

(案)

飼料添加物評価書

オラキンドックス

2009 年 3 月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

目次

頁

1		
2		
3		
4	○審議の経緯
5	○食品安全委員会委員名簿
6	○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿
7	○要約
8		
9	I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要
10	1. 用途
11	2. 有効成分の一般名
12	3. 化学名
13	4. 分子式
14	5. 分子量
15	6. 構造式
16	7. 使用目的及び使用状況等
17	II. 安全性に係る知見の概要
18	1. 吸収・分布・代謝・排泄試験
19	(1) 薬物動態試験（ラット）
20	(2) 薬物動態試験（豚）
21	(3) 残留試験（豚）
22	(4) 代謝（豚）
23	2. 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ）
24	3. 亜急性毒性試験
25	(1) 90日間亜急性毒性試験（マウス）
26	(2) 13週間亜急性毒性試験（ラット）
27	(3) 90日間亜急性毒性試験（ラット）
28	(4) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）
29	(5) 6週間亜急性毒性試験（豚）
30	(6) 20週間亜急性毒性試験（豚）
31	(7) 19週間亜急性毒性試験（サル）
32	4. 慢性毒性及び発がん性試験
33	(1) 慢性毒性試験（マウス）
34	(2) 発がん性試験（マウス）
35	(3) 慢性毒性及び発がん性試験（ラット）
36	(4) 発がん性試験（ラット）
37	5. 生殖発生毒性試験
38	(1) 催奇形性試験（マウス）
39	(2) 催奇形性試験（ラット）
40	(3) 3世代繁殖毒性試験（ラット）

1	(4) 生殖発生毒性試験 (ラット)
2	6. 遺伝毒性試験
3	7. ヒトにおける知見
4	8. 薬効試験
5	9. 刺激性試験及びアレルギー反応
6	(1) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験
7	(2) 光アレルギー試験
8	10. 微生物学的影響
9	Ⅲ. 食品健康影響評価
10	1. JECFA の評価について
11	2. 遺伝毒性及び発がん性について
12	3. 食品健康影響評価について
13	
14	・ 表 5
15	・ 表 6
16	・ 別紙 1
17	・ 参照

- 1 <審議の経緯>
2 2005年11月29日 暫定基準告示（参照1）
3 2008年3月11日 厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価
4 について要請（厚生労働省発食安第0311012号）、関係
5 書類の接受
6 2008年3月13日 第230回食品安全委員会（要請事項説明）
7 2009年3月18日 第31回肥料・飼料等専門調査会
8 2009年 月 日 第回動物用医薬品専門調査会
9
10
11
12

1 <食品安全委員会委員名簿>

- 2 見上 彪 (委員長)
3 小泉 直子 (委員長代理)
4 長尾 拓
5 野村 一正
6 畑江 敬子
7 廣瀬 雅雄
8 本間 清一

9

10

11 <食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿>

- 12 唐木 英明 (座長)
13 酒井 健夫 (座長代理)
14 秋葉 征夫 西澤 直子
15 池 康嘉 深見 元弘
16 小野 信一 細川 正清
17 下位 香代子 三浦 克洋
18 高木 篤也 元井 葭子
19 津田 修治 米山 忠克
20 戸塚 恭一

21

22

1
2
3

要約

1 **I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要**

2 **1. 用途**

3 抗菌剤

4
5 **2. 有効成分の一般名**

6 和名：オラキンドックス

7 英名：Olaquinox

8
9 **3. 化学名**

10 CAS (No. 23696-28-8)

11 和名：N-(2-ヒドロキシエチル)-3-メチル-2-キノキサリンカルボキサミド
12 -1,4-ジオキシド

13 英名：N-(2-Hydroxyethyl)-3-methyl-2-quinoxalinecarboxamide-1,4-
14 dioxide

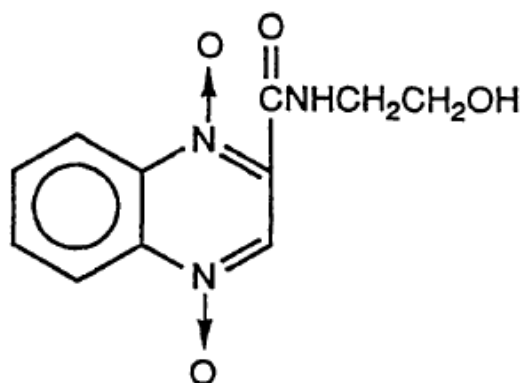
15
16 **4. 分子式**

17 $C_{12}H_{13}N_3O_4$

18
19 **5. 分子量**

20 263.25

21
22 **6. 構造式**



23
24
25 **7. 使用目的及び使用状況等**

26 オラキンドックスは、豚の成長促進や豚赤痢及び細菌性下痢症の防止を目的
27 として使用される抗菌剤である。オラキンドックス製剤は、通常、オラキン
28 ドックスとして飼料中に 25~100 ppm になるように添加され、4ヶ月齢まで
29 の豚に使用される。(JECFA Series 33,1)

30 国内では、オラキンドックスは平成 13 年に飼料添加物の指定が削除されて
31 いる。また、動物用医薬品及びヒト用医薬品としての承認はされていない。

1 なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が、オーストラリアの
2 基準値を参考に設定されている。

5 II. 安全性に係る知見の概要（参照 2、3）

6 本評価書は、JECFA のレポート（1990 年、1994 年）等をもとに毒性に関
7 する主な知見を整理したものである。

9 1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

10 (1) 薬物動態試験（ラット）

11 ラットを用いた 3-¹⁴C 標識オラキンドックスの経口投与（10 mg/kg 体重）
12 試験が実施された。放射活性の約 85 %が尿中に排泄された。放射活性のほ
13 とんどが投与 3 時間までに尿中にみられ、残りは糞中に排泄された。また、
14 呼気中の二酸化炭素として回収されたのは 1 %以下であった。

15 ラットを用いた 3-¹⁴C 標識オラキンドックスの十二指腸内投与試験では、
16 投与量の約 18 %が胆汁に排泄され、静脈内投与でも同様の結果であった。

17 経口投与によるオラキンドックスの体内分布については、放射活性のほ
18 とんどが投与 24 時間後以内に消失した。投与 4 時間後の腎臓に最大の放射
19 活性が認められ、これは前述した尿中排泄の程度を示したものであると考
20 えられた。肝臓、精巣、副腎及び毛根においても、放射活性のわずかな上
21 昇が認められた。（JECFA Series 27, 2.1.1.1）

23 (2) 薬物動態試験（豚）

24 豚を用いたオラキンドックスの経口投与（2 mg/kg 体重）試験が実施され
25 た。投与量の 90 %以上が投与 24 時間後以内に尿中に排泄されたことから、
26 オラキンドックスは吸収がよいものと考えられた。残りは糞中に排泄され
27 た。血漿中濃度は、投与 1～2 時間以内に C_{max}（1,000～2,000 ppb）に達し、
28 投与後 24 時間以内に約 30 ppb、投与後 48 時間以内に 5～10 ppb と急速に
29 減少した。投与 2 日後の全組織に放射活性が残っていたが、組織中濃度は
30 極めて低く、腎臓では 110 ppb、肝臓では 52 ppb、筋肉では 9 ppb であっ
31 た。投与 8 日後の組織中濃度は、肝臓では 27 ppb、腎臓では 12 ppb、筋肉
32 では 2.5 ppb に低下した。投与 28 日後の腎臓、筋肉及び肝臓における残留
33 は極めてわずかであり、それぞれ 0.9、0.5～0.8-ppb~~及び~~ 2 ppb であった。

34 （JECFA Series 27, 2.1.1.2）

36 (3) 残留試験（豚）

37 豚を用いた 20 週間混餌投与（100 ppm まで）試験が実施された。投与終
38 了 6 時間後では、腎臓に約 2,000 ppb、肝臓に 300 ppb の残留が認められた。

1 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

1 投与終了 2 日後では、肝臓、腎臓及び筋肉での残留は検出限界 (50 ppb)
2 未満であった。

3 豚を用いた 4 週間混餌投与 (160、250 ppm) 試験では、初期の残留は腎
4 臓、肝臓及び筋肉で高かったが、投与終了 2 日後までに検出限界未満とな
5 った。

6 同様な結果は、豚を用いた 12~30 週間混餌投与 (100、150 ppm) 試験
7 でも得られた。

8 肥育期間中の豚を用いた混餌投与 (45 ppm まで) 試験が実施された。最
9 高残留濃度は、投与終了 6 時間後の肝臓 (140 ppb) 及び腎臓 (280 ppb)
10 で認められたが、投与 24 時間後までに検出限界 (100 ppb) 未満となった。

11 (JECFA Series 27, 2.1.1.2)

12 13 (4) 代謝 (豚)

14 オラキンドックスの代謝が豚で研究されており、経口投与の大部分
15 (70 %) が、未変化体で尿中に排泄された。主要代謝物は、還元化合物で
16 ある 1- 又は 4-mono-N-oxide (16 %) で、残りはカルボン酸誘導体と考え
17 られる 3 種類の化合物であった。

18 その後の研究で、これらの代謝物の構造が解明された。経口投与後の尿中
19 の主要代謝物はオラキンドックスの 4-mono-N-oxide (約 7 %) で、オメガ
20 酸化により生成される 2-carboxymethylaminocarbonyl 化合物及びその
21 4-mono-N-oxide 誘導体 (6 %)、2-carboxymethylaminocarbonyl に類似す
22 る 1-mono-N-oxide 部分 (1 %) がみられた。残る代謝物は、2-carboxymethyl
23 aminocarbonyl 化合物の di-desoxy 誘導体である 2-carboxymethyl
24 aminocarbonyl-3-methyl quinoxaline であった。(JECFA Series 27, 2.1.2)

25 26 2. 急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ、ネコ、イヌ)

27 表 1 に急性毒性試験をまとめた。

28 マウス (雄、10 匹/群) を用いたオラキンドックスの経口投与 (2,500~5,000
29 mg/kg 体重) 試験が実施された。死亡例は、2,500 mg/kg 体重投与群では 1/10
30 例、5,000 mg/kg 体重投与群では全例で認められた。活動性の低下、平眼瞼下垂
31 垂、不規則呼吸等の毒性症状が認められ、投与 2~14 日後に死亡した。また、
32 肉眼観察から肝臓の変色、黄色~緑色の小腸内容物が認められた。

33 ラット (雄) を用いた同様なオラキンドックスの経口投与 (1,400~2,000
34 mg/kg 体重) 試験においても、同様な所見が得られた。

35 ウサギ (2 匹/群) を用いたオラキンドックスの経口投与による急性毒性試
36 験が実施された。最低用量の 500 mg/kg/体重投与群では死亡例はなかったが、
37 1,000 及び 2,000 mg/kg 体重では 1/2 例が死亡し、4,000 mg/kg/体重では、全
38 例が死亡した。

39 ネコ (2 匹/群) を用いたオラキンドックスの経口投与 (500、1,000、2,000
40 mg/kg 体重) 試験において同様な所見が得られ、2,000 mg/kg 体重投与群の

1 全例が死亡し、嘔吐が主要な毒性症状であった。

2 イヌを用いたオラキンドックスの経口投与試験が実施され、100 mg/kg 体
3 重投与群以下では、毒性症状は認められなかった。250～2,000 mg/kg 体重投
4 与群では、嘔吐が認められたが、死亡例は認められなかった。また、皮下投
5 与の 250 mg/kg 体重投与群では、一時的な食欲不振等が認められた。(JECFA
6 Series 27, 2.2.1)

7
8 表 1 オラキンドックスの急性毒性試験の概要

動物種 (系統)	性	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重) 等
マウス (CF1)	雄	経口	3,316
	雄	皮下	2,237
ラット (Wistar)	雄	経口	1,704
	雄	皮下	1,275
	雌雄	吸入	1,751 mg/m ³ (4 時間)
	雌	経口	1,657
ウサギ (雑種)	雌雄	経口	1,000～2,000
	雌雄	皮下	1,000～2,500
ネコ (雑種)	雌雄	経口	1,000
	雌雄	皮下	500
イヌ (ビーグル)	雌雄 雌雄	経口 皮下	嘔吐のため致死量に達せず 250 mg/kg で一時的な食欲不振等

9
10 **3. 亜急性毒性試験**

11 **(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)**

12 マウス (BOMN-NMRI、雌雄各 20 匹/群) を用いたオラキンドックスの
13 90 日間混餌投与 (0、300、600、1,200、2,400、4,800 ppm ; 0、45、90、
14 180、360、720 mg/kg 体重/日相当) による亜急性毒性試験が実施された。

15 毒性症状は非特異的で、粗毛被毛状態不良、呼吸困難及び活動性の低下で
16 あった。4,800 ppm 投与群の雌雄並びに 1,200 及び 2,400 ppm 投与群の雄
17 において、顕著な体重低下が認められた。600 ppm 投与群の雌 1/20 例並び
18 に 1,200 ppm 投与群の雄 18/20 例及び雌 5/20 例が死亡し、2,400 ppm 以上
19 投与群では、全てのマウスが死亡した。対照群及び 300 ppm 投与群では、
20 死亡は認められなかった。

21 剖検では、肺の出血が主な所見であった。病理組織学的検査は実施されて
22 いない。

23 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 45 mg
24 /kg 体重/日と考えられた。(JECFA Series 27, 2.2.2.1)

25
26 **(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)**

1 ラット (Wistar、雌雄各 10 匹/群) を用いたオラキンドックス(2_%
2 methylcarboxymethylcellulose 水溶液)の 13 週間強制経口投与(0、20、60、
3 180 mg/kg 体重/日、5 日/週、胃チューブ) による亜急性毒性試験が実施さ
4 れた。

5 最高用量である 180 mg/kg 体重/日投与群において、投与 6~8 週後に耳
6 及び足底面の発赤、衰弱、湿った血染めの鼻孔鼻出血等の毒性症状が認め
7 られ、投与 8 週後から死亡例が認められた。他の投与群では、毒性症状や
8 投与による死亡は認められなかった。

9 投与 4 週後では、全投与群において血液学的な異常は認められず、生存
10 動物においては投与 12 週後でも同様であった。投与 4 週後では、全投与群
11 おいて臨床化学的には正常で、投与 12 週後でも対照群、20 及び 60 mg/kg
12 体重/日投与群は正常であった。しかし、投与 8 週後の 180 mg/kg 体重/日投
13 与群 (死亡前) で血糖が顕著に低下し、血清アスパラギン酸アミノトラン
14 スフェラーゼが上昇した。尿検査では、投与 4 週後の全群及び投与 12 週後
15 の 180 mg/kg 体重/日投与群 (死亡により検査不可) を除いた全てが正常で
16 あった。

17 絶対臓器重量については、投与 90 日後の 60 mg/kg 体重/日投与群におい
18 て、脾腫並びに精巣及び卵巣重量の顕著な増加が認められた。また、60
19 mg/kg 体重/日投与群の雌において、副腎の比重量の顕著な減少が認められ
20 た。

21 肉眼観察では、180 mg/kg 体重/日投与群において、胃幽門部の発赤並び
22 に副腎の退色及び萎縮が認められた。60 mg/kg 体重/日投与群の雌全例及び
23 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 5/10 例において、多くの点状暗色結節を持つ
24 拡張赤色化した卵巣腫大が認められた。

25 検鏡観察では、60 及び 180 mg/kg 体重/日投与群の皮質領域に退行性変化
26 を伴った副腎萎縮、180 mg/kg 体重/日投与群の雌に甲状腺胸腺萎縮、180
27 mg/kg 体重/日投与群の雌 4/5 例に中程度の卵巣萎縮が認められた。

28 本試験は、その他の試験条件を同様にして、再度、低用量 (0、1、5、20
29 mg/kg 体重/日) で実施された。試験期間を通じて、臨床症状は認められず、
30 血液学及び臨床化学的な変化も認められず、尿検査も正常であった。5 及び
31 20 mg/kg 体重/日投与群において、雄では副腎重量、雌では卵巣重量の増加
32 が認められた。また、組織病理学的変化はどの投与群においても認められ
33 なかった。

34 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 1 mg/kg
35 体重/日と考えられた。(JECFA Series 27, 2.2.2.2)

36 37 (3) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)

38 Norway-ラット (Norway、雌雄各 20 匹/群) を用いたオラキンドックス
39 の 90 日間混餌投与 (0、50、150、300 ppm ; 0、5、15、30 mg/kg 体重/
40 日相当) による亜急性毒性試験が実施され、血液学的及び臨床化学的検査

1 が、投与 0、35、63 日後及び投与終了時に行われた。

2 毒性症状はなく、血液学的及び臨床化学的な変化も認められなかった。肉
3 眼的及び顕微鏡的検査でも、投与による変化は認められなかった。

4 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は本試験
5 の最高用量である 30 mg /kg 体重/日と考えられた。(JECFA Series 27,
6 2.2.2.2)

7 8 (4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

9 イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) を用いたオラキンドックス (ゼラチ
10 ンカプセル入り) の 90 日間強制経口投与 (0、20、60、180 mg/kg 体重/
11 日) による亜急性毒性試験が実施された。

12 180 mg/kg 体重/日投与群では、投与 1 週間後における嘔吐のほか、流涎涙、
13 及び摂餌量の低下及び衰弱が認められた。60 mg/kg 体重/日投与群では、
14 流涎涙及び食欲低下が認められた。20 mg/kg 体重/日投与群では、投与によ
15 る影響は認められなかった。

16 180 mg/kg 体重/日投与群の全例が投与 20 日後までに死亡した。60 mg/kg
17 体重/日投与群の 1 例が投与 40 日後に死亡したが、20 mg/kg 体重/日投与群
18 では、死亡は認められなかった。

19 投与群に顕著な血液学的変化は認められなかった。臨床化学検査では、
20 180 mg/kg 体重/日投与群の全例で血中尿素が増加していたが、他の群では、
21 血中尿素の上昇は一時的であった。

22 尿検査では、異常は認められなかった。

23 一般症状観察では、180 mg/kg 体重/日投与群において肺のうっ血を伴っ
24 た胃腸管の刺激作用が示唆されたほか、肝臓の変色も認められた。20 mg/kg
25 体重/日投与群では異常は認められなかった。

26 病理組織学的検査では、60 及び 180 mg/kg 体重/日投与群に尿細管上皮細
27 胞の脂肪変性を伴う腫大が生細胞拡張及び脂肪変性が認められたが、20
28 mg/kg 体重/日投与群には異常は認められなかった。

29 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 20
30 mg/kg 体重/日と考えられた。(JECFA Series 27, 2.2.2.4)

31 32 (5) 6 週間亜急性毒性試験 (豚)

33 ① 豚 (雑種、4 週齢、去勢雄及び雌、7 頭/群) を用いたオラキンドックス
34 の 6 週間混餌投与 (0、25、50、100、200 (2 群) ppm) による亜急性毒
35 性試験が実施された。

36 投与 2 週間後の 100 及び 200 ppm 投与群に乾燥便が認められた。50 ppm
37 投与群では、豚舎床の飲尿や同舎豚の排尿の直接飲尿が認められた。投与
38 5 週間後の 100 及び 200 ppm 投与群、投与 6 週間後の 25 ppm 投与群におい
39 て、腹部容積の減少が認められたが、50 ppm 投与群では認められなかつ
40 た。投与 2 週間後以降の 100 及び 200 ppm 投与群では血清アルブミンの顕

1 著な増加、投与 4 週後以降の 200 ppm 投与群及び投与 5 週後以降の 100
2 ppm 投与群では、血清尿素値の顕著な上昇が認められた。肉眼及び病理
3 組織学的検査は実施されていない。

4 ~~以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 25~~
5 ~~ppm と考えられた。~~ (JECFA Series 27, 2.2.2.5)

6
7 ② 豚（雑種、去勢雄及び雌各 6 頭/群）を用いたオラキンドックスの 6 週
8 間混餌投与（0、25、50、100、200 ppm）~~による亜急性毒性試験~~が実施
9 され、血漿アルドステロン、ナトリウム及びカリウム濃度に対する影響が
10 調査された。血漿アルドステロンについては段階的な低下が認められ、投
11 与 5 週後までの 25 ppm 群を除く全群で有意段階的な低下を示しが顕著で
12 あり、投与 6 週後では、わずかな上昇が認められた 100 ppm 投与群を除
13 き全群で有意顕著な低下となったが、100 ppm 投与群では、わずかな上
14 昇が認められた。投与 0～2 週後の 25 及び 200 ppm 投与群において低ナ
15 トリウム血症が認められ、200 ppm 投与群では、投与 3 週後も持続的に
16 低下した。25 及び 100 ppm 投与群では、2～3 週間の持続的な低下が認
17 められたが、50 ppm 投与群では影響は認められなかった。50 及び 100
18 ppm 投与群において、カリウム濃度が上昇したが、200 ppm 投与群のみ、
19 低カリウム症であると考えられた。この毒性は、アルドステロンを放出す
20 る副腎球状帯に対する特異的効果であると考えられた。

21 ~~以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 100~~
22 ~~ppm と考えられた。~~ (JECFA Series 27, 2.2.2.5)

23 24 (6) 20 週間亜急性毒性試験（豚）

25 豚（German landrace、去勢雄及び雌、5 頭/群頭数不明、体重 9～10 kg）
26 を用いたオラキンドックスの 20 週間混餌投与（0、100、160、250 ppm）
27 による亜急性毒性試験が実施された。

28 250 ppm 投与群では、5 例が死亡し、体重増加が顕著に抑制された。100
29 及び 160 ppm 投与群は対照群より高い体重増加を示した。160 及び 250
30 ppm 投与群ではにおいて、血漿クレアチニン及び尿素濃度のレベルが上昇
31 した。250 ppm 投与群では、高カリウム血症及び低ナトリウム血症が認め
32 られた。尿検査値は正常であった。

33 250 ppm 投与群では、腎皮質が灰褐色に変色したが、比重量に変化は認
34 められなかった。160 及び 250ppm 投与群では、腎臓における尿細管拡張
35 及び尿細管上皮の扁平化並びに副腎皮質上皮細胞の腫大拡張が認められた。

36 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 100 ppm
37 と考えられた。(JECFA Series 27, 2.2.2.5)

38 39 (7) 19 週間亜急性毒性試験（サル）

40 アカゲサル（雌雄各 3 頭/群：0、20 mg/kg 体重/日投与群、雄 3 及び雌 5

1 頭/群：5、40 mg/kg 体重/日投与群）を用いたオラキンドックス（ゼラチン
2 カプセル入り）の19週間経口投与（0、5、20、40 mg/kg 体重/日）による
3 亜急性毒性試験が実施された。生存生残した40mg/kg 体重/日投与群の雌に
4 ついては、17週間の回復期間を追加して実施した。

5 40 mg/kg 体重/日投与群において、雄2/3例及び雌1/5例が投与期間中、
6 雌2/5例が回復期間の開始後2週間に死亡した。

7 40 mg/kg 体重/日投与群では、健康状態が悪化し、体重が減少したほか、
8 投与12週後以降は食欲抑制が認められた。20 mg/kg 体重/日投与群でも体
9 重増加抑制が認められたが、5 mg/kg 体重/日投与群では成長促進効果が認
10 められた。

11 臍細胞診では、40 mg/kg 体重/日投与群の雌全例及び20 mg/kg 体重/日投
12 与群の雌1/3例に排卵抑制が認められたが、40 mg/kg 体重/日投与群では、
13 投与を中断すると回復する徴候が認められた。心電図及び眼科的検査はい
14 ずれの群も正常であった。

15 40 mg/kg 体重/日投与群では、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラ
16 ーゼ値の上昇（雄、投与5週後）、ヘマトクリット値及び赤血球数の低下（投
17 与8週後）、尿糖（雄全例、投与8週後）、尿中グルコース、タンパク及び
18 総還元物質の陽性（7/8例）、赤血球数の低下（投与15週後）、血漿グルコ
19 ース値の低下、尿pHの低下、血漿尿素値の増加等が認められた。また、20
20 及び40 mg/kg 体重/日投与群では、低カリウム症が認められた。

21 肉眼観察では、40 mg/kg 体重/日投与群において、腎臓の蒼白白色化、排
22 卵抑制（雌）及び腹部膿瘍（雄）が認められた。

23 病理組織学的検査では、40 mg/kg 体重/日投与群において、肝小葉中心部
24 の脂肪変性変化、尿細管の脂肪沈着及び副腎網状帯の褐色色素沈着が認め
25 られた。20及び40 mg/kg 体重/日投与群の雄に未成熟精巣、40 mg/kg 体重
26 /日投与群の雌全例及び20 mg/kg 体重/日投与群の雌1/3例に卵巣機能不良
27 (inactivity) が認められた。

28 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスのNOAELは5 mg/kg
29 体重/日と考えられた。(JECFA Series 27, 2.2.2.6)

30 31 4. 慢性毒性及び発がん性試験

32 (1) 慢性毒性試験（マウス）

33 NMRI-マウス（NMRI、雌雄各75匹/群）を用いたオラキンドックスの＝
34 生涯混餌投与（0、40、120、360 ppm；0、6、18、57 mg/kg 体重/日相当）
35 による慢性毒性試験が実施された。

36 360 ppm 投与群において、対照群と比較し、雄の体重のわずかな低下（投
37 与50日後以降）及び雌の体重の低下（投与200日後以降）が認められた。

38 血液学的検査（投与4、13、26、52及び78週後）におけるでは異常は認
39 められなかった。

40 生存日数に対する投与の影響はなく、雌雄とも890日前後に死亡した。

剖検では、肝臓、腎臓、脾臓、心臓、精巣及び脳の重量に差はなく、非腫瘍性所見の増加は認められなかった。40 及び 120 ppm 投与群では、腫瘍発生の増加は認められなかったが、360 ppm 投与群では、総腫瘍数及び良性腫瘍数の増加が認められた。これは、雄における肺腺腫及び副腎皮質腺腫の増加並びに雌における肺腺腫及び卵巣の顆粒膜細胞腫の増加によるものであった（表 2）。また、悪性腫瘍数の増加は認められなかった。

以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 18 mg /kg 体重/日と考えられた。（JECFA Series 27, 2.2.3.1）

表 2 オラキンドックスを混餌投与されたマウスの腫瘍発生率

	0 ppm	40 ppm	120 ppm	360 ppm
雄				
肺腺腫	11(15%)	17(23%)	14(19%)	27(36%)
副腎皮質腺腫	5(7%)	3(4%)	6(8%)	13(17%)
雌				
肺腺腫	8(11%)	5*(7%)	7(9%)	11(15%)
卵巣顆粒膜細胞腫	10(13%)	16(21%)	15(20%)	20(27%)

*JECFA の評価書では数値が欠落していたため、発生率から換算した値。

(2) 発がん性試験（マウス）

NMRL-マウス（NMRL、雌雄各 20 匹/群）を用いたオラキンドックスの飲水投与（0、15（総投与量 6.6 g/kg 体重）、75（総投与量 32.1 g/kg 体重）mg/kg 体重/日、休日の投与なし）による発がん性試験が、全てのマウスが死亡するまで実施された。

試験終了時、腫瘍の異常な発生は認められなかった。対照群の 1/40 例にリンパ節症、75 mg/kg 体重/日投与群の 2/40 例に胸腺腫及び悪性胸腺細胞腫、15 mg/kg 体重/日投与群の 2/40 例に肺がん及び気管支がんが認められた。

本試験の平均生存日数は標準偏差が大きく、75 mg/kg 体重/日投与群の方が対照群よりも長かった（0、15、75 mg/kg 体重/日投与群、それぞれ、340 ±187、338 ±224、403 ±194 日）。~~寿命が短かったのは、試験開始時のマウスが既に 50 日齢であったことが原因であると考えられた。~~（JECFA Series 27, 2.2.3.1）

(3) 慢性毒性及び発がん性試験（ラット）

ラット（雌雄各 75 匹/群、~~系統不明~~）を用いた~~に~~オラキンドックスの混餌投与（0、40、120、360 ppm ; 0、3、10、30 mg/kg 体重/日相当）による慢性毒性及び発がん性試験が実施された。投与は交配前 1 週間及び 1:1 交配の 3 週間行われ、交配後、雌は~~オラキンドックス含有飼料を~~見動物が 4 週齢になるまで~~オラキンドックス含有飼料を~~投与された。見動物は雌雄各 25

1 匹/群に分けられ、親動物が最初に投与されたものと同じ飼料を 2 年間投与
2 され、その投与期間中に臨床化学、血液学及び尿検査が、児動物の雌雄各 5
3 匹/群について実施された。

4 明らかな毒性症状は投与群に認められなかったが、投与 400 日後の 360
5 ppm 投与群では、対照群と比較し、有意な体重低下が認められた。

6 臨床化学的検査から、360 ppm 投与群において血中クレアチニン濃度が
7 上昇したが、全て正常範囲であった。また、投与群において、尿中アルブ
8 ミン含量の低下が認められた。

9 一般症状及び検鏡観察から、非腫瘍性疾患及び腫瘍の発生増加は認められ
10 なかったが、本試験は動物数が少なすぎるため、発がん性について評価で
11 きないと考えられた。

12 上述の慢性毒性及び発がん性試験における F₁ 世代ラット（雌雄各 50 匹/
13 群）を用いた同様の手順（0、40、120、360 ppm ; 0、3、10、30 mg/kg
14 体重/日相当、混餌投与）による発がん性試験が実施された。

15 試験期間は約 3 年間（雄 1,065 日、雌 1,120 日）となり、その時点にお
16 いて、対照群の 20 % が生き残った。

17 投与 500 日後の~~に~~360 ppm 投与群において、~~で~~体重~~の~~低下が認められた
18 以外は、投与群に毒性症状は認められなかった。

19 試験終了時における死亡率は、360 ppm 投与群では雌雄とも 98 %、40
20 ppm 投与群の雌では 92 % であり、対照群の死亡率 82~86 % と比較する
21 と、生存率が顕著に低下したが、他の投与群の死亡率は対照群の死亡率よ
22 りわずかに高い程度であった。

23 剖検では、総腫瘍数、原発初期腫瘍、悪性腫瘍及び良性腫瘍、転移を伴っ
24 た悪性腫瘍及び良性腫瘍の総数については、雌雄ともに投与群と対照群の
25 間に差は認められなかった。また、特定の腫瘍部位（悪性腫瘍、良性腫瘍、
26 転移を伴った悪性腫瘍及び良性腫瘍）における発生率の違いは認められな
27 かったが、副腎、網内系及び精囊の腫瘍の発生率はわずかに増加した。副
28 腎腫瘍以外は、転移又は他の器官からの浸潤が原因であり、副腎腫瘍につ
29 いては、特定の組織学的タイプ別の増加は認められなかったことから、転
30 移に起因するものと考えられた。

31 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 10 mg
32 /kg 体重/日と考えられた。（JECFA Series 27, 2.2.3.2）

34 (4) 発がん性試験（ラット）

35 ① ~~Wistar~~ラット（Wistar、雌雄各 20 匹/群）を用いたオラキンドックス
36 の 560 日間強制経口投与（総投与量 4.7 g/kg 体重、個々の投与量 50~150
37 mg/kg 体重、1 回/週、生理的食塩水への懸濁、対照群は生理的食塩水の
38 腹腔内注射）による発がん性試験が実施された。

39 投与群の生存日数は対照群より長かった（投与群の雄：875±105 日及
40 び雌：818±167 日、対照群の雄：797±215 日及び雌：779±187 日）。

1 投与群の腫瘍発生は、対照群と比較して、差は認められず、腫瘍を持つ
2 動物数も同程度であった。(JECFA Series 27, 2.2.3.2)

3
4 ② ~~BR46~~-ラット (BR46、雌雄、80 匹/群) を用いたオラキンドックスの—
5 生涯飲水投与 (0、15、75 mg/kg 体重/日、5 日/週) による発がん性試験
6 が実施された。

7 投与群の生存日数は対照群より長かった (対照群: 554±248 日、15
8 mg/kg 体重投与群: 704±161 日、75 mg/kg 体重投与群: 655±229 日)。
9 腫瘍の発生率は乳線維腺腫でのみ増加 (対照群: 1/40 例 (2.5%)、15 mg/kg
10 体重/日投与群: 3/46 例 (6.5%)、75 mg/kg 体重/日投与群: 7/46 例 (15%))
11 したが、本試験の発がん性に係るデータは雌雄別のデータがなく不十分で
12 あり、評価できないと考えられた。(JECFA Series 27, 2.2.3.2)

13 14 5. 生殖発生毒性試験

15 (1) 催奇形性試験 (マウス)

16 妊娠 ~~NMRI~~-マウス (NMRI、20 匹/群) を用いて妊娠 6～15 日目にオラキ
17 ンドックス (トラガカント溶媒) の強制経口投与 (0、20、60、180 mg/kg
18 体重/日) による催奇形性試験が実施された。

19 試験期間中、母動物の死亡は認められなかったが、180 mg/kg 体重/日投
20 与群において、体重及び体重増加率の低下が認められた。着床数、生存胎
21 児及び胚吸収は全投与群で同程度であった。180 mg/kg 体重/日投与群にお
22 いて、対照群と比較し、胎児重量が顕著に低下した。奇形の発生は、全投
23 与群において対照群と同程度であった。

24 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 60 mg
25 /kg 体重/日と考えられた。(JECFA Series 27, 2.4.1)

26 27 (2) 催奇形性試験 (ラット)

28 妊娠 ~~FB30~~-ラット (FB30、20 匹/群) を用いて妊娠 6～15 日目にオラキ
29 ンドックス (トラガカント溶媒) の強制経口投与 (0、20、60、180 mg/kg
30 体重/日) による催奇形性試験が実施された。

31 180 mg/kg 体重/日投与群 ではにおいて、対照群と比較し、母動物の体重
32 及び体重増加率の低下が認められた。これらの母動物では、胚吸収率の増
33 加、生存胎児数の低下が認められた。胎児重量については、180 mg/kg 体
34 重/日投与群は対照群よりも減少したが、20 及び 60 mg/kg 体重/日投与群は、
35 対照群と同程度であった。

36 20 及び 60 mg/kg 体重/日投与群の母動物から生まれた胎児の奇形発生は
37 対照群と同程度であったが、180 mg/kg 体重/日投与群では、胎児の奇形発
38 生率が増加した。

39 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 60
40 mg/kg 体重/日と考えられた。(JECFA Series 27, 2.4.2)

1
2 (3) 3世代繁殖毒性試験(ラット)

3 ~~FB30~~-ラット (FB30、雄 10 匹及び雌 20 匹/群) を用いたオラキンドックス
4 スの混餌投与 (0、20、100、500 ppm ; 0、1、5、25 mg/kg 体重/日相当)
5 による 3 世代繁殖毒性試験が実施された。

6 ~~F₀世代の体重については、~~500 ppm 投与群の雌において、F₀世代の体重
7 が対照群と比較してわずかに高かった以外は、投与による影響は認められ
8 なかった。

9 500 ppm 投与群における F₀ 世代の初回及び 2 回目の交配で出生率は低下
10 したが、同腹児数及び生育率に影響は認められなかった。対照群と比較し、
11 F_{1a} 及び F_{1b} 動物の出生誕生時体重に差は認められなかったが、有意差はないものの、
12 500 ppm 投与群の F₀ 母動物由来の出生誕生時体重が増加した。
13 F₀ 世代の 2 回目の交配以降、F_{1b} 世代の平均児動物数は全投与群で同程度で
14 あったが、出生誕生5 日後時点においては、500 ppm 投与群の 6 児/同腹は
15 他の投与群及び対照群の 10~12 児/同腹と比較し顕著に少なかった。また、
16 F_{1b} 世代の出生誕生時体重に影響はなかった。

17 F_{1b} 世代の交配では、他の投与群の妊娠率(90~100%)と比較し、500 ppm
18 投与群の妊娠率(80~84%)が低下した。

19 F_{2a} 及び F_{2b} 世代の平均同腹児数については、500 ppm 投与群では 8 児/
20 同腹と対照群の 11 児/同腹よりも少なかったが、F₂ 誕生出生時体重は変わ
21 らず、4 週齢までの生育率にある程度の改善が認められた。

22 F₃ 世代では、500ppm 投与群において、妊娠率(70~84%)の低下(対
23 照群 90~100%)や、平均同腹児数(5~7 児/同腹児)の低下(対照群 8.5~10.8
24 児/同腹児)が認められたが、生育率及び F₃ 誕生出生時体重については、影
25 響は認められなかった。また、試験期間中、奇形は認められなかったとと
26 もに、肉眼的及び病理組織学的検査では、3 週齢の F_{3b} 動物に異常は認めら
27 れなかった。

28 以上のことから、本試験におけるオラキンドックスの NOAEL は 5 mg/kg
29 体重/日と考えられた。(JECFA Series 27, 2.4.2)

30
31 (4) 生殖発生毒性試験(ラット)

32 ~~Wistar~~-ラット (Wistar、雄 10 匹/群、雌 20 匹/群) を用いた強制経口投
33 与 (0、4、10 mg/kg 体重/日、雄: 交配前 8 週間、雌: 交配前 3 週間) に
34 による受胎能試験が実施され、投与群の雄と対照群の雌、対照群の雄と投与
35 群の雌、対照群の雌雄同士が、雌雄比率 2:1 で交配された。

36 体重、性周期、交尾率及び受胎率への投与による影響は認められなかった。
37 4 mg/kg 体重/日投与群の雌と 対照群未処理の雄との交配群では、平均着床
38 数が顕著に低下した。投与群の雌で着床前損失が顕著に増加し、10 mg/kg
39 体重/日投与群の雌で着床後損失が増加した。投与群の雄と 対照群未処理の
40 雌との交配群では、何の影響も認められなかった。(JECFA Series 27,

1 2.4.2)

3 6. 遺伝毒性試験

4 オラキンドックスに関する遺伝毒性試験を表 3 にまとめた。

5 *Salmonella typhimurium* を用いた Ames 試験や、*Escherichia coli* を用いた
6 前進突然変異試験、~~において、陽性結果が得られた。~~培養ヒト白血球細胞
7 を用いた細胞遺伝学的試験、チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた姉妹
8 染色分体交換試験、SOS クロモテストを含む細菌試験などの in vitro 試験の
9 いずれにおいても、陽性の結果であった。これらの結果から、オラキンドッ
10 クスが DNA 損傷を誘発する可能性が示唆された。~~マウス骨髄やチャイニー~~
11 ~~ズハムスター精原細胞を標的組織とした in vivo 試験においても、染色体異常~~
12 ~~の誘発性が示唆された。同様に、経口投与又は吸入暴露されたマウス、腹腔~~
13 ~~内投与されたラットを用いた小核試験でも陽性結果が得られた。しかし、24~~
14 ~~時間暴露の皮内試験の結果は陰性であり、オラキンドックスの皮内吸収が悪い~~
15 ~~ことが反映されていると考えられた。~~

16 雄マウスを用いた優性致死試験が実施され、~~弱い陽性結果が 1,000 mg/kg~~
17 ~~体重で得られた。雌マウスは、雄マウスでの陽性結果よりも低い用量 (200~~
18 ~~及び 500 mg/kg 体重) で陽性となっていることから、雌マウスにおける遺伝~~
19 ~~毒性を否定することはできなかった。~~

20 ~~チャイニーズハムスターV79 細胞を用いた姉妹染色分体交換試験や SOS ク~~
21 ~~ロモテストを含む細菌試験における陽性の結果は、オラキンドックスが DNA~~
22 ~~損傷を誘導する可能性を示すものであると考えられた。しかしながら、オラ~~
23 ~~キンドックスがラットの in vivo で DNA に共有結合して結合するという証拠~~
24 ~~はない。~~

25 また、オラキンドックスの代謝物の変異原性についても調べられたが、~~査~~
26 ~~されている。~~オメガ酸化産物である 1-及び 4-monodesoxy 誘導体並びにその
27 didesoxy 誘導体は、*S. typhimurium* を用いた Ames 試験においてでは、全て
28 陰性であった。

29 ~~一方、マウス骨髄やチャイニーズハムスター精原細胞を標的とした in vivo~~
30 ~~試験において染色体異常を誘発し、経口投与又は吸入暴露されたマウス、腹~~
31 ~~腔内投与されたラットを用いた小核試験においても陽性結果が得られた。し~~
32 ~~かし、24 時間経皮暴露試験の結果は陰性であり、オラキンドックスの経皮吸~~
33 ~~収が悪いことが反映されていると考えられた。雄マウスを用いた 2 つの優性~~
34 ~~致死試験が実施されたが、1 つの試験においてのみ、1,000 mg/kg 体重という~~
35 ~~高用量で弱い陽性結果を示した。雌マウスは、雄マウスでの陽性結果よりも~~
36 ~~低い用量 (200 及び 500 mg/kg 体重) で陽性であった。~~

37 オラキンドックスの得られた結果は、キンドキシンやカルバドックスを
38 含む数種の他の quinoxaline di-N-oxide で認められた結果と同じであった。
39 オラキンドックスやもキンドキシンも、DNA に結合せず、~~しないと考えられ~~
40 ~~るが、作用機構は明らかでない。~~電子スピン磁気共鳴法により、キンドキシン

1 ンの還元でフリーラジカルが発生することが示されたが、これらの変異原性
 2 誘発機序における役割は明らかでない。 関連物質である
 3 2,3-dihydroxymethylquinoxaline-1,4-di-N-oxideが、大腸菌でDNA合成を
 4 阻害することが示された。しかしながら、現時点において、フリーラジカル
 5 及び quinoxaline-1,4-dioxide の変異原性におけるDNA合成阻害の役割は不
 6 明である。

7 以上の結果ことから、各種試験系において、オラキンドックスに遺伝毒性
 8 があることが示され、細菌で突然変異を誘導することや、in vitro 及び in vivo
 9 で染色体やDNAの損傷を引き起こすこと、生殖細胞に変異原性を示す可能性
 10 があること等が示された。各種の試験がオラキンドックスに遺伝毒性がある
 11 ことを示唆していると考えられた。 (JECFA Series 27, 2.2.7)

13 表3 *in vitro* 試験

試験系	試験対象	用量等	結果
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA 98、 99 -100	3.8~0.5 nmole/プレート、±S9	陽性
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA 100	1.9~57 nmole/プレート、 -S9、好気性及び嫌気性条件下	陽性
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA 98、 99 -100	1.25~15 µg/プレート、±S9	陽性
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> <u>TA 98、100</u>	0.01~0.1 mmole/L、-S9	陽性
Ames 試験	<i>S. typhimurium</i> TA 98、 99 -100	0~50 µg/プレート、±S9	陽性
<u>フラクチュエーシ ョンテスト 彷徨試験</u>	<i>K. pneumoniae</i>	2×10 ⁻⁴ ~1×10 ⁻² mmole/L、±S9	陽性
<u>フラクチュエーシ ョンテスト 彷徨試験</u>	<i>K. pneumoniae</i>	2×10 ⁻⁵ ~1×10 ⁻² mmole/L、 -S9	陽性
前進突然変異試験	<i>E. scherichia coli</i> W p P2uvrA/ pKM101	0~20 µg/プレート、±S9	陽性
<u>in vitro</u> ★細胞遺伝学的試験	培養ヒト白血球細胞	3~300 µg/mL	陽性
SOS クロモテスト (DNA 損傷)	<i>E. -coli</i> 5 -GE94	0~10 µg/プレート、-S9	陽性
SOS クロモテスト (DNA 損傷)	<i>E. -coli</i> 5 -PQ37	0.001~0.1 mmole、-S9	陽性
★★DNA 損傷試験 (DNA 結合)	<i>E. -coli</i> 5 -K12	適用 <u>できずせず</u>	陽性
DNA 損傷試験	<i>S. typhimurium</i>	100 µg/ディスク、uvr B 及び recA	陽性
DNA 損傷試験	<i>S. typhimurium</i>	1~100 µg/ディスク	陽性
<u>酵母遺伝子変換試験 有子分裂遺伝子 交換</u>	<i>S. cerevisiae</i> D4	0.05% w/v、-S9	陽性
<u>姉妹染色分体交換 試験</u>	<u>チャイニーズハム スターV79細胞</u>	<u>0~200 µg/mL、V79細胞</u>	<u>陽性</u>

14 ★引用文献の内容が確認できなかった試験

1 ★★記載内容と引用文献の内容が異なっている試験

2

3 表4 *in vivo* 試験

試験系	試験対象	用量等	結果
<i>in vivo</i> <u>★細胞遺伝学的試験</u>	マウス骨髄	20、500、800 mg/kg 体重、経口	陰性
<i>in vivo</i> <u>★★★細胞遺伝学的試験</u>	マウス骨髄	200～800 mg/mL 体重、経口	陰性
<i>in vivo</i> <u>★細胞遺伝学的試験</u>	マウス骨髄	20～500 mg/kg 体重、混餌、4、12 週間	陽性
<i>in vivo</i> <u>★細胞遺伝学的試験</u>	チャイニーズハムスター骨髄	20 mg/kg 体重、経口、 <u>5回</u>	陽性
<i>in vivo</i> <u>★細胞遺伝学的試験</u>	チャイニーズハムスター精原細胞	2×30～2×1,000 mg/kg 体重、経口	陽性
小核試験	マウス骨髄	500 mg/kg 体重、経口、24、48、72 時間後に <u>サンプリング</u> 、10～300 mg/kg 体重、経口、24 時間後に <u>サンプリング</u>	陽性
小核試験	チャイニーズハムスター骨髄	20 mg/kg 体重、4.2、100 mg/kg 体重、経口、単回	陽性
小核試験	マウス骨髄	6.7、161 mg/m ³ 、6 時間/日、2 日間、吸入	陽性
小核試験	マウス骨髄	2,034 mg/kg 体重、 <u>30 時間経皮内暴露</u>	陰性
小核試験	マウス骨髄	100 mg/kg 体重、経口、腹腔内	陽性
小核試験	マウス骨髄	100 mg/kg 体重、経口、 <u>腹腔内</u>	陽性
優性致死試験	マウス（雄）	2×1,000 mg/kg 体重、1 週間、経口	陽性
優性致死試験	マウス（雄）	40、120、360 ppm（6、18、54 mg/kg 体重相当）、混餌、35 日間	陰性
優性致死試験	マウス（雄）	100、300、500 mg/kg 体重、4 週間、20、40、100、200、500 mg/kg 体重、12 週間、混餌	陰性
優性致死試験	マウス（雌）	30、100、300、1,000 mg/kg 体重、経口、単回、1,000 mg/kg 体重のみ陽性	陽性
優性致死試験	マウス（雌）	20、40、100、200、500 mg/kg 体重、混餌、4 週間	陽性
DNA 結合 <i>in vivo</i>	ラット	500 mg/kg 体重、経口	陰性
姉妹染色分体交換	チャイニーズハムスター	<u>0～200 µg/mL、V79 細胞</u>	陽性

4 ★引用文献の内容が確認できなかった試験

5 ★★記載内容と引用文献の内容が異なっている試験

6

7 7. ヒトにおける知見

8 ヒトがオラキンドックスに暴露される主要な経路の 1 つは、飼料調整及び

1 豚への給餌作業時であると考えられる。オラキンドックス 50 ppm 含有飼料
2 の充填作業時における作業場（豚舎）の空気には、オラキンドックスは検出
3 されなかった。10 %プレミックスから、0.1 %プレミックス飼料及び 50 ppm
4 最終飼料の調整作業では、大気中に低レベルのオラキンドックスが検出され、
5 大気中レベルは 0.4~0.1 µg/m³air 以下と算出された。同様な調整及び給餌作
6 業に従事している作業員（1 人）の尿から、オラキンドックスは検出されな
7 かった（検出限界 40 ppb）。

8 ボランティア 2 人の皮膚に、オラキンドックス 2 g 含有ペースト（約 30
9 mg/kg 体重）を塗布（密閉包帯使用、6 時間）した場合、48 時間後の尿中に
10 オラキンドックスは検出されなかった（検出限界 0.12 µg/mL）。

11 職業的なオラキンドックス暴露に伴うアレルギー性接触皮膚炎及び光接触
12 皮膚炎の報告があるが、いずれも、養豚飼育作業員が家畜舎内で飼料中のオ
13 ラキンドックスに暴露されたものであった。また、オラキンドックス暴露に
14 伴う全身的毒性の報告はない。（JECFA Series 27, 2.3）

15 8. 薬効試験

16 ラット及びマウスにおいて、抗痙攣、防御反応の抑制、運動**協調強調**、鎮
17 痛、降圧作用、胃液分泌、胆汁分泌、利尿、血糖、血中脂肪、血小板凝集（ウ
18 シ血漿）などの薬理学的スクリーニングが数多く試験されたが、薬理学的活
19 性は認められなかった。（JECFA Series 27, 2.2.5）

20 9. 刺激性試験及びアレルギー反応

21 (1) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験

22 ①眼に対する刺激性（ウサギ）

23 New Zealand 白色ウサギの右結膜（6 匹）及び左結膜囊（6 匹）に、オ
24 ラキンドックス微粉末（15 mg）を塗布する試験が実施され、1 分後に生
25 理的食塩水で左眼を洗浄し、塗布 24、48、72 時間及び 7 日後に、眼刺激
26 性の誘導能が調べられた。

27 オラキンドックスを直接塗布した群では、軽度の結膜発赤（4/6 眼）、
28 軽度の浮腫（2/6 眼）、オラキンドックスを結膜囊に塗布し洗浄した群で
29 は、軽度の浮腫（1/6 眼）が認められたが、全ての反応が 24 時間以内に
30 正常に戻った。

31 この結果から、オラキンドックスは**が**軽度の刺激性を持つことが示唆さ
32 れたが、粉塵による**物理機械的**な影響は**除外することは否定**できないと考
33 えられた。（JECFA Series 27, 2.2.6）

34 ②皮膚に対する刺激性（ウサギ）

35 ~~New Zealand 白色~~ウサギ（New Zealand 白色、6 匹/群）の毛剃りした
36 正常及び擦過背部の皮膚に、オラキンドックス微粉末（溶媒なし）を 24
37 時間塗布（閉鎖包帯使用）する試験が実施され、処理 48、72 時間及び 7
38

1 日後に皮膚から包帯をはがして検査した。処理 24 時間後、正常及び擦過
2 皮膚に軽度の紅斑が認められたが、それ以降は認められなかった。また、
3 浮腫は認められなかった。

4 この結果から、オラキンドックスは刺激性が少ないことが示唆された。
5 (JECFA Series 27, 2.2.6)

7 ③皮膚感作性試験 (モルモット)

8 モルモット (Pirbright 白色、10 匹/群) を用いたオラキンドックス
9 (dimethyl sulfoxide 溶液又は生理的リン酸バッファー懸濁液) の皮内投
10 与 (1、3、6、9、13 日、頸部) による皮膚感作性試験が実施された。最
11 終投与 4 日後、オラキンドックス懸濁液 (1:1 アセトン/アーモンド油) を
12 除毛した脇腹に塗布し、軽くマッサージした。光の影響を考慮し、モルモ
13 ットの各群に対する処理は暗いケージの中で実施した。

14 皮膚の一般観察と組織学的検査において、感作性感受性は認められな
15 かった。(JECFA Series 27, 2.2.6)

16 ④皮膚に対する試験 (ウサギ)

17 ~~New Zealand 白色~~ウサギ (New Zealand 白色、雌雄各 3 匹/群) の毛剃
18 りした正常背部皮膚及び擦過皮膚の表面に、オラキンドックス (ルトロ
19 ール溶液) を 3 週間塗布 (0、50、250 mg/kg 体重/日、6 時間/日、5 日/
20 週、閉鎖包帯なし) する試験が実施された。

21 オラキンドックス処理による皮膚反応は、擦過皮膚及び正常皮膚のど
22 ちらにも認められなかった。死亡は認められなかったとともに、その他、
23 投与に起因すると考えられる影響も認められなかった。(JECFA Series
24 27, 2.2.2.3)

25 (2) 光アレルギー試験

26 オラキンドックスは、ヒトと動物に光アレルギー反応を引き起こす。オラ
27 キンドックスが光に暴露されると、反応性の高い oxaziridine 誘導体が生じ
28 る。この imino-N-oxide は、タンパク質と反応して光アレルギーを生成す
29 る。
30

31 ラットを用いて紫外線暴露 (長波長紫外線 UVA に 12 時間) と併せてオ
32 ラキンドックスを 4 日間経口投与 (60 mg/kg 体重/日) する試験が実施され
33 た。体重低下、重度の虹斑、浮腫及び耳の壊死などの特徴的な光アレルギー
34 反応が認められたが、光毒性に対する NOAEL は設定できなかった。
35 (JECFA Series 33, 2.2.1)

36 10. 微生物学的影響

37 JECFA は「オラキンドックスによる微生物学的影響は、オラキンドックス
38 が動物用医薬品として適切に使用される場合の残留による毒性学的影響より
39
40

1 明らかに小さい」と結論付けている。(JECFA Series 33, 3)

4 Ⅲ. 食品健康影響評価

5 1. JECFA の評価について

6 JECFA では、オラキンドックスには遺伝毒性があると考え、以下のように
7 評価している。

8 オラキンドックスは生殖細胞に対する遺伝毒性が示唆されており、哺乳類
9 を用いたさらなる試験データが必要である。オラキンドックスの発がん性
10 については、マウスにおいて腫瘍発生率が増加したが良性であったという試験
11 結果が報告されている。このような遺伝毒性及び発がん性に対する懸念から、
12 オラキンドックスの ADI を設定することはできなかった。しかしながら、オ
13 ラキンドックスについては、家畜に対し動物用医薬品として適切に使用され
14 る場合の残留及び現時点における毒性学的な知見から、temporarily
15 acceptable (暫定的に現在の使用を認める) と結論付け、さらなる試験デー
16 タを要求している。(JECFA Series 27, 4、Series 33, 4)

18 2. 遺伝毒性及び発がん性について

19 オラキンドックスは、遺伝毒性試験の *in vitro* 試験において、突然変異を
20 誘導すること、*in vitro* 及び *in vivo* 試験において染色体や DNA の損傷を
21 引き起こすこと、生殖細胞に変異原性を示す可能性が示唆されることから、
22 遺伝毒性を有しているものと考えられた。

23 また、発がん性試験においては、腫瘍発生 of 明らかな増加は認められな
24 かったものの、現時点で評価した知見からは、オラキンドックスが発がん性を
25 有する可能性は否定できないと考えられた。

27 3. 食品健康影響評価について

28 以上のことから、現時点で評価した知見からみる限り、オラキンドックス
29 については、遺伝毒性を有しているものと考えられるほか、発がん性を有す
30 る可能性も否定できないことから、オラキンドックスに ADI を設定すること
31 は適当ではないと考えられる。

1 表 5 JECFA における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	90 日間亜急性毒性試験	0、45、90、180 (混餌)	45 体重低下、死亡
ラット	13 週間亜急性毒性試験	0、1、5、20 (経口)	1 副腎重量増加(雄)、卵巣重量増加(雌)
ラット	90 日間亜急性毒性試験	0、5、15、30 (混餌)	30
イヌ	90 日間亜急性毒性試験	0、20、60、180 (経口)	20 死亡、尿細管異常、食欲低下、流涙
豚	6 週間亜急性毒性試験	0、25、50、100、 200 ppm (混餌)	25 ppm 飲尿
豚	6 週間亜急性毒性試験	0、25、50、100、 200 ppm (混餌)	100 ppm 低カリウム
豚	20 週間 <u>亜急性毒性試験混餌投与</u>	0、100、160、 250 ppm (<u>混餌</u>)	100 ppm 血漿クレアチニン及び尿素濃度の上昇、尿細管拡張及び尿細管上皮の扁平化、副腎皮質上皮細胞の拡張
サル	19 週間亜急性毒性試験	0、5、20、40 (経口)	5 体重増加抑制、排卵抑制、低カリウム症、未熟精巣(雄)、卵巣機能不良(雌)
マウス	慢性毒性試験	0、6、18、57 (混餌)	18 肺腺腫及び副腎腺腫増加(雄)、肺腺腫及び卵巣顆粒膜細胞腫増加(雌)
ラット	慢性毒性試験及び発がん性試験	0、3、10、30 <u>(混餌)</u>	10 体重低下
マウス	催奇形性試験	0、20、60、180 (経口)	60 体重及び体重増加率の低下(母動物)、胎児重量の低下
ラット	催奇形性試験	0、20、60、180 (経口)	60 体重及び体重増加率の低下(母動物)、胚吸収率の増加、生存胎仔数

			の減少、胎児重量の減少、胎児の奇形
ラット	3世代繁殖毒性試験	0、1、5、25 (混餌)	5 妊娠率の低下、同腹児数の低下、 出生率の低下
毒性学的 ADI			設定できず。
ADI			設定できず。

1

2 表 6 オーストラリアにおける評価

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット	慢性毒性試験及び発がん性試験	0、40、120、360 ppm (混餌)	120360 ppm (雄：6 mg/kg 体重/日、雌：8 mg/kg 体重/日) 体重低下、 <u>精巣重量の減少</u>
毒性学的 ADI			0.06
ADI			0.06

1 <別紙1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
<u>C_{max}</u>	<u>最高濃度</u>
LD ₅₀	半数致死量
NOAEL	無毒性量

2

1 <参照>

2 1 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正
3 する件（平成 17 年 11 月 29 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）

4 2 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)
5 Olaquinox (WHO Food Additives Series 27), 1990

6 3 Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)
7 Olaquinox (WHO Food Additives Series 33), 1994

8