

動物用医薬品（ニトロフラン類（フラゾリドン、ニトロフラントイン、フラルタドン及びニトロフラゾンを含む）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19年3月 8日～平成19年4月 6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>○セミカルバジド(SEM)の遺伝毒性、発がん性について SEM は、ラットでは適切な発がん性試験が実施されていないため、ラットに対する発がん性は明確になっていませんが、雌マウスに肺腫瘍、血管腫を誘発することが明らかになっています。貴委員会では遺伝毒性試験、発がん性試験の結果から、その作用は強いものではないとし、食品から 10ppb オーダーの暴露であれば生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示すことはないとしています。しかし、SEM に遺伝子傷害性がないことは科学的に証明されていません。いくつかの in vivo 遺伝毒性試験が実施され、すべて陰性との報告はありますが、発がん性が認められた雌マウスにおける in vivo 遺伝毒性試験は実施されていません。マウスに誘発された肺腫瘍、血管腫はヒドラジン類で認められる代表的な腫瘍であり、SEM の発がん作用は強度としては弱いものであっても、質としてはヒドラジン類に共通するものであることを示しています。現時点では SEM の発がんメカニズムは解明されておらず、遺伝毒性を示すことはないとする判断は拙速です。以上のことを踏まえ、SEM については遺伝毒性発がん物質には閾値を設定できないとの原則に則った評価が適切であると考えます。</p>	<p>○セミカルバジド(SEM)については、動物用医薬品の不正使用以外に由来する汚染物質的な暴露があるという現状を踏まえて評価を実施しております。SEMの遺伝毒性については、in vitroでいくつかの試験では弱い陽性結果が見られるものの、in vivo の複数の試験において陰性であり、現時点ではin vivoにおいて遺伝毒性を有することを示唆する報告はありません。以上により、SEMがin vivoにおいて問題となる遺伝毒性を有する可能性が低く、SEMの暴露がEFSA(欧州食品安全機構)等で報告されている程度であれば、生体にとって特別問題となる遺伝毒性を示すことはないと考えております。なお、代謝・毒性等の知見の収集が引き続き行われるべきであると指摘しており、今後、これらの知見が収集された後、改めて検討することとなると考えます。</p>
2	<p>○暴露マージン(MOE)手法の採用について SEMの食品健康影響評価において「生体に毒性影響を示す量と暴露量とのMOEは大きく、リスクとしては小さい」と MOE手法にもとづいた評価をしています。しかし、日本においては動物用医薬品のリスク評価にMOE手法を採用することについての議論や合意はなされておらず、MOEの許容値も示されていません。また、暴露が有意なリスクとならないようなMOEの許容値について、国際機関においても検討の最中です。EUでは遺伝毒性発がん性物質のMOE手法を用いて評価することについて独自に科学委員会で議論し、値の解釈についても記述しています。MOE手法を用いたリスク評価には十分な議論が必要です。それを抜きに、SEMの評価にMOE手法を採用することは拙速であると考えます。</p>	<p>○SEMの健康影響評価については、①詳細な毒性情報が得られていないという状況②動物用医薬品の不正使用以外に由来する汚染物質的な暴露があるという現状の中で評価を実施しました。評価においては EFSA の評価と同様に、EFSA が実施した保守的な試算暴露量と得られている範囲での動物における毒性発現量との比較をもって判断する手法は合理性があり、かつデータに基づいた科学的根拠があるリスク評価であると判断され、暫定的評価として MOE 手法を採用しました。なお、代謝・毒性等の知見の収集が引き続き行われるべきであると指摘しており、今後、これらの知見が収集された後、改めて検討することとなると考えます。</p>

	<p>参考資料:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Principles for modelling dose-response for the risk assessment of chemicals (Draft) WHO 2004 • Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to A Harmonized Approach for Risk Assessment of Substances Which are both Genotoxic and Carcinogenic EFSA 2005 	
3	<p>○ SEMの管理手法について</p> <p>SEMの食品健康影響評価において、リスクの程度によっては分析対象として適切でない可能性があるとしていますが、上記のとおり現時点では遺伝毒性について完全に否定されていないことから、引き続き不検出の規制対象とすべきと考えます。今回SEM評価の参考としたEFSAでは、SEMを不検出の対象から除外していません。現在、SEMの不検出基準によって、動物用医薬品のニトロフラン類についての使用規制の実効性が担保されています。今後、SEMが規制対象から除外され、現行の検査法との同等性が示されないままに親化合物を分析対象(残留マーカ)とする方法が採用されることになれば、ニトロフラゾンの使用規制の実質的な緩和であり、適切に管理されていない畜水産物の輸入増加が危惧されます。以上のことからSEMを残留マーカとする現行の管理が適切であると考えます。また、EFSAではアゾジカルボンアミドのプラスチックガasketへの使用を禁止し、食品中SEM含有量の低減に努めています。評価書では発生源対策や暴露の低減措置について「必要に応じて」行われるべきとしていますが、発生源としてすでに明らかになっているものについては、早急に代替物、代替技術等の対策を講じるよう、リスク管理機関である厚労省に強く勧告すべきであると考えます。</p>	<p>○SEMを不検出の対象とするか否か等管理手法については、厚生労働省の所管となっており、本評価結果に基づき、厚生労働省で適切に検討されるものと考えております。</p> <p>発生源対策や暴露の低減措置について、国内におけるSEMの発生源、食品中の含有状況や乳幼児を含めたヒトの食品からの暴露量等について把握し、必要に応じてすみやかに、これらの対策措置等が行われるべきと考えていることから「すみやかに」を加筆いたしました。</p> <p>なお、いただいた意見については厚生労働省にお伝えします。</p>

4	<p>○分析法について</p> <p>評価書には、ニトロフラゾンそのものを測定対象とする場合は、代謝物であるSEMが食品中の含有量及びヒトが摂取する暴露量以下になると考えられるレベルの検出感度が得られる分析法を採用すべきであると記載されています。すなわち、ニトロフラゾンの不検出だけでなく、SEM濃度として10ppb程度(瓶詰め食品38品目の平均含有量:17ppb)を下回ることを担保する検査法と検出限界が求められます。しかし、ニトロフラゾンは動物体内で速やかに代謝されることから、親化合物であるニトロフラゾンを残留マーカースとする方法は適切ではなく、SEMを残留マーカースにした経緯があります。ニトロフラゾンを残留マーカースとして、SEM濃度として10ppb以下を担保するためには、ニトロフラゾンについて相当程度低い検出限界を設定することが必要と思われる。厚労省からは、ニトロフラゾンについて検出限界を1ppbとする分析法が示されています。しかし、この分析法によって貴委員会の指摘したSEMレベルが確認できるとするデータは示されていません。厚労省の示したニトロフラゾンの分析法について、貴委員会の評価書に記載された要件を満たすものか、ニトロフラゾンの代謝と合わせて、改めて専門調査会で審議すべきであると考えます。</p>	<p>○分析法については、厚生労働省で適切に検討されるものと考えております。</p> <p>なお、いただいた意見につきましては、厚生労働省に連絡いたします。</p>
---	---	--