

資料3

食安基発0508第3号
平成25年5月8日

内閣府食品安全委員会事務局評価課長 殿

厚生労働省医薬食品局
食品安全部基準審査課長
(公印省略)

食品健康影響評価に係る追加資料の提出について

今般、平成24年11月12日付け府食第975号により御依頼のありました標記資料について、別添のとおり提出します。

また、これまでの知見を踏まえ毒性学に関する有識者と意見交換を行い、当方の考察について別紙のとおりまとめましたので、併せて提出いたします。

(別添)

エトキシキンの食品健康評価に係る追加資料

要求事項	添付資料
遺伝毒性試験 肝臓等における <i>in vivo</i> での遺伝毒性に関する知見 (小核試験等)	(資料1) エトキシキンの幼若ラットを用いた肝臓小核試験報告書 (資料2) 上記試験の被験物質である市販の飼料添加物エトキシキンの組成分析結果
その他 食品健康影響評価に用いるべき資料	(資料3) 昭和58年度飼料安全性及び有用性確認調査委託事業試験報告書 <u>参考文献</u> (文献1) エトキシキンの膀胱等における発がんのプロモーション作用に関する文献 <i>Cancer Letters</i> , 23 (1984) 29-37 (文献2) エトキシキンの膀胱等における発がんのプロモーション作用に関する文献 <i>Cancer Letters</i> , 34 (1987) 83-90 (文献3) 遺伝毒性に関するデータベースの抜粋 (文献4) ラットの肝腫瘍に対するエトキシキンの抑制効果に関する文献 CANCER RESEARCH, 44 (1984) 1072-1076 (文献5) UDP-グルクロノシルトランフェラーゼの誘導に関する文献 DRUG METABOLISM AND DISPOSITION, 34 (2006) 1772-1778

エトキシキンの肝臓小核試験結果等の概要及び遺伝毒性に関する考察

1. 幼若ラットを用いた肝臓小核試験結果（資料1）について

エトキシキンの用量の増加に伴い、小核が誘発された肝細胞数が増加し、小核試験陽性と判断された。しかし、いずれのエトキシキン投与群においても、M期の肝細胞の割合は陰性対照群と同程度であり、肝細胞に対する直接的な細胞毒性は示されていない。

さらに、TKサテライト群でエトキシキンの血漿中濃度測定により暴露が確認されており、エトキシキンは脂溶性が高い（log Po/w 3.39、pH7）ことから、骨髄を含め多くの臓器に分布すると考えられる。よって、2005年のJMPR評価書におけるCD-1マウス骨髄細胞による小核試験の陰性結果も有効であると推察される。

2. エトキシキンに含まれる不純物について

impurity 7についてEFSAに確認したが、企業の機密事項が含まれるため、情報を提供いただくことができなかった。ただし、今回の肝臓小核試験の被験物質について組成分析を行ったところ、エトキシキン含有量は95%であった（資料2）。食品中に微量に残留するエトキシキンに、さらに微量に含まれる不純物の摂取量は非常に少ない。また、通常、各種毒性試験においては、不純物の分離が困難であることから不純物も含め評価が行われていると推察される。

3. 膀胱腫瘍の発生について

エトキシキンのラットによる長期毒性・催腫瘍性試験（資料3）の結果、膀胱腫瘍の発生が認められており、本試験は変則的なデザインであるが評価可能であると考えられる。

また、文献1では、膀胱において、エトキシキンが発がんプロモーション作用を示すとの報告があり、エトキシキンのみの投与群において、乳頭腫及びがんは認められていないが、乳頭状又は結節性の過形成が認められ、弱い発がん作用が示唆されている。しかし、その後報告され、エトキシキンの投与量がやや少なく・投与期間がやや短い*文献2においては、発がんプロモーション作用が認められておらず、エトキシキンのみの投与群では、過形成を含め病変は認められていない。

*投与量・期間

文献1：4週間給水、0.05%BBN含有水→32週間給餌、0.8%エトキシキン含有飼料（計36週間）

文献2：2週間給水、0.05%BBN含有水→22週間給餌、最高0.5%エトキシキン含有飼料（計24週間）

4. その他

厚生労働科学研究において作成中の遺伝毒性に関するデータベースでは、エトキシキンだけではなく、構造類縁体である1,2-dihydro-2,2,4-trimethylquinolineについても、DNAに直接損傷を与えるような変異原性試験結果は得られていない（文献3）。

5. 総括

食品安全委員会に提出済みの JMPR 評価書の遺伝毒性試験において、染色体異常試験では陽性であるが、復帰突然変異試験は陰性であり、エトキシキン¹は、非 DNA 損傷による染色体異常誘発性を主とする **clastogen** と推察される。上記 1 及び 4 の結果はこれらを支持するものである。よって、エトキシキンは、弱い膀胱発がんのイニシエーション作用を有する可能性を否定できないものの、DNA に直接損傷を与えるタイプの **mutagen** である可能性は低いと考えられる。

(参考) 意見交換会出席者

太田 敏博	東京薬科大学生命科学部応用生命科学科応用微生物学研究室教授
西川 秋佳	国立医薬品食品衛生研究所安全性生物試験研究センター長
本間 正充	国立医薬品食品衛生研究所変異遺伝部長
山影 康次	一般財団法人食品薬品安全センター秦野研究所代替法試験部長

府食第975号
平成24年11月12日

厚生労働省 医薬食品局
食品安全部 基準審査課長 殿

内閣府食品安全委員会事務局評価課長

食品健康影響評価に係る追加資料提出等の依頼について

平成24年9月5日付け厚生労働省発食安0905第1号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められた農薬及び飼料添加物エトキシキンについて、平成24年11月6日に開催された第62回肥料・飼料等専門調査会における食品健康影響評価の審議において、別紙のとおり追加資料が必要となったので、可能な限り速やかに提出願います。

なお、その他に食品健康影響評価に用いるべき資料を入手した場合にも同様に提出願います。

肥料・飼料等専門調査会の審議内容については、議事録（当委員会ホームページに掲載予定）を参照してください。さらに、内容について質問がある場合には、その旨連絡願います。また、追加資料を提出できないことが明らかとなった場合には、直ちに該当事項、提出できない理由及び今後の対応方針について提出願います。

担当、連絡先

内閣府食品安全委員会事務局評価課

関口、本河、平岡

TEL 03-6234-1094・1198・1151

FAX 03-3584-7391

エトキシキンの食品健康影響評価に係る追加資料等について

No.	試験等	要求事項
1	遺伝毒性試験	骨髄細胞の小核試験は陰性となっているが代謝活性化した場合の <i>in vitro</i> の遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験で陽性となっているため、肝臓等における <i>in vivo</i> での遺伝毒性に関する知見（小核試験等）。
2	EFSA 資料関連	<p>EFSA の “CONCLUSION ON PESTICIDE PEER REVIEW, Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance ethoxyquin, EFSA Journal 2010;8(9):1710”、p6、CONCLUSIONS OF THE EVALUATION の 2. Mammalian toxicity におけるエトキシキンの不純物 (impurity7) について、以下の情報。</p> <ul style="list-style-type: none">• impurity7 とはどのような物質か特定されているか。特定されていれば、その物質名及び毒性プロファイル。• エトキシキン原体における impurity7 の一般的な含有量(率)。• impurity7 はエトキシキンの製造工程において排除できない物質であるのか。(どの製品にも含まれているのか。)