

動物用医薬品評価書

イソオイゲノール

2021年3月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿 .....	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	3
1. 一般名及び構造 .....	3
2. 用途 .....	3
3. 使用目的 .....	3
4. 海外評価状況 .....	3
II. 食品健康影響評価 .....	3
表 1 海外評価状況 .....	4
・ 別紙：検査値等略称 .....	5
・ 参照 .....	6

### 〈審議の経緯〉

- 2007年 3月 5日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0305028 号）、関係資料の接受
- 2007年 3月 8日 第 181 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 7月 7日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
- 2020年 8月 19日 厚生労働省から追加資料送付
- 2020年 12月 10日 第 238 回動物用医薬品専門調査会
- 2021年 1月 19日 第 803 回食品安全委員会（報告）
- 2021年 1月 20日 から 2月 18 日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 2月 24日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年 3月 2日 第 806 回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長\*）  
山本 茂貴（委員長代理\*）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\*：2018年7月2日から

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿〉

（2020年4月1日から）

青山 博昭（座長）	島田 章則	寺岡 宏樹
小川久美子（座長代理）	島田 美樹	能美 健彦
青木 博史	下地 善弘	中西 剛
石川さと子	須永 藤子	宮田 昌明
石塚真由美	辻 尚利	山本 昌美

### 〈第 238 回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

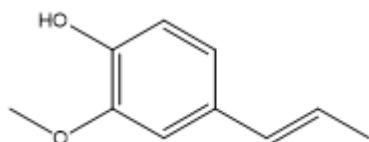
舞田 正志（東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授）

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名：イソオイゲノール

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品

### 3. 使用目的

麻酔剤、鎮静剤

### 4. 海外評価状況

表 1 参照

## II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項及び D 各条の項において残留基準（参照 1）が設定されているイソオイゲノールについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定）の 2 の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照 2）を用いて行った。

提出された資料によると、イソオイゲノールの ADI は APVMA により 0.2 mg/kg 体重/日、EMA により 0.075 mg/kg 体重/日と設定されている（参照 3、4）。また、現行のリスク管理における体重当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児（1～6 歳）で 0.039 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照 5）とされている。なお、食品添加物としてのイソオイゲノールの国民一人当たりの推定摂取量は 0.00004 mg/人/日（0.000002 mg/kg 体重/日<sup>2</sup>）とされている（参照 6）。

したがって、本成分の体重当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、当該 APVMA 及び EMA の ADI の値を超えないことから、イソオイゲノールは、評価の考え方の 3 の（1）に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

<sup>1</sup> 平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにした EDI（Estimate Daily Intake：推定一日摂取量）による。

<sup>2</sup> 幼小児（1～6 歳：平均体重 16.5 kg）が同量を摂取するとした場合。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
APVMA (1996)	0.2	16 週間亜急性毒性試験 (ラット) NOAEL=500 mg/kg 体重/日
EMA (2011)	0.075	2 年間発がん性毒性試験 (ラット) LOAEL=750 mg/kg 体重/日 安全係数=1,000

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
EMA	欧州医薬品庁：European Medicines Agency
LOAEL	最小毒性量：Lowest-Observed- Adverse-Effect Level
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：イソオイゲノールに関する資料
3. APVMA: Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. 2017
4. EMA : Committee for Medicinal Products for Veterinary Use European public MRL assessment report (EPMAR). Isoeugenol (fin fish). 2011
5. 厚生労働省：イソオイゲノールの推定摂取量（令和2年8月19日付）
6. 佐藤恭子ら：令和元年度厚生労働科学研究補助金（食品の安全確保推進研究事業）「食品添加物の安全確保に資する研究」、分担研究「食品添加物の摂取量推定及び香料規格に関する研究」、「生産量統計調査を基にした食品添加物摂取量の推定に関わる研究 その1 指定添加物品目（第12回最終報告）（令和2年3月）

動物用医薬品評価書

オキシクロザニド

2020年10月

食品安全委員会



## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿 .....	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	3
1. 一般名及び構造 .....	3
2. 用途 .....	3
3. 使用目的 .....	3
4. 海外評価状況 .....	3
II. 食品健康影響評価 .....	3
表 1 海外評価状況 .....	4
・ 別紙：検査値等略称 .....	5
・ 参照 .....	6

### 〈審議の経緯〉

- 2020年 3月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 0317 第1号）、関係資料の接受
- 2020年 3月 24日 第777回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 7月 29日 第234回動物用医薬品専門調査会
- 2020年 9月 15日 第790回食品安全委員会（報告）
- 2020年 9月 16日 から 10月15日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2020年 10月 21日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2020年 10月 27日 第795回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長\*）  
山本 茂貴（委員長代理\*）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\*：2018年7月2日から

### 〈食品安全委員会動物用医薬品専門委員名簿〉

（2020年4月1日から）

青山 博昭（座長）	島田 章則	寺岡 宏樹
小川久美子（座長代理）	島田 美樹	能美 健彦
青木 博史	下地 善弘	中西 剛
石川さと子	須永 藤子	宮田 昌明
石塚真由美	辻 尚利	山本 昌美

### 〈第234回動物用医薬品専門調査会専門参考人名簿〉

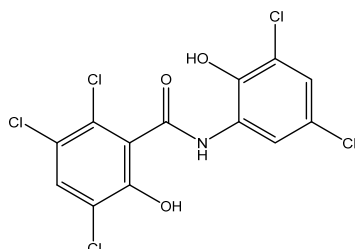
舞田 正志（東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授）

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名：オキシクロザニド

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品

### 3. 使用目的

寄生虫駆除剤

### 4. 海外評価状況

表 1 参照

## II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項及び D 各条の項において残留基準（参照 1）が設定されているオキシクロザニドについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定）の 2 の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照 2）を用いて行った。

提出された資料によると、オキシクロザニドの ADI は APVMA により 0.002 mg/kg 体重/日、EMEA により 0.03 mg/kg 体重/日と設定されている（参照 3、4）。また、現行のリスク管理における体重当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児（1～6 歳）で 0.00023 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照 5）とされている。

したがって、本成分の体重当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、当該 APVMA 及び EMEA の ADI の値を超えないことから、オキシクロザニドは、評価の考え方の 3 の（1）に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

<sup>1</sup> 平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにした EDI（Estimate Daily Intake：推定一日摂取量）による。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
APVMA (1976)	0.002	90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) 最高用量で脳細胞の空胞化 NOEL = 5 mg /kg 体重/日
EMA (1998)	0.03	90 日間亜急性毒性試験 (イヌ、0, 0.5, 5, 25 mg/kg 体 重/日) NOEL = 5 mg /kg 体重/日、安全係数=200 (対象動物 に副作用を惹起する治療用量と NOEL の差が少ないた め)

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
EMA	欧州医薬品審査庁：European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（2009年にEMAに改称）
NOEL	無作用量：No-Observed-Effect Level
POD	Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：オキシクロザニドに関する資料
3. APVMA : Acceptable Daily Intakes for Agricultural and Veterinary Chemicals (<https://apvma.gov.au/node/26596>) 2019
4. EMEA : Committee for Veterinary Medicinal Products OXYCLOZANIDE Summary Report (1), 1998
5. 厚生労働省：オキシクロザニドの推定摂取量（令和2年3月17日付）

動物用医薬品（オキシクロザニド）に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和2年9月16日～令和2年10月15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 1通

4. 意見・情報の概要及び食品安全委員会の回答

	意見・情報の概要※	食品安全委員会の回答
1	<p>極めて微量な残留量からしますと、「考え方」に基づき「本項目に該当する成分の食品健康影響は無視できる程度と考えられる。」としているのは理解できますが、動物へ悪影響の懸念は消えません。医薬品投与によりその畜産物に質的ダメージはないのでしょうか？</p> <p>医薬品は原則使わない畜産を徹底するためにも、食品への残留許容値を厳しく制限するよう、お願いします。</p>	<p>今回の評価は、本成分の食品中の残留基準に関して、現行のリスク管理措置の妥当性に着目した形での評価要請があり、食品健康影響評価を行ったものです。</p> <p>本成分が現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、本成分の食品を介したヒトの安全性は担保されていると考えます。</p> <p>動物用医薬品の規制に係る御意見は、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省に情報提供させていただきます。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

飼料添加物評価書

カンタキサンチン  
(第2版)

2021年3月

食品安全委員会



## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	3
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	4
1. 一般名及び構造 .....	4
2. 用途 .....	4
3. 使用目的 .....	4
4. 海外評価状況 .....	4
5. 経緯 .....	4
II. 食品健康影響評価 .....	4
表 1 海外評価状況 .....	6
・ 別紙：検査値等略称 .....	7
・ 参照 .....	8
別添：飼料添加物カンタキサンチンに係る食品健康影響評価について（平成 16 年 3 月 11 日）	

## 〈審議の経緯〉

### 第1版関係

- 2003年 8月 25日 厚生労働大臣から残留基準設定及び農林水産大臣から飼料添加物の基準及び規格の改正にかかる食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0825002号及び15消安第1321号）、関係書類の接受
- 2003年 8月 28日 第8回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2003年 11月 14日 第2回肥料・飼料等専門調査会
- 2004年 2月 5日 第31回食品安全委員会（報告）
- 2004年 2月 5日 から3月3日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2004年 3月 11日 第36回食品安全委員会  
（同日付け厚生労働大臣及び農林水産大臣に通知）（別添）
- 2004年 11月 26日 残留基準値告示

### 第2版関係

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示
- 2020年 3月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0317第1号）、関係資料の接受
- 2020年 3月 24日 第777回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 11月 13日 第155回肥料・飼料等専門調査会
- 2021年 1月 19日 第803回食品安全委員会（報告）
- 2021年 1月 20日 から2月18日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 2月 24日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年 3月 2日 第806回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

## 〈食品安全委員会委員名簿〉

### 第1版関係

（2006年6月30日まで）

寺田 雅昭（委員長）  
寺尾 允男（委員長代理）  
小泉 直子  
坂本 元子  
中村 靖彦  
本間 清一  
見上 彪

## 第2版関係

(2018年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長\*)  
山本 茂貴 (委員長代理\*)  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\* : 2018年7月2日から

## 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

### 第1版関係

(2005年9月30日まで)

唐木 英明 (座長)  
秋葉 征夫 酒井 建夫  
岡部 信彦 嶋田 甚五郎  
岡本 明治 高木 篤也  
小野 信一 深見 元弘  
香山 不二雄 三浦 克洋  
唐澤 豊 米山 忠克

### 第2版関係

(2020年4月1日から)

今井 俊夫 (座長)  
山中 典子 (座長代理)  
新井 鐘蔵 佐々木 一昭  
荒川 宜親 下位 香代子  
井手 鉄哉 中山 裕之  
今田 千秋 宮島 敦子  
植田 富貴子 森田 健  
川本 恵子 山口 裕子  
代田 真理子 山田 雅巳  
小林 健一

## 〈第155回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

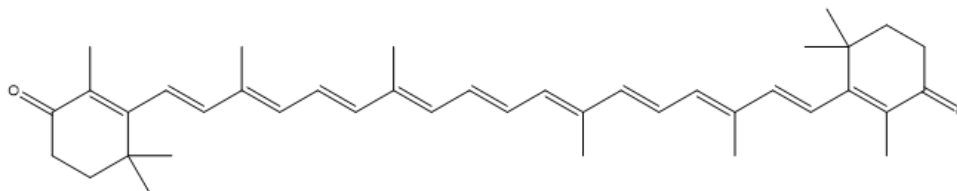
唐木 英明 (公益財団法人食の安全・安心財団理事長)

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名：カンタキサンチン

<構造>



### 2. 用途

飼料添加物

### 3. 使用目的

色素強化

### 4. 海外評価状況

表1 参照

### 5. 経緯

カンタキサンチンは、平成15年8月25日に厚生労働大臣から食品中の残留基準設定及び農林水産大臣から飼料添加物の基準及び規格の改正に係る要請を受け、食品健康影響評価を実施した。その評価結果を受け、平成16年11月26日厚生労働省において食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格の項及びD各条の項（以下「規格基準」という。）において残留基準（鶏、魚介類（さけ科魚類に限る。）等）（平成16年11月26日厚生労働省告示第413号）が設定された。

平成17年11月29日、食品に残留する農薬等に関するポジティブリスト制度の導入に伴い、平成16年11月26日の告示をもって残留基準が設定されなかった品目（牛、豚等）について、暫定基準が設定された。今回、厚生労働大臣から食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号及び第2項の規定に基づき牛豚等の暫定基準について食品安全委員会に食品健康影響評価の要請がなされたことにより評価を行うものである。

## II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の規格基準において残留基準（参照1）が設定されているカンタキサンチンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成18年6月29日食品安全委員会決定）の2の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会

決定。以下「評価の考え方」という。)に基づき、厚生労働省から提出された資料(参照 2)を用いて行った。

提出された資料によると、カンタキサンチンの ADI は食品安全委員会により 0.025 mg/kg 体重/日、JECFA により 0.03 mg/kg 体重/日、EFSA により 0.03 mg/kg 体重/日、FDA により 0.03 mg/kg 体重/日と設定されている(別添、参照 3、4、5、6)。また、現行のリスク管理における体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼児(1~6歳)で 0.017 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>(参照 7)とされている。

なお、食品安全委員会では、2014年に実施した食品添加物としてのカンタキサンチンの評価において、幼児における食品添加物としての使用も考慮した体重当たり及び1日当たりの推定摂取量を 0.02 mg/kg 体重/日(参照 3)と判断している。

したがって、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、当該食品安全委員会、JECFA、EFSA 及び FDA の ADI の値を超えないことから、カンタキサンチンは、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

---

<sup>1</sup> 平成 17 年~19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにした EDI (Estimate Daily Intake : 推定一日摂取量) による。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
食品安全 委員会 (2014)	0.025	NOAEL=0.25 mg/kg 体重/日 (ヒト介入研究における網膜 電図検査での暗順応 b 波振幅の減少より。) 安全係数=10 (個体差に基づく) (参照 3)
JECFA (1990)	0.03	NOAEL=0.25 mg/kg 体重/日 (ヒト介入研究における網膜 電図検査での暗順応 b 波振幅の減少より。) 安全係数=10 (参照 4)
EFSA (2010)	0.03	ヒトの網膜電図検査における視覚障害を伴わない暗順応 b 波の変化に係る NOAEL 15 mg/人/日 (0.25 mg/kg 体重/ 日) のほか、独自にベンチマーク用量信頼下限値(BMDL) <sub>05</sub> 12~20 mg/人/日 (0.20~0.33 mg/kg 体重/日) を算出し、 POD を 0.30 mg/kg 体重/日と判断。不確実係数=10 (参 照 5)
FDA (1998)	0.03	JECFA の評価結果より設定。 (参照 6)

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
EFSA	欧州食品安全機関：European Food Safety Authority
FDA	米国食品医薬品庁：Food and Drug Administration
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：カンタキサンチンに関する資料
3. 食品安全委員会：添加物評価書 カンタキサンチン（平成26年10月14日）
4. JECFA：Tox Monograph FAS 26,1990
5. EFSA: Scientific Opinion on the re-evaluation of canthaxanthin(E 161g) as a food additive, EFSA Journal 2010; 8(10): 1852
6. US: Federal Register, 63(59), 14817, March 27, 1998, Rules and Regulations
7. 厚生労働省：カンタキサンチンの推定摂取量（令和2年3月17日付）



## 飼料添加物カンタキサンチンに係る食品健康影響評価について

### 1 はじめに

食品安全委員会は、食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）に基づき、農林水産大臣から飼料添加物カンタキサンチンに関する基準・規格を改正することに係る食品健康影響評価（平成 15 年 8 月 25 日付け 15 消安第 1321 号）について、厚生労働大臣から当該飼料添加物の食品中の残留基準の設定に係る食品健康影響評価（平成 15 年 8 月 25 日付け厚生労働省発食安第 0825002 号）について意見を求められた（平成 15 年 8 月 25 日に関係書類を接受。）。

本件に関しては、農林水産省の第 6 回及び第 8 回農業資材審議会飼料分科会安全性部会（平成 15 年 2 月 18 日及び平成 15 年 6 月 27 日開催）第 2 回同部会養魚委員会（平成 15 年 3 月 13 日開催）において審議されており、その結果、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律（昭和 28 年法律第 35 号。以下「飼料安全法」という。）の対象家畜等に養殖水産動物を追加することに伴う、当該飼料添加物に係る飼料一般の成分規格を改正することについて了承されている。

### 2 農林水産省の飼料添加物カンタキサンチンに関する基準・規格等の改正の概要

#### (1) 対象家畜等の拡大

飼料安全法の規制対象となる「家畜等」は、食用に供すること等を目的とした経済動物であり、飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律施行令（昭和 51 年政令第 198 号）に定められている。現在、水産動物では、「ぶり、まだい、ぎんざけ、こい（農林水産大臣が指定するものを除く。）うなぎ、にじます及びあゆ」の 7 魚種が指定されている。

しかしながら、近年の養殖技術の確立、種苗供給の国際化等により、飼料安全法の対象外の養殖水産動物の生産量が増加し、種類が多様化していることから、養殖水産動物の安全性を確保するため、食用に供する目的で養殖されている水産動物を包括的に規制の対象とする予定である。

#### (2) 飼料添加物カンタキサンチンに関する飼料一般の成分規格の改正

飼料添加物カンタキサンチンは、平成 14 年 4 月に飼料添加物として指定され、養殖水産動物等の色調強化を目的として、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給の用途に用いられており、現在、飼料一般の成分規格として次の事項が定められている。

鶏、ぎんざけ及びにじますを対象とする飼料以外の飼料は、飼料添加物であるカンタキサンチンを含んではならない。

飼料添加物であるカンタキサンチンの飼料中の含有量は、飼料 1 トン当たり 80g 以下でなければならない。

(1)の飼料安全法の規制対象家畜等の拡大にあわせて飼料一般の成分規格を改正し、飼料添加物カンタキサンチンを含有する飼料の対象魚種を「さけ科魚類及び甲殻類」に拡大するとともに飼料 1 トンあたりの含有量を定める予定である。

### 3 飼料添加物カンタキサンチンの概要

#### (1) 名称【参考文献 1、2】

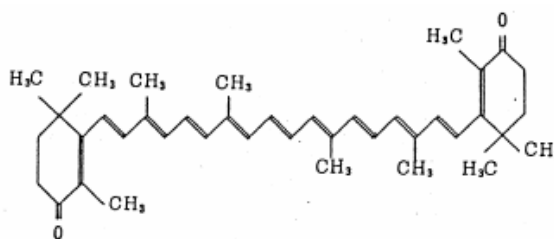
カンタキサンチン（canthaxanthin；C40H56O，C40H56O-carotene-4,4'-dione）

(2) 構造及び性状【参照文献 2】

分子式：C<sub>40</sub>H<sub>52</sub>O<sub>2</sub>

分子量：564.86

構造式：



CAS : 514-78-3

含 量：製造用原体を定量するとき、カンタキサンチン 96.0～102.0%を含む。

溶解性：クロロホルムに溶けやすく、シクロヘキサンに極めて溶けにくく、エーテル及び水にほとんど溶けない。

融 点：約 209（分解）

(3) 起源または発見の経緯並びに外国における許可状況及び使用状況等【参照文献 1】

カンタキサンチンは自然界に存在するカロテノイドの一種で、1950 年食用キノコ (*Cantharellus cinnabarinus*) 中に含まれていることが見出され、フラミンゴ等の赤色羽毛中やサケ、マスの中からも検出されている。合成は O.Isler らによって 1956 年になされ、その後工業的製造が可能となり、鶏の卵黄色や皮膚等の色調強化に効果を有することから、ビタミン A と類似の方法による顆粒状製剤が開発され、1963 年にスイスで流通されてから世界的に販売されるようになった。我が国では、1966 年より販売が開始されている。

EU 諸国においては、Council Directive 70/524/EEC Annex に収載され、養殖サケ、マス類、採卵鶏以外の家きん（飼料中 25mg/kg 以下）及び採卵鶏（飼料中 8mg/kg 以下）に使用されている。

また、欧米では食品の着色料として使用が認められている。FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）では 1995 年に安全性の評価を終了し、その一日摂取許容量 (ADI) は 0-0.03mg/kg 体重/日とされた。

(4) 我が国における食品添加物としてのカンタキサンチンの許可状況等

我が国においては、カンタキサンチンは食品添加物として指定されておらず、使用実績はない。

#### 4 安全性に関する試験成績の概要

(1) 吸収、分布、排泄に関する試験

ラット

ラットの雄を用い <sup>14</sup>C で標識したカンタキサンチン（以下「<sup>14</sup>C-カンタキサンチン」という。）のリポソーム調製液 2 mL を 1 回胃内へ強制投与し、又は飼料に混合して 1 回経口投与し、放射性物質の分布を調査した。肝臓、脾臓、心臓、肺、胸腺、腎臓、副腎、精巣、精巣上体、眼、脳、皮膚、胃、小腸及び大腸の組織中の分布パターン並びに糞便及び尿への排泄パターンは、製剤の調製方法と投与方法に関わらず類似していた。1 日後、放射性物質の 46-89% が排泄され、7 日後には 98% 以上が排泄された。【参照文献 3】

ラット

有色系（PGV/LacIbm 系）ラットの雄とアルビノラットの雄を用い、カンタキサンチンと

して 100 mg/kg を含有した飼料を 5 週間連続投与した。有色ラットのカンタキサンチンの組織蓄積量は、アルビノラットの組織蓄積と比較して、脾臓、肝臓、皮膚で 10 分の 1 以下、小腸と腎臓の脂肪で約 2 分の 1、眼で 6 分の 1 であった。【参考文献 3】

#### カニクイザル

カニクイザルの雌雄を用いて、<sup>14</sup>C-カンタキサンチン 0.2 又は 0.6 mg/kg 体重を 1 回投与した。<sup>14</sup>C-カンタキサンチンの排泄の主な経路は糞便であり投与量の 84~89%が、尿からは 1.6%~3.6%が排泄された。また、1.6%~4.6%が組織に保持され、約 3%~7%が吸収された。血液および血漿のプロファイルは、雄および雌で類似していた。

吸収された <sup>14</sup>C-カンタキサンチンのうち、副腎への蓄積量が最も高く、脾臓、肝臓、骨髄、皮膚、脂肪への蓄積は中程度であった。高投与量群の眼及び脳で低レベルの放射能蓄積が確認された。【参考文献 3】

#### ラット及びサル

ラット及びサルを用いて、<sup>14</sup>C-カンタキサンチン 0.2 又は 0.6 mg/kg 体重を 1 回経口投与し、2 つの動物種でカンタキサンチン代謝を比較した。<sup>14</sup>C-カンタキサンチンの代謝及び排泄は、サルよりもラットで速かった。96 時間後の放射能量は、ラットの組織中で 1%以下、サルの組織中で 7.4%だった。また両種の眼に低レベルの放射能蓄積が確認できたが、ラットはサルの約 100 分の 1 であった。【参考文献 3】

## (2) トキシコロジー（毒性試験）

### 1) 急性毒性試験

#### マウス

1 群雌雄各 10 匹のマウス（ICR-SLC 系）を用い、経口投与（投与量：1,250、2,500mg/kg）と腹腔内投与（投与量：500、1,000mg/kg）で検体の急性毒性を検討した。観察期間は 14 日であった。両投与経路で、死亡例は 1 例もなく、LD<sub>50</sub> 値は経口投与で 2,500mg/kg より高値、腹腔内投与で 1,000mg/kg より高値と推定された。経口投与の一般症状では、雄の投与群に用量に相関したごく軽度の体重増加抑制がみられたのみであった。腹腔内投与の一般症状では、全群に投与後自発運動の低下がみられ、この回復は投与群の方がやや遅かった。さらに、投与群では、一時的な体温の低下傾向と皮膚の白色化がみられ、また、一時的な体重減少と飼料摂取量の低下も認められた。【参考文献 4】

#### ラット

1 群雌雄各 10 匹のラット（SD-SLC 系）を用い、経口投与（投与量：2,500、5,000mg/kg）と腹腔内投与（投与量：500、1,000mg/kg）で検体の急性毒性を検討した。観察期間は 14 日間であった。両投与経路で、死亡例は 1 例もなく、LD<sub>50</sub> 値は経口投与で 5,000mg/kg より高値、腹腔内投与で 1,000mg/kg より高値と推定された。経口投与の一般症状では、投与翌日のみに投与群全例に用量に相関した検体色の便が観察されたのみであった。腹腔内投与の一般症状では、投与群に自発運動の低下傾向がみられ、その他投与群の一部に流涙、目のうるみ、流涎、鼻周囲血様物、検体色の便が一時的に認められた。投与群の雌雄とも投与直後に用量相関性が見られる体重減少を示した。【参考文献 4】

### 2) 短期毒性試験（イヌ）

各群 6 匹のイヌ（性別、系統、月齢不明）を用いて、経口投与（1 日 1 匹当たり 0、1、4g）

で15週間連続投与した。その結果、体重、一般症状、血液学的検査、生化学的検査及び病理学的検査（肉眼的観察、器官の重量、組織学的検査）において、検体投与に起因する変化は認められなかった。本試験での無毒性量は、4g/匹/日以上であると考えられた。【参考文献5】

### 3) 長期毒性試験

ラット（催奇形性試験及び催腫瘍性試験との併合試験）

Wistar系ラットを用い、カンタキサンチンを0、0.5、2.0、5.0%の濃度で添加した飼料を93～98週間投与した。動物数は順に雌雄各25匹、25匹、25匹、15匹とした。その結果、死亡率、体重、生殖能、血液学的検査、生化学的検査及び病理学的検査（肉眼的検査、器官重量、組織学的検査）において、検体投与による悪影響は認められず、検体投与群のラットの体脂肪には黄色～橙色の着色が見られたのみであった。

また、同じ実験で、0、0.5及び2.0%添加飼料投与群の雌雄を、6ヶ月目に同居させ生殖能を調べた結果、産仔数、離乳動物数、産仔の出生時及び離乳時体重に検体投与の影響は無く、産仔の半数について出生直後に骨格検査を行ったが異常は認められなかった。

また、組織学的検査において観察された腫瘍は、対象群を含めて全群に同等に分布しており検体の催腫瘍性を認めなかった。【参考文献5】

ラット（催腫瘍性試験との併合試験）

CD Sprague-Dawley系ラットの雄各群50匹を用い、カンタキサンチンを0、0（プラセボ）、5、25、75、250mg/kg体重/日の摂取量になるように添加した飼料を104週間投与した。各群10匹のラットを52週後に、10匹を78週の投与後に剖検に供し、30匹は104週間投与した。26週、51週、78週、104週の投与後に一群当たり10匹について血液学的検査、臨床化学的検査、尿検査を行った。また、全ての群に対して、投与前、51週、104週の投与後に検眼鏡検査を行った。自然死に際しても剖検を行った。すべてのラットの肝臓の組織病理検査を行った。

カンタキサンチンの投与は、生存に関して影響を与えなかった。25mg/kg体重/日以上投与群には体表毛と尾に進行性の赤色の着色が観察された。また、25mg/kg体重/日以上投与群については、プラセボ対照群と比較して最初の17週に若干の体重増加の減少が見られた。飼料摂取量は全ての群で投与期間を通して同じ程度であった。

51週と104週投与後の眼の検査には異常は認められなかった。血液学的検査値については、カンタキサンチン投与に起因する群間差は見られなかった。また、血液の臨床化学変化は、250mg/kg体重/日投与群において血漿コレステロールが若干高いこと、104週以降の75及び250mg/kg体重/日投与群において、アルカリホスファターゼの活性が若干高いことに限られた。また、尿の検査値及び臓器重量に関しては群間の差は観察されなかった。剖検の肉眼的所見では、全ての投与群で胃腸管のオレンジ又は赤の変色並びに皮下及び脂肪細胞のオレンジ変色が見られた。高用量投与群ラット、25mg/kg体重/日投与群の78週のラット、5mg/kg体重/日投与群の実験終了時の少数のラットに、肝臓の変色が観察された。病理組織学検査では、肝臓の病変の発生頻度の増加又は病変の障害の程度の増強が観察された。75及び250mg/kg体重/日投与群の全てのラットで、肝細胞肥大が見られた。25mg/kg体重/日投与群（52週でのみ）、75及び250mg/kg体重/日投与群（52週と104週でのみ）では、肝細胞の空胞化発生頻度の増加が見られた。75及び250mg/kg体重/日投与群ラットの中には、78週以降にすりガラス状肝細胞が観察された。78週以降に、75及び250mg/kg体重/日投与群で門脈

周囲の脂肪蓄積が見られ、104週以降には発症率と程度が拡大していた。また、75及び250mg/kg体重/日投与群では52週以降に、25mg/kg体重/日以上以上の投与群では78週と104週で肝細胞に複屈折性のオレンジ又は茶色の色素がみられた。また、対照群と比較してカンタキサンチン投与群の肝細胞の腫瘍発生の増加は認められなかった。5及び25mg/kg体重/日投与群は、肝臓障害を引き起こさないことが報告されている。

同じ実験条件で雌でも試験が行われており、組織学的所見以外は雄とほぼ同様の結果であった。組織学的検査では雄より低用量から影響が見られている。250mg/kg体重/日投与群では、52週以降に門脈周囲の肝細胞空胞化が高い発症率で見られ、25、75及び250mg/kg体重/日投与群では78週以降に高い割合で広範性の肝細胞空胞化が見られ、無毒性量は5mg/kg体重/日であることが報告されている。【参照文献3、6、7】

#### サル

雌雄のカニクイザル(雄50匹、雌49匹、1-3歳齢、4-11匹/群)を用いて、カンタキサンチン(0、0(プラセボ)、0.2、0.6、1.8、5.4、16又は49mg/kg体重/日)を添加した水溶液を3年間にわたって強制経口投与した。

また、供試サル2-4匹/性/群に対して、植物油にカンタキサンチン(0(植物油)、200、500、又は1000mg/kg体重/日)を混合し投与した。

投与期間を通じて、飼料摂取、体重増加、血液学的及び臨床化学的検査値並びに心血管機能には、投与と関連した影響は認められなかった。

カンタキサンチンの血漿中濃度(3ヶ月毎に測定)は、0.2-49mg/kg体重/日投与群において投与量と相関して増加した。各群における最高値は投与3ヶ月後に認められ、これに対して1年後以降は、試験の終了まで一貫してそれよりは低かった。2年目以降に200-1000mg/kg体重/日投与群のカンタキサンチン血漿中濃度は、概ね高値を示したが濃度は一定しておらず、投与量との相関性を認めなかった。

検眼鏡検査(3ヶ月毎に実施)では、検体投与群で、供試サルの網膜に結晶性沈着物の兆候は認められなかった。しかし、約3年後に細隙燈顕微鏡(slit-lamp biomicroscopy)検査を行うと、200mg/kg体重/日以上以上の投与群の18匹中8匹と、レーザー処理した1000mg/kg体重/日投与群のサルには、網膜の周辺と中心部に単一または複数の光反射スポットが認められた。片方の眼にレーザー処理し、49mg/kg体重/日を投与した2匹中の1匹にも網膜中に光反射スポットの存在が認められた。しかし、1、2及び3年後の網膜グラフィック試験では、いずれの投与群でも視覚機能の障害を示す証拠は認められなかった。

全てのサルの剖検における肉眼的観察では、投与に起因するような病変や異常は認められなかった。全てのカンタキサンチン投与サルの胃腸管粘膜、脂肪及び結合組織において、オレンジレッド色の変色が認められた。

投与群サルの臓器重量はプラセボ対照群のそれと同等であり、主要組織と器官の組織学的変化はカニクイザルのこれまでの所見と一致していた。肝臓の凍結切片では、1.8及び5.4mg/kg体重/日投与群の一部と16及び49mg/kg体重/日投与群の全例に濃いオレンジ色の複屈折性色素の封入体が認められたが、肝臓の脂質含量との相関性は見られなかった。

網膜の全体標本及び凍結切片の顕微鏡的観察では、多型性複屈折性封入体が、0.6mg/kg体重/日以上以上の投与群のサルの周辺網膜の環状帯と2.5年後と3年後の49mg/kg体重/日以上以上の投与群のサルの網膜中心に認められた。0(プラセボ対照群)及び0.2mg/kg体重/日投与群に

は複屈折性封入体は認められなかった。複屈折性封入体は 1 年目に行った 49mg/kg 体重/日投与群のサルでも認められた。

16 mg/kg 体重/日以上投与群では、封入体が網膜の遠位周辺部で密度が高く、また拡散していた。封入体は神経線維、神経節細胞層、網状内層及び内顆粒層に多く、網状外層には少なかった。網状内層では複屈折性封入体は分離した神経節細胞とおそらく無軸索細胞と結びついており、核周囲部の内側または内部細胞突起に局在していた。内顆粒層外、桿状/円錐状分節または色素沈着した上皮には封入体は認められなかった。

高投与量群のサルの肝臓と網膜において顕微鏡で確認した結晶性封入体は、化学的分析によって供試化合物であるカンタキサンチンと関連していることが認められた。しかし、このような沈着物が肝臓及び眼の生理学的機能や形態におよぼす有害な影響は認められなかった。

本試験における無毒性量は 0.2mg/kg 体重/日であった。【参照文献 3、8】

#### 4) 世代繁殖試験

雌雄各 20 匹の Wistar 系ラットを用いて、経口投与（飼料中カンタキサンチン含量 0 及び 1,000mg/kg）し、試験開始後 16 週目に交尾させ F<sub>1</sub>（母動物数 15）を得た。F<sub>1</sub> は 39 週目または 43 週目に交尾させ F<sub>2</sub>（母動物数 13）を得た。F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> はそれぞれ 2 年、1 年半、1 年を試験期間として、検体を連続投与した。3 世代を通じて、死亡率、体重、飼料摂取量、一般症状、血液学的検査及び病理学的検査において検体投与の悪影響は認められなかった。検体添加群の肝臓には色素の顆粒が観察された。また、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> の生殖能にも検体投与の影響はなかった。【参照文献 5】

#### 5) 変異原性試験

##### 修復試験

枯草菌 H17 (rec<sup>+</sup>) と M45 (rec<sup>-</sup>)、大腸菌 WP2B/r hcr<sup>+</sup> と hcr<sup>-</sup>、及び大腸菌 W3110 (thy<sup>+</sup>、pol<sup>+</sup>) と P3478 (thy<sup>-</sup>、pol<sup>-</sup>) を用いて、検体濃度 2,000 µg/disc より 2 倍希釈 10 段階で修復試験を行った結果、いずれの濃度でも増殖の阻止を示さず陰性であった。【参照文献 9】

##### 復帰変異試験

サルモネラ TA98 及び TA100 による復帰変異試験を行った。検体濃度は 4、40、400、4,000 µg/plate とし、陽性対照にジメチルニトロサミンと 2 - アセチルアミノフルオレンを用いて試験した結果、何れの濃度でも自然復帰変異頻度と差はなく、ラット S-9Mix 添加 preincubation 法による代謝活性化処理による突然変異頻度にも差は認められなかった。

【参照文献 9】

#### 6) 眼毒性に関する特殊試験

##### *In vitro* (試験管内) での実験

ニワトリの胚の網膜神経を再凝集細胞培養した際にみられるカンタキサンチン結晶の形成を観察した。また、ヒナの網膜神経、網膜色素上皮、脳及び髄膜の定置沈降分離細胞中におけるリソソーム及びミトコンドリアの活動、タンパク合成及び分化等に関してカンタキサンチンの影響を調査した。カンタキサンチンは、カンタキサンチン添加飼料もしくはプラセボで飼育したヒナから得た高密度のリボタンパク質と共に定置沈降分離細胞に加えた。網膜神経の再凝集培養基中では、高濃度のカンタキサンチンの存在下で培養されたため、赤又は茶色の複屈折を示す生成物が観察された。細胞培養基中にこの生成物が現れる頻度は、培養

基中のカンタキサンチンの濃度に比例し、カンタキサンチン濃度が、培養基中 1.2mg/L もしくはそれ以上の場合に観察された。カンタキサンチンを加えて培養しても、細胞の生存率及び分化に影響はなかった。【参照文献 3】

#### ニワトリ

ブロイラーのヒナを用いて、カンタキサンチンを 14.2g/kg 含む飼料を 12 週間連続投与した (28g/kg 体重/日相当量を摂取)。投与されたヒナの眼を組織学的に検査したところ、網膜及びその周辺部の末梢部分に複屈折を示す赤茶色を帯びた結晶状構造が存在した。走査顕微鏡画像解析による網膜上の結晶状構造のスペクトルは、カンタキサンチン結晶のスペクトルと類似していた。【参照文献 3】

#### ニワトリ

雌のブロイラーのヒナ (1 群 4 羽) を用いて、カンタキサンチンを 0.2、0.5、1.3、8、20 及び 50mg/kg 含む飼料を 42 日間連続投与した。

網膜中、血漿中及び肝臓中のカンタキサンチンの濃度が投与量に相関して増加していることが、高速液体クロマトグラフィーにより確認された。8 mg/kg 投与群 (0.5mg/kg 体重/日に相当) の網膜のフラットマウント切片を観察したところ、偏光顕微鏡では典型的なカンタキサンチン粒子を確認できた。粒子数は、血漿中のカンタキサンチン濃度に高い相関を示したが、網膜中の濃度に対しては相関が低かった。粒子は、20 又は 50mg/kg 投与群において増加した。対照群及び 0.2、0.5 または 1.3mg/kg 投与群では、網膜中に粒子は観察されなかった。【参照文献 3】

#### フェレット

18 匹のフェレットを用いて、カンタキサンチンとして 50mg/kg 体重/日相当量を含む水溶液 (水溶性のカンタキサンチン顆粒を溶解したもの) を 1 週間に 5 日、12 ヶ月間にわたり強制経口投与した。対照群にはカンタキサンチンを含まない顆粒を水に溶解して投与した。

カンタキサンチンを 12 ヶ月連続投与した後、網膜電図を観察したところ、群内に大きなばらつきがあったが、投与群と対照群には差が見られなかった。【参照文献 3】

#### サル

4 匹のカニクイザルを用いてカンタキサンチン 11mg/kg 体重/日を 40 ヶ月間の連続投与 (全投与量 34.5 g) した。対照群に 1 匹のサルを用いた。

血清中のカロテノイドは、カンタキサンチンを投与した全てのサルにおいて上昇した。緑内障、静脈血栓症又は汎光凝固などの網膜上の結晶の誘発をする疾病素因と考えられるものが、投与群 3 匹の動物の片方の眼に観察された。検眼鏡による検査、眼底撮影、蛍光眼底造影では、網膜上にいくつかの結晶が、実験的により誘発された緑内障とともに観察されたが、標準的なカンタキサンチンによる網膜症は観察できなかった。しかし、組織学的検査では、全てのサルにおいて後極から周辺部にかけて網膜全体に複屈折を示す粒子が観察された。粒子の網膜上の蓄積は、光受容細胞の外辺部分を除く網膜層の全体に広がって存在したが、この蓄積が細胞内にも及んでいるかどうかは、不明だった。また、細胞毒性につながるものは、見出されなかった。【参照文献 3】

#### ヒトとサルにおけるカンタキサンチンの集積

サルの網膜のカンタキサンチン濃度と、日焼け用錠剤を摂取し (総摂取量 16 g) 網膜上にカンタキサンチン結晶の蓄積を示している (網膜中に 20-30 µg/g) ヒトの網膜のカンタ

キササンチン濃度を比較した。

カンタキササンチンとして 49mg/kg 体重/日を 36～83 週間連続投与された（総摂取量：54 g/匹）7 匹のサルの網膜神経におけるカンタキササンチンの平均蓄積濃度は、154ng/g であったことから、比較対象としたヒトの網膜中のカンタキササンチン濃度は、サルの網膜中に観察された濃度の 100 倍以上であった。【参照文献 3】

## 7) ヒトにおける所見

### ヒトの網膜上における結晶の蓄積

ヒトに対するカンタキササンチンの使用と網膜上の結晶の蓄積に関し、医療上もしくは美容上の理由でカンタキササンチンを服用していたヒトを対象に、レトロスペクティブ生物統計研究<sup>注</sup>により、用量と作用の関係を調査した。

32 レポート（このうち公表されたものは 25、未公表のものは 7）から集めたデータ 411 例を解析した結果、95 例(23.1%)には、網膜における結晶の蓄積が見られた。各被験者の摂取量は、15～240mg/日（平均値 58.1 mg/日、中央値 45mg/日）で 1～14 年間（平均値 3.1 年、中央値 2 年）に合計 0.6～201g（平均値 30.3g、中央値 13.9g）に及んだ。用量と強い相関関係が認められ（ $p < 0.0001$ ）、一人当たり一日 30mg、合計 3,000mg 以下の摂取量であれば、網膜にカンタキササンチンの結晶が蓄積しないことが示された。【参照文献 3、10】

### 網膜電図における b 波の振幅の変化

27 人のポルフィリン症患者を被験者として、カンタキササンチンを治療目的で投与した。最初の 5 週間は 15mg/日、次の 5 週間は 60mg/日投与し、さらに引き続き夏期は 90～120mg のカンタキササンチンを与え、冬期は治療を行わなかった。被験者の中には、初めてカンタキササンチンを服用した患者もいたが、10 年にわたって服用していた患者(合計 170g)もいた。

5 週間 15mg/日のカンタキササンチンを与えても、網膜電図記録検査法において b 波の振幅に系統だった変化は見られなかった。しかし、さらに 5 週間 60mg/日投与したところ、b 波の振幅に減少が見られた。さらに 5 週間 90mg/日投与した後は、b 波の振幅のより明白な減少が観察された。網膜上にカンタキササンチンの結晶が現れた被験者については、b 波の振幅が顕著に減少したが、b 波の振幅の減少と血液中におけるカンタキササンチンの濃度に相関関係はなかった。b 波振幅の影響は、治療を中断すると回復した。

b 波振幅の減少は、b 波を発生させるミュラー細胞へのカンタキササンチンの濃縮が原因であることが示唆された。

本試験における無毒性量は、15mg/日すなわち 0.25mg/kg 体重/日であった。【参照文献 3、11、12】

### 視覚機能

カンタキササンチンを摂取した 19 人の患者（摂取量は不明。（11 人は黄斑障害にかかり、8 人には異常が見られなかった。）に閾値静的視覚検査によって、視覚機能を評価した。カンタキササンチンを摂取したことの無い患者を対照とした。全ての患者の視力は、6/9 もしくは、それより良かった。

カンタキササンチンの摂取を中断して 2～3 年経過後に閾値静的視野検査を実施した。網膜

---

注 「後ろ向き生物統計研究」のこと。研究者が事後的にその状況を調べて、追跡調査すること。



上にカンタキサンチンの蓄積が認められる患者は、対照よりも網膜の反応度は低かったが、網膜障害の無い患者は、対照に比べて著しい相違は無かった。【参照文献 3、13】

#### 網膜上のカンタキサンチンの蓄積と減少

最大で 12 年間、178g までのカンタキサンチンを投与された 14 人の患者を対象に、網膜上のカンタキサンチンの結晶とその減少を観察した。投与終了 5 年後に網膜上の結晶が最大で 70%減少した。またヒトや霊長類の網膜の黄斑に現れたカンタキサンチンに関係していると考えられるカロテノイドは、ルテインとゼアキサンチンであることが同定された。ヒトの場合は、黄斑上に主に見られたカロテノイドはゼアキサンチンであり、ルテインは網膜全体に分散していた。【参照文献 3】

#### 肝毒性

骨髄性プロトポルフィリン症を治療する目的で、1～12 年間に 3～150g のカンタキサンチンを投与された 10 才から 61 才までの 11 人の患者について、試験方法は不明であったが、肝毒性の兆候は見られないという報告があった。【参照文献 3】

#### 8) ヒトの網膜内におけるカンタキサンチン結晶の発達及び沈着メカニズム

ヒトあるいは霊長類において、血漿中のカンタキサンチンは、低密度リポタンパク質(LDL)によって運搬されるため、LDL 受容体を介したエンドサイトーシスによって細胞内に取り込まれることが想定された。細胞膜内に取り込まれて過剰に蓄積することにより、脂肪親和性の状態ではカンタキサンチンの溶解性が低下し、結晶化すると考えられた。慢性的に高用量を摂取し、血漿中に高濃度を維持することにより、網膜への沈着を引き起こすことが考えられた。【参照文献 10～13】

#### (3) 各試験における無毒性量

各試験における無毒性量は次表のとおりである。

表 各試験における無毒性量

動物種	試験	無毒性量	備考
イヌ	短期毒性(15週間)試験	4g/匹/日以上	
ラット	慢性毒性(93~98週間)/催奇形性/催腫瘍性併合試験	飼料中の濃度：5%以上 (2500 mg/kg 体重/日に相当)	催奇形性及び催腫瘍性は認められない。
ラット	慢性毒性(104週間)/催腫瘍性併合試験	5mg/kg 体重/日	催腫瘍性は認められない。
サル	慢性毒性(36ヶ月間)試験	0.2mg/kg 体重/日	
ラット	繁殖試験	F <sub>0</sub> 雄：飼料中の濃度 1,000mg/kg 以上 F <sub>0</sub> 雌：飼料中の濃度 1,000mg/kg 以上 F <sub>1</sub> 雄：飼料中の濃度 1,000mg/kg 以上 F <sub>1</sub> 雌：飼料中の濃度 1,000mg/kg 以上 (50 mg/kg 体重/日に相当)	繁殖毒性は認められない。
ヒト	網膜上の結晶形成調査(1-14年間摂取)	30mg/人/日 (60kg のヒト体重で換算すると 0.5mg/kg 体重/日に相当)	
ヒト	網膜電図におけるb波の振幅検査(5週間摂取)	0.25mg/kg 体重/日	

## 5 食品健康影響評価について

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、飼料添加物カンタキサンチンに関する飼料一般の成分規格の改正及び当該飼料添加物の食品中の残留基準の設定に係る食品健康影響評価について、審議を行った。

その結果、カンタキサンチンは自然界にも存在し、諸外国では食品添加物及び飼料添加物として、国内では飼料添加物としての使用実績を有しているが、JECFA において ADI (0-0.03mg/kg 体重/日) を定めたことも考慮して、以下のとおり ADI を設定した。

対象物質 カンタキサンチン

ADI 0.025mg/kg 体重/日

(ADI 設定根拠資料) 視覚検査(網膜電図)

(動物種) ヒト

(期間) 5週間

(投与方法) 経口

(無毒性量) 0.25mg/kg 体重/日

(安全係数) 10

【参考文献】

- 1 カンタキサンチンの起源又は発見の経緯並びに外国における許可状況及び使用状況（未公表）
- 2 カンタキサンチンの規格及び試験方法とその設定理由（未公表）
- 3 JECFA Monograph 839.Canthaxanthin(WHO Food Additives Series 35)
- 4 カンタキサンチンのマウス及びラットに対する急性毒性試験（未公表）
- 5 カンタキサンチンの生理学的、病理学的作用に関する試験の概要（未公表）
- 6 Buser, S., "Canthaxanthin in a long-term study with male rats (feed mixture)", (1992).（未公表）
- 7 Buser, S., "Canthaxanthin in a long-term study with female rats (feed mixture)", (1992).（未公表）
- 8 Buser, S., Bausch, J., Goralczyk, R., Lenz, B., Schuep, W., Bee, W., and Zuhlke, U., "Canthaxanthin in a long-term study with Cynomolgus Monkeys", (1994).（未公表）
- 9 微生物を利用したアポカロチナール， $\beta$ -アポ-8'-カロチン酸エチルエステル及びカンタキサンチンの変異原性試験（未公表）
- 10 Kopcke, W, B. F., Schalch W, "Canthaxanthin deposition in the retina : a biostatistical evaluation of 411 patients", J. Toxicol.-Cut & Ocular Toxicol, 14(2) : 89-104(1995).
- 11 Arden GB, B. F., "Canthaxanthin and the eye : A critical ocular toxicological assessment.", J. Toxicol.-Cut & Ocular Toxicol, 10 : 115-155(1991).
- 12 Arden GB, Oluwole JOA, Polkinghorne P. *et al*" Monitoring of Patients taking Canthaxanthin and Carotene : An Electroretinographic and Ophthalmological Survey.", Human Toxicol. 8 : 439-450(1989).
- 13 Leyon, H., Ros, A.M., Nyberg, S., and Algvere, P., "Reversibility of Canthaxanthin deposits within the retina.", Acta Ophthalmologica, 68:607-611(1990).

カンタキサンチンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和3年1月20日～令和3年2月18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 1通
4. 頂いた意見・情報及び肥料・飼料等専門調査会の回答

	頂いた意見・情報	食品安全委員会の回答
1	見た目をごまかすための色素強化添加物の使用を認めていることがそもそもおかしいですが、その残留を認めるのは、さらに納得できません。一切の残留は認めないでください。	<p>食品安全委員会は、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識の下、規制や指導等のリスク管理を行う関係行政機関から独立して、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に食品に含まれる可能性のある危害要因が人の健康に与える影響について食品健康影響評価を行っています。</p> <p>本成分については、「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定。）に基づき評価を行った結果、本成分が現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、本成分の食品を介したヒトの安全性は担保されていると考えます。</p> <p>本成分の使用及び残留基準値に関する御意見は、リスク管理に関するものと考えられることから、厚生労働省へお伝えします。</p>

※頂いたものをそのまま掲載しています。

動物用医薬品評価書

酢酸イソ吉草酸タイロシン

2020年11月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	3
1. 一般名及び構造 .....	3
2. 用途 .....	3
3. 使用目的 .....	3
4. 海外評価状況 .....	3
II. 食品健康影響評価 .....	3
表 1 海外評価状況 .....	5
・ 別紙：検査値等略称 .....	6
・ 参照 .....	7

### 〈審議の経緯〉

- 2020年 3月 17日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食0317第1号）、関係資料の接受
- 2020年 3月 24日 第777回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 7月 31日 第153回肥料・飼料等専門調査会
- 2020年 10月 6日 第792回食品安全委員会（報告）
- 2020年 10月 7日 から 11月5日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2020年 11月 16日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2020年 11月 24日 第798回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋 （委員長\*）  
山本 茂貴 （委員長代理\*）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\*：2018年7月2日から

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2020年4月1日から）

今井 俊夫（座長）  
山中 典子（座長代理）  
新井 鐘蔵 佐々木 一昭  
荒川 宜親 下位 香代子  
井手 鉄哉 中山 裕之  
今田 千秋 宮島 敦子  
植田 富貴子 森田 健  
川本 恵子 山口 裕子  
代田 真理子 山田 雅巳  
小林 健一

### 〈第153回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

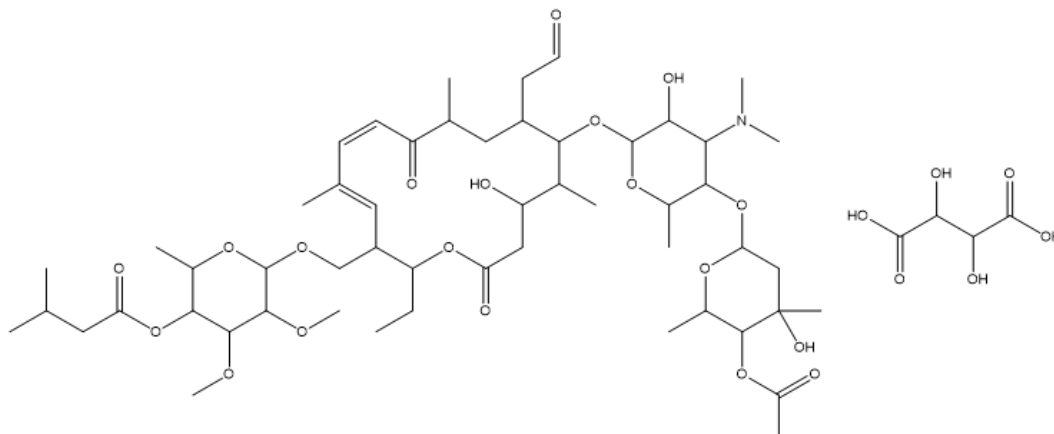
吉田 敏則（東京農工大学農学部研究院動物生命科学部門准教授）

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名：酢酸イソ吉草酸タイロシン

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品

### 3. 使用目的

抗生物質

### 4. 海外評価状況

表 1 参照

## II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項及び D 各条の項において残留基準（参照 1）が設定されている酢酸イソ吉草酸タイロシンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定）の 2 の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照 2）を用いて行った。

提出された資料等によると、酢酸イソ吉草酸タイロシンの ADI は APVMA により 0.0001 mg/kg 体重/日、EMEA により 0.00207 mg/kg 体重/日と設定されている（参照 3、4）。また、現行のリスク管理における体重当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児（1～6 歳）で 0.00006 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照 5）とされている。

<sup>1</sup> 平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにした EDI（Estimate Daily Intake：推定一日摂取量）による。



したがって、体重当たり及び1日当たりの本成分の推定摂取量は、当該 APVMA 及び EMEA の ADI の値を超えないことから、酢酸イソ吉草酸タイロシンは、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
APVMA (2006)	0.0001	微生物学的 ADI MIC <sub>50</sub> : 0.031 µg/mL (最も感受性の高いビフィズス菌の MIC <sub>50</sub> より) (参照 3)
EMEA (2007)	0.00207	微生物学的 ADI (参照 4)  $ADI = \frac{0.226^a \times 220^b}{0.8^c \times 0.5^d \times 60^e} = 0.00207 \text{ mg/kg 体重/日}$ <p>a : MIC<sub>calc</sub> : 3-アセチルタイロシンの MIC<sub>calc</sub> より。酢酸イソ吉草酸タイロシンは 0.335 µg/mL  b : ヒト結腸内容物の容積 (mL)  c : 結腸まで到達する経口投与成分の割合 : 放射性標識された経口投与量全体の 70~88%がラットとブタの糞便中に排泄され、1~7%のみが親化合物として同定されたが、それ以外は、代謝物は親化合物と同じ抗菌活性を持つと想定。  d : 微生物が利用可能な経口用量の分画  e : ヒトの体重 (kg)</p>

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
EMA	欧州医薬品審査庁：European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（2009年にEMAに改称）
MIC	最小発育阻止濃度：minimum inhibitory concentration
POD	Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：酢酸イソ吉草酸タイロシンに関する資料
3. APVMA: Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. 2017
4. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, EUROPEAN PUBLIC MRL ASSESSMENT REPORT (EPMAR), TYLVALOSIN (ACETYLIISOVALERYLTYSIN). London, 28 November 2007, Doc. Ref: EMEA/CVMP/469245/2007-Final
5. 厚生労働省：酢酸イソ吉草酸タイロシンの推定摂取量（令和2年3月17日付）

酢酸イソ吉草酸タイロシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 令和2年10月7日～令和2年11月5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 1通
4. 頂いた意見・情報及び食品安全委員会の回答

	頂いた意見・情報	食品安全委員会の回答
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 我が国で使用が認められている家畜用抗生物質の種類数、および我が国に輸入される際に残留が認められている抗生物質の種類数は正確に把握されているのでしょうか？それぞれの数字を御提示ください。</li> <li>・ 数多くの抗生物質に加えて、残留農薬や人工添加物も家畜に投与されていますが、家畜そのものへの悪影響はしっかり検証されているのでしょうか？また、こうした物質の複合影響、人体への長期蓄積効果などのリスクの安全性検証は済んでいるのでしょうか？</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 国内で使用が認められている家畜用抗生物質の種類数については、リスク管理機関である農林水産省にお問い合わせください。また、食品への残留基準については、リスク管理機関である厚生労働省にお問い合わせください。</li> <li>・ 動物用医薬品及び飼料添加物の投与による家畜に対する安全性については、リスク管理機関である農林水産省にお問い合わせください。</li> <li>・ 今回の評価は、現行のリスク管理措置の妥当性に着目した形での評価要請があり、食品健康影響評価を行ったものです。 本成分が現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、本成分の食品を介したヒトの安全性は担保されていると考えます。 複数の化合物へのばく露については、現段階では国際的にも、評価手法として確立したものではなく、検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えています。 FAO/WHO では、JECFA (FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議) や JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) において、複数の化合物へのばく露に対するリスク評価手法について検討することとされていることから、引き続き、最新の情報収集に努めてまいります。</li> </ul>

※頂いたものをそのまま掲載しています。

# 動物用医薬品評価書

トリメトプリム

2021年3月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	4
1. 一般名及び構造 .....	4
2. 用途 .....	4
3. 使用目的 .....	4
4. 海外評価状況 .....	4
II. 食品健康影響評価 .....	4
表 1 海外評価状況 .....	6
・ 別紙：検査値等略称 .....	7
・ 参照 .....	8

### 〈審議の経緯〉

- 2005年 9月 13日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0913011号）、関係資料の接受
- 2005年 9月 15日 第111回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2006年 7月 18日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第0718026号）、関係資料の接受
- 2006年 7月 20日 第153回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 7月 7日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
- 2020年 8月 19日 厚生労働省から追加資料送付
- 2020年 11月 13日 第155回肥料・飼料等専門調査会
- 2021年 1月 19日 第803回食品安全委員会（報告）
- 2021年 1月 20日 から2月18日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 2月 24日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年 3月 2日 第806回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長\*）  
山本 茂貴（委員長代理\*）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\*：2018年7月2日から

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2020年4月1日から）

今井 俊夫（座長）  
山中 典子（座長代理）  
新井 鐘蔵 佐々木 一昭  
荒川 宜親 下位 香代子  
井手 鉄哉 中山 裕之  
今田 千秋 宮島 敦子  
植田 富貴子 森田 健  
川本 恵子 山口 裕子  
代田 眞理子 山田 雅巳  
小林 健一



〈第 155 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

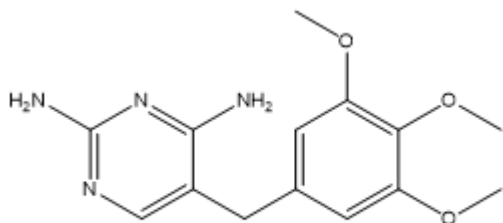
唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名：トリメトプリム

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品

### 3. 使用目的

合成抗菌剤、寄生虫駆除剤

### 4. 海外評価状況

表1参照

## II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格の項及びD各条の項において残留基準（参照1）が設定されているトリメトプリムについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成18年6月29日食品安全委員会決定）の2の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照2）を用いて行った。

提出された資料によると、トリメトプリムのADIはAPVMAにより0.02 mg/kg 体重/日及びEMEAにより0.0042 mg/kg 体重/日と設定されている（参照3、4、5、6）。また、現行のリスク管理における体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児（1～6歳）で0.0015 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照7）とされている。

したがって、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、当該APVMA及びEMEAのADIの値を超えないことから、トリメトプリムは、評価の考え方の3の

<sup>1</sup> 平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）による。

(1) に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
APVMA (2016)	0.02	サルの 3 か月試験でみられた造血抑制所見に基づき NOEL=33 mg/kg 体重/日、安全係数=2,000 (参照 3)
EMEA (1997)	0.0042	<p>微生物学的 ADI (参照 5)</p> $ADI = \frac{0.25^a \times 1^b / 3^c \times 150^d}{0.05^e \times 60^f} = 0.0042 \text{ mg/kg 体重/日}$ <p>a : geometric mean MIC<sub>50</sub> : 試験した微生物中最も感受性の高かった種 (<i>Lactobacillus</i> spp) の MIC<sub>50</sub> より。(µg/mL)  b : <i>in vitro</i> と <i>in vivo</i> の成長条件の違いを修正するための信頼できるデータがなかったため。pH の考えられる影響を修正するための情報は無かったが、細菌密度を補正するために補正は必要ないと考えられたことから 1  c : 染色体及びプラスミドを介した耐性を誘発する可能性より 3。  d ヒト結腸内容物の容積 (mL)  e : 微生物が利用可能な経口用量の分画 : トリメトプリム経口投与の 95%異常が生物学的に利用可能であることを示すヒトのデータより。  f : ヒトの体重 (kg)</p>

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
EMA	欧州医薬品審査庁：European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（2009年にEMAに改称）
MIC	最小発育阻止濃度：minimum inhibitory concentration
NOEL	無作用量：No-Observed-Effect Level
POD	Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：トリメトプリムに関する資料
3. APVMA: Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. 2017
4. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products TRIMETHOPRIM Summary Report(1) 1996
5. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products TRIMETHOPRIM Summary Report(2) 1997
6. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products TRIMETHOPRIM Summary Report(3) 2002
7. 厚生労働省：トリメトプリムの推定摂取量（令和2年8月19日付け）

動物用医薬品・飼料添加物評価書

ハロフジノン

2021年5月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	3
1. 一般名及び構造 .....	3
2. 用途 .....	3
3. 使用目的 .....	3
4. 海外評価状況 .....	3
II. 食品健康影響評価 .....	3
表 1 海外評価状況 .....	5
・ 別紙：検査値等略称 .....	6
・ 参照 .....	7



### 〈審議の経緯〉

- 2013年 3月 12日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0312 第 19 号）、関係資料の接受
- 2013年 3月 18日 第 467 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 7月 7日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
- 2020年 8月 19日 厚生労働省から追加資料送付
- 2021年 2月 5日 第 157 回肥料・飼料等専門調査会
- 2021年 3月 9日 第 807 回食品安全委員会（報告）
- 2021年 3月 10日 から 4月 8日 まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 4月 28日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年 5月 11日 第 815 回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長\*）  
山本 茂貴（委員長代理\*）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\*：2018年7月2日から

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2020年4月1日から）

今井 俊夫（座長）  
山中 典子（座長代理）  
新井 鐘蔵 佐々木 一昭  
荒川 宜親 下位 香代子  
井手 鉄哉 中山 裕之  
今田 千秋 宮島 敦子  
植田 富貴子 森田 健  
川本 恵子 山口 裕子  
代田 眞理子 山田 雅巳  
小林 健一

### 〈第 157 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

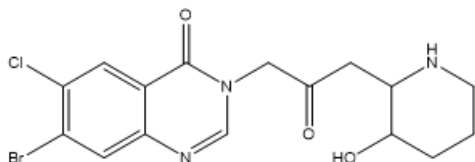
唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）  
吉田 敏則（東京農工大学農学部研究院動物生命科学部門准教授）

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名：ハロフジノン

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品又は飼料添加物

### 3. 使用目的

寄生虫駆除剤、抗原虫薬、合成抗菌剤

### 4. 海外評価状況

表1 参照

## II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格の項及びD各条の項において残留基準（参照1）が設定されているハロフジノンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成18年6月29日食品安全委員会決定）の2の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照2）を用いて行った。

提出された資料によると、ハロフジノンのADIはAPVMAにより0.0003 mg/kg 体重/日、EMEAにより0.0003 mg/kg 体重/日、FDAにより0.0007 mg/kg 体重/日（ハロフジノン臭化水素酸塩としての値。ハロフジノンに換算した場合、0.0006 mg/kg 体重/日。<sup>1)</sup>）と設定されている（参照3、4、5、6、7）。また、現行のリスク管理における体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児（1～6歳）で0.00011 mg/kg 体重/日<sup>2)</sup>（参照8）とされている。

したがって、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、当該APVMA、EMEA及びFDAのADIの値を超えないことから、ハロフジノンは、評価の考え方の

<sup>1)</sup> ハロフジノンの分子量：415、ハロフジノン臭化水素酸塩の分子量：496

<sup>2)</sup> 平成17年～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにしたTMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大1日摂取量）による。

3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
APVMA (2006)	0.0003	発生毒性試験 (ウサギ) : 0.025 mg/kg 体重/日 (NOAEL) (参照 3)
EMEA (1998)	0.0003	1. ラット、イヌ、マウスで実施された 8 つの毒性試験のうち の 6 つで、NOEL ≤ 0.070 mg/kg 体重/日 2. 3 世代繁殖試験 (マウス) の結果、NOEL = 0.0334 mg/kg 体重/日 3. 発生毒性試験 (ウサギ) の結果、NOEL = 0.025 mg/kg 体重/日 以上より、0.03 mg/kg 体重/日 (NOEL) と判断した。 安全係数 : 100 (参照 4、5)
FDA (1991)	0.0007 <sup>a</sup>	慢性毒性試験 (マウス) : 0.07 mg/kg 体重/日 (NOEL) 安全係数 : 100 (参照 6、7)

<sup>a</sup> : ハロフジノン臭化水素酸塩としての値

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
EMA	欧州医薬品審査庁：European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（2009年にEMAに改称）
FDA	米国食品医薬品庁：Food and Drug Administration
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
NOEL	無作用量：No-Observed-Effect Level
POD	Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：ハロフジノンに関する資料
3. APVMA: Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. 2017
4. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products HALOFUGINONE Summary Report(1) 1998
5. EMEA: Committee for Veterinary Medicinal Products HALOFUGINONE Summary Report(2) 2002
6. FDA : Freedom of Information Summary NADA 130-951 1991
7. US: Federal Register /Vol. 84, No. 133 /Thursday, July 11, 2019 /Rules and Regulations
8. 厚生労働省：ハロフジノンの推定摂取量（令和2年8月19日付け）

動物用医薬品評価書

マデュラマイシン

2021年5月

食品安全委員会

## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	4
1. 一般名及び構造 .....	4
2. 用途 .....	4
3. 使用目的 .....	4
4. 海外評価状況 .....	4
II. 食品健康影響評価 .....	4
表 1 海外評価状況 .....	6
・ 別紙：検査値等略称 .....	7
・ 参照 .....	8



### 〈審議の経緯〉

- 2014年 3月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0320 第 12 号）
- 2014年 3月 25日 関係資料接受
- 2014年 3月 31日 第 509 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 7月 7日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
- 2020年 8月 19日 厚生労働省から追加資料送付
- 2021年 2月 5日 第 157 回肥料・飼料等専門調査会
- 2021年 3月 9日 第 807 回食品安全委員会（報告）
- 2021年 3月 10日 から 4月 8日 まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 4月 28日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年 5月 11日 第 815 回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長\*）  
山本 茂貴（委員長代理\*）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\*：2018年7月2日から

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2020年4月1日から）

今井 俊夫（座長）  
山中 典子（座長代理）  
新井 鐘蔵 佐々木 一昭  
荒川 宜親 下位 香代子  
井手 鉄哉 中山 裕之  
今田 千秋 宮島 敦子  
植田 富貴子 森田 健  
川本 恵子 山口 裕子  
代田 眞理子 山田 雅巳  
小林 健一

### 〈第 157 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

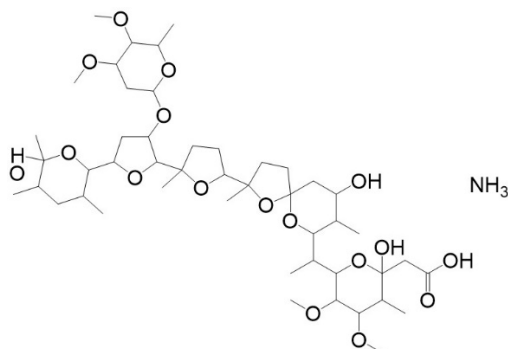
吉田 敏則(東京農工大学農学部研究院動物生命科学部門准教授)

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名：マデュラマイシン

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品

### 3. 使用目的

抗生物質、寄生虫駆除剤

### 4. 海外評価状況

表 1 参照

## II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項及び D 各条の項において残留基準（参照 1）が設定されているマデュラマイシンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定）の 2 の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照 2）を用いて行った。

提出された資料によると、マデュラマイシンの ADI は APVMA により 0.001 mg/kg 体重/日、EFSA により 0.001 mg/kg 体重/日、FDA により 0.00204 mg/kg 体重/日と設定されている（参照 3、4、5、6）。また、現行のリスク管理における体重当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児（1～6 歳）で 0.00043 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照 7）とされている。

<sup>1</sup> 平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにした TMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大 1 日摂取量）による。

したがって、本成分の体重当たり及び1日当たりの推定摂取量は、当該 APVMA、EFSA 及び FDA の ADI の値を超えないことから、マデュラマイシンは、評価の考え方の3の(1)に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
APVMA (1986)	0.001	0.1 mg/kg 体重/日 (NOAEL) (参照 3)
EFSA (2011)	0.001	2 年間慢性毒性試験 (ラット) 及び 2 世代生殖毒性試験 (ラット) : 0.1 mg/kg 体重/日 (NOAEL) 安全係数=100 (参照 4、5)
FDA (1989)	0.00204	1 年間亜急性毒性試験 (イヌ) : 0.204 mg/kg 体重/日 (NOEL) (参照 6)

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
EFSA	欧州食品安全機関：European Food Safety Authority
FDA	米国食品医薬品庁：Food and Drug Administration
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
NOEL	無作用量：No-Observed-Effect Level
POD	Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：マデュラマイシンに関する資料
3. APVMA:Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. 2017
4. EFSA:SCIENTIFIC OPINION. Scientific Opinion on safety and efficacy of Cygro® 10G (maduramicin ammonium  $\alpha$ ) for chickens for fattening. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). EFSA Journal 2011;9(3):1952.
5. EFSA:SCIENTIFIC OPINION. Scientific Opinion on safety and efficacy of Cygro® 10G (maduramicin ammonium  $\alpha$ ) for turkeys. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). EFSA Journal 2015;12(2):4013.
6. FDA:Freedom of Information Summary NADA 139-075 1989
7. 厚生労働省：マデュラマイシンの推定摂取量（令和2年8月19日付け）

# 動物用医薬品評価書

ロベニジン

2021年5月

食品安全委員会



## 目次

	頁
○ 審議の経緯 .....	2
○ 食品安全委員会委員名簿 .....	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿 .....	2
I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見 .....	4
1. 一般名及び構造 .....	4
2. 用途 .....	4
3. 使用目的 .....	4
4. 海外評価状況 .....	4
II. 食品健康影響評価 .....	4
表 1 海外評価状況 .....	5
・ 別紙：検査値等略称 .....	6
・ 参照 .....	7

### 〈審議の経緯〉

- 2014年 3月 20日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0320 第 13 号）
- 2014年 3月 25日 関係資料の接受
- 2014年 3月 31日 第 509 回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2020年 7月 7日 厚生労働省へ追加資料提出依頼
- 2020年 8月 19日 厚生労働省から追加資料送付
- 2021年 2月 5日 第 157 回肥料・飼料等専門調査会
- 2021年 3月 9日 第 807 回食品安全委員会（報告）
- 2021年 3月 10日 から 4月 8日 まで 国民からの意見・情報の募集
- 2021年 4月 28日 肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
- 2021年 5月 11日 第 813 回食品安全委員会  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

### 〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋（委員長\*）  
山本 茂貴（委員長代理\*）  
川西 徹  
吉田 緑  
香西 みどり  
堀口 逸子  
吉田 充

\*：2018年7月2日から

### 〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2020年4月1日から）

今井 俊夫（座長）  
山中 典子（座長代理）  
新井 鐘蔵 佐々木 一昭  
荒川 宜親 下位 香代子  
井手 鉄哉 中山 裕之  
今田 千秋 宮島 敦子  
植田 富貴子 森田 健  
川本 恵子 山口 裕子  
代田 眞理子 山田 雅巳  
小林 健一

### 〈第 157 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

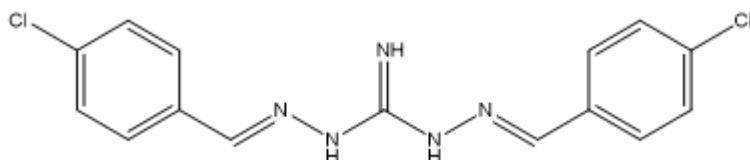
吉田 敏則(東京農工大学農学部研究院動物生命科学部門准教授)

## I. 有効成分の概要及び安全性に関する知見

### 1. 一般名及び構造

一般名：ロベニジン

<構造>



### 2. 用途

動物用医薬品

### 3. 使用目的

合成抗菌剤、寄生虫駆除剤

### 4. 海外評価状況

表 1 参照

## II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年 12 月 28 日厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項及び D 各条の項において残留基準（参照 1）が設定されているロベニジンについて、食品健康影響評価を実施した。

具体的な評価は、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」（平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定）の 2 の（2）の①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。）に基づき、厚生労働省から提出された資料（参照 2）を用いて行った。

提出された資料によると、ロベニジンの ADI は APVMA により 0.005 mg/kg 体重/日、EFSA により 0.055 mg/kg 体重/日と設定されている（参照 3、4、5、6）。また、現行のリスク管理における体重当たり及び 1 日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼小児（1～6 歳）で 0.00018 mg/kg 体重/日<sup>1</sup>（参照 7）とされている。

したがって、本成分の体重当たり、1 日当たりの推定摂取量は、当該 APVMA 及び EFSA の ADI の値を超えないことから、ロベニジンは、評価の考え方の 3 の（1）に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、その食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

<sup>1</sup> 平成 17 年～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書をもとにした TMDI（Theoretical Maximum Daily Intake：理論最大 1 日摂取量）による。

表 1 海外評価状況

評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
APVMA (1997)	0.005	イヌの 2 年間投与試験より 10 mg/kg 体重/日 (NOAEL) (参照 3)
EFSA (2019)	0.055	繁殖用ウサギを用いた耐容性試験 : 11 mg/kg 体重/日 (NOAEL) 安全係数 : 200 (参照 4、5、6)

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：Acceptable Daily Intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority
EFSA	欧州食品安全機関：European Food Safety Authority
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	Point of Departure

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日付、厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：ロベニジンに関する資料
3. APVMA:Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals. 2017
4. EFSA:SCIENTIFIC OPINION. Scientific Opinion on safety and efficacy of Cycostat® 66G (robenidine hydrochloride) for rabbits for breeding and fattening. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP). EFSA Journal 2011;9(3):2102.
5. EFSA :Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request from the Commission on the re-evaluation of coccidiostat Cycostat 66G in accordance with article 9G of Council Directive 70/524/EEC 2004
6. EFSA :Opinion of the Scientific Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed on a request from the Commission to update the opinion on the safety of "Cycostat 66G" based on robenidine hydrochloride, as a feed additive in accordance with Council Directive 70/524/EEC(Article 9g) 2004
7. 厚生労働省：ロベニジンの推定摂取量（令和2年8月19日付け）