

(案)

動物用医薬品評価書

トリクラベンダゾール

2013年1月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 化学名	5
4. 分子式	5
5. 分子量	5
6. 構造式	5
7. 使用目的及び使用状況	5
II. 安全性等に係る科学的知見の概要	6
1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）試験	6
(1) 薬物動態試験（ラット）	6
(2) 薬物動態試験（ウサギ）	10
(3) 薬物動態試験（イヌ）	10
(4) 薬物動態試験（豚）	11
(5) 薬物動態試験（羊及び山羊）	11
(6) 薬物動態試験（羊）	12
(7) 薬物動態試験（山羊）	14
(8) 薬物動態試験（馬、ポニー及びロバ）	17
(9) 薬物動態試験（牛）	17
(10) 薬物動態試験（ヒト）	20
(11) 結合型残留物の生物学的利用率	21
2. 残留試験	24
(1) 残留試験（牛）	24
(2) 残留試験（牛、乳汁）	29
(3) 残留試験（肝蛭感染牛）	31
(4) 残留試験（羊）	31
(5) 残留試験（羊、乳汁）	34
(6) 残留試験（山羊）	35
(7) 残留試験（山羊、乳汁）	35
(8) 残留マーカーについて	36
3. 遺伝毒性試験	36

4. 急性毒性試験	37
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)	37
(2) 急性毒性試験 (羊及び牛)	38
5. 亜急性毒性試験	39
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	39
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与)	39
6. 慢性毒性試験及び発がん性試験	40
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、混餌投与)	40
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	41
7. 生殖発生毒性試験	42
(1) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット)	42
(2) 発生毒性試験 (ラット①)	42
(3) 発生毒性試験 (ラット②)	43
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	43
(5) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>	43
(6) 発生毒性試験 (牛) <参考データ>	44
8. ヒトにおける知見	45
9. その他の試験	45
(1) 感作性試験 (モルモット)	45
(2) 皮膚刺激性及び眼刺激性作用 (ウサギ)	45
Ⅲ. 食品健康影響評価	45
1. 諸外国における評価	45
(1) JECFA における評価	45
(2) EMEA における評価	45
(3) APVMA における評価	46
2. 食品健康影響評価について	46
・表 52 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	47
・別紙 1 : 代謝物/分解物名称及び構造式	48
・別紙 2 : 検査値等略称	49
・参照	50

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2012年 2月 24日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安0222第8号）、関係資料の接受
2012年 3月 1日 第421回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年 8月 22日 第142回動物用医薬品専門調査会
2013年 1月 28日 第461回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2012年6月30日まで）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

（2012年7月1日から）

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

*：2011年1月13日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2012年7月1日から）

山手 丈至（座長*）
小川 久美子（座長代理*）
石川 さと子 舞田 正志
石川 整 松尾 三郎
寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 吉田 敏則**
能美 健彦 渡邊 敏明
福所 秋雄

*：2012年8月22日から

**：2012年10月1日から

要 約

寄生虫駆除剤である「トリクラベンダゾール (CAS No. 68786-66-3)」について、薬事承認申請時の資料、JECFA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態 (ラット、ウサギ、イヌ、豚、羊、山羊、馬、ポニー、ロバ、牛及びヒト)、残留 (羊、山羊及び牛)、急性毒性 (マウス、ラット、ウサギ、羊及び牛)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (ラット、ウサギ、羊及び牛)、遺伝毒性、ヒトにおける知見等の試験成績等である。

トリクラベンダゾールは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められなかった。したがって、トリクラベンダゾールは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験における児動物の死亡率の増加であり、NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日であった。

この NOAEL に安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.002 mg/kg 体重/日をトリクラベンダゾールの ADI と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

内部寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：トリクラベンダゾール

英名：Triclabendazole

3. 化学名

IUPAC

英名：5-Chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylsulfanyl)-1*H*benzimidazole

(参照 2～5)

CAS (No. 68786-66-3)

英名：5-Chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-methylthio-1*H*benzimidazole

(参照 6)

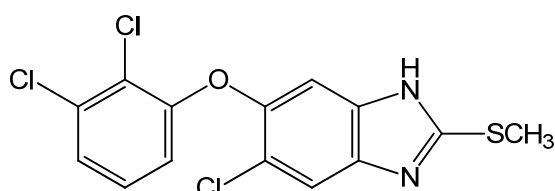
4. 分子式

C₁₄H₉Cl₃N₂OS (参照 6)

5. 分子量

359.66 (参照 6)

6. 構造式



(参照 6)

7. 使用目的及び使用状況

トリクラベンダゾールは、チアベンダゾール系の肝蛭駆除剤であり、チューブリンに結合し微小管の重合を阻害することにより、微小管依存性の機能を抑制し、駆虫作用を示すと考えられている。(参照 7) 肝蛭 (*Fasciola hepatica*) 及び巨大肝蛭 (*F. gigantica*) 以外に巨大肝吸虫 (*Fascioloides magna*) や肺吸虫属 (*Paragonimus*) に対しても有効であり、線虫に対しては活性を示さない。(参照 2)

海外では、牛 (搾乳牛を除く)、バッファロー (Buffalo)、羊及び山羊に使用されている。推奨用量は牛及びバッファローでは 12 mg/kg 体重 (経口) 又は 30 mg/kg 体重 (ポアオン) であり、羊及び山羊では 10 mg/kg 体重 (経口) を投与することとなっている。(参照 2、3)

日本では、牛 (搾乳牛を除く) の肝蛭の駆除を目的とした経口投与剤が承認されてい

る。承認された用法及び用量は、製剤 0.12 mL/kg（トリクラベンダゾールとして 12 mg/kg 体重）を 1 回強制経口投与することとなっている。（参照 8）

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

II. 安全性等に係る科学的知見の概要

本評価書では、薬事承認申請時資料、JECFA 評価書等を基に、トリクラベンダゾールの毒性に関する主な知見を整理した。

代謝物/分解物略称及び構造式並びに検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）試験

(1) 薬物動態試験（ラット）

① 静脈内及び経口投与（吸収・排泄）

雄ラットに ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回静脈内投与（1 mg/kg 体重）又は単回経口投与（1、10 又は 80 mg/kg 体重）し、吸収及び排泄が調べられた。

血液中及び血漿中の放射活性の AUC の結果を表 1 に示した。経口投与群における血漿中生物学的利用率は、1 mg/kg 体重の投与ではほぼ 100%であった（n=3）が、10 mg/kg 体重の投与では若干減少し、80 mg/kg 体重の投与ではさらに大きく減少した。（参照 4）

1 mg/kg 体重を投与した経口投与群及び静脈内投与群では、投与後 48 時間に投与量の 87～92%が尿中及び糞中に排泄された。主要な排泄経路は糞中であり、投与量の 82～85%が排泄された。投与量にかかわらず、経口投与時の血漿中放射活性の最高濃度（C_{max}）は投与 8 時間後に認められた。経口及び静脈内投与後の組織中のトリクラベンダゾール代謝物の分布は広範であった。（参照 3、4）

表 1 ラットにおける ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口及び静脈内投与後の血液中及び血漿中の放射活性の AUC₀₋₁₆₈（ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ ）（投与量で補正した値）

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	対象	AUC ₀₋₁₆₈ ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)
1	静脈内	血液	49、61、55
		血漿	55、66、61
	経口	血液	53、61、55
		血漿	58、66、57
10	経口	血液	46、37
80	経口	血液	26、27

② 静脈内及び経口投与（分布・排泄）

ラットに ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回静脈内若しくは経口投与（1 mg/kg 体重）、又は 10 日間連続経口投与（1 日 1 回、1 mg/kg 体重/日）し、組織中放射活性の分布及び排泄が調べられた。

経口投与時における投与 8 時間後の放射活性濃度は肝臓で最も高く、次いで腎臓、心

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

臓、白色脂肪及び肺、脳、筋肉の順に高かった。消失は二相性であり、総消失率は白色脂肪、肝臓、肺及び腎臓、筋肉、心臓、脳の順に低下していた。投与 168 時間後における残留放射活性濃度はほとんどの組織で、静脈内投与時に比べて経口投与時の方が若干低かった。

10 日間連続経口投与では、血漿を除く全ての組織で残留が認められ、脳及び心臓で最も顕著であった。

投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率は静脈内投与では投与量の 88.3~90.4%、経口投与では 92.7~95.1%であった。(参照 4)

③ 経口投与（分布・排泄）

a. ラット（雌雄各 1 匹/群）に[2-¹⁴C]標識トリクラベンダゾール²を経口投与（0.5 又は 25 mg/kg 体重）し、分布及び排泄が調べられた。

投与後 144 時間の尿中及び糞中の放射活性排泄率を表 2 に示した。投与後 48 時間に投与量の 90%前後が糞中に、5%前後が尿中に排泄された。呼気（¹⁴CO₂）からは 0.05%が排泄された。排泄パターンは性別及び投与量に影響されなかった。(参照 9)

尿中の極性代謝物の構造は、この試験では同定されなかった。

糞中の主要代謝物は、トリクラベンダゾールスルホキシド（以下「代謝物 A」という。）（投与量の 24%）であり、トリクラベンダゾールスルホン（以下「代謝物 B」という。）（投与量の 2%）及びトリクラベンダゾール（投与量の 7%）は少量であった。糞中放射活性の約 27%は、メタノール/水による 3 回の連続抽出では抽出されなかった。

投与 6 日後の組織中残留濃度は、心臓、脳及び血液で高かった。脂肪中残留濃度は、25 mg/kg 体重投与群の 1 検体を除き、検出限界（0.06 mg/kg 体重）未満であった。(参照 4、9)

表 2 ラットにおける ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口投与後の尿中及び糞中の放射活性排泄率 (%)

試料	投与量 (mg/kg)	性別	投与後時間 (時間)				小計
			0~24	24~48	48~72	72~144	
尿	0.52	雄	4.9	0.3	0	0	5.3
	0.54	雌	5.5	1.2	0.2	0.1	6.9
	25.30	雄	6.0	0.4	0.1	0.1	6.4
	25.21	雌	5.0	0.9	0.2	0.2	6.2
糞	0.52	雄	78.2	10.5	0.6	0.4	89.7
	0.54	雌	54.6	26.7	9.9	0.9	92.1
	25.30	雄	80.1	10.4	0.5	0.5	91.5
	25.21	雌	59.2	25.3	3.4	0.8	88.8

² トリクラベンダゾールのベンズイミダゾール環の 2 位の炭素を ¹⁴C 標識したもの。

b. ラット (SD 系、6 匹/群) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回強制経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 10 及び 28 日後の分布及び排泄が調べられた。

投与後 10 日間の放射活性排泄率を表 3 に示した。糞中からの平均排泄率は 96%で、尿中からの平均排泄率は 8%であった。呼気中からでは 0.01%未満であった。放射活性の主な排泄は糞中であった。(参照 3)

組織中 (肝臓、腎臓及び筋肉) の放射活性は、投与 10 日後では腎臓で、また、投与 28 日後では腎臓及び筋肉で高かった。投与 10 日後までの排泄物及び組織中から抽出された放射活性抽出物のクロマトグラフィーを用いた分析により 4~12 種類の代謝画分が検出されたが、全てを特定することは出来なかった。(参照 3、4)

表 3 ラットにおける ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後 10 日間の放射活性排泄率 (%)

個体識別番号	101M	102M	103M	104M	105M	106M
投与量 (mg/kg 体重)	10.6	10.3	12.1	10.4	11.1	10.3
尿	7.7	10	6.8	10.1	7.8	3.9
糞	86.5	78.2	98.1	88.9	119.8	106.6
ケージ洗浄液	6.2	3.3	2	2.3	1.4	0.3
ケージ残屑 (残渣)	<LOQ	0.009	0.01	0.003	0.025	<LOQ
呼気	0.007	0.003	0.006	0.008	0.005	<LOQ
組織	0.16	0.19	0.19	0.28	0.17	0.17

④ 経口投与 (排泄)

ラット (雄雌各 1 匹) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (雄: 0.5 mg/kg 体重、雌: 25 mg/kg 体重) し、投与後 72 時間の尿中及び糞中への放射活性の排泄が調べられた。

総投与量に対するラットの尿中及び糞中排泄率は、ラットの薬物動態試験 [II. 1. (1) ③ a] と同様であった。糞中 (雄: 投与 0~72 時間、雌: 投与 0~48 時間) の代謝物は、総投与量のそれぞれ 90.0%及び 87.6%に相当し、放射活性の約 50~72%は抽出可能であった。

糞中代謝物を TLC により分析した結果を表 4 に示した。トリクラベンダゾールに加えて 4 種類の主要代謝物が確認され、代謝物 A が主要な排泄代謝物であった。

尿中についても同様に調べた。尿中代謝物は、糞中代謝物よりも極性が高く、最も極性の低い尿中代謝物はケト-トリクラベンダゾール (以下「代謝物 D」という。) であった。推定された代謝経路を図 1 に示した。(参照 2~4)

表 4 ラットにおける標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後の糞中代謝物の割合 (%)

化合物	雄 (0.5 mg/kg 体重投与)	雌 (25 mg/kg 体重投与)
トリクラベンダゾール	6	9
代謝物 A	20	27
代謝物 B 及び少量未同定物質	3	3
4-OH-トリクラベンダゾール (代謝物 C) 及び少量未同定物質	11	12
代謝物 D	8	10
未同定物質	9	13
非抽出物	32	16

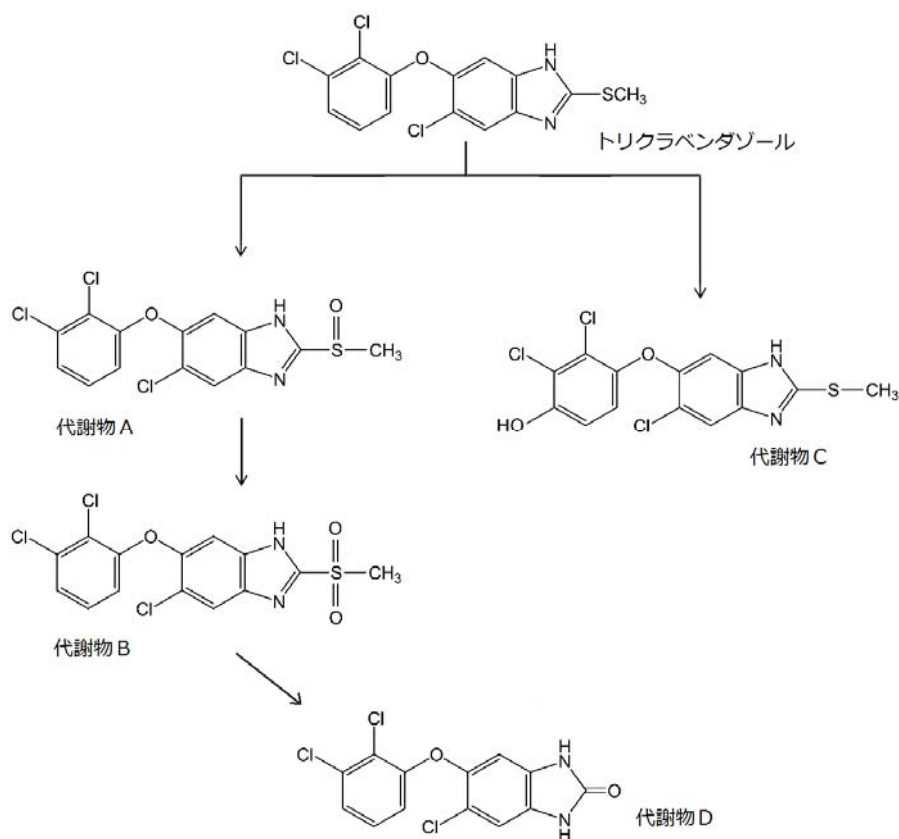


図 1 推定された代謝経路 (参照 3 を一部改変)

⑤ 経口投与 (胆管挿管、排泄)

胆管に挿管したラットにトリクラベンダゾールを強制経口投与 (5 mg/kg 体重) したところ、投与後 49 時間で投与量の 34% が胆汁中に排泄された。(参照 10)

(2) 薬物動態試験 (ウサギ)

ウサギ (チンチラ種、雌 2 匹、体重 2.7~4.3 kg) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを経口投与 (3 又は 26 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

静脈内及び経口投与後の薬物動態の比較により、消化管からの吸収が極めてよいことが示された。代謝は速やかで、3 mg/kg 体重投与群では血漿中にトリクラベンダゾールは検出されず、26 mg/kg 体重投与群でもわずかに認められたのみであった。

代謝物 A は投与 24 時間後までの血漿中の主要代謝物で、投与 24 時間後は代謝物 B が代謝物 A と同等又はやや高めの濃度でみられた。未同定代謝物は、投与 24~48 時間後の間にみられた。投与後 7 日間以内に、80~90%の放射活性が消失し、そのうちの 66~76%は糞中に、7~22%は尿中に排泄された。26 mg/kg 体重投与群では尿中排泄量の増大が認められた。代謝物 A、代謝物 B 及びその他の代謝物が尿中に検出されたが、未変化体であるトリクラベンダゾールは検出されなかった。(参照 2、10)

(3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、2 匹) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重) 及び単回経口投与 (0.5、5 又は 40 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

経口投与群における吸収率は、0.5 mg/kg 体重の投与では投与量の約 35~53%であったが、40 mg/kg 体重の投与では約 25%に減少した。血漿中放射活性は、0.5 mg/kg 体重の投与では投与 8 時間後に、40 mg/kg 体重の投与では投与 24 時間後に C_{\max} に到達し、その濃度は 2、3 日続いた。

血液中及び血漿中の総放射活性の AUC_{0-168} の結果を表 5 に示した。血漿中総放射活性に対する血液中総放射活性の濃度比は 0.5 mg/kg 体重を投与した経口投与群及び静脈内投与群で約 0.59 であった。

投与後 168 時間の排泄率を表 6 に示した。経口又は静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重) では、放射活性のそれぞれ 79%及び 54%が糞中に排泄されたが、尿中へは 1%しか排泄されなかった。(参照 3、4、10)

代謝物 A 及び代謝物 B の血漿中濃度の和は、総放射活性とよく相関していた。静脈内投与 (0.5 mg/kg 体重) では、トリクラベンダゾールは速やかに代謝され、代謝物 A となった。投与 1 時間後以降では、トリクラベンダゾールは検出されなかった。経口投与 (0.5 又は 5 mg/kg 体重) では、トリクラベンダゾールは検出されなかった。投与 8~12 時間後では、代謝物 A が代謝物 B より多く存在したが、その後は代謝物 B が主要代謝物で、投与 7 日後でも有意な残留が認められた。(参照 4、10)

表 5 イヌにおける ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの経口及び静脈内投与後の血液中及び血漿中の総放射活性の AUC_{0-168} ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/L}$ 又は $\text{mg}\cdot\text{h/kg}$) (投与量で補正をした値)

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	試料	個体識別番号	
			1014	1016
0.5	静脈内	血液	405	503
		血漿	686	881
	経口	血液	215	174
		血漿	353	303
5	経口	血液	141	
		血漿	252	
40	経口	血液		106
		血漿		213

表 6 尿中及び糞中の総放射活性排泄率 (%)

投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	個体識別番号	
		1014	1016
静脈内	0.5	83.3	77.2
経口	0.5	58.9	51.8
	5	68.8	
	40		89.7

(4) 薬物動態試験 (豚)

豚にトリクラベンダゾールを経口投与 (10 又は 30 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

30 mg/kg 体重の投与のみ血漿中にトリクラベンダゾールが検出された。代謝物 A への代謝は速やかで最高濃度到達時間 (T_{\max}) は投与 8 時間後、代謝物 B の T_{\max} は投与 12~24 時間後であった。代謝物 B の $T_{1/2}$ は代謝物 A より長かった。また、豚における全体的な代謝は反すう動物より 3 倍速かった。(参照 2)

(5) 薬物動態試験 (羊及び山羊)

羊及び山羊に ^{14}C 標識トリクラベンダゾール (10 mg/kg 体重) 又は非標識トリクラベンダゾール (羊: 10 mg/kg 体重、山羊: 12 mg/kg 体重) のゼラチンカプセルを投与し、薬物動態試験が実施された。

吸収及び分布は 3 相性を示した。第 1 相は投与直後から 48 時間後までであった。第 2 相 (48~168 時間後) 及び第 3 相 (168 時間後~) では、排泄は一次速度論に従っており、見掛けの生物学的半減期は羊及び山羊でそれぞれ第 2 相では 26 及び 22 時間、第 3 相では 45 及び 60 時間であった。乳汁中の総放射活性濃度は、常に血漿中の約 10 分の 1 であった。(参照 2)

(6) 薬物動態試験 (羊)

① 静脈内及び経口投与 (生物学的利用率)

トリクラベンダゾールは速やかに代謝物 A に代謝されることから、静脈内及び経口投与後の代謝物 A の AUC を比較することにより、トリクラベンダゾールの経口投与時の生物学的利用率が調べられた。

経口投与時の生物学的利用率は 90% であった。静脈内投与では、投与後 6 日間で胆汁中に投与量の約 50% が、投与後 10 日間で尿中に 2.1% が排泄された。このことから、実際の生物学的利用率は経口及び静脈内投与の AUC の比較によって算出されたものよりずっと低いと考えられた。この原因としては、特定の組織によって静脈内投与量の一部が除去された可能性が考えられた。(参照 2)

② 経口投与 (分布・排泄)

a. 羊 (テクセル交雑種、雄雌各 1 頭、投与時体重：雄 33 kg、雌 27 kg) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを強制経口投与 (10 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中放射活性は投与 8 時間後で最も高く (19.59 mg eq/kg)、投与 48 時間後では 10.05 mg eq/kg まで減少した。投与 8 及び 48 時間後の血漿中における血漿タンパク質との結合率は 99% であった。

投与 28 日後の組織中放射活性の分布の結果を表 7 に示した。放射活性は、筋肉で最も高く、次いで肝臓、腎臓、脂肪の順であった。

投与後 168 時間で、投与量の 4.7% 及び 77% が尿中及び糞中に排泄された。

排泄物のクロマトグラフィー分析により、糞中から 11 種類、尿中から 5 種類の代謝物が検出された。糞中では代謝物 A、代謝物 B 及び代謝物 C が同定された。羊における主要代謝経路は代謝物 A への酸化及びその後の代謝物 B への更なる酸化、並びにジクロロフェニル環の 4 位の水酸化 (代謝物 C) であり、牛と同様であった。糞中ではトリクラベンダゾールが主で、投与量の 16~17% が回収された。羊における代謝及び排泄はラットと同様であった。(参照 3、4)

表 7 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの経口投与 28 日後の組織中放射活性濃度 (mg eq/kg)

組織	濃度 (mg eq/kg)	組織	濃度 (mg eq/kg)
筋肉 (前四半部)	0.24	腎臓	0.20
筋肉 (腰筋)	0.24	腎脂肪	0.02
肝臓	0.24	皮下脂肪	0.02

b. 羊 (Swiss White Alp × Ile de France 種、4 か月齢、体重 28.5 kg、雌 1 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールをゼラチンカプセルで経口投与 (10.5 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与 10 日後の組織中放射活性の分布の結果を表 8 に示した。放射活性は肝臓で最も高く、次いで甲状腺、脊髄及び腎臓の順であった。

尿中及び糞中の放射活性排泄率は投与後 10 日間でそれぞれ、投与量の 3.5%及び 100.9%であった。糞抽出物中（0～72 時間）には、トリクラベンダゾール、代謝物 A、代謝物 B 及びいくつかの未同定代謝物がみられ（表 9）、尿中では極性物質のみがみられた。（参照 4、5）

表 8 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの経口投与 10 日後の組織中放射活性濃度 (mg eq/kg)

組織	濃度 (mg eq/kg)	組織	濃度 (mg eq/kg)
血液	0.11	第一胃壁	0.21
肝臓	1.84	第一胃内容物	0.02
胆嚢	0.4	腸壁	0.17
腎臓	1.11	腸内容物	0.09
肺	0.35	黄色骨髄	～LOQ
脾臓	0.24	赤色骨髄	～LOQ
心臓	0.92	脊髄	1.13
脳	0.95	リンパ節	0.22
胸腺	0.11	眼球	0.29
筋肉 (殿筋)	0.58	卵巣	0.14
筋肉 (大腿筋)	0.58	副腎	1.07
筋肉 (腰筋)	0.53	甲状腺	1.67
腎周囲脂肪	0.09	膵臓	0.41
皮下脂肪	0.08		

LOQ: 血液 0.006 mg eq/kg 又は L、組織 0.008～0.023 mg eq/kg 又は L

表 9 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの経口投与後の糞中代謝物の割合 (%)

化合物	投与量に対する割合 (%)
トリクラベンダゾール	19.3
代謝物 A	6.6
代謝物 B 及び少量未同定物質	2.2
代謝物 C 及び少量未同定物質	13
代謝物 D	2
未同定物質	6
非抽出物	27

③ 胃内投与 (胆管挿管、排泄)

胆管に挿管した羊にトリクラベンダゾールを第一胃内投与 (10 mg/kg 体重) し、血漿及び胆汁中のトリクラベンダゾールの代謝物を測定した。

血漿中では、代謝物 A 及び代謝物 B のみがみられ、それらは血漿アルブミン (Alb) と結合していた。胆汁中では、代謝物 C が主要代謝物で、主に硫酸抱合体として (一部はグルクロン酸抱合体として) 排泄された。投与量の 9.7% は遊離代謝物として胆汁中に排泄され、35.8% は抱合代謝物として排泄された。投与量の 6.5% は尿中に排泄された。(参照 4)

④ 胃内投与 (代謝物の薬物動態)

羊 (5 頭) にトリクラベンダゾールを胃内投与 (10 mg/kg 体重) し、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。

結果を表 10 に示した。トリクラベンダゾールはいずれの時点においても検出されなかった (検出限界 0.02 µg/mL)。(参照 5)

表 10 羊におけるトリクラベンダゾールの胃内投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	C _{max} (µg/ mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	8.59	32.89	682.75	32.37
代謝物 B	7.95	78.1	1,449.6	71.7

⑤ 代謝酵素について

羊の肝臓におけるトリクラベンダゾールの代謝には、代謝物 A の生成ではフラビン含有モノオキシゲナーゼ (FMO) が主に寄与し、代謝物 B の生成では FMO 及びシトクロム P450 がともに寄与していることが示唆された。(参照 5)

(7) 薬物動態試験 (山羊)

① 経口投与 (分布・排泄)

泌乳山羊 (3 歳、体重 42.5 kg、1 頭) に、[2-¹⁴C] 標識トリクラベンダゾールを経口投与 (10.1 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血液中放射活性濃度は、投与 36 時間後に C_{max} (13.7 mg eq/kg) に達した。乳汁中放射活性の最高濃度は、投与 8~24 時間後にみられ、1.8 mg eq/kg であった。

投与 10 日後の組織中放射活性の分布の結果を表 11 に示した。放射活性は肝臓及び甲状腺で比較的高く、赤色骨髄、黄色骨髄、脂肪及び血液では比較的低かった。

尿中、糞中及び乳汁中の放射活性の排泄率はそれぞれ、投与量の 2.12%、98.8%及び 0.56%であった。糞抽出物中ではトリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B がみられたが、尿中ではそれらはみられなかった (表 12)。(参照 4、5)

表 11 泌乳山羊における ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口投与 10 日後の組織中放射活性濃度 (mg eq/kg)

組織	濃度 (mg eq/kg)	組織	濃度 (mg eq/kg)
肝臓	1.00	腎周囲脂肪	0.08
腎臓	0.69	皮下脂肪	0.07
肺	0.34	第一胃壁	0.23
心臓	0.73	腸壁	0.15
脳	0.79	胸腺	0.11
筋肉 (殿筋)	0.44	甲状腺*	1.3
筋肉 (大腿筋)	0.59	赤色骨髄*	0.06
		黄色骨髄*	<0.02
筋肉 (腰筋)	0.45	血液*	0.08

*: 参照 4 より引用

表 12 泌乳山羊における ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口投与後の糞中代謝物の割合 (%)

化合物	投与量に対する割合 (%)
トリクラベンダゾール	25
代謝物 A	6
代謝物 B 及び少量未同定物質	2
代謝物 C 及び少量未同定物質	9
代謝物 D	3
未同定物質	6
非抽出物	29

② 胃内投与 (代謝物の薬物動態)

山羊 (5 頭) にトリクラベンダゾールを胃内投与 (10 mg/kg 体重) し、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。

結果を表 13 に示した。トリクラベンダゾールはいずれの時点においても検出されなかった (検出限界 0.02 µg/mL)。(参照 5)

表 13 山羊におけるトリクラベンダゾールの胃内投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	10.34	27.82	760.97	32.18
代謝物 B	10.81	59.08	1,356.0	54.18

③ 経口投与（絶食及び非絶食時の代謝物の薬物動態）

投与前 24 時間及び投与後 6 時間絶食させた山羊及び非絶食山羊（各 4 頭/群）にトリクラベンダゾールを経口投与（10 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。

結果を表 14 に示した。摂餌は血漿中の代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータに影響した。非絶食群と比較して絶食群では高い吸収並びにトリクラベンダゾール及びその代謝物の全身生物学的利用率が認められた。（参照 5）

表 14 絶食及び非絶食山羊におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	投与動物	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	絶食	12.98	29.00	654.14	20.93
	非絶食	6.49	34.00	367.34	26.96
代謝物 B	絶食	12.07	52.00	882.93	27.04
	非絶食	6.45	56.00	533.93	34.15

④ 経口投与（室内飼育及び放牧時の代謝物の薬物動態）

室内飼育山羊及び放牧山羊（5～6 か月齢、体重 15～18 kg、各 6 頭/群）にトリクラベンダゾールを経口投与（10 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。室内飼育では 3 週間干し草の多い食餌を摂取させた。

結果を表 15 に示した。トリクラベンダゾールは、投与 20 時間後に非常に低濃度（T_{max} は投与 12 時間後）で検出された。室内飼育群では代謝物 A は、より高濃度に達した後、急速に減少し代謝物 B に代謝された。（参照 5）

表 15 室内飼育山羊及び放牧山羊におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	投与動物	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	室内飼育	13.22	18.40	613	24.77
	放牧	10.17	14.00	406	16.16
代謝物 B	室内飼育	11.66	44.80	890	29.75
	放牧	15.05	40.00	1108	21.43

⑤ 経口投与（肝蛭感染及び非感染時の代謝物の薬物動態）

山羊（各 5 頭）にトリクラベンダゾールを経口投与（12 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメータが調べられた。同じ山羊に肝蛭を感染させ、同様の試験を実施した。

結果を表 16 に示した。トリクラベンダゾールは血漿中に検出されなかった（検出限界 0.02 µg/mL）。（参照 5）

表 16 肝蛭感染山羊及び非感染山羊におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の代謝物の薬物動態パラメータ

分析対象物質	投与動物	C _{max} (µg/mL)	T _{max} (h)	AUC (µg · h/mL)	T _{1/2} (h)
代謝物 A	肝蛭感染	12.99	17.60	490	23.53
	非感染	14.88	12.80	606	22.38
代謝物 B	肝蛭感染	12.11	34.80	699	21.80
	非感染	12.37	25.60	730	19.36

（8）薬物動態試験（馬、ポニー及びロバ）

馬、ポニー（*Equus caballus*）及びロバ（*E. assinus*）にトリクラベンダゾールを経口投与（12 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

トリクラベンダゾールはいずれの血漿中からも検出されなかった。馬及びロバにおける代謝物 A の血漿中濃度及び AUC のパターンは同様であった。代謝物 A の血漿中濃度は、同じ量を投与した山羊、羊及び牛において得られた濃度の約 33% であった。ロバにおける代謝物 B の濃度及び AUC は、他の種より低かった。（参照 2）

（9）薬物動態試験（牛）

① 胃内投与（吸収・分布）

a. 子牛（ホルスタイン種、約 165 日齢、雄 3 頭）にトリクラベンダゾール製剤を単回胃内投与（24 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の血中濃度を表 17 に示した。トリクラベンダゾールは投与 48 時間後以降には検出限界（0.05 µg/g）未満になった。一方、代謝物 A は、投与 1 時間後から 12 時間後まで増加し、その後減少した。代謝物 B は、投与 3 時間後から 48 時間後まで増加し、その後減少した。トリクラベンダゾールは吸収されると代謝物 A 及び代謝物 B に代謝されると考えられた。（参照 9）

表 17 子牛におけるトリクラベンダゾールの胃内投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均血中濃度 (µg/g)

分析対象物質	投与後時間									
	1	3	5	8	12	24	48	72	96	
トリクラベンダゾール	<LOD	0.09	0.09	0.09	<LOD、 0.07、 0.08	0.06、 <LOD (2)	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 A	0.42	6.2	9.5	13	14	8.5	2.8	1.2	0.61	
代謝物 B	0.06、 <LOD (2)	1.2	4.2	7.7	16	25	56	24	19	

()内は検体数

LOD: 検出限界 (0.05 µg/g)

n=3

b. 子牛 (ホルスタイン種、約 165 日齢、雄 3 頭) にトリクラベンダゾール製剤を単回胃内投与 (24 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与 24 時間後のトリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の組織中濃度を表 18 に示した。投与 24 時間後では、トリクラベンダゾール及び代謝物がほぼ全身に分布していたが、血清中ではトリクラベンダゾールは検出されなかった。代謝物は、各組織中にトリクラベンダゾールより高い濃度で分布し、胆汁及び血清中に極めて高い濃度で検出されたことから、経口投与したトリクラベンダゾールは急速に吸収されて全身に分布し、速やかに代謝されることが示唆された。(参照 9)

表 18 子牛におけるトリクラベンダゾールの胃内投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均組織中濃度 (µg/g)

分析対象物質	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	小腸	肺	脾臓	脳	骨髄	胆汁	血清
トリクラベンダゾール	0.23	3.2	1.4	1.3	1.4	1.9	0.98	0.26	1.1	0.55	<LOD
代謝物 A	0.40	0.30	0.69	1.8	1.1	0.33	0.34	0.80	1.9	5.5	9.5
代謝物 B	1.0	2.3	5.0	1.7	3.6	4.5	2.0	0.30	2.5	12	28

LOD : 検出限界 (0.05 µg/g)

n=3

② 経口投与 (分布・排泄)

a. 子牛 (アバディーンアンガス種、投与時体重 63 kg、雌 1 頭及び交雑種、投与時体重 96 kg、雄 1 頭) に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回強制経口投与 (12 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与後 168 時間の尿中及び糞中排泄率はそれぞれ、投与量の 2.2% 及び 76% であった。投与量の 4% が投与 7 日後の糞中で検出されたことから、糞中排泄は完全に終了していなかったとみなされた。血漿中タンパク質との結合率は 99% 超であった。

投与 28 日後の肝臓、腎臓、筋肉 (腰筋、後四半部及び前四半部)、腎周囲脂肪、皮下脂肪、血漿及び赤血球中の放射活性が測定された。放射活性は全ての組織中で認められ、

肝臓で最も高く、次いで筋肉及び腎臓で高く、脂肪で最も低かった。

投与後 168 時間の尿中にはトリクラベンダゾールは検出されず、4 種類の代謝物が検出されたが特定できなかった。硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体は尿中では全く検出されなかった。投与後 168 時間の糞中では、主要代謝物はトリクラベンダゾール、代謝物 A、代謝物 B、代謝物 C 及び代謝物 C のスルホン体（以下「代謝物 E」という。）で、それぞれ投与量の 17%、3%、5%、4%及び 3%に相当した。（参照 3、4）

b. 子牛（ホルスタイン種、9 週齢、体重 91 kg、雄 1 頭）に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与（12 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。

投与 28 日後の組織中放射活性の分布の結果を表 19 に示した。放射活性濃度は肝臓で最も高く、次いで筋肉、腎臓、脂肪の順であった。血中及び血漿中の放射活性の全身量は組織中よりも一貫して低かった。

肝臓及び筋肉中の放射活性の 92～98.6%が脂質又はタンパク質と関連していた。組織中残留物は抽出溶媒の pH を酸性から塩基性に変更しても抽出されなかったことから、細胞中の高分子に共有結合していると考えられた。トリクラベンダゾール由来残留物はアルカリ加水分解又はプロテアーゼ消化のどちらによっても遊離代謝物として放出されなかったが、代謝物 D が酸化により分解された。血漿では、タンパク質画分に沈殿する放射活性の 90%がトリクラベンダゾール-タンパク質結合体であった。

投与後 10 日間の尿中及び糞中にそれぞれ、投与量の 3.4%及び 78.2%が排泄された。糞中の主要代謝物はトリクラベンダゾールで、少量の代謝物 A、代謝物 B 及び代謝物 C も含まれていた。尿中代謝物の大部分は、トリクラベンダゾールよりも極性が高く、少量の代謝物 A、代謝物 C、代謝物 D、代謝物 E 及び代謝物 C のスルホキシド体（以下「代謝物 F」という。）が含まれていた。（参照 3、4）

表 19 子牛における ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与 28 日後の組織中放射活性濃度

組織	放射活性濃度 (µg eq/kg)	組織	放射活性濃度 (µg eq/kg)
肝臓	283.3 (26.5%)	血液	70.4
腎臓	163.3 (29.4%)	赤血球	63.1
筋肉	209.1 (34.9%)	血漿	51.1
脂肪	25.8		

() 内は各総放射活性に対する割合

④ 経口投与（代謝物の動態）

子牛（体重 165～196 kg、4 頭）にトリクラベンダゾール（10 w/v%懸濁液）を経口投与（12 mg/kg 体重）し、代謝物 A 及び代謝物 B の血漿中濃度について HPLC を用いて測定した。

代謝物 A は投与 24 時間後に、代謝物 B は投与 72 時間後にそれぞれ C_{max} に達した。（参照 4）

⑤ 経口投与及びボーラス投与（代謝物の動態）

子牛（ヘレフォード系交雑種、9か月齢、体重192～238 kg、各5頭/群）にトリクラベンダゾール（10 w/v%懸濁液）をボーラス又は経口投与（いずれも12 mg/kg 体重）し、代謝物A及び代謝物Bの血漿中濃度を測定した。

ボーラス及び経口投与の生物学的利用率は同等であった。（参照4）

⑥ 静脈内投与（トリクラベンダゾール及び代謝物の動態）

牛（ホルスタイン種、10か月齢、体重186～236 kg、各3頭/群）にトリクラベンダゾール及び代謝物Aを静脈内投与（12 mg/kg 体重、10 w/v%懸濁液）し、トリクラベンダゾール及び代謝物の血漿中濃度についてHPLCを用いて測定した。

トリクラベンダゾール投与群において、トリクラベンダゾールは速やかに代謝され、その血漿中濃度は、投与12時間後までに3例中2例において0.1 mg/L未滿となった。代謝物Aは投与約4時間後に C_{max} （30.1 mg/L）に達し、 $T_{1/2}$ は約13時間であった。代謝物Bはより緩徐に生成され、投与約32時間後に C_{max} （23.9 mg/L）に達し、 $T_{1/2}$ は40時間であった。

代謝物A投与群において、代謝物Aは投与2分後（最初の採血時点）に C_{max} （159 mg/L）に達した。代謝物Bは投与32時間後に C_{max} （41.3 mg/L）に達した。（参照3、4）

（10）薬物動態試験（ヒト）

① 単回投与

肝蛭感染患者（3名）にトリクラベンダゾール（錠剤）を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール及び代謝物の血漿中濃度についてHPLCを用いて測定した。

絶食患者では C_{max} は投与2時間後にみられた。このとき、トリクラベンダゾールの濃度は低かったが、代謝物Aの濃度が高く、次いで代謝物Bが検出された。トリクラベンダゾールは投与8時間後に検出されなかったが、代謝物A及び代謝物Bは投与24時間後でも検出された。食後1時間に投与した患者（1名）では、血漿中濃度は絶食患者の3倍高かったことから、食事により吸収が促進される可能性が示唆された。（参照10）

② 肝蛭感染患者への経口投与後の生物学的利用率に対する食事の影響

肝蛭感染患者（9～62歳、体重21～60 kg、男女各10名）にトリクラベンダゾールを2回経口投与（10 mg/kg 体重）し、トリクラベンダゾール、代謝物A及び代謝物Bの薬物動態パラメータへの食事の影響が調べられた。10名には、高カロリーの朝食を摂取させた30分後にトリクラベンダゾールを1回投与し、初回投与48時間後に一晩絶食した状態で再投与した。別の10名には、絶食後に1回投与し、初回投与48時間後の投与前に高カロリーの朝食を摂取させ、その後再投与した。絶食中は投与2時間後に低カロリーの朝食を摂取させた。

絶食時に比較して、摂食後のトリクラベンダゾール、代謝物A、代謝物BのAUC及び C_{max} は上昇した（表20）。トリクラベンダゾール、代謝物A及び代謝物BのAUCは、いずれも食事により増加した。また、代謝物Bがトリクラベンダゾールより多く血

中を占めていることが示された。(参照 11)

表 20 絶食及び摂食させたヒトにおけるトリクラベンダゾールの 2 回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の薬物動態パラメータ*

分析対象物質	状況	C _{max} (μmol/L)	T _{max} (h)	AUC (μmol・h/L)	T _{1/2} (h)
トリクラベンダゾール	絶食	0.34	2	1.55	
	摂食	1.16	3	5.72	
	摂食/絶食比	3.81	—	4.69	
代謝物 A	絶食	15.8	2	177	17.1
	摂食	38.6	4	386	11.2
	摂食/絶食比	2.47	—	2.11	
代謝物 B	絶食	1.04	4	13.9	18.9
	摂食	2.29	4	30.5	11.8
	摂食/絶食比	2.20	—	2.10	

*: C_{max} 及び AUC は幾何平均で記載されている。

(1 1) 結合型残留物の生物学的利用率

① 牛組織由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール (ラット)

ラット (雄) に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回強制経口、静脈内及び混餌投与し、薬物動態試験が実施された。また、牛に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) して、投与 28 日後の各組織を由来とする ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物をラットに混餌投与し、生物学的利用率が調べられた。試験デザインを表 21 に示した。

血液中放射活性の T_{max} は、経口投与では投与 4 時間後であり、混餌投与では投与 4.8 時間後であった。牛の筋肉及び肝臓由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物投与群における T_{max} はそれぞれ 12 及び 6 時間であった。

牛組織由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物の生物学的利用率は ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの経口及び混餌投与時より低かった (表 22)。

¹⁴C 標識トリクラベンダゾールの強制経口投与時における絶対的生物学的利用率は約 70% であった。牛組織由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物の強制経口投与では、絶対的生物学的利用率は肝臓において 9.4% であり、他の組織よりも高かったが、生物学的利用率はトリクラベンダゾール強制経口投与時の 13% であった。AUC に基づく生物学的利用率の算出から最終採血時点である 120 及び 168 時間後において、最終排泄は完了していないことが示された。(参照 2、3)

表 21 ラットを用いた薬物動態の試験デザイン

群	投与方法	動物数 (匹)	投与物質	投与量 (mg/kg 体重)
A	強制経口	6	¹⁴ C 標識トリクラベンダゾール	0.25±0.001
B	混餌	6	¹⁴ C 標識トリクラベンダゾール	0.24±0.034
C		5	牛筋肉由来 ¹⁴ C 標識トリクラベンダゾール 残留物*	0.0035-0.0079
D	強制経口	3	牛肝臓由来 ¹⁴ C 標識トリクラベンダゾール 残留物*	0.0015

*: 牛に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の組織より調製したもの

表 22 生物学的利用率 (%) 及び半減期

群	生物学的利用率 (%)	平均最終半減期 (h)
A*	69.4%	197.4
B**	91.3%	289.4
C**	8.6%	203.7
D**	9.4%	164.9

* : 投与 168 時間後までにおける放射活性測定結果により算出。

** : 投与 120 時間後までにおける放射活性測定結果により算出。

② 牛及び羊組織由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール (胆管挿管ラット)

a. 牛及び羊に ¹⁴C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (牛 : 12 mg/kg 体重、羊 : 10 mg/kg 体重) し、投与 28 日後に肝臓、筋肉及び腎臓を採取した。採取された組織由来の ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物を胆管に挿管したラット (雄) に 24 時間にわたって経口投与し、生物学的利用率 (尿、胆汁、組織及びと体中の放射活性の百分率の合計) が調べられた。

放射活性排泄率及び生物学的利用率を表 23 に示した。ラットを用いた結合型残留物の生物学的利用率を調べた試験 [Ⅱ.1. (11) ①] の結果と同様に、組織 (肝臓、筋肉及び腎臓) 由来 ¹⁴C 標識トリクラベンダゾール残留物の生物学的利用率は、ラットにトリクラベンダゾールを経口投与した時と比べて極めて低かった。

放射活性は投与後 48 時間でほぼ完全に主に糞中に排泄された。投与 48 時間後の組織中放射活性は肝臓及び腎臓においてのみ検出されたが、定量限界 (0.002 mg/kg) 以下であった。(参照 3、4)

表 23 ラットにおける牛及び羊組織*由来 ^{14}C 標識トリクラベンダゾール残留物の経口投与後の放射活性排泄率及び生物学的利用率 (%)

試料	牛			羊		
	肝臓**	腎臓***	筋肉**	肝臓***	腎臓***	筋肉**
動物数 (匹)	5	4	5	4	6	3
糞	85	68	91	88	88	88
尿 (0~48 時間)	0.9	0.4	1.7	1.5	0.5	1.0
胆汁 (0~48 時間)	6.3	9.3	1.4	4.9	5.6	2.8
組織及びカーカス	1.6	4.0	0.7	1.8	1.0	1.7
生物学的利用率 (%)	8.8	13.7	3.7	8.2	7.0	5.5

* : 牛及び羊に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (牛: 12 mg/kg 体重、羊: 10 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の組織を採取したもの。

** : 粉末標準ラット飼料及び組織を 80/20 w/w の割合で混合したものを投与。

*** : 組織を水に混合したものを投与。

b. 子牛を用いた薬物動態試験 [II. 1. (9) ② b.] で得られた牛組織 (筋肉、肝臓及び腎臓) 由来 ^{14}C 標識トリクラベンダゾール残留物を胆管に挿管したラット (SD 系、3 又は 6 匹/群) に 24 時間にわたり経口投与し、生物学的利用率 (尿、胆汁、組織及びと体中の放射活性の百分率として定義される) が調べられた。

放射活性排泄率及び生物学的利用率を表 24 に示した。放射活性の平均排泄率は投与量の 90% 超であり、主に糞中に排泄され (80% 超)、胆汁中では 3~19%、尿中では 1% 未満が排泄された。投与 72 時間後における組織中の放射活性は極めて低い又は定量限界以下であった。(参照 3、4)

表 24 ラットにおける牛組織*由来 ^{14}C 標識トリクラベンダゾール残留物の経口投与後の放射活性排泄率**及び生物学的利用率 (%)

試料	投与組織		
	肝臓	腎臓	筋肉
動物数 (匹)	6	3	6
尿	0.53±0.45	<LOQ***	0.78±0.79
糞	93.6±9.4	87.3±1.3	72.5±19.3
胆汁	19.2±5.0	3.3±0.4	17.2±7.7
平均排泄率	116.7±6.8	90.6±1.7	91.4±17.3
生物学的利用率 (%)	20	3.3	18

* : 牛に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の組織を採取した。

** : 概算値平均±標準偏差

*** : 定量限界 (数値不明)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

① 放射活性

牛 (約 7 か月齢、アンガス種 : 体重 177 kg (投与 28 日後にと殺)、ヘレフォード種 : 体重 160 kg (投与 42 日後にと殺)、雌各 1 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 28 及び 42 日後の組織中の総残留物について燃焼法を用いて測定した。

各組織中総残留濃度を表 25 に示した。投与 28 日後の総残留濃度は肝臓で最も高かった。脂肪では投与 42 日後で 0.01 mg eq/kg 未満となった。

投与 28 日後の組織をメタノール及び酢酸エチルで 3 回の連続抽出し抽出物の放射活性を測定した。抽出効率は低く (肝臓 : 13.8%、腎臓 : 4.7%、筋肉 : 4.7%、脂肪 : 0.0%)、クロマトグラフィーによる組織中残留物の特性解析はできなかった。(参照 2~4)

表 25 牛における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg)

組織	投与後日数 (日)	
	28	42
肝臓	0.24	0.09
腎臓	0.11	0.07
筋肉 (複合)	0.13	0.10
脂肪 (複合)	0.01	<0.01

② 放射活性及び指標残留物³

a. 子牛 (雄 1 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の肝臓、腎臓及び筋肉中の総残留物及び指標残留物を測定した。

指標残留物の濃度は肝臓、腎臓及び筋肉でそれぞれ総残留濃度の 24%、27%及び 32% を占めた。(参照 3)

b. 子牛 (2 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の組織中の総残留物及び指標残留物を測定した。

指標残留物の濃度は肝臓、腎臓及び筋肉でそれぞれ総残留濃度の 13%、21%及び 31% を占めた。回収率による補正後は、それぞれ総残留濃度の 19% (肝臓)、24% (腎臓) 及び 42% (筋肉) であった。(参照 3)

③ 指標残留物

a. 牛 (12 頭) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 2、7、14、21 及び 28 日後の組織中の指標残留物を測定した。

³ 抽出後の残留物をケト-トリクラベンダゾール (代謝物 D) に変換して測定し、変換係数 1.0913 を用いてトリクラベンダゾール当量に変換した。

指標残留物の各組織中濃度を表 26 に示した。投与 1 日後の指標残留物は肝臓で最も高かった。脂肪では投与 14 日後に 0.03 mg eq/kg 未満となった。(参照 2)

表 26 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg)

組織	投与後日数 (日)				
	2	7	14	21	28
肝臓	2.9	0.43	0.096	0.089	0.055
	3.6	0.44	0.17	0.12	0.048
腎臓	2.8	0.41	0.14	0.068	0.049
	3.3	0.52	0.16	0.092	0.046
筋肉	1.01	0.14	0.080	0.056	< 0.03
	0.74	0.16	0.064	0.065	0.044
脂肪	1.7	0.088	< 0.03 (2)	< 0.03 (2)	< 0.03 (2)
	1.9	0.079			

() 内は検体数

b. 牛 (10 頭) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 2、7、14、28 及び 42 日後の組織中の指標残留物を測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 27 に示した。指標残留物は投与 2 日後の肝臓で最も高かった。脂肪では投与 28 日後に 0.05 又は 0.06 mg eq/kg 未満となった。(参照 2)

表 27 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg)

組織	投与後日数 (日)				
	2	7	14	28	42
肝臓	7.46	1.0	0.61	0.17	0.07
	4.28	0.58	0.35	0.15	0.09
腎臓	4.33	0.70	0.29	0.09	0.08
	4.26	0.68	0.28	0.11	0.07
筋肉	1.42 (2)	0.34	0.20	0.09	0.11
		0.24	0.19	0.10	0.09
脂肪	2.55	0.11	0.07	< 0.05	< 0.05
	2.39	0.15	< 0.05	< 0.06	< 0.06

() 内は検体数

c. 牛 (ヘレフォード種、7~10 か月齢、体重 168~367 kg、雄雌計 6 頭/時点) に、トリクラベンダゾールを 28 日間隔で 2 回経口投与 (18 mg/kg 体重) し、最終投与 14、28、42 及び 56 日後の組織中の指標残留物について HPLC を用いて測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 28 に示した。指標残留物は肝臓で最も高かった。腎

周囲脂肪では最終投与 42 日後に、腎臓では最終投与 56 日後に指標残留物は定量限界 (50 $\mu\text{g eq/kg}$) 未満となった。(参照 4)

表 28 牛におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の指標残留物の組織中濃度 ($\mu\text{g eq/kg}$)

組織	最終投与後日数 (日)			
	14	28	42	56
肝臓	797、845、862、 871、1,084、1,413	263、300、339、 377、424、489	149、183、219、 262、269、288	48、91、96、103、 131、142
腎臓	476、487、514、 586、706、1,169	209、228 (2)、 129、133、165	49、53、62、 69、75、89	<LOQ (6)
筋肉	194、221、237、 248、254、271	104、118、128、 155、159、175	103、109、124、 129、132、162	70、85、87、90、 104、111
腎周囲脂肪	<LOQ (2)、72、74、 78、132	<LOQ (5)、162	<LOQ (6)	NA (6)

* : 回収率補正あり

n=6

() 内は検体数

LOQ : 定量限界 (50 $\mu\text{g eq/kg}$)

NA : 測定せず

④ トリクラベンダゾール及び代謝物

a. 牛 (ホルスタイン種、147~186 日齢、雄 2 頭/群) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 又は 24 mg/kg 体重) し、投与 1、7、14、21、28 及び 35 日後の血清中及び各組織中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の血清中及び各組織中濃度を表 29 に示した。トリクラベンダゾールは、投与 1 日後の血清中では検出限界 (0.05 $\mu\text{g/g}$) 未満であった。組織中では、肝臓が最も高く、次いで腎臓、小腸、脂肪、筋肉の順に高かった。投与 7 日後では、全ての組織中で検出限界未満となった。

代謝物 A は、投与 1 日後の血清中で最も高く、組織中では、脂肪、小腸、腎臓、筋肉、肝臓の順に高かった。血清中及び組織中の濃度は、その後減少し、血清中では投与 14 日後以降に、組織中では投与 7 日後以降に検出限界未満となった。

代謝物 B は、投与 1 日後の血清中で最も高く、組織中では腎臓、小腸、肝臓、脂肪、筋肉の順に高かった。投与 21 日後には、血清及び全ての組織中で検出限界未満となった。代謝物 B は、トリクラベンダゾール及び代謝物 A に比べ高い濃度で、長期に残留した。(参照 9)

表 29 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均血清中及び組織中濃度 (µg/g)

投与量 (mg/kg 体重)	組織	分析対象物質	投与後日数 (日)						
			1	7	14	21	28	35	
12	血清	トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 A	4.8	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 B	16	1.4	<LOD、 0.10	<LOD	<LOD	—	
	肝臓	トリクラベンダゾール	1.6	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	0.18	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	1.3	0.10	<LOD	<LOD	—	—	
	腎臓	トリクラベンダゾール	0.58	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	0.26	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	2.4	0.25	<LOD	<LOD	—	—	
	小腸	トリクラベンダゾール	0.52	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	0.62	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	1.9	0.17	<LOD	<LOD	—	—	
	筋肉	トリクラベンダゾール	0.08	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	0.23	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	0.60	<LOD、 0.10	<LOD	<LOD	—	—	
	脂肪	トリクラベンダゾール	0.42	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 A	1.1	<LOD	<LOD	<LOD	—	—	
		代謝物 B	1.0	0.11	<LOD	<LOD	—	—	
	24	血清	トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
			代謝物 A	9.8	<LOD、 0.10	<LOD	<LOD	<LOD	—
			代謝物 B	31	3.7	0.40	<LOD	<LOD	—
肝臓		トリクラベンダゾール	3.5	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 A	0.28	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 B	2.2	0.37	0.06、 <LOD	<LOD	<LOD	—	
腎臓		トリクラベンダゾール	1.7	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 A	0.63	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 B	5.8	0.69	0.07	<LOD	<LOD	—	
小腸		トリクラベンダゾール	0.94	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 A	0.95	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—	
		代謝物 B	4.0	0.48	0.06、 <LOD	<LOD	<LOD	—	

	筋肉	トリクラベンダゾール	0.25	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
		代謝物 A	0.33	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
		代謝物 B	1.1	0.13	<LOD	<LOD	—	—
	脂肪	トリクラベンダゾール	1.3	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
		代謝物 A	1.8	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
		代謝物 B	1.8	0.27	<LOD	<LOD	—	—

LOD : 検出限界 (0.05 µg/g) — : 分析せず

b. 牛 (ホルスタイン種、約 5 か月齢、体重 166~195 kg、雄 2 頭/群) にトリクラベンダゾールを単回強制経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 1、7、14、21、28 及び 35 日後の血清中及び組織中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の血清中及び各組織中濃度を表 30 に示した。トリクラベンダゾールは、投与 1 日後の血清中では検出限界 (0.05 µg/g) 未満であった。組織中では、肝臓が最も高く、次いで脂肪、腎臓、小腸、筋肉の順であった。投与 7 日後には、全ての組織中で検出限界未満となった。

代謝物 A は、投与 1 日後の血清中で最も高く、組織中では、脂肪、小腸、肝臓、腎臓、筋肉の順に高かった。投与 7 日後以降は、血清及び組織中で検出限界未満となった。

代謝物 B は、投与 1 日後の血清中で最も高く、組織中では、腎臓、肝臓、小腸、筋肉、脂肪の順に高かった。投与 21 日後には血清及び全ての組織中で検出限界未満となった。代謝物 B は、トリクラベンダゾール及び代謝物 A に比べ高い濃度で、長期に残留した。(参照 9)

表 30 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均血清中及び組織中濃度 (µg/g)

組織	分析対象物質	投与後日数 (日)					
		1	7	14	21	28	35
血清	トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
	代謝物 A	5.2	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
	代謝物 B	13	1.1	<LOD、0.22	<LOD	<LOD	—
肝臓	トリクラベンダゾール	1.2	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 A	0.23	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 B	1.3	0.12	<LOD	<LOD	—	—
腎臓	トリクラベンダゾール	0.51	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
	代謝物 A	0.22	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	—
	代謝物 B	1.9	0.23	<LOD、0.06	<LOD	<LOD	—
小腸	トリクラベンダゾール	0.37	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 A	0.30	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 B	0.93	0.10	<LOD	<LOD	—	—
筋肉	トリクラベンダゾール	0.14	<LOD	<LOD	<LOD	—	—

	代謝物 A	0.17	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 B	0.63	<LOD、0.06	<LOD	<LOD	—	—
脂肪	トリクラベンダゾール	0.55	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 A	0.72	<LOD	<LOD	<LOD	—	—
	代謝物 B	0.59	0.08	<LOD	<LOD	—	—

LOD：検出限界 (0.05 µg/g)

—：分析せず

(2) 残留試験 (牛、乳汁)

① 泌乳牛 (トリクラベンダゾール及び代謝物)

- a. 泌乳牛 (系統不明、6 頭) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、乳汁中及び乳脂肪中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

乳汁中濃度は投与 1 日後で最も高かった。乳脂肪中では 10 mg/kg 以上の総残留 (トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の和) が認められた。主要な代謝物は代謝物 B であった。投与約 16 日後で定量限界 (0.02 mg/kg) となった。(参照 7)

- b. 牛 (系統不明、6 頭) にトリクラベンダゾール製剤を単回経口 (ドレンチ) 投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 9 日後までの乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 31 に示した。残留パターンは泌乳牛を用いた残留試験 [Ⅱ. 2. (2) ① a.] と同様であった。トリクラベンダゾール及び代謝物 A は投与 1 日後で最も高く、代謝物 B は投与 2 日後で最も高かった。主要代謝物は代謝物 B であった。(参照 7)

表 31 泌乳牛におけるトリクラベンダゾール製剤の単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度 (mg/kg)

分析対象物質	投与後日数 (日)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
トリクラベンダゾール	0.070	0.019	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
代謝物 A	0.12	0.06	0.016	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
代謝物 B	0.29	0.71	0.58	0.37	0.22	0.13	0.09	0.06	0.04
総残留*	0.48	0.78	0.60	0.38	0.23	0.14	0.10	0.07	0.05

*: トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の和

- c. 泌乳牛 (系統不明、雌 3 頭) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 1、4、7、10、14 及び 21 日後の乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 32 に示した。トリクラベンダゾールは投与 1 日後には全例で検出限界 (0.05 µg/g) 未満となった。代謝物 A は投与 4 日後に、代謝物 B は投与 14 日後に全例で検出限界未満となった。(参照 7、9)

表 32 泌乳牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度 (µg/g)

分析対象物質	投与後日数 (日)					
	1	4	7	10	14	21
トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 A	0.11	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 B	0.53	0.54	0.19	<LOD、 0.07(2)	<LOD	<LOD
総残留*	0.64	0.60	0.25	LOD	<LOD	<LOD

*: トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の和
() 内は検体数 LOD: 検出限界 (0.05 µg/g)

d. 泌乳牛 (系統不明、4 頭) にトリクラベンダゾール (5%懸濁液) を単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 6 時間後並びに 1、3、7、10 及び 14 日後の乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 33 に示した。平均乳汁中濃度はトリクラベンダゾールでは投与 6 時間後、代謝物 A では投与 1 日後及び代謝物 B では投与 3 日後で最も高かった。トリクラベンダゾールでは投与 3 日後に、代謝物 A では投与 7 日後にそれぞれ 0.006 及び 0.008 mg/kg 未満となった。(参照 7)

表 33 泌乳牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度 (mg/kg)

分析対象物質	投与後日数 (日)					
	6 時間	1	3	7	10	14
トリクラベンダゾール	0.067	0.044	<0.006	<0.006	<0.006	<0.005
代謝物 A	0.122	0.168	0.018	<0.008	<0.007	<0.008
代謝物 B	0.077	0.615	0.828	0.081	0.017	0.011
総残留*	0.266	0.827	0.846	0.095	0.030	0.024

*: トリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B の和

② 乾乳牛 (トリクラベンダゾール及び代謝物)

乾乳牛 (系統不明、雌 5 頭) にトリクラベンダゾール製剤を分娩 1~3 日前 (2 頭) 及び 20~25 日前 (3 頭) に単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、分娩後の乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物について HPLC を用いて測定した。

分娩 20~25 日前投与群では、分娩 1 日後のトリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度は検出限界未満であった。

分娩 1~3 日前投与群では、トリクラベンダゾール及び代謝物は投与 1 日後に認められた。トリクラベンダゾールは投与 4 日後に、代謝物 A は投与 7 日後に、代謝物 B が投与 14 日後に全例で検出限界 (0.05 µg/g) 未満となった (表 34)。(参照 7、9)

表 34 乾乳牛（分娩 1～3 日前）におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

分析対象物質	分娩後日数（日）					
	1	4	7	10	14	21
トリクラベンダゾール	<LOD、0.07	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 A	0.29	<LOD、0.16	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 B	0.41	0.72	0.27	<LOD、0.13	<LOD	<LOD

LOD：検出限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）

（3）残留試験（肝蛭感染牛）

肝蛭感染牛（系統不明、6 頭）にトリクラベンダゾールを単回強制経口投与（12 mg/kg 体重）し、血清中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の血清中濃度を表 35 に示した。トリクラベンダゾールは投与 1 日後には検出限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）未満となった。代謝物 A 及び代謝物 B は投与 1 日後に検出され、それぞれ投与 14 日後及び投与 28 日後で検出限界未満となった。健康な牛を用いた残留試験 [Ⅱ. 2. (1) ④ a.] の結果と比較して肝蛭感染牛では残留が延長する傾向が見られた。（参照 9）

表 35 肝蛭感染牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均血清中濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

分析対象物質	投与後日数				
	1	7	14	21	28
トリクラベンダゾール	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 A	6.0	0.20	<LOD	<LOD	<LOD
代謝物 B	10	5.9	0.59	<LOD (3)、 0.06 (2)、0.28	<LOD

() 内は検体数 LOD：検出限界（0.05 $\mu\text{g/g}$ ）

（4）残留試験（羊）

① 放射活性

a. 羊（1 頭）に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与（10.12 mg/kg 体重）し、投与 10 日後の組織中の抽出及び非抽出残留物の放射活性を測定した。

各組織中放射活性濃度及び回収率を表 36 に示した。肝臓及び筋肉では抽出されない放射活性は 90%以上であった。（参照 2）

表 36 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後の組織中放射活性濃度 (mg/kg) 及び回収率 (%)

組織	総放射活性濃度 (mg/kg)	抽出された放射活性		抽出されなかった放射活性	
		残留濃度 (mg/kg)	回収率 (%)	残留濃度 (mg/kg)	回収率 (%)
肝臓	1.84	0.13	7.2	1.66、1.72	90、93
腎臓	1.11	0.14	12.9		
筋肉	0.58	0.011、0.020	1.9、3.6	0.53、0.56、0.56	91、96、96
脂肪	0.09	0.012	13.0		

b. 羊 (1 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (10.5 mg/kg 体重) し、投与 240 時間後までの血液中及び投与 10 日後の組織中の総残留物を測定した。

血漿中の総残留濃度を表 37 に示した。一次排泄による $T_{1/2}$ は、投与の 48 時間後から 200 時間後までは 26 時間であり、200 時間後から 240 時間後 (検体採取終了時) までは 45 時間であった。投与 10 日後の組織中残留物の濃度は羊を用いた残留試験 [II. 2. (4) ① a.] と同程度であった。(参照 2)

表 37 羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後の血漿中総残留濃度 (ppm*)

投与後時間	1	4	8	24	48	72	96
血漿中総残留濃度	0.05	5.16	13.62	27.04	22.08	12.14	6.08

投与後時間	120	144	168	192	216	239
血漿中総残留濃度	3.00	1.62	0.71	0.37	0.22	0.11

* : トリクラベンダゾール当量として

② 放射活性及び指標残留物

羊 (2 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 28 日後の肝臓及び筋肉中の総残留物及び指標残留物を測定した。

指標残留物の濃度 (回収率補正なし) は肝臓及び筋肉中でそれぞれ総残留濃度の 17% 及び 29% を占めた。回収率補正後では、肝臓及び筋肉中でそれぞれ総残留濃度の 39% 及び 24% であった。(参照 3)

③ 指標残留物

a. 羊 (2 頭/時点) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (10 又は 15 mg/kg 体重) し、投与 2、7、14、21 及び 28 日後の組織中の指標残留物を測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 38 に示した。投与 7 日後の指標残留物の濃度は両投与群ともに肝臓で最も高かった。脂肪では投与 14 日後に 10 mg/kg 体重投与群の全例及

び 15 mg/kg 体重投与群の 1 例で 0.029 mg eq/kg 未満となった。(参照 2)

表 38 羊におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg)

投与量 (mg/kg 体重)	組織	投与後日数 (日)				
		2	7	14	21	28
10	肝臓	3.0、4.0	0.54、0.66	0.46、0.20	0.18、0.17	0.074、 0.18
	腎臓	2.8、3.4	0.34、0.42	0.35、0.15	0.15、0.15	0.11、0.12
	筋肉	1.1、1.5	0.16、0.19	0.17、0.13	0.092、 0.085	0.083、 0.14
	脂肪	1.6、1.1	0.043、 0.050	< 0.029 (2)	< 0.029 (2)	< 0.029 (2)
15	肝臓	/	1.2、1.3	0.33、0.44	/	/
	腎臓		0.79、0.82	0.19、0.22		
	筋肉		0.43、0.31	0.15、0.13		
	脂肪		0.11、0.14	<0.029、 0.029		

() 内は検体数

b. 羊 (3 頭/時点) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、投与 7、14、21、28、42 及び 56 日後の組織中の指標残留物を測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 39 に示した。指標残留物は投与 7 日後の肝臓で最も高かった。脂肪では投与 14 日後、肝臓及び腎臓では投与 56 日後に指標残留物は 0.03 mg eq/kg 未満となった。(参照 2)

表 39 羊におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg)

組織	投与後日数 (日)					
	7	14	21	28	42	56
肝臓	0.62、 0.49、 0.52	NA、0.24、 0.21	0.16、0.11、 0.12	0.070、 0.098、0.061	< 0.03 (2)、 0.033	NA、 < 0.03 (2)
腎臓	0.28、 0.40、 0.20	0.14 (2)、0.11	0.097、0.11、 0.07	0.052、 0.048 (2)	0.044、 < 0.03 (2)	< 0.03 (3)
筋肉	0.30、 0.19、 0.20	0.25、0.15、 0.16	0.16/0.14、 0.15、0.12	0.13、 < 0.095、 0.082	0.036、 0.043、 0.061/0.058	0.092、 0.070、 0.070/0.066

脂肪	0.071、 0.061、 0.088	< 0.03 (3)	< 0.03 (3)	< 0.03 (3)	< 0.03 (3)	< 0.03 (3)
----	---------------------------	------------	------------	------------	------------	------------

n=3

() 内は検体数 NA : 分析せず

c. 羊 (7 か月齢、体重 29~42 kg、雄雌各 3 頭/時点) にトリクラベンダゾールを経口投与 (10~13 mg/kg 体重) し、投与 14、28、42 及び 56 日後の組織中の指標残留物について HPLC を用いて測定した。

指標残留物の各組織中濃度を表 40 に示した。指標残留物は投与 14 日後の肝臓で最も高かった。腎周囲脂肪では投与 14 日後で定量限界 (50 µg eq/kg) 未満であった。肝臓及び腎臓では投与 42 日後に定量限界未満となった。(参照 4)

表 40 羊におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の指標残留物の組織中濃度 (µg eq/kg)

組織	最終投与後日数 (日)			
	14	28	42	56
肝臓	327、353、428、 473、487、503	106、128、148、 181、183、201	<LOQ (6)	NA (6)
腎臓	200、219、228、 258、265、279	68、73、93、99、 118、122	<LOQ (6)	NA (6)
筋肉	111、143、148、 152、171、200	70、99、101、117、 140、144	50、51、60、64、 80、83	<LOQ(3)、51、54、 57
腎周囲脂肪	<LOQ (6)	NA (6)	NA (6)	NA (6)

* : 回収率補正あり

n=6

() 内は検体数 LOQ : 定量限界 (50 µg eq/kg) NA : 分析せず

(5) 残留試験 (羊、乳汁)

羊にトリクラベンダゾール製剤を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物について HPLC を用いて測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 41 に示した。乳汁中濃度は泌乳牛と同様であった。乳汁中からの消失は牛よりも速かった。主な代謝物は代謝物 B であった。(参照 7)

表 41 羊におけるトリクラベンダゾール製剤の単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度 (mg/kg)

分析対象物質	投与後日数 (日)									
	0.29	0.5	0.88	1	1.29	2	3	6	9	10
トリクラベンダゾール	0.093	0.131	0.078	0.055	0.043	0.021	0.005	<0.004	<0.004	<0.004
代謝物 A	0.195	0.158	0.173	0.174	0.176	0.066	0.013	0.004	<0.004	<0.004
代謝物 B	0.367	0.174	0.363	0.466	0.474	0.316	0.114	0.020	<0.004	0.006

(6) 残留試験 (山羊)

山羊 (1 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (10.49 mg/kg 体重) し、投与 10 日後の組織中の抽出及び非抽出残留物の放射活性を測定した。

各組織中の放射活性濃度を表 42 に示した。抽出された放射活性は筋肉中で 2%、肝臓、腎臓及び脂肪中では 6.0~7.5% 程度であった。(参照 2)

表 42 山羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾール単回経口投与後の組織中放射活性濃度 (mg/kg) 及び回収率 (%)

組織	総放射活性濃度 (mg/kg)	抽出された放射活性	
		残留濃度 (mg/kg)	回収率 (%)
肝臓	1.00	0.075	7.5
		0.069	6.9
腎臓	0.69	0.05	7.2
筋肉	0.44	0.009	2.0
脂肪	0.08	0.005	6.0

(7) 残留試験 (山羊、乳汁)

① 放射活性

泌乳山羊 (1 頭) に ^{14}C 標識トリクラベンダゾールを単回経口投与 (10.1 mg/kg 体重) し、投与 240 時間後までの血液中及び乳汁中の総残留物並びに投与 10 日後の組織中総残留物を測定した。

血漿中及び乳汁中の総残留濃度を表 43 に示した。組織中総残留濃度は山羊を用いた残留試験 [II. 2. (6)] と同程度であった。(参照 2)

表 43 泌乳山羊における ^{14}C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後の血漿中及び乳汁中の総残留濃度 (ppm*)

対象	投与後時間 (時間)						
	8	24	48	72	96	120	144
血漿	15.75	22.78	15.30	7.28	3.17	1.28	0.52
乳汁	0.529	1.788	1.375	0.771	0.372	0.158	0.072

対象	投与後時間 (時間)						
	168	176	192	200	216	224	239
血漿	0.26	NA	0.15	NA	0.11	NA	0.09
乳汁	0.039	0.027	0.020	0.020	0.016	0.014	0.012

*: トリクラベンダゾール当量として NA: 分析せず

② トリクラベンダゾール及び代謝物

a. 泌乳山羊にトリクラベンダゾールを経口投与 (10.12 mg/kg 体重) し、乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物を測定した。

乳汁中にはトリクラベンダゾール、代謝物 A 及び代謝物 B が認められた。トリクラベンダゾールは投与 96 時間後の乳汁中に検出された。代謝物 A 及び代謝物 B はともに、投与 24 時間後でそれぞれ最高濃度に達し、その後は減少した。(参照 2)

b. 泌乳末期の山羊 (toggenberg 種、6 頭) にトリクラベンダゾール製剤を単回経口投与 (12 mg/kg 体重) し、投与 14 日後までの乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物の残留濃度について HPLC を用いて測定した。

トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 44 に示した。乳汁中でのトリクラベンダゾールの残留は、牛や羊より少なかった。(参照 7)

表 44 泌乳末期の山羊におけるトリクラベンダゾール製剤の単回経口投与後のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均乳汁中濃度 (mg/kg)

分析対象物質	投与後日数 (日)									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
トリクラベンダゾール	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
代謝物 A	0.16	0.06	0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04	<0.04
代謝物 B	0.33	0.63	0.34	0.16	0.07	0.03	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

(8) 残留マーカーについて

JECFA、EMEA 及びオーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA) では抽出後にケト・トリクラベンダゾール (代謝物 D) に変換できる残留物の合計を残留マーカーとしている。(参照 4、7、12)

3. 遺伝毒性試験

トリクラベンダゾールの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 45 及び 46 に示した。(参照 7、9、10、13)

表 45 *in vitro* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537、TA1538 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.01~5,000 µg/plate (±S9)	陰性*
	<i>S. typhimurium</i> TA98、 TA100、TA1535、TA1537、 TA1538	0.5~1,250 µg/plate (±S9)	陰性
前進突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.025~0.5 µg/mL (-S9) 3.5~70 µg/mL (+S9)	陰性
DNA 修復試験	枯草菌 Rec ⁻ M45、Rec ⁺ H17	1、5、10、50、100、500、 1,000、5,000 µg/disk (± S9)	陰性
不定期 DNA 合成 試験	ラット肝臓初代培養細胞	0.3~40 µg/mL	陰性
	ヒト線維芽細胞	0.4~60 µg/mL	陰性

* S9 非存在下の *S. typhimurium* TA98、TA100、TA1537 及び TA1538 株では 50 µg/plate で、TA1535 株では 100 µg/plate で、S9 存在下の TA1535 株では 500 µg/plate で菌株の発育阻害がみられた。

表 46 *in vivo* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	チャイニーズハムスター 骨髄細胞	172、344、688 mg/kg 体重/日、 2 日間経口投与	陰性
姉妹染色分体交換 試験	チャイニーズハムスター 骨髄細胞	173~692 mg/kg 体重/日、 強制経口投与	陰性

上記のとおり *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、トリクラベンダゾールは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられた。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)

トリクラベンダゾール及び代謝物のマウス、ラット及びウサギにおける急性毒性試験の結果を表 47 に示した。

経口及び経皮投与並びに吸入暴露による急性症状として、屈曲位、鎮静、呼吸困難、被毛の乱れ及び眼球突出を示した。また、腹腔内投与による急性症状として、さらに歩行失調も示した。代謝物 A 及び代謝物 B の急性症状は、トリクラベンダゾールで起こるものと同様であった。(参照 9、10、13)

表 47 トリクラベンダゾール及び代謝物の LD₅₀

化合物	動物種	系統/週齢/動物数	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
				雄	雌
トリクラベンダゾール	マウス	不明	経口	>8,000	
		ICR 系/5 週齢 雌雄 10 匹/群	経口	6,057	6,086
			皮下	>10,000	>10,000
			腹腔	1,388	1,246
	ラット	不明	経口	>8,000	
			皮下	>4,000	
			腹腔	1,666	
			吸入	LC ₅₀ >500 mg/m ³	
		SD 系/5 週齢 雌雄 10 匹/群	経口	4,990	4,565
			皮下	>10,000	>10,000
	腹腔		1,012	931	
ウサギ	不明	経口	206		
代謝物 A	ラット	Tf:RAIf 系/7~8 週齢/雌雄 5 匹/群	経口	>5,000	
代謝物 B	ラット	Tf:RAIf 系/7~8 週齢/雌雄 5 匹/群	経口	>5,000	

(2) 急性毒性試験 (羊及び牛)

羊を用いたトリクラベンダゾール (10%懸濁液) の単回経口投与 (250、500 及び 1,000 mg/kg 体重) 試験では、それぞれの群で 20 例中 1 例、20 例中 6 例及び 5 例中全例の死亡が認められた。剖検では、肺のうっ血及び腎の障害がみられ、血液学的及び血液生化学的パラメータのいくつかに用量相関的な影響がみられた。(参照 14)

羊を用いたトリクラベンダゾール (5%懸濁液) の単回経口投与 (50、100 及び 200 mg/kg 体重) 試験では、全ての群において肝臓の絶対重量の軽度な増加が認められた。100 mg/kg 体重以上投与群では食欲減退、血中尿素窒素 (BUN) の増加及び血清 α₂-グロブリンの変化が観察された。(参照 14)

子牛を用いたトリクラベンダゾールの単回経口投与 (200 mg/kg 体重) 試験では、食欲不振及び一過性の体重減少が認められた。また、自発運動、血清ブドウ糖及び乳酸脱水素酵素⁴に軽度の変化がみられた。(参照 14)

⁴ 原文では 'serum glucose lactate dehydrogenase (GLDH)' とあるが 'serum glucose and lactate dehydrogenase (LDH)' として訳した。

5. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの 13 週間混餌投与 (混餌濃度として 0、10、100 及び 1,000 ppm (雄で 0、0.7、6.6 及び 68.5 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.8、7.9 及び 87.3 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

全投与群で死亡例、明瞭な臨床症状は認められなかった。

摂餌量は、100 ppm 投与群の雄で投与 6~13 週時に、1,000 ppm 投与群の雄で試験期間中に減少した。飲水量は 1,000 ppm 投与群の雄で投与 4 週時及び 11 週時に減少し、尿量は 12 週時で減少した。

体重増加量は、100 ppm 投与群の雄で 6~13 週に、1,000 ppm 投与群の雌雄で試験期間中に減少した。

眼科検査及び聴覚検査では、全ての群において変化はなかった。

血液学的変化としては、ヘモグロビン量 (Hb) が 100 ppm 投与群の雌で 5 週時に減少した。1,000 ppm 投与群の雄では、5 週時に赤血球数 (RBC) 及び白血球数 (WBC)、雌で Hb が減少した。12 週時に雌雄でヘマトクリット値 (Ht)、Hb 及び RBC が減少し、雌でリンパ球数が減少した。

血液生化学的変化として、無機リンが 100 ppm 以上投与群の雌雄の 5 週時及び 100 ppm 投与群の雌の 12 週時に低下した。アルカリホスファターゼ (ALP) が 100 ppm 投与群の雌の 12 週時に、1,000 ppm 投与群の雌雄で 5 週時及び 12 週時に上昇した。総コレステロール (T.Chol) は、1,000 ppm 投与群の雌雄の 5 週時及び雌の 12 週時に上昇した。総タンパク質及び Alb は、1,000 ppm 投与群の雌で上昇した。

剖検では、100 ppm 以上投与群の雌雄に肝臓の退色が、1,000 ppm 投与群の雌雄に腎臓の退色及び肺のうっ血が認められた。1,000 ppm 投与群の雄で心臓の絶対重量が低下した。全投与群で病理組織学的変化は認められなかった。(参照 9、10、13、14)

本試験において、100 ppm 投与群における体重増加量及び摂餌量の減少、無機リンの低下、ALP の上昇及び剖検で肝臓の退色が認められたことから、NOAEL は 10 ppm (雄で 0.7 mg/kg 体重/日及び雌で 0.8 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄 6 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの 13 週間混餌投与 (混餌濃度として 0、10、100 及び 1,000 ppm (雄で 0、0.35、3.45 及び 37.04 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.35、3.53 及び 39.04 mg/kg 体重/日に相当)) による亜急性毒性試験が実施された。

全投与群で死亡例、明瞭な臨床症状は認められなかった。

体重増加量は 1,000 ppm 投与群で低下した。摂餌量は変化しなかった。

心電図では、1,000 ppm 投与群の雌雄に QT 及び QTc 間隔の延長が 5 週時及び 9 週時にみられたが、13 週時にはみられなかった。

眼科検査では、全ての群において変化はなかった。

血液学的検査では、1,000 ppm 投与群で RBC、Hb 及び Ht が試験期間中を通じて、

網状赤血球数は9週時にのみ減少した。

血液生化学的検査では、100 ppm 以上投与群でALPが試験期間中上昇していた。血清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及びT.Cholは1,000 ppm 投与群で上昇した。

尿検査項目には影響はみられなかった。

1,000 ppm 投与群で肝臓重量が増加した。病理組織学的検査では、1,000 ppm 投与群に肝小葉中心性の肝細胞内色素沈着 (centrilobular hepatocellular pigment granules)、細胞質の好塩基性化 (cytoplasmic basophilia)、グリコーゲンの枯渇及びマクロファージ集簇がみられた。また、卵巣及び精巣重量が低下しており、雌は発情に至らず、雄は精子形成不全の状態、生殖器系の成熟遅延 (未成熟状態) が認められた。(参照 9、10、12)

本試験において、100 ppm 投与群にALPの上昇がみられたことから、NOAELは10 ppm (0.35 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

6. 慢性毒性試験及び発がん性試験

(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、混餌投与)

マウス (Tif:MAGf 系、雌雄各 80 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの2年間混餌投与 (混餌濃度として0、3、15、60及び300 ppm (雄で0、0.29、1.44、5.7及び29.6 mg/kg 体重/日、雌で0、0.27、1.39、5.35及び28.7 mg/kg 体重/日に相当)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

投与群における一般状態、死亡率、摂餌量及び飲水量は対照群と差がなかった。体重増加量が最初の一年間の全投与群の雄で上昇 (10%以下) 傾向がみられたが、用量相関性はなく、雌では観察されなかった。

血液生化学検査では、1年目では300 ppm 投与群の雄に血清中ALT、同群の雌にアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) 及びALPの上昇が認められた。2年目では300 ppm 投与群の雄に血清ALT及びASTの上昇が認められ、雌では、3及び60 ppm 以上投与群に血清中ALT、全投与群にAST及び15及び300 ppm 投与群にALPの上昇が認められたが、明らかな用量相関性はなかった。

1年目の剖検群には、トリクラベンダゾールの投与に起因する病理所見は認められなかった。試験終了時では、15 ppm 以上投与群の雄及び60 ppm 以上投与群の雌において肝臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。

病理組織学的所見では、全投与群の雌において肝細胞腺腫の増加傾向がみられたが、有意差はなかった (表 48)。肝細胞がんの発生及び腫瘍の出現時期については、対照群と差が認められなかった。(参照 10)

本試験において、15 ppm 投与群の雄及び60 ppm 以上投与群の雌に肝臓の絶対重量及び相対重量の増加がみられたことから、NOAELは雄で3 ppm (0.29 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で15 ppm (1.39 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。発がん性は認められなかった。

表 48 雌マウスにおける肝腫瘍発生例数及び発生率 (%)

肝腫瘍	投与量 (ppm)				
	0	3	15	60	300
検査匹数	80	80	80	80	80
肝細胞腺腫	7 (8.8%)	16 (20%)	15 (18.8%)	9 (11.3%)	20 (25%)
肝細胞がん	1 (1.3%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	2 (2.5%)	3 (3.8%)
肝芽腫	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1.3%)	0 (0%)
肝腫瘍数合計	8 (10%)	18 (22.5%)	17 (21.3%)	12 (15%)	23 (28.8%)

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 90 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの 2 年間混餌投与 (混餌濃度として 0、3、15、30 及び 100 ppm (雄で 0、0.1、0.6、1.2 及び 4.0 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.2、0.7、1.5 及び 5.2 mg/kg 体重/日に相当)) による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。1 年目の中間検査には雌雄各 10 匹/群、血液学、血液生化学及び尿検査には雌雄各 20 匹/群を用いた。

生存率、臨床所見、摂餌量、飲水量、眼科検査、聴覚検査及び尿検査の結果並びに腫瘍発生率に、全投与群の雌雄で対照群と比べて有意な変化は認められなかった。

中間検査時に 100 ppm 投与群の雌で体重増加量の減少がみられた。雄における体重増加量は、全体的に減少傾向を示したが統計学的な有意差はみられなかった。

血液学的検査及び血液生化学的検査では、30 ppm 以上投与群におけるリンパ球数の低下、100 ppm 投与群の雄における血漿中の塩素及び BUN の軽度の減少、カルシウム及びタンパク質の増加並びに全投与群の雌におけるタンパク質の軽度の増加及び BUN の減少がみられた。しかし、これらの変化は小さく、試験期間を通して一貫してみられず正常変動範囲内であることから、毒性学的意義のないものと判断された。

中間検査時でのみ 100 ppm 投与群の雄において腎臓重量が減少した。

病理組織学的検査では、15 及び 100 ppm 投与群の雄に、膵島細胞腺腫 (pancreatic islet cell adenoma) の発生に増加傾向がみられたが (表 49)、有意差はなく、明らかな用量相関性はなかった。なお、同投与群の膵島細胞がんの発生には増加傾向はみられなかった。(参照 10、13、14)

本試験において、100 ppm 投与群の雌に体重増加量の減少が認められたことから、NOAEL は雄で 100 ppm (4.0 mg/kg 体重/日に相当) 及び雌で 30 ppm (1.5 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。発がん性は認められなかった。

表 49 雄ラットにおける膵島細胞腫瘍 (Pancreatic islet cell tumors) の発生例数及び発生率 (%)

膵島細胞腫瘍	投与量 (ppm)				
	0	3	15	30	100
検査匹数	70	70	70	70	70
腺腫 (Adenomas)	3 (4.3%)	4 (5.7%)	12 (17.1%)	4 (2.8%)	11 (15.7%)
がん (Carcinomas)	6 (8.6%)	4 (5.7%)	4 (5.7%)	2 (2.9%)	4 (5.7%)
膵島細胞 腫瘍数合計	9 (12.9%)	8 (11.4%)	16 (22.9%)	6 (4.2%)	15 (21.4%)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖毒性試験 (ラット)

ラット (Tif:RAIf 系、雌雄 20 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの混餌投与 (混餌濃度として 0、3、15 及び 75 ppm (雄で 0、0.2、1.1 及び 5.5 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.3、1.4 及び 7.4 mg/kg 体重/日に相当)) による 2 世代繁殖毒性試験が実施された。投与は、親動物 (P) の交配 62 日前に開始し、F₁ 世代を通じて F₂ 児分娩後 35 日まで継続した。

P 及び F₁ 親動物においては、一般状態に変化は認められず、体重増加量及び生殖パラメータに対する影響はみられなかった。

F₁ 児動物に、生後の初期発達や行動試験に影響はみられなかった。

F₂ 児動物では、15 ppm 以上投与群で、授乳期間中の死亡率が有意に増加した。また、離乳時の体重が低かったが、有意ではなかった。(参照 10)

本試験において、15 ppm 以上投与群の F₂ 児動物で授乳期間中の死亡率が増加したことから、NOAEL は 3 ppm (0.2 mg/kg 体重/日に相当)⁵ と考えられた。

(2) 発生毒性試験 (ラット①)

妊娠ラット (Tif:RAIf 系、25 匹/群) を用いたトリクラベンダゾール (溶媒 ; 0.5 w/v% カルボキシメチルセルロース懸濁液) の強制経口投与 (0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~15 日に行い、母動物を妊娠 21 日にと殺した。

母動物については、死亡率や臨床症状について投与に関連した変化はみられなかった。100 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量及び摂餌量は著しく減少した。10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加量の減少は軽度であった。肉眼的検査及び病理組織学的検査に特記すべき事項はなかった。

⁵ 混餌濃度の換算値については、EMEA 及び APVMA では下限値を用いているが、通常平均値が用いられることから、本専門調査会では JECFA と同様に平均値を用いた。

着床率、胚吸収率及び胎児死亡率に投与による影響は認められなかった。

100 mg/kg 体重/日投与群において、生存胎児体重の減少がみられた。胎児の外表、内臓及び骨格奇形は認められなかった。(参照 10)

本試験において、100 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加量及び摂餌量の減少、生存胎児の体重の減少が認められたことから、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

(3) 発生毒性試験 (ラット②)

妊娠ラット (SD 系、20 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの強制経口投与 (0、10、25、50、100 及び 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 8~15 日に行い、母動物を妊娠 21 日にと殺した。

母動物では、100 mg/kg 体重/日以上投与群に体重増加量の減少が認められた。

子宮及び胎児の検査では、胚又は胎児の生存率及び胎児の形態に影響は認められなかった。100 mg/kg 体重/日以上投与群において、胎児体重が減少した。(参照 10、13、14)

本試験において、100 mg/kg 体重/日以上投与群で母動物の体重増加量及び胎児体重の減少が認められたことから、NOAEL は 50 mg/kg 体重/日と考えられた。また、催奇形性は認められなかった。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (チンチラ種、20 匹/群) を用いたトリクラベンダゾールの強制経口投与 (0、3、10 及び 20 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を妊娠 6~18 日に行い、妊娠 28 日に母動物をと殺して胎児を摘出した。

3 mg/kg 体重/日投与群の 3 例が死亡し、全投与群の数例に下痢が認められた。母動物の体重増加量は全投与群で差がなかった。内容物を含めた子宮重量を除いた体重は、全投与群でわずかな減少傾向がみられたが、用量相関性はなかった。

着床数、吸収胚数、胎児死亡数及び胎児体重に影響は認められなかった。10 mg/kg 体重/日以上投与群において、胎児の前後肢の指骨に未骨化がみられ、また、20 mg/kg 体重/日投与群の 1 例には、ウサギのこの種では稀な臍帯ヘルニアが認められた。(参照 9、10)

本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の胎児に骨化遅延がみられたことから、NOAEL は 3 mg/kg 体重/日と考えられた。明確な催奇形性は認められなかった。

(5) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>

妊娠羊 (メリノ種、4~5 歳齢、27~28 頭/群) を用いてトリクラベンダゾールの単回強制経口投与 (0 又は 50 mg/kg 体重) による発生毒性試験が実施された。妊娠初期 (交尾後 12、17、21、24 及び 28 日のいずれかの時点) に投与した。

分娩及び児動物の発育に影響はみられなかった。(参照 9、10)

妊娠羊 (雑種、1~13 歳齢、計 132 頭) にトリクラベンダゾールを常用量複数回経口投与 (0 又は 10 mg/kg 体重を妊娠 12、17、21 及び 28 日後の各時点) した試験では、

出生率、妊娠期間、出生児の死亡率に影響はなかった。また、出生児の外表検査及び出生後死亡した児動物の X 線検査の結果に影響は認められなかった。(参照 9)

妊娠第 3 三半期の羊 (メリノ種) にトリクラベンダゾールを単回経口投与 (0、5 又は 10 mg/kg 体重) した試験では、分娩、児動物の形態に影響は認められなかった。(参照 10)

羊 (メリノ種、雌) を用いたトリクラベンダゾール強制経口投与 (0 及び 30 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。妊娠前及び妊娠第 1 三半期中に表 50 のように投与した。

いずれの投与によっても、母動物の分娩及び児動物の発育に影響は認められなかった。(参照 10)

表 50 羊におけるトリクラベンダゾールの強制経口投与による発生毒性試験の概要

投与群	投与方法
A	3 回の投与を妊娠最初の 24 日中
B	4 回の投与を妊娠最初の 43 日中
C	2 回の投与を妊娠前 2~3 週に、さらに 2 回の投与を妊娠最初の 25 日中
D	3 回の投与を妊娠前 2~4 週に、さらに 1 回の投与を妊娠後 7~9 日
E	3 回の投与を妊娠前 2~4 週

(6) 発生毒性試験 (牛) <参考データ>

妊娠牛にトリクラベンダゾールを単回経口投与し、トリクラベンダゾールの発生に対する影響が調べられた。牛の品種、齢数、頭数、投与量及び投与時期を表 51 に示した。

いずれの試験においても正常に分娩し、児動物に臨床的な異常は認められなかった。(参照 9、10)

表 51 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与による発生毒性試験の概要

品種	齢数	頭数	投与量 (mg/kg)	投与時期
不明	3~8 歳齢	67	約 24	妊娠 1 か月
ヘレフォード種	4~8 歳齢	72	約 24	交配 2 か月後
ヘレフォード種	3~4 歳齢	63	約 24	交配 2 か月後
ブラックポール/ブラックポール・シャロレー交雑種	2~5 歳齢	77	約 24	妊娠 3 か月
		66	約 24	妊娠 4 か月
		205	約 24	妊娠時期非特定
ブラックポール種	4~8 歳齢	146	12	妊娠 6~7 か月

8. ヒトにおける知見

トリクラベンダゾールは、ヒト体内における寄生虫増殖の治療の臨床治験として 10 mg/kg を単回又は 2 回経口投与された。一過性的の上腹部痛は死滅した寄生虫によるものと考えられた。(参照 13、14)

9. その他の試験

(1) 感作性試験 (モルモット)

モルモット (パーブライト種、雌雄各 10 匹/群) にトリクラベンダゾール (0.1 w/v% プロピレングリコール/生理食塩水の懸濁液) を 10 か所皮内投与し感作性試験を実施した。

皮内抗原投与により感作性を生じ、皮膚塗布では生じなかった。(参照 10)

(2) 皮膚刺激性及び眼刺激性作用 (ウサギ)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、雌雄各 3 匹/群) にトリクラベンダゾール (プロピレングリコール/生理食塩水懸濁液) を 24 時間塗布したパッチ試験の結果、軽度の皮膚刺激性が生じた。

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、雄 3 匹及び雌 6 匹/群) の結膜嚢にトリクラベンダゾールを点眼 (0.1 g) した眼刺激性試験では、眼刺激性は認められなかった。(参照 10)

III. 食品健康影響評価

1. 諸外国における評価

(1) JECFA における評価

JECFA は、マウスを用いた 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験における肝臓重量の増加に基づき、最も低い NOEL である 0.27 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 0~3 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 10)

(2) EMEA における評価

EMEA は、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験でみられた F₂ 世代の出生後の死亡率増加に基づく NOEL 0.15 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、ADI を 1.5 µg/kg 体重/日と設定している。

EMEA が設定した ADI が JECFA が設定した ADI と異なっている理由について、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験の結果に対する解釈が JECFA と異なることにあると報告している。JECFA の報告では、0.75 mg/kg 体重/日の用量で認められた F₂ の児動物の死亡率の増加及び体重の低下は、投与に関連する影響ではないとし、NOEL を 0.75 mg/kg 体重/日と設定している。しかし、EMEA は、死亡率の増加や体重増加量の減少が投与に関連した影響であるとみなし、NOEL を 0.15 mg/kg 体重/日としている。(参照 13~15)

(3) APVMA における評価

ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験における児動物の死亡率増加に基づく NOEL 3 ppm (0.15 mg/kg 体重/日) に安全係数 75 を適用し、ADI を 2 µg/kg 体重/日と設定している。(参照 7)

2. 食品健康影響評価について

トリクラベンダゾールは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性であることから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられる。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において発がん性は認められなかった。したがって、トリクラベンダゾールは遺伝毒性発がん物質では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と判断された。

トリクラベンダゾールの各種毒性試験の結果から最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験における児動物の死亡率の増加であり、NOAEL は 0.2 mg/kg 体重/日であった。

トリクラベンダゾールの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.002 mg/kg 体重/日とすることが適切であると考えられた。

以上より、トリクラベンダゾー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。

トリクラベンダゾール 0.002 mg/kg 体重/日

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

表 52 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与方法及び投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	2年間慢性 毒性/発がん性併合	0、3、15、60、300 ppm、 混餌投与	0.27 (雌 3 ppm) 肝重量の増加	5.35 (60 ppm) 肝重量の増加
ラット	13週間亜 急性毒性	0、10、100、1,000 ppm、混餌投与	0.7 (雄 10 ppm) 体重増加量の減少 (雄)	0.7 (雄 10 ppm) 血液学的及び血液生 化学的所見
	2年間慢性 毒性/発がん性併合	0、3、15、30、100 ppm、 混餌投与	1.2 (雄 30 ppm) 体重増加量の減少	1.5 (30 ppm) 体重増加量の減少 (雌) 及び腎重量の低 下 (雄)
	2世代繁殖	0、3、15、75 ppm、 混餌投与	5.5 (75 ppm)	0.15 (3 ppm) 児の生存率及び体重 の低下、肝重量の低下 (F ₂ 雌)
	発生毒性	0、10、30、100、経口 投与	30 胎児体重の減少	— 母毒性に関連して胎 児の低体重及び骨化 遅延
	発生毒性	0、10、25、50、100、 200、経口投与	50 母動物の体重増加量 の減少	50 母動物及び児動物の 体重増加量の減少
ウサギ	発生毒性	0、3、10、20、経口投 与	3 骨化遅延	3 母毒性及び胎児の発 達遅延
イヌ	13週間亜 急性毒性	0、10、100、1,000 ppm、混餌投与	0.35 (雌雄 10 ppm)	0.35 (雌雄 10 ppm) ALP の上昇
ADI 設定根拠資料			マウス 2年間慢性毒 性/発がん性併合 NOEL: 0.27 SF : 100	ラット 2世代繁殖 NOEL: 0.15 SF : 100
ADI			0.003	0.0015

〈別紙 1 : 代謝物/分解物名称及び構造式〉

略称	化学名	構造式
代謝物 A	トリクラベンダゾールスルホキシド: Triclabendazole sulfoxide: 5-chloro-6-(2,3-dichloro-phenoxy)-2-(methylsulfinyl)-1 <i>H</i> benzimidazole	
代謝物 B	トリクラベンダゾールスルホン: Triclabendazole sulfone: 5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazole	
代謝物 C	4-OH・トリクラベンダゾール: 4-Hydroxytriclabendazole: 2,3-dichloro-4-[5-chloro-2-(methylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazole-6-yloxy]phenol	
代謝物 D	ケト・トリクラベンダゾール: Keto-triclabendazole: 5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> benzimidazol-2-one	
代謝物 E	4-OH・トリクラベンダゾールスルホン: 4-Hydroxytriclabendazole sulfone: 2,3-dichloro-4-[5-chloro-2-(methylsulfonyl)-1 <i>H</i> benzimidazol-6-yloxy]phenol	
代謝物 F	4-OH・トリクラベンダゾールスルホキシド: 4-Hydroxytriclabendazole sulfoxide: 2,3-dichloro-4-[5-chloro-2-(methylsulfinyl)-1 <i>H</i> benzimidazole-6-yloxy]phenol	
代謝物 G	5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-1,3-dihydro-2 <i>H</i> benzimidazole-2-thione	

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
C _{max}	血（漿）中最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
T _{max}	最高濃度到達時間
TLC	薄層クロマトグラフィー
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food and Nutrition Paper 1992; 41/5: 63~86
3. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food and Nutrition Paper 2006; 2: 1~17
4. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food and Nutrition Paper 2009; 6: 1~46
5. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals. FAO Food and Nutrition Paper 2012; 12: 1~16
6. The Merck Index, 14th Ed., 2004
7. APVMA: Triclabendazole: Chemistry and Residues Program, Residues, 2009
8. 農林水産省動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース
9. 平成 19 年度残留基準見直しに関する資料、薬事資料、トリクラベンダゾール
10. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 31, 1993
11. JB Lecaillon, J Godbillon, J Campestrini, C Naquira, L Miranda, R Pacheco, et al: Effect of food on the bioavailability of triclabendazole in patients with fascioliasis. British Journal of Clinical Pharmacology, 1998; 45: 601-604
12. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (4), 2006
13. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (1), 1996
14. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (3), 1997
15. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use, Summary Report (2), 1998