

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

H17. 10. 1から

座長	三森 国敏	津田 修治
座長代理	井上 松久	寺本 昭二
	青木 宙	長尾 美奈子
	明石 博臣	中村 政幸
	江馬 眞	林 眞
	大野 泰雄	藤田 正一
	小川 久美子	吉田 緑
	渋谷 淳	
	嶋田 甚五郎	
	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<sup>(1),(2)</sup>

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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/kg体重/日<sup>(3)</sup>、FDAでは0.75 $\mu$ g/kg体重/日<sup>(4)</sup>、EMEAでは0.5 $\mu$ g/kg体重/日<sup>(5)</sup>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<sup>(6)</sup>

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<sup>(6)</sup>

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>

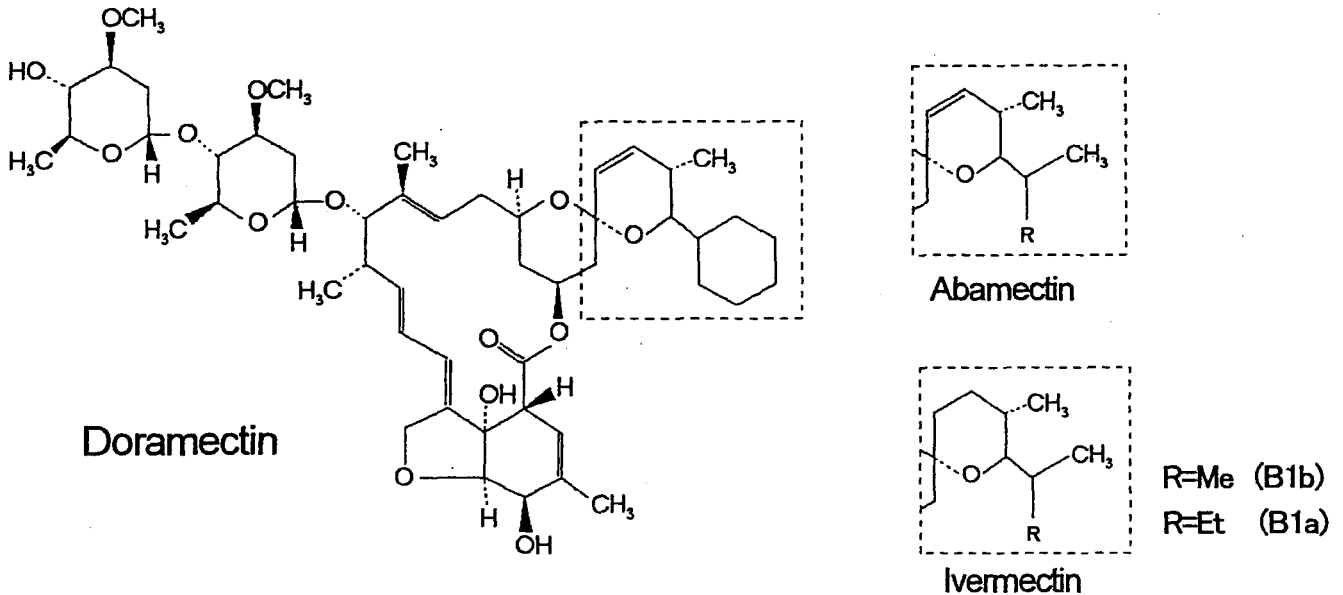
- (1) ドラメクチン 再審査申請書(未公表)
- (2) デクトマックス 再審査申請書(未公表)
- (3) WHO Food Additives Series 49, DORAMECTIN
- (4) 21CFR Parts 556.225 Doramectin
- (5) DORAMECTIN SUMMARY REPORT(2) ; EMEA
- (6) デクトマックス再審査申請書添付資料:効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

(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<sup>(1)</sup>



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<sup>(1), (2), (3)</sup>

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】<sup>(4)</sup>

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 $\mu$ g/mL であった。AUC は 1.65、1.71、9.69 $\mu$ g-h/mL であった。

#### 【ウシにおける体内分布】<sup>(5)</sup>

ウシ(約 8-10 カ月齢の雌及び去勢雄計 26 頭<sup>a)</sup>)に <sup>3</sup>H 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】<sup>(6),(7)</sup>

ウシ(約 5-6 カ月齢の雌及び去勢雄計 14 頭<sup>b)</sup>)に <sup>3</sup>H 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<sup>c</sup> 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 18 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 <sup>3</sup>H 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、<sup>3</sup>H-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-<sup>3</sup>H-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、<sup>3</sup>H-O-脱メチル化体、24-メチル水酸化体、24-メチル水酸化-<sup>3</sup>H-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】<sup>(8)</sup>

ウシ(約 5-6 カ月齢の雌及び去勢雄計 14 頭<sup>d)</sup>)に <sup>3</sup>H 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、

<sup>a</sup> 未処理対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

<sup>b</sup> 未処理対照群の雌及び去勢雄各 1 頭を含む。

<sup>c</sup> 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)

<sup>d</sup> 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、標識ドラメクテ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】<sup>(9)</sup>

ブタ(約3-4ヵ月齢の雌及び去勢雄計12頭)にドラメクテン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】<sup>(10)</sup>

ブタ(体重50kgの去勢雄計5頭)に<sup>3</sup>H標識ドラメクテン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】<sup>(11)</sup>

ブタ(体重50kgの去勢雄計5頭)に<sup>3</sup>H標識ドラメクテン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日目には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】<sup>(2),(12),(13)</sup>

<sup>3</sup>H標識ドラメクテンをSDラット(雄2匹)に5mg/kg体重(プロピレングリコール/グリセロールホルムール溶液:

<sup>a</sup>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。

<sup>f</sup>未処理対照群の1頭を含む。

<sup>g</sup>肝臓及び脂肪組織について測定した。

<sup>h</sup>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%、3''-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-3''-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%、3''-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-3''-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】<sup>(14)</sup>

<sup>3</sup>H 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/グリセロールホルムール溶液: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%、3''-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-3''-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%、3''-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-3''-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 3''-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】<sup>(15)</sup>

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 <sub>50</sub> 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)

<sup>1</sup>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】<sup>(2),(16)</sup>

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 <sub>50</sub> (mg/kg 体重) (致死数/被験体数)
CD-1 マウス	経口	CMC <sup>j</sup>	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200 mg/kg 体重(5/5)、アバメクチンが75 mg/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。LD<sub>50</sub>は順に75-200、25-75、≥75、25-75 mg/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】<sup>(17)</sup>

CD-1 マウス(雌雄各10匹/群)を用いた混餌(0、100、200、300 mg/kg 体重/日<sup>k</sup>)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

<sup>j</sup> カルボキシメチルセルロース

<sup>k</sup> 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。

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 2.8 $\mu$ g/mL であった。200 及び 300mg 投与群における最高濃度は 3.6、2.7 $\mu$ g/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】<sup>(18)</sup>

SD ラット(雌雄各 5 匹/群)を用いた皮下(0<sup>1</sup>、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

<sup>1</sup> 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】<sup>(19)</sup>

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<sup>m</sup>;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】<sup>(20)</sup>

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<sup>n</sup>)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巢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。

<sup>m</sup> 純度 92.1%

<sup>n</sup> 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。