

(案)

動物用医薬品評価書

アルベンダゾールを有効成分とする
すずき目魚類の飼料添加剤
(スポチール 100)

2021年4月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
<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>	2
<第 241 回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人>	2
要 約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯及び使用状況	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 主剤及び添加剤	5
(1) 主剤	5
(2) 添加剤	5
2. 残留試験	5
(1) 残留試験（ぶり）①	5
(2) 残留試験（ぶり）②	6
3. 安全性試験	7
(1) 対象魚種に対する安全性（ぶり）	7
(2) 臨床試験（ぶり）	7
III. 食品健康影響評価	9
<別紙：検査値等略称>	10
<参照>	11

<審議の経緯>

- 2021年 2月 9日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（2消安第5176号）、関係資料の接受
- 2021年 2月 16日 第805回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2021年 3月 22日 第241回動物用医薬品専門調査会
- 2021年 4月 27日 第814回食品安全委員会（報告）

<食品安全委員会委員名簿>

（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>

（2020年4月1日から）

青山 博昭（座長）	島田 章則	寺岡 宏樹
小川久美子（座長代理）	島田 美樹	中西 剛
青木 博史	下地 善弘	能美 健彦
石川さと子	須永 藤子	宮田 昌明
石塚真由美	辻 尚利	山本 昌美

<第241回食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門参考人>

舞田 正志（東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授）

要 約

アルベンダゾールを有効成分とするすずき目魚類の寄生虫駆除剤（スポチール 100）の製造販売の承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるアルベンダゾールについては、食品安全委員会において、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループ ADI として 0.01 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。

ぶりをを用いた残留試験においては、筋肉では最終投与 28 日後以降、2-アミノアルベンダゾールスルホンは検出されなかった。また、2-アミノアルベンダゾールスルホンは、最終投与 56 日後においても、肝臓では平均 0.0466 µg/g、腎臓では平均 0.0451 µg/g 検出された。

ぶりにおける安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤の投与によるぶりに対する安全性に問題はないと考えた。

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、アルベンダゾールである。本製剤 1 g 中、アルベンダゾール 100 mg が含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

効能・効果は、すずき目魚類における *Microsporidium seriolae* によるシスト形成の抑制である。(参照 1)

3. 用法・用量

用法・用量は、魚体重 1 kg 当たり、1 日量アルベンダゾールとして下記の量を飼料に添加し、5 日間投与する。

すずき目魚類：20～40 mg (参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には、湿潤剤及び賦形剤が含まれている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤は、すずき目魚類における *Microsporidium seriolae* 感染症に対する水産用医薬品として開発された。

本製剤の主剤であるアルベンダゾールは、ベンズイミダゾール系の抗寄生虫薬であり、海外ではヒト及び家畜(牛²、羊等)の駆虫剤として使用されている。国内ではヒトの包虫症(エキノコックス症)の治療薬が承認されている。国内外とも水産用医薬品の承認はない。

今回、共立製薬株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤の承認に係る食品健康影響評価が要請された。(参照 2)

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名を記載していない。

² 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

(1) 主剤

主剤のアルベンダゾールは、ベンズイミダゾール系の抗寄生虫薬である。作用機序として、アルベンダゾールが線虫細胞中のチューブリンに強く結合することにより、特に線虫の腸管細胞が影響を受け、吸収機能が喪失し、線虫が餓死すると考えられている。

アルベンダゾールは、投与後比較的速やかに代謝され、薬理活性を有するアルベンダゾールスルホキシド、非活性代謝物のアルベンダゾールスルホン及び2-アミノアルベンダゾールスルホン³に変換される。

日本では、食品安全委員会において、2015年、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0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。(参照3、4)

(2) 添加剤

本製剤の添加剤として、湿潤剤及び賦形剤が使用されている。

湿潤剤は、食品添加物（指定添加物）や医薬品添加物として使用されている。JECFA及びEUにおいて、ADIが設定されているが、動物用医薬品として使用された場合、人の摂取量は極めて微量となるため、十分なばく露幅があると考えられる。

賦形剤は、食品から通常摂取されている成分であり、医薬品添加物としても使用されている。(参照5、6、7、8、9)

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. 残留試験

(1) 残留試験（ぶり）①

ぶり（投与開始前日平均体重：118.3～122.9 g、15尾/時点、飼育水温：21.1～23.0℃）に、アルベンダゾール散剤⁴を1日1回、5日間混餌投与（アルベンダゾールとして40 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1、4、7、14、28及び56日後に、各時点15尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取して、各組織中の2-アミノアルベンダゾールスルホンについて、LC/MS/MS（liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法）を用いて定量分析を行った。各時点、5尾分をまとめて1試料とした（定量限界：0.01 µg/g）。

結果を表1に示した。

2-アミノアルベンダゾールスルホンは、筋肉では最終投与1日後に平均1.27 µg/gを示し、その後漸減して、最終投与28日後以降は定量限界未満となった。肝臓及び腎臓で

³ 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本代謝物に変換される化合物を含む。）

⁴ 本製剤の試作品。

は、最終投与 1 日後において、肝臓は平均 5.54 µg/g、腎臓は平均 8.80 µg/g を示した。その後漸減したが、最終投与 56 日後において、肝臓では平均 0.0466 µg/g、腎臓では平均 0.0451 µg/g が検出された。(参照 2、10)

表 1 ぶりにおけるアルベンダゾール散剤の 5 日間混餌投与前後の 2-アミノアルベンダゾールスルホンの組織中濃度 (µg/g) ^a

試料	投与開始 前日	最終投与後日数					
		1 日	4 日	7 日	14 日	28 日	56 日
筋肉	<LOQ	1.27	0.0318	0.0177	0.0138	<LOQ	<LOQ
肝臓	<LOQ	5.54	2.04	1.83	0.782	0.208	0.0466
腎臓	<LOQ	8.80	2.43	1.55	0.899	0.264	0.0451

a : 3 試料の平均値 (全て定量限界未満の場合は<LOQ と表記)

<LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

(2) 残留試験 (ぶり) ②

ぶり (投与開始前日平均体重 : 126.6~178.3 g、15 尾/時点、飼育水温 : 19.5~23.0℃) に、アルベンダゾール散剤⁵を 1 日 1 回、5 日間混餌投与 (アルベンダゾールとして 40 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 1、4、7、14、28 及び 56 日後に、各時点 15 尾から筋肉、肝臓及び腎臓を採取して、各組織中の 2-アミノアルベンダゾールスルホンについて、LC/MS/MS を用いて定量分析を行った。各時点、5 尾分をまとめて 1 試料とした (定量限界 : 0.01 µg/g)。

結果を表 2 に示した。

2-アミノアルベンダゾールスルホンは、筋肉では最終投与 1 日後に平均 1.66 µg/g を示し、その後漸減して、最終投与 7 日後以降は定量限界未満となった。肝臓及び腎臓では、最終投与 1 日後において、肝臓は平均 8.61 µg/g、腎臓は平均 7.79 µg/g を示した。その後漸減したが、最終投与 56 日後において、肝臓では平均 0.0342 µg/g、腎臓では平均 0.0137 µg/g が検出された。(参照 2、11、12)

表 2 ぶりにおけるアルベンダゾール散剤の 5 日間混餌投与前後の 2-アミノアルベンダゾールスルホンの組織中濃度 (µg/g) ^a

試料	投与開始 前日	最終投与後日数					
		1 日	4 日	7 日	14 日	28 日	56 日
筋肉	<LOQ	1.66	0.0146	<LOQ	<LOQ	<LOQ	<LOQ
肝臓	<LOQ	8.61	1.92	1.15	0.711	0.154	0.0342
腎臓	<LOQ	7.79	1.40	0.936	0.298	0.0587	0.0137

a : 3 試料の平均値 (全て定量限界未満の場合は<LOQ と表記)

<LOQ : 定量限界 (0.01 µg/g) 未満

⁵ 本製剤の試作品。

3. 安全性試験

(1) 対象魚種に対する安全性（ぶり）

ぶり（投与開始前日平均体重：44.3 g（対照群 1）、45.7 g（対照群 2）、45.3 g（常用量群 1）、44.8 g（常用量群 2）、44.4 g（高用量群）、24 尾/群）に、本製剤の常用量⁶（アルベンダゾールとして 50 mg/kg 体重）若しくは 10 倍量を 1 日 1 回、5 日間混餌投与、又は常用量を 1 日 1 回、15 日間混餌投与する安全性試験が実施された。

試験の設定を表 3 に示した。

最終投与終了 14 日後までの試験期間中、一般状態（体色、遊泳状況、瀕死・死亡魚の有無、摂餌状況）観察並びに体重及び体長測定を行い、摂餌量を記録した。試験最終日に全尾の剖検を実施し、各群 10 尾について、血液検査及び血液生化学検査を行った。死亡例並びに対照群 1、常用量群 1 及び高用量群の各群 5 尾について、病理組織学的検査を行った。

高用量群では、投与期間中から緩慢遊泳がみられ、投与期間終了後、死亡（4 尾）、体色黒化又は横転がみられ、飼料摂取量は著しく低下した。常用量の 5 日間投与群及び 15 日間投与群とも異常はみられなかったが、投与期間終了後、15 日間投与群で飼料摂取量の低下傾向がみられた。剖検日の体重及び体長は常用量の 15 日間投与群及び高用量群で有意な低値を示した。常用量の 15 日間投与群では、赤血球数及びヘマトクリット値の有意な低値が、高用量群ではヘマトクリット値、総蛋白及びアルカリフォスファターゼの有意な低値がみられた。剖検ではいずれの群でも異常はみられなかった。病理組織学的検査では、高用量群の一部に肝臓のうっ血及び肝細胞の好酸性硝子滴がみられた。

以上の結果から、本製剤の常用量を定められた期間（50 mg/kg 体重/日の 5 日間）投与しても、ぶりに対する安全性に問題はないと考えた。（参照 2、13）

表 3 安全性試験（ぶり）の設定

試験群	アルベンダゾール投与量 (mg/kg 体重/日)	投与期間 (日)
対照群 1	0	5
常用量群 1	50	
高用量群	500	
対照群 2	0	15
常用量群 2	50	

(2) 臨床試験（ぶり）

国内 3 施設において、本製剤の臨床試験が実施された。

⁶ 臨床最高用量はアルベンダゾールとして 40 mg/kg 体重/日であるが、養殖現場において 1 尾当たりの投薬量（服薬量）が一定程度変動する可能性を考え、試験対象の常用量を 50 mg/kg 体重/日とした。

試験の設定を表 4 に示した。

被験薬群には、本製剤の 5 日間⁷の混餌投与を 1 サイクルとして、施設 A はアルベンダゾールとして 20 mg/kg 体重/日で 4 サイクル、施設 B はアルベンダゾールとして 20 又は 40 mg/kg 体重/日で 2 サイクル、施設 C はアルベンダゾールとして 40 mg/kg 体重/日で 4 サイクルの投与を行った。

各施設とも、被験薬投与に起因すると考えられる死亡、異常遊泳及び摂餌異常はみられなかった。(参照 2、14)

表 4 臨床試験（ぶり）の設定

	試験群	投与開始時 供試数 (尾)	投与開始前日 平均体重 (g)	アルベンダゾール投与量 (mg/kg 体重/日)	投与サイ クル数 ^a
施設 A	被験薬投与群	596	29.0	20	4
	無投与対照群	596	29.2	0	
施設 B	被験薬投与群 1	1,103	21.3	20	2
	被験薬投与群 2	1,103	19.8	40	
	無投与対照群	1,103	21.9	0	
施設 C	被験薬投与群	14,698	53.0	40	4
	無投与対照群	982	52.3	0	

a : 1 サイクルは 5 日間

⁷ 必ずしも連続する 5 日間ではなく、1～2 日の休薬期間が含むことがある。

III. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるアルベンダゾールについては、食品安全委員会において、アルベンダゾール及びアルベンダゾールスルホキシドのグループ ADI として 0.01 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。

ぶりをを用いた残留試験においては、筋肉では最終投与 28 日後以降、2-アミノアルベンダゾールスルホンは検出されなかった。また、2-アミノアルベンダゾールスルホンは、最終投与 56 日後においても、肝臓では平均 0.0466 µg/g、腎臓では平均 0.0451 µg/g 検出された。

ぶりにおける安全性試験及び臨床試験の結果、常用量で適切に使用する場合、本製剤の投与によるぶりに対する安全性に問題はないと考えた。

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：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	acceptable daily intake：許容一日摂取量
EU	European Union：欧州連合
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/MS	liquid chromatography-tandem mass spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LOQ	Limit of Quantification：定量限界

<参照>

1. 共立製薬株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「スポチール 100」 2020年9月 ー食品安全委員会用資料ー 動物用医薬品製造販売承認申請書（非公表）
2. 共立製薬株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「スポチール 100」 2020年9月 ー食品安全委員会用資料ー 概要（非公表）
3. 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27年9月29日付け府食第762号）動物用医薬品評価書 アルベンダゾール 2015年9月
4. 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を改正する件について」（平成29年4月11日付け生食発0411第1号）（別紙）アルベンダゾール
5. 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
6. 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 ー規制情報並びにQ&Aー 平成28年10月3日発行
7. 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
8. EFSA: Re-evaluation of propane-1,2-diol (E 1520) as a food additive. EFSA Journal 2018; 16(4): 5235
9. 食品安全委員会 「食品健康影響評価について（回答）」（平成26年10月14日付け府食第793号）別添
10. 共立製薬株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「スポチール 100」 2020年9月 ー食品安全委員会用資料ー 添付資料 15-2-1（非公表）
11. 共立製薬株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「スポチール 100」 2020年9月 ー食品安全委員会用資料ー 添付資料 15-2-2-1（非公表）
12. 共立製薬株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「スポチール 100」 2020年9月 ー食品安全委員会用資料ー 添付資料 15-2-2-2（非公表）
13. 共立製薬株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「スポチール 100」 2020年9月 ー食品安全委員会用資料ー 添付資料 9.2（非公表）
14. 共立製薬株式会社 動物用医薬品製造販売承認申請書「スポチール 100」 2020年9月 ー食品安全委員会用資料ー 添付資料 14.2（非公表）