sup>§</sup> /1.6	9 <sup>§</sup> /1.4	10 <sup>§</sup> /1.6	12 <sup>§</sup> /1.8	7 <sup>§</sup> /1.4	12 <sup>§</sup> /2.3	3/1.7

\* : Armitage Trend Test (<0.0005)

§ : Fisher's Exact Test (<0.03)

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、最低用量群の雌雄で肝細胞肥大が認められたことから NOAEL は設定できず、LOAEL は 10 ppm (雄: 1 mg/kg 体重/日、雌: 2 mg/kg 体重/日) と考えられた。

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。

表 36 78 週間発がん性試験 (マウス) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
500	<ul style="list-style-type: none"> <li>WBC 及び大型非染色球数の増加</li> <li>脾臓重量の増加 (絶対・比重量)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>死亡率の増加</li> <li>好酸球数の減少</li> </ul>
120 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝臓の脂肪化の発生数の増加</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>肝重量の増加 (絶対・比重量)</li> <li>肝臓の脂肪化の発生数の増加</li> </ul>
30 以上		
10 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>小葉中心性肝細胞肥大 (500 ppm を除く全ての投与群)</li> </ul>

## (2) 104週間発がん性試験 (ラット) (参照 2、28)

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) 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 37)。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。なお、モネパンテルの一日平均摂取量は、100、1,000 及び 12,000 ppm 投与群においてそれぞれ雄で 5、47 及び 578 mg/kg 体重/日、雌で 6、57 及び 707 mg/kg 体重/日であった。

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。

臓器重量では、1,000 ppm 以上投与群の雌で腎臓及び心臓の絶対及び比重量が増加した。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。

触診可能な腫瘍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。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られた。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 37 104 週間発がん性試験 (ラット) で認められた毒性影響

投与量 (ppm)	雄	雌
12,000		
1,000 以上		・ 腎臓及び心臓の重量増加 (絶対・比重量)
100 以上		

## 7. 生殖発生毒性試験

### (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) (参照 1、2、29)

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<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub>) 繁殖試験を実施した。

親動物 (F<sub>0</sub>) は交配 10 週前から交配、妊娠、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<sub>1</sub>) 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<sub>1</sub> を選抜した。F<sub>1</sub> を用いて F<sub>0</sub> 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<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub>) 及び雌雄各 2 匹/腹/群の児動物 (F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>) 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<sub>1</sub> 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、精子数及び精子細胞数) も実施した。なお、モネパンテルの一日平均摂取量を表 38、39 に示した。

表 38 親動物 (F<sub>0</sub>) のモノ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 39 親動物 (F<sub>1</sub>) のモノ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<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 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<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 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<sub>0</sub> 雌において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<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 雌において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<sub>1</sub> 雌及び 12,000 ppm 投与群の F<sub>0</sub> 雌において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<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 雌において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<sub>1</sub> 雌において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<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub> 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<sub>1</sub> 雌並びに 12,000 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 雄及び F<sub>2</sub> 雌雄において肝臓の絶対及び比重量の増加が認められた (F<sub>2</sub> は比重量の増加のみ)。

本試験において、親動物では 1,500 ppm 以上投与群の F<sub>0</sub> 雌に肝臓の腫大、F<sub>1</sub> 雌に副腎の絶対及び比重量の増加、F<sub>0</sub> 及び F<sub>1</sub> 雌に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<sub>1</sub> 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、親動物で NOAEL は 200 ppm (13.5~32.3 mg/kg 体重/日)、児動物で LOAEL は 200 ppm (13.5~32.3 mg/kg 体重/日) と考えられた。

## (2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 1、2、30)

ラット (Wistar 系、10 週齢以上、22 匹/群) の妊娠 6~20 日にモノ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、外形、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。

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/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

### (3) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 1、2、31)

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、外形、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。

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/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

## 8. 遺伝毒性試験 (参照 1、2、32~36)

モネパンテルの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 40 及び表 41 にまとめた。

表 40 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験 (参照 32)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100	0、5、50、5,000 µg/plate(±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> 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)	
Ames 試験 <sup>1)</sup> (ミニスクリーニングテスト) (参照 35)	<i>S. typhimurium</i> TA97a、TA98、TA100、 TA102、TA1535	30、100、300、1,000 µg/well(±S9) <sup>2)</sup>	陰性

染色体異常試験 (参照 33)	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
小核試験 <sup>1)</sup> (参照 36)	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

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。

表 41 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験 (参照 34)	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

上記のとおり、モネパンテルを用いた *in vitro* の Ames 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のいずれも陰性であり、また、モネパンテルの M2 を用いた *in vitro* の Ames 試験及び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は示さないものと考えられた。

## 9. 一般薬理試験

### (1) 小腸輸送能試験(ラット) (参照 1、2、37)

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。

### (2) 一般状態及び行動に及ぼす作用 (参照 1、2、38)

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、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。

### (3) 循環器系及び呼吸器系に対する影響 (参照 1、2、39)

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、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。



## 10. その他の作用について

### (1) 急性皮膚刺激性試験 (ウサギ) (参照 1、2、40)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、2~4ヶ月齢、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。

### (2) 急性眼刺激性試験 (ウサギ) (参照 1、2、41)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、2~4ヶ月齢、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。

### (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) (参照 1、2、42)

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。

### (4) 肝臓パラメータ及び甲状腺ホルモンへの影響 (ラット) (参照 1、2、43)

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、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-pentoxoresorufin O-depentylase (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。

### 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、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み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。

##### (2) 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。

イヌの 52 週間慢性毒性試験については、全投与群の雌雄に肝細胞肥大及び副腎皮質細胞の肥大が認められた。肝細胞肥大に関しては、病変の程度について用量依存性は認められていないが、対照群の雌雄では発生しておらず、全投与群の雌雄の半数以上において認められていることから毒性影響と判断され、LOAEL は 3 mg/kg 体重/日であった。

##### (3) 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みられたが、雌雄ともに用量依存性は認められなかった。用量依存性が認められなかった理由として、本試験では雌雄で用量依存的な肝臓の脂肪化がみられており、肝臓の脂肪化と肝細胞肥大を一連の変化として捉えた場合、脂肪化によって肝細胞肥大がマスキングされたため、肝細胞肥大の発生数に影響を及ぼした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。

したがって、本試験で認められた肝細胞肥大は投与に起因する影響であると判断され、LOAEL 1 mg/kg 体重/日を設定した。

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。

##### (4) 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及び副腎皮質球状帯の細胞肥大、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/日と考えられた。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。

### (5) 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 Ames 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、モネパンテルの代謝物を用いた *in vitro* の Ames 試験及び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は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

モネパンテルについては、発がん性試験において発がん性は認められておらず、各種遺伝毒性試験で遺伝毒性も認められないことから、モネパンテルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる。したがって、ADIを設定することが可能であると考えられた。

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マウスの78週間発がん性試験における小葉中心性肝細胞肥大であり、LOAELは1 mg/kg 体重/日であった。モネパンテルのADIの設定に当たっては、このLOAELに安全係数として個体差10、種差10、LOAELを用いることによる追加の10の1,000を適用し、0.001 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられた。

## 3. 食品健康影響評価について

以上より、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られる。

モネパンテル 0.001 mg/kg 体重/日

<別紙1：代謝物略称及び構造式>

略称	構造式
M2	<p>(モネパンテルのスルホン誘導体)</p> <chem>CC(C#N)(NC(=O)c1ccc(cc1)S(=O)(=O)C(F)(F)F)OCCOc2cc(C#N)c(C(F)(F)F)cc2</chem>

<別紙 2 : 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
C <sub>max</sub>	最高濃度
Glob	グロブリン
Glu	グルコース
γ-GTP	ガンマグルタミルトランスフェラーゼ
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 <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	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 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)
- 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：EMEA. CVMP ASSESSMENT REPORT APPLICATION FOR THE  
ESTABLISHMENT OF MAXIMUM RESIDUE LIMITS (MRLS) FOR :  
MONEPANTEL Ovine and caprine, 2008
- 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：NEW ZEALAND FOOD SAFETY AUTHORITY
- 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 資料番号 A-6 (未公表)
- 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-7 (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-8 (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-9 (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-10 (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-13 (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-14 (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 B-9 (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-11 (未公表)
- 13 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)
- 14 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-13 (未公表)
- 15 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)
- 16 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)
- 17 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)
- 18 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)
- 19 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)

- 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 A-17 (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 A-18 (未公表)
- 22 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)
- 23 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)
- 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-20 (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-23 (未公表)
- 26 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
- 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-39 (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-40 (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-26 (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-28 (未公表)
- 31 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)
- 32 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)
- 33 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)
- 34 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)
- 35 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)
- 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-38 (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-3 (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-4 (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-5 (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-32 (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-33. (未公表)

42 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)

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-35 (未公表)