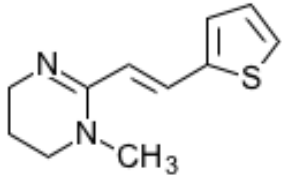
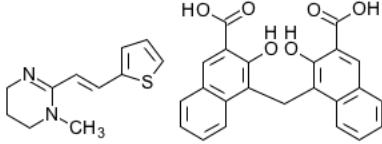
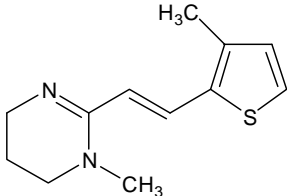


ピランテルの評価における論点の整理

1. 成分の概要

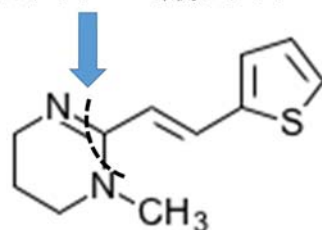
(1) 成分名・構造式

<p>評価対象物質</p> <p>一般名：ピランテル</p> <p>化学名： 1-methyl-2-[(E)-2-thiophen-2-ylethenyl]-5,6-dihydro-4H-pyrimidine</p> 	<p>投与化合物</p> <ul style="list-style-type: none"> ・パモ酸ピランテル (商標名：コンバントリン)  <p>(難吸収剤)</p> <ul style="list-style-type: none"> ・酒石酸ピランテル：パモ酸塩に比べて吸収性高く結腸まで届きにくい ・クエン酸ピランテル：パモ酸塩に比べて吸収性高い。 ・塩酸ピランテル
<p>参考（類似物質）</p> <p>一般名：モランテル</p> 	<p>◎ピランテルとの違い</p> <ul style="list-style-type: none"> ・チオフェン環にメチル基がある（環状アミン部分は同一） ・ヒト用の医薬品としての承認がない。 ・動物へは豚を対象とした動物用医薬品・飼料添加物（近年動物用医薬品としての実績がない） →似ているといっても使い分けがされている。 ・食安委評価済み（参照1[事 29_食安委評価書（モランテル） 2013]）

(2) 代謝・残留

- ・ピランテル・モランテルはともに、チオフェン環と環状アミン部分に分かれて代謝・分解（環状アミン部分の N と N の間の C がカルボン酸になることで分解）。
→ピランテルのチオフェン環は、2-Thiopheneacrylic Acid に代謝。
モランテルのチオフェン環は、3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid に代謝。
→環状アミン部分はピランテルとモランテルは共に、N-methyl-1,3-propanediamine に代謝
- ・残留は、共通する N-methyl-1,3-propanediamine が主であり（チオフェン環側は分解が速やかに進む）、残留検査のマーカーは、N-methyl-1,3-propanediamine の検査、つまりピランテルとモランテルは同一物質の検査による。

ここで切れて、右のチオフェン環側がチオフェンCH₂CHCOOH（アクリル酸）となる。



アミン環がモランテルと共通かつ、主たる残留物質（直鎖状になる。)

(3) 用途

(日本) 馬 円虫：パモ酸塩 (抗寄生虫薬)

(海外) 馬の円虫、ギョウ虫、回虫、条虫等：パモ酸塩

豚の大回虫、円虫等：酒石酸塩

(国内外) 犬用として、フィラリア駆除・予防剤：パモ酸塩

(海外・その他) 猫、羊等様々な動物種で使用されている。

(ヒト用) 回虫、鉤虫、蟯虫及び東洋毛様線虫駆除剤として世界的に広範に用いられ、極めて重要な医薬品 (WHO 必須医薬品リスト収載)

(4) 効能効果に係る作用機序

ニコチン受容体作動薬であり、脱分極性神経筋遮断により、寄生虫が腸管にとどまらず排出。

(5) 国内の使用状況等

① 動物用医薬品

・国内では食用動物は馬のみ承認。したがって、国内使用での畜産物由来のヒトへのばく露は (代謝・吸収を考慮せずとも) 極めて限定的。

② 飼料添加物

・国内登録なし (類似物質としてクエン酸モランテルが登録されている。)

③ 国内年間使用量

・動物用医薬品 (馬用について) : 200 kg 程度。(参考: 犬用は約 2 トン)

④ 暫定基準値

・豚: 筋肉・脂肪: 1ppm、肝臓・腎臓その他: 0.1ppm

・その他陸棲哺乳類: 0.5ppm

・推定摂取量 (日本人成人): 0.893 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

・推定摂取量 (日本人小児): 2.512 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日

2. 評価用の資料の状況

(1) 国内外の評価

・EU (EMA: 1998) (参照2 [\[6_ピランテル EMEA1997\]](#))

EMEA は、ラットを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験の NOEL である 3 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして) に安全係数 100 を適用し、ピランテルの ADI を 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日とすることが適当と判断した。しかしながら、ピランテルは、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、最終的にモランテルの ADI (12 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 体重/日) をピランテルの ADI に採用した。

(2) 無毒性量等

・EMEA: NOAEL : 2.9 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして)

<根拠試験> 93 週間間ラット慢性毒性・発がん性試験 (酒石酸ピランテルを使用。)

(3) ばく露幅 (NOAEL・小児推定摂取量比)

- ・MOE : 1,194 (小児推定摂取量比)

なお、ヒトの医薬品としての用量は 10 mg/kg (3 歳以上)。(1 回投与で畜産物由来の推定摂取量 (摂食する畜産物は全て輸入かつ全ての豚に投与され全て最高濃度として検出されるとして) の約 11 年~33 年分に相当。)

(4) 遺伝毒性試験

- ・5 の (1) 参照 (表 1~表 5)
- ・Ames : 陰性、遺伝子突然変異試験 : 陰性 (EMEA 見解)、尿経路試験 : 陰性、マウス精子頭形成試験 : 陽性 (腹腔内投与)
- ・アミンを含み、亜硝酸と反応して、ニトロソアミンを生成する可能性
<亜硝酸塩との反応物を投与した試験>
cf. 尿経路試験 : 陽性 (w/o β グルクロニダーゼ 単体 : 27.3 rev、 NaNO_2 反応 : 60.3 rev)
- ・類似物質のモランテルと代謝物のうち、環状アミン部分は同一と考えられる
- ・モランテルの遺伝毒性は陰性 (食安委評価書 : アミン部分の亜硝酸塩との反応に関しての言及なし) (表 6)

(5) 反復投与毒性試験

5 (2) 参照

ラット 96 週、イヌ 2 年間等が行われている。(参照 3、4 [厚 2_ファイザー資料 9 (ラット 93 週)] [厚 3_ファイザー資料 10 (イヌ 2 年)])

3. 問題点の整理・検討

(1) 整理

① *in vivo* の遺伝毒性試験を一部欠く

- ・残留測定のマーカー物質は、モランテルと同一 (*N*-methyl-1,3-propanediamine)
- ・モランテルは、完全に遺伝毒性試験が揃っており陰性と評価済み。
- ・ピランテルは、*in vivo* の試験結果を欠くが、*in vitro* の試験結果は陰性
- ・ピランテルのチオフェン環側の代謝物である 2-Thiopheneacrylic Acid は SOS クロモ試験において陰性 (参照5 [30_ピランテル遺 Moseier2003])
- ・上記を総合して、ピランテルの遺伝毒性について、動物用医薬品として使用する範囲において、問題とならないとしてよいか。

② マウス精子頭形成試験の取扱

- ・マウス精子頭形成試験で陽性 (単味 (油剤)・腹腔内投与) (参照6 [28_ピランテル遺 Otsubanjo2001])
→ *in vivo* 試験での精子形成の変異は、生殖発生試験、特に 3 世代繁殖試験 (参考資料とするか検討中ではあるものの・・・) において、ピランテル製剤が長期にわたり投与されたにもかかわらず、精子形成並びに受胎率及び胚死亡率に影響がみ

られない。

→13週間以上の亜急性毒性及び慢性毒性試験においても、生殖腺への毒性所見がみられていない。

→一方、生体内における内分泌学的制御系の脳・中枢神経系—下垂体—生殖腺間のフィードバック系を介した反応がその主たる要因となる場合がある（参照7～10 [事 14_遺_Kumar_et_al_Mutat_Res(2006)][事 26_精子の理由_Upton M & Lotfipour S_2015][事 25_精子の理由_Shen L_et al_2016][事 23_精子の理由_Otto SL & Yakel JL_2019]）。したがって、これらのフィードバック系が精子頭部異常に関連した可能性がある。

→また、nAChR は生殖腺にも分布している（参照11、12 [事 24_精子の理由_Schirmer SU, et al_2011][未入手]）。このため、対象製剤の直接的内分泌作用経路による影響も否定できない。

- ・投与経路・用量が動物用医薬品としての使用によるヒトへのばく露経路と大きく異なること及び薬理作用に基づく影響である可能性が否定できないことから、特に評価において考慮は要さないと考えてよいか。

③亜硝酸塩との反応によるニトロソアミンの生成の懸念

- ・環状アミンを含み、塩酸存在下で亜硝酸塩と反応し、ニトロソアミン類が生成される可能性

- ・土川らの報告では、塩酸存在下で亜硝酸塩と反応した場合、変異原性陽性

→試験の詳細については、遺伝研の年報（参照13 [24_ピランテル遺国立遺伝研究所 1977]）、Mutation research（参照14 [25_ピランテル遺土川 1978]）、寄生虫学会の要旨（参照15 [26_ピランテル遺土川寄生虫学会 1976]）など可能な限り調査したが不明であった。しかし関連する内容について、土川らの試験結果に基づき追試されている。

- ・Alba らの追試（参照 22 [23_ピランテル遺 Alba1988]）で、亜硝酸塩との反応で Ames 陽性。さらに尿経路試験：（弱）陽性（参照 23 [29_ピランテル遺 Alba1989]）。
- ・（亜硝酸との反応で）発がん性について問題となる環状アミン部分は、モランテルと同一（※モランテルの評価書では言及なし。）

④POD となる試験

- ・畜産物の残留でのヒトへの毒性を考える上で、低吸収率のパモ酸塩でなく、吸収率の高い酒石酸塩を用いた試験を POD に関する試験としてよいか。
- ・93 週間ラット（頭数が少ない・期間が短い・死亡数が多い）及び2年間イヌの慢性毒性試験からは、発がん性については評価できない（EMEA の意見と同じ）

※EMEA-17：これらの研究は、変異原性試験の観点から、ピランテルの発がん性を評価するために受け入れられなかったと結論付けられた（参照2 [6_ピランテル EMEA1997]）。

（参考）

2019 年の EMA の Simparica Trio（イヌ用の混合製剤：内部・外部抗寄生虫薬）にパモ酸ピランテルの発がん性に関する解釈が記載されている。（参照16 [34_ピランテル EMA イヌ用合剤 2019]）

発がん性試験は、酒石酸ピランテルでは実施されていない。CVMPは、パモ酸ピランテルの最大残留濃度の設定に係る説明において、ラット(93週間)及びイヌ(2年)でのピランテル酒石酸塩を用いた利用可能な長期混餌投与試験について、ピランテルの発がん性を評価するために適切でないと結論付けている。しかし、変異原性がないことに基づき、発がん性に関する試験が必要とは考えられていない。

(2) 参考となる食品健康影響評価

① モランテル(肥料・飼料調査会:2013年)(参照1 [事29_食安委評価書(モランテル)2013])

- ・海外の評価書(EMEA)を用いた評価書評価。
- ・亜硝酸塩との反応について言及していない。
- ・EMEAの評価書は、亜硝酸塩との反応に関する言及はないものの、比較的しっかりした内容。

② ピペラジン(動物用医薬品調査会:2009年)(参照17 [事28_食安委評価書(ピペラジン)2009])

- ・亜硝酸塩との反応について言及している。

ピペラジンのヒトに対する亜硝酸塩との同時暴露による発がんの可能性は完全には否定できないが、ピペラジン単体での遺伝毒性試験においてすべて陰性でありピペラジンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、一日摂取許容量(ADI)を設定することが可能であると考えられた。

4. 対処方針

- ・遺伝毒性の懸念を示唆する文献が報告されているが、①酸性条件下で亜硝酸との反応によるニトロソアミン生成に係る遺伝毒性試験については、胃内直接曝露を模した高用量など特殊な条件下であることを鑑みると動物用医薬品としての評価で考慮するにはそぐわないと考えられること、②精子形態異常試験については、腹腔内投与であり、また、遺伝的損傷をみるというより精子への毒性をみていると考えられ、遺伝毒性を評価する試験としては適当とは言えないことから、遺伝毒性については特段の懸念はなく、追加試験は不要と考えられた。

<森田専門委員からのコメント>

「一部欠く」としてはいますが、実施されているのはマウス精子頭形成試験とマウス尿変異原性試験であり、標準的試験は実施されておらず、実質 *in vivo* 試験は実施されていません。しかしながら、1) 実施されたいわゆる Ames 試験、DNA 修復試験/Rec assay および酵母での試験(これは体細胞組換え試験、遺伝子変換試験および復帰変異試験を含む)において陰性であること、2) 同一の主要代謝物 N-methyl-1,3-propanediamine を生ずる類似物質のモランテルは、*in vitro* では Ames 試験、DNA 修復試験/Rec assay、MLA、V79 細胞染色体異常試験で、*in vivo* では宿主経路試験およびマウス骨髄小核試験で陰性を示すこと、からピランテルの遺伝毒性に懸念は示されていません。3) ピランテルのチオフェン環は、2-Thiopheneacrylic Acid (15690-25-2、MW 154.2) に代謝され

ます。当該物質については SOS 修復試験（この記述は「SOS クロモテスト」がいいです）での陰性知見が報告されているとのことで、原著論文（Mosier et al., Chem Res Toxicol, 16, 721-732, 2003）を確認しましたが、表中での結果の記載のみで詳細は不明です。なお、当該論文では、検定菌には *lacZ* レポーター遺伝子を組み込んだ *E. coli* で、SOS データはレビュー文献（Quillardet and Hofnung, Mutat. Res. 297, 235- 279, 1993）に基づいていることが記されています。当該レビュー文献をたどってオリジナルデータを入手できるかどうかは不明です。再度調べた限り、2-Thiopheneacrylic Acid についての新たな遺伝毒性データは認められませんでした。加えて、4) ピランテルの環状アミン部分はモランテル同様 N-methyl-1,3-propanediamine (6291-84-5, MW 88.2) に代謝されますが、本物質については、ECHA Registration Dossier に遺伝毒性知見が認められます (<https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/20668/1>)。十分なデータとは言えませんが、サルモネラ変異原性試験での陰性が報告されています (Michael Murphey-Corb et al, Mutagenic Activity from Nitrosation of Oligoamines, Environmental Mutagenesis 5101-109 (1983), N-Methyl-1,3-propanediamine (6291-84-5) was evaluated for its mutagenic potential in Salmonella typhimurium LT2 strains TA 1950; TS24; TA1537; TA1538; TA1952; and mutant hisG46. The test result was observed to be negative.)。

以上より、ピランテル自身の遺伝毒性試験は不十分なものですが、共通代謝物を生成する類似物質のモランテルの陰性知見ならびに当該代謝物の陰性知見から、ピランテルの遺伝毒性に懸念はないと判断でき、追加の試験は不要と考えます。

- ・ピランテル自体のデータが少ないこと、類似化合物であるモランテルと主な代謝物（マーカ物質）が同じであることから、既に評価が終了しているモランテルの評価書に追記し、モランテルとのグループ ADI を設定する方向で検討する。

5. 試験結果

(1) 遺伝毒性試験

<コメント等を踏まえて、照会時点から、表の修正を行っています。>

表 1 酒石酸ピランテルの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538	0.75 ~ 7,500 µg/mL (±S9)	陰性	2 [6_ピランテル EMEA1997]

表 2 パモ酸ピランテルの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1538	5 ~ 50 mol/mL (±S9)	陰性	18 [21_ピランテル遺 MacPhee1977]
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	0.75 ~ 7,500 µg/plate (±S9)	陰性	19 [22_ピランテル 遺 de Nava1983]
	Rec アッセイ	<i>Bacillus subtilis</i>	詳細不明	陰性	13、14、15 [24_ピ ランテル遺国立遺伝 研究所 1977][25_ピ ランテル遺土川 1978][26_ピランテ ル遺土川寄生虫学 会 1976]
	遺伝子変異試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	0.01~0.04 mol/L	陰性	20 [27_ピランテル遺 Henning1987]
<i>in vivo</i>	マウス精子頭形成 試験	マウス 5 日間腹腔内 投与 ^a	ヒト経口適用量 x2.88~23 (腹腔 内投与)	陽性	6 [28_ピランテル遺 Otsubanjo2001]

a: 10 mg/kg/体重/日

表 3 2-Thiopheneacrylic Acid の遺伝毒性試験

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	SOS クロモ 試験	<i>E. coli</i>	詳細確認中	陰性	5 [30_ピランテル遺 Moseier2003]

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

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異 試験	<i>S. typhimurium</i> TA1950、TS24、 TA1537、TA1538、 TA1952、mutant hisG46	詳細確認中	陰性	21 [収集中]

表 5 パモ酸ピランテル/亜硝酸塩（塩酸存在下）反応物の遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537、TA1538 <i>Escherichia.coli</i> WP2 trp /hcr trp	不明	陽性	13、14、15[24_ピランテル遺国立遺伝研究所 1977][25_ピランテル遺土川 1978][26_ピランテル遺土川寄生虫学会 1976]
		<i>S. typhimurium</i> TA1535	100 mg/mL + 亜硝酸 Na 100 mg/mL (37°C、60分) ^a	陽性（亜硝酸あり） 陰性（亜硝酸なし）	22[23_ピランテル遺Alba1988]
<i>in vivo</i>	尿経路試験	マウス <i>S. typhimurium</i> TA1535	50 mg/kg 体重/日及び亜硝酸 Na 80 mg/kg/日（同時経口投与・3日間）	陰性 ^b	23[[29_ピランテル遺Alba1989]

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

b: 対照群と比較しコロニー数が2倍未満の増加であり、経時的な測定で増加傾向がみられない。

表 6 モランテルの遺伝毒性試験結果（参照 1）

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

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

（2）主な反復投与毒性試験

（1）93 週間慢性毒性・発がん性試験（ラット、酒石酸ピランテル）

1967 年

ラット（CFE 系、雌雄各 25 匹/群）を用いた酒石酸ピランテルの 93 週間混餌投与（0、5、50 又は 200 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、2.9、28.9 又は 116 mg/kg 体重/日¹⁾）による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与 26、52、87 及び 93 週間後に中間検査を行った。毒性所見を表 7 に示した。

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

血液生化学的検査は、実施されなかった。

眼科検査及び病理解剖では、投与に起因する変化はみられなかった。病理組織学的検査では、50 mg/kg 体重/日以上投与群では、肝細胞中に褐色顆粒状物質（リポフスチン）がみられた。（参照 2、3 [6_ピランテル EMEA1997][厚 2_ファイザー資料 9（ラット 93 週）]）

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。

¹ EMEA 評価書では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

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、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、変異原性試験との観点から、ピランテルの発がん性を評価するための試験として受け入れられなかったとしている。(参照2 [6_ピランテル EMEA1997])

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

表 7 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"> 全身状態の悪化 (粗毛及び尾の汚れ)、体重増加量の減少、摂餌量の減少、飼料効率の低下 暗色尿 脾臓の絶対及び相対重量の増加 	<ul style="list-style-type: none"> 全身状態の悪化 (粗毛、尾の汚れ、一過性の脱毛)、体重増加量の減少、摂餌量の減少、飼料効率の低下 暗色尿 脾臓の相対重量の増加
50 以上	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加量の一過性の減少 (試験開始 26 週間) RBC 減少 (24 週のみ) 	<ul style="list-style-type: none"> 体重増加量の一過性の減少 (試験開始 26 週間) RBC 減少 (24 週のみ)
5	毒性所見なし	毒性所見なし

<山口専門委員よりコメント>

表について、途中経過を整理しました。

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

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

よって、中間検査の結果も踏まえて記載するのであれば、雌のみに「200mg/kg 群：絶対及び相対重量の増加」が良いと思います。相対も考慮するのであれば、雄の 200 mg/kg 群を相対重量のみ増加を加えてはどうでしょう。

一方、96 週のみ結果を記載するのであれば、雄は対照群がない事から記載はやめて、雌は相対重量のみ増加となります。

<井手専門委員よりコメント>

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

(2) 2年間慢性毒性試験 (イヌ、酒石酸ピランテル)

1967 年

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 匹/群) を用いた酒石酸ピランテルの 2 年間の経口投与 (0、5、25 又は 50 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、2.9、14.5 又は 28.9 mg/kg 体重/日²⁾、カプセル入り) による慢性毒性試験が実施された。投与は週 5 日行われた。50 mg/kg 体重/日投与群では、早期の投与で 1 例の死亡がみられ直ちに別の動物に替え、投与量を午前及び午後の 2 回に分割して投与した。投与開始 6 か月後及び 1 年後に中間検査 (雌雄各 2 匹/群/時点) を行った。毒性所見を表 8 に示した。

体重及び摂餌量では、投与に起因する影響はみられなかった。

眼科検査、尿検査及び血液学的検査では、異常はみられなかった。

病理解剖及び病理組織学的検査では、投与に起因する異常はみられなかった。(参照 2、

4 [6_ピランテル EMEA1997][厚 3_ファイザー資料 10 (イヌ 2 年)]

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 の上昇に基づき、NOEL を 5 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 3 mg/kg 体重/日) と設定した。(参照 2 [6_ピランテル EMEA1997])

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、25 mg/kg 体重/日以上投与群で一般状態への影響 (嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩等) がみられたことから、本試験の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 2.9 mg/kg 体重/日) と判断した。

表 8 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

<参照文献>[番号] はファイル名

² EMEA 評価書では、投与量が有効数字 2 桁で記載されている。

- 1 食品安全委員会：動物用医薬品評価書「モランテル」2013年8月5日 [事 29_食安委
評価書 (モランテル) 2013]
- 2 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, PYRANTEL EMBONATE,
Summary Report, 1997 [6_ピランテル EMEA1997]
- 3 ファイザー株式会社. 平成 20 年度残留基準見直しに関する資料 (成分名: ピランテ
ル) 資料 9 [厚 2_ファイザー資料 9 (ラット 93 週)]
- 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
ル) 資料 10 [厚 3_ファイザー資料 10 (イヌ 2 年)]
- 5 Mosier PD, Jurs PC, Custer LL, Durham SK and Pearl GM: Predicting the
genotoxicity of thiophene derivatives from molecular structure. Chem Res Toxicol.
2003 Jun;16(6):721-32. [30_ピランテル遺 Moseier2003]
- 6 Otsubanjo OA, Mosuro AA.: An in vivo evaluation of induction of abnormal sperm
morphology by some anthelmintic drugs in mice. Mutation Research, 2001, 497:
131-8. [28_ピランテル遺 Otsubanjo2001]
- 7 Kumar SG. et al, Dacarbazine induces genotoxic and cytotoxic germ cell damage
with concomitant decrease in testosterone and increase in lactate dehydrogenase
concentration in the testis. Mutat Res. 2006, 607(2):240-52. [事 14_遺
Kumar_et_al_Mutat_Res(2006)]
- 8 Upton M & Lotfipour S.: α 2-Null Mutant Mice Have Altered Levels of Neuronal
Activity in Restricted Midbrain and Limbic Brain Regions During Nicotine
Withdrawal as Demonstrated by Cfos Expression. Biochem Pharmacol. 2015, 97(4):
558–65. [事 26_精子の理由_Upton M & Lotfipour S_2015]
- 9 Shen L, et al. Differential modulation of GABAA and NMDA receptors by α 7-
nicotinic receptor desensitization in cultured rat hippocampal neurons. Acta
Pharmacologica Sinica (2016) 37: 312–21. [事 25_精子の理由_Shen L_et al_2016]
- 10 Otto SL & Yakel JL. : The α 7 nicotinic acetylcholine receptors regulate hippo-
campal adult-neurogenesis in a sexually dimorphic fashion. Brain Struct Funct.
2019, 224(2): 829-46. [事 23_精子の理由_Otto SL & Yakel JL_2019]
- 11 Schirmer SU, et al.: The cholinergic system in rat testis is of nono-neuronal origin.
Reproduction. 2011, 142(1):157-66. [事 24_精子の理由_Schirmer SU, et al_2011]
- 12 Terayama H, et al. : Effect of acetamiprid on the immature murine testes. Int J
Environ Health Res. 2018, 28(6):683-96. [未入手]
- 13 国立遺伝研究所年報 (1977) [23_ピランテル遺国立遺伝研究所 1977]
- 14 Tutikawa K, Shimoi N and Yagi Y: Mutagenicity of the products generated by a
reaction between chloroquine and nitrite. Mutation Research. 1978, 54: 230 [24_ピ
ランテル遺土川 1978]
- 15 第 45 回日本寄生虫学会大会講演要旨 (1976) [25_ピランテル遺土川寄生虫学会
1976]
- 16 EMA : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP assessment
report for Simparica Trio (EMEA/V/C/004846/0000) 18 July 2019, EMA/413747/2019
[35_ピランテル EMA イヌ用合剤 2019]
- 17 食品安全委員会：動物用医薬品評価書「ピペラジン」2009年10月1日 [事 28_食安
委評価書 (ピペラジン) 2009]
- 18 MacPhee DG and Podger DM: Mutagenicity tests on anthelmintics: Microsomal
activation of vipryinium embonate to a mutagen. Mutation research 1977, 48:307-
312. [21_ピランテル遺 MacPhee1977]
- 19 de Nava CC, Garcia JEL, Zapata AM and Martinez E: Mutagenicity of antiamebic
and anthelmintic drugs in the *Salmonella typhimurium* microsomal test system.
Mutation Research. 1983. 117:79-91. [22_ピランテル遺 de Nava1983]
- 20 Henning UGG, Galindo-Prince OC, Cortinas de Nava C, Savage EA, von Borstel

RC.: A comparison of the genetic activity of pyrvinium pamoate with that of several other anthelmintic drugs in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutation Research* 1987, 187: 79-89. [26_ピランテル遺 Henning1987]

- 21 [Murphey-Corb M, Kong HL, Murray ML: Mutagenic Activity From Nitrosation of Oligoamines. 1983;5\(1\):101-9.](#)[収集中]
- 22 Arriaga Alba M, Espinosa J and Cortinas de Nava C: Mutagenicity of products generated by the reaction between several antiparasitic drugs and nitrite. *Environ Mol Mutagen*. 1988. 12(1): 65-73. [30_ピランテル遺 Alba1988]
- 23 Arriaga Alba M, Aguirre JE, Ramírez J and Cortinas de Nava C (1989). Mutagenicity of urine from mice exposed orally to nitrite and various aminated antiparasitic drugs. *Environmental and Molecular Mutagenesis* 14(1): 13-9. [31_ピランテル遺 Alba1989]