

令和元年 6 月 26 日

食品安全委員会

委員長 佐藤 洋 殿

動物用医薬品専門調査会

座長 青山 博昭

動物用医薬品に係る食品健康影響評価に関する審議結果について

平成 18 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安第 1218003 号をもって厚生労働大臣から食品安全委員会に意見を求められたキシラジンに係る食品健康影響評価について、当専門調査会において審議を行った結果は別添のとおりですので報告します。

別添

動物用医薬品評価書

キシラジン

2019年6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）	10
(3) 各種動物における比較薬物動態	12
(4) 代謝試験（ラット）	13
(5) <i>In vitro</i> 代謝試験	14
(6) 代謝試験（牛）	15
(7) 代謝試験（馬）	16
2. 残留試験	17
(1) 残留試験（羊及び牛）	17
(2) 残留試験（牛）	17
(3) 残留試験（馬）	20
(4) 残留マーカ－について	21
3. 遺伝毒性試験	21
4. 急性毒性試験	23
(1) 急性毒性試験	23
5. 亜急性毒性試験	23
(1) 4週間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞	23
(2) 32週間亜急性毒性試験（ラット）	24
(3) 13週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	24
(4) 14～16週間亜急性毒性試験（イヌ）＜参考資料＞	25
6. 慢性毒性及び発がん性試験	25

7. 生殖発生毒性試験	25
(1) 発生毒性試験 (ラット)	25
8. 一般薬理試験	26
(1) 一般薬理試験	26
(2) 忍容性試験 (イヌ、牛及び馬)	28
9. ヒトにおける知見	28
10. その他の知見	29
(1) 免疫毒性試験 (イヌ及び馬)	29
III. 国際機関等における評価	30
1. JECFA の評価	30
2. EMEA の評価	30
IV. 食品健康影響評価	31
・ 別紙1 代謝物一覧	33
・ 別紙2 検査値等略称	35
・ 参照文献	36

<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
2019年 5月 21日 第742回食品安全委員会（報告）
2019年 5月 22日から 6月 20日まで 国民からの意見・情報の募集
2019年 6月 26日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

<食品安全委員会委員名簿>

(2006年12月20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1日から

(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)	(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 洌子	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)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
山本 茂貴
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

(2018年7月1日から)

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

* : 2018年7月2日から

<食品安全委員会動物用医薬品専門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	

(2016年3月31日まで)

青山 博昭 (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
石川 さと子	能美 健彦	渡邊 敏明
石塚 真由美	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、EMEA 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、牛及び馬)、代謝(ラット、牛及び馬)、残留(牛、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)、発生毒性(ラット)等の試験成績である。

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、経口及び静脈内投与のいずれ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。静脈内投与時の $T_{1/2}$ は2~3時間であった。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た。

牛を用いた残留試験の結果、投与48時間後の筋肉及び各組織のキシラジンは検出限界未満となった。

ラット、牛及び馬にキシラジンを投与し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(CAS No. 87-62-7)が検出されたという報告があった。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 ではADIを設定すべきではないと評価されている。一方、JECFA の後に評価を行った 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、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、その後の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、当該牛由来の食品に2,6-キシリジンが残留することはないと考えた。

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た。

発がん性試験は実施されていないが、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないこと、亜急性毒性試験において前がん性の病変が認められなかったこと等から、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/日のみであった。また、キシラジンについては、①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、キシラジンのADI及びMRLが設定されていないことを総合的に考慮し、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、ADIを特定する必要はないと判断した。

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。

I. 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：N-(2,6-dimethylphenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-thiazin-2-amine

CAS No.：7361-61-7

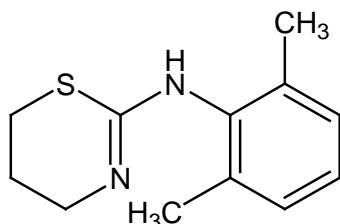
4. 分子式

C₁₂H₁₆N₂S

5. 分子量

220.334

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

キシラジンは、 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。ヒト用医薬品の降圧剤であるクロニジンと化学構造的に似ており、クロニジンと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)

日本では動物用医薬品として承認されている。その用法及び用量は、牛 1 に対しては 0.05~0.3 mg/kg 体重の筋肉内投与を、馬に対しては 0.5~1.0 mg/kg 体重の静脈内投与を行う。追加投与を行う場合は、それぞれの最高推奨用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)

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)

¹ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

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、抱水クロラル、ハロタン、ケタミン等の睡眠薬と組み合わせて投与される。(参照 8)
なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。

² 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、薬事資料、JECFA 評価書、EMA 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 ^{14}C 標識キシラジン³ 標識位置を表 1 に示した。

表 1 ^{14}C 標識キシラジンの略称及び標識位置

略称	標識位置
[thiazine- $^{35}\text{S}/^{14}\text{C}$]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
^{14}C 標識キシラジン	標識位置不明

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 [thiazine- $^{35}\text{S}/^{14}\text{C}$] 標識キシラジンが単回静脈内投与 (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。静脈内投与では、投与後 2～3 分以内に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 (眼窩外涙腺や舌下腺) 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僅かな濃度 (0.3 $\mu\text{g/g}$ 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)

(2) 薬物動態試験 (牛)

① 薬物動態試験 (牛)

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

血漿中濃度は、投与後 1.5 時間までに最高濃度 (0.46 $\mu\text{g/mL}$) に達し、投与後 10 時間以内に約 0.05 $\mu\text{g/mL}$ まで低下した。(参照 3、4、6～8)

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 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）

子牛（2 か月齢、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 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 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において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）

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排泄された。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）

⑤ 薬物動態試験（牛）

子牛（4～7 か月齢、雌雄各 1 頭）に[phenyl-¹⁴C]標識キシラジンを単回筋肉内投与（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 時間までの尿中に 85.3% が排泄された。（参照 3）

⑥ 薬物動態試験（牛）

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]標識キシラジンを単回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、血漿中薬物動態が検討された。

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）

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⁴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)

キシラジンは広範囲にわたって急速に分布した。 $T_{1/2\alpha}$ 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、 $T_{1/2\beta}$ は22~58分であった(参照6、7)。キシラジンの速やかな排泄は広範な代謝によるものであり、速やかな腎排泄によるものではない(参照6~8)。投与後10分間隔で採取した羊の尿中から少量のキシラジンが検出された(参照8)。腎動脈を閉塞したウサギにキシラジンを投与しても、薬物動態に変化はみられなかった(参照8)。

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と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)

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。

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	<LOQ	2.72
$T_{1/2\beta}$ (分)	34.7	22.4	<LOQ	57.7
C_{max} (mg/mL)	0.43	0.13	<LOQ	0.17
T_{max} (分)	12.7	14.7	<LOQ	13.0
生体内利用率：				
平均±標準偏差 (%)	73.9±17.9	40.8±23.8	<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

LOQ : 定量限界 0.01 µg/mL

⁴ 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、イヌの推奨用量はこれらの家畜よりも高い。(参照4)

(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[thiazine-³⁵S/¹⁴C]標識キシラジンを単回静脈内投与 (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)

② 代謝試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 4 匹) に[phenyl-¹⁴C]標識キシラジンを単回経口投与 (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 (別紙 1)。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 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⁵) 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⁶を含む 20 種類の代謝物が同定された。主要な代謝物は、水酸化体の位置異性体 (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、*N*-脱アルキル化、*S*-脱アルキル化、*C*-酸化、*S*-酸化及びこれらの組合せによって広範に代謝されることが示された⁷。

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)

⁵ 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。

⁶ CAS No. 87-62-7

⁷ 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)

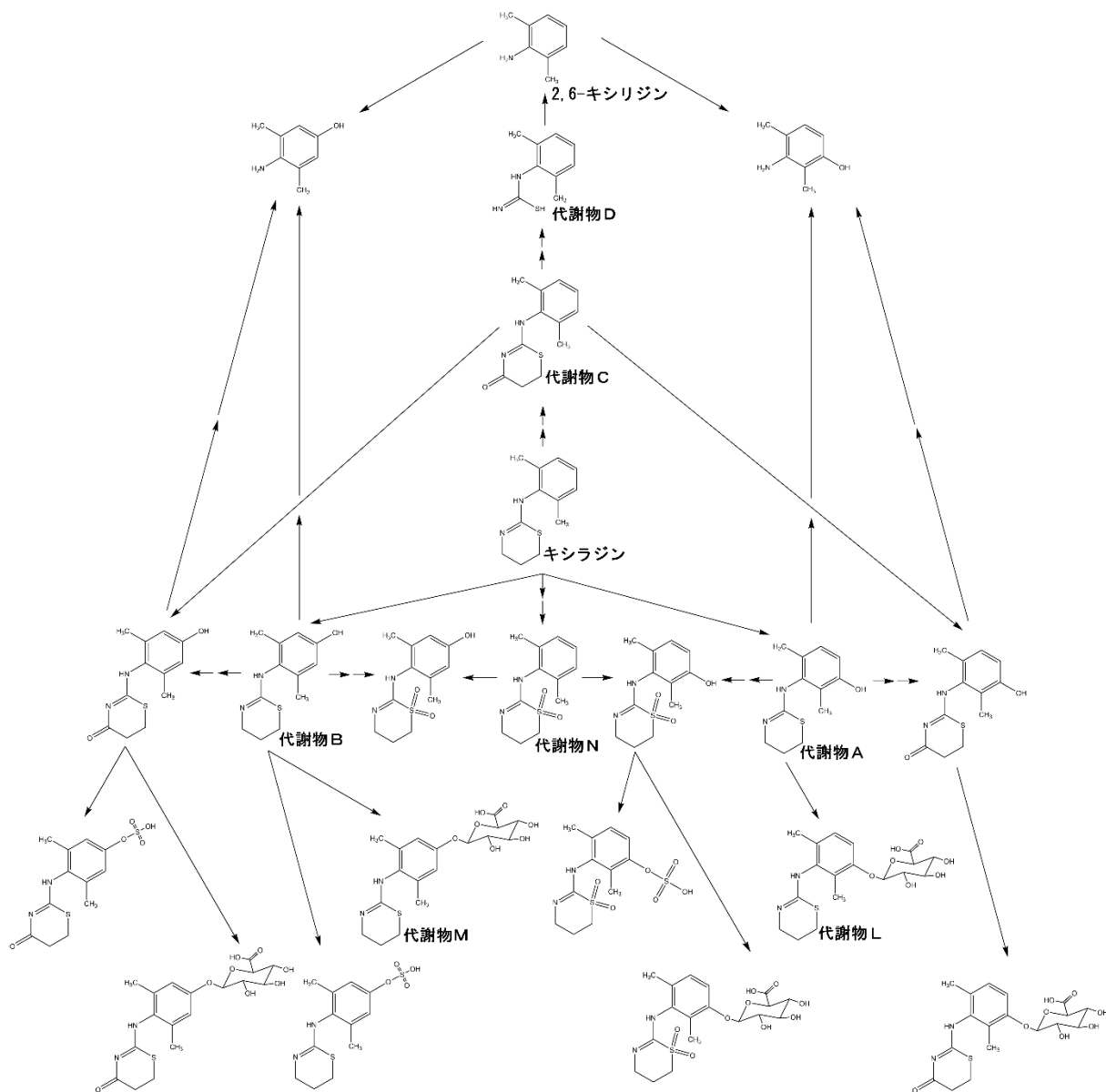


図1 ラットにおけるキシラジンの推定代謝経路⁸

(5) *In vitro* 代謝試験

① 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ことにより、キシラジンの特異的代謝物が生成した。

検出された代謝物は、代謝物A～Dであった(別紙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)。代謝経路は、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、8)

⁸ JECFA 評価書(参照8)を基に、Mayer and Maurer(2013)(参照10)のFig.3を一部改変した。

② 代謝試験（ラット肝由来マイクロソーム）

ラットの肝由来マイ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）及び3種類のフェニル環水酸化代謝物（代謝物 B、K 及び 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）

（6）代謝試験（牛）

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（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。キシラジンは牛では、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）

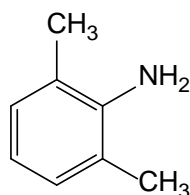


図 2 2,6-キシリジン (2,6-Xylydine)

② 代謝試験（牛）

子牛（4～7か月齢、雌雄、4頭/時点）に[phenyl-¹⁴C]標識キシラジンを単回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、投与4時間後並びに投与1、2及び6日後の尿中の代謝物は TLC により、組織（肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び投与部位）中の代謝物は TLC 及び HPLC により、それぞれ定量された。投与24時間後の尿中代謝物（ 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、定量限界約 10 ng/g）。

尿中の放射活性について、結果を表 4 に示した。

投与24時間後までに投与量の85%が尿中に排泄された。尿からは計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。この尿中放射活性の約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、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)

各組織の放射活性濃度を表 6 に示した⁹。

組織中の代謝物パターンは、尿中と同様であった。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%となった。

TLC 及び LC/MS のいずれの検出法においても、2,6-キシリジンは検出されなかった。

組織及び尿に関するこれらのデータから、牛でのキシラジンの生体内変換には、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分解）が含まれないことが示された。(参照 3、6、7)

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 代謝試験 (牛)

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-イメージング分析により乳汁中代謝物が検討された (検出限界 0.5 ng/mL (高泌乳牛)、0.6 ng/mL (低泌乳牛))。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 (検出限界 1 ng/mL、定量限界 5 ng/mL)。

投与日の午後の乳汁から、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、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代謝物 E、G 及び H 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)

(7) 代謝試験 (馬)

① 代謝試験 (馬)

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)

馬では、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ったところ、代謝物 A~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

⁹ 本試験は、II. 2. (2) ②の牛の残留試験と同一の試験である。

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）

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 時間で尿中のキシラジン濃度は約 1.0 µg/mL まで低下した。尿から 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、馬におけるキシラジンの代謝物として、2,6-キシリジンが初めて報告された。（参照 13）

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を、乳牛（雌雄不明、2 頭）にキシラジンを単回筋肉内投与（それぞれ 1.0 及び 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）からは、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 時間後に検出されなくなった。（参照 3）

（2）残留試験（牛）

① 残留試験（牛）

子牛（雄、3 頭）及び泌乳牛（1 頭）に [thiazine-¹⁴C] 標識キシラジンを単回筋肉内投与（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キシラジンが定性的に確認された。

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はこの試験では調べられなかった。（参照 3、6、7）

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。

表 5 泌乳牛における[thiazine-¹⁴C]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)

試料 (n=3)	投与後時間 (時間)			
	10	24	48	74
肝臓	240	120	120	<LOQ
腎臓	410	110	<LOQ	<LOQ
投与部位	190	140	<LOQ	<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	<LOQ

LOQ : 定量限界 100 ng/g (組織)、10 ng/mL (乳汁)

② 残留試験 (牛)

子牛 (4~7 か月齢、雌雄、4 頭/時点) に[phenyl-¹⁴C]標識キシラジンを単回筋肉内投与 (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 HPLC により調べられた。

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 時間後以降に急速に低下した。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)。肝臓中の残留濃度は投与 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。腎臓中の残留濃度は 6 日後に 10 ng/g となり、これは検出限界値に近い値であった。この結果は[thiazine-¹⁴C]標識キシラジンをを用いた残留試験 (II. 2. (2) ①) の結果と同様であった。(参照 3、6、7)

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)

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	<LOQ	<LOQ	<LOQ
脂肪	56	<LOQ	LOQ	<LOQ
投与部位	8,320	15	17	<LOQ

LOQ : 定量限界 8 又は 9 ng/g

③ 残留試験 (牛)

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、膵臓、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）

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。

いずれの試料中においても、キシラジンは検出されなかった（検出限界 0.05 µg/g（肝臓及び腎臓）、0.01 µg/g（筋肉、脂肪及び投与部位））。（参照 3）

⑤ 残留試験（牛）

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。

いずれの試料中においても、キシラジンは検出されなかった（定量限界 0.01 µg/g（筋肉、脂肪及び投与部位）、0.05 µg/g（肝臓及び腎臓））。（参照 3）

⑥ 残留試験（牛）

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。

乳汁中のキシラジン濃度は、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 0.5 ng/mL（高泌乳牛）、0.6 ng/mL（低泌乳牛））。（参照 3、7）

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	<LOD	<LOD
低泌乳牛群	63.4	18.7	8.1	2.1	1.1	<LOD

LOD：検出限界 5 又は 6 ng eq/mL

⑦ 残留試験（牛）

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 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 0.02µg/mL）。（参照 3）

⑧ 残留試験（牛）

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）

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 0.01µg/mL）。（参照 3）

(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 0.035µg/mL、定量限界 0.105 µg/mL）。

尿から 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 時間後には痕跡量レベルとなった。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）

キシラジンを投与したラット、牛及び馬の尿から 2,6-キシリジンが検出されたという報告が得られた（参照 3、10、13）。また、ラットにキシラジンを単回経口投与（150 mg/kg）した試験において、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 検出されたという報告が得られた（参照 3）。一方、GLP で実施された試験¹¹では、キシラジンを投与した牛の尿では 2,6-キシリジンは全て定量限界未満又は検出限界未満であり（参照 3）、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という報告は得られなかった。また、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 分であったという報告が得られた（参照 14）。

¹¹ II. 1. (6) ②及び③の牛の薬物動態試験並びに 2. (2) ⑥の牛の残留試験。

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り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、その後の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、当該牛由来の食品に 2,6-キシリジンが残留することはないと考えた。

(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から、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。食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、このような特性から、親化合物であるキシラジンを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。

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動物用医薬品専門調査会の結果を表 9 に示した。(参照 3、6、8、12、15)

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
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100	0~10,000 µg/plate (±S9 ^a)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	400~12,000 µg/plate (±S9)	一部陽性 ^b
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	0~5,000 µg/plate (±S9)	陰性
	遺伝子突然変異試験	チャイニーズハムスターV79 細胞、 <i>Hprt</i> 座位	2.5~40 µg/mL (+S9) 62.5~1,500 µg/mL (-S9) ^c	陰性
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	50 mg/kg 体重、 単回腹腔内投与	陰性

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>	復帰突然変異試験	<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

試験		試験対象	用量	結果
<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<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、 <i>Tk</i> 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 マウス骨髄	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 (骨髄) 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。そのうち一つの試験で、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 までの用量では、いかなる生菌数への影響も認められなかった (参照 3、6、8)。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)。さらに、チャイニーズハムスター-V79 細胞を用いた *in vitro* の遺伝子突然変異試験及びマウスを用いた *in vivo* の小核試験では陰性であった (参照 3、6、8)。

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 (possibly carcinogenic to humans)) に分類している。(参照 12)

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)

表 10 キシラジンの急性毒性試験結果 (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

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¹²⁾>

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 1,000ppm) 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が調べられた。

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)

¹²⁾ 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並びに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。

(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 500ppm、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が実施された。

50ppm 投与群の雄で 2 例、対照群、250ppm 以上投与群の雄で各 1 例並びに 100 及び 500ppm 投与群の雌で各 1 例が死亡した。

雌では、250ppm 以上投与群では体重増加抑制の傾向がみられ、500ppm 投与群では、有意な体重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対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並びに 50、100、250 及び 500ppm 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)

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る。(参照 8)

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)

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 (ppm)			
	50	100	250	500
雄	3	6	21	41
雌	4	8	19	45

(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 7~10kg、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 100ppm (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、血液生化学的及び尿検査、剖検並びに病理組織学的検査が実施された。

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)

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)

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、雌雄各 2 匹を用いた試験である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おらず、実際の投与量が不明であることから、参考資料とした。

EMEA は、本試験の NOEL は設定できなかつたとしている。(参照 6)

(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) を用いたキシラジンの経口投与 (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、血液生化学的及び尿検査、剖検並びに病理組織学的検査が実施された。

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つた。

血液学的及び血液生化学的所見並びに尿検査では異常は認められなかつた。

剖検では、死亡例の胃及び大腸の粘膜に発赤がみられた。

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つた。(参照 3、6、8)

JECFA 及び EMEA は、本試験の NOEL は設定できなかつたとしている。(参照 6、8)

6. 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。

EMEA では、変異原性試験が陰性であったこと及び警告構造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)

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、警告構造を有していないと EMEA で判断されていること、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないこと及び亜急性毒性試験において前がん性の病変が認められなかつたことから、キシラジンが発がん性を示す可能性は低いと判断した。

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)

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 日に母動物の子宮内容物が調べられた。

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：雌雄各 1 匹、50 mg/kg 体重/日：雄 2 匹、100 mg/kg 体重/日：雌雄各 2 匹

母動物では、16 mg/kg 体重/日投与群で眼瞼の部分的閉鎖、活動低下、運動失調、平伏姿勢及び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おいて投与による影響はみられなかった。(参照 3、6、8)

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 8)

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)

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。

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。

各種動物に必要とされる用量を表 12 に示した。(参照 3、6~8)

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、投与によって体温調節制御も障害される。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)

表 12 各種動物の鎮静に必要とされるキシラジン投与量 (mg/kg 体重)

動物	静脈内投与	筋肉内投与
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用いられるものとする。

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いるが、羊では起こらないとされている。心・血管系作用の誘起は、馬に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る。(参照 8)

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。キシラジンは牛では、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。イヌでも呼吸数は低下するが、動脈血の pH、 pO_2 又は pCO_2 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、過呼吸が反応の特徴であり、羊では、投与により誘導される低酸素血症が致死的となる。(参照 8)

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。血中の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ものと考えられる。

0.2 mg/kg 体重のキシラジンの筋肉内投与により、成熟山羊雌において、血液生化学的变化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)

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)

(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（イヌ及び馬）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、キシラジン及びケタミンの混合投与によるイヌの一時的な軽度のでんかん様痙攣、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）

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試験により検討された。本試験は歯科学的研究の一環として実施されたものであり、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あり、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）

9. 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13）。（参照3、6、8）

表13 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）
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）
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7ppm の濃度でキシラジンが検出された。	死亡 （参照3、8）

年齢・性別等	投与量	症状	転帰
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）
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）

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)
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)
39 歳女性	不明	疲労、脱力、視力障害、徐脈。尿及び血清中から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)
本態性高血圧症の患者 6 名	10~20 mg/人 (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)
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)

10. 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)

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）

2. EMEA の評価

EMEA では、1999 年に評価を、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極めて限られていたため、薬理的又は毒性学的 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 体重の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）

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）

- ・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。
- ・キシラジンは、牛組織及び乳汁中で代謝されて非常に速やかに消失し、牛由来の食品中の残留量は、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。

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、経口及び静脈内投与のいずれ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。静脈内投与時の $T_{1/2}$ 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た。

牛を用いた残留試験の結果、投与48時間後の筋肉及び各組織のキシラジンは検出限界未満となった。

ラット、牛及び馬にキシラジンを投与し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という報告があった。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 ではADIを設定すべきではないと評価されている。一方、JECFA の後に評価を行った 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、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、その後の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、当該牛由来の食品に2,6-キシリジンが残留することはないと考えた。

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た。

発がん性試験は実施されていないが、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないこと、亜急性毒性試験において前がん性の病変が認められなかったこと等から、キシラジンが発がん性を示す可能性は低いと判断した。

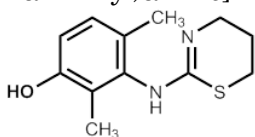
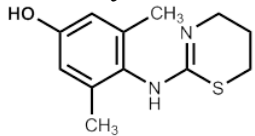
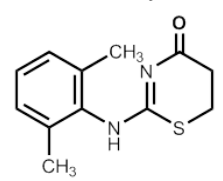
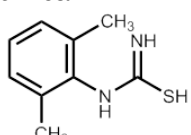
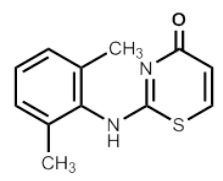
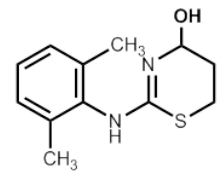
各種毒性試験のうちADIの設定に利用可能な毒性試験は、ラットを用いた発生毒性試験における母動物及び胎児に対するNOAEL 4 mg/kg 体重/日のみであった。また、キシラジンについては、①動物用医薬品としての長い使用実績があること、②体内での代謝及び排泄が速いこと、③使用機会が外科手術時などに限られていること、④JECFAによる評価以降の知見を踏まえて行われたEMEAの評価において、III. 2. に記載したとおりキシラジンのADI及びMRLが設定されていないことを総合的に考慮し、食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、ADIを特定する必要はないと判断した。

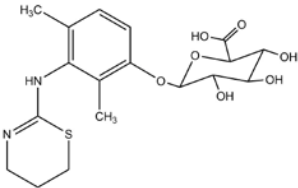
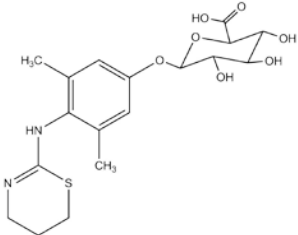
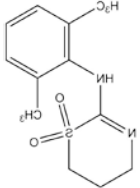
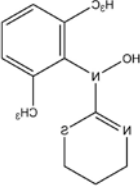
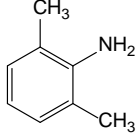
ばく露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準値の見直しを行う際に確認することとする。

表 14 各種試験におけるキシラ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	EMEA	食品安全委員会動物 用医薬品専門調査会
ラット	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、 僅かな体重増加抑制 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、 100ppm (0、 0.3、0.9、 3)、 混餌投与	3 (NOEL) 毒性影響なし	(NOEL) 設定できず	設定できず
毒性学的 ADI			—	—	—
毒性学的 ADI 設定根拠資料			—	—	—
ADI			— (2,6-キシラジン 残留のため)	—	—

<別紙1 代謝物一覧>

名称	分子量	構造式
代謝物 A	236	3-[(5,6-dihydro-4 <i>H</i> 1,3-thiazin-2-yl)amino]-2,4-dimethylphenol 
代謝物 B	236	4-[(5,6-dihydro-4 <i>H</i> 1,3-thiazin-2-yl)amino]-3,5-dimethylphenol 
代謝物 C	234	2-(2,6-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4 <i>H</i> 1,3-thiazin-4-one 
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 <i>H</i> 1,3-thiazin-4-one 
代謝物 K	236	2-(2,6-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4 <i>H</i> 1,3-thiazin-4-ol 

名称	分子量	構造式
代謝物 L	412	<p>3-[(5,6-dihydro-4<i>H</i>1,3-thiazin-2-yl)amino]-2,4-dimethylphenyl-β-D-glucopyranosiduronic acid</p> 
代謝物 M	412	<p>4-[(5,6-dihydro-4<i>H</i>1,3-thiazin-2-yl)amino]-3,5-dimethylphenyl-β-D-glucopyranosiduronic acid</p> 
代謝物 N	252	<p>2-(2,6-dimethylphenylamino)-5,6-dihydro-4<i>H</i>1,3-thiazine 1,1-dioxide</p> 
代謝物 O	236	<p><i>N</i>-(5,6-dihydro-4<i>H</i>1,3-thiazin-2-yl)-<i>N'</i>-(2,6-dimethylphenyl)hydroxylamine</p> 
2,6-キシリジン	253.25	<p>2,6-dimethylaniline</p> 

— : 不明

(参照 2、5~8、10、11)

<別紙2 検査値等略称>

略称	名称
ADI	許容一日摂取量
BUN	血中尿素窒素
Chol	コレステロール
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣細胞株
C _{max}	最高濃度
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
EMA	欧州医薬品庁：European Medicines Agency（2004年にEMAから改称）
EMA	欧州医薬品審査庁：European Agency for the Evaluation of Medicinal Products（2004年にEMAに改称）
GC/MS	ガスクロマトグラフィー/質量分析法
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：International Agency for Research on Cancer
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
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

<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 日付け厚生労働省告示第 499 号）。
2. The Merck Index, 15th Ed., 2013.
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）
4. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods, FAO Food and Nutrition Paper 41-9, 1997.
5. 動物医薬品検査所: 動物用医薬品等データベース.
6. EMEA: Xylazine: Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (1), 1999.
7. EMEA: Xylazine: Committee for Veterinary Medicinal Products, Summary Report (2), 2002.
8. JECFA: “Xylazine”, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, No. 38, 1996, nos 875 on INCHEM.
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.
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.
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.
12. IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, “2,6-Dimethylaniline (2,6-Xylidine)”, Volume 57, 1993.
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. J Pharm Biomed Anal. 2004;35(1):107-16.
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].
15. Kirkland D, Ballantyne M, Harlfinger S, Will O, Jahn U, Kraus A, *et al.*: Further investigations into the genotoxicity of 2,6-xylidine and one of its key metabolites. Regul Toxicol Pharmacol. 2012;62(1):151-9.

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

1. 実施期間 令和元年 5 月 22 日～令和元年 6 月 20 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 動物用医薬品「キシラジン」に係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)について、上記のとおり、意見・情報の募集を行ったところ、期間中に意見・情報はありませんでした。