

技術情報

酒石酸モランテルの毒性試験の概要

ファイザー製薬株式会社農産事業部農産開発部

(平成4年8月20日受理)

薬剤の概要

酒石酸モランテルは Austin ら (1966 年) によって新規の環状アミジンおよびそれらの無毒な酸付加塩の一つとして合成され、人および動物の寄生虫症の制御用薬として開発された駆虫薬である。米国をはじめ全世界で、動物の消化管内寄生線虫の駆除または低濃度の長期連用による予防薬剤として用いられ、日本では、動物用医薬品として寄生虫症の治療に使用され、飼料添加物としてはそのクエン酸塩が使われている。

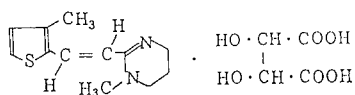
一方、酒石酸モランテルは寄生虫、なかでも線虫での有効性が評価され、マツノザイセンチュウに対する *in vitro* および人工感染実験での有効性により、マツノザイセンチュウの侵入および増殖防止を目的とした樹幹注入剤として使用されている。製剤としては、12.5% 酒石酸モランテル液剤 (グリーンガード) および 8% 酒石酸モランテル液剤 (グリーンガード・エイト) として登録されている。

本剤の有効成分である酒石酸モランテルの化学構造および物理化学的性質は以下に示すとおりである。

一般名: 酒石酸モランテル

化学名: Trans-1,4,5,6-tetrahydro-1-methyl-2-[2-(3-methyl-2-thienyl)vinyl] pyrimidine tartrate

化学構造:



分子量: 370.43

外観: 淡黄色～淡黄緑色の結晶性粉末

急性毒性試験

酒石酸モランテル (原体) およびその製剤 (グリーンガード) の Sprague-Dawley 系ラット, ICR 系マウスにおける各投与経路による急性毒性試験の結果を表 1 に示した。

観察された主な中毒症状は、自発運動の減少、抑うつ、歩行失調、呼吸数減少・粗大、振せんなどであった。なお、経皮投与ではこれら中毒症状は認められなかった。

刺激性試験

1. 眼刺激性試験

酒石酸モランテル液剤のウサギの眼に対する一次刺激性試験を実施した。検体としては液剤 (グリーンガード)、10 倍希釈液 および 液剤と同濃度の酒石酸モランテル水溶液、その 10 倍希釈液の計 4 種類について日本白色種ウサギ雌 12 匹 (各検体当り 3 匹) で行なった。右眼に各検体 0.1 ml を点眼し、左眼は無処置対照とした。点眼後 1, 4, 24, 48, 72, 96 および 168 時間目に角膜、虹彩および結膜の刺激性変化を観察した。

その結果、角膜および虹彩の刺激性変化はいずれの検体でも認められなかった。結膜の刺激性変化は液剤 (グリーンガード) および水溶液ではほとんど差がみられず、点眼後 1 ないし 4 時間目に軽微な結膜の充血、瞬膜の腫脹および涙液の分泌亢進が認められたが、点眼後 48～72 時間目には点眼前の状態に回復した。10 倍希釈液剤および 10 倍希釈水溶液では酒石酸モランテル液剤原液と比べて刺激性は軽度で、回復時期も早かった。

したがって、酒石酸モランテル液剤 (グリーンガード) の眼に対する刺激性は軽度であると判断された。また、薬剤を希釈することによりその刺激性は軽減された。

(ファイザー製薬, 1982 年)

2. 皮膚刺激性試験

酒石酸モランテル液剤 (グリーンガード) の皮膚に対する一次刺激性試験を日本白色種ウサギ雄 6 匹を用いて実施した。検体 0.5 ml を剪毛背部皮膚に 2.5×2.5 cm の範囲で 4 時間貼付した後、30 分、60 分、24 時間、48 時間および 72 時間目に紅斑、痂皮および浮腫を観察した。

その結果、塗布部位の皮膚には紅斑、痂皮、浮腫等の

表1 急性毒性試験結果

検体	動物種	投与経路	性別	LD ₅₀ (mg/kg)	試験機関 (報告年)		
原体	ラット	経口	雄	655	浜松医科大学 病理学教室 (1982)		
			雌	600			
		皮下	雄	38.8			
			雌	43.5			
		腹腔内	雄	40.0			
			雌	37.5			
		経皮	雄	>5000			
			雌	>5000			
		マウス	経口	雄		330	昭和大学医学部 第1薬理学教室 (1982)
				雌		320	
皮下	雄		44.0				
	雌		50.6				
腹腔内	雄		37.0	浜松医科大学 病理学教室 (1982)			
	雌		36.0				
経皮	雄		>5000				
	雌		>5000				
ラット	経口		雄		4542	浜松医科大学 病理学教室 (1982)	
			雌		5025		
	経皮	雄	>5000				
		雌	>5000				
マウス	経口	雄	2750		浜松医科大学 病理学教室 (1982)		
		雌	3042				
	経皮	雄	>5000				
		雌	>5000				

刺激変化は認められなかった。

したがって、酒石酸モランテル液剤(グリーンガード)の皮膚に対する刺激性はないものと判断された。

(ファイザー製薬, 1988年)

皮膚感作性試験

酒石酸モランテルの皮膚感作性試験を Hartley 系モット雌60匹(1群20匹, 3群)を用いて Maximization test により実施した。検体には 12.5% 酒石酸モランテル溶液を用いた。検体 0.05 ml を肩甲部皮内に注射し, 7日後に検体 0.2 ml を皮内注射部位に閉塞貼付して48時間感作した。感作2週間後に検体 0.2 ml を側腹部に24時間閉塞貼付して誘発した。誘発終了24および48時間後に皮膚反応を観察した。陽性対照には 2,4-dinitrochloro-benzene (DNCB) を用い, そのほかに溶媒のみを投与した陰性対照を設けた。

その結果, 酒石酸モランテルでは, 誘発24時間後より軽度~中等度の紅斑, 48時間後には強度の紅斑が認められた。陽性対照(DNCB)では24時間後より中等度~強度の紅斑, 48時間後には浮腫および痂皮形成を伴う例も認められた。陰性対照では紅斑, 浮腫等の皮膚反応は認められなかった。

したがって, 酒石酸モランテルの皮膚感作性は DNCB と比較して弱いものの, 皮膚にアレルギー反応を生ずる可能性があり, 取扱いに関しては注意が必要と判断された。(ファイザー製薬, 1988年)

亜急性毒性試験

1. ラットにおける試験

1群雌雄各15匹(最高用量群は雌雄各10匹)の Sprague-Dawley 系ラットに酒石酸モランテルを 0, 400, 1700, 6900 および 27,500 ppm 含有した飼料を6か月間摂取させた。

その結果, 27,500 ppm 群では被毛粗ざう, 削そう体重減少, 摂餌量の減少などがみられ, 投与6日目から9日目までの間に全例が死亡した。剖検では全身性の消耗, 諸器官の萎縮性変化などがみられた。

6900 ppm 群では体重の増加抑制, 投与初期に摂餌量の減少が認められた。血液学的検査, 血清生化学的検査, 尿検査では検体投与に関連した変化は認められなかった。臓器重量は体重の増加抑制にともない諸臓器の実重量の減少と相対重量の増加がみられた。肉眼的病理検査および病理組織学的検査では諸臓器・組織に著変は認められなかった。

1700 ppm 以下の投与群ではいずれの検査項目にも検体投与に関連した変化は認められなかった。

以上の結果より, 酒石酸モランテルの最大無作用量は 1700 ppm (雄 89.6 mg/kg/日, 雌 95.6 mg/kg/日) と判断された。(浜松医科大学病理学教室, 1982年)

催奇形性試験

1群22~23匹の Sprague-Dawley 系ラットに酒石酸モランテルを 0, 5, 25 および 100 mg/kg の用量で妊娠6~14日までの9日間にわたって経口投与し, 母体, 胎仔および出生仔に及ぼす影響を調べた。各群17~18匹の母体は妊娠21日目に帝王切開し, 残りの母体は自然分娩させ, 分娩後3週まで観察した。

その結果, 母体に対して中毒症状はみられず, 体重変化にも著変は認められなかった。

妊娠末期胎仔の観察では, 胎仔死亡率, 胎仔体重, 化骨進行度および骨格変異の出現頻度には検体による影響

はみられず、外表、骨格および内臓異常も認められなかった。

出生仔の観察では出生率、哺育率、発育および行動には検体投与に関連した影響は認められなかった。また、生後3週の剖検でも異常はみられなかった。

以上の結果より、酒石酸モランテルを妊娠ラットに経口投与した時の最大無作用量は100 mg/kg/日以上であり、最高投与量の100 mg/kg/日でも胎仔および出生仔に対して催奇形作用はないものと判断された。

なお、日本白色種ウサギにクエン酸モランテルを0, 30, 60 および120 mg/kgの用量で妊娠6~18日まで経口投与した試験では母体、胎仔ともに検体投与に関連した著明な影響はみられず、催奇形作用も認められていない。(ファイザー製薬, 1975年)

変異原性試験

1. Rec-assay

枯草菌の組換え修復機構保持株(H-17)および欠損株(M-45)を用い、賀田らのrec-assay法でDNA損傷の誘発性を検定した。酒石酸モランテルの濃度は50~20,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ とし、その他、溶媒対照として蒸留水およびDMSO、陰性対照としてkanamycinを10 $\mu\text{g}/\text{disk}$ 、陽性対照としてmitomycin Cを0.1 $\mu\text{g}/\text{disk}$ を用いた。

酒石酸モランテルは、20,000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ の濃度では陰性対照として用いたkanamycinと同様に両株とも同程度の生育阻止を示し、5000 $\mu\text{g}/\text{disk}$ 以下の濃度では両株とも生育阻止は認められなかった。一方、陽性対照として用いたmitomycin CではH-17株に比べ、M-45株に著明な生育阻止帯を生じた。

以上の結果より、酒石酸モランテルにはDNA損傷の誘発性はないものと判断された。

(横浜市立大学医学部組織培養研究室, 1982年)

2. 復帰変異試験

ヒステジン要求性のサルモネラ菌(TA系5菌株)およびトリプトファン要求性の大腸菌(WP2 hcr1株)を用い、Amesらの方法に従って、酒石酸モランテルを50~20,000 $\mu\text{g}/\text{plate}$ の濃度で、ラットの肝臓から調製した薬物代謝酵素系(S9 mix)の存在下および非存在下

での遺伝子突然変異誘発性を検定した。

その結果、酒石酸モランテル存在下では、いずれの菌株においても対照と比べ復帰変異コロニー数の増加は認められなかった。一方、陽性対照として用いた4-nitroquinoline-1-oxide, 2-aminoanthracene, 3-methylcholanthrene および benzo[a]pyrene では、対照と比較して著明な復帰変異コロニー数の増加が認められた。

以上の結果より、酒石酸モランテルの復帰変異誘発性はないものと判断された。

(横浜市立大学医学部組織培養研究室, 1982年)

要 約

酒石酸モランテルの安全性評価のため各種毒性試験を行なった。

その結果、本剤の急性毒性は比較的弱く、普通物に該当する。眼に対する刺激性はわずかに認められたが、薬剤の希釈により刺激性は軽減した。また、皮膚に対する刺激性はなかったが、皮膚感受性は陽性であり、皮膚にアレルギー反応を生じる可能性があると判断された。一方、6か月毒性試験では高用量群(27,500 ppm)において、死亡例の発生、体重の減少、摂餌量の減少、剖検時の全身性の消耗、諸器官の萎縮性変化などがみられたが、本剤投与による特異的な変化は認められなかった。変異原性は陰性であった。また、催奇形性に関しても問題はなかった。

酒石酸モランテル液剤であるグリーンガードは昭和57年11月に登録を取得した。また、8%液剤であるグリーンガード・エイトは昭和61年7月に登録を取得し、マツノザイセンチュウの侵入・増殖を阻止して松枯れを防止する樹幹注入剤として使用されている。

酒石酸モランテルは、定められた使用基準を遵守すれば、安全性が確保されるものであり、松枯れを防止する有用な農薬として上市以来好評を得ている。

問合せ

ファイザー製薬株式会社農産事業部農産開発部
〒163-04 東京都新宿区西新宿 2-1-1 新宿三井ビル