

資料2

(案)

動物用医薬品評価書

モキシデクチン

2013年1月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

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

1	6. 慢性毒性及び発がん性試験	27
2	(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)	27
3	(2) 2 年間慢性毒性発がん性併合試験 (マウス)	28
4	(3) 2 年間慢性毒性発がん性併合試験 (ラット)	28
5	7. 生殖発生毒性試験	29
6	(1) 1 世代生殖毒性試験 (ラット)	29
7	(2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)	29
8	(3) 発生毒性試験 (マウス)	30
9	(4) 発生毒性試験 (ラット)	31
10	(5) 発生毒性試験 (ウサギ)	31
11	(6) 発生毒性試験 (イヌ)	32
12	(7) 生殖毒性試験 (イヌ) <参考データ>	32
13	(8) 生殖毒性試験 (牛) <参考データ>	32
14	(9) 発生毒性試験 (牛) <参考データ>	32
15	(10) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>	32
16	(11) 発生毒性試験 (馬) <参考データ>	32
17	8. 忍容性試験	33
18	(1) 1、3 及び 5 倍量投与試験 (牛)	33
19	(2) 5、10 及び 25 倍量投与試験 (牛)	33
20	(3) 2 及び 5 倍量投与試験 (羊)	34
21	9. その他の試験	34
22	(1) 皮膚一次刺激性試験	34
23	(2) 眼一次刺激性試験	34
24	(3) 皮膚感作性試験	34
25	10. 一般薬理試験	34
26	11. ヒトにおける知見	35
27	12. P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性影響について	37
28	(1) CF-1 マウス	37
29	(2) SD ラット	37
30	(3) イヌ	38
31	(4) ヒト	38
32		
33	III. 食品健康影響評価	39
34	1. 諸外国及び国際機関等、日本のにおける評価	39
35	(1) JECFA のにおける評価	39
36	(2) EMEA のにおける評価	39
37	(3) 豪州政府のにおける評価	40
38	(4) 米国FDA のにおける評価	40
39	(5) 日本における評価	40
40	2. 本専門調査会における食品健康影響評価について	40

1	
2	・表 26 各評価機関における各種試験の無毒性量等の比較 ……………43
3	・別紙：検査値等略称 ……………45
4	・参照 ……………46
5	
6	
7	
8	

1 <審議の経緯>

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2012年 8月 21日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0821第17号）、関係資料の接受
2012年 8月 27日 第444回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 9月 28日 第143回動物用医薬品専門調査会
2013年 1月 11日 第147回動物用医薬品専門調査会

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

（2012年7月1日から）

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

5

6

7 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

（2012年7月1日から）

山手 丈至（座長*）
小川 久美子（座長代理*）
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

* : 2012年8月22日から

** : 2012年10月1日から

8

9

要 約

1
2
3
4 寄生虫駆除剤である「モキシデクチン (CAS No. 113507-06-5)」について、薬事資料、
5 JECFA、EMEA 及び豪州政府の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

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

11 [以降は審議後に記載。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 寄生虫駆除剤

4

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：モキシデクチン

7 英名：Moxidectin

8

9 3. 化学名

10 CAS (No. 113507-06-5)

11 英名：(6*R*,23*E*,25*S*)-5-*O*-Demethyl-28-deoxy-25-[(1*E*)-1,3-dimethyl-1-butenyl]-

12 6,28-epoxy-23-(methoxyimino)milbemycin B (参照 2)

13

14 4. 分子式

15 $C_{37}H_{53}NO_8$

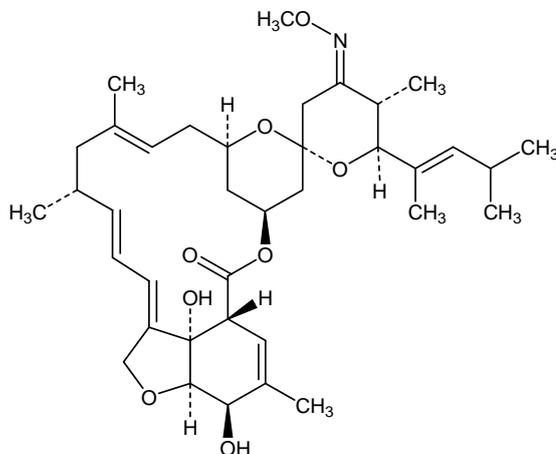
16

17 5. 分子量

18 639.82

19

20 6. 構造式



(参照 2)

21

22 7. 使用目的及び使用状況

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

28 アベルメクチン類は、線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発する。作用機作として、
 29 膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl⁻イオンチャンネルに作用して、Cl⁻の膜透過性を増加さ
 30 せ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。また、γ-アミノ酪

1 酸 (GABA) 開口型や他のリガンド開口型 Cl⁻チャンネルとも結合する。(参照 追加 1～追加 4)

2
3 海外では、モキシデクチンは、牛及び羊では経口又は皮下投与 (推奨用量 0.2 mg/kg
4 体重) により、泌乳牛では単回ポアオン投与¹ (推奨用量 0.5 mg/kg 体重) により、馬で
5 は単回経口投与 (推奨用量 0.4 mg/kg 体重) により使用される。(参照 5～7)

6 日本では、動物用医薬品として牛 (搾乳牛を除く) の内部寄生虫及び外部寄生虫駆除
7 剤として承認されている。(参照 8) ヒト用医薬品としての承認はない。

8 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 1)

10 II. 安全性に係る知見の概要

11 本評価書では、JECFA 評価書、EMEA 評価書、豪州政府資料、薬事申請時資料等を
12 もとに、モキシデクチンの毒性に関する主な知見を整理した。(参照 3～29)

13 検査値等略称を別紙に示した。

15 1. 薬物動態試験

16 (1) 薬物動態試験 (ラット)

17 ① 単回経口投与試験 (排泄)

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

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

24 ② 単回及び 7 日間経口投与試験 (分布、排泄、代謝)

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

29 単回経口投与時では、高用量 1.5 及び低用量 12 mg/kg 体重/日投与群ともに、投与後
30 7 日間までに、投与量の 59.7～91.3%の放射活性が糞中に排泄され、2%未満が尿中に排
31 泄されたことから、主要排泄経路は糞中と考えられた。

32 モキシデクチンは、脂肪中で他の組織の 20 倍多く残留していたが、7 日間反復投与試
33 験において、蓄積性はみられなかった (no evidence of bioaccumulation)。脂肪、筋肉
34 及び腎臓/肝臓中の消失半減期 (T_{1/2}) は、それぞれ 11.5、3.9 及び 2.4 日であった。(参
35 照 3、9)

36 放射活性は組織及び糞中から 85～99%が回収され、未変化体であるモキシデクチン
37 (85%) が主要な成分であった。6 種類の微量代謝物 (23-ケト代謝物、いくつかのモノ

¹ pour-on: 殺虫剤を全身に散布せず、少量を動物の背にかける技術。(参照 追加 18)

² 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値 (参照 1)

1 ヒドロキシ代謝物、C-14 ヒドロキシメチル代謝物及び C-4 ヒドロキシメチル代謝物)
 2 が、肝臓及び糞中でみられた。これらの代謝物は、ラットの肝ミクロソームを用いた *in*
 3 *vitro* の代謝試験でも認められた。(参照 3、9)

4
 5 (2) 薬物動態試験 (牛)

6 ① 皮下及び静脈内投与試験 (血中動態)

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

11
 12 ② 皮下投与試験 (分布、排泄、代謝)

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

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

19 全試料中から回収された総放射活性は、投与 7、14 及び 28 日後にそれぞれ投与量の
 20 73%、71%及び 77%を占めた。排泄の主要経路は糞中であり、各時点でそれぞれ投与量
 21 の 32%、41%及び 58%を占めた。放射活性の最大 3%が尿中から回収された。脂肪中の
 22 総放射活性濃度は他の主要な組織中 (筋肉、腎臓及び肝臓) よりも 10~40 倍高かった。
 23 総放射活性の抽出率は、全組織及び糞中で 90%を超え、結合型残留物はないことが示さ
 24 された。モキシデクチン及び 7 種の代謝物がいずれの時点の全組織中で検出された。残留
 25 物中では未変化体のモキシデクチンが主要な成分で、脂肪中の総放射活性の 75~90%を
 26 占めた。2 種の代謝物 (C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル
 27 代謝物) のみが、いずれの時点の全組織中で総放射活性の 5%を超えて検出された。残
 28 りのわずかな代謝物は、全てモノヒドロキシ代謝物及びジヒドロキシ代謝物であった。
 29 (参照 9~11)

30
 31 表 1 牛における ¹⁴C 標識モキシデクチンの皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の
 32 投与量に対する放射活性回収率 (%)

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

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

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

() 内に総放射活性に対するモキシデクチンの割合 (%) を示した。

③ 皮下投与試験 (分布、代謝)

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

大網及び背部脂肪中の総放射活性の抽出率は全例で 99~100% であり、モキシデクチンが主要な成分として同定された。モキシデクチンは大網脂肪中の総放射活性の 84% (去勢雄) 及び 83% (雌) 並びに背部脂肪中の総放射活性の 80% (去勢雄) 及び 81% (雌) を占めた。全体では、モキシデクチンが脂肪中の総放射活性の 82% を占めた。2 種のモノヒドロキシ代謝物 (C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物) は、総放射活性の 10% 未満であった。(参照 9)

④ 皮下投与試験 (乳汁中排泄)

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

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

⑤ ポアオン投与試験 (排泄)

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

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

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

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

3
4 ⑥ ポアオン投与試験 (分布、代謝)

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

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

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

12 大網及び背部脂肪中での残留物はモキシデクチンが主要な成分で、総放射活性の 75%
13 超を占めた。一つの代謝物で脂肪中の総放射活性の 5%を超えるものはみられなかった。
14 他の組織では 5 種の微量代謝物が検出され、¹⁴C 標識モキシデクチン注射剤を用いた投
15 与試験 [II. 1. (2) ②及び③] で同定されたものと同様の 2 種のモノヒドロキシ代謝物
16 (C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物) が多かった。
17 (参照 3、9)

18 肝臓、腎臓及び筋肉中ではモキシデクチンはそれぞれ総放射活性の 39%、55%及び
19 39%を占めた。C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及び C-14 ヒドロキシメチル代謝物
20 は、投与 14 日後の肝臓中の総放射活性のそれぞれ 11%及び 17%を占めた。これらの代
21 謝物は腎臓及び筋肉でも同定されたが、濃度は 2 ppbμg/kg 以下であった。

22 糞抽出物 (11 日後) では総放射活性の 51%がモキシデクチンであり、主要代謝物の
23 C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物は 9%であった。他の代謝物はそれぞれ総放射活性
24 の 5%未満であった。尿中では総放射活性の 0.1%がモキシデクチンであった。尿中では
25 代謝物の 25%を占めるジヒドロキシ代謝物が主要な成分であったが、これは糞及び組織
26 中には少量であった。(参照 12)

27
28 表 4 牛における ¹⁴C 標識モキシデクチンの単回皮下投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の
29 各組織中総放射活性濃度 (ppbμg/kg)

試料	投与後日数 (日)	
	2	14
肝臓	2~4	5~26
腎臓	<2	3~18
筋肉	<2	<2~3

大網脂肪	7~10	33~259
背部脂肪	<2~7	12~129

⑦ ポアオン投与試験（乳汁中排泄、代謝）

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

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

乳汁中放射活性の最高濃度を示した6例中4例の乳汁をHPLCにより測定したところ、総放射活性の抽出率は、88~99%の範囲であり、モキシデクチンは総放射活性の平均77%を占めた。2種の代謝物（C-29/C-30 ヒドロキシメチル代謝物及びC-14 ヒドロキシメチル代謝物）は、総放射活性の5%未満であった。（参照13）

(3) 薬物動態試験（羊）

① 経口、静脈内及び皮下投与試験（吸収）

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

② 経口投与試験（排泄、代謝）

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

(4) 薬物動態試験（馬）

① 静脈内投与試験（吸収）

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

血清中放射活性濃度は投与2分後に3.3 µg eq/gであったが、それ以降は減少し、投与168時間後には0.03 µg eq/gとなった。モキシデクチンの全身クリアランスは0.036 L/h・kg 体重であり、その平均Vdは4.14 L/kg 体重であった。これらの二つのパラメータからT_{1/2}が79.09時間と算出された。（参照7）

② 経口投与試験（吸収、代謝）

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

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

4 投与 168 時間以内に総放射活性の 77.3%が排泄され、そのうち 77%が糞中に、0.3%
5 が尿中に排泄された。糞中では総放射活性の約 70%がモキシデクチンであり、その他 4
6 種類の微量な水酸化代謝物が糞中にみられた (それぞれの割合は糞中総放射活性の 0.28
7 ~3.45%)。これらの代謝物は主に C-14、C-24 及び又は C-28 位における酸化により生
8 じていた。

9 放射活性の大部分は組織中から抽出可能であった (96~100%)。投与 168 時間後の総
10 放射活性濃度は肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中においてそれぞれ 112、40、10 及び 690 μg
11 eq/kg であった。この時点における総放射活性に対するモキシデクチンの割合は、肝臓、
12 腎臓、筋肉及び脂肪中でそれぞれ 61%、78%、48%及び 87%であった。組織中から最大
13 6 種類の代謝物が分離され、そのうち 5 種類が同定された。主要代謝物は、肝臓、腎臓
14 及び筋肉中ではそれぞれ総放射活性の 10%、3%及び 14%以下であったが、脂肪中では
15 認められなかった。(参照 7)

16
17 (5) 血中薬物動態パラメータ (ラット、羊及び牛の比較)

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

20 吸収率、 C_{max} 及び T_{max} を算出し表 5 に示した。皮下投与後、牛では ^{14}C 標識モキシ
21 デクチンは完全に吸収され、羊ではわずかに吸収率が低かった (投与量の 76%)。血中
22 濃度は投与 10 時間後までに C_{max} に達したが、 $T_{1/2}$ は長かった。牛に 2 倍量の ^3H 標識
23 モキシデクチンを皮下投与したところ、 $T_{1/2}$ はより長くなった (140 時間)。羊及びラッ
24 トにおける経口投与後では、吸収率は大幅に低かった。牛の全血、血清及び血餅におけ
25 る総放射活性の比較により、基本的に全ての放射活性は血清画分に結合していることが
26 示された。(参照 10)

27
28 表 5 ラット、牛及び羊における標識モキシデクチンの単回経口又は皮下投与後の
29 全血中モキシデクチンの薬物動態パラメータ (平均 \pm 1SD)

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

30 *: 2 頭のそれぞれの値。

1 (6) 代謝試験（ラット、牛及び羊の比較）

2 ラット、牛及び羊に標識モキシデクチンを経口、ドレンチ、皮下又はポアオン投与し、
3 組織中の代謝物が調べられた。

4 結果を表 6 にまとめた。放射活性は組織及び糞中から有機溶剤（アセトニトリル、メ
5 タノール）及び水で抽出された。全例で総放射活性の大部分（86～95%）が抽出された
6 ことから、結合型残留物は微量であることが示された。（参照 10）

7
8 表 6 ラット、牛及び羊における標識モキシデクチンの投与後の各組織中の
9 総放射活性に対するモキシデクチン及び代謝物の割合（%）

動物種		ラット	牛		羊
投与経路		経口	皮下	ポアオン	ドレンチ
投与量 (mg/kg 体重)		1.5	0.2	0.5	0.2
投与後時間 (日)		7	14	14	7
モキシデクチン	筋肉	63.9	50.0	39	92
	肝臓	55.9	40.3	39	51
	腎臓	37.2	71.1	55	52
	脂肪	86.4	76.4	76*、81 †	91
C-14 ヒドロキシ メチル代謝物	筋肉	1.4	7.7	11	<1
	肝臓	7.5	11.7	17	6
	腎臓	2.6	5.3	7	4
	脂肪	1.0	1.7	2*、2 †	1
23-ケト代謝物	筋肉	<0.1	nd	nd	nd
	肝臓	0.7	nd	nd	nd
	腎臓	<0.1	nd	nd	nd
	脂肪	0.15	nd	nd	nd
C-4 ヒドロキシメチル 代謝物	筋肉	4.2	nd	nd	nd
	肝臓	7.5	nd	nd	nd
	腎臓	2.9	nd	nd	nd
	脂肪	6.9	nd	nd	nd
C-29/C-30 ヒドロキシ メチル代謝物	筋肉	<0.1	4.9	10	<1
	肝臓	<0.1	9.1	11	12
	腎臓	<0.1	2.6	5	12
	脂肪	<0.1	1.7	2*、3 †	2

10 *: 大網脂肪、 †: 背部脂肪、 nd: 検出限界未満

11
12 (7) 肝マイクロソームアッセイ（ラット、牛、山羊、羊及び鹿）

13 ラット、牛、山羊、羊及び鹿（各 4 匹又は頭）の肝臓を用いた肝マイクロソームアッセ
14 イを実施し、得られた代謝物を HPLC により測定して、各動物種における代謝プロファ
15 イルが比較された。

16 結果を表 7 に示した。モキシデクチンが主要成分であった。各動物種間において代謝

1 物の違いは小さかった。ラット、山羊及び鹿では、総放射活性の 10%を超える代謝物は
2 みられなかった。(参照 14、15)

3

4 表 7 各動物種の肝ミクロソームを用いた ¹⁴C 標識モキシデクチンのインキュベーシ
5 ョン後の代謝プロファイルの比較

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

6

7

8 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*
9 *vitro*試験(肝ミクロソームアッセイ)において、得られた代謝物がすべての反芻動物種
10 において同様であることが確認された。(参照 16)

11

12 2. 残留試験

13 (1) 残留試験(牛)

14 ① 皮下投与試験

15 a. 牛 12 頭(去勢雄、3 頭/時点)に ³H 標識モキシデクチンを単回皮下投与(約 0.4 mg/kg
16 体重(2 倍量))し、投与 7、14、28 及び 49 日後の組織中の総残留濃度が測定された。
17 結果を表 8 に示した。(参照 10、11)

18

19

20

21

22

表 8 牛における ³H 標識モキシデクチンの単回皮下投与（約 0.4 mg/kg 体重）後の各組織中総残留濃度（ $\mu\text{g eq/kg}$ ）

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

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

結果を表 9 に示した。（参照 10）

表 9 牛におけるモキシデクチンの単回皮下投与（0.2 mg/kg 体重）後の各組織中のモキシデクチン濃度（ $\mu\text{g/kg}$ ）

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

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

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

表 10 牛におけるモキシデクチンの反復及び単回皮下投与（0.2 mg/kg 体重/日）後の脂肪及び筋肉中のモキシデクチン濃度（ $\mu\text{g/kg}$ ）

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

単回	脂肪 (平均値)	171			20
	筋肉 (平均値)	<10			<10

(回収率補正なし)

n=6

* : 5/6 例からは検出されなかった。

† : 非検出残留については 5 µg/kg の平均値を計算に使用した。

② ポアオン投与試験

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

結果を表 11 に示した。脂肪からはいずれの時点の全例において 70~120 ppbµg/kg が検出されたが、他の試料ではいずれの時点で検出限界未満であった。(参照 12)

表 11 牛における 0.5%モキシデクチン製剤の単回ポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の血漿及び組織中のモキシデクチン濃度 (ppbµg/kg 又は L)

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

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

結果を表 12 に示した。脂肪中濃度は他の組織よりも高く、徐々に低下し、投与 35 日後に定量限界 (10 ppbµg/kg) 未満となった。(参照 12)

表 12 牛における 0.5%モキシデクチン製剤の単回ポアオン投与 (0.5 mg/kg 体重) 後の各組織中のモキシデクチン濃度 (ppbµg/kg)

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

NT: 分析せず

〔モキシデクチン〕

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

5 結果を表 13 に示した。筋肉中濃度はいずれの時点でも定量限界（10 ppb μ g/kg）未
 6 満であった。脂肪中濃度は時間の経過とともに減少した。（参照 9、12）

7

8 表 13 牛における 0.5%モキシデクチン製剤の単回ポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）
 9 後の脂肪及び筋肉中のモキシデクチン濃度（ppb μ g/kg）

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

10 平均 \pm SD

n=6

11

12 d. 牛のモキシデクチンのポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）による残留試験が 2 試験（豪
 13 州及び米国）実施された。投与 7 日後から 7 日間隔で投与 35 又は 42 日後における組
 14 織中のモキシデクチン濃度が測定された。

15 脂肪中濃度を表 14 に示した。投与 7 日後の肝臓の 1 例（11 μ g/kg）を除き、筋肉、
 16 肝臓及び脂肪中濃度は定量限界（10 μ g/kg）未満であった。（参照 10）

17

18 表 14 牛におけるモキシデクチンのポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）後の脂肪中の
 19 モキシデクチン濃度（ μ g/kg）

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

20 N/A : 該当なし (not applicable)

21

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

26 結果を表 15 に示した。（参照 11、12）

27

28

29

30

1 表 15 牛における 0.5%モキシデクチン製剤の反復ポアオン投与(0.5 又は 1.0 mg/kg
2 体重/日) 後の肝臓及び脂肪中のモキシデクチン濃度 (µg/kg)

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

3 (回収率の補正なし)

4 *: 最終投与 28 及び 35 日後に測定した動物数のみ 5 例

5
6 (2) 残留試験 (牛・乳汁)

7 ① 皮下投与試験

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

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

13
14 b. 妊娠後期の乾乳牛 (33 頭) に、モキシデクチンを分娩 1~67 日前の間に異なる時点
15 で皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) し、分娩後の最初の 7 日間の乳汁及び生まれた子牛の
16 出生後 24 時間以内の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。

17 分娩 2、3 及び 4 日後の乳汁中濃度の 99%上限信頼限界を表 16 に示した。分娩 2、
18 3 及び 4 日後の乳汁中濃度は、分娩 5、6 及び 7 日後 (10 µg/kg 近傍又は未満) より
19 も有意に高かった。

20 子牛の脂肪中における 99%上限信頼限界の範囲は、分娩前 14 日以内に投与された
21 牛から生まれた子牛の 122 µg/kg から、分娩前 70 日に投与された牛の 62 µg/kg まで
22 であった。筋肉、肝臓及び腎臓中では残留はみられなかった。(参照 10)

23
24 表 16 分娩前の牛におけるモキシデクチンの皮下投与 (0.2 mg/kg 体重) 後の分娩
25 2~4 日後の乳汁中のモキシデクチン濃度の 99%上限信頼限界 (µg/kg)

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

26
27 ② ポアオン投与試験

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

1 限界 10 ppb) により測定された。

2 個体毎のプール試料の最高濃度は、投与 2~5 日後にみられ、その濃度は 10~22 ppb
3 であった。投与 6 日後までに、1 例のみが定量限界未満となった。8 例をプールした
4 乳汁中濃度は投与 2 日後に最高値 (14.2 ppb) を示した。(参照 13)

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

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

18 乳汁中最高濃度が投与 3~6 日後の期間にわたり検出された。投与 3 日後に分娩し
19 た 1 例における初乳中濃度は、16 ppb であった。投与 4~6 日後の 4~6 例の初乳で
20 は濃度は平均約 11 ppb であった。(参照 13)

- 21
22 c. 乳牛 (ホルスタイン種、8 頭) にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与 (0.5 mg/kg
23 体重) し、乳汁を投与前及び投与 28 日後まで 12 時間毎に 1 日 2 回採取して、乳汁及
24 び乳脂肪中のモキシデクチン濃度が HPLC (蛍光検出、乳汁の定量及び検出限界 10
25 及び 1 µg/kg、乳脂肪の定量限界 100 µg/kg) により測定された。

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

29 乳脂肪中濃度は、投与後 10 及び 11 回目の搾乳時点の 8 例中 7 例において 110~260
30 µg/kg であったが、8 例中 1 例は定量限界未満であった。投与後 20 及び 21 回目の時
31 点の乳脂肪中濃度は全例で定量限界未満であった。(参照 6)

- 32
33 d. 泌乳牛 (ホルスタイン種、3 頭) にモキシデクチン製剤を単回ポアオン投与 (0.5 mg/kg
34 体重) し、乳汁を投与直前及び投与 7 日後まで 1 日 2 回 (10 及び 14 時間毎)、それ
35 以降は投与 14 日後まで 1 日 1 回 (午後) 採取して、乳汁中のモキシデクチン濃度が
36 測定された。

37 乳汁中濃度は投与後 3 回目の搾乳時点の 2 例で定量できた (13 及び 18 µg/kg)。乳
38 汁中の最高濃度は投与後 11 回目の時点でみられ、それぞれ 25、30 及び 34 µg/kg で
39 あった。投与後 21 回目 (投与 10 日後) 以降の乳汁中濃度は 1 例 (10 µg/kg) を除き、
40 定量できなかった (10 µg/kg 未満)。(参照 6)

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

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

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

（3）残留試験（羊）

① 皮下投与試験

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

結果を表 17 に示した。総残留濃度は脂肪中で最も多く、筋肉中で最も少なかった。脂肪中の総残留濃度が投与 28 日後より投与 36 日後で高かった（参照 10）

表 17 羊における ¹⁴C 標識モキシデクチンの単回皮下投与（0.4 mg/kg 体重）後の各組織中総残留濃度（µg eq/kg）

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

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

結果を表 18 に示した。筋肉中の最大濃度は、第 1 回投与 10 日後で 63 µg/kg（平均 41 µg/kg）であった。その後、第 2 回投与を行っても 40 µg/kg を超える残留値を示した個体はみられなかった（第 1 回投与 20～50 日後）。脂肪及び投与部位中では、残留は少なくとも投与 50 日後まで検出された。（参照 5、10、17）

1 表 18 子羊における 1.0%モキシデクチン注射剤の 1 回又は 2 回皮下投与後の
2 組織及び投与部位中のモキシデクチン濃度 (µg/kg)

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

3 * : 1 回投与群、 † : 2 回投与群

4
5 ② 経口 (ドレンチ) 投与試験

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

8 結果を表 19 に示した。総残留濃度は脂肪中で最も多く、筋肉中で最も少なかった。

9 脂肪中の総残留濃度は投与 28 日後より投与 36 日後で高く、同様の結果が皮下投与試
10 験〔Ⅱ. 2. (3) ① a.〕においてもみられている。(参照 10)

11
12 表 19 羊における ¹⁴C 標識モキシデクチンの単回経口 (ドレンチ) 投与 (0.4 mg/kg
13 体重) 後の総放射活性残留濃度 (µg eq/kg)

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

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

15
16 b. 羊を用いたモキシデクチンの経口 (ドレンチ) (0.2 mg/kg 体重) 投与試験が 2 試験
17 (豪州及び米国) 実施された。投与 7 日後から 7 日間隔で投与 35 又は 42 日後におけ
18 る組織中のモキシデクチン濃度が HPLC (検出限界 10 µg/kg) により測定された。

19 脂肪中濃度を表 20 に示した。肝臓、腎臓及び筋肉からは残留は検出されなかった。
20 (参照 10)

1 表 20 羊におけるモキシデクチンの経口（ドレンチ）投与（0.2 mg/kg 体重）後の
2 脂肪中のモキシデクチン濃度（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

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

3 N/A=該当なし（not applicable）

4
5 c. 離乳羊（交雑種、雌雄、3頭/時点/投与群、2頭/時点/対照群）に0.1又は0.2%モキシ
6 デクチン製剤を単回経口（ドレンチ）投与（0.2 mg/kg 体重）し、投与7、14、20及
7 び28日後の組織中のモキシデクチン濃度が測定された。投与群2群に同じ投与量を
8 投与したので、全投与群の平均が求められた。

9 結果を表21に示した。組織中残留に性差はみられなかった。（参照18）

10
11 表 21 羊における0.1又は0.2%モキシデクチン製剤の単回経口（ドレンチ）投与（0.2
12 mg/kg 体重）後の各組織中のモキシデクチン濃度（ppb $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

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

13 n=6 *のみ n=5

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

16
17 (4) 残留試験（鹿）

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

20 脂肪を除くと、いずれの組織でも濃度は定量限界（筋肉24 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、肝臓6 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、腎
21 臓11 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）未満であった。脂肪中濃度を表22に示した。（参照10、15）

22
23 表 22 鹿におけるモキシデクチンのポアオン投与（0.5 mg/kg 体重）後の脂肪中の
24 モキシデクチン濃度（ $\mu\text{g}/\text{kg}$ ）

試料	投与後日数（日）			
	7	14	21	28
脂肪中平均濃度	126	155	57	31

25
26 (5) 残留試験（馬）

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

1 可食部組織中濃度は脂肪中においてのみ測定可能であり、投与 28、35、42 及び 49
 2 日後でそれぞれ 221、165、131 及び 131 µg/kg であった。他の全可食部組織中濃度は、
 3 定量限界 (10 µg/kg) 未満であった。(参照 7)

4
 5 **3. 遺伝毒性試験**

6 モキシデクチンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 23 及び
 7 24 に示した。(参照 3、4、9、12、13)

8
 9 表 23 *in vitro* 試験

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

10

11 表 24 *in vivo* 試験

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

12

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

15

16 **4. 急性毒性試験**

17 マウス、ラット、ウサギ及び鶏を用いてモキシデクチンの経口、腹腔内及び皮下投与

1 により急性毒性が調べられている。結果を表 25 に示した。

2
3 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毒性徴候は活動
4 低下であったが、生存動物は、投与 4 日後までに完全に回復した。死亡又は投与 14 日
5 後にと殺した動物に、肉眼的異常所見はみられなかった。モキシデクチンを腹腔内投与
6 したマウスにおいても同様であった。(参照 3)

7
8 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、
9 衰弱、振戦、血涙、呼吸数減少、下痢、接触及び音への過敏反応並びに鼻出血が発現し
10 した。死亡動物では、肝臓、腎臓及び肺のうっ血が観察されたが、投与後 14 日間の観察
11 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
12 与したラットにおいても同様の症状毒性徴候及び影響が認められた。(参照 3)

13
14 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
15 は認められなかった。(参照 3)

16
17 表 25 各動物種におけるモキシデクチンの急性毒性

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

18
19 **5. 亜急性毒性試験**

20 **(1) 28 日間亜急性毒性試験 (マウス)**

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

24 100 ppm 以上投与群で死亡率が高く (80~100%)、150 ppm 投与群では全例が死亡
25 した。75 ppm 投与群では 1 例が死亡したのみで、34 ppm 投与群では死亡例はなかった。

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

1 血液学的所見、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査において、投与に起因する影響
2 はいずれの群においてもみられなかった。(参照 3、19)

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

5
6 (2) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

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

10 400 ppm 以上投与群では、投与 8 日後までに全例が死亡し、200 ppm 投与群の雌 2
11 例が、試験期間中に死亡した。100 ppm 投与群では死亡例はなかった。

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

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

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

21 いずれの群においても、投与に起因する臓器重量への影響はみられなかった。

22 剖検及び病理組織学的検査では、400 ppm 以上投与群及び 200 ppm 投与群の死亡動
23 物で、肝臓、腎臓、心臓、脾臓、副腎、甲状腺、精巣、卵巣及び精巣上体の萎縮が認め
24 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
25 る。100 及び 200 ppm 投与群の生存ラットでは、異常はみられなかった。(参照 3、
26 12、19)

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

30
31 (3) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

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

35 150 ppm 投与群において、雌 3 例が死亡又は瀕死状態になり安楽死処置された。

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

40 摂餌量は、150 ppm 投与群で投与開始後 2 週間に減少した。他の群では対照群と比較

1 して影響はみられなかった。

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

4 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因する影響はみられな
5 かった。

6 臓器重量では、150 ppm 投与群の雌で、腎臓及び副腎の絶対及び相対重量の増加並び
7 に肝臓及び心臓の相対重量の増加が認められた。100 ppm 投与群では、雌で副腎の、雄
8 では精巣の絶対及び相対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
9 起因したものと考えられた。25 及び 50 ppm 投与群では、臓器重量の変化はみられな
10 かった。

11 剖検及び病理組織学的検査では、いずれの投与群でも投与に起因する異常は観察され
12 なかった。(参照 3、19)

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

15 16 (4) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

20 160 ppm 投与群では、被験動物が食欲不振、運動失調、衰弱及び下痢を呈したため、
21 投与開始 5 日後に一旦 2 日間にわたり対照飼料を与え、残りの試験期間は 50 ppm (1.25
22 mg/kg 体重/日に相当) を投与した (以下本試験において「160/50 ppm 投与群」という。)

23 一般状態では、80 及び 160/50 ppm 投与群で振戦、無気力 (languid appearance)、
24 散瞳、運動失調、嘔吐、衰弱、脱水、接触に対する過敏反応、軽度の流涎、糞が出ない
25 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
26 らの症状毒性徴候は、投与量を減少した後の 160/50 ppm 投与群では回復した。20 ppm
27 投与群では、毒性徴候はみられなかった。

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

30 血液学的検査では変化はみられず、眼科学的検査では正常であった。

31 臓器重量について、JECFA 評価書では、精巣の絶対及び相対重量の減少が、80 及び
32 160/50 ppm 投与群でみられたと報告しているが、豪州政府資料では全投与群でみられ
33 たと報告している。

34 剖検では、投与に起因する異常はみられなかった。

35 病理組織学的検査では、80 及び 160/50 ppm 投与群の雄で精子形成能の低下が示され
36 た。80 ppm 投与群では、甲状腺のコロイドの軽度減少があった。(参照 3、19) [3:参考
37 1 p.9 (FAS36- 2.2.2.3) 19: 参考 1 p.128, 137 (豪州資料)]

38 豪州政府資料では、全投与群に精巣の絶対及び相対重量が減少したことを理由に
39 NOAEL を設定できなかったとしている (参照 19) が、JECFA 評価書では 20 ppm 投
40 与群に精巣の絶対及び相対重量の減少についての報告はなく (参照 3)、豪州政府資料及

1 び JECFA 評価書ではこの用量で精巢に病理組織学的変化はみられたという報告はない
 2 (参照 3、19) ことから、本専門調査会では、20 ppm 投与群における精巢の絶対及び
 3 相対重量の減少を毒性とはみなさなかつた。したがって、本専門調査会では、本試験に
 4 おける NOAEL を 20 ppm (0.5 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

5
 6 (5) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

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

10 試験期間中に死亡例はみられなかつた。

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

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

15 血液学的検査、眼科学的検査及び尿検査において異常はみられなかつた。

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

18 病理組織学的検査において変化はみられなかつた。(参照 3、9、12、19) [3: 参考 1 p.9
 19 (FAS36- 2.2.2.3) 9: 参考 1 p. 216 (FDA NADA141-099, 1998- Original VI. A. 2) 12: メーカー-p.44/5-2
 20 19: 参考 1 p.138 (豪州資料)]

21 米国 FDA 資料では、流涙の用量依存的な発生率の増加及び一過性の振戦を理由に
 22 NOAEL を設定できなかつたとしている (参照 9) が、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試
 23 験 [II. 6. (1)] ではこれらの毒性徴候はみられず、再現性がないことから、本専門調
 24 査会では、毒性とはみなさなかつた。また、豪州政府資料では、30 ppm 以上投与群で
 25 みられた体重減少について、同慢性毒性試験ではみられなかつたため偶発的な変化であ
 26 るとして毒性とみなしていない (参照 19)。しかし、本専門調査会では、同慢性毒性試
 27 験では 45 ppm (1.15 mg/kg 体重/日) 投与群でみられた体重減少を毒性と判断している
 28 ことから、~~本専門調査会では、~~本試験でみられた 30 ppm 以上投与群の体重減少は毒性
 29 学的変化とみなした。したがって、本専門調査会は、本試験における NOAEL を 10 ppm
 30 (0.3 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

31
 32 6. 慢性毒性及び発がん性試験

33 (1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ)

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

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

1 量が投与 13～26 週に有意に減少したことを報告している。

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

3 剖検及び病理組織学的検査において異常はみられなかった。(参照 3、9、12、19) [3: 参考 1 p.9 (FAS36- 2.2.2.3) 9: 参考 1 p.218 (FDA NADA141-099, 1998- Original, VI. A.1) 12: メーカー-p.44/5-3 19: 参考 1 p.138 (豪州資料)]

4 本専門調査会では、体重について、薬事申請時資料及び米国 FDA 資料 (参照 9、12) に基づき、米国 FDA 資料の記載を支持することとし、45 ppm 投与群にみられた体重減少を毒性と判断した。したがって、本専門調査会は、本試験における NOAEL を 20 ppm (0.52 mg/kg 体重/日に相当) と設定した。

11 12 (2) 2 年間慢性毒性発がん性併合試験 (マウス)

13 マウス (CD-1 系、雌雄各 65 匹/群) を用いた 2 年間混餌投与 (混餌濃度として 0、15、
14 30 又は 60 ppm (0、2.5、5.1 又は 12 mg/kg 体重/日に相当)) による慢性毒性/発がん性
15 併合試験が実施された。試験開始 9 週後、60 ppm 投与群で死亡が増加したため、投与
16 量を 50 ppm (7.9 mg/kg 体重/日に相当) に減じた (以下本試験において「60/50 ppm
17 投与群」という。)

18 一般状態では、60/50 ppm 投与群で円背位、活動性低下、振戦、呼吸困難及び接触冷
19 感が観察された。試験期間の最後の 13 週間に、60/50 ppm 投与群の雌は死亡又は切迫
20 と殺され、生存した 10 例は計画の 2 日前に安楽死された。60/50 ppm 投与群の雄では、
21 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
22 症状毒性徴候は認められなかった。

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

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

27 試験終了時における剖検及び病理組織学的検査では変化は観察されなかった。また、
28 いずれの腫瘍型についても発生頻度の増加はみられなかった。(参照 3、9、19)

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

32 33 (3) 2 年間慢性毒性発がん性併合試験 (ラット)

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

39 120/100 ppm 投与群の雌 4 例が、投与開始 1～8 週に死亡又は切迫と殺された。

40 一般状態では、120/100 ppm 投与群で円背位、振戦、多動、被毛粗剛、尿による被毛

1 の汚れ及び外部刺激に対する過敏反応がみられた。投与量を 100 ppm に減じたところ、
2 これらの所見は消失した。他の投与群では、明らかな毒性徴候は認められなかった。
3 120/100 投与群の雌で、投与量を減じる以前は対照群に比べて有意な体重の低下がみら
4 れたが、投与量を減じた後では対照群と同様であった。

5 2 年間の投与終了後の血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査において異常は認
6 められなかった。眼科学的検査でも投与群に有害な所見はみられなかった。

7 試験終了時における剖検及び病理組織学的検査では変化は観察されなかった。また、
8 いずれの腫瘍型についても発生頻度の増加はみられなかった。(参照 3、9、19) [3: 参考
9 1 p10 (FAS36- 2. 2. 3. 2) 9: 参考 1 p. 219 (FDA NADA141-099, 1998- Original- VI. A. 3.) 19: 参考 1 p. 138
10 (豪州資料)]

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

15 7. 生殖発生毒性試験

16 (1) 1 世代生殖毒性試験 (ラット)

17 ラット (SD 系、雌雄各 25 匹/群) を用いたモキシデクチンの混餌投与 (混餌濃度と
18 して 0、25、50 又は 125 ppm (0、1.8、3.9 又は 9.8 mg/kg 体重/日に相当)) による 1 世
19 代生殖毒性試験 (2 腹/世代) が予備試験として実施された。投与を交配 9 週間前から
20 F_{1a} 児妊娠及び授乳期間中を通じて行い、F_{1b} 児に関しては、混餌濃度を 0、5、10 及び
21 15 ppm (0、0.4、0.8 又は 1.1 mg/kg 体重/日に相当) に減じて同様に実施した。

22 F_{1a} 児妊娠・授乳期間中、9.8 mg/kg 体重/日投与群では、親動物の体重増加抑制、生
23 産児数の減少及び死産児数の増加がみられ、すべての F_{1a} 生存児が授乳 0~4 日に死亡し
24 した。1.8 及び 3.9 mg/kg 体重/日投与群では親動物に有害影響はみられず、交尾率、受胎
25 率、妊娠期間及び生産児数は、対照群と同等であったが、すべての F_{1a} 児が、授乳期間
26 中に死亡した。

27 F_{1b} 児妊娠・授乳期間中、投与量を減じた後の親動物では、有害作用は認められず、
28 妊娠期間及び産児数にも影響はなかった。0.8 mg/kg 体重/日投与群では、授乳 4~21 日
29 の児動物に生存率の低下がみられ、1.1 mg/kg 体重/日投与群では、授乳 4、7、14 及び
30 21 日の児動物の平均体重が減少し、授乳 0~14 日及び 14~21 日の児動物の生存率が対
31 照群より低かった。0.4 mg/kg 体重/日投与群では児動物に対する影響は認められなかつ
32 た。投与群の親動物及び F_{1b} 児の剖検では有害影響はみられなかった。(参照 5、19)

33 本試験における生殖毒性に対する NOAEL は、0.4 mg/kg 体重/日と考えられた。

34 (2) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)

35 ラット (SD 系、雌雄各 25 匹/群) を用いたモキシデクチンの混餌投与 (混餌濃度と
36 して 0、1、2、5 又は 10 ppm (0、0.07、0.15、0.41 又は 0.83 mg/kg 体重/日に相当))
37 による 3 世代 (2 腹/世代) 生殖毒性試験が実施された。交配前投与期間は 70 日間とし
38 た。F_{1b} 及び F_{2b} 動物を無作為に選択して、次世代を得るとともに、F_{1b}、F_{2b} 及び F_{3b} 動
39 40

1 物を無作為に選択して剖検し、これらの動物の選択臓器（親動物の生殖器、脳下垂体及
2 び肉眼的病変部）については病理組織学的検査を実施した。

3 親動物では、いずれの世代（P、F₁及びF₂）においても、高い死亡率は認められな
4 かった。0.07、0.15及び0.41 mg/kg 体重/日投与群では、成長、摂餌量、妊娠及び授乳期
5 の母動物の体重変化、繁殖成績又は受胎率に関して有害影響は認められなかった。0.83
6 mg/kg 体重/日投与群では、交配前（F₂）、交配及び交配後の期間（F₁及びF₂）の雄に体
7 重の軽度な減少がみられた。

8 児動物では、0.07、0.15及び0.41 mg/kg 体重/日投与群の児体重、性比及び生存率は、
9 対照群と同等であった。0.83 mg/kg 体重/日投与群では、生存率の有意な低下が、F_{1a}児
10 で生後0～21日に、F_{2a}児で生後0～4日にみられた。

11 親動物（P、F₁及びF₂）及び選択された児動物（F_{1b}、F_{2b}及びF_{3b}）の剖検では投与
12 に関連した影響はみられず、生殖腺及び副生殖腺（primary and secondary sex organs）
13 の病理組織学的検査においても異常はみられなかった。（参照3、19）

14 豪州政府資料では、児動物の生存率の低下は背景データの範囲内であり、用量依存性
15 はなかったと報告している（参照19）が、SDラットを用いた1世代繁殖生殖毒性試験
16 [Ⅱ. 7. (1)]でも、0.8 mg/kg 体重/日以上投与群に同様の所見が得られていることか
17 ら、本専門調査会では毒性とみなした。したがって、本専門調査会は、本試験において、
18 0.83 mg/kg 体重/日投与群の雄親動物及び児動物に、それぞれ体重の減少及び生存率の
19 低下がみられたことから、親動物の一般毒性及び生殖毒性に対するNOAELを0.41
20 mg/kg 体重/日と設定した。

21 (3) 発生毒性試験（マウス）

22 妊娠マウス（CF-1系、30匹/群）にモキシデクチンを妊娠6～15日に強制経口投与（0、
23 1.5、3又は8 mg/kg 体重/日、溶媒：コーン油）した。8 mg/kg 体重/日投与群の死亡率
24 が高かったため、別の2群にモキシデクチンを強制経口投与（0又は6 mg/kg 体重/日）
25 した。
26

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

34 胎児では、奇形出現率の有意な増加が3 mg/kg 体重/日以上投与群で報告され、3及び
35 6 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ96.9 53.5%及び53.9 96.9%であった。1.5 mg/kg 体重
36 /日投与群及び対照群ではそれぞれ7.2%及び6.3%であった。奇形として胸骨柄癒合
37 （manubrium fused）、口蓋裂（cleft palate）等がみられた。胸骨柄癒合（manubrium
38 fused）を呈した胎児の有意な増加は6 mg/kg 体重/日投与群においてのみみられた（3%
39 に対し0%（対照群））。口蓋裂の出現率は、対照群及び1.5 mg/kg 体重/日投与群では、そ
40 れぞれわずか0.7～1.2%及び2.8%であったのに対し、3及び6 mg/kg 体重/日投与群で

1 は、それぞれ 95.9 47.7%及び 47.7 95.9%と有意に増加した。3 及び 6 mg/kg 体重/日投
 2 与群では、口蓋骨の骨化不全 (skull palate incompletely ossified) を呈する胎児の割合
 3 が有意に増加し、それぞれ 95.2 49.1%及び 49.1 95.2%であった。1.5 mg/kg 体重/日投
 4 与群では有意差は報告されなかった。(参照 6、A) [参考 1 p. 66 (EMA SR(3)- 3) 参照 A: 追
 5 加 CF-1 マウスの発生毒性試験]

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

10
 11 (4) 発生毒性試験 (ラット)

12 妊娠ラット (SD 系、25 匹/群) を用いたモキシデクチンの強制経口投与 (0、2.5、5、
 13 10 又は 12 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) による試験が実施された。投与を妊娠 6~
 14 16 日に行った。

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

20 胎児では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、口蓋裂、波状肋骨、肋骨の骨化不全等の
 21 何らかの異常をもつ胎児数の有意な増加がみられた。(参照 3、12、19) [3: 参考 1 p12 (FAS36-
 22 2.2.5.1) 12: メーカー-p.47/6-4 19: 参考 1 p.139 (豪州資料)]

23 本試験における NOAEL は、母動物及び胎児に対して 5 mg/kg 体重/日と考えられた。
 24 催奇形性は認められなかった。

25
 26 (5) 発生毒性試験 (ウサギ)

27 妊娠ウサギ (Hra:(NZ)系、18 匹/群) を用いたモキシデクチンの強制経口投与 (0、1、
 28 5 又は 10 mg/kg 体重/日、溶媒: コーン油) による試験が実施された。投与を妊娠 7~19
 29 日に実施した。

30 母動物では、被験物質の投与による死亡例はみられなかったが、対照群の 1 例及び 10
 31 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が、強制経口投与の事故の結果死亡した。1 mg/kg 体重/日
 32 投与群の 2 例及び 10 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が試験期間中に流産したが、これは被
 33 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。

34 5 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で、用量相関的な摂餌量の減少を伴う体重減少が
 35 発現したが、全投与群の妊娠率は、対照群と同様であった。対照群と比較して、黄体数、
 36 着床数に対する影響はみられなかった。

37 胎児では、吸収胚数、胎児体重及び性比は全群で同様であった。対照群と比較して、
 38 いずれの投与群でも、外表、内臓及び骨格異常の発生頻度に増加はみられなかった。(参
 39 照 3、12、19) [3: 参考 1 p.12 (FAS36- 2.2.5.2) 12: メーカー-p.47/6-5 19: 参考 1 p.139 (豪州
 40 資料)]

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

4
5 (6) 発生毒性試験 (イヌ)

6 対象動物の安全性試験の一部として、妊娠したイヌ (ビーグル種、24 匹/群) の妊娠
7 12 日から授乳 42 日までにてわたり、モキシデクチンを経口投与 (9 µg/kg 体重/日 : 治療
8 用量の 3 倍量) した。

9 妊娠成績に影響はみられず、投与群から産まれた児動物に異常はみられなかった。(参
10 照 3、19) [3: 参考 1 p. 12 (FAS36- 2. 2. 5. 3) 19: 参考 1 p. 139 (豪州資料)]

11
12 (7) 生殖毒性試験 (イヌ) <参考データ>

13 対象動物の安全性試験の一部として、イヌ (ビーグル種、成獣、雄) を用いたモキシ
14 デクチンの経口投与 (9 µg/kg 体重/回、30 日毎に 1 回 4 か月間連続投与) 試験が実施さ
15 れた。精液の質、繁殖能力及び繁殖成績に影響はみられず、剖検及び病理組織学的検査
16 において有害影響は認められなかった。(参照 3) [参考 1 p. 11 (FAS36- 2. 2. 4. 2)]

17
18 (8) 生殖毒性試験 (牛) <参考データ>

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

21
22 雄牛にモキシデクチンを皮下投与 (0.6 mg/kg 体重 : 治療用量の 3 倍量) した結果、
23 投与の影響は認められなかった。精液の質は正常であり、精囊及び精巣の触診の結果も
24 正常であった。陰囊周径も正常であった。(参照 3)

25
26 (9) 発生毒性試験 (牛) <参考データ>

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

30
31 妊娠牛 (15 頭) を用いて、上記と同様に、モキシデクチンを単回皮下投与 (0.2 mg/kg
32 体重/日) した別の試験においても有害影響は認められなかった。(参照 3)

33
34 (10) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>

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

37
38 (11) 発生毒性試験 (馬) <参考データ>

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

1 なかった。(参照 3)

2

3 8. 忍容性試験

4 (1) 1、3 及び 5 倍量投与試験 (牛)

5 牛 (アングス交雑種、10~12 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/群) のき甲から尾根部に
6 沿って、0.5%モキシデクチン製剤を 3 日間ポアオン投与 (溶媒 (0 mg/kg 体重/日)、1
7 倍量 (0.5 mg/kg 体重/日)、3 倍量 (~~1.0~~1.5 mg/kg 体重/日)又は 5 倍量 (2.5 mg/kg 体重/
8 日)) し、臨床及び病理学的影響を評価した。

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

13 摂餌量は、観察期間中において、投与群間に差はみられなかった。

14 平均体重増加量は全群で同様であった。

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

17 尿検査及び糞便検査では、投与に関連した影響はみられなかった。

18 最終投与 20~22 日後に全例を剖検した。剖検では、投与に関連した病変はみられず、
19 剖検時に 5 倍量投与群及び対照群で観察した 41 の異なる組織 (主要臓器系すべてを代
20 表して) では、病理組織学的変化はみられなかった。(参照 9)

21

22 (2) 5、10 及び 25 倍量投与試験 (牛)

23 牛 (アングス交雑種、12 か月齢、去勢雄及び雌各 1 頭/群) のき甲から尾根部までの
24 背中線に沿って、0.5%モキシデクチン製剤を反復ポアオン投与 (5 倍用量 (2.5 mg/kg
25 体重/日)を 5 日間、10 倍用量 (5.0 mg/kg 体重/日)を 2 日間又は 25 倍用量 (12.5 mg/kg
26 体重)を単回) し、臨床及び病理組織学的影響を評価した。対照群には溶媒を投与した。

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

33 摂餌量は、全例において通常量の範囲内であった。

34 体重は、全群とも投与から剖検までを通して増加した。

35 血液学的検査及び血液生化学的検査では、重大な異常はみられなかった。

36 尿検査及び糞便検査では、投与に関連した影響はみられなかった。

37 剖検及び病理組織学的検査では、最終投与 7 日後に各群 1 例を剖検した。残りの被験
38 動物は最終投与 14 日後に剖検した。剖検時に投与に関連した毒性を示唆する病変はみ
39 られず、剖検時に観察した 41 の異なる組織 (主要臓器系すべてを代表して) では、毒
40 性影響を示唆する病理組織学的変化はみられなかった。(参照 9)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

(3) 2 及び 5 倍量投与試験 (羊)

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

9. その他の試験

(1) 皮膚一次刺激性試験

ウサギ (ニュージーランドホワイト種) を用いた 72 時間皮膚刺激性試験が実施され、モキシデクチンの暴露により、皮膚刺激性の軽度の徴候がみられたにすぎなかった。(参照 3、12)

(2) 眼一次刺激性試験

ウサギ (ニュージーランドホワイト種) を用いた眼刺激性試験が実施された。モキシデクチンを結膜嚢内に滴下 (0.1 g/匹) した場合、中等度の眼刺激症状が認められた。症状は、投与 48~72 時間後に消退した。(参照 3、12)

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

全ての例で点眼されたモキシデクチンは、涙により速やかに除去され、投与 1 時間後までに眼の下方周囲域にみられた。点眼 1 時間後には、眼の異常はみられなかった。いずれの投与量、いずれの時点においても眼の炎症はみられなかった。(参照 9)

(3) 皮膚感作性試験

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

10. 一般薬理試験

放射性リガンド結合試験では、モキシデクチンはイベルメクチンと同様の機序で、t-ブチル-ビスクロホスホロチオネートのラットの脳皮質膜標本への結合を促進した。別の試験では、モキシデクチンはフルニトラゼパムのラットの脳膜標本への結合を促進した。これらの試験から、モキシデクチンがイベルメクチンと同様の機序で GABA-A 受容体に活性を有することが示唆され、また、これが寄生虫に対する作用機序に寄与するものと考えられた。しかし、イベルメクチンは複数の作用機序を持つことが知られており、モキシデクチンにも当てはまる可能性は高いと考えられる。(参照 3) [参考 1 p13 (FAS36-2.2.10)]

1
2 モキシデクチンの薬力学的作用が多様なスクリーニング試験により調べられた。
3 モキシデクチンは中枢神経系への作用を持たず、運動活性、血圧、心拍数又は呼吸数
4 にも影響を及ぼさず、また、羊赤血球を溶血もさせなかった。
5 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
6 ン作用により誘導される平滑筋の作用ではなかった。
7 また、モルモットの摘出回腸で消化管運動を亢進した。(参照 3)

9 11. ヒトにおける知見

10 アベルメクチン類は、線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発する。その作用機作
11 ては無脊椎動物のみでみられ、膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl^- イオンチャンネルに
12 作用して、 Cl^- の膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと
13 考えられている。また、GABA 開口型や他のリガンド開口型 Cl^- チャンネルとも結合する。
14 GABA はほ乳類においても主要な中枢神経系の抑制性神経伝達物質であり、ほ乳類の
15 GABA 開口型 Cl^- チャンネルとも、親和性は低いものの結合すると考えられている。(参
16 照 追加 1、追加 5、追加 6)

17
18 健常男性ボランティア (18~45 歳、5~6 名/群) にモキシデクチンを単回経口投与 (0
19 (プラセボ)、3、9、18 又は 36 mg/ヒト) し、ヒトにおける安全性、忍容性及び薬物動態
20 が調べられた。9 及び 36 mg 投与例では、絶食状態で投与する群と高脂肪の朝食の摂食
21 後に投与する群の 2 群を設けた。他の群は絶食状態で投与された。

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

27 9 及び 36 mg の投与量では、絶食状態に比較して、高脂肪の朝食の摂取により、全体
28 の吸収 T_{max} の遅延及び AUC の有意な増加が示されたが、しかし、絶食状態での投与
29 と比較した場合、最高濃度 C_{max} の上昇はみられなかった。(参照 追加 7)

30
31 一晩絶食又は高脂肪の朝食摂取後の健康な男性 (27 名/群) にモキシデクチンを単回
32 経口投与 (8 mg/ヒト) し、モキシデクチンの薬物動態に及ぼす高脂肪食の影響が調べ
33 られた。

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

40 生命徴候 (vital signs) - バイタルサイン、臨床検査又は心電図に、臨床的に意義のあ

る変化は認められなかった。(参照 追加 8)

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

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

*: $p < 0.05$

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

血漿中濃度は 4.18±1.59 時間後に最高濃度に達し (87±25 ng/mL)、 $T_{1/2}$ は 832±321 時間、AUC は 4,046±1,796 ng·h/mL であった。乳汁中には、投与量の 0.701±0.299% が排泄され、絶対排泄量は 0.056±0.024 mg であった。女性に完全に吸収された乳汁中に排泄されたモキシデクチンが 100%の生物学的利用率を示すと仮定したときの投与量のすると、乳幼児における絶対的摂取量は乳汁の絶対排泄量に相当する。8 mg のモキシデクチンを服用した母親での体重当たりに補正した暴露量に対する乳幼児での絶対暴露量 (体重を 5 kg と仮定して体重当たりに補正) の場合は 8.73±3.17%~~が、乳児における相対的な摂取量と考えられた~~であった。→ 乳汁への絶対排泄量が体重 5 kg の乳児にすべて摂取され完全に吸収されると仮定すると、乳幼児の体重当たりの摂取量は約 0.011 mg となり、乳汁を介した乳幼児への暴露量は、母親の体重当たりの服用量 (約 0.125 mg/kg 体重) の 10 分の 1 未満 (約 8.8%) であった。

主に投与 8~90 日後の長期通院期間中に被験者 12 例中 9 例において、薬剤投与に関連するものではない試験下で発現 (treatment emergent) したしないと考えられる有害事象が報告された。最も高頻度に報告された有害事象は、頭痛及び吐き気 (4 例)、咽頭痛 (2 例)、鼻炎、ウイルス性咽頭炎及びウイルス性上気道感染症 (2 例) であった。(参照 追加 9)

【専門委員コメント 1】

「女性に完全に・・・考えられた。」について、乳汁中への排泄率を乳児における相対的な摂取率の関係が理解できませんでした。→上記二重線修文

【専門委員コメント 2】

原文どおりで良く理解できますので修正不要。

モキシデクチンと同じマクロサイクリックラクトンであるイベルメクチンは、ヒト用医薬品として使用されている。(参照 追加 10) イベルメクチンの臨床で認められた副作用はほとんどが寄生虫と関連するものであり、った。(追加 6) ほ乳動物における薬

1 剤そのものについての副作用は極めて多量の投与時にのみ認められる、嗜眠、運動失
 2 調、散瞳等の中樞神経症状のみとされているであった。(参照 追加 1、追加 5、追加 6)
 3 これらの中樞神経症状は、前述の作用機作は乳動物の GABA 開口型 Cl⁻チャネルへの作
 4 用によるものと推測される。(参照 20)

4-1-2. P-糖タンパク質とアベルメクチン類の毒性影響について

7 P-糖タンパク質 (ABCB1/MDR1) は消化管、脳関門脳毛細血管をはじめ種々の組織
 8 に存在し、脂溶性物質を能動的に細胞内から細胞外へ排出することが知られている。P-
 9 糖タンパク質によって輸送される基質の特異性は明確でないが、近年特定の動物の亜母
 10 集団におけるアバメクチンやイベルメクチンといったアベルメクチン類による中樞神経
 11 毒性の高感受性と P-糖タンパク質の発現量及び機能性が関与していることが明らかに
 12 されてきた。(参照 20)

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

(1) CF-1 マウス

16 CF-1 マウスの特定の亜母集団がアバメクチンによる中樞神経毒性の感受性が高いこ
 17 とが知られていたが、この特定の亜母集団は特定の P-糖タンパク質を産生しない欠損し
 18 ている (*mdrl1a*(-/-)) ことが明らかにされた。(参照 20、追加 11)

(2) SD ラット

21 SD ラット (妊娠雌 36 匹、非妊娠雌 4 匹) を用いた P-糖タンパク質 (ABCB1) 発現
 22 確認試験が実施された。

23 妊娠 20 日の妊娠雌 4 例をと殺し、各雌及び各腹の胎児雌雄各 1 例の脳及び空腸が試
 24 料として採取された。母動物については、子宮も採取された。非妊娠雌 2 例からも子宮
 25 が採取された。

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

28 妊娠 20 日の母動物では、子宮、脳及び空腸で ~~P-糖タンパク質 (ABCB1)~~ の発現が確
 29 認されたが、非妊娠雌では ~~P-糖タンパク質 (ABCB1)~~ の発現は認められなかった。

30 胎児・新生児では、空腸での ~~P-糖タンパク質 (ABCB1)~~ の発現は生後 8 日より前
 31 ~~まで~~認められなかった。生後 8 日で発現が確認され、以後日齢に伴い発現量が増した
 32 が、生後 20 日においても、成熟動物に比べ空腸における発現量は少ないと考えられた。
 33 脳では、~~胎児期~~ 胎児 20 日から生後 20 日までいずれの時期でも ~~P-糖タンパク質~~
 34 ~~(ABCB1)~~ の発現が認められたが、成熟動物での発現量を 100%とすると、生後 11 日
 35 以前では 10%以下であり、生後 14 日で 19.1%、離乳する生後 20 日では 89.0%と日齢
 36 に伴って ~~P-糖タンパク質 (ABCB1)~~ の増加が認められた。(参照 21、22) [21: 参考 1 p.515
 37 (アバメクチン評価書 p50) 22: アバメクチン参照 64]

38 母動物にモキシデクチンを投与した場合、新生児は乳汁を介してモキシデクチンに暴
 39 露される。本試験の結果より、ラット胎児及び新生児において ~~P-糖タンパク質 (ABCB1)~~
 40 発現量が少ないことが、新生児への重篤な毒性影響につながった可能性が示唆された。

特に、新生児では空腸の ~~P-糖タンパク質 (ABCB1)~~ の発現が ~~未完成未熟~~ であることから、モキシデクチンの吸収が促進され、血液中に ~~多量のモキシデクチン濃度~~ が存在する ~~ことに高くなる~~ と考えられた。

(3) イヌ

コリー犬の特定の亜母集団は、イベルメクチンによる中枢神経毒性の感受性が高いことが知られていたが、この亜母集団には P-糖タンパク質をコードする ~~*mdr1mdr1*~~ 遺伝子の 4 塩基対の欠損があることが明らかにされた。(参照 20、追加 11)

(4) ヒト

ヒトにおいても種々の *mdr1* 遺伝子の多型が知られており、いくつかの遺伝子型が MDR1 の発現量に影響を与え、基質であるジゴキシシンやフェキソフェナジンの経口投与における血漿中濃度に影響することが報告されている。(参照 追加 5、13、14) このうち 3435 位と 2677 位の一塩基多型 (SNP) と MDR1 の発現量、機能性との関連性については種々の報告が行われているが、結果はやや錯綜している。例えば、3435 位については、C3435T³が消化管における MDR1 の発現量を低下させるとする報告があるが(参照 追加 13)、逆に増加させたとの報告もある。(参照 追加 14) また胎盤における発現量については影響がなかったと報告されている(参照 追加 15)。2677 位については G2677T⁴が薬物排泄能力を増加させると報告されている。一方、胎盤における発現量はやや低下すると報告されている。(参照 20、追加 15)

ヒトの成人では、脳毛細血管、肝臓、腎臓、腸管、副腎及び胎盤に P-糖タンパク質が発現し、多くの薬物を基質とする ~~多薬剤抵抗性の~~ 医薬品の体内動態で重要な役割を担っており、胎盤ではステロイドホルモンの輸送にも関与していることが知られている。(参照 23、24) また、造血系の幹細胞にも発現し、この場合は幹細胞を毒物から守っていると考えられている。(参照 25) 妊娠中は、妊娠前期に胎盤の合包体性栄養膜細胞に P-糖タンパク質が発現し、胎児を保護している。(参照 24、26) 妊娠中期からは胎児の脳、腎臓、肝臓、副腎、肺、心臓等に P-糖タンパク質/mRNA が発現し、その程度は胎児の成長とともに増し、出生後は成人期を通して認められる。(参照 23、27～30) また、最新の知見では、胎生初期に P-糖タンパク質が側脳室の神経上皮細胞及び脳室帯/脳室下帯の神経幹/前駆細胞に発現したという報告もある。(参照 25) [21: 参考 1 p. 522 (アバメクチン評価書 p57) 23～30: アバメクチン評価書参照 77～84]

なお、現在のところ、ヒトにおいて P-糖タンパク質の遺伝的欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていない。(参照 21) [参考 1 p. 522 (アバメクチン評価書 p57)]

³ 3435 位の C から T への点変異。アミノ酸をコードしておらず、MDR1 タンパク質そのものに変化はない。

⁴ 2677 位の G から T への点変異。これに伴い、Ala から Ser へのミスセンス変異が起こることから、機能性の変化も想定されている。

1 Ⅲ. 食品健康影響評価

2 1. 諸外国及び国際機関等、日本のにおける評価

3 (1) JECFA のにおける評価

4 JECFA では、1995 年にモキシデクチンを評価している。モキシデクチンの毒性学的
5 評価において最も関連性のある影響は、イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験でみられ
6 た作用で、NOEL は 0.3 mg/kg 体重/日であったと結論した。JECFA はこの NOEL 及
7 びモキシデクチンの神経毒性を評価するために用いた試験系の不確実な感度を考慮した
8 安全係数 200 を適用して、モキシデクチンの ADI を 0~2 µg/kg 体重/日と設定した。ADI
9 は容認された概算手順にならない、一桁に丸めらとされた。この ADI は、ラットの生殖毒
10 性試験で認められる影響に対し、十分な安全域を与えるものである。(参照 3) [参考 1 p15
11 (FAS36- 4)]

12
13 (2) EMEA のにおける評価

14 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
15 するに当たって最も適切なエンドポイントはラットを用いた 3 世代繁殖試験でみられた
16 児動物生存性の低下であるとされ、NOEL 0.4 mg/kg 体重/日に CF-1 マウスにおける
17 データの欠如を補うための安全係数 500 を適用し、ADI は 0.0008 mg/kg 体重/日と設定
18 された。この値は、反復毒性試験においてみられた影響 (NOEL 0.3 mg/kg 体重) との
19 間に十分な安全域を設けていると考えられた。(参照 4、5) [4: 参考 1 p. 57 (EMEA SR(2)- 2)
20 5: 参考 1 p. 55 (EMEA SR(1)- 8)]

21 1996 年に、CD-1 マウスと比較して CF-1 マウスが示したイベルメクチンに対する過
22 感受性は *MDR1a* 遺伝子座の突然変異を起こした個体によるもので、*MDR1a* 遺伝子座
23 の突然変異により薬物輸送に影響するタンパク質である P-糖タンパク質の欠損が引き
24 起こされることが示された。この高感受性系統は、P-糖タンパク質が欠損していない
25 CF-1 マウスよりも、イベルメクチン濃度が脳においては 90 倍高く、またその他の組織
26 においても 3~4 倍高かった。

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

30 動物用医薬品として開発されたモキシデクチンに関しても、イベルメクチンと同様の
31 結論を導き出すことができると仮定することは合理的であるとされ、初回評価で用いら
32 れた安全係数及び動物種は再考された。イヌを用いた 90 日間亜急性毒性試験で得られ
33 た NOEL 0.3 mg/kg 体重/日に、CF-1 マウスを用いた試験データの欠如及びモキシデク
34 チンの神経毒性評価の検査システムの不確定な検出感度により安全係数 200 を適用し、
35 毒性学的 ADI として 0.0015 mg/kg 体重が設定された。(参照 6) [参考 1 p. 65 (EMEA SR(3)-
36 2)]

37 さらに 2001 年には、CF-1 マウスを用いた試験で得られた結果に基づき、ADI の修正
38 に関する要求が提出された。(参照 6)

39 新知見では、CF-1 マウスのモキシデクチンに対する過感受性 (例: 母体毒性) は強
40 調されるものではなく、モキシデクチンの神経毒性評価に用いられた検査システムは適

1 切であると考えられたことから、安全係数は200から100へと引き下げられた。イヌを
 2 用いた90日間亜急性毒性試験から得られたNOEL 0.3 mg/kg 体重/日に安全係数100を
 3 適用して、毒性学的ADIは0.0030 mg/kg 体重/日と設定された。(参照6) [参考1 p. 65
 4 (EMA SR(3)-4)]

6 (3) 豪州政府における評価

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

11 イヌを用いた90日間亜急性毒性試験では、体重増加抑制がみられた0.9 mg/kg 体重/
 12 日及び神経毒性徴候がみられた1.6 mg/kg 体重/日(精巣又は精子への影響なし)に基づ
 13 き、NOELは0.3 mg/kg 体重/日である。この試験のNOELの次に低い用量でみられた
 14 エンドポイントは、0.9 mg/kg 体重/日投与群の雄でみられた体重増加抑制であるが、こ
 15 の所見は、動物数が多いイヌを用いた1年間慢性毒性試験では、1.12 mg/kg 体重/日の
 16 投与でみられなかった。このことから、90日間亜急性毒性試験の0.9 mg/kg 体重/日投
 17 与群の雄でみられた体重増加抑制は、偶発的なものである可能性があると考えられ、全体の
 18 NOELを設定するためのエンドポイントとして適切ではないと考えられた。(参照31)
 19 [参考p. 349(豪州資料/ADI)]

21 (4) 米国FDAにおける評価

22 最も感受性の高い動物種における最小のNOELは、ラットの3世代(2腹/世代)生
 23 殖毒性試験で得られた0.4 mg/kg 体重/日であった。モキシデクチンは既知の発がん物質
 24 との構造相関はなく、生殖毒性又は発がん性が試験的にもみられなかったことから、こ
 25 の長期投与試験のNOELに適用する安全係数は100が適切であると考えられた。NOEL
 26 0.4 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用してモキシデクチンのADI 0.004 mg/kg 体重/
 27 日が算出された。(参照13) [参考1 p. 234 (FDA NADA141-099(1999) Supplement -p. 9/B. Safe
 28 Concentration of Residues)]

30 (5) 日本における評価

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

34 モキシデクチンの毒性試験における最も小さい指標は、イヌを用いた90日間反復毒
 35 性試験におけるNOEL 0.3 mg/kg 体重/日であり、200の安全係数で除してADIを1.5
 36 µg/kg 体重/日と判断している。安全係数は、モキシデクチンの神経系への影響を考慮し
 37 て200を採用した。(参照32) [参考資料1 p. 351(分科会報告)]

39 2. 本専門調査会における食品健康影響評価について

40 モキシデクチンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体に

1
2

1 表 26 各評価機関における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)			
			JECFA	EMEA	FDA	豪州
マウス	28日間亜急性毒性	0、34、75、100、125、150 ppm、混餌投与	6.9 (34 ppm) 振戦、接触に対する過敏反応等	—	/	6.9 (34 ppm) 神経毒性徴候、死亡率の増加
	2年間慢性毒性/発がん性併合	0、15、30、60/50 ppm、混餌投与	5.1 (30 ppm) 円背位、活動性の低下、振戦等、発がん性なし	発がん性なし	5.0 (30 ppm) 死亡率の増加(雌)、発がん性なし	5 (30 ppm) 雌: 生存率の低下 発がん性なし
	発生毒性 (CF-1)	0、1.5、3、(6、)8、強制経口投与	/	母動物: 3 6: 死亡、体重及び摂餌量の低下 胎児: 1.5 3: 奇形胎児(胸骨柄癒合、口蓋裂、口蓋骨の不完全骨化)の増加等	/	/
ラット	28日間亜急性毒性	0、100、200、400、600 ppm、混餌投与	— 接触に対する過敏反応	—	/	5 (100 ppm) 運動失調、振戦、流涎、体重低下等
	13週間亜急性毒性	0、25、50、100、150 ppm、混餌投与	3.9 (50 ppm) 接触に対する過敏反応、体重減少、副腎の絶対及び相対重量の増加(雌)、精巣重量の増加	—	3.9 (50 ppm) 接触に対する過敏反応、軽度の体重増加抑制、腎臓及び副腎重量の増加(雌)	3.9 (50 ppm) 体重増加抑制
	2年間慢性毒性/発がん性併合	0、15、60、120/100 ppm、混餌投与	5.1 (100 ppm) 円背位、振戦、外部刺激に対する過敏反応等、発がん性なし	発がん性なし	6.0 (100 ppm) 死亡率の増加(120 ppm 雌)	6 (100 ppm) 影響なし 発がん性なし
	三世代繁殖毒性	0、1、2、5、10 ppm、混餌投与	0.4 (5 ppm) 新生児生存率の低下	0.4 (5 ppm)	0.4 (5 ppm) 授乳期間中の児の生存率の低下	0.83 (10 ppm)
	生殖毒性	P、F _{1a} : 0、25、50、125 ppm、F _{1b} : 0、5、10、15 ppm、混餌投与	0.4 (5 ppm) F _{1b} : 10 ppm: 児の生存率の低下	/	/	— 10 ppm: 生存率の低下
	発生毒性	0、2.5、5、10、12、強制経口投与	5 母動物: 体重低下、摂餌量の減少、 胎児: 口蓋裂、波状肋骨、肋骨の不完全骨化、催奇形性なし	母動物: 5 胎児: 2.5	5 摂餌量の低下、体重低下、口蓋裂の増加、催奇形性なし	母動物及び胎児: 5 肋骨の骨化遅延、口蓋裂、催奇形性なし

【モキシデクテン】

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

1
2

1 〈別紙：検査値等略称〉

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

2

3

1 <参照>

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平
- 3 成 17 年 11 月 29 日付厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. Merck Index, 14th Edition, 2004
- 5 3. JECFA: Moxidectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in
- 6 food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1996, nos 853 on INCHEM [JECFA FAS36]
- 7 4. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN, Summary
- 8 Report (1), 1996 [EMEA SR (1)]
- 9 5. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN, Summary
- 10 Report (2), 1996 [EMEA SR (2)]
- 11 6. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN
- 12 (Modification of the ADI and Extension to bovine milk), Summary Report (3), 2001
- 13 [EMEA SR (3)]
- 14 7. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MOXIDECTIN (extension
- 15 to horses), Summary Report (1), 1997 [EMEA SR (1)/horses]
- 16 8. 動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース [動薬検 HP DB]
- 17 9. 米国-FDA: NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) 0.5% Pour-On for Cattle-
- 18 original approval. Approval Date: January 28, 1998 [FDA NADA 141-099(1998)]
- 19 10. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/8,
- 20 1995 [FAO FNP41/8]
- 21 11. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods,
- 22 41/10, 1997 [FAO FNP41/10]
- 23 12. ファイザー株式会社. 動物用医薬品再審査申請書サイデクチンポアオン添付資料参
- 24 考資料（非公表） [メーカー]
- 25 13. 米国-FDA: Freedom of Information Summary, Supplemental New Animal Drug
- 26 Application, NADA 141-099, CYDECTIN® (moxidectin) Pour-On for Beef and
- 27 Dairy Cattle, 1999 [FDA NADA141-099 (1999)]
- 28 14. JECFA: Moxidectin. Evaluation of certain veterinary drug residues in food
- 29 (Fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives).
- 30 WHO Technical Report Series, No. 888, 1999 [TRS888]
- 31 15. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods,
- 32 41/11, 1998 [FAO FNP41/11]
- 33 16. EMEA: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, MOXIDECTIN
- 34 (Extension to ovine milk), Summary Report (5), 2004 [EMEA SR (5)]
- 35 17. JECFA: Moxidectin. Residues of some veterinary drugs in animals and foods, 41/9,
- 36 1996 [FAO FNP41/9]
- 37 18. 米国-FDA: Freedom of Information Summary, Original New Animal Drug
- 38 Application, NADA 141-247, CYDECTIN (moxidectin) Oral Drench for Sheep,
- 39 2005 [FDA NADA141-247(2005)]
- 40 19. 豪州政府資料: Chemical Residues Section Evaluation report, Applicant's Proposal

- 1 Relevant to This Documentation: Commodities; Cattle, meat (in the fat); Cattle,
 2 edible offal of, 1996 [豪州資料]
- 3 A. ファイザー株式会社. モキシデクチンの CF-1 マウスを用いた催奇形性試験報告書(非
 4 公表)
- 5 20. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 18 年 6 月 8 日付
 6 府食第 466 号): 別紙 動物用医薬品評価書ドラメクチンを有効成分とする製造用原体
 7 (ドラメクチン) 並びに牛及び豚の注射剤(デクトマックス)の再審査に係る食品健
 8 康影響評価について, 2006 年
- 9 21. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」(平成 24 年 2 月 9 日付
 10 府食第 132 号): 別添 1 農薬・動物用医薬品評価書アバメクチン, 2012 年
- 11 22. Merck Sharp & Dohme research Laboratories: ラット胎児及び新生児における p-糖
 12 蛋白の発現, 1995 年(非公表) [アバメクチン参照 64]
- 13 23. van Kalken CK, Giaccone G, van der Valk P, Kuiper CM, Hadisaputro MM, Bosma
 14 SA, et al: Multidrug Resistance Gene (P-Glycoprotein) Expression in the Human
 15 Fetus. American Journal of Pathology, 1992; 141(5): 1063-1072 [アバメクチン参照 77
 16 (アバメクチン回答書ファイル 文献(4))]
- 17 24. MacFarland A, Abramovich DR, Ewen SW, Pearson CK: Stage-specific
 18 distribution of P-glycoprotein in first-trimester and full-term human placenta.
 19 Histochemical Journal, 1994; 26(5): 417-423 [アバメクチン参照 78 (アバメクチン回答書フ
 20 ァイル 文献(7))]
- 21 25. Yamamoto A, Shofuda T, Islam MO, Nakamura Y, Yamasaki M, Okano H, et al:
 22 ABCB1 is predominantly expressed in human fetal neural stem/progenitor cells at
 23 an early development stage. Journal of Neuroscience Research, 2009; 87(12):
 24 2615-2623 [アバメクチン参照 79 (アバメクチン回答書ファイル 文献(6))]
- 25 26. Sun M, Kingdom J, Baczyk D, Lye SJ, Matthews SG, Gibb W: Expression of the
 26 multidrug resistance P-glycoprotein, (ABCB1 glycoprotein) in the human placenta
 27 decreases with advancing gestation. Placenta, 2006; 27(6-7): 602-609. Epub 2005
 28 Sep 6 [アバメクチン参照 80 (アバメクチン回答書ファイル 文献(8))]
- 29 27. Daood M, Tsai C, Ahdab-Barmada M, Watchko JF: ABC transporter (P-gp/ABCB1,
 30 MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2) expression in the developing human CNS.
 31 Neuropediatrics, 2008 Aug; 39(4): 211-218. Epub 2009 Jan 22 [アバメクチン参照 81
 32 (アバメクチン回答書ファイル 文献(1))]
- 33 28. Schumacher U, Mollgård K: The multidrug-resistance P-glycoprotein (Pgp,
 34 MDR1) is an early marker of blood-brain barrier development in the microvessels
 35 of the developing human brain. Histochemistry and cell biology, 1997 Aug; 108(2):
 36 179-182 [アバメクチン参照 82 (アバメクチン回答書ファイル 文献(2))]
- 37 29. Virgintino D, Errede M, Girolamo F, Capobianco C, Robertson D, Vimercati A, et
 38 al: Fetal blood-brain barrier P-glycoprotein contributes to brain protection during
 39 human development. Journal of neuropathology and experimental neurology, 2008
 40 Jan; 67(1): 50-61 [アバメクチン参照 83 (アバメクチン回答書ファイル 文献(3))]

- 1 30. Fakhoury M, de Beaumais T, Guimiot F, Azougagh S, Elie V, Medard Y, et al:
2 mRNA expression of MDR1 and major metabolising enzymes in human fetal
3 tissues. *Drug metabolism and pharmacokinetics*, 2009; 24(6): 529-536 [アバメクチン
4 ン参照 84 (アバメクチン回答書ファイル 文献(5))]
- 5 31. Australian Government: ADI LIST, ACCEPTABLE DAILY INTAKES FOR
6 AGRICULTURAL AND VETERINARY CHEMICALS, Current as of 30 June 2012
7 [豪州資料/ADI]
- 8 32. 厚生省. 「畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報告」(年
9 月日不明) [分科会報告]
- 10 追加 1. JW Tracy, LT Webster, Jr.: 第 42 章 蠕虫症の化学療法に用いられる薬物. グッド
11 マン・ギルマン薬理書—薬物治療の基礎と臨床—, 下巻, 第 10 版, 高折修二, 福田英
12 臣, 赤池昭紀監訳, 廣川書店, 2001 年 [ドラメクチン参照 3]
- 13 追加 2. Forrester SG, Prichard RK, Beech RN: A glutamate-gated chloride channel
14 subunit from Haemonchus contortus: expression in a mammalian cell line, ligand
15 binding, and modulation of anthelmintic binding by glutamate. *Biochemical*
16 *Pharmacology*, 2002; 63(6): 1061-1068
- 17 追加 3. Cully DF, Vassilatis DK, Liu KK, Pares PS, Van der Ploeg LH, Schaeffer JM,
18 et al: Cloning of an avermectin-sensitive glutamate-gated chloride channel from
19 *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 1994; 371(6499): 707-711
- 20 追加 4. Zulalian J, Stout SJ, daCunha AR, Garces T, Miller P: Absorption, tissue
21 distribution, metabolism, and excretion of moxidectin in Cattle. *Journal of*
22 *Agricultural and Food Chemistry*, 1994; 42(2): 381-387
- 23 追加 5. JECFA: Doramectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug
24 residues in food. WHO Food Additives Series, No. 36, 1996 [ドラメクチン参照 2]
- 25 追加 6. JECFA: Doramectin. Toxicological evaluation of certain veterinary drug
26 residues in food. WHO Food Additives Series, No. 49, 2001 [ドラメクチン参照 41]
- 27 追加 7. Contreau MM, Warren S, Ryan JL, Fleckenstein L, Vanapalli SR, Brown KR,
28 et al: The antiparasitic moxidectin: safety, tolerability, and pharmacokinetics in
29 humans. *Journal of Clinical pharmacology*, 2003; 43(10): 1108-1115
- 30 追加 8. Korth-Bradley JM, Parkes V, Chalon S, Gourley I, Matschke K, Cailleux K, et
31 al: The effect of a high-fat breakfast on the pharmacokinetics of moxidectin in
32 healthy male subjects: a randomized phase I trial. *The American journal of*
33 *tropical medicine and hygiene*, 2012; 86(1): 122-125
- 34 追加 9. Korth-Bradley JM, Parks V, Chalon S, Gourley I, Matschke K, Gossart S, et al:
35 Excretion of moxidectin into breast milk and pharmacokinetics in healthy
36 lactating women. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 2011; 55(11): 5200-5204
- 37 追加 10. 医薬品添付文書. “駆虫剤 ストロメクトール®錠 3 mg”, 2012 年 6 月改訂(第 13 版)
- 38 追加 11. Mealey KL, Bntjen SA, Gay JM, Cantor GH: Ivermectin sensitivity in collies is
39 associated with a deletion mutation of the *mdr1* gene. *Pharmacogenetics*, 2001;
40 11(8): 727-733 [ドラメクチン参照 42]

- 1 追加 12. Kwei GY, Alvaro RF, Chen Q, Jenkins HJ, Hop CE, Keohane CA, et al:
 2 Disposition of ivermectin and cyclosporine a in CF-1 mice deficient in MDR1A
 3 p-glycoprotein. Drug Metabolism and Disposition, 1999; 27(5): 581-587 [ドラメクチ
 4 ン参照 43]
- 5 追加 13. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP, Brockmüller J, Johne A, et al:
 6 Functional polymorphisms of the human multidrug- resistance gene: Multiple
 7 sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression
 8 and activity in vivo. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United
 9 States of America, 2000; 97(7): 3473-3478 [ドラメクチン参照 44]
- 10 追加 14. 中村任: 薬物体内動態と MDR1 発現量に関連した MDR1 遺伝子型. 薬学会雑誌,
 11 2003; 123(9): 773-779 [ドラメクチン参照 45]
- 12 追加 15. Tanabe M, Ieiri I, Nagata N, Inoue K, Ito S, Kanamori Y, et al: Expression of
 13 P-glycoprotein in human placenta: Relation to genetic polymorphism of the
 14 multidrug resistance (MDR) -1 gene. Journal of pharmacology and experimental
 15 Therapeutics, 2001; 297(3):1137-1143 [ドラメクチン参照 46]
- 16 追加 16. Cobb R, Boeckh A: Moxidectin: a review of chemistry, pharmacokinetics and
 17 use in horses. Parasites & vectors, 2009; 2 (Suppl 2): S5
- 18 追加 17. Swain MD, Orzechowski KL, Swaim HL, Jones YL, Robl MG, Tinaza CA, et al:
 19 P-gp substrate-induced neurotoxicity in an Abcb1a knock-in/Absb1b knock-out
 20 mouse model with a mutated canine ABCB1 targeted insertion. Research in
 21 veterinary science, in press
- 22 追加 18. ブラッド獣医学辞典, 文永堂出版, 1998 年
 23