

令和2年11月12日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会
農薬・動物用医薬品部会報告について

令和2年10月26日付け厚生労働省発食1026第3号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第13条第1項の規定に基づく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中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

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

今般の残留基準の検討については、医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律に基づく動物用医薬品の承認事項変更の承認申請がなされたこと及び当該承認に伴い同法に基づく使用基準を設定することについて農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会による食品健康影響評価の結果を踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

- (1) 品目名：オクスフェンダゾール[Oxfendazole]
 フェバンテル[Febantel]
 フェンベンダゾール[Fenbendazole]

(2) 用 途：寄生虫駆除剤

フェバンテルはプロドラッグであり、動物体内でベンズイミダゾール系薬剤であるフェンベンダゾールやオクスフェンダゾールに代謝されることで駆虫活性を有する。ベンズイミダゾール系薬剤は、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微小管重合阻害により、駆虫作用を示すと考えられている。

国内では、フェバンテルを有効成分とする動物用医薬品がふぐ目魚類に、フェンベンダゾールを有効成分とする動物用医薬品が豚に承認されている。

海外では、米国において、オクスフェンダゾールを有効成分とする動物用医薬品が牛に、フェンベンダゾールを有効成分とする動物用医薬品が牛及び鶏に承認されている。ヒト用医薬品としては承認されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

オクスフェンダゾール

Methyl [6-(phenylsulfinyl)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl]carbamate (IUPAC)

Carbamic acid, *N*-[6-(phenylsulfinyl)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-, methyl ester
(CAS : No. 53716-50-0)

フェバンテル

Dimethyl ({[2-(2-methoxyacetamido)-4-(phenylsulfanyl)phenyl]amino} methylidene) dicarbamate (IUPAC)

Carbamic acid, *N,N'*-[[2-[(2-methoxyacetyl)amino]-4-(phenylthio)phenyl]carbonimidoyl]bis-, *C,C'*-dimethyl ester
(CAS : No. 58306-30-2)

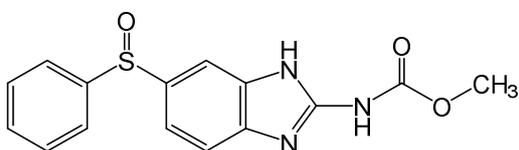
フェンベンダゾール

Methyl [6-(phenylthio)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-yl]carbamate (IUPAC)

Carbamic acid, *N*-[6-(phenylthio)-1*H*-benzimidazol-2-yl]-, methyl ester
(CAS : No. 43210-67-9)

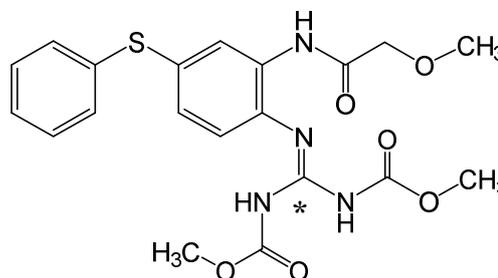
(4) 構造式及び物性

オクスフェンダゾール



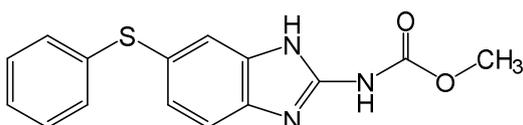
分子式 $C_{15}H_{13}N_3O_3S$
分子量 315.35

フェバンテル



分子式 $C_{20}H_{22}N_4O_6S$
分子量 446.48

フェンベンダゾール



分子式 $C_{15}H_{13}N_3O_2S$
分子量 299.35

*: 当該炭素原子に結合する3つのNとHとの結合状態に関して、本構造では互変異性体が存在するものとして、そのうちの1つを記載している。

2. 適用方法及び用量

本剤の適用の範囲及び使用法は以下のとおり。

対象動物及び使用法、休薬期間となっているものについては、今回医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（昭和35年法律第145号）に基づく使用基準の設定について意見聴取がなされたものを示している。

(1) 国内での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間
フェバンテル を有効成分とする 飼料添加剤	ふぐ目魚類	1日量として体重1 kg当たり25 mg以下の量を飼料に混じて経口投与する。	21日
	すずき目魚類	1日量として体重1 kg当たり10 mg以下の量を飼料に混じて経口投与する。	13日
フェンベンダゾール を有効成分とする 飼料添加剤	豚	飼料1 t当たり15 g以下の量又は1日量として体重1 kg当たり3 mg以下の量を飼料に混じて経口投与する。	7日

(2) 海外での使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
オクスフェンダゾール を有効成分とする 強制経口投与剤	牛	1日量として体重1 kg当たり4.5 mgの量を強制的に経口投与する。	米国	7日
フェンベンダゾール を有効成分とする 強制経口投与剤	牛	1日量として体重1 kgあたり5又は10 mgの量を強制的に経口投与する。		8日
	鶏	1日量として体重1 kg当たり1 mgの量を飲水に混じて経口投与する。		-

- : 設定されていない

3. 対象動物における分布、代謝

(1) 牛における分布、代謝

- ① 肉牛(雌雄各1頭)に¹⁴C-phenylthio]標識フェバンテルを単回経口投与(7.5 mg/kg 体重)し、投与18時間後に採取した肝臓におけるフェバンテル及び代謝物の%TRR^{注)}をラジオ薄層クロマトグラフィー(TLC)で測定した(表1)。(JECFA, 1998)

注) %TRR : 総放射性残留物(TRR, Total Radioactive Residue)濃度に対する比率(%)

表1. 牛に¹⁴C標識フェバンテルを単回経口投与後の肝臓中の%TRR(%)

分析対象	雄	雌
フェバンテル	3(1)	6(1)
フェンベンダゾール	41(1)	30(1)
オクスフェンダゾール	4(1)	10(1)
オクスフェンダゾールスルホン	15(1)	14(1)

括弧内は検体数を示す。

(2) ぶりにおける分布、代謝

- ① ぶり(体重223~409 g、5尾/時点)にフェバンテルを有効成分とする飼料添加剤を単回混餌投与(10 mg/kg 体重)し、投与2、8、12、18及び24時間後に採取した筋肉、

肝臓及び腎臓におけるフェバンテル濃度並びに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濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度として液体クロマトグラフ・質量分析計(LC-MS)で測定した(定量限界:0.01 mg/kg)。フェバンテルは、筋肉では、投与2及び12時間後においてそれぞれ1例で定量(0.012 mg/kg及び0.041 mg/kg)されたが、他は全て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定量(0.018~0.082 mg/kg)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時間後に定量(0.035 mg/kg)されたが、投与8時間後以降は相対的に低濃度又は定量限界未満であった。代謝物は、筋肉、肝臓及び腎臓のいずれにおいても全ての時点で定量され、投与8時間後に最高濃度を示した後、漸減したが、投与24時間後において、筋肉(0.065~0.148 mg/kg)、肝臓(0.991~2.238 mg/kg)及び腎臓(0.904 mg/kg)で定量された。(承認申請資料, 2020)

(3) とらふぐにおける分布、代謝

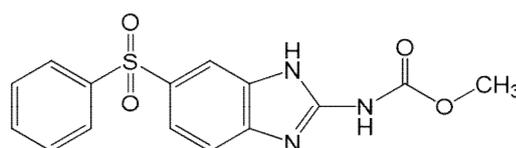
- ① とらふぐにおける代謝試験は行われていないが、残留試験の一部を紹介する。とらふぐ(平均体重215 g、5尾/時点)にフェバンテルを有効成分とする飼料添加剤を単回混餌投与(25 mg/kg 体重)し、投与前並びに投与4、12及び24時間後に採取した筋肉、皮膚、肝臓及び腎臓におけるフェバンテル濃度を紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC-UV)で、フェンベンダゾール、オクスフェンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホン濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度として蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ(HPLC-FL)で測定した。フェバンテルは筋肉、皮膚、肝臓及び腎臓で投与4時間後にわずかに認められたのみ(1.8 mg/kg以下)で、それ以後は検出されなかった。オクスフェンダゾールスルホン濃度は筋肉、皮膚及び腎臓では投与12時間後に最も高い値(1.8~5.0 mg/kg)を示し、肝臓では投与4時間後に最も高い値(29 mg/kg)を示した。

(承認申請資料, 2020)

ぶり及びとらふぐにおけるフェバンテルの主な代謝経路は、畜産動物における代謝経路と同様に、フェバンテルからフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールを介してオクスフェンダゾールスルホンに至ると考えられている。

【代謝物名称一覧】

名称	化学名
オクスフェンダゾールスルホン	メチル [5-(フェニルスルホニル)-1H-ベンズイミダゾール-2-イル]カルバメート



オクスフェンダゾールスルホン

4. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- ・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
- ・オクスフェンダゾールスルホン

② 分析法の概要

【国内】

i) フェバンテル

試料からアセトニトリル飽和 n -ヘキサン存在下、アセトニトリルで抽出し、硫酸マグネシウム、PSA及び C_{18} を加えて攪拌後、遠心分離する。無水酢酸及び過酸化水素によりフェバンテルをフェバンテルスルホンに酸化し、HLBカラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

または、試料からアセトニトリルで抽出し、 n -ヘキサンで洗浄した後、 C_{18} カラムを用いて精製し、HPLC-UV又はLC-MSで定量する。

定量限界：0.01～0.05 mg/kg

ii) オクスフェンダゾール、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホン

試料からアセトニトリル飽和 n -ヘキサン存在下、アセトニトリルで抽出し、硫酸マグネシウム、PSA及び C_{18} を加えて攪拌後、遠心分離する。フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールを無水酢酸及び過酸化水素によりオクスフェンダゾールスルホンに酸化し、HLBカラムを用いて精製した後、LC-MSで定量する。

または、試料からアセトニトリルで抽出し、 C_{18} カラムを用いて精製する。フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールを過マンガン酸カリウムでオクスフェンダゾールスルホンに酸化した後、pH 6.5～7.0としてクロロホルムに転溶し、HPLC-FLで定量する。

定量に用いる検量線は、濃度既知のフェンベンダゾールを過酸化水素もしくは過マンガン酸カリウムで酸化し、オクスフェンダゾールスルホンとして検出されたピークより作成する。分析値は、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オクスフェンダゾールスルホンとして検出されたピークより、上述の検量線からフェンベンダゾール濃度として求め、換算係数1.11を用いてオクスフェンダゾールスルホン濃度に換算した値として示した。

定量限界：0.01～0.05 mg/kg (オクスフェンダゾールスルホン換算濃度)

【海外】

試料から酢酸エチルで抽出する。フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールを過酢酸でオクスフェンダゾールスルホンに酸化し、HPLC-FLで定量する。

定量限界：0.005～0.1 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 牛（4頭/時点）にフェバンテルを有効成分とする経口投与剤を単回経口投与（7.5 mg/kg 体重）し、最終投与7、14、21及び28日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における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濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度としてHPLC-FLで測定した（表2）。（JECFA, 1991, 1996）

表2. 牛にフェバンテルを単回経口投与後の試料中のオクスフェンダゾールスルホン濃度（mg/kg）

試料	最終投与後日数			
	7	14	21	28
筋肉	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
脂肪	0.019 (4)	<0.005～0.008 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
肝臓	0.115 (4)	0.007 (3)	<0.005 (4)	<0.005 (4)
腎臓	<0.005～0.006 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)	<0.005 (4)

数値は分析値、分析値の範囲又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.005 mg/kg

- ② 乳牛（8頭）にフェバンテルを有効成分とする経口投与剤を経口投与（7.5 mg/kg 体重）し、1日2回朝及び夕に採取した乳における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濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度としてHPLC-FLで測定した（表3）。（JECFA, 1991, 1996）

表3. 牛にフェバンテルを単回経口投与後の試料中のオクスフェンダゾールスルホン濃度（mg/L）

試料	最終投与後日数					
	0	1		2	3	
	夕	朝	夕	夕	朝	夕
乳	0.172 (6)	0.256 (8)	0.268 (8)	0.107 (8)	0.044 (7)	0.019 (7)

試料	最終投与後日数			
	4		5	
	朝	夕	朝	夕
乳	<0.005～0.020 (8)	<0.005～0.010 (8)	<0.005 (8)	<0.005 (8)

数値は分析値、分析値の範囲又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.005 mg/L

- ③ 豚（5頭/時点）にフェンベンダゾールを有効成分とする経口投与剤を単回経口投与（5 mg/kg 体重）し、最終投与12、24、72、120及び168時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における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濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度としてHPLC-FLで測定した（表4）。（JECFA, 1991, 1996）

表4. 豚にフェンベンダゾールを単回経口投与後の試料中のオクスフェンダゾールスルホン濃度（mg/kg）

試料	最終投与後時間				
	12	24	72	120	168
筋肉	0.809 (5) [0.660~1.019]	0.918 (5) [0.657~1.292]	<0.005 (5)	<0.005 (5)	<0.005 (5)
脂肪	1.291 (5) [0.939~1.808]	0.910 (5) [0.753~1.285]	<0.005 (5)	<0.005 (5)	<0.005 (5)
肝臓	3.160 (5) [2.665~3.790]	6.317 (5) [2.939~9.990]	0.018 (5) [0.005~0.063]	<0.005 (5)	<0.005 (5)
腎臓	0.785 (5) [0.430~0.986]	1.086 (5) [0.809~1.483]	<0.005 (5)	<0.005 (5)	<0.005 (5)

数値は分析値、分析値の範囲（下段 [] 内）又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.005 mg/kg

- ④ 馬（雌雄各2頭/時点）にフェンベンダゾールを有効成分とする経口投与剤を5日間経口投与（10 mg/kg 体重/日）し、最終投与5、10、15及び20日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における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濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度としてHPLC-FLで測定した。最終投与5日後には定量限界を超える濃度のオクスフェンダゾールスルホンは認められなかった。（JECFA, 1991, 1996）

- ⑤ 羊（4頭/時点）にフェバンテルを有効成分とする経口投与剤を単回経口投与（5.0 mg/kg 体重）し、最終投与3、7、14及び21日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における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濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度としてHPLC-FLで測定した（表5）。（JECFA, 1991, 1996）

表5. 羊にフェバンテルを単回経口投与後の試料中のオクスフェンダゾールスルホン濃度 (mg/kg)

試料	最終投与後日数			
	3	7	14	21
筋肉	0.040(4)	<0.005(4)	<0.005(4)	<0.005(4)
脂肪	0.133(4)	0.009(4)	<0.005(4)	<0.005(4)
肝臓	4.617(4)	0.942(4)	0.123(4)	<0.005~0.010(4)
腎臓	0.199(4)	0.011(4)	<0.005(4)	<0.005(4)

数値は分析値、分析値の範囲又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.005 mg/kg

- ⑥ 泌乳羊（8頭）にフェバンテルを有効成分とする経口投与剤を単回経口投与（5.0 mg/kg 体重）し、1日2回朝及び夕に採取した乳における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濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度としてHPLC-FLで測定した（表6）。（JECFA, 1991, 1996）

表6. 羊にフェバンテルを単回経口投与後の試料中のオクスフェンダゾールスルホン濃度 (mg/kg)

試料	最終投与後日数						
	0	1		2		3	
	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
乳	<0.005(8)	0.357(8)	0.260(8)	0.158(8)	0.073(8)	0.042(8)	0.020(8)

試料	最終投与後日数				
	4		5		6
	朝	夕	朝	夕	朝
乳	0.015(7)	0.009(6)	<0.005~0.011(8)	<0.005~0.007(8)	<0.005(8)

数値は分析値、分析値の範囲又は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値を算出した。

定量限界：0.005 mg/kg

- ⑦ 産卵鶏（20羽）にフェンベンダゾールを有効成分とする経口投与剤を5日間飲水に混じて自由飲水（1 mg/kg 体重/日）させ、12羽から毎日卵を採取し、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濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度としてHPLC-FLで測定した（定量限界：0.1 mg/kg）。オクスフェンダゾールスルホンは初回投与1日後から最終投与8日後まで検出され、最も高い残留を認めたのは最終投与1日後（0.171~0.572 mg/kg）であった。残留濃度は最終投与以降急速に低下し、最終投与7日後には全ての卵で定量限界未満となった。

（EMA, 2013）

⑧ 鶏（雄鶏、産卵鶏及びブロイラー雌雄、各3羽/群）にフェンベンダゾールを有効成分とする経口投与剤を5日間飲水に混じて自由飲水（1 mg/kg 体重/日）させ、採取した筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓における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濃度をオクスフェンダゾールスルホン濃度としてHPLC-FLで測定した（定量限界：0.025 mg/kg）。筋肉において、最終投与24時間後に定量限界未満～0.426 mg/kg、最終投与120時間後に全て定量限界未満、皮膚/脂肪において、最終投与24時間後に0.111～0.409 mg/kg、最終投与120時間後に定量限界未満～0.031 mg/kg、肝臓において、最終投与24時間後に0.257～2.10 mg/kg、最終投与120時間後に定量限界未満～0.063 mg/kg、腎臓において、最終投与24時間後に0.189～1.03 mg/kg、最終投与120時間後に定量限界未満～0.038 mg/kgのオクスフェンダゾールスルホン濃度となった。（EMA, 2013）

⑨ ぶり（馴化開始時平均体重260.2 g、水温21.9～22.9℃飼育、15尾を5尾ずつプールして3試料を採取/時点）にフェバンテルを有効成分とする飼料添加剤を5日間連続して飼料に混じて経口投与（10 mg/kg体重/日）し、最終投与3、5、7、11及び14日後に採取した筋肉、肝臓及び腎臓におけるフェバンテル単独並びにオクスフェンダゾール、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホンを一括してオクスフェンダゾールスルホンとしたものの濃度をLC-MSで測定した（表7）。（承認申請資料, 2020）

表7. ぶりにフェバンテルを5日間混餌投与後の試料中のフェバンテル濃度及びオクスフェンダゾールスルホン濃度（mg/kg）

試料	最終投与後日数					
	3		5		7	
	フェバンテル	代謝物群*	フェバンテル	代謝物群*	フェバンテル	代謝物群*
筋肉	<0.010(3)	<0.010(3)	<0.010(3)	<0.010(3)	<0.010(3)	<0.010(3)
肝臓	<0.010(3)	0.912±0.104(3)	<0.010(3)	0.208±0.017(3)	<0.010(3)	0.138±0.014(3)
腎臓	<0.010(3)	0.665±0.049(3)	<0.010(3)	0.258±0.024(3)	<0.010(3)	0.152±0.017(3)

試料	最終投与後日数			
	11		14	
	フェバンテル	代謝物群*	フェバンテル	代謝物群*
筋肉	<0.010(3)	<0.010(3)	-	-
肝臓	<0.010(3)	0.076±0.009(3)	<0.010(3)	0.078±0.006(3)
腎臓	<0.010(3)	0.079±0.006(3)	<0.010(3)	0.069±0.013(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.010 mg/kg

-：測定せず

*：代謝物群：オクスフェンダゾール、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホンをオクスフェンダゾールスルホンとして測定し、オクスフェンダゾールスルホン濃度として示した。

⑩ かんばち（馴化開始時平均体重245.1 g、水温20.0～21.1℃飼育、15尾を5尾ずつプールして3試料を採取/時点）にフェバンテルを有効成分とする飼料添加剤を5日間連続して飼料に混じて経口投与（10 mg/kg 体重/日）し、最終投与3、5、7、11及び14日後に採取した筋肉、肝臓及び腎臓におけるフェバンテル単独並びにオクスフェンダゾール、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホンを一括してオクスフェンダゾールスルホンとしたものの濃度をLC-MSで測定した（表8）。

（承認申請資料，2020）

表8. かんばちにフェバンテルを5日間混餌投与後の試料中のフェバンテル濃度及びオクスフェンダゾールスルホン濃度（mg/kg）

試料	最終投与後日数					
	3		5		7	
	フェバンテル	代謝物群*	フェバンテル	代謝物群*	フェバンテル	代謝物群*
筋肉	<0.010(3)	0.033±0.022(3)	<0.010(3)	<0.010(3)	<0.010(3)	<0.010(3)
肝臓	<0.010(3)	2.963±0.714(3)	<0.010(3)	0.500±0.051(3)	<0.010(3)	0.295±0.018(3)
腎臓	<0.010(3)	1.033±0.405(3)	<0.010(3)	0.510±0.085(3)	<0.010(3)	0.174±0.026(3)

試料	最終投与後日数			
	11		14	
	フェバンテル	代謝物群*	フェバンテル	代謝物群*
筋肉	-	-	-	-
肝臓	<0.010(3)	0.160±0.021(3)	<0.010(3)	0.118±0.023(3)
腎臓	<0.010(3)	0.242±0.071(3)	<0.010(3)	0.139±0.004(3)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.010 mg/kg

-：測定せず

*：代謝物群：オクスフェンダゾール、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホンをオクスフェンダゾールスルホンとし測定し、オクスフェンダゾールスルホン濃度として示した。

- ⑪ とらふぐ（馴化開始時平均体重113.3 g（施設A）及び188.6 g（施設B）、5尾/時点）にフェバンテルを有効成分とする飼料添加剤を5日間連続して飼料に混じて経口投与（50 mg/kg 体重/日）し、最終投与1、7、14及び21日後に採取した筋肉及び皮膚におけるフェバンテル単独並びにオクスフェンダゾール、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホンを一括してオクスフェンダゾールスルホンとしたものの濃度を測定した（表9）。（残留性調査報告書，2003）

表9. とらふぐにフェバンテル50 mg/kgを5日間混餌投与後の試料中のフェバンテル濃度及びオクスフェンダゾールスルホン濃度（mg/kg）

試料	施設	最終投与後日数							
		1		7		14		21	
		フェバンテル	代謝物群*	フェバンテル	代謝物群*	フェバンテル	代謝物群*	フェバンテル	代謝物群*
筋肉	A	0.13± 0.01(5)	1.76± 0.93(5)	<0.05(5)	<0.05(4), 0.08	<0.05(5)	<0.05(5)	-	<0.05(5)
	B	<0.05(5)	1.06± 0.37(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	-	<0.05(5)	-	-
皮膚	A	0.31± 0.06(5)	3.00± 1.35(5)	<0.05(5)	0.06± 0.01(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	-	<0.05(5)
	B	<0.05(5)	1.92± 0.60(5)	<0.05(5)	<0.05(4), 0.09	-	<0.05(5)	-	<0.05(5)

数値は分析値又は平均値±標準偏差を示し、括弧内は検体数を示す。

なお、全ての検体において分析値が定量されている場合にのみ、平均値±標準偏差を算出した。

定量限界：0.05 mg/kg

-：測定せず

*：代謝物群：オクスフェンダゾール、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールスルホンをオクスフェンダゾールスルホンとし測定し、オクスフェンダゾールスルホン濃度として示した。

5. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求め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おいて、以下のとおり評価されている。

(1) ADI

① フェバンテル

無毒性量：2 mg/kg 体重/day

(動物種) 雄ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 2世代繁殖試験

(期間) 2世代

安全係数：100

ADI：0.020 mg/kg 体重/day

② フェンベンダゾール (JECFAによる評価)

無毒性量：5 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.05 mg/kg 体重/day

③ オクスフェンダゾール (JECFAによる評価)

無毒性量：0.7 mg/kg 体重/day (発がん性は認められなかった。)

(動物種) 雄ラット

(投与方法) 混餌

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性併合試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：0.007 mg/kg 体重/day

(2) グループADIの設定

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。

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)

(参考)

JECFAの評価書によると、JECFAはフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールのいずれ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。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/day）投与群で、精巢間細胞腺腫及び肝細胞癌が認められたとする報告があったが、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、遺伝毒性試験が陰性であること等の理由から、閾値のある反応であると考えられ、食品安全委員会では、ADIを設定したJECFAの評価は妥当であると判断した。

6. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価が行われ、1999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が設定されている。国際基準は、同グループについて、牛、豚等に設定されている。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドにおいて、牛、豚等に基準値が設定されている。

7. 基準値案

(1) 残留の規制対象

オクスフェンダゾールスルホン、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換算したもの及びフェンベンダゾールをオクスフェンダゾールスルホンに換算したものの和とする。

フェバンテルはフェンベンダゾール等のプロドラッグであり、速やかに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代謝される。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使用状況を確認するためには、これらの代謝物を測定する必要があると考え、残留の規制対象はオクスフェンダゾールスルホン、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換算したものと及びフェンベンダゾールをオクスフェンダゾールスルホンに換算したものの和とした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価対象

オクスフェンダゾールスルホン、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換算したもの及びフェンベンダゾールをオクスフェンダゾールスルホンに換算したものの和とする。

フェバンテルはフェンベンダゾール等のプロドラッグであり、速やかに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代謝される。これらの化合物及び代謝物は毒性の面でも重要性が高いため、オクスフェンダゾールスルホ

ン、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換算したもの及びフェンベンダゾールをオクスフェンダゾールスルホンに換算したものの和を暴露評価対象とした。

(4) 暴露評価

① 長期暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	9.7
幼小児 (1~6歳)	34.8
妊婦	11.5
高齢者 (65歳以上)	7.9

注) 各食品の平均摂取量は、平成17~19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI試算式：基準値案×各食品の平均摂取量

食品名	基準値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.1	0.1	○	0.1		
豚の筋肉	0.1	0.1		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.1	0.1		0.1		
牛の脂肪	0.1	0.1	○	0.1		
豚の脂肪	0.1	0.1		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1	0.1		0.1		
牛の肝臓	0.5	0.5	○	0.5		
豚の肝臓	0.5	0.5		0.5		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	0.5		0.5		
牛の腎臓	0.1	0.1	○	0.1		
豚の腎臓	0.1	0.1		0.1		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1	0.1		0.1		
牛の食用部分	0.5	3	○			【牛の肝臓参照】
豚の食用部分	0.5	3		【豚の肝臓参照】		
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5	3		【その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照】		
乳	0.1	0.1		0.1		
鶏の筋肉	0.03	0.03				※1
七面鳥の筋肉		2				
その他の家きん(七面鳥を除く。)の筋肉		0.03				
その他の家きんの筋肉	2					※2
鶏の脂肪	0.01	0.01				※1
その他の家きんの脂肪	0.01	0.01				※1
鶏の肝臓	2	2				※1
七面鳥の肝臓		6				
その他の家きん(七面鳥を除く。)の肝臓		2				
その他の家きんの肝臓	6					※2
鶏の腎臓	0.01	0.01				※1
その他の家きんの腎臓	0.01	0.01				※1
鶏の食用部分	0.01	0.01				※1
その他の家きんの食用部分	0.01	0.01				※1
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.01		申			<0.01(最大許容濃度)(投与13日後)
魚介類(ふぐ目魚類に限る。)	0.05	0.05	○			<0.05(最大許容濃度)(投与21日後)

申請(国内における登録、承認等の申請、インポート/レクス申請)以外の理由により本基準(暫定基準以外の基準)を見直す基準値案については、太枠線で囲んで示した。

食品区分を新設すること等に伴い、食品区分を削除したものについては、斜線で示した。

「承認の有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品として使用が認められていることを示している。

「承認の有無」の欄に「申」の記載があるものは、動物用医薬品の使用基準の設定について意見聴取がなされたものであることを示している。

※1 海外において基準値が設定されていることを考慮し、現行の基準値を維持することとする。

※2 七面鳥の食品区分と統合するとともに、海外において基準値が設定されていることを考慮し、七面鳥における現行の基準値を維持することとした。

(別紙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の推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉*	0.1	1.5	1.0	2.1	1.0
牛の脂肪*	0.1				
牛の肝臓	0.5	0.1	0.0	0.7	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.5	0.3	0.0	1.7	0.2
豚の筋肉*	0.1	4.2	3.3	4.3	3.1
豚の脂肪*	0.1				
豚の肝臓	0.5	0.1	0.3	0.0	0.1
豚の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.5	0.3	0.2	0.1	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉*	0.1	0.2	0.1	0.1	0.2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪*	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓*	0.5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓*	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	0.5				
乳	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
鶏の筋肉*	0.03	0.6	0.4	0.6	0.4
鶏の脂肪*	0.01				
鶏の肝臓	2	1.4	1.0	0.0	1.6
鶏の腎臓	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.01	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の家きんの筋肉*	2	0.6	0.0	0.0	0.6
その他の家きんの脂肪*	0.01				
その他の家きんの肝臓*	6				
その他の家きんの腎臓*	0.01				
その他の家きんの食用部分*	0.01				
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.01	0.3	0.1	0.2	0.4
魚介類 (ふぐ目魚類に限る。)	0.05	1.4	0.6	0.8	1.9
計		37.3	40.1	47.0	31.2
ADI 比 (%)		9.7	34.8	11.5	7.9

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

*各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(参考)

これまでの経緯

平成15年12月18日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成16年4月22日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成16年4月13日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成16年7月6日	残留農薬基準告示
平成16年11月26日	残留農薬基準告示
令和2年9月2日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに承認事項の一部変更の承認及び使用基準の設定について意見聴取
令和2年9月25日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和2年10月20日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和2年10月26日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和2年10月28日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一 学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室教授
大山 和俊 一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸 謙介 学校法人麻布獣医学園理事（兼）麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科
環境リスク評価学准教授
佐々木 一昭 国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐野 元彦 国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本 秀美 国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所
国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山 敏廣 学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一 元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成 浩一 静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申（案）

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

今回基準値を設定する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とは、オクスフェンダゾールスルホン、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換算したもの及びフェンベンダゾールをオクスフェンダゾールスルホンに換算したものの和をいう。

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.1
豚の脂肪	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.1
牛の肝臓	0.5
豚の肝臓	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.1
牛の食用部分 ^{注2)}	0.5
豚の食用部分	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.5
乳	0.1
鶏の筋肉	0.03
その他の家きん ^{注3)} の筋肉	2
鶏の脂肪	0.01
その他の家きんの脂肪	0.01
鶏の肝臓	2
その他の家きんの肝臓	6
鶏の腎臓	0.01
その他の家きんの腎臓	0.01
鶏の食用部分	0.01
その他の家きんの食用部分	0.01
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.01
魚介類(ふぐ目魚類に限る。)	0.05

注1) 「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

注3) 「その他の家きん」とは、家きんのうち、鶏以外のものをいう。