

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 165 回) 議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 13 日 (金) 14:00～15:00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 動物用医薬品 (チアベンダゾール) に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

青山専門委員、石川さと子専門委員、小川専門委員、須永専門委員、辻専門委員、寺岡専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山手専門委員、吉田和生専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員、山添委員

(事務局)

東條事務局次長、山本評価第二課長、前田上席評価調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、中村係長、森田技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 26 年 6 月 12 日現在)

資料 2 (案) 農薬・添加物・動物用医薬品評価書「チアベンダゾール」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、定刻になりましたので、ただいまから、第 165 回「動物用医薬品専門調査会」を開催いたします。

本日は、青木専門委員、石川整専門委員、川治専門委員、宮田専門委員、山崎専門委員、吉田敏則専門委員、渡邊専門委員の 7 名の方が御欠席です。11 名の専門委員で審議を進めていきたいと思っております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に「第 165 回動物用医薬品専門調査

会議事次第」が配布されていますので、御覧いただきたいと思います。

それでは、事務局から、議事、資料等の確認をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 事務局でございます。それでは、本日の議事等について御説明をさせていただきます。

本日の議事につきましては、動物用医薬品 1 品目に係る食品健康影響評価とその他となっております。

次に、資料について確認させていただきます。

資料といたしまして、本日の議事次第、委員名簿、座席表がございます 2 枚紙をお配りしております。

その他、資料 1、資料 2 及び参考資料をお配りしております。

資料 1 は、意見聴取要請（平成 26 年 6 月 12 日現在）ということで、昨日現在のリスク管理機関からの評価要請の状況と、その審議の状況について取りまとめたものでございます。

資料 2 は、本日御審議いただきますチアベンダゾールの評価書（案）となっております。

参考資料として、第 165 回動物用医薬品専門調査会参考資料と背表紙に記載しておりますファイルをお配りしておりますが、チアベンダゾール関係の文献等の資料について取りまとめたものでございます。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○山手座長 それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行っていただきたいと思います。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定の 2 の（1）に規定いたします調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方はいらっしゃいません。

以上でございます。

○山手座長 それでは、ただいまの確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、議題（1）に入らせていただきます。動物用医薬品チアベンダゾールに係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料 2 を御用意いただきたいと思います。チアベンダゾールに係る食品健康影響評価案について御説明をいたします。

本日御審議をお願いいたしますチアベンダゾールにつきましては、いわゆるポジティブリス

ト制度導入に伴いまして、暫定基準が設定された動物用医薬品の用途があるものでございます。チアベンダゾールは農薬の用途もございまして、そちらについても同時に評価要請がされております。

今回の審議に当たりましては、農薬がこちらの剤の主な用途であるということで、農薬専門調査会で御審議をいただきまして、こちらの評価書（案）の4ページに審議の経緯がございまして、ことしの3月12日の第103回農薬専門調査会幹事会においてADIの案が了承されているものでございます。

また、農薬専門調査会の審議の際、こちらの剤にはポストハーベットの用途があるということでございまして、添加物専門調査会の石井専門委員を招聘いたしまして、審議が行われております。

本日、動物用医薬品専門調査会におきましては、主として動物用医薬品に関する資料として動物体内運命試験、残留試験を追記をさせていただいておりますが、これらについて御確認をいただきまして、これらがADIに影響するものでなければ、農薬と本両専門調査会から食品安全委員会に報告させていただきたいと考えております。

まず、動物用医薬品として追記をした動態、残留の関係について御説明させていただきまして、その後、毒性、食品健康影響評価等について御説明をしたいと思います。

8ページの30行目、「7. 開発の経緯」がございまして。

チアベンダゾールにつきましては、ヘテロサイクリック系殺菌剤ということで、細胞内のチューブリンに結合いたしまして、有糸分裂を阻害することによって作用するものでございます。寄生虫の駆除剤という用途もございまして、こちらはぜん虫に特異的な酵素であるフマル酸塩還元酵素を阻害することによって作用すると考えられております。

国内では農薬としては既に登録が失効しておりまして、動物用医薬品としても承認されているものはございません。

9ページ、諸外国ではポストハーベットの用途があるということで、米国、EU等で基準値が設定されております。

10ページから「II. 安全性に係る試験の概要」を記載しております。

16行目、「1. 動物体内運命試験」がございまして。動物用医薬品として追記いたしました内容について御説明したいと思います。

13ページの34行目「(11) 畜産物(牛)」の「① 牛①」の試験からが動物用医薬品として追記したものでございます。

①の試験は、³H標識いたしましたチアベンダゾールを経口投与した試験でございます。尿中から65% TAR、糞中から25% TARが回収されておりまして、血漿中チアベンダゾールにつきまして、14ページの表4に記載されておりますが、投与後6時間でピークを迎えて、24時間にはなくなってくるとなっております。

6行目「② 牛②」の試験でございます。こちらは¹⁴Cで標識したチアベンダゾールを牛に経口投与した試験でございます。200 mg/kg 体重投与群では尿中に47% TAR、糞中に34% TAR

が排泄されるということで、尿中に多く出るものでございます。

血漿中濃度につきましては、表 5 にまとめておりますが、7 時間に 9.6 $\mu\text{g/mL}$ ということでピークを迎えておりました、以降、減衰しております。

組織中については表 6 にまとめております。肝臓で高濃度に分布することが確認されております。こちらにつきましては、事前に関係の専門委員の先生方に御意見をいただいております。

23 行目のボックスでございます。本試験のグレーの網かけの部分、こちらのページの 11 行目からの見え消しになっている記載でございますが、こちらの記載につきましては、もともとの資料の中で該当する試験成績がないということで、こちらの記載を残すべきかどうかということをお先生方に御相談をさせていただいております。

山崎専門委員からは、11 行目からの記載については削除でよいですという御意見をいただいております。

宮田専門委員からは、こちらの記載についてはチアベンダゾールのほとんどが代謝をうけ分解されていることを示している。代謝変換が進んでいることを示すためにわかりやすく、同時に行われた蛍光分光解析により、組織中チアベンダゾールの残留は大変低いことが示されたというような記載を残してはどうかの御意見をいただいております。

これに対しまして、15 ページで再度、山崎専門委員から御意見をいただいております。程度に関しまして、非常にとか大変という主観的な表現を添えることは適切ではないのではないかという御意見をいただいているところでございます。

山崎専門委員と宮田専門委員の御意見が違うという部分でございますので、このことにつきまして御審議いただければと思います。宮田専門委員からは、山崎先生の御意見と相違がある部分については、こちらの専門調査会の御判断にお任せしますというコメントを頂戴しております。

15 ページの 2 行目から「③ 牛③」の試験ということで、こちらは放射標識または非標識のチアベンダゾールを経口投与した試験でございます。こちらの試験でございますが、チアベンダゾールの未変化体の排泄率につきましては、投与量の 63%、尿中で 55%、糞中で 8% でしたが、放射能排泄率については 30% であったということで、12 行目の「糞中への」の記載につきましては、宮田先生から追記をいただいております。

こちらの試験につきましては、もともとの JECFA の評価書の中でいろいろな試験がまとめられたものとして記載がされているということで、参考資料とすべきかどうかということをお先生方に御相談をさせていただいております。こちらにつきましては、山崎先生、宮田先生から、お二人とも参考資料でよいのではないかという御意見をいただいておりますので、こちらの試験につきましては参考資料とさせていただきたいと考えております。

6 行目から、血漿中の濃度の記載がございます。見え消しで示しておりますが、こちらについては分析対象としているものが放射標識しているものか、していないものなのかが不明でございますので、取り扱いをお相談しております。両先生から削除で構わないという御意見をいただいておりますので、6~9 行目の記載については削除とさせていただきたいと思っております。

す。

19 行目「④ 牛④」の試験で、こちらはドレンチまたはポーラスの経口投与でチアベンダゾールを投与した試験でございます。投与量の 0.1%が乳汁中に排泄されまして、99%以上は代謝物として存在したことを記載しております。

16 ページの一番上、チアベンダゾール及び代謝物の乳汁中の T_{max} は投与後 24 時間以内でございました。

5 行目「⑤ 牛⑤」の試験でございます。こちらはチアベンダゾールを第一胃内に投与した試験でございます。投与量の 12%が第一胃内の消化液にとどまって、第一胃からの吸収は 88% となっております。投与量のうち 10%及び 8%が幽門及び回腸末端から検出されたものでございます。こちらについては、代謝物が消化管内に再循環されることが示されたことを記載しております。

血漿中 C_{max} については 4 時間後に達しまして、0.5 時間後には代謝物 B が検出されたことを記載しております。

22 行目「⑥ 牛⑥」の試験でございます。これも経口投与した試験でございます。チアベンダゾールと代謝物 B の血漿中濃度を測定しております。チアベンダゾールは検出限界未満でございますが、代謝物 B につきましては、投与 4 時間後までに C_{max} に達したとの結果になっております。

30 行目「(11) 畜産動物 (山羊)」の試験を記載しております。

31 行目「① 山羊①」でございます。こちら山羊に放射標識したチアベンダゾールを経口投与した試験でございます。血漿中のチアベンダゾールは、投与 2~8 時間後に C_{max} に達したという結果になっております。山羊における排泄につきましても、尿中が多い割合になっているという結果になっております。

こちらにつきましても先ほどの牛の試験と同様に、JECFA の評価書で複数の試験がまとめられて記載されておりますので、取り扱いにつきまして、17 ページの 7 行目のボックスにあるとおり、御相談をさせていただいております。こちらにつきましては、山崎先生からは、参考資料でよいということでございますが、宮田先生からは、参考資料にする必要はないのではないかと御意見をいただいております。こちらにつきましては、後ほど御審議いただければ考えております。

17 ページの 2 行目からの組織中濃度の記載につきまして、こちら測定対象物がはっきりしないということで、取り扱いについて御相談をさせていただいたところ、両先生とも削除でよいということでございますので、こちらの 2~6 行目につきましては、削除させていただきたいと考えております。

9 行目から「② 泌乳山羊②」の試験でございます。こちらは投与量の約 1%が乳汁に分泌されまして、チアベンダゾールと代謝物の乳汁中の T_{max} は 24 時間以内でございました。90%が代謝物として存在しております。

こちらにつきましては、18 行目から、もともと農薬の評価で泌乳山羊の試験について記載を

されております。記載としてはこちらが詳しいので、本試験の取り扱いについて御相談をさせていただいたところ、16行目のボックスにございますとおり、山崎先生から参考でよいですよという御意見をいただいております。したがって、こちらの資料につきましては、参考資料とさせていただきたいと思っております。

次に農薬の評価として記載されている試験でございますが、18ページの表7に結果をまとめておりますが、尿の排泄が多く、肝臓への分布が多いという結果になっております。

18ページの10行目「(12) 畜産動物(羊)」の試験となっております。

11行目「① 羊①」の試験で、羊に単回経口投与した試験でございます。こちらでチアベンダゾールの血漿、赤血球の T_{max} がともに4時間で、 C_{max} については1.51及び1.54 $\mu\text{g}/\text{mL}$ であったことを記載しております。組織中残留については表8に示しておりますが、肝臓や、この試験では心臓脂肪でも若干高い分布を示しております。また、投与量の4%が尿中及び糞中から回収されております。

19ページの2行目「② 羊②」の試験でございます。こちらでは、チアベンダゾールと代謝物Bの血漿中濃度を測定しております。血漿中の T_{max} は投与2~4時間後だったという結果でございます。

15行目「③ 羊③」の試験でございます。こちらは標識したチアベンダゾールと非標識のチアベンダゾールを経口投与した試験でございます。こちらでは排泄率につきまして、投与量の89%で、やはり羊におきましても尿での排泄の割合が高いという結果になっております。

こちらの試験の取り扱いにつきまして先生方に御相談をしております。

20ページの4行目のボックスでございます。こちらも先ほどの試験と同様に、JECFAの評価書の中で複数の試験がまとめて記載されているというものでございます。こちらにつきましては、両先生とも参考資料でよいということでございますので、③の試験につきましては、参考資料とさせていただきたいと思っております。

こちらの試験の19ページの19~20行目の血漿中の濃度の分析対象物がわからないということでございますので、こちらについても削除ということで両先生からいただいておりますので、削除とさせていただきたいと思っております。

19ページの27~28行目や20ページの1~2行目で、 $\mu\text{g}/\text{g}$ という単位について赤字で記載させていただいております。こちらはJECFAの評価書の中で単位の記載がなかったものでございます。こちらの単位についても御相談をさせていただきましたところ、山崎先生、宮田先生ともに $\mu\text{g}/\text{g}$ ではないかという回答をいただいておりますので、こちらについては $\mu\text{g}/\text{g}$ という記載をさせていただきたいと思っております。

20ページ6行目「④ 羊④」の試験でございます。こちらにつきましては、排泄率について、尿中の割合が高いという結果になっております。

12行目から「(13) 畜産動物(豚)」の試験を記載しております。こちらもJECFAの評価書で複数の試験をまとめて記載したものでございます。放射標識したもの、非標識のもの、の試験でございますが、飼料中濃度で0.2%を4日間混餌投与した群では、血漿中のチアベンダ

ゾール濃度が 1.2～2.0 µg/mL で、投与後 30 日後には検出されなかったという結果でございます。

組織中では単回経口投与した群で、投与 10 日後で大腸、4 日間混餌投与した群では、肝臓で最高値がみられたことを記載しております。

21 ページに非標識の試験の結果でございますが、こちらでは組織中濃度については肝臓が 0.08 µg/g、腎臓では 0.40 µg/g と、いずれも高い量になっていたとなっております。

こちらの取り扱いにつきまして、20 ページの 18 行目にこちらの試験の検出対象とした物質の代謝物について記載をしております。原文では代謝物 B とそのほか、抱合体の C、D も含まれるのではないかという記載内容でございましたので、先生方に確認させていただきました。

先生方からは、測定した代謝物は B+C+D で差し支えないという回答をいただいておりますので、18 行目の代謝物につきましては、B+C+D という記載をさせていただきたいと考えております。

こちらの試験につきましても複数の試験をまとめているということで、山崎先生から参考資料でよいということで御意見をいただいております。宮田先生からは、豚の試験はこれだけなので、参考でなくて、このままでよいのではないかという御意見でございますので、こちらにつきましても後ほど御意見をいただければと思っております。

20 ページの 19～20 行目の排泄率の記載につきましても、分析対象物が不明でございます。両先生から削除ということで御了解いただいておりますので、削除をさせていただきたいと考えております。

次の鶏の記載につきましては、農薬の評価でもともと記載されていたものでございます。こちらでは代謝物 D あるいは H が検出されたという記載をされております。

鶏でも 22 ページの表 10 にございますとおり、肝臓等で分布がみられております。

続きまして、残留試験で追記した内容について御説明をさせていただきます。28 ページからでございます。

28 ページの 10 行目の「(2) 家畜残留試験」でございます。動物用医薬品として追記したものにつきましては、29 ページの 3 行目からの「② 牛②」の試験でございます。こちらにつきましては下の脚注にございますとおり、試験の詳細が不明ということで、参考資料とさせていただきます。こちらにつきましては経口投与をしておりますが、組織の残留値について、投与後 1 日には低値、3 日後には痕跡程度～検出限界未満となっております。

11 行目から「③ 牛③」の試験でございます。経口投与をいたしまして、チアベンダゾールと代謝物 B を測定した試験でございます。こちらにつきましては、結果は 30 ページの表 19 にまとめております。チアベンダゾールと代謝物 B の合算として記載しておりますが、最大の残留値につきましては、腎臓で高い値がみられておりますが、肝臓のほうが長期に検出されておりますので、標的組織としては肝臓が適切ではないかとしております。

30 ページの 3 行目から「④ 羊」の試験を記載しております。羊に単回経口投与をいたしまして、チアベンダゾールと代謝物 B を測定した試験でございます。こちらで肝臓と筋肉の測定

値を表 20 に記載しております。肝臓につきましては、チアベンダゾールが投与後 3 日目まで検出されております。肝臓では代謝物 B が 1 日目まで、筋肉はチアベンダゾールと代謝物 B が投与後 1 日のみ検出されております。

15 行目から「⑤ 豚①」の試験を記載しております。こちらも豚に経口投与した試験でございまして、チアベンダゾールと代謝物を測定しております。こちらにつきましては、投与後 7 日及び 28 日後でともに検出限界未満だったという結果でございます。

22 行目から「⑥ 豚②」の試験を記載しております。こちらにつきましては、チアベンダゾールと代謝物を分析しておりますが、結果につきましては、31 ページの表 21 に記載しております。豚におきましては、肝臓、脂肪で親化合物のチアベンダゾールが投与後 7 日目まで検出されております。代謝物につきましては、投与直後の 0 日まで検出されております。

こちらの代謝物の取り扱いにつきまして、原文では代謝物 B の抱合体である C、D を指すのではないかと考えられましたので先生方に確認いたしましたところ、代謝物については C、D であるという回答をいただきましたので、30 ページの 14 行目から、検出したものは C と D であることを記載させていただきたいと考えております。

31 ページの 4 行目につきましては、農薬の評価で記載されていたものでございます。

次の 32 ページの「⑧ 鶏」の試験でございます。こちらも農薬の評価で記載がされていた試験でございます。こちらの試験の内容が最後の食品健康影響評価の残留試験の関連の記載で、代謝物 B の残留値が最も高い試験とデータということで、表 23 にございます 2,000 mg/kg 投与群の腎臓の 5.7 µg/g という数値を記載しております。

チアベンダゾール親化合物につきましては、先ほど豚の残留試験②の最終投与後 0 日の肝臓でみられた残留値 3.9 µg/g が最も高い値として、最後の評価のところでは併せて記載しているところでございますが、豚の試験におきましては、この採材した時点を明確に記載させていただいておりますが、こちらの鶏の試験につきましては、その記載がなかったため、事務局で確認させていただきまして、32 ページの 4 行目で、こちらの鶏の試験につきましては、最終投与後 4 時間にと殺したという記載を追加させていただいております。

32 ページの 18 行目から「⑨ 牛乳汁①」の試験で、こちらは農薬の評価で記載されていたものでございます。

動物用医薬品で記載したものにつきましては、26 行目からの「⑩ 牛乳汁②」の試験でございます。

結果につきましては、33 ページの表 24 にチアベンダゾールと代謝物の測定値を記載しております。乳汁におきましては、チアベンダゾール親化合物は 24 時間後に採材したものまで、代謝物につきましては、60 時間後に採材したものからでも検出されたという成績になっております。

この代謝物の取り扱いにつきましても、先生方に御相談をしております。原文からは代謝物として B 以外に C、D も含まれるものではないかと考えられましたので、御相談をさせていただきましたところ、宮田先生から C、D も含まれるのではないかと回答をいただきました。

ので、33 ページの 2 行目のところにございますとおり、代謝物につきましては B、C、D を測定対象とした旨の記載をさせていただいております。

10 行目「⑩ 牛乳汁③」の試験でございます。こちらにつきましても結果を表 25 で示しております。チアベンダゾールと代謝物 B を測定した試験でございます。チアベンダゾールにつきましては、検出がされておきませんが、代謝物 B につきましては、投与後 24 時間後まで検出されたという結果でございます。

19 行目から「⑫ 牛乳汁④」の試験でございます。34 ページの表 26 にチアベンダゾールと代謝物 B の合算の値を示しております。こちらにおきましては、投与後 12 時間をピークといたしまして、84 時間まで検出されているという結果でございます。

34 ページの 8 行目から「⑬ 牛乳汁⑤」の試験がございます。こちらにつきましては、乳汁につきまして、ホエーとカードに分けて、ホエーの残留を測定した試験でございますが、チアベンダゾールと代謝物 B は検出されなかったという結果でございます。こちらのカードの翻訳について、事務局のほうでは固相としていたのですが、宮田先生から「脂肪相」ではどうかという御意見をいただいておりますので、脂肪相に修正させていただいております。

残留試験まで以上でございます。御審議のほど、よろしく願い申し上げます。

○山手座長 ありがとうございます。

このチアベンダゾールですが、殺菌剤、寄生虫駆除剤ということで、主な用途の調査会である農薬専門調査会で既に審議が行われ、ADI の案が了承されているというところ。また、海外では動物用医薬品として用途があるということで、本専門調査会で主に動物体内運命試験、畜水産物残留試験、このあたりを評価していきたいと思っております。そういう意味では、本日はこれはリレー審議ということになります。

ただ、ADI の設定に関しましては、農薬専門調査会で詳細に審議が行われているということですので、その内容については全体的な確認を中心に行っていきたいと思っております。

それでは、御説明いただきました、14 ページの動物体内運命試験から審議していきたいと思っております。本調査会で追加された内容です。

本日、専門とされています山崎先生、宮田先生が御欠席です。ただ、宮田先生のほうは、何か議論があれば、この調査会の御意見に従いますということをお願いしておりますので、その内容で進めていきたいと思っております。

それでは、「② 牛②」です。このあたりに関しましては、お二人の先生方から既に御意見をいただいております、一つは削除の部分ですね。該当する試験成績がないということで、削除のところは御了解いただいております。

文言について、14 行目にあるところですが、ここでは残留は大変低いという、この「大変」ですね。こういう形容詞は使わないほうがよいという山崎先生の御意見ですので、この専門調査会でも削除していきたいと思っております。

続きまして、15～21 ページまで御説明をいただいております。この中で複数の試験がまとめて JECFA の評価書に記載されているということで、幾つかは事務局のほうから参考資料という

提案がされています。これに関しましては、山崎先生のほうから、それでよいでしょうという意見を参考資料としてはいただいています。宮田先生に関しましては、一部違う御意見がありますが、同じ試験の流れですので、参考資料と書かれているものは参考資料として進めていきたいと思えます。

削除の部分に関しまして、これも不明であると。要するに放射標識と非放射標識がよくわからないということで、削除ということに、どちらの先生にも御同意いただいているということです。基本的には、この剤は肝臓、腎臓あるいは脂肪、こういうところに一部残留して、主に尿を中心に排泄されていくというものです。

14～21 ページのあたりまでに関しまして、何か御意見、追加の審議すべきことがあったら、よろしく願いいたします。

一つ忘れていましたが、代謝物に関しましては、B と書かれているものがありますが、それに関しては抱合体の C と D も含めるということ。これも両先生のほうから御了解いただいて、事務局でそれを修正されているということです。

専門委員の先生方から何か御意見がありましたら、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 事務局から一点よろしいでしょうか。14 ページの「② 牛②」の部分の記載でございますが、宮田先生から、14 行目の四角で囲っている「同時に行われた」以降の文を追記するというので、山崎先生からも本文中には低いということに記載するというのでございまして、「大変」という文言だけ削るということでよろしいですか。

○山手座長 そういうことでよいと思えます。お願いいたします。

それでは、29 ページからの牛の残留試験になります。このあたりもお二方の先生から御意見をいただいて、代謝物に関する確認をしていただいているところです。

32 ページの鶏に関しては、測定した時期を 5 行目、最終投与 4 時間後にと殺したと。これを明記したということです。

34 ページの 10 行目、ホエーと脂肪相という表現をするということで、御意見、同意をいただいているというところです。

ここまでにしまして、何か御意見あるいは審議すべきことがありましたら、専門委員の先生方から御提案願いたいと思えます。ないでしょうか。

何か審議するところで抜けていることはありましたか。何かありましたら、事務局、よろしく願いいたします。

ないようでしたら、続きまして、御説明をよろしく願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、引き続きまして、農薬専門調査会で審議された内容でございます。毒性試験以降、食品健康影響評価まで簡単に御説明したいと思えます。特に農薬専門調査会の御判断を御追認いただく内容を中心に御説明させていただきたいと思えます。

35 ページの 9 行目から「10. 亜急性毒性試験」、37 ページから「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ということで、慢性毒性試験に関する知見が記載されております。亜急性毒性試験や慢性毒性試験におきましては、主に肝臓、甲状腺、血液や腎臓で所見が認められてお

ります。

37 ページの 21 行目から「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」がございませう。ビーグル犬にカプセル経口投与をした試験でございませう。

25 行目から、全投与群の動物の胆嚢に、細胞質空胞化、粘膜炎及び絨毛への胆汁付着が認められたが、JECFA は対照群にも観察された変化であるということから、イヌにおける胆嚢の所見の毒性学的意義は不明であるということから、毒性と判断していない、この JECFA の所見を農薬専門調査会では支持したという記載をしております。JECFA の判断につきまして、こちらの専門調査会でも御追認いただけるということであれば、28 行目にございませうように、本専門調査会の名称を追記させていただきたいと思っております。

こちらの試験で無毒性量 10 mg/kg 体重/日ということからございませうが、こちらの無毒性量で後ほど出てまいります ADI の設定根拠になる試験の一つとなっております。

39 ページの 12 行目「(5) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①」がございませう。こちらにおきましては、無毒性量につきましては雄で 10 mg/kg 体重/日ということから、こちらの無毒性量につきましても同じく ADI の値として参照しておりますが、こちらの試験では発がん性は認められていないとされております。

21 行目「(6) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②」でございませう。こちらにおきましては、40 ページの表 35 に記載しておりますとおり、甲状腺ろ胞細胞の腫瘍ということから、30 mg/kg 体重/日投与群の雄、90 mg/kg 体重/日投与群の雌で発生頻度は有意な増加が認められたとなっております。

こちらにつきましては、甲状腺ろ胞腺腫の発生機序につきましては、47 ページにそのメカニズムについて考察した記載がございませう。

47 ページの 3 行目「1.4. その他の試験」でございませう。

4 行目から「(1) ラットの甲状腺に対する影響検討試験」ということから、チアベンダゾールを 3 か月間混餌投与した試験でございませう。この試験で甲状腺に対する影響について検討しております。こちらの試験で 90 mg/kg 体重/日以上投与群で体重抑制増加、肝比重量増加、甲状腺絶対及び比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大、甲状腺ろ胞細胞び慢性過形成及び血清中の T₃濃度の減少及び TSH 濃度の増加、270 mg/kg 体重/日投与群で T₄クリアランスの亢進が認められております。

これらの所見からチアベンダゾールの投与によって、肝臓における甲状腺ホルモンの代謝が亢進をされまして、血中の甲状腺ホルモン濃度が低下する。この負のフィードバックで下垂体から TSH 分泌が増加することから、この甲状腺ろ胞細胞肥大及び過形成が惹起されるということが起きたのではないかとすることを考察しております。

40 ページの 17 行目「(7) 2年間発がん性試験(ラット)」を実施しております。結果につきましては、41 ページにございませう。

4 行目にございませうとおり、4,000 ppm 投与群の雄で包皮腺腺腫の発生頻度が有意に増加したという結果が認められておりますが、こちらの所見につきましても、閾値が設定できる所見

ということで、後ほどの評価で考察しております。

41 ページの 12 行目「(8) 2 年間発がん性試験 (マウス)」を実施しております。こちらにつきましても、発がん性は認められなかったということでございます。こちらの所見で見られました、雄の無毒性量の 5.6 mg/kg 体重/日が、こちらの評価書の中では最も小さい無毒性量となっております。

ただ、こちらの試験でございますが、試験系として途中で用量が変更されているであるとか、投与量が 660 ppm の次に 2,000 ppm、2,000 の次は 5,330 ppm と、公比がかなり大きいことがございますので、後ほどの評価のところに出てまいります。農薬専門調査会としては、こちらの値を ADI の設定根拠とはしないという判断をしておりますので、それにつきましても後ほど御判断をいただければと考えております。

42 ページの 6 行目から「1 2. 生殖発生毒性試験」でございます。

7 行目「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」でございます。こちらで見られております親動物の雄の 10 mg/kg 体重/日につきましても、ADI 設定のための根拠となっております。これらの繁殖試験においては、繁殖能に対する影響はみられなかったとなっております。

43 ページの 6 行目から、発生毒性試験を記載しております。ラット、マウス、ウサギでの試験を記載しております。ラット、マウス及びウサギを用いました発生毒性試験で、ラットとマウスでは、催奇形性については認められなかったとされておりますが、ウサギにおいては母体毒性が認められる用量で、胎児の催奇形発現が増加しているという結果が示されております。

44 ページの 17 行目から「1 3. 遺伝毒性試験」を記載しております。遺伝毒性試験につきましては、45～46 ページの表 40 に試験の結果をまとめております。これらを考察した結果につきまして、44 ページの 28 行目から記載がございます。

細菌を用いた復帰突然変異試験では、一試験の *S.typhimurium* TA98 株のみで代謝活性化系存在下で陽性結果が得られましたが、その他では陰性でございます。糸状菌、出芽酵母、6 倍体小麦、チャイニーズハムスターの細胞を用いた *in vitro* 染色体異常試験、細胞分裂異常試験、牛のチューブリン重合阻害試験、ヒトリンパ球を用いた mitotic index 試験、一部のマウスを用いた *in vivo* 染色体異常試験、小核試験では陽性であったということで、チアベンダゾールに染色体異数性誘発性があることが示されております。

これにつきましては、チアベンダゾールによる甲状腺ろ胞細胞腺腫あるいは包皮腺腺腫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って、閾値が設定できると考えられることから、実際の暴露レベルでは生体にとって問題となる遺伝毒性がないものと考えられたとの結論としているところでございます。

47 ページ「1 4. その他の試験」、先ほどの甲状腺の試験について記載しておりますが、19 行目から、腎機能の影響試験を見ております。腎機能の影響試験では、体重及び飲水量に影響はなかったということでございますが、尿量の増加がみられたということでございます。また、血清中の Cre 及び BUN は影響がなかったということ。尿中のグルコース、タンパク質及び潜

血もございませんでしたが、投与群の動物で腎病変（尿細管拡張及び変性上皮の剥離、細胞浸潤、線維化及び尿細管上皮の再生）が用量相関的に増加して、糸球体の損傷が認められたとなっております。

48 ページの 2 行目「（3）ヒトにおける知見」でございます。

3 行目「① 24 週間二重盲検試験」でございます。男性ボランティアの試験でございますが、こちらにつきましては無毒性量として、3～4 mg/kg 体重/日という設定がされておりますが、農薬専門調査会におきましては、本試験は 1 用量のみの実施であることで、この試験の結果については ADI の設定根拠に用いることには適切ではないとしております。

こちら農薬専門調査会の判断につきまして、御追認いただけるようであれば、10 行目の記載で、動物用医薬品専門調査会の名称を追記させていただきたいと思っております。

32 行目から、JMPR で急性参照用量の評価に用いるための単回経口投与の試験について記載をしております。

35 行目の「（4）単回経口投与毒性試験（ラット）①」と 49 ページ「（5）単回経口投与毒性試験（ラット）②」でございますが、この試験の総括として、49 ページの 18 行目からでございます。JMPR では、これらの総合評価ということで、ラットの単回経口投与毒性試験における無毒性量を 100 mg/kg 体重と判断をしているということで、農薬専門調査会はこれを支持したと記載しております。動物用医薬品専門調査会におきましても、JMPR の判断について支持できるということであれば、こちらのほうに動物用医薬品専門調査会という名称を追記させていただきたいと思っております。

50 ページの 7 行目「（7）発生毒性試験（マウス）①」につきまして、14 行目にありますように、渡邊先生から御修文をいただいております。こちらについては反映させていただきたいと考えております。

52 ページの食品健康影響評価でございます。動物用医薬品関係で追記させていただいた内容として、9 行目の動物体内運命試験がございます。

11 行目から、乳汁中の代謝物について記載されております。今回、動物用医薬品として追加した知見の中で、乳汁からは代謝物 B も検出されたという知見がございますので、追記する必要があるかどうかを専門の先生に御確認したところ、山崎先生から、追記願いますという御意見をいただいておりますので、11 行目にございますとおおり、乳汁中の検出物質として代謝物 B を追加させていただいております。

23 行目から残留試験の結果について記載しております。こちらにつきましては、先ほど申し上げておりますが、残留試験の最大残留値があった試験として、チアベンダゾールとしては、この豚の肝臓の 3.9 µg/g と記載してございまして、最大残留値について、最終投与後 0 日と記載しております。

代謝物 B の最大残留値につきましては、鶏の腎臓ということで、こちらにつきましても先ほど追記した「最終投与 4 時間後」という記載を追加させていただいております。

27 行目から、乳汁中の代謝物についての記載を追加させていただいております。

30 行目からの「いずれも投与 36 又は 32 時間以降に」の記載につきましては、宮田先生から追記いただいた内容となっております。

32 行目から、評価結果となります。チアベンダゾールにつきましては、各種毒性試験の結果から、肝臓等での所見が見られております。遺伝毒性に関しては、染色体の数的な異常が認められておりますが、閾値が設定できるものであったとしております。

53 ページ、発がん性試験においては、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ておりますが、これらの腫瘍の発生機序につきましては、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、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ということで、閾値を設定することが可能と考えたとしております。

15 行目からでございますが、各試験で得られました無毒性量のうち、最小値につきましては、マウスを用いた 2 年間発がん性試験の雄の 5.6 mg/kg 体重/日でございますが、この試験が途中で用量変更されているということと公比が大きいということでございますので、この値は採用せずに、別のイヌの慢性毒性試験等で得られました無毒性量 10 mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用いたしまして、0.1 mg/kg 体重/日を本剤の ADI として設定したという結論となっております。

こちらの採用した試験の判断につきまして、農薬専門調査会の判断を御追認いただけるということであれば、18 行目に動物用医薬品専門調査会との追記をさせていただきたいと思っております。

説明については以上でございます。御審議のほど、よろしく願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、既に農薬専門調査会で審議されています、その内容について、今、御説明いただきました。

34 ページからの急性毒性試験ということで見ていきたいと思えます。この中で本専門調査会において確認すべきことですが、37 ページに胆嚢の所見ですね。イヌの試験に限り胆嚢の細胞質空胞化、そういう所見が出ているということです。

37 ページの 28 行目のところ、この胆嚢の所見の毒性学的意義は不明であるということ踏まえて、本専門調査会でもこれを支持したという文言を入れるということですが、これに関しまして、どなたか胆嚢の所見に関しまして何か御意見等がありましたら、小川先生、いいですか。

○小川専門委員 はい。

○山手座長 確かに病理発生はわかりませんが、イヌに限って観察されているということのようです。

それでは、この判断を支持したということで、この記載でお願いしたいと思えます。

続きまして、39 ページから、発がん性試験があります。(5) の無毒性量の 10 mg/kg 体重/日の一つ、ADI の設定の根拠になるということ。一方、このラットの試験では発がん性は認め

られなかったということですが、次の（６）の試験で甲状腺ろ胞細胞腫瘍が発生したということです。この機序に関しましては、フェノバルビタールで言われている、要するに甲状腺ホルモンですね。これが肝臓で代謝されて、血中濃度が下がったことによる負のフィードバックによる TSH の過剰分泌だということが機序として調べられているということです。

その一方で、40 ページの「（７）２年間発がん性試験（ラット）」ですが、これに関しては包皮腺腫が発生したということです。発生機序については少しわからない面もありますが、小川先生、ここについて御意見とかありますか。

○小川専門委員 結論的なところには特に問題はないかと思っているのですが、考え方として、ラットだけではなくて、イヌの試験でも 160 mg/kg 体重/日のところで、かなり高濃度では甲状腺ろ胞細胞の腫大等がみられているというのは何か考慮する必要があるのか、イヌの甲状腺の細胞増殖だけで腫瘍発生などが起こっていないので、これは特に考慮する必要もないということで、特に農薬のほうではディスカッションなど、そういったことはなかったということによろしいでしょうか。

○山手座長 包皮腺腫に関しては、おそらく性ホルモンの影響による臓器であって、そのメカニズムはわからないが、雌の陰核腺の腫瘍が発現しているわけではないし、一方、マウスでは、こういう腫瘍は出ていないということで、発生機序の議論としてはそういう方向になるのではないかと思います。しかし、詳細な発生機序はわかりません。これは遺伝毒性との関連で少し議論をしたいと思います。

続きまして、生殖発生毒性試験に関しまして、44 ページの（８）まで特段御意見をいただいているのですが、青山先生、何か御意見とかありましたら。

○青山専門委員 特にございません。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、44 ページの「13. 遺伝毒性試験」です。35 行あたりの記載になりますが、チアベンダゾールによる甲状腺ろ胞細胞腺腫及び包皮腺腫の発生機序に遺伝毒性の関与は考えにくいということです。チューブリンの重合阻害があるという剤ですが、このあたりの記載に関しまして、能美先生、何か御意見等がありましたら。

○能美専門委員 私は、このままでよろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

石川さと子先生はいかがですか。

○石川さと子専門委員 私もこれで結構だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、47 ページ以降のその他の試験になります。特段御意見はいただいておりません。

48 ページのヒトの試験の 10 行目、これは 1 用量で行われているということで、農薬専門調査会と本専門調査会はこれで ADI 設定に用いることはできないと、ここを明記したということですが、これに関しまして、御意見等がありましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、この形で進めさせていただきたいと思います。

48 ページの 33 行目、急性参照用量を農薬専門調査会では設定しているということですか。

○関口課長補佐 農薬専門調査会ではなくて、JMPR で検討・設定しています。

○山手座長 わかりました。JMPR で設定しているということで、その根拠となる試験に関しまして、49 ページの 10 行目の「(5) 単回経口投与毒性試験(ラット)②」の無毒性量の 100 mg/kg 体重/日を農薬専門調査会と本専門調査会で支持するというのを明確に記載していますが、これでいいでしょうか。

御意見がなければ、この形で進めさせていただきたいと思います。

続きまして、50 ページ、文献データのみということで参考資料となっておりますが、「(7) 発生毒性試験(マウス)①」に関しましては、渡邊先生から修文をいただいております。

食品健康影響評価の前のところまで、既に農薬専門調査会で審議されていますが、御意見等がありましたら、専門委員の先生方から御提案をよろしく願いいたします。

ないようでしたら、52 ページの食品健康影響評価ということで、一つは 9~13 行目、この記載については、山崎専門委員に確認していただいております。代謝物を加えるというところでは、

23~26 行目、豚と鶏、最大残留値ということで記載されています。

ここで思ったのですが、ほかが何時間と書いてあるので、豚の投与後 0 日というのは何時間後というような記載にしたほうがよいのかなと思いますし、0 日という意味合いが 24 時間以内だと思うのですが、何か事務局でわかれば、わからなければ、このままでもよいかと思いますが、いかがでしょうか。

○関口課長補佐 こちらは恐らく元資料のままの記載になっておりますので、確認させていただきたいと思います。

○山手座長 もしわかれば、記載していただくほうがよいかと思います。

○福永評価専門官 参考資料で 165 回と書いてあります参考資料の 76 ページを開けていただければと思います。こちらの table.16 というのが、この豚の試験になるかと思いますが、このコントロールのところの時間が 0、2、7 という形でしか記載がないので、原文を用いているところでは、

○山手座長 わかりました。それでは、このままをお願いしたいと思います。

27~31 行に関しましては、宮田先生から修文等をいただいております。

それでは、53 ページになります。ADI の設定ということになりますが、今、事務局のほうから御説明いただきましたように、ヒトの試験がありますが、それは 1 用量であり、使えない。マウスの試験では 2 年間の試験があるが、これは途中で用量を変えているということと、非常に公比が広いということで、ADI 設定の根拠にはならないでしょうと。

その後下に書いてありますような、イヌを用いた 1 年間慢性、ラットの 2 年間慢性/発がん性、あとは 2 世代の繁殖発生毒性試験、この 10 mg/kg 体重/日を根拠に安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI とするというのを農薬専門調査会で審議されています。

ここに関しまして、御意見等がありましたら、よろしく願いいたします。よろしいでしょ

うか。

ないようでしたら、本専門調査会では、この ADI を追認するというので、この審議を終わりたいと思います。

それでは、事務局、何かございましたら、お願いいたします。

○関口課長補佐 こちらにつきましては、今回御審議いただいた結果を反映し、修正等をさせていただきます。先生方に御確認いただいた後、農薬専門調査会との連名で食品安全委員会に報告させていただきたいと思います。報告後、評価書案に関する意見・情報の募集をいたします。意見募集で寄せられた意見への対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて、改めて本専門調査会にもお諮りしたいと思いますので、よろしくをお願いいたします。ありがとうございました。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、本日は引き続きまして、非公開の審議に移ります。

ここで準備があるようですので、15 分間休憩して、あの時計で 3 時 15 分に再開したいと思いますので、よろしくをお願いいたします。

(了)