

NOAELは20 mg/kg 体重/日であると考えられた。

**(参考2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)(参照19)**

SD系ラット(45日齢、雌雄各5匹/群)を用いたエプリノメクチンの混餌投与(0、20、30、40、60 mg/kg 体重/日)による4週間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は表8のとおりであった。40及び60 mg/kg 体重/日投与群は投与1週後に試験を終了した。代替群である30 mg/kg 体重/日投与群は試験を1週間遅れで開始したため投与期間が3週間となった。本試験では統計学的な検討は行われていない。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

本試験において、雄では30 mg/kg 体重/日以上投与群で振戦、立毛、うずくまり、発育不全、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められ、雌では20 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められていることから、NOAELは雄で20 mg/kg 体重/日であったが、雌ではNOAELを求めることができず、LOAELが20 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表8 (参考2) 4週間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
40以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性の低下、運動失調</li> <li>・体重減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・活動性の低下、運動失調</li> <li>・体重減少</li> </ul>
30以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦、うずくまり、立毛、発育不全</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量の減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦、うずくまり、立毛、発育不全</li> </ul>
20以上	20 mg/kg 体重/日で毒性所見なし	<ul style="list-style-type: none"> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量の減少</li> </ul>

※検査項目：一般状態、体重、摂餌量

**(参考3) 14週間亜急性毒性試験(ラット)(参照20)**

SD系ラット(38日齢雄、40日齢雌、雌雄各20匹/群)を用いたエプリノメクチンの混餌投与(0、1、5、30/20 mg/kg 体重/日<sup>3</sup>)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9のとおりであった。なお、臓器重量以外については統計学的な検討は行われていない。

試験期間中に投与に起因する死亡例は認められなかった。

<sup>3</sup> 30 mg/kg 体重/日を高用量群とする計画であったが、摂餌量が少ないため実際の投与量は約25 mg/kg 体重/日であった。雄では投与5週後に雌では投与4週後に用量を20 mg/kg 体重/日に下げて試験を実施した。

本試験において、30/20 mg/kg 体重/日投与群で振戦、体重増加抑制及び摂餌量の減少、リンパ球数の減少、血中尿素窒素の上昇、副腎及び肝臓重量の増加、脾臓及び胸腺重量の減少、成熟黄体の減少、坐骨神経の変性等が認められていることから、NOAELは5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表9 (参考3) 14週間亜急性毒性試験(ラット)で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
30/20	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量の減少</li> <li>・血中尿素窒素の上昇</li> <li>・副腎の絶対及び比重量の増加</li> <li>・脾臓及び前立腺の絶対重量の減少</li> <li>・胸腺の絶対及び比重量の減少</li> <li>・坐骨神経の変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・振戦</li> <li>・体重増加抑制</li> <li>・摂餌量の減少</li> <li>・リンパ球数の減少</li> <li>・血中尿素窒素の上昇</li> <li>・副腎、肝臓、下垂体、子宮の絶対及び比重量の増加</li> <li>・脾臓の絶対重量の減少</li> <li>・胸腺、卵巣の絶対及び比重量の減少</li> <li>・成熟黄体の減少、卵胞の成熟阻害、子宮内膜の扁平上皮化生、大腿骨の軟骨を伴う一次海綿骨の骨片の残存(正常なリモデリングの低下)</li> <li>・坐骨神経の変性</li> </ul>
5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、臓器重量、病理組織学的検査

## 5. 慢性毒性/発がん性試験

### (1) 53週間慢性毒性試験(イヌ)(参照21)

ビーグル種イヌ(25~26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、0.5、1、2 mg/kg 体重/日)による53週間慢性毒性試験で認められた毒性所見は表10のとおりであった。

投与期間中に2 mg/kg 体重/日投与群の雄1例で散瞳、活動性の低下、流涎、摂餌量減少、体重減少、運動失調、横臥が認められたため、投与13週後にと殺・剖検に供した。

一般状態では、2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に散瞳がみられ、うち雌1例では翌日の投与までに回復せず持続性が認められた。

体重及び摂餌量では、と殺した 2 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で体重のわずかな減少と摂餌量の減少が認められた。

眼科的検査、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

剖検及び臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査では、2 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例、雌 2 例で脳の橋部や小脳核にわずかな限局性の変性が認められた。変性したニューロンは腫脹し、空胞化が認められた。

本試験において、2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄 2 例で散瞳が認められ、雄 1 例で活動性の低下、流涎、摂餌量減少、体重減少、運動失調、横臥、雄 1 例及び雌 2 例で脳の橋部や小脳核に限局性の変性が認められたことから、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 10 53 週間慢性毒性試験 (イヌ) で認められた毒性所見

投与群 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>・散瞳、活動性の低下、流涎、運動失調、横臥</li> <li>・体重減少、摂餌量減少</li> <li>・脳の橋部や小脳核のわずかな限局性の変性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・散瞳</li> <li>・脳の橋部や小脳核のわずかな限局性の変性</li> </ul>
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、眼科的検査、心電図、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査

**(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)**  
(参照 18)

マウスを用いたエマメクチンの混餌投与 (0.5、2.5、12.5/7.5/5.0 mg/kg 体重/日) による 547~550 日間 (78 週間) 発がん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、12.5 mg/kg 体重/日投与群は、一定期間、投与量を減らしており、雌で 7.5 mg/kg 体重/日 (48 週以降)、雄では 7.5 mg/kg 体重/日 (9 週以降)、更に 5.0 mg/kg 体重/日 (31 週以降) とした。

試験期間中、雌雄の 12.5/7.5/5.0 mg/kg 体重/日投与群では死亡率の増加が認められた。12.5 mg/kg 体重/日投与群の雄では、振戦及び発声が認められたが、この一般症状は投与量を 7.5 mg/kg 体重/日に減らすことで緩和された。12.5 mg/kg 体重/日投与群の雌でも発声が認められたが 34 週以降は明らかではなかった。12.5/7.5/5.0 mg/kg 体重/日投与群では前肢の筋線維束収縮など軽微な神経学的異常が試験終了まで持続し、雄では坐骨神経の変性もみられ

た。体重増加抑制も雌雄で認められた。

また、発がん性は認められなかった。

#### (参考2) エマメクチンの105週間発がん性試験(ラット)(参照18)

ラットを用いたエマメクチンの混餌投与(0.25、1、5/2.5 mg/kg 体重/日)による105週間発がん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、5 mg/kg 体重/日投与群の投与量を雄で6週目、雌では10週目に2.5 mg/kg 体重/日に変更した。

体重及び摂餌量の増加が1 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で認められた。血清トリグリセリド濃度は、試験期間の大半、1及び5/2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で上昇していた。また、血清ビリルビン濃度は1及び5/2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌で試験の後半に上昇がみられた。5/2.5 mg/kg 体重/日投与群の雄では、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。

神経の空胞化が脳及び脊髄で雌雄に認められ、また、雌では肝細胞の空胞化も見られた。

また、発がん性は認められなかった。

## 6. 生殖発生毒性試験

### (1) 2世代繁殖試験(ラット)(参照22)

SD系ラット(雌雄各32匹/群)を用いたエプリノメクチンの混餌投与(0、6、18、54 ppm)による2世代繁殖試験が実施された(表12~14)。被験物質の投与は次の要領で実施した。F<sub>0</sub>世代では、雄に交配前10週間、雌に交配前2週間及び交配・妊娠・授乳期間を通じて被験物質を連日投与し、全例を自然分娩させF<sub>1</sub>児を得た。次世代の親動物とするF<sub>1</sub>を4週齢で選抜し(雌雄28匹/群)、雄に交配前12週間、雌に交配前12週間及び交配・妊娠・授乳期間を通じて被験物質を連日投与し、全例を自然分娩させF<sub>2</sub>児を得た。F<sub>1</sub>動物は2回の交配を行い、1回目の交配の産児(F<sub>2a</sub>)、2回目の産児(F<sub>2b</sub>)を得た。親動物とするF<sub>2</sub>を4週齢のF<sub>2b</sub>から選抜し(雌雄24匹/群、十分な数の児が得られなかった54 ppm群を除く)、7週齢まで被験物質を連日投与した。F<sub>2a</sub>児の離乳前に18 ppm以上投与群の児に振戦が認められたためF<sub>1</sub>雌のF<sub>2b</sub>児授乳中には各投与群の飼料中含量を50%とした。

親動物については、一般状態に投与に起因する影響は認められなかった。54 ppm投与群で、交配前のF<sub>1</sub>雌雄に飲水量の増加、摂餌量の減少及び低体重が認められた。F<sub>1</sub>の2回目の交配で、54 ppm投与群において交尾率の著しい低下が認められた。

児動物については、54 ppm投与群でF<sub>1</sub>児の離乳前死亡率増加、F<sub>2a</sub>児の離乳前死亡率増加及び生存児数減少がみられた。F<sub>1</sub>及びF<sub>2a</sub>児の離乳前の低体重が観察され、F<sub>1</sub>児の雄に包皮分離遅延、雌に膈開口の遅延がみられた。54/27

ppm 投与群の F<sub>2b</sub> 児の離乳前低体重が観察された。18 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 及び F<sub>2a</sub> 児の生後 12~21 日に振戦が認められたが、F<sub>2b</sub> 児に振戦は観察されなかった。

本試験において、親動物では 54 ppm 投与群に飲水量の増加、摂餌量の減少、低体重、交尾率の低下等が認められ、児動物では 18 ppm 投与群において振戦が認められたことから、親動物に対する NOAEL は 18 ppm (1.2 mg/kg 体重/日)、児動物に対する NOAEL は 6 ppm (0.4 mg/kg 体重/日) であると考えられた。(表 15)

表 12 2 世代繁殖試験 (交配前) のエプリノメクチン平均摂取量 (mg/kg 体重/日)

世代/雌雄		6 ppm	18 ppm	54 ppm
F <sub>0</sub>	雄	0.42	1.25	3.73
	雌	0.4	1.25	3.77
F <sub>1</sub>	雄	0.52	1.58	5.26
	雌	0.59	1.74	5.71
F <sub>2</sub>	雄	0.78	2.37	—
	雌	0.79	2.41	—

※ F<sub>0</sub> の雄は 10 週平均、雌は 2 週平均。F<sub>1</sub> は雌雄とも 12 週平均。F<sub>2</sub> は 5~7 週齢の 3 週平均。

表 13 2 世代繁殖試験 (妊娠期) のエプリノメクチン平均摂取量 (mg/kg 体重/日)

世代	6 ppm	18 ppm	54 ppm
F <sub>0</sub>	0.4	1.2	3.5
F <sub>1</sub> の 1 回目交配	0.5	1.6	4.7
F <sub>1</sub> の 2 回目交配	0.4	1.4	3.8

表 14 2 世代繁殖試験 (授乳期) のエプリノメクチン平均摂取量 (mg/kg 体重/日)

世代	6 ppm/3 ppm	18 ppm/9 ppm	54 ppm/27 ppm
F <sub>0</sub>	0.8	2.5	6.1
F <sub>1</sub> の 1 回目交配	1.0	3.0	6.5
F <sub>1</sub> の 2 回目交配 <sup>1)</sup>	0.4	1.3	3.3

1) 投与量を半量 (3、9、27 ppm) としている。

表 15 2世代繁殖試験（ラット）で認められた毒性所見

投与群 (ppm)	親動物	児動物
54	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量の増加、摂餌量の減少、低体重 (F<sub>1</sub>)</li> <li>・交尾率の著しい低下 (F<sub>1</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・離乳前死亡率増加 (F<sub>1</sub>、F<sub>2a</sub>)</li> <li>・生存児数減少(F<sub>2a</sub>)</li> <li>・離乳前の低体重 (F<sub>1</sub>、F<sub>2a</sub>、F<sub>2b</sub>)</li> <li>・包皮分離遅延 (F<sub>1</sub>雄)</li> <li>・膣開口の遅延 (F<sub>1</sub>雌)</li> </ul>
18 以上	18 ppm 以下毒性所見なし	・振戦 (F <sub>1</sub> 、F <sub>2a</sub> )
6		毒性所見なし

※検査項目：繁殖能、飲水量、摂餌量、体重、交配成績、妊娠期間、産児データ、性比、性成熟、剖検

### (2) 催奇形性試験（ラット）（参照 23）

SD 系ラット（雌 25 匹/群）の妊娠 6~17 日にエプリノメクチンを強制経口投与（0、0.5、1、3、12 mg/kg 体重/日）し、妊娠 20 日に胎児を検査した。

母動物については、いずれの群にも死亡及び一般状態に投与に起因する影響は認められなかった。妊娠 18~20 日の 3 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加抑制が認められた。

胎児については、胚/胎児の生存、胎児体重に投与に起因する影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓及び骨格検査の結果、投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制が認められたが、胎児では投与に起因する影響が認められなかったことから、母動物に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 12 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

### (3) 催奇形性試験（ウサギ）①（参照 24）

ニュージーランドホワイト種ウサギ（雌 18 匹/群）の妊娠 6~18 日にエプリノメクチンを強制経口投与（0、0.5、2、8 mg/kg 体重/日）し、妊娠 28 日に胎児を検査した。

母動物については、いずれの投与群にも死亡、流産は認められなかった。2 mg/kg 体重/日以上投与群で瞳孔反射の遅延が認められ、8 mg/kg 体重/日投与群では散瞳も認められた。

胎児については、8 mg/kg 体重/日投与群において着床数の減少及びこれに起因すると考えられる生存胎児数の減少が認められたが、これらは背景データ内の変化であり、また投与開始日にはすでに着床は完了していることから、これらの変化は投与に関連したものではないと推察された。着床前及び着床

後の胚死亡率、吸収胚及び死亡胎児数、胎児体重には、対照群と投与群との間に差は認められず、胎児の外表、内部及び骨格検査の結果、投与に起因する変化は認められなかった。

本試験において、2 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に瞳孔反射の遅延が認められたが、胎児には投与に起因する影響は認められなかったことから、母動物に対する NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 8 mg/kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

#### (4) 催奇形性試験 (ウサギ) ② (参照 25)

上記の催奇形性試験 (ウサギ) ①において観察された着床数及び生存胎児数の減少がエプリノメクチンの投与に起因するものでないことを確認するために、ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌 24 匹/群) を用いて再試験を行った。妊娠 6~18 日にエプリノメクチンを強制経口投与 (0、1.2、2、8 mg/kg 体重/日) し、妊娠 28 日に胎児の生存率を調べた。

母動物については、いずれの群にも投与に関連した死亡、流産は認められなかった。8 mg/kg 体重/日投与群で瞳孔反射の遅延や散瞳が認められ、妊娠 6~18 日に体重増加抑制が認められた。

胎児については、着床前及び着床後胚死亡率、着床数、生存胎児数、胎児体重に投与の影響は認められなかった。また、黄体数にも投与の影響は認められなかった。

上記の催奇形性試験 (ウサギ) ①で観察された着床数及び生存胎児数の減少は、本試験では再現できなかったことから、偶発的な現象であり、投与の影響ではないと判断された。

### 7. 遺伝毒性試験 (参照 26~30)

エプリノメクチンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro*、*in vivo* 試験の結果を表 16、表 17 にまとめた。

表 16 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 (参照 26)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA97a、TA98、 TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2、 WP2 <i>uvrA</i> 、 WP2 <i>uvrA</i> pKM101	100、300、1,000、 3,000、10,000 µg/plate (±S9)	陰性
アルカリ溶出試験 (参照 27)	ラット肝初代培養細胞	0.01、0.015、0.023、 0.034、0.051 mM	陰性

		0.01、0.015、0.022、 0.029、0.035 mM	陰性
染色体異常試験 (参照 28)	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	0.005、0.006、0.007 mM (+S9)	陰性
		0.008、0.01、0.012 mM (-S9)	
遺伝子突然変異試験 (参照 29)	V-79 チャイニーズハムス ター肺線維芽細胞	0.01、0.02、0.03、 0.04 mM (+S9)	陰性
		0.001、0.005、0.02、 0.04 mM (-S9)	

表 17 *in vivo* 試験

試験	対象	投与量	結果
小核試験 (参照 30)	ICR 系マウス骨髄細胞	10、20、40 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性

上記のように実施された *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であることから、エプリノメクチンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

## 8. 眼刺激性試験及び皮膚感作性試験

### (1) *in vitro* における製剤の眼刺激性試験 (参照 31)

食肉処理場から採取した新鮮な牛の角膜を使用し、エプリノメクチン製剤について、BCOP (Bovine Corneal Opacity and Permeability) 試験を行った。その結果、角膜混濁及びフルオロセイン浸透に対して、わずかな作用しか示さず、軽刺激性と分類された。

### (2) 眼刺激性試験 (ウサギ) (参照 32)

ニュージーランドホワイト種ウサギ (雌雄各 2 匹/群) を用いた 0.5 % エプリノメクチン製剤を右眼に 0.1 mL 単回点眼し、眼刺激性を検討した。ウサギの半数は点眼後に両眼を 20 秒間押さえ、残りの半数では点眼後に温水で洗浄を行った。

全身症状では投与に起因する影響は認められなかった。無洗浄群の 1 例で結膜の発赤が認められたが、2 時間後には正常な状態と考えられた。また、洗浄群に投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、洗浄の有無に関連なく、ウサギの眼に対して実質的に非刺激性であった。



### (3) 感作性試験 (モルモット) (参照 33)

Hartley 系モルモット (約 7 週齢、10~11 匹/群) を用いたエプリノメクチンの感作性試験が実施された。感作は皮内 (0.5 %エプリノメクチン) 及び外用塗布 (2.5 %エプリノメクチン: 48 時間貼付) により行われ、誘発は外用塗布 (5 %: 24 時間貼付) で行った。その結果、皮膚に反応は認められず、本試験においては感作物質ではないと考えられた。

### (4) 皮膚毒性及び刺激性試験 (ミニブタ) (参照 34)

ハンフォード系ミニブタ (約 2~4 ヶ月齢) を用いた 0.5 %エプリノメクチン外用剤の 1 日 1 回 30 日間の連続皮膚投与 (5 mL/豚/日) 試験が実施された。投与は、1 日 6 時間、背中の肩部と腰部の間に外用剤を接触させた。その結果、投与に起因する影響は認められなかった。

### (5) 皮膚感作性試験 (モルモット) (参照 35)

Hartley 系モルモット (約 8 週齢、10~11 匹/群) を用いたエプリノメクチンの皮膚感作性試験が実施された。感作は外用塗布 (0.4 mL 含有、6 時間、左肩) により 1 週間間隔で 3 回行った。感作から 2 週間後に、外用塗布 (0.4 mL 含有、6 時間、左後方脇腹) により誘発を実施した。また、再誘発を外用塗布 (0.4 mL 含有、6 時間、右脇腹) で実施した。その結果、皮膚感作性に起因する影響は認められなかった。

## III. 食品健康影響評価

### 1. 毒性学的影響について

#### (1) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、イヌを用いた 6 週間及び 14 週間の試験が実施されている。最も低い投与量で認められた毒性影響は、14 週間亜急性毒性試験における嘔吐、散瞳、流涎、運動失調、横臥、体重減少あるいは増加抑制、坐骨神経の軸索変性等であり、NOAEL は 0.8 mg/kg 体重/日であった。

#### (2) 慢性毒性/発がん性試験

慢性毒性試験については、イヌを用いた 53 週間の試験が実施されている。高用量では脳の橋部及び小脳核に限局性の変性が認められ、また変性したニューロンが腫張し空胞化が認められた。この試験で得られた NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。慢性毒性試験は、このイヌを用いた試験のみであるが、エプリノメクチンの化学構造に非常に類似したアベルメクチン系化合物であるエマメクチンの慢性毒性試験の結果を考慮すると、イヌはエプリノメクチン及びエマメクチンの両方に対して最も感受性が高い動物種であると考えられる。また、この両化合物の毒性学的エンドポイントは神経毒性である

と考えられる。さらに、イヌの 14 週間亜急性毒性試験及び 53 週間慢性毒性試験で同様の NOAEL が得られたことから、その神経毒性影響は投与期間を延長した場合でも増大しないと考えられるため、イヌ以外の動物を用いたエプリノメクチンの慢性毒性試験を実施する必要はないと考えられた。

エプリノメクチンについては発がん性試験は実施されていないが、エプリノメクチンの化学構造と近似しているエマメクチンのマウス及びラットを用いた発がん性試験が実施され、いずれの動物種においても発がん性は認められなかった。

JECFA の評価では、エプリノメクチンは化学構造に構造的な危険性を含まず、また化学構造的に近似しているアベルメクチン系化合物のエマメクチン及びアバメクチンはマウス及びラットにおいて発がん性を示さないことから、エプリノメクチンは発がん性を示すとは考えられないと結論付けている。

### (3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、ラットを用いた 2 世代繁殖試験、ラット及びウサギを用いた催奇形性試験が実施されている。

2 世代繁殖試験においては 54 ppm 投与群で親動物に摂餌量の減少、低体重及び交尾率の低下が認められ、児動物では離乳前死亡率の増加、生存児数の減少及び低体重が認められた。また、親動物に影響の認められない 18 ppm 投与群で児動物に振戦が認められており、JECFA の評価では NOAEL を 9 ppm (1.3 mg/kg 体重/日) としている。しかしながら、この試験では試験期間中に用量を変更しているため、食品安全委員会では 9 ppm が NOAEL であるとする根拠が十分でないと判断し、安全性を見込んで NOAEL を 6 ppm (0.4 mg/kg 体重/日) とした。

催奇形性試験については、いずれの動物種においても催奇形性は認められなかった。ラットを用いた試験では、親動物で体重増加抑制が認められたが、児動物では投与による影響は認められなかった。また、ウサギを用いた試験においては、母動物で瞳孔反射の遅延及び散瞳がみられたが胎児では投与による影響は認められなかった。これらの催奇形性試験で得られた最も低い NOAEL は 0.5 mg/kg 体重/日であった。

### (4) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、*in vitro* の復帰突然変異試験、アルカリ溶出試験、染色体異常試験、遺伝子突然変異試験、*in vivo* の小核試験が実施されている。これらの試験結果がいずれも陰性であることから、エプリノメクチンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないものと考えられた。

## 2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

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、発がん性を有する可能性は低いと考えられた。また、遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であったことから、エプリノメクチンは遺伝毒性発がん性を示さないと考えられ、ADIを設定することが可能であると考えられた。

毒性学的影響について最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標はラットを用いた 2 世代繁殖試験における児動物の振戦であり、NOAEL は 0.4 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL は十分な安全性を見込んで設定したことから、児動物の神経系に対する毒性を考慮した安全係数の更なる追加は不要と考えられた。

これらの知見から、NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日に安全係数として種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、ADI は 0.004 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

## 3. 食品健康影響評価について

以上より、エプリノ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当と考えられる。

エプリノメクチン 0.004 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

<別紙 1 : 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
AUMC	一次モーメント曲線下面積
Cl <sub>p</sub>	血漿クリアランス
C <sub>max</sub>	最高濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
Vd <sub>ss</sub>	定常状態分布容積

<参照>

- 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 エプリネックス トピカル（未公表）
- 3 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：概要（未公表）
- 4 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 1（未公表）
- 5 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-6（未公表）
- 6 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-1（未公表）
- 7 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-2（未公表）
- 8 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-3（未公表）
- 9 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-4（未公表）
- 10 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 12-5（未公表）
- 11 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 15-1（未公表）
- 12 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 15-2（未公表）
- 13 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 15-3（未公表）
- 14 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 15-4（未公表）
- 15 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 6-1（未公表）
- 16 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：参考資料 7-2（未公表）
- 17 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料 エプリネックス トピカル：添付資料 7-2（未公表）
- 18 JECFA. “EPRINOMECTIN”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, 1998, WHO Food Additives Series No.41, nos 915

- 19 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：参考資料 7-1（未公表）
- 20 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 7-1（未公表）
- 21 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 7-3（未公表）
- 22 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-8（未公表）
- 23 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-5（未公表）
- 24 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-6（未公表）
- 25 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-7（未公表）
- 26 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-9（未公表）
- 27 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-10（未公表）
- 28 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-11（未公表）
- 29 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-12（未公表）
- 30 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-13（未公表）
- 31 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：参考資料 8-1（未公表）
- 32 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-1（未公表）
- 33 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-2（未公表）
- 34 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-3（未公表）
- 35 メリアル・ジャパン株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書及び添付資料  
エブリネックス トピカル：添付資料 8-4（未公表）