

れた。

体重変化及び摂餌量では、200mg 以上投与群で体重の増加量抑制と飼料摂取量の減少が認められた。

血液学的検査では、特に被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、クレアチニンとBUNの高値が100mg 投与群で認められた。200mg 以上投与群ではこれらの変化は認められなかったが、試験が早期に打ち切られており、比較はできなかった。

臓器重量では、全ての投与群で雄では絶対及び相対、雌では相対肝臓重量の増加が認められた。精巢の絶対重量の減少もみられたが、病理組織学的異常を伴うものではなかった。

剖検及び病理組織学的検査では全投与群で核の大型化を伴う小葉中心性肝細胞肥大が認められた。死亡あるいは瀕死により安楽死にさせた動物では、リンパ器官(胸腺、腸間膜リンパ節、脾臓)のリンパ球溶解、骨髄の細胞減少、副腎皮質で壊死が認められた。

本試験と同時に、各群雌雄3匹の衛星群において血漿中の薬剤濃度が測定された。100mg 投与群では45日目に平衡に達し、その時の濃度は2.8µg/mLであった。200及び300mg 投与群における最高濃度は3.6、2.7µg/mLで顕著な増加は認められなかった。

全ての群で肝臓の重量増加及び病理組織学的な異常が認められたため、本試験におけるNOAELは求められなかった。

【ラットを用いた21日間亜急性毒性試験】⁽¹⁸⁾

SDラット(雌雄各5匹/群)を用いた皮下(0¹、5、10、15 mg/kg 体重/日;オレイン酸エチル/ゴマ油溶液)投与における21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、試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、10 mg 投与群の雌1例に投与21日目に鼻周囲の褐色物付着による汚れ、自発運動減少、15 mg 投与群の雌雄各1例に投与21日目に眼瞼及び鼻周囲の褐色物付着による汚れ、振戦、自発運動減少、音及び接触刺激に対する反応亢進を示した。また雄では流涙、腹臥もみられた。

体重変化、摂餌量では、10、15 mg 投与群に増加傾向がみられたが、一般臨床症状観察で振戦等が認められた15 mg 投与群の雌雄各1例については投与21日目に減少がみられた。また一般臨床症状観察で自発運動減少等が認められた10 mg 投与群の雌1例については投与21日目に体重減少がみられた。

眼検査に異常は認められなかった。

尿検査では一般臨床症状観察で振戦等が認められた15 mg 投与群の雌雄各1例において尿量の減少に伴った比重の軽度な上昇、たん白の中等度陽性反応がみられ、尿は弱酸性を示した。またこの雌についてはさらにビリルビン及びウロビリノーゲンの陽性反応、小円形細胞、移行上皮細胞が認められた。

血液学的検査に異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、15 mg 投与群の雄において血糖、総たん白質、アルブミン量、Tchoの高値、雌で血清クロールの低値がみられた。10 mg 投与群の雄で総たん白質の高値、雌で血清クロールの低値がみられた。

臓器重量では、肝臓において10 mg 以上投与群の雄及び15 mg 投与群の雌で相対重量の高値が認められた。

剖検では、溶媒対照群及び投与群の雌雄全例で投与部位の背部皮下がゼラチン状を呈していた。投与群において各群1、2例に肺に限局性、散在性、びまん性の暗色～赤色班がみられた。15 mg 投与群の雄1例

¹溶媒対照群、生理食塩液対照群の2群を設けている。

に膀胱内に不定形の白色沈殿物がみられた。

本試験における NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた 38 日間亜急性毒性試験】⁽¹⁹⁾

Long-Evans ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いた強制経口(0、2、5、10 mg/kg 体重/日^m;ごま油溶液)投与における 38 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、試験期間中に雌の 10mg 投与群の 3 例が猫背姿勢、運動失調、振戦、下腹部の尿汚染、嗜眠を示したため、途中で試験が打ち切られた。剖検の結果から 1 例については投与過誤が示唆された。

体重変化、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では、特に被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、10mg 投与群の雌雄で肝臓の相対重量の増加が認められたが、剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 5 mg/kg 体重/日であった。

血漿中の薬剤濃度は、10 日と 38 日ではほぼ同様であり、投与量順に約 0.5、1.6、3.0 µg/mL であった。

【ラットを用いた 92 日間亜急性毒性試験】⁽²⁰⁾

Long-Evans ラット(雌雄各 10 匹/群)を用いた混餌(0、30、40、50 mg/kg 体重/日ⁿ)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 30mg 投与群の 7 例、40mg 投与群の全例、50mg 投与群の 19 例が死亡もしくは瀕死となり安楽死された。

一般的な臨床症状観察では、有色の鼻汁、紅涙、尿による着色および振戦がすべての投与群で認められた。

体重変化では全ての投与群で体重増加量が著しく減少し、摂餌量も減少していた。

眼検査に異常は認められなかった。

血液学的検査では、40mg 以上投与群で赤血球の低値、全投与群で白血球、Hb、Ht の低値が認められた。

血液生化学的検査では、全投与群で BUN の高値、40mg 以上投与群の数匹に ALT、AST の高値、総たん白質の低値が認められた。

尿検査では、特に被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、全ての投与群で腎臓及び精巣の相対重量の増加が認められた。

病理組織学的検査では全ての投与群で腎臓の皮髄境界部のたん白円柱、ラットの慢性腎症、肝臓では壊死細胞、ヘモジデリン沈着大食細胞、肝細胞萎縮、副腎皮質の脂質減少が認められた。死亡あるいは安楽死された動物では剖検において体脂肪の減少が認められ、病理組織学的検査では胸腺、脾臓、腸間膜リンパ節におけるリンパ球減少、骨髄萎縮が認められた。少数の動物では胃のびらんが認められた。

本試験における NOAEL は求められなかった。

本試験と同時に、各群雌雄 5 匹の衛星群において血漿中の薬剤濃度が測定された。30 及び 40mg 投与群では試験期間中に濃度の上昇が認められ、4.6、5.8 µg/mL に達した。50mg 投与群では投与 16 日目に最高値に達し、その時の濃度は 4.1 µg/mL であった。

^m 純度 92.1%

ⁿ 純度 89.7-94.1%。摂餌量から求められた実際の被験物質摂取量は 16-32、11-49、14-59mg/kg 体重/日であった。

【ラットを用いた92～102日間亜急性毒性試験】⁽²¹⁾

多世代繁殖毒性試験に用いられたLong-Evans ラットのF₁児を選抜(雌雄各20匹/群)し、さらにドラメクチンを92～102日間強制経口(0、0.5、2、8 mg/kg 体重/日^P;ごま油溶液)投与することによる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、F₀母動物には0.1、0.3、1.0 mg/kg 体重/日(ごま油溶液)のドラメクチンが強制経口投与されており、F₁児は子宮内及び授乳中に間接的なドラメクチンの暴露を受けている。本試験期間中に死亡例は認められなかった。

体重変化では、試験開始時に8mg投与群(F₀母動物1.0mg投与群のF₁児)の体重が低値を示していたが、試験期間中に回復した。

摂餌量、眼検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では、特に被験物質投与に起因した異常は認められなかった。

臓器重量では、8mg投与群の雌雄において肝臓の絶対・相対重量が、雄で腎臓の相対重量の高値が認められた。

本試験におけるNOAELは2mg/kg 体重/日であった。

血漿中の薬剤濃度は投与3日目では用量順に0.07、0.4、2.5µg/mL、投与87日目では、0.1、0.7、3.2µg/mLであった。

【イヌを用いた91、92日間亜急性毒性試験】^{(22),(23)}

ビーグル犬(雌雄各4匹/群)を用いた強制経口投与(0、0.5、1、2 mg/kg 体重/日^Q;ごま油溶液)による91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2mg投与群の雌1匹が、拒食症、瞳孔反射の遅延、振戦、運動失調を呈し、23日目に試験が打ち切られた。

全ての投与群で瞳孔反射の遅延が認められ、用量順に1、2、5匹が散瞳と診断された。

その他、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、心拍数、呼吸数、直腸温、心電図、血圧、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査では、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

全ての投与群で眼に対する影響が認められたため、本試験におけるNOAELは特定できなかった。血漿中の薬剤濃度は投与30日目では用量順に0.29、0.5、1.1µg/mL、投与90日目では、0.23、0.3、0.6µg/mLであり、用量相関的な増加を示したが、投与30日目の値が投与90日目よりも高値を示した。

先の試験において散瞳に対するNOAELが決定できなかったため、さらに散瞳の発現状況を検索する目的で低用量の投与群を設定した追加試験が実施された。ビーグル犬(雌雄各3頭/群)を用いた強制経口投与(0、0.1、0.3mg/kg 体重/日^R;ごま油溶液)による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、0.3mg投与群の雌1頭における軽度から中程度の散瞳のみで、これはほぼすべての投与期間を通じて認められた。その他、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、心拍数、呼吸数、直腸温、心電図、血圧、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査に、特に被験物質の投与に起因した異常は認められなかった。

本試験におけるNOAELは0.1mg/kg 体重/日であった。

^Q 雄は93～96日間、雌は99～102日間実施した。

^P 純度92.5%

^Q 純度92.5%

^R 純度92.5%

血漿中の薬剤濃度は30日目では用量順に0.06、0.29 μ g/mL、投与90日目では、0.1、0.28 μ g/mLであった。

(3)慢性毒性試験⁽²⁴⁾

慢性毒性試験、発がん性試験は実施されていないが、極めて構造の類似したアバメクチンにおけるマウス、ラットを用いた2年間発がん性試験/慢性毒性試験において発がん性は認められていない。また、認められた毒性影響はマウスで8mg/kg体重/日で認められた体重増加抑制(NOAEL4mg/kg体重/日)、ラットで2mg/kg体重/日で認められた非進行性の振戦(NOAEL1.5mg/kg)と報告されている。

(4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

【ラットを用いた2世代繁殖試験】^{(25), (26), (27)}

3試験が実施されている。

Long-Evansラット(雌雄各45匹/群)を用いた強制経口投与(0、1.5、3、6mg/kg体重/日⁵;ごま油溶液)による2世代試験が実施されている。

被験物質はF₀世代では雄には交配の10週前から交配期間終了まで、雌には交配の2週前から交配中及び授乳中に投与した。

親動物の体重増加、摂餌量に投与の影響は認められなかった。

交尾までに要した日数、交尾率、妊娠率、妊娠期間に投与の影響は認められなかった。

産児(F₁)数に投与の影響は認められなかったが、3mg以上投与群で児生存率は生後時間の経過と共に用量依存的に低下し、生後7日までにほとんどの児が死亡した。1.5mg投与群では生後7日までの児生存率に影響は認められなかった。3mg以上投与群では児体重が著しい低値を示し、1.5mg投与群の児体重は対照群よりも16%低かった。実験続行が不可能となったため、分娩後7日以降の投与を中止した。

授乳中の児への影響を観察するために、分娩後12日に18例の対照群F₀母ラットを6群に分け(8児/母体)、0、0.25、0.5、1、3、6mg/kg体重/日の本薬をF₀の授乳12-21日に投与したところ、児の生存率に投与の影響は認められなかったが、6mg投与群では児体重増加抑制が認められた。

Long-Evansラット(雌雄各45匹/群)を用い、0、0.1、0.3、1mg/kg体重/日(ごま油溶液)を強制経口投与して、さらに低用量の試験が実施された。

F₀世代では、雄の交配前10週から交配終了まで、雌には交配2週前から分娩後21日まで投与した。生後4日にF₁児を各腹8匹に調整し、生後21日の離乳時に雌雄各25匹/群のF₁動物をF₂世代を得るために選抜し、その後F₀と同様に本薬を強制経口投与した。

F₀親動物の体重増加量、摂餌量、肉眼的検査、及び交尾率、妊娠率、妊娠期間に影響は認められなかった。F₁の産児数、児生存率に差は認められなかったが1mg投与群では生後21日の児体重に低値がみられた。

一方、F₁世代では交尾率に投与の影響は認められなかったが、妊娠率が全ての群、特に対照群で低かった(28%)。このため、対照群について膣スミアを5日間観察後再度交配したが、7/24匹では発情周期が不規則であり、1回目と同様に妊娠率は低かった(21%)。

全ての試験群でF₂産児数が通常より少なかったが、その後の児生存率に本薬の影響は認められなかった。

⁵ 純度 92.5%

¹ 純度 92.5%

た。1mg 投与群の F₂ 児の体重は生後 21 日に低値を示したが肉眼的検査では異常は認められなかった。

生後 21 日に各母体の雌雄各 1 例の F₂ 児について感覚機能検査を行ったところ、異常はみられなかった。

先の試験で、F₁ 世代の妊娠率低下が認められたため、再度試験が実施された。Long-Evans ラット(雌雄各 45 匹/群)を用い、0、0.1、0.3、1 mg/kg 体重/日^u(ごま油溶液)を強制経口投与した。

F₀ 世代では、雄には交配前 10 週から交配終了まで、雌には交配前 2 週から分娩後 21 日まで投与した。生後 4 日に各腹 8 匹に F₁ 児を調整し、生後 21 日までほ育させた。生後 21 日の離乳時に雌雄各 30 匹の F₁ 動物を F₂ を得るための交配用に選抜した。離乳後の F₁ 動物には各濃度のドラメクチンを F₀ と同様に投与した。F₁ 動物は F_{2a} を得るために 17 週齢、F_{2b} を得るために 28 週齢に交配させた。

F₀ 親動物の体重増加量、摂餌量、肉眼的検査、及び交尾率、妊娠率、妊娠期間に影響は認められなかった。また、F₁ 児の生存、成長に投与の影響は認められなかった。

F₁ 世代の交配では、交尾率、妊娠期間に投与の影響は認められなかったが、妊娠率が対照群を含む各群で低く、1 回目の交配では 55.2-79.3%、2 回目の交配では 35.7-57.1%であった。

F_{2a}、F_{2b} 児とも、産児数、授乳期間中生存率に試験群間の差は認められなかったが、体重は 1mg 投与群で低値を示した。各母体の雌雄各 1 例の F_{2a} 児について感覚機能検査を行ったところ、異常はみられなかった。また、F_{2a}、F_{2b} 児の肉眼的検査では内臓、外表に異常は認められなかった。

以上の試験から、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における NOAEL は 0.3mg/kg 体重/日であった。

【妊娠ラットを用いた新生児に対する特殊試験】^{(28), (29)}

妊娠ラット(Long-Evans ; 7 匹/群)にドラメクチン(0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日^v; ごま油溶液)を妊娠 2 日から分娩後 3 日の間強制経口投与し、母動物の母乳、血液、脳を最終投与後 3-4 時間に、児の血液及び脳を最終投与 24 時間後に採取した。

ドラメクチンの血漿中濃度は母動物でより高かったが、脳内濃度は児で高い傾向が認められた。血漿/脳の濃度比は母動物で約 16、児では約 2 であり、新生児の中枢神経はよりドラメクチンの暴露を受けやすいと推定された。また、母乳/血漿の比は約 2-3 であり、母乳中に分泌されやすいことが示唆された。

妊娠 Long-Evans ラット(10 匹/群)に、0、0.1、0.2、0.5、1 mg/kg 体重/日^x(ごま油溶液)を妊娠 4 日から授乳終了まで強制経口投与したところ、投与に関連した影響としては 1mg 投与群の児体重の低値のみみられただけであった。

【マウスを用いた催奇形性試験】⁽³⁰⁾

CD-1 マウス(20 匹/群)の妊娠 6-13 日に強制経口(0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日^y; ごま油溶液)投与して催奇形性試験を実施した。

試験期間中を通じて、母動物に死亡例はなく、一般状態、体重に異常は認められなかった。

統計学的に有意ではないが、胚死亡率が 6mg 投与群で増加した。胎児の体重及び奇形の発生率に投与

^u 純度 92.5%

^v 対照群は 2 匹

^w 純度 92.5%

^x 純度 92.5%

^y 純度 92.1%

の影響は認められなかった。

6mg 投与群の衛星群 10 匹について母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度を妊娠 13 日に測定した。母体血漿中濃度は最終投与後 1 時間では 0.088-0.28 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、6 時間では 0.37-0.58 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。羊水中の濃度は最終投与 6 時間後で不検出から 0.019 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、胎児における濃度は不検出から 0.12 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

本試験において、母動物における NOAEL は 6mg/kg 体重/日以上、胎児における NOAEL は 3mg/kg 体重/日であった。また催奇形性は認められなかった。

【ラットを用いた催奇形性試験】⁽³¹⁾

SDラット(20 匹/群)の妊娠 6-15 日に強制経口(0、1.5、3、6 mg/kg 体重/日^z;ごま油溶液)投与して催奇形性試験を実施した。

母動物の体重で、投与群において高値が認められた。胎児体重に差は認められなかった。

胚死亡率が 6mg 投与群で軽度増加したが背景データの範囲内であった。

胎児の形態学的検査では、13 肋骨化骨遅延、波状肋骨、舌骨及び第 5 中手骨化骨遅延、尿管及び腎盂拡張の発現頻度が本薬投与群でわずかに増加したが、用量相関性はなく、背景対照の範囲内であった。

6mg 投与群の衛星群 10 匹について母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度を妊娠 15 日に測定した。血漿中濃度は最終投与後 1-5 時間で 0.41-1.27 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、羊水中の平均濃度は最終投与後 5 時間で 0.014 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、胎児における濃度は 0.27-1.1 $\mu\text{g}/\text{g}$ であった。

本試験において、母動物及び胎児における NOAEL は 6mg/kg 体重/日以上であった。また催奇形性は認められなかった。

【ウサギを用いた催奇形性試験】⁽³²⁾

ニュージーランドホワイト種ウサギ(20 匹/群)の妊娠 7-18 日に強制経口投与(0、0.75、1.5、3 mg/kg 体重/日^{aa};ごま油溶液)して催奇形性試験を実施した。

母動物の死亡は認められなかったが、1.5mg 以上投与群で摂餌量が減少し、3mg 投与群では母体重の低値が認められた。

胚死亡率、胎児体重に投与の影響は認められなかった。外表奇形として口蓋裂、アザラン肢症、合指症等が認められたが、これらの発現頻度は極めて低いか、背景データの範囲内であったことから、投与の影響とは考えられなかった。恥骨の化骨遅延の発現頻度が 1.5mg 以上投与群でわずかに上昇した。

3mg/kg 体重/日を妊娠 7-18 日に投与した 4 匹について母動物の血漿、羊水及び胎児におけるドラメクチン濃度を妊娠 18 日に測定した。血漿中濃度は最終投与 1、3、5 時間後に測定され 0.126-0.838 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であった。最終投与 5 時間後の測定では羊水及び胎児からは検出されなかった。

本試験において、母動物及び胎児における NOAEL は 0.75mg/kg 体重/日であった。また催奇形性は認められなかった。

(5) 遺伝毒性試験

変異原性に関する各種の *in vitro* 試験の結果を次表にまとめた。

^z 純度 92.1%。

^{aa} 純度 92.1%。

【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

in vitro 試験

試験	対象	投与量	結果	文献
Ames 試験 ^{bb}	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100	0.02~10 mg/plate(-S9)	陰性	33
		0.005~2 mg/plate(+S9) ¹	陰性	
		0.2~4mg/kg 体重を腹腔内投与したマウス尿	陰性	
	<i>S. typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98, TA100, <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	9.8~5000µg/plate(±S9)	陰性	34
前進突然変異試験 (Tk)	L5178Y マウスリンフォーマ	8~35 µg/mL(-S9)	陰性	33
		13~62µg/mL(+S9)	陰性	
不定期 DNA 合成(UDS)	ラット初代培養肝細胞(-S9)	1.7~20 µg/mL ²	陰性	33

1 マウス及びラット肝臓から調製したS9を使用

2 15、20µg/mLでは細胞毒性がみられた。

in vitro の試験においては、Ames 試験、マウスリンフォーマを用いた前進突然変異試験(Tk、染色体欠失も検出可能)、ラット肝細胞におけるUDS試験のいずれも陰性を示した。

in vivo 試験

試験系	試験対象	投与量	結果	文献
小核試験	マウス骨髄	500~2000mg/kg 体重/日 3日間経口	陰性	35

上記の通り、げっ歯類を用いた *in vivo* の小核試験では陰性であった。

以上のように、*in vitro* における各種の遺伝子突然変異試験、*in vivo* の小核試験でいずれも陰性であることから、ドラメクチンは遺伝毒性を有さないものと考えられる。

(6)一般薬理試験^{(2), (36), (37), (38), (39), (40)}

コリー犬(2頭/群)を用いた安全性試験では、0.25mg/kg 体重/日までの投与では被験物質投与の影響は認められなかったが、0.5mg/kg 体重/日の投与では嘔吐、鼻口部の湿り、瞳孔拡張、ふらつきが認められた。

その他、利尿に及ぼす影響がSDラット(10匹/群)を用いて、腸管輸送能に及ぼす影響がCD-1マウス(10匹/群)を用いて、動脈血ガスに及ぼす影響がSDラット(10匹/群)を用いて検討されているが、0.1~1.0mg/kg 体重の投与において影響は認められなかった。

また、皮膚刺激性試験及び眼試験についてウサギ(各3匹)を用いて実施した。皮膚刺激性試験では、ごくわずかな紅斑がみられたが、投与72時間後には正常に戻った。眼試験では、投与1時間以内に角膜、結膜がわずかに赤くなり、結膜浮腫、虹彩炎がみられたが、これらの変化は6時間以内に快方に向かい、48時間後には正常に戻った。

(7)ヒトにおける知見について

^{bb} マウスまたはラットの肝臓から調整されたS9を使用

【ヒトにおけるアベルメクチン類の毒性影響】

ドラメクチンは動物専用の内寄生虫の駆除剤でありヒトにおける臨床使用例はないが、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。現在、アベルメクチン類には数種が知られているがそれらの作用機作は同様であると考えられている。

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、膜貫通性のグルタミン酸開口型Cl⁻イオンチャンネルに作用してCl⁻イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。また、GABA 開口型や他のリガンド開口型 Cl⁻チャンネルとも結合する。GABA はほ乳類においても主要な中枢神経系の抑制性神経伝達物質であり、ほ乳類の GABA 開口型 Cl⁻チャンネルとも、親和性は低いものの、結合すると考えられている。

イベルメクチンの臨床で認められた副作用はほとんどが寄生虫と関連するものであり、薬剤そのものについての副作用は極めて多量の投与時に認められる嗜眠、運動失調、散瞳等の中枢神経症状のみとされている。^{(2), (3), (41)} これらの中枢神経症状は、前述の作用機作から推測されるものであるが、ドラメクチンのイヌにおける毒性試験でも認められている。

また、12名の健康男性ボランティア(18-50歳)における12mg^oのイベルメクチン錠剤の経口投与が報告されているが、この試験におけるT_{max}は3.6時間、その時のC_{max}は46ng/mLであり、臨床上的悪影響は認められなかったとされている。⁽⁴¹⁾

【P-糖たん白質の遺伝子多型について】

P-糖たん白質は消化管、脳関門を始め種々の組織に存在し、脂溶性物質を能動的に細胞内から細胞外へ排出することが知られている。P-糖たん白質によって輸送される基質の特異性は明確でないが、近年特定の動物の亜母集団におけるアバメクチンやイベルメクチンと言ったアベルメクチン類による中枢神経毒性の高感受性とP-糖たん白質の発現量及び機能性が関与していることが明らかにされてきた。

例えば、コリー犬の特定の亜母集団はイベルメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いことが知られていたが、この亜母集団にはP-糖たん白質をコードするMDR1遺伝子の4塩基対の欠損があることが明らかとされた⁽⁴²⁾。また、CF-1マウスの特定の亜母集団がアバメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いことが知られていたが、この亜母集団は特定のP-糖たん白質を産生しない(*mdr1a(-/-)*)ことが明らかにされた⁽⁴³⁾。これらのことから、アベルメクチン類に対する感受性の差に機能性を有するP-糖たん白質が関与することが示唆されている。

ヒトにおいても種々のMDR1遺伝子多型が知られており、いくつかの遺伝子型がMDR1の発現量に影響を与え、基質であるジゴキシンやフェキソフェナジンの経口投与における血漿中濃度に影響することが報告されている^{(41), (44), (45)}。このうち3435位と2677位の一塩基多型(SNP)とMDR1発現量、機能性との関連については種々の報告が行われているが結果はやや錯綜している。例えば、3435位についてはC3435T^{dd}が消化管におけるMDR1の発現量を低下させるとする報告があるが⁽⁴⁴⁾、逆に増加させたとの報告もあり⁽⁴⁵⁾、また胎盤における発現量については影響がなかったと報告されている⁽⁴⁶⁾。2677位についてはG2677T^{ee}が薬物排泄能力を増加させると報告されている⁽⁴⁶⁾。一方、胎盤における発現量はやや低下すると報告されている⁽⁴⁶⁾。

JECFAでは、ヒトにおけるMDR1のSNPの影響の程度については著しいものではない(「modest」と表現)

^o 150-200µg/kg 体重

^{dd} 3435位のCからTへの点変異。アミノ酸をコードしておらず、MDR1たん白質そのものに変化はない。

^{ee} 2677位のGからTへの点変異。これに伴いAla→Serのミスセンス変異が起こることから、機能性の変化も想定されている。

が、ある特定の集団がアベルメクチン類に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ている。しかしながら、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も考慮のうえ、神経影響の 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。

JECFA で参照された論文は Caucasian を対象としたものであるが、その後報告された日本人における MDR1 の SNP との比較では、3435 位の変異の頻度はほぼ同様で、2677 位については頻度がやや高いと報告されている⁽⁴⁵⁾。先に記したように、2677 位の変異は胎盤における MDR1 の発現量の低下と関連するとの報告がある一方、アミノ酸の変異により薬物排出能力は向上するとされている。

3. 食品健康影響評価について

【繁殖毒性及び催奇形性について】

繁殖毒性及び催奇形性については、ラットの 2 世代繁殖試験、マウス、ラット、ウサギの催奇形性試験が実施されている。ラットの繁殖試験では、親動物の生殖能力に被験物質投与の影響はみられなかったが、児動物に体重増加抑制が認められ、NOAEL は 0.3mg/kg 体重/日であった。

マウス、ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかった。

【遺伝毒性／発がん性について】

発がん性試験については実施されていない。

しかしながら、ドラメクチンは *in vitro* の Ames 試験、マウスリンフォーマを用いた前進突然変異試験 (TK)、不定期 DNA 合成試験、*in vivo* の小核試験(マウス骨髄)のいずれにおいても陰性であり、遺伝毒性はないと考えられる。また、90 日までの亜急性毒性試験において発がん性を疑わせる知見は認められなかった。また、極めて類縁の化合物であるアバメクチンでも遺伝毒性は陰性であり、かつげっ歯類を用いた 2 種の発がん性試験において発がん性は認められていない。同じく類縁の化合物であるイベルメクチンについては比較的長いヒト臨床における使用歴があるが、腫瘍に関連した副作用は知られていない。

これらのことから、発がん性試験を欠いていても ADI の設定は可能であると判断された。

【毒性学的影響のエンドポイントについて】

報告された各種の毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の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 は 0.1mg/kg 体重/日であった。ヒトにおけるアベルメクチン類の臨床上の副作用として、多量の投与時に認められる嗜眠、運動失調、散瞳等の中樞神経症状が指摘されており、イヌで認められた散瞳はヒトにおけるドラメクチンの影響評価の指標としても適当であると考えられる。

【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

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 は 0.1mg/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枢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 *MDR1* の SNP 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 *MDR1* 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 0.1mg/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。

【食品健康影響評価について】

以上より、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 0.001 mg/kg 体重/日

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	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
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリックAMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C_{max}	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(→AST)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(→ALT)
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MBC	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
$T_{1/2}$	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T_{max}	最高血(漿)中濃度到達時間

<参考文献>

1. ドラメクチンの物理的・化学的試験；ファイザー社 社内資料
2. WHO : Food Additives Series 36, 1995. Doramectin
3. JW Tracy and LT Webster, Jr 2001 ; 蠕虫症の化学療法に用いられる薬物 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版 ; 廣川書店
4. Comparison of Dosing Vehicles for Oral Exposure of Rats to UK-67,994
[Study # 87-657-07] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
5. [^3H]-ドラメクチンを筋肉投与したウシの投与部位および可食部組織中放射能標識残留物の消失試験
[Study # 1535N-60-93-016] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
6. [^3H]-UK-67,994 のウシにおける可食部組織中放射能標識残留物の消失試験
[Study # 1535N-60-89-009] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
7. Identification of Residues of Doramectin in Liver and Fat of Cattle Sacrificed 21-days Following SC Administration of [^3H]-Doramectin at 0.2 mg/kg.
[Study # CM-93-01] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
8. [^3H]-UK-67,994 のウシにおける体液および排泄物中放射能標識残留物の消失試験
[Study # 1535N-60-89-010] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
9. UK-67,994 (ドラメクチン) のブタにおける組織内残留および血漿薬物動態
[Study # 1523E-60-89-002] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
10. UK-67,994 (ドラメクチン) のブタにおける可食部組織放射能標識薬物残留試験
[Study # 1525B-60-88-007] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
11. UK-67,994 (ドラメクチン) のブタにおける投与部位および排泄物中の放射能残留試験
[Study # 1525B-60-88-006] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
12. ウシ、犬およびラットにおける ^3H -ドラメクチンの比較代謝試験
[Study # CM-92-01] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
13. EMEA : COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, Doramectin, SUMMARY REPORT(1)~(5), 1997~2001
14. ^3H ドラメクチンのブタ、イヌおよびラットにおける比較代謝試験
[Study # CM-93-02] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
15. Doramectin 注射剤の急性毒性試験
[Study #s 94-67-01, 94-67-02] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
16. UK-67,994 (Doramectin), UK-178,201 (Ivermectin), UK-137,541 (Abamectin), and UK-84,709 (Moxidectin): Single Dose Oral Toxicity Study in Albino (CD-1) Mice
[Study #s 94-657-29] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
17. UK-67,994 (Doramectin): Three Month Range Finding Feeding Study in CD-1 Mice
[Study # 92-657-27] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
18. Doramectin 注射剤のラット皮下3週間毒性試験
[Study # 94-67-12] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
19. Doramectin (UK-67,994) のラット経口5週間毒性試験
[Study # 88-657-11] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
20. UK-67,994 (Doramectin): Three Month in Feed Study in Long-Evans Rats

- [Study # 92-657-26] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
21. Doramectin (UK- 67,994) のラット経口3 ヶ月毒性試験
[Study # 89-657-17] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 22. Doramectin (UK- 67,994) のビーグル犬経口3 ヶ月毒性試験 (試験 1)
[Study # 88-657-13] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 23. Doramectin (UK- 67,994) のビーグル犬経口3 ヶ月毒性試験 (試験 2)
[Study # 89-657-19] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 24. Abamectin (Pesticide residues in food: 1992 evaluations Part II toxicology)
 25. UK-67-994; A two-generation gavage study in Long-Evans rats (terminated after first generation)
[Study # 88-657-12] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 26. UK-67-994; Two generation study in Long-Evans rats (terminated prior to completion)
[Study # 88-657-15] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 27. UK-67-994; A two-generation gavage study in Long-Evans rats
[Study # 89-657-20] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 28. UK-67,994; An Exploratory Lactation Study in Long-Evans Rats
[Study # 89-657-18] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 29. UK-67,994; Range Finding Fetal/Neonatal Toxicity Study in Long-Evans Rats
[Study # 88-657-16] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 30. Doramectin (UK- 67,994) のマウス催奇形性試験
[Study #s 88091, 88092] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 31. Doramectin (UK- 67,994) のラット催奇形性試験
[Study #s 88079, 88080] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 32. Doramectin (UK- 67,994) のウサギ催奇形性試験
[Study #s 88106, 88107] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 33. UK-67-994; Genetic Toxicology Report
[Study # 87-657-02] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 34. Doramectin の細菌を用いた復帰変異試験
[Study # 91-67-81] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 35. Doramectin (UK- 67,994) の小核試験
[Study # 90-657-21] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 36. ドラメクチンの一般薬理作用 (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 37. ラットの尿量および尿中電解質排泄に及ぼすドラメクチンの影響 : Pharmakon Laboratories
[Study # PH209-PZ-001-91] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 38. ラットの動脈血中ガス分圧および pH に及ぼすドラメクチンの影響 : Pharmakon Laboratories
[Study # PH1051-PZ-001-91] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 39. マウスの小腸輸送能に及ぼすドラメクチンの影響 : Pharmakon Laboratories
[Study # PH239-PZ-001-91] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 40. Doramectin (UK-67,994): Acute Dermal and Ocular Irritation Studies in Albino Rabbits
[Study # 91-657-22] (unpublished) : ファイザー社 社内資料
 41. WHO : Food Additives Series 49, 2002. Doramectin
 42. KL Mealey et al. (2001) ; Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene.