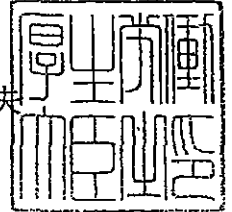


厚生労働省発食安第1124004号
平成18年11月24日

薬事・食品衛生審議会
会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



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

ドラメクチン

平成19年5月22日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 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18年11月24日付け厚生労働省発食安第1124004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項の規定に基づくドラメクチンに係る食品規格（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)

ドラメクチン

1. 概要

(1) 品目名：ドラメクチン (Doramectin)

(2) 用途：我が国においては、牛（搾乳牛及び分娩予定日前 70 日の乳用牛を除く）及び豚における内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除

ドラメクチンは、*Streptomyces avermitilis* の特定株が産出するアベルメクチン類に属する化合物であり、牛の内部寄生虫（乳頭糞線虫、牛鉤虫、腸結節虫、クーペリア、捻転胃虫、オステルターグ胃虫、毛様線虫、牛捻転胃虫、牛鞭虫及び牛肺虫）、豚の内部寄生虫（豚回虫、豚腸結節虫、豚鞭虫及び豚糞線虫）、牛の外部寄生虫（疥癬ダニ）及び豚の外部寄生虫（疥癬ダニ）の駆除剤として、我が国をはじめ欧米等で使用されている。

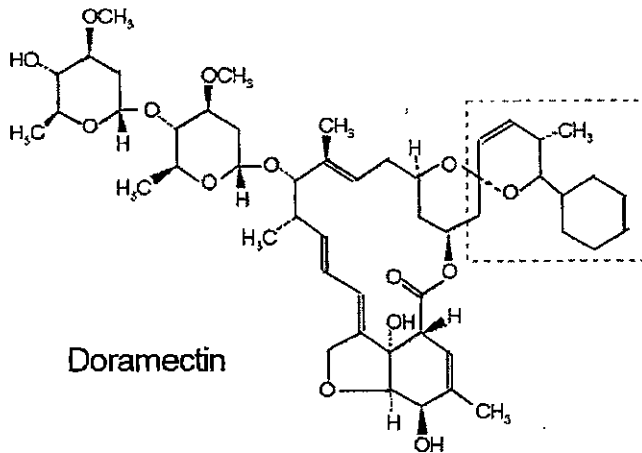
今般の残留基準設定は、ドラメクチンを有効成分とする製剤用原体（ドラメクチン）並びに牛及び豚の注射剤（デストマックス）が承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたことに伴い、内閣府食品安全委員会においてドラメクチンについてADI設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

和名：(+)-(2aE, 4E, 8E)-(5'S, 6S, 6'R, 7S, 11R, 13S, 15S, 17aR, 20R, 20aR, 20bS)-6'-シクロヘキシル-5', 6, 6', 7, 10, 11, 14, 15, 17a, 20, 20a, 20b-ドデカヒドロ-20, 20b-ジヒドロキシ-5', 6, 8, 19-テトラメチル-17-オキソスピロ [11, 15-メタノ-2H, 13H, 17H-フロ-[4, 3, 2-pq][2, 6]ベンゾジオキサシクロオクタデシン-13, 2'-[2H]ピラン]-7-イル2, 6-ジデオキシ-4-O-(2, 6-ジデオキシ-3-O-メチル- α -L-アラビノ-ヘキソピラノシル)-3-O-メチル- α -L-アラビノ-ヘキソピラノシド

英名：(+)-(2aE, 4E, 8E)-(5'S, 6S, 6'R, 7S, 11R, 13S, 15S, 17aR, 20R, 20aR, 20bS)-6'-cyclohexyl-5', 6, 6', 7, 10, 11, 14, 15, 17a, 20, 20a, 20b-dodecahydro-20, 20b-dihydroxy-5', 6, 8, 19-tetramethyl-17-oxospiro [11, 15-methano-2H, 13H, 17H-furo-[4, 3, 2-pq][2, 6]benzodioxacyclooctadecin-13, 2'-[2H]pyran]-7-yl-2, 6-dideoxy-4-o-(2, 6-dideoxy-3-o-methyl- α -L-arabino-hexopyranosyl)-3-o-methyl- α -L-arabino-hexopyranoside

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{50}H_{74}O_{14}$

分子量 : 899.13

常温における性状 : 白～淡黄褐色の結晶性粉末

融点 : $159^{\circ}C$

溶解性 : ジメチルアセトアミド又はメタノールに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール (95) にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

蒸気圧 : nonvolatile

(5) 適用方法及び用量

使用対象動物の各国における、主な品目名、用法用量及び休薬期間を以下に示す。

① ウシ用の駆虫剤

・ Dectomax Pure-on

用法用量 : ドラメクチンとして 0.5 mg/kg 体重を単回経皮投与 (薬剤を背中線に沿って皮膚に滴下する)

承認国 (休薬期間) : 米国 (45 日)、英国 (35 日)、豪州 (42 日)、カナダ (55 日)

・ Dectomax injectable

用法用量 : ドラメクチンとして 0.2 mg/kg 体重の単回皮下または筋肉内投与

承認国 (休薬期間) : 日本 (70 日)、米国 (35 日)、英国 (56 日) 豪州 (42 日)
カナダ (40 日)

② 泌乳牛用の駆虫薬

・ Dectomax Pure-on

用法用量 : ドラメクチンとして 0.5 mg/kg 体重を単回経皮投与

承認国 (休薬期間) : 豪州 (0 日)、ニュージーランド (16 日)

(国内においては、泌乳牛及び分娩予定日前 28 日間の乳用牛は使用できない。)

③ ブタ用の駆虫薬

・ Dectomax injectable

用法用量：ドラメクチンとして 0.3 mg/kg 体重を単回筋肉内投与
承認国（休薬期間）：日本（60 日）、米国（24 日）、英国（70 日）、豪州（35 日）、
カナダ（62 日）

④ ヒツジ用の駆虫剤

・ Dectomax injectable

用法用量：ドラメクチンとして 0.3 mg/kg 体重以下を単回皮下投与または筋肉内投与

承認国（休薬期間）：EU（73 日）

・ Dectomax Oral drench

用法用量：ドラメクチンとして、0.15 mg/kg 体重を飲水添加投与

承認国（休薬期間）：豪州（14 日）、ニュージーランド（35 日）

⑤ シカ用の駆虫剤

・ Dectomax injectable

用法用量：ドラメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与

承認国（休薬期間）：EU（42 日*）

*：各国によりバラツキあり

⑥ トナカイ用の駆虫剤

・ Dectomax injectable

用法用量：ドラメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与

承認国（休薬期間）：EU（42 日*）

*：各国によりバラツキあり

2. 対象動物における分布、代謝

(1) ウシにおける分布、代謝試験

5～6ヶ月齢のウシに³H標識ドラメクチン 0.2 mg/kg 体重を皮下投与し、投与後 21、28 及び 35 日における筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位について、総残留物及び未変化体濃度を測定した。平均組織中濃度は、投与後 21 日目で総残留物濃度が肝臓で、未変化体濃度が脂肪で最も高く、筋肉及び腎臓はこれらと比較して低い値であったが、いずれも経時的に減少した。総残留物に対する未変化体の割合は、肝臓で 25～34%、脂肪で 61～75%、腎臓で 30～42%、筋肉で 41～55%であった。

(2) ブタにおける分布、代謝試験

体重 50kg の去勢雄豚に³H標識ドラメクチン 0.3 mg/kg 体重を皮下投与し、投与後 3、7、14 及び 21 日における筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓について、総残留物及び未変化体濃度を測定した。総残留物及び未変化体濃度ともに脂肪で最も高く、次いで肝臓、腎臓、筋肉の順であったがいずれも経時的に減少した。最も主要な放射活性は未変化体によると考えられた。投与後 3 日後の肝臓のサンプルのクロマトグラムでは、可溶性分画の 72% が未変化体で検出された唯一の代謝物は³H-O-脱メチル化体であった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：ドラメクチン

② 分析法の概要

蛍光検出器付き高速液体クロマトグラフ法（励起波長 360 nm、蛍光波長 470 nm）により、各対象動物組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① ウシにドラメクチンとして、0.2 mg/kg 体重 単回皮下投与した。投与後 14、21、28 及び 35 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるドラメクチンの濃度を表 1 に示す。

また、投与後 35、42 及び 45 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるドラメクチンの濃度を表 2 に示す。

(表 1)

ドラメクチンとして、0.2 mg/kg 体重 単回皮下投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
14	13±1.9	288±36	88±14	23±2
21	<2.5,5.7,5.9, 6.2,7.5,15	182±104	44±16	11±5
28	<2.5,3.1,3.3, 3.7,4.7,7.2	94±34	25±11	8.8±4
35	<2.5(3),2.6(2), 6.1	57±22	14±6	<2.5,3.2,3.7, 3.9,5.8,7.6

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：2.5 ppb

(表 2)

ドラメクチンとして、0.2 mg/kg 体重 単回皮下投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
35	<2.5(4),3.5,3.7	16.6±11.6	15.9±12.6	<2.5(4),4.6, 7.0
42	<2.5	<2.5,6.2,8.9, 9.4,17.2,17.3	<2.5,2.7,3.7, 8.4,9.7,12.7	<2.5
49	<2.5	<2.5(4),6.3,6.8	25±11	<2.5(5),3.1

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：2.5 ppb

② ウシにドラメクチンとして 0.2 mg/kg 体重 単回筋肉内投与した。投与後 14、21、28 及び 35 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるドラメクチンの濃度を表 1 に示す。

また、ウシにドラメクチンとして 0.2 及び 0.4 mg/kg 体重 単回筋肉内投与した。投与後 7、28、42 及び 45 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるドラメクチンの濃度を表 2 に示す。

(表1)

ドラメクチンとして、0.2mg/kg 体重 単回筋肉内投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
14	12±3	182±36	89±26	24±4
21	7±2	97±25	39±9	12±2
28	3±1	48±28	13±7	4±2
35	<1,1(2),2(2),3	37±19	10±5	3±1

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：1 ppb

(表2) ドラメクチンとして、常用量 (0.2 mg/kg 体重) 及び2倍量 (0.4 mg/kg 体重) 単回筋肉内投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
7	<30(3),40(3)	<30,40(2), 50(2),60	260±50	480±40	180±40	360±50
28	<30	<30	<30(5),40	<30(4),60,80	<30(5),30	<30(4),40,70
42	<30	<30	<30	<30	<30	<30
48	—	—	<30	<30	<30	<30
試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸			
	常用量	2倍量	常用量	2倍量		
7	70±20	130±20	<30(3),50(2), 60	70±10		
28	<30	<30	<30	<30		
42	<30	<30	<30	<30		
48	—	—	—	—		

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず

定量限界：30 ppb

③ウシにドラメクチンとして 0.625 mg/kg 体重 局所に単回経皮投与した。投与後 14、21、28、42 及び 56 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるドラメクチンの濃度を以下に示す。

ドラメクチンとして、0.625mg/kg 体重/日 局所に単回経皮投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉 (半膜様筋)	筋肉 (最長筋)	脂肪	肝臓	腎臓
14	7±3	9±4	130±60	90±40	20±8
21	7±2	6±2	90±20	70±30	17±5
28	<2.5,3.5,3.6, 4.1,4.2,6.5	<2.5,2.9, 3.4(3),5.9	70±30	60±30	13±6
42	<2.5(4),3.2,3.5,	<2.5(2),2.6, 2.7,3.3,3.5	38±11	28±7	6±2
56	<2.5(5),3	<2.5	18±9	15±8	<2.5(3),2.9, 4.7,5.8

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：肝臓、腎臓及び筋肉 2.5 ppb、脂肪 5 ppb

④ ブタにドラメクチンとして 0.375 mg/kg 体重 単回筋肉内投与した。投与後 7、14、21、28 及び 35 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるドラメクチンの濃度を表 1 に示す。

また、ブタにドラメクチンとして 0.3 及び 0.6 mg/kg 体重 単回筋肉内投与した。投与後 7、14、28 及び 35 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるドラメクチンの濃度を表 2 に示す。

(表 1) ドラメクチンとして、0.375 mg/kg 体重 単回筋肉内投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
7	40±9	470±120	160±30	80±20
14	24±8	290±40	83±8	43±7
21	11±5	130±50	40±20	18±7
28	<2.5,2.9,6.0, 6.1,9.0,13	80±50	23±13	<2.5,6.7, 10(2),15,22
35	<2.5,2.9,3.6, 4.4,6.2,11	50±20	18±8	<2.5,6.4,6.6, 7.2,8.1(2)

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：肝臓、腎臓及び筋肉 2.5 ppb、脂肪 5 ppb

(表 2) ドラメクチンとして、常用量 (0.3 mg/kg 体重) 及び 2 倍量 (0.6 mg/kg 体重) 単回筋肉内投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉		脂肪		肝臓	
	常用量	2倍量	常用量	2倍量	常用量	2倍量
7	<30	<30(4),30,40	150±10	340±150	60±20	130±50
14	<30	<30	<30(2),40(2), 50(2)	60±20	<30	<30
28	—	<30	<30	<30	<30	<30
35	—	—	<30	<30	—	—
試験日 (投与後日数)	腎臓		小腸			
	常用量	2倍量	常用量	2倍量		
7	<30(4),30(2)	60±20	<30(4),30,40	50±20		
14	<30	<30	<30	<30(4),30,40		
28	<30	<30	<30	<30		
35	—	—	—	<30		

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

—は分析を実施せず

定量限界：30 ppb

⑤ ヒツジにドラメクチンとして 0.3 mg/kg 体重 単回皮下投与した。投与後 14、35、42、49、56 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるドラメクチンの濃度を以下に示す。

ドラメクチンとして、0.3 mg/kg 体重 単回皮下投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
14	9.8±4.6	62.2±25.6	38.6±14.7	12.3±7.4
35	<2.5	<2.5,2.9(2),9.55	<2.5(3),4.3	<2.5
42	<2.5	<2.5(2),6.8,19	<2.5(2),3.9,5.5	<2.5
49	<2.5	<2.5(3),2.7	<2.5(3),2.7	<2.5
56	<2.5	<2.5(3),5.5	<2.5	<2.5

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：2.5 ppb

⑥ ヒツジにドラメクチンとして 0.3 mg/kg 体重を筋肉内投与（7日目に再投与）した。投与後 7、14、21、28、35、42、49 及び 56 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるドラメクチンの濃度を（表 1）に示す。

また、ドラメクチンとして 0.3 mg/kg 体重 単回筋肉内投与後 35 日後の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるドラメクチンの濃度を表 2 に示す。

（表 1）ドラメクチンとして、0.3mg/kg 体重 筋肉内投与(0 及び 7 日目)した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
7	67.1±19.6	353.5±127.9	196±40.4	74.0±15.2
14	63.6±15.9	287.3±114.3	120.1±44.6	49.7±13.2
21	17.5±10.3	95.0±59.1	32.9±23.9	15.8±10.8
28	6.9±2.3	27.6±10.1	10.2±4.1	<2.5,5.1,5.6,6.6
35	<2.5(2),2.7,5.5	13.4±5.2	5.3±2.7	<2.5(2),2.9,4.6
42	<2.5(3),5.8	<5,8.2,11.1,13.8	4.6±1.9	<2.5(3),3.3
49	<2.5	<5(3),10.1	<2.5(3),3.2	<2.5
56	<2.5	<5	<2.5	<2.5(3),2.6

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：肝臓、腎臓及び筋肉 2.5 ppb、脂肪 5 ppb

（表 2）ドラメクチンとして、0.3mg/kg 体重 単回筋肉内投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
35	<2.5(3),4.9	<5,5.9,7.5,17.4	3.9±2.5	<2.5(3),2.6

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：肝臓、腎臓及び筋肉 2.5 ppb、脂肪 5 ppb

⑦ シカにドラメクチンとして 0.2mg/kg 体重 単回皮下投与した。投与後 10 及び 21 日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるドラメクチンの濃度を以下に示す。

ドラメクチンとして、0.2 mg/kg 体重 単回皮下投与した時の食用組織中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
10	<10(2),13	44±21	43±20	23±7
21	<10	<20,25	<20	<15

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉 10ppb、腎臓 15ppb、肝臓 20ppb、脂肪 20ppb

- ⑧ 搾乳牛ウシにドラメクチンとして0.58 mg/kg 体重 局所に経皮投与(56日目に再投与)した。投与後半日後から66日後の乳中のドラメクチンの濃度を以下に示す。

ドラメクチンとして、0.58 mg/kg 体重 経皮投与(0及び56日目)した時の乳中のドラメクチン濃度 (ppb)

試験日 (投与後日数)	乳
半日後	<3.12(9),4.94
1 午前	<3.12(3)4.3,4.84,6.06,6.37,10.04,13.77,14.07
午後	<3.12,3.7,4.23,4.81,6.69(2),7.1,8.34,13.1,15.84
2 午前	<3.12,4.65,6.25,7.71,7.75,8.37,11.52,12.22,12.97,15.64
午後	<3.12,4.65,5.82,5.97,8.55,8.78,8.94,10.99,12.66,13.09
3 午前	<3.12,4.18,4.84,5.61,5.95,7.93,9.18,9.99,11.17,11.3
午後	<3.12,3.61,4.08,4.66,5.01,6.18,7.49,8.97,9.4,10
4 午前	7.08±2.47
午後	7.67±2.64
5 午前	6.30±1.30
午後	6.72±1.44
6 午前	5.27±0.78
午後	4.74±0.86
7 午前	<3.12(2),3.96,4.42,4.53,4.66,4.99,5.06,5.38,6.04
午後	<3.12(2),3.53,3.68,3.74,4.4,4.05,4.71,5.39,6.79
10 午前	<3.12(4),3.21,3.56(2),4.46,4.49,5.31
13 午後	<3.12(8),3.57(2)
16 午前	<3.12(9),3.13
19 午後	<3.12
22 午前	<3.12
25 午後	<3.12
28 午前	<3.12
32 午後	<3.12
36 午前	<3.12
40 午後	<3.12
49 午前	<3.12
56 午前	再投与 (0.58 mg/kg 体重)
	<3.12

	午後	<3.12(9),5.49
57	午前	<3.12(5),3.38,3.77,4.44,5.78,9.86
	午後	<3.12(3),3.37,5.33,5.46,5.97,11.09,12.14,13.75
58	午前	<3.12(3),4.8,5.35,5.93,7.12,9.97,10.74,14
	午後	<3.12(2),3.23,5.78,6.04,6.75,9.32,12.7,12.81
59	午前	<3.12(2),4.04,5.03,5.76,5.81,6.74,6.83,7.21,18.13
	午後	7.14±3.90
60	午前	<3.12,3.89,4.54,5.46,6.14,8.36,8.76,9.24,15.8,18.22
	午後	<3.12,3.22,4.40,5.40,6.36,7.74,8.02,9.2,9.78,12.54
61	午前	<3.12,3.65,4.42,7.13,7.39,7.64,8.10,8.73,13.91,16.64
	午後	<3.12(2),4.47,5.53,6.38,6.90,7.99,9.13,10.55,10.67
62	午前	<3.12(2),3.91,4.81,6.57,6.80,7.00,7.89,11.44,11.63
	午後	<3.12(4),4.6,4.69,5.12,5.29,6.57,11.44
63	午前	<3.12,3.65,4.70,7.95,5.22,5.68,5.98,7.76,7.77,10.93
	午後	<3.12(2),3.51,3.93,4.36,4.50,4.91,5.89,6.09,6.53
66	午前	<3.12(6),3.47,3.67,4.26,5.29

数値は、分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。
 定量限界：3.12 ppb

4. 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、平成 17 年 9 月 13 日付け厚生労働省発食安第 0913006 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたドラメクチンに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

ドラメクチンについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

毒性学的影響について最も低い用量で被験物質投与に関連した毒性影響が認められたと考えられる指標は、イヌの92日間亜急性毒性試験における散瞳でNOAEL 0.1 mg/kg 体重/日であった。試験期間は3ヶ月であるが、エンドポイントである散瞳は試験開始初期から軽度～中程度に認められ、投与期間の進行に伴う症状の増悪は認められていない。散瞳等の中樞神経症状は、ヒト臨床におけるイベルメクチンの副作用の一つであるが、これらのアベルメクチン類のヒトにおける中樞神経症状には個人差があることが知られている。JECFAではドラメクチンの評価に際して、個人差にはP-糖たん白質が関与し、これにはP-糖たん白質をコードするMDR1遺伝子の3435位と2677位の一塩基多型（以下、SNPという。）との関連性があるが影響の程度は「modest」であるとした上で、特定の集団が高感受性を示す可能性は否定できないとし、アベルメクチン類の感受性に係る遺伝性の素因に留意するべきとした。その上で、いくつかの毒性試験の比較からアベルメクチン類が潜在的に有する薬理作用あるいは毒性影響は類似しているとし、ヒトにおけるイベルメクチンの使用経験を考慮のうえ、散瞳を指標としたNOAEL に安全係数100を適用して設定されたADI は、他の毒性影響をエンドポイントとした場合と比較して十分な安全域があると判断している。

アベルメクチン類の感受性の個人差については、P-糖たん白質の関与が示唆されており、

またMDRI のSNPがP-糖たん白質の発現に質的、量的に影響することが指摘されているものの、感受性の個人差がこの一遺伝子のSNPのみに起因すると見なすことはモデルを単純化しすぎている可能性がある。しかし、ドラメクチンのエンドポイントとして採用したイヌの散瞳は重篤ではなく可逆性のある影響であり、かつ再現性が確認され信頼性が高い知見である。また、アベルメクチン類全体ではマウス、ラット、イヌ、アカゲザルの毒性試験及びウシの安全性試験等、様々な動物種においても中枢神経に対する影響が確認されているが、イベルメクチンはヒト臨床において古くから利用されており、想定される食品を介した暴露と比較して著しく高用量の臨床用量においても、2300 万を超えるケースで重篤な急性の中枢神経系への影響は認められていない。

以上のことから、イヌの散瞳を指標としたNOAEL 0.1 mg/kg体重/日からドラメクチンのADIを設定するに当たっては、安全係数として100を適用すれば十分な安全域が得られると判断され、ADIは0.001 mg/kg 体重/日と設定された。

ドラメクチン 0.001 mg/kg体重/日

5. 諸外国における使用状況

(1) 残留基準

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、米国、EU、豪州及びニュージーランドにおいて牛、豚等に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADIとして1 µg/kg 体重/日が設定されている。

諸外国の休薬期間は以下のとおりである。

諸外国における休薬期間設定状況

主な品名	牛	泌乳牛	豚	羊	鹿	トナカイ
Dectomax Pure-on	米国：45日 英国：35日 豪州：42日 カナダ：55日	豪州：0日 NZ：16日				
Dectomax injectable	日本：70日 米国：35日 英国：56日 豪州：42日 カナダ：40日		日本：60日 米国：24日 英国：70日 豪州：35日 カナダ：62日	EU：73日	EU：42日*	EU：42日*
Dectomax Oral drench				豪州：14日 NZ：35日		

*：各国によりバラツキあり

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：ドラメクチン

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

鶏、その他の家禽、卵、魚介類及びはちみつについては、諸外国においても使用は認められておらず、残留試験データも存在しないことから、残留基準値を設定しない。

(3) ADI比

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	19.9
幼小児（1～6歳）	51.9
妊婦	20.9
高齢者（65歳以上）*	19.6

* 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、詳細の暴露評価については、別紙2のとおりである。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

(別紙1)

ドラメクチン (寄生虫駆除剤)

畜産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	国際基準 ppm	米国 ppm	豪州 ppm	EU ppm	NZ ppm
筋肉 (牛)	0.01	0.01	0.01	0.03	0.01	0.04	0.01
脂肪 (牛)	0.15	0.15	0.15		0.1	0.15	0.15
肝臓 (牛)	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
腎臓 (牛)	0.03	0.03	0.03		0.01	0.06	0.03
食用部分 (牛)	0.1 ^{*3}	0.03			0.1		
筋肉 (豚)	0.01	0.005	0.005			0.04	0.01
脂肪 (豚)	0.15	0.15	0.15		0.1	0.15	0.15
肝臓 (豚)	0.1	0.1	0.1	0.16	0.05	0.1	0.1
腎臓 (豚)	0.03	0.03	0.03		0.03	0.06	0.03
食用部分 (豚)	0.1 ^{*3}	0.03					
筋肉 (その他の陸棲哺乳類 ^{*1})	0.01	0.02			0.02	0.04	0.01
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.1			0.1	0.15	0.15
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.05			0.05	0.1	0.1
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02	0.04			0.05	0.06	0.03
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.02 ^{*3}	0.05			0.05		
乳	0.015	0.03	0.015		0.05		0.015
筋肉 (鶏)		0.005					
脂肪 (鶏)		0.005					
肝臓 (鶏)		0.005					
腎臓 (鶏)		0.005					
食用部分 (鶏)		0.005					
筋肉 (その他の家禽 ^{*2})		0.005					
脂肪 (その他の家禽)		0.005					
肝臓 (その他の家禽)		0.005					
腎臓 (その他の家禽)		0.005					
食用部分 (その他の家禽)		0.005					
鶏の卵		0.005					
その他の家禽の卵		0.005					
魚介類 (さけ目魚類に限る。)		0.005					
魚介類 (うなぎ目魚類に限る。)		0.005					
魚介類 (すずき目魚類に限る。)		0.005					
魚介類 (その他の魚類に限る。)		0.005					
魚介類 (貝類に限る。)		0.005					
魚介類 (甲殻類に限る。)		0.005					
その他の魚介類		0.005					
はちみつ		0.005					

*1: その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2: その他の家禽とは、家禽のうち、鶏以外のものをいう。

*3: 食用部分とは、食用部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいい、牛及び豚については肝臓及びその他の陸棲哺乳類については肝臓及び腎臓を参考とした。

ドラメクチン推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品群	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者* ³ (65歳以上) TMDI
筋肉 (牛)	0.01	2.957* ¹	1.388* ¹	2.829* ¹	2.957* ¹
脂肪 (牛)	0.15				
肝臓 (牛)	0.1	0.012	0.005	0	0.012
腎臓 (牛)	0.03	0.012	0.005	0.025	0.012
食用部分 (牛)	0.1	0.042	0.005	0.028	0.042
筋肉 (豚)	0.01	5.375* ¹	3.444* ¹	6.018* ¹	5.375* ¹
脂肪 (豚)	0.15				
肝臓 (豚)	0.1	0.017	0.007	0	0.017
腎臓 (豚)	0.03	0.001	0	0	0.001
食用部分 (豚)	0.1	0.039	0.026	0	0.039
筋肉 (その他の陸棲哺乳類)	0.01	0.007* ²	0.001* ²	0	0.007* ²
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.02				
乳	0.015	2.141	2.955	2.747	2.141
計		10.601	7.836	11.647	10.601
ADI 比 (%)		19.9	51.9	20.9	19.6

*1: 筋肉の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 各部位のうち、残留値が最も高いものを用いた。

*3: 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。

(答申案)

ドラメクチン

食品名	残留基準値 (ppm)
筋肉 (牛)	0.01
筋肉 (豚)	0.01
筋肉 (その他の陸棲哺乳類 ^(注1))	0.01
脂肪 (牛)	0.15
脂肪 (豚)	0.15
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
肝臓 (牛)	0.1
肝臓 (豚)	0.1
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
腎臓 (牛)	0.03
腎臓 (豚)	0.03
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
食用部分 ^(注2) (牛)	0.1
食用部分 (豚)	0.1
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	0.02
乳	0.015

(注1) その他の陸棲哺乳類とは、陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(注2) 食用部分とは、食用部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

(参 考)

これまでの経緯

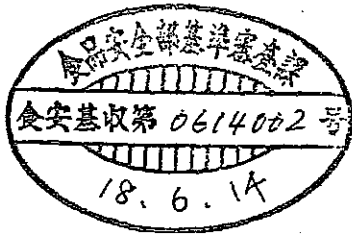
- 平成17年 9月13日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成18年 6月 8日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知
- 平成18年11月24日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成19年 4月24日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

●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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 松久	北里大学副学長
○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
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	国立医薬品食品衛生研究所客員研究員
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
米谷 民雄	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	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教授
吉池 信男	独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
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

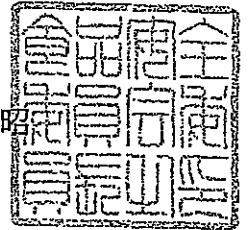
(○：部会長)



府食第466号
平成18年 6月 8日

厚生労働大臣
川崎 二郎 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913006号をもって貴省から当委員会に対して求められたドラメクチン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をまとめたものは別紙のとおりです。

記

ドラメクチンの1日摂取許容量を0.001mg/kg体重/日と設定する。

動物用医薬品評価書

ドラメクチンを有効成分とする製造用原体(ドラメクチン)並びに牛及び豚の注射剤(デクトマックス)の再審査に係る食品健康影響評価について

2006年6月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. ドラメクチン及びデクトマックスについて	3
2. 再審査における安全性に関する知見等について	3
3. 再審査に係る評価について	3

<別添目次>

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	2
2-2. 毒性試験	4
(1) 急性毒性試験	4
(2) 亜急性毒性試験	5
(3) 慢性毒性試験	9
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	9
(5) 遺伝毒性試験	11
(6) 一般薬理試験	12
(7) ヒトにおける知見について	13
3. 食品健康影響評価について	14
4. 参考文献	17

〈審議の経緯〉

平成17年 3月11日	農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年 3月17日	第86回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年 3月24日	第24回動物用医薬品専門調査会
平成17年 9月13日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年 9月15日	第111回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 1月17日	第43回動物用医薬品専門調査会
平成18年 3月29日	第49回動物用医薬品専門調査会
平成18年 4月13日	第139回食品安全委員会
平成18年 4月13日	
平成18年 5月12日	国民からの意見情報の募集
平成18年 5月25日	第53回動物用医薬品専門調査会
平成18年 6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
平成18年 6月8日	第146回食品安全委員会 同日付で食品安全委員会委員長から農林水産大臣、厚生労働大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17. 9. 30まで

座長	三森	国敏	
座長代理	井上	松久	
	青木	宙	津田 洋幸
	明石	博臣	寺本 昭二
	江馬	眞	長尾 美奈子
	大野	泰雄	中村 政幸
	菅野	純	林 眞
	嶋田	甚五郎	藤田 正一
	鈴木	勝士	

H17. 10. 1から

座長	三森	国敏	
座長代理	井上	松久	
	青木	宙	津田 修治
	明石	博臣	寺本 昭二
	江馬	眞	長尾 美奈子
	大野	泰雄	中村 政幸
	小川	久美子	林 眞
	渋谷	淳	藤田 正一
	嶋田	甚五郎	吉田 緑
	鈴木	勝士	

ドラメクチンを有効成分とする製造用原体(ドラメクチン)並びに牛及び豚の注射剤(デクトマックス)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. ドラメクチン及びデクトマックスについて^{(1),(2)}

ドラメクチン(原体)及びデクトマックスについては、平成7年9月1日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はドラメクチンである。

②効能・効果

効能・効果は内部寄生虫(豚;豚回虫、豚腸結節虫、豚鞭虫、豚糞線虫 牛;乳頭糞線虫、牛鉤虫、腸結節虫、クーペリア、捻転胃虫、オステルターグ胃虫、毛様線虫、牛捻転胃虫、牛鞭虫、牛肺虫)及び外部寄生虫(豚、牛;疥癬ダニ)の駆除である。

③用法・用量

1日1回ドラメクチンとして豚には体重1kgあたり300 μ gを頸部筋肉内に、牛(搾乳牛及び分娩予定日前70日間の乳用牛を除く)には体重1kgあたり200 μ gを頸部皮下に注射する。休薬期間は豚60日、牛70日である。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について

ドラメクチンは上記の通り国内では豚、牛の駆虫剤として使用されており、諸外国でも同様の目的で欧米を始めアジア、アフリカ等、全世界的に使用されており、JECFAで1 μ g/kg体重/日⁽³⁾、FDAでは0.75 μ g/kg体重/日⁽⁴⁾、EMAでは0.5 μ g/kg体重/日⁽⁵⁾のADIが設定されている。日本においてADI及びMRLの設定はされていない。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁶⁾

調査期間中のMedline等を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとされている。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁶⁾

豚に対する安全性について調査期間中に12,109頭、牛に対する安全性について調査期間中に567頭の調査が実施され、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

しかしながら、本製剤は豚の筋肉内もしくは牛の皮下に投与されるが、日本においてMRLの設定はなされていないことから、ドラメクチンのADI設定について別添の通り評価を実施した。

ドラメクチン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切と考えられる。

ドラメクチン 0.001mg/kg体重/日

<参考文献>

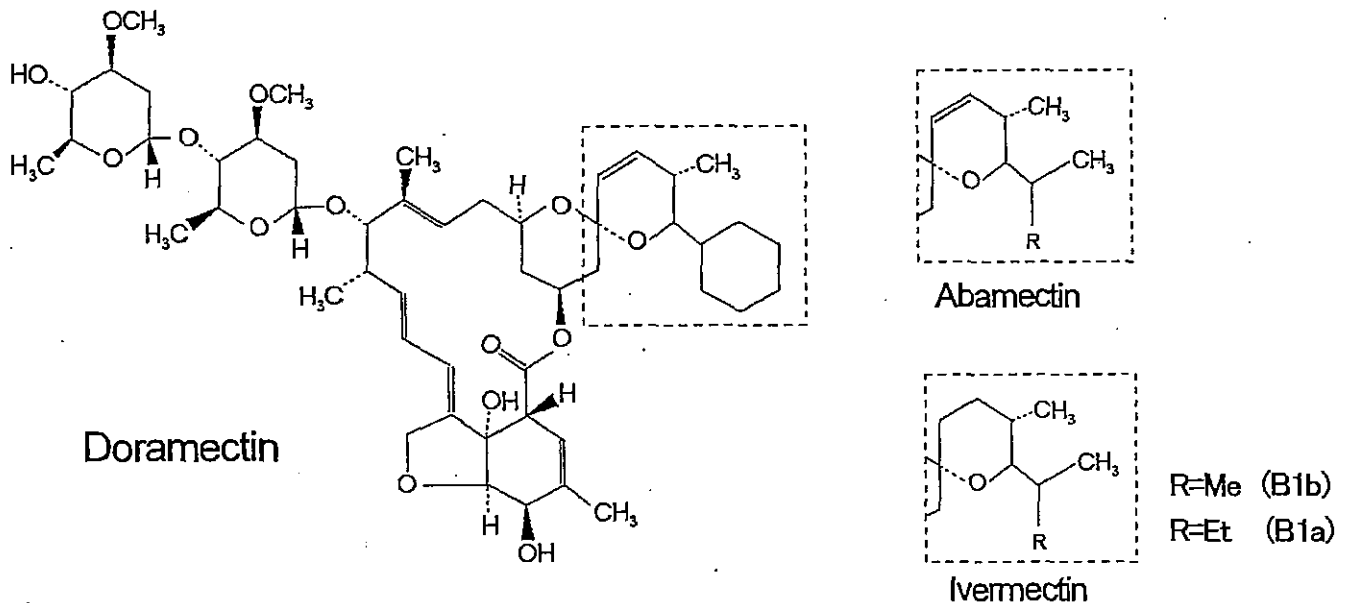
- (1) ドラメクチン 再審査申請書(未公表)
- (2) デクトマックス 再審査申請書(未公表)
- (3) WHO Food Additives Series 49, DORAMECTIN
- (4) 21CFR Parts 556.225 Doramectin
- (5) DORAMECTIN SUMMARY REPORT(2) ;EMEA
- (6) デクトマックス再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

(別添)

ドラメクチンの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1) 物質名⁽¹⁾



分子式 : $C_{50}H_{74}O_{14}$

分子量 : 899.13

常温における性状 : 白～淡黄褐色の結晶性粉末

融点 : $159^{\circ}C$

溶解度 : 溶解性 ジメチルアセトアミド又はメタノールに溶けやすく、ジエチルエーテルにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

蒸気圧 : nonvolatile

(2) 効能・効果^{(1),(2),(3)}

ドラメクチンは *Streptomyces avermitilis* の特定の株が産生するアベルメクチン類に属する化合物で、動物用の内寄生虫の駆除剤として利用されている。同じアベルメクチン類で極めて類似した構造を持つイベルメクチンが現在ヒト臨床において使用されている。また、同じく類似構造を持つアバメクチンは国内では使用されていないが、諸外国では農薬としての利用例がある。

アベルメクチン類は線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発する。作用機作としては、膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl^{-} イオンチャネルに作用して Cl^{-} イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。

(3) その他

ドラメクチンを主剤とする動物用医薬品は、国内の他、EU、米国をはじめ世界的にも広く使用されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける単回投与試験】⁽⁴⁾

Long-Evans ラット(各5匹/群)に3.1mg/kg 体重を混餌、5mg/kg 体重を懸濁液、5mg/kg 体重をごま油に溶解して単回経口投与したときの T_{max} は順に3、3、7時間であり、その時の C_{max} は0.06、0.06、0.36 μ g/mLであった。AUCは1.65、1.71、9.69 μ g \cdot h/mLであった。

【ウシにおける体内分布】⁽⁵⁾

ウシ(約8-10ヵ月齢の雌及び去勢雄計26頭)に³H 標識ドラメクチン 0.2mg/kg 体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を筋肉内投与し、投与後7、14、21、28、35、42日に筋肉、肝臓、脂肪、腎臓、注射部位について組織を採取し、総残留物、未変化体濃度を測定した。総残留物と未変化体の平均組織中濃度は投与後7日目では注射部位で最も高く(それぞれ2540、2300 ng \cdot eq/g)、次いで脂肪(551、493 ng \cdot eq/g)、肝臓(470、319 ng \cdot eq/g)、腎臓(108、96.2 ng \cdot eq/g)、筋肉(40、33 ng \cdot eq/g)であった。以後は経時的に減少し、42日目には注射部位(18、16.4 ng \cdot eq/g)、脂肪(23、16.7 ng \cdot eq/g)、肝臓(24、13.2 ng \cdot eq/g)、腎臓(4、3.11 ng \cdot eq/g)、筋肉(<3、<2.13 ng \cdot eq/g)となった。 $T_{1/2}$ は6-8日であった。総残留物に対する未変化体の割合は肝臓で53-68%、注射部位、脂肪、腎臓、筋肉で60-90%であり、大部分が未変化体であった。

【ウシにおける体内分布】^{(6),(7)}

ウシ(約5-6ヵ月齢の雌及び去勢雄計14頭)に³H 標識ドラメクチン 0.2mg/kg 体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を皮下投与し、投与後21、28、35日に筋肉、肝臓、脂肪、腎臓について組織を採取し、総残留物、未変化体濃度を測定した。平均組織中濃度は投与後21日目が高く、肝臓(それぞれ86、29 ng \cdot eq/g)で総残留物濃度が、脂肪(76、59 ng \cdot eq/g)で未変化体濃度が最高値を示した。筋肉(5、2.8 ng \cdot eq/g)、腎臓(14、6.1 ng \cdot eq/g)はこれらと比較して低い値であった。35日目には肝臓で(20、5 ng \cdot eq/g)、脂肪で(22、nd^c ng \cdot eq/g)、筋肉で(1、nd ng \cdot eq/g)、腎臓で(5、nd ng \cdot eq/g)となり、未変化体濃度は脂肪において1頭が^a18 ng/gを示した他は脂肪、腎臓、筋肉では検出限界(それぞれ15、2.5、1.0 ng \cdot eq/g)以下となった。総残留物に対する未変化体の割合は肝臓25-34%、脂肪61-75%、腎臓30-42%、筋肉で41-55%であった。

また、この実験を補足するために、ウシ(雌雄各2頭)に³H 標識ドラメクチン 0.2mg/kg 体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を皮下投与し、投与21日目の肝臓、脂肪中の代謝物を測定した。肝臓では、未変化体が67.6%検出され、3''-O-脱メチル化体は9.4%、24-メチル水酸化体は5.1%、24-メチル水酸化-3''-O-脱メチル化体は8.0%が検出された。脂肪では、未変化体が75%で、3''-O-脱メチル化体、24-メチル水酸化体、24-メチル水酸化-3''-O-脱メチル化体は検出されなかった。

【ウシにおける投与試験】⁽⁸⁾

ウシ(約5-6ヵ月齢の雌及び去勢雄計14頭)に³H 標識ドラメクチン 0.2mg/kg 体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を皮下投与し、血漿、胆汁、注射部位、排泄物中の総残留物及び未変化体濃度を測定した。投与前(0日)、投与後0.5、1、3、5、7、10、14日に血漿試料、21、28、35日に注射部位及び胆汁試料を採取した。排泄物の採取は24時間毎に投与後14日まで行った。総残留物及び未変化体の血漿中の C_{max} はそれぞれ62、

^a 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む。

^b 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む。

^c 4頭のうちの1例では18ng \cdot eq/gが検出された。(他の3例はND)

^d 未処理対照群の雌及び去勢雄各1頭を含む。資料25の被験ウシでもある。

43 ng·eq/ml、 $T_{1/2}$ は5.9、6.2日であった。注射部位では投与21日までに被験物質の99%以上が消失した(約122ng·eq/gまで低下)。胆汁では21日目に26、16.8 ng·eq/mlの最高値を示し、35日目には4、3 ng·eq/mlまで低下した。尿中に排泄された被験物質の量は0.9%であり、非常に少なかった。糞中には14日までに87%が回収された。糞の凍結乾燥の際に回収された水からトリチウム水は検出されなかったことから、標識ドラメクチンからのトリチウム交換は起こっておらず、標識部位の安定性は高いものと推定された。糞中の総残留物濃度は5日目に562 ng·eq/g、未変化体濃度は3日目319 ng·eq/gの最高値を示し、14日目にはそれぞれ239、133 ng·eq/gまで低下した。総残留物に対する未変化体の割合は33-80%であった。

【ブタにおける投与試験】⁽⁹⁾

ブタ(約3-4ヵ月齢の雌及び去勢雄計12頭)にドラメクチン0.3mg/kg体重(オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)を皮下及び筋肉内投与(各6頭)し、投与前、投与後8時間及び1、3、5、7、10、13日後に採血した。また21、28、35日目に各2頭から肝臓と脂肪を採取した。皮下及び筋肉内投与における血漿中の C_{max} はそれぞれ25.8、20.4 ng/ml、血漿における $T_{1/2}$ は5.9、6.5日であった。21、28、35日目に肝臓中濃度は皮下及び筋肉内投与において、19.3、22.5 ng/g、9.4、7.4 ng/g、4.3、2.8 ng/gであり、肝臓における $T_{1/2}$ は6.5、4.7日であった。同様に脂肪中濃度は65.7、78.6 ng/g、25.8、27.6 ng/g、6.8、12.9 ng/gであり、脂肪における $T_{1/2}$ は4.3、5.4日であった。

【ブタにおける投与試験】⁽¹⁰⁾

ブタ(体重50kgの去勢雄計5頭)に³H標識ドラメクチン0.3mg/kg体重(ミセル水溶液)を皮下投与し、投与後3、7、14、21日に肝臓、腎臓、脂肪、筋肉を採取し、総残留物、未変化体濃度を測定した。総残留物濃度はいずれの採取時においても脂肪が最も高く、次いで肝臓、腎臓、筋肉の順であったがいずれも経時的に減衰した。最も主要な放射活性は未変化体によると考えられた。投与3日後の肝臓サンプルのクロマトグラムでは、可溶性分画の72%が未変化体で検出された唯一の代謝物は3'-O-脱メチル化体であった。

【ブタにおける投与試験】⁽¹¹⁾

ブタ(体重50kgの去勢雄計5頭)に³H標識ドラメクチン0.3mg/kg体重(ミセル水溶液)を皮下投与し、血漿、胆汁、注射部位、排泄物中の総残留物及び未変化体濃度を測定した。血漿試料は投与後4、8、12、24、36、48、60時間に採取し、胆汁及び注射部位組織は投与後3、7、14、21日に採取した。尿については投与後2日、糞については7日までそれぞれ24時間毎に採取した。総残留物及び未変化体の血漿中の T_{max} は8時間で、その時の C_{max} それぞれ68、37 ng·eq/ml、 $T_{1/2}$ は4.3、4.3日であった。注射部位では投与7日までに被験物質の99%以上が消失した(143ng·eq/g。21日では38ng·eq/gまで低下)。胆汁の総残留物濃度は3日目に1022 ng·eq/gの最高値を示したが、21日目には110 ng·eq/gまで低下した。尿中には2日目までに投与量の0.5~1.4%が排泄され、糞中には7日目までに総残留物濃度で52%が排泄された。糞中総残留濃度は2日目に2009 ng·eq/gの最高値を示したが7日目には785 ng·eq/gまで減少した。糞中の未変化体の割合は13-21%であった。糞中の主要代謝物は3'-O-脱メチル化体であった。

【ラット、イヌ、ウシにおける代謝物同定試験】^{(2),(12),(13)}

³H標識ドラメクチンをSDラット(雄2匹)に5mg/kg体重(プロピレングリコール/グリセロールホルマール溶液:

^a 雌6頭、去勢雄6頭。うち雌2頭はけがや死亡時に使用するための予備である。

^f 未処理対照群の1頭を含む。

^g 肝臓及び脂肪組織について測定した。

^h 未処理対照群の1頭を含む。

経口)、ビーグル犬(雌1頭)に3.5mg/kg 体重(ごま油溶解:経口)、ウシ(雄5頭)に0.2mg/kg 体重(皮下)を投与し、肝臓、糞中の代謝物を測定した。またこれらとは別群のウシについて、脂肪中の代謝物を測定した。ラット、イヌは12時間毎に48時間まで糞を採取し、投与後48時間に肝臓を採取した。ウシは雄4頭について投与後7日まで、24時間毎に糞を採取した。1頭については投与後3日に肝臓を採取した。

糞中からは、未変化体がウシで24%、ラットで22%、イヌで6%、³H-O-脱メチル化体がウシで14%、ラットで19%、イヌで8%、24-メチル水酸化体がウシで5%、ラットで14%、イヌで5%、24-メチル水酸化-³H-O-脱メチル化体がウシで4%、ラットで16%、イヌで4%検出された。

肝臓からは、未変化体はウシで70%、ラットで18%、イヌで28%、³H-O-脱メチル化体はウシで9%、ラットで12%、イヌで12%が検出された。24-メチル水酸化体はウシ及びイヌでは認められなかったがラットで3%が検出された。24-メチル水酸化-³H-O-脱メチル化体はウシで7%、ラットで2%、イヌでは認められなかった。ウシの脂肪中にイベルメクチン投与時にみられる代謝物(24-イベルメクチン水酸化体の脂肪酸エステル)に類似したものが認められたが、脂肪中に占める割合は10%以下であった。

【ラット、イヌ、ブタにおける代謝物同定試験】⁽¹⁴⁾

³H 標識ドラメクチンをSDラット(雄2匹)に5mg/kg 体重(プロピレングリコール/グリセロールホルマール溶液:経口)、ビーグル犬(雌1頭)に3.5mg/kg 体重(ごま油溶解:経口)、ブタ(去勢雄4頭、雌雄各2頭)に0.3mg/kg 体重(去勢雄4頭にはミセル水溶液:皮下、雌雄各2頭にはオレイン酸エチル/ごま油溶液:筋肉内)を投与し、肝臓及び糞中の代謝物を測定した。ラット、イヌは12時間毎に48時間まで糞を採取し、投与後48時間に肝臓を採取した。ブタは去勢雄4頭について投与後7日まで、24時間毎に糞を採取した。うち1頭から投与後3日に肝臓を採取した。雌雄各2頭のブタについては投与後7日に肝臓を採取した。

糞中からは、未変化体がブタで10%、ラットで22%、イヌで6%、³H-O-脱メチル化体がブタで14%、ラットで19%、イヌで8%、24-メチル水酸化体がブタで8%、ラットで14%、イヌで5%、24-メチル水酸化-³H-O-脱メチル化体がブタでは認められず、ラットで16%、イヌで4%であった。

肝臓からは、未変化体はブタで28%、ラットで18%、イヌで28%、³H-O-脱メチル化体はブタで9%、ラットで12%、イヌで12%が検出された。24-メチル水酸化体及び24-メチル水酸化-³H-O-脱メチル化体はブタ及びイヌでは認められなかったがラットでそれぞれ3%、2%が検出された。投与後7日目に雌雄のブタから採取した肝臓中の残留物は主に未変化体で71%を占め、他は³H-O-脱メチル化体で20%であった。

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験

【マウス、ラットにおける急性毒性試験】⁽¹⁵⁾

ICRマウス、SDラットを用いた急性毒性試験が実施されている。急性毒性は投与経路及び投与形態によって大きな差を示した。

対象動物	投与経路	媒体	性別	LD ₅₀ mg/kg 体重 (95%信頼限界)
6週齢 ICRマウス 雌雄各5匹	経口	オレイン酸エチル/ごま油溶液	雄	112(86-145)
			雌	92(75-113)
	皮下		雄	331(239-456)
			雌	445(320-719)
	腹腔内		雄	37(28-47)
			雌	49(39-60)

¹資料25におけるウシの群。

6週齢 SDラット 雌雄各5匹	経口	オレイン酸エチル ゴマ油溶液	雄	64(57-71)
			雌	55(48-63)
	皮下		雄	234(203-268)
			雌	239(179-305)
	腹腔内		雄	44(36-45)
			雌	31(27-35)

【マウス、ラットにおける急性毒性試験】^{(2),(16)}

CD-1マウス、SDラットを用いた急性毒性試験が実施されている。急性毒性は投与経路及び投与形態によって大きな差を示した。

	投与経路	媒体	性別	LD ₅₀ (mg/kg 体重) (致死数/被験体数)
CD-1マウス	経口	CMC ^j	雌雄	>2000(0/3)
		ごま油	雌	250(0/3)-500(3/3)
		ごま油	雌	75(0/5)-200(5/5)
	腹腔内	CMC	雄	700(0/3)-1000(2/3)
		ごま油	雄	100(0/3)-250(3/3)
SDラット	経口	CMC	雄	1000(0/3)-2000(3/3)
			雌	500(0/3)-1000(2/3)
		ごま油	雄	50(0/3)-100(2/3)
			雌	100(1/3)-200(3/3)
	腹腔内	CMC	雄	≥300(1/3)
		ごま油	雄	50(0/3)-100(3/3)

また、マウスにおけるドラメクチンと類縁体であるアバメクチン、イベルメクチン、モキシデクチンの急性毒性が比較されている。ごま油を媒体として経口投与したときの無症状であった最大投与量はドラメクチンで25、アバメクチンで5、イベルメクチンで5、モキシデクチンで5mg/kg体重であった。歩様の異常、後肢の開脚、間欠的な振戦、運動失調、呼吸数減少、不定期呼吸もしくは呼吸困難等の中樞神経毒性が全てに認められたが、これらの症状が認められた最小の投与量は順に75、25、50、25mg/kg体重であった。最小致死量はドラメクチンが200mg/kg体重(5/5)、アバメクチンが75mg/kg体重(5/5)、イベルメクチンが75mg/kg体重(1/5)、モキシデクチンが75mg/kg体重(4/5)であった。LD₅₀は順に75-200、25-75、≥75、25-75mg/kg体重であった。これらの類縁物質間の比較ではドラメクチンは比較的低い毒性を示した。

(2) 亜急性毒性試験

【マウスを用いた92日間亜急性毒性試験】⁽¹⁷⁾

CD-1マウス(雌雄各10匹/群)を用いた混餌(0、100、200、300mg/kg体重/日^k)投与における92日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、試験期間中に200mg投与群の3匹、300mg投与群の9匹が死亡もしくは瀕死となったため安楽死させ、両投与群はそれぞれ投与開始後12日、19日に試験が打ち切られた。

一般的な臨床症状観察では、振戦、猫背姿勢、身繕いの減少、活動の低下が200mg以上投与群で認めら

^j カルボキシメチルセルロース

^k 純度94.1%。摂餌量から求められた実際の被験物質摂取量は83-121、154-191、221-322mg/kg体重/日であった。