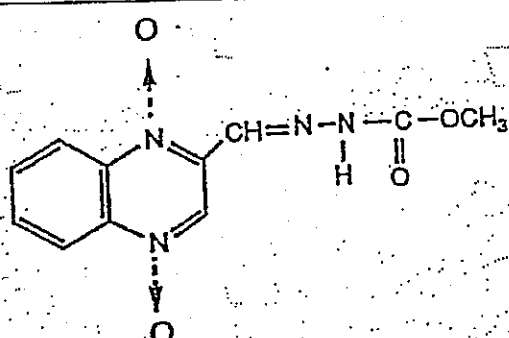


分科会審議概要

物質名	カルバドックス (Carbadox)
用途	豚の成長促進、豚の細菌性下痢症、豚の赤痢症
構造式	
起源及び概要	カルバドックスは、1969年に米国ファイザー社のキノキサリンの誘導体研究により開発された抗菌性物質である。多くの国では、豚の成長促進用抗菌剤として豚飼料中50ppm程度の割合で生後4カ月齢まで使用されている。国内においては、昭和44年に製造及び輸入の承認がされ、昭和46年には豚赤痢の効能追加の承認がされている。

1. 安全性の評価

[一般毒性/がん原性試験]

経口LD₅₀は、マウスでは、雄2,810mg/kg、雌>2,810mg/kg、ラットでは、雄850mg/kgである。

1963年のファイザー社のChales River CDラット（投与群は一群雌雄各2~3匹、対照群は雄10匹）を用いた混餌（50及び100mg/kg）投与による30日間の反復投与毒性試験において、用量相関性のある体重増加抑制及び飼料摂取量の低下が認められた。

1964年のStebbinsらのビーグル犬（一群雌雄各1匹）を用いた混餌（25及び50mg/kg、その後嘔吐により10及び15mg/kgに変更）投与による3週間の反復投与毒性試験において、両投与群とも体重減少とSGPTの上昇が認められた。

1967年のStebbins及びGolemanのChales River CDラット（一群雌雄各10匹）を用いた混餌（5, 10, 25, 50及び100mg/kg）投与による26カ月の反復投与毒性/発癌性併用試験において、100mg/kg投与群では飼料摂取量及び体重増加の抑制、ヘモグロビン、RBC、好中球の低下、肺の出血及び浮腫、副腎皮質の出血及び変性、脾臓のヘモリジン沈着及び胸腺の萎縮が認められた。全例を14週目にと殺したため、それ以降の生存動物は存在しない。50mg/kg投与群では飼料摂取量及び体重増加の抑制、肺の出血及び浮腫、副腎皮質の出血、壊死及び変性、脾臓のヘモリジン沈着及び腎髄質の脂肪化が認められた。全例を14週目にと殺したため、そ

れ以降の生存動物は存在しない。25mg/kg投与群では雌雄各3例について中間と殺したところ、体重増加抑制、軽度の副腎皮質の萎縮、変性及び壊死、腎尿管の脂肪変性が認められた。残り14例については1例の雄が51週に死亡したが薬剤投与との関連性は認められていない。他13例については、腹部に腫瘍が触診されたため73週までにと殺した。全例の肝臓に良性の結節性過形成が認められ、内3例は他の器官にも転移した悪性転移腫瘍が認められた。10mg/kg投与群では雌雄各3例について中間と殺したところ、異常は認められなかった。残り14例については1例が67週に網内系腫瘍のため死亡したが薬剤投与との関連性は認められていない。他13例については、64週から112週目にと殺し、内11例について肝臓の良性の結節性過形成が認められた。5mg/kg投与群では、雌雄各3例について中間と殺したところ、異常は認められなかった。残り14例については1例の雄が肺腫瘍のため死亡した。他13例は61週から112週目にと殺し、内5例について肝臓の良性の結節性過形成が認められた。対照群のいずれの動物にも肝臓に良性の結節性過形成は認められなかった。投与群で認められた良性の結節性過形成は薬剤による肝臓障害の結果生じたものと推定される。

1969年のSiglerのChales River CDラット（一群雌雄各20匹）を用いた低用量での混餌（1.0及び2.5mg/kg）投与による24カ月の低用量での反復投与毒性/発癌性併合試験において、2.5mg/kg投与群では、27例中7例に肝臓の良性の結節性過形成が、他7例に肝臓紫斑病が認められた。1.0mg/kg投与群では、29例中1例に肝臓の良性の結節性過形成が、他3例に肝臓紫斑病が認められた。対照群では29例中3例に肝臓の良性の結節性過形成が、他2例に肝臓紫斑病が認められた。1.0mg/kg投与群と対照群には差が認められなかった。

1976年のKingのラット（雌雄各14匹）を用いたcarbadox及びdescarbadoxの混餌（25mg/kg）投与による11カ月の腫瘍誘発試験において、両投与群とも壊死及び結節性過形成を含む肝臓の病変が認められたが、carbadox投与群の変化はdescarbadoxに比べて軽度であった。また、carbadox投与群では18例中2例に肝細胞癌が認められたのに対し、descarbadox投与群では全例に肝細胞癌が認められた。

1967年のColemanのサル（一群雌雄各3~4匹）を用いた混餌（5、10及び20mg/kg）投与による2年の反復投与毒性試験において、特に問題となるような変化は認められなかった。

[変異原性試験]

Amesサルモネラ菌、*E. coli* WP2hcrを用いた7つの復帰変異試験、サルモネラ菌を用いた宿主経路試験、マウスを用いた小核試験、マウス骨髄及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験のいずれも陽性であった。

[多世代試験]

1969年のSiglarによるCharles River CDラット（一群雄10匹、雌20匹）を用いた混餌（1.0及び2.5mg/kg）投与による3世代試験において、生殖に関する影響は認められなかった。

Quinoxaline-2-carboxylic acid

[一般毒性/がん原性試験]

経口LD₅₀は、マウス雄1,360mg/kg、ラット雄4,450mg/kgであった。

1979年のFacciniらのChales River CDマウス（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（25, 50及び100mg/kg）投与による19カ月の反復投与毒性/がん原性併用試験

において、特に問題となる変化は認められなかった。

1971年のColemanのChales River CDラット（一群雌雄各3匹）を用いた混餌（50及び100mg/kg）投与による2年間の反復投与毒性試験において、全てのラットについて、特に問題となるような変化は認められなかった。

1971年のファイザー社のChales River Sprague-Dawleyラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（10、25及び50mg/kg）投与による2年間のがん原性試験において、全投与群の腫瘍累積発現率は、対照群と比較して有意な差が認められなかった。

1979年のKingの3世代繁殖試験のF1同腹児から得られたラット（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（25、50及び100mg/kg）投与による29カ月間の反復投与毒性／がん原性試験において、全投与群の腫瘍発現率は、対照群と比較して有意な差が認められなかった。また、投与群の生存率にも変化が認められなかった。

[変異原性試験]

Ames試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験のいずれも陰性であった。

[多世代試験]

1979年のKingによるラット（一群雌雄各20匹）を用いた混餌（25、50及び100mg/kg）投与による3世代試験において、被験物質投与と関連する生殖に関する影響は認められなかった。

[催奇形性試験]

1976年のHolmesらによる妊娠New Zealand Whiteウサギ（一群19～20匹）を用いた強制経口（25、50及び100mg/kg）投与による催奇形性試験において、被験物質投与に関連する母体毒性、胎児毒性あるいは催奇形性は認められなかった。

Desoxycarbadox

[一般毒性／がん原性試験]

1976年のReinertらのChales River CDマウス（一群雌雄各50匹）を用いた混餌（5、10及び25mg/kg）投与による15カ月の反復投与毒性／がん原性併用試験において、一般状態の変化として用量相関性のある体重増加抑制、生存率の低下が認められた。また、剖検の結果、乳腺部位の腫瘍、小さな皮下結節、肝臓の結節性過形成が認められた。また、病理組織学的所見より腫瘍発現率は用量相関性があることが示された。さらに、臨床化学検査の結果、用量相関性のある血中の酵素濃度、尿素窒素及びビリルビンの上昇が認められたが、被験物質の投与を中止してもこれらの臨床検査値は回復しないことから腫瘍の進行との関連性が疑われた。

[変異原性試験]

多くの試験系では陰性であったが、形質転換試験及びpolychlorinated biphenylで処置したラット肝ミクロゾームを用いたAmes試験では陽性であった。

Methyl carbazate

[一般毒性／がん原性試験]

1972年のRuttyのWistarラット（一群雌雄各12匹）を用いた混餌（1及び10 mg/kg）投与による21カ月の反復投与毒性／がん原性併合試験において、剖検により臓器中に腫瘍が認められたが、病理組織学的検査から腫瘍の発生を示すも

のではなかった。

1980年のFerrandoのWistarラット（一群雌雄各24匹）を用いた混餌（2.5、5及び10mg/kg）投与による2年間の反復投与毒性／がん原性併合試験において、被験物質と関連性のある異常は観察されなかった。

〔変異原性試験〕

Ames試験、サルモネラ菌を用いた宿主経路試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験のいずれも陰性であった。

Hydrazine sulfate

〔一般毒性／がん原性試験〕

1970年のBiancifiioriのCBAマウス（一群雌雄各40～50匹）を用いた強制経口投与（5.6、11、22及び45mg/kg）による150日間の反復投与毒性試験において、雌雄とも用量相関性のある肝癌の発生が認められた。また、投与群において多くの肺腫瘍の発生が認められたとの報告があるが、その発生頻度については明らかにされていない。

〔変異原性試験〕

Amesサルモネラ菌、*E. coli* WP2を用いた復帰変異試験、マウスリンフォーマ試験のいずれも陽性であった。

2. 生体内運命

〔吸収・分布・排泄試験〕

特に問題となるものはなかった。

〔代謝試験〕

1969年のFigdorらによる代謝試験において、豚にフェニル環¹⁴C標識carbadoxを単回経口投与したところ、投与後3時間で血中濃度は最高に達し、投与後5～8時間後に血中にcarbadox（13%）、desoxycarbadox（9～19%）、carbadoxaldehyde（13%）、Quinoxaline-2-carboxylic acid（19%）（血中の総放射能に対する割合）が検出された。また、胃内容中にcarbadoxaldehydeが確認された。carbadoxは速やかに消失し、48～72時間内に投与量の2/3が尿中に、残りは便中に排泄された（合計約90%）。0.1ppmに相当する残留放射能が肝臓中に確認された。この残存放射能物質の同定はできなかった。なお、投与後24時間後に肝臓中で同定できた物質はQuinoxaline-2-carboxylic acidのみであった。

1969年のFigdorらによる別の代謝試験において、豚にカルボニル¹⁴C標識carbadoxを単回経口投与したところ、投与後3時間で血中濃度は最高に達し、投与後3時間後に血中にcarbadox（約50%）、methyl carbazate（約30%）（血中の総放射能に対する割合）が検出された。放射能物質は主に尿中に排泄された。しかし、尿中でのカルボニル標識carbadoxの回収率はフェニル環に標識されたそれと比較すれば1/2以下であった。この理由はカルボニルに存在する放射性炭素のCO₂への代謝によるものである。また、投与後24時間後、投与量の7%が尿中にhydrazineとして排泄された。

3. ADIの設定について

カルバドックス及びカルバドックスの代謝物であるデオキシカルバドックス (desoxycarbadox)、ヒドラジン (hydrazine) は、がん原性試験において肝癌等が認められ、且つ、変異原性が認められたことから、ADIは設定できない。

4. 残留基準値の設定について

本物質にADIを設定できないことから、本物質が食品中に含有してはならないこととする。なお、この場合、カルバドックスの最終代謝産物であるキノキサリン-2-カルボン酸 (Quinoxaline-2-carboxylic acid) を指標とし、これが指定の分析法により検出されないこととする。