府食第６４０号
平成２５年８月５日

厚生労働大臣
田村　憲久　殿

食品安全委員会
委員長　　熊谷　進

食品健康影響評価の結果の通知について

平成２２年３月１９日付け厚生労働省発食安０３１９第１０号をもって貴省から当委員会に意見を求められたモランテルに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成１５年法律第４８号）第２３条第２項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

モランテルの一日摂取許容量を 0.012 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品・飼料添加物評価書

モランテル

２０１３年８月

食品安全委員会

目　次

頁
○　審議の経緯 3
○　食品安全委員会委員名簿 3
○　食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 3
○　要　約 4

Ⅰ．評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要 5
１．用途 5
２．有効成分の一般名 5
３．化学名 5
４．分子式 5
５．分子量 5
６．構造式 5
７．使用目的及び使用状況等 5

Ⅱ．安全性に係る知見の概要 6
１．薬物動態試験 6
（１）薬物動態試験（マウス、吸収・排泄） 6
（２）薬物動態試験（ラット、吸収・分布・代謝・排泄） 6
（３）薬物動態試験（ラット及びイヌ、排泄） 7
（４）薬物動態試験（牛、排泄） 7
（５）薬物動態試験（豚、排泄） 7
（６）薬物動態試験（羊、排泄） 7
（７）代謝試験（ラット、イヌ、牛、豚及び羊） 8
（８）代謝試験（牛） 10
（９）代謝試験（マウス、ラット、イヌ、泌乳牛及び去勢雄牛） 11
（１０）代謝試験（マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊） 11
２．残留試験 12
（１）残留試験（牛） 12
（２）残留試験（牛、乳汁） 14
（３）残留試験（豚） 15
（４）残留試験（羊） 19
（５）残留試験（羊、乳汁） 20
（６）残留マーカーについて 20
３．遺伝毒性試験 21
４．急性毒性試験 22
５．亜急性毒性試験 23
（１）1 か月間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与） 23
（２）12 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与） 24
（３）6 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与①） 24
（４）6 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与②） 25
（５）6 か月間亜急性毒性試験（イヌ、強制経口投与） 26
６．慢性毒性及び発がん性試験 26

（１）2 年間慢性毒性試験（イヌ、経口投与） 26
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与） 27
７．生殖発生毒性試験 28
（１）3 世代生殖毒性試験（ラット、混餌投与）〈参考データ〉 28
（２）発生毒性試験（マウス、混餌投与）〈参考データ〉 29
（３）発生毒性試験（マウス、強制経口投与） 29
（４）発生毒性試験（ラット、強制経口投与①） 30
（５）発生毒性試験（ラット、強制経口投与②） 30
（６）発生毒性試験（ラット、強制経口投与③）〈参考データ〉 31
（７）発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与①）〈参考データ〉 32
（８）発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与②） 32
８．安全性試験 33
（１）対象動物を用いた安全性試験 33
（２）魚類に対する安全性試験 35
９．その他の試験 35
（１）眼刺激性試験（ウサギ） 35
（２）皮膚刺激性試験（ウサギ） 35
（３）皮膚感作性試験（モルモット） 36
１０．一般薬理試験 36
（１） 一般状態への影響 36
（２） 自発運動量への影響（マウス） 36
（３） 睡眠延長作用（マウス） 36
（４） 体温への影響（マウス） 37
（５） 抗痙れん作用（マウス） 37
（６） 呼吸器系及び循環器系への影響（イヌ） 37
（７） 瞬膜の収縮への影響（ネコ） 37
（８） 摘出心臓への作用（ウサギ） 37
（９） 摘出平滑筋臓器への作用 37
（１０） 尿量及び尿中電解質排泄に対する影響（ラット） 38
（１１） 神経・筋伝達に及ぼす影響 38

Ⅲ．食品健康影響評価 38
１．国際機関等における評価 38
（１）EMEA における評価 38
（２）FDA における評価 39
（３）オーストラリアにおける評価 39
２．食品健康影響評価について 39

・EMEA 及び FDA における各種試験の無毒性量等の比較 40
・別紙：検査値等略称 42
・参照 43

〈審議の経緯〉

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

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2011 年 1 月 6 日まで）	（2012 年 6 月 30 日まで）	（2012 年 7 月 1 日から）
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進 （委員長*）
見上 彪 （委員長代理*）	熊谷 進 （委員長代理*）	佐藤 洋 （委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康 （委員長代理*）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理*）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 洌子
村田 容常	村田 容常	村田 容常
* ：2009 年 7 月 9 日から	* ：2011 年 1 月 13 日から	* ：2012 年 7 月 2 日から

〈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）		（2011 年 10 月 1 日から）	
唐木 英明（座長）		唐木 英明 （座長）	
酒井 健夫（座長代理）		津田 修治 （座長代理）	
青木 宙	高橋 和彦	青木 宙	高橋 和彦
秋葉 征夫	舘田 一博	秋葉 征夫	舘田 一博
池 康嘉	津田 修治	池 康嘉	戸塚 恭一
今井 俊夫	戸塚 恭一	今井 俊夫	細川 正清
江馬 眞	細川 正清	江馬 眞	宮島 敦子
桑形 麻樹子	宮島 敦子	桑形 麻樹子	山中 典子
下位 香代子	元井 葭子	下位 香代子	吉田 敏則
高木 篤也	吉田 敏則		

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）について、EMEA の評価書、FDA の資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績は、薬物動態（マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊）、残留（牛、豚及び羊）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット及びイヌ）、亜急性毒性（ラット及びイヌ）、慢性毒性及び発がん性（イヌ及びラット）、生殖発生毒性（マウス、ラット及びウサギ）に関する試験等の成績である。

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、慢性毒性/発がん性併合試験で腫瘍発生率に明確な用量依存性の傾向が認められなかったこと及びそ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、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量（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、無毒性量（NOAEL）は 1.2 mg/kg 体重/日であった。ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、0.012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

Ⅰ．評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

１．用途

駆虫剤

２．有効成分の一般名

和名：モランテル

英名：Morantel

３．化学名

IUPAC

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

CAS (No. 20574-50-9)

英名：*(E)*-1,4,5,6-Tetrahydro-1-methyl-2-[2-(3-methyl-2-thienyl)ethenyl] pyrimidine

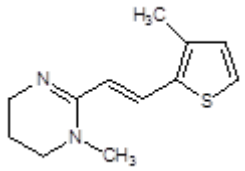
４．分子式

$C_{12}H_{16}N_2S$

５．分子量

220.3

６．構造式



（参照 2）

７．使用目的及び使用状況等

モランテルは、テトラヒドロピリミジン系駆虫薬で、構造上チオフェン環にメチル基を有する点で関連類似物質のピランテルと異なっている。円虫及び条虫に対して用いられる。

海外では、モランテルの酒石酸塩（以下「酒石酸モランテル」という。）が、泌乳牛及び非泌乳牛に、徐放ボーラス（11.8 g/頭）又は 6～7.5 mg/kg 体重の単回経口投与で用いられ、豚には、7.5 mg/kg 体重の単回投与で用いられる。羊では、クエン酸塩（以下「クエン酸モランテル」という。）が、5～6 mg/kg の単回投与量で用いられる。

モランテル及びその塩は、ヒト用医薬品としては使用されていない。（参照 3、4、5）

モランテルは、線虫類の筋細胞のアセチルコリン受容体にアゴニストとして作用する。アセチルコリン受容体の活性化により、寄生虫に持続性の痙れん性麻痺を引き起こし、その結果、寄生虫は宿主から駆除される。また、モランテルは、脊椎動物において神経伝達を遮断すること、ニコチン様の特性を有すること並びに自律神経節、副腎髄質及び呼吸組織における受容体でアセチルコリン様の作用を示すことが報告されている。(参照3、4、5)

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の経口投与剤が、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。

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

Ⅱ. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、EMEAの評価書、FDAの資料等を基に、モランテルの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験(マウス、吸収・排泄)

マウスを用いた ^{3}H 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 ^{3}H 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薬物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は、尿中では、投与量の2.6%であった。

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、投与1及び2時間後の平均血漿中濃度は、それぞれモランテル当量として4.8及び3.7 μg/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。

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)後では、未変化体のモランテルの血漿中 C_{max} は投与1時間後にみられ(1.06 μg/mL)、$T_{1/2}$ は1.7時間であった。(参照3、4、5)

(2) 薬物動態試験(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)による薬物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

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

ンテルの吸収、分布、代謝及び排泄について調べられた。

血中濃度は、投与 0.5 時間後に 0.4 μg/mL で、1 時間後に C_{max}（0.65 μg/mL）を示したが、4 時間後以降では検出限界以下となった。

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* μg/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認められた。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、小腸及び大腸内容物はそれぞれ 24,988、2,725 及び 614 μg/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 により、モランテル、*N*-methyl-1,3-propanediamine 及び thiophencarboxylic acid 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 及び thiophen 誘導体を生ずることが推定された。（参照 6）

（３）薬物動態試験（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）による薬物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）薬物動態試験（牛、排泄）

牛を用いた ^{3}H 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）

（５）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）

（６）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 及び 67%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。（参照 4、5）

（7）代謝試験（ラット、イヌ、牛、豚及び羊）

ラット、イヌ、牛、豚及び羊（各 2 匹(頭)）を用い、それぞれそのうちの各 1 匹(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 匹(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（ラット 29.7、イヌ 11.9、牛、豚及び羊 5.9 mg/kg 体重）し、血中濃度並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 1 に示した。用い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が、かなりの種差がみられ、ラットでは投与 1 時間後に C_{max} となったが、イヌ、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 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
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

尿中及び糞中排泄量の測定結果を表 2 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 倍多い値を示した。

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
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

TLC による尿中代謝物の検索では、^{14}C 及び ^{35}S 標識の代謝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。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 あるいはメチルチオフェンアクリル酸を定量した。

結果を表 3 に示した。モランテルは加水分解され、メチルチオフェンアクリル酸に転換されるので、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 も同様の指標であるが、全ての動物種においてメチルチオフェンアクリル酸量より多かった。動物種間で代謝産物に大きな差は認められず、チオフェン環及びピリミジン環由来の代謝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物

動物種	放射標識	投与量 (mg/kg 体重)	*N*-methyl-1,3-propane diamine*		メチルチオフェンアクリル酸*	
			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
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

* 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 6）

表 4　^{14}C 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
牛	5.9	61.2	51.5
豚	5.9	12.0	7.3
羊	5.9	55.5	22.7

* 同位体逆希釈分析法による

（８）代謝試験（牛）

子牛（雄）を用いた ^{14}C 標識したテトラヒドロピリミジン環又は ^{35}S 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認められなかった。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、^{35}S 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 ^{14}C 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、残留測定の基礎である。（参照 7）

（９）代謝試験（マウス、ラット、イヌ、泌乳牛及び去勢雄牛）

過去の放射標識試験の結果から、牛及び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ている。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 部分の分解という、2 つの競合する経路によるモランテルの生体内変化と関連している。

ヒトがモランテルを投与した動物の乳汁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物に暴露されることを明らかにするために比較代謝試験が実施された。

泌乳牛（5 頭）及び去勢雄牛（1 頭）に ^{3}H 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。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 ^{3}H 標識酒石酸モランテルを投与（マウス、ラット及びイヌに、それぞれ 50、10 及び 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物プロフィールの検査では、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 では、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 7）

（１０）代謝試験（マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊）

試験に用いられた全ての動物種（マウス、ラット、イヌ、牛、豚及び羊）において、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）で代謝される。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

謝物（4-ketohept-2-eneldioic acid、levulinic acid、4-ketopimelic acid 及びα-ketoglutaric acid）が生成される。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 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、これらの生体内変換により、*in vivo* 試験で既に同定されている 8 種類の代謝物が生成されることが確認された。（参照 3、4、5）

モランテルは、*in vivo* で大部分チオフェン環あるいはテトラヒドロピリミジン環を有する化合物に代謝される。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物が、約 50%含まれていた。モランテル及びその主な代謝物の総残留は、アルカリ加水分解により *N*-methyl-1,3-propanediamine に変換され、GC 又は LC で測定される。また、塩酸存在下では、3-(3-3-methyl-2-thienyl) acrylic acid に加水分解され、LC で測定される。（参照 3、4、5）

２．残留試験

（１）残留試験（牛）

① 放射標識モランテルを用いた試験

子牛（5 頭）に ^{14}C 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 5 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された。（参照 7）

表 5　酒石酸モランテルの残留試験結果（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	—	<0.01	<0.01	0.01
脂肪	—	0.02	<0.01	0.01

子牛（6～8 週齢、1～3 頭/群）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 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、脂肪及び筋肉でそれぞれ 60 μg/kg、20 μg/kg 及び定量限界（10 μg/kg）未満であった。肝臓については、投与 7、14 及び 28 日後の測定で、それぞれ 495、250 及び 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、14 及び 28 日後で、それぞれ 59（n=2）、54（n=1）及び 40%（n=2）であった。（参照 3、4、5）

乳牛（ホルスタイン種、5 頭）に ^{3}H 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）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-(3-3-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 ^{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 6 mg/kg 体重）し、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。

筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪中の平均放射性総残留は、投与 1 日後から 14 日後の間にそれぞれ 31 から 11 μg/kg、3,008 から 412 μg/kg、1,145 から 76 μg/kg 及び 134 から 12 μg/kg に減少した。

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 日後の筋肉、肝臓及び腎臓における残留マーカーの最高濃度は、それぞれ 28、1,149 及び 195 μg/kg で、比率は 0.55、0.40 及び 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を想定した複数回投与に続けて、^{14}C 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 回及び 39 回連続投与後で、それぞれ 371 及び 476 μg/kg であった。筋肉中では、それぞれ 26 及び 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、肝臓及び腎臓でそれぞれ 0.65、0.49 及び 0.33 と推定された。（参照 4、5）

② 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 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）を用いて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 g/ボーラス/頭）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-(3-3-methyl-2-thienyl) acrylic acid として

HPLC により定量された。投与 1 日後の筋肉、腎臓及び肝臓中の残留濃度は、モランテルとして 15、90 及び 390 μg/kg であった。その後、徐々に減少し、投与 7 日後では 15、40 及び 150 μg/kg となった。（参照 3、4、5）

（2）残留試験（牛、乳汁）

① 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 ^{3}H 標識酒石酸モランテルを単回投与（10 mg/kg 体重）し、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 を用いて残留マーカー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 6～8 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 ppm であった。（参照 7）

表 6　泌乳牛における ^{3}H 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（ppb）	12	96	170	122	103	58	38	27	24	20

表 7　泌乳牛における ^{3}H 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ー残留

投与後搾乳（回）a)	1	2	3	4	5	6	7	8
総残留（ppm）	0.032	0.084	0.071	0.049	0.029	0.019	0.014	0.011
マーカー残留（ppm）	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 8　泌乳牛への ^{3}H 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 ^{3}H 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 及び 6 回目の搾乳では、それぞれ 49 及び 19 μg/kg となった。*N*-methyl-1,3-propanediamine 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 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 ^{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 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 及び 6 回目の搾乳（投与 48 及び 72 時間後）では、それぞれ 34 及び 12 μg/kg であった。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、乳汁中の総残留に対するマーカー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、残留マーカーの最高濃度は 20 μg/kg で、マーカーの比率は 0.24 であった。（参照 4、5）

② 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 又は 3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid として算出された。投与後 2 回目の搾乳で、*N*-methyl-1,3-propanediamine 及び 3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid に変換された残留物の濃度が最高値を示し、それぞれ平均で 17 及び 2.7 μg/kg であった。4 回目の搾乳からは、平均濃度がそれぞれ 10 及び 1.6 μg/kg となった。この試験では、3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid に変換されたモランテル残留物の画分は、*N*-methyl-1,3-propanediamine 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ー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 又は 3-[3-methyl-2-thienyl] acrylic acid 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）

（3）残留試験（豚）

① 放射標識モランテルを用いた試験

豚（2～3 頭/群）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 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、脂肪、皮膚、肝臓及び腎臓で、それぞれモランテルとして 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 の比率は、肝臓でのみ推定され、投与 14、21 及び 28 日後でそれぞれ 34～43、36～50 及び 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 ^{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 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、皮膚、脂肪、肝臓及び腎臓で、それぞれモランテルとして 50、100、50、826 及び 150 μg/kg であった。肝臓では、総残留に対する *N*-methyl-1,3-propanediamine の比率が平均で 50%であった。（参照 3）

② 非放射標識モランテルを用いた試験

a. 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 150 ppm）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 により測定された。

残留分析の結果を表 9 に示した。最終投与後 0 日では、全投与群の肝臓で残留が検出され、腎臓では 90 及び 150 ppm 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）。最終投与後 5 日以降ではいずれの試料からも検出されなかった。（参照 6）

表 9　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	組織	最終投与後日数			
		0 日	5 日	7 日	14 日
30 ppm	肝臓	44	<30	<30	<30
		91	<30	<30	<30
	腎臓	<30	<30	<30	—
		<30	<30	<30	—
	筋肉	<30	<30	<30	—
		<30	<30	<30	—
	皮下脂肪	<30	<30	<30	—
		<30	<30	<30	—
90 ppm	肝臓	144	<30	<30	<30
		168	<30	<30	<30
	腎臓	55	<30	<30	—
		50	<30	<30	—
	筋肉	<30	<30	<30	—
		<30	<30	<30	—
	皮下脂肪	<30	<30	<30	—
		<30	<30	<30	—

150 ppm	肝臓	342 302	<30 <30	<30 <30	<30 <30
	腎臓	286 347	<30 <30	<30 <30	— —
	筋肉	<30 <30	<30 <30	<30 <30	— —
	皮下脂肪	<30 <30	<30 <30	<30 <30	— —

2 頭の分析値をそれぞれ上下 2 段に記載した（—：分析なし）。

検出限界：30 μg/kg

b. 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 ppm）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（対照群は最終投与後 0 日のみ）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 により測定された。

残留分析の結果を表 10 に示した。最終投与後 0 日では、全投与群の肝臓から残留が検出された。腎臓では 150 ppm 投与群で検出され、90 ppm 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）。最終投与後 5 日以降ではいずれの試料からも検出されなかった。（参照 6）

表 10　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	組織	最終投与後日数			
		0 日	5 日	7 日	14 日
30 ppm	肝臓	68 143	<30 <30	<30 <30	<30 <30
	腎臓	<30 <30	<30 <30	<30 <30	— —
	筋肉	<30 <30	<30 <30	<30 <30	— —
	皮下脂肪	<30 <30	<30 <30	<30 <30	— —

90 ppm	肝臓	182 163	<30 <30	<30 <30	— —
	腎臓	<30 39	<30 <30	<30 <30	— —
	筋肉	<30 <30	<30 <30	<30 <30	— —
	皮下脂肪	<30 <30	<30 <30	<30 <30	— —
150 ppm	肝臓	325 289	<30 <30	<30 <30	<30 <30
	腎臓	114 158	<30 <30	<30 <30	— —
	筋肉	<30 <30	<30 <30	<30 <30	— —
	皮下脂肪	<30 <30	<30 <30	<30 <30	— —

2 頭の分析値をそれぞれ上下 2 段に記載した（—：分析なし）。

検出限界：30 μg/kg

c. 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 ppm）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 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認められなかった。

残留分析の結果を表 11 に示した。肝臓及び小腸では、全投与群で中間殺時及び最終投与後 0 日に残留が検出されたが、最終投与後 1 日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 ppm 以上投与群で中間殺時及び最終投与後 0 日に検出されたが、最終投与後 1 日以降では検出されなかった。筋肉及び脂肪では、150 ppm 投与群の中間殺時に微量の検出がみられたが、最終投与後 0 日以降では検出されなかった。（参照 6）

表 11　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（ppm）	中間殺時	最終投与後日数				
			0 日	1 日	3 日	5 日	7 日
肝臓	0	<0.025	<0.025	—	—	—	—
	30	0.092	0.119	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	90	0.128	0.136	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	150	0.332	0.344	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
腎臓	0	<0.025	<0.025	—	—	—	—
	30	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	90	0.064	0.041	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	150	0.294	0.116	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
筋肉	0	<0.025	<0.025	—	—	—	—
	30	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	90	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	150	0.030	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
脂肪	0	<0.025	<0.025	—	—	—	—
	30	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	90	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	150	0.039	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
小腸	0	<0.025	<0.025	—	—	—	—
	30	0.211	0.059	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	90	0.265	0.274	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	150	1.276	0.478	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025

30 ppm 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

検出限界：0.025 mg/kg

（4）残留試験（羊）

① 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）し、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、腎臓、筋肉及び脂肪で、それぞれモランテルとして 1,130、190、20 及び 20 μg/kg であった。投与 14 日後の放射活性濃度は、肝臓（1,050 μg/kg）及び腎臓（80 μg/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 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）し、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。肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の平均放射性総残留は、投与 1 日後から 14 日後までの間にそれぞれ 5,869 から

671 μg/kg、1,434 から 96 μg/kg、97 から 19 μg/kg 及び 34 から 6 μg/kg に減少した。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 日後の肝臓、腎臓及び筋肉における残留マーカーの最高濃度は、それぞれ 1,234、263 及び 36 μg/kg で、その比率は 0.51、0.38 及び 1 であった。脂肪では、全ての時点で残留マーカーの濃度が定量限界未満であった。（参照 4、5）

② 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）し、残留試験が実施された。可食組織中の残留は、*N*-methyl-1,3-propadiamine として GC により測定された。投与 3 日後の肝臓、腎臓及び筋肉中の濃度は、それぞれモランテルとして 985、200 μg/kg 及び 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）

（５）残留試験（羊、乳汁）

① 放射標識モランテルを用いた試験

羊（8 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 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 54 μg/kg に達し、その後減少して 4 及び 6 回目の搾乳（投与 48 及び 72 時間後）では、それぞれ 28 及び 12 μg/kg であった。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、投与 24 時間後の乳汁中の総残留に対するマーカーの比率が推定された。乳汁中の残留マーカーの最高濃度は 38 μg/kg で、マーカーの比率は 0.44 であった。（参照 4、5）

② 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 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）

（６）残留マーカーについて

得られたデータから、モランテルの酸分解後に得られる 3-(3-3-methyl-2-thienyl) acrylic acid は速やかに代謝される化合物で、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ー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物、*N*-methyl-1,3-propanediamine の約 1/10 であることが示され、*N*-methyl-1,3-propanediamine が、残留マーカーとして保持された。（参照 3、4、5）

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-propanediamin 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、FDA では *N*-methyl-1,3-propanediamine が残留マーカーとして適切であるとしている。(参照 7)

３．遺伝毒性試験

モランテルの遺伝毒性に関する各種試験の結果を表 12 に示した。(参照 3、4、5、6、7)

表 12　モランテルの遺伝毒性試験結果

	試験	対象	用量	結果
in vitro	復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 *Escherichia coli* 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)	*Bacillus subtilis* 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)
ex vivo	宿主経由試験	*B. subtilis* 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
in vivo	小核試験	マウス骨髄細胞	クエン酸モランテル 2.8、25.5、50 mg/kg 体重 (モランテルとして)、経口投与	陰性

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

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*（5 試験）及び *in vivo*（1 試験）の変異原性試験が実施された。チャイニーズハムスター肺由来 V79 細胞を用

いた染色体異常試験では、分裂中期像が認められる最高濃度（2.0 mg/mL）で 1 つの分裂中期細胞中に多数のギャップがみられ、ギャップの総数が増加した。しかし、このような細胞を含めた染色体異常の出現頻度は 7%で、対照（4%）との差はわずかであった。染色体型交換はみられず、染色体数に異常はみられなかった。

EMEA は、*in vitro* 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由試験）については、繰り返し実験の欠如、試験材料の保管に関する情報の欠如及び試験の一部における陽性対照の不備があることから、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、6）

以上のことから、モランテルは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

4．急性毒性試験

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 13 に示した。（参照 3、4、5、6、7）

表 13　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値で表示

マウス及びラットの経口投与試験において、主要な毒性徴候は、呼吸器への影響、体温下降、運動失調、振戦及び痙れんであった。（参照 3、4、5）

５．亜急性毒性試験

（１）１か月間亜急性毒性試験（ラット、強制経口投与）

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 か月間連続強制経口投与（0、10、20、50、100 又は 400 mg/kg 体重/日、100 mg/kg 体重は通常使用量(モランテルとして 5～15 mg/kg 体重)の 11.9～4 倍に相当）し、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認められなかった。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、全般には鎮静状態を示し、100 mg/kg 体重/日以上投与群では投与直後に流涎がみられ、呼吸数が減少し粗大となり、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、投与直後に鎮静状態になり、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 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 の有意な低下が認められたが、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認められなかった。

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、管内に滲出液がみられた。また、気管支周囲のリンパ組織の増殖がみられ、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認められた（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殖像)。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、特記すべき所見は認められなかった。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認められ、諸臓器に機能亢進が観察されたが、投与に起因する異常な変化はみられなかった。(参照 6)

肝臓重量の増加を伴う血液生化学試験における肝臓への影響が、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められたことから、本試験の NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

（２）12 週間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与）

ラット（CFE Carworth 系、試験①：雌雄各 20 匹/群、試験②：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①：0、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②：0、10、20、20 +168 mg/kg 体重/日ジエチルカルバマジンクエン酸塩(DECC)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①の全投与群で毒性影響がみられたため、低用量の試験②が実施された。

試験①では、150 及び 450 mg/kg 体重/日投与群の死亡例が雄のみでみられ、それぞれ 6 及び 8 例であった。一般状態では、150 及び 450 mg/kg 体重/日投与群の雄で、投与 9 週間後に、陰茎からの出血と後肢麻痺がみられた。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、種々の臓器で用量依存的な出血症状がみられた。投与群の大部分の雄で出血がみられ、投与 12 週間後の 50 mg/kg 体重/日投与群の雄では、5 例中 4 例で出血が認められた。雌では、450 mg/kg 体重/日投与群で出血が認められた(1/5 例)。毛細血管内皮に障害は認められなかった。また、雄の 450 mg/kg 体重/日投与群で腎臓の遠位尿細管壊死がみられた（2/12 例)。

試験②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認められた（10、20、20 (+DECC) 及び 50 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 3/10、4/10、1/9 及び 3/10 例、対照群では 0/10 例）が、用量相関性はなかった。試験①で出血が認められた 50 mg/kg 体重/日投与群（試験②の最高用量）では、出血は認められなかった。(参照 3、4、5、7、8)

50 mg/kg 体重/日投与群で臓器出血がみられたことから、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日（モランテルとして 12 mg/kg 体重/日）と考えられた。

（３）6 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与①）

ラット（SD 系、雌雄各 15 匹/群(32,000 ppm 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 ppm）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、2,000 又は 8,000 ppm 投与群の雄でそれぞれ 9.3、35.6、136.2 mg/匹/日、雌ではそれぞれ 6.5、25.1、91.5 mg/匹/日であった。投与 3 か月後の雌雄各 5 匹/群及び投与 6 か月後の生存例について各種検査を行った。

32,000 ppm 投与群では、雌雄ともにほとんど摂餌せず、投与開始後 9 日までに全例死亡した。この群とペアード・コントロール群（雌雄各 10 匹、32,000 ppm 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。

8,000 ppm 投与群では、雌雄ともにわずかに体重増加抑制がみられたが、2,000 ppm 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 ppm 以下の投与群で実施され、投与に起因する変化は認められなかった。

剖検では、投与 3 及び 6 か月後のいずれの時点においても、8,000 ppm 以下の投与群では投与に起因する変化は認められなかった。32,000 ppm 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胃の腺胃部粘膜に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 3 及び 6 か月後のいずれの時点においても、8,000 ppm 投与群の雌雄で肝臓の相対重量の増加がみられた。投与 3 か月後の雄では、絶対重量の増加も認められた。その他の臓器では、特別な変化は認められなかった。

病理組織学的検査では、各投与群ともに投与 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認められなかった。重量増加が認められた肝臓においても肝細胞等には異常な変化は認められなかった。32,000 ppm 投与群の安楽死例では、各種器官・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 6）

8,000 ppm 投与群で体重増加抑制がみられたことから、この試験におけるクエン酸モランテルの NOAEL は、2,000 ppm と考えられた。

（4）6 か月間亜急性毒性試験（ラット、混餌投与②）

ラット（SD 系、雌雄各 15 匹/群(27,500 ppm 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 ppm）による亜急性毒性試験が実施された。

27,500 ppm 投与群では、被毛粗造、削痩、体重減少及び摂餌量の減少がみられ、投与 6 日後から 9 日後までに全例が死亡した。剖検では、全身性の消耗及び諸器官の萎縮性変化がみられた。

6,900 ppm 投与群では、投与初期に摂餌量の減少がみられ、体重増加の抑制がみられた。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認められなかった。臓器重量では、体重増加の抑制に伴い諸臓器の絶対重量の減少及び相対重量の増加がみられた。剖検及び病理組織学的検査では、著変は認められなかった。

1,700 ppm 以下の投与群では、投与に起因する変化は認められなかった。（参照 9）

6,900 ppm 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 は、酒石酸モランテルとして 1,700 ppm（雄：89.6 mg/kg 体重/日、雌：95.6 mg/kg 体重/日）と考えられた。

（５）6 か月間亜急性毒性試験（イヌ、強制経口投与）

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 か月間強制経口投与（5、10、20 又は 40 mg/kg 体重/日、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、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。

試験期間中に死亡例はみられなかった。

一般状態では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、雌雄ともに下痢、軟便、嘔吐又は流涎が認められた。下痢及び軟便は対照群でもみられたが、発生頻度は低かった。20 mg/kg 体重/日以上投与群では、発生頻度は低いが呼吸数の減少、呼吸の粗大及び瞬膜の弛緩がみられた。

体重は、20 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で、投与開始 11 週間以降に体重増加の抑制傾向がみられた。

飼料摂取量では、投与に起因する差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 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、臓器重量及び病理組織学的検査では、投与に起因する異常は認められなかった。（参照 6）

10 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐又は流涎等の影響がみられたことから、本試験における NOAEL はクエン酸モランテルとして 5 mg/kg 体重/日（モランテルとして 2.6 mg/kg 体重/日）と考えられた。

６．慢性毒性及び発がん性試験

（１）2 年間慢性毒性試験（イヌ、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、6.0 又は 12 mg/kg 体重/日)、ゼラチンカプセル）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 頭が中間殺された。

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

一般症状では、10 及び 20 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐がみられ、20 mg/kg 体重/日投与群では瞬膜の弛緩及び肢の協調運動障害がみられた。

体重、摂餌量及び飲水量の測定並びに眼検査では、投与に起因する毒性影響は認められなかった。

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認められなかった。

投与開始 1 年後の中間殺時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認められた。（参照 3、4、5、8、10）

10 mg/kg 体重/日投与群で嘔吐の症状がみられたことから、本試験における NOAEL は、2 mg/kg 体重/日（モランテルとして 1.2 mg/kg 体重/日）と考えられた。

（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、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 体重/日)）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 週間後に中間で安楽殺を行い、104 週間後に全ての生存ラットを安楽死処置した。

死亡率は、投与開始 52 週間まで投与による影響はみられなかった。その後の試験期間では、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、50 mg/kg 体重/日投与群で顕著であった。

一般状態では、投与に起因する異常はみられなかった。

摂餌量は、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で減少（対照群の 91 %）がみられた。飲水量では、投与による影響はみられなかった。食餌転換効率は、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で低下がみられた。

体重増加量は、50 mg/kg 体重/日投与群の雌で、投与開始時から対照群と比較して減少がみられ、摂餌量の減少及び食餌転換効率の低下との関連が示唆された。20 mg/kg 体重/日投与群の雌では、投与開始 1 年以降に体重増加量の減少がみられたが、2 mg/kg 体重/日投与群の雌ではみられず対照群と同様であった。雄では投与による影響は認められなかった。

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認められなかった。

剖検では、死亡例並びに投与 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認められなかった。死亡例の剖検では、全ての群に共通する主要な死亡原因として、慢性呼吸器疾患及び腎障害が示され、雌では乳腺及び下垂体の腫瘍が示された。腎障害の発生は加齢とともに増加した。

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認められた。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認められなかった。腫瘍発生については、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。乳腺線維腺腫が雄でわずかに

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は認められなかった。その他の腫瘍もみられたが、発生数が少なく自然発生の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、7、8、10）

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 は、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）と考えられた。

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。

7．生殖発生毒性試験

（1）3 世代生殖毒性試験（ラット、混餌投与）〈参考データ〉

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）による 3 世代生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 例でみられた。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、離乳前の動物で多数の死亡例がみられた。死亡率は対照群を含む各世代（F_1 (A、B)、F_2 (A、B) 及び F_3 (A、B)）の平均値で 22～78 %であった。死亡率は、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 世代試験で観察されたものと同様であった。この死亡例の原因に関する仮説のうち、最も可能性の高いものは、粉状飼料の摂餌により児動物の胃腸及び呼吸器系の変化が引き起こされた結果、感染のような環境要因に対する抵抗力が低下したことによると考えられた。

生殖能力については、雄ラットの 92 %が受胎能力を示し、雌ラットの 87 %が交尾し、この系統でみられる通常の値と同様であった。いずれの投与群及び世代にも生殖能力に対する影響はみられなかった。

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、生後 1、4 又は 21 日における投与群と対照群の間に有意差は認められなかった。

奇形については、夜間の分娩時に雌が異常な産児を喰殺した可能性があるが、新生児 4,437 匹が検査され、5 mg/kg 体重/日投与群でも催奇形性はみられなかった。

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。（参照 3、4、5、7、8、10）

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。しかしながら、対照群を含め全ての群において児死亡率が高い（約 50%）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 EMEA が指摘しており、本試験の妥当性が疑われる。

（２）発生毒性試験（マウス、混餌投与）〈参考データ〉

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、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、投与による影響は認められなかった。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。妊娠率は、全ての群で低かった（69 %）が、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るもので、投与に起因する影響とは考えられなかった。

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、投与による影響は認められなかった。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/日投与群では認められなかった。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 7、8）

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ることから、本試験の妥当性が疑われる。

（３）発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

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強制経口投与（0、4、20 又は 100 mg/kg 体重/日、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。

母動物では、死亡は、投与時の事故による 1 例であった。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認められなかった。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。吸収胚率は、100 mg/kg 体重/日投与群で対照群（4.8%）と比較して有意な増加（11.7 %）がみられた。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、統計的に有意な差ではなかった。生存胎児の体重及び性比では、投与による影響は認められなかった。外表、内臓及び骨格検査では、投与に起因する異常は認められず、催奇形性はみられなかった。（参照 8）

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 12 mg/kg 体重/日）と考えられた。催奇形性は認められなかった。

（４）発生毒性試験（ラット、強制経口投与①）

ラット（SD 系、SPF、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 日の強制経口投与（0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日、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認められず、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認められなかった。

着床所見では、1 腹当たりの黄体数、着床数及び生存胎児数並びに胎児死亡率に投与に起因する有意な差は認められなかった。

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 及び 120 mg/kg 体重/日投与群並びに対照群（それぞれ 1、3 及び 3 例）でみられたが、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（それぞれ 0.9、2.8 及び 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認められた。

化骨進行状態では、投与による化骨遅延は認められず、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 6）

投与に起因する毒性影響がみられなかったことから、NOAEL は最高用量の 120 mg/kg 体重/日（モランテルとして 60 mg/kg 体重/日）と考えられた。催奇形性は認められなかった。

（５）発生毒性試験（ラット、強制経口投与②）

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）の強制経口投与（0、5、25 又は 100 mg/kg 体重/日、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 匹は自然分娩させ離乳（生後 3 週）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、いずれの群にも認められず、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認められたが、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、生後 2 週まで群間で体重の差はなく、生後 3 週で対照群の体重が投与群より大きくなったが、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。出生率及び生後 3 週の哺育率には、群間の差はなく、生後 3 週における外表分化、聴覚及び行動についても全例に異常は認められなかった。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）が認め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 6）

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 60 mg/kg 体重/日）と考えられた。催奇形性は認められなかった。

（６）発生毒性試験（ラット、強制経口投与③）〈参考データ〉

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強制経口投与（0、10、50 又は 100 mg/kg 体重/日、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、全ての群で同様で、投与による影響はみられなかった。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が、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認められなかった。

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認められなかった。上記の着床数の減少の結果であった。

生存胎児の体重及び性比では、投与による影響は認められなかった。

外表異常では、対照群並びに 50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で皮下血腫がみられ（各群それぞれ 1、2 及び 1 例）、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、腎盂肥大が対照群並びに 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萎縮、大動脈の拡張、心中隔欠損）が 50 及び 100 mg/kg 体重/日投与群で、それぞれ 1 及び 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 7、8）

本試験においては、輸送時間の延長によると考えられる妊娠率の低下が 10 mg/kg 体重/日投与群でみられており、試験遂行上の問題が懸念されることから、本試験の妥当性が疑われる。

（7）発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与①）〈参考データ〉

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強制経口投与（0、10、50 又は 100 mg/kg 体重/日、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認められなかった。

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、投与による影響は認められなかった。

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、投与による影響は認められなかった。

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認められなかった。（参照 7、8）

本試験で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、試験遂行上の問題が懸念されることから、本試験の妥当性が疑われる。

（8）発生毒性試験（ウサギ、強制経口投与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）の強制経口投与（0、30、60 又は 120 mg/kg 体重/日、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認められなかった。一般状態では、120 mg/kg 体重/日投与群で投与直後に鎮静状態がみられたことを除き特記すべき変化は認められなかった。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認められなかった。

帝王切開所見では、1 腹当たりの黄体数が、各投与群（10.6～10.8）ともに対照群（12.1）に比べてやや少なかったが、有意な差は認められなかった。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認められなかった。

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。化骨進行状態では、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 6）

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 120 mg/kg 体重/日（モランテルとして 60 mg/kg 体重/日）と考えられた。催奇形性は認められなかった。

８．安全性試験

（１）対象動物を用いた安全性試験

① 子豚（単回強制経口投与）

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）の単回強制経口投与（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、異常は認められなかった。

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、全頭ともに異常は認められなかった。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 6）

② 子豚（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、33 又は 165 mg/kg 体重、通常最高投与量のそれぞれ 0、2.2 及び 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認められなかった。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認められなかった。（参照 6）

③ 子豚（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、投与による影響は認められなかった。（参照 6）

④ 子豚（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 ppm）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 ppm 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認められなかった。

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認められなかった。（参照 6）

⑤ 子豚（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 ppm）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 ppm 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認められなかった。

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認められなかった。

剖検では、150 ppm 投与群の雄で、右の腎臓の背部に壊死がみられ、病理組織学的検査では、150 ppm 投与群の雌雄の腎臓で、糸球体及び尿細管にタンパク様物が軽度に認められ、髄質に極めて軽度の円形細胞の浸潤が認められたが、投与との関連は低いとされた。（参照 6）

⑥ 繁殖雌豚（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)）し、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 6)

⑦ 山羊（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 11)

⑧ 牛、豚及び羊（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、それぞれ推奨用量の 28、6.5 及び 28 倍まで耐容性が認められた。(参照 3、4、5)

（２）魚類に対する安全性試験

こい（0 年魚、平均体重：1.67 kg、230 尾(10 尾/群)）を用いて、クエン酸モランテルの薬液（0～560 ppm）中での耐久性が調べられた。TLm（半数生存限界濃度；Median Tolerance Limit）値は、24、48 及び 72 時間でそれぞれ 428.3、425.0 及び 423.3 ppm であった。(参照 6)

９．その他の試験

（１）眼刺激性試験（ウサギ）

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）し、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性変化は認められなかった。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認められたが、点眼 48～72 時間後には、点眼前の状態に回復した。結膜の刺激性変化は、液体製剤と水溶液でほとんど差が認められず、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 9)

（２）皮膚刺激性試験（ウサギ）

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性試験が実施された。剪毛したウサギの背部皮膚（2.5×2.5 cm）に、酒石酸モランテルの 12.5%液体製剤（0.5mL）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認められなかった。(参照 9)

（３）皮膚感作性試験（モルモット）

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 日後に当該部位を閉塞貼付（0.2 mL）して 48 時間感作した。感作 2 週間後に 0.2 mL を側腹部に 24 時間閉塞貼付して誘発し、誘発終了 24 及び 48 時間後に皮膚反応を観察した。

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、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 9）

１０．一般薬理試験

（１） 一般状態への影響

① 一般状態の観察（マウス）

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認められなかった。（参照 6）

② 一般状態の観察（イヌ）

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）した。25 mg/kg 投与群（3 例）では、2 例に軽度の鎮静作用がみられ、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 6）

（２） 自発運動量への影響（マウス）

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認められなかった。（参照 6）

（３） 睡眠延長作用（マウス）

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 6）

（４） 体温への影響（マウス）

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 6）

（５） 抗痙れん作用（マウス）

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を与え惹起される強直性痙れんの有無を調べた。両投与群ともに電撃痙れんに対する防御作用はみられず、投与による影響は認められなかった。（参照 6）

（６） 呼吸器系及び循環器系への影響（イヌ）

麻酔イヌ（雑種、体重 6.8～16.8 kg、4 匹、Pentobarbital Na：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 分後には投与前のレベルに復した。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 6）

（７） 瞬膜の収縮への影響（ネコ）

麻酔ネコ（体重 2.0～3.1 kg、2 匹、α-chloralose：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認められた。これらの作用は、神経節遮断薬 C_6（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 Epinephrine（3 μg/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り影響を受けなかった。（参照 6）

（８） 摘出心臓への作用（ウサギ）

麻酔ウサギ（雄、体重約 3.0 kg、Pentobarbital Na：30 mg/kg 静注）を開胸し、心臓を摘出して Langendorff 法による酒石酸モランテルの心臓潅流（注入量：20、200 又は 2,000 μg）実験を行った。20 μg の注入では、心収縮力が 36.5～75%減少し、潅流量は 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 6）

（９） 摘出平滑筋臓器への作用

① 摘出子宮の自動運動への影響（ラット）

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 6）

② 摘出腸管への作用（モルモット）

モルモット（雄、体重 300～400 g）を一夜絶食させた後、回腸を摘出した。その 1 cm を切り取り摘出腸管に対する酒石酸モランテル（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、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、hexamethonium 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、atropine 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 6）

③ 摘出腸管の自動運動への影響（ウサギ）

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 6）

（１０） 尿量及び尿中電解質排泄に対する影響（ラット）

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強制経口投与（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 6）

（１１） 神経・筋伝達に及ぼす影響

麻酔ラット（雄、体重約 300 g、2 匹、urethane：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 6）

Ⅲ．食品健康影響評価

１．国際機関等における評価

（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 を設定し、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 を設定し、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 7）

（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 10）

２．食品健康影響評価について

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充分であったが、腫瘍発生率に明確な用量依存性の傾向が認め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、NOAEL は 1.2 mg/kg 体重/日であった。ADI の設定にあたっては、この NOAEL に安全係数として 100（種差 10 及び個体差 10）を適用し、0.012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

以上より、モランテルの ADI として、次の値を採用することが適当と考えられる。

モランテル　0.012 mg/kg 体重/日

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

表 14　EMEA 及び FDA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 （モランテルとして mg/kg 体重/日）	NOEL（モランテルとして、mg/kg 体重/日）	
			EMEA	FDA
マウス	発生毒性	酒石酸モランテル ≦60 （経口投与）	— 母体毒性、胎児毒性、催奇形性なし	
	発生毒性	酒石酸モランテル 0、15、30、60 （混餌投与）		60 催奇形性なし
ラット	3 か月間亜急性毒性	酒石酸モランテル 0、30、90、270 （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
	3 か月間亜急性毒性	酒石酸モランテル 0、6、12、30 （混餌投与）		<6 Hb 上昇、甲状腺機能亢進
	2 年間慢性毒性/発がん性併合	酒石酸モランテル 0、1.2、12、30 （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
	3 世代生殖発生毒性	酒石酸モランテル 0、0.6、1.5、3.0 （混餌投与）	— 生殖毒性なし 全群で産児死亡率が高いため、結論に注意必要	3.0 特記すべき変化なし
	発生毒性	クエン酸モランテル ≦50 （経口投与）	— 母体毒性、胎児毒性、催奇形性なし	
	発生毒性	酒石酸モランテル ≦60 （経口投与）	— 母体毒性、胎児毒性、催奇形性なし	
	発生毒性	酒石酸モランテル 0、6、30、60 （強制経口投与）		6 皮下血腫、腎盂肥大、心中隔欠損

ウサギ	発生毒性	酒石酸モランテル ≦60 （経口投与）	— 母体毒性、胎児毒性、催奇形性なし	
	発生毒性	酒石酸モランテル 0、6、30、60） （強制経口投与）		60 特記すべき変化なし
イヌ	2 年間慢性毒性	酒石酸モランテル 0、1.2、6、12 （経口投与、カプセル）	1.2 嘔吐	1.2 嘔吐、後肢協調運動障害、瞬膜弛緩
ADI			0.012 mg/kg 体重/日 SF: 100	0.006 mg/kg 体重/日 SF: 1,000
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

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT)］
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT)］
C_{max}	最高濃度
DECC	ジエチルカルバマジンクエン酸塩
EMEA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GC	ガスクロマトグラフィー
GC/ECD	電子捕獲型検出器付きガスクロマトグラフィー
GC/MS	ガスクロマトグラフィー/質量分析
(HP) LC	(高速)液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LD_{50}	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
PLT	血小板数
RBC	赤血球数
SF	安全係数
$T_{1/2}$	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
TLm	半数生存限界濃度
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th 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. 残留基準見直し資料「モランテル」
7. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMRY FOR MORANTEL TARTRATE FEED PREMIX FOR CATTLE. NADA #92-444 (November 8, 1985)
8. “Morantel tartrate”.Morantel MRL submission to CVMP,1992
9. 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-S325
10. オーストラリア政府提供資料、JAPANESE PRIORITY LIST RESPONSE IN SUPPORT OF AUSTRALIAN MRLs FOR: MORANTEL. March 2010
11. FDA: FREEDOM OF INFORMATION SUMMRY. NADA 92-444 (March 17, 1994)