

平成 28 年 11 月 29 日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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

平成 28 年 9 月 5 日付け厚生労働省発生食 0905 第 2 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 11 条第 1 項の規定に基づくアル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。

アルベンダゾール

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入前に設定された残留基準及びポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、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：アルベンダゾール[Albendazole]

(2) 用途：寄生虫駆除剤

ベンズイミダゾール系の駆虫剤であり、近縁物質にフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールがある。線虫細胞中のチューブリンに強く結合することで、特に腸管細胞が影響を受けるため、吸収機能が喪失して餓死に至り、駆虫効果を示すと考えられている。

日本では、ヒト用医薬品としてのみ承認されている。

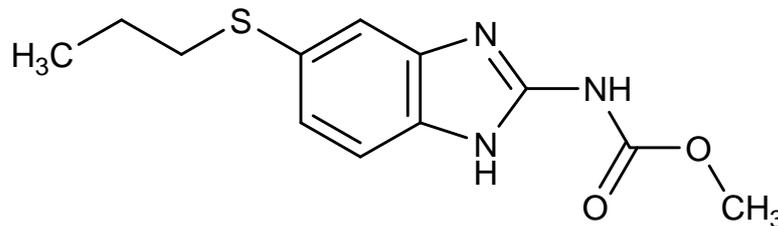
海外では、複数の国で、ヒト用及び動物用医薬品として、液剤やペレット剤が牛や羊に使用されている。また、アルベンダゾールと同じ経路で代謝される動物用医薬品に、アルベンダゾールスルホキシド及びネトビミン (Netobimin) がある。

(3) 化学名

Methyl *N*-(5-propylsulfanyl-1*H*-benzimidazol-2-yl) carbamate (IUPAC)

[5-(Propylthio)-1*H*-benzimidazol-2-yl]carbamic acid methyl ester (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{12}H_{15}N_3O_2S$

分子量 265.33

(5) 適用方法及び用量

アルベンダゾールの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
アルベンダゾール を有効成分とする 経口投与剤	牛	1 日量として体重 1 kg 当たり 3.8～15 mg の量を経口投与する。 (一部の国で泌乳中又は妊娠中の動物を除く。)	—	2～30 日 (乳：1～5 日)
		1 日量として体重 1 kg 当たり 10 mg の量を経口投与する。 (泌乳中又は繁殖適齢の泌乳牛を除く。)	米国	27 日
		1 日量として体重 1 kg 当たり 5～10 mg の量を経口投与する。	EU	不明
	羊	1 日量として体重 1 kg 当たり 3.8～15 mg の量を経口投与する。 (一部の国で泌乳中又は妊娠中の動物を除く。)	—	2～30 日 (乳：1～5 日)
		1 日量として体重 1 kg 当たり 7.5 mg の量を経口投与する。	米国	7 日
		1 日量として体重 1 kg 当たり 5～10 mg の量を経口投与する。	EU	不明
		1 日量として体重 1 kg 当たり 5.18～9.09 mg 以下の量を経口投与する。 (泌乳羊を除く。)	豪州	10～28 日
	山羊	1 日量として体重 1 kg 当たり 10 mg の量を経口投与する。 (泌乳山羊を除く。)	米国	7 日

JECFA の評価書を参考とする場合、使用国の欄には記載しない

(参考) アルベンダゾールスルホキシドの海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
アルベンダゾール スルホキシド を有効成分とする 経口投与剤	牛	1 日量として体重 1 kg 当たり 7.5～10 mg の量を経口投与する。	EU	不明
	羊	1 日量として体重 1 kg 当たり 7.5～10 mg の量を経口投与する。	EU	不明
	雉	1 日量として体重 1 kg 当たり 17 mg の量を経口投与する。	EU	不明

表1. アルベンダゾールの代謝物の略称

代謝物	略称	代謝物	略称
A	アルベンダゾールスルホン	B	6-ヒドロキシアルベンダゾールスルホン
C	アルベンダゾールスルホキシド	D	未同定代謝物
E	2-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	F	CH ₃ -SO-アルベンダゾール
G	3-OH-プロピルアルベンダゾールスルホン	H	1-メチル-2-アミノアルベンダゾールスルホン
I	2-アミノアルベンダゾールスルホン	J	2-アミノアルベンダゾールスルホキシド

(1) 牛における分布、代謝

- ① 子牛（交雑種、雌雄、12頭）に[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与（20 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。血漿中放射活性濃度は、投与15～24時間後に最高値を示し、その濃度は5.5 mg eq/Lであった。投与後120時間で投与量の47%が尿中に排泄され、うち97%が最初の72時間に排泄された。尿中放射活性の20%未満が抱合体であった。尿中代謝物について、代謝物C、A及びIがこの放射活性の70%を占めた。アルベンダゾール、代謝物B、D、E、G、H及びJの濃度は低かった。
- ② 子牛（品種、性別及び頭数不明）に[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾールを単回経口投与（20 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与1～12日後の各組織中の放射活性及び代謝物濃度を測定した。投与1日後の肝臓中の放射活性は、主にアルベンダゾール、代謝物C及びAによるものであった。アルベンダゾールは投与6日後までに消失したが、代謝物C及びAは投与12日後にわたり代謝物Iへと連続的に変換された。代謝物G及びJの濃度は低かった。腎臓でも同じ代謝プロファイルを示した。
- ③ 去勢牛（品種及び頭数不明）にアルベンダゾール製剤を単回経口投与（7.5 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。血漿中にアルベンダゾールは検出されなかった。アルベンダゾールは速やかに代謝物C及びAへ代謝された。代謝物C及びAは血漿中に投与40時間後までみられた。

(2) 羊における分布、代謝

- ① 羊（交雑種、雌雄、18頭）に[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾールを単回カプセル経口投与（16.2 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。血漿中の放射活性濃度は、投与15時間後に最高値を示し、その濃度は3.7 mg eq/Lであった。投与後120時間の尿中に投与放射活性の51%が排泄され、そのほとんどが最初の72時間に排泄されていた。主要尿中代謝物はCであった。投与10日後の濃度は、肝臓で0.32 mg eq/kg、腎臓で0.14 mg eq/kg、筋肉で0.017 mg eq/kg、脂肪で0.015 mg eq/kgであった。
- ② 羊（品種、性別及び頭数不明）に[ring-¹⁴C]標識アルベンダゾールを単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、薬物動態試験が実施された。投与1、2、4、6及び8日後の各組織中及び尿中の放射活性濃度を測定した。投与1日後では、組織中の99%の放射活性が酢酸エチルで抽出されたが、8日後では、僅か14%しか抽出されなかった。投与8日後の放射活性濃度は、肝臓で0.34 mg eq/kg、腎臓で0.07 mg eq/kg、筋肉で0.01 mg eq/kg、脂肪で0.013 mg eq/kgであった。投与1日後の肝臓中の放射活性は主に代謝物C及びスルホン代謝物であった。これらの化合物は連続的に代謝物Iに変換され、投与8日後には代謝物Iが主要残留物であった。ア

ルベンダゾールの濃度は低く、投与2日後まで検出された。他の分解産物は代謝物E、G及びJであった。投与後72時間のプール尿では、代謝物C及びIが尿中放射活性の60～70%を占めた。アルベンダゾール、代謝物A及び他の代謝物の濃度は低かった。

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【海外】

① 分析対象の化合物

代謝物C

代謝物A

代謝物I

② 分析法の概要

i) 代謝物I (塩酸酸性条件下の加水分解により代謝物Iに変換される化合物を含む。)

試料に6 mol/L塩酸を加えて加熱し、加水分解した後、水及び炭酸ナトリウムを加えてpH8以上に調整して酢酸エチルで抽出する。1 mol/L塩酸に転溶した後、炭酸ナトリウムを加えてpH8以上に調整し、トルエンで洗浄する。水層をC₁₈カラムで精製した後、蛍光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ (HPLC-FL) で定量する。

定量限界：不明

ii) 代謝物C、代謝物A及び代謝物I

試料に無水硫酸ナトリウムを加えアセトニトリルで抽出する。フロリジルカラム及びC₁₈カラムで精製した後、HPLC-FLで定量する。

定量限界 筋肉、脂肪、肝臓及び乳：0.015 mg/kg

腎臓：0.08 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 牛 (ヘレフォード種、雌雄各3～4頭/群) にアルベンダゾールのポーラス³製剤、懸濁液剤、プレミックス剤又はペースト剤を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、最終投与12、16、20、24、28及び32日後に、肝臓における代謝物Iの濃度をHPLC-FLにより測定した。

³ 丸薬、食塊 (容易に呑み込める大きさに作られた食物や薬剤の球状塊、あるいは消化管を通過するような塊)。

表2. 牛に各種剤形のアルベンダゾールを単回経口投与後の肝臓中の代謝物I濃度 (mg/kg)

組織	剤形	最終投与後日数					
		12	16	20	24	28	32
肝臓	ボーラス製剤	0.364	0.227	0.146	0.146	0.115	0.079
	懸濁液剤	—	—	0.131	0.113	0.078	0.052
	プレミックス剤	0.307	0.273	0.201	0.137	0.101	0.086
	ペースト剤	—	—	0.148	0.100	0.081	0.064

— : 測定せず

- ② 肉用牛 (交雑種、性別不明、4頭/時点) にアルベンダゾール (10%懸濁液) を単回経口投与 (15 mg/kg 体重) し、最終投与1、2、3、4、5及び7日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表3. 肉用牛にアルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	代謝物	最終投与後日数					
		1	2	3	4	5	7
筋肉	C	1.170	<0.011~ 0.066	<0.011	<0.011	<0.011	—
	A	3.590	<0.015~ 0.837	<0.015	<0.015	<0.0004	—
	I	<0.015~ 0.028	0.075	<0.0005~ 0.017	<0.015	<0.015	—
脂肪	C	0.240	<0.0038~ 0.033	<0.0038	<0.015	<0.0038	—
	A	1.320	<0.015~ 0.413	<0.015	<0.015	<0.0019	—
	I	<0.015~ 0.015	<0.015~ 0.127	<0.015	<0.015	<0.015	—
肝臓	C	1.160	0.625	0.087	<0.005~ 0.056	<0.005	—
	A	21.100	0.391*	0.080	<0.015~ 0.052	<0.015	—
	I	0.204	0.804	0.272	0.120	0.041	—
腎臓	C	1.210	<0.08	<0.021	<0.021	<0.08	—
	A	10.100	<0.08~2.440	<0.08	<0.08	<0.08	—
	I	0.504	1.080	0.162	<0.08~0.121	<0.08	—

* 測定域を超える値を示した1例を除いた値 — : 測定せず

定量限界 : 筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界 : 代謝物C 筋肉 0.011 mg/kg 脂肪 0.0038 mg/kg 肝臓 0.005 mg/kg 腎臓 0.021 mg/kg

代謝物A 筋肉 0.0004 mg/kg 脂肪 0.0019 mg/kg 肝臓 0.0008 mg/kg 腎臓 0.0029 mg/kg

代謝物I 筋肉 0.0005 mg/kg 脂肪 0.0016 mg/kg 肝臓 0.0016 mg/kg 腎臓 0.0051 mg/kg

- ③ 乳牛 (ホルスタイン種、20頭) にアルベンダゾール (10%懸濁液) を単回経口投与 (15 mg/kg 体重/日) し、最終投与12、24、36、48、60、72及び96時間後に、乳における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表4. 乳牛にアルベンダゾールを単回経口投与後の乳中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	代謝物	最終投与後時間						
		12	24	36	48	60	72	96
乳	C	2.990	0.974	0.017	<0.015	<0.0033	<0.0033	<0.015
	A	1.930	2.601	0.043	0.018	<0.015	<0.015	<0.015
	I	0.016	0.224	0.382	0.129	0.041	0.020	<0.015
	相当量*	4.565	3.492	0.468	<0.164	<0.057	<0.045	<0.045

* 代謝物C、代謝物A及び代謝物Iをアルベンダゾール相当量に換算し、合算した値

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界：代謝物C 0.0033 mg/kg 代謝物A 0.0003 mg/kg 代謝物I 0.0014 mg/kg

- ④ 羊 (交雑種、雌雄各2頭/時点) にアルベンダゾール (2.5%液) を単回経口投与 (7.6~8.1 mg/kg 体重) し、最終投与1、2、3、4及び5日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表5. 羊にアルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	代謝物	最終投与後日数				
		1	2	3	4	5
筋肉	C	1.365	0.069	<0.0054~ 0.017	<0.0054	<0.0054
	A	0.395	0.211	<0.0003~ 0.070	<0.0003	<0.0003
	I	<0.015	0.031	<0.0009~ 0.060	<0.0009	<0.0009
	相当量*	1.654	0.288	<0.015~ 0.145	<0.0066	<0.0066
脂肪	C	0.232	0.071	<0.015	<0.0034	<0.0034
	A	0.152	0.093	<0.0004~ 0.029	<0.015	<0.0004
	I	<0.015	<0.015~ 0.016	<0.015	<0.0004	<0.0004
	相当量	0.361	0.125	<0.0042~ 0.057	<0.015	<0.0042
肝臓	C	5.491	2.524	0.561	<0.013~ 0.025	<0.015
	A	2.075	2.198	0.349	<0.015	<0.015
	I	0.022	0.279	0.240	0.098	<0.015~ 0.084
	相当量	7.062	4.657	1.108	0.135	0.073
腎臓	C	0.601	0.203	<0.08	<0.008	<0.008
	A	1.524	0.925	<0.0067~ 0.223	<0.0067	<0.0067
	I	0.030	0.912	<0.08~0.831	<0.08	<0.08
	相当量	1.963	2.031	0.415	<0.08	<0.08

* 代謝物C、代謝物A及び代謝物Iをアルベンダゾール相当量に換算し、合算した値

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界：代謝物C 筋肉 0.0054 mg/kg 脂肪 0.0034 mg/kg 肝臓 0.013 mg/kg 腎臓 0.008 mg/kg
 代謝物A 筋肉 0.0003 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0015 mg/kg 腎臓 0.0067 mg/kg
 代謝物I 筋肉 0.0009 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0031 mg/kg 腎臓 0.0042 mg/kg

⑤ 羊（交雑種、雌雄各2頭/時点）にアルベンダゾール（2.5%液）を単回経口投与（7.7～8.2 mg/kg 体重）し、最終投与1、2、3、4及び5日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表6. 羊にアルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の代謝物濃度（mg/kg）

組織	代謝物	最終投与後日数				
		1	2	3	4	5
筋肉	C	1.493	<0.015	<0.015	<0.0054	<0.0054
	A	0.971	<0.0003～ 0.017	<0.015	<0.0003	<0.0003
	I	<0.015	<0.015～ 0.042	<0.015	<0.0009	<0.0009
	相当量*	2.293	<0.015～ 0.077	<0.015	<0.0066	<0.0066
脂肪	C	0.090	<0.015	<0.0034	<0.0034	<0.0034
	A	0.311	<0.015	<0.0004	<0.0004	<0.0004
	I	<0.015	<0.015	<0.015	<0.0004	<0.0004
	相当量	0.371	<0.015	<0.015	<0.0042	<0.0042
肝臓	C	1.740	0.694	0.056	<0.013～ 0.024	<0.013
	A	3.109	0.251	<0.015～ 0.021	<0.015	<0.015
	I	0.023	0.452	0.147	0.088	0.053
	相当量	4.446	1.381	0.232	0.124	<0.045～ 0.116
腎臓	C	0.364	<0.08	<0.008	<0.08	<0.008
	A	2.056	<0.08	<0.0067	<0.0067	<0.0067
	I	<0.08～0.083	0.427	<0.08	<0.08	<0.0042
	相当量	2.269	<0.24～0.985	<0.24	<0.24	<0.0189

* 代謝物C、代謝物A及び代謝物Iをアルベンダゾール相当量に換算し、合算した値

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界：代謝物C 筋肉 0.0054 mg/kg 脂肪 0.0034 mg/kg 肝臓 0.013 mg/kg 腎臓 0.008 mg/kg
 代謝物A 筋肉 0.0003 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0015 mg/kg 腎臓 0.0067 mg/kg
 代謝物I 筋肉 0.0009 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0031 mg/kg 腎臓 0.0042 mg/kg

⑥ 羊（交雑種、雌雄各2頭/時点）にアルベンダゾール（1.9%懸濁液）を単回経口投与（10 mg/kg 体重）し、最終投与1、2、3、4及び5日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度をHPLC-FLにより測定した。

表7. 羊にアルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の代謝物濃度 (mg/kg)

組織	代謝物	最終投与後日数				
		1	2	3	4	5
筋肉	C	1.720	<0.0054~0.363	<0.0054	<0.0054	<0.0054
	A	0.830	<0.015~0.934	<0.015	<0.015	<0.015
	I	<0.015	<0.015~0.065	<0.015	<0.015	<0.0009
	相当量*	2.380	<0.045~1.250	<0.045	<0.045	<0.045
脂肪	C	0.429	<0.0034~0.107	<0.015	<0.0034~ <0.015	<0.0034
	A	0.290	<0.015~0.536	<0.015	<0.015	<0.015
	I	<0.015	<0.015~0.036	<0.015	<0.015	<0.0004~0.016
	相当量	0.675	<0.045~0.619	<0.045	<0.045	<0.045
肝臓	C	2.560	1.660	0.084	<0.015~0.050	<0.013
	A	2.500	1.640	<0.015~0.035	<0.015	<0.015
	I	<0.015~0.035	0.533	0.143	0.118	<0.015~0.160
	相当量	4.690	3.620	0.259	0.168	<0.045~0.202
腎臓	C	0.627	<0.08~0.275	<0.008	<0.008~<0.08	<0.08
	A	2.090	<0.08~2.700	<0.0067	<0.0067	<0.0067
	I	<0.08	0.623	<0.08	<0.08	<0.08
	相当量	2.550	1.500	<0.24	<0.24	<0.24

* 代謝物C、代謝物A及び代謝物Iをアルベンダゾール相当量に換算し、合算した値

定量限界：筋肉、脂肪、肝臓及び乳 0.015 mg/kg 腎臓 0.08 mg/kg

検出限界：代謝物C 筋肉 0.0054 mg/kg 脂肪 0.0034 mg/kg 肝臓 0.013 mg/kg 腎臓 0.008 mg/kg

代謝物A 筋肉 0.0003 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0015 mg/kg 腎臓 0.0067 mg/kg

代謝物I 筋肉 0.0009 mg/kg 脂肪 0.0004 mg/kg 肝臓 0.0031 mg/kg 腎臓 0.0042 mg/kg

放射性標識化合物を用いた残留試験⁴ (⑦~⑬)

食品安全委員会及び海外の評価書に、牛又は羊に¹⁴C標識アルベンダゾールを投与した残留試験の結果について記載されている。

※放射活性の測定法の概要

試料をタンパク質分解酵素で加水分解し、次いで塩酸を加えて加熱し、加水分解する。メタノールで抽出し、酢酸エチルに転溶する。又は、試料にリン酸緩衝液 (pH5) 及び酢酸エチルを加えて抽出する。抽出物中の¹⁴Cの放射活性を測定し、アルベンダゾール当量に換算する。代謝物は、薄層クロマトグラフィー (TLC) で分離して測定する。

定量限界及び検出限界：不明

⑦ 牛 (品種不明、雌、15頭) に¹⁴C標識アルベンダゾール (カプセル) を単回経口投与 (10 mg/kg 体重) し、最終投与60、90、120、150及び180日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留濃度を測定した。

⁴ 今回、放射性標識化合物を用いた残留試験の結果を基準値案の根拠としている。

表8. 牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg)

組織	最終投与後日数				
	60	90	120	150	180
筋肉	0.010	0.011	0.008	0.006	0.006
脂肪	0.005	0.004	0.002	0.002	0.002
肝臓	0.279	0.106	0.090	0.045	0.026
腎臓	0.062	0.029	0.028	0.020	0.019

- ⑧ 子牛（品種不明、雌雄、12頭）に¹⁴C 標識アルベンダゾール（カプセル）を単回経口投与（15 mg/kg 体重（常用量の1.5倍量））し、最終投与1、4、6、12、14及び20日後に、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における総残留濃度を測定した。

表9. 子牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	4	6	12	14	20
筋肉	4.83	0.06	0.04	<LOD	0.03	0.02
脂肪	1.76	0.21	0.08	0.07	0.03	0.04
肝臓	22.5	5.98	4.33	2.47	1.84	1.21
腎臓	15.6	2.15	1.60	0.85	0.98	0.41

<LOD：検出限界未満

- ⑨ 子牛（品種不明、雌雄、12頭）に¹⁴C 標識アルベンダゾール（カプセル）を単回経口投与（20 mg/kg 体重（常用量の2倍量））し、最終投与1、4、6、10、20及び30日後に、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び血漿における総残留濃度を測定した。

表10. 子牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを単回経口投与後の組織中の総残留濃度 (mg eq/kg)

組織	最終投与後日数					
	1	4	6	10	20	30
筋肉	7.90	0.07	0.06	0.05	0.03	0.02
脂肪	0.40	0.04	0.02	0.01	<0.01	<0.01
肝臓	29.0	8.20	6.76	3.57	1.15	0.42
腎臓	21.7	4.40	3.19	1.93	0.63	0.25
血漿	5.49	0.96	0.69	—	—	—

—：測定せず

- ⑩ 牛（品種、性別及び頭数不明）に¹⁴C 標識アルベンダゾールを投与し、最終投与1、4、6、10及び12日後に、肝臓における親化合物、代謝物C、A及びIの割合を算出した。

表11. 牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを投与後の肝臓中の親化合物及び代謝物の割合 (%)

分析対象	最終投与後日数				
	1	4	6	10	12
親化合物	27	<LOQ	—	—	—
代謝物C	38	<LOQ	10	—	12
代謝物A	12	12	13	13	12
代謝物I	<1	10	28	35	18

<LOQ：定量限界未満 —：測定せず

- ⑪ 牛（品種、性別及び頭数不明）に¹⁴C標識アルベンダゾール（カプセル）を経口投与（15 mg/kg 体重/日）し、最終投与4、6、12、14及び40日後に、肝臓における総残留濃度及び代謝物Iの濃度を測定した。

表12. 牛に¹⁴C標識アルベンダゾールを単回経口投与後の肝臓中の総残留濃度及び代謝物I濃度 (mg eq/kg)

組織	分析対象	最終投与後日数				
		4	6	12	14	40
肝臓	総残留	6.41	4.71、3.95	2.55	1.69	0.34
	代謝物I (総残留比*)	1.01 (15.8%)	0.87、0.64 (18.5%、16.2%)	0.47 (18.4%)	0.30 (17.8%)	0.07 (20.6%)

* 肝臓中の総残留に占める代謝物Iの割合

- ⑫ 乳牛（品種、性別及び頭数不明）に¹⁴C標識アルベンダゾールを混餌投与（10 mg/kg 体重）し、乳における総残留濃度を測定した。総残留濃度は、初回搾乳時に最高値（3.9 mg eq/L）を示したが、4回目の搾乳時には0.1 mg eq/L未満に急速に低下した。6回目の搾乳時には約0.01 mg eq/Lであった。

- ⑬ 羊（品種及び性別不明、2頭/時点）に¹⁴C標識アルベンダゾールを、胃内カテーテルを用いて7日間又は14日間経胃投与（0.5 mg/kg 体重/日）し、最終投与後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓における代謝物C、A及びIの濃度を測定した。

表13. 羊に¹⁴C標識アルベンダゾールを経胃投与後の組織中の総残留濃度及び代謝物濃度 (mg eq/kg)

組織	7日間投与					14日間投与				
	総残留	代謝物				総残留	代謝物			
		C	A	I	合計*		C	A	I	合計%
筋肉	0.16 0.12	0.11	0.06	<LOD	121	0.20 0.12	0.06	0.07	<LOD	81
脂肪	0.05 0.04	/	/	/	/	0.07 0.03	/	/	/	/
肝臓	2.34 1.84	0.54	0.49	0.06	52	2.18 2.33	0.70	0.50	0.10	58
腎臓	0.64 0.63	0.13	0.12	0.05	47	0.92 0.49	0.28	0.18	0.06	74

* 組織中の総残留に占める代謝物C、A及びIを合算した値の割合

<LOD：検出限界未満 —：測定せず

4. 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 号及び第 2 項の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたアル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。

無毒性量：5 mg/kg 体重/day
(動物種) イヌ
(投与方法) カプセル経口投与
(試験の種類) 亜急性毒性試験
(期間) 6 か月間

無毒性量：5 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口投与
(試験の種類) 発生毒性試験
(期間) 妊娠 6～15 日

無毒性量：5 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット及びウサギ
(投与方法) 強制経口投与
(試験の種類) 発生毒性試験
(期間) 妊娠 7～19 日

安全係数：500

ADI：0.01 mg/kg 体重/day

各種遺伝毒性試験において、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドは、複数の試験で陽性結果を示した。しかし、これらは DNA 損傷に基づくものではなく、タンパク質を標的とする異数性誘発によるものであり、動物用医薬品として適正に使用される限り、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた。

食品安全委員会は、遺伝毒性試験において異数性誘発性がみられていること、発生毒性試験において NOAEL の 2 倍の投与量で明らかな催奇形性が認められていること等に鑑み、安全係数として 5 を追加することが適当と判断した。

アルベンダゾールは生体内でアルベンダゾールスルホキシドに代謝されることが明らかとなっており、当該成分を主成分とした動物用医薬品は海外で使用されている。そのため、アルベンダゾールの食品健康影響評価としては、アルベンダゾールスルホキシドの影響を考慮し、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループ ADI として次の値を採用することが適当であると考えられる。

ADI：0.01 mg/kg 体重/day (アルベンダゾールとして)

5. 諸外国における状況

1989年にJECFAにおける毒性評価がなされており、ADIが設定されている。国際基準は牛、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、米国及び豪州において牛、羊及び山羊に、カナダにおいて牛に、EUにおいて反芻動物に、ニュージーランドにおいて羊に基準値が設定されている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

代謝物I（塩酸性条件下の加水分解により代謝物Iに変換される化合物を含む。）とする。

なお、JECFA、米国及びカナダにおいても代謝物Iを規制対象としている。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

国際基準はアルベンダゾールの総残留濃度として設定されているが、基準値案は国際基準を参照した上で、代謝物Iの濃度として設定した。

なお、現行の基準値は、品目名を代謝物Iである「5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン」としているが、今回、品目名を動物用医薬品等の有効成分名である「アルベンダゾール」に変更する。

(3) 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)}
一般 (1歳以上)	6.0
幼小児 (1~6歳)	21.0
妊婦	11.0
高齢者 (65歳以上)	4.7

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~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

なお、暴露評価は、食品中に残留するアルベンダゾール由来の残留物の全てがアルベンダゾールと同程度の毒性を持つと仮定し、総残留を用いて試算を行った。

総残留比は、JECFAの評価書を参照した。

JECFA では、牛において、アルベンダゾール由来の残留物が最も高い残留性を示す組織は肝臓であり、残留物の濃度が減衰するのに最も時間を要する組織も肝臓であることから、アルベンダゾールの指標残留組織を肝臓としている。

また、肝臓における総残留のうち、牛では一定して約 20%、羊では約 17%を代謝物 I が占めていることから、肝臓中の総残留に占める代謝物 I の割合（総残留比）を、牛については 20%、羊については 17%としている。

- (4) 本剤については、平成 17 年 11 月 29 日付け厚生労働省告示第 499 号により、食品一般の成分規格 7 に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準 値案*2 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準*3 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.02	0.10		0.1		
豚の筋肉		0.10		0.1		
羊の筋肉		0.10				
馬の筋肉		0.10				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除外。)の筋肉		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02			0.1		
牛の脂肪	0.02	0.10		0.1		
豚の脂肪		0.10		0.1		
羊の脂肪		0.10				
馬の脂肪		0.10				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除外。)の脂肪		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02			0.1		
牛の肝臓	1	5.0		5		
豚の肝臓		5.0		5		
羊の肝臓		5.0				
馬の肝臓		5.0				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除外。)の肝臓		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.8			5		
牛の腎臓	1	5.0		5		
豚の腎臓		5.0		5		
羊の腎臓		5.0				
馬の腎臓		5.0				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除外。)の腎臓		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.8			5		
牛の食用部分	1	0.1				(牛の肝臓参照)
豚の食用部分		5				
羊の食用部分		3				
馬の食用部分		5				
その他の陸棲哺乳類に属する動物(羊及び馬を除外。)の食用部分		0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.8					(その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓参照)
乳	0.02	0.10		0.1		
鶏の筋肉		0.10		0.1		
あひるの筋肉		0.10				
七面鳥の筋肉		0.10				
その他の家きん(あひる及び七面鳥を除外。)の筋肉		0.1				
その他の家きんの筋肉				0.1		
鶏の脂肪		0.10		0.1		
あひるの脂肪		0.10				
七面鳥の脂肪		0.10				
その他の家きん(あひる及び七面鳥を除外。)の脂肪		0.1				
その他の家きんの脂肪				0.1		
鶏の肝臓		5.0		5		
あひるの肝臓		5.0				
七面鳥の肝臓		5.0				
その他の家きん(あひる及び七面鳥を除外。)の肝臓		5				
その他の家きんの肝臓				5		
鶏の腎臓		5.0		5		

食品名	基準 値案*2 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準*3 ppm	外国 基準値 ppm	
あひるの腎臓		5.0				
七面鳥の腎臓		5.0				
その他の家きん(あひる及び七面鳥を除く。)の 腎臓		5				
その他の家きんの腎臓				5		
鶏の食用部分		5				
その他の家きんの食用部分		5				

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。

申請(国内における登録、承認等の申請、インポート・トランス申請)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。

*1 現行の基準値は、品目名を代謝物Iである「5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン」としているが、今回、品目名を動物用医薬品等の有効成分名である「アルベンダゾール」に変更する。

*2 基準値は、国際基準であるアルベンダゾールの総残留濃度を参照し、代謝物Iの濃度として設定した。

*3 国際基準は、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び乳に設定されており、動物種は特定されていない。

アル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)	暴露評価に 用いた値* (ppm)	一般 (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	0.02	0.1	1.5*	1.0*	2.1*	1.0*
牛の脂肪	0.02	0.1				
牛の肝臓	1	5	0.5	0.0	7.0	0.0
牛の腎臓	1	5	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	1	5	2.5	0.0	17.0	2.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.02	0.1	2.0*	0.5*	2.0*	2.0*
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.02	0.1				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.8	5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	0.8	5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	0.8	5				
乳	0.02	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
計			32.9	34.7	64.6	26.6
ADI 比 (%)			6.0	21.0	11.0	4.7

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

※基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

*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17年11月29日	残留基準告示
平成25年8月20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27年9月29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28年8月17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28年8月23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28年9月5日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年9月7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	埼玉県衛生研究所化学検査室長
○大野 泰雄	公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐々木 一昭	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
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
佐野 元彦	東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター基礎薬学部門教授
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組合員活動部部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授

(○：部会長)

答申

アルベンダゾール

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.02
牛の脂肪 その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02
牛の肝臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	1 0.8
牛の腎臓 その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	1 0.8
牛の食用部分 ^{注2)} その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	1 0.8
乳	0.02

※今回基準値を設定するアルベンダゾールとは、代謝物I【5-プロピルスルホニル-1*H*-ベンズイミダゾール-2-アミン】(塩酸酸性条件下の加水分解により代謝物Iに変換される化合物を含む。)とする。

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。