

府食第695号
令和2年10月20日

農林水産大臣
野上 浩太郎 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋
(公 印 省 略)

食品健康影響評価の結果の通知について

令和2年9月25日付け厚生労働省発食0925第1号をもって厚生労働大臣から当委員会に意見を求められたオクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾールに係る食品健康影響評価に伴い実施した、フェバンテルを有効成分とするぶり目魚類及びすずき目魚類の寄生虫駆除剤（マリンバンテル）に係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えられる。

動物用医薬品評価書

フェバンテルを有効成分とするふぐ目魚類及びびすずき目魚類の寄生
虫駆除剤（マリンバンテル）
（第2版）

2020年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
(1) 主剤	6
(2) 添加剤	6
2. 薬物動態試験及び残留試験	6
(1) 薬物動態試験（ぶり）	6
(2) 薬物動態試験（とらふぐ）	8
(3) 残留試験（ぶり）	9
(4) 残留試験（かんぱち）	10
(5) 残留試験（とらふぐ）	12
3. 対象魚類に対する安全性	12
(1) 安全性試験（ぶり）	12
(2) 安全性試験（とらふぐ）	13
(3) 臨床試験（ぶり、かんぱち）	14
(4) 臨床試験（とらふぐ）	14
4. 再審査における安全性に係る知見	14
(1) 安全性に関する研究報告	14
(2) 承認後の副作用報告	15
III. 食品健康影響評価	16
<別紙1：検査値等略称>	17
<参照>	18
<別添>動物用医薬品評価書 オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾール（第2版）	

<審議の経緯>

第1版関係

- 2008年 1月 11日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請
(19消安第12021号)
- 2008年 1月 15日 関係書類の接受
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2008年 3月 25日 第90回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 4月 10日 第233回食品安全委員会(報告)
- 2008年 4月 10日 から5月9日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2008年 5月 19日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 5月 22日 第239回食品安全委員会
(同日付で農林水産大臣に通知)

第2版関係

- 2020年 10月 20日 第794回食品安全委員会
(オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンペンダゾールの残留基準の設定に係る評価要請(2020年9月25日付け厚生労働省発生食0925第1号)に伴う改版。同日付で農林水産大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

第1版関係

(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

*:2007年2月1日から

** :2007年4月1日から

第2版関係

(2018年7月1日から)

佐藤 洋(委員長*)
山本 茂貴(委員長代理*)

川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

* : 2018年7月2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>

第1版関係

(2008年3月31日まで)

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

(2009年9月30日まで)

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

要 約

フェバンテルを有効成分とするふぐ目魚類及びすずき目魚類の寄生虫駆除剤（マリンバンテル）について、動物用医薬品製造販売承認申請書、動物用医薬品再審査申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。2020年10月、ぶり属魚類（すずき目魚類）への適用拡大に係る資料が新たに提出されたことを受け改訂した。

本製剤の主剤であるフェバンテルについては、食品安全委員会において、フェバンテル、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールのグループADIとして0.007 mg/kg 体重/日が設定されている。

また、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤のふぐ目魚類への使用については、承認時から2006年の再審査申請までの調査期間における新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告はなかった。

本製剤の5日間連続混餌投与による残留試験において、ぶりの筋肉では最終投与終了3日後以降、かんぱちの筋肉では最終投与終了5日後以降、とらふぐの筋肉では最終投与終了14日後以降、オクスフェンダゾールスルホンは検出されなかった。ぶり及びかんぱちにおいて、肝臓及び腎臓では、最終投与終了14日後においてもオクスフェンダゾールスルホンが検出された。

本製剤のとらふぐにおける安全性試験では、臨床最高用量における忍容性が確認され、とらふぐを対象とした臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかった。

また、本製剤のぶりにおける安全性試験では、常用量の3倍量又は常用量で15日間（推奨投与期間の3倍）の投与における忍容性が確認され、ぶり及びかんぱちを対象とした臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、フェバンテルである。本製剤 1 g 中、フェバンテル 250 mg が含まれている。
(参照1)

2. 効能・効果

効能・効果は、ふぐ目魚類のヘテロボツリウム (*Heterobothrium okamotoi*) の駆除及びぶり属魚類のエラムシ (*Heteraxine heterocerca*, *Zeuxapta japonica*) の駆除である。(参照 1)

3. 用法・用量

用法・用量は、1 日 1 回、魚体重 1kg 当たり、フェバンテルとしてふぐ目魚類 には 12.5~25 mg、ぶり属魚類には 10 mg を飼料に均一に混じて 5 日間経口投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤 1 g 中、流動化剤として軽質無水ケイ酸が 5 mg、賦形剤としてトウモロコシデンプンが適量含まれている。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の主剤であるフェバンテルはプロベンズイミダゾール（体内でベンズイミダゾールに変換）で、線虫や条虫に対し広い作用スペクトルを示す経口駆虫剤である。ヒトの医薬品としては使用されていない。(参照2、3)

現在わが国では、本製剤の他、犬用経口投与剤が承認されている。また、フェバンテルの生理活性を有する代謝物であるフェンベンダゾールを主成分とする豚の経口投与剤も承認されている。

本製剤については、ふぐ目魚類のヘテロボツリウム (*Heterobothrium okamotoi*) に対する駆虫剤として 2004 年に承認され、2008 年に再審査が終了している。海外では承認されていない。(参照 3)

第 2 版の改訂に当たっては、Meiji Seika ファルマ株式会社から本製剤のぶり属魚類のエラムシ (*Heteraxine heterocerca*, *Zeuxapta japonica*) に対する効能追加に係る承認事項変更について承認申請され、本製剤の主剤であるフェバンテルを含む、オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾールの残留基準の設定に係る評価要請に伴い、評価を実施した。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造販売承認申請書、再審査申請書、承認事項変更承認申請書等を基に、本製剤の毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙 1 に示した。

1. ヒトに対する安全性

(1) 主剤

主剤のフェバンテルは、プロベンズイミダゾールで、経口吸収後、ベンズイミダゾール化合物であるフェンベンダゾールに代謝され、駆虫作用を発現する。さらにフェンベンダゾールは同じく駆虫活性を有するオクスフェンダゾールへ代謝され、両代謝物は生体内で相互転換すると共にオクスフェンダゾールはオクスフェンダゾールスルホンへ代謝される。(参照 2、3)

フェバンテルは、JECFA において、1998 年にフェバンテル、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールのグループ ADI として 0.007 mg/kg 体重/日が設定されている。日本でも同様に、食品安全委員会において、2004 年にフェバンテル、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールのグループ ADI として 0.007 mg/kg 体重/日が設定されており、これに伴い残留基準値¹が設定された。さらに、2008 年に本製剤の再審査に伴う食品健康影響評価がなされたが、ADI は変更されていない。(参照 4、5、6、7、8)

(2) 添加剤

本製剤の添加剤として使用されている流動化剤の軽質無水ケイ酸及び賦形剤のトウモロコシデンプンは、既に 2008 年の本製剤の再審査に係る食品健康影響評価において評価されている。

軽質無水ケイ酸(二酸化ケイ素)は、食品添加物や医薬品添加物として使用されており、JECFA において ADI を特定しない(not specified)とされている。トウモロコシデンプンは通常、食品として摂取されており、医薬品添加物としても使用されている。(参照 8、9、10、11、12)

以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 薬物動態試験及び残留試験

(1) 薬物動態試験(ぶり)

ぶり(体重:223~409 g、45 尾)に、本製剤を単回混餌投与(フェバンテルとして 10 mg/kg 体重)する吸収・排泄試験が実施された。投与前及び投与 1、2、4、6、8、12、18、24 及び 36 時間後に、各時点 5 尾から血液採取し、さらに投与 2、6、8、12、18 及び 24 時間後の各時点では剖検後、筋肉、肝臓及び腎臓を採取して、血漿及び各組織中の

¹ 残留マーカ―はオクスフェンダゾールスルホン(フェバンテル、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールをオクスフェンダゾールスルホンにして定量)である。(参照 6、7)

フェバンテル及び代謝物群（フェンベンダゾール、オクスフェンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホン）について、LC/MSを用いて定量分析を行った。血漿及び腎臓については、各時点、5尾分をまとめて1試料とした。（定量限界：0.01 µg/mL（血漿）、0.01 µg/g（筋肉、肝臓、腎臓））

結果を表1及び表2に示した。

フェバンテルは、血漿中では投与2時間後にC_{max} 0.196 µg/mLに達した後、漸減し、投与12時間後以降は定量限界未満となった。筋肉では、投与2及び12時間後においてそれぞれ1例で検出されたが、それ以外の全ての個体で定量限界未満であった。肝臓では、投与2時間後に全ての個体で0.018~0.082 µg/gが検出されたが、投与8時間後以降は減少し、相対的に低濃度又は定量限界未満となった。腎臓では、投与2時間後に0.035 µg/gが検出されたが、投与8時間後以降は定量限界未満又は相対的に低濃度であった。なお、投与終了24時間後に比較的高い濃度が検出されたが、当該時点の測定個体1例に腹腔内癒着がみられ、代謝障害がある個体が含まれていた可能性が考えられた。

一方、代謝物群は血漿、筋肉、肝臓及び腎臓のいずれにおいても全ての時点で検出され、投与8時間後で最高濃度を示した後、漸減したが、投与36時間後において、血漿では0.105 µg/mLが検出された。また、投与24時間後において、筋肉では0.065~0.148 µg/g、肝臓では0.991~2.238 µg/g、腎臓では0.904 µg/gが検出された。（参照3、13）

表1 ぶりにおけるマリンバンテルの単回混餌投与前後の
フェバンテル及び代謝物群の血漿中濃度（µg/mL）^a

測定対象物質	投与前	投与後時間（時間）							
		1	2	4	8	12	18	24	36
フェバンテル	<LOQ	0.101	0.196	0.049	0.028	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
代謝物群	<LOQ	0.276	0.805	1.135	1.217	0.677	0.395	0.154	0.105

a：各時点、5尾分をまとめて1試料とした。フェバンテルをスルホン体とし、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールをオクスフェンダゾールスルホンにして定量
LOQ: 定量限界（0.01 µg/mL）

表2 ぶりにおけるマリンバンテルの単回混餌投与前後の
フェバンテル及び代謝物群の組織中濃度（µg/g）^a

試料	測定対象物質		投与前	投与後時間（時間）				
				2	8	12	18	24
筋肉	フェバンテル	個別値 (n=5)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
			<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.041	<LOQ	<LOQ
			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
			<LOQ	0.012	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		平均値	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
		最小値	-	0.012	-	0.041	-	-

	代謝物群	個別値 (n=5)	<LOQ	0.475	0.451	0.483	0.154	0.065	
			<LOQ	0.312	0.523	0.419	0.243	0.097	
			<LOQ	0.468	0.670	0.435	0.220	0.139	
			<LOQ	0.527	0.646	0.645	0.491	0.087	
			<LOQ	0.376	0.809	0.505	0.312	0.148	
		平均値	n.c.	0.432	0.620	0.497	0.284	0.107	
		最大値	-	0.527	0.809	0.645	0.491	0.148	
		最小値	-	0.312	0.451	0.419	0.154	0.065	
肝臓	フェバンテル	個別値 (n=5)	<LOQ	0.082	0.012	0.014	0.014	0.048	
			<LOQ	0.018	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.021	
			<LOQ	0.053	0.011	0.011	0.011	<LOQ	
			<LOQ	0.044	0.013	0.014	0.012	<LOQ	
			<LOQ	0.025	0.011	0.015	<LOQ	<LOQ	
		平均値	n.c.	0.044	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	
		最大値	-	0.082	0.013	0.015	0.014	0.048	
			最小値		0.018	0.011	0.011	0.011	0.021
	代謝物群	個別値 (n=5)	<LOQ	10.540	6.326	5.657	2.375	1.581	
			<LOQ	4.619	5.978	4.087	3.342	2.238	
			<LOQ	5.762	8.022	4.749	3.726	1.144	
			<LOQ	6.769	8.428	5.724	5.683	0.991	
			<LOQ	6.116	7.723	5.663	1.666	1.435	
		平均値	n.c.	6.761	7.295	5.176	3.358	1.478	
最大値		-	10.540	8.428	5.724	5.683	2.238		
		最小値	-	4.619	5.978	4.087	1.666	0.991	
腎臓	フェバンテル	個別値 ^b	<LOQ	0.035	<LOQ	<LOQ	0.019	0.159	
	代謝物群	個別値 ^b	<LOQ	1.406	4.450	2.394	1.461	0.904	

a : フェバンテルをスルホン体とし、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールをオクスフェンダゾールスルホンにして定量

b : 各時点、5尾分をまとめて1試料とした。

n.c. : 未算出

LOQ: 定量限界 (0.01 µg/g)

(2) 薬物動態試験 (とらふぐ)

① 吸収・排泄

とらふぐ (*Takihugu rubripes*) を用いたフェバンテル 25%製剤の単回混餌投与試験 (フェバンテル摂取量が 25 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与) において、投与 4、8、12、18、24、36、48 及び 72 時間後に血液を採取した結果、フェバンテルの血漿中濃度の T_{max} は 4 時間で、 C_{max} は 0.58 µg/g であった。フェバンテル及びその代謝物群を全てオクスフェンダゾールスルホンとし、測定した時の血漿中濃度の T_{max} は 12 時間で、 C_{max} は 10 µg/g であった。これらの結果を基に算出した $T_{1/2}$ はフェバンテルで 6.9 時間、オクスフェンダゾールスルホンとした場合は 12 時間であった。

また、とらふぐを用いた5日間連続混餌投与試験(フェバンテル摂取量が25 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与)においては、投与期間中の分析値がフェバンテルでは1 µg/g 以下、オクスフェンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホンでは0.5 µg/g を示したのに対し、フェンベンダゾールは投与開始1日後以降の投与期間中で4~5 µg/g 程度を維持していた。(参照2)

② 体内分布

25 mg/kg 単回投与後の体内分布を調査したところ、フェバンテルは筋肉、皮膚、腎臓及び肝臓で投与4時間後にわずかにみられたのみ(1.8 µg/g 以下)で、それ以後は検出されなかった。フェバンテル及びその代謝物群を全てオクスフェンダゾールスルホンとして測定した場合には、皮膚、筋肉及び腎臓では、投与12時間後が最も高い値(C_{max} : 1.8~5.0 µg/g)を示し、肝臓では投与4時間後で最も高い値(C_{max} : 29.0 µg/g)を示した。いずれも C_{max} 後は減少していたが、血漿では投与72時間後、その他の組織及び臓器では投与24時間後においても検出された。最も高濃度で検出されたのは肝臓であった。(参照14)

(3) 残留試験(ぶり)

ぶり(平均体重:263.1 g、15尾/時点)に、本製剤を1日1回、5日間連続混餌投与(フェバンテルとして10 mg/kg 体重/日)する残留試験が実施された。投与開始前日、最終投与終了3、5、7、11及び14日後に、各時点15尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取し、5尾分をまとめて1試料とした3試料について、フェバンテル及びその代謝物群(フェンベンダゾール、オクスフェンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホン)を全てオクスフェンダゾールスルホンにして、LC/MSを用いて濃度分析を実施した。(定量限界:0.01 µg/g)

結果を表3に示した。

オクスフェンダゾールスルホンは、筋肉では最終投与終了3日後以降の全ての測定時点において定量限界未満であった。一方、肝臓及び腎臓では、最終投与終了3日後において、それぞれ0.795~0.993 µg/g 及び0.608~0.696 µg/g が検出され、いずれも最終投与終了5日後以降は漸減したが、最終投与終了14日後においても定量限界を超える残留がみられ、それぞれ0.0730~0.0842 µg/g 及び0.0578~0.0837 µg/g が検出された。

(参照3、15)

表3 ぶりにおけるマリンバンテルの5日間連続混餌投与前後の組織中オクスフェンダゾールスルホン濃度 (µg/g) ^a

分析時点		試料番号	試料		
			筋肉	肝臓	腎臓
投与開始前日		01	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		02	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		03	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		平均	n.c.	n.c.	n.c.
最終投与終了後 時間	3日	11	<LOQ	0.993	0.608
		12	<LOQ	0.947	0.690
		13	<LOQ	0.795	0.696
		平均	n.c.	0.912	0.665
	5日	21	<LOQ	0.224	0.286
		22	<LOQ	0.210	0.248
		23	<LOQ	0.190	0.241
		平均	n.c.	0.208	0.258
	7日	31	<LOQ	0.124	0.157
		32	<LOQ	0.137	0.167
		33	<LOQ	0.152	0.133
		平均	n.c.	0.138	0.152
	11日	41	<LOQ	0.0864	0.0719
		42	<LOQ	0.0707	0.0841
		43	<LOQ	0.0720	0.0801
		平均	n.c.	0.0764	0.0787
	14日	51	n.t.	0.0730	0.0650
		52	n.t.	0.0763	0.0837
		53	n.t.	0.0842	0.0578
		平均	n.c.	0.0778	0.0688

a : 各時点、5尾分をまとめて1試料とした。

LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g)

n.c. : 未算出

n.t. : 未測定

(4) 残留試験 (かんぱち)

かんぱち (平均体重 : 252.33 g、15尾/時点) に、本製剤を1日1回、5日間連続混餌投与 (フェバンテルとして10 mg/kg 体重/日) する残留試験が実施された。投与開始前日、最終投与終了3、5、7、11及び14日後に、各時点15尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取し、5尾分をまとめて1試料とした3試料について、フェバンテル及びその代謝物群 (フェンベンダゾール、オクスフェンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホン) を全てオクスフェンダゾールスルホンにして、LC/MS を用いて濃度分析を実施した。

(定量限界 : 0.01 µg/g)

結果を表4に示した。

オクスフェンダゾールスルホンは、筋肉では最終投与終了3日後において0.0192～0.0582 µg/gを示したが、最終投与終了5日後以降は全ての測定時点において定量限界未満であった。一方、肝臓及び腎臓では、最終投与終了3日後において、それぞれ2.14～3.42 µg/g及び0.775～1.50 µg/gが検出され、いずれも最終投与終了5日後以降は漸減したが、最終投与終了14日後においても定量限界を超える残留がみられ、それぞれ0.0924～0.135 µg/g及び0.134～0.142 µg/gが検出された。(参照3、16)

表4 かんぱちにおけるマリンバンテルの5日間連続混餌投与前後の組織中オクスフェンダゾールスルホン濃度 (µg/g) ^a

分析時点		試料番号	試料		
			筋肉	肝臓	腎臓
投与開始前日		01	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		02	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		03	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		平均値	n.c.	n.c.	n.c.
最終投与終了後 時間	3日	11	0.0582	3.42	1.50
		12	0.0192	3.33	0.825
		13	0.0215	2.14	0.775
		平均値	0.0330	2.96	1.03
	5日	21	<LOQ	0.544	0.495
		22	<LOQ	0.513	0.602
		23	<LOQ	0.444	0.433
		平均値	n.c.	0.500	0.510
	7日	31	<LOQ	0.275	0.201
		32	<LOQ	0.309	0.149
		33	<LOQ	0.300	0.172
		平均値	n.c.	0.295	0.174
	11日	41	n.t.	0.184	0.174
		42	n.t.	0.147	0.235
		43	n.t.	0.149	0.316
		平均値	n.c.	0.160	0.242
	14日	51	n.t.	0.0924	0.141
		52	n.t.	0.127	0.142
		53	n.t.	0.135	0.134
		平均値	n.c.	0.118	0.139

a : 各時点、5尾分をまとめて1試料とした。

LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g)

n.c. : 未算出

n.t. : 未測定

(5) 残留試験 (とらふぐ)

とらふぐを用いたフェバンテル 25%製剤の 5 日間連続混餌投与試験 (フェバンテル摂取量が 50 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与) において、とらふぐの筋肉及び表皮への薬物の残留を評価した。測定は、フェバンテル単独及びフェバンテルを含めその代謝物群を全てオクスフェンダゾールスルホンとしたものの 2 通りを実施した。その結果、筋肉では、投与終了 1 日後で、調査した全個体でフェバンテルは検出されなかったが、オクスフェンダゾールスルホンは 0.51~1.39 µg/g 検出された。投与終了 7 日後以降では、いずれの薬物も検出されなかった。皮膚では、投与終了 1 日後で、調査した全個体でオクスフェンダゾールスルホンが 1.00~2.64 µg/g 検出された。投与終了 7 日後で、オクスフェンダゾールスルホンが 5 尾中 1 尾のみから 0.09 µg/g 検出された。投与終了 14 日後以降は、いずれの薬物も検出されなかった (検出限界 : 0.05µg/g)。

これとは別途、同様の投与条件で、とらふぐを用いたフェバンテル 25%製剤の 5 日間連続混餌投与試験を実施した。その結果、筋肉では、投与終了 1 日後で調査した全個体でフェバンテルが 0.11~0.15 µg/g、オクスフェンダゾールスルホンが 0.80~2.80 µg/g 検出された。投与終了 7 日後では、フェバンテルは検出されなかったが、オクスフェンダゾールスルホンが 5 尾中 1 尾のみから 0.08 µg/g 検出された。投与終了 14 日後以降は、いずれの薬物も検出されなかった。皮膚では、投与終了 1 日後で、調査した全個体からフェバンテルが 0.27~0.41 µg/g、オクスフェンダゾールスルホンが 1.40~5.00 µg/g 検出された。投与終了 7 日後では、調査した全個体でフェバンテルは検出されなかったが、オクスフェンダゾールスルホンが 0.05~0.07 µg/g 検出された。投与終了 14 日後以降は、いずれの薬物も検出されなかった。(参照 2)

3. 対象魚類に対する安全性

(1) 安全性試験 (ぶり)

① 常用量及び 3 倍量投与試験

ぶり (当歳魚、投与開始 1 日前平均体重 : 67.7 g (常用量投与群)、66.9 g (3 倍量投与群) 及び 68.3 g (対照群)、40 尾/群) に、本製剤の常用量又は 3 倍量を 1 日 1 回、5 日間連続混餌投与 (フェバンテルとして 10 又は 30 mg/kg 体重/日、対照群の飼料には本製剤を非添加) する安全性試験が実施された。試験期間中、一般状態観察並びに体重及び体長測定を行い、摂餌量を記録した。また、投与開始 1 日前、最終投与終了 1、7 及び 14 日後に各群 6 尾について、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び臓器 (肝臓、脾臓) 重量測定を実施した。

いずれの群においても、一般状態及び摂餌状況に異常はみられず、体重及び体長について、常用量投与群又は 3 倍量投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。血液生化学的検査において、常用量投与群で最終投与終了 7 日後にみられた BUN の有意な低値は本製剤投与に関連した変化である可能性は低く、一過性で軽微な変化と判断された。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査項目において、常用量投与群又は 3 倍量投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。剖検における肉眼的観察では、いずれの群においても異常はみられなかった。各臓器の絶対重量及び体重比についても、対照群との間に有意な差はみられなかった。(参照 3、17)

② 常用量長期投与試験

ぶり（当歳魚、投与開始1日前平均体重：68.3g（常用量長期投与群）及び67.2g（対照群）、40尾/群）に本製剤の常用量を1日1回、15日間連続混餌投与（フェバンテルとして10mg/kg体重/日、対照群の飼料には本製剤を非添加）する安全性試験が実施された。試験期間中、一般状態観察並びに体重及び体長測定を行い、摂餌量を記録した。また、投与開始1日前、最終投与終了1、7及び14日後に各群6尾について、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び臓器（肝臓、脾臓）重量測定を実施した。

いずれの群においても、一般状態及び摂餌状況に異常はみられず、体重及び体長において、群間の有意な差はみられなかった。血液生化学的検査において、常用量長期投与群で最終投与終了1日後にみられたGluの有意な高値、最終投与終了7日後にみられたALT及びASTの高値傾向から、本製剤の長期投与による肝機能への影響が推測されたが、最終投与終了14日後において、Gluに群間の有意な差はみられず、ALT及びASTも投与開始1日前の値と同程度に低下したことから、全身に与えた影響は一過性で軽微と判断された。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査項目において、群間の有意な差はみられなかった。剖検における肉眼的観察では、いずれの群においても異常はみられなかった。各臓器の絶対重量及び体重比についても、対照群との間に有意な差はみられなかった。（参照3、17）

（2）安全性試験（とらふぐ）

とらふぐ（当歳魚、35尾/群）に本製剤の臨床最高用量又はその2倍量を1日1回、5日間連続混餌投与（フェバンテルとして25又は50mg/kg体重/日、対照群の飼料には本製剤を非添加）する安全性試験が実施された。試験期間中、一般状態観察並びに体重及び体長測定を行い、摂餌量を記録した。また、最終投与終了4、11及び18日後に各群6尾について、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、細菌検査及び臓器（肝臓、脾臓）重量測定を実施した。

いずれの群においても、一般状態及び摂餌状況に異常はみられず、体重及び体長について、本製剤の投与による影響はみられなかった。血液学的検査において、25mg投与群で最終投与終了11日後、50mg投与群で最終投与終了11及び18日後にHtの有意な低値がみられたが、25mg投与群で最終投与終了18日後には回復傾向がみられ、一過性の変化と判断された。また、血液生化学的検査において、25mg投与群で最終投与終了18日後、50mg投与群で最終投与終了4日後にBUNの有意な高値がみられたが、正常値の範囲内であった。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査項目において、25mg投与群又は50mg投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。剖検における肉眼的観察及び細菌検査では、いずれの群においても異常はみられなかった。各臓器の絶対重量及び体重比についても、対照群との間に有意な差はみられなかった。（参照2）

(3) 臨床試験（ぶり、かんぱち）

本製剤のぶり属魚類（ぶり及びかんぱち）のエラムシ症に対する有効性及び安全性に関する臨床試験が、国内4施設において実施された。

試験の構成を表5に示した。

被験薬群には、本製剤を1日1回、5日間連続混餌投与（フェバンテルとして10 mg/kg 体重/日）した。対照薬群には、フェバンテル非含有の添加剤のみの製剤を投与した。投与開始1日前から最終投与終了3日後まで毎日一般状態（体色、遊泳状態、摂餌状況）を観察し、投与開始1日前及び最終投与終了3日後に各群それぞれ無作為に選択した30尾について、個別別に体重測定を実施した。

ぶりを対象とした試験では、本製剤投与に起因すると考えられる異常はみられなかった。かんぱちを対象とした試験では、被験薬群について、施設3において軽度の食欲低下（投与開始4及び5日後）が、施設4において軽度の食欲低下（投与開始4及び5日後）及び軽度の活力低下（最終投与終了2及び3日後）がみられたが、原因として被験薬添加による嫌食性、天候、海水温等の環境要因も考えられ、その他の異常はみられなかったことから、被験薬投与による直接的影響と関連付けられず、安全性に影響はないと判断された。（参照3、18）

表5 試験の構成

治験群	供試数（匹）					
	ぶり（0歳齢）			かんぱち（0歳齢）		
	施設1	施設2	合計	施設3	施設4	合計
被験薬群 ^a	100	120	220	110	140	250
対照薬群 ^b	100	120	220	110	140	250

a：マリンバンテル 40 mg/kg 体重/日（フェバンテルとして10 mg/kg 体重/日）を5日間投与

b：フェバンテル非含有製剤（流動化剤及び賦形剤のみ）40 mg/kg 体重/日を5日間投与

(4) 臨床試験（とらふぐ）

本製剤のふぐ目魚類のヘテロボツリウムに対する有効性及び安全性に関する臨床試験が、国内2施設において実施された。

被験薬群には、本製剤を1日1回、5日間連続混餌投与（フェバンテルとして12.5又は25 mg/kg 体重/日）した。一般状態（体色、遊泳状態、摂餌状況）観察及び体重測定を実施した。

本製剤投与に起因すると考えられる異常はみられなかった。（参照2）

4. 再審査における安全性に係る知見

(1) 安全性に関する研究報告

ふぐ目魚類への使用について、承認時から2006年の再審査申請までの調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、ヒトへの安全性に関連して、残留性に関する報告が3件及び本製剤のとらふぐに対する安全性に関する報告が1件みられた。いずれの報告もフェバンテルのADIに影響するものではなかった。（参照19）

(2) 承認後の副作用報告

ふぐ目魚類に対する安全性について、調査期間中に計7施設14群(78,278尾)の調査が実施され、いずれもふぐ目魚類に対する副作用は認められなかったとされている。

(参照 19)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるフェバンテルについては、食品安全委員会において、フェバンテル、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールのグループ ADI として 0.007 mg/kg 体重/日が設定されている。

また、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤のふぐ目魚類への使用については、承認時から 2006 年の再審査申請までの調査期間における新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告はなかった。

本製剤の 5 日間連続混餌投与による残留試験において、ぶりの筋肉では最終投与終了 3 日後以降、かんぱちの筋肉では最終投与終了 5 日後以降、とらふぐの筋肉では最終投与終了 14 日後以降、オクスフェンダゾールスルホンは検出されなかった。ぶり及びかんぱちにおいて、肝臓及び腎臓では、最終投与終了 14 日後においてもオクスフェンダゾールスルホンが検出された。

本製剤のとらふぐにおける安全性試験では、臨床最高用量における忍容性が確認され、とらふぐを対象とした臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかった。

また、本製剤のぶりにおける安全性試験では、常用量の 3 倍量又は常用量で 15 日間（推奨投与期間の 3 倍）の投与における忍容性が確認され、ぶり及びかんぱちを対象とした臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

<別紙1：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen：血清尿素窒素
C _{max}	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
Glu	glucose：（血中）グルコース
Ht	hematocrit：ヘマトクリット値
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS	liquid chromatography/mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/質量分析
T _{1/2}	half-life period：消失相半減期
T _{max}	maximum drug concentration time：最高血（漿）中濃度到達時間

<参照>

1. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－ 参考資料1 マリンバンテル概要書、2003年6月（非公表）
3. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月、－食品安全委員会用資料－ マリンバンテル概要書（ぶり属魚類のエラムシ症）（非公表）
4. WHO Technical Report Series; 888. Evaluation of certain veterinary drug residues in food, Fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1999
5. 食品安全委員会「厚生労働省発食安第1218002号に係る食品健康影響評価の結果の通知について」（平成16年4月22日付け府食第492号の2）（別添）フェバンテルの食品健康影響評価について
6. 厚生労働省医薬食品局食品安全部長「食品、添加物等の規格基準の一部改正について」（平成16年7月6日付け食安発第0706001号）（別添）2. オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾール
7. 厚生労働省医薬食品局食品安全部長「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について」（平成16年11月26日付け食安発第1126001号）（別添）1 オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾール
8. 食品安全委員会 「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成20年5月22日付け府食第550号） 動物用医薬品評価書 ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤（マリンバンテル）の再審査に係る食品健康影響評価について 2008年5月
9. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団 指定添加物リスト（規則別表第1）令和2年6月18日改正
10. 日本医薬品添加剤協会 安全性委員会 医薬品添加物の安全性（非臨床）に係る手引き－規制情報並びにQ&A－平成28年10月3日発行
11. WHO Technical Report Series; 539. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications, Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1974
12. WHO Technical Report Series; 733. Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1986
13. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－ 添付資料12-①（非公表）
14. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェンバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：残留性に関する試験（非公表）
15. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－ 添付資料15-①（非公表）
16. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－ 添付資料15-②（非公表）

17. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月 ー食品安全委員会用資料ー 添付資料9-①（非公表）
18. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月 ー食品安全委員会用資料ー 添付資料14-①（非公表）
19. 株式会社科学飼料研究所 動物用医薬品再審査請求書「マリンバンテル」2006年10月 別添資料3 効能または効果及び安全性についての調査資料（非公表）

動物用医薬品評価書

オクスフェンダゾール、フェバンテ
ル及びフェンベンダゾール
(第2版)

2020年10月

食品安全委員会

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	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	7
7. 使用目的及び使用状況	7
II. 安全性に係る知見の概要	9
1. 薬物動態試験	9
(1) 薬物動態試験 (ほ乳類)	9
(2) 薬物動態試験 (ぶり)	10
(3) 薬物動態試験 (とらふぐ)	11
2. 残留試験	11
(1) 残留試験 (ぶり)	11
(2) 残留試験 (かんぱち)	12
(3) 残留試験 (とらふぐ)	12
3. 遺伝毒性試験	12
(1) フェバンテル	12
(2) フェンペンダゾール	13
(3) オクスフェンダゾール	14
4. 急性毒性試験	14
(1) 急性毒性試験 (マウス)	14
(2) 急性毒性試験 (ラット)	15
5. 亜急性毒性試験	15
(1) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)	15
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)	15
6. 慢性毒性及び発がん性試験	16
(1) 21 か月間慢性毒性／発がん性併合試験 (マウス)	16
(2) 30 か月間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)	17
(3) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ)	17
7. 生殖発生毒性試験	18

(1) 2世代繁殖試験（ラット）	18
(2) 催奇形性試験（ラット①）	19
(3) 催奇形性試験（ラット②）	19
(4) 催奇形性試験に関するその他の知見	20
8. 一般薬理試験	20
(1) 心・循環系への作用	20
(2) 神経及び精神薬理学的作用	20
(3) 自律神経への作用	20
(4) 代謝系への作用	20
(5) 血液凝固系への作用	20
(6) その他	21
III. 食品健康影響評価	22
<別紙1：代謝経路>	24
<別紙2：検査値等略称>	25
<参照>	26

<審議の経緯>

第1版関係

- 2003年 12月 18日 農林水産大臣から承認に係る食品健康影響評価について要請
(15消安第4404号)、関係書類の接受
- 2003年 12月 18日 厚生労働大臣から残留基準の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1218002号)
- 2003年 12月 25日 第25回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2004年 2月 27日 第6回動物用医薬品専門調査会
- 2004年 3月 18日 第37回食品安全委員会(報告)
- 2004年 3月 18日から4月14日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2004年 4月 21日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2004年 4月 22日 第42回食品安全委員会
(同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)
- 2004年 7月 6日 残留基準値の設定(ふぐ目魚類)
- 2004年 11月 26日 残留基準値の設定(畜産食品)

第2版関係

- 2020年 9月 25日 厚生労働大臣から残留基準の設定に係る食品健康影響評価について要請
(厚生労働省発生食0925第1号)、関係資料の接受
- 2020年 10月 6日 第792回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2020年 10月 20日 第794回食品安全委員会
(同日付で厚生労働大臣に通知)

<食品安全委員会委員名簿>

第1版関係

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭(委員長)
寺尾 允男(委員長代理)
小泉 直子
坂本 元子
中村 靖彦
本間 清一
見上 彪

第2版関係

(2018年7月1日から)

佐藤 洋(委員長*)
山本 茂貴(委員長代理*)
川西 徹

吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

* : 2018年7月2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>

第1版関係

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	大野 泰雄	寺本 昭二
井上 松久 (座長代理)	菅野 純	長尾 美奈子
青木 宙	嶋田 甚五郎	中村 政幸
明石 博臣	鈴木 勝士	林 真
江馬 眞	津田 洋幸	藤田 正一

要 約

寄生虫駆除剤である「オクスフェンダゾール」(CAS No.53716-50-0)、「フェバンテル」(CAS No.58306-30-2)及び「フェンベンダゾール」(CAS No.43210-67-9)について、動物用医薬品製造販売承認申請書、JECFA 評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

2020年9月、第2版の改訂に当たっては、フェバンテルを有効成分とするふぐ目魚類の寄生虫駆除剤(マリンバンテル)のぶり属魚類への適用拡大に伴い、ぶりをを用いた薬物動態試験(吸収・排泄試験)、ぶり及びかんぱちを用いた残留試験の成績がリスク管理機関から新たに提出された。

評価に供した試験成績は薬物動態(ほ乳類(ラット等)、ぶり及びとらふぐ)、残留(ぶり、かんぱち及びとらふぐ)、遺伝毒性、急性毒性(マウス及びラット)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(ラット)等の試験成績である。

フェバンテルはプロベンズイミダゾールであり、生体内でフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールに代謝されることによって生理活性を発揮する。

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

また、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールについても、JECFA でこれら両物質とも遺伝毒性及び発がん性を示さないとして、ADI が設定されているが、発がん性に関して、フェンベンダゾールの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の高用量投与群で、精巢間細胞腺腫、肝細胞癌がみられたとする報告がみられた。このことについては、この症状は高用量投与群のみでみられたこと、フェバンテル及びその代謝物は肝臓に毒性を示すことが共通していること、遺伝毒性試験が陰性であること、オクスフェンダゾールの2段階発がん性試験結果よりこの物質が発がんプロモーション作用を有することから、閾値のある反応であると考えられ、ADI を設定した JECFA の評価は妥当であると判断した。

結果として、最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いたオクスフェンダゾールの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でみられた肝細胞脂肪空胞化であり、NOAEL は 0.7 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会は、オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾールの食品健康影響評価については、第2版の改訂に当たっても評価結果に変更はなく、この NOAEL を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.007 mg/kg 体重/日をグループ ADI として設定することが適切と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

寄生虫駆除剤

2. 有効成分の一般名

和名：オクスフェンダゾール

英名：Oxfendazole

和名：フェバンテル

英名：Febantel

和名：フェンベンダゾール

英名：Fenbendazole

3. 化学名

オクスフェンダゾール

IUPAC : methyl N-[6-(benzenesulfinyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate

CAS (No.53716-50-0)

フェバンテル

IUPAC : methyl N-[N'-(2-[(2-methoxyacetyl)amino]-4-phenylsulfanylphenyl)-N-methoxycarbonylcarbamimidoyl] carbamate

CAS (No.58306-30-2)

フェンベンダゾール

IUPAC : methyl N-(6-phenylsulfanyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate

CAS (No.43210-67-9)

4. 分子式

オクスフェンダゾール : $C_{15}H_{13}N_3O_3S$

フェバンテル : $C_{20}H_{22}N_4O_6S$

フェンベンダゾール : $C_{15}H_{13}N_3O_3S$

5. 分子量

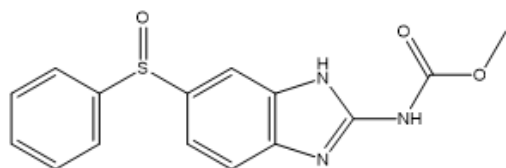
オクスフェンダゾール : 315.35

フェバンテル : 446.48

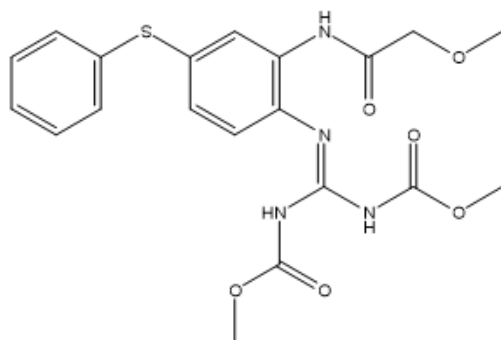
フェンベンダゾール : 299.35

6. 構造式

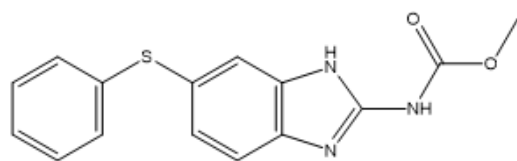
オクスフェンダゾール



フェバンテル



フェンベンダゾール



(参照1、2、3)

7. 使用目的及び使用状況

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

ベンズイミダゾール系の薬剤は、エネルギー産生阻害、フマル酸還元酵素阻害、グルコース転移阻害及び β -tubulin と結合し微小管の重合を阻害することにより効果を発揮すると考えられている。ほ乳類においては回虫等の腸管内の線虫の駆除に有効であり、魚類においては、ふぐ目魚類のエラムシ（ヘテロボツリウム）及びぶり属魚類のエラムシ（ゼウクサプタ及びヘテラキシネ）を駆虫する効果を有する。

フェバンテルを主成分とする動物用医薬品は、我が国ではふぐ目魚類用製剤が承認されている。また、犬用製剤として合剤が承認されている。

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

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

第2版の改訂に当たっては、フェバンテルを有効成分とするふぐ目魚類の寄生虫駆除剤の承認事項変更（対象にぶり属魚類を追加）の承認に伴う残留基準設定に係る評価が厚生労働大臣から要請された。（参照 1、2、4、5、6、7）

II. 安全性に係る知見の概要

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ほ乳類)

① 吸収 (ラット)

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

また、ラットを用いた¹⁴Cフェバンテルの単回経口投与 (5 mg/kg) において、 T_{max} は投与後2/3~1時間であり、 C_{max} は0.7 µg eq/gであった。(参照8、9、10)

② 排泄 (ラット、牛、羊)

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

その他のほ乳類としては、牛に経口投与した場合、フェバンテルの代謝物は牛乳中にも排泄された。羊に経口投与した場合、4日後までに投与量の約20%が尿中に排泄された。(参照8、9、10)

③ 体内分布 (ラット、牛、豚、羊)

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

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

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

牛 (7.5 mg/kg 体重)、豚 (5 mg/kg 体重/日、6 日間)、羊 (5 mg/kg 体重) における非標識フェバンテルの経口投与試験においても、フェバンテル及びその代謝物が最も高レベルで検出されたのは肝臓で、腎臓ではこれより若干少なく、筋肉や脂肪では肝臓よりかなり少なかった。(参照 8、9、10)

④ 代謝物 (ラット、豚、羊)

ラットの尿、豚及び羊の尿、糞便及び血清中の代謝物を同定したところ、これら 3 種の動物における代謝物は基本的に同じであったが、量的にはわずかに異なっていた。主要な代謝物はフェンベンダゾール、オクスフェンダゾール、オクスフェンダゾールスルホンであった。牛乳中ではフェンベンダゾール、オクスフェンダゾールが検出された。(参照 8、9、10)

(2) 薬物動態試験 (ぶり)

ぶりをを用いたフェバンテルの単回混餌投与試験 (フェバンテル摂取量が 10 mg/kg 体重となるよう調製した飼料を給与) において、投与前及び投与 1、2、4、6、8、12、18、24 及び 36 時間後に、各時点 5 尾から血液採取し、さらに投与 2、6、8、12、18 及び 24 時間後の各時点では剖検後、筋肉、肝臓及び腎臓を採取して、血漿及び各組織中のフェバンテル及びその代謝物群について、LC/MS を用いて定量分析¹を行った。血漿及び腎臓については、各時点、5 尾分をまとめて 1 試料とした。(定量限界 : 0.01 µg/mL (血漿)、0.01 µg/g (筋肉、肝臓、腎臓))

フェバンテルは、血漿中では投与 2 時間後で C_{max} の 0.196 µg/mL に達した後、漸減し、投与 12 時間後以降は定量限界未満となった。筋肉では、投与 2 及び 12 時間後においてそれぞれ 1 例で検出 (0.012 µg/g 及び 0.041 µg/g) されたが、それ以外の全ての個体で定量限界未満であった。肝臓では、投与 2 時間後に全ての個体で 0.018~0.082 µg/g が検出されたが、投与 8 時間後以降は減少し、相対的に低濃度又は定量限界未満となった。腎臓では、投与 2 時間後に 0.035 µg/g が検出されたが、投与 8 時間後以降は定量限界未満又は相対的に低濃度であった。

一方、代謝物群は血漿、筋肉、肝臓及び腎臓のいずれにおいても全ての時点で検出され、投与 8 時間後で最高濃度を示した後、漸減したが、投与 36 時間後において、血漿では 0.105 µg/mL が検出された。また、投与 24 時間後において、筋肉では 0.065~0.148 µg/g、肝臓では 0.991~2.238 µg/g、腎臓では 0.904 µg/g が検出された。(参照 2、11)

¹ フェバンテルをスルホン体とし、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールをオクスフェンダゾールスルホンにして定量

(3) 薬物動態試験 (とらふぐ)

① 吸収・排泄

とらふぐ (*Takihugu rubripes*) を用いたフェバンテル 25%製剤の単回混餌投与試験 (フェバンテル摂取量が 25 mg/kg 体重となるよう調製した飼料を給与) において、投与 4、8、12、18、24、36、48 及び 72 時間後に血液を採取した結果、フェバンテルの血漿中濃度の T_{max} は 4 時間で、 C_{max} は 0.58 $\mu\text{g/g}$ であった。フェバンテル及びその代謝物群を全てオクスフェンダゾールスルホンとし、測定した時の血漿中濃度の T_{max} は 12 時間で、 C_{max} は 10 $\mu\text{g/g}$ であった。これらの結果を基に算出した $T_{1/2}$ はフェバンテルで 6.9 時間、オクスフェンダゾールスルホンとした場合は 12 時間であった。

また、とらふぐを用いた 5 日間連続混餌投与試験 (フェバンテル摂取量が 25 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与) においては、投与期間中の分析値がフェバンテルでは 1 $\mu\text{g/g}$ 以下、オクスフェンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホンでは 0.5 $\mu\text{g/g}$ を示したのに対し、フェンベンダゾールは投与開始 1 日後以降の投与期間中で 4~5 $\mu\text{g/g}$ 程度を維持していた。(参照 8)

② 体内分布

25 mg/kg 単回投与後の体内分布を調査したところ、フェバンテルは筋肉、皮膚、腎臓及び肝臓で投与 4 時間後にわずかにみられたのみ (1.8 $\mu\text{g/g}$ 以下) で、それ以後は検出されなかった。フェバンテル及びその代謝物群を全てオクスフェンダゾールスルホンとして測定した場合には、皮膚、筋肉及び腎臓では、投与 12 時間後が最も高い値 (C_{max} : 1.8~5.0 $\mu\text{g/g}$) を示し、肝臓では投与 4 時間後で最も高い値 (C_{max} : 29.0 $\mu\text{g/g}$) を示した。いずれも C_{max} 後は減少していたが、血漿では投与 72 時間後、その他の組織及び臓器では投与 24 時間後においても検出された。最も高濃度で検出されたのは肝臓であった。(参照12)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (ぶり)

ぶりを用いた 5 日間連続混餌投与試験 (フェバンテル摂取量が 10 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与) において、投与開始前日、最終投与終了 3、5、7、11 及び 14 日後に、各時点 15 尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取し、5 尾分をまとめて 1 試料とした 3 試料について、フェバンテル及びその代謝物群を全てオクスフェンダゾールスルホンにして、LC/MS を用いて濃度分析を実施した。(定量限界: 0.01 $\mu\text{g/g}$)

オクスフェンダゾールスルホンは、筋肉では最終投与終了 3 日後以降の全ての測定時点において定量限界未満であった。一方、肝臓及び腎臓では、最終投与終了 3 日後において、それぞれ 0.795~0.993 $\mu\text{g/g}$ 及び 0.608~0.696 $\mu\text{g/g}$ が検出され、いずれも最終投与終了 5 日後以降は漸減したが、最終投与終了 14 日後においても定量限界を超える残留がみられ、それぞれ 0.0730~0.0842 $\mu\text{g/g}$ 及び 0.0578~0.0837 $\mu\text{g/g}$ が検出された。

(参照 2、11)

(2) 残留試験 (かんぱち)

かんぱちを用いた5日間連続混餌投与試験(フェバンテル摂取量が10 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与)において、投与開始前日、最終投与終了3、5、7、11及び14日後に、各時点15尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取し、5尾分をまとめて1試料とした3試料について、フェバンテル及びその代謝物群を全てオクスフェンダゾールスルホンにして、LC/MSを用いて濃度分析を実施した。(定量限界: 0.01 µg/g)

オクスフェンダゾールスルホンは、筋肉では最終投与終了3日後において0.0192~0.0582 µg/gを示したが、最終投与終了5日後以降は全ての測定時点において定量限界未満であった。一方、肝臓及び腎臓では、最終投与終了3日後において、それぞれ2.14~3.42 µg/g及び0.775~1.50 µg/gが検出され、いずれも最終投与終了5日後以降は漸減したが、最終投与終了14日後においても定量限界を超える残留がみられ、それぞれ0.0924~0.135 µg/g及び0.134~0.142 µg/gが検出された。(参照2、11)

(3) 残留試験 (とらふぐ)

とらふぐを用いたフェバンテル25%製剤の5日間連続混餌投与試験(フェバンテル摂取量が50 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与)において、とらふぐの筋肉及び表皮への薬物の残留を評価した。測定は、フェバンテル単独及びフェバンテルを含めその代謝物群を全てオクスフェンダゾールスルホンとしたものの2通りを実施した。その結果、筋肉では、投与終了1日後で、調査した全個体でフェバンテルは検出されなかったが、オクスフェンダゾールスルホンは0.51~1.39 µg/g 検出された。投与終了7日後以降では、いずれの薬物も検出されなかった。皮膚では、投与終了1日後で、調査した全個体でオクスフェンダゾールスルホンが1.00~2.64 µg/g 検出された。投与終了7日後で、オクスフェンダゾールスルホンが5尾中1尾のみから0.09 µg/g 検出された。投与終了14日後以降は、いずれの薬物も検出されなかった(検出限界: 0.05 µg/g)。

これとは別途、同様の投与条件で、とらふぐを用いたフェバンテル25%製剤の5日間連続混餌投与試験を実施した。その結果、筋肉では、投与終了1日後で調査した全個体でフェバンテルが0.11~0.15 µg/g、オクスフェンダゾールスルホンが0.80~2.80 µg/g 検出された。投与終了7日後では、フェバンテルは検出されなかったが、オクスフェンダゾールスルホンが5尾中1尾のみから0.08 µg/g 検出された。投与終了14日後以降は、いずれの薬物も検出されなかった。皮膚では、投与終了1日後で、調査した全個体からフェバンテルが0.27~0.41 µg/g、オクスフェンダゾールスルホンが1.40~5.00 µg/g 検出された。投与終了7日後では、調査した全個体でフェバンテルは検出されなかったが、オクスフェンダゾールスルホンが0.05~0.07 µg/g 検出された。投与終了14日後以降は、いずれの薬物も検出されなかった。(参照12)

3. 遺伝毒性試験

(1) フェバンテル

フェバンテルについて実施された、細菌を用いた復帰突然変異試験(Ames Test)、DNA修復試験、マウスにおける小核試験、チャイニーズハムスター骨髄細胞及び精原細胞における遺伝毒性確認試験の結果は以下の通りであった。(表1参照)(参照4、6、

9、10、13)

表1 遺伝毒性試験結果概要 (フェバンテル)

試験		対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (±S9) ^a	TA1535、TA1537、TA1538、TA98、TA100	0~5,000 µg/plate	陰性
	DNA 修復試験 (±S9)	W3110 (polA ⁺)、p3478 (polA ⁻)	0~5,000 µg/plate	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	NMRI 系マウス (1 群雄 5 匹)	500×2、1,000×2 (mg/kg 体重、24 時間 間隔で 2 回投与)	陰性
	染色体異常試験 (骨髄細胞) (精原細胞)	チャイニーズハムスター (1 群雄 4 匹)	1,000×2 ^b (mg/kg 体重、24 時間 間隔で 2 回投与)	陰性
	優性致死試験	NMRI 系マウス	500×2、2,000×2 (mg/kg 体重、24 時間 間隔で 2 回投与)	陽性 ^c

a: 代謝活性化系存在下及び非存在下

b: 当該試験方法において細胞分裂活性の阻害作用を及ぼさない最高用量

c: 繁殖力の低下を伴う高用量 (2,000 mg/kg 体重) でのみみられた。

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

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

(2) フェンベンダゾール

フェンベンダゾールについては、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames Test)、マウスリンフォーマ TK 試験、ラット肝細胞を用いた DNA 修復試験、HeLa 細胞を用いた Mitotic index test、マウスを用いた小核試験、チャイニーズハムスター骨髄細胞における染色体異常試験が実施された。(表 2 参照) (参照 4、6、9、14)

表2 遺伝毒性試験結果概要 (フェンベンダゾール)

試験		対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (±S9) ^a	TA97、TA98、TA100、TA102	1~2,500 µg/plate	陰性
		TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	1~5,000 µg/plate	
		TA1435、TA1537	1~10,000 µg/plate	
	Tk-前進変異試験 (±S9)	マウスリンフォーマ細胞	Up to 62.25 µg/mL	弱陽性 ^b

試験		対象	投与量	結果
	DNA 修復試験 (±S9)	ラット肝細胞	0.5~100 µg/mL	陰性
	Mitotic index test	HeLa 細胞	1 mg/mL	陽性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス RBCs	3,000 mg/kg	陰性
	染色体異常試験	チャイニーズハムスター骨髄	1,000~4,000 mg/kg	陰性

a: 代謝活性化系存在下及び非存在下

b: +S9 のみで陽性

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

(3) オクスフェンダゾール

オクスフェンダゾールについては、細菌を用いた復帰突然変異試験 (Ames Test) が実施されているが、遺伝毒性を示す結果はみられていない。(表 3 参照) (参照 4、6、9、15)

表 3 遺伝毒性試験結果概要 (オクスフェンダゾール)

試験		対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 (±S9) a	TA97a、TA98、TA100、 TA102	0.5~5,000 µg/plate	陰性

a: 代謝活性化系存在下及び非存在下

4. 急性毒性試験

フェバンテルについて、経口投与による LD₅₀ はマウス及びイヌで 10,000 mg/kg 体重以上、ラットの雄で 4,400 mg/kg 体重、雌で 2,600 mg/kg 体重、ウサギで 1,250 mg/kg 体重と考えられた。

また、マウスにおける皮下投与の LD₅₀ は雌雄で 1,000 mg/kg 体重以上、腹腔内投与の LD₅₀ は雄で 2,280 mg/kg 体重、雌で 2,060 mg/kg 体重であった。ラットにおける皮下投与の LD₅₀ は雌雄で 1,000 mg/kg 体重以上、腹腔内投与の LD₅₀ は雄で 870 mg/kg 体重、雌で 930 mg/kg 体重であった。ウサギにおける皮下投与の LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重以上であった。(参照 9、10、16)

(1) 急性毒性試験 (マウス)

マウス (ICR) を用いた経口 10,000 mg/kg 体重、腹腔内及び皮下 1,000 mg/kg 体重までのフェバンテルの単回投与試験においては、経口投与群で一時的な軽度の運動の亢進がみられたのみで、他に異常はみられなかった。

一方、高用量のフェバンテルの腹腔内投与試験においては、自発運動亢進、よろめき

歩行、伏臥、間代性痙攣、呼吸減弱などの中毒症状がみられ、重篤なものでは呼吸困難を伴い次第に衰弱し、投与 10～48 時間後に死亡した。LD₅₀ は雄で 2,280 mg/kg 体重、雌で 2,060 mg/kg 体重であった。剖検では、生存例、死亡例とも被験物質の腹腔内遺残とそれに対する炎症反応、臓器及び組織の癒着や被膜の白濁がみられた。死亡例においては、これらに加えて、肺のうっ血、胃の点状及び線状出血、腸壁の暗赤色化及び黒赤色内容物がみられた。これは難溶性のフェバンテルが腹腔内に残存し、異物として生体に作用したものと判断された。

(2) 急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系) を用いたフェバンテルの単回投与試験において、経口投与群では中毒症状として下痢がみられ、重篤なものは投与後 2～12 日に衰弱死した。この時の LD₅₀ は雄で 4,400 mg/kg 体重、雌で 2,600 mg/kg 体重であった。皮下投与群では、著明な症状はみられず、死亡例もみられなかった。腹腔内投与群では中毒症状として活動性の低下、前屈姿勢、下痢などがみられ、重篤なものは投与後 3～11 日に衰弱死した。この時の LD₅₀ は雄で 870 mg/kg 体重、雌で 930 mg/kg 体重であった。剖検では、経口投与群で胃粘膜出血、腹腔内投与群では腹腔内に薬物の貯留、臓器の癒着がみられた。皮下投与では投与部位における薬物の貯留が確認された他は顕著な肉眼的変化はみられなかった。

5. 亜急性毒性試験

(1) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系) を用いたフェバンテルの胃管カテーテル (20、50 又は 125 mg/kg 体重/日) 投与による 3 か月の亜急性毒性試験においてみられた毒性所見は以下の通りであった。

体重変化、摂餌量及び死亡率とも投与による影響はみられなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査では投与による影響はみられなかった。

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

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

以上の結果から、本試験の NOAEL は、50 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 9、10、17)

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種) を用いたフェバンテルの強制経口 (20、60 又は 180 mg/kg 体重/日) 投与による 13 週間の亜急性毒性試験においてみられた毒性所見は以下の通りであった。

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

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

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

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

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

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

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

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

以上の結果より、本試験の NOAEL は、10 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 9、10、18)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 21 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

マウス (NMRI 系) を用いたフェバンテルの混餌 (50、200 又は 800ppm、雄 : 10、42 又は 170 mg/kg 体重/日相当、雌 : 15、58 又は 250 mg/kg 体重/日相当) 投与による 21 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験においてみられた毒性所見は以下の通りであった。

体重変化では、800ppm 投与群の雌において、最初の 11 か月の間、体重に低値がみられた。この低値はその後回復していた。

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

血液生化学的検査では、全ての投与群の雄及び 50、800ppm 投与群の雌で GOT が顕著に減少したが、200ppm 投与群の雌では増加した。用量相関性がみられなかったこと、数値は正常範囲内であること及び雌雄で反対の傾向を示したことから、これらは投与に起因するものではないと考えられた。

臓器重量では、800ppm 投与群の雄で肝臓の絶対重量の増加、雌で肝臓の絶対及び相対重量の増加がみられた。

剖検及び病理組織学的検査では、800ppm 投与群の雌の肝臓に脂肪の蓄積がみられた。

また、中間及び最終剖検のいずれにおいても良性又は悪性腫瘍をもつマウスがみられたが、被験物質の投与に起因すると考えられる腫瘍の増加はなかった。

以上の結果から本試験の NOAEL は 200ppm (42 mg/kg 体重/日) と考えられた。また、本試験において発がん作用は示唆されなかった。(参照 9、10、17)

(2) 30 か月間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)

ラット (Wistar 系) を用いたフェバンテルの混餌 (20、100 又は 500ppm、2、8 又は 40 mg/kg 体重/日相当) 投与による 30 か月間の慢性毒性／発がん性試験においてみられた毒性所見は以下の通りであった。なお、被験物質は交配前 11 週間、交配期間 (最長 20 日間)、授乳期間 (33 日まで) の親動物に投与し、その後離乳した児に 30 か月投与した。

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

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

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

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

剖検及び病理組織学的検査では、500ppm 投与群の 65 週及び最終時点で被験物質投与の影響とみられる肝細胞の脂肪空胞化 (fatty vacuolation) がみられた。なお、フルセットの病理組織学的検査は対照群と 500ppm 投与群のみで実施され、他の投与群では肺、肝臓及び腎臓のみが対象であった。

以上の結果から、本試験の NOAEL は、100ppm (8 mg/kg 体重/日) と考えられた。また、発がん作用は示唆されなかった。(参照 9、10)

(3) 12 か月間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種) を用いたフェバンテルの混餌 (40、200 又は 1,000ppm、0.1、5 又は 25 mg/kg 体重/日相当) 投与による 12 か月間の慢性毒性試験においてみられた毒性所見は以下の通りであった。

試験期間途中で 1,000ppm 投与群の 2 頭 (2/8) が被験物質の投与の影響で死亡した。また、1 頭が試験中の失技で死亡した。

摂餌量では、1,000ppm 投与群で摂取量の低下 (約 75%) がみられた。体重変化では、1,000ppm 投与群で雄に体重減少、雌に体重増加量の抑制がみられた。

検眼鏡検査では、1,000ppm 投与群の雄 3 頭 (3/4) で眼底の血管が蒼白となり、視神経乳頭も蒼白となっていた。このうちの 1 頭は両目に水晶体混濁がみられた。また、別の 1 頭で角膜混濁、結膜の刺激と滲出物の兆候がみられた。

血液学的検査では、1,000ppm 投与群の 5 頭 (5/8) でヘマトクリット、ヘモグロビン及び赤血球数の減少がみられた。このうち 2 頭は試験期間中にさらに症状が悪化し死亡した。さらに 1 頭は試験中の不手際で死亡したが、死亡時にヘモグロビンは回復し始めていた。死亡した 1 頭及び事故死した 1 頭では、赤血球大小不同症、変形赤血球症、多

染性、環状赤血球、標的赤血球がみられた。1頭では血小板数も減少していた。また、6頭(6/8)で白血球数が顕著に低下した。これは顆粒球の減少によるものであった。この低下は死亡及び事故死した個体で目立っていた。更に死亡した個体のうちの1頭及び事故死した個体で分葉核白血球が著しく減少し、同時にリンパ球のパーセンテージが上昇した。生存動物では、これらの所見は徐々に回復した。

血液生化学的検査では、1,000ppm 投与群で GPT、ALP の上昇がみられ、7週及び52週目にこの結果について統計学的検定を実施したところ、この上昇は統計学的に有意であった。また、2頭(2/8)でグルタミン酸デヒドロゲナーゼ活性の上昇がみられた。雄の2頭に血清アルブミンの軽度な減少、それに対応した α_2 、 γ グロブリンの軽度な増加がみられた。200ppm 投与群では、3頭(3/8)でALPの上昇がみられたが、他は変動がない、又は減少がみられた個体もあり、投与群内で一貫性はみられなかった。

臓器重量では、1,000ppm 投与群で腎臓の相対重量の増加がみられたが、これは腎臓に対する影響ではなくこの投与群でみられた低体重によるものと考えられた。また、試験期間中に1頭が死亡したため、統計学的有意差を求めることはできなかったが、精巣と前立腺に絶対及び相対重量の減少がみられた。40ppm 投与群で脾臓の絶対及び相対重量の増加がみられたが、病理組織学的な異常所見はみられなかったことから偶発的なものと判断された。

剖検では、対照群を含め全投与群のほとんどの動物で胸腺の萎縮がみられた。1,000ppm 投与群では試験期間中に3頭が死亡したが、これらで単独又は共通してみられた所見は次のようなものであった。胸腺の完全な萎縮(2/3)、肺の異常な暗赤色又は鮮紅色(2/3)、肺の紅斑(1/3)、肺の拡張(2/3)、肺の硬化(1/3)、小さなリンパ節(1/3)、小さく蒼白な脾臓(2/3)、小さな精巣(1/3)、比較的大きく蒼白な副腎(2/3)、肝臓の異常な黄褐色(2/3)、耳、尾、胸部及び四肢の脱毛(1/3)。他に生存した1頭でも肝臓で顕著な小葉明瞭化がみられた。この肝臓は粘土色を呈した。

病理組織学的検査では、試験期間中に死亡した1,000ppm 投与群で、脾臓、腸管膜リンパ節及び回腸のリンパ濾胞萎縮(3/3)、骨髄に重度の白血球減少症と赤血球減少症(3/3)、肺の炎症と水腫(3/3)、肝臓の汎小葉性脂肪化(2/3)、副腎皮質細胞質の泡沫化/空胞化及び核濃縮を起こした多数の上皮細胞(2/3)、副腎皮質の結節性過形成(1/3)、左心室乳頭筋の壊死巣(1/3)、精巣と前立腺の低形成(1/3)がみられた。また、試験終了時まで生存した1,000ppm 投与群では、精巣と前立腺の低形成(3/5)、顕著な胸腺の萎縮(2/5)、脾臓のリンパ濾胞の萎縮(2/5)、肝臓の小葉中心性脂肪化(1/5)がみられた。なお、フルセットの病理組織学的検査は対照群と1,000ppm 投与群のみで実施され、他の投与群では骨髄、脾臓、精巣・精巣上体及び前立腺のみが対象であった。

以上の結果から、本試験のNOAELは、200ppm(5 mg/kg 体重/日)と考えられた。(参照9、10、18)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)

ラット(Wistar系)を用いたフェバンテルの混餌(20、100又は500ppm)投与による2世代繁殖試験(投与期間; F0交配100日前より試験終了時まで)においてみられ

た毒性所見は以下の通りであった。なお、それぞれの世代で2回の交配を行った（以下それぞれF1a、F1b、F2a、F2b）。児動物の一部は生後4週に剖検等に供試した。

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

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

以上の結果から、本試験における生殖発生毒性のNOAELは20ppm（2 mg/kg 体重/日）と考えられた。（参照9、10、13）

（2）催奇形性試験（ラット①）

ラット（Long Evans）を用いたフェバンテルの強制経口（10、30又は100 mg/kg 体重/日）投与による催奇形性試験においてみられた毒性所見は以下の通りであった。

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

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

以上の結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対するNOAELは、30 mg/kg 体重/日であったと考えられた。（参照9、10、13）

（3）催奇形性試験（ラット②）

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

フェバンテルのNOAELは、22 mg/kg 体重/日であった。（参照9、10、13）

(4) 催奇形性試験に関するその他の知見

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

フェバンテルについては、他の動物を用いた催奇形性試験は実施されていないが、活性代謝物のオクスフェンダゾールについて、マウス、ラット、ウサギ、馬、豚及び羊で毒性又は家畜の安全性の観点から催奇形性が調べられており、実験動物のマウス、ラット、ウサギ及び家畜の羊において、胚/胎児死亡率の増加又は催奇形性がみられた。NOAEL はマウスで 108 mg/kg、ラットで 10 mg/kg、ウサギで 45 mg/kg、最も感受性の高い羊で 7.5 mg/kg 体重/日であった。(参照 4、5、9、15、19、20、21)

8. 一般薬理試験

(1) 心・循環系への作用

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

このうち、モルモット摘出心耳けんすい法で、 10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml の濃度で弱い陰性変周期 (心拍数低下) 作用、モルモットのランゲンドルフ法で極めて弱い冠血管拡張作用がみられたが、他に被験物質投与による影響はみられなかった。(参照 22)

(2) 神経及び精神薬理学的作用

神経及び精神薬理学的作用は、防御行動 (マウス; 電気刺激に対する反応)、鎮静・筋弛緩作用 (マウス; 水平棒保持・よじ登り能)、運動抑制 (マウス; 行動観察)、鎮痛 (ラット; 尾部熱線に対する反応)、抗痙攣 (マウス; 前頸部・鼻部電撃に対する反応) について実施した。このうち、マウスの防御行動において、100 mg/kg 体重 (強制経口) の用量で弱い精神安定作用がみられたが、この作用に用量依存性はなかった。他に被験物質投与による影響はみられなかった。(参照 22)

(3) 自律神経への作用

自律神経への作用は、鎮痙 (モルモット; 回腸・けんすい法) について、 3×10^{-7} g/ml 以上の濃度で非特異的な鎮痙作用がみられた。散瞳 (マウス; 瞳孔径測定) については、投与による影響はみられなかった。なお、代謝物については検討されていない。(参照 22)

(4) 代謝系への作用

代謝系への作用は、血糖 (ラット)、血中コレステロール及び血中トリグリセリド (ラット)、リパーゼ抑制 (*in vitro*)、アミラーゼ抑制 (*in vitro*) について実施したが、薬物投与による影響はみられなかった。(参照 22)

(5) 血液凝固系への作用

血液凝固系への作用は、フィブリンナーゼ活性 (牛血漿)、血小板凝集 (ラット)、部分

トロンボプラスチン時間(ラット)、血液凝固時間、血栓形成時間及び血栓弾性(ラット)、トロンビン抑制 (*in vitro*) について実施したが、薬物投与による影響はみられなかった。(参照 22)

(6) その他

この他、腎臓への作用として利尿・塩類排泄作用(ラット)、及び消炎効果の有無の確認について実施した。消炎効果の確認試験において、ラットのカオリン浮腫に対して 10 mg/kg 体重の用量で明確な消炎作用を示した。この効果は用量依存性であった。(参照 22)

Ⅲ. 食品健康影響評価

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

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

これより、フェバンテルのADIは上記試験のNOAEL 2 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を考慮して、0.020 mg/kg 体重/日と設定できると考えた。

NOAEL	2 mg/kg 体重/日 動物種 ラット 投与量／投与経路 2 mg/kg 体重/日 / 混餌 試験期間 F0 交配 100 日前より F2 離乳まで 試験の種類 2 世代繁殖試験
安全係数	100
ADI	0.020 mg/kg 体重/日

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

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

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

これらの ADI については以下の通り報告されている。

フェンベンダゾール

NOAEL	5 mg/kg 体重/日 動物種 ラット 投与量／投与経路 5 mg/kg 体重/日 / 混餌
-------	---

試験期間 2年間 (F0 交配 70 日前より投与開始)

試験の種類 2年間慢性毒性/発がん性併合試験

安全係数 100
ADI 0.05 mg/kg 体重/日

なお、本試験の LOAEL は 15 mg/kg 体重/日であり、血液生化学検査で AP 活性上昇、病理組織学的検査で肝細胞肥大、肝細胞空胞化、胆管の増殖及び腸間膜リンパ節の過形成がみられている。(参照 4、6、9、14)

オクスフェンダゾール

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

この ADI はオクスフェンダゾールの催奇形性について、最も感受性の高かった羊における NOAEL 7.5 mg/kg 体重/日に対して安全係数 1,000 を使用したものと同一である。なお、本試験の LOAEL は 2 mg/kg 体重/日であり、病理組織学的検査で肝細胞脂肪空胞化がみられている。(参照 4、5、6、7、9、15)

結果として、最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いたオクスフェンダゾールの 2年間慢性毒性/発がん性併合試験でみられた肝細胞脂肪空胞化であり、NOAEL は 0.7 mg/kg 体重/日であった。

食品安全委員会は、オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾールの ADI の設定に当たってはこの NOAEL を根拠とし、安全係数 100 で除した 0.007 mg/kg 体重/日をグループ ADI として設定することが適当と考えた。

以上から、オクスフェンダゾール、フェバンテル及びフェンベンダゾールの食品健康影響評価については、第 2 版の改訂に当たっても評価結果に変更はなく、グループ ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

グループ ADI 0.007 mg/kg 体重/日 (オクスフェンダゾールスルホンとして)

<別紙1：代謝経路>

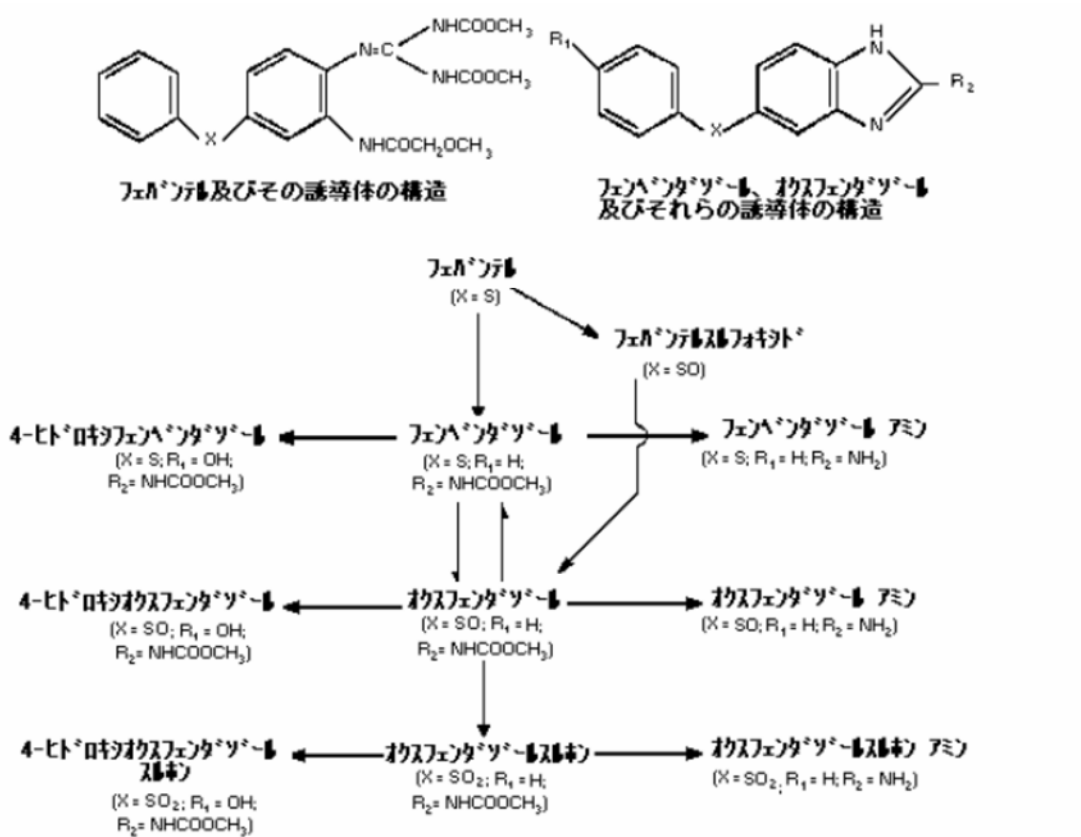


図1 フェバンテル、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾールの代謝（参照10を一部改変）

<別紙 2 : 検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake : 許容一日摂取量
ALP、AP	alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
C _{max}	maximum drug concentration : 最高血 (漿) 中濃度
GOT	glutamic oxaloacetic transaminase : グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ
GPT	glutamic pyruvic transaminase : グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives : FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	Lethal Dose 50 : 半数致死量
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level : 最小毒性量
MCH	mean corpuscular hemoglobin : 平均赤血球ヘモグロビン
MCHC	mean corpuscular hemoglobin concentration : 平均赤血球ヘモグロビン濃度
MCV	mean corpuscular volume : 平均赤血球容積
NOAEL	No Observable Adverse Effect Level : 無毒性量
RBC	red blood cell : 赤血球
T _{1/2}	half-life period : 血中濃度半減期
T _{max}	maximum drug concentration time : 最高血 (漿) 中濃度到達時間

<参照>

1. 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：概要書（未公表）
2. 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月 マリンバンテル 概要書（ぶり属魚類のエラムシ症）（未公表）
3. Pub Chem. Compound summary, Oxfendazole. Febantel. Fenbendazole
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/40854>
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/135449328>
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3334>
4. WHO: Technical Report Series No. 864 (1996), p21-26
5. WHO: Technical Report Series No. 888 (1999), p13-19
6. WHO: Food Additives Series 36. FEBANTEL, FENBENDAZOL AND OXFENDAZOL.
7. WHO: Food Additives Series 41. (1988) FEBANTEL, FENBENDAZOL AND OXFENDAZOL (addendum).
8. 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：吸収等試験（未公表）
9. WHO: Technical Report Series No. 815 (1991), p13-30
10. WHO: Food Additives Series 29, ANTHELMINTHIC AGENTS/FEBANTEL
11. 動物用医薬品等部会審議後見え消し資料「マリンバンテル」2020年7月21日（未公表）
12. 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェンバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：残留性に関する試験（未公表）
13. 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェンバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：特殊毒性に関する試験（未公表）
14. WHO: Food Additives Series 29, ANTHELMINTHIC AGENTS/FENBENDAZOL
15. WHO: Food Additives Series 29, ANTHELMINTHIC AGENTS/OXFENDAZOL
16. 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェンバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：急性毒性に関する試験資料（未公表）
17. 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェンバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：亜急性毒性及び慢性毒性に関する試験資料（未公表）
18. 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェンバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：参考（未公表）
19. Delatour, P. *et al.*, Embryotoxicity compared with metabolites of oxfendazole. *Rec. Med. Vet.*, 158, 369, 1982
20. Delatour, P. Some aspects of the teratogenicity of veterinary drugs. *Vet. Res. Commun.*, 7, 125, 1982
21. Delatour, P. *et al.*, Metabolism-embryotoxicity relationship of febantel in the rat and sheep. *Ann. Rech. Vet.*, 13, 163, 1982
22. 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：一般薬理試験（未公表）