



資料 2 - 1

府 食 第 4 8 0 号

平成16年 4月21日

食品安全委員会

委員長 寺田 雅昭 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 三森 国敏

ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤の
食品健康影響評価について

平成15年12月18日付け15消安第4404号をもって農林水産大臣から、平成15年12月18日付け厚生労働省発食安第1218002号をもって厚生労働大臣から、食品安全委員会委員長に意見を求められたふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤の食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

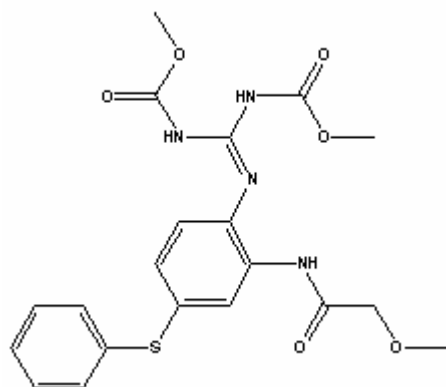
(別添)

フェバ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⁾

フェバンテル (Febantel)



分子式 : $C_{20}H_{22}N_4O_6S$

分子量 : 446.48

常温における性状 : 白色粉末

融点 : 129 ~ 130

溶解度 : 1.17 mg/L

分配係数(log Pow) : 3.3(25)

蒸気圧 : 4.03×10^{-5} Pa(80)

(2) 効能・効果¹⁾

フェバンテルはプロベンズイミダゾール(体内でベンズイミダゾールに変換)であり、線虫や条虫に対する広い作用スペクトルを有する経口駆虫薬である。経口投与後に、駆虫活性を有するベンズイミダゾール化合物であるフェンベンダゾールが形成されることにより、駆虫作用を発現する。

ベンズイミダゾール系の薬剤は、エネルギー産生阻害、フマル酸還元酵素阻害、グルコース転移阻害及び β -tubulin と結合し微小管の重合を阻害することにより効果を発揮すると考えられている。ほ乳類においては回虫等の腸管内の線虫の駆除に有効であるが、ふぐに投与された場合には、鰓に寄生したヘテロボツリウムを駆虫する効果を有する。

(3) その他^{1),2),3),4),5)}

フェバンテルを主成分とする動物用医薬品は、我が国では馬用製剤としてペースト剤が、犬用製剤として合剤が承認されている。

JECFA においては、フェバンテルが生体内でフェンベンダゾール、オクスフェンダゾールと互換性があることから、Group ADI(febantel, fenbendazole, oxfendazole)として、0.007mg/kg 体重/日を設定している。(代謝スキームについては図1を参照。)

なお、我が国ではフェンベンダゾールを主成分とする動物用医薬品もブタ用製剤が既に使用されている。

2. 毒性試験の概要

2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ほ乳類を用いた経口投与試験】

(1) 吸収^{6),7),8)}

胆管カニュレーションラットを用いた¹⁴C 標識フェバンテルの十二指腸投与試験において、¹⁴C 標識化合物は24時間以内に胆汁から約70%、尿から25 - 30%、糞便から約70%回収された。静脈内投与でもこの比はほぼ同様であった。またこれらの結果から、¹⁴C 標識フェバンテルの消化管からの吸収の程度はほぼ100% であると考えられ、経口投与後糞便中に現れた¹⁴C 標識化合物の一部は一度吸収されたものと考え

えられる。

また、ラットを用いた ^{14}C 標識フェバンテルの単回経口投与(5mg/kg)において、 T_{max} (最高血中到達時間)は、投与後 2/3 ~ 1 時間であった。その時の C_{max} (最高血中濃度)は $0.7\mu\text{g eq/g}$ であった。

(2) 排泄^{6),7),8)}

ラットを用いた ^{14}C 標識フェバンテルの単回経口投与(0.5, 5, 50mg/kg)、単回静脈内投与(0.5, 5mg/kg)試験において、 ^{14}C 標識化合物は投与後 48 時間以内に約 70%が糞便、25 ~ 30% が尿中に排出された。静脈内投与後、糞便中に多くの ^{14}C 標識化合物が排出されていることから、排泄は主に胆汁を介して行われると考えられ、実際先に記したように、胆管カニュレーションラットに 5mg/kg を静脈内もしくは十二指腸内投与した場合、24 時間以内に胆道経由で約 70%が排泄されていた。

その他の哺乳類としては、ヒツジに経口投与した場合、4 日後までに投与量の約 20%が尿中に排泄された。ウシに経口投与した場合、フェバンテルの代謝物は牛乳中にも排泄された。

(3) 体内分布^{6),7),8)}

ラットを用いた ^{14}C 標識フェバンテルの単回経口投与(5mg/kg)試験において、全身(消化管を除く)で検出可能な ^{14}C 標識化合物は、投与 3 時間後で 15 ~ 18%、1 日後で 3 ~ 4%、3 日後で 1 ~ 1.5%、6 日後で約 0.5% 程度、10 日後では 0.5%以下であった。投与 1 日後で相対的に高濃度を示した臓器は肝臓($2.5\mu\text{g eq/g}$)、腎臓($0.34\mu\text{g eq/g}$)、及び脂肪組織(腎臓脂肪)($0.24\mu\text{g eq/g}$)であった。また、脳、胸腺、筋肉、精巣及び皮膚では相対的に低濃度を示した。投与 10 日後では、ほとんどの臓器が検出限界付近($0.01\mu\text{g eq/g}$)に低下していたが、肝臓($0.18\mu\text{g eq/g}$)と腎臓($0.03\mu\text{g eq/g}$)で残留が観察された。

また、ラットを用いたオートラジオグラフ法(^{14}C 標識フェバンテル静脈内投与 : 5mg/kg) において、投与 5 分後には、緻密骨物質以外の全ての臓器、組織に分布しており、相対的に最も高い放射能濃度が観察された臓器は、肝臓と副腎皮質であった。投与 8 時間後では、相対的に最も高い放射能濃度は肝臓、胃内腔、腸内腔、膀胱、腎臓(特に髄質)、毛包、眼の腺の外側領域であった。また、同法(^{14}C 標識フェバンテル経口投与 : 10mg/kg)において、比較的高い放射能濃度を示した臓器は投与 5 日後で肝臓、腎臓(髄質領域)、投与 17 日後には肝臓のみであった。

その他、ヒツジ、ウシ、ブタにおける ^{14}C 標識フェバンテルの単回経口投与試験において、最も高い残留を示したのは肝臓であった。腎臓はこれよりやや低く、筋肉と脂肪はさらに低レベルであった。

ヒツジ(5mg/kg 体重)、ウシ(7.5mg/kg 体重)、ブタ(5mg/kg 体重/日、6days)における非標識フェバンテルの経口投与試験においても、フェバンテル及びその代謝物が最も高レベルで検出されたのは肝臓で、腎臓ではこれより若干少なく、筋肉や脂肪では肝臓よりかなり少なかった。

(4) 代謝物^{6),7),8)}

ラットの尿、ヒツジ及びブタの尿、糞便、血清中の代謝物を同定したところ、これら 3 種の動物における代謝物は基本的に同じであったが、量的にはわずかに異なっていた。主要な代謝物はフェンベンダゾール、オクスフェンダゾール、オクスフェンダゾールスルホンであった。牛乳中ではフェンベンダゾール、オクスフェンダゾールが検出された。

【トラフグを用いた経口投与試験】

(1) 吸収・排泄⁶⁾

トラフグ(*Takihugu rubripes*)を用いたフェバンテルの単回経口投与試験(フェバンテル摂取量が 25mg/kg 体重/日となるように調製した投薬飼料を用いて自由摂取)において、投与 4, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 72 時間後に血液を採取した結果、フェバンテルの血漿中濃度の T_{max} (最高血漿中濃度到達時間)は 4 時間で、その時の C_{max} (最高血漿中濃度)は $0.58\mu\text{g/g}$ であった。フェバンテル及びその代謝物群を一括してオクスフェンダ

ゾールスルホン化し、測定した時の血漿中濃度の T_{max} は 12 時間で、その時の C_{max} は $10 \mu\text{g/g}$ であった。これらの結果を基に算出した $T_{1/2}$ (血漿中濃度半減期) はフェバンテルで 6.9 時間、オクスフェンダゾールスルホン化した場合は 12 時間であった。

また、トラフグを用いた 5 日間連続投与試験(フェバンテル摂取量が 25mg/kg 体重/日となるように調製した投薬飼料を用いた自由摂取)においては、投薬期間中の分析値がフェバンテルでは $1\mu\text{g/g}$ 以下、オクスフェンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホンでは $0.5\mu\text{g/g}$ を示したのに対し、フェンベンダゾールは投薬 2 日目以降の投薬期間中で $4 - 5 \mu\text{g/g}$ 程度を維持していた。

(2) 体内分布⁹⁾

25mg/kg 単回投与後の体内分布を調査したところ、フェバンテルは筋肉、皮膚、腎臓及び肝臓で投与後 4 時間後にわずかに認められたのみ($1.8\mu\text{g/g}$ 以下)で、それ以後は検出されなかった。フェバンテル及びその代謝物群をオクスフェンダゾールスルホン化して測定した場合には、皮膚、筋肉及び腎臓では、投与 12 時間後が最も高い値($C_{max}; 1.8 \sim 5.0\mu\text{g/g}$)を示し、肝臓では投与後 4 時間後で最も高い値($C_{max}; 29\mu\text{g/g}$)を示した。いずれも C_{max} 後は減少していたが、血漿では投与後 72 時間、その他の臓器では投与後 24 時間後においても検出された。最も高濃度で検出された臓器は肝臓であった。

2-2. 毒性試験

(1) 急性毒性試験^{7, 8), 10)}

経口投与による LD_{50} はマウス、イヌで 10000mg/kg 体重以上、ラット雄で 4400mg/kg 体重、雌で 2600mg/kg 体重、ウサギで 1250mg/kg 体重と考えられる。

また、マウスにおける皮下投与の LD_{50} は雌雄で 1000mg/kg 体重以上、腹腔内投与の LD_{50} は雄で 2280mg/kg 体重、雌で 2060mg/kg 体重であった。ラットにおける皮下投与の LD_{50} は雌雄で 1000mg/kg 体重以上、腹腔内投与の LD_{50} は雄で 870mg/kg 体重、雌で 930mg/kg 体重であった。ウサギにおける皮下投与の LD_{50} は 2000mg/kg 体重以上であった。

【マウスにおける急性毒性】

ICR マウスを用いた経口 10000mg/kg 体重、腹腔内及び皮下 1000mg/kg 体重までの単回投与試験においては、経口投与群で一時的な軽度の運動の亢進が認められたのみで、他に異常は認められなかった。

一方、高用量の腹腔内投与試験においては、自発運動亢進、よろめき歩行、伏臥、間代性痙攣、呼吸減弱などの中毒症状が認められ、重篤なものでは呼吸困難を伴い次第に衰弱し、投与後 10 ~ 48 時間後に死亡した。 LD_{50} は雄で 2280mg/kg 体重、雌で 2060mg/kg 体重であった。剖検では、生存例、死亡例とも被験物質の腹腔内遺残とそれに対する炎症反応、臓器・組織の癒着や被膜の白濁が認められた。死亡例においてはこれらに加えて、肺のうっ血、胃の点状及び線状出血、腸壁の暗赤色化及び黒赤色内容物が認められた。これは難溶性のフェバンテルが腹腔内に残存し、異物として生体に作用したものと判断された。

【ラットにおける急性毒性】

SD ラットを用いた単回投与試験において、経口投与群では中毒症状として下痢が認められ、重篤なものは投与後 2 ~ 12 日に衰弱死した。この時の LD_{50} は雄で 4400mg/kg 体重、雌で 2600mg/kg 体重であった。皮下投与群では、著明な症状は見られず、死亡例も認められなかった。腹腔内投与群では中毒症状として活動性の低下、前屈姿勢、下痢などが認められ、重篤なものは投与後 3 ~ 11 日に衰弱死した。この時の LD_{50} は雄で 870mg/kg 体重、雌で 930mg/kg 体重であった。剖検では、経口投与群で胃粘膜出血、

腹腔内投与群では腹腔内に薬物の貯留、臓器の癒着が認められた。皮下投与では投与部位における薬物の貯留が確認された他は顕著な肉眼的変化は認められなかった。

(2) 亜急性毒性試験

【ラットを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験】^{7),8),11)}

Wistar 系ラットを用いた胃管カテーテル(20, 50, 125mg/kg 体重/日)投与による 3 ヶ月の亜急性毒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、摂餌量、死亡率とも投与による影響は認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では投与による影響は認められなかった。

臓器重量では、125mg 投与群の雌に肝臓の相対及び絶対重量、雄に肝臓の相対重量の増加が認められた。125mg 投与群の雌では胸腺重量も対照群との比較において減少していた。

病理組織学的検査では、125mg 投与群に肝臓の単純脂肪変性(fatty infiltration)が認められた。他には被験物質に起因すると思われる所見は認められなかった。

以上の結果から、本試験の NOAEL は、50mg/kg 体重/日と考えられた。

【イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験】^{7),8),12)}

ビーグル犬を用いた強制経口(20, 60, 180mg/kg 体重/日)投与による 13 週間の亜急性毒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。

180mg 投与群では、数頭に下痢及び運動失調が認められ、1 頭は瀕死状態となったため 26 日目に試験を中止した。

体重変化では、180mg 投与群の数頭に明らかな中毒症状として食欲不振が認められ、この摂餌量の低下に伴い体重増加率の低下が認められた。60mg 投与群では試験開始後 3 週間のみ体重増加が低下した。

血液学的検査では 20mg 以上の投与群で白血球の減少(3/6, 1/6, 6/6)が認められた。これは顆粒球の減少であった。60mg 以上の投与群に赤血球数の減少、ヘモグロビンとヘマトクリットの低下が認められた。180mg 投与群の瀕死となった個体では骨髓の再生不良性の顆粒球減少が認められた。明瞭な胃及び腸管の出血が認められた。

血液生化学的検査では、60mg 以上の投与群でアルブミン/グロブリン比の変化が認められ、特に α_2 グロブリンに対照群と比較して増加が認められた。

臓器重量では、20mg 以上の投与群で肺の絶対重量の低下、精巣の絶対及び相対重量の減少が認められた。

剖検では 180mg 投与群で胃粘膜に赤色部、小腸の赤色化した腸間膜リンパ節が認められた。瀕死となった個体では胃及び腸管からの出血が明瞭に認められた。

病理組織学的検査では、60mg 投与群の 1 例及び 180mg 投与群の全例で、濾胞性の白脾髄の萎縮(atrophy of the splenic follicles)が認められた。全ての投与群で精巣の発育不全が認められ、その程度は高用量投与群でより顕著であった。

この試験の後、投与量を 5, 10mg/kg 体重/日とした追加試験が実施されたが、先の試験で認められたいずれの所見も認められなかった。

以上の結果より、本試験の NOAEL は、10mg/kg 体重/日と考えられる。

(3)慢性毒性試験

【マウスを用いた 21 ヶ月間慢性毒性 / 発がん性併合試験】^{7),8),11)}

NMRI 系マウスを用いた混餌(50, 200, 800ppm , 10, 42, 170mg/kg 体重/日相当(雄)、15, 58, 250mg/kg 体重/日相当(雌))投与による 21 ヶ月間の慢性毒性/発がん性併合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、800ppm 投与群の雌において最初の 11 ヶ月の間、体重に低値が認められた。この低値はその後回復していた。

血液学的検査では、800ppm 投与群の雄で血小板数の増加、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)の減少が認められ、雌でヘマトクリットの低下、赤血球数の減少が認められた。200ppm までの投与群では、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、MCHC で時に統計学的に有意差が認められたが、差は小さく、ほとんどの場合、用量依存的でなかった。

血液生化学的検査では、全ての投与群の雄及び 50, 800ppm 投与群の雌でグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)が顕著に減少したが、200ppm 投与群の雌では増加した。用量相関性が認められなかったこと、数値は正常範囲内であること及び雌雄で反対の傾向を示したという点から、これらは投与に起因するものではないと考えられた。

臓器重量では、800ppm 投与群の雄で肝臓の絶対的重量の増加、雌で肝臓の絶対及び相対的重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、800ppm 投与群の雌の肝臓に脂肪の蓄積が認められた。また、中間及び最終剖検のいずれにおいても良性および / または悪性腫瘍をもつマウスが認められたが、被験物質の投与に起因すると考えられる腫瘍の増加はなかった。

以上の結果から本試験の NOAEL は 200ppm(42mg/kg 体重/日)と考えられる。また、本試験において発がん作用は示唆されなかった。

【イヌを用いた 12 ヶ月間慢性毒性試験】^{7),8),12)}

ビーグル犬を用いた混餌(40, 200, 1000ppm , 0.1, 5, 25mg/kg 体重/日に相当)投与による 12 ヶ月間の慢性毒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。

試験期間途中で 1000ppm 投与群の 2 頭(2/8)が被験物質の投与の影響で死亡した。また、1 頭が試験中の失技で死亡した。

摂餌量では、1000ppm 投与群で摂取量の低下(約 75%)が認められた。体重変化では、1000ppm 投与群で雄に体重減少、雌に体重増加量の抑制が認められた。

検眼鏡検査では、1000ppm 投与群の雄 3 頭(3/4)で眼底の血管が蒼白となり、視神経乳頭も蒼白となっていた。このうちの 1 頭は両目に水晶体混濁が認められた。また、別の 1 頭で角膜混濁、結膜の刺激と滲出物の兆候が認められた。

血液学的検査では、1000ppm 投与群の 5 頭(5/8)でヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数の減少が認められた。このうち 2 頭は試験期間中にさらに症状が悪化し死亡した。さらに 1 頭は試験中の不手際で死亡したが、死亡時にヘモグロビンは回復し始めていた。死亡した 1 頭および事故死した 1 頭では、赤血球大小不同症、変形赤血球症、多染性、環状赤血球、標的赤血球が認められた。1 頭では血小板数も減少していた。また、6 頭(6/8)で白血球数が顕著に低下した。これは顆粒球の減少によるものであった。この低下は死亡及び事故死した個体で目立っていた。更に死亡した個体のうちの 1 頭及び事故死した個体で分葉核白血球が著しく減少し、同時にリンパ球のパーセンテージが上昇した。生存動物では、これらの所見は徐々に回復した。

血液生化学的検査では、1000ppm 投与群でグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、アルカリホスファターゼ(AP)の上昇が認められ、7週及び52週目にこの結果について統計学的検定を実施したところ、この上昇は統計学的に有意であった。また、2頭(2/8)でグルタミン酸デヒドロゲナーゼ活性の上昇が認められた。雄の2頭に血清アルブミンの軽度な減少、それに対応した α_2 、 γ グロブリンの軽度な増加が認められた。200ppm 投与群では、3頭(3/8)でAPの上昇が見られたが、他は変動がない、あるいはむしろ減少が見られた個体もあり、投与群内で一貫性は認められなかった。

尿検査では対照群を含め全投与群で血液が、200ppm までの投与群で蛋白質が時々検出されたが、用量相関性は認められなかった。

臓器重量では、1000ppm 投与群で腎臓の相対的重量の増加が認められたが、これは腎臓に対する影響ではなくこの投与群で見られた低体重によるものと考えられた。また、試験期間中に1頭が死亡したため、統計学的有意差を求めることはできなかったが、精巣と前立腺に絶対的及び相対的重量の減少が認められた。40ppm 投与群で脾臓の絶対的及び相対的重量の増加が認められたが、病理組織学的な異常所見は認められなかったことから偶発的なものと判断された。

剖検では、対照群を含め全投与群のほとんどの動物で胸腺の萎縮が認められた。1000ppm 投与群では試験期間中に3頭が死亡したが、これらで単独もしくは共通して認められた所見は次のようなものであった。胸腺の完全な萎縮(2/3)、肺の異常な暗赤色または鮮紅色(2/3)、肺の紅斑(1/3)、肺の拡張(2/3)、肺の硬化(1/3)、小さなリンパ節(1/3)、小さく蒼白な脾臓(2/3)、小さな精巣(1/3)、比較的大きく蒼白な副腎(2/3)、肝臓の異常な黄褐色(2/3)、耳、尾、胸部、四肢の脱毛(1/3)。他に生存した1頭でも肝臓で顕著な小葉明瞭化が認められた。この肝臓は粘土色を呈した。

病理組織学的検査では、試験期間中に死亡した1000ppm 投与群で、脾臓、腸管膜リンパ節、回腸のリンパ濾胞萎縮(3/3)、骨髓に重度の白血球減少症と赤血球減少症(3/3)、肺の炎症と水腫(3/3)、肝臓の汎小葉性脂肪化(2/3)、副腎皮質細胞質の泡沫化/空胞化及び核濃縮を起こした多数の上皮細胞(2/3)、副腎皮質の結節性過形成(1/3)、左心室乳頭筋の壊死巣(1/3)、精巣と前立腺の低形成(1/3)が認められた。また、試験終了時まで生存した1000ppm 投与群では、精巣と前立腺の低形成(3/5)、顕著な胸腺の萎縮(2/5)、脾臓のリンパ濾胞の萎縮(2/5)、肝臓の小葉中心性脂肪化(1/5)が認められた。なお、フルセットの病理組織学的検査は対照群と1000ppm 投与群のみで実施され、他の投与群では骨髓、脾臓、精巣・精巣上体、前立腺のみが対象であった。

以上の結果から、本試験のNOAELは、200ppm(5mg/kg 体重/日)と考えられる。

【ラットを用いた30ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験】^{7),8)}

Wistar系ラットを用いた混餌(20, 100, 500ppm, 2, 8, 40mg/kg 体重/日相当)投与による30ヶ月間の慢性毒性/発癌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。なお、被験物質は交配前11週間、交配期間(最長20日間)、授乳期間(33日まで)の親動物に投与し、その後離乳した児に30ヶ月投与した。

500ppm 投与群で親動物の体重が減少した。この投与群の児動物では、出生時、生後7日、生後3週で児数が減少し、体重の低値が試験期間を通じて認められた。

血液学的検査では、500ppm 投与群の雌雄でMCH、MCHCが試験期間を通じて、時に著しく低下した。

血液生化学的検査では、500ppm 投与群の雌雄でAP活性が顕著に上昇した。

臓器重量では、500ppm 投与群の雌雄で65週時点において肝臓の相対的重量の増加、試験終了時点で絶対及び相対的重量の増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、500ppm 投与群の65週及び最終時点で被験物質投与の影響と見られ

る肝細胞の脂肪空胞化(fatty vacuolation)が認められた。なお、フルセットの病理組織学的検査は対照群と500ppm投与群のみで実施され、他の投与群では肺、肝臓、腎臓のみが対象であった。

以上の結果から、本試験のNOAELは、100ppm(8mg/kg体重/日)と考えられる。また、発がん作用は示唆されなかった。

(4)繁殖毒性試験 7),8),13)

【ラットを用いた2世代繁殖試験】

Wistar ラットを用いた混餌(20, 100 及び 500ppm)投与による2世代繁殖試験(投与期間; F0交配前100日より試験終了時まで)において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、それぞれの世代で2回の交配を行った(以下それぞれF1a,F1b,F2a,F2b)。児動物の一部は生後4週に剖検等へ供試した。

親動物では、一般行動や摂餌量、交尾率、受胎率、出産率には投与による影響は認められなかったが、500ppm投与群のF0雄及びF1雌雄、100ppm投与群のF1雌で体重が低値を示し、500ppm投与群のF1雌の腎臓絶対重量の低下及びF1雌雄の肝臓相対重量の増加、100ppm以上の投与群のF0及び500ppmのF1で肝臓の蒼白化/変色が認められた。病理組織学的検査では100ppm以上投与群のF0で小葉中心性の肝細胞肥大、500ppmの投与群のF1で肝臓脂肪変性が認められた。

児動物では、100ppm以上の投与群のF2a,F2bの生産児数の減少、500ppm投与群のF1a,F1b,F2bの生後5日の生存率低下、F1aの離乳率の低下、F1a,F1b,F2a,F2bの出生時体重低下が認められ、100ppm以上の投与群のF1a,F1b,F2a,F2bで離乳までの体重増加抑制が認められた。生後4週の離乳時に実施した剖検では、500ppm投与群でF1b児により多くの青白色の肝臓、F2児でベージュ色の部分的に弾力性に乏しい肝臓が観察され、100ppm投与群のF2bで肝臓の赤色斑点のある蒼白化/腫脹の発生率が上昇し、病理組織学的検査では、100ppm以上の投与群のF2bで肝臓にグリコーゲンの沈着が認められた。奇形児は観察されなかった。

以上の結果から、本試験における生殖発生毒性のNOAELは20ppm(2mg/kg体重/日)と考えられた。

(5)催奇形性試験

【ラットを用いた催奇形性試験】 7),8),13),14),15),16)

a) Long Evans ラットを用いた強制経口(10, 30 および 100mg/kg体重/日)投与による催奇形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。

母動物では、100mg投与群で24例中1例が死亡し、盲腸及び胃幽門部の粘膜に広範囲の出血が認められた。67%の母体で全胚吸収が認められた。また、母体重増加の抑制が見られた。30及び10mg投与群では投与による影響は認められなかった。

胎児動物では、100mg投与群における胚・胎児死亡率は85%であり、胎児体重の低下がみられ、37胎児中4胎児に複合奇形が観察され、胎盤重量の低下も認められた。30及び10mg投与群では投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母及び胎児動物に対するNOAELは、30mg/kg体重/日であったと考えられる。

b) SDラットの妊娠8-15日に22,45,67及び89mg/kg体重/日のフェバンテルを投与したとき、45mg/kgでは骨格異常の発生率の上昇が認められた。67mg/kgでは胚・胎児死亡率が63%に上昇し、外表及び骨格異常発生率の上昇が認められた。89mg/kgでは、全ての胎児が死亡した。23,46,93mg/kg体重/日のフェバンテルスルホキシドを投与したとき、46mg/kgでは胚・胎児死亡率が20%に上昇し、外表及び骨格異常発生率の上昇が認められた。93mg/kgでは全ての胎児が死亡した。

フェバンテルの NOAEL は、22 mg/kg 体重/日であった。

c) フェバンテル及びその代謝物を用いた試験で、フェバンテルの発生毒性に關与する活性代謝物はオクスフェンダゾールであることが示唆された。ラットに SKF525A(ミクロソーム酸化阻害剤)をフェバンテルと併用投与したところ、発生毒性は消失した。

【催奇形性試験に関するその他の知見】 2),3),7),17)

フェバンテルについては他の動物を用いた催奇形性試験は実施されていないが、活性代謝物のオクスフェンダゾールについてマウス、ラット、ウサギ、ヒツジ、ブタ、ウマで毒性もしくは家畜の安全性の観点から催奇形性が調べられており、実験動物のマウス、ラット、ウサギと家畜のヒツジにおいて胚・胎児死亡率の増加または催奇形性が認められた。NOAEL はマウスで 108mg/kg、ラットで 10mg/kg、ウサギで 45mg/kg、最も感受性の高いヒツジで 7.5mg/kg 体重/日であった。

(6)遺伝毒性試験

【フェバンテル】 2),4),7),8),13)

フェバンテルについて実施された、細菌を用いた復帰変異原性試験(Ames Test)、DNA 修復試験、マウスにおける小核試験、チャイニーズハムスター骨髓細胞及び精原細胞における遺伝毒性確認試験の結果は以下の通りであった。(表 1 参照)

表 1 遺伝子毒性試験結果概要(フェバンテル)

試験		対象	投与量	結果
in vitro	復帰変異原性試験 (±S9 注1)	TA1535,TA1537,TA1538, TA98,TA100	0-5000µg/plate	陰性
	DNA 修復試験(±S9)	W3110(polA ⁺),p3478(polA ⁻)	0-5000µg/plate	陰性
in vivo	小核試験(骨髓)	NMRI 系マウス 1 群雄 5 匹	500×2, 1000×2 (mg/kg/体重 ; 24 時間間 隔で 2 回投与)	陰性
	染色体異常試験 (骨髓細胞) (精原細胞)	チャイニーズハムスター 1 群雄 4 匹	1000×2 注2) (mg/kg/体重 ; 24 時間間 隔で 2 回投与)	陰性
	優性致死試験	NMRI 系マウス	500×2, 2000×2 mg/kg/体重 (mg/kg/体重 ; 24 時間間 隔で 2 回投与)	陽性 注3)

注 1) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

注 2) 当該試験方法において細胞分裂活性の阻害作用を及ぼさない最高用量

注 3) 繁殖力の低下を伴う高用量(2000mg/kg 体重)でのみ認められた。

優性致死試験において陽性の結果が得られているが、ベンズイミダゾール系の薬剤が tubulin の重合化を阻害し、有糸分裂を阻害すること、他の遺伝毒性試験で DNA への直接的作用を示す知見がないことから、この結果は間接的な遺伝毒性によると考えられた。

また、生理活性を有する代謝物であるフェンペンダゾール及びオクスフェンダゾールについても、以下のような遺伝毒性試験が行われている。

【フェンベンダゾール】^{2),4),7),18)}

フェンベンダゾールについては細菌を用いた復帰変異原性試験(Ames Test)、マウスリンフォーマT K試験、ラット肝細胞を用いた DNA 修復試験、HeLa 細胞を用いた Mitotic index test、マウスを用いる小核試験、チャイニーズハムスター骨髄細胞における染色体異常試験が実施された。(表2 参照)

表2 遺伝毒性試験結果概要(フェンベンダゾール)

試験		対象	投与量	結果
in vitro	Ames test($\pm S9$) ^(注1)	TA97,TA98,TA100,TA102, TA98,TA100,TA1535,TA1537,T A1538 TA1435,TA1537	1-2500 μ g /plate 1-5000 μ g /plate 1-10000 μ g /plate	陰性
	Tk-前進変異試験($\pm S9$)	マウスリンフォーマ細胞	Up to 62.25 μ g/ml	弱陽性 (注2)
	DNA 修復試験($\pm S9$)	ラット肝細胞	0.5-100 μ g/ml	陰性
	Mitotic index test	HeLa 細胞	1mg/ml	陽性
in vivo	小核試験	マウス RBCs	3000mg/kg	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター骨髄	1000-4000mg/kg	陰性

注1) $\pm S9$: 代謝活性化系存在下及び非存在下

注2) +S9 のみで陽性

HeLa 細胞を用いた in vitro の試験において陽性結果が得られたが、これはベンズイミダゾール系薬剤の tubulin 重合阻害活性によって、紡錘体形成が阻害されたためと考えられることから、DNA を直接標的とする遺伝毒性はないものと考えられた。

【オクスフェンダゾール】^{2),4),7),17)}

オクスフェンダゾールについては、細菌を用いた復帰変異原性試験(Ames Test)が実施されているが、遺伝毒性を示す結果は認められていない。(表3 参照)

表3 遺伝毒性試験結果概要(オクスフェンダゾール)

試験		対象	投与量	結果
in vitro	Ames test($\pm S9$) ^(注1)	TA97a, TA98, TA100, TA102	0.5-5000 μ g/plate	陰性

注1) $\pm S9$: 代謝活性化系存在下及び非存在下

(7)一般薬理試験¹⁹⁾

【心・循環系に対する作用】

心・循環系に関連する作用は、心筋収縮力(モルモット；心耳・けんすい法)、血管拡張(モルモット；ランゲンドルフ法、ウサギ；後肢灌流)、抗高血圧(ラット；腎性高血圧法)について実施した。

このうち、モルモット摘出心耳けんすい法で 10^{-5} - 10^{-4} g/ml の濃度で弱い陰性変周期(心拍数低下)作用、モルモットのランゲンドルフ法で極めて弱い冠血管拡張作用が認められたが、他に被験物質投与による

影響は認められなかった。

【神経及び精神薬理学的作用】

神経及び精神薬理学的作用は、防御行動(マウス；電気刺激に対する反応)、鎮静・筋弛緩作用(マウス；水平棒保持・よじ登り能)、運動抑制(マウス；行動観察)、鎮痛(ラット；尾部熱線に対する反応)、抗痙攣(マウス；前頸部・鼻部電撃に対する反応)について実施した。このうち、マウスの防御行動において、100mg/kg 体重(強制経口)の用量で弱い精神安定作用が認められたが、この作用に用量依存性はなかった。他に被験物質投与による影響は認められなかった。

【自律神経への作用】

自律神経への作用は、鎮痙(モルモット；回腸・けんすい法)について、 3×10^{-7} g/ml 以上の濃度で非特異的な鎮痙作用が認められた。瞳孔径(マウス)については投与による影響は認められなかった。なお、代謝物については検討されていない。

【代謝系への作用】

代謝系への作用は、血糖(ラット)、血中コレステロールと血中トリグリセリド(ラット)、リパーゼ抑制(*in vitro*)、アミラーゼ抑制(*in vitro*)について実施したが、薬物投与による影響は認められなかった。

【血液凝固系に対する作用】

血液凝固系に対する作用は、フィブリーナーゼ活性(ウシ血漿)、血小板凝集(ラット)、部分トロンボプラスチン時間(ラット)、血液凝固時間・血栓形成時間・血栓弾性(ラット)、トロンビン抑制(*in vitro*)について実施したが、被験物質投与による影響は認められなかった。

【その他】

この他、腎臓への作用として利尿・塩類排泄作用(ラット)、及び消炎効果の有無の確認について実施した。消炎効果の確認試験において、ラットのカオリン浮腫に対して 10mg/kg 体重の用量で明確な消炎作用を示した。この効果は用量依存性であった。

3. 残留性試験の概要⁹⁾

トラフグを用いた 5 日間連続混餌投与(フェバンテル摂取量が 50mg/kg 体重/日となるように調製した投薬飼料を用いて自由摂取)試験において、トラフグの筋肉、表皮への薬物の残留を評価した。測定は、フェバンテル単独及びフェバンテルを含めその代謝物群を一括してオクスフェンダゾールスルホン化したものの 2 通りを実施した。その結果、筋肉では、投与終了翌日で、調査した全個体でフェバンテルは検出されなかったが、オクスフェンダゾールスルホンは 0.51 ~ 1.39µg/g 検出された。投与終了後 7 日以降では、いずれの薬物も検出されなかった。皮膚では、投与終了翌日で、調査した全個体でオクスフェンダゾールスルホンが 1.00 ~ 2.64µg/g 検出された。投与終了後 7 日で、オクスフェンダゾールスルホンが 5 尾中 1 尾のみから 0.09µg/g 検出された。投与終了後 14 日以降は、いずれの薬物も検出されなかった。(検出限界 0.05µg/g)

これとは別途、同様の投与条件でトラフグを用いた 5 日間連続混餌投与試験を実施した。その結果、筋肉では、投与終了翌日で調査した全個体でフェバンテルが 0.11 ~ 0.15µg/g、オクスフェンダゾールスルホンが 0.80 ~ 2.80µg/g 検出された。投与終了後 7 日では、フェバンテルは検出されなかったがオクスフェンダゾールスルホンが 5 尾中 1 尾のみから 0.08µg/g 検出された。投与終了後 14 日以降は、いずれの薬物も検出されなかった。皮膚では、投与終了翌日で、調査した全個体からフェバンテルが 0.27 ~ 0.41µg/g、オクスフェンダゾールスルホンが 1.40 ~ 5.00µg/g 検出された。投与終了後 7 日では、調査した全個体でフェバンテルは検出されなかったがオクスフェンダゾールスルホンが 0.05 ~ 0.07µg/g 検出された。投与終了後 14 日以降は、いずれの薬物も検出されなかった。

4. 一日摂取許容量(ADI)の設定について

各種の遺伝毒性試験及び慢性毒性/発がん性併合試験の結果から、フェバンテルは遺伝毒性発がん性を示さないと考えられる。従って、フェバンテルについては ADI を設定することが可能である。

亜急性毒性、慢性毒性/発がん性併合、催奇形性、繁殖毒性試験等の各種試験結果を比較した結果、最も低い用量で毒性所見が認められたのは、ラットを用いた2世代繁殖毒性試験における、肝臓に対する影響であり、この所見が最も感受性が高い毒性指標であると考えられる。

これより、フェバンテルの一日摂取許容量は上記試験の NOAEL 2mg/kg 体重/日に種差 10 個体差 10 の安全係数 100 を考慮して、0.02mg/kg 体重/日と設定できると考えられる。

無毒性量(NOAEL)	2 mg/kg 体重/日
動物種	ラット
投与量/投与経路	2mg/kg 体重/日 / 混餌
試験期間	F0 交配前 100 日より F2 離乳まで
試験の種類	2 世代繁殖試験
安全係数	100
ADI	0.02mg/kg 体重/日

5. その他の知見について (2),3),4),5),7),8),17),18)

フェバンテルはプロベンズイミダゾールであり、生体内でフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールに代謝されることによって生理活性を発揮する。フェバンテルを投与した動物体内において両化合物が検出されている。また、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールは、現時点においてそれらを主成分とした駆虫剤が国内(フェンベンダゾールのみ)や欧米を初めとした諸外国で広く使用されている。

これらのことを考慮すると、フェバンテルの食品健康影響評価を実施するにあたってはフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールについて、現時点で得られている知見についても考慮する必要があると考えられる。

フェンベンダゾール、オクスフェンダゾールについては、参照し得る知見として、JECFA が ADI 及び MRL の設定が行った評価書が存在している。JECFA ではこれら両物質とも遺伝毒性発がん性を示さないとして、ADI 及び MRL を設定した。

これらの評価書を検討したところ、発がん性に関して、フェンベンダゾールの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の高用量(135mg/kg 体重/日)投与群で、精巣間細胞腺腫、肝細胞癌が認められたとする報告が認められた。このことについては、この症状は高用量群のみで認められたこと、フェバンテル及びその代謝物は肝臓に毒性を示すことが共通して認められていること、遺伝毒性試験で陽性を示す場合もあるがそれは間接的な作用によると考えられたこと、オクスフェンダゾールの2段階発がん試験結果よりこの物質が発がんプロモーション作用を有すること、から、閾値のある反応であると考えられ、ADI を設定した JECFA の評価は妥当であると判断された。

これらの ADI については以下の通り報告されている

フェンベンダゾール ^{2),4),7),18)}

無毒性量(NOAEI)	5mg/kg 体重/日
動物種	ラット
投与量/投与経路	5mg/kg 体重/日 / 混餌
試験期間	2 年間(F0 交配前 70 日より投与開始)
試験の種類	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.05mg/kg 体重/日

なお、本試験の LOAEL は 15mg/kg 体重/日であり、血液生化学的検査で AP 活性上昇、病理組織学的検査で肝細胞肥大、肝細胞空洞化、胆管の増殖、腸間膜リンパ節の過形成が認められている。

オクスフェンダゾール ^{2),3),4),5),7),17)}

無毒性量(NOAEI)	0.7mg/kg 体重/日
動物種	ラット
投与量/投与経路	0.7mg/kg 体重/日 / 混餌
試験期間	2 年間
試験の種類	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験
安全係数	100
ADI	0.007mg/kg 体重/日

この ADI はオクスフェンダゾールの催奇形性について最も感受性の高かったヒツジにおける NOAEL 7.5mg/kg 体重/日に対して安全係数 1000 を使用したものと同一である。なお、本試験の LOAEL は 2mg/kg 体重/日であり、病理組織学的検査で肝細胞脂肪空包化が認められている。

6. 食品健康影響評価について

以上より、フェバンテルの ADI については、ラットを用いた 2 世代繁殖試験における肝臓に対する影響に基づく NOAEL 2mg/kg 体重/日に種差 10 個体差 10 の安全係数 100 を考慮して、0.02mg/kg 体重/日と設定できると考えられる。

しかしながら、フェバンテルは生体内でフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールに代謝されることが明らかとなっており、これらを主成分とした動物用医薬品は現時点において国内あるいは国外で使用されている。これらのことを考慮すると、フェバンテルを動物用医薬品として用いるに際しての食品健康影響評価としては、これらの物質の影響を考慮し、次の値を採用することが適当であると考えられる。

フェバンテル 0.007 mg/kg 体重/日(オクスフェンダゾールスルホンとして*)

*フェバンテル、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾールのグループ ADI として

< 出 典 >

- 1) 動物用医薬品製造承認申請書(ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤)；概要書（未公表）
- 2) WHO：Technical Report Series No.864, p.21～26 (1996)
- 3) WHO：Technical Report Series No.888, p.13～19 (1999)
- 4) WHO: Food Additives Series 36, FEBANTEL, FENBENDAZOLE, AND OXFENDAZOLE.
- 5) WHO: Food Additives Series 41(1998), FEBANTEL, FENBENDAZOLE, AND OXFENDAZOLE (addendum).
- 6) 動物用医薬品製造承認申請書（同上）；吸収等試験（未公表）
- 7) WHO：Technical Report Series No.815, p.13～30 (1991)
- 8) WHO: Food Additives Series 29, ANTHELMINTHIC AGENTS / FEBANTEL.
- 9) 動物用医薬品製造承認申請書（同上）；残留性に関する試験（未公表）
- 10) 動物用医薬品製造承認申請書（同上）；急性毒性に関する試験資料（未公表）
- 11) 動物用医薬品製造承認申請書（同上）；亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料（未公表）
- 12) 動物用医薬品製造承認申請書（同上）；参考（未公表）
- 13) 動物用医薬品製造承認申請書（同上）；特殊毒性に関する試験（未公表）
- 14) DELATOUR, P. *et al.*, Embryotoxicity compared with metabolites of oxfendazole, *Rec. Med. Vet.*, 158, 369, 1982
- 15) DELATOUR, P. Some aspects of the teratogenicity of veterinary drugs, *Vet. Res. Commun.*, 7, 125, 1982.
- 16) DELATOUR, P. *et al.*, Metabolism-embryotoxicity relationship of febantel in the rat and sheep. *Ann. Rech. Vet.*, 13, 163, 1982.
- 17) WHO: Food Additives Series 29, ANTHELMINTHIC AGENTS / OXFENDAZOLE.
- 18) WHO: Food Additives Series 29, ANTHELMINTHIC AGENTS / FENBENDAZOLE.
- 19) 動物用医薬品製造承認申請書（同上）；一般薬理試験資料（未公表）

参考 1

ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤の食品健康影響評価 について(審議経緯)

- 平成15年12月18日 農林水産大臣及び厚生労働大臣より食品安全委員会委員長に食品健康影響評価の要請（平成15年12月18日付15消安第4404号及び平成15年12月18日付厚生労働省発食安第1218002号）
- 平成15年12月25日 第25回食品安全委員会において農林水産省より意見聴取
- 平成16年2月27日 第6回動物用医薬品専門調査会において調査審議
- 平成16年3月18日 第37回食品安全委員会において動物用医薬品専門調査会報告書（案）の報告
- 3月18日～4月14日 専門調査会報告書に対する御意見・情報の募集
- 4月21日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長に食品健康影響評価結果について報告

フェバンテルを有効成分とする、ふぐ目魚類用寄生虫駆除剤の食品健康影響評価についての御意見・情報の募集結果について

- 1．実施期間 平成16年3月18日～平成16年4月14日
- 2．提出方法 インターネット、ファックス、郵送
- 3．提出状況 1通（1通に複数意見の記載の場合あり）
- 4．主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	○動物用医薬品のヒト健康への影響評価においては、動物体内で生成する主要代謝物についても評価対象とするのが原則である。本評価案ではフェンベンダゾールやオクスフェンダゾールについての詳細な毒性評価は行われておらず、単に評価結果を引用しているに過ぎない。以上のことからフェンベンダゾールやオクスフェンダゾールの毒性評価が是非とも必要である。	○フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールについては JECFA における毒性評価を検討し、その評価は当専門調査会としても妥当であると判断したものです。
2	○フェンベンダゾールの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の高用量群で精巣間細胞腺腫や肝細胞がんが認められ、この薬物もしくはオクスフェンダゾールに遺伝子傷害性があるのではないかと疑われた。この点は ADI が設定できるか否かに係わる重要な点であり、慎重に評価すべきである。例えば、オクスフェンダゾールについては AMES テストのみであるが、これについても他と同様に多種類の変異原性試験を実施すべきである。	○フェバンテル及びその代謝物については、種々の遺伝毒性試験結果を評価し、遺伝毒性はないと判断しています。さらに、肝細胞腫瘍については、ラットを用いた肝臓の2段階発がん試験が行われ、そのメカニズムは腫瘍プロモーション作用であるとの知見が得られています。精巣肝細胞腫についても、これは高用量のみで精巣障害と共に認められた変化であり、かつ遺伝毒性試験や肝臓の2段階発がん試験の知見等を総合的に評価すると、精巣障害に続発した二次的なものであり、遺伝毒性メカニズムにより誘発されたものではないと判断しております。
3	○動物用医薬品としての抗虫薬には、フェバンテル、チアベンダゾール、アルベンダゾール、トリクラベンダゾール等のベンツイミダゾール系のものが多数使用されている。ベンツイミダゾール系抗虫薬は作用程度は異なるがいずれも催奇形性がある。これらの薬物には、共通する有糸分裂阻害作用によるものと考えられている。従って最新の毒性学的データを収集し、ベンツイミダゾール化合物の催奇形性作用を中心としたリスク評価を実施すべきである。	○今回のフェバンテル及びその代謝物の評価については、各種催奇形性試験も評価した結論となっています。チアベンダゾール等については既に日本において ADI が設定されておりますが、いずれも催奇形性試験を含めた評価結果となっていると承知しています。今後評価される同系統の薬剤については、当然ながら必須の評価項目となると考えています。