

**エトキシキン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（案）**

1. 実施期間 平成25年9月3日～平成25年10月2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肥料・飼料等専門調査会及び農薬専門調査会の回答

	意見・情報の概要※	専門調査会の回答
1	1. ADI 値は妥当です。 2. 毒性は比較的強い化合物と思います。その理由は下記の通りです。 2-1 マウスリンフォーマ TK 細胞で結果が陽性であれば、化合物には遺伝毒性があると考えるのが普通と感ずます。その他の遺伝毒性試験でも要請結果が得られているのも拘わらず、当該化合物には遺伝毒性はないと結論するのは理解しがたいところです。 2-2 膀胱にて、粘膜あるいは結合組織にて過形成が観察されたのであれば、当該化合物は安全性の高い化合物とは考えにくいです。 2-3 飼料添加剤としての用量が ADI 値を考慮した、畜産動物・魚介類への投与であれば、ヒトへの影響の懸念は低いでしょう。行政側としては、この点を考慮した使用方法を企業側とも相談する必要はあるものと感じました。 2-4 畜産動物・魚介類における毒性試験において、懸念すべき影響がないのは喜ばしいことです。	1 及び 2-4 につきましては、御意見ありがとうございます。 2-1 の エトキシキンの遺伝毒性につきましては、ご指摘のとおり、染色体異常を誘発する可能性はありますが、これはタンパクへの作用を介しての間接的な要因によるものと考えられ、<u>幼若ラットマウスの肝臓骨髓細胞</u>を用いた小核試験、ラット肝臓を用いた不定期 DNA 合成試験、細菌を用いた復帰突然変異試験等の結果が陰性であったことから、DNA に直接損傷を与えて、遺伝子突然変異を生ずる可能性は極めて低いと考えられました。 また、2-2 の膀胱における過形成の発生につきましては、<u>発がんのプロモーション作用を有することが知られている抗酸化剤である L-アスコルビン酸ナトリウム</u>の投与においてもみられる所見であり、<u>共に発がんのイニシエーション作用によるものではなく、高濃度投与時にみられるプロモーション作用によるものであり、その作用には閾値が存在するもの</u>と考えております。 これらのことから、エトキシキンは、遺伝毒性により発がん性を示す物質とは考えられず、ADI の設定は可能であると考えました。 肥料・飼料等専門調査会及び農薬専門調査会では、今回設定した ADI に基づく適切なり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ものと考えております。 2-3 としていただいた御意見については、リスク管理に係る内容であり、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省にお伝えします。<u>肥料・飼料等専門調査会修文</u>
2	エトキシキンの二量体に関する知見について エトキシキンのサケの筋肉における主要な残留物は、二量体であるとされています。エトキシキンの食品健康影響評価においては、二量体も考慮すべきと考えます。 まず、実験動物における二量体の代謝や毒性を確認する必要があると考えます。それらの結果を踏まえて、必要に応じて、魚介類において適切な残留基準値と指標残留の設定のために、サケ以外の魚介類においてもエトキシキンの薬物動態を確認することが適当と考えます。 また、評価書案の、なしを用いた植物体内運命試験において、代謝物としてC-N 結合又は N-N 結合による二量体が合計で40%TRR（総残留放射能）と、10%を超えて認められたにもかかわらず、これらを暴露評価対象物質に設定しなかった理由を説明する必要があると考えます。 参考文献 A.-K. Lundebye et al.: Levels of synthetic antioxidants (ethoxyquin, butylated hydroxytoluene and butylatedhydroxyanisole) in fish feed and commercially farmed fish. Food Additives and Contaminants, 2010; 27: 1652?1657	さけ等の魚類におけるエトキシキンの代謝物である二量体に関する知見につきまして、御提供いただいた資料のほか、関係資料を入手し、残留及び毒性に関する内容について評価書に追記しました。 二量体の毒性について、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験においては、12.5 mg/kg 体重/日の投与量で、二量体の毒性影響は認められませんでした。一方、ラットを用いた毒性試験で得られたエトキシキンにおける最少のNOAELは、2年間慢性毒性/発がん性併合試験における6 mg/kg 体重/日であり、二量体の毒性が未変化体より強い可能性は低いと考えております。また、エトキシキンの標準品には、不純物として微量の二量体が含まれていることが確認されており、エトキシキンを用いた他の毒性試験等においても、二量体による影響が評価に含まれているものと考えております。 このことから、評価書には、「暫定基準の見直しを行う際の暴露評価においては、さけ等の魚類（養殖魚）において、エトキシキンの代謝物である二量体が相当量残留することについて考慮する必要がある。現時点においてはエトキシキンの代謝物である二量体に関する詳細なデータが必ずしも十分であるとはいえないことから、引き続き、残留性の確認並びに毒性に関する新たな科学的知見・情報等の収集及び検討を行う必要がある。」ことを追記しました。 また、農産物中における暴露評価対象物質として二量体を追加しました。

3	ヨーロッパの飼料関連工業会 FEFANA (EU Association of Specialty Feed Ingredients and their Mixtures) に属する飼料用酸化防止剤のコンソーシアム「ANTOXIAC エトキシキン」を代表し、ご連絡申し上げます。当コンソーシアムが EFSA に提出したエトキシキンに関する資料に加え、2003年に OECD/GLP ガイドラインにて行ったビーグル犬における1年間の食餌試験を提出しました。この試験の結論は NOAEL の 3.6 mg/体重 kg/日です。私共は本 NOAEL を ADI ご決定のベースにされることをご提案します。	情報について御提供いただいた試験の概要につきましては、評価書案に追記しました。 また、当該試験における NOAEL 3.6 mg/kg 体重/日は、専門調査会における ADI 案の設定根拠としたイヌの2世代生殖毒性試験の LOAEL 2.5 mg/kg 体重/日より高い値であることから、専門調査会における ADI 案である 0.0083 mg/体重 kg/日を変更する必要はないものと判断しました。
---	--	--

※いただいた御意見・情報をそのまま掲載しています。