

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

モキシデクチン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、モキシデクチンについて、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)と欧州医薬品庁(以下「EMA」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月
株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

モキシデクチン

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書 and 訳	7
3.1 JECFA(1995年)	9
3.2 JECFA(1995年)	35
3.3 JECFA(1996年)	59
3.4 JECFA(1997年)	67
3.5 JECFA(1998年)	79
3.6 EMEA(1996年)	89
3.7 EMEA(1997年)	97
3.8 EMEA(1997年)	107
3.9 EMEA(1999年)	115
3.10 EMEA(2001年)	123
3.11 EMEA(2004年)	133

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

モキシデクテン

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)及び JECFA (FAO/WHO 合同残留添加物専門家会議)と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会)の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちモキシデクテンの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ピオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

モキシデクチンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JECFA と EMEA における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1995	FAS 36-JECFA 45/27, 1995
JECFA	1995	FNP 41/8-JECFA 45/107, 1995
JECFA	1996	FNP 41/9-JECFA 47/71, 1996
JECFA	1997	FNP 41/10-JECFA 48/71, 1997
JECFA	1998	FNP 41/11-JECFA 50/79, 1998
EMEA	1996	Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin, Summary Report (2), 1996
EMEA	1997	Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin, Summary Report (1), 1997
EMEA	1997	Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin (extension to horses), Summary Report (1), 1997
EMEA	1999	Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin (extension to horses), Summary Report (2), 1999
EMEA	2001	Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin (Modification of the ADI and Extension to bovine milk), Summary Report (3), 2001
EMEA	2004	Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin (Extension to ovine milk), Summary Report (5), 2004

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- ・評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- ・翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- ・評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書翻訳

以下に評価書の指定箇所の全和訳を、評価書ごとに掲載した。

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

JECFA: WHO FAS36, 1995

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v36je03.htm>

FAS 36-JECFA 45/27, 1995

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 JECFA: WHO FAS36 (1995) 目次

1. 説明 (原文 p.1).....	14
2. 生物学的データ (原文 p.1)	15
2.1 生化学的側面 (原文 p.1)	15
2.1.1 吸収、分布、及び排泄 (原文 p.1)	15
2.1.1.1 ラット (原文 p.1)	15
2.1.1.2 羊 (原文 p.2)	15
2.1.1.3 鹿 (原文 p.2)	15
2.1.1.4 牛 (原文 p.2)	16
2.1.2 生体内変化 (原文 p.3)	16
2.1.2.1 ラット (原文 p.3)	16
2.1.2.2 羊 (原文 p.3)	16
2.1.2.3 牛 (原文 p.3)	16
2.2 毒性試験(原文 p.3)	16
2.2.1 急性毒性試験(原文 p.3)	16
2.2.2 亜急性毒性試験 (原文 p.4)	18
2.2.2.1 マウス (原文 p.4).....	18
2.2.2.2 ラット (原文 p.4)	18
2.2.2.3 イヌ (原文 p.5)	19
2.2.3 慢性毒性/発がん性試験 (原文 p.6)	20
2.2.3.1 マウス (原文 p.6).....	20
2.2.3.2 ラット (原文 p.6)	20
2.2.4 生殖毒性試験 (原文 p.6)	20
2.2.4.1 ラット (原文 p.6)	20
2.2.4.2 イヌ (原文 p.7)	21
2.2.4.3 牛 (原文 p.7)	21
2.2.5 胚毒性及び/又は催奇形性に関する特別試験 (原文 p.7).....	22
2.2.5.1 ラット (原文 p.7)	22
2.2.5.2 ウサギ (原文 p.8)	22
2.2.5.3 イヌ (原文 p.8)	22
2.2.5.4 牛 (原文 p.8)	22
2.2.5.5 羊 (原文 p.8)	23
2.2.5.6 馬(原文 p.8)	23
2.2.6 遺伝毒性に関する特別試験 (原文 p.9)	23
2.2.7 皮膚刺激性に関する特別試験 (原文 p.9)	23
2.2.8 眼刺激に関する特別試験 (原文 p.9)	23
2.2.9 経皮感作に関する特別試験 (原文 p.9)	23
2.2.10 薬力学的効果に関する特別試験 (原文 p.9).....	23
3. コメント (原文 p.10)	24
4. 評価 (原文 p.11).....	26
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA: WHO FAS36, 1995)	27
略称.....	33

原文 目次

	原文ページ
モキシデクチン	1
1. 説明	1
2. 生物学的データ	
2.1 生物学的側面	
2.1.1 吸収、分布、排泄	1
2.1.1.1 ラット	1
2.1.1.2 羊	2
2.1.1.3 鹿	2
2.1.1.4 牛	2
2.1.2 生体内変化	
2.1.2.1 ラット	3
2.1.2.2 羊	3
2.1.2.3 牛	3
2.2 毒性試験	
2.2.1 急性毒性試験	3
2.2.2 亜急性毒性試験	
2.2.2.1 マウス	4
2.2.2.2 ラット	4
2.2.2.3 イヌ	5
2.2.3 慢性毒性 / 発がん性試験	
2.2.3.1 マウス	6
2.2.3.2 ラット	6
2.2.4 生殖毒性	
2.2.4.1 ラット	6
2.2.4.2 イヌ	7
2.2.4.3 牛	7
2.2.5 胚毒性及び/又は催奇形性に関する特別試験	
2.2.5.1 ラット	7
2.2.5.1 ウサギ	8
2.2.5.2 イヌ	8
2.2.5.1 牛	8
2.2.5.1 羊	8
2.2.5.2 馬	8
2.2.6 遺伝毒性に関する特別試験	9
2.2.7 皮膚刺激に関する特別試験	9
2.2.8 眼刺激に関する特別試験	9
2.2.9 経皮感作に関する特別試験	9
2.2.10 薬力学効果に関する特別試験	9
3. 解説	10
4. 評価	11

5, 参考文献	11
MOXIDECTIN	1
1.Explanation	1
2.Biological data	
2.1 Biochemical aspects	
2.1.1 Absorption, distribution, and excretion	1
2.1.1.1 Rats	1
2.1.1.2 Sheep	2
2.1.1.3 Deer	2
2.1.1.4 Cattle	2
2.1.2 Biotransformation	
2.1.2.1 Rats	3
2.1.2.2 Sheep	3
2.1.2.3 Cattle	3
2.2 Toxicological studies	
2.2.1 Acute toxicity studies	3
2.2.2 Short-term toxicity studies	
2.2.2.1 Mice	4
2.2.2.2 Rats	4
2.2.2.3 Dogs	5
2.2.3 Long-term toxicity / carcinogenicity studies	
2.2.3.1 Mice	6
2.2.3.2 Rats	6
2.2.4 Reproductive toxicity studies	
2.2.4.1 Rats	6
2.2.4.2 Dogs	7
2.2.4.3 Cattle	7
2.2.5 Special studies on embryotoxicity and/or teratogenicity	
2.2.5.1 Rats	7
2.2.5.2 Rabbits	8
2.2.5.3 Dogs	8
2.2.5.4 Cattle	8
2.2.5.5 Sheep	8
2.2.5.6 Horses	8
2.2.6 Special studies on genotoxicity	9
2.2.7 Special studies on skin irritation	9
2.2.8 Special studies on eye irritation	9
2.2.9 Special studies on dermal sensitization	9
2.2.10 Special studies on pharmacodynamics effects	9
3. COMMENTS	10
4. EVALUATION	11
5. REFERENCES	11

モキシデクチン

第一稿は、英国サリー州アドレストンにある農漁食糧省の動物用医薬品総局、Woodward, K.博士により作成された。

説明

生物学的データ

生化学的側面

吸収、分布及び排泄

生体内変化

毒性試験

急性毒性試験

亜急性毒性試験

慢性毒性/発がん性試験

生殖毒性試験

胚毒性及び/又は催奇形性に関する特別試験

遺伝毒性に関する特別試験

皮膚刺激に関する特別試験

眼刺激に関する特別試験

経皮感作に関する特別試験

薬力学的効果に関する特別試験

解説

評価

引用文献

1. 説明（原文 p.1）

モキシデクチンはこれまで委員会での再評価は行われていない。モキシデクチンは、羊、牛及び鹿の内部寄生虫及び外部寄生虫の範囲を制御するために使用される抗寄生虫剤である。化学構造を、1 ページの図 1 に示した。

モキシデクチンは、中間体ネマデクチンの **F-alpha** から合成される。最終製品の組成は、少なくとも 90 %がモキシデクチンであり、**F-alpha** 及び関連する微量成分として 4 %以下である。残りは、製造過程の反応物で構成され、モキシデクチン関連化合物の総含量は 9 %以下である (American Cyanamid, 1994a, b)。

2. 生物学的データ (原文 p.1)

2.1 生化学的側面 (原文 p.1)

2.1.1 吸収、分布、及び排泄 (原文 p.1)

薬物動態試験は、¹⁴C-標識モキシデクチンを用いて実施された。

2.1.1.1 ラット (原文 p.1)

Sprague-Dawley ラット(一群雌雄各 2 匹)に、トウモロコシ油に溶解した ¹⁴C-モキシデクチン 1.5 mg/kg 体重の単回経口投与による、吸収、分布及び排泄が調べられた。尿、糞及び呼気を投与 24、48 及び 72 時間後に検査した。雄では放射能の約 92 % 及び雌では約 95 % が、糞中に排泄された。尿中には 0.7 % 未満の排泄がみられ、呼気からは放射能は検出されなかった (Wu, 1991a)。

別の試験で、ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いて、トウモロコシ油に溶解した ¹⁴C-モキシデクチン 1.5 mg/kg 体重又は 12 mg/kg 体重の単回強制経口投与による、吸収、分布及び排泄が調べられた。第三群(雌雄各 15 匹)では、¹⁴C-モキシデクチン 1.5 mg/kg 体重/日の 7 日間経口投与による吸収、分布及び排泄が調べられた。モキシデクチンの単回経口投与では、放射能の 75-80 % が糞中に存在し、尿中には 1 % 未満であった。モキシデクチンの残留物は、脂肪には他の組織の 20 倍多く存在したが、7 日間反復投与では生物濃縮の証拠は得られなかった。脂肪、筋肉及び腎臓/肝臓中の消失半減期は、それぞれ 11.5、3.9 及び 2.4 日であった (Wu, 1991b)。

2.1.1.2 羊 (原文 p.2)

羊 8 頭を用いた、¹⁴C-又は ²H-モキシデクチン 0.2 mg/kg 体重の単回経口投与による、吸収、分布及び排泄が調べられた。投与量の総回収率は、糞で 52 % 及び尿で 1 % 未満であった (Afzal, 1991a)。

羊に、¹⁴C-モキシデクチン 0.2 mg/kg 体重を、経口、静脈内又は皮下投与した後、経口投与後の総 ¹⁴C の最高血中濃度到達時間 (t_{max}) は 9 時間で、最高血中濃度 (C_{max}) は 9 µg/kg モキシデクチン当量であった。消失半減期は、19.5 時間であった。消失半減期は、静脈投与後の $t_{1/2}$ (26 時間) と同様であった。経口及び静脈内投与に関する相対的薬物血中濃度時間曲線下面積 (AUC) に基づいて、経口投与した用量の約 23 % が吸収された。皮下投与では、 t_{max} は 8 時間、 C_{max} は 12 µg/kg 当量であった。皮下投与の平均吸収は 76 % であった (Afzal, 1991b)。

モキシデクチン 0.2 mg/kg 体重の経口投与後、残留物の脂肪中最高含有量は、投与 7、14 及び 21 日後にみられた (Berger, 1991; DeLay, 1991a)。

¹⁴C を用いた試験において、羊に経口又は皮下投与した後、脂肪中のモキシデクチンの高含量がみられた (Wu, 1990a; Wu, 1990b)。

同様の結果が、羊に 0.2 mg/kg 体重を 10 日間隔で 2 度皮下投与して行った予備試験でも得られた (DeLay 1991a, b; DeLay, 1994; Mortimer, 1994)。

2.1.1.3 鹿 (原文 p.2)

アカ鹿 20 頭に、モキシデクチン 0.5 mg/kg 体重を 5 % ポアオン溶液として投与した。投与 7、14、21 又は 28 日後に動物をと殺した。残留物の最高濃度は 7 日後 (126 µg/kg) 及び 28 日後 (31 µg/kg) の脂肪にみられたが、一方で、7 日後における他の組織濃度は低かった (< 24 µg/kg) (DeLay, 1993)。

2.1.1.4 牛 (原文 p.2)

牛(一群3頭)に、¹⁴C-及び²H-モキシデクチン混合物0.2 mg/kg 体重を、単回皮下投与した。投与量の58 %までが糞中から回収され、尿中には3 %又はそれ以下であった。残留物の最高濃度は、脂肪中(7、14 及び28 日でそれぞれ、900、635 及び275 µg/kg)にみられ、肝臓中では109、77 及び31 µg/kg、腎臓中では、42、38 及び13 µg/kg、筋肉中では、21、10 及び4 µg/kg であった。組織中のクリアランスの半減期は、脂肪で12-14 日、肝臓、腎臓及び筋肉で9-12 日であった(Zulalian, 1991a)。

牛に¹⁴C-モキシデクチン0.2 mg/kg 体重を皮下投与した後、血清のC_{max}は8 時間後に60 µg/kg モキシデクチン当量として得られた。消失半減期は親化合物のモキシデクチンに基づく56 時間であり、標識放射能に基づく76 時間であった。0.2 mg/kg 体重の静脈内投与時では、有意な差はみられなかった(Zulalian, 1991b)。

局所又は皮下投与後、脂肪がモキシデクチン残留物の標的組織であることが複数の他の試験でも示された(DeLay, 1992a-d; Garces, 1992; Miller 1989; Rooney 1991a)。同様の所見は子牛でもみられ(Rooney, 1991b)、皮下投与の投与部位に比較的高濃度で認められた(Rooney, 1991c)。

モキシデクチンは、0.2 mg/kg 体重を皮下投与された牛の乳汁中に排泄された。濃度は、投与翌日の朝及び午後で103 µg/kg 及び132 µg/kg、7 日後で23 µg/kg、21 日後で<10-12 µg/kg、また、22 日後で<10 µg/kg であった(Garces, 1994; Rooney, 1992)。

2.1.2 生体内変化 (原文 p.3)

2.1.2.1 ラット (原文 p.3)

1.5若しくは12 mg/kg体重の単回経口投与又は1.5 mg/kg体重/日の7日間連続投与後、糞中から85～99 %が回収され、主要成分は未変化体(85 %)であった。6種類の微量代謝物が、肝臓及び糞中で認められた。これらは、**23-ケト誘導体***、いくつかの一水酸化化合物、C-14 ヒドロキシメチル及びC-4 ヒドロキシメチル化合物であった。これらの代謝物は、*in vitro*でモキシデクチンをラット肝臓ミクロソームとインキュベートした後にも認められた(Wu, 1991b)。

*原文通りとした。

2.1.2.2 羊 (原文 p.3)

モキシデクチンを経口投与した羊では、糞中及び肝臓中の代謝物は定性的に同じであった。主要な糞中代謝物は、主としてC-29/C-30 のモキシデクチン 9-一水酸化誘導体であった(Afzal, 1991a)。

2.1.2.3 牛 (原文 p.3)

モキシデクチンを局所投与した牛の肝臓、腎臓及び筋肉中で5種類の代謝物が同定された。これらのうち2種類は、C-29/C-30 代謝物及びC-14 ヒドロキシメチル誘導体であると同定された(Wu, 1992)。

別の試験では、糞及び組織中残留物は定性的に類似していることが明らかになった。6種類の代謝物は、モキシデクチンの一水酸化誘導体及び二水酸化誘導体と同定された。主成分は、C-29/C-30 ヒドロキシメチル誘導体であった(Zulalian, 1991)。

2.2 毒性試験(原文 p.3)

2.2.1 急性毒性試験(原文 p.3)

モキシデクチンを用いた急性毒性試験の結果を、表1に示した。モキシデクチンは、ラット及びマウスに

経口又は腹腔内投与した時、中程度の毒性を示した。ラット及びマウスに皮下投与した場合にはいくらか毒性は弱まり、ウサギに 24 時間密封包帯法により無傷の皮膚へ経皮投与した場合には毒性は低かった。

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、4 日までに完全に回復した。死亡又は 14 日にと殺した動物に、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。

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、色素涙、呼吸数減少、下痢、接触及び音への感受性亢進並びに鼻出血が起こった。死亡した動物では、肝臓、腎臓及び肺の鬱血が観察されたが、14 日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。

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。

表1. モキシデクチンの急性毒性

種	性	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	引用文献
マウス	雌雄	経口	84	Fischer, 1990a
	雌	経口	42	Fischer, 1990a
	雌	経口	50	Fischer, 1990b
	雌雄	腹腔内	86	Fischer, 1990b
	雌雄	皮下	263	Fischer, 1990c
ラット	雌雄	経口	106	Fischer, 1990d
	雌雄	腹腔内	394	Fischer, 1990e
	雌雄	皮下	>640	Fischer, 1990f
	雌雄	吸入	3.28 mg/L (5 h, LC ₅₀)	Hershman, 1991

推奨用量(0.2 mg/kg 体重)の 10 倍量(2 mg/kg 体重)までを皮下投与した牛では、弱い抑鬱状態及び運動失調が認められたが、それらはすぐに回復した。治療用量の 3 倍(0.6 mg/kg 体重)又は 5 倍(1.0 mg/kg 体重)の投与では、有害作用は認められなかった(Goodale, 1989; Rooney, 1989a; Rooney 1989b)。

12.5 mg/kg 体重(治療用量の 25 倍)の経皮投与では、牛に毒性を示さなかった(Epperson, 1993)。同様の所見は、子牛でも観察された(Kieran & Cobb, 1992)。

0.4 mg/kg 体重又は 1.0 mg/kg 体重(それぞれ治療用量の 2 又は 5 倍)を経口水薬により投与した子羊に、有害作用はみられなかった(Kieran & Cobb, 1991)。羊での無作用量(NOEL)は、皮下投与後で 2.0 mg/kg 体重(治療用量の 10 倍)であった。この用量以上では、投与により流涎、多尿、振戦、衰弱及び運動失調が起こった(Guerino, 1991)。

2.2.2 亜急性毒性試験 (原文 p.4)

2.2.2.1 マウス (原文 p.4)

CD-1 マウス(一群雌雄各 5 匹)を用いた 28 日間亜急性毒性試験が実施され、各群に 0、6.9、18、23、24 又は 32 mg/kg 体重/日に相当するモキシデクチン 0、34、75、100、125 又は 150 mg/kg が混餌投与された。

18、23 及び 24 mg/kg 体重/日を投与されたマウスに、振戦、接触への過敏反応及び尿で汚れた毛皮を含む毒性徴候が認められた。3 つの高用量群では死亡率が高かった (80-100 %: 最高用量群では全マウス死亡)。18 mg/kg 体重/日投与群では 1 匹が死亡したが、最低用量群では死亡例はなかった。

血液学に関する作用はいずれの投与群でも認められず、絶対又は相対臓器重量への影響も認められなかった。肉眼的又は顕微鏡的变化は、どの投与動物においても観察されなかった。この試験での無作用量 (NOEL) は、6.9 mg/kg 体重/日であった (Fischer, 1989a)。

2.2.2.2 ラット (原文 p.4)

Sprague-Dawley ラット(一群雌雄各 5 匹)を用いた、28 日間亜急性毒性試験が実施され、各群に 0、12、23、26 又は 31 mg/kg 体重/日に相当する、0、100、200、400 又は 600 mg/kg のモキシデクチンが混餌投与された。毒性徴候は、3 つの高用量群で、投与 1 日目から認められた。毒性徴候には、運動失調、振戦、流涎、立毛及び多尿が含まれた。最低用量群の雄で、接触に対する過敏反応が、試験 2 日目 (5/5) 及び 3 日目 (1/5) に認められた。

2 つの高用量群では、8 日目までに全動物が死亡し、23 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 匹が、試験経過の間に死亡した。最低用量群では、死亡例はなかった。最低用量群においては、摂餌量及び体重増加量に影響はみられなかったが、3 つの高用量群では有意に抑制された。

いずれの群においても、モキシデクチンの摂取に起因する臓器の相対又は絶対重量への影響はなかった。2 つの高用量群及び 23 mg/kg 体重/日投与群の死亡動物では、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変化である。最低用量群及び 23 mg/kg 体重/日投与群の生存ラットにおいて、異常は認められなかった。最低用量群において 2 日目及び 3 日目に接触に対する過敏反応が認められたため、この試験において、無作用量 (NOEL) は確認されなかった (Fischer, 1988)。

Sprague-Dawley ラット(一群雌雄各 10 匹)を用いた 13 週間亜急性毒性試験が実施され、各群に 0、1.9、3.9、7.9 又は 12 mg/kg 体重/日に相当する、0、25、50、100 又は 150 mg/kg のモキシデクチンを含む飼料が混餌投与された。最高用量群では、接触に対する過敏反応、嗜眠、攻撃的な行動がみられた。7.9 mg/kg 体重/日投与群において、接触に対する過敏反応が 5 日目に現れたが、14 日目には消失した。2 つの低用量群では、明らかな毒性徴候はみられなかった。最高用量群では、雌 3 匹が死亡又は瀕死状態でのと殺が行われた。

モキシデクチンの最高用量群の摂餌量は、試験開始から 2 週間減少した。他の群では、対照群と比較して摂餌量への影響はなかった。最高用量群では最初の 6 週間、体重が抑制され、残りの試験期間も体重減少が続いた。7.9 mg/kg 体重/日投与群の雌でも体重減少がみられた。

血液検査値、臨床化学及び尿検査は、モキシデクチン投与による影響を受けなかった。

最高用量群の雌では、腎臓及び副腎の絶対重量並びに腎臓、肝臓、心臓及び副腎の相対重量の増加が認められた。7.9 mg/kg 体重/日投与群の雌では、副腎の絶対及び相対重量の有意な増加がみられ、雄では精巣重量の増加がみられた。これらの変化は、おそらく体重減少に起因したものと思われる。2 つの低用量群では、臓器重量の変化はみられなかった。

肉眼又は顕微鏡的病変は、いずれの投与群でも観察されなかった。この試験での無作用量(NOEL)は、3.9 mg/kg 体重/日であった(Fischer, 1989b)。

2.2.2.3 イヌ (原文 p.5)

純血ビーグル犬(一群雌雄各 2 匹)を用いた、28 日間亜急性毒性試験が実施され、0、0.5、2 又は 4 mg/kg 体重/日相当の 0、20、80 又は 160 mg/kg のモキシデクチンを含む飼料が混餌投与された。最高用量群では、イヌが食欲不振、運動失調、衰弱及び下痢を発症した。投与開始 5 日後、最高用量群は 2 日間、対照飼料に戻し、その後残りの期間は、1.25 mg/kg 体重/日相当の 50 mg/kg 飼料を含む飼料を与えることとして、試験を再開した。

体重及び摂餌量は、2 つの高用量投与群のイヌで低下したが、これらは 1 週間後には増加に転ずるか又は安定した。2 つの高用量群では、振戦、無気力(languid appearance)、散瞳、運動失調、嘔吐、衰弱、脱水、接触に対する感応性(sensitivity to touch)、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、これらの症状は、モキシデクチン投与量を減少した後の最高用量群におけるイヌでは回復した。最低用量群では毒性を示す徴候は認められなかった。

血液学的検査上に変化はなく、眼底鏡検査では正常であった。剖検時に肉眼的異常所見は全くみられなかったが、2 つの高用量群では、精巣の相対及び絶対重量が減少していた。病理組織学的検査により、2 つの高用量群の雄で精子形成能の低下が示された。2 mg/kg 体重/日投与群では、甲状腺におけるコロイドの軽度減少があった。この試験での無作用量(NOEL)は、0.5 mg/kg 体重/日であった(Schulze, 1989a)。

純血ビーグル犬(一群雌雄各 4 匹)を用いた 90 日間亜急性毒性試験が実施され、0、0.3、0.9 又は 1.6 mg/kg 体重/日に相当する 0、10、30 又は 60 mg/kg のモキシデクチンを含む飼料が混餌投与された。最高用量群では、流涎、振戦、流涎、軽度の運動失調及び無気力が認められた。2 つの高用量投与群では、絶対的な体重及び摂餌量の用量に相関した減少が認められた。他の徴候は認められず、試験期間中の死亡例はなかった。

血液学的検査パラメータ、眼底検査又は尿検査において異常はみられなかった。高用量群の雌(心臓の絶対重量の減少)及び高用量群の雄(脳下垂体の絶対重量及び脳に対する脳下垂体の重量比の軽度減少)を除き、臓器重量は対照群と同様であった。顕微鏡的異常はみられなかった。この試験での無作用量(NOEL)は、0.3 mg/kg 体重/日であった(Schulze, 1989b)。

純血ビーグル犬(一群雌雄各 6 匹)を用いた 52 週間亜急性毒性試験が実施され、0、0.26、0.52 又は 1.15 mg/kg 体重/日に相当する、0、10、20 又は 45 mg/kg のモキシデクチンを含む飼料が混餌投与された。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。血液学的パラメータ、生化学的又は尿検査における異常は認められず、眼底検査は正常であった。剖検においても、肉眼又は顕

微鏡的病変はみられなかった。この試験での無作用量 (NOEL) は、1.15 mg/kg 体重/日であった (Schulze, 1991)。

2.2.3 慢性毒性/発がん性試験 (原文 p.6)

2.2.3.1 マウス (原文 p.6)

CD-1 マウス(一群雌雄各 65 匹)を用いた、2 年間慢性毒性試験が実施され、0、2.5、5.1 又は 12 mg/kg 体重/日に相当する、0、15、30 又は 60 mg/kg のモキシデクチンを含む飼料が混餌投与された。試験開始 9 週後、最高用量群で死亡が増加したため、投与量を 7.9 mg/kg 体重/日に相当する 50 mg/kg の飼料濃度に減じた。

高用量では、背を丸めた体位、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、この投与群の雌は、死亡又は死の直前にと殺され、生存した 10 匹が計画の 2 日前にと殺された。高用量群の雄では、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、その他の明らかな臨床症状は認められなかった。

高用量群の雄において、0-8 週の間、体重の軽微な減少がみられたが、おそらく摂餌量の減少によるものと思われる。12、18 又は 24 ヶ月時点で投与動物の血液学的異常はみられず、試験終了時に肉眼的又は顕微鏡的病変は観察されなかった。いずれの腫瘍タイプについても発生頻度の増加はなかった。この試験での無作用量 (NOEL) は、5.1 mg/kg 体重/日であった (Goldenthal, 1992)。

2.2.3.2 ラット (原文 p.6)

Sprague-Dawley CrI:CD BR ラット(一群雌雄各 65 匹)を用いた、2 年間慢性毒性・発がん性試験が実施され、0、0.8、3.2 又は 9.8 mg/kg 体重/日に相当する 0、15、60 又は 120 mg/kg のモキシデクチンを含む飼料が混餌投与された。試験開始 8 週後、最高用量群で死亡率が増加したため、投与量を 100 mg/kg (5.1 mg/kg 体重/日相当) に減じた。

高用量群の雌 4 匹を、1-8 週間に死亡又は、死亡直前にと殺した。この投与群の毒性徴候としては、背を丸めた体位、振戦、多動性、粗毛、尿で汚れた毛皮及び外部刺激に対する過敏反応がみられた。投与量を 5.1 mg/kg 体重/日に減じたところ、これらの所見は消失した。他の投与群では、明らかな毒性の徴候は認められなかった。投与量減少前には、高用量群の雌では、対照群に比べて有意な体重低下があったが、用量を減少後では対照値と同様であった。

2 年間の投与期間後には、血液学的パラメータ、生化学又は尿検査における異常は認められなかった。投与されたラットの眼底検査においても有害な所見はみられなかった。投与終了時において、肉眼的又は顕微鏡的病変はなく、いずれの腫瘍タイプにおいても発生頻度の増加はみられなかった。この試験の無作用量 (NOEL) は、5.1 mg/kg 体重/日であった (Zoetis, 1992)。

2.2.4 生殖毒性試験 (原文 p.6)

2.2.4.1 ラット (原文 p.6)

COBS CD Sprague-Dawley ラット(一群雌雄各 25 匹)を用いて一世代 (2 腹) 試験の予備試験が実施され、交配前 9 週間、F_{1a} 同腹児を産む妊娠及び授乳期間中に、0、1.8、3.9 又は 9.8 mg/kg 体重/日に相当するモキシデクチン、0、25、50 又は 125 mg/kg を含有する飼料が混餌投与された。F_{1b} 同腹児に対しては、混餌濃度は、0、0.4、0.8 又は 1.1 mg/kg 体重/日に相当する、0、5、10 又は 15 mg/kg に減じた。

最高用量群では、親動物の体重増加の抑制、出産時の生存児動物数の減少及び死産児動物数の増加がみられた。すべての F_{1a} 生存児動物は哺乳 0-4 日目に死亡した。

モキシデクチンの 2 つの低用量投与群では有害作用はみられなかった。交配、受胎能、妊娠期間及び出産時生存児動物数は、対照群と同等であった。しかし、すべての F_{1a} 児動物は、哺乳期間中に死亡した。

F_{1b} 同腹児について、用量を減じた後の親動物では、有害作用は認められなかった。妊娠期間及び同腹児数にも影響はなかった。中用量群では、4-21 日目での児動物の生存頻度の低下がみられ、一方、高用量群では、哺乳 4、7、14 及び 21 日目の新生児動物平均体重が減少し、哺乳 0-14 及び 14-21 日目の児動物の生存率が対照群より低かった。最低用量群では児動物に対する影響は認められなかった。

投与された親動物及び F_{1b} 児動物の肉眼的検査では有害作用は示されなかった。F_{1b} 動物に対する本試験における無作用量 (NOEL) は、0.4 mg/kg 体重/日であった (Schroeder, 1991)。

COBS CD Sprague-Dawley ラットを用いた三世代 (2 腹) 生殖毒性試験が実施され、一群雌雄各 25 匹には、交配前 70 日間、0、0.07、0.15、0.41 又は 0.83 mg/kg 体重/日に相当するモキシデクチン、0、1、2、5 又は 10 mg/kg を含有する飼料が混餌投与された。無作為に選ばれた児 (F_{1b} 及び F_{2b}) は、次世代の産生に用いられ、一方、F_{1b}、F_{2b} 及び F_{3b} 世代の無作為に選ばれた児はと殺されて肉眼的異常所見が調べられた。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変部) について顕微鏡的検査が行われた。

いずれの親世代 (P₁、F₁ 又は F₂) においても、超過死亡率は認められなかった。0.07、0.15 又は 0.41 mg/kg 体重/日投与群では、成長、摂餌量、妊娠及び授乳期の母動物の体重変化、生殖能又は受胎率に関して有害作用は認められなかった。児動物の体重、性別分布及び新生児の生存率は、対照群と同等であった。

最高用量群では、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。新生児生存率の有意な低下が、F_{1a} 同腹児では 0-21 日目に、F_{2a} 同腹児では 0-4 日目にみられた。他の親動物及び新生児動物のパラメータは、化合物投与によって影響を受けなかった。

P₁、F₁ 及び F₂ の親動物及び選択された F_{1b}、F_{2b} 及び F_{3b} 動物の肉眼的検査では被験物質に関連した影響は示されず、原発性及び続発性の生殖臓器の顕微鏡検査においても異常は見いだされなかった。この試験での無作用量 (NOEL) は、0.4 mg/kg 体重/日であった (Schroeder, 1992)。

2.2.4.2 イヌ (原文 p.7)

対象種の安全性試験の一部として、ビーグル犬の成犬雄にモキシデクチン 9 µg/kg 体重 (4 ヶ月連続、30 日毎に 1 回) を経口投与した。精液の質、繁殖能力及び性能は影響されず、剖検においても肉眼的又は顕微鏡的な有害作用は認められなかった (Rooney, 1993a)。

2.2.4.3 牛 (原文 p.7)

モキシデクチン 0.6 mg/kg 体重を皮下投与された発情周期にある牛において、排卵、卵胞形成、後排卵又は妊娠への影響は認められなかった (Wang, 1991c)。

治療用量の3倍量(0.6 mg/kg 体重)のモキシデクチンを皮下投与された雄牛においては、影響は認められなかった。すなわち、精嚢腺及び精巣の触診並びに精液の質は正常であった。陰嚢の周径は正常であった(Wang, 1992)。

2.2.5 胚毒性及び/又は催奇形性に関する特別試験 (原文 p.7)

2.2.5.1 ラット (原文 p.7)

妊娠 CrI:CD Sprague-Dawley BR ラット(一群 25 匹)を用いた胚毒性及び/又は催奇形性試験が実施され、妊娠 6-16 日にトウモロコシ油に溶解したモキシデクチン 0、2.5、5、10 又は 12 mg/kg 体重/日を強制経口投与された後、二酸化炭素窒息によってと殺された。本試験において死亡はみられなかったが、12 mg/kg 体重/日投与群では、尿で汚れた毛皮及び色素涙が発現した。10 及び 12 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の体重の有意な低下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。しかし、妊娠子宮重量に対する補正がなされても、対照群と比べて体重はまだ低かった。

10 及び 12 mg/kg 体重/日投与群では、口蓋裂及び波状又は不完全に骨化した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。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ものである可能性がある。催奇形性作用の証拠はなく、この試験での無作用量(NOEL)は 5 mg/kg 体重/日であった(Lochry, 1989)。

2.2.5.2 ウサギ (原文 p.8)

妊娠した Hra:(NZ) SPF ウサギ(一群 18 匹)を用いた胚毒性及び/又は催奇形性試験が実施され、妊娠 7-19 日に、トウモロコシ油に溶解したモキシデクチン 0、1、5 又は 10 mg/kg 体重/日を強制経口投与された後、と殺された。本試験では死亡はみられなかったが、対照群の 1 匹及び高用量投与群の 1 匹が、強制経口投与の事故の結果として死亡した。低用量群の 2 匹及び高用量群の 1 匹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 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で、摂餌量の減少を伴う、用量に関連した体重減少が起こったが、全投与群での妊娠率は、対照値と同様であった。対照値と比較して、黄体数、着床数又は吸収数に対する作用はなく、胎児体重及び性比は全群と同様であった。

対照群と比較して、いずれの投与群では、外表、軟組織又は骨格の異常の発生頻度の増加はみられなかった。体重増加量の低下によって示される母動物への作用に基づいて、この試験での無作用量(NOEL)は、1 mg/kg 体重/日であった。この試験で採用された最高用量まで、催奇形性の証拠は認められなかった(Hoberman, 1989)。

2.2.5.3 イヌ (原文 p.8)

対象種の安全性試験の一部として、妊娠したビーグル犬(一群 24 匹)に、妊娠 12 日から授乳 42 日目まで、モキシデクチン 9 µg/kg 体重(治療用量の 3 倍量)を経口投与した。妊娠結果に影響はなく、投与犬から産まれた児動物に異常はみられなかった(Rooney, 1993b)。

2.2.5.4 牛 (原文 p.8)

合計 135 頭の妊娠牛を用いて、妊娠三半期の第一、第二又は第三期に、モキシデクチン 0.6 mg/kg 体重(推奨治療用量の 3 倍量)を単回皮下投与した場合には、有害作用は認められなかった(Wang, 1991a)。

15頭の妊娠牛を用いて、妊娠三半期の第一、第二又は第三期に、0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与した別の試験においても有害作用は認められなかった(Wang 1991b)。

2.2.5.5 羊 (原文 p.8)

羊(一群 20 頭)を用いて、妊娠の不特定期間にモキシデクチン 0.4 mg/kg 体重(治療用量の 2 倍量)を単回皮下投与した場合、妊娠結果に影響は認められなかった(Parker, 1994)。同様の所見は、他の試験でも認められた(Cobb, 1994)。

2.2.5.6 馬(原文 p.8)

交配して妊娠した雌馬を用いて、妊娠期間中 2 週ごと、又は分娩後の様々な時点で、モキシデクチン 1.2 mg/kg 体重(治療用量の 3 倍量)を経口投与した。モキシデクチンの投与によって、妊娠結果に影響は認められなかった(American cyanamid, 1993)。

2.2.6 遺伝毒性に関する特別試験 (原文 p.9)

モキシデクチンに関する遺伝毒性試験の結果を表 2 に要約した。モキシデクチンは、エームス試験、大腸菌を用いた前進突然変異試験又は哺乳動物細胞を用いた *in vitro* 試験において、変異原性を示さなかった。ラットの骨髄の細胞を用いた、*in vivo* 染色体異常試験でも陰性の結果が得られた。モキシデクチンは初代培養ラット肝細胞に不定期 DNA 合成を誘発しなかった。

2.2.7 皮膚刺激性に関する特別試験 (原文 p.9)

NZW ウサギを用いた 72 時間皮膚刺激性試験が実施され、モキシデクチンの塗布により、皮膚刺激性の軽度の徴候がみられたにすぎなかった(Fischer, 1990 g, h)。

2.2.8 眼刺激に関する特別試験 (原文 p.9)

NZW ウサギを用いた眼刺激に関する特別試験が実施され、モキシデクチン(0.1 g)を結膜囊内に滴下した場合には、眼刺激の中等度の症状が認められた。炎症は、投与 48-72 時間後に回復した(Fischer, 1990i)。

2.2.9 経皮感作に関する特別試験 (原文 p.9)

Hartley 雄性モルモットを用いた皮膚感作に関する特別試験が実施され、Buehler 法を用いてモキシデクチンを塗布した時、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(Ventura, 1990)。

2.2.10 薬力学的効果に関する特別試験 (原文 p.9)

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-ブチル-ビスクロホスホロチオネートのラット皮質膜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脳膜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思われる。しかし、イベルメクチンは一つ以上の作用機序を持つことが知られており、これがまたモキシデクチンにも当てはまる可能性が高いと考えられる(Ingle & Wood, 1990)。

モキシデクチンについて、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。モキシデクチンは中枢神経系への作用をもたず、運動活性にも、血圧、心拍数又は呼吸数にも影響はなく、羊赤血球の

溶血を起こさなかった。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。さらに、モルモット摘出回腸で消化管運動を亢進した (Ingle, 1990)。

表 2. モキシデクチンに関する遺伝毒性試験の結果

試験系	試験対象物	濃度	結果	参照
エームテスト ¹	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	50-300 µg/plate	陰性	Traul, 1990a
復帰突然変異試験 ¹	大腸菌 WP2 uvrA-	50-2,000 µg/plate	陰性	Traul, 1990a
前進突然変異試験 ¹	CHO (HGPRT 遺伝子座)	0.01-15 µg/mL	陰性	Traul, 1990b
<i>In vivo</i>				
細胞遺伝学的試験	ラット骨髄	0-150 mg/kg 体重	陰性	Sharma, 1990
不定期 DNA 合成	初代培養ラット肝細胞	0.1-30 µg/mL	陰性	Curren, 1990

1 ラット肝臓 S9 画分の存在下及び非存在下の両方において。

3. コメント (原文 p.10)

委員会は、薬力学、薬物動態学、代謝、急性及び亜急性毒性、発がん性、遺伝毒性、生殖毒性及び催奇形性試験についてデータを検討した。

モキシデクチンの薬物動態及び代謝は、ラット、羊及び牛で試験された。羊への経口投与後、投与量の約 20 %が吸収された。モキシデクチンは、非常に脂溶性が高く、脂肪組織に高濃度で存在し、一方他の組織でははるかに低い濃度で存在した。モキシデクチンは乳汁中に排泄された。ラットへの経口投与後、糞から回収される主要化合物は親薬物であったが、少量の水酸化代謝物が肝臓及び糞中に含まれていた。水酸化代謝物が、薬物を経口投与した羊及び牛に認められた。

経口投与によるモキシデクチンの半数致死量(LD₅₀)値は、約 50-100 mg/kg 体重であり、中等度の毒性をもつことが明らかになった。

マウスを用いた 28 日間モキシデクチン混餌経口投与による毒性試験では、振戦及び接触に対する過敏性を含む毒性徴候が認められた。最高用量 32 mg/kg 体重/日を投与したすべてのマウスは死亡した。この試験での無作用量(NOEL)は、6.9 mg/kg 体重/日であった。

ラットに最高 31 mg/kg 体重/日のモキシデクチンを混餌投与した 28 日間亜急性毒性試験では、運動失調、振戦、流涎、立毛及び利尿を発症した。23 mg/kg 体重/日以上投与群では、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、精巣、精巣上体及び卵巣の用量に関連したびまん性萎縮がみられた。無作用量(NOEL)が本試験において同定されなかったのは、投与 2 及び 3 日目の最低用量群(12 mg/kg 体重/日)においても接触性の過敏症が認められたためである。同様の所見は、ラットを用いた混餌投与による 13 週間亜急性毒性

試験でも認められ、その試験における無作用量(NOEL)は、3.9 mg/kg 体重/日であった。

イヌに最高 4 mg/kg 体重/日のモキシデクチンを混餌投与した 28 日間亜急性毒性試験では、最高用量群の動物は、投与量を 1.25 mg/kg 体重/日に減量されるまでの間、食欲不振、運動失調、衰弱及び下痢を発症した。無作用量(NOEL)は、0.5 mg/kg 体重/日であった。イヌを用いた混餌投与による 90 日亜急性毒性試験では、最高用量の 1.6 mg/kg 体重/日で、流涙、振戦、流涎及び軽微な運動失調が認められた。主要な組織病理学的変化は、この試験でみられなかった。無作用量(NOEL)は、0.3 mg/kg 体重/日であった。イヌを用いた混餌投与による 52 週間亜急性毒性試験において毒性徴候は認められなかった。無作用量(NOEL)は、試験に用いた最高用量の 1.15 mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた一世代繁殖毒性試験の予備試験が実施され、交配前 9 週間並びに妊娠及び授乳の期間、モキシデクチンを最高約 10 mg/kg 体重/日まで投与した。最高用量群における動物の産児は全く生き残らなかった。低用量群の動物の後代では生存率が低下したが、受胎能への影響と考えられる所見は認められなかった。この試験での無作用量(NOEL)は、0.4 mg/kg 体重/日であった。ラットを用いた三世代繁殖毒性試験が実施され、交配前 70 日間、0.83 mg/kg 体重/日まで投与した。最高用量群で、雄の体重の軽度減少及び生存児動物の有意な減少がみられた以外には、死亡率又は受胎能に影響は認められなかった。無作用量(NOEL)は、0.4 mg/kg 体重/日であった。

ラットを用いた催奇形性試験が実施され、モキシデクチン 10 又は 12 mg/kg 体重/日を投与した時、口蓋裂及び波状又は不完全に骨化した肋骨の発生頻度の増加によって示される、母体及び胎児の両方の毒性の証拠があった。催奇形性作用の証拠は認められず、この試験での無作用量(NOEL)は 5 mg/kg 体重/日であった。ウサギを用いた催奇形性試験では、5 及び 10 mg/kg 体重/日で母体毒性が認められたが、胎児毒性又は催奇形性の証拠は認められなかった。この試験での無作用量(NOEL)は、母動物への影響に基づいて、1 mg/kg 体重/日であった。

CD-1 マウスを用いた慢性毒性/発がん性試験が実施され、モキシデクチン 0、2.5、5.1 又は 12 mg/kg 体重/日に相当する混餌濃度で 2 年間投与した。9 週後、死亡、背を丸くした体位、活動性低下、振戦及び呼吸困難を含む毒性作用が現れたため、最高用量は 7.9 mg/kg 体重/日に減量された。血液学的パラメータへの影響はなく、いかなるタイプの腫瘍の発生頻度の増加も認められなかった。無作用量(NOEL)は、5.1 mg/kg 体重/日であった。

Sprague-Dawley ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性試験が実施され、モキシデクチン 0、0.8、3.2 又は 9.8 mg/kg 体重/日相当する混餌濃度で経口投与した。8 週後、最高用量群で、背を丸くした体位、振戦、多動性、尿で汚れた毛皮及び外部刺激に対する過敏症を含む毒性徴候が現れたため、最高用量を 5.1 mg/kg 体重/日に減量した。2 年後の試験終了時に毒性の証拠はなく、いかなるタイプの腫瘍の発生頻度にも増加は認められなかった。無作用量(NOEL)は、5.1 mg/kg 体重/日であった。委員会は、モキシデクチンには発がん性がないと結論した。

モキシデクチンについて、細菌突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた前進突然変異試験、初代培養ラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験、そしてラットの骨髄における *in vivo* 細胞遺伝学試験が実施された。全ての試験で陰性結果が示され、委員会は、モキシデクチンには遺伝毒性がないと結論した。

4. 評価 (原文 p.11)

委員会は、モキシデクチンの毒性学的評価の最も関連する影響は、イヌを用いた 90 日試験でみられた作用であったと結論し、その試験における無作用量(NOEL)は 0.3 mg/kg 体重/日であった。この無作用量(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られた試験系(添付書類 1、引用文献 119、第 2.2 節)の不確実な感度を考慮した安全係数 200 の使用に基づき、委員会はモキシデクチンの一日摂取許容量(ADI)を 0-2 µg/kg 体重と設定した。一日摂取許容量(ADI)は容認された概算手順(添付書類 1、引用文献 91、第 2.7 節)と一致して、一つの重要な数字に概算された。この一日摂取許容量(ADI)は、ラットでの生殖毒性試験で認められる影響に対し、十分な安全性マージンを与えるものである。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA：WHO FAS36, 1995）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
吸収、分布、排泄	ラット	1.5 mg/kg 体重、単回経口投与	雄では放射能の約92%及び雌では約95%が、糞中に排泄された。尿中には0.7%未満の排泄がみられ、呼吸からは放射能は検出されなかった。
吸収、分布、排泄	ラット	1.5又は12 mg/kg 体重の単回強制経口投与又は1.5 mg/kg 体重/日の7日間経口投与	単回経口投与では、放射能の75-80%が糞に存在し、尿中には1%未満であった。モキシデクチンの残留物は、脂肪には他の組織の20倍多く存在し、7日間反復投与により生物濃縮の証拠は得られなかった。脂肪、筋肉及び腎臓/肝臓における枯渇半減期は、それぞれ11.5、3.9及び2.4日であった。
吸収、分布、排泄	羊	1.5 mg/kg 体重、単回経口投与	投与量の総回収率は、糞で52%及び尿で1%未満であった
吸収、分布、排泄	羊	0.2 mg/kg 体重、経口、静脈内又は皮下投与	経口投与後の総 ¹⁴ Cの最高血中濃度到達時間(t _{max})は9時間で、最高血中濃度(C _{max})は9 µg eq/kg。消失半減期は、19.5時間。消失半減期は、静脈内投与後のt _{1/2} (26時間)と同様。経口及び静脈内投与に関する相対的薬物血中濃度時間曲線下面積(AUC)に基づいて、経口投与量の約23%が吸収された。皮下投与では、t _{max} は8時間、C _{max} は12 µg eq/kg。皮下投与の平均吸収は76%。
吸収、分布、排泄	鹿	0.5 mg/kg 体重、ポアオン投与	投与7、14、21又は28日後の剖検で、残留物の最高濃度は7日後(126 µg/kg)及び28日後(31 µg/kg)の脂肪にみられ、7日後における他の組織濃度は低かった(<24 µg/kg)。
吸収、分布、排泄	牛	0.2 mg/kg 体重、単回皮下投与	投与量の58%までが糞中から回収。尿中には3%以下。残留物の最高濃度は、脂肪(7、14及び28日でそれぞれ900、635及び275 µg/kg)にみられ、肝臓中で109、77及び31 µg/kg、腎臓中で42、38及び13 µg/kg、筋肉中では、21、10及び4 µg/kg。組織中のクリアランスの半減期は、脂肪で12-14日、肝臓、腎臓及び筋肉で9-12日。
吸収、分布、排泄	牛	0.2 mg/kg 体重、単回皮下投与及び静注投与	血清のC _{max} は8時間後の、60 µg eq/kg。消失半減期は親化合物に基づく56時間、標識放射能に基づく76時間。
吸収、分布、排泄	牛	記載なし	局所又は皮下投与後、モキシデクチン残留物の標的組織は脂肪。子牛でも同様の所見。比較的高濃度は、皮下注射の投与部位。
吸収、分布、排泄	牛	0.2 mg/kg 体重、皮下投与	乳汁中に排泄。濃度は、投与翌日の朝及び午後で103 µg/kg 及び132 µg/kg、7日後で23 µg/kg、21日後で<10-12 µg/kg、22日後で<10 µg/kg

急性毒性	マウス	記載なし、経口投与	主な臨床症状は活動低下。生存動物は4日までに完全回復。死亡又は終了時(14日)剖検で肉眼的異常所見なし。 LD ₅₀ = 84(雌雄)、42(雌)又は50(雌) mg/kg 体重
急性毒性	マウス	記載なし、腹腔内投与	上記と同様。LD ₅₀ = 86 mg/kg 体重(雌雄)
急性毒性	マウス	記載なし	LD ₅₀ = 263 mg/kg 体重(雌雄)
急性毒性	ラット	記載なし、経口投与	活動低下、衰弱、振戦、色素涙、呼吸数減少、下痢、接触及び音への感受性亢進並びに鼻出血。死亡動物で、肝臓、腎臓及び肺の鬱血を観察。終了時(14日)剖検で異常なし。 LD ₅₀ = 106 mg/kg 体重(雌雄)
急性毒性	ラット	記載なし、腹腔内投与	上記と同様。LD ₅₀ = 394 mg/kg 体重(雌雄)
急性毒性	ラット	記載なし、経皮吸収	LD ₅₀ = > 640 mg/kg 体重(雌雄)
急性毒性	ラット	記載なし、吸入投与	LC ₅₀ = 3.28 mg/L(雌雄)
急性毒性	ウサギ	記載なし、経皮投与	明らかな毒性徴候なし
急性毒性	牛	0.6～2 mg/kg 体重、皮下投与	2 mg/kg 体重でのみ弱い抑鬱状態と運動失調を認め、それらはすぐに回復
急性毒性	牛、子牛	12.5 mg/kg 体重、経皮投与	毒性なし
急性毒性	羊、子羊	0.4、1.0 mg/kg 体重、経口投与	有害作用なし
急性毒性	羊	記載なし、皮下投与	NOEL = 2.0 mg/kg 体重、この用量以上で、流涎、多尿、振戦、衰弱、運動失調。
28日間亜急性毒性	マウス	0、6.9、18、23、24、32 mg/kg 体重/日、混餌投与	18、23、24 mg/kg 体重/日で、振戦、接触への過敏反応及び尿で汚れた毛皮を含む毒性徴候発症。3つの高用量群では高死亡率(80-100%: 最高用量で全マウス死亡)。18 mg/kg 体重/日で1匹死亡。最低用量で死亡例なし。血液学に関する作用なし。絶対又は相対臓器重量への影響なし。肉眼的又は顕微鏡的变化なし。 NOEL = 6.9 mg/kg 体重/日

28 日間亜急性毒性	ラット	0、12、23、26、31 mg/kg 体重/日、混餌投与	<p>3つの高用量群で投与1日目から、運動失調、振戦、流涎、立毛及び多尿を発症。最低用量の雄で、試験2日目(5/5)及び3日目(1/5)に接触過敏。</p> <p>2つの高用量群で8日目までに全動物死亡。23 mg/kg 体重/日投与群の雌2匹が試験期間中死亡。最低用量では死亡例なし。最低用量では、摂餌量及び体重増加量に影響なかったが、3つの高用量群では有意に抑制。いずれの群においても、モキシデクチン摂取に起因する臓器の相対又は絶対重量への影響はなし。2つの高用量群、23 mg/kg 体重/日の死亡動物では、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縮(摂食障害動物で頻発する典型的变化)を確認。最低用量及び23 mg/kg 体重/日の生存ラットに異常なし。最低用量でも2及び3日目に接触過敏が認められ、NOEL 確認不可。</p>
13 週間亜急性毒性	ラット	0、1.9、3.9、7.9、12 mg/kg 体重/日、混餌投与	<p>最高用量群で、接触性過敏反応、嗜眠、攻撃的な行動がみられた。接触に対する過敏反応は、5日目に現れ、14日目には消失。2つの低用量群では明らかな毒性徴候なし。最高用量で、雌3例が死亡又は瀕死状態でのと殺になった。最高用量で摂餌量減少(試験開始から2週間)。最高用量で体重抑制(最初の6週間)、試験の残り期間も体重減少継続。7.9 mg/kg 体重/日投与の雌でも体重減少。血液検査値、臨床化学及び尿検査に影響なし。最高用量の雌では、腎臓及び副腎の絶対重量並びに腎臓、肝臓、心臓及び副腎の相対重量増加。7.9 mg/kg 体重/日の雌で、副腎の絶対及び相対重量が有意に増加、雄で精巣の重量増加(これら変化はおそらく体重減少に起因)。2つの低用量2群では臓器重量の変化なし。肉眼・顕微鏡的病変なし。</p> <p>NOEL = 3.9 mg/kg 体重/日</p>

28 日間亜急性毒性	イヌ	0、0.5、2、4 (→1.25) mg/kg 体重/日、混餌投与	<p>最高用量で、食欲不振、運動失調、衰弱、下痢を発症。投与開始 5 日後、最高用量投与群は 2 日間、対照飼料に戻し、その後残りの期間は 1.25 mg/kg 体重/日を与えることとした。体重及び摂餌量は 2 つの高用量群で低下したが、これらは 1 週間後には増加に転ずるか又は安定。2 つの高用量群では、振戦、無気力、散瞳、運動失調、嘔吐、衰弱、脱水、摂食に対する感応性、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、これら症状は投与量を減量後には回復。最低用量では毒性徴候なし。血液学的検査上変化なし。眼底鏡検査正常。剖検時、肉眼的異常所見なし。2 つの高用量群で、精巢の相対及び絶対重量の減少。病理組織学的検査により、2 つの高用量群の雄で精子形成能低下。2 mg/kg 体重/日投与群で、甲状腺におけるコロイドの軽度減少。</p> <p>NOEL = 0.5 mg/kg 体重/日</p>
90 日間亜急性毒性	イヌ	0、0.3、0.9、1.6 mg/kg 体重/日、混餌投与	<p>最高用量で、流涎、振戦、流涎、軽度の運動失調及び無気力が発症。2 つの高用量群で、絶対的体重及び摂餌量の用量相関的な減少。他に徴候なし。試験期間中死亡例なし。血液学的検査パラメータ、眼底検査又は尿検査に異常なし。高用量群の雌(心臓の絶対重量の減少)及び高用量群の雄(脳下垂体の絶対重量及び脳に対する脳下垂体の重量比の軽度減少)を除き、臓器重量は対照群と同様。顕微鏡的異常なし。</p> <p>NOEL = 0.3 mg/kg 体重/日</p>
52 週間亜急性毒性	イヌ	0、0.26、0.52、1.15 mg/kg 体重/日、混餌投与	<p>試験期間中、毒性徴候なし。体重推移は対照群と同様。血液学的パラメータ、生化学的又は尿検査に異常なし。眼底検査正常。剖検での肉眼又は顕微鏡的病変なし。</p> <p>NOEL = 1.15 mg/kg 体重/日</p>
2 年間慢性毒性/発がん性	マウス	0、2.5、5.1、12 (→7.9) mg/kg 体重/日、混餌投与	<p>試験開始 9 週後、最高用量群で死亡増加のため、7.9 mg/kg 体重/日に減量。高用量で、背を丸めた体位、活動性低下、振戦、呼吸困難及び接触冷感を発症。試験期間最後の 13 週間に、雌は、死亡又は死の直前にと殺され、生存 10 匹が計画より 2 日早くと殺。高用量群の雄では、死亡率増加なし。全投与群の他の動物では、その他の明らかな臨床症状なし。0-8 週間、高用量群の雄で体重が(おそらく摂餌量減退による)軽微減少。12、18、24 ヶ月で、血液学的異常なし。試験終了時、肉眼的又は顕微鏡的病変なし。いずれの腫瘍タイプについても発生頻度の増加なし。</p> <p>NOEL = 5.1 mg/kg</p>

2年間慢性 毒性/発がん 性	ラット	0、0.8、3.2、9.8 (→5.1) mg/kg 体 重/日、混餌投与	1-8週間、最高用量の雌4例は死亡又は死亡直前にと 殺。この群の毒性徴候は、背を丸めた体位、振戦、多動 性、粗毛、尿で汚れた毛皮及び外部刺激に対する過敏 反応。試験開始8週後、投与量を5.1 mg/kg 体重/日に 減量、その後、これら所見は消失。中及び低用量で明 らかな毒性徴候なし。投与量減少前には、高用量群の 雌で有意な体重低下(減量により対照値に回復)。2年 間投与後、血液学的パラメータ、生化学又は尿検査に 異常なし。眼底検査に有害所見なし。投与終了時の肉 眼的又は顕微鏡的病変なし。いずれの腫瘍タイプにお いても発生頻度の増加なし。 NOEL = 5.1 mg/kg 体重/日
一世代生殖 毒性(予備 試験)	ラット	交配前9週間並び に妊娠及び授乳期 間中 F _{1a} : 0、1.8、3.9、 9.8 mg/kg 体重/日 F _{1b} : 0、0.4、0.8、 1.1 mg/kg 体重/ 日、混餌投与	最高用量群で、親動物の体重増加抑制、出産時生存 児動物数減少及び死産児動物数増加。すべての F _{1a} 生存児動物は哺乳0-4日目に死亡。2つの低用量群で 有害作用なし。交配、受胎能、妊娠期間及び出産時生 存児動物数は、対照群と同様。すべての F _{1a} 児動物は 哺乳期間中死亡。F _{1b} 同腹児について用量を減じた 後、親動物に有害作用なし。妊娠期間及び同腹児数に も影響なし。中用量で4-21日目の児動物の生存率低 下、高用量で哺乳4、7、14及び21日目の新生仔平均 体重減少、哺乳0-14及び14-21日目の児動物の生存 率低下。最低用量では児動物に影響なし。投与親動物 及び F _{1b} 児動物の肉眼的検査で有害作用なし。 F _{1b} の NOEL = 0.4 mg/kg 体重/日
三世代生殖 毒性(経口)	ラット	交配前70日間 0、0.07、0.15、 0.41、0.83 mg/kg 体重/日、混餌投与	親世代(P ₁ 、F ₁ 又はF ₂)に超過死亡率なし。0.07、0.15 又は0.41 mg/kg 体重/日投与群で、成長、摂餌量、妊 娠及び授乳期の母動物の体重変化、生殖能又は受胎 率に有害作用なし。児動物の体重、性別分布及び新生 児の生存率は対照群と同等。最高用量群で、交配前 (F ₂)、交配及び交配後の期間(F ₁ 及びF ₂)の雄に体重 の軽度減少。新生児生存率の有意な低下が、F _{1a} 同腹 児では0-21日目に、F _{2a} 同腹児では0-4日目に発生。 他の親動物及び新生児のパラメータは影響なし。P ₁ 、 F ₁ 及びF ₂ 親動物及び選択された F _{1b} 、F _{2b} 及び F _{3b} 動 物の肉眼的検査で影響なし。原発性及び続発性生殖 臓器の顕微鏡検査においても異常なし。NOEL = 0.4 mg/kg 体重/日
生殖毒性	イヌ	9 µg/kg 体重(30日 毎、4ヶ月連続)、経 口投与	精液の質、繁殖能力及び性能に影響なし。剖検におい て、肉眼的・顕微鏡的な有害作用なし。

生殖毒性	牛	0.6 mg/kg 体重、皮下投与	発情周期にある雌で、排卵、卵胞形成、後排卵又は妊娠への影響なし。雄で、精囊腺及び精巣の触診、精液の質、陰囊周径は正常。
胚毒性・催奇形性	ラット	0、2.5、5、10、12 mg/kg 体重/日、妊娠 6-16 日、強制経口投与	死亡例なし。12 mg/kg 体重/日投与群で、尿で汚れた毛皮・色素涙が発現。10 及び 12 mg/kg 体重/日投与群で、母動物の有意な体重低下及び摂餌量減少(投与後期間(妊娠 16~20 日)に、摂餌量及び体重は有意に増加したが、妊娠子宮重量に対する補正がなされても対照群と比べて低体重)。10 及び 12 mg/kg 体重/日投与群で、口蓋裂、波状/不完全骨化肋骨の発生頻度増加によって代表される異常を有する胎児数の有意な増加。他の影響はなく、この異常が胚毒性又は母体毒性によるものである可能性がある。催奇形性作用なし。 NOEL = 5 mg/kg 体重/日
胚毒性・催奇形性	ウサギ	0、1、5、10 mg/kg 体重/日、妊娠 7-19 日、強制経口投与	死亡例なし。5 及び 10 mg/kg 体重/日投与群で、摂餌量減少を伴う用量に関連した体重減少発生。全投与群で妊娠率は対照値と同様。対照値と比較して、黄体数、着床数又は吸収数に対する作用はなく、胎児体重及び性比は全群で同様。外表、軟組織又は骨格異常の発生頻度の増加なし。催奇形性作用なし。 NOEL = 1 mg/kg 体重/日 (母動物の体重増加の低下に基づき)
胚毒性・催奇形性	牛	妊娠三半期の第 1、第 2、第 3 期に 0.6 又は 0.2 mg/kg 体重、単回皮下投与	有害作用なし
胚毒性・催奇形性(皮下)	羊	妊娠不特定期に 0.4 mg/kg 体重、単回皮下投与	有害作用なし
胚毒性・催奇形性(経口)	馬	妊娠期間中 2 週毎、又は分娩後様々な時点で 1.2 mg/kg 体重	妊娠結果に影響なし
遺伝毒性: エームテスト	サルモネラ菌	50~300 µg/プレート	<i>in vitro</i> 50~300 µg/プレート(+/-S9)。 陰性
遺伝毒性: 復帰突然変異	大腸菌	50~2,000 µg/プレート	<i>in vitro</i> 50~2,000 µg/プレート(+/-S9)。 陰性
遺伝毒性: 前進突然変異	CHO 細胞	0.01~15 µg/mL	<i>in vitro</i> 0.01~15 µg/mL(+/-S9)。 陰性

遺伝毒性:	ラット骨髄細胞	0~150 mg/kg 体重	<i>in vivo</i> 陰性
遺伝毒性: 不定期 DNA 合成	初代培養ラット肝細胞	0.1~30 µg/mL	<i>in vivo</i> 陰性
皮膚刺激	ウサギ	記載なし	72 時間まで塗布により、軽度毒性徴候
眼刺激	ウサギ	0.1 g 結膜嚢内滴下	中等度刺激性発症。炎症は 48-72 時間後、回復。
経皮感作	モルモット	記載なし	皮膚感作なし
放射性リガ ンド結合試験	ラット皮質膜・ 脳膜	記載なし	GABA-A 受容体に活性を有する(寄生虫に対する作用 機序に寄与)。
スクリーニン グ試験	羊赤血球 モルモット摘 出回腸	記載なし	溶血性なし。 消化管運動亢進

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
WHO	World Health Organization	世界保健機関
FAS	Food Additives Series	食品添加物シリーズ
i.v.	Intravenous injection	静脈内注射
s.c.	Subcutaneous injection	皮下注射
t_{max}	Maximum drug concentration time	最高血中濃度到達時間
C_{max}	Maximum drug concentration	最高血中濃度
$t_{1/2}$	Biological half-life	血中濃度半減期
AUC	Area under the curve	薬物血中濃度-時間曲線下面積
LD ₅₀	50 % Lethal Dose	半数致死量
LC ₅₀	Lethal concentration-50	50 %致死濃度
NOEL	No-observed effect level	無作用量
UDS	Unscheduled DNA synthesis	不定期 DNA 合成
CNS	Central nervous system	中枢神経系
GI	Gastrointestinal	消化管の
ADI	Acceptable daily intake	一日摂取許容量

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1995

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-8-moxidectin.pdf>
FNP 41/8-JECFA 45/107, 1995

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 JECFA (1995) 目次

モキシデクチン(原文 p.107)	41
性質(原文 p.107)	41
性質と特性に関するその他情報(原文 p.107)	41
食品中の残留物とその評価(原文 p.108)	42
使用状況(原文 p.108)	42
概要.....	42
用量.....	42
代謝(原文 p.108)	42
薬物動態(原文 p.108)	42
糞及び尿中における排泄(原文 p.108)	42
血液中の薬物動態(原文 p.110)	44
食用動物及びラットにおける薬物動態(原文 p.110)	45
組織残留物減衰試験(原文 p.112)	46
放射能標識残留物減衰試験(原文 p.112)	46
牛(原文 p.112)	46
羊(原文 p.113)	48
その他の残留物減衰試験(未標識薬物を使用)(原文 p.117)	50
羊(原文 p.119)	52
鹿(原文 p.120)	53
組織における残留物の解析手法(原文 p.121)	54
評価(原文 p.122)	55
薬物動態(原文 p.122)	55
代謝(原文 p.122)	55
残留物(原文 p.122)	55
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1995)	58
略称.....	58

原文 目次

	原文ページ
モキシデクチン	107
性質	107
性質と特性に関するその他情報	107
食品中の残留物とその評価	108
使用状況	108
概要	108
用量	108
代謝	108
薬物動態	108
放射能標識モキシデクチン	108
糞及び尿中における排泄	108
ラット	108
牛	109
血液中の薬物動態	110
食用動物及びラットにおける薬物動態	110
組織残留物減衰試験	112
放射能標識残留物減衰試験	112
牛	112
皮下投与	112
ポアオン法投与	113
羊	113
皮下投与	113
経口飲水投与	114
牛及び羊の半減期の撤廃	115
未変化体薬物に対する総残留物の割合	115
放射能標識試験の主要ポイント	116
その他の残留物減衰試験(未標識薬物を使用)	117
牛	117
皮下投与	117
ポアオン法	118
乳	118
羊	119
経口飲水投与	119
皮下投与	119
鹿	120
投与部位の残留物	120
結合残留物/生体利用効率	121
組織における残留物の解析手法	121
評価	122
薬物動態	122
代謝	122

殘留物	122
解析方法	123
最大殘留基準值	123
引用文獻	124
MOXIDECTIN	107
IDENTITY	107
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	107
RESIDUES IN FOOD AND THEIR EVALUATION	108
CONDITIONS OF USE	108
General	108
Dosage	108
METABOLISM	108
Pharmacokinetics	108
Radiolabeled Moxidectin	108
Excretion into Faeces and Urine	108
Rat	108
Cattle	109
Blood Pharmacokinetics	110
Metabolism in food animals and rats	110
TISSUE RESIDUE DEPLETION STUDIES	112
Radiolabeled Residue Depletion Studies	112
Cattle	112
Subcutaneous injection administration	112
Pour-on administration	113
Sheep	113
Subcutaneous injection administration	113
Oral drench administration	114
Elimination half-lives for cattle and sheep	115
Ratio of total residues to unchanged drug	115
Main points from Radiolabeled studies	116
Other Residue Depletion Studies (with unlabelled drug)	117
Cattle	117
Subcutaneous administration	117
Pour-on application	118
Milk	118
Sheep	119
Oral drench administration	119
Subcutaneous administration	119
Deer	120
Residues at the Injection Site	120
Bound Residues/Bioavailability	121
METHODS OF ANALYSIS FOR RESIDUES IN TISSUES	121

APPRAISAL	122
Pharmacokinetics	122
Metabolism	122
Residues	122
Analytical Methods	123
Maximum Residue Limits	123
REFERENCES	124

モキシデクチン(原文 p.107)

原案

Dr.Raymond J. Heitzman

コンプトン、ニューベリー

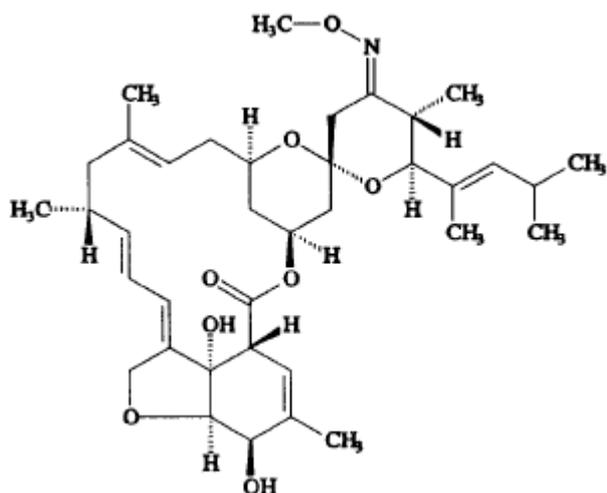
バークシャー、英国

性質(原文 p.107)

化学名

スピロ{11,15-メタノ-2H,13H,17H-フロ[4,3,2-pq][2,6]-ベンゾジオキサシクロ-オクタデセン-13,2'-[2H]ピ
ラン-17-one}-6'-[1,3-ジメチル-1-ブテニル]-3',4',5',6,6',7,10,11,14,15,17a,20,20a,20b-ジヒドロ-4'-[メ
キシイミノ]-5',6,8,19-テトラ-メチル- [6R- [2aE,4E,4'E,5'S*,6R*,6'S*(E), 8E,11R*,13R*,15S*,
17aR*,20R*,20aR*,20bS*]]-

構造式



CAS 番号: 113507-06-5

分子式: $C_{37}H_{53}NO_8$

分子量: 639.84

性質及び特性に関するその他情報(原文 p.107)

外観: 白から黄白色の結晶性粉末

融点: 110 °Cでガラス転移、145-154 °C

溶解度: 0.51 mg/L 水、極性有機溶媒に非常に良く溶ける

旋光度: +104 ± 2.7°

UV 極大吸収波長(UV maxima): アセトニトリル中で 242 nm

蛍光波長: 励起 380 nm、発光 464 nm

安定性: 4-25 °Cで 12 ヶ月保存可能。モキシデクチンは pKa<2 の極めて弱い塩基

動物医薬品の純度: >90 %及び<9 %のモキシデクチン関連微量成分

食品中の残留物とその評価(原文 p.108)

使用状況(原文 p.108)

概要

モキシデクチンは食用動物及びペットの広範囲に及ぶ外部及び内部寄生虫の制御に用いられている。

用量

1. 牛及び羊に 0.2 mg/kg 体重を皮下投与
2. 羊に 0.2 mg/kg 体重を経口飲水投与
3. 牛及び鹿に 0.5 mg/kg 体重をポアオン投与

代謝(原文 p.108)

薬物動態(原文 p.108)

放射能標識モキシデクチン

放射標識物質は、¹⁴C 又は ³H-標識モキシデクチンを使用した。³H-モキシデクチンは牛の予備試験にのみ使用した。放射化学的純度 94-98 %の ¹⁴C-モキシデクチンはラット、牛及び羊の試験で使用した。

糞及び尿中における排泄(原文 p.108)

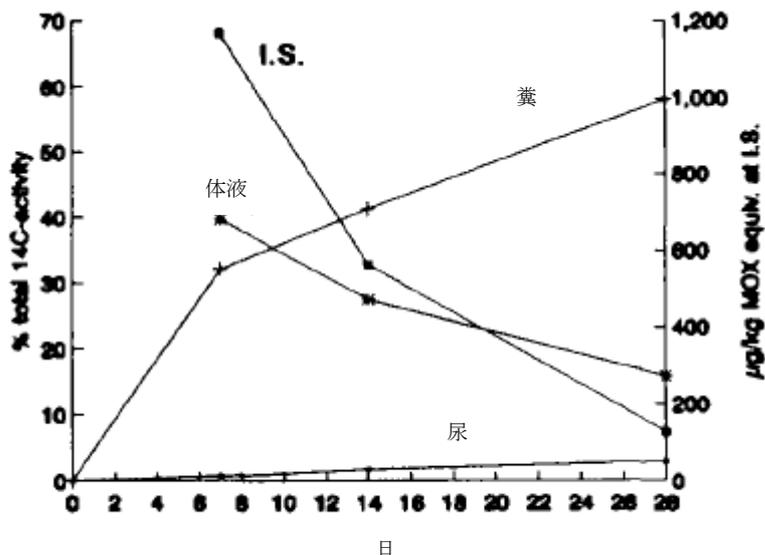
ラット(原文 p.108)

ラットの雌雄に単回経口投与(1.5 mg/kg 体重又は 12 mg/kg 体重)若しくは 1 日 1 回 7 日間反復投与(1.5 mg/kg)した。投与後 7 日間の糞及び尿中の排泄量を測定した。総 ¹⁴C 回収率はいずれの性別及び投与量においても平均 86-90 %であった。主な排泄経路は糞で、低用量の投与で 81 %、高用量の投与で 75 %であった。尿を通じて排泄されたのは放射能の 1 %以下であった。

牛(原文 p.109)

去勢雄牛 3 頭(体重約 224 kg)に ¹⁴C-モキシデクチン 0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与した(MR19)。放射能の分布を図 1 に示す。

図 1. 0.2 mg/kg 体重の ¹⁴C-モキシデクチンを単回皮下投与した去勢雄牛の排泄物中及び体内に残存する放射能の累積



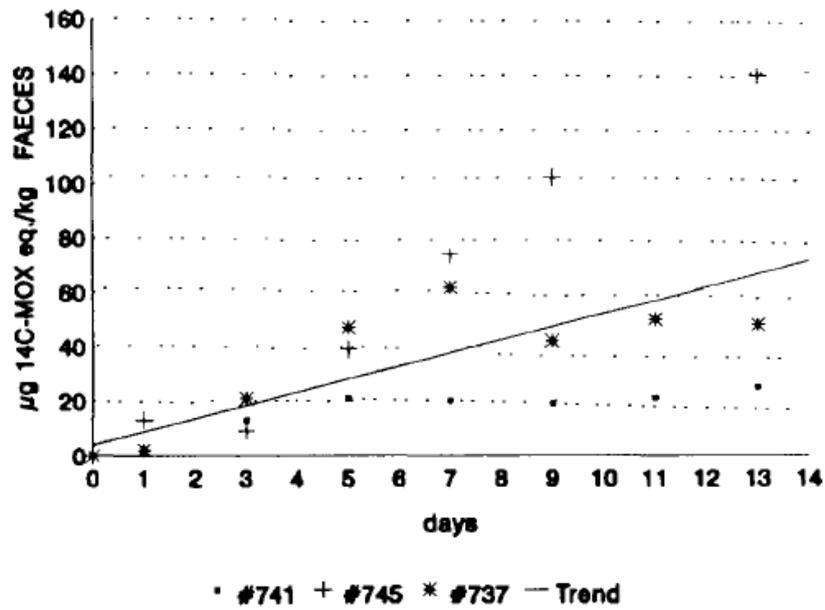
各時点は異なる牛のデータを表す。(Each time point represent data for a separate steer.)

結果における体液とは、全ての組織並びに頭、足、尾及び大きな骨などすり潰せない組織を除いた体液を含む。投与部位の残留物は ¹⁴C-モキシデクチン相当物を $\mu\text{g}/\text{kg}$ で示す。投与部位の 96.9~98.0 %の残留物は未変化体薬物である。

モキシデクチンは投与部位から速やかに吸収され、半減期は約 6.55 日 ($r=1.000$) である。³H-モキシデクチン 0.4 mg/kg 体重を皮下投与した予備試験 (MR9) では、投与部位における半減期は 6.4 日であった。糞は主要な排泄経路であり、尿中に排泄される放射能は 3 %未満であった。このことから、大きな分子であるモキシデクチンは、尿中に排泄されるようなより小さな分子には分解されず、その分子及び代謝物はむしろ胆汁を通じて排泄されることが示唆される。また体内の残留物が徐々に排泄されていることから、放射能残留物は長い半減期を持つことが示される(以下を参照)。

去勢牛 6 頭に ¹⁴C-モキシデクチン 0.5 mg/kg 体重をポアオン投与した。3 頭は投与から 2 日後に、残る 3 頭は 14 日後にと殺された。尿及び糞中の総残留物濃度を毎日測定した。14 日目にと殺した牛の結果を図 2 に示す。

図 2. 0.5 mg/kg 体重のモキシデクチンポアオン製材を投与した去勢雄牛の糞中における ¹⁴C-モキシデクチン相当物としての放射能排泄



尿中排泄は、糞中に比べてかなり低かった。投与2日後までにと殺した3頭の牛及び9日後まで生存させた牛の尿中に放射能が検出限界(2 µg/L)以下になるものはなかった。その後10日及び14日の間に、去勢雄牛#745及び#737において残留物が検出された。残留物の濃度(µg/L)は:

去勢雄牛 投与後日数	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

血液中の薬物動態(原文 p110)

牛、羊及びラットに¹⁴C-モキシデクチンを投与し(詳細は表1参照)、血液中の放射能が各時間でモニターされた。吸収された投与量のパーセンテージ、最大濃度及び濃度ピーク時の時間を計算し表1に示す。

表1 ラット、牛及び羊に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のパラメータ(平均±1SD)

パラメータ	ラット ¹ (経口) n=9	羊 ² (経口) n=2 ⁵	羊 ³ (皮下) n=3	牛 ⁴ (皮下) n=3
吸収率(%)	18.6±4.6	24.4, 21.0	75.9±18.3	103.3±12.0
C _{max} (µg/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)	23 ^m , 45 ^f	18, 21	88	75±19
参照	MR17	MR2	MR2	MR20

1 ラット(雄5匹、雌5匹)は0.2 mg/kg体重を単回経口投与(m=雄、f=雌)された。

- 2 羊(去勢雄)は 0.2 mg/kg 体重を単回経口投与された。
- 3 羊(去勢雄)は 0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与された。
- 4 去勢雄牛は 0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与された。
- 5 2頭の羊のそれぞれの値。

皮下投与後に、¹⁴C-モキシデクチンは牛では完全に吸収され、羊ではわずかに吸収率が低下した(投与量の 76%)。羊及びラットに経口投与した場合は、吸収率は大幅に低下した。血液中の最大濃度は 10 時間未満でみられたが、皮下投与した牛及び羊の排泄半減期は長かった。牛に対して 2 倍量のモキシデクチン(³H-モキシデクチン)を皮下投与した場合、排泄半減期もより長くなった(140 時間)(MR9)。牛の全血、血清及び血餅における総 ¹⁴C の比較分析で、基本的に全ての放射能は血清画分に結合していることが証明された。

食用動物及びラットにおける薬物動態(原文 p.110)

牛、羊及びラットにおいてモキシデクチンの代謝に関して試験が行われた。結果を表 2 に示す。

コードの示す内容は

-189,056 C-29/C-30 ヒドロキシメチル	189,021 C-14 ヒドロキシメチル
-189,023 C-4 ヒドロキシメチル	301,310 23-ケト

残留物は可食組織及び糞の両方から弱い有機溶剤(アセトニトリル、メタノール)及び水で抽出された。全ての例で総放射性残留物のうちの大半(86-95%)が抽出できたことから、結合残留物となる残留物画分はほんのわずかであることが示された。

表 2 ラット、牛及び羊におけるモキシデクチンの代謝の総残留物に対するパーセンテージ

代謝物 組織	ラット (経口) ¹	牛 (皮下) ²	牛 (ポアオン) ³	羊 (飲水) ⁴
モキシデクチン				
M	63.9	50.0	39	92
L	55.9	40.3	39	51
K	37.2	71.1	55	52
F	86.4	76.4	76 ^{of} 、81 ^{bf}	91
189,021				
M	1.4	7.7	11	<1
L	7.5	11.7	17	6
K	2.6	5.3	7	4
F	1.0	1.7	2 ^{of} 、2 ^{bf}	1
301,310				
M	<0.1	nd	nd	nd
L	0.7	nd	nd	nd
K	<0.1	nd	nd	nd
F	0.15	nd	nd	nd

代謝物 組織	ラット (経口) ¹	牛 (皮下) ²	牛 (ポアオン) ³	羊 (飲水) ⁴
189,023				
M	4.2	nd	nd	nd
L	7.5	nd	nd	nd
K	2.9	nd	nd	nd
F	6.9	nd	nd	nd
189,056				
M	<0.1	4.9	10	<1
L	<0.1	9.1	11	12
K	<0.1	2.6	5	12
F	<0.1	1.7	2 ^{of} 、3 ^{bf}	2

- 1 ラットは 7 日前に 1.5 mg/kg 体重を単回経口投与された。
- 2 牛は 14 日前に 0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与された。
- 3 牛は 14 日前に 0.5 mg/kg 体重を単回局所適用された。
- 4 牛は 7 日前に 0.2 mg/kg 体重を単回飲水経口投与された。

of は大網脂肪、bf は背部脂肪、nd は検出限界以下

M=筋肉、L=肝臓、K=腎臓、F=脂肪

組織残留物減衰試験(原文 p.112)

放射能標識残留物減衰試験(原文 p.112)

反すう動物を用いて行った試験を表 3 に列記する。

表 3 放射標識モキシデクチンを用いた試験

放射能標識	種	投与量/経路(mg/kg 体重)	採取時間(日)	参照
³ H-モキシデクチン	牛	0.4/皮下	7、14、28、49	MR9
¹⁴ C-モキシデクチン	牛	0.2/皮下	7、14、28	MR19
⁴ C-モキシデクチン	牛	0.5/ポアオン	2、14	MR18
¹⁴ C-モキシデクチン	羊	0.4/皮下	7、14、28、36	MR14
¹⁴ C-モキシデクチン	羊	0.2/経口飲水	1、7、28	MR1
⁴ C-モキシデクチン	羊	0.4/経口飲水	7、14、28、36	MR15

牛(原文 p.112)

³H-又は ¹⁴C-モキシデクチンを皮下又はポアオン投与し、可食組織中の総残留物を測定した。

皮下投与(原文 p.112)

去勢牛 12 頭に ³H-モキシデクチン約 0.4 mg/kg 体重(通常の投与量の 2 倍)を単回皮下投与した。投与 7、14、28 及び 49 日後に、それぞれ 3 頭ずつと殺して、可食組織及び投与部位を採取し、総トリチウム残留物をモキシデクチン相当物として測定した(MR19)。結果を表 4 に示す。

表4 ^3H -モキシデクチン約0.4 mg/kg 体重を単回皮下投与した去勢牛における ^3H -モキシデクチン(μg モキシデクチン eq/kg)の総残留物

組織	7日	14日	28日	49日
筋肉	29±4.2	39±8.4	<10	<4
肝臓	148±43.2	97±4.2	47±11.1	17±2.9
腎臓	923±9.5	46±2.3	21±4.4	<10
脂肪(背部)	920±403	685±126	359±84.5	182±14.1
脂肪(大綱)	974±306	778±60.4	350±82.8	181±12.2
投与部位	6,220±4,530	570±182	667±882	34±35.3

去勢牛3頭に0.2 mg/kg 体重(推奨用量)の ^{14}C -モキシデクチンを単回皮下投与した。投与7、14、28日後に1頭ずつと殺し、可食組織を採取して ^{14}C 残留物の総量をモキシデクチン相当物として解析した(MR9)。結果を表5に示す。

表5 0.2 mg/kg 体重の ^{14}C -モキシデクチンを単回皮下投与した去勢牛の ^{14}C -モキシデクチン総残留物(μg モキシデクチン eq/kg)

組織	7日	14日	28日
筋肉(腰)	21	10	4
肝臓	109	77	31
腎臓	42	38	13
脂肪(背部)	495	424	186
脂肪(大綱)	898	636	275

ポアオン法投与(原文 p.113)

去勢牛6頭(体重163~167 kg)に0.5 mg/kg 体重の ^{14}C -モキシデクチンを単回局所投与した。投与2日及び14日後に3頭ずつと殺した。可食組織における総残留物を測定した(MR18)。結果を表6に示す。

表6 0.5 mg/kg 体重の ^{14}C -モキシデクチンを単回局所投与した去勢牛の ^{14}C -モキシデクチン総残留物(μg モキシデクチン eq/kg)

組織	2日 $\mu\text{g}/\text{kg}$		14日 $\mu\text{g}/\text{kg}$	
	範囲(n=3)	平均	範囲(n=3)	平均
筋肉	<2-<2	<2	<2-3	<3
肝臓	2-4	3	5-26	12
腎臓	<2-<2	<2	3-18	8
脂肪(背部)	<2-7	4	12-129	55
背部(大綱)	7-10	8	33-259	113

皮下投与に比べ、ポアオン投与した場合は残留物がかなり少なかった。皮膚又は適用部位に近い皮下組織における残留物のデータは提供されなかった。

羊(原文 p.113)

皮下投与(原文 p.113)

去勢羊 4 頭に 0.4 mg/kg 体重(推量用量の 2 倍)の ¹⁴C-モキシデクチンを単回皮下投与した。投与 7、14、28 及び 36 日後に 1 頭ずつと殺し、可食組織試料の ¹⁴C 残留物をモキシデクチン相当物として測定した(MR14)。結果を表 7 に示す。

表 7 0.4 mg/kg 体重の ¹⁴C-モキシデクチンを単回皮下投与した羊における ¹⁴C-モキシデクチンの総残留物(μg モキシデクチン eq/kg)

組織	7 日	14 日	28 日	36 日
筋肉(腰)	27	23	<10	<10
肝臓	118	83	16	12
腎臓	54	24	<10	<10
脂肪(背部)	819	363	44	79
脂肪(大綱)	934	448	49	87

残留物は脂肪中で最も高く、筋肉中で最も低かった。脂肪中の値が 28 日より 36 日の方が高い理由は明らかではないが、同様の結果が経口飲水投与の場合も観察された(表 8 参照)。

経口飲水投与(原文 p.114)

去勢羊 12 頭(平均体重 34 kg)に 0.4 mg/kg 体重の ¹⁴C-モキシデクチンを単回経口投与した。投与 7、14、28 及び 36 日後に 3 頭ずつと殺した。可食組織における総残留物を測定した(MR19)。結果を表 8 に示す。

表 8 0.4 mg/kg 体重の ¹⁴C-モキシデクチンを単回経口飲水投与した羊における ¹⁴C-モキシデクチンの総残留物(μg モキシデクチン eq/kg)

組織	7 日	14 日	28 日	36 日
筋肉(腰)	12	<10-11	<10	<10
肝臓	79	45	<10-17	23
腎臓	22	18	<10	<10
脂肪(背部)	345	284	62 ^a	171 ^a
脂肪(大綱)	411	351	79 ^a	183 ^a

a これらの組織は再測定し、36 日の結果が高いことを確かめられた

残留物は脂肪中で最も高く、筋肉中で最も低かった。脂肪中の値が 28 日より 36 日の方が高い理由は明らかではないが、同様の結果が皮下投与の場合も観察された(表 7 参照)。

別の試験で、去勢羊 8 頭(平均体重約 36 kg)に 0.2 mg/kg 体重の ¹⁴C-モキシデクチンを単回経口投与した。投与 1 及び 7 日後に 3 頭ずつ、28 日後に 2 頭を殺した。可食組織及び血液における総残留物を測定した(MR1)。結果を表 9 に示す。

残留物は脂肪中で最も高かった。血液中では、投与 1 日後で検出したが、放射能は 7 日後まで測定できなかった。このことは薬剤が速やかに腸から吸収されることを示す可能性がある。

表 9 0.4 mg/kg 体重の ¹⁴C-モキシデクチンを単回経口飲水投与した羊における ¹⁴C-モキシデクチンの総残留物(μg モキシデクチン eq/kg)

組織	1 日目 n=3	7 日目 n=3	28 日目 n=2
筋肉(腰)	25	12	<4
肝臓	135	50	17
腎臓	41	22	<4
脂肪(背部)	220	287	113
脂肪(大綱)	277	322	123
血液	5	<2	<2

牛及び羊の消失半減期(原文 p.115)

7 日後及びそれ以降に観察された残留物の記録データを単純な片対数直線回帰解析し、各組織における半減期を計算した。牛及び羊のすべての処方における結果は表 10 に示す。

表 10 様々な処方でモキシデクチンを投与した牛及び羊の総残留物の半減期(日)及び回帰係数

組織	牛 皮下投与 投与量	牛 皮下投与	羊 皮下投与	羊 飲水
	0.2 mg/kg	0.4 mg/kg	0.4 mg/kg	0.4 mg/kg
	t _{1/2} r (日)	t _{1/2} r (日)	t _{1/2} r (日)	t _{1/2} r (日)
筋肉	9.0 -0.992	N/A	N/A	N/A
肝臓	11.4 -1.000	13.7 -0.978	8.1 -0.984	N/A
腎臓	11.8 -0.967	10.5 -0.917	N/A	N/A
脂肪(背部)	14.3 -0.983	18.4 -0.943	7.4 -0.909	17.5 -0.677 8.1 ^a -0.974
脂肪(大綱)	12.2 -0.999	17.0 -0.963	7.3 -0.912	15.8 -0.717 7.8 ^a -0.968
投与部位		6.4 -0.854		
参照	MR19	MR9	MR14	MR15

a 値は 36 日目の結果を排除して計算された。しかし、28 日の結果よりも 36 日の結果は高いことを再解析で確認した(MR15)。

N/A は、十分な時間をおいても残留物濃度は定量できなかったことを示している。これら、通常これ以上時間を置いても検出できないためである。

未変化体薬物に対する総残留物の割合(原文 p.115)

全ての可食組織において未変化体モキシデクチンが主要な残留物であった。いくつかの放射標識試験で総残留物の対する未変化体薬物(親化合物)の割合を計算し、結果を表 11 に示した。

表 11 反すう動物の組織における総残留物に対する未変化体親薬物のパーセンテージ

種 投与量(mg/kg 体重)	日数	筋肉	肝臓	腎臓	背部脂肪	大網脂肪
牛 皮下投与 0.2 mg/kg	7	62	48	74	83	95
	14	50	40	71	76	88
	28	50	36	71	86	91
ポアオン 0.5mg/kg	14	39	39	55	76	81
羊 経口 0.2 mg/kg	7	92	51	52	91	
平均パーセンテージ		59	43	66	82	87

放射標識試験の主要ポイント(原文 p.116)

牛及び羊における残留物パターンは同様であった。

1. ポアオン投与した薬剤の場合が最も残留物が低かった。
2. 残留物が最も高いのは常に脂肪で、大網及び背部脂肪ではわずかな違いがあった。
3. 親薬物は常に残留物の主要な構成物で、筋肉、肝臓及び腎臓中の総残留物の約 40-70 %、脂肪中では 75-95 %を占めていた。
4. 脂肪中に残存する残留物及び総残留物に対する未変化体薬物のパーセンテージは時間が経過してもほとんど変化しなかった。
5. 脂肪はマーカー組織として、未変化体薬物は全ての組織におけるマーカー化合物として推薦される。
6. 投与部位又はポアオン投与した付近の組織における残留物の情報は限られた情報しかない。

その他の残留物消失試験(未標識薬物を使用)(原文 p.117)

評価のために提出された試験の一覧を表 12 に示す。

表 12 未標識モキシデクチンを用いた残留試験

種、組織	投与量(mg/kg 体重)	経路	採取時間(日)	引用
牛				
M、L、K、F、I.S	0.2	皮下	14、21、28、35、42、49	MR12
I.S	2 x 0.2	皮下	28	MR11
M、L、K、F	0.5	ポアオン	7、14、21、28、35	MR5
M、L、K、F	0.5	ポアオン	14、21、28、35、42	MR8
乳	0.2	皮下	1-38日 毎日	MR13
乳	0.2	皮下、14-70日 分娩前	2-7日 分娩後	MR7
羊				
M、L、K、F	0.2	経口飲水	7、14、20、28	MR4
M、L、K、F	0.2	経口飲水	14、21、28、35、42	MR3
脂肪	0.2 その後 10日後に0.2	皮下 皮下	10 20、30、40、50	MR21
鹿				
M、L、K、F	0.5	ポアオン	7、14、21、28	MR6

M=筋肉、L=肝臓、K=腎臓、F=脂肪、I.S=投与部位

未変化体の親薬物であるモキシデクチンの残留物濃度をHPLC法により測定した。定量限界(LOQ)は10 µg/kg 組織で、検出限界(LOD)は4 µg/kg 組織であった。全ての試験で、投与部位から離れた筋肉におけるモキシデクチン残留物はLOQ未満であった。経口飲水又はポアオン製剤を用いた試験では、肝臓及び腎臓におけるモキシデクチン残留物は<10 µg/kg であった。皮下投与試験では、投与後最初の1ヶ月間の肝臓及び腎臓における残留物はLOQを上回ったが50 µg/kg を超えることは滅多になかった。

牛(原文 p.117)

皮下投与(原文 p.117)

去勢牛18頭及び若い雌牛18頭(体重191~298 kg)に0.2 mg/kg 体重を単回皮下投与した。動物を6頭ずつ、7日間隔でと殺した。可食組織及び投与部位における残留物を測定した。結果を表13に示す。脂肪における結果の99%上限信頼限界も計算し、表13に示す。

表13 0.2 mg/kg 体重を皮下投与した牛におけるモキシデクチンの残留(µg/kg)

休薬時間	投与部位	肝臓	腎臓	背部脂肪	脂肪における99% 上限信頼限界
対照	<10	<10	<10	<10	
14	3,269	14	27	275	438
21	3,848	15	29	243	402
28	4,019	<10	22	225	367
35	2,332	<10	19	153	332
42	1,326	<10	<10	77	296
49	1,178	<10	11	141	261

ポアオン法(原文 p.118)

モキシデクチン0.5 mg/kg 体重をポアオン投与した2つの試験が行われた(MR5、MR8)。7日間隔で1群ずつ、35日又は42日間と殺した。可食組織における残留物を測定し、脂肪における残留結果を表14に示す。脂肪の結果の99%上限信頼限界も計算して表14に示す。筋肉、肝臓及び脂肪における残留物はLOQである10 µg/kg を下回ったが、7日の肝臓の試料のうち1つだけは11 µg/kg であった。

表14 0.5 mg/kg をポアオン投与した牛の脂肪における残留物(µg/kg)

休薬時間(日)	豪州試験(MR5)		米国試験(MR8)	
	平均	99%上限信頼限界	平均	99%上限信頼限界
7	21	70	N/A	N/A
14	36	67	92	201
21	31	63	106	192
28	10	59	77	183
35	<10		65	174
42			67	165

N/A=不適応

乳(原文 p.118)

泌乳動物に対するモキシデクチンの使用は、他のアベルメクチンと同様に、本来は推奨されていない。しかし、乳における残留試験が報告された(MR7、MR13)。最初の試験は泌乳牛 4 頭に 0.2 mg/kg を皮下投与し、その後 25 日間、乳における残留物をモニターした。モキシデクチンの濃度は 1 日目に最大(幅 60~201 µg/kg)で、14 日目までに<20 µg/kg まで減少し、23 日以降は検出できなかった(LOQ 10 µg/kg)。

2 つめの試験では 33 頭の妊娠後期の非泌乳牛に、0.2 mg/kg 体重のモキシデクチンを分娩 1~67 日前の間に異なる時点で皮下投与した。出産後最初の 7 日間の乳における残留物を測定した。2、3 及び 4 日目の乳の残留物は同様で、5、6 及び 7 日目よりも有意に高かった。後半の値は LOQ である 10 µg/kg 付近もしくはそれ未満であった。前半の試料における残留物を用いて投与時間に関連した残留物の 99 % 上限信頼限界を計算した。99 % 上限信頼限界は:

分娩前の投与時間(日)	14	21	28	35	42	49	56	63	70
出産後 2-4 日の乳における 99 % 上限信頼限界濃度(µg/kg)	32	30	27	24	21	19	16	13	10

子牛は出生後 24 時間以内にと殺し、可食組織における残留物を測定した。筋肉、肝臓及び腎臓中では残留物は検出されなかったが、脂肪中には存在していた。脂肪のデータの統計解が示す 99 % 上限信頼限界の幅は、出産後 14 日以内に投与された牛から産まれた子牛の 122 µg/kg から、出産前 70 日間モキシデクチン投与した牛の 62 µg/kg までであった。

羊(原文 p.119)

経口飲水投与(原文 p.119)

モキシデクチン 0.2 mg/kg 体重を経口飲水投与した 2 つの試験が行われた(MR3、MR4)。7 日間隔で 1 群ずつ、35 日又は 42 日間と殺した。可食組織における残留物を測定し、脂肪における残留物の結果を表 15 に示す。筋肉、肝臓及び腎臓において残留物は検出されなかった。

表 15 0.2 mg/kg 体重を経口飲水投与した羊の脂肪における残留物(µg/kg)

休業時間(日)	豪州試験(MR4)		米国試験(MR3)
	大綱脂肪 平均	99%上限信頼限界	背部脂肪 幅
7	66	131	N/A
14	80	116	25-58
21	44	104	<10-23
28	29	88	<10-26
35	N/A		<10
42	N/A		<10

N/A=該当なし

皮下投与(原文 p.119)

子羊(30頭)に0.2 mg/kg 体重を皮下投与した。投与10日後に6頭をと殺し、残りには先と同量の0.2 mg/kg 体重を2回目の投与した(MR21)。10日間隔で6頭ずつと殺し、背部脂肪試料中のモキシデクチン残留物を測定した(表16参照)。投与部位又はその他可食組織において残留物は測定できなかった。対照群の子羊もモニターしたが、残留物は検出されなかった。

表16 0.2 mg/kg 体重のモキシデクチンを1回又は2回皮下投与した羊の背部脂肪中におけるモキシデクチン残留物(µg/kg)。2回目の投与は1回目から10日空けた。

休薬時間(日)		平均	範囲
1回目	2回目		
10	N/A	222	167-314
	10	324	197-433
	20	234	183-284
	30	139	91-223
	40	164	91-290

上記データの統計解析の結果、脂肪における残留物の99%上限信頼限界は2回目の投与から7、14、21及び28日後でそれぞれ527、487、446及び406 µg/kgであった。

鹿(原文 p.120)

赤鹿(15~16ヶ月齢、20頭)に0.5 mg/kg 体重のモキシデクチンをポアオン投与した(MR6)。投与7、14、21及び28日後に5頭ずつと殺した。可食組織を採取し、モキシデクチン含有量を解析した。全ての残留物は定量限界未満、筋肉(<24 µg/kg)、肝臓(<6 µg/kg)、腎臓(<11 µg/kg)であった。脂肪中における残留物を表17に示す。

表17 0.5 mg/kg 体重をポアオン投与した赤鹿の脂肪中における残留物(µg/kg)

休薬時間(日)	脂肪中平均濃度	計算された99%上限信頼限界
7	126	266
14	155	226
21	57	185
28	31	144

投与部位における残留物(原文 p.120)

皮下投与部位における残留物を³H-モキシデクチン(MR9)、¹⁴C-モキシデクチン(MR19)及び未標識のモキシデクチン(MR12)を用いて測定した。投与部位の試料は、大きさにして直径15 cm x 深さ2.5 cm、又は重さにして約500 gであった。結果は動物間で大きく異なり、また未標識薬物は標識薬物の投与量の半分であったにも関わらず、標識した試験では比較的低濃度で、未標識の試験は高濃度であった。投与28日後の投与部位における残留物を確認する目的で、同用量の0.2 mg/kg 体重を離れた2カ所に皮下投与する試験が行われた。それぞれの部位から約500 gの組織を採取し、そこから筋肉組織総計433~477 gと皮下組織総計21-66 gを分離した(MR11)。3つの試験それぞれの結果は表18に示す。

表 18 去勢牛の投与部位におけるモキシデクチン(MOX) 残留物(µg/kg)

休薬時間(日)	¹⁴ C-MOX (0.2 mg/kg 体重) 総残留物 n=1	³ H-MOX (0.4 mg/kg 体重) 総残留物 n=3		未標識 MOX (0.2 mg/kg 体重) n=6 モキシデクチン	
		範囲	平均	範囲	平均
7	1,168	517-8,685	6220		
14	563	359-712	570	932-8,664	3,269
21	nm	nm		1,479-11,988	3,848
28	127	90-1,484	667	821-11,376 19-292 ^m 2,723-11,770 st	4,019 99 6,709
35	nm	nm		206-9,042	2,332
42	nm	nm		78-7,020	1,326
49	nm	<10-79	34	234-3,190	1178

m 及び st は試験 MR11 の結果。

この結果では、動物間での差が大きかった。未標識薬物を推奨用量投与した後の休薬期間を通じて高濃度残留物が認められた。残留物の大半は試料の脂肪組織中に存在すると推測される。2 倍量を投与した放射標識試験の総残留物が、未標識試験の親薬物の総残留物よりも低い点については、説明がつかない。HPLC の解析手法を用いてモキシデクチン濃度を測定できないという疑問は残るが、おそらくトリチウムの大規模な交換が起こっていたのであろう。

結合残留物/生体利用率(原文 p.121)

放射能標識残留物の大半は、弱溶媒で抽出される。総結合残留物の量は少なく、MRL 算定評価に利用するには不十分である。

組織における残留物の解析手法(原文 p121)

蛍光検出器を装備した HPLC 技術は、羊及び牛の食用組織における未変化体薬物であるモキシデクチンの濃度測定のために発展した(MR26)。試料はアセトニトリルで抽出した。抽出物はヘキサン中に分配し濃縮した。化合物は無水酢酸、1-メチルイミダゾール及びジメチルホルムアミドに反応して蛍光誘導体に変化した。更にフルオロシルセップパックカラム上で精製し、ヘキサン画分を乾燥させてメタノール中に再溶解した。メタノール混合物の一部を、水メタノールを溶離剤とする HPLC カラム(Zorbax ODS5 µm, 25 cm x 4.6 mm ID)に供した。保持時間は約 8.6 分であった。標準曲線を用意し、モキシデクチン濃度を補間により測定した。定量限界は 10 µg/kg で検出限界は 1-4 µg/kg であった。平均回収率は 3 つの異なる研究所で測定し、96±13 %、94±14 % 及び 96±16 % であった。脂肪に適用した手法は、最も汎用されている動物薬、すなわちイベルメクチン、モネンシン、レバミソール、オキシテトラサイクリン、プロカリンペニシリン G、ラフォキサニド、スルファメタジン及びトレンボロンが強化水準で 50-200 µg/kg、フェンベンダゾールが 20 mg/kg が存在している中でもモキシデクチン 250 µg/kg に特異的であった(MR29)。この手法で内部標準としたイバメクチンを使用すると、回収率は 70-95 %、検出限界は 1 µg/kg、定量限界は 2 µg/kg であった。LC-MS は他の大環状ラク톤を含む脂肪において 250 µg/kg のモキシデクチンを同定するために記述された。

評価(原文 p.122)

薬物動態(原文 p.122)

皮下投与後 ^{14}C -モキシデクチンは牛においては完全に吸収され 7~8 時間で血中濃度がピークに達する。羊においては牛よりもわずかに低い良く吸収される(投与量の 76%)。羊及びラットに経口投与した場合は約 20%が吸収される。牛及び羊において血中の最大濃度は 10 時間以内に最大になり、モキシデクチンの半減期は約 80 時間である。

モキシデクチンの排泄は牛及びラットにおいて放射能標識薬物を用いて測定した。排泄の主要経路は糞中で、牛において<3%、ラットにおいて<1%の放射能は尿中に排泄された。

代謝(原文 p.122)

モキシデクチンの代謝は牛及び羊で類似しており、投与後 7 日から 28 日の牛、投与後 7 日の羊の残留物の主要な構成物は親薬物で脂肪において 75-95%、その他食用組織において 40-90%であった。ラットにおいてもまた親薬物が主要残留物であった。反芻動物において微量の残留物が 2 種類みられ、ラットにおいて同様の微量の残留物が 1 種類と異なる微量の代謝物が 2 種類存在した。全ての試験で、放射能標識残留物の総量のうちの大半(86-95%)が排泄されていることから、結合する残留物はわずかであることが示された。

残留物(原文 p.122)

食用組織における総残留物は、牛に対して放射能標識薬物を推奨用量を 1 回もしくは 2 回皮下及びポアオン法で投与、羊に対して皮下もしくは経口投与して測定した。放射能標識試験から得られた主要な点は

1. 残留物の減衰は牛及び羊で類似しており、投与の経路と処方は独立していた
2. ポアオン法で薬物投与した際に最も残留は低かった
3. 残留は常に脂肪で最も高く、筋肉で最も低かった(例えば、0.2 mg/kg 体重用量を皮下投与した去勢牛の脂肪における値は 14 日で 424 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、28 日で 186 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、それに比べ筋肉における値はそれぞれ 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、4 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった)。大綱脂肪と背部脂肪における残留物濃度にはわずかな違いがあった。

脂肪及び肝臓を標的組織として、未変化体薬物を全組織におけるマーカー化合物として推奨する。

市販製剤のモキシデクチンを使った 10 の残留物試験が行われた。牛及び羊に皮下投与、牛及び鹿にポアオン法投与、羊に経口飲水投与を行った。7 日~50 日の時間経過幅における未変化体モキシデクチン残留を HPLC を用いて食用組織及び乳において測定した。筋肉、肝臓、腎臓及び乳においては全ての場合で残留は低く大抵<50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、大綱脂肪及び背部脂肪ではより高かった。申請者は時間ごとの脂肪中モキシデクチン濃度の 99%上限信頼限界(CL)を計算した。休薬時間 14 日から 28 日の間は、99%CL は 88~438 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の幅で、ゆっくり減少した。

皮下投与部位における残留物は ^3H -モキシデクチン及び未標識モキシデクチンを用いて測定された。投与部位の試料は、放射能標識投与試験では大きさにして直径 15 cm x 深さ 2.5 cm、又は未標識物投与試験では重量にして約 500 g であった。結果は動物間で大きく異なり、また未標識薬物は放射能標識物の投与量の半分しか投与していないにも関わらず、放射能標識試験は比較的低濃度(49 日で<10-79 $\mu\text{g}/\text{kg}$)で、未標識モキシデクチンの試験は高濃度(例 49 日で 234~3,190 $\mu\text{g}/\text{kg}$)が観察された。ポアオ

ン法の投与部位近傍の組織における残留物を測定する試験は行われなかった。

解析方法(原文 p.123)

羊及び牛の組織におけるモキシデクチンの濃度を測定するために蛍光検出器を持つ HPLC の手法が開発された。試料は有機溶媒で抽出された。モキシデクチン残留物は誘導体化し小さな使い捨てクロマトグラフィーカラムで更に精製した後、HPLC カラムで定量した。定量限界(LOQ)は 10 µg/kg で検出限界(LOD)は 1-4 µg/kg であった。回収率の平均は 3 つの異なる研究所で測定したところ 94~96 %であった。脂肪に適用した手法は、最も汎用されている動物薬、すなわちイベルメクチン、モネンシン、レバミソール、オキシテトラサイクリン、プロカリンペニシリン G、ラフォキサニド、スルファメタジン及びトレンボロンが強化水準で 50-200 µg/kg、フェンベンダゾールが 20 mg/kg が存在している中でもモキシデクチン 250 µg/kg に特異的であった。類似した手法が鹿の組織においても適用された。イベルメクチンは内部標準として使用し、回収率は 70-95 %、LOQ は 2 µg/kg であった。LC-MS 法は脂肪における 250 µg/kg 水準のモキシデクチンの同定のために記述された。

最大残留基準値(原文 p.123)

MRL の決定に際し、委員会では以下の要因を考慮した

- ADI 0-2 µg/kg 体重は 60-kg のヒトで 1 日 120 µg に相当
- 脂肪及び肝臓は標的組織
- マーカ化合物は親薬物
- 筋肉、肝臓及び腎臓において総残留物の 40 %、脂肪において総残留物の 75 %が未変化体薬物
- 結合残留物は総残留物の 5-15 %で、MRL の計算からこれらを切り捨てるデータは得られていない
- 解析手法の LOQ は 10 µg/kg
- 申請者は泌乳牛及び後期妊娠牛における薬物の使用を提案してはいない。そのため乳における残留物は考慮しない

委員会は、牛、羊及び鹿に対する MRL として、親薬物に換算して、脂肪において 500 µg/kg、肝臓において 100 µg/kg、筋肉において 20 µg/kg、腎臓において 50 µg/kg を推奨する。これらの値を用いると、理論上の 1 日の最大摂取残留物は 79 µg;

	MRL(µg)	TR/UD 係数	総残留物(µg/kg)	1 日の摂取量(g)	摂取残留物(µg UD 相当)
筋肉	20	100/40	50	300	15
肝臓	100	100/40	250	100	25
腎臓	50	100/40	125	50	6
脂肪	500	100/75	665	50	33
計					79

UD は未変化体薬物、TR は未変化体薬物相当の総残留物

上記 MRL は最大 ADI 120 µg/ヒト/日に矛盾しない。

委員会は鹿の組織におけるマーカ化合物の更なる情報が得られるまで、鹿の推奨 MRL を暫定的とする。この情報は 1998 年の報告書で要求された。

委員会は牛の投与後 49 日間における投与部位の残留物が非常に高濃度であり大きく変化する点について留意した。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1995）

毒性試験に該当する記載なし

ヒト ADI 120 µg/日

牛、羊、鹿の MRL (但し鹿の MRL は暫定的)

(親薬物に換算) 脂肪 500 µg/kg、肝臓 100 µg/kg、筋肉 20 µg/kg、腎臓 50 µg/kg

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
ADI	Acceptable Daily Intake	1日許容摂取量

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1996

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-9-moxidectin.pdf>

FNP 41/9-JECFA 47/71, 1996

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 JECFA (1996) 目次

モキシデクチン(原文 p.71)	62
序論(原文 p.71)	63
残留試験(原文 p.71)	63
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1996)	65
略称.....	65

原文 目次

	原文ページ
モキシデクチン	71
序論	71
残留試験	71
最大残留基準	72
引用文献	72
MOXIDECTIN	71
Introduction	71
Residue Study	71
Maximum Residue Limits	72
REFERENCES	72

モキシデクチン(原文 p.71)

原案

Dr.Raymond J. Heitzman

コンプトン、ニューベリー

パークシャー、英国

添付

第 45 委員会総会で作成し、FAO Food and Nutrition Paper 41/8, Rome 1996, で発表したモキシデクチン残留物に関する研究論文

序論(原文 p.71)

モキシデクチンは第 45 回 JECFA で評価され、委員会は、牛、羊及び鹿の MRL を親薬物量として、脂肪においては 500 µg/kg、肝臓においては 100 µg/kg、筋肉においては 20 µg/kg 及び腎臓においては 50 µg/kg と勧告した。鹿の MRL は暫定的である。その後、申請者は更なる大規模な解析試験を実施し、キュウセンヒゼンダニ症で使用されている推奨投薬計画を実施した場合、羊の筋肉における残留物が MRL を超えるということを強調した。彼らは、推奨用量である 0.2 mg モキシデクチン/kg 体重を 1.0 % 注射剤で 10 日の間隔を空けて 2 回投与した後、様々な時間における筋肉、肝臓、腎臓及び投与部位(脂肪に関するデータは第 45 回総会で提出済)のモキシデクチン残留物を測定した。

残留試験(原文 p.71)

初日の時点で、約 9 ヶ月齢で体重 38~64 kg のブラックフェイス×チェビオット×サフォーク子羊 39 頭を用いた。一群去勢雄 3 頭、雌 3 頭の計 6 頭の 5 群に、初日モキシデクチン 1.0 % 注射剤を投与した。残りの動物は対照群や予備として用いた。投与羊 6 頭と対照の羊 2 頭は 10 日目の投与後にと殺し、背部脂肪、腰の筋肉、腎臓、肝臓及び投与部位の筋肉を採取し、残留分析のために凍結した。同時に、残る 24 頭は首の反対側に 2 回目のモキシデクチン注射を行った。それぞれ 20、30、40 及び 50 日目に投与群の全ての羊をと殺した。各々のと殺時に 10 日目の採取と同部位の試料を採取した。全採取試料は凍結前に半分に分割した。試験終了時には、試料の半分は分析に用いられ、残りは凍結されたままであった。投与部位のモキシデクチン残留物濃度を正確に定量するため、凍結保存していた投与部位の試料を分析した(Parker, 1995)。組織の分析結果を表 1 にまとめる。

この試験で 3 つの主要な点が浮かび上がった。

1. 筋肉中の残留物は第 45 回 JECFA で提案された MRL を上回った。各時間における最大値は、投与後 10 日目の 63 µg/kg であったが、その後(20~50 日)は 2 回投与を行っても 40 µg/kg を上回る値は認められなかった。
2. 肝臓、腎臓及び脂肪の MRL は、推奨 MRL を上回らなかった。
3. 投与部位には極めて高濃度で難分解性の残留物が存在した。

第 45 回 JECFA 提出文中では、28 日目までの羊の筋肉におけるモキシデクチン残留物は測定不可能(<10 µg/kg)であった。しかし今回の試験では、残留物は少なくとも 50 日は残存することが明らかになった。羊の筋肉の残留物に比べ、牛や鹿の筋肉では検出可能な濃度の残留物が認められなかったことは、おそらく羊の筋肉には脂肪が多く含まれ、またモキシデクチンは親油性であることに起因する。

表 1 モキシデクチン 0.2 mg/kg を 1 回もしくは 2 回投与した場合の可食組織及び投与部位におけるモキシデクチン残留量(µg/kg)

投与後日数	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	投与部位 1	投与部位 2
10	16-63 [41±20]	14-36 [21±8]	<10-18 [NA]	167-314 [222]	819-2985 [1582±700]	no 2nd injection
20*	22-40 [29±6]	15-41 [29±8]	11-25 [21±5]	197-433 [324±89]	159-2159 [652±697]	409-3734 [1353±1176]
30*	<10-32 [NA]	<10-25 [NA]	<10-17 [NA]	183-284 [234±41]	202-1345 [551±377]	217-963 [660±234]
40*	<10-15 [NA]	<10-13 [NA]	<10 [NA]	91-223 [139±42]	67-177 [125±41]	106-424 [207±106]
50*	<10-22 [NA]	<10-12 [NA]	<10-16 [NA]	91-290 [164±69]	87-379 [177±96]	79-451 [185±127]

* 羊は 10 日目に 2 回目の投与を行った。NA はこの手法ではいくつかの値が測定限界以下のため適用できない。対照群の組織では残留物は検出されなかった。

最大残留基準(原文 p.72)

60 kg のヒトに設定された ADI(1 日許容摂取量)は、120 µg である(第 45 回 JECFA)。以前提案された MRL ではこの ADI のうち 79 µg を占めていた。羊の筋肉における残留物の所見の観点から、委員会では羊の筋肉は特別に MRL を 50 µg/kg に上げることを推奨した。同様の要因から(例 モキシデクチンは筋肉の残留物関連のうち 40 %を占める)羊の筋肉におけるモキシデクチン相当物は、15 µg~37.5 µg に理論上上昇し、追加摂取は ADI を超えないことになる。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1996）

毒性試験に該当する記載なし

60 kg の人に設定された ADI は 120 μg

羊の筋肉における MRL 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
JECFA	Joint Expert Committee on Food Additives	合同食品添加物専門委員会
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
ADI	Acceptable Daily Intake	1 日許容摂取量

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1997

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-10-moxidectin.pdf>

FNP 41/10-JECFA 48/71, 1997

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 JECFA (1997) 目次

モキシデクチン(原文 p.71)	70
序論(原文 p.71)	71
第 45 回及び 47 回総会による放射能標識試験と残留試験の概要(原文 p.71)	71
放射能標識試験(原文 p.71)	71
未標識の残留消失試験(原文 p.73)	73
反復投与の新たな補足試験(原文 p.74)	74
評価(原文 p.75)	76
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1997)	78
略称.....	78

原文 目次

	原文ページ
モキシデクチン	71
序論	71
第 45 回及び 47 回総会による放射能標識試験と残留試験の概要	71
放射能標識試験	71
未標識の残留消失試験	73
反復投与の新たな補足試験	74
評価	75
引用文献	76
MOXIDECTIN	71
Introduction	71
SUMMARY OF RADIOLABEL AND RESIDUE STUDIES FROM THE 45 TH AND 47 TH MEETING	71
Radiolabel Studies	71
Unlabeled Residue Depletion Studies	73
Supplemental New Studies on Multiple Dose Treatment	74
APPRAISAL	75
REFERENCES	76

モキシデクチン(原文 p.71)

原案

Dr.Richard L. Ellis

米国食品安全検査局

米国農務省

添付

第 45 と 47 回委員会総会で作成し、FAO Food and Nutrition Paper 41/8,Rome 1996,
FAO Food and Nutrition Paper 41/9,Rome 1997
で発表したモキシデクチン残留に関する研究論文

序論(原文 p.71)

モキシデクチンは第 45 回総会において、牛、羊及び赤鹿において最初に評価され、更に第 47 回総会では申請者の報告書原文に続く試験に基づいて、羊における残留物が評価された。第 45 回総会で牛、羊及び鹿について勧告された MRL は、親薬物に換算すると脂肪で 500 µg/kg、肝臓で 100 µg/kg、筋肉で 20 µg/kg 及び腎臓で 50 µg/kg であった。鹿の MRL は暫定的なものであった。

申請者が第 47 回総会で提供した拡大した羊の試験に関するデータでは、ヒゼンダニ症で推奨される投与計画を実施すると、羊の筋肉における残留物は推奨 MRL を上回ることが示された。新たな試験では残留物が少なくとも 50 日は残存することが示された。第 45 回総会の提出文書では、羊の筋肉におけるモキシデクチンの残留物は、28 日には測定不可能 (<10 µg/kg) であった。新たな試験では、モキシデクチン 1.0%注射剤を投与した後、10 日あけて推奨割合である 0.2 mg モキシデクチン/kg 体重を投与し、2 つの投与を行った後、様々な時間におけるモキシデクチン残留物を筋肉、肝臓、腎臓及び投与部位(脂肪におけるデータは第 45 回委員会総会で提出済)において測定した。

第 47 回総会で提出された新たなデータを基に、羊の試験から 3 つの妥当な結論が浮かび上がった。

- 筋肉中の残留物は第 45 回総会において勧告された MRL を上回った(投与 10 日後の最大値は 63 µg/kg であったが、20~40 日においては 2 回投与を行った際でさえ 40 µg/kg の値を超えることは無かった)
- 肝臓、腎臓及び脂肪における残留物濃度は、推奨 MRL を超えていなかった。
- 投与部位における残留物濃度は、非常に高かった

羊の筋肉における残留物と、牛や鹿の筋肉における残留物濃度が検出不可能であることを比較すると、おそらく羊の筋肉には脂肪組織が多く含まれること及びモキシデクチンの親油性が原因であると考えられる。新たな大規模の羊試験を基に、委員会では羊の筋肉における推奨 MRL を 50 µg/kg とした。

コーデックス食品中動物薬残留委員会の第 10 回総会では、専門部会の第 48 回総会で牛の筋肉における MRL が再評価され、羊と牛の筋肉における MRL は揃えるべきかどうかの決定と、更には注射もしくはポアオン法による反復投与の承認について検討することが要求された。第 48 回委員会総会で承認された反復投与を行った新たな試験が申請者から提出された。

第 45 回及び 47 回総会による放射能標識試験と残留試験の概要(原文 p.71)

放射能標識試験(原文 p.71)

ヘレフォード去勢牛 3 頭に、体重に対して 0.2 mg/kg の ¹⁴C-モキシデクチンを単回皮下投与して、小規模試験を行った。対照牛 1 頭は投与 6 日後にと殺し、投与牛は投与後 7、14 及び 28 日にと殺した。全試

料で総 ^{14}C -残留物を測定した。採取した試料から回収された総放射能は、7、14 及び 28 日においてそれぞれ投与量の約 73、71 及び 77 %を占めていた。残留物の分布はそれぞれの投与後の期間において次の通りであった。尿 0.8、1.8 及び 3.0 %、糞 32.2、41.3 及び 58.1 %、カーカス 29.8、17.6 及び 11.6 %、及びその他構成物 9.9、10.0 及び 4.2 %。これらのデータから、放射能標識物の主な排泄経路が糞中であることが実証された。最も高濃度のモキシデクチン相当物は脂肪中で認められた。組織からの総残留物の消失半減期が、背部脂肪、腹部脂肪、腎臓、肝臓及び腰の筋肉中で評価された。

背部脂肪、腹部脂肪及び投与部位の抽出可能な残留物の百分率は、総放射能の 95 %以上であり、肝臓、腎臓及び筋肉では 90 %以上であった。これらの結果から脂肪を標的組織と同等し、また組織における残留物の生体濃縮はないとみなした。結果を表1にまとめる(FAO 41/8)。

モキシデクチンは大綱脂肪及び背部脂肪の両方で唯一顕著な成分であり、残留物の>75%を占めていた。脂肪中では、1 種類の代謝物で総残留物の 5 %以上になるものはみられなかった。モキシデクチンは肝臓、腎臓及び筋肉において、それぞれ残留物の 39、55 及び 39 %を占めていた。排泄物中の ^{14}C -モキシデクチン残留物の総量から、糞が主な排泄経路であり、モキシデクチンは残留物の 51 %を占めることが示された。

表 1. 去勢牛に ^{14}C -モキシデクチン 0.2 mg/kg 体重を皮下投与したときの組織中モキシデクチン相当の総残留量($\mu\text{g}/\text{kg}$)

組織	7 日	14 日	28 日	$t_{1/2}$ (日)
腹部脂肪	898	636	275	14.3
背部脂肪	495	424	186	12.2
肝臓	109	77	31	11.4
腎臓	42	38	13	11.8
腰の筋肉	21	10	4	9.0

大規模試験において、去勢した肉牛 3 頭/群の 4 群に ^3H -モキシデクチンを約 0.4 mg/kg 体重(推奨投与量の 2 倍)単回皮下投与した。総残留物を投与後 7、14、28 及び 49 日に測定した。モキシデクチン相当の平均値を表 2 に示す(FAO 41/8)。

表 2. 約 0.4 mg/kg 体重を単回皮下投与した去勢牛の ^3H -モキシデクチンの総残留物($\mu\text{g}\text{-eq}/\text{kg}$)

組織	7 日	14 日	28 日	49 日
大綱脂肪	974	778	350	181
背部脂肪	920	685	359	182
肝臓	148	97	47	17
腎臓	92	46	21	<10
筋肉	29	39	<10	<4
投与部位	6220	570	667	35

また別の小規模試験において、去勢牛 6 頭に 0.5 mg/kg 体重量の ^{14}C -モキシデクチンを単回局所投与し、投与後 2 日及び 14 日に 3 頭ずつと殺した。モキシデクチン相当物の総残留物の平均値 $\mu\text{g}/\text{kg}$ は、2 日目及び 14 日目で、それぞれ大綱脂肪中で 8 及び 113、背部脂肪中で 4 及び 55、肝臓中で 3 及び 12、腎臓中で<2 及び 8、及び筋肉中で<2 及び<3 であった。残留放射能のプロフィールは全ての組織中で質的に類似していた。この代謝試験の結果から、ポアオン法は残留物が少ないにも関わらず、去勢牛

にポアオン溶液として局所投与したモキシデクチンの代謝的運命は皮下投与と質的に類似していることが実証されたと結論された。どちらの場合でも脂肪が標的組織で肝臓、腎臓そして筋肉と残留物は減少していく。

牛と羊の様々な投与処方における 7 日目以降の残留物データの単純片対数線形回帰分析 (simple semi-logarithmic linear regression analysis) を用いたそれぞれの組織の消失半減期を表 3 に示した。

表 3 様々な処方でモキシデクチンを投与した牛及び羊における総残留物の半減期(日)と回帰係数

組織 用量	牛 (皮下投与) 0.2 mg/kg 体重		牛 (皮下投与) 0.4 mg/kg 体重		羊 (皮下投与) 0.4 mg/kg 体重		羊 (飲薬) 0.4 mg/kg 体重	
	t _{1/2} (日)	r	t _{1/2} (日)	r	t _{1/2} (日)	r	t _{1/2} (日)	r
大網脂肪	12.2	-0.999	17.0	-0.963	7.3	-0.912	15.8	-0.717
							7.8 ¹	-0.968
背部脂肪	14.3	-0.983	18.4	-0.943	7.4	-0.909	17.5	-0.677
							8.1 ¹	-0.974
肝臓	11.4	-1.000	13.7	-0.978	8.1	-0.984	nd	
腎臓	11.8	-0.967	10.5	-0.917	nd		nd	
筋肉	9.0	-0.992	nd		nd		nd	
投与部位			6.4	-0.854				
引用 (FNP 41/8)	MR19		MR9		MR14		MR15	

1 36 日以降の残留物データを排除して計算した値。nd は、十分な時間においても残留物濃度は定量できなかった。

全食用組織において、未変化体モキシデクチンが主要残留物であった。いくつかの放射能標識試験で得た総残留物に対するモキシデクチンの割合を表 4 に一覧にする。

表 4 牛と羊の組織における親薬物の総残留物に対するパーセンテージ

種 用量(mg/kg 体重)	休薬時間 (日)	大網脂肪	背部脂肪	肝臓	腎臓	筋肉
牛 (皮下投与) 0.2 mg/kg	7	95	83	48	74	62
	14	88	76	40	71	50
	28	91	86	36	77	50
牛 (ポアオン) 0.5 mg/kg	14	81	76	39	55	39
羊 (経口) 0.2 mg/kg	7		91	51	52	92
平均		87	82	43	66	59.1

1 牛の筋肉における平均値は 50 パーセント

非標識残留消失試験(原文 p.73)

申請者による報告書原文には、非標識モキシデクチンの残留物試験は 0.2 mg/kg を皮下投与した牛の試験が 1 つ、0.5 mg/kg をポアオン法で投与した試験が 2 つ報告されていた(FNP 41/8)。残留物は食用

組織及び投与部位において報告されていた。脂肪中残留物の 99 %信頼限界(CL)が計算された。筋肉中のデータは、ほとんどが定量限界である 10 µg/kg 以下であったので報告されなかった。結果は表 5 及び 6 にまとめる。

これらの牛における残留物試験の重要な点は以下である。

1. 大網脂肪と背部脂肪でわずかな違いはあるが、脂肪における残留量は常に一番高かった。肝臓の残留量は筋肉よりも高い。
2. 脂肪は推奨される標的組織で、親薬物はマーカーク残留物。
3. モキシデクチンは皮下投与した場合が最も高濃度。
4. モキシデクチンは総残留物に対して肝臓、腎臓及び筋肉で約 40~70%、脂肪で約 75~95%を占める、主要な残留構成物である。
5. 総残留物に対するモキシデクチンの百分率は、時間による大きな変化はない。

表 5. 0.2 mg/kg 体重量を皮下投与した牛のモキシデクチン残留量物 (µg/kg)

休薬時間 (日)	投与部位	背部脂肪	脂肪の 99%上 限信頼限界	肝臓	腎臓
14	3269	275	438	14	27
21	3848	243	402	15	29
28	4019	225	367	<10	22
35	2332	153	332	<10	19
42	1326	77	296	<10	<10
49	1178	141	261	<10	11

表 6. 0.5 mg/kg 体重用量をポアオン法で投与した牛の脂肪におけるモキシデクチン残留物 (µg/kg)

休薬時間 (日)	豪州試験		英国試験	
	平均値	99 %上限信頼限界	平均値	99 %上限信頼限界
7	21	70	nd	nd
14	36	67	92	201
21	31	63	106	192
28	10	59	77	183
38	<10		65	174
42			67	165

反復投与の新たな補足試験(原文 p.74)

牛における 2 つの反復投与試験がスポンサーより提出された。皮下投与による反復投与試験では、45 頭のアンガス交雑種肥育去勢牛を 7 群に分配した。3 頭は投与しない対照群に割りあて(第 1 群)、残りは 1 群 7 頭で 6 投与群に振り分けた(第 2~7 群)。第 2~5 群の牛は 0.2 mg/kg 体重用量のモキシデクチンを皮下投与で 0、28、56 及び 84 日目に投与した。第 2、3、4 及び 5 群の休薬時間は、それぞれ 14、21、28 及び 35 日とした。第 6、7 群の牛は 0.2 mg/kg 体重用量のモキシデクチンを皮下投与で試験の 84 日目に単回投与し、その後それぞれ 14 日及び 35 日の休薬時間をとった。それぞれの投与群の 6 頭から採取した腰の筋肉と背部脂肪におけるモキシデクチン残留物を分析した。第 2 群(休薬 14 日)のと殺時に対照群 2 頭の腰の筋肉と背部脂肪を採取し、第 5 群(休薬 35 日)のと殺時に第 1 群の残りの 1 頭をと殺した。第 2 群の筋肉試料のうちのみ(13 µg/kg)は残留物が定量限界の 10 µg/kg 以上であった。対照群

の動物にモキシデクチン残留物は検出されなかった。残留物は回収率補正しなかった。結果を表 7 に要約する。

表 7 モキシデクチン 0.2 mg/kg 体重を複数回皮下投与した牛の脂肪及び筋肉におけるモキシデクチン残留物(µg/kg)

投与群	投与 (日)	休薬時間 (日)	脂肪の平均	脂肪の 99 %上 限信頼限界	筋肉の平均
1	0	0	<10	na	<10
2	0,28,56,84	14	247	574	<10-13 ¹
3	0,28,56,84	21	193	424	<10
4	0,28,56,84	28	85	160	<10
5	0,28,56,84	35	37 ²	97	<10
6	84	14	171	306	<10
7	84	35	20	77	<10

- 1 5つの試料では値が検出できなかったため、幅を報告
- 2 検出できない残留物は、5 µg/kg の平均値を計算に使用

休薬 14 日及び 35 日のデータによると、99 %上限信頼限界に基づく反復投与後の脂肪における残留物濃度は単回投与より約 85~90 %高かった。99 %上限信頼限界に基づく同様な値が肝臓において認められた。

2 回目の試験ではポアオン製剤として 0.5 %モキシデクチン溶液を反復投与した。試験では 58 頭の雌雄混合したヘレフォード牛を選んだ。追加の 8 頭を予備として用意した。対照群(第 1 群)は 3 頭で、一方、第 2~7 群はそれぞれ 5 頭であった。第 8 群は 3 頭で、2 つめの未投与の対照群とした。第 9~12 群はそれぞれ 3 頭、第 13 及び 14 群はそれぞれ 5 頭であった。第 2~7 群は 0、21、42、63 及び 84 日目にポアオン法により 0.5 %モキシデクチン溶液を 1 mL/10 kg 体重(0.5 mg/kg 体重) 与えた。

第 9~14 群は 0、21、42、63 及び 84 日にポアオン法で 0.5 %モキシデクチンを推奨用量の 2 倍(1.0 mg/kg 体重) 与えた。第 2、3、4、5、6 及び 7 群の休薬期間はそれぞれ 1、7、14、21、28 及び 35 日であった。同様に、第 9、10、11、12、13 及び 14 群の休薬期間はそれぞれ 1、7、14、21、28 及び 35 日であった。それぞれの動物から肝臓、背部脂肪及び腎周囲脂肪の試料を採取し、分析までマイナス 20°C で保管した。推奨用量を投与した第 2~7 群の結果は表 8 に、推奨用量の 2 倍を投与した第 9~14 群の結果は表 9 にまとめる。試験(Cyanamid Websters 45970)では検出限界(0.5 µg/kg)が報告されただけであった。平均値と平均濃度の 99 %上限信頼限界は脂肪及び肝臓の組織で報告された。結果は回収率補正しなかった。

この試験では、いずれの時間においてもポアオン法による単回投与及び反復投与の相関に寄与するデータは得られなかった。

表 8. 0.5%モキシデクチンポアオン製剤を推奨用量の 0.5 mg/kg 体重で投与した牛における残留物 (µg/kg)

投与群	個体数	休薬時間(日)	脂肪		肝臓	
			平均	99%上限信頼 限界	平均	99%上限信頼 限界
2	5	1	56	152	4	10
3	5	7	141	273	11	35
4	5	14	163	217	8	14
5	5	21	94	217	5	11
6	5	28	88	196	4	10
7	5	35	41	122	2	5

表 9. 0.5%モキシデクチンポアオン製剤を推奨用量の 2 倍(1.0 mg/kg 体重)投与した牛における残留量(µg/kg)

投与群	個体数	休薬時間(日)	脂肪		肝臓	
			平均	99%上限信頼 限界	平均	99%上限信頼 限界
9	3	1	393	858	41	68
10	3	7	386	725	39	78
11	3	14	337	685	34	64
12	3	21	164	479	11	35
13	5	28	132	411	8	23
14	5	35	92	182	7	13

評価(原文 p.75)

モキシデクチンは、以前第 45 回及び 47 回の委員会総会で評価された。第 45 回総会で、牛、羊及び鹿の筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪における MRL が勧告された。鹿の MRL は暫定的であった。第 47 回委員会総会では申請者が大規模な羊試験の新たなデータを提出し、ヒゼンダニ症で行われている投与スケジュールを実行すると羊の筋肉における残留物が MRL を上回ることを示した。羊の筋肉における残留物が牛の筋肉より高いという所見は、羊の筋肉に含まれる脂肪が多いことと、モキシデクチンの親油性に起因すると考えられる。この大規模な羊試験に基づき、第 47 回委員会では羊の筋肉における MRL を 50 µg/kg と勧告した。食品における動物薬品残留のコーデックス委員会第 10 回総会では、第 48 回委員会総会に牛の筋肉の MRL は羊より高い MRL に揃えられるのか、また承認されているモキシデクチンの反復投与を皮下投与及びポアオン法で行った牛の新たな残留試験について検討することを要求した。

スポンサーから 2 つの反復投与の試験が提出された。皮下投与試験では、45 頭のアンガス去勢牛が 1 対照群及び 6 投与群に分けられた。投与群は全て 7 頭から成る。4 つの投与群は、0.2 mg/kg 体重用量のモキシデクチンを皮下投与で 0、28、56 及び 84 日に受けた。これら 4 つの群の休薬時間はそれぞれ最終投与から 14、21、28 及び 35 日であった。他の 2 つの投与群にも同様の 0.2 mg/kg 体重用量を 84 日に皮下投与で単回投与した。これら 2 つの投与群の休薬時間はそれぞれ 14 日及び 35 日であった。腰の筋肉と背部脂肪の試料を残留物分析のために採取した。4 回投与した動物の脂肪における 3 つの標準偏差の上限信頼限界は、14 日での 574 µg/kg から 35 日での 97 µg/kg へと減少した。投与群の 14 日目の筋肉の試料のうち、1 つだけが残留物が定量限界である 10 µg/kg 以上の 13 µg/kg であった。

2つめの試験では、ヘレフォード牛58頭に対して0.5%モキシデクチン溶液をポアオン法で投与した。2つの対照群を用いた。それぞれ5頭を含む6つの投与群は0、21、42、63及び84日に0.5%溶液を1 mL/10 kg 体重になるように与え、その後休薬時間をそれぞれ1、7、14、21、28及び35日与えた。残りの投与群には0.5%溶液を推奨用量の2倍(1.0 mg/kg 体重)、同様の方法と休薬時間で与えた。背部脂肪、腎周囲脂肪及び肝臓を残留物分解析のために採取した。推奨用量の投与群の残留物平均値の3つの標準偏差の上限信頼限界は7日目の脂肪における最大濃度で273 µg/kg に達し、35日目には122 µg/kg まで減少した。残留物は肝臓でも類似したパターンでみられ、最大濃度は7日目の35 µg/kg で、35日目には5 µg/kg まで減少した。

間隔をあけて反復投与した結果では、残留はポアオン法を行った投与群より皮下投与の方が高かった。残留物は脂肪で最も高く、次いで肝臓及び筋肉と低下していった。牛の脂肪における推奨 MRL 500 µg/kg と皮下投与の試験のデータを用いると、残留物は平均残留物データの99%上限信頼限界に基づくと約17日でMRL値まで極度に減少するであろう。この皮下投与試験では直接肝臓もしくは腎臓の残留物を測定できなかった。しかし、単回での皮下投与の試験に基づく(第45回総会のレポート参照)、脂肪における残留物が500 µg/kg 以下の時、肝臓及び腎臓中の平均残留値はそれぞれのMRLの100 µg/kg 及び50 µg/kg を超ない。牛におけるモキシデクチンの複数回の皮下投与の残留物データにおいて1種類のみが定量限界の10 µg/kg を上回っていたことを根拠に、牛の筋肉におけるMRLを50 µg/kg にあげることは検討しない。そのため、委員会では牛の筋肉におけるMRLは20 µg/kg のままとする。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1997）

毒性試験に該当する記載なし

羊の筋肉における MRL 50 µg/kg

牛の筋肉における MRL 20 µg/kg

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

JECFA: 1998

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-11-moxidectin.pdf>

FNP 41/11-JECFA 50/79, 1998

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 JECFA (1998) 目次

モキシデクチン(原文 p.83)	82
序論(原文 p.79)	83
¹⁴ C-モキシデクチンを用いた <i>in vitro</i> 肝臓ミクロソームアッセイ試験(原文 p.79)	83
試験の概要(原文 p.79)	83
鹿の肝臓ミクロソームによるモキシデクチン代謝の比較(GLP のために実施)(原文 p.79)	83
鹿における残留消失試験(原文 p.81)	85
評価(原文 p.81)	85
最大残留値(原文 p.81)	86
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1998)	87
略称.....	87

原文 目次

	原文ページ
モキシデクチン	79
序論	79
¹⁴ C-モキシデクチンを用いた <i>in vitro</i> 肝臓ミクロソームアッセイ試験	79
試験の概要	79
鹿の肝臓ミクロソームによるモキシデクチン代謝の比較 (GLP のために実施)	79
鹿における残留消失試験	81
評価	81
最大残留値	81
引用文献	82
MOXIDECTIN	79
INTRODUCTION	79
IN VITRO LIVER MICROSOME ASSAY STUDY WITH ¹⁴ C-MOXIDECTIN	79
Summary of study	79
Comparative metabolism of moxidectin by hepatic microsomes (Done to GLP)	79
RESIDUE DEPLETION STUDY IN DEER.	81
APPRAISAL	81
Maximum Residue Limits	81
REFERENCES	82

モキシデクチン(原文 p.83)

原案

Dr.Raymond J.Heitzman

コンプトン、ニューベリー

パークシャー、英国

添付

第 45、47 及び 48 回の委員会会議で作成され、FAO Food and Nutrition Paper 41/8, Rome 1996, FAO Food and Nutrition Paper 41/9, Rome 1997 及び FAO Food and Nutrition Paper 41/10, Rome 1998 で出版したモキシデクチン残留物に関する研究論文

序論(原文 p.79)

1995 年ジュネーブで開かれた第 45 回委員会会議において、鹿の組織におけるマーカー残留物に関する追加データが要求された。1995 年の当委員会の報告の中で示されたデータで、牛と羊の組織においてモキシデクチンはマーカー残留物であることが明確に証明された。鹿においてはモキシデクチンの代謝はよく知られておらず、そのため総残留物とモキシデクチンの関係もまたよく認識されていないため、モキシデクチンを鹿組織におけるマーカー残留物にすることは不可能であった。スポンサーはこれらの課題に対処するため *in vitro* 試験計画を開始した。

¹⁴C-モキシデクチンを用いた *in vitro* 肝マイクロソームアッセイ試験(原文 p.79)

試験の概要(原文 p.79)

アッセイは、種々の動物から調製した肝臓においてモキシデクチンに関して得られた代謝プロフィールの評価及び比較のために用いられた。原著提出文書には、この手法で牛の組織におけるモキシデクチンの代謝プロフィールを裏付けた類似したデータが含まれていた。表 1 は、モキシデクチンはインキュベーション後の抽出液の主な構成物質であり、牛、羊及び鹿のマイクロソーム調製液から回収された放射活性のそれぞれ 70.25、65.06 及び 69.18 %がモキシデクチンであることを示す。これは、これまでに牛や羊で評価されてきたように、鹿においてもモキシデクチンをマーカー残留物とすべきであることを示唆している。牛、羊、鹿のクロマトグラムにおける他のピークのプロフィールも類似していたが、1 点だけわずかに違う点が観察された。鹿の調製液では総放射活性の 10 %を超える代謝物が存在しなかった。全ての調製液の個々のクロマトグラムは図 1 に示す。

鹿肝マイクロソームによるモキシデクチン代謝の比較 (GLP のために実施)(原文 p.79)

異なる動物(鹿、乳牛、羊及び山羊)の肝臓をそれぞれ 4 頭から採取した。分画遠心法でマイクロソームを調製し、使用直前まで -80 °C で保存した。この調製液は広範囲の酸化酵素アッセイを用いて正当性を確認した。マイクロソーム調製後及び *in vitro* 代謝試験に用いる前に総チトクロム P450 量を Omura 及び Sato (1964) の方法で測定した。P450 アイソザイムの種間相補的な評価は、それぞれのマイクロソーム調製液のウエスタンブロット分析により実施した。抗体は主要な肝 P450 サブファミリー (1A、2B、2C、2E、3A) に直接反応するものを使用した (Towbin et al., 1979)。

インキュベーションの最適条件は、乳牛の肝マイクロソームを使って決定した。試験インキュベーション混合液はマイクロソームタンパク質 (1 mg) の 1 mL の緩衝液 (pH 7.4)、アセトニトリルに溶解した ¹⁴C-モキシデクチン (10 µg、500 µCi、>95 %純度) から構成された。全ての反応は NADPH 生成系の添加によって開始し、37~38 °C で、30、60、90 又は 120 分のいずれかの時間で実施した。インキュベーション産物は -20 °C で分析まで保存した。

インキュベーション産物はアセトニトリルで抽出し、固相抽出法で精製した。メタノール溶出液は蒸発乾燥し、残留放射活性をメタノールに溶解した。試料の一部は液体シンチレーションカウンターで回収率を確認し、また別の一部は放射線検出器を装置した HPLC による分析に使用した。HPLC プロフィールは図 1

に示す。代謝物の同定は、Zulalian et al(1994)による類似した実験から得られたクロマトグラフプロフィールと比較して行った。

In vitro 代謝試験で観察されたことは以下である。

1. ミクロソームの酵素活性測定の結果は、これらの動物種から得られたミクロソーム調製液に関して報告されている通常値と一致した。
2. 調査された全ての種から得られた代謝プロフィールは ^{14}C -モキシデクチンの代謝は低いことを示した。この結果は、以前この分野で行われた試験(Zulalian et al., 1994)の結果とよく一致している。そして
3. 質的に同じ代謝物が全ての種で観察された。しかし種間の違いは異なる代謝物の配分に現れた。鹿、ラット及び山羊の肝ミクロソームは、羊と乳牛の調製液と比較すると代謝作用が低いと考えられた。

これらの予備試験結果の確認のため、更なる試験が進められている。

図1 異なる種のマクロソームインキュベーション産物の HPLC ラジオクロマトグラフィー

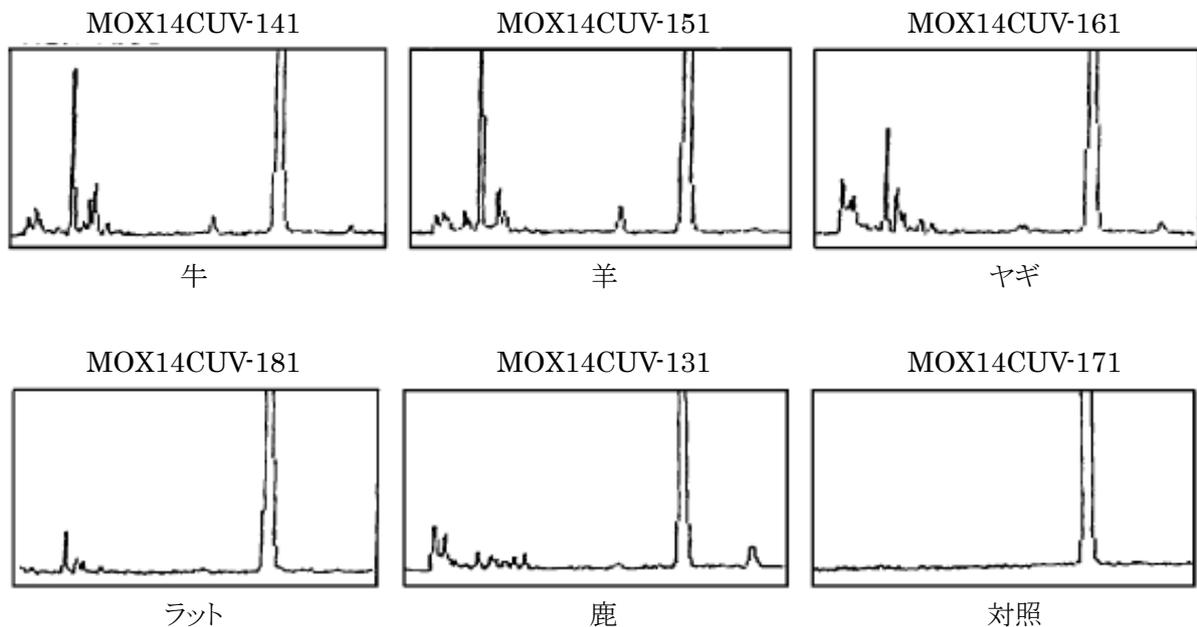


表 1. ミクロソームと ¹⁴C-モキシデクチンのインキュベーションで得られたミクロソームインキュベーション産物の HPLC 後のパーセンテージの比較

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

鹿における残留消失試験(原文 p.81)

赤鹿における未変化モキシデクチンの残留物に関するデータが、委員会の第 45 回会議で示された。15～16ヶ月齢、20頭の赤鹿に 0.5 mg/kg 体重のモキシデクチンをポアオン法で投与する投与をした。投与後 7、14、21 及び 28 日にそれぞれ 5 頭ずつと殺した。食用組織を採取し、モキシデクチン含有量を測定した。筋肉(<24 µg/kg)、肝臓(<6 µg/kg)及び腎臓(<11 µg/kg)における全ての残留物は定量限界以下であった。脂肪中の残留物を表 2 に示す。

表 2 ポアオン法で 0.5 mg/kg 体重を投与後の赤鹿の脂肪中残留物 (µg/kg)

休薬時間 (日)	脂肪中平均濃度	計算上の 99 % 上限信頼限界
7	126	266
14	155	226
21	57	185
28	31	144

評価(原文 p.81)

モキシデクチンは羊、牛、鹿の多くの内部及び外部寄生虫の抑制に用いられる、大環状ラク톤の抗寄生虫薬である。

委員会の第 45 回会議で示されたデータで牛と羊の組織においてモキシデクチンがマーカ―残留物であることが明確にと実証された。しかし、鹿におけるモキシデクチンの代謝は知られておらず、総残留物との関係性も認識されていないため、鹿におけるモキシデクチンの最大残留基準値(MRL)を勧告することはできなかった。鹿の組織におけるマーカ―残留物の追加データが要求された。スポンサーはこの課題に対処する *in vitro* 試験について報告した。

¹⁴C-モキシデクチンを用いた肝臓マイクロソームアッセイが、種々の動物から用意した肝臓におけるモキシデクチンに関して得られた代謝プロファイルの評価及び比較のために用いられた。鹿、乳牛、羊及び山羊の4種の動物、それぞれ4頭ずつから肝臓を採取し、マイクロソームを調製した。マイクロソームは¹⁴C-モキシデクチンと37～38℃でインキュベーションした。インキュベーション産物は抽出し、HPLCによって分析した。肝臓マイクロソーム試験の結果で示されたのは、モキシデクチンはインキュベーション後の抽出物の構成物の主な成分であり、回収されたマイクロソーム調製液中の放射活性のうち牛、羊及び鹿でそれぞれ70%、65%及び69%を示した。他の代謝物のクロマトグラフプロファイルは各動物種間で類似していたが、1点だけわずかに違う点が観察された。鹿の調製液では、モキシデクチンの代謝物は総放射活性の10%を超えて存在しなかった。結果は、鹿におけるモキシデクチンの代謝は牛や羊と類似していて、これらの動物全てにおいてモキシデクチンをマーカー残留物とすべきことを示す。

赤鹿におけるモキシデクチンの残留データは委員会の第45回会議における試験で示された。15～16ヶ月齢、20頭の赤鹿に0.5 mg/kg体重の用量でモキシデクチンをポアオン法で投与をした。投与後7、14、21及び28日に5頭ずつと殺した。食用組織を採取し、モキシデクチン残留物を測定した。測定された残留物量は、筋肉(<24 µg/kg)、肝臓(<6 µg/kg)及び腎臓(<11 µg/kg)においていかなる採取時間においても定量限界以下であった。脂肪における平均値(µg/kg)と99%信頼限界の上限(括弧内)は、7日目126(226);14日目155(226)、21日目57(185)及び28日目31(144)であった。これらの値は、全ての採取時間において提案されていたMRLよりも低い。

最大残留値(原文 p.81)

委員会の第45回会議でADIは0～2 µg/kgと設定され、これは60 kgのヒトの場合120 µg/日に相当する。牛及び羊のMRLとして、また鹿の暫定的MRLとして委員会が推奨するのは、親薬物換算で脂肪において500 µg/kg、肝臓において100 µg/kg、筋肉において20 µg/kg及び腎臓において50 µg/kgであり、以下の要因に基づいている。

- 脂肪と肝臓は標的組織
- マーカー化合物は親薬物
- 筋肉、肝臓及び腎臓における総残留物のうち40%は未変化薬物
- 脂肪における総残留物のうち75%は未変化薬物
- 結合残留物は総残留物のうち5～15%で、MRLの計算からこれらを差し引くための情報は得られない
- 分析法の検出限界は10 µg/kg

委員会では鹿のMRLとして以下を推奨する。親薬物換算で筋肉20 µg/kg、肝臓100 µg/kg、腎臓50 µg/kg及び脂肪500 µg/kg。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1998）

毒性試験に該当する記載なし

鹿のモキシデクチンの MRL(親薬物に換算した量)

筋肉 20 µg/kg、肝臓 100 µg/kg、腎臓 50 µg/kg、脂肪 500 µg/kg

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
GLP	good laboratory practice 2	試験検査の業務管理
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
LOQ	Limit of quantification	定量限界
ADI	Acceptable Daily Intake	1日摂取許容量
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

EMA: 1996

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015112.pdf

Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin, Summary Report (2), 1996

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 EMEA (1996) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1)	93
モキシデクチン(原文 p.1)	93
概略報告(2)(原文 p.1)	93
結論及び提言(原文 p.2)	94
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1996)	95
略称.....	95

原文 目次

	原文ページ
動物用医薬品委員会	1
モキシデクチン	1
概略報告(2)	1
結論及び提言	2
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
MOXIDECTIN	1
SUMMARY REPORT (2)	1
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATION	2

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

モキシデクチン(原文 p.1)

概略報告(2)(原文 p.1)

1. モキシデクチンは牛及び羊において推奨用量0.2 mg/kgでの経口又は皮下経路で投与される、内部及び外部寄生虫の治療を目的とする抗寄生虫薬剤である。モキシデクチンは、微生物ストレプトマイセス・シアネオグリセウス (*Streptomyces cyaneogriseus*) 亜種のノンシアノゲネス (*Noncyanogeous*) 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。モキシデクチンは半合成の大環状ラクトンであり、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。
2. モキシデクチンは既に 1993 年に動物用医薬品委員会(CVMP)によって評価されている。その時点では、許容一日摂取量(ADI)の設定に最も適切なエンドポイントは 2 世代ラット試験でみられた児動物生存性の低下であった。0.4 mg/kg 体重である無毒性量(NOEL)に基づき、また CF1 系統のマウスを用いたデータの欠如を埋め合わせるため安全係数に 500 を用いたところ、反復毒性試験においてみられた影響(NOEL=0.3 mg/kg 体重)との間に適当な安全域を設けることになる 0~0.0008 mg/kg 体重という ADI が作られた。
3. 最近、新たな科学的データは CD1 マウスと比較した際に CF1 マウスが示したインベルメクチンに対する過感受性が MDR1a 遺伝子座における突然変異を持った個体によるものであったことを示した。MDR1a 遺伝子座への突然変異は薬物輸送に影響するタンパクである P-糖たんぱくの欠乏症を引き起こしたのである。この高感受性系統は、P-糖タンパクの欠損症を持たない CF1 マウスと比べるとイン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。

それに加え、世界中で 1 千万人以上の人が 0.2 mg/kg 体重を上限として経口投与でのインベルメクチンによる治療を受けている。ヒトでは重大な副作用は寄生虫それ自身による影響(Mazzotti 反応)を除き、報告されていない。
4. 家畜への使用向けに開発されてきたモキシデクチンに関しても、同様の結論を導き出すことができると想定することは理に適っている。従って、初回評価のために留保されていた安全係数の値及び動物種は再考されるべきである。イヌを用いた 90 日間毒性試験により設定された 0.3 mg/kg 体重の NOEL は留保された。
5. 上記の 0.3 mg/kg 体重/日の NOEL に基づき、またモキシデクチンの神経毒性を評価する検査システムの不確定な検出感度を説明するために安全係数に 200 を適用したところ、毒性学的 ADI として 0~0.0015 mg/kg 体重が設定された。この値は FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA) の第 45 回会合において設定されたものと一致する。
6. 羊における新たな非放射分析残留試験が提供された。

この試験において、推奨される割合である 0.2 mg/kg 体重でのモキシデクチンの単回皮下投与から 10 日後ではその他の組織に比較した場合、大量のモキシデクチン残留物が唯一測定されるのは脂

肪(222 µg/kg)のみであることが示された(筋肉中は 40.8 µg/kg、肝臓中は 21.1 µg/kg、また腎臓中は 12.8 µg/kg)。投与部位中の濃度は 1,600 µg/kg 近くに及んだ。

10 日間の間を置いた 2 回にわたる 0.2 mg/kg 体重モキシデクチンの皮下経由での注射を受けた羊において、10 日間の休薬期間の後測定されたモキシデクチンの濃度は次の通りである。脂肪において 324 µg/kg、筋肉及び肝臓において 29 µg/kg、また腎臓においては 21 µg/kg であった。20 日間の休薬期間の後では濃度は減少し、脂肪において 230 µg/kg、投与部位において 550 µg/kg、また筋肉、肝臓及び腎臓においては 20 µg/kg を下回る値であった。

7. 申請者が同属の他の化合物に対する特異性に関するデータを提供した通り、現在は蛍光検出によるルーチン高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析法は欧州共同体における医薬品管理規則の第 6 巻 (Volume VI of the Rules Governing Medicinal Products in the European Community) の要件に則して有効性が確認されており、また羊及び牛のすべての可食部位におけるモキシデクチン残留物のモニタリングを確実にする状態にある。定量限界は 10 µg/kg であった。

結論及び提言 (原文 p.2)

以下のことを考慮し、

- 毒性学的 ADI は 0.0015 mg/kg 体重(すなわち一人当たり 90 µg/kg)である
- モキシデクチンがマーカー残留物である
- 総残留物に対する親化合物の比率はすべての可食部位において既知である。筋肉においては 50 %、脂肪においては 90 %、肝臓においては 40 %、また腎臓においては 60~75 %である
- 牛に関しては 21 日目に、また羊に関しては 20 日目に観察された組織分布は脂肪中のモキシデクチン濃度が投与部位を除いたその他すべての可食部位のそれよりも 10 倍高いことを示した
- 第 45 回 JECFA 会合においてモキシデクチンに関する最大残留基準値 (MRL) が綿密に作られた
- すべての可食組織中の残留物をモニタリングするための有効性が確認された分析法がある

委員会は下記の表に従ってモキシデクチンの理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 I への盛り込みを提案した。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
モキシデクチン	モキシデクチン	牛、羊	500 µg/kg 100 µg/kg 50 µg/kg	脂肪 肝臓 筋肉、腎臓	

これらの MRL の値に基づき、一日摂取量は毒性学的 ADI の約 89 %に相当すると考えられる。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1996）

毒性試験に関する該当データなし

ADI:

毒性学的 ADI=0.0015 mg/kg 体重 (NOEL=0.3 mg/kg 体重/日、安全係数に 200 を用いて算出)

MRL:

MRL(牛及び羊)

脂肪=500 µg/kg

肝臓=100 µg/kg

筋肉及び腎臓=50 µg/kg

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

EMA: 1997

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015111.pdf
Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin, Summary Report (1), 1997

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 EMEA (1997) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1)	101
モキシデクチン(原文 p.1)	101
概略報告(1)(原文 p.1)	101
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1997)	104
略称.....	105

原文 目次

	原文ページ
動物用医薬品委員会	1
モキシデクチン	1
概略報告(1)	1
安全性ファイル	1
残留物ファイル	2
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
MOXIDECTIN	1
SUMMARY REPORT (1)	1
SAFETY FILE	1
RESIDUE FILE	2

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

モキシデクチン(原文 p.1)

概略報告(1)(原文 p.1)

安全性ファイル

1. 牛及び羊の内部及び外部寄生虫の治療及び抑制での使用が提案されているモキシデクチンは、微生物ストレプトマイセス・シアネオグリセウス(*Streptomyces cyaneogriseus*) 亜種のノンシアノゲネス(*Noncyanogeous*) 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により生成される。モキシデクチンは半合成の大環状ラクトンであり、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。
2. モキシデクチンは経口投与では、鶏、マウス及びラットに対して毒性を示す(半数致死量(LD₅₀)は100~300 mg/kg)。ウサギにおける皮膚適用による毒性は低かった(LD₅₀ > 2,000 mg/kg)。
3. マウス(28日間)、ラット(28日間及び13週間)、及びイヌ(28日間、91日間及び1年間)を用いた反復毒性試験が実施された。中枢及び抹消神経系への影響ならびに組織学的病変を伴わない体重の減少がいくつかの事例で報告された。無毒性量(NOEL)はイヌを用いた91日間試験においては0.3 mg/kg 体重/日であった。
4. モキシデクチン注射剤は治療用量の3倍量でも牛及び羊においては多少の一時的な神経症状がみられるだけで、良好な耐容性を示した。
5. ラットを用いた複数世代繁殖試験において0.4 mg/kg である5 ppm 用量は影響を持たないことが示された(生存指数への影響なし)。ラット(0、2.5、5、10、12 mg/kg 体重)及びウサギ(0、1、5、10 mg/kg 体重)において2件の催奇形性試験が実施された。ラットでは、モキシデクチンは10及び12 mg/kg 体重において母動物毒性を有した。先天性口蓋裂(cleft plate)、小顎症(micrognathia)、骨化していない又は完全に骨化されていない胸骨分節(not ossified or incomplete ossified sternbrae)などの胎児異常(fetal alterations)は2.5 mg/kg 体重よりも高い用量において報告された。ウサギでは、5及び10 mg/kg 体重において母動物毒性が指摘されたが、胎児発生への影響はみられなかった。

母動物毒性への無影響量はラットにおいては5 mg/kg 体重/日であり、またウサギにおいては1 mg/kg 体重/日であった。胎児毒性効果に関する無影響量はラットにおいては2.5 mg/kg 体重/日であり、ウサギにおいては10 mg/kg 体重/日以上であった。
6. 一連の変異原性試験(エイムズ、CHO/HGPT 試験*、初代ラット幹細胞での不定期DNA合成、ラット骨髓細胞での *in vivo* 染色体異常試験)において、モキシデクチンは変異原性活性を見せなかった。

*原文では CHO/HGPRT/Test とあるが、R は余分であると考えられる
7. ラット(102週間、0、15、60、100 ppm)及びマウス(105週間、0、15、30、50 ppm)における2件の発がん性試験はモキシデクチンの潜在的な発がん性は示されなかった。

8. 一日摂取許容量(ADI)の設定に最も適切なエンドポイントは、0.8 mg/kg 体重(NOEL= 0.4 mg/kg 体重)での2世代ラット試験でみられたように、児動物生存性の低下であると特定された。

敏感な CF-1 系統のマウスを用いたデータの欠如を補うため、通常使用される安全係数よりも大きい値である 500 が ADI の算出に用いられた。この NOEL は、ADI 及びイヌを用いた反復投与試験でみられた影響(NOEL=0.3 mg/kg 体重)との間に適当な安全域を設ける。

従って、ADI は 0~0.0008 mg/kg 体重と設定された。

残留物ファイル

1. 標識モキシデクチンを用いた動態試験では、ラットでみられたプロフィールが標的種でみられたものと定性的に類似していることが示された。モキシデクチンは赤血球に浸透しなかった。モキシデクチンの代謝プロフィールは *in vivo* 及び *in vitro* 試験によって明らかにされた。モキシデクチンはヒドロキシル化による生成物であるとみられる 7 種類の同定された代謝物のうちでも、主要代謝物であった。

主要排泄経路は、糞中を経るものであった。

牛及び羊において、総放射能のうちモキシデクチンは肝臓中では 40 %、筋肉においては 50 %、腎臓中では 60~75 %、また脂肪中では 90 %に相当した。

2. 牛において、皮下投与の後に吸収された割合は 100 %であった。羊においては、経口投与後の用量のうち 23%が生物学的に利用可能であった。
3. 牛及び羊における残留物試験においては、残留物マーカーであるモキシデクチンのみが測定された。最高モキシデクチン残留物濃度は脂肪中及び投与部位においてみられた。牛への皮下投与後では、モキシデクチン残留物の約 98.5 %は結合組織及び皮下脂肪において、また約 1.5 %はその下にある筋肉においてみられた。関節組織及び皮下脂肪はトリミングされることから、投与部位はなんら特別な問題を引き起こさないであろうと考えられた。
4. 羊及び牛の組織中のモキシデクチン残留物のモニタリングを保証する蛍光検出技術を用いた高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 分析法が利用可能である。(定量限界は 10 ng/g)。
5. 残留消失プロフィールを考慮し、次の暫定的な最大残留基準値(MRL)が詳細に導かれた。

動物種	マーカー残留物	標的組織	MRL
牛	モキシデクチン	脂肪	200 µg/kg
		腎臓	20 µg/kg
		肝臓	20 µg/kg
羊	モキシデクチン	脂肪	200 µg/kg
		腎臓	20 µg/kg
		肝臓胃	20 µg/kg

ドラメクチンに関する分析法の特異性に関するデータが提供されるまで、暫定的なMRLしか設定でき

ない。そのデータは 1996 年 7 月 1 日より前に提出されるべきである。有効期限を 1997 年 7 月 1 日とする暫定 MRL が設定される。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1997）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性(経口)	鶏、マウス、ラット、ウサギ	記載なし	鶏、マウス、ラット: LD ₅₀ =100~300 mg/kg ウサギ: LD ₅₀ >2,000 mg/kg
亜急性毒性	マウス(28日間)、ラット、(28日間及び13週間)、イヌ(28日間、91日間、1年間)	記載なし	中枢及び抹消神経系への影響ならびに組織学的病変を伴わない体重の減少がいくつかの事例で報告された。 イヌ: NOEL=0.3 mg/kg 体重/日 (91日間試験の結果から)
複数世代繁殖試験	ラット	5 ppm (0.4 mg/kg)	影響なし NOEL=0.4 mg/kg 体重
催奇形性試験	ラット	0、2.5、5、10、12 mg/kg 体重	10及び12 mg/kg 体重において母動物毒性あり NOEL=5 mg/kg 体重/日 胎児毒性あり(>2.5 mg/kg 体重の用量では先天性口蓋裂(cleft plate)、小顎症(micrognathia)、骨化していない又は完全に骨化されていない胸骨分節(not ossified or incomplete ossified sternbrae)などの胎児異常(fetal alteration)がみられた。) NOEL=2.5 mg/kg 体重/日
催奇形性試験	ウサギ	0、1、5、10 mg/kg 体重	5及び10 mg/kg 体重において母動物毒性あり NOEL=1 mg/kg 体重/日 胎児毒性なし NOEL>10 mg/kg 体重/日
変異原性試験 (エイムズ試験、CHO/HGPSRT/Test、初代ラット幹細胞での不定期DNA合成、ラット骨髄細胞での <i>in vivo</i> 染色体変異試験)	初代ラット肝細胞、ラット骨髄細胞、その他	記載なし	変異原性なし
発がん性試験	ラット	0、15、60、100 ppm (102週間)	発がん性ポテンシャルなし
発がん性試験	マウス	0、15、30、50 ppm (105週間)	発がん性ポテンシャルなし
			その他

			ADI=0~0.0008 mg/kg 体重(NOEL=0.3 mg/kg 体重/日、安全係数を 500 として算出) 暫定 MRL(有効期限 1997 年 7 月 1 日) 牛:脂肪、腎臓、肝臓の順で 200 µg/kg、20 µg/kg、20 µg/kg 羊:脂肪、腎臓、肝臓の順で 200 µg/kg、20 µg/kg、20 µg/kg
--	--	--	---

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
CF1	Correction Factor 1	補正係数 1
CHO/HGPT/Test	Chinese Hamster Ovary/Hypoxanthine Guanine Phosphorybosyl Transferase/ Test	CHO/HGPT 試験
DNA	Deoxyribonucleic Acid	デオキシリボ核酸
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	Median Lethal Dose	半数致死量
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
ND	Not-detectable	不検出
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関
ppm	parts per million	100 万分の 1

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 1997

ウェブサイト:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/
2009/11/WC500015116.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015116.pdf)

Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin (extension to horses), Summary
Report (1), 1997

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 EMEA (1997) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1)	111
モキシデクチン(馬への拡張)(原文 p.1)	111
概略報告(1)(原文 p.1)	111
質問リスト(原文 p.3)	113
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1997)	114
略称.....	114

原文 目次

	原文ページ
動物用医薬品委員会	1
モキシデクチン(馬への拡張)	1
概略報告(1)	1
質問リスト	3
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
MOXIDECTIN (extension to horses)	1
SUMMARY REPORT (1)	1
LIST OF QUESTIONS	3

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

モキシデクテン(馬への拡張)(原文 p.1)

概略報告(1)(原文 p.1)

1. モキシデクテンは、牛及び羊に対して、推奨用量 0.2 mg/kg 体重で経口投与又は皮下投与により内部及び外部寄生虫の治療を目的として使用される。モキシデクテンは既に動物用医薬品委員会(CVMP)によって評価されている。無影響量(NOEL)の値 0.3 mg/kg 体重/日を検討し、またモキシデクテンの神経毒性評価に用いられた検査システムの不確定な感度を考慮して安全係数に 200 を用い、毒性学的一日摂取許容量(ADI)は 1.5 µg/kg 体重と設定された。

理事会規則(EEC) No. 2377/90 の要件に従い、羊及び牛に関して附属書 I への登録が 97 年 4 月 25 日付けの委員会規則(EC) No.748/97 において次のように発表された。

薬理的有効成分	マーカー 残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
モキシデクテン	モキシデクテン	牛、羊	50 µg/kg 500 µg/kg 100 µg/kg 50 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	

2. 附属書への登録に馬を含めるための申請書が提出された。推奨される容量は単回経口投与での 0.4 mg/kg 体重である。
3. 馬 3 頭に対して ¹⁴C モキシデクテンを用量 0.4 mg/kg 体重で単回静脈内投与した後、放射能の平均血清中濃度は投与後 2 分経過時では 3.3 µg/モキシデクテン当量/g であった。それ以降、濃度は投与 168 時間後で 0.03 µg/kg に至るまで減少した。モキシデクテンの血清クリアランスは 0.036 L/時間 × kg 体重であり、その平均分布容積は 4.14 L/kg 体重であった。これらの二つのパラメータの値はモキシデクテンに関して算出された 79.09 時間という消失半減期の延長を説明するものである。

馬 3 頭に対して ¹⁴C モキシデクテンを推奨治療用量 0.4 mg/kg 体重での単回経口投与した後、総放射能の平均最高血清中濃度(0.134 µg モキシデクテン相当/g)には投与後 6 時間目に到達した。

経口利用率(oral availability)は 40.05 %であった。モキシデクテンに関する最終排出相の半減期は静脈内投与後にみられたものと同程度であった。

168 時間以内に総放射能の 77.3 %が排泄され、そのうち 77 %は糞、また 0.3 %は尿中に排泄された。糞中では、親化合物は糞中総放射能の約 70 %に相当した。4 種類の主要でないヒドロキシル化代謝物が糞中で検出された(A、C、D、E、割合は糞中の放射能の 0.28~3.45 %である)。これらの代謝物は主に C14、C24 及び/又は C28 位における酸化によって生じる。代謝物の化学名の複雑性により、本概略報告においては代謝物の化学名は省略される。

投与後 168 時間時にすべての可食組織において放射能が測定され、その値は筋肉、脂肪、肝臓及

び腎臓においてそれぞれ 10、690、112 及び 40 µg/kg モキシデクチン相当/kg であった。

このサンプリング時間において、親化合物に対する総放射能残留物の比は筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中でそれぞれ 48 %、87 %、61 % 及び 78 % であった。組織中では最大で 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。同定された主要代謝物である E は肝臓、筋肉及び腎臓中ではそれぞれ総放射能の 10 %、14 %、3 % を超えなかったが、脂肪中では認められなかった。

放射能の大部分は可食組織から抽出可能であった (96~100 %)。

4. 非放射分析試験において、一群 5 頭の馬に、2 %ゲル中に調合したモキシデクチン 0.4 mg/kg 体重を単回経口投与し、投与後 28、35、42 及び 49 日目にと殺された。モキシデクチンは脂肪においてのみ測定可能であり、投与後 28 日目では 221 µg/kg、35 日目では 165 µg/kg、42 日目では 131 µg/kg 及び 49 日目では 131 µg/kg であった。その他のすべての可食組織においては、濃度が定量限界 (10 µg/kg) を下回った。選択された最初のと殺時期 (slaughtering point) は投与後 28 日であったため、この消失試験は最大残留基準値 (MRL) の設定には適切であるとは見なされない。
5. 牛及び羊の可食組織中のモキシデクチン残留物をモニタリングするための分析法と同様の、蛍光検出による高速液体クロマトグラフィー法が提案された。定量限界はすべての可食組織において 10 µg/kg であった。検出限界は、バックグラウンドノイズの 3 倍のシグナルと等しいと決定され、肝臓、腎臓及び筋肉中では 1 µg/kg、ならびに脂肪中では 5 µg/kg である。
6. 以下のことを考慮し、
 - 毒性学的 ADI は 1.5 µg/kg 体重、すなわち一人当たり 90 µg/kg、
 - 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における組織分布は投与後 168 時間時に実施された放射性標識による試験により得られた結果に基づく (筋肉中では 10 µg モキシデクチン/kg、脂肪中では 690 µg モキシデクチン/kg、肝臓中では 112 µg モキシデクチン/kg、また腎臓中では 40 µg モキシデクチン/kg)、
 - このと殺時におけるマーカー残留物対総放射能の比は、筋肉中で 48 %、脂肪中では 87 %、肝臓中では 60 %、また腎臓中では 78 % であった、
 - 馬は主要でない動物種であるとされる、
 - 提案されたルーチン分析法は、羊及び牛組織中の残留物モニタリングに関して既に認められているように、適切ではあるが、十分に確認されてはいない;

委員会は下記の表に従ってモキシデクチンを理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 III へ盛り込むことを提言する。

薬理学的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
モキシデクチン	モキシデクチン	馬	50 µg/kg 500 µg/kg 100 µg/kg 50 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	2000年1月1日に有効期限が切れる 暫定 MRL

牛及び羊におけるマーカ―残留物に対する総放射能の比は以下の通りであった。筋肉中では 50 %、脂肪中では 90 %、肝臓中では 40 %、また腎臓中では 60 %であった。消費者に摂取されやすい残留物の総概算量を求めるため、これらのデータを考慮に入れると、残留物消費量は 88 $\mu\text{g}/\text{kg}$ となり、総計の一日摂取量の約 98 %と示される。

質問リスト(原文 p.3)

1. モニタリングを目的として提案された分析法の特異性/選択性、及び検出限界は「欧州連合における医薬品管理規則」の第 6 巻 (Volume VI of “The rules governing medicinal products in European Union”) の要件に則して有効性の立証がされるべきである。分析手法は国際的に認められた形式(例:ISO78/2)に則って提示されるべきである。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1997）

毒性試験に関する該当データなし

ADI:

毒性学的 ADI = 1.5 µg/kg 体重 (NOEL = 0.3 mg/kg 体重/日、安全係数に 200 を用いて算出)

MRL:

暫定 MRL (有効期限は 2000 年 1 月 1 日迄)

動物種: 馬

筋肉 = 50 µg/kg

脂肪 = 500 µg/kg

肝臓 = 100 µg/kg

腎臓 = 50 µg/kg

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EC	European Community	欧州共同体
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

EMA: 1999

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015120.pdf

Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin (extension to horses),
Summary Report (2), 1999

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 EMEA (1999) 目次

モキシデクチン(馬への拡張)(原文 p.1)	119
概略報告(2)(原文 p.1)	119
要点及び提言(原文 p.2)	120
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 1999)	122
略称.....	122

原文 目次

	原文ページ
動物用医薬品委員会	1
モキシデクチン(馬への拡張)	1
概略報告(2)	1
結論及び提言	2
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
MOXIDECTIN (extension to horses)	1
SUMMARY REPORT (2)	1
CONCLUSION AND RECOMMENDATION	2

モキシデクチン(馬への拡張)(原文 p.1)

概略報告(2)(原文 p.1)

1. モキシデクチンは、牛及び羊では推奨用量 0.2 mg/kg 体重での経口又は皮下投与、また馬においては推奨用量 0.4 mg/kg 体重での単回経口投与により、内部及び外部寄生虫の治療を目的として使用される。モキシデクチンは既に動物用医薬品委員会 (CVMP) によって評価されている。無影響量 (NOEL) として 0.3 mg/kg 体重を考慮し、またモキシデクチンの神経毒性の評価に用いられた検査システムの不確定な検出感度を考慮して、安全係数に 200 を用いることで毒性の一日摂取許容量 (ADI) は 1.5 µg/kg 体重と設定された。

現在モキシデクチンは以下の表に従って、理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 I 及び附属書 III に盛り込まれている。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
モキシデクチン	モキシデクチン	牛、羊	50 µg/kg 500 µg/kg 100 µg/kg 50 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
モキシデクチン	モキシデクチン	馬	50 µg/kg 500 µg/kg 100 µg/kg 50 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	2000年1月1日に有効期限が切れる暫定 MRL

馬における最終的な最大残留基準値 (MRL) を設定するため、馬でのモニタリングを目的としたルーチン分析法に関する追加データが提供された。

2. 馬 3 頭に対して ¹⁴C モキシデクチンを用量 0.4 mg/kg 体重で単回静脈内投与した後、放射能の平均血清中濃度は投与後 2 分経過時では 3.3 µg/モキシデクチン当量/g であった。それ以降、濃度は投与 168 時間後で 0.03 µg/kg に至るまで減少した。モキシデクチンの血清クリアランスは 0.036 L/時間 × kg 体重であり、その平均分布容積は 4.14 L/kg 体重であった。これらの二つのパラメータの値はモキシデクチンに関して算出された 79.09 時間という消失半減期の延長を説明するものである。

馬 3 頭に対して ¹⁴C モキシデクチンを推奨治療用量 0.4 mg/kg 体重での単回経口投与した後、総放射能の平均最高血清中濃度 (0.134 µg モキシデクチン相当/g) には投与後 6 時間目に到達した。

168 時間以内に総放射能の 77.3 % が排出され、そのうち 77 % は糞中に、また 0.3 % は尿中に排泄された。糞中では、親化合物は糞中放射能の約 70 % に相当した。4 種類の主要でないヒドロキシル化代謝物が糞中で検出された (A、C、D、E、割合は糞の放射能の 0.28 から 3.45 % の間をとる)。これらの代謝物は主に C14、C24 及び/又は C28 位における酸化によって生じる。代謝物の化学名の複雑

性により、本概略報告においては代謝物の化学名は省略される。

投与後 168 時間時に全可食組織において放射能が測定され、その値は筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓においてそれぞれ 10、690、112 及び 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ モキシデクチン相当/kg であった。

このサンプリング時間では、親化合物に対する総放射性残留物の比は筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓中でそれぞれ 48 %、87 %、61 % 及び 78 % であった。組織中では最大で 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。主に同定された代謝物である E は肝臓、筋肉及び腎臓中ではそれぞれ総放射能の 10 %、14 %、3 % を超えなかったが、脂肪中では認められなかった。

放射能の大部分は可食組織から抽出可能であった(96~100 %)。

3. 非放射分析試験において、一群 5 頭の馬に 2 %ゲル中のモキシデクチンを 0.4 mg/kg 体重を単回経口投与し、投与後 28、35、42 及び 49 日目にと殺した。モキシデクチンは脂肪中でのみ測定可能であり、投与後 28 日目では 221 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、35 日目では 165 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、42 日目では 131 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 及び 49 日目では 131 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。その他の全可食組織においては、濃度が定量限界(10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)を下回った。選択された最初のと殺の時期(slaughtering point)は投与後 28 日であったため、この消失試験は最大残留基準値(MRL)の設定には適切であるとは見なされない。
4. 牛及び羊の可食組織におけるモキシデクチン残留物をモニタリングするための分析手法と同様の、蛍光検出による高速液体クロマトグラフィー法が提案された。定量限界は全可食組織において 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。20 のブランク試料を用いて決定された検出限界は筋肉及び腎臓中では 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓中では 2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、また脂肪中では 2.7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。非主要種における最大残留基準値の設定に関する手引きについての注意事項(the Note for guidance on the establishment of maximum residue limits for minor species) (EMEA/CVMP/153a/97-FINAL)によると、馬の可食組織中のモキシデクチン残留物のモニタリングを目的として提案されたルーチン分析法は十分に確認されたものである。

要点及び提言(原文 p.2)

以下のことを考慮した

- 毒性学的 ADI は 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重、すなわち一人当たり 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ が設定された、
- 筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における組織分布は投与後 168 時間時に実施された放射性標識による試験により得られた結果に基づく(筋肉においては 10 μg モキシデクチン/kg、脂肪においては 690 μg モキシデクチン/kg、肝臓においては 112 μg モキシデクチン/kg、また腎臓においては 40 μg モキシデクチン/kg)、
- このと殺時点におけるマーカー残留物対総放射能の比は筋肉においては 48 %、脂肪においては 87 %、肝臓においては 60 %、また腎臓においては 78 %である、
- 馬は非主要な動物種と見なされる、
- 馬の可食組織中のモキシデクチン残留物のモニタリングに関する十分に確認されたルーチン分析法が利用可能である;

委員会は下記の表に従ってモキシデクチンの理事会規則(EEC) No. 2377/90 の附属書 I へ盛り込むことを提言する。

薬理的有効成分	マーカ―残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
モキシデクチン	モキシデクチン	馬	50 µg/kg 500 µg/kg 100 µg/kg 50 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	

これらの MRL に基づき、一日当たりの摂取量は ADI の約 89 % に相当する。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 1999）

毒性試験に関する該当データなし

ADI:

毒性学的 ADI = 1.5 µg/kg 体重 (NOEL = 0.3 mg/kg 体重/日、安全係数に 200 を用いて算出)

MRL:

MRL(馬)

筋肉 = 50 µg/kg

脂肪 = 500 µg/kg

肝臓 = 100 µg/kg

腎臓 = 50 µg/kg

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
WHO	World Health Organization	世界保健機関

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 2001

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015122.pdf

Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin (Modification of the ADI and Extension to bovine milk), Summary Report (3), 2001

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2001) 目次

動物用医薬品委員会(原文 p.1)	127
モキシデクチン(原文 p.1)	127
概略報告(3)(原文 p.1)	127
ADI の修正(原文 p.1)	127
牛乳汁への拡張(原文 p.2)	129
結論及び提言(原文 p.4)	130
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 2001)	131
略称.....	132

原文 目次

	原文ページ
動物用医薬品委員会	1
モキシデクチン(ADI の修正及び牛乳汁への拡張)	1
概略報告(3)	1
ADI の修正	1
牛乳汁への拡張	2
結論及び提言	4
COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS	1
MOXIDECTIN (Modification of the ADI and Extension to bovine milk)	1
SUMMARY REPORT (3)	1
MODIFICATION OF THE ADI	1
EXTENSION TO BOVINE MILK	2
CONCLUSIONS AND RECOMMENDATIONS	4

動物用医薬品委員会(原文 p.1)

モキシデクチン(原文 p.1)

概略報告(3)(原文 p.1)

1. モキシデクチンは牛、羊、馬の内部及び外部寄生虫の治療に対して、牛及び羊では推奨用量 0.2 mg/kg 体重で経口又は皮下経路、牛では 0.5 mg/kg 体重での皮膚経由、また馬では 0.4 mg/kg 体重での経口経路での投与で用いられる。

イヌを用いて実施された 90 日間毒性試験より得られた無影響量(NOEL)の値 0.3 mg/kg 体重に基づき、また安全係数として 200 を用いることで、動物用医薬品委員会(CVMP)は以前に毒性の一日摂取許容量(ADI)として 0.0015 mg/kg 体重を設定した。

現在、モキシデクチンは以下の表に従って理事会規則(EEC)No. 2377/90 の附属書 I に盛り込まれている。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
モキシデクチン	モキシデクチン	牛、羊、馬	50 µg/kg 500 µg/kg 100 µg/kg 50 µg/kg	筋肉 脂肪 肝臓 腎臓	

ADI の修正(原文 p.1)

2. 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 世代繁殖試験でみられた児動物生存性の低下であると特定されていた。NOEL 0.4 mg/kg 体重に基づき、また CF1 系マウスにおけるデータの欠如を補うために安全係数に 500 を用い、反復毒性試験においてみられた影響(NOEL=0.3 mg/kg 体重)との間に適当な安全域を設けて、ADI が 0.0008 mg/kg 体重と設定された。

1996 年に、CD1 マウスと比較した際に CF1 マウスが示したインベルメクチンに対する過感受性は、MDR1a 遺伝子座における突然変異を持った個体によるものであったことが示された。MDR1a 遺伝子座への突然変異は薬物輸送に影響するタンパク質である P-糖たんぱくの欠乏症を引き起こした。この高感受性系統では、P-糖タンパクの欠損症を持たない CF1 マウスと比べるとイン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。

それに加え、世界中で 1 千万人以上の人が 200 µg/kg 体重を上限としてインベルメクチンによる経口治療を受けている。ヒトにおいては重大な副作用は寄生虫それ自身による影響(Mazzotti 反応)を除き、報告されていない。家畜への使用向けに開発されてきたモキシデクチンに関しても、同様の結論を導き出すことができると想定することは理に適っている。従って、初回評価のために留保されていた安全係数及び動物種は再考された。イヌを用いた 90 日間毒性試験により設定された 0.3 mg/kg 体重の NOEL は留保され、CF1 系マウスを用いた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を説明するため、安全係数 200 を適用し、毒性学的 ADI として

0.0015 mg/kg 体重が設定された。

CF1 系マウスを用いた実験から得られた結果に基づいた ADI への修正に関する要求が提出された。

3. インバルメクチン類に関して提出されたデータと類似したものが提出された。CF1 系マウスを用いた新たな胚催奇形性試験が実施された。一群 30 匹の妊娠 CF-1 マウスの 4 群の妊娠 6~15 日目に、モキシデクチンを 0、1.5、3、及び 8 mg/kg 体重/日のコーン油溶液により強制経口投与した。この他に、2 つの群にモキシデクチンを 0 及び 6 mg/kg 体重/日の用量で妊娠 6~15 日目に投与した。これは 8 mg/kg 体重/日の用量群の死亡率が高かったためである。

母動物において、顕著な悪影響が 2 つの高用量においてのみ報告された。8 mg/kg 体重/日用量群において、30 匹のうち 14 匹が神経学的兆候(活動低下、運動失調 (ataxia) 及び緩徐呼吸 (bradypnea) を示した後に死亡した。体重減少及び飼料摂取量の低下が認められた。毒性の重篤度が高かったため、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/日投与群においては 30 匹のうち 4 匹が死亡するか瀕死状態に陥ったため、と殺に処した。母動物の体重は妊娠 6~9 日目にかけて一時的に著しく減少し、また 9 日目及び 10 日目においては飼料摂取量の顕著な低下が認められた。母動物毒性に関する NOEL の 3 mg/kg 体重/日は、留保された。

胎児において、奇形胎児の割合の顕著な増加が二つの高用量での経口投与の後に報告された。3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ奇形胎児の割合が 96.9 % 及び 53.9 % であったのに対し、最低用量及び対照群においてはそれぞれ 7.2 % 及び 6.3 % の割合であった。奇形には融合胸骨柄 (fused manubrium)、先天性口蓋裂 (cleft palate) 及び頭蓋骨の不完全な骨化 (skull plate incompletely ossified) が含まれた。融合胸骨柄 (fused manubrium) 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 % 対 0 % (対照群))。3 及び 6 mg/kg 体重/日投与群においては、先天性口蓋裂 (cleft palate) の割合の顕著な増加 (それぞれ 95.9 % 及び 47.7 %) が報告された一方で、対照群及び 1.5 mg/kg 体重/日投与群においては、それぞれ胎児の 0.7~1.2 % 及び 2.8 % が先天性口蓋裂 (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/日投与群においては頭蓋骨の不完全な骨化 (skull plate incompletely ossified) を呈する胎児の割合が著しく増加し、その値はそれぞれ 95.2 % と 49.1 % であった。その一方で、対照群及び 1.5 mg/kg 体重/日の用量群においては有意な違いは報告されなかった。最低用量群においては、化合物に関連した悪影響が認められなかったことから、1.5 mg/kg 体重/日の胎児毒性 NOEL は、留保された。

4. 新しく提供されたデータは CF1 系マウスのモキシデクチンに関した際立った過感受性 (例: 母動物毒性) を明確にするものではなかった。このモキシデクチンの神経毒性試験に用いられた検査システムは適切であると考えられ、従って、安全係数は 200 から 100 へと引き下げられた。一日摂取許容量を設定するに際し最も適切な NOEL はイヌにおける 90 日間毒性試験から得られた 0.3 mg/kg 体重/日であることを考慮し、また安全係数に 100 を用いることで、毒性学的 ADI は 0.0030 mg/kg 体重と設定された。
5. この新たな ADI の値は FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) の第 45 回会合において設定されたものと一致しない。JECFA の専門家は ADI を求めるために同一の NOEL を留保し、またモキシデクチンの神経毒性を評価する際に用いた検査システムの不確実性を考慮して安全係数に 200 を用いたが、これは評価当時には CF-1 マウスを用いた最新の研究結果が得られていなかった

めである。

牛乳汁への拡張(原文 p.2)

6. 現行の MRL を牛へ拡張適用して牛乳汁を含めるための申請が提出された。

モキシデクチンは、泌乳牛に対して外用散剤 (pour-on formulation) で単回皮膚推奨用量 0.5 mg/kg 体重で使用することが目的とされている。

7. 泌乳ホルスタイン乳牛 6 頭 (3 頭は泌乳初期、残りの 3 頭は泌乳中期) を用いて、放射性標識試験が実施され、0.750 mg ¹⁴C-モキシデクチン/kg 体重 (比放射能: 9.49 μCi/mg) での単回皮膚投与を行った。乳汁試料は投与後 10 日目まで 12 時間毎に採取された。総放射能は液体シンチレーションカウンター (定量限界: 4 μg/kg) を用いて直接測定された。抽出可能な ¹⁴C-モキシデクチン派生残留物は種々の代謝物の性質を特定するために紫外線 (UV) による検出を用いる高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法によって分析された。

放射能濃度は、投与後 4 回目から 20 回目までの搾乳時に採取された乳汁において、4~31 μg モキシデクチン相当であった。個体による変動が大きいことが報告された。20 回目の搾乳時に採取された乳汁中においても 6 頭のうち 5 頭において依然として顕著な量の放射能が定量され、その値は 6~15 μg モキシデクチン相当/kg であった。

モキシデクチンは主要残留物であり、総放射能の約 70 % に相当した。一方、2 種類のモノヒドロキシル化代謝物 (C29/C30 ヒドロキシメチル及び ¹⁴C-ヒドロキシメチル代謝物) はそれぞれ 3.8 % と 2.7 % に相当するに留まった。

8. 泌乳牛を用いた推奨用量における乳汁中の残留消失試験が実施された。

1 つ目の試験では、ホルスタイン乳牛 8 頭に、モキシデクチン 0.5 mg/kg 体重の外用散剤 (pour-on formulation) の形で単回皮膚投与を行った。乳汁試料は投与前と投与後 28 日目まで 12 時間毎に 1 日 2 回ずつ採取された。全乳中のモキシデクチンの分析はフルオロメトリーによる検出に基づいた HPLC 法を用いて実施された。この方法の定量限界は 10 μg/kg であり、検出限界は 1 μg/kg であった。モキシデクチンは 5 頭において投与後 3 回目の搾乳時に定量することができた。個々の乳汁中のモキシデクチン濃度は 10~26 μg/kg の間にあり、また主に投与後 2~9 回目の搾乳時に採取された乳汁中において定量された。13 回目の搾乳時及びそれ以降は乳汁中のモキシデクチン濃度は定量限界 (10 μg/kg) を下回った。

乳脂肪中のモキシデクチン残留物についても、検出限界が 100 μg/kg のフルオロメトリーによる検出に基づいた HPLC 法を用いて測定された。搾乳 10 及び 11 回目の乳脂肪試料中のモキシデクチン残留物は、投与された 8 頭のうち 7 頭において 260 μg/kg~110 μg/kg の間であったが、一方で 1 頭においてはその値は定量限界を下回った。投与後 20 及び 21 回目の搾乳時に採取された試料においては、乳脂肪中のモキシデクチン濃度はすべての試料において定量限界 (100 μg/kg) を下回った。

2 つ目の試験では、泌乳ホルスタイン乳牛 3 頭 (一日当たりの泌乳量: 29~49 kg) がモキシデクチンの単回皮膚投与を 0.5 mg/kg 体重において外用散剤 (pour-on formulation) の形で受けた。乳汁

試料は投与直前及び治療後 7 日目までは一日 2 回(10 及び 14 時間ごと)、それ以降は 14 日目まで一日 1 回(午後)に 1 回ずつ採取された。乳汁中のモキシデクチン残留物は 3 回目の搾乳時に 2 頭において定量された(13 及び 18 µg/kg)。最高モキシデクチン濃度は 11 回目の搾乳時の乳汁にみられ、それぞれ 25、30、及び 34 µg/kg であった。搾乳 21 回目以降、つまり投与後 10 日後に採取された乳汁においては 1 頭を除いて(10 µg/kg)、モキシデクチン残留物は定量されなかった(10 µg/kg 未満)。

3 つ目の試験では、フリージアン種の泌乳牛 6 頭に、モキシデクチン 0.5 mg/kg 体重の外用散剤 (pour-on formulation) の形で単回皮膚投与を行った。投与は背中の中線(back mid-line)に沿って適用され、垂れて流出することなくその場所に留まった。乳汁試料は治療後 21 日目まで、一日 2 回(10 及び 14 時間ごと)ずつ採取された。モキシデクチン濃度は経口検出器を用いた HPLC 法によって求められた。定量及び検出限界はそれぞれ最小熟達限界 (minimum proficiency limit) 及び最低検出水準と定義され、0.4 及び 0.2 µg/kg であった。

投与後 1 回目の搾乳時に採取された乳汁中の平均モキシデクチン濃度は 1.37 µg/kg であった。搾乳 3、5、及び 7 回目に採取された乳汁中における濃度はそれぞれ 16、15.9 及び 7.4 µg/kg であった。実証研究における各乳汁試料中のモキシデクチン濃度は 0.4 から 33.9 µg/kg まで変動し、搾乳 2 から 20 回目までの間は相当量が定量された。

乳脂肪中においては、投与後 5、6、19 及び 21 回目の搾乳時に採取された試料からそれぞれ 15.98、9.55、2.33、及び 1.72 µg/kg のモキシデクチンが定量された。

9. 乳汁中のモキシデクチン残留物をモニタリングするための蛍光検出による HPLC 法が提供された。この手法は欧州共同体における医薬品管理規則の第 6 巻 (Volume VI of the Rules Governing Medicinal Products in the European Community) の要件に則して有効性が確認されており、また ISO78/2 の形式に則って提出された。定量限界及び検出限界はそれぞれ 10 及び 0.14 µg/kg であった。

結論及び提言(原文 p.4)

以下のことを考慮し、

- モキシデクチンに関して、毒性学的 ADI は 0.003 mg/kg 体重(すなわち一人当たり 180 µg/kg) と設定された、
- モキシデクチンは乳汁中におけるマーカー残留物であり、総放射能の 70 % に相当する、
- 乳汁中の残留物をモニタリングするための十分に確認されたルーチン分析手法が利用可能である;

動物用医薬品委員会は下記の表に従って牛乳汁に関してモキシデクチンの理事会規則 (EEC) No. 2377/90 の附属書 I へ盛り込むことを提案する。

薬理的有効成分	マーカー残留物	動物種	MRL	標的組織	その他の条件
モキシデクチン	モキシデクチン	牛	40 µg/kg	乳汁	

牛、羊及び馬の可食組織ならびに牛乳汁に関して設定された MRL の値を考慮すると、消費者が摂取すると想定される残留物の量は ADI の約 95 % に相当すると考えられる。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2001）

試験の種類	供試動物等	投与量	結 果
胚催奇形試験（強制経口投与）	CF1 マウス（妊娠した個体）	0、1.5、3、8 mg/kg 体重/日（妊娠 6～15 日目）、0、6 mg/kg 体重/日（妊娠 6～15 日目）（8 mg/kg 体重/日では続いて胎児毒性が調べられないほど母動物毒性が高かったため）	<p><母動物毒性> NOEL=3 mg/kg 体重/日</p> <p>8 mg/kg 体重/日：母動物毒性あり（30 匹のうち 14 匹が神経学的兆候（活動低下、運動失調（ataxia）及び緩徐呼吸（bradypnea）を示した後に死亡した。体重減少及び飼料摂取量の低下が認められた）。</p> <p>6 mg/kg 体重/日の用量：母動物毒性あり（30 匹のうち 4 匹が死亡するか瀕死状態に陥った末のと殺を受けた。母動物の体重は妊娠 6 から 9 日目にかけて一時的に著しく減少し、また 9 日目及び 10 日目においては飼料摂取量の顕著な低下が認められた）。</p> <p>0、1.5、3 mg/kg 体重/日：母動物毒性なし</p> <p><胎児毒性> NOEL=1.5 mg/kg 体重/日</p> <p>6 mg/kg 体重/日：奇形胎児の割合＝96.9 % 3 mg/kg/日：奇形胎児の割合＝53.9 % 1.5 mg/kg/日：奇形胎児の割合＝7.2 % 0 mg/kg/日：奇形胎児の割合＝6.3% （奇形には融合胸骨柄（fused manubrium）、先天性口蓋裂（cleft palate）及び頭蓋骨の不完全な骨化（skull plate incompletely ossified）が含まれる）</p>
			その他
			<p>ADI: ADI の設定に使用する安全係数＝200 から 100 へ引き下げ（新たに提供されたデータは CF1 系マウスのモキシデクチンに対する際立った過感受性を示すものではなかったため） ADI の設定に使用する NOEL=0.3 mg/kg 体重/日（イヌを用いた 91 日間試験の結果から）</p> <p>毒性学的 ADI=0.0030 mg/kg 体重</p> <p>MRL: 牛乳汁：40 µg/kg</p>

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
ADI	Acceptable Daily Intake	許容一日摂取量
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use	動物用医薬品委員会
EEC	European Economic Community	欧州経済共同体
EMA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products	欧州医薬品審査局
FAO	Food and Agriculture Organization	食糧農業機関
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	Maximum Residue Level	最大残留基準値
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
UV	Ultra Violet	紫外線
WHO	World Health Organization	世界保健機関

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理

EMEA: 2004

ウェブサイト:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Maximum_Residue_Limits_-_Report/2009/11/WC500015124.pdf

Committee for Veterinary Medicinal Products, Moxidectin (Extension to ovine milk),
Summary Report (5), 2004

モキシデクチン 評価書和訳と情報整理 EMEA (2004) 目次

モキシデクチン(羊乳汁への拡張) (原文 p.1)	137
概略報告(5) (原文 p.1)	137
結論及び提言 (原文 p.2)	138
モキシデクチンの毒性試験と結果の概要 (評価書:EMEA 2004)	140
略称.....	140

原文 目次

	原文ページ
モキシデクチン	1
概略報告(5)	1
結論及び提言	2
MOXIDECTIN	1
SUMMARY REPORT (5)	1
Conclusions and recommendation	2

欧州医薬品審査庁
獣医学及び検査

欧州医薬庁(EMEA)/MRL/906/04-最終審議
2004年7月

動物用医薬品審査委員会

モキシデクチン(羊乳汁への拡張) (原文 p.1)

概略報告(5) (原文 p.1)

1. モキシデクチン(CAS 番号 113507-06-5)は、牛、羊及び馬の内部寄生虫及び外部寄生虫の治療に使用される動物用医薬品のミルベマイシン駆虫薬であり、羊及び牛の経口又は皮下経路では 0.2 mg/kg 体重、牛の皮膚経路では 0.5 mg/kg 体重、そして、馬の経口経路では 0.4 mg/kg 体重の投与用量が推奨されている。

0.003 mg/kg 体重すなわち 180 µg/人の毒性学的一日摂取許容量(ADI)は、イヌを用いて実施された 90 日間毒性試験から得られた無作用量(NOEL)である、0.3 mg/kg 体重に基づき、安全係数 100 を適用して設定された。

現在、モキシデクチンは、次の表に従って理事会規則(欧州経済共同体(EEC))No2377/90 の付属書 I に包括されている:

薬理的活性物質	マーカー残留物	動物種	最大残留基準値(MRL)	標的組織	その他の規定
モキシデクチン	モキシデクチン	牛	50 µg/kg	筋肉	
		羊	500 µg/kg	脂肪	
		馬科	100 µg/kg	肝臓	
			50 µg/kg	腎臓	
		牛	40 µg/kg	乳汁	

現在、適用はすべての反芻動物を対象とするモキシデクチン最大残留基準値の拡張のため提出されている。

この適用は、申請者によりさらに羊乳汁に制限された。

2. 新しい非医薬品安全性試験実施基準(GLP)試験は、牛、羊、山羊、鹿及びラット種からのマイクロソーム調製液及び ¹⁴C モキシデクチンを *in vitro* で培養し、異なる種類(雌牛、羊、山羊、鹿及びラット)における、モキシデクチンの代謝プロフィールを比較するために提供された。同一の代謝物を検出した、牛、羊、山羊及び鹿においてみられた差は、定量的に有意ではなかった。モキシデクチンは、同じ割合で検出されている: 牛 78.2 %、羊 67.4 %、山羊 86.3 %及び鹿 83.3 %。この試験から、山羊と鹿は、羊と牛で観察されたものと同様の経路で親物質を代謝するとの結論に達した。
3. 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* での代謝試験において、すべての反芻動物種において肝臓の代謝プロフィールが類似していると立証されたため、*in vivo* の試験が実施されなかったことは容認されると考えられた。
4. 鹿を用い、0.5mg/kg 体重のモキシデクチンの単一経皮適用後、モキシデクチンの新しい非医薬品安全試験実施基準(GLP)試験の組織内残留物試験が実施された。投与終了後 7 日間検出されたモキシ

シデクチンレベルは、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪においてそれぞれ4、18、7及び126 µg/kgである。この試験から、脂肪組織が標的組織であるとの結論を出すことが可能である。経皮適用後 28 日間の脂肪中のモキシデクチンの平均濃度は、31 µg/kg である。

5. モキシデクチンを経口水薬として使用している泌乳羊を用い、パイロット乳汁残留物試験が実施された。投与 1 日後、乳汁中に検出されたモキシデクチンレベルは 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。

泌乳羊 20 頭を用いてモキシデクチンを単回経口投与し、新しい乳汁残留物試験が実施された。欧州連合の医薬品規則集第 8 巻での要求に従いこの試験を行った。投与後 2 番目の乳汁において、最高濃度(220.6 µg/kg)が検出された。6 番目の乳汁まで、モキシデクチン濃度は、牛属種で設定されている乳汁の最大残留物濃度(MRL) (40 µg/kg) 以上であった。投与後の乳汁 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10 及び 11 番目の、モキシデクチンの平均濃度は、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 番目及び 14 番目の乳汁では、分析方法の定量化限界濃度(1µg/L)を超えたのは、試料 1 点ずつのみであった:それぞれ 14.9 及び 15.6 µg/L。13 番目の乳汁では、すべての試料の濃度が定量化限界以下であった。15～18 番目の乳汁の試料分析は行われなかった。

6. FAO/WHO 合同食品添加物専門家委員会(JECFA)は、牛、羊及び鹿の組織中のモキシデクチンの最大残留許容量(MRL)を設定し、脂肪、肝臓、筋肉及び腎臓の最大残留許容量は、それぞれ 500、100、20 及び 50 µg/kg である。
7. 動物由来食品中の動物用医薬品の残留の危険分析法における指導注意(欧州医薬品庁(EMEA) CVMP/187/00-最終審議)により要求されたため、蛍光検出を使用した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)に基づいた、羊乳中の残留を測定する新しい所定の分析方法が提供された。分析方法で設定された定量化限界は、1 µg/kg であった。

結論及び提言 (原文 p.2)

以下のように考えられた:

- モキシデクチンの毒性学的一日摂取許容量(ADI)は、以前 0.003 mg/kg 体重(すなわち 180 µg/人)と設定された、
- 羊乳汁中のマーカー残留物(モキシデクチン)の有無、及び残留物測定の目的に十分な濃度が確認された、
- 動物由来食品中の動物用医薬品の残留の危険分析法における指導注意(欧州医薬品庁(EMEA) CVMP/187/00-最終審議)により要求されたため、モキシデクチン残留物の測定の分析方法が提供された;

動物用医薬品委員会は、次の表に従い、羊乳汁のモキシデクチンを理事会規則(EEC) No 2377/90 の付属書 I に包括することを推奨する:

薬理的活性物質	マーカー残留物	動物種	最大残留基準値 (MRL)	標的組織	その他の規定
モキシデクチン	モキシデクチン	羊	40 µg/kg	乳汁	

これらの最大残留基準値(MRL)の値、牛、羊及び馬の可食組織、そして牛及び羊の乳汁で設定された最大残留基準値(MRL)に基づき、1日摂取量は、毒性学的一日摂取許容量(ADI)の95%に相当するだろう。

モキシデクチンの毒性試験と結果の概要（評価書: EMEA 2004）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性			該当する試験なし
90 日間亜急性毒性	イヌ	記載なし	NOEL=0.3 mg/kg 体重
発がん性試験			該当する試験なし
慢性毒性/発がん性			該当する試験なし
繁殖			該当する試験なし
催奇形性			該当する試験なし
変異原性: 復帰突然変異			該当する試験なし
変異原性: 小核試験			該当する試験なし
その他			該当する試験なし
			ADI= 0.003 mg/kg 体重(180 µg/人)

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
CAS	Chemical Abstracts Service	ケミカルアブストラクトサービス
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量
EEC	European Economic Commission	欧州経済共同体
MRL	Maximum Residue Limit	最大残留基準値
GLP	Good Laboratories Practice	医薬品安全性試験実施基準
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物 専門家会議
HPLC	High Performance Liquid Chromatography	高速液体クロマトグラフィー
EMEA	European Medicines Agency	欧州医薬品庁

