

臓、腎臓で強く、2時間後では全体の程度が減少するとともに胃腸と肝臓に局在が見られ、8時間後では小腸、大腸が主要な残留部位となった。

さらに妊娠第3三半期の Wistar 系ラット<sup>6)</sup>に <sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルを同投与経路、同用量で投与し、子宮と胎児における濃度を測定したところ、胎盤を通過することが示唆されたが、その濃度は他の臓器と比較して低いものであった。<sup>6)</sup>

#### 【イヌにおける投与試験】

ビーグル犬(計4頭)に <sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルを単回静脈内(2mg/kg 体重)または単回経口(10mg/kg 体重)投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に 2.52 µg-eq/mL の最高値を示し、24時間後には 0.07 µg-eq/mL となった。経口投与においては、 $T_{max}$  は1時間で  $C_{max}$  は 8.66 µg-eq/mL であった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24時間後には 0.31 µg-eq/mL となった。AUC から計算された生物学的利用率は 90% であった。また、血清を薄層クロマトグラフで分析したところ、いずれも未変化体濃度は極めて低く、ほとんどが代謝物であった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約 65%、糞中では約 26% であった。24時間以内に尿・糞をあわせて約 90-91% と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約 40% が8時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。

*in vitro* における血清たん白質との結合率を <sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルを用いて測定した。血清中濃度 0.1-100.9 µg-eq/mL で測定したところ、結合率は 79.4-64.1% で濃度が上がるにつれ低下した。<sup>4)</sup>

ビーグル犬に <sup>14</sup>C-標識プラジクアンテル 2 mg/kg 体重を静脈内、10 mg/kg 体重を経口投与し、血清、尿、糞を経時的に採取した。TLC による分析では、代謝の程度はラットと比較して弱いものの、尿(8-24 時間分画)、糞のいずれからも数種の代謝物が分離された。最も多量に認められた原点に保持された代謝物はグルクロン酸や硫酸との抱合体であった。<sup>5)</sup>

#### 【アカゲザルにおける投与試験】

アカゲザル(計4頭)に <sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルを単回静脈内(2mg/kg 体重)または単回経口(10mg/kg 体重)投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に 2.15 µg-eq/mL の最高値を示し、24時間後には 0.04 µg-eq/mL となった。経口投与においては、 $T_{max}$  は1時間で  $C_{max}$  は 4.16 µg-eq/mL であった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24時間後には 0.19 µg-eq/mL となった。AUC から計算された生物学的利用率は 75% であった。また、血清を薄層クロマトグラフで分析したところ、いずれも未変化体濃度は極めて低く、ほとんどが代謝物であった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約 71%、糞中では約 15% であった。24時間以内に尿・糞をあわせて約 86-92% と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約 66% が8時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。

*in vitro* における血清たん白質との結合率を <sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルを用いて測定した。血清中濃度 0.1 µg-eq/mL で測定したところ、結合率は 74.1% であった。<sup>4)</sup>

アカゲザルに <sup>14</sup>C-標識プラジクアンテル 2 mg/kg 体重を静脈内、10 mg/kg 体重を経口投与し、血清、尿、糞を経時的に採取した。TLC による分析では、尿(8-24 時間分画)、糞のいずれからも数種の代謝物が分離された。最も多量に認められた原点に保持された代謝物は、グルクロン酸や硫酸との抱合体であった。<sup>5)</sup>

<sup>6)</sup> 静脈内投与、経口投与とも3匹に投与。

### 【ヒツジにおける投与試験】

ヒツジ1頭に<sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルを単回静脈内(2mg/kg 体重)または単回経口(10mg/kg 体重)投与したときの体内動態が調べられている。静脈内投与においては、血清中濃度は投与直後に2.66 µg-eq/mLの最高値を示し、24時間後には0.02 µg-eq/mL未満となった。経口投与においては、T<sub>max</sub>は1時間でC<sub>max</sub>は2.20 µg-eq/mLであった。その後、血清中濃度は急速に減少し、24時間後には0.21 µg-eq/mLとなった。いずれの投与経路においても主要な排泄経路は尿中で約45-58%、糞中では約32-18%であった。24時間以内に尿・糞をあわせて約76%と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約38%が8時間以内に尿中へ排泄されており、プラジクアンテルは急速に吸収、排泄されることが示唆された。

*in vitro* における血清たん白質との結合率を<sup>14</sup>C-標識プラジクアンテルを用いて測定した。血清中濃度0.2-22.2 µg-eq/mLで測定したところ、結合率は83.5-73%で濃度が上がるにつれ低下した。<sup>(4)</sup>

### 【ウマにおける投与試験】

ウマ(サラブレッド)9頭にプラジクアンテル(約1mg/kg 体重)とイベルメクチン(約0.2mg/kg 体重)を含有する製剤を単回経口投与したときの体内動態が調べられている。血漿の採取は3頭を用いて実施し、各組織の採取は3、12、20日にそれぞれ3頭から行った。T<sub>max</sub>は0.5時間以内でC<sub>max</sub>は0.44-1.45 ppmであった。その後、血清中濃度は急速に減少し、8時間後には0.01 ppm未満となった。3日の段階の調査で、イベルメクチンは特に脂肪で残留が認められたが、プラジクアンテルは調査されたいずれの部位からも0.01 ppmを超えて検出されなかった<sup>(7)</sup>。別途実施された同様の試験においても、投与後3日の段階で調査されたいずれの部位からも0.01 ppmを超えるプラジクアンテルは検出されなかった。<sup>(8)</sup>

ウマ(サラブレッド)9頭にプラジクアンテル(約1.5mg/kg 体重)とイベルメクチン(約0.2mg/kg 体重)を含有する製剤を単回経口投与したときの体内動態が調べられている。血漿の採取は3頭を用いて実施し、各組織の採取は3、12、20日にそれぞれ3頭から行った。T<sub>max</sub>は0.5時間以内でC<sub>max</sub>は0.19-0.50 ppmであった。その後、血清中濃度は急速に減少し、4時間後には0.01 ppm未満となった。3日の段階の調査で、イベルメクチンは特に脂肪で残留が認められたが、プラジクアンテルは調査されたいずれの部位からも0.01 ppmを超えて検出されなかった。<sup>(9)</sup>

別途実施された同様の試験においても、投与後5日の段階で調査されたいずれの部位からも0.01 ppmを超えるプラジクアンテルは検出されなかった。<sup>(10)</sup>

ウマ(Crioulo ; 雌)各15頭にイベルメクチン(0.2mg/kg 体重)あるいはプラジクアンテル(約1mg/kg 体重)とイベルメクチン(約0.2mg/kg 体重)を含有する製剤を単回経口投与し、12時間までは約1.5時間毎、その後は1、3、7、14、21、28、35日に血漿を採取し、薬剤濃度を測定した。さらに試験70日目に投与群を交換して同様の処理を行った(2期間クロスオーバー)。イベルメクチンを単独で投与した時のT<sub>max</sub>は8.38時間でC<sub>max</sub>は43.6ng/mL、α相、β相、α+β相のAUCは28.93、99.70、129.73ng・日/mLであった。プラジクアンテルとの合剤ではT<sub>max</sub>は8.95時間、C<sub>max</sub>は37.9ng/mL、α相、β相、α+β相のAUCは25.40、92.06、37.93ng・日/mLであった。実際の投与量で補正した場合、イベルメクチンを単独で投与した時C<sub>max</sub>は0.21(n/mL)/(µg/kg)、α相、β相、α+β相のAUCは0.61、0.14、0.47(n・日/mL)/(µg/kg)であった。プラジクアンテルとの合剤ではC<sub>max</sub>は0.19(n/mL)/(µg/kg)、α相、β相、α+β相のAUCは0.59、0.13、0.46(n・日/mL)/(µg/kg)であった。<sup>(11)(12)</sup>

### 【ウサギにおける投与試験】<sup>(13)</sup>

日本住血吸虫を感染させたニュージーランドホワイト種ウサギにプラジクアンテル20mg/kg 体重を筋

肉内、あるいは40mg/kg体重を経口もしくは直腸内投与したときの $T_{max}$ はいずれも約30分で、 $C_{max}$ は順に $1.6 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.1 \pm 0.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.5 \pm 0.4 \mu\text{g/mL}$ であった。代謝物である4-水酸化プラジクアンテルの $T_{max}$ はいずれも約2時間で、 $C_{max}$ は順に $4.6 \pm 1.8 \mu\text{g/mL}$ 、 $1.7 \pm 0.5 \mu\text{g/mL}$ 、 $4.1 \pm 1.6 \mu\text{g/mL}$ であった。

#### 【ブリにおける投与試験】<sup>(14)</sup>

ブリ(平均体重559g 計60尾)に150 mg/kg体重を配合飼料懸濁液とともに単回経口投与し、最長72時間までの血清、体表粘液、筋肉、肝臓、腎臓における濃度を測定した。いずれの採取部位も $T_{max}$ は1-1.5時間で $C_{max}$ は順に $14.23 \mu\text{g/mL}$ 、0.72、5.41、42.53、 $12.89 \mu\text{g/g}$ であった。いずれも48時間以内に検出限界以下となった。

#### 【ニジマスにおける投与試験】<sup>(15)</sup>

ニジマスにプラジクアンテル500mg/kg体重を単回経口投与したときの、 $12^\circ\text{C}$ 、 $18^\circ\text{C}$ における32時間までの薬物動態が調べられている。血清中の $T_{max}$ は4( $18^\circ\text{C}$ )、16( $12^\circ\text{C}$ )時間で $C_{max}$ は10.6、 $16.1 \mu\text{g/mL}$ 、胆汁中の $T_{max}$ は8( $18^\circ\text{C}$ )、16( $12^\circ\text{C}$ )時間で $C_{max}$ は16.1、 $16.9 \mu\text{g/mL}$ であった。臓器・組織では肝臓の $T_{max}$ は4( $12^\circ\text{C}$ )、16( $18^\circ\text{C}$ )時間、腎臓の $T_{max}$ は4( $12^\circ\text{C}$ )、8( $18^\circ\text{C}$ )時間、筋肉中の $T_{max}$ は8( $12^\circ\text{C}$ )、16( $18^\circ\text{C}$ )時間で、最も高い濃度が認められたのは肝臓で $31.8 \mu\text{g/g}$ ( $18^\circ\text{C}$ )、最も低いのは筋肉で $10.2 \mu\text{g/g}$ ( $18^\circ\text{C}$ )、 $6.0 \mu\text{g/g}$ ( $12^\circ\text{C}$ )であった。いずれも経時的に減少し、32時間では最高値の4-33%に低下した。

#### 【ヒトボランティアにおける投与試験】

プラジクアンテルについてはヒト医療で汎用されており、複数のヒトにおける知見が公表論文等で報告されている。

健常ヒトボランティアに $^{14}\text{C}$ -標識プラジクアンテル14、46mg/kg体重を経口投与<sup>f</sup>し、24時間までの血液と96時間までの尿が採取された。総放射活性で見た場合、血清中濃度の $T_{max}$ は用量順に2.5、4時間、 $T_{1/2}$ はいずれも約4時間であった。未変化体を測定した場合、 $T_{max}$ はそれぞれ0.5(初回採取時)、2時間、 $T_{1/2}$ はいずれも1.5時間であった。また、投与後96時間までに14、46mg投与群でそれぞれ約84%、80%が尿中に排泄された。排泄されたもののうち90%以上は投与24時間までに排泄されていた。これらのことから経口投与されたプラジクアンテルは腸管で速やかに吸収されると考えられた。<sup>(16)</sup>

健常ヒトボランティアに $^{14}\text{C}$ -標識プラジクアンテル14、44mg/kg体重を経口投与<sup>g</sup>し、24時間までの尿が採取された。また14mg投与群の1名について血液が4時間後に採取された。4時間時点で未変化体は血清中からごくわずかに検出されたのみで、尿中からは検出されなかった。血清中と尿中の代謝物の種類はほぼ同一で、主要なものはプラジクアンテルの水酸化体であった。<sup>(17)</sup>

健常ボランティアに5、10、20、25あるいは50mg/kg体重を経口投与した時の未変化体の $T_{max}$ は1~3時間、 $T_{1/2}$ は1.19~1.7時間であった。未変化体の血清中濃度にはかなりのばらつきが生じていたが、これは迅速な代謝によるものとされている。<sup>(18)</sup>

囊胞虫症の患者8名にプラジクアンテル50mgを単回経口投与した時の血漿中 $T_{max}$ は1.5-2時間、 $C_{max}$ は3.9-8.9 $\mu\text{g/mL}$ 、 $T_{1/2}$ は1.7-2.7時間であった。<sup>(19)</sup>

<sup>f</sup> 14mgは5名、46mgは8名

<sup>g</sup> 14mgは2名、44mgは5名

## 2-2. 毒性試験

### (1) 急性毒性試験

ICR 系マウス(雌雄各 10 匹/群)及び SD ラット(雌雄各 10 匹/群)にプラジクアンテル(純度 99%)を経口、腹腔内、皮下及び筋肉内投与した急性毒性試験が実施された。経口投与では、LD<sub>50</sub> はマウスの雄で 5560mg/kg 体重、雌で 4730mg/kg 体重、ラットの雄で 5720mg/kg 体重、雌で 5390mg/kg 体重であった。腹腔内投与では、マウスの雄で 390mg/kg 体重、雌で 376mg/kg 体重、ラットの雄で 600mg/kg 体重、雌で 586mg/kg 体重であった。皮下及び筋肉内投与ではマウス、ラットの雌雄で 2000mg/kg 体重以上であった。

別の試験で SD ラット(雌雄各 5 匹/群)にプラジクアンテル(純度 100.1%)を腹腔内投与したときの LD<sub>50</sub> は雄で 634mg/kg 体重、雌で 704mg/kg 体重であった。<sup>(20)</sup>

Wistar ラット(雌雄各 5 匹)にプラジクアンテルを経口投与した時の LD<sub>50</sub> は雄で 2722mg/kg 体重、雌で 2231mg/kg 体重であった<sup>(21)</sup>。ウサギ(ニュージーランドホホワイト; 雌雄各 5 匹)に対する 2g/kg 体重の皮膚添付では死亡例は認められなかった<sup>(22)</sup>。

ICR 系マウス(雌雄各 5 匹/群)にプラジクアンテル、イベルメクチン、プラジクアンテルとイベルメクチンの合剤(7.5 : 1 の重量比で混合)をそれぞれ単回経口投与した急性毒性試験が実施された。LD<sub>50</sub> はプラジクアンテルで雄 3302mg/kg 体重、雌 3019mg/kg 体重、イベルメクチンで雄 80mg/kg 体重、雌 76mg/kg 体重、プラジクアンテルとイベルメクチンの合剤で雄 548mg/kg 体重、雌 523mg/kg 体重であった。両成分と合剤で認められた毒性徴候に質的な差は認められなかった。また Finney の式を用いて検討したところプラジクアンテルとイベルメクチンの急性毒性における相互作用は相乗的ではなかった。<sup>(23)</sup>

### (2) 亜急性毒性試験

#### 【ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験】

Wistar 系 SPF アルビノラット(雌雄各 10 匹/群)を用いた経口投与(0、30、100、300、1000mg/kg 体重/日)における 4 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、試験期間中に 1000mg 投与群の雄 1 頭が死亡したが、処理とは関係ない偶発的な所見であった。

一般的な臨床症状観察、摂餌量、飲水量、体重変化、血液学的検査、尿検査では異常はみられなかった。

臓器重量では、300mg 以上投与群の雌雄で肝臓及び甲状腺の絶対及び相対重量の高値がみられた。1000mg 投与群の雄で心臓の絶対及び相対重量、雌で副腎の絶対及び相対重量の高値が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。<sup>(24)</sup>

Wistar 系 SPF ラット(雌雄各 10 匹/群)を用いた経口投与(0、33、100、300mg/kg 体重/日)における 4 週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。

一般的な臨床症状観察、摂餌量、飲水量、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では特に被験物質の投与に関連した異常はみられなかった。

臓器重量では、300mg 投与群の雌で腎臓の絶対及び相対重量の高値、副腎の絶対及び相対重量の高値、相対肝重量の高値、雄では胸腺の絶対及び相対重量の低値が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。<sup>(25)</sup>

本試験における NOEL は 100 mg/kg 体重/日であった。

#### 【イヌを用いた4週間亜急性毒性試験】

ビーグル犬(雌雄各2頭/群)を用いた経口投与<sup>h)</sup>(0、20、60、180 mg/kg 体重/日)における4週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。本試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、20、60mg 投与群で各1頭が最初の投与後に嘔吐し、180mg 投与群の1頭が試験期間中2回嘔吐した以外には特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

摂餌量、体重変化、血液学的検査、反射瞳孔、膝、筋肉)、体温、心拍数、心電図、尿検査、眼検査(直接検眼鏡)に特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、180mg 投与群でAPの高値が認められた。

臓器重量では、180mg 投与群の平均肝臓重量が標準値の上限に当たる高値傾向を示した。なお、肝臓重量の高値は13週間の試験でも認められている。

剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

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

#### 【イヌを用いた13週間亜急性毒性試験】

ビーグル犬(雌雄各3頭/群)を用いた経口投与(0、20、60、180mg/kg 体重/日)における13週間亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。本試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、60mg 投与群の1頭、180mg 投与群の3頭が試験開始第1週目に1-2回の嘔吐した以外には特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

摂餌量では、180 mg 投与群の4頭で投薬2日目から減少がみられ、これが体重増加量に影響を与えた可能性が認められたため、11日目から25日目まで別途薬剤を含まない飼料が与えられた。

体重変化では、180 mg 投与群で体重増加量の低値が投与2週目までみられた。別途薬剤を含まない飼料が与えられたところ体重増加量は回復したため、この低値は摂餌量の減少に伴うものと考えられた。5週目以降は対照群と同様の増加量を示した。

血液学的検査、血液生化学的検査、反射瞳孔、膝、筋肉)、体温、心拍数、心電図、尿検査、眼検査(直接検眼鏡)に特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

臓器重量では、180mg 投与群の肝臓の絶対及び相対重量が高値を示した。

剖検及び病理組織学的検査では異常は認められなかった。

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

### (3)慢性毒性/発がん性試験

#### 【ラットを用いた発がん性試験】

SDラット(雌雄各50匹/群)を用いた週1回の強制経口(0、100、250mg/kg 体重/週)投与による104週間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

飼料摂取量、飲水量、体重変化では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査は6、12、18、24ヶ月後に行われているが、特に被験物質の投与に

<sup>h)</sup>ゼラチンカプセルに入れて投与した。なお、180 mg/kg 投与群は1日量を午前と午後に分けて投与した(予備試験で100mg/kg以上を投与したとき嘔吐がみられたため)。

<sup>i)</sup>ゼラチンカプセルに入れて投与した。なお、180 mg/kg 投与群は1日量を午前と午後に分けて投与した(予備試験で100mg/kg以上を投与したとき嘔吐がみられたため)。

<sup>j)</sup>対照群は雌雄各約100匹

伴う影響は認められなかった。

全ての動物は死亡もしくは安楽死後に剖検されたが、がんが認められた動物の割合、がんの発生時期、多臓器性のいずれも投与に伴う影響は認められなかった。

本試験において被験物質投与に係るがん原性は認められなかった。<sup>(23)(24)</sup>

#### 【ハムスターを用いた発がん性試験】

シリアンゴールドデンハムスター(雌雄各 50 匹/群<sup>k</sup>)を用いた週 1 回の強制経口(0、100、250mg/kg 体重/週)投与による 80 週間の発がん性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

体重変化では 250mg 投与群の雌で低値が認められ、この群では飼料摂取量、飲水量はむしろ高値を示していた。雄では初期に 100mg 投与群で体重の低値が認められたが、250mg では影響は認められず、用量相関性はなかった。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査は 6、12、18 ヶ月後に行われているが、特に被験物質の投与に伴う影響は認められなかった。

全ての動物は死亡もしくは安楽死後に剖検されたが、がんが認められた動物の割合、がんの発生時期、多臓器性のいずれも投与に伴う影響は認められなかった。

本試験において被験物質投与に係るがん原性は認められなかった。<sup>(23)(25)</sup>

#### (4)繁殖毒性試験及び催奇形性試験

2 世代繁殖試験は実施されていない。

##### 【ラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験(第 I 節)】

Wistar 系ラット(雄 24 匹/群、雌 60 匹/群)を用いた強制経口投与(0、30、100、300 mg/kg 体重/日)による妊娠前及び妊娠初期投与試験を実施した。被験物質の投与は、雄は交配前 10 週から交配終了まで、雌は交配 3 週間前から妊娠 7 日まで行った。母動物の半数は妊娠 20 日に帝王切開し、残り半数は分娩させ 3 週間ほ育させた。さらに対照群と 300mg 投与群の各腹から F<sub>1</sub> 児を雌雄 1 匹ずつ選抜し、交配させ、F<sub>2</sub> 児を分娩させた。親動物の剖検は、雄は投与終了後、雌は妊娠末期と離乳後に実施された。

一般的な臨床症状観察では、100mg 投与群の雌、300mg 投与群の雌雄で投与 3~4 週頃から流涎が認められた。300mg 投与群雄では投与期間の終わりに下痢が認められた。摂餌量や剖検所見に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。いずれの投与群においても交尾率、黄体数、着床数、着床率、胎児数、死亡・吸収胚数、受胎率、胎盤重量、胎児体重、発育不良胎児数に投与の影響は認められなかった。何れの群の胎児にも投与に関連した骨格変異や奇形は観察されなかった。また、妊娠期間、出生後ほ育率、性比、出生後体重増加、形態に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。

F<sub>1</sub> 児の発育状態、感覚機能検査に異常は認められなかった。また対照群と 300mg 投与群について実施された生殖能検査に異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は、親動物の一般毒性に対して 30mg/kg 体重/日、生殖発生毒性に対して 300 mg/kg 体重/日であった。<sup>(23)</sup>

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

Wistar 系ラット(25 匹/群)を用いた強制経口 (0、33、100、300 mg/kg 体重/日)投与による試験を行った。被験物質の投与は、雌の妊娠 6 日から 15 日まで行い妊娠 20 日に剖検した。

<sup>k</sup> 対照群は雌雄各約 100 匹

母動物の一般的な臨床症状観察、摂餌量、体重変化に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。黄体数、着床数、流産・吸収胚数、胎児体重、発育不良胎児数、胎児性比、胎児の奇形発生率に投与の影響は認められなかった。

本試験におけるNOAELは、母動物、胎児に対して300mg/kg体重/日であった。催奇形性は300mg/kg体重/日の用量でも認められなかった。<sup>(32)</sup>

Wistar系ラット(25匹/群)を用いた強制経口(0、100、300mg/kg体重/日)投与による試験を行った。被験物質の投与は、雌の妊娠6日から15日まで行い妊娠20日に剖検した。

母動物の一般的な臨床症状観察、摂餌量、体重変化に被験物質の投与に伴う異常は認められなかった。黄体数、着床数、流産・吸収胚数、生存胎児数、胎児体重、発育不良胎児数、胎児性比、胎児の奇形発生率に投与の影響は認められなかった。

本試験におけるNOAELは、母動物、胎児に対して300mg/kg体重/日であった。催奇形性は300mg/kg体重/日の用量でも認められなかった。<sup>(33)</sup>

#### 【ラットを用いた周産期及び授乳期投与試験(第三節)】

Wistar系ラットを用いた強制経口(0、30、100、300mg/kg体重/日)投与による試験を行った。被験物質の投与は、F<sub>0</sub>の妊娠15日から分娩後21日まで行った。F<sub>0</sub>を自然分娩させ、F<sub>1</sub>の成長、行動、生殖能を調べた。さらに、同群内の雌雄各10匹/群のF<sub>1</sub>を交配、妊娠させ、F<sub>2</sub>への影響を調べた。なお、通常F<sub>0</sub>母動物に対する毒性があわせて検討されるが、本試験についてはこの知見が欠落していた。

F<sub>1</sub>動物の一般的な臨床症状観察、摂餌量、体重変化、行動、剖検所見、妊娠率、妊娠期間、着床数に被験物質投与の影響は認められなかった。また、F<sub>2</sub>児については死亡胎児数、出生児数、児体重、性比、奇形発生率、分娩後28日までの生存率、一般的な臨床症状観察、剖検所見に特に被験物質投与の影響は認められなかった。

本試験における発生に対するNOAELは300mg/kg体重/日であった。<sup>(34)</sup>

#### 【ウサギを用いた胎児の器官形成期試験(催奇形性試験)】

SPFウサギ(妊娠雌15匹/群)を用いた強制経口(0、30、100、300mg/kg体重/日)投与による催奇形性試験を行った。被験物質の投与は妊娠6日から18日まで行い、妊娠29日に帝王切開した。

雌親動物の摂餌量は、被験物質投与群において低値傾向が認められ、統計学的に有意な例も認められた。30mg/kg体重/日の用量では用量依存性は認められなかったが、100mg/kg体重/日以上投与群では有意な低値がみられた。体重変化では300mg/kg体重/日の用量で母体重の増加抑制が認められなかった。

黄体数、着床数、流産数、吸収胚数、生存胎児数、生存胎児体重、発育不良胎児数、性比に投与に関連した影響は認められなかった。また、奇形の出現率に投与の影響は認められなかった。

本試験における母動物に対するNOAELは30mg/kg体重/日、胎児に対するNOAELは300mg/kg体重/日であった。催奇形性は300mg/kg体重/日の用量でも認められなかった。<sup>(35)</sup>

SPFウサギ(妊娠雌15匹/群)を用いた強制経口(0、100、300mg/kg体重/日)投与による催奇形性試験を行った。被験物質の投与は妊娠6日から18日まで行い、妊娠29日に帝王切開した。

被験物質投与群において親動物の体重及び摂餌量の減少が認められた。

黄体数、流産数、吸収胚数、生存胎児数、生存胎児体重、性比に投与に関連した影響は認められなかった。

また、奇形の出現率に投与の影響は認められなかった。

本試験における胎児に対する NOAEL は 300mg/kg 体重/日であった。母動物に対する NOAEL は求められなかった。催奇形性は 300mg/kg 体重/日の用量でも認められなかった。<sup>(35)</sup>

#### (5) 遺伝毒性試験

変異原性については複数の試験成績が報告されている。このうちデータの詳細が確認できたものについて *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を次表にまとめた。

#### 【変異原性に関する各種試験の結果一覧】

##### *in vitro* 試験

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

##### *in vivo* 試験

試験系	試験対象	投与量	結果
優性致死試験	NMRI マウス	1200 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性 <sup>(35)(39)</sup>
小核試験	マウス骨髄	300 mg/kg 体重/日, 2 日間 600 mg/kg 体重/日, 2 日間	陰性 <sup>(38)(40)</sup>
染色体異常試験	チャイニーズハムスター精原細胞	600 mg/kg 体重/日, 2 日間	陰性 <sup>(38)(41)</sup>

上記の試験はいずれも陰性であるが、プラジクアンテルの遺伝毒性についてはこの他、総説<sup>(42)(43)(44)</sup>を含む種々の論文が公表されている。報告された試験の内容は、*in vitro* では Ames(サルモネラ)、前進突然変異(サルモネラ、酵母)、不定期 DNA 合成(SHE)、突然変異試験(CHV79 細胞)、DNA 修復試験(SHE)、染色体異常試(CHO、酵母、ショウジョウバエ)、姉妹染色分体交換(CH 細胞、ヒトリンパ球)、小核(SHE)、形質転換(SHE、酵母)、*in vivo* では伴性劣性致死(ショウジョウバエ)、姉妹染色分体交換(マウス骨髄)、小核(げっ歯類、ヒト末梢血)等、多岐にわたっている。多くの報告は上記と同様に陰性とするものであるが、いくつかの試験で陽性とする例もある。しかしながら、陽性を報告した試験は出典が学会要旨等で詳細・根拠が確認できないもの、及び用量相関性が不明か試験法に問題があるものであった。また、SHE で 1µM で小核が誘発された報告があるが、そのほとんど全てがキネトコア陽性で DNA に対する直接作用を示すものではなかった。*in vivo* の単独投与についての試験報告は、学会要旨でマウス骨髄の姉妹染色分体交換で弱い陽性が見られたとするものを除き全て陰性であり、特に臨床用量を投与されたヒトにおける末梢血リンパ球の前進突然変異試験、末梢血リンパ球の染色体異常試験、末梢血リンパ球及び尿路上皮細胞の小核試験では異常は認められておらず、むしろ寄生虫の感染によって生じた異常を軽減すると報告されている。<sup>(45)(46)(47)</sup>

これらのことから、プラジクアンテルはヒト生体内において問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。

## (6) 一般薬理試験<sup>45)</sup>

### 【心臓、循環系への作用】

モルモット摘出心耳(収縮力及び拍動数;  $10^{-5}$ g/mL まで)、腎性高血圧ラット(抗高血圧作用; 100mg/kg 体重までの経口投与)、ネコ後肢灌流(血管拡張作用; 200 $\mu$ g までの動脈投与)について実施されたが、本剤投与による影響は認められなかった。

### 【神経・精神薬理学的作用】

鎮痛作用(ラット; 尾部赤外線照射)、抗痙攣作用(マウス; 電気ショック)、カタレプシー惹起作用(マウス; 垂直棒での不動性)、鎮静作用(マウス; 水平棒での静止時間)、静穏作用(マウス; 電気ショック時の闘争及び防御行動)、運動性抑制作用(マウス; 周囲認知性運動)について実施されたが、運動性抑制作用については 100mg/kg 体重、その他は 250mg/kg 体重までの経口投与において影響は認められなかった。

### 【末梢自律神経系への作用】

モルモット摘出回腸を用いたアセチルコリン、ヒスタミン、塩化バリウムによる収縮への影響では、 $3 \times 10^{-7}$ g/mL 以上の濃度で収縮の抑制が認められたが、非特異的抑制であった。また、マウスの瞳孔径に 250mg/kg 体重の経口投与は影響を与えなかった。

### 【代謝に対する作用】

ラットの血糖値(10mg/kg 体重経口投与)、血中コレステロール濃度、血中トリグリセライド濃度(100mg/kg 体重経口投与)はいずれもプラジクアンテルの経口投与の影響は認められなかった。*in vitro* において 1000 $\mu$ g/mL までのプラジクアンテルはリパーゼ及びアミラーゼの作用に影響を与えなかった。

### 【血液凝固系に対する作用】

牛血清中のフィブリン安定因子活性(第XIII因子)は  $3 \times 10^{-4}$ g/mL の濃度までのプラジクアンテルの影響を受けなかった。315mg/kg 体重までの経口投与はマウスの全血で測定した血液凝固時間、血栓形成に影響を与えなかった。ヒト血清におけるコラーゲン誘起血小板凝集作用は  $3 \times 10^{-5}$ g/mL の濃度までのプラジクアンテルの影響を受けなかった。トロンビン抑制作用が BAN1-テストによって検討されたが、1000 $\mu$ g/mL の濃度までのプラジクアンテルの影響を受けなかった。

### 【その他】

その他、利尿作用(ラット; 尿量、Na<sup>+</sup>、K<sup>+</sup> 測定)が 100mg/kg 体重の経口投与、抗浮腫作用(ラット; カラゲナンを後肢蹠に注入し、Kemper 法により後肢体積を測定)が 250mg/kg 体重の経口投与で検討されたが、投与による影響は認められなかった。

## (7) 局所刺激性試験

### 【ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験】

ウサギ(6匹/群)の健常又は擦り傷部の皮膚にプラジクアンテルを 1~3% 含む懸濁液 1mL を単回塗布し、7日後までの状態が観察された。投与 1 日後に数匹に軽度の紅斑と浮腫が認められたが、48 時間以内に消失した。<sup>46)</sup>

ニュージーランドホワイト系ウサギ(3匹)の除毛された皮膚に約 0.5g のプラジクアンテルを塗布し、ガーゼパッチで 4 時間閉塞し、洗浄後 72 時間までの状態が観察されている。皮膚刺激性あるいは腐食性の徴候は

いずれも認められなかった。<sup>(50)</sup>

#### 【眼粘膜刺激性試験】

アルビノウサギ(6匹/群)の結膜嚢にプラジクアンテルを1または2%含む懸濁液0.1mLを単回投与し、投与後7日目までの状態が観察されたが、1匹に結膜の一過性の発赤が認められたのみであった。<sup>(50)</sup>

ニュージーランドホワイト系雌ウサギ(3匹)の右目に約0.1gのプラジクアンテルを投与し、24時間後に洗眼してその後72時間まで状態が観察された。洗眼後1時間の観察では発赤や浮腫が認められたが、24時間後にはいずれも回復した。<sup>(51)</sup>

#### 【ウサギを用いた亜急性皮膚毒性試験】

ニュージーランドホワイト系ウサギ(雌雄3匹/群)の背部を剃毛し、片側に紙やすりで擦り傷を作り、ペースト状にした検体(プラジクアンテル500mgを含む)を塗布した。投与は1日1回塗布を、週5日、3週間実施した。塗布物は投与7時間放置後除去した。

健常皮膚に異常は認められなかった。擦り傷部位の皮膚は投与前に紅斑が認められ、初回投与後に軽度の浮腫が認められたものの投与後12日までに消失した。この変化はプラセボ塗布群でも同様に認められた。

血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、臓器重量、病理組織学的検査にも異常は認められなかった。<sup>(49)</sup>

#### (8)免疫毒性試験

##### 【モルモットを用いた皮膚感作性試験】

モルモットにプラジクアンテル0.1%懸濁液を皮内投与し、皮膚感作性試験を実施した。投与部周囲の発赤及び浮腫は非常に軽度であり、対照群と概ね反応は同等であった。再投与後の反応は投与群、対照群においてさらに弱く、感作性を示さなかった。<sup>(49)</sup>

モルモット(20匹)の除毛された皮膚に約0.15gのプラジクアンテルの1週間閉塞貼付処理を3回繰り返して感作させた後、2週間後に同量のプラジクアンテルで誘発を行った。本試験条件下で感作性は認められなかった。<sup>(52)</sup>

#### (9)ヒトにおける知見

##### 【皮膚感作性試験】

女子5名、男子4名に対し、本剤500mgを塗布したセルロースパッチを背部の皮膚に貼付し、6時間後除去し投与部位の紅斑と浮腫の程度を評価した。投与は週2回4週間実施した。試験第5週は投与を1回とし、10日間休薬した後、11日目に最後の投与を実施した。

1から3回目の塗布以後3名に当初の2週間、ごくわずかな紅斑が認められたが、その他の投与では何ら反応は認められず、感作性を示さなかった。<sup>(49)</sup>

##### 【耐容試験】

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

<sup>1</sup> その他陽性対照、陰性対照10匹

与し、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、血圧、心拍数、EEG<sup>m</sup>、ECG<sup>n</sup>の生理学的検査及び心理学的検査が実施されている。血液学的検査等の諸検査に特に被験物質の投与に伴う異常は認められなかったが、25mg の3回投与では一過的なけん怠感、めまい、吐き気、不安感等が報告され、蒼白化も認められたため、これについて投与との関連性が言及されている。他の用量ではこれらは認められず、結果としてプラジクアンテルはよく耐容されたとしている。<sup>(18)</sup>

#### 【妊娠/授乳期におけるプラジクアンテルの使用についての WHO 非公式会議報告】

2001 年の WHO の住血吸虫症と土壤伝達性蠕虫病の予防と制御に関する専門家会合において、妊娠/授乳期におけるプラジクアンテルの使用を避けることの推奨は見直す必要があるとされたことを受けて、2002 年に非公式会合がもたれ、その報告書が公表されている。

作用機作、薬物動態、毒性(急性、亜急性、遺伝毒性、催奇形性、発がん性)、妊婦への誤投与事例報告などが検討され、プラジクアンテルの使用の健常女性や胎児・乳児へのリスクは、あったとしても非常に低いとしている。<sup>(19)</sup>

#### (10)その他

##### 【ラット中期肝発がん性試験】

F344 雄ラット(各群 15 又は 16 匹)に 200mg/kg 体重の N-diethylnitrosamine(DEN)を腹腔内投与し、その 2 週後に 1.5 及び 0.5%の混餌あるいは 1500mg/kg 体重/週の強制経口投与<sup>o</sup>によりプラジクアンテルを 6 週間投与した。対照群には同様の DEN あるいはプラジクアンテルのみの処理を行った群が設定された。全ての個体は試験開始 3 週目に 2/3 肝部分切除術を受け、8 週に安楽死された。

DEN+1.5%混餌投与群では胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ(GST-P)陽性病巣の単位面積当たり数及び面積がともに増加し、DEN+0.5%混餌投与群では面積のみ増加した。DEN+1500mg の強制経口投与群ではいずれも DEN 処理対照群と同様であった。プラジクアンテルのみを処理した群では、投与量にかかわらず GST-P 陽性病巣の増加は認められなかった。1.5、0.5%の混餌投与群では絶対・相対肝重量の増加が、1500mg/kg 強制経口投与群では相対肝重量の増加が DEN 単独投与群に比較し認められた。また同報告では雄 F344 ラット(各群 5 匹)に 0、100、300、1000 および 3000mg/kg のプラジクアンテルを強制単回経口投与し 4 日後に剖検する急性毒性を観察する試験も行っており、大量投与群である 3000mg/kg 群で相対肝重量の増加および血清 ALT、γ-グルタミルトランスペプチダーゼの有意な増加が認められている。

論文の筆者らは、このことから高用量のプラジクアンテルはラット肝臓に対して発がんプロモーション作用を有することが示唆されたとしている。<sup>(54)</sup>

#### 3. 食品健康影響評価について

##### 【繁殖毒性及び催奇形性について】

繁殖毒性及び催奇形性については、2 世代繁殖試験は実施されていないが、ラットのⅢ節試験とウサギの催奇形性試験が実施されている。いずれの試験においても親動物の生殖能力や児動物の発生に被験物質投与の影響はみられなかった。また、ラット、ウサギ共に催奇形性は認められなかった。

ラットにおける最も低い NOAEL は第 I 節試験における 30mg/kg 体重/日(LOAEL は 100mg 投与群で

<sup>m</sup> Electro Encephalo Graphy

<sup>n</sup> Electrocardiogram

<sup>o</sup> それぞれ 9.5、3.6、1.8g/ラットに相当

認められた流涎)であった。ウサギの催奇形性試験は2試験が実施されている。最低用量を100mg/kg 体重/日に設定した試験では、いずれの用量においても体重増加量及び摂餌量の低値が認められたためNOAELが求められなかった。一方、最低用量を30mg/kg 体重/日とした試験では、母体の摂餌量減少が100mg/kg 体重/日で観察された。これらを総合的に評価し、ウサギ催奇形性試験のNOAELは30mg/kg 体重/日と判断された。

#### 【遺伝毒性/発がん性について】

Ames試験、*in vivo*のマウス優性致死試験、マウス骨髄の小核試験、チャイニーズハムスター精原細胞の染色体異常試験はいずれも陰性であった。その他、総説<sup>(42)</sup> (43) (44)を含む種々の論文が公表されており、そのほとんどは陰性を示したと報告されている。一部で陽性結果が得られたとする報告もあるが、直接的な遺伝毒性を示すものでないか、評価に耐えるデータが提示されていないものであった。また、*in vivo*の試験報告は基本的に陰性であり、特に臨床用量を投与されたヒトにおける末梢血リンパ球の前進突然変異試験、末梢血リンパ球の染色体異常試験、末梢血リンパ球及び尿路上皮細胞の小核試験では異常は認められておらず、むしろ寄生虫の感染によって生じた異常を軽減すると報告されている<sup>(45) (46) (47)</sup>。これらのことから、プラジクアンテルはヒト生体内において問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。なお、プラジクアンテルが遺伝毒性を示さないとするこの判断はWHO、ICPEMC、EMEAと同様である。

発がん性については、現状のガイドラインに基づき実施されたものではなく現在要求されている検査項目を満たしていないが、ラット及びハムスターで最大250mg/kg 体重/週を投与した約2年間の発がん性試験が実施されており、この試験条件下においてはいずれの動物種においても発がん性を示唆する所見は認められなかった。一方、ラット中期肝発がん性試験で肝重量の増加を及ぼす高用量(0.5及び1.5%混餌投与)条件化でプロモーション作用が示唆されている。しかしながら、極めて弱い肝発がんプロモーション作用が示唆された0.5%混餌群における投与量は他の毒性試験で求められたNOAELと比較して高く、これにさらに安全係数を見込んで設定されたADIに基づいて管理される限りにおいて、食品を摂取したヒトにおいて肝臓に発がんを及ぼす可能性は実質的にないものと考えられる。

#### 【毒性学的影響のエンドポイントについて】

亜急性毒性試験において、最も低い用量で被験物質投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌの4週間及び13週間亜急性毒性試験における肝臓重量増加のNOAEL 60mg/kg 体重/日であった。ラット、ハムスターを用いた約2年間の発がん性試験が実施されているが、週1回投与の試験であり、この試験からNOAELを求めるのは適切でないと考えられた。一方、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験で30mg/kg 体重/日(LOAELは100mg/kg 体重/日投与群で認められた流涎)、ウサギの催奇形性試験で30mg/kg 体重/日(LOAELは100mg/kg 体重/日投与群で認められた体重増加量及び摂餌量の低値)のNOAELが得られている。ラットの流涎については、第I節、第III節及び亜急性毒性試験では認められていない。

#### 【一日摂取許容量(ADI)の設定について】

プラジクアンテルについては、遺伝毒性発がん性を示さないと考えられることから、ADIを設定することが可能である。

被験物質投与に関連して最も低い用量で毒性学的影響が認められたと考えられる指標は、ウサギ催奇形性試験100mg/kg 体重/日で認められた母動物の摂餌量及び体重増加量への影響であり、NOAELは30mg/kg 体重/日であった。ウサギ催奇形性試験では催奇形性は認められていないことから、NOAEL

30mg/kg 体重/日を安全係数 100(種差 10、個体差 10)で除して、ADI は 0.30 mg/kg 体重/日となる。

一方、この他にラットの 4 週間、イヌの 4 週間及び 13 週間の亜急性毒性試験、ラット、ハムスターの発がん性試験が実施されている。イヌの 13 週間亜急性毒性試験においては肝臓重量増加を指標として NOAEL 60mg/kg 体重/日(LOAEL は 180mg/kg 体重/日)が得られている。慢性毒性に関しては、ラット、ハムスターで実施された発がん性試験が相当し、いずれも特筆すべき毒性を認めなかったが、週 1 回投与と現在要求されている発がん性試験の要件を満たしていない。しかし、プラジクアンテルの代謝・排泄は複数の実験動物種で 24 時間以内に 80-90%以上が排泄されるように速やかであることを考慮すると、慢性反復投与によって亜急性毒性試験で得られた知見から予測される以上の毒性が発現する可能性は低いと考えられる。高齢者では一般に生理機能が低下しているのでヒトの安全性の評価に関しては慎重を要するが、この加齢に対する影響を考慮しても、亜急性毒性の知見に対しては 200 の安全係数を適用すれば十分と判断された。亜急性毒性に対して 200 の安全係数を適用して ADI を設定した場合にあっても、ウサギ催奇形性試験の NOAEL を基準とした ADI と同等であり、ウサギ催奇形性試験に基づいて設定された ADI で管理される限り、亜急性・慢性毒性影響についても担保されると考えられる。

プラジクアンテル(プラジカンテル)はヒト臨床における使用歴があり、肝臓影響についてはいくつかの肝酵素の臨床検査値の異常変動がまれ(0.1-5%未満)に認められる場合があると報告されている。ヒト臨床上の 1 日投与量は 20-40mg/kg 体重であるが、代謝・排泄は速やかで、この臨床用量の投与においても 24 時間以内に 90%以上が排泄され、特定組織に対する蓄積性は認められないことが知られている。

以上のことから、プラジクアンテルの残留基準を設定するに際しての ADI としては、ウサギ催奇形性試験の知見に基づき、0.30mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

#### 【食品健康影響評価について】

以上よりプラジクアンテルの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

プラジクアンテル 0.30mg/kg 体重/日

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

本評価書中で使用した略号については次にならった

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

## <参考文献>

1. プラジクアンテルの物理的・化学的性質に関する資料：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
2. JW Tracy and LT Webster, Jr 2001；蠕虫症の化学療法に用いられる薬物 グッドマン・ギルマン 薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床 第10版；廣川書店
3. 水産用ベネサル、ハダクリーン ー概要ー：協和醗酵工業（株）バイエル（株） 社内資料
4. praziquantel の生体内運命 I. 動物における体内動態：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
5. praziquantel の生体内運命 III. ラット、イヌ、アカゲザルにおける代謝：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
6. praziquantel の生体内運命 II. ラットにおける分布：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
7. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合剤の馬における残留試験（I）  
（試験番号 03-351）：メリアル・ジャパン（株） 社内資料
8. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合剤の馬における残留試験（II）  
（試験番号 04-003）：メリアル・ジャパン（株） 社内資料
9. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合剤の馬における残留試験（II）  
（試験番号 04-002）：（株）ビルバックジャパン 社内資料
10. イベルメクチン及びプラジクアンテル配合剤の馬における残留試験（I）  
（試験番号 03-235）：（株）ビルバックジャパン 社内資料
11. 経口ペースト剤として処方されたイベルメクチンと、プラジクアンテルとともに経口ペースト剤として処方されたイベルメクチンの、馬における生物学的同等性評価試験  
（試験番号 PR&D0046601）：メリアル・ジャパン（株） 社内資料
12. A study to evaluate the bioequivalence in horses of ivermectin formulated as an oral paste and praziquantel formulated as an oral paste with praziquantel  
（試験番号 PR&D0046601）：メリアル・ジャパン（株） 社内資料
13. Xiao SH et al. (1992) ; Plasma pharmacokinetics and therapeutic efficacy of praziquantel and 4-hydroxypraziquantel in *Schistosoma japonicum*-infected rabbits after oral, rectal, and intramuscular administration  
Am J Trop Med Hyg. : 1992, (46), 5, 582-588
14. ブリにおけるプラジクアンテルの吸収、分布および排泄に関する資料：協和醗酵工業（株）バイエルメディカル（株） 社内資料
15. H. Björklund et al. (1987) ; Absorption, distribution and excretion of the anthelmintic praziquantel ( Droncit ) in rainbow trout (*Salmo gairdneri* R.)  
Parasitol Res : 1987, (73), 240-244
16. K. Patzschke et al. (1979) ; Serum concentrations and renal excretion in humans after oral administration of praziquantel—results of three determination methods—  
Eur J Drug Metab Pharmacokinet : 1979, No3, 149-156
17. KU Bühring et al. (1978) ; Metabolism of praziquantel in man  
Eur J Drug Metab Pharmacokinet : 1978, 179-190
18. G Leopold et al. (1978) ; Clinical pharmacology in normal volunteers of praziquantel, a new drug against Schistosomes and Cestodes  
Europ J clin Pharmacol. : 1978, (14), 281-291
19. H Jung et al. (1991) ; Clinical pharmacokinetics of praziquantel  
Proc West Pharmacol Soc. : 1991, (34), 335-340

20. プラジクアンテル (praziquantel) のマウスおよびラットに対する急性毒性試験：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
21. Praziquantel – Acute toxicity study in rats after oral administration  
(試験番号 T13394)：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
22. Praziquantel ; Acute dermal toxicity study in rabbits (limit test)  
(試験番号 PR&D 0067401)：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
23. プラジクアンテル・イベルメクチン合剤およびその 2 成分のマウスを用いる経口投与による急性毒性試験並びに各成分の急性毒性における相互作用の検討  
(試験番号 03-060)：メリアル・ジャパン (株) (株) ビルバックジャパン 社内資料
24. EMBAY 8440； ラットにおける亜急性経口蓄積試験 (4 週間)：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
25. EMBAY 8440； Test of subacute toxicity in rats in oral administration (4-week study)：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
26. EMBAY 8440； Subacute toxicity test in dogs with oral administration (4-week test)：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
27. EMBAY 8440； Subchronic toxicity study on dogs with oral administration (13-week trial)：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
28. M Ketkar et al. (1982)； A chronic study of praziquantel in Syrian golden hamsters and Sprague-Dawley rats  
Toxicology：1982, (24), 345-350
29. EMD 29810； Chronic studies with praziquantel in Sprague-Dawley rats：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
30. EMD 29810； Long-term studies with praziquantel in Syrian golden hamsters：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
31. EMBAY 8440； Tests for fertility and general reproductive capability in rats after oral administration：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
32. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Testing for teratogenic effect in rats after oral administration：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
33. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Test for teratogenic effect in rats after oral administration：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
34. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Tests for perinatal toxicity in rats – Section 2 – raising and breeding of F1 animals：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
35. EMD 29810 (EMBAY 8440)； Test for teratogenic effects in rabbits after oral administration：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
36. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Trial for teratogenic effect in Himalayan rabbits after oral administration：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
37. EMBAY 8440 (EMD 29810)； Trial for mutagenic potential in bacteria with and without added metabolizing system：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
38. 新駆虫剤 praziquantel (プラジクアンテル) の哺乳動物実験系における変異原性試験：バイエル (株) 社内資料
39. Investigation of EMBAY 8440 for mutagenic effect in the NMR1 mouse. Dominant lethal test in treatment of female animals：協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料

40. EMBAY 8440 ; Micronucleus test in the mouse for mutagenicity testing : 協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
41. L Machemer et al. (1978) ; Mutagenicity studies with praziquantel, a new anthelmintic drug, in mammalian systems  
Arch Toxicol : 1978, (39), 187-197
42. H Froberg (1984) ; Results of Toxicological studies on praziquantel  
Arzneim.-Forsch./Drug Res. : 1984, (34), II, 1137-1144
43. P G N Kramers et al. (1991) ; Review of the genotoxicity and carcinogenicity of antischistosomal drugs; is there a case for a study of mutation epidemiology?  
Mutation Res. : 1991, (257), 49-89
44. Montero R et al. (1997) ; Genotoxic activity of praziquantel  
Mutation Res. : 1997, (387), 123-139
45. Anwar WA et al. (1993) ; Reduction in chromosomal damage in schistosomiasis patients after treatment with praziquantel  
Mutation Res. : 1993, (298), 179-185
46. Anwar WA (1993) ; Praziquantel ( antischistosomal drug): is it clastogenic, co-clastogenic or anticlastogenic?  
Mutation Res. : 1994, (305), 165-173
47. Montero R et al. (1994) ; Mutation at the HPRT locus in patients with neurocysticercosis treated with praziquantel  
Mutation Res. : 1994, (305), 181-188
48. EMBAY 8440 (BAY g8440) の薬理学的スクリーニング : 協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
49. Droncit の毒性試験報告—試験結果の要約 : 協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
50. Praziquantel ; Acute dermal irritation study in rabbits  
(試験番号 PR&D 0067601) : 協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
51. Praziquantel ; Acute eye irritation study in rabbits  
(試験番号 PR&D 0067501) : 協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
52. Praziquantel ; Skin sensitization study in guinea pigs using the modified Buehler method  
(試験番号 PR&D 0067701) : 協和醗酵工業 (株) バイエルメディカル (株) 社内資料
53. WHO(2002) : Report of the WHO informal consultation on the use of praziquantel during pregnancy/lactation and albendazole/mebendazole in children under 24 months.
54. Shirai T et al. (1991) ; Promotion of rat hepatocarcinogenesis by praziquantel  
Jpn. J. Cancer Res. : 1991, (82), 1085-1088