

(案)

動物用医薬品評価書

メベンダゾール

2009年4月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会
確認評価部会

○審議の経緯	
○食品安全委員会委員名簿	
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	
○要約	
I. 評価対象動物用医薬品の概要	
1. 用途	
2. 有効成分の一般名	
3. 化学名	
4. 分子式	
5. 分子量	
6. 構造式	
7. 使用目的及び使用状況	
II. 安全性に係る知見の概要	
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験	
(1) 薬物動態試験（ラット、イヌ、ヒト等）	
(2) 残留試験（馬）	
(3) 薬物動態試験及び残留試験（羊）	
(4) 残留試験（山羊）	
2. 急性毒性試験	
3. 亜急性毒性試験	
(1) 13 週間亜急性毒性試験（ラット）	
(2) 13 週間亜急性毒性試験（イヌ）	
4. 慢性毒性試験	
5. 遺伝毒性試験	
6. 発がん性試験	
7. 生殖発生毒性試験	
(1) 繁殖毒性試験（ラット）	
(2) 繁殖毒性試験（イヌ、ネコ、羊、豚及び馬）	
(3) 催奇形性試験（マウス）	
(4) 催奇形性試験（ラット）	
(5) 催奇形性試験（ハムスター）	
(6) 催奇形性試験（ウサギ）	
(7) メベンダゾール代謝物の催奇形性試験について	
8. ヒトにおける知見	
9. 残留マーカーについて	
III. 食品健康影響評価	
1. EMEA での評価	
2. ADI の設定について	
3. 食品健康影響評価について	
・表 4	

▪ 表 5	
▪ 別紙 1	
▪ 参照	

〈審議の経緯〉

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示(参照 1)
2007 年 3 月 5 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 0305035 号)
2007 年 3 月 6 日 関係書類接受
2007 年 3 月 8 日 第 181 回食品安全委員会 (要請事項説明)
2009 年 4 月 17 日 第 11 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会

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

(2008 年 3 月 31 日まで)

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

1
2

要約

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：メベンダゾール

英名：Mebendazole

3. 化学名

IUPAC

英名：methyl[(5-benzoyl-3H-benzimidazol-2-yl)amino]formate

CAS(No.31431-39-7)

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

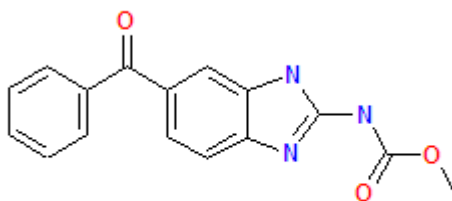
4. 分子式

$C_{16}H_{13}N_3O_3$

5. 分子量

295.29

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況

メベンダゾールはベンズイミダゾール系駆虫薬である。

国内では、動物用医薬品としての承認はない。ヒト用医薬品として、駆虫剤が承認されている。

海外では、ヒト及び動物用医薬品として使用されている。

動物用医薬品としては、馬に対して 8.8 mg/kg 体重、羊及び山羊に対して 15 mg/kg 体重が経口投与される。その他、狩猟鳥、豚、鹿、家禽、牛等にも使用されてきている。

メベンダゾールは経口投与剤として、飼料添加剤、ペースト剤、錠剤、液剤、顆粒剤、水薬及び懸濁剤などの単剤が認可されているほか、トリクロルホン（メトリホナート）、クロサンテル又はミネラル（セレン、コバルト）との合剤とし

でも使用されている。

ヒトでは消化管内線虫症や包虫症の治療薬として使用されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

(2)-1 (3)-1

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は EMEA レポート等をもとに毒性に関する主な科学的知見を整理したものである。

1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験

(1) 薬物動態試験(ラット、~~マウス~~、イヌ、ヒト等)

ラット、~~マウス~~、イヌ、ヒト、その他数種の動物におけるメベンダゾールの薬物動態試験が実施された。

ラットを用いた ¹⁴C 標識メベンダゾールの経口投与 (0.06~10 mg/kg 体重) 試験において、ほとんどの放射活性は消化管から未変化体のメベンダゾールとして回収された。血中からは投与した放射活性の 1 %未満が検出された。主要な排泄経路は糞中で、糞中放射活性の 70~90 %が未変化体であった。投与 1 時間後のラットの肝臓中では、放射活性の 15 %が未変化体であったが、4 時間後には未変化体の割合は 1 %にまで低下した。

ヒトでは、食事とともに投与された場合に吸収が増加した。投与 2~4 時間後の血漿中濃度は 27~42 µg/L の範囲であった。胆汁うっ滞の患者においては 有意にかなりの高い濃度が認められた。

ヒトにおける ¹⁴C 標識メベンダゾールの経口投与では、約 9 %が尿中に、残りは糞便中に排泄された。(投与量不明)

成人ボランティア (1 人) における ³H 標識メベンダゾールの静脈内及び経口 (1.7 µg) 投与試験から、経口投与による生物学的利用率は 17 %と算出された。5 人のボランティアによる追加試験では 22 %であった。より高い用量の治療用量では経口投与の生物学的利用率はわずか 2 %前後であった。

(2)-2 (3)-2

ラット、イヌ及びヒトにおける主要尿中代謝物はメベンダゾールのカルバミン酸塩の加水分解体から成る(2-アミノ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)フェニルメタノン (以下：代謝物 A) であることが判明した。ラットの胆汁中に認められる主要な代謝物は、メベンダゾールのケトン還元により生成されたメチル [5-(1 ヒドロキシ-1-フェニル)メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルバメート (以下：代謝物 B) であった。豚、ラット及びイヌの肝臓試料を用いた *in*

¹ 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

vitro の試験では、主要代謝物は、代謝物 B で、抽出物中の総放射活性のそれぞれ 50、58、93 %を占めた。代謝物 A は豚肝臓抽出物に認められた。ラット、イヌ、山羊、羊、馬、牛及びヒトの肝細胞及び肝細胞下分画を用いた別の *in vitro* の試験が実施され、主要代謝 2 経路が判明した。ひとつは、ラット、イヌ、山羊、羊、馬及び牛の肝細胞下分画における主要代謝物である代謝物 B に至るケトン還元で、もうひとつは、馬及びヒトの培養肝細胞における主要代謝物である代謝物 A に至るカルバミン酸塩の加水分解である。 ~~(1)-2 (2)-2~~

(2)-3 (3)-2

メベンダゾールの代謝は、フルオロ誘導体であるフルベンダゾールの代謝と似ており、主要代謝経路としてはケトン還元、カルバミン酸塩の加水分解及び抱合であった。

(2)-4 (3)-3

(2) 残留試験 (馬)

馬 (各 1 頭) を用いたメベンダゾールの単回混餌投与 (4 g) 試験及び同じ投与量を連続 10 日間に分けて投与した試験 (総投与量はメベンダゾールとして 9.4~11.4 mg/kg 体重/日に相当) が実施された。

最終投与 5 日後にと殺し、肝臓及び腎臓の組織中残留は、どちらの馬も、検出限界 (20 µg/kg) 未満であった。(HPLC- UV)

馬 (3 頭) を用いたメベンダゾールの単回経口投与 (20 mg/kg 体重) による残留試験 (投与 1、3 及び 5 日後にと殺) が実施された。組織中残留は、走査濃度計を用いた TLC 法により測定された。

筋肉中残留濃度は検出限界 (100 µg/kg) 未満であった。腎臓における投与 1、3 及び 5 日後の残留濃度は、それぞれ 360、360 及び 410 µg/kg であった。同時点の肝臓中残留濃度はそれぞれ 180、80 未満及び 340 µg/kg であった。脂肪中残留については測定されなかった。

馬 (雌及び去勢雄) を用いたメベンダゾールの単回経口投与 (8.8 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与 1 日後に 2 頭、さらに 8 頭が投与 28 日後にと殺された。メベンダゾール及び 2 つの代謝物の組織中残留について同時定量 (HPLC/MS/MS、全組織の定量限界: 10 µg/kg) された。

投与 1 日後の肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪におけるメベンダゾールの平均残留濃度は、それぞれ 728、29、16 及び 57 µg/kg、代謝物 B の平均残留濃度は、それぞれ 293、84、85 及び 60 µg/kg、代謝物 A の平均残留濃度はそれぞれ 5,047、497、5,851 及び 156 µg/kg であった。投与 28 日後には、メベンダゾール及び代謝物 B の残留濃度は全組織において定量限界未満であった。代謝物 A の投与 28 ~~日時間~~後における定量可能な残留は肝臓 (平均 182 µg/kg) 及び腎臓 (<10

～23 µg/kg) で認められ、筋肉及び脂肪では認められなかった。

~~(2)-17~~(3)-16

(3) 薬物動態試験及び残留試験 (羊)

羊を用いた ^{14}C 標識メベンダゾールの単回経口投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施され、投与 48 及び 72 時間後にと殺 (1 頭/時点) された。

総残留量は、肝臓では 5,310 から 1,960 µg·eq /kg に、腎臓では 1,300 から 650 µg·eq/kg に、筋肉では 170 から 60 µg·eq /kg に低下した。脂肪中残留濃度は投与 48 時間後には 130 µg·eq /kg であったが、72 時間後には検出されていなかった。総放射活性に対する未代謝のメベンダゾールの割合は肝臓及び腎臓において 5 %未満であると推測された。

羊を用いたメベンダゾールの単回経口投与 (15 mg/kg 体重) 試験が実施され、投与 21 日後までの間にと殺 (3 頭/時点) され、メベンダゾールの組織中残留が測定された。

肝臓のメベンダゾールの平均残留濃度は、投与 1 日後の 687 µg/kg から投与 3 日後には 16 µg/kg に低下し、その後検出されなかった。腎臓における平均残留濃度は投与 1 日後には 76 µg/kg であったが、その後の時点においては検出されなかった。筋肉の全試料については定量限界 (10 µg/kg) 未満であった。脂肪における平均残留濃度は投与 1 日後において 54 µg/kg であった。その後の時点の脂肪試料から少量 (12～16 µg/kg) のメベンダゾールの残留が認められたが、ほとんどは定量限界未満であった。

羊を用いた ^{14}C 標識メベンダゾールの別の単回経口投与 (~~250~~15 mg/kg 体重) 試験が実施され、投与 2 日後にと殺された。

羊の肝臓における総残留物の 54 %は抽出不可能で、33 %は極性化合物及び抱合体で、13 %はアセトニトリルに抽出されるメベンダゾール及び遊離代謝物で構成されていた。投与 15 日後には、残留物の 39 %は抽出不可能で、極性化合物及び代謝物は 59 %、メベンダゾール及び遊離代謝物は 2.3 %であった。羊の肝臓におけるメベンダゾールの未変化体の割合は投与 2 日後の総残留量の 5.8 %から投与 15 日後には 0.48 %にまで低下した。同時点の肝臓における代謝物 B の割合は、3.7 %及び 0.12 %であった。

羊 (雌雄) を用いた ^{14}C 標識メベンダゾールの単回経口投与 (15 mg/kg) 試験が実施された。被験物質は市販製剤と同様に処方された。血液及び排泄物を試料としてサンプリングし、被験動物は投与 1、3、7 及び 14 日後にと殺 (4 頭/時点) された。

平均血漿 $C_{\max}$ は約 2.8 µg·eq /kg で、 $T_{\max}$ は投与 12 時間後であった。糞及び尿からは投与後 168 時間にそれぞれ投与量の約 59 %及び 30 %が回収さ

れた。

肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪における平均総残留濃度は、投与 1 日後のそれぞれ 14,534、1,373、7,542 及び 954 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ から投与 3 日後には 8,069、36,694 及び 59 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ 、さらに投与 7 日後には 3,160、11,123 及び 13 $\mu\text{g}\cdot\text{eq}/\text{kg}$ に低下した。肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪における結合型残留の割合は、投与 1 日後にそれぞれ 26、5、8 及び 2 %であったが、投与 3 日後には 68、43、37 及び 25 %に増加した。投与 7 及び 14 日後には、結合型残留の割合は肝臓において 87 %、腎臓においては 74～78 %となったが、同じ時点の筋肉及び脂肪における割合は、残留量が少ないため測定できなかった。

残留組成については、Radio-HPLC 及び TLC を用いて測定された。投与 1 日後には、肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪における総残留のそれぞれ 8、3、20 及び 30 %がメベンダゾールであることが HPLC により推測された。同時点で、これらの組織における代謝物 B の総残留に対する割合は、47、90、14 及び 67 %であった。投与 3 日後には、メベンダゾール及び代謝物 B の肝臓における総残留に対する割合は、それぞれ 2 及び 3.5 %であったが、投与 7 日後及び 14 日後の肝臓からはどちらの物質も検出されなかった。また、それらは投与 3 日後の腎臓からも検出されなかった。腎臓においては、投与 1 及び 3 日後にケトン還元により形成された代謝物 M3 が総残留に対し、それぞれ 15 及び 16 %を占めた。この代謝物は、肝臓において投与 1 及び 3 日後に総残留に対しそれぞれ 5 及び 3 %を占めているが、筋肉及び脂肪からは検出されなかった。TLC で得られた結果は HPLC で得られた結果と非常に類似していた。

羊(雌雄各 2 頭/群)を用いたメベンダゾールの市販製剤の単回経口投与(メベンダゾールとして 20 mg/kg 体重)試験が実施された。被験動物は投与 1、7、14、21 及び 28 日にと殺された。組織中におけるメベンダゾール及び 2 種類の代謝物は HPLC/MS/MS により分析された(全組織における定量限界：10 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。結果を表 1 に示す。

表 1 羊におけるメベンダゾール及び代謝物の各組織中の残留濃度 ($\mu\text{g}/\text{kg}$)

物質	組織	投与 1 日後	投与 7 日後	投与 28 日後
メベンダゾール	肝臓	1,016	56	<10
	筋肉	21	<10	<10
	腎臓	1,460	<10～27	<10
	脂肪	343	<10	<10
代謝物 A	肝臓	18	27 27	<10
	筋肉	<10～16	<10	<10
	腎臓	147	<10～38	<10

	脂肪	<10	<10	<10
代謝物 B	肝臓	7,582	27227	115
	筋肉	1,783	<10	<10
	腎臓	1,531	44	<10
	脂肪	758	<10	<10

(2)-18 (3)-17

(4) 残留試験 (山羊)

雌雄の山羊を用いて単回経口投与 (メベンダゾールとして 20 mg/kg 体重) 試験が実施された。投与 1 日後に 2 頭が、さらに 8 頭が投与 28 日後にと殺された。メベンダゾール及び 2 種類の代謝物の組織中残留は HPLC/MS/MS により分析された (全組織における定量限界 : 10 µg/kg)。

投与 1 日後の肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪におけるメベンダゾールの平均残留濃度は、それぞれ 1,020、27、656 及び 157 µg/kg、代謝物 B の平均残留濃度は、それぞれ 7,502、2,773、2,178 及び 500 µg/kg、代謝物 A の平均残留濃度は、それぞれ 121、50、550 及び定量限界未満であった。投与 28 日後のメベンダゾール及び 2 種類の代謝物の残留は腎臓、筋肉、脂肪の全試料において検出されなかった。投与 28 日後の肝臓における代謝物 B の残留濃度は定量限界未満から 308 µg/kg の範囲で、代謝物 A の残留濃度は定量限界未満から 19 µg/kg の範囲であった。

(2)-19 (3)-18

2. 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌ)

雌雄のラット (Wistar 系) ~~の雌雄~~におけるメベンダゾールの急性経口 LD₅₀ は、それぞれ 714 及び 1,434 mg/kg 体重であった。マウス (Swiss Albino 系種)、モルモット及びウサギ (ニュージーランド白色種) における急性経口 LD₅₀ は、すべて 1,280 mg/kg 体重以上であった。経口投与試験において最も頻繁に生じる毒性徴候は、下痢及び嘔吐であった。

350 mg/kg 体重までの筋肉内投与をしたラット (Wistar 系) 及び 2,000 mg/kg 体重までの筋肉内投与を行ったイヌ (ビーグル種) においても死亡例は認められなかった。しかし、これらの試験においては頭部痙攣や引っかき行為、眼球突出、立毛等の明らかな毒性徴候が認められた。

(2)-5 (3)-4

3. 亜急性毒性試験

(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系) を用いたメベンダゾールの 13 週間混餌投与 (雄 : 0、7.8、32.1、127.3 mg/kg 体重/日、雌 : 8.4、33.7、151.6 mg/kg 体重/日) によ

る亜急性毒性試験が実施された。

最高用量群において、死亡率が上昇し、体重増加が低下減少し、血液学的検査値に所見から貧血を示す変化が認められた。血清 ALP 濃度も有意に上昇した。試験終了時、性腺重量は中用量群及び最高用量群の両方において有意に減少した。最高用量群の精巣において、精細管変性及び~~剥離、及び~~精子形成の欠如等の病理組織学的変化が認められた。中用量群及び最高用量群において肝臓比重が有意に増加した。病理組織検査では、肝小葉中心性肝細胞腫大、肝細胞空胞化及び胆管増生殖が認められた。NOAEL は雄で 7.8 mg/kg 体重/日、雌で 8.4 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2)-6 (3)-5

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種) を用いた、メベンダゾールの 13 週間経口投与 (6 日間/週投与、ゼラチンカプセル使用、0、2.5、10 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。~~グループ 1 は、0、2.5、10 mg/kg 体重/日を 13 週間投与し、グループ 2 別の 1 群には、0.63 mg/kg 体重/日を 7 週間投与後、40 mg/kg 体重/日を 6 週間投与した。~~

~~グループ 1 の~~10 mg/kg 体重/日投与群において、ヘモグロビン及び赤血球数の減少、血清 ALP、ビリルビン、コレステロール及び総タンパク濃度の有意な増加及び肝臓相対重量の有意な増加が認められた。~~グループ 2~~0.63 → 40 mg/kg 体重/日を投与した別の群においても、よりわずかではあるが、同様の影響が認められた。被験物質に起因すると考えられる病理学的所見は認められなかった。NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2)-6 (3)-5

4. 慢性毒性試験

イヌ (ビーグル種) を用いたメベンダゾールの 24 ヶ月間経口投与 (6 日間/週投与、ゼラチンカプセル使用、~~用量~~0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。

雌が 1 匹、投与 1 週後且に死亡したが、腸炎によるもので投与に起因するものとは考えられなかった。明らかな毒性徴候及び被験物質に起因すると考えられる体重、心電図、心拍数及び血圧への影響は認められなかった。血液学的及び臨床化学的な数値にはかなりの変動があったが、用量相関性は認められなかった。肝臓重量は 10 mg/kg 体重/日投与群で有意に増加したが、40 mg/kg 体重/日投与群では認められなかった。投与に起因すると考えられる病理学的所見は認められなかった。本試験において、薬剤の血中濃度は測定されておらず、この用量に~~不一致しない~~結果に対する説明はされていない。

(2)-6 (3)-5

5. 遺伝毒性試験

遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 2 及び 3 にまとめた。

これらの実験から、メベンダゾールは直接的作用として突然変異誘発性又は染色体異常誘発性は示さないが、哺乳動物の体細胞においては異数性を誘発することが示唆された。*In vivo* の試験からは異数性誘発に対する NOEL は設定できないが、*in vitro* の FISH 試験における無影響濃度（85 ng/mL）の結果から異数性誘発に対する閾値濃度が設定された。

(2)-13(3)-12

表 2 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100、TA98	—	陰性 ¹⁾
	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98、TA1530、TA1535、 TA1538、TA1537、TA97	—	陰性 ²⁾
染色体異常試験	ラット	詳細不明	陽性
小核試験	培養ヒト末梢血リンパ球	1～100 µg/mL	陽性 ³⁾
	培養ヒト末梢血リンパ球（女性）	178.5、422.5、650 ng/mL	陽性 ⁴⁾
	培養ヒト末梢血リンパ球（女性）	10～250 ng/mL の 17 濃度	陽性 ⁵⁾

1) 代謝活性化の 1 例で弱い陽性有り。同条件の再試験では明らかに陰性

2) 数種の試験で明らかに陰性

3) 用量相関的な細胞分裂停止を誘発

4) 422.5 及び 650 ng/mL 投与で有意差有り。422.5 ng/mL 投与の細胞を用いて FISH 試験*を実施したところ 178.5 ng/mL で染色体不分離。

5) 異数性の最も感度のよい指標として、染色体不分離を確認。

FISH 試験：17 番及び X 染色体の NOEL はそれぞれ 85 及び 115 ng/mL

FISH 試験*：蛍光 *in situ* ハイブリッド形成法（fluorescence *in situ* hybridization）

蛍光ラベルされた DNA プローブを使用して遺伝子異常や染色体異常を検出

表 3 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
染色体異常試験	ラット骨髄	記載なし、経口投与	陽性
小核試験	マウス	2.5、10、40 mg/kg 体重 単回経口投与	陰性 ⁶⁾
	マウス大腿骨骨髄	0、500、1000、2000 mg/kg 体重 単回経口投与	陽性 ⁷⁾

	マウス大腿骨骨髓	2.5～320 mg/kg 体重 単回経口投与	陽性 ⁸⁾
優性致死試験	マウス	～640 mg/kg 体重	陰性

6) 最高用量が低すぎる

7) 投与群では対照群に比較して、正染色赤血球(NCE)に対する多染色赤血球 (PCE)の比率が低く、小核を有する PCE の頻度の有意な増加が認められた。(対照:0.38、500mg/kg 体重投与群: 22.5、1000mg/kg 体重投与群: 27.6、2000mg/kg 体重投与群: 18.0)

8) 10～320mg/kg 体重投与群で対照群に比較して小核を有する PCE が有意に増加 (対照: 0.29、10～320mg/kg 体重投与群: 1.36～10.86)

6. 発がん性試験

ラット (Wistar 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたメベンダゾールの 23 ヶ月間混餌投与 (0、10、20、40mg/kg 体重/日) による発がん性試験が実施された。同様にマウス (雌雄各 50 匹/群) を用いた 22 ヶ月間混餌投与 (0、10、20、40mg/kg 体重/日) による発がん性試験も実施された。

両試験において発がん性は確認されていないが、生存率の低さと病理組織学的な検証が不十分であったことから、不十分な試験であると考えられた。

(2)-14 (3)-13

7. 生殖発生毒性試験

(~~1-2~~) 繁殖毒性試験 (ラット)

ラットを用いたメベンダゾールの混餌投与 (0、5、10、20、40 mg/kg 体重/日、投与期間不明) による 1 世代繁殖毒性試験が実施された。投与雄と非投与雌、あるいはその逆の組み合わせで交尾させた。投与雌ラットは妊娠 22 日まで試験を続行し、子宮内容について調べられた。

被験物質に起因すると考えられる生殖への影響や胚・胎児死亡は認められなかった。

(2)-7 (3)-6

F₀ 及び F₁ 母動物の妊娠 6～15 日に、メベンダゾール ~~を~~混餌投与 (0、2.5、10 mg/kg 体重/日) したラットによる 3 世代繁殖毒性試験が実施された。

母動物に対する毒性、胎児毒性及び催奇形性は見られなかった。しかし、この試験は限られた投与方法であったため、多世代繁殖毒性試験としては不十分であった。

(2)-8 (3)-7

~~(4) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)~~

妊娠ラットを用いて妊娠 16 日から授乳終了までメベンダゾールの混餌投与

(0、5、10、20、40 mg/kg 体重/日) による周産期及び授乳期投与試験が実施された。

40 mg/kg 体重投与群において、母動物に体重増加量の減少が認められた。母動物における NOAEL は 20 mg/kg 体重と考えられた。20 mg/kg 体重投与群において同腹~~児~~子数減少、死産~~児~~数の増加及び児体重の減少等の胎児毒性が認められた。胎児毒性における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2)-9 (3)-8

(~~2-7~~) 繁殖生殖発生毒性試験 (イヌ、ネコ、羊、豚及び馬)

イヌ、ネコ、羊、豚及び馬等いくつかの動物種におけるメベンダゾールの繁殖毒性について検討された。明らかな催奇形性は認められなかったが、これらの試験は、供試動物数が少ない、対照群を設定していない、記録が不十分など多くの不備があるため有用性は限られている。

(2)-11 (3)-10

(~~3-4~~) 催奇形性試験 (マウス)

マウスの妊娠 6～15 日に、メベンダゾール~~を~~経口投与 (0、2.5、5、10、40mg/kg 体重/日) ~~したによる~~催奇形性試験が実施された。

40mg/kg 体重/日投与群では、母動物に~~強い有意な~~毒性が認められ、8 匹が死亡した。母動物の~~増~~体重増加量は、5 mg/kg 体重/日以上投与群において減少した。40mg/kg 体重/日投与群におけるすべての胎児は吸収されており、10mg/kg 体重/日投与群において吸収~~胚数~~が増加した。胎児体重は 5 mg/kg 体重/日以上投与群において減少した。奇形~~の発生頻度事例~~は 10 mg/kg 体重/日以上投与群において著しく増加した。~~認められた~~奇形は、~~脳脱外脳症~~、水頭症、~~脳心室~~拡張、口蓋裂並びに心臓、肝臓、腎臓及び骨格の異常など~~であつが認められた~~。母体毒性及び胎児毒性に基づき、NOAEL は 2.5mg/kg 体重/日と考えられた。

(2)-10 (3)-9

(~~4-3~~) 催奇形性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系) の妊娠 6～15 日に、メベンダゾール~~を~~混餌投与 (0、2.5、10、40、160mg/kg 体重/日) ~~したによる~~催奇形性試験が実施された。~~別~~他のグループにはメベンダゾールの妊娠 7、8、9、~~又は~~10 日における強制経口~~投与~~ (0.63、2.5、5、10、40mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

混餌投与試験において、胎児毒性及び催奇形性の NOAEL は 10mg/kg 体重/日であったが、強制経口投与試験においては、妊娠 9 ~~日又は及び~~10 日に 10mg/kg 体重/日を投与したラットにそれぞれ 5 及び 17 匹の奇形胎児が認められ、明らかに催奇形性があると考えられた。~~認められた奇形は、脳脱外脳症、~~尾の奇形、~~胸腹臓器体腔~~ヘルニア、肋骨及び~~四後~~肢の奇形、脊柱~~側湾彎曲~~など~~であつが認められた~~。催奇形性は妊娠 10 日目における投与で顕著であった。2.5 及び 5 mg/kg 体重/日投与群における奇形の数是对照群と有意差は無かった。

(2)-10 (3)-9

1
2 ラットの妊娠 6～15 日に、メベンダゾール~~を~~投与（0、2.5、10、40mg/kg 体
3 重/日）~~したによる~~催奇形性試験が実施された。すべての投与群において母体毒
4 性が観察された。40mg/kg 体重/日投与群においては、生存胎児は認められな
5 かった。10mg/kg 体重/日投与群において、同腹~~児~~数及び児の体重が減少した。
6 10mg/kg 体重/日投与群の胎児 133 例のうち 31 例は奇形であり、~~また。奇形に~~
7 ~~は、胸腹臓器体腔~~ヘルニア、~~結癒~~合肋骨、脊柱~~側湾彎曲~~及び短尾又は無尾~~症~~が
8 認められた。~~NOAEL は~~2.5mg/kg 体重/日~~は、母動物に対して LOAEL、胎児~~
9 ~~に対して NOAEL~~と考えられた。

10 (2)-10 (3)-9

11 （事務局注：すべての投与群で母体胎毒性が観察されているので、LOAEL で
12 はないか、EMEA に問い合わせたところ以下の回答を得ました。

13 EMEA 回答：本試験の NOEL 2.5 mg/kg bw/day は、催奇形性と胎児毒性に関
14 するものである。確かに全ての投与群で母体毒性は認められている。最も低い
15 用量で認められた母体毒性は、母体増体重のわずかな減少に限られていた。ま
16 ちがいなく、CVMP は、体重への影響、特に、このラットの催奇形性試験で見
17 られた影響の程度は、反復投与試験においてより信頼性のある評価ができると
18 考えた。）

21 (5) 催奇形性試験（ハムスター）

22 ハムスターの妊娠 6～10 日に、メベンダゾールを投与（~~投与量及び投与経路~~
23 ~~不明~~）した催奇形性試験において、明らかな催奇形性あるいは胎児毒性は認め
24 られなかった。しかし、母動物は器官形成の全期間にわたって投与されてい
25 ないため不十分な試験であると考えられた。

26 (2)-10 (3)-9

28 (6) 催奇形性試験（ウサギ）

29 授精されたウサギの妊娠 6～18 日に、メベンダゾール~~を~~~~の~~経口投与（0、10、
30 40 mg/kg 体重/日）~~したによる~~催奇形性試験が実施された。

31 40 mg/kg 体重/日投与群の母動物 1 例が死亡し、10 及び 40 mg/kg 体重/日投
32 与群における母動物の増体重~~重増加~~量が対照群より~~低かつ減少~~した。40 mg/kg
33 体重/日投与群における同腹~~児~~数は減少しているように思われるが、統計的な
34 分析はされなかった。催奇形性は認められなかった。骨格変異の詳細が報告さ
35 れていないため、胎児毒性の NOEL を設定することはできなかった。

36 (2)-10 (3)-9

38 (7-8) メベンダゾール代謝物の~~催奇形生殖発生毒性~~試験について

39 公表文献によると、ラットの胆汁及び尿、羊、豚及びイヌの肝臓を用いた in

vitro 試験で認められたメベンダゾールの代謝物 B には催奇形性が認められている。この代謝物を、ラットの妊娠 8～15 日に経口投与（7.4 及び 9.9 mg/kg 体重/日）した結果、それぞれ胎児の 5.4 % 及び 100 % に外~~部~~形異常が生じた。
(2)-12 (3)-11

8. ヒトにおける知見

メベンダゾールはヒトの消化管線虫症及び包虫症の治療に用いられる。通常は、1 日 1 回 100 mg を単回経口投与するが、2～3 週間後に再投与する場合もある。いくつかの熱帯性疾病においては、1 日 2 回 100 mg を 3 日間投与される場合もある。その代わりに、500～600 mg を単回投与するという方法もある。副作用としては、腹痛や下痢が認められ、過敏症はまれである。高用量の長期間投与は、肝障害及び骨髄抑制を引き起こす。メベンダゾールは、催奇形性の恐れがあるため妊婦には禁忌となっている。

(2)-15 (3)-14

9. 残留マーカーについて

馬を用いた残留消失試験において、カルバミン酸塩の加水分解により生じた代謝物 A は、~~馬ウマ~~組織中残留の主要な成分であった。羊及び山羊を用いた残留消失試験においては、ケトン還元により生じた代謝物 B が組織中残留の主要な成分であった。理想的には、一貫性から考えると全ての動物種において同じ残留マーカーが適用されるべきである。したがって、残留マーカーはメベンダゾール、代謝物 A 及び B の総計とすべきで~~え~~あると~~結論~~された。羊を用いた放射標識試験において、投与 1 日後の残留マーカーは羊の筋肉、脂肪、腎臓における総残留のそれぞれ 93、97 及び 38 % に相当したが、肝臓における残留マーカーは投与 1 日及び 3 日後にはそれぞれ 55 及び 5.5 % に相当した。試験結果から、全ての動物種において残留は肝臓において最も持続的であることが示された。筋肉、脂肪、腎臓においては速やかに消失するため EMEA ではこれらの組織の MRL は定量限界の 2 倍の値に設定されている。

(2)-20 (3)-19

III. 食品健康影響評価

1. EMEA での評価

EMEA では、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験並びにラット及びマウスを用いた催奇形性試験における NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日に、安全係数 200 を適用し、ADI として 0.0125 mg/kg 体重/日を設定している。安全係数は、イヌの試験において 1 週間に 6 日の投与であったことが考慮されている。メベンダゾールは 40 mg/kg 体重/日の用量での混餌投与及び 10 mg/kg 体重/日の用量での強制経口投与後に催奇形性を示すことに着目すべきであるが、ADI は催奇形

性に対する十分な安全マージンを確保しているものと考えられる。また、ウサギではメベンダゾール 40 mg/kg 体重までの経口投与において、催奇形性が認められなかったことについても着目すべきである。ヒトに対する 25 mg/kg 体重の経口投与試験において、投与 2 時間後から 4 時間後に血漿中濃度は 27 ng/mL から 42 ng/mL となったという報告がある。この投与量は設定 ADI の 2,000 倍に当たるが、この投与量におけるメベンダゾールのこれらの濃度は、設定された ADI の 2000 倍の投与量において、*in vitro* の異数性誘発に対する NOEL (85 ng/mL) に対し 1/2～1/3 に当たる、閾値に対し 1/3～1/4 と低い値である。したがって、メベンダゾールの異数性誘発影響についても、ADI により十分考慮されているものと結論付けている。

(2)-16 (3)-15

2. ADI の設定について

メベンダゾールは、遺伝毒性試験において、異数性を誘発すると考えられるが、閾値が設定されていること、発がん性試験において病理組織学的検証試験が不十分ではあるが明らかな発がん性を示す証拠はないと評価されていることから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性発がん性物質ではないと考えられるため、ADI の設定は可能であると判断された。

毒性試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験並びにラット及びマウスを用いた催奇形性試験における NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日である。

~~ADI の設定に当たっては、この NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日に、安全係数として、種差 10、個体差 10 に異数性誘発が認められていること、慢性毒性試験及び発がん性試験が不十分なこと及びイヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験が 1 週間に 6 日の投与であったことを考慮して、追加の 10 を適用し、1,000 とすることが適切と考えられた。~~

~~以上のことから、メベンダゾールの ADI としては、NOAEL 2.5mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用し、0.0025 mg/kg 体重/日と設定することが適当と考えられる。~~

毒性試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットを用いた催奇形性試験における LOAEL 2.5 mg/kg 体重/日である。ADI の設定に当たって、安全係数として、種差 10、個体差 10 に、LOAEL を用いることによる追加の係数を適用する必要があると考えられる。しかしながら、催奇形性試験に比べより長期間の投与試験であるラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験では、雌において 8.4 mg/kg 体重/日で影響が認められていない。したがって、安全係数は、LOAEL を用いることに加えて、遺伝毒性試験において異数性誘発が認められること並びに慢性毒性試験及び発がん性試験が不十分なことを総合的に考慮し、追加の係数として 10 を適用し、1,000 とすること

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15

3.食品健康影響評価について

以上より、メベンダゾールの食品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。

メベンダゾール 0.0025 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 4 EMEA における無毒性量等

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	催奇形性試験	0、2.5、5、10、40 (経口投与)	母動物：2.5 増 体重 増加量 減少 胎児：2.5 胎児体重減少 催奇形性有り：10 以上投与群で有意に増加
ラット	13 週間亜急性毒性試験	雄：0、7.8、32.1、127.3 雌：8.4、33.7、151.6 (混餌投与)	雄：7.8 雌：8.4 性腺重量の減少、肝臓 臓 比重量の増加、肝小葉中心性 肝細胞 腫大等肝臓に病理組織学的変化
	13 世代 繁殖 毒性 生 試験	0、5、10、20、40 (混餌投与)	40 設定できず 多世代試験としては不十分 生殖への影響、胎児死亡なし
	3 世代繁殖毒性試験	<u>0、2.5、10</u> (混餌投与)	<u>設定できず</u> <u>母動物に対する毒性、胎児毒性及び催奇形性なし。</u> <u>多世代繁殖毒性試験としては不十分</u>
	周産期及び授乳期投与試験	0、5、10、20、40 (混餌投与)	母動物：20 母動物：体重増加量の減少 児動物：10 児動物：同腹 児 子数減少、死産 児 数増加、体重減少
	催奇形性試験	0、2.5、10、40、160 (混餌投与)	胎児：10 催奇形性有り
	<u>催奇形性試験</u>	<u>0.63、2.5、5、10、40 (強制経口)</u>	<u>胎児：5</u> <u>催奇形性あり：10 で奇形増加</u>
	催奇形性試験	0、2.5、10、40 (投与経路記載なし)	胎児：2.5 同腹 児 子数減、児体重減 催奇形性有り
ウサギ	催奇形性試験	0、10、40 (経口投与)	設定できず 統計的分析がなされなかった 催奇形性無し

イヌ	13 週間亜急性毒性試験	0、2.5、10 (経口投与)	2.5 (ただし、6 日間／週投与) 血液、 <u>血清生化学</u> 所見の変化、肝臓相対重量の増加
	24 ヶ月間慢性毒性試験	0、2.5、10、40 (経口投与)	設定できず 血液学的な数値等に変動有り、用量相関性なし
ヒト(末梢血リンパ球)	<i>in vitro</i> FISH 試験	10～250 ng/mL	17 番染色体：85 ng/mL
毒性学的 ADI			0.0125 mg/kg 体重/日 NO A EL：2.5 mg/kg 体重/日 イヌ 13 週間亜急性毒性試験、ラット及びマウスの催奇形性試験 SF：200 (イヌ 13 週間亜急性毒性試験が 6 日/週の投与であったことから)
ADI			0.0125 mg/kg 体重/日

表 5 オーストラリア政府提出資料における無毒性量等

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	90 日間亜急性毒性試験		8 精巣への影響
毒性学的 ADI			0.08 mg/kg 体重/日 NO A EL：8 mg/kg 体重/日 ラットの 90 日間亜急性毒性試験 SF：100
ADI			0.08 mg/kg 体重/日

(4)

1

＜別紙 1 検査値等略称＞

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリフォスファターゼ
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS	液体クロマトグラフ・質量分析計
HPLC/MS/MS	液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計
LD ₅₀	半数致死濃度
MRL	最大残留基準値
NOAEL	無毒性量
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間

2

1 <参照>

2 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
3 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）

4 2 EMA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS,
5 MEBENDAZOLE SUMMARY REPORT (1)

6 3 EMA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICAL PRODUCTS,
7 MEBENDAZOLE SUMMARY REPORT (2)

8 4 オーストラリア政府提出資料