



府食第939号  
平成18年11月29日

食品安全委員会  
委員長 寺田 雅昭 殿

動物用医薬品専門調査会  
座長 三森 国敏

動物用医薬品に係る食品健康影響評価について

平成18年4月21日付け17消安第13900号をもって農林水産大臣から、平成18年4月21日付け厚生労働省発食安第0421002号、第0421003号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718023号、第0718038号をもって厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長に意見を求められたイベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤(エクイバランゴールド)に係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別紙のとおりですので報告します。

## 動物用医薬品評価書

イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口  
投与剤(エクイバランゴールド)の食品健康影響評価について

2006年11月

食品安全委員会 動物用医薬品専門調査会

<目次>

	頁
1. イベルメクチンについて	3
2. プラジクアンテルについて	3
3. エクイバラゴールドについて	3
4. 安全性に関する知見等について	3
5. 食品健康影響評価について	4

<別添目次>

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	1
2-2. 毒性試験	6
(1) 急性毒性試験	6
(2) 亜急性毒性試験	6
(3) 慢性毒性試験/発がん性試験	8
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	8
(5) 遺伝毒性試験	10
(6) 一般薬理試験	11
(7) 局所刺激性試験	12
(8) 免疫毒性試験	12
(9) ヒトにおける知見	12
(10) その他	13
3. 食品健康影響評価について	14
4. 参考文献	16

〈審議の経緯〉

平成18年 4月24日	農林水産大臣及び厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成18年 4月27日	第141回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年 4月28日	第52回動物用医薬品専門調査会
平成18年 6月23日	第55回動物用医薬品専門調査会
平成18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、関係書類の接受（24条2項関連）
平成18年 7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 7月26日	第57回動物用医薬品専門調査会
平成18年 9月 5日	第59回動物用医薬品専門調査会
平成18年 9月28日	
-10月27日	国民からの意見情報の募集
平成18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

〈食品安全委員会委員〉

H18.6.30まで

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	寺尾	允男
	小泉	直子
	坂本	元子
	中村	靖彦
	本間	清一
	見上	彪

H18.7.1から

委員長	寺田	雅昭
委員長代理	見上	彪
	小泉	直子
	長尾	拓
	野村	一正
	畑江	敬子
	本間	清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

座長	三森	国敏
座長代理	井上	松久
	青木	宙
	明石	博臣
	江馬	眞
	大野	泰雄
	小川	久美子
	渋谷	淳
	嶋田	甚五郎
	鈴木	勝士

津田	修治
寺本	昭二
長尾	美奈子
中村	政幸
林	眞
藤田	正一
吉田	緑

## イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤(エクイバランゴールド)の食品健康影響評価について

食品安全委員会は食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条1項第8号の規定に基づき農林水産大臣から「イベルメクチン及びプラジクアンテルを有効成分とする馬の経口投与剤(エクイバランゴールド)」、同法第24条1項第1号及び同法第24条2項の規定に基づき厚生労働大臣から「イベルメクチン」、「プラジクアンテル」について、意見を求められた。(平成18年4月24日、平成18年7月18日関係書類を接受)

### 1. イベルメクチンについて<sup>(1),(2)</sup>

イベルメクチンは *Streptomyces avermitilis* の特定の株が産生するアベルメクチン類に由来する半合成化合物で、2種の化合物の混合物である。アベルメクチン類は線虫や節足動物に非痙攣性の麻痺を誘発する。作用機作としては、膜貫通性のグルタミン酸開口型 Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルに作用して Cl<sup>-</sup>イオンの膜透過性を増加させ、神経細胞や筋肉細胞の膜を過分極させるものと考えられている。動物用の内寄生虫の駆除剤として世界各国で広く利用されている。また、ヒト用医薬品としても古くから世界的に使用されている。

### 2. プラジクアンテルについて<sup>(1),(2)</sup>

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。国内ではスズキ目魚類のはだむしの駆除、EU ではヒツジ、ウマの寄生虫の駆除に対して使用が認められている。また、ヒト用医薬品としても古くから世界的に使用されている。

### 2. エクイバランゴールドについて<sup>(1)</sup>

製剤の内容については次の通りである。

#### ①主剤

主剤はイベルメクチン及びプラジクアンテルである。

#### ②効能・効果

効能・効果は馬に寄生する大円虫、小円虫、馬回虫及び条虫の駆除である。

#### ③用法・用量

馬体重1kg当たり製剤12.9mg(イベルメクチン0.2mg、プラジクアンテル1gを含む)を経口投与する。休薬期間は27日である。

#### ④その他

粘稠化剤、抗酸化剤、溶剤が使用されているが、いずれも食品添加物、化粧品、あるいは医薬品における使用歴があり、製剤中の含有量もごく微量である。

### 3. 安全性に関する知見等について<sup>(3),(4),(5),(6)</sup>

イベルメクチンあるいはプラジクアンテルを主剤とする製剤は、上記の通りすでに国内で使用されている。イベルメクチンについては、平成7年に厚生省(当時)において1 $\mu$ g/kg体重/日のADIが設定されており、平成18年に食品安全委員会としてもこれを見直す必要はないとしたところである。プラジクアンテルについては、EMEAで0.17mg/kg体重/日のADIが設定されているが、JECFA等国際機関における評価は行われていない。また、日本においては暫定基

準<sup>1</sup>が設定されているが、ADIの設定はされていない。なお、本製剤は馬に経口投与されるが、イベルメクチンのMRLを順守するために設定された使用条件下において、プラジクアンテルの肉、脂肪等の食用部における残留量は検出下限未満であることが確認されている。

#### 4. 食品健康影響評価について

本製剤は馬に経口投与されるが、日本においてプラジクアンテルのADIは設定されておらず、馬における使用歴もないことから、プラジクアンテルのADI設定について別添の通り評価を実施した。イベルメクチンについては1 $\mu$ g/kg体重/日のADIがすでに設定されている。

また、イベルメクチンとプラジクアンテルを含む製剤を投与した試験の結果から、薬物動態に相互作用は認められず、急性毒性について相乗作用は認められていない。さらに、適切に使用される限りイベルメクチンとプラジクアンテルが同時に残留する可能性はないと考えられる。

エクイバランゴールドの食品健康影響評価については、ADIとして次の値を採用することが適当と考えられる。

イベルメクチン	0.001mg/kg体重/日
プラジクアンテル	0.30mg/kg体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

#### 5. <参考文献>

- (1)エクイバランゴールド輸入承認申請書添付資料:起源又は開発の経緯(未公表)
- (2)グッドマンギルマン薬理学
- (3)エクイバランゴールド輸入承認申請書添付資料:残留試験に関する資料(未公表)
- (4)厚生省食品衛生調査会資料
- (5)EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, PRAZIQUANTEL, SUMMARY REPORT(1), 1996.
- (6)イベルメクチンを有効成分とする牛の寄生虫駆除剤(アイボメクトピカル)の再審査に係る食品健康影響評価について

<sup>1</sup>平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた基準

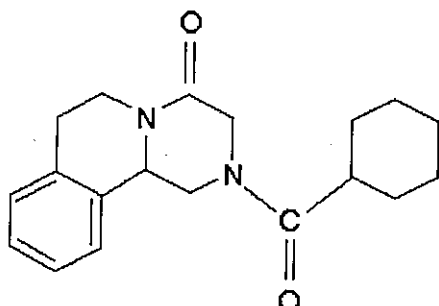
(別添)

## プラジクアンテルの食品健康影響評価について

### 1. 薬剤の概要

#### (1) 物質名<sup>(1)</sup>

プラジクアンテル (Praziquantel)



分子式 :  $C_{19}H_{24}N_2O_2$

分子量 : 312.41

常温における性状 : 無色から淡黄白色の結晶性粉末

融点 : 139-140° C

溶解度 : クロロホルムに極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール及びアセトンにやや溶けやすく、エーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

#### (2) 効能・効果<sup>(2),(3)</sup>

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。

#### (3) その他

プラジクアンテルを主剤とする動物用医薬品は、国内では魚類に混餌の投与形態で使用されている。EUではヒツジ、ウマに対して使用が認められている。

なお、プラジクアンテル(プラジカンテル<sup>a</sup>)はヒト用医薬品としても世界的に使用されている。

### 2. 毒性試験の概要

#### 2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

##### 【ラットにおける投与試験】<sup>(4)</sup>

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(2mg/kg 体重)または単回経口(10mg/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 $\mu$ g-eq/mL の最高値を示し、24 時間後には 0.02 $\mu$ g-eq/mL となった。T<sub>1/2</sub>( $\beta$ 相)は 6-8 時間であった。経口投与においては、T<sub>max</sub> は 30 分後で C<sub>max</sub> は 3.70  $\mu$ g-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 $\mu$ g-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

<sup>a</sup> ヒト医薬品における正式名称はプラジカンテル

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<sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルを静脈内注射(2mg/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<sup>14</sup>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<sup>14</sup>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<sup>14</sup>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<sup>14</sup>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。

Wistar系ラットに<sup>14</sup>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、総放射エネルギー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。<sup>5)</sup>

Wistar系ラットに<sup>14</sup>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<sup>b)</sup>または3-4日間投与<sup>c)</sup>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<sup>d)</sup>=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<sup>14</sup>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

<sup>b)</sup> 4匹に投与。

<sup>c)</sup> 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。

<sup>d)</sup> 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)



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<sup>6)</sup>に<sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルを同投与経路、同用量で投与し、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。<sup>6)</sup>

### 【イヌにおける投与試験】

ビーグル犬(計4頭)に<sup>14</sup>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(10mg/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<sup>14</sup>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%で濃度が上がるにつれ低下した。<sup>4)</sup>

ビーグル犬に<sup>14</sup>C-標識プラジクアンテル2 mg/kg体重を静脈内、10mg/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。<sup>5)</sup>

### 【アカゲザルにおける投与試験】

アカゲザル(計4頭)に<sup>14</sup>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(10mg/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。

*in vitro*における血清たん白質との結合率を<sup>14</sup>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 µg-eq/mLで測定したところ、結合率は74.1%であった。<sup>4)</sup>

アカゲザルに<sup>14</sup>C-標識プラジクアンテル2mg/kg体重を静脈内、10mg/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。<sup>5)</sup>

<sup>6)</sup> 静脈内投与、経口投与とも3匹に投与。

### 【ヒツジにおける投与試験】

ヒツジ1頭に<sup>14</sup>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(10mg/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0.02 µg-eq/mL未満となった。経口投与においては、T<sub>max</sub>は1時間でC<sub>max</sub>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<sup>14</sup>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。<sup>(4)</sup>

### 【ウマにおける投与試験】

ウマ(サラブレッド)9頭にプラジクアンテル(約1mg/kg 体重)とイベルメクチン(約0.2mg/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<sub>max</sub>は0.5時間以内でC<sub>max</sub>は0.44-1.45 ppm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0.01 ppm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0.01 ppmを超えて検出されなかった<sup>(7)</sup>。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0.01 ppmを超えるプラジクアンテルは検出されなかった。<sup>(8)</sup>

ウマ(サラブレッド)9頭にプラジクアンテル(約1.5mg/kg 体重)とイベルメクチン(約0.2mg/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<sub>max</sub>は0.5時間以内でC<sub>max</sub>は0.19-0.50 ppm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0.01 ppm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0.01 ppmを超えて検出されなかった。<sup>(9)</sup>

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0.01 ppmを超えるプラジクアンテルは検出されなかった。<sup>(10)</sup>

ウマ(Crioulo ; 雌)各15頭にイベルメクチン(0.2mg/kg 体重)あるいはプラジクアンテル(約1mg/kg 体重)とイベルメクチン(約0.2mg/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<sub>max</sub>は8.38時間でC<sub>max</sub>は43.6ng/mL、α相、β相、α+β相のAUCは28.93、99.70、129.73ng・日/mLであった。プラジクアンテルとの合剤ではT<sub>max</sub>は8.95時間、C<sub>max</sub>は37.9ng/mL、α相、β相、α+β相のAUCは25.40、92.06、37.93ng・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<sub>max</sub>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<sub>max</sub>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。<sup>(11),(12)</sup>

### 【ウサギにおける投与試験】<sup>(13)</sup>

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20mg/kg 体重を筋

肉内、あるいは 40mg/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  $1.6 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.1 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.5 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$  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  $4.6 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.7 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $4.1 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$  であった。

#### 【ブリにおける投与試験】<sup>(14)</sup>

ブリ（平均体重 559g 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  $14.23 \mu\text{g/mL}$ 、0.72、5.41、42.53、 $12.89 \mu\text{g/g}$  であった。いずれも 48 時間以内に検出限界以下となった。

#### 【ニジマスにおける投与試験】<sup>(15)</sup>

ニジマスにプラジクアンテル 500mg/kg 体重を単回経口投与したときの、 $12^\circ\text{C}$ 、 $18^\circ\text{C}$ 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  $4(18^\circ\text{C})$ 、 $16(12^\circ\text{C})$  時間で  $C_{max}$  は 10.6、 $16.1 \mu\text{g/mL}$ 、胆汁中の  $T_{max}$  は  $8(18^\circ\text{C})$ 、 $16(12^\circ\text{C})$  時間で  $C_{max}$  は 16.1、 $16.9 \mu\text{g/mL}$  であった。臓器・組織では肝臓の  $T_{max}$  は  $4(12^\circ\text{C})$ 、 $16(18^\circ\text{C})$  時間、腎臓の  $T_{max}$  は  $4(12^\circ\text{C})$ 、 $8(18^\circ\text{C})$  時間、筋肉中の  $T_{max}$  は  $8(12^\circ\text{C})$ 、 $16(18^\circ\text{C})$  時間で、最も高い濃度が認められたのは肝臓で  $31.8 \mu\text{g/g}(18^\circ\text{C})$ 、最も低いのは筋肉で  $10.2 \mu\text{g/g}(18^\circ\text{C})$ 、 $6.0 \mu\text{g/g}(12^\circ\text{C})$  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。

#### 【ヒトボランティアにおける投与試験】

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  $^{14}\text{C}$ -標識プラジクアンテル 14、46mg/kg 体重を経口投与<sup>f</sup>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、46mg 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。<sup>(16)</sup>

健常ヒトボランティアに  $^{14}\text{C}$ -標識プラジクアンテル 14、44mg/kg 体重を経口投与<sup>g</sup>し、24 時間までの尿が採取された。また 14mg 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に検出されたのみで、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。<sup>(17)</sup>

健常ボランティアに 5、10、20、25 あるいは 50mg/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。<sup>(18)</sup>

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  $3.9-8.9 \mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$  は 1.7-2.7 時間であった。<sup>(19)</sup>

<sup>f</sup> 14mg は 5 名、46mg は 8 名

<sup>g</sup> 14mg は 2 名、44mg は 5 名

## 2-2. 毒性試験

### (1) 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<sub>50</sub> はマウスの雄で 5560mg/kg 体重、雌で 4730mg/kg 体重、ラットの雄で 5720mg/kg 体重、雌で 5390mg/kg 体重であった。腹腔内投与では、マウスの雄で 390mg/kg 体重、雌で 376mg/kg 体重、ラットの雄で 600mg/kg 体重、雌で 586mg/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 2000mg/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<sub>50</sub> は雄で 634mg/kg 体重、雌で 704mg/kg 体重であった。<sup>(20)</sup>

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<sub>50</sub> は雄で 2722mg/kg 体重、雌で 2231mg/kg 体重であった<sup>(21)</sup>。ウサギ(ニュージールランドホワイト; 雌雄各 5 匹)に対する 2g/kg 体重の皮膚添付では死亡例は認められなかった<sup>(22)</sup>。

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<sub>50</sub> はプラジクアンテルで雄 3302mg/kg 体重、雌 3019mg/kg 体重、イベルメクチンで雄 80mg/kg 体重、雌 76mg/kg 体重、プラジクアンテルとイベルメクチンの合剤で雄 548mg/kg 体重、雌 523mg/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。<sup>(23)</sup>

### (2) 亜急性毒性試験

#### 【ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験】

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、1000mg/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 1000mg 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、300mg 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。1000mg 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。<sup>(24)</sup>

Wistar 系 SPF ラット(雌雄各 10 匹/群)を用いた経口投与(0、33、100、300mg/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。<sup>(25)</sup>

本試験における NOEL は 100 mg/kg 体重/日であった。

### 【イヌを用いた4週間亜急性毒性試験】

ビーグル犬(雌雄各2頭/群)を用いた経口投与<sup>h</sup>(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、180mg 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、180mg 投与群でAPの高値が認められた。

臓器重量では、180mg 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。

本試験におけるNOAELは60mg/kg 体重/日であった。<sup>(26)</sup>

### 【イヌを用いた13週間亜急性毒性試験】

ビーグル犬(雌雄各3頭/群)を用いた経口投与<sup>i</sup>(0、20、60、180mg/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、60mg 投与群の1頭、180mg 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、180mg 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、180mg 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、180mg 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60mg/kg 体重/日であった。<sup>(27)</sup>

## (3)慢性毒性/発がん性試験

### 【ラットを用いた発がん性試験】

SDラット(雌雄各50匹/群)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

<sup>h</sup>ゼラチンカプセルに入れて投与した。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100mg/kg 以上を投与したとき嘔吐がみられたため)。

<sup>i</sup>ゼラチンカプセルに入れて投与した。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100mg/kg 以上を投与したとき嘔吐がみられたため)。

<sup>j</sup>対照群は雌雄各約100匹

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。<sup>(28),(29)</sup>

#### 【ハムスターを用いた発がん性試験】

シリアンゴールドンハムスター(雌雄各 50 匹/群<sup>k</sup>)を用いた週 1 回の強制経口(0、100、250mg/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所見は以下の通りであった。

体重変化では 250mg 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 100mg 投与群で体重の低値が認められたが、250mg 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。<sup>(28),(30)</sup>

#### (4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

2 世代繁殖試験は実施されていない。

##### 【ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験(第 I 節)】

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 週間前から妊娠 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 300mg 投与群の各腹から F<sub>1</sub> 児を雌雄 1 匹ずつ選抜し、交配させ、F<sub>2</sub> 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、100mg 投与群の雌、300mg 投与群の雌雄で投与 3~4 週頃から流涎が認められた。300mg 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<sub>1</sub> 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 300mg 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 30mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対して 300 mg/kg 体重/日であった。<sup>(31)</sup>

##### 【ラットを用いた胎児の器官形成期投与試験(催奇形性試験；第 II 節)】

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。

<sup>k</sup> 対照群は雌雄各約 100 匹

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 300mg/kg 体重/日であった。催奇形性は 300mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。<sup>(32)</sup>

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 300mg/kg 体重/日であった。催奇形性は 300mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。<sup>(33)</sup>

#### 【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験(第三節)】

Wistar 系ラットを用いた強制経口(0、30、100、300mg/kg 体重/日)投与による試験を行った。被験物質の投与は、F<sub>0</sub> の妊娠 15 日から分娩後 21 日まで行った。F<sub>0</sub> を自然分娩させ、F<sub>1</sub> 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<sub>1</sub> を交配、妊娠させ、F<sub>2</sub> への影響を調べた。なお、通常 F<sub>0</sub> 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<sub>1</sub> 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<sub>2</sub> 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。<sup>(34)</sup>

#### 【ウサギを用いた胎児の器官形成期試験(催奇形性試験)】

SPF ウサギ(妊娠雌 15 匹/群)を用いた強制経口(0、30、100、300mg/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。30mg/kg 体重/日の用量では用量依存性は認められなかったが、100mg/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 300mg/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 30mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は 300mg/kg 体重/日であった。催奇形性は 300mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。<sup>(35)</sup>

SPF ウサギ(妊娠雌 15 匹/群)を用いた強制経口(0、100、300mg/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 300mg/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 300mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。<sup>(36)</sup>

### (5) 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。

#### 【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

##### *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA100、98) (37)	10 <sup>-3</sup> ~10 µmol/L(-S9 ; 48hr)	陰性
		10 <sup>-3</sup> ~10 µmol/L(+S9)	陰性

##### *in vivo* 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
優性致死試験	NMRI マウス	1200 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性 <sup>(38),(39)</sup>
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 <sup>(38),(40)</sup>
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 <sup>(38),(41)</sup>

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<sup>(42), (43), (44)</sup>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 Ames(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(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 1µM 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。<sup>(45),(46),(47)</sup>

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。



## (6)一般薬理試験<sup>(48)</sup>

### 【心臓、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; 100mg/kg 体重までの経口投与)、ネコ後肢灌流(血管拡張作用; 200 $\mu$ g 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。

### 【神経・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 100mg/kg 体重、その他は 250mg/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。

### 【末梢自律神経系への作用】

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、 $3 \times 10^7$  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 250mg/kg 体重の経口投与は影響を与えなかった。

### 【代謝に対する作用】

ラットの血糖値(10mg/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(100mg/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 $\mu$ g/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。

### 【血液凝固系に対する作用】

牛血清中のフィブリン安定因子活性(第XIII因子)は  $3 \times 10^4$  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。315mg/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  $3 \times 10^5$  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 BAN1-テストによって検討されたが、1000 $\mu$ 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。

### 【その他】

その他、利尿作用(ラット; 尿量、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  測定)が 100mg/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 250mg/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。

## (7)局所刺激性試験

### 【ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験】

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 1mL 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。<sup>(49)</sup>

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 0.5g 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。<sup>(50)</sup>

#### 【眼粘膜刺激性試験】

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0.1mL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。<sup>(49)</sup>

ニュージーランドホワイト系雌ウサギ(3匹)の右目に約0.1g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。<sup>(51)</sup>

#### 【ウサギを用いた亜急性皮膚毒性試験】

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500mg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、初回投与後に軽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。<sup>(49)</sup>

#### (8)免疫毒性試験

##### 【モルモットを用いた皮膚感作性試験】

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。<sup>(49)</sup>

モルモット(20匹)の除毛された皮膚に約0.15g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。<sup>(52)</sup>

#### (9)ヒトにおける知見

##### 【皮膚感作性試験】

女子5名、男子4名に対し、本剤500mg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日間休業した後、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。<sup>(49)</sup>

##### 【耐容試験】

健常ボランティアに20あるいは50mg/kg体重を単回、10あるいは25mg/kg体重を4時間毎に3回投

<sup>1</sup> その他陽性対照、陰性対照10匹

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<sup>m</sup>、ECG<sup>n</sup>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、25mg 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。<sup>(18)</sup>

#### 【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。<sup>(53)</sup>

### (10)その他

#### 【ラット中期肝発がん性試験】

F344 雄ラット(各群 15 又は 16 匹)に 200mg/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 1500mg/kg 体重/週の強制経口投与<sup>o</sup>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+1500mg 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、1500mg/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 3000mg/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、 $\gamma$ -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。<sup>(54)</sup>

### 3. 食品健康影響評価について

#### 【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、ラットの皿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 100mg 投与群で

<sup>m</sup> Electro Encephalo Graphy

<sup>n</sup> Electrocardiogram

<sup>o</sup> それぞれ 9.5、3.6、1.8g/ラットに相当

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100mg/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30mg/kg体重/日とした試験では、母体の摂餌量減少が100mg/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30mg/kg体重/日と判断された。

#### 【遺伝毒性/発がん性について】

Ames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。その他、総説<sup>(42)</sup>、<sup>(43)</sup>、<sup>(44)</sup>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<sup>(45)</sup>、<sup>(46)</sup>、<sup>(47)</sup>。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で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250mg/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 60mg/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30mg/kg体重/日(LOAELは100mg/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100mg/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。

#### 【一日摂取許容量(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100mg/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30mg/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、NOAEL

30mg/kg 体重/日を安全係数 100(種差 10、個体差 10)で除して、ADI は 0.30mg/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 60mg/kg 体重/日(LOAEL は 180mg/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を設定した場合であっても、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20-40mg/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、0.30mg/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、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 0.30mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

本評価書中で使用した略号については次にならった

ADI	一日許容摂取量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AP	アルカリフォスファターゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血中薬物濃度-時間曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
cAMP	サイクリックAMP
CHL	チャイニーズハムスター肺由来細胞株
CHO	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞株
C <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度
CPK	クレアチンフォスフォキナーゼ
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
Hb	ヘモグロビン(血色素)
Ht	ヘマトクリット
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MIB	最小殺菌濃度
MIC	最小発育阻止濃度
MLA	マウスリンフォーマ試験
NOAEL	無毒性量
NOEL	無作用量
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
TBIL	総ビリルビン
Tcho	総コレステロール
TDI	耐容一日摂取量
TG	トリグリセリド
T <sub>max</sub>	最高血(漿)中濃度到達時間

## <参考文献>

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. 水産用ベネサル、ハダクリーン 一概要—：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. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合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
8. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合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
9. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合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
10. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合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
11. 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
12. 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
13. Xiao SH et al. (1992) ; Plasma pharmacokinetics 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
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. 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
17. KUBühning et al. (1978) ; Metabolism of praziquantel in man  
Eur J Drug Metab Pharmacokinet. : 1978, 179-190
18. 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
19. H Jung et al. (1991) ; Clinical pharmacokinetics of praziquantel  
Proc West Pharmacol Soc. : 1991, (34), 335-340

20. 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
21. 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
22. 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
23. 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  
(試験番号 03-060) : メリアル・ジャパン (株) (株) ビルバックジャパン 社内資料
24. 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
25. 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
26. 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
27. 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
28. M Ketkar et al. (1982) ; A chronic study of praziquantel in Syrian golden hamsters and Sprague-Dawley rats  
Toxicology : 1982, (24), 345-350
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. 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
34. 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
35. 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
36. 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
37. 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
38. 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
39. 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



40. 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
41. L Machemer et al. (1978) ; Mutagenicity studies with praziquantel, a new anthelmintic drug, in mammalian systems  
Arch Toxicol : 1978, (39), 187-197
42. H Froberg(1984) ; Results of Toxicological studies on praziquantel  
Arzneim.-Forsch./Drug Res. : 1984, (34), II, 1137-1144
43. 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
44. Montero R et al. (1997) ; Genotoxic activity of praziquantel  
Mutation Res. : 1997, (387), 123-139
45. Anwar WA et al. (1993) ; Reduction in chromosomal damage in schistosomiasis patients after treatment with praziquantel  
Mutation Res. : 1993, (298), 179-185
46. Anwar WA (1993) ; Praziquantel ( antischistosomal drug): is it clastogenic, co-clastogenic or anticlastogenic?  
Mutation Res. : 1994, (305), 165-173
47. Montero R et al. (1994) ; Mutation at the HPRT locus in patients with neurocysticercosis treated with praziquantel  
Mutation Res. : 1994, (305), 181-188
48. 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
49. Droncit の毒性試験報告—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
50. 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
51. 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
52. 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
53. WHO(2002) : Report of the WHO informal consultation on the use of praziquantel during pregnancy/lactation and albendazole/mebendazole in children under 24 months.
54. Shirai T et al. (1991) ; Promotion of rat hepatocarcinogenesis by praziquantel  
Jpn. J. Cancer Res. : 1991, (82), 1085-1088

プラジクアンテルを有効成分とする動物用医薬品（水産用ベネサル、ハダクリーン、エクイバランゴールド、エクイマックス）に係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての御意見・情報の募集について

1. 実施期間 平成18年9月28日～平成18年10月27日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通（1通に複数意見の記載の場合あり）
4. 主な御意見の概要及びそれに対する回答

	御意見・情報の概要	回答
1	<p>○ラットの亜急性毒性試験のNOELについて EUでは、プラジクアンテルのラットを用いた4週間亜急性毒性試験（0, 33, 100, 300 mg/kg 体重/日）におけるNOEL（無作用量）を33 mg/kg 体重/日とし、このNOELからADIを設定しています。その際、試験期間が短期間であることから安全係数200を適用し、ADIを0.17 mg/kg 体重/日としました（参考資料参照）。一方、貴委員会は上記試験でのNOELを100 mg/kg 体重/日と判定し、ウサギの催奇形性試験のNOEL（30 mg/kg 体重/日）に安全係数100を適用した0.3 mg/kg 体重/日をプラジクアンテルのADIとしています。ラットの亜急性毒性試験はプラジクアンテルの承認申請各社の社内資料であり、一般の入手はできません。また、EUの資料にもこの試験の詳細は記載されておらず、NOELの判定理由が不明です。そのため、EUが設定したADIと貴委員会が設定したADIのどちらが妥当かを判断できません。EUがADI設定の根拠とした「ラットの亜急性毒性試験」における33および100mg投与群でみられた影響について詳細を記載し、EUと貴委員会の評価の相違について説明してください。</p> <p>参考資料：COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS PRAZIQUANTEL SUMMARY REPORT(1) EMEA 1996 <a href="http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/014196en.pdf">http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/mrls/014196en.pdf</a></p>	<p>○ラットの亜急性毒性試験において、100mg/kg 体重/日投与群で認められた影響は血中のBUNの高値と腎臓の絶対重量の増加でした。しかし、BUNには統計学的有意差はなく、腎重量は絶対重量は増加したものの動物の体重自体が重いため相対重量に影響はなく、さらに病理組織学的な異常もないことから、毒性影響ではないと判断したものです。これらの議論については第55回、57回の議事録に記載されていますのでご参照ください。なお、EMAの評価書に詳細は示されていませんが、今般の評価に当たっては同じ資料が提供されたと聞いています。</p>
2	<p>○代謝物の毒性について 貴委員会の評価案には、複数の代謝物が生成し、主要な代謝物は4水酸化体（およびその抱合体）であると記載されていますが、残留マーカの選択に必要な代謝物についての情報がほとんど記載されていません。また、代謝物の毒性に注目した評価が全くありません。これらの点についての記載や評価も必要と考えられます。</p>	<p>○代謝物についてはラット、イヌ、サル、ウサギにおける試験の結果から、いずれも速やかに代謝・排泄されること、生成する代謝物にもほとんど差がないこと、これはヒトで得られている知見とも一致していることから、プラジクアンテル原体を用いた毒性試験においてこれら代謝物における毒性も含めた評価がなされていると考えています。</p> <p>なお、残留マーカの選択については、厚生労働省における残留基準設定時に適切に検討されるものと考えております。</p>
3	<p>○遺伝毒性について 遺伝毒性に関しては陽性とする報告もいくつかあり、プラジクアンテルの遺伝毒性を明確に否定できていない状況にあると思われまます。遺伝毒性発現には代謝物が関与するケースもあること、試験細胞株における代謝能の違いが結果に影響することも考えられることから、今後も情報を収集し、新たな知見が得られた際には評価書に加筆してください。</p>	<p>○遺伝毒性を陽性とする報告が存在することについては承知しており、これらについても内容を精査の上、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との評価を行ったところです。</p> <p>なお、本評価書は現時点で得られた知見に基づいてまとめられたものですので、新たな知見が得られた際には、必要に応じて見直しを行っていくこととなります。</p>

<p>4</p>	<p>○安全係数について  貴委員会の評価案では、ラット、ハムスターを用いた発がん性試験は、週1回の投与であり、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とされています。このことは、プラジクアンテルについて信頼性のある発がん性試験の結果が得られていないことを意味します。  貴委員会は ADI を求めるに当たって、亜急性毒性試験から得られた NOAEL に 200 の安全係数を適用すれば十分と判断しています。しかし、もう一方の ADI 設定の根拠となったウサギ催奇形性試験の NOAEL については、安全係数 100 を適用して ADI を求めています。  プラジクアンテルの排泄が速いとはいえ、遺伝毒性について一部陽性とする結果があること、また、現在の要件を満たす発がん性試験の結果がないことを考慮すると、ウサギ催奇形性試験の NOAEL についても安全係数 200 を適用し、ADI を設定することが妥当と考えます。</p>	<p>○亜急性毒性に適用した200については、種差、個体差、及び十分な発がん性/長期毒性試験がないことを考慮して適用しています。ウサギ催奇形性試験については、発生毒性の評価の観点から常法に従って安全係数には100を用いていますが、この趣旨をより明確にするため、評価書の記載を修正いたしました。</p>
<p>5</p>	<p>○残留基準値設定に必要な情報について  プラジクアンテルは生体内において代謝、排泄が早いことから、EU においては残留基準値の設定が不要とされています。しかし、誤使用などのケースも考えられることから、日本においては基準値を設定すべきと考えます。  残留基準値の設定に当たっては、分析法に関する情報が不可欠ですが、現在の食品安全委員会と厚生労働省の審議の中では、分析法についての議論がほとんどなされていません。適切な分析法と残留マーカ―が設定されるよう、これらについても食品安全委員会で議論し、評価書に盛り込んでください。</p>	<p>○残留基準の設定については、厚生労働省においてADI、残留試験成績等を考慮して実施されており、分析法についても、専門家の検討を経て開発され、公表されていると承知しております。なお、御意見については管理機関にお伝えします。</p>

正誤表

エクイバランゴールド

	旧	新
1	p.4 L19 右記を追記	→ <u>暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。</u>

プラジクアンテル(別添)

	旧	新
1	p.1、p.3、p.4、p.5 そのときのCmaxは	→ <del>そのときのCmaxは</del>
2	p.15 L10 加齢に対する影響を検討す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。	→ 加齢に対する影響を検討す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。
3	p.15 L14 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、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。この場合にあっても、ウサギ催奇形性試験のNOAELを基準としたADIと同等であり、この指標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。	→ 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。 <u>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。</u>
4	p.15 L26 右記を追記	→ <u>暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。</u>