

（案）

## 動物用医薬品評価書

トリクラベンダゾール

2012年8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）	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）	11
(4) 薬物動態試験（豚）	12
(5) 薬物動態試験（羊及び山羊）	12
(6) 薬物動態試験（羊）	13
(7) 薬物動態試験（山羊）	16
(8) 薬物動態試験（馬、ポニー及びロバ）	18
(9) 薬物動態試験（牛）	19
(10) 薬物動態試験（ヒト）	22
(11) 結合型残留物の生物学的利用性	23
2. 残留試験	25
(1) 残留試験（牛）	25
(2) 残留試験（牛、乳汁）	30
(3) 残留試験（肝蛭感染牛）	32
(4) 残留試験（羊）	33
(5) 残留試験（羊、乳汁）	36
(6) 残留試験（山羊）	36
(7) 残留試験（山羊、乳汁）	37
(8) 残留マーカーについて	38
3. 遺伝毒性試験	38

4. 急性毒性試験	39
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)	39
(2) 急性毒性試験 (羊及び牛)	40
5. 亜急性毒性試験	41
(1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	41
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与)	41
6. 慢性毒性試験及び発がん性試験	42
(1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、混餌投与)	42
(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット、混餌投与)	44
7. 生殖発生毒性試験	45
(1) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット)	45
(2) 発生毒性試験 (ラット①)	47
(3) 発生毒性試験 (ラット②)	47
(4) 発生毒性試験 (ラット③) <参考データ>	48
(4)5) 発生毒性試験 (ウサギ)	48
(5)6) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>	48
(6)7) 発生毒性試験 (牛) <参考データ>	49
8. ヒトにおける知見	50
9. その他の試験	50
(1) 感作性試験 (モルモット)	50
(2) 皮膚刺激性及び眼刺激性作用 (ウサギ)	50
Ⅲ. 食品健康影響評価	50
1. 諸外国の評価書	50
(1) JECFA の評価	50
(2) EMEA の評価	50
(3) <del>豪州 (豪州農畜産薬登録庁) APVMA の評価</del>	51
2. 食品健康影響評価について	51
・ 表 51 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量及び <del>ADI 設定根拠等</del> の比較	52
・ 別紙 1 : 代謝物/分解物名称及び構造式	53
・ 別紙 2 : 検査値等略称	54
・ 参照	55

1 <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

2

3

4 <食品安全委員会委員名簿>

(2012年6月30日まで)	(2012年7月1日から)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

\* : 2011年1月13日から

5

6

7 <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)

(座長)

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

8

9

## 要 約

1  
2  
3 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  
4 抄録承認申請時資料、JECFA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

5 評価に供した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、  
6 馬、ポニー、ロバ、牛及びヒト)、残留 (牛、羊及び山羊)、急性毒性 (マウス、ラット、  
7 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  
8 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  
9 る。

10 [以降は審議後に記載。]  
11  
12

## 1 I. 評価対象動物用医薬品の概要

## 2 1. 用途

3 内部寄生虫駆除剤

4

## 5 2. 有効成分の一般名

6 和名：トリクラベンダゾール

7 英名：Triclabendazole

8

## 9 3. 化学名

10 IUPAC

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

12 (参照 2～5)

13 CAS (No. 68786-66-3)

14 英名：5-Chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-2-methylthio-1*H*benzimidazole15 ~~6-Chloro-5-(2,3-dichlorophenoxy)-2-methylthio-1*H*benzimidazole~~

16 (参照 6)

17 (参照 2 (p3) : FNP41/5) (参照 3 (p27) : FNP2) (参照 4 (p45) : FNP6) (参照 5 (p91) : FNP12) (参照 6 (p107) : Merck)

18

## 19 4. 分子式

20  $C_{14}H_9Cl_3N_2OS$  (参照 6) (参照 6 (p107) : The Merck Index)

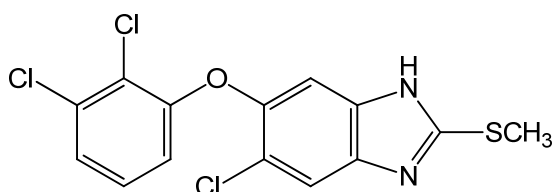
21

## 22 5. 分子量

23 359.66 (参照 6) (参照 6 (p107) : The Merck Index)

24

## 25 6. 構造式



(参照 6) (参照 6 (p107) : The Merck Index)

26

## 27 7. 使用目的及び使用状況

28 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  
 29 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  
 30 示すと考えられている。(参照 7) (参照 7 (p116) : 豪州資料 1. Introduction 1.1 Background to the  
 31 application) 肝蛭 (*Fasciola hepatica*) ~~←及び~~ 巨大肝蛭 (*F. gigantica*) 以外に巨大肝吸  
 32 虫 (*Fascioloides magna*) や肺吸虫属 (*Paragonimus*) に対しても有効であり、線虫に  
 33 対しては活性が示さない。(参照 2) (参照 2 (p4) : FNP41/5)

34 海外では、牛 (搾乳牛を除く)、~~バイソン~~バッファロー (Buffalo)、羊及び山羊に使用  
 35 されている。推奨用量は牛及び~~バイソン~~バッファロー (~~Buffalo~~) では 12 mg/kg 体重 (経

口) 又は 30 mg/kg 体重 (ポアオン) で、羊及び山羊では 10 mg/kg 体重 (経口) を投与する。(参照 2、3) (参照 2(p4) : FNP41/5) (参照 3(p28) : FNP2)

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。(参照 8) (参照 8(p195) : 動物用医薬品データベース)

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定残留基準値<sup>1</sup>が設定されている。(参照 1) (参照 1(p1) : 厚生労働省告示)

## 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 評価書等をもとに、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等を別紙 1 及び 2 に示した。

### 1. 薬物動態 (吸収・分布・代謝・排泄)

#### (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 <sup>14</sup>C 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 及び 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能は、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又は静脈内投与群では、投与後 48 時間までに投与量の 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。投与量に関わらず、経口投与時の血漿中放射活性の最高濃度 (C<sub>max</sub>) 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) (参照 3(p28) : FNP2, Study DM23/1991, 1996) (参照 4(p57-59) : FNP6, Schütz et al, 1991)

表 1 ラットにおける <sup>14</sup>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放射活性の AUC<sub>0-∞</sub><sup>168</sup> (µg<sup>h</sup>/mL) (投与量で補正した値)

(参照 4(p59) : FNP6, Table8)

投与量 (mg/kg 体重)	投与方法	対象	AUC <sub>0-∞</sub> (µg <sup>h</sup> /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

<sup>1</sup> 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)

## ② 静脈内及び経口投与（分布・排泄）

ラットに<sup>14</sup>C 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、血漿を除くすべての組織で残留の著しい蓄積 (significant accumulation)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）（参照 4 (p53-54)：FNP6）

## ③ 経口投与（分布・排泄）

a. ラット（雌雄各 1 匹/群）に~~[benzimidazole ring-2-<sup>14</sup>C]~~標識<sup>2</sup>トリクラベンダゾールを経口投与（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 時間までの尿中、及び糞及び呼気中の放射活性排泄率を表 2 に示した。投与後 48 時間までに投与量の 90 %前後が糞中に、5 %前後が尿中に排泄された。呼気 (<sup>14</sup>CO<sub>2</sub>) 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。

糞中の主な要代謝物は、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 %）及び未変化体（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 日後の組織中残留物濃度は、心臓、脳及び血液で最も高かった。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）（参照 4 (p47-49)：FNP6、Muecke, 1981）（参照 9 (p225-226)：薬事資料）

<sup>2</sup> 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 <sup>14</sup>C 標識したもの。



表 2 ラットにおける  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾールの経口投与後の  
尿中~~一~~及び糞及び呼気中の放射活性排泄率 (%)

(参照 9 (p226) : 薬事資料 表 X-1)

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

【石川さと子専門委員】『[benzimidazole ring-2- $^{14}\text{C}$ ] 標識』について：この後の記述と揃えて、「 $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾール」としたらいかがでしょうか。脚注があるので、2 位が標識されていることはわかると思います。他の  $^{14}\text{C}$  標識化合物と明確に区別する必要があるのであれば、[2- $^{14}\text{C}$ ] と書くか、7 ページと同様に脚注をつけられたらいかがでしょうか。

b. ラット (SD 系、6 匹/群) に  $^{14}\text{C}$  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 日間までの放射活性の回収排泄率を表 3 に示した。糞中からの平均回収排泄率は 96 % で、尿中からの平均回収排泄率は 8 % であった。呼気中からは 0.01 % 未満であった。放射活性の主な排泄が糞中であることから、ラットにおいて胆汁中排泄が主な排泄経路と考えられた。(参照 3)

組織中 (肝臓、腎臓及び筋肉) の放射活性の分布は、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、すべてを特定することは出来なかった。(参照 3、4) (参照 3 (p28-29) : FNP2、Study 1969/024、2004) (参照 4 (p51-52) : FNP、Hardwick、2004a)

表 3 ラットにおける  $^{14}\text{C}$  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 (%) (参照 4 (p52) : FNP-6、Table 3)

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

1

## 2 ④ 経口投与（排泄）

3 ラット（雄雌各 1 匹）に <sup>14</sup>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  
4 体重、雌：25 mg/kg 体重）し、投与後 72 時間までの尿中及び糞中への放射活性の排泄  
5 が調べられた。

6 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)  
7 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、  
8 総投与量のそれぞれ 90.0 %及び 87.6 %に相当でし、放射活性の約 50～72 %は抽出可能  
9 であった。

10 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  
11 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。

12 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  
13 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  
14 た。推定された代謝経路を図 1 に示した。（参照 2～3、4）（参照 2 (p5)：FNP41/5、Hamböck, 1983）  
15 （参照 3 (p29)：FNP2）（参照 4 (p49-51)：FNP6、Hamböck, 1983）

16

17 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  
18 糞中代謝物の割合 (%)（参照 4 (p51)：FNP6、Table 2）

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
4OH-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

19

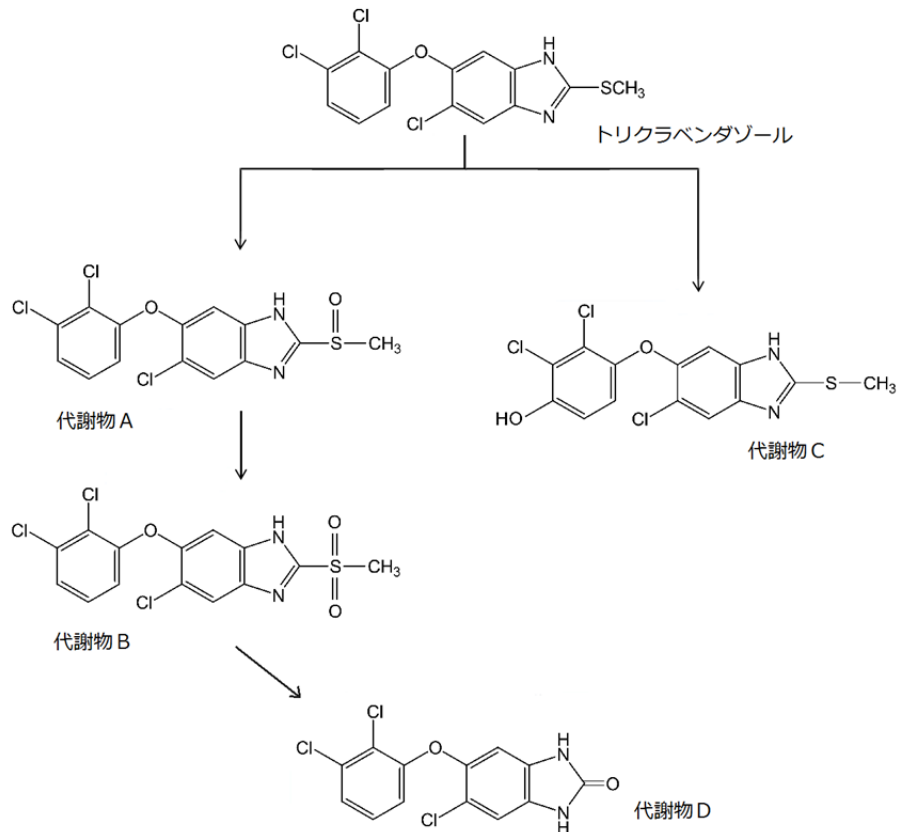


図 1 推定された代謝経路 (参照 3 を一部改編) (参照 3(p29): FNP2 figure 1)

### ⑤ 経口投与（胆管挿管、排泄）

胆管を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) (参照 10(p309): FAS31、Muecke, 1981; Hambock, 1983)

### (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 <sup>14</sup>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）投与し、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であった。未同定代謝物は、投与 24~48 時間後の間に見られた。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) (参照 2(p.6): FNP41-5) (参照 10(p309): FAS31、Wiegand et al, 1991a, b)

## 1 (3) 薬物動態試験 (イヌ)

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

5 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  
6 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  
7 重の投与では投与 8 時間後、40 mg/kg 体重の投与では投与 24 時間後に  $C_{\max}$  に到達し、  
8 その濃度は 2、3 日続いた。

9 血液<sub>中</sub>及び血漿中<sub>の</sub>総放射活性<sub>残留物</sub>の  $\text{AUC}_{0-168}$  の結果を表 5 に示した。血漿中総放  
10 射活性に対する血液<sub>中</sub>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  
11 静脈内投与群で約 0.59 であった。

12 投与後 168 時間<sub>における</sub>の排泄率を表 6 に示した。経口又は静脈内投与 (0.5 mg/kg  
13 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 %  
14 しか排泄されなかった。(参照 3、4、10) (参照 3(p30) : FNP2、Study DM23/1991、1996) (参照  
15 4(p54、57-59) : FNP-6、Schütz, 1991) (参照 10(p309-310) : FAS3、Schutz, 1991)

16 血漿中<sub>の</sub>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。  
17 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  
18 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  
19 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  
20 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  
21 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) (参照 4(p57-59) : FNP-6、  
22 Schütz et al, 1991) (参照 10((p309-310) : FAS31、Schutz, 1991)

23  
24 表 5 イヌにおける  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾールの経口及び静脈内投与後の  
25 血液<sub>中</sub>及び血漿中<sub>の</sub>総放射活性<sub>残留物</sub>の  $\text{AUC}_{0-168}$  ( $\mu\text{mol} \cdot \text{h}/(\text{L}$  又は  $\text{mg}/\text{kg}$ )  
26 (投与量で補正をした値) (参照 4(p59) : FNP-6、Table 8)

用量 (mg/kg 体重)	経路	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

27

28

1 表 6 尿中及び糞中の総放射活性排泄率 (%) (参照 4 (p54) : FNP6, Table 5)

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

2

## 3 (4) 薬物動態試験 (豚)

4 豚にトリクラベンダゾールを経口投与 (10 及び 30 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が  
5 実施された。6 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  
7 の代謝は速やかに最高濃度到達時間 ( $T_{max}$ ) は投与 8 時間後、代謝物 B の  $T_{max}$  は投与  
8 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  
9 全体的な代謝は反芻すう動物より 3 倍速かった。(参照 2) (参照 2 (p7) : FNP41/5, Galtier and  
10 Alvinerie, undated)

11

## 12 (5) 薬物動態試験 (羊及び山羊)

13 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  
14 ンダゾール (羊 : 10 mg/kg 体重、山羊 : 12 mg/kg 体重) の~~ゲゼラチンカプセル~~を経口  
15 投与 (~~経路不明~~) し、薬物動態試験が実施された。16 吸収及び分布は 3 相性を示した。第 1 相は投与直後~48 時間後までであった。第 2  
17 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  
18 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  
19 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  
20 1 であった。(参照 2) (参照 2 (p6-7) : FNP41/5, Hamböck, 1982; Strong et al, 1983; Bull, 1985; Kinabo  
21 & Bogan, 1988)

22

23 [事務局より]

24 ① 上記の試験については投与経路が原文 (参照 2 (p6-7) : FNP41/5) に明確には記載されておりませ  
25 んの試験について評価書に記載するべきかどうかご検討をお願いいたします。26 【天間専門委員】 Kinabo and Bogan, 1988 の論文では経口投与と記載されておりますが、他の論文  
27 (Hamböck, 1982; Strong et al., 1983; Bull, 1985) でのチェックはできませんでした。しかし、  
28 「gelatin capsule を投与した」ということですので、この記載から「経口投与」を予測することは  
29 できませんでしょうか。また、その予測を裏付けるように、本評価書案、13 ページ、5 行目 (Hamböck  
30 and Strittmater, 1982 の論文を引用して) に、「カプセルを経口投与した」と記載されております。  
31 FNP6 より、このカプセルは gelatine capsule のようです。32 それでも明確ではないということであれば、上記修正しましたように、「12 mg/kg 体重」と「を投  
33 与し」の間に「のゲラチンカプセル」を挿入した文章でいかがでしょうか。

1 【山崎専門委員】原文は改段されていますが、中身は前段落とつながっております。これは前段落の経  
2 口投与と考えられます。そのままご記載下さい。

3 【頭金専門委員】投与経路が不明であれば、吸収に関する記述は意味をなさないと思います。

4 上段は羊と泌乳山羊に標識体を 10 mg/kg 体重/日で、下段の試験は標識体を 10 mg/kg 体重/日に加  
5 えて非標識体 10 及び 12 mg/kg 体重/日も投与しています。また、下段の実験は上段には記載されて  
6 いない複数の文献を引用しています。おそらく山崎先生のコメントのようにこれらを一連の実験とし  
7 て考えてゼラチンカプセルの経口投与である可能性が高いと思いますが、正確には各引用文献を調べ  
8 る必要があると思います。

9

10 ② 総放射活性濃度について：原文（参照 2(p6-7)：FNP41/5)の「The total <sup>14</sup>C-triclabendazole level」を  
11 「総放射活性」としております。ご確認をお願いいたします。

12 【頭金専門委員】総放射活性でよいと思います。

13 【山崎専門委員】結構です。

14

## 15 (6) 薬物動態試験（羊）

### 16 ① 静脈内及び経口投与（生物学的利用能）

17 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  
18 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  
19 生物学的利用能が調べられた。

20 経口投与時の相対的生物学的利用能（静脈内投与後に対する生物学的利用能）は 90 %  
21 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  
22 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能は経口及び静脈  
23 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  
24 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。

25 （参照 2）（参照 2(p16)：FNP41/5、Strong et al, 1982a, 1982b, 1983）

26

### 27 ② 経口投与（分布・排泄）

28 a. 羊（テクセル交配雑種、雄雌各 1 頭、投与時体重：雄 33 kg、雌 27 kg）に <sup>14</sup>C 標識ト  
29 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。

30 血漿中の放射活性は投与 8 時間後で最も高く（19.59 mg eq/kg）、投与 48 時間後では  
31 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  
32 との結合率は 99 %であった。

33 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。投与 28 日後の組織中放  
34 射活性分布は、筋肉で最も高く、続いて次いで肝臓、腎臓の順であった。脂肪中では低  
35 かった。

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

37 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  
38 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  
39 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  
40 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) (参照 3 (p32) : FNP2、Study 380/215-1011, 1994; Study 017AM03, 1995; Study 380/214-1011, Study 017AM02, 1995; Study 1969/023, 2004) (参照 4 (p65-66) : FNP6、Ferguson, 1994b; Thanei, 1995b)

表 7 羊における  $^{14}\text{C}$  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) (参照 4 (p65) : FNP6)

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  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾールを ダゼラチン 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 日後における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、腎臓及び脊髄の順であった。

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) (参照 4 (p64-65) : FNP6、Hamböck & Strittmatter, 1982) (参照 5 (p95-97) : FNP12、Hamböck & Strittmatter, 1981, 1982; Hamböck, 1982, 1983)

表 8 羊における  $^{14}\text{C}$  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) (参照 4 (p64) : FNP6、Table 12) (参照 5 (p97) : FNP12、Table 7.5)

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
筋肉 (殿筋)	0.58	眼球	0.29
筋肉 (大腿筋)	0.58	卵巣	0.14
筋肉 (腰筋)	0.53	副腎	1.07
腎周囲脂肪	0.09	甲状腺	1.67

皮下脂肪	0.08	脾臓	0.41
		胸腺	0.11

LOQ: 血液 0.006 ppm、組織 0.008~0.023 ppm

表 9 羊における  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾールの経口投与後の  
糞中の代謝物の割合 (%) (参照 4 (p51): FNP6、Table2)

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 <u>及び少量未同定物質</u>	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血漿及び胆汁中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、主に硫酸エステルとして (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) (参照 4 (p66): FNP6, Hennessy et al., 1987)

### 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ーが調べられた。

結果を表 10 に示した。観察期間は終末半減期  $T_{1/2}$  を確実に推定するためにはあまりにも短かった。トリクラベンダゾールは何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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。(参照 5) (参照 5 (p98, 100): FNP12, Sanyal, 1994)

表 10 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ー (参照 5 (p100): FNP12、Table7.6)

対象	$C_{\max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{\max}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (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 ~~静脈内投与（代謝酵素）~~について

羊の肝臓において、けるトリクラベンダゾールの代謝には、代謝物 A の生成ではフラボ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 と及びピチシトクロム P450 がともに寄与していることが示唆された。（参照 5）（参照 5 (p95-96) : FNP12, Virkel, 2006）

## (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、~~[benzimidazole ring-2-<sup>14</sup>C]~~ 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<sub>max</sub>（13.7 mg/kg）に達した。乳汁中放射活性の C<sub>max</sub> は、投与 8~24 時間後にみられ、1.8 mg/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くかつた。

尿中、糞中及び乳汁中の放射活性の回収排泄率はそれぞれ、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）（参照 4 (p49-51) : FNP6, Hamböck, 1983; Hamböck & Strittmatter, 1981）（参照 5 (p95-97) : FNP12 Hamböck & Strittmatter, 1981, 1982; Hamböck, 1982, 1983）

表 11 泌乳山羊における <sup>14</sup>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）（参照 5 (p97) : FNP12, Table 7.5）（参照 4 (p66-67) : FNP6）

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  $^{14}\text{C}$  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 (%) (参照 4 (p51): FNP6, Table 2)

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 <u>及び少量未同定物質</u>	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ーが調べられた。

結果を表 13 に示した。~~観察期間は終末半減期  $T_{1/2}$  を確実に推定するためにはあまりにも短かった。~~トリクラベンダゾールは何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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ )。 (参照 5 (p98, 100): FNP12, Sanyal, 1994) (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ー (参照 5 (p100): FNP12, Table 7.6)

対象	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{\text{max}}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (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ーへの影響が調べられた。

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ーに影響した。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能が認められた。 (参照 5) (参照 5 (p98, 100): FNP12, Gokbulut, 2007; Gokbulut, 2010)

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ー (参照 5 (p100): FNP12, Table 7.6)

対象	投与動物	$C_{\text{max}}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{\text{max}}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (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 15～18kg、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、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメーターが調べられた。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）（参照 5 (p98, 100) : FNP12, Gokbulut, 2007）

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ー（参照 5 (p100) : FNP12, Table 7.6）

対象	投与動物	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (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、代謝物 A 及び代謝物 B の薬物動態パラメーターが調べられた。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  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ）。（参照 5）（参照 5 (p98, 100) : FNP12, Kinabo & Bogan, 1988）

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ー（参照 5 (p100) : FNP12, Table 7.6）

対象	投与動物	$C_{max}$ ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	$T_{max}$ (h)	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ )	$T_{1/2}$ (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、同じ投与量で投与した山羊、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) (参照 2(p7-8): FNP41/5, Kinabo & Bogan 1987; Formica 1987; Kinabo & Bogan 1987; Tournayre 1986)

## (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 (24mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血中のトリクラベンダゾール及び、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) (参照 9(p227-228): 薬事資料)

表 17 子牛におけるトリクラベンダゾールの胃内投与後<sup>①</sup>トリクラベンダゾール及び代謝物の平均血中濃度 (µg/g) (参照 9(p228): 薬事資料 表 X-2)

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
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

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 (24mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

投与 24 時間後の各組織中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) (参照 9(p229-230): 薬事資料)

1 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  
 2 及び代謝物の平均組織中濃度 (µg/g) (参照 9 (p230) : 薬事資料 表 X-3)

化合物	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

3 LOD : 検出限界 (0.05 µg/g)

n=3

4  
 5 ② 経口投与 (分布・排泄)

6 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  
 7 96 kg、雄 1 頭) に <sup>14</sup>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)  
 8 し、薬物動態試験が実施された。

9 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。  
 10 投与量の 4 % が投与後 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  
 11 いなかったとみなされた。血漿中タンパク質との結合は 99 % 超であった。

12 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、  
 13 皮下脂肪、血漿及び赤血球中の放射活性が測定された。放射活性はすべての組織中で認  
 14 められ、放射活性濃度は肝臓で最も高く、次いで筋肉及び腎臓で高く、脂肪で最も低か  
 15 った。

16 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  
 17 出されたが特定できなかった。硫酸塩及び ~~グルクロニド~~ ~~グルクロン酸~~ 抱合体は尿中では  
 18 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  
 19 ール、代謝物 A、代謝物 B、代謝物 C ~~(2,3-dichloro-4-(6-chloro-2-methylsulfanyl-3H~~  
 20 ~~benzoimidazol-5-yloxy)-phenol)~~ 及び代謝物 C のスルホン体 (以下「代謝物 E」という。)

21 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) (参照 3 (p31) :  
 22 FNP2、Study 380/214-1011, 1994; Study 017AM02, 1995) (参照 4 (p60) : FNP6、Ferguson, 1994a; Thanei, 1995a)

23  
 24 [事務局より]

25 「代謝物 C」について : 原文 (参照 4 (p60) : FNP-6、Thanei, 1995a) では黄色網掛け部分のように化学名で記  
 26 載されておりますが、他の試験と同様に「代謝物 C」と記載しております。ご確認をお願いいたします。

27 【頭金先生】確認しました。

28 【石川さと子先生】確認しました。化学名は不要です。

29  
 30 b. 子牛 (ホルスタイン種、9 週齢、体重 91 kg、雄 1 頭) に <sup>14</sup>C 標識トリクラベンダゾ  
 31 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。

32 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。投与 28 日後の組織中  
 33 放射活性は肝臓で最も高く、次いで筋肉、腎臓、脂肪の順であった。血中及び血漿中の  
 34 放射活性の全身量は組織中よりも一貫して低かった。

35 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

1 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、  
 2 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  
 3 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  
 4 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  
 5 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。

6 投与後 10 日間に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  
 7 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  
 8 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、  
 9 少量の代謝物 A ~~(5-chloro-6-(2,3-dichloro-phenoxy)-2-methanesulfinyl-1H-~~  
 10 ~~benzimidazole)~~、代謝物 D ~~(5-chloro-6-(2,3-dichloro-phenoxy)-1,3-dihydro-~~  
 11 ~~benzimidazole-2-one)~~、代謝物 E ~~(2,3-dichloro-4-(6-chloro-2-methanesulfonyl-3H-~~  
 12 ~~benzimidazol-5-yloxy)-phenol)~~、代謝物 C ~~(2,3-dichloro-4-(6-chloro-2-methylsulfonyl-~~  
 13 ~~3H-benzimidazole-5-yloxy)-phenol)~~ 及び代謝物 C のスルホキシド体 (以下「代謝物 F」  
 14 という。) ~~(2,3-dichloro-4-(6-chloro-2-methanesulfinyl-3H-benzimidazole-5-yloxy)-~~  
 15 ~~phenol)~~ が含まれていた。(参照 3、4) (参照 3 (p31) : FNP2、Study 1969/023, 2004) (参照 4 (p60-61) :  
 16 FNP6、Needham, 2004b)

17  
 18 表 19 子牛における <sup>14</sup>C 標識トリクラベンダゾールの単回経口投与 28 日後の  
 19 組織中放射活性分布濃度 (参照 4 (p60) : FNP6、Table 10)

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		

20 ( ) 内は各総放射活性に対する割合

21 [事務局より]

22 代謝物の名称について : 原文 (参照 3 (p31) : FNP-2、Study 1969/023, 2004) では黄色網掛け部分のように化  
 23 学名で記載されておりますが、他の試験と同様にそれぞれ該当すると考えられる代謝物の名称で記載しており  
 24 ます。ご確認をお願いいたします。

25 【頭金先生】確認しました。

26 【石川さと子先生】確認しました。代謝物の名称でよいと思います。

27 代謝物 E よりも C の方が記述が後なのは、量的な順序ですか？それとも、F との関連からでしょうか。

28 ⇒[事務局より]

29 量的なデータが確認できないため、JECFA が量的な順番として記載しているかどうかは不明です。そのため、  
 30 記載の順番については、参照 3 (p31) : FNP2 にあるとおりとしております。

## 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~~ % ~~w/v~~ 懸濁液として）を経口投与（12 mg/kg 体重）し、~~血漿中の~~代謝物 A 及び代謝物 B の~~血漿中~~濃度を HPLC を用いて測定した。

代謝物 A は投与 24 時間後、代謝物 B は投与 72 時間後~~で~~にそれぞれ  $C_{\max}$  に達した。（参照 4）（参照 4(p61)：FNP6、Bull et al, 1986a）

## 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交配、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~~ % ~~w/v~~ 懸濁液として）をボーラス又は経口投与（いずれも 12 mg/kg 体重）し、~~血漿中の~~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能は同様であった。（参照 4）（参照 4 (p61-62)：FNP6、Bull et al, 1990）

## 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~~ % ~~w/v~~ 懸濁液として）し、~~血漿中の~~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を~~ 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 2/3 例において 0.1 mg/L 未満となった。代謝物 A は投与約 4 時間後に  $C_{\max}$ （30.1 mg/L）に達し、~~終末相消失半減期  $T_{1/2}$~~  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、~~終末相消失半減期  $T_{1/2}$~~  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）（参照 3(p31)：FNP2、Study 86/12/1099, 1986; FAO, 1993）（参照 4(p62)：FNP6、Bull et al, 1986b）

## (10) 薬物動態試験（ヒト）

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、~~血漿中の~~トリクラベンダゾール及び代謝物の~~血漿中~~濃度を 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~~い~~かったが、代謝物 A の濃度が高く、次いで及び代謝物 B が検出された。の濃度はそれぞれ高及び中程度であった。トリクラベンダゾールは投与 8 時間後には~~は~~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）（参照 10(p310)：FAS31 (2.1.1.4. Human) Polteraet al, 1989; JECFA 1996)

## 1 (1 1) 結合型残留物の生物学的利用性

2 ① 牛組織由来  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾール (ラット)

3 ラット (雄) に  $^{14}\text{C}$  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  
4 し、薬物動態試験が実施された。また、牛に  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾールを単回経口  
5 投与 (12 mg/kg 体重) して、投与後 28 日後の各組織を由来とする  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベ  
6 ンダゾールをラットに混餌投与し、生物学的利用能が調べられた。試験デザインを表 20  
7 に示した。

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

11 牛組織由来  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾール残留物の生物学的利用能は  $^{14}\text{C}$  標識トリク  
12 ラベンダゾールの経口及び混餌投与時より低かった (表 21)。

13  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾールの強制経口投与时における絶対的生物学的利用能は約  
14 70 % であった。牛組織由来  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾール残留物の強制経口投与では、  
15 絶対的生物学的利用能は肝臓において 9.4% であり、他の組織よりも高かった。~~牛肝臓~~  
16 ~~由来  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾール残留物の~~が、生物学的利用能はトリクラベンダゾ  
17 ール強制経口投与时と比較しての 13 % であった。AUC に基づく生物学的利用能の算出か  
18 ら最終採血時点である 120 及び 168 時間後において、最終排泄はまだ完了していないこ  
19 とが示された。(参照 2、3) (参照 3: FNP2、Study 1969/026、2004) (参照 4: FNP6、Needham、2004a)

21 表 20 ラットを用いた薬物動態の試験デザイン (参照 4 (p54): FNP6、Table 6)

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	$^{14}\text{C}$ 標識トリクラベンダゾール	0.25±0.001
B	混餌	6	$^{14}\text{C}$ 標識トリクラベンダゾール	0.24±0.034
C		5	牛筋肉由来 $^{14}\text{C}$ 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 $^{14}\text{C}$ 標識トリクラベンダゾール 残留物*	0.0015

22 \*: 牛に  $^{14}\text{C}$  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 日後の組織より調整  
23 したもの

25 表 21 生物学的利用能及び半減期 (参照 4 (p56): FNP6、Table 7)

群	生物学的利用能	平均最終半減期 (h)
A*	0.694	197.4
B**	0.913	289.4
C**	0.086	203.7
D**	0.094	164.9

26 \*: 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。

27 \*\*: 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 <sup>14</sup>C 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 <sup>14</sup>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 日後に肝臓、筋肉及び腎臓を採取し、採取した組織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、生物学的利用能 (尿、胆汁、組織及び体中の放射活性の百分率の合計) が調べられた。

結果を表 22 に示した。血漿中の AUC に基づく生物学的利用能は、ラットを用いた結晶型残留物の生物学的利用能を調べた試験 [II. 1. (11) ①] の結果と同様に、組織 (肝臓、筋肉及び腎臓) 由来トリクラベンダゾール残留物の生物学的利用能は、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 時間までにほぼ完全に主に糞中に排泄された。投与 48 時間後の組織中の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) (参照 3 (p30): FNP2, Study 017AM04) (参照 4 (p70-72): FNP6, Hassler, 1995)

表 22 ラットにおける牛及び羊組織\*由来 <sup>14</sup>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回収排泄率及び生物学的利用能 (%) (参照 4 (p71): FNP6, Table 18)

試料	牛			羊		
	肝臓**	腎臓***	筋肉**	肝臓***	腎臓***	筋肉**
<del>-(動物数(匹))</del>	<del>-(5)</del>	<del>-(4)</del>	<del>-(5)</del>	<del>-(4)</del>	<del>-(6)</del>	<del>-(3)</del>
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
生物学的利用能	8.8	13.7	3.7	8.2	7.0	5.5

\* : 牛及び羊に <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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、生物学的利用能 (尿、胆汁、組織及び屠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。

糞、尿及び胆汁中の放射活性回収排泄率の結果を表 23 に示した。放射活性の平均回収排泄率は投与量の 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) (参照 3 (p30): FNP2, Study 1969/025, 2004) (参照 4 (p71-72): FNP6, Hardwick, 2004b)

表 23 ラットにおける牛組織\*由来  $^{14}\text{C}$  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回収排泄率\*\* (参照 4 (p71) : FNP6、Table 19) 及び生物学的利用能 (%)  
(参照 3 (p30) : FNP2、Study 1969/025, 2004)

試料	投与組織		
	肝臓	腎臓	筋肉
<del>-(動物数( 匹))</del>	<del>-(6)</del>	<del>-(3)</del>	<del>-(6)</del>
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
平均回収率	116.7±6.8	90.6±1.7	91.4±17.3
生物学的利用能	20	3.3	18

\* : 牛に  $^{14}\text{C}$  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 日にと殺)、ヘレフォード種 : 体重 160 kg (投与 42 日にと殺)、雌各 1 頭) に  $^{14}\text{C}$  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 日後の組織中の総放射活性残留物を燃焼法を用いて測定した。

各組織中総放射活性残留濃度を表 24 に示した。投与 28 日後の組織中放射活性総残留濃度は肝臓で最も高かった。脂肪では放射活性は投与 42 日後で 0.01 mg/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) (参照 2 (p11) : FNP41/5、Downs et al, 1991) (参照 3 (p33) : FNP2、Study 400-05A, 1992) (参照 4 (p59) ; (p59-60) : FNP6、Krautter, 1992; Downs et al, 1991)

表 24 牛における  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾールの経口投与後の組織中の総放射活性残留濃度 (mg eq/kg) (参照 4 (p59) : FNP6、Table 9)

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<sup>3</sup>

a. 子牛 (雄 1 頭) に <sup>14</sup>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及び総残留物を測定した。

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) (参照 3 (p33): FNP2、Study 1969/023, 2004)

b. 子牛 (2 頭) に <sup>14</sup>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及び総放射活性を測定した。

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物濃度の 13 %、21 % 及び 31 % を占めた。回収率による補正後は、それぞれ総残留物濃度の 19 % (肝臓)、24 % (腎臓) 及び 42 % (筋肉) であった。(参照 3) (参照 3 (p33): FNP2、Study 132/94, 1995)

## 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。

指標残留物の各組織中総放射活性濃度を表 25 に示した。投与 1 日後の組織中指標残留物は肝臓で最も高かった。脂肪では投与 14 日後に指標残留は 0.03 mg/kg 未満となった。(参照 2) (参照 2 (p14-15): FNP41/5、Giannone & Formica 1983c)

表 25 牛におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の組織指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg) (参照 2 (p15): FNP41/5、Table 8)

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			

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。

各組織中指標残留物の各組織中濃度を表 26 に示した。組織中指標残留物は投与 2 日

<sup>3</sup> 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。

1 後の肝臓で最も高かった。脂肪では投与 28 日後に指標残留は 0.05 又は 0.06 mg/kg 未  
2 満となった。(参照 2) (参照 2(p15): FNP41/5、Formica 1984)

3  
4 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組織中指標  
5 残留物の組織中濃度 (mg eq/kg) (参照 2(p15): FNP41/5、Table 9)

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

6  
7 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  
8 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、  
9 42 及び 56 日後の組織中の指標残留物を HPLC を用いて測定した。

10 各組織中指標残留物の各組織中濃度を表 27 に示した。組織中指標残留物は肝臓で最  
11 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  
12 物は定量限界 (50 µg/kg) 未満となった。(参照 4) (参照 4(p67): FNP6、Adams, 2004a)

13  
14 表 27 牛におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の組織中指標残留物の  
15 組織中濃度 (µg eq /kg) (参照 4(p67): FNP6、Table 13)

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)

16 \* : 回収率補正あり

17 LOQ : 定量限界 (0.05 mg/kg) NA : 測定せず

18  
19

## 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 及び 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残留組織中濃度を表 28 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（50 ppm）未満であった。組織中残留では、肝臓で最も高く、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、全すべ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、組織中残留濃度では、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残留濃度は、その後減少し、血清中では投与 14 日後、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、血清及び全すべ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）（参照 9 (p232-236)：薬事資料、臓器・組織中残留試験-(I)）

表 28 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残留濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）

（参照 9 (p235-236)：薬事資料、表 XII-3、4）

投与量 (mg/kg 体重)	組織	分析対象	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	—	—

1 LOD : 検出限界  $\rightarrow$  (0.05  $\mu\text{g/g}$ )      — : 分析せず

2

3 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  
4 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  
5 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。

6 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残留濃度を表 29 に示した。  
7 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。  
8 組織中残留では、肝臓で最も高く、次いで脂肪、腎臓、小腸、筋肉の順であった。  
9 投与 7 日後には、全すべての組織中で検出限界未満となった。

10 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、  
11 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。

12 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、  
13 脂肪の順に高かった。投与 21 日後には血清及び全すべての組織中で検出限界未満とな  
14 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  
15 した。(参照 9) (参照 9 (p237-238) : 薬事資料、臓器・組織中残留試験-(II))

1  
2 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  
3 及び代謝物の平均血中及び組織中残留濃度 (µg/g) (参照 9(p238): 薬事資料、表 XII-5)

組織	分析対象	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	—	—

4 **LOD**: 検出限界 (0.05 µg/g) — : 分析せず

5  
6 (2) 残留試験 (牛、乳汁)

7 ① 泌乳牛 (トリクラベンダゾール及び代謝物)

8 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)  
9 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。

10 乳汁中残留濃度は投与 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  
11 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)  
12 となった。(参照 7) (参照 7(p126): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- ¥ Reference 1)

13  
14 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 (12mg/kg  
15 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。

16 乳汁中トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中残留濃度を表 30 に示した。残留パ  
17 ターンは泌乳牛を用いた残留試験 [II. 2. (2) ① b.] と同様であった。トリクラベンダ  
18 ザール及び代謝物 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。  
19 主要な代謝物は代謝物 B であった。(参照 7) (参照 7(p127-128): 豪州資料 (20 June 2001)

1 Evaluation Report- Reference 3)

2  
3 表 30 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乳汁中  
4 トリクラベンダゾール及び代謝物の平均残留乳汁中濃度 (mg/kg)  
5 (参照 7(p127-128): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- Table 2)

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	1.08	1.31	1.28	0.65	0.44	0.24	0.17	0.14	0.12

6  
7 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)  
8 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その代謝  
9 物を測定した。

10 乳汁中トリクラベンダゾール及び代謝物の残留乳汁中濃度を表 31 に示した。トリク  
11 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) 未滿となった。代謝物 A  
12 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滿となった。(参照 9) (参  
13 照 9(p239), (p277-286): 薬事資料、II. 乳汁中残留試験) (参照 7(p128-129): 豪州資料 (20 June 2001)  
14 Evaluation Report- Reference 4)

15  
16 表 31 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乳汁中  
17 トリクラベンダゾール及び代謝物の平均残留乳汁中濃度 (µg/g)

18 (参照 9(p239): 薬事資料、表 XII-6)

分析対象	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	0.91	0.68	0.25	0.10	LOD	LOD

19 LOD: 検出限界 (0.05 µg/g)

20  
21 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  
22 mg/kg 体重) し、投与 6 時間後、1、3、7、10 及び 14 日後の乳汁中のトリクラベンダ  
23 ザール及び代謝物を測定した。

24 結果トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 32 に示す。平均残留乳汁中  
25 濃度はトリクラベンダゾールでは投与後 6 時間、代謝物 A では投与 1 日後及び代謝物



B では投与後 3 日で最も高かった。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) (参照 7(p127): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- Reference 2)

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乳汁中トリクラベンダゾール及び代謝物の平均残留乳汁中濃度 (mg/kg)  
(参照 7(p127): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- Table 1)

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	0.365	0.972	1.415	0.106	0.038	0.041

## 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を HPLC を用いて測定した。

分娩 20~25 日前投与群では、分娩 1 日後の乳汁中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 33)。(参照 7、9) (参照 7(p129): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- Reference) (参照 9(p240-241), (p287-296): 薬事資料、Ⅲ. 乾乳牛による乳汁中残留試験)

表 33 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乳汁中のトリクラベンダゾール及び代謝物の平均残留乳汁中濃度 (µg/g)

(参照 9(p241): 薬事資料、表 XII-7)

分析対象	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 µg/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。

血清中トリクラベンダゾール及び代謝物の残留血清中濃度を表 34 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 µg/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) (参照 9 (p242-243), (p297-307): 薬事資料、IV. 肝蛭感染牛による血清中残留試験)

表 34 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血清中トリクラベンダゾール及び代謝物の平均残留血清中濃度 (µg/g)  
(参照 9 (p243): 薬事資料、表 XII-9)

分析対象	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

LOD: 検出限界  $\pm$  (0.05 µg/g)

#### (4) 残留試験 (羊)

##### ① 放射活性

a. 羊 (1 頭) に  $^{14}\text{C}$  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 35 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) (参照 2 (p8-9): FNP41/5、Giannone & Formica, 1981b, 1983a)

表 35 羊における  $^{14}\text{C}$  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 (%) (参照 2 (p9): FNP41/5、Table 1)

組織	総放射活性残留濃度 (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  $^{14}\text{C}$  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放射活性を並びに及び投与 10 日後の組織中放射活性の総残留物を測定した。

血漿中の放射活性総残留濃度を表 36 に示した。一次排泄による半減期  $T_{1/2}$  は、投与

1 の48時間後から200時間後までは26時間、200時間後から240時間後（検体採取終  
2 了時）までは45時間であった。投与10日後の組織中残留物は羊を用いた残留試験 [II. 2.  
3 (4) ① a.] と同程度であった。（参照2）（参照2(p10)：FNP41/5、Hamböck & Strittmatter, 1982）

4  
5 表 36 羊における<sup>14</sup>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の  
6 放射活性総残留濃度 (ppm) （参照2(p10)：FNP41/5、Table 3）

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

7  
8 ② 放射活性及び指標残留物

9 羊（2頭）に<sup>14</sup>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  
10 与28日後の肝臓及び筋肉中の総残留物及び指標残留物及び総放射能標識残留物を測定  
11 した。

12 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物濃度の  
13 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物濃度  
14 の39%及び24%であった。（参照3）（参照3(p33)：FNP2、Study 132/94、1995）

15  
16 ③ 指標残留物

17 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及び15 mg/kg 体重）し、  
18 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。

19 組織中指標残留物の各組織中濃度を表37に示した。投与7日後の組織中指標残留物  
20 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  
21 与群の全例及び15 mg/kg 体重投与群の1例で指標残留物濃度は0.029 mg/kg 未満とな  
22 った。（参照2）（参照2(p11-12)：FNP41/5、Giannone & Formica, 1983a）

23  
24 表 37 羊におけるトリクラベンダゾールの単回経口投与後の組織中指標残留物  
25 の組織中濃度 (mg eq/kg) （参照2(p12)：FNP41/5、Table 5）

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		

b. 羊 (3 頭/群) 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。

組織中指標残留物の各組織中濃度を表 38 に示した。組織中指標残留物は投与 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/kg 未満となった。(参照 2) (参照 2(p12-13): FNP41/5, Giannone & Formica, 1983e)

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組織中指標残留物の組織中濃度 (mg eq/kg) (参照 2(p13): FNP41/5, Table 6)

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)

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を HPLC を用いて測定した。

組織中指標残留物の各組織中濃度を表 39 に示した。組織中指標残留物は投与 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 (0.05 mg/kg) 未満であった。肝臓及び腎層腎臓では投与 42 日後に定量限界未満となった。(参照 4) (参照 4(p69-70): FNP6)

表 39 羊におけるトリクラベンダゾールの経口投与後の組織中  
指標残留物の組織中濃度 (µg eq/kg) (参照 4 (p70): FNP6, Table 17)

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

LOQ: 定量限界 (0.05 mg/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を HPLC を用いて測定した。

乳汁中トリクラベンダゾール及び代謝物の残留乳汁中濃度を表 40 に示した。残留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) (参照 7 (p130): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report-Reference 5)

表 40 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乳汁中  
トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度 (mg/kg)

(参照 7 (p130): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- Table 6)

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 <sup>14</sup>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 41 に示す。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) (参照 2 (p8-9): FNP41/5, Giannone & Formica, 1981b, 1983a)

1 表 41 山羊における  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾール単回経口投与後の組織中  
 2 放射活性濃度 (mg/kg) 及び回収率 (%) (参照 2(p9): FNP41/5、Table 1)

組織	総放射活性 <u>残留</u> 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

3  
 4 (7) 残留試験 (山羊、乳汁)

5 ① 放射活性

6 泌乳山羊 (1 頭) に  $^{14}\text{C}$  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)  
 7 し、投与 240 時間までの血液中及び乳汁中の放射活性総残留物並びに投与 10 日後の組  
 8 織中放射活性総残留物を測定した。

9 血漿中及び乳汁中放射活性の総残留濃度を表 42 に示した。組織総残留物濃度は山羊  
 10 を用いた残留試験 [II. 2. (6)] と同程度であった。(参照 2) (参照 2(p8-9): FNP41/5、Hamböck  
 11 & Strittmatter, 1981)

12  
 13 表 42 泌乳山羊における  $^{14}\text{C}$  標識トリクラベンダゾールの単回経口投与後の  
 14 血漿中及び乳汁中の放射活性総残留濃度 (ppm\*) (参照 2(p9): FNP41/5、Table 2)

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

15 \*: トリクラベンダゾール当量として NA: 分析せず

16  
 17 ② トリクラベンダゾール及び代謝物

18 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  
 19 クラベンダゾール及び代謝物を測定した。

20 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  
 21 ンダゾールは投与後 96 時間の乳汁中に検出された。代謝物 A 及び代謝物 B はともに、  
 22 投与 24 時間後でそれぞれの乳汁中最高濃度 C<sub>max</sub>に達し、その後は減少した。(参照 2)  
 23 (参照 2(p11): FNP41/5、Giannone & Formica, 1981a)

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、投与後 14 日間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を HPLC を用いて測定した。

結果トリクラベンダゾール及び代謝物の乳汁中濃度を表 43 に示す。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) (参照 7(p131-132): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- Reference 6)

表 43 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乳汁中トリクラベンダゾール及び代謝物の平均残留乳汁中濃度 (mg/kg)

(参照 7(p132): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- Table 7)

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 及び豪州(豪州農畜産薬登録庁)オーストラリア農薬・動物用医薬品局 (APVMA) では残留マーカーを抽出後に指標残留物(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、11) (参照 4(p85): FNP 6、MAXIMUM RESIDUE LIMITS) (参照 7(p117): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- 1.4 Current Australian MRLs and residue definition) (参照 11(p327): EMEA(4)- Conclushions and recommendation)

### 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 44 及び 45 に示した。(参照 7、9、10、12) (参照 9(p215-219): 薬事資料) (参照 10(p314-315): FAS31) (参照 12(p330): EMEA (1)- 2v, 1996) (参照 7(p133): 豪州資料 (20 June 2001) Evaluation Report- 13. Residue Definition)

表 44 *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 (参照 10(p314-315): FAS31) (参照 9 (p215-219): 薬事資料)	<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 <u>1</u>

	<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 (参照 10(p314-315): FAS31)	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.025～0.5 µg/mL (–S9) 3.57～70 µg/mL (+S9)	陰性
DNA 修復試験 (参照 9(p215-219): 薬事資料 5)	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 (参照 10(p314-315): FAS31)	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

1) 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 45 *in vivo* 試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験 (参照 9 (p215-219): 薬事資料)	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 (参照 10(p314-315): FAS31) (参照 9(p215- 219): 薬事資料)	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。

【石川さと子専門委員】–S9 では、最高濃度で毒性？ (p217 の表によるとそう見えますが、本文中には記載されていません) +S9 では TA1535 のみ最高濃度で毒性発現が疑われます。変異原性は陰性ですが、このことを記載する必要はありますか？

#### 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 46 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、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、12)。(参照 9(p208): 薬事資料) (参照 10(p310-311): FAS31 (2. 2. 1), 1992) (参照 12(p329): EMEA (1)- 2ii, 1996)



1  
2表 46 トリクラベンダゾール及び代謝物の LD<sub>50</sub>

化合物	動物種	系統/週齢/動物数	投与経路	LD <sub>50</sub> (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 <sub>50</sub> >500 mg/m <sup>3</sup>	
		SD 系/5 週齢 雌雄計 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	Tif:RAIf 系/7~8 週齢/雌雄 5/群	経口	>5,000	
代謝物 B	ラット	Tif:RAIf 系/7~8 週齢/雌雄 5/群	経口	>5,000	

3

## 4 (2) 急性毒性試験 (羊及び牛)

5 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 又は 1,000  
6 mg/kg 体重) 試験では、それぞれの群で 1/20、6/20 及び 5/5 例の死亡が認められた。**剖**  
7 **検剖検**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  
8 ーのいくつかに用量相関的な影響がみられた。(参照 13) (参照 13(p332) : EMEA (3) - 10, 1997)

9

10 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  
11 mg/kg 体重) 試験では、すべ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。  
12 100 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 α<sub>2</sub>-グ  
13 ロブリンの変化が観察された。(参照 13) (参照 13(p332) : EMEA (3) - 10, 1997)

14

15 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  
16 欲不振、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  
17 素酵素<sup>4</sup>に軽度の変化がみられた。(参照 13) (参照 13(p332) : EMEA (3) - 10, 1997)

18

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

## 1 5. 亜急性毒性試験

## 2 (1) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

3 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  
4 (混餌濃度として 0、10、100 及び 1,000 ppm、それぞれ雄で 0、0.7、6.6 及び 68.5 mg/kg  
5 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  
6 施された。

7 全投与群で死亡例、明瞭な臨床症状は認められなかった。

8 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  
9 期間中に減少した。飲水量は 1,000 ppm 投与群の雄で投与 4 及び 11 週時に減少し、尿  
10 量は 12 週時で減少した。

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

13 眼科検査及び聴覚検査では、すべての群において変化はなかった。

14 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  
15 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)、  
16 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、  
17 雌でリンパ球が減少した。

18 血液生化学的变化としては、無機リンが 100 ppm 以上投与群の雌雄の 5 週時及び 100  
19 ppm 投与群の雌の 12 週時に低下した。アルカリフォホスホファターゼ (ALP) が 100  
20 ppm 投与群の雌の 12 週時に、1,000 ppm 投与群の雌雄で 5、12 週時に上昇した。コレ  
21 ステロール (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。  
22 総タンパク質及びアルブミン (Alb) は、1,000 ppm 投与群の雌で上昇した。

23 剖検では、100 ppm 以上投与群の雌雄に肝臓の退色、1,000 ppm 投与群の雌雄に  
24 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的  
25 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、12、13) (参  
26 照 9 (p210-212) : 薬事資料) (参照 10 (p311) : FAS31 (2. 2. 2. 1), 1992) (参照 12 (p329) : EMEA (1)-2iii, 1996)  
27 (参照 13 (p332) : EMEA (3)- 9, 1997)

28 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、血清中無機  
29 リンの低下、ALP の上昇、剖検所見剖検で肝臓の退色が認められたことから、NOAEL  
30 は 10 ppm (雄で 0.7 mg/kg 体重/日、雌で 0.8 mg/kg 体重/日に相当) と考えられた。

31

## 32 (2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、混餌投与)

33 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  
34 (混餌濃度として 0、10、100 及び 1,000 ppm、それぞれ雄で 0、0.35、3.45 及び 37.04  
35 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  
36 性試験が実施された。

37 全投与群で死亡例、明瞭な臨床症状は認められなかった。

38 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。

39 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  
40 時にみられたが、13 週時にはみられなかった。

1 眼科検査では、すべての群において変化はなかった。

2 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、  
3 網状赤血球は 9 週時にのみ減少した。

4 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  
5 清中アラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) 及び ~~Chol~~ 総コレステロール は 1,000  
6 ppm 投与群で上昇した。

7 尿検査項目には影響はみられなかった。

8 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  
9 に肝小葉中心性の 肝細胞内色素顆粒 沈着 (centrilobular hepatocellular pigment  
10 granules)、細胞質の好塩基球性増加化 (cytoplasmic basophilia)、グリコーゲンの枯渇  
11 及びマクロファージ 集簇 巣がみられた。また 生殖器系では 卵巣及び精巣重量 の 低下し  
12 ており、未成熟がみられ、雌は発情に至らず、雄の精子形成不全と いった状態で、  
13 生殖器系の成熟遅延 (未成熟状態) が認められた。(参照 9、10、11) (参照 9 (p210-212):  
14 薬事資料 pV-1~3) (参照 10 (p311): FAS31 (2.2.2.2), 1992) (参照 11 (p324): EMEA (3)-9, 1997)

15 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  
16 ppm (0.35 mg/kg 体重/日) と考えられた。

17

## 18 6. 慢性毒性試験及び発がん性試験

### 19 (1) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス、混餌投与)

20 マウス (Tf: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  
21 餌投与 (混餌濃度として 0、3、15、60 又は 300 ppm、それぞれ雄で 0、0.29、1.44、  
22 5.7 又は 29.6 mg/kg 体重/日、雌で 0、0.27、1.39、5.35 又は 28.7 mg/kg 体重/日に相当)  
23 による慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

24 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  
25 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  
26 関性はなく、雌では観察されなかった。

27 血液生化学検査では、1 年目では 300 ppm 投与群 の雄のみ に血清中 ALT、同群の雌  
28 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  
29 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、全 3  
30 及び 60 ppm 以上投与群に血清中 ALT、全投与群にアスパラギン酸アミノトランスフ  
31 ラーゼ (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  
32 用量相関性は認められなかった。

33 1 年目の 解剖剖検 群には、トリクラベンダゾールの投与に起因する 可能性のある 病理  
34 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** において肝臓の絶対重  
35 量及び相対重量の増加が認められた。

36 病理組織学的所見では、全投与群の雌において良性的肝腫瘍の増加傾向がみられたが、  
37 有意差はなかった (表 47)。肝細胞癌の発生及び腫瘍の出現時期については、対照群と  
38 差が認められなかった。(参照 10) (参照 10 (p311-312): FAS31 (2.2.3.1), 1992)

39 本試験において、15 ppm 投与群に肝臓重量の増加がみられたことから、NOAEL は 3  
40 ppm (0.27 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。発がん性は認められなかった。

表 47 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
良性肝腫瘍	7 (8.8%)	16 (20%)	15 (18.8%)	9 (11.3%)	20 (25%)
肝細胞癌	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%)

[事務局より]

① EMEA の報告書における、血清生化学値の変化、肝臓重量及び良性の肝腫瘍についての解析並びに NOAEL に関する考察は JECFA と異なっています。本試験の NOAEL 0.27 mg/kg 体重/日を JECFA は ADI の根拠としています。

《EMEA》(参照 12(p330): EMEA (1)- 2vi, 1996) (参照 13(p333): EMEA (3)- 14, 1997)

肝臓重量については、雄では 1 年目に 60 ppm 投与群の絶対重量及び 300 ppm 投与群の相対重量が有意に増加した。2 年目では、15 ppm 以上投与群の絶対及び相対重量が増加した。雌では 2 年目に全投与群の絶対重量が、60 ppm 以上投与群で相対重量が有意に増加した。

病理組織学的所見では、300 ppm 投与群の雌のみ肝臓の良性腫瘍の発生例の増加が認められた。60 ppm 以下の投与群の雌及び 300 ppm 投与群の雄におけるより軽度の所見が投与に起因するかどうか明らかではなかった。

全ての投与群においてみられた肝臓重量及び血液生化学的变化は、300 ppm 投与群の雌でみられた良性の肝腫瘍の発生に関連した同じ病理学的変化の過程上の軽度の指標と考え、病理変化を毒性学的に有意なエンドポイントと捉えた。

本試験における NOAEL は、60 ppm (5.35 mg/kg 体重/日) であると考えられる。

以下のとおり、血清生化学的検査及び臓器重量に関する追加資料を入手しておりますので、ご確認くださいませうお願いいたします。

※報告書 (薬事追加資料): 詳細データ

・血清生化学値 (ALT, AST, ALP); Lifetime carcinogenicity and chronic toxicity study in mice (part I) (参考資料 1 の 15. (p339-342))

・臓器重量 (肝臓の絶対重量、相対重量); 同上 (part I) (参考資料 1 の 15. (p343-352))

【山手専門委員】本剤には肝毒性はあるが、肝重量の増加や生化学値の上昇を肝腫瘍と関連付けるには無理があると思います。生化学値には明らかな用量相関性がないことから、15 ppm 以上投与群の肝重量の増加を指標とする事務局案で良いと思います。なお、15 ppm 以上投与群の雄及び 60 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対及び相対重量が増加していることから、15 ppm 以上投与群の雄とすることも検討が必要と思います。

【小川専門委員】血液生化学値の変動から、肝毒性が示唆されますが、発がん性が見られている 105 週時点の血液生化学データから NOAEL を設定するのは、困難と考えます。やはり、105 週において 15 ppm

1 以上投与群の雄及び、60 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対および相対重量の増加が見られる点から  
2 NOAEL を求めざるをえないと考えます。

3 【天間専門委員】

4 ○修正：「1 年目の解剖群には、～肝臓の絶対重量及び相対重量の増加が認められた。」を削除し、「剖検  
5 検査において、雄では、1 年目に、60 ppm 投与群の絶対重量及び 300 ppm 投与群の相対重量に有意な  
6 増加が認められた。2 年目では、15 ppm 以上投与群の絶対重量及び相対重量に有意な増加が認められ  
7 た。雌では、2 年目に全投与群（15 ppm 投与群では有意差は認められなかったが平均値としては 60 ppm  
8 より高かった）に絶対重量の増加と、60 ppm 以上投与群に相対重量の有意な増加が観察された。」を  
9 追記。

10 結論⇒「本試験において、雌の 3 ppm 以上投与群に肝臓重量の増加がみられたことから、LOAEL は 3 ppm  
11 （0.27 mg/kg 体重/日相当）と考えられた。発がん性は認められなかった。」

12 ○コメント：確認事項 1 に沿って考えると、上記修正のようになるかと考えます。しかし、雌の 2 年目  
13 の 3 ppm に有意差があっても 15 ppm ではなかった。このことから、3 ppm を LOAEL に採用し難いとも  
14 考えられます。意見交換が必要です。

15 【松尾専門委員】 JECFA の考えに賛同いたします。

16

17 ② 発がん性の有無について：病理組織学的所見では、良性の肝腫瘍の増加傾向がみられておりますが、有意  
18 差は認められていないことから「発がん性は認められなかった」としております。この記載についてご確認  
19 をお願いいたします。

20 【山手専門委員】 正確に判断するには背景データとの比較、前腫瘍病変（変性肝細胞巣）等の情報が必要  
21 です。しかし、有意差がないこと、用量相関がないことから肝腫瘍の発生は関連しないと思います。

22 【小川専門委員】 マウスでは、やはり用量相関がみられませんので、投与との関連は明らかと言えない  
23 と考えます。

24 【天間専門委員】 事務局案で結構と考えます。

25

## 26 (2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット、混餌投与）

27 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  
28 （混餌濃度として 0、3、15、30 及び 100 ppm、それぞれ雄で 0、0.1、0.6、1.2 及び  
29 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  
30 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  
31 液生化学及び尿検査には雌雄各 20 匹/群を用いた。

32 生存率、臨床所見、摂餌量、飲水量、眼科検査、聴覚検査、尿検査、~~及び~~腫瘍発生率  
33 ほに、全投与群の雌雄で対照群と比べて有意な変化をは生じ認められなかった。

34 100 ppm 投与群の特に雌で体重増加量の減少がみられた。

35 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  
36 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  
37 及びタンパク質の増加、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  
38 少がみられた。~~が~~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  
39 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。

40 中間検査でのみ 100 ppm 投与群の雄において腎臓重量が減少した。

1 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  
2 islet cell adenoma) の発生が増加傾向がみられたが (表 48)、有意差はないこと、  
3 明らかな用量依存相関性はないことであった。なお、また、対照群の雄でがん腫  
4 (Carcinoma) の発生率が認められることから、投与との関連性は疑わしかった同投与  
5 群の膵島細胞のがん腫の発生には増加傾向はみられなかった。(参照 10、12、13) (参照  
6 10(p312-313): FAS31 (2. 2. 3. 2), 1992) (参照 12(p330): EMEA (1)- 2vi, 1996) (参照 13(p333): EMEA (3)-  
7 15, 1997)

8 本試験において、100 ppm 投与群の雌に体重増加量の減少及び雄に腎臓重量の減少が  
9 認められたことから、NOAEL は 30 ppm (1.2 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん  
10 性は認められなかった。

11  
12 【山手専門委員】組織学的な変化がないので、腎重量の減少の毒性学的な意義が不明です。

13  
14 表 48 雄ラットにおける膵島細胞腫 (Pancreatic islet cell tumors) の  
15 発生例数及び発生率 (%)

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

16  
17 【事務局より】

18 膵島細胞腫瘍について、EMEA では腫瘍発生率に有意差はないとして発がん性はないと判断しています。

19 JECFA では、有意差、用量依存性、対照群の発生率から、投与との関連性は疑わしいとしています。

20 どちらも発がん性はないという判断ですが、考慮すべき点はありますでしょうか。

21 【山手専門委員】背景データとの比較、前腫瘍病変 (ラ氏島過形成) 等のデータがあればより正確に判  
22 断しやすいと思いますが、有意差がないこと、明らかな用量相関性がないことから投与の影響はない  
23 と思います。

24 【小川専門委員】山手先生同様、本試験での発がん性は見られないと考えます。

## 25 7. 生殖発生毒性試験

### 26 (1) 2 世代繁殖毒性試験 (ラット)

27 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  
28 餌濃度として 0、3、15 及び 75 ppm、それぞれ雄で 0、0.2、1.1 及び 5.5 mg/kg 体重/  
29 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  
30

1 された。投与は、親動物 (P) ~~に対しては~~の交配 62 日前に開始し、~~雌には授乳期間終了~~  
2 ~~まで、F<sub>1</sub> 世代には離乳後から~~を通じて F<sub>2</sub> 世代児分娩後 35 日まで継続した。

3 P 及び F<sub>1</sub> 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  
4 メーターに対する影響はみられなかった。

5 F<sub>1</sub> 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。

6 F<sub>2</sub> 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。~~この~~  
7 ~~増加は対照群に対しては有意であったが、F<sub>1</sub> 児動物との比較では有意差はなかった。~~ま  
8 また、離乳期時の体重増加量の減少がみられた低かったが、有意ではなかった。(参照 10)  
9 (参照 10 (p313): FAS31 (2.2.4.1), 1992)

10 本試験において、15 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 児動物に授乳期間中の死亡率が増加した  
11 ことから、NOAEL は 3 ppm (0.2 mg/kg 体重/日) と考えられた。

12  
13 [事務局より]

14 JECFA では F<sub>2</sub> 児動物の死亡率の増加は、用量相関性がなく F<sub>1</sub> 児動物の間に差がないこと、離乳期の体重増加  
15 量の減少傾向については有意差がみられなかったことから、これらは投与に起因するものではないと判断し、  
16 NOAEL を最高用量の 75 ppm (5.5 mg/kg 体重/日) としています。

17 EMEA では、F<sub>2</sub> 児動物の死亡率増加、体重増加量の減少、肝臓重量の減少について投与による影響と考え、JECFA  
18 とは異なっています。本試験の NOAEL 3 ppm (0.15 mg/kg 体重/日) を ADI の設定根拠としています。(参照  
19 12 (p329): EMEA (1)-2iv, 1996) (参照 14 (p337): EMEA (2)-3, 1998) (参照 13 (p332): EMEA (3)-11, 1997)

20  
21 <<EMEA>> (参照 12 (p329): EMEA (1)-2iv, 1996) (参照 13 (p332): EMEA (3)-11, 1997) (参照 14 (p337):  
22 EMEA (2)-3, 1998)

23 ラット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 0、3、15 又は 75 ppm) による 2 世代  
24 繁殖毒性試験が実施された。

25 出生児の死亡率増加および体重増加量の減少が、F<sub>2</sub> 世代の 15 ppm 以上投与群において認められた。F<sub>1</sub> 世  
26 代ではこれらの影響は認められなかった。

27 児動物の離乳時の部検では、F<sub>1</sub> 世代の 75 ppm 投与群の雄において、肺/脳の重量比、精巣/脳の重量比、  
28 副腎の相対重量が減少した。

29 離乳時の病理組織学的所見では、F<sub>1</sub> 世代の 75 ppm 投与群の雌雄数匹、F<sub>2</sub> 世代の 15 ppm 投与群の雌 2 匹  
30 に、軽度の肝小葉周辺帯脂肪変性 (fatty changes in perilobular hepatocytes) が認められた。F<sub>2</sub> 世代  
31 の雌においては、肝重量の用量依存的な減少が認められた。これらの影響は投与に起因すると考えられた。  
32 NOAEL を 3 ppm と設定している。

33  
34 以上のとおり、F<sub>2</sub> 児動物の死亡率、体重及び肝臓重量に関する追加資料を入手しておりますので、ご確認ください  
35 さいますようお願いいたします。

36 ※報告書 (薬事追加資料): 詳細データ

37 ・F<sub>2</sub> 児動物の死亡率増加; TCBZ 2-Generation Toxicity Study in Rats (table 11)

38 (参考資料 1 の 16. (p353-356))

39 ・体重、肝臓重量; 同上 (table 15) (参考資料 1 の 16. (p359-362))

40 【松尾専門委員】EMEA の意見に賛同します。

1 【寺本専門委員】 EMEA の評価書の記載「肝重量の用量依存的な減少」について、  
2 脳重量比の傾向検定で有意差が得られていますが、各投与群の値には体重比・脳重量比ともに有意  
3 差はみられません。例数が5例と少ないことも関係しているのかもしれませんが。

4  
5 [事務局より] 摂取量

6 3 ppm を JECFA では 0.20 mg/kg 体重/日、EMEA では 0.15 mg/kg 体重/日としています。

7 JECFA は平均を、EMEA では範囲の下限値を用いています。

8 【渡邊専門委員】 摂取量によって被験物質の摂取量も異なってきますが、有意な差でなければ、個体間  
9 のばらつきなどもありますので、設定した投与量で良いと考えます。しかし、摂取量に統計学的に有  
10 意な変化がある場合には被験物質の摂取量を補正しても良いと考えます。

11 資料から、摂取量と被験物質の摂取量との関連が上手くつかめておりませんが、“marked increase”  
12 との記載では、補正せずに 3 ppm (0.2 mg/kg 体重/日) で良いと思います。

## 13 14 (2) 発生毒性試験 (ラット①)

15 ~~妊娠ラット (SD 系、25 匹/群) の妊娠 6~16 日にトリクラベンダゾールの強制経口投~~  
16 ~~与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日) による器官形成期投与試験が実施された。~~

17 ~~着床率、胎児死亡率、性比等に影響はなく、また、臓器・骨格異常に投与に起因した~~  
18 ~~変化は認められなかった。母動物においては、100 mg/kg 体重で体重増加量の減少及び~~  
19 ~~摂取量の減少を生じた。(参照 9)。(参照 9 (p220-221)：薬事資料)~~

20  
21 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 %  
22 (w/v) カルボキシメチルセルロース (CMC) 懸濁液) の強制経口投与 (0、10、30 又は  
23 100 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  
24 動物を妊娠 21 日にと殺した。

25 母動物については、死亡率や臨床症状に投与に関連した変化はみられなかった。100  
26 mg/kg 体重/日投与群において、体重増加量及び摂取量は著しく減少した。10 及び 30  
27 mg/kg 体重/日投与群では、体重増加量 がわずかに の減少 もは軽度であつた。肉眼的 検査、  
28 及び病理所見組織学的検査 に特記すべき事項はなかった。

29 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。

30 100 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 表部異  
31 常、内 臓部異常 及び骨格 異常奇形 は認められなかった。(参照 10)。(参照 10 (p313-314):  
32 FAS31 (2.2.5.1), 1992)

33 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取量の減少、  
34 また 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  
35 られた。また、催奇形性は認められなかった。

## 36 37 (3) 発生毒性試験 (ラット②)

38 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、  
39 10、25、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日) による発生毒性試験が実施された。投与を  
40 妊娠 8~15 日に行い、母動物を妊娠 21 日にと殺した。



1 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。

2 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奇形形態に影響は認められ  
3 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、12、  
4 13) (参照 10(p313-314): FAS31 (2.2.5.1), 1992) (参照 12(p329): EMEA (1)-2-iv, 1996) (参照 13(p333):  
5 EMEA (3)-12, 1997)

6 本試験において、100 mg/kg 体重/日以上の投与群で母動物の体重増加量及び胎児体重  
7 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  
8 形性は認められなかった。

#### 10 (4) 発生毒性試験 (ラット③) <参考データ>

11 妊娠ラット (SD 系、25 匹/群) の妊娠 6~16 日にトリクラベンダゾールの強制経口投  
12 与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日) による器官形成期投与試験が実施された。

13 着床率、胎児死亡率、性比等に影響はなく、また、臓器・骨格異常に投与に起因した  
14 変化は認められなかった。母動物においては、100 mg/kg 体重で体重増加量の減少及び  
15 摂餌量の減少を生じた。(参照 9)。(参照 9(p220-221): 薬事資料)

#### 17 (4.5) 発生毒性試験 (ウサギ)

18 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  
19 (0、3、10 又は 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  
20 ~18 日に行い、妊娠 28 日~~に~~に母動物をと殺して胎児を摘出した。

21 ~~103~~ 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  
22 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~~を除いた体重は、  
23 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。~~母動物の体重増加~~  
24 ~~量は全投与群で差がなかった。~~

25 着床数、吸収~~胚~~胚数、胎児死亡数、~~及び~~及び胎児体重に影響は認められなかった。10 mg/kg  
26 体重/日以上投与群~~の胎児~~の胎児において、胎児の前後肢の指骨に未骨化の指骨がみられ、また、  
27 20 mg/kg 体重/日投与~~量群~~量群の 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  
28 れた。(参照 9、10) (参照 9(p220-221): 薬事資料) (参照 10(p314): FAS31 (2.2.5.2), 1992)

29 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(~~delayed ossification~~)  
30 がみられたことから、NOAELは3 mg/kg 体重/日と考えられた。

#### 32 (5.6) 発生毒性試験 (羊) <参考データ>

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

36 分娩及び児動物の発育に影響はみられなかった~~出産率、出生児の死亡率、妊娠期間に~~  
37 ~~いて影響は認められなかった。出生後死亡した子羊には骨格異常は認められず、臓器~~  
38 ~~異常がみられた~~出生児は 2/143 例であった。(参照 9、10) (参照 9(p222): 薬事資料) (参照  
39 10(p314): FAS31 (2.2.5.3), 1992)

1 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  
 2 投与（0又は10 mg/kg 体重を妊娠12、17、21、~~24~~及び28日後に計5回の各時点）し  
 3 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  
 4 表検査及び出生後死亡した子羊児動物の骨格異常-X線検査の結果に影響は認められず、  
 5 催奇形性はないと考えられたなかった。（参照9）。（参照9(p222)：薬事資料）

6  
 7 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、及  
 8 び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  
 9 照10）。（参照10(p314)：FAS31 (2.2.5.3), 1992）

10  
 11 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  
 12 体重/日）による発生毒性試験が実施された。妊娠前と及び妊娠第1三半期中に表49  
 13 のように投与した。

14 いずれの投与によっても、雌羊母動物のに分娩及び子羊児動物の出生後の発育に影響  
 15 は認められなかった。（参照10）（参照10(p314)：FAS31 (2.2.5.3), 1992）

16  
 17 表49 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

18  
 19 (~~6.7~~) 発生毒性試験（牛） <参考データ>

20 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  
 21 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50に示した。

22 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。  
 23 （参照9、10）。（参照9(p222-223)：薬事資料）（参照10(p314-315)：FAS31 (2.2.5.4), 1992）

24  
 25 表50 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 <u>歳齢</u>	67	約24	妊娠1か月
ヘレフォード種	4～8歳齢	<del>95</del> 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 一交雑種	2～5歳齢	77	約24	妊娠3か月
	<del>66</del>	66	約24	妊娠4か月
	<del>205</del>	205	約24	妊娠時期非特定

ブラックポール種	4～8 歳齡	146	12	妊娠 6～7 か月
----------	--------	-----	----	-----------

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39

## 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 繁殖増殖の治療の臨床治験として 10 mg/kg を単回又は 2 回 経口投与され量の用量で使用した。一過性の上腹部痛は 死滅した寄生虫の死によるものと考えられた。(参照 12、13)。(参照 12 (p330) : EMEA (1)-2vii, 1996) (参照 13 (p333) : EMEA (3)- 17, 1997)

## 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% (w/v)プロピレングリコール/生理食塩水の懸濁液) を 10 ヶ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) (参照 10 (p315) : FAS31 (2.2.7.1), 1992)

### (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 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 ではの結果、眼刺激性は 認められ生じなかった。(参照 10) (参照 10 (p315) : FAS31 (2.2.7.2), 1992)

## Ⅲ. 食品健康影響評価

### 1. 諸外国の評価書

#### (1) JECFA の評価

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 NOAEL 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) (参照 10 (p318) : FAS31 (4. EVALUATION), 1992)

#### (2) EMEA の評価

EMEA は、ラットを用いた 2 世代繁殖毒性試験でみられた F<sub>2</sub> 世代の出生後の死亡率増加に基づく NOAEL 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 の 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、F<sub>2</sub> 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、NOAEL を 0.75 mg/kg

1 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  
2 に関連した影響であるとみなし、NOAEL を 0.15 mg/kg 体重/日としている。(参照 12、  
3 13、14) (参照 12 (p329) : EMEA (1)-4, 1996) (参照 13 (p334) : EMEA (3)-19, 1997) (参照 14 (p337) : EMEA  
4 (2), 1998)

### 6 (3) ~~豪州(豪州農畜産薬登録庁)~~ APVMA の評価

7 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 NOAEL 3  
8 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  
9 ている。(参照 7)。(参照 7 (p117) : 豪州資料 : APVMA, Residues evaluation report 2004 2009, ADILIST,  
10 2012)

## 12 2. 食品健康影響評価について

13 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、  
14 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。マウス及びラットを用いた  
15 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  
16 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  
17 ことが可能であると判断された。

18 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  
19 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  
20 mg/kg 体重/日であった。

21 トリクラベンダゾールの ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として  
22 種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、0.002 mg/kg/体重/日と設定することが適切である  
23 と考えられた。

24  
25 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  
26 を採用することが適切と考えられる。

27  
28 トリクラベンダゾール 0.002 mg/kg 体重/日

29  
30 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  
31 ととする。

1 表 51 JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量及び ADI 設定根拠等の比較

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) <u>肝重量の増加</u>	5.35 (60 ppm) <u>肝重量の増加</u>
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) <u>体重増加量の減少 (雄)</u>	0.7 (雄 10 ppm) <u>血液学的及び血液生 化学的所見</u>
	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) <u>体重増加量の減少</u>	1.5 (30 ppm) <u>体重増加量の減少 (雌) 及び腎重量の低 下 (雄)</u>
	2世代繁殖	0、3、15、75 ppm、 混餌投与	5.5 (75 ppm)	0.15 (3 ppm) <u>児の生存率及び体重 の低下、肝重量の低下 (F<sub>2</sub>雌)</u>
	発生毒性	0、10、30、100、経口 投与	30 <u>胎児体重の減少</u>	<del>50</del> <u>母毒性に関連して胎 児の低体重及び骨化 遅延</u>
	発生毒性	0、10、25、50、100、 200、経口投与	50 <u>母動物の体重増加量 の減少</u>	50 <u>母動物及び児動物の 体重増加量の減少</u>
ウサギ	発生毒性	0、3、10、20、経口投 与	3 <u>骨化遅延</u>	3 <u>母毒性及び胎児の発 達遅延</u>
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) <u>ALPの上昇</u>
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

2  
3  
4

## 1 &lt;別紙 1 : 代謝物/分解物名称及び構造式&gt;

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 sulphoxide: <del>6-chloro-5-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylsulfinyl)-1H-benzimidazole</del> <del>-(5-chloro-6-(2,3-dichloro-phenoxy)-2-methanesulfinyl-1H-benzimidazole)-</del>	
代謝物 B	トリクラベンダゾールスルホン : Triclabendazole sulphone: <del>6-chloro-5-(2,3-dichlorophenoxy)-2-(methylsulfonyl)-1H-benzimidazole</del>	
代謝物 C	4OH-トリクラベンダゾール : 4-Hydroxytriclabendazole: <del>2,3-dichloro-4-[(6-chloro-2-(methylthio)-1H-benzimidazol-5-yl]oxy}phenol</del> <del>-(2,3-dichloro-4-(6-chloro-2-methylsulfonyl-3H-benzimidazole-5-yloxy)-phenol)-</del>	
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-2H-benzimidazol-2-one <del>-(5-chloro-6-(2,3-dichloro-phenoxy)-1,3-dihydro-benzimidazole-2-one)-</del>	
代謝物 E	4OH-トリクラベンダゾールスルホン : 4-Hydroxytriclabendazole sulphone: <del>-(2,3-dichloro-4-(6-chloro-2-methanesulfonyl-3H-benzimidazol-5-yloxy)-phenol)-</del>	
代謝物 F	4OH-トリクラベンダゾールスルホキシド : 4-Hydroxytriclabendazole sulphoxide: <del>-(2,3-dichloro-4-(6-chloro-2-methanesulfinyl-3H-benzimidazole-5-yloxy)-phenol)-</del>	
代謝物 G	5-chloro-6-(2,3-dichlorophenoxy)-1,3-dihydro-2H-benzimidazole-2-thione	

2

3

## 1 &lt;別紙2：検査値等略称&gt;

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 <u>農畜産薬登録庁</u> <u>農薬・動物用医薬品局</u>
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 <u>液中</u> 尿素窒素
Chol	コレステロール
C <sub>max</sub>	最高濃度
EMEA	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
LC <sub>50</sub>	半数致死濃度
LD <sub>50</sub>	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 <sub>1/2</sub>	消失半減期
<u>T.Chol</u>	<u>総コレステロール</u>
T <sub>max</sub>	最高濃度到達時間
TLC	薄層クロマトグラフィー
<u>TP</u>	<u>総タンパク質</u>
WBC	白血球数

2

3

- 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）の一部を改正する件（平
- 3 成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
- 4 2. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals.
- 5 FAO Food and Nutrition Paper 1992; 41/5: 63~86. [FNP41/5]
- 6 3. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals.
- 7 FAO Food and Nutrition Paper 2006; 2: 1~17. [FNP2]
- 8 4. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals.
- 9 FAO Food and Nutrition Paper 2009; 6: 1~46. [FNP6]
- 10 5. JECFA: Triclabendazole: Residues of some veterinary drugs in foods and animals.
- 11 FAO Food and Nutrition Paper 2012; 12: 1~16. [FNP12]
- 12 6. The Merck Index, 14th Ed., 2004.
- 13 7. APVMA: Triclabendazole: Chemistry and Residues Program, Residues, 2009. [豪
- 14 州資料]
- 15 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.
- 16 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 [薬事
- 17 資料]
- 18 10. JECFA: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO
- 19 Food Additives Series, No. 31, 1993. [FAS31]
- 20 11. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use,
- 21 Summary Report (4), 2006. [EMA(4)]
- 22 12. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use,
- 23 Summary Report (1), 1996. [EMA(1)]
- 24 13. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use,
- 25 Summary Report (3), 1997. [EMA(3)]
- 26 14. EMEA: Triclabendazole: Committee for Medicinal Products for Veterinary Use,
- 27 Summary Report (2), 1998. [EMA(2)]
- 28