

内閣府食品安全委員会事務局
平成23年度食品安全確保総合調査

ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準の設定された
農薬、動物用医薬品及び飼料添加物に係る
食品健康影響評価に関する調査報告書

スルファジミジン

平成24年1月

株式会社三菱化学テクノロジー

はじめに

食品安全委員会では、ポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準の設定された農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本報告書はこの内、スルファジミジンについて、FAO/WHO 合同添加物専門家会議(以下「JECFA」という。)と国際がん研究機関(以下「IARC」という。)の評価書の翻訳を行うとともに、評価に必要な情報について整理し、取りまとめたものである。

平成 24 年 1 月

株式会社三菱化学テクニサーチ

目 次

スルフアジミジン

1. 調査の目的	5
2. 作業の概要	5
2.1. 調査対象物質	5
2.2. 評価書の翻訳	7
2.2.1. 評価書	7
2.3. 翻訳の整理	7
3. 評価書和訳	7
3.1 JECFA(1989年)	9
3.2 JECFA(1989年)	19
3.3 JECFA(1989年)	41
3.4 JECFA(1994年)	57
3.5 IARC(2001年)	71

海外のリスク評価機関における農薬の評価結果に関する調査 報告書

スルファジミジン

1. 調査の目的

食品衛生法の一部を改正する法律(平成15年法律第55号)の施行に伴い、いわゆるポジティブリスト制度が、平成18年5月29日に導入された。本施行に伴い、農薬、動物用医薬品及び飼料添加物(以下「農薬等」という。)758物質に暫定基準が設定され、食品安全委員会では、これらの物質について、海外のリスク評価機関等で実施された評価結果を活用し、順次食品健康影響評価を行っているところである。

本調査は、国際的な評価機関である JMPR (FAO/WHO 合同残留農薬専門家会議) 及び JECFA (FAO/WHO 合同残添加物専門家会議) と最新の評価を行っている EFSA (欧州食品安全委員会) の評価書が、我が国での評価を行う上で有益性が高いため、今後評価を行うべき農薬のうち、JMPR 及び JECFA と EFSA の双方の評価を比較できるものについて、双方の評価書の翻訳を行うとともに評価に必要な情報について整理し、評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめたものである。

2. 作業の概要

本調査では JMPR 及び JECFA と EFSA における評価書の翻訳及び整理を以下のように実施した。

2.1. 調査対象物質

本調査全体では、ポジティブリスト制度施行に伴う暫定基準が設定された農薬等の 758 物質のうち、表1に示した 38 物質を調査対象とした。本報告書では、これらのうちスルファジミジンの調査について報告した。

表 1 調査対象の農薬等

番号	物質名	主な用途
1	5-プロピルスルホニル-1H-ベンズイミダゾール-2-アミン (アルベンダゾール)	動物薬・寄生虫駆除剤
2	イソメタミジウム	動物薬・寄生虫駆除剤
3	エトキシキン	農薬/飼料添加物・成長調整剤・抗酸化剤
4	オイゲノール	動物薬・麻酔薬
5	オルトフェニルフェノール	農薬・殺菌剤
6	カルバドックス(キノキサリン-2-カルボン酸含む)	動物薬・合成抗菌剤
7	キントゼン(PCNB)	農薬・殺菌剤
8	クロサンテル	動物薬・寄生虫駆除剤
9	クロルプロマジン	動物薬・鎮静剤
10	酢酸トレンボロン	動物薬・ホルモン剤
11	サラフロキサシン	動物薬・合成抗菌剤
12	ジエチルスチルベストロール(DES)	動物薬・ホルモン剤
13	ジクラズリル	動物薬・寄生虫駆除剤
14	シクロキシジム	農薬・除草剤
15	ジブチルヒドロキシトルエン	飼料添加物・抗酸化剤
16	ジメトリダゾール	動物薬・寄生虫駆除・抗原虫剤
17	スペクチノマイシン	動物薬・抗生物質
18	スルファジミジン	動物薬・合成抗菌剤
19	ゼラノール	動物薬・ホルモン剤
20	デキサメタゾン	動物薬・ホルモン剤
21	テクナゼン	農薬・殺菌剤・成長調整剤
22	ドジン	農薬・殺菌剤
23	トリクラベンダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤

番号	物質名	主な用途
24	トリベヌロンメチル	農薬・除草剤
25	ナイカルバジン	動物薬/飼料添加物・合成抗菌剤・寄生虫駆除剤
26	ネオマイシン	動物薬・抗生物質
27	バシトラシン	動物薬/飼料添加物・抗生物質
28	ビオレスメリン	農薬・殺虫剤
29	ピペロニルブトキシド	農薬/動物薬・共力剤
30	ブチルヒドロキシアニソール	飼料添加物・抗酸化剤
31	フルアズロン	動物薬・ダニ駆除剤
32	フルメリン	農薬/動物薬・殺虫剤
33	プロモプロピレート	農薬・ダニ駆除剤
34	ポリミキシン B	動物薬・抗生物質
35	マレイン酸ヒドラジン	農薬・除草剤・成長調整剤
36	メロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤
37	モキシデクチン	動物薬・寄生虫駆除剤
38	ロニダゾール	動物薬・寄生虫駆除剤・抗原虫剤

2.2. 評価書の翻訳

2.2.1. 評価書

スルファジミジンに関して、これまでに食品安全委員会にて収集を行っている JECFA と IARC における評価書の指定部分の翻訳を行った。各評価書等を表 2 に示した。

表 2 調査対象の評価書

機関	発行年	タイトル
JECFA	1989	FNP 41/2 (general consideration)-JECFA 34/66, 1989
JECFA	1989	FNP 41/2-JECFA 34/66, 1989
JECFA	1989	FAS 25-JECFA 34/79, 1989
JECFA	1994	FAS 33-JECFA 42/91, 1994
IARC	2001	“SULFAMETHAZINE AND ITS SODIUM SALT”, Summaries & Evaluations, vol. 79, 2001

2.3. 翻訳の整理

評価書の翻訳について、評価書ごとに以下のように整理した。

- JECFA の評価書について、評価書ごとに見出しを整理し、原文の目次を作成した。
- 翻訳の見出し部分に原文の該当ページを記載した。
- JECFA 及び IARC の評価書ごとに毒性試験とその結果の概要を一覧表に取りまとめた。

3. 評価書訳

以下に評価書の指定箇所の全訳を、評価書ごとに掲載した。

スルファジミジン及びスルファチアゾール 評価書和訳と情報整理

JECFA 1989

ウェブサイト:[ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-general_consideration_
for_sulfamidine_and_sulfathiazole.pdf](ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-general_consideration_for_sulfamidine_and_sulfathiazole.pdf)
FNP 41/2 (general consideration)-JECFA 34/66, 1989

スルファジミジン及びスルファチアゾール 評価書和訳と情報整理 JECFA (1989) 目次

はじめに (原文 p. 101)	13
家畜における使用 (原文 p. 101)	13
治療的な使用 (原文 p. 101)	14
生産技術的な使用 (原文 p. 102)	14
スルホンアミドの薬物動態 (原文 p. 102)	14
残留物 (原文 p. 102)	15
はじめに (原文 p. 102)	15
代謝 (原文 p. 103)	15
残留物の測定方法 (原文 p. 103)	15
ジアゾ化を用いた古典的方法 (原文 p. 103)	15
HPLC 法 (原文 p. 103)	16
ガスクロマトグラフィー (GC 法) (原文 p. 104)	16
薄層クロマトグラフィー (TLC 法) (原文 p. 104)	17
酵素免疫測定法 (原文 p. 104)	17
質量分析 (MS 法) (原文 p. 105)	17
スルファジミジンの毒性試験と結果の概要 (評価書: JECFA 1989)	18
略称	18

原文 目次

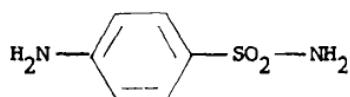
	原文ページ
緒論	101
家畜における使用	101
治療的な使用	101
清算技術的な使用	102
スルホンアミドの薬物動態	102
残留物	102
緒論	102
代謝	103
残留物の測定方法	103
ジアゾ化を用いた古典的方法	103
HPLC 法	103
ガスクロマトグラフィー(GC)	104
薄層クロマトグラフィー(TLC)	104
酵素免疫測定	104
質量分析(MS)	105
参照	106
INTRODUCTION	101
USE IN FARM ANIMALS	101
Therapeutic Uses	101
Use as a Technological Drug	102
PHARMACOKINETICS OF SULFONAMIDES	102
RESIDUES	102
Introduction	102
Metabolism	103
METHODS FOR MEASURING RESIDUES	103
Classical method using diazotization	103
HPLC Methods	103
Gas Chromatography (GC)	104
Thin layer Chromatography (TLC)	104
Enzyme Immunoassay	104
Mass Spectrometry (MS)	105
REFERENCES	106

スルファジミジン及びスルファチアゾールに関する全般的考察

はじめに（原文 p. 101）

本付録ではスルファジミジン及びスルファチアゾールに共通してみられる多くの特性、用法、代謝、薬物動態及び分析法について議論した。各薬物の残留物に関するモノグラフは本巻に含まれている。

スルファジミジン及びスルファチアゾールはいずれも p-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体である。



メルクインデックスにはこれらの他に少なくとも 50 種の p-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体が収載されており、それらは一般にスルホンアミド又はスルファと呼ばれる。スルホンアミド類はいずれも抗菌性を示し、その多くが畜産で抗コクシジウム薬としても使われている。

スルファジミジン及びスルファチアゾールはいずれも幅広い抗菌スペクトルを示すが、容易に合成できることから製造コストが安価であり、特許も切れているため、多くの製造元から入手可能となっている。

総括的には、これらの薬物は畜産において治療目的や生産技術目的で広く利用されている。これらの薬物が一般的に推奨された用法に従って使用されるならば、その残留物も公衆衛生上の問題を引き起こすことはないはずである。しかしながら、家畜生産でスルホンアミドに関する薬物違反が多数あることはよく知られており、これは主として、推奨された用法とは異なる使用方法をしているためである。スルファジミジンについては、その代謝及び残留物濃度に関する報告が数多くあるので、残留物がほぼゼロになるまでの時間や残留物の違反水準を設定することはできるはずである。スルファチアゾールについては、情報がそれほど完全ではない。適正に実施された残留物試験に基づいて安全水準や休薬期間を設定することは可能ではあるが、これらの薬物は残留物の濃度が許容される濃度より高くなるような使い方ではしばしば使用されることに常に留意する必要がある。

考察の対象とする残留物に関するデータには、どちらかの薬物が他の薬物と併用された混合製剤である試験に基づくものがある。ほとんどの情報は、それぞれの薬物の単味製剤として使用する場合のものである。単味製剤を用いた場合も混合製剤を用いた場合でも残留物の濃度に大きな差はないと推定できるが、混合製剤で知られている効果が、通常、その構成成分を単味で用いた場合の効果の合計よりも大きい混合製剤についてはより多くの注意が必要である。

家畜における使用（原文 p. 101）

スルホンアミドには静菌作用がある。スルホンアミドは p-アミノ安息香酸がプテロイルグルタミン酸(葉酸)分子に取り込まれるのを阻止することにより細菌増殖を阻害する。治療用製剤はスルホンアミドを一つ以上か、他の薬物を含む。例えば、英国で子牛や豚の腸の状態を改善するために使用される代表的な製剤では、30 mL 溶液中にスルファチアゾール 0.6 g、スルファグアニジン 0.6 g、フタルルスルファチアゾール 0.8 g、カオリン 3 g、硫酸ストレプトマイシン 200 mg 及び硫酸ネオマイシン 67 mg が含まれている。トリメプリムはスルホンアミドとしばしば併用され、両者の殺菌作用の相乗効果が得られるとともに、幅広い抗菌スペクトルが得られる。

治療的な使用（原文 p. 101）

スルファジミジン及びスルファチアゾールの両薬物は、細菌類、原虫類、リケッチアなどの広範な微生物に対し極めて効果的である。特に、サルモネラ菌、パストレラ及び大腸菌によって引き起こされる子牛の敗血症、肺炎、腸炎などの疾患、豚の壊死性腸炎及び牛の足腐敗症、羊及び牛のコクシジウム症に有用であり、家禽及びウサギの盲腸及び腸のコクシジウム症の飲料水を利用した治療で用いられ、コリーザ及び家禽コレラにも有用である。注射剤は、子羊の心水病及びダニ性発熱の治療にも有効に使われる。

生産技術的な使用（原文 p. 102）

スルホンアミドは腸の状態を改善するために広く用いられているが、腸疾患を予防するためにも用いられる。しかし、特に豚における気管支敗血症菌による萎縮性鼻炎を治療するための使用は、その化合物が主として飼料効率を向上させて体重増加量を増やすための生産技術としての使用か、あるいは予防薬としての使用かの灰色の領域に分類される。

スルファジミジンやスルファチアゾールなどのスルホンアミドは、豚用の飼料添加物として広く用いられており、豚肉やベーコン用の豚に対しては、その飼育期間のほぼ全期間を通して与えられている。スルホンアミドの飼料への混合割合は、通常は飼料 1 kg に対してスルホンアミドが約 110 g である。さらに、市販の製剤には他の抗生剤も含まれている可能性がある。

スルホンアミドの薬物動態（原文 p. 102）

スルホンアミド類はいずれも有機酸であり、腸溶性化合物を除き、消化管からよく吸収され、全身に広く分布する。細胞膜への浸透は、イオン化の程度と脂溶性に依存する。スルホンアミド類は、腎排泄及び生体内変換の組み合わせにより排泄される。スルホンアミド類は容易に血中のタンパク質、特にアルブミンと結合する。スルホンアミド類の腎臓内での運命には、血漿中の非結合型分子の糸球体濾過、イオン化した部分構造の（腎近位尿細管における）キャリアーを介する能動的な排泄、脂溶性で非イオン化分画の受動的な拡散による再吸収が関与している。再吸収される程度は当該スルホンアミド溶液の pKa 及び脂溶性並びに尿細管内にある液の pH によって決まる。尿ではアルカリ性となるので、尿細管内の液中でのイオン化が促進することによって再吸収は低下し、尿中における当該スルホンアミド及びそのアセチル誘導体の溶解性が高まる。草食動物の正常な尿反応はアルカリ性である。

生体内変換の経路には、肝臓やその他の組織の細網内皮細胞で起こる芳香環のアミノ基のアセチル化、芳香環のヒドロキシル化、それに続いて起こるグルクロン酸抱合などがある。酸化反応も抱合反応も、肝ミクロゾーム酵素によって触媒され、N-グルコース-スルホンアミドとデスアミノ誘導体も代謝物として生成される。

このように尿中に排泄される主な残留物は親化合物及びその N-アセチル誘導体、N-グルコース誘導体、デスアミノ誘導体及び水溶性の抱合体である。

スルホンアミドの尿中への排泄及び血漿中からの消失の速度は、一次式で表現されるプロセスである。最も単純なモデルでは 1 つの数式で十分であるが、他のモデルでは競合する 2 つの一次式、すなわち親化合物の排泄を表現する式と親化合物のアセチル化を表現する式を用いる。

スルホンアミドの薬物動態を複雑化する要因は、薬物を投与された動物が、薬物を排泄した後に汚染された床敷や小屋と接触したり、それらを摂取したりすることである。これは、特に自然に食糞する豚では厄介な問題であ

り、家禽でも起こり得る。ヒトで多量投与が起こった場合は、尿流量を適切に維持することが必要であり、それができないと結晶尿が起こり、薬物の排泄パターンは動態モデルに合わなくなる。

残留物（原文 p. 102）

はじめに（原文 p. 102）

スルファジミジン及びスルファチアゾールの両薬物の代謝及び残留物パターンには多くの類似点があり、分析法も両薬物に共通したものである。

スルホンアミド類は40年以上にわたり広く使用されていることから、残留物に関する情報は、現在使用されるような近代的でより信頼性の高い方法で測定されたものに基づくものではない。

¹⁴C-放射標識スルファジミジンを用いた豚における重要な試験が1つあるが、これは米国食品医薬品庁からの委託により1981年に実施された試験（試験番号 224-81-0007）である。この試験の最終報告書は、1984年に公表された（FDA 224-81-005）。この放射分析試験によりスルホンアミドの残留物に関する情報が最も総合的に得られた。スルファジミジンについてはその他の動物種を用いた放射分析試験はなく、またスルファチアゾールについてはいかなる動物種を用いた試験も報告されていない。

代謝（原文 p. 103）

スルホンアミド類の一般的な代謝としては、肝臓及びその他の組織の細網内皮細胞における芳香族アミノ基のアセチル化があり、その結果、N-アセチル誘導体が生成するが、スルファジミジン及びスルファチアゾールの両薬物とも主代謝物はN-アセチル誘導体である。

デスアミノスルホンアミド類も牛における親化合物の残留物として同定されており（Wooley & Siegel, 1982）、家禽においては主代謝経路である可能性があるが（Kietzmann, 1981）、ヒトでは重要な代謝物ではないようである。デスアミノ代謝物は、薬物の経口投与後、腸内細菌によって生成するものと考えられる。デスアミノ代謝物は極性が低いため、他の代謝物より緩やかに排泄される。このことから、休薬期間が長くなるにつれて、残留物中のデスアミノスルファジミジン代謝物の割合が高くなることの説明がつく。

少量生成する極性代謝物（総残留物の5%未満）については、いずれの試験でも同定されていないが、それらは芳香環の水酸化によって生成し、その後グルクロン酸で抱合されたものと考えられている。

残留物の測定方法（原文 p. 103）

ジアゾ化を用いた古典的方法（原文 p. 103）

スルホンアミド類に共通の芳香族アミノ基は、容易にジアゾ化されて特定の呈色試薬とカップリングする。Bratton & Marshall (1939)の方法は Annino (1961)によって改良されて広く使われ、スルホンアミド類に関するほとんどのデータがこの方法を用いて得られてきた。しかし、この方法では残念ながらアミノ基のない代謝物であるデスアミノ誘導体を検出することはできない。

当該スルホンアミドを抽出した液はタンパク質を除去して、亜硝酸によりジアゾ化する。余分な亜硝酸はスルファミン酸アンモニウムで分解し、生成したジアゾニウム塩はN-(1-ナフチル)エチレンジアミンとカップリングさせ、赤い色素を生成させる。その色は550 nmで測定され、スルホンアミドの純品を用いて作成した検量線を用いて内挿する。

スルファジミジン及びスルファトリアゾールの主な代謝物はアセチル誘導体であるが、アセチル誘導体ではアミノ基にアセチル基が付いているので、アミノ基はジアゾ化されない。このことを克服するためには、タンパク質を除去した抽出物を塩酸で加水分解してアミノ基を遊離させてから、スルホンアミド及びアセチル誘導体の総残留物を測定する。抽出物を加水分解しなければ、薬物量を別個に測定することができる。すなわち、アセチル誘導体による残留物量は加水分解した場合としない場合の差として定量できる。

各スルホンアミドはそれぞれ異なる生成物を与えるので、必ずしも色として同じ量となるわけではない。従って、それぞれの薬物の定量には、それぞれの検量線を作成して用いる必要がある。

この方法の感度は、0.050～0.1 ppm である。

Tishier ら(1968)は、Bratto-Marshall 反応に基づいた方法も発表している。組織及び乳汁をクロロホルム／アセトンで抽出し、次いで塩酸で抽出する。その酸性の抽出液の一定量を乾燥し、Annino の方法(上記参照)に従ってジアゾ化物を生成させた。この方法は全ての動物種の組織に適しており、感度は少なくとも 0.1 ppm である。

HPLC 法 (原文 p. 103)

高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いた方法はいくつかあるが、それらはわずかな違いはあるものの、概略はいずれも同様である。すなわち、薬物を有機相に抽出して、スルホンアミドが酸・塩基の両方の性質をもつことからその特性に基づいたクリーンアップを行う。このクリーンアップは、通常、スルホンアミドを強酸又は強塩基に溶解又は抽出し、これを非極性溶媒で洗浄することで行う。次に抽出液の pH を 5.5～6 としてスルホンアミドを極性有機溶媒に抽出する。その一部を適当な溶媒に溶かして C18 カラムに注入し、極性有機溶媒(メタノール又はアセトニトリルなど)及び塩(酢酸塩又はリン酸塩など)の水溶液で溶出する。

この方法の感度には差があるが、最も高感度の方法では 0.01 ppm である。下に例を挙げる。

参照	化合物	組織	感度下限 (ppm)
Boisseau (1988)	SMZ	卵、乳汁	0.01
Weber & Smedley (1988)	SMZ	乳汁	0.01
Lutcheffeld (1976)	SMZ	飼料	約 0.2
Bachman et al (1976)	SMZ	飼料	約 0.5

ガスクロマトグラフィー(GC 法) (原文 p. 104)

スルホンアミド類及びその代謝物の残留物を同定し、定量するために、いくつかの GC 法が開発された。GC 法では、GC のシステムにおいて安定な N-メチル誘導体にするためにジアゾメタンを用いたメチル化を行うが、この点を除けば、試料の取り扱いには HPLC 法による場合と同じである。GC 法は、ほとんどのスルホンアミド類の分析に適しており、またその N-アセチル代謝物やデスアミノ代謝物の分析にも適している(Matusik et al, (1982); Manuel & Stella, (1981)、Holtmannspotter and Thier, (1982))。

感度下限は 0.01～0.05 ppm で、英国ではスルホンアミド残留物の同定に適用されている。

薄層クロマトグラフィー(TLC 法) (原文 p. 104)

スルホンアミド類の残留物の測定法としては、いくつもの薄層クロマトグラフィー法がある。スルホンアミド類の抽出には、特にこの薬物の酸・塩基の両性質を利用した液-液分配及びミニカラム(Sep-Pak カラムなど)によるクロマトグラフィーとの組み合わせが用いられる。抽出物は、薄層クロマトグラフィーで一次元又は二次元に展開し、スポットをフルオレサミンによって視覚化するか、Bratto-Marshall のジアゾ化反応と N-(1-ナフチル)エチレンジアミンとのカップリング反応を組み合わせで視覚化する。この測定法の感度下限は約 0.05 ppm である。TLC 法は、スルホンアミド類の残留物を規制するために、オランダ、メキシコ及び米国などの多くの国で使われている。TLC 法については、Haagsa ら(1984)、Torda(1988)、Sanchez(1988)、Bevill ら(1977a)、Thomas ら(1981)を参照のこと。

米国では、屠殺場及び畜産場でのサルファ剤残留物を規制するために、蛍光検出と組み合わせた TLC法を用いて広範な試験を実施している。この試験は「SOS 試験 (Sulpha on Site:施設内サルファ試験)」といわれ、サルファ剤に関する違反件数を減少するのに役立つとされている。この試験法では尿試料を TLC 用プレート上に展開し、紫外線ランプ下で視覚化して分析する。この方法による尿試料の分析では、その動物の肝臓又は筋肉中のスルホンアミド濃度が 0.1 ppm 未満であるときに陽性となるように較正されている。この方法は現場の技術者が比較的短時間に実施することができ、この試験によって得られる結果は分析専門の試験室で行われる方法で得られた結果とも一致することが示された。

酵素免疫測定法 (原文 p. 104)

サルファ剤残留物の検出に免疫学的測定法が導入されてはいるが、まだ開発段階にある。種々の免疫学的測定法が特異性と堅牢性が高く、安価で、迅速な分析法として次々と市場に登場している。理想を言えば、家畜で検出される可能性のあるスルホンアミド類のいずれをも検出できる非特異的な免疫学的測定法が必要である。そのような試験法はまだ研究開発中であるが、スルファジミジンについては迅速な酵素免疫測定法があり、尿、血清又は飼料サンプル中のスルホンアミドを 20 分未満で検出できる。感度下限は、尿中では 0.5 ppm、血清中 0.16 ppm、飼料中では 1.2 ppm である。試験は極めて簡単であり、それを実施するのに専門的な技術訓練を必要としない。

いくつかの政府当局・部局では、これらの試験法について検討し、日常的なスクリーニングに適しているとして、サーベイランスプログラムに用いている。

質量分析法(MS 法) (原文 p. 105)

MS 法を用いた薬物の明確な同定及び定量は増えている。この望ましい状況は、スルホンアミド類の分析においてもみられる。英国農業・漁業・食糧省は、牛、豚及び羊から採取した組織のスクリーニングに GC-MS 法又はタンデム型 MS(MS-MS)法のどちらかを用いて分析した結果を発表した。GC-MS 法では、スルファジミジン、スルファチアゾールなどの 15 化合物が検出可能であり、その感度下限(LLS)は 0.01 ppm であることが明らかになった。また、タンデム型 MS 法では、スルファジミジンなどの 5 化合物が検出可能であり、その LLS は 0.05 ppm であることが明らかになった(UK, MAFF (1987)、Food Surveillance Paper, No. 22)。

スルファジミジンの毒性試験と結果の概要（評価書:JECFA 1989）

該当する試験なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品庁
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry	ガスクロマトグラフィーー質量分析
LLS	lower limit of sensitivity	感度下限
MAFF	Ministry of Agriculture, Fishery & Foods	農業・漁業・食糧省
MS	mass spectrometry	質量分析
MS-MS	Tandem MS	タンデム型質量分析
SMZ	明示されていない	不明

スルフアジミジン 評価書和訳と情報整理

JECFA 1989

ウェブサイト:<ftp://ftp.fao.org/ag/agn/jecfa/vetdrug/41-2-sulfadimidine.pdf>

FNP 41/2-JECFA 34/66, 1989

スルファジミジン 評価書和訳と情報整理 JECFA (1989) 目次

概要(原文 p. 66).....	24
その他の概要及び性状(原文 p. 66).....	24
動物における残留物及びその評価(原文 p. 66).....	24
薬物動態(原文 p. 66).....	24
豚(原文 p. 66).....	24
反芻動物(原文 p. 68).....	26
羊(原文 p. 69).....	27
家禽類(原文 p. 69).....	28
残留物(原文 p. 71).....	30
緒論(原文 p. 71).....	30
代謝(原文 p. 71).....	30
家畜及び組織中の残留物(原文 p. 72).....	31
豚における放射測定(原文 p. 73).....	32
要約(原文 p. 73).....	32
動物及び投与方法(原文 p. 75).....	33
方法(原文 p. 75).....	34
結果(原文 p. 76).....	35
代謝物(原文 p. 76).....	35
総残留物(原文 p. 77).....	36
評価(原文 p. 77).....	36

原文 目次

	原文ページ
概要	66
その他の概要及び性状	66
動物における残留及びその評価	66
薬物動態	66
豚	66
反芻動物	68
乳汁中からの消失	68
羊	69
家禽類	69
卵におけるスルファジミジンの消失	69
残留	71
緒論	71
代謝	71
家畜及び組織中の残留	72
豚における放射試験	73
要約	73
動物及び投与方法	75
方法	75
結果	76
代謝	76
総残留	77
評価	77
参照	81
IDENTITY	66
OTHER INFORMATION ON IDENTITY AND PROPERTIES	66
RESIDUES IN ANIMALS AND THEIR EVALUATION	66
PHARMACOKINETICS	66
Pigs	66
Ruminants	68
Elimination in milk of dairy cattle	68
Sheep	69
Poultry	69
SD elimination in eggs	69
RESIDUES	71
Introduction	71
Metabolism	71
Residues in farm animals and tissues	72
RADIOMETRIC STUDY IN PIGS	73

Summary	73
Animals and treatments	75
Methods	75
Results	76
Metabolites	76
Total residues	77
APPRAISAL	77
REFERENCES	81

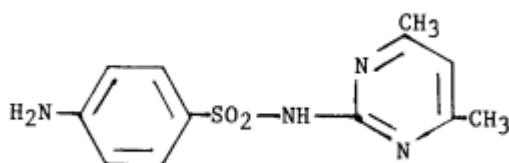
スルファジミジン

評価対象動物薬の概要

化学名： 4-アミノ-N-(4,6-ジメチル-2-ピリミジル)スルファニルアミド

別名： スルファミジン(Sulfamidine), スルファメザチン(Sulfamezathine)

構造式:



分子式: C₁₂H₁₄N₄O₂S

分子量: 278.32

その他の概要特性 (原文 p. 66)

純粋な有効成分

融点: 176°C (結晶構造に応じて)

動物における残留物及びその評価 (原文 p. 66)

動物における残留物とその評価

薬物動態 (原文 p. 66)

豚 (原文 p. 66)

スルファジミジン(SD)の体内動態における性差については、雌雄の豚及び去勢した雄豚を用いて調べた。スルファジミジンの排泄速度及び尿中代謝物には有意な性差は認められなかった(Duffee et al, 1984)。

豚(18~43 kg)を用いたスルファジミジンの30日間混餌(500 g/t、常用量の5倍)投与試験が実施された。休薬後も豚の床敷は取り替えなかったため、薬物を与えた豚も薬物与えなかった豚も薬物で汚染された床敷に曝露された。汚染された床敷はスルファジミジンを42~117 ppm 含んでいた。

スルファジミジンの平均血漿中濃度は、時間に対して対数プロットすると、線形性が認められ、半減期は12.6時間と短かった。

スルファジミジン濃度は、筋肉及び脂肪組織中では休薬4日後で、また肝臓及び腎臓中では8~10日以内に0.1 mg/kg未満となった。筋肉及び脂肪組織中の濃度は4日以内に0.1 ppm以下となったが、その時点における肝臓及び腎臓中の濃度はそれぞれ3.7 ppm及び2.2 ppmであった。本試験では、薬物を投与された豚の組織及び血漿中の濃度を時間に対して片対数グラフ上にプロットすると、薬物の消失には時間との間に線形性

が認められた。半減期及び 0.1 ppm まで消失するのに必要な時間は、以下の通りグラフから計算できる。

組織	半減期(時間)	0.1 ppm まで消失するのに必要な時間	
		(おおよその日数)	
血漿	12.6	4	
筋肉	16.5	4	
肝臓	31.5	8	
腎臓	26.6	7	
脂肪	16.9	4	

休業期間の前半では片対数関係が維持されたが、床敷からのスルファジミジンが再度豚に取り込まれることや、定量限界が 0.1 ppm であったことから、試験期間の終了時期に向けては流動的な結果となった (Samuelson et al, 1979)。

米国農務省食品安全検査局 (USDA, FSIS) は、豚 (70 頭、90~113 kg) を用いたスルファジミジンの混餌投与試験を実施した。この試験では、混餌濃度が 110 g/t の飼料で 30 日間飼育した後、続く 15 日間は混餌濃度を 1.1~13.9 g/t に減らした飼料で飼育した。この試験の目的は、休業後に用いる飼料が様々な濃度のスルファジミジンで汚染されていた場合について検討するものであり、と殺時の豚の血清及び組織中濃度を測定して血清/肝臓比を比較し、組織中のスルファジミジン濃度に関する基準を設けるための判断に血清/組織比が有用であるか否かを検討することであった。

混合飼料のいずれのバッチにおいてもスルファジミジン濃度は分析値のバラツキとして許容されている±25%の範囲内であったが、均質な飼料を生産することは若干困難であった。対照群には基本の通常飼料、すなわち薬物を混合していない飼料を与えたが、これにはスルファジミジンを平均濃度で 1.1 g/t で混合した飼料と同じ濃度でスルファジミジンが混入していた。それにも関わらず、この試験で用いられた混合飼料のバッチの品質は市販品と同程度であるとされた。摂餌量の変動する以上、明らかに飼料から一定量の薬物が摂取されることはない。

休業の開始時に、豚を清潔な小屋に移動させ、その 24 時間後にも同様に移動させた。これによって、30 日間の投与期間中に排泄された残留物が再度豚に取り込まれることによる主な影響を減らすことができたと考えられる。このことがどのように米国における通常の豚の飼育管理に反映されるかについての記述はない。

血清及び組織中濃度の関係は以下のとおりであった。

	傾き	切片	r (相関係数)
血清/肝臓	1.37	0.05	0.956
血清/筋肉	3.62	0.07	0.935

しかし、0.2 ppm までの低濃度では大きなバラツキがあった。

スルファジミジン濃度は、スルファジミジン含量が 2 g/t 未満の飼料を与えた豚においては 0.1 ppm 未満、スルファジミジン含量が 8 g 未満の飼料を与えた豚においては筋肉中で 0.1 ppm 未満であった。血清中のスルファジ

ミジンが 0.45 ppm 以上のときのみ、確かに肝臓中でもスルファジミジンは 0.1ppm を上回った。尿中の SMZ は測定されなかった (Ashworth ら、1986)。

豚を用いた ¹⁴C-スルファジミジンの経口投与試験において、スルファジミジンの尿及び糞中への排泄を放射分析により測定した。表 I の結果から、¹⁴C 投与量の 72.2% が尿中に、16.8% が糞中に排泄されてプラトーに達したことが示された。なお、プラトーには休薬後約 6 日で達した (FDA 224-81-005 及び USDA SEA-12-14-3001-064、1984)。

表 I. ¹⁴C-スルファジミジンを投与された豚における ¹⁴C の尿及び糞中への累積排泄量 (各時点における ¹⁴C の百分率)

¹⁴ C-スルファジミジン初回投与後の時間	WT (日数)	尿 %	糞 %	合計 %
0-24		37.5	2.4	39.9
0-48		41.5	5.2	46.7
0-96		50.4	8.2	58.6
0-144		54.3	9.8	64.1
0-168	0	59.2	10.5	69.7
0-192	1	66.8	13.6	80.4
0-216	2	69.7	14.6	84.3
0-240	3	70.8	15.6	86.4
0-264	4	71.7	16.2	87.9
0-288	5	72.0	16.4	88.4
0-312	6	72.1	16.6	88.7
0-360	8	72.2	16.7	88.9
0-396	9.5	72.2	16.8	89.0

WT とは枯渇試験における休薬期間のこと。表中の数値は、いずれも豚 3 頭の平均値。データは、FDA 224-81-005 及び USDA SEA-12-14-3001-064、1984 から引用。

反芻動物 (原文 p. 68)

乳牛の乳汁中への排泄 (原文 p. 68)

泌乳牛 (French Frisonne 種、5 頭) を用いたスルファジミジンナトリウム塩 (100 mg/kg 体重) の静脈内投与試験が実施された。この試験では、別の同様な牛 (5 頭) にスルファジミジン (200 mg) の乳房内注射を 1 日 3 回行うとともにトリメトプリム (各肢に 40 mg) を注射した。投与は朝の搾乳後に行ない、乳汁は 8:00 及び 17:00 に採取した。乳汁採取は 7 日間行った。乳汁試料中のスルファジミジン残留物の測定結果は表 II に示した。

表 II. スルファジミジンナトリウム塩 (100 mg/kg) の静脈内投与又はスルファジミジン (200 mg×3) の乳房内注射及びトリメトプリム (各肢に 40 mg) の注射のコンビネーション投与による非経口投与後の乳汁中スルファジミジン残留

休薬期間(日)	搾乳時間	残留物 (ppm)			
		静脈内投与		乳房内投与	
		平均	最高	平均	最高
0.4	PM	24.6	31.5	9.97	20.6
1	AM	5.74	6.76	3.04	4.59
	PM	2.26	2.96	13.9	18.1
2	AM	0.55	0.82	0.46	1.0
	PM	0.22	0.36	0.17	0.79
3	AM	0.12	0.20	0.08	0.37
	PM	0.06	0.10	0.02	0.02
4	AM	0.04	0.07	<0.01	0.03
	PM	0.03	0.05	<0.01	0.01
5	AM	0.03	0.05	ND	ND
	PM	0.02	0.03	—	—
6	AM	<0.01	0.01	—	—
	PM	ND	ND		

平均値は、牛 5 頭の平均値。ND は検出されず (<0.01 ppm)。残留物の測定法は HPLC。

静脈内投与後のスルファジミジン濃度は、初回搾乳時に最も高く、その後減少し、投与後 6 日には検出限界よりも低くなった。消失曲線は両指数関数的であった。

乳房内投与後のスルファジミジン濃度は、初回搾乳時に最も高く、その後速やかに減少し、投与後 5 日には検出限界よりも低くなった。

同様の牛(5 頭)を用いた別の試験では、スルファジミジンナトリウム塩、スルファメラジン及びスルファジアジンを含むスルファニルアミド類のカクテルを静脈内投与(4 mg/kg 又は 8 mg/kg)又は筋肉内投与(8 mg/kg)した。結果は表 II に示した。このような低用量では 3 つの薬物のいずれも 1 ppm を超えるものはなかったが、これらの薬物の残留物は 3 回目の搾乳後でも検出可能であった。乳汁中への薬物の排泄量の%用量換算についての記述はなかった(Boisseau, 1988)。

羊 (原文 p. 69)

羊(雌 14 頭)を用いたスルファジミジンナトリウム塩の静脈内投与試験が実施された。この試験では、薄層クロマトグラフィー(TLC)と組み合わせた古典的なジアゾ化反応による方法を用いて、スルファジミジン及びその代謝物であるアミノ置換体を定量した。結果は表 III に示した。投与量の 71%が尿中に排泄され、排泄は投与後 60 時間で実質的に完了した(Beville et al., 1977a)。

表 III: 羊におけるスルファジミジンナトリウム塩 (107.25 mg/kg 体重) 静脈内投与後の組織及び体液中のスルファジミジン濃度

投与後時間	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	血漿	尿蓄積量(%)
6	56.8	68.9	124.2	38.9	172	21.6
12	21.2	36.8	63.4	15.0	105	40.1
24	4.10	5.98	18.3	1.70	29	59.7
36	0.98	1.57	5.2	0.35	4	66.4
48	0.15	0.21	0.68	0.9	1	68.4
60	0.13	0.23	0.42	0.03	0	71.0
84	0.09	0.11	0.14	0.02	—	—

表中の羊組織内濃度は、投与後 6 時間値は 1 頭の数値、その他時間の値はいずれも 2 頭の平均値。

家禽類 (原文 p. 69)

卵へのスルファジミジン排泄

産卵用鶏 (2 群、各群とも 6 羽) を用いたスルファジミジンナトリウム塩の飲水投与 (1 g/L 又は 2 g/L) による連続 5 日間経口投与試験が実施された。

卵黄及び卵白におけるスルファジミジン濃度を HPLC によって測定した。

卵黄及び卵白のいずれにおいても著しい濃度のスルファジミジンが認められたことから、卵黄及び卵白にスルファジミジンが排泄されることが示された。スルファジミジンの濃度は卵黄より卵白で高く、これは多くの抗生物質の卵への排泄で見られるものとは逆の結果であった。投与開始 1 日後の卵白中の濃度は 10 ppm 以上であり、投与期間中はこの濃度が保持された。卵黄中の濃度は徐々に上昇したが、卵白中の濃度よりも常に低かった。

卵における濃度は休薬後 24 時間で減少した (表 IV 及び V を参照)。卵黄への排泄の方が遅く、投与量の約 50% が卵に排泄された (Boisseau, 1988)。

表 IV: 鶏におけるスルファジミジンナトリウム塩(飲水中: 1 g/L) 5 日間経口投与による卵中のスルファジミジン濃度

期間 (日数)	卵白 (ppm) 平均値	卵黄 (ppm) 平均値	全卵 (ppm) 平均値	全卵 (ppm) 最高値
投与期間 1	15.5	3.2	11.6	15.5
2	41.8	14.2	33.0	47.0
3	47.1	25.7	40.1	47.0
4	50.9	28.4	46.0	53.6
5	51.5	34.1	46.0	52.9
休薬期間 1	34.7	31.6	33.9	41.9
2	4.2	15.6	7.8	11.5
3	2.1	11.7	4.8	6.4
4	1.3	7.5	3.2	3.6
5	0.37	3.2	1.2	1.4
6	0.23	1.6	0.66	1.0
7	0.059	0.27	0.12	0.18
8	0.027	0.050	0.034	0.069
9	0.016	0.029	0.020	0.033
10	0.013	0.022	0.016	0.028
11	0.010	0.018	0.013	0.023
12	0.0051	0.015	0.0082	0.019
13	<0.0005	0.0099	0.0047	0.013
14	<0.0005	0.0050	0.0023	0.018
15	<0.0005	0.0055	0.0017	0.017
16	—	<0.0005	0.0004	0.0019
17	—	<0.0005	—	—

表中の各数値は、1 日に 3~6 個産卵する 6 羽の雌鶏から得た平均値又は最高値。

表 V:鶏におけるスルファジミジンナトリウム塩(飲水中:2 g/L)5 日間経口投与による卵中のスルファジミジン濃度

期間(日数)	卵白	卵黄	全卵	
	(ppm) 平均値	(ppm) 平均値	(ppm) 平均値	(ppm) 最高値
投与期間 1	22.8	4.8	17.0	37.0
2	48.8	18.6	39.4	59.5
3	60.5	33.7	51.9	75.5
4	73.2	38.1	62.6	79.2
5	70.4	44.5	62.1	83.5
休薬期間 1	43.2	43.8	43.4	54.0
2	7.8	25.3	13.0	17.4
3	2.2	17.3	6.6	7.4
4	1.3	11.3	4.2	4.5
5	1.1	7.6	3.0	4.7
6	0.43	4.1	1.5	1.6
7	0.14	1.0	0.42	0.92
8	0.058	0.35	0.12	0.24
9	0.026	0.025	0.025	0.038
11	0.017	0.012	0.015	0.087
13	0.014	0.0078	0.012	0.018
16	0.010	<0.005	0.0074	0.012
19	0.0061	<0.005	0.0043	0.011
23	<0.005	—	0.0017	0.0053
27	<0.005	—	0.0006	0.0037

表中の各数値は、1日に2~6個産卵する6羽の雌鶏から得た平均値又は最高値。

残留物 (原文 p. 71)

結論 (原文 p. 71)

残留物に関するいくつかのデータについては、「薬物動態」のセクションで述べた。ここでは代謝に関する情報について述べるとともに、残留物に関する6つの試験で報告された情報について考察する。

代謝 (原文 p. 71)

家畜、げっ歯類及びヒトの肝臓やその他の組織の細網内皮細胞中では芳香族アミノ基がアセチル化されることから、スルファジミジンの主要代謝物である N-アセチル-スルファジミジンが生成する。豚を用いた放射分析試験では、その他に2つの代謝物が同定されており、それらは N-グルコース-スルファジミジンとデスアミノスルファジミジンである。デスアミノスルファジミジンは牛、羊、家禽でも生成するものと考えられるが、ヒトでは重要でないと考えられる。豚の肝臓や筋肉中のスルファジミジン残留物は、それらを-20℃で保存している間に化学的又は酵素的に N-グルコース-スルファジミジンに変換されるので、事態が複雑になる。すなわち、豚肉中におけるスルファジミジンと N-グルコース-スルファジミジンの割合は、その肉が食用に供される前にどれほどの期間保存されるかによってある程度変わる。

少量の(残留物全体の 5%未満)の極性代謝物については、ほとんどの試験で同定されていないが、それらは芳香環が水酸化された後、さらにグルクロン酸で抱合されて生成したものと考えられている(FDA 224-81-005 USDA SEA-12-14-3001-064, 1984; Beville et al., 1977a; Baggot, 1983; Wooley & Siegel, 1982; Kietzmann, 1981)。

家畜及び組織中の残留物 (原文 p. 72)

6つの試験で得られたデータを下表に示した。

表番号	情報源	種/産物	経路(用量)	分析方法
II	Boisseau (仏)	乳汁	静脈内投与(100 mg/kg) 又は筋肉内投与(200 mg/肢)	HPLC
III	Bevilleら(米)	羊	静脈投与(107.25 mg/kg)	比色定量分析
IV、 V	Boisseau (仏)	卵	飲水による経口投与 (1~2 g/L)	HPLC
VI	Ashworth(米)	豚	経口投与(110 g/t 飼料)	TLC
VII	Samuelson(米)	豚	経口投与(500 g/t 飼料)	比色定量分析
VIII、 IX	FDA, USDA(米)	豚	経口投与(110 g/t 飼料)	C-14

表 VI と VII には、化学的方法で測定した豚の各組織中の総スルファジミジン残留物量を示した。表 VI の試験では、豚に、最初の 30 日間は混餌濃度が 110 g/t 飼料を、その後と殺するまでの 15 日間は 1~14 g/t 飼料を投与とした。表 VII の試験では、豚にスルファジミジン(550 g/t 飼料)を 30 日間混餌投与し、その後は 0~12 日間の種々の休薬期間を置いてからと殺した。12 日後には検出可能な残留物はみられなかった。

表 VI: 豚におけるスルファジミジン(混餌量 110 g/t で 30 日間飼育後、混餌量 1~14 g/t でと殺までの 15 日間飼育)混餌投与における筋肉及び肝臓中のスルファジミジン残留

休薬期間中の 飼料中スルファジミジン (g/t 飼料)	残留物 (ppm)			
	筋肉		肝臓	
	平均	最高	平均	最高
1.1	0.008	0.014	0.04	0.06
2.03	0.015	0.026	0.10	0.19
2.36	0.014	0.030	0.13	0.18
5.74	0.074	0.10	0.34	0.46
13.5	0.14	0.16	0.60	0.74
13.9	0.16	0.22	0.68	0.79

残留物は TLC-蛍光検出法を用いて物を測定した(Thomas et al., 1981)。

表 VII: 豚におけるスルファジミジン(混餌濃度 550 g/t) 30 日間混餌投与による組織中のスルファジミジン残留物

休薬期間 (日数)	残留物 (ppm)			
	筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
0	5.77 (0.37)	18.27 (0.91)	16.07 (0.46)	4.90 (0.30)
2	0.67 (0.16)	2.81 (0.40)	1.86 (0.46)	0.43 (0.12)
4	0.09 (0.02)	0.37 (0.1)	0.22 (0.07)	0.10 (0.02)
6	0.02 (0.00)	0.05 (0.03)	0.16 (0.06)	0.02 (0.01)
8	0.02 (0.01)	0.12 (0.08)	0.08 (0.05)	0.01 (0.01)
10	0.00	0.06 (0.02)	0.01 (0.01)	0.00
12	0.00	0.00	0.00	0.00

表中の数値は、いずれも豚 3 頭の平均値。() 内の数値は平均値の標準誤差 (SEM)。

血漿中及び飼料中の残留物は Annino(1961)の方法に準じて、また組織中の残留物は Tishler(1968)の方法で測定した。

総残留物については、放射能分析以外の方法ではいずれも 1 つないしくつかの代謝物を見逃す可能性があり、完全な情報は放射能分析によってのみ得られる。放射能分析は重要であるので、詳述する。

豚における放射測定 (原文 p. 73)

要約 (原文 p. 73)

豚を用いた ^{14}C 標識したスルファジミジン (^{14}C -スルファジミジン) の混餌 (非標識スルファジミジンの混餌濃度: 110 g/t, ^{14}C -スルファジミジンの混餌濃度: 76 μCi) 投与試験が 2 つ実施された。すなわち、1 つは定常状態における残留物に関する試験であり、もう 1 つは残留物の消失に関する試験である。組織及び排泄物中残留物の性質及び量については、分離法及び同定法の新しい方法を用いた放射分析を組み合わせで測定した。

その結果、生きた豚においては、スルファジミジンは 3 つの代謝物、すなわち N-アセチル-スルファジミジン、N-グルコース-スルファジミジン、及びデスアミノ-スルファジミジンに変換されることが明らかになった。冷凍され超低温で保存されている肝臓及び筋肉の組織中においてもスルファジミジンは N-グルコース-スルファジミジンに変換された。

いずれの組織中においても主要な残留物は、親化合物と上述した 3 つの代謝物の混合物であった。残留濃度が最も高かったのは、血液、消化管及びその内容物、肝臓及び腎臓中であるが、いずれの組織中においても休薬開始 10 日後には 0.1 ppm 未満にまで消失した(表 VIII 参照)。

表 VIII: 豚における ^{14}C -スルファジミジンを投与による組織中の ^{14}C 残留物濃度 (ppm スルファジミジン当量)

組織	休薬開始 8 時間後			休薬開始 2 日間後		
	動物番号			動物番号		
	10	11	12	13	14	15
血液	11.36	10.01	13.85	2.61	4.67	4.59
腎臓	9.40	7.78	10.64	2.20	2.95	3.29
骨格筋	3.24	2.82	3.40	0.74	0.98	1.07
肝臓	6.52	6.29	8.11	1.59	2.82	2.81
脂肪	1.16	1.10	1.34	0.26	0.37	0.38
脳	2.62	2.39	3.11	0.65	0.86	0.93
心臓	4.84	4.78	5.94	1.23	1.81	1.82
脾臓	3.35	3.48	4.24	0.82	1.24	1.29
肺	4.65	4.78	6.47	1.29	1.77	2.02
消化管及び 内容物	13.02	11.22	15.96	5.88	8.40	8.50

組織	休薬開始 5 時間後			休薬開始 10 日間後		
	動物番号			動物番号		
	16	17	18	19	20	21
血液	0.44	0.10	0.28	0.027	0.037	0.019
腎臓	0.28	0.08	0.19	0.021	0.033	0.024
骨格筋	0.10	0.02	0.05	0.004	0.005	0.003
肝臓	0.32	0.15	0.21	0.048	0.071	0.066
脂肪	0.04	0.01	0.02	0.003	0.004	0.002
脳	0.09	0.02	0.04	0.003	0.005	0.003
心臓	0.23	0.03	0.09	0.011	0.014	0.013
脾臓	0.14	0.04	0.09	0.018	0.016	0.015
肺	0.20	0.05	0.12	0.017	0.027	0.017
消化管及び 内容物	0.82	0.34	0.55	0.030	0.070	0.06

注: いずれの動物に対しても 12 時間ごとに連続 7 日間にわたり ^{14}C -スルファジミジンを投与した。動物のと殺は最終投与 8 時間、2 日、5 日又は 10 日後に実施した。

動物及び投与方法 (原文 p. 75)

定常状態の残留物試験 — 豚(若雌及び去勢豚各 5 頭、47~67 kg)に 1.5 kg の スルファジミジン予混合飼料(非標識スルファジミジンを 165 mg、 ^{14}C -スルファジミジンを 75.94 μCi 含む)を 12 時間間隔で 3、5 又は 7 日間与えた。尿及び糞はそれぞれ別々に初回投与後 24 時間、2 回目投与後 12 時間及び最終投与後 8 時間に採取した。動物はいずれも最終投与 8 時間後にと殺し、採取した組織試料は分析まで -20°C で保存した。

残留物の消失試験 — 定常状態の残留物試験で述べたようにして豚(12 頭)に ^{14}C -スルファジミジンを連続 7

日間経口投与した。豚は3頭ずつの群に分け、休薬開始8時間、2日、5日及び10日後にと殺した。尿及び糞については、試験で設定した投与期間及び残留物の消失を測定する期間を通して24時間間隔で採取した。組織試料については採取し、超低温冷凍し、分析まで -20°C で保存した。

方法（原文 p. 75）

液体、ホモジナイズした組織及び糞の一部を用いてそれらに含まれる総放射活性を測定した。尿及び脂肪の放射活性については試料の溶液を液体シンチレータで測定し、またその他の組織については組織を燃焼させて ^{14}C -代謝物を ^{14}C - CO_2 に変換して放射活性を測定した。なお、燃焼法での放射活性の回収率は約90%であったが、これはスルファジミジンの芳香環により完全燃焼が一部妨げられたためである。

スルファジミジンの代謝産物は、液-液分配、XAD-2 カラムクロマトグラフィー、さらに HPLC を組み合わせて分離した。代謝物は基本的に抽出法により、メタノール、ヘキサン及び水のそれぞれに可溶性分画に分離した。定常状態の残留物に関する試験では、筋肉、肝臓及び腎臓試料中の ^{14}C -総放射活性の80%以上がメタノールで抽出された。これと同様な ^{14}C -総放射活性のメタノール抽出率は残留物の消失を検討する試験でも休薬開始8時間後に観察されたが、休薬期間が2、5及び10日となるにつれ、メタノールに抽出されない ^{14}C -活性の割合が徐々に増加した（肝臓中で70%以上）。脂肪中からは、放射活性の39～59%がメタノールに抽出された。なお、ヘキサン抽出物中の放射活性は、常に全残留物の22%未満であった（表 IX を参照）。

代謝物の同定には HPLC で分画したものをを用い、これを N-メチル誘導体化して、ガスクロマトグラフィーで特異的イオンモニタリングするとともに電子衝撃型質量分析による同定を行った。3つの代謝物について ^{14}C -で標識された標準品を調製し、これらを対照群の組織に添加として加えて、これらの分析法の確認を行った。

表 IX: 豚における ¹⁴C-スルファジミジン休薬後の組織のメタノール抽出物中の ¹⁴C の分布

休薬時間 及び組織	総 ¹⁴ C ppm	XAD ₂ /MeOH 抽出物中の ¹⁴ C	MeOH 抽出物中の総 ¹⁴ C 代謝物に対する割合			
			スルファ ジミジ ン %	アセチル- スルファジミ ジン %	グルコース- スルファジミ ジン %	デスアミノ- ス ルファジミジ ン %
筋肉						
8 時間	3.2	80.5	44.0	8.2	29.1	2.2
2 日	0.93	80.7	41.0	8.3	39.8	2.3
5 日	0.06	71.8	47.4	7.8	31.7	4.7
10 日	0.004	62.1	23.8	4.5	11.4	48.7
肝臓						
8 時間	7.0	83.1	30.6	17.9	43.9	1.8
2 日	2.4	74.0	28.4	12.7	51.0	2.4
5 日	0.23	56.5	31.8	6.9	48.2	6.0
10 日	0.06	24.0	31.3	10.9	22.1	24.7
腎臓						
8 時間	9.3	91.2	50.0	30.4	5.5	6.7
2 日	2.8	89.2	53.8	28.1	5.2	4.2
5 日	0.18	73.5	54.8	25.1	5.0	7.4
10 日	0.03	35.3	26.6	13.3	6.7	42.4
脂肪						
8 時間	1.2	58.5	41.4	18.6	15.4	11.1
2 日	0.38	50.6	45.2	17.9	7.2	13.2
5 日	0.02	39.1	30.3	14.5	10.3	22.0
10 日	0.003	40.6	11.9	3.7	0.1	75.1

表中の数値は、いずれも豚 3 頭の平均値。

代謝物の最高平均濃度は休薬開始 8 時間後に採取された組織中で観察された。すなわち、スルファジミジンは腎臓中で 4.3 ppm、アセチル-スルファジミジンは腎臓中で 26 ppm、N-グルコース-スルファジミジンは肝臓中で 2.6 ppm、デスアミノ-スルファジミジンは腎臓中で 0.56 ppm であった。

結果 (原文 p. 76)

定常状態の残留物試験において 7 日間投与し、最終投与 8 時間後にと殺した豚における結果は、残留物の消失試験における休薬開始 8 時間後にと殺した豚における結果と同様であった。

代謝物 (原文 p. 76)

残留物中に検出された 4 つの主要化合物は以下のように同定された。

1. 親薬物であるスルファジミジン
2. N-アセチル-スルファジミジン
3. N-グルコース-スルファジミジン

4. デスアミノ・SD

定常状態の残留物試験においては、スルファジミジンは動物全例で血液、肝臓、筋肉、腎臓及び脂肪中の主残留物であった。肝臓組織中に認められた主残留物はスルファジミジンと N-グルコース-スルファジミジンであり、これらはほぼ同量であった。しかしながら、スルファジミジンは組織を冷凍保存している間に N-グルコース-スルファジミジンへと容易に変換されることから、と殺時にはおそらくスルファジミジンが最も多く存在する残留物であると考えられた。

残留物の消失速度に関する試験(表 VII)においては、休薬期間が 2、5 及び 10 日と延長するに従って総 ^{14}C に対するデスアミノ-スルファジミジンとして存在する放射活性の割合の著しい増加がいずれの組織においてもみられた。総放射活性に対するスルファジミジン、N-アセチル-スルファジミジン及び N-グルコース-スルファジミジンの放射活性の割合は、休薬期間の延長に伴い減少した。しかし、休薬開始 10 日後の総残留物濃度は 0.06 ppm 未満であることから、デスアミノ-スルファジミジンは量的には極めて少ないものの、最も持続的な残存する成分であった。

総残留物 (原文 p. 77)

^{14}C 総残留については、スルファジミジンに換算した ppm で表 IX に示した。総残留濃度は消化管及びその内容物で最も高く(16.0 ppm)、その他の組織について最高濃度でみると血液(13.9 ppm)、腎臓(10.6 ppm)及び肝臓(8.1 ppm)においても高かったが、測定対象とした組織中で濃度が最も低かったのは筋肉(3.4 ppm)、脳(3.1 ppm)及び脂肪(1.3 ppm)であった。消化管及びその内容物における濃度は休薬期間のいずれの時点でも常に最も高かったが、各組織の中で最高濃度は休薬開始 2 日後の血液で 4.6 ppm、休薬開始 5 日後の血液で 0.44 ppm、休薬開始 10 日後の腎臓で 0.048 ppm だった。このような休薬開始 5 及び 10 日後の残留物濃度の多くは低すぎて、非放射性同位体分析法のほとんどで測定できなかつたものと考えられる。

図 1 には、4 つの組織及び血液における総残留量を休薬期間に対して片対数グラフを用いてプロットしたものを示した。このグラフは組織中の残留濃度がどのように減少するのかを示している。この消失パターンは他の試験で観察されたものと異なるものではなく、実際、休薬開始 10 日後の残留は非常に低い(FDA 224-81-005; USDA SEA-12-14-3001-064, 1984)。

評価 (原文 p. 77)

残留物消失試験は、豚の生産現場でこの薬物を使用する際に適用される使用条件と同様の条件下でスルファジミジンを混餌投与した場合のスルファジミジン残留物に関する非常に重要な情報が得られた。この試験では重要な代謝物として N-グルコース-スルファジミジン及びデスアミノ-スルファジミジンが報告されているが、その他の試験ではこれらについては報告されていない。

その他に豚を用いたスルファジミジンの経口投与試験が 2 つあるが(表 VI 及び VII)、これらの試験では汚物を食べることや飼料の混合・製粉工程での相互汚染の問題があった。

スルファジミジンを与えられた豚における残留物は血液、肝臓及び腎臓中において検出され、それらの濃度は最高で 5~30 ppm の範囲内であった。これらの組織中における残留濃度は休薬開始後数日間は高いままに維持され、このことは図 1 の消失曲線からも明らかである。

全てのスルファジミジンの経口投与試験において、休薬期間の第 2 週目のある時点で残留物は極めて低い濃度にまで減少する。乳汁分泌中の牛を用いた静脈内注射又は乳房内注入によるスルファジミジン投与試験では、乳汁中の残留濃度は投与後速やかに減少し、最高では 21 又は 32 ppm あったものが休薬開始 5 日後には 0.05 ppm 未満になった。

多くの国ではスルファジミジン残留物の耐用量を設定しているが、その値は 0.1 ppm 又は 0 が最も一般的である。しかしながら、これらの耐用量が総残留物量として設定されたものか親化合物量として設定されたものかは必ずしも明確ではない。現実には、通常、残留物中の親化合物が測定対象となっている。

今回評価対象とした 6 試験のうち、放射分析を用いた試験は 1 試験であり、この試験でのみ総残留物についての情報が得られた。その他の 3 試験では親化合物の濃度についての情報が、残る 2 試験では親化合物に加えて、ジアゾ化反応におけるカップリング反応が陽性な芳香環にアミノ基がある代謝物の濃度についての情報がそれぞれ得られた。なお、デスアミノ体の代謝物測定は、放射分析試験でのみ行われた。これらの試験については要約して、表 X に示した。

表 X: スルファジミジンの残留物試験の要約

種	組織	出所 表番号	測定対象残留物	分析
牛	乳汁	II	スルファジミジン	HPLC
羊	M、L、K、F、P	III	スルファジミジン + Ac-スル ファジミジン + その他のアミ ン誘導体	ジアゾ
家禽	卵	IV、V	スルファジミジン	HPLC
豚	M、L	VI	スルファジミジン	TLC-fluor
豚	M、L、K、F	VII	スルファジミジン + Ac-スル ファジミジン + その他のアミ ン誘導体	ジアゾ
豚	M、L、K、F、B 及びその他	VIII	スルファジミジン残留物合計	¹⁴ C
豚	M、L、K、F	IX	スルファジミジン、Ac-スル ファジミジン、グルコース-スル ファジミジン、デスアミノ-スル ファジミジン	¹⁴ C

M: 筋肉、L: 肝臓、K: 腎臓、F: 脂肪、P: 血漿、B: 血液、U: 尿

分析法は、ジアゾ=ジアゾ化反応、TLC-fluor=TLC と蛍光光度分析、¹⁴C=¹⁴C-スルファジミジンを用いた放射分析。HPLC=Boisseau (1988) の方法。

投与中及び投与直後は残留物の濃度が極めて高いことから、休薬期間を置くことは必要と考えられる。耐用量が決まれば、置くべき休薬期間の長さを設定するのに利用可能な多くの情報をこの 6 試験から得ることができる。

放射分析による試験で得られたデータから算出した総スルファジミジン残留物の濃度と親化合物の濃度の関係を表 XI に示した。これらのデータから、少なくとも豚では 0.1 ppm 以上の親化合物残留は、可食組織中の総残留物の 1/5～1/2 であり、0.1 ppm 未満の親化合物は総残留物の 5%しかないと明らかである。

体液中のスルファジミジン濃度をモニタリングすることにより、十分な確からしさを伴って組織中のスルファジミジン濃度を知ることができることが薬物動態試験で示された。この方法による規制は数カ国で実施されており、この方法は米国内の養豚産業において違反件数を減らすのに役立ってきたとの報告がある。

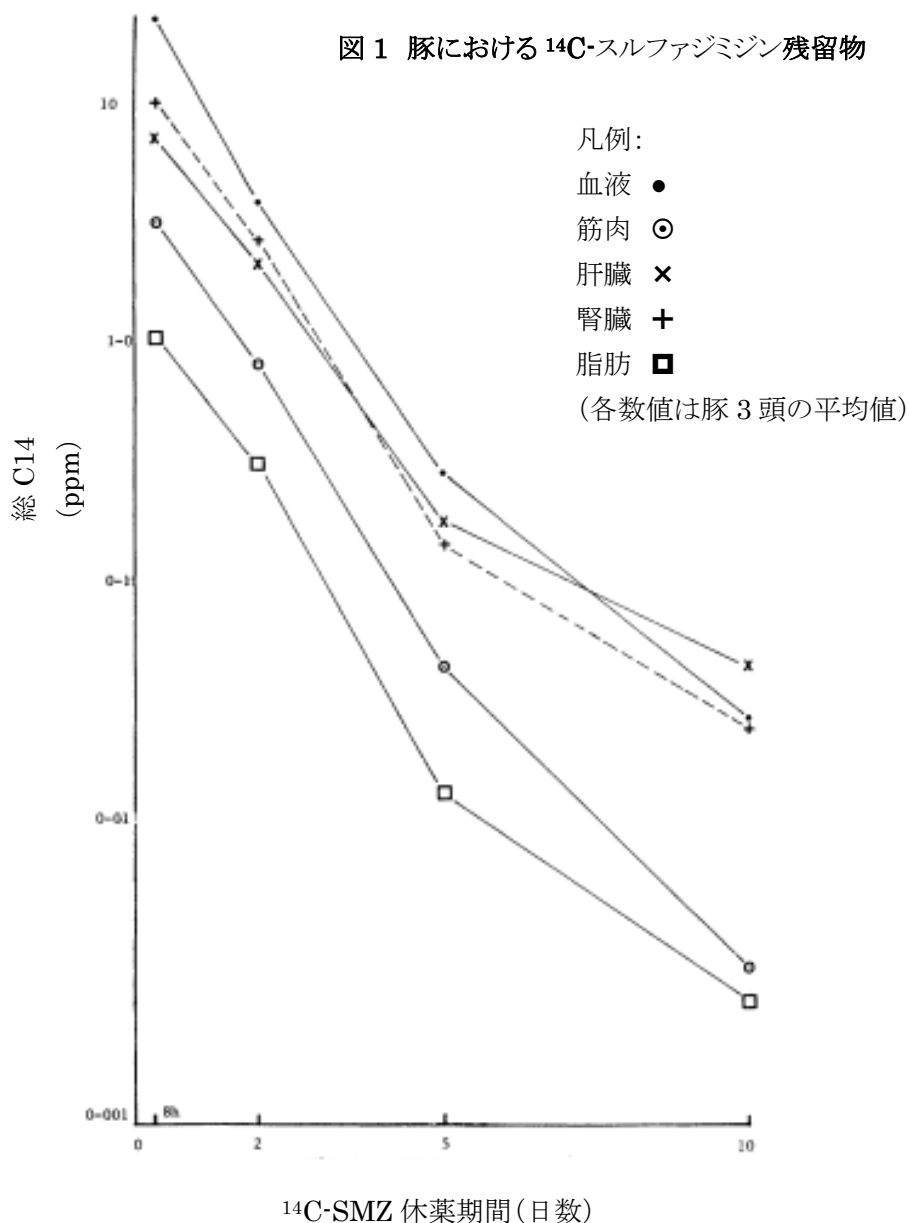


表 XI: 豚における ¹⁴C-スルファジミジン混餌投与中止後のスルファジミジン残留及び総残留物の比較

休薬時間及び組織	総 ¹⁴ C (ppm)	SMZ (ppm)	総 ¹⁴ C に対する SMZ の割合 (%)
筋肉			
8 時間	3.2	1.13	35
2 日	0.93	0.31	33
5 日	0.06	0.02	34
10 日	0.004	0.0006	15
肝臓			
8 時間	7.0	1.78	25
2 日	2.4	0.50	21
5 日	0.23	0.04	18
10 日	0.06	0.004	8
腎臓			
8 時間	9.3	4.38	46
2 日	2.8	1.34	48
5 日	0.18	0.07	40
10 日	0.03	0.003	10
脂肪			
8 時間	1.2	0.29	24
2 日	0.38	0.09	23
5 日	0.02	0.002	12
10 日	0.003	0.0001	5

表中の数値は、いずれも豚 3 頭の平均値。

スルファジミジンの毒性試験と結果の概要（評価書:JECFA 1989）

該当する試験なし

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
C14-SD	Carbon 14-sulfadimidine	¹⁴ C-スルファジミジン
FDA	Food and Drug Administration	食品医薬品庁
FSIS	Food Safety and Inspection Service	米国食品安全検査局
HPLC	high performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
SD	sulfadimidine	スルファジミジン
SEA	明示されていない	不明
SMZ	明示されていない	不明
TLC	thin layer chromatography	薄層クロマトグラフィー
USDA	United States Department of Agriculture	米国農務省
WT	withdrawal time	休薬期間

スルフアジミジン 評価書和訳と情報整理

JECFA 1989

ウェブサイト: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v25je06.htm>

FAS 25-JECFA 34/79, 1989

スルファジミジン評価書和訳と情報整理 JECFA(1989) 目次

1.	説明(原文 p.1)	46
2.	生物学的データ(原文 p.1)	46
2.1	生化学的側面(原文 p.1)	46
2.2	毒性試験(原文 p.1)	46
2.2.1	急性毒性(原文 p.1)	46
2.2.2	短期試験(原文 p.1)	46
2.2.2.1	マウス(原文 p.1)	46
2.2.2.2	ラット(原文 p.1)	47
2.2.2.3	イヌ(原文 p.2)	47
2.2.3	長期/発がん性試験(原文 p.2)	47
2.2.3.1	マウス(原文 p.2)	48
2.2.3.2	ラット(原文 p.3)	49
2.2.4	繁殖に関する特殊試験(原文 p.5)	51
2.2.4.1	マウス(原文 p.5)	51
2.2.4.2	ラット(原文 p.5)	51
2.2.5	胎児毒性及び催奇形性に関する特殊試験(原文 p.6)	52
2.2.6	甲状腺機能に関する特殊試験(原文 p.6)	52
2.2.6.1	ラット(原文 p.6)	52
2.3	ヒトにおける考察(原文 p.7)	53
3.	コメント(原文 p.7)	53
4.	評価(原文 p.7)	54
	スルファジミジンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1989)	55
	略称	56

原文 目次

原文ページ

1.	説明	1
2.	生物学的データ	1
2.1	生化学的側面	1
2.2	毒性試験	1
2.2.1	急性毒性	1
2.2.2	短期試験	1
2.2.2.1	マウス	1
2.2.2.2	ラット	1
2.2.2.3	イヌ	2
2.2.3	長期/発がん性試験	2
2.2.3.1	マウス	2
2.2.3.2	ラット	3
2.2.4	繁殖に関する特殊試験	5
2.2.4.1	マウス	5
2.2.4.2	ラット	5
2.2.5	胎児毒性及び催奇形性に関する特殊試験	6
2.2.6	甲状腺機能に関する特殊試験	6
2.2.6.1	ラット	6
2.3	ヒトにおける考察	7
3.	コメント	7
4.	評価	7

SULFADIMIDINE

1.	EXPLANATION	1
2.	BIOLOGICAL DATA	1
2.1	Biochemical aspects	1
2.2	Toxicological studies	1
2.2.1	Acute toxicity	1
2.2.2	Short-term studies	1
2.2.2.1	Mice	1
2.2.2.2	Rats	1
2.2.2.3	Dogs	2
2.2.3	Longterm/carcinogenicity studies	2
2.2.3.1	Mice	2
2.2.3.2	Rats	3

2.2.4	Special studies on reproduction.....	5
2.2.4.1	Mice	5
2.2.4.2	Rats.....	5
2.2.5	Special studies on embryotoxicity and teratogenicity	6
2.2.6	Special studies on thyroid function	6
2.2.6.1	Rats.....	6
2.3	Observations in man	7
3.	COMMENTS	7
4.	EVALUATION	7

スルファジミジン

1. 説明(原文 p.1)

スルファジミジン(スルファメサジンとしても知られる)は、豚において萎縮性鼻炎、成長促進、飼料効率の増大を伴う体重増加維持のために、クロルテトラサイクリン及びペニシリンを併用して、動物用医薬品として広く使用される。スルファジミジンはまた、食料生産動物における多様な疾患に対しても有効である。牛の一般的な治療的使用は、以下のとおりである：牛呼吸器疾患複合体(輸送熱複合体)、壊死性足皮膚炎(腐蹄症)、子牛ジフテリア、大腸菌症(細菌性下痢症)、コクシジウム症、急性乳腺炎、及び急性子宮筋層炎の治療。羊における一般的な治療的使用は、以下のとおりである：パスツレラ症、細菌性肺炎、大腸菌症(細菌性下痢症)の治療。コクシジウム症の抑制及び治療。豚における一般的な治療的使用は、以下のとおりである：細菌性肺炎、豚大腸菌症(細菌性下痢)、豚細菌性腸炎の治療。頸部腫瘍発生頻度の低減。鶏の一般的な治療的使用は、以下のとおりである：伝染性コリーザ、コクシジウム症、急性家禽コレラ、ひな剥離の抑制。七面鳥における一般的な治療的使用は以下のとおりである：コクシジウム症の抑制。本化合物は、以前にFAO/WHO合同食品添加物専門家会議によって評価されていない。

2. 生物学的データ(原文 p.1)

2.1 生化学的側面(原文 p.1)

動物におけるスルホンアミド剤の代謝では、N⁴-位(アセチル、硫酸、グルクロン、グルコース)での抱合、N¹-位(硫酸及びグルクロン酸)での抱合、パラアミノ基の除去(デスアミノ化合物の生成)、環水酸化、環水酸化生成物の抱合がある。スルファジミジンを投与された豚の組織中の主要残留物は、親化合物、N⁴-アセチルスルファジミジン、スルファジミジンのN⁴-グルコース抱合及びデスアミノスルファジミジンである。

食物性亜硝酸塩は、デスアミノ代謝物の産生を高める。デスアミノ代謝物に通じる中間体は、エームス試験で弱い変異原性を示す(Paulson et al., 1981 ; Paulson, 1986 ; Paulson et al., 1987)。

2.2 毒性試験(原文 p.1)

2.2.1 急性毒性(原文 p.1)

利用可能データなし。

2.2.2 短期試験(原文 p.1)

2.2.2.1 マウス(原文 p.1)

離乳マウス(SPF(B6C3F₁))、3-4週齢、雌雄各12匹/群)を用いたスルファジミジン(0、300、600、1,200、

2,400、3,600 ppm)の90日間混餌投与試験が行われた。雌雄各12匹の追加群を対照群とし、無処理餌を投与した。試験の主目的は、発がん性試験に対する適正な投与量を確立することにあった。すべての投与群における雄マウス及び、600 ppm以上投与群における雌マウスにおいて、体重のわずかな減少がみられた。300、1,200、2,400 ppm投与群の雄マウスにおいて、体重比に対する脳重量に有意な増加があった。生物学的に有意な他の影響はみられなかった(Heath & Littlefield, 1984a, 1984b ; Littlefield, 1985a)。

2.2.2.2 ラット(原文 p.1)

離乳ラット(Fischer 344、4-5週齢、雌雄各12匹/群)を用いたスルファジミジン(0、300、600、1,200、2,400、3,600 ppm)の90日間混餌投与試験が行われた。雌雄各12匹の追加群を対照群とし、無処理餌を投与した。動物は特定病原体未感染であり、試験中バリア状態は維持された。試験の主目的は、発がん性試験に対する適正な投与量を確立することであった。

すべての投与群の雄ラットにおいて、甲状腺過形成の発生頻度が増加し、3,600 ppm投与群において発生頻度は100%に達した。対照群、300、600、1,200、2,400、及び3,600 ppmの投与群に対して、発生頻度はそれぞれ0/6、1/8、3/8、5/8、9/10、及び12/12であった。甲状腺における微細構造の変化は、著しく拡大した粗面小胞体、変化した微絨毛及び減少したコロイド小胞であり、甲状腺濾胞細胞と濾胞性管腔内のコロイドの分化を伴った。3,600 ppm投与群のラットにおいて12/24例に、甲状腺膨大が剖検で明らかにみられ、2,400 ppm投与群のラットでは1/24例にみられた。2,400及び3,600 ppm投与群の雌において、甲状腺過形成の発生頻度が増加した。発生頻度は、それぞれ2,400 ppm投与群で9/11、3,600 ppm投与群で10/11であった。さらに、2,400及び3,600 ppm投与群の雌ラットにおいて、体重のわずかな減少がみられた。生物学的に有意な他の影響はみられなかった(Heath & Littlefield, 1984a, 1984b ; Littlefield, 1985a)。

以前にラットで実施された90日試験は、雑誌に投稿されなかった。その試験は、1973年に2、6又は20 mg/kg体重/日投与群でLong-Evansラットを用いて実施された。20mg/kg体重/日投与群で明確な変化がみられ、6 mg/kg体重/日投与群でわずかな変化がみられ、2 mg/kg体重/日投与群では影響はみられなかったと、Littlefield(1985b)は報告した。

2.2.2.3 イヌ(原文 p.2)

イヌ(ビーグル、3群、雌雄各3匹/群)に、スルファジミジンのゼラチンカプセル(2、6、及び20 mg/kg体重/日を毎日1回、週7日)を96日間経口投与した。雌雄各3匹の追加群を対照群とし、類似の投与計画に従い空のゼラチンカプセルを投与した。イヌは、試験開始時3~4ヶ月齢であった。すべての動物の毒性兆候や薬理作用を毎日観察した。症状、体重、摂餌量、眼科、血液学、尿検査、臓器重量、体重比に対する臓器又は病理学的所見において、投与に関連する所見はなかった。すべてのイヌは、試験期間中生存した(Smith, 1973)。

2.2.3 長期/発がん性試験(原文 p.2)

2.2.3.1 マウス(原文 p.2)

マウス(B6C3F₁)にスルファジミジン(30、60、240又は480 mg/kg体重/日)を12、18又は24ヶ月間混餌投与した。別群のマウスにはスルファジミジンを含まない餌を投与し、対照群とした。マウスは特定病原体未感染で、試験開始時に3~4週齢であり、試験中バリアは維持された。実験デザインを表1に示す。

表1：マウスにおけるスルファジミジン試験の実験デザイン

投与量(ppm)	と殺予定日程(月)					
	12		18		24	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	24	24	24	24	192	192
300	24	24	24	24	96	192
600					96	96
1,200	24	24	24	24	96	96
2,400						96
4,800	24	24	24	24	96	96

臨床化学検査において、いずれの投与群においても有意差は認められなかった。本試験で1,728匹のうち1,705匹の肉眼剖検及び病理組織学的検査を実施した。

雌では、投与量に依存してわずかな体重減少がみられた。雄では4,800 ppm投与群のみ、体重のわずかな減少がみられた。試験中、雄又は雌における摂餌量の差はなかった。雌の死亡率は、8、8、23、11、4及び13%であり、対する投与量はそれぞれ、対照群、300、600、1,200、2,400及び4,800 ppmであった。雄の死亡率は、8、7、6、9、3及び5%であり、対する投与量はそれぞれ、対照群、300、600、1,200、2,400及び4,800 ppmであった。

甲状腺の濾胞細胞腺腫の外観は、スルファジミジン投与に関する最も顕著な腫瘍性傷害であった。18ヶ月でと殺予定の雌では、発生頻度は300 ppm投与群で4%、4,800 ppm投与群で39%であり、1,200 ppm投与群及び対照群では発生しなかった。24ヶ月では、高用量投与群の雄及び雌の発生頻度はそれぞれ47%及び37%であり、それぞれの対照群では雄2%及び雌4%であった。

上記に報告された腺腫に加えて、600及び4,800 ppm投与群の雌各1匹と、2,400 ppm投与群の雄1匹に、甲状腺濾胞細胞腫瘍を有した。

肝細胞腺腫又は腫瘍の発生頻度の増加にいくつかの兆候があった。しかし、この傷害に対する背景率がもともと高く、24ヶ月でと殺したマウスにおける投与群の発生頻度は、600及び4,800 ppm投与群を除いて不規則にみえたため、この影響は生物学的有意性に欠けると、著者らは結論づけた。

米国国家毒性試験プロジェクトでは、この試験で報告された甲状腺腫瘍性傷害を精査するために病理学ワーキンググループを招集した。多くの事例において、濾胞細胞腺腫は濾胞細胞の過形成として、より適切に診断したと、病理学ワーキンググループは結論づけた。甲状腺濾胞細胞腺腫の発生頻度は、高用量投与の雄及び雌において32%及び26%に減少した(Hildebrandt, 1988)。

雌雄両性に観察された著しい非腫瘍性の傷害は、甲状腺濾胞細胞の過形成、脾臓の造血細胞増殖(赤脾髄)及び脾臓(赤脾髄)の色素沈着であった。また、雌のみにリンパ節(皮質の下顎)の色素沈着及び乳腺組織の腺房過形成がみられた。

この試験で報告された甲状腺濾胞細胞過形成は、細胞数の増加を所定の光学顕微鏡検査によって実証することができなかつたため、甲状腺濾胞細胞膨大としてより適切に分類されたと、病理学ワーキンググループは結論づけた。診断のこの変更は、試験の解釈を変更しない(Littlefield, 1988a)。

2.2.3.2 ラット(原文 p.3)

ラット(Fischer 344)を用いた、スルファジミジン(0、10、40、600、1,200、2,400 ppm)の3、12、18又は24ヶ月間混餌投与試験を実施した。別のラット群は、スルファジミジンを投与せず、対照群とした。この試験に用いられたラットは、投与群Fischer 344ラット(特定病原体未感染)のF1a世代のラットであり、そのラットはセクション2.2.4.2で報告された三世代繁殖試験で用いられた。動物は、この試験に離乳ラットとしてバリア状態に置かれ、それぞれの母動物と同じ投与量が継続投与され、試験中バリア内で維持された。実験デザインは表2にまとめる。

24ヶ月間試験を通しての平均投与量は、雌では、0、0.6、2.4、29.8、59.7又は121.4 mg/kg体重/日、雄では0、0.5、2.2、26.3、52.5又は105 mg/kg体重/日であり、摂餌量、体重の測定と餌中のスルファジミジン濃度の分析に基づくものであった。

表2：ラットにおけるスルファジミジン試験の実験デザイン

投与量(ppm)	と殺予定日程(月)							
	3		12		18		24	
	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
0	15	15	15	15	15	15	180	180
10	15	15	15	15	15	15	90	90
40	15	15	15	15	15	15	90	90
600	15	15	15	15	15	15	90	90
1,200	15	15	15	15	15	15	90	90
2,400	15	15	15	15	15	15	90	90

血液試料は、臨床化学及び血液学測定に対して12及び24ヶ月でと殺するラットから採取した。組織の剖検肉眼検査及び病理組織学的検査は、試験中の1,800匹のうち1,793匹に対して行った。24ヶ月の雄において、すべての投与群でコレステロールが低下し、リンパ球数が増加したが、2,400 ppm投与群のみが対照群に有意な差がみられた。12ヶ月の雌において、すべての投与群でヘモグロビンが低下した。

脳、肝臓、心臓、甲状腺、腎臓、精巣及び卵巣は、12、18及び24ヶ月でと殺するラットにおいて重量を測定した。甲状腺は、3ヶ月でと殺するラットでも重量を測定した。データは、甲状腺、肝臓、心臓及び腎臓の重量において変化を示す。24ヶ月の雌を除いて、それぞれのと殺間隔の雌雄両方に甲状腺重量の増加に対して有意な傾向がみられた。甲状腺重量における対照群との有意差が、24ヶ月の雌、18及び24ヶ月の雄を除いて、2,400 ppm投与群にみられた。肝重量では、24ヶ月で、雌の2,400 ppm投与群及び雄の1,200 ppm投与群、2,400 ppm投与群が低下した。心重量では、24ヶ月で、雌のすべての投与群が低下した。腎臓重量では、24ヶ月で、雌雄共に600、1,200及び2,400 ppm投与群が低下した。臓器/体重比の計算は、絶対重量の変化に関連づけられた差を示した。さらに、24ヶ月で脳/体重比がすべての投与群の雌雄両方に有意差があると著者らは述べたが、そのデータは報告に含めなかった。

体重増加は約20週間、全群で同様であったが、その時点で高用量投与群における増加率は低下し、試験のこの時点から終了までの体重は他群より低下した。約65週から試験終了までの間、対照群の平均体重はいずれの投与群よりも大きかった。いずれの群間にも、体重を基準とした摂餌量に有意差はなかった。投与群ラットは、対照群より死亡率が低かった。24ヶ月後、雌の死亡率は対照群、10、40、600、1,200、及び2,400 ppm投与群において、それぞれ、41、36、35、26、19及び19%であった。雄の24ヶ月後の死亡率は、対照群では37%であったが、すべての投与群における死亡率は24~28%の範囲内であった。

組織の病理組織学的検査は、甲状腺のみにおいて腫瘍性反応を明らかにした。18ヶ月でと殺予定の雌では、濾胞細胞腺腫が40及び2,400 ppm投与群のみに認められた。発生頻度は、両群において7%であった。18ヶ月でと殺予定の雄では、濾胞細胞腺腫が対照群、600及び2,400 ppm投与群にのみ認められ、発生頻度はそれぞれ、7%、7%及び14%であった。

この試験に関する病理学ワーキンググループの報告書は、まだ入手可能ではない。

対照群動物の死亡率が投与群動物よりも高かったため、投与群動物と同じ生存期間で、より多くの対照群動物が甲状腺腫瘍を発症するかという疑問が生じる。この疑問を検討するために、24ヶ月でと殺した動物のみのデータが分析された。これらのデータは表3に示す。

表3：24ヶ月でと殺したラットにおける濾胞細胞腺腫の発生頻度

	投与量 (ppm)					
	対照群	10	40	600	1,200	2,400
雌 (0.9%)	1/113 (0%)	0/56 (0%)	0/58 (1.5%)	1/66 (5.5%)	4/73 (8.1%)	6/74
雄	0/118 (0%)	1/66 (1.5%)	0/66 (0%)	1/65 (1.5%)	1/70 (1.4%)	7/68 (10.3%)

雌雄両方の甲状腺において、用量依存的に、濾胞細胞の過形成における増加、濾胞細胞の局在細胞変化及び濾胞性嚢胞(多房性)がみられた(Littlefield, 1988b)。

2.2.4 繁殖に関する特殊試験(原文 p.5)

2.2.4.1 マウス(原文 p.5)

スルファジミジンが受精率に及ぼす作用を、連続繁殖試験で評価した。マウス(CD-1、3群、雌雄20匹/群)に、スルファジミジン(0.25、0.5又は1%)を混餌投与した。別の一群雌雄38匹のマウスを対照群とした。マウスに、交配前7日及び同居期間の98日間スルファジミジンを継続的に投与した。試験におけるこの段階の終わりに、交叉交配を親動物で実施した。3つの投与群が、交叉交配試験のために準備された：対照群雄×対照群雌；高用量投与群雄×対照群雌；対照群雄×高用量投与群雌。交叉交配期間終了時に、対照群及び高用量投与群雌雄親動物には肉眼的剖検を実施し、生殖器は病理組織学検査を行った。

1%スルファジミジン投与群でみられた影響は、同腹児数及び同腹あたりの雌雄生存児動物数の有意な減少、雌雄生存児動物の体重の有意な低下(同腹児数を調整した)及び同腹あたりの全生存児動物に対する生存雄児動物の割合が有意に増加した。1%スルファジミジンを投与した雄マウスでは、前立腺及び精嚢重量が有意に低下した(体重調整後に前立腺重量は有意に減少しなかったが)。雌マウスでは、体重は対照群に比較して有意に低下した。雌雄両マウスにおいて、体重で調節した肝重量は対照群に比べ有意に増加した。精巣上部尾部において、運動精子の比率、精子濃度又は異常精子の比率においても1%スルファジミジン投与群と対照群に有意差は認められなかった。生殖器官(卵巣、卵管、子宮及び膺)、下垂体及び脳重量は、1%スルファジミジン投与群雌マウス対対照群雌において影響はみられなかった。投与に関連した病理組織学的作用は、1%スルファジミジン混餌投与群の雌雄マウスの下垂体又は生殖器において全くみられなかった。

CD-1マウスのつがいにおけるスルファジミジン(0.25又は0.5%)の連続繁殖期間中混餌投与は、受精率や繁殖能力に全く影響を及ぼさなかった。これらの動物は剖検しなかった。従って、これらの動物が1%スルファジミジンを混餌投与した動物でみられたような、同様の臓器重量の変化を示したかどうかは不明である(Reed&Wolkowski-Tyl, 1984)。

2.2.4.2 ラット(原文 p.5)

ラット(Fischer 344、特定病原体未感染のラット由来)3世代(一世代当たり2同腹児)に、600、1,200又は2,400 ppmのスルファジミジンを混餌投与した。各群は、開始時に雌雄各45匹を含んだ。別の雌雄各90匹を対照群とし無処理飼料を投与した。

生後21日の雄児動物は対照群と比較し、全投与群において、全世代に渡り平均体重が有意に減少した。さらに、2,400 ppm投与群における生後21日の雌児動物は、全世代に渡り平均体重が有意に減少した。2,400 ppm投与群では、対照群に比較して離乳前に死亡する動物の割合が有意に増加した。

児動物数、雌雄の割合、受精率や死産児において、投与量が及ぼす有意な変化はみられなかった。F3bラット雌雄各2匹の病理組織学的検査では、腫瘍性や非腫瘍性の病変はみられなかった (Littlefield 1988c)。

2.2.5 胎児毒性及び催奇形性に関する特殊試験(原文 p.6)

ラット

この試験に用いる受胎産物は、継続的に0、600、1,200又は2,400ppmスルファジミジンを混餌投与したラット(Fischer 344)の第三世代(F3b)の2番目の同腹児由来である(セクション2.2.4.2)。対照群、低用量、中用量及び高用量投与群は、それぞれ29、22、24及び28匹の母動物から成る。母動物は妊娠0、7、14及び29日に体重を測定し、早産、死亡率又は死亡数を毎日観察した。妊娠中の母動物の体重増加は、いずれの投与群にも影響はみられず、高用量投与は明らかな物質毒性を誘発しないことを示していた。いずれのグループにも死亡はみられなかった。対照群の1匹及び1,200 ppm投与群の2匹に早産がみられた。妊娠20日目に、CO₂を用いて母動物を窒息させ、と殺した。試験条件下において、妊娠前及び妊娠中のラット(Fischer 344)へのスルファジミジン投与は、胚/胎児毒性又は催奇形性作用を示さなかった。

と殺時の妊娠子宮の検査では、投与群において、吸収、死亡又は奇形胎児の発生頻度や、同腹児あたり生存胎児の平均体重に有意差は認められなかった。同腹児あたりの胎児の外観の変化と内臓変異の数及び割合そして骨格変異と全体的な変異の数は、投与群で有意差はなかった。しかし同腹児あたりの変異の割合は、投与群で有意に増加した。ラットにおける発達のこの段階での骨格変異の発生頻度が通常でも高いため、後者の影響は生物学的に大きくなかったと著者らは結論づけた。着床数/同腹児の割合は、投与量に相関して、実験群で明らかに低下した。しかし、対照群と投与群の間の着床後胚死亡に対する割合は有意差がなかったため、著者らは投与量の増加に対する着床数の減少の傾向が生物学的に有意差はないと結論づけた (Bates&LaBorde, 1987)。

2.2.6 甲状腺機能に関する特殊試験(原文 p.6)

2.2.6.1 ラット(原文 p.6)

ラット(Fischer 344、生後3~9週)を6つの投与群に分け、さらに12、18又は24ヶ月でと殺する3つのサブ

グループに分けた。スルファジミジンを、0、10、40、600、1,200又は2,400 ppmの用量で、継続的に混餌投与した。12又は18ヶ月でと殺した各投与サブグループは、雌雄各15匹から成った。一方スルファジミジンを投与し24ヶ月でと殺したサブグループは雌雄各30匹で構成された。24か月でと殺した対照群サブグループは、雌雄各60匹とした。ラットは12、18又は24ヶ月間混餌投与後、約18時間絶食し、CO₂で麻酔し、甲状腺ホルモンの測定及び下垂体ホルモン測定の血液採取のため、採血を行った。その後、CO₂を用いて窒息させと殺し、甲状腺重量を測定した。

12、18又は24ヶ月間スルファジミジン(1,200及び2,400ppm)を混餌投与した雌雄のラットは、対照群と比較して明らかに甲状腺質量が重かった。血清T₃レベルは、雌雄共に投与期間による有意差はなかった。18ヶ月間1,200又は2,400ppmを投与した雌と、24か月間600、1,200又は2,400ppmを投与した雄は有意に低かった。しかし血清T₄レベルの低下は、一貫性のある用量依存傾向を示さなかった。血清TSHレベルは、いずれの投与期間後の雌雄においても有意差はなかった。いずれの投与期間後の雌雄のT₃摂取にも有意差はなかった。

24ヶ月間2,400 ppm投与の雌を除き、18及び24ヶ月間に600 ppm以上のスルファジミジンを投与した雌雄動物において、甲状腺ホルモンの総量と下垂体ホルモンの比率(T₃ + T/TSH)が有意に低下したことを著者らは報告した(Fullerton et al., 1987)。

2.3 ヒトにおける考察(原文 p.7)

ヒトにおけるスルホンアミド治療の副作用に関する一般的な考察は、第34回FAO/WHO合同食品添加物専門家会議報告書に記載。

3. コメント(原文 p.7)

マウスの発がん性試験では、4,800 ppmを混餌投与した雌雄マウスに甲状腺濾胞細胞腺腫が多発した。ラットでの対応する試験では、甲状腺濾胞細胞腺腫及び腺癌が、2,400 ppmを混餌投与した雌及び1,200及び2,400 ppmを混餌投与した雄にみられた。

マウス及びラットでみられた甲状腺濾胞細胞腫瘍は、甲状腺—視床下部—下垂体軸の摂動の結果である可能性が高く、スルファジミジンの投与量が甲状腺機能の高感度パラメーターに対する無作用量(NOEL)未満であれば、ヒトに対する発がんリスクがないであろうという結論に達した。

マウスを用いた発がん性試験において、甲状腺濾胞細胞膨大に対するNOELは、雌が86 mg/kg体重/日、雄が68 mg/kg体重/日であった。ラットの対応する試験においては、甲状腺濾胞細胞過形成に対するNOELは雌が2.4 mg/kg体重/日、雄が2.2 mg/kg体重/日であった。

ラットにおける甲状腺機能に関する試験では、甲状腺重量増加に対するNOELが12、18及び24ヶ月で雌

は30 mg/kg体重/日、雄で26 mg/kg体重/日であった。この試験では、トリヨードチロニン及び甲状腺刺激ホルモンの血清濃度が非常に変化しやすく、投与量や時間による有意差はなかった。血清中のチロキシンの濃度は、スルファジミジンを18ヶ月間、1,200又は2,400ppmを混餌投与した雌と、24カ月間600、1,200又は2,400ppmを混餌投与した雄で低下した。しかし、減少に一貫した用量依存はみられなかった。

ラットの生殖及び催奇形性作用に対するNOELは、試験中の最高用量である120 mg/kg体重/日であった。マウスの生殖毒性に対するNOELは、720 mg/kg体重/日であった。この試験では、同腹児数及び同腹児あたりの生存児動物数の有意な低下、生存児動物の体重の有意な低下及び同腹児あたりの生存児動物における雄児動物の割合の有意な増加が、最高用量で認められた。

雄ラットにおける甲状腺濾胞細胞過形成に対するNOEL 2.2 mg/kg体重/日及び安全係数500に基づき、一時的な一日摂取許容量(ADI)が0-0.004 mg/kg体重/日と定められた。この安全係数が使用されたのは、発がん性試験の評価が確定せず、さらにスルファジミジンの甲状腺に対する作用及び過敏性反応の可能性を調べるための追加試験が実施中であったためである。

委員会は、各動物種の甲状腺に対するスルファジミジンの影響に関する進行中の追加試験を意識し、これらの試験結果を1991年までに提出するよう要請した。

4. 評価(原文 p.7)

毒性作用を示さないレベル

マウス:混餌投与で600ppm(68 mg/kg体重/日相当)。

ラット: 混餌投与で40ppm(2.2 mg/kg体重/日相当)。

推定一日摂取許容量

0-0.004 mg/kg体重/日

要求される追加試験又は情報

スルファジミジンが様々な生物の甲状腺に及ぼす作用に関する追加試験。

スルファジミジンの毒性試験と結果の概要（評価書:JECFA 1989）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
90 日間亜急性経口毒性	マウス (SPF(B6C3F ₁))	0、300、600、1,200、2,400、3,600 ppm	全投与群の雄マウスと 600 ppm 以上の雌マウスにおいて体重のわずかな減少。 300、1,200、2,400 ppm 投与群の雄マウスにおいて、脳重量に有意な増加。
90 日間亜急性経口毒性	ラット (Fischer 344)	0、300、600、1,200、2,400、3,600 ppm	全投与群の雄に甲状腺過形成の発生頻度が増加。 2,400 ppm 及び 3,600 ppm 投与群の雌に甲状腺過形成の発生頻度が増加。 2,400 ppm 投与群と 3,600 ppm 投与群の雌において、体重がわずかに減少。
90 日間亜急性毒性	ラット (Long-Evans)	2、6 又は 20 mg/kg 体重/日	20mg/kg 体重/日:明確な変化 6 mg/kg 体重/日:わずかな変化 2 mg/kg 体重/日:影響なし
96 日間亜急性経口毒性	イヌ(ビーグル)	0、2、6、及び 20 mg/kg 体重/日	症状、体重、摂餌量、眼科、血液学、尿検査、臓器重量、体重比に対する臓器又は病理学的所見において、投与に関連する所見なし。
12、18 又は 24 ヶ月間慢性経口毒性	マウス (SPF(B6C3F ₁))	30、60、240 又は 480 mg/kg 体重/日	臨床化学検査:全投与群で有意差なし。 雌で投与量依存のわずかな体重減少。 雄では4,800 ppm投与群のみ、わずかな体重減少。 4,800ppm投与群の雌雄マウスに甲状腺濾胞細胞腺腫が多発。 甲状腺濾胞細胞膨大に対する NOEL = 86 mg/kg体重/日(雌)、68 mg/kg体重/日(雄)
12、18 又は 24 ヶ月間慢性経口毒性	ラット (Fischer 344)	0、10、40、600、1,200、2,400 ppm	甲状腺濾胞細胞腺腫及び腺癌が、2,400 ppm 投与の雌、1,200及び2,400 ppm投与の雄にみられた。 甲状腺濾胞細胞過形成に対する NOEL = 2.4 mg/kg 体重/日(雌)、2.2 mg/kg 体重/日(雄)
連続繁殖試験	マウス(CD-1)	0.25、0.5 又は 1%	生殖毒性に対するNOEL=720 mg/kg体重/日 同腹児数及び同腹児あたりの生存児動物数の有意な低下、生存児動物の体重の有意な低下及び同腹児あたりの生存児動物における雄児動物の割合の有意な増加が、最高用量でみられた。

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
連続繁殖試験	ラット (Fischer 344)	0、600、1,200 又は 2,400ppm	<p>生後21日の雄児動物は全投与群において、全世代に渡り平均体重が有意に減少。</p> <p>2,400 ppm投与群における生後21日の雌児動物は、全世代に渡り平均体重が有意に減少。</p> <p>2,400 ppm投与群では、離乳前に死亡する動物の割合が有意に増加。</p> <p>児動物数、性比、受精率や死産児において、投与量が及ぼす有意な変化なし。</p> <p>F3b ラット雌雄各 2 匹の病理組織学的検査では、腫瘍性や非腫瘍性の病変なし。</p>
催奇形性	ラット (Fischer 344)	0、600、1,200 又は 2,400ppm	NOEL = 120 mg/kg体重/日 (試験の最高用量) 胚/胎児毒性又は催奇形性作用を示さなかった。
甲状腺機能に関する試験	ラット (Fischer 344)	0、10、40、600、1,200 又は 2,400ppm	<p>甲状腺重量増加に対するNOEL = 30 mg/kg体重/日 (雌)、26 mg/kg体重/日 (雄)</p> <p>トリヨードチロニン及び甲状腺刺激ホルモンの血清濃度が非常に変化しやすく、投与量や時間による有意差はなし。</p> <p>血清中のチロキシンの濃度は、18 ヶ月間、1,200 又は 2,400ppm を混餌投与した雌と、24 カ月間 600、1,200 又は 2,400ppm を混餌投与した雄で低下したが、減少に一貫した用量依存なし。</p>

略称

略称	正式名称 (英語)	日本語訳
JECFA	the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
FAO	Food and Agriculture Organization	国連食糧農業機関
WHO	World Health Organization	世界保健機関
SPF	specific pathogen free	特定病原体未感染
ADI	Acceptable Daily Intake	一日摂取許容量
NOEL	No Observed Effect Level	無作用量

スルフアジミジン 評価書和訳と情報整理

JECFA 1994

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v33je07.htm>

FAS 33-JECFA 42/91, 1994

スルフアジミジン 評価書和訳と情報整理 JECFA (1994) 目次

1. 説明 (原文 p.1)	61
2. 生物学的データ (原文 p.1)	61
2.1 毒性試験 (原文 p.1)	61
2.1.1 胚毒性及び/又は催奇形性に関する特別な試験 (原文 p.1)	61
2.1.1.1 ラット (原文 p.1)	61
2.1.1.2 ウサギ (原文 p.1)	61
2.1.2 遺伝毒性に関する特別な試験 (原文 p.2)	62
2.1.3 甲状腺機能についての特別な試験 (原文 p.2)	62
2.1.3.1 in vitro (原文 p.2)	62
2.1.3.2 ラット (原文 p.2)	62
2.1.3.3 豚 (原文 p.6)	67
2.1.3.4 サル (原文 p.7)	67
3. コメント	68
4. 評価 (原文 p.8)	68
スルフアジミジンの毒性試験と結果の概要 (評価書:JECFA 1994)	69
略称	69

原文 目次

原文ページ

スルファジミジン	1
1. 説明	1
2. 生物学的データ	1
2.1 毒性試験	1
2.1.1 胚毒性及び/又は催奇形性に関する特別な試験	1
2.1.1.1 ラット	1
2.1.1.2 ウサギ	1
2.1.2 遺伝毒性に関する特別な試験	2
2.1.3 甲状腺機能についての特別な試験	2
2.1.3.1 <i>In Vitro</i>	2
2.1.3.2 ラット	2
2.1.3.3 豚	6
2.1.3.4 サル	7
3. コメント	7
4. 評価	8
5. 引用文献	8
SULFADIMIDINE	1
1. EXPLANATION	1
2. BIOLOGICAL DATA	1
2.1 Toxicological studies	1
2.1.1 Special studies on embryotoxicity and/or tetragenicity	1
2.1.1.1 Rats	1
2.1.1.2 Rabbits	1
2.1.2 Special studies on genotoxicity	2
2.1.3 Special studies on thyroid function	2
2.1.3.1 <i>In Vitro</i>	2
2.1.3.2 Rats	2
2.1.3.3 Pigs	6
2.1.3.4 Monkeys	7
3. COMMENTS	7
4. EVALUATION	8
5. REFFERENCES	8

スルファジミジン

第1稿は、Dr F.X.R. van Leeuwen により作成

毒性学研究室

オランダ公衆衛生・環境保護研究所

Bilthoven, Netherlands

1. 説明 (原文 p.1)

スルファジミジンはヒトと他の動物の様々な細菌性疾患を治療し、食料生産動物の成長促進に使用されるスルホンアミドである。ットにおける甲状腺濾胞細胞の過形成に対し、2.2 mg/kg 体重/日のNOELに基づき、安全係数500で除して、暫定的ADIを0.4 µg/kg 体重/日と設定した審議会の第34回会合(添付 1、参照 85)がこれまで見直されてきた。毒性学の論文は、会合後に公表された(添付 1、参照 86)。その際、審議会は甲状腺に対するスルファジミジンの作用機構に関する進行中の追加試験を認識しており、それらの試験結果を1991年までに提出するよう要請した。第38回の会合(添付 1、参照 97)では最終報告書は提出されず、審議会は暫定的ADIを延長した。

今回の会合では、これら試験及び追加の遺伝毒性に関する情報及び胎児毒性及び催奇形性を見直し、この論文の付録に要約した。

2. 生物学的データ (原文 p.1)

2.1 毒性試験 (原文 p.1)

2.1.1 胚毒性及び/又は催奇形性に関する特別な試験 (原文 p.1)

2.1.1.1 ラット (原文 p.1)

妊娠ラット(CD)に、スルファジミジン(0、540、680又は860 mg/kg体重/日)を妊娠6-15日の間経口投与した。母動物は、妊娠20日後にと殺した。観察事項は、臨床的兆候、死亡率、母体及び肝臓の重量、吸収率、生存胎児及び死亡胎児、産子数及び胎児重量を含んだ。胎児は、すべて全体、骨格及び内臓の検査を行った。

低用量投与群の母動物のうち1匹は試験中に死亡した。投与群の母動物はすべて脱毛症、長毛、便の淡色化及び尿の汚れの発生頻度は増加した。母動物の体重増加率は減少し、相対肝重量は、すべての投与群の母動物で上昇した。高用量投与群では胎児の体重が減少し、奇形胎児/同腹児数は増加した。胎児/同腹児の全体もしくは内臓奇形の発生頻度は、860 mg/kg体重/日で顕著な奇形である口蓋裂、水尿管症及び水腎症が増加した。水尿管症及び水腎症の発生頻度は、中用量の投与群においても上昇した。胚及び胎児毒性のNOELは、540 mg/kg体重/日であった(Wolkowski-Tyl et al., 1982)。

2.1.1.2 ウサギ (原文 p.1)

妊娠雌ウサギ(NZW)に、スルファジミジン(0、600、1200、1500 又は 1800 mg/kg 体重/日)を妊娠 6-19 日の

間経口投与した。母動物は、妊娠 30 日にと殺された。黄体数、着床痕跡又は着床減少、生存胎児性別分布/同腹児、又は胎児体重に影響はみられなかった。全体、内臓又は骨格奇形の発生は頻度増加しなかった。腎臓の重量又は肉眼的形態に、投与による影響は全く観察されなかった。投与群の母動物において、脱毛、ピンク又は赤耳及び涙目などの臨床兆候が投与用量依存的にみられた。母動物の死亡率は、0、600、1200、1500 及び 1800 mg/kg 体重/日投与群において、それぞれ 3.0、6.0、4.0、20 及び 19%であった。母動物の体重増加率は、1200、1500 及び 1800 mg/kg 体重/日投与群で有意に減少した。吸収率及び胎児死亡/同腹児の投与用量依存的な増加が認められた。胚毒性の NOEL は、1200 mg/kg 体重/日であった(Wolkowski-Tyl et al., 1982)。

2.1.2 遺伝毒性に関する特別な試験 (原文 p.2)

スルファジミジンに関する *in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果は、表 1 に要約される。

2.1.3 甲状腺機能についての特別な試験 (原文 p.2)

2.1.3.1 *in vitro* (原文 p.2)

健常なラット血清へのスルファジミジン (0、10 又は 80 µg/mL) 添加は、TSH、T₃ 又は T₄ 濃度に影響を及ぼさなかった。しかし、スルファジミジン 80 µg/mL を追加したところ、有意に rT₃ が増加した (28%) (Braverman & DeVito, 1991)。

ラット甲状腺濾胞細胞株の FRTL-5 で、スルファジミジンが甲状腺濾胞細胞の増殖に及ぼす作用を TSH の有無において検討した。TSH 非存在下でスルファジミジン (10⁻¹¹ ~ 10⁻⁵ M) を 24 時間投与した場合、FRTL-5 細胞増殖を高めなかった。TSH 存在下でスルファジミジン (10⁻⁹ M 以上) を投与した場合は、TSH のみの場合に比べて増殖効果を高めた。スルファジミジンの増強効果が表れる前に 16 ~ 24 時間の遅延期が認められた (Lipman et al., 1993)。

甲状腺ペルオキシダーゼの阻害は、イヌの甲状腺マイクロゾームで研究された。スルファジミジンによるインキュベーションは、甲状腺ペルオキシダーゼに、0.2 及び 6x10⁻⁶ M の濃度の間で比例した抑制をもたらした (3 ~ 95% 阻害)。IC₅₀ は、1.2x10⁻⁶ M において計算された (Downing & McClain, 1993)。

スルファジミジンは、ラクトペルオキシダーゼ (甲状腺ペルオキシダーゼに密接に関与する酵素) を競合的に阻害する。この所見は、スルホンアミドに誘発された甲状腺機能低下症の主要機序が、甲状腺のペルオキシダーゼが仲介する甲状腺ホルモン合成を競合的に阻害することを示唆する可能性がある (Doerge, 1993)。

2.1.3.2 ラット (原文 p.2)

ラット (Fischer 344、6 群、5 匹/群) の 3 反復で、スルファジミジン (混餌濃度として 0、300、600、1200、2400 又は 4800 mg/kg、それぞれ 18、36、74、148 又は 275 mg/kg 体重/日相当) を 4 週間混餌投与した。TSH 値のため、血液試料を毎週採取した。試験終了時に、すべての甲状腺を取り出し重さを計った。TSH レベルは、スルファジミジン 2400 及び 4800 mg/kg 投与群したラットで有意に上昇した。600 及び 1200 mg/kg 投与群で

は、TSHレベルのわずかな上昇がみられた。4800 mg/kg投与群の甲状腺重量は対照の約3倍であった (Cullison & Furrow, 1990)。

表 1: スルファジミジンに関する遺伝毒性試験の結果

試験系	試験対象物	濃度	純度	結果	参照
<i>in vitro</i>					
エームス試験 ^a	<i>S. typhimurium</i> TA100,1535, 1537,98	0-1,000 µg/pl in DMSO	?	陰性 ^b	Mortelmens et al., 1986
染色体異常試験 ^a	CHO 細胞	1,081-5,000 µg/mL in DMSO	?	陰性 ^b	NTP,日付無し
HGPRT 正突然 変異試験 ^a	CHO 細胞	0.5-7.0 mg/L	96.6%	陰性 ^b	Young, 1988
姉妹染色分体 交換試験	CHO、細胞	167-2,000 µg/mL in DMSO ^c	?	陽性 ^{b,d} 陰性 ^{b,e}	NTP、日付無し
UDS 試験	ヒト繊維芽細胞	100 µg/mL まで	?	陰性	Allred et al., 1982
<i>in vivo</i>					
染色体異常試験	ラット、骨髄細胞	Po 750、1,500、3,000 mg/kg 体重	?	陰性 ^b	Ivett, 1988

a 代謝活性化の有無は関係しない

b 適切な陽性対照を用いた

c 1,500 µg/mL以上は粒状の沈殿物を形成したが、直ちに溶解した。 1500 µg/mL以上はpH 6.85、未投与の培地のpHは7.1であった

d 代謝活性化なし

e 代謝活性化があり、固定時間は1つのみで、2回目の独立試験は実施していない

ラット(Fischer 344、雄60～70匹)に、スルファジミジンナトリウム塩を含んでいる飼料(混餌濃度として0、40、150、600、2,400又は4,800 mg/kg、それぞれ0、2.2、8.5、34、136、又は261 mg/kg体重/日相当)を13週間供給した。一群20匹として投与4、8及び13週でと殺した。対照群及びスルファジミジンナトリウム塩の2,400 mg/kg投与群のラット各10匹は、更に13週間の回復期間を与え、それからと殺した。観察は、臨床兆候、体重、摂餌量、T₃、rT₃、T₄及びTSHの測定及び肉眼剖検を含んだ。甲状腺と下垂体の重量、及び甲状腺と脳下垂体の病理組織学検査は、0、2400及び4800 mg/kg投与群のラットのみにおいて評価された。

スルファジミジンナトリウム塩の2400及び4800 mg/kg投与群ラットの平均体重は、投与期間を通じてわずかに減少した。甲状腺重量は、これら同様の用量の投与群ですべての時点において増加した。下垂体重量は、13週においてのみ増加した。回復群では、甲状腺重量のみが対照群よりも高いままであった。TSH濃度の有意な増加は、2400及び4800 mg/kg投与群に認められた。最高濃度は、(特に高用量投与群において)4週後に認められ、その後減少した。高用量投与群では、 T_4 濃度は対照群と比較して4及び8週において著しく減少した一方、 T_3 の値は4、8及び13週において著しく減少した(T_4 値は13週の投与後にわずかに減少した)。回復期間後は、TSH濃度は対照群に比べ低下した。最高用量を投与した2群においては、脳下垂体の嫌色素性細胞の用量依存的な空洞形成がみられた。この効果はやがて退縮すると分かった。休薬期間後は完全な回復が認められた。甲状腺の過形成及び膨大化もまた最高用量を投与した2群で認められた。スルファジミジン600 mg/kg投与群ラットでは、過形成及び限定的な増殖が4及び8週において数例にみられたが、13週にはみられなかった。回復期間後は、甲状腺でみられた変化は完全に回復した。この試験のNOELは、混餌濃度として150 mg/kg (8.5 mg/kg体重/日相当)となった(Braverman & DeVito, 1991 ; Richter, 1992 ; Bio/dynamics, 1992)。

探索試験では、ラット(Charles River CD、10-12週齢、20匹)群にスルファジミジン(0、1、2.5、5、10、25、50、100、200、400又は600 mg/kg体重/日)を4週間経口(混餌)投与した。2週目に各投与群から5匹、4週目に各投与群から15匹のラットをと殺した。評価項目は、臨床兆候、死亡率、体重、摂餌量、 T_3 、 rT_3 、 T_4 及びTSH、肉眼剖検、甲状腺重量、及びすべての群のすべてのラット(4週間の投与後にと殺)の甲状腺の病理組織学検査を含む。"甲状腺の機能形態指数"が測定された。この指数は、濾胞のサイズ、濾胞コロイドの数と機能的特性、及び濾胞細胞の高さに基づいた。合計計数は、0~4まで分布した。

10及び600 mg/kg体重/日投与群で1匹の死亡がみられた。どちらの死亡も投与によるものであると思われなかった。体重増加率と摂餌量の有意な及び投与用量依存的な減少は、400及び600 mg/kg体重/日投与群でみられた。2週及び4週の双方において、血漿中の T_4 と T_3 濃度は200 mg/kg体重/日以上投与群で顕著に減少した(600のmg/kg体重/日の減少率は T_3 及び T_4 でそれぞれ94%及び60%)。2週及び4週の双方において、血漿中TSHレベルは200 mg/kg体重/日以上投与群で増加した。このパラメータの増加についての傾向は、100 mg/kg体重/日投与群でもみられた。200 mg/kg体重/日以上投与群において、絶対的及び相対的甲状腺重量の投与用量依存的で有意な増加が生じた。投与2週目において、600 mg/kg体重/日を投与した動物の治療甲状腺重量は2倍以上増加し、4週間後は2.5倍以上に増加した。"甲状腺の機能形態指数"の投与用量依存的な増加は、10 mg/kg体重/日投与群における0.07から、600 mg/kg体重/日投与群における3.8まで増加するという病理組織学的所見を含んでいた。甲状腺濾胞細胞の膨大化と過形成はどちらも投与用量依存的で、膨大化の発生頻度は10 mg/kg体重/日投与群で1/14から600 mg/kg体重/日投与群で14/14、過形成の発生頻度は200 mg/kg体重/日投与群で13/15から600 mg/kg体重/日投与群で14/14の範囲であった。この試験のNOELは、5 mg/kg体重/日であった(McClain et al., 1993a)。

ラット(CDF(F344)/CrLBR、雄35匹)に、スルファジミジン(混餌濃度として0又は2400 mg/kg、120 mg/kg体重/日相当)を13週間混餌投与された。甲状腺ホルモンの栄養補助剤(T_4 / T_3 :モル比 9:1)をスルファジミジン飼料に10、20、30又は40 μ g/kgの濃度で混合した。これらのスルファジミジン/甲状腺ホルモン剤の飼料を35匹のラット群それぞれに投与した。各群10匹ずつは2及び4週にと殺し、残り15匹のラットは13週目に安楽死させた。臨床低兆候は全くみられず、死亡も起こらなかった。

スルファジミジン飼料に+40 µg/kg甲状腺ホルモンを混合した飼料を投与したラットは、投与期間を通じ対照群と比べて体重が減少した。30又は40 µg/kg甲状腺ホルモンを混合したスルファジミジン飼料を投与した群を除き、全ての投与群は2週目に摂餌量が減少したが4週目には回復した。投与期間終了時において、スルファジミジンのみを投与したラットのみ摂餌量が減少した。T₃レベルは、全ての投与群で2週目に有意に減少した。この作用は、甲状腺ホルモンの投与用量の増加に従いより顕著であった。4及び13週において、スルファジミジン飼料及び20 µg/kg以上飼料の甲状腺ホルモンを摂取した動物は減少が有意であった。T₄レベルは、スルファジミジン飼料及び20 µg/kg以上甲状腺ホルモン投与群で2週及び4週で増加したが、最高用量投与群ほど顕著ではなかった。13週間後、T₄レベルは、すべての投与群で増加した。リバースT₃レベルは、常に投与による影響を受けなかった。甲状腺ホルモン投与は、スルファジミジンのみを投与したラットで生じるTSHの増加を、投与用量依存的及び経時的に防いだ。

表2：スルファジミジンを4週間投与したラットにおける病理組織学的変化の発生頻度

スルファジミジン (mg/kg体重/日)	甲状腺濾胞細胞	
	膨大化	過形成
0	0/15	0/15
1	0/15	0/15
2.5	0/15	0/15
5	0/15	0/15
10	1/14 ^a	0/14 ^a
25	2/15	0/15
50	11/15	0/15
100	13/14 ^b	0/14 ^b
200	15/15	13/15
400	15/15	15/15
600	14/14 ^a	14/14 ^a

a 実験中に1匹のラットが死亡

b 1匹のラットに由来する甲状腺を失った

40 µg/kg飼料の高用量のホルモンを投与した群ではTSHレベルが2、4及び13週でさらに低下した(対照群の60-70%)。甲状腺重量は、スルファジミジンのみを投与したラットですべての時点において増加した。甲状腺ホルモン20又は30 µg/kg飼料を補充した投与は、この増加を防いだ。40 µg/kg飼料の高用量投与では、甲状腺重量が有意に減少した。

甲状腺ホルモン及びスルファジミジンの組み合わせによる投与は、スルファジミジン単独投与の場合に投

与用量依存的にみられるびまん性過形成及び瀰漫性過形成を減らした。濾胞性病変(扁平上皮及び拡張卵胞)の減少は、40 µg/kg飼料の甲状腺ホルモンを消費したラット群で2、4及び13週、そして30 µg/kg飼料の甲状腺ホルモンの群では30週のみで認められた(McClain et al., 1993c)。

ラット(CDF(F-344/Cr1BR)、11週齢、雄、正常:6匹、下垂体が切除:6匹)に、スルファジミジン(混餌濃度として0、2400又は4800 mg/kg、それぞれ0、120及び240 mg/kg体重/日相当)を7日間混餌投与したが、ラットはすべて死亡した。観察は、臨床的兆候、死亡率、体重、摂餌量、そしてT₃、rT₃及びT₄の血漿中測定、甲状腺重量及び甲状腺の病理組織学検査を含んだ。

2400 mg/kg投与群における1匹の下垂体摘出ラット、及び4800 mg/kg投与群における2匹の正常なラットが死亡した。いずれの死亡も投与によるものとは思われなかった。投与された下垂体摘出ラットは、投与された通常のラットより体重増加率及び摂餌量が低かった。正常なラットでみられたT₃、rT₃及びT₄の血漿中濃度の減少は有意であり、双方の群で投与量依存的であった。下垂体摘出ラットのT₃、rT₃及びT₄の血漿中濃度では、正常な対照群のラットにおける濃度と比べそれぞれ84、82及び92%減少した。これらの低レベルは、スルファジミジン投与によって影響を及ぼさなかった。スルファジミジン2400及び4800 mg/kg含む飼料を投与した正常ラットの絶対的及び相対的甲状腺重量は大幅に増大した。下垂体摘出ラットでは相対的甲状腺重量が正常対照群のそれらよりわずかに小さい傾向があったが、スルファジミジン投与の影響は全く認められなかった。濾胞細胞膨大化及び過形成は、スルファジミジン投与した正常なラットで観察された。下垂体摘出ラットの甲状腺は、活性の兆候はより少なかった。しかし、スルファジミジン投与は、下垂体摘出ラットに組織学的変化を誘発しなかった(Downing et al., 1993)。

低ヨード飼料が甲状腺機能に及ぼす作用を検討するために、ラット(CDF(F-344)/CrL BR、10-12週齢、雄40匹)に、13週間変更されたレミントン対照又はレミントン低ヨード飼料を与えた。対照飼料は、ヨードを0.26 mg/kgを含み、低ヨード飼料はヨードを0.1 mg/kg未満を含んだ。一群10匹のラットを回復群に割り当て、13週間対照食を与えて回復させた。各群の別の10匹のラットは、投与4、8又は13週間後、あるいは13週間の回復後にと殺した。

低ヨード飼料の試験では血漿中のT₃レベルに明らかな影響は認められなかった。すなわち正常値は、実験期間を通して維持された。血漿中のT₄レベルは、低ヨード飼料を与えたラットにおいて経時的に低下した。投与13週間後、血漿中T₄レベルは、対照群の約8%であった。リバーST₃レベルは低ヨード飼料を与えた群で有意に低下した。この低下もまた時間依存的であった。投与4週間後のレベルは対照の約15%、及び8及び13週間後のレベルは検出下限以下であった。血漿中TSHレベルは、経時的に増加した。13週間の低ヨード投与後、TSHは、対照値のほぼ6倍以上に増加した。低ヨード投与群では、13週において絶対的及び相対的甲状腺重量の経時的増加(約5倍)が生じた。13週間の回復後、TSHレベルは正常値に戻り、血漿中T₄及びrT₃レベルは対照と比較して約150%まで著しく上昇した。また、増加した絶対重量及び相対的甲状腺重量は、対照よりはまだ高いものの、縮小された。低ヨード飼料を与えた動物の4、8及び13週間後の甲状腺の病理組織学検査では、円柱上皮の存在に表される濾胞上皮の膨大化が見られた。瀰漫性過形成も存在し、その重症度は経時的に増加した。13週間回復期間後、膨大化及び過形成は、ほぼ完全に消えた。3匹は限局性嚢胞性増殖が存在し、1匹で濾胞細胞腺腫がみられた(McClain et al., 1993b)。

2.1.3.3 豚 (原文 p.6)

ここで記述する試験は2つの異なる試験を連続して実施して構成された。最初の試験では、離乳豚(去勢していない雄、2群、5頭)にスルファジミジン(混餌濃度として0、又は5000 mg/kg、それぞれ0又は200 mg/kg体重/日相当)を含む飼料を与えた。陽性対照群は、プロピルチオウラシル400 mg/kgを含んでいる飼料を与えた。血液サンプルは、12週間に渡り2週間隔で採取された。第2試験では、5頭の動物4群を用いた。2群には薬を含まない飼料を与え、他の2群にはスルファジミジン(混餌濃度として2000 mg/kg、80 mg/kg体重/日相当)を含む飼料を与えた。2群の1つは対飼養、もう一方は任意であった。この試験中の血液試料は、4週間に渡り毎週採取された。いずれの試験でも、血液のTSH、T₄及びT₃濃度について分析した。

最初の試験において、4週間以降のスルファジミジン及び陽性対照群は、対照群の半分以下の飼料を消費し、その結果体重は対照動物の半分となっていた。スルファジミジン投与群の甲状腺重量は、平均して対照群の動物の5倍であった。平均的なTSHレベルは、スルファジミジン投与群及び陽性対照群でそれぞれ対照群の48倍及び14倍であった。T₄レベルはTSHレベルに反比例し、2週までに対照群の4%まで低下した。

第2の実験では、すべての群で同程度の体重があった。スルファジミジン投与群におけるTSHの値は大幅に上昇(対照値の約25倍)し、T₄値は、対照値より約10倍低かった。

第1の実験動物の病理組織学的検査では、甲状腺の濾胞細胞の過形成及び脳下垂体の色素嫌性細胞の過形成を示した。第2試験では甲状腺のみを検査し、濾胞細胞の過形成の存在が報告された(Cullison et al., 1990a)。

離乳子豚(雄5頭/群)にスルファジミジン(混餌濃度として0、125、250、500又は1000 mg/kg、それぞれ0、5、10、20、又は40 mg/kg体重/日相当)を4週間混餌投与した。血液試料を毎週採取し、TSH、T₄及びT₃レベルを分析した。実験終了時に、甲状腺を取り出し、量り、組織学的に解析した。最高用量の投与群では、TSHレベルの平均値は顕著に増加し、最大で3週目に対照の約10倍となった。5頭の動物の反応は大きく異なっていた。最高用量の投与群においてT₄レベルはTSHを逆に反映し、3週目に最大で対照群のおよそ半分まで減少した。T₄レベルは大幅に異なったが、個々の動物はT₄低下とTSHの上昇の間で良好な相関を示した。最高用量投与群の動物の甲状腺重量著しく増加しており、対照群の4 gに対して平均で17 gであった。甲状腺濾胞の過形成、又は濾胞細胞の過形成及び膨大化は、250 mg/kg以上投与群で認められた。この試験のNOELは、混餌濃度として125 mg/kg(5 mg/kg体重/日相当)であった(Cullison et al., 1990b)。

2.1.3.4 サル (原文 p.7)

サル(カニクイサル、雌雄各4匹/群)にスルファジミジンナトリウム(0、30、100又は300 mg/kg体重/日)を13週間経口投与した。臨床的兆候、死亡率、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、骨髄性赤血球の比率、肉眼的病理学、下垂体重量又は病理組織学検査における影響は全く観察されなかった。特に、T₃又はT₄の抑制、TSHの増加、甲状腺重の増加又は甲状腺の形態の顕著な変化は全く観察されなかった。NOELは最高投与用量である300 mg/kg体重/日であった (Markiewicz, 1991)。

3. コメント

ラットを用いた、スルファジミジン(0、540、680、あるいは860mg/kg体重/日)の経口投薬による催奇形性試験では、最高用量を投与した2群で口蓋裂及び軽度の内臓奇形の発生頻度増加したため、NOELは540 mg/kg体重/日とされた。ウサギにおいて投与用量を1800 mg/kg体重/日までとした同様の試験では、奇形は全く観察されなかったが、吸収率及び胎児死亡率の投与用量依存的な発生頻度の増加は観察された。胚毒性のNOELは、1200 mg/kg体重/日であった。

*in vitro*及び*in vivo*の遺伝毒性試験の範囲内では、一般的に陰性であった。陽性の結果は、代謝活性化を持たない姉妹染色分体交換試験で得られた。プロトコルは現行の基準を満たしていなかった。

ラットにスルファジミジン(600 mg/kg体重/日まで)を混餌投与した短期毒性試験のいくつかで、甲状腺重量の増加、甲状腺ホルモンT₃及びT₄の血漿中濃度の低下、そしてTSHの増加が観察された。これらの変化は、甲状腺濾胞細胞の膨大化及び過形成を伴った。これら試験の全体的なNOELは、5 mg/kg体重/日であった。スルファジミジン(0、5、10、20又は40 mg/kg体重/日)を4週間混餌投与した豚において、同様の影響が観察され、NOELは5 mg/kg体重/日であった。スルファジミジン(0、30、100又は300 mg/kg体重/日)を経口投与したサルでは、甲状腺の影響は全く観察されなかった。

審議会は、甲状腺に対するスルファジミジンの毒性作用の適切かつ鋭敏な評価項目を扱った有効な試験に注目し、高用量のスルファジミジンでみられる腫瘍はTSHレベルを通じた甲状腺の拡張ホルモン刺激によるもので、スルファジミジンの直接作用ではないと結論した。

また、細菌の活動による胃腸管内で形成される反応性ジアゾニウム中間体の形成意義についても検討した。ジアゾニウムイオンが共有結合でそれと腸の内容物に結合するため、それは毒性に関する懸念にはならないと、審議会は結論した。

4. 評価(原文 p.8)

第34回会合で評価された試験(添付 1, 参照 85)を含めたすべての有効な情報を検討し、ラット及び豚における甲状腺の形態の変化で認められた全体的なNOEL 5 mg/kg体重/日に基づき、安全係数100を除いて、審議会はADIを0～50 µg/kg体重/日と設定した。

霊長類(ヒトを含む)のスルホンアミドの抗甲状腺の影響への感受性はラット及び豚より少ないと認識されているが、動物由来の食品中のスルファジミジン残留物の摂取により、人によっては過敏症反応が起こる可能性があるため、審議会は注意した。過去の評価試験(添付 1, 参照 85)と一致していることから、審議会では、MRLは獣医用医薬品使用の適正実施に従うことで事実上達成され得る量と同程度に低く設定すべきだと勧告した。そうすることで、これらの濃度が微生物学的懸念に重大な影響を与えると考えられるレベルをも下回るだろうと、審議会は評価した。

スルファジミジンの毒性試験と結果の概要（評価書：JECFA 1994）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
胚毒性/催奇形性 経口毒性	ラット	0、540、680、860 mg スルファジミジン/kg 体重/日	胚及び胎児の NOEL = 540 mg/kg 体重/日 860 mg/kg 体重/日で口蓋裂、水尿管症及び水腎症が増加
胚毒性/催奇形性 経口毒性	ウサギ	0、600、1200、1500、1800 mg/kg 体重/日	胚の NOEL = 200 mg/kg 体重/日
遺伝毒性試験			表 1 に記載のとおり
その他			ADIについて記載

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
NOEL	No Observed Effect Level	無影響量
ADI	Acceptable daily intake	一日摂取許容量
MRL	Maximum residue limits	最大残留基準値

スルファジミジン 評価書和訳と情報整理

IARC 2001

ウェブサイト:<http://www.inchem.org/documents/iarc/vol79/79-09.html>
“SULFAMETHAZINE AND ITS SODIUM SALT”, Summaries & Evaluations, vol. 79, 2001

スルファジミジン 評価書和訳と情報整理 IARC(2001) 目次

5. 報告されたデータや評価のまとめ(原文 p.1)	75
5.1 暴露データ (原文 p.1)	75
5.2 ヒトの発がん性データ (原文 p.1)	75
5.3 動物の発がん性データ (原文 p.1)	75
5.5 評価 (原文 p.2)	76
スルファメタジンとそのナトリウム塩の毒性試験と結果の概要 (評価書:IARC 2001)	78
略称	78

原文 目次

原文ページ

サルファメタジンとそのナトリウム塩	1
5. 報告されたデータや評価のまとめ	1
5.1 暴露データ	1
5.2 ヒトの発がん性データ	1
5.3 動物の発がん性データ	1
5.4 その他の関連データ	1
5.5 評価	2
総合評価	2
シノニム	3

Sulfamethazine and Its Sodium Salt	1
5. Summary of Data Reported and Evaluation	1
5.1 Exposure data	1
5.2 Human carcinogenicity data	1
5.3 Animal carcinogenicity data	1
5.4 Other relevant data	1
5.5 Evaluation	2
Overall evaluation	2
Synonyms	2

国際癌研究機構 (IARC) - 要約&評価

スルファメタジンとそのナトリウム塩(グループ 3)

グループの定義については、プレアンプルの評価を参照のこと。

Vol.: 79(2001)(p. 341)

スルファメタジン

CAS No.: 57-68-1

CAS 名:4-アミノ-N-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)ベンゼンスルホンアミド

ナトリウムスルファメタジン

CAS No.: 1981-58-4

CAS 名:4-アミノ-N-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)ベンゼンスルホンアミド,一ナトリウム塩

5. 報告されたデータや評価のまとめ(原文 p.1)

5.1 暴露データ (原文 p.1)

スルファメタジンはヒト及び動物の細菌性疾患治療薬として使用されると共に、牛、羊、豚及び家禽の成長促進剤としても使用されているスルホンアミド剤である。

5.2 ヒトの発がん性データ (原文 p.1)

ワーキンググループにおける利用可能データはなかった。

5.3 動物の発がん性データ (原文 p.1)

スルファメタジンについて、マウス経口投与及び子宮暴露(*In utero*)を含む1 件のラット経口投与試験が行われた。その結果、本剤は、マウスにおいて甲状腺濾胞細胞腺腫(thyroid follicular-cell adenomas)を、また、ラットにおいては、濾胞細胞腺腫(follicular-cell adenomas)と癌を誘発した。なお、マウス、ラット共に、他の部位における腫瘍発生に関する統計的に有意な増加データはみられなかった。

5.4 その他の関連データ (原文 p.1)

スルファメタジンは、ヒトにおいて多型アセチル化(polymorphic acetylation)の三峰性パターンを示す。本剤は、ラットで甲状腺膨大(goitre: 甲状腺腫)の原因となり、ラット及びマウスでのび慢性膨大(diffuse hypertrophy)及び過形成(hyperplasia)を招来する。腫瘍を引き起こすバイオアッセイ条件下でのラットへの

スルファメタジン投与は、甲状腺ホルモンのホメオスタシスの変化をもたらした。なお、これには甲状腺刺激ホルモン分泌増加と、いつもこの増加に伴う形態学的変化も含まれる。これらの変化の基本メカニズムは、甲状腺ペルオキシダーゼ活性の可逆阻害である。スルファメタジンを与えたカニクイザルを用いた試験では、甲状腺機能に変化は認められなかった。

マウスでの連続繁殖試験(continuous breeding study)では、スルファメタジンは雌雄共に受胎能を低下させたが、精子パラメーターには変化がなかった。

ヒトにおけるスルファメタジンの遺伝的及び関連する影響についての利用可能なデータはなかった。この化合物は、*in vivo*あるいはチャイニーズハムスター細胞内で処理されたラットの骨髄細胞における染色体異常(chromosomal aberrations)を誘発しなかった。ある一つの試験で、外因性代謝システム欠如下では、チャイニーズハムスター細胞に姉妹染色体交換(sister chromatid exchange)を誘発したが、このシステム存在下では、誘発しなかった。哺乳類細胞を使った*in vitro*試験あるいは細菌を使った試験では、本剤は、DNA損傷あるいは突然変異を誘発しなかった。スルファメタジンの*in vitro*又は*in vivo*における遺伝毒性(genotoxic)は考えられない。

5.5 評価 (原文 p.2)

ヒトにおけるスルファメタジンの発がん性に関する十分な証拠はない。

実験動物では、スルファメタジンの発がん性に関する十分な証拠がある。

総合評価

スルファメタジンは、ヒト発がん性と分類できない (グループ3)。

スルファメタジンは、甲状腺ホルモンの濃度変化を伴う甲状腺ペルオキシダーゼの阻害及び甲状腺刺激ホルモン分泌増加を伴う非遺伝毒性メカニズムによって、マウス及びラットでの甲状腺腫瘍を引き起こす。結果的に、甲状腺ホルモン恒常性を変化させない用量でスルファメタジンを暴露しても、ヒトに対する発がん性はないと考えられる。

疫学的試験や実験動物を使った毒性試験では、甲状腺ホルモンの異常に応じての甲状腺腫瘍の発生に対する感受性は、ヒトよりげっ歯類が実質的に高いという確かな証拠が提供されている。

イタリック体で書かれた用語の定義は、プレアンプル評価を参照のこと。

シノニム

スルファメタジン

- 2-(4-アミノベンゼンスルホンアミド)-4,6-ジメチルピリミジン
- 2-(パラ-アミノベンゼンスルホンアミド)-4,6-ジメチルピリミジン
- 4-アミノ-N-(2,6-ジメチル-4-ピリミジニル) ベンゼンスルホンアミド
- N-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル)スルフォニルアミド
- 4,6-ジメチル-2-スルフォニルアミドピリミジン
- スルファジメチルピリジン
- 2-スルファニルアミド-4,6-ジメチルピリミジン
- スルファジミジン(Sulfadimidine)
- スルファミジン
- スルファジメチルピリミジン
- スルファジミジン(Sulphadimidine)

ナトリウム スルファメタジン

- N-(4,6-ジメチル-2-ピリミジニル) スルファニルアミド, 一ナトリウム塩
- ナトリウム スルファジミジン
- スルファジミジン ナトリウム
- スルファメタジン ナトリウム
- スルファメタジン ナトリウム塩

最終更新:2001年9月25日

スルファメタジンとそのナトリウム塩の毒性試験と結果の概要（評価書:IARC 2001）

試験の種類	供試動物等	投与量	結果
急性毒性			該当する試験なし
亜急性経口毒性			該当する試験なし
亜急性経口毒性			該当する試験なし
発がん性試験			該当する試験なし
慢性毒性/発がん性			該当する試験なし
世代繁殖			該当する試験なし
催奇形性			該当する試験なし
変異原性: 復帰突然変異			該当する試験なし
変異原性: 小核試験			該当する試験なし
その他 経口投与試験	マウス	記載なし	甲状腺濾胞細胞腺腫を誘発するも、他の部位における腫瘍発生に関する有意な増加データはない
子宮内暴露を含む経口投与試験	ラット	記載なし	濾胞細胞腺腫と癌を誘発するも、他の部位における腫瘍発生に関する有意な増加データはない
連続繁殖試験	マウス	記載なし	雌雄共に受胎能を低下させたが、精子パラメーターに変化なし
<i>in vitro</i> 試験	哺乳類細胞	記載なし	DNA 損傷や突然変異を誘発しなかった
細菌試験	細菌	記載なし	DNA 損傷や突然変異を誘発しなかった

略称

略称	正式名称(英語)	日本語訳
IARC	International Agency for Research on Cancer	国際癌研究機構