

平成16年6月9日

薬事・食品衛生審議会
食品衛生分科会
分科会長 吉 倉 廣 殿

農薬・動物用医薬品部会
部会長 豊 田 正 武

動物用医薬品フェバンテルに係る食品中の残留基準の設定について

平成16年5月21日付け厚生労働省発食安第0521004号をもって厚生労働大臣から諮問された標記について、当部会において審議を行った結果、別添のとおり取りまとめたので報告する。

(別添)

フェバンテル

1. 品目名：フェバンテル (Febantel)

2. 用途：寄生虫駆除剤

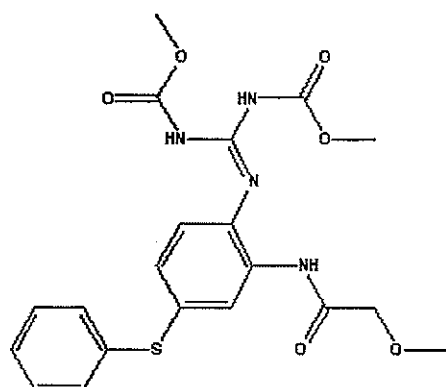
フェバンテルは線虫や条虫に対する経口駆虫薬である。

本剤はプロドラッグであり、畜産動物体内で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やオクスフェンダゾールを生じる。

なお、わが国において、既に、フェバンテルを主成分とする動物用医薬品は、馬用に承認されており、フェンベンダゾールを主成分とする動物用医薬品は、豚に承認されている。

3. 化学名：1,3-ビス(メトキシカルボニル)-2-[2-メトキシアセトアミド-4-(フェニルチオ)フェン-1-イル]グアニジン

4. 構造式及び物性



分子式：C₂₀H₂₂N₄O₆S

分子量：446.48

常温における性状：白色粉末

融点：129～130℃

溶解度：1.17 mg/L

分配係数(log Pow)：3.3(25℃)

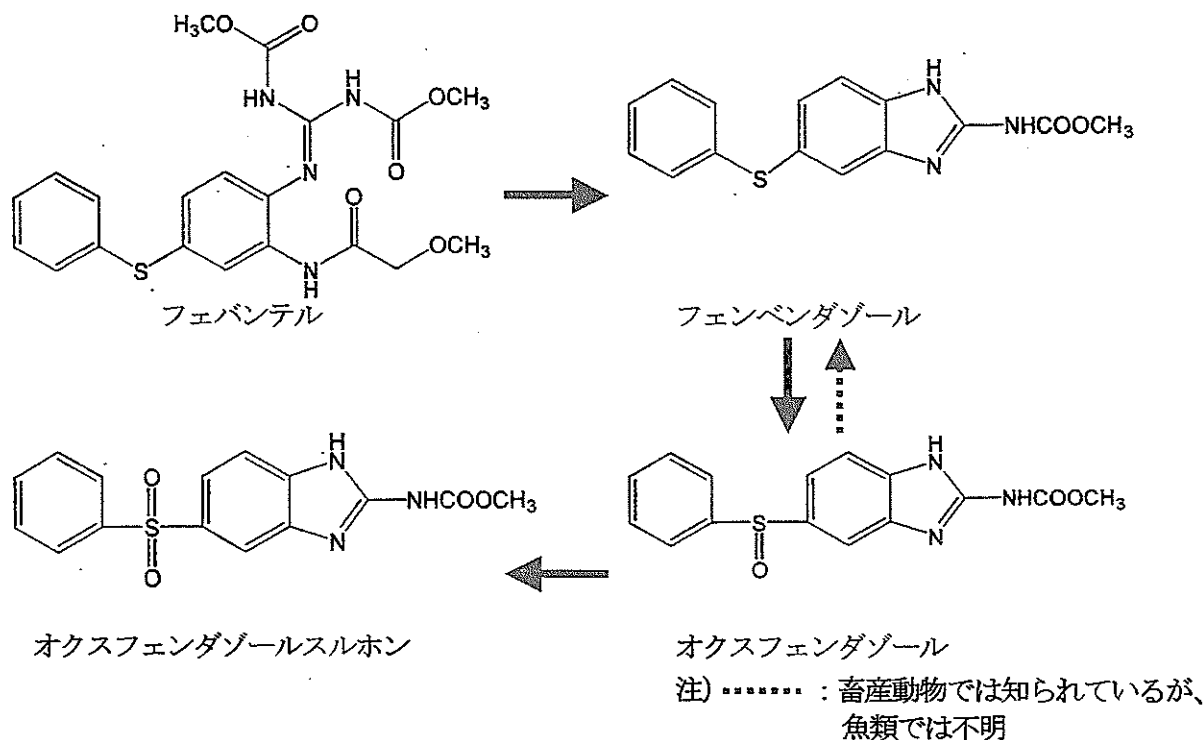
蒸気圧：4.03×10⁻⁵ Pa(80℃)

5. 適用方法及び用量

フグ目魚類に対して、1日1回魚体重1kg 当たり、フェバンテルとして 12.5～25mg を飼料に均一に混じて5日間経口投与する。また、本剤投与後、21日間は食用に供する目的で水揚げ等を行わないこととされている。

6. 対象動物における代謝

トラフグを用いた連続投与試験における血漿中の代謝物濃度の測定結果から、トラフグ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、以下のとおりであると推定される。



7. 残留試験結果

国内の2ヶ所の施設において、トラフグを用いた5日間反復混餌投与試験(50mg/kg体重/日となるように調製)において、トラフグの筋肉、表皮におけるフェバンテル単独、フェバンテル及びその代謝物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濃度を測定した。結果を表1に示す。

試験の結果、投与後14日以降は筋肉及び表皮とも検出されなかった。(定量限界0.05ppm)

表1. トラフグにおけるフェバンテルの残留試験結果(単位: ppm)

			休薬1日目	休薬1週間目	休薬2週間目	休薬3週間目
筋肉	フェバンテル	施設A	<0.05	<0.05	—	—
		施設B	0.11~0.15	<0.05	<0.05	—
	オクスフェンダゾールスルホン	施設A	0.51~1.39	<0.05	<0.05	—
		施設B	0.80~2.80	<0.05~0.08 ^{*1}	<0.05	<0.05
皮膚	フェバンテル	施設A	<0.05	<0.05	—	—
		施設B	0.27~0.41	<0.05~0.09 ^{*2}	<0.05	—
	オクスフェンダゾールスルホン	施設A	1.00~2.64	<0.05	<0.05	<0.05
		施設B	1.40~5.00	0.05~0.07	<0.05	<0.05

注1: 試験区分毎に5尾ずつ検査

*1: 5尾中1尾のみから0.08ppm検出

*2: 5尾中1尾のみから0.09ppm検出

8. 許容一日摂取量 (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、平成15年12月18日付け厚生労働省発食安第1218002号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたフェバンテルに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

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 0.007mg/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

ADI 設定根拠資料	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
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
無毒性量(NOAEL)	0.7mg/kg 体重/日
安全係数	100

9. 諸外国における使用状況

米国、EU等で牛、豚、羊、家きん等に使用されており、コーデックス、米国、EU、カナダ、オーストラリア及びニュージーランドにおいて、残留基準が設定されている (別添参照)。

残留の規制対象には、コーデックス及びEUはオクスフェンダゾールスルホン、米国はフェンベンダゾール (七面鳥以外) 又はオクスフェンダゾールスルホン (七面鳥、乳)、オーストラリア及びニュージーランドにおいてはフェバンテル、オクスフェンダゾール、フェンベンダゾールをそれぞれ設定している。

10. 残留基準値

(1) 残留の規制対象：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等をオクスフェンダゾールスルホンとして測定

(2) 残留基準値案は以下のとおりである。

我が国における使用状況やコーデックス、米国、EU等の基準値の設定状況に鑑み、以下のとおり残留基準値案を設定する。

部位 (対象動物)	基準案 (ppm)
筋肉 (陸棲哺乳類)	0.1
脂肪 (陸棲哺乳類)	0.1
肝臓 (陸棲哺乳類)	0.5
腎臓 (陸棲哺乳類)	0.1
その他の内臓等 (陸棲哺乳類)	3
筋肉 (七面鳥)	2
筋肉 (七面鳥以外の家禽)	0.03
肝臓 (七面鳥)	6
肝臓 (七面鳥以外の家禽)	2
その他の内臓等 (家禽)	0.01
乳	0.1
フグ目魚類	0.05

注1) オクスフェンダゾールスルホンとして

注2) フグ目魚類については、食品衛生法第6条に基づき、その種類及び部位等について規制がなされている。

(3) ADI比

各食品について基準値案の上限まで本剤が残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量 (理論最大摂取量 (TMDI)) のADIに対する比は、以下のとおりである。

	TMDI/ADI (%)
国民平均	21.7
小児 (1~6歳)	77.7
妊婦	23.1

(別添) 各国の残留基準 (単位: ppm)

	部位	対象動物	基準案※1	CODEX※1	米国	EU※1	カナダ※3	豪州	NZ
陸棲哺乳類	筋肉	牛	0.1	0.1	0.4※3	0.05		0.1※2	0.03※4
		豚	0.1	0.1	2※3	0.05		0.1※2	0.03※4
		羊	0.1	0.1		0.05		0.6※5	0.03※4
		馬	0.1	0.1		0.05		0.1※2	0.03※4
		山羊	0.1	0.1	0.4※3			0.6※5	0.03※4
		上記以外の陸棲哺乳類	0.1					0.1※2	0.03※4
	脂肪	牛	0.1	0.1		0.05			
		豚	0.1	0.1		0.05			
		羊	0.1	0.1		0.05			
		馬	0.1	0.1		0.05			
		山羊	0.1	0.1					
		上記以外の陸棲哺乳類	0.1						
	肝臓	牛	0.5	0.5	0.8※3	0.5	0.45	3※2	1.5※4
		豚	0.5	0.5	6※3	0.5	4.5	3※2	1.5※4
		羊	0.5	0.5		0.5		3.5※5	1.5※4
		馬	0.5	0.5		0.5		3※2	1.5※4
		山羊	0.5	0.5	0.8※3			3.5※5	1.5※4
		上記以外の陸棲哺乳類	0.5					3※2	1.5※4
	腎臓	牛	0.1	0.1		0.05		3※2	0.01※2
		豚	0.1	0.1		0.05		3※2	0.01※2
		羊	0.1	0.1		0.05		3.5※5	0.01※2
		馬	0.1	0.1		0.05		3※2	0.01※2
		山羊	0.1	0.1				3.5※5	0.01※2
		上記以外の陸棲哺乳類	0.1					3※2	0.01※2
その他の内臓等	牛	3					3※2	0.01※2	
	豚	3					3※2	0.01※2	
	羊	3					3.5※5	0.01※2	
	馬	3					3※2	0.01※2	
	山羊	3					3.5※5	0.01※2	
	上記以外の陸棲哺乳類	3					3※2	0.01※2	
家禽	筋肉	七面鳥	2		2※1				0.03※4
		七面鳥以外の家禽	0.03						0.03※4
	肝臓	七面鳥	6		6※1				1.5※4
		七面鳥以外の家禽	2						1.5※4
その他の内臓等	家禽	0.01						0.01※2	
乳		0.1	0.1	0.6※1	0.01		0.2※5		
フグ目魚類		0.05							

※1 オクスフェンダゾールスルホンとして

※2 オクスフェンダゾールとして

※3 フェンペンダゾールとして

※4 オクスフェンダゾール、フェンペンダゾール、フェバンテルの和として

※5 オクスフェンダゾール、フェンペンダゾールの和として

(参考)

これまでの経緯

- 平成15年12月18日 ・農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の承認及び使用基準の設定について意見の聴取
・厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに食品健康影響評価依頼
- 平成16年3月18日 ・食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
- 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・動物用医薬品部会における審議
- 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結果通知

●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]

- 青木 宙 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
井上 達 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
井上 松久 北里大学医学部微生物学教室教授
大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター薬理部長
岡田 齋夫 社団法人日本植物防疫協会研究所長
小沢 理恵子 日本生活協同組合連合会くらしと商品研究室長
加藤 保博 財団法人残留農薬研究所化学部長
下田 実 東京農工大学農学部獣医学科助教授
- 豊田 正武 実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
中澤 裕之 星薬科大学薬品分析化学教室教授
米谷 民雄 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山添 康 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
- 吉池 信男 独立行政法人国立健康・栄養研究所研究企画評価主幹
- (○：部会長)

「食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部改正（畜水産食品中の動物用医薬品（フェバンテル）の残留基準設定）」についての意見・情報募集結果について

1. 募集結果

平成 16 年 5 月 14 日～平成 16 年 6 月 14 日

2. 提出された意見数

個人・団体数：1 件

延べ意見数：3 件

3. 提出された意見及び回答（案）

意見 1

【リスク分析手法の適用について】

厚生労働省は食品安全委員会に「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に係る残留基準値の設定をすること」について食品健康影響評価を依頼したが、薬事・食品衛生審議会における審議の結果、フグ以外の食用動物にも残留基準値を設定することとしている。リスクマネジメントの立場から、その必要性に鑑み、残留基準値の設定を拡大したと推測されるが、このような場合でも、食品安全委員会に対して、その旨のリスクアセスメントポリシーを示すべきである。

厚生労働省がフグ以外の食用動物に残留基準値を設定することは、リスク分析手法の適用に係る基本的な問題と考える。本剤だけでなく、食品中の動物用医薬品及び農薬等の残留基準を設定することに係り、厚生労働省が食品安全委員会に対して意見聴取を求める点について整理をお願いしたい。

回答 1

本残留基準の設定については、フグ目魚類へのフェバンテルの使用承認にあたり、農林水産省から当省あてに薬事法に基づき意見を求められたことから、食品安全委員会に食品健康影響評価を依頼したものです。

本剤及びその代謝物（以下、「本剤等」という。）については、国内で使用されるだけでなく、既に国外においても使用されており、本剤等が残留した食品が輸入されることも想定されることから、残留基準値の設定に当たっては、コーデックス、米国、EU 等の基準値の設定状況に鑑み、フグ目以外の畜産品について残留基準値を設定することとしたものです。

一方、食品安全委員会における食品健康影響評価は、対象動物ごとに行われるものではなく、その物質が人の健康に及ぼす影響として許容一日摂取量(ADI)を設定するものです。

厚生労働省としては、リスク評価機関である食品安全委員会へは ADI の設定について意見を求めるもので、設定された ADI の範囲内で国内外での使用実態等を踏まえ、残留基準値を設定するものです。

なお、今後諸外国での使用状況等についても、食品健康影響評価の依頼に当たっては、食品安全委員会に提供したいと考えています。

意見 2

【参考とする資料について】

食用動物の残留基準値設定に関して、JECFA の残留データを基に薬事・食品衛生審議会及び食品安全委員会で審議すべきである。

回答 2

今回設定を予定している残留基準値については、食品安全委員会における食品健康影響評価結果に基づき、薬事・食品衛生審議会における検討をお願いしたものです。残留基準値の設定に当たっては、JECFA に提出された残留データの評価結果に基づくコーデックス基準を踏まえたものであること、試算される摂取量は ADI の範囲内であることなどから、基準値案は我が国の国民の健康の保護に支障のないものと考えています。

意見 3

【本剤のリスク評価について】

食品安全委員会での食品健康影響評価案に対して、当会はフェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールの毒性評価が必要（評価結果を引用しているだけである点）であること、オクスフェンダゾールについて Ames テストだけでなく多種類の変異原性試験を実施すること、フェンベンダゾール及びオクスフェンダゾールには明らかに催奇形性があることの 3 項目に係る疑問点があるとの意見を提出している。

したがって、JECFA の最終モノグラフが出た時点で、再度食品安全委員会に対して食用動物の体内動態データを含む意見聴取を要望する。

回答 3

ご指摘の 3 項目については、食品安全委員会から、既に回答されているものと承知しています。

なお、JECFA での新たな評価結果や新たな毒性学的知見等が得られた場合には、必要に応じて食品安全委員会にリスク評価を依頼することとしています。

フェバンテルを有効成分とする、ふぐ目魚類用寄生虫駆除剤の食品健康影響評価についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成16年3月18日～平成16年4月14日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1通 (1通に複数意見の記載の場合あり)
4. 主な御意見の概要及びそれに対する動物用専門調査会の回答

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>○動物用医薬品のヒト健康への影響評価においては、動物体内で生成する主要代謝物についても評価対象とするのが原則である。本評価案ではフェンペンダゾールやオクスフェンダゾールについての詳細な毒性評価は行われておらず、単に評価結果を引用しているに過ぎない。以上のことからフェンペンダゾールやオクスフェンダゾールの毒性評価が是非とも必要である。</p>	<p>○フェンペンダゾール及びオクスフェンダゾールについては JECFA における毒性評価を検討し、その評価は当専門調査会としても妥当であると判断したものです。</p>
2	<p>○フェンペンダゾールの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の高用量群で精巣間細胞腺腫や肝細胞がんが認められ、この薬物もしくはオクスフェンダゾールに遺伝子傷害性があるのではないかと疑われた。この点は ADI が設定できるか否かに係わる重要な点であり、慎重に評価すべきである。例えば、オクスフェンダゾールについては AMES テストのみであるが、これについても他と同様に多変異原性試験を実施すべきである。</p>	<p>○フェバンテル及びその代謝物については、種々の遺伝毒性試験結果を評価し、遺伝毒性はないと判断しています。さらに、肝細胞腫瘍については、ラットを用いた肝臓の2段階発がん試験が行われ、そのメカニズムは腫瘍プロモーション作用であるとの知見が得られています。精巣間細胞腺腫についても、これは高用量のみで精巣障害と共に認められた変化であり、かつ遺伝毒性試験や肝臓の2段階発がん試験の知見等を総合的に評価すると、精巣障害に続発した二次的なものであり、遺伝毒性メカニズムにより誘発されたものではないと判断しております。</p>
3	<p>○動物用医薬品としての抗虫薬には、フェバンテル、チアベンダゾール、アルベンダゾール、トリクラベンダゾール等のベンツイミダゾール系のものが多数使用されている。ベンツイミダゾール系抗虫薬は作用程度は異なるがいずれも催奇形性がある。これらの薬物には、共通する有糸分裂阻害作用によるものと考えられている。従って最新の毒性学的データを収集し、ベンツイミダゾール化合物の催奇形性作用を中心としたリスク評価を実施すべきである。</p>	<p>○今回のフェバンテル及びその代謝物の評価については、各種催奇形性試験も評価した結論となっています。チアベンダゾール等については既に日本において ADI が設定されておりますが、いずれも催奇形性試験を含めた評価結果となっていると承知しています。今後評価される同系統の薬剤については、当然ながら必須の評価項目となると考えています。</p>