

令和 3 年 2 月 24 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

肥料・飼料等専門調査会 座長 今井 俊夫

動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成21年 3 月10日付け厚生労働省発食安第0310005号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたピランテルに係る食品健康影響評価及びこれに伴い実施した、モランテル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添のとおりですので報告します。

動物用医薬品・飼料添加物評価書

モランテル
ピランテル

2021年2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	4
○ 要約	6
 I. 評価対象動物用医薬品・飼料添加物の概要	 7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子量	7
5. 分子式	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況	8
 II. 安全性に係る知見の概要	 10
1. 体内動態に関する知見	10
(1) モランテル	10
(2) ピランテル	14
2. 対象動物における残留に関する知見	22
(1) モランテル	22
(2) ピランテル	35
3. 遺伝毒性試験	42
(1) モランテル	42
(2) ピランテル	43
4. 急性毒性試験	46
(1) モランテル	46
(2) ピランテル	46
5. 亜急性毒性試験	47
(1) モランテル	47
(2) ピランテル	52
6. 慢性毒性及び発がん性試験	58
(1) モランテル	58
(2) ピランテル	60
7. 生殖発生毒性試験	63
(1) モランテル	63
(2) ピランテル	68
8. 飼養試験	73

(1) モランテル	73
(2) ピランテル	75
9. その他の試験	76
(1) <i>N</i> -methyl-1, 3-propanediamin (代謝産物 A) の亜急性毒性試験 (参考資料) .	76
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ、酒石酸モランテル)	76
(3) 皮膚刺激性試験 (ウサギ、酒石酸モランテル)	76
(4) 皮膚感作性試験 (モルモット、酒石酸モランテル)	77
(5) モランテルを用いた薬理試験	77
(6) ヒトにおける臨床上の副作用に関する知見	79
III. 国際機関等における評価	81
1. モランテル	81
(1) EMEA における評価.....	81
(2) FDA における評価.....	81
(3) オーストラリアにおける評価	81
2. ピランテル	81
(1) EMEA における評価.....	81
IV. 食品健康影響評価	82
表 60 モランテルの EMEA、FDA 及び食品安全委員会肥料飼料等専門調査会において判断された NOAEL 等の比較	84
表 61 ピランテルの EMEA、FDA 及び食品安全委員会肥料飼料等専門調査会において判断された NOAEL 等の比較	86
・ 別紙 1：代謝産物/分解物等略称	88
・ 別紙 2：検査値等略称	89
・ 参照	91

＜審議の経緯＞

モランテル

- 2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
2010 年 3 月 23 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0319 第 10 号）、関係資料の接受
2010 年 3 月 25 日 第 325 回食品安全委員会（要請事項説明）
2013 年 4 月 16 日 第 69 回肥料・飼料等専門調査会
2013 年 6 月 24 日 第 479 回食品安全委員会（報告）
2013 年 6 月 25 日 から 7 月 24 日まで 国民からの意見・情報の募集
2013 年 7 月 31 日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長に報告
2013 年 8 月 5 日 第 484 回食品安全委員会（報告）
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

ピランテル

- 2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
2009 年 3 月 10 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0310005 号）、関係資料の接受
2009 年 3 月 12 日 第 277 回食品安全委員会（要請事項説明）
2015 年 3 月 20 日 第 100 回肥料・飼料等専門調査会

モランテル及びピランテル

- 2020 年 6 月 15 日 第 152 回肥料・飼料等専門調査会
2020 年 7 月 31 日 第 153 回肥料・飼料等専門調査会
2020 年 9 月 4 日 第 154 回肥料・飼料等専門調査会
2021 年 1 月 19 日 第 803 回食品安全委員会（報告）
2021 年 1 月 20 日 から 2 月 18 日まで 国民からの意見・情報の募集
2021 年 2 月 24 日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

＜食品安全委員会委員名簿＞

(2009 年 6 月 30 日まで)	(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 6 月 30 日まで)
見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常
*：2007 年 2 月 1 日から	*：2009 年 7 月 9 日から	*：2011 年 1 月 13 日から
**：2007 年 4 月 1 日から		

(2015 年 6 月 30 日まで)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

(2017 年 1 月 5 日まで)

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

(2018 年 6 月 30 日まで)

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

(2018 年 7 月 1 日から)

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

<食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

(2011 年 9 月 30 日まで)

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

(2013 年 9 月 30 日まで)

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

(2015 年 9 月 30 日まで)

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

(2019 年 9 月 30 日まで)

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

(2020 年 3 月 31 日まで)

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

(2020 年 4 月 1 日から)

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

〈第 100 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

〈第 152 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

吉田 敏則 (東京農工大学農学部研究院動物生命科学部門准教授)

〈第 153 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

吉田 敏則 (東京農工大学農学部研究院動物生命科学部門准教授)

〈第 154 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

吉田 敏則 (東京農工大学農学部研究院動物生命科学部門准教授)

要 約

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

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

今回、モランテル及びピランテルの評価に当たっては、既存のモランテルの評価結果からモランテルが遺伝毒性を有しないこと及びモランテルの ADI を確認した上で、モランテル及びピランテルの体内動態、毒性、作用機序等の知見から、ピランテルの ADI の設定について検討した。さらに、モランテル及びピランテルの毒性学的性状及び残留物質の測定方法を踏まえ、モランテル及びピランテルのグループ ADI の設定について検討した。

モランテル及びピランテルの評価に用いた試験成績等は、体内動態、薬物動態及び残留(マウス、ラット、イヌ、牛、羊、豚、馬、ロバ及びヒト)、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(マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)等である。

ピランテルの薬物動態試験及び残留試験の結果は、いずれの塩であってもピランテルの生体内への吸収性は低く、比較的速やかに分解されることを示唆するものであった。

ピランテルの遺伝毒性試験の結果については、*in vitro* で行われた試験はいずれも陰性であったこと、モランテルと共通する代謝産物の *in vitro* で行われた試験が陰性であること及びモランテルの *in vitro* 及び *in vivo* で行われたいずれの試験でも陰性であることから、ピランテルは、動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、毒性評価において、閾値を設定することは可能であると考えた。

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

ピランテルの ADI については、イヌを用いた酒石酸ピランテル 13 週間亜急性毒性試験における NOAEL である 1.2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、0.012 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えた。

モランテル及びピランテルの、構造の類似性並びに体内動態、残留及び毒性試験の結果を総合的に考慮すると、食品を介したヒトへの毒性影響は共通していると考えられ、モランテル及びピランテルの ADI は、ともに 0.012 mg/kg 体重/日であることから、グループ ADI として、0.012 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品・飼料添加物の概要

1. 用途

モランテル：動物用医薬品、飼料添加物（抗寄生虫薬）

ピランテル：動物用医薬品（抗寄生虫薬）（参照1）

2. 有効成分の一般名

和名：モランテル

英名：Morantel

和名：ピランテル

英名：Pyrantel（参照 1、2）

3. 化学名

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

CAS (No. 20574-50-9)

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

CAS (No. 15686-83-6)（参照 1、2）

4. 分子量

モランテル：220.33

ピランテル：206.31（参照 1、2）

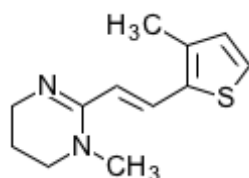
5. 分子式

モランテル：C₁₂H₁₆N₂S

ピランテル：C₁₁H₁₄N₂S（参照 1、2）

6. 構造式

モランテル：



(参考：使用される化合物の例)

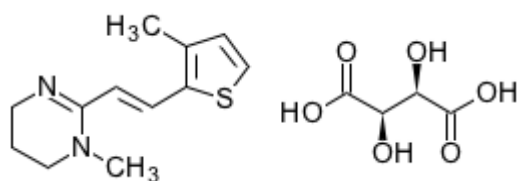
1. 酒石酸モランテル

CAS No. : 26155-31-7

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

分子量 : 370.42

構造式



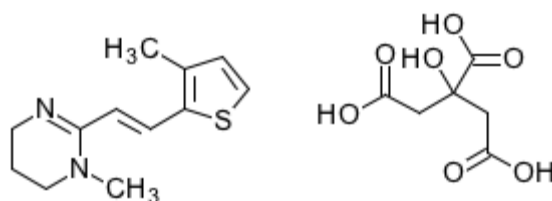
2. クエン酸モランテル

CAS No. : 69525-81-1

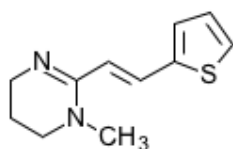
分子式 : $C_{12}H_{16}N_2S \cdot C_6H_8O_7$

分子量 : 412.46

構造式



ピランテル：



(参考：使用される化合物の例)

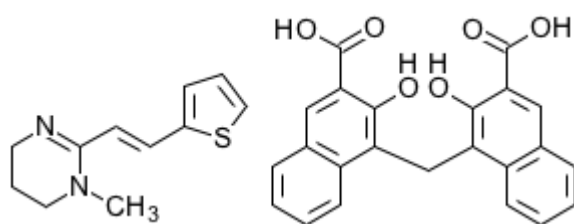
1. パモ酸ピランテル

CAS No. 22204-24-6

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

分子量 594.68

構造式



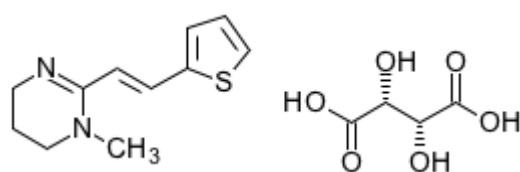
2. 酒石酸ピランテル

CAS No. 33401-94-4

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

分子量 356.39

構造式



(参照 1、2)

7. 使用目的及び使用状況

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

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

脊椎動物への毒性の作用機序としては、モランテル及びピランテルは共に、神経伝達を遮断すること、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。

家畜への用途では、モランテルについては、海外では、酒石酸モランテルが、牛、羊及び豚に対して用いられている。日本では、豚の回虫等の駆除を目的とした酒石酸モランテルが動物用医薬品として承認されており、クエン酸モランテルが飼料添加物に指定されている。ピランテルについては、難吸収性であるパモ酸ピランテルが馬の胃腸管内の円虫・線虫の駆虫薬として海外で使用されており、日本でも過去に同様の承認があった。クエン酸ピランテル又は酒石酸ピランテルは海外において、牛、豚、羊、山羊等の動物種の駆虫薬として用いられる場合がある。いずれも投与経路は経口である。

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

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

今回、モランテル及びピランテルの評価に当たっては、既存のモランテルの評価結果からモランテルが遺伝毒性を有しないこと及びモランテルの ADI を確認した上で、モランテル及びピランテルの体内動態、毒性、作用機序等の知見から、ピランテルの ADI の設定について検討した。さらに、モランテル及びピランテルの毒性学的性状及び残留物質検出のためのマーカー物質が共通していることを踏まえ、モランテル及びピランテルのグループ ADI の設定について検討した。

II. 安全性に係る知見の概要

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

各試験で用いられたモランテル及びピランテルとしての用量は、注釈がないものについては、参照した資料に記載された値を引用した。

代謝産物/分解物略称を別紙 1 及び検査値等略称を別紙 2 に示した。

1. 体内動態に関する知見

(1) モランテル

① 体内動態試験（マウス、吸収・排泄）

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

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

c. クエン酸モランテルの 3 回経口投与（モランテルとして 50 mg/kg 体重）後の血漿中の体内動態パラメータは、未変化体のモランテルの $C_{\max}$ は投与 1 時間後にみられ（1.06 $\mu\text{g/mL}$ ）、 $T_{1/2}$ は 1.7 時間であった。（参照 5）

② 体内動態試験（ラット、吸収・分布・代謝・排泄）

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

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

組織中濃度は投与 1 時間後に最高値を示すものが多く、投与 1 時間後における各組織の濃度は、肝臓 3.14*、腎臓 1.98、筋肉 0.39、脂肪 0.59、肺 19.67*、脾臓 1.99*、胃 2,630*、小腸 216 及び大腸 49.4* $\mu\text{g/g}$ であり（*は最高値を示す）、胃、小腸及び大腸において他の組織と比較し顕著に高い値がみられた。また、これらの消化管の内容物から多量のモランテルが回収された（胃内容物は 24,988 $\mu\text{g/g}$ 、小腸内容物は 2,725 $\mu\text{g/g}$ 及び大腸内容物は 614 $\mu\text{g/g}$ ）。投与 24 時間後には、胃、小腸及び大腸並びにそれ

らの内容物を除いて、いずれの組織においても検出限界以下となった。

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

③ 体内動態試験 (ラット及びイヌ、排泄)

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

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

④ 代謝試験 (ラット及びイヌ)²

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

血中濃度の測定結果を表 1 に示した。

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

¹ 原文まま。なお、原著文献によると、2-Thiophencarboxylic acid を参照物質として用いて同定したとされている。

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

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

動物種	放射標識	用量 (mg/kg 体重)	投与後時間(hr)					
			1	2	4	6	24	48
ラット	¹⁴ C	29.7	1.49	1.29	0.92	0.70	0.34	0.20
	³⁵ S	29.7	0.93	0.91	0.89	0.79	0.32	0.18
イヌ	¹⁴ C	11.9	2.79	3.25	2.14	1.46	0.36	0.26
	³⁵ S	11.9	0.43	0.69	2.51	3.02	0.79	0.70

尿中及び糞中排泄量の測定結果を表 2 に示した。

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

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

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

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

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

表 3 放射標識酒石酸モランテル投与後の各動物種の尿の加水分解後代謝産物

動物種	放射標識	投与量 (mg/kg 体重)	<i>N</i> -methyl-1,3-propanediamine* (代謝産物 A)		3-[3-methyl-2-thienyl]acrylic acid* (代謝産物 Bm)	
			尿中放射活性に占める割合 (%)	投与総放射活性に占める割合 (%)	尿中放射活性に占める割合 (%)	投与総放射活性に占める割合 (%)
ラット	¹⁴ C	29.7	86.2	12.0	—	—
	³⁵ S	29.7	—	—	17.9	2.5
イヌ	¹⁴ C	11.9	57.0	23.0	—	—
	³⁵ S	11.9	—	—	25.7	12.4

* 同位体逆希釈分析法による。

同位体逆希釈分析法による糞中（0～24 時間採取糞、イヌは 24～48 時間採取糞）の未変化体モランテル量の測定結果を表 4 に示した。

未変化体モランテルは、いずれの動物種の尿中においても主要な成分ではなかった。また、モランテルの代謝産物が糞中に排泄されることが示された。（参照 12）

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

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

* 同位体逆希釈分析法による

⑤ 比較代謝試験（マウス、ラット、イヌ、泌乳牛及び去勢雄牛）

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

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

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

10 mg/kg 体重) し、尿は全ての動物種から、血漿はラット及びイヌから、肝臓はラットからそれぞれ採取された。

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

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

⑥ 比較代謝試験 (マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊)

マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊を用いた比較代謝試験が実施された。

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

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

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

(2) ピランテル

① 体内動態試験 (ラット、パモ酸ピランテル)

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

血漿中総放射活性濃度は、投与 4 時間後に最高値 (ピランテルとして 0.2 $\mu\text{g eq/mL}$) を示し、投与 24 時間後に 0.02 $\mu\text{g eq/mL}$ に低下し、それ以降では検出されなくなった (検出限界 (LOD) : 0.01 $\mu\text{g eq/mL}$)。未変化体のピランテルは投与 4 時間後にの

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

み検出され、総放射活性の 10%を占めた。全ての投与放射活性は 48 時間以内に排泄され、6%が尿から、残りは糞から回収された。未変化体は、尿中放射活性の 5～10%、糞中放射活性の 50～70%を占めた。(参照 6)

② 体内動態試験（ラット、パモ酸ピランテル及び酒石酸ピランテル）

ラット（SD 系、雄 3～4 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル又は酒石酸ピランテルの経口投与による薬物動態試験が実施された。各投与群における投与量及び検査項目を表 5 に示した。

表 5 各投与群における投与量、投与回数及び検査項目

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

a：カッコ内はピランテルとしての用量

a. 血漿中濃度

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

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

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

n=3 ND：検出されず —：測定せず

<LOD：検出限界（0.5 µg/mL）未満

a：カッコ内はピランテルとしての用量

b. 分布

パモ酸ピランテルについては、第 6 群（4,000 mg/kg 体重の単回投与）の投与 1、4 及び 24 時間後では、血漿、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、脳、心臓及び肺において、ピランテルは検出されなかった。第 5 群（2,000 mg/kg 体重/日の 7 日間反復投与）

の最終投与 2 及び 24 時間後では、最終投与 2 時間後の肝臓、腎臓及び脾臓において、ピランテルが定量限界値未満で検出されたが、それ以外の試料からは検出限界未満であった。

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

c. 排泄

第 1、3、4 及び 6 群の尿、糞及び胆汁中のピランテルを比色法により測定した。排泄率を表 7 に示した。

比色法においては、4,000 mg/kg 体重/日投与群においても胆汁中に検出されなかったことから、胆汁中には代謝産物として排泄されているものと考えられた。（参照 14、15）

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

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

尿及び糞：n=3 胆汁：n=4 ND：検出せず

a：投与量に対する割合

b：括弧内はピランテルとしての用量

③ 体内動態試験（ラット及びイヌ、パモ酸ピランテル）

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

a. 血漿中濃度

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

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

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

n 数不明 ND：検出せず —：測定せず

b. 排泄

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

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

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

n 数不明 ND：検出せず —：報告なし

a：投与量に対する割合

④ 体内動態試験 (イヌ、パモ酸ピランテル)

イヌ (品種、性別及び匹数不明) に ^{14}C 標識パモ酸ピランテルを単回経口投与 (ピ

ランテルとして 8.7～10 mg/kg 体重) する、体内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、その後低下し、投与 24 時間後に 0.20 µg eq/mL となった。未変化体は総放射活性の 10%であった。

全ての投与放射活性は 96 時間以内に排泄され、15%が尿から、残りは糞から回収された。尿中放射活性の 80%は、7 種類の極性代謝産物であったが、その同定及び相対的割合は不明であった。未変化体の割合はラットと同様であった。(参照 6)

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

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

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

⑤ 体内動態試験(ヒト、パモ酸ピランテル)

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

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

尿中排泄率は 1～3%であった。糞中排泄率は、4 例が 60～65%であり、1 例は 93%であった。尿及び糞中に排泄されたピランテルの大部分は投与 48 時間後までに検出された。(参照 8、9、14、15)

⑥ 体内動態試験(ラット及びイヌ、酒石酸ピランテル)⁴

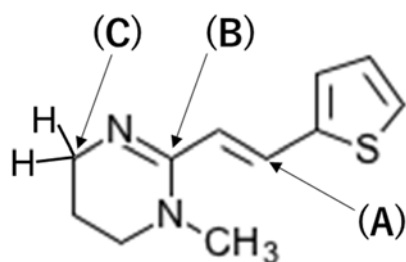
ラット及び、イヌ(系統又は品種、性別及び動物数不明)に、図 1 に示すとおり、¹⁴C で放射標識した 3 種類の酒石酸ピランテルを経口投与(14.5 mg/kg 体重(ピランテルとして 8.4 mg/kg 体重)する、体内動態試験が実施された。

結果を表 10～表 12 に示した。

前述のパモ酸ピランテルと比較し、水溶性が高い酒石酸ピランテルの経口投与試験

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

では薬剤が吸収された。酒石酸ピランテル投与後 96 時間までの尿における排泄率は、ラットで 9～10%、イヌでは、31～48%であった。イヌでは尿が吸収されたピランテルの主要な排泄経路であり、多様な尿中代謝産物がみられたが、代謝産物はいずれも同定されなかった。血中濃度の推移ではラットで投与 4 時間後には LOD となった。ピランテルの代謝には動物種差がみられ、糞中に検出される関連物質は、イヌでは未変化体、ラットでは未変化体及び数種の代謝産物であった。資料ではラットにみられる胆汁中の高い放射活性（23%）は、胆汁が主要な排泄経路であることを示唆しており、尿中への排泄率が極めて少ない理由と考察されている。



(A)～(C)が ^{14}C により標識されている

図 1 ピランテルの放射標識部位

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

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

n=1

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

動物種	標識部位	尿	糞	合計
ラット	(A)	9.7	86.2	95.9
	(C)	10.4	49.8	60.2
イヌ	(A)	48.7	41.3	90.0
	(B)	46.1	24.1	70.2
	(C)	31.0	36.7	67.7

a 24 時間で採取

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

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

n=1

組織中の分布の推移を表 13 に示した。

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

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

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

代謝試験の結果のうち、肝臓における代謝産物の割合を表 14 に示した。

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

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

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

表 14 放射標識ピランテル経口投与後の肝臓における残留物質の割合

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

a: 投与物質は標識部位 C

b: 投与物質は標識部位 B

c: 実施せず

⑦ 代謝試験（ラット等、酒石酸ピランテル及び塩酸ピランテル）

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

この結果から推定される代謝経路を図 2 に示した。（参照 14）

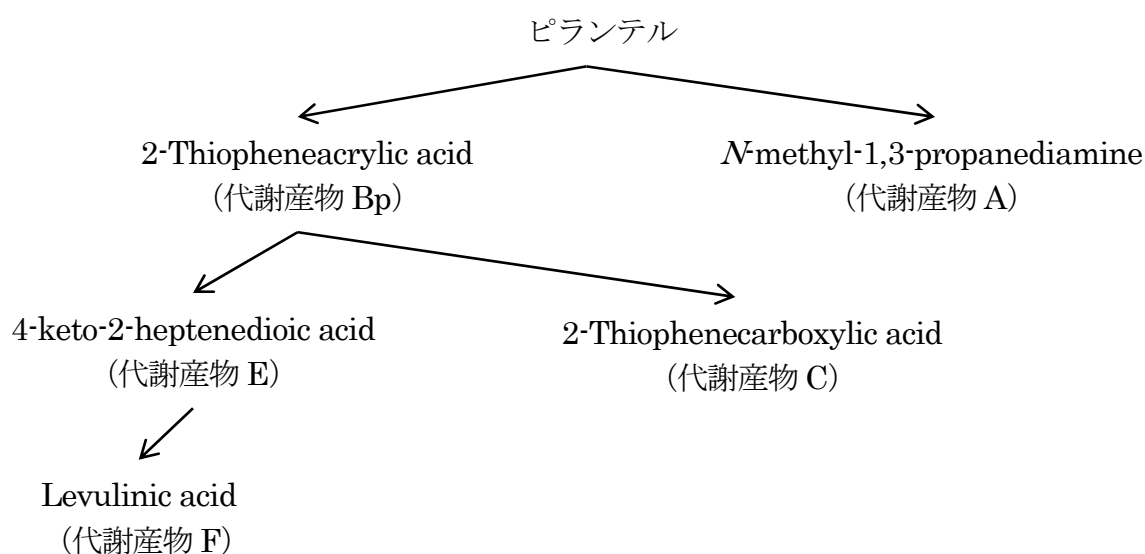


図 2 ピランテルの代謝経路

⑧ 代謝試験（ラット、パモ酸ピランテル及び酒石酸ピランテル）

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

パモ酸ピランテルの投与では、代謝産物と推定されるスポットが、糞及び尿の試料から 1～2 個検出されたが、胆汁からは検出されなかった。一方、酒石酸ピランテル

の投与では、糞、尿及び胆汁のいずれからもスポットが検出され、尿及び胆汁からは多く検出された。尿中代謝産物は、*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A)、2-Thiophenecarboxylic acid (代謝産物 C) 及び Levulinic acid (代謝産物 E) と同定された。(参照 14、15)

⑨ 比較代謝試験 (ラット、イヌ、牛及び羊)

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

2. 対象動物における残留に関する知見

(1) モランテル

① 薬物動態試験 (牛、排泄)

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

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

② 薬物動態試験 (豚、排泄)

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

③ 薬物動態試験 (羊、排泄)

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

④ 代謝試験 (牛、豚及び羊)⁵

牛、豚及び羊 (各 2 頭) を用い、動物種ごとに 1 頭には、ピリミジン環の炭素を標識した ^{14}C 標識酒石酸モランテルを、もう 1 頭には、チオフェン環の硫黄を標識した ^{35}S 標識酒石酸モランテルをそれぞれ単回経口投与 (5.9 mg/kg 体重) し、血中濃度並

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

びに尿及び糞中排泄量の測定を行い、尿中の代謝産物について TLC により調べた。

血中濃度の測定結果を表 15 に示した。

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

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

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

注：ラット及びイヌにおける結果を再掲する。

尿中及び糞中排泄量の測定結果を表 16 に示した。

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

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

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

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

結果を表 17 に示した。

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

表 17 放射標識酒石酸モランテル投与後の各動物種の尿の加水分解後代謝産物

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

* 同位体逆希釈分析法による。

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

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

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

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

* 同位体逆希釈分析法による

⑤ 代謝試験（牛）

子牛（雄）を用いた ¹⁴C 標識したテトラヒドロピリミジン環又は ³⁵S 標識したチオフェン環を有する酒石酸モランテルの単回経口投与（10 mg/kg 体重、モランテルとして 5.95 mg/kg 体重）による代謝試験が実施された。投与量の 74%が糞中に排泄され、1 日排泄量は投与 24～48 時間後に最大となった。糞中では、未変化体のモランテルが大部分であった。尿への排泄は、投与量の約 14%を占め、尿中には未変化体モランテルはみられなかった。加水分解後にチオフェンアクリル酸（モランテルの加水分解産物）として同定されたのは、尿の放射活性の 9%に過ぎないため、モランテルのチオ

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

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

⑥ 代謝試験 (イヌ、牛、豚及び羊)

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

⑦ 残留試験 (牛)

a. 放射標識モランテルを用いた試験

子牛 (5 頭) に ¹⁴C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 4、7、14 及び 28 日後の各組織における残留の結果を表 19 に示した。

可食組織の中で肝臓の残留が最も遅かったため、肝臓が標的組織として適切であると考えられた。(参照 13)

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

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

<LOQ : 定量限界 (0.01 mg/kg) 未満

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

肝臓中のモランテル関連の残留は、加水分解物である *N*-methyl-1,3-propanediamine として測定された。総残留に対するこの化合物の割合は、投与 7 日後で 59 (n=2)、14 日後で 54 (n=1) 及び 28 日後で 40% (n=2) であった。(参照 3、4、5)

乳牛 (ホルスタイン種、5 頭) に ³H 標識クエン酸モランテルが単回経口投与 (モ

ランテルとして 5 mg/kg 体重、ゼラチンカプセル入り) された。投与 4 日後では、肝臓中のモランテル総残留は、平均で 1,150 µg/kg であった。放射活性の約半量は抽出不能であった。しかし、この値を *N*-methyl-1,3-propanediamine 又は 3-(3-methyl-2-thienyl) acrylic acid へ変換されたモランテル関連残留の値と比較した知見がないため、これ以上の考察はされなかった。(参照 3、4、5)

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

平均放射性総残留は、投与 1 日後から 14 日後の間に筋肉中で 31 から 11 µg/kg まで、肝臓中で 3,008 から 412 µg/kg まで、腎臓中で 1,145 から 76 µg/kg まで及び脂肪中で 134 から 12 µg/kg まで減少した。

モランテルの残留マーカー : *N*-methyl-1,3-propanediamine が GC/MS で分析され、全ての可食組織について総残留に対するマーカーの比率が推定された。投与 4 日後の残留マーカーの最高濃度は、筋肉において 28 µg/kg で比率は 0.55、肝臓において 1,149 µg/kg で比率は 0.40 及び、腎臓において 195 µg/kg で比率は 0.35 であった。脂肪では、残留マーカーの濃度が定量限界未満であった。(参照 4、5)

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

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

牛 (5 頭/時点) に酒石酸モランテルの徐放性製剤を胃内にボーラス投与 (モランテルとして 12 g/ボーラス/頭) し、90 日間の残留試験が実施され、投与 1、15、30、45、60、75、90 及び 120 日後の *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) に変換したモランテルの残留分析が行われた。全期間を通じて、肝臓中の残留濃度はモランテルとして 150~300 µg/kg であった。投与 45 及び 90 日後の筋肉中の濃度は 100 µg/kg であり、腎臓では 200 µg/kg であった。(参照 3、4、5)

子牛 (2 頭/時点) に酒石酸モランテルの胃内ボーラス投与 (モランテルとして 12

⁶ 獣医療分野では、ボーラス投与とは主に反すう動物の第一胃に留める比較的大きい徐放性錠剤 (ボーラス剤) を投与することを意味する。

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

⑧ 残留試験(牛、乳汁)

a. 放射標識モランテルを用いた試験

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

結果を表20～表22に示した。

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

表20 泌乳牛における³H標識酒石酸モランテルの単回投与後の平均血漿中濃度

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

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

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

a: 朝夕2回/日で4日間実施された。

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

投与後時間(日)	1	2	3	4	合計
尿中排泄の割合(%)	8.6	5.8	1.9	0.8	17.0

乳牛(ホルスタイン種、5頭)に³H標識クエン酸モランテルを単回経口投与(モランテルとして5 mg/kg体重)し、乳汁中の残留試験が実施された。乳汁中の総放射活性濃度は、2回目の搾乳で最高値84 µg/kgに達し、その後減少して4回目の搾乳

乳では 49 µg/kg 及び 6 回目の搾乳では 19 µg/kg となった。*N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) に変換されたモランテル残留物も並行して減少した。総残留に対する *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) の割合は、全搾乳時の平均で約 35%であった。(参照 3、4、5)

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

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

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

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

⑨ 残留試験 (豚)

a. 放射標識モランテルを用いた試験

豚 (2~3 頭/群) に ¹⁴C 標識酒石酸モランテルを単回経口投与 (モランテルとして 8 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。投与 14 日後の可食組織中の総放射活性濃度は、筋肉で、モランテルとして 70 µg/kg、脂肪でモランテルとして 40 µg/kg、皮膚でモランテルとして 80 µg/kg、肝臓で、モランテルとして 405 µg/kg 及び腎臓でモランテルとして 160 µg/kg、モランテルとして 70、40、80、405 及び 160 µg/kg

であった。投与 21 日後では、肝臓 (70 µg/kg) を除く全ての可食組織において 40 µg/kg まで減少した。総残留に対する *N*-methyl-1,3-propanediamine (代謝産物 A) の比率は、肝臓でのみ推定され、投与 14 日後で 34~43%、21 日後で 36~50% 及び 28 日後で 55% であった。他の可食組織については、この比率に関する情報はなかった。(参照 3)

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

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

i. 40 日間混餌投与試験

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

残留分析の結果を表 23 に示した。

最終投与 0 日後では、全投与群の肝臓で残留が検出され、腎臓では 90 及び 150 mg/kg 飼料 投与群で検出された。筋肉及び皮下脂肪からは検出されなかった (検出限界 : 30 µg/kg)。最終投与 5 日後以降ではいずれの試料からも検出されなかった。(参照 12)

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

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

2 頭の分析値をそれぞれ上下 2 段に記載した (— : 分析なし)。

LOD : 30 µg/kg

ii. 90 日間混餌投与試験

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

残留分析の結果を表 24 に示した。

最終投与 0 日後では、全投与群の肝臓から残留が検出された。腎臓では 150 mg/kg 飼料 投与群で検出され、90 mg/kg 飼料 投与群でもわずかに検出された。筋肉及び皮下脂肪からは検出されなかった (検出限界 : 30 µg/kg)。最終投与 5 日後以降ではいずれの試料からも検出されなかった。(参照 12)

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

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

2 頭の分析値をそれぞれ上下 2 段に記載した (— : 分析なし)。

LOD : 30 µg/kg

iii. 91 日間混餌投与試験

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

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

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

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

組織	投与区分 (mg/kg 飼料)	投与中間 時点	最終投与後日数				
			0 日	1 日	3 日	5 日	7 日
肝臓	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	0.092	0.119	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	0.128	0.136	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	0.332	0.344	LOD	LOD	LOD	LOD
腎臓	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	0.064	0.041	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	0.294	0.116	LOD	LOD	LOD	LOD
筋肉	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	0.030	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
脂肪	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	0.039	LOD	LOD	LOD	LOD	LOD
小腸	0	LOD	LOD	—	—	—	—
	30	0.211	0.059	LOD	LOD	LOD	LOD
	90	0.265	0.274	LOD	LOD	LOD	LOD
	150	1.276	0.478	LOD	LOD	LOD	LOD

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

LOD：0.025 mg/kg

⑩ 残留試験（羊）

a. 放射標識モランテルを用いた試験

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

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

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

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

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

⑪ 残留試験 (羊、乳汁)

a. 放射標識モランテルを用いた試験

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

b. 非放射標識モランテルを用いた試験

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

⑫ モランテルの残留マーカについて

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

propanediamine (代謝産物 A) が、残留マーカースとして保持された。(参照 3、4、5)

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

(2) ピランテル

① 薬物動態 (豚、クエン酸ピランテル・パモ酸ピランテル)

豚 (交雑種(LWD)) ; 体重 45-50 kg, 4 頭/群) にピランテルを単回静脈内 (クエン酸ピランテル: 1 mg/kg 体重) 又は経口 (クエン酸ピランテル: 22 mg/kg 体重又はパモ酸ピランテル: 32.84 mg/kg 体重) 投与し、薬物動態試験を実施した。試験はクロスオーバー法により実施した。

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

結果を表 26 に示した。

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

(参照18)

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

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

平均値±SD (n=4)

PC : クエン酸ピランテル、PP : パモ酸ピランテル

po : 経口投与、iv : 静脈内投与

② 薬物動態試験 (馬、パモ酸ピランテル)

馬 (Welsh 種 (ポニー)、性別及び頭数不明) にパモ酸ピランテルを単回経口投与

(ピランテルとして 13.2 mg/kg 体重) した結果、投与 24 時間後の血漿中からは *N*-methyl-1,3-propanediamine⁷ (代謝産物 A) は検出されなかった (定量限界 (LOQ) : 50 ng/mL)。排泄比率に関する情報は得られなかった。(参照 6)

③ 薬物動態試験 (馬、パモ酸ピランテル)

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

結果を表 27 に示した。

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

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

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

n=8

a : 終末相の消失半減期

④ 薬物動態試験 (ロバ、パモ酸ピランテル)

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

結果を表 28 及び表 29 に示した。

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

⁷ EMEA 評価書 (参照 6) では “*N*-methyl-1,3-propanediamine” と記載されていたが、本評価書案においては “*N*-methyl-1,3-propanediamine” と記載した。

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

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

n=7

平均値±SD

a：終末相の消失半減期

b：同一カラム内有意差 (P<0.001)

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

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

n=7

平均値±SD

g 乾燥重量当たりの値

⑤ 薬物動態試験・残留試験（牛、羊及び豚、酒石酸ピランテル）⁸

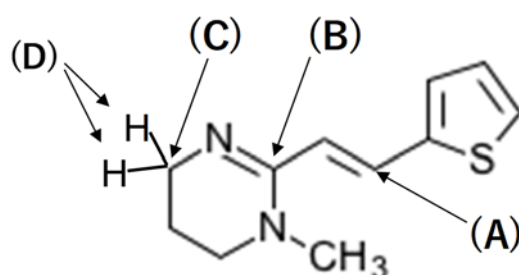
牛、羊及び豚（いずれも系統又は品種、性別及び動物数不明）に、図 3 に示すとおり(A)～(C)) に ¹⁴C で標識又は(D) に ³H で標識した 4 種類の酒石酸ピランテルを経口投与（豚：10 mg/kg 体重（ピランテルとして 5.8 mg/kg 体重）、その他動物種：14.5 mg/kg 体重（ピランテルとして 8.4 mg/kg 体重））する薬物動態試験及び残留試験が実施された。

薬物動態試験の結果として、牛、羊及び豚の血漿中の放射活性濃度を放射性標識ピランテル（標識部位：(A)）については表 30 に、放射性標識ピランテル（標識部位：(B)）については表 31 に、放射性標識ピランテル（標識部位：(C)）については表 32 に、放射性標識ピランテル（標識部位：(D)）については表 33 に示した。また、代謝及び排泄試験の結果について、尿及び糞への排泄率を表 34 に、尿中未変化体排泄率を表 35 に示した。

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

⁸ 本試験は、1. の⑥ 体内動態試験（ラット及びイヌ、酒石酸ピランテル）と並行して実施された

酒石酸ピランテル投与試験では投与後 96 時間までの尿における排泄率は、イヌでは 31～48%、牛では 9～23%、羊では 15～21% 及び豚では及び 30～36% と幅があり、ラットとは異なり、尿が主要な排泄経路であった。尿中代謝産物は多様であり、クロマトグラフィーにおけるパターンは各動物種とも同様であったが、代謝産物はいずれも同定されなかった。血中濃度の推移では、ピランテル代謝には動物種差がみられ、糞中に検出される関連物質は、イヌでは未変化体、ラットでは未変化体と数種の代謝産物であったが、羊及び牛ではシス・ピランテル、豚では未変化体はほとんどなく数種の代謝産物であった。子豚における糞中での代謝産物の検出結果は、他の動物種とは異なり未変化体ごく微量であることから、代謝活性が他の動物種よりも高いと考えられた。



(A)～(C)が ^{14}C により、(D)が ^3H により標識されている。

図 3 ピランテルの放射標識部位

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

動物種	最終投与後時間又は日数					
	1 時間	2 時間	4 時間	6 時間	1 日	2 日
牛	0.78	1.43	1.42	0.98	0.23	0.15
羊		0.07	0.13	0.21	0.34	
豚	1.30	1.90 ^a		1.20	0.31	0.25

n=1

a：投与後 3 時間の血漿中濃度

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

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

n=1

a：No.2 とは異なる動物の血漿中濃度

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

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

n=1

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

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

n=1

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

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

a 24 時間で採取

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

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

n=1

残留試験の結果として、組織中の残留濃度を表 36 に示した。

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

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

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

a: トリチウム水から組織中残留値が補正された。

肝臓の残留物質における代謝産物の割合を表 37 に示す。

肝臓に残留する代謝産物については、全ての対象動物種で、ラット及びイヌと同様に、テトラヒドロピリミジン環が比較的安定であることが示され、表 37 より残留放

射活性の約半分又はそれ以上が、*N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）骨格を含む物質に由来することが示唆され、分解過程の一部では、通常の生合成過程で見られる少数の炭素原子のみを含む中間体が生ずると考えられたと考察されている。また、³H 標識ピランテルを用いた試験では、トリチウムを含む水分子が生成され、これは、ピランテルの分解産物が組織構成成分に取り込まれることを示しているとしている。

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

表 37 放射標識ピランテル経口投与後の肝臓における残留物質の割合

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

a: 投与物質は、牛 : D、羊・豚 : C

b: 投与物質は、牛 : A

— : 実施せず

⑦ 残留試験（馬、パモ酸ピランテル）

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

全群のいずれの試料においても、ピランテルは検出されなかった。（参照 14）

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

投与 1 日後の濃度は、肝臓中で 1,050 ng eq/g 及び腎臓中で 175⁹ ng eq/g であった。筋肉では、LOQ（100 ng eq/g）未満であった。その後は、肝臓でのみ、投与 3 日後に 465 ng eq/g 及び投与 5 日後に 445 ng eq/g の残留が測定された。脂肪は、*N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）の測定のための抽出が困難なことから、測定され

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

なかった。(参照 6、14)

3. 遺伝毒性試験

(1) モランテル

モランテルの遺伝毒性に関する各種試験の結果を表 38 に示した。(参照 3、4、5、12、13)

表 38 モランテルの遺伝毒性試験結果

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

クエン酸モランテル又は酒石酸モランテルについて、*in vitro* 及び *ex vivo* の合計 5 試験並びに *in vivo* の 1 試験の遺伝毒性試験が実施された。いずれの試験も陰性であったが、EMEA は、*in vitro* 及び *ex vivo* の 4 試験（復帰突然変異試験、DNA 修復試験、染色体異常試験及び宿主経路試験）については、繰り返し実験の欠如、試験材料の保管に関する情報の欠如及び試験の一部における陽性対照の不備があることから、不十分な試験とし、*in vitro* のマウスリンフォーマ試験及び *in vivo* のマウス小核試験のみを適切な

試験とした。これらの結果から、EMEA は、モランテルは変異原性物質ではないと判断している。(参照 3、4、5、12)

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

(2) ピランテル

ピランテルの遺伝毒性試験の結果を表 39 及び表 40 に示した。

また、代謝産物の結果を表 41 及び表 42 に示した。

表 39 酒石酸ピランテルの遺伝毒性試験結果

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

表 40 パモ酸ピランテルの遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1538	5～50 mg/mL(± S9)	陰性	21
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538	0.75 ～ 7,500 µg/plate(±S9)	陰性	22
	Rec アッセイ	<i>B. subtilis</i>	詳細不明	陰性	23、24、 25
	遺伝子変異試験	<i>Saccharomyces cere- visiae</i>	0.01～0.04 mol/L	陰性	26

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

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA1950、TS24、 TA1537、TA1538、 TA1952、mutant hisG46	不明	陰性	27、28

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

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	SOS クロモ試験	<i>E. coli</i>	不明	陰性	29

ピランテルについては、パモ酸ピランテル及び酒石酸ピランテルは共に、*in vitro* の

細菌を用いた復帰突然変異試験では陰性である。適切な *in vivo* の試験については実施されていないが、パモ酸ピランテルを油剤としマウスの腹腔内に投与し、精子形態異常をみることで遺伝毒性について検討したとする報告がある（参照30）。しかしながら、本試験については、直接的又は間接的な精子への毒性をみていると考えられること、油剤を腹腔内に投与する試験であること等から、遺伝毒性を含め食品健康影響評価の検討に用いる試験としては適当ではないと考えられた。

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

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

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

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

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

表 43 パモ酸ピランテル/亜硝酸塩（酸性条件下）反応物の遺伝毒性試験結果

	検査項目	試験対象	用量	結果	参照
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1537、TA1538 <i>E.coli</i> WP2 trp/hcr trp	不明	陽性(亜硝酸塩あり)	23、24、25、
		<i>S. typhimurium</i> TA1535	100 mg/mL + 亜硝酸 Na 100 mg/mL (37°C、60 分)	陽性(亜硝酸塩あり) 陰性(亜硝酸塩なし)	31
<i>in vivo</i>	尿経由試験	マウス <i>S. typhimurium</i> TA1535	50 mg/kg 体重/日 及び 亜硝酸 Na 80 mg/kg 体重/日 (同時経口投与・3 日間)	陰性 ^a	32

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

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

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

なお、*N*-methyl-1,3-propanediamin (代謝産物 A) のニトロソ化合物に関する *in vitro* 復帰突然変異試験では、陽性の結果が得られている（参照 27）が、親化合物のピランテルがニトロソ化により陽性となっていることを踏まえると予想される結果であり、体内動態及び残留試験の結果を考慮しても、食品健康影響評価への影響はないものと考えられた。

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

4. 急性毒性試験

(1) モランテル

各種動物におけるモランテルの急性毒性試験の結果を表 44 に示した。(参照 3、4、5、12、13)

表 44 モランテルの急性毒性試験結果

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

a: モランテルとしての用量。ほかは投与物質の用量。

—: 記載なし

(2) ピランテル

急性毒性試験の結果を表 45 に示した。(参照 6、14)

表 45 ピランテルの急性毒性試験結果

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

—：記載なし

5. 亜急性毒性試験

(1) モランテル

① 1 か月間亜急性毒性試験（ラット、酒石酸モランテル、経口投与）

ラット（SD 系、SPF、雌雄各 12 匹/群（10 mg/kg 体重群のみ雌雄各 10 匹/群））を用いて、酒石酸モランテル 2 w/v% 水溶液を 1 か月間連続経口投与（0、10、20、50、100 又は 400 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、5.9、11.9、29.7、59.5 又は 237.9 mg/kg 体重/日¹⁰））する亜急性毒性試験が実施された。

400 mg/kg 体重/日投与群で雌雄各 10 例が死亡した。

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

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

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

尿検査は、投与期間中に 2 回実施され（分析期間：6～9 日（1 回目）、21～24 日（2

¹⁰ 酒石酸モランテル中のモランテルの存在比を 59.48%として食品安全委員会にて算出。

回目))、いずれの時点においても 50 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、尿量増加及び比重低下がみられた。尿糖、潜血反応及びタンパク反応は、いずれも陰性であり、ウロビリノーゲンの反応も正常であった。尿沈渣の顕微鏡所見では、各投与群ともに特に異常はみられなかった。

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

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

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

剖検では、投与に起因する異常な変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、対照群及び投与群とも共通して肺炎の症状がみられ、肺胞壁の肥厚、気管支上皮細胞の腫脹がみられ、気管支内腔に滲出液がみられた。また、気管支周囲のリンパ組織の増生がみられ、肺の辺縁部に無気肺様の所見がみられた。肝臓、脾臓、甲状腺及び小腸においても、両群で共通した所見がみられた (肝臓：肝細胞の混濁、限局性小細胞浸潤、クッパー星細胞の増殖、中心静脈のうっ血、脾臓：脾洞うっ血、甲状腺：機能亢進、小腸：粘膜固有層下部にリンパ組織増生像)。腎臓では、投与群で糸球体、尿細管間質のうっ血及び尿細管上皮の混濁がみられ、対照群では糸球体萎縮がみられた。また、両群で尿細管腔内にタンパク様沈着物がみられた。その他の臓器では、特記すべき所見はみられなかった。以上のように、対照群及び投与群ともに感染によると考えられる病理所見がみられ、諸臓器に機能亢進像が観察されたが、薬剤の投与に起因する変化はみられなかった。(参照 12)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、400 mg/kg 体重/日でみられた死亡所見に基づき、本試験の NOAEL を 100 mg/kg 体重/日 (モランテルとして 59.5 mg/kg 体重/日) と判断した。

② 12 週間亜急性毒性試験 (ラット、酒石酸モランテル、混餌投与)

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

れたため、低用量の試験 B が実施された。

試験 A でみられた毒性所見を表 46 に示した。

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

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

雄で出血がみられたが、血液凝固時間については、投与による影響はほとんどみられなかった。

病理組織学的検査では、毛細血管内皮に傷害はみられなかった。

試験 B では、肺炎等による 3 例の死亡例（対照群、20 mg/kg 体重/日+DECC 投与群、50 mg/kg 体重/日投与群各 1 例）を除いて、一般状態では、毒性徴候はみられなかった。病理組織学的検査では、全投与群の雄で濾胞の萎縮を伴う甲状腺の機能亢進がみられた（10 mg/kg 体重/日投与群で 3/10 例、20 mg/kg 体重/日投与群で 4/10 例、20 (+DECC) mg/kg 体重/日投与群で 1/9 例及び 50 mg/kg 体重/日投与群で 3/10 例、対照群では 0/10 例）が、用量相関性はなかった。試験 A で出血がみられた 50 mg/kg 体重/日投与群（試験 B の最高用量）では、出血はみられなかった。（参照 3、4、5、13、33）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、高用量の試験 A において 50 mg/kg 体重/日投与群で臓器出血がみられた所見に基づき、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日（モランテルとして 12 mg/kg 体重/日）と判断した。

③ 6 か月間亜急性毒性試験（ラット、クエン酸モランテル、混餌投与①）

ラット（SD 系、雌雄各 15 匹/群（32,000 mg/kg 飼料 投与群：雌雄各 10 匹/群））を用いたクエン酸モランテルの 6 か月間混餌投与（0、500、2,000、8,000 又は 32,000 mg/kg 飼料。モランテルとして 0、16、64.1、256.4 又は 1,025.7 mg/kg 体重/日¹¹。）による亜急性毒性試験が実施された。投与開始 26 週間後までのクエン酸モランテルの平均摂取量は、500 mg/kg 飼料 投与群の雄で 9.3 mg/匹/日、雌で 6.5 mg/匹/日、2,000 mg/kg 飼料 投与群の雄で 35.6 mg/匹/日、雌で 25.1 mg/匹/日又は 8,000 mg/kg 飼料投与群の雄で 136.2 mg/匹/日、雌で 91.5 mg/匹/日であった。投与開始 3 か月後の雌雄各 5 匹/群及び投与開始 6 か月後の生存例について各種検査を行った。

本試験でみられた毒性所見を表 47 に示した。

32,000 mg/kg 飼料 投与群では、雌雄ともにほとんど摂餌せず、投与開始 9 日後ま

¹¹ クエン酸モランテル中のモランテルの存在比を 53.42%とした上で、JECFA の換算式を用いて食品安全委員会にて算出。

でに全例死亡した。この群とペアード・コントロール群（雌雄各 10 匹、32,000 mg/kg 飼料投与群の摂餌量に合わせて給餌制限）との比較の結果、死因は摂餌低下によるもので、混餌飼料に対する摂餌忌避と考えられた。その他の群に死亡例はなかった。

2,000 mg/kg 飼料以下の投与群では、いずれも対照群との差はみられなかった。

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

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

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

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

食品安全委員会 肥料・飼料等専門調査会は、8,000 mg/kg 飼料投与群でみられた体重増加抑制の所見に基づき、本試験における NOAEL を 2,000 mg/kg 飼料（モランテルとして 64.1 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 47 亜急性毒性試験（ラット、クエン酸モランテル）における毒性所見

用量(クエン酸モランテル) mg/kg 飼料	雄	雌
32,000	死亡(摂餌忌避による)	死亡(摂餌忌避による)
8,000 以上	体重増加抑制	体重増加抑制
2,000 以下	所見なし	所見なし

④ 6 か月間亜急性毒性試験(ラット、酒石酸モランテル、混餌投与②)

ラット（SD 系、雌雄各 15 匹/群（27,500 mg/kg 飼料投与群：雌雄各 10 匹/群））を用いた酒石酸モランテルの 6 か月間混餌投与（0、400、1,700、6,900 又は 27,500 mg/kg 飼料（モランテルとして 14.3、60.7、246.2、981.4 mg/kg 体重¹²））による亜急性毒性試験が実施された。

本試験でみられた毒性所見を表 48 に示した。

血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では投与に起因する変化はみられなかった。剖検及び病理組織学的検査では、著変はみられなかった。

¹² 酒石酸モランテル中のモランテルの存在比を 59.48%とした上で、JECFA の換算式を用いて食品安全委員会にて算出。

1,700 mg/kg 飼料 以下の投与群では、投与に起因する変化はみられなかった。（参照34）

食品安全委員会 肥料・飼料等専門調査会は、6,900 mg/kg 飼料投与群でみられた体重増加抑制の所見に基づき、本試験における NOAEL を、酒石酸モランテルとして 1,700 mg/kg 飼料（雄：89.6 mg/kg 体重/日、雌：95.6 mg/kg 体重/日、モランテルとして 60.7 mg/kg 体重）と判断した。

表 48 亜急性毒性試験（ラット、酒石酸モランテル）における毒性所見

用量 mg/kg 飼料	雄	雌
27,500 以上	全例死亡 被毛粗剛、削瘦 諸臓器の萎縮	全例死亡 被毛粗剛、削瘦 諸臓器の萎縮
6,900 以上	摂餌量の減少、体重増加の抑制 諸臓器の絶対重量の減少及び相対重量の増加	摂餌量の減少、体重増加の抑制 諸臓器の絶対重量の減少及び相対重量の増加
1,700 以下	所見なし	所見なし

⑤ 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ、クエン酸モランテル、経口投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 匹/群）を用いたクエン酸モランテルの 6 か月間経口投与（5、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、2.7、5.3、10.7 又は 21.4 mg/kg 体重/日¹³）、対照として乳糖投与群（40 mg/kg 体重/日）を設定、ゼラチンカプセル入り、40 mg/kg 体重/日投与群及び対照群は 1 日 2 回に分与、その他の群は 1 日 1 回投与）による亜急性毒性試験が実施された。

本試験でみられた毒性所見を表 49 に示した。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

飼料摂取量では、投与に起因する影響は認められなかった。

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

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

剖検及び病理組織学的検査結果、臓器重量では、投与に起因する毒性所見はみられなかった。（参照 12）

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

¹³ クエン酸モランテル中のモランテルの存在比を 53.42%として食品安全委員会にて算出。

体重/日（モランテルとして 2.7 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 49 亜急性毒性試験（イヌ、クエン酸モランテル）における毒性所見

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

（２）ピランテル

① １か月間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル、混餌投与）①<参考資料¹⁴>

ラット（SD 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの 30 日間混餌投与（0、50、250 又は 500 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、17.3、86.7 又は 173.5 mg/kg 体重/日¹⁵））による亜急性毒性試験が実施された。

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

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

病理組織学検査では、50 mg/kg 体重/日投与群で、下垂体前葉の類洞に僅かな拡張がみられた（4/10 例、雌雄不明）が、それ以外の投与群では投与に関連する病理組織学的変化はみられなかった。（参照 14）

② １か月間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル、経口投与）②

ラット（SD 系、雌雄各 15 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（10w/v%水性懸濁液）の 1 か月間経口投与（0（精製水）、500、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、173.5、346.9 又は 1,040.7 mg/kg 体重/日¹⁶））による亜急性毒性試験が実施された。

120 例中 3 例が死亡したが、投与過誤によるものであった。

一般状態では、特記すべき変化はみられなかったが、投与する薬液量が多かったため、投与後に嘔吐を呈する例がみられた。

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

臓器重量でも、投与に起因する変化はみられなかった。

病理組織学的検査では、限局性肺炎（肺胞壁の肥厚、充血、気管支周囲リンパ組織の増生及び気腫）、がみられたが、両群間で発生頻度及び変化の程度に差はみられなかった。肝臓でクッパー細胞活性像及び肉芽腫様病巣がみられたが、感染を示唆するものと考え

¹⁴ 実施状況等詳細が不明であることから、参考資料とした。

¹⁵ パモ酸ピランテル中のピランテルの存在比を 34.69%として食品安全委員会にて算出。

¹⁶ パモ酸ピランテル中のピランテルの存在比を 34.69%として食品安全委員会にて算出。

られ、投与に起因する変化ではなかった。脾臓では投与群及び対照群ともに、うっ血がみられ、腎臓では両群ともに腎結石がみられたが、投与との関連はみられなかった。その他の臓器についても投与に起因する影響はみられなかった。(参照 14)

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、投与による毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 3,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 1,040.7 mg/kg 体重/日）と判断した。

③ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル、混餌投与）①

ラット（雌雄各 30 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの 13 週間混餌投与（0、100、300 又は 600 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、35、105 又は 210 mg/kg 体重/日¹⁷⁾）による亜急性毒性試験が実施された。

本試験の毒性所見を表 50 に示した。

各投与群における死亡数は、雌雄あわせて 0 mg/kg 体重/日投与群で 1 匹、100 mg/kg 体重/日投与群で 2 匹、300 mg/kg 体重/日投与群で 3 匹及び 600 mg/kg 体重/日投与群で 0 匹であった。

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

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

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

なお、本試験では、投与開始 2 又は 13 週間後に 600 mg/kg 体重/日投与群の血中ピランテル濃度が比色法により測定されたが、ピランテルは検出されなかった（LOD : 1 µg/mL）。(参照 6、14、16)

EMEA は、35 及び 105 mg/kg 体重/日投与群において、Cl⁻及び Glu に有意な低下がみられたが、最高用量の 208 mg/kg 体重/日投与群では、これらの影響は認められなかったとしている。しかしながら、208 mg/kg 体重/日投与群の血中にピランテルが検出されなかったことから、本試験から結論を導くことはできなかったと判断している。(参照 6)

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抑制がみられたことから、本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 105 mg/kg 体重/日）と判断した。

¹⁷ EMEA 評価書による算出。

表 50 亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル）における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見
600	体重増加抑制
300 以下	所見なし

④ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル、経口投与）②

ラット（SD 系、雌雄各 15 匹/群、剖検検索数は 10 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（10w/v%水性懸濁液）の 13 週間経口投与（0（精製水）、500、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、173.5、346.9 又は 1,040.7 mg/kg 体重/日¹⁸⁾）による亜急性毒性試験が実施された。投与は週 6 日行われた。

120 例中 13 例が死亡したが、投与過誤によるものとされた。

一般状態では、特記すべき変化はみられなかったが、投与薬液の容量が大きいことに起因すると考えられる嘔吐を呈する例が見られた。

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

摂餌量、尿検査、血液学的検査及び血液生化学検査では、投与に起因する所見はみられなかった。

試験実施者は、各種臓器及び組織の絶対及び相対重量の変化並びに軽度の組織所見は、対照群にもみられたことから、毒性学的意義に乏しく、投与に起因する変化とは考えられなかったとしている。（参照 14）

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、投与による毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量である 3,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 1,040.7 mg/kg 体重/日）と判断した。

⑤ 13 週間亜急性毒性試験（ラット、酒石酸ピランテル）①

ラット（雌雄各 25 匹/群）を用いて酒石酸ピランテルの 13 週間混餌投与（0、0.02、0.2、2 又は 20 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、0.012、0.12、1.2 又は 12 mg/kg 体重/日¹⁹⁾）による亜急性毒性試験が実施された。

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

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

血液生化学的検査では、投与開始 4 週間以内に軽度で用量依存的なアルカローシスが生じ、関連する生理的变化も生じたと考えられたが、これらの変化を論理的に説明するのは困難であった。尿検査では、雌で全投与群の pH 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-塩基平衡 (acid-base systems) の影響に関連したものと考えられたが、投与開始 13 週間後の低用量および中用量群

¹⁸ パモ酸ピランテル中のピランテルの存在比を 34.69%として食品安全委員会にて算出。

¹⁹ EMEA 評価書による算出。

におけるトランスアミナーゼ値の低下については毒性学的意義の説明は困難であった。

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

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シスがみられたが、肝臓及び腎臓の機能における毒性影響の徴候はみられなかった。(参照 6、14、16)

EMEA は、生化学的パラメータ (CO₂ 含量及び ALP) の変動に毒性学的意義はなく、ピランテルとして 12 mg/kg 体重/日まで有害影響はみられなかったと評価している。(参照 6)

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影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL を、最高用量の 20 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 12 mg/kg 体重/日) と判断した。

⑥ 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、酒石酸ピランテル、混餌投与) ②<参考資料²⁰>

ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験において、毒性所見がみられなかったことから、ラット (Wister 系、雌雄各 25 匹/群) を用いて酒石酸ピランテルの 13 週間混餌投与 (0 又は 200/400 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、115.8/231.6 mg/kg 体重/日²¹)) による亜急性毒性試験が実施された。投与群には、投与開始後 8 週間は 200 mg/kg 体重/日を投与し、残りの 5 週間は 400 mg/kg 体重/日を投与した。死亡例は全て投与開始 4 週間後までにみられたが (雌雄合計で投与群 : 5 例、対照群 : 7 例)、対照群と投与群との間に有意な差はなかった。

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

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

神経反射は正常で、眼科検査では異常はみられなかった。

投与開始 8 及び 13 週間後での尿検査では、毒性所見はみられなかった。

血液学的検査では、投与前及び投与開始 4 週間後で多くの動物が、ヘモバルトネラ様感染症の急性期の徴候を示した。

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

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。

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、

²⁰ 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。

²¹ 酒石酸ピランテル中のピランテルの存在比を 57.89%として食品安全委員会にて算出。

肝門脈域の円形細胞浸潤、甲状腺の微細変化及び散発的な腎障害が観察された。投与開始 4 週間後時点の検査では、投与群の 1 例に、心筋炎、肝細胞壊死、精巣萎縮や肺炎を含む多くの異常がみられたが、これはウイルス感染の結果であり、投与による影響ではないと考えられた。投与開始 13 週間後時点の検査では、投与群 20 例中 7 例の肝臓で、中間帯肝細胞の細胞質崩壊を伴う肥大がみられた。

臓器重量では、投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量が対照群に比べ有意に高かった。(参照 14、16)

⑦ 1 か月間亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル、経口投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの 1 か月間経口投与（0、50、250 又は 500 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、17.3、86.7 又は 173.5 mg/kg 体重/日²²）カプセル入り）による亜急性毒性試験が実施された。

本試験における毒性所見を表 51 に示した。(参照 14)

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

表 51 亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル）における毒性所見

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

⑧ 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル、経口投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 2 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの 13 週間経口投与（0、100、300 又は 600 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、35、105 又は 210 mg/kg 体重/日²³）、カプセル入り）による亜急性毒性試験が実施された。投与は週 5 日行われ、600 mg/kg 体重/日投与群については投与量を午前及び午後の 2 回に分割して投与した。

毒性所見を表 52 に示した。

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

²² パモ酸ピランテル中のピランテルの存在比を 34.69%として食品安全委員会にて算出。

²³ EMEA 評価書による算出。

本試験では、投与開始 2.5、4 及び 11.5 週間後に 600 mg/kg 体重/日投与群の血中ピランテル濃度が比色法により測定されたが、ピランテルは検出されなかった（LOD：1 µg/mL）。（参照 6、14、16）

EMA は、300 mg/kg 体重/日以上投与群で AST 及び ALT の上昇がみられたことから、NOEL を 100 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 35 mg/kg 体重/日）と設定した。（参照 6）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、300 mg/kg 体重/日以上投与群で AST 及び ALT の上昇並びにリンパ球数増加がみられたことから、本試験における NOAEL を 100 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 35 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 52 亜急性毒性試験（イヌ、パモ酸ピランテル）における毒性所見

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

⑨ 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル、経口投与）①

イヌ（ビーグル種、雌雄 4 匹/群）を用いた酒石酸ピランテルの 13 週間経口投与（0、0.02、0.2、2 又は 20 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、0.012、0.12、1.2 又は 12 mg/kg 体重/日²⁴）、ゼラチンカプセル入り）による亜急性毒性試験が実施された。

本試験の毒性所見を表 53 に示した。

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

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

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

心血管系のパラメータ及び血液学的検査並びに血液生化学検査には、投与に起因する変化はみられなかった。0.02 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で、投与開始 8 及び 13 週間後に WBC の上昇がみられたが、投与開始 13 週間後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判定された。

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。

病理解剖及び病理組織学的検査において、投与に起因する変化はみられなかった。（参照 6、14）

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

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

²⁴ EMA 評価書による算出。

異常（下痢及び軟便）がみられたことから、本試験の NOAEL を 2 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 1.2 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 53 亜急性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル）における毒性所見

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

⑩ 13 週間亜急性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル、経口投与）②<参考資料²⁵>

先に実施されたイヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験において、下痢、軟便以外の毒性影響がみられなかったことから、イヌ（ビーグル種、雌雄各 3 匹/群）を用いて酒石酸ピランテルの 13 週間経口投与（0、又は 50/75 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、28.9/43.4 mg/kg 体重/日²⁶）、カプセル入り）による亜急性毒性試験が実施された。投与は週 5 日行われ、投与量を午前及び午後の 2 回に分割して投与した。剖検及び病理組織学的検査は、投与開始 4 週間後（雌雄各 1 匹/群）及び 13 週間後（残りの動物）に実施された。

当初 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 例が呼吸及び心不全を呈して死亡したことから、4 週の検査後の 5 週間は 50 mg/kg 体重/日を投与した。その後、7 週時に 60 mg/kg 体重/日への増量を試みたが、虚脱や正向反射の部分的消失等の重篤な症状が再現したため、9 週以降 75 mg/kg 体重/日に徐々に増量し、最後の 3 週間はこの投与量を維持した。

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

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

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

病理組織学的検査では、13 週の投与群（3 例）に腎臓ヘンレ係蹄尿細管上皮の脂肪滴の蓄積を尿細管腎炎がみられた。（参照 14、16）

6. 慢性毒性及び発がん性試験

（1）モランテル

① 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、酒石酸モランテル、混餌投与）

ラット（CD 系、雌雄各 35～40 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの 2 年間混餌投与（0、2、20 又は 50 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、1.2、12 又は 30 mg/kg

²⁵ 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。

²⁶ 酒石酸ピランテル中のピランテルの存在比を 57.89%として食品安全委員会にて算出。

体重/日²⁷⁾)による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与開始 52 週間後に中間検査を行い、104 週間後に全ての生存ラットについて検査を行った。

死亡率については、投与開始 52 週間まで投与による影響はみられなかった。その後は、投与群の方が対照群に比べ生存率がやや高い傾向がみられ、とくに 50 mg/kg 体重/日投与群で顕著であった。

本試験でみられた毒性所見を表 54 に示した。

一般状態では、投与に起因する変化はみられなかった。

飲水量に、投与による影響はみられなかった。

体重増加量は、2 mg/kg 体重/日投与群の雌では対照群と同様であった。雄では投与による影響はみられなかった。

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

剖検では、死亡例並びに投与開始 52 及び 104 週間後に安楽死処置された動物のいずれにおいても投与に起因する変化はみられなかった。

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

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

EMEA は、モランテルの化学構造に structural alert がなく、変異原性を示す報告もないこと、また、腫瘍の発生率に用量相関性がないことから、更なる発がん性試験の必要はないとしている。（参照 3、4、5、13、33、35）

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

本試験において、投与に起因する腫瘍の発生はないと考えられた。

²⁷⁾ EMEA 評価書による算出。

表 54 慢性毒性試験（ラット、酒石酸モランテル）における毒性所見

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

② 2 年間慢性毒性試験（イヌ、酒石酸モランテル、経口投与）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4～5 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの 2 年間経口投与（0、2、10 又は 20 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、1.2、6 又は 12 mg/kg 体重/日²⁸）、ゼラチンカプセル入り）による慢性毒性試験が実施された。投与開始 1 年後に 10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各 1 頭が安楽死処置され検査された。

本試験においてみられた毒性所見を表 55 示した。

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

体重、摂餌量及び飲水量並びに眼検査では、投与に起因する影響はみられなかった。

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

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

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

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、10 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐がみられたことから、本試験における NOAEL を 2 mg/kg 体重/日（モランテルとして 1.2 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 55 慢性毒性試験（イヌ・酒石酸モランテル）における毒性所見

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

（2）ピランテル

① 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、酒石酸ピランテル、混餌投与）

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、3、30 又は 115 mg/kg 体重/日²⁹））による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。投与開始 26、52 及び 87

²⁸ EMEA 評価書による算出。

²⁹ EMEA 評価書による算出。

週間後に中間検査を行った。

本試験でみられた毒性所見を表 56 に示した。

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

血液生化学的検査は、実施されなかった。

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

EMEA は、体重増加抑制、貧血を示す血液学的検査値の変化及び臓器重量の変化に基づき、NOEL を 5 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 3 mg/kg 体重/日）と設定した。腫瘍発生率に用量相関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、本試験は発がん性の評価には不適當であると判断した。（参照 6）

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 3 mg/kg 体重/日）と判断した。本試験では、1 群当たりの動物数が少なく、死亡率が高かったことから、発がん性を評価することはできなかった。

表 56 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験の毒性所見（非腫瘍性病変）

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
200	- 全身状態の悪化(粗毛及び尾の汚れ)、体重増加量の減少、摂餌量の減少、飼料効率の低下 - 暗色尿	- 全身状態の悪化(粗毛、尾の汚れ、一過性の脱毛)、体重増加量の減少、摂餌量の減少、飼料効率の低下 - 暗色尿 - 脾臓の絶対及び相対重量の増加(52 週のみ) - Hb 減少(24 及び 52 週のみ)
50 以上	- 体重増加量の一過性の減少(試験開始 26 週間) - RBC 減少(24 週のみ) - Hb 減少(52 週のみ)	- 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	所見なし	所見なし

② 2 年間慢性毒性試験（イヌ、酒石酸ピランテル、経口投与）

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、3、15 又は 30 mg/kg 体重/日³⁰）、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

³⁰ EMEA 評価書による算出。

mg/kg 体重/日投与群で 1 頭の死亡がみられ、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。

本試験でみられた毒性所見を表 57 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。血液生化学検査では、血清 ALT の軽度な上昇、また肝臓重量について軽度な増加がみられたが、その他病理解剖及び病理組織学的検査では、投与に起因する異常はみられなかった。（参照 6、14、16）

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

（参照 6）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、25 mg/kg 体重/日以上投与群における肝臓重量及び血清 ALT の増加については、イヌでは個体差がみられること、病理所見において肝臓への影響がみられなかったことから毒性所見とはせず、25 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた一般状態への影響（嘔吐、流涎、瞬膜の弛緩等）に基づき、本試験の NOAEL を 5 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 3 mg/kg 体重/日）と判断した。

表 57 2 年間慢性毒性試験の毒性所見

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

③ ピランテルの発がん性試験について

EMA は、ラットを用いた試験のデータが不足していること及びイヌでは 2 年間の試験では発がん性を適正に評価できないことから、これらの試験からピランテルの発がん性を評価することは適当でないとしている（参照 6）。一方で、2019 年に EMA は、イヌ用のピランテル混合製剤（内部・外部抗寄生虫薬）の評価書におけるパモ酸ピランテルの発がん性試験に関し、ピランテルの発がん性を評価するために利用できないが、変異原性がないことから、発がん性に関する試験は必要ないと解釈している（参照 36）。

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、ピランテルの発がん性については、動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないこと、各種毒性試験において発がん性を懸念する知見が得られていないこと、類縁物質であるモランテルは発がん性を有しないと判断されること及び EMA において発がん性試験は必要ないとされていることから、食品健康影響評価において特に留意する必要はないものと判断した。

7. 生殖発生毒性試験

(1) モランテル

① 3世代繁殖毒性試験（ラット、酒石酸モランテル、混餌投与）＜参考資料³¹⁾＞

ラット（CD系、アルビノ、雄10匹/群、雌20匹/群）を用いた酒石酸モランテルの592日間混餌投与（0、1、2.5又は5 mg/kg 体重/日（モランテルとして0.6、1.5又は3 mg/kg 体重/日³²⁾）による3世代繁殖毒性試験が実施された。

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

児動物では、離乳前に死亡する例が投与量又は世代を問わず高値を示し、死亡率は対照群を含む各世代（F₁（A、B）、F₂（A、B）及びF₃（A、B））の平均値で22～78%であった。同様の変化は、他の薬剤（成長促進剤2剤、駆虫剤1剤）を用いて実施された3世代試験でも観察されている。これらの試験はいずれも粉末飼料を用いていることから、粉末飼料の使用により児動物の胃腸及び呼吸器系に変化が引き起こされた結果、感染などの環境要因に対する抵抗力が低下した可能性が高いと考えられた。

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

児死亡による児数減少に伴い児動物の成長指数、成育曲線及び哺育率の値に幅はみられたが、生存児には発達への影響はみられなかった。児動物の体重は、1、4又は21日齢における投与群と対照群の間に有意差はみられなかった。

新生児の形態については、5 mg/kg 体重/日投与群でも奇形はみられなかった。

親世代の成長には雌雄ともに投与に起因する影響はみられなかった。

EMEAは、本試験において、投与群と対照群の所見に差はみられなかったが、対照群を含め全ての群において児死亡率が高いことから周産期及び出生後の評価については注意を払うべきであると指摘している。（参照3、4、5、13、33）

② 発生毒性試験（マウス、酒石酸モランテル、混餌投与）＜参考データ³³⁾＞

妊娠マウス（COBS CD-1 ICR系、雌25匹/群）を用いた酒石酸モランテルの混餌投与（0、20、50又は100 mg/kg 体重/日（モランテルとして0、11.9、29.7又は59.5 mg/kg 体重/日³⁴⁾、妊娠6～13日）による発生毒性試験が実施された。妊娠18日に検査した。

母動物では、試験期間中に死亡例はみられず、一般状態についても異常はみられなかった。体重増加量では、対照群と投与群で統計的に有意な差がみられず、投与によ

³¹⁾ 本試験については、信頼性が疑われることから参考資料とした。

³²⁾ EMEA 評価書による算出。

³³⁾ 本試験では、交配期間又は輸送中の悪条件による全ての群での妊娠率の低下がみられており、試験遂行上の問題が懸念され、妥当性が疑われることから、参考資料とした。

³⁴⁾ 酒石酸モランテル中のモランテルの存在比を59.48%として食品安全委員会にて算出。

る影響はみられなかった。摂餌量では、投与群でわずかに増加がみられたが、統計的に有意な差はみられなかった。交配期間又は繁殖施設から試験施設への輸送期間に生じた悪条件により全ての群で妊娠率が低くなり（69%）、評価が可能であった妊娠動物数は少なくなった。

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

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

③ 発生毒性試験（マウス、酒石酸モランテル、経口投与）

妊娠マウス（COBS CD-1 ICR 系、26～27 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの経口投与（0、4、20 又は 100 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、2.4、11.9 又は 59.5 mg/kg 体重/日³⁵）、妊娠 6～14 日）による発生毒性試験が実施された。妊娠 17 日（午後）に検査した。

本試験でみられた毒性所見を表 58 に示した。

母動物では、死亡は、投与時の事故による 1 匹であった。一般状態では、投与による毒性影響はみられなかった。体重増加量及び妊娠率に投与による影響はみられなかった。胎児の死亡例は、各群ともに極めて少なく（各群 0～1 例）、死亡率は 0～0.49 % であった。1 腹当たりの生存胎児数は 100 mg/kg 体重/日でやや少なかったが、有意な差ではなかった。生存胎児の体重及び性比では、投与による影響はみられなかった。外表、内臓及び骨格検査では、投与に起因する異常はみられず、催奇形性はみられなかった。（参照 33）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、100 mg/kg 体重/日投与群で吸収胚率の上昇がみられたことから、本試験における NOAEL は 20 mg/kg 体重/日（モランテルとして 11.9 mg/kg 体重/日）と判断した。また、催奇形性は認められなかった。

表 58 発生毒性試験（マウス、酒石酸モランテル）における毒性所見

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

³⁵ 酒石酸モランテル中のモランテルの存在比を 59.48%として食品安全委員会にて算出。

④ 発生毒性試験（ラット、クエン酸モランテル）

ラット（SD 系、25～27 匹/群）を用いたクエン酸モランテル（10% Tween 80 液に懸濁）の妊娠 7～17 日の経口投与（0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、16、32.1、64.1 mg/kg 体重³⁶）、対照群の 10% Tween 80 液は 120 mg/kg 体重/日投与群と同量）による発生毒性試験が実施された。妊娠 20 日に検査した。

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

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

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

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

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

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

投与による化骨遅延はみられず、尾椎及び指趾骨の化骨数は、投与群の方が対照群より有意に多かった。このことは、投与群の平均胎児体重が対照群に比べてやや高値を示したことと関連していると考えられた。（参照 12）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与に起因する毒性影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL を最高用量の 120 mg/kg 体重/日（モランテルとして 64.1 mg/kg 体重/日）と判断した。また、催奇形性は認められなかった。

⑤ 発生毒性試験（ラット、酒石酸モランテル①）

妊娠ラット（SD 系、SPF、22～23 匹/群）を用いた酒石酸モランテル（精製水に溶解）の経口投与（0、5、25 又は 100 mg/kg 体重/日（モランテルとして 3、14.9、59.5 mg/kg 体重³⁷）、対照群：精製水）による発生毒性試験が実施された。母動物への投与を妊娠 6～14 日に行い、妊娠 21 日に各群 17～18 匹を検査した。残りの各群 5 匹は

³⁶ クエン酸モランテル中のモランテルの存在比を 53.42%として食品安全委員会にて算出。

³⁷ 酒石酸モランテル中のモランテルの存在比を 59.48%として食品安全委員会にて算出。

自然分娩させ離乳（3 週齢）まで哺育させた。

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

妊娠末期胎児では、胎児死亡率及び生存胎児体重に投与による影響はみられなかった。奇形（外表、内臓、骨格）は、いずれの群にもみられず、化骨進行度及び骨格変異については、尾椎及び踵骨の化骨数に群間で差がみられたが、わずかな変化であり投与に起因する影響とは考えられなかった。

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

（参照 12）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与に起因する毒性影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL は最高用量である 100 mg/kg 体重/日（モランテルとして 59.5 mg/kg 体重/日）と判断した。また、催奇形性は認められなかった。

⑥ 発生毒性試験（ラット、酒石酸モランテル②）＜参考資料^{38）}＞

妊娠ラット（SD、CD COBS 系、アルビノ、19～20 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの経口投与（0、10、50 又は 100 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、5.9、29.8 又は 59.5 mg/kg 体重/日^{39）}、妊娠 6～15 日）による発生毒性試験が実施され、妊娠 20 日に検査した。

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

一般状態では、対照群及び投与群ともに毒性徴候及び異常行動はみられなかった。

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

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

胎児の死亡は、50 mg/kg 体重/日投与群の 1 例（0.78%）のみで、他の群では死亡例はなかった。1 腹当たりの生存胎児数は、10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で少なかったが、統計的に有意な差はみられなかった。上記の着床数の減少の結果であった。

^{38）} 本試験については、輸送時間の延長によると考えられる妊娠率の低下がみられ、妥当性が疑われることから参考資料とした。

^{39）} 酒石酸モランテル中のモランテルの存在比を 59.48%として食品安全委員会にて算出。

生存胎児の体重及び性比では、投与による影響はみられなかった。

外表異常では、皮下血腫が対照群で 1 例、50 mg/kg 体重/日投与群で 2 例及び 100 mg/kg 体重/日投与群で 1 例みられ、50 mg/kg 体重/日投与群では弯曲尾（1 例）がみられた。内臓観察では、腎盂拡張が対照群並びに 10 及び 50 mg/kg 体重/日投与群で各 1 例、100 mg/kg 体重/日投与群で 4 例みられ、心血管奇形（肺動脈及び右心室の縮小、大動脈の拡張、心中隔欠損）が 50 mg/kg 体重/日投与群で 1 例及び 100 mg/kg 体重/日投与群で 2 例みられた。骨格観察では、対照群、50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群に骨化の遅延がみられた。（参照 13、33）

⑦ 発生毒性試験（ウサギ、酒石酸モランテル①）＜参考データ^{40）}＞

ウサギ（NZW 種、未経産、11～13 匹/群）を用いた酒石酸モランテルの経口投与（0、10、50 又は 100 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、5.9、29.8 又は 59.5 mg/kg 体重/日^{41）}、妊娠 6～18 日）による発生毒性試験が実施された。妊娠 28 日に検査した。

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

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

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

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

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

胎児の外表、内臓及び骨格検査では投与に起因する異常はみられなかった。（参照 13、33）

⑧ 発生毒性試験（ウサギ、クエン酸モランテル②）

妊娠ウサギ（日本白色種、9～11 匹/群）を用いたクエン酸モランテル（10% Tween 80 液に懸濁）の経口投与（0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日（モランテルとして 0、16、32 又は 64.1 mg/kg 体重^{42）}、対照群の 10% Tween 80 液は 120 mg/kg 体重/日投与群と同量）による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 6～18 日に行い、妊娠 30 日に検査した。

母動物では試験期間中に投与に起因する死亡及び流産はみられなかった。一般状態

^{40）} 本試験については、偶発的な騒音によると考えられる吸収胚率の増加が観察されており、妥当性が疑われることから、参考資料とした。

^{41）} 酒石酸モランテル中のモランテルの存在比を 59.48%として食品安全委員会にて算出。

^{42）} クエン酸モランテル中のモランテルの存在比を 53.42%として食品安全委員会にて算出。

では、120 mg/kg 体重/日投与群で投与直後に沈鬱がみられたことを除き特記すべき変化はみられなかった。体重増加抑制及び飼料摂取量減少の傾向が全投与群でみられたが、対照群との有意な差はなかった。剖検では投与群及び対照群ともに特記すべき変化はみられなかった。

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

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

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与に起因する毒性影響がみられなかったことから、本試験における NOAEL を最高用量である 120 mg/kg 体重/日 (モランテルとして 64.1 mg/kg 体重/日) と判断した。また、催奇形性は認められなかった。

(2) ピランテル

① 3 世代繁殖毒性試験 (ラット、酒石酸ピランテル、混餌投与) <参考資料⁴³⁾>

妊娠ラット (系統不明、20 匹/群) を用いた酒石酸ピランテルの混餌投与 (0、5 又は 50 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、3 又は 30 mg/kg 体重/日⁴⁴⁾) による 3 世代繁殖毒性試験が実施された。

受胎能、分娩及び哺育に対する毒性影響はみられなかった。

50 mg/kg 体重/日投与群の F_{2b}、5 mg/kg 体重/日以上投与群の F_{3a} 及び F_{3b} において、新生児死亡率には統計学的に有意な上昇がみられた。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 (F₃ の新生児死亡率) の有効性は低いと考えられた。

いずれの世代の児動物においても投与に起因する異常はみられず、催奇形性はなかった。(参照 6、16)

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

⁴³⁾ 本試験については、試験期間の後半でウイルス感染がみられたことから試験結果の評価が困難であることから、参考資料とした。

⁴⁴⁾ EMEA 評価書による算出。

で投与しても、繁殖能、妊娠期間及び同腹胎児数並びに奇形の発生に投与に起因する影響は認められなかったとしている。(参照 6)

② 1世代繁殖毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル、経口投与）

ラット（FDRL 系、雄 11 匹及び雌 22 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（賦形剤：0.5%CMC 溶液）の経口投与（0、25 又は 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、9 又は 90 mg/kg 体重/日⁴⁵⁾）による 1 世代繁殖毒性試験が実施された。投与期間は、雄では交配の 14 日前から交尾 13 日後まで、雌では交配の 14 日前から離乳時までであった。妊娠 13 日に雌の半数を帝王切開し、残りの半数は自然分娩させ、分娩 21 日後に剖検した。

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

自然分娩させた群では、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物が 1 例死亡したが、それ以外に死亡はなかった。母動物の哺乳不良による全児死亡例が、対照群で 3 例、25 mg/kg 体重/日投与群で 3 例及び 250 mg/kg 体重/日投与群で 2 例観察された。25 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例で児の喰殺がみられ、250 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例では死産（全胎児）がみられた。受胎率及び妊娠率は、全群で 90～100% であった。妊娠期間、生存児数（出生時及び 4 日齢）、出生時の死亡胎児数及び児体重（出生時及び 21 日齢）には、対照群と投与群の間に差はみられなかった。12 日及び 21 日齢の新生児生存率は、対照群及び 25 mg/kg 体重/日投与群で低値を示したが、250 mg/kg 体重/日投与群では高値であった。離乳時における母動物及び新生児の剖検では、投与による変化はみられなかった。(参照 14、6)

EMEA は、最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 90 mg/kg 体重/日）まで投与しても、繁殖能、妊娠期間、生存率及び哺育率に対照群との差は認められなかったとしている。(参照 6)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与による影響がみられなかったことから、母動物、胎児及児動物に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 90 mg/kg 体重/日）と判断した。

③ 周産期授乳期投与試験（ラット、パモ酸ピランテル、経口投与）

妊娠ラット（系統不明、20～22 匹/群）を用いたパモ酸ピランテルの経口投与（0、25 又は 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、9 又は 90 mg/kg 体重/日⁴⁶⁾）による周産期授乳期投与試験が実施された。投与期間は妊娠 14 日から分娩後 21 日（離乳時）までで、母動物並びに児動物への影響が調べられた。

母動物では、死亡例はなく、投与による影響はみられなかった。

児動物の死亡率は、哺育初期では投与群において対照群と比較して高値を示した（4

⁴⁵ EMEA 評価書による算出。

⁴⁶ EMEA 評価書による算出。

日齢：0 mg/kg 体重/日投与群で 0%、25 mg/kg 体重/日投与群で 1.5%及び 250mg/kg 体重/日投与群で 2.7%) が、後期には対照群との差はなかった（21 日齢：全群で 2.6～2.7%）。哺育期間中の一腹当たりの生存児数は、対照群と比較して投与群の方が多く（対照群：8.4～8.8 匹、投与群：9.0～9.8）、離乳時の体重も、高値を示した。

児動物観察では、250 mg/kg 体重/日投与群で肋軟骨と肋骨の癒合、胸骨分節の形態異常を示した児が各 1 例にみられたが、これらは自然発生性のもので、投与に起因する影響ではないと考えられた。対照群で、片側性眼球炎及び両側性後肢麻痺が各 1 例みられた。（参照 6）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与による影響が認められなかったことから、母動物及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 90 mg/kg 体重/日）と判断した。

④ 発生毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル、経口投与）①

ラット (Wistar 系、雌 20～21 匹/群) を用いてパモ酸ピランテル (賦形剤:cremophor EL) の経口投与 (0、25 又は 250 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、9 又は 90 mg/kg 体重/日⁴⁷⁾) する発生毒性試験が実施された。投与期間は妊娠 5 日から 15 日までで、母動物は妊娠 20 日に検査した。

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ついては、特に問題はみられなかった。

外表検査では、25 mg/kg 体重/日投与群の同腹児 2 例で臍帯ヘルニアがみられた。内臓検査では、25 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で心室中隔欠損がみられた。骨格検査では、250 mg/kg 体重/日投与群で第 3 及び第 4 胸椎椎骨の形態異常、第 4 胸椎椎骨のみの形態異常が各 1 例みられた。25 mg/kg 体重/日投与群の同腹児 5 例において、椎骨が小さく骨化遅延がみられた。（参照 14、6）

EMEA は、用量相関的な奇形発生は認められなかったとしている。（参照 6）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において、投与による影響が認められなかったことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 90 mg/kg 体重/日）と判断した。また、催奇形性は認められないと考えられた。

⑤ 発生毒性試験（ラット、パモ酸ピランテル、経口投与）②

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) の経口投与 (0 (精製水)、300、1,000 又は 3,000 mg/kg 体重/日 (ピランテルとして 0、104.1、346.9 又は 1,040.7 mg/kg 体重/日⁴⁸⁾) による発生毒性試験が実施された。投与は妊娠 9 日から 14 日までで、妊娠 21 日に各群 15～17 匹を検査した。残りの各群 5 匹は自然分娩させ、児動物を哺育、離乳時 (分娩 3 週間後) に検査に用いた。児動物は、6 週齢まで飼育して検査に用いた。

⁴⁷ EMEA 評価書による算出。

⁴⁸ パモ酸ピランテル中のピランテルの存在比を 34.69%として食品安全委員会にて算出。

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

胎児体重の有意な減少が全投与群にみられたが、差は僅かであり（0 mg/kg 体重/日投与群で 5.61 g、300 mg/kg 体重/日投与群で 5.43 g、1,000 mg/kg 体重/日投与群で 5.48 g 及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群で 5.47 g）、用量相関性もみられなかった。外表異常は、対照群（4 例）及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群（1 例）でみられた。対照群では欠指症、無腎症、腎形成不全及び曲尾が単独又は合併症としてみられたが、4 例中 3 例は同腹児であった。3,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例は曲尾であった。これらの奇形は自然発生的なものと考えられた。

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。母動物の着床数、出生率、児動物の生後 3 週間及び 6 週間生存率は、投与群と対照群の間に有意な差はみられなかった。

出生時並びに 3 及び 6 週齢時における外表検査では、全ての群の児動物に奇形はみられなかった。

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。

6 週齢時における剖検では、対照群を含め 224 例中 5 例に副脾がみられた（0 mg/kg 体重/日投与群に 1 例、300 mg/kg 体重/日投与群に 2 例、1,000 mg/kg 体重/日投与群に 1 例及び 3,000 mg/kg 体重/日投与群に 1 例）が、投与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 14）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において、投与による影響がみられなかったことから、母動物、胎児及び児動物に対する NOAEL を最高用量の 3,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 1,040.7 mg/kg 体重/日）と判断した。また、本試験において催奇形性は認められないと考えられた。

⑥ 発生毒性試験（ウサギ、パモ酸ピランテル、経口投与）①

妊娠ウサギ（New Zealand 系、13 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（賦形剤：cremophor EL）の経口投与（0、25 又は 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、9 又は 90 mg/kg 体重/日⁴⁹）による発生毒性試験が実施された。投与期間は妊娠 6 日から 18 日まで（EMEA 評価書では妊娠 7 日～17 日）であり、母動物を妊娠 28 日に検査した。

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ついては、特に問題はみられなかった。対照群と比較して吸収率が増加した（0 mg/kg 体重/日投与群で 3.6%、25 mg/kg 体重/日投与群で 8.5%及び 250 mg/kg 体重/日投与群で 12.6%）が、個体別データでは、各母動物により違いがみられた。結果を表 59 に示した。

外表検査及び内臓検査では、特に異常はみられなかった。骨格検査では、25 mg/kg

⁴⁹ EMEA 評価書による算出。

体重/日投与群の 2 例及び 250 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に胸骨分節の形態異常がみられたが、その発生率は低かった。(参照 14、6)

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

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、投与による影響がみられなかったことから、母動物に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 90 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、吸収胚が観察された腹数には顕著な差がないこと、250 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で吸収胚が増加していた以外は、1～2 の吸収胚数であったことを総合的に判断し、胎児に対しても投与による影響はみられなかったと考え、胎児に対する NOAEL を最高用量の 250 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 90 mg/kg 体重/日）と判断した。また、本試験において催奇形性は認められなかった。

表 59 ウサギを用いたパモ酸ピランテルの経口投与による発生毒性試験における妊娠末期の母動物の状態

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

a：母動物 1 例で 8 個の吸収胚がみられた。

⑦ 発生毒性試験（ウサギ、パモ酸ピランテル、経口投与）②

妊娠ウサギ（Japanese White、8～10 匹/群）を用いたパモ酸ピランテル（10w/v% 水性懸濁液）の経口投与（0（精製水）、100、300 又は 1,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 0、34.7、104.1 又は 346.9 mg/kg 体重/日⁵⁰））による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 8 日から 16 日まで行い、全例（死亡例及び流産例を除く。）を妊娠 29 日に検査した。

母動物では、300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例が妊娠 27 日に死亡した。100 mg/kg 体重/日投与群の 1 例（妊娠 24 日）、300 mg/kg 体重/日投与群の 1 例（妊娠 29 日）及

⁵⁰ パモ酸ピランテル中のピランテルの存在比を 34.69%として食品安全委員会にて算出。

び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 2 例（妊娠 25 及び 28 日）に流産がみられた。これらの死亡及び流産は、投与終了後 1 週間以上経過後に発生しており、投与による直接的な影響ではなく、投与に起因する便秘、下痢、体重減少等による衰弱が原因と考えられた。

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

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

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

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

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

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において、投与による影響がみられなかったことから、母動物及び胎児に対する NOAEL を最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日（ピランテルとして 346.9 mg/kg 体重/日）と判断した。本試験において催奇形性は認められないと考えられた。

8. 飼養試験

（1）モランテル

① 子豚（酒石酸モランテル、単回経口投与）

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

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

体重増加量は、投与前及び経時的に体重測定が行われ、異常はみられなかった。

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

② 子豚（酒石酸モランテル、単回混餌投与）

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

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

③ 子豚（酒石酸モランテル、10 日間混餌投与）

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

一般状態では、混餌飼料の最初の摂食時に薬物の苦みによると考えられる忌避がみられたが、2～3 分後には通常の摂食状態となり、その後の観察では異常な所見はみられなかった。体重増加量及び剖検においても、投与による影響はみられなかった。（参照 12）

④ 子豚（クエン酸モランテル、40 日間混餌投与）

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

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

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

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

⑤ 子豚（クエン酸モランテル、90 日間混餌投与）

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

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

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

剖検では、150 mg/kg 飼料 投与群の雄で、右の腎臓の背側に壊死がみられ、病理組織学的検査では、150 mg/kg 飼料 投与群の雌雄の腎臓で、糸球体及び尿細管内にタンパク質様硝子物が軽度に見られ、髄質に極めて軽度の円形細胞浸潤がみられたが、投与との関連は低いとされた。（（参照 12）

⑥ 繁殖雌豚（酒石酸モランテル、単回混餌投与）

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

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

⑦ 山羊（酒石酸モランテル、3 日間混餌投与）

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

⑧ 牛、豚及び羊（酒石酸モランテル、経口投与）

牛、豚及び羊を用いた酒石酸モランテルの経口投与による安全性試験が実施され、牛で推奨用量の 28 倍、豚で推奨用量の 6.5 倍及び羊で推奨用量の 28 倍まで耐容性がみられた。（参照 3、4、5）

（2）ピランテル

① 安全性試験（馬、パモ酸ピランテル、単回経口投与）

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

② 安全性・耐容試験（馬、パモ酸ピランテル、6 日間経口投与）

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

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

9. その他の試験

(1) *N*-methyl-1,3-propanediamin (代謝産物 A) の亜急性毒性試験 (参考資料⁵¹)

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

その結果、臓器の炎症、白血球数の増加等の刺激性に基づくと考えられる所見がみられた。血液生化学検査では、ALP 及び ALT は対照群と差はなく正常値であった。

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

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

ECHA に登録された関連文書 (ドシエ) では、これら 2 試験の結果より、関連物質 (butane-1,4-diamine) の亜急性毒性試験での結果 (NOAEL : 180 mg/kg 体重/日) を踏まえた上で、*N*-methyl-1,3-propanediamin (代謝産物 A) の NOAEL を 50 mg/kg 体重/日としている。(参照 28)

(2) 眼刺激性試験 (ウサギ、酒石酸モランテル)

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

いずれの被験溶液を用いた場合も、角膜及び虹彩には刺激による変化はみられなかった。結膜の観察では、点眼 1~4 時間後に軽微な結膜の充血、瞬膜の腫脹及び涙液の分泌亢進がみられたが、点眼 48~72 時間後には、点眼前の状態に回復した。結膜の変化は、液体製剤と水溶液でほとんど差がみられず、それぞれの 10 倍希釈液を用いた場合は、原液を用いた場合に比べ刺激性が軽度で回復までの期間も短かった。(参照 34)

(3) 皮膚刺激性試験 (ウサギ、酒石酸モランテル)

ウサギ (日本白色種、雄、6 匹) を用いて、酒石酸モランテルの皮膚に対する一次刺激試験が実施された。剪毛したウサギの背部皮膚 (2.5 cm × 2.5 cm) に、酒石酸モランテルの 12.5% 液体製剤 (0.5 mL) を 4 時間塗布した後、0.5、1.0、24、48 及び 72 時間後に皮膚を観察した。塗布部位の皮膚には紅斑、痂皮及び浮腫等の刺激性変化はみられなかった。(参照 34)

⁵¹ 本試験でみられる毒性所見は刺激性によるものと考えられる。また、本物質は残留検出時のサンプルの加水分解処理後のマーカー物質であること、畜産物中のモランテル及びピランテルの残留物は抱合体等として存在すると考えられること、さらにヒトへのばく露量は微量であり、本試験で設定された 100 mg/kg 体重以上の投与量での所見は、残留物の毒性評価としては適当とは言えないと考えられることから、参考資料とした。

(4) 皮膚感作性試験（モルモット、酒石酸モランテル）

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

誘発終了 24 時間後より軽度～中等度の紅斑、48 時間後には強度の紅斑が認められたことから、酒石酸モランテルは、皮膚にアレルギー反応を生ずる可能性が示された。（参照 34）

(5) モランテルを用いた薬理試験

① 一般状態への影響

i. 一般状態への影響（マウス、酒石酸モランテル、経口投与）

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

ii. 一般状態への影響（イヌ、酒石酸モランテル、経口投与）

イヌ（雑種、体重 6.1～9.1 kg、6 頭）に酒石酸モランテルを経口投与（25、50 又は 100 mg/kg 体重、カプセル入り）した。25 mg/kg 投与群（3 例）では、2 例に軽度の沈鬱がみられ、うち 1 例には嘔吐もみられた。

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

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

② 自発運動量への影響（マウス、酒石酸モランテル、経口投与）

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

③ 睡眠延長作用（マウス、酒石酸モランテル、経口投与）

マウス（雄、体重約 20 g、5～10 匹/群）に酒石酸モランテルを経口投与（50 又は 100 mg/kg 体重）し、投与 1 時間後に Hexobarbital を腹腔内注射（Na 塩、100 mg/kg）して、睡眠時間に及ぼす影響を調べた。両投与群ともに Hexobarbital 睡眠に対する影

響はみられなかった。(参照 12)

④ 体温への影響（マウス、酒石酸モランテル、経口投与）

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

⑤ 抗痙れん作用（マウス、酒石酸モランテル、経口投与）

マウス（雄、体重約 25 g、5～10 匹/群）に酒石酸モランテルを経口投与（50 又は 100 mg/kg 体重）し、投与 1 時間後に電撃ショックにより惹起される強直性痙れんの有無を調べた。両投与群ともに痙れんに対する防御作用はみられず、投与による影響はみられなかった。(参照 12)

⑥ 呼吸器系及び循環器系への影響（イヌ、酒石酸モランテル、静脈内投与）

麻酔下のイヌ（雑種、体重 6.8～16.8 kg、4 匹、ペントバルビタールナトリウム：30 mg/kg 静注）を用い、生理食塩液に溶解した酒石酸モランテルを静脈内投与（0.1、0.5 又は 1.0 mg/kg 体重）した。血圧は、投与により 87～104 mmHg の上昇がみられたが、この作用は一過性で、投与 5～10 分後には投与前の水準に復した。呼吸では、血圧の上昇に伴い、一過性の呼吸数の増加及び振幅の増大がみられた。同時に記録した心電図では、波形に異常はみられなかった。(参照 12)

⑦ 瞬膜の収縮への影響（ネコ、酒石酸モランテル、静脈内投与）

麻酔下のネコ（体重 2.0～3.1 kg、2 匹、 α -クロラロース：75 mg/kg 静注）を用い、生理食塩液に溶解した酒石酸モランテルを静脈内投与（0.2 mg/kg 体重）した。投与により一過性の血圧上昇及び瞬膜の収縮がみられた。これらの作用は、神経節遮断薬 C₆（5 mg/kg）の静脈内投与により抑制された。頸部交感神経節前線維の電気刺激による瞬膜の収縮並びにエピネフリン（3 μ g/kg 体重）の静脈内投与による血圧上昇及び瞬膜の収縮は、酒石酸モランテルの投与による影響を受けなかった。((参照 12)

⑧ 摘出心臓への作用（ウサギ、酒石酸モランテル、摘出臓器）

麻酔下のウサギ（雄、体重約 3.0 kg、ペントバルビタールナトリウム：30 mg/kg 静注）を開胸し、心臓を摘出してランゲンドルフ灌流心実験法による酒石酸モランテルの心臓灌流（注入量：20、200 又は 2,000 μ g）試験を行った。20 μ g の注入では、心収縮力が 36.5～75%減少し、灌流量は 32～40%減少した。拍動数は、13.2～38.8%増加した。これらの変化は、注入 3～5 分後には注入前の状態に回復した。(参照 12)

⑨ 摘出平滑筋臓器への作用

i. 摘出子宮の自動運動への影響（ラット、酒石酸モランテル、摘出臓器）

ラット（雌、体重約 200 g）の子宮を摘出し、その自動運動に対する酒石酸モランテル（ 10^{-6} 、 10^{-5} 又は 10^{-4} g/mL）の影響を調べた。 10^{-4} g/mL では、律動の不整及

び tonus の軽度の増大がみられた。10⁻⁶ 及び 10⁻⁵ g/mL では、いずれも影響はみられなかった。(参照 12)

ii. 摘出腸管への作用 (モルモット、酒石酸モランテル、摘出臓器)

モルモット (雄、体重 300~400 g) を一夜絶食させた後、回腸を摘出し、その酒石酸モランテル (10⁻⁷、10⁻⁶、10⁻⁵ 又は 10⁻⁴ g/mL) の作用を調べた。10⁻⁶ g/mL 以上の濃度での適用直後に、腸管の一過性収縮がみられた。酒石酸モランテル 10⁻⁶ g/mL による腸管の収縮は、ヘキサメトニウム 10⁻⁶ g/mL により約 54%が抑制され、5×10⁻⁶ g/mL では約 70%が抑制された。酒石酸モランテルの腸管収縮作用は、アトロピンによっても抑制され、抑制率は 2×10⁻⁸ g/mL で約 50%であり、5×10⁻⁸ g/mL では約 70%であった。(参照 12)

iii. 摘出腸管の自動運動への影響 (ウサギ、酒石酸モランテル、摘出臓器)

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

⑩ 尿量及び尿中電解質排泄に対する影響 (ラット、酒石酸モランテル、経口投与)

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

⑪ 神経・筋伝達に及ぼす影響 (ラット、酒石酸モランテル、静脈内投与)

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

(6) ヒトにおける臨床上の副作用に関する知見

① モランテル

モランテルは国内外でヒト用医薬品としての販売はない。

② ピランテル

EU では、ピランテルはヒト用の医薬品として 20 年以上⁵²にわたって使用されている。通常、10～20 mg/kg 体重/日のパモ酸ピランテルが 1～3 日間経口投与される。過剰投与によるヒトでの有害作用として胃腸障害、中枢神経系での影響及び皮膚反応がみられた。血清 AST 及び血清 ALT の上昇については、1.8%の患者にみられた。(参照 6)

日本においては、パモ酸ピランテルの錠剤を 10 mg/kg 体重で投与されたヒト 9,544 例中 372 例 (3.90%) で副作用がみられ、主なものは腹痛 (1.34%)、頭痛 (1.17%)、悪心・嘔吐 (1.16%) 等であった。(参照 8、9)

⁵² 1997 年時点の記載。2020 年現在もヒト用の医薬品として販売されている。

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. モランテル

(1) EMEA における評価

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

(2) FDA における評価

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

(3) オーストラリアにおける評価

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

2. ピランテル

(1) EMEA における評価

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

IV. 食品健康影響評価

1 モランテル

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

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

2 ピランテル

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

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

遺伝毒性試験では、*in vitro* で行われた試験はいずれも陰性であった。また、ピランテルの代謝産物である 2-Thiophene acrylic acid（代謝産物 Bp）については、SOS クロモ試験の結果が陰性であった。モランテル及びピランテルの主な代謝産物として共通する *N*-methyl-1,3-propanediamine（代謝産物 A）については、*in vitro* の復帰突然変異試験において陰性の結果が得られているものの、遺伝毒性に関する知見は限られている。しかしながら、構造及び体内動態が類似しているモランテルについては、先に述べたとおり、動物用医薬品又は飼料添加物として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと考えられる。

以上より、ピランテルは、動物用医薬品として適切に用いる限りにおいて、食品を介してヒトに特段問題となる遺伝毒性はないと考えられ、毒性評価において、閾値を設定

することは可能であると考えられた。なお、ヒトへの食品を介したピランテルに由来するニトロソ化合物の影響については、ピランテルが動物用医薬品として適切に使用された場合において無視できると考えられた。

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

各種毒性試験の結果から最も低い用量で見られた影響はイヌを用いた酒石酸ピランテル 13 週間亜急性毒性試験における下痢及び軟便であり、NOAEL は 1.2 mg/kg 体重/日であった。

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

3 モランテル及びピランテルのグループ ADI の設定

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

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

ピランテル・モランテルのグループ ADI 0.012 mg/kg 体重/日

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

表 60 モランテルの EMEA、FDA 及び食品安全委員会肥料飼料等専門調査会において
判断された NOAEL 等の比較

動物種	試験	投与量 (モランテルと して mg/kg 体 重/日) (投与方法等)	EMEA ^a	FDA ^a	食品安全委員会
			NOEL(モラン テルとして mg/kg 体重/日)	NOEL(モラン テルとして mg/kg 体重/日)	NOAEL(モランテルとし て mg/kg 体重/日)
マウス	発生毒 性	0、2.4、11.9、 59.5 ^b (酒石酸塩、経口 投与)			12 吸収胚率の上昇 催奇形性なし
ラット	1 か月 間亜急 性毒性	0、5.9、11.9、 29.7、59.5、 237.9 ^b (酒石酸塩、経口 投与)			59.5 死亡
	12 週 間亜急 性毒性 A	0、30、90、270 (酒石酸塩・混餌 投与)	2 試験の結果か ら、 12 貧血の徴候	— 種々の臓器で出 血性病変	2 試験の結果から、 12 臓器出血
	12 週 間亜急 性毒性 B	0、6、12、 12+DECC、30 (酒石酸塩・混餌 投与)		<6 Hb 上昇、甲状腺 機能亢進	
	6 か月 間亜急 性毒性	0、16、64.1、 256.4、1,025.7 ^b (クエン酸塩・混 餌投与)			64.1 体重増加抑制
	6 か月 間亜急 性毒性	14.3、60.7、 246.2、981.4 ^b (酒石酸塩・混餌 投与)			60.7 体重増加抑制
	2 年間 慢性毒 性 / 発 がん性 併合	0、1.2、12、30 (酒石酸塩・混餌 投与)	— 投与に起因する 腫瘍発生なし 心臓の絶対重量 減少(雌: 12、30 mg/kg 体重/日)	30 特記すべき変化 なし	1.2 体重増加抑制
	発生毒	0、15.9、31.8、	—		63.6

	性	63.6 ^b (クエン酸塩・経口投与)	母体毒性、胎児毒性、催奇形性なし		最高用量 催奇形性なし
	発生毒性	3、14.9、59.5 ^b (酒石酸塩・経口投与)	— 母体毒性、胎児毒性、催奇形性なし		59.5 最高用量 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、16、32、64.1 ^b (クエン酸塩、経口投与)	— 母体毒性、胎児毒性、催奇形性なし		64.1 最高用量 催奇形性なし
イヌ	6 か月間亜急性毒性	2.7、5.3、10.7、21.4 ^b (クエン酸塩、経口投与)			2.7 嘔吐、流涎等
	2 年間慢性毒性	0、1.2、6、12 (酒石酸塩・経口投与)	1.2 嘔吐	1.2 嘔吐、後肢協調運動障害、瞬膜弛緩	1.2 嘔吐
ADI(モランテルの試験に基づく)			0.012 mg/kg 体重/日 SF: 100	0.006 mg/kg 体重/日 SF: 1,000	0.012 mg/kg 体重/日 SF: 100
ADI 設定根拠資料			イヌ 2 年間慢性毒性試験 NOEL: 1.2 mg/kg 体重/日	ラット発生毒性試験 NOEL: 6 mg/kg 体重/日	イヌ 2 年間慢性毒性試験 ラット 2 年間慢性毒性試験 NOAEL: 1.2 mg/kg 体重/日
ADI			0.012 mg/kg 体重/日	0.006 mg/kg 体重/日 SF: 1,000	0.012 mg/kg 体重/日 (ピランテルとのグループ ADI として)

a: 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会において参考資料と判断した試験を除く

b: 食品安全委員会において算出

表 61 ピランテルの EMEA、FDA 及び食品安全委員会肥料飼料等専門調査会において
判断された NOAEL 等の比較

動物種	試験	投与量 (ピランテルとして mg/kg 体重/日) (投与方法等)	EMA ^a NOAEL (mg/kg 体重/日)	食品安全委員会 NOAEL (mg/kg 体重/日)
ラット	1 か月間亜急性毒性	0、173.5、346.9、1,040.7 ^b (パモ酸塩)		1,040.7 最高用量
	13 週間亜急性毒性	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。	105 最高用量
		0、173.5、346.9、1,0410.7 ^b (パモ酸塩、経口投与)		1,040.7
		0、0.012、0.12、1.2、12(酒石酸塩、混餌投与)	> 12	12 最高用量
	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 発がん性は評価できなかった。	3 体重増加の減少、RBC 減少 発がん性は評価できなかった
	1 世代繁殖毒性試験	0、9、90(パモ酸塩、経口投与：交配前～離乳)	— 影響なし。	90 最高用量 (母動物、胎児、児動物)
	周産期授乳期投与試験	0、9、90(パモ酸塩、経口投与：妊娠後期～離乳)	— 影響なし。	90 最高用量 (母動物、児動物)
	発生毒性	0、9、90(パモ酸塩)、経口投与)	— 母動物毒性、胎児毒性、催奇形性なし。	86.7 (母動物、胎児) 催奇形性なし
		0、104.1、346.9、1,040.7 ^b (パモ酸塩、経口投与)		1,040.7 最高用量 母動物、胎児、児動物) 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性	0、9、90(パモ酸塩、経口投与)	胚吸収率増加：母動物に対する NOEL の結論なし。 胎児毒性なし。	90 最高用量 (母動物、胎児) 催奇形性なし
		0、34.7、104.1、346.9 ^b (パモ酸塩)、経口投与)		346.9 (母動物、胎児) 催奇形性なし
イヌ	1 か月間亜急性毒性試験	0、17.3、86.7、173.5 ^b (パモ酸塩、経口投与)		17.3 下痢(LOAEL)

	13 週間亜急性毒性	0、35、105、210 (パモ酸塩、経口投与)	35 AST、ALT 上昇	35 AST、ALT 上昇、リンパ球増加症
		0、0.012、0.12、1.2、12(酒石酸塩、経口投与)	— 影響なし。	1.2 下痢、軟便
	2 年間慢性毒性	0、3、15、30(酒石酸塩、経口投与)	3 肝臓重量増加、ALT 上昇	3 嘔吐、流延、瞬膜弛緩
ADI(ピランテルの試験に基づく)			0.03 mg/kg 体重/日 NOEL: 3 SF: 100	0.012 mg/kg 体重/日 NOAEL:1.2 SF:100
ADI 設定根拠資料			ラットを用いた 93 週間慢性毒性/発がん性併合試験及びイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験	イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験
ADI			0.012 mg/kg 体重/日 (モランテルの ADI を採用)	0.012mg/kg 体重/日 (モランテルとのグループ ADI として)

a: 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会において参考資料と判断した試験を除く

b: 食品安全委員会において算出

—: NOEL の記載なし。

<別紙 1：代謝産物/分解物等略称>

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

注：加水分解等の全処理後、検出されるの物質名として記載

a：参照文献中、糞便中の代謝産物として、TLCにより 2-Thiophenecarboxylic acid を参照物質として用いて同定されたとされている。

<別紙 2：検査値等略称>

略称等	名称
Ach	Acetylcholine：アセチルコリン
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
ALP	Alkaline Phosphatase：アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
ALP	Alkaline Phosphatase：アルカリフォスファターゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [= glutamic oxaloacetic transaminase：グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	area under the blood concentration-time curve：血中薬物濃度－時間曲線下面積
AUMC	area under the moment curve：モーメント時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CMC	carboxymethyl cellulose：カルボキシメチルセルロース
CVMP	Committee for Medicinal Products for Veterinary Use：欧州医薬品（審査）庁動物用医薬品委員会
DECC	Diethylcarbamazine citrate：ジエチルカルバマジンクエン酸塩
ECHA	European Chemicals Agency：欧州科学機関
EFSA	European Food Safety Authority：欧州食品安全機関
EMA	European Medicines Agency：欧州医薬品庁（2004年に EMEA から改称）
EMEA	European Agency for the Evaluation of Medicinal Products：欧州医薬品審査庁（2004年に EMA に改称）
FDA	Food and Drug Administration：米国医薬品食品局
GC	gas chromatography：ガスクロマトグラフィー
GC/MS	gas chromatography - mass spectrometry：ガスクロマトグラフィー・質量分析
C _{max}	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
Glu	Glucose：グルコース（血糖）
Hb	hemoglobin：ヘモグロビン量（血色素量）
HPLC	high performance liquid chromatography：高速液体クロマトグラフィー
LC	liquid chromatography：液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	50% lethal dose：半数致死量
LOD	limit of detection：検出限界
LOQ	limit of quantitation：定量限界
LOAEL	Lowest observed adverse effect level：最小毒性量
NOAEL	No observable adverse effect level：無毒性量
NOEL	No observable effect level：無作用量

PLT	Platelet count : 血小板数測定
RBC	red blood cell : 赤血球
RI	radio isotope : ラジオアイソトープ法
$T_{1/2}$	half-life : 消失半減期
T.chol	total cholesterol : 総コレステロール
TLC	thin-layer chromatography : 薄層クロマトグラフィー
$T_{\max}$	maximum drug concentration time : 最高血 (漿) 中濃度到達時間
WBC	white blood cell : 白血球

<参照>

- 1 Marchiondo AA: Pyrantel Parasiticide Therapy in Humans and Domestic Animals. Academic Press Elsevier London UK 2016.
- 2 The Merck Index, 15th Edition, 2006
- 3 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MORANTEL, Summary Report (1), 1998
- 4 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MORANTEL, Summary Report (2), 2004
- 5 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, MORANTEL (Extension to all ruminants), Summary Report (3), 2005
- 6 EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products, PYRANTEL EMBONATE, Summary Report, 1997
- 7 農林水産省動物医薬品検査所ホームページ. 動物用医薬品等データベース.
- 8 佐藤製薬株式会社. 医薬品添付文書 “コンバントリン®ドライシロップ 100 mg”、2009 年 9 月改訂第 2 版
- 9 佐藤製薬株式会社. 医薬品添付文書 “コンバントリン®錠 100 mg”、2009 年 9 月改訂第 2 版
- 10 厚生労働省：食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 11 厚生労働省：暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について（平成 30 年 12 月 7 日付、薬生食基発 1207 第 4 号）
- 12 厚生労働省：残留基準見直し資料「モランテル」（非公表）
- 13 FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMRY FOR MORANTEL TARTRATE FEED PREMIX FOR CATTLE. NADA #92-444 , 1985
- 14 厚生労働省：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）（非公表）
- 15 木村義尚、久米求：Pyrantel Pamoate の吸収、分布、排泄および代謝. 応用薬理, 1971; 5(3): 347-58.
- 16 厚生労働省：ファイザー社資料 PYRANTEL PAMOATE MRL SUBMISSION TO CVMP, 1992（非公表）
- 17 Faulkner JK, Figdor SK, Monro AM, Schach von Wittenau M, Stopher DA, Wood BA: The comparative metabolism of pyrantel in five species. Journal of the science of food and agriculture, 1972; 23(1): 79-91.
- 18 Bjorn H, Hennessy DR, Friis C: The kinetic disposition of pyrantel citrate and pamoate and their efficacy against pyrantel-resistant oesophagostomum dentatum in pigs. Int J Parasitol., 1996; 26: 1375-80.
- 19 Gokbulut C , Nolan AM, McKellar QA: Pharmacokinetic disposition and faecal excretion of pyrantel embonate following oral administration in horses. J Vet Pharmacol Ther. 2001; 24(1): 77-9.
- 20 Gokbulut C, Aksit D, Smaldone G, Mariani U, Veneziano V: Plasma pharmacokinetics, faecal excretion and efficacy of pyrantel pamoate paste and granule formulations following per os administration in donkeys naturally infected with intestinal strongylidae. Veterinary Parasitology, 2014; 205: 186-92.
- 21 MacPhee DG and Podger DM: Mutagenicity tests on anthelmintics: Microsomal activation of vipryinium embonate to a mutagen. Mutation research 1977; 48: 307-12.

- 22 de Nava CC, Garcia JEL, Zapata AM and Martinez E: Mutagenicity of antiamebic and anthelmintic drugs in the *Salmoella typhimurium* microsomal test system. Mutation Research. 1983; 117:79-91.
- 23 国立遺伝研究所：国立遺伝研究所年報第 27 号、1977
- 24 Tutikawa K, Shimoi N and Yagi Y: Mutagenicity of the products generated by a reaction between chloroquine and nitrite. Mutation Research. 1978; 54: 230
- 25 土川 清、下井 信夫、八木 康興、影井 昇、横川 宗雄：抗寄生虫薬の DNA 損傷性について、第 45 回日本寄生虫学会大会講演要旨、1976; 20.
- 26 Henning UGG, Galindo-Prince OC, Cortinas de Nava C, Savage EA, von Borstel RC.: A comparison of the genetic activity of pyrvinium pamoate with that of several other anthelmintic drugs in *Saccharomyces cerevisiae*. Mutation Research 1987; 187: 79-89.
- 27 Murphey-Corb M , Kong HL, Murray ML: Mutagenic Activity From Nitrosation of Oligoamines. Environmental Mutagenesis. 1983; 5(1): 101-9.
- 28 ECHA : registration-dossier “3-aminopropylmethylanine” . <https://echa.europa.eu/registration-dossier/-/registered-dossier/20668/7/6/2> (2020 年 6 月 15 日確認)
- 29 Mosier PD, Jurs PC, Custer LL, Durham SK and Pearl GM: Predicting the genotoxicity of thiophene derivatives from molecular structure. Chem Res Toxicol. 2003; 16(6): 721-32.
- 30 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.
- 31 Arriaga Alba M, Espinosa J and Cortinas de Nava C: Mutagenicity of products generated by the reaction between several antiparasitic drugs and nitrite. Environ Mol Mutagen. 1988; 12(1): 65-73.
- 32 Arriaga Alba M, Aguirre JE, Ramírez J and Cortinas de Nava C: Mutagenicity of urine from mice exposed orally to nitrite and various aminated antiparasitic drugs. Environmental and Molecular Mutagenesis, 1989; 14(1): 13-9.
- 33 厚生労働省：ファイザー社資料「MORANTEL MRL SUBMISSION TO CVMP」、1992（非公表）
- 34 酒石酸モランテルの毒性試験の概要.日本農薬学会誌, 1992; 17: S323-5
- 35 JAPANESE PRIORITY LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR: MORANTEL. March 2010
- 36 EMA : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, CVMP assessment report for Simparica Trio (EMEA/V/C/004846/0000) 18 July 2019, EMA/413747/2019
- 37 Marchiondo AA, TerHune TN, Herrick RL.: Target animal safety and tolerance study of pyrantel pamoate paste (19.13% w/w pyrantel base) administered orally to horses. Vet Ther. 2005; 6(4): 311-24.
- 38 NTRL: Initial submission: Letter from Eastman Kodak Co to USEPA Regarding Basictoxicity of 3-methylaminopropylamine with Attachments and Cover Letter dated 9/4/92. OTS0555335. 1992.

モランテル及びピランテルに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年1月20日～令和3年2月18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
4. 頂いた意見・情報及び肥料・飼料等専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	肥料・飼料等専門調査会の回答
1	食の安全性を第一に、残留物質がこれだけでないことも考慮して、少しでもリスクを低減するために安全係数は100ではなく1,000にすべきではないでしょうか？残留物(農薬や飼料添加物、遺伝子組み換え品を含む)の複合影響までしっかり検証されているならいいですが、それを未だにやっていない現状では、安全係数で調整するしかないと考えられますが。	安全係数については、「飼料添加物に関する食品健康影響評価指針(平成30年9月25日食品安全委員会決定)」に基づき、安全係数を100とすることが妥当と判断しました。 食品安全委員会は、今回設定した許容一日摂取量(ADI)に基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保され则认为します。 複数の化合物へのばく露については、今回の評価では、代謝物が同一となるピランテル及びモランテルについてグループADIを設定し、それぞれ、単独でADIを設定するよりも、その合計値は低くなっております。 一方、現段階では、JECFA(FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議)やJMPR(FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議)において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。

※頂いたものをそのまま掲載しています。