

動物用医薬品（レバミゾール）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)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 21 年 10 月 29 日～平成 21 年 11 月 27 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）

	御意見・情報の概要	専門調査会の回答
1	<p>遺伝毒性、発がん性試験についてより慎重な評価が必要と考えます</p> <p>レバミゾールの遺伝毒性試験では、ヒトリンパ球を対象とする <i>in vitro</i> の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、<i>in vivo</i> の染色体異常試験それぞれの、ヒト由来の細胞を用いた試験で陽性です。またレバミゾールのヒトにおける代謝は明らかになっていないことから、レバミゾールまたは、その代謝物にはヒトでの遺伝毒性がないとは言い切れないと考えます。</p> <p>遺伝毒性試験の結果から、発がん性試験の結果について、より慎重な評価が必要と考えます。諸臓器に低頻度ながら発生した腫瘍性病変について、必要に応じて発生メカニズムの更なる調査と試験の実施を検討すべきと考えます。</p> <p>また、今回新たに実施された発がん性試験の結果は公開されておりませんが、評価に用いた資料については、可能な限り公開すべきと考えます。</p>	<p>ご指摘のとおり、遺伝毒性試験において一部陽性の結果が得られていることについては、評価書（案）の 17 頁「6. 遺伝毒性試験」の項に記載しているとおおり、「レバミゾールは高用量域でヒトに対して染色体異常を誘発する可能性を否定できないが、<i>in vitro</i> 試験の結果から DNA との反応性に基づく染色体異常とは考えにくく、閾値が存在すると考えられた」としてあります。</p> <p>一方、今般新たに報告されたラットを用いた 104 週間発がん性試験において、ご指摘のように諸臓器に低頻度ながら腫瘍性病変が散見されていますが、発生頻度にはいずれも対照群との間に有意差は認められなかったことから、レバミゾールによる影響とは判断されず、発がん性は認められなかったと結論しています。</p> <p>なお、遺伝毒性試験における陽性結果は、臨床用量での発現であり、ADI に基づき適切なリスク管理措置が講じられる限りにおいては、食品を介してヒトがそのような高濃度のレバミゾールを摂取するおそれはないものと考えられます。</p> <p>今回新たに報告された発がん性試験の公開につきましては、試験を実施した厚生労働省にいただいたご意見をお伝えします。</p>

<p>2</p>	<p>遺伝毒性・細胞毒性に関する知見について、貴調査会で評価し、追試を検討すべきと考えます</p> <p>レバミゾールについて、8-12週齢、体重22 ± 2 gのSwiss albino雄マウスにそれぞれ1.5、3.0、5.0 mg/kg 体重を5日間投与し、生殖細胞の減数分裂像を観察したところ、染色体異常発生率は用量依存的に増加した。発生率は対照群で10.3%であるのに対し、1.5、3.0、5.0 mg/kg投与群でそれぞれ21.4、24.7、32.8%であり、いずれの群も対照群と比較して有意差があったとの報告があります（参考資料 1）。本試験結果は1994年に報告されているため、JECFAでも参照された可能性は低く、貴調査会でも検討されておられません。</p> <p>この結果が正しいとすれば、1.5 mg/kg 体重がLOAELとなります。この値に安全係数1,000を適用するとADIは0.0015 mg/kg 体重となり、貴調査会の設定したADIよりも小さくなります。</p> <p>以上のことから、本試験結果について貴調査会で評価し、追試を検討すべきと考えます。</p> <p>(参考資料 1)</p> <p>・ K. Rudrama Devi, Mutagenicity of antihelmintic drugs in mammals. 3. Effect of Levamisole on germ cells of mice. Agri. Biol. Res. 10(1&2) 43 - 47(1994)</p>	<p>ご指摘の文献につきましては、マウス生殖細胞において染色体異常誘発性がみられたとしていますが、</p> <p>①マウスの匹数が不明であること ②マウスへの投与経路・投与方法が不明であること ③投与後の体重変化等、マウスの毒性に関する記載がないこと</p> <p>などから、毒性試験の論文としては情報が不十分であり、食品健康影響評価における参照文献として引用することは難しいと考えます。</p>
----------	--	--

代謝物などを考慮した残留基準値設定と摂取量評価を実施すべきと考えます。

日本におけるレバミゾールの残留基準は、未変化体のみを分析と摂取量評価の対象として定められています。しかし、レバミゾールは投与動物の体内で高度に代謝され、総残留物における未変化体の割合は極めて小さいことが知られています（牛で2.4%）。このため JECFA では、代謝物や結合残留物を考慮し、レバミゾールに換算した値を以って、摂取量が評価されています。

以上を踏まえて、日本においても残留基準値の設定と摂取量評価が適切になされるよう、代謝物を含めた分析法の採用、もしくは JECFA と同様、代謝物や結合残留物を含めた摂取量評価をすべきと考えます。

(参考資料 2)

・厚生省 生活衛生局 乳肉衛生課 乳及び乳製品の成分規格等に関する省令（昭和26年厚生省令第52号）及び食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省令第370号）に係る残留動物用医薬品基準設定に対する御意見について（1999）

http://www1.mhlw.go.jp/topics/bosyuu/tp1013-4_13.html

・ FAO Residue of some veterinary drugs in animal and foods, Food and Nutrition Paper 41/6 (1994)

お寄せいただいたご意見については、リスク管理に関する内容であることから、厚生労働省にお伝えします。

<p>4</p>	<p>牛の残留試験結果の再確認をすべきと考えます。</p> <p>牛の残留試験のうち（参照 7）を引用した記述において、投与量の少ない低用量（10 mg/kg 体重）投与群の肝臓における平均残留濃度が、いずれの時点においても高用量（15 mg/kg 体重）投与群よりも高いとされています。また、高用量投与群の 14 日後の平均濃度は 7 日後よりも高いとされていますが、この記述に間違いはないか、再確認をすべきと考えます。また、15 mg/kg 体重投与群の 3 日後の筋肉における平均残留濃度も記載をすべきと考えます。</p> <p>残留試験結果については、わかりやすく示すために、表の作成を検討してください。</p>	<p>ご指摘のあったデータを再確認したところ、低用量投与群の投与 14 日後及び高用量投与群の投与 7 日後における肝臓の平均残留濃度の値に誤記がみられたため、評価書（案）を修正します。また、ご指摘を踏まえ、結果をわかりやすくするため各組織における平均残留濃度の表を追記します。</p> <p>なお、肝臓における残留濃度は、投与 3 及び 7 日後で高用量投与群の方が低用量投与群よりも低くなっていますが、投与 14 日後には高用量投与群の方が高くなっており、個体差等の範囲と考えられます。</p>
<p>5</p>	<p>ヒトにおける所見について、より丁寧な解説が必要と考えます。</p> <p>レバミゾールのヒトにおける臨床使用の副作用として、低頻度ではあるものの、50～200 mg/日の投与で無顆粒球症が発症したとの記述があります。50 mg/日は、体重を 50 kg とすると、1 mg/kg 体重/日となり、ADI の設定根拠となったイヌの NOAEL 1.25 mg/kg 体重/日よりも低い値です。</p> <p>あらかじめ感作された上での免疫系を介した影響と理解しますが、ヒトにおける影響について、より丁寧に解説をすべきと考えます。</p>	<p>レバミゾールのヒトにおける臨床使用における副作用としての無顆粒球症については、低頻度ではあるものの、50～200 mg/日の治療で発症するとされていますが、これらの治療は何れも連続投与又は継続的な投与における発症とされています。</p> <p>ADI の設定に当たっては、動物用医薬品としてのレバミゾールは寄生虫駆除を目的として使用されるものであり継続的に使用されるものではないこと、また、ヒトでの治療により感作される可能性があること等も考慮した安全係数を適用しています。</p> <p>従って、本評価書（案）の ADI に基づき適切なリスク管理措置が講じられる限りにおいて食品を介してヒトが継続的にレバミゾールを摂取するおそれはなく、ヒトの医薬品として使用された場合に懸念される影響が生じるおそれはないものと考えます。</p> <p>なお、無顆粒球症の発症機序や免疫学的作用に関しては、「9. ヒトにおける知見」及び「10. 特殊試験」の項に記載しております。</p>

