

2009年11月27日

内閣府食品安全委員会事務局評価課内

「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」意見募集担当 様

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

日本生活協同組合連合会 組織推進本部 安全政策推進室

鬼武 一夫

〒150-8913 東京都渋谷区渋谷 3 丁目 29 番 8 号

電話:03-5778-8109

レバミゾールの食品健康影響評価について、下記の意見を提出いたします。

記

1. 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

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 *in vitro* の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、*in vivo* 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きれないと考えます。

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。

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。

2. 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

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りません。

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。

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。

(参考資料 1)

・ K. Rudrama Devi, Mutagenicity of antihelmintic drugs in mammals. 3. Effect of Levamisole on germ cells of mice. Agri. Bioi. Res. 10(1&2) 43 - 47(1994)

3. 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)

4. 牛の残留試験結果の再確認をすべきと考えます

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すべきと考えます。

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。

5. 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

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。

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、より丁寧に解説すべきと考えます。

以上