

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

る肝細胞の脂肪空胞化(fatty vacuolation)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500ppm 投与群のみで実施され、他の投与群では肺、肝臓、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(8mg/kg 体重/日)と考えられる。また、発がん作用は示唆されなかった。

#### (4)繁殖毒性試験<sup>7),8),13)</sup>

##### 【ラットを用いた2世代繁殖試験】

Wistar ラットを用いた混餌(20, 100 及び 500ppm)投与による2世代繁殖試験(投与期間; F0 交配前100日より試験終了時まで)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、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、一般行動や摂餌量、交尾率、受胎率、出産率には投与による影響は認められなかったが、500ppm 投与群のF0雄及びF1雌雄、100ppm 投与群のF1雌で体重が低値を示し、500ppm 投与群のF1雌の腎臓絶対重量の低下及びF1雌雄の肝臓相対重量の増加、100ppm以上の投与群のF0及び500ppmのF1で肝臓の蒼白化/変色が認められた。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で肝臓脂肪変性が認められた。

児動物では、100ppm以上の投与群のF2a,F2bの生産児数の減少、500ppm投与群のF1a,F1b,F2bの生後5日の生存率低下、F1aの離乳率の低下、F1a,F1b,F2a,F2bの出生時体重低下が認められ、100ppm以上の投与群のF1a,F1b,F2a,F2bで離乳までの体重増加抑制が認められた。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認められた。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(2mg/kg 体重/日)と考えられた。

#### (5)催奇形性試験

##### 【ラットを用いた催奇形性試験】<sup>7),8),13),14),15),16)</sup>

a) Long Evans ラットを用いた強制経口(10, 30 および 100mg/kg 体重/日)投与による催奇形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。

母動物では、100mg 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認められた。67%の母体で全胚吸収が認められた。また、母体重増加の抑制が見られた。30及び10mg投与群では投与による影響は認められなかった。

胎児動物では、100mg 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、胎盤重量の低下も認められた。30及び10mg投与群では投与による影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母及び胎児動物に対するNOAELは、30mg/kg 体重/日であったと考えられる。

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シドを投与したとき、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】<sup>2),3),7),17)</sup>

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】<sup>2),4),7),8),13)</sup>

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 <sup>注1)</sup> )	TA1535,TA1537,TA1538, TA98,TA100	0-5000µg/plate	陰性
	DNA修復試験(±S9)	W3110(polA <sup>+</sup> ),p3478(polA <sup>-</sup> )	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 <sup>注2)</sup> (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 <sup>注3)</sup>

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】<sup>2),4),7),18)</sup>

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 <sup>注1)</sup> )	TA97,TA98,TA100,TA102,	1-2500μg/plate	陰性
		TA98,TA100,TA1535,TA1537,TA1538	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】<sup>2),4),7),17)</sup>

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 <sup>注1)</sup> )	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<sup>19)</sup>

【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、 $3 \times 10^{-7}$ g/ml 以上の濃度で非特異的な鎮痙作用が認められた。瞳孔径(マウス)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、被験物質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<sup>9)</sup>

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0.51~1.39 $\mu$ 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1.00~2.64 $\mu$ g/g 検出された。投与終了後7日では、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 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g、オクスフェンダゾールスルホンが0.80~2.80 $\mu$ 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 $\mu$ 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 $\mu$ g/g、オクスフェンダゾールスルホンが1.40~5.00 $\mu$ 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 $\mu$ 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 <sup>2),3),4),5),7),8),17),18)</sup>

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、精巣間細胞腺腫、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<sup>2),4),7),18)</sup>

無毒性量(NOAEI)	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

なお、本試験の LOAEL は 15mg/kg 体重/日であり、血液生化学的検査で 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、腸間膜リンパ節の過形成が認められている。

## オクスフェンダゾール<sup>2),3),4),5),7),17)</sup>

無毒性量(NOAEI)	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 NOAEL 7.5mg/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。なお、本試験の LOAEL は 2mg/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認められている。

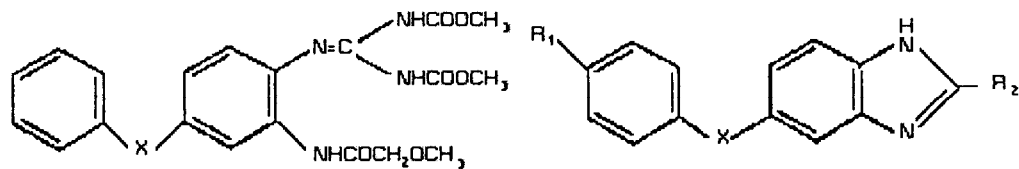
### 6. 食品健康影響評価について

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 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。

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



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

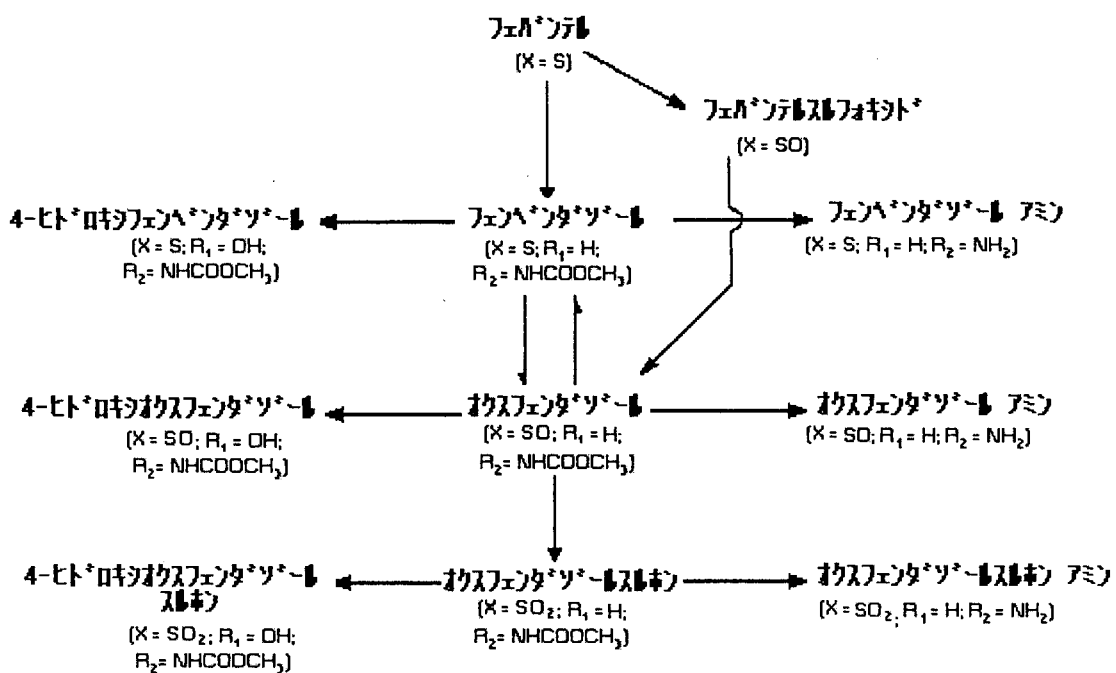


図1. フェンテル、フェンペンダゾール、オクスフェンダゾールの代謝 (8を一部改変)



<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, 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)