

る。

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

フェバンテルのNOAELは、22 mg/kg体重/日であった。

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

【催奇形性試験に関するその他の知見】^{2),3),7),17)}

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

(6) 遺伝毒性試験

【フェバンテル】^{2),4),7),8),13)}

フェバンテルについて実施された、細菌を用いた復帰変異原性試験(Ames Test)、DNA修復試験、マウスにおける小核試験、チャイニーズハムスター骨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)

表1 遺伝子毒性試験結果概要(フェバンテル)

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

注1) ±S9: 代謝活性化系存在下及び非存在下

注2) 当該試験方法において細胞分裂活性の阻害作用を及ぼさない最高用量

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

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

また、生理活性を有する代謝物であるフェン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。

【フェンベンダゾール】^{2),4),7),18)}

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

表2 遺伝毒性試験結果概要(フェンベンダゾール)

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

注1) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

注2) +S9 のみで陽性

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

【オクスフェンダゾール】^{2),4),7),17)}

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

表3 遺伝毒性試験結果概要(オクスフェンダゾール)

試験		対象	投与量	結果
<i>in vitro</i>	Ames test(±S9) ^{注1)}	TA97a, TA98, TA100, TA102	0.5-5000µg/plate	陰性

注1) ±S9 : 代謝活性化系存在下及び非存在下

(7)一般薬理試験⁹⁾

【心・循環系に対する作用】

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

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

【神経及び精神薬理学的作用】

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

【自律神経への作用】

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

【代謝系への作用】

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

【血液凝固系に対する作用】

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

【その他】

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

3. 残留性試験の概要⁹⁾

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

これとは別途、同様の投与条件でトラフグを用いた 5 日間連続混餌投与試験を実施した。その結果、

筋肉では、投与終了翌日で調査した全個体でフェバンテルが0.11~0.15 μ g/g、オクスフェンダゾールスルホンが0.80~2.80 μ g/g検出された。投与終了後7日では、フェバンテルは検出されなかったがオクスフェンダゾールスルホンが5尾中1尾のみから0.08 μ g/g検出された。投与終了後14日以降は、いずれの薬物も検出されなかった。皮膚では、投与終了翌日で、調査した全個体からフェバンテルが0.27~0.41 μ g/g、オクスフェンダゾールスルホンが1.40~5.00 μ g/g検出された。投与終了後7日では、調査した全個体でフェバンテルは検出されなかったがオクスフェンダゾールスルホンが0.05~0.07 μ g/g検出された。投与終了後14日以降は、いずれの薬物も検出されなかった。

4. 一日摂取許容量(ADI)の設定について

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

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

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

無毒性量(NOAEL) 2 mg/kg 体重/日

動物種 ラット

投与量/投与経路 2mg/kg 体重/日 / 混餌

試験期間 F0 交配前100日よりF2 離乳まで

試験の種類 2世代繁殖試験

安全係数 100

ADI 0.02mg/kg 体重/日

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

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

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

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

これらの評価書を検討したところ、発がん性に関して、フェンベンダゾールの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の高用量(135mg/kg体重/日)投与群で、精巢間細胞腺腫、肝細胞癌が認められたとする報告が認められた。このことについては、この症状は高用量群のみで認められたこと、フェバンテル及びその代謝物は肝臓に毒性を示すことが共通して認められていること、遺伝毒性試験で陽性を示す場合もあるがそれは

間接的な作用によると考えられたこと、オクスフェンダゾールの2段階発がん試験結果よりこの物質が発がんプロモーション作用を有すること、から、閾値のある反応であると考えられ、ADIを設定した JECFA の評価は妥当であると判断された。

これらの ADI については以下の通り報告されている

フェンベンダゾール^{2),4),7),18)}

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

オクスフェンダゾール^{2),3),4),5),7),17)}

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

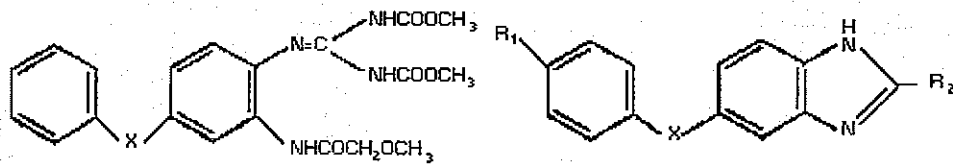
この ADI はオクスフェンダゾールの催奇形性について最も感受性の高かったヒツジにおける NOEL7.5mg/kg 体重/日に対して安全係数 1000 を使用したものと同一である。

6. 食品健康影響評価について

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

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

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



フェンテル及びその誘導体の構造

フェンタゾール、オクスフェンタゾール及びそれらの誘導体の構造

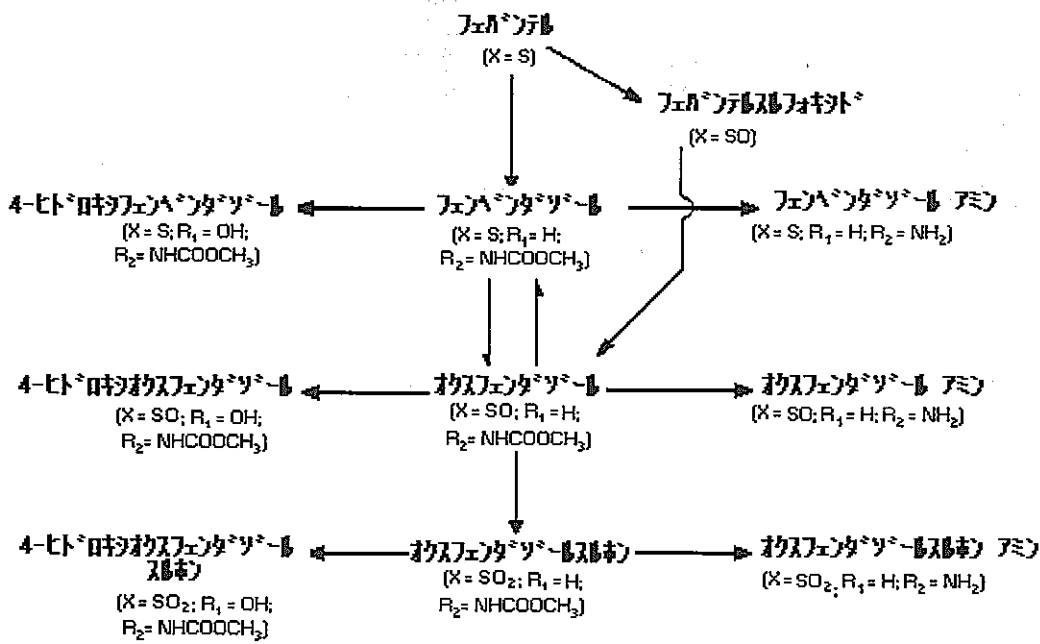


図1. フェンテル、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾールの代謝 (12を一部改変)

<出典>

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