

表 45 各試験における無毒性量及び最小毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	最小毒性量 (mg/kg 体重/日)	備考
ラット	90日間亜急性毒性試験	0, 50, 200, 1,000, 3,200 ppm	雄: 12.5 雌: 14.6	雄: 60.5 雌: 70.1	雌雄: 肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大等
		雄: 0, 3.06, 12.5, 60.5, 204 雌: 0, 3.63, 14.6, 70.1, 230			
	90日間亜急性神経毒性	0, 100, 500, 2,500 ppm	雄: 33.2 雌: 41.2	雄: 164 雌: 197	雌雄: 肝絶対及び比重量低下、T.Chol 増加等 (亜急性神経毒性は認められない)
		雄: 0, 6.69, 33.2, 164 雌: 0, 8.05, 41.2, 197			
2年間慢性毒性/発がん性併合試験	0, 30, 150, 750/375 (雄)、1,500 (雌) ppm	雄: 1.20 雌: 1.68	雄: 6.0 雌: 8.6	雄: 小葉中心性から汎小葉性肝細胞肥大等 雌: 甲状腺コロイド変化 (雌で肝細胞腺腫及び細胞筋の発生頻度増加)	
		雄: 0, 1.20, 6.0, 29 雌: 0, 1.68, 8.6, 89			
2世代繁殖試験	0, 40, 220, 1,200 ppm	P 雄: 15.1 P 雌: 17.6 F ₁ 雄: 13.9 F ₁ 雌: 16.8	P 雄: 83.1 P 雌: 96.3 F ₁ 雄: 82.4 F ₁ 雌: 95.6	親動物: 肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大等 児動物: 体重増加抑制等 (繁殖能に対する影響は認められない)	
		P 雄: 0, 2.7, 15.1, 83.1 P 雌: 0, 3.2, 17.6, 96.3 F ₁ 雄: 0, 2.6, 13.9, 82.4 F ₁ 雌: 0, 3.1, 16.8, 95.6			

	発生毒性試験	0, 30, 150, 450	母動物: 30 胎児: 150	母動物: 150 胎児: 450	母動物: 体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大等 胎児: 体重低値、内臓・骨格変異の増加 (催奇形性は認められない)
マウス	18か月間発がん性試験	0, 30, 150, 750 ppm	雄: 4.2 雌: 5.3	雄: 20.9 雌: 26.8	雌雄: 肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大 (雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度増加)
ウサギ	発生毒性試験	0, 10, 25, 75	母動物: 25 胎児: 25	母動物: 75 及び胎児: 75	母動物: 体重増加抑制 胎児: 体重低値 (催奇形性は認められない)
イヌ	90日間亜急性毒性試験	0, 800, 5,000, 20,000/10,000 ppm	雄: 28.5 雌: 32.9	雄: 171 雌: 184	雌雄: 肝絶対及び比重量増加、び慢性肝細胞肥大等
		雄: 28.5, 171, 332 雌: 32.9, 184, 337			
	1年間慢性毒性試験	0, 100, 400, 2,000 ppm	雄: 13.2 雌: 14.4	雄: 67.6 雌: 66.1	雌雄: ALP 増加等

備考: 最小毒性量で認められた所見を記載する。

<別紙1: 代謝物/分解物略称>

記号	略称	化学名
M01	N-オキシド体	N-{2-[3-クロロ-1-オキシド-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M02	E-オレフィン体 BCS-AA10627	N-{(E)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M03	Z-オレフィン体 BCS-AA10650	N-{(Z)-2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M04	エノール-GA体	—
M05	フェノール体	—
M06	フェノール-GA体	—
M07	7-ヒドロキシ体 BCS-AA10065	N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-ヒドロキシエチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M08	7-OH-GA体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-[[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]エチルβ-D-グルコピラノシドウロン酸
M09	7-OH-glc体	N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-(β-D-グルコピラノシルオキシ)エチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M10	7-OH-glc-MA体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-2-[[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]エチル 6-O-(カルボキシアセチル)-β-D-グルコピラノシド
M11	7-OH-フェノール体	—
M12	7-OH-フェノール-GA体	—
M13	7-OH-フェノール-SA体	—
M14	7-OH-メチル-スルホン体	—
M15	7-OH-ヒドロキシ-フェノール-SA体	—
M16	8-ヒドロキシ体	N-{2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-ヒドロキシエチル}-2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M17	8-OH-GA体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-[[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]エチルβ-D-グルコピラノシドウロン酸
M18	ヒドロキシ-glyc-glyc体	—
M19	di-OH-GA体	—
M20	メトキシ-di-OH-GA体	—
M21	ベンズアミド体 AE F148815	2-(トリフルオロメチル)ベンズアミド
M22	ベンゾイル-N-アセチルセリン体	N-アセチル-O-[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]セリン
M23	ベンズアミド-N,O-GA体	1-O-[[2-(トリフルオロメチル)ベンゾイル]アミノ]-β-D-

記号	略称	化学名
		グルコピラヌロン酸
M24	ヒドロキシ-ベンズアミド体	—
M25	ベンズアミド-OH-GA体	—
M26	ベンズアミド-SA体	—
M27	ベンズアミド-N-アセチルシステイン体	—
M28	BA-メチル-スルホキシド体	—
M29	BA-メチル-スルホン体	—
M30	安息香酸体	2-(トリフルオロメチル)安息香酸
M31	ピリジル-ヒドロキシエチル体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル β-D-グルコピラノシドウロン酸
M32	ピリジル-ヒドロキシエチル-GA体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル β-D-グルコピラノシドウロン酸
M33	ピリジル-ヒドロキシエチル-glyc体	—
M34	ピリジル-ヒドロキシエチル-di-glyc体	2-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エチル 6-O-β-D-グルコピラノシル-β-D-グルコピラノシド
M35	ピリジル-エチル-ジオール体	1-[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]エタン-1,2-ジオール
M36	ピリジル-エチル-ジオール-GA体	—
M37	PAA体 BCS-AA10139	[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]酢酸
M38	PAA-glyc体	—
M39	ヒドロキシ-PAA体	[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル](ヒドロキシ)酢酸
M40	PCA体 AE C657188	3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
M41	PCA-メチル-スルホキシド体 AEI344122	3-(メチルスルフィニル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-カルボン酸
M42	ピリジル-メチル-N-アセチルシステイン体	N-アセチル-S-[[3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]システイン
M43	ラクタム体	2,9-ビス(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロピリド[2,3-e][2]ベンゾアゾシン-8(5H)-オン

<別紙2：検査値等略称>

略称	名称
ai	有効成分量 (active ingredient)
Alb	アルブミン
AL/G 比	アルブミン/グロブリン比
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GO'T)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
Bil	ビリルビン
BROD	benzoxyresorufin-O-dealkylase
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
EROD	ethoxyresorufin-O-dealkylase
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ [=γ-グルタミルトランスペプチダーゼ (γ-GTP)]
Glob	グロブリン
Glu	グルコース (血糖)
Hb	ヘモグロビン (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値 [=血中血球容積 (PCV)]
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
MCH	平均赤血球血色素量
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
PHI	最終使用から収穫までの日数
PLT	血小板数
PROD	pentoxyresorufin-O-dealkylase
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T ₃	トリヨードサイロニン
T ₄	サイロキシン
TAR	総投与 (処理) 放射能
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間
TP	総蛋白質
TRR	総残留放射能
TSH	甲状腺刺激ホルモン
UDPGT	UDP-グルタクロノシルトランスフェラーゼ
WBC	白血球数

<別紙3：国内作物残留試験成績 (フルオピラム) >

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					公的分析機関		社内分析機関			
					最高値	平均値	最高値	平均値		
日本なし (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	521 ^{sc}	3	1	0.97	0.92	0.77	0.76		
					0.62	0.60	0.51	0.50		
					0.53	0.52	0.44	0.44		
					0.36	0.36	0.27	0.27		
					0.21	0.21	0.18	0.18		
					0.99	0.95	1.07	1.05		
					0.90	0.88	0.59	0.58		
	1		3	14	28	0.58	0.58	0.63	0.63	
						0.47	0.47	0.34	0.34	
						0.31	0.30	0.21	0.21	
						0.08	0.08	0.07	0.06	
						0.05	0.04	0.07	0.07	
						0.04	0.04	0.04	0.04	
						0.08	0.08	0.07	0.07	
もも (露地・無袋) [果肉] 2008年度	1	417 ^{sc}	3	42	0.05	0.04	0.07	0.07		
					0.18	0.18	0.21	0.20		
					0.17	0.17	0.18	0.18		
					0.16	0.16	0.15	0.15		
					0.19	0.18	0.17	0.16		
					0.07	0.07	0.03	0.03		
					8.08	7.80	4.99	4.97		
	1		3	7	14	28	3.64	3.64	2.43	2.42
							2.00	1.98	1.86	1.80
							2.70	2.66	1.32	1.30
							1.81	1.80	0.95	0.94
							6.89	6.80	5.63	5.56
							7.50	7.50	6.15	6.14
							4.05	3.98	2.37	2.35
もも (露地・無袋) [果皮] 2008年度	1	417 ^{sc}	3	28	3.69	3.52	4.83	4.72		
					0.77	0.76	0.30	0.30		
					0.51	0.50				
					0.38	0.38				
					0.42	0.42				
					0.23	0.22				
					0.04	0.04				
	1		3	1	7	14	2.45	2.42		
							1.73	1.70		
							1.37	1.35		
							0.23	0.23		
							0.18	0.18		
ネクタリン (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	417 ^{sc}	3	42	0.18	0.18				
	1		3	1	7	14				

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					公的分析機関		社内分析機関		
					最高値	平均値	最高値	平均値	
すもも (露地・無袋) [果実] 2007年度	1	417 sc	3	1	/			0.23	0.23
			3	7		0.17	0.17		
			3	14		0.19	0.18		
	3		28	0.08		0.08			
	1		3	1		0.41	0.40		
			3	7		0.17	0.16		
3		14	0.38	0.38					
おうとう (施設・無袋) [果実] 2007年度	1	417 sc	3	1	/			1.16	1.14
			3	7		0.81	0.80		
			3	14		1.03	1.02		
	1		3	28		0.21	0.20		
			3	1		1.69	1.64		
			3	7		2.17	2.10		
ぶどう (巨峰) (施設・無袋) [果実] 2008年度	1	313 sc	3	1	/	0.40	0.40	0.39	0.38
			3	7		0.72	0.70	0.22	0.22
			3	14		0.56	0.56	0.57	0.57
	1		3	28		0.24	0.24	0.25	0.25
			3	42		0.32	0.32	0.17	0.17
			3	1		3.55	3.55	3.17	3.06
ぶどう (デラウェア) (施設・無袋) [果実] 2009年度	1	313 sc	3	7	3.40	3.29	3.20	3.19	
			3	14	1.65	1.64	1.81	1.76	
			3	28	2.07	2.06	1.78	1.78	
			3	42	1.58	1.54	1.39	1.34	

SC:フロアブル剤 /:実施せず

<別紙4: 国内作物残留試験(代作物)>

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)												
					公的分析機関						社内分析機関						
					M21		M40		M21		M40		M21		M37		
日本なし (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	521 sc	3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	28	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	42	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
	1		3	7	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.013	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005
			3	28	0.015	0.015	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006	0.006
			3	42	0.025	0.024	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.010	0.010	0.010	0.010	0.016	0.016	0.016
			3	1	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.006	0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005
もも (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	417 sc	3	14	0.011	0.011	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	
			3	28	0.031	0.030	0.006	0.006	0.013	0.013	0.013	0.013	0.007	0.007	0.007	0.007	
			3	42	0.026	0.025	0.007	0.007	0.015	0.014	0.014	0.014	0.007	0.007	0.007	0.007	
	1		3	1	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	7	0.014	0.014	<0.005	<0.005	<0.006	<0.006	0.006	0.006	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
			3	14	0.016	0.016	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.008	0.008	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005
3	28	0.023	0.022	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	0.012	0.012	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
3	42	0.010	0.010	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)									
					公的分析機関				社内分析機関					
					M21		M40		M21		M40		M37	
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値
もも (露地・無袋) [果皮] 2008年度	1	417 ^{SC}	3	1	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	7	0.03	0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	14	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	28	0.05	0.04	0.026	0.026	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	42	0.04	0.04	0.033	0.032	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
	1		3	1	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	7	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	14	0.03	0.03	<0.025	<0.025	0.04	0.04	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	28	0.04	0.04	<0.025	<0.025	0.02	0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
			3	42	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.02	<0.02	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
ネクタリン (露地・無袋) [果実] 2008年度	1	417 ^{SC}	3	1	0.005	0.005	<0.005	<0.005	/					
			3	7	0.008	0.008	<0.005	<0.005						
			3	14	0.012	0.012	<0.005	<0.005						
			3	28	0.008	0.007	<0.005	<0.005						
			3	42	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005						
	1		3	1	0.009	0.009	<0.005	<0.005						
			3	7	0.011	0.011	<0.005	<0.005						
			3	14	0.017	0.016	0.006	0.006						
			3	28	0.008	0.008	0.008	0.008						
			3	42	0.007	0.006	0.006	0.006						

58

作物名 (栽培形態) [分析部位] 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)											
					公的分析機関				社内分析機関							
					M21		M40		M21		M40		M37			
					最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値	最高値	平均値		
すもも (露地・無袋) [果実] 2007年度	1	417 ^{SC}	3	1	/						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
おうとう (施設・無袋) [果実] 2007年度	1	417 ^{SC}	3	1	/						<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
			3	7							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	1		3	1							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	7							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	14							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
			3	28							<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
ぶどう (巨峰) (施設・無袋) [果実] 2008年度	1	313 ^{SC}	3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	28	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	42	0.005	0.005	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
ぶどう (デラウェア) [果実] 2009年度	1	313 ^{SC}	3	1	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	7	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	14	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	28	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		
			3	42	0.004	0.004	<0.005	<0.005	<0.004	<0.004	<0.005	<0.005	<0.005	<0.005		

SC:フロアブル剤 / :実施せず

59

<別紙5：海外作物残留試験>

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
豆類 (乾燥果実) 2006年度	1	250 ^{SC} 253 ^{SC}	2	14	0.012 0.016	0.014			
	1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	13	0.031 0.022	0.027			
	1	257 ^{SC} 250 ^{SC}	2	14	0.012 <0.01	0.011			
	1	251 ^{SC} 249 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 ^{SC} 249 ^{SC}	2	13	0.059 0.076	0.068			
	1	250 ^{SC} 244 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	251 ^{SC} 250 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 ^{SC} 252 ^{SC}	2	14 17 22	0.018 0.011 <0.01 0.011 0.024 0.010	0.015 <0.01 0.017			
	1	242 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC}	2	6	<0.010 <0.010	<0.01			
らっかせい (乾燥子実) 2006年度	1	255 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	249 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	246 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	251 ^{SC} 253 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	250 ^{SC} 253 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	256 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.017 0.018	0.02			
	1	244 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.012 0.010	0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
ぼれいしょ (塊茎) 2006年度	1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	248 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	<0.010 <0.010	<0.01			
	1	252 ^{SC} 250 ^{SC}	2	6 9 13	<0.010 <0.010 <0.010 <0.010 <0.010	<0.01			
	1	253 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	253 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	251 ^{SC} 255 ^{SC}	2	7	0.017 0.016	0.016			
	1	247 ^{SC} 245 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 ^{SC} 251 ^{SC}	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	244 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	263 ^{SC} 236 ^{SC}	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
ぼれいしょ (塊茎) 2006年度	1	254 ^{SC} 247 ^{SC}	2	7	<LOD <LOD	<LOD			
	1	244 ^{SC} 245 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	250 ^{SC} 251 ^{SC}	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	6	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	247 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	245 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			
	1	259 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	<0.01 <0.01	<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	246 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	<0.01				
				14	<0.01	<0.01			
				21	<0.01	<0.01			
					0.012	0.013			
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	<0.01	<0.01			
				14	<0.01	<0.01			
				21	<0.01	<0.01			
					<0.01	<0.01			
てんさい (根) 2006年度	1	253 ^{SC} 258 ^{SC}	2	7	0.024	0.02			
					0.024				
	1	253 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.034	0.04			
					0.045				
	1	253 ^{SC} 242 ^{SC}	2	7	0.025	0.03			
					0.026				
	1	254 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.037	0.03			
					0.033				
	1	252 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.034	0.03			
					0.021				
	1	250 ^{SC} 253 ^{SC}	2	6	0.039	0.04			
					0.035				
	1	244 ^{SC} 249 ^{SC}	2	5	0.023	0.02			
					0.021				
1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.048	0.03				
				0.0178					
1	247 ^{SC} 245 ^{SC}	2	7	0.013	0.02				
				0.030					
1	251 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	0.023	0.02				
				0.015					
1	250 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.041	0.04				
				0.050					

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	6	0.013				
				13	0.019	0.02			
				19	0.015	0.02			
				27	0.020	0.01			
りんご (果実) 2006年度	1	250 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	0.236	0.242			
					0.247				
	1	253 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.070	0.068			
					0.067				
	1	256 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.201	0.196			
					0.191				
	1	248 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	0.067	0.060			
					0.053				
	1	253 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.113	0.162			
					0.211				
	1	251 ^{SC} 249 ^{SC}	2	7	0.065	0.069			
					0.073				
	1	248 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.200	0.167			
					0.134				
1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.068	0.055				
				0.042					
1	256 ^{SC} 259 ^{SC}	2	7	0.078	0.107				
			10	0.135	0.075				
			14	0.066	0.075				
				0.085	0.082				
1	244 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.088	0.096				
				0.104					
1	253 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.198	0.167				
				0.136					
1	253 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.076	0.074				
				0.072					
1	257 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.163	0.143				
				0.123					

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
1	1	258 ^{SC}	2	7	0.048	0.064			
		259 ^{SC}			0.081				
1	1	251 ^{SC}	2	7	0.137	0.127			
		252 ^{SC}			0.118				
1	1	251 ^{SC} 240 ^{SC}	2	7	0.040	0.045			
				10	0.051				
				14	0.098				
					0.041				
					0.043				
1	1	250 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.190	0.200			
				10	0.210				
				14	0.185				
					0.159				
					0.122				
1	1	251 ^{SC} 253 ^{SC}	2	7	0.163	0.168			
					0.174				
1	1	251 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.084	0.085			
					0.086				
1	1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.088	0.100			
					0.113				
1	1	253 ^{SC} 258 ^{SC}	2	7	0.063	0.063			
					0.062				
1	1	249 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.076	0.076			
					0.076				
1	1	252 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.093	0.120			
					0.147				
1	1	252 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.249	0.255			
					0.262				
1	1	250 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.059	0.071			
					0.084				
1	1	251 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.086	0.087			
					0.087				
1	1	248 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.085	0.086			
					0.087				
1	1	254 ^{SC}	2	7	0.069	0.081			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
		254 ^{SC}			0.093				
1	1	251 ^{SC}	2	7	0.086	0.071			
		251 ^{SC}			0.057				
1	1	129~139 ^{SC}	4	7	0.061	0.067			
				10	0.072				
				14	0.069				
					0.064				
					0.076				
1	1	133~134 ^{SC}	4	7	0.107	0.101			
				10	0.095				
				14	0.091				
					0.088				
					0.066				
1	1	252 ^{SC} 250 ^{SC}	2	0	0.510	0.554			
					0.597				
1	1	257 ^{SC} 269 ^{SC}	2	0	0.637	0.568			
					0.500				
1	1	251 ^{SC} 253 ^{SC}	2	0	0.641	0.639			
					0.638				
1	1	254 ^{SC} 256 ^{SC}	2	0	0.066	0.066			
					0.066				
1	1	250 ^{SC} 254 ^{SC}	2	0	0.194	0.211			
					0.228				
おうとう (果実) 2006年度	1	251 ^{SC} 250 ^{SC}	2	0	0.547	0.514			
				3	0.480				
				7	0.397				
				10	0.432				
				14	0.426				
					0.356				
					0.269				
					0.295				
					0.273				
					0.294				
1	1	252 ^{SC} 250 ^{SC}	2	0	1.23	1.17			
					1.12				
1	1	249 ^{SC} 252 ^{SC}	2	0	0.656	0.630			
					0.603				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	245 ^{SC}	2	0	0.583	0.510			
		259 ^{SC}			0.437				
	1	261 ^{SC}	2	0	0.162	0.155			
		251 ^{SC}			0.147				
1	250 ^{SC}	2	0	0.346	0.350				
	248 ^{SC}			0.355					
1	254 ^{SC}	2	0	0.309	0.279				
	252 ^{SC}			0.250					
いちご (果実) 2007年度	1	250 ^{SC}	2	0	<0.01	<0.01			
		250 ^{SC}			<0.01				
		点滴灌漑 処理			<0.01				
		<0.01							
	1	250 ^{SC}	2	0	0.047	0.050			
		250 ^{SC}			0.054				
		点滴灌漑 処理			0.118				
		0.090							
	1	250 ^{SC}	2	0	0.031	0.03			
		250 ^{SC}			0.029				
		点滴灌漑 処理			0.057				
		0.055							
	1	250 ^{SC}	2	0	<0.01	<0.01			
		250 ^{SC}			<0.01				
		点滴灌漑 処理			0.025				
		0.020							
1	248 ^{SC}	2	0	<0.01	<0.01				
	248 ^{SC}			<0.01					
	点滴灌漑 処理			0.015					
	0.013								
1	250 ^{SC}	2	0	<0.01	<0.01				
	250 ^{SC}			<0.01					
	点滴灌漑 処理			<0.01					
	<0.01								
1	250 ^{SC}	2	0	0.079	0.10				
	250 ^{SC}			0.112					
	点滴灌漑 処理			0.219					
	0.244								
1	262 ^{SC}	2	0	<0.01	<0.01				
	262 ^{SC}			0.013					
		点滴灌漑		7	0.032	0.03			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	処理	2	0	0.023				
		251 ^{SC}			0.039				
	1	251 ^{SC}	2	7	<0.01	0.02			
		点滴灌漑 処理			<0.01				
いちご (果実) 2006年度	1	250 ^{SC} 250 ^{SC} 点滴灌漑 処理	2	0	<0.01	<0.01			
				3	0.013				
				7	0.015				
				10	0.018				
				14	0.020				
					0.025				
					0.033				
					0.034				
					0.026				
					0.03				
1	250 ^{SC} 施設処理	2	1	0.25	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	0.22					
			5	0.25					
1	250 ^{SC} 施設処理	2	7	0.24	<0.01	<0.01	<0.01		
			1	0.79	0.02	<0.01	<0.01		
			3	0.49	0.01	0.01	<0.01		
1	250 ^{SC} 施設処理	2	5	0.39	0.02	0.02	<0.01		
			7	0.37	0.02	0.02	<0.01		
			1	0.28	<0.01	<0.01	<0.01		
1	250 ^{SC} 施設処理	2	3	0.28	<0.01	<0.01	<0.01		
			5	0.19	<0.01	<0.01	<0.01		
			7	0.18	<0.01	<0.01	<0.01		
1	250 ^{SC} 施設処理	2	1	0.10	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	0.12	<0.01	<0.01	<0.01		
			5	0.12	<0.01	<0.01	<0.01		
			7	0.11	<0.01	<0.01	<0.01		
1	250 ^{SC} 施設処理	2	1	0.15	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	0.20	<0.01	<0.01	<0.01		
			5	0.20	<0.01	<0.01	<0.01		
			7	0.18	<0.01	<0.01	<0.01		
1	250 ^{SC} 施設処理	2	1	0.13	<0.01	<0.01	<0.01		
			3	0.13	<0.01	<0.01	<0.01		
			5	0.13	<0.01	<0.01	<0.01		
			8	0.18	<0.01	<0.01	<0.01		

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	25 ^{SC} 施設処理	2	1	0.33		<0.01	<0.01	<0.01
				4	0.20		<0.01	<0.01	<0.01
				6	0.14		<0.01	<0.01	<0.01
				8	0.13		<0.01	<0.01	<0.01
	1	250 ^{SC} 施設処理	2	1	0.71		<0.01	<0.01	<0.01
				3	0.55		<0.01	<0.01	<0.01
				5	0.63		<0.01	<0.01	<0.01
			7	0.49		<0.01	<0.01	<0.01	
ぶどう (果実) 2006~2007 年度	1	245 ^{SC} 248 ^{SC}	2	7	0.410	0.486			
					0.561				
	1	258 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.136	0.148			
					0.161				
	1	247 ^{SC} 245 ^{SC}	2	7	0.340	0.320			
					0.300				
	1	254 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.238	0.186			
					0.135				
	1	250 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.386	0.372			
					0.357				
	1	256 ^{SC} 258 ^{SC}	2	7	0.101	0.099			
					0.096				
	1	248 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.231	0.267			
					0.303				
	1	250 ^{SC} 243 ^{SC}	2	7	0.639	0.630			
					0.621				
	1	252 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.197	0.209			
0.221									
1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.142	0.146				
				0.149					
1	250 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.484	0.474				
				0.463					
1	248 ^{SC} 254 ^{SC}	2	7	0.524	0.426				
				0.328					
1	251 ^{SC} 251 ^{SC}	2	7	0.565	0.518				
				0.471					
1	251 ^{SC} 251 ^{SC}	2	6	0.946	0.948				
				0.950					
1	252 ^{SC} 252 ^{SC}	2	7	0.577	0.575				
				0.572					

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21	M40	M37
					残留値	平均値	残留値		
	1	249 ^{SC} 250 ^{SC}	2	7	0.566	0.618			
				10	0.670				
					0.631				
				14	0.862				
					0.747				
					0.542				
					0.802	0.672			
バナナ (果実全体、 無袋) 2007年度	1	98-102 ^{SC}	6*	0	0.019	0.02 (0.02)**	<0.01	<0.01	<0.01
					0.018				
	1	99-105 ^{SC}	6*	0	0.258	0.21 (0.20)	<0.01	<0.01	<0.01
					0.154				
	1	98-107 ^{SC}	6*	0	0.277	0.25 (0.24)	<0.01	<0.01	<0.01
					0.215				
	1	99-102 ^{SC}	6*	0	0.368	0.34 (0.33)	<0.01	<0.01	<0.01
					0.309				
	1	99-112 ^{SC}	6*	0	0.194	0.18 (0.17)	<0.01	<0.01	<0.01
					0.170				
	1	99-101 ^{SC}	6*	0	0.526	0.51 (0.49)	<0.01	<0.01	<0.01
					0.494				
	1	100-102 ^{SC}	6*	0	0.251	0.22 (0.21)	<0.01	<0.01	<0.01
					0.196				
1	90-105 ^{SC}	6*	0	0.058	0.05 (0.05)	<0.01	<0.01	<0.01	
				0.050					
1	96-107 ^{SC}	6*	0	0.043	0.04 (0.04)	<0.01	<0.01	<0.01	
				0.043					
1	100-109 ^{SC}	6*	0	0.072	0.06 (0.06)	<0.01	<0.01	<0.01	
				0.052					
1	94-100 ^{SC}	6*	0	0.050	0.05 (0.05)	<0.01	<0.01	<0.01	
				0.049					
1	98-101 ^{SC}	6*	0	0.074	0.17 (0.16)	<0.01	<0.01	<0.01	
				0.257					
1	927-106 ^{SC}	6*	3	0	0.044	0.04	<0.01	<0.01	<0.01
				0.027					
				0.034					
				0.026					
				5	0.029	0.03			
					0.028				

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルオピラム		M21	M40	M37	
					残留値	平均値	残留値			
				7	0.010 <0.010	<0.01				
				0	0.134 0.198	0.17				
				2	0.150 0.184	0.17				
	1	93-102 ^{SC}	6*	5	0.211 0.144	0.18	<0.01	<0.01	<0.01	
				6	0.134 0.123	0.13				
バナナ (果実全体、 有袋) 2007年度	1	98-102 ^{SC}	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	99-105 ^{SC}	6*	0	0.037 0.040	0.04	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	98-107 ^{SC}	6*	0	0.021 0.022	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	99-102 ^{SC}	6*	0	0.028 0.020	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	99-112 ^{SC}	6*	0	0.015 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	99-101 ^{SC}	6*	0	0.017 0.028	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	100-102 ^{SC}	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	90-105 ^{SC}	6*	0	0.012 <0.01	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	96-107 ^{SC}	6*	0	0.014 0.011	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	100-109 ^{SC}	6*	0	0.016 0.013	0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	94-100 ^{SC}	6*	0	<0.01 0.011	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	98-101 ^{SC}	6*	0	<0.01 <0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	92.7-106 ^{SC}	6*	0	0.033 0.028	0.03	<0.01	<0.01	<0.01	
	1	93-102 ^{SC}	6*	0	0.021 0.021	0.02	<0.01	<0.01	<0.01	
	バナナ	1	99-102 ^{SC}	6*	0	0.490	0.500	<0.007	<0.001	<0.002

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)					
					フルオピラム		M21	M40	M37	
					残留値	平均値	残留値			
(果肉、無袋) 2007年度					0.506 0.505					
	1	90-105 ^{SC}	6*	0	0.024 0.024	0.024	<0.007	<0.001	<0.002	
	1	92.7-106 ^{SC}	6*	0	0.036 0.024	0.029	<0.007	<0.001	<0.002	
	1	93-102 ^{SC}	6*	0	0.195 0.180 0.182	0.186	<0.007	<0.001	<0.002	
	1	251 ^{SC} 252 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01				
アーモンド (可食部) 2006年度	1	250 ^{SC} 249 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01				
	1	250 ^{SC} 249 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01				
	1	250 ^{SC} 250 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01				
	1	245 ^{SC} 245 ^{SC}	2	21 28	0.019 0.019 0.016 0.012 0.014 0.013	0.018 0.014				
	1	259 ^{SC} 259 ^{SC}	2	14	<0.01 0.011	<0.01				
	1	251 ^{SC} 250 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01				
	1	250 ^{SC} 251 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01				
	1	244 ^{SC} 247 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01				
	1	247 ^{SC} 246 ^{SC}	2	14	0.016 0.014	0.015				
	ペカン (可食部) 2006年度	1	255 ^{SC} 252 ^{SC}	2	14	<0.01 <0.01	<0.01			
		1	254 ^{SC} 249 ^{SC}	2	14	<0.01 0.010	<0.01			

作物名 (分析部位) 実施年度	試験 圃場 数	使用量 (g ai/ha)	回 数 (回)	PHI (日)	残留値(mg/kg)				
					フルオピラム		M21 M40 M37 残留値		
					残留値	平均値			
	1	251 ^{SC}	2	13	<0.01	<0.01	/		
		252 ^{SC}			<0.01				
	1	253 ^{SC}	2	12	0.021	0.018			
		249 ^{SC}			0.016				
		253 ^{SC}			2			14	<0.01
									21
	260 ^{SC}	2	28	<0.01					
				28	<0.01				
	1	256 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01			
		254 ^{SC}			<0.01				
1	253 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01				
	253 ^{SC}			<0.01					
1	251 ^{SC}	2	13	<0.01	<0.01				
	250 ^{SC}			<0.01					
1	254 ^{SC}	2	12	0.016	0.031				
	250 ^{SC}			0.045					
1	253 ^{SC}	2	14	<0.01	<0.01				
	246 ^{SC}			<0.01					

/: 該当なし、LOD: 検出限界、SC: フロアブル剤

*: フルオピラムの適用の範囲及び使用方法では5回。

** : ()内の数値は、果肉での平均残留量。果肉での平均残留量 = 果実全体の分析結果(平均 ppm) × 加工係数 (加工係数=0.9649)

<参照>

- 1 農薬抄録 フルオピラム(殺菌剤) (2011年): バイエルクロップサイエンス株式会社、一部公表予定
- 2 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄(ADME、フェニル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 3 ラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄(ADME、ピリジル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 4 ラットにおける分布(定量的オートラジオグラフィ(QWBA、フェニル標識))(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 5 ラットにおける分布(定量的オートラジオグラフィ(QWBA、ピリジル標識))(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 6 ラットの臓器及び組織における代謝(ピリジル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 7 ぶどうにおける代謝(フェニル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2006年、未公表
- 8 ぶどうにおける代謝(ピリジル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2006年、未公表
- 9 ばれいしょにおける代謝(フェニル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2007年、未公表
- 10 ばれいしょにおける代謝(ピリジル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2007年、未公表
- 11 いんげんまめにおける代謝(フェニル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2006年、未公表
- 12 いんげんまめにおける代謝(ピリジル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2006年、未公表
- 13 赤ピーマンにおける代謝(フェニル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 14 赤ピーマンにおける代謝(ピリジル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 15 好氣的土壤中運命試験(フェニル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 16 好氣的土壤中運命試験(ピリジル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 17 好氣的土壤中運命試験(フェニル標識及びピリジル標識)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 18 嫌氣的土壤中運命試験(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、2008年、未公表
- 19 土壌吸着性試験(非火山灰土壌)(GLP対応): Bayer Crop Science AG(独国)、

2005年、未公表

- 20 土壌吸着性試験(火山灰土壌) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2009年、未公表
- 21 加水分解運命試験 (GLP 対応) : Battelle UK Ltd. (英国)、2006年、未公表
- 22 光分解運命試験(滅菌緩衝液) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2008年、未公表
- 23 光分解運命試験(滅菌自然水) (GLP 対応) : Bayer Crop Science AG (独国)、2007年、未公表
- 24 土壌残留試験成績: バイエルクロップサイエンス(株)、2006年、未公表
- 25 作物残留試験成績: (財) 日本食品分析センター/ (株) 化学分析コンサルタント
- 26 フルオピラムにおける薬理試験 (GLP 対応) : 化合物安全性研究所、2009年、未公表
- 27 ラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005年、未公表
- 28 ラットを用いた急性経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005年、未公表
- 29 ラットを用いた急性吸入毒性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2006年、未公表
- 30 PCA 体 ([M40]、動物/植物/土壌中代謝物) のラットを用いた急性経口毒性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2000年、未公表
- 31 ラットを用いた急性神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2007年、未公表
- 32 ウサギを用いた皮膚刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005年、未公表
- 33 ウサギを用いた眼刺激性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005年、未公表
- 34 マウスを用いた局所リンパ節試験 (Local Lymph Node Assay:LLNA) (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2006年、未公表
- 35 ラットを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2005年、未公表
- 36 イヌを用いた飼料混入投与による90日間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2006年、未公表
- 37 ラットを用いた90日間反復経口投与神経毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2008年、未公表
- 38 ラットを用いた28日間反復経皮毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2007年、未公表
- 39 PCA 体 ([M40]、動物/植物/土壌中代謝物) のラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与毒性試験 : Bayer CropScience (仏国)、2003年、未公表

表

- 40 イヌを用いた飼料混入投与による1年間反復経口投与毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2007年、未公表
- 41 ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 42 マウスを用いた発がん性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2007年、未公表
- 43 ラットを用いた2世代繁殖毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience LP (米国)、2008年、未公表
- 44 ラットを用いた催奇形性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 45 ウサギをもちた催奇形性毒性試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2006年、未公表
- 46 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2006年、未公表
- 47 細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2008年、未公表
- 48 チャイニーズハムスターV79細胞を用いたin vitro染色体異常試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005年、未公表
- 49 マウスを用いた小核試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2005年、未公表
- 50 チャイニーズハムスターV79細胞を用いたHPRT前進突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2006年、未公表
- 51 PCA 体 ([M40]、動物/植物/土壌中代謝物) の細菌を用いた復帰変異原性試験 (GLP 対応) : Huntingdon Life Sciences Ltd. (英国)、2000年、未公表
- 52 PCA 体 ([M40]、動物/植物/土壌中代謝物) の培養ヒト末梢血リンパ球を用いたin vitro染色体異常試験 (GLP 対応) : Covance Laboratories Ltd. (英国)、2003年、未公表
- 53 PCA 体 ([M40]、動物/植物/土壌中代謝物) のチャイニーズハムスターV79細胞を用いたHPRT前進突然変異試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2003年、未公表
- 54 ラットを用いた7日間混餌投与メカニズム試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 55 フェノバルビタールのラットを用いた7日間強制経口投与メカニズム試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 56 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害に関するin vitro試験 (GLP 対応) : Bayer HealthCareAG (独国)、2008年、未公表
- 57 マウスを用いた14日間混餌投与メカニズム試験 (GLP 対応) : Bayer CropScience

- (仏国)、2008年、未公表
- 58 フェノバルビタールのマウスを用いた14日間強制経口投与メカニズム試験(GLP対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 59 マウスを用いた3日間混餌投与メカニズム試験—静注された¹²⁵I-チロキシンのクリアランスに対する影響 (GLP対応) : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 60 マウスを用いた4日間混餌投与メカニズム試験—常駐された¹²⁵I-チロキシンのクリアランスに対する影響 (GLP対応) : Bayer CropScience (仏国)、2009年、未公表
- 61 マウスを用いた3日間混餌投与メカニズム試験—肝臓における遺伝子転写物の定量的PCR解析 : Bayer CropScience (仏国)、2008年、未公表
- 62 ラットを用いた飼料混入投与による28日間反復経口投与免疫毒性試験 (GLP対応)、Bayer CropScience (仏国)、2010年、未公表
- 63 食品健康影響評価について(平成23年6月8日付け厚生労働省発食安0608第5号)
- 64 国民栄養の現状—平成10年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2000年
- 65 国民栄養の現状—平成11年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2001年
- 66 国民栄養の現状—平成12年国民栄養調査結果— : 健康・栄養情報研究会編、2002年
- 67 フルオピラム 海外作物残留試験成績 : バイエルクロップサイエンス株式会社、2008年、未公表
- 68 フルオピラムの食品健康影響評価に係る追加資料の提出について(回答) : バイエルクロップサイエンス株式会社、未公表

セフキノム (案)

今般の残留基準の検討については、薬事法に基づく承認事項の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことに伴い、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：セフキノム [Cefquinome]

(2) 用途：抗菌剤

セフキノムはセフェム系抗生物質であり、作用機序は細菌の細胞壁の合成を阻害することで、細菌の増殖を抑え殺菌作用を示す。

海外では、牛の *Pasteurella multocida*, *Pasteurella (Mannheimia) haemolytica* による肺炎の治療薬として開発され、その後、牛の趾間腐爛及び大腸菌性急性乳房炎あるいは子牛の大腸菌性敗血症の治療へと効能が拡大されている。また、豚へも効能拡大されており、*P. multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* 及びその他セフキノム感受性菌による豚呼吸器感染症及び MMA (乳房炎-子宮炎-無乳症候群) にも使用されている。

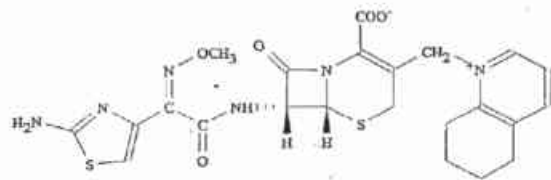
現在、日本を含め世界約 60 カ国で動物用医薬品として承認されており、我が国では平成 12 年 11 月に牛の肺炎を適応症として、輸入承認を受けている。

(3) 化学名：

CAS (No. 84957-30-2)

1-[[[(6*R*, 7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-Amino-4-thiazolyl) (methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-5, 6, 7, 8-tetrahydroquinolinium inner salt

(4) 構造式及び物性



分子式：C₂₃H₂₄N₆O₅S₂

分子量：528.60

(5) 適用方法及び用量

セフキノムの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法、使用国、休業期間となっているものについては、今回薬事法(昭和 35 年法律第 145 号)に基づく承認事項の変更について意見聴取がなされたものを示している。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
牛	1mg(力価)/kg 体重/日を 3~5 日間筋肉内投与	日本	7 日間
		EU 地域の各国、ニュージーランド	5 日間
泌乳牛	1mg(力価)/kg 体重/日を 3~5 日間筋肉内投与	日本	36 時間
	1mg(力価)/kg 体重/日を 2 日間筋肉内投与	EU 地域の各国	24 時間
		ニュージーランド	12 時間
	75mg(力価)/分房を 3 回(搾乳)連続乳房内投与	EU 地域の各国、ニュージーランド	96 時間
豚	2mg(力価)/kg 体重/日を 3~5 日間筋肉内投与	EU 地域の各国	3 日間
	1-2mg(力価)/kg 体重/日を 3 日間筋肉投与	ニュージーランド	2 日間
	1-2mg(力価)/kg 体重/日を 3 日間筋肉投与	日本	4 日間
馬	1mg(力価)/kg 体重/日を 1 日 2 回 6~14 日間筋肉投与	EU 地域の各国	4 日間

2. 対象動物における薬物動態試験

(1) 牛における投与試験

牛(2頭)を用いた¹⁴C 硫酸セフキノム(約 1mg(力価)/kg 体重/日)の 5 日間連続筋肉内投与試験が実施され、全血中及び血漿中濃度、排泄、組織中残留濃度が調べられた。投与後の薬物動態パラメーターを表 1 に示す。

全血中の濃度は、投与後速やかに上昇し、約 1 時間後に最高に達した。また、投与回数の増加に伴い投与後の C_{max} は高くなった(初回投与後：平均 1.37 μg 当量/g、5 回目投与後：平均 1.83 μg 当量/g)。血漿中濃度は平均で全血中濃度より約 40% 高く、全血中と同様の推移を示した。

硫酸セフキノムは、主に尿中に排泄され、5 回目投与後 24 時間後には平均で総投与量の約 95% が尿中に排泄された。当該尿を分析した結果、尿中の主要な排泄物は未変化の硫酸セフキノムであった(89~95%)。なお、糞便中の排泄はそれぞれの牛で総投与量の 4.03%、5.02% であった。

表 1 牛における¹⁴C 硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与後の全血中薬物動態パラメーター

パラメーター	個体番号 C1		個体番号 C2	
	初回投薬後	5 回目投薬後	初回投薬後	5 回目投薬後
C _{max} (μg 当量/g)	1.32	1.72	1.43	1.95
T _{1/2} (hr) phase I	1.24	0.97	1.39	1.19
T _{1/2} (hr) phase II	-*	-*	-*	49.2

*: 投与から採取までの時間が短かったため分析を実施していない。

最終投与の 24 時間後(C1)及び 48 時間後(C2)の硫酸セフキノムの残留濃度は表 2 のとおりであった。検体中で投与部位筋肉が最も高い値を示し(C1: 5.01 μg 当量/g、C2: 1.96 μg 当量

/g)、腎臓、肝臓がこれに次ぐ濃度で検出された。

表2 牛における¹⁴C 硫酸セフキノムの5日間筋肉内投与24又は48時間後の各組織中の残留濃度

組織	(μg当量/g)	
	個体番号C1 (最終投与24時間後)	個体番号C2 (最終投与48時間後)
腎臓	1.290	1.097
肝臓	0.5226	0.4782
心臓	<0.0322	0.0414
肺	0.1004	0.0816
骨格筋	<0.0352	<0.0352
皮下脂肪	<0.0579	<0.0579
後腹膜脂肪	<0.0515	<0.0515
注射部位筋肉	5.009	1.957
注射部位皮膚	0.7293	0.6382

(2) 豚における投与試験

① 豚(2頭)を用いた¹⁴C硫酸セフキノム(1.17、1.10mg(力価)/kg/日)の5日間連続筋肉内投与試験が実施され、排泄及び組織中残留濃度について調べられた。

排泄は主として尿を介して行われ、個体番号P1は最終投与後24時間で総投与量の72.42%を排泄した。一方、個体番号P2は同時間で82.23%を排泄し、その後24時間(最終投与後48時間)で83.16%を排泄した。また、代謝畜舎から乾燥尿を採るための洗浄液を含めると、2頭の尿排泄率は82.62%及び86.25%と近似していた。

なお、試験期間中の糞便からの排泄は総投与量の6.52%(P1)及び8.70%(P2)とわずかの量しか排泄されなかった。

表3 豚における¹⁴C硫酸セフキノムを5日間筋肉内投与後の尿及び糞便中排泄量

採取試料	個体番号	総投与量 (mg 当量)	採取時間* (時間)	排泄量 (mg 当量)	割合 (%)
尿	P1	134.7	0~120	97.53	72.42
	P2	126.2	0~144	104.9	83.16
糞便	P1	134.7	0~120	8.775	6.52
	P2	126.2	0~144	10.97	8.70

*: 採取時間は1回目投与後の時間を示す。

組織中濃度では、最高濃度が投与部位の筋肉で認められ、最終投与24時間後で7.81μg当量/g、最終投与48時間後で7.52μg当量/gであった。投与部位の皮下脂肪組織を含む皮膚は0.22及び0.81μg当量/gで筋肉より低濃度であった。以下、腎臓(2.25及び2.16μg当量/g)、肝臓(0.69及び0.57μg当量/g)、血漿(0.23及び0.19μg当量/g)、血液(0.13及び0.14μg当量/g)、肺(0.12及び0.10μg当量/g)の順で、その他の器官・組織は0.10μg当量/g未満であった。

表4 豚における¹⁴C硫酸セフキノムを5日間筋肉内投与後の組織中の残留濃度(μg当量/g)

個体番号	P1	P2	
最終投与後時間(時間)	24	48	
腎臓	2.2450	2.1570	
肝臓	0.6876	0.5695	
心臓	0.0672	0.0612	
肺	0.1172	0.0998	
骨格筋	0.0239	0.0202	
皮下脂肪	0.0457	0.0397	
後腹膜脂肪	<0.035	<0.035	
血液	0.1305	0.1367	
血漿	0.2288	0.1912	
注射部位	筋肉	7.8100	7.5230
	皮膚・皮下脂肪	0.2206	0.8149

② ①の試験で得られた豚の尿を用いて尿中における硫酸セフキノムの代謝が調べられた。最終投与(5回目)後の0~2時間及び2~8時間の尿中における総セフキノム量に対するセフキノムの割合を分析した結果、最終投与後0~2時間の割合はP1、P2それぞれで45%及び63%であったが、最終投与後2~8時間後の割合は84%及び80%であった。

表5 豚における尿中代謝

個体番号	採取時期 (最終投与後時間)	セフキノムの割合 (%)
P1	96~98時間(0~2)	45
	98~104時間(2~8)*	84
P2	96~98時間(0~2)	63
	96~104時間(2~8)*	80

*98~102時間は排尿なし(検体なし)

豚におけるセフキノムの尿排泄は遅く、投与後8~48時間経過しないと投与量の大部分が排泄されないことから、5回目の投与後0~2時間の検体は4回目の投与量の残余が主な排泄物であり、長時間アルカリ性環境である尿路に滞留していたため部分的に分解したものと判断された。一方、5回目の投与後2~8時間に排泄された尿は主として親化合物を含んでいたことから、豚におけるセフキノムの代謝速度は遅く、また、未変化体の排泄が多いが、尿路のアルカリ性環境に長く滞留するために分解が起こるものと考えられた。

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・セフキノム

② 分析法の概要

微生物学的定量法等により各対象動物組織における残留性が検討されている。

(2) 牛における残留試験

① ホルスタイン種牛(50頭)を用いた硫酸セフキノム(常用量:1mg(力価)/kg体重/日、2倍量:2mg(力価)/kg体重/日)の5日間連続筋肉内(臀部及び頸部)投与試験が実施された。

最終投与後4、5、6、7日後(各群6頭 対照群2頭)の筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、常用量、2倍量ともに最終投与の4日後において検出限界(0.02μg(力価)/g)未満であった。

表6 牛に硫酸セフキノムを常用量及び2倍量投与後の食用組織中のセフキノム濃度

試験群	採材時期	各組織における残留濃度(μg(力価)/g)				
		筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
1mg(力価)/kg体重/日投与群 (常用量)	4日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	5日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	6日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	7日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
2mg(力価)/kg体重/日投与群 (2倍量)	4日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	5日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	6日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
	7日	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

② ホルスタイン種泌乳牛(12頭)を用いた硫酸セフキノム(常用量:1mg(力価)/kg体重/日、2倍量:2mg(力価)/kg体重/日)の5日間連続筋肉内(臀部筋肉)投与試験が実施された。

投与12時間前、最終投与後12、24、36及び48時間後に搾乳した乳汁での残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、常用量、2倍量ともに最終投与の24時間後において検出限界(0.02μg(力価)/g)未満であった。

表7 牛に硫酸セフキノムを常用量及び2倍量投与後の乳汁中のセフキノム濃度(μg(力価)/g)

試験群	投与開始前 12時間	最終投与後(時間)			
		12	24	36	48
1mg(力価)/kg体重/日投与群 (常用量)	<0.02(6)	<0.02(4)、 0.02(2)	<0.02(6)	—(3) <0.02(3)	—
2mg(力価)/kg体重/日投与群 (2倍量)	<0.02(6)	<0.02(1)、 0.02(3)、 0.03、0.04	<0.02(6)	<0.02(6)	—

* 分析せず
※ 括弧内は検体数を示す

(3) 豚における残留試験

① 豚を用いたセフキノム(2mg(力価)/kg体重/日)の5日間連続筋肉内投与試験が実施された。最初の4回は同じ部位に投与し、最終投与は別の部位に投与された。最終投与後24、48、72、96、120及び144時間後に4頭/群の動物が屠殺され残留濃度がHPLC法により測定された。

24時間後のすべての腎臓サンプルで定量限界を上回り、最小及び最大濃度は88及び293[g/kg]であった。48、72及び120時間後の腎臓からセフキノムは測定されなかったが、96時間後の4例中1例のみが定量下限を上回った(40[g/kg])。肝臓、脂肪、皮膚及び筋肉については、最終投与後72時間後まで調べられた。72時間後の脂肪1例に27[g/kg]の残留が認められた以外は、未変化体セフキノムは検出されなかった。

承認事項の変更にあたり実施された試験

② 豚(38頭)を用いたセフキノム(2mg(力価)/kg体重/日)の3日間連続筋肉内(大腿部)投与試験が実施された。

最終投与後6、12時間及び1、2、3、4日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸の残留濃度について微生物学的定量法により測定した結果、最終投与2日後には全例で定量限界(0.016μg(力価)/g)未満であった。

表9 豚にセフキノムを3日間連続投与した際の食用組織中のセフキノム濃度

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度(ppm)		定量限界	
				施設I	施設II		
豚	2mg/kg体重/日 を3日間連続投与	6時間	筋肉	<0.016	<0.016	<0.016	
			脂肪	<0.016~ 0.028	<0.016		
			肝臓	0.18~0.38	0.20~0.36		
			腎臓	1.8~2.1	1.6~2.1		
			小腸	<0.016~ 0.028	<0.016~ 0.018		
			12時間	筋肉	<0.016		<0.016
				脂肪	<0.016		<0.016
				肝臓	0.021~ 0.032		<0.016~ 0.034
		腎臓		0.23~0.87	0.40~0.51		
		小腸		<0.016	<0.016		
		24時間		脂肪	<0.016		<0.016
			肝臓	<0.016	<0.016		
			腎臓	0.023~ 0.066	<0.016~ 0.089		
			小腸	<0.016	<0.016		
			肝臓	<0.016	<0.016		
			腎臓	<0.016	<0.016		
		48時間	腎臓	<0.016	<0.016		
			腎臓	<0.016	<0.016		
			腎臓	<0.016	<0.016		
			腎臓	<0.016	<0.016		

(4) 馬における残留試験

馬(去勢馬6頭、雌馬6頭)を用いたセフキノム(1mg(力価)/kg体重を1日2回)の14日間連続投与試験が実施された。1~6回を静脈に投与した後、7~28回を筋肉に投与した。

最終投与後24、72及び120時間後(各群4頭)の筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓の残留濃度についてHPLC-MS/MS法により測定した結果を表10に示す。

表10 馬にセフキノムを14日間連続投与した際の食用組織中のセフキノム濃度

投与後時間	各組織における残留濃度(ppb)			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
24時間	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(3)、86.0	181、260、 315、400
72時間	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
120時間	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)	<LOQ(4)

定量的限界値	(ppb)			
	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓
LOQ	24.7	24.7	50.9	102.0

4. ADI の評価

食品安全基本法（平成 15 年法律第 48 号）第 24 条の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたセフキノムに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

①毒性学的ADIについて

無毒性量：25 mg/kg 体重/day
 (動物種) ラット
 (投与方法) 経口投与
 (試験の種類) 亜急性毒性試験
 (期間) 90 日間
 安全係数：1,000
 ADI : 0.025 mg/kg 体重/day

セフキノムは慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないが、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、EMEAの評価でセフキノムの化学構造が既知の発がん性物質と関連がないとしていることから追加の安全係数を加えることによってADIを設定することが可能であると判断された。

②微生物学的ADIについて

EMEAの評価では、セフキノムの持つ毒性は低いと見られ、セフキノムのヒト腸内細菌叢への影響に基づきADIを設定することが適切であるとされている。ヒト腸内細菌叢への影響については *Bacteroides* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Peptococcus* sp.、*Clostridium* sp.、*Eubacterium* から算出された幾何平均MIC 0.0015mg/gに1日糞便量150g、腸内細菌のセフキノム利用率10%、安全係数10を適用してADI 0.0038mg/kg 体重(0.225mg/ヒト(体重60kg))と評価されている。

一方、VICHガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、平成18年度食品安全確保総合調査(動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査)から得られており、この結果から微生物学的ADIを算出することができる。

セフキノムのMICが0.376 μg/ml、細菌が暴露される分画は、実験動物における経口からの吸収が数%でほとんど吸収されないことを根拠に100%、結腸内容物220g、ヒト体重60kgを適用し、VICHの算出式により、

$$ADI \text{ (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000376 \text{ (mg/mL)} * 1 * 220 * 2}{1 * 3 * 60 * 4} = 0.001379$$

と算出された。

*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2: 結腸内容物(g)

*3: 経口用量として生物学的に利用可能な比率(実験動物の経口における吸収率が数%との知見をもとに推定した)

*4: ヒト体重(kg)

③ADIの設定について

微生物学的ADI(0.0014mg/kg体重/day)は、毒性学的ADI(0.025mg/kg 体重/day)よりも十分低く、セフキノムが動物用医薬品として用いられたときのセフキノムの食品中における安全性を担保していると考えられることから、ADIとして次の値を設定した。

セフキノム 0.0014mg/kg 体重/day

5. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議(JECFA)においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合(EU)、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、EU及びニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

6. 基準値の取扱い

(1) 残留の規制対象

セフキノムとする。

(2) 基準値の取扱い

本剤については、食品一般の成分規格6において食品に残留する量の限度(現行基準)が定められている。現行基準は別紙1参照。

今般の承認事項変更にあたり実施された試験の結果によると、農林水産省において設定される予定の使用禁止期間内に残留量が現行基準の範囲内まで減少することから、基準を変更する必要はない。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までセフキノムが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量(理論最大1日摂取量(TMDI))のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	7.0
幼児(1~6歳)	24.2
妊婦	8.0
高齢者(65歳以上)	6.9

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(別紙1)

セフキノム

食品名	基準値 現行 ppm	EU ppm	NZ ppm	残留試験成績	
				結果(ppm)	試験日
牛の筋肉	0.02	0.05	0.05	<0.02	5日
豚の筋肉	0.05	0.05	0.05	<0.016	6時間
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.05		<0.0247	5日
牛の脂肪	0.02	0.05	0.05	<0.02	5日
豚の脂肪	0.05	0.05	0.05	<0.016	12時間
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05	0.05		<0.0247	5日
牛の肝臓	0.02	0.1	0.1	<0.02	5日
豚の肝臓	0.1	0.1	0.1	<0.016	24時間
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1	0.1		<0.0509	5日
牛の腎臓	0.02	0.2	0.2	<0.02	5日
豚の腎臓	0.2	0.2	0.2	<0.016	48時間
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2	0.2		<0.1020	5日
牛の食用部分*	0.02			<0.02	5日
豚の食用部分*	0.2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	0.2				
乳	0.02	0.02	0.03	0.02	12時間

*：食用部分については、腎臓の値を参照した。

(別紙2)

セフキノムの推定摂取量 (単位：μg/人/日)

食品名	基準値現行 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.02	0.4*1	0.2*1	0.4*1	0.4*1
牛の脂肪	0.02				
牛の肝臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.02	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の筋肉	0.05	1.8*1	1.1*1	2.0*1	1.8*1
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.2	0.0	0*3	0.0	0.0
豚の食用部分	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.05	0.1*2	0.0*2	0.1*2	0.1*2
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.05				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.1				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.2				
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.2				
乳	0.02				
計		5.3	5.4	6.3	5.2
ADI比(%)		7.0	24.2	8.0	6.9

TMDI：理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1：筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量。

*2：各部位のうち、基準値が最も高い腎臓の値を用いた。

*3：摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日 残留基準告示
平成18年12月18日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成20年12月18日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成21年6月15日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成22年1月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会
平成22年10月20日 残留基準告示

平成23年6月30日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに承認事項の変更について意見聴取
平成23年7月21日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年11月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
○大野 泰雄 国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎 博 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一 星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
山田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申(案)

セフキノムについては、現行の食品規格(食品中の動物用医薬品の残留基準)を変更しないことが適当である。

動物用医薬品評価書

セフキノム

2008年12月

(2012年10月 一部改訂)

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) 投与試験 (ラット及びイヌ)	7
(2) 投与試験 (牛)	9
(3) 投与試験 (豚)	10
(4) 尿中及び血漿中代謝物 (ラット、イヌ及び牛)	11
(5) 尿中及び血漿中代謝物 (豚)	12
(6) 残留試験 (牛)	13
(7) 残留試験 (乳汁)	13
(8) 残留試験 (豚)	14
2. 急性毒性試験	14
3. 亜急性毒性試験	15
(1) 90日間亜急性毒性試験 (ラット)	15
(2) 90日間亜急性毒性試験 (イヌ)	16
4. 慢性毒性試験及び発がん性試験	16
5. 生殖発生毒性試験	16
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	16
(2) 催奇形性試験 (ラット)	16
(3) 催奇形性試験 (ウサギ)	16
6. 遺伝毒性試験	17

7. 微生物学的影響に関する特殊試験	17
(1) ヒト腸内細菌叢に対する影響	17
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	17
Ⅲ. 食品健康影響評価	18
1. 毒性学的 ADI について	18
2. 微生物学的 ADI について	18
3. ADI の設定について	19
4. 食品健康影響評価について	19
・表 14 各試験における無毒性量等の比較	20
・別紙 1 検査値等略称	21
・参照	22

〈審議の経緯〉	
2005年 11月 29日	暫定基準告示(参照1)
2006年 12月 18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について要請(厚生労働省発食安第1218009号)
2006年 12月 19日	関係書類の接受
2006年 12月 21日	第172回食品安全委員会(要請事項説明)
2008年 4月 23日	第5回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 6月 25日	第6回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 7月 16日	第96回動物用医薬品専門調査会
2008年 10月 30日	第260回食品安全委員会(報告)
2008年 10月 30日	より11月28日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 12月 16日	動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
2008年 12月 18日	第267回食品安全委員会(報告) (同日付けで厚生労働大臣に通知)
2012年 10月 15日	第449回食品安全委員会(報告)(一部改訂) (同日付けで厚生労働大臣に通知) (記載の修正に伴う一部改訂)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年12月20日まで)	(2006年12月21日から)
寺田 雅昭 (委員長)	見上 彪 (委員長)
見上 彪 (委員長代理)	小泉 直子 (委員長代理)
小泉 直子	長尾 拓
長尾 拓	野村 一正
野村 一正	畑江 敬子
畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
本間 清一	本間 清一
	*: 2007年2月1日から
	** : 2007年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2007年2月11日まで)	(2007年9月30日まで)
三森 国敏 (座長)	三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)	井上 松久 (座長代理)
青木 宙 津田 修治	青木 宙 寺本 昭二
明石 博臣 寺本 昭二	明石 博臣 長尾 美奈子
江馬 眞 長尾 美奈子	江馬 眞 中村 政幸
大野 泰雄 中村 政幸	小川 久美子 林 眞
小川 久美子 林 眞	渋谷 淳 平塚 明
渋谷 淳 藤田 正一	嶋田 甚五郎 藤田 正一
嶋田 甚五郎 吉田 緑	鈴木 勝士 吉田 緑
鈴木 勝士	津田 修治

要約

(2008年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 眞 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2008年4月22日まで)

三森 国敏 (座長)
林 眞 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

(2008年4月23日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博
能美 健彦

「セフキノム」(CAS No. 84957-30-2) について、各種評価書等 (EMEA レポート等) を用いて食品健康影響評価を実施した。

セフキノムは、セフェム系抗生物質で、牛の肺炎及び乳房炎、豚の呼吸器感染症等の治療薬として使用されている。

評価に供した試験成績は、吸収・分布・代謝・排泄試験 (ラット、イヌ、豚及び牛)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する特殊試験等である。

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていないが、セフキノムは生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられることから、追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験及び催奇形性試験の 25 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI については、NOAEL 25 mg/kg 体重/日に、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによる追加の 10) を適用することが適切と考えられ、0.025 mg/kg 体重/日と設定された。

一方、微生物学的影響から導き出された ADI は、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式に基づいて 0.0014 mg/kg 体重/日と設定された。この微生物学的 ADI は、毒性学的 ADI よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。

以上より、セフキノムの食品健康影響評価については、ADI として 0.0014 mg/kg 体重/日を設定した。

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 一般名

和名：セフキノム

英名：Cefquinome

3. 化学名（セフキノム）

CAS (No.84957-30-2)

英名：1-[[[(6*R*,7*R*)-7-[[[(2*Z*)-(2-Amino-4-thiazolyl)(methoxyimino)acetyl]amino]-2-carboxy-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-en-3-yl]methyl]-5,6,7,8-tetra

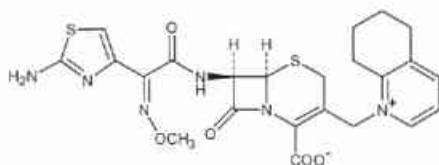
4. 分子式

C₂₃H₂₄N₆O₆S₂

5. 分子量

528.60

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等（参照 1、2、4、5）

セフキノムは、牛の *Pasteurella multocida*, *Pasteurella (Mannheimia) haemolytica* による肺炎の治療剤として旧ヘキスト社（現、インターペット インターナショナル社、ドイツ）で開発された動物専用のセフェム系抗生物質であり、その後、牛の趾間腐爛及び大腸菌性急性乳房炎あるいは子牛の大腸菌性敗血症の治療と効能拡大を行った。また、豚へも効能拡大されており、*P. multocida*, *Haemophilus parasuis*, *Actinobacillus pleuropneumoniae*, *Streptococcus suis* 及びその他セフキノム感受性菌による豚呼吸器感染症並びに乳房炎-子宮炎-無乳症候群にも使用されている。

本製品が最初に承認されたのはイギリスで、現在日本を含め 50 カ国以上で動物用医薬品として承認されている。わが国では、2000 年 11 月に牛の肺炎（有効菌種 *Pasteurella multocida*, *Pasteurella (Mannheimia) haemolytica*）を適応症として、動物用医薬品の輸入承認を受けている。

EU におけるセフキノムの投与方法及び用量は、牛において 1 mg/kg 体重を 1 日 1 回、3~5 日間筋肉内投与あるいは泌乳牛では搾乳直後に 75 mg/分房を 3 回（搾乳）連続乳房内投与、豚においては 2 mg/kg 体重を 1 日 1 回、3~5 日間筋肉内投与とされている。

日本におけるセフキノムの投与方法及び用量は、牛において 1 mg/kg 体重を 1 日 1 回、3~5 日間筋肉内投与とされている。休薬期間については、牛は食用に供するためにと殺する前 7 日間、牛乳では食用に供するために搾乳する前 36 時間である。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要（参照 2~6）

本評価書は、動物用医薬品「コバクタン」、「セファガード」の承認申請資料概要、EMEA レポート（1995 年、1998 年、1999 年、2003 年）等を基に毒性に関する主な知見を整理したものである。

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験（参照 3）

セフキノムの経口投与による吸収はわずかで、実験動物、牛ともに数%であり、筋肉内及び皮下投与による吸収では 30 分から 2 時間以内に C_{max} となる。乳房内投与されたセフキノムのごく一部は全身に吸収される。

セフキノムは酸解離定数が 2.51 と 2.91 で脂溶性の低い有機酸であり、その分布は狭い。イヌでは見かけの分布容は定常状態で約 0.2 L/kg 体重である。血漿タンパクとは約 5~15 %程度で結合している。非経口投与の場合、標識した未変化体セフキノムの高い放射活性が注射部位、腎臓、肝臓において認められる。

血漿におけるセフキノムの消失半減期はイヌで 1~2 時間、牛では 1.5~3 時間で用量依存的ではない。

非経口投与されたセフキノムの大部分は腎臓から排泄される。子牛では尿中から投与量の 50~80 % が 4 時間以内に回収され、24 時間以内には 90 % が回収された。一方、糞中からは投与量の約 5 % が回収された。乳房内投与されたセフキノムは主に乳汁から排泄される。

セフキノムはほとんど代謝されない。放射標識したセフキノムの牛への投与試験では、初回投与後 8 時間に排泄される尿中放射活性の 90 % が未変化体のセフキノムであった。

(1) 投与試験（ラット及びイヌ）（参照 2）

Wistar 系ラット（雌雄各 6 匹）及びイヌ（ビーグル犬、雄 3 頭）に対する ¹⁴C 硫酸セフキノム²の単回静脈内投与（5 mg(力価)/kg 体重）試験が実施され、全血中及び血漿中濃度、排泄、組織中残留濃度について調べられた（液体シンチレーション法）。

硫酸セフキノムの投与後の薬物動態パラメーターは表 1 のとおりである。

硫酸セフキノムは、ラット及びイヌのいずれにおいても全血中からは二相的に排泄された。また、血漿中濃度は全血中濃度の約 2 倍に達し、硫酸セフキノムの血液成分への結合は顕著ではないと考えられた。

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

² チアゾール環の C (2) の位置に標識（以下、同様）

排泄では、ラット及びイヌともに腎臓から急速及び優先的に排泄された（ラット：約88%、イヌ：約95%）。また、両被験動物において尿中でも二相的に排泄された。

投与168時間後の組織中残留濃度は表2のとおりであった。腎臓（雄：0.58±0.11 µg当量/g、雌：0.93±0.07 µg当量/g）及び脾臓（雄：0.16±0.02 µg当量/g、雌：0.19±0.02 µg当量/g）で高い残留が認められた。

表1 ラット及びイヌにおける¹⁴C硫酸セフキノムの単回静脈内投与後の薬物動態パラメーター

パラメーター	雄ラット (平均値±SD)	雌ラット (平均値±SD)*		イヌ (平均値±SD)	
C _{max} (µg当量/g)	19.36±16.49	28.50	9.92	10.55	16.15±0.62
T _{max} (h)	0.083	5.0	0.083	0.083	0.083
T _{1/2α} (h)	0.8±0.1	0.9±0.1		1.8±0.2	
T _{1/2β} (h)	45.6±5.0	44.3±2.6		113.9±8.5	
AUC ₁₆₈ (µg当量×h/g)	35.53±17.66	35.58±12.19		57.51±6.51	
AUC _∞ (µg当量×h/g)	36.90±17.23	37.22±12.05		82.21±12.73	

* C_{max}、T_{max}については個体値を示した。

表2 ラットにおける¹⁴C硫酸セフキノムの単回静脈内投与168時間後（7日後）の各組織の組織中残留量（µg当量/g）

組織	雄ラット (平均値±SD)	雌ラット (平均値±SD)
腎臓	0.0159±0.0039	0.0258±0.0038
脾臓	0.1631±0.0151	0.1856±0.0186
副腎	0.0337 ¹⁾	0.0430 ¹⁾
腎臓	0.5764±0.1081	0.9274±0.0683
生殖腺	0.0131±0.0017	0.0499±0.0014
肝臓	0.0586±0.0072	0.0671±0.0056
心臓	0.0185±0.0031	0.0304±0.0018
肺	0.0364±0.0057	0.0734±0.0056
骨格筋	0.0086±0.0008	0.0128±0.0004
平滑筋	0.0266±0.0016	0.0347±0.0038
皮下脂肪	0.0359±0.0036	0.0515±0.0031
後腹膜脂肪	0.0201±0.0044	0.0289±0.0008
骨髄	0.0297 ¹⁾	0.0279 ¹⁾
眼	0.0099±0.0011	0.0161±0.0008
子宮	—	0.0578±0.0164
全血	0.0206±0.0019	0.0252±0.0029
血漿	0.0172±0.0006	0.0289±0.0070
大脳	<0.0020	0.0034 ²⁾
小脳	<0.0040	<0.0054
前立腺	0.0237±0.0018	—

1) 1匹のみで測定した。

2) 3匹中1匹で検出された。

(2) 投与試験（牛）（参照2）

① 5日間筋肉内投与試験

牛（牛C1：体重162.0 kg、牛C2：体重172.5 kg、2頭）に¹⁴C硫酸セフキノムの5日間筋肉内投与（約1 mg(力価)/kg体重/日）試験が実施され、全血中及び血漿中濃度、排泄、組織中残留濃度について調べられた（液体シンチレーション法）。

投与後のセフキノムの薬物動態パラメーターは表3のとおりである。

全血中の濃度は、投与後速やかに上昇し、約1時間後に最高に達した。また、投与回数増加に比例して投与後のC_{max}は高くなった（初回投与後：平均1.37 µg当量/g、5回投与後：平均1.83 µg当量/g）。血漿中濃度は平均で全血中より約40%高く、全血中と同様の推移を示した。

硫酸セフキノムは、主に尿中に排泄され、5回目投与後24時間までには総投与量の約95%が排泄された。なお、糞便中の排泄は、牛C1、牛C2それぞれで総投与量の4.03%、5.02%であった。

表3 牛における¹⁴C硫酸セフキノムの5日間筋肉内投与後の全血中薬物動態パラメーター

パラメーター	牛C1		牛C2	
	初回投与後	5回目投与後	初回投与後	5回目投与後
C _{max} (µg当量/g)	1.32	1.72	1.43	1.95
T _{1/2} (hr) phase I	1.24	0.97	1.39	1.19
T _{1/2} (hr) phase II	—*	—*	—*	49.2

—*：投与から採取までの時間が短かったため分析を実施していない。

最終投与24時間後（牛C1）及び48時間後（牛C2）の硫酸セフキノムの残留濃度は表4のとおりであった。投与部位筋肉が最も高い値を示し（牛C1：5.01 µg当量/g、牛C2：1.96 µg当量/g）、腎臓、肝臓がこれに次ぐ濃度で検出された。

表4 牛における¹⁴C硫酸セフキノムの5日間筋肉内投与24又は48時間後の各組織の残留量（µg当量/g）

組織	牛C1 (最終投与24時間後)	牛C2 (最終投与48時間後)
腎臓	1.290	1.097
肝臓	0.5226	0.4782
心臓	<0.0322	0.0414
肺	0.1004	0.0816
骨格筋	<0.0352	<0.0352
皮下脂肪	<0.0579	<0.0579
後腹膜脂肪	<0.0515	<0.0515
注射部位筋肉	5.009	1.957
注射部位皮膚	0.7293	0.6382

② 単回皮下及び筋肉内投与試験 (参照2)

牛 (12 頭、平均体重約 185 kg) に硫酸セフキノムを単回皮下及び筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重) 後、3 週間以上の休薬期間を設けた後、単回筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg 体重) 試験が実施され、それぞれの投与 0、3、5、10、15、20、30、45 及び 60 分後及び 1.5、2、3、4、5、6、8、12、及び 24 時間後に採取し、薬物動態パラメーターが調べられた (HPLC)。

皮下投与における C_{max} は平均 2.955 μg (力価) /mL (平均 1.453 時間後)、 $AUC_{0-\infty}$ は 16.362 μg (力価) $\cdot\text{hr/L}$ となり、筋肉内投与では、 C_{max} は平均 2.981 μg (力価) /L (平均 2.014 時間後)、 $AUC_{0-\infty}$ は 19.061 μg (力価) $\cdot\text{hr/L}$ となった。(表 5)

表 5 牛における硫酸セフキノムを単回皮下及び筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	AUC _{0→最終採取時点} (μg (力価) $\cdot\text{hr/L}$)	AUC _{0→∞} (μg (力価) $\cdot\text{hr/L}$)	$T_{1/2\alpha}$ (hr)	$T_{1/2\beta}$ (hr)	C_{max} (μg (力価)/mL)	T_{max} (hr)
皮下注射	14.528±1.515	16.362±2.12	0.648±0.519	2.612±0.826	2.955±0.638	1.453±0.643
筋肉内注射	16.234±2.434	19.061±2.689	1.024±0.679	2.509±0.687	2.981±0.461	2.014±0.832

③ 子牛及び泌乳牛における単回筋肉内投与試験 (参照2)

子牛 (ホルスタイン種×黒毛和種、雌 7 頭、体重 206~234 kg) 及び泌乳牛 (ホルスタイン種、7 頭、体重 587~747 kg) に硫酸セフキノムを頸部に単回筋肉内投与 (1 mg(力価)/kg) し、投与前、投与 1、2、3、6、9、12 及び 24 時間後に血液を採取し、微生物学的定量法により薬物動態パラメーターが調べられた。

表 6 のとおり、子牛及び泌乳牛とも同様の薬物動態パラメーターを示した。

表 6 子牛及び泌乳牛における硫酸セフキノムを単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

試験群	AUC _t (μg (力価) $\cdot\text{hr/g}$)	C_{max} (μg (力価) /g)	T_{max} (hr)
子牛	5.22±0.62	1.3±0.3	1.6±0.5
泌乳牛	6.26±1.70	1.8±0.3	1.4±0.5

(3) 投与試験 (豚) (参照2)

豚 (2 頭) に対する ¹⁴C 硫酸セフキノムの 5 日間筋肉内投与 (1.17、1.10 mg(力価)/kg/日) 試験が実施され、排泄、組織内残留濃度について調べられた (液体シンチレーション法)。

排泄は主に尿を介して行われ、最終投与後 24 時間に、個体番号 P1 では総投与量の 72.42 % を排泄した。個体番号 P2 では、最終投与後 24 時間に 82.23 %、その後 24 時間 (最終投与後 48 時間) で 83.16 % の排泄となった。また、代謝畜舎から乾燥尿を採るための洗浄液を含めると、2 頭の動物の尿排泄は総投与量の 82.62 %、86.25 % と近似していた。なお、試験期間中の糞便からの排泄は総投与量の 6.52 % (P1)、8.70 % (P2) とわずかな量しか排泄されなかった。(表 7)

表 7 豚における ¹⁴C 硫酸セフキノムを 5 日間筋肉内投与後の尿及び糞便中排泄結果

採取試料	個体番号	総投与量 (mg 当量)	採取時間* (時間)	排泄量 (mg 当量)	割合 (%)
尿	P1	134.6731	0~120	97.5348	72.42
	P2	126.1645	0~144	104.9124	83.16
糞	P1	134.6731	0~120	8.7753	6.52
	P2	126.1645	0~144	10.9739	8.70

* : 採取時間は 1 回目投与後の時間を示す。

組織中濃度では、最高濃度が投与部位の筋肉で認められ、最終投与 24 時間後で 7.81 μg 当量/g、最終投与 48 時間後で 7.52 μg 当量/g であった。投与部位の皮下脂肪組織を含む皮膚は 0.22 及び 0.81 μg 当量/g で筋肉より低濃度であった。以下、腎臓 (2.25 及び 2.16 μg 当量/g)、肝臓 (0.69 及び 0.57 μg 当量/g)、血漿 (0.23 及び 0.19 μg 当量/g)、血液 (0.13 及び 0.14 μg 当量/g)、肺 (0.12 及び 0.10 μg 当量/g) の順で、その他の組織は 0.10 μg 当量/g 未満であった。(表 8)

表 8 豚における ¹⁴C 硫酸セフキノム 5 日間筋肉内投与後の組織内濃度 (μg 当量/g)

個体番号	P1	P2
最終投与後時間 (時間)	24	48
腎臓	2.2450	2.1570
肝臓	0.6876	0.5695
心臓	0.0672	0.0612
肺	0.1172	0.0998
骨格筋	0.0239	0.0202
皮下脂肪	0.0457	0.0397
腹膜後脂肪	検出限界(0.035)未満	検出限界(0.035)未満
血液	0.1305	0.1367
血漿	0.2288	0.1912
注射部位 (筋肉)	7.8100	7.5230
注射部位 (皮膚・皮下脂肪)	0.2205	0.8149

(4) 尿中及び血漿中代謝物 (ラット、イヌ及び牛) (参照2)

上記「(1) 投与試験 (ラット及びイヌ)」及び「(2) 投与試験 (牛)」で得られたイヌの尿、牛の尿、血漿、組織及び「(1) 投与試験 (ラット及びイヌ)」と同様の方法で新たに採取したラットの尿を用いてラット、イヌ、牛の尿中における代謝物、牛の血漿中の総放射活性に占める硫酸セフキノムの割合及び牛の組織内残留物を検索した。

① 尿中の代謝物 (ラット、イヌ及び牛)

ラット、イヌ、牛の尿を TLC を用いて分析した。さらにイヌの尿については HPLC による分析を行い、「(1) 投与試験 (ラット及びイヌ)」の試験で得られた尿中総放射活性濃度との比較を行った。

分析の結果、牛では尿中の主要な排泄物は未変化の硫酸セフキノムであった(89~95%)。ラット及びイヌでも尿中の主要な排泄物は未変化の硫酸セフキノムであった(ラット:89~92%、イヌ:89~93%)。また、イヌの尿をHPLCで測定した結果、(1)の試験で得られた総放射活性中の硫酸セフキノムの割合は、多くの検体で90%以上であった。

②血漿中の総放射活性に占める硫酸セフキノムの割合(牛)

「(2)投与試験(牛)」で得られた牛の血漿を用い、HPLCによる分析を行い、同試験で得られた放射活性濃度との比較を行った。

分析の結果、総放射活性中の硫酸セフキノムの割合は約80%であった。

③組織内残留物

「(2)投与試験(牛)」の牛の組織内残留分析で高い残留が認められた投与24時間後の注射部位筋肉、肝臓及び腎臓の硫酸セフキノム濃度をHPLC(検出限界0.1µg(力価)/mL)により測定した。また、この材料について微生物学的定量法(検出限界0.02µg(力価)/mL)により、抗菌活性を測定した。

HPLCでは硫酸セフキノムは検出されなかった。また、微生物学的定量法による分析では抗菌活性は検出されなかった。

(5)尿中及び血漿中代謝物(豚)(参照2、4、5)

「(3)投与試験(豚)」で得られた尿を用いて尿中における硫酸セフキノムの代謝について検討した。(表9)

被験動物(2頭)を用いて最終投与後0~2時間及び最終投与後2~8時間の尿における総セフキノム量に対する親化合物の割合をTLCにより調べた。その結果、投与後0~2時間の割合はそれぞれ45%及び63%であったが、投与後2~8時間の割合はそれぞれ84%及び80%であった。残りの放射活性は2、3種類の代謝物と思われたが、それ以上のことは不明であった。

表9 豚における尿中代謝結果(TLC法)

個体番号	採材時期 (最終投与後時間)	硫酸セフキノムの割合(%)	代謝物の割合(%)
P1	96~98時間(0~2)	45	55
	98~104時間(2~8)*	84	16
P2	96~98時間(0~2)	63	37
	98~104時間(2~8)*	80	20

*:98~102時間は排尿なし(検体なし)

豚における硫酸セフキノムの尿排泄は遅く、投与後8~48時間経過しないと投与量の大部分が排泄されないことから、5回目の投与後0~2時間の検体は4回目の投与量の残余が主な排泄物であり、長時間アルカリ性環境である尿路に滞留していたため部分的に分解したものと判断された。一方、投与後8~48時間に排泄された尿は主として親化合物を含んでいたことから、豚における硫酸セフキノムの代謝速度は遅く、また、未変化

体の排泄が多いが、尿路のアルカリ性環境に長く停滞するために分解が起こるものと考えられた。

(6)残留試験(牛)(参照2、3)

ホルスタイン種牛(試験I:雌子牛25頭、平均体重150kg、試験II:雌子牛25頭、平均体重132kg、腎部及び頸部筋肉内に投与)³を用いて硫酸セフキノムの1日1回5日間連続筋肉内投与(常用量:1mg(力価)/kg体重/日、2倍量:2mg(力価)/kg体重/日)試験が実施された。被験動物は経時的(最終投与4、5、6、7日後)に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺筋肉の残留性について微生物学的定量法により検討された。

注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉を除くすべての組織では、常用量、2倍量とも最終投与4日後において検出限界(0.02µg(力価)/g)未満であった。注射部位筋肉及び注射部位周辺筋肉では、最終投与5日後に試験Iの常用量投与群1例で0.02µg(力価)/gが検出されたものの、最終投与6日後以降は両投与群の全例で検出限界未満となった。

牛を用いて放射標識セフキノムの消失試験が実施された(筋肉内投与、1mg/kg体重、24時間毎に5回投与)。投与部位で放射活性が最も高く(最終投与12時間後に約40µg eq/g組織)、腎臓と肝臓は、それぞれ3~5µg eq/gと1~1.5µg eq/gであったが、その後8~9日以内に一次速度式的に減少し、それぞれ2~5、1.5、0.5µg eq/gとなった。全試験において12時間後の抽出可能な残留量(抗菌活性残留量)は総セフキノム量の1/3未満であった。投与部位組織については、消化処理後(すなわち塩酸あるいは消化酵素で処理)、ごくわずかな抗菌活性残留量(3~4%)しか認められなかった。一方、腎臓及び肝臓のサンプルでは、消化処理後により高い抗菌活性が残った(腎臓で約10%、肝臓ではほぼ100%)。しかしながら、12時間以降の調べられた全ての組織において、消化処理後の抗菌活性と同様に抽出可能な残留は検出限界(0.01~0.02µg eq/g)未満であった。

(7)残留試験(乳汁)(参照2)

ホルスタイン種泌乳牛(試験I:6頭、体重505~572kg、試験II:6頭、体重582~730kg)⁴を用いて硫酸セフキノムの1日1回5日間連続筋肉内投与(常用量:1mg(力価)/kg体重/日、2倍量:2mg(力価)/kg体重/日、腎部筋肉内に投与)試験が実施された。被験動物は経時的(投与12時間前、最終投与12、24、36、48、60、72、84、96、108及び120時間後)に搾乳した乳汁での残留性について微生物学的定量法により検討された。

常用量投与群では、試験Iにおいては最終投与12時間後及び24時間後の全例が検出限界(0.02µg(力価)/g)未満であり、試験IIにおいては最終投与12時間後に3例中2例から0.02µg(力価)/gが検出されたものの、最終投与24及び36時間後には全例が検出限界未満となった。

2倍量投与群では試験Iにおいて最終投与12時間後の全例で0.02µg(力価)/gが検

³試験I、試験IIとも共通の方法により試験を実施している。

⁴試験I、試験IIとも共通の方法により試験を実施している。

出され、試験Ⅱにおいては最終投与 12 時間後の 3 例中 2 例から 0.03 及び 0.04 µg (力価)/g が検出されたが、いずれも最終投与 24 及び 36 時間後では検出限界未満となった。

(8) 残留試験 (豚) (参照 2、4、5)

LWD 種子豚 (試験Ⅰ：去勢雄 6 頭、雌 13 頭、概ね 2 ヶ月齢、体重 30.7~37.2 kg、試験Ⅱ：去勢雄 13 頭、雌 6 頭、2~3 ヶ月齢、体重 35.2~42.5 kg)⁵を用いて硫酸セフキノムの 1 H 1 回 3 日間連続筋肉内投与 (臨床予定最高用量：2 mg (力価)/kg 体重/日、大腿部筋肉内に投与) 試験が実施された。被験動物は経時的 (最終投与 6、12 時間及び 1、2、3、4 日後) に血漿、筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、小腸、注射部位筋肉、注射部位周辺部筋肉の残留性について微生物学的定量法により検討された。

注射部位筋肉及び注射部位周辺部筋肉を除く筋肉ではいずれの採取時点でも定量限界 (0.016 µg (力価)/g) 未満であった。脂肪、小腸、血漿では最終投与 6 時間後まで、肝臓では最終投与 12 時間後まで、腎臓及び注射部位周辺部筋肉では最終投与 1 日後まで検出されたが、最終投与 2 日後には注射部位筋肉を除き全例で定量限界 (0.016 µg (力価)/g) 未満となった。

注射部位筋肉では、試験Ⅱにおいて最終投与 3 日後に 1 例で 0.016 µg (力価)/g 検出されたが、最終投与 4 日後には定量限界未満となった。

豚を用いて臨床用量の非放射標識セフキノムによる消失試験が実施された (2 mg/kg 体重を 5 回 24 時間間隔)。最初の 4 回は同じ部位に投与し、最終投与は別の部位に投与された。最終投与 24、48、72、96、120 及び 144 時間後に 4 頭/群の動物が屠殺され残留濃度が測定された (HPLC)。

24 時間後では、すべての注射部位サンプルでセフキノムが検出された。1~4 回目及び 5 回目の投与部位の最小及び最大濃度は、それぞれ、18 及び 34 µg/kg、100 及び 208 µg/kg であった。それ以降は 5 回目に投与した注射部位のみが検査された。48 時間後のサンプルはすべて 13 µg/kg 以上であった。72 及び 96 時間後では 4 例中 2 例のみ検出された (それぞれ、16、19 µg/kg 及び 14、20 µg/kg)。120 時間後では、注射部位の 1 例のみが定量限界を上回った (14 µg/kg) が、144 時間後では、すべて定量限界未満となった。

24 時間後のすべての腎臓サンプルで定量限界を上回り、最小及び最大濃度は 88 及び 293 µg/kg であった。48、72 及び 120 時間後の腎臓からセフキノムは測定されなかったが、96 時間後の 4 例中 1 例のみが定量限界を上回った (40 µg/kg)。肝臓、脂肪、皮膚及び筋肉組織 (非投与部位) については、最終投与 72 時間後まで調べられた。72 時間後の脂肪 1 例に 27 µg/kg の残留が認められた以外は、未変化体セフキノムは検出されなかった。

2. 急性毒性試験 (参照 2)

ICR 系マウス及び SD 系ラット (6 週齢、いずれも雌雄各 5 匹/群) に硫酸セフキノムを経口、皮下及び腹腔内投与した。それぞれの投与経路における LD₅₀ は表 10 のとおりである。

表 10 硫酸セフキノム投与によるマウス及びラットの LD₅₀

動物種	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
		雄	雌
マウス	経口	>2,000	>2,000
	皮下	>5,000	>5,000
	腹腔内	4,524	4,322
ラット	経口	>2,000	>2,000
	皮下	>5,000	>5,000
	腹腔内	>5,000	>5,000

経口投与ではマウス、ラットともに一般状態に異常は見られなかった。皮下投与では、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で一過性の自発運動減少及び呼吸数減少、ラットでは一過性の自発運動の減少、投与部位の腫脹、硬化、びらん及び潰瘍等が認められた。腹腔内投与では、マウスの 5,000 mg/kg 体重投与群で一過性の自発運動減少、呼吸数の減少、腹臥、振戦及び跳躍が認められ、ラットでは全群で下痢、2,500 mg/kg 体重以上投与群で一過性の自発運動減少、呼吸数減少、腹臥、振戦及び跳躍が認められた。剖検所見ではラットの皮下投与において投与部位の痂皮形成、脱毛及びびらんが認められた。また、ラットの腹腔内投与における死亡例では腹水の貯留が認められた。

3. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 2、3)

Hoe 系統：WISKf (SPF71) ラット (雌雄各 15 匹/群) を用いた経口 (0、25、250、2,500 mg (力価)/kg 体重/日) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった

本試験期間中に死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、250 mg (力価)/kg 体重/日以上投与群で流涎の増加、2,500 mg (力価)/kg 体重/日投与群で、腹部膨満、眼の淡色化が認められた。

摂餌量では、2,500 mg (力価)/kg 体重/日投与群の雌雄でわずかな減少が認められた。

血液学的検査では、250 mg (力価)/kg 体重/日以上投与群の雌で赤血球の減少、雄で好中球の増加、リンパ球の減少が認められ、2,500 mg (力価)/kg 体重/日投与群の雌雄で赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値の減少、好中球の増加、リンパ球の減少、雌で網状赤血球の増加が認められた。

血液生化学的検査では、250 mg (力価)/kg 体重/日以上投与群の雌雄で BUN の増加、雌で尿酸値の増加が認められ、2,500 mg (力価)/kg 体重/日投与群の雌雄でビリルビン値の増加が認められた。

臓器重量では、250 mg (力価)/kg 体重/日以上投与群の雄で腎臓の重量の増加が認められ、2,500 mg (力価)/kg 体重/日投与群の雌で腎臓の重量の増加が認められた。

剖検では、被験物質の抗菌作用による二次的変化 (腸内細菌叢の変化) と思われる盲腸の拡張が、25 mg (力価)/kg 体重/日投与群の雄 1 例、250 mg (力価)/kg 体重/日以上投与群の雌雄で認められた。2,500 mg (力価)/kg 体重/日投与群の雄で腎臓に軽度の斑点が認められた。

⁵ 試験Ⅰ、試験Ⅱとも共通の方法により試験を実施している。

病理組織学的検査では、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群の雄で近位尿管細管の空胞変性が認められた。

本試験の NOAEL は、雌雄とも 25 mg (力価) /kg 体重/日であると考えられた。

(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2、3)

ビーグル犬 (雌雄各 4 匹/群) を用いた経口 (0、3.2、32、320 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による 90 日間の亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりである。

本試験期間中に死亡例は認められなかった。また、投与に関連した異常は認められなかった。

本試験の NOAEL は、雌雄とも 320 mg (力価) /kg 体重/日であると考えられた。

4. 慢性毒性試験及び発がん性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験 (ラット) (参照 3)

ラットを用いた経口 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による 2 世代繁殖試験が実施され、生殖に対する影響は認められなかったと評価されている。

(2) 催奇形性試験 (ラット) (参照 2)

Wistar 系ラット (雌 20 匹/群) を用いた経口 (0、25、250、2,500 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による試験において認められた毒性所見は以下のとおりであった。被験物質の投与は、妊娠 7 日から 16 日までの間 1 日 1 回行い、妊娠 21 日に剖検して胎児への影響を検査した。

母動物では、250 mg (力価) /kg 体重/日投与群で摂餌量のわずかな減少、尿量の増加が認められ、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群で摂餌量の減少、体重増加抑制、尿量増加が認められた。

胎児では、2,500 mg (力価) /kg 体重/日投与群でわずかな発育遅延、第 14 肋骨の発現頻度の増加が認められた。

本試験の NOAEL は母動物で 25 mg (力価) /kg 体重/日、胎児で 250 mg (力価) /kg 体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかった。

(3) 催奇形性試験 (ウサギ) (参照 2)

ロシアウサギ (雌 15 匹/群) を用いた経口 (0、0.10、0.32、1.0 mg (力価) /kg 体重/日) 投与による試験が実施されている。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 18 日まで行なった。

母動物では、1.0 mg (力価) /kg 体重/日投与群で軟便や排糞量の減少、摂餌量及び飲水量の減少、体重増加抑制が認められ、試験途中で一般状態の悪化した 2 匹と流産の徴候を示した 1 匹を殺処分した。これらの所見は、より高用量を用いて実施された予備試験でも観察されており、ウサギに抗菌剤を経口投与した場合に通常認められている消化

管影響を介した二次的作用によると考えられることから、催奇形性試験にウサギを用いるのは適切ではないと考えられた。

6. 遺伝毒性試験 (参照 2、3)

遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 11 及び表 12 にまとめた。

表 11 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
不定期 DNA 合成試験	ヒト株細胞 A549	1、3、10、30、100、300、1,000 µg/mL (±S9)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター V79 細胞	626.7、3,133.5 µg/mL (±S9; 18h)	陰性
		6,267.0 µg/mL (±S9; 7、18、28h)	陰性

表 12 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
小核試験	マウス骨髄細胞	5,000 mg (力価) /kg 体重を単回経口投与	陰性

上記のように、*in vitro* の不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験及び *in vivo* の小核試験はいずれも陰性であり、セフキノムは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

7. 微生物学的影響に関する特殊試験

(1) ヒト腸内細菌叢に対する影響 (参照 3)

EMA の評価では、*Escherichia coli*、*Proteus* sp.、*Bacteroides* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Clostridium* sp.、*Peptostreptococcus* sp.、*Peptococcus* sp.、*Eubacterium* など代表される 68 株のバクテリアに関するセフキノムの感受性データが得られ、ヒトの大腸の濃度と一致する菌濃度 (1.5×10^9 CFU/mL) における幾何平均 MIC₅₀ が求められている。

その結果、最も感受性が高かったのは、*Bacteroides* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Peptococcus* sp.、*Clostridium* sp.、*Eubacterium* で、その幾何平均 MIC₅₀ は 1.5 µg/mL であった。

(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) (参照 7)

平成 18 年度食品安全確保総合調査・動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査 (平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施) においてヒト臨床分離株等に対するセフキノムの約 5×10^8 CFU/spot における MIC が調べられている。結果は、表 13 に示されている。

表 13 セフキノムの各菌種に対する MIC

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Cefquinome	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	2	1~8
<i>Enterococcus</i> sp.	30	8	2~>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	128	16~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	32	4~32
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	≤0.06	≤0.06~0.25
<i>Eubacterium</i> sp.	20	0.5	0.25~>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	2	1~2
<i>Peptococcus</i> sp. <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	0.12	≤0.06~1
<i>Prevotella</i> sp.	20	0.12	≤0.06~128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	2	1~>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	1	0.25~2

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Bifidobacterium* sp. で 0.06 µg/mL であり、MICcalc^o は 0.000376 mg/mL (0.376 µg/mL) であった。

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

セフキノムは慢性毒性及び発がん性試験が実施されていないが、生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、EMEA の評価でセフキノムの化学構造が既知の発がん性物質と関連がないとしていることから追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も用量の低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における雌の赤血球の減少、雄の好中球増加等及びラット催奇形性試験における母動物の摂餌量減少及び尿量増加で NOAEL 25 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI については、この NOAEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10、慢性毒性及び発がん性試験を欠いていることによる追加の 10) を適用するのが適切と考えられ、0.025 mg/kg 体重/日と設定された。

2. 微生物学的 ADI について (参照 3、4、5、7)

EMEA の評価では、セフキノムの持つ毒性は低いため、セフキノムのヒト腸内細菌叢への影響に基づき ADI を設定することが適切であるとされている。ヒト腸内細菌叢への影響については *Bacteroides* sp.、*Bifidobacterium* sp.、*Peptococcus* sp.、*Clostridium* sp.、

Eubacterium から算出された幾何平均 MIC 0.0015 mg /g に 1 日糞便量 150 g、腸内細菌のセフキノム利用率 10%、安全係数 10 を適用して ADI 0.0038 mg /kg 体重 (0.225 mg / ヒト(体重 60 kg)) と評価されている。

一方、VICH ガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査 (動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査) から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

セフキノムの MICcalc に 0.376 µg/mL、細菌が暴露される分画は 実験動物における経口からの吸収が数%でほとんど吸収されないことを根拠に 100%、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000376 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.001379$$

と算出された。

*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

*2: 結腸内容物(g)

*3: 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (実験動物の経口における吸収率が数%との知見をもとに推定した。)

*4: ヒト体重 (kg)

微生物学的 ADI については、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式を採用するのが適切と考えられる。

3. ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.0014 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) よりも十分低く、セフキノムが動物用医薬品として用いられたときのセフキノムの食品中における安全性を担保していると考えられる。

4. 食品健康影響評価について

以上より、セフキノムの食品健康影響評価については、ADI として次の値を設定した。

セフキノム 0.0014 mg /kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

^o 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

表 14 各試験における無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/力価/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	承認時概要
ラット	90 日間 亜急性毒性 試験	25, 250, 2,500 (経口)	用量依存的な溶血性貧血 用量依存的に腎臓の機能障害	25 雌：赤血球の減少、尿酸値 の増加 雄：好中球の増加、リンパ 球の減少、腎臓の重量増加 雌雄：BUNの増加
	2 世代繁殖 試験	25, 250, 2,500 (経口)	— 毒性なし	—
	催奇形性試 験	25, 250, 2,500 (経口)	— 催奇形性なし	—
		25, 250, 2,500 (経口)	—	母動物：摂餌量の低下、尿 量の増加 胎児：発育遅延、第 14 肋骨 の発現頻度増加 催奇形性なし
イヌ	90 日間 亜急性毒性 試験	32, 32, 320 (経口)	320 毒性なし	320 毒性なし
毒性的 ADI			—	—
微生物学的 ADI			0.0038	—
微生物学的 ADI 設定根拠			<i>Bacteroides</i> spp., <i>Escherichia</i> spp., <i>Peptococcus</i> spp., <i>Clostridium</i> spp., <i>Eubacterium</i> の幾何 平均 MIC 0.0015 mg/kg 体重/日、結腸内 容物 150g、腸内細菌のセフキナム利用 率 10%、安全係数 10、ヒト体重 60kg	
ADI			0.0014 mg/kg 体重/日	

<別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
BUN	血液尿素窒素
C _{max}	最高濃度
EMEA	欧州医薬品庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議

<参照>

- 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)
- 2 三共ライフテック株式会社, 川崎三鷹製薬株式会社. 硫酸セフキノム 食品健康影響評価に関する資料(申請資料概要の抜粋)
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. "CEFQUINOME", SUMMARY REPORT, 1995
- 4 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. "CEFQUINOME (extension to pigs)", SUMMARY REPORT(1), 1998
- 5 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. "CEFQUINOME (Extension to pigs)", SUMMARY REPORT(2), 1999
- 6 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. "CEFQUINOME (Extension to horses)", SUMMARY REPORT(3), 2003
- 7 食品安全委員会. 平成18年度食品安全確保総合調査: 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査

ラクトフェリン (案)

今般の残留基準の検討については、本剤が動物用医薬品として製造販売の承認申請がなされたことに伴い、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：ラクトフェリン [Lactoferrin]

(2) 用途：牛の分娩直後の乳房炎発生率の低減

本剤は、有効成分として凍結乾燥した牛乳由来ラクトフェリンを含む乳房注入剤である。ラクトフェリンは、主に乳汁中に存在する糖タンパク質であり、689個のアミノ酸残基から構成される一本のポリペプチド鎖でその分子量は約83kDa (83,100±400) とされている。

(3) 有効成分の一般名：

和名：ラクトフェリン

英名：Lactoferrin

(4) 適用方法及び用量

国内でのラクトフェリンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法		休業期間
牛	1分房当たり10mL (ラクトフェリンとして200mg) を乾乳後7～14日の乳房内に単回注入	なし

(5) 諸外国における使用状況

海外において、ラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品の承認はない。ラクトフェリンは、牛乳中に通常含まれているほか、乳製品等の食品、化粧品等に使用されている。また、米国食品医薬品庁 (FDA) は、ラクトフェリンを、「一般的に安全と認められる (GRAS: Generally Recognized as Safe)」物質として牛の未調理肉の微生物汚染を防ぐことを目的とするスプレー剤並びにスポーツ用食品及び機能性食品の成分としての使用を認めている。

国内では、ラクトフェリンを含有する食品等があり、ラクトフェリン濃縮物が食品添加物 (既存添加物) として使用されている。

2. 対象動物における薬物動態試験

① 乾乳7日後の牛にラクトフェリンが全分房に単回乳房内投与 (1分房当たり400mg (2倍量)) された。対照群 (3頭/群) は無処置とした。投与前、1、2及び3日前 (投

与3日前は3時間間隔で3回測定)、投与0.5、1、2、3、6、12、24、36、48、72、96、120、144及び168時間後の血清中ラクトフェリン濃度を、ELISA法により測定した。

ラクトフェリンは、本剤投与の有無に関係なく血清中に検出されたが、その濃度は個体差が認められた。また、両群において、投与前の値と投与後の各時点の値との間に有意差は認められなかった ($p>0.05$)。

これらのことから、本剤は乾乳期の乳牛に単回乳房内投与される場合、血中への移行はバックグラウンド値以下である。

表1 乳房内投与前後の血清中ラクトフェリン濃度の経時的推移 ($\mu\text{g/mL}$)

試験群	個体番号	投与後 (時間)							
		投与前 ^{注)}	0.5	1	2	3	6	12	24
対照群	①	0.065	0.082	0.082	0.122	0.132	0.118	0.104	0.082
	②	0.073	0.056	0.060	0.105	0.089	0.083	0.093	0.068
	③	0.074	0.091	0.118	0.148	0.194	0.125	0.111	0.077
	平均	0.071	0.076	0.087	0.125	0.138	0.109	0.103	0.076
2倍量群	④	0.306	0.327	0.314	0.370	0.321	0.426	0.690	0.356
	⑤	0.080	0.066	0.072	0.094	0.111	0.175	0.181	0.114
	⑥	0.164	0.240	0.237	0.677	0.393	0.313	0.272	0.215
	平均	0.183	0.211	0.208	0.380	0.275	0.305	0.381	0.228
試験群	個体番号	投与後 (時間)							
		36	48	72	96	120	144	168	
対照群	①	0.086	0.116	0.098	0.080	0.081	0.060	0.076	
	②	0.078	0.081	0.110	0.075	0.101	0.127	0.085	
	③	0.073	0.094	0.107	0.070	0.101	0.134	0.112	
	平均	0.079	0.097	0.105	0.075	0.094	0.107	0.091	
2倍量群	④	0.339	0.783	0.493	0.352	0.407	0.379	0.309	
	⑤	0.127	0.126	0.136	0.130	0.142	0.173	0.197	
	⑥	0.168	0.142	0.112	0.097	0.129	0.142	0.157	
	平均	0.211	0.350	0.247	0.193	0.226	0.231	0.221	

注) 投与前とは、投与前前、投与1、2及び3日前 (投与3日前は3時間間隔で3回測定) のラクトフェリン濃度の平均を指す。

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

・ラクトフェリン

② 分析法の概要

抗ラクトフェリン抗体を用いたELISA法により、乳汁中の残留性が検討されている。

定量限界：7.8 ng/mL

(2) 残留試験結果

① 乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を分娩予定46日前 (乾乳7日後) に単回乳房内投与 (ラクトフェリンとして1分房当たり200mg (常用量)) し、乳汁中ラクトフェ

¹ 本報告書において、特段の記載のない限り牛乳由来のラクトフェリンを指す。

リン残留が検討された。

ラクトフェリンは、本剤投与の有無にかかわらず乳汁中に検出された。また、各時点における全個体の無処置分房と本剤投与分房の間には、乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかった ($p>0.05$)。

これらのことから、本剤は、乾乳期の乳牛に単回乳房内投与される場合、分娩後の乳汁への移行はバックグラウンド値以下である。

表 2 単回乳房内投与(常用量)における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度($\mu\text{g/mL}$)

個体番号	投与量 (mg)	投与後分娩まで (日)	試験対象 (分房)	分娩後日数									
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)
①	0	56	右前	133	163	230	202	179	121	113	125	111	90
	0		左前	67	66	68	59	45	36	38	37	36	32
	200		左後	64	62	62	53	39	38	34	37	31	30
②	0	46	右前	271	128	136	139	198	141	130	132	158	75
	0		左前	271	161	143	160	247	236	223	197	194	127
	200		左後	379	368	269	227	125	111	92	104	84	202
③	0	45	右前	41	41	43	32	19	19	16	29	14	14
	0		左前	68	65	52	33	22	20	18	17	15	17
	200		右後	92	83	89	67	47	31	50	64	27	25
	200		左後	252	246	238	147	137	96	104	84	78	66
④	0	45	右前	97	60	72	104	145	122	124	111	97	84
	0		左前	153	65	62	70	84	77	86	65	72	69
	200		右後	152	61	51	63	74	73	72	65	64	57
	200		左後	111	107	65	96	91	84	76	70	80	67
⑤	0	46	右前	539	434	846	556	444	282	327	246	177	159
	0		左前	123	95	88	89	83	79	67	59	48	42
	200		右後	362	321	315	382	484	895	480	390	226	315
	200		左後	754	989	911	987	904	1848	917	1074	710	761

注) 乳房炎と診断された分房 (①牛の右後、②牛の右後) から採取した乳汁は検査対象外とした。
分娩後5日以内の乳は「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」により販売が禁止されている。

② 乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を分娩予定46日前(乾乳14日後)に単回乳房内投与(ラクトフェリンとして1分房当たり200mg(常用量))し、乳汁中ラクトフェリン残留が検討された。

ラクトフェリンは、本剤投与の有無にかかわらず乳汁中に検出された。また、各時点における全個体の無処置分房と本剤投与分房の間には、乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかった ($p>0.05$)。

これらのことから、本剤は、乾乳期の乳牛に単回乳房内投与される場合、分娩後の乳汁への移行はバックグラウンド値以下である。

表 3 単回乳房内投与(常用量)における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度($\mu\text{g/mL}$)

個体番号	投与量 (mg)	投与後分娩まで (日)	試験対象 (分房)	分娩後日数									
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)
⑥	0	35	右前	42	51	57	49	51	60	65	59	78	69
	0		左前	55	63	65	78	67	68	66	67	66	56
	200		右後	77	104	81	57	119	109	126	87	80	78
	200		左後	79	91	76	64	84	105	91	96	82	123
⑦	0	37	右前	960	680	371	344	233	272	226	348	385	336
	0		左前	991	407	209	184	175	210	166	166	159	127
	200		右後	1646	275	164	149	138	190	161	194	165	139
⑧	0	45	左後	770	558	348	249	270	168	321	186	201	197
	0		右前	303	204	183	427	476	337	361	337	293	198
	0		左前	186	132	323	203	135	109	91	105	99	153
	200		右後	320	165	183	198	134	117	87	107	94	106
⑨	200	63	左後	373	190	248	354	184	203	143	160	110	150
	0		右前	279	115	66	45	37	36	36	28	32	41
	0		左前	874	348	164	131	92	87	92	76	84	69
	200		右後	693	991	619	786	455	474	428	402	331	582
⑩	200	63	左後	205	158	134	286	170	400	164	267	153	160

注) 分娩後5日以内の乳は「乳及び乳製品の成分規格等に関する省令」により販売が禁止されている。

3. 食品安全委員会の評価

食品安全基本法(平成15年法律第48号)第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会にて意見を求めたラクトフェリンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

ラクトフェリンは、酸性条件下でペプシンにより加水分解されることから、ヒトが経口摂取した場合のアレルゲン性は比較的高いものではないと考えられる。また、乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を乳房内投与した薬物動態試験及び残留試験の結果から、ラクトフェリンが動物用医薬品として投与された牛に由来する乳や肉等の畜産食品中に、通常含まれる以上のラクトフェリンが含有される可能性は低いと考えられる。さらに、ラクトフェリンについては、ラクトフェリン濃縮物が食品添加物(既存添加物)として使用されているほか、乳製品等の食品にも含有され、また、食品に使用され、ヒトが日常的に摂取してきているものである。

以上のことから、ラクトフェリンは動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

4. 基準値の取扱い

ラクトフェリンは、牛乳中に通常含まれるほか、国内ではラクトフェリン濃縮物が食品添加物（既存添加物）として使用されており乳製品等の食品に含まれている。このため、ラクトフェリンについては食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格8で規定している「農薬等の成分である物質が自然に食品に含まれる物質と同一であるとき、当該食品において当該物質が含まれる量は、当該食品に当該物質が通常含まれる量を超えてはならない。」（以下、「一般規則8」という）の適用の可否についても検討を行った。

食品安全委員会の食品健康影響評価において言及されているとおり、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、投与された牛に由来する乳や肉等の畜産食品中に、通常含まれる以上のラクトフェリンが含有される可能性は低いと考えられる。ただし、食品添加物（既存添加物）としてラクトフェリン濃縮物が使用されているほか、乳製品等の食品にも含有されるなど、ラクトフェリンは人が日常的に摂取してきているものである。さらに、各種毒性試験において特に問題となる毒性影響は認められておらず、人が経口摂取した場合であっても酸性条件下においてはペプシンにより速やかに加水分解されることが報告されているなど、食品を通じて人の健康に影響を与える可能性は考えにくい。

したがって、ラクトフェリンを動物用医薬品として使用した場合に、人の健康を損なうおそれがあるとは考えにくいことから、残留基準を設定しないことが適当であると考えられる。ただし、食品添加物として使用されていること等を踏まえると食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして取り扱うことを別途検討することが適当であると考えられる。

(参考)

これまでの経緯

平成23年	4月28日	農林水産大臣から厚生労働大臣あてに動物用医薬品の承認及び使用基準の設定について意見聴取
平成23年	5月10日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成24年	4月5日	食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成24年	10月23日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成24年	11月27日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	東京都健康安全研究センター食品化学部長
廣野 育生	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
由田 克士	大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

答申（案）

ラクトフェリンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。ただし、食品衛生法第11条第3項の規定により人の健康を損なうおそれのないことが明らかであるものとして取り扱うことを別途検討することが適当である。

動物用医薬品評価書

ラクトフェリン

2012年4月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	3
○要約	4
I. 評価対象動物用医薬品の概要	5
1. 用途	5
2. 有効成分の一般名	5
3. 分子量	5
4. 使用状況等	5
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験(マウス:分布)	6
(2) 薬物動態試験(マウス:代謝)	6
(3) 薬物動態試験(ラット:分布)	6
(4) 薬物動態試験(ラット:代謝)	7
(5) 薬物動態試験(牛:吸収、乳房内投与)	7
(6) 薬物動態試験(牛:分布、乳房内投与)	8
2. 残留試験	9
(1) 残留試験(牛①)	9
(2) 残留試験(牛②)	10
3. 遺伝毒性試験	12
4. 急性毒性試験	13
(1) 急性毒性試験(ラット)	13
5. 亜急性毒性試験	13
(1) 4週間亜急性毒性試験(ラット)	13
(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット)	13
(3) 14日間亜急性毒性試験(ラット) <参考データ>	14
(4) 13週間亜急性毒性試験(ラット) <参考データ>	14
6. 慢性毒性試験及び発がん性試験	15
(1) 40週間慢性毒性試験(ラット) <参考データ>	15
(2) 60週間慢性毒性試験(ラット) <参考データ>	15
7. 生殖発生毒性試験	15
(1) 発生毒性試験(ラット) <参考データ>	15
8. 一般薬理試験	16
(1) 一般行動への影響(マウス、腹腔内投与)	16
(2) 一般状態への影響(ウサギ、静脈内投与)	16

(3) 心拍数、血圧及び呼吸数への影響（ウサギ、静脈内投与）	16
(4) 薬理作用について	16
9. ヒトへの影響	17
(1) 妊婦への影響（30日間経口投与）	17
(2) アレルゲン性について	18
Ⅲ. 食品健康影響評価	19
1. 薬物動態試験及び残留試験について	19
2. 毒性学的影響について	20
(1) 遺伝毒性試験	20
(2) 亜急性毒性試験	20
(3) 慢性毒性試験	20
(4) 発がん性試験	20
(5) 生殖発生毒性試験	20
(6) アレルゲン性について	20
3. FDAにおける評価	21
4. 食品健康影響評価について	21
・別紙：検査値等略称	22
・参照	23

〈審議の経緯〉

2011年 5月 10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について要請（厚生労働省発食安 0428 第4号）、関係資料の接受

2011年 5月 12日 第381回食品安全委員会（要請事項説明）

2011年 6月 24日 第132回動物用医薬品専門調査会

2011年 9月 28日 第134回動物用医薬品専門調査会

2012年 2月 23日 第420回食品安全委員会（報告）

2012年 2月 23日より3月 23日 国民からの御意見・情報の募集

2012年 4月 2日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告

2012年 4月 5日 第426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〉

（2011年1月7日から）

小泉 直子（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*：2011年1月13日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2011年9月30日まで）	（2011年10月1日から）
三森 国敏（座長）	三森 国敏（座長）
寺本 昭二（座長代理）	山手 丈至（座長代理）
石川 さと子 福所 秋雄	石川 さと子 福所 秋雄
石川 肇 舞田 正志	石川 肇 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎	小川 久美子 松尾 三郎
寺岡 宏樹 山口 成夫	寺本 昭二 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史	天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 丈至	頭金 正博 渡邊 敏明
能美 健彦 渡邊 敏明	能美 健彦

要 約

牛の乳房炎用剤であるラクトフェリンについて、製造販売承認申請書添付資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

ラクトフェリンは、ヒト、牛等の哺乳動物において主に乳汁中に存在する糖タンパク質である。

ラクトフェリンは遺伝毒性試験の *in vivo* 試験が実施されていないが、*in vitro* の復帰突然変異試験では陰性の結果が得られている。

各種動物における毒性試験の結果から得られた NOAEL は、ラットを用いた 4 週間及び 13 週間亜急性毒性試験における最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日であった。

ラクトフェリンは、牛乳中アレルゲンとして主要なものとは考えられないものの、ヒトにおけるラクトフェリンに対する IgE の同定及び牛乳アレルギーを有する子供における特異 IgE 抗体の頻度の増加が報告されている。しかし、酸性条件下でペプシンにより加水分解されることから、ヒトが経口摂取した場合のアレルゲン性は比較的高いものではないと考えられる。

また、乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を乳房内投与した薬物動態試験及び残留試験において、血清及び乳汁中のラクトフェリンは、被験物質投与の有無にかかわらず検出された。血清中ラクトフェリン濃度は、投与前と投与後の各時点との間に有意差は認められなかった。また、乳汁中ラクトフェリン濃度は、各時点における被験物質投与分房と非投与分房の間に有意差は認められなかった。これらのことから、ラクトフェリンが動物用医薬品として投与された牛に由来する乳や肉等の畜産食品中に、通常含まれる以上のラクトフェリンが含有される可能性は低いと考えられる。

さらに、ラクトフェリンについては、ラクトフェリン濃縮物が食品添加物（既存添加物）として使用されているほか、乳製品等の食品にも含有され、また、食品に使用され、ヒトが日常的に摂取してきているものである。

したがって、動物用医薬品として適切に使用されたラクトフェリンが、アレルギーを含む畜産食品のリスクを増加させることはないものと考えられた。

以上のことから、ラクトフェリンは動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途（参照 1）

乳房炎用剤

2. 有効成分の一般名（参照 1）

和名：ラクトフェリン¹

英名：Lactoferrin

3. 分子量（参照 2）

約 83 kDa² (83,100±400)

4. 使用状況等

ラクトフェリンは、赤色の糖タンパク質で、1939 年に牛乳の乳清画分から発見され、1960 年に母乳由来のラクトフェリン及び牛乳由来のラクトフェリンが初めて単離された。主に乳汁中に存在するほか、乳汁以外にも種々の分泌液、血清中に存在している。ラクトフェリンは、689 個のアミノ酸残基から構成される一本のポリペプチド鎖である。この立体構造は、類似した N ロープ及び C ロープと呼ばれる領域から構成され、二つの領域にはそれぞれ一つの 3 価鉄イオン (Fe³⁺) 及び一つの重炭酸イオン (CO₃²⁻) との結合部位を有する。また、ラクトフェリンはヒト由来ラクトフェリン (692 個のアミノ酸残基) と 69% のアミノ酸相同性を有する。(参照 2、4、5)

国内外において、ラクトフェリンを有効成分とする動物用医薬品の承認はない。ラクトフェリンは、牛乳中に通常含まれているほか、乳製品等の食品、化粧品等に使用されている。また、米国食品医薬品庁 (FDA) は、ラクトフェリンを、「一般的に安全と認められる (GRAS: Generally Recognized as Safe)」物質として牛の未調理肉の微生物汚染を防ぐことを目的とするスプレー剤並びにスポーツ用食品及び機能性食品の成分としての使用を認めている。(参照 6～8) 日本では、ラクトフェリンを含有する食品等があり、ラクトフェリン濃縮物が食品添加物（既存添加物）として使用されている。(参照 3、9)

今回、牛の分娩直後の乳房炎発生率の低減を目的としたラクトフェリンを有効成分とする牛の乳房注剤の承認申請が行われたことに伴い、厚生労働省より残留基準設定に係る評価が要請されたものである。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、製造販売承認申請書添付資料等をもとに、毒性に関する主な知見を整理した。検査値等略称を別紙に示した。

¹ 本評価書において、特段の記載がない限り牛乳由来のラクトフェリンを指す。

² ダルトン (ドルトン) : 1 モル中に含まれる原子の数は各物質について等しく、 $N=6.02 \times 10^{23}$ (アボガドロ数) である。水素原子の 1 モルは 1 g/L であるので、アボガドロ数の逆数に g をつけたもの ($1/67 \times 10^{24}$) は、水素原子 1 個の質量に相当し、1 ダルトンという。主として核酸のような高分子物質で、1 分子という概念にあてはめることが難しいものに用いられる単位。(参照 3)

³ ほ乳類の乳から得られた、ラクトフェリンを主成分とするもの。(参照 9)

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (マウス：分布)

マウス (BALB/c 系、10~15 週齢、雌 20 匹/群) をグループ 1 及び 2 に分類し、グループ 1 には水のみ、グループ 2 にはラクトフェリン 1 mg (鉄飽和率 17%) が 4 週間経口投与された。その後、両グループは 2 日間の投与中止後、ラクトフェリン 1 mg が単回胃内投与された (単回投与前 5 時間は両グループに給餌せず)。単回胃内投与 0~60 分後の末梢血、脳、脾臓、肝臓、胆嚢及び腎臓並びに胃、小腸、盲腸及び大腸の各内容物中のラクトフェリン濃度が、ELISA 法により測定された。

ラクトフェリン単回胃内投与前の胃及び近位腸の内容物中ラクトフェリン濃度はグループ 1 よりもグループ 2 の方が有意に低かった。その他の遠位腸、盲腸及び大腸ではいずれのグループもラクトフェリンが不検出であった。単回胃内投与 60 分後では、いずれのグループも胃内容物中ラクトフェリン濃度が最も高かったが、両グループ間で有意差は得られなかった。しかし、近位及び遠位腸、盲腸並びに大腸内容物中ラクトフェリン濃度はグループ 1 よりもグループ 2 の方が有意に低い結果が得られた。

末梢血中ラクトフェリン濃度は、グループ 1 よりもグループ 2 の方が有意に低い結果が得られた。

グループ 1 において、各臓器中のラクトフェリン濃度は、肝臓、腎臓及び脾臓中では投与 10 分後に、胆嚢及び脳中では投与 20 分後にピークに達した。また、肝臓中濃度はピーク時を含めて全測定時間において他の臓器よりも高かった。ピーク後、臓器中のラクトフェリン濃度は、肝臓を除いて、急速に低下し、投与から 60 分以内に投与前の値まで回復した。しかし、肝臓は、投与 60 分後でも相当量が検出された。グループ 2 では、各臓器中のラクトフェリンは、投与 10 分後にピークに達し、ピーク時の濃度は肝臓で他の臓器よりも高かった。(参照 10)

(2) 薬物動態試験 (マウス：代謝)

マウス (BALB/c 系、7 週齢、雄 5 又は 6 匹/群) にラクトフェリンを添加した牛乳 (ラクトフェリン最終濃度 4%) 又は無添加の牛乳を 30 日間、自由に摂取させた。30 日後、糞便を採取し、表面増強レーザー脱離イオン化 (SELDI) アフィニティー質量分析法により消化管内のラクトフェリン量が調べられた。

その結果、ラクトフェリン添加牛乳を投与されたマウス糞便中からは、ラクトフェリン領域を含む分解物の存在が少なくとも pmol/g の濃度で確認されたが、正確な定量はできなかった。(参照 11、12)

(3) 薬物動態試験 (ラット：分布)

投与前 18 時間絶食させたラット (F344 系、9 週齢、雄 3 匹/群) に、¹²⁵I 標識ラクトフェリンを強制経口投与 (200 mg/kg 体重) し、さらに投与後 360 分間絶食させ、その

間を含む投与 5、20、60、180、360 及び 720 分後の生体内分布が、ラジオリミノグラフィにより調べられた。

その結果、投与 20 及び 60 分後の放射活性は、肝臓及び腎臓をはじめ全身に分布していた。甲状腺ブロックを実施しなかったため、甲状腺における放射活性は投与 20~720 分後に高かった。全身では投与 180~720 分後で放射活性は減少し、膀胱からの大量の放射活性の排泄は投与 360 分後で明らかであった。(参照 14、15)

(4) 薬物動態試験 (ラット：代謝)

ラット (F344 系、9 週齢、雄 3 匹/群) にラクトフェリンを添加した牛乳 (ラクトフェリン最終濃度 40 mg/mL) を 1 週間、自由摂取させた。摂取 1 週間後、被験動物の消化管を摘出し、小腸を均等な長さに切断し、小腸中の薬物動態について SELDI アフィニティー質量分析法により調べられた。

摂取 1 週間後、ラクトフェリン領域を含む分解物が胃、小腸上部及び下部において認められた。しかし、対照群ではラクトフェリンを含む分解物は検出されなかった。

また、ラクトフェリン (200 mg/3 mL/kg 体重) を単回投与し、60 分後の消化管内におけるラクトフェリン濃度が測定された。その結果、小腸下部における分解物の濃度は少なくとも 1×10^{-11} mol/g であった。(参照 14)

(5) 薬物動態試験 (牛：吸収、乳房内投与)

乾乳 7 日後の牛 (ホルスタイン種、3 頭/群) にラクトフェリンが全乳房に単回乳房内投与 (1 乳房当たり 400 mg (2 倍量)) された。対照群 (3 頭/群) は無処置とした。投与直前、1、2 及び 3 日前 (投与 3 日前は 3 時間間隔で 3 回測定)、投与 0.5、1、2、3、6、12、24、36、48、72、96、120、144 及び 168 時間後の血清中ラクトフェリン濃度を、ELISA 法により測定した。測定結果を表 1 に示す。

表 1 牛におけるラクトフェリン乳房内投与前後の血清中ラクトフェリン濃度の経時的推移 ($\mu\text{g/mL}$)

試験群	個体番号	投与後 (時間)							
		投与前 ^D	0.5	1	2	3	6	12	24
対照群	501	0.065	0.082	0.082	0.122	0.132	0.118	0.104	0.082
	502	0.073	0.056	0.060	0.105	0.089	0.083	0.093	0.068
	503	0.094	0.091	0.118	0.148	0.194	0.125	0.111	0.077
平均		0.071	0.076	0.087	0.125	0.138	0.109	0.103	0.076
2 倍量群	504	0.306	0.327	0.314	0.370	0.321	0.426	0.690	0.356
	505	0.080	0.066	0.072	0.094	0.111	0.175	0.181	0.114
	506	0.164	0.240	0.237	0.677	0.393	0.313	0.272	0.215
平均		0.183	0.211	0.208	0.380	0.275	0.305	0.381	0.228

⁴ ラクトフェリンは、強酸存在下 (pH 3.0) でペプシン消化すると様々なペプチドに加水分解される。特にラクトフェリンの 17~41 残基はラクトフェリンと呼ばれ、強い殺菌作用を示す。ラクトフェリンは分子量が約 3.1 kDa のペプチドで、1 箇所ジスルフィド結合によりループ状の構造を有している。ラクトフェリンは細胞膜構造の不安定化を誘導することによって殺菌的に作用すると考えられている。(参照 13)

試験群	個体番号	投与後 (時間)						
		36	48	72	96	120	144	168
対照群	501	0.086	0.116	0.098	0.080	0.081	0.060	0.076
	502	0.078	0.081	0.110	0.075	0.101	0.127	0.085
	503	0.073	0.094	0.107	0.070	0.101	0.134	0.112
平均		0.079	0.097	0.105	0.075	0.094	0.107	0.091
2倍量群	504	0.339	0.783	0.493	0.352	0.407	0.379	0.309
	505	0.127	0.126	0.136	0.130	0.142	0.173	0.197
	506	0.168	0.142	0.112	0.097	0.129	0.142	0.157
平均		0.211	0.350	0.247	0.193	0.226	0.231	0.221

1) 投与前とは、投与前直前、投与1、2及び3日前(投与3日前は3時間間隔で3回測定)のラクトフェリン濃度の平均を指す。

ラクトフェリンは、被験物質投与に関係なく血清中に検出されたが、その濃度には個体差が認められた。

両群において、投与前の値と投与後の各時点の値との間に有意差は認められなかった ($p>0.05$)。(参照 16)

(6) 薬物動態試験 (牛: 分布、乳房内投与)

泌乳中期の牛 (フィンランド・エアシャー種、6 頭) にラクトフェリンを乳房内投与 (ラクトフェリンとして 1 分房当たり 1 g) し、経時的に乳汁中濃度が時間分解蛍光法 (DELFLIA 法) により測定された。

乳汁中ラクトフェリン濃度の推移を表 2 に示した。ラクトフェリン投与後、乳汁中ラクトフェリン濃度は数時間で上昇した。ラクトフェリンの平均半減期は 2.2 時間、投与後 1~4 時間の間に平均最大濃度 (6.3 mg/mL) に達した。投与 8 時間後には、ほぼ投与前の濃度に低下した。投与 48 時間後には再び投与前のラクトフェリン濃度よりも上昇し、平均 1.5 mg/mL に達した。(参照 17)

表 2 牛における乳房内投与後の乳汁中ラクトフェリン濃度の推移 (mg/mL)

番号	投与後時間 (時間)						
	0	1	2	4	8	24	48
Cow 1	0.1	5.9	4.6	1.5	0.4	0.3	0.7
Cow 2	0.1	5.1	5.3	1.1	0.3	0.5	0.9
Cow 3	0.1	12.3	8.7	2.1	0.2	0.3	0.8
Cow 4	0.4	3.0	2.8	3.0	1.6	0.2	2.1
Cow 5	0.7	4.6	3.8	3.7	1.1	1.1	2.7
Cow 6	1.1	4.5	5.1	6.4	1.1	0.8	1.5

※ Cow 1~3 は初産牛、Cow 4~6 は経産牛である。

※ 定量限界は不明。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛①)

乾乳期の乳牛 (ホルスタイン種、6 頭/群) にラクトフェリン製剤を分娩予定 46 日前 (乾乳 7 日後) に単回乳房内投与 (ラクトフェリンとして 1 分房当たり 200 mg (常用量) 及び 400 mg (2 倍量) し、乳汁中ラクトフェリン残留が検討された。投与は各個体の後方分房に行い、前方分房を無処置にし対照としたため、別途対照群は設定されなかった。分娩 1~4 日後までは 1 日 1 回、分娩 5~7 日後までは 1 日 2 回分房ごとに搾乳し、乳汁中ラクトフェリン濃度を ELISA 法により測定した。測定結果を表 3 及び 4 に示した。

表 3 ラクトフェリン製剤 (常用量) の単回乳房内投与における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度の経時的推移 ($\mu\text{g/mL}$)

個体番号	分房	投与量 (mg)	投与後分娩まで (日)	分娩後日数 (日)											
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)		
501	右前	0	56	133	163	230	202	179	121	113	125	111	90		
	左前	0		67	66	68	59	45	36	38	37	36	32		
	左後	200		64	62	62	53	39	38	34	37	31	30		
504	右前	0	46	271	128	136	139	198	141	130	132	158	75		
	左前	0		271	161	143	160	247	236	223	197	194	127		
	左後	200		379	368	269	227	125	111	92	104	84	202		
505	右前	0	45	41	41	43	32	19	19	16	29	14	14		
	左前	0		68	65	52	33	22	20	18	17	15	17		
	右後	200		92	83	89	67	47	31	50	64	27	25		
509	右前	0	45	97	60	72	104	145	122	124	111	97	84		
	左前	0		153	65	62	70	84	77	86	65	72	69		
	右後	200		152	61	51	63	74	73	72	65	64	57		
512	右前	0	46	539	434	846	556	444	282	327	246	177	159		
	左前	0		123	95	88	89	83	79	67	59	48	42		
	右後	200		362	321	315	382	484	895	480	390	226	315		
512	左後	200		754	989	911	987	904	1848	917	1074	710	761		

定量限界: 7.8 ng/mL

① 乳房炎と診断された分房 (個体番号 501 の右後、個体番号 504 の右後) から採取した乳汁は検査対象外とした。

② 分娩後起立不能となった個体 (個体番号 508) から採取した乳汁は検査対象外とした。

表 4 ラクトフェリン製剤 (2 倍量) の単回乳房内投与における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度の経時的推移 (µg/mL)

個体番号	分房	投与量 (mg)	投与後分娩まで (日)	分娩後日数 (日)									
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)
502	左前	0	55	295	220	161	96	74	48	59	64	46	45
	左後	400		221	179	89	95	68	58	54	60	45	45
503	右前	0	56	93	80	94	67	57	49	43	39	41	36
	左前	0		103	72	80	55	48	43	38	35	35	30
	右後	400		80	72	63	67	48	48	43	37	42	34
	左後	400		61	111	130	103	94	116	100	98	88	81
506	右前	0	55	46	22	23	21	11	10	11	12	10	9
	左前	0		24	15	12	14	11	13	12	10	8	12
	右後	400		46	17	14	12	7	8	11	9	7	8
	左後	400		53	27	16	17	15	11	10	17	9	10
507	右前	0	36	739	121	92	83	63	61	62	51	49	52
	左前	0		624	81	76	72	70	49	46	63	66	48
511	右前	0	40	68	30	62	102	84	43	46	39	31	31
	左前	0		110	38	72	124	99	68	59	47	39	38
	右後	400		98	53	75	93	74	59	54	42	38	35
	左後	400		148	57	85	117	82	67	54	48	48	63

- 定量限界: 7.8 ng/mL
- ① 乳房炎と診断された分房 (個体番号 502 の右前後、個体番号 507 の左右後) から採取した乳汁は検査対象外とした。
- ② 分娩後起立不能となった個体 (個体番号 510) から採取した乳汁は検査対象外とした。

ラクトフェリンは、被験物質の投与の有無にかかわらず乳汁中に検出された。

ラクトフェリンは乳汁中、特に初乳中に多く含まれており、牛における一般的な初乳中濃度は約 1,000 µg/mL と報告されている (参照 19)。今回の結果では、分娩 5 及び 6 日後の夜に採取した常用量群の 1 個体 (投与分房) で 1,000 µg/mL を超えた以外は、2 倍量群の全時点を含めて、いずれの分房から採取された乳汁中のラクトフェリン濃度はこの一般的な初乳中濃度を下回っていた。

また、各時点における全個体の無処置分房と被験物質投与分房の間には、乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかった ($p > 0.05$)。 (参照 18)

(2) 残留試験 (牛②)

乾乳期の乳牛 (ホルスタイン種、6 頭/群) にラクトフェリン製剤を分娩予定 46 日前 (乾乳 14 日後) に単回乳房内投与 (ラクトフェリンとして 1 分房当たり 200 mg (常用量) 及び 400 mg (2 倍量)) し、乳汁中ラクトフェリン残留が検討された。投与は各個体の後方分房に行い、前方分房を無処置にし対照としたため、別途対照群は設定されなかった。分娩 1~4 日後までは 1 日 1 回、分娩 5~7 日後までは 1 日 2 回分房ごとに搾乳し、

乳汁中ラクトフェリン濃度を ELISA 法により測定した。測定結果を表 5 及び 6 に示した。

表 5 ラクトフェリン製剤 (常用量) の単回乳房内投与における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度の経時的推移 (µg/mL)

個体番号	分房	投与量 (mg)	投与後分娩まで (日)	分娩後日数 (日)									
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)
6435	右前	0	35	42	51	57	49	51	60	65	59	78	69
	左前	0		55	63	65	78	67	68	66	67	66	56
	右後	200		77	104	81	57	119	109	126	87	80	78
	左後	200		79	91	76	64	84	105	91	96	82	123
0356	右前	0	37	960	680	371	344	233	272	226	348	385	336
	左前	0		991	407	209	184	175	210	166	166	159	127
	右後	200		1646	275	164	149	138	190	161	194	165	139
	左後	200		770	558	348	240	270	168	321	186	201	197
2507	右前	0	45	303	204	183	427	476	337	361	337	293	198
	左前	0		186	132	323	203	135	109	91	105	99	153
	右後	200		320	165	183	198	134	117	87	107	94	106
	左後	200		373	190	248	354	184	203	143	160	110	150
9554	右前	0	63	279	115	66	45	37	36	36	28	32	41
	左前	0		874	348	164	131	92	87	92	76	84	69
	右後	200		693	991	619	786	455	474	428	402	331	582
	左後	200		205	158	134	286	170	400	164	267	163	160

定量限界: 7.8 ng/mL

表 6 ラクトフェリン製剤 (2 倍量) の単回乳房内投与における分娩後の乳汁中ラクトフェリン濃度の経時的推移 (µg/mL)

個体番号	分房	投与量 (mg)	投与後 分娩まで (日)	分娩後日数 (日)										
				1	2	3	4	5 (朝)	5 (夜)	6 (朝)	6 (夜)	7 (朝)	7 (夜)	
2575	右前	0	66	406	462	383	1022	704	888	599	610	426	468	
	左前	0		89	84	89	109	63	77	57	47	55	47	
	右後	400		228	345	291	349	214	168	160	151	137	115	
	左後	400		298	148	145	124	79	61	63	69	79	65	
2523	左前	0	35	212	205	183	369	254	196	137	102	70	49	
	右後	400		281	263	222	319	291	157	108	96	59	49	
0295	右前	0	43	85	77	45	35	24	27	25	27	27	31	
	左前	0		92	59	47	48	29	29	29	31	32	34	
	右後	400		100	125	114	76	79	89	93	80	100	72	
	左後	400		121	93	111	83	68	58	61	67	81	58	
4506	右前	0	26	665	215	108	107	106	104	99	83	100	108	
	左前	0		5342	756	317	262	186	166	156	141	138	133	
	右後	400		3193	544	341	197	150	171	171	138	140	172	
	左後	400		3812	522	466	189	189	183	173	175	183	174	

① 乳房炎と診断された分房 (個体番号 2523 の右前及び左後) から採取した乳汁は検査対象外とした。
② 分娩後起立不能となった個体 (個体番号 4322 及び 8763) から採取した乳汁は検査対象外とした。

ラクトフェリンは、被験物質投与の有無にかかわらず乳汁中に検出された。

分娩 1 日後の常用量群の 1 例 (投与分房) 及び 2 倍量群の 3 例 (同一個体、うち 2 例は投与分房、1 例は無処置分房)、分娩 4 日後の 2 倍量群の 1 例 (無処置分房) を除き、乳汁中ラクトフェリン濃度は一般的な初乳中濃度 (約 1,000 µg/mL) (参照 19) を下回っていた。

また、各時点における全個体の無処置分房と被験物質投与分房の間には、乳汁中ラクトフェリン濃度に差は認められなかった ($p>0.05$)。 (参照 20)

3. 遺伝毒性試験

ラクトフェリンを用いた復帰突然変異試験の結果は陰性であった (表 7)。 *in vivo* 試験は行われていない。 (参照 21、22)

また、表 8 には MBP⁵を用いた復帰突然変異試験の結果を参考として記載した。 (参照 23)

⁵ Milk Basic Protein : 牛乳に含まれているラクトフェリン、キニノーゲンフラグメント 1・2、シスタチン C 等の塩基性タンパク質をいう。FDA では、GRAS として MBP をカッテージチーズ等の複数の食品カテゴリーに 10~40 mg/製品含む食品原料としての使用を認めている。 (参照 23~25)

表 7 ラクトフェリンの *in vitro* 試験結果

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 ¹⁾ (参照 21、22)	<i>Salmonella typhimurium</i> TA100、TA1535、TA98、 TA1537、 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0、0.16、0.32、0.63、1.25、 2.50、5.00 mg/plate (±S9)	陰性

¹⁾ 陽性対照物質 : 2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide, sodium azide, 9-aminoacridine, benzo[a]pyrene (BaP), 2-aminoanthracene, 陰性対照物質 : 注射用水

表 8 MBP の *in vitro* 試験結果 (参考)

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験 ¹⁾ (参照 23)	<i>S. typhimurium</i> TA100、TA98	1 回目 : 1.6、8.0、40、200、1,000、 5,000 µg/plate (±S9) 2 回目 : 156、313、625、1,250、 2,500、5,000 µg/plate (±S9)	陰性

¹⁾ 陽性対照物質 : 水、陽性対照物質 : 不明

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット)

投与前 16 時間絶食させたラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 5 匹/群) に、ラクトフェリン (溶媒 : 注射用水) を単回強制経口投与 (0 (溶媒)、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重) し、ラクトフェリンの急性毒性について検討された。

いずれの投与群においても死亡は認められず、一般状態に異常は認められなかった。また、体重は各投与群の雌雄とも対照群とほぼ同様な体重推移を示し、剖検においてはいずれの投与群の雌雄にも肉眼的異常は認められなかった。 (参照 26)

本試験の結果から、致死量は 2,000 mg/kg 体重以上と考えられた。

5. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、約 6 週齢、雌雄各 12 匹/群) にラクトフェリン (溶媒 : 注射用水) を 4 週間経口投与 (0 (溶媒)、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡は全群において認められなかった。

一般症状、体重、摂餌量、眼科学検査、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量及び病理学的検査において投与に起因する影響は認められなかった。 (参照 27)

本試験において、NOAEL は最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 12 匹/群) にラクトフェリン (溶媒 : 注射用水) を 13 週間経口投与 (0 (溶媒)、200、600 及び 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験

が実施された。

試験期間中に投与に起因した死亡は認められなかった。

一般症状、体重、摂餌量、眼科学検査、血液学的検査、血液生化学的検査及び剖検において投与に起因する影響は認められなかった。

尿検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において pH の低下が認められたが、その際の尿中のラクトフェリン濃度は検出限界未満であった。また、尿検査の他項目については影響が見られず、腎臓の病理組織学的検査及び血液生化学的検査でも変化が認められなかったことから、投与に起因する変化ではないと考えられた。

臓器重量については、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌において甲状腺の絶対及び相対重量が有意に低下したが、軽度であり、器質的変化を伴わないことから、投与によるものでないと考えられた。

病理組織学的検査では、膵島の線維化が対照群及び投与群の雄で見られ、対照群と比較して、投与群における発生率及びその重症度は、やや高かった（対照群では、軽度が雄 2 例、中程度が雄 1 例。200 mg/kg 体重/日投与群では、軽度が雄 2 例、中程度が雄 4 例、600 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群では、それぞれ中程度が雄 6 例）。しかしながら、膵島の線維化は対照群と投与群との間に器質的な差は認められず、週齢の進行に伴う本系統特有の変化とみなされることから、投与に起因するものではないと考えられた。（参照 28～30）

本試験において、NOAEL は最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 14 日間亜急性毒性試験（ラット） <参考データ>

ラット（SD 系、約 5 週齢、雌雄各 10 匹/群）に、MBP を 14 日間経口投与（2,000 mg/kg 体重、具体的な投与方法は不明。）し、MBP の亜急性毒性について検討された。被験動物は投与前 17～18 時間及び投与後 4 時間に絶食させた。

いずれの投与群においても死亡は認められず、また、体重及び一般状態にも異常は認められなかった。また、剖検においては、臓器に病理学的異常は認められなかった。（参照 23）

(4) 13 週間亜急性毒性試験（ラット） <参考データ>

ラット（SD 系、雌雄各 10 匹/群）を用いて、MBP の 13 週間混餌投与（0、200 及び 2,000 mg/kg 体重/日）による亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中に死亡は認められなかった。

一般症状、体重、摂餌量、眼科学検査、血液学的検査及び尿検査において投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査において、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄のみでカリウムの統計学的に有意な変動が認められた。

剖検及び臓器重量では、投与に起因する影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄各 2 例の腎臓に硝子様円柱及びリンパ球浸潤が観察された。しかし、硝子様円柱は対照群の雌雄で、リンパ球浸潤は対照群の雄で観察されていることから、これらは投与に関連した影響とは考えられ

なかった。（参照 23）

6. 慢性毒性試験及び発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

(1) 40 週間慢性毒性試験（ラット） <参考データ>

ラット（F344 系、6 週齢、雄 15 匹/群）にラクトフェリンを 40 週間混餌投与（0 及び 0.2 %）し、慢性毒性試験が実施された。

試験期間中、投与に起因する死亡はなく、臨床所見及び体重において投与に起因する影響は認められなかった。

血液生化学的検査では、対照群と比較して AST、ALT、ALP、BUN 及び TG に有意な減少が見られた。

臓器重量では、肝臓の体重比重量（以下「比重量という。」）がわずかに有意な増加を示した。

剖検及び病理組織学的検査では、投与に関連した病変は認められなかった。（参照 31）

(2) 60 週間慢性毒性試験（ラット） <参考データ>

ラット（F344 系、雄：17 週齢、雌：11 週齢）にラクトフェリンを 60 又は 65 週間混餌投与（混餌濃度：0、0.02、0.2、2.0 及び 5.0 %、投与期間：雄は 60 週間、雌は 65 週間）し、慢性毒性試験が実施された。被験動物数は、対照群及び 5.0 %混餌投与群では雌雄各 25 匹、0.02～2.0 %混餌投与群は雌雄各 10 匹と設定された。

試験期間中に投与に起因する死亡はなく、臨床所見、体重及び飲水量において投与に起因する影響は認められなかった。

摂餌量は、雌雄ともに用量相関的に増加した。

剖検では、投与に起因する変化が認められなかった。

病理組織学的検査において、観察された変化の発生率はすべて F344 系ラットにおける自然発生率の範囲内であり、投与に関連した変化は見られなかった。

血液学的及び血液生化学的検査は実施されなかった。（参照 31、32）

7. 生殖発生毒性試験

ラクトフェリンを用いた生殖発生毒性試験は行われていないが、ラクトフェリンを含む MBP を用いた発生毒性試験は、以下のとおり報告されている。

(1) 発生毒性試験（ラット） <参考データ>

妊娠ラット（SD 系、11 週齢、20 匹/群）の妊娠 7～17 日に MBP を強制経口投与（0 及び 2,000 mg/kg 体重/日）し、妊娠 20 日に帝王切開して母動物及び胎児が検査された。

その結果、母動物の臨床所見、体重、体重増加量、摂餌量、黄体数及び着床数に投与に関連した変化は見られなかった。生存及び死亡胎児数、吸収胚数、胎児生存率、性比、胎盤重量及び胎児体重に対照群と投与群の間で有意な差は見られなかった。投与に関連した外表、内臓、骨格の奇形及び変異の発現は認められなかった。（参照 23）

8. 一般薬理試験

(1) 一般行動への影響 (マウス、腹腔内投与)

マウス (ICR 系、雌雄各 3 匹群) にラクトフェリン (溶媒: 生理食塩液) を単回腹腔内投与 (0, 300, 1,000 及び 3,000 mg/kg 体重) し、投与 5, 15, 30, 60 分、3, 6 及び 24 時間後のケージ内外のオープンフィールドにおける一般行動が Irwin 法に準じて観察された。

1,000 mg/kg 体重投与群において、投与 15 及び 30 分後に自発運動の低下が見られた。3,000 mg/kg 体重投与群では、投与 15 分後から自発運動の低下、腹臥状態、体幹緊張の低下、眼瞼下垂及び深人呼吸による呼吸数の減少が見られたが、投与 30 分後には回復傾向を示し、投与 3 時間後には全て回復していた。その後、一般行動には変化は見られなかった。(参照 33)

(2) 一般状態への影響 (ウサギ、静脈内投与)

ウサギ (日本白色種、雄 3 匹群) にラクトフェリン (溶媒: 生理食塩液) を単回静脈内投与 (0, 100, 300 及び 1,000 mg/kg 体重) し、投与 5, 15, 30, 60 分、3, 6 及び 24 時間後の一般状態及び刺激反応が観察された。

300 mg/kg 体重投与群では、投与 15 分後から全例ともに軽度な自発運動の低下が見られた。しかしながら、投与 3 時間後には回復し、その後の一般状態には変化は観察されなかった。1,000 mg/kg 体重投与群では、投与後 5 分以内から全例とも明らかな自発運動の低下を示した。また、投与 30 分後には接触刺激に対する反応の低下も観察された。しかしながら、投与 6 時間後には回復した。(参照 33)

(3) 心拍数、血圧及び呼吸数への影響 (ウサギ、静脈内投与)

ウレタン麻酔下のウサギ (日本白色種、雄 3 匹) にラクトフェリン (溶媒: 生理食塩水) を漸増法により静脈内投与 (0, 10, 30, 100 及び 300 mg/kg 体重) し、心拍数、呼吸数及び血圧が観察された。

血圧について、10 及び 30 mg/kg 体重の投与時では 2 例に、100 mg/kg 体重以上の投与時では全例に血圧下降が見られた。すなわち、各用量とも血圧波形は、多くが投与直後から徐々に下降し、その後 3~15 分後頃から徐々に上昇し、投与 15~30 分後で回復した。

心拍数について、明らかな変化は認められなかった。

呼吸数について、300 mg/kg 体重投与群では全例とも投与 3 分後から投与前と比べて軽度な増加が認められたが、投与 30 分後で投与前の呼吸数に概ね回復した。(参照 33)

(4) 薬理作用について

① 抗菌作用

ラクトフェリンは強い鉄結合能を有し、鉄栄養要求性細菌の培地から鉄イオンを奪うことで、これらの菌の発育を阻止することが報告されている。また、ラクトフェリンは、大腸菌、ストレプトコッカス、クロストリジウムに対して抗菌作用を示すが、ヒトの腸内細菌叢のビフィズス菌に対する菌の増殖抑制効果はないことが報告されている。(参

照 34)

② 免疫作用

a. 乾乳期における乳腺免疫

健康な牛 (ホルスタイン種) から採取した乳汁及び血清中の補体価を測定し、乾乳導入による乳汁中補体成分の含有率の変動について検討した。乾乳 0 日後の乳汁中補体価は検出限界以下であったが、7 日後には上昇し、28 日後には最高値に達した。補体価から換算した乳汁中補体成分の含有率は、乳汁中補体価の最高値と同様に乾乳 28 日後で最大 25.7% となった。(参照 34)

b. 補体活性化作用

ラクトフェリンに耐性を示す *Staphylococcus aureus* 株 ATCC25923 を用いて、菌体表面上への補体成分沈着量を調べた。予めラクトフェリンに暴露した *S. aureus* は、補体存在下で補体成分の沈着量を有意に増加した。ラクトフェリンは、0.25 mg/mL 以上の濃度で、古典経路及びレクチン経路を途中でブロックすることが示唆されている。したがって、ラクトフェリンの投与後における乾乳期乳汁中の高濃度のラクトフェリンは、第二経路だけを活性化し、菌体に補体沈着を促進させると考えられた。(参照 34)

c. 補体及び食細胞の活性化作用

乾乳期の健康な牛の乳房由来乳汁中の体細胞 (以下「乳汁中体細胞」という。) の特徴を検討した。乾乳早期の牛の末梢血中の好中球は末梢白血球全体の 1/3 程度であるが、乳汁中体細胞は、好中球を末梢血よりも多く含むことが確認された。また、乳汁中体細胞には、表面抗原の種類から、食菌に関与すると考えられる CD11b 陽性細胞、FcγR 陽性細胞、LFR 陽性細胞が発現していた。

乳汁中体細胞とラクトフェリンに対して耐性を示す *S. aureus* を共培養したところ、ラクトフェリンの濃度に依存して、培地中の細菌数は有意に減少した。また、ラクトフェリン非存在下において細菌と細胞を共培養した場合でも、予めラクトフェリンに細胞を 30 分間暴露をすると、細菌数は有意に減少した。(参照 34)

乾乳早期の健康な乳腺にラクトフェリンを投与後、乳汁中総体細胞数について検討したところ、投与 1 日後には総体細胞数の顕著な増加が認められた。増加する各種細胞を解析した結果、食細胞の機能を示す細胞 (CD11b 陽性細胞、G1 陽性細胞及び LFR 陽性細胞) の数が増加していた。(参照 34)

d. 免疫グロブリン増加作用

ラクトフェリンには、粘液中の免疫グロブリン濃度を増加させる作用を有することが報告されている。(参照 34)

9. ヒトへの影響

(1) 妊婦への影響 (30 日間経口投与)

鉄欠乏症又は鉄欠乏性貧血に罹患している妊娠時期が異なる妊婦 259 名に硫酸鉄及び

ラクトフェリンを経口投与し、血清中 Hb 濃度及び血清総鉄濃度の測定が行われた。妊婦 98 名には硫酸鉄 520 mg (鉄含有: 156 mg) を含む錠剤を 1 日 1 回 (グループ 1)、妊婦 107 名にはラクトフェリン 100mg (30%鉄含有: 4.4 mg) を含むカプセルを 1 日 2 回 (グループ 2) 投与し、妊婦 54 名には無処置 (対照群) とした。

投与 30 日後、妊娠時期にかかわらず、いずれのグループも血清 Hb 濃度及び血清総鉄濃度は有意に増加した ($p < 0.01$)。対照群と比較して、両グループとも有意に増加しており、グループ 1 の平均血清 Hb 濃度及び血清総鉄濃度の増加量 (それぞれ 0.9 g/dL 及び 8.0 μ g/dL) は、グループ 2 の増加量 (それぞれ 1.5 g/dL 及び 54.2 μ g/dL) よりも低かった。このことから、硫酸鉄よりもラクトフェリンの方が腸管内の鉄供給が高いと考えられた。

副作用については、グループ 1 の 95% に腹痛、痙攣及び便秘が、2% に少なくとも一度の下痢が報告されたが、グループ 2 では報告はなかった (参照 35)。

(2) アレルゲン性について

① ラクトフェリン

牛乳中には食品アレルゲンとして知られている様々なタンパク質があり、 β -ラクトグロブリン、 α -ラクトアルブミン、カゼイン、牛免疫グロブリン及び牛血清アルブミンもそれらに含まれている。その他のラクトフェリンを含むマイナーな牛乳タンパク質に対する IgE が数例の患者で同定されている。

ラクトフェリンを含む牛乳タンパク質に対する特異的 IgE を交差放射同位元素標識免疫電気泳動法 (CRIE) により分析したところ、牛乳アレルギーを有する子供の血清試料中において、複数の牛乳タンパク質に対する特異的 IgE 抗体の上昇が見られ、牛血清アルブミンに対する抗体が高頻度に、IgG、 α -ラクトアルブミン及びラクトフェリンに対する抗体が低頻度に認められた。牛乳を用いた負荷試験の結果、IgE 介在性牛乳アレルギーを有する子供において、12 ヶ月齢時のラクトフェリンに対する特異 IgE 抗体の頻度は、0/35 例 (臍帯血及び 6 ヶ月齢) から 5/20 例に増加した。

スキムミルク中の抗原に対する牛乳タンパク質抗体反応を調べるため、様々な濃度のスキムミルクを腹腔内投与した BN 系ラットの血清からは、IgG 及びラクトフェリンに対するレアギン抗原特異反応が見られた。ラクトフェリンに対するレアギン反応は、 α -カゼインに対するものと類似しており、牛血清アルブミン、ラクトグロブリン、 β -又は κ -カゼインに対してよりも高かった。

BN 系ラットを用いてラクトフェリンのアレルゲン性を調べたところ、非経口の感作療法では、レアギン反応を誘導しない最高用量は、ラクトフェリンで 0.01 μ g、卵白アルブミンで 0.1 μ g 及び牛血清アルブミンで 1 μ g であった。これらのタンパク質のアレルゲン性を比較すると、高いものからラクトフェリン、卵白アルブミン、牛血清アルブミンの順であった。スキムミルクは、感作の誘導に必要な総抗原量が卵白アルブミンの 20 倍であったことから、スキムミルクのアレルゲン性は卵白アルブミンよりも低かった。

0 及び 7 日に 500 μ g のスキムミルクを非経口的に感作した BN 系ラットでは、ラクトフェリンを含む牛乳タンパク質に対するレアギン IgE 反応に発展した。これらの状況下では、ラクトフェリンは BN 系ラットにおいて、カゼイン及び β -ラクトグロブリンと同

様のアレルゲンであると考えられた。

ラクトフェリンを 4 週間経口投与したマウスの腸液及び血清中に抗ラクトフェリン IgA 及び IgG を検出した。腸液中の総免疫グロブリンもまた、対照群よりも投与群において高かった。ラクトフェリンは粘膜の免疫系上の免疫刺激因子として作用し、粘膜免疫系の活性化はラクトフェリンの腸粘膜結合能力に依存していることが示唆された。(参照 6)

ラクトフェリンを pH 2.5 の酸性条件下で 37 $^{\circ}$ C、最大 4 時間処理して、ラクトフェリンのペプシン消化性が調べられた。分解反応は 30 分以内に完了し、加水分解物中の多くのペプチドの分子量は 6,000 未満であった。ラクトフェリンは酸性条件下でペプシンにより速やかに加水分解された。(参照 13、36)

② MBP <参考データ>

MBP のアレルゲン性について検討するため、MBP 構成タンパク質 (シスタチン C、キニノーゲンフラグメント 1・2、高移動度群様タンパク質及びラクトペルオキシダーゼ) のペプシン安定性が調べられている。

キニノーゲンフラグメント 1・2 以外のタンパク質はペプシンにより比較的早く消化された。キニノーゲンフラグメント 1・2 は中程度にペプシンに安定であった。多くの主要な食品アレルゲンはペプシンに安定であり、この安定性は胃腸管を介したアレルゲン感受性に関するリスク因子になると考えられている。キニノーゲンフラグメント 1・2 を除く MBP 構成タンパク質は比較的早くペプシンに消化されることから暴露量はかなり少ないと考えられた。また、キニノーゲンフラグメント 1・2 は中程度にペプシンに安定であったが、キニノーゲンフラグメント 1・2 及び高移動度群様タンパク質は MBP 中の構成タンパク質の 2% 程度であり、他の大部分のペプシン安定性の食品アレルゲンに比べるとその摂取量は少量になると考えられた。なお、本文献では、既に行われた広範囲な試験において MBP の構成成分であるラクトフェリンのアレルゲン性を示すものはなく、キニノーゲンフラグメント 1・2 を除く MBP 構成タンパク質のペプシン消化が早いこと及びキニノーゲンフラグメント 1・2 への暴露量が少ないと考えられることから、MBP は新たな食品アレルギーを引き起こしにくいと考えられたとしている。(参照 37)

III. 食品健康影響評価

1. 薬物動態試験及び残留試験について

乾乳期の乳牛におけるラクトフェリンの単回乳房内投与による薬物動態試験では、血清中のラクトフェリンは被験物質投与の有無にかかわらず検出された。血清中ラクトフェリン濃度には個体差が認められたが、投与前と投与後の各時点との間に有意差は認められなかった。

乾乳期の乳牛にラクトフェリン製剤を分娩予定 46 日前 (乾乳 7 日後) に単回乳房内投与した残留試験において、乳汁中のラクトフェリンは被験物質投与の有無にかかわらず検出された。乳汁中ラクトフェリン濃度は、各時点における被験物質投与分房と非投与分房の間に有意差は認められなかった。

2. 毒性学的影響について

(1) 遺伝毒性試験

ラクtofエリンを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験が実施され結果は陰性であった。本剤を用いた *in vivo* の遺伝毒性試験は実施されていない。参考として、ラクtofエリンを含む MBP の *in vitro* の復帰突然変異試験の結果は陰性であった。

(2) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、ラットを用いた 4 週間及び 13 週間亜急性毒性試験が実施されている。

いずれの試験もラクtofエリンの投与による毒性影響は認められなかったことから、両試験における NOAEL は最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日であった。

(3) 慢性毒性試験

評価可能な慢性毒性試験はないが、参考としてラットを用いた 40 週間及び 60 週間慢性毒性試験が実施されている。

40 週間慢性毒性試験では、投与群に AST、ALT、ALP、BUN 及び TG の有意な減少並びに肝臓比重量の有意な増加が認められた。60 週間慢性毒性試験では、設定された投与量においては投与に起因する変化は認められなかった。

(4) 発がん性試験

発がん性試験は、実施されていない。

(5) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、ラクtofエリンを用いた試験は実施されていない。参考として、ラクtofエリンを含む MBP の投与によるラットを用いた発生毒性試験が実施されている。その結果、2,000 mg/kg 体重/日の用量で母動物及び胎児に投与に関連した影響は認められなかった。

(6) アレルゲン性について

ラクtofエリンのアレルゲン性について、ヒト及び BN 系ラットにおける知見が報告されている。ヒトに対する牛乳中の主要アレルゲンとして β -ラクtoグロブリン、 α -ラクtoアルブミン、カゼイン等が知られているが、ラクtofエリンに対する IgE が数例の患者で同定されていると報告されている。また、牛乳を用いた負荷試験の結果、IgE 介在性牛乳アレルギーを有する子供において、12 ヶ月齢時のラクtofエリンに対する特異 IgE 抗体の頻度は、0/35 例（臍帯血及び 6 ヶ月齢時）から 5/20 例に増加したと報告されている。

ラクtofエリンは酸性条件下において、ペプシンにより速やかに加水分解されることが報告されている。

MBP のアレルゲン性について検討するため、MBP 構成タンパク質（シスタチン C、キニノーゲンフラグメント 1・2、高移動度群様タンパク質及びラクtoペルオキシダーゼ）

のペプシン安定性が調べられている。多くの主要な食品アレルゲンはペプシンに安定であり、この安定性は胃腸管を介したアレルゲン感受性に関するリスク因子になると考えられている。この報告では既に行われた広範囲な試験において MBP の構成成分であるラクtofエリンのアレルゲン性を示すものではなく、キニノーゲンフラグメント 1・2 を除く MBP 構成タンパク質のペプシン消化が早いこと及びキニノーゲンフラグメント 1・2 への暴露量が少ないと考えられることから、MBP は新たな食品アレルギーを引き起こしにくいと考えられたとしている。

3. FDA における評価

FDA では、2001 年にラクtofエリンを、GRAS として牛の未調理肉の微生物汚染を防ぐためのスプレー剤に対し 2 % までの使用を認めている。また、スポーツ用食品及び機能性食品 (sport and functional foods) の成分に対し 100 mg/製品の使用を認めている。(参照 7、8、38)

4. 食品健康影響評価について

ラクtofエリンは、ヒト、牛等の哺乳動物において主に乳汁中に存在する糖タンパク質である。

ラクtofエリンは遺伝毒性試験の *in vivo* 試験が実施されていないが、*in vitro* の復帰突然変異試験では陰性の結果が得られている。

各種動物における毒性試験の結果から得られた NOAEL は、ラットを用いた 4 週間及び 13 週間亜急性毒性試験における最高用量の 2,000 mg/kg 体重/日であった。

ラクtofエリンは、牛乳中アレルゲンとして主要なものは考えられないものの、ヒトにおけるラクtofエリンに対する IgE の同定及び牛乳アレルギーを有する子供における特異 IgE 抗体の頻度の増加が報告されている。しかし、酸性条件下でペプシンにより加水分解されることから、ヒトが経口摂取した場合のアレルゲン性は比較的高いものではないと考えられる。

また、乾乳期の牛乳にラクtofエリン製剤を乳房内投与した薬物動態試験及び残留試験において、血清及び乳汁中のラクtofエリンは、被験物質投与の有無にかかわらず検出された。血清中ラクtofエリン濃度は、投与前と投与後の各時点との間に有意差は認められなかった。また、乳汁中ラクtofエリン濃度は、各時点における被験物質投与分房と非投与分房の間に有意差は認められなかった。これらのことから、ラクtofエリンが動物用医薬品として投与された牛に由来する乳や肉等の畜産食品中に、通常含まれる以上のラクtofエリンが含有される可能性は低いと考えられる。

さらに、ラクtofエリンについては、ラクtofエリン濃縮物が食品添加物（既存添加物）として使用されているほか、乳製品等の食品にも含有され、また、食品に使用され、ヒトが日常的に摂取してきているものである。

したがって、動物用医薬品として適切に使用されたラクtofエリンが、アレルギーを含む畜産食品のリスクを増加させることはないものと考えられた。

以上のことから、ラクtofエリンは動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
BUN	血中尿素窒素
CRIE	交差放射同位元素標識免疫電気泳動法
DELFLIA 法	時間分解蛍光法
ELISA 法	酵素免疫測定法
FDA	米国食品医薬品庁
Hb	ヘモグロビン
Ig	免疫グロブリン
MBP	Milk Basic Protein
NOAEL	無毒性量
SELDI アフィニティー 質量分析法	表面増強レーザー脱離イオン化アフィニティー質量分析法
TG	トリグリセリド

〈参照〉

1. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック (非公表)
2. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 2 2.1 ラクトフェリンの化学構造 (非公表)
3. ダルトン. 後藤潤編者代表、最新医学大辞典、第2版、医歯薬出版株式会社、東京、1996年
4. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 1 1.1 開発の経緯 (非公表)
5. ラクトフェリン. 今堀和友、山川民夫監修、生化学辞典 (第3版)、株式会社東京化学同人、東京、1998年
6. Farmland National Beef Packaging Company, L.P.: Generally Recognized as Safe (GRAS) Notification for Bovine Lactoferrin as a Component of a Spray to Prevent Microbial Contamination of Beef Products, 2001
http://www.accessdata.fda.gov/scripts/fcn/gras_notices/204568A.PDF
7. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 13.3 Generally Recognized as Safe, 13.3.4:
FDA: Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN000067, CFSAN/Office of Food Additive Safety, October 23, 2001
8. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 13.3 Generally Recognized as safe, 13.3.5:
FDA: Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN000077, CFSAN/Office of Food Additive Safety, August 14, 2001
9. 「既存添加物名簿」(平成8年4月16日付け、厚生省告示第120号)
10. Fischer R, Debbabi H, Blais A, Dubarry M, Rautureau M, Boyaka PN et al.: Uptake of ingested bovine lactoferrin and its accumulation in adult mouse tissues Preliminary report. *International Immunopharmacology*, 2007; 7(10): 1387-1393
11. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 10 10.3 成熟マウスにおける摂取ラクトフェリンの消化管での残存 (非公表)
12. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 参考資料 10.3:
Kuwata H, Yip TT, Yamauchi K, Teraguchi S, Hayasawa H, Tomita N et al.: The survival of ingested lactoferrin in the gastrointestinal tract of adult mice. *The Biochemical Journal*, 1998; 334: 321-323
13. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 2 2.2 ラクトフェリンの物理的、化学的性質 (非公表)
14. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 10 10.2 成熟ラットに経口投与されたラクトフェリンの消化 (非公表)
15. 共立製菓株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 参考資料 10.2:
Kuwata H, Ushida Y, Shimokawa U, Toida T, Yamauchi K, Teraguchi S et al:

- Digestion of orally administered lactoferrin in adult rats. Lactoferrin: structure, function and applications. Proceedings of the 4th International Conference on Lactoferrin: Structure, Function and Applications, held in Sapporo, Japan, 18-22 May 1999, 2000, pp. 311-317
16. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 10 10.1 ラクトフェリン製剤 S-C-59-LF の乾乳牛における吸収試験 (非公表)
17. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 参考資料 8. 2-2):
Kuttila T, Pyörälä S, Kaartinen L, Vahtola K, Myllykoski L, Saloniemi H:
Disposition kinetics of lactoferrin in milk after intramammary administration.
Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics, 2002; 25: 129-133
18. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 13.1 ラクトフェリン製剤 S-C-59-LF の乾乳牛における乳汁中残留試験 (I) (非公表)
19. 小峯優美子、小峯健一、貝健三、板垣昌志、植松正巳、木脇厚恭ら. 初乳形成に向けた乾乳期乳腺免疫機構の変動とラクトフェリンの関与. *日本畜産学会報*、75(2)、205~212、2004年
20. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 13.2 ラクトフェリン製剤 S-C-59-LF の乾乳牛における乳汁中残留試験 (II) (非公表)
21. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 6 6.1 ウシラクトフェリンの復帰突然変異試験 (非公表)
22. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 参考資料 6. 1:
Yamauchi K, Toida T, Kawai A, Nishimura S, Teraguchi S, Hayasawa H:
Mutagenicity of Bovine Lactation in Reverse Mutation Test. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2000; 25 (2): 63-66
23. Kruger CL, Murano KM, Morita Y, Takada Y, Kawakami H, Kobayashi T, et al.:
Safety evaluation of a milk basic protein fraction. *Food and Chemical Toxicology*, 2007; 45: 1301-1307
24. Snow Brand Milk Products Co, Ltd.: GRAS EXEMPTION CLAIM FOR MILK BASIC PROTEIN (MBP®), 2006
25. FDA: Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN000196, CFSAN/Office of Food Additive Safety, September 1, 2006
26. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 4 4.1 MONL-01ラット及びMONL-02ラットを用いた経口投与による単回投与毒性試験 (非公表)
27. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 5 5.1 MONL-01ラットを用いた4週間反復経口投与毒性試験 (非公表)
28. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 5 5.2 ラットにおけるウシラクトフェリン13週間反復経口投与毒性試験 (非公表)
29. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 参考資料 5.2:
Yamauchi K, Toida T, Nishimura S, Nagano E, Kusuoka O, Teraguchi S et al.:
13-Week Oral Repeated Administration Toxicity Study of Bovine Lactoferrin in Rats. *Food and Chemical Toxicology*, 2000; 38: 503-512
30. Imaoka M, Satoh H, Fruhama K: Age- and Sex-Related Differences in Spontaneous Hemorrhage and Fibrosis of the Pancreatic Islets in Sprague-Dawley Rats. *Toxicologic Pathology*, 2007; 35: 388-394
31. Tamano S, Sekine K, Takase M, Yamauchi K, Iigo M, Tsuda H: Lack of Chronic Oral Toxicity of Chemopreventive Bovine Lactoferrin in F344/DuCrj Rats. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2008; 9: 313-316
32. Goodman DG, Ward JM, Squire RA, Chu KC, Linhart MS: Neoplastic and Nonneoplastic Lesions in Aging F344 Rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1979; 48: 237-248
33. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 9 9.1 最終報告 ラクトフェリンの一般薬理試験 (非公表)
34. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 概要 (非公表)
35. Paesano R, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M et al.: Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. *Biochemistry and Cell Biology*, 2006; 84: 377-380
36. Tomita M, Bellamy W, Takase M, Yamauchi K, Wakabayashi H, Kawase K: Potent antibacterial peptides generated by pepsin digestion of bovine lactoferrin. *Journal of Dairy Science*. 1991; Dec; 74(12): 4137-4142
37. Goodman RE, Taylor SL, Yamada J, Kobayashi T, Kawakami H, Kruger CL et al.: Assessment of the potential allergenicity of a Milk Basic Protein fraction. *Food and Chemical Toxicology*, 2007; 45: 1787-1794
38. 共立製薬株式会社. 動物用医薬品製造承認申請書マストラック 添付資料: 資料番号 13 13.3.6:
FDA: Agency Response Letter GRAS Notice No. GRN000130, CFSAN/Office of Food Additive Safety, August 21, 2003

アセトアミノフェン (案)

今般の残留基準の検討については、本剤が動物用医薬品としての製造販売の承認申請がなされたこと及び使用禁止期間の変更について要望書が提出されたことに伴い、薬事法に基づく使用基準の変更について農林水産大臣から意見聴取があったことから、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：アセトアミノフェン[Acetaminophen]
(別名)：パラセタモール[Paracetamol]

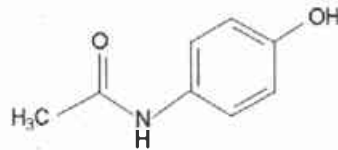
(2) 用途：豚/解熱鎮痛薬

アセトアミノフェンは非ピリン系の中枢性解熱鎮痛薬である。シクロオキシゲナーゼ阻害作用を持つが抗炎症作用は極めて弱く、したがって消化性潰瘍や腎障害などの副作用も少ない。解熱鎮痛を目的に医療用および一般用医薬品として広く用いられている。

動物用医薬品としては2003年にEUで豚の細菌性肺炎に伴う発熱に対する解熱鎮痛剤として承認・販売されており、日本でも2011年に豚の経口投与剤として承認されている。

(3) 化学名：
N-(4-hydroxyphenyl)acetamide (IUPAC)
4-hydroxyacetanilide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式：C₉H₉NO₂
分子量：151.16

(5) 適用方法及び用量

アセトアミノフェンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

対象動物及び使用方法、使用国、休業期間となっているものについては、今回薬事法(昭和35年法律第145号)に基づく製造販売の承認及び使用基準の改正について意見聴取がなされたものを示している。

対象動物及び使用方法		使用国	休業期間
豚	15mg/kgを1日2回、1日間経口投与	日本	1日
		EU	0日
	30mg/kg 体重/dayを5日間経口投与	日本	1日
		EU	1日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

①分析対象化合物
・アセトアミノフェン

②分析法の概要

試料からアセトニトリルで抽出し、n-ヘキサンを用いて脱脂した後、液体クロマトグラフ・質量分析計(LC-MS)で定量する。

定量限界 0.01 µg/g

(2) 残留試験結果

①飲水添加剤(施設Ⅰ及び施設Ⅱ)

豚を用いたアセトアミノフェン(常用量:30mg/kg 体重/day)の1日2回(15mg/kgを6時間間隔)経口投与試験が実施された。

最終投与後1、2及び3日後に4頭/群の豚がと殺され残留濃度を測定した。結果については表1を参照。

表1 豚に1日2回経口投与した際の食用組織中のアセトアミノフェン濃度(単位:µg/g)

施設区分	投与後日数	頭数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
Ⅰ	1	4	0.02~0.05	<0.01~0.02	0.02~0.06	0.02~0.05	<0.01~0.03
	2	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Ⅱ	1	4	0.03~0.07	<0.01~0.02	0.03~0.19	0.03~0.07	0.02~0.04
	2	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	3	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

承認申請に当たり実施された試験

②飼料添加剤（施設Ⅲ及び施設Ⅳ）

豚を用いたアセトアミノフェン（常用量：30mg/kg 体重/day）の5日間連続（15 mg/kg を約7時間間隔で1日2回）経口投与試験が実施された。

施設Ⅲにおいては、最終投与後1、2、3、5及び7日後に、施設Ⅳにおいては、最終投与後1、2、3及び5日後に4頭/群の豚がと殺され残留濃度を測定した。結果については表2を参照。

表2 豚に5日間連続経口投与した際の食用組織中のアセトアミノフェン濃度

（単位：μg/g）

施設区分	投与後日数	頭数	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
Ⅲ	1	4	0.04～0.07	0.01～0.03	0.03～0.10	0.03～0.05	0.02～0.09
	2	4	<0.01～0.03	<0.01～0.01	<0.01～0.04	0.01～0.03	<0.01～0.03
	3	4	<0.01	<0.01～0.01	<0.01～0.02	<0.01～0.02	<0.01～0.03
	5	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
	7	4	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Ⅳ	1	4	0.03～0.16	<0.01～0.06	0.03～0.25	0.02～0.24	0.01～0.21
	2	3*	<0.01～0.01	<0.01～0.01	0.01～0.04	0.01～0.02	<0.01～0.02
	3	3*	<0.01～0.01	<0.01	<0.01～0.02	<0.01～0.02	<0.01
	5	3*	<0.01～0.01	<0.01	<0.01～0.03	<0.01～0.01	<0.01

*：施設Ⅳにおける投与後2、3及び5日のグループのうち各1頭は試験中に本剤添加飼料の残餌が認められたため、データから除外した。

（3）残留最大許容濃度の上限

「薬事法関係事務の取扱について」（平成12年3月31日付け12動薬A第418号農林水産省動物用医薬品検査所長通知）に基づく、統計学的解析手法を用いて各残留試験の投与後1日の残留値から残留最大許容濃度の上限を算出した。分析対象の消失が極めて速やかで、統計学的解析が適用できなかったデータについては投与後1日における残留濃度（対数）の平均値に標準偏差の3倍を加算した値を算出した。結果については表3を参照。

表3 投与後1日目における残留最大許容濃度の上限（単位：μg/g）

施設区分	筋肉	脂肪	肝臓	腎臓	小腸
I	0.117*	0.034*	0.139*	0.117*	0.073*
II	0.133*	0.034*	0.693*	0.132*	0.073*
III	0.103*	0.098*	0.3633	0.1772	0.387
IV	0.528*	0.232*	1.876	1.647*	1.740*

*：統計学的手法が適用できなかったため、残留濃度（対数）の平均値に標準偏差の3倍を加算した値を算出した

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第1項第1号の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたアセトアミノフェンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

最小毒性量：30mg/kg 体重/day
 （動物種） ラット
 （投与方法） 混餌投与
 （試験の種類） 発がん性試験
 （期間） 104週間
 安全係数：1000
 ADI：0.03mg/kg 体重/day

発がん性試験においてF344系ラットに単核細胞性白血病が認められているが、本病変はこの系統のラットに特異的に高い発生率を示すと考えられるため、この試験結果をヒトへ外挿することは適切でないこと及びその他の試験では発がん性は認められていないことから、アセトアミノフェンのADIを設定することは可能であると考えられた。

アセトアミノフェンは、遺伝子突然変異は起こさないが、高用量では染色体異常を発生させる物質であると考えられる。一方、低用量では解毒代謝等の機構により、その遺伝毒性は検出限界以下に抑制されると考えられた。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）においては評価されておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。なお、EUにおいては基準値設定不要という規制となっている。

5. 基準値案

（1）残留の規制対象

アセトアミノフェンとする。

動物体内における代謝物はグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体又はグルタチオン抱合体に代謝され、速やかに体内から排出されることから、アセトアミノフェンを規制対象物質とすることとした。

（2）基準値案

別紙1のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までアセトアミノフェンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大1日摂取量（TMDI））のADIに対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価

は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民平均	2.3
幼小児 (1~6歳)	5.0
妊婦	2.5
高齢者 (65歳以上)	2.3

注) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

(別紙1)

アセトアミノフェン

食品名	基準値 (案)	基準値現行	最大残留許容濃度の 上限
	ppm	ppm	ppm
豚の筋肉	1	0.01	0.528
豚の脂肪	0.3	0.01	0.232
豚の肝臓	2	0.01	1.876
豚の腎臓	2	0.01	1.647
豚の食用部分	2	0.01	1.740

(別紙2)

アセトアミノフェンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	1	35.8 ^{*1}	23.0 ^{*1}	40.1 ^{*1}	35.8 ^{*1}
豚の脂肪	0.3				
豚の肝臓	2	0.3	0.1	0.3	0.3
豚の腎臓	2	0.1	0 ^{*2}	0.1	0.1
豚の食用部分	2	0.8	0.5	0.8	0.8
計		37.0	23.6	41.3	37.0
ADI比(%)		2.3	5.0	2.5	2.3

TMDI: 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

高齢者及び妊婦については摂取量データの一部がないため、国民平均の摂取量を参考にした。

*1: 筋肉又は脂肪で高い方の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(参考)

これまでの経緯

- 平成21年 1月30日 農林水産大臣から製造販売の承認及び使用基準の設定に係る意見の聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成22年 6月 3日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣あてに食品健康影響評価について通知
- 平成23年 2月16日 残留基準告示
- 平成23年 4月28日 農林水産大臣から製造販売の承認及び使用基準の設定に係る意見の聴取
厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
- 平成23年 9月 8日 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
- 平成24年 3月12日 農林水産大臣から厚生労働大臣あてに使用基準の変更について意見聴取
- 平成24年11月20日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会へ諮問
- 平成24年11月27日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- | | |
|--------|------------------------------|
| 石井 里枝 | 埼玉県衛生研究所水・食品担当主任研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室准教授 |
| 佐藤 清 | 一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長 |
| 高橋 美幸 | 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員 |
| 永山 敏廣 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問 |
| 山内 明子 | 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長 |
| 由田 克士 | 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授 |
| 吉成 浩一 | 東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野准教授 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授 |

答申（案）

アセトアミノフェン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	1
豚の脂肪	0.3
豚の肝臓	2
豚の腎臓	2
豚の食用部分 ^{註)}	2

注) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。

動物用医薬品評価書

アセトアミノフェン

(第 2 版)

2011年11月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	3
○食品安全委員会委員名簿	3
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要 約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯	6
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験 (ラット、体内分布・静脈内投与)	6
(2) 薬物動態試験 (ラット、経口投与)	7
(3) 薬物動態試験 (豚、分布・経口投与)	8
(4) 薬物動態試験 (豚、分布・混餌投与)	8
(5) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・混餌投与)	9
(6) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・経口投与)	10
(7) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・静脈、経口 (ポールス)、混餌投与)	10
(8) 薬物動態試験 (豚、排泄・混餌投与)	11
(9) 薬物動態試験 (豚、排泄・経口投与)	12
(10) 薬物動態試験 (豚、排泄・経口投与)	12
2. 残留試験	14
(1) 残留試験 (豚、経口投与①)	14
(2) 残留試験 (豚、経口投与②)	14
(3) 残留試験 (豚、混餌投与①)	15
(4) 残留試験 (豚、混餌投与②)	16
3. 急性毒性試験	16
(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット、LD ₅₀)	16
(2) 急性毒性試験 (イヌ、致死量)	17
4. 亜急性毒性試験	17
(1) 19日間亜急性毒性試験 (ラット)	17
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット)	18
(3) 13週間亜急性毒性試験 (マウス)	20

(4) 14日間亜急性毒性試験(マウス) <参考データ>.....	21
(5) 14日間亜急性毒性試験(ラット) <参考データ>.....	21
5. 慢性毒性/発がん性試験.....	21
(1) 104週間発がん性試験(マウス).....	21
(2) 134週間発がん性試験(マウス).....	22
(3) 104週間発がん性試験(ラット).....	23
(4) 104週間発がん性試験(ラット).....	24
6. 生殖発生毒性試験.....	25
(1) 継続繁殖毒性試験(マウス).....	25
(2) 繁殖毒性試験(雄ラット).....	26
(3) 器官形成期投与試験(マウス).....	27
(4) 器官形成期投与試験(ラット).....	27
(5) 妊娠末期単回投与試験(ラット) <参考データ>.....	28
(6) 長期反復投与繁殖試験(マウス) <参考データ>.....	28
7. 遺伝毒性試験.....	28
(1) 遺伝毒性試験の結果一覧.....	28
(2) EMEAにおける遺伝毒性の評価.....	31
8. 一般薬理試験.....	32
9. ヒトへの影響.....	33
(1) 経口投与試験.....	33
(2) 肝毒性及び腎毒性のメカニズム.....	33
(3) 肝毒性及び腎毒性に関する知見.....	33
(4) 疫学的知見.....	34
III. 食品健康影響評価.....	34
1. 毒性学的影響について.....	34
(1) 亜急性毒性試験.....	34
(2) 発がん性試験.....	35
(3) 生殖発生毒性試験.....	35
(4) 遺伝毒性試験.....	35
(5) ヒトにおける影響.....	36
2. 一日摂取許容量(ADI)の設定について.....	36
(1) EMEAにおける評価.....	36
(2) 一日摂取許容量(ADI)の設定について.....	36
・別紙1: 検査値等略称.....	38
・参照.....	39

〈審議の経緯〉

第1版関係

2009年 1月 30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について要請(厚生労働省発食安第0130001号)、関係資料の接受
 2009年 2月 5日 第272回食品安全委員会(要請事項説明)
 2009年 2月 18日 第107回動物用医薬品専門調査会
 2009年 11月 30日 第119回動物用医薬品専門調査会
 2009年 12月 22日 第120回動物用医薬品専門調査会
 2010年 2月 18日 第320回食品安全委員会(報告)
 2010年 2月 18日より3月19日 国民からのご意見・情報の募集
 2010年 6月 1日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
 2010年 6月 3日 第344回食品安全委員会
 (同日付で厚生労働大臣に通知)

第2版関係

2011年 5月 10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について要請(厚生労働省発食安第0428第5号)、関係資料の接受
 2011年 5月 12日 第381回食品安全委員会(要請事項説明)
 2011年 6月 24日 第132回動物用医薬品専門調査会
 2011年 9月 6日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
 2011年 9月 8日 第398回食品安全委員会
 (11月24日付で厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)	(2011年1月6日まで)	(2011年1月7日から)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
木間 清一	村田 容常	村田 容常

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

** : 2007年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2009年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

(2010年3月31日まで)

三森 国敏 (座長)
寺本 昭二 (座長代理)
石川 さと子 能美 健彦
石川 整 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎
寺岡 宏樹 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 丈至
中村 政幸 渡邊 敏明

(2010年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
寺本 昭二 (座長代理)
石川 さと子 福所 秋雄
石川 整 舞田 正志
小川 久美子 松尾 三郎
寺岡 宏樹 山口 成夫
天間 恭介 山崎 浩史
頭金 正博 山手 丈至
能美 健彦 渡邊 敏明

要 約

解熱鎮痛剤である「アセトアミノフェン (CAS No. 103-90-2)」について、各種評価書、動物用医薬品承認申請の添付資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績等は、薬物動態 (ラット及び豚)、残留 (豚)、急性毒性 (マウス、ラット、モルモット及びイヌ)、亜急性毒性 (マウス及びラット)、発がん性 (マウス及びラット)、生殖発生毒性 (マウス及びラット)、遺伝毒性、一般薬理、ヒトへの影響等に関するものである。

試験の結果から、アセトアミノフェン投与による影響は、主に肝臓、腎臓等に対して認められた。遺伝毒性については、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を起こさないが、高用量では染色体異常を発現させる物質であるとみなされる。しかし、低用量では解毒代謝等の機構により、その遺伝毒性は検出限界以下に抑制されると考えられた。また、残留性を考慮すると、ヒトが食品を通じてアセトアミノフェンに高用量で長期間慢性的に暴露されることはないものと考えられる。また、発がん性については、試験の結果から、F344系ラットに単核細胞性白血病が認められているが、本病変はこの系統のラットに特異的に高い発生率を示すと考えられるため、この試験結果をヒトへ外挿することは適切でないこと及びその他の試験では発がん性は認められていないことから、アセトアミノフェンのADIを設定することは可能であると考えられた。

各種動物における毒性試験の結果、毒性学的影響が見られた最も低い用量は、104週間発がん性試験 (ラット) で得られた LOAEL 30 mg/kg 体重/日であった。この LOAEL に安全係数として個体差 10、種差 10、LOAEL を用いること及び十分な慢性毒性試験を欠くことを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用し、ADI は 0.03 mg/kg 体重/日と設定された。

ヒトにおける知見について投与の影響が認められた最も低い用量は、ヒト幼児の薬理学的知見に基づく LOAEL 5 mg/kg 体重/日であった。この LOAEL に安全係数として個体差 10、LOAEL を用いることを考慮した追加の 10 の 100 を適用し、ADI は 0.05 mg/kg 体重/日と設定された。

以上より、各種動物における毒性試験から算出した ADI がヒトにおける知見から算出した ADI と比較して低い値であることから、アセトアミノフェンの ADI を 0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

解熱鎮痛剤

2. 有効成分の一般名

和名：アセトアミノフェン（別名：パラセタモール）

英名：Acetaminophen（別名：Paracetamol）

3. 化学名

CAS (103-90-2)

和名：N-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド

英名：N-(4-Hydroxyphenyl)acetamide

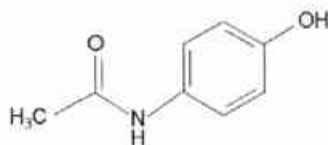
4. 分子式

C₈H₉NO₂

5. 分子量

151.16

6. 構造式



7. 開発の経緯（参照 1、2、3）

アセトアミノフェンは 1873 年に合成された非オピオイド系・非ピリン系の中樞性解熱鎮痛薬で、ヒト用医薬品として、1893 年に初めて使用され、日本をはじめ世界中で広く使用されている。動物用医薬品としては 2003 年に EU で豚用の解熱鎮痛剤として承認・販売されており、日本でも 2011 年に豚の経口投与剤（1 日間飲水又は飼料に添加）として承認されている。

今回、豚の経口投与剤（5 日間連続飼料に添加）としての承認申請がなされた。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット、体内分布・静脈内投与）（参照 4）

ラット（Wistar 系アルビノ、雄、体重 100~150 g）に ¹³¹I-標識アセトアミノフェンを静脈内投与（0.6 g/ラット）し、投与 15、30、60 及び 120 分後に RTLC (Radio Thin Layer

Chromatography) により体内分布を調べた。

¹³¹I は肺、肝臓、腎臓、脾臓、血液、胃及び脳のある領域で認められた。肺、腎臓、脾臓及び血液の投与 15 分後における放射活性はそれぞれ 1.15、1.02、1.07 及び 2.29 %ID/g¹であった。また、鎮痛剤の中樞作用からアセトアミノフェンは血液脳関門を通過するものと考えられた。

(2) 薬物動態試験（ラット、経口投与）（参照 5）

ラット（Wistar 系、49 日齢、雄 6 匹/群）に 2 %アセトアミノフェンシロップを経口投与（アセトアミノフェンとして 10、50 及び 100 mg/kg 体重）し、経時的に血漿中濃度、組織中濃度及び尿中排泄を HPLC により検討した。

血漿中の濃度推移及び薬物動態パラメータを表 1 及び 2 に示した。いずれの投与群においてもアセトアミノフェンは約 30 分で C_{max} を示し、投与 24 時間後には検出されなかった。

表 1 ラットのアセトアミノフェン経口投与後における平均血漿中濃度 (µg/mL)

用量 (mg/kg 体重)	投与後時間					
	5 min	30 min	1 h	2 h	6 h	24 h
10	1.82	1.84	0.65	0.06	0.06	N.D.
50	9.86	17.84	9.44	2.14	0.32	N.D.
100	13.95	33.50	24.36	13.96	1.37	N.D.

N.D. : 検出されず。 定量限界 : 0.1 µg/mL

n=6

表 2 ラットのアセトアミノフェン経口投与後における薬物動態パラメータ

用量 (mg/kg 体重)	C _{max} (µg/mL)	AUC (µg · h/mL)	T _{max} (h)	Kel (h ⁻¹)	T _{1/2} (h)
10	2.34	1.97	0.25	0.595	1.16
50	19.68	23.56	0.25	0.712	0.97
100	33.50	75.73	0.50	0.580	1.19

100 mg/kg 体重投与群における組織中濃度を表 3 に示した。組織中濃度について肝臓、腎臓、肺及び脳に高い分布が認められた。

表 3 ラットのアセトアミノフェン経口投与後における平均組織中濃度 (µg/g 又は µg/mL)

組織	投与後時間					
	5 min	30 min	1 h	2 h	6 h	24 h
血漿	13.95	33.50	24.36	13.96	1.37	0.01
脳	3.40	15.21	19.34	7.64	0.75	N.D.

¹ %ID/g : % injection dose/ g organ (組織重量のグラムあたり放射活性の注射投与量の比率)

胸腺	5.96	10.92	6.66	4.79	0.13	N.D.
心臓	4.93	9.49	8.12	3.41	0.05	N.D.
肺	15.33	15.10	15.44	12.86	0.38	N.D.
肝臓	9.92	20.59	13.65	11.22	1.15	N.D.
腎臓	3.92	17.39	16.21	7.44	1.07	N.D.
脾臓	2.56	16.07	13.72	5.66	0.65	N.D.
腎臓	0.69	17.04	3.94	6.82	N.D.	N.D.
胃	226.61	115.23	100.56	4.98	3.64	0.44
小腸	33.35	4.34	26.20	4.37	0.24	N.D.
筋肉	6.70	22.38	7.27	9.38	0.06	N.D.
精巣	0.67	8.56	14.26	7.30	0.60	N.D.

N.D.:検出されず。 定量限界:0.1 µg/g 又は 0.1 µg/mL

n=6

尿中排泄率を表4に示した。アセトアミノフェンは主に未変化体、代謝物であるグルクロン酸抱合体(以下「APAP-G」という。)及び硫酸抱合体(以下「APAP-S」という。)として排泄される。いずれの投与群においてもAPAP-Sの排泄率が高い値を示した。

表4 アセトアミノフェン及びその代謝物の経口投与後24時間の累積尿中排泄率

投与量 (mg/kg体重)	尿中排泄率(%)			
	アセトアミノフェン	APAP-G	APAP-S	合計
10	3.56	3.76	61.14	68.46
50	4.25	6.39	71.14	81.79
100	5.59	8.06	65.96	78.62

n=6

(3) 薬物動態試験(豚、分布・経口投与) (参照6)

豚(LWD種、5ヶ月齢、去勢雄、3頭/投与群・1頭/対照群)にアセトアミノフェン製剤の水溶液を強制経口投与(アセトアミノフェンとして0及び30 mg/kg体重)し、投与1時間後の主要組織中濃度についてLC/MSにより検討した(定量限界:0.01 µg/g)。

投与1時間後の各主要組織中平均濃度(単位:µg/g)は、腎臓(10.97) > 血漿(10.62) > 胆汁(9.87) > 心臓(9.65) > 筋肉(9.30) > 脾臓(8.91) > 小腸(8.37) > 肺(8.25) > 肝臓(5.37) > 脂肪(2.48)の順で検出された。なお、対照群は全試料が定量限界未満であった。

(4) 薬物動態試験(豚、分布・混餌投与) (参照7)

豚(LWD種、幼若、雌雄各2頭/時点)に¹⁴C-標識アセトアミノフェン製剤(アセトアミノフェンとして30 mg/kg体重/日)を1日2回(12時間間隔)5日間混餌投与し、最終投与12、24及び72時間後の主要組織(筋肉、腎臓、肝臓、脂肪付き皮膚)中濃度及び尿中排泄について検討された(定量限界範囲:0.1-0.2 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度の経時的変化及び平均累積尿中排泄率を表5及び

6に示した。

表5 豚の¹⁴C-標識アセトアミノフェン混餌投与後における平均組織中濃度(µg/g)

組織	雌雄	最終投与後時間(h)		
		12	24	72
筋肉	雌	0.78	定量限界前後	定量限界前後
	雄	0.54	0.10	0.19
腎臓	雌	8.58	2.00	1.10
	雄	6.31	2.50	1.27
肝臓	雌	15.72	9.01	7.13
	雄	12.48	11.17	6.28
脂肪付き皮膚	雌	1.49	0.64	0.56
	雄	1.07	0.86	0.52

定量限界範囲:0.1-0.2 µg/g

n=2

表6 アセトアミノフェンの平均累積尿中排泄率

最終投与後 採尿時間	アセトアミノフェン尿中排泄率(%)	
	雌	雄
0-24時間	78.1	81.1
24-48時間	78.5	81.6
48-72時間	78.6	81.6

n=2

(5) 薬物動態試験(豚、血漿中濃度・混餌投与) (参照8)

豚(LW種、5-6週齢、去勢雄、3頭/群)にアセトアミノフェン製剤を混餌投与(アセトアミノフェンとして7.5、15及び30 mg/kg体重)し、投与0.5、1、1.5、2、3、4、6及び9時間後の血漿中濃度についてLC/MSにより検討した(定量限界:0.025 µg/mL)。

アセトアミノフェンの平均血漿中濃度の経時的変化及び血漿中薬物動態パラメータを表7及び8に示した。

表7 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における平均血漿中濃度(µg/mL)

投与量 (mg/kg体重)	投与後時間(h)								
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	9
7.5	<0.025	2.84	3.52	3.51	2.56	2.29	1.47	0.663	0.266
15	<0.025	4.92	7.47*	6.98	7.49	6.04	4.13	2.14	0.959
30	<0.025	8.96	10.5	11.9	11.0	9.27	5.98	3.10	1.24

*: n=2

定量限界:0.025 µg/mL

n=3

表 8 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における平均血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (h・µg/mL)	T _{1/2} (h)
7.5	1.17	3.54	14.2	2.01
15	1.33	7.84	37.9	2.32
30	1.33	13.1	55.8	2.16

n=3

(6) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・経口投与) (参照 9)

豚 (LW 種、6~7 週齢、去勢雄、3 頭/群) にアセトアミノフェン製剤の水溶液を強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 7.5、15 及び 30 mg/kg 体重) し、投与 0.5、1、1.5、2、3、4、6 及び 9 時間後の血漿中濃度について LC/MS により検討した (定量限界: 0.025 µg/mL)。

アセトアミノフェンの平均血漿中濃度の経時的変化及び血漿中薬物動態パラメータを表 9 及び 10 に示した。

表 9 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均血漿中濃度 (µg/mL)

投与量 (mg/kg 体重)	投与後時間 (h)								
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	9
7.5	<0.025	7.09	6.20	5.56	4.46	2.91	1.72	0.799	0.291
15	<0.025	8.31	11.1	11.4	8.91	6.37	4.28	1.98	0.787
30	<0.025	24.9	20.2	17.3	15.8	11.4	7.85	3.28	1.18

定量限界: 0.025 µg/mL

n=3

表 10 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均血漿中薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (h・µg/mL)	T _{1/2} (h)
7.5	0.67	7.25	21.5	1.91
15	1.17	12.7	43.4	1.81
30	0.50	24.9	79.5	1.85

n=3

(7) 薬物動態試験 (豚、血漿中濃度・静脈、経口 (ポールス)、混餌投与) (参照 10)

豚 (LW 種、14 週齢、5 頭 (雄 2 頭及び雌 3 頭)) にアセトアミノフェン製剤を静脈内投与 (7.5 mg/kg 体重)、経口投与 (ポールス、14.4 mg/kg 体重) 及び混餌投与 (15 mg/kg 体重) し、血漿中濃度について HPLC により検討した。採血スケジュールを表 11 に示した。

表 11 採血スケジュール

投与経路	投与後時間
静脈内投与	5、10、15、20、30、45 分、1、1.5、2、3、6、9、12、24 時間
経口投与 (ポールス)	15、30、45 分、1、1.5、2、3、6、9、12、24 時間
混餌投与	30 分、1、1.5、2、3、6、9、12、24 時間

いずれも投与前 (T0) も採血実施。

混餌投与の結果、吸収は遅延し、C_{max} は経口投与 (ポールス) と比較して低かった。表 12 に各投与方法における平均血漿中薬物動態パラメータを示した。

表 12 豚のアセトアミノフェン投与後における平均血漿中薬物動態パラメータ

投与方法	T _{max} (h)	C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (h・µg/mL)	T _{1/2} (h)
静脈内投与	—	—	16.79	1.25*
経口投与 (ポールス)	1.85	4.41	24.52	2.04
混餌投与	2.4	3.6	25.45	4.76

*: T_{1/2} (β相)

(8) 薬物動態試験 (豚、排泄・混餌投与) (参照 11)

豚 (LW 種、8 週齢、去勢雄、3 頭) にアセトアミノフェン製剤を混餌投与 (アセトアミノフェンとして 15 mg/kg 体重) し、投与後 0~24 及び 24~48 時間の尿及び糞を採取した。採取した尿及び糞中のアセトアミノフェン量を LC/MS により測定し、代謝物についても検討した。

尿及び糞中のアセトアミノフェン (未変化体) 量を表 13 に示した。

アセトアミノフェンは糞よりも尿中に多く排泄されていることが示唆され、投与後 0~24 時間及び 24~48 時間の糞及び尿中の総投与量に対する未変化体の排泄率はそれぞれ 0.7~6.4% 及び 0.1~0.2% であった。

また、排泄物中の代謝物を同定した結果、尿中では APAP-G 及び APAP-S が共に検出されたが、糞中ではどちらも検出されなかった。

表 13 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における排泄物中の未変化体量 (単位: mg)

豚個体 番号	総投与量 (mg)	投与 0~24 時間			投与 24~48 時間		
		尿中排泄量	糞中排泄量	尿+糞中 排泄量 (%)	尿中排泄量	糞中排泄量	尿+糞中 排泄量 (%)
104	195	12.4	0.0569	12.5 (6.4)	0.267	0.0391	0.31 (0.2)
105	186	1.19	0.164	1.35 (0.7)	0.100	0.0354	0.14 (0.1)
110	195	4.91	0.109	5.02 (2.6)	0.239	0.0315	0.27 (0.1)

(9) 薬物動態試験 (豚、排泄・経口投与) (参照 12)

豚 (LW 種、14~15 週齢、去勢雄、3 頭) にアセトアミノフェン製剤の水溶液を強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 15 mg/kg 体重) し、投与 3、6、12、24 及び 48 時間後に尿を、投与 6、24 及び 48 時間後に糞を採取した。採取した尿及び糞中のアセトアミノフェン及び代謝物量を LC/MS により定量した。

アセトアミノフェン及びその代謝物の平均排泄量を表 14 に示した。

アセトアミノフェン及び代謝物は、投与 3~12 時間後に多く排泄され、投与 12 時間後以降の排泄量はわずかであった。分析された代謝物の中では APAP-G の割合が最も多く (平均 50.3%)、次に APAP-S が多く検出され (平均 5.7%)、未変化体は少なかった (平均 4.3% (尿中: 3.6%、糞中: 0.7%))。また、アセトアミノフェン及びその代謝物は大半が尿中に排泄され、糞中への排泄はごくわずかであった。

また、投与量に対する排泄率は平均 60.3% (49.9~77.2%) で個体による排泄率にはばらつきが認められた。なお、未知の代謝物を探索したところ、システイン抱合体、メトキシ体及びそれらのグルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の存在が示唆された。

表 14 豚のアセトアミノフェン経口投与後におけるアセトアミノフェン及び代謝物の平均排泄量 (mg)

試料	未変化体及び代謝物	投与後時間 (h)					合計
		0~3	3~6 (0~6:糞)	6~12	12~24 (6~24:糞)	24~48	
尿	アセトアミノフェン	0.1 (0.0)	8.1 (1.4)	8.6 (15)	1.3 (0.2)	2.8 (0.5)	20.9 (3.6)
	APAP-G	ND	449.8 (36.8)	130.4 (10.7)	34.2 (2.8)	ND	614.4 (50.3)
	APAP-S	ND	38.7 (4.4)	11.5 (1.3)	ND	ND	50.2 (5.7)
糞	アセトアミノフェン	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	/	1.5 (0.3)	2.2 (0.4)	3.8 (0.7)
	APAP-G	ND	ND	/	ND	ND	ND
	APAP-S	ND	ND	/	ND	ND	ND
合計		0.1 (0.0)	496.6 (42.6)	150.5 (13.4)	37.0 (3.3)	5.0 (0.9)	689.3 (60.3)

() 内は投与量に対する排泄率 (%) ND: 検出限界 (検出限界値不明) 以下 n=3

(10) 薬物動態試験 (豚、排泄・経口投与) (参照 13)

豚 (Large White Pietrain × LW 種、10 週齢、4 頭(雌雄各 2 頭)) にアセトアミノフェン 20% 経口溶液を単回経口投与 (アセトアミノフェンとして 30 mg/kg 体重) し、血液、糞及び尿中のアセトアミノフェン及び代謝物量について HPLC により検討した。血液及び糞尿の採取スケジュールを表 15 に示した。

表 15 採取スケジュール

試料	投与後時間
採血	30 分、1、1.5、2、3、6、9、12、24 時間
尿	3、6、9、12、24、36、48 時間
糞	6、12、24、36、48、60、72 時間

いずれも投与前 (T0) も採取実施。

アセトアミノフェン及びその代謝物の平均排泄量及び血漿中濃度を表 16 及び 17 に示した。なお、糞中の APAP-G は糞便との接触により速やかにアセトアミノフェンに変化するため検討されなかった。

表 16 豚のアセトアミノフェン経口投与後におけるアセトアミノフェン及び代謝物の平均排泄量 (mg)

試料	未変化体及び代謝物	時間 (h)									
		0	0~3	3~6	6~9	9~12	12~24	24~36	36~48	48~60	60~72
尿	アセトアミノフェン	ND	1.87* (0.3)	6.35 (0.9)	2.15* (0.3)	2.47 (0.3)	5.81 (0.8)	3.51 (0.5)	4.62 (0.6)	/	/
	APAP-G	ND	158.95** (22.5)	166.32 (22.8)	71.86* (9.9)	40.92 (5.6)	21.97 (3.0)	3.31 (0.4)	1.15 (0.2)	/	/
	APAP-S	ND	7.18** (1.0)	11.91 (1.6)	3.04* (0.4)	1.73 (0.2)	0.89 (0.1)	0.92** (0.1)	ND	/	/
	システイン抱合体	ND	21.25** (3.0)	35.17 (4.8)	7.30* (1.0)	0.98 (0.1)	4.76 (0.7)	0.49** (0.1)	1.11*** (0.1)	/	/
	メルカプト抱合体	ND	ND	0.10** (0.0)	0.03** (0.0)	0.05** (0.0)	0.45** (0.0)	0.58** (0.1)	0.98** (0.1)	/	/
試料	未変化体及び代謝物	時間 (h)									
		0	0~6	6~12	12~24	24~36	36~48	48~60	60~72		
糞	アセトアミノフェン	ND	0.99 (0.1)	0.79 (0.1)	0.21 (0.0)	0.53 (0.1)	0.14 (0.0)	0.13* (0.0)	ND	/	
	APAP-S	ND	0.02*** (0.0)	0.03 (0.0)	0.02*** (0.0)	0.04** (0.0)	ND	ND	ND	ND	
	システイン抱合体	ND	14.5*** (2.1)	ND	0.02*** (0.0)	ND	ND	ND	ND	ND	
	メルカプト抱合体	ND	0.14** (0.0)	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	

() 内は投与量に対する排泄率 (%) n=4

ND: 尿及び糞中濃度が検出限界未満であったため、平均尿及び糞中排泄量は算出できず。

* : 3 例の平均値。

** : 2 例の平均値。

*** : 1 例の値。

表 17 豚のアセトアミノフェン経口投与後におけるアセトアミノフェン及び代謝物の平均血漿中濃度 (µg/mL)

未変化体及び代謝物	時間 (h)										
	0	0.5	1	1.5	2	3	4	6	9	12	24
アセトアミノフェン	ND	30.50	28.85	24.25	19.34	12.88	7.87	2.75	0.92	0.46	ND
APAP-G	ND	25.95	30.60	31.46	30.76	25.24	19.55	9.38	3.68	1.33	0.31*
APAP-S	ND	1.41	2.40	2.19	1.99	2.49	3.08**	ND	ND	ND	ND
システイン抱合体	ND	ND	ND	0.32*	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
メルカプト抱合体	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

n=4

ND: 検出限界 (アセトアミノフェン及び APAP-G: 0.05 µg/mL, その他の代謝物: 0.1 µg/mL) 未満

* : 4 例のうち 3 例は検出限界未満のため, 1 例の値。

** : 4 例のうち 1 例は検出限界未満のため, 3 例の平均値。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚、経口投与①) (参照 14)

豚 (LWD 種、約 5 ヶ月齢、去勢雄、12 頭(最終投与 1、2 及び 3 日後の各時点において 4 頭)・1 頭(対照群)) にアセトアミノフェン製剤を 6 時間間隔で 2 回、強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 15 mg/kg 体重) し、最終投与 1、2 及び 3 日後の主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界: 0.01 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 18 に示した。

アセトアミノフェンの各組織中濃度は、最終投与 1 日後には全組織において 2/4~4/4 例に検出されたが、最終投与 2 及び 3 日後には全例が定量限界未満となった。なお、対照群は全試料で定量限界未満であった。

表 18 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均組織中濃度① (µg/g)

投与量	組織	最終投与後日数 (日)		
		1	2	3
15 mg/kg 体重	筋肉	0.04	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01~0.02	<0.01	<0.01
6 時間間隔で 2 回投与	肝臓	0.04	<0.01	<0.01
	腎臓	0.04	<0.01	<0.01
	小腸	<0.01~0.03	<0.01	<0.01

定量限界: 0.01 µg/g

n=4

(2) 残留試験 (豚、経口投与②) (参照 15)

豚 (LWD 種、約 3 ヶ月齢、去勢雄、12 頭(最終投与 1、2 及び 3 日後の各時点において 4 頭)・1 頭(対照群)) にアセトアミノフェン製剤を 6 時間間隔で 2 回、強制経口投与 (アセトアミノフェンとして 15 mg/kg 体重) し、最終投与 1、2 及び 3 日後の主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界: 0.01 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 19 に示した。

アセトアミノフェンの各組織中濃度は、最終投与 1 日後には全組織において 2/4~4/4 例に検出されたが、最終投与 2 及び 3 日後には全例が定量限界未満となった。なお、対照群は全試料で定量限界未満であった。

表 19 豚のアセトアミノフェン経口投与後における平均組織中濃度② (µg/g)

投与量	組織	最終投与後日数 (H)		
		1	2	3
15 mg/kg 体重	筋肉	0.05	<0.01	<0.01
	脂肪	<0.01~0.02	<0.01	<0.01
6 時間間隔で 2 回投与	肝臓	0.08	<0.01	<0.01
	腎臓	0.04	<0.01	<0.01
	小腸	0.03	<0.01	<0.01

定量限界: 0.01 µg/g

n=4

(3) 残留試験 (豚、混餌投与①) (参照 16)

豚 (LWD 種、約 3 ヶ月齢、去勢雄、20 頭(最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後の各時点において各 4 頭)・1 頭(対照群)) にアセトアミノフェン製剤を朝・夕の 1 日 2 回、5 日間混餌投与 (アセトアミノフェンとして 30 mg/kg 体重/H) し、最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後に主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界: 0.01 µg/g)。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 20 に示した。

アセトアミノフェンの各組織中濃度は、最終投与 2 日後には検査した全組織において 2/4~4/4 例に検出されたが、最終投与 5 及び 7 日後には全例が定量限界未満となった。なお、対照群は全試料で定量限界未満であった。

表 20 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における平均組織中濃度① (µg/g)

投与量	組織	最終投与後日数 (日)				
		1	2	3	5	7
30 mg/kg 体重/H	筋肉	0.05	(<0.02)	<0.01*	<0.01	<0.01
	脂肪	0.02	(<0.01)	(<0.01)	<0.01	<0.01
朝・夕 2 回投与	肝臓	0.06	(<0.03)	(<0.01)	<0.01	<0.01
	腎臓	0.04	0.03	(<0.01)	<0.01	<0.01
	小腸	0.05	(<0.03)	(<0.02)	<0.01	<0.01

定量限界: 0.01 µg/g

n=4

* : 4 例すべてが定量限界未満。

() : 1 例以上 3 例以下が定量限界未満であったため、定量限界値を 0.01 として平均値を算出し不等号を付けた。

(4) 残留試験 (豚、混餌投与②) (参照 17)

豚 (WLD 種、雌雄、16 頭(最終投与 1、2、3 及び 5 日後の各時点において各 4 頭)・1 頭/対照群) にアセトアミノフェン製剤を朝・夕の 1 日 2 回、5 日間混餌投与 (アセトアミノフェンとして 30 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3 及び 5 日後の主要組織中濃度を LC/MS により調べた (定量限界: 0.01 µg/g)。

なお、投与期間中、飼料摂取が良好ではなく、残餌が認められた動物については、被験薬摂取が不十分とみなし、これらの動物のデータについては除外した。そのため、最終投与 1 日後以外は各 3 例のデータを用いて解析を行った。

アセトアミノフェンの各組織中濃度を表 21 に示した。

アセトアミノフェンの小腸及び脂肪組織中濃度は、最終投与 3 日後以降は定量限界未満となった。その他の組織においては、最終投与 2 日後までに比較的速やかに減衰するものの、それ以降、最終投与 5 日後まで 0.01~0.03 µg/g が検出された。対照群は全試料で定量限界未満であった。

表 21 豚のアセトアミノフェン混餌投与後における平均組織中濃度② (µg/g)

投与量	組織	最終投与後日数 (日)			
		1	2	3	5
30 mg/kg 体重/日 朝・夕 2 回投与	筋肉	0.08	(<0.01)	(<0.01)	(<0.01)
	脂肪	(<0.03)	(<0.01)	<0.01*	<0.01
	肝臓	0.13	0.03	(<0.01)	(<0.02)
	腎臓	0.11	0.02	(<0.01)	(<0.01)
	小腸	0.07	(<0.02)	<0.01	<0.01

定量限界: 0.01 µg/g

n=4*

※投与 2、3 及び 5 日後のグループのうち各 1 頭は残餌が認められたため、除外された。

* : 4 例すべてが定量限界未満。

(): 1 例以上 3 例以下が定量限界未満であったため、定量限界値を 0.01 として平均値を算出し不等号を付けた。

3. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (マウス、ラット、モルモット、LD₅₀) (参照 1、18~20)

マウス、ラット及びモルモットにアセトアミノフェンを単回経口投与し、アセトアミノフェンの急性毒性について検討した。一般症状として呼吸数低下、自発運動量低下及び体温低下が各動物種に共通して認められた。

各動物の LD₅₀ を表 22 に示した。

表 22 アセトアミノフェンの経口投与における LD₅₀

動物種	条件等	体重 (g)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	
			雄	雌
マウス (HLA 系)	絶食	17~30	467 (348~626)	
	非絶食		850 (720~1,002)	

マウス (Swiss 系)		20~24	1,212 (851~1,727)	945 (622~1,435)
ラット (HLA 系)	絶食	95~180	3,700 (3,189~4,292)	
ラット (SD 系)	1~3 日齢		420±23	
	成獣		2,404±95	
		180~200	>4,000	>4,000
モルモット	絶食	180~310	2,620	

(2) 急性毒性試験 (イヌ、致死量) (参照 21)

イヌ (ビーグル種、雄、3 週齢(幼若イヌ)・7~8 ヶ月齢(成熟イヌ): 各 2 匹/群) にアセトアミノフェンを単回強制経口投与 (幼若イヌ: 0、150、300 及び 600 mg/kg 体重、成熟イヌ: 0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重) し、アセトアミノフェンの急性毒性について検討した。

幼若イヌにおいて、死亡例は認められなかったが、600 mg/kg 体重投与群 1 例に一過性の振戦、口腔粘膜の潮紅が認められた。600 mg/kg 体重投与群の全例に投与翌日の摂餌量の減少が認められたものの、体重に影響はなかった。病理組織学的所見として肝臓の髄外造血の低下が用量相関的に認められたが、血液学的検査では異常はなかった。

成熟イヌでは、2,000 mg/kg 体重投与群の全例が投与翌日までに死亡し、1,000 mg/kg 体重以下投与群では死亡例は認められなかった。死亡例では体温低下、心拍数増加、自発運動低下等が認められた。500 mg/kg 体重以上投与群の生存例でも類似した一般状態の変化が認められたほか、1,000 mg/kg 体重投与群では横臥及び腹臥がみられた。500 mg/kg 体重以上投与群では、投与 7 日後の血液生化学的検査で T.Bil 及び ALT の高値が散見され、病理組織学的検査では 1,000 mg/kg 体重投与群で肝臓中心静脈領域における褐色色素食食マクロファージを伴う線維化が認められた。500 mg/kg 体重以上投与群では一過性の溶血性貧血が認められ、病理組織学的に脾臓のうっ血及び髄外造血亢進が用量相関的に認められた。

以上より、アセトアミノフェン単回経口投与におけるイヌの概略の致死量は、幼若動物で 600 mg/kg 体重以上、成熟動物で 1,000 mg/kg 体重と 2,000 mg/kg 体重の間にあると考えられた (表 23)。

表 23 イヌのアセトアミノフェン経口投与における概略の致死量 (mg/kg 体重)

動物種	年齢	体重 (kg)	投与量 (mg/kg 体重)	概略の致死量
イヌ (ビーグル種雄)	3 週	0.76~0.96	150、300、600	>600
	7~8 ヶ月	9.0~10.9	500、1,000、2,000	1,000~2,000

4. 亜急性毒性試験

(1) 19 日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 22)

幼若ラット (Wistar 系、3 日齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたアセトアミノフェンの強制経口投与 (0、20、80 及び 320 mg/kg 体重/日) による 19 日間亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。

320 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で投与 7 日後に呼吸緩徐が発現し、翌日に自発運動

の抑制が認められたため切迫剖検した。また、同群の雄 1 例で投与 9 日後以降に消瘦、皮温低下及び呼吸緩徐が認められ、投与 13 日後に死亡した。その他に死亡例は認められなかった。また、その他の動物に投与に起因する一般状態への影響は認められなかった。

眼科学的検査では、投与に起因する影響は認められなかった。

体重では、320 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に増加抑制が認められた。

尿検査では、320 mg/kg 体重/日投与群の切迫剖検例及び死亡例にタンパク質、ビリルビン及び潜血が認められた。

血液学的検査では、320 mg/kg 体重/日投与群の雌に PLT の高値が認められた。

血液生化学的検査では、320 mg/kg 体重/日投与群の雄に Glu の低値、T.Chol、PL 及び T.Bil の高値、雌に T.Chol、TG 及び PL の高値が認められた。

臓器重量では、80 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄において肝臓の比重量²が高値を示した。また、320 mg/kg 体重/日投与群の雄において脾臓及び胸腺の絶対重量の低値、雌において脾臓の絶対及び比重量の低値が認められた。

剖検では、320 mg/kg 体重/日投与群の切迫剖検例に腺胃粘膜の出血斑、肝臓の退色斑、死亡例に消瘦、肝臓の出血斑、肺の退縮不全及び赤色斑が認められた。

病理組織学的検査では、切迫剖検例において肝臓の小葉中心性/中間帯脂肪変性及び巣状壊死、切迫剖検例及び死亡例において細胞壊死の前段階と推測される肝類洞内の細胞破片及び肝細胞核の空胞化が認められた。また、死亡例において回腸上皮細胞の空胞化等も認められた。生存例では、320 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓及び髄外造血の減少傾向が観察され、雄では軽度の肝細胞肥大 (1/9 例)、軽度又は中等度の小葉中心性脂肪変性 (2/4 例)、副腎皮質束状帯細胞の脂肪滴の増加傾向あるいは軽度の胸腺萎縮 (1/9 例) が認められた。80 mg/kg 体重/日投与群の雌 (1/10 例) 及び 320 mg/kg 体重/日投与群の雄雌 (2/9 例、4/9 例) においては、空胞化した回腸上皮細胞の増加が認められた。

本試験において、80 mg/kg 体重/日投与群で肝比重量の高値が認められたが、病理組織学的な所見は認められていないことから投与による影響とは考えられなかった。また、同群で認められた回腸上皮細胞の空胞化については、雌 1 例のみであることから、投与による影響とは考えられなかった。

以上より、本試験における NOAEL は雌雄とも 80 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 23)

ラット (F344/N 系、7 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いたアセトアミノフェンの 13 週間混餌投与 (0、800、1,600、3,200、6,200、12,500 及び 25,000 ppm) による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、試験終了後に生存していた全ラットについて剖検を行い、病理組織学的検査は、対照群及び 25,000 ppm 投与群雌雄では全臓器について、他の群では肝臓をはじめとする標的臓器について実施した。

死亡は、投与第 7 週までには、25,000 ppm 投与群の雌雄各 2 例で認められた。

投与期間の前半に 25,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量減少に伴う体重減少が認められたが、25,000 ppm の被験物質を含んだ餌の嗜好性が悪いことに起因すると考えられた。

12,500 ppm 投与群の雌雄でも体重の増加抑制が認められた。

一般状態では、12,500 ppm 以上投与群の雌雄で体格が小型で、暗黄色の尿が認められた。

臓器重量では、12,500 ppm 以上投与群でいくつかの臓器の絶対重量の減少が認められた (表 24)。また、25,000 ppm 投与群のほぼ全臓器及び 12,500 ppm 投与群のいくつかの臓器の比重量の有意な増加が認められた (表 25)。これは栄養摂取低下が実質臓器より筋骨格系及び体脂肪に大きな影響を及ぼしたためであると考えられた。この中で投与に起因すると考えられるのは、800 ppm 以上投与群の雌雄でみられた肝臓及び腎臓の比重量の増加であり、体重の低値が原因とは考えられなかった。

表 24 ラットのアセトアミノフェン投与における臓器の絶対重量

投与群 (ppm)	有意な絶対重量減少が認められた臓器
25,000	肝臓 (雄)、肺 (雄)、脳 (雌)、胸腺 (雄)
12,500 以上	心臓 (雌雄)、脳 (雄)、右精巣 (雄)
3,200 以上	胸腺 (雌のみ)

表 25 ラットのアセトアミノフェン投与における臓器の比重量

用量 (ppm)	有意な比重量増加が認められた臓器
25,000	心臓 (雌雄)、肺 (雄)、右精巣 (雄、減少) 胸腺 (雌)
12,500 以上	脳 (雌雄)
1,600 以上	肺 (雌)
800 以上	肝臓 (雌雄)、右腎臓 (雌雄)

剖検及び病理組織学的検査では、アセトアミノフェン投与に起因する病変が肝臓、腎臓、リンパ節、生殖器及び胸腺で認められた影響を下記にまとめた (表 26)。

表 26 ラットのアセトアミノフェン投与における主要毒性病変

用量 (ppm)	雄	雌
25,000	<ul style="list-style-type: none"> 死亡 (2 例) 肝細胞壊死 高度尿管再生 尿管管円柱 尿管管上皮壊死 精巣萎縮 胸腺及びリンパ節のリンパ球減少 	<ul style="list-style-type: none"> 死亡 (2 例) 肝細胞壊死 肝慢性活動性炎症 肝細胞肥大 高度尿管再生 尿管管円柱 子宮及び卵巣の萎縮 胸腺及びリンパ節のリンパ球減少
12,500 以上	<ul style="list-style-type: none"> 肝慢性活動性炎症 肝細胞肥大 	

² 体重比重量を比重量という。以下同じ。

25,000 ppm 投与群の雄 1 例及び雌 2 例では、重度の肝細胞壊死が広範に観察され、これら 3 例は試験終了前に死亡した。軽度の肝細胞壊死が散見された 25,000 ppm 投与群の雄 1 例は試験終了前に死亡したが雌 3 例は試験終了時まで生存した。

25,000 ppm 投与群の雌雄及び 12,500 ppm 投与群の雄では、軽度から中等度の肝慢性活動性炎症を伴う壊死性肝硬変が認められ、肝細胞壊死の二次的影響と考えられた。これらの病変は投与による影響と考えられた。

25,000 ppm 投与群の雌雄では、投与による腎臓への影響がみられた。わずかな尿管再生が全投与群の雄数例、大部分の投与群及び対照群の少数の雌で認められたが、25,000 ppm 投与群の影響が認められた雌雄の約半数では、病変の程度が著しく高度であり、さらに、雄 1 例及び雌 2 例では尿管管柱が認められ、雄 1 例では尿管上皮の壊死が認められた。同群に観察されたこれらの変化は明らかに増悪化していたことから、投与によるものと考えられた。

25,000 ppm 投与群の全例、6,200 及び 12,500 ppm 投与群の各 1 例の雄で精巣萎縮がみられた。大半の重症例では、胚上皮がほぼ完全に消失し、精巣上体では完全な無精子状態であった。6,200 及び 12,500 ppm 投与群で観察された精巣の変化は、有意ではなかった。また、25,000 ppm 投与群の雌では、子宮及び卵巣の萎縮の発生数増加が有意に認められた。

胸腺及びリンパ節のリンパ球のわずかな減少が 25,000 ppm 投与群の雌雄に認められたが、重度の体重減少の二次的な影響と考えられた。

本試験では、全投与群について全臓器の病理組織学的検査が行われていないため、NOAEL 及び LOAEL は求められなかった。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 23)

マウス (B6C3F₁、7 週齢、雌雄各 10 匹群) を用いたアセトアミノフェンの 13 週間混餌投与 (0、800、1,600、3,200、6,200、12,500 及び 25,000 ppm) による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、全被験動物を剖検に供し、病理組織学的検査については対照群、25,000 ppm 投与群雌雄及び 3,200 ppm 投与群雄 1 例の全臓器について、他の群では肝臓をはじめとする標的臓器について実施した。

死亡が投与群の雌雄で散見されたが、用量相関性が認められなかったことから投与によるものとは考えられなかった。

12,500 ppm 以上投与群の雌雄において、投与第 1 週から摂餌量減少に伴う体重減少が認められ、投与第 2 週以降摂餌量及び体重のいずれも増加したが、最終体重は 12,500 ppm 以上投与群の雌雄で有意に減少していた。これは被験物質を含んだ餌の嗜好性が低いことに起因すると考えられた。

一般状態では、投与に関係する所見は 25,000 ppm 投与群での暗色尿のみであった。

臓器重量では、25,000 ppm 投与群の雄で肝臓の絶対重量の低下、脳及び精巣の比重量の増加が、雌雄で心臓の絶対重量の低下が見られ、12,500 ppm 以上投与群の雌で肝臓の絶対重量の低下、脳及び心臓の比重量の増加、さらに 6,200 ppm 以上投与群の雌で腎臓の比重量の増加が見られた。

病理組織学的検査では、6,200 ppm 以上投与群の雄及び 12,500 ppm 以上投与群の雌

で肝臓の病理組織的病巣が認められた。投与第 1 週以内に死亡したマウスでは小葉全体に肝細胞凝固壊死が認められた。投与終了時まで生存していた動物では小葉中心性肝細胞腫大が認められた。腫大した肝細胞は大量の微細顆粒状好酸性細胞質を有していた。また、多くのマウスでは、門脈域あるいは肝臓被膜下に、淡黄褐色の色素又は微細な鉱質沈着 (石灰沈着) を伴う大型細胞も見られた。雄の 6,200 ppm、雌の 12,500 ppm 以上に観察されたこれらの所見は、投与に関連した変化であると考えられた。

本試験では、全投与群について全臓器の病理組織学的検査が行われていないため、NOAEL 及び LOAEL は求められなかった。

(4) 14 日間亜急性毒性試験 (マウス) <参考データ> (参照 23)

マウス (B6C3F₁、8-9 週齢、雌雄各 5 匹群) を用いたアセトアミノフェンの 14 日間混餌投与 (0、250、500、1,000、2,000 及び 4,000 ppm) による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。

死亡は、対照群を含む全群において認められなかった。

摂餌量は、全投与群は対照群に比べて増加した。

体重は、全投与群の雌雄において試験期間中、対照群との違いは認められなかった。

剖検では、投与に起因する影響は見られなかった。また、病理組織学的検査は実施されなかった。

(5) 14 日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考データ> (参照 23)

ラット (F344/N 系、7-8 週齢、雌雄各 5 匹群) を用いたアセトアミノフェンの 14 日間混餌投与 (0、800、1,600、3,100、6,200 及び 12,500 ppm) による亜急性毒性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。死亡は、対照群を含む全群において認められなかった。

12,500 ppm 投与群の雌雄の摂餌量は、対照群に比べて少なかった。

体重は、12,500 ppm 投与群の雄では対照群と比べて 20% の割合で低かった。

剖検では、投与に起因する影響はみられなかった。また、病理組織学的検査は実施されなかった。

5. 慢性毒性/発がん性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

(1) 104 週間発がん性試験 (マウス) (参照 23)

マウス (B6C3F₁、8-9 週齢、雌雄各 60 匹群) を用いたアセトアミノフェンの 104 週間混餌投与 (0、600、3,000 及び 6,000 ppm) による発がん性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。十分な血液学的及び血液生化学的検査は実施されていない。なお、アセトアミノフェンの一日平均摂取量は、600、3,000 及び 6,000 ppm 投与群において、それぞれ雄で 90、450 及び 1,000 mg/kg 体重/日、雌で 110、600 及び 1,200 mg/kg 体重/H であった。

死亡率及び摂餌量に投与に起因する影響は認められなかった。

体重は、試験期間中 6,000 ppm 投与群の雌雄において対照群よりも低く、わずかに増加抑制が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、甲状腺濾胞細胞過形成が各投与群の雌雄で用量依存的に増加し、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で有意な増加がみられた (表 27)。甲状腺濾胞細胞腫瘍が投与群の雌雄の数匹で認められたが、有意差及び用量相関性はなく、雄では対照群にも見られた。

表 27 マウスにおける甲状腺濾胞細胞過形成の発生率 (%)

投与量	0 ppm	600 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
雄	0 (0/49)	12 (6/49)	24** (12/50)	30** (15/50)
雌	4 (2/48)	16 (8/50)	22* (11/50)	50** (25/50)

() 内は発生動物数 / 検査動物数

* : p<0.01, ** : p<0.001

腎尿管過形成が 600 ppm 投与群の雄 1 例、6,000 ppm 投与群の雄 2 例に認められた。また、腎尿管腺腫が 600 ppm 投与群の雄 1 例及び 6,000 ppm 投与群の雄 1 例で認められた。雌では、腎尿管の過形成も腫瘍も認められなかった。腎尿管腺腫はマウスでは稀な腫瘍ではあるが、有意差及び用量相関性がなく、過形成病変もわずかであること並びに本試験において腎臓に被験物質投与による腎毒性を示す病変が認められなかったことから、本試験で認められた腎尿管腺腫は投与に起因するものではないと考えられた。

本試験において発がん性は認められなかった。

(2) 134 週間発がん性試験 (マウス) (参照 24)

マウス (B6C3F₁、8-9 週齢、雌雄各 50-55 匹/群) を用いたアセトアミノフェンの混餌投与 (0、0.3 及び 0.6 %) による 134 週間発がん性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。なお、アセトアミノフェンの総摂取量から算出した一日平均摂取量は、参考値として 0.3 及び 0.6 % 投与群において、それぞれ雄で 463 及び 927 mg/kg 体重/日、雌で 363 及び 725 mg/kg 体重/日であった。(表 28)

表 28 アセトアミノフェンの総摂取量から算出した一日平均摂取量 (参考値)

投与群	総摂取量 (g/kg 体重)	一日平均摂取量 (mg/kg 体重/日)
0.6 % 雌	675	725
0.6 % 雄	863	927
0.3 % 雌	—	363 *
0.3 % 雄	—	463 *

— : データなし。

* : 0.6 % の値から算出した値。

死亡率は、対照群を含む各群に相違は認められなかった。

摂餌量は、投与群及び対照群に投与に起因する影響は認められなかった。

体重は、投与群の雄において試験期間中の後期 2/3 の期間においてわずかに増加抑制が認められた。

剖検及び病理組織学的検査では、対照群を含む各群に造血組織 (骨髄、胸腺、脾臓、リンパ節)、肺、肝臓、下垂体、消化管、子宮、卵巣、乳腺、副腎及び皮膚に腫瘍が認められたが、発生率に差異は認められなかった。

本試験において発がん性は認められなかった。

(3) 104 週間発がん性試験 (ラット) (参照 23、25、26)

ラット (F344/N 系、7-8 週齢、雌雄各 60 匹/群) を用いたアセトアミノフェンの 104 週間混餌投与 (0、600、3,000 及び 6,000 ppm) による発がん性試験で認められた毒性所見は以下のとおりであった。アセトアミノフェンの一日平均摂取量は、600、3,000 及び 6,000 ppm 投与群において、それぞれ雄で 30、150 及び 300 mg/kg 体重/日、雌で 35、160 及び 320 mg/kg 体重/日であった。なお、投与 15 ヶ月後に各群雌雄各 10 匹を無作為に選択して中間評価に供した。十分な血液学的及び血液生化学的検査は実施されていない。

死亡率、一般状態、体重及び摂餌量は、対照群と投与群に相違は認められず、投与に起因する影響は認められなかった。

投与 15 ヶ月後において、発がん性及び被験物質投与に起因する毒性所見は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、造血系、腎臓及び上皮小体において投与に起因すると考えられる所見が認められた。

造血系では、雌ラットの対照群及び投与群に単核細胞性白血病の発生が認められ、6,000 ppm 投与群では対照群に比べて有意に増加した (表 29) が、投与群の雄ではわずかに減少した。

腎臓では、慢性腎症の発生率が雌雄共に対照群を含む全投与群において高発生率 (86-100 %) であった。また、重篤度については 4 つに分類し、各投与群のスコアを算出している (表 30)。600 ppm 以上の投与群の雄で、慢性腎症の発生頻度の増加はないが、重篤度の有意な増加が認められた。なお、雌では慢性腎症の有意な増悪又は増加は認められなかった。腎尿管上皮の過形成については投与群の雄で対照群に比べてやや高い頻度で発生した。

上皮小体で見られた過形成は、両側の広範性の腺拡張が特徴的で、雄ラットに用量依存的に発現が認められた (対照群 : 0/42 例、600 ppm 投与群 : 4/45 例、3,000 ppm 投与群 : 6/46 例、6,000 ppm 投与群 : 8/45 例)。また、上皮小体過形成は、3,000 及び 6,000 ppm 投与群の各 1 例を除き重篤な腎症が生じたラットで発現し、投与群雄において上皮小体過形成の発現増加が見られたことから、慢性腎症の重篤度増大による二次的変化と考えられた。

本試験において、600 ppm (30 mg/kg 体重/日) 投与群の雄では、慢性腎症の重篤度の有意な増加が認められたことから、LOAEL は 30 mg/kg 体重/日であると考えられた。

表 29 雌ラットにおける単核細胞性白血病の発生率 (%)

	検査室 背景データ	NTP 背景データ	0 ppm	600 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
発生率 (%)	16.5 (6・28)	20.8 (6・40)	18	34	30	48*

*: $p < 0.05$

表 30 ラットの慢性腎症の重篤度及び発生率の比較

	慢性腎症	0 ppm	600 ppm	3,000 ppm	6,000 ppm
雄	重篤度 (スコア) (発生率 (%))	2.30 (100)	2.56* (100)	2.64* (100)	2.78* (98)
雌	重篤度 (スコア) (発生率 (%))	1.44 (96)	1.58 (98)	1.64 (94)	1.72 (86)

*: $p < 0.05$

本試験において、6,000 ppm 投与群の雌において単核細胞性白血病が有意に増加し、背景データの中央値よりも上回っていたことから、雌において発がん性の可能性が示唆されたが、背景データの範囲の上限と比べて、6,000 ppm 投与群での発生頻度は明らかに高いものとはみなされなかったことから、NTP では雌の F344 系ラットにおけるアセトアミノフェンの発がん性について、“equivocal evidence (あいまいな証拠)”と結論づけている。一方、雄では発がん性は認められなかった。

さらに、単核細胞性白血病が F344 系ラットにおいて、加齢により高率に発生することが公表文献等で報告されていることから、本試験で認められた単核細胞性白血病は、F344 系ラットに系統特異的に発生したものと考えられ、また、他動物種のマウスの発がん性試験では白血病の発生頻度における増加は投与群に見られていないことから、ヒトにおける発がん性の評価に外挿することは適切ではないと考えられる。

(4) 104 週間発がん性試験 (ラット) (参照 27)

ラット (F344 系、5 週齢、雌雄各 50 匹/群) にアセトアミノフェンを 104 週間混餌投与 (雄: 0、0.45 及び 0.9 %、雌: 0、0.65 及び 1.3 %) し、投与 130 週後まで観察した。試験終了後、死亡例も含め全例について剖検し、病理組織学的検査を実施した。なお、アセトアミノフェンの一日平均摂取量は、低用量及び高用量群において、それぞれ雄で 195.4 及び 402.1 mg/kg 体重/日、雌で 335.7 及び 688.0 mg/kg 体重/日であった。

死亡率は、対照群と投与群に相違は認められなかった。

一般状態における腫瘍の発生状況において対照群と投与群に相違は認められなかった。

体重は、低用量群の雌を除いて試験当初又は試験期間を通じて増加抑制が認められたが、徐々に回復し、投与 104 週後の対照群に対する投与群の比重量は 93.1~102.3 % であった。

摂餌量は、一部の期間を除き、投与に起因する影響は認められなかった。剖検及び病理組織学的検査では、対照群及び投与群に種々の腫瘍が認められたが、アセトアミノフェン投与による用量相関性のある発生頻度の増加はなかった。本試験において発がん性は認められなかった。

6. 生殖発生毒性試験

(1) 継続繁殖毒性試験 (マウス) (参照 28)

マウス (Swiss CD-1 系、11 週齢、雌雄各 20 匹/投与群、雌雄各 40 匹/対照群) にアセトアミノフェンを混餌投与 (0、0.25、0.5 及び 1.0 %) し、繁殖毒性について検討した。各混餌濃度におけるアセトアミノフェンの換算投与量を表 31 に示した。

表 31 マウスに投与したアセトアミノフェンの混餌濃度及び換算投与量

混餌濃度 (%)	0	0.25	0.5	1.0
(ppm)	0	2,500	5,000	10,000
換算投与量 (mg/kg 体重/日)	0	357	715	1,430

投与は、交配開始前 1 週間、雌雄 1 対 1 同居交配期間 14 週間及び同居交配終了後 3 週間の合計 18 週間にわたって行い、一般状態、摂餌量及び体重を調べた。各雌雄の組について出産回数、出産時の生存児数、生存率、性及び体重を調べ、児はと殺した。最終産児 (通常 4 又は 5 産目) については哺育し、生後 28 日に離乳した後に親動物 (P) をと殺した。離乳児は F₁ 世代の親動物として被験物質の投与を継続し、74 ± 10 日齢に達した時点で 1 週間交配して繁殖毒性について検討を行った。F₂ 児出産後にすべての動物をと殺し、1.0 % 投与群及び対照群の F₁ 親動物 (109 ± 10 日齢) については、臓器重量の測定、精子検査及び生殖器官の病理組織学的検査に供した。

P 及び F₁ 世代の親動物の繁殖能に対するアセトアミノフェンの影響を表 32 に示した。P 親動物では、試験期間中 4 例 (0.25 % 投与群の雌雄各 1 例、0.5 及び 1.0 % 投与群の雌各 1 例) が死亡したが、投与に起因するものではないと考えられた。妊娠率に投与による影響は認められなかったが、平均出産回数は 1.0 % 投与群で有意に減少した。この減少は、5 産に至らなかった組が 19 組中 6 組発生したことによるものであり、5 産目が得られた組については、平均生存児数の減少が認められた (正常では 11 又は 12 例に対し 9 例)。生存児率、性及び児体重については、投与による影響は認められなかった。

F₁ 親動物では、離乳時 (生後 28 日) 及び交配時 (生後 74 ± 10 日) の体重が離乳時の 0.25 % 投与群の雄を除いた全投与群において対照群より有意に低かった。繁殖能については、交尾率、妊娠率、平均生存児数及び生存児率に投与の影響はみられなかったが、1.0 % 投与群では、生存 F₂ 児体重が対照群に比較して有意に減少した。

表 32 アセトアミノフェンの繁殖能に対する毒性影響

パラメータ			混餌濃度 (%)			
			0	0.25	0.5	1.0
P	妊娠組数/総組数		40/40	18/18	19/19	19/19
	1組当たり出産回数		4.83±0.11	4.94±0.13	4.84±0.09	4.68±0.11*
	1腹当たり生存児数		11.53±0.33	12.00±0.57	10.99±0.65	10.52±0.38
	生存児率		98±1	99±0	99±0	98±1
	生存児体重 (g)		1.61±0.01	1.63±0.02	1.68±0.04	1.60±0.02
F ₁	出生時:	雄	1.64±0.03	1.68±0.04	1.69±0.04	1.68±0.07
		雌	1.59±0.03	1.61±0.03	1.63±0.04	1.61±0.06
	離乳時:	雄	17.25±0.49	15.95±0.54	14.38±0.56*	11.37±0.61*
		雌	15.46±0.43	13.88±0.50*	13.62±0.45*	11.08±0.55*
	交配時:	雄	35.39±0.74	33.38±0.44*	32.49±0.51*	28.92±0.43*
		雌	29.04±0.70	26.04±0.56*	26.28±0.54*	24.23±0.34*
	産仔を有する雌/全同居雌		18/19	19/20	20/20	19/20
	妊娠数/産仔数		16/18	19/19	20/20	18/19
	1腹当たり生存児数		11.63±0.60	10.26±0.34	11.95±0.48	10.22±0.57
	生存児率		99±1	97±2	100±0	99±1
	生存児体重 (g)		1.53±0.03	1.52±0.03	1.54±0.02	1.39±0.02**

*: p<0.05

** : p<0.01

臓器重量については、雄では被験物質投与の影響は認められなかったが、1.0%投与群の雌で肝臓及び脳の比重量に有意な増加、下垂体比重量に有意な減少が認められた。

精子検査では、精巢上体尾部精子の運動精子率及び濃度に投与の影響は認められなかったが、1.0%投与群で形態異常精子率に有意な増加が認められた。

生殖器官の病理組織学的検査では、投与に関連した変化は認められなかった。

以上より、F₁動物の体重に有意な増加抑制が認められたことから、LOAELは0.25% (357 mg/kg 体重/日相当) と考えられた。

(2) 繁殖毒性試験 (雄ラット) (参照 29)

ラット (交雑アルビノ、雄) にアセトアミノフェンを 30 日間強制経口投与 (0、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日: 1%メチルセルローズ懸濁液) し、繁殖能の検討、肝機能検査、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査を行った。

試験期間中、投与に起因する死亡例は認められず、体重や摂餌量、飲水量に影響は認められなかった。

投与期間終了後に行った交尾行動の観察では、500 mg/kg 体重/日以上投与群で乗駕回数や挿入回数の有意な減少等、性行動に対する影響が認められた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、初回投与 2 時間後においても同様の影響が認められた。

1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄を、発情前期の無処置雌と交配した結果では、交尾率に投与の影響は認められなかったが、産卵中精子に有意な数の減少と運動性の低下が認

められ、受胎率が低下した。また、着床前胚死亡率の有意な増加と平均着床数の有意な減少も認められたが、着床後の胚死亡率には影響は見られなかった。これらの繁殖能に対する影響は、投与終了後 30 日で回復した。

1,000 mg/kg 体重/日投与群について実施した肝機能検査では、ALT に投与の影響は見られなかったが、AST に有意な上昇が認められた。剖検では投与に起因する変化は認められなかったが、臓器重量では、精巣比重量に有意な減少が認められた。病理組織学的検査では、肝臓に軽度の炎症性細胞の肝門脈浸潤及び肝小葉肥大が認められた。精細管の腔内には、アポトーシスを起こしたパキテン期精母細胞や前期精子細胞が多数認められた。

以上の結果から、アセトアミノフェンは 500 mg/kg 体重/日以上用量で雄ラットの繁殖能に阻害作用が認められるが、休薬によって回復が可能であると考えられた。

(3) 器官形成期投与試験 (マウス) (参照 30)

妊娠マウス (SLC-ICR 系、10 週齢、21 匹/群) にアセトアミノフェンを強制経口投与 (0、100、300 及び 900 mg/kg 体重/日) し、母動物及び胎児に対する影響について検討した。投与は妊娠 6 日から 15 日に実施し、各群 14 匹は妊娠 18 日に帝王切開して胎児の検査を行った。残り 7 匹は自然分娩させ、分娩 21 日後に剖検して分娩率 (分娩児数/着床痕数) 及び妊娠期間等について調べた。また、児動物に及ぼす影響についても生後 6 週間観察した。

母動物については、300 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の増加抑制が認められたが、一般状態、摂餌量及び飲水量に投与の影響は認められなかった。また、分娩率及び妊娠期間にも影響は認められなかった。

胎児については、着床数、胚/胎児死亡率、生存児体重、胎盤重量及び性比に有意な差は見られなかった。また、外表及び内臓には投与に起因する異常は認められなかったが、300 mg/kg 体重/日以上投与群で中節骨に有意な骨化遅延が認められた。

生後の児動物については、性比、生後 4 日死亡率、離乳時生存率、離乳後生存率に被験物質投与の影響は見られなかった。体重増加量、身体発育、性成熟及び行動観察 (情動行動、運動機能、学習能力) の結果でも、投与による影響は認められなかったが、900 mg/kg 体重/日投与群において雌の肝臓重量に有意な減少が認められた。

以上より、本試験において 300 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物に体重増加抑制、妊娠末期胎児に骨化遅延が認められたことから、マウスの母動物及び児動物に対する NOAEL は 100 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

(4) 器官形成期投与試験 (ラット) (参照 31)

妊娠ラット (SD 系、16~18 匹/群) にアセトアミノフェンを強制経口投与 (0、125 及び 250 mg/kg 体重/日: 0.5%メチルセルローズ懸濁液) して、体重、胎児及び胎盤に対する影響について検討した。投与は妊娠 8 日から 19 日まで実施し、妊娠 20 日に剖検した。

妊娠ラットの平均体重は、いずれの投与群においても対照群と比べて有意な差は認められなかった。

剖検の結果、125 mg/kg 体重/日投与群において胚/胎児吸収数の増加と胎児体長の短縮が認められたが、250 mg/kg 体重/日投与群では投与の影響は認められなかった。胎児体重及び胎盤重量においては、投与群と対照群に差は認められなかった。胚/胎児吸収数の増加と胎児体長の短縮には用量相関関係がみられなかったことから、125 mg/kg 体重/日投与群でみられた影響は、アセトアミノフェン投与によるものではないと考えられた。以上より、本試験における NOAEL は本試験の最高用量である 250 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

(5) 妊娠末期単回投与試験 (ラット) <参考データ> (参照 32)

ラット (妊娠 21 日) にアセトアミノフェンを強制経口投与 (0、10、100 及び 1,000 mg/kg 体重) し、胎生期動脈管に対する収縮作用について検討を行った。投与 4 時間後に帝王切開で取り出した胎児を呼吸開始前に直ちに -80 °C のドライアイス・アセトンに投入、凍結し、マイクロームで切り、動脈管内径を計測した。その結果、臨床投与量での動脈管収縮作用は軽度であった。

(6) 長期反復投与繁殖試験 (マウス) <参考データ> (参照 33)

マウス (ABC-A 系、雄 20 匹+雌 30 匹/投与群、131 匹/対照群) にアセトアミノフェンを 50 週間以上混餌投与 (0、0.1、0.5 及び 1%) し、生殖への影響について検討した。5 世代にわたって試験を継続する予定であったが、各投与群では出生数が減少し、いずれの濃度においても第 1 世代を超えて試験を継続することができなかった。なお、アセトアミノフェンの一日平均摂取量は 0.1、0.5 及び 1% 投与群でそれぞれ 130、615 及び 1,210 mg/kg 体重/日であった。各投与群においては、平均生存期間が有意に短縮されたほか、出産率及び離乳率の低下が認められた。

7. 遺伝毒性試験 (参照 34~44)

(1) 遺伝毒性試験の結果一覧

アセトアミノフェンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 33 及び 34 にまとめた。

表 33 *in vitro* 試験

試験	対象	用量	結果
Ames 試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	5、50、500、1,000、2,500、5,000 µg/plate (±S9)	陰性 (参照 34)
	<i>S. typhimurium</i> TA97、TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	0.1、0.5、1、5、10、50 mg/plate (±S9)	陰性 (参照 35)
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102	0.5、1、5、10、20 mM (+S9)	陰性 (参照 36)

DNA 損傷試験 (アルカリ溶出試験)	ラット肝臓がん細胞	10 mM	陰性 (参照 36)
	チャイニーズハムスター V79 細胞	1、3、10 mM 2 時間処理	陽性 ¹⁾ (参照 37)
DNA 合成阻害試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.5、1 mM 30 分間処理	陽性 (参照 37)
不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)	マウス肝臓細胞	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10 mM	一部で陽性 ²⁾ (参照 36)
	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.25、0.5、1、2.5、10 mM 2 時間処理	陰性 (参照 37)
	マウス肝臓初代培養細胞	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10 mM (±MC 及び PCB による前処理) 18~19 時間処理	一部で陽性 ³⁾ (参照 38)
	ラット肝臓初代培養細胞	0.5、1、2.5、5、7.5、10 mM (-S9) 18~19 時間処理	陽性 ⁴⁾ (参照 38)
	ハムスター肝臓初代培養細胞	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5 mM (-S9) 18~19 時間処理	陰性 ⁵⁾ (参照 38)
	モルモット肝臓初代培養細胞	0.1、0.5、1、2.5、5、7.5、10 mM (-S9) 18~19 時間処理	陰性 ⁶⁾ (参照 38)
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	1、3、10 mM (±マウス肝実質細胞共培養) 2 時間処理	陽性 ⁷⁾ (参照 37)
		0、12.5、25、50、100 µg/mL (±ラット肝実質細胞共培養)	陽性 ⁸⁾ (参照 39)
染色体異常試験	チャイニーズハムスター V79 細胞	0.1、0.316、1、3.16、10 mM (±S9) 処理時間 (処理開始後細胞採取時間; 単位: 時間): 6 (6)、2 (12)、12 (12)、24 (24)	一部で陽性 ⁹⁾ (参照 40)
		0、25、50、100、200 µg/mL (±ラット肝実質細胞共培養) 24、48 時間処理	陽性 ¹⁰⁾ (参照 39)
小核試験	ラット腎線維芽細胞株 NRK-49F	5、10、20 mM 60 分間処理	一部で陽性 ¹¹⁾ (参照 41)

1) : 5.0 mM 以上で DNA 修復合成を増加し、細胞毒性も認められた。

- 2): 用量依存性の増加が認められた。
- 3): 5 mM を超える濃度で陽性。5 mM を超える用量で肝臓細胞毒性あり。MC 及び PCB で前処理したマウスの肝臓初代培養細胞では、不定期 DNA 合成及び肝臓細胞毒性の閾値低下。
- 4): 用量依存性の軽度の増加が認められた。5 mM を超える用量で肝臓細胞毒性あり。
- 5): 0.5-1.0 mM を超える用量で肝臓細胞毒性あり。
- 6): 5 mM を超える用量で肝臓細胞毒性あり。
- 7): マウス肝実質細胞との共培養による影響は認められず、10 mM で約 2 倍の増加が認められた。
- 8): 用量依存性の増加が認められた。12.5 µg/mL はラット肝実質細胞との共培養した場合のみ実施。
- 9): -S9 下でほとんどの処理時間において 1 mM を超える用量で陽性。+S9 下の 1 mM を超える用量で陽性。+S9 下で分裂中期細胞に対し、1 mM を超える用量で陽性。
- 10): 用量依存性の増加が認められた。24 時間処理より 48 時間処理で異常を伴った細胞の出現率が増加。ラット肝実質細胞と共培養を行った時よりも行わなかった時の方が異常を伴った細胞の出現率が増加。
- 11): 10 mM 以上の用量で陽性。

表 34 *in vivo* 試験

試験	対象	用量	結果
染色体異常試験	マウス、雄、9~12 週齢 5 匹/群	100、200、400、800 mg/kg 体重 単回投与	一部で陽性 ¹⁾ (参照 42)
	マウス、雄、9~12 週齢 5 匹/群	100、200、400 mg/kg 体重/ 日 3 及び 5 日間反復投与	一部で陽性 ²⁾ (参照 42)
	ラット胎児	0、500、1,000 mg/kg 体重/ 母動物の交尾 2 週間前 から交尾成立 11.5 日後まで の 28 日間経口投与	陽性 ³⁾ (参照 43)
姉妹染色分体交換試験	マウス、雄、9~12 週齢 5 匹/群	100、200、400、800 mg/kg 体重 単回投与	一部で陽性 ¹⁾ (参照 42)
不定期 DNA 合成試験	健康ヒト、男 3 名、女 8 名 平均 37.7 ± 6.1 才 末梢血リンパ球	1,000 mg × 3 回/8 時間 (治療用量) 判定: 初回投与 24、72、168 時間後	一部で陽性 ⁴⁾ (参照 44)
小核試験	健康ヒト、男 3 名、女 8 名 平均 37.7 ± 6.1 才 頬粘膜細胞	1,000 mg × 3 回/8 時間 (治療用量) 判定: 初回投与 24、72、168 時間後	一部で陽性 ⁵⁾ (参照 44)

- 1): 400 mg/kg 体重以上投与群の骨髄 (体細胞) 及び精母細胞 (胚細胞) で陽性。
- 2): 400 mg/kg 体重/日の 3 及び 5 日間投与群の骨髄 (体細胞) 及び精母細胞 (胚細胞) で陽性。
- 3): 染色体異常を有する胎児の発生頻度は 500 mg/kg 体重/日のみ有意差あり。
- 4): 初回投与 24 時間後のみ陽性。
- 5): 初回投与 72 時間後のみ陽性。

in vitro の細菌を用いた Ames 試験及び不定期 DNA 合成試験 (チャイニーズハムスター V79 細胞、ハムスター及びモルモット肝臓細胞) では陰性を示したが、げっ歯類動物細胞を用いた DNA 損傷試験 (アルカリ溶出試験)、DNA 合成阻害試験、不定期 DNA 合成試験 (マウス及びラット肝臓細胞)、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験において陽性又は一部で陽性を示した。また、*in vivo* の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、小核試験ではいずれも一部で陽性を示した。

in vitro 試験における陽性結果は 0.5 mM 以上と比較的高用量で認められている。一方、*in vivo* の染色体異常試験及び姉妹染色分体交換試験では 400 mg/kg 体重以上で陽性を示していることから、高用量で処理した場合に、マウス骨髄及び精母細胞に対して顕著な細胞遺伝学的な毒性を示すと考えられた。また、不定期 DNA 合成試験では初回投与 24 時間後のみ、小核試験では初回投与 72 時間後のみに陽性結果が得られているがそれ以外の処理時間では陽性の結果は認められなかった。これらの結果から、アセトアミノフェンが体内に高濃度で長時間暴露することにより DNA 損傷及び染色体異常を誘発することを示唆するものと考えられた。

したがって、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を起こさないが、染色体異常を発生させる物質とみなされる。*in vivo* においても高用量において染色体異常を誘発するが、低用量では解毒代謝等の機構により、その遺伝毒性は検出限界以下に抑制されると考えられた。

(2) EMEA における遺伝毒性の評価 (参照 2、75)

一連の Ames 試験で、アセトアミノフェンもその代謝物である *N*-アセチル-p-ベンゾキノイミン (NAPQI) も細菌の遺伝子突然変異を誘発することはなかった。*in vitro* 及び *in vivo* で DNA との共有結合が認められた。DNA 修復に関するアッセイの結果は一貫性が認められなかった。アセトアミノフェンは微小管重合に影響することはなかったが、*in vitro* において姉妹染色分体交換を誘発したほか、*in vitro* 及び *in vivo* のいずれにおいても染色体構造異常を誘発した。これらの作用機序は十分に解明されていないが、反応性中間代謝物によって肝毒性及び腎毒性が誘発される機序と同様と思われる。これらの作用は、治療用量における血漿中濃度となる 3~10 倍の細胞毒性を示す濃度でのみ発生すると思われ、突然変異誘発性が認められず、かつ治療用量範囲を上回る閾値用量が存在することを示している。いくつかの試験で、ヒトにおける *in vivo* で染色体構造異常が誘発されることが示されている。しかし、これらの試験の方法論及び解釈には批判があり、最近、実施された多数の被験者によるよく管理された二重盲検試験では、染色体構造異常誘発性は認められなかった。生殖細胞 DNA に対するアセトアミノフェンの作用に関して信頼できる報告はないが、細胞毒性を示す高用量を投与した場合を除いて、このような染色体異常が発生するのではないかと考える理由はない。

実験的研究では高用量で染色体を損傷することが示されているが、ヒトでの染色体構造異常誘発性に関する試験については、最近の試験では陰性の結果が得られており、あいまいな試験結果となっている。

EMEA では、総合的には、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を誘発しないが、染色体異常誘発に関しては、*in vivo* においても高用量で誘発する場合があるとしている。

しかし、アセトアミノフェンの染色体異常誘発作用には閾値があると考えられるため、細胞毒性を示さない低用量では遺伝毒性を示さないと結論している。

8. 一般薬理試験 (参照 18、45)

アセトアミノフェンの一般薬理試験が各種実施されており、結果を表 35 に示した。中枢神経の自発運動低下、睡眠時間増強等、いずれも高用量投与で影響が認められた。

表 35 アセトアミノフェンの一般薬理試験結果

作用	検査項目又は試験の種類	動物種	投与経路 投与量	試験結果 (投与量の単位省略)
解熱 (参照 45)	直腸温	ウサギ	直腸内 50~400 mg/匹	50~400: 誘発された発熱の抑制 400: わずかに体温低下
鎮痛 (参照 45)	酢酸ストレッチング法	マウス (dd系)	経口 180~311 mg/kg 体重	180~311: 苦悶反応抑制 ED ₅₀ : 255
	Randall-Selitto 法	ラット (Wistar系)	経口 200~800 mg/kg 体重	200~800: 炎症足の疼痛閾値上昇
抗炎症 (参照 45)	Carrageenin 足腫浮腫法	ラット (Wistar系)	経口 100~1,000 mg/kg 体重	100: 変化なし 200~1,000: 炎症による浮腫抑制
中枢神経系 (参照 45)	行動観察	マウス (dd-Y系)	経口 100~800 mg	100: 変化なし 300: 軽度の自発運動低下、鎮静、1~2 時間後回復 600、800: 鎮静、うずくまり、呼吸数減少、立毛 3~4 時間後回復
	睡眠時間増強作用	マウス (dd-Y系)	経口 100~500 mg/kg 体重	100: 変化なし 300、500: 睡眠時間延長
	自発運動に対する作用	マウス (dd-Y系)	経口 100~600 mg/kg 体重	100~600: 用量依存的な自発運動量減少
血液系 (参照 45)	溶血作用	ウサギ血球	0.5、1、2% 溶液	0.5、1: 溶血作用なし 2: 軽度溶血
循環器系 (参照 18)	冠血流量	ネコ摘出心臓	2 mg	2: 拍動の強度又は心拍数を顕著に変化させることなく、冠血流量を中等度増加

9. ヒトへの影響 (参照 2、46~74)

(1) 経口投与試験

小児患者(1.5~8 歳、26 人)にアセトアミノフェン液剤を経口投与(5、10 及び 20 mg/kg 体重)し、平均血中濃度及び体温変化について調べた。

平均血中濃度及び体温変化の結果から、アセトアミノフェンの投与量が増えるに従って血中濃度は高くなり、同時に体温降下作用は増強され、より長い時間維持された。5 mg/kg 体重投与群の体温降下作用は統計学的に有意なものではなかったが、10 mg/kg 体重以上投与群では有意な体温降下が認められ、特に 20 mg/kg 体重では強く認められた。よって、5 mg/kg 体重の用量を投与しても解熱剤としての作用は持たないと考えられた。

一方、EMA の評価においては、小児に対する投与試験では十分な解熱作用を得るためにアセトアミノフェン 10~15 mg/kg 体重の用量を 4 時間毎に投与する必要があり、5 mg/kg 体重の経口投与では解熱作用は不十分であったほか、別試験では小児に対する 5 mg/kg 体重の用量は解熱剤としてプラセボと同様に効果がなかった。しかし、いくつかの国における臨床用量について考慮し、5 mg/kg 体重の用量が特定の病状における小児の推奨用量とされていること等から総合的に判断した結果、5 mg/kg 体重の用量で影響があることを否定できないことから、ヒトの小児における薬理的な LOEL は 5 mg/kg 体重/日と結論している。

(2) 肝毒性及び腎毒性のメカニズム

アセトアミノフェンの肝毒性が起こるメカニズムは、次のとおりである。

アセトアミノフェンは原則的にグルクロン酸抱合及び硫酸抱合により代謝されるが、マイナーな代謝経路のチトクロム P-450 による酸化で、中間代謝物の求電子性の高い化合物 NAPQI が生成される。治療用量では、この中間代謝物は急速にグルタチオンにより抱合されて無毒化される。しかし、大量に服用した場合には抱合代謝されなかった NAPQI が肝細胞タンパク質及び DNA と共有結合するため、肝細胞壊死を生じる。また、腎臓では腎尿管のタンパク質と結合して、腎毒性を生じる。

毒性用量では、グルクロン酸抱合及び硫酸抱合の飽和が生じ、結果的に増大した酸化代謝の中間代謝物 NAPQI がグルタチオンの枯渇とこの中間代謝物の蓄積を導き毒性を示す。

(3) 肝毒性及び腎毒性に関する知見

アセトアミノフェンのヒトにおける経口常用量は 325~1,000 mg (直腸では 650 mg) /ヒトで、総 1 日量は 4 g/ヒト (66.7 mg/kg 体重/日³⁾) を超えてはならないとされ、小児において 1 回用量は 40~480 mg/ヒトで、24 時間以内に 5 回以上投与してはならないとされている。アセトアミノフェンは推奨される治療用量において良好な忍容性を示し、慢性関節炎患者に最高推奨用量 (4 g/ヒト/日 (66.7 mg/kg 体重/H)) では、ほとんど問題が認められず、同様に関節炎患者に対し 2 日間経口投与 (9.3 g/ヒト/日 (155 mg/kg 体重/日)) した場合は胃腸障害、発疹等の軽度の一過性の副作用が 18% の被験者に認められ

³ ヒト体重 60 kg としての換算値。以下同じ。

たのみであった。また、発熱外来小児患者に 12 mg/kg 体重を単回投与しても、非ステロイド抗炎症薬で問題とされる急性消化管出血や急性腎不全等は観察されなかった。

アセトアミノフェンの急性過量投与による最も重篤な有害作用は肝毒性(肝細胞壊死)で、小児で 140 mg/kg 体重以上、成人で 7.5 g/ヒト (125 mg/kg 体重/日) 以上の急速な摂取により著しい一過性の肝毒性が生じる可能性があると報告されている。肝硬変やアルコール性肝炎等慢性肝疾患を有する場合には、忍容性が低下する場合があるが、絶食等の他の要因の関与も示唆されている。また、米国腎財団における専門家会議の結果、単剤で非常に高用量のアセトアミノフェンを常用 (500 mg~1 g/kg 体重/日を数週間~数ヶ月) することで腎毒性(腎尿細管壊死)が生じることがあるとされた。一方で、健康女性に最高推奨用量のアセトアミノフェン (4 g/ヒト/日(66.7 mg/kg 体重/日)) を 3 日間投与した試験でも、少なくとも 1 年以上毎日 1 g/ヒト/日 (16.7 mg/kg 体重/日) を投与した場合(累積摂取量: 2~30 kg) でも腎機能への影響は認められなかった。

以上より、アセトアミノフェンはヒトに対し忍容性が高く(慢性肝疾患患者では忍容性が低下する場合有り)、肝毒性は急性過量投与により、腎毒性は非常に高用量の常用により生じると考えられる。一過性の肝毒性が生じる量 (7.5 g/ヒト以上/日(125 mg/kg 体重/日)) を毒性量と考えれば LOAEL が 125 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 疫学的知見

アセトアミノフェンの継続的な服用と各種悪性腫瘍との関連性に関する症例対照研究や前向きコホート研究による多数の国外における疫学的知見が報告されている。血液系の悪性腫瘍については、リンパ腫(ホジキン及び非ホジキンリンパ腫を含む。)、多発性骨髄腫、急性白血病について、アセトアミノフェンの服用によるオッズ比の増加が認められている。

また、固形癌については、食道癌、腎癌及び肺癌では、アセトアミノフェンの服用がリスクの増加に関連性があるとの報告と関連性は認められないとの報告とが混在している。肝癌では、有意ではないが増加傾向が見られたと報告されている。一方、子宮内膜癌及び膀胱癌に対しては、アセトアミノフェンの影響は認められなかったと報告されている。卵巣癌及び乳癌では、リスクの抑制又は抑制傾向を認めたとの報告と関連性は認められないとの報告がある。さらに、前立腺癌及び多形性膠芽腫ではリスクの抑制と関連するとの報告がある。これらの疫学的知見については、種々のバイアスや交絡因子等の影響を考慮する必要があることから更なる詳細な研究が必要である。

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、マウスを用いた 13 週間亜急性毒性試験及びラットを用いた 19 日間、13 週間亜急性毒性試験が実施されている。これらの試験の中で最も低い投与量で認められた毒性影響は、19 日間亜急性毒性試験(幼若ラット)における肝臓の比重量の高値、肝細胞肥大及び回腸上皮細胞の空胞化等であり、当該試験の NOAEL は 80 mg/kg 体重/日であった。

(2) 発がん性試験

発がん性試験については、マウスを用いた 104 週間、134 週間発がん性試験及びラットを用いた 104 週間発がん性試験 2 試験が実施されている。マウスを用いた試験では、発がん性は認められなかった。ラットを用いた 2 試験のうち、1 試験では対照群及び投与群に種々の腫瘍が認められたが用量相関性のある発生頻度の増加はなく、発がん性は認められなかった。ラットを用いたもう一方の試験である NTP レポートの発がん性試験データでは、雄では発がん性は認められていないが、慢性腎症の重篤度の有意な増加が認められた。雌については、6,000 ppm (320 mg/kg 体重/日: 最高用量) 投与群のみで単核細胞性白血病の発生率の有意な増加が確認されているが、背景データの範囲の上限に比べて明らかに高いものではなかったことから、NTP では雌の F344 系ラットにおけるアセトアミノフェンの発がん性について、“equivocal evidence (あいまいな証拠)” と結論づけている。

さらに、F344 系ラットにおいて単核細胞性白血病が加齢により高率で発症が認められることが公表文献等で報告されている。したがって、発がん性試験の雌の最高投与群で認められた単核細胞性白血病は、F344 系ラットに系統特異的に発生したものと考えられ、また、他動物種のマウスの発がん性試験では白血病の発生頻度における増加は投与群に認められていないことから、ヒトにおける発がん性の評価に外挿することは適切ではないと考えられた。

これらの試験の中から認められた最も低い用量の毒性影響は、慢性腎症の重篤度の有意な増加であり、LOAEL は 30 mg/kg 体重/日である。

(3) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、マウスを用いた継続繁殖毒性試験、雄ラットを用いた繁殖毒性試験、ラット及びマウスの器官形成期投与試験が実施された。

継続繁殖毒性試験では、P 親動物の平均出産回数減少及び F₁ 動物の体重増加抑制等が認められた。雄ラットを用いた繁殖毒性試験では繁殖能に阻害作用が認められたが休薬によって回復が可能であった。また、ラット及びマウスを用いた器官形成期投与試験では、いずれも催奇形性は認められなかった。

これらの試験の中で最も低い NOAEL はマウスを用いた器官形成期投与試験における母動物及び児動物に対する 100 mg/kg 体重/日であった。

(4) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、*in vitro* の Ames 試験、DNA 損傷試験(アルカリ溶出試験)、DNA 合成阻害試験、不定期 DNA 合成試験 (UDS 試験)、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験、*in vivo* の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験及び小核試験が実施された。

そのうち、*in vitro* の DNA 損傷試験(アルカリ溶出試験)、DNA 合成阻害試験、不定期 DNA 合成試験(マウス及びラット肝臓細胞)、姉妹染色分体交換試験、染色体異常試験及び小核試験において陽性又は一部で陽性を示した。また、*in vivo* の染色体異常試験、姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験及び小核試験では、いずれも一部陽

性を示した。これらの結果から、アセトアミノフェンは体内に高濃度で長時間暴露することにより、DNA 損傷及び染色体異常を誘発することを示唆するものと考えられた。

EMEA の評価では、遺伝毒性試験における陽性の結果は、治療用量の 3~10 倍の細胞毒性を示す濃度のみで発生し、治療用量を上回る閾値が存在することが示唆されている。総合的には、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を誘発せず、高用量において染色体異常誘発作用を示す場合があるが、細胞毒性を示さない低用量では遺伝毒性を示さないと結論づけられている。

これらのことから、アセトアミノフェンは遺伝子突然変異を起こさないが、染色体異常を発現させる物質とみなされる。*in vivo*においても高用量において染色体異常を誘発するが、低用量では解毒代謝等の機構により、その遺伝毒性は検出限界以下に抑制されると考えられた。

(5) ヒトにおける影響

アセトアミノフェンはヒト用医薬品としての長い使用歴があり、国内では解熱鎮痛剤として販売されている。また、アセトアミノフェンは主に肝臓及び腎臓に毒性影響があることが知られており、これらの毒性のメカニズムについては既に解明されている。アセトアミノフェンは、ヒトの体内でグルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受けて速やかに代謝、排泄され、一部は薬物代謝酵素 P450 によるアセトアミノフェンの酸化経路によって高い活性を有する中間代謝物の NAPQI が生成されるが、臨床用量の場合、グルタチオン抱合されて無毒化される。大量に服用した場合、抱合されなかったこの NAPQI は肝細胞タンパク質等と結合するため、肝細胞壊死が生じる。また、腎臓においては、この代謝物が腎尿細管のタンパク質と結合し、腎毒性を生じることが知られている。しかしながら、薬物動態における代謝、排泄、残留試験の結果を考慮すると、食用に供される動物に対して投与されたアセトアミノフェンがヒトへの肝及び腎毒性を発現させるほど高濃度で長期間、食用動物の臓器及び組織中に残留するとは考えられない。

また、疫学的知見では、アセトアミノフェン服用と悪性腫瘍との関連性について報告されているが、これらの知見については、種々のバイアス等の影響を考慮する必要があることから、更なる詳細な研究が必要である。

2. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

(1) EMEA における評価

EMEA では、ヒトの幼児における薬理学的知見に基づく LOEL 5 mg/kg 体重/日に、安全係数として、この LOEL が成人の最低治療用量に非常に近いことに考慮して、100 を適用し、ADI を 0.05 mg/kg 体重/日と設定している。

ラットにおける腎臓及び肝臓への慢性影響並びにマウスにおける生殖に対する影響における NOAEL が特定できなかったため、毒性学的 ADI は算出できなかったとしている。

(2) 一日摂取許容量 (ADI) の設定について

アセトアミノフェンは、遺伝子突然変異は起こさないが、高用量では染色体異常を発

現させる物質であると考えられる。一方、低用量では解毒代謝等の機構により、その遺伝毒性は検出限界以下に抑制されると考えられた。また、アセトアミノフェンの残留性を考慮すると、高濃度に畜産物中に残留する可能性は小さく、ヒトが食品を通じてアセトアミノフェンに高用量で長期間慢性的に暴露されることはないものと考えられる。

発がん性試験において F344 系ラットに単核細胞性白血病が認められているが、本病変はこの系統のラットに特異的に高い発生率を示すと考えられるため、この試験結果をヒトへ外挿することは適切でないこと及びその他の試験では発がん性は認められていないことから、アセトアミノフェンの ADI を設定することは可能であると考えられた。

各種動物における毒性試験の結果からは、最も低い用量で毒性学的影響がみられたのは、ラットの 104 週間発がん性試験における慢性腎症の重篤度の有意な増加であり、LOAEL 30 mg/kg 体重/日であった。この LOAEL に安全係数として個体差 10、種差 10、LOAEL を用いること及び十分な慢性毒性試験を欠くことを考慮した追加の 10 の 1,000 を適用し、ADI は 0.03 mg/kg 体重/日と設定された。

一方、ヒトにおける知見からは、EMEA から報告されているヒト幼児の薬理学的知見に基づく LOAEL 5 mg/kg 体重/日が得られており、この LOAEL に、安全係数として個体差 10、LOAEL を用いることを考慮した追加の 10 の 100 を適用し、ADI は 0.05 mg/kg 体重/日と設定された。

以上のことから、各種動物における毒性試験から算出した ADI が、ヒトにおける知見から算出した ADI に比較して低い値であるため、アセトアミノフェンの ADI は 0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられた。

以上より、アセトアミノフェンの食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

アセトアミノフェン 0.03 mg/kg 体重/日

〈別紙1：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
C _{max}	最高濃度
ED ₅₀	50%有効量
EMEA	欧州医薬品庁
Glu	グルコース
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Kel	消失速度定数
LC/MS	高速液体クロマトグラフィー/質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LOEL	最小作用量
NOAEL	無毒性量
NTP	米国国家毒性プログラム
PLT	血小板数
PL	リン脂質
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン
T.Chol	総コレステロール
TG	トリグリセリド
T _{max}	最高濃度到達時間

〈参照〉

1. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料：概要 (未公表)
2. EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS. "PARACETAMOL", SUMMARY REPORT, 1999
3. 日本全業工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシシ 10% 添付資料：概要 (未公表)
4. Fatma Yurt Lambrecht, Kubra, Yeliz Yildirim, Cigdem Acar. Labeling of Acetaminophen with I-131 and Biodistribution in Rats. Chemical & Pharmaceutical Bulletin, 2006; 54(2), p.245-247
5. 川崎良彦, 立田和宏, 鈴木泰, 鈴木幸雄. 幼若動物におけるアセトアミノフェンシロップの体内動態, 薬物動態, 1994; 9(4), p.482-498
6. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料：添付資料 12-4 ME4613 の豚における分析試験 (未公表)
7. 日本全業工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシシ 10% 添付資料：XII. 吸収等試験 XII-3. CHRYSALIS 「Large White Pig (大型白色ブタ)」に経口 (混餌) 投与した ¹⁴C 標識パラセタモールの総残留量の評価 試験報告書, 1998 (未公表)
8. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料：添付資料 12-1 豚用アセトアミノフェン製剤の血中濃度測定 (混餌投与) (未公表)
9. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料：添付資料 12-2 豚用アセトアミノフェン製剤の血中濃度測定 (水溶液強制経口投与) (未公表)
10. 日本全業工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシシ 10% 添付資料：XII. 吸収等試験 XII-1. DUMAS J.・2002. パラセタモールの豚における薬物動態試験 (未公表)
11. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料：添付資料 12-5 豚用アセトアミノフェン製剤の排泄試験 (未公表)
12. 明治製菓株式会社. 表題：豚用アセトアミノフェン製剤の排せつ試験—代謝物についての検討—：最終報告書 (未公表)
13. 日本全業工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシシ 10% 添付資料：XII. 吸収等試験 XII-2. PHATOPHY 社 SOGEVAL Laboratories 社製パラセタモール 20% 経口溶液をブタに経口投与したときのパラセタモールの代謝に関する試験 最終報告書, 2001 (未公表)
14. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料：添付資料 15-1 ME4613 の豚における残留性試験 (I) (未公表)
15. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料：添付資料 15-2 ME4613 の豚における残留性試験 (II) (未公表)
16. 日本全業工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ピレキシシ 10% 添付資料：XV. 残留性試験 XV-1. 最終報告書 NZ14 の豚における残留性試験 試験番号 07-166 (未公表)

17. 日本全薬工業株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 ビレキシシ 10% 添付資料: XV. 残留性試験 XV-2. NZ14 (PRACETAM) の豚における残留性試験 (未公表)
18. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 6-1
GALE C BOXILL, CLINTON B NASII, and ALLAN G WHEELER. Comparative Pharmacological and Toxicological Evaluation of N-Acetyl-p-Aminophenol, Salicylamide, and Acetylsalicylic Acid. Scientific Edition, 1958; p.479-487
19. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 6-2
Edwin I Goldenthal. A Compilation of LD50 Values in Newborn and adult Animals. Toxicology and Applied Pharmacology, 1971; 18, p.185-207
20. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 6-3
J Guasch, M Grau, J L Montero and A Felipe. Pharmacotoxicological Effects of Acetaminophen in Rodents. Battery of Test to Screen Potential Analgesic Acetaminophen Derivatives. Meth find Exp Clin Pharmacol, 1990; 12(2), p.141-148
21. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 6-4
秋江靖樹, 石山芳則, 松井裕, 志熊廣夫, 仲澤政雄, 小野葵, 長瀬守治. アセトアミノフェンの毒性試験 (第1報) 幼若及び成熟ビーグルにおける単回経口投与毒性試験. 医薬品研究, 1993; 24(4), p.602-614
22. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 7-1
秋江靖樹, 藤岡繁, 石山芳則, 志熊廣夫, 仲澤政雄, 小野葵, 長瀬守治. アセトアミノフェンの毒性試験 (第2報) 幼若ラットにおける 19 日間反復経口投与毒性試験. 医薬品研究, 1993; 24(6), p.615-626
23. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価に係る補足資料 アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤 (アレンジャー10、アレンジャー30): 資料番号 33 (未公表)
24. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 7-4
Hiroyuki Amo, Mutsushi Matsuyama. Subchronic and Chronic Effects of Feeding of Large Amounts of Acetaminophen in B6C3F1 Mice. Japanese Journal of Hygiene, 1985; 40(2), p.567-574
25. Ward JM, Reynolds CW. Large Granular Lymphocyte leukemia. A Heterogeneous Lymphocytic Leukemia in F344 Rats. The American journal of pathology, 1983 April; 111(1), 1-10
26. Ishmael J, Dugard PH. A review of perchloroethylene and rat mononuclear cell leukemia. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2006 July; 45(2), 178-184
27. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-12
Kogo Hiraga, Takashi Fujii. Carcinogenicity Testing of Acetaminophen in F344 Rats. Japanese journal of cancer research, 1985; 76, p.79-85
28. Jerry R Reel, A Davis Lawton, James C Lamb IV. Reproductive Toxicity Evaluation of Acetaminophen in Swiss CD-1 Mice Using a Continuous Breeding protocol. Fundamental and Applied Toxicology, 1992; 18, 233-239
29. W D Ratnasooriya, J R A C Jayakody. Long-term administration of large doses of paracetamol impairs the reproductive competence of male rats. Asian Journal of Andrology, 2000 Dec; 2 (4), 247-255
30. 明治製菓株式会社. 食品健康影響評価に係る補足資料 アセトアミノフェンを有効成分とする豚の経口投与剤 (アレンジャー10、アレンジャー30): 資料番号 31
小川秀一, 荒川永太郎, 室伏朝夫, 山口秀雄, 伊藤治朗. NB-6 の生殖試験—マウス経口投与における胎仔の器官形成期投与試験—
31. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-1
W C Lubawy and R J Burriss Garrett. Effects of aspirin and acetaminophen on fetal and placental growth in rat. Journal of Pharmaceutical Sciences, 1977; Vol 66, No.1, p.111
32. 胎児循環とプロスタグランディン. 小児科の進歩, 診断と治療社, 1983; 2 巻, 95-101
33. Harold N Wright. Chronic Toxicity Studies of Analgesic and Antipyretic Drugs and Congeners. Toxicology and Applied Pharmacology, 1967; 11, 280-292
34. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-3
James W Oldham, Robert F Preston, John D Paulson. Mutagenicity Testing of Selected Analgesics in Ames *Salmonella* Strains. Journal of Applied Toxicology, 1986; 6(4), p.237-243
35. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-4
M L Jasiewicz, J C Richardson. Absence of mutagenic activity of benorylate, paracetamol and aspirin in the salmonella/mammalian microsome test. Mutation Research, 1987; 190, p.95-100
36. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-5
Erik Dybing, John A Holme, W Perry Gordon, Erik J Soderlund, David C Dahlin, Sidney D Nelson. Genotoxicity studies with paracetamol. Mutation Research, 1984; 138, p.21-32
37. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-6
Jan K Hongslo, Terje Christensen, Gunnar Brunborg, Christine Bjornstad, Jorn A Holme. Genotoxic effects of paracetamol in V79 Chinese hamster cells. Mutation research, 1988; 204, p.333-341
38. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-8
Jorn A Holme, Erik Soderlund. Species differences in cytotoxic and genotoxic effects of phenacetin and paracetamol in primary monolayer cultures of hepatocytes, Mutation Research, 1986; 164, p.167-175

39. 島根義雄. チャイニーズ・ハムスター肺由来V79細胞に対するアセトアミノフェンの突然変異誘発, 歯学, 1985; 72(5), p.1175-1187
40. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-7
Lutz Muller, Peter Kasper, Stephan Madle. Further investigations on the clastogenicity of paracetamol and acetylsalicylic acid in vitro, Mutation Research, 1991; 263, p.83-92
41. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-10
Timothy L Dunn, Robert A Gardiner, Gregory J Seymour, Martin F Lavin. Genotoxicity of analgesic compounds assessed by an *in vitro* micronucleus assay. Mutation Research, 1987; 189, p.299-306
42. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-9
Ayman A Farghaly. Mutagenic Evaluation of Paracetamol in Somatic and Germ Cells of Mice. Cytologia, 2003; 68(2), p.133-139
43. 鶴崎孝男, 渡辺敏一, 山本正治. ラット胎児に及ぼす解熱鎮痛薬 (アスピリン, アセトアミノフェン) の生殖生理学的及び細胞遺伝学的影響, 日本衛生学雑誌, 1982; 37(5), p.787-796
44. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 8-11
J Topinka, R J Sram, G Sirinjan, J Kocisova, B Binkova, I Fojtikova. Mutagenicity studies on Paracetamol in Human volunteers II. Unscheduled DNA synthesis and micronucleus test. Mutation Research, 1989; 227, p.147-152
45. 明治製菓株式会社. 動物用医薬品製造販売承認申請書 アレンジャー30 添付資料: 添付資料 11-1
松原一誠, 久保信治. Acetaminophen の薬理学的検索 下熱鎮痛効果ならびに一般薬理作用について, 現代の診療, 1979; 21 巻 6 号 6, p.215-223
46. A Windorfer, C Vogel. Untersuchungen über Serumkonzentrationen und Temperaturverlauf nach einer neuen oral applizierbaren flüssigen Paracetamolzubereitung. Klinische Padiatrie, 1976, 188, p.430-434
47. グッドマン・ギルマン 薬理書 (上) 薬物治療の基礎と臨床 第10版, 廣川書店, 1967; 896-899
48. Becker N, Fortuny J, Alvaro T, Nieters A, Maynadié M, Foretova L, Staines A, Brennan P, Boffetta P, Cocco PL, de Sanjose S. Medical history and risk of lymphoma: results of a European case-control study (EPILYMPH). Journal of cancer research and clinical oncology, 2009 August; 135(8), 1099-1107
49. Moysich KB, Bonner MR, Beehler GP, Marshall JR, Menezes RJ, Baker JA, Weiss JR, Chanan-Khan A. Regular analgesic use and risk of multiple myeloma. Leukemia Research, 2007 April; 31(4), 547-51
50. Joli R Weiss, Julie A Baker, Maria R Baer, Ravi J Menezes, Susan Nowell, Kirsten B Moysich. Opposing effects of aspirin and acetaminophen use on risk of adult acute leukemia. Leukemia Research, 2006 February; 30(2), 164-169
51. Julie A Baker, Joli R Weiss, Myron S Czuczman, Ravi J Menezes, Christine B Ambrosone & Kirsten B Moysich. Regular use of aspirin or acetaminophen and risk of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Causes and Control, 2005 April; 16(3), 301-308
52. Ikuko Kato, Karen L Koenig, Roy E Shore, Mark S Baptiste, et al. Use of anti-inflammatory and non-narcotic analgesic drugs and risk of non-Hodgkin's lymphoma(NHL)(United State). Cancer Causes & Control, 2002 December; 13(10), 965-974
53. Ellen T Chang, Tongzhang Zheng, Edward G Weir, Michael Borowitz, Risa B Mann, Donna Spiegelman, Nancy E Mueller. Aspirin and the Risk of Hodgkin's Lymphoma in a Population-Based Case-Control Study. Journal of the National Cancer Institute, 2004 February 18; 96(4), 305-315
54. Pinheiro SP, Tworoger SS, Cramer DW, Rosner BA, Hankinson SE. Use of nonsteroidal antiinflammatory agents and incidence of ovarian cancer in 2 large prospective cohorts. American Journal of Epidemiology, 2009 January 1; 169(11), 1378-1387
55. Lacey JV Jr, Sherman ME, Hartge P, Schatzkin A, Schairer C. Medication use and risk of ovarian carcinoma: a prospective study. International Journal of cancer, 2004 January 10; 108(2), 281-286
56. Meier CR, Schmitz S, Jick H. Association between acetaminophen or nonsteroidal antiinflammatory drugs and risk of developing ovarian, breast, or colon cancer. Pharmacotherapy, 2002 March; 22(3), 303-309
57. Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Coogan PF, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, Shapiro S. A case-control study of analgesic use and ovarian cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2000 September; 9(9), 933-937
58. Moysich KB, Mettlin C, Piver MS, Natarajan N, Menezes RJ, Swede H. Regular use of analgesic drugs and ovarian cancer risk. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2001 August; 10(8), 903-906
59. Friis S, Nielsen GL, Mellemkjaer L, McLaughlin JK, Thulstrup AM, Blot WJ, Lipworth L, Vilstrup H, Olsen JH. Cancer risk in persons receiving prescriptions for paracetamol: a Danish cohort study. International Journal of cancer, 2002 January 1; 97(1), 96-101
60. Sadeghi S, Bain CJ, Pandeya N, Webb PM, Green AC, Whiteman DC. Australian Cancer Study. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risks of cancers of the esophagus. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, 2008 May; 17(5), 1169-1178
61. Viswanathan AN, Feskanich D, Schernhammer ES, Hankinson SE. Aspirin, NSAID, and acetaminophen use and the risk of endometrial cancer. Cancer Research, 2008 April 1; 68(7), 2507-2513
62. Moysich KB, Baker JA, Rodabaugh KJ, Vilella JA. Regular analgesic use and risk

- of endometrial cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2005 December; 14(12), 2923-2928
63. Gill JK, Maskarinec G, Wilkens LR, Pike MC, Henderson BE, Kolonel LN. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and breast cancer risk: the multiethnic cohort. *American Journal of Epidemiology*, 2007 November 15; 166(10), 1150-1158
 64. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. *BMC Cancer*, 2006 January 30; 6, 27
 65. Harris RE, Beebe-Donk J, Alshafie GA. Reduced risk of human lung cancer by selective cyclooxygenase 2 (COX-2) blockade: results of a case control study. *International Journal of Biological Sciences*, 2007 June 13; 3(5), 328-334
 66. Kwan ML, Habel LA, Slattery ML, Caan B. NSAIDs and breast cancer recurrence in a prospective cohort study. *Cancer Causes Control*, 2007 August; 18(6), 613-620
 67. Genkinger JM, De Vivo I, Stampfer MJ, Giovannucci E, Michaud DS. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and risk of bladder cancer in the health professionals follow-up study. *International Journal of Cancer*, 2007 May 15; 120(10), 2221-2225
 68. Kaye JA, Myers MW, Jick H. Acetaminophen and the risk of renal and bladder cancer in the general practice research database. *Epidemiology*, 2001 November; 12(6), 690-694
 69. Castela JE, Yuan JM, Gago-Dominguez M, Yu MC, Ross RK. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and bladder cancer prevention. *British Journal of Cancer*, 2000 April; 82(7), 1364-1369
 70. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castela JE, Ross RK, Yu MC. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *British Journal of Cancer*, 1999 October; 81(3), 542-548
 71. Rosenberg L, Rao RS, Palmer JR, Strom BL, Zauber A, Warshauer ME, Stolley PD, Shapiro S. Transitional cell cancer of the urinary tract and renal cell cancer in relation to acetaminophen use (United States). *Cancer Causes Control*, 1998 January; 9(1), 83-88
 72. McCredie M, Pommer W, McLaughlin JK, Stewart JH, Lindblad P, Mandel JS, Mellemegaard A, Schlehofer B, Niwa S. International renal cell cancer study. II. Analgesics. *International Journal of Cancer*, 1995 January 27; 60(3), 345-349
 73. García Rodríguez LA, González-Pérez A. Inverse association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 2004 April; 13(4), 649-653
 74. Sivak-Sears NR, Schwartzbaum JA, Miike R, Moghadassi M, Wrensch M. Case-control study of use of nonsteroidal antiinflammatory drugs and glioblastoma multiforme. *American Journal of Epidemiology*, 2004 June 15; 159(12), 1131-1139
 75. K Bergman, L Muller, S Weberg Teigen. The genotoxicity and carcinogenicity of paracetamol: a regulatory (re)view. *Mutation Research*, 1996; 349, 263-288