

※ 食品安全委員会における評価結果(案) パブリックコメント平成 20 年 12 月 5 日まで募集

資料 5-1

(案)

動物用医薬品評価書

エプリノメクチン

2008年11月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

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	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る知見の概要	7
1. 薬物動態	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（牛）	8
(3) 血漿タンパク結合率（牛）	10
2. 残留試験	10
(1) 残留試験（牛）	10
(2) 残留試験（乳汁）	12
3. 急性毒性試験（マウス及びラット）	12
4. 亜急性毒性試験	13
(1) 6週間亜急性毒性試験（イヌ）	13
(2) 14週間亜急性毒性試験（イヌ）	13
(参考1) 23日間亜急性毒性試験（ラット）	14
(参考2) 4週間亜急性毒性試験（ラット）	15
(参考3) 14週間亜急性毒性試験（ラット）	15
5. 慢性毒性／発がん性試験	16
(1) 53週間慢性毒性試験（イヌ）	16
(参考1) エマメクチンの547～550日間（78週間）発がん性試験（マウス）	17
(参考2) エマメクチンの105週間発がん性試験（ラット）	18
6. 生殖発生毒性試験	18
(1) 2世代繁殖試験（ラット）	18

(2) 催奇形性試験 (ラット)	20
(3) 催奇形性試験 (ウサギ) ①	20
(4) 催奇形性試験 (ウサギ) ②	21
7. 遺伝毒性試験	21
8. 眼刺激性試験及び皮膚感作性試験	22
(1) <i>in vitro</i> における製剤の眼刺激性試験	22
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)	22
(3) 感作性試験	23
(4) 皮膚毒性及び刺激性試験 (ミニブタ)	23
(5) 皮膚感作性試験 (モルモット)	23
Ⅲ. 食品健康影響評価	23
1. 毒性学的影響について	23
(1) 亜急性毒性試験	23
(2) 慢性毒性／発がん性試験	23
(3) 生殖発生毒性試験	24
(4) 遺伝毒性試験	24
2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	25
3. 食品健康影響評価について	25
・ 別紙 1 : 検査値等の略称	26
・ 参照	27

〈審議の経緯〉

2005年11月29日 暫定基準告示（参照1）
2008年3月11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0311013号）、関係書類の接受
2008年3月13日 第230回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年6月2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0602007号）
2008年6月3日 関係書類の接受
2008年6月5日 第241回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年7月16日 第97回動物用医薬品専門調査会
2008年9月30日 第98回動物用医薬品専門調査会
2008年11月6日 第261回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2007年4月1日から）

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2008年3月31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 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

（2008年4月1日から）

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

要 約

寄生虫駆除剤である「エプリノメクチン」(CAS No. 123997-26-2)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。

評価に供した試験成績は、薬物動態(ラット及び牛)、残留(牛、乳汁)、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(イヌ)、慢性毒性(イヌ)、2世代繁殖(ラット)、催奇形性(ラット及びウサギ)、遺伝毒性、眼刺激性及び皮膚感作性試験等である。

試験結果から、エプリノメクチン投与による影響は主に嘔吐、散瞳、流涎、運動失調、横臥、振戦等で神経系に認められた。繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかった。

エプリノメクチンについては発がん性試験が実施されていないが、化学構造が近似しているエマメクチンにおいて発がん性は認められず、また化学構造的にも発がん性を有する危険性を含まないことから、エプリノメクチンが発がん性を有する可能性は低いと考えられ、本剤の評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられた。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットの2世代繁殖試験の0.4 mg/kg 体重/日であった。これを根拠として、安全係数100で除した0.004 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量(ADI)と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 2、3)

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：エプリノメクチン

英名：Eprinomectin

CAS：No. 123997-26-2

エプリノメクチンは、エプリノメクチン B_{1a} 及び B_{1b} からなりエプリノメクチン B_{1a} が 90%以上を占める。

3. 化学名

(1) エプリノメクチン B_{1a}

IUPAC

英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-6'-[(*S*)-*sec*-butyl]-21,24-dihydroxy-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-(3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.*O*^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene)-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl 4-*O*-(4-acetamido-2,4,6-trideoxy-3-*O*-methyl- α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)-2,6-dideoxy-3-*O*-methyl- α -L-arabino-hexopyranoside

CAS(133305-88-1)

英名：(4''*R*)-4''-(acetylamino)-5-*O*-demethyl-4''-deoxyavermectin A_{1a}

(2) エプリノメクチン B_{1b}

IUPAC

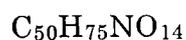
英名：(10*E*,14*E*,16*E*)-(1*R*,4*S*,5'*S*,6*S*,6'*R*,8*R*,12*S*,13*S*,20*R*,21*R*,24*S*)-21,24-dihydroxy-6'-isopropyl-5',11,13,22-tetramethyl-2-oxo-(3,7,19-trioxatetracyclo[15.6.1.1^{4,8}.*O*^{20,24}]pentacosa-10,14,16,22-tetraene)-6-spiro-2'-(5',6'-dihydro-2'*H*-pyran)-12-yl (4-acetamido-2,4,6-trideoxy-3-*O*-methyl- α -L-*lyxo*-hexopyranosyl)-2,6-dideoxy-3-*O*-methyl- α -L-arabino-hexopyranoside

CAS(133305-89-2)

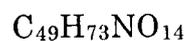
英名：(4''*R*)-4''-(acetylamino)-5-*O*-demethyl-25-de(1-methylpropyl)-4''-deoxy-25-(1-methylethyl)-avermectin A_{1a}

4. 分子式

(1) エプリノメクチン B1_a



(2) エプリノメクチン B1_b



5. 分子量

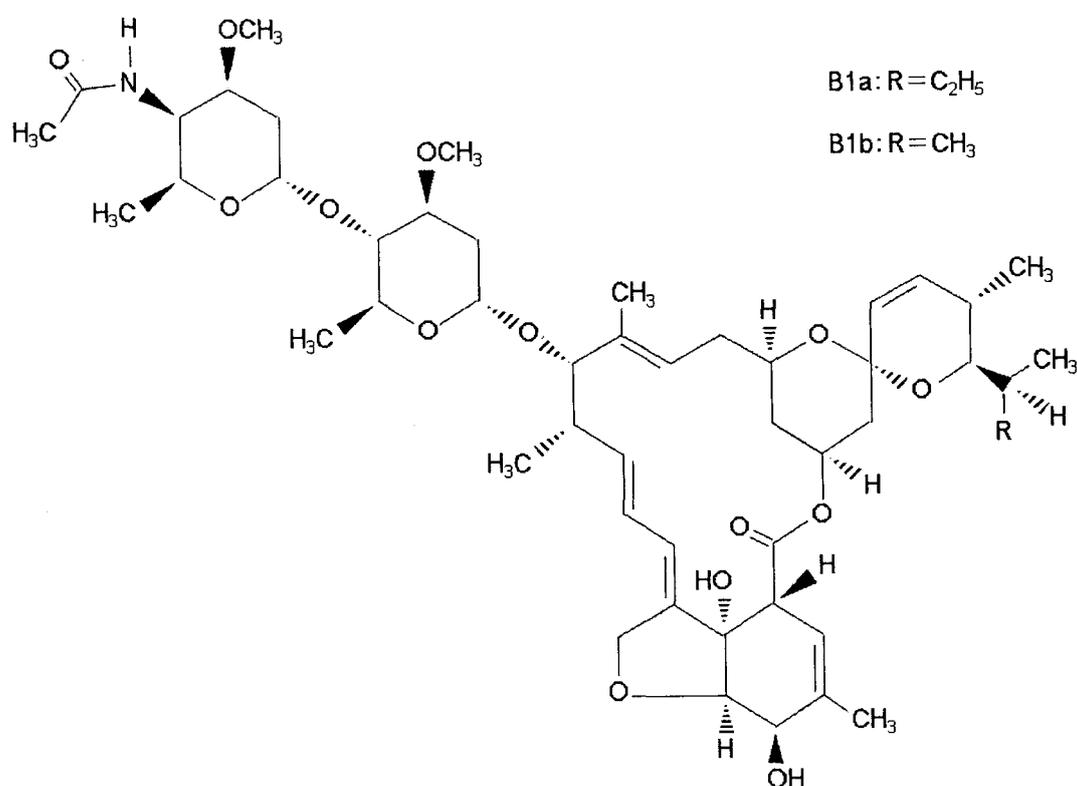
(1) エプリノメクチン B1_a

914.14

(2) エプリノメクチン B1_b

900.11

6. 構造式



7. 開発の経緯 (参照 3、4)

エプリノメクチンは放線菌 *Streptomyces avermitilis* から発酵生産されるアベルメクチン B1_a 及び B1_b を出発原料とし、4''位の水酸基を化学合成的にアセチルアミノ基に置換した誘導体で、アベルメクチン系化合物に分類される。エプリノメクチン B1_a はエプリノメクチン中 (エプリノメクチン B1_a 及び B1_b の合計) の 90% 以上を占めている。

エプリノメクチンの作用機序は完全には解明されていないが、アベルメクチン系化合物に共通する作用機序を有すると考えられている。アベルメクチン系化合物は無脊椎寄生虫の筋肉及び神経細胞に存在するグルタミン酸開口型塩素イオンチャンネルに選択的に高い親和性をもって結合する。この結合により塩素イオンの膜透過性が増加し、神経細胞及び筋肉細胞に過分極を生じることにより、寄生虫の麻痺による駆虫作用をもたらす。アベルメクチン系化合物は、グルタミン酸開口型塩素イオンチャンネルを認めない哺乳類の塩素イオンチャンネルに対して親和性が低い。

エプリノメクチンは、アベルメクチン系化合物であるイベルメクチンが有する有効性（内部及び外部寄生虫に対するスペクトラムの広さ）と対象動物に対する安全性に加えて、乳汁への移行を抑えることを目的に開発された。

日本では牛の内部及び外部寄生虫の寄生虫駆除剤としてエプリノメクチン以外のアベルメクチン系寄生虫駆除剤が承認されているが、搾乳中の牛に対して使用が認められている同系寄生虫駆除剤はなく、2006年3月に牛用のエプリノメクチンを有効成分とする製剤の製造販売承認申請がなされた。海外ではアメリカ、イギリス、オーストラリア等51カ国でエプリノメクチンを有効成分とする製剤が承認されており、牛等の寄生虫駆除剤として使用されている。

エプリノメクチンはヒト用医薬品としての使用歴はない。

なお、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準¹が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 薬物動態

(1) 薬物動態試験（ラット）（参照3、5）

SD系ラット（7週齢、雌雄各3匹/群）を用いて[5-³H]標識エプリノメクチン製剤の1日1回7日間連続経口投与（エプリノメクチンとして6 mg/kg 体重/日）試験が実施され、経時的（最終投与7時間後、最終投与1、2及び5日後）に組織、糞及び尿中濃度を測定した。

放射活性の大半が糞中から回収されており、糞中排泄量は多かったが、尿中排泄量は極めて少なかった。組織中の放射活性は、消化管、肝臓、脂肪、腎臓、筋肉の順で高く、赤血球及び血漿における放射活性はこれらの組織に比べ低かった。組織残留量には、性差はほとんど認められなかった。

エプリノメクチンは血液、組織、排泄物中では未変化体として認められ、主要な代謝物はN-脱アセチル化エプリノメクチン B1_aであった。その他に5種類の代謝物が認められたが、いずれも微量であった。

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

(2) 薬物動態試験 (牛)

① 静脈内及び皮膚投与における血漿中濃度 (参照 3、6)

ホルスタイン種乳牛 (3~4 歳齢、523~666 kg、雌 6 頭/群) を用いてエプリノメクチン製剤の単回静脈内投与 (エプリノメクチンとして 25、50、100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重) が実施され、経時的 (投与前、投与 1、2、2.5、3、3.5、3.75、4、4.25、4.5、5、6、8、12、24 及び 36 時間後、投与 2、3、4 及び 7 日後) に採血し、HPLC 蛍光法により血漿中濃度を測定した。また、同様に単回皮膚投与 (0.5 mg/kg 体重) を実施し、経時的 (投与前、投与 6、12、24、36、48、60、72、84、96 及び 108 時間後、投与 5、6、7、8、9、11、14、17、21、28 及び 35 日後) に採血し、HPLC 蛍光法により血漿中濃度を測定した。

静脈内投与における薬物動態パラメーターは表 1 のとおりであった。静脈内投与における Cl_p は投与量と関係することなく、ほぼ一定であった。投与後の血漿中濃度の推移は投与量に比例して増大した。一方、平均滞留時間と見かけの Vd_{ss} は投与量の増加に伴い減少した。

表 1 牛における静脈内投与後の薬物動態パラメーター

n=6

投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$AUMC_{0-\infty}$ (ng·hr ² /mL)	Cl_p (mL/min/kg)	Vd_{ss} (L/kg)	MRT (hr)
25	711 \pm 195	45,740 \pm 23,164	0.72 \pm 0.20	2.4 \pm 0.4	59.2 \pm 16.6
50	1,401 \pm 387	77,716 \pm 45,108	0.69 \pm 0.15	2.0 \pm 0.1	50.4 \pm 13.9
100	2,867 \pm 760	120,529 \pm 68,423	0.70 \pm 0.17	1.5 \pm 0.1	37.5 \pm 11.9

平均値 \pm 標準偏差

皮膚投与における薬物動態パラメーターは表 2 のとおりであった。皮膚投与による生物学的利用率を静脈内投与試験の結果から算出した結果、平均 29.1% であった。皮膚投与したエプリノメクチンは、投与 7~10 日後までに吸収されたが、投与 17 及び 21 日後でもわずかな吸収が認められた。

表 2 牛における皮膚投与後の薬物動態パラメーター

n=6

投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$AUMC_{0-\infty}$ (ng·hr ² /mL)	MRT (hr)
500	22.5 \pm 5.51	84 \pm 24	3,472 \pm 462	570,040 \pm 100,498	165 \pm 27

平均値 \pm 標準偏差

② 皮膚投与における血漿中濃度及び体内分布 (参照 3、7、8)

交雑種牛 (8~10 ヶ月齢、274~336 kg、去勢雄及び雌、3 頭/群) を用いて[5-³H]標識エプリノメクチン製剤の単回皮膚投与 (エプリノメクチンとして 0.5 mg/kg 体重) が実施され、経時的にエプリノメクチンの血漿中濃度、組織分布、尿及び糞中濃度についてシンチレーションカウンター及び HPLC により測定し、薬物動態について検討した。

血漿中のエプリノメクチンの放射活性濃度は投与 9~14 日後に C_{max} に達し、その濃度は 4.35~21.1 ng/mL の範囲であった。また、血漿中のエプリノメクチン B1a の C_{max} は 7.33~19.74 ng/mL の範囲であった。

投与 28 日後における放射活性については、表 3 のとおりであった。なお、1 頭は糞便が採取できなかつたため、糞尿の混合物を検体としている (雌)。

表 3 投与 28 日後における尿、糞及び皮膚の放射活性

個体番号	総投与量に対する百分率 (%)			
	尿	糞	皮膚	合計
雄 A	0.33	17.15	53.38	70.86
雌	11.20		52.56	63.76
雄 B	0.37	14.51	56.05	70.93

また、得られた血漿、組織、糞及び尿中から検出されたエプリノメクチン代謝物のプロファイルについて検討した結果、牛ではエプリノメクチンはあまり代謝されないことが示唆された。特に組織及び血漿では代謝率が極めて低く、10% に満たなかつた。組織の大半では 5~7 種類の代謝物が検出されたが、そのほとんどは微量であった。

エプリノメクチンの主な排泄経路は糞中であることから、糞便での代謝物プロファイルが牛におけるエプリノメクチンの薬物動態の全体像となると考えられた。糞中で認められた主要な代謝物の総放射活性に対する割合は 7.4 % であった。

エプリノメクチンの代謝の割合は極めて低く、未変化体の総放射活性に対する割合は、肝臓 94.8 %、腎臓 94.5 %、脂肪 93.9 %、筋肉 89.9 %、筋肉 (投与部位) 91.2 %、血漿 94.8 %、糞便 85.9 % であった。エプリノメクチン B1a については、肝臓 86.4 %、腎臓 86.2 %、脂肪 86.7 %、筋肉 82 %、筋肉 (投与部位) 83.3 %、血漿 87.4 %、糞便 78.3 % であった。(参照 8)

③ 皮膚投与における血漿中濃度、乳汁中濃度及び体内分布 (牛) (参照 3、9)

乳牛 (535~564 kg、4 頭/群) を用いて[5-³H]標識エプリノメクチン製剤の単回皮膚投与 (エプリノメクチンとして 0.75 mg/kg 体重) が実施され、経時的 (乳汁の採取: 投与 12 時間前、投与直前、剖検まで 12 時間毎、採血: 投与前、

投与 6 及び 12 時間後、その後は投与 14 日後まで 12 時間毎、組織：投与 21 日後）にエプリノメクチンの血漿中、乳汁中及び組織中濃度をシンチレーションスペクトロメトリーにより測定し、薬物動態について検討した。また、HPLC により代謝プロファイルを検討した。

血漿中放射活性は投与 3~7 日後に C_{max} に達し、その範囲は 15.96~50.61 ppb であった。投与 21 日後には放射活性は 5.01 ppb となった。

乳汁中の放射活性は投与 3.5~8 日後に C_{max} に達し、その範囲は 3.08~9.02 ppb であった。投与後 14 日で乳汁中に排出された総放射活性は 0.32 % と極めて少なかった。また、エプリノメクチンの代謝率は極めて低く、乳汁中総放射活性の 93.6 % は未変化体であった。

組織中放射活性は、肝臓 145.8 ppb、筋肉（投与部位）87.5 ppb、腎臓 21.4 ppb、脂肪 12.2 ppb、筋肉 0.7 ppb の順で認められた。

代謝プロファイルの結果、エプリノメクチンの代謝はわずかで、乳汁及び肝臓中において総残留物のそれぞれ 93.6 及び 95.9 % が未変化体であった。エプリノメクチン B1_a 及び B1_b を定量したが、どちらの成分も同様の割合で代謝されていた。主要な残留物はエプリノメクチン B1_a であり、乳汁及び肝臓における適切な残留マーカーであると考えられた。

(3) 血漿タンパク結合率（牛）（参照 3、10）

牛由来の血漿に[5-³H]標識エプリノメクチンを添加（7.5、22、56、109、161、213 ng/mL）し、*in vitro*での血漿タンパク結合率を検討した。いずれの濃度においてもタンパク結合率は 99.29 % 以上であり、エプリノメクチンのタンパク結合能は非常に高かった。

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）（参照 3、11、12）

ホルスタイン種牛（雄、70~150 kg、3 頭/群）を用いたエプリノメクチン製剤の単回皮膚投与（エプリノメクチンとして 0.5 mg/kg 体重）が実施され、投与 7、14 及び 24 日後の組織中のエプリノメクチン B1_a 濃度を HPLC により測定し、残留性について検討した。

測定の結果は表 4 のとおりであった。

投与 7 日後では、肝臓において最も高い濃度のエプリノメクチン B1_a が検出された。次いで腎臓、脂肪、小腸、筋肉、筋肉（投与部位）の順であった。投与 24 日後には筋肉（投与部位含む）で検出限界（1.1 ng/g）未満となり、腎臓、小腸及び脂肪では 4 例中 1 例で検出限界（1.1 ng/g）未満となった。（参照 11）

表4 牛（可食部位）の組織中における平均残留濃度（ng/g） n=4

組織	投与後日数		
	7日後	14日後	24日後
肝臓	1,067.3±384.2	432.0±296.6	88.2±60.6
腎臓	112.1±37.8	39.0±27.5	0.8±0.3 ※3
小腸	26.6±11.5	9.0±9.0 ※5	1.2±0.7 ※4
脂肪	33.2±5.6	9.2±7.1 ※6	1.6±0.8 ※4
筋肉	7.3±2.2	1.9±1.4 ※2	— ※1
筋肉 （投与部位）	6.0±1.5	1.3±1.0 ※2	— ※1

平均値±標準偏差

※1：全例が検出限界（1.1 ng/g）未満

※2：2例が検出限界（1.1 ng/g）未満

※3：1例が検出限界（1.1 ng/g）未満、3例が定量限界（2.1 ng/g）未満。

※4：1例が検出限界（1.1 ng/g）未満、2例が定量限界（2.1 ng/g）未満。

※5：1例が検出限界（1.1 ng/g）未満

※6：1例が定量限界（2.1 ng/g）未満

ヘレフォード×ホルスタイン交雑種肉牛（17~20ヶ月齢、去勢雄及び雌、5頭/群）を用いたエプリノメクチン製剤の単回皮膚投与（0.5 mg/kg 体重）が実施され、投与10、17、24、34、44及び55日後に組織中のエプリノメクチンB1a濃度をHPLCにより測定し、残留性について検討した。

測定の結果は表5のとおりであった。

投与10日後では、肝臓で最も高い濃度のエプリノメクチンB1aが検出された。次いで腎臓、脂肪、筋肉（投与部位）、筋肉の順であった。投与34日後には筋肉（投与部位）で検出限界（1 ng/g）未満となり、投与44日後には腎臓及び脂肪で、投与55日後には肝臓においても検出限界（1 ng/g）未満となった。（参照12）

表5 牛（可食部位）の組織中における平均残留濃度（ng/g） n=5

組織	採取時間（投与後日数）					
	10日後	17日後	24日後	34日後	44日後	55日後
肝臓	747.8±78.3	236.6±124.6	55.8±27.9	25.8±23.7	4.6±3.0	—※2
腎臓	73.8±13.5	39.8±18.5	8.8±0.3	5.2±3.9	—※2	—※2
脂肪	25.9±12.3	8.2±4.1	—※1	—※1	—※2	
筋肉	6.1±1.9	2.5±0.6	—※1			

筋肉 (投与部位)	8.4±2.3	3.7±1.7	—*1	—*2	—*2	
--------------	---------	---------	-----	-----	-----	--

平均値±標準偏差

※1：5例中1例以上で検出限界（1 ng/g）未満

※2：検出限界（1 ng/g）未満

(2) 残留試験（乳汁）（参照 13、14）

ホルスタイン種乳牛（554~776 kg、雌、7頭/群）を用いたエプリノメクチン製剤の単回皮膚投与（エプリノメクチンとして 0.5 mg/kg 体重）が実施され、経時的（投与前、投与日の夕、投与 1~10 日後の朝及び夕）に乳汁中のエプリノメクチン B_{1a} 濃度を HPLC により測定し、残留性について検討した。

投与後、エプリノメクチンの乳汁中濃度は緩やかに上昇し、投与 60 時間後（投与 2 日後夕）から投与 144 時間後（投与 6 日後朝）に C_{max} に達し、その濃度は 3.53~6.35 ng/mL であった。その後、エプリノメクチンの乳汁中濃度は緩やかに減少し、投与 252 時間後（投与 10 日後夕）は全例で検出されているが、その濃度は定量限界（2.68 ng/mL）未満であった。（参照 13）

フレックフィー種乳牛（3~9.5 歳齢、雌、30 頭/群）を用いてエプリノメクチン製剤の単回皮膚投与（エプリノメクチンとして 0.5~0.547 mg/kg 体重）が実施され、経時的（投与前、投与 1~13 日後の朝及び夕）に乳汁中のエプリノメクチン B_{1a} 濃度を HPLC により測定し、残留性について検討した。

エプリノメクチンの乳汁中濃度は投与 2~3 日後に C_{max} に達した。その濃度の範囲は定量限界（2.3 ng/mL）未満から 11.36 ng/mL であった。エプリノメクチンの乳汁中濃度はその後、緩やかに減少し、投与 8 日後の夕には全例で定量限界未満となった。（参照 14）

3. 急性毒性試験（マウス及びラット）（参照 15）

ICR 系マウス（7~8 週齢、雌 3 匹/群）及び SD 系ラット（5~6 週齢、雌 3 匹/群）を用いてエプリノメクチンの経口及び腹腔内投与（各投与経路：9.8、19.5、39、78 mg/kg 体重）による急性毒性試験を実施した。

経口投与では、19.5 mg/kg 体重以上投与群で運動失調、振戦、正向反射の消失、徐呼吸（ラットのみ）が認められた。腹腔内投与では、19.5 mg/kg 体重以上投与群で運動失調、振戦、正向反射の消失、徐呼吸、眼瞼下垂が認められた。本試験では、経口投与の LD₅₀ はマウスで約 70 mg/kg 体重、ラットで約 55 mg/kg 体重であった。腹腔内投与の LD₅₀ は両動物とも約 35 mg/kg 体重であった。

4. 亜急性毒性試験

(1) 6週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 16)

ビーグル種イヌ (50~78 週齢、雌雄各 2 匹/群) を用いたエプリノメクチンの経口投与 (0、0.5、1、2、4 mg/kg 体重/日) による 6 週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表 6 のとおりであった。なお、当初はエプリノメクチンを混餌投与したが、4 mg/kg 体重/日投与群で飼料の嗜好性が悪く試験開始 13 日後までの投与量が 1.5~3.1 mg/kg 体重/日となったため、試験開始 14 日後からは全群で強制経口投与している。

4 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が 1 回目の強制経口投与後に死亡し、他の動物においても雌雄ともに重篤な毒性所見が認められたため、4 mg/kg 体重/日投与群については以降の投与を行わなかった。剖検では投与に起因する影響は認められなかった。

本試験において、2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で散瞳、体重の減少、摂餌量の減少が認められたことから、NOAEL は雌雄ともに 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 6 6 週間亜急性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
4	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例 (散瞳、流涎、運動失調、活動性低下、横臥) ・流涎 ・運動失調と活動性低下 ・嘔吐 (雌雄不明) 	<ul style="list-style-type: none"> ・流涎 ・運動失調と活動性低下
2 以上	<ul style="list-style-type: none"> ・散瞳 ・体重減少 ・摂餌量減少 	<ul style="list-style-type: none"> ・散瞳 ・体重減少 ・摂餌量減少
1 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

※検査項目：一般状態、体重、摂餌量

(2) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 17)

ビーグル種イヌ (46~50 週齢、雌雄各 4 匹/群) を用いたエプリノメクチンの経口投与 (0、0.4、0.8、2.4/1.6 mg/kg 体重/日²) による 14 週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表 7 のとおりであった。

試験期間中に 2.4/1.6 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に散瞳、運動失調、流涎、

² 2.4 mg/kg 体重/日を高用量群とする計画であったが、死亡及び一般状態に散瞳、嘔吐、運動失調などの重度の症状が認められたため、投与 7 日後から 1.6 mg/kg 体重/日に変更した。

横臥が認められた後、投与 7 日後の投与前に死亡した。また、同様の症状及び嘔吐を示した雄 1 例はその日の投与前にと殺した。剖検では、これら死亡、切迫と殺例において、肺の赤色巣や肺炎病巣、胃の幽門部の肥厚が認められた。また、病理組織学的に脾臓、リンパ節、胸腺のリンパ球の減少が認められ、投与に起因した毒性による二次的なストレスに関連していると考えられた。

本試験において、2.4 mg/kg 体重/日投与で投与 7 日後に死亡例が認められたほか、散瞳、運動失調、流涎、嘔吐、横臥、坐骨神経の軸索変性及び体重減少が認められた。その後、1.6 mg/kg 体重/日の 13 週間投与において体重増加抑制が認められた。これらのことから、NOAEL は 0.8 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 7 14 週間亜急性毒性試験（イヌ）で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
2.4/1.6	<ul style="list-style-type: none"> ・死亡例（散瞳、流涎、運動失調、横臥、嘔吐、肺の赤色巣、肺炎病巣、胃幽門部の肥厚、脾臓、リンパ節及び胸腺のリンパ球の減少） ・嘔吐、散瞳、運動失調、横臥 ・体重減少あるいは増加抑制 	<ul style="list-style-type: none"> ・散瞳、運動失調 ・体重減少あるいは増加抑制 ・坐骨神経に軸索変性
	<ul style="list-style-type: none"> ・嘔吐（雌雄不明） 	
0.8 以下	毒性所見なし	毒性所見なし

※検査項目：一般状態、体重、摂餌量、眼科的検査、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、心電図、剖検、臓器重量、病理組織学的検査

（参考 1）23 日間亜急性毒性試験（ラット）（参照 18）

SD 系ラット（雌雄各 5 匹/群）を用いたエプリノメクチンの混餌投与（0、2.5、5、10、0.5/20 mg/kg 体重/日）による 23 日間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。なお、0.5 mg/kg 体重/日投与群は投与 15 日後以降、用量を 20 mg/kg 体重/日に変更した。

試験期間中に投与に起因する死亡例及び一般状態の変化は認められなかった。

0.5/20 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制及び飼料効率の低下が認められた。雄に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、0.5/20 mg/kg 体重/日投与群の雌に体重増加抑制及び飼料効率の低下が認められたことから、雌の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日、雄の