

**チアベンダゾールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）
についての意見・情報の募集結果について**

1. 実施期間 平成26年8月20日～平成26年9月18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 3通
4. コメントの概要及びそれに対する食品安全委員会の回答

意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
<p>【意見1】</p> <p>1. ADI値は妥当です。加えて以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>2. 遺伝毒性試験in vivoにおいて明確な陽性結果が得られているのも拘らず、甲状腺細胞濾胞・過形成あるいは、腎臓尿細管細胞における変性と関係なしとするの無理な結論と考えます。即ちIn vivo 遺伝毒性の陽性結果を、甲状腺あるいは、腎臓尿細管細胞の変性と直接的証拠とするには、未だ両証拠との関連性において乖離があるが、市場で使用されている寄生虫疾患治療用量あるいは食品植物ならびに経済動物における残留量などは、今回提示されている人での試験成績より、はるかに微量なものである。従って、人における甲状腺あるいは、腎臓尿細管細胞などにおける異常誘発は起こりえず、農薬あるいは経済動物における寄生虫疾患における優れた薬効を持つ物質であると記載すべきではないでしょうか。</p> <p>3. 記載の仕様について科学的事実に基づいた記載に努めて欲しいと感じました</p>	<p>【回答1】</p> <p>1. について 御意見ありがとうございました。</p> <p>2. 及び3. について ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫及び包皮腺腺腫の発生頻度増加が認められましたが、その発生機序に遺伝毒性の関与は考えにくいこと、また仮に遺伝毒性機序が関連するとしても、その機序はチューブリンの重合阻害に基づく染色体の数的異常によるものであり閾値が設定できることから、本剤の残留による暴露レベルでは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えました。この考え方については、評価書の遺伝毒性試験及び食品健康影響評価にも記載しております。また腎尿細管変性はラット13週間亜急性毒性試験①で認められましたが、無毒性量が得られております。</p> <p>以上より、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。</p>

【意見 2】

以下に記した情報が掲載されていませんが、TBZ による尿路系の障害は再現性のある結果ですので、ぜひ掲載を御検討いただきたく、よろしくお願ひいたします。

ICR マウス（一群雌雄各 50 匹）を用いた混餌（0, 0.031, 0.125 及び 0.5%：平均検体摂取量は表 1 参照）投与による慢性毒性試験（投与開始後 78 週間の時点でと殺解剖）が実施された。

本試験において、0.5%投与群の雌雄で膀胱重量の有意な増加が認められた。

0.125%以上投与群の雌雄で腎症が、0.5%投与群の雌雄で腎結石、腎乳頭及び腎盂の移行上皮形成、膀胱の移行上皮過形成が対照群と比較し高頻度に認められ、有意な差であった（Tada *et al.*

(2001). Chronic toxicity of thiabendazole (TBZ) in CD-1 mice. *Toxicology*, **169**, 163-176.)。これら

TBZ による尿路系の障害は、ICR マウスの雄（一群各 50 匹）を用いた混餌（0, 0.8, 1.2 及び 1.6%）投与による慢性毒性試験

（投与期間 44 週間）においても同様に認められた（Tada *et al.*

(2001). Thiabendazole induces urinary tract toxicity in male ICR mice. *Toxicology*, **162**, 1-10.)。

尚、後述した投与期間 44 週間の ICR マウス雄による慢性毒性試験の結果は WHO FAS に引用されたが（WHO FOOD ADDITIVES SERIES, **49**, 20）、膀胱（urinary bladder）が胆嚢（gall bladder）と誤引用され、正しく評価されておりません。

いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に伝えます。

【回答 2】

ご指摘の文献のうち、マウスを用いた78週間発がん性試験については評価書に追記しました。なお、マウスを用いた44週間慢性毒性試験については、雄のみを用いた試験であることから評価資料とはしませんでした。

表 1. 混餌投与慢性毒性試験（マウス）の平均検体摂取量

投与群(%)		0	0.031	0.125	0.5
平均検体摂取量(mg/kg 体重/日)	雄	0	33.2	146.3	605.0
	雌	0	40.0	178.8	615.0

【意見 3】

1. 催奇形性の評価について

1970年代後半以降、ポストハーベスト農薬の安全性に対する消費者の懸念が高まりました。現時点においてもウェブサイト等において「チアベンダゾールには催奇形性がある」等の記載が見受けられます。その一因として、1981年に、わが国の公的な研究機関（東京都立衛生研究所（当時））が、マウスに対するチアベンダゾールの催奇形性を指摘したことが挙げられます（学術誌には1984年に掲載[1]）。

一方、貴委員会の評価書案では、マウスの生殖発生毒性試験に関するデータとしては、p41の(3)(5)、p48～49の(7)(8)の4つが記載されておりますが、p48～49の(7)(8)が、上記の東京都立衛生研究所の報告に関連する記載と思われまます。ただし、評価書案には、結論としての「食品健康影響評価」の項で、チアベンダゾールの発生毒性に関する考察として「ウサギでは母体毒性の認められる用量で胎児に奇形の発生頻度増加が認められた。ラットでは催奇形性は認められなかった。」と記載されておりますが、マウスの試験結果については言及されていません。

適切なリスクコミュニケーションの観点からも、この機会に、貴委員会には、
① 東京都立衛生研究所の研究報告も含め、マウスにおける複数の生殖発生毒性試験の結果をどのように評価した

【回答 3】

1. について

ご指摘の[1]の文献は評価書 14. (7) に記載しており、マウスの試験については、ほかにも海外評価書から情報を得ておりますが、5世代繁殖試験[評価書 12. (3)]、発生毒性試験[評価書 14. (7) 及び(8)]については、評価に必要な詳細な情報が不明であったため参考資料としました。なお、マウスを用いた催奇形性試験としては、評価書 12. (5) に記載した試験を評価に用いましたが、催奇形性は認められませんでした。ご指摘のとおり食品健康影響評価において、マウスの催奇形性について言及されていないことから、評価書に追記しました。

本剤投与による催奇形性については、ラット及びマウスでは催奇形性は認められず、ウサギにおいては胎児に奇形の発生頻度増加が認められましたが、母体毒性の認められた用量における変化であり、無毒性量が得られております。

今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えます。

<p>のか</p> <p>② チアベンダゾールの催奇形性に関する総合的な考察</p> <p>について、国民に分かりやすく伝えることを要望します。「他の評価対象品目での記載とバランスを欠く」等の理由で評価書の中に盛り込むことが不適當であれば、別途、解説資料等で示されても結構です。</p> <p>2. 同系統の薬剤を包含するグループ ADI 検討の必要性について</p> <p>チアベンダゾールは防かび剤（添加物）や殺菌剤（農薬）としての用途のほかに、寄生虫駆除剤（動物用医薬品）としても使用されるベンズイミダゾール系化合物です。同系統の寄生虫駆除剤として、アルベンダゾール、オキシベンダゾール、フルベンダゾール、メベンダゾール、トリクラベンダゾール、オクスフェンダゾール、フェンベンダゾール、フェバンテルなどがあります。これらの薬剤は細胞内チューブリンに結合して有糸分裂を阻害するという共通の作用を有し、高用量ではチアベンダゾールと類似の毒性学的影響を及ぼすことが知られています。このように、同様な毒性学的作用機序が想定される場合は、チアベンダゾールのみを対象とする ADI を設定するのではなく、食品中に残留する可能性のあるベンズイミダゾール系薬剤全体を対象にしたグループ ADI の設定を検討することが必要ではないでしょうか。</p> <p>参考文献</p> <p>[1] A. Ogata, H. Ando, Y. Kudo and K. Hiraga, Teratogenicity of thiabendazole in ICR mice. Food Chem. Toxicol., 22:509-520 (1984).</p>	<p>2. について</p> <p>過去の動物用医薬品としてのベンズイミダゾール系薬剤の評価において、フェバンテルについては、その代謝物であるオクスフェンダゾール及びフェンベンダゾールと合わせてグループ ADI を設定しております。</p> <p>しかしながら、チアベンダゾールを含めた他のベンズイミダゾール系薬剤は、代謝経路及び代謝物が必ずしも共通ではなく、毒性の程度は個々の剤の構造に依存して異なる可能性があることから、日本、諸外国、国際機関等でも個別に評価が行われております。</p> <p>また、これらの薬剤は、その効能から同時に使用される可能性が低いと考えられること及び物質別の管理が可能であることから、現時点では、個別に ADI を設定することが適當であると考えます。</p>
---	--

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。