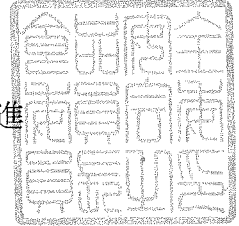




府食第206号
平成26年3月10日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成25年12月20日付け厚生労働省発食安1220第11号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められたモキシデクチンに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

モキシデクチンの一日摂取許容量を0.003 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

モキシデクチン

(第 2 版)

2014年3月

食品安全委員会

目 次

| | 頁 |
|---------------------------------|----|
| ○審議の経緯 | 4 |
| ○食品安全委員会委員名簿 | 4 |
| ○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 | 5 |
| ○要 約 | 6 |
| | |
| I. 評価対象動物用医薬品の概要 | 7 |
| 1. 用途 | 7 |
| 2. 有効成分の一般名 | 7 |
| 3. 化学名 | 7 |
| 4. 分子式 | 7 |
| 5. 分子量 | 7 |
| 6. 構造式 | 7 |
| 7. 使用目的及び使用状況 | 7 |
| | |
| II. 安全性に係る知見の概要 | 9 |
| 1. 薬物動態試験 | 9 |
| (1) 薬物動態試験 (ラット) | 9 |
| (2) 薬物動態試験 (牛) | 9 |
| (3) 薬物動態試験 (羊) | 13 |
| (4) 薬物動態試験 (馬) | 14 |
| (5) 血中薬物動態パラメータ (ラット、羊及び牛の比較) | 14 |
| (6) 代謝試験 (ラット、牛及び羊の比較) | 15 |
| (7) 肝ミクロソームアッセイ (ラット、牛、山羊、羊、鹿等) | 16 |
| 2. 残留試験 | 17 |
| (1) 残留試験 (牛) | 17 |
| (2) 残留試験 (牛・乳汁) | 20 |
| (3) 残留試験 (羊) | 23 |
| (4) 残留試験 (鹿) | 25 |
| (5) 残留試験 (馬) | 25 |
| 3. 遺伝毒性試験 | 25 |
| 4. 急性毒性試験 | 26 |
| 5. 亜急性毒性試験 | 27 |
| (1) 28日間亜急性毒性試験 (マウス) | 27 |
| (2) 28日間亜急性毒性試験 (ラット) | 27 |
| (3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット) | 28 |
| (4) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ) | 29 |
| (5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ) | 29 |
| 6. 慢性毒性及び発がん性試験 | 30 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| (1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ) | 30 |
| (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) | 30 |
| (3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) | 31 |
| 7. 生殖発生毒性試験 | 31 |
| (1) 1 世代生殖毒性試験 (ラット) | 31 |
| (2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット) | 32 |
| (3) 発生毒性試験 (マウス) | 33 |
| (4) 発生毒性試験 (ラット) | 33 |
| (5) 発生毒性試験 (ウサギ) | 34 |
| (6) 発生毒性試験 (イヌ) | 34 |
| (7) 生殖毒性試験 (イヌ) <参考データ> | 34 |
| (8) 生殖毒性試験 (牛) <参考データ> | 34 |
| (9) 発生毒性試験 (牛) <参考データ> | 35 |
| (10) 発生毒性試験 (羊) <参考データ> | 35 |
| (11) 発生毒性試験 (馬) <参考データ> | 35 |
| 8. 忍容性試験 | 35 |
| (1) 1、3 及び 5 倍量投与試験 (牛) | 35 |
| (2) 5、10 及び 25 倍量投与試験 (牛) | 35 |
| (3) 2 及び 5 倍量投与試験 (羊) | 36 |
| 9. その他の試験 | 36 |
| (1) 皮膚一次刺激性試験 | 36 |
| (2) 眼一次刺激性試験 | 36 |
| (3) 皮膚感作性試験 | 37 |
| 10. 一般薬理試験 | 37 |
| 11. ヒトにおける知見 | 37 |
| 12. P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性影響について | 39 |
| (1) CF-1 マウス | 39 |
| (2) SD ラット | 40 |
| (3) イヌ | 40 |
| (4) ヒト | 40 |
| 13. P-糖タンパク質とモキシデクチンの毒性影響について | 41 |
| (1) P-糖タンパク質とモキシデクチン動態の関係について | 41 |
| (2) モキシデクチンの輸送タンパク質 | 44 |
| III. 食品健康影響評価 | 47 |
| 1. 国際機関等及び日本における評価 | 47 |
| (1) JECFA における評価 | 47 |
| (2) EMEA における評価 | 47 |
| (3) 豪州政府における評価 | 48 |
| (4) FDA における評価 | 48 |

| | |
|--|----|
| (5) 日本における評価 | 48 |
| 2. 食品健康影響評価について | 48 |
| (1) モキシデクチンの動態における P-糖タンパク質の影響について | 48 |
| (2) モキシデクチンの毒性について | 49 |
| (3) モキシデクチンの乳汁暴露について | 50 |
| (4) ADI の設定について | 50 |
| ・ 表 32 各評価機関における各種試験の無毒性量等の比較 | 52 |
| ・ 別紙：検査値等略称 | 54 |
| ・ 参照 | 55 |

〈審議の経緯〉

－第1版－

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
- 2012年 8月 21日 厚生労働大臣から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0821第12号）、関係資料の接受
- 2012年 8月 27日 第444回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2012年 9月 28日 第143回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 1月 11日 第147回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 3月 1日 第149回動物用医薬品専門調査会
- 2013年 4月 22日 第472回食品安全委員会（報告）
- 2013年 4月 23日から5月22日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2013年 5月 29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
- 2013年 6月 3日 第476回食品安全委員会
（同日付で厚生労働大臣に通知）

－第2版－

- 2013年 12月 20日 厚生労働大臣から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1220第11号）、関係書類の接受（参照62、63）
- 2014年 1月 7日 第499回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2014年 1月 24日 第161回動物用医薬品専門調査会
- 2014年 3月 3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
- 2014年 3月 10日 第506回食品安全委員会（報告）
（同日付け厚生労働大臣へ通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012年7月1日から）

熊谷 進 （委員長）
佐藤 洋 （委員長代理）
山添 康 （委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 浏子
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2013年9月30日まで)

山手 丈至 (座長*)

小川 久美子 (座長代理*)

石川 さと子 舞田 正志

石川 整 松尾 三郎

寺本 昭二 山口 成夫

天間 恭介 山崎 浩史

頭金 正博 吉田 敏則**

能美 健彦 渡邊 敏明

福所 秋雄

(2013年10月1日から)

山手 丈至 (座長*)

小川 久美子 (座長代理*)

青木 博史 能美 健彦

青山 博昭 舞田 正志

石川 さと子 松尾 三郎

石川 整 宮田 昌明

川治 聡子 山崎 浩史

須永 藤子 吉田 和生

辻 尚利 吉田 敏則

寺岡 宏樹 渡邊 敏明

* : 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

* : 2013年10月22日から

〈第149回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

玉井 郁巳

要 約

寄生虫駆除剤である「モキシデクチン」(CAS No. 113507-06-5) について、薬事申請時資料、JECFA 及び EMEA の評価書、豪州政府資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。なお、今回、薬物動態(乳汁)及び残留(乳汁)の試験成績が新たに提出された。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態(ラット、牛、羊及び馬)、代謝(ラット、牛、羊及び *in vitro*)、残留(牛、羊、鹿及び馬)、遺伝毒性、急性毒性(マウス、ラット、ウサギ及び鶏)、亜急性毒性(マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性(イヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス及びラット)、生殖発生毒性(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、一般薬理の試験成績等である。

モキシデクチンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められなかった。したがって、食品安全委員会(以下「本委員会」という。)は、モキシデクチンは遺伝毒性発がん物質では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と判断した。

モキシデクチンのラットを用いた生殖発生毒性試験の結果から、ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による毒性が予想されるが、ヒトではラットと異なり P-糖タンパク質は妊娠中期から発現し、出生後も成人期を通してみられること及びモキシデクチンの代謝に関するシトクロム P450 3A の分子種は妊娠後期から発現し、出生後もみられていることから、本委員会は、ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による影響はラットほど大きくないと考えた。また、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験(強制経口投与)において、児動物に口蓋裂等の奇形出現率の有意な増加がみられたが、NOAEL は、1.5 mg/kg 体重/日であった。

モキシデクチンの神経毒性については、構造的に類似しているイベルメクチンとモキシデクチンの神経毒性を含む毒性発現に差がみられることを考慮しつつ、各種毒性試験でみられた振戦、接触に対する過敏反応等の神経系毒性徴候は病理組織学的所見を伴っておらず、ラット及びイヌを用いた毒性試験では、投与量を減じると徴候の回復がみられていることから、本委員会は、モキシデクチンの神経毒性の持続性は弱く、可逆的なものと考え、神経毒性を考慮した追加の安全係数は不要と判断した。

モキシデクチンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験(混餌投与)における用量相関的な体重及び摂餌量の減少であり、NOAEL は 0.3 mg/kg 体重/日であった。

本委員会は、この NOAEL に安全係数 100(種差 10 及び個体差 10)を適用し、0.003 mg/kg 体重/日をモキシデクチンの ADI と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：モキシデクチン

英名：Moxidectin

3. 化学名

CAS (No. 113507-06-5)

英名：(6*R*,23*E*,25*S*)-5-*O*-Demethyl-28-deoxy-25-[(1*E*)-1,3-dimethyl-1-butenyl]-6,28-epoxy-23-(methoxyimino)milbemycin B (参照 2)

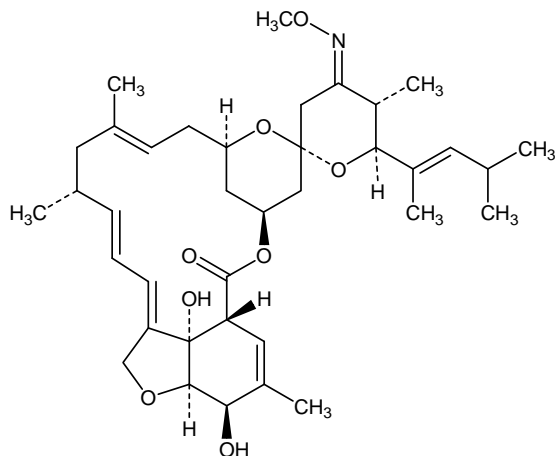
4. 分子式

$C_{37}H_{53}NO_8$

5. 分子量

639.82

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

モキシデクチンは、牛、羊及び鹿において内部寄生虫及び外部寄生虫の駆除のために使用される寄生虫駆除剤である。(参照 3) モキシデクチンは、微生物 *Streptomyces cyaneogriseus* subsp. *noncyanogeus* の自然発酵産物であるネマデクチンを化学的に修飾することで生産される半合成のマクロサイクリックラクトンであり、アバメクチン、イベルメクチン及びミルベマイシンと構造的に類似している。(参照 4)

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⁻イオンチャネルに作用して、Cl⁻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、 γ -アミノ酪酸（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。（参照 5～8）

海外では、モキシデクチンは、牛及び羊では経口又は皮下投与（推奨用量 0.2 mg/kg 体重）により、泌乳牛では単回ポアオン投与¹（推奨用量 0.5 mg/kg 体重）により、馬では単回経口投与（推奨用量 0.4 mg/kg 体重）により使用される。（参照 9～11）

日本では、動物用医薬品として牛（搾乳牛を除く。）の内部寄生虫及び外部寄生虫駆除剤として承認されている。（参照 13） ヒト用医薬品としての承認はない。

今回、薬事法に基づく動物用医薬品の事項変更承認申請（搾乳牛への適応拡大）に係る残留基準の設定の評価要請がなされている。

¹ pour-on: 殺虫剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。（参照 12）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、薬事申請時資料、JECFA 及び EMEA 評価書、豪州政府資料等をもとに、モキシデクチンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3~56)

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット)

① 単回経口投与試験 (排泄)

ラット (SD 系、雌雄各 2 匹/群) に ^{14}C 標識モキシデクチンを単回経口投与 (1.5 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) し、投与後 24、48 及び 72 時間の尿、糞及び呼気中排泄率を調べた。

放射活性は、雌雄それぞれ約 95% 及び 92% が糞中に排泄され、0.7% 未満が尿中に排泄された。呼気中からは放射活性は検出されなかった。(参照 3)

② 単回及び 7 日間経口投与試験 (分布、排泄、代謝)

ラット (雌雄各 5 匹/群) に ^{14}C 標識モキシデクチンを単回強制経口投与 (1.5 又は 12 mg/kg 体重、溶媒：コーン油) し、尿、糞及び組織中の放射活性が測定された。また、ラット (雌雄各 15 匹/群) に ^{14}C 標識モキシデクチンを 7 日間経口投与 (1.5 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) し、組織中の放射活性が測定された。

単回経口投与时では、1.5 及び 12 mg/kg 体重/日投与群ともに、投与後 7 日間までに、投与量の 59.7~91.3% の放射活性が糞中に排泄され、2% 未満が尿中に排泄されたことから、主要排泄経路は糞中と考えられた。

モキシデクチンは、脂肪中で他の組織の 20 倍多く残留していたが、7 日間反復投与試験において、蓄積性はみられなかった (no evidence of bioaccumulation)。脂肪、筋肉及び腎臓/肝臓中の消失半減期 ($T_{1/2}$) は、それぞれ 11.5、3.9 及び 2.4 日であった。(参照 3、14)

放射活性は組織及び糞中から 85~99% が回収され、未変化体であるモキシデクチン (85%) が主要な成分であった。6 種類の微量代謝物 (23-ケト代謝物、いくつかのモノヒドロキシ代謝物、C-14 ヒドロキシメチル代謝物及び C-4 ヒドロキシメチル代謝物) が、肝臓及び糞中でみられた。これらの代謝物は、ラットの肝ミクロソームを用いた *in vitro* の代謝試験でも認められた。(参照 3、14)

(2) 薬物動態試験 (牛)

① 皮下及び静脈内投与試験 (血中動態)

牛に ^{14}C 標識モキシデクチンを皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) したところ、投与 8 時間後に血清中最高濃度 (C_{\max} 、60 $\mu\text{g eq/kg}$) に達した。 $T_{1/2}$ は未変化体のモキシデクチンに基づく 56 時間であり、標識放射活性に基づく 76 時間であった。静脈内投与 (0.2 mg/kg 体重) 時では、 $T_{1/2}$ に差はみられなかった。(参照 3)

② 皮下投与試験（分布、排泄、代謝）

牛（ヘレフォード種、去勢雄、1頭/時点及び対照群）に¹⁴C標識モキシデクチン注射剤を単回皮下投与（0.2 mg/kg 体重）し、尿、糞及び組織中の放射活性及び代謝物が測定された。

尿、糞、カーカス及びその他の構成物から回収された放射活性並びに総回収率を表1に、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪（背部及び腹部）中の総放射活性濃度及び総放射活性に対するモキシデクチンの割合を表2に示した。

全試料中から回収された総放射活性は、投与7、14及び28日後にそれぞれ投与量の73%、71%及び77%を占めた。排泄の主要経路は糞中であり、各時点でそれぞれ投与量の32%、41%及び58%を占めた。放射活性の最大3%が尿中から回収された。脂肪中の総放射活性濃度は他の主要な組織中（筋肉、腎臓及び肝臓）よりも10~40倍高かった。総放射活性の抽出率は、全組織及び糞中で90%を超え、結合型残留物はないことが示された。モキシデクチン及び7種の代謝物がいずれの時点においても全組織中で検出された。残留物中では未変化体のモキシデクチンが主要な成分で、脂肪中の総放射活性の75~90%を占めた。2種の代謝物（C-29/C-30ヒドロキシメチル代謝物及びC-14ヒドロキシメチル代謝物）のみが、いずれの時点においても全組織中で総放射活性の5%を超えて検出された。残りのわずかな代謝物は、全てモノヒドロキシ代謝物及びジヒドロキシ代謝物であった。（参照14~16）

表1 牛における¹⁴C標識モキシデクチンの皮下投与（0.2 mg/kg 体重）後の投与量に対する放射活性回収率（%）

| 試料 | 投与後日数（日） | | |
|--------|----------|------|------|
| | 7 | 14 | 28 |
| 尿 | 0.8 | 1.8 | 3.0 |
| 糞 | 32.2 | 41.3 | 58.1 |
| カーカス | 29.8 | 17.6 | 11.6 |
| その他構成物 | 9.9 | 10.0 | 4.2 |
| 計 | 72.7 | 70.7 | 76.9 |

表2 組織中の総放射活性濃度（ $\mu\text{g eq/kg}$ ）及び総放射活性に対するモキシデクチンの割合（%）

| 試料 | 投与後日数（日） | | | T _{1/2} （日） |
|------|----------|----------|----------|----------------------|
| | 7 | 14 | 28 | |
| 肝臓 | 109 (48) | 77 (40) | 31 (36) | 11.4 |
| 腎臓 | 42 (74) | 38 (71) | 13 (77) | 11.8 |
| 腰部筋肉 | 21 (62) | 10 (50) | 4 (50) | 9.0 |
| 腹部脂肪 | 898 (95) | 636 (88) | 275 (91) | 14.3 |
| 背部脂肪 | 495 (83) | 424 (76) | 186 (86) | 12.2 |
| 投与部位 | 1,118 | 563 | 127 | — |

（ ）内に総放射活性に対するモキシデクチンの割合（%）を示した。

③ 皮下投与試験（分布、代謝）

牛（イングリッシュ交雑種、去勢雄1頭及び雌2頭/時点及び対照群）に¹⁴C標識モキシデクチン注射剤を単回皮下投与（0.2 mg/kg 体重）し、投与3、7、14及び28日後の投与部位、大網及び背部脂肪中の総放射活性が放射分析（定量限界 5 µg/kg）により測定された。また、脂肪中の代謝物及び総放射活性に対するモキシデクチンの割合が高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定された。

大網及び背部脂肪中の総放射活性の抽出率は全例で99～100%であり、モキシデクチンが主要な成分として同定された。モキシデクチンは大網脂肪中の総放射活性の84%（去勢雄）及び83%（雌）並びに背部脂肪中の総放射活性の80%（去勢雄）及び81%（雌）を占めた。全体では、モキシデクチンが脂肪中の総放射活性の82%を占めた。2種のモノヒドロキシ代謝物（C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及びC-14 ヒドロキシメチル代謝物）は、総放射活性の10%未満であった。（参照 14）

④ 皮下投与試験（乳汁中排泄）

牛にモキシデクチンを皮下投与（0.2 mg/kg 体重）し、乳汁中濃度が測定された。

乳汁中のモキシデクチン濃度は、投与翌日の朝及び午後の搾乳時点でそれぞれ103及び132 µg/kgであった。乳汁中濃度は投与7日後で23 µg/kg、投与21日後で10未満～12 µg/kgであったが、投与22日後には10 µg/kg 未満となった。（参照 3）

⑤ ポアオン投与試験（排泄）

牛（去勢雄、3頭/時点）に¹⁴C標識モキシデクチンを単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、尿及び糞中の総放射活性が測定された。

尿中放射活性濃度を表3に示した。尿中排泄は、糞中に比べてかなり低かった。尿中放射活性は投与2及び9日後では検出限界（2 µg eq/L）未満であったが、その後、投与10～14日後では、3例中2例（#745及び#737）では検出された。（参照 15）

表 3 牛における¹⁴C標識モキシデクチンの単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）後の尿中放射活性濃度（µg eq/L）

| 個体識別 番号 | 投与後日数（日） | | | | | |
|------------|----------|----|----|----|----|----|
| | 0-9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 |
| #741 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2 | <2 |
| #745 | <2 | 18 | 11 | 12 | 7 | 5 |
| #737 | <2 | 2 | 2 | <2 | 2 | <2 |

⑥ ポアオン投与試験（分布、代謝）

牛（ヘレフォード種、去勢雄、6頭/投与群、2頭/対照群）に¹⁴C標識モキシデクチン製剤を背線に沿って単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、尿、糞及び組織（肝臓、腎臓、腰部筋肉、背部脂肪及び大網脂肪）中の総放射活性が放射分析（検出限界 2 µg eq/kg）により測定された。また、組織及び糞中の代謝物がHPLCにより測定された。

投与 2 及び 14 日後の各組織中の総放射活性濃度を表 4 に示した。投与 2 日後の総放射活性濃度は、非常に低く、代謝物の同定はできなかった。

総放射活性の抽出率は、糞中 (90%) で組織中 (86%) よりも高かった。

大網及び背部脂肪中での残留物はモキシデクチンが主要な成分で、総放射活性の 75%超を占めた。一つの代謝物で脂肪中の総放射活性の 5%を超えるものはみられなかった。他の組織では 5 種の微量代謝物が検出され、¹⁴C 標識モキシデクチン注射剤を用いた投与試験 [II. 1. (2) ②及び③] で同定されたものと同様の 2 種のモノヒドロキシ代謝物 (C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物) が多かった。(参照 3、14)

肝臓、腎臓及び筋肉中ではモキシデクチンはそれぞれ総放射活性の 39%、55%及び 39%を占めた。C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物は、投与 14 日後の肝臓中の総放射活性のそれぞれ 11%及び 17%を占めた。これらの代謝物は腎臓及び筋肉でも同定されたが、濃度は 2 µg eq/kg 以下であった。

糞抽出物 (11 日後) では総放射活性の 51%がモキシデクチンであり、主要代謝物の C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物は 9%であった。他の代謝物はそれぞれ総放射活性の 5%未満であった。尿中では総放射活性の 0.1%がモキシデクチンであった。尿中では代謝物の 25%を占めるジヒドロキシ代謝物が主要な成分であったが、これは糞及び組織中には少量であった。(参照 17)

表 4 牛における ¹⁴C 標識モキシデクチンの単回皮下投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の各組織中総放射活性濃度 (µg eq/kg)

| 試料 | 投与後日数 (日) | |
|------|-----------|--------|
| | 2 | 14 |
| 肝臓 | 2~4 | 5~26 |
| 腎臓 | <2 | 3~18 |
| 筋肉 | <2 | <2~3 |
| 大網脂肪 | 7~10 | 33~259 |
| 背部脂肪 | <2~7 | 12~129 |

⑦ ポアオン投与試験 (乳汁中排泄、代謝)

泌乳牛 (ホルスタイン種、妊娠初期及び後期各 3 頭) に ¹⁴C 標識モキシデクチン製剤をポアオン投与 (0.75 mg/kg 体重 (1.5 倍量)) し、投与直後から 10 日後まで約 12 時間間隔で 1 日 2 回、乳汁を採取した。総放射活性が直接シンチレーションカウンター (定量限界 4 ppb) により、代謝物が HPLC により測定された。

乳汁中総放射活性の最高濃度は、6 例中 5 例で投与 5~7 日後にみられ (5~31 ppb)、6 例中 1 例では投与 9 日後にみられた。

乳汁中放射活性の最高濃度を示した 6 例中 4 例の乳汁を HPLC により測定したところ、総放射活性の抽出率は、88~99%の範囲であり、モキシデクチンは総放射活性の平均 77%を占めた。2 種の代謝物 (C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物) は、総放射活性の 5%未満であった。(参照 18)

⑧ ポアオン投与（乳汁中、分布）

泌乳牛（ホルスタイン種、平均体重 705 kg、泌乳中期及び後期、5 頭/群、平均乳量 19 L/日）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、試験群 1 は群飼いし、試験群 2 は対象動物が畜体表面を舐める行動がないように投与後 5 日間個別に飼育し、その後群飼いした。投与 0.5、1、2、4、5、7、9、11 及び 15 日後の血漿及び乳汁（1 日 2 回搾乳）を採取し、モキシデクチン濃度が HPLC により測定された。

薬物動態パラメータを表 5 に示した。試験群 1 では試験群 2 に比べて、血漿及び乳汁中の T_{max} の短縮及び AUC_{0-5} の増加並びに乳汁中の $T_{1/2}$ の延長がみられた。これらのことから、他のマクロサイクリックラクトンのポアオン製剤における報告と同様に、牛が畜体表面を舐める日常行動が被験物質の吸収に大きく影響していることが認められた。（参照 62、63）

表 5 牛におけるモキシデクチン製剤単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）後の薬物動態パラメータ

| 試料 | 試験群* | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (日) | $T_{1/2}$ (日) | AUC_{0-5} (ng・日/mL) | AUC_{0-15} (ng・日/mL) | 回収率 (%) |
|----|------|----------------------|--------------------------|------------------------|--------------------------|---------------------------|-----------|
| 血漿 | 1 | 8.66±5.70 | 2.80±1.30 ^{##} | 3.86±1.40 | 25.7±17.6 [#] | 44.0±28.5 | — |
| | 2 | 3.93±1.80 | 7.00±0.01 | 2.87±0.70 | 2.90±0.80 | 19.7±8.30 | — |
| 乳汁 | 1 | 13.6±7.60 | 3.20±1.10 ^{###} | 4.01±1.20 [#] | 34.0±19.9 [#] | 57.1±29.0 | 0.21±0.09 |
| | 2 | 15.3±7.80 | 9.00±0.01 | 2.20±0.80 | 7.79±1.70 | 64.5±30.0 | 0.25±0.09 |

n=5

*：試験群 1 舐める行動の制限なし。試験群 2 投与後 5 日間舐める行動の制限あり。

—：実施せず、#： $p<0.05$ 、##： $p<0.01$ 、###： $p<0.001$

(3) 薬物動態試験（羊）

① 経口、静脈内及び皮下投与試験（吸収）

羊に ^{14}C 標識モキシデクチンを経口、静脈内又は皮下投与（0.2 mg/kg 体重）したところ、経口投与時では投与 9 時間後に C_{max} （9 μg eq/kg）に達し、 $T_{1/2}$ は、19.5 時間であった。静脈投与時では $T_{1/2}$ は 26 時間であった。経口及び静脈内投与に関する相対的な薬物濃度曲線下面積（AUC）から経口投与の吸収率は約 23%と考えられた。皮下投与時では、 C_{max} は 12 μg eq/kg、 $T_{1/2}$ は 8 時間であり、平均吸収率は 76%であった。（参照 3）

② 経口投与試験（排泄、代謝）

羊（8 頭）に ^{14}C 標識又は放射標識モキシデクチンを単回経口投与（0.2 mg/kg 体重）した結果、投与量に対する総回収率は、糞で 52%及び尿で 1%未満であった。（参照 3）

(4) 薬物動態試験 (馬)

① 静脈内投与試験 (吸収)

馬 (3 頭) に ^{14}C 標識モキシデクチンを単回静脈内投与 (0.4 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血清中放射活性濃度は投与 2 分後に 3.3 $\mu\text{g eq/g}$ であったが、それ以降は減少し、投与 168 時間後には 0.03 $\mu\text{g eq/g}$ となった。モキシデクチンの全身クリアランスは 0.036 L/h \cdot kg 体重であり、その平均分布容積 (Vd) は 4.14 L/kg 体重であった。これらの二つのパラメータから $T_{1/2}$ が 79.09 時間と算出された。(参照 11)

② 経口投与試験 (吸収、代謝)

馬 (3 頭) に ^{14}C 標識モキシデクチンを単回経口投与 (0.4 mg/kg 体重) し、組織中の総放射活性及び代謝物が測定された。

平均血清中総放射活性は投与 6 時間後に C_{max} (0.134 $\mu\text{g eq/g}$) に達した。吸収率 (oral availability) は 40.05% であった。 $T_{1/2}$ は静脈内投与時にみられたものと同程度であった。

投与 168 時間以内に総放射活性の 77.3% が排泄され、77% が糞中への排泄、0.3% が尿中への排泄であった。糞中では総放射活性の約 70% がモキシデクチンであり、その他 4 種類の微量な水酸化代謝物が糞中にみられた (それぞれの割合は糞中総放射活性の 0.28~3.45%)。これらの代謝物は主に C-14、C-24 及び/又は C-28 位における酸化により生じていた。

放射活性の大部分は組織中から抽出可能であった (96~100%)。投与 168 時間後の総放射活性濃度は肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中においてそれぞれ 112、40、10 及び 690 $\mu\text{g eq/kg}$ であった。この時点における総放射活性に対するモキシデクチンの割合は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中でそれぞれ 61%、78%、48% 及び 87% であった。組織中から最大 6 種類の代謝物が分離され、そのうち 5 種類が同定された。主要代謝物は、肝臓、腎臓及び筋肉中ではそれぞれ総放射活性の 10%、3% 及び 14% 以下であったが、脂肪中では認められなかった。(参照 11)

(5) 血中薬物動態パラメータ (ラット、羊及び牛の比較)

牛、羊及びラットに ^{14}C 標識又は ^3H 標識モキシデクチンを経口又は皮下投与し、全血中の放射活性が測定された。

吸収率、 C_{max} 及び最高濃度到達時間 (T_{max}) を算出し表 6 に示した。皮下投与後、牛では ^{14}C 標識モキシデクチンは完全に吸収され、羊ではわずかに吸収率が低かった (投与量の 76%)。血中濃度は投与 10 時間後までに C_{max} に達したが、 $T_{1/2}$ は長かった。牛に 2 倍量の ^3H 標識モキシデクチンを皮下投与したところ、 $T_{1/2}$ はより長くなった (140 時間)。羊及びラットにおける経口投与後では、吸収率は大幅に低かった。牛の全血、血清及び血餅における総放射活性の比較により、基本的に全ての放射活性は血清画分に結合していることが示された。(参照 15)

表 6 ラット、牛及び羊における標識モキシデクチンの単回経口又は皮下投与後の全血中モキシデクチンの薬物動態パラメータ (平均±SD)

| 動物種 | ラット | 羊* | 羊 | 牛 |
|----------------------------|-------------|-----------|-----------|------------|
| 投与経路 | 経口 | 経口 | 皮下 | 皮下 |
| 投与量 (mg/kg 体重) | 0.2 | 0.2 | 0.2 | 0.2 |
| 被験動物数 | 9 (雄 5、雌 4) | 2 (去勢雄) | 3 (去勢雄) | 3 (去勢雄) |
| 吸収率 (%) | 18.6±4.6 | 24.4、21.0 | 75.9±18.3 | 103.3±12.0 |
| C _{max} (µg eq/L) | 13.1±2.3 | 8、9 | 12.3±1.2 | 47.7±9.3 |
| T _{max} (h) | 4.8±1.2 | 10、8 | 8.0±2.0 | 7.3±4.2 |
| T _{1/2} (h) | 雄 23、雌 45 | 18、21 | 88 | 75±19 |

*: 2頭のそれぞれの値

(6) 代謝試験 (ラット、牛及び羊の比較)

ラット、牛及び羊に標識モキシデクチンを経口、ドレンチ、皮下又はポアオン投与し、組織中の代謝物の割合が測定された。

結果を表 7 にまとめた。放射活性は組織及び糞中から有機溶剤 (アセトニトリル、メタノール) 及び水で抽出された。全例で総放射活性の大部分 (86~95%) が抽出されたことから、結合型残留物は微量であることが示された。(参照 15)

表 7 ラット、牛及び羊における標識モキシデクチンの投与後の各組織中の総放射活性に対するモキシデクチン及び代謝物の割合 (%)

| 動物種 | | ラット | 牛 | | 羊 |
|------------------|----|------|------|---------|------|
| 投与経路 | | 経口 | 皮下 | ポアオン | ドレンチ |
| 投与量 (mg/kg 体重) | | 1.5 | 0.2 | 0.5 | 0.2 |
| 投与後時間 (日) | | 7 | 14 | 14 | 7 |
| モキシデクチン | 肝臓 | 55.9 | 40.3 | 39 | 51 |
| | 腎臓 | 37.2 | 71.1 | 55 | 52 |
| | 筋肉 | 63.9 | 50.0 | 39 | 92 |
| | 脂肪 | 86.4 | 76.4 | 76*、81† | 91 |
| C-14 ヒドロキシメチル代謝物 | 肝臓 | 7.5 | 11.7 | 17 | 6 |
| | 腎臓 | 2.6 | 5.3 | 7 | 4 |
| | 筋肉 | 1.4 | 7.7 | 11 | <1 |
| | 脂肪 | 1.0 | 1.7 | 2*、2† | 1 |
| 23-ケト代謝物 | 肝臓 | 0.7 | nd | nd | nd |
| | 腎臓 | <0.1 | nd | nd | nd |
| | 筋肉 | <0.1 | nd | nd | nd |
| | 脂肪 | 0.15 | nd | nd | nd |
| C-4 ヒドロキシメチル代謝物 | 肝臓 | 7.5 | nd | nd | nd |
| | 腎臓 | 2.9 | nd | nd | nd |
| | 筋肉 | 4.2 | nd | nd | nd |
| | 脂肪 | 6.9 | nd | nd | nd |

| | | | | | |
|---------------------------|----|------|-----|--------|----|
| C-29/C-30 ヒドロキシ メチル代謝物 | 肝臓 | <0.1 | 9.1 | 11 | 12 |
| | 腎臓 | <0.1 | 2.6 | 5 | 12 |
| | 筋肉 | <0.1 | 4.9 | 10 | <1 |
| | 脂肪 | <0.1 | 1.7 | 2*, 3† | 2 |

*: 大網脂肪、 †: 背部脂肪、 nd: 検出限界未満

(7) 肝マイクロソームアッセイ (ラット、牛、山羊、羊、鹿等)

ラット、牛、山羊、羊及び鹿 (各 4 匹又は頭) の肝臓を用いて ^{14}C 標識モキシデクチンの肝マイクロソームアッセイを実施し、得られた代謝物を HPLC により測定して、各動物種における代謝プロファイルが比較された。

結果を表 8 に示した。モキシデクチンが主要成分であった。各動物種間において代謝物の違いは小さかった。ラット、山羊及び鹿では、総放射活性の 10% を超える代謝物はみられなかった。(参照 19、20)

表 8 各動物種の肝マイクロソームを用いた ^{14}C 標識モキシデクチンの
インキュベーション後の代謝プロファイルの比較

| ピーク番号 | 保持時間 (分) | ラット (%) | 牛 (%) | 山羊 (%) | 羊 (%) | 鹿 (%) |
|-----------------|-------------|------------|----------|-----------|----------|----------|
| 1 | 3.52 | 1.12 | 1.84 | 6.11 | 1.69 | 9.34 |
| 2 | 4.73 | 0.73 | 3.16 | 2.29 | 2.65 | 4.83 |
| 3 | 5.85 | 0.19 | 0.24 | 0.21 | 0.10 | 0.38 |
| 4 | 6.18 | 0.24 | 0.39 | 0.07 | 1.10 | 0.09 |
| 5 | 7.41 | 0.12 | 0.10 | 0.31 | 0.72 | 0.60 |
| 6 | 8.61 | 3.07 | 13.12 | 5.15 | 21.25 | 1.77 |
| 7 | 9.92 | 1.19 | 0.61 | 2.70 | 0.21 | 1.61 |
| 8 | 10.72 | 0.80 | 2.11 | 1.01 | 2.84 | 0.85 |
| 9 | 11.51 | 0.06 | 3.72 | — | 1.61 | 1.08 |
| 10 | 12.70 | 0.51 | 1.09 | 0.85 | 0.22 | 1.53 |
| 11 | 14.00 | 0.18 | 0.48 | 0.74 | 0.21 | 2.12 |
| 12 | 24.62 | 0.94 | 2.01 | 0.90 | 2.78 | 1.24 |
| 13 (モキシデクチン) | 32.42 | 90.37 | 70.25 | 78.63 | 65.06 | 69.18 |
| 14 | 40.50 | 0.48 | 0.86 | 1.04 | — | 5.41 |

山羊及び鹿では、*in vivo* でのモキシデクチンの薬物動態試験は実施されなかった。*in vitro* 試験 (肝マイクロソームアッセイ) において、得られた代謝物が全ての反すう動物種において同様であることが確認された。(参照 21)

ラット、ウサギ、牛、山羊、羊、鹿及び豚の肝臓を用いて、 ^{14}C 標識モキシデクチンの肝マイクロソームアッセイを実施し、得られた代謝物を HPLC により測定して、各動物種における代謝プロファイルが比較された。

羊で最も広範な代謝がみられ、豚ではあまり代謝されなかった。C-29 ヒドロキシメチ

ル代謝物が検出され、豚では総残留物の0.4%、羊では19.3%を占めた。(参照 22)

フェノバルビタールを投与した羊 (Lacaune 種、雌雄各 2 頭/群) 及びリファンピシンを投与したウサギ (NZW 種、3 匹/群) 並びにそれぞれの対照の動物の肝マイクロソームを用いて、種々のシトクロム P450 阻害剤 (ピペロニルブトキシド、メチラポン、クロトリマゾール又は α -ナフトフラボン) による ^{14}C 標識モキシデクチンの代謝物の生成量に対する影響を比較し、モキシデクチンの代謝に係るシトクロム P450 の分子種について検討したところ、 ^{14}C 標識モキシデクチンの代謝ではシトクロム P450 3A が重要であることが確認された。(参照 22)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① 皮下投与試験

- a. 牛 12 頭 (去勢雄、3 頭/時点) に ^3H 標識モキシデクチンを単回皮下投与 (約 0.4 mg/kg 体重 (2 倍量)) し、投与 7、14、28 及び 49 日後の組織中の総残留濃度が測定された。結果を表 9 に示した。(参照 15、16)

表 9 牛における ^3H 標識モキシデクチンの単回皮下投与 (約 0.4 mg/kg 体重) 後の各組織中総残留濃度 ($\mu\text{g eq/kg}$)

| 試料 | 投与後日数 (日) | | | |
|------|-----------|-----|-----|-----|
| | 7 | 14 | 28 | 49 |
| 肝臓 | 148 | 97 | 47 | 17 |
| 腎臓 | 92 | 46 | 21 | <10 |
| 筋肉 | 29 | 39 | <10 | <4 |
| 大網脂肪 | 974 | 778 | 350 | 181 |
| 背部脂肪 | 920 | 685 | 359 | 182 |
| 投与部位 | 6,220 | 570 | 667 | 35 |

- b. 牛 (去勢雄及び雌各 18 頭、6 頭/時点) にモキシデクチンを単回皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) し、投与 14、21、28、35、42 及び 49 日後の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

結果を表 10 に示した。(参照 15)

表 10 牛におけるモキシデクチンの単回皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の各組織中のモキシデクチン濃度 ($\mu\text{g/kg}$)

| 試料 | 投与後日数 (日) | | | | | |
|------|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 |
| 肝臓 | 14 | 15 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 腎臓 | 27 | 29 | 22 | 19 | <10 | 11 |
| 背部脂肪 | 275 | 243 | 225 | 153 | 77 | 141 |
| 投与部位 | 3,269 | 3,848 | 4,019 | 2,332 | 1,326 | 1,178 |

c. 牛（アンガス交雑種、去勢雄、6 頭/時点/投与群、3 頭/対照群）にモキシデクチンを単回及び反復（28 日毎 4 回）皮下投与（いずれも 0.2 mg/kg 体重/日）し、反復投与群では最終投与 14、21、28 及び 35 日後、単回投与群では投与 14 及び 35 日後の腰部筋肉及び背部脂肪中のモキシデクチン濃度が測定された。

結果を表 11 に示した。筋肉では、反復投与時の最終投与 14 日後の 1 例のみで定量限界（10 µg/kg）を超える値（13 µg/kg）がみられた。（参照 16）

表 11 牛におけるモキシデクチンの反復及び単回皮下投与（0.2 mg/kg 体重/日）後の脂肪及び筋肉中のモキシデクチン濃度（µg/kg）

| 投与回数 | 試料 | 最終投与後日数（日） | | | |
|-------------------|---------|------------|-----|-----|------|
| | | 14 | 21 | 28 | 35 |
| 反復 (28 日毎 4 回) | 筋肉（平均値） | <10~13* | <10 | <10 | <10 |
| | 脂肪（平均値） | 247 | 193 | 85 | 37 † |
| 単回 | 筋肉（平均値） | <10 | | | <10 |
| | 脂肪（平均値） | 171 | | | 20 |

(回収率補正なし)

n=6

*：6 例中 5 例からは検出されなかった。

†：非検出残留については 5 µg/kg の平均値を計算に使用した。

② ポアオン投与試験

a. 牛にモキシデクチン（0.5%製剤）を単回ポアオン投与（モキシデクチンとして 0.5 mg/kg 体重）し、投与 7、14、21 及び 28 日後の血漿及び組織中のモキシデクチン濃度が HPLC（蛍光検出、検出限界 10 µg/kg 又は L）により測定された。

結果を表 12 に示した。脂肪からはいずれの時点においても全例で 70~120 µg/kg が検出されたが、他の試料ではいずれの時点においても検出限界未満であった。（参照 17）

表 12 牛におけるモキシデクチン（0.5%製剤）の単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）後の血漿及び組織中のモキシデクチン濃度（µg/kg 又は L）

| 試料 | 投与後日数（日） | | | |
|----|----------|-------|--------|-------|
| | 7 | 14 | 21 | 28 |
| 血漿 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 肝臓 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 腎臓 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 小腸 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 筋肉 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 脂肪 | 93±15* | 97±21 | 100±27 | 80±10 |

*：平均±SD

b. 牛（ヘレフォード種、7~8 か月齢、去勢雄及び雌、3 頭/時点/投与群、3 頭/対照群）にモキシデクチン（0.5%製剤）を単回ポアオン投与（モキシデクチンとして 0.5 mg/kg 体重）し、投与 7、14、21、28 及び 35 日後の組織中のモキシデクチン濃度が測定さ

れた。

結果を表 13 に示した。脂肪中濃度は他の組織よりも高く、徐々に低下し、投与 35 日後に定量限界 (10 µg/kg) 未満となった。(参照 17)

表 13 牛におけるモキシデクチン (0.5%製剤) の単回ポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の各組織中のモキシデクチン濃度 (µg/kg)

| 試料 | 投与後日数 (日) | | | | |
|----|-----------|-----------|----------|----------|-----|
| | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 |
| 肝臓 | 11±2.1* | <10 | <10 | NT | NT |
| 腎臓 | <10 | <10 | NT | NT | NT |
| 筋肉 | <10 | <10 | NT | NT | NT |
| 脂肪 | 21.0±12.3 | 36.4±11.8 | 31.0±2.9 | 10.1±0.3 | <10 |

*: 平均±SD、 NT: 分析せず

c. 牛 (アングス及びアングス交雑種、15 か月齢未満、6 頭/時点/投与群、3 頭/対照群) にモキシデクチン (0.5%製剤) を単回ポアオン投与 (モキシデクチンとして 0.5 mg/kg 体重) し、投与 3、7、10、14 及び 21 日後に脂肪 (腹腔内及び背部) 及び筋肉 (腰部及び脚部) 中のモキシデクチン濃度が測定された。

結果を表 14 に示した。筋肉中濃度はいずれの時点でも定量限界 (10 µg/kg) 未満であった。脂肪中濃度は時間の経過とともに減少した。(参照 14、17)

表 14 牛におけるモキシデクチン (0.5%製剤) の単回ポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の脂肪及び筋肉中のモキシデクチン濃度 (µg/kg)

| 試料 | 投与後日数 (日) | | | | |
|-------|-----------|-------|-------|--------|--------|
| | 3 | 7 | 10 | 14 | 21 |
| 腰部筋肉 | <10 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 脚部筋肉 | <10 | <10 | <10 | <10 | <10 |
| 背部脂肪 | 56±32* | 63±18 | 63±69 | <10~65 | <10~50 |
| 腹腔内脂肪 | <10~211 | 71±27 | 65±69 | <10~70 | 31±17 |

*: 平均±SD

n=6

d. 牛のモキシデクチンのポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) による残留試験が 2 試験 (豪州及び米国) 実施された。投与 7 日後から 7 日間隔で投与 35 及び 42 日後までの組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

脂肪中濃度を表 15 に示した。投与 7 日後の肝臓の 1 例 (11 µg/kg) を除き、筋肉、肝臓及び脂肪中濃度は定量限界 (10 µg/kg) 未満であった。(参照 15)

表 15 牛におけるモキシデクチンのポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の脂肪中のモキシデクチン濃度 (µg/kg)

| 試験 | 投与後日数 (日) | | | | | |
|----|-----------|----|-----|----|-----|----|
| | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 |
| 豪州 | 21 | 36 | 31 | 10 | <10 | |
| 米国 | N/A | 92 | 106 | 77 | 65 | 67 |

N/A : 該当なし (not applicable)

e. 牛 (ヘレフォード種、雌雄、5 又は 3 頭/時点/投与群、3 頭/対照群) にモキシデクチン (0.5%溶液) を反復ポアオン投与 (0.5 又は 1.0 (2 倍量) mg/kg 体重/日、21 日間隔で 5 回投与) し、最終投与 1、7、14、21、28 及び 35 日後の肝臓、背部脂肪及び腎臓周囲脂肪中のモキシデクチン濃度が測定された。

結果を表 16 に示した。(参照 16、17)

表 16 牛におけるモキシデクチン (0.5%溶液) の反復ポアオン投与 (0.5 又は 1.0 mg/kg 体重/日) 後の肝臓及び脂肪中のモキシデクチン濃度 (µg/kg)

| 投与量 (mg/kg 体重/日) | 動物数 (頭/時点) | 試料 | 最終投与後日数 (日) | | | | | |
|------------------|------------|----|-------------|-----|-----|-----|-----|----|
| | | | 1 | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 |
| 0.5 | 5 | 肝臓 | 4 | 11 | 8 | 5 | 4 | 2 |
| | | 脂肪 | 56 | 141 | 163 | 94 | 88 | 41 |
| 1.0 | 3 又は 5* | 肝臓 | 41 | 39 | 34 | 11 | 8 | 7 |
| | | 脂肪 | 393 | 386 | 337 | 164 | 132 | 92 |

(回収率の補正なし)

* : 最終投与 28 及び 35 日後に測定した動物数のみ 5 例

(2) 残留試験 (牛・乳汁)

① 皮下投与試験

a. 泌乳牛 (4 頭) にモキシデクチンを皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) し、投与後 25 日間の乳汁中のモキシデクチン濃度が測定された。

乳汁中濃度は投与 1 日後に最大 (60~201 µg/kg) となり、投与 14 日後までに 20 µg/kg 未満まで低下し、投与 23 日以降は検出されなくなった (定量限界 10 µg/kg)。(参照 15)

b. 妊娠後期の乾乳牛 (33 頭) にモキシデクチンを分娩 1~67 日前の間の異なる時点で皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) し、分娩後の最初の 7 日間の乳汁及び生まれた子牛の出生後 24 時間以内の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

分娩 2、3 及び 4 日後の乳汁中濃度の 99% 上限信頼限界を表 17 に示した。分娩 2、3 及び 4 日後の乳汁中濃度は、分娩 5、6 及び 7 日後 (10 µg/kg 近傍又は未満) よりも有意に高かった。

子牛の脂肪中における 99% 上限信頼限界の範囲は、分娩前 14 日以内に投与された牛から生まれた子牛の 122 µg/kg から、分娩前 70 日に投与された牛の 62 µg/kg までであった。筋肉、肝臓及び腎臓中では残留はみられなかった。(参照 15)

表 17 分娩前の牛におけるモキシデクチンの皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の
分娩 2~4 日後の乳汁中のモキシデクチン濃度の 99% 上限信頼限界

| 投与時点 | 分娩前日数 (日) | | | | | | | | |
|--|-----------|----|----|----|----|----|----|----|----|
| | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 | 49 | 56 | 63 | 70 |
| 分娩 2~4 日後の乳汁における 99% 上限信頼限界 (µg/kg) | 32 | 30 | 27 | 24 | 21 | 19 | 16 | 13 | 10 |

② ポアオン投与試験

a. 泌乳牛 (ホルスタイン種、経産及び初産牛各 4 頭) にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与 (モキシデクチンとして 0.5 mg/kg 体重) し、投与後 10 日間、乳汁を採取し、個体毎及び投与日毎にプールされた乳汁中のモキシデクチン濃度が HPLC (定量限界 10 ppb) により測定された。

個体毎のプール試料の最高濃度は、投与 2~5 日後にみられ、その濃度は 10~22 ppb であった。投与 6 日後までに、1 例のみが定量限界未満となった。8 例をプールした乳汁中濃度は投与 2 日後に最高値 (14.2 ppb) を示した。(参照 18)

b. 乳牛の妊娠後期にモキシデクチン (0.5% 製剤) をポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) し、投与 21 日後までに生まれた子牛の肝臓及び脂肪並びに投与牛の乳汁中のモキシデクチン濃度が HPLC (蛍光検出、検出限界 2 ppb) により測定された。子牛 (18 頭) を生後 24 時間以内に母牛より離し、投与牛のプールした初乳 (分娩 1 日の乳汁) を投与し、生後 3~4 日 (1 頭のみ 5 日) で試験に用いた。乳汁については、投与 11 日後までに分娩した牛 9 頭から、分娩 1 (24 時間以内、初乳、1 日目)、2、3、4 及び 7 日後に採取した。

モキシデクチンは、投与 3 日後の母牛から生まれた子牛の脂肪 (146 ppb) 及び肝臓 (10 ppb) の両方に高く残留していた。モキシデクチン濃度は、投与から出生までの時間が長くなるにつれ低下し、投与 11~21 日後の母牛から生まれた子牛では、全例の肝臓中で検出限界 (2 ppb) 未満となった。脂肪中濃度は、投与 21 日後の母牛から生まれた子牛では 11 ppb であった。

乳汁中最高濃度が投与 3~6 日後の期間にわたり検出された。投与 3 日後に分娩した 1 例における初乳中濃度は、16 ppb であった。投与 4~6 日後の 4~6 例の初乳では濃度は平均約 11 ppb であった。(参照 18)

c. 乳牛 (ホルスタイン種、8 頭) にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) し、乳汁を投与前及び投与後 28 日間、12 時間毎に 1 日 2 回採取して、乳汁及び乳脂肪中のモキシデクチン濃度が HPLC (蛍光検出、乳汁の定量及び検出限界 10 及び 1 µg/kg、乳脂肪の定量限界 100 µg/kg) により測定された。

乳汁中濃度は投与後 2~9 回目の搾乳時点において 10~26 µg/kg であり、投与後 3 回目の時点では 5 例で定量可能であった。投与後 13 回目の時点の乳汁中では定量限界未満となった。

乳脂肪中濃度は、投与後 10 及び 11 回目の搾乳時点の 8 例中 7 例において 110～260 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であったが、8 例中 1 例は定量限界未満であった。投与後 20 及び 21 回目の時点の乳脂肪中濃度は全例で定量限界未満であった。(参照 10)

d. 泌乳牛（ホルスタイン種、3 頭）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、乳汁を投与直前及び投与後 7 日間、1 日 2 回（10 及び 14 時間毎）、それ以降は投与 14 日後まで 1 日 1 回（午後）採取して、乳汁中のモキシデクチン濃度が測定された。

乳汁中濃度は投与後 3 回目の搾乳時点の 2 例で定量できた（13 及び 18 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）。乳汁中の最高濃度は投与後 11 回目の時点でみられ、それぞれ 25、30 及び 34 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。投与後 21 回目（投与 10 日後）以降の乳汁中濃度は 1 例（10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）を除き、定量できなかった（10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 未満）。(参照 10)

e. 泌乳牛（フリージアン種、6 頭）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、乳汁を投与後 21 日間、1 日 2 回（10 及び 14 時間毎）採取して、乳汁及び乳脂肪中のモキシデクチン濃度が HPLC（蛍光検出、定量及び検出限界はそれぞれ 0.4 及び 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）により測定された。

乳汁中濃度は、投与後 1 回目の搾乳時点で 1.37 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。投与後 3、5 及び 7 回目の時点ではそれぞれ 16、15.9 及び 7.4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となった。試験期間中の各乳汁中濃度は 0.4～33.9 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の範囲であり、投与後 2～20 回目までの間に相当量が定量された。

乳脂肪中濃度は、投与後 5、6、19 及び 21 回目の時点でそれぞれ 15.98、9.55、2.33 及び 1.72 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。(参照 10)

f. 泌乳牛（体重 545～745 kg 、22 頭、投与開始前 5 日間の乳量 14.3～30.4 $\text{kg}/\text{日}$ ）にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、乳汁を投与後 10 日間、1 日 2 回（朝 5 時及び夕方 15 時頃）搾乳して、乳汁中のモキシデクチン濃度が HPLC により測定された。

結果を表 18 に示した。乳汁中濃度は、投与 60 時間後（19.1 ng/mL ）に最高となり、投与 240 時間後には 3.9 ng/mL となった。(参照 62、63)

表 18 牛におけるモキシデクチン製剤単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）後の乳汁中のモキシデクチン濃度（ ng/mL ）

| | | | | | | | | | | |
|-------|------|-----|------|------|------|------|------|------|------|------|
| 投与後時間 | 12 | 24 | 36 | 48 | 60 | 72 | 84 | 96 | 108 | 120 |
| 平均濃度* | <LOD | 6.0 | 11.4 | 15.3 | 19.1 | 17.4 | 16.7 | 16.5 | 17.2 | 11.7 |
| 投与後時間 | 132 | 144 | 156 | 168 | 180 | 194 | 204 | 216 | 228 | 240 |
| 平均濃度* | 12.1 | 9.7 | 10.4 | 7.8 | 7.7 | 5.6 | 6.4 | 4.9 | 4.8 | 3.9 |

<LOD：検出限界（0.1 ng/mL ）未満

*：平均濃度は、LOD 未満のデータは除外し、定量限界（1.0 ng/mL ）未満の値は実測値を用いて算出した。

(3) 残留試験 (羊)

① 皮下投与試験

a. 羊 (去勢雄、1頭/時点) に ^{14}C 標識モキシデクチンを単回皮下投与 (0.4 mg/kg 体重 (2倍量)) し、投与7、14、28及び36日後の組織中の総残留濃度が測定された。

結果を表19に示した。総残留濃度は脂肪中で最も多く、筋肉中で最も少なかった。脂肪中の総残留濃度が投与28日後より投与36日後で高かった。(参照15)

表19 羊における ^{14}C 標識モキシデクチンの単回皮下投与 (0.4 mg/kg 体重) 後の各組織中総残留濃度 ($\mu\text{g eq/kg}$)

| 試料 | 投与後日数 (日) | | | |
|------|-----------|-----|-----|-----|
| | 7 | 14 | 28 | 36 |
| 肝臓 | 118 | 83 | 16 | 12 |
| 腎臓 | 54 | 24 | <10 | <10 |
| 筋肉 | 27 | 23 | <10 | <10 |
| 大網脂肪 | 934 | 448 | 49 | 87 |
| 背部脂肪 | 819 | 363 | 44 | 79 |

b. 子羊 (交雑種、約9か月齢、去勢雄及び雌各3頭/時点) にモキシデクチン (1.0%注射剤) を1回又は2回皮下投与し、組織中のモキシデクチン濃度が測定された。第2回投与は第1回投与10日後の反対側の頸部に行った。

結果を表20に示した。筋肉中の最大濃度は、第1回投与10日後で $63 \mu\text{g/kg}$ (平均 $41 \mu\text{g/kg}$) であった。その後、第2回投与を行っても $40 \mu\text{g/kg}$ を超える残留値を示した個体はみられなかった (第1回投与20~50日後)。脂肪及び投与部位中では、少なくとも投与50日後まで残留していた。(参照9、15、23)

表20 子羊におけるモキシデクチン (1.0%注射剤) の1回又は2回皮下投与後の組織及び投与部位中のモキシデクチン濃度 ($\mu\text{g/kg}$)

| 試料 | 第1回投与後日数 (日) | | | | |
|---------|--------------|-------------|---------|---------|---------|
| | 10* | 20† | 30† | 40† | 50† |
| 肝臓 | 21±8 | 29±8 | <10~25 | <10~13 | <10~12 |
| 腎臓 | <10~18 | 21±5 | <10~17 | <10 | <10~16 |
| 筋肉 | 41±20 | 29±6 | <10~32 | <10~15 | <10~22 |
| 脂肪 | 222 | 324±89 | 234±41 | 139±42 | 164±69 |
| 第1回投与部位 | 1,542±700 | 652±697 | 551±377 | 125±41 | 177±96 |
| 第2回投与部位 | | 1,353±1,176 | 660±234 | 207±106 | 185±127 |

* : 1回投与群、 † : 2回投与群

② 経口 (ドレンチ) 投与試験

a. 羊 (去勢雄、3頭/時点) に ^{14}C 標識モキシデクチンを単回経口 (ドレンチ) 投与 (0.4 mg/kg 体重) し、投与7、14、28及び36日後の組織中総残留濃度が測定された。

結果を表21に示した。総残留濃度は脂肪中で最も多く、筋肉中で最も少なかった。脂肪中の総残留濃度は投与28日後より投与36日後で高く、同様の結果が皮下投与試

験 [Ⅱ.2. (3) ① a.] においてもみられている。(参照 15)

表 21 羊における ¹⁴C 標識モキシデクチンの単回経口 (ドレンチ) 投与 (0.4 mg/kg 体重) 後の総残留濃度 (µg eq/kg)

| 試料 | 投与後日数 (日) | | | |
|------|-----------|--------|--------|------|
| | 7 | 14 | 28 | 36 |
| 肝臓 | 79 | 45 | <10~17 | 23 |
| 腎臓 | 22 | 18 | <10 | <10 |
| 腰部筋肉 | 12 | <10~11 | <10 | <10 |
| 大網脂肪 | 411 | 351 | 79* | 183* |
| 背部脂肪 | 345 | 284 | 62* | 171* |

*: これらの組織は再測定し、投与 36 日後の値の高いことが確かめられている。

b. 羊を用いたモキシデクチンの経口 (ドレンチ) (0.2 mg/kg 体重) 投与試験が 2 試験 (豪州及び米国) 実施された。投与 7 日後から 7 日間隔で投与 35 又は 42 日後までの組織中のモキシデクチン濃度が HPLC (検出限界 10 µg/kg) により測定された。

脂肪中濃度を表 22 に示した。肝臓、腎臓及び筋肉からは残留は検出されなかった。(参照 15)

表 22 羊におけるモキシデクチンの経口 (ドレンチ) 投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の脂肪中のモキシデクチン濃度 (µg/kg)

| 試験 | 試料 | 投与後日数 (日) | | | | | |
|----|-----------|-----------|-------|--------|--------|-----|-----|
| | | 7 | 14 | 21 | 28 | 35 | 42 |
| 豪州 | 大網脂肪 (平均) | 66 | 80 | 44 | 29 | N/A | N/A |
| 米国 | 背部脂肪 (範囲) | N/A | 25~58 | <10~23 | <10~26 | <10 | <10 |

N/A : 該当なし (not applicable)

c. 離乳羊 (交雑種、雌雄、3 頭/時点/投与群、2 頭/時点/対照群) にモキシデクチン (0.1% 又は 0.2% 製剤) を単回経口 (ドレンチ) 投与 (0.2 mg/kg 体重) し、投与 7、14、20 及び 28 日後の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。測定結果は全投与群の平均値で示された。

結果を表 23 に示した。組織中残留に性差はみられなかった。(参照 24)

表 23 羊におけるモキシデクチン (0.1%又は0.2%製剤) の単回経口 (ドレンチ) 投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の各組織中のモキシデクチン濃度 (µg/kg)

| 試料 | 投与後日数 (日) | | | |
|----|-----------|-------------|-----------|-----------|
| | 7 | 14 | 20 | 28 |
| 肝臓 | <10 | <10 | NA | NA |
| 腎臓 | <10 | <10 | NA | NA |
| 筋肉 | <10 | <10 | NA | NA |
| 脂肪 | 65.7±14.6 | 79.7±19.6 * | 44.4±19.5 | 28.6±15.4 |

n=6 *のみ n=5

NA: 投与 7 及び 14 日後の筋肉、肝臓及び腎臓中の残留濃度が 10 µg/kg 未満であったため、投与 20 及び 28 日後の試料については分析していない。

(4) 残留試験 (鹿)

鹿 (アカジカ、15~16 か月齢、5 頭/時点) にモキシデクチンをポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) し、投与 7、14、21 及び 28 日後の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

脂肪中濃度を表 24 に示した。脂肪を除くと、いずれの組織でも濃度は定量限界 (筋肉 24 µg/kg、肝臓 6 µg/kg、腎臓 11 µg/kg) 未満であった。(参照 15、20)

表 24 鹿におけるモキシデクチンのポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の脂肪中のモキシデクチン濃度 (µg/kg)

| 試料 | 投与後日数 (日) | | | |
|----|-----------|-----|----|----|
| | 7 | 14 | 21 | 28 |
| 脂肪 | 126 | 155 | 57 | 31 |

(5) 残留試験 (馬)

馬 (5 頭/群) にモキシデクチン (2%ゲル) を単回経口投与 (0.4 mg/kg 体重) し、投与 28、35、42 及び 49 日後の可食部組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

可食部組織中濃度は脂肪中においてのみ測定可能であり、投与 28、35、42 及び 49 日後でそれぞれ 221、165、131 及び 131 µg/kg であった。他の全可食部組織中濃度は、定量限界 (10 µg/kg) 未満であった。(参照 11)

3. 遺伝毒性試験

モキシデクチンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 25 及び 26 に示した。(参照 3、4、14、17、18)

表 25 *in vitro* 試験

| 検査項目 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|----------|--|--|----|
| 復帰突然変異試験 | <i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 | 50~300 µg/plate (±S9) | 陰性 |
| | <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> ⁻ | 50~2,000 µg/plate (±S9) | 陰性 |
| 前進突然変異試験 | CHO 細胞 (HGPRト座位) | 0.01~15 µg/mL (±S9) | 陰性 |
| 染色体異常試験 | CHO 細胞 | 1~30 µg/mL (±S9) | 陰性 |
| | マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTK+/-) | 10~115 µg/mL (+ S9) 5~25 µg/mL (- S9) | 陰性 |

表 26 *in vivo* 試験

| 検査項目 | 試験対象 | 用量 | 結果 |
|---------------------|------------|--|----|
| 染色体異常試験 | ラット骨髄細胞 | 不明 | 陰性 |
| | | 0~150 mg/kg 体重 | 陰性 |
| | | 15、30、60 mg/kg 体重、 強制経口投与、 投与後 12、24、48 時間 | 陰性 |
| 不定期 DNA 合成 (UDS) 試験 | 初代培養ラット肝細胞 | 0.1~30 µg/mL | 陰性 |
| 小核試験 | マウス骨髄細胞 | 7.5、15、30 mg/kg 体重、 単回強制経口投与 | 陰性 |

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、モキシデクチンは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

4. 急性毒性試験

マウス、ラット、ウサギ及び鶏を用いてモキシデクチンの経口、腹腔内及び皮下投与により急性毒性が調べられている。結果を表 27 に示した。(参照 3、4)

マウスを用いた経口投与による急性毒性試験における主な毒性徴候は活動低下であったが、生存動物は、投与 4 日後までに完全に回復した。死亡又は投与 14 日後に安楽死処置した動物に、肉眼的異常所見はみられなかった。モキシデクチンを腹腔内投与したマウスにおいても同様であった。(参照 3)

ラットを用いたモキシデクチンの経口投与による急性毒性試験において、活動低下、衰弱、振戦、血涙、呼吸数減少、下痢、接触及び音への過敏反応並びに鼻出血が発現した。死亡動物では、肝臓、腎臓及び肺のうっ血が観察されたが、投与後 14 日間の観察期間終了時に安楽死処置された動物では異常は認められなかった。モキシデクチンを腹腔内投与したラットにおいても同様の毒性徴候及び影響が認められた。(参照 3)

ウサギを用いたモキシデクチン経皮吸収による急性毒性試験では、明らかな毒性徴候は認められなかった。(参照 3)

表 27 各動物種におけるモキシデクチンの急性毒性

| 動物種 | 性別 | 投与経路 | LD ₅₀ (mg/kg 体重) |
|-----|----|------|----------------------------------|
| マウス | 雌雄 | 経口 | 84 |
| | 雌 | 経口 | 42 |
| | 雌 | 経口 | 50 |
| | 雌雄 | 腹腔内 | 86 |
| | 雌雄 | 皮下 | 263 |
| ラット | 雌雄 | 経口 | 106 |
| | 雌雄 | 腹腔内 | 394 |
| | 雌雄 | 皮下 | >640 |
| | 雌雄 | 吸入 | 3.28 mg/L (5h LC ₅₀) |
| ウサギ | 不明 | 皮下 | >2,000 |
| 鶏 | 不明 | 経口 | 100~300 |

5. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたモキシデクチンの 28 日間混餌投与 (混餌濃度として 0、34、75、100、125 又は 150 ppm (0、6.9、18、23、24 又は 32 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

100 ppm 以上投与群で死亡率が高く (80~100%)、150 ppm 投与群では全例が死亡した。75 ppm 投与群では 1 例が死亡したのみで、34 ppm 投与群では死亡例はなかった。

一般状態では、75、100 及び 125 ppm 投与群で、振戦、接触への過敏反応、尿による被毛の汚れ等の毒性徴候がみられた。

血液学的所見、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響はいずれの群においてもみられなかった。(参照 3、25)

本試験において、75 ppm 以上投与群に振戦、接触への過敏反応等がみられたことから、NOAEL は 34 ppm (6.9 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたモキシデクチンの 28 日間混餌投与 (混餌濃度として 0、100、200、400 又は 600 ppm (0、12、23、26 又は 31 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

400 ppm 以上投与群では、投与 8 日後までに全例が死亡し、200 ppm 投与群の雌 2 例が、試験期間中に死亡した。100 ppm 投与群では死亡例はなかった。

一般状態では、200 ppm 以上投与群で投与 1 日後から運動失調、振戦、流涎、立毛及び多尿が認められた。100 ppm 投与群の雄で、接触に対する過敏反応が、試験 2 日 (5/5 例) 及び 3 日後 (1/5 例) に認められた。

摂餌量及び体重増加量は、200 ppm 以上投与群で有意に減少したが、100 ppm 投与群では影響はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、200 ppm 投与群の雌雄の Alb、雌の TP に有意な減少がみられ、これらの変化は摂餌量の減少に伴うものと考えられた。100 及び 200 ppm 投与群の雄で AST の上昇、200 ppm 投与群の雌で Cl の減少がみられたが、いずれも正常範囲内にあり、モキシデクチンの影響とは考えられなかった。

いずれの群においても、投与に起因する臓器重量への影響はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、400 ppm 以上投与群及び 200 ppm 投与群の死亡動物で、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、甲状腺、精巣、卵巣及び精巣上体の萎縮が認められたが、それらの所見は、摂餌量の減少を示す動物でしばしばみられる典型的な変化であった。100 及び 200 ppm 投与群の生存ラットでは、異常はみられなかった。(参照 3、17、25)

本試験において、試験 2 及び 3 日後の 100 ppm 投与群に接触に対する過敏反応が認められたことから NOAEL は設定されず、LOAEL は 100 ppm (12 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたモキシデクチンの 13 週間混餌投与 (混餌濃度として 0、25、50、100 又は 150 ppm (0、1.9、3.9、7.9 又は 12 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

150 ppm 投与群において、雌 3 例が死亡又は瀕死状態になり安楽死処置された。

一般状態では、150 ppm 投与群で接触に対する過敏反応、嗜眠、攻撃的な行動、振戦及び尿による被毛の汚れがみられた。100 ppm 投与群では、接触に対する過敏反応が投与 5 日後に現れたが、14 日後には消失した。25 及び 50 ppm 投与群では、明らかな毒性徴候はみられなかった。

摂餌量は、150 ppm 投与群で投与開始後 2 週間に減少した。他の群では対照群と比較して影響はみられなかった。

体重は、150 ppm 投与群で、投与開始後 6 週間にわたり減少し、残りの試験期間も体重減少が持続した。100 ppm 投与群の雌でも体重減少がみられた。

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みられなかった。

臓器重量では、150 ppm 投与群の雌で、腎臓及び副腎の絶対及び相対重量の増加並びに肝臓及び心臓の相対重量の増加が認められた。100 ppm 投与群では、雌で副腎の、雄で精巣の絶対及び相対重量の増加がみられた。25 及び 50 ppm 投与群では、臓器重量の変化はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、いずれの投与群でも投与に起因する異常は観察されなかった。(参照 3、14、25)

本試験において、100 ppm 以上投与群に接触に対する過敏反応、雌に体重減少が認められたことから、NOAEL は 50 ppm (3.9 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(4) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) を用いたモキシデクチンの 28 日間混餌投与 (混餌濃度として 0、20、80 又は 160 ppm (0、0.5、2 又は 4 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

160 ppm 投与群では、被験動物が食欲不振、運動失調、衰弱及び下痢を呈したため、投与開始 5 日後に一旦 2 日間にわたり対照飼料を与え、残りの試験期間は 50 ppm (1.25 mg/kg 体重/日に相当) を投与した (以下本試験において「160/50 ppm 投与群」という。)

一般状態では、80 及び 160/50 ppm 投与群で振戦、無気力 (languid appearance)、散瞳、運動失調、嘔吐、衰弱、脱水、接触に対する過敏反応、軽度の流涎、糞が出ないか少ない状態及び頭部を正常位置に保持することができない状態が観察されたが、これらの毒性徴候は、投与量を減少した後の 160/50 ppm 投与群では回復した。20 ppm 投与群では、毒性徴候はみられなかった。

体重及び摂餌量は、80 及び 160/50 ppm 投与群で減少したが、1 週間後には増加に転ずるか又は安定した。

血液学的検査では変化はみられず、眼科学的検査では正常であった。

臓器重量について、JECFA 評価書では、精巣の絶対及び相対重量の減少が、80 及び 160/50 ppm 投与群でみられたと報告しているが、豪州政府資料では全投与群でみられたと報告している。

剖検では、投与に起因する異常はみられなかった。

病理組織学的検査では、80 及び 160/50 ppm 投与群の雄で精子形成能の低下が示された。80 ppm 投与群では、甲状腺のコロイドの軽度減少があった。(参照 3、25)

豪州政府資料では、全投与群で精巣の絶対及び相対重量が減少したことを理由に NOAEL を設定できなかったとしている (参照 25) が、JECFA 評価書では 20 ppm 投与群に精巣の絶対及び相対重量の減少についての報告はなく (参照 3)、豪州政府資料及び JECFA 評価書ではこの用量で精巣に病理組織学的変化はみられたという報告はない (参照 3、25) ことから、食品安全委員会 (以下「本委員会」という。) では、20 ppm 投与群における精巣の絶対及び相対重量の減少を毒性とはみなさなかった。したがって、本委員会では、本試験における NOAEL を 20 ppm (0.5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたモキシデクチンの 90 日間混餌投与 (混餌濃度として 0、10、30 又は 60 ppm (0、0.3、0.9 又は 1.6 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態について、JECFA 評価書では、60 ppm 投与群に、流涙、振戦、流涎、軽度の運動失調及び無気力が認められたと報告しているが、FDA 資料では、流涙の用量依存的な発生率の増加及び一過性の振戦がみられたと報告している。

体重及び摂餌量では、30 ppm 以上投与群に、用量依存的な減少がみられた。

血液学的検査、眼科学的検査及び尿検査において異常はみられなかった。

臓器重量では、60 ppm 投与群の雌で心臓の絶対重量の減少、雄で下垂体の絶対及び脳重量比の軽度の減少がみられた以外、対照群と同様であった。

病理組織学的検査において変化はみられなかった。(参照 3、14、17、25)

FDA 資料では、流涙の用量依存的な発生率の増加及び一過性の振戦を理由に NOAEL を設定できなかったとしている(参照 14)が、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験 [II. 6. (1)] ではこれらの毒性徴候はみられず、再現性がないことから、本委員会では、毒性とはみなさなかった。また、豪州政府資料では、30 ppm 以上投与群でみられた体重減少について、同慢性毒性試験ではみられなかったため偶発的な変化であるとして毒性とみなしていない(参照 25)。しかし、本委員会では、同慢性毒性試験では 45 ppm (1.15 mg/kg 体重/日) 投与群でみられた体重減少を毒性と判断していることから、本試験でみられた 30 ppm 以上投与群の体重減少は毒性学的変化とみなした。したがって、本委員会は、本試験における NOAEL を 10 ppm (0.3 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 匹/群) を用いたモキシデクチンの 52 週間混餌投与 (混餌濃度として 0、10、20 又は 45 ppm (0、0.26、0.52 又は 1.15 mg/kg 体重/日)) による慢性毒性試験が実施された。

一般状態について、JECFA 評価書では、試験期間を通じて毒性徴候は認められず、体重は対照群と同様に推移したと報告しているが、FDA 資料では、統計学的に有意ではないが、45 ppm 投与群に体重減少がみられたこと、また薬事申請時資料では、投与によると考えられる一定な変化ではないが、10 及び 45 ppm 投与群の雌の体重増加量が投与 13~26 週に有意に減少したことを報告している。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査における異常は認められず、眼科学的検査は正常であった。

剖検及び病理組織学的検査において異常はみられなかった。(参照 3、14、17、25)

本委員会では、体重について、薬事申請時資料及び FDA 資料 (参照 14、17) に基づき、FDA 資料の記載を支持することとし、45 ppm 投与群にみられた体重減少を毒性学的変化と判断した。したがって、本委員会は、本試験における NOAEL を 20 ppm (0.52 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

マウス (CD-1 系、雌雄各 65 匹/群) を用いた 2 年間混餌投与 (混餌濃度として 0、15、30 又は 60 ppm (0、2.5、5.1 又は 12 mg/kg 体重/日に相当)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。試験開始 9 週後、60 ppm 投与群で死亡が増加したため、投与量を 50 ppm (7.9 mg/kg 体重/日に相当) に減じた (以下本試験において「60/50 ppm 投与群」という。)

一般状態では、60/50 ppm 投与群で円背位、活動性低下、振戦、呼吸困難及び接触冷感が観察された。試験期間の最後の 13 週間に、60/50 ppm 投与群の雌は死亡又は安楽

死処置され、生存した 10 例は計画の 2 日前に安楽死された。60/50 ppm 投与群の雄では、死亡率の増加はみられなかった。全投与群の他の動物において、その他の明らかな毒性徴候は認められなかった。

体重では、60/50 ppm 投与群の雄で投与開始 0～8 週に、摂餌量の減少によるものと考えられる軽微な減少がみられた。

血液学的検査では、投与 12、18 及び 24 か月後における投与群に異常はみられなかった。

試験終了時における剖検及び病理組織学的検査では変化は観察されなかった。また、いずれの腫瘍についても発生頻度の増加はみられなかった。(参照 3、14、25)

本試験において、60/50 ppm 投与群に死亡、円背位等の毒性徴候がみられたことから、NOAEL は 30 ppm (5.1 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。発がん性は認められなかった。

(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 65 匹/群) を用いたモキシデクチンの 2 年間混餌投与 (混餌濃度として 0、15、60 又は 120 ppm (0、0.8、3.2 又は 9.8 mg/kg 体重/日に相当)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。試験開始 8 週後、120 ppm 投与群で死亡が増加したため、投与量を 100 ppm (5.1 mg/kg 体重/日に相当) に減じた (以下本試験において「120/100 ppm 投与群」という。)

120/100 ppm 投与群の雌 4 例が、投与開始 1～8 週に死亡又は安楽死処置された。

一般状態では、120/100 ppm 投与群で円背位、振戦、多動、被毛粗剛、尿による被毛の汚れ及び外部刺激に対する過敏反応がみられた。投与量を 100 ppm に減じたところ、これらの所見は消失した。他の投与群では、明らかな毒性徴候は認められなかった。120/100 ppm 投与群の雌で、投与量を減じる以前は対照群に比べて有意な体重の低下がみられたが、投与量を減じた後では対照群と同様であった。

2 年間の投与終了後の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において異常は認められなかった。眼科学的検査でも投与群に有害な所見はみられなかった。

試験終了時における剖検及び病理組織学的検査では変化は観察されなかった。また、いずれの腫瘍についても発生頻度の増加はみられなかった。(参照 3、14、25)

本試験において、120/100 ppm 投与群で投与量を減じる以前に円背位等の毒性徴候、体重の低下がみられたが、投与量を減じた後ではこれらの所見は回復したことから、NOAEL は 100 ppm (5.1 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。発がん性は認められなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 1 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 25 匹/群) を用いたモキシデクチンの混餌投与 (混餌濃度として 0、25、50 又は 125 ppm (0、1.8、3.9 又は 9.8 mg/kg 体重/日に相当)) による 1 世代生殖毒性試験 (2 腹/世代) が予備試験として実施された。投与を交配 9 週間前から F_{1a} 児妊娠及び授乳期間中を通じて行い、F_{1b} 児に関しては、混餌濃度を 0、5、10 及び

15 ppm (0、0.4、0.8 及び 1.1 mg/kg 体重/日に相当) に減じて同様に実施した。

F_{1a} 児妊娠・授乳期間中、125 ppm 投与群では、親動物の体重増加抑制、生産児数の減少及び死産児数の増加がみられ、全ての F_{1a} 生存児が授乳 0~4 日に死亡した。25 及び 50 ppm 投与群では親動物に有害影響はみられず、交尾率、受胎率、妊娠期間及び生産児数は、対照群と同等であったが、全ての F_{1a} 児が、授乳期間中に死亡した。

F_{1b} 児妊娠・授乳期間中、投与量を減じた後の親動物では、有害作用は認められず、妊娠期間及び産児数にも影響はなかった。10 ppm 投与群では、授乳 4~21 日の児動物に生存率の低下がみられ、15 ppm 投与群では、授乳 4、7、14 及び 21 日の児動物の平均体重が減少し、授乳 0~14 日及び 14~21 日の児動物の生存率が対照群より低かった。5 ppm 投与群では児動物に対する影響は認められなかった。投与群の親動物及び F_{1b} 児の剖検では有害影響はみられなかった。(参照 3、25)

本試験における生殖毒性に対する NOAEL は、5 ppm (0.4 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 25 匹/群) を用いたモキシデクチンの混餌投与 (混餌濃度として 0、1、2、5 又は 10 ppm (0、0.07、0.15、0.41 又は 0.83 mg/kg 体重/日に相当)) による 3 世代 (2 腹/世代) 生殖毒性試験が実施された。交配前投与期間は 70 日間とした。F_{1b} 及び F_{2b} 動物を無作為に選択して、次世代を得るとともに、F_{1b}、F_{2b} 及び F_{3b} 動物を無作為に選択して剖検し、これらの動物の選択臓器 (親動物の生殖器、下垂体及び肉眼的病変部) については病理組織学的検査を実施した。

親動物では、いずれの世代 (P、F₁ 及び F₂) においても、高い死亡率は認められなかった。1、2 及び 5 ppm 投与群では、成長、摂餌量、妊娠及び授乳期の母動物の体重変化、繁殖成績又は受胎率に関して有害影響は認められなかった。10 ppm 投与群では、交配前 (F₂)、交配及び交配後の期間 (F₁ 及び F₂) の雄に体重の軽度な減少がみられた。

児動物では、1、2 及び 5 ppm 投与群の児体重、性比及び生存率は、対照群と同等であった。10 ppm 投与群では、生存率の有意な低下が、F_{1a} 児で生後 0~21 日に、F_{2a} 児で生後 0~4 日にみられた。

親動物 (P、F₁ 及び F₂) 及び選択された児動物 (F_{1b}、F_{2b} 及び F_{3b}) の剖検では投与に関連した影響はみられず、生殖腺及び副生殖腺 (primary and secondary sex organs) の病理組織学的検査においても異常はみられなかった。(参照 3、25)

豪州政府資料では、児動物の生存率の低下は背景データの範囲内であり、用量依存性はなかったと報告している (参照 25) が、SD ラットを用いた 1 世代生殖毒性試験 [II. 7. (1)] でも、10 ppm (0.8 mg/kg 体重/日に相当) 以上投与群に同様の所見が得られていることから、本委員会では毒性とみなした。したがって、本委員会は、本試験において、10 ppm 投与群の雄親動物及び児動物に、それぞれ体重の減少及び生存率の低下がみられたことから、親動物の一般毒性及び生殖毒性に対する NOAEL を 5 ppm (0.41 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

(3) 発生毒性試験 (マウス)

妊娠マウス (CF-1 系、30 匹/群) にモキシデクチンを妊娠 6~15 日に強制経口投与 (0、1.5、3 又は 8 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) した。8 mg/kg 体重/日投与群の死亡率が高かったため、別の 2 群にモキシデクチンを強制経口投与 (0 又は 6 mg/kg 体重/日) した。

母動物では、顕著な有害影響が 6 mg/kg 体重/日以上投与群においてのみ報告された。8 mg/kg 体重/日投与群では、30 例中 14 例が神経学的徴候 (活動低下、運動失調 (ataxia) 及び呼吸緩徐 (bradypnea)) を呈した後に死亡した。また、摂餌量の低下を伴う体重減少が認められた。毒性影響が強いため、この群においては更なる調査は実施されなかった。6 mg/kg 体重/日投与群では、30 例中 4 例が死亡又は安楽死処置された。母動物の体重は妊娠 6~9 日に一過性に有意な低下を示し、妊娠 9 及び 10 日においては摂餌量の有意な低下が認められた。

胎児では、奇形出現率の有意な増加が 3 mg/kg 体重/日以上投与群で報告され、3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 53.5%及び 96.9%であった。1.5 mg/kg 体重/日投与群及び対照群ではそれぞれ 7.2%及び 6.3%であった。奇形として胸骨柄癒合 (manubrium fused)、口蓋裂 (cleft palate) 等がみられた。胸骨柄癒合 (manubrium fused) を呈した胎児の有意な増加は 6 mg/kg 体重/日投与群においてのみみられた (3%に対し 0% (対照群))。口蓋裂の出現率は、対照群及び 1.5 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれわずか 0.7~1.2%及び 2.8%であったのに対し、3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれ 47.7%及び 95.9%と有意に増加した。3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群では、口蓋骨の骨化不全 (skull palate incompletely ossified) を呈する胎児の割合が有意に増加し、それぞれ 49.1%及び 95.2%であった。1.5 mg/kg 体重/日投与群では有意差は報告されなかった。(参照 10、26)

本試験において、6 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に摂餌量及び体重の低下が認められたことから、母動物に対する NOAEL は 3 mg/kg 体重/日、3 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に奇形出現率の増加が認められたことから、胎児に対する NOAEL は 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 発生毒性試験 (ラット)

妊娠ラット (SD 系、25 匹/群) を用いたモキシデクチンの強制経口投与 (0、2.5、5、10 又は 12 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) による試験が実施された。投与を妊娠 6~16 日に行った。

母動物では、死亡例はみられなかったが、12 mg/kg 体重/日投与群で、尿による被毛汚染及び血涙が発現した。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、母動物の体重の有意な減少及び摂餌量の減少がみられた。これらの動物では、投与後の期間 (妊娠 16~20 日) に、摂餌量及び体重の有意な増加がみられたが、妊娠子宮重量で補正しても、対照群と比較して最終体重は低いままであった。

胎児では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、口蓋裂、波状肋骨、肋骨の骨化不全等の何らかの異常をもつ胎児数の有意な増加がみられた。(参照 3、17、25)

本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対して 5 mg/kg 体重/日と考えられた。

催奇形性は認められなかった。

(5) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (Hra:(NZ)種、18 匹/群) を用いたモキシデクチンの強制経口投与 (0、1、5 又は 10 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油) による試験が実施された。投与を妊娠 7～19 日に実施した。

母動物では、被験物質の投与による死亡例はみられなかったが、対照群の 1 例及び 10 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が、強制経口投与の事故の結果死亡した。1 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 10 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が試験期間中に流産したが、これは被験物質に関連して起こったとは考えられず、発生頻度は背景データの範囲内であった。

5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で、用量相関的な摂餌量の減少を伴う体重減少が発現したが、全投与群の妊娠率は、対照群と同様であった。対照群と比較して、黄体数、着床数に対する影響はみられなかった。

胎児では、吸収胚数、胎児体重及び性比は全群で同様であった。対照群と比較して、いずれの投与群でも、外表、内臓及び骨格異常の発生頻度に増加はみられなかった。(参照 3、17、25)

本試験において、5 mg/kg 体重/日以上投与群に摂餌量の減少を伴う体重減少がみられたことから、母動物に対する NOAEL は 1 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は最高用量の 10 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

(6) 発生毒性試験 (イヌ)

対象動物の安全性試験の一部として、妊娠したイヌ (ビーグル種、24 匹/群) の妊娠 12 日から授乳 42 日までにわたり、モキシデクチンを経口投与 (9 µg/kg 体重/日 (治療用量の 3 倍量)) した。

妊娠成績に影響はみられず、投与群から産まれた児動物に異常はみられなかった。(参照 3、25)

(7) 生殖毒性試験 (イヌ) <参考データ>

対象動物の安全性試験の一部として、イヌ (ビーグル種、成獣、雄) を用いたモキシデクチンの経口投与 (9 µg/kg 体重/回、30 日毎に 1 回 4 か月間連続投与) 試験が実施された。精液の質、繁殖能力及び繁殖成績に影響はみられず、剖検及び病理組織学的検査において有害影響は認められなかった。(参照 3)

(8) 生殖毒性試験 (牛) <参考データ>

雌牛にモキシデクチンを皮下投与 (0.6 mg/kg 体重) した結果、発情周期を示す雌の排卵、卵胞形成、排卵後又は妊娠への影響は認められなかった。(参照 3)

雄牛にモキシデクチンを皮下投与 (0.6 mg/kg 体重 (治療用量の 3 倍量)) した結果、投与の影響は認められなかった。精液の質は正常であり、精囊及び精巣の触診の結果も正常であった。陰囊周径も正常であった。(参照 3)

(9) 発生毒性試験 (牛) <参考データ>

妊娠牛 (135 頭) を用いて、妊娠の第 1、第 2 又は第 3 三半期に、モキシデクチンを単回皮下投与 (0.6 mg/kg 体重 (治療用量の 3 倍量)) した結果、有害影響は認められなかった。(参照 3)

妊娠牛 (15 頭) を用いて、上記と同様に、モキシデクチンを単回皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) した別の試験においても有害影響は認められなかった。(参照 3)

(10) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>

羊 (20 頭/群) を用いて、妊娠の不特定期間にモキシデクチンを単回皮下投与 (0.4 mg/kg 体重 (治療用量の 2 倍量)) した結果、妊娠成績に影響は認められなかった。(参照 3)

(11) 発生毒性試験 (馬) <参考データ>

妊娠馬を用いて、妊娠期間中 2 週毎又は分娩後の様々な時点で、モキシデクチンを経口投与 (1.2 mg/kg 体重/回 (治療用量の 3 倍量)) した結果、妊娠成績に影響は認められなかった。(参照 3)

8. 忍容性試験

(1) 1、3 及び 5 倍量投与試験 (牛)

牛 (アングス交雑種、10~12 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/群) のき甲から尾根部に沿って、0.5%モキシデクチン製剤を 3 日間ポアオン投与 (溶媒 (0 mg/kg 体重/日)、1 倍量 (0.5 mg/kg 体重/日)、3 倍量 (1.5 mg/kg 体重/日)又は 5 倍量 (2.5 mg/kg 体重/日)) し、臨床及び病理組織学的影響を評価した。

一般状態では、3 及び 5 倍量投与群の各 1 例並びに対照群 2 例で、初回投与後に流涎の軽度の増加がみられた。流涎は投与後に始まり、1 時間持続した。対照群の 1 例のみで、投与開始 2 及び 3 日後にも過度な流涎がみられた。1 日 2 回の観察では、観察期間中に注目すべき悪影響はみられなかった。

摂餌量は、観察期間中において、投与群間に差はみられなかった。

平均体重増加量は全群で同様であった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与前及び投与後の検査値に生物学的に重要な変化はみられなかった。

尿検査及び糞便検査では、投与に関連した影響はみられなかった。

最終投与 20~22 日後に全例を剖検した。剖検では、投与に関連した病変はみられず、剖検時に 5 倍量投与群及び対照群で観察した 41 の異なる組織 (主要臓器系全てを代表して) では、病理組織学的変化はみられなかった。(参照 14)

(2) 5、10 及び 25 倍量投与試験 (牛)

牛 (アングス交雑種、12 か月齢、去勢雄及び雌各 1 頭/群) のき甲から尾根部までの背中線に沿って、0.5%モキシデクチン製剤を反復ポアオン投与 (5 倍量 (2.5 mg/kg 体

重/日)を5日間、10倍量(5.0 mg/kg 体重/日)を2日間又は25倍量(12.5 mg/kg 体重)を単回)し、臨床及び病理組織学的影響を評価した。対照群には溶媒を投与した。

一般状態では、10及び25倍量投与群で投与直後に被験物質の床への滴下がみられた。初回投与後に5倍量投与群の2例で一時的に軽度の流涎がみられたが、投与1時間以内に消失した。投与開始3日の投与後に5倍量投与群の1例で再び軽度の唾液の増加がみられた。過度の流涎は投与1時間以内に正常量に回復した。最終投与後7～14日の観察期間中に、投与によるその他の影響はみられなかった。投与部位の刺激性を示す所見は、試験期間を通じてみられなかった。

摂餌量は、全例において通常量の範囲内であった。

体重は、全群とも投与から剖検までを通して増加した。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、重大な異常はみられなかった。

尿検査及び糞便検査では、投与に関連した影響はみられなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、最終投与7日後に各群1例を剖検した。残りの被験動物は最終投与14日後に剖検した。剖検時に投与に関連した毒性を示唆する病変はみられず、剖検時に観察した41の異なる組織(主要臓器系全てを代表して)では、毒性影響を示唆する病理組織学的変化はみられなかった。(参照14)

(3) 2及び5倍量投与試験(羊)

羊では、治療用量の2又は5倍量(それぞれ0.4又は1.0 mg/kg 体重)を経口(ドレンチ)投与した子羊に、有害作用はみられなかった。羊におけるNOELは、皮下投与では2.0 mg/kg 体重(治療用量の10倍量)であった。これよりも高用量の投与により流涎、多尿、振戦、衰弱及び運動失調が起こった。(参照3)

9. その他の試験

(1) 皮膚一次刺激性試験

ウサギ(NZW種)を用いた72時間皮膚刺激性試験が実施され、モキシデクチンの暴露により、皮膚刺激性の軽度の徴候がみられたにすぎなかった。(参照3、17)

(2) 眼一次刺激性試験

ウサギ(NZW種)を用いた眼刺激性試験が実施された。モキシデクチンを結膜嚢内に滴下(0.1 g/匹)した場合、中等度の眼刺激症状が認められた。症状は、投与48～72時間後に消退した。(参照3、17)

去勢牛(アングス交雑種、10～12か月齢、3頭/投与群及び1頭/対照群)の眼(下円蓋(lower fornix))にモキシデクチンの0.5%ポアオン製剤を点眼(0.25、0.5又は1 mL)し、ポアオン製剤の直接暴露による刺激性影響が調べられた。対照群には生理食塩水を用いた。

全ての例で点眼されたモキシデクチンは、涙により速やかに除去され、投与1時間後までに眼の下方周囲域にみられた。点眼1時間後には、眼の異常はみられなかった。いずれの投与量、いずれの時点においても眼の炎症はみられなかった。(参照14)

(3) 皮膚感作性試験

モルモット (ハートレー種、雄) を用いたモキシデクチンの皮膚感作性試験が Buehler 法により実施された結果、皮膚感作の証拠はみられなかった。陽性対照とした 1-クロロ-2,4-ジニトロベンゼンでは、予想された陽性反応が示された。(参照 3)

10. 一般薬理試験

放射性リガンド結合試験では、モキシデクチンはイベルメクチンと同様の機序で、 α -ブチル-ピシクロホスホロチオネートのラットの脳皮質膜標本への結合を促進した。別の試験では、モキシデクチンはフルニトラゼパムのラットの脳膜標本への結合を促進した。これらの試験から、モキシデクチンがイベルメクチンと同様の機序で GABA-A 受容体に活性を有することが示唆され、また、これが寄生虫に対する作用機序に寄与するものと考えられた。しかし、イベルメクチンは複数の作用機序を持つことが知られており、モキシデクチンにも当てはまる可能性は高いと考えられる。(参照 3)

モキシデクチンの薬力学的作用が多様なスクリーニング試験により調べられた。

モキシデクチンは、運動活性、血圧、心拍数又は呼吸数にも影響を及ぼさず、また、羊赤血球を溶血もさせなかった。

気管平滑筋の弱い収縮又は弛緩を誘発したが、これらは抗ヒスタミン作用又は抗コリン作用により誘導される平滑筋の作用ではなかった。

また、モルモットの摘出回腸で消化管運動を亢進した。(参照 3)

11. ヒトにおける知見

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。その作用機作は無脊椎動物のみで見られる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^- 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。(参照 5、27、28)

健常男性ボランティア (18~45 歳、5~6 名/群) にモキシデクチンを単回経口投与 (0 (プラセボ)、3、9、18 又は 36 mg/ヒト) し、ヒトにおける安全性、忍容性及び薬物動態が調べられた。9 及び 36 mg 投与例では、絶食状態で投与する群と高脂肪の朝食の摂食後に投与する群の 2 群を設けた。他の群は絶食状態で投与された。

安全性評価では、モキシデクチンはプラセボと比較して投与量を増加すると、一時的な軽度及び中等度の中枢神経系の有害事象 (吐き気、嘔吐、傾眠等) の発生率がわずかに高くなったが、一般的に安全で、忍容性は良好であることが示唆された。モキシデクチンの薬物動態では、 $T_{1/2}$ が検討した投与量の範囲内で用量に比例し長くなった (平均 20.2~35.1 日)。

9 及び 36 mg の投与量では、絶食状態に比較して、高脂肪の摂取により、 T_{max} の遅延及び AUC の有意な増加が示された。しかし、 C_{max} の上昇はみられなかった。(参照 29)

一晚絶食又は高脂肪の朝食摂取後の健康な男性 (27 名/群) にモキシデクチンを単回経口投与 (8 mg/ヒト) し、モキシデクチンの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響が調べられた。

絶食した被験者及び高脂肪の朝食を摂食した被験者の各動態パラメータを表 28 に示した。高脂肪の朝食を摂食した被験者では、 C_{max} は 34%増加し、 T_{max} は、 5.3 ± 2.1 時間となって遅延を示した。AUC は 44%増加し、見かけの分布容積 (V_{λ_z}/F) は 40%減少し、経口投与時の見かけの全身クリアランス (CL/F) は 35%減少した。 $T_{1/2}$ に有意な変化はみられなかった。これらの変動は、食事とともにモキシデクチンを投与した後の生物学的利用率の増加と一致していた。

バイタルサイン、臨床検査又は心電図に、臨床的に意義のある変化は認められなかった。(参照 30)

表 28 健康男性におけるモキシデクチンの単回経口投与 (8 mg) 後の各薬物動態パラメータ

| | C_{max} (ng/mL) | T_{max} (h) | $T_{1/2}$ (h) | AUC (ng·h/mL) | CL/F (L/h) | V_{λ_z}/F (L) |
|-------|----------------------|------------------|------------------|---------------------|-------------------|--------------------------|
| 絶食者 | 58.9 ± 12.5 | 3.7 ± 1.5 | 784 ± 347 | $3,387 \pm 1,328$ | 2.76 ± 1.28 | $2,829 \pm 1,267$ |
| 朝食摂食者 | $79.1 \pm 26.3^*$ | $5.3 \pm 2.1^*$ | 700 ± 307 | $4,885 \pm 1,483^*$ | $1.78 \pm 0.54^*$ | $1,708 \pm 724^*$ |

* : $p < 0.05$

出産後 5 か月以上の女性 (12 名、28~38 歳、体重平均 64.0 kg) にモキシデクチンを単回経口投与 (8 mg/ヒト) し、泌乳中の健康な女性における薬物動態が調べられた。投与は標準的な朝食の摂取後に行われた。

血漿中濃度は 4.18 \pm 1.59 時間後に C_{max} に達し (87 \pm 25 ng/mL)、 $T_{1/2}$ は 832 \pm 321 時間、AUC は 4,046 \pm 1,796 ng·h/mL であった。乳汁中には、投与量の 0.701 \pm 0.299% が排泄され、絶対排泄量は 0.056 \pm 0.024 mg であった。乳汁への絶対排泄量が体重 5 kg の乳幼児に全て摂取され完全に吸収されると仮定すると、乳幼児の体重 1 kg 当たりの摂取量は約 0.011 mg となり、乳汁を介した乳幼児への暴露量は、母親の体重 1 kg 当たりの服用量 (約 0.125 mg/kg 体重) の 10 分の 1 未満 (約 8.8%) であった。

主に投与 8~90 日後の長期通院期間中の被験者 12 例中 9 例において、薬剤投与に関連しないと考えられる有害事象が報告された。最も高頻度に報告された有害事象は、頭痛及び吐き気 (4 例)、咽頭痛 (2 例)、鼻炎、ウイルス性咽頭炎及びウイルス性上気道感染症 (2 例) であった。(参照 31)

モキシデクチンと同じマクロサイクリックラクトンであるイベルメクチンは、ヒト用医薬品として使用されている。(参照 32) 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った。(参照 28) ほ乳動物における薬剤そのもの

についての副作用は極めて多量の投与時でのみ認められ、嗜眠、運動失調、散瞳等の中枢神経症状であった。(参照 5、27、28) これらの中枢神経症状は、ほ乳動物の GABA 開口型 Cl⁻チャンネルへの作用によるものと推測される。(参照 33)

1 2. P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性影響について

P-糖タンパク質は消化管、脳毛細血管をはじめ種々の組織に存在し、多様な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-糖タンパク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い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-糖タンパク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。(参照 33)

各動物種における P-糖タンパク質遺伝子又は発現に関する知見を以下にまとめた。

(1) CF-1 マウス

CF-1 マウスの特定のコロニーは、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、この特定のコロニーは P-糖タンパク質を欠損している (*abcb1a* (-/-)) ことが明らかにされた。(参照 33、34)

CF-1 マウス (雌雄) にアバメクチン又はイベルメクチンの懸濁液 (溶媒: ゴマ油) を単回強制経口投与 (0.2~0.8 mg/kg 体重) し、痙攣等の毒性徴候から高感受性群及び低感受性群に分類し、それぞれの遺伝子型、P-糖タンパク質の発現量等について検討した。

高感受性群では、消化管及び脳中の P-糖タンパク質が欠損しており、アベルメクチン類の血中及び脳内への蓄積が増加するため、アベルメクチン類により誘発される神経毒性に対して非常に高い感受性を示す。制限酵素 (*Pst*I 及び *Bam*H I) を用いたサザンブロット法により、*abcb* 遺伝子を示すマーカーは、高感受性群では -/-、低感受性亜群では、+/+又は +/- であることが示された。

繁殖試験により、マーカーの遺伝形質の安定性及び遺伝の法則性を調べたところ、この遺伝形質は通常のメンデルの法則に従っていることが判明した。

Lankas ら (1997) の報告及び組織の免疫染色により、高感受性群では、主に *abcb1a* が発現する消化管や脳での P-糖タンパク質が欠損していたが、*abcb1b* 及び *abcb4* が豊富な副腎や肝臓等での P-糖タンパク質の発現は正常なレベルであったことから、高感受性群におけるアベルメクチン類に対する感受性は *abcb1a* 遺伝子に限定されることが示唆された。

脳内の P-糖タンパク質の発現量は遺伝子型に依存しており、遺伝子型によりアベルメクチン誘発性の神経毒性の感受性も決定する。*abcb1* (-/-) が最も感受性が高く、また *abcb1* (+/-) では *abcb1* (+/+) よりも P-糖タンパク質が少ないため、*abcb1* (+/+) と比較して中枢神経系 (CNS) の感受性が増大すると考えられた。(参照 35)

(2) SD ラット

SD ラット (妊娠雌 36 匹、非妊娠雌 4 匹) を用いた P-糖タンパク質発現確認試験が実施された。

妊娠 20 日の妊娠雌 4 例を安楽死処置し、各雌及び各腹の胎児雌雄各 1 例の脳及び空腸が試料として採取された。母動物については、子宮も採取された。非妊娠雌 2 例からは子宮のみが採取された。

残りの妊娠雌は自然分娩させ、生後 2~20 日の新生児の脳及び空腸が試料として採取された。

妊娠 20 日の母動物では、子宮、脳及び空腸で P-糖タンパク質の発現が確認された。非妊娠雌の子宮では P-糖タンパク質は検出されなかった。

胎児・新生児では、空腸での P-糖タンパク質の発現は生後 8 日まで認められなかった。生後 8 日で発現が確認され、以後日齢に伴い発現量が増したが、生後 20 日においても、成熟動物に比べ空腸における発現量は少ないと考えられた。脳では、胎齢 20 日から生後 20 日までいずれの時期でも P-糖タンパク質の発現が認められたが、成熟動物での発現量を 100%とすると、生後 11 日以前では 10%以下であり、生後 14 日で 19.1%、離乳する生後 20 日では 89.0%と日齢に伴って P-糖タンパク質の増加が認められた。(参照 36)

(3) イヌ

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-糖タンパク質をコードする *abcb1* 遺伝子の 4 塩基対の欠損があることが明らかにされた。(参照 33、37)

(4) ヒト

ヒトにおいても種々の *abcb1* 遺伝子の多型が知られており、いくつかの遺伝子型が ABCB1 の発現量に影響を与え、基質であるジゴキシ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。(参照 27、38、39) このうち 3435 位と 2677 位の一塩基多型 (SNP) と ABCB1 の発現量、機能性との関連性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、C3435T²が消化管における ABCB1 の発現量を低下させるとする報告があるが(参照 38)、逆に増加させたとの報告もある。(参照 39) 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。(参照 40) 2677 位については G2677T³が薬物排泄能力を増加させると報告されている。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。(参照 33、40)

² 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、P-糖タンパク質 (ABCB1) そのものに変化はない。

³ 2677 位の G から T への点変異。これに伴い、Ala から Ser へ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。

ヒトの成人では、脳毛細血管、肝臓、腎臓、腸管、副腎及び胎盤に P-糖タンパク質が発現し、多くの医薬品の体内動態で重要な役割を担っており、胎盤ではステロイドホルモンの輸送にも関与していることが知られている。(参照 41、42) また、造血系の幹細胞にも発現し、この場合は幹細胞を毒物から守っていると考えられている。(参照 43) 妊娠中は、妊娠前期に胎盤の合胞体性栄養膜細胞に P-糖タンパク質が発現し、胎児を保護している。(参照 42、44) 妊娠中期からは胎児の脳、腎臓、肝臓、副腎、肺、心臓等に P-糖タンパク質の mRNA が発現し、その程度は胎児の成長とともに増し、出生後は成人期を通して認められる。(参照 41、45~48) また、最新の知見では、胎生初期に P-糖タンパク質が側脳室の神経上皮細胞及び脳室帯/脳室下帯の神経幹/前駆細胞に発現したという報告もある。(参照 43)

なお、現在のところ、ヒトにおいて P-糖タンパク質の遺伝的欠損に起因する明確な医薬品等の毒性は報告されていない。(参照 36)

1.3. P-糖タンパク質とモキシデクチンの毒性影響について

(1) P-糖タンパク質とモキシデクチン動態の関係について

① 分布・排泄

マウス (FVB 系の野生型及び P-糖タンパク質欠損型 (*abcb1a/b*(-/-)⁴) に、構造が異なるアベルメクチン類 3 剤 (イベルメクチン、エプリノメクチン及びモキシデクチン) を静脈内、皮下又は強制経口投与 (各 0.2 mg/kg 体重) し、各剤の血漿、脳及び腸組織中濃度を HPLC により測定した。また、静脈内投与後に *in situ* 灌流モデルを用いて小腸の部位毎のクリアランス値を測定した。

各剤の薬物動態パラメータを表 29 に示した。欠損型マウスでは、イベルメクチン及びエプリノメクチンの経口投与後の AUC が有意に増加 (野生型のそれぞれ 1.5 及び 3.3 倍) したが、モキシデクチンでは変化がみられなかった。野生型マウスと欠損型マウスの生物学的利用率の比は、イベルメクチン及びエプリノメクチンでそれぞれ 1.7 及び 1.9 で、欠損型マウスにおける利用率の増加が示されたが、モキシデクチンでは 1.1 とほぼ変化がみられなかった。イベルメクチン及びエプリノメクチンの血漿中の動態は P-糖タンパク質の影響を受けるがモキシデクチンは影響を受けないことが示唆された。

野生型マウス及び欠損型マウスの小腸の部位毎のクリアランス値の合計の比は、イベルメクチン及びエプリノメクチンでそれぞれ 3.1 及び 4.3 で、ともに P-糖タンパク質依存性の経路を介して腸内に排泄されるが、モキシデクチンでは 1.7 と、P-糖タンパク質に依存した経路を介する排泄は少ないことが示された。

投与 2 及び 24 時間後の各剤の血漿及び脳中濃度を表 30 に示した。3 剤とも脳内移行したが、投与 24 時間後のエプリノメクチンの脳中濃度は野生型マウス及び欠損型マウスともに有意に低かった。

投与 2 時間後における野生型マウスの血漿対脳濃度比に対する欠損型マウスの血

⁴ P-糖タンパク質をコードする *abcb1a* 遺伝子及び *abcb1b* 遺伝子を欠損した系統 (参照 49)

漿対脳濃度比は、モキシデクチンでは他の2剤よりも低く（イベルメクチン及びエプリノメクチンで27及び21に対しモキシデクチンでは5）、P-糖タンパク質による脳内からの排出は少ないことが示された。（参照49）

表 29 野生型マウス及びP-糖タンパク質欠損型マウスにおけるイベルメクチン、エプリノメクチン及びモキシデクチンの強制経口（oral）又は静脈内（iv）投与（0.2 mg/kg 体重）後の薬物動態パラメータ

| 薬剤 | 遺伝子型 | AUC _{iv} ^a (ng·h/mL) | AUC _{oral} ^a (ng·h/mL) | MRT ^b (h) | F ^c (%) | F比 ^d |
|----------|------|---|---|-------------------------|-----------------------|-----------------|
| イベルメクチン | 野生型 | 1,533.4±108.7 | 711.7±305.0 | 18.7±4.7 | 46 | 1.7 |
| | 欠損型 | 1,489.9±282.0 | 1,140.7±225.5* | 22.8±3.1 | 76 | |
| エプリノメクチン | 野生型 | 2,183.3±575.4 | 777.5±192.1 | 10.9±2.6 | 35 | 1.9 |
| | 欠損型 | 3,236±534.2** | 2,123.4±230.2** | 23.3±7.1 | 65 | |
| モキシデクチン | 野生型 | 1,680.6±29.9 | 643.7±47.5 | 54.2±16.6 | 38 | 1.1 |
| | 欠損型 | 1,544.2±131.5 | 663.8±128.9 | 69.5±10.4 | 43 | |

n=6~11

*: $p < 0.01$ ** : $p < 0.001$ (いずれも野生型に対して)

a : 投与後 0~24 時間から算出された血漿濃度-時間曲線下面積

b : 投与後 0~48 時間から算出された経口投与後の平均滞留時間

c : 経口時の生物学的利用率 $F = (AUC_{oral} / AUC_{iv}) \times 100$

d : F 比 = $F_{(欠損型)} / F_{(野生型)}$

表 30 野生型マウス及びP-糖タンパク質欠損型マウスにおけるイベルメクチン、エプリノメクチン及びモキシデクチンの皮下投与（0.2 mg/kg 体重）後の血漿及び脳濃度並びにその濃度比の欠損型マウスと野生型マウス間の比

| 薬剤 | 遺伝子型 | 血漿中濃度 (ng/mL) | | 脳中濃度 (ng/g) | | K 値 ^a |
|----------|------|------------------|--------------|----------------|-------------|------------------|
| | | 投与 2 時間後 | 投与 24 時間後 | 投与 2 時間後 | 投与 24 時間後 | |
| イベルメクチン | 野生型 | 89.9±11.9 | 30.0±9.0 | 2.7±1.3 | 2.4±1.0 | 27 |
| | 欠損型 | 50.7±20.1 | 27.0±2.2 | 38.4±13.7** | 64.7±9.1** | |
| エプリノメクチン | 野生型 | 226.9±4.2 | 10.9±4.0 | 1.0±0.1 | 0.1±0.0 | 21 |
| | 欠損型 | 172.9±43.3 | 158.0±27.4** | 16.4±4.1** | 29.7±12.1** | |
| モキシデクチン | 野生型 | 47.4±5.9 | 28.2±8.1 | 3.9±3.9 | 6.0±5.2 | 5 |
| | 欠損型 | 45.7±7.6 | 40.1±10.9 | 15.7±2.5* | 65.7±23.6* | |

n=3

*: $p < 0.01$ ** : $p < 0.001$ (いずれも野生型に対して)

a : K 値 = $[\text{脳中濃度} / \text{血漿中濃度}]_{(欠損型)} / [\text{脳中濃度} / \text{血漿中濃度}]_{(野生型)}$

② 蓄積性及び作用

マウス（FVB 系の野生型及びP-糖タンパク質欠損型 (*abcb1a/b* (-/-)), 2~8 匹/群) にイベルメクチン又はモキシデクチンの懸濁液（溶媒：DMSO）を皮下投与（それぞれ 0.11~2.0 及び 0.23~12.9 $\mu\text{mol/kg}$ 体重）し、毒性の発現について検討した。

欠損型マウスにおけるイベルメクチン及びモキシデクチンの LD₅₀ はそれぞれ 0.46 及び 2.3 $\mu\text{mol/kg}$ 体重であった。モキシデクチンは血漿対脳濃度比が低く、イベル

メクチンより脳内への移行は緩慢であった。

LD₅₀に近い量を投与後に測定された脳中濃度は、欠損型マウス及び野生型マウスにおいて、イベルメクチンではそれぞれ 270 及び 210 pmol/g であり、モキシデクチンではそれぞれ 830 及び 740~1,380 pmol/g であったことから、モキシデクチンの毒性発現にはイベルメクチンより高い脳中濃度が必要であることが示唆された。(参照 50)

ラットの GABA 受容体チャンネルの α_1 、 β_2 及び γ_2 サブユニットをコードした cDNA を注入したアフリカツメガエルの卵母細胞を用いてイベルメクチン及びモキシデクチンの *in vitro* における GABA-A の受容体との相互作用を比較した。

イベルメクチン及びモキシデクチンはともに GABA のアロステリック活性化物質であり、反応を誘起した。ヒル係数はイベルメクチンで 1.52 ± 0.45 、モキシデクチンで 0.34 ± 0.56 であった ($p < 0.001$)。GABA のみに関連したイベルメクチン及びモキシデクチンによって引き起こされる最大の増強作用はそれぞれ $413.7 \pm 66.1\%$ 及び $257.4 \pm 40.6\%$ であり ($p < 0.05$)、イベルメクチンの方がこの受容体においてより GABA 作用を増強することが示された。(参照 50)

以上のことから、*abcb1* 遺伝子を正常に有する野生型の動物及び *abcb1* 遺伝子を欠損している欠損型の動物におけるイベルメクチン及びモキシデクチンの神経毒性の違いは、脳内における蓄積の違い及び GABA-A 受容体との相互作用の違いによるものと考えられた。(参照 50)

③ 分布及び作用

マウス (CF-1 系の野生型及び P-糖タンパク質欠損型 (*abcb1a* (-/-))⁵) に ³H 標識イベルメクチン又は ³H 標識モキシデクチンを強制経口投与 (それぞれ 0.2~0.45 及び 0.2~0.85 mg/kg 体重) し、投与 4 及び 24 時間後の血中及び各組織中放射活性を液体シンチレーションカウンター計測 (LSC) により測定した。また、ロータロッド装置を用いて歩行失調を調べることにより薬剤誘発性の神経毒性を定量化し、投与量と神経毒性発現の関係及びその原因について検討した。

0.2 mg/kg 体重を投与時の投与 24 時間後の血中及び各組織中の総残留濃度を表 31 に示した。欠損型マウスにおけるイベルメクチン及びモキシデクチンの脳内の絶対濃度はそれぞれ 100.8 及び 140.2 pmol/g とモキシデクチンの方が高かった。野生型マウスに対する欠損型マウスの各組織中濃度比はモキシデクチンの方が低かった。

欠損型マウスにおける歩行失調を指標とした神経毒性については、モキシデクチンは、0.7 mg/kg 体重 (1.09 μ mol/kg) の投与で、0.35 mg/kg 体重 (0.4 μ mol/kg) のイベルメクチン投与時と同程度の神経毒性を呈したことから、モキシデクチンの神経毒性はイベルメクチンに比べて 2.7 分の 1 であることが示された。

このことは、両化合物の構造の違いからモキシデクチンがイベルメクチンに比較し

⁵ P-糖タンパク質をコードする *abcb1a* 遺伝子を欠損した系統 (参照 51)

て CNS 受容体における結合親和性が低い又は本来の作用が低いことによると考えられた。(参照 51)

表 31 野生型マウス及び P-タンパク質欠損型マウスにおけるイベルメクチン及びモキシデクチンの経口投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の血液及び各組織中の総残留濃度 (pmol/g 又は mL) 並びに欠損型マウスと野生型マウス間の濃度比

| 組織 | イベルメクチン | | | モキシデクチン | | |
|----|------------|-------------|----------------|------------|-------------|----------------|
| | 野生型 | 欠損型 | 比 ^a | 野生型 | 欠損型 | 比 ^a |
| 脳 | 1.5±0.2 | 100.8±26.2 | 67.4* | 9.0±1.6 | 140.2±46.5 | 15.6* |
| 肝臓 | 44.3±2.4 | 286.3±112.2 | 6.5* | 124.8±38.4 | 234.2±85.2 | 1.9* |
| 小腸 | 49.7±3.3 | 208.5±97.7 | 4.2 | 86.7±32.8 | 149.9±59.6 | 1.7 |
| 結腸 | 173.6±22.5 | 297.2±193.6 | 1.7 | 105.1±28.4 | 218.3±88.0 | 2.1* |
| 胃 | 41.0±8.6 | 96.0±49.3 | 2.3 | 153.2±34.5 | 242.6±148.5 | 1.6 |
| 腎臓 | 26.7±2.9 | 142.3±35.5 | 5.3* | 95.8±21.5 | 200.2±73.9 | 2.1* |
| 脾臓 | 11.8±0.3 | 57.9±15.1 | 4.9* | 58.7±13.6 | 105.1±36.5 | 1.8* |
| 脂肪 | 24.6±2.2 | 97.9±58.9 | 4.0 | 96.9±25.0 | 149.3±74.1 | 1.5 |
| 筋肉 | 1.9±0.5 | 10.7±4.7 | 5.5* | 10.0±3.1 | 30.7±17.6 | 3.1* |
| 心臓 | 14.7±2.6 | 85.9±26.6 | 5.8* | 59.8±14.7 | 139.9±54.3 | 2.3* |
| 肺 | 14.6±0.6 | 144.1±101.9 | 9.9 | 61.3±10.3 | 129.8±49.9 | 2.1* |
| 血液 | 9.8±0.8 | 33.3±16.8 | 3.4 | 18.3±5.1 | 21.5±8.7 | 1.2 |

n=4 (イベルメクチン)、6 (モキシデクチン)

* : $p < 0.05$ (野生型に対して)

a : 比 = 欠損型 / 野生型

(2) モキシデクチンの輸送タンパク質

① P-糖タンパク質

ラット (SD 系) 由来の肝細胞培養液に ¹⁴C 標識モキシデクチン (5 μmol/L) を添加し、ベラパミル⁶ (10 μmol/L) の存在下及び非存在下で培養し、培養 0、1、2、4、8、24、48 及び 72 時間後の細胞内のモキシデクチン及びその代謝物の濃度を LSC により測定した。

培養 24 時間後のベラパミル存在下の肝細胞におけるモキシデクチン及び主要代謝物は、総添加量の 47.55±3.62%及び 10.79±1.99%であり、非存在下ではそれぞれ 25.93±1.60%及び 7.17±0.74%であった。また、ベラパミルの存在下では、培養 24、48 及び 72 時間後の細胞内のモキシデクチンの濃度は高かった。ラットの肝細胞で検出された主要代謝物は、ラットの肝ミクロソームを用いた試験で検出された代謝物 (C-29 モノヒドロキシメチル代謝物) と同じであった。モキシデクチン及び主要代謝物の AUC は、ベラパミル存在下でそれぞれ 67,367±4,267 及び 9,840±1,540 ng·h/mL、非存在下で 51,073±1,605 及び 6,660±810 ng·h/mL であり、ベラパミル存在下では培養期間を通じて有意に増加した。

⁶ 抗不整脈薬。膜輸送タンパク質である P-糖タンパク質の薬剤結合部位に対して競合的な基質であることが知られている。(参照 52)

以上のことから、ベラパミルが培養初期に P-糖タンパク質の基質として作用したため、モキシデクチンの P-糖タンパク質による細胞外への排出を阻害したと考えられた。(参照 52)

P-糖タンパク質を発現しているヒト結腸癌由来細胞 (Caco-2) 及びイヌ由来末梢血リンパ球 (PBL) にローダミン-123⁷ (Rh-123) を添加し培養した後、ベラパミル、イベルメクチン、セラメクチン及びモキシデクチンの存在下及び非存在下の細胞における Rh-123 の排出・吸収の流れを調べた。

Caco-2 では、Rh-123 は排出の方向に移動した。ベラパミルの存在下では、培養 60 分後の Rh-123 の排出量が 63%減少した。イベルメクチン、セラメクチン及びモキシデクチンの存在下でも 74%、48%及び 62%減少した。イベルメクチン及びセラメクチンの IC₅₀ は、それぞれ 0.10 及び 0.12 µmol/L であり、強力な P-糖タンパク質阻害作用を示したが、モキシデクチンの IC₅₀ は 10.0 µmol/L と、その阻害作用は弱かった。

Caco-2 における ³H 標識イベルメクチン、³H 標識セラメクチン及び ³H 標識モキシデクチンのベラパミル非存在下における排出/吸収の比率はそれぞれ 7.7、7.2 及び 2.5 であり、いずれも P-糖タンパク質の基質と考えられた。ベラパミルの存在下における比率は 2.7、2.4 及び 1.3 となり、いずれもベラパミルにより阻害されることが示された。

ベラパミル、イベルメクチン及びセラメクチンは PBL からの Rh-123 の排出を同程度に阻害したが、モキシデクチンは PBL からの Rh-123 の排出に対し大きな影響は及ぼさなかった。

これらのことから、ベラパミル、イベルメクチン及びセラメクチンは P-糖タンパク質の基質であるが、モキシデクチンの基質としての性質はイベルメクチン及びセラメクチンに比べて弱いことが示唆された。(参照 53)

② P-糖タンパク質以外の輸送タンパク質

ラットの初代培養肝細胞に ¹⁴C 標識モキシデクチンを添加し、ベラパミル (10 µmol/L)、MK571⁸ (100 µmol/L)、インドメタシン⁹ (10 µmol/L)、プロベネシド¹⁰ (3.8 µmol/L) 及びフミトレモルジン C¹¹ (5 µmol/L) の存在下及び非存在下における培養後 72 時間の細胞内の総放射活性を測定して、それぞれの相互関係について調べた。

初代培養肝細胞では、種々の多剤耐性タンパク質 (abcb1a、abcb1b、abcc1、abcc2 及び abcg2) が培養 72 時間後まで発現していた。

⁷ 蛍光色素。P-糖タンパク質の基質である。(参照 53)

⁸ ロイコトリエン LTD₄受容体の競合的アンタゴニストで、Multidrug Resistance-associated Protein (MRP) 阻害剤である。(参照 54)

⁹ 非ステロイド性抗炎症薬。MRP 阻害剤である。(参照 54)

¹⁰ 尿酸降下薬。MRP 阻害剤である。(参照 54)

¹¹ *Aspergillus fumigatus* が産生するジケトピペラジン化合物。Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) 阻害剤である。(参照 54)

MK571、ベルパラミル、インドメタシン及びプロベネシドの存在下では、モキシデクチンの AUC はそれぞれ 48.7%、49.8%、49.9%及び 57.2%まで有意に増加したが、フミトレモルジン C の存在下では影響はみられなかった。

この細胞モデルにより、MRPs 阻害剤 (MK571、インドメタシン及びプロベネシド) は、P-糖タンパク質阻害剤と同程度まで細胞内モキシデクチン濃度を増加させたことが判明した。(参照 54)

abcg2 遺伝子を形質導入された MCDK-2 細胞の単層を用いて、³H 標識モキシデクチンに対する輸送能が検討された。また、*abcg2* を発現しているアフリカツメガエル卵母細胞を用いて、蓄積性が検討された。

モキシデクチンの極性細胞における排泄はごくわずかであったが、モキシデクチンは *abcg2* を発現しているアフリカツメガエル卵母細胞では効率的に輸送された。輸送は、新しい BCRP 阻害剤であるアクリドン誘導体により阻害された。(参照 55)

乳汁分泌及び組織分布における輸送タンパク質の役割を確立するために、マウス (FVB 系の野生型及び *abcg2* 欠損型 (*abcg2* (-/-))) を用いたモキシデクチン (0.5 mg/kg) 皮下投与後の薬物動態試験が実施された。

母乳中へのモキシデクチンの分泌は、欠損型マウスで減少し、静脈内投与後の血漿に対する乳汁中濃度の比は野生型マウスで 2 倍高かった。腸内容物、胆汁及び腸におけるモキシデクチンの蓄積は、野生型マウスで高かったが、血漿中濃度に差はみられなかった。

モキシデクチンは、母乳中への分泌並びに腸及び胆汁中への分泌における *abcg2* の関与が示され、*abcg2* の基質であることが明らかになった。特に、*abcg2* とモキシデクチンとの間の相互作用の中で最も重要な毒性学的影響は、乳汁中の本剤の残留に *abcg2* が関連している点である。(参照 55)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 国際機関等及び日本における評価

(1) JECFA における評価

JECFA では、1995 年にモキシデクチンを評価している。モキシデクチンの毒性学的評価において最も関連性のある影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験でみられた作用で、NOEL は 0.3 mg/kg 体重/日であったと結論した。JECFA はこの NOEL 及びモキシデクチンの神経毒性を評価するために用いた試験系の不確実な感度を考慮した安全係数 200 を適用して、モキシデクチンの ADI を 0~2 µg/kg 体重/日と設定した。ADI は容認された概算手順にならない、一桁とされた。この ADI は、ラットの生殖毒性試験で認められる影響に対し、十分な安全域を与えるものである。(参照 3)

(2) EMEA における評価

モキシデクチンは 1993 年に CVMP によって初めて評価された。当時、ADI を設定するに当たって最も適切なエンドポイントはラットを用いた 3 世代繁殖試験でみられた児動物生存性の低下であるとされ、NOEL 0.4 mg/kg 体重/日に CF-1 マウスにおけるデータの欠如を補うための安全係数 500 を適用し、ADI は 0.0008 mg/kg 体重/日と設定された。この値は、反復毒性試験においてみられた影響 (NOEL 0.3 mg/kg 体重) との間に十分な安全域を設けていると考えられた。(参照 4、9)

1996 年に、CD-1 マウスと比較して CF-1 マウスが示したイベルメクチンに対する高感受性は *abcb1a* 遺伝子座の突然変異を起こした個体によるもので、*abcb1a* 遺伝子座の突然変異により薬物輸送に影響するタンパク質である P-糖タンパク質の欠損が引き起こされることが示された。この高感受性系統は、P-糖タンパク質が欠損していない CF-1 マウスよりも、イベルメクチン濃度が脳においては 90 倍高く、またその他の組織においても 3~4 倍高かった。

さらに、世界中で 1 千万人以上のヒトが 200 µg/kg 体重を上限としてイベルメクチンの経口投与による治療を受けているが、寄生虫それ自体による影響 (Mazzotti 反応) を除き、重大な副作用は報告されていない。

動物用医薬品として開発されたモキシデクチンに関しても、イベルメクチンと同様の結論を導き出すことができると仮定することは合理的であるとされ、初回評価で用いられた安全係数及び動物種は再考された。イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られた NOEL 0.3 mg/kg 体重/日に、CF-1 マウスを用いた試験データの欠如及びモキシデクチンの神経毒性評価の検査システムの不確定な検出感度により安全係数 200 を適用し、毒性学的 ADI として 0.0015 mg/kg 体重/日が設定された。(参照 10)

さらに 2001 年には、CF-1 マウスを用いた試験で得られた結果に基づき、ADI の修正に関する要求が提出された。(参照 10)

新知見では、CF-1 マウスのモキシデクチンに対する高感受性 (例：母体毒性) は強調されるものではなく、モキシデクチンの神経毒性評価に用いられた検査システムは適切であると考えられたことから、安全係数は 200 から 100 へと引き下げられた。イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験から得られた NOEL 0.3 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用して、毒性学的 ADI は 0.003 mg/kg 体重/日と設定された。(参照 10)

(3) 豪州政府における評価

豪州では、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における NOEL 1.12 mg/kg 体重/日及びウサギを用いた発生毒性試験における母体毒性がみられた 5 mg/kg 体重/日の次の用量から、NOEL 1 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定した。

イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験では、体重増加抑制がみられた 0.9 mg/kg 体重/日及び神経毒性徴候がみられた 1.6 mg/kg 体重/日（精巣又は精子への影響なし）に基づき、NOEL は 0.3 mg/kg 体重/日である。この試験の NOEL の次に低い用量でみられたエンドポイントは、0.9 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた体重増加抑制であるが、この所見は、動物数が多いイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験では、1.12 mg/kg 体重/日の投与でみられなかった。このことから、90 日間亜急性毒性試験の 0.9 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた体重増加抑制は、偶発的なものである可能性があると考えられ、全体の NOEL を設定するためのエンドポイントとして適切ではないと考えられた。（参照 56）

(4) FDA における評価

最も感受性の高い動物種における最小の NOEL は、ラットの 3 世代（2 腹/世代）生殖毒性試験で得られた 0.4 mg/kg 体重/日であった。モキシデクチンは既知の発がん物質との構造相関はなく、各種毒性試験では、発がん性又は生殖毒性はみられなかったことから、この長期投与試験の NOEL に適用する安全係数は 100 が適切であると考えられた。NOEL 0.4 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用してモキシデクチンの ADI 0.004 mg/kg 体重/日が算出された。（参照 14、18）

(5) 日本における評価

日本では、モキシデクチンは 1998 年に厚生省（畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準値設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会）において評価されている。

モキシデクチンの毒性試験における最も小さい指標は、イヌを用いた 90 日間反復毒性試験における NOEL 0.3 mg/kg 体重/日であり、モキシデクチンの神経系への影響を考慮した安全係数 200 で除して ADI を 1.5 µg/kg 体重/日と判断している。（参照 57）

2. 食品健康影響評価について

(1) モキシデクチンの動態における P-糖タンパク質の影響について

イベルメクチンやアバメクチン等のアベルメクチン類は、CF-1 マウス又は SD ラットを用いた投与試験から、イベルメクチンやアバメクチンの分布及び排泄に P-糖タンパク質の影響を受けることが明らかにされている [II. 12. (1) 及び(2)]。ラットの肝細胞を用いた *in vitro* 試験 [II. 13. (2) ①] から、モキシデクチンは、P-糖タンパク質の基質であることが示唆され、Caco-2 を用いた *in vitro* 試験 [II. 13. (2) ①] から、その性質はイベルメクチンやセラメクチンに比べて弱いことが示唆された。また、モキシデクチンは、P-糖タンパク質欠損型の FVB マウス (*abcb1a/b*(-/-)) を用いた投与試験 [II.

13. (1) ①] から、モキシデクチンの分布及び排泄に対する P-糖タンパク質の影響はイベルメクチンやエプリノメクチンに比べて小さいことが示されている。

数種の輸送タンパク質阻害剤を用いた試験 [Ⅱ. 13. (2) ②] から、モキシデクチンは、P-糖タンパク質以外の輸送タンパク質で排泄されることが確認されている。

また、種々のシトクロム P450 の誘導剤や阻害剤を用いた *in vitro* 試験 [Ⅱ. 1. (7)] から、¹⁴C 標識モキシデクチンの代謝ではシトクロム P450 3A が重要であることが確認されている。

本委員会では、モキシデクチンの動態は P-糖タンパク質の影響を受けるが、その影響はイベルメクチンやエプリノメクチンに比べて小さく、モキシデクチンの代謝には酸化経路が存在すると判断した。

(2) モキシデクチンの毒性について

① 神経毒性

P-糖タンパク質欠損型のマウス (*abcb1a/b*(-/-)) を用いた投与試験 [Ⅱ. 13. (1) ②] から、毒性の発現にはモキシデクチンはイベルメクチンよりも高い脳中濃度が必要であることが示唆されている。また、P-糖タンパク質欠損型のマウス (*abcb1a*(-/-)) を用いた投与試験 [Ⅱ. 13. (1) ③] において、歩行失調を指標としたモキシデクチンの神経毒性は、イベルメクチンの 2.7 分の 1 程度であることが示された。さらに、ラットの $\alpha_1\beta_2\gamma_2$ GABA-A 受容体を発現させたアフリカツメガエルの卵母細胞を用いた *in vitro* 試験 [Ⅱ. 13. (1) ②] では、イベルメクチンの方がモキシデクチンよりも GABA 作用を増強することが示された。

以上のことから、本委員会では、モキシデクチンとイベルメクチンの神経毒性を含む毒性発現の差は、薬剤の脳内の蓄積性、GABA-A 受容体における GABA 作用の増強、アロステリック部位への結合親和性及び本来の作用の違いによると考えた。

また、各種毒性試験でみられた振戦、接触に対する過敏反応等の神経系毒性徴候については、病理組織学的所見を伴っておらず、ラット及びイヌを用いた毒性試験 [Ⅱ. 5. (4) 及び 6. (3)] では、投与量を減じると徴候の回復がみられていることから、本委員会は、モキシデクチンの神経毒性については持続性は弱く、可逆的なものと考えた。

② 生殖発生毒性

CF-1 マウスを用いた発生毒性試験 [Ⅱ. 7. (3)] が実施されている。本試験では、CF-1 マウスの遺伝子型が不明ではあるが、モキシデクチンの代謝における P-糖タンパク質の影響はイベルメクチンやエプリノメクチンに比べて小さいと考えられることから、本委員会では、参考データとはせず、通常の発生毒性試験として取り扱うこととした。本試験において、児動物に口蓋裂等の奇形出現率の有意な増加がみられたが、NOAEL (1.5 mg/kg 体重/日) が得られている。

SD ラットを用いた 1 世代生殖毒性試験 [Ⅱ. 7. (1)] 及び 3 世代生殖毒性試験 [Ⅱ. 7. (2)] において、授乳期間中の児動物の生存率の低下がみられたが、NOAEL (それぞれ 0.4 及び 0.41 mg/kg 体重/日) が得られている。

(3) モキシデクチンの乳汁暴露について

女性（体重平均 64.0 kg）にモキシデクチンを単回経口投与した薬物動態試験〔Ⅱ. 11.〕では、乳汁中には総投与量（8 mg/ヒト）の約 0.7%が排泄された。SD ラットを用いた 1 世代生殖毒性試験〔Ⅱ. 7. (1)〕及び 3 世代生殖毒性試験〔Ⅱ. 7. (2)〕においてみられた授乳期間中の児動物の生存率の低下は、乳汁中のモキシデクチンによる暴露が原因と考えられ、ヒトにおいても同様の事象が起きることが予想される。

しかし、① モキシデクチンは P-糖タンパク質の基質であることが確認されており、モキシデクチンの分布及び排泄に対する P-糖タンパク質の影響は、イベルメクチンやエプリノメクチンに比べて小さいが、ヒト胎児における P-糖タンパク質は、ラットと異なり、妊娠中期から発現し、出生後も成人期を通してみられること、また、② モキシデクチンはシトクロム P450 3A により代謝されることが確認されており、ヒト胎児におけるシトクロム P450 3A の分子種（CYP3A7 及び CYP3A5）は妊娠後期から発現し、出生後は分子種の変化はあるもののシトクロム P450 3A の発現はみられていること及びラット新生児におけるシトクロム P450 3A の機能の発現は極めて低いことが報告（参照 22、58～61）されている。

したがって、本委員会は、ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による影響は、モキシデクチンの吸収、代謝及び排泄の観点から、ラットほど大きくないと考えた。

(4) ADI の設定について

モキシデクチンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められなかった。したがって、モキシデクチンは遺伝毒性発がん物質では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と判断された。

SD ラットを用いた 1 世代生殖毒性試験及び 3 世代生殖毒性試験において、授乳期間中の児動物の生存率が低下したが、この低下はモキシデクチンの乳汁暴露により生じたものと考えられた。ヒトにおける薬物動態試験から、ヒトにおいても乳幼児への乳汁暴露が予想されるが、ヒト胎児ではラットと異なり P-糖タンパク質が妊娠中期から発現し、出生後も成人期を通してみられること及びモキシデクチンの代謝に関するシトクロム P450 3A の分子種は妊娠後期から発現し、出生後もみられていることから、本委員会は、ヒト乳幼児におけるモキシデクチンの乳汁暴露による影響はラットほど大きくないと考えた。また、CF-1 マウスを用いた発生毒性試験において、児動物に口蓋裂等の奇形出現率の有意な増加がみられたが、NOAEL は、1.5 mg/kg 体重/日であった。EMEA は、本発生毒性試験により、CF-1 マウスのモキシデクチンに対する高感受性は強調されるものではなく、モキシデクチンの神経毒性評価に用いられた検査システムは適切であると考え、安全係数を 200 から 100 へと引き下げている。本委員会は、CF-1 マウスのモキシデクチンに対する高感受性について確認できず、神経毒性評価に用いられた検査システムについては適切であるとする明確な理由が EMEA の評価書からは確認できなかった。しかし、構造的に類似しているイベルメクチンとモキシデクチンの神経毒性を含

む毒性発現に差がみられることを考慮しつつ、各種毒性試験でみられた振戦、接触に対する過敏反応等の神経系毒性徴候については、病理組織学的所見を伴っておらず、ラット及びイヌを用いた毒性試験では、投与量を減じると徴候の回復がみられていることから、本委員会は、モキシデクチンの神経毒性については持続性は弱く、可逆的なものと考え、神経毒性を考慮した追加の安全係数は不要と判断した。

モキシデクチンの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験における用量相関的な体重及び摂餌量の減少であり、NOAEL は 0.3 mg/kg 体重/日であった。なお、この NOAEL は、神経系毒性徴候に対する NOAEL (0.5 mg/kg 体重/日) 及び授乳期間中の児動物の生存率の低下に対する NOAEL (0.4 mg/kg 体重/日) よりも低い用量である。

モキシデクチンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.003 mg/kg 体重/日とすることが適切であると考えられた。

以上より、モキシデ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。

モキシデクチン 0.003 mg/kg 体重/日

表 32 各評価機関における各種試験の無毒性量等の比較

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量等 (mg/kg 体重/日) | | | |
|-----|-----------------|--|--|---|--|----------------------------------|
| | | | JECFA | EMEA | FDA | 豪州 |
| マウス | 28 日間亜急性毒性 | 0、34、75、100、125、150 ppm、混餌投与 | 6.9 (34 ppm) 振戦、接触に対する過敏反応等 | — | / | 6.9 (34 ppm) 神経毒性徴候、死亡率の増加 |
| | 2 年間慢性毒性/発がん性併合 | 0、15、30、60/50 ppm、混餌投与 | 5.1 (30 ppm) 円背位、活動性の低下、振戦等、発がん性なし | 発がん性なし | 5.0 (30 ppm) 死亡率の増加 (雌)、発がん性なし | 5 (30 ppm) 雌：生存率の低下 発がん性なし |
| | 発生毒性 (CF-1) | 0、1.5、3、(6、)8、強制経口投与 | / | 母動物：3 6：死亡、体重及び摂餌量の低下 胎児：1.5 3：奇形胎児 (胸骨柄癒合、口蓋裂、口蓋骨の不完全骨化) の増加等 | / | / |
| ラット | 28 日間亜急性毒性 | 0、100、200、400、600 ppm、混餌投与 | — 接触に対する過敏反応 | — | / | 5 (100 ppm) 運動失調、振戦、流涎、体重低下等 |
| | 13 週間亜急性毒性 | 0、25、50、100、150 ppm、混餌投与 | 3.9 (50 ppm) 接触に対する過敏反応、体重減少、副腎の絶対及び相対重量の増加 (雌)、精巣重量の増加 | — | 3.9 (50 ppm) 接触に対する過敏反応、軽度の体重増加抑制、腎臓及び副腎重量の増加 (雌) | 3.9 (50 ppm) 体重増加抑制 |
| | 2 年間慢性毒性/発がん性併合 | 0、15、60、120/100 ppm、混餌投与 | 5.1 (100 ppm) 円背位、振戦、外部刺激に対する過敏反応等、発がん性なし | 発がん性なし | 6.0 (100 ppm) 死亡率の増加 (120 ppm 雌) | 6 (100 ppm) 影響なし 発がん性なし |
| | 1 世代生殖毒性 | P、F _{1a} ：0、25、50、125 ppm、F _{1b} ：0、5、10、15 ppm、混餌投与 | 0.4 (5 ppm) F _{1b} ：10 ppm：児の生存率の低下 | / | / | — 10 ppm：生存率の低下 |
| | 3 世代生殖毒性 | 0、1、2、5、10 ppm、混餌投与 | 0.4 (5 ppm) 新生児生存率の低下 | 0.4 (5 ppm) | 0.4 (5 ppm) 授乳期間中の児の生存率の低下 | 0.83 (10 ppm) |
| | 発生毒性 | 0、2.5、5、10、12、強制経口投与 | 5 母動物：体重低下、摂餌量の減少、胎児：口蓋裂、波状肋骨、肋骨の不完全骨化、催奇形性なし | 母動物：5 胎児：2.5 | 5 摂餌量の低下、体重低下、口蓋裂の増加、催奇形性なし | 母動物及び胎児：5 肋骨の骨化遅延、口蓋裂、催奇形性なし |

| 動物種 | 試験 | 投与量 (mg/kg 体重/日) | 無毒性量等 (mg/kg 体重/日) | | | |
|------------------|---------------|---------------------------------|--|-------------------------|--|--|
| | | | JECFA | EMEA | FDA | 豪州 |
| ウサギ | 発生毒性 | 0、1、5、10、 強制経口投与 | 1 摂餌量減少、体 重減少、催奇形 性なし | 母動物：1 胎児：>10 | 母動物：1 発育：5 母動物：異常便、 摂餌量及び体重 増加量の低下 児動物：産児数 の低下、一腹当 たりの死亡又は 吸収胚数の増加 催奇形性なし | 母動物：1 体重増加抑制、 異常便 |
| イヌ | 28日間亜 急性毒性 | 0、20、80、 160 ppm、混 餌投与 | 0.5 (20 ppm) 振戦、無気力、 運動失調、接触 に対する過敏反 応等、精巣の絶 対及び相対重量 の低下、精子形 成能の低下、甲 状腺のコロイド の軽度減少(雄) | — | / | — 精巣の絶対及び 相対重量の低下 |
| | 91日間亜 急性毒性 | 0、10、30、 60 ppm、混餌 投与 | 0.3 (10 ppm) 絶対的な体重及 び摂餌量の減少 | 0.3 | — 流涙の用量反応 的な増加 | 0.9 (30 ppm) 体重増加抑制 60 ppm：神経毒 性徴候 |
| | 52週間亜 急性毒性 | 0、10、20、 45 ppm、混餌 投与 | 1.15 (45 ppm) 毒性徴候なし | / | 0.5 (20 ppm) 卵巣、心臓、肝 臓及び腎臓重量 の低下(雌) | 1.12 (45 ppm) 影響なし |
| | 生殖毒性 | 0.009、経口投 与(1回/30日、 4か月間) | — 精液の質、繁殖 能等に影響なし | / | / | / |
| | 発生毒性 | 0.009、経口投 与 | — 妊娠結果に影響 なし | / | / | — 離乳児数の増加 |
| 馬 | 発生毒性 | 1.2、経口投与 | — 妊娠結果に影響 なし | / | / | / |
| 毒性学的 ADI | | | NOEL：0.3 SF：200 | NOEL：0.3 SF：100 | NOEL：0.4 SF：100 | NOEL：1 SF：100 |
| 毒性学的 ADI 設定根拠資料 | | | イヌを用いた 90日間亜急性 毒性 | イヌを用いた 90日間亜急性 毒性 | ラットを用いた 3世代生殖試験 | イヌを用いた1 年間慢性毒性試 験及びウサギを 用いた発生毒性 試験 |
| ADI (mg/kg 体重/日) | | | 0.002 | 0.003 | 0.004 | 0.01 |

〈別紙：検査値等略称〉

| 略称等 | 名称 |
|-----------------------|---|
| ADI | 一日摂取許容量 |
| Alb | アルブミン |
| AST | アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)] |
| AUC | 薬物濃度曲線下面積 |
| BCRP | Breast Cancer Resistance Protein |
| CHO 細胞 | チャイニーズハムスター卵巣由来細胞 |
| Cl (Cl ⁻) | 塩素 (塩素イオン) |
| CL/F | 見かけの全身クリアランス |
| C _{max} | 血 (漿又は清) 中最高濃度 |
| CNS | 中枢神経系 |
| CVMP | 欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会 |
| DMSO | ジメチルスルホキシド |
| EMA | 欧州医薬品審査庁 |
| FDA | 米国食品医薬品庁 |
| GABA | γ-アミノ酪酸 |
| HPLC | 高速液体クロマトグラフィー |
| IC ₅₀ | 50%活性阻害濃度 |
| JECFA | FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 |
| LC ₅₀ | 半数致死濃度 |
| LD ₅₀ | 半数致死量 |
| LOAEL | 最小毒性量 |
| LSC | 液体シンチレーション計測 |
| MRP (s) | Multi Resistance- Associated Protein (s) |
| MRT | 平均滞留時間 |
| NOAEL | 無毒性量 |
| NOEL | 最大無作用量 |
| SF | 安全係数 |
| T _{1/2} | 消失半減期 |
| T _{max} | 最高濃度到達時間 |
| TP | 総タンパク質 |
| V _d | 分布容積 |
| V _d /F | 見かけの分布容積 |

〈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 日付厚生労働省告示第 499 号）
2. Merck Index, 14th Edition, 2004
3. JECFA: Moxidectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1996, nos 853 on INCHEM
4. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN, Summary Report (1), 1996
5. JW Tracy, LT Webster, Jr.: 第 42 章 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－薬物治療の基礎と臨床－, 下巻, 第 10 版, 高折修二, 福田英臣, 赤池昭紀監訳, 廣川書店, 2001 年
6. Forrester SG, Prichard RK, Beech RN: A glutamate-gated chloride channel subunit from *Haemonchus contortus*: expression in a mammalian cell line, ligand binding, and modulation of anthelmintic binding by glutamate. *Biochemical Pharmacology*, 2002; 63(6): 1061-1068
7. Cully DF, Vassilatis DK, Liu KK, Paress PS, Van der Ploeg LH, Schaeffer JM, et al: Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1994; 371(6499): 707-711
8. Zulalian J, Stout SJ, daCunha AR, Garces T, Miller P: Absorption, tissue distribution, metabolism, and excretion of moxidectin in Cattle. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 1994; 42(2): 381-387
9. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN, Summary Report (2), 1996
10. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN (Modification of the ADI and Extension to bovine milk), Summary Report (3), 2001
11. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN (extension to horses), Summary Report (1), 1997
12. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998 年
13. 動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース
14. FDA: NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) 0.5% Pour-On for Cattle-original approval. Approval Date: January 28, 1998
15. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/8, 1995
16. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/10, 1997
17. ファイザー株式会社. 動物用医薬品再審査申請書サイデクチン ポアオン添付資料参考資料 (非公表)
18. FDA: Freedom of Information Summary, Supplemental New Animal Drug Application, NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) Pour-On for Beef and Dairy Cattle, 1999

19. JECFA: Moxidectin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO Technical Report Series, No. 888, 1999
20. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/11, 1998
21. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, MOXIDECTIN (Extension to ovine milk), Summary Report (5), 2004
22. Dupuy J, Escudero E, Eeckhoutte C, Sutra JF, Galtier P, Alvinerie M: In vitro metabolism of ¹⁴C-moxidectin by hepatic microsomes from various species. Veterinary Research Communications, 2001 Jul; 25(5): 345-354
23. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/9, 1996
24. FDA: Freedom of Information Summary, Original New Animal Drug Application, NADA 141-247, CYDECTIN (moxidectin) Oral Drench for Sheep, 2005
25. 豪州政府資料: Chemical Residues Section Evaluation report, Applicant's Proposal Relevant to This Documentation: Commodities; Cattle, meat (in the fat); Cattle, edible offal of, 1996
26. ファイザー株式会社. モキシデクチンの CF-1 マウスを用いた催奇形性試験報告書(非公表)
27. JECFA: Doramectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1996
28. JECFA: Doramectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 49, 2001
29. Contreau MM, Warren S, Ryan JL, Fleckenstein L, Vanapalli SR, Brown KR, et al: The antiparasitic moxidectin: safety, tolerability, and pharmacokinetics in humans. Journal of Clinical Pharmacology, 2003; 43(10): 1108-1115
30. Korth-Bradley JM, Parkes V, Chalon S, Gourley I, Matschke K, Cailleux K, et al: The effect of a high-fat breakfast on the pharmacokinetics of moxidectin in healthy male subjects: a randomized phase I trial. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 2012; 86(1): 122-125
31. Korth-Bradley JM, Parks V, Chalon S, Gourley I, Matschke K, Gossart S, et al: Excretion of moxidectin into breast milk and pharmacokinetics in healthy lactating women. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2011; 55(11): 5200-5204
32. 医薬品添付文書. “駆虫剤 ストロメクトール®錠 3 mg”, 2012 年 6 月改訂 (第 13 版)
33. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 18 年 6 月 8 日付府食第 466 号): (別紙) 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
34. Kwei GY, Alvaro RF, Chen Q, Jenkins HJ, Hop CE, Keohane CA, et al: Disposition

- of ivermectin and cyclosporine a in CF-1 mice deficient in MDR1A p-glycoprotein. *Drug Metabolism and Disposition*, 1999; 27(5): 581-587
35. Umbenhauer DR, Lankas GR, Pippert TR, Wise LD, Cartwright ME, Hall SJ, et al: Identification of a P-glycoprotein-deficient subpopulation in the CF-1 mouse strain using a restriction fragment length polymorphism. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1997 Sep; 146(1): 88-94
 36. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 24 年 2 月 9 日付府食第 132 号): 別添 1 農薬・動物用医薬品評価書アバメクチン, 2012 年
 37. Mealey KL, Bntjen SA, Gay JM, Cantor GH: Ivermectin sensitivity in collies is associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*, 2001; 11(8): 727-733
 38. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, Johné A, et al: Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2000; 97(7): 3473-3478
 39. 中村任: 薬物体内動態と MDR1 発現量に関連した MDR1 遺伝子型. *薬学会雑誌*, 2003; 123(9): 773-779
 40. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al: Expression of P-glycoprotein in human placenta: Relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR) -1 gene. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2001; 297(3):1137-1143
 41. van Kalken CK, Giaccone G, van der Valk P, Kuiper CM, Hadisaputro MM, Bosma SA, et al: Multidrug Resistance Gene (P-Glycoprotein) Expression in the Human Fetus. *American Journal of Pathology*, 1992; 141(5): 1063-1072
 42. MacFarland A, Abramovich DR, Ewen SW, Pearson CK: Stage-specific distribution of P-glycoprotein in first-trimester and full-term human placenta. *Histochemical Journal*, 1994; 26(5): 417-423
 43. Yamamoto A, Shofuda T, Islam MO, Nakamura Y, Yamasaki M, Okano H, et al: ABCB1 is predominantly expressed in human fetal neural stem/progenitor cells at an early development stage. *Journal of Neuroscience Research*, 2009; 87(12): 2615-2623
 44. Sun M, Kingdom J, Baczyk D, Lye SJ, Matthews SG, Gibb W: Expression of the multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta decreases with advancing gestation. *Placenta*, 2006; 27(6-7): 602-609. Epub 2005 Sep 6
 45. Daood M, Tsai C, Ahdab-Barmada M, Watchko JF: ABC transporter (P-gp/ABCB1, MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2) expression in the developing human CNS. *Neuropediatrics*, 2008 Aug; 39(4): 211-218. Epub 2009 Jan 22
 46. Schumacher U, Mollgård K: The multidrug-resistance P-glycoprotein (Pgp,

- MDR1) is an early marker of blood-brain barrier development in the microvessels of the developing human brain. *Histochemistry and Cell Biology*, 1997 Aug; 108(2): 179-182
47. Virgintino D, Errede M, Girolamo F, Capobianco C, Robertson D, Vimercati A, et al: Fetal blood-brain barrier P-glycoprotein contributes to brain protection during human development. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 2008 Jan; 67(1): 50-61
 48. Fakhoury M, de Beaumais T, Guimiot F, Azougagh S, Elie V, Medard Y, et al: mRNA expression of MDR1 and major metabolising enzymes in human fetal tissues. *Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 2009; 24(6): 529-536
 49. Kiki-Mvouaka S, Ménez C, Borin C, Lyazrhi F, Foucaud-Vignault M, Dupuy J, et al: Role of P-glycoprotein in the disposition of macrocyclic lactones: A comparison between ivermectin, eprinomectin, and moxidectin in mice. *Drug Metabolism and Disposition: the Biological Fate of Chemicals*, 2010 Apr; 38(4): 573-80. doi: 10.1124/dmd.109.030700. Epub 2010 Jan 20
 50. Ménez C, Sutra JF, Prichard R, Lespine A: Relative neurotoxicity of ivermectin and moxidectin in *Mdr1ab* (-/-) mice and effects on mammalian GABA(A) channel activity. *PLoS neglected tropical diseases*, 2012 Nov; 6(11): e1883. doi: 10.1371/journal.pntd.0001883. Epub 2012 Nov 1
 51. Janko C, Geyer J: Moxidectin has a lower neurotoxic potential but comparable brain penetration in P-glycoprotein-deficient CF-1 mice compared to ivermectin. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2012 Jul 27. doi: 10.1111/j.1365-2885.2012.01424.x. [Epub ahead of print]
 52. Dupuy J, Larrieu G, Sutra JF, Eeckhoutte C, Alvinerie M: Influence of verapamil on the efflux and metabolism of ¹⁴C moxidectin in cultured rat hepatocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2001 Jun; 24(3): 171-7
 53. Griffin J, Fletcher N, Clemence R, Blanchflower S, Brayden DJ: Selamectin is a potent substrate and inhibitor of human and canine P-glycoprotein. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2005 Jun; 28(3): 257-65
 54. Dupuy J, Lespine A, Sutra JF, Alvinerie M: The interaction between moxidectin and MDR transporters in primary cultures of rat hepatocytes. *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, 2006 Apr; 29(2): 107-11
 55. Perez M, Blazquez AG, Real R, Mendoza G, Prieto JG, Merino G, et al: In vitro and in vivo interaction of moxidectin with BCRP/ABCG2. *Chemico- Biological Interactions*. 2009 Jun 15; 180(1): 106-12
 56. Australian Government: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 30 June 2012
 57. 厚生省. 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告」(年月日不明)
 58. Lee QH, Fantel AG, Juchau MR: Human embryonic cytochrome P450S:

- phenoxazone ethers as probes for expression of functional isoforms during organogenesis. *Biochemical Pharmacology*, 1991 Nov 27; 42(12): 2377-2785
59. MJ Blake, L Castro, JS Leeder, GL Kearns: Ontogeny of drug metabolizing enzymes in the neonate. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 2005; 10: 123-138
 60. 山添康: 肝薬物代謝酵素の内分泌による制御機構. 薬学研究奨励財団研究成果報告, 1995; 155-162
 61. de Zwart L, Scholten M, Monbaliu JG, Annaert PP, Van Houdt JM, Van den Wyngaert I, et al: The ontogeny of drug metabolizing enzymes and transporters in the rat. *Reproductive Toxicology*, 2008 Nov-Dec; 26(3-4): 220-230
 62. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書サイデクチントピカル (非公表)
 63. ファイザー株式会社. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書サイデクチントピカル添付資料 (非公表)