府 食 第 ３ ５ ７ 号
令和３年６月１５日

農林水産大臣
　野上　浩太郎　殿

食品安全委員会
　委員長　　佐藤　洋
（ 公 印 省 略 ）

食品健康影響評価の結果の通知について

令和３年５月19日付け３消安第1159号をもって農林水産大臣から食品安全委員会に意見を求められたプラジクアンテルを有効成分とするくろまぐろを含むすずき目魚類用飼料添加剤（水産用ベネサール、ハダクリーン）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

別添

動物用医薬品評価書

プラジクアンテルを有効成分とする くろまぐろを含むすずき目魚類用 飼料添加剤 （水産用ベネサール、ハダクリーン）

（第２版）

２０２１年６月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 2
○　食品安全委員会委員名簿 2
○　食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 2
○　要約 4
Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 5
　１．主剤 5
　２．効能・効果 5
　３．用法・用量 5
　４．添加剤等 5
　５．開発の経緯及び使用状況 5
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 6
　１．主剤 6
　２．添加剤 6
　３．再審査期間における副作用報告 6
　（１）製造販売承認後 6
　（２）承認事項変更（くろまぐろを含むすずき目魚類の住血吸虫駆除の追加）の承認後 6
　４．再審査期間における安全性に関する研究報告 6
　（１）製造販売承認後 6
　（２）承認事項変更（くろまぐろを含むすずき目魚類の住血吸虫駆除の追加）の承認後 6
Ⅲ．食品健康影響評価 8

・　別紙 2：検査値等略称 9
・　参照 10

＜別添＞動物用医薬品評価書「プラジクアンテル」（第２版）

＜審議の経緯＞

第 1 版関係：製造販売承認後の再審査に係る食品健康影響評価

2005 年　6 月　7 日　農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（17 消安第 2310 号）、関係資料の接受
2005 年　6 月　9 日　第 98 回食品安全委員会（要請事項説明）
2005 年　6 月 21 日　第 29 回動物用医薬品専門調査会
2006 年　7 月 26 日　第 57 回動物用医薬品専門調査会
2006 年　9 月　5 日　第 59 回動物用医薬品専門調査会
2006 年　9 月 28 日　第 161 回食品安全委員会（報告）
2006 年　9 月 28 日　から 10 月 27 日まで　国民からの意見・情報の募集
2006 年 11 月 29 日　動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2006 年 11 月 30 日　第 169 回食品安全委員会
（同日付で農林水産大臣に通知）

第 2 版関係：承認事項変更（くろまぐろを含むすずき目魚類の住血吸虫駆除の追加）の承認後の再審査に係る食品健康影響評価

2021 年　5 月 19 日　農林水産大臣から再審査に係る食品健康影響評価について要請（3 消安第 1159 号）、関係資料の接受
2021 年　5 月 25 日　第 817 回食品安全委員会（要請事項説明）
2021 年　6 月 15 日　第 820 回食品安全委員会（審議）
（同日付で農林水産大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

第 1 版関係

（2006 年 6 月 30 日まで）
寺田 雅昭（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上　彪

（2006 年 12 月 20 日まで）
寺田 雅昭（委員長）
見上　彪（委員長代理）
小泉 直子
長尾　拓
野村 一正
畑江 敬子
本間 清一

第 2 版関係

（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
*：2018 年 7 月 2 日から

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

第 1 版関係

（2005 年 9 月 30 日まで）
三森 国敏（座長）
井上 松久（座長代理）
菅野　純
嶋田 甚五郎
中村 政幸
林　真

青木　　宙	鈴木 勝士	藤田 正一
明石 博臣	津田 洋幸	
江馬　　眞	寺本 昭二	
大野 泰雄	長尾 美奈子	

（2007 年 2 月 13 日まで）

三森 国敏（座長）	小川 久美子	長尾 美奈子
井上 松久（座長代理）	渋谷　　淳	中村 政幸
青木　　宙	嶋田 甚五郎	林　　真
明石 博臣	鈴木 勝士	藤田 正一
江馬　　眞	津田 修治	吉田　　緑
大野 泰雄	寺本 昭二	

要　約

プラジクアンテルを有効成分とするくろまぐろを含むすずき目魚類用飼料添加剤（水産用ベネサール、ハダクリーン）について、食品健康影響評価を実施した。第２版への改訂に当たっては、再審査に係る資料が新たに提出された。

本製剤の主剤であるプラジクアンテルは、動物用医薬品として使用されており、食品安全委員会においてADIとして0.30 mg/kg体重/日が設定されている。

添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

また、第 2 版への改訂に当たり提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性が懸念される新たな知見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．主剤

主剤は、プラジクアンテルである。本製剤[1]100 g 中にプラジクアンテルが 50 g 含まれている。（参照 1）

２．効能・効果

効能・効果は、すずき目魚類の体表に寄生するハダムシ（*Benedenia seriolae*）及びくろまぐろを含むすずき目魚類に寄生する住血吸虫（*Cardicola opisthorchis*）の駆除[2]である。（参照 1）

３．用法・用量

魚体重 1 kg 当たり 1 日量プラジクアンテルとして下記の量を、水産用展着剤もしくは展着剤を含有した養魚用配合飼料と混合した後、飼料中に均一となるように添加し、1 日 1 回、3 日間経口投与する。

すずき目魚類の体表に寄生するハダムシの駆除：150 mg

くろまぐろを含むすずき目魚類の住血吸虫の駆除：15 mg

（参照 1）

４．添加剤等

本製剤中に、添加剤として賦形剤が 2 種類、結合剤が 1 種類含まれている[3]。（参照 1）

５．開発の経緯及び使用状況

本製剤は、すずき目魚類のハダムシの経口駆除剤として 2000 年に日本で承認され、2007 年に再審査が終了している。その後、本製剤はくろまぐろに寄生する住血吸虫の駆除に対する有効性及び安全性が確認され、2015 年に「くろまぐろを含むすずき目魚類の住血吸虫の駆除」の追加に係る事項変更承認を受けた後、所定（2 年間[4]）の期間が経過したため、再審査申請（2018 年 2 月）が行われたものである。

本製剤の主剤であるプラジクアンテルは、イソキノリンーピラジン誘導体の一つでヒト用医薬品として日本及び海外諸国で条虫・吸虫駆除剤に使用されている。また、動物用医薬品として、馬[5]及び羊並びに愛玩動物（犬、猫）の内部寄生虫駆除に使用されている。（参照 2、3、4）

---

1 「水産用ベネサール」及び「ハダクリーン」をいう。

2 2015 年 11 月 19 日に承認事項変更が承認された。

3 「食品安全委員会の公開について」（平成 15 年 7 月 1 日食品安全委員会決定）に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書では添加剤について具体的な物質名を記載していない。

4 プラジクアンテルを有効成分とする既承認の水産用医薬品と効能又は効果が明らかに異なる新医薬品に該当するため、再審査期間は 2 年とされた。

5 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

１．主剤

主剤のプラジクアンテルについて、日本では、2006 年、食品安全委員会において、ADI として 0.30 mg/kg 体重/日が設定され、畜水産物についてプラジクアンテルを残留マーカーとして残留基準値が設定されている。

EMEA では ADI として 0.17 mg/kg 体重/日が設定されており、生体内での代謝が速やかで可食部の残留も少ないことから、MRL の設定は不要と判断されている。APVMA では ADI として 0.02 mg/kg 体重/日が設定され、魚の筋肉について 0.02 mg/kg、羊の筋肉及び内臓可食部位について 0.05 mg/kg の MRL が設定されている。（参照 5、6、7、8、9、10）

２．添加剤

本製剤の添加剤として、賦形剤及び結合剤が使用されている。

賦形剤は 2 種類で、一方は通常、食品として摂取されており、医薬品添加物としても使用されている成分である。他方は、食品添加物や医薬品添加物として使用されており、JECFA において ADI を特定しない（not specified）とされている成分である。結合剤は医薬品添加剤として使用される成分で、JECFA において ADI として 10 mg/kg 体重/日が設定されている。（参照 11、12、13、14）

以上のことから、本製剤に含まれている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

３．再審査期間における副作用報告

（１）製造販売承認後

すずき目魚類に対する安全性について、承認取得後 2 年間で、289,367 尾の調査が実施されたが、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかった。（参照 15）

（２）承認事項変更（くろまぐろを含むすずき目魚類の住血吸虫駆除の追加）の承認後

くろまぐろに対する安全性について、承認取得後 2 年間で、国内のくろまぐろ養殖場 11 施設において、36,731 尾を対象として調査が実施されたが、全施設において本剤投与に起因すると考えられる一般症状の異常及び有害事象（死亡及び斃死）の発現はみられなかった。（参照 2、16）

４．再審査期間における安全性に関する研究報告

（１）製造販売承認後

調査期間（2000 年～2002 年）中の Medline 等を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかった。（参照 15）

（２）承認事項変更（くろまぐろを含むすずき目魚類の住血吸虫駆除の追加）の承認後

調査期間（2015 年～2017 年）中に、JICST Plus、Dialog 及びバイエル薬品社内検索ツールを使用してデータベース検索を行った結果、安全性を検討する上で参考となる文

献１ 報（本製剤のくろまぐろに寄生する住血吸虫に対する臨床試験成績）がみられたが、報告内容には本製剤の安全性が懸念される情報はみられなかった。残留性に関する新たな報告はみられなかった。（参照 2、17）

Ⅲ．食品健康影響評価

本製剤の主剤であるプラジクアンテルは、動物用医薬品として使用されており、食品安全委員会において ADI として 0.30 mg/kg 体重/日が設定されている。

添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

今般提出された本製剤の再審査に係る資料の範囲において、再審査期間中に、本製剤の安全性が懸念される新たな知見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

＜別紙２：検査値等略称＞

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority：オーストラリア農薬・動物用医薬品局
EMEA	European Medicines Agency：欧州医薬品審査庁
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値

＜参照＞

1. あすかアニマルヘルス株式会社　動物用医薬品再審査申請書「水産用ベネサール」平成 30 年 2 月　食品安全委員会審議資料　（非公表）
2. あすかアニマルヘルス株式会社　動物用医薬品再審査申請書「水産用ベネサール」及びバイエル薬品株式会社　動物用医薬品再審査申請書「ハダクリーン」再審査申請書添付資料 1　平成 30 年 2 月　食品安全委員会審議資料　（非公表）
3. あすかアニマルヘルス株式会社　動物用医薬品再審査申請書「水産用ベネサール」及びバイエル薬品株式会社　動物用医薬品再審査申請書「ハダクリーン」再審査申請書添付資料 5.2　平成 30 年 2 月　食品安全委員会審議資料　（非公表）
4. あすかアニマルヘルス株式会社　動物用医薬品再審査申請書「水産用ベネサール」及びバイエル薬品株式会社　動物用医薬品再審査申請書「ハダクリーン」再審査申請書添付資料 5.1　平成 30 年 2 月　食品安全委員会審議資料　（非公表）
5. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS PRAZIQUANTEL　SUMMARY REPORT (1)　EMEA/MRL/141/96-FINAL September 1996
6. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS PRAZIQUANTEL (extension to horses)　SUMMARY REPORT EMEA/MRL/337/98-FINAL　January 1998
7. APVMA: Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals. Edition 4/2020, current as of 31 December 2020. https://apvma.gov.au/node/26596#P
8. APVMA: Agricultural and Veterinary Chemicals Code (MRL Standard) Instrument 2019. Compilation No. 15, 19 February 2021
9. 食品安全委員会　食品健康影響評価の結果の通知について　府食第 958 号　平成 18 年 11 月 30 日　別添　「プラジクアンテルの食品健康影響評価について」
10. 厚生労働省医薬食品局食品安全部長　食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について　食安発第 0921001 号　平成 19 年 9 月 21 日
11. 日本医薬品添加剤協会 安全性委員会　医薬品添加物の安全性（非臨床）に係る手引き　－規制情報並びに Q&A－　平成 28 年 10 月 3 日発行
12. 公益財団法人　日本食品化学研究振興財団　指定添加物リスト（規則別表第 1）令和 2 年 6 月 18 日改正
13. あすかアニマルヘルス株式会社及びバイエル薬品株式会社　参考資料　（非公表）
14. あすかアニマルヘルス株式会社及びバイエル薬品株式会社　参考資料　（非公表）
15. 協和醗酵工業株式会社及びバイエル株式会社　水産用ベネサール、ハダクリーン再審査申請書の添付資料：効能又は効果及び安全性についての調査資料　平成 14 年 5 月　（非公表）
16. あすかアニマルヘルス株式会社　動物用医薬品再審査申請書「水産用ベネサール」及びバイエル薬品株式会社　動物用医薬品再審査申請書「ハダクリーン」再審査申請書添付資料 3.2　平成 30 年 2 月　食品安全委員会審議資料　（非公表）
17. あすかアニマルヘルス株式会社　動物用医薬品再審査申請書「水産用ベネサール」及びバイエル薬品株式会社　動物用医薬品再審査申請書「ハダクリーン」再審査申請書添付資料 3.4　平成 30 年 2 月　食品安全委員会審議資料　（非公表）

別添

動物用医薬品評価書

プラジクアンテル

（第２版）

２０２１年６月

食品安全委員会

目　次

頁
＜審議の経緯＞ 3
＜食品安全委員会委員名簿＞ 3
＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞ 4
要　約 5
Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要 6
１．用途 6
２．有効成分の一般名 6
３．化学名 6
４．分子式 6
５．分子量 6
６．構造式 6
７．使用目的及び使用状況 6
Ⅱ．安全性に係る知見の概要 8
１．薬物動態試験 8
（１）薬物動態試験（ラット） 8
（２）薬物動態試験（イヌ） 9
（３）薬物動態試験（サル） 10
（４）薬物動態試験（ウサギ） 10
（５）薬物動態試験（羊） 10
（６）薬物動態試験（馬） 11
（７）薬物動態試験（ぶり） 12
（８）薬物動態試験（にじます） 12
（９）薬物動態試験（くろまぐろ） 12
（１０）薬物動態試験（ヒト） 12
２．遺伝毒性試験 13
３．急性毒性試験 14
４．亜急性毒性試験 15
（１）4 週間亜急性毒性試験（ラット） 15
（２）4 週間亜急性毒性試験（イヌ） 15
（３）13 週間亜急性毒性試験（イヌ） 16
５．慢性毒性及び発がん性試験 16
（１）104 週間発がん性試験（ラット） 16
（２）80 週間発がん性併合試験（ハムスター） 16
６．生殖発生毒性試験 17
（１）妊娠前及び妊娠初期投与試験（第Ⅰ節）（ラット） 17
（２）胎児の器官形成期投与試験（催奇形性試験；第Ⅱ節）（ラット） 17
（３）周産期及び授乳期投与試験（第Ⅲ節）（ラット） 18
（４）胎児の器官形成期試験（催奇形性試験）（ウサギ） 18

７．一般薬理試験 19
（１）心・循環系への作用 19
（２）神経及び精神薬理学的作用 19
（３）末梢自律神経への作用 19
（４）代謝に対する作用 19
（５）血液凝固系への作用 19
（６）その他 20
８．刺激性試験 20
（１）皮膚一次刺激性試験（ウサギ） 20
（２）眼粘膜刺激性試験（ウサギ） 20
（３）亜急性皮膚毒性試験（ウサギ） 20
９．免疫毒性試験 21
（１）皮膚感作性試験（モルモット） 21
１０．その他の試験 21
（１）中期肝発がん試験（ラット） 21
１１．ヒトにおける知見 21
（１）皮膚感作性試験 21
（２）耐容試験 22
（３）妊娠/授乳期におけるプラジクアンテルの使用についての WHO 非公式会議報告 22
Ⅲ．国際機関等における評価 23
１．EMEA の評価 23
２．APVMA の評価 23
Ⅳ．食品健康影響評価 24
繁殖毒性及び催奇形性について 24
遺伝毒性／発がん性について 24
毒性学的影響のエンドポイントについて 24
許容一日摂取量(ADI)の設定について 25
食品健康影響評価について 26
＜別紙 2：検査値等略称＞ 27
＜参照＞ 28

＜審議の経緯＞

第 1 版関係

2005 年　9 月 13 日 厚生労働大臣から残留基準の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 0913009 号)、関係書類の接受

2005 年　9 月 15 日 第 111 回食品安全委員会（要請事項説明）

2006 年　4 月 24 日 厚生労働大臣から残留基準の設定にかかる食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0421003 号)、関係書類の接受

2006 年　6 月 23 日 第 55 回動物用医薬品専門調査会

2006 年　7 月 18 日 厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0718023 号)、関係書類の接受(２４条２項関連)

2006 年　7 月 20 日 第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）

2006 年　7 月 26 日 第 57 回動物用医薬品専門調査会

2006 年　9 月　5 日 第 59 回動物用医薬品専門調査会

2006 年　9 月 28 日 から 10 月 27 日まで　国民からの意見・情報の募集

2006 年 11 月 29 日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員会へ報告

2006 年 11 月 30 日 第 169 回食品安全委員会
（同日付で厚生労働大臣に通知）

第 2 版関係

2021 年　6 月 15 日 第 820 回食品安全委員会（プラジクアンテルを有効成分とするくろまぐろを含むすずき目魚類用飼料添加剤（水産用ベネサール、ハダクリーン）の再審査に係る評価要請に伴う審議）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

＜食品安全委員会委員名簿＞

第 1 版関係

(2006 年 6 月 30 日まで)	(2006 年 12 月 20 日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上　彪（委員長代理）
小泉 直子	小泉 直子
坂本 元子	長尾　拓
中村 靖彦	野村 一正
本間 清一	畑江 敬子
見上　彪	本間 清一

第 2 版関係

(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
　　*：2018 年 7 月 2 日から

＜食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿＞

第 1 版関係

（2007 年 2 月 11 日まで）

三森　国敏（座長）	小川　久美子	長尾　美奈子
井上　松久（座長代理）	渋谷　淳	中村　政幸
青木　宙	嶋田　甚五郎	林　　真
明石　博臣	鈴木　勝士	藤田　正一
江馬　眞	津田　修治	吉田　緑
大野　泰雄	寺本　昭二	

要　約

寄生虫駆除剤である「プラジクアンテル」について、動物用医薬品製造販売承認申請書、EMEA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。第２版への改訂に当たっては、プラジクアンテルを有効成分とするくろまぐろを含むすずき目魚類用寄生虫駆除剤（水産用ベネサール、ハダクリーン）の再審査に伴い、くろまぐろを用いた薬物動態試験の成績が新たに提出された。

評価に供した試験成績は薬物動態（ラット、イヌ、サル、ウサギ、羊、馬、ぶり、にじます、くろまぐろ、ヒト）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット）、亜急性毒性（ラット、イヌ）、慢性毒性及び発がん性（ラット、ハムスター）、生殖発生毒性（ラット、ウサギ）及びその他の毒性試験等の試験成績である。

プラジクアンテルについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

繁殖毒性及び催奇形性については、いずれの試験においても親動物の生殖能力や児動物の発生に被験物質投与の影響はみられず、催奇形性も認められなかった。

被験物質投与に関連して最も低い用量で毒性学的影響が認められたと考えられる指標は、ウサギ催奇形性試験 100 mg/kg 体重/日で認められた母動物の摂餌量及び体重増加量への影響であり、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。

プラジクアンテルの食品健康影響評価については、評価結果に変更はなく、ウサギを用いた催奇形性試験における NOAEL30 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、プラジクアンテルの ADI を 0.30 mg/kg 体重/日と設定した。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

寄生虫駆除剤

２．有効成分の一般名

和名：プラジクアンテル

英名：Praziquantel

３．化学名

IUPAC　：　2-(cyclohexanecarbonyl)-3,6,7,11b-tetrahydro-1H-pyrazino[2,1-a]isoquinolin-4-one

CAS No.：55268-74-1

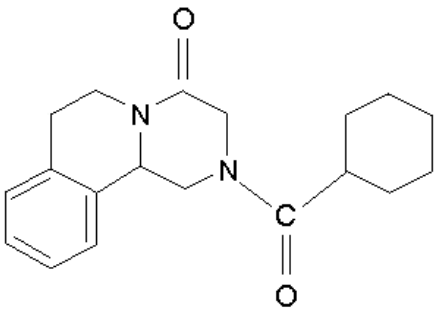
４．分子式

$C_{19}H_{24}N_2O_2$

５．分子量

312.41

６．構造式



（参照 1）

７．使用目的及び使用状況

プラジクアンテルはピラジノイソキノリンのラセミ誘導体で種々の条虫や吸虫に有効な駆虫薬であり、寄生虫の外被（被膜）に作用し、カルシウムイオンの流入を促進して虫体筋肉の収縮、痙攣性麻痺を含めた種々の二次的な生化学的反応を起こす。

プラジクアンテルを主剤とする動物用医薬品は、国内では馬 [1]並びにすずき目魚類の寄生虫駆除剤として使用されている。EU では羊及び馬の寄生虫駆除剤として使用が認められている。また、愛玩動物（犬、猫）の寄生虫駆除剤としても、日本を含め世界各

[1] 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

国で使用されている。

なお、プラジクアンテル（プラジカンテル[2]）はヒト用医薬品としても世界的に使用されている。（参照2、3）

第2版の改訂に当たっては、プラジクアンテルを有効成分とするくろまぐろを含むすずき目魚類の寄生虫駆除剤の再審査に伴う評価が要請された。

[2] ヒト医薬品における正式名称はプラジカンテル

Ⅱ．安全性に係る知見の概要

１．薬物動態試験

（１）薬物動態試験（ラット）

Wistar 系ラット(計 6 匹)に ^{14}C-標識プラジクアンテルを単回静脈内(2 mg/kg 体重)または単回経口(10 mg/kg 体重)投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に 2.46 μg-eq/mL の最高値を示し、24 時間後には 0.02 μg-eq/mL となった。$T_{1/2}$（β 相)は 6-8 時間であった。経口投与においては、T_{max}は 30 分後で C_{max}は 3.70 μg-eq/mL であった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24 時間後には 0.1 μg-eq/mL となり、ほぼ消失した。AUC から計算された生物学的利用率は 77%であった。また、血清を薄層クロマトグラフで分析したところ、いずれも未変化体濃度は極めて低く、ほとんどが代謝物であった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約 63%、糞中では約 29%であった。24 時間以内に尿・糞をあわせて約 80%と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約 45%が 8 時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。

ラットに ^{14}C-標識プラジクアンテルを静脈内注射（2 mg/kg 体重）し、5 分後の血清を採取して血中濃度と血清たん白質との結合率を測定したところ、血清中濃度は 2.6 μg-eq/mL で、結合率は 76%であった。

幽門を結紮した Wistar 系ラット(雌雄各 2 匹)に ^{14}C-標識プラジクアンテルを胃管により胃内に投与し、6 時間までの血液中濃度と胃内残留量を調べたところ、投与後 6 時間に胃内に残留する放射活性は 12-50%であり、少なくとも投与量の半分が胃から吸収されていた。

幽門、回腸末端、結直腸部を結紮した Wistar 系ラット(雌雄各 4 匹)に ^{14}C-標識プラジクアンテルを静脈内投与した。投与後 1、2 時間後にそれぞれ雌雄各 2 匹の胃、小腸、大腸を摘出した。また胆管カテーテルにより投与後 1 及び 2 時間までの胆汁を採取した。胃、小腸、大腸からは 1 時間以内に ^{14}C-標識プラジクアンテル及びその代謝物の約 10%が胃腸管腔に分泌された。この値は 2 時間後においてもほとんど変わっていなかった、胆汁からは 1 時間後までに約 33%、2 時間後までに約 43%が回収された。Wistar 系ラット 3 匹に ^{14}C-標識プラジクアンテルを 2 mg/kg 体重を静脈内投与、4 匹に 10 mg/kg 体重を経口投与し、投与 7 時間後までの胆汁中への排泄を測定したところ、静脈内投与においては胆汁中への排泄の大部分は投与 2 時間以内に起こり、投与後 7 時間までには 37%が排泄された。一方、経口投与では投与 7 時間後で 15%程度であったが、胆汁中への排泄は継続していた。(参照 4)

Wistar 系ラットに ^{14}C-標識プラジクアンテル 2 mg/kg 体重を静脈内、10 mg/kg 体重を経口投与し、血清、尿、糞、胆汁を経時的に採取した。また、一部の動物から肝臓組織を採取した。TLC による分析では、尿（8-24 時間分画)、糞、あるいは胆汁のいずれからも未変化体は認められなかった。数種の代謝物が分離されたが、最も多量に認められた原点に保持された代謝物はグルクロン酸や硫酸との抱合体であった。血清中の未変化体は投与経路によって異なり、静脈内投与時に比べ、経口投与時で著しく低かった。また、肝臓において、総放射能量に対する未変化体の割合は投与後 5 分で 26%であった

が、30 分では約 4%に低下し、肝臓からは未変化体が検出されたが、胆汁には認められなかったことなどから、被験物質は経口投与時に肝臓で強く、速やかな代謝を受けると考えられた。（参照 5）

Wistar 系ラットに ^{14}C-標識プラジクアンテル 2 mg/kg 体重を静脈内に、あるいは 10 mg/kg 体重を経口でそれぞれ単回[3]または 3-4 日間投与[4]し、投与後 24 時間までの各器官の濃度を測定した。両投与経路の単回投与において、投与 30 分以内に肝臓(静脈内及び経口投与でそれぞれ DAR[5]=3.97、2.11)、腎臓（DAR=2.18、0.93）をはじめほとんどの器官が最高濃度を示した。各器官からの ^{14}C-標識プラジクアンテル及びその代謝物の消失は速やかであり、24 時間後には消化管等を除き DAR<0.1 以下に消失した。3 日あるいは 4 日反復投与では肝臓、腎臓を含むほとんどの器官で単回投与時より高い値を示したものの、最終投与 24 時間後の DAR 値は低く、器官特異性のある蓄積はみられなかった。全身オートラジオグラフィーでは静脈投与 5 分後で肝臓、腎臓、顎下腺で強く、1 時間後では程度は減少するが肝臓、腎臓、骨髄、下垂体がやや明確であり、8 時間後では腸管のみが明確に識別された。経口投与では 30 分後に肝臓、腎臓で強く、2 時間後では全体の程度が減少するとともに胃腸と肝臓に局在が見られ、8 時間後では小腸、大腸が主要な残留部位となった。

さらに妊娠第 3 三半期の Wistar 系ラットに ^{14}C-標識プラジクアンテルを同投与経路、同用量で投与[6]し、子宮と胎児における濃度を測定したところ、胎盤を通過することが示唆されたが、その濃度は他の臓器と比較して低いものであった。（参照 6）

（２）薬物動態試験（イヌ）

ビーグル犬(計 4 頭)に ^{14}C-標識プラジクアンテルを単回静脈内（2mg/kg 体重)または単回経口（10 mg/kg 体重）投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に 2.52 μg-eq/mL の最高値を示し、24 時間後には 0.07 μg-eq/mL となった。経口投与においては、T_{max}は 1 時間で C_{max}は 8.66 μg-eq/mL であった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24 時間後には 0.31 μg-eq/mL となった。AUC から計算された生物学的利用率は 90%であった。また、血清を薄層クロマトグラフで分析したところ、いずれも未変化体濃度は極めて低く、ほとんどが代謝物であった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約 65%、糞中では約 26%であった。24 時間以内に尿・糞をあわせて約 90-91%と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約 40%が 8 時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。

in vitro における血清たん白質との結合率を ^{14}C-標識プラジクアンテルを用いて測定した。血清中濃度 0.1-100.9 μg-eq/mL で測定したところ、結合率は 79.4-64.1%で濃度

---

[3] 4 匹に投与

[4] 静脈内投与は 3 日間、経口投与は 4 日間、それぞれ 6 匹に投与

[5] DAR(Differential Absorption Ratio)=(臓器放射能：臓器重量)/(投与放射能：体重)
臓器中濃度(mg-eq/kg・臓器)=DAR×用量(mg/kg・体重)

[6] 静脈内投与、経口投与とも 3 匹に投与

が上がるにつれ低下した。（参照 4）

ビーグル犬に ^{14}C-標識プラジクアンテル 2 mg/kg 体重を静脈内、10 mg/kg 体重を経口投与し、血清、尿、糞を経時的に採取した。TLC による分析では、代謝の程度はラットと比較して弱いものの、尿（8-24 時間分画）、糞のいずれからも数種の代謝物が分離された。最も多量に認められた原点に保持された代謝物はグルクロン酸や硫酸との抱合体であった。（参照 5）

（３）薬物動態試験（サル）

アカゲザル（計 4 頭）に ^{14}C-標識プラジクアンテルを単回静脈内（2mg/kg 体重）または単回経口（10 mg/kg 体重）投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に 2.15 μg-eq/mL の最高値を示し、24 時間後には 0.04 μg-eq/mL となった。経口投与においては、T_{max}は 1 時間で C_{max}は 4.16 μg-eq/mL であった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24 時間後には 0.19 μg-eq/mL となった。AUC から計算された生物学的利用率は 75%であった。また、血清を薄層クロマトグラフで分析したところ、いずれも未変化体濃度は極めて低く、ほとんどが代謝物であった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約 71%、糞中では約 15%であった。24 時間以内に尿・糞をあわせて約 86-92%と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約 66%が 8 時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。（参照 4）

アカゲザルに ^{14}C-標識プラジクアンテル 2 mg/kg 体重を静脈内、10 mg/kg 体重を経口投与し、血清、尿、糞を経時的に採取した。TLC による分析では、尿（8-24 時間分画）、糞のいずれからも数種の代謝物が分離された。最も多量に認められた原点に保持された代謝物は、グルクロン酸や硫酸との抱合体であった。（参照 5）

（４）薬物動態試験（ウサギ）

日本住血吸虫を感染させたニュージーランドホワイト種ウサギにプラジクアンテル 20 mg/kg 体重を筋肉内、あるいは 40 mg/kg 体重を経口もしくは直腸内投与したときの T_{max}はいずれも約 30 分で、C_{max}は順に 1.6±1.0 μg/mL、0.1±0.2 μg/mL、0.5±0.4 μg/mL であった。代謝物である 4-水酸化プラジクアンテルの T_{max}はいずれも約 2 時間で、C_{max}は順に 4.6±1.8 μg/mL、1.7±0.5 μg/mL、4.1±1.6 μg/mL であった。（参照 7）

（５）薬物動態試験（羊）

羊 1 頭に ^{14}C-標識プラジクアンテルを単回静脈内（2 mg/kg 体重）または単回経口（10 mg/kg 体重）投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に 2.66 μg-eq/mL の最高値を示し、24 時間後には 0.02μg-eq/mL 未満となった。経口投与においては、T_{max}は 1 時間で C_{max}は 2.20 μg-eq/mL であった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24 時間後には 0.21 μg-eq/mL となった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約 45-58%、糞中では約 32-18%であっ

た。24 時間以内に尿・糞をあわせて約 76%と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約 38%が 8 時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。

in vitro における血清たん白質との結合率を ^{14}C-標識プラジクアンテルを用いて測定した。血清中濃度 0.2-22.2 μg-eq/mL で測定したところ、結合率は 83.5-73%で濃度が上がるにつれ低下した。（参照 4）

（６）薬物動態試験（馬）

馬（サラブレッド）9 頭にプラジクアンテル（約 1 mg/kg 体重）とイベルメクチン（約 0.2 mg/kg 体重）を含有する製剤を単回経口投与したときの体内動態が調べられている。血漿の採取は 3 頭を用いて実施し、各組織の採取は 3、12、20 日にそれぞれ 3 頭から行った。T_{max}は 0.5 時間以内で C_{max}は 0.44-1.45ppm であった。その後、血清中濃度は急速に減少し、8 時間後には 0.01ppm 未満となった。3 日の段階の調査で、イベルメクチンは特に脂肪で残留が認められたが、プラジクアンテルは調査されたいずれの部位からも 0.01ppm を超えて検出されなかった。（参照 8）

別途実施された同様の試験においても、投与後 3 日の段階で調査されたいずれの部位からも 0.01ppm を超えるプラジクアンテルは検出されなかった。（参照 9）

馬（サラブレッド）9 頭にプラジクアンテル（約 1.5 mg/kg 体重）とイベルメクチン（約 0.2 mg/kg 体重）を含有する製剤を単回経口投与したときの体内動態が調べられている。血漿の採取は 3 頭を用いて実施し、各組織の採取は 3、12、20 日にそれぞれ 3 頭から行った。T_{max}は 0.5 時間以内で C_{max}は 0.19-0.50ppm であった。その後、血清中濃度は急速に減少し、4 時間後には 0.01ppm 未満となった。3 日の段階の調査で、イベルメクチンは特に脂肪で残留が認められたが、プラジクアンテルは調査されたいずれの部位からも 0.01ppm を超えて検出されなかった。（参照 10）

別途実施された同様の試験においても、投与後 5 日の段階で調査されたいずれの部位からも 0.01ppm を超えるプラジクアンテルは検出されなかった。（参照 11）

馬（Crioulo；雌）各 15 頭にイベルメクチン（0.2 mg/kg 体重）あるいはプラジクアンテル（約 1 mg/kg 体重）とイベルメクチン（約 0.2 mg/kg 体重）を含有する製剤を単回経口投与し、12 時間までは約 1.5 時間毎、その後は 1、3、7、14、21、28、35 日に血漿を採取し、薬剤濃度を測定した。さらに試験 70 日目に投与群を交換して同様の処理を行った（2 期間クロスオーバー）。イベルメクチンを単独で投与した時の T_{max}は 8.38 時間で C_{max}は 43.6 ng/mL、α相、β相、α＋β相の AUC は 28.93、99.70、129.73 ng・日/mL であった。プラジクアンテルとの合剤では T_{max}は 8.95 時間、C_{max}は 37.9 ng/mL、α相、β相、α＋β相の AUC は 25.40、92.06、37.93 ng・日/mL であった。実際の投与量で補正した場合、イベルメクチンを単独で投与した時 C_{max}は 0.21（ng/mL）/（μg/kg）、α相、β相、α＋β相の AUC は 0.61、0.14、0.47（ng・日/mL）/（μg/kg）であった。プラジクアンテルとの合剤では C_{max}は 0.19（ng/mL）/（μg/kg）、α相、β相、α＋β相の AUC は 0.59、0.13、0.46（ng・日/mL）/（μg/kg）であった。（参照 12、13）

（７）薬物動態試験（ぶり）

ぶり（平均体重 559 g　計 60 尾）に 150 mg/kg 体重を配合飼料懸濁液とともに単回経口投与し、最長 72 時間までの血清、体表粘液、筋肉、肝臓、腎臓における濃度を測定した。いずれの採取部位も T_{max}は 1-1.5 時間で C_{max}は順に 14.23 μg/mL、0.72、5.41、42.53、12.89 μg/g であった。いずれも 48 時間以内に検出限界以下となった。（参照 3、14）

（８）薬物動態試験（にじます）

にじますにプラジクアンテル 500 mg/kg 体重を単回経口投与したときの、12℃、18℃における 32 時間までの薬物動態が調べられている。血清中の T_{max}は 4（18℃）、16（12℃）時間で C_{max}は 10.6、16.1 μg/mL、胆汁中の T_{max}は 8（18℃）、16（12℃）時間で C_{max}は 16.1、16.9 μg/mL であった。臓器・組織では肝臓の T_{max}は 4（12℃）、16（18℃）時間、腎臓の T_{max}は 4（12℃）、8（18℃）時間、筋肉中の T_{max}は 8（12℃）、16（18℃）時間で、最も高い濃度が認められたのは肝臓で 31.8 μg/g（18℃）、最も低いのは筋肉で 10.2 μg/g（18℃）、6.0 μg/g（12℃）であった。いずれも経時的に減少し、32 時間では最高値の 4-33%に低下した。（参照 15）

（９）薬物動態試験（くろまぐろ）

くろまぐろにプラジクアンテルとして 15 mg/kg 体重を自由摂餌により単回経口投与し、投与後 72 時間まで経時的に採取した血清、肝臓、腎臓及び筋肉中のプラジクアンテル濃度を測定した。血清、肝臓、腎臓及び筋肉における C_{max}は、それぞれ 2.0、10.2、3.8 及び 1.6 μg/g[mL]で、いずれも投与後 90 分以内に C_{max}に達した後、漸減し、24 時間後までに検出限界（0.02 μg/g[mL]）以下となった。また、血清中プラジクアンテル濃度から算出した AUC_t（6.5 hr･μg/mL）は、Ⅱ.1.（７）ぶりにおける薬物動態試験における AUC_t（82.9 hr･μg/mL）と比較して低値であり、くろまぐろに対するプラジクアンテルの投与量はぶりの 1/10 であることから、くろまぐろにおけるプラジクアンテルの組織中濃度は、ぶりを上回ることはないと推察された。（参照 16）

（１０）薬物動態試験（ヒト）

プラジクアンテルについてはヒト医療で汎用されており、複数のヒトにおける知見が公表論文等で報告されている。

健常ヒトボランティアに ^{14}C-標識プラジクアンテル 14、46 mg/kg 体重を経口投与[7]し、24 時間までの血液と 96 時間までの尿が採取された。総放射活性で見た場合、血清中濃度の T_{max}は用量順に 2.5、4 時間、$T_{1/2}$ はいずれも約 4 時間であった。未変化体を測定した場合、T_{max} はそれぞれ 0.5（初回採取時）、2 時間、$T_{1/2}$ はいずれも 1.5 時間であった。また、投与後 96 時間までに 14、46 mg 投与群でそれぞれ約 84%、80%が尿中に排泄された。排泄されたもののうち 90%以上は投与 24 時間までに排泄されてい

[7] 14 mg は 5 名、46 mg は 8 名

た。これらのことから経口投与されたプラジクアンテルは腸管で速やかに吸収されると考えられた。(参照 17)

健常ヒトボランティアに ^{14}C-標識プラジクアンテル 14、44 mg/kg 体重を経口投与[8]し、24 時間までの尿が採取された。また 14 mg 投与群の 1 名について血液が 4 時間後に採取された。4 時間時点で未変化体は血清中からごくわずか検出されたのみで、尿中からは検出されなかった。血清中と尿中の代謝物の種類はほぼ同一で、主要なものはプラジクアンテルの水酸化体であった。(参照 18)

健常ボランティアに 5、10、20、25 あるいは 50 mg/kg 体重を経口投与した時の未変化体の T_{max}は 1～3 時間、$T_{1/2}$は 1.19～1.7 時間であった。未変化体の血清中濃度にはかなりのばらつきが生じていたが、これは迅速な代謝によるものとされている。(参照 19)

嚢胞虫症の患者 8 名にプラジクアンテル 50mg を単回経口投与した時の血漿中 T_{max}は 1.5-2 時間、C_{max}は 3.9-8.9 μg/mL、$T_{1/2}$は 1.7-2.7 時間であった。(参照 20)

２．遺伝毒性試験

変異原性については複数の試験成績が報告されている。このうちデータの詳細が確認できたものについて *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

表 1　遺伝毒性試験結果概要

試験		試験対象	投与量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA100、98	10^{-3}～10 μmol/L (-S9；48hr)	陰性 (参照 21)
			10^{-3}～10 μmol/L (+S9)	陰性 (参照 21)
in vivo	優性致死試験	NMRI 系マウス	1200 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性 (参照 22、23)
	小核試験	マウス骨髄	300 mg/kg 体重/日, 2 日間 600 mg/kg 体重/日, 2 日間	陰性 (参照 22、24)
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター精原細胞	600 mg/kg 体重/日, 2 日間	陰性 (参照 22、25)

上記の試験はいずれも陰性であるが、プラジクアンテルの遺伝毒性についてはこの他、総説を含む種々の論文が公表されている。報告された試験の内容は、*in vitro* では復帰突然変異 (サルモネラ)、前進突然変異 (サルモネラ、酵母)、不定期 DNA 合成 (SHE)、突然変異試験 (CHV79 細胞)、DNA 修復試験 (SHE)、染色体異常試験 (CHO、酵母、ショウジョウバエ)、姉妹染色分体交換 (CH 細胞、ヒトリンパ球)、小核 (SHE)、形質

[8] 14 mg は 2 名、44 mg は 5 名

転換（SHE、酵母）、*in vivo* では伴性劣性致死（ショウジョウバエ）、姉妹染色分体交換（マウス骨髄）、小核（げっ歯類、ヒト末梢血）等、多岐にわたっている。多くの報告は上記と同様に陰性とするものであるが、いくつかの試験で陽性とする例もある。しかしながら、陽性を報告した試験は出典が学会要旨等で詳細・根拠が確認できないもの、及び用量相関性が不明か試験法に問題があるものであった。また、SHE で 1 μM で小核が誘発された報告があるが、そのほとんど全てがキネトコア陽性で DNA に対する直接作用を示すものではなかった。*in vivo* の単独投与についての試験報告は、学会要旨でマウス骨髄の姉妹染色分体交換で弱い陽性が見られたとするものを除き全て陰性であり、特に臨床用量を投与されたヒトにおける末梢血リンパ球の前進突然変異試験、末梢血リンパ球の染色体異常試験、末梢血リンパ球及び尿路上皮細胞の小核試験では異常は認められておらず、むしろ寄生虫の感染によって生じた異常を軽減すると報告されている。（参照 26、27、28、29、30、31）

これらのことから、プラジクアンテルはヒト生体内において問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。

３．急性毒性試験

ICR 系マウス(雌雄各 10 匹/群)及び SD ラット（雌雄各 10 匹/群）にプラジクアンテル（純度 99%）を経口、腹腔内、皮下及び筋肉内投与した急性毒性試験が実施された。経口投与では、LD_{50}はマウスの雄で 5560 mg/kg 体重、雌で 4730 mg/kg 体重、ラットの雄で 5720 mg/kg 体重、雌で 5390 mg/kg 体重であった。腹腔内投与では、マウスの雄で 390 mg/kg 体重、雌で 376 mg/kg 体重、ラットの雄で 600 mg/kg 体重、雌で 586 mg/kg 体重であった。皮下及び筋肉内投与ではマウス、ラットの雌雄で 2000 mg/kg 体重以上であった。

別の試験で SD ラット（雌雄各 5 匹/群）にプラジクアンテル（純度 100.1%）を腹腔内投与したときの LD_{50}は雄で 634 mg/kg 体重、雌で 704 mg/kg 体重であった。（参照 32）

Wistar ラット（雌雄各 5 匹）にプラジクアンテルを経口投与した時の LD_{50}は雄で 2722 mg/kg 体重、雌で 2231mg/kg 体重であった。ウサギ（ニュージーランドホワイト；雌雄各 5 匹）に対する 2 g/kg 体重の皮膚添付では死亡例は認められなかった。（参照 33、34）

ICR 系マウス（雌雄各 5 匹/群）にプラジクアンテル、イベルメクチン、プラジクアンテルとイベルメクチンの合剤（7.5 : 1 の重量比で混合）をそれぞれ単回経口投与した急性毒性試験が実施された。LD_{50}はプラジクアンテルで雄 3302 mg/kg 体重、雌 3019 mg/kg 体重、イベルメクチンで雄 80 mg/kg 体重、雌 76 mg/kg 体重、プラジクアンテルとイベルメクチンの合剤で雄 548 mg/kg 体重、雌 523 mg/kg 体重であった。両成分と合剤で認められた毒性徴候に質的な差は認められなかった。また Finney の式を用いて検討したところプラジクアンテルとイベルメクチンの急性毒性における相互作用は相乗的ではなかった。（参照 35）

４．亜急性毒性試験

（１）4 週間亜急性毒性試験（ラット）

Wistar 系 SPF アルビノラット（雌雄各 10 匹/群）を用いた経口投与（0、30、100、300、1000 mg/kg 体重/日）における 4 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、試験期間中に 1000 mg 投与群の雄 1 頭が死亡したが、処理とは関係ない偶発的な所見であった。

一般的な臨床症状観察、摂餌量、飲水量、体重変化、血液学的検査、尿検査では異常はみられなかった。

臓器重量では、300 mg 以上投与群の雌雄で肝臓及び甲状腺の絶対及び相対重量の高値がみられた。1000 mg 投与群の雄で心臓の絶対及び相対重量、雌で副腎の絶対及び相対重量の高値が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。（参照 36）

Wistar 系 SPF ラット（雌雄各 10 匹/群）を用いた経口投与（0、33、100、300 mg/kg 体重/日）における 4 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般的な臨床症状観察、摂餌量、飲水量、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では特に被験物質の投与に関連した異常はみられなかった。

臓器重量では、300mg 投与群の雌で腎臓の絶対及び相対重量の高値、副腎の絶対及び相対重量の高値、相対肝重量の高値、雄では胸腺の絶対及び相対重量の低値が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

本試験における NOEL は 100 mg/kg 体重/日であった。（参照 37）

（２）4 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄各 2 頭/群）を用いた経口投与[9]（0、20、60、180 mg/kg 体重/日）における 4 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。本試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、20、60mg 投与群で各 1 頭が最初の投与後に嘔吐し、180 mg 投与群の 1 頭が試験期間中 2 回嘔吐した以外には特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

摂餌量、体重変化、血液学的検査、反射（瞳孔、膝、筋肉）、体温、心拍数、心電図、尿検査、眼検査（直接検眼鏡）に特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、180 mg 投与群で AP の高値が認められた。

臓器重量では、180 mg 投与群の平均肝臓重量が標準値の上限に当たる高値傾向を示した。なお、肝臓重量の高値は 13 週間の試験でも認められている。

剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

---

9 ゼラチンカプセルにいれて投与した。なお、180 mg/kg 投与群は 1 日量を午前と午後に分けて投与した（予備試験で 100 mg/kg 以上を投与したとき嘔吐がみられたため）。

本試験における NOAEL は 60 mg/kg 体重/日であった。（参照 38）

（３）13 週間亜急性毒性試験（イヌ）

ビーグル犬（雌雄各 3 頭/群）を用いた経口投与[10]（0、20、60、180 mg/kg 体重/日）における 13 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。本試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、60 mg 投与群の 1 頭、180 mg 投与群の 3 頭が試験開始第 1 週目に 1-2 回の嘔吐した以外には特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

摂餌量では、180 mg 投与群の 4 頭で投薬 2 日目から減少がみられ、これが体重増加量に影響を与えた可能性が認められたため、11 日目から 25 日目まで別途薬剤を含まない飼料が与えられた。

体重変化では、180 mg 投与群で体重増加量の低値が投与 2 週目までみられた。別途薬剤を含まない飼料が与えられたところ体重増加量は回復したため、この低値は摂餌量の減少に伴うものと考えられた。5 週目以降は対照群と同様の増加量を示した。

血液学的検査、血液生化学的検査、反射(瞳孔、膝、筋肉)、体温、心拍数、心電図、尿検査、眼検査（直接検眼鏡）に特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

臓器重量では、180 mg 投与群の肝臓の絶対及び相対重量が高値を示した。

剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 60 mg/kg 体重/日であった。（参照 39）

５．慢性毒性及び発がん性試験

（１）104 週間発がん性試験（ラット）

SD ラット（雌雄各 50 匹/群[11]）を用いた週 1 回の強制経口（0、100、250mg/kg 体重/週）投与による 104 週間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

飼料摂取量、飲水量、体重変化では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査は 6、12、18、24 ヶ月後に行われているが、特に被験物質の投与に伴う影響は認められなかった。

全ての動物は死亡もしくは安楽死後に剖検されたが、がんが認められた動物の割合、がんの発生時期、多臓器性のいずれも投与に伴う影響は認められなかった。

本試験において被験物質投与に係るがん原性は認められなかった。（参照 40、41）

（２）80 週間発がん性併合試験（ハムスター）

シリアンゴールデンハムスター（雌雄各 50 匹/群[12]）を用いた週 1 回の強制経口（0、100、250 mg/kg 体重/週）投与による 80 週間の発がん性試験において認められた毒性

---

10 ゼラチンカプセルにいれて投与した。なお、180 mg/kg 投与群は 1 日量を午前と午後に分けて投与した（予備試験で 100 mg/kg 以上を投与したとき嘔吐がみられたため）。

11 対照群は雌雄各 100 匹

12 対照群は雌雄各 100 匹

所見は以下の通りであった。

体重変化では 250 mg 投与群の雌で低値が認められ、この群では飼料摂取量、飲水量はむしろ高値を示していた。雄では初期に 100 mg 投与群で体重の低値が認められたが、250 mg では影響は認められず、用量相関性はなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査は 6、12、18 ヶ月後に行われているが、特に被験物質の投与に伴う影響は認められなかった。

全ての動物は死亡もしくは安楽死後に剖検されたが、がんが認められた動物の割合、がんの発生時期、多臓器性のいずれも投与に伴う影響は認められなかった。

本試験において被験物質投与に係るがん原性は認められなかった。（参照 40、42）

６．生殖発生毒性試験

2 世代繁殖試験は実施されていない。

（１）妊娠前及び妊娠初期投与試験（第Ⅰ節）（ラット）

Wistar 系ラット(雄 24 匹/群、雌 60 匹/群)を用いた強制経口投与(0、30、100、300 mg/kg 体重/日)による妊娠前及び妊娠初期投与試験を実施した。被験物質の投与は、雄は交配前 10 週から交配終了まで、雌は交配 3 週前から妊娠 7 日まで行った。母動物の半数は妊娠 20 日に帝王切開し、残り半数は分娩させ 3 週間ほ育させた。さらに対照群と 300 mg 投与群の各腹から F_1児を雌雄 1 匹ずつ選抜し、交配させ、F_2児を分娩させた。親動物の剖検は、雄は投与終了後、雌は妊娠末期と離乳後に実施された。

一般的な臨床症状観察では、100 mg 投与群の雌、300 mg 投与群の雌雄で投与 3～4 週頃から流涎が認められた。300 mg 投与群雄では投与期間の終わりに下痢が認められた。摂餌量や剖検所見に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。いずれの投与群においても交尾率、黄体数、着床数、着床率、胎児数、死亡・吸収胚数、受胎率、胎盤重量、胎児体重、発育不良胎児数に投与の影響は認められなかった。何れの群の胎児にも投与に関連した骨格変異や奇形は観察されなかった。また、妊娠期間、出生後ほ育率、性比、出生後体重増加、形態に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

F_1児の発育状態、感覚機能検査に異常は認められなかった。また対照群と 300 mg 投与群について実施された生殖能検査に異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は、親動物の一般毒性に対して 30 mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対して 300 mg/kg 体重/日であった。（参照 43）

（２）胎児の器官形成期投与試験（催奇形性試験；第Ⅱ節）（ラット）

Wistar 系ラット(25 匹/群)を用いた強制経口 (0、33、100、300 mg/kg 体重/日)投与による試験を行った。被験物質の投与は、雌の妊娠 6 日から 15 日まで行い妊娠 20 日に剖検した。

母動物の一般的な臨床症状観察、摂餌量、体重変化に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

黄体数、着床数、流産・吸収胚数、胎児体重、発育不良胎児数、胎児性比、胎児の奇形発生率に投与の影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、母動物、胎児に対して 300 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は 300 mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。（参照 44）

Wistar 系ラット(25 匹/群)を用いた強制経口(0、100、300 mg/kg 体重/日)投与による試験を行った。被験物質の投与は、雌の妊娠 6 日から 15 日まで行い妊娠 20 日に剖検した。

母動物の一般的な臨床症状観察、摂餌量、体重変化に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

黄体数、着床数、流産・吸収胚数、生存胎児数、胎児体重、発育不良胎児数、胎児性比、胎児の奇形発生率に投与の影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、母動物、胎児に対して 300 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は 300 mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。（参照 45）

（３）周産期及び授乳期投与試験（第Ⅲ節）（ラット）

Wistar 系ラットを用いた強制経口(0、30、100、300 mg/kg 体重/日)投与による試験を行った。被験物質の投与は、F_0の妊娠 15 日から分娩後 21 日まで行った。F_0を自然分娩させ、F_1の成長、行動、生殖能を調べた。さらに、同群内の雌雄各 10 匹/群の F_1を交配、妊娠させ、F_2への影響を調べた。なお、通常 F_0母動物に対する毒性があわせて検討されるが、本試験についてはこの知見が欠落していた。

F_1動物の一般的な臨床症状観察、摂餌量、体重変化、行動、剖検所見、妊娠率、妊娠期間、着床数に被験物質投与の影響は認められなかった。また、F_2児については死亡胎児数、出生児数、児体重、性比、奇形発生率、分娩後 28 日までの生存率、一般的な臨床症状観察、剖検所見に特に被験物質投与の影響は認められなかった。

本試験における発生に対する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日であった。（参照 46）

（４）胎児の器官形成期試験（催奇形性試験）（ウサギ）

SPF ウサギ(妊娠雌 15 匹/群)を用いた強制経口(0、30、100、300 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験を行った。被験物質の投与は妊娠 6 日から 18 日まで行い、妊娠 29 日に帝王切開した。

雌親動物の摂餌量は、被験物質投与群において低値傾向が認められ、統計学的に有意な例も認められた。30 mg/kg 体重/日の用量では用量依存性は認められなかったが、100 mg/kg 体重/日以上投与群では有意な低値がみられた。体重変化では 300 mg/kg 体重/日の用量で母体重の増加抑制が認められなかった。

黄体数、着床数、流産数、吸収胚数、生存胎児数、生存胎児体重、発育不良胎児数、性比に投与に関連した影響は認められなかった。また、奇形の出現率に投与の影響は認められなかった。

本試験における母動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日であった。催奇形性は 300 mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。（参照 47）

SPF ウサギ(妊娠雌 15 匹/群)を用いた強制経口(0、100、300 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験を行った。被験物質の投与は妊娠 6 日から 18 日まで行い、妊娠 29 日に帝王切開した。

被験物質投与群において親動物の体重及び摂餌量の減少が認められた。

黄体数、流産数、吸収胚数、生存胎児数、生存胎児体重、性比に投与に関連した影響は認められなかった。また、奇形の出現率に投与の影響は認められなかった。

本試験における胎児に対する NOAEL は 300 mg/kg 体重/日であった。母動物に対する NOAEL は求められなかった。催奇形性は 300 mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。(参照 48)

7．一般薬理試験

（1）心・循環系への作用

モルモット摘出心耳（収縮力及び拍動数；10^{-5}g/mL まで)、腎性高血圧ラット（抗高血圧作用；100 mg/kg 体重までの経口投与)、ネコ後肢灌流（血管拡張作用；200 μg までの動脈投与）について実施されたが、本剤投与による影響は認められなかった。(参照 49)

（2）神経及び精神薬理学的作用

鎮痛作用（ラット；尾部赤外線照射)、抗痙攣作用（マウス；電気ショック)、カタレプシー惹起作用(マウス;垂直棒での不動性)、鎮静作用(マウス;水平棒での静止時間)、静穏作用（マウス；電気ショック時の闘争及び防御行動)、運動性抑制作用（マウス；周囲認知性運動）について実施されたが、運動性抑制作用については 100 mg/kg 体重、その他は 250 mg/kg 体重までの経口投与において影響は認められなかった。(参照 49)

（3）末梢自律神経への作用

モルモット摘出回腸を用いたアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮への影響では、3×10^{-7}g/mL 以上の濃度で収縮の抑制が認められたが、非特異的抑制であった。また、マウスの瞳孔径に 250 mg/kg 体重の経口投与は影響を与えなかった。(参照 49)

（4）代謝に対する作用

ラットの血糖値（10 mg/kg 体重経口投与)、血中コレステロール濃度、血中トリグリセライド濃度（100 mg/kg 体重経口投与）はいずれもプラジクアンテルの経口投与の影響は認められなかった。*in vitro* において 1000 μg/mL までのプラジクアンテルはリパーゼ及びアミラーゼの作用に影響を与えなかった。(参照 49)

（5）血液凝固系への作用

牛血清中のフィブリン安定因子活性（第ⅩⅢ因子）は 3×10^{-4}g/mL の濃度までのプラジクアンテルの影響を受けなかった。315 mg/kg 体重までの経口投与はマウスの全血で測定した血液凝固時間、血栓形成に影響を与えなかった。ヒト血清におけるコラーゲン

誘起血小板凝集作用は 3×10^{-5} g/mL の濃度までのプラジクアンテルの影響を受けなかった。トロンビン抑制作用が BANI－テストによって検討されたが、1000 μg/mL の濃度までのプラジクアンテルの影響を受けなかった。（参照 49）

（６）その他

その他、利尿作用（ラット；尿量、Na^+、K^+測定）が 100 mg/kg 体重の経口投与、抗浮腫作用（ラット；カラゲナンを後肢蹠に注入し、Kemper 法により後肢体積を測定）が 250 mg/kg 体重の経口投与で検討されたが、投与による影響は認められなかった。（参照 49）

８．刺激性試験

（１）皮膚一次刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（6 匹/群）の健常又は擦り傷部の皮膚にプラジクアンテルを 1～3%含む懸濁液 1 mL を単回塗布し、7 日後までの状態が観察された。投与 1 日後に数匹に軽度の紅斑と浮腫が認められたが、48 時間以内に消失した。（参照 50）

ニュージーランドホワイト系ウサギ（3 匹）の除毛された皮膚に約 0.5 g のプラジクアンテルを塗布し、ガーゼパッチで 4 時間閉塞し、洗浄後 72 時間までの状態が観察されている。皮膚刺激性あるいは腐食性の徴候はいずれも認められなかった。（参照 51）

（２）眼粘膜刺激性試験（ウサギ）

アルビノウサギ（6 匹/群）の結膜嚢にプラジクアンテルを 1 または 2%含む懸濁液 0.1 mL を単回投与し、投与後 7 日目までの状態が観察されたが、1 匹に結膜の一過性の発赤が認められたのみであった。（参照 50）

ニュージーランドホワイト系雌ウサギ（3 匹）の右目に約 0.1 g のプラジクアンテルを投与し、24 時間後に洗眼してその後 72 時間まで状態が観察された。洗眼後 1 時間の観察では発赤や浮腫が認められたが、24 時間後にはいずれも回復した。（参照 52）

（３）亜急性皮膚毒性試験（ウサギ）

ニュージーランドホワイト系ウサギ（雌雄 3 匹/群）の背部を剃毛し、片側に紙やすりで擦り傷を作り、ペースト状にした検体（プラジクアンテル 500 mg を含む）を塗布した。投与は 1 日 1 回塗布を、週 5 日、3 週間実施した。塗布物は投与 7 時間放置後除去した。

健常皮膚に異常は認められなかった。擦り傷部位の皮膚は投与前に紅斑が認められ、初回投与後に経度の浮腫が認められたものの投与後 12 日までに消失した。この変化はプラセボ塗布群でも同様に認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査にも異常は認められなかった。（参照 50）

９．免疫毒性試験

（１）皮膚感作性試験（モルモット）

モルモットにプラジクアンテル 0.1%懸濁液を皮内投与し、皮膚感作性試験を実施した。投与部周囲の発赤及び浮腫は非常に軽度であり、対照群と概ね反応は同等であった。再投与後の反応は投与群、対照群においてさらに弱く、感作性を示さなかった。（参照 50）

モルモット（20 匹[13]）の除毛された皮膚に約 0.15 g のプラジクアンテルの 1 週間閉塞貼付処理を 3 回繰り返して感作させた後、2 週間後に同量のプラジクアンテルで誘発を行った。本試験条件下で感作性は認められなかった。（参照 53）

１０．その他の試験

（１）中期肝発がん試験（ラット）

F344 雄ラット（各群 15 又は 16 匹）に 200 mg/kg 体重の N-diethylnitrosamine（DEN）を腹腔内投与し、その 2 週後に 1.5 及び 0.5%の混餌あるいは 1500 mg/kg 体重/週の強制経口投与[14]によりプラジクアンテルを 6 週間投与した。対照群には同様量の DEN あるいはプラジクアンテルのみの処理を行った群が設定された。全ての個体は試験開始 3 週目に 2/3 肝部分切除術を受け、8 週に安楽死された。

DEN+1.5%混餌投与群では胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ（GST-P）陽性病巣の単位面積当たり数及び面積がともに増加し、DEN+0.5%混餌投与群では面積のみ増加した。DEN+1500 mg の強制経口投与群ではいずれも DEN 処理対照群と同様であった。プラジクアンテルのみを処理した群では、投与量にかかわらず GST-P 陽性病巣の増加は認められなかった。1.5、0.5%の混餌投与群では絶対・相対肝重量の増加が、1500 mg/kg 強制経口投与群では相対肝重量の増加が DEN 単独投与群に比較し認められた。また同報告では雄 F344 ラット（各群 5 匹）に 0、100、300、1000 および 3000 mg/kg のプラジクアンテルを強制単回経口投与し 4 日後に剖検する急性毒性を観察する試験も行っており、大量投与群である 3000mg/kg 群で相対肝重量の増加および血清 ALT、γ-グルタミルトランスペプチダーゼの有意な増加が認められている。

論文の筆者らは、このことから高用量のプラジクアンテルはラット肝臓に対して発がんプロモーション作用を有することが示唆されたとしている。（参照 54）

１１．ヒトにおける知見

（１）皮膚感作性試験

女子 5 名、男子 4 名に対し、本剤 500 mg を塗布したセルロースパッチを背部の皮膚に貼付し、6 時間後除去し投与部位の紅斑と浮腫の程度を評価した。投与は週 2 回 4 週間実施した。試験第 5 週は投与を 1 回とし、10 日間休薬した後、11 日目に最後の投与を実施した。

1 から 3 回目の塗布以後 3 名に当初の 2 週間、ごくわずかな紅斑が認められたが、その他の投与では何ら反応は認められず、感作性を示さなかった。（参照 50）

---

[13] その他陽性対照、陰性対照 10 匹

[14] それぞれ 9.5、3.6、1.8 g/ラットに相当

（２）耐容試験

健常ボランティアに 20 あるいは 50 mg/kg 体重を単回、10 あるいは 25 mg/kg 体重を 4 時間毎に 3 回投与し、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血圧、心拍数、EEG[15]、ECG[16]の生理学的検査及び心理学的検査が実施されている。血液学的検査等の諸検査に特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかったが、25 mg の 3 回投与では一過的なけん怠感、めまい、吐き気、不安感等が報告され、蒼白化も認められたため、これについて投与との関連性が言及されている。他の用量ではこれらは認められず、結果としてプラジクアンテルはよく耐容されたとしている。（参照 19）

（３）妊娠/授乳期におけるプラジクアンテルの使用についての WHO 非公式会議報告

2001 年の WHO の住血吸虫症と土壌伝達性蠕虫病の予防と制御に関する専門家会合において、妊娠/授乳期におけるプラジクアンテルの使用を避けることの推奨は見直す必要があるとされたことを受けて、2002 年に非公式会合がもたれ、その報告書が公表されている。

作用機作、薬物動態、毒性（急性、亜急性、遺伝毒性、催奇形性、発がん性）、妊婦への誤投与事例報告などが検討され、プラジクアンテルの使用の健常女性や胎児・乳児へのリスクは、あったとしても非常に低いとしている。（参照 55）

[15] Electro Encephalo Graphy
[16] Electrocardiogram

Ⅲ．国際機関等における評価

１．EMEA の評価

プラジクアンテルのラット 4 週間経口投与試験における NOEL 33 mg/kg 体重に、安全係数 200 を適用して ADI を 0.17 mg/kg 体重/日と設定している。また、プラジクアンテルの生体内代謝は速やかであり、馬及び羊において可食部の残留が少ないことから MRL の設定は不要と判断されている。（参照 56、57）

２．APVMA の評価

プラジクアンテルのイヌ 13 週間経口投与試験における NOAEL 20 mg/kg 体重に基づいて ADI を 0.02 mg/kg 体重/日と設定している。MRL は、魚の筋肉について 0.02 mg/kg、羊の筋肉及び内臓可食部位について 0.05 mg/kg が設定されている。（参照 58、59）

Ⅳ. 食品健康影響評価

繁殖毒性及び催奇形性について

繁殖毒性及び催奇形性については、2 世代繁殖試験は実施されていないが、ラットのⅢ節試験とウサギの催奇形性試験が実施されている。いずれの試験においても親動物の生殖能力や児動物の発生に被験物質投与の影響はみられなかった。また、ラット、ウサギ共に催奇形性は認められなかった。

ラットにおける最も低い NOAEL は第 I 節試験における 30mg/kg 体重/日(LOAEL は 100 mg 投与群で認められた流涎)であった。ウサギの催奇形性試験は 2 試験が実施されている。最低用量を 100 mg/kg 体重/日に設定した試験では、いずれの用量においても体重増加量及び摂餌量の低値が認められたため NOAEL が求められなかった。一方、最低用量を 30 mg/kg 体重/日とした試験では、母体の摂餌量減少が 100 mg/kg 体重/日で観察された。これらを総合的に評価し、ウサギ催奇形性試験の NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と判断された。

遺伝毒性／発がん性について

復帰突然変異試験、*in vivo* のマウス優性致死試験、マウス骨髄の小核試験、チャイニーズハムスター精原細胞の染色体異常試験はいずれも陰性であった。この他、総説を含む種々の論文が公表されており、そのほとんどは陰性を示したと報告されている。一部で陽性結果が得られたとする報告もあるが、直接的な遺伝毒性を示すものでないか、評価に耐えるデータが提示されていないものであった。また、*in vivo* の試験報告は基本的に陰性であり、特に臨床用量を投与されたヒトにおける末梢血リンパ球の前進突然変異試験、末梢血リンパ球の染色体異常試験、末梢血リンパ球及び尿路上皮細胞の小核試験では異常は認められておらず、むしろ寄生虫の感染によって生じた異常を軽減すると報告されている。これらのことから、プラジクアンテルはヒト生体内において問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。なお、プラジクアンテルが遺伝毒性を示さないとするこの判断は WHO、ICPEMC、EMEA と同様である。

発がん性については、現状のガイドラインに基づき実施されたものはなく現在要求されている検査項目を満たしていないが、ラット及びハムスターで最大 250 mg/kg 体重/週を投与した約 2 年間の発がん性試験が実施されており、この試験条件下においてはいずれの動物種においても発がん性を示唆する所見は認められなかった。一方、ラット中期肝発がん性試験で肝重量の増加を及ぼす高用量（0.5 及び 1.5%混餌投与）条件化でプロモーション作用が示唆されている。しかしながら、極めて弱い肝発がんプロモーション作用が示唆された 0.5%混餌群における投与量は他の毒性試験で求められた NOAEL と比較して高く、これにさらに安全係数を見込んで設定された ADI に基づいて管理される限りにおいて、食品を摂取したヒトにおいて肝臓に発がんを及ぼす可能性は実質的にないものと考えられる。

毒性学的影響のエンドポイントについて

亜急性毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの 4 週間及び 13 週間亜急性毒性試験における肝臓重量増加の NOAEL

60 mg/kg 体重/日であった。ラット、ハムスターを用いた約 2 年間の発がん性試験が実施されているが、週 1 回投与の試験であり、この試験から NOAEL を求めるのは適切でないと考えられた。一方、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験で 30 mg/kg 体重/日(LOAEL は 100 mg/kg 体重/日投与群で認められた流涎)、ウサギの催奇形性試験で 30mg/kg 体重/日（LOAEL は 100 mg/kg 体重/日投与群で認められた体重増加量及び摂餌量の低値）の NOAEL が得られている。ラットの流涎については、第 I 節、第Ⅲ節及び亜急性毒性試験では認められていない。

許容一日摂取量(ADI)の設定について

プラジクアンテルについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADI を設定することが可能である。

被験物質投与に関連して最も低い用量で毒性学的影響が認められたと考えられる指標は、ウサギ催奇形性試験 100 mg/kg 体重/日で認められた母動物の摂餌量及び体重増加量への影響であり、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であった。ウサギ催奇形性試験では催奇形性は認められていないことから、NOAEL30 mg/kg 体重/日を安全係数 100（種差 10、個体差 10）で除して、ADI は 0.30 mg/kg 体重/日となる。

一方、この他にラットの 4 週間、イヌの 4 週間及び 13 週間の亜急性毒性試験、ラット、ハムスターの発がん性試験が実施されている。イヌの 13 週間亜急性毒性試験においては肝臓重量増加を指標として NOAEL 60 mg/kg 体重/日(LOAEL は 180 mg/kg 体重/日)が得られている。慢性毒性に関しては、ラット、ハムスターで実施された発がん性試験が相当し、いずれも特筆すべき毒性を認めなかったが、週 1 回投与と現在要求されている発がん性試験の要件を満たしていない。しかし、プラジクアンテルの代謝・排泄は複数の実験動物種で 24 時間以内に 80-90%以上が排泄されるように速やかであることを考慮すると、慢性反復投与によって亜急性毒性試験で得られた知見から予測される以上の毒性が発現する可能性は低いと考えられる。高齢者では一般に生理機能が低下しているのでヒトの安全性の評価に関しては慎重を要するが、この加齢に対する影響を考慮しても､亜急性毒性の知見に対しては200の安全係数を適用すれば十分と判断された。亜急性毒性に対して 200 の安全係数を適用して ADI を設定した場合にあっても、ウサギ催奇形性試験の NOAEL を基準とした ADI と同等であり、ウサギ催奇形性試験に基づいて設定された ADI で管理される限り、亜急性・慢性毒性影響についても担保されると考えられる。

プラジクアンテル（プラジカンテル）はヒト臨床における使用歴があり、肝臓影響についてはいくつかの肝酵素の臨床検査値の異常変動がまれ(0.1-5%未満)に認められる場合があると報告されている。ヒト臨床上の 1 日投与量は 20-40 mg/kg 体重であるが、代謝・排泄は速やかで、この臨床用量の投与においても 24 時間以内に 90%以上が排泄され、特定組織に対する蓄積性は認められないことが知られている。

以上のことから、プラジクアンテルの残留基準を設定するに際しての ADI としては、ウサギ催奇形性試験の知見に基づき、0.30 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

食品健康影響評価について

以上よりプラジクアンテルの食品健康影響評価については、第二版の改訂にあたっても変更はなく、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

プラジクアンテル　0.30 mg/kg 体重/日

＜別紙 2：検査値等略称＞

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	alkaline phosphatase：アルカリフォスファターゼ
APVMA	Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority：オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AUC	area under the concentration-time curve：血漿中薬物濃度-時間曲線下面積
C_{max}	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
EU	European union：欧州連合
ICPEMC	International Commission for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens：国際環境変異原性および発がん性物質防護委員会
LD_{50}	Lethal Dose 50：半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level：最小毒性量
MRL	Maximum Residue Limit：最大残留基準値
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level：無毒性量
NOEL	No Observed Effect Level：無影響量
$T_{1/2}$	half-life period：血中濃度半減期
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
WHO	World Health Organization：世界保健機関

＜参照＞

1. プラジクアンテルの物理的・化学的性質に関する資料：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
2. JW Tracy and LT Webster, Jr 2001；蠕虫症の化学療法に用いられる薬物　グッドマン・ギルマン　薬理書(下)　薬物治療の基礎と臨床　第 10 版；廣川書店
3. 水産用ベネサール、ハダクリーン　―概要―：協和醗酵工業（株）バイエル（株）社内資料
4. praziquantel の生体内運命　Ⅰ.動物における体内動態：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
5. praziquantel の生体内運命　Ⅲ.ラット、イヌ、アカゲザルにおける代謝：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
6. praziquantel の生体内運命　Ⅱ．ラットにおける分布：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
7. Xiao SH et al. (1992) ；Plasma pharmacokenetics and therapeutic efficacy of praziquantel and 4-hydroxypraziquantel in Schistosoma japonicum-infected rabbits after oral, rectal, and intramuscular administration. Am J Trop Med Hyg. ：1992, (46),5, 582-588
8. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合製剤の馬における残留試験（Ⅰ）（試験番号 03-351）：メリアル・ジャパン（株）　社内資料
9. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合製剤の馬における残留試験（Ⅱ）（試験番号 04-003）：メリアル・ジャパン（株）　社内資料
10. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合製剤の馬における残留試験（Ⅱ）（試験番号 04-002）：（株）ビルバックジャパン　社内資料
11. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合製剤の馬における残留試験（Ⅰ）（試験番号 03-235）：（株）ビルバックジャパン　社内資料
12. 経口ペースト剤として処方されたイベルメクチンと、プラジクアンテルとともに経口ペースト剤として処方されたイベルメクチンの、馬における生物学的同等性評価試験（試験番号 PR&D0046601）：メリアル・ジャパン（株）　社内資料
13. A study to evaluate the bioequivalence in horses of ivermectin formulated as an oral paste and ivermectin formulated as an oral paste with praziquantel（試験番号 PR&D0046601）：メリアル・ジャパン（株）　社内資料
14. ブリにおけるプラジクアンテルの吸収、分布および排泄に関する資料：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
15. H. Björklund et al. (1987) ；Absorption, distribution and excretion of the anthelmintic praziquantel (Droncit) in rainbow trout (Salmo gairdneri R.). Parasitol Res：1987, (73), 240-244
16. あすかアニマルヘルス株式会社　動物用医薬品再審査申請書「水産用ベネサール」及び「ハダクリーン」再審査申請書添付資料 5.2　平成 30 年 2 月　食品安全委員会審議資料　（非公表）
17. K Patzschke et al. (1979)；Serum concentrations and renal excretion in humans after oral administration of praziquantel － results of three determination methods － Eur J Drug Metab Pharmacokinet.：1979, No3, 149-156
18. KU Bühring et al. (1978)；Metabolism of praziquantel in man Eur J Drug Metab Pharmacokinet.：1978, 179-190
19. G Leopold et al. (1978)；Clinical pharmacology in normal volunteers of

praziquantel, a new drug against Schistosomes and Cestodes. Europ J clin Pharmacol.：1978, (14), 281-291
20. H Jung et al. (1991)；Clinical pharmacokinetics of praziquantel. Proc West Pharmacol Soc.：1991, (34), 335-340
21. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Trial for mutagenic potential in bacteria with and without added metabolizing system：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）社内資料
22. 新駆虫剤 praziquantel（プラジクアンテル）の哺乳動物実験系における変異原性試験：バイエル（株） 社内資料
23. Investigation of EMBAY 8440 for mutagenic effect in the NMRI mouse. Dominant lethal test in treatment of female animals：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
24. EMBAY 8440； Micronucleus test in the mouse for mutagenicity testing：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
25. L Machemer et al. (1978) ；Mutagenicity studies with praziquantel, a new anthelmintic drug, in mammalian systems. Arch Toxicol：1978, (39), 187-197
26. H Frohberg(1984) ；Results of Toxicological studies on praziquantel. Arzneim.-Forsch./Drug Res.：1984, (34), Ⅱ, 1137-1144
27. P G N Kramers et al. (1991) ；Review of the genotoxicity and carcinogenicity of antischistosomal drugs; is there a case for a study of mutation epidemiology? Mutation Res.：1991, (257), 49-89
28. Montero R et al. (1997) ；Genotoxic activity of praziquantel. Mutation Res. ：1997, (387), 123-139
29. Anwar WA et al. (1993)；Reduction in chromosomal damage in schistosomiasis patients after treatment with praziquantel. Mutation Res. ：1993, (298), 179-185
30. Anwar WA (1993)；Praziquantel (antischistosomal drug): is it clastogenic, co-clastogenic or anticlastogenic? Mutation Res. ：1994, (305), 165-173
31. Montero R et al. (1994) ；Mutation at the HPRT locus in patients with neurocysticercosis treated with praziquantel. Mutation Res. ：1994, (305), 181-188
32. プラジクアンテル（praziquantel）のマウスおよびラットに対する急性毒性試験：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
33. Praziquantel – Acute toxicity study in rats after oral administration. （試験番号 T13394）：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
34. Praziquantel ；Acute dermal toxicity study in rabbits (limit test) （試験番号 PR&D 0067401）：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
35. プラジクアンテル・イベルメクチン合剤およびその 2 成分のマウスを用いる経口投与による急性毒性試験並びに各成分の急性毒性における相互作用の検討
36. EMBAY 8440； ラットにおける亜急性経口蓄積試験（4 週間）：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
37. EMBAY 8440； Test of subacute toxicity in rats in oral administration (4-week study) ：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
38. EMBAY 8440； Subacute toxicity test in dogs with oral administration (4-week test) ：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
39. EMBAY 8440； Subchronic toxicity study on dogs with oral administration (13-week trial) ：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料

40. M Ketkar et al. (1982)；A　chronic study of praziquantel in Syrian golden hamsters and Sprague-Dawley rats. Toxicology：1982, (24), 345-350
41. EMD 29810； Chronic studies with praziquantel in Sprague-Dawley rats：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
42. EMD 29810； Long-term studies with praziquantel in Syrian golden hamsters：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
43. EMBAY 8440； Tests for fertility and general reproductive capability in rats after oral administration　：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
44. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Testing for teratogenic effect in rats after oral administration：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
45. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Test for teratogenic effect in rats after oral administration：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
46. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Tests for perinatal toxicity in rats - Section 2 - raising and breeding of F1 animals　：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
47. EMD 29810 (EMBAY 8440)； Test for teratogenic effects in rabbits after oral administration：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
48. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Trial for teratogenic effect in Himalayan rabbits after oral administration：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
49. EMBAY 8440（BAY g8440）の薬理学的スクリーニング：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
50. Droncit の毒性試験報告ー試験結果の要約：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
51. Praziquantel　；Acute dermal irritation study in rabbits（試験番号 PR&D 0067601）：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
52. Praziquantel　；Acute eye irritation study in rabbits（試験番号 PR&D 0067501）：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
53. Praziquantel　；Skin sensitization study in guinea pigs using the modified Buehler method（試験番号 PR&D 0067701）：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株）　社内資料
54. Shirai T et al. (1991)　；Promotion of rat hepatocarcinogenesis by praziquantel Jpn. J. Cancer Res.：1991, (82), 1085-1088
55. WHO(2002)：Report of the WHO informal consultation on the use of praziquantel during pregnancy/lactation and albendazole/mebendazole in children under 24 months.
56. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS PRAZIQUANTEL　SUMMARY REPORT (1)　EMEA/MRL/141/96-FINAL September 1996
57. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS PRAZIQUANTEL (extension to horses)　SUMMARY REPORT EMEA/MRL/337/98-FINAL　January 1998
58. APVMA: Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals. Edition 4/2020, current as of 31 December 2020. https://apvma.gov.au/node/26596#P
59. APVMA: Agricultural and Veterinary Chemicals Code (MRL Standard) Instrument 2019. Compilation No. 15, 19 February 2021