

(案)

動物用医薬品評価書

オキシベンダゾール

2009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 .....	2
○食品安全委員会委員名簿 .....	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿 .....	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会委員名簿 .....	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等 .....	5
II. 安全性に係る知見の概要 .....	6
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験 .....	6
(1) 薬物動態試験 .....	6
(2) 残留試験 .....	6
2. 急性毒性試験 .....	7
3. 亜急性毒性試験 .....	7
4. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	7
5. 生殖発生毒性試験 .....	7
(1) 周産期及び授乳期投与試験（ラット） .....	7
(2) 催奇形性試験（器官形成期投与試験、ラット） .....	8
(3) 催奇形性試験（マウス） .....	8
(4) 催奇形性試験（羊、牛及び馬） .....	8
6. 遺伝毒性試験 .....	8
III. 食品健康影響評価 .....	9
1. ADI の設定について .....	9
2. 食品健康影響評価について .....	9
・表 3 .....	10
・別紙 1 .....	11
・参照 .....	12

### 〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照 1)  
2007年 7月 13日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請(厚生労働省発食安第 0713007号)  
2007年 7月 17日 関係書類の接受  
2007年 7月 19日 第199回食品安全委員会(要請事項説明)  
2008年 7月 16日 第7回動物用医薬品専門調査会確認評価部会  
2008年 12月 1日 第102回動物用医薬品専門調査会  
2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会(報告)

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月21日から)

見上 彪(委員長) \* : 2007年2月1日から  
小泉 直子(委員長代理\*) \*\* : 2007年4月1日から  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄\*\*  
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名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
明石 博臣 長尾 美奈子  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
渋谷 淳 平塚 明  
嶋田 甚五郎 藤田 正一  
鈴木 勝士 吉田 緑  
津田 修治

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 林 眞  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
青木 宙 寺本 昭二  
今井 俊夫 頭金 正博  
今田 由美子 戸塚 恭一  
江馬 眞 中村 政幸  
小川 久美子 能美 健彦  
下位 香代子 山崎 浩史  
津田 修治 吉田 緑  
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)  
林 真 (座長代理)  
渋谷 淳  
嶋田 甚五郎  
鈴木 勝士  
寺本 昭二  
平塚 明

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)  
林 真 (座長代理)  
井上 松久  
今井 俊夫  
津田 修治  
寺本 昭二  
頭金 正博

(2008年4月23日から)

三森 国敏 (座長)  
井上 松久 (座長代理)  
今井 俊夫  
津田 修治  
寺本 昭二  
頭金 正博  
能美 健彦

## 要約

ベンズイミダゾール系の広域スペクトル寄生虫駆除剤である「オキシベンダゾール」(CAS No. 20559-55-1)について、各種評価書等(EMEA レポート等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、吸収・分布・代謝・排泄試験(牛、羊、豚及び馬)、急性毒性試験、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験(マウス、ラット、羊、牛及び馬)、遺伝毒性試験等である。

試験の結果から、慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、オキシベンダゾールは遺伝毒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と判断された。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラット及びイヌを用いた98日間亜急性毒性試験で得られた30 mg/kg 体重/日であった。ADIの設定に当たっては、安全係数として、種差10、個体差10、慢性毒性/発がん性試験が実施されていないこと、生殖毒性試験が不足していること及び染色体異常試験において倍数性を誘導したことを考慮した追加の10の1,000を適用し、ADIは、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当と判断された。

以上より、オキシベンダゾールの食品健康影響評価については、ADIとして0.03 mg/kg 体重/日を設定した。

## I. 評価対象動物用医薬品の概要

### 1. 用途

寄生虫駆除剤

### 2. 有効成分の一般名

和名：オキシベンダゾール

英名：Oxibendazole

### 3. 化学名

CAS(20559-55-1)

英名：(5-Propoxy-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamic acid methyl ester

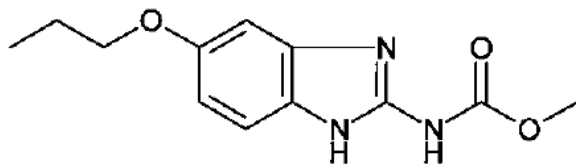
### 4. 分子式

$C_{12}H_{15}N_3O_3$

### 5. 分子量

249.27

### 6. 構造式



### 7. 使用目的及び使用状況等 (参照 2、3)

オキシベンダゾールはベンズイミダゾール系の広域スペクトル寄生虫駆除剤で、豚、牛、羊及び馬を含む様々な動物種の消化管内線虫の成虫及び幼虫に対し用いられてきた。現在オキシベンダゾールの使用は豚に限られ、体重約 30 kg の離乳期や育成期の子豚に 15 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、又は 40 mg/kg 飼料/日 (2 mg/kg 体重/日相当) で 10 日間混餌投与される。

日本では、オキシベンダゾールを含有する動物用医薬品は承認されていない。なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。

<sup>1</sup> 平成 17 年度厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

## II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、EMA レポート（参照 2、3）をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。

### 1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

#### (1) 薬物動態試験（参照 2、3）

経口投与された場合、オキシベンダゾールは速やかに吸収された。羊では投与後 6 時間以内に  $C_{max}$  に達した。投与量の多く（牛では 42%まで）は尿中に排泄された。

不完全な試験内容ではあるが、代謝試験結果からオキシベンダゾールは肝臓において速やかに代謝され、アイソトープ試験により肝臓及び腎臓で検出される放射活性の大部分はオキシベンダゾールの構造を有さないことが示唆された。

#### (2) 残留試験

##### ① 残留試験（組織）（参照 2、3）

牛、羊、豚及び馬を用いた残留試験において組織中残留濃度は速やかに低下することが示された。通常、筋肉及び脂肪における総残留濃度は投与 4 日後には 0.1 mg/kg 未満になる。肝臓及び腎臓における残留濃度はより高くなるが、投与 7 日後には 0.1 mg/kg 未満となった。

豚を用いた  $^{14}C$  標識オキシベンダゾールの単回経口投与試験（15 mg/kg 体重）及び  $^{14}C$  標識オキシベンダゾールの 10 日間混餌投与試験（40 mg/kg 飼料：2 mg/kg 体重/日相当）が実施され、組織中残留濃度が速やかに低下することが示された。

総残留濃度は単回経口投与後の方が反復投与後より高かった。単回経口投与及び反復投与の投与 48 時間後におけるオキシベンダゾールの平均組織残留濃度は、それぞれ肝臓：3,160 及び 3,000  $\mu g$  eq/kg、腎臓：398 及び 68  $\mu g$  eq/kg、皮膚：395 及び 85  $\mu g$  eq/kg となり、筋肉及び脂肪においては 100  $\mu g$  eq/kg 未満となった。

肝臓における  $^{14}C$ -オキシベンダゾールの残留量は、投与 24 時間後には投与量の 34.5 %、投与 7 日後にはわずかに投与量の 10.5 %が検出された。

残留総放射活性物質の大部分は肝臓ホモジネート中に存在した。肝臓において、総放射活性に対するオキシベンダゾール（未変化体）の割合は、投与 2 日後において 1 %と評価された。腎臓においてもこの割合は肝臓と同様であるが、筋肉においては未変化体が残留の大部分であった。

## ② 残留試験（乳汁）（参照 2）

牛の乳汁中残留試験において、残留物は速やかに消失することが示唆され、残留物はアイソトープ法によってのみ検出可能であった。

## 2. 急性毒性試験（参照 2、3）

経口投与による本化合物の急性毒性は低く、げっ歯類における LD<sub>50</sub> は通常 10 g/kg 体重を上回る。家畜における耐量は 300 mg/kg 体重を上回る。

## 3. 亜急性毒性試験

### 98 日間亜急性毒性試験（ラット及びイヌ）（参照 2、3）

ラット及びイヌを用いた経口投与（両動物種に対する投与量：0、3、10、30 mg/kg 体重/日）による 98 日間亜急性毒性試験が実施され、ラットの試験においてのみ血液に対する影響が認められた。観察された変化はわずかなものではあったが、最小用量（3 mg/kg 体重/日）においても有意差が認められた。投与 1 ヶ月後において Ht に有意差が認められたが、これらの値は正常値の範囲内（36～55%）であった。さらに関連する臨床症状（粘膜の蒼白、虚弱、虚脱、運動耐容能低下、食欲不振、心拍数及び呼吸数の増加等）は認められなかったため、Ht の低下はオキシベンダゾールの投与に起因するものではないと考えられた。MCV 及び MCHC などのより詳細な血液学的指標は、対照に対して有意差は認められなかった。したがって、NOAEL は本試験の最高用量である 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

## 4. 慢性毒性及び発がん性試験（参照 2）

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

## 5. 生殖発生毒性試験

2 世代繁殖毒性試験の代わりに FDA の 3 節試験が行われているが、交配前及び妊娠初期投与試験は実施されていない。

### （1）周産期及び授乳期投与試験（ラット）（参照 3）

ラットを用いたオキシベンダゾールの経口投与試験（0、30、60、120 mg/kg 体重/日を妊娠 16 日から授乳 21 日まで投与）が実施された。120 mg/kg 体重/日投与群において哺育児に眼瞼開裂及び切歯萌出の遅延が認められた。NOAEL は 60 mg/kg 体重/日であると考えられた。



## (2) 催奇形性試験（器官形成期投与試験、ラット）（参照 3）

ラットを用いたオキシベンダゾールの経口投与試験（試験 A：0、1、3、10、30 mg/kg 体重/日を妊娠 6~15 日に投与、試験 B：0、25、150 mg/kg 体重/日を妊娠 6~15 日に投与）が実施された。胚・胎児毒性のみが 150 mg/kg 体重/日投与群において認められた。これらの試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。

## (3) 催奇形性試験（マウス）（参照 3）

マウスを用いたオキシベンダゾールの経口投与試験（0、1、3、10、30 mg/kg 体重/日を妊娠 6~15 日に投与）が実施され、母動物、新生児のいずれにも毒性影響は認められなかった。NOAEL は本試験の最高用量である 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

## (4) 催奇形性試験（羊、牛及び馬）（参照 3）

羊、牛及び馬を用いた試験が実施された。いずれの試験においても、催奇形性及び胚・胎児毒性は認められなかった。

## 6. 遺伝毒性試験（参照 2、3）

オキシベンダゾールに対する遺伝毒性試験として *in vitro* 試験 3 種（Ames 試験、突然変異試験及び染色体異常試験）及び *in vivo* 試験 1 種（小核試験）が実施された。*in vitro* 試験では、染色体異常試験において、10 µg/mL 以上の濃度(±S9)で倍数性が認められたものの、その他の *in vitro* 試験及び *in vivo* 試験ではいずれも陰性でありオキシ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ものと考えられた。(表 1、2)

このため発がん性試験は実施されなかった。

表 1. *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA 1537, TA1538	12.5, 125, 250, 500, 1,000 µg/plate (±S9)	陰性
突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y TK <sup>+/+</sup> )	3.00~15.0 µg/mL (+S9) 0.250~5.00 µg/mL (-S9)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣細胞	1.25, 3.13, 6.25, 12.5 µg/mL (+S9) 3hr 5.0, 10.0, 25.0, 50.0 µg/mL (-S9) 3hr	陰性 1)

1) 10 µg/mL 以上の濃度 (±S9) において倍数性が認められた。

表 2. *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス	200、2,000 mg/kg 体重 経口投与	陰性

### Ⅲ. 食品健康影響評価

#### 1. ADI の設定について (参照 3)

オキシベンダゾールについては、慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、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ことから、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

EMEA では、ラット及びイヌを用いた 98 日間亜急性毒性試験で得られた NOAEL 30 mg/kg 体重/日に安全係数として通常の 100 に加えオキシベンダゾールが倍数性を誘導したことから追加係数 5 を適用して、安全係数を 500 とし、毒性学的 ADI を 0.06 mg/kg 体重/日 (3.6 mg/ヒト/日) としている。

ADI の設定に当たっては、EMEA と同様にラット及びイヌを用いた 98 日間亜急性毒性試験で得られた NOAEL 30 mg/kg 体重/日を用いることとし、安全係数は、種差 10、個体差 10 に、慢性毒性/発がん性試験が実施されていないこと、生殖毒性試験が不足していること及び染色体異常試験において倍数性を誘導したことを考慮して、追加の係数 10 の 1,000 とすることが望ましいと考えられる。

以上のことから、オキシベンダゾールの ADI としては、NOAEL 30 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

#### 2. 食品健康影響評価について

以上より、オキシ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。

オキシベンダゾール 0.03 mg/ 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。

表 3. EMEA における各試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット イヌ	98 日間 亜急性毒性試験	0、3、10、30	30 (ラット、イヌ) 毒性影響なし
マウス	催奇形性試験	0、1、3、10、30	30 毒性影響なし
ラット	催奇形性試験	A : 0、1、3、10、30 B : 0、25、150	30 150 で胚・胎児毒性 催奇形性なし
ラット	周産期及び授乳期投 与試験	0、30、60、120	60 眼瞼開裂、切歯萌出の遅延
羊、牛、 馬	催奇形性試験	不明	— 催奇形性及び胚・胎児毒性 なし
毒性学的 ADI		0.06 mg/kg 体重/日 NOAEL:30 mg/kg 体重/日 SF:500	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラット及びイヌの 98 日間亜急性毒性試験	
ADI		0.06 mg/kg 体重/日	

<別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
C <sub>max</sub>	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
FDA	米国食品医薬品庁
Ht	ヘマトクリット値
LD <sub>50</sub>	半数致死濃度
MCHC	平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	平均赤血球容積
NOAEL	無毒性量

**<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、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
- 2 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS.  
“OXIBENDAZOLE”, SUMMARY REPORT(1)
- 3 EMEA COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS.  
“OXIBENDAZOLE”, SUMMARY REPORT(2), 1997