

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)

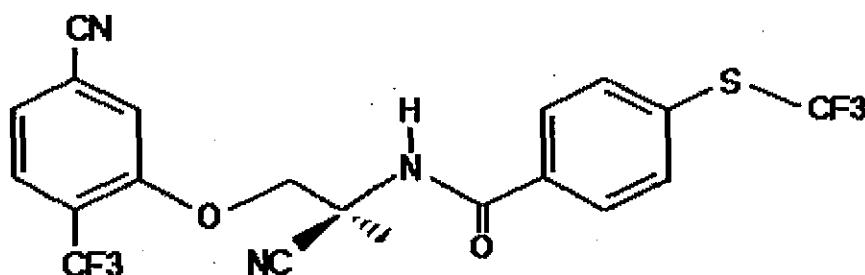
4. 分子式

$C_{20}H_{13}F_6N_3O_2S$

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*¹の神経筋に対し、きわめて迅速かつ強力な浸透作用を有し、哺乳類に存在しない線虫類にのみ見出される特異的な受容体と結合することにより虫体を麻痺させる。このことから、羊用消化管線虫駆除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。

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

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¹⁴C-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*1	0.5	血液	投与0.083、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、168時間後
単回経口*2	2.5		投与0.25、0.5、1、2、4、8、24、48、72、96、168時間後
単回経口*3	50		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
単回静脈内*1	0.5	糞・尿	投与0~24、24~48、48~72時間後
単回経口*2	2.5		
単回経口*3	50		
単回経口 胆汁排泄	2.5	尿、胆汁及び糞	投与24、72及び168時間後
単回経口	2.5	全身	投与168時間後
反復経口	2.5 mg/kg 体重/日×7日		
単回経口*4	2.5		

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

① 吸収

単回静脈内投与では、血中放射活性濃度は速やかに減少し、全血及び血漿においてど

ちらも投与 24 時間後までにそれぞれ初期値 (0.262 及び 0.386 $\mu\text{mol/L}$) 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_{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_{max} の約 10 % に減少し、総放射活性の終末 $T_{1/2}$ はそれぞれ約 55 及び約 60 時間であった。7 日間反復経口投与においても同様の動態が認められた。

表 2 ラットの ^{14}C -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_{max} (h)	C_{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}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}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}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}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²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。

² 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¹⁴C-モネパンテル投与後の各組織中放射活性濃度 (nmol/g)

最終 投与後	組織 投与	毛包	肝臓	皮下組織	白色脂肪	褐色脂肪	皮膚	腺胃	唾液腺
		24時間	単回	0.13	0.12	0.082	0.074	ND	0.050
	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³

各試料中に認められたモネパンテルの代謝物を表4に示した。

投与24時間後の血漿を分析したところ、単回静脈内 (0.5 mg/kg 体重) 及び単回経口投与 (2.5 及び 50 mg/kg 体重) において、それぞれ 31、10 及び 12% の未変化体 (¹⁴C-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 ¹⁴C-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	M2 、数種の微量代謝物
尿	M2 以外の代謝物*、M2 以外の代謝物、その他微量代謝物
糞	M2 以外の代謝物*、M2、その他微量代謝物
胆汁	M2 以外の代謝物*、M2 以外の代謝物、その他微量代謝物

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

³ 本剤の一部の代謝物等については、「食品安全委員会の公開について (平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定) に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある。」ことから、本評価書には具体的な物質名等を記載していない。

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

表6 ラットにおける¹⁴C-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 _{max} (h)	C _{max} (μmol/L)	投与 6 時間後の放射活性 濃度(μmol/L)	投与 96 時間後の放射活性 濃度(μmol/L)
全血	10	2	1.26	1.21	0.004
血漿		2	1.80	1.67	0.004

n=3

② 分布・代謝・排泄（反復経口投与試験）

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

表7 ラットにおける¹⁴C-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 6 h 後)	総排泄率* (0~150 h)
Group 1	2	雄	3.21±0.27	83.11±2.34	12.28±0.12	86.50
Group 2		雌	5.46±0.91	71.59±2.08	10.49±2.60	78.05
Group 3	3	雄	2.79±0.11	78.00±3.28	12.42±0.42	80.99
Group 4		雌	5.21±0.82	63.40±2.75	9.03±0.59	69.69

*：ケージ洗浄液を含む総放射活性回収率

n=4

最終投与 6 時間後の各組織中放射活性濃度（単位：μg・eq/g）は、各グループにおいて概ね肝臓>脂肪>副腎>卵巣>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⁴（2.5 mg/kg体重）、単回経口（12.5 mg/kg体重）及び単回経皮投与（12.5 mg/kg体重）し、経時的にモネパンテル及び主要代謝物であるM2の血中濃度をLC/MSにより調べた。採血は、静脈内投与では、投与1日前、投与0.05、0.5、1、1.75、2.05（2回目投与3分後）、2.42、2.55（3回目投与3分後）、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_{max}（413 ng/mL）に達し、モネパンテルの生物学的利用率は10%で

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

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-∞} (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-∞} (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-∞} (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 ^{14}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)⁵ し、投与後 12 日間にわたり経時的に排泄物 (毎日) 及び血液 (投与前、投与 8 時間、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

^{14}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 ^{14}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*1 (%)	糞*1 (%)	組織*2 残留合計 (%)	ケージ洗浄液 (%)	合計*3 (%)
羊 A	1.659	16.6	70.5	27.1	0.12	114.2
羊 B	4.602	39.4	52.9	16.7	0.07	109.1

*1 : 投与後 12 日の累積回収率

*2 : 血液、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、皮膚、被毛

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

② 血液、排泄物及び組織中代謝物

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

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

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}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}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	/	/	/	
	L	2	14	1.14				実施
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 ¹⁴C-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 ¹⁴C-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}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}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 _{1/2} (h)		105
Vdss (L/kg)	7.36	31.2

モネパンテル及びM2の糞中クリアランスは、それぞれ約0.05及び0.08 L/h/kgで、1 mg/kg 体重経口投与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 _(0-7d) モネパンテル (ng・h/mL)	AUC _(0-7d) 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 羊のモノペ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	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)にモノペンテルを単回経口投与(3.75 mg/kg体重)し、M2の主要組織（肝臓、腎臓、筋肉、腎臓脂肪及び皮下脂肪）中残留についてHPLCにより経時的（投与7、19、29、40、70及び77日後）に解析した。

各組織中M2濃度を表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 羊のモノペ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	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。