

（案）

動物用医薬品評価書

キシラジン

【事務局より】

- ・ 第 140 回専門調査会審議中に修正が了解された箇所については、修正を反映しています。
- ・ 最近の評価書の様式に合わせて、構成や表現を修正・反映しています。
- ・ 内容に影響しない、「てにをは」等の修正は反映しています。
- ・ 網掛け（最近の評価書では記載していない内容）、ボックス（参考情報）等は、最終的に削除されます。

2019年2月

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	7
I. 評価対象動物用医薬品の概要	8
1. 用途	8
2. 有効成分の一般名	8
3. 化学名	8
4. 分子式	8
5. 分子量	8
6. 構造式	8
7. 使用目的及び使用状況等	8
II. 安全性に係る知見の概要	10
1. 薬物動態試験	10
(1) 薬物動態試験（ラット）	10
(2) 薬物動態試験（牛）	11
(3) 各種動物における比較薬物動態	12
(4) 代謝試験（ラット）	14
(5) <i>In vitro</i> 代謝試験	17
(6) 代謝試験（牛）	18
(7) 代謝試験（馬）	21
2. 残留試験	21
(1) 残留試験（羊及び牛）	21
(2) 残留試験（牛）	22
(3) 残留試験（馬）	25
(4) 残留マーカーについて	26
3. 遺伝毒性試験	26
4. 急性毒性試験	29
(1) 急性毒性試験	29
5. 亜急性毒性試験	31
(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	31
(2) 32週間亜急性毒性試験（ラット）	31
(3) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	32
(4) 14～16週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	33
6. 慢性毒性及び発がん性試験	36

1	(3) 102 週間発がん性試験 (2,6-キシリジン、ラット) (参照) (NTP, 1990)	40
2	7. 生殖発生毒性試験.....	42
3	(1) 発生毒性試験 (ラット) (GLP, 1994)	42
4	8. 一般薬理試験.....	42
5	(1) 一般薬理試験	42
6	(2) 忍容性試験 (イヌ、牛及び馬)	44
7	10. ヒトにおける知見.....	45
8	11. その他の知見	46
9	(1) 免疫毒性試験 (イヌ及び馬)	46
10	(2) 2,6-キシリジンのメトヘモグロビン及びヘモグロビン付加体形成に関する試	
11	験	46
12		
13	Ⅲ. 国際機関等における評価.....	48
14	1. JECFA の評価.....	48
15	2. EMEA の評価.....	48
16		
17	Ⅳ. 食品健康影響評価	49
18		
19	・ 表 15 各種試験におけるキシラジンの無毒性量等の比較	51
20	・ 表 16 各種試験における 2,6-キシリジンの無毒性量等の比較	51
21	・ 別紙 1 代謝物一覧.....	52
22	・ 別紙 2 検査値等略称.....	54
23	・ 参考文献.....	55
24		
25		

1 <審議の経緯>

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
 2006 年 12 月 19 日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 1218003 号）
 2006 年 12 月 21 日 第 172 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2012 年 2 月 29 日 第 137 回動物用医薬品専門調査会
 2012 年 5 月 15 日 第 140 回動物用医薬品専門調査会
 2019 年 2 月 22 日 第 220 回動物用医薬品専門調査会

2

3 <食品安全委員会委員名簿>

(2006 年 12 月 21 日まで)	(2009 年 6 月 30 日まで)	(2011 年 1 月 6 日まで)
寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）
見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理）
小泉 直子	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
本間 清一	本間 清一	村田 容常

*：2007 年 2 月 1 日から

**：2007 年 4 月 5 日から

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2015 年 6 月 30 日まで)	-(2015 年 7 月 1 日から)- (2017 年 1 月 6 日まで)
小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長）*	佐藤 洋（委員長）
熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
長尾 拓	山添 康（委員長代理）	熊谷 進
野村 一正	三森 国敏（委員長代理）	吉田 緑
畑江 敬子	石井 克枝	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

*：2011 年 1 月 13 日から *：2012 年 7 月 2 日から

(2018 年 6 月 30 日まで)	(2018 年 7 月 1 日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長*）
山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理*）

山本 茂貴
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

* : 2018 年 7 月 2 日から

1

2 <食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿>

(2012 年 6 月 30 日まで)

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

(2013 年 9 月 30 日まで)

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

* : 2012 年 8 月 22 日から

** : 2012 年 10 月 1 日から

(2015 年 9 月 30 日まで)

山手 丈至 (座長)	須永 藤子	山崎 浩史
小川 久美子 (座長代理)	辻 尚利	吉田 和生
青木 博史	寺岡 宏樹	吉田 敏則
青山 博昭	能美 健彦	渡邊 敏明
石川 さと子	舞田 正志	
石川 整	松尾 三郎	
川治 聡子	宮田 昌明	

~~-(2015 年 10 月 1 日から)-~~

(2016 年 3 月 31 日まで)

青木 博史	須永 藤子	山崎 浩史
青山 博昭	辻 尚利	吉田 和生
石川 さと子	寺岡 宏樹	吉田 敏則
石塚 真由美	能美 健彦	渡邊 敏明
小川 久美子	舞田 正志	
島田 章則	宮田 昌明	

(2017 年 9 月 30 日まで)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	宮田 昌明
小川久美子 (座長代理)	須永 藤子	吉田 和生
青木 博史	辻 尚利	吉田 敏則
石川さと子	寺岡 宏樹	渡邊 敏明
石塚真由美	能美 健彦	
島田 章則	舞田 正志	

(2018 年 3 月 31 日まで)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	能美 健彦
小川久美子 (座長代理)	下地 善弘	舞田 正志
青木 博史	須永 藤子	宮田 昌明
石川さと子	辻 尚利	吉田 敏則
島田 章則	寺岡 宏樹	渡邊 敏明

(2018 年 4 月 1 日から)

青山 博昭 (座長)	島田 美樹	舞田 正志
小川久美子 (座長代理)	下地 善弘	宮田 昌明
青木 博史	須永 藤子	吉田 敏則
石川さと子	辻 尚利	渡邊 敏明
石塚真由美	寺岡 宏樹	
島田 章則	能美 健彦	

要 約

鎮静剤である「キシラジン」(CAS No. 7361-61-7) について、薬事資料、JECFA 評価書、EMA の評価書等を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に用いた試験成績等は、薬物動態（ラット~~及び~~牛~~及び~~馬）、代謝（ラット、牛及び馬）、残留（牛~~及び~~羊、馬等）、遺伝毒性、急性毒性（マウス、ラット等）、亜急性毒性（ラット~~及び~~イヌ）、発生毒性（ラット）等の試験成績である。

〔以下調査会終了後作成〕

1. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

鎮静剤

2. 有効成分の一般名

和名：キシラジン

英名：Xylazine

3. 化学名

IUPAC：2-(2,6-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4*H*-thiazine

CAS No.：7361-61-7

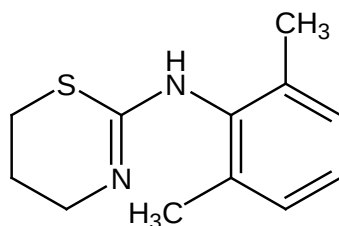
4. 分子式

C₁₂H₁₆N₂S

5. 分子量

220.334

6. 構造式



(参照 2) [Merck Index]

7. 使用目的及び使用状況等

キシラジンはクロチアニジン類似体であり、 α_2 アドレナリン作動薬として中枢神経系に強力に作用し、鎮静、鎮痛及び筋弛緩作用を示す。この中で最も強いのは鎮静作用である。化学構造的にはヒト用医薬品の降圧剤であるクロニジンと似ており、同様の作用スペクトルを示すと考えられている。ヒト用医薬品としては使用されていない。(参照 3、4) [3：B 社資料-概要 1.3] [4：Nval HP -DB]

日本では動物用医薬品として承認されており、その用法及び用量は、牛に対しては 0.05～0.3 mg/kg 体重の筋肉内投与、馬に対しては 0.5～1.0 mg/kg 体重の静脈内投与であり、追加投与を行う場合でも、それぞれの常用最高量を超えないようにする必要があるとされている。(参照 3、5) [3：B 社資料-概要 1.3] [5：Nval HP -DB]

海外では、静脈又は筋肉内投与用に 2%注射剤及び溶解用液付乾燥製剤が市販されている。投与経路及び適応症によるが、推奨用量は、牛に対しては 0.016～0.3 mg/kg 体重、馬に対しては 0.6～1 mg/kg 体重である。(参照 6、7) [6：EMA (1)-1] [7：EMA (2)-1]

- 1 キシラジンは、筋肉内、静脈内又は皮下の投与経路により、しばしばバルビツール酸、
2 抱水クロラル、ハロタン、ケタミン等の、ほかの睡眠薬と組み合わせて投与される。
3 (参照 8) [8 : FAS38- 1]
4 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。
5

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって定められた残留基準値（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、~~食品健康影響評価に関する資料薬事資料~~、JECFA 評価書、EMEA 評価書等を基に、毒性に関する主な知見を整理した。(参照 2、5～15) 代謝物一覧及び検査値等略称を別紙 1 及び 2 に示した。

各種薬物動態、代謝及び残留試験で用いられた ¹⁴C 標識キシラジン²標識位置を表 1 に示した。

表 1 ¹⁴C 標識キシラジンの略称及び標識位置

略称	標識位置
[thiazine- ³⁵ S/ ¹⁴ C]標識キシラジン	チアジン環の硫黄を ³⁵ S で、及び炭素を ¹⁴ C で標識
[thiazine- ¹⁴ C]標識キシラジン	チアジン環の炭素を ¹⁴ C で標識
[phenyl- ¹⁴ C]標識キシラジン	フェニル環の炭素を ¹⁴ C で標識
[aniline- ¹⁴ C]標識キシラジン	アニリン部位の炭素を ¹⁴ C で標識
¹⁴ C 標識キシラジン	標識位置不明

【事務局より】

[aniline-¹⁴C]標識キシラジンは、フェニル環の炭素を ¹⁴C で標識したのと同じ物質と考えてよいでしょうか。同じであれば、記載を「[phenyl-¹⁴C]標識キシラジン」に統一したいと考えています。

【事務局より】

本評価書で出てくる薬物動態試験、残留試験、各種毒性試験等で用いられている投与物質キシラジンは、参考資料では「xylazine hydrochloride」、「ROMPUN®」、「BAY Va 1470」又は「xylazine」と記載されていますが、本評価書案では、記載を「キシラジン」で統一しました。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット）

ラット（SD 系、雄、~~匹数不明~~）に ~~³⁵S 又は ¹⁴C [thiazine-³⁵S/¹⁴C]標識キシラジン（チアジン環標識）~~が単回静脈内投与（0.02～10 mg/kg 体重）又は単回経口投与（0.02～100 mg/kg 体重）された。

経口投与時では、投与量の 95%以上が吸収され、**T_{1/2} は約 5 分であった**。静脈内投与時では、投与後 2～3 分以内に**ほぼ全てほとんどの**組織に分布した。主に腎臓及び中枢神経系に分布がみられ、そのほかに比較的高い放射活性が、脾臓、胸腺、肝臓及び頭蓋腺（cranial glands）（眼窩外涙腺（extraorbital）や舌下腺）にみられた。静脈内投与時の T_{1/2} は 2～3 時間であった。2 mg/kg 体重の静脈内投与数時間後では**極**僅かな濃度（0.3 µg/g 未満）が筋肉中に存在した。いずれの投与方法においても、投与量の約 70%が尿中に、30%が糞中に排泄された。経口又は静脈内投与後の糞中排泄量が胆汁中排泄量と同程度であり、顕著な腸肝循環は受けないと考えられた。（参照 3、6～9）
[3：B 社資料 B-76 (1968), B-77 (1969)] [7：EMEA (2)-2] [8：FAS38- 2.1.2.1(Duhm et al., 1968, 1969)] [9：TRS876- p.15]

² 薬物動態試験、残留試験、各種毒性試験等で用いられた投与物質については、キシラジン製剤が用いられている場合も、本評価書では「キシラジン」と記載している。

(2) 薬物動態試験 (牛)

① 薬物動態試験 (牛) (GLP、1975)

子牛 (体重 200~250 kg、雄、3 頭) 及び泌乳牛 (体重 450 kg、1 頭) に **[thiazine-¹⁴C]** 標識キシラジン ~~-(チアジン環標識)-~~ が単回筋肉内投与 (0.33 mg/kg 体重) された。

血漿中濃度は、投与後 1.5 時間までに ~~ピーク~~ **最高濃度** (0.46 µg/mL) に達し、投与後 10 時間以内に約 0.05 µg/mL にまで低下した。(参照 3、4、6~8) [3: B 社資料 B-80 (1975)] [4: FNP41-5 p. 122] [EMA (1)-3] [7: EMA (2)-2] [8: FAS38- 2.1.2.2 (Murphy & Jacobs, 1975)]

投与後 10、24、48 及び 72 時間の尿及び糞中への総排泄率は、それぞれ 68、86、83 及び 100% であった。(参照 3、4、8) [3: B 社資料 B-80, p3, p8] [4: FNP41-5 p. 121-122] [8: FAS38- 2.1.2.2 (Murphy & Jacobs, 1975)] 単位修正: 「mg/L」 → 「µg/mL」

② 薬物動態試験 (牛)

子牛 (2 か月齢、~~52~~ 頭/群) に **最大推奨用量又は 2 倍量** のキシラジンを単回筋肉内投与 (0.3 又は 0.6 mg/kg 体重) し、投与後 20 分から 48 時間までの血液が調べられた。

全血中濃度は、投与 20 分後に ~~ピーク~~ **最高濃度** に達し、その濃度は 0.3 及び 0.6 mg/kg 体重の投与でそれぞれ 0.04 及び 0.06 µg/mL であった。投与 8 時間後以降では、検出限界未満となった (**検出限界 0.02 µg/g**)。(参照 3、8) [3: B 社資料 B-81 (1976)] [8: FAS38- 2.1.2.2 (Takase et al., 1976)] 単位修正: 「mg/L」 → 「µg/mL」

③ 薬物動態試験 (牛)

泌乳牛 (5 頭) にキシラジンを単回筋肉内投与 (3 頭に 0.2 mg/kg 体重、2 頭に 0.4 mg/kg 体重) し、キシラジンの乳汁中排泄が検討された。

投与 5 及び 21 時間後の乳汁を分析したところ、いずれの時点及び用量でもキシラジンは検出限界未満であった (検出限界 0.06 µg/mL)。(参照 3、8) [3: B 社資料 B-82B (1972, 1973)] [8: FAS38- 2.1.2.2 (Pütter & Sagner, 1973)] 単位修正: 「mg/L」 → 「µg/mL」

④ 薬物動態試験 (牛)

牛 (~~雌雄不明~~、3 頭) にキシラジンを単回筋肉内投与 (2 頭に 0.2 mg/kg 体重、1 頭に 0.5 mg/kg 体重) し、尿中排泄が検討された。

投与後 6 時間までに、投与量の 1% 未満のキシラジンが尿中に **未変化体のまま** 排泄された。~~未変化の~~ キシラジンは投与 6 時間後に、代謝物は投与 10 時間後に検出限界未満となった (検出限界 1~5 ng/mL)。(参照 3、8、9) [3: B 社資料 B-82C (1972, 1973)] [8: FAS38- 2.1.2.2 (Pütter & Sagner, 1973)] [9: TRS876- p. 15] 単位修正: 「µg/L」 → 「ng/mL」

⑤ 薬物動態試験 (牛) (GLP、1998)

子牛 (**4~7 か月齢、雌雄各 1 頭**) に **[phenyl-¹⁴C]** 標識キシラジン ~~-(フェニル環標識)-~~ を単回筋肉内投与 (0.3 mg/kg 体重) し、**TLC** により投与後 24 時間の尿中残留濃度が調べられた。

筋肉内投与後、放射活性は速やかに排出され、投与後 24 時間の尿中に 85.3% が排泄された。(参照 3) [B 社資料 B-代謝 1 (1998)]

⑥ 薬物動態試験（牛）（GLP、2001）

泌乳牛（4～9 歳齢、高泌乳牛群及び低泌乳牛群、4 頭/群）に [phenyl-¹⁴C] 標識キシラジン（フェニル環標識）を単回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、~~薬物動態試験が実施された。~~血漿中薬物動態パラメータをが検討された。結果を表 2 に示した。

低泌乳牛群の血漿中総残留濃度は、高泌乳牛群に比べて高かった。放射活性は尿中に速やかに排泄され、投与後 24 時間以内に投与量の 54.7～82.4% が排泄された。（参照 3）

[B 社資料 B-代謝 2（2001）, p20]

表 2 泌乳牛における [phenyl-¹⁴C] 標識キシラジン単回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）後の血漿中薬物動態パラメータ

群	C _{max} (μg eq/mL)	T _{max} (hr)	T _{1/2} (hr)	AUC ₀₋₇₂ (μg eq·hr/mL)	AUC _{0-inf} (μg eq·hr/mL)
高泌乳牛群	0.343	0.75	48.6	2.39	2.67
低泌乳牛群	0.517	0.625	34.1	3.31	3.61

（3）各種動物における比較薬物動態

イヌ、羊、牛及び馬に推奨用量³のキシラジンを単回静脈内又は単回筋肉内投与した。結果を表 3 に示した。（参照 8） [FAS38- 2.1.2.3(Garcia-Villar et al., 1981), 3]

キシラジンは広範囲にわたって急速に分布した。T_{1/2α}は 1～6 分で、見かけの分布容積は 1.9～2.7 L/kg 体重であった。キシラジンの排泄は速やかで T_{1/2β}は 22～58 分であった。（参照 6、7） [6 : EMEA (1)-3] [7 : EMEA (2)-2] 静脈内投与後の薬物動態パラメータのうち、~~全身クリアランスには種差がみられた。（参照 8） [FAS38- 2.1.2.3(Garcia-Villar et al., 1981), 3]~~キシラジンの速やかな排泄は、広範な代謝によるもので、~~未変化のキシラジンの速やかな腎排泄によるものではない。（参照 6～8） [6 : EMEA (1)-3] [7 : EMEA (2)-2] [FAS38- 2.1.2.3(Garcia-Villar et al., 1981)]~~投与後 10 分間隔で採取した羊の尿中~~には、さほど多くの未変化体キシラジンはみられなかったから少量のキシラジンが検出された。（参照 8） [FAS38- 2.1.2.3(Garcia-Villar et al., 1981)]~~腎動脈を閉塞したウサギにキシラジンを投与しても、キシラジンの薬物動態に変化はみられなかった。

牛におけるキシラジンの薬物動態パラメータと臨床影響の間に相関関係がみられなかったことから、牛における臨床影響は、急速に生成された長期作用性代謝物によるものであり、キシラジンに対する感受性が増大したためではないことが示唆された。（参照 3、4、8） [3 : B 社資料 B-78(1981)] [4 : FNP41-5 p. 121] [8 : FAS38- 2.1.2.3(Garcia-Villar et al., 1981)]

静脈内投与後の薬物動態パラメータのうち、全身クリアランスに種差がみられた。

【事務局より】

L17～19 の文章について、第 137 回資料では、「静脈内投与後の薬物動態パラメータの種差はさほど大きく変化しなかった。」としていましたが、第 137 回会合において、頭金専門委員より、

³ 各動物の推奨用量は、牛 0.3 mg/kg、馬 0.6 mg/kg、羊 1.0 mg/kg、また、イヌので推奨用量はこれらの家畜よりも高い（参照 4）。[4 : FNP41-5 p. 121]

全身クリアランスには種差があるとのコメントがあったため、第 140 回資料では、「静脈内投与後の薬物動態パラメータのうち、全身クリアランスに種差がみられた。」と修正されました。

しかし、JECFA 資料を確認すると、「Pharmacokinetic parameters do not vary greatly between species following intravenous administration.」（参照 8）[FAS38- 2.1.2.3 (Garcia-Villar et al., 1981)] や、「Pharmacokinetic parameters following intravenous administration showed minor variations between species.」（参照 8）[FAS38- 3. COMMENTS] と記載されているので、第 137 回の表現に近い表現に再修正しました。

EMA の評価書には種差についての特段の記載はありません。JECFA では上記のように全体として大きな種差はないとされています。本評価書における全身クリアランスの種差についての記載の可否についてご確認をお願いします。

【島田美樹専門委員】

頭金委員の発言にあるように牛とイヌ、羊では、約 4 倍もの差があります。全身クリアランスは、 $CL_{tot} = Vd \cdot k$ と示されます。

※ $Vd(L) \rightarrow$ 分布容積、 $k(\text{min}) \rightarrow$ 消失速度定数。分布容積には種差が認められないため、恐らく消失速度定数（片対数グラフにて示した際、消失の傾き）に種差が認められるのだと思います。

これについては、第 140 回資料で記載されている通り、「静脈内投与後の薬物動態パラメータのうち、全身クリアランスに種差がみられた。」としても良いかと思えます。

【事務局】

修正しました。参照番号との整合性をとるために、本項の末尾に文章を配置しました。

表 3 各動物種におけるキシラジン単回静脈内又は筋肉内投与後の薬物動態パラメータ

薬物動態パラメータ	イヌ	羊	牛	馬
体重 (kg)	14～24	42～65	240～440	415～550
投与量 (mg/kg 体重) ^a	1.4	1.0	0.2	0.6
動物数	4	6	4	4
静脈内 ^b				
$T_{1/2\alpha}$ (分)	2.57	1.89	1.21	5.97
分布容積 (L/kg)	2.52	2.74	1.94	2.46
$T_{1/2\beta}$ (分)	30.1	23.1	36.5	49.5
全身クリアランス (mL/分/kg)	81	83	42	21
筋肉内 ^b				
$T_{1/2ka}$ (分)	3.44	5.45	ND<LOQ	2.72
$T_{1/2\beta}$ (分)	34.7	22.4	ND<LOQ	57.7
C_{max} (mg/mL)	0.43	0.13	ND<LOQ	0.17
T_{max} (分)	12.7	14.7	ND<LOQ	13.0
生体内利用率：				
平均±標準偏差 (%)	73.9±17.9	40.8±23.8	ND<LOQ	44.6±4.2
範囲 (%)	52～90	17～73		40～48

a：投与量は、キシラジンとして表示

b：投与後の採血時間は、1、2、4、8、16、30 及び 120 分後

ND：検出限界（0.01 µg/mL）未満。

LOQ：定量限界（0.01 µg/mL）

単位修正：「mg/L」→「µg/mL」

【事務局より】（表 3 の牛の ND について）
 原文には、次のように記載されているので、「ND」→「定量限界／LOQ」に修正しました。

ND = Not determined (assay was not sensitive enough to determine xylazine plasma concentrations lower than 0.01 mg/litre)

（４）代謝試験（ラット）

① 代謝試験（ラット）

ラット（SD 系、雄、匹数不明）に ~~³⁵S~~ または ¹⁴C[thiazine-³⁵S/¹⁴C]標識キシラジン（~~チアジン環標識~~）を単回静脈内投与（2 mg/kg 体重）し、尿及び胆汁中代謝物が検討された。

約 20 種類の代謝物が検出された（**検出限界不明**）。投与後 24 時間で投与量の約 8% が**未変化体キシラジン**として尿中に排泄された。主要代謝物は、投与量の 35%を占めていた。代謝の最終産物は、無機硫酸及び二酸化炭素であった。（参照 3、6～8）[3：B 社資料 B-76（1968）][6：EMA（1）-3][7：EMA（2）-3][8：FAS38- 2.1.3.1（Duhm et al., 1968）]

② 代謝試験（ラット）（GLP、1998）

ラット（SD 系、雌雄各 4 匹）に[aniline-¹⁴C]標識キシラジン（~~アニリン部位標識~~）を単回経口投与（遊離塩基として 5 mg/kg 体重）し、**投与後 168 時間までの尿、糞血液及び組織**中の代謝物が TLC により同定された。

放射活性を示す代謝物（主に極性抱合体）は、主に尿中に排泄された（24 時間以内に 68.3～78.4%）。また、放射活性を示す代謝物を含む尿を酵素処理すると脱抱合化され、5 種類の主要代謝物（代謝物 E～I）が同定された。これらにはフェニル環の水酸化物及びその後のグルクロン酸抱合体、チアジン環の酸化及び開環由来の代謝物が含まれていた。（参照 3、6、7）[3：B 社資料 B-代謝ラット（1998）][6：EMA（1）-4][7：EMA（2）-3]

③ 代謝試験（ラット）

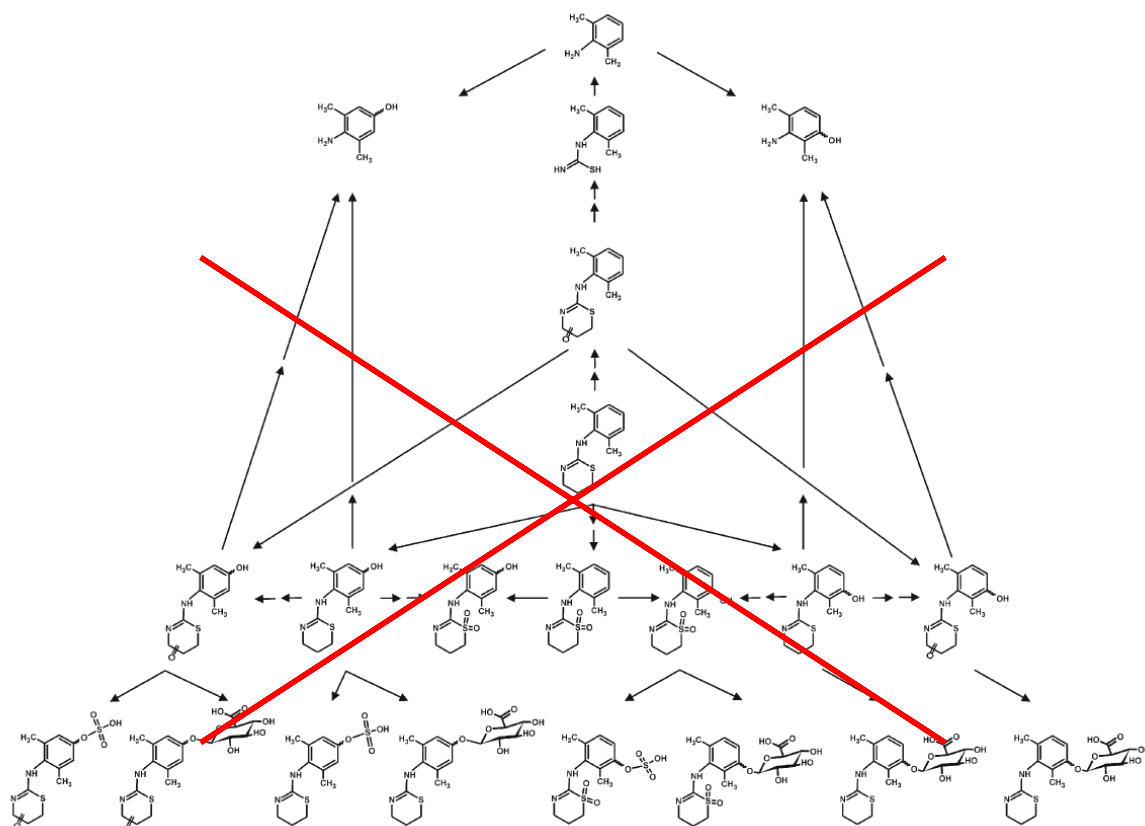
ラット（Wistar 系、雄、匹数不明）にキシラジンを単回強制経口投与（1 又は 15 mg/kg 体重⁴）し、投与後 24 時間までの尿中代謝物が GS/MS 及び LC/MS により分析された。

尿中からは、2,6-キシリジン⁵を含む 20 種類の代謝物が同定された。主要な代謝物は、水酸化異性体（代謝物 A 及び B）並びにそれらのグルクロン酸抱合体（代謝物 L 及び M）及びスルホン代謝物（代謝物 N）であった（別紙 1）。投与されたキシラジンは、水酸化、脱アルキル化、C 酸化、S 酸化及びこれらの組合せにより、広範に代謝されるこ

⁴ 分析に使用されたのは 15 mg/kg 体重投与されたラットの尿であった。

⁵ 2,6-キシリジンは、1-amino-2,6-dimethylbenzene 又は 2,6-dimethylaniline として知られている。

とが示された。ラットにおけるキシラジンの推定代謝経路を図1に示した。(参照10)
[10 : Meyer and Maurer (2013)]



※ 位置が不明確な水酸基は波線で示している。

図1 ラットにおけるキシラジンの推定代謝経路 (参照10) (P)

[10 : Meyer and Maurer (2013), fig.3]

【事務局より】

図1は、参照10[10 : Meyer and Maurer (2013)]のfig 3です。
現在、事務局にて見やすい図の作成作業中です。

6 本研究では、ヒト（健康体、14歳齢、白人男性）の尿を試料として（投与物質、投与方法、投与量及び投与後時間不明）、GS/MS及びLC/MSにより代謝物の同定が行われている。同定された代謝物はラットと同様であった。(参照10) [10 : Meyer and Maurer (2013)]

図を改変する必要があると考えます。Mayer & Maurer の fig.3 の図中で水酸基の位置とケトン基の位置が不明確となっている代謝物がありますが、馬の代謝試験（Ⅱ． 1． (7) ①）とラット肝ミクロソーム代謝試験（Ⅱ． 1． (5) ①）において、代謝物 A～D の構造及び代謝は特定されています（いずれも同一の文献[3 : B-79(1992)]）。したがって、図の波線の部分を実線にし、代謝物 C のケトン基の位置を代謝物 C の実際の位置に変更する必要があると思います（構造を特定させる）。そして（出典 : Meyer and Maurer (2013), fig.3 より一部改変） として表示してはいかがでしょうか？

【事務局】

図及び脚注を修正しました。

1

【事務局より】

「なお、」以降のヒトにおける知見は、詳細が不明であり、代謝試験として実施された知見ではないと考えられます。代謝試験の一部として、記載してもよいでしょうか。

【島田美樹専門委員】

Therefore, the aim of the study presented was the identification of the phase I and phase II metabolites of xylazine in rat and human urine と論文の introduction にあります。

ラットとヒトのキシラジンの第 1 相、および第 2 相の代謝物を同定したい研究と考えます。

本文献は、キシラジンの投与量や投与方法についても詳細な記載がないのは残念ですが、ヒトに投与された際の貴重な知見であります。また、ヒトの代謝物プロファイルがラットと同様であったという結果から、文章中には残した方がよいと思います。

【宮田専門委員】

島田先生と同感です。残してよいと思います。

【吉田緑委員】

ヒトの知見は貴重な知見ですが、試験の詳細が不明で、代謝試験といえるものではないので、脚注に記載してはいかがでしょうか。

【事務局】

脚注に移動しました。

2

3 (5) *In vitro* 代謝試験

4 ① 代謝試験（ラット肝由来ミクロソーム）

5 ラットの肝由来ミクロソームとキシラジンをインキュベートすることにより、キシラ

6 ジンの特異的代謝物が生成した。

7 ~~代謝物は、2-(3'-hydroxy-2',6'-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazine~~

8 ~~（以下「代謝物 A」という。）、2-(4'-hydroxy-2',6'-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-~~

9 ~~4H-1,3-thiazine（以下「代謝物 B」という。）、2-(2',6'-dimethylphenylamino)-4-oxo-5,6-~~

10 ~~dihydro-1,3-thiazine（以下「代謝物 C」という。）及び N-(2,6-dimethylphenyl)thiourea~~

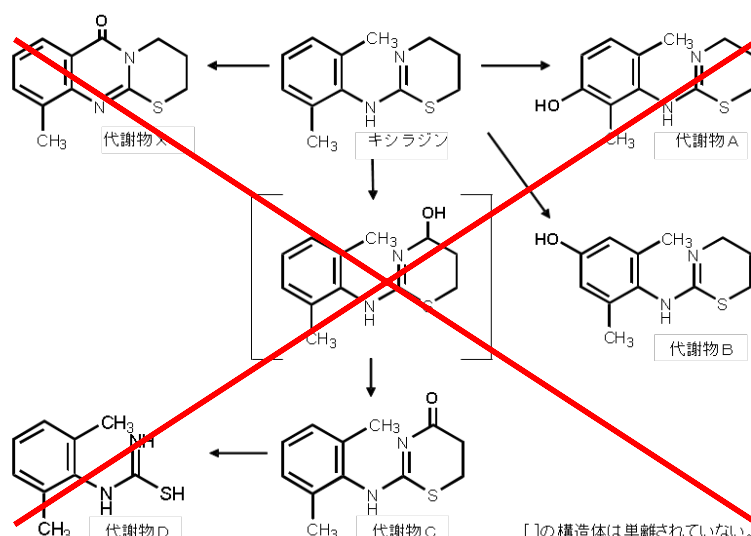
11 ~~（以下「代謝物 D」という。）であった検出された代謝物は、代謝物 A～D であった（別~~

12 ~~紙 1）。代謝物 D が *in vitro* で生成された主要代謝物であった（検出限界不明）。これら~~

13 ~~の所見に基づき推定されたキシラジンの代謝経路を図 1 に示した。代謝経路は、フェニ~~

14 ~~ル環の水酸化、グルクロン酸抱合、チアジン環の酸化及び開環であった。（参照 3、8）~~

15 ~~[3 : B 社資料 B-79(1992)] [8 : FAS38- 2.1.3.1 (Mutlib et al., 1992)]~~



~~図 1 ラットで推定されたキシラジンの代謝経路~~

【事務局より】

新しい *in vivo* 試験（2013 年）の推定代謝経路を追記したので、ラットの *in vitro* 試験（1992 年）の代謝経路図を削除しても良いでしょうか。

【島田美樹専門委員】

削除してよいと思います。

【宮田専門委員】

削除してよいと思います。

② 代謝試験（ラット肝由来ミクロソーム）

ラットの肝由来ミクロソームとキシラジンをインキュベートする *in vitro* の代謝試験が実施された。

HPLC-MS/MS により、N-(2,6-ジメチルフェニル) チオ尿素（代謝物 D）、チアジン環酸化代謝物（代謝物 J）、3 種類のフェニル環水酸化代謝物（代謝物 B、K、O）の 5 種類の代謝物が検出された（検出限界 0.01 $\mu\text{mol/L}$ ）（別紙 1）。チアジン環酸化代謝物が *in vitro* で生成された主要代謝物であった。（参照 11）[11: Lavoie et al. (2013)]

【事務局より】

石川専門委員からご提供いただいた文献を新たに追加しました。

（6）代謝試験（牛）

★JECFA が 2,6-キシリジンが生成されると判断する根拠となった試験★

① 代謝試験（牛）

牛（雌雄不明、3 頭）にキシラジンを単回筋肉内投与（2 頭は 0.2 mg/kg 体重、1 頭は 0.5 mg/kg 体重）し、尿中代謝物が検討された。

尿中にはキシラジンの代謝物である 2,6-キシリジン⁸ (図 2) が遊離型及び抱合型の両方の形で認められ、尿中代謝物として同定された。牛ではキシラジンは基本的に速やかな生体内変換により排泄されると考えられた。2,6-キシリジンを生成するチアジン環の分解が主要な生体内変換経路であると提唱された。(参照 3、8) [3 : B 社資料 B-82C (1972, 1973)][8 : FAS38- 2.1.2.2 (Pütter & Sagner, 1973)]

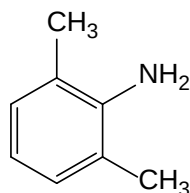


図 2 2,6-キシリジン (2,6-Xylidine)

★**EMEA が 2,6-キシリジンが生成されないと判断する根拠となった試験**★

② 代謝試験 (牛) (GLP、1998)

子牛 (4~7 か月齢、雌雄、4 頭/時点) に [phenyl-¹⁴C]標識キシラジン(フェニル環標識)を単回筋肉内投与 (0.3 mg/kg 体重) し、投与 4 時間及び後並びに投与 1、2 及び 6 日後の尿中の代謝物は TLC により、及び組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位) 中の代謝物が TLC 及び HPLC により定量された。投与 24 時間後の子牛の尿中代謝物 (β-グルクロニダーゼ処理及び未処理) が、TLC により調べられた。また、投与後 4 時間の肝臓、筋肉及び腎臓並びに投与後 1 及び 2 日の肝臓中の 2,6-キシリジンが TLC、HPLC 及び LC/MS により測定された (検出限界 5 ng/g)。

尿中の放射活性について、表 4 に示した。投与後 24 時間以内に投与量の 85%が尿中に排泄された。尿中には計 10 種類の代謝物が検出され、尿中放射活性の 90%以上を占めた。尿中放射活性の約 80%を構成する主要な 5 種類の成分が HPLC/MS により分離され、構造が同定された。これらは、フェニル環が水酸化されたキシラジンのグルクロン酸抱合体並びにチアジン環の酸化及び開環を含んだ抱合体及び/又は未抱合体誘導体 (代謝物 E~I) であった (別紙 1)。最も多くみられた化合物は、抱合体酸化生成物である代謝物 F であった。TLC 及び HPLC を組み合わせた分析により、未変化体キシラジン及び 2,6-キシリジンは尿中に存在しないことが示された。(参照 3、6、7) [3 : B 社資料 B-資料概要 p. 11、代謝 1 (1998)][6 : EMEA (1)-4, 5][7 : EMEA (2)-3, 4]

各組織の放射活性濃度は表 6 に示した⁹。投与 4 時間後の全組織及び投与 1 日後の肝臓以外の組織中放射活性は低すぎて定量できなかった検出されているが、定量限界以下であった (定量限界約 10 ng/g)。組織中の代謝物パターンは、尿中と同様であった。未変化体キシラジンは、投与 4 時間後では主要な成分であったが、急速に消失し投与 1 日後には肝臓中放射活性の 4%に過ぎなくなつた。

重要な意味を持つ化合物である 2,6-キシリジンは、TLC 及び LC/MS のいずれの検出法においても検出されなかった (検出限界 5 ng/g)。

⁸ 2,6-キシリジンは、1-amino-2,6-dimethylbenzene 又は 2,6-dimethylaniline として知られている。

⁹ 本試験は、II. 2. (2) ②の牛の残留試験と同一の試験。

組織及び尿に関するこれらの新しいデータから、牛でのキシラジンの生体内変換には、~~遺伝毒性及び発がん性を有する~~ 2,6-キシリジンの生成に必須条件である代謝過程（チアジン環とフェニル環の間のアミン架橋の開裂、又はチアジン環の完全分解）が含まれないことが示された。（参照 3、6、7） [3 : B 社資料 B-資料概要 p. 11、代謝 1（1998）] [6 : EMEA (1)-4] [7 : EMEA (2)-3] 単位修正 : 「μg/kg」 → 「ng/g」

表 4 牛における[thiazine-¹⁴C]標識キシラジン筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）後の尿中放射活性濃度（%）

投与後時間（時間）	%
0～24	85.2～85.4
24～48	1.6～2.3

[3 : B 社資料代謝 1（1998）, table 2]

【事務局より】

P19, L27-29 に、「投与 4 時間後の全組織及び投与 1 日後の肝臓以外の組織中放射活性は低すぎて定量できなかった。」 [6 : EMEA (1)-4] [7 : EMEA (2)-3] とあるが、表 6（[3 : B 社資料代謝 1, table 3-7]）では、投与 1 日以降では、肝臓以外に腎臓や投与部位でも検出されています。「~~投与 4 時間後の全組織及び投与 1 日後の肝臓以外投与 1 日以降筋肉及び脂肪の組織中放射活性は低すぎて定量できなかった~~検出されているが、定量限界以下であった。」と修正してもよろしいでしょうか。

【宮田専門委員】

修正で良いと考えます。

2. 残留試験(2) ②残留試験(牛) のところに同じ記載があります (p 22, L25-27)。1. 薬物動態試験(6)代謝試験 (牛) ②代謝試験(牛) の "各組織の放射活性濃度は……定量限界以下であった。" の文章 (p19, L27-29) は削除してはいかがでしょうか？

【事務局】

II. 1. (6) ②の記述 (p19, L27-29) を削除するか、ご検討をお願いいたします。

★EMEA が 2, 6-キシリジンが生成されないと判断する根拠となった試験★

③ 代謝試験 (牛) (GLP、2001)

泌乳牛（4～9 歳齢、高泌乳牛群及び低泌乳牛群、4 頭/群）に [phenyl-¹⁴C]標識キシラジン-~~(フェニル環標識)~~を単回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、投与 6 日後まで 1 日 2 回搾乳し、TLC 及びバイオイメージ分析により乳汁中代謝物が検討された（**検出限界：高泌乳牛 0.5 ng/mL、低泌乳牛 0.6 ng/mL**）。また、LC/MS により乳汁中の 2,6-キシリジン濃度が測定された（**定量限界 5 ng/mL、検出限界 1 ng/mL**）。

投与日の午後の乳汁から、~~未変化のキシラジン~~が高泌乳牛群及び低泌乳牛群でそれぞれ 9.5 及び 18.3 ng/mL のキシラジンが確認された。これは乳汁中放射活性のそれぞれ約 21%及び 29%を占めた。残りの乳汁中放射活性は尿中代謝物の代謝物 E、G 及び H に相当したであった（別紙 1）。

投与日の午後及び投与 1 日後の乳汁中の 2,6-キシリジン濃度は、全て定量限界未満であった。（参照 3） [B 社資料 B-代謝 2（2001）, appendix 7] 単位修正 : 「μg/kg」 → 「ng/g」

【事務局より】

「バイオイメージ分析」を「HPLC」に修正しても良いでしょうか。
 ([B 社資料 B-代謝 2 (2001)] p 8 の summary には、「thin layer chromatography and bioimage analysis」と書かれていますが、P18 に乳汁は「TLC/HPLC」で分析したと書かれています。)

【島田美樹専門委員】

両者は異なる解析法のため、そのまま「バイオイメージ分析」とするのが良いです。

(7) 代謝試験 (馬)

① 代謝試験 (馬) (GLP、1992)

馬 (雌、1 頭) にキシラジンを単回投与 (1 g、投与経路不明) し、投与後 24 時間にわたって尿を採取して、尿中代謝物が検討された。(参照 3、8) [3 : B 社資料 B-79 (1992)] [8 : TFAS38- 2. 1. 3. 2 (Mutlib et al., 1992)]

馬においては、キシラジンは複数の極性及び非極性代謝物に変換された。代謝物を含む尿をβ-グルクロニダーゼで加水分解処理を行うと代謝物 ~~A 及び~~ BA~D が回収されたことから、尿中に排泄された主要代謝物はグルクロン酸抱合体として存在しているものと考えられた (検出限界不明) (別紙 1)。代謝経路は、ラットでみられたもの (II. 1. (5) ①) と定性的に同じで、フェニル環の水酸化、グルクロン酸抱合、チアジン環の酸化及び開環であった。(参照 3、6~8) [3 : B 社資料 B-79 (1992)] [6 : EMEA (1)-4] [7 : EMEA (2)-3] [8 : FAS38- 2. 1. 3. 2 (Mutlib et al., 1992)]

② 代謝試験 (馬)

馬 (雌 2 頭) にキシラジンを単回静脈内投与 (それぞれ 0.98 及び 1.01 mg/kg 体重) し、投与後 1、3、5、9、13、25、37、49、61、73 及び 85 時間の尿中のキシラジン及び代謝物が GC/MS により測定された (検出限界: 0.035 µg/mL、定量限界: 0.105 µg/mL)。

キシラジンは速やかに代謝され、投与後 1~3 時間で尿中キシラジン濃度が約 1.0 µg/mL まで低下した。尿中に 7 種類の代謝物 (A~D、J、K 及び 2,6-キシリジン) が同定された (別紙 1)。代謝物 K が投与 25 時間後まで追跡できる長期間の代謝物と考えられた。また、2,6-キシリジンが馬におけるキシラジンの代謝物として初めて報告された。

(参照 13) [Spyridaki et al. (2004)]

2. 残留試験

(1) 残留試験 (羊及び牛)

羊 (雌雄不明、8 頭) にキシラジンの過用量 (1.0 mg/kg 体重)、乳牛 (雌雄不明、2 頭) にキシラジンを単回筋肉内投与 (0.2 mg/kg 体重) し、UV 検出法により、投与部位及び投与部位から離れた筋肉中のキシラジン残留が調べられた (検出限界不明)。

羊では、投与量の 3 分の 1 が投与 10 分後の投与部位にみられたが、投与 20 時間後には僅かな量まで低下した。投与部位から離れた筋肉 (腰筋 (incide psoas muscle)) から、投与 20~40 分後に最大値 0.2 ng/g が検出された。

牛では、投与部位及び投与部位から離れた筋肉では、投与 24 時間後に全く検出されなくなった。(参照 3) [B 社資料 B-12 (1969?)] 単位修正 : 「 $\mu\text{g/kg}$ 」 → 「 ng/g 」

(2) 残留試験 (牛)

① 残留試験 (牛) (GLP、1975)

子牛 (雄、3 頭) 及び泌乳牛 (1 頭) に $[\text{thiazine-}^{14}\text{C}]$ 標識キシラジン (~~チアジン環標識~~) を単回筋肉内投与 (0.33 mg/kg 体重) し、投与 10、24、48 及び 74 時間後の各組織中並びに投与 12、24、36、48、60 及び 72 時間後の乳汁中の総残留濃度¹⁰が測定された。また、各組織中残留物における未変化のキシラジンを定性的に確認した。

組織及び乳汁中の総残留濃度を表 5 に示した。

投与 10 時間後の肝臓及び腎臓からは未変化のキシラジンは検出されなかった。乳汁中のキシラジン濃度についてはこの試験では調べられなかった。(参照 3、6、7) [3 : B 社資料 B-80 (1975)] [6 : EMEA (1)-16] [7 : EMEA (2)-6]

表 5 泌乳牛における $[\text{thiazine-}^{14}\text{C}]$ 標識キシラジン筋肉内投与 (0.33 mg/kg 体重) 後の各組織及び乳汁中総残留濃度 (ng/g) 単位修正 : 「 $\mu\text{g/kg}$ 」 → 「 ng/g 」 又は 「 ng/mL 」

試料 n=3	投与後時間（時間）					
	10	24	48	74		
肝臓	240	120	120	<100 LOQ		
腎臓	410	110	<100 LOQ	<100 LOQ		
投与部位	190	140	<100 LOQ	<100 LOQ		
試料 n=1	投与後時間（時間）					
	12	24	36	48	60	72
乳汁	60	50	30	20	10	<10 LOQ

LOQ : 定量限界 (組織 100 ng/g 、乳汁 10 ng/mL)

② 残留試験 (牛) (GLP、1998)

子牛 (4~7 か月齢、雌雄 4 頭/時点) に $[\text{phenyl-}^{14}\text{C}]$ 標識キシラジン (~~フェニル環標識~~) を単回筋肉内投与 (0.3 mg/kg 体重) し、投与 4 時間後並びに投与 1、2 及び 6 日後の各組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位) 中の総残留濃度が、TLC 及び HPL を用いて調べられた。結果を表 6 に示した。

いずれの組織中総残留濃度も、投与 4 時間後以降急速に低下した。脂肪及び筋肉内では投与 1 日後までに、投与部位では投与 6 日後までに検出限界以下となった (検出限界 8 ng/g 、定量限界 8 又は 9 ng/g)。肝臓中濃度は投与 1 日後では 93 ng/g であったが、6 日後には 29 ng/g まで減衰し、見かけ上の $T_{1/2}$ は 76 時間であった。腎臓中濃度は 6 日後に 10 ng/g となり、これはほぼ検出限界値に近い値であった。この結果はチアジン環が標識された上記の試験で得られた $[\text{thiazine-}^{14}\text{C}]$ 標識キシラジンをを用いた残留試験 (Ⅱ.

¹⁰ 総残留放射活性を指標にして、キシラジン濃度に換算した。以下同じ。

2. (2) ① の結果と同様であった。(参照 3、6、7) [3 : B 社資料 B-代謝 1 (1998)] [6 : EMEA (1)-17] [7 : EMEA (2)-7]

単位修正 : 「μg/kg」 → 「ng/g」

表 6 牛における[phenyl-¹⁴C]標識キシラジン筋肉内投与 (0.3 mg/kg 体重) 後の
各組織中の総残留濃度 (ng/g) 単位修正 : 「μg/kg」 → 「ng/g」

試料	投与後時間			
	4 時間	1 日	2 日	6 日
肝臓	500	93	61	29
腎臓	872	41	20	10
筋肉	57	<8 LOQ	<8 LOQ	<8 LOQ
脂肪	56	<8 LOQ	9LOQ	<9 LOQ
投与部位	8,320	15	17	<8 LOQ

LOQ : 定量限界 (8 又は 9 ng/g)

【宮田専門委員】

表 6 の中の脂肪の 2 日は 9 でなく LOQ です。

③ 残留試験 (牛) ★休薬期間の根拠となった試験★

子牛 (雌雄不明、2 か月齢、5 頭) に最大推奨用量又は 2 倍量のキシラジンを単回筋肉内投与 (0.3 又は 0.6 mg/kg 体重) し、投与 48 時間後の筋肉及び各組織 (肝臓、腎臓、心臓、肺、胆嚢、脾臓、脳、甲状腺及び脂肪) 中のキシラジンの残留が検討された。

筋肉及び各組織では、投与 48 時間後では検出限界未満であった (検出限界 0.02 μg/g、胆嚢及び甲状腺は 0.05 μg/g)。(参照 3) [B 社資料 B-81 (1976)]

単位修正 : 「mg/kg」 → 「μg/g」

④ 残留試験 (牛)

牛 (雌雄不明、8 頭) にキシラジンを単回筋肉内投与 (0.3 mg/kg 体重) し、投与 1、3、5 及び 7 日後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位中のキシラジンの残留が調べられた。

いずれの試料中にもキシラジンは検出されなかった (検出限界 : 肝臓及び腎臓 0.05 μg/g、筋肉、脂肪及び投与部位 0.01 μg/g)。(参照 3) [B 社資料 B-13 (1990)] 単位修正 :

「mg/kg」 → 「μg/g」

⑤ 残留試験 (牛) (GLP、1991)

子牛 (雌、4 頭/時点) にキシラジンを単回筋肉内投与 (0.3 mg/kg 体重) し、投与 24、48、96 及び 192 時間後の肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位中のキシラジンの残留が調べられた。

いずれの試料中にもキシラジンは検出されなかった (定量限界 : 筋肉、脂肪及び投与部位 0.01 μg/g、肝臓及び腎臓 0.05 μg/g)。(参照 3) [B 社資料 B-15 (17) (1991)] 単位修

正 : 「mg/kg」 → 「μg/g」

⑥ 残留試験（牛）（GLP、2001）

泌乳牛（4～9 歳齢、高泌乳群及び低泌乳牛群、4 頭/群）に [phenyl-¹⁴C] 標識キシラジン（フェニル環標識）を単回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、投与後 6 日まで 1 日 2 回搾乳し、乳汁中の平均総残留濃度及びキシラジン濃度が調べられた。投与は午前に行った。結果を表 7 に示した。

乳汁中キシラジン濃度は、1 回目の搾乳時点で既に 2～21 ng/mL の範囲と低くなっていた。平均総残留濃度は、投与 3 日後には全ての群で検出限界未満となった（検出限界：高泌乳牛 0.5 ng/mL、低泌乳牛 0.6 ng/mL）。（参照 3、7） [3 : B 社資料 B-代謝 2 (2001)] [7 : EMEA (2) -8]

単位修正 : 「μg eq/L」 「μg/L」 → 「ng eq/mL」 「ng/mL」

表 7 泌乳牛における [phenyl-¹⁴C] 標識キシラジン単回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）後の乳汁中総残留濃度（ng eq/mL）

群	試料採取時点					
	投与日	投与 1 日後		投与 2 日後		投与 3 日後
	午後	午前	午後	午前	午後	午前
	1 回目	2 回目	3 回目	4 回目	5 回目	6 回目
高泌乳牛群	46.2	11.7	4.7	0.8	<0.5 LOD	<0.5 LOD
低泌乳牛群	63.4	18.7	8.1	2.1	1.1	<0.5 LOD

LOD : 検出限界（5 又は 6 ng eq/mL）

[3 : B 社資料 B-代謝 2 (2001) , table 2, 3]

⑦ 残留試験（牛） ★休薬期間の根拠となった試験★

泌乳牛（雌、2 頭/群）に最大推奨用量又は 2 倍量のキシラジンを単回筋肉内投与（0.3 又は 0.6 mg/kg 体重）し、投与後 6～126 時間までの乳汁中のキシラジン濃度が調べられた。

投与 6 時間後の乳汁中 4 例中 3 例で 0.02～0.03 μg/mL、投与 20 時間後の 4 例中 2 例で 0.02 μg/mL が検出されたが、投与後 30 時間以降では検出限界未満となった（検出限界 0.02 μg/mL）。（参照 3） [B 社資料 B-81 (1976)] 単位修正 : 「mg/L」 → 「μg/mL」

⑧ 残留試験（牛）（GLP、1991）

泌乳牛（6 頭）に最大推奨用量のキシラジンを単回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、LC/UV を用いて投与後 10 日まで 1 日 2 回搾乳し、乳汁中のキシラジンの残留が調べられた。

1 回目の搾乳（投与 7～8 時間後）の乳汁 6 例中 3 例で 0.012～0.019 μg/mL が検出されたが、それ以降は全て定量限界未満となった（定量限界 0.01 μg/mL）。（参照 3、7） [3 : B 社資料 B-19 (20) (1991)] [7 : EMEA (2) -9] 単位修正 : 「mg/L」 → 「μg/mL」

⑨ 残留試験（牛）

泌乳牛（2頭）に最大推奨用量のキシラジンを単回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）後、1日2回（午前及び午後）搾乳し、投与後6日までの乳汁中のキシラジンの残留が調べられた。

投与後6日までの乳汁中のキシラジンは、検出限界未満であった（検出限界 0.01 µg/mL）。（参照 3） [B 社資料 B-18（1990）] 単位修正：「mg/L」→「µg/mL」

（3）残留試験（馬）

馬（雌2頭）に最大推奨用量のキシラジンを単回静脈内投与（それぞれ 0.98 及び 1.01 mg/kg 体重）し、投与後 1、3、5、9、13、25、37、49、61、73 及び 85 時間の尿中のキシラジン及び代謝物が GC/MS により測定された（検出限界：0.035 µg/mL、定量限界：0.105 µg/mL）。

尿中に7種類の代謝物（A～D、J、K 及び 2,6-キシリジン）が同定された（別紙1）。尿中の 2,6-キシリジン濃度は、投与後 3～5 時間までに最高濃度に達した後、急速に低下し、13 時間後には検出限界痕跡量レベル（trace level）島田美樹専門委員となった。代謝物 K が投与 25 時間後まで追跡できる長期間の代謝物と考えられた。（参照 13） [Spyridaki et al. (2004)]

~~2,6-キシリジンについては、代謝により生成されることを否定するデータは得られなかったが、GLP で実施された試験では全て定量限界未満又は検出限界未満であった。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、仮にキシラジンの投与によって 2,6-キシリジンが生成されたととしても極めて僅かと考えた。~~

2,6-キシリジンについては、牛の尿では GLP で実施された試験で全て定量限界未満又は検出限界未満であったが、ラット及び馬の尿から 2,6-キシリジンが検出された（Ⅱ. 1. 及び 2.）。また、ラットにキシラジンを単回経口投与（150 mg/kg）した試験では、投与 3～6 時間後の血漿中から 2,6-キシリジンが 0.03～0.04 µg/mL 検出された。（参照 3） [3:B-003, p] ラットの小腸内に 2,6-キシリジンを投与した実験（詳細不明）において、消失半減期は 14.4 分であったとの報告も得られた。（参照 14） [14:環境省（2009）, p7 (Plat-Delfina et al. (1972) 文献未確認)] ラット、牛及び馬の筋肉、脂肪又は組織から 2,6-キシリジンが検出された報告は得られなかった。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、仮に、牛においてもキシラジンの投与によって代謝過程で一過性に 2,6-キシリジンが生成されたととしても、代謝及び排泄が速やかに進むことを考慮すれば、適切な休薬期間を設けることにより、畜産物に 2,6-キシリジンが残留することはないと考えた。

【事務局より】

2,6-キシリジンの生成について、専門委員の御意見を踏まえて上のように整理しました。

【能美専門委員】

仮にキシラジンの投与によって 2,6-キシリジンが生成されたととしても、極めてわずかなのかもしれないが、そうすると、わずかなキシリジンに遺伝毒性があったらどうするのかという話にな

ってくるのではないのでしょうか。動物に投与して、動物の体の中でNの水酸化体ができて、それを人間が食べるということはほとんどあり得ないことだと思いますので、問題ないと思うのですが、代謝の先生方と少し相談されて、一過的にキシリジンが生成しても速やかに解毒されるものと考えた、などという説明をしてはどうでしょうか。

【事務局】

当初案（L24～27）を修正し、

- ・尿や血漿中からは2,6-キシリジンが検出されているが、可食部で検出された報告はないこと
- ・代謝及び排泄が速やかに進むので、適切な休薬期間を設ければ畜産物に残留しないことを明記しました。

（４）残留マーカ－について

各種薬物動態試験及び残留試験の結果より、キシラジンは多様な生体内変換を受け、多様な代謝物として速やかに排泄されると考えられた。このような特性から、宮田専門委員親化合物であるキシラジンを牛及び馬における残留マーカ－とした測定することにより、残留性を推定することが可能と考えた。佐藤委員長・吉田緑委員

【事務局より】

残留マーカ－の記載について、ご確認ください。

【島田美樹専門委員】

キシラジンが残留マーカ－であるとするので、良いと思います。

【宮田専門委員】

たとえば、下線部のように、代謝、動態特性を付け加えてはいかがでしょうか？

3. 遺伝毒性試験

キシラジンの遺伝毒性試験の結果を表 8 に、2,6-キシリジンの遺伝毒性試験の結果を表 9 に示した。（参照 3、6、8、12、15）[3 : B 社資料 B-概要 1-3-5; B-125 (1984) ; B-追 Ames (1998) ; B-126 (1994) ; B-127 (1995) ; B-10] [6 : EMEA (1)-10] [8 : FAS38- 2. 2. 5 Table4] [12 : IARC (1993)] [15:Kirkland et al. (2012)]

表 8 キシラジンの遺伝毒性試験結果

試験	試験対象	用量	結果
in vitro	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98, TA100	0～10,000 µg/plate (±S9 ^a)	陰性 [3 : B -10]
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538	400～12,000 µg/plate (±S9)	一部陽性 ^b [3 : B-125]
	<i>S. typhimurium</i> TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537	0～5,000 µg/plate (±S9)	陰性 [3 : B- 追 Ames]
	前進突然変異試験 遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞、 HPRT <i>Hprt</i> 座位 2.5～40 µg/mL (+S9) 62.5～1,500 µg/mL (－S9) ^c	陰性 [3 : B-126] [6 : EMEA (1)-10]

<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髓細胞	50 mg/kg 体重、 単回腹腔内投与	陰性 [3 : B-127]
----------------	------	---------	-------------------------	-------------------

a : ラットの肝由来 S9

b : TA1535 (-S9) 及び TA1538 (-S9) で陰性対照の 2 倍以上の変異コロニー数がみられた。

c : 1,500 µg/mL で細胞毒性が観察された。

表 9 2,6-キシリジンの遺伝毒性試験結果 <参考資料>

試験	試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	100～9,900 µg/plate (±S9 ^a)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1537	360 µg/plate (±S9)	陰性 ^b
	<i>S. typhimurium</i> TA1535	3 µmol/plate (±S9)	陰性 ^b
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537	0.1～10 mg/plate (±S9)	一部陽性 ^c
	<i>S. typhimurium</i> TA100	480～4,000 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	～5,000 µg/plate (±S9 ^d)	陰性 ^e
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、YG1024、YG1029 ^f	～5,000 µg/plate (±S9 ^a)	陰性 ^g
	遺伝子突然変異試験 マウスリンフォーマ L5178Y 細胞、 tk Tk 座位	用量記載なし (±S9)	陽性
	姉妹染色分体交換試験 CHO 細胞	30～1,500 µg/mL (±S9)	陽性
<i>in vivo</i>	細胞遺伝学試験 ICR マウス骨髓	350 及び 375 mg/kg 体重、 経口投与	結論は出せなかった ^h
	<i>in vivo</i> - <i>in vitro</i> DNA 修復試験 ラット初代肝細胞	40～850 mg/kg 体重、 経口投与	陰性
	DNA 共有結合試験 ラット	87.2 µCi ¹⁴ C 標識 2,6-キシリジン/ラット、 腹腔内投与 ⁱ	陽性

a : ラットの肝由来 S9

b : スポット試験のみ

c : TA100 について、研究室のうち、2 研究室において+S9 で弱い陽性、1 研究室において陰性であった。

d : ラット及びヒトの肝由来 S9

e : ラット及びヒトの肝由来 30 % S9 存在下で、最高濃度で毒性がみられた。

f : YG1024 株及び YG1029 株は、TA98 株及び TA100 株の O-acetyltransferase 亢進株である。

g : ラットの肝由来 10% S9 存在下では 5,000 µg/plate で、30% S9 存在下では 2,500 µg/plate で毒性がみられた。TA98 株の 30% S9 存在下では、一濃度で復帰突然変異体が微増し有意差がみられたが、陰性対照のコロニー数の 1.5 倍未満であり、更に用量反応はなかったことから、生物学的に重要ではないと考えられた。

h : 被験物質が標的組織（骨髓）に到達しなかったことを示唆する結果

i : 前処置として、非標識 2,6-キシリジン 262.5 mg/kg 体重を 9 日間連続投与

復帰突然変異試験については 3 試験が報告されている。その内の一試験で、S9 非存在下の *S. typhimurium* TA1535 及び TA1538 に陰性対照の 2 倍以上の復帰突然変異コロニー数がみられたが、この増加には用量依存性はみられなかった。また、12,000 µg/plate までの用量で、いかなる生菌数への影響は認められなかった。(参照 3、6、8) [3 : B 社資料 B-125 (1984)] [6 : EMEA (1)-10] [8 : FAS38- 2.2.5 Table4] 残りの 2 試験では、キシラジンの変異原性は S9 の存在下及び非存在下のいずれにおいても認められなかった。(参照 3) [3 : B 社資料 B-追 Ames (1998) :B-10] 更に、チャイニーズハムスター V79 細胞を用いた *in vitro* の前進黨伝子突然変異試験、マウスを用いた *in vivo* の小核試験では陰性であった。(参照 3、6、8) [3 : B 社資料 B-126 (1994), B-127 (1995)] [6 : EMEA (1)-10] [8 : FAS38- 2.2.5 Table4]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、キシラジンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えた。

2,6-キシリジンを用いた *in vitro* の復帰突然変異試験で一部陽性、遺伝子突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験並びに *in vivo* の DNA 共有結合試験で陽性であったことから、2,6-キシリジンは遺伝毒性を有することが示唆された。

2,6-キシリジンの発がん性について、IARC は、ヒトにおける根拠は不十分であるが、実験動物では 2,6-キシリジンの発がん性には十分な根拠があるとして、2,6-キシリジンを Group 2B (ヒトに発がん性の可能性を有する) に分類している。(参照 12) [12 : IARC (1993)]

【事務局より】

~~2,6-キシリジンの生成について整理した内容を踏まえ、削除しました。~~
以下のご意見を頂きましたので、復活させました。

【島田美樹専門委員】

2,6-キシリジンは遺伝毒性を有することの記載は、必要かと思います。牛や馬ではわずかししか検出されないことから、ヒトへの影響は、著しく低いと最後に結論つけるのが良いかと思います。

【能美専門委員】

2,6-キシリジンの遺伝毒性については、周知の事実なので、9と2, 表6-キシリジンの遺伝毒性の評価は復活させてもいいのではないのでしょうか。ただ、そういうものがあつたとしても、最終的な牛の体の中での生成量は非常に微量かつ速やかに代謝されるので問題にらなかったのだと書いていけばよろしいのではないかと。

【青山座長】

遺伝毒性のところには2,6-キシリジンの記載を残して、その他の毒性は削除でいいのではないのでしょうか。

フォーカスとしては、最後のまとめで、一応、遺伝毒性があつて、一言、発がん性もあると言ってもいいとは思いますが、それについては可食部への残留の可能性は極めて低いということを書いておけば、2,6-キシリジンの毒性を急性毒性からまとめる必要はないと思います。

【事務局】

- ・表 9 と 2,6-キシリジンの遺伝毒性の評価を復活させました。
- ・2,6-キシリジンの発がん性について追記しました。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験

キシラジンの急性毒性試験の結果を表 10 に示した。(参照 3、6、8) [3: B 社資料 概要: B-87 (1967)] [6: EMEA (1)-6] [8: FAS38- Table3]

表 10 急性毒性試験結果 (LD₅₀ (mg/kg 体重))

動物種	投与経路			
	静脈内	皮下	経口	筋肉内
マウス	43±2.5	121±13.0 雄: 150、雌: 179	240±24.0 雄: 386、雌: 340	雄: 101、雌: 105
ラット		雄: 212、雌: 225	130±12.0 雄: 520、雌: 490	雄: 185、雌: 164
イヌ	22			47
ネコ		100～110		
馬	15～28 ^a			60～70 ^a
牛				0.9 ^a

a: 最低致死量

【事務局より】

最近の動物用医薬品評価書では、急性毒性試験の結果は一括して表に整理しています。そのため、以下の急性毒性試験の記述は削除しました。

~~イヌの筋肉内投与による LD₅₀ は 47 mg/kg 体重、静脈内投与による LD₅₀ は 22 mg/kg 体重であった。(参照 2、5、7) [2: B 社資料 B-88] [5: EMEA (1)-6] [7: FAS38- 2.2.1.1]~~

~~イヌに推奨用量の 10 倍量 (22 mg/kg 体重) のキシラジンを筋肉内投与した別の試験では、4 例中 2 例が死亡したが、死亡しなかった動物は全て痙攣、意識消失及び呼吸抑制障害から後遺症なく回復した。(参照 3、6、8) [3: B 社資料 B-91 (1970)] [6: EMEA (1)-6] [8: FAS38- 2.2.1.1]~~

~~ネコの皮下投与による LD₅₀ は 100～110 mg/kg 体重の範囲にあると考えられた。(参照 2、5、7) [2: B 社資料 B-89] [5: EMEA (1)-6] [7: FAS38- 2.2.1.1]~~

~~ネコにキシラジン 10 mg/kg 体重を静脈内投与した試験では 30～60 秒後に痙攣が現れ、1～5 分間持続した。(参照 3、6、8) [3: B 社資料 B-90 (1983)] [6: EMEA (1)-6] [8: FAS38- 2.2.1.1]~~

~~ネコに推奨用量の 10 倍量 (22 mg/kg 体重) のキシラジンを静脈内投与した別の試験では、3 例中 1 例が死亡したが、死亡しなかった動物は全て痙攣、意識消失及び呼吸抑制障害から後遺症なく回復した。(参照 3、6、8) [3: B 社資料 B-91 (1970)] [6: EMEA (1)-6] [8: FAS38- 2.2.1.1]~~

成馬にキシラジンが投与（静脈内：雌馬 3 頭及び去勢馬 1 頭に 11 mg/kg 体重、筋肉内：雌馬 2 頭及び去勢馬 2 頭に 22 mg/kg 体重）された。静脈内投与により投与 4 分後に雌馬 1 頭が死亡した。ほかの全ての被験動物は、静脈内投与では 24 時間で、筋肉内投与では 48 時間で投与に関連した影響から回復した。（参照 3、6、8）

[3:B 社資料 B-93 (1970)] [6: EMEA (1)-6] [8: FAS38- 2.2.1.2]

馬に 0.5～2.8 mg/kg 体重のキシラジンの静脈内投与でも、予期しない死亡が報告されている。（参照 6）

馬にキシラジン 1.5～3 mg/kg 体重を筋肉内、静脈内、動脈内投与した別の試験では、個体差による過量症状が認められたのみで、致死には至らなかった。2～3 mg/kg 体重を筋肉内投与した時には臨床症状に有害な変化は認められなかった。しかしながら、雌馬に 2.16 mg/kg 体重を皮下投与した時に異常反応（興奮）が認められた例も報告されている。（参照 3）

[3:B 社資料 B-94 (1969), B-95, B-96]

牛にキシラジンの過剰用量（2 mg/kg 体重）を静脈内投与した時に回復に時間がかかった例が認められた。一方、0.2 mg/kg 体重を筋肉内投与した例で心停止（その後回復）が報告されている。（参照 3）

また、妊娠牛に著しい過剰用量（4.6 mg/kg 体重）を筋肉内投与した例では早産が報告されている。（参照 3）

過剰用量（0.18～0.35 mg/kg 体重）を静脈内投与した牛 34 頭（Hereford 種及び Friesian 種各 17 頭）においては、Hereford 種の方がキシラジンの投与後速やかに横臥し、回復も遅かったことが報告されている。（参照 3）

最も感受性の高い牛では、最小致死量は最大推奨用量の約 3 倍量、すなわち 0.9 mg/kg 体重であった。（参照 6）

（参考）

○ 2,6-キシリジンの急性毒性試験（参考）

表 A 2,6-キシリジンの急性毒性試験結果

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
マウス	雄	経口	710
ラット	—		2,042
	雄		840
			630
			1,230
	雌 雄		1,160 及び 1,270 620～1,250 及び 1,310

（参照 8） [8:FAS38- 2.2.1 Table3]

5. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料 ¹¹＞

ラット（F344 系、6 週齢、雄、投与群 14 匹/群及び対照群 6 匹）を用いたキシラジンの混餌投与（0 又は 1,000 ppm）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。病理組織学的検査では鼻腔及び主要臓器を調べた。

明らかな臨床症状は観察されなかった。体重については、投与群と対照群との間に差はなかった。

剖検では、投与群に甲状腺肥大が観察された。この所見の組織学的検査では、甲状腺濾胞上皮細胞が肥大し、濾胞腔が狭くなっていた。濾胞のコロイド内容物が減少し、エオジンに僅かに染色された。

キシラジン及び 2,6-キシリジンの血漿中濃度はともに検出限界以下であった（検出限界 0.02 µg/mL）。（参照 3） [3:B-003-II (2000)]

(2) 32 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄各 10 匹/群）を用いたキシラジンの混餌投与（混餌濃度：0、50、100、250 又は 500 ppm、体重 1 kg 当たりの検体摂取量は表 11 参照。）による 32 週間亜急性毒性試験が実施された。血液学的検査（Hb、RBC 及び WBC、白血球百分比）、尿検査並びに剖検及び病理組織学的検査を実施した。

~~各投与群の雄で各 1 例、対照群及び 100 ppm 群の雌で各 1 例 50 ppm 投与群の雄で 2 例、対照群、250 ppm 以上投与群の雄で各 1 例並びに 100 及び 500 ppm 投与群の雌で各 1 例が死亡した。~~ 調査会後修正：原文に基づき修文

~~雌では、100 及び 250 ppm 以上投与群の雄では対照群より体重増加量が少ない傾向抑制の傾向がみられたが、統計学的有意差は認められなかった。500 ppm 投与群の雌では、有意な体重低下増加抑制がみられた（ $p < 0.02$ ）。~~

摂餌量、血液学的検査、尿検査、剖検所見及び臓器重量に对照群との差はなかった。尿細管上皮細胞の脂肪変性が対照群、50、100、250 及び 500 ppm 投与群にそれぞれ 1、2、3、3 及び 5 例みられたが、これらは重度の感染症によるものと考えられた。（参照 3、6、8） [3 : B 社資料 B-105 (1968) : B-106 (1968, 1970)] [8 : FAS38- 2.2.2.1 (Tettenborn & Hobik, 1968a; Trossmann & Hobik, 1970)] [6 : EMEA (1)-7]

JECFA は、19 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に用量依存的な体重増加抑制がみられたことから、本試験の NOEL を 6 mg/kg 体重/日 ¹²と設定しているが、全投与群で感染症がみられたことから、NOEL の信頼性には疑義があるとしてい。（参照 8） [8 : FAS38- 2.2.2.1]

¹¹ 一用量の試験であること、血液学的及び血液生化学的検査が実施されていないこと及び病理組織学的検査も限られていることから、参考資料とした。

¹² JECFA 評価書（参考 8） [8 : FAS38- 2.2.2.1 (Tettenborn & Hobik, 1968a; Trossmann & Hobik, 1970)] では、250 及び 500 ppm 投与群の雌で体重増加抑制がみられたことから本試験の NOEL を 6 mg/kg 体重/日と設定している。しかし、キシラジン投与量は、雄 0、3、6、21 又は 41 mg/kg 体重/日、雌 0、4、8、19 又は 45 mg/kg 体重/日と換算しているため、誤記と思われる。

EMEA は、全ての動物が感染症に罹患していたことから本試験の NOEL は設定できなかったとしている。(参照 6) [6 : EMEA (1)-7]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、全ての動物が感染症に罹患していたこと及び血液学的検査が十分に行われていないことから、本試験の NOAEL を設定できなかった。

表 11 ラットを用いた 32 週間亜急性毒性試験における検体摂取量 (mg/kg 体重/日)

	飼料濃度			
	50 ppm	100 ppm	250 ppm	500 ppm
雄	3	6	21	41
雌	4	8	19	45

【事務局より】

19 mg/kg 体重以上投与群の雌でみられた用量依存的な低下体重から NOEL を求めるなら、NOEL は 6 mg/kg 体重でなく 8 mg/kg 体重となることから、脚注を追記しました。

Xylazine was administered in the diet to Wistar rats (10/sex/ group) for 32 weeks. Dosages administered were 0, 50, 100, 250 or 500 mg/kg diet (equal to 0, 3, 6, 21 or 41 mg/kg bw per day for males and 0, 4, 8, 19 or 45 mg/kg bw per day for females).

(中略)

Based on the dose-related decrease in weight gain observed in females at 250 and 500 mg/kg diet, the NOEL in this study was 100 mg/kg diet, equal to 6 mg/kg bw per day. [8 : FAS38- 2.2.2.1 (Tettenborn & Hobik, 1968a; Trossmann & Hobik, 1970)]

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料¹³⁾>

イヌ (ビーグル種、約 8.5 か月齢、体重 7~10 kg、雌雄各 2 匹/群) を用いたキシラジンの混餌投与 [混餌濃度 : 0、10、30 又は 100 ppm (0、0.33、0.94 又は 3.1 mg/kg 体重/日に相当。)] による 13 週間亜急性毒性試験が実施された。一般状態、眼検査、心電図、血液学的、生化学的及び尿検査、剖検並びに病理組織学的検査を実施した。

~~一般状態に異常は認められず正常範囲であった。全ての試験群の体重が増加し、摂餌量も同様に順調であった。~~

~~眼検査、心電図等にも投与に起因した変化は認められなかった。~~

~~血液学的及び血液生化学的検査、尿検査、臓器重量、病理組織学的検査所見等についても投与による変化は認められなかった。~~

最高用量の 100 ppm (3.1 mg/kg 体重/日に相当) まで投与しても毒性作用は認められなかった。これ以上の用量については、イヌが経口摂取を拒否するため、検討は行われなかった。いずれの投与群においても投与による影響はみられなかった。(参照 3、6、8) [3 : B 社資料 B-108 (1969?) : B-109 (1969, 1970)] [6 : EMEA (1)-7] [8 : FAS38- 2.2.2.1]

¹³⁾ 最大推奨用量 (3 mg/kg 体重/日) における薬理学的影響が報告されていないこと並びに飼料中のキシラジン含有量、均一性及び安定性についても確認されていないため、実際の投与量が不明であることから、参考資料とした。

JECFA は、投与による毒性影響がみられなかったことから、本試験の NOEL を 3 mg/kg 体重/日と設定している。(参照 8) [8 : FAS38- 2.2.2.1]

EMEA は、本試験の NOEL は設定できなかったとしている。(参照 6) [6 : EMEA (1)-7]

~~イヌにおける非経口投与の推奨治療用量は 1～3 mg/kg 体重であるが、本試験では、最大推奨用量である 3 mg/kg 体重/日における薬理学的影響が報告されておらず、飼料中のキシラジン含有量、均一性及び安定性についても確認されていないため、実際の投与量は不明である。したがって、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験の NOAEL を設定できなかった。~~

【事務局より】

最近の評価書の記載に合せて、2～5 パラ（網掛け部分）を「全投与群で投与による影響はみられなかった。」（下線部分）に置き換えました。

【事務局より】

脚注 12 の通り、本試験は最大推奨用量における薬理学的影響が報告されていないことや、実際の投与量が不明であることから、参考資料としてよいでしょうか。

（4）14～16 週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料¹⁴＞

イヌ（雑種、雄 5 匹及び雌 3 匹¹⁵）¹⁶を用いたキシラジンのゼラチンカプセル経口投与（25、50 又は 100 mg/kg 体重/日）による 14～16 週間（5 日/週）亜急性毒性試験が実施された。一般状態、血液学的、生化学的及び尿検査、剖検並びに病理組織学的検査を実施した。

100 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例が試験 8 週目に死亡した。

一般症状については、100 mg/kg 体重/日投与群で投与後すぐに無気力及び筋肉衰弱（musclar debility）がみられ、約 1 時間半続いた。同様の所見が 25 mg/kg 体重/日投与群にもみられた。試験期間中、25 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例で妊娠が発見された。体重変化については、死亡例に投与後の持続的な体重減少、妊娠例に持続的な体重増加が認められたが、ほかの被験動物に一定の傾向は認められなかった。

血液学的及び血液生化学的所見並びに尿検査に異常は認められなかった。

剖検では、死亡例の胃及び大腸の粘膜に発赤のみがみられた。

病理組織学的検査では、100 mg/kg 体重/日投与群に肝臓の脂肪変性及び肝細胞壊死、腎臓の脂肪蓄積及び尿細管上皮の壊死がみられた。25 及び 50 mg/kg 体重/日投与群に投与に関連した変化は認められなかった。(参照 3、6、8) [3 : B 社資料 B-107(1968)] [6 : EMEA (1)-7] [8 : FAS38- 2.2.2.1(Tettenborn & Hobik, 1968b)]

¹⁴ 対照群が設定されていないことから、参考資料とした。

¹⁵ 25 mg/kg 体重/日；雄 1 匹及び雌 1 匹、50 mg/kg 体重/日；雄 2 匹、100 mg/kg 体重/日；雄 2 匹及び雌 2 匹。

¹⁶ 各群の動物数の詳細は、25 mg/kg 体重/日投与群では雌雄各 1 匹、50 mg/kg 体重/日投与群では雄 2 匹、100 mg/kg 体重/日投与群では雌雄各 2 匹となっている。

JECFA は、本試験の NOEL は設定できなかったとしている。(参照 8) [8 : FAS38-2.2.2.1]

EMEA は、本試験の NOEL は設定できなかったとしている。(参照 6) [6 : EMEA (1)-7]

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、対照群が設定されていないこと、病理組織学的検査が肝臓及び腎臓のみであることから、本試験の NOAEL は設定できなかった。~~

【事務局より】

脚注 13 の通り、本試験は対照群が設定されていないことから、参考資料としてよいでしょうか。

(参考)

○ 2,6-キシリジンの亜急性毒性試験

① 亜急性毒性試験（ラット、2,6-キシリジン）

ラット（F344 系、雄 9～10 匹/群）を用いた 2,6-キシリジンの強制経口投与（160 mg/kg 体重/日）による 5、10 及び 20 日間亜急性毒性試験が実施された。投与量は、推定 LD₅₀ の 25% であった。

投与 20 日後における脾ヘモジデリン沈着症（赤血球障害の指標）の有意な増加は、投与に関連した影響であると見なされた。脾臓のうっ血及び赤血球増生の形跡は軽微であった。（参照 8） [8:FAS38- 2.2.2.2] (Short *et al.*, 1983)

② 4 週間亜急性毒性試験（ラット、2,6-キシリジン）①

ラット（SD 系、対照群、低及び中用量投与群は雌雄各 5 匹/群、高用量投与群は雌雄各 4 匹/群）を用いた 2,6-キシリジンの強制経口投与（0、20、100、500～700 mg/kg 体重/日）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

体重増加量の低下、Hb の減少及び肝腫大が投与に関連した影響であった。この試験で、ラットにおける 2,6-キシリジンの肝毒性に対する感受性は、イヌの約 10 分の 1 であると考えられた。（参照 8） [8:FAS38- 2.2.2.2] (Magnusson *et al.*, 1971; IARC, 1993)

③ 4 週間亜急性毒性試験（ラット、2,6-キシリジン）②

ラット（SD 系、8 週齢、雌雄 5 匹/群）に 2,6-キシリジン を 1 週間強制経口投与（0、400 mg/kg 体重/日）し、続いて 3 週間連日投与（0、500 mg/kg 体重/日）して、亜急性毒性試験が実施された。

体重増加量の低下及び肝腫大（小葉中心性領域が最も顕著）が投与に関連した影響であった。肝組織の電子顕微鏡検査では肝臓の滑面小胞体の増殖が認められ、これが投与群の肝腫大の原因であると考えられた。雄でミクロソームのグルクロン酸転移酵素の増加が観察され、雌ではアニリン水酸化酵素濃度が増加した。肝グリコーゲン及びグルコース-6-ホスファターゼ活性の低下が投与群の小葉中心性領域に観察された。（参照 8） [8:FAS38- 2.2.2.2] (Magnusson *et al.*, 1979)

④ 3～6 か月間亜急性毒性試験（ラット、2,6-キシリジン）

ラット（OM 系、雄）を用いた 2,6-キシリジンの混餌投与（～10,000 ppm）による 3～6 か月間亜急性毒性試験が実施された。

25%の体重減少、貧血、病理組織学的変化を伴わない肝腫大、脾臓のうっ血及び腎毒性が投

与に関連した影響であった。(参照 8) [8:FAS38- 2.2.2.2] (Lindstrom *et al.*, 1963)

⑤ 2 週間亜急性毒性試験 (ラット、2,6-キシリジン)

ラット (F344/N 系、雌雄各 5 匹/群) を用いた 2,6-キシリジン (コーン油懸濁) の強制経口投与 (0、80、160、310、620 又は 1,250 mg/kg 体重) による 2 週間 (5 日/週) 亜急性毒性試験が実施された。

~~620 mg/kg 体重/日以上投与群で投与に関連する死亡例がみられた。1,250 mg/kg 体重/日投与群の全例が試験終了までに死亡した。310 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 160 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に 10%以上の体重低下が観察された。~~

~~310 又は 620 mg/kg 体重/日投与群の雄に汎発性白血球増多症及び有核赤血球数の増加が観察された。溶媒対照群に比較して投与群では、軽度の不同赤血球症、変形赤血球増加症及び多染性赤血球症がより頻繁に起きた。310 mg/kg 体重/日投与群で中等度の変形赤血球増加症が、310 及び 620 mg/kg 体重/日投与群で中等度の多染性赤血球症が起きた。620 及び 1,250 mg/kg 体重/日投与群で軽度の大赤血球増多症が観察された。310 及び 620 mg/kg 体重/日投与群の雌で軽度の不同赤血球症、変形赤血球症及び多染性赤血球症が観察された。~~ (参照 8) [8:FAS38- 2.2.2.2] (NTP, 1990)

160 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に 10%以上の体重低下が認められたことから、本試験の NOAEL は 80 mg/kg 体重/日と考えられた。

表 B 2 週間亜急性毒性試験 (ラット、2,6-キシリジン) の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
1,250	試験終了までに全例死亡	
620 以上	死亡	死亡
310 以上	・ 10%以上の体重低下 ・ 汎発性白血球増多症及び有核赤血球数の増加 ・ 中等度の多染性赤血球症	・ 中等度の多染性赤血球症
160 以上	・ 軽度の不同赤血球症、変形赤血球増加症及び多染性赤血球症	・ 10%以上の体重低下
80 以上		・ 軽度の不同赤血球症、変形赤血球増加症及び多染性赤血球症

⑥ 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、2,6-キシリジン)

ラット (F344/N 系、雌雄各 10 匹/群) を用いた 2,6-キシリジン (コーン油懸濁) の強制経口投与 (0、20、40、80、160 又は 310 mg/kg 体重) による 13 週間 (5 日/週) 亜急性毒性試験が実施された。

~~310 mg/kg 体重/日群の雄並びに 40 及び 160 mg/kg 体重/日以上投与群の雌に 10%以上の体重増加量の低下がみられた。~~

~~40 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で、WBC の有意な減少を含む投与に関連した血液学的影響がみられた。80 mg/kg 体重/日以上投与群では、リンパ球の百分率の減少及び分葉核好中球の百分率の増加を伴っていた。雄では、160 及び 310 mg/kg 体重/日投与群で Hb が有意に低下し、310 mg/kg 体重/日投与群で RBC 及び Ht が減少した。~~

310 mg/kg 体重/日投与群の雌雄では、肝臓の相対重量が有意に増加した ($p=0.003$)。肝臓の相対重量は 160 mg/kg 体重/日投与群の雄でも増加した。310 mg/kg 体重/日投与群の雌で脳重量に対する肝臓及び腎臓の相対重量も増加した。(参照 8) [8:FAS38- 2.2.2.2] (NTP, 1990)

40 mg/kg 体重/日投与群の雄で WBC の有意な減少、同投与群の雌で 10%以上の体重増加量の低下がみられたことから、本試験の NOAEL は 20 mg/kg 体重/日と考えられた。

表 C 12 週間亜急性毒性試験（ラット、2,6-キシリジン）の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
310	RBC 及び Ht が減少	
160 以上	Hb が有意に低下	10%以上の体重増加量の低下
80 以上	リンパ球の百分率の減少及び分葉核好中球の百分率の増加	リンパ球の百分率の減少及び分葉核好中球の百分率の増加
40 以上	WBC の有意な減少を含む投与に関連した血液学的影響	(40 mg/kg 体重/日以下) 影響なし
20 以上	影響なし	

⑦ 4 週間亜急性毒性試験（イヌ、2,6-キシリジン）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 1 頭/群）を用いた 2,6-キシリジンのゼラチンカプセル経口投与（0、2、10 又は 50 mg/kg 体重/日）による 4 週間亜急性毒性試験が実施された。

~~投与に関連した影響としては、嘔吐（10 mg/kg 体重/日以上投与群）、体調不良及び体重低下（50 mg/kg 体重/日投与群）、高ビリルビン血症（10 mg/kg 体重/日以上投与群）、低タンパク血症（10 mg/kg 体重/日以上投与群）並びに投与量の増加に伴い重症度が増した肝臓の脂肪変性が認められた。~~（参照 8） [8:FAS38- 2.2.2.2] (Magnusson *et al.*, 1971; IARC, 1993)

表 D 4 週間亜急性毒性試験（イヌ、2,6-キシリジン）の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	雄	雌
50	体調不良及び体重低下	体調不良及び体重低下
10 以上	嘔吐、高ビリルビン血症、低タンパク血症	嘔吐、高ビリルビン血症、低タンパク血症
2 以上		

6. 慢性毒性及び発がん性試験

（1）慢性毒性及び発がん性試験

キシラジンの慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

EMA では、変異原性試験が陰性であったこと及び ~~structural alerts~~ 構造アラートを有していないことから発がん性試験は必要ないと考えられたとしている。（参照 6、8）

[6 : EMA (1)-11] [8 : FAS38- 2.2.3.1]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、キシラジンの発がん性試験は実施されていないが、構造アラートを有していないこと、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を

示さないこと、並びに亜急性毒性において前癌性の病変及び臓器の障害等の影響が認められなかったことから、キシラジンが発がん性を示す可能性は低いと判断した。

【事務局より】

新たに調査会の判断を追記しました。

亜急性毒性試験では NOAEL が設定できる試験はありませんでしたが、「亜急性毒性試験において前癌性の病変及び臓器の傷害等が認められなかった」としてもよいでしょうか。

【寺岡専門委員】

重度の感染症の発生を認めている試験を根拠にすることにやはり抵抗があります。しかし、最高濃度でも途中で死亡したわけではなく、前癌性病変が認められなかったことは評価してよいと思います。(2) 32 週間亜急性毒性試験 (ラット) 尿細管変性の原因について明らかな証拠があるのでしょうか? もしないとすれば、臓器障害については触れない方が無難と思います。

【事務局より】

この試験は、B 社提出資料の B-105 と B-106 のレポートにまとめられています。B-106, p5 の Summarizing Evaluation に、次の記述があります。

The lungs of all animals showed an advanced chronic murine pneumonia with enclose of the bronchial tubes by lymphatic tissue and highly pronounced interstitial pneumonia.

また、B-106, P8~9 に、個体ごとの病理検査結果が表にまとめられており、供試ラットのすべてにリンパ球性の炎症 (そのほとんどが重症) があったと記録されています。

~~(2) キシラジンの発がんプロモーション作用に関する知見~~

【事務局より】

キシラジンの遺伝毒性は陰性と判断されています。発がんプロモーションに関する以下の記述を削除しました。

(なお、以下の①~③の文献は研究論文であり、GLP 基準に沿った毒性試験ではありません。)

~~キシラジンの鼻腔がん及び甲状腺がんの発がんプロモーション作用に関する知見が報告されている。~~

~~① キシラジンの鼻腔がんプロモーション作用~~

~~ラット (F344 系、雄 20 匹/群) に N-bis(2-hydroxypropyl)nitrosamine (DHPN) を単回皮下投与 (2,400 mg/kg 体重) してイニシエーションし、その投与 1 週間後からキシラジン塩酸塩を 52 週間混餌投与 (0 又は 1,000 (最大許容量) ppm) して、キシラジンの鼻腔がんプロモーション作用が検討された。対照群として、キシラジン投与のみの群及び無投与群 (各 10 匹) が設定された。試験期間中、体重及び摂餌量を定期的に測定し、剖検時には HPLC により血漿中のキシラジン及び 2,6-キシリジン濃度を測定した。また、鼻腔の病理組織学的検査を行った。~~

DHPN 投与群では病理組織学的に、鼻腔における上皮過形成、異形成細胞巣、腺腫、未分化がん及び又は扁平上皮がんが認められたが、これらの増殖性病変の発現率はキシラジンの投与には関係しなかった（表 13）。血漿中の 2,6-キシリジンの濃度は DHPN+キシラジン投与群の 2 例（0.04 及び 0.06 $\mu\text{g/mL}$ ）を除いて検出限界（0.02 $\mu\text{g/mL}$ ）以下であった。

表 13 ラットにおける DHPN の前投与又は無投与下の
キシラジン混餌投与（1,000 又は 0 ppm）後の鼻腔病巣を有する動物数

投与群	動物数	増殖性病巣			腫瘍		総計
		上皮過形成	異形成細胞巣	腺腫	未分化がん	扁平上皮がん	
DHPN 単独	20	18 (90) ^a	1 (5)	4 (20)	1 (5)	0	5
DHPN+キシラジン	20	18 (90)	2 (10)	5 (25)	2 (10)	1 (5)	8
無投与	10	4 (40)	0	0	0	0	0
キシラジン単独	10	5 (50)	0	0	0	0	0

a: カッコ内は発現率 (%)

以上の結果より、キシラジンは鼻組織においていかなる腫瘍プロモーション作用も有さず、*in vivo*において発がん物質である 2,6-キシリジンへ変換される可能性も極めて低い。

また、同様な 2 段階発がん試験（DHPN のイニシエーション下でキシラジンの代わりに 2,6-キシリジンの発がんプロモーション作用を調べた試験）では、鼻腔に腫瘍及び異形成病巣を示すようなプロモーション作用には少なくとも血漿中に 0.05～0.20 $\mu\text{g/mL}$ の 2,6-キシリジンが必要であったとしている。（参照 3） [3:B-4]

② キシラジンの甲状腺発がんプロモーション作用

キシラジンの甲状腺発がんプロモーション作用について、以下の三つの試験を実施し、検討されている。

ラット（F344 系、雄）に DHPN を単回皮下投与（2,400 mg/kg 体重）してイニシエーションし、その投与 1 週間後からキシラジンを 52 週間混餌投与（0 又は 1,000 ppm）して、キシラジンの甲状腺発がん作用が調べられた。体重及び摂餌量を定期的に測定し、投与 53 週間後に甲状腺の病理組織学的検査を行った。

甲状腺増殖巣の発生状況を表 14 に示す。DHPN 単独投与群、キシラジン単独投与群及び DHPN+キシラジン投与群において、ろ胞上皮細胞過形成、腺腫及びがんの誘発が認められた。誘発率では、DHPN+キシラジン投与群の方が DHPN 単独投与群よりも有意に高かった。（参照 3） [3:B-2-1]

表 14 ラットにおける DHPN の前投与又は無投与下のキシラジンの
52 週間混餌投与後の甲状腺増殖巣の発生状況

投与群	動物 数	ろ胞細胞 過形成	ろ胞細胞 腺腫	ろ胞細胞 がん	ろ胞細胞 腺腫+がん
対照	10	0 ^a 0 ^b	0 0	0 0	0 0
DHPN 単独	20	40 0.60±0.88	0 0	0 0	0 0
キシラジン単独	10	20 0.50±1.08	10 0.10±0.32	0 0	10 0.10±0.32
DHPN+ キシラジン	20	100 5.95±1.67 ^e	60 ^d 0.80±0.77	25 ^e 0.40±0.82	60 ^d 1.20±1.36

a: 増殖性病巣の発症率 (%)

b: 増殖性病巣の平均±SD/ラット

c: Student の t 検定により DHPN 群と有意差有 (p<0.01)。

d: Fisher の正確検定により DHPN 群と有意差有 (p<0.01)。

e: Fisher の正確検定により DHPN 群と有意差有 (p<0.05)。

ラット (F344 系、雄 24 匹/投与群及び雄 18 匹/対照群) にキシラジンを 4 週間混餌投与 (0 又は 1,000 ppm) し、投与開始 1、2 及び 4 週間後の血清中 T3、T4 及び TSH 濃度が放射免疫測定された。

投与群では、甲状腺の絶対及び相対重量が有意に増加し、血清中 T4 濃度が全ての時点で有意に低下した (ともに p<0.01)。T3 及び TSH 濃度は投与開始 1 週間後のみにそれぞれ有意に低下及び増加した。(参照 3) [3:B-2-11]

ラット (F344 系、雄 10 匹/群) にキシラジンを 8 又は 15 日間混餌投与 (0 又は 1,000 ppm) し、投与開始 7 及び 14 日間後の甲状腺重量、甲状腺におけるヨードの取り込み量及びヨードのタンパク質結合率が調べられた。

いずれの時点でも投与群の甲状腺重量は増加した。投与 2 週間後の甲状腺におけるヨード取り込み量及びヨードのタンパク質結合率は低下した。(参照 3) [3:B-2-111]

③ キシラジンの甲状腺発がんプロモーション作用の閾値について

ラット (F344 系、雄、10 匹/対照群・キシラジン単独群・DHPN 単独群、15 匹/DHPN+キシラジン投与群) に DHPN を単回皮下投与 (2,400 mg/kg 体重) してイニシエーションし、その投与 1 週間後からキシラジンを 26 週間混餌投与 (0、250、500 又は 1,000 ppm) して、キシラジンの甲状腺発がんプロモーション作用の閾値が調べられた。臨床症状を毎日観察し、体重及び摂餌量を定期的に調べた。26 週間後の剖検時に採血し、甲状腺、下垂体及び肝臓について病理組織学的検査を行った。

血清中 T₃ 及び T₄ 濃度は、250 及び 1,000 ppm キシラジン単独投与群で低下したが (p<0.05)、TSH には顕著な変化はみられなかった。

甲状腺の絶対重量が 500 ppm 以上のキシラジン単独投与群及び 1,000 ppm の DHPN+キシラジン投与群で増加した (p<0.05)。相対重量は DHPN のイニシエー

1 ションの有無にかかわらず、500 ppm 以上のキシラジン投与群で増加した ($p<0.05$)。
 2 肝臓の絶対重量及び相対重量が、DHPN のイニシエーションの有無にかかわらず、
 3 1,000 ppm キシラジン投与群で増加した ($p<0.05$)。下垂体には重量の変化はみられ
 4 なかった。

5 DHPN 単独群及び DHPN+キシラジン投与群において、病理組織学的に上皮
 6 細胞過形成及び腺腫が誘導されたが、発生率及び多様性は DHPN+キシラジン投与群
 7 (キシラジン 500 ppm 以上) の方が DHPN 単独群より高かった ($p<0.01$)。

8 以上より、キシラジンの甲状腺発がんプロモーション作用の閾値は 250~500 ppm
 9 ($14.2\pm 9.2\sim 27.5\pm 11.6$ mg/kg 体重/日) であると考えられた。(参照 3) [3:B=1]

(参考)

(3) 102 週間発がん性試験 (2,6-キシリジン、ラット) (参照) (NTP, 1990)

ラット (COBS CD(SD)BR 系、雌雄各 56 匹/群) を用いた 2,6-キシリジン (純度 99.06%) の混餌投与 [混餌濃度: 0、300、1,000 又は 3,000 ppm (0、15、50 又は 150 mg/kg 体重/日に相当。)] による 102 週間発がん性試験が実施された。本試験に割り当てられた動物は、5 週齢から 2,6-キシリジンを混餌投与 (0、300、1,000 又は 3,000 ppm) した多世代試験の F_{1a} 世代離乳児であった。

投与に関連した影響は、150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄における平均体重増加量の低下 (10%以上) であった。150 mg/kg 体重/日投与群の雄の死亡率は、対照群に比較して有意に増加した ($p<0.001$)。50 mg/kg 体重/日投与群の雄でも死亡率は増加した。105 週における雄の生存数は、対照群、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ 43、40、33 及び 14 例であった。雌では、それぞれ 33、25、32 及び 24 例であった。

投与に関連した血液学的影響は、18 か月目の 150 mg/kg 体重/日投与群の雄における RBC 及び Hb の低下であり、これらのパラメータの低下は 12 か月目の 50 及び 150 mg/kg 体重/日投与群の雌にもみられた。これらの変化は貧血を示すほど重篤ではなかった。

病理組織学的検査では、150 mg/kg 体重/日投与群の雄に鼻腔がんの有意な増加が観察された (26/56; $p<0.001$ 、生命表試験 (life table test))。雌の鼻腔がんの発生率は、対照群、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ、0/56、0/56、1/56 及び 24/56 であった ($p<0.001$ 、生命表試験)。150 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例に腺がんが観察された。雄の乳頭状腺腫の発生率は、対照群、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ、0/56、0/56、2/56 及び 10/56 であった ($p=0.001$ 、incidental tumor test)。雌では、鼻腔腺腫が対照群、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ、0/56、0/56、1/56 及び 6/56 ($p=0.02$ 、incidental tumor test) で発生した。150 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例に未分化肉腫、同投与群の雌雄各 2 例に横紋筋肉腫並びに雌雄各 1 例に腺がん及び横紋筋肉腫両方の特徴を有する悪性混合腫瘍がみられたが、これらの普通ではみられない鼻腔腫瘍もまた、投与によるものと考えられた。鼻腔の非腫瘍性病変としては、急性炎症 (鼻炎)、上皮過形成及び扁平上皮化生が 150 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に、対照群と比較して高頻度で認められた。雄では、皮下の線維腫及び線維肉腫の混合腫瘍の発生率は、対照群、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ、0/56、2/56、2/56 及び 5/56 であった ($p=0.001$ 、life table test; $p<0.001$ 、life table trend test)。雌では、この混合腫瘍の発生率はそれぞれ、1/56、2/56、2/56 及び 6/56 であった ($p=0.01$ 、

~~life table trend test)。雌の肝臓では、腫瘍結節が有意な増加傾向を示し、その発生率は対照群、15、50 及び 150 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ、0/56、1/56、2/56 及び 4/55 であった ($p=0.03$ 、incidental test ; $p=0.012$ 、incidental trend test)。~~

腫瘍性病変は、2,6-キシラジン投与の影響によるものと考えられた。(表 E) (参照 8)
[8:FAS38- 2. 2. 3. 2] (NTP, 1990)

鼻腔腺腫及び鼻腔がんの有意な増加がみられたことから、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、2,6-キシラジンは CD ラットの雌雄に対して発がん性を有すると考えた。更に、雌雄でみられた皮下線維腫及び線維肉腫の増加及び雌でみられた肝腫瘍結節の増加も投与に関連したものであると考えた。

表 E ラットを用いた 102 週間発がん性試験でみられた腫瘍性病変

投与量 (mg/kg 体重/日)	鼻腔内	その他
150	鼻腔がん (雄 26、雌 24) 腺がん (雄 2) 乳頭状腺腫 (雄 10) 鼻腺腫 (雌 6) 未分化肉腫 (雌 1) 横紋筋肉腫 (雄 2、雌 2) 悪性混合腫瘍 (線がん及び横紋筋肉腫) (雄 1、雌 1)	皮下混合腫瘍 (皮下線維腫及び線維肉腫) (雄 5、雌 6) 肝臓に腫瘍結節 (雌 4)
50	鼻腔がん (雌 1) 乳頭状腺腫 (雄 2) 鼻腺腫 (雌 1)	皮下混合腫瘍 (皮下線維腫及び線維肉腫) (雄 2、雌 2) 肝臓に腫瘍結節 (雌 2)
15		肝臓に腫瘍結節 (雌 1) 皮下混合腫瘍 (皮下線維腫及び線維肉腫) (雄 2、雌 2)
0		皮下混合腫瘍 (皮下線維腫及び線維肉腫) (雌 1)

鼻腔がん : $p<0.001$ 、乳頭状腺腫、皮下線維腫及び線維肉腫の併用率 (雄) : $p=0.001$ 、鼻腺腫 : $p=0.02$ 、皮下線維腫及び線維肉腫の併用率 (雌) : $p=0.01$ 、腫瘍結節 : $p=0.03$

表 F ラットを用いた 102 週間発がん性試験でみられた非腫瘍性病変

投与量 (mg/kg 体重/日)	鼻腔内	その他	105 週時点生存数
150	急性炎症 (鼻炎)、上皮過形成及び扁平上皮化生 (雌雄)	体重増加抑制 (雌雄)・RBC 及び Hb の低下※ (雄・投与 18 か月後、雌・投与 12 か月後)	雄 14、雌 24
50		RBC 及び Hb の低下※ (雌 43・投与 12 か月後)	雄 33、雌 32
15			雄 40、雌 25
0			雄 43、雌 33

※ これらの変化は貧血を示すほど重篤なものではなかった。

7. 生殖発生毒性試験

キシラジンの2世代繁殖毒性試験は実施されていない。

(1) 発生毒性試験（ラット）（GLP、1994）

妊娠ラット（CD系、雌、22匹/群）を用いたキシラジンの強制経口投与（0、1、4又は16 mg/kg 体重）による器官形成期投与試験が実施された。器官形成期（妊娠6～15日）に投与し、妊娠20日に~~と殺し~~、母動物の子宮内容物が調べられた。

母動物では、16 mg/kg 体重/日投与群~~のみに~~で眼瞼の部分的閉鎖~~及び~~、活動低下（underactivity）~~が頻繁に観察され~~、運動失調~~及び~~、平伏姿勢（flat posture）~~及びも散見された。また、母動物の増体量の軽度な低下、体重増加抑制がみられた。~~

胎児では、16 mg/kg 体重/日投与群で平均体重の低下がみられた。胎児の外表、内臓及び骨格~~検査~~に投与による影響はみられなかった。（参照 3、6、8）[3：B 社資料 B-123(1994)] [6：EMA(1)-9] [8：FAS38- 2.2.4(Reynolds, 1994)]

JECFA は、16 mg/kg 体重/日投与群の母動物に眼瞼の部分的閉鎖、活動低下及び軽微な体重増加抑制（slightly reduced body weight gain）並びに胎児の重量低下（decrease in mean fetal weight）がみられたことから、本試験の NOEL を 4 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 8）[8：FAS38- 2.2.4]

EMA は、16 mg/kg 体重/日投与群の母動物に眼瞼の部分的閉鎖、活動低下、僅かな体重増加抑制（marginal decrease in body weight gain）並びに胎児の重量低下がみられたことから、本試験の NOEL を 4 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 6）[6：EMA(1)-9]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、16 mg/kg 体重/日投与群で母動物及び胎児への影響がみられたことから、本試験の母動物及び胎児に対する NOAEL を 4 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。

【事務局より】

本試験で母動物及び児動物にみられた影響が毒性影響と言えるか、ご検討ください。

【渡辺専門委員】

16mg/kg 投与群のみで母体影響および胎児の平均体重の低下がみられており、有害影響と考えます。

8. 一般薬理試験

(1) 一般薬理試験

① 鎮静作用

キシラジンの鎮静作用に関して、鎮静に達するのに必要な用量に顕著な種差がある。種々の動物に必要なとされる用量を表 12 に示した。（参照 3、6～8）[3：B 社資料 B-100(1989)] [6：EMA(1)-1,2] [7：EMA(2)-1] [8：FAS38- 2.1.1]

~~動物種差は顕著で、牛が最も感受性が高く、馬、イヌ及びネコと同等の鎮静作用を得るのに必要な用量は約 10 分の 1 であった。(参照 6、7) [6: EMEA (1)-1,2] [7: EMEA (2)-1]~~

ネコでは、キシラジン誘導性鎮静の特徴として散瞳がみられる。その作用機構は、キシラジンによる後シナプス α_2 受容体の活性化による虹彩の副交感性緊張に対する中枢性の抑制である。また、キシラジン投与によって体温調節制御も障害される。キシラジンによる鎮静時及び鎮静回復後では、高体温又は低体温症が生じやすくなる。

子馬では、キシラジンに対し体温下降反応を示す。

牛では、体温調節効果は変動的である。(参照 8) [8:FAS38- 2.1.1]

表 13 種々の動物の鎮静に必要とされるキシラジンの投与量

動物	キシラジン (mg/kg 体重)	
	静脈内	筋肉内
馬	0.5～1.1	1～2
牛	0.03～0.1 ^a	0.1～0.2 ^a
羊	0.05～0.1 ^a	0.1～0.3 ^a
山羊	0.01～0.5 ^a	0.05～0.5 ^a
豚		2～3
イヌ	0.5～1	1～2
ネコ	0.5～1	1～2
鳥		5～10

a：用量範囲の下限は横臥に至らない鎮静が望まれる場合に使用されるものとする。

② 循環器系への影響

キシラジンの心・血管系作用は、心拍数減少及び血圧に対する種々の影響である。キシラジン誘導性不整脈は、馬に共通してみられ、洞房及び房室ブロックによるものである。不整脈は、イヌでも報告されてきているが、羊では起こされないとされた。心・血管系作用の誘起は、馬にキシラジンを硬膜外投与してもみられないが、牛には同じ経路で投与すると心拍数及び動脈圧の低下が起きることから、投与経路により影響を受ける可能性が考えられた。(参照 8) [8:FAS38- 2.1.1]

③ 呼吸器系への影響

キシラジンの呼吸、酸－塩基平衡及び血液ガス分圧に対する作用は、動物種及び麻酔の組み合わせによって異なる。牛では、キシラジンは呼吸数の低下を引き起こし、pH 上昇及び代謝性アシドーシスを伴う。イヌでもキシラジンの投与により呼吸数は低下するが、動脈血の pH、pO₂ 又は pCO₂ はさほど影響を受けない。キシラジンの馬の呼吸数に対する作用についての報告は一致していない。山羊では、過呼吸がキシラジンに対する反応の特徴であり、羊では、キシラジンで誘導される低酸素血症が致命的となる。(参照 8) [8:FAS38- 2.1.1]

④ 血液生化学項目への影響

全ての対象動物種の成獣では、キシラジンにより高血糖症が誘導される。血中グルコース濃度の増加は、インスリン濃度の低下を伴う。成熟馬では、高血糖症は糖尿を伴わない尿量増加を伴う。馬の新生児にキシラジンを投与しても高血糖症にはならなかった。キシラジンの高血糖作用は、結果としてインスリン分泌阻害を引き起こす膵臓β細胞の α_2 アドレナリン受容体への直接作用によると考えられる。

0.2 mg/kg 体重のキシラジンの筋肉内投与により、成熟山羊雌に血清生化学的及び脳脊髄液の変化が観察された。血清中の BUN、TP 及び Chol の有意な上昇がみられた。脳脊髄液のグルコース及び尿素窒素は有意に上昇し ($p < 0.01$)、塩素イオン濃度が有意に低下した ($p < 0.05$)。

牛及びイヌでは、RBC、Ht 及び Hb は、キシラジン投与により有意な低下を示した。その作用は可逆的であった。(参照 8) [8:FAS38- 2.1.1]

⑤ 消化器系への影響

反芻動物における消化管への影響は、腸の運動性の低下、消化管通過時間の延長及び反芻胃の収縮抑制である。キシラジンは、結腸及び直腸の筋緊張を低下させ直腸診を容易にする。しかし、キシラジンによる胃収縮阻害は鼓張を引き起こし、キシラジンで鎮静された反芻動物における死の原因となる。故に、反芻動物では、キシラジンで誘導される鼓張 (tympany) のリスクを低減するため、鎮静の前に絶食し、鎮静中は胸骨位を保たせる。キシラジンは嚥下障害も引き起こすため、キシラジンで鎮静された反芻動物は、唾液や胃液の吸飲を避けるため頭及び首を低くさせる。トラゾリン (α_2 アドレナリン遮断剤) は、キシラジンによる牛の横臥、胃不全麻痺及び自発的舌制御不良から回復させる効果を示す。

イヌ及びネコにおける消化管への作用は、消化管通過時間の短縮及び嘔吐である。嘔吐誘導の作用機構は、延髄の最後野 (嘔吐に対する化学受容器トリガー領域) に存在する α_2 アドレナリン受容体に対するキシラジンの作用によるものであると考えられる。(参照 8) [8:FAS38- 2.1.1]

(2) 忍容性試験 (イヌ、牛及び馬)

キシラジンの推奨用量 (牛) 又は最大推奨用量の 2~3 倍量 (イヌ、馬) を 1~6 週間間隔 (イヌは 2 年まで) の反復静脈内又は筋肉内投与による忍容性試験が実施された。一時的な鎮静及び鎮痛を除き、キシラジンとケタミンの混合投与によるイヌの一時的な軽度のてんかん様痙攣、牛の摂餌量及び反芻活動の低下並びに馬の血液凝固時間の延長が唯一報告された影響であった。しかし、みられたが、これらの試験は、試験計画、動物数、投与量、試験パラメータ及び報告内容に関して十分なものではなかった。(参照 6)

[6:EMEA (1)-8]

イヌにおける忍容性がキシラジン 2 mg/kg 体重を隔週で 2 年間筋肉内投与することで検討された。本試験は歯科学的研究の一環として実施されたもので、ケタミン (5.5 mg/kg 体重) も併用された。

投与の結果、17 例中 4 例に一過性及び軽度の痙攣様発作が認められたのみであった。
 しかしながら、本試験は歯科学的研究の一環として実施されたもので、ケタミン（5.5
 mg/kg 体重）が併用されているため、本試験でみられた影響がキシラジンによる影響で
 あるかは不明であった。（参照 3） [3:B 社資料 B-110 (1978)]

10. ヒトにおける知見

キシラジンはヒト用医薬品として認可されていないが、ヒトにおける投与事例が報告
 されている。（表 14）（参照 3、6、8）

表 14 ヒトにおけるキシラジン投与事例

年齢・性別等	投与量	症状	転帰
34 歳男性	100 mg/mL 溶液を 10 mL（推定量 15 mg/kg 体重）、筋肉内 投与	深い昏睡、無呼吸、反射消失状態、血圧 120/70 mmHg、心拍数 60 bpm、LDH 上昇、CPK 上昇（5～7 日間持続）、血漿 血糖値上昇。リドカイン静脈内投与によ り多発性心室性期外収縮の進行が介在す る静脈性頻脈。入院 17 日後に退院。	生存 (参照 3、8) [3 : B-131] [8 : FAS38- 2.3]
20 歳女性	400 mg	傾眠、失禁（尿）、心拍数の減少、中枢神 経系及び呼吸系の抑制、一過性の高血 糖、心室性不整脈。心筋性障害は示さ ず。	生存 (参照 3、8) [3 : B-132] [8 : FAS38- 2.3]
36 歳男性	100 mg/mL を 40 mL、アルコール及び クロラゼペートとと もに服用	血液、脳、腎臓、肝臓、肺、脂肪及び尿 中からそれぞれ、0.2、0.4、0.6、0.9、 1.1、0.05 及び 7 ppm の濃度でキシラジ ンが検出された。	死亡 (参照 3、8) [3 : B-133] [8 : FAS38- 2.3]
29 歳女性	40 mg（推定量 0.7 mg/kg 体重）、筋肉内 投与	定位反応消失、縮瞳、低血圧、徐脈等を 示し、心不整脈はみられなかった。	生存 (参照 3、8) [3 : B-134] [8 : FAS38- 2.3]
37 歳女性	2,400 mg（推定量 22 mg/kg 体重）	低血圧、徐脈、無呼吸。心不整脈は観察 されなかった。	生存 (参照 3、8) [3 : B-134] [8 : FAS38- 2.3]
29 歳女性	量不明、 静脈内投与	無呼吸。投与 24 時間後に低血圧、徐脈。 入院 18 時間後に自発呼吸を取り戻した。	生存 (参照 3、8) [3 : B-134] [8 : FAS38- 2.3]

19 歳男性	100 mg/mL を 2 mL (3 mg/kg 体重)、皮下投与	縮瞳、反射減弱、低血圧、徐脈、呼吸及び中枢神経系の抑制、高血糖	生存 (参照 3、8) [3 : B-137] [8 : FAS38-2.3]
39 歳女性	不明	疲労、脱力、視力障害、徐脈、尿及び血清中にキシラジンがそれぞれ 1,674 及び 30 µg/L 検出された。	不明 (参照 8) [8 : FAS38-2.3]
本態性高血圧症 (essential hypertension) の患者 6 名	10~20 mg/ヒト (0.17~0.3 mg/kg 体重相当)、単回経口投与	血圧及び心拍数の低下	— (参照 6) [6 : EMEA (1)-13]
健常ボランティア	0.27 又は 0.68 mg/kg 体重を単回静脈内投与、又は 0.54 mg/kg 体重を単回経口投与	鎮静、筋弛緩及び鎮痛が誘起された。血圧及び心拍数が数時間顕著に抑制された。	— (参照 6) [6 : EMEA (1)-13]

11. その他の知見

(1) 免疫毒性試験 (イヌ及び馬)

キシラジンの免疫学的特性に関する特別な試験は行われていない。イヌを用いた経口反復投与試験では、43 mg/kg 体重までの投与量で免疫毒性影響の兆候 (胸腺のリンパ萎縮等) は観察されなかった。馬では、1.1 mg/kg 体重の静脈内投与で血清γ-グロブリンレベルに変化はなかった。しかしながら、イヌでは 0.1~0.3 mg/kg 体重までの筋肉内投与では、予想しなかった皮下の肥満細胞の脱顆粒が観察された。

キシラジンの感作能に関しては評価されなかった。(参照 6) [6:EMEA (1)-12]

(参考)

(2) 2,6-キシリジンのメトヘモグロビン及びヘモグロビン付加体形成に関する試験

① ネコ及びイヌ

ネコ及びイヌ (匹数不明) に 2,6-キシリジン (30 mg/kg 体重、静脈内) 又は *N*-アセチル-2,6-キシリジン (164 mg/kg 体重、経口) が投与された。2,6-キシリジンは 10% の、*N*-アセチル-2,6-キシリジンは 5% のネコにメトヘモグロビン血症を誘起した。本試験では、イヌにおけるヘモグロビンへの影響はみられなかった。

成ネコ 5 匹に 2,6-キシリジンが静脈内投与 (30 mg/kg 体重) された。投与 1、2、3、4 及び 5 時間後に採血し、この採血期間の平均メトヘモグロビン濃度は 7% (4.8~8.7% の範囲) であった。投与前のネコ 152 例の平均メトヘモグロビン濃度は約 1% であった。(参照 8) [8:FAS38- 2.2.6.1]

② ヒト患者

局所麻酔 (1 mg/kg 体重) 又は心不整脈 (~50 mg/kg 体重、静脈内投与) のためにリドカイン治療を受けた患者では、2,6-キシリジン-ヘモグロビン付加体濃度が上昇することが知られている。2,6-キシリジン-ヘモグロビン付加体はまた、リドカイン暴露が不明の患者にもみられる。これは赤血球の寿命が 120 日であること及びタバコの煙のような芳香族アミンに対する環境的な又は医原性の慢性的暴露によるものである。みられた 2,6-キシリジン

ーヘモグロビン付加体濃度は、推定上の1日暴露（医原性及び環境由来）である 23 µg に相当した。

心疾患患者 40 人について、リドカインの静脈内投与によって誘起されたメトヘモグロビン血症が調べられた。投与は、1 mg/kg 体重の静脈内ボラス投与とその 15 分後に 0.5 mg/kg 体重の静脈内ボラス投与を行った。ボラス投与ではリドカインを 1~4 mg/分の速度で注入した。投与前、投与 1 及び 6 時間後に採血した。これらの患者のメトヘモグロビン濃度が有意に上昇していたが、その増加は臨床上さほど高くないものであった。最高メトヘモグロビン濃度は約 1.2%に達した。本試験では、投与患者に観察されたメトヘモグロビンレベルの上昇における 2,6-キシリジン代謝物の役割については言及されなかった。（参照 8) [8:FAS38- 2.2.6.2]

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. JECFA の評価

JECFA は、第 47 回会合（1998 年）において、遺伝毒性発がん物質である 2,6-キシリジンがキシラジンの代謝物であると結論付け、キシラジンの ADI は設定できないとした。（参照 8、9） [8: FAS38- 4] [9: TRS876]

2. EMEA の評価

EMEA では、1999 年に評価及び 2002 年に再評価を行っており、利用可能な薬理及び毒性試験があまりにも限られていたため、薬理学的又は毒性学的 ADI は設定できなかったとしている。キシラジンの薬理学的影響は、最も感受性の高い動物種である牛において、16 µg/kg 体重という非経口投与量でみられたと報告された。ヒトでは、最初の薬理学的影響が 170 µg/kg 体重の経口投与量で誘起され、最初の急性毒性影響が 700 µg/kg 体重の経口投与量で生じた。（参照 6、7） [6: EMEA (1)] [7: EMEA (2)-1]

また EMEA は、残留基準値に関しては、以下の事項を考慮し、MRL を設定していない。（参照 7） [7: EMEA (2)-conclusion]

- ・キシラジンは、不定期に少数の個々の動物に使用される。
- ・投与動物は、投与中又は直後にと場に送られる可能性は低い。
- ・牛組織及び乳汁中のキシラジンは、非常に速やかに広範に代謝され、また非常に速やかに排泄される。
- ・牛組織及び乳汁中のキシラジンは非常に速やかに消失し、牛由来の食品中の残留物は、投与後初日の時点で既に消費者が懸念する可能性のある量を十分に下回る。
- ・2,6-キシリジンは牛の尿、組織及び乳汁中にみられず、チアジン環及びフェニル環の開裂又はチアジン環の分解に由来する代謝物は牛の組織及び乳汁中に存在しない。

~~（参考：2,6-キシリジン）~~

~~○ IARC の評価~~

~~IARC は、1993 年に 2,6-キシリジンの発がん性について評価している。ヒトにおける根拠は不十分であるが、ラットを用いた 102 週間発がん性試験で鼻腔内に腺腫、がん腫、肉腫等がみられたことから、実験動物では 2,6-キシリジンの発がん性には十分な根拠があると結論付け、2,6-キシリジンを Group 2B（ヒトに発がん性の可能性を有する）に分類している。[IARC 1993]~~

IV. 食品健康影響評価

鎮静剤であるキシラジンについて食品健康影響評価を実施した。

ラットを用いた薬物動態試験の結果、キシラジンは、経口投与後は速やかに体内に吸収され、経口及び静脈内いずれの投与方法においても、投与量の約70%が尿中に、30%が糞中に排泄された。 $T_{1/2}$ は2～3時間であった。経口又は静脈内投与後の糞中排泄量が胆汁中排泄量と同程度であったことから、顕著な腸肝循環は受けないと考えられた。牛に単回筋肉内投与した試験においても、キシラジンは速やかに代謝及び排泄され、投与48時間後の筋肉及び各組織、投与20時間後の乳汁では検出限界未満であった。

牛を用いた残留試験において、推奨用量又は2倍量のキシラジンを単回筋肉内投与し、投与6、20及び30時間後の乳汁中のキシラジン濃度を調べたところ、投与30時間後では全例が検出限界未満となった。

キシラジンを投与したラット、牛及び馬を用いた薬物動態試験の一部で尿中から代謝物として2,6-キシリジンが検出された報告があった。2,6-キシリジンは遺伝毒性を有することが示唆されていること等からJECFAはADIを設定すべきではないと評価している。一方、JECFA評価後に評価を行ったEMEAは、JECFAの評価後に実施された薬物動態及び残留試験において2,6-キシリジンは認められなかったとしている。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、EMEAの評価後に得られた知見も含めて検討したところ、仮に、牛においてもキシラジンの投与によって代謝過程で一過性に2,6-キシリジンが生成されるとしても、代謝及び排泄が速やかに進むことを考慮すれば、適切な休薬期間を設けることにより、畜産物に2,6-キシリジンが残留することはないと考えられた。

各種遺伝毒性試験の結果、キシラジンには生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

発がん性試験は実施されていないが、構造アラートを有していないこと、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないこと、並びに亜急性毒性試験において前癌性の病変及び臓器の障害等が認められなかったことから、キシラジンが発がん性を示す可能性は低いと判断した。

各種毒性試験のうちADIの設定に利用可能な毒性試験は、ラットを用いた発生毒性試験における母動物及び胎児に対するNOAEL 4 mg/kg 体重/日のみであること並びにキシラジンについては、

② 動物用医薬品としての長い使用実績があること、

②体内での代謝及び排泄が速いと考えられること、

③使用機会が外科手術時などに限られていること、

④JECFAによる評価以降の知見を踏まえて行われたEMEAの評価において、III. 2. に記載した理由から、キシラジンのMRLは設定されていないことを総合的に考慮し、ADIを特定する必要はなく、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程度と判断した。

ばく露量については、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。

【寺岡専門委員】

根拠となる試験がほとんどないので、ADI は設定できないと思います。2,6-キシリジンが問題ですが、代謝が早いことと、獣医領域（反芻獣）で長年使用されていることを考慮すれば、評価書原案の結論が妥当ではないでしょうか。

1
2
3

1 表 15 各種試験におけるキシラジンの無毒性量等の比較

	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)		
			JECFA	EMEA	食品安全委員会動物 用医薬品専門調査会
動物種	発生毒性	0、1、4、16、 強制経口投与 (妊娠 6～15 日)	4 (NOEL) 母動物：眼瞼の 部分的閉鎖、活 動低下、軽微な 体重増加抑制 胎児：重量低下 催奇形性なし	4 (NOEL) 母動物：眼瞼の部分 的閉鎖、活動低下、 顕著な体重増加抑制 胎児：重量低下	4 母動物：眼瞼の部分 的閉鎖、活動低下、 体重増加抑制等 胎児：重量低下
イヌ	13 週間 亜急性毒性	0、10、30、 100 ppm (0、 0.3、0.9、 3)、 混餌投与	3 (NOEL) 毒性影響なし	設定できず (NOEL)	設定できず
毒性学的 ADI			—	—	
毒性学的 ADI 設定根拠資料			—	—	
ADI			— (2,6-キシリジン 残留のため)	—	

2

3

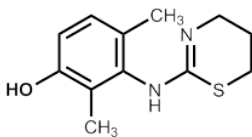
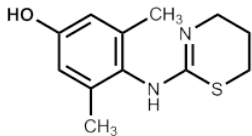
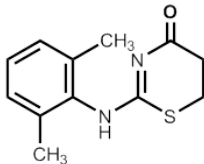
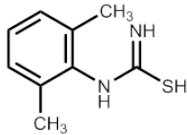
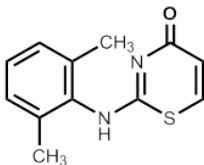
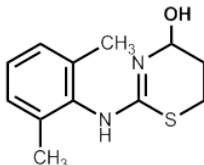
4 表 16 各種試験における 2,6-キシリジンの無毒性量等の比較

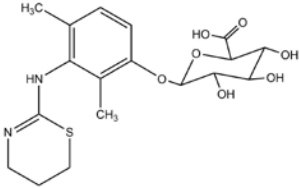
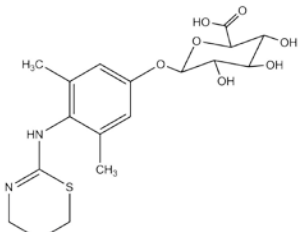
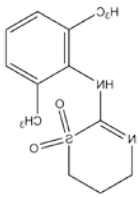
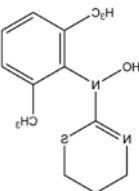
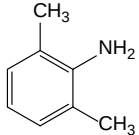
動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
			JECFA
ラット	2 週間亜急性 毒性	0、80、160、310、 620、1,250 (5 日/週)、 強制経口投与	NOAEL 80 体重低下
	13 週間亜急 性毒性	0、20、40、80、160、 310 (5 日/週)、強制経 口投与)	NOAEL 20 体重低下、血液学的変化
	102 週間発が ん性	0、15、50、150、 混餌投与	IARC 2B に分類 鼻腔腺腫及びがんの増加
毒性学的 ADI			＝
毒性学的 ADI 設定根拠資料			＝
ADI			設定できず。 IARC 2B に分類

5

6

1 <別紙 1 代謝物一覧>

名称	分子量	構造式
代謝物 A	236	2-(3'-hydroxy-2',6'-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4<i>H</i>-1,3-thiazine 
代謝物 B	236	2-(4'-hydroxy-2',6'-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4<i>H</i>-1,3-thiazine 
代謝物 C	234	2-(2',6'-dimethylphenylamino)-4-oxo-5,6-dihydro-1,3-thiazine 
代謝物 D	180	<i>N</i>-(2,6-dimethylphenyl)thiourea 
代謝物 E	—	—
代謝物 F	—	—
代謝物 G	—	—
代謝物 H	—	—
代謝物 I	—	—
代謝物 J	232	2-(2',6'-dimethylphenylamino)-4-oxo-5,6-dehydro-1,3-thiazine 
代謝物 K	236	2-(2',6'-dimethylphenylamino)-4-hydroxy-5,6-dihydro-1,3-thiazine 

代謝物 L	412	2-(3'-D-glucopyranuronic-2',6'-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4H-1,3- thiazine 
代謝物 M	412	2-(4'-D-glucopyranuronic-2',6'-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4H-1,3- thiazine 
代謝物 N	252	2-(2',6'-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4H-1,3- thiazine-1,1'-dioxide 
代謝物 O	236	2-(2',6'-dimethylphenylhydroxylamino)-5,6-dihydro-4H-1,3- thiazine 
2,6-キシリジン	253.25	2,6-dimethylaniline 

— : 不明

(参照 2、5～8、10、11) [2: Merck Index] [5: NVAL HP DB] [6: EMEA(1)] [7: EMEA(2)] [8: FAS38] [10: Meyer and Maurer (2013)] [11: Lavoie et al. (2013)]

【事務局より】

参照 10 [10: Meyer and Maurer (2013)] の fig.3 及び Table 1 より、代謝物 L、M、N の、参照 11 [11: Lavoie et al. (2013)] の fig.6 より、代謝物 O の化学名や分子量を新たに追加しました。

1 <別紙 2 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
BUN	血 液 中尿素窒素
Chol	コレステロール
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣 由来 細胞株
C _{max}	最高濃度
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
EM(E)A	欧州医薬品 -(審査)- 庁
EMA	欧州医薬品審査庁 (EMA の前身。2004 年まで)
GC/MS	ガスクロマトグラフィー/質量分析法
GLP	優良試験所基準
Hb	ヘモグロビン濃度
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
HPLC/MS	高速液体クロマトグラフィー/質量分析法
Ht	ヘマトクリット値
IARC	国際がん研究機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家 委員会 会議
LC/MS	液体クロマトグラフィー/質量分析法
LC/UV	液体クロマトグラフィー/紫外線吸光光度分析法
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素
MRL	最大残留 限度 基準値
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
pCO ₂	二酸化炭素分圧
pO ₂	酸素分圧
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失 半減期
T _{1/2α}	消失 半減期 (分布相)
T _{1/2β}	消失半減期 (消失相)
T _{1/2ka}	薬物吸収半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
TP	総タンパク質
WBC	白血球数

2

3

＜参考文献＞

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、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 15th Ed., 2013. [2: Merck Index]
3. バイエルメディカル株式会社. 食品健康影響評価に関する資料（キシラジン）（非公開資料） [3: B 社資料]
4. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods, FAO Food and Nutrition Paper 41-9, 1997. [4: FNP41-9]
5. 動物医薬品検査所. 動物用医薬品等データベース [5: NVAL HP DB]
6. EMEA: Xylazine: Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1999. [6: EMEA(1)]
7. EMEA: Xylazine: Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2002. [7: EMEA(2)]
8. JECFA: “Xylazine”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 38, 1996, nos 875 on INCHEM. [8: FAS38]
9. JECFA: “Xylazine”, Evaluation of certain veterinary drug residues in food (Forty-seventh report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives). WHO: Technical Report Series, No. 876, 1998. [9: TRS876]
10. Mayer GM and Maurer HH: Qualitative metabolism assessment and toxicological detection of xylazine, a veterinary tranquilizer and drug of abuse, in rat and human urine using GC-MS, LC-MSⁿ, and LC-HR-MSⁿ. Anal Bioanal Chem. 2013;405(30):9779-8. [10: Mayer and Maurer (2013)]
11. Lavoie DS1, Pailleux F, Vachon P, Beaudry F: Characterization of xylazine metabolism in rat liver microsomes using liquid chromatography-hybrid triple quadrupole-linear ion trap-mass spectrometry. Biomed Chromatogr. 2013;27(7):882-8. [11: Lavoie et al. (2013)]
12. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, “2,6-Dimethylaniline (2,6-Xylidine)”, Volume 57, 1993. [12: IARC]
13. Spyridaki MH, Lyris E, Georgoulakis I, Kouretas D, Konstantinidou M, Georgakopoulos CG: Determination of xylazine and its metabolites by GC-MS in equine urine for doping analysis. Journal of pharmaceutical and biomedical analysis. 2004; 35(1): 107-116. [13: Spyridaki et al. (2004)]
14. 環境省: 2,6-ジメチルアニリン. 化学物質の環境リスク評価, 2009; 第 9 巻: [9]. [14: 環境省 (2009)]
15. Kirkland D, Ballantyne M, Harlfinger S, Will O, Jahnel U, Kraus A, et al: Further investigations into the genotoxicity of 2,6-xylidine and one of its key metabolites. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2012; 62(1): 151-159. [15: Kirkland et al. (2012)]