

(案)

## 動物用医薬品評価書

# ピランテル

2015年3月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

## 目 次

	頁
○ 審議の経緯	3
○ 食品安全委員会委員名簿	3
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	3
○ 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	7
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、パモ酸ピランテル）	8
(2) 薬物動態試験（ラット、パモ酸ピランテル及び酒石酸ピランテル）	8
(3) 薬物動態試験（ラット及びイヌ、パモ酸ピランテル）	10
(4) 薬物動態試験（イヌ、パモ酸ピランテル）	11
(5) 薬物動態試験（馬、パモ酸ピランテル）	12
(6) 薬物動態試験（ヒト、パモ酸ピランテル）	12
(7) 薬物動態試験（ラット、イヌ、牛、羊及び豚、酒石酸ピランテル）	12
(8) 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）	15
(9) 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）	16
(10) 代謝試験（ラット、イヌ、牛及び羊）	16
(11) 代謝試験について	17
(12) 馬における代謝について	17
2. 残留試験	18
(1) 残留試験（馬、パモ酸ピランテル）	18
3. 遺伝毒性試験	19
4. 急性毒性試験	22
5. 亜急性毒性試験	23
(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>	23
(2) 1 か月間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）②	23
(3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）①	24
(4) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）②	25

1	(5) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、酒石酸ピランテル）①	27
2	(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>	27
3	(7) 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル）	28
4	(8) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル）	30
5	(9) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル）①	31
6	(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>	32
7	6. 慢性毒性及び発がん性試験	32
8	(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）	32
9	(2) 2 年間慢性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル）	34
10	(3) 発がん性試験について	35
11	7. 生殖発生毒性試験	36
12	(1) 3 世代繁殖試験（ラット、酒石酸ピランテル）	36
13	(2) 生殖毒性試験（ラット、 <del>投与期間</del> ・ <del>交配前</del> ・ <del>離乳</del> ・パモ酸ピランテル）	37
14	(3) 生殖毒性試験（ラット、 <del>投与期間</del> ・ <del>妊娠後期</del> ・ <del>離乳</del> ・パモ酸ピランテル）	38
15	(4) 発生毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）①	39
16	(5) 発生毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）②	39
17	(6) 発生毒性試験（ウサギ、パモ酸ピランテル）①	40
18	(7) 発生毒性試験（ウサギ、パモ酸ピランテル）②	41
19	8. 安全性試験	42
20	(1) 安全性試験（馬）	42
21	9. ヒトにおける知見	42
22		
23	III. 食品健康影響評価	44
24	1. EMEA における評価	44
25	2. 食品安全委員会におけるモランテルの食品健康影響評価について	44
26	3. 食品健康影響評価について	44
27		
28	・表 15 EMEA における各種試験の無作用量等の比較	46
29	・別紙 1：代謝物/分解物等略称	47
30	・別紙 2：検査値等略称	47
31	・参照	48
32		
33		

1 <審議の経緯>

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

2

3

4 <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

（2012 年 7 月 1 日から）

熊谷 進（委員長）

佐藤 洋（委員長代理）

山添 康（委員長代理）

三森 国敏（委員長代理）

石井 克枝

上安平 洌子

村田 容常

5

6 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

（2013 年 10 月 1 日から）

津田 修治（座長\*）

今井 俊夫（座長代理\*）

荒川 宜親

池 康嘉

石原 加奈子

今田 千秋

桑形 麻樹子

小林 健一

下位 香代子

高橋 和彦

戸塚 恭一

中山 裕之

細川 正清

宮島 敦子

宮本 亨

山田 雅巳

山中 典子

吉田 敏則

\*：2013 年 10 月 22 日から

7

- 1 <第 100 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿>
- 2 唐木 英明
- 3

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12

## 要 約

テトラヒドロピリミジン系駆虫剤である「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。

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。]

1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

2 1. 用途

3 駆虫剤

5 2. 有効成分の一般名

6 和名：ピランテル

7 英名：Pyrantel

9 3. 化学名

10 IUPAC

11 英名：1-methyl-2-[(*E*)-2-thiophen-2-ylethenyl]-5,6-dihydro-4*H*-pyrimidine

12 CAS (No. 15686-83-6)

13 英名：1,4,5,6-tetrahydro-1-methyl-2-[(*E*)-2-(2-thienyl)ethenyl]-pyrimidine

15 (参考)

16 ・酒石酸塩 (CAS No. 33401-94-4)

17 ・パモ酸塩 (CAS No. 22204-24-6) (参照 2) [資料 p1 : Merck Index]

18

4. 分子式

$C_{11}H_{14}N_2S$

(参考)

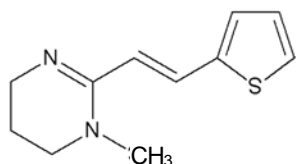
・酒石酸塩 ( $C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_4H_6O_6$ )

・パモ酸塩 ( $C_{11}H_{14}N_2S \cdot C_{23}H_{16}O_6$ )

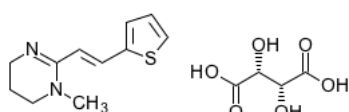
19

20

21 6. 構造式



(参考) ピランテルの塩



(酒石酸塩)

5. 分子量

206.3

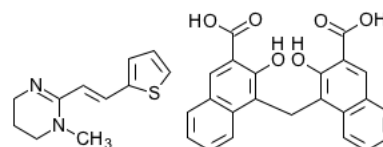
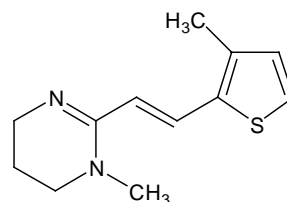
(参考)

・酒石酸塩 (356.39)

・パモ酸塩 (594.68)

(参照 2) [資料 p1 : Merck Index]

(参考) モランテル



(パモ酸塩)

22

(参照 2~4) [資料 p1 : Merck Index] [資料 p3 : KEGG] [資料 p11 : 薬事資料概要]

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24

## 7. 使用目的及び使用状況

ピランテルは、Pfizer 社で開発されたテトラヒドロピリミジン系駆虫薬で、構造上チオフェン環のメチル基がない点でモランテルと異なっている。（参照 5、6）[資料 p336：局方解説書][資料 p339：EMA -1] ピランテルは線虫類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する。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し、その結果、寄生虫は宿主から駆除される。また、ピランテルは、脊椎動物において神経伝達を遮断すること、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。（参照 6）[資料 p339：EMA -2] ピランテルには、パモ酸塩（以下「パモ酸ピランテル」という。）、クエン酸塩（以下「クエン酸ピランテル」という。）又は酒石酸塩（以下「酒石酸ピランテル」という。）がある。（参照 6）[資料 p339：EMA -2] パモ酸ピランテルは、水に難溶性であり、消化管から吸収されにくい。そのため、胃腸管線虫に対し選択的に作用する。（参照 5、7）[資料 p334, 336：局方解説書][資料 p343：薬理書(下)]

海外では、馬の円虫及び条虫の治療に、パモ酸ピランテルのペースト製剤及び顆粒製剤が 6.6～13.2 mg/kg 体重（ピランテルとして）の用量で単回経口投与により用いられる。牛、豚、羊、山羊等の他の動物種には、クエン酸ピランテル又は酒石酸ピランテルが用いられる。（参照 5）[資料 p339：EMA -1]

日本では、馬の円虫の駆除を目的としたパモ酸ピランテルの経口投与剤が承認されている。（参照 8）[動薬検 DB] また、ヒト用医薬品としてパモ酸ピランテルの製剤が承認されている。（参照 9、10）[資料 p345, 347：医薬品添付文書①②]

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

---

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



## 1 II. 安全性に係る知見の概要

2 本評価書では、EMEA 評価書及び薬事申請時資料等を基に、ピランテルの毒性に関する  
3 主な知見を整理した。（参照 3～13）各試験で用いられたピランテルとしての用量は、  
4 参照した資料に記載がない場合、パモ酸ピランテル又は酒石酸ピランテルの分子量から  
5 換算して記載した。

6 代謝物/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。

## 8 1. 薬物動態試験

## 9 (1) 薬物動態試験（ラット、パモ酸ピランテル）

10 ラット（系統、性別及び匹数不明）を用いた <sup>14</sup>C 標識パモ酸ピランテルの単回経口投  
11 与（ピランテル<sup>2</sup>として 10 mg/kg 体重）による薬物動態試験が実施された。

12 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 µg eq/mL）  
13 を示し、投与 24 時間後に 0.02 µg eq/mL に低下し、それ以降では検出されなくなった  
14 （検出限界：0.01 µg 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、  
15 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% が尿を  
16 経由し、残りは糞を経由していた。未変化体のピランテルは、尿及び糞中の放射活性の  
17 それぞれ 5～10% 及び 50～70% を占めた。（参照 6）〔資料 p339：EMEA -3〕

## 19 (2) 薬物動態試験（ラット、パモ酸ピランテル及び酒石酸ピランテル）

20 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  
21 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表 1  
22 に示した。

24 表 1 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 <sup>a</sup> （mg/kg 体重/日） 及び投与回数	検査項目
I	パモ酸ピランテル	28.7 (10)・単回	排泄
II		100 (34.8)・単回	血漿中濃度
III		400 (139.4)・単回	排泄
IV		2,000 (697)・単回	排泄
V		2,000（記載なし）・7 日間反復	分布
VI		4,000 (1,394)・単回	血漿中濃度、分布、排泄
VII	酒石酸ピランテル	100 (58.0)・単回	血漿中濃度、分布

25 a：カッコ内はピランテルとしての用量

## 27 ① 血漿中濃度

28 投与群 II、VI 及び VII の投与後の血漿中のピランテルを比色法（検出限界：ピラン  
29 テルとして 0.5 µg/mL）により測定した。血漿中濃度を表 2 に示した。（参照 4、11）

<sup>2</sup> 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。

1 [資料 p17, 18 : 薬事資料概要] [資料 p349 : 文献①]

2 【事務局より】 薬事資料概要では、検出限界について明確に記載はありませんが、文献①に検量線の作成データ（文献① p.349）が示されており、「最高検出感度」とありましたので、検出限界として記載しました。

3 【細川専門委員コメント】 検出限界でよいと思います。

4 表 2 パモ酸ピランテル又は酒石酸ピランテル経口投与後における  
5 血漿中のピランテルの濃度 (µg eq/mL)

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

6 a : カッコ内はピランテルとしての用量、ND : 検出されず、/ : 測定されず n=3

7 【細川専門委員コメント】 検出限界がこの試験では 0.5 µg eq/mL になっていますが、試験によってかなり検出感度が異なっています。よろしいですか。

## 8 ② 分布

9 パモ酸ピランテルについては、投与群 VI (4,000 mg/kg 体重の単回投与) の投与 1、  
10 4 及び 24 時間後では、脳、心臓、肺、肝臓、腎臓、脂肪、筋肉、血漿において、ピラ  
11 ンテルは検出されなかった。並みに投与群 V (2,000 mg/kg 体重/日の 7 日間反復投与)  
12 の最終投与 2 及び 24 時間後では、反復投与 2 時間後の肝臓、腎臓及び脾臓に痕跡程  
13 度 (<0.5~1.2 µg/g) 検出されたのみで、それ以外の試料からはピランテルは検出され  
14 なかった。宮島専門委員修文

15 【細川専門委員コメント】 <0.5~1.2 µg/g で痕跡程度というのは言い過ぎではないでしょうか。

16 酒石酸ピランテルについては、投与群 VII (100 mg/kg 体重の単回投与) の投与 1  
17 時間後の心臓、肺、脾臓、肝臓、腎臓、脾臓及び血漿等に、0.72~5.12µg/g のピラ  
18 ンテルが検出されたが、投与 4 時間後には 0.5 µg/g 未満又は検出限界未満となった。  
19 (参照 4、11) [資料 p21 : 薬事資料概要] [資料 p356 : 文献①] 宮島専門委員修文

20 【細川専門委員コメント】 0.5 µg/g 未満又は検出限界未満という表現は、正確でないような気がします。

## 21 ③ 排泄

22 投与群 I、III、IV 及び VI の尿、糞及び胆汁中のピランテルを比色法により測定し  
23 た。排泄率を表 3 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、胆汁中には代謝物として排泄されているもの  
と考えられた。（参照 4）〔資料 p19：薬事資料概要〕 細川専門委員修文

表 3 パモ酸ピランテル経口投与後における糞、尿及び胆汁中のピランテル  
排泄率（%）

投与群	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重)	投与後時間 (hr)	尿	糞	胆汁
I	28.7 (10)	0～24	ND	34.2	/
		24～48	ND	22.2	/
		48～72	ND	4.1	/
		0～72 (合計)	ND	60.5	/
III	400 (139.4)	0～24	0.04	51.4	/
		24～48	0.01	16.0	/
		48～72	0.01	1.4	/
		0～72 (合計)	0.06	68.8	/
IV	2,000 (697)	0～24	0.03	57.6	/
		24～48	0.02	23.1	/
		48～72	0.02	4.8	/
		0～72 (合計)	0.07	85.5	/
VI	4,000 (1,394)	0～24	0.01	79.4	ND
		24～48	0.01	12.9	ND
		48～72	0.01	0.3	ND
		0～72 (合計)	0.03	92.7	ND

a：括弧内はピランテルとしての用量、ND：検出されず、/：測定されず

### (3) 薬物動態試験（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）を用いた <sup>14</sup>C 標識パモ酸ピランテルの経口投与 [28.7 mg/kg 体重（ピランテルとして 10.0 mg/kg 体重に相当）] による薬物動態試験が実施された。

#### ① 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（比色）法により測定した。血漿中濃度を表 4 に示した。（参照 4）〔資料 p17, 18：薬事資料概要〕 佐藤委員、宮島専門委員修文

表 4 <sup>14</sup>C 標識パモ酸ピランテル経口投与後における  
血漿中の放射活性及びピランテルの濃度 (µg 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	0	/	/

	ポーラロ グラフ 比色法	0	0~0.02	0	0	0		
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 比色法	<0.05~6	<0.02~ 0.05	0~0.05	0	—	—	—

／：測定されず、—：報告なし

【細川専門委員コメント】 この表 4 の値が 0 に関しては、ND ではないのでしょうか？

② 排泄

尿、糞及び胆汁中の放射活性又はピランテルを RI 又はポーラログラフ（比色）法により測定した。排泄率を表 5 に示した。（参照 4） [資料 p20：薬事資料概要]

表 5 パモ酸ピランテル経口投与後における糞、尿及び胆汁中のピランテル排泄率（%）

投与群	投与後時間 (hr)	RI			ポーラログラフ比色法		
		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	—	0	1.7	—
	48~72	0.06	—	—	0	—	—
	72~96	0.03	—	—	—	—	—
	0~96 (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	—	—	—	—
	0~96 (合計)	9.6~20.0	65.2~83.9	—	0.8~2.0	44.7~52.5	—

ND：検出されず、—：報告なし

(4) 薬物動態試験（イヌ、パモ酸ピランテル）

イヌ（品種、性別及び匹数不明）を用いた <sup>14</sup>C 標識パモ酸ピランテルの単回経口投与（ピランテルとして 8.7~10 mg/kg 体重）によ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 µg eq/mL）を示し、その後、濃度が低下し、投与 24 時間後に 0.20 µg eq/mL となった。未変化体のピランテルは総放射活性の 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%が尿を經由し、残りは糞を經由していた。尿中放射活性の 80%は、尿から検出された 7 種類の極性代謝物によることが示されたが、その名称及び相対的割合は不明であった。未変化体ピランテルの量はラットと同様であった。（参照 6） [資料 p339：EMEA -4]

1 イヌ（品種不明、雄 3 匹）にパモ酸ピランテル錠剤 [287 mg（ピランテルとして 100  
2 mg）/錠] を単回経口投与 [1 錠/匹、27.3～47.8 mg/kg 体重（ピランテルとして 9.5～  
3 16.6 mg/kg 体重に相当）] し、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  
4 結果、3 例ともいずれの時点においてもピランテルは検出されなかった。（参照 4、11）  
5 [資料 p18：薬事資料概要][資料 p352, 353：文献①(Table 2)]

6  
7 イヌ（品種不明、雌雄各 2 匹）にパモ酸ピランテル錠剤 [287 mg（ピランテルとして  
8 100 mg）/錠] を単回経口投与 [1 錠/匹、26.1～41.0 mg/kg 体重（ピランテルとして 9.1  
9 ～14.3 mg/kg 体重）] 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、糞  
10 中排泄率は 50～60%、尿中排泄率は 4～8%であった。（参照 4、11）[資料 p10：薬事資料  
11 概要][資料 p354, 355：文献①(Table 5)] 宮島専門委員修文

### 12 (5) 薬物動態試験（馬、パモ酸ピランテル）

13 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  
14 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-  
15 1,3-propanediamine<sup>3</sup>（代謝物 A）は検出されなかった（定量限界：50 ng/mL）。排泄比  
16 率に関する情報は得られなかった。（参照 6）[資料 p339：EMEA -5] 単位修正：μg/L→ng/mL

### 17 (6) 薬物動態試験（ヒト、パモ酸ピランテル）

18  
19 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  
20 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  
21 μg/mL 検出されたが、そのほとんどは代謝物と考えられ、5 時間以内にほぼ消失した。  
22 （参照 9、10）[資料 p345, 347：医薬品添付文書①②]

23  
24 また、健常成人（5 例）にパモ酸ピランテル錠剤 [287 mg（ピランテルとして 100 mg）  
25 /錠] を単回服用（5 錠/人、23.1～24.3 mg（ピランテルとして 8.1～8.5 mg/kg 体重）]  
26 させ、投与後 120 時間の尿中及び糞中排泄率を測定した結果、糞中排泄率は、4 例が 60  
27 ～65%であり、1 例は 90%以上であった。尿中排泄率は 1～3%であった。糞及び尿中に  
28 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 9～11）[資料  
29 p345, 347：医薬品添付文書①②][資料 p355：文献①(Table 6)]

### 30 (7) 薬物動態試験（ラット、イヌ、牛、羊及び豚、酒石酸ピランテル）

31  
32 ラット、イヌ、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 <sup>14</sup>C 又  
33 は <sup>3</sup>H で放射標識した 4 種類の酒石酸ピランテルの経口投与 [豚：10 mg/kg 体重（ピラ  
34 ンテルとして 5.8 mg/kg 体重）、その他の動物種：14.5 mg/kg 体重（ピランテルとして  
35 8.4 mg/kg 体重）] し、薬物動態試験が実施された。

36 尿への排泄データから、すべての動物種で薬剤が吸収されていることが示された。投  
37 与後 96 時間までの尿における排泄率は、ラットで 9～10%と最も低く、イヌ、牛、羊及

<sup>3</sup> 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。

1 び豚では、それぞれ 31~48%、9~23%、15~21%及び 30~36%と幅があった、~~全ての~~  
 2 ~~動物種において薬剤の吸収がみられた。~~ラットを除き、尿が主要な排泄経路であり、~~⇒~~  
 3 ~~た。各動物種で多様な尿中代謝物が認められた。みられ、~~クロマトグラフィーにおける  
 4 ~~より同様のパターンは各動物種とも同様であったが示されたが、~~代謝物はいずれも同定  
 5 されなかった。宮本専門委員、山中専門委員修文

【細川専門委員コメント】ラットの尿中排泄率が、前の結果と異なりますが、良いのでしょうか。

7  
 8 未変化体ピランテルは、牛及び羊の糞中、並びに量的には少ないがラット及びイヌの  
 9 糞中で検出されたに排泄された。ラットでは、胆汁が主要な排泄経路であることが示さ  
 10 された。それにより、糞中に代謝物が存在し、尿中には排泄された放射活性が少ないと考  
 11 えられた。豚は、糞中に数種類の代謝物を排泄し、未変化体ピランテルは痕跡程度であ  
 12 ることが、他の動物種と異なっており、代謝経路は同様であったが、他の動物種より完  
 13 全に代謝されると考えられた。細川専門委員修文

【細川専門委員修文】

ラットでは、胆汁が主要な排泄経路であることが示された。~~それにより、糞中に代謝物が存在~~  
 したが、尿中には排泄はされた放射活性が少ないものと考えられた。豚では、糞中に数種類の代  
 謝物が検出されたがを排泄し、ほかの動物種とは異なり未変化体ピランテルは痕跡程度であるこ  
 とから、代謝活性がほかの動物種よりも高い可能性が考えられた。~~が、他の動物種と異なっており~~  
~~、代謝経路は同様であったが、他の動物種よりも完全に代謝されると考えられた。~~

【宮本専門委員修文】

ラットでは、胆汁が主要な排泄経路であることが示され、これがた。~~それにより、糞中に代謝~~  
 物が存在し、尿中には排泄された放射活性が少ない理由であると考えられた。豚では、糞中に数  
 種類の代謝物を排泄し、未変化体ピランテルは痕跡程度であることが、他の動物種と異なってい  
 た。これは、豚におけるおり、代謝経路は他の動物種と同様であるものの、~~たが、他の動物種に~~  
比べてよりも完全に代謝されるためと考えられた。

15  
 16 組織中の分布を表 6 に示した。種々の組織に残留放射活性がみられたが、肝臓中の残  
 17 留が顕著であった。筋肉及び脂肪中の残留は、他の組織と比較して少なかった。

18 長期間の残留放射活性については、調べられた。投与 7 日後の牛、投与 14 日後の羊  
 19 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。全ての動  
 20 物種で、テトラヒドロピリミジン環が比較的安定であることが明らかになり、各動物種  
 21 における残留放射活性の約半分又はそれ以上が、N-methyl-1,3-propanediamine 骨格を  
 22 含む物質に由来することが示された。これに対し、チオフェン環は全ての動物種におい  
 23 て検知できないまでに代謝された。また、組織試料の加水分解後に、ある種の酸が分離  
 24 されることから、チオフェン環の 2 位の生物学的酸化から始まる各動物種に共通した代  
 25 謝経路の存在が示唆された。細川専門委員修文

1 これらのことから、吸収されたピランテルは、*in vivo* では広範に分解される。分解過  
 2 程の一部では、通常の生合成過程でみられる少数の炭素原子のみを含む中間体が生ずる。  
 3  $^3\text{H}$  標識ピランテルを用いた試験では、トリチウム水が生成され、その後天然に存在する  
 4 組織構成成分に取り込まれることが示された。各動物種における残留放射活性は、おそ  
 5 らく大部分が *N*-methyl-1,3-propanediamine 骨格を含むピランテル関連物質で構成さ  
 6 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である。（参照 12、13）  
 7 （参照 12、13）[資料 p371, 382-383, 396-398, 404 : CVMP (Table 7)][資料 p425 : 文献②]  
 8

【事務局より】波線部の訳のご確認をお願いいたします。

原文（参照 12）“When tritium was used as the label, evidence was produced for formation of tritium water, which in turn also became incorporated into naturally occurring tissue constituents.”

【山中専門委員修文】

$^3\text{H}$  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、それが組織構成成分に取り込まれることが示された。

【宮本専門委員修文】

~~$^3\text{H}$  標識ピランテルを用いた試験では、トリチウム水が生成され、その後天然に存在する組織構成成分に取り込まれることが示された。~~各動物種における残留放射活性は、おそらく主として *N*-methyl-1,3-propanediamine 骨格を含むピランテル関連物質で構成され、一部は、標識元素を含む分解産物が生体成分として再合成され、組織に取り込まれたものであると考えられる。（参照 12、13）

【荒川専門委員修文】

ピランテルを  $^3\text{H}$  標識して用いた試験では、トリチウム水が生成され、それは通常の代謝で生成される組織構成成分に順次取り込まれることが示された。

【細川専門委員修文】

これらのことから、吸収されたピランテルは、*in vivo* では広範に代謝され、代謝過程の一部では、通常の生合成過程でみられる少数の炭素原子のみを含む中間体が生ずる。 $^3\text{H}$  標識ピランテルを用いた試験では、トリチウムが水に置換し、その後組織構成成分に取り込まれることが示された。  
 （当日改めて修正します。）

9  
 10 表 6 放射標識ピランテル経口投与後の組織中放射活性濃度 ( $\mu\text{g eq}/\text{kg}$ )

11 宮島専門委員修文

動物種	放射標識	投与後日数 (日)			
		7	14	21	28
ラット	$^{14}\text{C}$ a	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	<sup>14</sup> C <sup>a</sup>	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 (-)		
牛	<sup>14</sup> C <sup>b</sup>		肝臓 (4.60)、腎臓 (0.70)、心臓 (0.62)、筋肉 (0.06)、脂肪 (-)、皮膚 (-)		
	<sup>3</sup> H <sup>c</sup>		肝臓 (5.19)、皮膚 (0.95)、腎臓 (0.88)、心臓 (0.26)、筋肉 (<0.140)、脂肪 (<0.140)		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	<sup>14</sup> C <sup>a</sup>	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	<sup>14</sup> C <sup>a</sup>	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)、心臓 (0.10)、腎臓 (0.10)、筋肉 (0.06)、脂肪 (0.06)、皮膚 (-)	
	<sup>3</sup> H <sup>c</sup>	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)		

- 1 a、b：テトラヒドロピリミジン環の 4 位 (a) 又は 2 位 (b) の C が標識された。  
 2 c：テトラヒドロピリミジン環の 4 位の C に結合する H が標識された。トリチウム水から組織中残留  
 3 値が補正された。  
 4

5 (8) 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）

6 ラット、イヌ等の数種の動物に <sup>14</sup>C 標識酒石酸ピランテル又は <sup>14</sup>C 標識塩酸ピランテ  
 7 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 種の代謝物が認められ  
 8 た。投与後 24 時間までの尿を加水分解し、代謝物を同定した。代謝経路を図 1 に示し  
 9 た。（参照 4）[資料 p23：薬事資料概要]

10



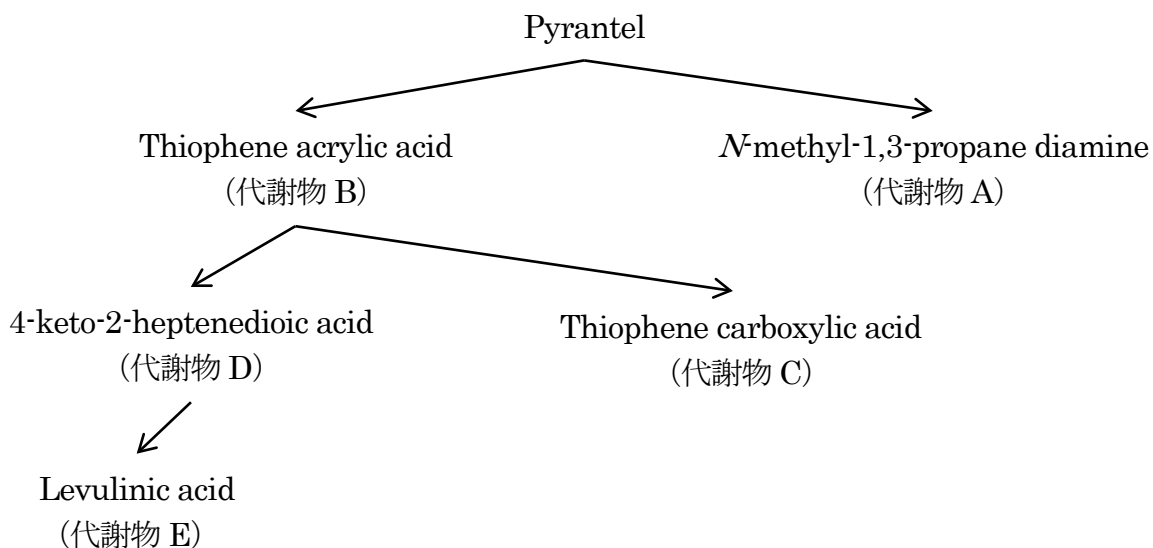


図 1 ピランテルの代謝経路

#### (9) 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。尿中代謝物は、*N*-methyl-1,3- propanediamine（代謝物 A）、thiophene carboxylic acid（代謝物 C）及び levulinic acid（代謝物 E）と同定された。（参照 4、11）[資料 p22 : 薬事資料概要][資料 p356-358 : 文献①]

#### (10) 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物 (levulinic acid (代謝物 E)、4-ketohept-2-eneldioic acid (代謝物 F)、4-ketopimeric acid (代謝物 G) 及び  $\alpha$ -ketoglutaric acid (代謝物 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物に由来し、*N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝物 A）に変換される。（参照 6）[資料 p340 : EMEA -6]

## 1 (1 1) 代謝試験について

2 ピランテルは、*in vivo* で大部分チオフェン環又はテトラピリミジン環を有する化合物  
3 に代謝される。ピランテル及びその主な代謝物の総残留は、アルカリ加水分解により *N*-  
4 methyl-1,3-propanediamine (代謝物 A) に変換され、GC 又は LC で分析される。ま  
5 た、塩酸の存在下では、3-(3-2-thienyl) acrylic acid (分解物 I) に加水分解され、LC で  
6 測定される。そのため、放射標識を用いた試験がない場合においても、ピランテル及び  
7 その残留物の主要な分画は、用いられた分析法により測定されると考えられた。(参照 6)  
8 [資料 p342 : EMEA -21]

9

【事務局より】 分析法に関する内容ですので、ここに記載してよいでしょうか。

放射標識を用いた試験がない場合でも、未変化体のピランテルだけでなく、代謝物について  
も合わせて測定しているとのことで、どこかにその旨の記載が必要かと思いますが、どのよう  
に記載したらよいでしょうか。ご助言頂きますようお願いいたします。

【宮島専門委員コメント】 分析法に関する内容の記載は不要と思います。

【宮本専門委員コメント】 記載される各試験結果は、基本的に妥当な方法で測定されたことを前  
提にしており、特に (1 1) について記載する必要はないと考えます。

【細川専門委員コメント】 通常試験法については触れていないと思います。代謝試験結果だけで  
よいのではないのでしょうか。

10

## 11 (1 2) 馬における代謝について

12 馬では、パモ酸ピランテルの代謝試験は行われていないが、他の動物種における酒石  
13 酸ピランテルを用いた代謝試験 [II. 1. (8)] から、いくつかの予測が可能である。ピ  
14 ランテルは代謝的には不安定であることが明らかであり、馬の薬物代謝活性が~~は~~その他  
15 の草食動物と基本的に同様であるとすればされることから、ピランテルは、馬において  
16 も同様の代謝を受けると考えられる。(参照 12) [資料 p397 : CVMP] 宮本専門委員修文

17

【事務局より】 ピランテルの類縁のモランテルについて、代謝物が共通であることが、今後の  
毒性試験でも触れられてきます。本項目に、モランテルの代謝物について記載することは必要  
でしょうか。

【細川専門委員コメント】 モランテルについても代謝物について触れたほうがよいと思います。

【宮島専門委員コメント】 ここでは、データも種々ありますので、ピランテルを用いた薬物動態  
試験についてまとめを行えば良いと思います。モランテルと代謝物が共通であることは、  
p37~の食品健康影響評価の章で、EMEA より引用して述べられています。必要であれば、この  
章で、モランテルの評価書を参考として引用してはいいでしょうか。

【宮本専門委員コメント】 資料 P382 あるいは P406 の文章の方がわかりやすく書かれていると  
思います。

【荒川専門委員コメント】 不要と思います。

18

## 1 2. 残留試験

## 2 (1) 残留試験（馬、パモ酸ピランテル）

- 3 ① 馬（サラブレッド又はアラブ種、雌雄（雄 2 頭及び雌 7 頭）~~性別不明~~、3 頭/群）に  
 4 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  
 5 して 0、6.6 又は 13.2 mg/kg 体重）し、投与 4 週間後の血液、尿、心臓、肝臓、腎臓、  
 6 肺、脂肪及び筋肉中のピランテル濃度が比色法（検出限界：0.5 µg/mL）により測定さ  
 7 れた。宮島専門委員修文  
 8 対照群及び投与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  
 9 照 4）[資料 p25, 29：薬事資料 1]

10

【事務局より】 参考資料から概算すると、検出限界は 4~10 ppm と考えられます。試験法に関  
 する文献で確認できればと思います。（木村&久米（1971））→本資料を入手しましたが、検出  
 限界については、明確な記載はございません。しかし、本定量法の確立に当たって添加回収実  
 験のデータが示されており、ほぼ良好な結果が得られています。資料内の記載は、「最高検出  
 感度」となっておりますので、それに従いました。

【宮島専門委員コメント】 最高検出感度を、検出限界との解釈で良いのではないのでしょうか。

【宮本専門委員コメント】 「参考資料から概算すると、検出限界は 4~10 ppm と考えられます。」  
 とは、どういう根拠でしょうか？

【事務局より】 資料 p33 の定量方法等から概算しております。

11

- 12 ② 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  
 13 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  
 14 日後の組織中の *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝物 A）が測定され、ピランテル  
 15 濃度を算出した。

16 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 175 ng eq/g であった。  
 17 筋肉では、定量限界（100 ng eq/g）未満であった。その後は、投与 3 及び 5 日後の肝  
 18 臓でのみ、それぞれ 465 及び 445 ng eq/g の残留が測定された。脂肪中の濃度につい  
 19 ては、*N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝物 A）の測定のための抽出が困難なこと  
 20 から、測定されなかった。（参照 6、12）[資料 p341：EMA -20][資料 p400：CVMP (Table 2)]

21

22 ③ （参考データ）

23 馬（ポニー、New Forest 種、性別不明、投与群：2 頭/時点、対照群：1 頭）にパモ  
 24 酸ピランテルを単回経口投与（ピランテルとして 7.25 mg/kg 体重）し、投与 24 及び  
 25 72 時間後の組織中の *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝物 A）の濃度が測定され  
 26 た。

27 肝臓中の平均残留濃度は、投与 24 及び 72 時間後でそれぞれ 320 及び 45 ng/g であ  
 28 った。腎臓及び筋肉中では、いずれの時点においても残留はみられなかった。しかし、  
 29 対照群でも、40~60 ng/g の濃度が検出されたため、本試験の結果は信頼できないと  
 30 判断された。（参照 6、12）[資料 p342：EMA -20][資料 p401：CVMP (Table 3)]

【事務局より】本試験の取り扱いについてご検討願います。

【宮島専門委員コメント】本試験の結果は信頼できないとありますので、不要と思います。

【事務局より】参考データとさせていただきます。

### 3. 遺伝毒性試験

ピランテルの遺伝毒性試験の結果を表 7 に示した。(参照 6)

表 7 *in vitro* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験 [資料 p341 : EMEA -16]	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	酒石酸ピランテル 0.75~7,500 µg/mL (±S9)	陰性

~~α: 本試験の最低濃度 0.005 mol/L (3 時間処理) で、遺伝子変換率が 0.53% を示したが、24 時間処理では、対照 (約 0.15%) と同様であった。遺伝子変換率には濃度依存性がなく、陽性と判断することはできなかった。~~ 山田専門委員修文

【事務局より】

資料 p493 に記載されている遺伝子変換試験について記載しておりましたが、本意見書については、EMA 評価書との関連性が不明であることから、参照とはしませんでした。試験自体も削除とさせていただきますが、その脚注が残っております。申し訳ございませんでした。

また、ピランテルの構造的に類似しているモランテルの遺伝毒性の結果を表 8 に示した。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* (45 試験)、*ex vivo* (1 試験) 及び *in vivo* (1 試験) の変異原性試験が実施され、いずれも陰性の結果が得られている。~~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、分裂中期像が認められる最高濃度 (2.0 mg/mL) で一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。~~ 山田専門委員修文

【山田専門委員コメント】表で *ex vivo* としてわかるのなら、ここで *in vitro* に含めるのはおかしい。また、陰性という判定なので、説明は不要です。ここで取り上げるのは陽性の試験についてのみではないでしょうか。

EMEA は、*in vitro* の ~~34~~ 試験 (復帰突然変異試験、DNA 修復試験及び ~~染色体異常試験~~) と *ex vivo* の ~~及び宿主経由試験~~ 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、~~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 (いずれも陰性) 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~~

1 原性物質ではないと判断している。（参照 14） 山田専門委員修文

2  
3

表 8 モランテルの遺伝毒性試験結果

試験		対象	用量	結果
in vitro	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-assay)	<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
	遺伝子前進突然 変異試験 <span style="border: 1px solid black; padding: 2px;">山田専門委員 修文</span>	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 <sup>a)</sup>
ex vivo	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 マウス（雄、10 週 齢、4 匹/群）	陰性
in vivo	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

4 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  
5 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  
6 ータなし。

7  
8  
9  
10  
11  
12

EMEA では、類縁化合物であるモランテルの変異原性データを信頼して利用する  
ために、性について提供された (モランテルの) 代謝についての根拠 (justification) の  
正当性に関する評価を考慮すると、ピランテルが変異原性物質であるとみなすことはで  
きないと結論付けた。 (参照 6) [資料 p341 : EMEA -16] 山田専門委員修文

【事務局】 波線部の訳のご確認をお願いいたします：

原文 “Considering the metabolic justification provided for relying on the mutagenicity data provided for the related analogue morantel, it was concluded that pyrantel can not be considered as a mutagenic compound.”

【山田専門委員コメント】

意味としては、「ピランテルの変異原性は、その代謝物であることが証明されているモランテルに関する変異原性情報により否定される」だと考えます。モランテルの代謝物とピランテルの

代謝物が同じで、モランテルに遺伝毒性がないのなら、ピランテルにもないと考えてよいという事を書いていると思います。

【山中専門委員修文】

EMEA では、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代謝的に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とみなすことはできないと結論付けた。

【参考：CVMP 専門家 Dr. LJ Theorides の意見書 9 ページ】

※ 本意見書については、EMA 評価書との関連性が不明であることから、参照とはしておりませんが、以下のような内容が記載されております。

「CVMP は、当初のモランテル塩の安全性に関する評価に際し、適切な発がん性試験がなく、変異原性については基準に合った組み合わせの一連の変異原性試験（an acceptable battery of mutagenic tests）を用いた評価がされていないとして、追加の変異原性試験の必要性を指摘し、*in vivo* のマウス骨髄小核試験の実施が適切であるとした。

ピランテルの類縁物質であるのクエン酸モランテルの変異原性は、マウスの骨髄を用いた小核試験により調べられ、陰性であることが示された。

馬、イヌ及びラットの腸管からのパモ酸ピランテルの吸収は非常に僅かで、それに対し、酒石酸ピランテルの場合は投与量の 40% が吸収される。代謝試験では、チオフェン環は大部分が生体内変換を受けるが、テトラヒドロピリミジン環は代謝を受けにくいことが示された。マウス骨髄小核試験に用いられたクエン酸モランテルは吸収が良く、分解産物は酒石酸ピランテルの分解産物と同じである。血漿中の未変化体ピランテル及びモランテルの濃度は、それぞれ検出限界以下であり、ピランテル及びモランテルの毒性影響は、全てその分解産物によってもたらされると考えられた。それゆえ、これらの両化合物の変異原性は、マウス骨髄小核試験において同じであることが明らかであり、クエン酸モランテルのマウス骨髄小核試験の結果から、パモ酸ピランテルを用いた同様の試験は不要と考えられた。」

- 1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11
- ピランテルは、*in vitro* 試験の細菌を用いる復帰突然変異試験が陰性であった。ピランテルを用いた、*in vivo* 試験は実施されていない。一方、構造的に類似しているモランテルの薬物動態及び代謝試験の結果から、モランテルの代謝物はピランテルと同じ代謝物 A であり、*in vivo* マウス小核試験の結果から、モランテルは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと食品安全委員会により結論考えられている。（参照 14）[資料 p461-462：食品安全委員会評価書（モランテル）] また、ピランテル及びモランテルについては、その化学構造には変異原性に関する structural alert がないとされている。（参照 12）[資料 p385：CVMP] 以上よりこれらのことから、ピランテルは生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。宮本専門委員、山田専門委員修文

【事務局より】

- ① ピランテルの遺伝毒性について、「生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。」としました。ピランテル自体を用いた遺伝毒性試験は Ames 試験のみであり、構造が類似したモランテルの遺伝毒性試験結果から、このように結論してよいか、ご審議いただきますようお願いいたします。
- ② モランテルの遺伝毒性試験内容の転記等は必要でしょうか。

【山田専門委員コメント】

- ① 結論はこれでよいです。
- ② 不要です。

【宮本専門委員コメント】

② モランテルの遺伝毒性試験内容及び表 8 は記載不要と考えます。遺伝毒性について判断材料は限られていますが、モランテルについての評価書はすでに公表されており、ピランテルの遺伝毒性に関して参考になる事項を文章にして説明すれば十分だと考えます。

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7

4. 急性毒性試験

マウス、ラット及びイヌを用いて、ピランテルの経口及び腹腔内投与による急性毒性が調べられている。結果を表 9 に示した。（参照 4、6）[資料 p40-42, 114, 278 : 薬事資料 2、6、11①(Table 2)][資料 p340 : EMEA -7]

表 9 マウス、ラット及びイヌにおける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	性別	LD <sub>50</sub> <sup>a</sup> (mg/kg 体重)	臨床所見等
マウス	パモ酸ピランテル	経口	雌雄	> 5,000	
		経口	雌雄	> 24,000	鎮静状態。1 時間後に回復。
		経口	雄	5,000	
		腹腔内	雄	205 (186~236)	死亡まで 1 時間以内。鎮静、呼吸数の減少、蒼白、痙攣及び振戦がみられた。
	腹腔内	雄	85.0 (78.0~92.7)		
	酒石酸ピランテル	経口	雄	175 (152~201)	死亡までの時間は通常 90 分以内。運動失調、鎮静、呼吸低下、疲憊、振戦、痙攣及び眼球突出がみられた。
経口		雄	123 (105~143)	死亡脂肪まで 1 時間以内。鎮静、脱力状態、尾の強振、後肢の硬直性間代性痙攣等がみられた。[今井専門委員修文]	
塩酸ピランテル		経口	雄	148 (135~163)	
ラット	パモ酸ピランテル	経口	雄	> 4,000	
		経口	雌雄	> 24,000	鎮静状態。1 時間後に回復。
		腹腔内	雄	198 (182~216)	死亡まで 1 時間以内。鎮静、呼吸数の減少、蒼白、痙攣及び振戦がみられた。
イヌ	パモ酸ピランテル	経口	雌雄	> 2,000	

a : 括弧内に 95%信頼限界の値を示した。 / : 記載なし

8  
9

## 1 5. 亜急性毒性試験

2 (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<sup>4</sup>> 年次不明

3 ラット（SD 系アルビノ、雌雄各 10 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの 30 日間混餌  
4 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  
5 体重/日）] による亜急性毒性試験が実施された。

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

8 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硬変がみら  
9 れたが、それ以外では変化は認められなかった。中山専門委員修文

10 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  
11 みられた（4/10 例、雌雄不明）が、それ以外では投与に関連する病理組織学的変化はみ  
12 られなかった。（参照 4）[資料 p44-46：薬事資料 2]

13

14 (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

15 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）  
16 の 1 か月間強制経口投与 [0（精製水）、500、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日（ピラン  
17 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  
18 た。

19 120 例中 3 例が死亡したが、投与過誤によるものであった。

20 一般状態では、特記すべき異常は認められなかったが、投与する薬液量が多いため、  
21 投与後に嘔吐様症状を呈する例がみられた。

22 体重は、投与群と対照群で有意な差はみられなかった。

23 摂餌量は、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で、投与開始 2 週間後まで他の群に比べて  
24 やや低い傾向がみられたが、全般的には各投与群の雌雄ともに対照群とほぼ同様であっ  
25 た。

26 尿検査（各群 10 例）では、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で、尿量がやや多くなり  
27 比重の低下がみられた。~~投与群及び対照群の雄では、散発的にタンパク質、陽性反応が~~  
28 ~~みられた。尿糖及びウロビリノーゲンについては、特に異常な所見はなかった。投与群~~  
29 ~~及び対照群、また雌雄のいずれにおいても散発的に尿の混濁がみられた。また、沈渣の~~  
30 ~~顕微鏡観察では、投与群及び対照群ともに尿酸塩類等の結晶、細菌等がみられた。3,000~~  
31 ~~mg/kg 体重/日投与群の雌の 1 例で、潜血反応陽性がみられ、赤血球が確認されたが、タ~~  
32 ~~ンパク質及び糖の反応は陰性であり一般状態にも異常はみられなかった。~~今井専門委員

33 修文

34 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つ  
35 た。今井専門委員修文

36 ~~血液生化学検査では、対照群と比較して有意差のあるデータが散見されたが、特記す~~  
37 ~~べき異常な所見は認められなかった。~~今井専門委員修文

38 剖検では、投与群及び対照群ともに鮮紅色又は透明化した顆粒状結節が全肺野にわた

<sup>4</sup> 詳細が不明であることから、参考資料とした。



1 り散在する例がみられた。投与群（特に 3,000 mg/kg 体重/日投与群）の盲腸等に黄色味  
2 を帯びた灰白色の便（盲腸の硬さは通常で、パモ酸ピランテルをそのまま含むと思われ  
3 る色調）がみられた。中山専門委員修文

4 臓器重量では、対照群と比較して有意差のあるデータが散見されたが、用量相関性が  
5 みられず正常範囲内の変動であり、異常な変化は認められなかった。

6 病理組織学的検査では、投与群及び対照群ともに限局性肺炎を示す病変（肺胞壁の肥  
7 厚、充血、気管支付近のリンパ節の増殖、及び病巣付近の組織の一部が気腫状を呈した）  
8 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。肝臓では、ク  
9 ッパー細胞動員像及び肉芽腫様病巣がみられたが、感染があったことを示唆するもので、  
10 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、  
11 腎臓では両群ともに腎結石石灰様物質沈着（renal calculi）がみられたが、投与との関連  
12 は認められなかった。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  
13 する異常は認められなかった。（参照 4）〔資料 p283：薬事資料 11②〕今井専門委員、荒川  
14 専門委員修文

15 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、投与による異常が認め  
16 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  
17 して 1,041 mg/kg 体重/日）と設定した。

18 【事務局より】 NOAEL 等の設定について御審議をお願いいたします。

19 【吉田専門委員コメント】感染が明らかで毒性評価ができていたか判断できないと思います。

20 (3) 13 週間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）①

20 1966 年

21 ラット（アルビノ、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  
22 [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  
23 体重/日<sup>5</sup>）] による亜急性毒性試験が実施された。

24 0、100、300 及び 600 mg/kg 体重/日投与群における死亡数は、雌雄あわせてそれぞ  
25 れ 1、2、3 及び 0 例であった。今井専門委員修文

26 一般状態では、投与開始後 1 か月間に、対照群を含む全ての群の多数の動物において、  
27 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もなう体調の悪化  
28 がみられた。しかし、試験後半には回復した。投与に起因する変化は認められなかった。

29 体重増加量は、600 mg/kg 体重/日投与群で有意な減少がみられた。摂餌量は、600  
30 mg/kg 体重/日投与群の雄で、試験初期 6 週間に僅かに減少がみられたことを除き、対照  
31 群と投与群の間でほとんど差はみられなかった。

32 眼科検査では異常はみられなかった。

33 尿検査では、対照群、100 及び 300 mg/kg 体重/日投与群でタンパク尿がみられたが、  
34 発生頻度が不規則で、BUN やトランスアミナーゼの上昇又は腎臓障害の組織学的所見  
35 や膀胱壁に侵入した線虫類の存在との関連性がなく、また雄の尿中には前立腺から少量  
36 のタンパク質の分泌が認められることが知られていることから、投与に起因する所見で

<sup>5</sup> 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。

1 はないと考えられた。その他に異常な所見はみられなかった。[今井専門委員修文]  
 2 血液学的検査では、600 mg/kg 体重/日投与群（雌雄不明）で血小板数がわずかに減少  
 3 したことを除いて、投与に起因する変化は認められなかった。

4 血液化学的検査では、100 及び 300 mg/kg 体重/日投与群の  $\text{Cl}^-$  及び血糖値に有意な変  
 5 動がみられたが、600 mg/kg 体重/日投与群では変動がみられず、採血及び測定日の違い  
 6 による技術的な原因によるものと考えられた。また、100 及び 300 mg/kg 体重/日投与群  
 7 で ALT の増加がみられたが、正常範囲内であった。AST 及び BUN には投与に起因す  
 8 る変化はみられなかった。

9 剖検では、全群で慢性呼吸器疾患がみられたが、投与に起因する異常はみられなかつ  
 10 た。

11 病理組織学的検査では、対照群の動物を含む多数の被験動物に慢性呼吸器疾患が確認  
 12 され、少数の被験動物に慢性腎疾患及び膀胱壁への線虫の感染がみられたが、投与に起  
 13 因する異常はみられなかった。[今井専門委員修文]

14 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  
 15 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（検出限界：1  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。

16 （参照 4、6、12）[資料 p47, 87：薬事資料 2、4][資料 p340：EMA -8][資料 p373：CVMP]

17 EMA は、35 及び 105 mg/kg 体重/日投与群において、 $\text{Cl}^-$  血漿塩素及び Glu に有意  
 18 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、これらの影響はみら  
 19 れなかった。しかし、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つ  
 20 たことから、本試験から結論を導くことはできなかつたと判断している。（参照 6）[資料  
 21 p340：EMA -8] [今井専門委員修文]

22 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量の  
 23 減少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  
 24 として 104 mg/kg 体重/日）と設定した。

25

【事務局より】 血中からピランテルが検出されなかったことから、本試験の NOAEL 等の設定  
 について御審議をお願いいたします。

【吉田専門委員コメント】 血中の検体を測定せずに評価を行うことは多く、また、体重への影響  
 は明らかなので、評価は可能かと思えます。

【今井専門委員コメント】 血中被験物質の不検出については、NOAEL 設定ができないとする根  
 拠にする必要はないと思えます。

26

27 (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]

28 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  
 29 （10w/v%水性懸濁液）の 13 週間強制経口投与 [0（精製水）、500、1,000 又は 3,000  
 30 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  
 31 急性毒性試験が実施された。投与は週 6 日行われた。[今井専門委員修文]

32 120 例中 13 例が死亡したが、投与過誤によるものであった。

33 一般状態では、特記すべき異常は認められなかったが、投与薬液の容量が大きいため、  
 34 投与後に嘔吐様症状を呈する例が見られた。

1 体重については、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  
2 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。

3 摂餌量は、全投与群の雌雄ともに対照群の変動範囲内にあり、特記すべき異常はみら  
4 れなかった。

5 尿検査では、投与群及び対照群の雄で、タンパク質陽性反応がみられた。雌では、陽  
6 性反応がみられることは稀であった。雄のタンパク質陽性例では、顕微鏡的に精子の存  
7 在が確認された。糖及びウロビリノーゲンについては雌雄ともに異常は認められなかつ  
8 たら。投与群及び対照群のいずれにも散発的に尿の混濁がみられた。対照群の雄 2 例では、  
9 顕微鏡的に血尿が確認された。また、沈渣の顕微鏡観察では、投与群及び対照群ともに  
10 尿酸塩類などの結晶及び細菌等がみられた。結果として、投与に起因する異常な所見は  
11 認められなかった。

12 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はみられなかった。

13 剖検では、投与群及び対照群ともに、肺が気腫状を呈する例、若しくは鮮紅色又は透  
14 明化した顆粒が全肺野にわたり散在する例がみられた。投与群（特に 3,000 mg/kg 体重  
15 /日投与群）の盲腸などに黄色味を帯びた灰白色の便（盲腸の硬さは通常で、パモ酸ピラ  
16 ンテルをそのまま含むと思われる色調）がみられた。

17 臓器重量では、3,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で胸腺の絶対及び相対重量の減少、500  
18 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で子宮の絶対及び相対重量の減少、1,000 mg/kg 体重/日  
19 以上投与群の雌では甲状腺の絶対及び相対重量の減少がみられた。肝臓については、雌  
20 雄ともに有意差のあるデータが散見されたが用量相関性はみられなかった。これらの変  
21 化は、病理組織学的所見を伴っておらず、毒性学的意義は明らかではなかった投与に起  
22 因するものではないと考えられた。 今井専門委員修文

23 病理組織学的検査では、投与群及び対照群の大部分の肺に軽度～中等度の限局性肺炎  
24 がみられた。肝臓では、軽度の肉芽腫、クッパー細胞の軽度の動員像及び小葉周辺部の  
25 細胞浸潤が投与群及び対照群のいずれにもみられた。腎臓では、腎結石石灰様物質沈着  
26 （renal calculi）が両群にみられたが、特に雌に多かった。脾臓では両群ともに、軽度の  
27 リンパ濾胞液胞の萎縮がみられ、特に 3,000 mg/kg 体重/日投与群で顕著であった。膵臓  
28 では 500 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例に、細  
29 胞浸潤をともなった~~ランゲルハンス~~膵島の腫大が認められたが、投与量との相関性はな  
30 く、投与による変化ではないと考えられた（これらの例の Glu には、特に異常はなかつ  
31 た）。その他の臓器についても特に異常な所見はみられず、投与に起因する異常は認めら  
32 れなかった。（参照 4）[資料 p303-314：薬事資料 11②] 中山専門委員修文、荒川専門委員  
33 修文

34 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、投与による異常が認め  
35 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  
36 して 1,041 mg/kg 体重/日）と設定した。

37 【事務局より】 本試験において、NOAEL の設定は可能でしょうか。

【吉田専門委員コメント】 感染の影響が強く、判断できないと思います。

1 (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

2 ラット（アルビノ、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  
3 [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  
4 11.6 mg/kg 体重/日）] による亜急性毒性試験が実施された。

5 死亡例は、0、0.02、0.2、2 及び 20 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ雌雄あわせて 50  
6 例中 4、5、5、3 及び 5 例であり、投与群と対照群で死亡率に有意な差はなかった。死  
7 亡例に、~~倦怠徴候~~（malaise）、摂餌不良、体重減少及び呼吸窮迫困難（respiratory  
8 ~~distress~~）がみられた。これ以外では試験期間中の一般状態に異常は認められなかった。

9 体重では、対照群と投与群で有意な差はみられなかった。摂餌量は、試験期間を通し  
10 て全般的に対照群より投与群の方が多かった。今井専門委員修文、荒川専門委員修文

11 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はみら  
12 れなかった。

13 血液生化学的検査及び尿検査では、13 週目での Na の低値、Cl の高値、4 週目での高  
14 CO<sub>2</sub>、13 週目での低 CO<sub>2</sub>、4 及び 13 週目でのタンパクの低値、ALT 又は AST の低値  
15 がいくつかの項目で、有意であったな変化（p< 0.01%）がみられた。Na を除き、変化  
16 は 0.02 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた。投与により、投与開始 4 週間以内に軽度  
17 で用量依存的なアルカローシスが生じ、代償的な機序が 13 週まで作用したためと考  
18 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、pH  
19 が投与開始 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  
20 基平衡（the acid-base systems）の影響に関連したものと考えられたが、トランスアミ  
21 ナーゼ値の低下については説明が困難であった。今井専門委員、中山専門委員修文

22 剖検では、肺のみに異常がみられ慢性呼吸器疾患がみられたが、対照群と投与群との  
23 間に重症度の差はみられなかった。

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

26 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ロ  
27 ーシスを示す変化が認められたが、肝臓及び腎臓の機能に対する障害の徴候はみられな  
28 かった。（参照 4、6、12）[資料 p119-130：薬事資料 7 (III. Subacute Studies -a. -1)] [資料 p340：  
29 EMEA -9] [資料 p373：CVMP]

30 EMEA は、生化学的パラメータ（CO<sub>2</sub> 含量及び ALP）の変動に毒性学的意義はなく、  
31 12 mg/kg 体重/日まで有害作用は報告されなかったと報告している。（参照 6）[資料 p340：  
32 EMEA -9]

33 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な  
34 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（ピランテ  
35 ルとして 11.6 mg/kg 体重/日）と設定した。今井専門委員修文

36

37 (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 6> 1966 年

38 先に実施されたラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験 [II. 5. (5)] において、毒性

6 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。

1 影響がみられなかったことから、ラット（Wister 系アルビノ、雌雄各 25 匹/群）を用い  
2 て酒石酸ピランテルの 13 週間混餌投与 [0 又は 200/400 mg/kg 体重/日（ピランテルと  
3 して 0、116/232 mg/kg 体重/日）] による亜急性毒性試験が実施された。200/400 mg/kg  
4 体重/日投与群には、投与 8 週は 200 mg/kg 体重/日を投与し、残りの 5 週は 400 mg/kg  
5 体重/日を投与した。死亡例は全て投与開始 4 週間後までにみられたが（雌雄合計で投与  
6 群：5 例、対照群：7 例）、死亡率は若齢ラットにおける予想値より高くはなく、対照群  
7 と投与群との間に有意な差はなかった。

8 一般状態では、8 週まで異常はみられなかった。9 週以降では、投与群において、投与  
9 量増量後 2 週間に軽度の倦怠徴候（被毛の汚れ（starting fur, staining fur の誤記  
10 と考えられる）及び軽度の円背位（slight hunching）がみられたが、試験終了時まで  
11 正常の状態に戻った。[今井専門委員修文]

12 投与群の特に雄の体重増加量は、試験初期の 8 週（投与量 200 mg/kg 体重/日）にお  
13 いて対照群を少し下回った。その後、投与量を 400 mg/kg 体重/日に増加すると、雄の体  
14 重はやや減少したが、2 週間後には再び上昇を始めた。雌への影響は少なかった。13 週  
15 間試験の最後までに、雄の平均体重は対照群より約 53 g 減少した。摂餌量は、全般的に  
16 体重と相関し、雄で顕著な減少がみられた。[今井専門委員修文]

17 神経反射は正常で、眼科検査では異常はみられなかった。

18 尿検査では、8 及び 13 週間後に有意な尿 pH の変化がみられたが、明確な傾向はな  
19 く、毒性徴候はみられなかった。

20 血液学的検査では、試験前及び試験開始 4 週の多くの動物が、ヘモバルトネラ様感染  
21 症の急性期の徴候を示した。しかし、網状赤血球数は相当する年齢の正常動物の値と比  
22 べ高くはなかった。1 例のみが 8 週に多染性を示したが、13 週にはみられなくなった。

23 血液生化学的検査では、13 週における BUN の軽度の上昇及び ALT の著しい上昇が  
24 みられたであった。[今井専門委員修文]

25 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。

26 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、肝  
27 門脈域路の円形細胞浸潤、甲状腺の微細変化及び散発的な腎障害が観察された。4 週の  
28 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の異常が  
29 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考えられた。

30 13 週の検査では、投与群 20 例中 7 例の肝臓に、かなりの細胞質崩壊を伴う中間帯肝細  
31 胞実質の肥腫大がみられた。一方、同時点における対照群では 20 例中 1 例にのみ、一  
32 般的な肝細胞実質腫肥大がみられた。投与群におけるこれらの所見は、被験物質の肝臓  
33 ~~への~~毒性影響を示唆するものと考えられた。[今井専門委員、吉田専門委員修文]

34 臓器重量では、投与群の雌で肝臓の絶対重量が対照群の雌より 19%多く、それゆえ、  
35 相対重量も投与群に比べ有意に多かった。この相対重量の増大は、被験物質の肝臓毒性  
36 による肝細胞肥大又は過形成を示すものと考えられた。（参照 4、12）[資料 p131：薬事資  
37 料 7 (III. Subacute Studies a.-2)] [資料 p373：CVMP (p. 10)] [今井専門委員修文]

#### 38 39 (7) 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル）

40 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 か月間のカプセル

1 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  
2 173 mg/kg 体重/日）〕による亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 10 に示した。

3 500 mg/kg 体重/日投与群の雄の 1 例で 0.7 kg、雌では 4 例中 3 例で 0.7～1 kg の体重  
4 減少がみられた。下痢、嘔吐、振戦（雄のみ）等もみられた。同投与群の雌 1 例に食欲  
5 不振を伴う頸側の腫脹がみられたため、予定した日の 3 日前に安楽死処置し、剖検した。  
6 250 mg/kg 体重/日投与群での主症状は、嘔吐（雌のみ）、下痢、振戦（雄のみ）であっ  
7 た。50 mg/kg 体重/日投与群では、散発的に下痢がみられた。

8 血液生化学的検査では、500 mg/kg 体重/日投与群で、AST（雄：1/4 例、雌：2/4 例）、  
9 ALT（雄：2/4 例、雌：3/4 例）及び ALP（雌：2/4 例）の上昇がみられた。250 mg/kg  
10 体重/日投与群では、雌で AST が少し上昇し（2/4 例）、ALT が著しく上昇した（3/4 例）。  
11 また ALP の上昇が雌 1 例でみられた。

12 剖検では、投与に起因する変化は認められなかった。

13 病理組織学的検査では、肝臓にのみ投与に起因する変化が認められた。500 mg/kg 体  
14 重/日投与群で、肝臓に水腫変性及びグリコーゲン欠乏を伴う多くの乾酪壊死病巣がみら  
15 れ（雄：1/4 例、雌：3/4 例）、250 mg/kg 体重/日投与群においても、500 mg/kg 体重/日  
16 投与群でみられたものと類似の変化がみられた（雌：2/4 例）。50 mg/kg 体重/日投与群  
17 では、投与に起因する変化は、雌雄どちらにもみられなかった。（参照 4）〔資料 p53：薬事  
18 資料 2〕

19 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  
20 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  
21 （ピランテルとして 17.3 mg/kg 体重/日）と設定した。

22 【事務局より】 本試験では、血中のピランテル濃度が測定されておりません。パモ酸ピランテ  
ルを用いたラットの毒性試験では、血漿からピランテルが検出されなかった旨の報告がありま  
す。本試験において、NOAEL 等の設定は問題ないでしょうか。

【吉田専門委員コメント】 毒性所見がみられているので、評価は可能かと思えます。

【山中専門委員コメント】 AST、ALT の値は、上昇している例では（特に ALT が）明らかに臨床  
上問題となる値であり、しかも一例のみというのではなく、4 頭中 3 例または 2 例で上昇が見ら  
れるということから、毒性とみなす必要があると考えます。

23 表 10 1 か月間亜急性毒性試験の毒性所見

24

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
500	・AST 及び ALT 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 例)	・嘔吐、下痢 ・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 例)
250 以上	・嘔吐、下痢、振戦	・下痢 ・AST、AST 及び ALP の上昇
50 以上	・散発的な下痢	・散発的な下痢

25

1 (8) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル） 1966 年

2 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 週間のカプセル  
3 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  
4 208 mg/kg 体重/日<sup>7</sup>）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  
5 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。

6 試験期間中に死亡例はなかった。

7 一般状態では、300 mg/kg 体重/日以上投与群で便の軟化が散発的にみられた。体重に  
8 ついては、投与による影響はみられなかった。

9 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

10 血液学的検査では、300 mg/kg 体重/日以上投与群でリンパ球数の増加が認められ、軽  
11 度ではあるが明らかに用量依存的なリンパ球増加症 (a slight, apparently dose-depend-  
12 ent lymphocytosis) が観察された。

13 血液生化学的検査では、300 mg/kg 体重/日投与群 (3/4 例) 及び 600 mg/kg 体重/日投  
14 与群 (2/4 例) で AST 及び ALT の上昇がみられた。13 週間後における 300 mg/kg 体重/  
15 日以上投与群における ALT の上昇は明らかであった。今井専門委員修文 薬事資料 2 の

16 本文を引用しています。表から、平均値については 300 mg/kg 体重/日投与群の 13 週後の ALT を除  
17 き有意差はありません。

18 病理組織学的検査では、投与に起因する変化はなかった。

19 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  
20 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（検出限界：1  
21 µg/mL）。(参照 4、6、12) [資料 p59, 99 : 薬事資料 2、5] [資料 p340 : EMEA -10] [資料 p373 :  
22 CVMP (p.10)]

23 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  
24 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。

25 (参照 6) [資料 p340 : EMEA -10]

26 食品安全委員会動物用専門調査会は、300 mg/kg 体重/日以上投与群で AST 及び ALT  
27 の上昇並びにリンパ球増加症がみられたことから、本試験における NOAEL を 100  
28 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 34.7 mg/kg 体重/日）と設定した。

29

## 【事務局より】

①血液生化学的検査：AST 及び ALT の上昇について、薬事資料 2 の本文では、300 mg/kg 体重/  
日以上投与群で高値を示したとありますが、表にある対照群の平均値との有意差では、300 mg/kg  
体重/日投与群の 13 週後の ALT を除き、有意差はないようです。毒性とみなしてよいでしょう  
か。

②NOAEL 等の設定について御審議をお願いいたします。

## 【吉田専門委員コメント】

①群の初期値との比較から増加していると判断してよいと思います。

②N 数が少ないので、設定できないと思います。

<sup>7</sup> 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  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34

## (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 週間のゼラチンカプセル経口投与 [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）] による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡例はなかった。

試験開始当初の 3 週間に 20 mg/kg 体重/日投与群で下痢がみられ、その後の試験期間中には軟便が断続してみられた。

体重では、当初 3 週間に用量依存的な減少傾向がみられたが、この減少傾向は 13 週間試験の終了までに消失した。

神経反射は正常で、眼検査では異常はみられず、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については、対照群と投与群との間に有意な差はみられなかった。

血液学的検査では、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られた。

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。上記の急性/慢性腎盂腎炎の 1 例において、4 週に ALT の異常な高値、13 週に Cl<sup>-</sup> 及び BUN の高値がみられた。また、病理組織学的検査で慢性腎盂腎炎の徴候がみられた 0.2 mg/kg 体重/日投与群の 1 例において、2 及び 4 週に ALT の中程度の上昇がみられた。この動物は 4 週に安楽死処置された。

剖検では異常がみられず、各臓器の相対重量については投与群と対照群との間で差はみられなかった。

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。~~観察された形態学的変化は、甲状腺の機能亢進と下垂体の好塩基球のみであり、投与群及び対照群のいずれにおいても認められた。~~上記の 2 例で慢性腎盂腎炎の徴候がみられ、1 例は急性期であった。（参照 4、6）[資料 p151：薬事資料 8-(1)][資料 p341：EMA -19]

EMA 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）[資料 p340：EMA -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）と設定した。

【吉田専門委員コメント】(26 行目) 原文は Basophils ですが、所見不明

【今井専門委員コメント】(26 行目) basophils in the pituitary

【事務局より】NOAEL 等の設定について御審議をお願いいたします。

【吉田専門委員コメント】事務局案に同意致します。

35



1 (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<sup>8</sup>> [1966 年

2 先に実施されたイヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験 [II. 5. (9)] において、毒性影  
3 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  
4 ンテルの 13 週間のカプセル経口投与 [0、又は 50～75 mg/kg 体重/日（ピランテルとし  
5 て 0、28.9～43.4 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 5 日  
6 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  
7 は、4 週（雌雄各 1 匹/群）及び 13 週（残りの動物）に実施された。

8 最初 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  
9 び心不全を呈して死亡したことから、4 週の計画殺予定殺後の 5 週間は 50 mg/kg 体重/  
10 日を投与した。その後、7 週時に 60 mg/kg 体重/日に増量を試みたが、虚脱や正向反射  
11 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 週時に 75 mg/kg 体重/日に徐々  
12 に増量し、最後の 3 週間はこの投与量を維持した。[今井専門委員修文]

13 死亡例（投与群雄 1 例）の病理組織学的検査で所見は、急性カタル性腸炎の所見~~徴候~~  
14 及び中枢神経系における広汎な出血病巣がみられたであった。[今井専門委員修文]

15 投与群では、試験開始の数週間に、軽度の嘔吐及び下痢がみられた。また、投与後 0.5  
16 ～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  
17 られた。これらの症状は、投与 2 時間後までにほぼ正常に回復した。

18 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  
19 る影響はほとんどみられなかった。

20 血液生化学的検査では、投与群において、4 週に僅かであるが有意な ALT 及び AST  
21 の上昇が認められた。8 及び 13 週では、さらに顕著な ALT の上昇がみられたが、対照  
22 群との間に有意な差はみられなかった。

23 病理組織学的検査では、13 週の投与群（3 例）にヘンレ係蹄の尿細管上皮に多数の脂  
24 肪滴の沈着を特徴とする尿細管性腎炎がみられた。この所見は対照群ではみられないこ  
25 とから、投与に起因するものと考えられた。（参照 4、12）[資料 p163：薬事資料 8-(2)][資  
26 料 p373：CVMP] [吉田専門委員修文]

27

【吉田専門委員コメント】（2 行目）「下痢、軟便以外の毒性影響がなかった」？

【今井専門委員修文】（24 行目）脂肪滴の蓄積

28

## 29 6. 慢性毒性及び発がん性試験

30 (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

31 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、  
32 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/  
33 日<sup>9</sup>）] 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  
34 後に中間検査を行った。毒性所見を表 11 に示した。

35 試験期間中の死亡例は、0、5.0、50 及び 200 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ雌雄あ

<sup>8</sup> 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。

<sup>9</sup> 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 わせて 50 例中 23、17、20 及び 12 例であった。特に 65～93 週の期間に死亡例が多く  
2 みられた。[今井専門委員修文]

3 64 週以降では、全ての群で重篤な呼吸器疾患がみられた。これらの動物では、慢性呼  
4 吸器疾患の所見である肺実質の慢性的な炎症細胞浸潤等がみられた。

5 体重では、50 mg/kg 体重/日投与群では、試験開始後 26 週間にわずかの増加抑制がみ  
6 られたが、その後は対照群との差がみられなくなった。200 mg/kg 体重/日投与群で、増  
7 加抑制が試験期間中を通してみられた。

8 摂餌量は、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で減少し、食餌効率も低下した。

9 眼科検査では、投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

10 尿検査では、投与群で尿量低下の傾向がみられたが、正常の範囲内であった。200  
11 mg/kg 体重/日投与群の尿は暗色を呈し、1 例の尿からは赤血球の存在が確認された。

12 血液学的検査では、24 週時の投与群で RBC の用量依存的な減少がみられ、50 mg/kg  
13 体重/日以上投与群の雄では有意であった。

14 血液生化学的検査は、実施されなかった。

15 剖検では、投与に起因する変化はみられなかった。また、全ての群の腎臓に、進行性  
16 の糸球体腎症によると考えられる様々な程度の皮質癒痕病巣~~皮質~~がみられた。雌に、乳  
17 腺腫瘍 (6/21 例) がみられたが、用量相関性はなかった。[中山専門委員、吉田専門委員  
18 修文]

19 臓器重量では、26 週間後に肝臓の絶対重量の減少 (50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄)  
20 及び増加 (5.0 mg/kg 体重/日以上投与群の雌) 並びに相対重量の増加 (50 mg/kg 体重/  
21 日以上投与群の雌) がみられた。また、膵臓の相対重量の増加 (200 mg/kg 体重/日投与  
22 群の雄) がみられた。52 週間後では、200 mg/kg 体重/日投与群で、膵臓の絶対重量 (雌  
23 のみ) 及び相対重量 (雌雄) の増加、並びに肝臓及び腎臓の相対重量の増加 (雌雄) が  
24 みられた。93 週間後では、生存動物数が少なく統計的な解析は行われなかったが、群間  
25 で大きな差はみられなかった。

26 病理組織学的検査では、全ての群の肝臓で肝細胞の肥大及び空胞化がみられた。50  
27 mg/kg 体重/日以上投与群では、肝細胞中に褐色顆粒状物質 (リポフスチン) がみられ、  
28 これは、肝臓への毒性影響ではないが細胞の代謝上昇によるもので、投与に起因する影  
29 響であった。(参照 4、6、12) [資料 p181 : 薬事資料 9] [資料 p341 : EMEA -17] [資料 p375 : CVMP]

30 [吉田専門委員修文]

31 EMEA は、体重増加量の減少、貧血を示す血液学的検査値の変化及び臓器重量の変化  
32 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。  
33 腫瘍発生率に用量相関的な増加はみられなかったが、1 群当たりの動物数が少ないこと、  
34 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  
35 性の評価には不適當であると判断した。(参照 6) [資料 p341 : EMEA -17]

36 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  
37 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  
38 体重/日 (ピランテルとして 2.9 mg/kg 体重/日) と設定した。本試験では、1 群当たりの  
39 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。

40

1 表 11 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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、食餌効率の低下</li> <li>暗色尿</li> <li>脾臓の絶対及び相対重量の増加</li> <li>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</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>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、食餌効率の低下</li> <li>暗色尿</li> <li>脾臓の絶対及び相対重量の増加</li> <li>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</li> </ul>
50 以上	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加量の一過性の減少（試験開始 26 週間）</li> <li>RBC 減少（24 週のみ）</li> <li>87 及び 93 週：数例に肝細胞の細胞内リポフスチン沈着</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>体重増加量の一過性の減少（試験開始 26 週間）</li> <li>RBC 減少（24 週のみ）</li> <li>87 及び 93 週：数例に肝細胞の細胞内リポフスチン沈着</li> </ul>
5	毒性所見なし	毒性所見なし

2

【事務局より】 リポフスチン沈着について、資料では毒性影響ではないが投与の影響としています。毒性所見とすべきか、ご判断をお願いいたします。

【中山専門委員コメント】 記載されている内容がよくわからないので、削除してもよいと思います。

【吉田専門委員コメント】 毒性所見としてよいと思います。

【今井専門委員コメント】 傷害性の変化ではないので、本試験では毒性影響としなくて良いと考えます。

3

## 4 (2) 2 年間慢性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル）

1967 年

5 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 年間のカプセル経  
6 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  
7 mg/kg 体重/日<sup>10</sup>）] 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  
8 体重/日投与群については、1 例が、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。  
9 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。毒性所見を  
10 表 12 に示した。

12 25 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例は、投与開始 78 日後に死亡した。

13 一般状態では、25 mg/kg 体重/日以上投与群で、嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩、鎮静及び  
14 散発的な黄色半固形状便がみられた。これらの症状の発生頻度は、14 週以降に顕著に減  
15 少し、2 年目では極めて低かった。

16 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。

<sup>10</sup> 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 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。  
 2 血液生化学的検査では、6 か月後に投与群で血漿中尿素の有意な上昇がみられたが、  
 3 1 年後では正常範囲内であった。また、50 mg/kg 体重/日投与群では、ALT の軽度の上  
 4 昇がみられた。  
 5 剖検では、投与に起因する異常はみられなかった。  
 6 臓器重量については、最終検査における 25 mg/kg 体重/日以上投与群の肝臓で用量依  
 7 存的な絶対重量の増加がみられた。しかし、相対重量は正常範囲内であった。  
 8 病理組織学的検査では、大部分の動物で軽微な慢性間質性肺炎の所見がみられたが、  
 9 投与に起因する異常はみられなかった。（参照 4、6、12）[資料 p231：薬事資料 10][資料  
 10 p341：EMEA -17][資料 p375：CVMP]  
 11 EMEA 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  
 12 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  
 13 照 6）[資料 p341：EMEA -17]  
 14 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、25 mg/kg 体重/日以上投与群で一般状態  
 15 への影響（嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩等）がみられたことから、本試験の NOAEL を 5  
 16 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 2.9 mg/kg 体重/日）と設定した。  
 17

【事務局より】 本資料では肝臓の絶対重量の増加がみられましたが、相対重量は正常の範囲内  
 であることから、上記記載では、毒性影響とはせず、一般状態（嘔吐、流涎、第三眼瞼の弛緩、  
 鎮静など）への影響から、NOAEL を 5 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 2.89 mg/kg 体重/日）  
 としました。ご検討をお願いします。

【吉田専門委員コメント】 ALT の増加より肝臓への影響はあると思われませんが、肝重量の取り扱  
 いについては同意致します。

【今井専門委員コメント】 事務局案でよいと思います。

18  
 19 表 12 2 年間慢性毒性試験の毒性所見

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

20  
 21 (3) 発がん性試験について

22 EMEA は、ラットを用いた試験に不備があること及びイヌを用いた 2 年間慢性毒性  
 23 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、変異原性試験を  
 24 考慮して、ピランテルの発がん性を評価することは許容できないと結論した。（参照 6）  
 25 [資料 p341：EMEA -17]  
 26

【事務局】 波線部の訳のご確認をお願いいたします：

原文 “Because of the deficiencies noted in the rat study, and because carcinogenicity cannot be properly

evaluated in 2-year studies in dogs, it was concluded that these studies were not acceptable to assess the carcinogen potential of pyrantel, in view of mutagenicity studies.”

【今井専門委員修文】ラットを用いた試験に不備があること及びイヌを用いた2年間慢性毒性試験では発がん性を適正に評価できないことから、変異原性試験の結果を考慮しても、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許容できないと結論した

【山中専門委員修文】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、変異原性試験を考慮すれば、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結論した。

【宮本専門委員修文】ラットを用いた試験に不備があること及びイヌを用いた2年間慢性毒性試験では発がん性を適正に評価できないなど、変異原性試験法の観点から、これらの試験結果をもとにピランテルの発がん性を評価することは（許容）できないと結論した。

【参考：CVMP 専門家 Dr. LJ Theorides の意見書 10 ページ 9 行目】 [資料 p494]

※ 本意見書については、EMA 評価書との関連性が不明であることから、参照とはしておりませんが、以下のような内容が記載されております。

「実験動物を用いたピランテルの 13 週間～2 年間の各種毒性試験では、前腫瘍性病変（肝細胞変性病巣、肝臓壊死、過形成、腺腫等）の発生はみられなかった。また、ピランテル及びその代謝物には、既知の発がん物質との構造上の類似性がなく、ピランテルは、げっ歯類における化学物質の発がん性に関して最も予測性の高い変異原性試験である *S. typhimurium* 試験において変異原性を示さなかった。」

1  
2 類縁のモランテルについては、その化学構造には発がん性に関する structural alert が  
3 ないとされている。（参照 14） [資料 p439：食品安全委員会評価書（モランテル）]  
4

## 5 7. 生殖発生毒性試験

### 6 (1) 3 世代生殖試験（ラット、酒石酸ピランテル）

1969 年

7 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  
8 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<sup>11</sup>）] による 3 世  
9 代繁殖試験が実施された。

10 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。

11 新生児死亡率を表 13 に示した。50 mg/kg 体重/日投与群の F<sub>2b</sub>、25 mg/kg 体重/日以  
12 上投与群の F<sub>3a</sub> 及び F<sub>3b</sub> において、新生児死亡率には統計学的に有意な低下がみられ  
13 た。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（F<sub>3</sub> の新生  
14 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

15 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  
16 なかった。（参照 6、12） [資料 p340：EMA -13] [資料 p377, 385, 390：CVMP]

17 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  
18 投与しても、繁殖能、妊娠期間及び同腹胎児子数並びに催奇形性（molformations）に投

<sup>11</sup> 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 た。生後 12 日及び 21 日の新生児生存率は、対照群及び 25 mg/kg 体重/日投与群で低値  
2 を示した悪かったが、250 mg/kg 体重/日投与群では良好であった。離乳時における母動  
3 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。（参照 4、6）[資料  
4 p67：薬事資料 3-1][資料 p340：EMEA -14] 桑形専門委員修文

5 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  
6 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つ  
7 たとしている。（参照 6）[資料 p340：EMEA -14]

8 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  
9 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  
10 テルとして 86.7 mg/kg 体重/日）と設定した。

11 【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」なので「高値/低値を示した or○○%であった」、としてははいかがでしょうか。

### 12 (3) 生殖毒性試験（ラット、投与期間：妊娠後期～離乳、パモ酸ピランテル） 1968 年

13 妊娠ラット（アルビノ、20～22 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの経口投与〔0、25  
14 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<sup>13</sup>）〕による  
15 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  
16 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

17 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。

18 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  
19 期間の初期に投与群の方が高かった（生後 4 日：0、25 及び 250 mg/kg 体重/日投与群  
20 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差が  
21 見られなくなった（生後 21 日：全群で 2.6～2.7%）。共食による死亡率は、生後 21 日  
22 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  
23 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かった（対照群：8.4～  
24 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  
25 った。桑形専門委員修文

26 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  
27 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~~  
28 ~~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~~  
29 ~~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したもので、投与に起因  
30 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  
31 1 例みられた。（参照 4、6）[資料 p83：薬事資料 3-4][資料 p340：EMEA -14] 桑形専門委員  
32 修文

33 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  
34 で投与しても、有害影響は認められなかったとしている。（参照 6）[資料 p340：EMEA -14]

35 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

<sup>13</sup> 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 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  
2 ルとして 86.7 mg/kg 体重/日）と設定した。

3

4 (4) 発生毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）①

1969 年

5 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  
6 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  
7 86.7 mg/kg 体重/日<sup>14</sup>）] によ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  
8 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

9 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  
10 響はみられなかった。

11 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  
12 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、  
13 250 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  
14 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  
15 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  
16 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 4、6）[資料 p73：薬事資料  
17 3-2][資料 p340：EMA -14] 桑形専門委員修文

18 EMEA は、~~対照群と比べて有意で~~用量相関的な催奇形性（malformations）は認めら  
19 れなかったとしている。（参照 6）[資料 p340：EMA -14] 桑形専門委員修文

20 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  
21 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/  
22 日（ピランテルとして 86.7 mg/kg 体重/日）と設定した。催奇形性は認められなかった。

23

24 (5) 生殖発生毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）②

1971 年

25 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  
26 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  
27 0、104、347 又は 1,041 mg/kg 体重/日）] による生殖発生毒性試験が実施された。投与  
28 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。  
29 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  
30 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生後 6 週まで  
31 飼育して後検査に用いた。桑形専門委員修文

32 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  
33 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  
34 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、有意差はみ  
35 られなかった。桑形専門委員修文

36 生存胎児体重の有意な減少が 300 mg/kg 体重/日以上の投与群に認められたが、~~は、対~~  
37 ~~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、300、  
38 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 g）、用

<sup>14</sup> 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 量相関性もみられなかったことから、投与による影響とは考えられなかった。外表異常  
 2 奇形は、対照群（4 例）及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群（1 例）でみられた。対照群で  
 3 は欠指症、腎欠如、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  
 4 例は同腹児であった。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  
 5 形は自然発生的なものであり、投与による影響ではないと考えられた。桑形専門委員修  
 6 文

7 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し  
 8 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、児動物の  
 9 生後 3 週間生存率（哺育率）及び生後 6 週間生存率では、投与群と対照群の間に有意な  
 10 差はみられなかった。桑形専門委員修文

11 出生時並びに生後 3 及び 6 週時における外表検査では、全ての群の児動物（投与群：  
 12 202 匹、対照群：62 匹）に奇形はみられなかった。

13 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。

14 生後 6 週時における剖検では、対照群を含め 224 例中 5 例に副脾が認められた（0、  
 15 300、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  
 16 群と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  
 17 はないと考えられた。骨格観察では全ての群で異常はみられなかった。（参照 4）[資料  
 18 p315：薬事資料 11]

19 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  
 20 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  
 21 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 1,041 mg/kg 体重/日）と設定した。催奇形性は認め  
 22 られなかった。

#### 24 (6) 発生毒性試験（ウサギ、パモ酸ピランテル）①

1968 年

25 妊娠ウサギ（ニュージーランド系アルビノ、13 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（賦  
 26 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  
 27 して 0、8.7 又は 86.7 mg/kg 体重/日<sup>15</sup>）〕による発生毒性試験が実施された。投与期間  
 28 は妊娠 ~~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  
 29 妊娠 ~~289~~ 日に検査した。桑形専門委員修文

30 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ら  
 31 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  
 32 でそれぞれ、~~3.62~~5%、8.5%及び 12.6%）が、個別別データでは、各母動物により違い  
 33 がみられた。結果を表 14 に示した。

34 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  
 35 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  
 36 れたが、その発生率は低かった。（参照 4、6）[資料 p79：薬事資料 3-3][資料 p341：EMEA -  
 37 15] 桑形専門委員修文

38 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

<sup>15</sup> 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 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  
 2 る。(参照 6) [資料 p341 : EMEA -15] 桑形専門委員修文

3 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  
 4 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  
 5 して 86.7 mg/kg 体重/日）と設定した。また、胚吸収率が増加する傾向がみられたが、  
 6 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  
 7 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  
 8 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  
 9 250 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。催奇形性は認  
 10 められなかった。

11  
 12 表 14 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  
 13 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 <sup>a</sup>
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	<u>80</u>	<u>97</u>	<u>97</u>
生存胎児数	<u>78</u>	<u>96</u>	<u>96</u>
死亡胎児数	<u>2</u>	<u>1</u>	<u>1</u>
子宮内胚・胎児死亡数	<u>5</u>	<u>10</u>	<u>15</u>
胎児死亡率 (%)	<u>2.5</u>	<u>1.0</u>	<u>1.0</u>
子宮内胚胎児死亡率 (%)	<u>6.0</u>	<u>9.4</u>	<u>13.5</u>

14 a : 母動物 1 例で 8 個の吸収胚がみられた。

15 【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、子宮内胚胎児死亡率（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。

16  
 17 (7) 発生毒性試験（ウサギ、パモ酸ピランテル）②

1971 年

18 妊娠ウサギ（日本白色種、8~10 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（10w/v%水性懸

1 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  
2 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  
3 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  
4 日に検査した。[桑形専門委員修文]

5 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  
6 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  
7 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  
8 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  
9 ではなく、投与による物理的副作用 (便秘、下痢、体重減少等) による衰弱が原因と考  
10 えられた。

11 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。

12 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  
13 終了後では、対照群との差はみられなくなった。

14 ~~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  
15 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、  
16 100、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%)。

17 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、  
18 300 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  
19 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]

20 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)  
21 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群で肋骨湾屈曲 (~~flexion of rib~~、1/57 例) がみられたが、  
22 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  
23 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  
24 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  
25 はないと考えられた。(参照 4) [資料 p325 : 薬事資料 11⑤] [桑形専門委員修文]

26 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  
27 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 体重  
28 /日 (ピランテルとして 347 mg/kg 体重/日) と設定した。催奇形性は認められなかった。

## 30 8. 安全性試験

### 31 (1) 安全性試験 (馬)

32 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  
33 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  
34 mg/kg 体重/日) したところ、安全性に問題は認められなかった。(参照 6) [資料 p340 :  
35 EMEA -12]

## 37 9. ヒトにおける知見

38 EU では、ピランテルはヒト用医薬品として 20 年以上にわたって使用されている。通  
39 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。過剰投与時  
40 による有害作用は、胃腸障害、中枢神経系での影響及び皮膚反応で、血清 AST 及び血清

1 ALT の上昇が 1.8%の患者にみられた。（参照 6）〔資料 p341 : EMEA -18〕

2

3 日本においては、パモ酸ピランテルの錠剤（100 mg）を投与した 9,544 例中 372 例  
4 （3.90%）に副作用が認められ、主なものは腹痛（1.34%）、頭痛（1.17%）、悪心・嘔吐  
5 （1.16%）等であった。（参照 9、10）〔資料 p345, 347 : 医薬品添付文書①②〕

6

7

## 1 III. 食品健康影響評価

## 2 1. EMEA における評価

3 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  
4 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  
5 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、  
6 類縁のモランテルと同じ主要代謝物に至る代謝経路を有することから、EMEA は、モラ  
7 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) [資料 p341:  
8 EMEA -19]

9

## 10 2. 食品安全委員会におけるモランテルの食品健康影響評価について

11 食品安全委員会は、2013 年に類縁のモランテルの食品健康影響評価を実施している。  
12 モランテルの ADI の設定に当たっては、イヌを用いた 2 年間慢性毒性試験（頻繁な嘔吐  
13 症状）及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験（体重増加抑制）に基づく NOAEL  
14 1.2 mg/kg 体重/日（モランテルとして）に、安全係数 100（種差 10 及び個体差 10）を  
15 適用し、ADI を 0.012 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 14) [資料 p439：食品安全委  
16 員会評価書（モランテル）]

17

## 18 3. 食品健康影響評価について

19 ピランテルは、*in vitro* の遺伝毒性試験において陰性であった。ピランテルを用いた  
20 *in vivo* 試験は実施されていない。しかし、ピランテルと構造的に類似しているモランテ  
21 ルの代謝物はピランテルと同じ代謝物 A であり、モランテルは生体にとって問題となる  
22 遺伝毒性を示さないと考えられていることから、ピランテルは生体にとって問題となる  
23 遺伝毒性を示さないと考えられた。ラットを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験  
24 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  
25 ことはできなかったが、構造的に類似しているモランテルについては、その化学構造に  
26 は発がん性に関する **structural alert** がないとされており、遺伝毒性発がん物質ではな  
27 いと評価されている。以上のことから、ピランテルについても遺伝毒性発がん物質では  
28 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。

29

【事務局】 ADI の設定の仕方について御検討をお願いいたします。

- ① 遺伝毒性・発がん性について：上記の記載でよろしいでしょうか。
- ② 生殖発生毒性：パモ酸ピランテルで実施されたものしかない。（酒石酸ピランテルを用いた 3 世代繁殖試験が参考資料になる可能性がある。）

【山田専門委員コメント】

- ① (27 行目) ここを続けてしまうと、この後ろに書かれている結論はこの直前のことのみを根拠にしたという意味になります。パラグラフの最後の結論には、最初で遺伝毒性がないと判断したことも含めなければなりません。ここでいったん切って、「以上のことから」とする必要があり、と思います。

30

31 ピランテルの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、酒石酸ピラ

1      ンテルをイヌに投与して実施された 13 週間亜急性毒性試験における一般状態の異常（下  
2      痢及び軟便）であり、NOAEL は 1.2 mg/kg 体重/日（ピランテルとして）であった。ADI  
3      の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100（種差 10 及び個体差 10）を  
4      適用し、0.012 mg/kg 体重/日（ピランテルとして）と設定することが適当であると考  
5      えられた。

6      以上より、ピラ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  
7      ことが適当と考えられる。

8

9    ピランテル      \_\_\_\_\_ mg/kg 体重/日

10

11      暴露量については、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こ  
12      ととする。

13

14

**【事務局より】**   ピランテルの ADI 設定について、ご検討をお願いいたします。

- ① ADI の根拠となった NOAEL
- ② 安全係数

15

16

**【事務局より】**   以下についてご検討をお願いいたします。

- ① EMEA のようにモランテルの毒性学的 ADI を採用するか否か。
- ② group ADI として設定する必要があるか否か。

17

18

19

20

1 表 15 EMEA における各種試験の無作用量等の比較

動物種	試験	投与量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)	無作用量 <sup>a</sup> (mg/kg 体重/日)
ラット	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
		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。
	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。
	3 世代生殖毒性	0、3、30（酒石酸塩） （混餌投与）	－ 影響なし。
	生殖毒性	0、9、90（パモ酸塩） （経口投与：交配前～離乳）	－ 影響なし。
		0、9、90（パモ酸塩） （経口投与：妊娠後期～離乳）	－ 影響なし。
	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。
ウサギ	発生毒性	0、9、90（パモ酸塩） （投与経路不明）	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。
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
	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
ADI（ピランテルの試験に基づく）			0.03 mg/kg 体重/日 NOEL: 3 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
ADI（モランテルの ADI を採用）			0.012 mg/kg 体重/日

2 a：ピランテルとしての用量

3 －：NOEL の記載なし。

4

5

## 1 &lt;別紙 1：代謝物/分解物等略称&gt;

略称	化学名
A	<i>N</i> -methyl-1,3-propanediamine
B	Thiophene acrylic acid
C	Thiophene carboxylic acid
D	4-keto-2-heptendioic acid
E	levulinic acid
F	4-ketohept-2-eneldioic acid
G	4-ketopimelic acid (4-oxoheptanedioic acid)
H	$\alpha$ -ketoglutaric acid
I	3-(3-2-thienyl) acrylic acid

2

3

## 4 &lt;別紙 2：検査値等略称&gt;

略称等	名称
ACh	アセチルコリン
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血中尿素窒素
CMC	カルボキシメチルセルロース
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
GC	ガスクロマトグラフィー法
Glu	血糖値
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
LC	液体クロマトグラフィー法
LD <sub>50</sub>	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
RI	ラジオアイソトープ法
TLC	薄層クロマトグラフィー法
WBC	白血球数

5

6



## 1 &lt;参照&gt;

- 2 1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件  
3 （平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. The Merck Index, 15<sup>th</sup> Edition, 2013 [Merck Index]
- 5 3. KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes [KEGG]
- 6 4. 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  
7 ル） [薬事資料]
- 8 5. 日本薬局方解説書編集委員会編. 第十六改正日本薬局方解説書, 廣川書店, 2011 年  
9 [局方解説書]
- 10 6. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, PYRANTEL EMBONATE,  
11 Summary Report, 1997 [EMEA]
- 12 7. James McCarthy, Alex Loukas, and Peter J Hotez: 第 51 章寄生虫蠕虫症の化学療  
13 法に用いられる薬物. グッドマン・ギルマン 薬理書・第 12 版—薬物治療の基礎と臨  
14 床—, 下巻, 高折修二, 橋本敬太郎, 赤池昭紀, 石井邦雄監訳, 2013 年. [薬理書(下)]
- 15 8. 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  
16 DB]
- 17 9. 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”、  
18 2009 年 9 月改訂第 2 版 [医薬品添付文書①]
- 19 10. 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  
20 第 2 版 [医薬品添付文書②]
- 21 11. 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,  
22 1971; 5(3): 347-358 (特載) [文献①]
- 23 12. CVMP : PYRANTEL PAMOATE MRL SUBMISSION TO CVMP. (年月日不明)  
24 [CVMP]
- 25 13. Faulkner JK, Figdor SK, Monro AM, Schach von Wittenau M, Stopher DA, Wood  
26 BA: The comparative metabolism of pyrantel in five species. Journal of the science  
27 of food and agriculture, 1972 Jan; 23(1): 79-91. [文献②]
- 28 14. 食品安全委員会. 「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成 25 年 8 月 5 日  
29 付け府食第 640 号）：別添 動物用医薬品・飼料添加物評価書 モランテル [食品安  
30 全委員会評価書（モランテル）]

31