

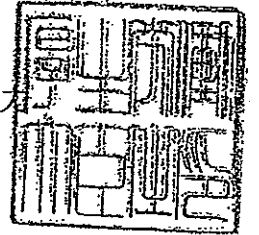
厚生労働省発食安第0521004号

平成 1 6 年 5 月 2 1 日

薬事・食品衛生審議会

会長 井村 伸正 殿

厚生労働大臣 坂 口 大



諮 問 書

食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求めます。

記

畜水産食品中に残留する次の動物用医薬品の残留基準の設定について

フェバンテル

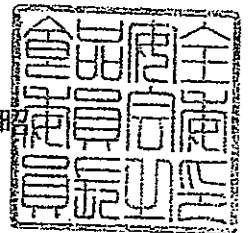




府食第492号の2  
平成16年 4月22日

厚生労働大臣  
坂口 力 殿

食品安全委員会  
委員長 寺田 雅昭



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

厚生労働省発食安第1218002号（平成15年12月18日付け）をもって貴省より当委員会に対し意見を求められたフェバンテルの食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

フェバンテルの1日摂取許容量を0.007mg/kg体重/日（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グループADIとして）と設定する

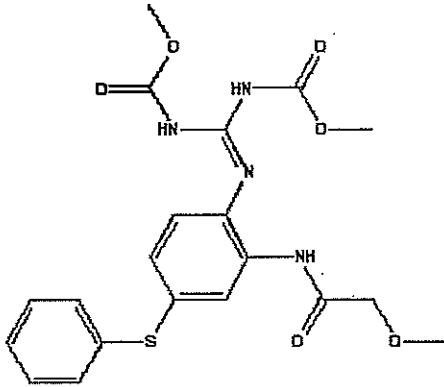
(別添)

## フェバンテルの食品健康影響評価について

### 1. 薬剤の概要

#### (1) 物質名<sup>1)</sup>

フェバンテル (Febantel)



分子式 :  $C_{20}H_{22}N_4O_6S$

分子量 : 446.48

常温における性状 : 白色粉末

融点 :  $129\sim 130^{\circ}C$

溶解度 : 1.17 mg/L

分配係数(log Pow) : 3.3( $25^{\circ}C$ )

蒸気圧 :  $4.03 \times 10^{-5}$  Pa( $80^{\circ}C$ )

#### (2) 効能・効果<sup>1)</sup>

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  $\beta$ -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るが、ふぐに投与された場合には、鰓に寄生したヘテロボツリウムを駆虫する効果を有する。

#### (3) その他<sup>1),2),3),4),5)</sup>

フェバンテルを主成分とする動物用医薬品は、我が国では馬用製剤としてペースト剤が、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、Group ADI(feбанtel, fenbendazole, oxfendazole)として、0.007mg/kg 体重/日を設定している。(代謝スキームについては図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ブタ用製剤が既に使用されている。

### 2. 毒性試験の概要

#### 2-1. 吸収・分布・代謝・排泄

【ほ乳類を用いた経口投与試験】

##### (1) 吸収<sup>6),7),8)</sup>

胆管カニューレーションラットを用いた<sup>14</sup>C 標識フェバンテルの十二指腸投与試験において、<sup>14</sup>C 標識化合物は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、<sup>14</sup>C 標識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、経口投与後糞便中に現れた<sup>14</sup>C 標識化合物の一部は一度吸収されたものと考

えられる。

また、ラットを用いた<sup>14</sup>C 標識フェバンテルの単回経口投与(5mg/kg)において、Tmax(最高血中到達時間)は、投与後2/3~1時間であった。その時のCmax(最高血中濃度)は0.7µg eq/gであった。

#### (2) 排泄<sup>6,7,8)</sup>

ラットを用いた<sup>14</sup>C 標識フェバンテルの単回経口投与(0.5, 5, 50mg/kg)、単回静脈内投与(0.5, 5mg/kg)試験において、<sup>14</sup>C 標識化合物は投与後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<sup>14</sup>C 標識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、胆管カニキュレーションラットに5mg/kgを静脈内もしくは十二指腸内投与した場合、24時間以内に胆道経由で約70%が排泄されていた。

その他の哺乳類としては、ヒツジ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。ウシ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。

#### (3) 体内分布<sup>6,7,8)</sup>

ラットを用いた<sup>14</sup>C 標識フェバンテルの単回経口投与(5mg/kg)試験において、全身(消化管を除く)で検出可能な<sup>14</sup>C 標識化合物は、投与3時間後で15~18%、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(2.5µg eq/g)、腎臓(0.34µg eq/g)、及び脂肪組織(腎臓脂肪)(0.24µg 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(0.01µg eq/g)に低下していたが、肝臓(0.18µg eq/g)と腎臓(0.03µg 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(<sup>14</sup>C 標識フェバンテル静脈内投与: 5mg/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(<sup>14</sup>C 標識フェバンテル経口投与: 10mg/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、ヒツジ、ウシ、ブタにおける<sup>14</sup>C 標識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。

ヒツジ(5mg/kg 体重)、ウシ(7.5mg/kg 体重)、ブタ(5mg/kg 体重/日、6days)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。

#### (4) 代謝物<sup>6,7,8)</sup>

ラットの尿、ヒツジ及びブタの尿、糞便、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。

### 【トラフグを用いた経口投与試験】

#### (1) 吸収・排泄<sup>9)</sup>

トラフグ(*Takihugu rubripes*)を用いたフェバンテルの単回経口投与試験(フェバンテル摂取量が25mg/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)において、投与4, 8, 12, 18, 24, 36, 48, 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Tmax(最高血漿中濃度到達時間)は4時間で、その時のCmax(最高血漿中濃度)は0.58 µg/gであった。フェバンテル及び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、測定した時の血漿中濃度のTmaxは12時間で、その時のCmaxは10µg/gであった。これらの結果を基に算出したT1/2(血漿中濃度半減期)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化した場合は12時間であった。

また、トラフグを用いた5日間連続投与試験(フェバンテル摂取量が25mg/kg体重/日となるように調製した投薬飼料を用いた自由摂取)においては、投薬期間中の分析値がフェバンテルでは1µg/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0.5µg/gを示したのに対し、フェバンダゾールは投薬2日目以降の投薬期間中で4-5µg/g程度を維持していた。

## (2)体内分布<sup>9)</sup>

25mg/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後4時間後にわずかに認められたのみ(1.8µg/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オクスフェンダゾールスルホン化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(Cmax;1.8~5.0µg/g)を示し、肝臓では投与後4時間後で最も高い値(Cmax;29µg/g)を示した。いずれもCmax後は減少していたが、血漿では投与後72時間、その他の臓器では投与後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臓器は肝臓であった。

## 2.2.毒性試験

### (1)急性毒性試験<sup>7,8,10)</sup>

経口投与によるLD<sub>50</sub>はマウス、イヌで10000mg/kg体重以上、ラット雄で4400mg/kg体重、雌で2600mg/kg体重、ウサギで1250mg/kg体重と考えられる。

また、マウスにおける皮下投与のLD<sub>50</sub>は雌雄で1000mg/kg体重以上、腹腔内投与のLD<sub>50</sub>は雄で2280mg/kg体重、雌で2060mg/kg体重であった。ラットにおける皮下投与のLD<sub>50</sub>は雌雄で1000mg/kg体重以上、腹腔内投与のLD<sub>50</sub>は雄で870mg/kg体重、雌で930mg/kg体重であった。ウサギにおける皮下投与のLD<sub>50</sub>は2000mg/kg体重以上であった。

#### 【マウスにおける急性毒性】

ICRマウスを用いた経口10000mg/kg体重、腹腔内及び皮下1000mg/kg体重まで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認められたのみで、他に異常は認められなかった。

一方、高用量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認められ、重篤なものでは呼吸困難を伴い次第に衰弱し、投与後10~48時間後に死亡した。LD<sub>50</sub>は雄で2280mg/kg体重、雌で2060mg/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・組織の癒着や被膜の白濁が認められた。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認められた。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。

#### 【ラットにおける急性毒性】

SDラットを用いた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認められ、重篤なものは投与後2~12日に衰弱死した。この時のLD<sub>50</sub>は雄で4400mg/kg体重、雌で2600mg/kg体重であった。皮下投与群では、著明な症状は見られず、死亡例も認められなかった。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、下痢などが認められ、重篤なものは投与後3~11日に衰弱死した。この時のLD<sub>50</sub>は雄で870mg/kg体重、雌で930mg/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、臓器の癒着が認められた。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認められなかった。

## (2) 亜急性毒性試験

### 【ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験】<sup>7),8),11)</sup>

Wistar系ラットを用いた胃管カテーテル(20, 50, 125mg/kg 体重/日)投与による3ヶ月の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

体重変化、摂餌量、死亡率とも投与による影響は認められなかった。また、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査では投与による影響は認められなかった。

臓器重量では、125mg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認められた。125mg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、125mg投与群に肝臓の単純脂肪変性(fatty infiltration)が認められた。他には被験物質に起因すると思われる所見は認められなかった。

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

### 【イヌを用いた13週間亜急性毒性試験】<sup>7),8),12)</sup>

ビーグル犬を用いた強制経口(20, 60, 180mg/kg 体重/日)投与による13週間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

180mg投与群では、数頭に下痢及び運動失調が認められ、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、180mg投与群の数頭に明らかな中毒症状として食欲不振が認められ、この摂餌量の低下に伴い体重増加率の低下が認められた。60mg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20mg以上の投与群で白血球の減少(3/6, 1/6, 6/6)が認められた。これは顆粒球の減少であった。60mg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認められた。180mg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認められた。明瞭な胃及び腸管の出血が認められた。

血液生化学的検査では、60mg以上の投与群でアルブミン/グロブリン比の変化が認められ、特に $\alpha_2$ グロブリンに対照群と比較して増加が認められた。

臓器重量では、20mg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認められた。

剖検では180mg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認められた。瀕死となった個体では胃及び腸管からの出血が明瞭に認められた。

病理組織学的検査では、60mg投与群の1例及び180mg投与群の全例で、濾胞性の白脾髄の萎縮(atrophy of the splenic follicles)が認められた。全ての投与群で精巣の発育不全が認められ、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, 10mg/kg 体重/日とした追加試験が実施されたが、先の試験で認められたいずれの所見も認められなかった。

以上の結果より、本試験のNOAELは、10mg/kg 体重/日と考えられる。

### (3)慢性毒性試験

【マウスを用いた21ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験】<sup>7),8),11)</sup>

NMRI系マウスを用いた混餌(50, 200, 800ppm, 10, 42, 170mg/kg 体重/日相当(雄)、15, 58, 250mg/kg 体重/日相当(雌))投与による21ヶ月間の慢性毒性/発がん性併合試験において認め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ヶ月の間、体重に低値が認められた。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、平均赤血球ヘモグロビン濃度(MCHC)の減少が認められ、雌でヘマトクリットの低下、赤血球数の減少が認められた。200ppmまでの投与群では、平均赤血球容積(MCV)、平均赤血球ヘモグロビン量(MCH)、MCHCで時に統計学的に有意差が認められたが、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投与群の雌でグルタミン酸オキザロ酢酸トランスアミナーゼ(GOT)が顕著に減少したが、200ppm投与群の雌では増加した。用量相関性が認められなかったこと、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という点から、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的重量の増加、雌で肝臓の絶対及び相対的重量の増加が認められた。

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認められた。また、中間及び最終剖検のいずれにおいても良性および/または悪性腫瘍をもつマウスが認められたが、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(42mg/kg 体重/日)と考えられる。また、本試験において発がん作用は示唆されなかった。

【イヌを用いた12ヶ月間慢性毒性試験】<sup>7),8),12)</sup>

ビーグル犬を用いた混餌(40, 200, 1000ppm, 0.1, 5, 25mg/kg 体重/日に相当)投与による12ヶ月間の慢性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

試験期間途中で1000ppm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、1000ppm投与群で摂取量の低下(約75%)が認められた。体重変化では、1000ppm投与群で雄に体重減少、雌に体重増加量の抑制が認められた。

検眼鏡検査では、1000ppm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認められた。また、別の1頭で角膜混濁、結膜の刺激と滲出物の兆候が認められた。

血液学的検査では、1000ppm投与群の5頭(5/8)でヘマトクリット、ヘモグロビン、赤血球数の減少が認められた。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頭および事故死した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、標的赤血球が認められた。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、1000ppm 投与群でグルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(GPT)、アルカリホスファターゼ(AP)の上昇が認められ、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認められた。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 $\alpha_2$ 、 $\gamma$ グロブリンの軽度な増加が認められた。200ppm 投与群では、3頭(3/8)でAPの上昇が見られたが、他は変動がない、あるいはむしろ減少が見られた個体もあり、投与群内で一貫性は認められなかった。

尿検査では対照群を含め全投与群で血液が、200ppm までの投与群で蛋白質が時々検出されたが、用量相関性は認められなかった。

臓器重量では、1000ppm 投与群で腎臓の相対的重量の増加が認められたが、これは腎臓に対する影響ではなくこの投与群で見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的及び相対的重量の減少が認められた。40ppm 投与群で脾臓の絶対的及び相対的重量の増加が認められたが、病理組織学的な異常所見は認め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認められた。1000ppm 投与群では試験期間中に3頭が死亡したが、これらで単独もしくは共通して認め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)、肺の異常な暗赤色または鮮紅色(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、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認められた。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1000ppm 投与群で、脾臓、腸管膜リンパ節、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)が認められた。また、試験終了時まで生存した1000ppm 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)が認められた。なお、フルセットの病理組織学的検査は対照群と1000ppm 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、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(5mg/kg 体重/日)と考えられる。

#### 【ラットを用いた30ヶ月間慢性毒性/発がん性併合試験】<sup>7),8)</sup>

Wistar系ラットを用いた混餌(20, 100, 500ppm, 2, 8, 40mg/kg 体重/日相当)投与による30ヶ月間の慢性毒性/発癌性試験において認め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ヶ月投与した。

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、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認められた。

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的重量の増加、試験終了時点で絶対及び相対的重量の増加が認められた。

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見られ