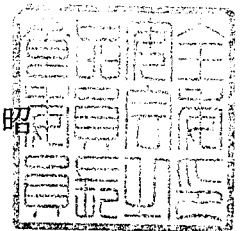


府食第960号
平成18年11月30日

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^{(1),(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。EMA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。

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)

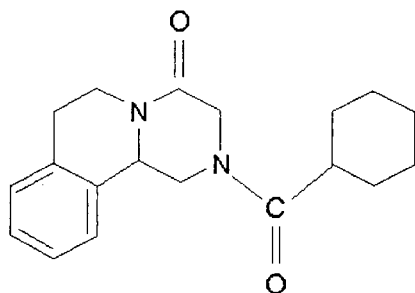
(別添)

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^a)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 ^{14}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 2.46 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。 $T_{1/2}(\beta$ 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

^a 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性は12-50%であり、少なくとも投与量の半分以上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、総放射能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。

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 三半期の Wistar 系ラット^{e)}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。⁽¹⁶⁾

【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 0.07µg-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 8.66µg-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 0.31µg-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。⁽¹⁴⁾

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。⁽¹⁵⁾

【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 0.04µg-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 4.16µg-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 0.19µg-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 0.1µg-eq/mL で測定したところ、結合率は 74.1%であった。⁽¹⁴⁾

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。⁽¹⁵⁾

^{e)} 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 ^{14}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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ の最高値を示し、24 時間後には 0.02 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 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 ^{14}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 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{mL}$ 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 0.44-1.45ppm 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 0.01ppm 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 0.01ppm 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 0.01ppm 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 0.19-0.50ppm 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 0.01ppm 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 0.01ppm 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 0.01ppm 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、 $\alpha + \beta$ 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、 $\alpha + \beta$ 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)/($\mu\text{g}/\text{kg}$)、 α 相、 β 相、 $\alpha + \beta$ 相の AUC は 0.61、0.14、0.47(ng・日/mL)/($\mu\text{g}/\text{kg}$) 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)/($\mu\text{g}/\text{kg}$)、 α 相、 β 相、 $\alpha + \beta$ 相の AUC は 0.59、0.13、0.46(ng・日/mL)/($\mu\text{g}/\text{kg}$) 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。⁽²⁴⁾

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⁽²⁵⁾。ウサギ(ニュージーランドホワイト；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⁽²⁶⁾。

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。⁽²⁷⁾

(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。⁽²⁸⁾

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。⁽²⁹⁾

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。¹²⁶⁾

【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ⁱ⁾(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。¹²⁷⁾

(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。(28)(29)

【ハムスターを用いた発がん性試験】

シリアンゴールデンハムスター(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。(28)(30)

(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。(31)

【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