

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 31 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 21 年 3 月 18 日（水） 10:00～11:10

2. 場所 食品安全委員会大会議室

3. 議事

(1) 飼料添加物「オラキンドックス」の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

唐木座長、秋葉専門委員、小野専門委員、酒井専門委員、
下位専門委員、高木専門委員、津田専門委員、戸塚専門委員、
細川専門委員、三浦専門委員、元井専門委員、米山専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、野村委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

大谷事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、
関谷課長補佐、田中評価専門官、稲森係長

5. 配布資料

資料 1 (案) 飼料添加物評価書 オラキンドックス

参考資料

6. 議事内容

○唐木座長 時間になりましたので、ただいまから、第 31 回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、12名の専門委員の先生方に御出席をいただいております。お忙しいところ、お集まりをいただきましてありがとうございます。

池、西澤、深見の3名の専門委員の方は御欠席ということでした。

また、食品安全委員会からは、4名の委員の先生に御出席をいただいております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元の配付資料「第31回肥料・飼料等専門調査会議事次第」にありますように、2つございまして、1つは「飼料添加物『オラキンドックス』の食品健康影響評価について」、

2番目は「その他」です。

それでは議事に入る前に、事務局から配付資料の確認をお願いいたします。

○田中評価調査官 資料の確認の前に御紹介させていただきます。今年1月5日付けで事務局に人事異動がございまして、事務局次長が日野から大谷に代わりましたので報告いたします。

○大谷事務局次長 今、御紹介いただきました大谷でございます。一部の先生には、既にお目にかかっておりますが、どうぞよろしく申し上げます。

○田中評価専門官 ありがとうございます。

それでは、本日机上に配付しております資料を確認させていただきます。

議事次第、委員名簿、座席表、資料1「飼料添加物『オラキンドックス』の食品健康影響評価（案）」でございます。

参考資料といたしまして、「農薬動物用医薬品飼料添加物の安全性評価基準（事務局素案）（仮称）」を配付させていただきます。不足の資料等ございますか。

資料の確認については以上でございます。

○唐木座長 それでは、資料1の「オラキンドックスの食品健康影響評価（案）」について事務局から説明をお願いいたします。

○田中評価専門官 それでは、「オラキンドックス」の評価書（案）について説明させていただきます。

資料1の3ページ「審議の経緯」でございます。

オラキンドックスは2005年11月29日に暫定基準の告示がなされております。2008年3月11日に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についての要請が来ております。

6ページ、本評価対象物質の概要でございます。

用途といたしましては、抗菌剤であります。

有効成分の一般名、化学名、分子式、分子量、構造式につきましては、こちらに記載しております。

25 行目「7. 使用目的及び使用状況等」でございます。

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として使用される抗菌剤であります。通常、飼料中に 25～100ppm になるように添加され、4 カ月齢までの豚に使用されております。

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おります。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おられません。

また、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

5 行目から「II. 安全性に係る知見の概要」です。

JECFA のレポート等を基に、主な知見を整理したものでございます。

9 行目から「1. 吸収・分布・代謝・排泄試験」であります。

「(1) 薬物動態試験 (ラット)」でございます。

ラットを用いた標識オラキンドックスの経口投与試験を実施したところ、放射活性の約 85 %が尿中に排泄されております。そのほとんどが投与 3 時間までに尿中に見られ、残りは糞中に排泄されておりました。呼気中は 1 %以下でした。

十二指腸内投与試験では、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となっております。

経口投与の体内分布を見ますと、放射活性のほとんどが投与 24 時間後以内に消失し、投与 4 時間後の腎臓に最大の放射活性が認められております。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昇が認められております。

23 行目から「(2) 薬物動態試験 (豚)」でございます。

豚を用いた経口投与試験では、投与量の 90 %以上が投与 24 時間以内に尿中に排泄され、残りは糞中に排泄されております。血漿中濃度は、投与 1～2 時間以内に C_{max} が 1,000～2,000 ppb に達し、24 時間以内に約 30 ppb、48 時間以内に 5～10 ppb と急速に減少しております。投与 2 日後の組織中濃度は極めて低く、腎臓では 110 ppb、肝臓では 52 ppb、筋肉では 9 ppb となっております。

投与 8 日後では、肝臓では 27 ppb、腎臓では 12 ppb、筋肉で 2.5 ppb と低下しております。

36 行目から「(3) 残留試験 (豚)」でございます。

20 週間の混餌投与試験が実施されております。投与終了 6 時間後で腎臓に約 2,000 ppb、肝臓で 300 ppb の残留が認められております。8 ページ、投与終了 2 日後においては、肝臓、腎臓及び筋肉での残留は検出限界未満となっております。また、4 週間混餌投与試験においても、投与終了 2 日後までに検出限界未満となっております。同様な結果は、12～30 週間の混餌投与でも得られて

おります。肥育期間中の豚を用いた混餌投与試験では、投与 24 時間後までに、検出限界未満となっております。

13 行目「(4) 代謝 (豚)」に関する試験でございます。

経口投与の大部分、約 70 %が未変化体で尿中に排泄されております。主要代謝物は、還元化合物で、1 または 4-mono-N-oxide が約 16 %になっております。その後の研究で尿中の主要代謝物に関しましては、4-mono-N-oxide は約 7 %、2-carboxymethylaminocarbonyl 化合物及びその 4-mono-N-oxide 誘導体が 6 %となっております。

吸収・分布・代謝・排泄試験は、以上でございます。

○唐木座長 吸収・分布・代謝・排泄までの説明をしていただきましたが、ここまでで何か御質問、御意見ございますか。

○細川専門委員 コメントなのですが、この剤は大変吸収がよく、排泄も速やかにされるのですが、ほとんどが尿中に排泄されるということで、尿中に排泄されるということは、循環血流にのって体中を回るので、排泄されるまでの間に各臓器に移行する可能性がある剤だというふうに考えてください。

○唐木座長 ありがとうございます。ほかに何がございますか。

○本間委員 6 ページの下から 2 行目、飼料添加物の指定が削除されたのは、行政上の手続ではということになるのでしょうか。

○唐木座長 行政上の手続というのは、現在、日本ではこれは許可されていないということですね。ただし、海外から入ってきたり、日本で違反のものがあつたときに、取り締まるための基準値がなくはないということなんです。

現在のところは、7 ページの上を書いてありますが、オーストラリアの基準値を参考に暫定基準が設定されているということですが、これはポジティブリスト制度ですが、正式な基準をここで設定して欲しいということです。

○本間委員 国内では認めない。入ってくるものに対しては。

○唐木座長 国内では認められない。入ってくるものに対しては、認めないという以上は、何か基準がないといけない。

○本間委員 わかりました。

○津田専門委員 その関連ですが、削除された理由は何ですか。

○田中評価専門官 農林水産省に照会し、次のようにコメントをいただいております。

「オラキンドックスについては平成 12 年に、農業資材審議会で審議がなされております。当時指定の見直し等の取り扱いについて検討しており、関係企業にオラキンドックスの今後の製造等の

継続の意思について調査したところ、その意思がないことが確認されました。また、見直しのための新たな資料も提出されなかったことから、平成 13 年に飼料添加物の指定を取り消しました。」という農林水産省からのコメントをいただいております。

○唐木座長 よろしいですか。

○津田専門委員 はい。

○唐木座長 ほかに何かございますか。

○高木専門委員 飼料添加物と動物用医薬品とヒト用医薬品としては承認されていないのはわかるのですが、それ以外の使用は認められているのかどうかを確認したい。というのは、インターネット上で、この剤が販売されているのを見かけたので、確認したいのです。

○関谷課長補佐 事務局もそれは承知していませんが、どういう目的のものであるというのは御存知でしょうか。

○高木専門委員 適用は書いていないのです。

○唐木座長 飼料添加物として使ってはいけないということになっている。そうすると、公式には使う道はないはずなのですが。

○関谷課長補佐 外国では今でも使っている国があると思われまますので、日本で動物薬又は飼料添加物として流通しているものはないですが、海外で流通しているものについてインターネット上で取り上げられているということはあるかもしれません。

○唐木座長 よろしいですか。

○本間委員 先ほどの細川専門委員の説明ではありませんが、この剤は毒性が強過ぎるということですか。

○唐木座長 それをこれから審議することになります。

○本間委員 わかりました。

○津田専門委員 原文がそうなのですが、8 ページの 1 行目では検出限界が 50 ppb、ところがその前を見ますと、2 ppb とか 9 ppb というのが出てくるわけです。少し不思議な感じがするのですが、どうしてでしょうか。

○唐木座長 これはこの試験をやったときの時点の検出限界ということなのでしょうね。

○津田専門委員 JECFA の文章と同じ文章の中にそう出ているのです。

○唐木座長 ここは、実験当時の検出限界ではというような、何か一言がないといけないかもしれません。

○津田専門委員 50 ppb は肝臓と書いてあるのですが、別の肝臓の方でも 2 ppb という低いものが出ていますから、あった方がよいですね。

○唐木座長 事務局、その辺を確認して、何か適切な用語を入れてください。

○田中評価専門官 はい、わかりました。

○唐木座長 それでは、続けて急性毒性試験から生殖発生毒性試験までの説明をお願いします。

○田中評価専門官 引き続き御説明させていただきます。

8 ページ、26 行目からが「2. 急性毒性試験」であります。

9 ページの表 1 として、急性毒性試験をまとめさせていただいております。

マウスを用いた経口投与試験では、死亡例としては、5,000 mg/kg 体重で全例が認められております。毒性所見といたしましては、活動性の低下、眼瞼下垂等の毒性症状が認められております。ラットを用いた経口投与試験においても同様の所見が見られております。ウサギを用いた経口投与では、最低用量の 500 mg/kg 体重投与群では死亡例はありませんでしたが、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重では 1/2 例が死亡しております。ネコを用いたオラキンドックスの経口投与でも同様の所見が見られており、2,000 mg/kg 体重投与群の全例が死亡し、嘔吐が主要な毒性症状となっております。イヌを用いた経口投与試験では、100 mg/kg 体重投与群以下では、毒性症状は認められておりませんが、250～2,000 mg/kg 体重投与群では、嘔吐等が認められましたが、死亡例は認められておりません。

10 行目からが「3. 亜急性毒性試験」になります。

11 行目はマウスを用いた 90 日間亜急性毒性試験のマウスでございます。

毒性症状は、粗毛、呼吸困難及び活動性の低下でした。

4,800ppm 投与群の雌雄、1,200 及び 2,400ppm 投与群の雄において、顕著な体重低下が認められております。600ppm 投与群の雌 1/20 例、並びに 1,200ppm 投与群の雄 18/20 例及び雌 5/20 例が死亡しております。2,400ppm 以上ではすべてのマウスが死亡しております。

剖検では、肺の出血が主な所見とされております。病理組織学的検査は実施されてございません。

10 ページからはラットを用いたオラキンドックスの 13 週間強制経口投与試験でございます。

最高用量で、投与 6～8 週後に耳及び足底面の発赤、衰弱、鼻出血等の毒性症状が認められております。投与 8 週後から死亡例が認められております。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ておりません。

臨床化学的には投与 12 週後でも対照群、20 及び 60 mg/kg 体重/日投与群では正常となっております。しかし、投与 8 週後の 180 mg/kg 体重/日投与群では血糖が顕著に低下し、血清アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼが上昇しております。

絶対臓器重量につきましては、投与 90 日後の 60mg/kg 体重/日投与群において、脾腫並びに精巣及び卵巣重量の顕著な増加が認められております。

また、肉眼観察では 180 mg/kg 体重/日群において、胃幽門部の発赤並びに副腎の退色及び萎縮が認められております。

60 mg/kg 体重/日投与群の雌全例及び 20 mg/kg 体重/日投与群の雌 5/10 例において、赤色化した卵巣腫大が認められております。

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を伴った副腎萎縮が認められております。

本試験では、再度、低用量で試験が実施されております。

結果といたしまして、5 及び 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が認められております。

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 体重/日と考えられております。

37 行目からラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

11 ページ 2 行目、毒性症状はなく、投与による変化も認められなかったとされております。

したがいまして、本試験における最高用量である 30 mg/kg 体重/日が NOAEL と考えられております。

8 行目からイヌの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

180 mg/kg 体重/日投与群において、流涎、摂餌量の低下、60 mg/kg 体重/日投与群においても流涎及び食欲低下が認められております。20 mg/kg 体重/日では、投与の影響は認められておりません。

180 mg/kg 体重/日投与群においては、全例が投与 20 日後までに死亡し、60 mg/kg 体重/日投与群においても 1 例が投与 40 日後に死亡しておりますが、20 mg/kg 体重/日投与群では死亡は認められておりません。

26 行目、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の脂肪変性を伴う腫大が認められておりましたが、20 mg/kg 体重/日投与群では異常は認められておりません。

以上のことから、NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられております。

32 行目から豚の 6 週間亜急性毒性試験でございます。

50 ppm 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ております。

また、投与 5 週後の 100 及び 200 ppm 投与群、投与 6 週後の 25 ppm 投与群において、腹部容積の減少が認められておりますが、50 ppm 投与群では認められておりません。また投与 2 週後以降の 100 及び 200 ppm 投与群では、血清アルブミンの顕著な増加、投与 4 週後以降の 200 ppm 投与群及び投与 5 週後以降の 100ppm 投与群では、血清尿素値の顕著な上昇が認められております。

肉眼及び病理組織学的検査は実施されておられません。

併せて豚の6週間混餌投与試験がされております。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ており、投与5週後までの25 ppmを除く全群で有意な低下を示し、投与6週後ではわずかな上昇が認められた100 ppm投与群を除き、全群で有意な低下が認められております。

25及び200 ppm投与群において、低ナトリウム血症が認められ、200 ppm投与群では投与3週後も持続的に低下し、25及び100 ppm投与群では、持続的な低下が認められております。しかし、50 ppm投与群では、影響は認められておりません。50及び100 ppm投与群において、カリウム濃度が上昇しておりますが、200 ppm投与群のみ低カリウム症と認められております。この毒性はアルドステロンを放出する副腎球状体に対する特異的効果と考えられております。

24行目から豚の20週間亜急性毒性試験でございます。

250 ppm投与群で5例が死亡し、160及び250 ppm投与群で血漿クレアチニン及び尿素濃度が上昇しております。また250 ppm投与群では、腎皮質が灰褐色に変色しております。160及び250 ppm投与群では腎臓における尿細管拡張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が認められております。

以上のことから、本試験のNOAELは100 ppmと考えられております。

39行目からがサルの19週間亜急性毒性試験でございます。

13ページの7行目から、40 mg/kg体重/日投与群では体重が減少し投与12週後以降では、食欲抑制が認められております。20 mg/kg体重/日投与群においては、体重増加抑制が認められておりますが、5 mg/kg体重/日投与群では、成長促進効果が認められております。

膣細胞診では、40 mg/kg体重/日投与群の雌全例で、20 mg投与群の雌1/3例に排卵抑制が認められております。

心電図及び眼科的検査は、いずれの群も正常でした。

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ております。

肉眼観察では、40 mg/kg体重/日投与群において、腎臓の蒼白化が認められております。

また、病理組織学的検査では、40 mg/kg体重/日1投与群において肝小葉中心部の脂肪変成、20及び40 mg/kg体重/日投与群の雄に未成熟精巣が、40 mg/kg体重/日投与群の雌全例、及び20 mg/kg体重/日投与群の雌1/3例に卵巣機能不良が認められております。

以上のことから、NOAELは5 mg/kg体重/日と考えられております。

31行目からが、慢性毒性及び発がん性試験になります。

マウスの慢性毒性試験が実施されております。

360 ppm投与群において、雄の体重のわずかな低下及び雌の体重の低下が認められております。

血液学的検査における異常は認められておりません。

14 ページ、剖検では、肝臓、腎臓等の重量に差はなく、非腫瘍性所見の増加は認められておりません。360 ppm 投与群で、総腫瘍数及び良性腫瘍数の増加が認められております。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と考えられております。悪性腫瘍数の増加は認められておりません。

したがって、NOAEL は 18 mg/kg 体重/日と考えられております。

13 行目からが発がん性試験の Maus でございます。

試験終了時、腫瘍の異常な発生は認められておりません。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種、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ております。

28 行目からが、ラットの慢性毒性及び発がん性試験でございます。

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、雄は児動物が 4 週齢になるまで投与されております。児動物は雌雄各 25 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 年間投与され、その間に試験が実施されております。

明らかな毒性症状は投与群に認められておりません。しかし、投与 400 日後の 360 ppm 投与群で有意な体重低下が認められております。

一般症状及び検鏡観察からは、非腫瘍性疾患及び腫瘍の発生増加は認められておりませんが、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きないと考えられております。

先の試験の F1 世代ラットを用いた同様の手順による発がん性試験が実施されております。投与 500 日後の 360 ppm 投与群において、体重低下が認められた以外に、投与後に毒性症状は認められておりません。

死亡率に関しましては、360 ppm 投与群の雌雄とも 98 %、40 ppm 投与群の雌では 92 %で、対照群の死亡率 82~86 %と比較すると顕著に低下しております。

剖検では、総腫瘍数、原発腫瘍、悪性腫瘍及び良性腫瘍、転移を伴った悪性腫瘍及び良性腫瘍の総数については、雌雄ともに対照群との間に差は認められておりません。

また、特定の腫瘍部位における発生率の違いは認められておりませんが、副腎、網内系及び精嚢の腫瘍の発生率はわずかに増加し、副腎腫瘍以外は、転移または他の機関からの浸潤が原因であり、副腎腫瘍については、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、転移に起因するものと考えられております。

以上のことから、NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられております。

34 行目からがラットの発がん性試験でございます。

16 ページに結果が書いてあります。投与群の腫瘍発生は、対照群と比較して差は認められず、腫瘍を持つ動物数も同程度であったとされております。

別のラットを用いた発がん性試験が実施されております。

腫瘍の発生率は、乳線維腺腫でのみ増加しておりますが、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あり、評価できないと考えられたとしております。

14 行目からが生殖発生毒性試験でございます。

マウスの催奇形性試験が実施されております。180 mg/kg 体重/日投与群において体重及び体重増加率の低下が認められております。また、胎児重量が顕著に低下しております。奇形の発生は、全投与群において対照群と同程度となっております。

以上のことから、NOAELは 60 mg/kg 体重/日と考えられております。

27 行目からがラットの催奇形性試験でございます。

180 mg/kg 体重/日投与群で母動物の体重及び体重増加率の低下が認められております。また、胎児重量については、同じく対照群よりも減少しております。20 及び 60 mg/kg 体重/日投与群では胎児の奇形発生は、対照群と同程度でしたが、180 mg/kg 体重/日投与群では胎児の奇形発生率が増加しております。

以上のことから、NOAELは 60 mg/kg 体重/日と考えられております。

17 ページからが、ラットの 3 世代繁殖毒性試験でございます。

500 ppm 投与群の雌において F₀ 世代の体重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ておりません。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しております。出生 5 日後の時点においては、500 ppm 投与群の同腹当たりは 6 児なのですが、他の投与群及び対照群も、10~12 児/同腹と比較し顕著に少なくなっております。F_{1b} 世代の交配では、500 ppm 投与群の妊娠率が低下しております。F₃ 世代では 500 ppm 投与群において、妊娠率の低下や、平均同腹児数の低下が認められております。試験期間中、奇形は認められておりません。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れておりません。

以上のことから、NOAELは 5 mg/kg 体重/日と考えられております。

31 行目からが、ラットの生殖発生毒性試験でございます。

受胎能試験が実施されております。投与群の雄と対照群の雌、対照群の雄と投与群の雌、対照群の雌雄同士が、雌雄比率 2 : 1 で交配されております。

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ておりません。

4 mg/kg 体重/日投与群の雌と対照群の雄との交配群では、平均着床数が顕著に低下しております。

投与群の雌で着床前損失が顕著に増加し、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で着床後損失が増加しております。

生殖発生毒性試験までについては以上でございます。

○唐木座長 ただいまの説明では、毒性試験について高木専門委員、津田専門委員からいただいた御意見に沿って直してありますが、追加の御意見、御質問ございますか。

○津田専門委員 私の方で自信のないところを直したところがあるのですが、11 ページの 27 行目です。「生細胞拡張」というのが原文で、実は原文どおりなのですが、JECFA の 10 ページの第 3 パラグラフの真ん中辺りに「Histopathologic examination revealed live cell enlargement and fatty degeneration in dogs given 60 or 180 mg/kg b.w./day olaquinox」という表現があります。病理組織で生きているのを見ているわけがなく、後ろに「with fatty degeneration of the cells of the kidney tubules」と書いてあるので、私は liver の r が取れたのだと思ったのです。

実は、サルでも似たような liver の fatty degeneration があるのですが、これをそのように読んで書くか、それともあやしいから全部削除してしまって、腎臓のみにするか悩んでいるところなのですが、いかがでしょうか。

○唐木座長 廣瀬先生、どうですか。

○廣瀬委員 live cell はわかったのですが、その後が、聞き取れなかったのですが。

○津田専門委員 参考資料の JECFA の 10 ページを見ていただいて、そこの第 3 パラグラフの真ん中辺り「Histopathologic examination revealed」というところです。

○唐木座長 これは明らかに、liver cell ですよ。

○津田専門委員 そう思って肝細胞腫大と直したのです。

○廣瀬委員 これは liver cell です

○唐木座長 「肝細胞腫大及び脂肪変性が認められたが」というふうに直すということですね。事務局、よろしいですか。

後ほど津田専門委員と確認してください。その他に何かございますか。

○津田専門委員 significant というのは、remarkable や conspicuous のように非常に大きいという意味ではなくて、生物学的に有意であったという意味です。17 ページの 15 行目、これは単に significant に reduction というだけですから、顕著に少なかったではなく、有意に少なかったということです。

○田中評価専門官 顕著なという表記につきましては、すべて「有意」という形で、すべて直すということよろしいですか。

○津田専門委員 私が言っているのは 17 ページの 15 行目です。remarkable 等の表現の場合に

は、生物学的に大きいという意味ですから、それは「顕著」です。この文章の中で、前には「no significant」という表現があり、それに対応した **significant** ですから、これは有意差なのです。その場合には「有意」にしてください。意味が違います。

○田中評価専門官 わかりました。ありがとうございます。

○唐木座長 12 ページの 13 行目は直っていますね。「顕著な」が「有意に」直してあるところもあります。これは御意見をいただいて直したのですね。

ほかに何かございますか。よろしいですか。

それでは、次に遺伝毒性試験から微生物学的影響までの説明をお願いいたします。

○田中評価専門官 18 ページ 3 行目からが遺伝毒性試験になります。

遺伝毒性試験に関しましては、表 3,4 としてまとめております。かなり量がありますが、ここが重要なポイントになります。下位専門委員から念入りに修文をいただいております。表に関しましては、下位専門委員から御説明をいただければ助かります。

それでは、説明させていただきます。

18 ページ 3 行目からが遺伝毒性試験でございます。

Salmonella typhimurium を用いた Ames 試験や、大腸菌を用いた前進突然変異試験、培養ヒト白血球細胞を用いた細胞遺伝学的試験、姉妹染色分体交換試験、細菌試験など、様々な *in vitro* 試験のいずれにおいても陽性の結果となっています。これらの結果から、オラキンドックスが DNA 損傷を誘発する可能性が示唆されております。

25 行目、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、オメガ酸化産物である 1-及び 4-monodesoxy 誘導体並びにその didesoxy 誘導体は、*S.typhimurium* を用いた Ames 試験においてすべて陰性であったとなっております。

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* 試験において染色体異常を誘発し、経口投与または吸入暴露されたマウス、腹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ております。

しかし、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収が悪いことが反映されていると考えられます。雄マウスを用いた 2 つの優性致死試験が実施され、1 つの試験においてのみ、1000 mg/kg 体重という高用量で弱い陽性結果を示しています。雌マウスでは、雄マウスでの陽性結果よりも低い用量（200 及び 500 mg/kg 体重）で陽性となっております。

オラキンドックスの結果は、キンドキシシンやカルバドックスを含む数種の他の quinoxaline di-N-oxide で認められた結果と同じでした。

オラキンドックスやキンドキシシンも DNA に結合せず、電子スピン共鳴法により、キンドキシシン

の還元でフリーラジカルが発生することが示されていますが、これらの変異原性誘発機序における役割が明らかではありません。

以上の結果、各種試験系において、オラキンドックスに遺伝毒性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* 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があることなどが示されています。

表 3 に、修文した結果を入れさせていただきます。

20 ページ 7 行目「7. ヒトにおける知見」でございます。

ヒトがオラキンドックスに暴露される主要な経路の一つは、飼料調製及び豚への給餌作業時であります。充填作業時等における作業上の空気では、オラキンドックスは検出されておられません。また、最終飼料の調製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、大気中レベルは 0.4 ~ 0.1 $\mu\text{g}/\text{m}^3\text{air}$ 以下と記載されております。同様の調製作業に従事している作業者の尿からは、オラキンドックスは検出されておられません。ボランティア 2 人の皮膚にオラキンドックスを塗布した試験においては、48 時間後の尿中にオラキンドックスは検出されておられません。職業的な暴露に伴うアレルギー性接触皮膚炎及び光接触皮膚炎の報告はありますが、飼料中のオラキンドックスに暴露されたものであります。

16 行目からが薬効試験になります。

ラット及びマウスにおいて、抗痙攣、防御反応の抑制、運動協調などの薬理学的スクリーニングが数多く試験されておりますが、薬理学的活性は認められておられません。

22 行目からが刺激性試験及びアレルギー反応でございます。

24 行目から眼に対する刺激性がウサギについて実施されております。

ウサギの右結膜及び左結膜嚢にオラキンドックス微粉末を塗布する試験が実施され、1 分後に生理的食塩水で左眼を洗浄しております。直接塗布した群では、軽度の結膜発赤や軽度の浮腫、結膜嚢に塗布し洗浄した群では軽度の浮腫が認められておりますが、すべての反応は 24 時間以内に正常に戻っております。

この結果から、軽度の刺激性を持つことが示唆されましたが、粉塵による物理的な影響は除外することはできないと考えられました。

37 行目からがウサギに対する皮膚刺激性試験であります。

ウサギの毛剃りした正常及び擦過背部の皮膚に塗布する試験が実施されております。処理 24 時間後において、軽度の紅斑が認められ、それ以降は認められておられません。

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ております。

22 ページ 7 行目からがモルモットの皮膚感作性試験でございます。

脇腹にオラキンドックスの懸濁液を塗布した試験において、一般観察と組織学的検査において感作性は認められておりません。

次に、ウサギに対する正常背部皮膚、擦過皮膚に塗布する試験が実施されております。

オラキンドックス処理による皮膚反応は認められず、死亡も認められておりません。投与に起因すると考えられる影響も認められておりません。

27行目からが光アレルギー試験でございます。

オラキンドックスが光に暴露されると、反応性の高い oxaziridine 誘導体が生じます。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るとされております。

ラットを用いて紫外線暴露と併せて4日間の経口投与試験が実施されております。重度の紅斑や浮腫などの特徴的な光アレルギー反応が認められておりますが、光毒性に対する NOAEL は設定できておりません。

38行目からが微生物学的影響でございます。

JECFA では「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、明らかに小さい」と結論付けております。

微生物学的影響までは以上でございます。

○唐木座長 それでは、下位専門委員、表について御説明いただけますでしょうか。

○下位専門委員 19ページと20ページに出ております *in vitro* 試験と *in vivo* 試験です。まず、*in vitro* 試験ですが、Ames 試験、フラクチュエーションテスト、前進突然変異試験、細胞遺伝学的試験、バクテリアを用いた SOS クロモテスト、酵母遺伝子変換試験、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、これらを見ていただきますと、いずれも陽性の結果であります。

表4が *in vivo* 試験になります。

細胞遺伝学的試験が幾つか載っておりますが、細胞遺伝学的試験といいましても、様々な試験がありますので、これに関しては、中身についてももう少し詳しく知りたいと思い、確認したかったのですが、文献を全部確認できませんでしたので、★印で引用文献の確認ができなかったということを示しております。

小核試験、優性致死試験、こういうものにおきましても、ほとんど陽性の結果なのですが、小核試験のマウス骨髄で1つ陰性の結果が出ております。

それから、優性致死試験で、マウスの雄で陰性、雌で陽性となっております。

★印が付いているものが、引用文献の内容が確認できなかったものです。JECFA の表に基づい

てこの表がつくられています。そこに書かれている引用文献を見てみたのですが、自分のところで手に入らない文献もあり、確認ができないものが幾つかありました。

DNA 結合試験に関してですが、JECFA の 22 ページに、下から 3 行目「DNA damage」に「Not applicable」と書いてあります。これは Suter さんという方の文献ですが、この試験はこの剤についてではなくて、キンドキシソリンに関する文献だったのです。しかも結果が「Positive」となっているのですが、この文献を見る限りでは「Negative」の結果なのです。したがって、これは陰性としてよいのではないかと思います。

以上です。

○唐木座長 詳しく検討していただきまして、本当にありがとうございました。

それでは、御意見、御質問ございますでしょうか。

○津田専門委員 細かいことですが、18 ページの *Salmonella typhimurium* の Ames 試験と *Escherichia coli* の試験は、前進突然変異試験と書いてありますが、復帰変異ですね。

○下位専門委員 Ames 試験では確かに復帰変異なのですが、*Escherichia coli* に関しては、前進突然変異試験と記載されています。

○津田専門委員 *Escherichia* を用いた復帰ではないのですか。TK なら考えられますが、普通は復帰ですよ。

○下位専門委員 大腸菌の試験でも復帰変異だと思うのですが、記載がそうだったので、これは少し確認をした方がよいかもしれません。

○津田専門委員 2.27 の一番最初には、リバースと書いてありますから、そうかと思っていたので。

○下位専門委員 19 ページのサルモネラの方はリバースなのですが、その下の *Escherichia coli* は forward mutation assay となっていますので、この文献は確認した方がよいと思います。

○唐木座長 そうですね。よろしくお願ひします。

ほかに何がございませうか。

○秋葉専門委員 語句の訂正をお願いしたいと思います。20 ページの一番下の行の右側に、「飼料調整」とありますが、製造の「調製」です。

同じように 21 ページにも幾つかありますので、御訂正ください。

○唐木座長 そうですね。調製は幾つかありますね。事務局お願ひします。

○田中評価専門官 わかりました。訂正いたします。

○唐木座長 ほかに何かございませうか。

○細川専門委員 少し細かいことなのですが、21 ページの 9 行目の 48 時間後の尿中ではなくて、これは 48 時間以内の尿を取ったものですので、後ではなく、48 時間以内だと思います。

○唐木座長 ありがとうございます。そのほか、よろしいでしょうか。

○大谷事務局次長 20 ページの表 4 の上から 2 行目、★印が 3 つあるのですが、これはどういうことですか。

○下位専門委員 これは後で事務局へ連絡したのですが、ここに引用されていた文献が Cihak さんという方の文献で、もう 1 つ、ラットの bone marrow を用いた実験があり、それと結果が相反していたのですが、JECFA に書かれているこれは合っておりましてので、このままで結構です。この 3 つの★印はなかったことにしていただきたいと思います。

○唐木座長 この表の星印と、星印の注釈は、最終版では削除してもよろしいですね。これは今回の審議のためということです。

○田中評価専門官 ただいま下位専門委員から、ご説明いただきました表 3 の *in vitro* 試験の DNA 損傷試験 (DNA 結合) ですが、これは削除した方がよろしいですか。それともこのままの形で残した方がよろしいですか。

○下位専門委員 結果が違っているのです。

○田中評価専門官 先ほど、別の剤という御説明があったものですから。

○唐木座長 明らかに違っていれば削除した方がよいですね。

○下位専門委員 キンドキシソリンについての文献でしたので、削除した方がよいかと思います。

○唐木座長 では、削除してください。

○田中評価専門官 削除させていただきます。

○唐木座長 ほかに、この部分ではよろしいでしょうか。

○津田専門委員 確認ですが、Ames 試験等の変異原性試験を見て、かなり低い用量で確実に陽性である。それから、*in vivo* においても、小核試験という代表的な *in vivo* の試験において確実に低用量で出ているというふうに判断してよろしいわけですね。

○下位専門委員 はい。

○津田専門委員 わかりました。

○唐木座長 それでは最後の「食品健康影響評価」についての説明をお願いいたします。

○田中評価専門官 それでは、23 ページの 4 行目からが食品健康影響評価になります。5 行目から、JECFA の評価についてです。

JECFA では、オラキンドックスには遺伝毒性があると考え、以下のように評価しております。

生殖細胞に対する遺伝毒性が示唆されており、哺乳類を用いたさらなる試験データが必要である。発がん性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、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る場合の残留及び現時点における毒性学的な知見から、ここは適当な訳かどうか分かりませんが、「暫定的に現在の使用を認める」と結論づけ、さらなる試験データを要求しております。

18 行目から、本調査会としての意見の案を書かせていただいております。遺伝毒性及び発がん性についてです。

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などから、遺伝毒性を有しているものと考えられた。また、発がん性試験においては、腫瘍発生の明らかな増加は認められなかったものの、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有する可能性は否定できないと考えられた。

27 行目、食品健康影響評価についてございます。

以上のことから、現時点で評価した知見から見る限り、オラキンドックス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 を設定することは適当ではないと考えられると結論づけてみました。

以上でございます。

○唐木座長 ということですが、御意見、御質問をいただきたいと思えます。

○高木専門委員 結論そのものは結構なのですが、ラットの試験で催奇形性が高用量ではありますが、180 mg/kg で見られていまして、それについてメカニズムはよくわかりませんが、胎児数の減少や体重の減少が起きているので、一般的な毒性に伴う可能性はあるのですが、この剤が変異原性があるということから、変異原性によって催奇形性が引き起こされている可能性もあるのではないかと思うので、それも付け加えてはどうでしょうか。

○唐木座長 ということですが、いかがでしょうか。最後の食品健康影響評価にもそれを記載するということですね。

記載するとすれば、発がん性と同じような取り扱いで催奇形性を有する可能性も否定できないという結果になりますか。いかがでしょうか。

○津田専門委員 私自身がやった実験でも、DNA 損傷を起こすものが、同じレベルで奇形を起こしていますし、一般的にも 1 つの可能性として考えられるので、奇形も加えることはよいと思います。

○唐木座長 それでは、23 ページの下から 3 行目に「発がん性及び催奇形性を有する可能性も否

定できない」という書き方ということですね。事務局、よろしいでしょうか。

○田中評価専門官 23 ページの「3 の食品健康影響評価について」で、29 行目の右になりますが、「発がん性及び催奇形性を有する可能性も否定できないことから」という内容にさせていただきます。

高木専門委員、その場合に「2. 遺伝毒性及び発がん性について」なのですが、こちらにも記載する必要性はございますか。

○唐木座長 いきなり結論ではなくて、ここにも一言入れておく必要はありますね。

○田中評価専門官 その内容については、高木専門委員と事務局で御相談させていただいてよろしいですか。

○唐木座長 そうしてください。

○田中評価専門官 よろしく願いいたします。

○唐木座長 そのほかに何か御意見ございますか。

よろしいですか。このくらいははっきりした結果だと、審議も紛糾しないで大変ありがたいのですが、それでは多少の字句の変更はございますが、結論については、催奇形性を加える以外の変更はございません。

そういうことで、オラキンドックスの食品健康影響評価については、現時点で評価した知見から見る限り、オラキンドックス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、発がん性及び催奇形性を有す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 を設定することは適当ではないと考えられるという結論にしたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○唐木座長 御指摘をいただきました文言については事務局の協力を得て修正をして、本調査会における審議状況を踏まえて、動物用医薬品専門調査会で審議をしていただくことにします。事務局よろしく願いします。

○田中評価専門官 わかりました。本日御意見をいただきました内容につきましては、座長の指示をいただきながら事務局で評価書案の内容を修正し、動物用医薬品専門調査会で審議していただくことにしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

また、動物用医薬品専門調査会での審議結果については、改めて御報告させていただきますので、よろしく願いいたします。

○唐木座長 「その他」ですが、事務局から何かありますか。

○田中評価専門官 参考資料 1 といたしまして、「農薬・動物用医薬品・飼料添加物の安全性評価基準（事務局素案）」についてです。こちらの資料になります。

飼料添加物の評価基準につきましては、唐木座長、酒井先生、津田先生、以前の頭金先生の皆様に検討していただいておりますが、ある程度他分野の評価基準との整合性についても配慮すべきではないかとの御意見から、評価基準案の全体構成につきまして事務局が検討していたものでございます。

それでは、参考資料1について簡単に御説明いたします。

最初に目次構成がございます。大きく第1章、第2章という形になっております。第1章が総則ということで、共通部分です。第2章が各論ということで、農薬・動物用医薬品・飼料添加物における各試験の内容を書かせていただいております。

こちらに関しましては、本日はあくまでも案という形で概略を説明させていただき、細かいところまでの御審議につきましては、今後、本調査会にまたお諮りをしたいと考えております。

第1章総則について、ざっと説明させていただきます。

2ページが第1章総則ということで、「はじめに」という形を取っています。3分野共通の案ですので、この中の飼料添加物に関する部分等が本調査会に関連するものになってくるかと思っております。

26行目からが「第2用語の定義」ということで、このガイドラインの中におきます用語の定義を示していくこととなります。

3ページ21行目で「食品健康影響評価の基本的な考え方」となっております。現在で言うと3分野統合案という形で、書かせていただいております。他の分野との整合性及び関係省庁との調整を図りながら、こちらの文言も、順次変えていくことがあるかと思っております。

4ページにまいりまして、第4として、評価に必要な資料及び試験データ等の考え方でございます。3分野共通案ということで、書かせていただいております。GLPに対応しての試験が望ましいなど国際的なガイドライン、関係省庁のガイドラインなどがあれば、そういったものに準拠するなど基本的な考え方を記述していきたいと考えております。

22行目からが運命試験、残留試験及び毒性試験の評価で、現在、実施していただいております評価の内容について、考え方を整理していきたいと考えております。

33行目からが「第6 ADIの設定の考え方」ということで、ADIの基本的な考え方を記述させていただきます。現在、事務局として、この1～6くらいを考えているということで、今後、調査会でまた御審議をいただきたいと考えております。

説明は、以上でございます。

○唐木座長　ということで関係の専門調査会の間で、評価についての合意を得ておく必要があるということで、この作業が始まっております。本日はその最初の部分のみをお見せして、こんな形で進んでいるという御報告をさせていただきました。いずれこの内容については先生方の御意見をい

ただいて、審議をさせていただくという時間を取りたいと思います。

それでは、本日の議題は以上ですが、事務局から何かございますか。

○田中評価専門官 特にございません。

○唐木座長 それでは、以上をもちまして、本日の専門調査会を閉会いたします。

御協力どうもありがとうございました。