

(案)

動物用医薬品・飼料添加物評価書

モランテル ピランテル

黄色のマーカ―：取りまとめ時に削除予定

(毒性所見を表にまとめた場合の表のもととなる文章、文献情報等)

(原則)

基本赤の一本線：事務局（用語、修辭的な部分、体裁等は反映済み）

赤の二重線・青の一本線：専門委員

2020年7月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目 次

		頁
1		
2		
3		
4	○ 審議の経緯	3
5	○ 食品安全委員会委員名簿	3
6	○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
7	○ 要約	6
8		
9	I. 評価対象動物用医薬品・飼料添加物の概要	7
10	1. 用途	7
11	2. 有効成分の一般名	7
12	3. 化学名	7
13	4. 分子量	7
14	5. 分子式	7
15	6. 構造式	7
16	7. 使用目的及び使用状況	8
17		
18	II. 安全性に係る知見の概要	10
19	1. 体内動態に関する知見	10
20	(1) モランテル	10
21	(2) ピランテル	14
22	2. 対象動物における残留に関する知見	22
23	(1) モランテル	22
24	(2) ピランテル	35
25	3. 遺伝毒性試験	42
26	(1) モランテル	42
27	(2) ピランテル	43
28	4. 急性毒性試験	47
29	(1) モランテル	47
30	(2) ピランテル	47
31	5. 亜急性毒性試験	48
32	(1) モランテル	48
33	(2) ピランテル	54
34	6. 慢性毒性及び発がん性試験	62
35	(1) モランテル	62
36	(2) ピランテル	64
37	7. 生殖発生毒性試験	68
38	(1) モランテル	68
39	(2) ピランテル	74
40	8. 飼養試験	82

1	(1) モランテル	82
2	(2) ピランテル	84
3	9. その他の試験	84
4	(1) <i>N</i> -methyl-1, 3-propanediamin (代謝産物 A) の亜急性毒性試験	84
5	(2) アレルギー反応に関する試験	85
6	(3) モランテルを用いた薬理試験	86
7	(4) ヒトにおける臨床上の副反応に関する知見	89
8		
9	Ⅲ. 国際機関等における評価	90
10	1. モランテル	90
11	(1) EMEA における評価	90
12	(2) FDA における評価	90
13	(3) オーストラリアにおける評価	90
14	2. ピランテル	90
15	(1) EU における評価	90
16		
17	Ⅳ. 食品健康影響評価	91
18	表 63 ピランテルの EMEA、FDA 及び食品安全委員会肥料飼料等専門調査会において判断さ	
19	れた NOAEL 等の比較<確認中>	95
20		
21	・ 別紙 1：代謝産物/分解物等略称	98
22		
23	・ 別紙 2：検査値等略称	99
24	・ 参照	100
25		
26		

1 <審議の経緯>

2 モランテル

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示 (参照 1)

2010 年 3 月 23 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 0319 第 10 号)、関係資料の接受

2010 年 3 月 25 日 第 325 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2013 年 4 月 16 日 第 69 回肥料・飼料等専門調査会

2013 年 6 月 24 日 第 479 回食品安全委員会 (報告)

2013 年 6 月 25 日 から 7 月 24 日まで 国民からの意見・情報の募集

2013 年 7 月 31 日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長に報告

2013 年 8 月 5 日 第 484 回食品安全委員会 (報告)

同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

3

4 ピランテル

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示 (参照 1)

2009 年 3 月 10 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 (厚生労働省発食安第 0310005 号)、関係資料の接受

2009 年 3 月 12 日 第 277 回食品安全委員会 (要請事項説明)

2015 年 3 月 20 日 第 100 回肥料・飼料等専門調査会

5

6 ピランテル及びモランテル

2020 年 6 月 15 日 第 152 回肥料・飼料等専門調査会

7

8

9 <食品安全委員会委員名簿>

(2009 年 6 月 30 日まで)

見上 彪 (委員長)

小泉 直子 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄**

本間 清一

* : 2007 年 2 月 1 日から

** : 2007 年 4 月 1 日から

(2011 年 1 月 6 日まで)

小泉 直子 (委員長)

見上 彪 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

* : 2009 年 7 月 9 日から

(2012 年 6 月 30 日まで)

小泉 直子 (委員長)

熊谷 進 (委員長代理*)

長尾 拓

野村 一正

畑江 敬子

廣瀬 雅雄

村田 容常

* : 2011 年 1 月 13 日から

(2015 年 6 月 30 日まで)

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 洸子
村田 容常

(2017 年 1 月 5 日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2018 年 6 月 30 日まで)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
吉田 緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

1

(2018 年 7 月 1 日から)

佐藤 洋 (委員長)
山本 茂貴 (委員長代理)
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

2

3 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2011 年 9 月 30 日まで)

唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 葭子
高木 篤也 吉田 敏則

(2013 年 9 月 30 日まで)

唐木 英明 (座長)
津田 修治 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 戸塚 恭一
今井 俊夫 細川 正清
江馬 眞 宮島 敦子
桑形 麻樹子 山中 典子
下位 香代子 吉田 敏則

4

(2015 年 9 月 30 日まで)

津田 修治 (座長)
今井 俊夫 (座長代理)
荒川 宜親 戸塚 恭一
池 康嘉 中山 裕之
石原 加奈子 細川 正清
今田 千秋 宮島 敦子
桑形 麻樹子 宮本 亨
小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 山中 典子
高橋 和彦 吉田 敏則

(2019 年 9 月 30 日まで)

今井 俊夫 (座長)
山中 典子 (座長代理)
新井 鐘蔵 下位 香代子
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 中山 裕之
川本 恵子 宮島 敦子
桑形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一 山中 典子
佐々木 一昭 吉田 敏則

(2020 年 3 月 31 日まで)

今井 俊夫 (座長)
山中 典子 (座長代理)
新井 鐘蔵 佐々木 一昭
荒川 宜親 下位 香代子
井手 鉄哉 森田 健
今田 千秋 中山 裕之
植田 富貴子 宮島 敦子
川本 恵子 山口 裕子
桑形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一

(2020 年 4 月 1 日から)

今井 俊夫 (座長)
山中 典子 (座長代理)
新井 鐘蔵 代田 真理子
荒川 宜親 下位 香代子
井手 鉄哉 森田 健
今田 千秋 中山 裕之
植田 富貴子 宮島 敦子
川本 恵子 山口 裕子
小林 健一 山田 雅巳
佐々木 一昭

〈第 100 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明(公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

〈第 152 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明(公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

吉田 敏則(東京農工大学農学部研究員動物生命科学部門准教授)

要 約

テトラヒドロピリミジン系駆虫剤である「モランテル」(CAS No. 20574-50-9) 及び「ピランテル」(CAS No. 15686-83-6) について、EMEA 評価書、薬事申請時資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

モランテルについては、食品安全委員会は 2013 年に、モランテルの許容一日摂取量を 0.012 mg/kg 体重/日と設定する食品健康影響評価を行っている。本評価を受け、厚生労働省は、モランテルについて残留基準を設定し、残留物質検出のためのマーカーについては、モランテルとピランテルは共通する代謝産物を用いることとし、これについて食品安全委員会へ報告が行われた。

今回、モランテル及びピランテルの評価に当たっては、既に評価済みであるモランテルの評価結果及びこれらに共通する代謝産物が残留物質検出のためのマーカーが共通していることを踏まえ、それぞれの体内動態、毒性、作用機序等の知見から、新たにピランテルの ADI の設定について検討すると共に、モランテル及びピランテルのグループ ADI の設定について検討した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態（ラット、イヌ、馬、牛、羊、豚及びヒト）、残留（馬）、遺伝毒性、急性毒性（マウス及びラット）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性及び発がん性（ラット及びイヌ）、生殖発生毒性（ラット、ウサギ及びイヌ）等の試験成績である。

・・・・・・・・

[以降は審議後に記載。]

I. 評価対象動物用医薬品・飼料添加物の概要

1. 用途

モランテル：動物用医薬品、飼料添加物（抗寄生虫薬）

ピランテル：動物用医薬品（抗寄生虫薬）

(参照1) [\[開発者書籍\]](#)

2. 有効成分の一般名

和名：モランテル

英名：Morantel

和名：ピランテル

英名：Pyrantel

(参照 1、2) [\[開発者書籍\]](#)[\[Merck Index\]](#)

3. 化学名

モランテル：1-methyl-2-[(*E*)-2-(3-methylthiophen-2-yl)ethenyl]-5,6-dihydro-4*H*-pyrimidine

CAS (No. 20574-50-9)

ピランテル：1-methyl-2-[(*E*)-2-thiophen-2-ylethenyl]-5,6-dihydro-4*H*-pyrimidine

CAS (No. 15686-83-6)

(参照 1、2) [\[開発者書籍\]](#)[\[Merck Index\]](#)

[dex\]](#)

4. 分子量

モランテル：220.3

ピランテル：206.3

(参照 1、2) [\[開発者書籍\]](#)[\[Merck Index\]](#)

5. 分子式

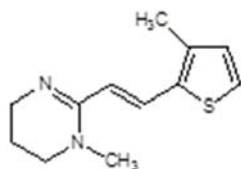
モランテル：C₁₂H₁₆N₂S

ピランテル：C₁₁H₁₄N₂S

(参照 1、2) [\[開発者書籍\]](#)[\[Merck Index\]](#)

6. 構造式

モランテル：



(参考：使用される化合物の例)

1. 酒石酸モランテル

CAS No. : 26155-31-7

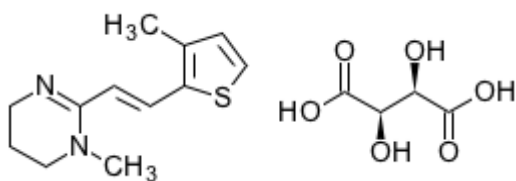
2. クエン酸モランテル

CAS No. : 69525-81-1

分子式 : $C_{12}H_{16}N_2S \cdot C_4H_6O_6$

分子量 : 370.42

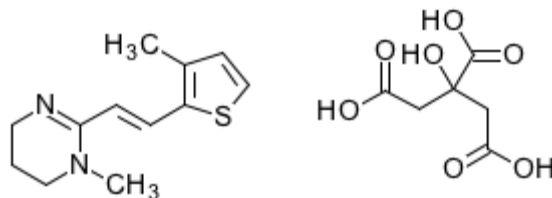
構造式



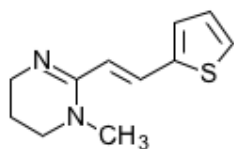
分子式 : $C_{12}H_{16}N_2S \cdot C_6H_8O_7$

分子量 : 412.46

構造式



ピランテル :



(参考 : 使用される化合物の例)

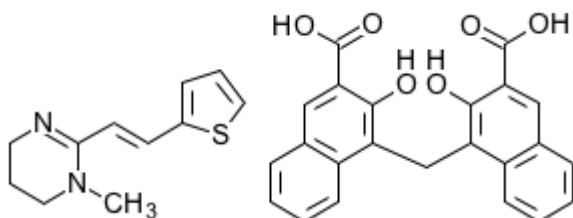
1. パモ酸ピランテル

CAS No. 22204-24-6

分子式 $C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$

分子量 594.68

構造式



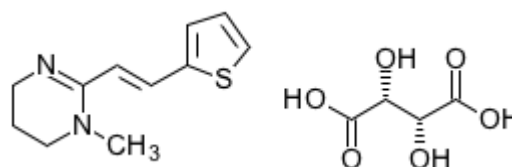
2. 酒石酸ピランテル

CAS No. 33401-94-4

分子式 $C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_4H_6O_6$

分子量 356.39

構造式



(参照 1、2) [\[開発者書籍\]](#)[\[Merck Index\]](#)

7. 使用目的及び使用状況

モランテル及びピランテルは、ファイザー社が開発したテトラヒドロピリミジン系駆虫薬で類似した構造を有する。その違いは、後者はチオフェン環にメチル基を有し、前者は有さないことのみである。両物質とも、生体内においてはチオフェン環とピリミジン環に由来する代謝産物に分解され、食品中の残留検出のためのマーカー物質としては、同一構造のピリミジン環由来の代謝産物が用いられている。

駆虫薬としての作用機序は、モランテル及びピランテルは共に、線虫等の寄生虫の筋細胞のアセチルコリン (ACh) 受容体にアゴニストとして作用し、その ACh 受容体の活性化により、寄生虫に持続性の痙攣性麻痺を起こし、宿主から駆除することによる。

1 脊椎動物への毒性の作用機序としては、モランテル及びピランテルは共に、神経伝達
2 を遮断すること、ニコチン様の特性を有すること並びに自律神経節、副腎髄質及び呼吸
3 組織における受容体で ACh 様の作用を示すことが報告されている。

4 家畜への用途では、モランテルについては、海外では、酒石酸モランテルが、牛、羊
5 及び豚に対して用いられている。日本では、豚の回虫等の駆除を目的とした酒石酸モラ
6 ンテルが動物用医薬品として承認されており、クエン酸モランテルが飼料添加物に指定
7 されている。ピランテルについては、国内外ともに、難吸収性であるパモ酸ピランテル
8 が馬の胃腸管内の円虫・線虫の駆虫薬として用いられている。その他に海外では、クエ
9 ン酸ピランテル又は酒石酸ピランテルが牛、豚、羊、山羊等の動物種の駆虫薬として用
10 いられる場合がある。いずれも投与経路は経口である。

11 ヒト用の医薬品としては、モランテルは国内外ともに販売されていないが、ピランテ
12 ルについてはパモ酸ピランテルの経口投与剤が駆虫剤として国内外で承認、販売されて
13 おり、WHO による必須医薬品の一つとされ、全世界で広く使用されている。(参照 1、
14 3、4、5、6、7、8、9) [開発者書籍][モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モ
15 ランテル EMEA2005][ピランテル EMEA1997][ヒト医薬品添付 1][ヒト医薬品添付 2]

16 モランテル及びピランテルは、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定され、
17 モランテルについては、食品安全委員会は 2013 年に、許容一日摂取量を 0.012 mg/kg
18 体重/日とする食品健康影響評価を行っている。厚生労働省は、本評価結果を踏まえモラ
19 ンテルの基準値を設定しているが、モランテル及びピランテルの代謝産物が共通してい
20 ることを踏まえ、残留濃度測定では、ピランテルと共通したマーカー物質を用いるとし
21 ている。(参照10、11) [告示 370][モランテル本基準報告]

22 今回、モランテル及びピランテルの評価に当たっては、既に評価済みであるモランテ
23 ルの評価結果及びこれらに共通する代謝産物が残留物質検出のためのマーカー共通して
24 いることを踏まえ、それぞれの体内動態、毒性、作用機序等の知見から、新たにピラン
25 テルの ADI の設定について検討すると共に、モランテル及びピランテルのグループ ADI
26 の設定について検討した。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、モランテル及びピランテルの毒性に関する主な知見について、2013 年に行ったモランテルに関する食品健康影響評価、EMA 評価書及び薬事申請時資料等を基に整理した。

各試験で用いられたピランテル及びモランテルとしての用量は、参照した資料に記載がない場合、投与した塩の分子量から換算して記載した。

代謝産物/分解物略称及び検査値等略称をそれぞれ別紙 1 及び 2 に示した。

1. 体内動態に関する知見

(1) モランテル

① 体内動態試験（マウス、吸収・排泄）

a. マウスを用いた ^3H 標識若しくは非標識クエン酸モランテル（モランテルとして 50 mg/kg 体重）又は ^3H 標識酒石酸モランテル（モランテルとして 6 mg/kg 体重）の単回経口投与による薬物動態試験が実施された。投与 24 時間以内に投与量の約 27%が尿中に排泄された。多数の代謝産物が検出されたが同定はされなかった。未変化体のモランテルは、尿中では、投与量の 2.6%であった。（参照 3）**【モランテル EMA1998】**

b. 放射標識クエン酸モランテルの単回経口投与（モランテルとして 50 mg/kg 体重）では、投与 1 及び 2 時間後の平均血漿中濃度は、それぞれモランテル当量として 4.8 及び 3.7 $\mu\text{g/mL}$ であった。未変化体のモランテルは、投与 24 時間後の血漿からは検出されなかった。（参照 4）**【モランテル EMA2004】**

c. クエン酸モランテルの 3 回経口投与（モランテルとして 50 mg/kg 体重）後では、未変化体のモランテルの血漿中 $C_{\max}$ は投与 1 時間後にみられ（1.06 $\mu\text{g/mL}$ ）、 $T_{1/2}$ は 1.7 時間であった。（参照 5）**【モランテル EMA2005】**

② 体内動態試験（ラット、吸収・分布・代謝・排泄）

ラット（SD 系、雄、5 週齢、5 匹/時点（投与 24 時間後のみ 3 匹））を用いた酒石酸モランテルの経口投与（100 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。投与 0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後の血液、脳、肺、心臓、肝臓、脾臓、腎臓、筋肉及び脂肪並びに投与 1、2、3 及び 4 日後の尿及び糞中の濃度（モランテルとして）が測定され、モランテルの吸収、分布、代謝及び排泄が調べられた。

血中濃度は、投与 0.5 時間後に 0.4 $\mu\text{g/mL}$ で、1 時間後に $C_{\max}$ （0.65 $\mu\text{g/mL}$ ）を示したが、4 時間後以降では検出限界未満となった。

組織中濃度は投与 1 時間後に最高値を示すものが多く、投与 1 時間後における各組織の濃度は、肝臓 3.14*、腎臓 1.98、筋肉 0.39、脂肪 0.59、肺 19.67*、脾臓 1.99*、胃 2,630*、小腸 216 及び大腸 49.4* $\mu\text{g/g}$ であり（*は最高値を示す）、胃、小腸及び大腸において他の組織と比較し顕著に高い値がみられた。また、これらの消化管の内容物から多量のモランテルが回収された（胃、小腸及び大腸内容物はそれぞれ 24,988、

2,725 及び 614 µg/g)。投与 24 時間後には、胃、小腸及び大腸並びにそれらの内容物を除いて、いずれの組織においても検出限界以下となった。

尿及び糞への排泄については、投与後 96 時間までに投与量の約 3%が尿から、約 16%が糞中から未変化体モランテルとして回収された。排泄量の 93%が 24 時間以内に排泄された。尿及び糞中のモランテル関連物質は、TLC により、モランテル、*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) 及び 2-Thiophencarboxylic acid¹ (代謝産物 C) と同定され、モランテルは、生体内で代謝されて *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) 及び thiophen 誘導体を生ずることが推定された。(参照12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

③ 薬物動態試験（ラット及びイヌ、排泄）

ラット及びイヌを用いた酒石酸モランテルの単回経口投与（モランテルとして 6 又は 30 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

ラット及びイヌにおいて投与量の 8 及び 43%が、それぞれ投与 24 時間以内に尿中に排泄された。(参照 3、4、5) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

④ 代謝試験（ラット及びイヌ）²

ラット及びイヌ（各 2 匹）を用い、動物種ごとに 1 匹には、ピリミジン環の炭素を標識した ¹⁴C 標識酒石酸モランテルを、もう 1 匹には、チオフェン環の硫黄を標識した ³⁵S 標識酒石酸モランテルをそれぞれ単回経口投与（ラット：29.7 mg/kg 体重、イヌ：11.9 mg/kg 体重、牛、豚及び羊：5.9 mg/kg 体重）し、血中濃度並びに尿及び糞中排泄量の測定を行い、尿中の代謝産物を TLC により調べた。

血中濃度の測定結果を表 1 に示した。

ラット及びイヌのいずれにおいても ¹⁴C 及び ³⁵S 標識酒石酸モランテルの吸収が確認された。ラットでは投与 1 時間後に C_{max} となったが、イヌでは投与 2 時間後に最高値に達し、後述のとおり、牛では 24 時間後に最高値に達することから、体内動態においては種差がみられた。

表 1 各動物種における放射標識酒石酸モランテルの経口投与後における血中濃度 (µg/mL (モランテルとして))

動物種	放射標識	用量 (mg/kg 体重)	投与後時間 (hr)					
			1	2	4	6	24	48
ラット	¹⁴ C	29.7	1.49	1.29	0.92	0.70	0.34	0.20
	³⁵ S	29.7	0.93	0.91	0.89	0.79	0.32	0.18
イヌ	¹⁴ C	11.9	2.79	3.25	2.14	1.46	0.36	0.26

¹ 原文まま。参照物質として、2-Thiophencarboxylic acid を用いて同定された。

² 本試験は、2. の (1) ④ 代謝試験（牛、豚及び羊）と並行して実施された。

	³⁵ S	11.9	0.43	0.69	2.51	3.02	0.79	0.70
--	-----------------	------	------	------	------	------	------	------

尿中及び糞中排泄量の測定結果を表 2 に示した。

ラット及びイヌの尿中総排泄量の大部分が投与後 24 時間以内に排泄され、糞中総排泄量については、その大部分が投与後 48 時間以内に排泄された。投与後 96 時間の尿中及び糞中排泄量は、いずれの動物種においても投与量の 68%以上であった。ラットでは糞中排泄が尿中排泄の 4～5 倍多い値を示した。

表 2 各動物種における放射標識酒石酸モランテルの経口投与後における尿中及び糞中排泄量

動物種	放射標識	投与量 (mg/kg 体重)	排泄量 (投与量に対する割合(%))				
			尿 (0～24 hr)	尿 (0～96 hr)	糞 (0～48 hr)	糞 (0～96 hr)	尿及び糞 (0～96 hr)
ラット	¹⁴ C	29.7	12.3	13.9	73.4	76.6	90.5
	³⁵ S	29.7	12.4	13.8	62.5	66.9	80.7
イヌ	¹⁴ C	11.9	15.1	40.4	22.8	28.3	68.7
	³⁵ S	11.9	44.1	48.1	31.3	32.0	80.1

TLC による尿中代謝産物の検索では、¹⁴C 及び ³⁵S 標識の代謝産物がほぼ同様のクロマトグラムパターンを示した。代謝産物の定量的な知見を得るため、尿 (0～24 時間採取尿) を加水分解し、同位体逆希釈分析法により *N*-methyl-1,3-propanediamine 又は 3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid (代謝物 Bm) を定量した。

結果をに表 3 示した。モランテルは加水分解され、3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid (代謝物 Bm) に転換されるので、この酸の量は尿中に存在しうる未変化体モランテルの上限量をも示している。*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝物 A) も同様の指標であるが、3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid (代謝物 Bm) の量より多くみられた。ラット及びイヌで代謝産物に大きな差はみられず、チオフェン環及びピリミジン環由来の代謝産物の生成が示された。

表 3 放射標識酒石酸モランテル投与後の各動物種の尿の加水分解後代謝産物

動物種	放射標識	投与量 (mg/kg 体重)	<i>N</i> -methyl-1,3-propanediamine*		3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid*	
			尿中放射活性に占める割合 (%)	投与総放射活性に占める割合 (%)	尿中放射活性に占める割合 (%)	投与総放射活性に占める割合 (%)
ラット	¹⁴ C	29.7	86.2	12.0	—	—
	³⁵ S	29.7	—	—	17.9	2.5
イヌ	¹⁴ C	11.9	57.0	23.0	—	—

	³⁵ S	11.9	—	—	25.7	12.4
--	-----------------	------	---	---	------	------

* 同位体逆希釈分析法による。

同位体逆希釈分析法による糞中（0～24 時間採取糞、イヌは 24～48 時間採取糞）の未変化体モランテル量の測定結果を表 4 に示した。未変化体モランテルは、いずれの動物種の尿中においても主要な成分ではなかった。また、モランテルの代謝産物が糞中に排泄されることが示された。（参照 12）**[モランテル Pfizer 提出<略>]**

表 4 ¹⁴C 標識酒石酸モランテルの経口投与後における各種動物の糞中モランテル量

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	糞中モランテル量*	
		糞中放射活性に対する 割合 (%)	投与量に対する割合 (%)
ラット	29.7	28.4	21.7
イヌ	11.9	15.1	4.3

* 同位体逆希釈分析法による

⑤ 比較代謝試験（マウス、ラット、イヌ、泌乳牛及び去勢雄牛）

ヒトがモランテルを投与した動物の乳及び肉を摂取する際に、毒性試験に用いられる動物種と同じ代謝産物にばく露されることを明らかにするために複数の動物種を用いた比較代謝試験が実施された。

本試験より以前に実施されている放射標識試験の結果から、牛及び毒性試験に用いられる実験動物でのモランテルの吸収、分布及び排泄のパターンは、薬物代謝による代謝産物の構成に密接に関連し、その代謝産物の構成は、一方はチオフェン環部分の変化、もう一方は、テトラヒドロピリミジン環の *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）部分の分解という、2 つの競合する経路によるモランテルの生体内変化と関連していることが明らかにされている。

この知見を踏まえ、泌乳牛（5 頭）及び去勢雄牛（1 頭）に ³H 標識酒石酸モランテルをそれぞれ単回経口投与（10 又は 15 mg/kg 体重）し、肝臓及び乳汁が採取された。一方、マウス、ラット及びイヌには慢性毒性試験で投与された最高用量の ³H 標識酒石酸モランテルを投与（マウス、ラット及びイヌに、それぞれ 50、10 及び 10 mg/kg 体重）し、尿は全ての動物種から、血漿はラット及びイヌから、肝臓はラットから採取された。

牛及び実験動物の血漿、肝臓及び尿中並びに泌乳牛からの乳汁中の代謝産物プロファイルの検査では、同様のパターンが明らかになった。特に、それぞれの実験動物で同定された代謝産物から、牛でみられる 3 種類の生体内変化の経路と同様の経路の存在が明らかになった。

FDA は、以上の知見を踏まえ、牛、マウス、ラット及びイヌにおけるモランテル代謝の類似性は高く、イヌ及びラットがヒトへの安全性を評価するための適切な実験動物であると結論づけている。（参照13）**[モランテル FDA1985]**

⑥ 比較代謝試験（マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊）

マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊を用いた比較代謝試験が実施された。

投与量の大部分が未変化体のモランテルとして糞中に排泄された。モランテルは、3 種類の経路（チオフェン環の酸化、テトラヒドロピリミジン環の酸化及びグルタチオン抱合）で代謝された。尿中の放射活性物質のチオフェン環が酸化され、極性の高い酸性代謝産物（4-ketohept-2-eneldioic acid（代謝産物 E）、Levulinic acid（代謝産物 D）、4-ketopimelic acid（代謝産物 F）及び α -keto-glutaric acid（代謝産物 G））が生成された。この酸性画分は尿中放射活性の 3%（羊）～25.7%（イヌ）を占めた。また、尿中放射活性の約 57%（イヌ及び豚）～86%（ラット）は、テトラヒドロピリミジン環由来の *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）に変換された。

ラット、イヌ及び牛の肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験の結果から、これらの生体内変換により、*in vivo* 試験で既に同定されている 8 種類の代謝産物が生成されることが確認された。

モランテルは、*in vivo* で大部分チオフェン環又はテトラヒドロピリミジン環を有する化合物に代謝された。投与 24 時間後の総残留には、環の開裂及びグルタチオン抱合により生じた、極性を有し薬理学的には不活性な代謝産物が、約 50%含まれていた。モランテル及びその主な代謝産物の総残留は、アルカリ加水分解により *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）に変換され、GC 又は LC で測定される。また、塩酸存在下では、3-(3-methyl-2-thienyl) acrylic acid に加水分解され、LC で測定される。（参照 3、4、5） [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

（2）ピランテル

① 体内動態試験（ラット、パモ酸ピランテル）

ラット（系統、性別及び匹数不明）に ^{14}C 標識パモ酸ピランテルを単回経口投与（ピランテル³として 10 mg/kg 体重）する薬物動態試験が実施された。

血漿中総放射活性濃度は、投与 4 時間後に最高値（ピランテルとして 0.2 $\mu\text{g eq/mL}$ ）を示し、投与 24 時間後に 0.02 $\mu\text{g eq/mL}$ に低下し、それ以降では検出されなくなった（検出限界（LOD）：0.01 $\mu\text{g eq/mL}$ ）。未変化体のピランテルは投与 4 時間後にのみ検出され、総放射活性の 10%を占めた。全ての投与放射活性は 48 時間以内に排泄され、6%が尿から、残りは糞から回収された。未変化体は、尿及び糞中放射活性のそれぞれ 5～10%及び 50～70%を占めた。（参照 6） [ピランテル EMEA1997]

② 体内動態試験（ラット、パモ酸ピランテル及び酒石酸ピランテル）

ラット（SD 系、雄 3～4 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル又は酒石酸ピランテルの経口投与による薬物動態試験が実施された。各投与群における投与量及び検査項目を

³ EMEA 評価書（参照 6）では“pyrantel base”とあり、ピランテルの遊離塩と考えられる。

表 5 に示した。

表 5 各投与群における投与量、投与回数及び検査項目

投与群	被験物質	投与量 ^a (mg/kg 体重/日) 及び投与回数	検査項目
第 1 群	パモ酸ピランテル	28.7 (10) ・単回	排泄
第 2 群		100 (34.8) ・単回	血漿中濃度
第 3 群		400 (139.4) ・単回	排泄
第 4 群		2,000 (697) ・単回	排泄
第 5 群		2,000 (記載なし) ・7 日間反復	分布
第 6 群		4,000 (1,394) ・単回	血漿中濃度、分布、排泄
第 7 群	酒石酸ピランテル	100 (58.0) ・単回	血漿中濃度、分布

a : カッコ内はピランテルとしての用量

a. 血漿中濃度

第 2、6 及び 7 群の投与後の血漿中のピランテルを比色法 (LOD : ピランテルとして 0.5 µg/mL、定量限界値 (LOQ) : ピランテルとして 1.22 µg/g) により測定した。血漿中濃度を表 6 に示した。

表 6 ラットにおけるパモ酸ピランテル又は酒石酸ピランテル経口投与後の血漿中ピランテル濃度 (µg eq/mL)

投与群	被験物質	投与量 ^a (mg/kg 体重)	投与後時間 (hr)				
			0.5	1	2	4	8
2	パモ酸ピランテル	100 (34.8)	ND	ND	ND	—	—
6		4,000 (1,394)	ND	ND	ND	ND	ND
7	酒石酸ピランテル	100 (58.0)	0.55	0.72	0.63	<0.5	ND

n=3 ND : 検出されず — : 測定せず

a : カッコ内はピランテルとしての用量

b. 分布

パモ酸ピランテルについては、第 6 群 (4,000 mg/kg 体重の単回投与) の投与 1、4 及び 24 時間後では、血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、脳、心臓及び肺において、ピランテルは検出されなかった。第 5 群 (2,000 mg/kg 体重/日の 7 日間反復投与) の最終投与 2 及び 24 時間後では、最終投与 2 時間後の肝臓、腎臓及び脾臓において、ピランテルが定量限界値未満で検出されたが、それ以外の試料からは検出限界未満であった。

酒石酸ピランテル (第 7 群 (100 mg/kg 体重の単回投与)) の投与 1 時間後の血漿、肝臓、腎臓、心臓、肺及び脾臓に、0.72~5.12 µg/g のピランテルが検出されたが、投与 4 時間後には検出限界未満となった。

c. 排泄

第 1、3、4 及び 6 群の尿、糞及び胆汁中のピランテルを比色法により測定した。排泄率を表 7 に示した。比色法においては、4,000 mg/kg 体重/日投与群においても胆汁中に検出されなかったことから、胆汁中には代謝産物として排泄されているものと考えられた。(参照14、15) [ピランテル Pfizer 提出][ピランテル木村ら ADME1971]

表 7 ラットにおけるパモ酸ピランテル単回経口投与後の尿、糞及び胆汁へのピランテル排泄率 (%) ^a

投与群	投与量 ^b (mg/kg 体重)	投与後時間 (hr)	尿	糞	胆汁
1	28.7 (10)	0～24	ND	34.20	
		24～48	ND	22.15	
		48～72	ND	4.13	
		合計	ND	60.48	
3	400 (139.4)	0～24	0.04	51.37	
		24～48	0.01	16.02	
		48～72	0.01	1.40	
		合計	0.06	68.79	
4	2,000 (697)	0～24	0.03	57.57	
		24～48	0.02	23.12	
		48～72	0.02	4.80	
		合計	0.07	85.49	
6	4,000 (1,394)	0～24	0.01	79.44	ND
		24～48	0.01	12.93	ND
		48～72	0.01	0.29	ND
		合計	0.03	92.66	ND

尿及び糞：n=3 胆汁：n=4 ND：検出せず

a：投与量に対する割合

b：括弧内はピランテルとしての用量

③ 体内動態試験（ラット及びイヌ、パモ酸ピランテル）

ラット及びイヌ（系統又は品種、性別及び匹数不明）に ¹⁴C 標識パモ酸ピランテルを経口投与（28.7 mg/kg 体重(ピランテルとして 10.0 mg/kg 体重相当)）する薬物動態試験が実施された。

a. 血漿中濃度

投与 2、4、6、24、48、72 及び 96 時間後の血漿中放射活性又はピランテルをラジオアイソトープ法 (RI) 又はポーラログラフ法により測定した。血漿中濃度を表 8 に示した。(参照 14) [ピランテル Pfizer 提出 p17, 18]

表 8 ラット及びイヌに ^{14}C 標識パモ酸ピランテル経口投与後の血漿中放射活性及びピランテルの濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$)

投与群	測定法	投与後時間 (hr)						
		2	4	6	24	48	72	96
ラット	RI	0.09	0.21	0.17	0.03	ND		
	ポーラログラフ法	ND	ND～0.02	ND	ND	ND		
イヌ	RI	0.18～0.38	0.64～0.74	0.68～0.85	0.21～0.25	0.08～0.09	0.06	0.05
	ポーラログラフ法	<0.05～6	<0.02～0.05	ND～0.05	ND	—	—	—

n 数不明 ND：検出せず —：測定せず

b. 排泄

尿、糞及び胆汁中放射活性又はピランテルを RI 又はポーラログラフ法により測定した。排泄率を表 9 に示した。(参照 14) **【ピランテル Pfizer 提出 p20】**

表 9 ラット及びイヌにパモ酸ピランテル経口投与後の尿、糞及び胆汁へのピランテル排泄率 (%) ^a

投与群	投与後時間 (hr)	RI			ポーラログラフ法		
		尿	糞	胆汁	尿	糞	胆汁
ラット	0～24	5.8	98.3		0.3	64.7	
	24～48	0.2	5.1		ND	1.7	
	48～72	0.06	—		ND	—	
	72～96	0.03	—			—	
	合計	6.1	103.4	3.1	0.3	66.4	ND
イヌ	0～24	7.7～18.0	54.0～57.3		0.8～2.0	43.4～46.8	
	24～48	1.2～1.6	10.9～26.0		0.04～0.05	1.3～5.7	
	48～72	0.2～0.3	0.3～0.5		—	—	
	72～96	0.1～0.5	0.02～0.1		—	—	
	合計	9.6～20.0	65.2～83.9	—	0.8～2.0	44.7～52.5	—

n 数不明 ND：検出せず —：報告なし

a：投与量に対する割合

④ 体内動態試験 (イヌ、パモ酸ピランテル)

イヌ (品種、性別及び匹数不明) に ^{14}C 標識パモ酸ピランテルを単回経口投与 (ピランテルとして 8.7～10 mg/kg 体重) する、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射活性濃度は、投与 4～6 時間後に最高値 (ピランテルとして 0.6 $\mu\text{g eq/mL}$) を示し、その後低下し、投与 24 時間後に 0.20 $\mu\text{g eq/mL}$ となった。未変化体は総放射活性の 10% であった。

全ての投与放射活性は 96 時間以内に排泄され、15% が尿から、残りは糞から回収された。尿中放射活性の 80% は、7 種類の極性代謝産物であったが、その同定及び相

対的割合は不明であった。未変化体の割合はラットと同様であった。(参照 6) **【ピランテル EMEA1997】**

イヌ (品種不明、雄 3 匹) にパモ酸ピランテル錠剤を単回経口投与 (287 mg/匹(27.3 ~47.8 mg/kg 体重、ピランテルとして 100 mg/匹(9.5~16.6 mg/kg 体重相当))) した。

投与 2 及び 4 時間後の血漿中ピランテル濃度を測定した結果、3 例とも全時点でピランテルは検出されなかった。(参照 14、15) **【ピランテル Pfizer 提出】****【ピランテル木村ら ADME1971】**

イヌ (品種不明、雌雄各 2 匹) にパモ酸ピランテル錠剤を単回経口投与 (287 mg/匹(27.3~47.8 mg/kg 体重、ピランテルとして 100 mg/匹(9.5~16.6 mg/kg 体重相当))) し、投与 96 時間後までの糞及び尿中排泄率を測定した結果、尿中排泄率は 3.6~7.55%、糞中排泄率は 48.6~61.3%、であった。(参照 14、15) **【ピランテル Pfizer 提出】****【ピランテル木村ら ADME1971】**

⑤ 薬物動態試験 (ヒト、パモ酸ピランテル)

成人 (性別及び人数不明) にパモ酸ピランテル錠剤を経口投与 (5 錠(ピランテルとして 500 mg)/人) した結果、投与 3 時間後の血中にピランテル関連物質が 0.2~1.1 µg/mL 検出されたが、そのほとんどは代謝産物と考えられ、5 時間以内にほぼ消失した。(参照 8、9) **【ヒト医薬品添付 1】****【ヒト医薬品添付 2】**

また、健常成人 (5 名) にパモ酸ピランテル錠剤 (287 mg(ピランテルとして 100 mg)/錠剤) を単回経口投与 (5 錠、23.1~24.3 mg(ピランテルとして 8.1~8.5 mg)/kg 体重) し、投与後 120 時間の尿中及び糞中排泄率を測定した。

尿中排泄率は 1~3%であった。糞中排泄率は、4 例が 60~65%であり、1 例は 93%であった。尿及び糞中に排泄されたピランテルの大部分は投与 48 時間後までに検出された。(参照 8、9、14、15) **【ヒト医薬品添付 1】****【ヒト医薬品添付 2】****【ピランテル Pfizer 提出】****【ピランテル木村ら ADME1971】**

⑥ 体内動態試験 (ラット及びイヌ、酒石酸ピランテル) ⁴

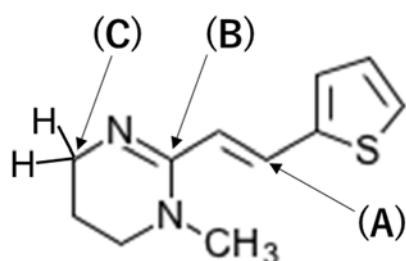
ラット及び、イヌ (系統又は品種、性別及び動物数不明) に、図 1 に示すとおり、¹⁴C で放射標識した 3 種類の酒石酸ピランテルを経口投与 (14.5 mg/kg 体重(ピランテルとして 8.4 mg/kg 体重)) する、薬物動態試験が実施された。

結果を表 10 表 11~表 12 に示した。

前述のパモ酸ピランテルと比較し、水溶性が高い酒石酸ピランテルの経口投与試験では薬剤が吸収された。酒石酸ピランテル投与後 96 時間までの尿における排泄率は、ラットで 9~10%、イヌでは、31~48%であった。イヌでは尿が吸収されたピランテルの主要な排泄経路であり、多様な尿中代謝産物がみられたが、代謝産物はいずれも

⁴ 本試験は、⑤ 薬物動態試験・残留試験 (牛、羊及び豚、酒石酸ピランテル) と並行して実施された。

同定されなかった。血中濃度の推移ではラットで投与 4 時間後には LOD となった。ピランテルの代謝には動物種差がみられ、糞中に検出される関連物質は、イヌでは未変化体、ラットでは未変化体及び数種の代謝産物であった。資料ではラットにみられる胆汁中の高い放射活性(23%) は、胆汁が主要な排泄経路であることを示唆しており、尿中への排泄率が極めて少ない理由と考察されている。



(A)～(C)ともに C が標識されている
図 1 ピランテルの放射標識部位

表 10 イヌにおける ^{14}C 標識酒石酸ピランテル (C) 経口投与後の血漿中濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$)

動物種	最終投与後時間又は日数					
	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	1 日	2 日
イヌ	3.2	4.3	2.9	1.0	0.3	0.2

n=1

表 11 ラット及び犬における ^{14}C 標識酒石酸ピランテル経口投与後 96 時間の排泄物中放射活性比 (%)

	投与物質標識部位	尿	糞	合計
ラット	A	9.7	86.2	95.9
	C	10.4	49.8	60.2
イヌ	A	48.7	41.3	90.0
	B	46.1	24.1	70.2
	C	31.0	36.7	67.7

a 24 時間で採取

表 12 ラット及びイヌにおける放射性酒石酸ピランテル投与における投与後 24 時間の尿中への未変化体の排泄率

率 (%)	ラット	イヌ
尿中排泄物比	7.8	29.0
投与量比	0.7	10.7

n=1

組織中の分布の推移を表 13 に示した。

種々の組織に放射活性がみられ、肝臓中では比較的高い値でみられたが、筋肉及び脂肪中では、他の組織と比較して低値であった。

表 13 放射標識酒石酸ピランテル (C) 経口投与後の組織中の放射活性濃度 (μg eq/g)

動物種	投与後日数 (日)	
	7	14
ラット	肝臓 (0.57)、腎臓 (0.54)、心臓 (0.23)、筋肉 (0.07)、脂肪 (0.04)、皮膚 (-)	肝臓 (0.11)、腎臓 (0.10)、心臓 (0.07)、脂肪 (0.06)、筋肉 (0.01)、皮膚 (-)
イヌ	肝臓 (4.3)、腎臓 (1.0)、心臓 (0.7)、筋肉 (0.2)、脂肪 (0.1)、皮膚 (-)	肝臓 (2.5)、腎臓 (0.7)、心臓 (0.5)、筋肉 (0.1)、脂肪 (0.06)、皮膚 (-)

代謝試験の結果のうち、肝臓における代謝産物の割合を表 14 に示した。

代謝については、テトラヒドロピリミジン環が比較的安定していることが示唆され、表 14 より残留放射活性の約半分又はそれ以上が、*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) 骨格を含む物質に由来することが示唆された。また、組織試料の加水分解後に、ある種の酸が分離される知見から、チオフェン環の 2 位の酸化から始まる代謝経路の存在が示唆された。

資料では、代謝・分解過程の一部では、少数の炭素原子のみを含む中間体が生じ、後述する牛及び豚を用いた ³H 標識ピランテルを用いた試験においてトリチウムを含む水分子が生成されたことから、ピランテルの分解産物が組織構成成分に取り込まれたことを示していると考察されている。

また、残留放射活性は、おそらくその大部分が *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) 骨格を含むピランテル関連物質で構成され、僅かな部分が自然に取り込まれた組織構成成分によるものと考察している。(参照 16、17) **【ピランテル Pfizer to CVMP1992 : p371, 382-383, 396-398, 404】****【ピランテル ADMEFaulkner ら 1972】**

表 14 放射標識ピランテル経口投与後の肝臓における残留物質の割合

動物種	投 与 後 日数	変換可能な残留物質の割合 (%)	
		<i>N</i> -methyl-1,3-propane diamine ^a	2-Thiopheneacrylic acid ^b
ラット	7	74	0.4
	14	37	— ^c
イヌ	7	49	3.0
	14	52	— ^c

a: 投与物質は C

b: 投与物質は B

c: 実施せず

⑦ 代謝試験（ラット等、酒石酸ピランテル及び塩酸ピランテル）

ラット、イヌ等の数種の動物に ¹⁴C 標識酒石酸ピランテル又は ¹⁴C 標識塩酸ピランテルを経口投与し、得られた尿を TLC により分析した結果、4～9 種の代謝産物がみられた。投与後 24 時間までの尿を加水分解し、代謝産物を同定した。

この結果から推定される代謝経路を図 2 に示した。（参照 14）**【ピランテル Pfizer 提出 p23】**

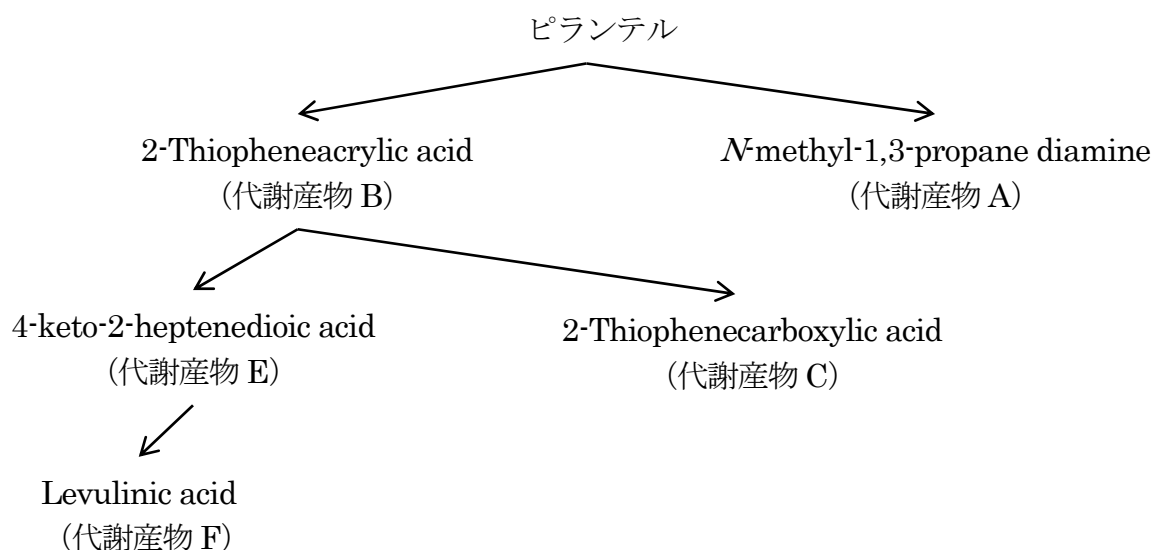


図 2 ピランテルの代謝経路

⑧ 代謝試験（ラット、パモ酸ピランテル及び酒石酸ピランテル）

ラット（SD 系、雄 4 匹/群）にパモ酸ピランテル（2,000 mg/kg 体重（ピランテルとして 697 mg/kg 体重））又は酒石酸ピランテル（100 mg/kg 体重（ピランテルとして 58 mg/kg 体重））を単回経口投与し、投与後 48 時間の尿及び糞を採取した。また、胆管挿管した別のラット（SD 系、雄 4 匹/群）に上記と同様の用量のパモ酸ピランテル又は酒石酸ピランテルを経口投与し、投与後 24 時間の胆汁を採取した。試料中の代謝産物が TLC により解析された。

パモ酸ピランテルの投与では、代謝産物と推定されるスポットが、糞及び尿の試料

から 1～2 個検出されたが、胆汁からは検出されなかった。一方、酒石酸ピランテルの投与では、糞、尿及び胆汁のいずれからもスポットが検出され、尿及び胆汁からは多く検出された。尿中代謝産物は、*N*-methyl-1,3- propanediamine (代謝産物 A)、2-Thiophenecarboxylic acid (代謝産物 C) 及び Levulinic acid (代謝産物 E) と同定された。(参照 14、15) [ピランテル Pfizer 提出 p22][ピランテル木村ら ADME1971]

⑨ 比較代謝試験 (ラット、イヌ、牛及び羊)

ピランテルは、ラット、イヌ、羊及び牛において、3 種類の代謝経路 (チオフェン環の酸化、テトラヒドロピリミジン環の酸化及びメルカプツール酸抱合) により大部分が代謝される。放射標識を用いた *in vivo* の試験により、チオフェン環は高い極性を有する酸性代謝産物 (Levulinic acid (代謝産物 E)、4-ketohept-2-eneldioic acid (代謝産物 F)、4-ketopimeric acid (代謝産物 G) 及び α -ketoglutaric acid (代謝産物 H)) にまで分解されることが示され、この分画の酸は尿中放射活性の 7～12%を占めた。尿中放射活性の約 50～63%は、テトラヒドロピリミジン環を含む代謝産物に由来し、*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) に変換される。(参照 6) [ピランテル EMEA1997p340]

2. 対象動物における残留に関する知見

(1) モランテル

① 薬物動態試験 (牛、排泄)

牛を用いた ^3H 標識又は ^{14}C 標識酒石酸モランテルの単回経口投与 (モランテルとして 6 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

投与後 96 時間に尿中から回収されたのは投与量の 20%未満で、残りは糞中に排泄された。(参照 3、4、5) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

② 薬物動態試験 (豚、排泄)

豚を用いた ^{14}C 標識酒石酸モランテルの単回経口投与 (モランテルとして 8～15 mg/kg 体重) 試験では、放射活性の約 90%が投与後 24 時間以内に排泄された (尿及び糞中に各半量)。(参照 3) [モランテル EMEA1998]

③ 薬物動態試験 (羊、排泄)

羊を用いた ^{14}C 標識酒石酸モランテルの単回経口投与 (モランテルとして 5～6 mg/kg 体重) 試験では、投与後 4 日以内に、投与放射活性の 18 及び 67%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。(参照 4、5) [モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

④ 代謝試験（牛、豚及び羊）⁵

牛、豚及び羊（各 2 頭）を用い、動物種ごとに 1 頭には、ピリミジン環の炭素を標識した ¹⁴C 標識酒石酸モランテルを、もう 1 頭には、チオフェン環の硫黄を標識した ³⁵S 標識酒石酸モランテルをそれぞれ単回経口投与（5.9 mg/kg 体重）し、血中濃度並びに尿及び糞中排泄量の測定を行い、尿中の代謝産物について TLC により調べた。

血中濃度の測定結果を表 15 に示した。

用いたいずれの動物種においても ¹⁴C 及び ³⁵S 標識酒石酸モランテルの吸収が確認された。また、種差がみられ、豚及び羊では投与 2～4 時間後にほぼ最高値に達し、牛では投与 6 時間後においても最高値に到達しなかった。

表 15 各動物種における放射標識酒石酸モランテルの経口投与後における血中濃度（μg/mL(モランテルとして)）

動物種	放射標識	用量 (mg/kg 体重)	投与後時間 (hr)					
			1	2	4	6	24	48
牛	¹⁴ C	5.9	0.07	0.07	0.09	0.14	0.21	0.12
	³⁵ S	5.9	0.14	0.14	0.16	0.21	0.32	0.24
豚	¹⁴ C	5.9	0.48	0.71	0.84	0.77	0.20	0.12
	³⁵ S	5.9	0.72	1.27	1.56	1.15	0.48	0.27
羊	¹⁴ C	5.9	0.05	0.07	0.11	0.11	0.15	0.13
	³⁵ S	5.9	0.83	1.56	1.55	1.40	0.53	0.32
(ラット)	¹⁴ C	29.7	1.49	1.29	0.92	0.70	0.34	0.20
	³⁵ S	29.7	0.93	0.91	0.89	0.79	0.32	0.18
(イヌ)	¹⁴ C	11.9	2.79	3.25	2.14	1.46	0.36	0.26
	³⁵ S	11.9	0.43	0.69	2.51	3.02	0.79	0.70

注：ラット及びイヌにおける結果を再掲する。

尿中及び糞中排泄量の測定結果を表 2 に示した。

用いた全ての動物種において、尿中総排泄量の大部分が投与後 24 時間以内に排泄され、糞中総排泄量については、その大部分が投与後 48 時間以内に排泄された。投与後 96 時間までの尿中及び糞中排泄量は、いずれの動物種においても投与量の 68%以上であった。ラット及び牛では糞中排泄が尿中排泄の 4～5 倍多い値を示した。TLC による尿中代謝産物の検索では、¹⁴C 及び ³⁵S 標識の代謝産物がほぼ同様のクロマトグラムパターンを示すことが明らかになったとしている。

⁵ 本試験は、1. の (1) ④ 代謝試験（ラット及びイヌ）と並行して実施された。

表 16 各動物種における放射標識酒石酸モランテルの経口投与後における尿中及び糞中排泄量

動物種	放射標識	投与量 (mg/kg 体重)	排泄量 (投与量に対する割合(%))				
			尿 (0~24 hr)	尿 (0~96 hr)	糞 (0~48 hr)	糞 (0~96 hr)	尿及び糞 (0~96 hr)
牛	¹⁴ C	5.9	12.6	22.1	72.8	84.1	106.2
	³⁵ S	5.9	7.2	17.4	41.3	68.3	85.7
豚	¹⁴ C	5.9	42.4	47.0	54.1	60.9	107.9
	³⁵ S	5.9	40.7	47.0	40.1	40.4	87.4
羊	¹⁴ C	5.9	12.9	31.2	35.2	50.0	81.2
	³⁵ S	5.9	34.5	39.2	37.2	39.2	78.4
(ラット)	¹⁴ C	29.7	12.3	13.9	73.4	76.6	90.5
	³⁵ S	29.7	12.4	13.8	62.5	66.9	80.7
(イヌ)	¹⁴ C	11.9	15.1	40.4	22.8	28.3	68.7
	³⁵ S	11.9	44.1	48.1	31.3	32.0	80.1

次に、代謝産物の定量的な知見を得るため、尿 (0~24 時間採取尿) を加水分解し、同位体逆希釈分析法により *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝物 A) 又は 3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid (代謝物 Bm) を定量した。

結果を表 17 に示した。

モランテルは加水分解され、3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid (代謝物 Bm) に転換されるので、この酸の量は尿中に存在しうる未変化体モランテルの上限量をも示している。*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝物 A) も同様の指標であるが、全ての動物種において 3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid (代謝物 Bm) の量より多くみられた。動物種間で代謝産物に大きな差はみられず、チオフェン環及びピリミジン環由来の代謝産物の生成が示された。

表 17 放射標識酒石酸モランテル投与後の各動物種の尿の加水分解後代謝産物

動物種	放射標識	投与量 (mg/kg 体重)	N-methyl-1,3-propanediamine*		3-[3-methyl-2-thienyl]acrylic acid*	
			尿中放射活性に占める割合 (%)	投与総放射活性に占める割合 (%)	尿中放射活性に占める割合 (%)	投与総放射活性に占める割合 (%)
牛	¹⁴ C	5.9	62.1	13.7	—	—
	³⁵ S	5.9	—	—	9.6	1.7
豚	¹⁴ C	5.9	69.4	30.5	—	—
	³⁵ S	5.9	—	—	6.3	3.0
羊	¹⁴ C	5.9	57.6	18.0	—	—
	³⁵ S	5.9	—	—	3.0	1.2
(ラット)	¹⁴ C	29.7	86.2	12.0	—	—
	³⁵ S	29.7	—	—	17.9	2.5
(イヌ)	¹⁴ C	11.9	57.0	23.0	—	—
	³⁵ S	11.9	—	—	25.7	12.4

* 同位体逆希釈分析法による。

同位体逆希釈分析法による糞中（0～24 時間採取糞、イヌは 24～48 時間採取糞）の未変化体モランテル量の測定結果を表 18 に示した。

未変化体モランテルは、いずれの動物種の尿中においても主要な成分ではなかったが、牛及び羊の糞中では主要な成分であり、他の動物種の糞中にも存在した。全ての動物種において、モランテルの代謝産物が糞中に排泄されることが示された。（参照 12）**【モランテル Pfizer 提出<略>】**

表 18 ¹⁴C 標識酒石酸モランテルの経口投与後における各種動物の糞中モランテル量

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	糞中モランテル量*	
		糞中放射活性に対する割合 (%)	投与量に対する割合 (%)
牛	5.9	61.2	51.5
豚	5.9	12.0	7.3
羊	5.9	55.5	22.7
(ラット)	29.7	28.4	21.7
(イヌ)	11.9	15.1	4.3

* 同位体逆希釈分析法による

⑤ 代謝試験（牛）

子牛（雄）を用いた ¹⁴C 標識したテトラヒドロピリミジン環又は ³⁵S 標識したチオフェン環を有する酒石酸モランテルの単回経口投与（10 mg/kg 体重、モランテルとして 5.95 mg/kg 体重）による代謝試験が実施された。投与量の 74%が糞中に排泄され、1 日排泄量は投与 24～48 時間後に最大となった。糞中では、未変化体のモランテルが大部分であった。尿への排泄は、投与量の約 14%を占め、尿中には未変化体モランテルはみられなかった。加水分解後にチオフェンアクリル酸（モランテルの加水分解

産物)として同定されたのは、尿の放射活性の9%に過ぎないため、モランテルのチオフェン環の機能性 (functionality) は代謝により変化した。尿中放射活性の2.4%は、³⁵S 標識された無機硫酸イオンとして同定された。テトラヒドロピリミジン環及び *N*-methyl-1,3-propanediamine の前駆体は代謝分解に対して耐性があり、加水分解後の尿中 ¹⁴C 標識放射活性の62%は *N*-methyl-1,3-propanediamine として回収された。

肝臓では、モランテルとして 0.3~0.7 mg/kg の放射活性が投与 7 日後まで存在したが、他の全ての組織では放射活性が消失 (0.1 mg/kg 未満) した。肝臓及び乳汁中の残留は、加水分解により *N*-methyl-1,3-propanediamine に変換され、この分画が組織残留の指標であり、残留測定的基础であると考えられた (参照 13) [モランテル FDA1985]

⑥ 代謝試験 (イヌ、牛、豚及び羊)

牛、豚及び羊を用いた比較代謝試験が実施された。結果は、1. の (1) の⑥ 比較代謝試験 (マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊) のとおりである。

⑦ 残留試験 (牛)

a. 放射標識モランテルを用いた試験

子牛 (5 頭) に ¹⁴C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 4、7、14 及び 28 日後の各組織における残留の結果を表 19 に示した。可食組織の中で肝臓の残留が最も遅かったため、肝臓が標的組織として適切であると考えられた。 (参照 13) [モランテル FDA1985]

表 19 酒石酸モランテルの牛における残留試験結果 (総残留(mg/kg))

組織	投与後時間 (日)			
	4	7	14	28
肝臓	1.00	0.50	0.25	0.14
腎臓	0.26	0.06	0.05	0.04
筋肉	—	<0.01	<0.01	0.01
脂肪	—	0.02	<0.01	0.01

子牛 (6~8 週齢、1~3 頭/群) に ¹⁴C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与 (モランテルとして 5.9 mg/kg 体重) し、投与 7、14 及び 28 日後に放射活性を測定した。投与 7 日後のモランテルの残留濃度 (モランテル当量) は、腎臓、脂肪及び筋肉でそれぞれ 60 µg/kg、20 µg/kg 及び LOQ (10 µg/kg) 未満であった。肝臓については、投与 7、14 及び 28 日後の測定で、それぞれ 495、250 及び 140 µg/kg であった。

肝臓中のモランテル関連の残留は、加水分解物である *N*-methyl-1,3-propanediamine として測定された。総残留に対するこの化合物の割合は、投与 7、14 及び 28 日後で、それぞれ 59 (n=2)、54 (n=1) 及び 40% (n=2) であった。

(参照 3、4、5) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

乳牛（ホルスタイン種、5 頭）に ^3H 標識クエン酸モランテルが単回経口投与（モランテルとして 5 mg/kg 体重、ゼラチンカプセル）された。投与 4 日後では、肝臓中のモランテル総残留は、平均で 1,150 $\mu\text{g/kg}$ であった。放射活性の約半量は抽出不能であった。しかし、この値を *N*-methyl-1,3-propanediamine 又は 3-(3-(3-methyl-2-thienyl) acrylic acid) へ変換されたモランテル関連残留の値と比較した知見がないため、これ以上の考察はされなかった。（参照 3、4、5） [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

牛（4 頭/時点）に ^{14}C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与（モランテルとして 6 mg/kg 体重）する残留試験が実施された。投与 1、4、7、10 及び 14 日後の組織が採取された。

筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中の平均放射性総残留は、投与 1 日後から 14 日後の間にそれぞれ 31 から 11 $\mu\text{g/kg}$ 、3,008 から 412 $\mu\text{g/kg}$ 、1,145 から 76 $\mu\text{g/kg}$ 及び 134 から 12 $\mu\text{g/kg}$ に減少した。

モランテルの残留マーカー：*N*-methyl-1,3-propanediamine が GC/MS で分析され、全ての可食組織について総残留に対するマーカーの比率が推定された。投与 4 日後の筋肉、肝臓及び腎臓における残留マーカーの最高濃度は、それぞれ 28、1,149 及び 195 $\mu\text{g/kg}$ で、比率は 0.55、0.40 及び 0.35 であった。脂肪では、残留マーカーの濃度が定量限界未満であった。（参照 4、5） [モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

牛を用い、連続放出によるボーラス投与⁶を想定した複数回投与に続けて、 ^{14}C 標識モランテルを 10 又は 20 日間経口投与（モランテルとして 150 mg/日を 19 回又は 2 倍の 39 回投与）し、残留試験が実施された。肝臓中の平均総残留は、19 回連続投与後で 1,702 $\mu\text{g/kg}$ 、39 回連続投与後では 2,190 $\mu\text{g/kg}$ であった。腎臓の総残留は、19 回及び 39 回連続投与後で、それぞれ 371 及び 476 $\mu\text{g/kg}$ であった。筋肉中では、それぞれ 26 及び 24 $\mu\text{g/kg}$ であった。脂肪では、両連続投与群の全動物において 45 $\mu\text{g/kg}$ 未満であった。結果は、組織中の総残留の蓄積を明確に示すものではなかった。複数回投与試験における総残留に対するマーカーの比率は、筋肉、肝臓及び腎臓でそれぞれ 0.65、0.49 及び 0.33 と推定された。（参照 4、5） [モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

牛（5 頭/時点）に酒石酸モランテルの徐放性製剤を胃内にボーラス投与（モランテルとして 12 g/ボーラス/頭）し、90 日間の残留試験が実施され、投与 1、15、30、45、60、75、90 及び 120 日後の *N*-methyl-1,3-propanediamine に変換したモラン

⁶ 獣医療分野では、ボーラスとは主に反すう動物の第一胃に留める比較的大きい徐放性錠剤を意味する。ボーラス投与とは、ボーラス剤による薬剤投与をいう。

テルの残留分析が行われた。全期間を通じて、肝臓中の残留濃度はモランテルとして 150～300 µg/kg であった。投与 45 及び 90 日後の筋肉中の濃度は 100 µg/kg であり、腎臓では 200 µg/kg であった。(参照 3、4、5) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

子牛 (2 頭/時点) に酒石酸モランテルの胃内ボーラス投与 (モランテルとして 12 g/ボーラス/頭) する残留試験が実施された。投与 1、2、3、5 及び 7 日後の可食組織中の残留濃度が測定された。モランテルの濃度は、3-(3-methyl-2-thienyl) acrylic acid として HPLC により定量された。投与 1 日後の筋肉、腎臓及び肝臓中の残留濃度は、モランテルとして 15、90 及び 390 µg/kg であった。その後、徐々に減少し、投与 7 日後では 15、40 及び 150 µg/kg となった。(参照 3、4、5) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

⑧ 残留試験 (牛、乳汁)

a. 放射標識モランテルを用いた試験

泌乳牛 (ホルスタイン種、2～7 歳、5 頭) に ³H 標識酒石酸モランテルを単回投与 (10 mg/kg 体重) する残留試験が実施された。投与 4 日後まで血漿、乳汁、尿及び肝臓が経時的に採取された。各検体の総放射活性を測定し、乳汁については、GC/ECD を用いて残留マーカの定量も実施し総残留に対する割合が調べられた。

結果を表 20 表 21～表 22、に示した。残留値は、血漿で投与 8 時間後、乳汁では投与後 2 回目の搾乳で最高値を示した。尿中の総残留は、4 日間で投与量の 17% を占めた。乳汁中の総残留の割合は、連続する 5 回の搾乳で 38% であった。肝臓中の残留は、投与 4 日後で平均 1.15 µg/g であった。(参照 13) [モランテル FDA1985]

表 20 泌乳牛における ³H 標識酒石酸モランテルの単回投与後の平均血漿中濃度

投与後時間 (hrs)	2	5	8	24	32	48	56	72	80	96
血漿中濃度 (ng/g)	12	96	170	122	103	58	38	27	24	20

表 21 泌乳牛における ³H 標識酒石酸モランテルの単回投与後の乳汁中総残留及びマーカ残留

投与後搾乳 (回) ^a	1	2	3	4	5	6	7	8
総残留 (µg/g)	0.032	0.084	0.071	0.049	0.029	0.019	0.014	0.011
マーカ残留 (µg/g)	0.015	0.028	0.021	0.015	0.012	<0.012	<0.012	<0.012

a : 朝夕 2 回/日で 4 日間実施された。

表 22 泌乳牛への ³H 標識酒石酸モランテルの単回投与後における尿中排泄量の投与量に対する平均割合

投与後時間 (日)	1	2	3	4	合計
-----------	---	---	---	---	----

尿中排泄の割合 (%)	8.6	5.8	1.9	0.8	17.0
----------------	-----	-----	-----	-----	------

乳牛（ホルスタイン種、5 頭）に ^3H 標識クエン酸モランテルを単回経口投与（モランテルとして 5 mg/kg 体重）し、乳汁中の残留試験が実施された。乳汁中の総放射活性濃度は、2 回目の搾乳で最高値 84 $\mu\text{g/kg}$ に達し、その後減少して 4 及び 6 回目の搾乳では、それぞれ 49 及び 19 $\mu\text{g/kg}$ となった。*N*-methyl-1,3-propanediamine に変換されたモランテル残留物も並行して減少した。総残留に対する *N*-methyl-1,3-propanediamine の割合は、全搾乳時の平均で約 35%であった。（参照 3、4、5）

[モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

泌乳牛（8 頭）に ^{14}C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与（モランテルとして 6 mg/kg 体重）し、乳汁中の残留試験が実施された。乳汁は、投与後 7 日間毎日 2 回搾乳された。乳汁中の平均総放射活性濃度は、2 回目の搾乳（投与 24 時間後）で最高値 61 $\mu\text{g/kg}$ に達し、その後減少して 4 及び 6 回目の搾乳（投与 48 及び 72 時間後）では、それぞれ 34 及び 12 $\mu\text{g/kg}$ であった。モランテルの残留マーカー：*N*-methyl-1,3-propanediamine が GC/MS で分析され、乳汁中の総残留に対するマーカーの比率が推定された。投与 24 時間後の 2 試料のみが定量限界を超え、残留マーカーの最高濃度は 20 $\mu\text{g/kg}$ で、マーカーの比率は 0.24 であった。（参照 4、5）

[モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

泌乳牛（11 頭）に酒石酸モランテルを単回経口投与（モランテルとして 5.5 mg/kg 体重）し、乳汁中の残留試験が実施された。モランテル残留物の濃度は、*N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）又は 3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid（代謝産物 B）として算出された。投与後 2 回目の搾乳で、*N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）及び 3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid（代謝産物 B）に変換された残留物の濃度が最高値を示し、それぞれ平均で 17 及び 2.7 $\mu\text{g/kg}$ であった。4 回目の搾乳からは、平均濃度がそれぞれ 10 及び 1.6 $\mu\text{g/kg}$ となった。この試験では、3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid（代謝産物 B）に変換されたモランテル残留物の画分は、*N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）に変換された画分に比べ約 10 倍少ないことが示された。（参照 3、4、5）

[モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

泌乳牛へのモランテルの胃内ボラス投与試験が治療用法で実施された。3 試験が行われ、*N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）又は 3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid（代謝産物 B）として算出された乳汁中のモランテルの残留濃度は、全て 100 $\mu\text{g/kg}$ 未満であった。（参照 3、4、5）

[モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

⑨ 残留試験（豚）

a. 放射標識モランテルを用いた試験

豚（2～3 頭/群）に ^{14}C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与（モランテルとして 8 mg/kg 体重）し、残留試験が実施された。投与 14 日後の可食組織中の総放射活性濃度は、筋肉、脂肪、皮膚、肝臓及び腎臓で、それぞれモランテルとして 70、40、80、405 及び 160 $\mu\text{g/kg}$ であった。投与 21 日後では、肝臓（70 $\mu\text{g/kg}$ ）を除く全ての可食組織において 40 $\mu\text{g/kg}$ まで減少した。総残留に対する *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）の比率は、肝臓でのみ推定され、投与 14、21 及び 28 日後でそれぞれ 34～43、36～50 及び 55% であった。他の可食組織については、この比率に関する情報はなかった。（参照 3） [モランテル EMEA1998]

豚（3 頭）に ^{14}C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与（モランテルとして 15 mg/kg 体重）し、残留試験が実施された。投与 14 日後の総放射活性濃度は、筋肉、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓で、それぞれモランテルとして 50、100、50、826 及び 150 $\mu\text{g/kg}$ であった。肝臓では、総残留に対する *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）の比率が平均で 50% であった。（参照 3） [モランテル EMEA1998]

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

i. 40 日間混餌投与試験

子豚（交雑種（LH）、平均体重 17.7 kg、投与群：12 頭/群、対照群：6 頭）を用いたクエン酸モランテルの 40 日間混餌投与（0、30、90 又は 150 mg/kg 飼料）試験が実施された。最終投与 0、5、7、14、19 及び 30 日後に各群 2 頭（対照群は最終投与 0 日後のみ）の各組織（肝臓、腎臓、筋肉及び皮下脂肪）における残留が、HPLC により測定された。

残留分析の結果を表 23 に示した。

最終投与後 0 日では、全投与群の肝臓で残留が検出され、腎臓では 90 及び 150 mg/kg 飼料 投与群で検出された。筋肉及び皮下脂肪からは検出されなかった（検出限界：30 $\mu\text{g/kg}$ ）。最終投与後 5 日以降ではいずれの試料からも検出されなかった。（参照 12） [モランテル Pfizer 提出<略>]

表 23 子豚を用いたクエン酸モランテルの 40 日間混餌投与後における各組織中の残留
分析結果 (µg/kg)

投与区分 mg/kg 飼料	組織	最終投与後日数			
		0 日	5 日	7 日	14 日
30	肝臓	44	LOD	LOD	LOD
		91	LOD	LOD	LOD
	腎臓	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
	筋肉	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
	皮下脂肪	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
90	肝臓	144	LOD	LOD	LOD
		168	LOD	LOD	LOD
	腎臓	55	LOD	LOD	—
		50	LOD	LOD	—
	筋肉	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
	皮下脂肪	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
150	肝臓	342	LOD	LOD	LOD
		302	LOD	LOD	LOD
	腎臓	286	LOD	LOD	—
		347	LOD	LOD	—
	筋肉	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
	皮下脂肪	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—

2 頭の分析値をそれぞれ上下 2 段に記載した (— : 分析なし)。

LOD : 30 µg/kg

ii. 90 日間混餌投与試験

子豚 (交雑種(LHD)、平均体重 13.4 kg、投与群 : 雌雄各 6 頭/群、対照群 : 雌雄各 3 頭) を用いたクエン酸モランテルの 90 日間混餌投与 (0、30、90 又は 150 mg/kg 飼料) 試験が実施された。最終投与 0、5、7、14、19 及び 30 日後に各群 2 頭 (対照群は最終投与後 0 日のみ) を安楽死処置し、各組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮下脂肪) における残留が、HPLC により測定された。

残留分析の結果を表 24 に示した。最終投与後 0 日では、全投与群の肝臓から残留が検出された。腎臓では 150 mg/kg 飼料 投与群で検出され、90 mg/kg 飼料 投与群でもわずかに検出された。筋肉及び皮下脂肪からは検出されなかった (検出限界 : 30 µg/kg)。最終投与後 5 日以降ではいずれの試料からも検出されなかった。

(参照 12) **[モランテル Pfizer 提出<略>]**

表 24 子豚を用いたクエン酸モランテルの 90 日間混餌投与後における各組織中の残留
分析結果 (µg/kg)

投与区分 (mg/kg 飼料)	組織	最終投与後日数			
		0 日	5 日	7 日	14 日
30	肝臓	68	LOD	LOD	LOD
		143	LOD	LOD	LOD
	腎臓	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
	筋肉	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
	皮下脂肪	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
90	肝臓	182	LOD	LOD	—
		163	LOD	LOD	—
	腎臓	LOD	LOD	LOD	—
		39	LOD	LOD	—
	筋肉	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
	皮下脂肪	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
150	肝臓	325	LOD	LOD	LOD
		289	LOD	LOD	LOD
	腎臓	114	LOD	LOD	—
		158	LOD	LOD	—
	筋肉	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—
	皮下脂肪	LOD	LOD	LOD	—
		LOD	LOD	LOD	—

2 頭の分析値をそれぞれ上下 2 段に記載した (— : 分析なし)。

LOD : 30 µg/kg

iii. 91 日間混餌投与試験

子豚 (交雑種(LW)、60~74 日齢、去勢雄、投与群 : 24 頭、対照群 : 2 頭) にクエン酸モランテルを 91 日間混餌投与 (0、30、90 又は 150 mg/kg 飼料) し、最終投与後 0、1、3、5 及び 7 日の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) における残留が HPLC により測定された。

体重増加量及び飼料要求率は、各投与群と対照群の間で大きな差はみられなかった。

残留分析の結果を表 25 に示した。肝臓及び小腸では、全投与群で中間時点及び最終投与後 0 日に残留が検出されたが、最終投与後 1 日以降ではいずれの試料からも検出されなかった (検出限界 : 0.025 mg/kg)。腎臓では、90 mg/kg 飼料 以上投与群で中間時点及び最終投与後 0 日に検出されたが、最終投与後 1 日以降では検出されなかった。筋肉及び脂肪では、150 mg/kg 飼料 投与群の中間時点に微量の検出がみられたが、最終投与後 0 日以降では検出されなかった。(参照 12) **[モランテル**

Pfizer 提出<略>]

表 25 子豚の各組織におけるクエン酸モランテルの残留分析結果 (mg/kg)

組 織	投与区分 (mg/kg 飼料)	投与中間 時点	最終投与後日数				
			0 日	1 日	3 日	5 日	7 日
肝 臓	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	0.092	0.119	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	0.128	0.136	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	0.332	0.344	LOD	LOD	LOD	LOD
腎 臓	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	0.064	0.041	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	0.294	0.116	LOD	LOD	LOD	LOD
筋 肉	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	0.030	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
脂 肪	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	0.039	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
小 腸	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	0.211	0.059	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	0.265	0.274	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	1.276	0.478	LOD	LOD	LOD	LOD

30 mg/kg 飼料 投与群：2 頭の分析値の平均値 その他の群：各 1 頭の分析値

LOD：0.025 mg/kg

⑩ 残留試験（羊）

a. 放射標識モランテルを用いた試験

羊(2頭)に ^{14}C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与(モランテルとして 9 mg/kg 体重)する残留試験が実施された。投与 7 日後の総放射活性濃度は、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪で、それぞれモランテルとして 1,130、190、20 及び 20 $\mu\text{g/kg}$ であった。投与 14 日後の放射活性濃度は、肝臓 (1,050 $\mu\text{g/kg}$) 及び腎臓 (80 $\mu\text{g/kg}$) で依然として高かった。肝臓では、総残留に対する *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) の比率が、60%に近かった。他の可食組織については、この比率に関する情報はなかった。(参照 3、4、5) **[モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]**

羊 (4 頭/時点) に ^{14}C 標識クエン酸モランテルを単回経口投与 (モランテルとして 6 mg/kg 体重) する残留試験が実施された。血漿中の薬物動態、排泄及び代謝について記録された。投与 1、4、7、10 及び 14 日後の組織が検査された。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の平均放射性総残留は、投与 1 日後から 14 日後までの間にそれぞれ 5,869 から 671 $\mu\text{g/kg}$ 、1,434 から 96 $\mu\text{g/kg}$ 、97 から 19 $\mu\text{g/kg}$ 及び 34 から 6 $\mu\text{g/kg}$ に減少した。モランテルの残留マーカー：*N*-methyl-1,3-propanediamine

(代謝産物 A) が GC/MS で分析され、全ての可食組織について総残留に対するマーカの比率が推定された。投与 4 日後の肝臓、腎臓及び筋肉における残留マーカの最高濃度は、それぞれ 1,234、263 及び 36 µg/kg で、その比率は 0.51、0.38 及び 1 であった。脂肪では、全ての時点で残留マーカの濃度が定量限界未満であった。(参照 4、5) [モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

羊 (5 又は 8 頭/群) にクエン酸モランテルを単回経口投与 (モランテルとして 5 mg/kg 体重) する残留試験が実施された。可食組織中の残留は、*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) として GC により測定された。投与 3 日後の肝臓、腎臓及び筋肉中の濃度は、それぞれモランテルとして 985、200 µg/kg 及び 100 µg/kg 未満であった。投与 7 及び 14 日後の腎臓及び筋肉中からは、モランテルは検出されなかった (100 µg/kg 未満)。肝臓では、投与 7 及び 14 日後に 402 及び 240 µg/kg に減少した。脂肪のデータはなかった。(参照 3、4、5) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

⑪ 残留試験 (羊、乳汁)

a. 放射標識モランテルを用いた試験

羊 (8 頭) に ¹⁴C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与 (モランテルとして 6 mg/kg 体重) する乳汁中の残留試験が実施された。乳汁は、投与後 7 日間毎日 2 回搾乳された。乳汁中の平均総放射活性濃度は、2 回目の搾乳 (投与 24 時間後) で最高値 54 µg/kg に達し、その後減少して 4 及び 6 回目の搾乳 (投与 48 及び 72 時間後) では、それぞれ 28 及び 12 µg/kg であった。モランテルの残留マーカ: *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) が GC/MS で分析され、投与 24 時間後の乳汁中の総残留に対するマーカの比率が推定された。乳汁中の残留マーカの最高濃度は 38 µg/kg で、マーカの比率は 0.44 であった。(参照 4、5) [モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

羊に酒石酸モランテルを単回経口投与 (モランテルとして 6 mg/kg 体重) し、乳汁中の残留試験が実施された。*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) として算出されたモランテルの残留濃度は、全て 60 µg/kg 未満であった。(参照 3、4、5) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

⑫ モランテルの残留マーカについて

種々の試験のデータから、モランテルの酸分解後に得られる 3-(3-methyl-2-thienyl) acrylic acid (代謝産物 B) は速やかに代謝される化合物であり、チオフェン環に由来する化合物としては適切な残留マーカではないと考えられた。乳汁を用いた試験では、その濃度はアルカリ加水分解後に得られるモランテル関連代謝産物、*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) の約 1/10 であることが示され、*N*-methyl-1,3-

propanediamine (代謝産物 A) が、残留マーカーとして保持された。(参照 3、4、5)
 [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

FDA は、牛における放射標識酒石酸モランテルの代謝試験により、投与後の各採取時点における肝臓及び乳汁中の *N*-methyl-1,3-propanediamin (代謝産物 A) と総モランテル関連残留との間に比較的大きな定量相関がみられたことから、*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) が残留マーカーとして適切であるとしている。(参照 13) [モランテル FDA1985]

(2) ピランテル

① 薬物動態 (豚、クエン酸ピランテル・パモ酸ピランテル)

豚 (ランドレース (L)、大ヨークシャー (W)、デュロック (D) 交雑種 ; 体重 45-50 kg, 4 頭/群) にピランテルを単回静脈内 (クエン酸ピランテル: 1 mg/kg 体重) 又は経口 (クエン酸ピランテル: 22 mg/kg 体重又はパモ酸ピランテル: 32.84 mg/kg 体重) 投与し、薬物動態試験を実施した。試験はクロスオーバー法により実施した。

静脈内投与では投与 0、0.05、0.08、0.16、0.25、0.33、0.42、0.50、0.75、1.0、1.5、2.0、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0 及び 12.0 時間後に採血し、また、経口投与では投与 0、0.25、0.5、0.75、1.0、1.25、1.75、2.0、2.5、3.0、4.0、5.0、6.0、7.0、8.0、9.0、10.0、12.0、24.0 及び 36.0 時間後に採血し、HPLC 法により測定した。

結果を表 26 に示した。

豚などの単胃動物では、クエン酸ピランテルを経口投与すると迅速に吸収され、チオフェン環は完全に分解され、その抗寄生虫効果は弱かった(23%)。一方、パモ酸ピランテルは、吸収性は低く、腸管内での抗寄生虫効果は高かった (73~76%)。

(参照18)[ピランテル豚分布 BJORN ら 1996]

表 26 豚におけるクエン酸ピランテル又はパモ酸ピランテルの単回経口又は静脈内投与時の薬物動態パラメータ

投与物質 (投与経路)	投与量 (mg/kg)	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	AUMC (µg · h ² /mL)	MRT(h)	MAT(h)	T _{1/2} (h)	CL (L/kg · h)	V _{ss} (L/kg)	F (%)
PC (iv)	1.00			0.93 ±0.11	2.38 ±0.4	2.54 ±0.27		1.75 ±0.19	1.09 ±0.13	2.74 ±0.37	100
PC (po)	22.00	1.92 ±0.44	1.51 ±0.45	8.42 ±0.55	41.33 ±2.81	4.92 ±0.36	2.38 ±0.25	1.65 ±0.17			41.34 ±3.33
PP (po)	32.84	0.23 ±0.06	3.26 ±0.64	3.18 ±0.37	37.31 ±4.24	11.74 ±0.95	9.04 ±0.95	6.26 ±0.66			15.88 ±3.48

平均値±SD (n=4)

PC : クエン酸ピランテル、PP : パモ酸ピランテル

po:経口投与、iv : 静脈内投与

② 薬物動態試験（馬、パモ酸ピランテル）

馬（ポニー、Welsh 種、性別及び頭数不明）にパモ酸ピランテルを単回経口投与（ピランテルとして 13.2 mg/kg 体重）した結果、投与 24 時間後の血漿中からは *N*-methyl-1,3-propanediamine⁷（代謝産物 A）は検出されなかった（定量限界（LOQ）: 50 ng/mL）。排泄比率に関する情報は得られなかった。（参照 6） [ピランテル EMEA1997]

③ 薬物動態試験（馬、パモ酸ピランテル）

馬（サラブレッド種、525～570 kg、8 頭）にパモ酸ピランテル（13.3 mg/kg 体重）を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、12、20、24、32、48、72、96 又は 120 時間後に採血、並びに投与 4、8、12、20、24、32、48、72、96 及び 120 時間後に糞を採取 HPLC 法によりピランテルを測定した。

結果を表 27 に示した。

ピランテルは血漿中では投与後 1～60 時間に検出された。糞中には投与後 12～72 時間の間に検出され、最高値は 24 時間後の 1.034 mg/g 乾燥重量であった。（参照19）

[ピランテル馬分布 Gokbulut2001]

表 27 馬にパモ酸ピランテル（13.3 mg/kg 体重）を単回経口投与した時の薬物動態パラメータ

	$T_{1/2\lambda z}$ (h)	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	T_{max} (h)	AUC_{last} ($\mu\text{gh/mL}$)	$AUMC_{last}$ ($\mu\text{gh}^2/\text{mL}$)	MRT_{last} (h)
平均値 ±SEM	13.43 ±1.38	0.09 ±0.02	7.50 ±1.41	1.06 ±0.24	12.72 ±3.26	11.99 ±1.30

n=8

④ 薬物動態試験（ロバ、パモ酸ピランテル）

ロバ（交雑種、雌、体重 200～280 kg、年齢 9.8 (±1.5) 才、7 頭/群）にパモ酸ピランテル (20 mg/kg 体重 : 6.94 mg/kg ピランテル相当) のペースト又は顆粒状の薬剤を単回経口投与し、投与 1、2、4、8、12、16、24、30、36、48、56、72、96、120 又は 144 時間後に採血、また、投与 4、8、12、16、24、30、36、48、56、72、96 又は 120 時間後に糞を採取、HPLC 法でピランテル濃度を測定した。

結果を表 28 及び表 29 に示した。

血中ピランテルはペースト投与では 2～36 時間、顆粒投与では 1～48 時間に検出され、吸収濃度、半減期および吸収効率は剤型により差があり、ペースト剤では顆粒状剤に比べ C_{max} は半分であった。糞中ピランテル濃度は投与後 16～120 時間に検出され、最高値は 48 時間での 0.710 及び 0.537 mg/g 乾燥重量であり、剤型による差はほとんどみられなかった。測定感度は、各々 LOD が血漿では 0.002 $\mu\text{g/mL}$ 、糞では 0.25 $\mu\text{g/g}$ 乾燥重量であり、LOQ は血漿:では 0.01 $\mu\text{g/mL}$ 、糞:1.00 $\mu\text{g/g}$ 乾燥重量であった。（参照20） [ピランテル馬動態 Gokbulut2015]

⁷ EMEA 評価書（参照 6）では“*N*-methyl-1,3-propanediamine”と記載されていたが、誤記と思われることから、本評価書案においては“*N*-methyl-1,3-propanediamine”と記載した。

表 28 ロバにパモ酸ピランテル(20 mg/kg 体重)を単回経口投与した時の血中薬物動態パラメータ

剤型	T _{1/2λz} (h)	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (h)	T _{last} (h)	AUC _{last} (μgh/mL)	AUMC _{last} (μgh ² /mL)	MRT _{last} (h)
ペースト	12.39 ±5.35	0.09 ±0.02 ^a	14.86 ±5.52	36.00 ±0.00 ^a	2.65 ±0.81 ^a	68.30 ±36.04 ^a	24.80 ±5.54
顆粒	14.86 ±5.59	0.21 ±0.07	14.00 ±9.45	46.29 ±4.53	5.60 ±0.59	143.68 ±64.72	25.44 ±10.68

n=7

平均値±SD

a: 同一カラム内有意差 (P<0.001)

表 29 ロバにパモ酸ピランテル (20 mg/kg 体重)を単回経口投与した時の糞中薬物動態パラメータ

剤型	消失半減期 (h)	最大濃度(μg/g)	最終検出時間 (h)	最終時間までの曲線下面積 (μgh ² /g)	平均滞留時間 (h)
ペースト	46.00 ±9.73	839.13 ±212.98	102.86 ±11.71	27,765.56 ±4,687.66	48.43 ±5.89
顆粒	47.43 ±5.86	650.39 ±264.00	109.71 ±12.83	26,414.17 ±8,184.14	53.68 ±8.18

n=7

平均値±SD

g 乾燥重量当たりの値

⑤ 薬物動態試験・残留試験 (牛、羊及び豚、酒石酸ピランテル)⁸

牛、羊及び豚 (いずれも系統又は品種、性別及び動物数不明) に、図 3 に示すとおり ¹⁴C (A) ~ (C) 又は ³H (D) で標識した 4 種類の酒石酸ピランテルを経口投与 (豚: 10 mg/kg 体重(ピランテルとして 5.8 mg/kg 体重)、その他動物種: 14.5 mg/kg 体重 (ピランテルとして 8.4 mg/kg 体重)) する薬物動態試験及び残留試験が実施された。

薬物動態試験の結果として、牛、羊及び豚の血漿中の放射活性濃度を A~D の放射性標識ピランテルの種類ごとに、それぞれ、表 30 表 31 表 32~表 33 に示した。また、代謝及び排泄試験の結果について、尿及び糞への排泄率及び尿中未変化体排泄率を、それぞれ表 34 及び表 35 に示した。

比較的水溶性が高い酒石酸ピランテルの経口投与試験では、ラットを含め、すべての動物種で薬剤が吸収され、前述の難溶性であるパモ酸ピランテル投与試験では、血漿中に検出されなかった。したがって、パモ酸ピランテルの吸収は動物種を問わず、微量であると考えられた。

酒石酸ピランテル投与試験では投与後 96 時間までの尿における排泄率は、イヌ、

⁸ 本試験は、1. の

⑥ 体内動態試験 (ラット及びイヌ、酒石酸ピランテル) と並行して実施された。

牛、羊及び豚では、それぞれ 31～48%、9～23%、15～21%及び 30～36%と幅があり、ラットとは異なり、尿が主要な排泄経路であった。尿中代謝産物は多様であり、クロマトグラフィーにおけるパターンは各動物種とも同様であったが、代謝産物はいずれも同定されなかった。血中濃度の推移では、ピランテル代謝には動物種差がみられ、糞中に検出される関連物質は、イヌでは未変化体、ラットでは未変化体と数種の代謝産物であったが、羊及び牛ではシス-ピランテル、豚では未変化体はほとんどなく数種の代謝産物であった。こ豚における糞中での数種類の代謝産物の検出結果は、他の動物種とは異なり未変化体のごく微量であることから、代謝活性が他の動物種よりも高いと考えられた。

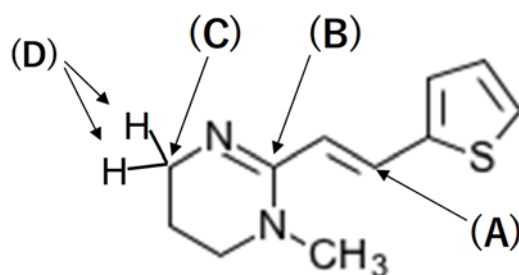


図 3 ピランテルの放射標識部位

表 30 牛、羊又は豚における ^{14}C 標識酒石酸ピランテル (A) 経口投与後の血漿中濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$)

動物種	最終投与後時間又は日数					
	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	1 日	2 日
牛	0.78	1.43	1.42	0.98	0.23	0.15
羊						
豚						
	1.30	1.90 ^a		1.20	0.31	0.25

n=1

a : 投与後 3 時間の血漿中濃度

表 31 牛又は羊における ^{14}C 標識酒石酸ピランテル (B) 経口投与後の血漿中濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$)

動物種		最終投与後時間又は日数							
		2 時間	4 時間	8 時間	1 日	2 日	4 日	7 日	14 日
牛					0.32	0.20	0.13	0.10	0.07
羊	No.1	4.83	2.76	0.96	0.30				
	No.2				0.44	0.27	0.17		0.08 ^a

n=1

a : No.2 とは異なる動物の血漿中濃度

表 32 牛又は豚における ^{14}C 標識酒石酸ピランテル (C) 経口投与後の血漿中濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$)

動物種	最終投与後時間又は日数					
	1 時間	2 時間	4 時間	8 時間	1 日	2 日
羊	0.29	0.59	0.91	1.01	0.78	0.41
豚	2.58	2.83	2.00	0.78	0.35	0.23

n=1

表 33 牛又は豚における ^{14}C 標識酒石酸ピランテル (D) 経口投与後の血漿中濃度 ($\mu\text{g eq/mL}$)

動物	投与後時間					投与後日数					
	1	3	4	6	8	1	2	4	7	8	13
牛			0.05 (0.04)	0.12 (0.12)	0.22 (0.21)	0.54 (0.43)	0.60 (0.46)	0.43 (0.29)		0.25 (0.14)	0.18 (0.12)
豚	0.62 (0.60)	2.34 (2.28)		1.60 (1.48)		0.66 (0.48)	0.40 (0.24)	0.22 (0.11)	0.18 (0.13)		

n=1

表 34 ^{14}C 標識酒石酸ピランテル経口投与後 96 時間の排泄物中放射活性比 (%)

	標識部位	尿	糞	合計
牛	A	23.8	39.7	63.5
	B	18.1	63.6	81.7
	D	9.2	57.8	67.0
羊	A	4.9 ^a	13.4 ^a	
	B	21.7	60.3	82.0
	C	14.6	65.0	79.6
豚	A	36.9	49.2	86.1
	C	31.2	43.6	74.9
	D	30.4	53.5	83.8

a 24 時間で採取

表 35 放射性酒石酸ピランテル (A) 投与後 24 時間の尿中への未変化体の排泄率

率 (%)	ラット	イヌ	牛	羊	豚
尿中排泄物比	7.8	29.0	9.4	9.0	16.0
投与量比	0.7	10.7	2.2	1.6	5.3

n=1

残留試験の結果として、組織中の残留濃度を表 36 に示した。

ラット及びイヌと同様に、種々の組織に残留放射活性がみられ、特に肝臓中の残留が比較的高い値でがみられたが、筋肉及び脂肪中では、他の組織と比較して低い値であった。また、資料では、投与 7 日後の牛、投与 14 日後の羊及び投与 4 日後の豚の肝臓では、未変化体のピランテルは検出されなかったことが述べられている。

1 表 36 放射標識ピランテル経口投与後の組織中放射活性濃度 (μg eq/g)

動物種	標識部位	投与後日数 (日)				
		7	9	14	21	28
牛	B			肝臓(4.60), 腎臓(0.70), 心臓(0.62), 筋肉(0.06), 脂肪(-), 皮膚(-)		
	D			肝臓(5.19), 皮膚(0.95), 腎臓(0.88), 心臓(0.26), 筋肉(<0.1), 脂肪(<0.1)		肝臓(2.15), 心臓(0.68), 腎臓(0.57), 筋肉(<0.1), 脂肪(<0.1), 皮膚(<0.1)
羊	B	肝臓(1.5), 腎臓(0.35), 心臓(0.16), 筋肉(0.04), 脂肪(-), 皮膚(-)			肝臓(0.64), 腎臓(0.10), 心臓(0.06), 筋肉(0.17), 脂肪(-), 皮膚(-)	
	C	肝臓(5.8), 腎臓(1.1), 心臓(0.3), 筋肉(0.2), 脂肪(0.1), 皮膚(-)			肝臓(1.1), 心臓(0.2), 腎臓(0.2), 筋肉(0.06), 脂肪(0.06), 皮膚(-)	
豚	A		肝臓(1.04), 腎臓(0.24), 心臓(0.25), 筋肉(0.16), 皮膚(0.04), 脂肪(0.14)		肝臓(0.54), 腎臓(0.10), 心臓(0.06), 筋肉(0.02), 皮膚(0.08), 脂肪(0.02)	
	C	肝臓(1.20), 腎臓(0.50), 心臓(0.40), 筋肉(0.20), 脂肪(0.20), 皮膚(-)			肝臓(0.20), 腎臓(0.10), 心臓(0.10), 筋肉(0.06), 脂肪(0.06), 皮膚(-)	
	D ^a	肝臓(1.96), 腎臓(0.72), 心臓(0.55), 筋肉(0.25), 皮膚(0.07), 脂肪(0.03)		肝臓(1.53), 腎臓(1.16), 心臓(0.43), 筋肉(0.34), 皮膚(0.15), 脂肪(0.05)		

2 a:トリチウム水から組織中残留値が補正された。

3
4 肝臓の残留物質における代謝産物の割合を表 37 に示す。

5 肝臓に残留する代謝産物については、全ての対象動物種で、ラット及びイヌと同様
6 に、テトラヒドロピリミジン環が比較的安定であることが示され、表 37 より残留放
7 射活性の約半分又はそれ以上が、*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) 骨格
8 を含む物質に由来することが示唆され、分解過程の一部では、通常の生合成過程でみ
9 られる少数の炭素原子のみを含む中間体が生ずると考えられたと考察されている。ま
10 た、³H 標識ピランテルを用いた試験では、トリチウムを含む水分子が生成され、これ
11 は、ピランテルの分解産物が組織構成成分に取り込まれることを示しているとしてい

る。

以上から、各対象動物種についても、ラット及びイヌと同様に、残留放射活性は、おそらくその大部分が *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) 骨格を含むピランテル関連物質で構成され、僅かな部分が自然に取り込まれた組織構成成分によるものと考えられたと考察されている。(参照 16、17) [ピランテル Pfizer to CVMP1992p371, 382-383, 396-398, 404 : CVMP (Table 7)][ピランテル ADMEFaulkner ら 1972p425 : 文献②]

表 37 放射標識ピランテル経口投与後の肝臓における残留物質の割合

動物種	投 与 後 日数	変換可能な残留物質の割合 (%)	
		<i>N</i> -methyl-1,3-propane diamine ^a	2-Thiopheneacrylic acid ^b
牛	8		1.7
	14	86	—
羊	7	57	—
	14	55	—
豚	7	50	—
	14	50	—

a: 投与物質は、牛 : D、羊・豚 : C

b: 投与物質は、牛 : A

— : 実施せず

⑦ 残留試験 (馬、パモ酸ピランテル)

馬 (サラブレッド又はアラブ種、雌雄 (雄 2 頭及び雌 7 頭)、3 頭/群) にパモ酸ピランテル (シロップ剤) を経鼻カテーテルを用いて単回投与 (ピランテルとして 0、6.6 又は 13.2 mg/kg 体重) し、投与 4 週間後の血液、尿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、心臓及び肺中ピランテル濃度が比色法により測定された。

全群のいずれの試料においても、ピランテルは検出されなかった。(参照 14) [ピランテル Pfizer 提出 p25, 29]

馬 (ポニー、Welsh 種、1 歳齢、性別不明、4 頭/時点) にパモ酸ピランテルのペースト製剤を単回経口投与 (ピランテルとして 13.2 mg/kg 体重) し、投与 1、3 及び 5 日後の組織中の *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) が測定され、ピランテル濃度を算出した。

投与 1 日後の濃度は、肝臓及び腎臓中でそれぞれ 1,050 及び 175⁹ ng eq/g であった。筋肉では、LOQ (100 ng eq/g) 未満であった。その後は、投与 3 及び 5 日後の肝臓でのみ、それぞれ 465 及び 445 ng eq/g の残留が測定された。脂肪は、*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) の測定のための抽出が困難なことから、測定されなかった。(参照 6、14) [ピランテル EMEA1997p341][ピランテル Pfizer to CVMP1992p400 : CVMP (Table 2)]

⁹ 2 頭の平均であり、残り 2 頭は LOQ (100 ng eq/g) 未満であった。

3. 遺伝毒性試験

(1) モランテル

モランテルの遺伝毒性に関する各種試験の結果を表 38 に示した。(参照 3、4、5、12、13) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005][モランテル Pfizer 提出<略>][モランテル FDA1985]

表 38 モランテルの遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 hcr	クエン酸モランテル 100、500、1,000、5,000、10,000、50,000 µg/plate (±S9)	陰性
	DNA 修復試験 (Rec-assey)	<i>Bacillus subtilis</i> H-17、M45	クエン酸モランテル 100、500、1,000、5,000、10,000、50,000 µg/disk	陰性
	前進突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞	酒石酸モランテル 390～2,205 µg/mL(モランテルとして)、7 濃度	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞	クエン酸モランテル 0.1、0.3、0.5、1.0、2.0、3.0 mg/mL 24 及び 48 時間処理	陰性 ^{a)}
<i>ex vivo</i>	宿主経路試験	<i>B. subtilis</i> H-17A、M45T	クエン酸モランテル 5、20、80 mg/kg 体重、単回経口投与 宿主：ICR 系マウス (雄、10 週齢、4 匹/群)	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	クエン酸モランテル 2.8、25.5、50 mg/kg 体重 (モランテルとして)、経口投与	陰性

a : 2.0 mg/mL (24 時間処理) の分裂中期細胞中に、5 個以上の染色体型ギャップがみられるものあり。2.0 mg/mL (48 時間処理) 及び 3.0 mg/mL (24 及び 48 時間処理) では、分裂中期像がなくデータなし。

クエン酸モランテル又は酒石酸モランテルについて、*in vitro* (5 試験) 及び *in vivo* (1 試験) の変異原性試験が実施された。チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用いた染色体異常試験では、分裂中期像がみられる最高濃度 (2.0 mg/mL) で 1 つの分裂中期細胞中に多数のギャップがみられ、ギャップの総数が増加した。しかし、このような細胞を含めた染色体異常の出現頻度は 7%で、対照 (4%) との差はわずかであった。染色体型交換はみられず、染色体数に異常はみられなかった。

EMEA は、*in vitro* の 4 試験 (復帰突然変異試験、DNA 修復試験、染色体異常試験

及び宿主経路試験) については、繰り返し実験の欠如、試験材料の保管に関する情報の欠如及び試験の一部における陽性対照の不備があることから、不十分な試験とし、*in vitro*のマウスリンフォーマ試験及び*in vivo*のマウス小核試験のみを適切な試験とした。これらの結果から、EMEA は、モランテルは変異原性物質ではないと判断している。(参照 3、4、5、12) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005][モランテル Pfizer 提出<略>]

以上より、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、モランテルは、動物用医薬品又は飼料添加物として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

(2) ピランテル

ピランテルの遺伝毒性試験の結果を表 39 及び表 40 に示した。また、代謝産物の結果を表 41 及び表 42 に示した。

表 39 酒石酸ピランテルの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0.75～7,500 µg/mL (± S9)	陰性	6 [ピラ ンテ ル EME A199 7]

1 表 40 パモ酸ピランテルの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1538	5～50 mol/mL (± S9)	陰性	21[ピラン テル遺 Mac- Phee1977]
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	0.75 ～ 7,500 μg/plate (±S9)	陰性	22 [ピラ ンテル遺 de Nava1983]
	Rec アッセイ	<i>B. subtilis</i>	詳細不明	陰性	23、24、 25[ピラン テル遺国 立遺伝研 究所 1977][ピラ ンテル遺 土川 1978][ピラ ンテル遺 土川寄生 虫学会 1976]
	遺伝子変異試験	<i>Saccharomyces cere- visiae</i>	0.01～0.04 mol/L	陰性	26[ピラン テル遺 Hen- ning1987]
<i>in vivo</i>	マウス精子頭部形成 試験	マウス 5 日間腹腔内 投与	ヒト経口適用量 ^a の x2.88～23 (腹腔 内投与)	陽性	27 [ピラ ンテル遺 Otsubanjo 2001]

2 a: 10 mg/kg 体重

3
4 表 41 *N*-methyl-1,3-propanediamin (代謝産物 A) の遺伝毒性試験

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1950、TS24、 TA1537、TA1538、 TA1952、mutant hisG46	不明詳細確認中	陰性	28、29

5
6 表 42 2-Thiopheneacrylic acid (代謝産物 B) の遺伝毒性試験

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	SOS クロモ試 験	<i>E. coli</i>	不明詳細確認中	陰性	30 [ピランテ ル遺 Moseier2003]

ピランテルについては、パモ酸ピランテル及び酒石酸ピランテルは共に、*in vitro* の細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性である。*in vivo* 試験としては、パモ酸ピランテルを用いた精子形態異常試験が実施されているが、本試験はパモ酸ピランテルを油剤として腹腔内投与したものであり、また、試験の結果を踏まえても遺伝的損傷の確認よりも直接的又は間接的な精子への毒性をみていると考えられることから、食品健康影響評価において遺伝毒性の検討に用いる試験としては適当ではないと考えられた。

体内動態に関する知見から、ピランテルは、生体内において、ピリミジン環に由来しモランテルの代謝産物と共通する *N*-methyl-1,3-propanediamin (代謝産物 A) 及びチオフェン環に由来する 2-Thiopheneacrylic acid (代謝産物 B) に分解し、その代謝経路はモランテルに極めて類似していると考えられる。

N-methyl-1,3-propanediamin (代謝産物 A) については、遺伝毒性に関する知見は限られているものの *in vitro* の復帰突然変異試験において陰性の結果が得られている。一方、2-Thiopheneacrylic acid (代謝産物 B) については、SOS クロモ試験の結果が陰性であった。また、モランテルについては、先に述べたとおり、動物用医薬品又は飼料添加物として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと判断している。

したがって、ピランテルは動物用医薬品として適切に用いられる場合、食品を通じてヒトに対して特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

EMEA においても、同様に、モランテルとピランテルの構造及び代謝経路は酷似しており、類縁物質であるモランテルから得られた信頼できる変異原性データが妥当であることを考慮すると、ピランテルを変異原性物質であるとみなすことはできないとしている。(参照 6) **[ピランテル EMEA1997]**

パモ酸ピランテルのニトロソ化合物に関する *in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験が行われている。結果を表 43 に示した。

表 43 パモ酸ピランテル/亜硝酸塩（酸性条件下）反応物の遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537、TA1538 <i>E.coli</i> WP2 trp ⁻ /hcr trp	不明	陽性（亜硝酸塩あり）	23、24、25、 [ピランテル遺国立遺伝研究所 1977][ピランテル遺土川 1978][ピランテル遺土川寄生虫学会 1976]
		<i>S. typhimurium</i> TA1535	100 mg/mL + 亜硝酸 Na 100 mg/mL (37°C、60 分) →	陽性（亜硝酸塩あり） 陰性（亜硝酸塩なし）	31 [ピランテル遺 Alba1988]

<i>in vivo</i>	尿経路試験	マウス <i>S. typhimurium</i> TA1535	50 mg/kg 体重/ 日 及び 亜硝酸 Na 80 mg/kg/ 日 (同時経口投 与・3日間)	陰性 ^{ab}	32 [[ピランテ ル遺 Alba1989]
----------------	-------	-------------------------------------	--	------------------	------------------------------

~~a: 最終工程で感度が高められており、実態は、高濃度処理と変わらないものと推察される。~~

^{ab}: 対照群と比較しコロニー数が2倍未満の増加であり、経時的な測定においても増加傾向がみられないことによる。

in vitro 復帰突然変異試験では、パモ酸ピランテル単独では陰性だが、酸性条件下での亜硝酸ナトリウムとの反応物は、陽性を示した。なお、本試験は、反応液を直接変異原性試験に供するのではなく、抽出、凝結乾固、再懸濁した溶液を検体とする前処理を行っていることを踏まえると、変異原性物質の生成の有無の確認を目的としたものと考えられる。*in vivo* 遺伝毒性試験では、パモ酸ピランテル (50 mg/kg) 及び亜硝酸ナトリウム (80 mg/kg) を同時に3日間マウスに経口投与し、24時間ごとに採取されたマウスの尿について復帰突然変異試験が実施された。その結果、亜硝酸との同時投与により、変異コロニー数の軽微な増加がみられた。著者らは、この軽微な増加の原因として、生成したニトロソ化合物の吸収が悪いこと、ニトロソ化反応が低いこと、及び生成したニトロソ化合物の変異原活性が弱いことによると推察している。本試験における遺伝毒性の判定については、文献においては言及されていないが、本試験において実施された他の薬剤でみられた時間依存性 (時間とともに変異コロニーの増加) 及び対照群との比較で2倍以上の変異コロニー数の増加がみられないことから、陰性と判断した。なお、本試験についても、食品中に残留するピランテル量又は通常摂取する亜硝酸量と比較して、極めて高いばく露条件が設定されており、変異原性物質の生成の有無の確認を目的としたものと考えられる。

このような特殊な条件下においても、*in vivo* 遺伝毒性試験では陰性となっていることを踏まえると、ピランテルが動物用医薬品として適切に使用された場合において、ヒトへの食品を介したピランテルに由来するニトロソ化合物の影響は無視できると考えられた。

なお、*N*-methyl-1,3-propanediamin (代謝産物 A) のニトロソ化合物に関する *in vitro* 復帰突然変異試験では、陽性の結果が得られている (参照 28) が、親化合物のピランテルがニトロソ化により陽性となっていることを踏まえると予想される結果であり、体内動態及び残留試験の結果を考慮しても、食品健康影響評価への影響はないものと考えられた。

以上より、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、ピランテルは、動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

<事務局より>

前回 (152 回) の御審議を踏まえ、森田専門委員に、亜硝酸塩とのニトロソ化反応について考え方を整理していただきました。

その上で、評価書案本文を全面的に見直した上で、遺伝毒性ご担当の先生方（下位専門委員、森田専門委員、山田専門員）にご確認いただきました。

① 論述の流れの整理

ピランテルの遺伝毒性試験の見解→代謝産物について→ニトロソ化に関して

② 動物用医薬品として使用を前提とした解釈・ロジックの整理

③ 代謝産物 A のニトロソ化について追記

4. 急性毒性試験

(1) モランテル

各種動物におけるモランテルの急性毒性試験の結果を表 44 に示した。(参照 3、4、5、12、13) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005][モランテル Pfizer 提出<略>][モランテル FDA1985]

表 44 モランテルの急性毒性試験結果

動物種	モランテルの形態	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重 (95%信頼限界))	
			雄	雌
マウス	クエン酸 モランテル	経口	450 (372～545)	482 (398～583)
		経口	799 (670～952)	—
		経口	125 ^a	
	酒石酸 モランテル	経口	662 (486～902)	—
		経口	230 (195～272)	280 (239～328)
		経口	437 (344～554) ^{a)}	301 (173～526) ^{a)}
		経口	179～260 ^a	
ラット	クエン酸 モランテル	経口	640 (566～724)	595 (531～667)
		経口	1,200 (938～1,530)	—
	酒石酸 モランテル	経口	774 (620～967)	—
		経口	655 (518～829)	600 (515～699)
		経口	926(616～1,390) ^{a)}	988 (578～1,690) ^{a)}
		経口	756 (485～1,180) ^a	
		経口	551～586 ^a	
イヌ	クエン酸 モランテル	経口	>800	>300

a: モランテルとしての値。ほかは投与物質の用量。

—: 記載なし

(2) ピランテル

急性毒性試験の結果を表 45 に示した。(参照 6、14) [ピランテル EMEA1997p340][ピランテル Pfizer 提出 p40-42, 114, 278(Table 2)]

1 表 45 ピランテルの急性毒性試験結果

動物種	被験物質	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重 (95%信頼限界))	
			雄	雌
マウス	パモ酸 ピランテル	経口	>5,000	>5,000
		経口	24,000	
		経口	5,000	—
		腹腔	205 (186~236)	—
		腹腔	85.0 (78.0~92.7)	—
	酒石酸 ピランテル	経口	175 (152~201)	—
		経口	123 (105~143)	—
	塩酸 ピランテル	経口	148 (135~163)	—
ラット	パモ酸 ピランテル	経口	> 4,000	—
		経口	> 24,000	
		腹腔 (参考)	198 (182~216)	—
イヌ	クエン酸 モランテル	経口	>2,000	>2,000

—：記載なし

5. 亜急性毒性試験

(1) モランテル

① 1 か月間亜急性毒性試験（ラット、経口投与）

ラット（SD 系、SPF、雌雄各 12 匹/群(10 mg/kg 体重群のみ雌雄各 10 匹/群)）を用いて、酒石酸モランテル 2 w/v% 水溶液を 1 か月間連続経口投与（0、10、20、50、100 又は 400 mg/kg 体重/日、100 mg/kg 体重は通常使用量(モランテルとして 5~15 mg/kg 体重)の 11.9~4 倍に相当）する亜急性毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重/日投与群で雌雄各 10 例が死亡した。

一般状態は、20 mg/kg 体重/日以下投与群で、対照群とほとんど差はみられなかった。50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群では、投与直後に動き回る動物もあったが、全般には鎮静沈鬱状態を示し、100 mg/kg 体重/日以上投与群では投与直後に流涎がみられ、呼吸数が減少し粗大となり、チアノーゼ、歩行失調もみられた。400 mg/kg 体重/日投与群では、投与直後に鎮静状態になり、死亡例では脱力状態の後、間代性痙れんを起こし、呼吸困難となり死亡した。中山専門委員修文

体重は、400 mg/kg 体重/日投与群の雄で、試験期間の末期に体重増加の抑制傾向がみられたが、それ以外は、雌雄ともに対照群とほとんど差はみられなかった。

飼料摂取量は、いずれの投与群においても、対照群に比べ大きな差はみられなかった。

尿検査は、投与期間中に 2 回実施され（分析期間：6~9 日(1 回目)、21~24 日(2 回目)）、いずれの時点においても 50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、尿量増加及び比重低下がみられた。尿糖、潜血反応及びタンパク反応は、いずれも陰性であり、ウロ

1 ビリノーゲンの反応も正常であった。尿沈渣の顕微鏡所見では、各投与群ともに特に
2 異常はみられなかった。

3 血液学的検査では、対照群と比較して、10～100 mg/kg 体重/日投与群の雄で Ht の
4 有意な低下、20～100 mg/kg 体重/日投与群の雄で Hb 及び RBC の有意な低下がみら
5 れたが、いずれも正常範囲の値であった。WBC、血液凝固時間及び PLT では、雌雄
6 ともに対照群と比べてほとんど差がなく、正常範囲の値であった。

7 血液生化学的検査では、対照群と比較して、T.Chol (10 mg/kg 体重/日以上投与群
8 の雄、50 mg/kg 体重/日以上投与群の雌)、Na (10～100 mg/kg 体重/日投与群の雄、
9 10 mg/kg 体重/日以上投与群の雌)、Cl (100 mg/kg 体重/日以上投与群の雌) 及び ALP
10 (20～100 mg/kg 体重/日投与群の雌) に有意な低下がみられ、ALT (50～100 mg/kg
11 体重/日投与群の雄、20～100 mg/kg 体重/日投与群の雌) 及び AST (20～100 mg/kg
12 体重/日投与群の雌) に有意な増加がみられたが、いずれも正常範囲の値であった。

13 臓器重量では、肝臓の絶対重量 (50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雄、50 mg/kg
14 体重/日以上投与群の雌) 及び相対重量 (50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄、100 mg/kg
15 体重/日以上投与群の雌) に有意な増加がみられた。

16 剖検では、投与に起因する異常な変化はみられなかった。

17 病理組織学的検査では、対照群及び投与群とも共通して肺炎の症状がみられ、肺胞
18 壁の肥厚、気管支上皮細胞の腫脹がみられ、気管支内腔管内に滲出液がみられた。ま
19 た、気管支周囲のリンパ組織の増生殖がみられ、肺の辺縁部に無気肺様の所見がみら
20 れた。中山専門委員修文肝臓、脾臓、甲状腺及び小腸においても、両群で共通した所
21 見がみられた (肝臓：肝細胞の混濁、限局性小細胞浸潤、クッパー星細胞の増殖、中
22 心静脈のうっ血、脾臓：脾洞うっ血、甲状腺：機能亢進、小腸：粘膜固有層下部にン
23 パ組織増生殖像)。中山専門委員修文腎臓では、投与群で糸球体、尿細管間質のうっ血
24 及び尿細管上皮の混濁がみられ、対照群では糸球体萎縮がみられた。また、両群で尿
25 細管腔内にタンパク様沈着物がみられた。その他の臓器では、特記すべき所見はみら
26 れなかった。以上のように、対照群及び投与群ともに感染によると考えられる病理所
27 見がみられ、諸臓器に機能亢進像が観察されたが、薬剤の投与に起因する異常な変
28 化はみられなかった。中山専門委員修文 (参照 12) [モランテル Pfizer 提出<本試験
29 資料だけファイルにしています。>]

30 肝臓重量の増加を伴う血液生化学試験における肝臓への影響が、20 mg/kg 体重/日投
31 与群の雌で認められたことから、本試験の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

32 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、400 mg/kg 体重/日でみられた死亡所見に
33 基づき、本試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日 (モランテルとして 60 mg/kg 体重/日)
34 と判断した。

<事務局より>

モランテルの評価では、肝臓重量のわずかな増加及び血液生化学の変化 (正常範囲内)
から NOAEL を設定していますが、最高用量での全頭死亡以外、試験結果から特に毒性
所見がみられないため、死亡の一つ下の用量から NOAEL とすることでよいでしょう
か。(ただし、全頭死亡所見との幅が 4 倍しかない。) → 「動物用医薬品及び飼料添加物

の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて」(平成 29 年 10 月 25 日調査会決定)

以下、以前の資料での記載について、現行の記載ぶりに修正を反映しています(見え消し状態では著しくわかりにくく、内容に関わるものではないため)。

- ・「認められた」との表現は、試験実施者・メーカー等の資料による場合は、「みられた」。
- ・ ppm 等の Parts-per 表記は、計測単位 (mg/kg 飼料 等) とした。
- ・ 動物の系統
- ・ カッコのフォント 等

② 12 週間亜急性毒性試験 (ラット、酒石酸モランテル、混餌投与)

ラット (CFE Carworth 系、試験①: 雌雄各 20 匹/群、試験②: 雌雄各 16~30 匹/群) を用いた酒石酸モランテルの 12 週間混餌投与 (試験①: 0、50、150 又は 450 mg/kg 体重/日(モランテルとして 0、30、90 又は 270 mg/kg 体重/日)、試験②: 0、10、20、20 +168 mg/kg 体重/日 ジエチルカルバマジンクエン酸塩(DECC)又は 50 mg/kg 体重/日(モランテルとして 0、6、12、12+DECC 又は 30 mg/kg 体重/日)) による亜急性毒性試験が実施された。試験①の全投与群で毒性影響がみられたため、低用量の試験②が実施された。

試験①でみられた毒性所見を表 46 に示した。

表 46 亜急性毒性試験 (ラット、酒石酸モランテル) における毒性所見 (試験①)

用量 mg/kg 体重/日	雄	雌
450	死亡(6 匹) 遠位尿細管壊死	臓器出血
150 以上	死亡(8 匹) 陰茎出血、後肢麻痺	所見なし (150 以下)
50 以上	臓器出血	

では、150 及び 450 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が雄のみでみられ、それぞれ 6 及び 8 例であった。一般状態については、150 及び 450 mg/kg 体重/日投与群の雄で、投与 9 週間後に、陰茎からの出血と後肢麻痺がみられた。雄において、出血所見がみられたが、中山専門委員修文血液凝固時間については、投与による影響はほとんどみられなかった。

病理組織学的検査では、種々の臓器で用量依存的な出血症状がみられた。投与群の大部分の雄で出血がみられ、投与 12 週間後の 50 mg/kg 体重/日投与群の雄では、5 例中 4 例で出血がみられた。雌では、450 mg/kg 体重/日投与群で出血がみられた (1/5 例)。毛細血管内皮に傷害はみられなかった。また、雄の 450 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の遠位尿細管壊死がみられた (2/12 例)。

試験②では、肺炎等による 3 例の死亡例 (対照群、20 mg/kg 体重/日+DECC 投与群、50 mg/kg 体重/日投与群各 1 例) を除いて、一般状態では、毒性徴候はみられな

1 かった。病理組織学的検査では、全投与群の雄で濾胞の萎縮を伴う甲状腺の機能亢進
2 がみられた（10、20、20 (+DECC) 及び 50 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 3/10、
3 4/10、1/9 及び 3/10 例、対照群では 0/10 例）が、用量相関性はなかった。試験①で出
4 血がみられた 50 mg/kg 体重/日投与群（試験②の最高用量）では、出血はみられなか
5 った。（参照 3、4、5、13、33）[モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モ
6 ランテル EMEA2005][モランテル FDA1985][モランテル Pfizer to CVMP1992 (略)]
7 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、高用量の試験①において 50 mg/kg 体
8 重/日投与群で臓器出血がみられた所見に基づき、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日（モラ
9 ンテルとして 12 mg/kg 体重/日）と判断したと考えられた。

10 <事務局より>

毒性所見は、表にまとめました。

調査会の見解について、主語を記載し、NOAEL は、「考えた」ではなく、「判断した」
に修正しました。

11 ③ 6 か月間亜急性毒性試験（ラット、クエン酸モランテル、混餌投与①）

12 ラット（SD 系、雌雄各 15 匹/群(32,000 mg/kg 飼料 投与群：雌雄各 10 匹/群)）を
13 用いたクエン酸モランテルの 6 か月間混餌投与（0、500、2,000、8,000 又は 32,000
14 mg/kg 飼料）による亜急性毒性試験が実施された。投与開始 26 週間後までのクエン
15 酸モランテルの平均摂取量は、500、2,000 又は 8,000 mg/kg 飼料 投与群の雄でそれ
16 ぞれ 9.3、35.6、136.2 mg/匹/日、雌ではそれぞれ 6.5、25.1、91.5 mg/匹/日であった。
17 中山専門委員修文投与 3 か月後の雌雄各 5 匹/群及び投与 6 か月後の生存例について
18 各種検査を行った。

19 本試験でみられた毒性所見を表 47 に示した。

20 32,000 mg/kg 飼料 投与群では、雌雄ともにほとんど摂餌せず、投与 9 日後までに
21 全例死亡した。この群とペアード・コントロール群（雌雄各 10 匹、32,000 mg/kg 飼
22 料投与群の摂餌量に合わせて給餌制限）との比較の結果、死因は摂餌低下によるもの
23 で、混餌飼料に対する摂餌忌避と考えられた。その他の群に死亡例はなかった。

24 8,000 mg/kg 飼料 投与群では、雌雄ともにわずかに体重増加抑制がみられたが、
25 2,000 mg/kg 飼料 以下の投与群では、いずれも対照群との差はみられなかった。

26 血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査並びに肝臓及び腎臓の機能検査は、8,000
27 mg/kg 飼料以下の投与群で実施され、投与に起因する変化はみられなかった。

28 剖検では、投与 3 及び 6 か月後のいずれの時点においても、8,000 mg/kg 飼料 以
29 下の投与群では投与に起因する変化はみられなかった。32,000 mg/kg 飼料 投与群の
30 安楽死例及び死亡例では、皮下及び腹腔内脂肪の減少、胸腺及び脾臓の萎縮、心臓、
31 肺、肝臓及び腎臓のうっ血並びに腺胃部粘膜の血液凝固物がみられた。ペアード・コ
32 ントロール群の安楽死例においても同様の変化がみられた。

33 臓器重量では、投与 3 及び 6 か月後のいずれの時点においても、8,000 mg/kg 飼料
34 投与群の雌雄で肝臓の相対重量の増加がみられた。投与 3 か月後の雄では、絶対重量
35 の増加もみられた。その他の臓器に特別な変化はみられなかった。
36

病理組織学的検査では、各投与群ともに投与3及び6か月後のいずれの時点においても、投与に起因する変化はみられなかった。重量増加がみられた肝臓においても肝細胞等に変化はみられなかった。32,000 mg/kg 飼料 投与群の安楽死例では、各種臓器・組織に萎縮性の変化がみられたが、ペアード・コントロール群の安楽死例においても同様の変化がみられた。(参照 12) **【モランテル Pfizer 提出<略>】**

食品安全委員会 肥料・飼料等専門調査会は、8,000 mg/kg 飼料投与群でみられた体重増加抑制がみられたことから所見に基づき、本この試験におけるクエン酸モランテルの NOAEL をは、2,000 mg/kg 飼料 (モランテルとして 1,068 mg/kg 飼料) と判断した。考えられた。

表 47 亜急性毒性試験（ラット、クエン酸モランテル）における毒性所見

用量（クエン酸モランテル） mg/kg 飼料	雄	雌
32,000	死亡（ <u>摂餌忌避による絶食による</u> ）	死亡（ <u>摂餌忌避による絶食による</u> ）
8000 以上	体重増加抑制	体重増加抑制

[井出専門委員修文]

＜事務局より＞

毒性所見は、表にまとめました。

調査会の見解について、主語を記載し、NOAEL は、「考えた」ではなく、「判断した」に修正しました。

＜井出専門委員＞

「絶食」は、毒性試験では実験者側が動物への給餌を断つという意味合いが強いため、前ページの記載に従って、「摂餌忌避による」のような表現にしていかがでしょうか。

→＜事務局＞修文しました。

④ 6 か月間亜急性毒性試験（ラット、酒石酸モランテル、混餌投与②）

ラット（SD 系、雌雄各 15 匹/群(27,500 mg/kg 飼料 投与群：雌雄各 10 匹/群)）を用いた酒石酸モランテルの 6 か月間混餌投与（0、400、1,700、6,900 又は 27,500 mg/kg 飼料）による亜急性毒性試験が実施された。

本試験でみられた毒性所見を表 48 に示した。

27,500 mg/kg 飼料 投与群では、被毛粗造剛、削瘦、体重減少及び摂餌量の減少がみられ、投与 6 日後から 9 日後までに全例が死亡した。剖検では、全身性の消耗及び諸器官臓器の萎縮性変化がみられた。

6,900 mg/kg 飼料 投与群では、投与初期に摂餌量の減少がみられ、体重増加の抑制がみられた。血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では投与に起因する変化はみられなかった。臓器重量では、体重増加の抑制に伴い諸臓器の絶対重量の減少及び

1 相対重量の増加がみられた。剖検及び病理組織学的検査では、著変はみられなかった。
2 [中山専門委員修文]

3 1,700 mg/kg 飼料 以下の投与群では、投与に起因する変化はみられなかった。（参
4 照34） [モランテル酒石酸モランテルの毒性試験の概要 1992]

5 食品安全委員会 肥料・飼料等専門調査会は、6,900 mg/kg 飼料 投与群でみられた
6 体重増加抑制の所見に基づきがみられたことから、本試験における NOAEL をは、酒
7 石酸モランテルとして 1,700 mg/kg 飼料（雄：89.6 mg/kg 体重/日、雌：95.6 mg/kg
8 体重/日）と判断し考えられた。

11 表 48 亜急性毒性試験（ラット、酒石酸モランテル）における毒性所見

用量 mg/kg 飼料	雄	雌
27,500 以上	全例死亡 被毛粗剛造、削瘦 全身性の消耗及び諸器官臓器の萎縮性変化	全例死亡 被毛粗造剛、削瘦 全身性の消耗及び諸器官臓器の萎縮性変化
6,900 以上	摂餌量の減少、体重増加の抑制 諸臓器の絶対重量の減少及び相対重量の増加	摂餌量の減少、体重増加の抑制 諸臓器の絶対重量の減少及び相対重量の増加
1,700 以下	所見なし	所見なし

12 [中山専門委員修文]

13 [井出専門委員修文]

＜事務局より＞

毒性所見（黄色ライン部分）は、表にまとめ、主語の明確化を行いました。

15 ⑤ 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ、クエン酸モランテル、経口投与）

16 イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 匹/群）を用いたクエン酸モランテルの 6 か月間経口投
17 与（5、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日、対照として乳糖投与群(40 mg/kg 体重/日)を設
18 定、ゼラチンカプセル、40 mg/kg 体重/日投与群及び対照群は 1 日 2 回に分与、その
19 他の群は 1 日 1 回投与）による亜急性毒性試験が実施された。

20 本試験でみられた毒性所見を表 49 に示した。

21 試験期間中に死亡例はみられなかった。

22 一般状態では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、雌雄ともに下痢、軟便、嘔吐又は
23 流涎がみられた。下痢及び軟便は対照群でもみられたが、発生頻度は低かった。20
24 mg/kg 体重/日以上投与群では、発生頻度は低い呼吸数の減少、呼吸の粗大及び瞬膜
25 の弛緩がみられた。

26 体重は、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、投与 11 週以降に体重増加の抑制傾向
27 がみられた。

28 飼料摂取量では、投与に起因する差影響は認められなかった。 [井出専門委員修文]

尿検査及び血液学的検査では、雌雄ともに各投与群と対照群の間に差は認められず、試験期間を通じて投与に起因する変化はみられなかった。

血液生化学的検査では、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 40 mg/kg 体重/日投与群の雌の各 1 例で、対照と比較して ALT の軽度上昇がみられたが、AST、ALP 及び T.Bil の上昇はみられず、LDH にも変化はみられなかった。また、試験期間中に ALT が正常の範囲に回復した例がみられ、ALT の上昇は一過的で偶発的な変化と考えられた。

剖検、臓器重量及び病理組織学的検査結果、臓器重量では、投与に起因する異常毒性所見は認められなかった。参照 12) [中山専門委員修文][モランテル Pfizer 提出 <略>]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、10 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐又は流涎等の所見に基づき、本試験における NOAEL をクエン酸モランテルとして 5 mg/kg 体重/日（モランテルとして 2.6 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 49 亜急性毒性試験（イヌ、クエン酸モランテル）における毒性所見

用量 mg/kg 体重	雄	雌
20 以上	呼吸数の減少、呼吸の粗大及び瞬膜の弛緩	呼吸数の減少、呼吸の粗大及び瞬膜の弛緩
10 以上	下痢、軟便、嘔吐又は流涎	下痢、軟便、嘔吐又は流涎
5 以下	所見なし	所見なし

[井出専門委員修文]

（２）ピランテル

① 1 か月間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）①<参考資料¹⁰> 年次不明

ラット（SD 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの 30 日間混餌投与（0、50、250 又は 500 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、17、87 又は 173 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

投与群及び対照群ともに WBC の増加がみられたが、他の検査項目（Hb、RBC 及び血液像）及び尿検査では全て正常の範囲内であった。

剖検では、肺気腫及び水腎症が散発的にみられ、1 例に右心弁膜の線維化がみられたが、それ以外では変化はみられなかった。

病理組織学検査では、50 mg/kg 体重/日投与群で、下垂体前葉の類洞に僅かな拡張がみられた（4/10 例、雌雄不明）が、それ以外の投与群では投与に関連する病理組織学的変化はみられなかった。（参照 14) [井出専門委員修文][ピランテル Pfizer 提出 p44-46]

<井出専門委員>

参考資料とする理由をもう少し詳細に書いたほうがよいのではないかと思います。

¹⁰ 実施状況等詳細が不明であることから、詳細が不明であることから、参考資料とした。

→＜事務局＞概要資料のみというところで記載ぶりを修正しました。

② 1 か月間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）②

1971 年

ラット（SD 系、雌雄各 15 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（10w/v%水性懸濁液）の 1 か月間経口投与（0（精製水）、500、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、173、347 又は 1,041 mg/kg 体重/日））による亜急性毒性試験が実施された。120 例中 3 例が死亡したが、投与過誤によるものであった。

一般状態では、特記すべき異常変化~~井出専門委員修文~~はみられなかったが、投与する薬液量が多~~かったため~~、投与後に嘔吐様症状を呈する例がみられた。

体重、摂餌量、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査並びに病理解剖では投与に起因する異常な所見はみられず、投与に起因する異常はみられなかった。

臓器重量でもは、異常な投与に起因する変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、限局性肺炎を示す病変（肺胞壁の肥厚、充血、気管支周囲リンパ組織の増生~~気管支付近のリンパ節~~~~井出専門委員修文~~の増殖、及び病巣付近の組織の一部が気腫状を呈した）、がみられたが、両群間で発生頻度及び変化の程度に差はみられなかった。肝臓でクッパー細胞活性動員像及び肉芽腫様病巣がみられたが、感染があつたことを示唆するものと考えられ、投与に起因する変化ではなかった。脾臓では投与群及び対照群ともに、うっ血がみられ、腎臓では両群ともに腎結石がみられたが、投与との関連はみられなかった。その他の臓器についても特に異常な所見はみられず、投与に起因する影響はみられなかった。（参照 14）~~ピランテル Pfizer 提出 p283：薬事資料 11②~~~~井出専門委員修文~~

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において、投与による異常毒性影響~~井手専門委員のコメントに基づき修正~~がみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 3,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 1,041 mg/kg 体重/日）と判断した。

＜事務局より＞

体重等における異常所見でない所見の説明をコンパクトに整理しました。一方、何かしら異常はみられたが、投与に関係ないと思われる所見は、本試験の結果が最高用量で NOAEL を設定していることを考慮し、残しています。

調査会の見解については、てにをは・設定→判断といった修正をし、反映させています。

以下、同様の整理を行いました。

③ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）①

1966 年

ラット（雌雄各 30 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの 13 週間混餌投与（0、100、300 又は 600 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、34.7、104 又は 208 mg/kg 体重/日¹¹⁾）による亜急性毒性試験が実施された。

¹¹ EMEA 評価書（参照 5）では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

本試験の毒性所見を表 50 に示した。

各投与群における死亡数は、雌雄あわせてそれぞれ 1、2、3 及び 0 匹であった。

投与開始後 1 か月 までに、対照群を含む全群の多数の動物に、ヘモバルトネラの急性感染による被毛失沢・粗剛及び運動性低下をとまなう体調の悪化がみられた。しかし、試験後半には回復し、投与に起因する変化はみられなかった。

眼科検査、尿検査、血液学的検査及び血液化学的検査には投与に起因する変化はみられなかった。 中山専門委員修文

病理解剖並びに病理組織学的検査では、対照群の動物を含む多数の動物に慢性呼吸器疾患が確認されたが、投与に起因する 異常影響はみられなかった。

なお、本試験では、投与 2 又は 13 週間後に 600 mg/kg 体重/日投与群の血中ピランテル濃度が比色法により測定されたが、ピランテルは検出されなかった (LOD: 1 µg/mL)。

(参照 14、6、16) 中山専門委員修文 ピランテル Pfizer 提出 p47, 87 ピランテル EMEA1997 ピランテル Pfizer to CVMP1992p373

EMA は、35 及び 105 mg/kg 体重/日投与群において、Cl⁻ 及び Glu に有意な低下がみられたが、最高用量の 208 mg/kg 体重/日投与群では、これらの影響は認められなかったとしている。しかしながら、208 mg/kg 体重/日投与群の血中にピランテルが検出されなかったことから、本試験から結論を導くことはできなかったと判断している。(参照

6) ピランテル EMEA1997

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、600 mg/kg 体重/日投与群で体重増加 減少抑制 井出専門委員修文 がみられたことから、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 104 mg/kg 体重/日) と判断した。

表 50 亜急性毒性試験 (ラット、パモ酸ピランテル) における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
600	体重増加 <u>量の減少抑制</u>
300 以下	所見なし

井出専門委員修文

<事務局より>

井出専門委員から、体重増加量の減少→体重増加抑制 としてはどうかのご提案がありました。過去の表現としては、どちらもありますが、最近では体重増加抑制のほうが多いよう思われるところ、以下、体重増加量の減少は、抑制と修正しております。

④ 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、パモ酸ピランテル) ②

1971 年

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群、剖検検索数は 10 匹/群) を用いたパモ酸ピランテル (10w/v% 水性懸濁液) の 13 週間経口投与 (0 (精製水)、500、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、173、347 又は 1,041 mg/kg 体重/日)) による亜急性毒性試験が実施された。投与は週 6 日行われた。

120 例中 13 例が死亡したが、投与過誤によるものとされた。

一般状態では、特記すべき異常変化~~井出専門委員修文~~はみられなかったが、投与薬液の容量が大きいことに起因すると考えられる嘔吐様所見~~を呈する例が見られた。~~~~[中山専門委員修文]~~

体重は、500 mg/kg 体重/日投与群の雄で対照群に比べて増加傾向がみられたが、その他の投与群では対照群との間で有意な差はみられなかった。

摂餌量、尿検査、血液学的検査及び血液生化学検査では、投与に起因する異常~~な~~所見~~井出専門委員修文~~はみられなかった。

試験実施者は、病理解剖並びに病理組織学的検査時にみられた各種臓器及び組織の絶対及び相対重量の変動変化並びに散見される軽度の組織所見は、対照群にもみられ、投与群並びに投与量との相関性はなかったことから、毒性学的意義に乏しく、投与に起因する変化とは考えられなかったとしている。(参照 14) [ピランテル Pfizer 提出 p303-314] [中山専門委員修文]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において、投与による異常毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 3,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 1,041 mg/kg 体重/日）と判断した。

<事務局より>

最後の調査会の判断部分で、「投与による異常がみられなかった」について、井手専門委員から、「起因する変化」としてはどうかとのご提案がありました。毒性的な意味のある変化ではないと考えられる有意差のある変化自体はあることから、「毒性影響がみられなかった」としました。

⑤ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、酒石酸ピランテル）①

1965 年

ラット（雌雄各 25 匹/群）を用いて酒石酸ピランテルの 13 週間混餌投与（0、0.02、0.2、2 又は 20 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、0.012、0.12、1.2 又は 11.6 mg/kg 体重/日））による亜急性毒性試験が実施された。

対照群を含む全群で死亡例がみられたが、体重では、対照群と投与群とで有意な差はみられなかった。摂餌量は、試験期間を通して全般的に対照群より投与群の方が多かった。

眼科検査、血圧、心拍数、心電図及び血液学的検査では、投与に起因する異常影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、投与開始 4 週間以内に軽度で用量依存的なアルカロシスが生じ、代償的機能の発動に伴う関連する生理的変化もが生じたと考えられたが、これらの変化の全てを論理的に説明するのは困難であった。尿検査では、雌での全投与群の pH が 13 週間後まで高値を示した。尿素及び血清タンパク質の変化は、酸-塩基平衡（the acid-base systems）の影響に関連したものと考えられたが、13 週間後の低用量および中用量群におけるトランスアミナーゼ値の低下については毒性学的意義の説明は困難であった。

投与開始 4 及び 13 週間後に実施された病理解剖及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

1 以上のように、血液生化学的検査及び尿検査において、軽度の用量依存的なアルカ
2 ローシスを示す変化がみられたが、肝臓及び腎臓の機能における毒性影響の徴候はみ
3 られなかった。中山専門委員修文 (参照 14、6、16) [ピランテル Pfizer 提出 p119-130 :

4 III. Subacute Studies -a. -1][ピランテル EMEA1997][ピランテル Pfizer to CVMP1992]

5 EMEA は、生化学的パラメータ (CO₂ 含量及び ALP) の変動に毒性学的意義はな
6 く、12 mg/kg 体重/日まで有害作用影響は報告されみられなかったと報告している。

7 (参照 6) [ピランテル EMEA1997] 井出専門委員修文

8 食品安全委員会動物用専門調査会は、明らかな毒性を示唆する投与の影響がみられ
9 なかったことから、本試験における NOAEL を、最高用量の 20 mg/kg 体重/日 (ピラ
10 ンテルとして 11.6 mg/kg 体重/日) と判断した。中山専門委員修文

12 ⑥ 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、酒石酸ピランテル) ②<参考資料¹²> 1966 年

13 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験において、毒性所見がみられなかったこと
14 から、ラット (Wister 系、雌雄各 25 匹/群) を用いて酒石酸ピランテルの 13 週間混
15 餌投与 (0 又は 200/400 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、116/232 mg/kg 体重/
16 日)) による亜急性毒性試験が実施された。被験薬剤投与群には、投与開始後 8 週間は
17 200 mg/kg 体重/日を投与し、残りの 5 週間は 400 mg/kg 体重/日を投与した。死亡例
18 は全て投与開始 4 週間後までにみられたが (雌雄合計で投与群: 5 例、対照群: 7 例)、
19 対照群と投与群との間に有意な差はなかった。

20 投与開始 9 週以降の投与量増量後 2 週目に軽度の倦怠徴候 (被毛の汚れ (starting
21 fur、staining fur の誤記と考えられる) 及び軽度の円背位) がみられたが、試験終了時
22 までに正常状態に回復した。

23 雄の体重について増加量は、試験初期の 8 週 (投与量 200 mg/kg 体重/日) におい
24 て増加量は対照群を少し下回り、その増量後はやや減少したが、2 週間後には再び上
25 昇し、13 週間後での平均体重は対照群より約 53 g 少なかった減少した。雌ではへの影
26 響はほとんどみられなかった。摂餌量は、雄で顕著な減少がみられた。

27 神経反射は正常で、眼科検査では異常はみられなかった。

28 投与開始 8 及び 13 週間後での尿検査では、毒性所見はみられなかった。

29 血液学的検査では、試験前及び試験開始 4 週間後の多くの動物が、ヘモバルトネラ
30 様感染症の急性期の徴候を示した。

31 血液生化学的検査では、13 週間後における BUN の軽度の上昇及び ALT の上昇がみ
32 られた。

33 心血管系パラメータについては、対照群と投与群との間に差はみられなかった。

34 剖検及び病理組織学的検査では、対照群及び投与群の両群において、間質性肺炎、
35 肝門脈域の円形細胞浸潤、甲状腺の微細変化及び散発的な腎障害が観察された。4 週
36 時点の検査では、投与群の 1 例に、心筋炎、肝細胞壊死、精巣萎縮や肺炎を含む多く
37 の異常がみられたが、これはウイルス感染の結果であり、投与による影響ではないと
38 考えられた。13 週時点の検査では、投与群 20 例中 7 例の肝臓で、中間帯肝細胞の

¹² 投与群が 1 用量のみであり、試験途中で投与量を変更していることから、参考資料とした。

細胞質崩壊を伴う中間帯肝細胞の肥大がみられた。

臓器重量では、投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量が投与対照群に比べ有意に高かった。[中山専門委員修文] (参照 14、16) [ピランテル Pfizer 提出 p131: III. Subacute Studies a. -2] [ピランテル Pfizer to CVMP1992p. 10]

⑦ 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの 1 か月間経口投与（0、50、250 又は 500 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、17.3、86.7 又は 173 mg/kg 体重/日）カプセル入り）による亜急性毒性試験が実施された。

本試験における毒性所見を表 51 に示した。（参照 14）[ピランテル Pfizer 提出 p53]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、50 mg/kg 体重/日以上投与群で下痢がみられたことから、本試験における NOAEL は設定できず、LOAEL を 50 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 17.3 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 51 亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/ 日)	雄	雌
500	・ 体重減少(1/4) ・ AST(1/4)及び ALT(2/4)の上昇 ・ 肝臓に水腫変性及びグリコーゲン 欠乏を伴う乾酪性壊死巣 (1/4 例)	・ 体重減少(3/4) ・ AST(2/4)、ALT(3/4)及び ALP(2/4) の上昇 ・ 肝臓に水腫変性及びグリコーゲン 欠乏を伴う乾酪性壊死巣 (3/4 例)
250 以上	・ 嘔吐、下痢、振戦 ・ AST(1/4)及び ALT(2/4)の上昇	・ 嘔吐、下痢 ・ AST(2/4)、ALT(3/4)及び ALP(1/4) の上昇 ・ 肝臓に水腫変性及びグリコーゲン 欠乏を伴う乾酪性壊死巣(2/4)
50 以上	・ 散発的な下痢	・ 散発的な下痢

⑧ 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル）

1966 年

イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの 13 週間経口投与（0、100、300 又は 600 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、34.7、104 又は 208 mg/kg 体重/日¹³）、カプセル入り）による亜急性毒性試験が実施された。投与は週 5 日行われ、600 mg/kg 体重/日投与群については投与量を午前及び午後の 2 回に分割して投与した。

毒性所見を表 52 に示した。

試験期間中に死亡例はなかった。一般状態では、体重については、投与による影響はみられなかった。神経反射は正常で、尿検査及び眼科検査では異常はみられなかった。病理組織学的検査では、投与に起因する変化はなかった。

¹³ EMEA 評価書（参照 6）では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

本試験では、投与 2.5、4 及び 11.5 週間後に 600 mg/kg 体重/日投与群の血中ピランテル濃度が比色法により測定されたが、ピランテルは検出されなかった (LOD : 1 µg/mL)。 (参照 14、6、16) [ピランテル Pfizer 提出 p59, 99] [ピランテル EMEA1997p340: EMEA -10] [ピランテル Pfizer to CVMP1992p. 10] EMEA は、300 mg/kg 体重/日以上投与群で AST 及び ALT の上昇がみられたことから、NOEL を 100 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 35 mg/kg 体重/日) と設定した。 (参照 6) [ピランテル EMEA1997p340]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、300 mg/kg 体重/日以上投与群で AST 及び ALT の上昇並びにリンパ球増加症数増加がみられたことから、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 34.7 mg/kg 体重/日) と判断した。

井出専門委員修文

表 52 亜急性毒性試験 (イヌ、パモ酸ピランテル) における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄
600	・ AST 及び ALT の上昇(2/4)
300 以上	・ 軟便 ・ リンパ球数増加 ・ AST 及び ALT 上昇(3/4)
100	所見なし

⑨ 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、酒石酸ピランテル) ①

1965 年

イヌ (ビーグル種、雌雄 4 匹/群) を用いた酒石酸ピランテルの 13 週間経口投与 (0、0.02、0.2、2 又は 20 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、0.012、0.12、1.2 又は 11.6 mg/kg 体重/日)、ゼラチンカプセル) による亜急性毒性試験が実施された。

本試験の毒性所見を表 53 に示した。

試験期間中に死亡例はなく、20 mg/kg 体重/日投与群で下痢及び軟便が断続してみられた。

体重は、当初 3 週間では用量依存的な減少傾向がみられたが、その傾向は試験終了までに消失した。

神経反射は正常、眼検査、尿検査及び髄液検査では投与に起因する変化はみられなかった。

心血管系のパラメータ及び血液学的検査並びに血液生化学検査には、投与に起因する変化はみられなかった。0.02 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で、8 及び 13 週に WBC の上昇がみられたが、13 週に実施された病理組織学的検査により慢性腎盂腎炎の急性期との関連が裏付け判定された。 [中山専門委員修文]

血液生化学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

病理解剖及び病理組織学的検査において、投与に起因する変化はみられなかった。

(参照 14、6) [ピランテル Pfizer 提出 p151: 薬事資料 8-(1)] [ピランテル EMEA1997p341]

EMEA は、ピランテルとして 12 mg/kg 体重/日の酒石酸塩を投与しても、投与による影響はみられなかったとしている。 (参照 6) [ピランテル EMEA1997p340: EMEA -

19]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、20 mg/kg 体重/日投与群で一般状態の異常（下痢及び軟便）がみられたことから、本試験の NOAEL を 2 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 1.2 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 53 亜急性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雌雄
20	下痢及び軟便
2 以下	所見なし

⑩ 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル）②<参考資料¹⁴>

1966 年

先に実施されたイヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験において、下痢、軟便以外の毒性影響がみられなかったことから、イヌ（ビーグル種、雌雄各 3 匹/群）を用いて酒石酸ピランテルの 13 週間経口投与（0、又は 50～75 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、28.9～43.4 mg/kg 体重/日）、カプセル入り）による亜急性毒性試験が実施された。投与は週 5 日行われ、投与量を午前及び午後の 2 回に分割して投与した。剖検及び病理組織学的検査は、投与開始 4 週後（雌雄各 1 匹/群）及び 13 週後（残りの動物）に実施された。

最初当初 井出専門委員修文 75 mg/kg 体重/日を投与したが、試験開始 3.5 週間後に投与群の雄 1 例が呼吸及び心不全を呈して死亡したことから、4 週の計画殺検査後の 5 週間は 50 mg/kg 体重/日を投与した。その後、7 週時に 60 mg/kg 体重/日 へのに増量を試みたが、虚脱や正向反射の部分的消失等の重篤な症状が再現したため断念した。 9 週以降 75 mg/kg 体重/日に徐々に増量し、最後の 3 週間はこの投与量を維持した。

投与群では、試験開始後の数週間に、軽度の嘔吐及び下痢がみられた。また、投与後 0.5～2 時間に、流涎及び悪心、呼吸抑制、瞬膜弛緩、運動失調に関連した四肢硬直等がみられたが、投与 2 時間後までにほぼ正常に回復した。

体重、眼科検査、尿検査、血液学的検査及び心血管系パラメータでは、投与に起因する影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、投与群において、ALT 及び AST の上昇がみられたが、対照群との間に有意な差はみられなかった。

病理組織学的検査では、13 週の投与群（3 例）に腎臓ヘンレ係蹄の尿細管上皮に多数の脂肪滴の蓄積を特徴とする尿細管性腎炎がみられた。（参照 14、16）[ピランテル Pfizer 提出 p163][ピランテル Pfizer to CVMP1992p373] [中山専門委員修文] [今井専門委員・吉田専門参考人修文]

¹⁴ 投与群が 1 用量のみであり、試験途中で投与量を変更していることから、参考資料とした。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) モランテル

① 2年間慢性毒性試験（イヌ、酒石酸モランテル、経口投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4～5 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの 2 年間経口投与（0、2、10 又は 20 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、1.2、6.0 又は 12 mg/kg 体重/日）、ゼラチンカプセル）による慢性毒性試験が実施された。投与開始 1 年後に 10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 頭が安楽死処置され検査された。

本試験においてみられた毒性所見を表 54 示した。

10 mg/kg 体重/日投与群で、投与 473 日後に雌 1 頭の死亡例がみられた。

一般症状では、10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐がみられ、20 mg/kg 体重/日投与群では瞬膜の弛緩及び四肢の協調運動障害がみられた。井出専門委員修文

体重、摂餌量及び飲水量の測定並びに眼検査では、投与に起因する毒性影響は認められなかった。中山専門委員修文

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因する変化は認められなかった。

投与開始 1 年後の中間時点における剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する変化はみられず、臓器重量は全て正常の範囲内であった。

投与開始 2 年後の最終剖検及び病理組織学的検査で、投与に起因する変化はみられなかったが、臓器重量では、20 mg/kg 体重/日投与群の肝臓及び副腎の絶対及び相対重量において有意な増加がみられた。（参照 3、4、5、33、35）[[モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005][モランテル Pfizer to CVMP1992（略）][モランテル豪州（略）]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、10 mg/kg 体重/日投与群でみられた嘔吐の所見に症状がみられたことから、本試験における NOAEL を 2 mg/kg 体重/日（モランテルとして 1.2 mg/kg 体重/日）と判断した。中山専門委員修文

表 54 慢性毒性試験（イヌ・酒石酸モランテル）における毒性所見

用量 mg/kg 体重/日	所見
20 以上	瞬膜の弛緩・四肢の協調運動障害・ <u>肝臓及び副腎の絶対及び相対重量増加</u>
10 以上	嘔吐
2	所見なし

井出専門委員修文

② 2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

ラット（CD 系、雌雄各 35～40 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの 2 年間混餌投与（0、2、20 又は 50 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、1.2、12 又は 30 mg/kg 体重/日））による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与開始 52 週間後に中間時点で検査を行い、104 週間後に全ての生存ラットについて検査を行った。

死亡率については、投与開始 52 週間まで投与による影響はみられなかった。その後の試験期間では、投与群の方が対照群に比べ生存率がやや高い傾向がみられ、とく

1 に 50 mg/kg 体重/日投与群で顕著であった。 [中山専門委員修文]

2 本試験でみられた毒性所見を表 55 に示した。

3 一般状態では、投与に起因する異常変化はみられなかった。 [井出専門委員修文]

4 摂餌量は、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で減少（対照群の 91 %）がみられた。飲水
5 量にでは、投与による影響はみられなかった。食餌転換効率は、50 mg/kg 体重/日投
6 与群の雌で低下がみられた。

7 体重増加量は、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で、投与開始時から対照群と比較して
8 少なく減少がみられ、摂餌量の減少及び食餌転換効率の低下との関連が示唆された。
9 20 mg/kg 体重/日投与群の雌では、投与開始 1 年後以降に体重増加量の減少がみられ
10 たが、2 mg/kg 体重/日投与群の雌ではみられず対照群と同様であった。雄では投与に
11 よる影響は認めみられなかった。

12 血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与に起因する変化は認めみら
13 れなかった。

14 剖検では、死亡例並びに投与 52 及び 104 週間後に安楽死処置された動物のいずれ
15 においても投与に起因する年齢とともに増加したと変化はみられなかった。 [井出専門委
16 員のコメントに基づき事務局にて修文]

17 臓器重量では、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、心臓の絶対重量の用量依存的
18 な減少が認めみられた。絶対重量及び相対重量において、対照群に比べて有意な差が
19 単発的にみられる臓器があったが、投与による影響とは考えられなかった。

20 病理組織学的検査では、非腫瘍病変及び腫瘍病変ともに投与に起因する影響は認め
21 みられなかった。腫瘍発生については、良性肝細胞腫瘍（対照群を含む各群の雄で 1
22 ～2 例）及び下垂体腺腫（対照群を含む各群で、雄：7～13 例、雌：16～21 例）がみ
23 られたが、本系統のラットでは自然発生する頻度の範囲内であった。雄で乳腺線維腺
24 腫が雄でわずかにみられ（対照群及び投与群で 1～2 例）、雌では対照群を含む各群で
25 乳腺線維腺腫（15～22 例）及び乳がん（3～5 例）がみられたが、用量依存性はみら
26 れず投与に起因する影響とは考え認められなかった。その他の腫瘍もみられたが、発
27 生数が少なく自然発生の頻度の範囲内であった。 [中山専門委員修文]

28 EMEA は、モランテルの化学構造に structural alert がなく、変異原性を示す報告
29 もないこと、また、腫瘍の発生率に用量相関性がないこと。 [井出専門委員修文] から、
30 更なる発がん性試験の必要はないとしている。（参照 3、4、5、33、35、13） [モラン
31 テル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005][モランテル
32 Pfizer to CVMP1992（略）][モランテル豪州（略）][モランテル FDA1985]

33 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で体重増
34 加の抑制がみられたことから、本試験における NOAEL は、を、酒石酸モランテルと
35 して 2 mg/kg 体重/日（モランテルとして 1.2 mg/kg 体重/日）と考えられた判断した。

36 本試験において、投与に起因する腫瘍の発生はないと考えられた。

表 55 慢性毒性試験（ラット、酒石酸モランテル）における毒性所見

用量 mg/kg 体重/日	雄	雌
50	所見なし	食餌量・食餌 転換 効率の低下
20 以上		体重増加量の低下
2		所見なし

井出専門委員修文

<事務局より>

毒性所見を表にまとめました。

専門調査会の見解について、主語を明確化しました。

<井出専門委員より>

[モランテル EMEA1998]や[モランテル EMEA2004]の原文では、No significant dose-related trend in tumour incidence was noted and the absence of any structural alerts in the chemical structure of morantel and the lack of a mutagenic response indicated that further carcinogenicity studies were not warranted. とありますので、「腫瘍の発生率に用量相関性がないこと」のような記載を追加してもよいかと思いました。

→<事務局>ピランテルの試験追加に関連し、ロジック強化につながることから、追加しました。

（２）ピランテル

① 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、酒石酸ピランテル）

1967 年

ラット（CFE 系、雌雄各 25 匹/群）を用いた酒石酸ピランテルの 93 週間混餌投与（~~0~~、5、50 又は 200 mg/kg 体重/日-（ピランテルとして 0、2.9、28.9 又は 116 mg/kg 体重/日¹⁵）~~）~~による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与 26、52、87 及び 93 週間後に中間検査を行った。

本試験でみられた毒性所見を表 56 に示した。

試験期間中に各群で死亡例が、特に 65～93 週に多くみられたが、投与量との関連性はみられなかった。

血液生化学的検査は、実施されなかった。

眼科検査及び剖検では、投与に起因する変化はみられなかった。病理組織学的検査では、50 mg/kg 体重/日以上投与群で、肝細胞中に褐色顆粒状物質（リポフスチン）がみられた。（参照 14、6、16）[ピランテル Pfizer 提出 p181][ピランテル EMEA1997][ピランテル Pfizer to CVMP1992]

EMEA は、体重増加量の減少抑制井手専門委員修文、貧血を示す血液学的検査値の変化及び臓器重量の変化に基づき、NOEL を 5 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 3 mg/kg 体重/日）と設定した。腫瘍発生率に用量相関的な増加はみられなかったが、1

¹⁵ EMEA 評価書（参照 6）では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

群当たりの動物数が少ないこと、投与期間が短いこと及び被験動物の生存率が不十分であったことから、本試験は発がん性の評価には不適當であると判断した。(参照 6)

[ピランテル EMEA1997] **中山専門委員修文**

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において、50 mg/kg 体重/日以上投与群に体重増加量の一過性の減少、RBC 減少がみられたことから、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 2.9 mg/kg 体重/日) と判断した。本試験では、1 群当たりの動物数が少なく、死亡率が高かったことから、発がん性を評価することはできなかった。

表 56 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験の毒性所見 (非腫瘍性病変)

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
200	- 全身状態の悪化 (粗毛及び尾の汚れ)、体重増加量の減少、摂餌量の減少、飼料効率の低下 - 暗色尿 - 脾臓の絶対及び相対重量の増加 (26 週のみ) - 細胞の代謝亢進によると考えられる肝細胞の細胞質内リポフスチン沈着	- 全身状態の悪化 (粗毛、尾の汚れ、一過性の脱毛)、体重増加量の減少、摂餌量の減少、飼料効率の低下 - 暗色尿 - 脾臓の絶対及び相対重量の増加 (52 週のみ) - Hb 減少 (24 及び 52 週のみ) - 細胞の代謝亢進によると考えられる肝細胞の細胞質内リポフスチン沈着
50 以上	- 体重増加量の一過性の減少 (試験開始 26 週間) - RBC 減少 (24 週のみ) - Hb 減少 (52 週のみ) 87 及び 93 週：数例に肝細胞の細胞内リポフスチン沈着	- 体重増加量の一過性の減少 (試験開始 26 週間) - RBC 減少 (24 週のみ) 87 及び 93 週：数例に肝細胞の細胞内リポフスチン沈着
5	所見なし	所見なし

[山口専門委員のコメントを踏まえて修正]

[井手専門委員のコメントを踏まえて修正]

＜事務局より＞

前回 (100 回) の審議で、リポフスチン沈着は毒性所見としないとされたことから、表の記載から削除し、及び本文の整備を行いました。

＜山口専門委員より参考資料の同一箇所コメント＞

表について、途中経過を整理しました。

	雄	雌
26 週	200 mg/kg 群：絶対及び相対重量のみ高値 (有意差あり)	
52 週	200 mg/kg 群：相対重量のみ高	200 mg/kg 群：相対及び絶対重量

	値（有意差あり）	とも高値（有意差あり）
87 週	200 mg/kg 群：相対重量のみ高値傾向（有意差なし）	全投与群：相当及び絶対とも高値傾向（少数例のため有意差なし）
93 週		200 mg/kg 群：相対重量のみ高値傾向（少数例のため有意差なし）

本試験では体重増加抑制がみられているため、相対重量のみの高値は毒性とは言い切れないところもあります。また、52 週及び 93 週の値をみる限り 87 週の雌の対照群は、絶対重量が特別低いため、全投与群が高値のように見えると感じました。

よって、中間検査の結果も踏まえて記載するのであれば、雌のみに「200mg/kg 群：絶対及び相対重量の増加」が良いと思います。

<井手専門委員より参考資料の同一箇所のコメント>

NOAEL の根拠となる貧血に係る所見として Hb 減少の所見も取られていましたので（厚 2_ファイザー資料 9（ラット 93 週）、Hb 減少も根拠としてよいのではないかと考えました

② 2 年間慢性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル）

1967 年

イヌ（ビーグル種、雌雄各 6 匹/群）を用いた酒石酸ピランテルの 2 年間の経口投与（0、5、25 又は 50 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、2.9、14.5 又は 28.9 mg/kg 体重/日¹⁶）、カプセル入り）による慢性毒性試験が実施された。投与は週 5 日行われた。50 mg/kg 体重/日投与群についてでは、早期の投与で 1 頭の死亡がみられが、50 mg/kg 体重/日を投与した直後に死亡したことから、直ちに別の動物に替え、その後は投与量を午前及び午後の 2 回に分割して投与した。投与開始 6 か月後及び 1 年後に中間検査（雌雄各 2 匹/群/時点）を行った。

本試験でみられた毒性所見を表 57 に示した。[中山専門委員修文]

体重及び摂餌量では、投与に起因する影響はみられなかった。眼科検査、尿検査及び血液学的検査では、異常はみられなかった。血液生化学検査では、血清 ALT の軽度な上昇、また肝臓重量について軽度な増加がみられたが、その他病理解剖及び病理組織学的検査では、投与に起因する異常はみられなかった。（参照 14、6、16）[ピランテル Pfizer 提出 p231][ピランテル EMEA1997][ピランテル Pfizer to CVMP1992]

EMA は、25 mg/kg 体重/日以上投与群における肝臓重量及び血清 ALT の上昇に基づき、NOEL を 5 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 3 mg/kg 体重/日）と設定した。

（参照 6）[ピランテル EMEA1997]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、25 mg/kg 体重/日以上投与群における肝臓重量及び血清 ALT の増加については、イヌでは個体差がみられること、病理所見

¹⁶ EMA 評価書（参照 6）では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

において肝臓への影響がみられなかったことから毒性所見とはせず、25 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた一般状態への影響（嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩等）がみられたことからに基づき、本試験の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 2.9 mg/kg 体重/日）と判断した。井手専門委員のコメントに基づき事務局にて修正

表 57 2 年間慢性毒性試験の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
25 以上	・ALT の軽度の上昇 ・嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩、鎮静沈鬱及び散発的な黄色半固形状便	・ALT の軽度の上昇 ・嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩、鎮静沈鬱及び散発的な黄色半固形状便
5	所見なし	所見なし

[中山専門委員修文]

＜事務局より＞

第 100 回調査会で、肝重量の変化を伴わない ALT の軽度な上昇について、EMEA では NOAEL の根拠としているが、イヌではばらつきがあること、また、詳細なデータもないことから NOAEL の根拠とはしないとされました。これについて、井出専門委員から以下のコメントがありました。

＜井出専門委員＞

EMEA で NOEL の根拠とされているが、評価書で ALT の上昇を所見としてとらない理由について記載しないのでしょうか。

→＜事務局＞追記しました。

③ ピランテルの発がん性試験について

EMEA は、ラットを用いた試験のデータが不足していること及びイヌでは 2 年間の試験では発がん性を適正に評価できないことから、これらの試験からピランテルの発がん性を評価することは適当でないとしている（参照 6）ピランテル EMEA1997。

一方で、2019 年に EMA は、イヌ用のピランテル混合製剤（内部・外部抗寄生虫薬）の評価書におけるパモ酸ピランテルの発がん性試験に関し、ピランテルの発がん性を評価するために利用できないが、変異原性がないことから、発がん性に関する試験は必要ないと解釈している（参照 36）。ピランテル EMA イヌ用合剤 2019

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、ピランテルの発がん性については、動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないこと遺伝毒性について懸念がないと考えられること[遺伝毒性の結果を踏まえて修文]、各種毒性試験において発がん性を懸念する知見が得られていないこと、類縁物質であるモランテルは発がん性は有しないと判断されること及び EMA において発がん性試験は必要とないとされていることから、ピランテルが動物用医薬品

1 として適切に使用された場合において、特に懸念は生じないと判断した。[中山専門委
2 員修文]
3

＜事務局より＞

中山専門委員から

各種毒性試験において発がん性を懸念するに関する知見が得られていないこと、

と御修文をいただいたところですが、発がん性試験がない（発がん性に関する具体的な知見がない）ことは踏まえた上で、（具体的には前発がん性病変がないとまでは言えないものの）発がん性を懸念する所見がないということは、記載できるのではないかということで「懸念する知見が得られていない」としていたところですが、元に戻してもよろしいでしょうか。

＜中山専門委員より＞

ご提案通りで結構です。

4 7. 生殖発生毒性試験

5 (1) モランテル

6 ① 3 世代生殖毒性繁殖試験（ラット、酒石酸モランテル、混餌投与）＜参考資料¹⁷＞

7 ラット（CD 系、アルビノ、雄 10 匹/群、雌 20 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの
8 592 日間混餌投与（0、1、2.5 又は 5 mg/kg 体重/日）による 3 世代生殖毒性試験が実
9 施された。

10 親動物の総死亡率は 2.89 % であり、性別、投与量及び世代に関わらず高くなかった。
11 対照群では、先天性の心臓疾患によると考えられる死亡が 1 例みられた。投与群では、
12 事故による 2 例及び投与と無関係な病変の 2 例を除き、死亡例は主に比較的若い動物
13 （平均 50 日齢）でみられた。これらの死亡例は、投与群の動物の 1.8 % に過ぎなかつ
14 たが、酒石酸モランテルに対する若年ラットの感受性がわずかに高いと考えられた。

15 児動物では、離乳前に死亡する例が投与量又は世代を問わず高値を示し、
16 ~~の動物で多数の死亡例がみられた。~~死亡率は対照群を含む各世代（F₁（A、B）、F₂（A、B）及び
17 F₃（A、B））の平均値で 22～78 % であった。同様の変化死亡率は、他の薬剤（成長促
18 進剤 2 剤、駆虫剤 1 剤）を用いて実施された 3 世代試験でも観察されたものと同様で
19 あった。これらの試験はいずれもこの死亡例の原因に関する仮説のうち、最も
20 可能性の高いものは、粉状粉末飼料を用いていることから、粉末飼料の使用摂餌によ
21 り児動物の胃腸及び呼吸器系に変化が引き起こされた結果、感染などのような環境
22 要因に対する抵抗力が低下したことによる可能性が高いと考えられた。

23 妊娠期間、同腹児数及び児動物の性比には、投与による影響はみられなかった。児
24 生存率は、いずれの世代においても投与群と対照群の間で差はみられなかった。

25 児死亡による児数減少に伴い児動物の成長指数、成育曲線及び哺育率の値に幅はみ
26

¹⁷ 本試験については、妥当性信頼性が疑われることから参考資料とした。

1 られたが、生存児には発達への影響はみられなかった。児動物の体重は、生後1、4 又
2 は 21 日 齢における投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。

3 新生児の形態奇形については、夜間の分娩時に雌が異常な産児を喰殺した可能性が
4 あるが、新生児 4,437 匹がの検査が可能であったされが、5 mg/kg 体重/日投与群でも
5 催奇形性はみられなかった。〔代田専門委員修文〕

6 親世代の成長には雌雄ともに投与に起因する影響はみられなかった。られた50
7 mg/kg 体重/日投与群（試験②の最高用量）では、出血は認められなかった。

8 EMA は、本試験において、投与群と対照群の所見に差はみられなかったが、対照
9 群を含め全ての群において児死亡率が高い（約 50%）ことから周産期及び出生後の評
10 価については注意を払うべきであると指摘している。（参照 3、4、5、13、33） 〔モラ
11 ンテル EMA1998〕〔モランテル EMA2004〕〔モランテル EMA2005〕〔モランテル
12 FDA1985〕〔モランテル Pfizer to CVMP1992（略）〕 〔代田専門委員修文〕

13 ~~本試験において、投与群と対照群の所見に差はみられなかった。しかしながら、対~~
14 ~~照群を含め全ての群において児死亡率が高い（約 50%）ことから周産期及び出生後の~~
15 ~~評価については注意を払うべきであると EMA が指摘しており、本試験の妥当性が~~
16 ~~疑われる。~~

＜事務局より＞

代田専門委員から、モランテルについても字句修正意見をいただき修正しています（「認められ」以外の青字部分）。以下のモランテルの生殖発生毒性試験の部分で同様。また、○日齢と生後○日の記載を整備してはとのコメントをいただいたので、日齢に統一しました。

催奇形性はみられなかった→奇形はみられなかった は中山専門委員からも同じ指摘。

② 発生毒性試験（マウス、酒石酸モランテル、混餌投与）＜参考データ¹⁸＞

妊娠マウス（COBS CD-1 ICR 系、雌 25 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの混餌投与（0、20、50 又は 100 mg/kg 体重/日、妊娠 6～13 日）による発生毒性試験が実施された。妊娠 18 日に検査した。

母動物では、試験期間中に死亡例はみられず、一般状態についても異常はみられなかった。体重増加量では、対照群と投与群で統計的に有意な差がみられず、投与による影響は認められなかった。摂餌量では、投与群でわずかに増加がみられたが、統計的に有意な差はみられなかった。妊娠率は、全ての群で低かった（69%）が、交配期間又は繁殖施設から試験施設への輸送期間に生じた悪条件によるり全ての群で妊娠率が低くなり（69%）、評価が可能であった妊娠動物数は少なくなったもので、投与に起因する影響とは考えられなかった。

¹⁸ 本試験では、交配期間又は輸送中の悪条件による全ての群での妊娠率の低下がみられており、試験遂行上の問題が懸念され、妥当性が疑われることから、参考資料とした。

1 胎児死亡率（対照群で 11.8 %、投与群で 6.8～9.7 %）及び 1 腹当たりの生存胎児数
2 （各群：10.2～10.6）には、投与による影響は認められなかった。胎児体重にも雌
3 雄ともに投与による影響はみられなかった。

4 外表異常（外脳症、水頭症、肢の弯曲、合指及び口蓋裂）が対照群並びに 17.5 及び
5 35 mg/kg 体重/日投与群でみられたが、70 mg/kg 体重/日投与群では認められな
6 かった。内臓検査では、重篤な異常はみられなかった。骨格検査では、肋骨及び胸骨の
7 骨化遅延がみられた。これらの発生頻度は、いずれも過去の背景データと同様で、投
8 与に起因する変化とは考えられなかった。酒石酸モランテルは、本試験において、催
9 奇形性を示さないと考えられた。（参照 13、33）**〔代田専門委員修文〕〔モランテル**
10 **FDA1985〕〔モランテル Pfizer to CVMP1992（略）〕**

11 ~~本試験では、交配期間又は輸送中の悪条件による全ての群での妊娠率の低下がみら~~
12 ~~れており、試験遂行上の問題が懸念されることから、本試験の妥当性が疑われる。~~

14 ③ 発生毒性試験（マウス、酒石酸モランテル）

15 妊娠マウス（COBS CD-1 ICR 系、26～27 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの経
16 口投与（0、4、20 又は 100 mg/kg 体重/日、妊娠 6～14 日）による発生毒性試験が実
17 施された。妊娠 17 日（午後）に検査した。

18 本試験でみられた毒性所見を表 58 に示した。

19 母動物では、死亡は、投与時の事故による 1 匹であった。一般状態では、投与によ
20 る毒性影響はみられなかった。体重増加量及び妊娠率に投与による影響はみられな
21 かった。胎児の死亡例は、各群ともに極めて少なく（各群 0～1 例）、死亡率は 0～0.49 %
22 であった。吸収胚率は、100 mg/kg 体重/日投与群で対照群（4.8%）と比較して有意な
23 増加（11.7 %）がみられた。1 腹当たりの生存胎児数は 100 mg/kg 体重/日でやや少な
24 かったが、有意な差ではなかった。生存胎児の体重及び性比では、投与による影響は
25 みられなかった。外表、内臓及び骨格検査では、投与に起因する異常はみられず、催
26 奇形性はみられなかった。（参照 33）**〔モランテル Pfizer to CVMP1992（略）〕**

27 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、100 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚率の
28 上昇がみられたことから、本試験における NOAEL は 20 mg/kg 体重/日（モランテル
29 として 12 mg/kg 体重/日）と考えられた判断した。また、催奇形性は認められなかつ
30 た。

32 表 58 発生毒性試験（マウス、酒石酸モランテル）における毒性所見

用量 mg/kg 体重/日	所見
100	吸収胚率の増加
20 以下	所見なし

34 ④ 発生毒性試験（ラット、クエン酸モランテル）

35 ラット（SD 系、25～27 匹/群）を用いたクエン酸モランテル（10% Tween 80 液に

懸濁) の妊娠 7～17 日の経口投与 (0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日、対照群の 10% Tween 80 液は 120 mg/kg 体重/日投与群と同量) による発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に検査した。

母動物では、試験期間中に死亡はみられず、一般状態、体重及び飼料摂取量についても、投与群及び対照群ともに特記すべき所見はみられず、投与に起因する変化はみられなかった。剖検では、投与群及び対照群ともに特記すべき変化はみられなかった。

着床所見では、1 腹当たりの黄体数、着床数及び生存胎児数並びに胎児死亡率に投与に起因する有意な差はみられなかった。

平均生存胎児体重では、60 mg/kg 体重/日以上投与群で、対照群に比べて有意な増加がみられたが、その差はわずかであった。

外表検査では、120 mg/kg 体重/日投与群で外脳 (1 例) がみられ、対照群に後肢の癒合・短尾・内臓逸所の合併症 (1 例) がみられた。外脳の発生頻度は 0.3% (1/343 例) であり、過去の報告の頻度 (0.4%) とほぼ同様であり、自然発生によるものと考えられた。

内臓検査では、両側性又は片側性腎盂拡張が、60 及び 120 mg/kg 体重/日投与群並びに対照群 (それぞれ 1、3 及び 3 例) でみられたが、これらの所見は通常みられるものであり、発生頻度も低く (それぞれ 0.9、2.8 及び 2.9%)、用量相関性もないことから、自然発生によるものと考えられた。

骨格検査では、変異と考えられる波状肋骨が 120 mg/kg 体重/日投与群に発生頻度 0.8% (2 例) でみられたが、対照群との有意な差はみられず、自然発生として報告されている頻度とほぼ同様であった。対照群では、外表異常のみられた 1 例に胸椎椎弓の癒合及び高度の化骨遅延がみられた。

~~化骨進行状態では、~~ [中山専門委員修文] 投与による化骨遅延はみられず、尾椎及び指趾骨の化骨数は、投与群の方が対照群より有意に多かった。このことは、投与群の平均胎児体重が対照群に比べてやや高値を示したことと関連していると考えられた。

(参照 12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与に起因する毒性影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL はを最高用量の 120 mg/kg 体重/日 (モランテルとして 60 mg/kg 体重/日) と 考えられた判断した。また、催奇形性は認められなかった。

⑤ 発生毒性試験 (ラット、酒石酸モランテル①)

妊娠ラット (SD 系、SPF、22～23 匹/群) を用いた酒石酸モランテル (精製水に溶解) の経口投与 (0、5、25 又は 100 mg/kg 体重/日、対照群: 精製水) による発生毒性試験が実施された。母動物への投与を妊娠 6～14 日に行い、妊娠 21 日に各群 17～18 匹を検査した。残りの各群 5 匹は自然分娩させ離乳 (~~生後~~3 週~~齢~~) まで哺育させた。

母動物では、試験期間中に死亡及び流産はみられず、一般状態及び体重増加についても、各投与群とも対照群とほぼ同様で、投与に起因する変化はみられなかった。

妊娠末期胎児では、胎児死亡率及び生存胎児体重に投与による影響はみられなかつ

た。奇形（外表、内臓、骨格）は、いずれの群にも認められず、化骨進行度及び骨格変異については、尾椎及び踵骨の化骨数に群間で差が認められたが、わずかな変化であり投与に起因する影響とは考えられなかった。

自然分娩による新生児では、生後2週齢まで群間で体重の差はなく、生後3週齢で対照群の体重が投与群が対照群より増体重は低値とより大きくなったが、いずれの群の体重も正常範囲内の値であり、投与に起因する影響とは考えられなかった。出生率及び生後3週齢時の哺育率には、群間の差はなく、生後3週齢における外表分化、聴覚及び行動についても全例に異常は認められなかった。剖検では、外表及び骨格奇形はみられなかったが少数の内臓奇形（副脾）が認められたただけであった（対照群：0、各投与群：1～2例）。発生率は1.6%で、この系統のラットにおける自然発生率より低く、投与に起因する影響とは考えられなかった。[代田専門委員修文]（参照12）[モランテル Pfizer 提出<略>]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与に起因する毒性影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL は最高用量である 100 mg/kg 体重/日（モランテルとして 60 mg/kg 体重/日）と考えられた判断した。また、催奇形性は認められなかった。

<事務局より>

代田先生より、発生毒性試験における、妊娠率、黄体数等の結果の位置づけについて、ご確認がありましたが、試験の状況（ブリードの違い、試験の適正性（古い試験では GLP ではないため））の確認、OECD ガイドラインとの整合、過去の評価、動物用医薬品調査会での整合、既評価範囲であること等を勘案し、そのままの記載としています。

⑥ 発生毒性試験（ラット、酒石酸モランテル¹⁹）<参考資料¹⁹>

妊娠ラット（SD、CD COBS 系、アルビノ、19～20 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの経口投与（0、10、50 又は 100 mg/kg 体重/日、妊娠 6～15 日）による発生毒性試験が実施され、妊娠 20 日に検査した。

母動物の死亡は 79 例中 4 例で、誤投与に起因する気管支肺炎によるものであった。

一般状態では、対照群及び投与群ともに毒性徴候及び異常行動はみられなかった。

体重増加量は、対照群と投与群でほぼ同様であったが、100 mg/kg 体重/日投与群ではわずかに高かったが、胎児数が多いことに起因すると考えられた。

輸送時間の延長によると考えられる 10 mg/kg 体重/日投与群での妊娠率（68%）に低下がみられたが、統計的に有意な差ではなかった。黄体数は、全ての群で同様で、投与による影響はみられなかった。着床数では、10 mg/kg 体重/日投与群で有意な減少がみられたが、動物の輸送中に支障があったため投与に起因するものではないと考えられた。吸収胚率には投与による影響はみられなかった。

胎児の死亡は、50 mg/kg 体重/日投与群の 1 例（0.78%）のみで、他の群では死亡例はなかった。1 腹当たりの生存胎児数は、10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で少な

¹⁹ 本試験については、輸送時間の延長によると考えられる妊娠率の低下がみられ、妥当性が疑われることから参考資料とした。

1 ったが、統計的に有意な差はみられなかった。上記の着床数の減少の結果であった。
2 生存胎児の体重及び性比では、投与による影響はみられなかった。

3 外表異常では、対照群並びに 50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で皮下血腫がみられ
4 (各群それぞれ 1、2 及び 1 例)、50 mg/kg 体重/日投与群では弯曲尾 (1 例) がみら
5 れた。内臓観察では、腎盂~~拡張肥大~~が対照群並びに 10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群
6 で各 1 例、100 mg/kg 体重/日投与群で 4 例みられ、心血管奇形 (肺動脈及び右心室の
7 ~~縮小萎縮~~、大動脈の拡張、心中隔欠損) が 50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で、それ
8 ぞれ 1 及び 2 例みられた。**[中山専門委員修文]**骨格観察では、対照群、50 及び 100
9 mg/kg 体重/日投与群に骨化の遅延がみられた。(参照 13、33) **[モランテル**
10 **FDA1985][モランテル Pfizer to CVMP1992 (略)]**

11 ~~本試験においては、輸送時間の延長によると考えられる妊娠率の低下が 10 mg/kg~~
12 ~~体重/日投与群でみられており、試験遂行上の問題が懸念されることから、本試験の妥~~
13 ~~当性が疑われる。~~

15 ⑦ 発生毒性試験 (ウサギ、酒石酸モランテル①) <参考データ²⁰>

16 ウサギ (NZW 種、未経産、11~13 匹/群) を用いた酒石酸モランテルの経口投与 (0、
17 10、50 又は 100 mg/kg 体重/日、妊娠 6~18 日) による発生毒性試験が実施された。
18 妊娠 28 日に検査した。

19 母動物では死亡例はみられず、一般状態では対照群及び投与群のいずれの動物にお
20 いても異常はみられなかった。体重増加量に投与による影響はみられなかった。

21 妊娠率 (対照群 : 76.9 %、各投与群 : 66.7~100 %) 並びに黄体数及び着床数には、
22 統計的に有意な差はみられず、投与による影響はみられなかった。

23 吸収胚率は、対照群で 16.3 %、各投与群では 10.4~20.2 %で統計的に有意な差は
24 みられず、投与による影響はみられなかった。しかし、この値は、対照群及び投与群
25 ともにこの系統の動物で通常みられる値 (8~9 %) より高く、偶発的な騒音環境によ
26 ると考えられた。

27 胎児の死亡は、対照群で 3 例、各投与群では 1~2 例で、胎児死亡率 (対照群 : 3.90 %、
28 各投与群 : 0.96~2.20 %) に投与による影響はみられなかった。

29 1 腹当たりの生存胎児数 (対照群 : 7.4、投与群 : 8.5~9.4) 及び胎児体重 (対照群 :
30 23.9 g、投与群 : 24.4~25.6 g) では統計的に有意な差はみられず、投与による影響は
31 みられなかった。

32 胎児の外表、内臓及び骨格検査では投与に起因する異常はみられなかった。(参照 13、
33 33) **[モランテル FDA1985][モランテル Pfizer to CVMP1992 (略)]**

34 ~~本試験では偶発的な騒音によると考えられる吸収胚率の増加が観察されており、試験~~
35 ~~遂行上の問題が懸念されることから、本試験の妥当性が疑われる。~~

²⁰ 本試験については、偶発的な騒音によると考えられる吸収胚率の増加が観察されており、妥当性が疑われることから、参考資料とした。

⑧ 発生毒性試験（ウサギ、クエン酸モランテル②）

妊娠ウサギ（日本白色種、9～11 匹/群）を用いたクエン酸モランテル（10% Tween 80 液に懸濁）の経口投与（0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日、対照群の 10% Tween 80 液は 120 mg/kg 体重/日投与群と同量）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 6～18 日に行い、妊娠 30 日に検査した。

母動物では試験期間中に投与に起因する死亡及び流産はみられなかった。一般状態では、120 mg/kg 体重/日投与群で投与直後に沈鬱鎮静がみられたことを除き特記すべき変化はみられなかった。体重増加抑制及び飼料摂取量減少の傾向が全投与群でみられたが、対照群との有意な差はなかった。剖検では投与群及び対照群ともに特記すべき変化はみられなかった。[中山専門委員修文]

帝王切開所見では、[中山専門委員修文]1 腹当たりの黄体数が、各投与群（10.6～10.8）ともに対照群（12.1）に比べてやや少なかったが、有意な差はみられなかった。1 腹当たりの着床数は、60 及び 120 mg/kg 体重/日投与群（両群ともに 7.8）で対照群（11.1）と比較して有意に少なく、30 mg/kg 体重/日投与群（7.6）でもやや少なかったが、正常範囲内の値と考えられた。1 腹当たりの生存胎児数（投与濃度の順に 9.2、7.6、7.2 及び 6.9）、胎児死亡率（投与濃度の順に 17.0、20.0、8.1 及び 11.4%）及び生存胎児体重（投与濃度の順に 46.2、45.8、46.2 及び 48.5 g）では、投与に起因する有意な差はみられなかった。

外表検査では、60 mg/kg 体重/日投与群に左手関節屈曲拘縮 1 例及び口蓋裂 1 例がみられた。これらの異常は、この系統のウサギではよくみられ、今回の例では出現頻度が低く、自然発生によるものと考えられた。内臓検査では、60 mg/kg 体重/日投与群に片側性腎盂拡張が 1 例みられ、骨格検査では、30 mg/kg 体重/日投与群に胸骨分節の癒合が 2 例みられたが、これらの変化は通常にみられ、今回の例では出現頻度が低く、自然発生によるものと考えられた。化骨進行状態では、[中山専門委員修文]30 及び 120 mg/kg 体重/日投与群で第 13 肋骨の出現頻度（60.5 及び 57.6%）が有意に高かったが、背景データ（27.7～56.3%）と比較して異常な値ではなく、自然発生の範囲内と判断された。（参照 12）[モランテル Pfizer 提出＜略＞]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与に起因する毒性影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL をは最高用量である 120 mg/kg 体重/日（モランテルとして 60 mg/kg 体重/日）と考えられた判断した。また、催奇形性は認められなかった。

（2）ピランテル

① 3 世代繁殖試験（ラット、酒石酸ピランテル）＜参考資料²¹＞1969 年

妊娠ラット（系統不明、20 匹/群）を用いた酒石酸ピランテルの混餌投与（0、5 又は 50 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、2.9 又は 28.9 mg/kg 体重/日²²））による

²¹ 本試験については、試験期間の後半でウイルス感染がみられたことから試験結果の評価が困難であることから、参考資料とした。

²² EMEA 評価書（参照 6）では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

3 世代繁殖試験が実施された。

受胎能、分娩及び哺育に対する毒性影響はみられなかった。

新生児死亡率を表 59 に示した。

50 mg/kg 体重/日投与群の F_{2b}、25 mg/kg 体重/日以上投与群の F_{3a} 及び F_{3b} において、新生児死亡率には統計学的に有意な低下上昇がみられた。代田専門委員修文しかし、試験期間の後半にウイルス感染があり、この期間の試験データ（F₃ の新生児死亡率）の有効性は低いと考えられた。桑形専門委員修文

催奇形性については、いずれの世代の児動物においても投与に起因する異常はみられず、催奇形性はなかった。代田専門委員修文（参照 6、16）[厚ピ 6_資料 p340 : EMEA-13][資料 p377, 385, 390 : CVMP、485]

EMEA は、最高用量の 50 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 30 mg/kg 体重/日）まで投与しても、繁殖能、妊娠期間及び同腹胎児数並びに奇形の発生催奇形性（malformations）に投与に起因する影響は認められなかったとしている。小林専門委員修文（参照 6）[ピランテル EMEA1997p340]—

~~食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、対照群で新生児死亡率が高く（特に F₃ 世代）、また、試験期間の後半でウイルス感染がみられたことから試験結果の評価が困難であり、本試験の NOAEL を設定することはできないと判断した。桑形専門委員修文~~

＜代田専門委員より＞

Malformations に奇形誘発性（催奇形性）の意味はありません。奇形の種類と数の両者を対象と思われますので「奇形の発生」と修正しました。

＜事務局より＞

以下、同様の修正としました。

表 59 3 世代繁殖試験における各世代の児動物の死亡率（%）

世代	投与量（mg/kg 体重/日）		
	0	5	50
F _{1a}	25.2	20.9	20.5
F _{1b}	15.1	11.6	11.1
F _{2a}	67.0	58.8	46.6
F _{2b}	49.2	35.0	74.5
F _{3a}	17.0	30.6	33.5
F _{3b}	13.0	26.3	29.4

【事務局より】 本試験では、試験期間後半でウイルス感染がみられております。本試験を参考資料としたほうがよろしいでしょうか。取扱いについてご審議願います。

【桑形専門委員コメント】 参考データにして良いと考えます。（=NOAEL 設定なし）

② 1 世代生殖毒性繁殖試験（ラット、投与期間：交配前～離乳、パモ酸ピランテル）

1968 年 代田専門委員修文

ラット（FDRL 系、雄 11 匹及び雌 22 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（賦形剤：0.5%CMC 溶液）の強制経口投与（~~0、25 又は 250 mg/kg 体重/日~~（ピランテルとして 0、8.7 又は 86.7 mg/kg 体重/日²³））による生殖毒性試験が実施された。投与期間は、雄では交配の 14 日前から交尾 13 日後まで、雌では交配の 14 日前から離乳時までであった。妊娠 13 日に雌の半数を帝王切開し、残りの半数は自然分娩させ、分娩 21 日後に剖検した。

帝王切開した群では、25 及び 250 mg/kg 体重/日投与群ともに、対照群と比較して平均着床数及び平均生存胚数に有意な差はなかった。また、いずれのどの投与群にも有意な胚及び胎児毒性（着床痕数、生存胎児数及び死亡胎児数に~~対する影響おける異常~~）はみられなかった。

自然分娩させた群では、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物が 1 例死亡したが、それ以外に~~を除いて~~死亡はなかった。母動物の哺乳状態不良による全児死亡例が悪く、対照群で 3 例、25 mg/kg 体重/日投与群で 3 例及び 250 mg/kg 体重/日投与群で 2 例観察され~~の児動物が全て死亡した~~。25 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例で~~児の食殺喰殺~~がみられ、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例では死産（全胎児）がみられた。受胎率及び妊娠率は、全群で 90～100%であった。妊娠期間、生存児数（出生時及び生後 4 日齢）、出生時の死亡胎児数及び出生新生児体重（出生時及び生後 21 日齢）には、対照群と投与群の間に有意な差はみられなかった。生後 12 日及び 21 日齢の新生児生存率は、~~対照群及び 25 mg/kg 体重/日投与群で低値を示した悪かったが、~~250 mg/kg 体重/日投与群では高値良好であった。離乳時における母動物及び新生児の剖検では、投与による有意な変化はみられなかった。

[ピランテル Pfizer 提出 p67：薬事資料 3-1][ピランテル EMEA1997p340：EMEA-14]

EMEA は、最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 87 mg/kg 体重/日）まで投与しても、繁殖能、妊娠期間、生存率及び哺育率に対照群との差は認められなかったとしている。（参照 6）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与による影響がみられなかったことから、母動物、胎児及児動物に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 86.7 mg/kg 体重/日）と設定判断した。

【小林専門委員コメント】（2 行目）高値を示した、という意味でしょうか。主語が「新生児生存率は」なので「高値/低値を示した or○○%であった」、としてはではいかがでしょうか。

<事務局より>小林専門委員のコメントを踏まえ反映しました（判断でなく事実の記載とした）

²³ EMEA 評価書（参照 6）では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

<代田専門委員>

(試験名) 交配前の雄への投与期間が短くなっていますが、交配前から分娩後離乳まで投与を終えているので、1世代試験になると考えられます。

<事務局より>

修正しました。

③ 周産期授乳期投与試験 (ラット、~~投与期間：妊娠後期～離乳~~、パモ酸ピランテル)

1968年 [代田専門委員修文]

妊娠ラット (~~系統不明~~、20～22 匹/群) を用いたパモ酸ピランテルの経口投与 (~~0、25 又は 250 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、8.7 又は 86.7 mg/kg 体重/日²⁴)~~) による生殖毒性試験が実施された。投与期間は妊娠 14 日から分娩後 21 日 ~~(離乳時) までであり~~、母動物の~~死亡率及び体重~~並びに児動物への影響が調べられた。 [桑形]

[専門委員修文]

母動物では、死亡例はなく、投与による影響はみられなかった。

児動物の死亡率は、哺育初期では投与群において対照群と比較して高値を示した哺乳期間の初期に投与群の方が高かった (生後 4 日齢：0、25 及び 250 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ、0%、1.5%及び 2.7%) が、後期には対照群との差はなかったほとんども差がみられなくなった (生後 21 日齢：全群で 2.6～2.7%)。 ~~共食いによる死亡率は、生後 21 日の対照群で高かった (2.1%)。哺育期間中の一腹当たりの生存児数は、対照群と比較して出生時から生後 21 日までの全期間を通じて投与群の方が多くみられた (対照群：8.4～8.8 匹、投与群：9.0～9.8)。また、離乳時の体重も、高値を示した投与群の方が多かった。~~ [桑形専門委員修文] [代田専門委員修文]

児動物の~~外表、内臓及び骨格~~観察では、250 mg/kg 体重/日投与群で~~肋軟骨と肋骨の癒合、胸骨分節の形態異常を示した児が各 1 例にみられたが、の 1 例で、左第 7、第 8 肋骨が脊椎関節への遠位と近位とで、肋軟骨と癒合していたものがみられた。また同投与群の 1 例に胸骨核の不規則がみられた。~~これらは自然発生性の~~もた~~もので、投与に起因する影響ではないと考えられた。対照群で、~~片側性全~~眼球炎及び両側性後肢麻痺が各 1 例みられた。(参照 6) [ピランテル EMEA1997] [桑形専門委員修文]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与による影響が認められなかったことから、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 86.7 mg/kg 体重/日) と判断した。

<代田専門委員より>

医薬品の生殖発生毒性試験で用いられていたプロトコールであるので、その試験名に変更しました。

²⁴ EMEA 評価書 (参照 6) では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

④ 発生毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）①

1969 年

ラット (Wistar 系、雌 20～21 匹/群) を用いてパモ酸ピランテル (賦形剤: cremophor EL) の強制経口投与 (0、25 又は 250 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、8.7 又は 86.7 mg/kg 体重/日²⁵)) する発生毒性試験が実施された。投与期間は妊娠 5 日から 15 日までであり、母動物は妊娠 20 日に検査した。桑形専門委員修文

妊娠率、黄体数、生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重及び吸収率には、投与による影響はみられなかった。

外表検査では、25 mg/kg 体重/日投与群の同腹児 2 例で臍帯ヘルニアがみられた。内臓検査では、25 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で心室中隔欠損がみられた。骨格検査では、250 mg/kg 体重/日投与群で第 3 及び第 4 胸椎椎骨の形態異常核が不規則な形をしていたもの、及び第 4 胸椎椎骨のみの形態異常核だけが不規則な形をしていたものが各 1 例みられた。25 mg/kg 体重/日投与群の同腹児 5 例において、椎骨が小さく骨化遅延がみられた化骨が特に遅れていた。骨格奇形はなかった。(参照 14、6) [ピランテル Pfizer 提出 p73][ピランテル EMEA1997] 桑形専門委員修文

EMEA は、~~対照群と比べて有意で~~用量相関的な催奇形性 (malformations) 奇形発生は認められなかったとしている。(参照 6) 代田専門委員修文 桑形専門委員修文 [ピランテル EMEA1997]

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において、投与による影響がみられなかったことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 86.7 mg/kg 体重/日) と設定判断した。また、催奇形性は認められな~~いと考えられ~~かった。た。代田専門委員修文

<代田専門委員より>

(催奇形性について) 母動物に影響を及ぼさない用量で試験が行われているので、限定的な表現に変更しました。

⑤ ~~生殖生殖~~発生毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）②

1971 年

代田専門委員

修文

妊娠ラット (SD 系、20～22 匹/群) を用いたパモ酸ピランテル (10w/v%懸濁液) の強制経口投与 (~~0~~ (精製水)、300、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、104、347 又は 1,041 mg/kg 体重/日)~~])~~ による~~生殖生殖~~発生毒性試験が実施された。投与は~~は~~妊娠 9 日から 14 日まで~~での 6 日間行い~~、妊娠 21 日に各群 15～17 匹を検査した。残りの各群 5 匹は自然分娩させ、児動物を哺育~~させた後~~、離乳時 (分娩 3 週間後) に検査に用いた。児動物は、~~性成熟の完成が観察されるほぼ性機能の発現する 6 週齢まで飼育して後~~検査に用いた。代田専門委員修文 桑形専門委員修文

母動物では、全ての群で死亡例及び流産はみられず、試験期間中に一般状態、体重及び摂餌量に異常はみられなかった。~~1 腹当たりの~~着床数は、各投与群ともに対照群との間に有意差はなかった。死胚率は、全ての投与群で対照群より高かったが、有意

²⁵ EMEA 評価書 (参照 6) では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

1 差はみられなかった。**代田専門委員修文**

2 生存胎児体重の有意な減少が 300 mg/kg 体重/日以上の全投与群に認めみられたが
3 は、対照群と比較して、統計学的に有意に低下したが、値の差は僅かであり少なく (0、
4 300、1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ、5.61、5.43、5.48 及び 5.47
5 g)、用量相関性もみられなかった。外表異常奇形は、対照群 (4 例) 及び 3,000 mg/kg
6 体重/日投与群 (1 例) でみられた。対照群では欠指症、無腎症如**中山専門委員修**
7 **文**、腎形成不全及び曲尾が単独又は合併症としてみられたが、4 例中 3 例は同腹児で
8 あった。3,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は曲尾であった。これらの奇形は自然発
9 生的なものと考えられた。**桑形専門委員修文**

10 自然分娩後における児動物の体重は、出生直後では全投与群で対照群より高値を示
11 したが、生後 1 週間ではほとんど差がなくなった。母動物の着床痕数、出生率、児動
12 物の生後 3 週間及び 6 週間生存率は、投与群と対照群の間に有意な差はみられなかつ
13 た。**桑形専門委員修文**

14 出生時並びに 3 及び 6 週齢時における外表検査では、全ての群の児動物-(投与群÷
15 202 匹、対照群÷62 匹)-に奇形はみられなかった。

16 離乳時における聴覚検査及び行動観察では、全ての群で異常はみられなかった。

17 6 週齢時における剖検では、対照群を含め 224 例中 5 例に副脾がみられた (0、300、
18 1,000 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群にそれぞれ、1、2、1 及び 1 例) が、投与群と
19 対照群で発生率に有意差はみられず、自然発生的な奇形であり、投与による影響では
20 ないと考えられた。骨格観察では全ての群で異常はみられなかった。(参照 14) **ピラ**
21 **ンテル Pfizer 提出 p315]**

22 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において、投与による影響がみ
23 られなかったことから、母動物、胎児及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 3,000
24 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 1,041 mg/kg 体重/日) と判断した。また、本試験
25 において催奇形性は認められないと考えられたかった。**代田専門委員修文**

26
27
28 <代田専門委員より>

(試験名について) 投与は、おおよそ期間形成期をカバーするように行われています。
胎児の他に出生児を観察した発生毒性試験と考えられます。

29 ⑥ 発生毒性試験 (ウサギ、パモ酸ピランテル) ①

1968 年

30 妊娠ウサギ (New Zealand 系、13 匹/群) を用いたパモ酸ピランテル (賦形剤：
31 cremophor EL) の強制経口投与 (0、25 又は 250 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして
32 0、8.7 又は 86.7 mg/kg 体重/日²⁶⁾) による発生毒性試験が実施された。投与期間は妊
33 娠 67 日から 1819 日まで (EMEA 評価書では妊娠 7 日～17 日) であり、母動物を妊
34 娠 289 日に検査した。**桑形専門委員修文**

35 妊娠率、黄体数、生存胎児数、死亡胎児数及び生存胎児体重に投与による影響はみ

²⁶ EMEA 評価書 (参照 6) では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

られなかった。対照群と比較して吸収率が増加した（0、25 及び 250 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ、3.6~~2.5~~%、8.5%及び 12.6%）が、個体別データでは、各母動物により違いがみられた。結果を表 60 に示した。

外表検査及び内臓検査では、特に異常はみられなかった。骨格検査では、25 mg/kg 体重/日投与群の 2 例及び 250 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に胸骨分節核の形態異常がみられたが、その発生率は低かった。（参照 14、6）桑形専門委員修文 [ピランテル Pfizer 提出 p79] [ピランテル EMEA1997p341]

EMEA は、母体毒性に対する NOEL は結論を導くことはできないが、胎児に対しては最高用量まで投与しても毒性学的に意義のある有害影響は認められなかったとしている。（参照 6）ピランテル EMEA1997

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与による影響がみられなかったことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 86.7 mg/kg 体重/日）と設定した。桑形専門委員修文また、胚吸収率が増加する傾向がみられたが、吸収胚が観察された腹数には顕著な差がないこと、250 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で吸収胚が増加していた以外は、1～2 個の吸収胚数であったことを総合的に判断し、胎児に対しても投与による影響はみられなかったと考え、胎児に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 86.7 mg/kg 体重/日）と判断した。また、本試験において催奇形性は認められなかった。代田専門委員修文

表 60 ウサギを用いたパモ酸ピランテルの経口投与による発生毒性試験における妊娠末期の母動物の状態

項目	投与量 (mg/kg 体重/日)		
	0	25	250
交尾母動物数	13	13	13
妊娠動物数	9	11	11
総着床数	83	106	111
総吸収胚数	3	9	14 ^a
吸収率 (%)	3.6	8.5	12.6
吸収胚がみられた妊娠動物数	3	5	5
総胎児数	80	97	97
生存胎児数	78	96	96
死亡胎児数	2	1	1
子宮内胚・胎児死亡数	5	10	15
胎児死亡率 (%)	2.5	1.0	1.0
子宮内胚胎児死亡率 (%)	6.0	9.4	13.5

a：母動物 1 例で 8 個の吸収胚がみられた。代田専門委員修文

【桑形専門委員コメント】表中に、生存胎児数、死亡胎児数、子宮内胚・胎児死亡数、

胎児死亡率、子宮内胎児死亡率（要計算：5/83, 10/106, 15/111）を追加。
子宮内死亡の評価をするのであれば、死亡胎児数と吸収胚数の両方を評価する必要があります。

現行に即した評価（一腹当たりの死亡率(8.0%, 8.8%, 12.5%)において、有意差はつかないと推察されます(未検定)。

従って、胚吸収率が増加する傾向がみられたが、吸収胚が観察された腹数には顕著な差がないこと、250mg/kg 群の 1 例で吸収胚が増加していた以外は、1-2 個の吸収胚数であったことから総合的に判断し、剤による胎児毒性はなしと判断したことを本文中に記載してください。

⑦ 発生毒性試験（ウサギ、パモ酸ピランテル）②

1971 年

妊娠ウサギ（Japanese White、8～10 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（10w/v% 水性懸濁液）の強制経口投与（0（精製水）、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、34.7、104 又は 347 mg/kg 体重/日））による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 8 日から 16 日まで ~~の 9 日間~~ 行い、全例（死亡例及び流産例を除く）を妊娠 29 日に検査した。[桑形専門委員修文]

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が妊娠 27 日に死亡した。100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例（妊娠 24 日）、300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例（妊娠 29 日）及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 2 例（妊娠 25 及び 28 日）に流産がみられた。これらの死亡及び流産は、投与終了後 1 週間以上経過後に発生しており、投与による直接的な影響ではなく、投与による物理的副作用（起因する便秘、下痢、体重減少等）による衰弱が原因と考えられた。[中山専門委員修文]

投与期間中に 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 2 例に便秘がみられた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群で、投与開始とともに体重の減少傾向がみられたが、投与終了後では、対照群との差はみられなかった。

~~1 腹当たりの~~着床数は投与群と対照群との間に有意差はなかった。死胚率は、全ての投与群で対照群より低く、100 mg/kg 体重/日投与群では、統計学的に有意であった（0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日でそれぞれ、13.6%、2.9%、7.7%及び 12.3%）。

生存胎児体重は、300 mg/kg 体重/日投与群で対照群より有意な高値を示した（0、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日でそれぞれ、43.4、44.0、46.7 及び 42.6 g）が、用量依存的な変化ではないことから投与に起因する影響はないと考えられた。[桑形専門委員修文]

胎児の外表、内臓及び骨格検査では、300 mg/kg 体重/日投与群で肋骨癒合（1/60 例）及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で肋骨湾屈（~~flexion of rib~~、1/57 例）がみられたが、いずれも対照群と比べて有意ではなかった。これらは投与群全体では 183 例中 2 例の奇形発生になり、奇形発生率は 1.09%であり、同じ系統ではないが、ウサギの自然発生奇形率が 1.7%であるとする報告があることから、これらの奇形は投与に起因するものではないと考えられた。（参照 14）[桑形専門委員修文][ピランテル Pfizer 提出 p325]

1 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において、投与による影響がみ
2 られなかったことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 1,000 mg/kg
3 体重/日（ピランテルとして 347 mg/kg 体重/日）と判断した。本試験において催奇形
4 性は認められないと考えられた。代田専門委員修文

＜代田専門委員より＞

（催奇形性の考察）器官形成期の初期に投与が行われていないので、限定的な表現にしました。

8. 飼養試験

（1）モランテル

① 子豚（酒石酸モランテル、単回経口投与）

子豚（ランドレース種、同腹豚、50 日齢、投与群：4 頭、対照群：2 頭）を用いた酒石酸モランテル製剤（酒石酸モランテル 16.8%含有）の単回経口投与（25 mg/kg 体重、飲水 20 mL/頭に溶解）試験が実施された。

一般状態の観察は、投与直後、投与 1、2、4 及び 8 時間後並びに投与 1、3、6 及び 9 日間後に行われ、異常はみられなかった。

体重増加量は、投与前及び経時的に体重測定が行われ、異常はみられなかった。

測定及び剖検は、投与 1（投与群 1 頭、対照群 1 頭）、3（投与群 1 頭）、6（投与群 1 頭）及び 9 日（投与群 1 頭、対照群 1 頭）後に実施され、全頭ともに異常はみられなかった。肺については、精密な検査が実施されたが、対照群と同様で異常はみられなかった。（参照 12）モランテル Pfizer 提出＜略＞

② 子豚（酒石酸モランテル、単回混餌投与）

子豚（ランドレース種、同腹豚、41 日齢（離乳 5 日後）、10 頭、2 頭/時点）を用いた酒石酸モランテル製剤（モランテルとして 10%含有）の単回混餌投与（モランテルとして、0、33 又は 165 mg/kg 体重、通常最高投与量のそれぞれ 0、2.2 及び 11 倍量）試験が実施された。一般状態の観察後、投与 3 及び 7 日後に剖検及び病理組織学的検査が行われた。

一般状態では、全頭で異常な所見はみられなかった。剖検及び病理組織学的検査においても、投与に起因する異常はみられなかった。（参照 12）モランテル Pfizer 提出＜略＞

③ 子豚（酒石酸モランテル、10 日間混餌投与）

子豚（40 日齢、投与群：5 頭、対照群：5 頭）を用いた酒石酸モランテル製剤（酒石酸モランテル 16.8%（モランテルとして 10%）含有）の 10 日間混餌投与（50 mg/kg 体重/日、臨床常用量の最高量（25 mg/kg 体重）の 2 倍量）試験が実施された。混餌飼料は、空腹時に給与され、完全摂食を確認した後、通常飼料に切り換えられた。

一般状態では、混餌飼料の最初の摂食時に薬物の苦みによると考えられる忌避がみられたが、2～3 分後には通常の摂食状態となり、その後の観察では異常な所見はみられなかった。体重増加量及び剖検においても、投与による影響はみられなかった。（参

照 12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

④ 子豚（クエン酸モランテル、40 日間混餌投与）

子豚（交雑種(LH)、投与群：12 頭/群、対照群：6 頭）を用いたクエン酸モランテルの 40 日間混餌投与（0、30、90 又は 150 mg/kg 飼料）試験が実施された。尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査は、試験終了時に実施され、雌雄各 1 頭/群（尿検査は雄のみ）が用いられた。

試験開始 17 日後に 150 mg/kg 飼料 投与群で循環障害の関与が推察された死亡例（雄 1 例）がみられた。

体重増加量は、各投与群ともに対照群よりやや少なかったが、統計的な有意差はみられず、飼料要求率についても各群間に差異はみられなかった。

尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査では、投与に起因する異常な所見はみられなかった。（参照 12） [モランテル Pfizer 提出<略>]

⑤ 子豚（クエン酸モランテル、90 日間混餌投与）

子豚（交雑種(LHD)、投与群：雌雄各 6 頭/群、対照群：雌雄各 3 頭）を用いたクエン酸モランテルの 90 日間混餌投与（0、30、90 又は 150 mg/kg 飼料）試験が実施された。尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び病理組織学的検査は、試験期間終了時に実施され、雌雄各 1 頭/群が用いられた。

体重増加量では、30 mg/kg 飼料投与群で減少傾向がみられたが、統計的な有意差はみられず、飼料要求率についても各群間に差異はみられなかった。

尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査では、投与に起因する異常な所見はみられなかった。

剖検では、150 mg/kg 飼料 投与群の雄で、右の腎臓の背側部に壊死がみられ、病理組織学的検査では、150 mg/kg 飼料 投与群の雌雄の腎臓で、糸球体及び尿細管内にタンパク質様硝子物が軽度に見られ、髄質に極めて軽度の円形細胞の浸潤がみられたが、投与との関連は低いとされた。[中山専門委員修文]（参照 12） [モランテル Pfizer 提出<略>]

⑥ 繁殖雌豚（酒石酸モランテル、単回混餌投与）

経産豚（ランドレース種、6 頭、2～5 歳、投与群：4 頭、対照群：2 頭）を用いて、酒石酸モランテル製剤（モランテルとして 10%含有）を種付け予定日の 7 日前（実際には 4～14 日前）及び分娩予定日の 7 日前（実際には 5～11 日前）に、それぞれ単回混餌投与（モランテルとして、0 又は 33 mg/kg 体重(通常投与量の 2.2 倍量)）する繁殖雌豚及びその胎児に対する影響が調べられた。

母動物の一般状態の観察、血液学的検査、発情及び分娩状況に投与に起因すると考えられる所見はみられなかった。産児数及び出生児体重は、投与群及び対照群ともに正常値の範囲内にあり、出生児は全例で体躯異常などの奇形はみられず、投与によると考えられる影響はみられなかった。（参照 12） [モランテル Pfizer 提出<略>]

⑦ 山羊（酒石酸モランテル、3 日間混餌投与）

山羊に推奨用量の 10 倍量の酒石酸モランテルを 3 日間混餌投与したが、毒性影響はみられなかった。（参照 13）**【モランテル FDA1985】**

⑧ 牛、豚及び羊（酒石酸モランテル、経口投与）

牛、豚及び羊を用いた酒石酸モランテルの経口投与による安全性試験が実施され、それぞれ推奨用量の 28、6.5 及び 28 倍まで耐容性がみられた。（参照 3、4、5）**【モランテル EMEA1998】****【モランテル EMEA2004】****【モランテル EMEA2005】**

（2）ピランテル

① 安全性試験（馬、パモ酸ピランテル）

馬にパモ酸ピランテルの懸濁液又はペースト製剤を単回経口投与（ピランテルとして 6.6～13.2 mg/kg 体重）又は 2～4 週間隔で計 5 回反復経口投与（ピランテルとして 19.1 mg/kg 体重/日）したところ、安全性に問題はみられなかった。（参照 6）**【ピランテル EMEA1997】**

② 安全性・耐容試験（馬、パモ酸ピランテル）

2005 年

馬（交雑種（サラブレッド x アパルサー x アラブ x アラブ 4 元交雑）、2～10 歳、351～592 kg、4 去勢雄及び 4 雌/群）にパモ酸ピランテル(0, 13.2, 39.6, 66 又は 132 mg ピランテル基/kg 体重)を 6 日間経口投与する安全性及び耐容試験が実施された。

臨床状態、血液学的、血液生化学的、尿検査、剖検及び病理組織学的所見に用量依存性、投与時間依存性の異常所見はみられなかった。NOEL は 132 mg/kg 体重/日であった。（参照 37）**【ピランテル馬安 Marchiondo2005】**

9. その他の試験

（1）*N*-methyl-1,3-propanediamin（代謝産物 A）の亜急性毒性試験（参考資料^{27）}

ラット（5 匹/群）に *N*-methyl-1,3-propanediamin（代謝産物 A）を 17 日間混餌投与（0、100 又は 500 mg/kg 体重/日）する亜急性毒性試験が実施された。

本試験の毒性所見を表 61 に示した。その結果、臓器の炎症、白血球数の増加等の刺激性に基づくと考えられる所見がみられた。血液生化学検査では、AP 及び GPT は対照群と差はなく正常値であった。

表 61 亜急性毒性試験（ラット、*N*-methyl-1,3-propanediamin（代謝産物 A））における毒性所見

投与量（mg/kg 体重/日）	毒性所見
500	胃の出血・壊死、腹膜癒着、胸腺の出血 化膿性縦隔炎、化膿性胸膜炎

²⁷ 本試験でみられる毒性所見は刺激性によるものと考えられる。畜産物のモランテル及びピランテルの残留物は抱合体等として存在し、ばく露量も微量である。本試験で設定された 100 mg/kg 体重以上の投与量での所見は、残留物の毒性評価としては適当とは言えないと考えられるため。

	白血球数の増加、GOT、LDH、UN 及び Glu の上昇
100 以上	摂餌量の減少、体重増加量の減少、肝・腎の絶対重量の減少 胃潰瘍、縦隔炎、肺炎（100 でのみ心膜炎）

次に、ラット（5 匹/群）に *N*-methyl-1,3-propanediamin（代謝産物 A）を 16 日間
混餌投与（0、10 又は 50 mg/kg 体重/日）する亜急性毒性試験が実施された。

本試験では、摂餌量、増体重、臓器重量、血液検査、血液生化学検査、剖検及び組
織検査のいずれにおいても毒性所見はみられなかった。（参照38）

ECHA に登録された関連文書（ドシエ）では、これら 2 試験の結果より、関連物質
（butane-1,4-diamine）の亜急性毒性試験での結果（NOAEL：180 mg/kg 体重/日）
を踏まえた上で、*N*-methyl-1,3-propanediamin（代謝産物 A）の NOAEL を 50 mg/kg
体重/日としている。（参照 29）

<事務局より>

森田専門委員の御助言を踏まえ、共通代謝産物かつ主要残留物である *N*-methyl-1,3-
propanediamin の反復毒性試験の結果を追加しました。

<事務局より>

遊離体は、刺激性を有する。畜産物のモランテル及びピランテルの残留物は抱合体等と
して存在し、ばく露量も微量であると考えられる。本試験で設定された 100 mg/kg 体重
以上の投与量での所見は、残留物の毒性評価としては適当とは言えないと考えられるた
め、参考資料とし、注釈を付することによいか。

（２）アレルギー反応に関する試験

① 眼刺激性試験（ウサギ、酒石酸モランテル）

ウサギ（日本白色種、雌、3 匹/群）を用いて、4 種類の酒石酸モランテル溶液（12.5%
液体製剤、10 倍希釈液体製剤（終濃度：1.25%）、12.5%水溶液又は 10 倍希釈水溶液（終
濃度：1.25%）を点眼（右目：0.1mL、左目：無処置対照）する眼に対する一次刺激性
試験を実施した。点眼後 1、4、24、48、72、96 及び 168 時間後に、角膜、虹彩及び
結膜の刺激性変化を観察した。

いずれの被験溶液を用いた場合も、角膜及び虹彩には刺激による性変化は認めみ
られなかった。結膜の観察では、点眼 1～4 時間後に軽微な結膜の充血、瞬膜の腫脹及び
涙液の分泌亢進がみられたが、点眼 48～72 時間後には、点眼前の状態に回復した。
結膜の刺激性変化は、液体製剤と水溶液でほとんど差がみられず、それぞれの 10 倍
希釈液を用いた場合は、原液を用いた場合に比べ刺激性が軽度で回復までの期間も短
かった。（参照 34）中山専門委員修文「モランテル酒石酸モランテルの毒性試験の概
要 1992」

② 皮膚刺激性試験（ウサギ、酒石酸モランテル）

ウサギ（日本白色種、雄、6 匹）を用いて、酒石酸モランテルの皮膚に対する一次
刺激試験が実施された。剪毛したウサギの背部皮膚（2.5×2.5 cm）に、酒石酸モラン

テルの 12.5%液体製剤 (0.5mL) を 4 時間塗布した後、0.5、1.0、24、48 及び 72 時間後に皮膚を観察した。塗布部位の皮膚には紅斑、痂皮及び浮腫等の刺激性変化はみられなかった。(参照 34) [モランテル酒石酸モランテルの毒性試験の概要 1992]

③ 皮膚感作性試験 (モルモット、酒石酸モランテル)

モルモット (Hartley 系、雌、20 匹/群) を用いて、Maximization test により、酒石酸モランテルの皮膚感作性試験が実施された。12.5%酒石酸モランテル溶液を用いて、肩甲部に皮内注射 (0.05 mL) し、7 日後に当該部位に同溶液を染ませたパッチを閉塞貼付 (0.2 mL) して 48 時間感作した。感作 2 週間後に溶液 0.2 mL を側腹部に 24 時間再び閉塞貼付して反応を誘発し、誘発終了 24 及び 48 時間後に皮膚反応を観察した。

誘発終了 24 時間後より軽度～中等度の紅斑、48 時間後には強度の紅斑が認められたことから、酒石酸モランテルは、皮膚にアレルギー反応を生ずる可能性が示された。

(参照 34) [中山専門委員修文] [モランテル酒石酸モランテルの毒性試験の概要 1992]

(3) モランテルを用いた薬理試験

① 一般状態への影響

i. 一般状態への影響 (マウス、酒石酸モランテル)

マウス (雄、体重約 20 g、5 匹/群) に酒石酸モランテルを経口投与 (25、50 又は 100 mg/kg 体重) した。各投与群ともに対照群に比較して自発運動、接触刺激に対する反応性、正向反射及び呼吸等に変化はみられなかった。(参照 6) [厚モ 1]

ii. 一般状態への影響 (イヌ、酒石酸モランテル)

イヌ (雑種、体重 6.1～9.1 kg、6 頭) に酒石酸モランテルを経口投与 (25、50 又は 100 mg/kg 体重、カプセル) した。25 mg/kg 投与群 (3 例) では、2 例に軽度の鎮静作用沈鬱がみられ、うち 1 例には嘔吐もみられた。[中山専門委員修文]

50 mg/kg 投与群 (3 例) では、投与約 10 分後から全例で呼吸が深くなり、腹式呼吸の状態を呈し、約 40 分間持続した。座位をとることが多いが、手を触れれば立ち上がった。軽度の歩行失調及び流涎が 1 例でみられ、嘔吐が 2 例でみられた。投与 60～180 分後には投与前の状態に復した。

100 mg/kg 投与群 (1 例) では、投与約 10 分後から呼吸が深くなり、腹式呼吸の状態を呈した。閉眼し座位をとることが多く、投与約 20 分後から流涎、眼瞼下垂、瞬膜弛緩及び嘔吐がみられた。軽度の歩行失調がみられた。これらの症状は、150 分後には投与前の状態に復した。(参照 12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

② 自発運動量への影響 (マウス、酒石酸モランテル)

マウス (雄、体重約 20 g、5 匹/群) に酒石酸モランテルを経口投与 (50 又は 100 mg/kg 体重) した。回転籠法における自発運動量は、対照群に比し有意な差は認められなかった。(参照 12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

③ 睡眠延長作用（マウス、酒石酸モランテル）

マウス（雄、体重約 20 g、5～10 匹/群）に酒石酸モランテルを経口投与（50 又は 100 mg/kg 体重）し、投与 1 時間後に Hexobarbital を腹腔内注射（Na 塩、100 mg/kg）して、睡眠時間に及ぼす影響を調べた。両投与群ともに Hexobarbital 睡眠に対する影響はみられなかった。（参照 12）**【モランテル Pfizer 提出<略>】**

④ 体温への影響（マウス、酒石酸モランテル）

マウス（雄、体重 16～24 g、5 匹/群）に酒石酸モランテルを経口投与（50 又は 100 mg/kg 体重）し、投与 60、120 及び 180 分後に直腸温を測定した。両投与群ともに体温に影響はみられなかった。（参照 12）**【モランテル Pfizer 提出<略>】**

⑤ 抗痙れん作用（マウス、酒石酸モランテル）

マウス（雄、体重約 25 g、5～10 匹/群）に酒石酸モランテルを経口投与（50 又は 100 mg/kg 体重）し、投与 1 時間後に電撃ショックを与えにより惹起される強直性痙れんの有無を調べた。両投与群ともに電撃痙れんに対する防御作用はみられず、投与による影響は認められなかった。（参照 12）**【中山専門委員修文】****【モランテル Pfizer 提出<略>】**

⑥ 呼吸器系及び循環器系への影響（イヌ、酒石酸モランテル）

麻酔イヌ（雑種、体重 6.8～16.8 kg、4 匹、Pentobarbital Na : 30 mg/kg 静注）を用い、生理食塩液に溶解した酒石酸モランテルを静脈内投与（0.1、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重）した。血圧は、投与により 87～104 mmHg の上昇がみられたが、この作用は一過性で、投与 5～10 分後には投与前のレベルに復した。呼吸では、血圧の上昇に伴い、一過性の呼吸数の増加及び振幅の増大がみられた。同時に記録した心電図では、波形に異常はみられなかった。（参照 12）**【モランテル Pfizer 提出<略>】**

⑦ 瞬膜の収縮への影響（ネコ、酒石酸モランテル）

麻酔ネコ（体重 2.0～3.1 kg、2 匹、α-chloralose : 75 mg/kg 静注）を用い、生理食塩液に溶解した酒石酸モランテルを静脈内投与（0.2 mg/kg 体重）した。投与により一過性の血圧上昇及び瞬膜の収縮がみられた。これらの作用は、神経節遮断薬 C₆（5 mg/kg）の静脈内投与により抑制された。頸部交感神経節前線維の電気刺激による瞬膜の収縮並びに Epinephrine（3 µg/kg 体重）の静脈内投与による血圧上昇及び瞬膜の収縮は、酒石酸モランテルの投与により影響を受けなかった。**【中山専門委員修文】**（参照 12）**【モランテル Pfizer 提出<略>】**

⑧ 摘出心臓への作用（ウサギ、酒石酸モランテル）

麻酔ウサギ（雄、体重約 3.0 kg、Pentobarbital Na : 30 mg/kg 静注）を開胸し、心臓を摘出して Langendorff 法による酒石酸モランテルの心臓灌流（注入量：20、200 又は 2,000 µg）実験を行った。20 µg の注入では、心収縮力が 36.5～75%減少し、灌流量は 32～40%減少した。拍動数は、13.2～38.8%増加した。これらの変化は、注入

3～5 分後には注入前の状態に回復した。(参照 12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

⑨ 摘出平滑筋臓器への作用

i. 摘出子宮の自動運動への影響（ラット、酒石酸モランテル）

ラット（雌、体重約 200 g）の子宮を摘出し、その自動運動に対する酒石酸モランテル（ 10^{-6} 、 10^{-5} 又は 10^{-4} g/mL）の影響を調べた。 10^{-4} g/mL では、律動の不整及び tonus の軽度の増大がみられた。 10^{-6} 及び 10^{-5} g/mL では、いずれも影響はみられなかった。(参照 12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

ii. 摘出腸管への作用（モルモット、酒石酸モランテル）

モルモット（雄、体重 300～400 g）を一夜絶食させた後、回腸を摘出した。その 1 cm を切り取り摘出腸管に対する酒石酸モランテル（ 10^{-7} 、 10^{-6} 、 10^{-5} 又は 10^{-4} g/mL）の作用を調べた。 10^{-6} g/mL 以上の濃度で、適用直後に腸管の一過性収縮がみられた。酒石酸モランテル 10^{-6} g/mL による腸管の収縮は、hexamethonium 10^{-6} g/mL により約 54%が抑制され、 5×10^{-6} g/mL では約 70%が抑制された。酒石酸モランテルの腸管収縮作用は、atropine によっても抑制され、抑制率は 2×10^{-8} g/mL で約 50%であり、 5×10^{-8} g/mL では約 70%であった。(参照 12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

iii. 摘出腸管の自動運動への影響（ウサギ、酒石酸モランテル）

ウサギ（雄、体重約 3 kg）を一夜絶食させた後、小腸の回腸部を摘出した。摘出した腸管を約 1 cm 切り取ってその自動運動に対する酒石酸モランテル（ 10^{-6} 、 10^{-5} 又は 10^{-4} g/mL）の影響を調べた。 10^{-4} g/mL では、適用直後にのみ自動運動の亢進傾向がみられたが、顕著ではなかった。 10^{-6} 及び 10^{-5} g/mL では、いずれも影響はみられなかった。(参照 12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

⑩ 尿量及び尿中電解質排泄に対する影響（ラット、酒石酸モランテル）

ラット（雄、体重 160～180 g、6 匹/群）を実験 18 時間前から絶食させ、水のみを与え、生理食塩液を胃ゾンデにより経胃負荷した。酒石酸モランテルは負荷する生理食塩液中に含ませ強制経口投与（50 又は 100 mg/mL）された。いずれの濃度においても、尿量及び尿中への電解質排泄に対する影響はみられなかった。(参照 12) [モランテル Pfizer 提出<略>]

⑪ 神経・筋伝達に及ぼす影響（ラット、酒石酸モランテル）

麻酔ラット（雄、体重約 300 g、2 匹、urethane : 1.5 g/kg 皮下注）を用いて、坐骨神経切断末梢端に電気刺激を与え、それにより惹起される腓腹筋のれん縮に対する酒石酸モランテルの静脈内投与（0.05、1 又は 2 mg/kg）による影響が調べられた。0.05 mg/kg では一過性のれん縮の増強がみられ、1 及び 2 mg/kg では一過性の抑制がみられた。このことから、酒石酸モランテルが脱分極性の遮断作用を有することが示され、この作用は駆虫薬としての作用機序に関連するものと考えられた。(参照 12) [モラン

1 **テル Pfizer 提出<略>]**

2
3 (4) ヒトにおける臨床上の副反応に関する知見

4 ① モランテル

5 モランテルは国内外でヒト用医薬品としての販売はない。

6
7 ② ピランテル

8 EU では、ピランテルはヒト用の医薬品として 20 年以上²⁸にわたって使用されてい
9 る。通常、10～20 mg/kg 体重/日のパモ酸ピランテルが 1～3 日間経口投与される。過
10 剰投与による ヒトでの有害作用として、胃腸障害、中枢神経系での影響及び皮膚反応
11 がみられ~~れた。~~血清 AST 及び血清 ALT の上昇については、1.8%の患者にみられた。

12 (参照 6) **[ピランテル EMEA1997]**

13 日本においては、パモ酸ピランテルの錠剤~~-(100 mg)-~~を 10 mg/kg 体重で投与した
14 されたヒト 9,544 例中 372 例 (3.90%) では副作用がみられ、主なものは腹痛 (1.34%)、
15 頭痛 (1.17%)、悪心・嘔吐 (1.16%) 等であった。(参照 8、9) **[ヒト医薬品添付 1][ヒ**

16 **ト医薬品添付 2]**

²⁸ 1997 年時点の記載。2020 年現在もヒト用の医薬品として販売されている。

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. モランテル

(1) EMEA における評価

EMEA では、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験でみられた頻繁な嘔吐から、モランテルとして 1.2 mg/kg 体重の NOEL とし、安全係数 100 を適用して、モランテルの ADI を 0.012 mg/kg 体重/日と設定した。(参照 3、4、5) [モランテル EMEA1998][モランテル EMEA2004][モランテル EMEA2005]

(2) FDA における評価

FDA では、ラットを用いた発生毒性試験における胎児への影響から、酒石酸モランテル 10 mg/kg 体重の NOEL と判断し、安全係数 1,000 を適用して、酒石酸モランテルの ADI を 0.01 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 13) [モランテル FDA1985]

(3) オーストラリアにおける評価

ラット及びイヌを用いた慢性毒性試験に基づき、酒石酸モランテルの ADI を 0.02 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 35) [モランテル豪州 (略)]

2. ピランテル

(1) EU における評価

EMEA は、ラットを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の NOEL である 3 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして) に安全係数 100 を適用し、ピランテルの ADI を 30 µg/kg 体重/日と設定した。しかし、ピランテルは、類縁のモランテルと同じ主要代謝産物に至る代謝経路を有することから、EMEA は、モランテルの ADI (12 µg/kg 体重/日) をピランテルの ADI に採用した。(参照 6) [ピランテル EMEA1997]

IV. 食品健康影響評価

1 モランテル

モランテルについては各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験では、1 群当たりの動物数が発がん性を評価するには不十分であったが、腫瘍発生率に明確な用量依存性の傾向がみられなかったこと及びモランテルの化学構造には発がん性に関する **structural alert** がないとされていることから、モランテルは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験における頻繁な嘔吐症状及びラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の雌における体重増加抑制であり、いずれも NOAEL は 1.2 mg/kg 体重/日であった。食品安全委員会は、以前に実施したモランテルの食品健康影響評価において、ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100（種差及び個体差）を適用し、0.012 mg/kg 体重/日と設定している。

2 ピランテル

ピランテルについては、ヒトでの医薬品としての使用経験が長い一方で、畜産動物に対しては、日本及び欧州においては馬でのみ承認されていることもあり、動物用医薬品等の食品を介したヒトへの安全性に関する知見はモランテルと比較して限定されている。

ヒト及び馬への通常適用の製剤については、腸管内の寄生虫への作用を期待し、吸収性が極めて乏しいパモ酸塩として設計されている。この場合、血液中ではほとんど検出できず、最大 4,000 mg/kg 体重を経口投与した試験において、尿中への 72 時間以内の総排泄量の最大値は、400 mg/kg 体重投与における 0.06%であった。可溶性剤を用いた場合であっても、ラットへの経口投与で投与 1 時間後の血中濃度は 0.72 µg/mL であり、4 時間後には LOD 以下となった。また、放射性標識物質を用いた残留放射活性濃度比較からは、他の臓器と比較して肝臓に残留が多くみられるが、その主体は *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）であることが示されている。これらの結果は、いずれの塩であってもピランテルの生体内への吸収性は低く、比較的速やかに分解されることを示唆する。

遺伝毒性試験では、マウスの精子頭部形成を指標とする試験では陽性とされているが、本試験は、ピランテルの食品を介したヒトへの遺伝毒性を評価する試験としては適当ではないと考えられる。また、ピランテルの代謝産物である 2-Thiophene acrylic acid（代謝産物 B）については、SOS クロモ試験の結果が陰性であった。一方、モランテル及びピランテルの主な代謝産物は *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）と考えられるが、先に述べたとおり、モランテルについては、動物用医薬品又は飼料添加物として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。また、ピランテルが動物用医薬品として適切に使用された場合において、ヒトへの食品を介したピランテルに由来するニトロソ化合物の影響は無視できると考えられた。

以上より、ピランテルは、動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介

1 してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、毒性評価において、閾値を設定
2 することは可能であると考えられた。

3
4 発がん性については、動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介して
5 ヒトに特段問題となる遺伝毒性はないこと、各種毒性試験において発がん性を懸念する
6 知見が得られていないこと、類縁物質であるモランテルは発がん性を有しないと判断さ
7 れること及び EMA において発がん性試験は必要ないとされていることから、ピランテ
8 ルが動物用医薬品として適切に使用された場合において、特に懸念は生じないと判断し
9 た。

10
11 各種毒性試験の結果から最も低い用量で見られた影響はイヌを用いた~~難溶性である~~
12 ~~パモ~~酒石酸ピランテル 13 週間亜急性毒性試験における下痢及び軟便であり、NOAEL
13 は 1.2 mg/kg 体重/日であった。[井手専門委員修正]

14 ピランテルの ADI の設定に当たってはこの NOAEL を根拠とし、ピランテルの発が
15 ん性試験にかかるデータは不足しているものの、ピランテルは発がん性を示す可能性は
16 低いと判断されたことから追加の安全係数は要せず、安全係数 100（種差及び個体差）
17 で除した 0.012 mg/kg 体重/日を ADI として設定することが適当と考えた。

18 19 3 ピランテル及びモランテルのグループ ADI の設定

20 ピランテル及びモランテルの、構造の類似性並びに体内動態、残留及び毒性試験の結
21 果を総合的に考慮すると、食品を介したヒトへの毒性影響は重複していると考えられる。
22 したがって、動物用医薬品又は飼料添加物としてモランテル並びに動物用医薬品として
23 ピランテルが適切に使用された場合における、ADI の設定については、モランテル及び
24 ピランテルのグループとして検討することが適当であると考えられた。

25
26 モランテル及びピランテルの ADI は、ともに 0.012 mg/kg 体重/日であることから、
27 グループ ADI としては、以下の値を採用することが適当であると判断した。

28
29 ピランテル・モランテルのグループ ADI 0.012 mg/kg 体重/日

30
31 ばく露量については、当該評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認する
32 こととする。

1 表 62 モランテルの EMEA、FDA 及び食品安全委員会肥料飼料等専門調査会において
 2 判断された NOAEL 等の比較<調査会での審議を踏まえて整理>

動物種	試験	投与量 (モランテルとして mg/kg 体重/日)	EMEA	FDA	食品安全委員会
			NOEL (モランテルとして、mg/kg 体重/日)	NOEL (モランテルとして、mg/kg 体重/日)	NOAEL (モランテルとして、mg/kg 体重/日)
マウス	発生毒性	酒石酸モランテル ≤60 (経口投与)	— 母体毒性、胎児毒性、催奇形性なし		
	発生毒性	酒石酸モランテル 0、15、30、60 (混餌投与)		60 催奇形性なし	
	発生毒性	酒石酸モランテル 0、2.4、12、60 (混餌投与)			12 吸収胚率の上昇 催奇形性
ラット	1 か月間亜急性毒性	酒石酸モランテル 0、6、12、30、60、240 (経口投与)			10 肝臓重量の増加を伴う ALT・AST の上昇等
	3 か月間亜急性毒性	酒石酸モランテル 0、30、90、270 (混餌投与)	2 試験の結果から、 12 貧血の徴候	— 種々の臓器で出血性病変	2 試験の結果から、 12 臓器出血
	3 か月間亜急性毒性	酒石酸モランテル 0、6、12、30 (混餌投与)		<6 Hb 上昇、甲状腺機能亢進	
	6 か月間亜急性毒性	0、18、72、288、1,152 ^b (混餌投与)			72 体重増加抑制
	6 か月間亜急性毒性	14.4、61.2、248.4、990 ^b			61.2 (文献：雄；53.76、雌；57.36) 体重増加抑制
	2 年間	酒石酸モランテル	—	30	1.2

	慢性毒性 / 発がん性併合	ル 0、1.2、12、30 (混餌投与)	投与に起因する 腫瘍発生なし 心臓の絶対重量 減少 (雌：12、30 mg/kg 体重/日)	特記すべき変化 なし	体重増加抑制
	3 世代 生殖発生毒性	酒石酸モランテル 0、0.6、1.5、3.0 (混餌投与)	— 生殖毒性なし 全群で産児死亡率 が高いため、 結論に注意必要	3.0 特記すべき変化 なし	
	発生毒性	クエン酸モランテル ≤50 (経口投与)	— 母体毒性、胎児 毒性、催奇形性 なし		
	発生毒性	酒石酸モランテル ≤60 (経口投与)	— 母体毒性、胎児 毒性、催奇形性 なし		60 最高用量 催奇形性なし
	発生毒性	酒石酸モランテル 0、6、30、60 (強制経口投与)		6 皮下血腫、腎盂肥大、 心中隔欠損	
ウサギ	発生毒性	酒石酸モランテル ≤60 (経口投与)	— 母体毒性、胎児 毒性、催奇形性 なし		
	発生毒性	酒石酸モランテル 0、6、30、60) (強制経口投与)		60 特記すべき変化 なし	60 最高用量 催奇形性なし
イヌ	6 か月 間亜急性毒性	クエン酸モランテル 2.6、5.2、10.4、 20.8			2.6 嘔吐、流涎等
イヌ	2 年間 慢性毒	酒石酸モランテル	1.2 嘔吐	1.2 嘔吐、後肢協調運	1.2 嘔吐

	性	0、1.2、6、12 (経口投与、カ プセル)		動障害、瞬膜弛緩	
ADI (モランテルの試験に基づく)			0.012 mg/kg 体 重/日 SF: 100	0.006 mg/kg 体 重/日 SF: 1,000	0.012 mg/kg 体重/日 SF: 100
ADI 設定根拠資料			イヌ 2 年間慢性 毒性試験 NOEL: 1.2 mg/kg 体重/日	ラット発生毒性 試験 NOEL: 6 mg/kg 体重/日	イヌ 2 年間慢性毒性試験 ラット 2 年間慢性毒性試験 NOAEL: 1.2 mg/kg 体重/日
ADI			0.012 mg/kg 体 重/日	0.006 mg/kg 体 重/日 SF: 1,000	0.012 mg/kg 体重/日 (ピランテルとのグループ ADI として)

1 b: JECFA の変換式を用いて換算

2

3 表 63 ピランテルの EMEA、FDA 及び食品安全委員会肥料飼料等専門調査会において
4 判断された NOAEL 等の比較<確認中>

動物 種	試験	投与量 ^a (mg/kg 体重/日)	EMEA NOAEL (mg/kg 体重/日)	食品安全委員会 NOAEL (mg/kg 体重/日)
ラ ッ ト	1 か月間亜 急性毒性	0, 173, 347, 1,041 (パモ酸塩) (経口投 与)		1,041 最高用量
	13 週間亜 急性毒性	0, 0.012, 0.12, 1.2, 12 (酒石酸塩) (混餌投与)	> 12	11.6
		0, 35, 105, 210 (パ モ酸塩) (混餌投与)	210 mg/kg 体重/日投与群の血中 にピランテルが検出され なかったとして結論なし。	104
		0, 173, 347, 1,041 (パモ酸塩) (経口投 与)		1,041
	93 週間慢 性毒性/発 がん性併合	0, 3, 30, 115 (酒 石酸塩) (混餌投与)	3 体重増加抑制、臓器重量の変化、 貧血 発がん性については評価できな かった。	2.9 体重増加の減少、RBC 減少 発動物数が少なく発がん性は 評価できなかった
	3 世代繁殖 毒性	0, 3, 30 (酒石酸塩) (混餌投与)	— 影響なし。	— ウイルス感染で評価が困難

	生殖毒性	0、9、90 (パモ酸塩) (経口投与：交配前～離乳)	— 影響なし。	86.7 (母動物、胎児、児動物)
		0、9、90 (パモ酸塩) (経口投与：妊娠後期～離乳)	— 影響なし。	86.7 (母動物、児動物)
	発生毒性	0、9、90 (パモ酸塩) (経口投与)	— 母動物毒性、胎児毒性、催奇形性なし。	86.7 (母動物、胎児) 催奇形性なし
		0、104、347、1,041 (パモ酸塩) (経口投与)		1,041 母動物、胎児、児動物) 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、9、90 (パモ酸塩) (投与経路不明) (経口投与?)	胚吸収率増加：母動物に対する NOEL の結論なし。 胎児毒性なし。	86.7 (母動物、胎児)
		0、34.7、104、347 (パモ酸塩) (経口投与)		347 (母動物、胎児)
イヌ	13 週間亜急性毒性	0.012、0.12、1.2、35、105、210 (酒石酸塩) (経口投与)	— 影響なし。	
		0、35、105、210 (パモ酸塩) (経口投与)	35 AST、ALT 上昇	34.7 AST、ALT 上昇、リンパ球増加症
		0、0.012、0.12、1.2、11.6 (酒石酸塩) (経口投与)		1.2 下痢、軟便
	2 年間慢性毒性	0、3、15、30 (酒石酸塩) (経口投与)	3 肝臓重量増加、ALT 上昇	2.9 嘔吐、流涎、瞬膜弛緩
ADI (ピランテルの試験に基づく)		0.03 mg/kg 体重/日 NOEL: 3 SF: 100		0.012 mg/kg 体重/日 NOAEL: 1.2 SF: 100
ADI 設定根拠資料		ラットを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験		イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験
ADI		0.012 mg/kg 体重/日 (モランテルの ADI を採用)		0.012mg/kg 体重/日 (モランテルとのグループ ADI として)

a：ピランテルとしての用量

—：NOEL の記載なし。

1
2

1 <別紙 1：代謝産物/分解物等略称>

略称	モランテル	ピランテル
代謝産物 A	<i>N</i> -methyl-1,3-propanediamine	<i>N</i> -methyl-1,3-propanediamine
代謝産物 Bm	3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid	
代謝産物 Bp		
代謝産物 C	2-Thiophenecarboxylic acid ^a	2-Thiophenecarboxylic acid
代謝産物 D	Levulinic acid	Levulinic acid
代謝産物 E	4-ketohept-2-eneldioic acid	4-ketohept-2-eneldioic acid
代謝産物 F	4-ketopimelic acid	4-ketopimelic acid
代謝産物 G	α -keto-glutaric acid	α -keto-glutaric acid

2 注：加水分解等の全処理後、検出されるの物質名として記載

3 a：本文中、糞便中の代謝産物として、TLCにより 2-Thiophenecarboxylic acid を参照物
 4 質として同定されたとしている。3-Methyl-2-thiophenecarboxylic acid の可能性がある。

5

1 <別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
ACh	Acetylcholine：アセチルコリン
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
ALP	Alkaline Phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ [=glutamic pyruvic transaminase：グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=glutamic oxaloacetic transaminase：グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	area under the blood concentration-time curve：血中薬物濃度－時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CMC	carboxymethyl cellulose：カルボキシメチルセルロース
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use：欧州医薬品（審査）庁動物用医薬品委員会
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁（2004年に EMEA から改称）
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁（2004年に EMA に改称）
GC	gas chromatography：ガスクロマトグラフィー
C _{max}	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
Glu	Glucose：グルコース（血糖）
Hb	hemoglobin：ヘモグロビン量（血色素量）
LC	liquid chromatography：液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	50% lethal dose：半数致死量
LOD	limit of detection：検出限界
LOQ	limit of quantitation：定量限界
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
NOAEL	No observable adverse effect level：無毒性量
NOEL	No observable effect level：無作用量
RBC	red blood cell：赤血球
RI	Radio isotope：ラジオアイソトープ法
T _{1/2}	half-life：消失半減期
TLC	thin-layer chromatography：薄層クロマトグラフィー
T _{max}	maximum drug concentration time：最高血（漿）中濃度到達時間
WBC	white blood cell：白血球

2

3

1 <参照>

- 1 Marchiondo AA: Pyrantel Parasiticide Therapy in Humans and Domestic Animals. Academic Press Elsevier London UK 2016. [開発者書籍]
- 2 The Merck Index, 15th Edition, 2006 [Merck Index]
- 3 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MORANTEL, Summary Report (1), 1998 [モランテル EMEA1998]
- 4 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MORANTEL, Summary Report (2), 2004 [モランテル EMEA2004]
- 5 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MORANTEL (Extension to all ruminants), Summary Report (3), 2005 [モランテル EMEA2005]
- 6 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, PYRANTEL EMBONATE, Summary Report, 1997 [ピランテル EMEA1997]
- 7 農林水産省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DB]
- 8 佐藤製薬株式会社. 医薬品添付文書 “コンバントリン®ドライシロップ 100 mg”、2009 年 9 月改訂第 2 版 [ヒト医薬品添付 1]
- 9 佐藤製薬株式会社. 医薬品添付文書 “コンバントリン®錠 100 mg”、2009 年 9 月改訂第 2 版 [ヒト医薬品添付 2]
- 10 厚生労働省：食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号） [告示 370]
- 11 厚生労働省：暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（平成 30 年 12 月 7 日付、薬生食基発 1207 第 4 号） [モランテル本基準報告]
- 12 残留基準見直し資料「モランテル」 [モランテル Pfizer 提出<略>]
- 13 FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMRY FOR MORANTEL TARTRATE FEED PREMIX FOR CATTLE. NADA #92-444 (November 8, 1985) [モランテル FDA1985]
- 14 ファイザー株式会社. 平成 20 年度残留基準見直しに関する資料（成分名：ピランテル） [ピランテル Pfizer 提出]
- 15 木村義尚、久米求：Pyrantel Pamoate の吸収、分布、排泄および代謝. 応用薬理, 1971; 5(3): 347-358（特載） [ピランテル木村ら ADME1971]
- 16 ファイザー社資料 PYRANTEL PAMOATE MRL SUBMISSION TO CVMP (1992) [ピランテル Pfizer to CVMP1992]
- 17 Faulkner JK, Figdor SK, Monro AM, Schach von Wittenau M, Stopher DA, Wood BA: The comparative metabolism of pyrantel in five species. Journal of the science of food and agriculture, 1972 Jan; 23(1): 79-91. [ピランテル ADMEFaulkner ら 1972]
- 18 Bjorn H, Hennessy DR, Friis C: The kinetic disposition of pyrantel citrate and pamoate and their efficacy against pyrantel-resistant oesophagostomum dentatum in pigs. Int J Parasitol., 1996, 26:1375-80. [ピランテル豚分布 BJORN ら 1996]
- 19 Gokbulut C, Nolan AM, McKellar QA: Pharmacokinetic disposition and faecal excretion of pyrantel embonate following oral administration in horses. J Vet Pharmacol Ther. 2001 Feb;24(1):77-9. [ピランテル馬分布 Gokbulut2001]
- 20 Gokbulut C, Aksit D, Smaldone G, Mariani U, Veneziano V: Plasma pharmacokinetics, faecal excretion and efficacy of pyrantel pamoate paste and granule formu-

- lations following per os administration in donkeys naturally infected with intestinal strongylidae. *Veterinary Parasitology*, 2014; 205:186-92. [ピランテル馬動態 Gokbulut2015]
- 21 MacPhee DG and Podger DM: Mutagenicity tests on anthelmintics: Microsomal activation of vipryinium embonate to a mutagen. *Mutation research* 1977, 48:307-312. [ピランテル遺 MacPhee1977]
 - 22 de Nava CC, Garcia JEL, Zapata AM and Martinez E: Mutagenicity of antiamebic and anthelmintic drugs in the *Salmoella typhimurium* microsomal test system. *Mutation Research*. 1983. 117:79-91. [ピランテル遺 de Nava1983]
 - 23 国立遺伝研究所年報 (1977) [ピランテル遺国立遺伝研究所 1977]
 - 24 Tutikawa K, Shimoi N and Yagi Y: Mutagenicity of the products generated by a reaction between chloroquine and nitrite. *Mutation Research*. 1978, 54: 230 [ピランテル遺土川 1978]
 - 25 第 45 回日本寄生虫学会大会講演要旨 (1976) [ピランテル遺土川寄生虫学会 1976]
 - 26 Henning UGG, Galindo-Prince OC, Cortinas de Nava C, Savage EA, von Borstel RC.: A comparison of the genetic activity of pyrvinium pamoate with that of several other anthelmintic drugs in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research* 1987, 187: 79-89. [ピランテル遺 Henning1987]
 - 27 Otsubanjo OA, Mosuro AA.: An in vivo evaluation of induction of abnormal sperm morphology by some anthelmintic drugs in mice. *Mutation Research*, 2001, 497: 131-8. [ピランテル遺 Otsubanjo2001]
 - 28 [Murphey-Corb M, Kong HL, Murray ML: Mutagenic Activity From Nitrosation of Oligoamines. *Environmental Mutagenesis*. 1983;5\(1\):101-9.](#)
 - 29 ECHA : registration-dossier “3-aminopropylmethylanine” . <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/20668/7/6/2> (2020 年 6 月 15 日確認)
 - 30 Mosier PD, Jurs PC, Custer LL, Durham SK and Pearl GM: Predicting the genotoxicity of thiophene derivatives from molecular structure. *Chem Res Toxicol*. 2003 Jun;16(6):721-32. [ピランテル遺 Moseier2003]
 - 31 Arriaga Alba M, Espinosa J and Cortinas de Nava C: Mutagenicity of products generated by the reaction between several antiparasitic drugs and nitrite. *Environ Mol Mutagen*. 1988. 12(1): 65-73. [ピランテル遺 Alba1988]
 - 32 Arriaga Alba M, Aguirre JE, Ramírez J and Cortinas de Nava C (1989). Mutagenicity of urine from mice exposed orally to nitrite and various aminated antiparasitic drugs. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 14(1): 13-9. [ピランテル遺 Alba1989]
 - 33 ファイザー社資料 MORANTEL MRL SUBMISSION TO CVMP (1992) [モランテル Pfizer to CVMP1992 (略)]
 - 34 酒石酸モランテルの毒性試験の概要. 日本農薬学会誌, 1992; 17:S323-S325 [モランテル酒石酸モランテルの毒性試験の概要 1992]
 - 35 JAPANESE PRIORITY LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR: MORANTEL. March 2010 [モランテル豪州 (略)]
 - 36 EMA : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP assessment report for Simparica Trio (EMEA/V/C/004846/0000) 18 July 2019, EMA/413747/2019 [ピランテル EMA イヌ用合剤 2019]
 - 37 Marchiondo AA, TerHune TN, Herrick RL.: Target animal safety and tolerance

- study of pyrantel pamoate paste (19.13% w/w pyrantel base) administered orally to horses. Vet Ther. 2005, 6(4):311-24. [ピランテル馬安 Marchiondo2005]
- 38 NTRL: Initial submission: Letter from Eastman Kodak Co to USEPA Regarding Basictotoxicity of 3-methylaminopropylamine with Attachments and Cover Letter dated 9/4/92. OTS0555335. 1992.