

薬生食基発 0409 第 4 号
平成 31 年 4 月 9 日

内閣府食品安全委員会事務局評価第二課長 殿

厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長
(公印省略)

「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に
基づく報告について

【モノ, ビス (塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエン (以下「本剤」という。) については、平成 29 年 5 月 24 日付け厚生労働省発生食 0524 第 18 号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第 24 条第 2 項に基づく意見聴取を行い、平成 29 年 11 月 28 日付け府食第 775 号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

今般、食品衛生法に基づく本剤に係る残留基準の設定について、薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会での審議が終了したことから、平成 18 年 6 月 29 日付け府食第 542 号別添「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づき、本剤に係る推定摂取量等について別添により報告します。

なお、本件については、食品、添加物等の規格基準の改正を行う見込みであることを申し添えます。



平成30年12月12日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

平成30年11月12日付け厚生労働省発生食1112第1号をもって諮問された、食品衛生法（昭和22年法律第233号）第11条第1項の規定に基づく[モノ,ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）]ーアルキルトルエンに係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

[モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]- アルキルトルエン

今般の残留基準の検討については、食品中の動物用医薬品等のポジティブリスト制度導入時に新たに設定された基準値（いわゆる暫定基準）の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことを踏まえ、農薬・動物用医薬品部会において審議を行い、以下の報告を取りまとめるものである。

1. 概要

(1) 品目名：[モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエン
[Mono, bis (trimethylammoniummethylene chloride)-alkyltoluene]

(2) 用途：消毒剤

塩化メチルアルキルベンジルトリメチルアンモニウム（以下、モノ体という）及び塩化メチルアルキルキシリレンビストリメチルアンモニウム（以下、ビス体という）の混合物（4：1）で、第四級アンモニウム化合物である。構造中の陽イオンが細菌表面の陰イオン構造に吸着され、菌体膜のタンパク質を変性させることにより、消毒・殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、動物用医薬品として畜・鶏舎や畜・鶏体への散布、乳牛の乳房等の清拭、器具の消毒等に使用されている。

海外では、医療用、食品業界、畜産分野等で広く使用されている。

(3) 化学名

[モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエン
(以下、TAMCAという)

N-Alkyl (C₉-C₁₅) tolyl methyl trimethyl ammonium chloride

モノ体

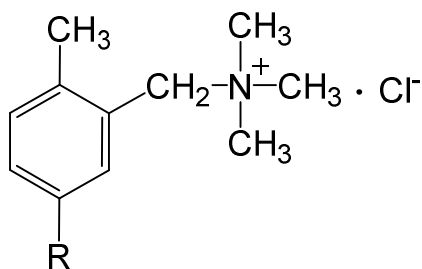
1-(2-Methyl-5-alkyl* phenyl)-*N, N, N*-trimethylmethanaminium chloride

ビス体

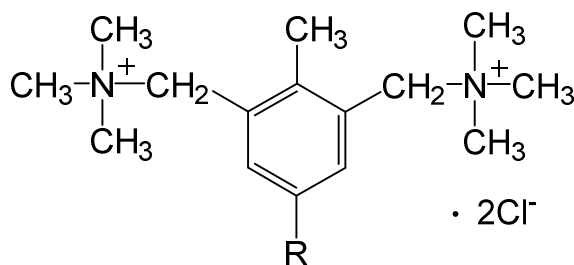
1,1'-(2-Methyl-5-alkyl*-1,3-phenylene) bis(*N, N, N*-trimethylmethanaminium) chloride

* : nonyl~pentadecyl

(4) 構造式及び物性



モノ体



ビス体

(R = C₉H₁₉~C₁₅H₃₁)
(モノ体 : ビス体 = 4 : 1)

分子式 [C₆H₃RCH₃(CH₂N(CH₃)₃)]Cl
分子量 325.96~410.12

分子式 [C₆H₂RCH₃(CH₂N(CH₃)₃)₂]Cl₂
分子量 433.54~517.70

(5) 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

① 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
TAMCAを有効成分とする液剤	畜・鶏舎	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液を床面又は壁に適量散布する、舎内空間に適宜噴霧する、あるいは同濃度の水溶液で洗浄又は清拭する。	—
	搾乳器具・ふ卵器具	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液を適量散布する、あるいは同濃度の水溶液で洗浄又は清拭する。	—
	豚・鶏体	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液を豚・鶏体に直接噴霧する。	2日
	乳房・乳頭	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液で清拭又は洗浄する。	—
	種卵卵殻	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液に5分間浸漬する。	—

— : 設定されていない

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象物質

- TAMCA
- モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル(C₁₁H₂₃)トルエン
(以下、モノ体(C₁₁)という)
- モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル(C₁₂H₂₅)トルエン
(以下、モノ体(C₁₂)という)
- モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル(C₁₃H₂₇)トルエン
(以下、モノ体(C₁₃)という)
- ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル(C₁₂H₂₅)トルエン
(以下、ビス体(C₁₂)という)

② 分析法の概要

i) TAMCA

試料に水を加えてホモジナイズした後、エオシン試薬及び1,2-ジクロロエタンを加えて35°Cで15時間振とう抽出する。遠心分離して1,2-ジクロロエタン層を採り、分光光度計(波長:542 nm)で定量する。

定量限界:1~2 mg/kg

ii) モノ体(C₁₁)、モノ体(C₁₂)、モノ体(C₁₃)及びビス体(C₁₂)

試料(乳)に0.1 mol/Lギ酸アンモニウム溶液を加えて定容する。モノ体(C₁₁)、モノ体(C₁₂)及びモノ体(C₁₃)については、アセトニトリルを加えてろ過し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)で定量する。ビス体(C₁₂)については、カルボキシジビニルベンゼン-*N*-ジビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製し、LC-MS/MSで定量する。

なお、分析値及び定量限界は、モノ体(C₁₁)、モノ体(C₁₂)、モノ体(C₁₃)及びビス体(C₁₂)の合計濃度として示した。

定量限界:0.1 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 乳牛(ホルスタイン種系、48~95か月齢、602~674 kg、雌4頭)にTAMCAを有効成分とする液剤を1日2回、7日間経皮投与(0.02%液で乳頭を清拭)し、投与開始12、60、108及び156時間後並びに最終投与6、12、24及び36時間後に採取した乳におけるモノ体(C₁₁)、モノ体(C₁₂)、モノ体(C₁₃)及びビス体(C₁₂)の合計濃度をLC-MS/MSで測定した(表1)。(農林水産省, 2014)

表1. 乳牛にTAMCAを7日間経皮投与後の乳中のモノ体(C₁₁)、モノ体(C₁₂)、モノ体(C₁₃)及びビス体(C₁₂)濃度 (mg/kg)

投与開始後 時間	最終投与後 時間	モノ体(C ₁₁₋₁₃)及びビス体(C ₁₂) 濃度
12	—	<0.1(4)
60	—	<0.1(4)
108	—	<0.1(4)
156	—	<0.1(4)
—	6	<0.1(4)
—	12	<0.1(4)
—	24	<0.1(4)
—	36	<0.1(4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.1 mg/kg

- ② 乳牛（雌3頭）にTAMCAを有効成分とする液剤を1日1回、1か月間噴霧投与（0.03%液）し、最終投与0、3及び5日後に採取した乳におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表2）。（農林水産省，2013）

表2. 乳牛にTAMCAを1か月間経皮投与後の乳中のTAMCA濃度 (mg/kg)

最終投与後日数	TAMCA 濃度
0	<1(3)
3	<1(3)
5	<1(3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：1 mg/kg

- ③ 子牛（ホルスタイン種、約42日齢、雄5頭/時点）にTAMCAを有効成分とする液剤を1日1回、4週間噴霧投与（0.03%液）し、最終投与0及び3日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表3）。（農林水産省，2013）

表3. 子牛にTAMCAを4週間噴霧投与後の組織中のTAMCA濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	0	3
筋肉	<1 (5)	<1 (5)
脂肪	<1 (5)	<1 (5)
肝臓	<2 (5)	<2 (5)
腎臓	<1 (5)	<1 (5)
心臓	<1 (5)	<1 (5)
小腸	<2 (5)	<2 (5)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪、腎臓及び心臓 1 mg/kg、肝臓及び小腸 2 mg/kg

- ④ 子豚（中ヨークシャー×ランドレース種、雄5頭/時点）にTAMCAを有効成分とする液剤を1日1回、4週間噴霧投与（0.03%液）し、最終投与0及び3日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表4）。（農林水産省，2013）

表4. 子豚にTAMCAを4週間噴霧投与後の組織中のTAMCA濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	0	3
筋肉	<1 (5)	<1 (5)
脂肪	<1 (5)	<1 (5)
肝臓	<2 (5)	<2 (5)
腎臓	<1 (5)	<1 (5)
心臓	<1 (5)	<1 (5)
小腸	<2 (5)	<2 (5)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪、腎臓及び心臓 1 mg/kg、肝臓及び小腸 2 mg/kg

- ⑤ 産卵鶏（25羽/時点）にTAMCAを有効成分とする液剤を1日1回、4週間噴霧投与（0.03%液）し、最終投与0及び3日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓、小腸、皮膚及び卵におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表5）。（農林水産省，2013）

表5. 鶏にTAMCAを4週間噴霧投与後の組織及び卵中のTAMCA濃度 (mg/kg)

試料*	最終投与後日数	
	0	3
筋肉	<1 (5)	<1 (5)
脂肪	<1 (5)	<1 (5)
肝臓	<2 (5)	<2 (5)
腎臓	<1 (5)	<1 (5)
心臓	<1 (5)	<1 (5)
小腸	<2 (5)	<2 (5)
皮膚	<1 (5)	<1 (5)
卵	<1 (5)	<1 (5)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

* 5羽分の試料を合わせて1検体とした。

定量限界：筋肉、脂肪、腎臓、心臓、皮膚及び卵 1 mg/kg、
肝臓及び小腸 2 mg/kg

- ⑥ 鶏卵（3個/群）をTAMCAを有効成分とする液剤に10分間浸漬（0.01、0.02又は0.1%液）し、卵（全卵）におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表6）。
（農林水産省，2013）

表6. 鶏卵をTAMCAに10分間浸漬後の卵中のTAMCA濃度 (mg/kg)

卵温	薬液温	薬液濃度		
		0.01%	0.02%	0.1%
23℃	23℃	<1 (3)	<1 (3)	<1 (3)
23℃	10℃	<1 (3)	<1 (3)	<1 (3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：1 mg/kg

3. ADI の評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めた[モノ，ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

無毒性量：2.5 mg/kg 体重/day
(動物種) ラット
(投与方法) 強制経口
(試験の種類) 亜急性毒性試験
(期間) 5週間
安全係数：200
ADI：0.013 mg/kg 体重/day

TAMCAの評価に用いたデータは限定的なものであり、慢性毒性試験及び生殖発生毒性試験の評価が十分でなく、*in vivo* 遺伝毒性試験が実施されていなかったが、類似化合物である第四級アンモニウム化合物の海外における評価や医療現場における長期の使用実績を考慮すれば、本動物用医薬品が適切に使用される限りにおいて追加の安全係数として2を用いるのが妥当であると考えられた。

4. 諸外国における状況

JECFA における毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

乳にあってはモノ体(C₁₁)、モノ体(C₁₂)、モノ体(C₁₃)及びビス体(C₁₂)とし、乳以外にあってはTAMCAとする。

残留試験における分析対象物質を考慮し、残留の規制対象を、乳についてはモノ体(C₁₁)、モノ体(C₁₂)、モノ体(C₁₃)及びビス体(C₁₂)とし、乳以外についてはTAMCAとすることとした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量の ADI に対する比は、以下のとおりである。詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI/ADI (%) ^{注)}
国民全体 (1歳以上)	21.2
幼小児 (1~6歳)	59.5
妊婦	24.2
高齢者 (65歳以上)	16.4

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年~19年度の食品摂取頻度・
 摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

- (4) 本剤については、平成17年11月29日付け厚生労働省告示第499号により、食品一般の成分規格7に食品に残留する量の限度（暫定基準）が定められているが、今般、残留基準の見直しを行うことに伴い、暫定基準は削除される。

食品名	基準 値案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
豚の筋肉	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
牛の脂肪	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
豚の脂肪	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
牛の肝臓	2	2	○			<2(n=5)(最終投与後0日)
豚の肝臓	2	2	○			<2(n=5)(最終投与後0日)
牛の腎臓	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
豚の腎臓	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
牛の食用部分	2	2	○			(牛の肝臓参照)
豚の食用部分	2	2	○			(豚の肝臓参照)
乳	0.1	1	○			<0.1(n=4)(最終投与後6時間)
鶏の筋肉	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
鶏の脂肪	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
鶏の肝臓	2	2	○			<2(n=5)(最終投与後0日)
鶏の腎臓	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
鶏の食用部分	2	2	○			(鶏の肝臓参照)
鶏の卵	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値については、網をつけて示した。
「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。

(別紙2)

[モノ, ビス (塩化トリメチルアンモニウムメチレン)] -アルキルトルエン
の推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	1	15.3	9.7	20.9	9.9
牛の脂肪	1				
牛の肝臓	2	0.2	0.0	2.8	0.0
牛の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	2	1.0	0.0	6.8	0.8
豚の筋肉	1	42.0	33.4	43.2	30.6
豚の脂肪	1				
豚の肝臓	2	0.2	1.0	0.0	0.2
豚の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	2	1.2	0.6	0.2	0.8
乳	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
鶏の筋肉	1	18.7	13.6	19.8	13.9
鶏の脂肪	1				
鶏の肝臓	2	1.4	1.0	0.0	1.6
鶏の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	2	3.8	2.4	5.8	2.8
鶏の卵	1	41.3	32.8	47.8	37.7
計		151.5	127.7	183.8	119.9
ADI 比 (%)		21.2	59.5	24.2	16.4

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

TMDI試算法: 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示
平成29年 5月24日 厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
平成29年11月28日 食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
平成30年11月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成30年11月13日 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

- 穂山 浩 国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝 埼玉県衛生研究所副所長(兼)食品微生物検査室長
井之上 浩一 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
折戸 謙介 麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授
佐々木 一昭 東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清 元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授
吉成 浩一 静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申(案)

[モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉	1 1
牛の脂肪 豚の脂肪	1 1
牛の肝臓 豚の肝臓	2 2
牛の腎臓 豚の腎臓	1 1
牛の食用部分 ^{注)} 豚の食用部分	2 2
乳	0.1
鶏の筋肉	1
鶏の脂肪	1
鶏の肝臓	2
鶏の腎臓	1
鶏の食用部分	2
鶏の卵	1

今回基準値を設定する[モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエンとは、乳にあつてはモノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル(C₁₁H₂₃)トルエン、モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル(C₁₂H₂₅)トルエン、モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル(C₁₃H₂₇)トルエン及びビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル(C₁₂H₂₅)トルエンの和をいい、乳以外にあつては[モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエンをいう。

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