

(案)

## 動物用医薬品評価書

# モキシデクチン

2012年9月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

1		
2		頁
3	○審議の経緯	3
4	○食品安全委員会委員名簿	3
5	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
6	○要約	4
7		
8	I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
9	1. 用途	5
10	2. 有効成分の一般名	5
11	3. 化学名	5
12	4. 分子式	5
13	5. 分子量	5
14	6. 構造式	5
15	7. 使用目的及び使用状況	5
16		
17	II. 安全性に係る知見の概要	6
18	1. 薬物動態試験	6
19	(1) 薬物動態試験 (ラット)	6
20	(2) 薬物動態試験 (牛)	7
21	(3) 薬物動態試験 (羊)	10
22	(4) 薬物動態試験 (馬)	11
23	(5) 血中薬物動態パラメータ (ラット、羊及び牛の比較)	11
24	(6) 代謝試験 (ラット、牛及び羊の比較)	12
25	(7) 肝ミクロソームアッセイ (ラット、牛、山羊、羊及び鹿)	13
26	2. 残留試験	14
27	(1) 残留試験 (牛)	14
28	(2) 残留試験 (牛・乳汁)	17
29	(3) 残留試験 (羊)	19
30	(4) 残留試験 (鹿)	22
31	(5) 残留試験 (馬)	22
32	3. 遺伝毒性試験	23
33	4. 急性毒性試験	24
34	5. 亜急性毒性試験	24
35	(1) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)	24
36	(2) 28日間亜急性毒性試験 (ラット)	25
37	(3) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	26
38	(4) 28日間亜急性毒性試験 (イヌ)	26
39	(5) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	27
40	6. 慢性毒性及び発がん性試験	28

1	(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ) .....	28
2	(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス) .....	29
3	(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) .....	29
4	7. 生殖発生毒性試験 .....	30
5	( <del>2</del> 1) 1 世代生殖毒性試験 (ラット) .....	30
6	( <del>1</del> 2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット) .....	30
7	( <del>5</del> 3) 発生毒性試験 (マウス) .....	31
8	( <del>6</del> 4) 発生毒性試験 (ラット) .....	32
9	( <del>7</del> 5) 発生毒性試験 (ウサギ) .....	32
10	( <del>8</del> 6) 発生毒性試験 (イヌ) .....	33
11	( <del>9</del> 7) 生殖毒性試験 (イヌ) <u>〈参考データ〉</u> .....	33
12	( <del>4</del> 8) 生殖毒性試験 (牛) <u>〈参考データ〉</u> .....	33
13	(9) 発生毒性試験 (牛) <u>〈参考データ〉</u> .....	33
14	(10) 発生毒性試験 (羊) <u>〈参考データ〉</u> .....	34
15	(11) 発生毒性試験 (馬) <u>〈参考データ〉</u> .....	34
16	8. 忍容性試験 .....	34
17	(1) 1、3 及び 5 倍量投与試験 (牛) .....	34
18	(2) 5、10 及び 25 倍量投与試験 (牛) .....	34
19	(3) <del>5</del> 2 及び 5 倍量投与試験 (羊) .....	35
20	9. その他の試験 .....	35
21	(1) 皮膚一次刺激性試験 .....	35
22	(2) 眼一次刺激性試験 .....	35
23	(3) 皮膚感作性試験 .....	36
24	10. 一般薬理試験 .....	36
25	11. 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 .....	36
26		
27	III. 食品健康影響評価 .....	37
28	1. 諸外国及び日本の評価 .....	37
29	(1) JECFA の評価 .....	37
30	(2) EMEA の評価 .....	37
31	(3) 豪州政府の評価 .....	38
32	(4) 米国 FDA の評価 .....	38
33	(5) 日本における評価 .....	39
34	2. 本委員会の食品健康影響評価について .....	39
35		
36	・表 26 各評価機関における各種試験の無毒性量等の比較 .....	41
37	・別紙：検査値等略称 .....	44
38	・参照 .....	45
39		
40		

1 <審議の経緯>

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）

2012年 8月 21日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0821第17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

2

3

4 <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 洌子

村田 容常

5

6

7 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2012年7月1日から）

山手 丈至（座長\*）

小川 久美子（座長代理\*）

石川 さと子 福所 秋雄

石川 整 舞田 正志

寺本 昭二 松尾 三郎

天間 恭介 山口 成夫

頭金 正博 山崎 浩史

能美 健彦 渡邊 敏明

\* : 2012年8月22日から

8

9

要 約

1  
2  
3 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、薬事資料、  
4 JECFA、EMEA 及び豪州政府の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

5 評価に用いた試験成績等は、薬物動態 (ラット、牛、羊、鹿及び馬)、代謝 (ラット、牛  
6 及び羊)、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、牛、  
7 羊及び鶏)、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  
8 ん性併合 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、牛、羊及  
9 び馬)、一般薬理試験等の試験成績等である。

10 [以降は審議後に記載。]

11  
12  
13

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 寄生虫駆除剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：モキシデクチン

7 英名：Moxidectin

9 3. 化学名

10 CAS (No. 113507-06-5)

11 英名：Spiro[11,15-methano-2H, 13H, 17H-furo[4, 3, 2-pq][2, 6]-benzodioxacyclo  
12 octadecin-13, 2'-[2H]pyran-17O-one], 6'-(1, 3-dimethyl-1-butenyl)-3', 4', 5',  
13 6, 6', 7, 10, 11, 14, 15, 17a, 20, 20a, 20b-tetradecahydro-20, 20b-  
14 dihydroxy-4'-(methoxyimino)-5', 6, 8, 19-tetramethyl-[6R-(2aE, 4E, 4'E,  
15 5'S\*, 6R\*, 6'S\*(E), 8E, 11R\*, 13R\*, 15S\*, 17aR\*, 20R\*, 20aR\*, 20bS\*)]-  
16 (6R,23E,25S)-5-O-Demethyl-28-deoxy-25-[(1E)-1,3-dimethyl-1-butenyl]-  
17 6,28-epoxy-23-(methoxyimino)milbemycin B

18 (参照 2～4) [2: Merck Index][3: FNP41/8][4: メーカー資料]

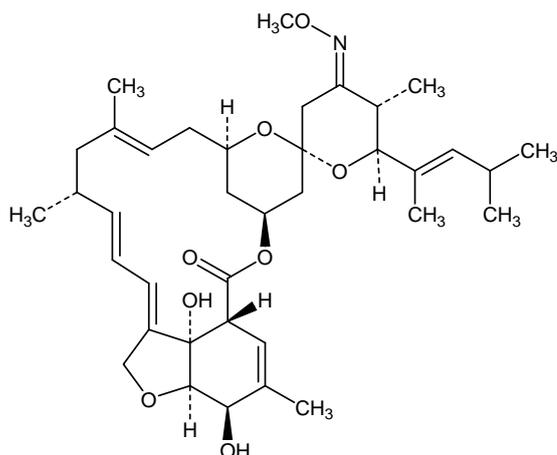
20 4. 分子式

21  $C_{37}H_{53}NO_8$

23 5. 分子量

24 639.82

26 6. 構造式



(参照 2)

27

28 7. 使用目的及び使用状況

29 モキシデクチンは、牛、羊及び鹿において内部及び外部寄生虫の駆除のために使用さ  
30 れる寄生虫駆除剤である。(参照 5) [参考 p.5 JECFA FAS36]

1 モキシデクチンは、微生物 *Streptomyces cyaneogriseus* subsp. *noncyanogeous* の自然  
2 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  
3 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  
4 に類似している。(参照 6) [参考 p. 55 EMEA SR(1)- 1]

5 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  
6 体重）により（参照 7）[参考 p. 57 EMEA SR(2)- 1]、泌乳牛では単回ポアオン投与（推奨用  
7 量 0.5 mg/kg 体重）により（参照 8）[参考 p. 65 EMEA SR(3)- 6]、馬では単回経口投与（推  
8 奨用量 0.4 mg/kg 体重）により使用される。（参照 9）[参考 p. 63-64 EMEA SR(1)/horse- 2]

9 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  
10 剤として承認されている。（参照 10）[参考 p. 3 動薬検 HP DB] また、ヒト用医薬品として  
11 の承認はない。

12 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。（参照 1）

## 14 II. 安全性に係る知見の概要

15 本評価書では、JECFA レポート、EMEA レポート、豪州政府資料、薬事申請資料等  
16 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 3～23）

17 検査値等略称を別紙に示した。

### 19 1. 薬物動態試験

#### 20 (1) 薬物動態試験（ラット）

##### 21 ① 単回経口投与試験（排泄）

22 ラット（SD 系、雌雄各 2 匹/群）に <sup>14</sup>C 標識モキシデクチンを単回経口投与（1.5 mg/kg  
23 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  
24 べた。

25 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  
26 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 5）[参考 p. 5-6 JECFA FAS36-  
27 2.1.1.1 (Wu, 1991a)]

##### 29 ② 単回及び 7 日間経口投与試験（分布、排泄、代謝）

30 ラット（雌雄各 5 匹/群）に <sup>14</sup>C 標識モキシデクチンを単回強制経口投与（1.5 又は 12  
31 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、  
32 ラット（雌雄各 15 匹/群）に <sup>14</sup>C 標識モキシデクチンを 7 日間経口投与（1.5 mg/kg 体  
33 重/日、溶媒：コーン油）し、組織中の放射活性が測定された。

34 単回経口投与時では、高用量及び低用量群ともに、投与後 7 日間までに、投与量の 59.7  
35 ～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  
36 泄経路は糞中と考えられた。

37 モキシデクチンの残留物は、脂肪中で他の組織の 20 倍多く分布残留していたが、7  
38 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)。

<sup>1</sup> 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値（参照 1）

1 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  
 2 った。(参照 5、11) [5: 参考 p.5-6 JECFA FAS36- 2.1.1.1 (Wu, 1991b)][11: 参考 p.221 FDA  
 3 NADA141-099 (1998) Original- VI. C2. Comparative Metabolism in Rats]

4 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  
 5 (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  
 6 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)  
 7 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*  
 8 *vitro* の代謝試験でも認められた。(参照 5、11) [5: 参考 p.7 JECFA FAS36- 2.1.2.1 (Wu,  
 9 1991b)][11: 参考 p.221 FDA NADA141-099(1998) Original- VI. C2. Comparative Metabolism in Rats]

## 10 (2) 薬物動態試験 (牛)

### 11 ① 皮下及び静脈内投与試験 (血中動態)

12 牛に  $^{14}\text{C}$  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  
 13 後に血清中  $C_{\max}$  (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  
 14 と 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  
 15 重) 時では、 $T_{1/2}$  に差はみられなかった。(参照 5) [参考 p.6 JECFA FAS36-2.1.1.4 (Zulalian,  
 16 1991b)]

### 17 ② 皮下投与試験 (分布、排泄、代謝)

18 牛 (ヘレフォード種、去勢雄、1 頭/時点及び対照群) に  $^{14}\text{C}$  標識モキシデクチン注射  
 19 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調  
 20 べられた。

21 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  
 22 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  
 23 対するモキシデクチンの割合を表 2 に示した。

24 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  
 25 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  
 26 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  
 27 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  
 28 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  
 29 た。モキシデクチン及び 7 種の代謝物がいずれの時点の全組織中で検出された。残留物  
 30 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  
 31 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  
 32 代謝物) のみが、いずれの時点の全組織中で総放射活性の 5 %を超えて検出された。残  
 33 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。

34 (参照 3、11、12) [11: 参考 p.220 FDA NADA141-099 (1998) Original- VI. C. 1.1 表 2][3: 参考  
 35 p.30-31 FAO FNP41/8 表 1][12: 参考 p.45 FAO FNP41/10 参照]

1 表 1 牛における <sup>14</sup>C 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  
2 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

3  
4 表 2 組織中の総放射活性濃度 (μg eq/kg) 及び総放射活性に対するモキシデクチンの  
5 割合 (%)

試料	投与後日数 (日)			T <sub>1/2</sub> (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	—

6 ( ) 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。

7

8 ③ 皮下投与試験 (分布、代謝)

9 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 <sup>14</sup>C 標識モキ  
10 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  
11 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 ppb) により測定  
12 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を HPLC  
13 により測定された。

14 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  
15 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 %  
16 (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 %  
17 (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  
18 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  
19 メチル代謝物) は、総放射活性の 10 % 未満であった。(参照 11) [参考 p. 221 FDA NADA141-099  
20 (1998) Original- VI. C. 1.3 Biotransformation of <sup>14</sup>C-Moxidectin in Steers]

21

22 ④ 皮下投与試験 (乳汁中排泄)

23 牛にモキシデクチンを皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) し、乳汁中排泄が調べられた。  
24 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

1 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～  
 2 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 5) [5: 参考 p. 6 JECFA  
 3 FAS36- 2.1.1.4 (Garces, 1994; Rooney, 1992)]

4  
 5 ⑤ ポアオン投与試験 (排泄)

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

8 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  
 9 放射活性は投与 2 及び 9 日後では検出限界 (2 µg/L) 未満であったが、その後、投与 10  
 10 ~14 日後では、2/3 例 (#745 及び #737) では検出された。(参照 3) [参考 p. 27-28 FAO FNP41/8,  
 11 MR18]

12  
 13 表 3 牛における <sup>14</sup>C 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  
 14 尿中放射活性濃度 (µg/L)

個体識別番 号	投与後時間日数 (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

15  
 16 ⑥ ポアオン投与試験 (分布、代謝)

17 牛 (ヘレフォード種、去勢雄、6 頭/投与群、2 頭/対照群) に <sup>14</sup>C 標識モキシデクチン  
 18 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、  
 19 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 ppb)  
 20 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。

21 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  
 22 射活性濃度は、非常に低く、代謝物の同定は出来なかった。

23 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。

24 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 %  
 25 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。  
 26 他の組織では 5 種の微量代謝物が検出され、<sup>14</sup>C 標識モキシデクチン注射剤を用いた投  
 27 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  
 28 (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。

29 (参照 5、11) [5: 参考 p. 7 JECFA FAS36- 2.1.2.3 (Wu, 1992)] [11: 参考 p. 220-221 FDA NADA141-099  
 30 (1998) Original - 1.2 Biotransformation of <sup>14</sup>C-Moxidectin in Steers]

31 肝臓、腎臓及び筋肉中ではモキシデクチンは総放射活性の 39、55 及び 39 % を占めた。  
 32 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  
 33 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  
 34 肉でも同定されたが、濃度は 2 ppb 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 4）[メーカーp. 57/10-2]

表 4 牛における  $^{14}\text{C}$  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（ppb）

試料	投与後時間日数（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  $^{14}\text{C}$  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 日後にわたり約 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  $C_{\text{max}}$  最高濃度は、5/6 例で投与 5~7 日後にみられ（5~31 ppb）、1/6 例では投与 9 日後にみられた。

乳汁中放射活性の  $C_{\text{max}}$  最高濃度を示した 4/6 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 13）[参考 p. 235-236 FDA NADA141-099 (1999) Supplemental- VI. C. Total Residue Metabolism/ Study Number M97A423NM1]

### (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  $^{14}\text{C}$  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  $C_{\text{max}}$ （9  $\mu\text{g eq/kg}$ ）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 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、 $C_{\text{max}}$  は 12  $\mu\text{g eq/kg}$ 、 $T_{1/2}$  は 8 時間であり、平均吸収率は 76 %であった。（参照 5）[参考 p. 6 JECFA FAS36-2.1.1.2 (Afzal, 1991b)]

1 ② 経口投与試験（排泄、代謝）

2 羊（8頭）に  $^{14}\text{C}$  標識又は  $^3\text{H}$  放射標識モキシデクチンを単回経口投与（0.2 mg/kg 体  
3 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  
4 照 5） [参考 p. 6 JECFA FAS36- 2. 1. 1. 2 (Afzal, 1991a)]

6 (4) 薬物動態試験（馬）

7 ① 静脈内投与試験（吸収）

8 馬（3頭）に  $^{14}\text{C}$  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  
9 動態試験が実施された。

10 血清中放射活性濃度は投与 2 分後に 3.3  $\mu\text{g/g}$  であったが、それ以降は減少し、投与 168  
11 時間後には 0.03  $\mu\text{g/g}$  となった。モキシデクチンの血清全身クリアランスは 0.036 L/h ·  
12 kg 体重であり、その平均 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  
13 ら  $T_{1/2}$  が 79.09 時間と算出された。（参照 9） [参考 p. 59-60 EMEA SR(1)horse- 3]

15 ② 経口投与試験（吸収、代謝）

16 馬（3頭）に  $^{14}\text{C}$  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  
17 の総放射活性及び代謝物が測定された。

18 平均血清中総放射活性は投与 6 時間後に  $C_{\text{max}}$  (0.134  $\mu\text{g eq/g}$ ) に達した。吸収率 (oral  
19 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  
20 た。

21 投与 168 時間以内に総放射活性の 77.3 % が排泄され、そのうち 77 % が糞中に、0.3 %  
22 が尿中に排泄された。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  
23 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  
24 ~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  
25 じていた。

26 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  
27 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  
28  $\mu\text{g eq/kg}$  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  
29 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  
30 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  
31 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  
32 められなかった。（参照 9） [参考 p. 59-60 EMEA SR(1)horse- 3]

34 (5) 血中薬物動態パラメータ（ラット、羊及び牛の比較）

35 牛、羊及びラットに  $^{14}\text{C}$  標識又は  $^3\text{H}$  標識モキシデクチンを経口又は皮下投与し、全  
36 血中の放射活性が調べられた。

37 吸収率、 $C_{\text{max}}$  及び  $T_{\text{max}}$  を算出し表 5 に示した。皮下投与後、牛では  $^{14}\text{C}$  標識モキシ  
38 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  
39 濃度は投与 10 時間後までに  $C_{\text{max}}$  に達したが、 $T_{1/2}$  は長かった。牛では 2 倍量の  $^3\text{H}$  標  
40 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

1 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  
 2 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  
 3 が示された。(参照 3) [参考 p. 28 FAO FNP41/8]

4  
 5 表 5 ラット、牛及び羊における単回経口又は皮下投与後の全血中モキシデクチンの  
 6 薬物動態パラメータ (平均±1SD)

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 <sub>max</sub> (µg/L)	13.1±2.3	8、9	12.3±1.2	47.7±9.3
T <sub>max</sub> (h)	4.8±1.2	10、8	8.0±2.0	7.3±4.2
T <sub>1/2</sub> (h)	雄 23、雌 45	18、21	88	75±19

7 \*: 2頭のそれぞれの値。

8  
 9 (6) 代謝試験 (ラット、牛及び羊の比較)

10 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、  
 11 組織中の代謝物が調べられた。

12 結果を表 6 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  
 13 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  
 14 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 3) [参考 p. 28-29 FAO FNP41/8]

15  
 16 表 6 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  
 17 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	筋肉	63.9	50.0	39	92
	肝臓	55.9	40.3	39	51
	腎臓	37.2	71.1	55	52
	脂肪	86.4	76.4	76*、81†	91
C-14 ヒドロキシ メチル代謝物	筋肉	1.4	7.7	11	<1
	肝臓	7.5	11.7	17	6
	腎臓	2.6	5.3	7	4
	脂肪	1.0	1.7	2*、2†	1

23-ケト代謝物	筋肉	<0.1	nd	nd	nd
	肝臓	0.7	nd	nd	nd
	腎臓	<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	筋肉	4.2	nd	nd	nd
	肝臓	7.5	nd	nd	nd
	腎臓	2.9	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	筋肉	<0.1	4.9	10	<1
	肝臓	<0.1	9.1	11	12
	腎臓	<0.1	2.6	5	12
	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、羊及び鹿)

ラット、牛、山羊、羊及び鹿 (各 4 匹又は頭) の肝臓を用いた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 7 に示した。モキシデクチンは主要成分であった。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 14、15) [14: 参考 p. 22 TRS888][15: 参考 p. 51-52 FAO FNP41/11]

表 7 各動物種の肝マイクロソームを用いた <sup>14</sup>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 (%)	乳牛 (%)	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（肝ミクロソームアッセイ）において、得られた代謝物がすべての反芻動物種において同様であることが確認された。（参照 16） [参考 p. 69 EMEA SR(5)-3]

## 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 <sup>3</sup>H 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 8 に示した。（参照 3、12） [12: 参考 p. 45-46 FAO FNP41/10 Table2] [3: 参考 p. 30-31 FAO FNP41/8: MR19. Table 4]

表 8 牛における <sup>3</sup>H 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 9 に示した。（参照 3） [参考 p. 35-36 FAO FNP41/8: Table 13]

表 9 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 10 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 12）[参考 p. 48-49 FAO FNP41/10]

表 10 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	最終投与後時間日数（日）			
		14	21	28	35
反復 (28 日毎 4 回)	脂肪（平均値）	247	193	85	37 †
	筋肉（平均値）	<10~13*	<10	<10	<10
単回	脂肪（平均値）	171			20
	筋肉（平均値）	<10			<10

(回収率補正なし)

n=6

\*: 5/6 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 0.5 %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 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 ppb）により測定された。

結果を表 11 に示した。脂肪からはいずれの時点の全例において 70~120 ppb が検出されたが、他の試料ではいずれの時点で検出限界未満であった。（参照 4）[メーカー p. 73/13-1]

表 11 牛における 0.5 %モキシデクチン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（ppb）

試料	投与後時間日数（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

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 0.5 %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 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 12 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 ppb）未満となった。（参照 4） [メーカー-p. 73/13-2]

表 12 牛における 0.5 %モキシデクチン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（ppb）

試料	投与後時間日数（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

NT: 分析せず

c. 牛（アンガス及びアンガス交雑種、15 か月齢未満、6 頭/時点/投与群、3 頭/対照群）に 0.5 %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 3、7、10、14 又は 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 13 に示した。筋肉中濃度はいずれの時点でも定量限界（10 ppb）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 4、11） [4: メーカー-p. 74/13-3] [11: 参考 p. 222 FDA NADA141-099 (1998) Original- VI. E. Cold Tissue Residue Depletion in Cattle]

表 13 牛における 0.5 %モキシデクチン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（ppb）

組織	投与後時間日数（日）				
	3	7	10	14	21
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
腰部筋肉	<10	<10	<10	<10	<10
脚部筋肉	<10	<10	<10	<10	<10

n=6

平均±SD

\*: 1 例が 10 ppb（定量限界）未満であったことから、値を 9 として平均の算出に用いた。

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 又は 42 日後における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 14 に示した。投与 7 日後の肝臓の 1 例（11 µg/kg）を除き、筋肉、

1 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 3) [参考 p. 36 FAO FNP41/8,  
2 MR5, MR8, table14]

3  
4 表 14 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  
5 キシデクチン濃度 (µg/kg)

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

6 N/A : 該当なし (not applicable)

7  
8 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 0.5 %モキシデ  
9 クチン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  
10 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  
11 肪中のモキシデクチン濃度が測定された。

12 結果を表 15 に示した。(参照 4、12) [12: 参考 p. 48-49 FAO FNP41/10] [4: メーカー資料  
13 p. 74/13-4]

14  
15 表 15 牛における 0.5 %モキシデクチン製剤の反復ポアオン投与 (0.5 又は 1.0 mg/kg  
16 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 (匹/時点)	試料	最終投与後時間日数 (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- <del>or</del> 又は 5*	肝臓	41	39	34	11	8	7
		脂肪	393	386	337	164	132	92

17 (回収率の補正なし)

18 \* : 最終投与 28 及び 35 日後に測定した動物数のみ 5 例

19  
20 (2) 残留試験 (牛・乳汁)

21 ① 皮下投与試験

22 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  
23 の乳汁中のモキシデクチン濃度が測定された。

24 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  
25 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 3)  
26 [参考 p. 36 FAO FNP41/8: MR7, MR13]

27  
28 b. 妊娠後期の乾乳牛 (33 頭) に、モキシデクチンを分娩 1~67 日前の間に異なる時点  
29 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  
30 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。

1 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16に示した。分娩2、3  
2 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  
3 意に高かった。

4 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  
5 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  
6 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3）[参考 p. 36-37 FAO FNP41/8:  
7 MR7, MR13]

8  
9 表16 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）後の分娩後  
10 2～4日の乳汁中のモキシデクチン濃度の99%上限信頼限界（µg/kg）

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

11  
12 ② ポアオン投与試験

13 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  
14 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、  
15 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  
16 10 ppb）により測定された。

17 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  
18 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  
19 汁中濃度は投与2日後に最高値（14.2 ppb）を示した。（参照13）[13: 参考(p. 237) FDA NADA  
20 141-099 (1999) Supplement -VI. E. Gold Residue depletion Studies, p.12]

21  
22 b. 乳牛の妊娠後期に0.5%モキシデクチン製剤をポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）し、  
23 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  
24 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  
25 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  
26 後3～4日（1頭のみ5日）で試験に用いた。乳汁については、~~を~~投与11日後までに分  
27 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日に乳汁を  
28 採取した。

29 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  
30 （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  
31 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  
32 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  
33 た子牛では11 ppbであった。

34 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  
35 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

1 は平均約 11 ppb であった。(参照 13) [13: 参考(p.238) FDA NADA 141-099(1999) Supplement -  
2 VI. E. Cold Residue depletion Studies, p.13]

3  
4 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  
5 体重) し、乳汁を投与前及び投与 28 日後まで 12 時間毎に 1 日 2 回採取して、乳汁及び  
6 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  
7 1 µg/kg、乳脂肪の定量限界 100 µg/kg) により測定された。

8 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  
9 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  
10 満となった。

11 乳脂肪中濃度は、投与後 10 及び 11 回目の搾乳時点の 7/8 例において 110~260 µg/kg  
12 であったが、1/8 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  
13 濃度は全例で定量限界未満であった。(参照 8) [参考 p.67 EMEA SR(3)- 8]

14  
15 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  
16 体重) し、乳汁を投与直前及び投与 7 日後まで 1 日 2 回 (10 及び 14 時間毎)、それ以  
17 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  
18 された。

19 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 µg/kg)。乳汁  
20 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 µg/kg であっ  
21 た。投与後 21 回目 (投与 10 日後) 以降の乳汁中濃度は 1 例 (10 µg/kg) を除き、定量  
22 できなかった (10 µg/kg 未満)。(参照 8) [参考 p.67 EMEA SR(3)- 8]

23  
24 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  
25 体重) し、乳汁を投与 21 日後まで 1 日 2 回 (10 及び 14 時間毎) 採取して、乳汁及び  
26 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  
27 及び 0.2 µg/kg) により測定された。

28 乳汁中濃度は、投与後 1 回目の搾乳時点で 1.37 µg/kg であった。投与後 3、5 及び 7  
29 回目の時点ではそれぞれ 16、15.9 及び 7.4 µg/kg となった。試験期間中の各乳汁中濃度  
30 は 0.4~33.9 µg/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。

31 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  
32 及び 1.72 µg/kg であった。(参照 8) [参考 p.67 EMEA SR(3)- 8]

### 33 34 (3) 残留試験 (羊)

#### 35 ① 皮下投与試験

36 a. 羊 (去勢雄、1 頭/時点) に <sup>14</sup>C 標識モキシデクチンを単回皮下投与 (0.4 mg/kg 体重  
37 (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。

38 結果を表 17 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。  
39 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 3) [参考 p.32-33 FAO  
40 FNP41/8; MR14, Table 7, Ref Table 8]

表 17 羊における <sup>14</sup>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 (μg eq/kg)

組織	投与後時間日数 (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 1.0 %モキシデクチン注射剤を 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 18 に示した。筋肉中の最大濃度は、第 1 回投与 10 日後で 63 μg/kg (平均 41 μg/kg) であった。~~が、その後、~~第 2 回投与を行っても 40 μg/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、残留は少なくとも投与 50 日後まで検出された。(参照 3、7、17) [3: 参考 p. 37-38 FAO FNP41/8; MR21, Table 16] [17: 参考 (p. 43-44) FAO FNP41/9; Parker, 1995, Table 1 (Parker, 1995)] [7: 参考 p. 57 EMEA SR (2)- 6]

表 18 子羊におけるモキシデクチンを 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 (μg/kg)

試料	第 1 回投与後時間日数 (日)				
	10*	20 †	30 †	40 †	50 †
筋肉	41 ± 20	29 ± 6	<10~32	<10~15	<10~22
肝臓	21 ± 8	29 ± 8	<10~25	<10~13	<10~12
腎臓	<10~18	21 ± 5	<10~17	<10	<10~16
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 <sup>14</sup>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を測定した。

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 3) [参考 p. 31-32 FAO FNP41/8; MR14, Table

8, Ref Table 7]

表 19 羊における <sup>14</sup>C 標識モキシデクチンを単回飲水経口 (ドレンチ) 投与 (0.4 mg/kg 体重) 後の総放射活性残留濃度 (μg eq/kg)

試料	投与後時間日数 (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 日後の値の結果が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 日後における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 20 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 3) [参考 p. 36-37 FAO FNP41/8; MR3, MR4, Table 15]

表 20 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	投与後時間日数 (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)

d. 離乳羊 (交雑種、雌雄、3 頭/時点/投与群、2 頭/時点/対照群) に 0.1 又は 0.2 %モキシデクチン製剤を単回経口 (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。投与群 2 群に同じ投与量を投与したので、全投与群の平均が求められた。

結果を表 21 に示した。組織中残留に性差はみられなかった。(参照 18) [参考 p. 328~ FDA NADA141-247 (2005), p. 8~]

表 21 羊における 0.1 又は 0.2 %モキシデクチン製剤の単回経口 (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 (ppb)

試料	投与後時間日数 (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 ppb 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。

~~e. 泌乳羊を用いたモキシデクチンの経口（ドレンチ）投与による残留試験のパイロット試験が実施された。投与 1 日後の乳汁中のモキシデクチンは 40.08 µg/L であり、投与 6 日後には 4.68 µg/L にまで低下した。（参照 16） [参考 p. 70 EMEA SR(5)– 5]~~

~~泌乳羊（20 頭）にモキシデクチンを単回経口投与し、乳汁中のモキシデクチン濃度が測定された。~~

~~最高濃度（220.6 µg/kg）は投与後 2 回目の搾乳時点で検出された。6 回目の搾乳時まで、乳汁中濃度は、40 µg/kg 以上であった。投与後の乳汁中濃度は、投与後 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 及び 11 回目の搾乳時にそれぞれ 50.9、114.5、109.1、73.4、53.1、33.5、25.1、17.9、15.1 及び 11.6 µg/L であった。12 及び 14 回目搾乳の乳汁では、それぞれ 1 例のみが定量限界（1 µg/L）を超える値（それぞれ 14.9 及び 15.6 µg/L）であり、13 回目搾乳の乳汁では、全例が定量限界未満であった。15～18 回目搾乳の乳汁の分析は実施されなかった。（参照 16） [参考 p. 70 EMEA SR(5)– 5]~~

#### (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。

脂肪を除くとき、いずれの組織でも中濃度は定量限界（筋肉 24 µg/kg、肝臓 6 µg/kg、腎臓 11 µg/kg）未満であった。脂肪中濃度を表 22 に示した。（参照 3、15） [3: 参考 p. 37–38 FAO FNP41/8; MR6, Table 17] [15: 参考 p. 53 FAO FNP41/11]

表 22 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	投与後時間日数（日）			
	7	14	21	28
脂肪中平均濃度	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 µg/kg、165 µg/kg、131 µg/kg 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 9） [参考 p. 60 EMEA SR(1)horse-4]

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 23 及び 24 に示した。(参照 4、5、6、11、13) [5: 参考 p13 JECFA FAS36- 2. 2. 6] [6: 参考 p. 55 EMEA SR(1)-6] [11: 参考 p. 215 FDA NADA141-099 (1998) Original- VI. A] [4: メーカー-p. 45/6-1, 6-2, 6-3] [13: FDA NADA141-099(1999) Supplement]

表 23 *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 [5: FAS36] [11: FDA] [4: メーカー]
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i> <sup>-</sup>	50~2,000 µg/plate (±S9)	陰性 [5: FAS36] [11: FDA] [4: メーカー]
前進突然変異試験	CHO 細胞 (HGPRT 座位)	0.01~15 µg/mL (±S9)	陰性 [5: FAS36] [11: FDA] [4: メーカー]
染色体異常試験	CHO 細胞	1~30 µg/mL (±S9)	陰性 [11, 13: FDA]
	マウスリンフォーマ細胞 (L5178YTK+/-)	10~115 µg/mL (+S9) 5~25 µg/mL (-S9)	陰性 [11, 13: FDA]

表 24 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
染色体異常試験 (細胞遺伝学的試験)	ラット骨髄細胞	0~150 mg/kg 体重	陰性 [5: FAS36] [11, 13: FDA]
染色体異常試験	ラット骨髄細胞	不明	陰性 [6: EMEA]
		15、30、60 mg/kg 体重、 強制経口投与、 投与後 12、24、48 時間	陰性 [4: メーカー]
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 [5: FAS36] [11: FDA]
小核試験	マウス骨髄	7.5、15、30 mg/kg 体重、 単回強制経口投与	陰性 [11, 13: FDA]

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 25 に示した。

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臨床症状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 日後にと殺した動物に、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 5) [参考 p.7 JECFA FAS36- 2.2.1]

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、色素血涙、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と殺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症状及び影響が認められた。(参照 5) [参考 p.7 JECFA FAS36- 2.2.1]

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 5) [参考 p.7 JECFA FAS36- 2.2.1]

表 25 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 <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> )
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、それぞれ 0、6.9、18、23、24 又

1 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。

2 100 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  
3 した。75 ppm 投与群では 1 匹例が死亡したのみで、34 ppm 投与群では死亡例はなかつ  
4 たら。

5 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  
6 る被毛の汚れ等の毒性徴候がみられた。

7 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  
8 はいずれの群においてもみられなかった。(参照 5、23) [5: 参考 p.8 JECFA FAS36- 2.2.2.1  
9 (Fischer, 1989a)] [23: 参考 p.137 豪州資料]

10 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  
11 ら、NOAEL は 34 ppm (6.9 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

## 12 13 (2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

14 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  
15 濃度として 0、100、200、400 又は 600 ppm、それぞれ 0、12、23、26 又は 31 mg/kg  
16 体重/日に相当) による亜急性毒性試験が実施された。

17 400 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  
18 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。

19 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  
20 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  
21 例) 及び 3 日後 (1/5 例) に認められた。

22 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  
23 群では影響はみられなかった。

24 血液学的検査及び血液生化学的検査では、200 ppm 投与群の雌雄に Alb、雌に TP に  
25 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  
26 200 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、  
27 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。

28 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。

29 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  
30 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びまん性萎  
31 縮が認められたが、それらの所見は、摂食障害をもつ動物でしばしばみられる典型的な  
32 変化である。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  
33 照 4、5、23) [5: 参考 p8 JECFA FAS36- 2.2.2.2 (Fischer, 1988)] [4: メーカー-p. 43/5-1] [23: 参  
34 考 p.128, 137 豪州資料]

35 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性反応が  
36 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  
37 相当) と考えられた。

38  
39

1 (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

2 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  
3 濃度として 0、25、50、100 又は 150 ppm、それぞれ 0、1.9、3.9、7.9 又は 12 mg/kg  
4 体重/日に相当) による亜急性毒性試験が実施された。

5 150 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。

6 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  
7 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  
8 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  
9 性徴候はみられなかった。

10 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  
11 して影響はみられなかった。

12 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  
13 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。

14 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  
15 った。

16 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  
17 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  
18 では精巣の絶対及び相対重量の増加が、雄では精巣重量の増加がみられた。これらの変  
19 化は、おそらく体重減少に起因したものと考えられる。25 及び 50 ppm 投与群では、臓  
20 器重量の変化はみられなかった。

21 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  
22 なかった。(参照 5、23) [5: 参考 p.8 JECFA FAS36-2.2.2.2 (Fischer, 1989b)] [23: 参考 p.138 豪  
23 州資料]

24 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  
25 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。

26  
27 (4) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

28 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  
29 餌濃度として 0、20、80 又は 160 ppm、それぞれ 0、0.5、2 又は 4 mg/kg 体重/日に相  
30 当) による亜急性毒性試験が実施された。

31 160 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、  
32 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  
33 mg/kg 体重/日に相当) を投与した。

34 一般状態では、80 及び 160 ppm 投与群で振戦、無気力 (languid appearance)、散  
35 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  
36 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  
37 の症状は、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  
38 は、毒性徴候はみられなかった。

39 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  
40 ずるか又は安定した。

1 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。  
 2 臓器重量では、80 及び 160/50 ppm 投与群で、精巣の絶対及び相対重量が減少した。  
 3 剖検では、投与に起因する異常はみられなかった。

4 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  
 5 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 5、23) [5: 参  
 6 考 p.9 JECFA FAS36- 2.2.2.3 (Schulze, 1989a)] [23: 参考 p.128, 137 豪州資料]

7 本試験において、80 及び 160/50 ppm 投与群に振戦、無気力等の症状、精巣の絶対及  
 8 び相対重量の減少、精子形成能の低下等が見られたことから、NOAEL は 20 ppm (0.5  
 9 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

10  
 11 【確認事項】 NOAEL の設定について

12 オーストラリアでは全投与群に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  
 13 かった (LOAEL 20 ppm (0.5 mg/kg 体重/日)) としています。

14 【専門委員コメント】

- 15 ▼ 20 ppm の精巣重量と比重量の減少は、通常は栄養状態の悪化や体重減少と関連すると思います。こ  
 16 の群では、体重減少はなく、組織でも異常はないことから、毒性として捉える必要はないと思います。  
 17 ▼ 精巣重量減少の程度が不明ですが、1 群 2 匹であり、組織学的変化がみられていないことを考慮する  
 18 と、20 ppm から投与との関連性を推定するのは、困難と考えます。評価書案でよいと思います。

19  
 20 (5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

21 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  
 22 餌濃度として 0、10、30 及び 60 ppm、それぞれ 0、0.3、0.9 及び 1.6 mg/kg 体重/日に  
 23 相当) による亜急性毒性試験が実施された。

24 試験期間中に死亡例はみられなかった。

25 一般状態では、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  
 26 認められた。

27 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。

28 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。

29 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  
 30 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。

31 病理組織学的検査において変化はみられなかった。(参照 4、5、11、23) [5: 参考 p.9 JECFA  
 32 FAS36- 2.2.2.3 (Schulze, 1989b)] [11: 参考 p. 216 FDA NADA141-099(1998) Original- VI. A. repeated-  
 33 dose toxicity studies. 2] [4: メーカー p.44/5-2] [23: 参考 p.138 豪州資料]

34 本試験において、30 ppm 以上投与群に体重及び摂餌量の減少がみられたことから、  
 35 NOAEL は 10 ppm (0.3 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

36  
 37 【確認事項】 NOAEL の設定について

38 FDA 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毒性ととらえ、NOAEL は設定できないと  
 39 しています。また、オーストラリアでは、本試験でみられた 0.9 mg/kg 体重/日以上投与群における体重  
 40 減少は 1 年間 (52 週間) 投与試験でみられなかったため、偶発的の変化と考え、NOAEL 設定のための毒

1 性のエンドポイントとしては適切でないとしています。

2 【専門委員コメント】

3 ▼ FDA の 10 ppm の流涙と一過性振戦の判断は、個体表がなく、どの程度かが判断し難いと思います。

4 ただ、30 と 60 ppm では、摂餌量減少と体重低下が明らかで、症状も特に 60 ppm で明確にみられて  
5 いることから、30 と 60 ppm は毒性が現れていると考えます。

6 この点と 52 週イヌ試験では同様の投与量で症状がなく、再現性がないことを勘案すると、10 ppm  
7 の一般症状の所見はおそらく軽度で、毒性と取る必要はないと思います。

8 豪州は、91 日と 52 週の試験間で、体重低下には再現性がないとの判断だと思しますので、この考  
9 えで良いと思います。

10 ▼ 流涙と一過性振戦は程度が不明であり、解釈が難しいと思いますが、これだけでは毒性と取りにくい  
11 ように思われます。また、30 ppm 投与群でみられた体重減少は有意であり、52 週間の投与では有意で  
12 はないとしても、傾向はあるようですので、投与に関連した変化ととっても矛盾しないと考えます。  
13 評価書案でよいと思います。

14

## 15 6. 慢性毒性及び発がん性試験

### 16 (1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

17 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  
18 餌濃度として 0、10、20 又は 45 ppm、それぞれ 0、0.26、0.52 又は 1.15 mg/kg 体重/  
19 日) による慢性毒性試験が実施された。

20 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。

21 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  
22 査は正常であった。

23 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 4、5、11、23) [5:  
24 参考 p. 9 JECFA FAS36- 2. 2. 2. 3 (Schulze, 1991)] [11: 参考 p. 218 FDA NADA141-099(1998)- Original,  
25 VI. A. 1. One-Year Dietary Toxicity Study in Dogs] [4: メーカー-p. 44/5-3] [23: 参考 p. 138 豪州資料]

26 本試験における NOAEL は、最高用量の 45 ppm (1.15 mg/kg 体重/日に相当) と考  
27 えられた。

28

29 【確認事項】 NOAEL の設定について

30 FDA では統計学的に有意でないが体重減少を毒性とみなして NOAEL を 20 ppm (0.5 mg/kg 体重/日) と  
31 している。

32 【専門委員コメント】

33 ▼ 豪州と FDA の 45 ppm の毒性評価の記載が、なぜこのように違うのかわかりませんが、個体表があれば  
34 ばよいのですが、安全サイドに立つならば FDA の記載 (例数がすくないイヌですので、統計学的に有  
35 意差はないが、45 ppm 雌雄で体重が低下した) でも良いかと思います。

36 ▼ n = 6 の試験ですので、有意差の有無だけでは判断が難しいかもしれませんが、20 ppm 投与群での減少  
37 がどれくらいか (約何 %) にもよると思われますが、体重減少に伴う変化が記載されておられないの  
38 で、傾向だけで投与との関連性をいうのは困難と考えます。評価書案でよいと思います。

39

1 (2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

2 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、  
3 30 又は 60 ppm、それぞれ 0、2.5、5.1 又は 12 mg/kg 体重/日に相当) による慢性毒性/  
4 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  
5 め、投与量を 50 ppm (7.9 mg/kg 体重/日に相当) に減じた。

6 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  
7 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切迫  
8 と殺され、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、  
9 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、その他の明らかな臨床  
10 症状は認められなかった。

11 体重では、60 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  
12 られる軽微な減少がみられた。

13 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つ  
14 た。

15 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、  
16 いずれの腫瘍型についても発生頻度の増加はみられなかった。(参照 5、11、23) [5: 参  
17 考 p. 10 JECFA FAS36- 2.2.3.1 (Goldenthal, 1992)][11: 参考 p. 219 FDA NADA141-099(1998) Original-  
18 VI. A. 2. Two-Year Dietary Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Mice][23: 参考 p. 138 豪州  
19 資料]

20 本試験において、60/50 ppm 投与群に死亡、円背位等の症状がみられたことから、  
21 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  
22 かった。

23  
24 (3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

25 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  
26 濃度として 0、15、60 又は 120 ppm、それぞれ 0、0.8、3.2 又は 9.8 mg/kg 体重/日に  
27 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  
28 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。

29 120 ppm 投与群の雌 4 例が、投与開始 1~8 週に死亡又は切迫と殺された。

30 一般状態では、120 ppm 投与群で円背位、振戦、多動、被毛粗剛、尿による被毛の汚  
31 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  
32 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。投与  
33 量を減じる以前は、120 ppm 群の雌で、対照群に比べて有意な体重の低下がみられたが、  
34 投与量を減じた後 (100 ppm) では対照群と同様であった。

35 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  
36 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。

37 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、  
38 いずれの腫瘍型についても発生頻度の増加はみられなかった。(参照 5、11、23) [5: 参  
39 考 p. 10 JECFA FAS36- 2.2.3.2 (Zoetis, 1992)][11: 参考 p. 219 FDA NADA141-099(1998) Original- VI.  
40 A. 3. Two-Year Dietary Chronic Toxicity and Oncogenicity Study in Rats][23: 参考 p. 138 豪州資料]

1 本試験において、投与量を減じる以前の 120/100 ppm 投与群に円背位等の症状、体重  
2 の低下がみられたが、投与量を減じた後（100 ppm）ではこれらの所見は回復したこと  
3 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  
4 られなかった。

## 6 7. 生殖発生毒性試験

### 7 (~~2~~1) 1 世代生殖毒性試験（ラット）

8 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  
9 して 0、25、50 ~~又は及び~~ 125 ppm、それぞれ 0、1.8、3.9 ~~又は及び~~ 9.8 mg/kg 体重/日  
10 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  
11 交配 9 週間前から F<sub>1a</sub> 児出産の妊娠及び授乳期間中を通じて行い、F<sub>1b</sub> 児出産に関しては、  
12 混餌濃度を 0、5、10 及び 15 ppm（0、0.4、0.8 ~~又は及び~~ 1.1 mg/kg 体重/日）に減じて  
13 同様に実施した。

14 F<sub>1a</sub> 児の妊娠・~~出生時において授乳期間中~~、9.8 mg/kg 体重/日投与群のでは、親動物  
15 にの体重増加抑制、出生時の生存産児動物数の減少及び死産児動物数の増加がみられた。  
16 すべての F<sub>1a</sub> 生存児動物はが哺乳乳 0～4 日に死亡した。 1.8 及び 3.9 mg/kg 体重/日投与  
17 群では親動物に有害影響はみられなかった。 ず、交配尾率、受胎率、妊娠期間及び出生  
18 時生存産児数は、対照群と同様等であった。 しかもが、すべての F<sub>1a</sub> 児はが、哺乳乳期  
19 間中に死亡した。

20 F<sub>1b</sub> 児の妊娠・~~出生時において授乳期間中~~、投与量を減じた後の親動物では、有害作  
21 用は認められなかった。 ず、妊娠期間及び同腹産児数にも影響はなかった。 0.8 mg/kg  
22 体重/日投与群では、哺乳乳 4～21 日の児動物の生存率の低下がみられ、 1.1 mg/kg 体  
23 重/日投与群では、哺乳乳 4、7、14 及び 21 日の児動物の平均体重が減少し、哺乳乳 0  
24 ～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。 0.4 mg/kg 体重/日投与  
25 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<sub>1b</sub> 児の剖検では  
26 有害影響はみられなかった。（参照 5、23） [5: 参考 p. 11 JECFA FAS36- 2.2.4.1 (Schroeder,  
27 1991)] [23: 参考 p. 138 豪州資料]

28 本試験における F<sub>1b</sub> 動物生殖毒性に対する NOAEL は、0.4 mg/kg 体重/日であ  
29 えられた。

### 31 (~~2~~2) 3 世代生殖毒性試験（ラット）

32 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  
33 して 0、1、2、5 ~~又は及び~~ 10 ppm、それぞれ 0、0.07、0.15、0.41 ~~又は及び~~ 0.83 mg/kg  
34 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。投与を交配前投  
35 与期間は 70 日間にわたりと実施した。母（F<sub>1b</sub> 及び F<sub>2b</sub>）動物はを無作為に選択されし  
36 て、次世代の生産に用いた。 を得るとともに、F<sub>1b</sub>、F<sub>2b</sub> 及び F<sub>3b</sub> 母動物を無作為に選択  
37 して剖検に用いし、これらの動物の選択臓器（親動物の生殖器、脳下垂体及び肉眼的病  
38 変部）については病理組織学的検査を実施した。

39 親動物では、いずれの世代（P<sub>4</sub>、F<sub>1</sub> ~~又は及び~~ F<sub>2</sub>）においても、非常に高い死亡率は  
40 認められなかった。0.07、0.15 ~~又は及び~~ 0.41 mg/kg 体重/日投与群では、成長、摂餌量、

1 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  
2 なかった。0.83 mg/kg 体重/日投与群では、交配前 (F<sub>2</sub>)、交配及び交配後の期間 (F<sub>1</sub>  
3 及び F<sub>2</sub>) の雄に体重の軽度な減少がみられた。

4 児動物では、0.07、0.15 及び 0.41 mg/kg 体重/日投与群の児体重、性比及び新生児の  
5 生存率は、対照群と同等であった。0.83 mg/kg 体重/日投与群では、生存率の有意な低  
6 下が、F<sub>1a</sub> 児では生後 0～21 日に、F<sub>2a</sub> 児では生後 0～4 日にみられた。

7 ~~他の親動物及び児動物のパラメータに投与による影響はみられなかった。~~

8 親動物 (P<sub>1</sub>、F<sub>1</sub> 及び F<sub>2</sub>) 及び選択された児動物 (F<sub>1b</sub>、F<sub>2b</sub> 及び F<sub>3b</sub>) の剖検では投与  
9 に関連した影響はみられず、主要生殖腺及び副生殖器腺 (primary and secondary sex  
10 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 5、23) [5: 参考  
11 p10 JECFA FAS36- 2.2.4.1 (Schroeder, 1992)][23: 参考 p.139 豪州資料]

12 本試験において、0.83 mg/kg 体重/日投与群の雄親動物及び児動物に、それぞれ体重  
13 の減少及び生存率の低下がみられたことから、児動物親動物の一般毒性及び生殖毒性に  
14 対する NOAEL は 0.41 mg/kg 体重/日と考えられた。

15  
16 【確認事項】 NOAEL の設定について

17 オーストラリアでは児動物の生存率の低下を背景データの範囲内で用量依存性もないとして毒性影響  
18 とはとらず、NOAEL は最高用量の 0.83 mg/kg 体重/日としている。

19 【専門委員コメント】

20 ▼ 予備試験 (1 世代生殖毒性試験) でも、0.8 mg/kg 体重/日投与群に児動物の生存率の低下がみられて  
21 いるので、影響と取る方が自然と考えます。

22  
23 (5-3) 発生毒性試験 (マウス)

24 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、  
25 1.5、~~3~~ 及び 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  
26 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 及び 6 mg/kg 体重/  
27 日) した。

28 母動物では、顕著な悪有害影響が 6 mg/kg 体重/日以上投与群においてのみ報告された。  
29 8 mg/kg 体重/日投与群では、14/30 例が神経学的徴候 (活動低下、運動失調 (ataxia))  
30 及び緩徐呼吸緩徐 (bradypnea) を呈した後に死亡した。摂餌量の低下を伴う体重減少  
31 が認められた。高い毒性徴候の影響が強いため、この群においては更なる調査は実施さ  
32 れなかった。6 mg/kg 体重/日投与群では、4/30 例が死亡又は切迫と殺された。母動物の  
33 体重は妊娠 6～9 日に一過性に有意に低下し、妊娠 9 及び 10 日においては摂餌量の有意  
34 な低下が認められた。

35 胎児では、奇形胎児の割合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  
36 れ、3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 96.9 及び 53.9 %であったのに対し、1.5  
37 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。奇形として融合  
38 胸骨柄癒合 (manubrium fused)、口蓋裂 (cleft palate) 及び顎口蓋骨の骨化不全 (skull  
39 palate incompletely ossified) がみられた。融合胸骨柄癒合 (manubrium fused) を呈  
40 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 %

1 (対照群)。口蓋裂の誘発は、対照群及び 1.5 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれわず  
 2 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、口蓋裂(cleft  
 3 palate)の割合の有意な増加(それぞれ 95.9 及び 47.7 %)が報告され有意に増加し  
 4 た。対照群及び 1.5 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれ 0.7～1.2 及び 2.8 %が口蓋裂  
 5 (cleft palate)を呈したのみで、有意な増加はみられなかった。3 及び 6 mg/kg 体重/  
 6 日投与群では、顎口蓋骨の骨化不全(skull palate incompletely ossified)を呈する胎児  
 7 の割合が有意に増加し、それぞれ 95.2 及び 49.1 %であった。対照群及び 1.5 mg/kg 体  
 8 重/日投与群では有意差は報告されなかった。(参照 8) [8: 参考 p. 66 EMEA SR(3)- 3]

9 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  
 10 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  
 11 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  
 12 mg/kg 体重/日と考えられた。

13  
 14 (6-4) 発生毒性試験(ラット)

15 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、  
 16 10 又は及び 12 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油)による胚毒性及び又は催奇形性試験が  
 17 実施された。投与を妊娠 6～16 日に行い、被験動物を二酸化炭素により窒息死させた。

18 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  
 19 の汚染及び色素血尿が発現した。10 mg/kg 体重/日以上投与群では、母動物の体重の  
 20 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  
 21 ～20 日)に、摂餌量及び体重の有意な増加がみられた。しかし、妊娠子宮重量に対し  
 22 て補正するとしても、対照群と比較して最終体重は低値のままであった。

23 胎児では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、口蓋裂及び、波状肋骨又は、肋骨の骨化  
 24 不全等の肋骨の発生頻度の増加に代表される異常をもつ胎児数の有意な増加がみられた。  
 25 他の影響はみられず、この異常が胚毒性又は母体毒性による可能性があると考えられた。

26 (参照 4、5、23) [5: 参考 p12 JECFA FAS36- 2.2.5.1 (Lochry, 1989)] [4: メーカー-p. 47/6-4] [23:  
 27 参考 p. 139 豪州資料]

28 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。  
 29 催奇形性は認められなかった。

30  
 31 (7-5) 発生毒性試験(ウサギ)

32 妊娠ウサギ(Hra:(NZ)系、18匹/群)を用いたモキシデクチンの強制経口投与(0、1、  
 33 5 又は及び 10 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油)による胚毒性及び又は催奇形性試験が  
 34 実施された。投与を妊娠 7～19 日に実施した。

35 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  
 36 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  
 37 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  
 38 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。

39 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  
 40 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

1 数、着床数又は吸収数に対する影響はみられず、なかった。

2 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、  
3 いずれの投与群でも、外表、内臓及び骨格異常の発生頻度は増加はみられなかった。

4 (参照 4、5、23) [5: 参考 p. 12 JECFA FAS36- 2. 2. 5. 2 (Hoberman, 1989)] [4: メーカー-p. 47/6-5] [23:  
5 参考 p. 139 豪州資料]

6 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  
7 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  
8 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。

9  
10 (9-6) 発生毒性試験 (イヌ)

11 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 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  
13 用量の 3 倍量) した。

14 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  
15 照 5、23) [5: 参考 p. 12 JECFA FAS36- 2. 2. 5. 3 (Rooney, 1993b)] [23: 参考 p. 139 豪州資料]

16  
17 (9-7) 生殖毒性試験 (イヌ) <参考データ>

18 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  
19 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  
20 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  
21 において有害影響は認められなかった。(参照 5) [参考 p. 11 JECFA FAS36- 2. 2. 4. 2 (Rooney,  
22 1993a)]

23  
24 (9-8) 生殖毒性試験 (牛) <参考データ>

25 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、~~発情周期において、~~  
26 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 5) [参  
27 考 p11 JECFA FAS36- 2. 2. 4. 3 (Wang, 1991c)]

28  
29 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、  
30 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と同様の  
31 結果も正常であった。陰囊周径も正常であった。(参照 5) [参考 p11 JECFA FAS36- 2. 2. 4. 3 (Wang,  
32 1992)]

33  
34 (9) 発生毒性試験 (牛) <参考データ>

35 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  
36 単回皮下投与 (0.6 mg/kg 体重/日 : 推奨治療用量の 3 倍量) した結果、有害影響は認め  
37 られなかった。(参照 5) [参考 p. 12 JECFA FAS36- 2. 2. 5. 4 (Wang, 1991a)]

38  
39 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  
40 体重/日) 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 5) [参考 p12 JECFA

1 FAS36- 2.2.5.4 (Wang 1991b)]

2  
3 (10) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>

4 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  
5 体重/日：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。同様の所  
6 見は、他の試験でも認められた。(参照5) [参考p12 JECFA FAS36- 2.2.5.5 (Parker, 1994) (Cobb,  
7 1994)]

8  
9 (11) 発生毒性試験 (馬) <参考データ>

10 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  
11 口投与(1.2 mg/kg 体重/回：治療用量の3倍量)した結果、~~投与による~~妊娠成績に影響  
12 は認められなかった。(参照5) [参考p12 JECFA FAS36- 2.2.5.6 (American cyanamid, 1993)]

13  
14 8. 忍容性試験

15 (1) 1、3及び5倍量投与試験(牛)

16 牛(アンガス交雑種、10~12か月齢、去勢雄及び雌各2頭/群)のき甲から尾根部に  
17 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  
18 倍量(0.5 mg/kg 体重/日)、3倍量(1.0 mg/kg 体重/日)及び5倍量(2.5 mg/kg 体重/日))  
19 し、臨床及び病理学的影響を評価した。

20 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  
21 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  
22 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  
23 中に注目すべき悪影響はみられなかった。

24 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。

25 平均体重増加量は全群で同様であった。

26 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  
27 要な変化はみられなかった。

28 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。

29 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、  
30 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(主要臓器系すべてを代  
31 表して)では、病理組織学的変化はみられなかった。(参照11) [参考p.208 FDA NADA141-099  
32 (1998) Original-V, B. Toxicity Test/ Study Number B-93-6]

33  
34 (2) 5、10及び25倍量投与試験(牛)

35 牛(アンガス交雑種、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  
36 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倍用量(2.5 mg/kg  
37 体重/日)を5日間、10倍用量(5.0 mg/kg 体重/日)を2日間又は25倍用量(12.5 mg/kg  
38 体重)を単回)し、臨床及び病理学的影響を評価した。対照群には溶媒を投与した。

39 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流出がみら  
40 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

1 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  
2 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  
3 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  
4 所見は、試験期間を通じてみられなかった。

5 摂餌量は、全例において通常量の範囲内であった。

6 体重は、全群とも投与から剖検までを通して増加した。

7 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。

8 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。

9 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  
10 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  
11 られず、剖検時に観察した 41 の異なる組織（主要臓器系すべてを代表して）では、毒  
12 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 11）[参考 p. 207 FDA NADA  
13 141-099 (1998)- Original, V. A, Drug tolerance Test/ Study Number B-93-7]

### 15 (3) 5<sub>2</sub> 及び 5 倍量投与試験 (羊)

16 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  
17 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  
18 では 2.0 mg/kg 体重（治療用量の 10 倍）であった。これよりもこの高用量以上の投与  
19 により流涎、多尿、振戦、衰弱及び運動失調が起こった。（参照 5）[参考 p8 JECFA FAS36-  
20 2.2.1 (Kieran & Cobb, 1991) (Guerino, 1991)]

## 22 9. その他の試験

### 23 (1) 皮膚一次刺激性試験

24 ウサギ（ニュージーランドホワイト種）を用いた 72 時間皮膚刺激性試験が実施され、  
25 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  
26 照 4、5）[5: 参考 13 JECFA FAS36- 2.2.7 (Fischer, 1990 g, h)][4: メーカー-p. 48/6-6]

### 28 (2) 眼一次刺激性試験

29 ウサギ（ニュージーランドホワイト種）を用いた眼刺激性試験が実施された。モキシ  
30 デクチンを結膜囊内に滴下（0.1 g/匹）した場合、中等度の眼刺激症状が認められた。症  
31 状は、投与 48~72 時間後に消退した。（参照 4、5、12）[5: 参考 p. 13 JECFA FAS36- 2.2.8  
32 (Fischer, 1990i)][4: メーカー-p. 48/6-6]

34 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  
35 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 及び 1 mL)  
36 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  
37 を用いた。

38 全ての例で点眼ポアオン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  
39 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  
40 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 11）

1 [参考 p.209 FDA NADA141-099(1998) Original-V. C. Ocular Safety/ Study Number B-93-8 (W. B.  
2 Epperson, D.V.M. Cyanamid Agricultural Research Center Princeton, NJ)]

3  
4 (3) 皮膚感作性試験

5 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  
6 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  
7 -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 5) [参考 p13 JECFA  
8 FAS36- 2.2.9 (Ventura, 1990)]

9  
10 10. 一般薬理試験

11 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、t-  
12 ブチル-ビスクロホスホロチオネートのラットの皮膚膜標本への結合を促進した。別の試  
13 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。  
14 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  
15 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  
16 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、  
17 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 5) [参考 p13 JECFA  
18 FAS36- 2.2.10 (Ingle & Wood, 1990)]

19  
20 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。

21 モキシデクチンは中枢神経系への作用を持たず、運動活性、血圧、心拍数又は呼吸数  
22 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。

23 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  
24 ン作用により誘導される平滑筋の作用ではなかった。

25 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 5) [参考 p13 JECFA FAS36-  
26 2.2.10 (Ingle, 1990)]

27  
28 11. 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

29 P-糖タンパク質は消化管、脳関門をはじめ種々の組織に存在し、脂溶性物質を能動的  
30 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  
31 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  
32 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  
33 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 19) [参考 p. 441  
34 ドラメクチン評価書 p13]

35 1990 年代には、モキシデクチンと構造的に類似したイベルメクチンが多薬剤抵抗性に  
36 関与する P-糖タンパク質の基質になること、及び遺伝的に P-糖タンパク質が欠損した個  
37 体はイベルメクチンに高感受性を示すことが確認された。これらのことから、CF-1 マ  
38 ウス及びその他の生物種を用いて、P-糖タンパク質とアバメクチンの毒性発現の関係を  
39 検討する試験が実施された。CF-1 マウスを用いたアバメクチンの発生毒性試験では胎  
40 児に口蓋裂がみられたが、その原因は胎児の一部に P-糖タンパク質遺伝子欠損個体が存

1 在したためと考えられた。P-糖タンパク質の発現が認められた ICR マウスではアベル  
 2 メクチン類の毒性発現は軽減され、催奇形性は認められなかった。(参照 20) [参考 p. 465  
 3 アバメクチン評価書 p44]

4  
 5 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  
 6 発現し、多くの薬物を基質とする多薬剤抵抗性の役割を担っており、胎盤ではステロイ  
 7 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。また、造血系の幹細胞にも発  
 8 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。妊娠中は、妊娠前期  
 9 に胎盤の合包体性栄養膜細胞に P-糖タンパク質が発現し、胎児を保護している。妊娠中  
 10 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/mRNA が発現し、  
 11 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。また、細心  
 12 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  
 13 の神経幹/前駆細胞に発現したという報告もある。

14 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医薬品等  
 15 の毒性は報告されていない。(参照 20) [参考 p. 522 アバメクチン評価書 p57]

### 17 III. 食品健康影響評価

#### 18 1. 諸外国及び日本の評価

##### 19 (1) JECFA の評価

20 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  
 21 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  
 22 た作用で、NOEL/NOAELは 0.3 mg/kg 体重/日であったと結論した。JECFA はこの  
 23 NOEL/NOAEL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  
 24 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/  
 25 日と設定した。ADI は容認された概算手順にならない、一桁に丸められた。この ADI は、  
 26 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  
 27 照 5) [参考 p15 JECFA FAS36- 4]

##### 28 (2) EMEA の評価

29 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  
 30 するにあたって最も適切なエンドポイントはラットを用いた 2 世代 3 世代繁殖試験で  
 31 みられた児動物生存性の低下であるとされ、NOEL/NOAEL 0.4 mg/kg 体重/日及び  
 32 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  
 33 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  
 34 (NOEL/NOAEL =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。  
 35 (参照 6、7) [7: 参考 p. 57 EMEA SR(2)- 2][6: 参考 p. 55 EMEA SR(1)- 8]

36  
 37 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過  
 38 感受性は MDR1a 遺伝子座の突然変異を起こした個体によるもので、MDR1a 遺伝子座  
 39 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  
 40 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

1 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  
2 においても 3~4 倍高かった。

3 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  
4 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  
5 除き、重大な副作用は報告されていない。

6 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  
7 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  
8 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  
9 た NOEL/NOAEL 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  
10 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  
11 適用し、毒性学的 ADI として 0.0015 mg/kg 体重が設定された。(参照 8) [参考 p. 65 EMEA  
12 SR(3)- 2]

13 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  
14 に関する要求が提出された。(参照 8) [参考 p. 65 EMEA SR(3)- 2]

15 新知見では、CF-1 マウスのモキシデクチンに対する過感受性 (例: 母体毒性) は強  
16 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  
17 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  
18 用いた 90 日間亜急性毒性試験から得られた NOEL/NOAEL 0.3 mg/kg 体重/日に安全係  
19 数 100 を適用して、毒性学的 ADI は 0.0030 mg/kg 体重/日と設定された。(参照 8) [参  
20 考 p. 65 EMEA SR(3)- 4]

### 21 (3) 豪州政府の評価

22 豪州では、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における NOEL/NOAEL 1.12 mg/kg 体  
23 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  
24 次の用量から、NOEL/NOAEL 1 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0.01  
25 mg/kg 体重/日と設定した。

26 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/  
27 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  
28 き、NOEL/NOAEL 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  
29 みられた LOAEL を設定し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  
30 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  
31 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  
32 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  
33 能性があるとされ、全体の NOEL/NOAEL を設定するためのエンドポイントとして適切  
34 ではないと考えられた。(参照 21) [参考 p. 349 豪州資料/ADI]

### 35 (4) 米国 FDA の評価

36 最も感受性の高い動物種における最小の NOEL/NOAEL は、ラットの 3 世代 (2 腹/  
37 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  
38 がん物質との構造相関はなく、生殖毒性又は発がん性が試験的にもみられなかったこと  
39  
40

1 から、この長期投与試験の NOEL/NOAEL に適用する安全係数は 100 が適切であると考  
 2 えられた。NOEL/NOAEL 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  
 3 の ADI 0.004 mg/kg 体重/日が算出された。(参照 13) [参考 p. 234 FDA NADA141-099 (1999)  
 4 Supplement -p.9/B. Safe Concentration of Residues]

5  
 6 (5) 日本における評価

7 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  
 8 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  
 9 れている。

10 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  
 11 性試験における NOEL/NOAEL 0.3 mg/kg 体重/日であり、200 の安全係数で除して 1.5  
 12  $\mu\text{g/kg}$  体重/日と判断している。安全係数は、モキシデクチンの神経系への影響を考慮し  
 13 て 200 を採用した。(参照 22) [参考 p. 351 分科会報告]

14  
 15 2. 本委員専門調査会の食品健康影響評価について

16 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  
 17 にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。マウス及びラットを用いた慢性毒  
 18 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  
 19 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  
 20 あると判断された。

21 ~~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  
 22 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、  
 23 NOAEL は 0.3 mg/kg 体重/日であった。~~

24 ~~モキシデクチンの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100 (種  
 25 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  
 26 れた。~~

27  
 28 ~~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  
 29 することが適当と考えられる。~~

30  
 31 ~~モキシデクチン 0.003 mg/kg 体重/日~~

32  
 33 ~~暴露量については、当該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  
 34 ととする。~~

1 **【確認事項】**

2 ・ ADI の根拠とすべきエンドポイント、安全係数について

3 (モキシデクテンの神経毒性)

4 (CF-1 マウスを用いた試験の考え方)

5 (エンドポイント)

6 (安全係数に関する記載)

7

8

1 表 26 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 (mg/kg 体重/日)			
			JECFA	EMA	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) <u>円背を丸めた体位、活動性の低下、振戦等、発がん性なし</u>	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	<del>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 (融合胸骨柄、口蓋裂、頭蓋骨の不完全骨化) の増加等</del>	<del>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 (融合胸骨柄癒合、口蓋裂、頭蓋骨の不完全骨化) の増加等</del>	/	/
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) <u>円背を丸めた体位、振戦、外部刺激に対する過敏反応等、発がん性なし</u>	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
	三世代繁殖毒性	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)

【モキシデクテン】

	生殖毒性	P、F <sub>1a</sub> : 0、25、50、125 ppm、F <sub>1b</sub> : 0、5、10、15 ppm、混餌投与	0.4 (5 ppm) F <sub>1b</sub> : 10 ppm: 児の生存率の低下			— 10 ppm: 生存率の低下
	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、波状肋骨又は、肋骨の不完全に骨化した肋骨、 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
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、精巢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)	—		— 精巢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

〔モキシデクテン〕

	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			NOAEL: 0.3 SF: 200	<del>NOEL</del> NOAEL: 0.3 SF: 100	NOAEL: 0.4 SF: 100	NOAEL: 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世代繁殖 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

1  
2

1 <別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
<u>Alb</u>	<u>アルブミン</u>
<u>AST</u>	<u>アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ</u> <u>[=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]</u>
AUC	薬物濃度曲線下面積
<u>CHO 細胞</u>	<u>チャイニーズハムスター卵巣由来細胞</u>
C <sub>max</sub>	<u>血（漿又は清）中最高濃度</u>
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMEA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
<u>TP</u>	<u>総タンパク質</u>
Vd	分布容積

2

3

1 <参照>

- 2 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  
3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. Merck Index, 14th Edition, 2004
- 5 3. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/8,  
6 1995. [FAO FNP41/8]
- 7 4. 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  
8 考資料 [メーカー]
- 9 5. JECFA: Moxidectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in  
10 food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1996, nos 853 on INCHEM. [JECFA  
11 FAS36]
- 12 6. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN, Summary  
13 Report (1), 1996. [EMEA SR (1)]
- 14 7. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN, Summary  
15 Report (2), 1996. [EMEA SR (2)]
- 16 8. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN  
17 (Modification of the ADI and Extension to bovine milk), Summary Report (3), 2001.  
18 [EMEA SR (3)]
- 19 9. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN (extension  
20 to horses), Summary Report (1), 1997. [EMEA SR (1)/horses]
- 21 10. 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. [動薬検 HP DB]
- 22 11. 米国 FDA: NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) 0.5 % Pour-On for Cattle-  
23 original approval. Approval Date: January 28, 1998. [FDA NADA 141-099 (1998)]
- 24 12. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods,  
25 41/10, 1997. [FAO FNP41/10]
- 26 13. 米国 FDA: Freedom of Information Summary, Supplemental New Animal Drug  
27 Application, NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) Pour-On for Beef and  
28 Dairy Cattle, 1999. [FDA NADA141-099 (1999)]
- 29 14. JECFA: Moxidectin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food  
30 (Fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives).  
31 WHO Technical Report Series, No. 888, 1999. [TRS888]
- 32 15. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods,  
33 41/11, 1998. [FAO FNP41/11]
- 34 16. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, MOXIDECTIN  
35 (Extension to ovine milk), Summary Report (5), 2004. [EMEA SR (5)]
- 36 17. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/9,  
37 1996. [FAO FNP41/9]
- 38 18. 米国 FDA: Freedom of Information Summary, Original New Animal Drug  
39 Application, NADA 141-247, CYDECTIN (moxidectin) Oral Drench for Sheep,  
40 2005. [FDA NADA141-247 (2005)]

- 1 19. 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  
2 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  
3 (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  
4 康影響評価について、2006 年.
- 5 20. 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  
6 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.
- 7 21. Australian Government: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR  
8 AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 30 June 2012.  
9 [豪州資料/ADI]
- 10 22. 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  
11 月日不明) [分科会報告]
- 12 23. 豪州政府資料: Chemical Residues Section Evaluation report, Applicant's Proposal  
13 Relevant to This Documentation: Commodities: Cattle, meat (in the fat); Cattle,  
14 edible offal of, 1996. [豪州資料]

15  
16  
17