

資料

(案)

動物用医薬品評価書

フルベンダゾール

2009年7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

## 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
○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 .....	4
○要約 .....	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要 .....	6
1. 用途 .....	6
2. 有効成分の一般名 .....	6
3. 化学名 .....	6
4. 分子式 .....	6
5. 分子量 .....	6
6. 構造式 .....	6
7. 使用目的及び使用状況 .....	6
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・残留）試験 .....	
(1) 薬物動態試験（ラット、イヌ及び対象動物） .....	
(2) 薬物動態試験（ラット） .....	
(3) 薬物動態試験（イヌ） .....	
(4) 薬物動態試験（豚） .....	
(5) 代謝試験（ラット及びイヌ） .....	
(6) 代謝試験（鶏、七面鳥及び豚） .....	
(7) 残留試験（鶏） .....	
(8) 残留試験（七面鳥） .....	
(9) 残留試験（キジ） .....	
(10) 残留試験（豚） .....	
(11) 残留試験（牛） .....	
(12) 残留試験（馬） .....	
(13) 残留マーカーについて .....	
2. 急性毒性試験 .....	
3. 亜急性毒性試験 .....	
(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット） .....	
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ） .....	
(3) 7日間亜急性毒性試験（鶏） .....	
(4) 30日間亜急性毒性試験（豚） .....	
4. 慢性毒性及び発がん性試験 .....	
(1) 発がん性試験（マウス及びラット） .....	
(2) 発がん性試験（マウス） .....	
(3) 発がん性試験（ラット） .....	
5. 生殖発生毒性試験 .....	
(1) 生殖発生毒性試験（マウス） .....	
(2) 生殖発生毒性試験（ラット） .....	

(3) 催奇形性試験 (ラット)	.....
(4) 周産期及び授乳期投与試験 (ラット)	.....
(5) 催奇形性試験 (ウサギ)	.....
(6) 生殖毒性試験 (イヌ)	.....
(7) 生殖毒性試験 (豚)	.....
(8) 生殖毒性試験 (鶏、キジ及び豚)	.....
6. 遺伝毒性試験	.....
7. その他	.....
(1) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)	.....
(2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	.....
(3) ヒトに関する知見	.....
(4) 微生物学的知見	.....
Ⅲ. 食品健康影響評価	.....
1. 各評価書の評価について	.....
(1) JECFA 及び EMEA の評価について	.....
(2) 我が国における評価 EMEA の評価について	.....
(3) 食品衛生調査会の評価	.....
2. ADI の設定について	.....
3. 食品健康影響評価について	.....
▪ 表	.....
▪ 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）  
2009年 3月 24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0324009号）  
2009年 3月 26日 第279回食品安全委員会（要請事項説明）  
2009年 7月 29日 第13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〉

（2009年6月30日まで）

見上 彪 （委員長）  
小泉 直子 （委員長代理）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
本間 清一

（2009年7月1日から）

小泉 直子 （委員長）  
見上 彪 （委員長代理\*）  
長尾 拓  
野村 一正  
畑江 敬子  
廣瀬 雅雄  
村田 容常

\*：2009年7月9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〉

（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〉

(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  
3  
4  
5  
6

## 要 約

ベンズイミダゾール系の寄生虫駆除剤フルベンダゾール(CAS No. 31430-15-6)について、EMEA、JECFAレポート等をもとに食品健康影響評価を実施した。

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要**

2 **1. 用途**

3 寄生虫駆除剤

4  
5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：フルベンダゾール

7 英名：Flubendazole

8  
9 **3. 化学名**

10 IUPAC

11 英名：methyl N-[5-(4-fluorobenzoyl)-3H-benzimidazole-2-yl]  
12 carbamate

13 CAS (No. 31430-15-6)

14 英名：[5-(4-Fluorobenzoyl)-1H-benzimidazole-2-yl]carbamic acid  
15 methyl ester

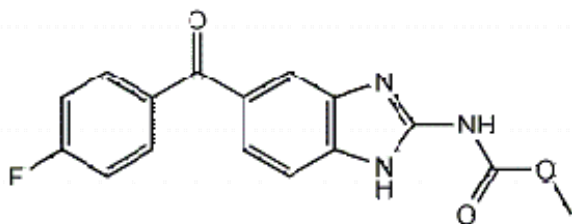
16  
17 **4. 分子式**

18  $C_{16}H_{12}FN_3O_3$

19  
20 **5. 分子量**

21 313.288

22  
23 **6. 構造式**



24  
25 **7. 使用目的及び使用状況**

26 フルベンダゾールは、ベンズイミダゾール系に属し、豚と家禽の消化管寄生  
27 虫に対し活性を有する駆虫薬である。メベンダゾールのフルオロ類縁体であり、  
28 よく似た特性を有する。

29 国内では、イヌ、豚、馬及び牛の回虫等の駆除を目的に動物用医薬品として  
30 承認されている。(表 1) ヒト用医薬品としての承認はない。

31 海外では、豚、鶏、七面鳥及び狩猟鳥にペースト剤、錠剤、粒剤又は飼料に  
32 混入するプレミックス品の形態で投与される。ヒト用の駆虫薬としても使用さ

1 れており、常用量は、100 mg を 1 日に 1 回あるいは 2 回で、連続 3 日間服用す  
 2 る。 (EMEA (2),1) (JECFA, 1)

3 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。

5 表 1 国内で承認されているフルベンダゾールを用いた動物用医薬品 (食用動物)

動物種	効能・効果	用法・用量 通常 1 日 1 回体重 1kg 当たり	使用禁止期間
馬	大円虫、小円虫、馬回虫の駆除	10 mg 2～3 日間連日 <u>(経口投与)</u>	食用に供するためにと殺する前 3 日間
牛	オステルターグ胃虫等の駆除	10～20 mg 5 日間連日 <u>(経口投与)</u>	食用に供するためにと殺する前 10 日間
	牛肺虫等の駆除	20 mg <u>(経口投与)</u>	
豚	豚回虫、豚鞭虫、豚腸結節虫、ランソン糞線虫、豚肺虫等の駆除	5～10 mg (経口投与)	食用に供するためにと殺する前 14 日間
		通常飼料 1 t 当たり、フルベンダゾールとして 25～30 g を均一に混じて 3～5 日間経口投与	

6  
7

8 **II. 安全性に係る知見の概要**

9 本評価書は、JECFA レポート、EMEA レポート等をもとに、毒性に関する主  
 10 な知見を整理したものである。(参照 2～9)

11

12 **1. 薬物動態試験 (吸収・分布・代謝・排泄・残留)**

13 **(1) 薬物動態試験 (ラット、イヌ、家禽及び豚)**

14 フルベンダゾールのラット、イヌ、家禽及び豚における ~~経口投与による~~ 生物  
 15 学的利用率は低かった。ラットでは、 $T_{1/2}$  は約 6 時間であった。全ての動物種  
 16 で、投与量の 50 % を超える量が未変化体 のまま ~~で~~ 糞中に排泄された。吸収され  
 17 たフルベンダゾールは迅速に代謝されるため、血中及び尿中の未変化体 ~~の~~ 濃度  
 18 は非常に低かった。尿中には代謝物が 検出され ~~混合していた~~。主要な代謝経路  
 19 は ~~調べられた全ての動物で同じであり、~~ ケトン基の還元及びカルバミン酸部分  
 20 の加水分解 であり、調べられた全ての動物で同じであったが含まれた。

21 (EMEA (2),2) (EMEA (4),4)

22

23 **(2) 薬物動態試験 (ラット)**

24 ラット (Wistar 系) 及びマストミス (*Mastomys natalensis*) を用いたフル  
 25 ベンダゾールの経口投与及び皮下投与 (40 mg/kg 体重、マイクロ懸濁液) によ  
 26 る薬物動態試験が実施された。投与 4、8、24 及び 48 時間後にと殺された。

27 経口投与後のフルベンダゾールの血漿 中 濃度は、投与 4 時間後で、ラットで

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



1 81 ng/mL、マストミスで 17 ng/mL であった。計算上の  $T_{1/2}$  は 6~7 時間であ  
2 った。投与 24 時間後におけるラットのフルベンダゾールの血漿中濃度は、5.6  
3 ng/mL であった。

4 皮下投与後の血漿中濃度は非常に低かった。両動物種の  $C_{max}$  は 7~9 ng/mL、  
5  $T_{max}$  は 4~8 時間であった。投与 48 時間後の血漿中濃度は、最大値の 32 %で  
6 あり、注射部位からの吸収は非常に遅いと考えられた。(JECFA, 2.1.1)

7  
8 ラット (Wistar 系、雄) を用いた  $^{14}C$  標識フルベンダゾールの経口投与 (10  
9 mg/kg 体重、微結晶懸濁液) による薬物動態試験が実施された。投与 0.5、1、  
10 2、4、6、16 及び 24 時間後にと殺された。

11 未変化体フルベンダゾールの血漿  $C_{max}$  は 0.5 時間後で、 $T_{1/2}$  は 6 時間であっ  
12 た。全体的に、全血中及び血漿中のフルベンダゾール濃度は非常に低く、投与  
13 0.5 時間後 (0.27  $\mu\text{g/mL}$ ) と 24 時間後 (0.18  $\mu\text{g/mL}$ ) で殆ど変化がなかった。  
14 投与後 24 時間以内に、投与量の 50 %近くが糞中に経由で排泄され、尿中には  
15 代謝物として 4 %が排泄された。肝臓、肺、腎臓、筋肉及び脂肪中の総放射活  
16 性は非常に低く、3.1  $\mu\text{g/g}$  組織を上回らなかった。(JECFA, 2.1.1)

17  
18 ラット (Wistar 系、雄、5 匹/群) を用いた  $^{14}C$  標識フルベンダゾールの経口  
19 投与 (10 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

20 投与後 4 日以内に、投与量の 7 %が尿中に、89 %が糞中に排泄された。投与  
21 後 48 時間以内には、投与量の 91 %が排泄された。糞中の放射活性はほとんど  
22 が未変化体であったのに対して、尿中の放射活性はほとんどが代謝物であった。  
23 尿中で同定された主要な代謝物は、主に ~~グルクロニドの形で存在し、~~カルバミ  
24 ン酸加水分解物及びケトン還元物の グルクロン酸抱合体に起因するもの であっ  
25 た。(JECFA, 2.1.1)

### 26 (3) 薬物動態試験 (イヌ)

27 イヌ (ビーグル種、~~雌雄~~ 3 匹) を用いた  $^{14}C$  標識フルベンダゾールの経口投  
28 与 (10 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

29 投与後 4 日以内に、放射活性の 88 %が排泄された。放射活性の大部分 (81.5 %)  
30 は、糞中で、尿中はわずかに 6.3 %であった。尿中の放射活性は代謝物によるも  
31 のであった。48 時間以内に採取された糞試料中の放射活性は、ほとんどが未変  
32 化体の ~~フルベンダゾール~~ であった。以上のことから、フルベンダゾールは腸肝  
33 循環を経ている こと が示唆された。(JECFA, 2.1.1) (参照 7 資料番号 3)

34  
35  
36 イヌ (ビーグル種、雄 2 匹、雌 4 匹) を用いたフルベンダゾールの経口投与  
37 (22 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

38 血漿  $C_{max}$  は 4~5 ng/mL、血漿  $T_{max}$  は 2~8 時間であった。(JECFA, 2.1.1)

39  
40 イヌ (ビーグル種、雄 2 匹/群) を用いたフルベンダゾールの筋肉内注射によ

1 　る単回投与（2.5、25 mg/kg 体重、マイクロ懸濁液）及び 5 日間連続投与（2.5、  
2 25 mg/kg 体重/日、マイクロ懸濁液）による薬物動態試験が実施された。投与後  
3 42 日間の血液について検査が実施された。

4 　いずれの投与量法においても、3 相性の血漿中濃度－時間曲線が認められた。  
5 初期相は、生体からの排泄より注射部位からの迅速な放出の方が上回った。第 2  
6 相は、注射部位からの放出より排泄の方が速やかであり、第 3 相では非常に緩  
7 慢な終末の再吸収を示した。

8 　2.5 mg/kg 体重の単回投与では、 $C_{max}$  は投与 3～5 日後に 0.6 ng/mL、25 mg/kg  
9 体重の単回投与では、 $C_{max}$  は投与 5～7 日後に 2.1 ng/mL であった。5 日間連続  
10 投与では、 $C_{max}$  は最終投与 3～4 日後に、低用量で 2.4 ng/mL、高用量で 13.2  
11 ng/mL であった。

12 　いずれの投与量及び投与方法においても  $T_{1/2}$  は 24 時間と考えられた。

13 (JECFA, 2.1.1)

#### 14 (4) 薬物動態試験（豚）

15 豚を用いた [ $^{14}C$ -2-benzimidazole 環] 標識フルベンダゾールの 5 日間連続投  
16 与（1.5 mg/kg 体重/日）による薬物動態試験が実施された。

17 投与量の総計 79 % が、最終投与後 30 日以内に排泄された（尿中 23 % 及び糞  
18 中 56 %）。主要な代謝経路はカルバミン酸加水分解及びケトン還元であった。

19 (JECFA, 2.1.1)

20 子豚（ランドレース種、18.2～26.4 kg、雌 1 頭、去勢雄 4 頭）を用いたフル  
21 ベンダゾールの 5 日間連続経口投与（20 mg/kg 体重、水性懸濁液）による薬物  
22 動態試験が実施された。

23 フルベンダゾールの血中濃度は、第 1 回投与 6～8 時間後に、低濃度ではある  
24 がピーク  $C_{max}$  (0.03～0.05  $\mu\text{g/mL}$ ) に達し、24 時間後には検出限界 (0.01  $\mu\text{g/mL}$   
25 ppm) 以下となった。第 5 回投与 4～6 時間後に、ピーク  $C_{max}$  (0.04～0.14  $\mu\text{g/mL}$   
26 ppm) に達し、以降徐々に減少した。最終投与 2 日後以降は、全試料が検出限  
27 界以下であった。

28 (参照 7 資料番号 3)

#### 29 (5) 代謝試験（ラット及びイヌ）

30 31 32 33 34 35 36 37 38 39 40 41  
ケトン基の還元及びカルバミン酸部分の加水分解がフルベンダゾールの主要  
な生体内変換経路であった。比較的マイナーであるが、代謝の過程でメチル化  
も見られた。ラット及びイヌにおける尿中代謝物は、ケトン還元、カルバミン  
酸加水分解及びグルクロン酸/硫酸抱合によって形成されていた。

各種動物におけるフルベンダゾールの代謝経路を図 1 に示した。

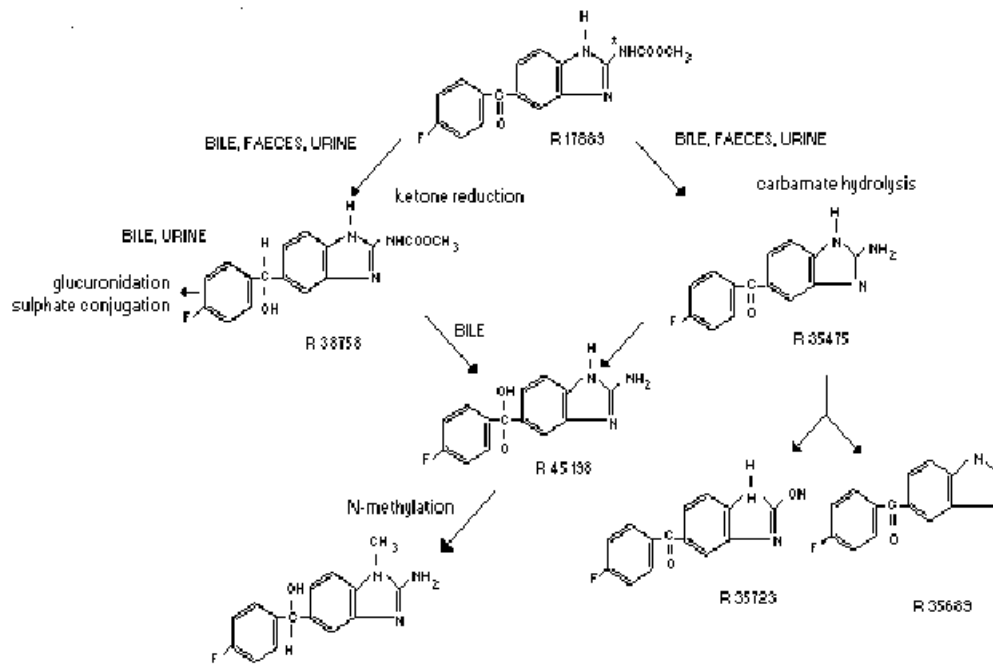


図 1 フルベンダゾールの代謝経路

(JECFA, 2.1.2)

## (6) 代謝試験 (鶏、七面鳥及び豚)

フルベンダゾールの生体内変換は広範囲にわたりであり、鶏、七面鳥及び豚においては同様の代謝経路であった。

鶏及び七面鳥における主要代謝経路は、methyl[5-[(fluorophenyl)hydroxyl-methyl]-1 *H*-benzimidazole-2-yl]carbamate (以下: R38758)へのケトン還元であった。豚における主要代謝経路は、(2-amino-1 *H*-benzimidazole-5-yl)(4-fluoro-phenyl)methanone (以下: R35475)へのカルバミン酸の加水分解であった。両代謝物とも、後に 2-amino- $\alpha$ -(4-fluorophenyl)-1 *H*-benzimidazole-5-methanol (以下: R45198)へ変換された。R38758 及び R45198 の抱合も起こっていた。ベンズイミダゾール構造を保持している代謝物は、フルベンダゾールと同様の毒性学的特性を持つと考えられた。(EMEA (2),16) (EMEA (4),19)

鶏及び七面鳥の肝細胞を用いた *in vitro* 代謝試験により R38758 へのケトン還元が兩種で主要な代謝経路であることが確認された。

(EMEA (3),2) (EMEA (4),20)

## (7) 残留試験 (鶏)

産卵鶏を用いたフルベンダゾールの 7 日間連続混餌投与 (60 ppm) による薬物動態及び代謝試験が実施された。

吸収は迅速であった。初回投与 4 時間後に、0.24  $\mu\text{g/mL}$  の  $C_{\text{max}}$  が得られた。最終投与約 5 時間後に、わずかに高い  $C_{\text{max}}$  0.28  $\mu\text{g/mL}$  が得られた。投与量の

1 約 90 %が毎日排泄物に排泄され、生体内蓄積は見られなかった。投与 24 時間  
2 後、筋肉、皮膚及び脂肪試料中残留物の 79~86 %が抽出された。同時点で、腎  
3 臓中残留物の 49 %及び肝臓中残留物の 61 %のみが抽出された。以降では、肝  
4 臓及び腎臓中残留物の約 30 %のみが抽出可能であった。最終投与 24 時間後、  
5 大網脂肪中残留物の約 60 %及び皮膚~~+~~脂肪中残留物の約 35 %は未変化体の~~フル~~  
6 ~~ベンダゾール~~であった。しかしながら、フルベンダゾールは肝臓及び腎臓中  
7 総残留物の 3 %未満であり、これらの臓器には代謝物が含まれていた。代謝物  
8 としては、R35475 (肝臓及び腎臓中残留物の 7.9 及び 5.8 %) 及び R38758 (肝  
9 臓及び腎臓中残留物の 5.3 及び 1.4 %) であった。最終投与 24 時間後における  
10 肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚~~+~~脂肪中の平均残留濃度は、1,500、610、30 及び 68  
11 µg/kg で、投与 10 日後にはそれぞれ 241、29、3 及び 12 µg/kg に減少した。本  
12 試験の結果は、~~別途以前に~~実施した <sup>14</sup>C 標識フルベンダゾールの混餌投与 (30  
13 ppm) 試験において、肝臓中に最も残留したという試験結果と一致した。

14 (EMEA (3),2) (EMEA (4),20)

15  
16 最終投与 1 日後、卵中のフルベンダゾール残留物の 80 %を超える量が抽出可  
17 能であった。フルベンダゾールが卵中の主要残留成分であり、総残留の 40 %~~を~~  
18 ~~占めたであった~~。投与 1 日後、代謝物 R35475 及び R38758 ~~の残留~~も卵中~~でに~~  
19 検出された。最終投与 9 日後までに得られた卵試料についての分析から、残留  
20 物におけるフルベンダゾールの割合は一定であることが確認された。 (EMEA  
21 (2),20)

22  
23 産卵鶏を用いたフルベンダゾールの 7 日間混餌投与 (60 ppm) による残留消  
24 失試験が実施された。最終投与 0、7、28 日後に 6 羽がと殺され、組織中のフル  
25 ベンダゾールの残留について HPLC を用いて測定された。全ての組織について  
26 定量限界は 10 µg/kg であった。

27 最終投与直後の肝臓、腎臓及び筋肉中の平均残留濃度は、それぞれ 198、173  
28 及び 79 µg/kg であった。それ以降の時点では定量限界未満であった。卵中のフ  
29 ルベンダゾールの平均残留濃度は、最終投与 7 日後の 230~118 µg/kg から、投  
30 与 11 日後には 13 µg/kg に低下した。本試験の報告は不十分で、代謝物の残留  
31 は調査されなかった。 (EMEA (2),21) (EMEA (4),21)

### 32 (8) 残留試験 (七面鳥)

34 七面鳥を用いたフルベンダゾールの 7 日間混餌投与 (30 ppm) による残留試  
35 験が実施された。最終投与 6 時間、1、3、5、7 及び 9 日後に雌雄各 3 羽がと殺  
36 された。フルベンダゾール及び代謝物の組織中の残留について HPLC を用いて  
37 測定した。定量限界は、フルベンダゾールは全組織で 10 µg/kg、R35475 及び  
38 R38758 は肝臓で 25 µg/kg、他の組織は 10 µg/kg、R45198 は皮膚/脂肪で 50  
39 µg/kg、他の組織は 10 µg/kg であった。

40 最終投与 6 時間後、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のフルベンダゾールの



1 平均残留濃度は、それぞれ 64、67、18 及び 60 µg/kg であった。同時点の R38758  
2 の各組織における平均残留濃度はそれぞれ 200、80、42 及び 32 µg/kg であった。  
3 同時点で、R35475 は、肝臓及び腎臓でわずかに 29 及び 11 µg/kg が検出され  
4 た。R45198 は、腎臓で 10 µg/kg 検出され、肝臓でも検出されたが、妨害ピー  
5 クにより定量はできなかった。筋肉及び皮膚/脂肪中では、検出されなかった。  
6 最終投与 1 日後、フルベンダゾールの残留は 1 例の皮膚/脂肪中 (11 µg/kg) に  
7 のみ、R38758 の残留は 1 例の腎臓 (18 µg/kg) にのみ見られた。他の組織中の  
8 残留及びその後の時点の残留は定量限界未満であった。

9 (EMEA (2),22) (EMEA (3),4) (EMEA (4),22)

### 11 (9) 残留試験 (キジ)

12 キジを用いたフルベンダゾールの 7 日間混餌投与 (60 ppm) による残留試験  
13 が実施された。各時点で、雌雄各 5 例がと殺され、フルベンダゾールの残留が  
14 HPLC を用いて測定された。定量限界は 10 µg/kg であった。

15 最終投与 6 時間後、肝臓、腎臓及び筋肉中の平均残留濃度は、それぞれ 35、  
16 57.5 及び 18.5 µg/kg であった。最終投与 1 日後では、各 1 サンプルの肝臓 (60  
17 µg/kg)、腎臓 (114 µg/kg) 及び筋肉のみに見られ、他の組織は定量限界未満で  
18 あった。皮膚/脂肪中の平均残留濃度は、最終投与 6 時間後の 76 µg/kg から、最  
19 終投与 1 日後に 29 µg/kg、7 日後には 12 µg/kg と減少した。代謝物の残留濃度  
20 に関する情報は得られなかった。キジではフルベンダゾールの残留は全ての組  
21 織で迅速に消失し、皮膚/脂肪で最も持続した。 (EMEA (2),23) (EMEA (4),23)

### 23 (10) 残留試験 (豚)

24 豚を用いた <sup>14</sup>C-標識フルベンダゾールの 5 日間混餌投与 (30 ppm) による残  
25 留試験が実施された。

26 最終投与 6 時間後、結合型残留物は、肝臓 29 %、腎臓 20 %、筋肉 10 %及び  
27 脂肪 11 %であった。最終投与 5 日後には肝臓中の結合分画は 52 %に増加した。  
28 投与後 5~30 日後の間、肝臓中残留物の約 50 %は結合型であった。同様の増加  
29 が腎臓中の結合型残留物の割合にも観察された。

30 未変化体のフルベンダゾールは、肝臓中の総 <sup>14</sup>C-標識残留物の約 1 %、腎臓  
31 中残留物の 1.7~2.6 %であった。最終投与 6 時間後、筋肉及び脂肪中のフルベ  
32 ンダゾール残留物は、それぞれ 11.5 及び 29 %に相当した。

33 代謝物 R35475 は、最終投与 6 時間後、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中総残留  
34 物の 47、93.5、94 及び 31 %を占める主要成分であった。最終投与 10 日後には、  
35 R35475 の割合は肝臓及び腎臓で、それぞれの総残留物の 18 及び 23 %に低下し  
36 た。

37 代謝物 R45198 は、最終投与 6 時間後、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中総残留  
38 物のそれぞれ 12、8、8 及び 5 %を占めた。R38758 の残留は少なかった。

39 本試験で、組織中総残留量は肝臓及び腎臓で、最終投与 6 時間後の 3,865 及  
40 び 2,678 µg/kg から、10 日後には 529 及び 78 µg/kg に減少した。筋肉及び脂肪

1 中の平均総残留量は、最終投与 6 時間後それぞれ 262 及び 212 µg/kg であった。  
2 (EMEA (2),17)

3  
4 子豚 (~~雌雄~~、5 頭) を用いたフルベンダゾールの 10 日間混餌投与 (30 ppm)  
5 による残留試験が実施されたが、妨害のため測定できなかった。

6 他の数種の残留消失試験では、豚での残留は低く迅速に消失することが確認  
7 された。

8  
9 子豚 (~~雄~~、5 頭) を用いたフルベンダゾールの単回経口投与 (5 mg/kg 体重)  
10 による残留試験が実施された。残留は放射免疫分析で調べられた。定量限界は 5  
11 µg/kg であった。

12 肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中の平均残留濃度は、投与 24 時間後でそれぞれ  
13 120、120、70 及び 96 µg/kg から投与 72 時間後には、28、24、22 及び 69 µg/kg  
14 にまで減少した。 (EMEA (2),18)

15  
16 子豚 (LWD 種、雌、12 頭) を用いたフルベンダゾールの 5 日間強制経口投  
17 与 (20 mg/kg 体重/日、水性懸濁液) による残留試験が実施された。肝臓、腎臓、  
18 心臓、小腸及び胆汁は最終投与 1 日後のみ、筋肉は最終投与後 3 日までフルベ  
19 ンダゾールが検出されたが、それ以降は検出限界 (0.02 mg/kg 体重) 未満とな  
20 った。

21 (参照 7 資料番号 4,9)

## 22 頭金専門委員より

23 参考 7 資料 9 では未変化体のみ測定している。豚での残留マーカ  
24 ーは下記の「(1 3) 残留マーカ  
25 ーについて」で述べているように、未変化体と R35475 の  
26 合計となる。この点で、未変化体のみを測定したこの残留データはあまり意味  
27 をなさないと考えられる。また、(1 1) の牛の残留データ、(1 2) の馬のデ  
28 ータも全て、未変化体のみ測定している。牛や馬の残留マーカ  
29 ーとしての議論はなされていないが、未変化体のみを残留マーカ  
30 ーとすることが適当であるか、  
31 疑問が残る。

### 32 (1 1) 残留試験 (牛)

33 泌乳牛 (5 頭) を用いたフルベンダゾールの経口投与 (50 mg/kg 体重) によ  
34 る残留試験が実施された。投与 7 日後の朝までの乳汁を分房毎に採取した。

35 全ての試料で、フルベンダゾールは検出 (検出限界: 25 µg/L) されず、乳汁  
36 中には移行しないものと考えられた。 (参照 7 資料番号 4,8)

37 泌乳牛 (5 頭、肝蛭感染) を用いたフルベンダゾールの 5 日間混餌投与 (100  
38 ppm) による残留試験が実施された。血中及び乳汁中濃度を測定した。検出限  
39 界は 10 µg/L であった。

40 血中のフルベンダゾール濃度は、第 3 回投与 2 時間後の 3 例に 10~30 µg/L が

1 検出された以外検出限界未満であった。乳汁中には検出されなかった。

2 (参照 7 資料番号 4,8)

3  
4 子牛（ホルスタイン種、12 頭）を用いたフルベンダゾールの 5 日間強制経口  
5 投与（100 mg/kg/日、水性懸濁液）による残留試験が実施された。検出限界は  
6 20 µg/L であった。

7 フルベンダゾールは、肝臓、腎臓、心臓及び筋肉で投与終了 3 日後以降、小  
8 腸は最終投与 5 日後以降及び胆汁では最終投与 10 日後に検出限界未満となった。

9 (参照 7 資料番号 4,9)

### 10 11 (12) 残留試験（馬）

12 馬（サラブレッド種、5 頭）を用いたフルベンダゾールの 5 日間強制経口投  
13 与（25 g/頭/日、水性懸濁液）投与による残留試験が実施された。

14 フルベンダゾールは、最終投与 1 日後では肝臓からのみ検出（30 µg/kg）さ  
15 れたが、最終投与 3 日後以降の検体では検出限界（20 µg/kg）未満であった。

16 (参照 7 資料番号 4,10)

### 17 18 (13) 残留マーカについて

19 EMEA では、以下のように評価している。

20 JECFA では、豚及び鶏についてフルベンダゾールを残留マーカとしてい  
21 が、EMEA では、対象動物の代謝及び残留消失に関する知見から、フルベンダ  
22 ズールの残留物に占める割合は比較的少ないため、豚及び家禽における残留マ  
23 ーカーとして適当でないとされている。

24 EMEA は、豚の組織中における残留物は代謝物が主であったことから、豚に  
25 おける残留マーカをフルベンダゾール及び代謝物 R35475 の合計とした。

26 また、家禽の組織において R35475 は主要な残留物ではなかったが、鶏及び  
27 豚の組織で同じ残留マーカとすることが望ましいとされた。

28 一方、鶏卵については、フルベンダゾールの最終投与後 9 日における残留物  
29 の約 40%が未変化体であることから、フルベンダゾールが鶏卵における残留マ  
30 ーカーとされた。

31 (EMEA (4),24)

### 32 頭金専門委員より

33 (6) 代謝試験（鶏、七面鳥及び豚）」で鶏及び七面鳥における主要代謝物は  
34 R38758 であると判断している一方で、鶏と豚で同じ残留マーカ（R35475）  
35 が望ましいとする理由が不明。

## 36 37 2. 急性毒性試験

38 フルベンダゾールの急性毒性試験を表 2 にまとめた。眼球突出、筋弛緩、軽  
39 度の鎮静、全般的抑うつ、運動失調、痙攣及び立毛などの症状が認められた。  
40 死亡は被験物質の腹腔内投与 24 時間以内に記録された。

1

表 2 フルベンダゾールの急性毒性

動物	性	投与経路	LD <sub>50</sub> (mg/kg bw)
マウス	雌雄	経口*	>5,000
	雌雄	経口**	>10,000
	雌雄	皮下*	>5,000
	雌雄	皮下**	>10,000
	雄	腹腔**	528
	雌	腹腔**	434
ラット	雌雄	経口*	>5,000
	雌雄	経口**	>10,000
	雄	腹腔**	435
	雌	腹腔**	252
	雌雄	皮下**	>5,000
	雌雄	皮下*	>10,000
モルモット	雌雄	経口*	>5,000
	雄	皮下*	4,679
	雌	皮下*	4,834
産卵鶏	雌	経口	>640
ホロホロチョウ	—	経口	>1,200
幼若ラット	雄	経口	>2,560***
	雌		>2,560***
成熟ラット	雄		>2,560***
成熟マウス	雄		>2,560***
成熟モルモット	雄		>2,560***

2

3 \*溶媒：1%ポリソルベート 80 の水性懸濁液

4 \*\*溶媒：0.5%メチルセルロース溶液

5 \*\*\*この投与量で死亡なし。

6 (JECFA, 2.2.1) (EMEA (2),3) (EMEA (4),5) (参照 7 資料番号 [24](#))

7

8 **3. 亜急性毒性試験**9 **(1) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (ラット)**10 ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたフルベンダゾールの 3ヶ月間  
11 混餌投与 (0、100、400、1,600 ppm、雄で 0、8、30、130 mg/kg 体重/日相当、  
12 雌で 0、9、40、150 mg/kg 体重/日相当) による亜急性毒性試験が実施された。13 死亡率、行動、外観、摂餌量、体重、体重増加量、血液学的検査、血清分析、  
14 尿検査、剖検顕微鏡検査、臓器重量及び病理組織学的検査に投与に起因する影  
15 響は認められなかった。16 本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 130 mg/kg 体重/日と考  
17 えられた。(JECFA, 2.2.2.1) (EMEA (2),5) (EMEA (4),7) (参照 7 資料番号  
18 [24](#))

19

20 **(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ)**

21 イヌ (ビーグル種、約 7ヶ月齢、雌雄各 3 匹/群) を用いたフルベンダゾール



1 の強制経口投与（0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日、6 日/週、ゼラチンカプセル  
2 投与）による 3 ヶ月間亜急性毒性試験が実施された。対照群には 250 mg のラ  
3 クトースのみが与えられた。

4 行動変化、摂餌量、体重、心電図（ECG）、血圧、血液学的検査、血清分析、  
5 尿検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査が行われた。10 及び 40 mg/kg  
6 体重/日投与群の全ての雄で ~~小さくなった~~ 前立腺の 小型化 及び精巣上体尾部にう  
7 っ血が認められた。

8 病理組織学的には、10 及び 40 mg/kg 体重/日投与群で前立腺の萎縮性変化が  
9 認められたが、用量依存性はなかった。2.5 mg/kg 体重/日投与群の雌 2 例、10  
10 mg/kg 体重/日の 1 例及び 40 mg/kg 体重/日の 3 例に卵巣の閉鎖性変化（atresic  
11 changes）が認められた。投与群の数例の雌に子宮壁及び膈に萎縮性変化が観察  
12 された。背景データによると、雌生殖器に見られた変化は、その犬の年齢では  
13 正常範囲内であった。

14 上記の報告に引き続き、病理組織学スライドが 2 人の病理学者により個別に  
15 調べられた。二人の専門家は萎縮性変化（前立腺の線維化）が投与に起因する  
16 毒性影響を示すものではなく、性的に未成熟な犬の発 育達 不良と考えられると  
17 という見解で一致した。これらの変化の因果関係についての 確実（結論的） な証  
18 拠がないため、本試験の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であると考えられた。

19 （JECFA, 2.2.2.2、COMMENT）（EMA (1),2）（EMA (2),4）（EMA (4),6）  
20

### 21 **（3）7 日間亜急性毒性試験（鶏）（参考試験）**

22 鶏（肉用系 若鶏雛、（雌 50 羽＋雄 5 羽）/群）を用いたフルベンダゾールの 7  
23 日間混餌投与（0、60、120、180 ppm）による亜急性毒性試験が実施された。  
24 最終投与 4 日後に、雌 10 羽及び雄 1 羽を血液採取及び剖検のため 各 群から除い  
25 た。

26 血液学的パラメータでは、180 ppm 投与群での Ht 及び RBC にのみ有意な 変  
27 化差 が認められた。血液生化学的検査では、120 ppm 投与群における中性脂肪  
28 及びリン脂質の 有意顕著 な増加、180 ppm 投与群で AST の低下、120 及び 180  
29 ppm 投与群でコリンエステラーゼ（ChE）の低下が示された。病理組織学的検  
30 査で、180 ppm 投与群の 脾臓に投与に起因する影響が観察され、 白脾髄領域  
31 の減少及び赤脾髄の RBC の減少が観察され た。

32 ~~本試験の NOAEL は 120 ppm で、15 mg/kg 体重/日相当であった。~~

33 （JECFA, 2.2.2.3）

34 事務局より

35 JECFA では、120 ppm 投与群において、中性脂肪及びリン脂質の増加及び  
36 ChE の低下が認められたとしていますが、120 ppm を NOAEL としています。  
37 しかし、120 ppm 投与群における所見を毒性影響としなかった理由について  
38 記載されていません。120 ppm での所見を毒性影響として、60 ppm を  
39 NOAEL とすべきでしょうか。

40

1 今井専門委員より

2 毒性パッケージの試験ではないため「参考試験」扱いが適切と思います。

4 津田専門委員より

5 中性脂肪とリン脂質の増加は用量依存性がないので毒性と見なくてもよいと  
6 思います。コリンエステラーゼの低下は肝障害を疑わせる血清たんぱく量の減  
7 少や病理所見がないのでこれも毒性と採らなくても良いと思います。

#### 10 (4) 30日間亜急性毒性試験(豚) (参考試験)

11 豚(Large White種、体重21~24 kg、~~豚~~6頭)を用いて、フルベンダゾール  
12 の混餌投与(250 ppm)による30日間亜急性毒性試験が実施された。

13 試験期間中、いずれの豚にも特に異常は認められなかったが、1頭のみ投与開  
14 始6~12日後にかけて一時的な下痢が見られた。しかしこの下痢は投与に起因  
15 するものではないと判断された。また、いずれの豚も正常な体重増加増体を示  
16 した。

17 (参照7資料番号2)

### 19 4. 慢性毒性及び発がん性試験

#### 20 (1) 発がん性試験(マウス及びラット)

21 ラット及びマウスを用いたフルベンダゾールの混餌投与(~~最高~~最高用量 40  
22 mg/kg 体重/日)による発がん性試験が実施された。

23 腫瘍発生率の増加はなく、他の投与に起因した影響も認められなかった。

24 (EMEA(1),2)

26 ラット(Wistar系)を用いたフルベンダゾールの混餌投与(0、5、10、20 mg/kg  
27 体重/日相当)による24ヶ月間発がん性試験が実施された。また、マウス(Swiss  
28 系アルビノ)を用いたフルベンダゾールの混餌投与(0、7.5、15、30 mg/kg 体  
29 重/日相当)による18ヶ月間発がん性試験が実施された。

30 生存率が悪く十分な試験ではないが、いずれの試験にも発がん性は認められ  
31 なかった。(EMEA(2),12) (EMEA(4),14)

#### 33 (2) 発がん性試験(マウス)

34 マウス(Swiss系アルビノ、雌雄各50匹/群)を用いたフルベンダゾールの混  
35 餌投与(0、50、100、200 ppm、0、7.5、15、30 mg/kg 体重/日相当)による  
36 18ヶ月間発がん性試験が実施された(摂餌量と体重についてのデータは提供さ  
37 れなかった)。死亡率、臨床観察及び皮下腫瘍の有無について毎日記録された。  
38 試験終了時に~~十分な~~剖検及び病理組織学的検査が実施された。

39 臨床所見及び生存率に投与による影響はなかった。表3のように投与群の生  
40 存率は対照群と同程度であった。

表3 マウス発がん性試験における18ヶ月間生存率

雌雄	投与量 (mg/kg 体重/日)			
	0	7.5	15	30
雄	54%	44%	38%	38%
雌	40%	34%	40%	32%

良性及び悪性腫瘍の総数は、投与群及び対照群で同様であった。最も共通してみられた腫瘍は、肝細胞腫瘍及び肺胞がん (alveologenic lung carcinoma) であった。病理組織学的検査では、フルベンダゾールの影響は明らかでなかった。

(JECFA, 2.2.3.1)

### (3) 発がん性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (0、100、200、400 ppm、0、5、10、20 mg/kg 体重/日相当) による 24 ヶ月間発がん性試験が実施された。

異常行動の徴候及び臨床的な影響について 1 日 1 回観察された。試験終了時、全例について剖検が実施され、臓器について病理組織学的検査を実施した。

試験終了時の死亡率は、対照群を含めて全投与群で非常に高かった。群間の死亡率には、試験の全期間を通じて統計学的有意差は見られなかった。投与群と対照群の間に投与に起因する影響は認められなかった。

試験期間中、対照群の約 20 % 及び高用量投与群の 40 % の雌に皮下腫瘍が観察された。剖検時、5 及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌に腎の淡色化が顕著に増加したが、病理組織学的に用量依存性のある変化はなかった。400 ppm までの濃度でフルベンダゾールが 2 年間給餌されたが、新生物の発生率に生物学的又は統計学的な根拠は示されなかった。(JECFA, 2.2.3.2)

## 5. 生殖発生毒性試験

### (1) 妊娠能生殖発生毒性試験 (マウス)

マウス (Swiss 系アルビノ、雌 30 匹/群) を用いたフルベンダゾール (マイクロ懸濁液) の単回強制経口投与 (0、20、80、320 mg/kg 体重) による妊娠能交配前投与試験が実施された。全ての雌は無処置の雄と交配し、~~た。被験動物は~~ 360 日間毎日観察された (~~contolled daily~~)。

~~試験期間中、死亡率、妊娠率、投与から分娩までの日数、産児数に投与に起因する影響は見られなかった。~~

雌の死亡率、投与から初回分娩までの平均日数、あるいは平均産同腹児数~~雌~~ に関して対照群と投与群に差は認められなかった。320 mg/kg 体重投与群では、平均総産児数の減少が観察された。

本試験の NOAEL は、80 mg/kg 体重と考えられた。

(JECFA, 2.2.4.1) (参照 7 資料番号 2)

## 1 2 (2) 交配前及び妊娠期投与生殖発生毒性試験(ラット)

3 ラット (Wistar 系、雌雄各 20 匹/群) を用いたフルベンダゾールの混餌投与  
4 (0、25、100、400 ppm、0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当) による交配前  
5 及び妊娠期 投与試験が実施された。雌は、雄との同居交配 前 14 日間及び妊娠期  
6 間を通して 中フルベンダゾールを投与され、た。雄は交配前 60 日間フルベンダ  
7 ゴールを投与された。非投与動物と投与動物をこれらの雌雄動物をそれぞれ無  
8 処置の動物と 交配した。

9 雌の摂餌量又は平均体重増加量に投与による影響は観察されなかった。雌は  
10 全て交尾後 22 日目にと殺された。妊娠率に投与による影響はなく、ほとんど  
11 全ての群で平均妊娠率は 100 %であった。全ての雌について、平均着床数、胎  
12 児の生存率、死亡率及び吸収胎児率は同等様であり、投与による影響はなかつ  
13 た。

14 投与に起因する胎児の骨格異常は観察されなかった。

15 本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 40 mg/kg 体重/日と考  
16 えられた。

17 (JECFA, 2.2.4.2,p5) (EMEA (2),7) (EMEA (4),9) (参照 7 資料番号 2)

## 18 19 (3-4) 周産期及び授乳期投与試験(ラット)

20 ラット (Wistar 系、雌 20 匹/群) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (0、  
21 25、100、400 ppm、それぞれ 0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当) による周産  
22 期及び授乳期投与試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 16 日から 3 週間の  
23 哺育期間 を通してまで 行われた。

24 40 mg/kg 体重群で母動物 1 例が死亡し、母動物の体重増加量が有意に減少し  
25 た。40 mg/kg 体重で死産児数率が増加した。児の出生産時体重、哺育中の体重  
26 増加量又は生存率に影響はなかった。肉眼的な奇形は見られなかった。

27 NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

28 (EMEA (2),8) (EMEA (4),10) (参照 7 資料番号 2 及び追加資料)

## 29 30 (4-3) 催奇形性試験(ラット)

31 ラット (Wistar 系、雌 20 匹/群) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (0、  
32 25、100、400 ppm、0、2.5、10、40 mg/kg 体重/日相当) による催奇形性試験  
33 が実施された。被験物質の投与は妊娠 6~15 日に行い、体重、摂餌量、死亡率  
34 及び妊娠に関するパラメータが記録された。妊娠 22 日にと殺し、胎児の生死及  
35 び吸収数、児の平均体重並びに異常の有無を検査した。

36 試験期間中、死亡例はなく、摂餌量及び平均体重は群間で同程度であった。  
37 全投与群の妊娠率は 95 %、対照群は 90 %であった。胎児の全てのパラメータ  
38 は投与群と対照群で同程度であった。40 mg/kg 体重/日投与群の胎児 1例のみに  
39 中手骨と中足骨の欠損が認められたが、1例だけであった。

40 本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 40 mg/kg 体重/日と考



1 えられた。(JECFA, 2.2.5.1) (参照 7 資料番号 2)

2

3 前述の試験と同一の試験計画による別の試験が実施され、調査し~~べられ~~たい  
4 ずれのパラメータにも変化はなかった。

5 本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 40 mg/kg 体重/日と考  
6 えられた。

7

8 前述の試験結果を確かめるために同一の試験計画で強制経口投与による 3 回  
9 目の試験が実施された。

10 母動物及び胎児の全てのパラメータは、投与群と対照群と同様であった。

11 本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 40 mg/kg 体重/日と考  
12 えられた。(JECFA, 2.2.5.1)

13

14 ラット (Wistar 系、雌 20 匹/群) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (0、  
15 100、400、1,600 ppm、0、10、40、160 mg/kg 体重/日相当) による催奇形性  
16 試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 6~15 日に行い、で、試験計画と調  
17 べられたパラメータは前述の試験と 同じパラメータについて調査し~~であ~~った。

18 試験期間中死亡例はなかった。摂餌量及び平均体重は全群で同様であった。  
19 妊娠率はいずれの群においても高く、群間で差は認められな~~か~~は同様であつた。  
20 胎児毒性又は催奇形性は見られなかった。

21 本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 160 mg/kg 体重/日と考  
22 えられた。(JECFA, 2.2.5.1)

23

24 ラット (SD 系、雌 20 匹/群) を用いたフルベンダゾール (市販製剤から抽出  
25 した水性懸濁液) の強制経口投与 (~~0、25、100、400、1,600 ppm、~~0、2.5、10、  
26 40、160 mg/kg 体重/日相当) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投  
27 与は妊娠 8~15 日に行い、妊娠 21 日にと殺し、着床数、生存胎児数及び胎児の  
28 奇形について検査した。

29 試験期間中、母体毒性は観察されなかった。160 mg/kg 体重/日投与群 では胎  
30 児胚子致死作用が認められ性を示し、 胚・胎児吸収率が有意顯著に増加し~~する~~  
31 ~~結果とな~~った。胎児重量に用量依存的な減少が みられ起こり、40 及び 160 mg/kg  
32 体重/日投与群で有意であった。40 及び 160 mg/kg 体重/日投与群で 顯著な肉眼  
33 的な外部奇形、骨格奇形及び内部奇形が 有意に増加し誘導~~され~~た。160 mg/kg  
34 体重/日投与群では、16.8%の胎児が 肉眼的に外部奇形として~~であった。奇形は、~~  
35 脳瘤、頭蓋髄膜瘤、臍帯ヘルニア、欠指症、内反足、鎖肛、潜在性二分脊椎及  
36 び尾の 異常が認められ~~欠損であ~~った。骨格奇形は主に椎骨及び肋骨に 認められ  
37 影響があり、40 及び 160 mg/kg 体重/日投与群の胎児の 24.6 及び 32.6 %に 顯  
38 著な奇形が見られた。内部奇形は、40 及び 160 mg/kg 体重/日投与群の胎児に  
39 顯著な内部奇形がそれぞれ 19.8 及び 47.7 %観察された。

40 NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

(JECFA, 2.2.5.1) (EMEA (2),10) (EMEA (4),12)

ラット (SD 系、雌) を用いたフルベンダゾールの経口投与 (0、20、40、60 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 6～14 日 ~~に行であった~~。

この試験の報告は不十分ではあるが、40 及び 60 mg/kg 体重/日投与群で流産が増加し、60 mg/kg 体重/日投与群で 443 例中 23 例の胎児 ~~が~~ に奇形が認められ ~~であった~~。

NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられた。(EMEA (2),10) (EMEA (4),12)

### (5) 催奇形性試験(ウサギ)

ウサギ (New Zealand white 種、雌 20 匹/群) を用いたフルベンダゾールの経口投与 (0、10、40 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与は妊娠 6～18 日に行い、妊娠 28 日にと殺して ~~、全投与量の被験動物を~~ 剖検した。胎児の 体重量 及び外部異常 ~~をについて~~ 検査した ~~後、~~ 保育器に入れて後 (incubated) の児の 生存率を算出した。全ての胎児について X 線撮影検査 ~~をが~~ 実施 し ~~された~~。1/3 の胎児について内臓異常 ~~をが~~ 調べられ、残りは保存 して ~~され~~ 追加分析に使用 し ~~された~~。

試験期間中、40 mg/kg 体重/日投与群の非妊娠雌 1 例が感染 症 により死亡した。全ての群について平均体重増加 量 は同程度であった。妊娠率に群間の差はなく、~~出生児に~~ 催奇形性 の影響 は見られなかった。生存、死亡及び吸収胎児の割合及び ~~全群における~~ 保育後の児の生存率に 群間で 有意差はなかった。

本試験における NOAEL は、本試験の最高用量である 40 mg/kg 体重/日と考えられた。

(JECFA, 2.2.5.2) (EMEA (2),9) (EMEA (4),11) (参照 7 資料番号 2)

ウサギ (Bourgogne 種、雌) を用いたフルベンダゾールの経口投与 (20、40、60 mg/kg 体重/日) による催奇形性試験では、催奇形性は見られなかった。

(EMEA (2),9) (EMEA (4),11)

### ~~(6) 生殖毒性試験(イヌ)~~

~~イヌを用いたフルベンダゾールの経口投与 (99 mg/kg 体重/日) による生殖毒性試験では、雌雄の受胎能又は生殖能に影響は見られなかった。~~

~~(EMEA (2),7) (EMEA (4),9)~~

### 寺本専門委員

生殖毒性はラットで評価できているので不要と考えます。

### (6-7) 催奇形生殖毒性試験(豚)

豚 (雌 16 頭、雄 1 頭/養豚場、5ヶ所の養豚場) を用いたフルベンダゾールの混餌投与 (3 mg/kg 体重/日) による交配前 及び妊娠期 投与試験が実施された。

1 各雄豚は 8 頭の投与雌及び 8 頭の対象雌と交配させた。 投与群の雌は発情期か  
2 ら分娩までフルベンダゾールを投与され、雄は~~最初の~~交配前 2 ヶ月間及び全て  
3 の雌が妊娠するまで投与された。同数の無処置動物が対照群として用いられた。

4 ~~各雄豚は 8 頭の投与雌及び 8 頭の対照雌と交配させた。~~

5 試験期間中、雄の授胎率、発情行動又は妊娠期間に差は見られなかった。難  
6 産であった雌 7 例を除き、分娩後の状態は正常であった。~~異なる群間における~~  
7 生存及び死亡~~した豚の~~児数に群間で統計~~学~~的な差はなかった。胎児ミイラ変性  
8 がわずかに増加した以外、いずれの群の~~児豚~~児豚における異常にも統計学的に有意  
9 な差は観察されなかった。~~研究者は、~~胎児ミイラ変性~~は、を~~試験が実施された  
10 地方~~にみられるでの~~オーエスキー病及びパルボウイルス感染症~~に~~と関連~~した変~~  
11 ~~化と考えられ~~た。離乳から次の発情期までの日数は群間で同様であった。

12 (JECFA, 2.2.4.3)

13  
14 豚(雌 20 頭)を用いたフルベンダゾールの混餌投与(200 ppm、8 mg/kg 体  
15 重/日相当)による~~催奇形生殖毒~~性試験が実施された。被験物質の投与は、交配  
16 初日から分娩まで行った。3 週間後に 3 頭が試験から除外された。

17 妊娠した 17 頭の雌豚から 154 頭が生まれ、8 頭が死産~~異~~であった。~~雌-1 腹頭~~  
18 の~~児子豚-2 例に軽度の四肢異常開脚拡大(splayed legs)~~が観察された以外、外  
19 部異常は検出されなかった。死産~~児の子~~には異常は見られなかった。

20 (JECFA, 2.2.5.3)

21  
22 豚(雌 8 頭/群)を用いたフルベンダゾールの混餌投与(50 mg/kg 体重/日 ppm)  
23 による~~催奇形生殖毒~~性試験が実施された。被験物質の投与は、交配初日から妊  
24 娠 70 日まで行った。正常体重の 63 頭の~~児子~~児子が生まれ、3 頭が死産~~異~~であった。  
25 外部異常は観察されなかった。(JECFA, 2.2.5.3)

26  
27 豚(Landrace-Pietrain 交雑経産母豚、2 歳齢、6 頭)を用いたフルベンダゾ  
28 ールの混餌投与(30 ppm)による催奇形性試験が実施された。被験物質の投与  
29 は、妊娠 8 日から 50 日まで行った。

30 全部で 62 頭の~~児子豚~~児子が生まれた~~が、~~死産はなく異常も観察されなかった。

31 (JECFA, 2.2.5.3) (参照 7 資料番号 2)

32 寺本専門委員

33 ラットで催奇形性がみられたので有用な情報と思われます。

34  
35 ~~(8) 生殖発生毒性試験(鶏、キジ及び豚)~~

36 ~~フルベンダゾールの対象動物における忍容性は良好であった。豚を用いた試~~  
37 ~~験で、生殖能に影響はなく、催奇形性の影響もなかった。鶏を用いた混餌投与~~  
38 ~~(180 ppm) 試験では、生殖能及び卵の性状に影響はなかった。キジを用いた~~  
39 ~~混餌投与(60 ppm) 試験では、生殖能に影響はなかった。~~

40 ~~(EMEA (2),6) (EMEA (4),8)~~

1 寺本専門委員

2 不要と思います。

3  
4 **6. 遺伝毒性試験**

5 フルベンダゾールの遺伝毒性試験を表4にまとめた。

6 表4 フルベンダゾールの遺伝毒性試験

	試験	試験対象	用量	結果
in vitro	DNA 修復試験 (Rec-assay)	<i>Bacillus subtilis</i>	1~5,000 µg/ディスク	陰性
	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA100、TA98 <i>Escherichia coli</i> N/r WP2 trp hcr	10~5,000 µg/plate ±S9	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA100、TA98 <i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	0.5~1,000 µg/ plate ±S9	陰性
in vivo	伴性劣性致死試験	<i>Drosophila melanogaster</i> (キイロショウジョウバエ)	500、2,000 ppm 飼料/3日	陰性
	小核試験	<u>マウス (雄-Swiss 系 アル</u> <u>ビノ 雄) マウス</u>	2回経口 用量: 40、80、160、1,280 mg/kg 体重	陰性
		<u>ラット (雌-Wistar 系アル</u> <u>ビノ 雌) ラット</u>	2回経口 用量: 80、160、640 mg/kg 体重	陰性
優性致死試験	<u>マウス (雄-Swiss 系 アル</u> <u>ビノ 雄) マウス</u>	単回経口 用量: 10、40、160 mg/kg 体重	陰性	

7  
8 (JECFA, 2.2.7) (EMEA (2),11) (EMEA (4),13) (参照7資料番号2)

9 以上の試験結果から、フルベンダゾールは生体にとって問題となる遺伝毒性  
10 を示さないと考えられる。

11  
12 **7. その他**

13 **(1) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)**

14 ウサギ (New Zealand white 種、成獣、6匹/群) にフルベンダゾール (5 %  
15 プレミックス製剤の 50 %w/w 懸濁液) を 0.1 mL 左眼結膜嚢に注入した。投与  
16 後 21 日間の観察期間中、眼刺激の徴候はなかった。(JECFA, 2.2.6.1)

17  
18 **(2) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)**

19 ウサギ (New Zealand white 種) の正常皮膚に、フルベンダゾール製剤を塗  
20 布した。試験部位は 24 時間密封された。包帯を剥がして試験部位の紅斑及び浮  
21 腫についてスコア化された。Draize irritation index に準じると、最初の 5 日間  
22 に辛うじて識別できる程度の刺激 (index 0.63) が記録された。投与 5 日後に  
23 は十分に回復していた。(JECFA, 2.2.6.1)



### 1 (3) ヒトに関する知見

2 海外では、フルベンダゾールはヒト用の駆虫薬として使用されている。常用  
3 量は、100 mg を 1 日に 1 回又は 2 回で、連続 3 日間服用する。

4 3 人の男性ボランティアにフルベンダゾールの 100 mg 錠剤が単回経口投与さ  
5 れた。フルベンダゾールは、服用後 3 日以内に主に糞中に排泄された（投与量  
6 の 77.3 %）。投与量の 0.1 %未満が尿中に未変化体として排泄された。

7 3 人の男性ボランティアにフルベンダゾールが経口投与された。食事の 2 時  
8 間前に 100 mg、大量の食事直後に 2,000 mg 及び食事前に 2,000 mg 投与した。  
9 フルベンダゾールの血清濃度が測定された。血漿濃度は非常に低く、食事前に  
10 100 及び 2,000 mg を服用した時の最大血漿濃度は、それぞれ 0.35 及び 0.74  
11 ng/mL であった。大量の食事後に服用した場合は、最大血漿濃度は著しく高く  
12 (4.06 ng/mL)、食物があると消化管からの吸収が増進されることを示している。  
13 AUC 値の計算から吸収が用量依存的でないことが判明した。投与量が 20 倍で  
14 も AUC 値は 1.4 倍しか上昇していない。

15 これらの試験では、フルベンダゾールの有害作用は報告されなかった。

16 (JECFA, 2.3) (EMEA (2),14)

### 17 (4) 微生物学的知見

18 フルベンダゾールは顕著な抗~~菌~~微生物活性を持たない。

19 (EMEA (1),3) (EMEA (2),13)

## 20 Ⅲ. 食品健康影響評価

### 21 1. 各評価書の評価について

#### 22 (1) JECFA 及び EMEA の評価

23 JECFA ではイヌを用いた 3 ヶ月間亜急性毒性試験における NOAEL 2.5  
24 mg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用し、フルベンダゾールの ADI として、0～  
25 12 µg/kg 体重/日が設定された。この安全係数は、週に 6 日しか投与されなかつ  
26 たことから、適切な評価ができないことを考慮して用いられた。

27 また、この ADI はラットの催奇形性試験における NOAEL 10 mg/kg 体重/日  
28 に対し約 1,000 倍に相当する安全域がある~~ことに留意した~~。さらに、陰性結果  
29 を示した発がん性試験で用いられた最高用量は、ADI の約 2,000 倍であること  
30 から、更なる発がん性試験は必要がないと判断された。

31 EMEA においても、この JECFA の評価と同様な考え方にもとづき、ADI を  
32 12 µg/kg 体重/日と設定した。

33 (JECFA,EVALUATION) (EMEA (1),4) (EMEA (2),15) (EMEA (4),17)

#### 34 (2) 我が国における評価

35 我が国における過去の評価においても、JECFA と同様にイヌを用いた 3 ヶ月  
36 間亜急性毒性試験における NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日をもとに、被験物質の投  
37 与が週 7 日投与のところ週 6 日の投与しかなされていないことから、通常用いら

1 れる動物種間及びヒト個体間の感受性の差を考慮した 100 の安全係数ではなく、  
2 さらに安全性を見込んだ 200 の安全係数を適用して、ADI を 12 µg/kg 体重/日と  
3 設定している。

4 (参照 8 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する分科会報  
5 告)

## 7 **2. ADI の設定について**

8 フルベンダゾールは、遺伝毒性試験において陰性の結果であり、各種発がん  
9 性試験でも発がん性は認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではな  
10 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。

11 毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考  
12 られる指標は、イヌの 1 週間 6 日投与による 3 ヶ月間亜急性毒性試験における  
13 前立腺の小型化及び精巣上体尾部のうっ血で、NOAEL は、2.5 mg/kg 体重/日  
14 であった。

15 ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として、種差 10、個体差  
16 10 に、投与が 1 週間 7 日でなく 6 日であることを考慮して追加の係数 2 を適用  
17 し、200 とすることが適当と考えられた。

18 以上のことから、フルベンダゾールの ADI としては、NOAEL 2.5 mg/kg 体  
19 重/日に安全係数 200 を適用し、0.012 mg/kg 体重/日と設定することが適当であ  
20 り、JECFA の評価と同様の考え方に基づく我が国における過去の評価結果を変  
21 更する必要はないと考えられた。

## 23 **3. 食品健康影響評価について**

24 以上より、フル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  
25 の値を採用することが適当と考えられる。

26

27 フルベンダゾール 0.012 mg /kg 体重/日

28

29 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  
30 認することとする。

表5 各評価書におけるフルベンダゾールの無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMA	JECFA
マウス	発がん性試験	0、7.5、15、30	—	30
	生殖発生毒性試験	0、20、80、320		80 平均産児数の減少
ラット	3ヶ月間亜急性毒性試験	雄：0、8、30、130 雌：0、9、40、150	130	130
	発がん性試験	0、5、10、20	—	20
	生殖発生毒性試験	0、2.5、10、40	—	40
	催奇形性試験	0、2.5、10、40		40
	催奇形性試験	0、10、40、160		160
	催奇形性試験	0、2.5、10、40、160	10 胎児重量の減少	10 胎児重量の減少
	催奇形性試験	0、20、40、60	20 流産の増加	
	周産期及び授乳期投与試験	0、2.5、10、40	10 母動物の体重減少	40
鶏	7日間亜急性毒性試験	0、60、120、180 ppm <b>混餌飼料</b>		15 Ht 及び RBC の減少
ウサギ	催奇形性試験	0、10、40	—	40
イヌ	3ヶ月間亜急性毒性試験	0、2.5、10、40 強制経口	2.5 雄の生殖器への影響	2.5 雄の生殖器への影響
毒性学的 ADI			ADI : 0.012 mg/kg 体重/日 SF : 200	ADI : 0.012 mg/kg 体重/日 SF : 200
毒性学的 ADI 設定根拠資料			イヌ 3ヶ月間亜急性毒性試験 NOAEL : 2.5	イヌ 3ヶ月間亜急性毒性試験 NOAEL : 2.5

1 <別紙 1 検査値等略称>

略称/正式名	日本語名称
ADI	一日摂取許容量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
ChE	コリンエステラーゼ
C <sub>max</sub>	最高濃度
CVMP	動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	半数致死量
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
T <sub>1/2</sub>	消失半減期
T <sub>max</sub>	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 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)  
5 FLUBENDAZOLE (WHO Food Additives Series 31)
- 6 3 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
7 FLUBENDAZOLE SUMMARY REPORT(1)
- 8 4 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
9 FLUBENDAZOLE SUMMARY REPORT (2)1997
- 10 5 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
11 FLUBENDAZOLE(extension to turkeys) SUMMARY REPORT (3) 1999
- 12 6 EMEA:COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS,  
13 FLUBENDAZOLE(extrapolation to poultry) SUMMARY REPORT (4) 2006
- 14 7 株式会社インターベット 平成 20 年度残留基準見直しに関する資料  
15 成分名:フルベンダゾール
- 16 8 厚生省（当時） 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する  
17 分科会報告（平成 7 年 11 月 22 日食調第 50 号）

18