

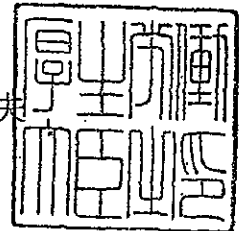
厚生労働省発食安第0309002号

平成 1 9 年 3 月 9 日

薬事・食品衛生審議会

会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 柳澤 伯夫



諮 問 書

食品衛生法(昭和22年法律第233号)第11条第1項の規定に基づき、
下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

プラジクアンテル

平成19年3月19日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 吉倉 廣 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 大野 泰雄

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成19年3月9日付け厚生労働省発食安第0309002号をもって諮問された食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づくプラジクアンテルに係る食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおりとりまとめたので、これを報告する。

(別添)

プラジクアンテル

1. 概要

(1) 品目名：プラジクアンテル (Praziquantel)

(2) 用途：馬及び羊の内部寄生虫及び魚類の外部寄生虫の駆除

プラジクアンテルは、ピラジノイソキノリンのラセミ誘導体であり、寄生虫の外被（被膜）を破壊し、内容物の体外への放出、無機イオンの能動的な移動を阻害しカルシウムイオンやナトリウムイオンの過度の蓄積による痙攣や収縮の発生等、種々の2次的な生化学的反応により寄生虫を死滅させる。

我が国においては、スズキ目魚類の外部寄生虫（はだむし）の駆除剤として使用されている。EUにおいては、馬及び羊、オーストラリアにおいては、馬の内部寄生虫（条虫類及び吸虫類）の駆虫剤としても使用されている。また、ヒト用医薬品としても古くから世界的に使用されている。

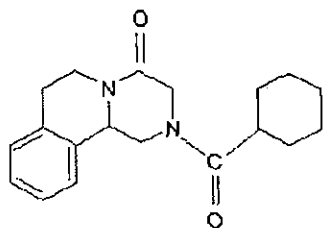
今般の残留基準設定は、プラジクアンテルを有効成分とする薬剤（水産用ベネサール及びハダクリーン）が動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間（6年）が経過したため再審査申請がなされたこと及び農林水産省よりプラジクアンテル及びイベルメクチンを有効成分とする薬剤（エクイバランゴールド及びエクイマックス）の申請に伴い、内閣府食品安全委員会においてプラジクアンテルについて ADI 設定がなされたことによるものである。

(3) 化学名：

和名：2-シクロヘキシルカルボニル-1,2,3,6,7,11b-ヘキサヒドロ-4H-ピラジノ-
(2, I-a)イソキノリン-4-オン

英名：2-(cyclohexylcarbonyl)-1,2,3,6,7,11b-hexahydro-4H-pyrazino (2, I -a) isoquinolin-4-one

(4) 構造式及び物性



分子式：C₁₉H₂₄N₂O₂

分子量：312.41

常温における性状：無色から淡黄白色の結晶性粉末
融点：139-140°C
溶解性：クロロホルムに極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール及びアセトンにやや溶けやすく、エーテルには溶けにくい、水に極めて溶けにくい。

(5) 適用方法及び用量

スズキ目魚類の外部寄生虫の駆除剤（水産用ベネサル及びハダクリーン）は、プラジクアンテルとして、150 mg/kg 体重/日を養魚用配合飼料と均一に混合し、3日間経口投与する。投与後、日本では10日間及びノルフェーでは14日間は食用を供する目的で水揚げできない。

EU、オーストラリア及びニュージーランドで承認されている、羊の内部寄生虫の駆虫剤（Cestocur）は、プラジクアンテルとして3.75 mg/kg 体重を単回経口投与する。休薬期間は、EUでは可食部位及び乳での休薬期間は0日、オーストラリア及びニュージーランドでの休薬期間は3日である。オーストラリア及びニュージーランドでは、ヒトの食用になる乳を生産する雌羊には使用できない。

EUで承認されている、馬の内部寄生虫の駆虫剤（Droncit 9% Oral Gel for Horse）は、プラジクアンテルとして1 mg/kg 体重を単回経口投与する。EUでの休薬期間は0日である。

農林水産省より新たに申請のあった、馬用のプラジクアンテル及びイベルメクチンを有効成分とする内部寄生虫駆除剤（エクイバランゴールド及びエクイマックス）は、プラジクアンテルとして1 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を含む製剤（エクイバランゴールド）及びプラジクアンテルとして1.5 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を含む製剤（エクイマックス）を単回経口投与する。エクイバランゴールドの休薬期間は日本で27日、EUで30日及びオーストラリアで28日、エクイマックスの休薬期間は、日本で35日及びEUで30日である。

2. 対象動物における分布、代謝

(1) 羊における分布、代謝試験

羊に¹⁴C 標識プラジクアンテルを単回静脈内投与（2 mg/kg 体重）又は、単回経口投与（10 mg/kg 体重）したときの体内動態を調べた。単回静脈内投与時の血清中濃度は、投与直後に2.66 µg/ml の最高値を示し、24時間後には0.02 µg/ml 未満となった。単回経口投与时においては、投与後1時間のときに2.20 µg/ml の最高値を示し、その後、血清中濃度は急速に減少し、24時間後には0.21 µg/ml となった。

(2) 馬における分布、代謝試験

馬にプラジクアンテルとして1 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして0.2 mg/kg 体重を含む製剤を単回経口投与したときの体内動態を調べた。血清中濃度は投与後30分以内で0.44-1.45 ppm を示し、その後、血清中濃度は急速に減少し、8時間後にはプラジクアン

テルは 0.01 ppm 未満となった。投与後 3 日後の各組織では、イベルメクチンが脂肪に認められたが、プラジクアンテルはいずれの部位からも 0.01 ppm を超えて検出されなかった。

馬にプラジクアンテルとして 1.5 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を含有する製剤を単回投与した時の体内動態を調べた。血清中濃度は投与後 30 分以内で 0.19 - 0.50 ppm を示し、その後、血清中濃度は急速に減少し、4 時間後にはプラジクアンテルは 0.01 ppm 未満となった。投与後 3 日後の各組織では、イベルメクチンが脂肪に認められたが、プラジクアンテルはいずれの部位からも 0.01 ppm を超えて検出されなかった。

(3) スズキ目魚類における分布、代謝試験

ブリに 150 mg/kg 体重を単回経口投与したときの、投与後 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} 1 - 1.5 時間で、 C_{max} は順に 14.23 µg/kg、0.72 µg/kg、5.41 µg/kg、42.53 µg/kg 及び 12.89 µg/kg であった、いずれも 48 時間以内に検出限界以下になった。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

① 分析対象化合物：プラジクアンテル

② 分析法の概要

羊及び馬のプラジクアンテル単剤については、 ^{14}C 標識プラジクアンテルを用いて、高速液体クロマトグラフ法により、各組織における残留性が検証されている。

馬のプラジクアンテル及びイベルメクチンの混合剤については、高速液体クロマトグラフ法により、プラジクアンテルの各組織における残留性が検証されている。

ブリについては、高速液体クロマトグラフ法により、各組織における残留性が検証されている。

(2) 組織における残留

① ヒツジに ^{14}C 標識プラジクアンテル 3.75 mg/kg 体重を単回経口投与した。投与後 8、24、48、72 時間後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び全血におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

ヒツジにプラジクアンテル 3.75 mg/kg 投与した時の食用組織中のプラジクアンテル濃度 (ppm)

試験時間 (投与後時間)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	全血
8	0.16±0.02	0.07±0.03	2.46±0.38	2.24±0.23	0.21±0.03
24	0.02±0.01	0.02±0.01	0.56±0.06	0.3±0.05	0.03±0.01
48	0.01±0.01	0.03±0.02	0.24±0.01	0.06±0.02	0.01±0.00
72	0.01±0.01	0.01±0.01	0.22±0.04	0.04±0.01	0.01±0.01

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：筋肉、肝臓、腎臓及び全血については、0.01 ppm、脂肪については、0.03 ppm

- ② ウマに ^{14}C 標識プラジクアンテル 1 mg/kg を単回経口投与した。投与後 8、24 時間後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び全血におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

ウマにプラジクアンテル 1 mg/kg 投与した時の食用組織中のプラジクアンテル濃度 (ppm)

試験時間 (投与後時間)	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	全血
8	0.062±0.045	0.026±0.032	1.121±0.900	0.867±0.511	0.081±0.053
24	0.008±0.003	0.003±0.003	0.306±0.039	0.150±0.020	0.013±0.001

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：筋肉、肝臓、腎臓及び全血については、0.01ppm、脂肪については、0.03 ppm

- ③ ウマにプラジクアンテルとして 1 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を含有する製剤を単回経口投与した。投与後、3、12 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

ウマにプラジクアンテルとして 1.0 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を含有する製剤を単回投与した時の食用組織中のプラジクアンテル濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	小腸
3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
12	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

定量限界：0.01 ppm

- ④ ウマにプラジクアンテルとして 1.5 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を含有する製剤を単回経口投与した。投与後、3、5 日後の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

ウマにプラジクアンテルとして 1.5 mg/kg 体重及びイベルメクチンとして 0.2 mg/kg 体重を含有する製剤を単回投与した時の食用組織中のプラジクアンテル濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	小腸
3	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
5	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

定量限界：0.01 ppm

- ⑤ ブリにプラジクアンテル 150 mg/kg 体重/日を 3 日間、経口投与した。投与後、1、2、3、5、10 日後の筋肉、肝臓、腎臓におけるプラジクアンテルの濃度を以下に示す。

ブリにプラジクアンテルとして、150 mg/kg 体重/日を投与した時の食用組織中のプラジクアンテル濃度 (ppm)

試験日 (投与後日数)	筋肉	肝臓	腎臓
1	0.60±0.80	1.48±1.77	1.23±1.33
2	<0.02,0.02,0.03(2), 0.09,0.33	<0.02(4),0.03(2), 0.10,0.11(2),0.29	<0.02(3),0.03,0.05, 0.07,0.15,0.16,0.18
3	<0.02	<0.02	<0.02(6),0.03(3),0.05
5	<0.02	<0.02	<0.02
10	<0.02	<0.02	<0.02

数値は、平均値±標準偏差で示す。

定量限界：0.02 ppm

4. 許容一日摂取量 (ADI) 評価

食品安全基本法 (平成 15 法律第 48 号) 第 24 条第 1 項第 1 号の規定に基づき、平成 18 年 4 月 21 日付け厚生労働省発食安第 0 4 2 1 0 0 3 号及び平成 18 年 7 月 18 日付け厚生労働省発食安第 0 7 1 8 0 2 3 号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたプラジクアンテルに係る食品健康影響評価について、食品安全委員会において、以下のとおり評価されている。

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 100 mg/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 30 mg/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 30 mg/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 60 mg/kg 体重/日 (LOAEL は 180 mg/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 (プラジクアンテル) 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 20-40 mg/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、0.30 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

プラジクアンテル 0.30 mg/kg 体重/日

5. 諸外国における状況

米国、EU、豪州、カナダ、ニュージーランドを調査したところ、EU で羊及び馬、豪州で羊に使用が認められている。

なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されていない。諸外国における休薬期間は以下のとおりである。

諸外国における休薬期間設定状況

	羊	馬	スズキ目魚類
エクイバランゴールド		日本：27日 EU：30日 オーストラリア：28日	
エクイマックス		日本：35日 EU：30日	
魚類用ベネサール			日本：10日
ハダクリーン			日本：10日 ノルウェー：14日
Droncit 9% Oral Gel for Horse		EU：0日	
Cestocour	EU：0日 オーストラリア：3日 ニュージーランド：3日		

6. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：プラジクアンテル

(2) 残留基準値（案）

別紙1のとおりである。

なお、別紙中の「基準値現行」の欄において、0.02 ppm の基準を設定している食品（魚介類（スズキ目魚類に限る）を除く。）は、本来、食品衛生法第11条第3項規定に基づき、「人の健康を損なうおそれのない量として厚生労働省大臣が薬事・食品衛生審議会の意見を聴いて定める量」（一律基準）である、0.01 ppm で規制するところ、分析法の状況を考慮し、0.01 ppm までの分析が困難と考えられたことから0.02 ppm の残留基準を設定したものである。今回、本剤の分析法については、0.01 ppm を定量限界とする分析法について開発中であり、間もなく開発が終了する予定となっている。

(3) 暴露評価

各食品において基準値（案）の上限まで本剤が残留したと仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	0.012
幼小児 (1～6歳)	0.012
妊婦	0.0023
高齢者 (65歳以上) *	0.012

* 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

なお、詳細な暴露評価については、別紙2のとおりである。

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

動物用医薬品名：プラジクアンテル

畜産物名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	EU ppm	豪州 ppm
筋肉 (牛)		0.02		
脂肪 (牛)		0.02		
肝臓 (牛)		0.02		
腎臓 (牛)		0.02		
食用部分 (牛)		0.02		
筋肉 (豚)		0.02		
脂肪 (豚)		0.02		
肝臓 (豚)		0.02		
腎臓 (豚)		0.02		
食用部分 (豚)		0.02		
筋肉 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>0.3</u>	0.05	—*4	0.05
脂肪 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>0.2</u>	0.03	—*4	
肝臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>4</u>	0.3	—*4	0.05
腎臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>4</u>	0.3	—*4	0.05
食用部分 (その他の陸棲哺乳類*1)	<u>4</u> *3	0.04	—*4	0.05
筋肉 (鶏)		0.02		
脂肪 (鶏)		0.02		
肝臓 (鶏)		0.02		
腎臓 (鶏)		0.02		
食用部分 (鶏)		0.02		
卵 (鶏)		0.02		
筋肉 (その他の家禽*2)		0.02		
脂肪 (その他の家禽*2)		0.02		
肝臓 (その他の家禽*2)		0.02		
腎臓 (その他の家禽*2)		0.02		
食用部分 (その他の家禽*2)		0.02		
卵 (その他の家禽*2)		0.02		
乳		0.02		
魚介類 (サケ目魚類に限る)		0.02		
魚介類 (ウナギ目魚類に限る)		0.02		
魚介類 (スズキ目魚類に限る)	<u>0.02</u>	0.02		
魚介類 (その他の魚類)		0.02		
魚介類 (貝類に限る)		0.02		
魚介類 (甲殻類に限る)		0.02		
魚介類 (その他の魚介類)		0.02		
はちみつ		0.02		

*1: その他の陸棲哺乳類とは、その他の陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2: その他の家禽とは、その他の家禽のうち、鶏以外のものをいう。

*3: 食用部分は、肝臓及び腎臓の残留試験結果を参考とした。

*4: EUにおいては、適正に使用した際に残留するプラジクアンテルによってヒトの健康に危害を及ぼさないと考えられるため、残留基準設定については不要とされた。

プラジクアンテル推定摂取量 (単位: µg/人/日)

食品群	基準値案 ppm	国民全体 TMDI	高齢者*3 (65歳以上) TMDI	妊婦 TMDI	幼少児 (1~6歳) TMDI
筋肉 (その他の陸棲哺乳類*1)	0.3	1.3200*2	1.3200*2	0*2	0.28*2
脂肪 (その他の陸棲哺乳類*1)	0.2				
肝臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	4				
腎臓 (その他の陸棲哺乳類*1)	4				
食用部分 (その他の陸棲哺乳類*1)	4				
魚介類 (スズキ目魚類に限る)	0.02	0.6100	0.6100	0.3888	0.2604
計 (µg)		1.9300	1.9300	0.3888	0.5404
ADI比 (%)		0.0121	0.0119	0.0023	0.0119

*1: その他の陸棲哺乳類とは、その他の陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

*2: (肝臓、腎臓及び食用部分の基準値) × (その他の陸棲哺乳類の筋肉、脂肪を含む食用部分の摂食量) を用いた。

*3: 高齢者については畜水産物の摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

(答申案)

プラジクアンテル

食品	残留基準値 (ppm)
筋肉 (その他の陸棲哺乳類)	0.3
脂肪 (その他の陸棲哺乳類)	0.2
肝臓 (その他の陸棲哺乳類)	4
腎臓 (その他の陸棲哺乳類)	4
食用部分 (その他の陸棲哺乳類)	4
魚介類 (スズキ目魚類に限る)	0.02

(注) その他の陸棲哺乳類とは、その他の陸棲哺乳類のうち、牛及び豚以外のものをいう。

(参 考)

これまでの経緯

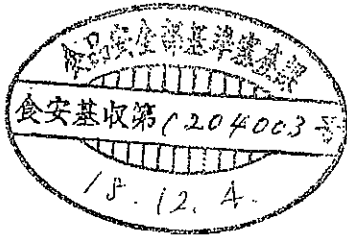
- 平成17年 9 月13日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成18年 7 月18日 ・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成18年11月30日 ・食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価結果通知
- 平成19年 3 月 9 日 ・厚生労働大臣から薬事・食品衛生審議会会長あてに残留基準の設定について諮問
- 平成19年 3 月12日 ・薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会における審議

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
- 井上 松久 北里大学副学長
- 大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所副所長
- 尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科教授
- 加藤 保博 (財) 残留農薬研究所理事
- 斎藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室助教授
- 佐々木 久美子 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
- 志賀 正和 (社) 農林水産先端技術産業振興センター調査広報部調査役
- 豊田 正武 実践女子大学生生活科学部生活基礎化学研究室教授
- 米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
- 山内 明子 日本生活協同組合連合会組織推進本部本部長
- 山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 (独) 国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
- 鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

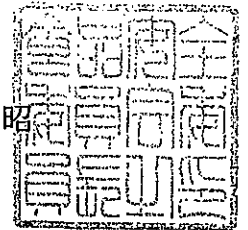
(○：部会長)



府食第960号
平成18年11月30日

厚生労働大臣
柳澤 伯夫 殿

食品安全委員会
委員長 寺田 雅昭



食品健康影響評価の結果の通知について

平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913009号、平成18年4月21日付け厚生労働省発食安第0421003号及び平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718023号をもって貴省から当委員会に対して求められたプラジクア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をまとめたものは別紙のとおりです。

記

プラジクアンテルの1日摂取許容量を0.30mg/kg体重/日と設定する。

動物用医薬品評価書

プラジクアンテルを有効成分とするすずき目魚類用寄生虫駆除剤(水産用ベネサール、ハダクリーン)の再審査に係る食品健康影響評価について

2006年11月

食品安全委員会

<目次>

	頁
1. 水産用ベネサル、ハダクリーンについて	3
2. 再審査における安全性に関する知見等について	3
3. 再審査に係る食品健康影響評価について	3

<別添目次>

1. 薬剤の概要	1
2. 毒性試験の概要	1
2-1. 吸収・分布・代謝・排泄	1
2-2. 毒性試験	6
(1) 急性毒性試験	6
(2) 亜急性毒性試験	6
(3) 慢性毒性試験/発がん性試験	8
(4) 繁殖毒性試験及び催奇形性試験	8
(5) 遺伝毒性試験	10
(6) 一般薬理試験	11
(7) 局所刺激性試験	12
(8) 免疫毒性試験	12
(9) ヒトにおける知見	12
(10) その他	13
3. 食品健康影響評価について	14
4. 参考文献	16

〈審議の経緯〉

平成17年 6月 7日	農林水産大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年 6月 9日	第98回食品安全委員会（要請事項説明）
平成17年 6月21日	第29回動物用医薬品専門調査会
平成17年 9月13日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受
平成17年 9月15日	第111回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 6月23日	第55回動物用医薬品専門調査会
平成18年 7月18日	厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請、関係書類の接受（24条2項関連）
平成18年 7月20日	第153回食品安全委員会（要請事項説明）
平成18年 7月26日	第57回動物用医薬品専門調査会
平成18年 9月 5日	第59回動物用医薬品専門調査会
平成18年 9月28日	
—10月27日	国民からの意見情報の募集
平成18年11月29日	動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員会へ報告
平成18年11月30日	第169回食品安全委員会 同日付で食品安全委員会委員長から厚生労働大臣、農林水産大臣に通知

〈食品安全委員会委員〉

H18.6.30まで

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	寺尾 允男
	小泉 直子
	坂本 元子
	中村 靖彦
	本間 清一
	見上 彪

H18.7.1から

委員長	寺田 雅昭
委員長代理	見上 彪
	小泉 直子
	長尾 拓
	野村 一正
	畑江 敬子
	本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員〉

H17.9.30まで

座長	三森 国敏
座長代理	井上 松久
	青木 宙
	明石 博臣
	江馬 眞
	大野 泰雄
	菅野 純
	嶋田 甚五郎
	鈴木 勝士

津田 洋幸
寺本 昭二
長尾 美奈子
中村 政幸
林 眞
藤田 正一

H17.10.1から

座長	三森 国敏
座長代理	井上 松久
	青木 宙
	明石 博臣
	江馬 眞
	大野 泰雄
	小川 久美子
	渋谷 淳
	嶋田 甚五郎
	鈴木 勝士

津田 修治
寺本 昭二
長尾 美奈子
中村 政幸
林 眞
藤田 正一
吉田 緑

プラジクアンテルを有効成分とするスズキ目魚類用寄生虫駆除剤(水産用ベネサール、ハダクリーン)の再審査に係る食品健康影響評価について

1. 水産用ベネサール、ハダクリーンについて^{(1),(2)}

水産用ベネサール、ハダクリーンについては、平成12年2月24日に農林水産大臣より動物用医薬品として承認を受けた後、所定の期間(2年間)が経過したため再審査申請が行われた。製剤の内容については次の通りである。

①主剤

主剤はプラジクアンテルである。

②効能・効果

効能・効果はスズキ目魚類の体表に寄生するはだむし(*Benedenia seriolae*)の駆除である。

③用法・用量

魚体重1kgあたり150mgを飼料と混合し、3日間経口投与する。休薬期間は10日間である。

2. 再審査における安全性に関する知見等について

(1)ヒトに対する安全性について^{(3),(4)}

プラジクアンテルは国内では魚類の駆虫剤、EUではヒツジ、ウマについて使用が認められている。EMEAでは0.17mg/kg体重/日のADIが設定されている。日本においては暫定基準¹が設定されているがADIの設定はされていない。また、ヒトの医薬品(吸虫類の駆除)として使用されている。

(2)安全性に関する研究報告について⁽⁵⁾

調査期間中のMedline等を含むデータベース検索の結果、安全性を懸念させる研究報告は得られなかったとされている。

(3)承認後の副作用報告について⁽⁵⁾

スズキ目魚類に対する安全性について調査期間中に289,367尾の調査が実施され、承認時には把握されていなかった新たな副作用は認められなかったとされている。

3. 再審査に係る食品健康影響評価について

上記のように、承認時から再審査調査期間中にこれまで把握されていなかった新たな副作用報告、安全性を懸念させる研究報告は認められておらず、提出された資料の範囲において、当該製剤に関する安全性に係る新たな知見の報告は認められないと考えられる。

しかしながら、本製剤はスズキ目魚類に経口投与されるが、日本においてはADIが設定されていないことから、プラジクアンテルのADI設定について別添の通り評価を実施した。

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切と考えられる。

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。

¹平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた基準

<参考文献>

- (1) 水産用ベネサル 再審査申請書(未公表)
- (2) ハダクリーン 再審査申請書(未公表)
- (3) WHO : WHO/CDS/CPE/PVC/2002.4
- (4) EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, PRAZIQUANTEL,
SUMMARY REPORT(1), 1996
- (5) 水産用ベネサル、ハダクリーン再審査申請書の添付資料:
効能又は効果及び安全性についての調査資料(未公表)

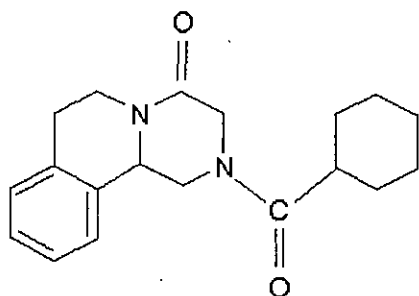
(別添)

プラジクアンテルの食品健康影響評価について

1. 薬剤の概要

(1) 物質名⁽¹⁾

プラジクアンテル (Praziquantel)



分子式 : $C_{19}H_{24}N_2O_2$

分子量 : 312.41

常温における性状 : 無色から淡黄白色の結晶性粉末

融点 : 139-140° C

溶解度 : クロロホルムに極めて溶けやすく、メタノールに溶けやすく、エタノール及びアセトンにやや溶けやすく、エーテルに溶けにくく、水に極めて溶けにくい。

(2) 効能・効果⁽²⁾⁽³⁾

プラジクアンテルはピラジノイソキノリンのラセミ誘導体で種々の条虫や吸虫に有効な駆虫薬であり、寄生虫の外被(被膜)に作用し、カルシウムイオンの流入を促進して虫体筋肉の収縮、痙攣性麻痺を含めた種々の二次的な生化学的反応を起こす。

(3) その他

プラジクアンテルを主剤とする動物用医薬品は、国内では魚類に混餌の投与形態で使用されている。EUではヒツジ、ウマに対して使用が認められている。

なお、プラジクアンテル(プラジカンテル[®])はヒト用医薬品としても世界的に使用されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ラットにおける投与試験】⁽⁴⁾

Wistar系ラット(計6匹)に¹⁴C-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2.46 μ g-eq/mLの最高値を示し、24時間後には0.02 μ g-eq/mLとなった。T_{1/2}(β 相)は6-8時間であった。経口投与においては、T_{max}は30分後でC_{max}は3.70 μ g-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0.1 μ g-eq/mLとなり、ほぼ消失した。AUCから計算された生物学的利用率は

¹⁾ ヒト医薬品における正式名称はプラジカンテル

77%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63%、糞中では約29%であった。24時間以内に尿・糞をあわせて約80%と大部分が排泄された。さらに、経口投与において約45%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。

ラットに¹⁴C-標識プラジクアンテルを静脈内注射(2mg/kg 体重)し、5分後の血清を採取して血中濃度と血清たん白質との結合率を測定したところ、血清中濃度は2.6 µg-eq/mLで、結合率は76%であった。

幽門を結紮したWistar系ラット(雌雄各2匹)に¹⁴C-標識プラジクアンテルを胃管により胃内に投与し、6時間までの血液中濃度と胃内残留量を調べたところ、投与後6時間に胃内に残留する放射活性は12-50%であり、少なくとも投与量の半分が胃から吸収されていた。

幽門、回腸末端、結直腸部を結紮したWistar系ラット(雌雄各4匹)に¹⁴C-標識プラジクアンテルを静脈内投与した。投与後1、2時間後にそれぞれ雌雄各2匹の胃、小腸、大腸を摘出した。また胆管カテーテルにより投与後1及び2時間までの胆汁を採取した。胃、小腸、大腸からは1時間以内に¹⁴C-標識プラジクアンテル及びその代謝物の約10%が胃腸管腔に分泌された。この値は2時間後においてもほとんど変わっていなかった、胆汁からは1時間後までに約33%、2時間後までに約43%が回収された。Wistar系ラット3匹に¹⁴C-標識プラジクアンテルを2 mg/kg 体重を静脈内投与、4匹に10 mg/kg 体重を経口投与し、投与7時間後までの胆汁中への排泄を測定したところ、静脈内投与においては胆汁中への排泄の大部分は投与2時間以内に起こり、投与後7時間までには37%が排泄された。一方、経口投与では投与7時間後で15%程度であったが、胆汁中への排泄は継続していた。

Wistar系ラットに¹⁴C-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、胆汁を経時的に採取した。また、一部の動物から肝臓組織を採取した。TLCによる分析では、尿(8-24時間分画)、糞、あるいは胆汁のいずれからも未変化体は認められなかった。数種の代謝物が分離されたが、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。血清中の未変化体は投与経路によって異なり、静脈内投与時に比べ、経口投与時で著しく低かった。また、肝臓において、総放射エネルギーに対する未変化体の割合は投与後5分で26%であったが、30分では約4%に低下し、肝臓からは未変化体が検出されたが、胆汁には認められなかったことなどから、被験物質は経口投与時に肝臓で強く、速やかな代謝を受けると考えられた。¹⁵⁾

Wistar系ラットに¹⁴C-標識プラジクアンテル2 mg/kg 体重を静脈内に、あるいは10 mg/kg 体重を経口でそれぞれ単回^bまたは3-4日間投与^cし、投与後24時間までの各器官の濃度を測定した。両投与経路の単回投与において、投与30分以内に肝臓(静脈内及び経口投与でそれぞれDAR^d=3.97、2.11)、腎臓(DAR=2.18、0.93)をはじめほとんどの器官が最高濃度を示した。各器官からの¹⁴C-標識プラジクアンテル及びその代謝物の消失は速やかであり、24時間後には消化管等を除きDAR<0.1以下に消失した。3日あるいは4日反復投与では肝臓、腎臓を含むほとんどの器官で単回投与時より高い値を示したものの、最終投与24時間後のDAR値は低く、器官特異性のある蓄積はみられなかった。全身オートラジオグラフィでは静脈投与5分後で肝臓、腎臓、顎下腺で強く、1時間後では程度は減少するが肝臓、腎臓、骨髄、下垂体がやや明確であり、8時間後では腸管のみが明確に識別された。経口投与では30分後に肝

^b 4匹に投与。

^c 静脈内投与は3日間、経口投与は4日間、それぞれ6匹に投与。

^d DAR(Differential Absorption Ratio)=(臓器放射能:臓器重量)/(投与放射能:体重)
臓器中濃度(mg-eq/kg・臓器)=DAR×用量(mg/kg・体重)

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半期のWistar系ラット⁶⁾に¹⁴C-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。⁶⁾

【イヌにおける投与試験】

ビーグル犬(計4頭)に¹⁴C-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¹⁴C-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。⁴⁾

ビーグル犬に¹⁴C-標識プラジクアンテル2 mg/kg体重を静脈内、10mg/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。⁵⁾

【アカゲザルにおける投与試験】

アカゲザル(計4頭)に¹⁴C-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¹⁴C-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。⁴⁾

アカゲザルに¹⁴C-標識プラジクアンテル2mg/kg体重を静脈内、10mg/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。⁵⁾

⁶⁾ 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¹⁴C-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_{max}は1時間でC_{max}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¹⁴C-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。⁽⁴⁾

【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_{max}は0.5時間以内でC_{max}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⁽⁷⁾。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。⁽⁸⁾

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_{max}は0.5時間以内でC_{max}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。⁽⁹⁾

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。⁽¹⁰⁾

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_{max}は8.38時間でC_{max}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_{max}は8.95時間、C_{max}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_{max}は0.21(ng/mL)/(µg/kg)、α相、β相、α+β相のAUCは0.61、0.14、0.47(ng・日/mL)/(µg/kg)であった。プラジクアンテルとの合剤ではC_{max}は0.19(ng/mL)/(µg/kg)、α相、β相、α+β相のAUCは0.59、0.13、0.46(ng・日/mL)/(µg/kg)であった。⁽¹¹⁾⁽¹²⁾

【ウサギにおける投与試験】⁽¹³⁾

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】⁽¹⁴⁾

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】⁽¹⁵⁾

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°C 、 18°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°C)、16(12°C)時間で C_{max} は10.6、 $16.1 \mu\text{g/mL}$ 、胆汁中の T_{max} は8(18°C)、16(12°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°C)、16(18°C)時間、腎臓の T_{max} は4(12°C)、8(18°C)時間、筋肉中の T_{max} は8(12°C)、16(18°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°C)、最も低いのは筋肉で $10.2 \mu\text{g/g}$ (18°C)、 $6.0 \mu\text{g/g}$ (12°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}C -標識プラジクアンテル14、46mg/kg体重を経口投与^f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。⁽¹⁶⁾

健常ヒトボランティアに ^{14}C -標識プラジクアンテル14、44mg/kg体重を経口投与^g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。⁽¹⁷⁾

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。⁽¹⁸⁾

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。⁽¹⁹⁾

^f 14mgは5名、46mgは8名

^g 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、LD₅₀ 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 LD₅₀ は雄で 634mg/kg 体重、雌で 704mg/kg 体重であった。⁽²¹⁾

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 LD₅₀ は雄で 2722mg/kg 体重、雌で 2231mg/kg 体重であった⁽²¹⁾。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⁽²¹⁾。

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。LD₅₀ 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。⁽²³⁾

(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。⁽²⁴⁾

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。⁽²⁵⁾

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^{h)}(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。ⁱ⁾

【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、180mg 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、180mg 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。ⁱ⁾

(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

^{h)}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)。

ⁱ⁾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)。

^{j)}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。⁽²³⁾⁽²⁴⁾

【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)^k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。⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

(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 F₁ 児を雌雄 1 匹ずつ選抜し、交配させ、F₂ 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。

F₁ 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。⁽²⁷⁾

【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。

^k 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。⁽³²⁾

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。⁽³³⁾

【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、F₀の妊娠15日から分娩後21日まで行った。F₀を自然分娩させ、F₁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F₁を交配、妊娠させ、F₂への影響を調べた。なお、通常F₀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。

F₁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、F₂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。⁽³⁴⁾

【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。⁽³⁵⁾

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。⁽³⁵⁾

(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 ⁻³ ~10 µmol/L(-S9 ; 48hr)	陰性
		10 ⁻³ ~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 ^{(38),(39)}
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 ^{(38),(40)}
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 ^{(38),(41)}

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⁽⁴²⁾⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾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。⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾

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

【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 μ 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、 3×10^{-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 μ 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 3×10^{-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 3×10^{-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 μ 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^+ 、 K^+ 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。⁴⁶⁾

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。⁽⁵⁰⁾

【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。⁽⁵⁰⁾

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。⁽⁵¹⁾

【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。⁽⁴⁹⁾

(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。⁽⁴⁹⁾

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。⁽⁵²⁾

(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。⁽⁴⁹⁾

【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

¹ 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^m、ECGⁿ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。⁽¹⁸⁾

【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。⁽¹⁹⁾

(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^o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。⁽⁵⁴⁾

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

^m Electro Encephalo Graphy

ⁿ Electrocardiogram

^o 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⁽⁴²⁾ (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^{(45) (46) (47)}。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、EMA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 _{max}	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 _{1/2}	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 _{max}	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