

(案)

動物用医薬品評価書

フェバンテルを有効成分とするふぐ目魚類及びびすずき目魚類の寄生虫駆除剤（マリンバンテル）
（第2版）

2020年10月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○ 要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯及び使用状況	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. ヒトに対する安全性	6
(1) 主剤	6
(2) 添加剤	6
2. 薬物動態試験及び残留試験	6
(1) 薬物動態試験（ぶり）	6
(2) 薬物動態試験（とらふぐ）	8
(3) 残留試験（ぶり）	9
(4) 残留試験（かんぱち）	10
(5) 残留試験（とらふぐ）	12
3. 対象魚類に対する安全性	12
(1) 安全性試験（ぶり）	12
(2) 安全性試験（とらふぐ）	13
(3) 臨床試験（ぶり、かんぱち）	14
(4) 臨床試験（とらふぐ）	14
4. 再審査における安全性に係る知見	14
(1) 安全性に関する研究報告	14
(2) 承認後の副作用報告	15
III. 食品健康影響評価	16
<別紙1：検査値等略称>	17
<参照>	18
<別添>動物用医薬品評価書 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（第2版）	

<審議の経緯>

第1版関係

- 2008年 1月 11日 農林水産大臣より再審査に係る食品健康影響評価について要請
(19消安第12021号)
- 2008年 1月 15日 関係書類の接受
- 2008年 1月 17日 第222回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2008年 3月 25日 第90回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 4月 10日 第233回食品安全委員会(報告)
- 2008年 4月 10日 から5月9日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2008年 5月 19日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2008年 5月 22日 第239回食品安全委員会
(同日付で農林水産大臣に通知)

第2版関係

- 2020年 10月 20日 第794回食品安全委員会
(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残留基準の設定に係る評価要請(2020年9月25日付け厚生労働省発
生食0925第1号)に伴う改版の審議)

<食品安全委員会委員名簿>

第1版関係

(2009年6月30日まで)

見上 彪(委員長)
小泉 直子(委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄**
本間 清一

*:2007年2月1日から

** :2007年4月1日から

第2版関係

(2018年7月1日から)

佐藤 洋(委員長*)
山本 茂貴(委員長代理*)

川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

* : 2018年7月2日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

第1版関係

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	戸塚 恭一
井上 松久 (座長代理)	下位 香代子	中村 政幸
青木 宙	津田 修治	林 真
今井 俊夫	寺岡 宏樹	山崎 浩史
今田 由美子	寺本 昭二	吉田 緑
江馬 眞	頭金 正博	

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)	小川 久美子	戸塚 恭一
井上 松久 (座長代理)	下位 香代子	中村 政幸
青木 宙	津田 修治	能美 健彦
今井 俊夫	寺岡 宏樹	山崎 浩史
今田 由美子	寺本 昭二	吉田 緑
江馬 眞	頭金 正博	

要 約

フェバンテルを有効成分とするふぐ目魚類及びすずき目魚類の寄生虫駆除剤（マリンバンテル）について、動物用医薬品製造販売承認申請書、動物用医薬品再審査申請書等を用いて食品健康影響評価を実施した。2020年10月、ぶり属魚類（すずき目魚類）への適用拡大に係る資料が新たに提出されたことを受け改訂した。

本製剤の主剤であるフェバンテルについては、食品安全委員会において、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として0.007 mg/kg 体重/日が設定されている。

また、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤のふぐ目魚類への使用については、承認時から2006年の再審査申請までの調査期間における新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告はなかった。

本製剤の5日間連続混餌投与による残留試験において、ぶりの筋肉では最終投与終了3日後以降、かんぱちの筋肉では最終投与終了5日後以降、とらふぐの筋肉では最終投与終了14日後以降、オクスフェンダゾールスルホンは検出されなかった。ぶり及びかんぱちにおいて、肝臓及び腎臓では、最終投与終了14日後においてもオクスフェンダゾールスルホンが検出された。

本製剤のとらふぐにおける安全性試験では、臨床最高用量における忍容性が確認され、とらふぐを対象とした臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかった。

また、本製剤のぶりにおける安全性試験では、常用量の3倍量又は常用量で15日間（推奨投与期間の3倍）の投与における忍容性が確認され、ぶり及びかんぱちを対象とした臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、フェバンテルである。本製剤 1 g 中、フェバンテル 250 mg が含まれている。(参照1)

2. 効能・効果

効能・効果は、ふぐ目魚類のヘテロボツリウム (*Heterobothrium okamotoi*) の駆除及びぶり属魚類のエラムシ (*Heteraxine heterocerca*, *Zeuxapta japonica*) の駆除である。(参照1)

3. 用法・用量

用法・用量は、1 日 1 回、魚体重 1kg 当たり、フェバンテルとしてふぐ目魚類 には 12.5~25 mg、ぶり属魚類には 10 mg を飼料に均一に混じて 5 日間経口投与する。(参照1)

4. 添加剤等

本製剤 1 g 中、流動化剤として軽質無水ケイ酸が 5 mg、賦形剤としてトウモロコシデンプンが適量含まれている。(参照1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤の主剤である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、線虫や条虫に対し広い作用スペクトルを示す経口駆虫剤である。ヒトの医薬品としては使用されていない。(参照2、3)

現在わが国では、本製剤の他、犬用経口投与剤が承認されている。また、フェバンテルの生理活性を有する代謝物であるフェンベンダゾールを主成分とする豚の経口投与剤も承認されている。

本製剤については、ふぐ目魚類のヘテロボツリウム (*Heterobothrium okamotoi*) に対する駆虫剤として 2004 年に承認され、2008 年に再審査が終了している。海外では承認されていない。(参照3)

第2版の改訂に当たっては、Meiji Seika ファルマ株式会社から本製剤のぶり属魚類のエラムシ (*Heteraxine heterocerca*, *Zeuxapta japonica*) に対する効能追加に係る承認事項変更について承認申請され、本製剤の主剤であるフェバンテルを含む、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残留基準の設定に係る評価要請に伴い、評価を実施した。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造販売承認申請書、再審査申請書、承認事項変更承認申請書等を基に、本製剤の毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙 1 に示した。

1. ヒトに対する安全性

(1) 主剤

主剤のフェバンテルは、プロベンズイミダゾールで、経口吸収後、ベンズイミダゾール化合物であるフェンベンダゾールに代謝され、駆虫作用を発現する。さらにフェンベンダゾールは同じく駆虫活性を有するオクスフェンダゾールへ代謝され、両代謝物は生体内で相互転換すると共にオクスフェンダゾールはオクスフェンダゾールスルホンへ代謝される。(参照 2、3)

フェバンテルは、JECFA において、1998 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 として 0.007 mg/kg 体重/日が設定されている。日本でも同様に、食品安全委員会において、2004 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 として 0.007 mg/kg 体重/日が設定されており、これに伴い残留基準値¹が設定された。さらに、2008 年に本製剤の再審査に伴う食品健康影響評価がなされたが、ADI は変更されていない。(参照 4、5、6、7、8)

(2) 添加剤

本製剤の添加剤として使用されている流動化剤の軽質無水ケイ酸及び賦形剤のトウモロコシデンプンは、既に 2008 年の本製剤の再審査に係る食品健康影響評価において評価されている。

軽質無水ケイ酸(二酸化ケイ素)は、食品添加物や医薬品添加物として使用されており、JECFA において ADI を特定しない(not specified)とされている。トウモロコシデンプンは通常、食品として摂取されており、医薬品添加物としても使用されている。

(参照 8、9、10、11、12)

以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 薬物動態試験及び残留試験

(1) 薬物動態試験(ぶり)

ぶり(体重:223~409 g、45 尾)に、本製剤を単回混餌投与(フェバンテルとして 10 mg/kg 体重)する吸収・排泄試験が実施された。投与前及び投与 1、2、4、6、8、12、18、24 及び 36 時間後に、各時点 5 尾から血液採取し、さらに投与 2、6、8、12、18 及び 24 時間後の各時点では剖検後、筋肉、肝臓及び腎臓を採取して、血漿及び各組織中の

¹ 残留マーカ―はオクスフェンダゾールスルホン(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をオクスフェンダゾールスルホンにして定量)である。(参照 6、7)

フェバンテル及び代謝物群（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）について、LC/MSを用いて定量分析を行った。血漿及び腎臓については、各時点、5尾分をまとめて1試料とした。（定量限界：0.01 µg/mL（血漿）、0.01 µg/g（筋肉、肝臓、腎臓））

結果を表1及び表2に示した。

フェバンテルは、血漿中では投与2時間後にC_{max} 0.196 µg/mLに達した後、漸減し、投与12時間後以降は定量限界未満となった。筋肉では、投与2及び12時間後においてそれぞれ1例で検出されたが、それ以外の全ての個体で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0.018~0.082 µg/gが検出されたが、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0.035 µg/gが検出されたが、投与8時間後以降は定量限界未満又は相対的に低濃度であった。なお、投与終了24時間後に比較的高い濃度が検出されたが、当該時点の測定個体1例に腹腔内癒着がみられ、代謝障害がある個体が含まれていた可能性が考えられた。

一方、代謝物群は血漿、筋肉、肝臓及び腎臓のいずれにおいても全ての時点で検出され、投与8時間後で最高濃度を示した後、漸減したが、投与36時間後において、血漿では0.105 µg/mLが検出された。また、投与24時間後において、筋肉では0.065~0.148 µg/g、肝臓では0.991~2.238 µg/g、腎臓では0.904 µg/gが検出された。（参照3、13）

表1 ぶりにおけるマリンバンテルの単回混餌投与前後の
フェバンテル及び代謝物群の血漿中濃度（µg/mL）^a

測定対象物質	投与前	投与後時間（時間）							
		1	2	4	8	12	18	24	36
フェバンテル	<LOQ	0.101	0.196	0.049	0.028	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
代謝物群	<LOQ	0.276	0.805	1.135	1.217	0.677	0.395	0.154	0.105

a：各時点、5尾分をまとめて1試料とした。フェバンテルをスルホン体とし、フェンベンダゾール及び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して定量
LOQ: 定量限界（0.01 µg/mL）

表2 ぶりにおけるマリンバンテルの単回混餌投与前後の
フェバンテル及び代謝物群の組織中濃度（µg/g）^a

試料	測定対象物質		投与前	投与後時間（時間）				
				2	8	12	18	24
筋肉	フェバンテル	個別値 (n=5)	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
			<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.041	<LOQ	<LOQ
			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
			<LOQ	0.012	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
			<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		平均値	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.
		最小値	-	0.012	-	0.041	-	-

	代謝物群	個別値 (n=5)	<LOQ	0.475	0.451	0.483	0.154	0.065	
			<LOQ	0.312	0.523	0.419	0.243	0.097	
			<LOQ	0.468	0.670	0.435	0.220	0.139	
			<LOQ	0.527	0.646	0.645	0.491	0.087	
			<LOQ	0.376	0.809	0.505	0.312	0.148	
		平均値	n.c.	0.432	0.620	0.497	0.284	0.107	
		最大値	-	0.527	0.809	0.645	0.491	0.148	
		最小値	-	0.312	0.451	0.419	0.154	0.065	
肝臓	フェバンテル	個別値 (n=5)	<LOQ	0.082	0.012	0.014	0.014	0.048	
			<LOQ	0.018	<LOQ	<LOQ	<LOQ	0.021	
			<LOQ	0.053	0.011	0.011	0.011	<LOQ	
			<LOQ	0.044	0.013	0.014	0.012	<LOQ	
			<LOQ	0.025	0.011	0.015	<LOQ	<LOQ	
		平均値	n.c.	0.044	n.c.	n.c.	n.c.	n.c.	
		最大値	-	0.082	0.013	0.015	0.014	0.048	
			最小値		0.018	0.011	0.011	0.011	0.021
	代謝物群	個別値 (n=5)	<LOQ	10.540	6.326	5.657	2.375	1.581	
			<LOQ	4.619	5.978	4.087	3.342	2.238	
			<LOQ	5.762	8.022	4.749	3.726	1.144	
			<LOQ	6.769	8.428	5.724	5.683	0.991	
			<LOQ	6.116	7.723	5.663	1.666	1.435	
		平均値	n.c.	6.761	7.295	5.176	3.358	1.478	
最大値		-	10.540	8.428	5.724	5.683	2.238		
		最小値	-	4.619	5.978	4.087	1.666	0.991	
腎臓	フェバンテル	個別値 ^b	<LOQ	0.035	<LOQ	<LOQ	0.019	0.159	
	代謝物群	個別値 ^b	<LOQ	1.406	4.450	2.394	1.461	0.904	

a : フェバンテルをスルホン体とし、フェンベンダゾール及び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して定量

b : 各時点、5尾分をまとめて1試料とした。

n.c. : 未算出

LOQ: 定量限界 (0.01 µg/g)

(2) 薬物動態試験 (とらふぐ)

① 吸収・排泄

とらふぐ (*Takihugu rubripes*) を用いたフェバンテル 25%製剤の単回混餌投与試験 (フェバンテル摂取量が 25 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与) において、投与 4、8、12、18、24、36、48 及び 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 T_{max} は 4 時間で、 C_{max} は 0.58 µg/g であった。フェバンテル及びその代謝物群を全てオクスフェンダゾールスルホンとし、測定した時の血漿中濃度の T_{max} は 12 時間で、 C_{max} は 10 µg/g であった。これらの結果を基に算出した $T_{1/2}$ 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とした場合は 12 時間であった。

また、とらふぐを用いた5日間連続混餌投与試験(フェバンテル摂取量が25 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与)においては、投与期間中の分析値がフェバンテルでは1 µg/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0.5 µg/g を示したのに対し、フェンベンダゾールは投与開始1日後以降の投与期間中で4~5 µg/g 程度を維持していた。(参照2)

② 体内分布

25 mg/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4時間後にわずかにみられたのみ(1.8 µg/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全てオクスフェンダゾールスルホンと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(C_{max} : 1.8~5.0 µg/g)を示し、肝臓では投与4時間後で最も高い値(C_{max} : 29.0 µg/g)を示した。いずれも C_{max} 後は減少していたが、血漿では投与72時間後、その他の組織及び臓器では投与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のは肝臓であった。(参照14)

(3) 残留試験(ぶり)

ぶり(平均体重:263.1 g、15尾/時点)に、本製剤を1日1回、5日間連続混餌投与(フェバンテルとして10 mg/kg 体重/日)する残留試験が実施された。投与開始前日、最終投与終了3、5、7、11及び14日後に、各時点15尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取し、5尾分をまとめて1試料とした3試料について、フェバンテル及びその代謝物群(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)を全てオクスフェンダゾールスルホンにして、LC/MSを用いて濃度分析を実施した。(定量限界:0.01 µg/g)

結果を表3に示した。

オクスフェンダゾールスルホンは、筋肉では最終投与終了3日後以降の全ての測定時点において定量限界未満であった。一方、肝臓及び腎臓では、最終投与終了3日後において、それぞれ0.795~0.993 µg/g 及び0.608~0.696 µg/g が検出され、いずれも最終投与終了5日後以降は漸減したが、最終投与終了14日後においても定量限界を超える残留がみられ、それぞれ0.0730~0.0842 µg/g 及び0.0578~0.0837 µg/g が検出された。

(参照3、15)

表3 ぶりにおけるマリンバンテルの5日間連続混餌投与前後の組織中オクスフェンダゾールスルホン濃度 (µg/g) ^a

分析時点		試料番号	試料		
			筋肉	肝臓	腎臓
投与開始前日		01	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		02	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		03	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		平均	n.c.	n.c.	n.c.
最終投与終了後 時間	3日	11	<LOQ	0.993	0.608
		12	<LOQ	0.947	0.690
		13	<LOQ	0.795	0.696
		平均	n.c.	0.912	0.665
	5日	21	<LOQ	0.224	0.286
		22	<LOQ	0.210	0.248
		23	<LOQ	0.190	0.241
		平均	n.c.	0.208	0.258
	7日	31	<LOQ	0.124	0.157
		32	<LOQ	0.137	0.167
		33	<LOQ	0.152	0.133
		平均	n.c.	0.138	0.152
	11日	41	<LOQ	0.0864	0.0719
		42	<LOQ	0.0707	0.0841
		43	<LOQ	0.0720	0.0801
		平均	n.c.	0.0764	0.0787
	14日	51	n.t.	0.0730	0.0650
		52	n.t.	0.0763	0.0837
		53	n.t.	0.0842	0.0578
		平均	n.c.	0.0778	0.0688

a : 各時点、5尾分をまとめて1試料とした。

LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g)

n.c. : 未算出

n.t. : 未測定

(4) 残留試験 (かんぱち)

かんぱち (平均体重 : 252.33 g、15尾/時点) に、本製剤を1日1回、5日間連続混餌投与 (フェバンテルとして10 mg/kg 体重/日) する残留試験が実施された。投与開始前日、最終投与終了3、5、7、11及び14日後に、各時点15尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取し、5尾分をまとめて1試料とした3試料について、フェバンテル及びその代謝物群 (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) を全てオクスフェンダゾールスルホンにして、LC/MS を用いて濃度分析を実施した。

(定量限界 : 0.01 µg/g)

結果を表4に示した。

オクスフェンダゾールスルホンは、筋肉では最終投与終了3日後において0.0192～0.0582 µg/gを示したが、最終投与終了5日後以降は全ての測定時点において定量限界未満であった。一方、肝臓及び腎臓では、最終投与終了3日後において、それぞれ2.14～3.42 µg/g及び0.775～1.50 µg/gが検出され、いずれも最終投与終了5日後以降は漸減したが、最終投与終了14日後においても定量限界を超える残留がみられ、それぞれ0.0924～0.135 µg/g及び0.134～0.142 µg/gが検出された。(参照3、16)

表4 かんぱちにおけるマリンバンテルの5日間連続混餌投与前後の組織中オクスフェンダゾールスルホン濃度 (µg/g) ^a

分析時点		試料番号	試料		
			筋肉	肝臓	腎臓
投与開始前日		01	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		02	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		03	<LOQ	<LOQ	<LOQ
		平均値	n.c.	n.c.	n.c.
最終投与終了後 時間	3日	11	0.0582	3.42	1.50
		12	0.0192	3.33	0.825
		13	0.0215	2.14	0.775
		平均値	0.0330	2.96	1.03
	5日	21	<LOQ	0.544	0.495
		22	<LOQ	0.513	0.602
		23	<LOQ	0.444	0.433
		平均値	n.c.	0.500	0.510
	7日	31	<LOQ	0.275	0.201
		32	<LOQ	0.309	0.149
		33	<LOQ	0.300	0.172
		平均値	n.c.	0.295	0.174
	11日	41	n.t.	0.184	0.174
		42	n.t.	0.147	0.235
		43	n.t.	0.149	0.316
		平均値	n.c.	0.160	0.242
	14日	51	n.t.	0.0924	0.141
		52	n.t.	0.127	0.142
		53	n.t.	0.135	0.134
		平均値	n.c.	0.118	0.139

a : 各時点、5尾分をまとめて1試料とした。

LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g)

n.c. : 未算出

n.t. : 未測定

(5) 残留試験 (とらふぐ)

とらふぐを用いたフェバンテル 25%製剤の 5 日間連続混餌投与試験 (フェバンテル摂取量が 50 mg/kg 体重/日となるよう調製した飼料を給与) において、とらふぐの筋肉及び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全てオクスフェンダゾールスルホンとしたものの 2 通りを実施した。その結果、筋肉では、投与終了 1 日後で、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 µg/g 検出された。投与終了 7 日後以降では、いずれの薬物も検出されなかった。皮膚では、投与終了 1 日後で、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 µg/g 検出された。投与終了 7 日後で、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 µg/g 検出された。投与終了 14 日後以降は、いずれの薬物も検出されなかった (検出限界 : 0.05µg/g)。

これとは別途、同様の投与条件で、とらふぐを用いたフェバンテル 25%製剤の 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 1 日後で調査した全個体でフェバンテルが 0.11~0.15 µg/g、オクスフェンダゾールスルホンが 0.80~2.80 µg/g 検出された。投与終了 7 日後では、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 µg/g 検出された。投与終了 14 日後以降は、いずれの薬物も検出されなかった。皮膚では、投与終了 1 日後で、調査した全個体からフェバンテルが 0.27~0.41 µg/g、オクスフェンダゾールスルホンが 1.40~5.00 µg/g 検出された。投与終了 7 日後では、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 µg/g 検出された。投与終了 14 日後以降は、いずれの薬物も検出されなかった。(参照 2)

3. 対象魚類に対する安全性

(1) 安全性試験 (ぶり)

① 常用量及び 3 倍量投与試験

ぶり (当歳魚、投与開始 1 日前平均体重 : 67.7 g (常用量投与群)、66.9 g (3 倍量投与群) 及び 68.3 g (対照群)、40 尾/群) に、本製剤の常用量又は 3 倍量を 1 日 1 回、5 日間連続混餌投与 (フェバンテルとして 10 又は 30 mg/kg 体重/日、対照群の飼料には本製剤を非添加) する安全性試験が実施された。試験期間中、一般状態観察並びに体重及び体長測定を行い、摂餌量を記録した。また、投与開始 1 日前、最終投与終了 1、7 及び 14 日後に各群 6 尾について、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び臓器 (肝臓、脾臓) 重量測定を実施した。

いずれの群においても、一般状態及び摂餌状況に異常はみられず、体重及び体長について、常用量投与群又は 3 倍量投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。血液生化学的検査において、常用量投与群で最終投与終了 7 日後にみられた BUN の有意な低値は本製剤投与に関連した変化である可能性は低く、一過性で軽微な変化と判断された。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査項目において、常用量投与群又は 3 倍量投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。剖検における肉眼的観察では、いずれの群においても異常はみられなかった。各臓器の絶対重量及び体重比についても、対照群との間に有意な差はみられなかった。(参照 3、17)

② 常用量長期投与試験

ぶり（当歳魚、投与開始1日前平均体重：68.3g（常用量長期投与群）及び67.2g（対照群）、40尾/群）に本製剤の常用量を1日1回、15日間連続混餌投与（フェバンテルとして10mg/kg体重/日、対照群の飼料には本製剤を非添加）する安全性試験が実施された。試験期間中、一般状態観察並びに体重及び体長測定を行い、摂餌量を記録した。また、投与開始1日前、最終投与終了1、7及び14日後に各群6尾について、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検及び臓器（肝臓、脾臓）重量測定を実施した。

いずれの群においても、一般状態及び摂餌状況に異常はみられず、体重及び体長において、群間の有意な差はみられなかった。血液生化学的検査において、常用量長期投与群で最終投与終了1日後にみられたGluの有意な高値、最終投与終了7日後にみられたALT及びASTの高値傾向から、本製剤の長期投与による肝機能への影響が推測されたが、最終投与終了14日後において、Gluに群間の有意な差はみられず、ALT及びASTも投与開始1日前の値と同程度に低下したことから、全身に与えた影響は一過性で軽微と判断された。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査項目において、群間の有意な差はみられなかった。剖検における肉眼的観察では、いずれの群においても異常はみられなかった。各臓器の絶対重量及び体重比についても、対照群との間に有意な差はみられなかった。（参照3、17）

（2）安全性試験（とらふぐ）

とらふぐ（当歳魚、35尾/群）に本製剤の臨床最高用量又はその2倍量を1日1回、5日間連続混餌投与（フェバンテルとして25又は50mg/kg体重/日、対照群の飼料には本製剤を非添加）する安全性試験が実施された。試験期間中、一般状態観察並びに体重及び体長測定を行い、摂餌量を記録した。また、最終投与終了4、11及び18日後に各群6尾について、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、細菌検査及び臓器（肝臓、脾臓）重量測定を実施した。

いずれの群においても、一般状態及び摂餌状況に異常はみられず、体重及び体長について、本製剤の投与による影響はみられなかった。血液学的検査において、25mg投与群で最終投与終了11日後、50mg投与群で最終投与終了11及び18日後にHtの有意な低値がみられたが、25mg投与群で最終投与終了18日後には回復傾向がみられ、一過性の変化と判断された。また、血液生化学的検査において、25mg投与群で最終投与終了18日後、50mg投与群で最終投与終了4日後にBUNの有意な高値がみられたが、正常値の範囲内であった。その他の血液学的検査及び血液生化学的検査項目において、25mg投与群又は50mg投与群と対照群との間に有意な差はみられなかった。剖検における肉眼的観察及び細菌検査では、いずれの群においても異常はみられなかった。各臓器の絶対重量及び体重比についても、対照群との間に有意な差はみられなかった。（参照2）

(3) 臨床試験（ぶり、かんぱち）

本製剤のぶり属魚類（ぶり及びかんぱち）のエラムシ症に対する有効性及び安全性に関する臨床試験が、国内4施設において実施された。

試験の構成を表5に示した。

被験薬群には、本製剤を1日1回、5日間連続混餌投与（フェバンテルとして10 mg/kg 体重/日）した。対照薬群には、フェバンテル非含有の添加剤のみの製剤を投与した。投与開始1日前から最終投与終了3日後まで毎日一般状態（体色、遊泳状態、摂餌状況）を観察し、投与開始1日前及び最終投与終了3日後に各群それぞれ無作為に選択した30尾について、個別別に体重測定を実施した。

ぶりを対象とした試験では、本製剤投与に起因すると考えられる異常はみられなかった。かんぱちを対象とした試験では、被験薬群について、施設3において軽度の食欲低下（投与開始4及び5日後）が、施設4において軽度の食欲低下（投与開始4及び5日後）及び軽度の活力低下（最終投与終了2及び3日後）がみられたが、原因として被験薬添加による嫌食性、天候、海水温等の環境要因も考えられ、その他の異常はみられなかったことから、被験薬投与による直接的影響と関連付けられず、安全性に影響はないと判断された。（参照3、18）

表5 試験の構成

治験群	供試数（匹）					
	ぶり（0歳齢）			かんぱち（0歳齢）		
	施設1	施設2	合計	施設3	施設4	合計
被験薬群 ^a	100	120	220	110	140	250
対照薬群 ^b	100	120	220	110	140	250

a：マリンバンテル 40 mg/kg 体重/日（フェバンテルとして10 mg/kg 体重/日）を5日間投与

b：フェバンテル非含有製剤（流動化剤及び賦形剤のみ）40 mg/kg 体重/日を5日間投与

(4) 臨床試験（とらふぐ）

本製剤のふぐ目魚類のヘテロボツリウムに対する有効性及び安全性に関する臨床試験が、国内2施設において実施された。

被験薬群には、本製剤を1日1回、5日間連続混餌投与（フェバンテルとして12.5又は25 mg/kg 体重/日）した。一般状態（体色、遊泳状態、摂餌状況）観察及び体重測定を実施した。

本製剤投与に起因すると考えられる異常はみられなかった。（参照2）

4. 再審査における安全性に係る知見

(1) 安全性に関する研究報告

ふぐ目魚類への使用について、承認時から2006年の再審査申請までの調査期間中のMedlineを含むデータベース検索の結果、ヒトへの安全性に関連して、残留性に関する報告が3件及び本製剤のとらふぐに対する安全性に関する報告が1件みられた。いずれの報告もフェバンテルのADIに影響するものではなかった。（参照19）

(2) 承認後の副作用報告

ふぐ目魚類に対する安全性について、調査期間中に計7施設14群(78,278尾)の調査が実施され、いずれもふぐ目魚類に対する副作用は認められなかったとされている。

(参照 19)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるフェバンテルについては、食品安全委員会において、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 として 0.007 mg/kg 体重/日が設定されている。

また、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

本製剤のふぐ目魚類への使用については、承認時から 2006 年の再審査申請までの調査期間における新たな副作用及び安全性を懸念させる新たな知見の報告はなかった。

本製剤の 5 日間連続混餌投与による残留試験において、ぶりの筋肉では最終投与終了 3 日後以降、かんぱちの筋肉では最終投与終了 5 日後以降、とらふぐの筋肉では最終投与終了 14 日後以降、オクスフェンダゾールスルホンは検出されなかった。ぶり及びかんぱちにおいて、肝臓及び腎臓では、最終投与終了 14 日後においてもオクスフェンダゾールスルホンが検出された。

本製剤のとらふぐにおける安全性試験では、臨床最高用量における忍容性が確認され、とらふぐを対象とした臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかった。

また、本製剤のぶりにおける安全性試験では、常用量の 3 倍量又は常用量で 15 日間（推奨投与期間の 3 倍）の投与における忍容性が確認され、ぶり及びかんぱちを対象とした臨床試験では、本製剤投与に起因すると考えられる有害事象の発現はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できる程度と考えた。

<別紙1：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
ALT	alanine aminotransferase：アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	blood urea nitrogen：血清尿素窒素
C _{max}	maximum drug concentration：最高血（漿）中濃度
Glu	glucose：（血中）グルコース
Ht	hematocrit：ヘマトクリット値
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS	liquid chromatography/mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/質量分析
T _{1/2}	half-life period：消失相半減期
T _{max}	maximum drug concentration time：最高血（漿）中濃度到達時間

<参照>

1. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－：動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－ 参考資料1 マリンバンテル概要書、2003年6月（非公表）
3. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月、－食品安全委員会用資料－ マリンバンテル概要書（ぶり属魚類のエラムシ症）（非公表）
4. WHO Technical Report Series; 888. Evaluation of certain veterinary drug residues in food, Fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1999
5. 食品安全委員会「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」（平成16年4月22日付け府食第492号の2）（別添）フェバンテルの食品健康影響評価について
6. 厚生労働省医薬食品局食品安全部長「食品、添加物等の規格基準の一部改正について」（平成16年7月6日付け食安発第0706001号）（別添）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
7. 厚生労働省医薬食品局食品安全部長「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令の一部を改正する省令及び食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件について」（平成16年11月26日付け食安発第1126001号）（別添）1 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
8. 食品安全委員会 「食品健康影響評価の結果の通知について」（平成20年5月22日付け府食第550号） 動物用医薬品評価書 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（マリンバンテル）の再審査に係る食品健康影響評価について 2008年5月
9. 公益財団法人 日本食品化学研究振興財団 指定添加物リスト（規則別表第1）令和2年6月18日改正
10. 日本医薬品添加剤協会 安全性委員会 医薬品添加物の安全性（非臨床）に係る手引き－規制情報並びにQ&A－平成28年10月3日発行
11. WHO Technical Report Series; 539. Toxicological Evaluation of Certain Food Additives with a Review of General Principles and of Specifications, Seventeenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1974
12. WHO Technical Report Series; 733. Evaluation of certain food additives and contaminants, Twenty-ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 1986
13. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－ 添付資料12-①（非公表）
14. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造承認申請書（ふぐ目魚類用フェンバンテルを有効成分とする寄生虫駆除剤）：残留性に関する試験（非公表）
15. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－ 添付資料15-①（非公表）
16. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月－食品安全委員会用資料－ 添付資料15-②（非公表）

17. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月 ー食品安全委員会用資料ー 添付資料9-①（非公表）
18. Meiji Seika ファルマ株式会社 動物用医薬品製造販売承認事項変更承認申請書「マリンバンテル」2020年4月 ー食品安全委員会用資料ー 添付資料14-①（非公表）
19. 株式会社科学飼料研究所 動物用医薬品再審査請求書「マリンバンテル」2006年10月 別添資料3 効能または効果及び安全性についての調査資料（非公表）