資料２

（案）

動物用医薬品評価書

［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

２０１７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〉…3
〈食品安全委員会委員名簿〉…3
〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉…3
要　約…4

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要…5
１．用途…5
２．有効成分の一般名…5
３．化学名…5
４．分子式…5
５．分子量…5
６．構造式…5
７．使用目的及び使用状況…5

Ⅱ．安全性に係る知見の概要…7
１．薬物動態試験…7
（１）薬物動態試験（マウス）…7
（２）薬物動態試験（鶏）…7
２．残留試験…8
（１）残留試験（牛）…8
（２）残留試験（乳汁）…8
（３）残留試験（豚）…9
（４）残留試験（鶏）…9
（５）残留試験（卵）…10
（６）残留試験（器具への残存）…11
３．遺伝毒性試験…11
４．急性毒性試験…12
５．亜急性毒性試験…13
（１）30 日間亜急性毒性試験（ラット）　＜参考資料＞…13
（２）5 週間亜急性毒性試験（ラット）…13
（３）6 週間亜急性毒性試験（ラット）　＜参考資料＞…14
（４）47 日間亜急性毒性試験（ラット）　＜参考資料＞…14
（５）3 か月間亜急性毒性試験（ラット）…15
（６）4 か月間亜急性毒性試験（ラット）…15
（７）4 週間亜急性毒性試験（ウサギ）　＜参考資料＞…16
６．慢性毒性及び発がん性試験…16
（１）1 年間慢性毒性試験（イヌ）　＜参考資料＞…16
（２）2 年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）…17

７．生殖発生毒性試験 ……… 18
（１）発生毒性試験（マウス） ……… 18
（２）器官形成期投与試験（ラット） ……… 20
８．その他の試験 ……… 21
（１）眼刺激性試験（ウサギ） ……… 21
（２）局所刺激作用に関するその他の試験 ……… 21
（３）薬理学的試験 ……… 21
（４）糞便及び盲腸内容物の水分含量測定及び微生物学的試験（ラット） ……… 22
９．微生物学的影響について ……… 23
１０．ヒトにおける知見 ……… 23
（１）皮膚刺激性及び感作性に関する試験（パッチテスト）① ……… 23
（２）皮膚刺激性及び感作性に関する試験（パッチテスト）② ……… 24
（３）その他の知見 ……… 24

Ⅲ．食品健康影響評価 ……… 26

表 12　食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の無毒性量等の比較 28
〈別紙：検査値等略称〉 ……… 30
〈参照〉 ……… 31

〈審議の経緯〉

2005 年	11 月 29 日	暫定基準告示（参照 1）
2017 年	5 月 24 日	厚生労働大臣より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0524 第 18 号)、関係資料の接受
2017 年	5 月 30 日	第 651 回食品安全委員会（要請事項説明）
2017 年	6 月 21 日	第 202 回動物用医薬品専門調査会

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2017 年 1 月 7 日から）
佐藤　洋（委員長）
山添　康（委員長代理）
吉田　緑
山本 茂貴
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2016 年 4 月 1 日から）

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	

要　約

消毒剤である「[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」について、薬事抄録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（マウス及び鶏)、残留（牛、豚及び鶏)、遺伝毒性、急性毒性（マウス及びラット)、亜急性毒性（ラット及びウサギ)、慢性毒性及び発がん性（ラット及びイヌ)、生殖発生毒性（マウス及びラット）等の試験成績である。

［以降は審議後に記載。］

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

消毒剤

２．有効成分の一般名

和名：[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

英名：Monobis (trimethylammoniummethylene chloride)-alkyltoluene

３．化学名

英名： N-alkyl (C9-C15) tolyl methyl trimethyl ammonium chloride

A: 80% Methyl dodecyl benzyl trimethyl ammonium chloride

B: 20% Methyl dodecylxylylene bis (trimethyl ammonium chloride)

４．分子式

A: $[C_6H_3RCH_3(CH_2N(CH_2)_3)]Cl$

B: $[C_6H_2RCH_3(CH_2N(CH_3)_3)_2]Cl_2$

$R=C_9H_{19}\sim C_{15}H_{31}$

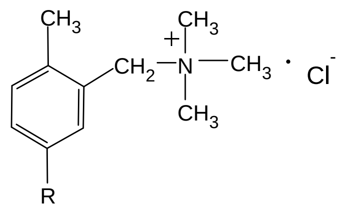
５．分子量

A: 325.96～410.12

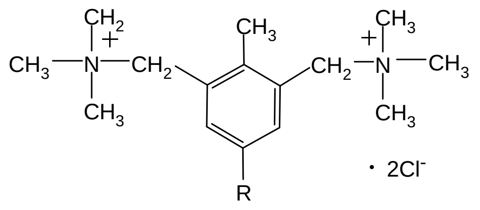
B: 433.54～517.70

６．構造式

A



B



R：$C_9H_{19}\sim C_{15}H_{33}$

（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 2]

事務局修正

７．使用目的及び使用状況

［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）は、メチルドデシルベンジルトリメチルアンモニウムクロライド（Methyl dodecyl benzyl trimethyl ammonium chloride）80%~~4 部~~とメチルドデシルキシリレンビストリメチルアンモニウムクロライド（Methyl dodecylxylylene bis (trimethyl ammonium chloride)）20%~~1 部~~の混合物であり、液体の性状を示す。1950 年に米国で報告~~発表~~された第 4 級アンモニウム塩化合物である。逆性石けん[1]製剤に使

[1] 第 4 級アンモニウム塩化合物に属する陽イオン界面活性剤

用されている。

TAMCA は、米国では殺菌物質として医療用を初め食品業界及び畜産分野における使途が広く、日本では 1966 年以来動物用医薬品として畜・鶏舎への散布、噴霧及び清拭、豚・鶏体表面への散布、乳牛の乳房・乳頭の清拭等及び使用器具の消毒等に使用されている。（参照 2、3）

第 4 級アンモニウム塩化合物については、1935 年にそのうちのある種のものに強力な殺菌力があることが報告され、その後の多数の表面活性化合物についての研究から、陽電荷を帯びる逆性石けんが、陰電荷を帯びる細菌に吸着され、菌体表面に集積して菌体タンパクを変性させることが報告された。第 4 級アンモニウム塩化合物の中で代表的なものは、逆性石けんとして知られる塩化ベンザルコニウムであり、殺菌薬・消毒薬として用いられ、ベンザルコニウム塩化物として日本薬局方に収載されている。グラム陽性及び陰性菌のみならず真菌類に対しても殺菌作用を有する。（参照 3）

第 4 級アンモニウム塩化物のうち、塩化ジデシルジメチルアンモニウム及びベンザルコニウム塩化物については、EFSA が 2014 年の評価において ADI を 0.1 mg/kg 体重/日 [2]と設定している。（参照 14）

また、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩については、EPA が 2006 年の評価において CRfD を 0.44 mg/kg 体重/日と設定している。（参照 15）

~~TAMCA は、米国では殺菌物質として医療用を初め食品業界及び畜産分野における使途が広く、日本では 1966 年以来動物用医薬品として畜・鶏舎の消毒、豚・鶏体の消毒及び乳牛の乳房・乳頭の消毒等に使用されている。（参照 2、3）~~ [薬事抄録/概要 p. 1] [局方解説書、ベンザルコニウム塩化物]

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値 [3]が設定されている。（参照 1）

（参照 2、3）[2:薬事抄録/概要 p. 1] [3:局方解説書、ベンザルコニウム塩化物]

事務局修正

[2] 完全な毒性学的知見が得られていないことから目安（indicative）としている。
[3] 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

本評価書は、薬事抄録等をもとに、[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（TAMCA）の毒性に関する主な知見を整理した。(参照 2～7)

検査値等略称を別紙に示した。

１．薬物動態試験

（１）薬物動態試験（マウス）

マウス（dd 系、雌雄、体重 16～24 g、3～6 匹/群）に ^{14}C 標識 TAMCA を単回強制経口投与（952 µg eq/匹）し、薬物動態試験が実施された。

血中放射活性は、投与 30 分後に第一のピーク（0.60 µg eq/mL）に達し、いったん減少して再び 48 時間後に第二のピークに達した。ピーク時の血中放射活性は 0.49～0.73 µg eq/mL であった。血中からの消失は速く、投与 3 日後に 0.24 µg eq/mL、6 日後に 0.11 µg eq/mL と減少し、約 2 週間後にはほとんど消失した。

投与 24 時間後から 38 日後までの組織中放射活性を測定したところ、24 時間後には脾臓で最高値（6.6 µg eq/g）がみられ、次いで腎臓、腸管、心臓、肝臓、肺に分布し、生殖器及び脂肪には全くみられなかった。生殖器及び脂肪組織では、それぞれ 2 及び 6 日後に小さなピークがみられたが、他の組織では時間の経過とともに減少し、15 日後にはほとんどの組織でみられなくなった。

投与量に対する尿及び糞中排泄率を表 1 に示した。投与後 24 時間以内に投与量の 50.9%が排泄され、72 時間以内に 64.5%が排泄された。大部分が糞中への排泄であり、TAMCA を経口投与した場合、その大部分が糞中に速やかに排泄されると考えられた。なお、代謝に関する記載はなかった。(参照 2)［薬事抄録/概要 p. 22：Ⅳ, 資料 4-1］ 単位変更 cpm/mL→µg eq/mL 又は cpm/g→µg eq/g 　宮田専門委員・事務局修正

表 1　マウスにおける ^{14}C 標識 TAMCA の強制経口投与後の投与量に対する尿及び糞中排泄率（%）

投与後時間	0～24	24～48	48～72	120～144	192～216
尿中排泄率	3.10±0.88	0.383±0.383	0.150±0.053	0.029±0.028	0.166±0.180
糞中排泄率	47.8±9.5	12.7±5.9	0.355±0.264	0.186±0.167	0.040±0.069
合計	50.9	13.08	0.505	0.215	0.206

3 群（5 匹/群）の平均値

【事務局より】
・比放射能等を用いた記載となっていたため単位を変更しております。
・代謝に関する情報はありませんでした。その旨記載いたしました。
ご確認お願いいたします。（なお、（２）の鶏の動態試験についても同様です。）

（２）薬物動態試験（鶏）

鶏（白色レグホン種、成鶏、体重 1.4～1.6 kg、性別及び羽数不明）に ^{14}C 標識 TAMCA を単回強制経口投与（47,600 µg eq/羽）し、薬物動態試験が実施された。

血中放射活性は、投与後 2 時間以内に第一のピークを示し、いったん減少して再び 24

時間後に第二のピークを示した。ピーク時の血中放射活性は 0.73～0.97 µg eq/mL であった。投与 2 日後に 0.29 µg eq/mL、3 日後に 0.11 µg/mL となり、8 日後～2 週間後にはほとんど消失した。

組織中放射活性は、投与 24 時間後に肝臓で最高値（74 µg eq/g）を示し、次いで脾臓、心臓、筋胃に分布し、筋肉中放射活性は 40 µg eq/g で最も低かった。投与 3 及び 11 日後には、心臓、肝臓、脾臓でわずかに放射活性がみられたが、筋胃及び筋肉ではみられなかった。同時に測定された卵中の放射活性は、投与 3 日後までは痕跡程度で 7 日後に平均 0.95 µg eq/g を示したが、8 日後以降は測定されないか、痕跡程度となった。

糞尿中への排泄率は、投与 24、48 及び 72 時間後まででそれぞれ投与量の 27.3、33.0 及び 34.6%であった。なお、代謝に関する記載はなかった。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 22：Ⅳ, 資料 4-2] 単位変更 cpm/mL→µg eq/mL 又は cpm/g→µg eq/g　宮田専門委員、事務局修正

２．残留試験

（１）残留試験（牛）

牛（ホルスタイン種、約 42 日齢、雄 5 頭/時点）に TAMCA を 1 日 1 回、4 週間噴霧投与（0.033%液の 0.8 L/3.3 m³ 相当量を約 50 cm の距離から個体別に噴霧(0.84 mL/kg 体重)）し、噴霧終了 0 及び 3 日後の各組織（肝臓、腎臓、心臓、筋肉、小腸、脂肪及び血清）中残留量が比色法により調べられた。

いずれの組織においても、TAMCA は噴霧終了 0 日後の検体を含め、全て定量限界（肝臓及び小腸 2 µg/g、その他 1 µg/g 又は µg/mL）以下であった。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 46：Ⅶ-2. , 資料 7-3] 単位変更 ppm→µg/g 又は µg/mL

（２）残留試験（乳汁）

泌乳牛（品種不明、3 頭）に TAMCA を 1 日 1 回、1 か月間噴霧投与（0.033%液の 0.8 L/3.3 m³ 相当量(0.84 mL/kg 体重)）し、乳汁中の濃度が比色法により調べられた。

噴霧終了 0、3 及び 5 日後のいずれの乳汁中においても、TAMCA は定量限界（1 µg/mL）以下であった。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 47：Ⅶ-2. , 資料 7-2] 単位変更 ppm→µg/mL

泌乳牛（ホルスタイン種系、4 頭）に TAMCA を 1 日 2 回（夕及び朝の搾乳直前及び直後、最終投与時は直前のみ）7 日間経皮投与（0.02%液で個体毎に各乳頭清拭）し、初回投与前、初回投与 12、60、108 及び 156 時間後、並びに最終投与 6、12、24 及び 36 時間後に搾乳して LC-MS/MS により乳汁中濃度が測定された。分析対象物質は、モノ（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）－アルキル($C_{11\text{-}13}$)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(C_{12})トルエンの計 4 物質であった。

TAMCA の乳汁中濃度は、全時点において定量限界（0.1 µg/g）未満であった。（参照 4）［追加資料 乳汁中残留試験］ GLP 2013 年　単位変更 ppm→µg/g

（３）残留試験（豚）

豚（YL 種、体重 10 kg 以上、雄 5 頭/群）に TAMCA を 1 日 1 回、4 週間噴霧投与（0.033%液の 0.6 L/3.3 m^3 相当量を約 50 cm の距離から個体別に噴霧）し、噴霧終了 0 及び 3 日後の各組織（肝臓、腎臓、心臓、筋肉、小腸、脂肪及び血清）中残留量が比色法により調べられた。

いずれの組織においても、噴霧終了 0 日後の検体を含め、全て定量限界（肝臓及び小腸 2 μg/g、その他 1 μg/g 又は μg/mL）以下であった。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 47：Ⅶ-3.，資料 7-4］ 単位変更 ppm→μg/g 又は μg/mL

（４）残留試験（鶏）

① 飲水投与

ひな（肉用鶏、性別不明、15 羽/群）に TAMCA を 1 か月間飲水投与（飲水濃度 0.01%）し、投与終了 0、3、5、7 及び 14 日後の各組織（肝臓、腎臓、心臓、胸筋及び小腸）中残留量が比色法により調べられた。

各組織中残留量を表 2 に示した。投与終了 0 日後の小腸において 2.5 μg/g が検出されたが投与終了 3 日後以降は定量限界（2 μg/g）以下となった。その他の組織においては、投与終了 0 日後の検体を含め、いずれの時点においても定量限界（肝臓 2 μg/g、その他 1 μg/g）以下であった。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 48：Ⅶ-4.，資料 7-7］ 単位変更 ppm →μg/g

表 2　鶏における TAMCA の飲水投与後の各組織中残留濃度（□g/g）

組織 （n = 3）	投与終了後日数				
	0 日	3 日	5 日	7 日	14 日
肝臓	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	ND	ND	ND	ND	ND
心臓	ND	ND	ND	ND	ND
胸筋	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	2.5	ND	ND	ND	ND

ND: 定量限界以下

鶏（白色レグホン種、130 日齢、雌 3 羽）に TAMCA を 370 日間飲水投与（飲水濃度 0.01%）し、各組織（肝臓、腎臓、筋肉、腸及び卵巣）中残留量が紫外部吸収スペクトル法により調べられた。いずれの検体においても定量限界（約 10 μg/g）以下であった。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 49：Ⅶ-4.，資料 7-11］ 単位変更 ppm→μg/g

採卵鶏（シェーバー種、羽数不明）に TAMCA を 1 年 10 か月間飲水投与（飲水濃度 0.01%）し、最終投与 0、3、5 及び 7 日後の卵中残留量が比色法により調べられた。全ての検体において定量限界（1μg/g）以下であった。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 49：Ⅶ-4.，資料 7-8］ 単位変更 ppm→μg/g

【事務局より】
概要 p49、1 行目の記載（20,000 倍希釈液）は 10,000 倍(=0.01%)の誤りかと思われます。[資料 7-8］の記載に合わせております。

② 噴霧投与

産卵鶏（品種不明、25 羽/群）に TAMCA を 1 日 1 回、4 週間噴霧投与（0.033%液の 0.6 L/3.3 m^3 相当量を約 50 cm の距離から噴霧(7 mL/羽)）し、噴霧終了 0 及び 3 日後の各組織（肝臓、腎臓、心臓、筋肉、小腸、脂肪、皮膚、血清及び卵）中残留量が比色法により調べられた。

いずれの組織においても、噴霧終了 0 日後の検体を含め、全て定量限界（肝臓及び小腸 2 μg/g、その他 1 μg/g）以下であった。(参照 2)［薬事抄録/概要 p. 47：Ⅶ-4. , 資料 7-5］単位変更 ppm→μg/g

鶏（白色レグホン種、成鶏、雌雄不明、3 羽）に TAMCA の 0.01%液を 1 年間連日噴霧投与（0.6 L/3.3 m^3）し、羽毛及び皮膚への残存量がこれらの組織の洗液を用いて比色法により調べられた。いずれの洗液についても定量限界 (0.1 μg/mL) 以下であった。(参照 2)［薬事抄録/概要 p. 47：Ⅶ-4. , 資料 7-13］単位変更 ppm→μg/mL

鶏（白色レグホン種、体重 1.0～1.2 kg、雌 2～3 羽/群）に ^{14}C 標識 TAMCA を噴霧投与（0.02 又は 0.1%液、25～30 mL/羽(羽毛から液が滴下する程度)、3～5 分間）し、噴霧終了 60 分後（0.02%液噴霧群のみ、3 羽）及び 180 分後（両噴霧群 2 羽）の各組織（肺、気管、皮膚、筋肉、肝臓、卵巣及び血液）中放射活性が LSC により調べられた。

0.02%液噴霧群の噴霧終了 60 分後の肺及び皮膚において、それぞれ 3 例中 1 例で放射活性が検出されたが、その他からは検出されなかった。0.1%液噴霧群では放射活性は検出されなかった。(参照 2)［薬事抄録/概要 p. 48：Ⅶ-4. , 資料 7-9］

（５）残留試験（卵）

鶏卵（市販の鶏卵及び産卵直後の未処理卵、個数不明）を ^{14}C 標識 TAMCA の 0.01%液に浸漬（市販卵：10 分間、産卵直後卵：1、2、5 又は 10 分間）し、卵中への移行が調べられた。卵は、浸漬後軽く洗浄して 50℃で乾燥し、卵白と卵黄に分離して LSC により放射活性が測定された。

卵中への移行量は、10 分間の浸漬で卵 1 個当たり 0～0.04 μg/g に相当で、ほとんど測定誤差の範囲内であった。浸漬時間と放射活性との間に相関性は認められず、市販の鶏卵と産卵直後の卵との間にも差はみられなかった。(参照 2)［薬事抄録/概要 p. 49：Ⅶ-4. , 資料 7-10］単位変更 ppm→μg/g

鶏卵（3 個/群）を TAMCA の 0.01、0.02 又は 0.1%液に 10 分間浸漬し、比色法により卵中への移行が調べられた。卵中濃度は、薬液温（23℃）と卵温（23℃）が等しい場合又は薬液温（10℃）が卵温（23℃）より低い場合ともに、定量限界（1 μg/g）以下であった。(参照 2)［薬事抄録/概要 p. 49：Ⅶ-4. , 資料 7-6］

（６）残留試験（器具への残存）

搾乳器具を TAMCA の 0.01%液で消毒し、その後水洗又は非水洗のそれぞれの器具について残存量が調べられた。水洗した器具の場合はその洗液を、非水洗の器具の場合は処理液そのものを検液として比色法により測定された。

非水洗の器具からは 1.2～1.4 μg/mL が検出されたが、1 回又は 2 回の水洗を行うことにより、定量限界（0.1 μg/mL）以下となった。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 49： Ⅶ-5.，資料 7-12］ 単位変更 ppm→μg/g

３．遺伝毒性試験

TAMCA の遺伝毒性に関する試験結果を表 3 にまとめた。（参照 2、5，6）［3：薬事抄録/概要 p. 13： Ⅱ-5.，資料 2-21］［5：追加資料①］［6：追加資料②］

表 3　TAMCA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果	参照
~~DNA 修復試験（Rec-assay）~~	~~*Bacillus subtilis* 野生株（*rec*$^{+}$）、変異株（*rec*$^{-}$）~~	~~0.000002～10%~~	~~陰性~~	（参照 2）薬事抄録/概要 p. 13： Ⅱ-5, 資料 2-21
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537	0.391、0.781、1.56、3.13、6.25、12.5 μg/plate（－S9）	陰性[a]	（参照 6）追加資料② GLP 2007 年
		3.13、6.25、12.5、25.0、50.0、100 μg/plate（＋S9）		
	Escherichia coli WP2 *uvr*A	0.781、1.56、3.13、6.25、12.5、25.0 μg/plate（－S9）	陰性[a]	
		3.13、6.25、12.5、25.0、50.0、100 μg/plate（＋S9）		
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU 細胞）	25.2、31.5、39.3、49.2、61.4、76.8 μg/mL（－S9）6 時間及び 24 時間処理	陰性[b]	（参照 5）追加資料① GLP 2007 年
		49.2、61.4、76.8、96.0、120、150 μg/mL（＋S9）6 時間処理		
DNA 修復試験（Rec-assay）	*Bacillus subtilis* 野生株（*rec*$^{+}$）、変異株（*rec*$^{-}$）	0.000002～10%	陰性	（参照 2）薬事抄録/概要 p. 13： Ⅱ-5, 資料 2-21 吉田委員修正

a：高用量の 2 濃度で生育阻害がみられた。
b：6 時間処理では最高用量において、24 時間処理では高用量（61.4 μg/mL）から、細胞毒性のため染色体

の観察が不能であった。

以上のように、TAMCA は、*in vitro* 遺伝毒性試験の DNA 修復試験（Rec-assay)、復帰突然変異試験及び染色体異常試験において陰性を示した。しかし、*in vivo* 遺伝毒性試験の結果は得られなかった。

【事務局より】
vivo の試験は得られておりません。現在のデータで生体にとって問題となる遺伝毒性は無いことを判断可能でしょうか。ご確認お願いいたします。

4．急性毒性試験

TAMCA のマウス及びラットにおける急性毒性試験の結果を表 4 に示した。（参照 2、7）［2:薬事抄録/概要 p. 8: Ⅱ-1.，資料 2-1, 2-2, 2-3, 2-5, 2-6）］［7:文献①(Finnegan et al.， 1953)］

表 4 TAMCA の急性毒性試験結果

動物種	系統	投与経路	LD_{50}（mg/kg 体重）		参照（資料番号）
			雄	雌	
マウス	dd	経口	250		2-2
	ICR			168	2-2
	ICR		377	275	2-5
	不明	腹腔内	7（雌雄不明）		2-6
	ICR	皮下		10.3	2-2
	ICR	静脈内	2.12	2.71	2-5
ラット	Wistar	経口	250		2-2
	アルビノ		389		2-3、文献①
	アルビノ		350		2-1
	Wistar		382	275	2-5
	アルビノ	腹腔内	10.23		2-3、文献①
	アルビノ		9		2-1
	アルビノ	静脈内	3.06		2-3、文献①
	アルビノ		2		2-1
	Wistar		2.56	2.85	2-5

マウス及びラットともに、全ての投与経路において、毒性所見として呼吸抑制及び間代性痙攣がみられ、さらに経口投与では下痢、腹部膨満等がみられた。死亡例は、経口投与では 10～60 分以内に、腹腔内投与では 10～20 分以内に、また静脈内投与では数分以内にみられるものが大部分であった。死亡例の剖検所見では、経口投与において、消化管内ガス充満、胃腸管の出血痕、充血、浮腫等が観察された。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 9: Ⅱ-1.，資料 2-2, 2-3, 2-5）］

マウス（ICR 系、雌雄、5 匹/群）に TAMCA の希釈液（0.01%～10%）を 2 時間噴霧し、連続吸入（7.0～11.5 mL/2 時間）させた試験では、1%以上の濃度で死亡がみられ、0.1%以下では死亡がみられなかった。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 9： Ⅱ-1. , 資料 2-9]

> 【事務局より】
> こちらの試験にて LC_{50}（あるいは LD_{50} 相当値）の算出は可能でしょうか。ご検討お願いいたします。

５．亜急性毒性試験

（１）30 日間亜急性毒性試験（ラット） <参考資料>[4]

ラット（系統、性別及び匹数不明）に TAMCA を 30 日間強制経口投与（0、7.0 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

体重増加抑制及び摂餌量の低下がみられたが、病理組織学的検査では異常は認められなかった。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 10： Ⅱ-2. , 資料 2-16]

（２）5 週間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar 系、雌雄、10 匹/群）に TAMCA を 5 週間強制経口投与（0、2.5、10 又は 40 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 5 に示した。

~~一般状態は、10 mg/kg 体重/日以上投与群において、軟便、下痢又は喘鳴音を示す個体がみられ、40 mg/kg 体重/日投与群では体重増加抑制及び死亡例（雄 1 例、雌 2 例）がみられた。2.5 mg/kg 体重/日投与群では、異常は認められなかった。~~

~~血液学的及び血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で WBC の増加及び血中 Cl 濃度の減少がみられ、さらに雌では ALP の増加、雄では Chol の減少がみられた。しかし、RBC、Ht、Hb、白血球分画、TP、タンパク質分画、AST 及び ALT については、用量に対応した変化はみられなかった。~~

尿検査では、10 mg/kg 体重/日以上投与群で、電解質の排泄量が増加する傾向がみられた。

剖検では、40 mg/kg 体重/日投与群の途中死亡例に胃の出血痕、胃腸管の充血及びガス充満、カタール様内容物などの消化管を中心とした変化が観察されたが、生存例ではその変化は軽度であり、ガスの充満のみが観察された。

臓器重量（相対重量）では、投与による影響はみられなかった。

~~病理組織学的検査では、40 mg/kg 体重/日投与群の削痩の著しい個体においてのみ、肝細胞変性及び小腸絨毛又は粘膜固有層の炎症性変化がみられた。~~

界面活性剤には溶血性があるとされているので、40 mg/kg 体重/日投与群について赤血球抵抗性試験を行ったが、対照群との間に差異は認められなかった。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 9： Ⅱ-2. , 資料 2-14, 2-15）]

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群に一般状態の異常（軟便、下痢等）並びに血液学的及び血液生化学的検査における変化（WBC 増加、Cl 減少等）がみられたことから、NOAEL を 2.5 mg/kg 体重/日と

---

4 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

設定した。事務局修正

【事務局より】
「カタール様内容物」、「粘膜固有層」：資料中の記載のままとしております。用語の確認をお願いいたします。
【吉田専門委員より】
以上、了承いたしました。
【小川専門委員より】
用語としましては、このままでも良いとは思いますが、「カタール様」は「浸出液様」また、「粘膜固有層」は「粘膜間質」を指すと考えます。

【事務局より】
「相対重量」：[資料 2-14]　では、相対重量についての記載のみです。ご確認をお願いいたします。
【吉田専門委員より】
以上、了承いたしました。
【小川専門委員より】
そのような記載となっていることを確認いたしました。

表 5　5 週間亜急性毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量	雌雄
40 mg/kg 体重/日	・死亡（雄 1 例、雌 2 例） ・体重増加抑制 ・肝細胞変性、 ・小腸絨毛又は粘膜固有層の炎症性変化（削痩例のみ）
10 mg/kg 体重/日以上	・軟便、下痢、喘鳴音 ・WBC 増加 ・血中 Cl 減少、ALP 増加（雌）、Chol 減少（雄）
2.5 mg/kg 体重/日	毒性所見なし

吉田敏則専門委員追記

（3）6 週間亜急性毒性試験（ラット）　＜参考資料＞[5]

ラット（Wistar Imamichi 系、性別不明、60 匹）を用い、剪毛した背部（2×3 cm）に TAMCA を 6 週間塗布（塗布液濃度 0、0.02、0.2、1 又は 10%）して体重変化が調べられた。

10%液塗布群では、塗布開始後 6 週間までの全ての週で体重増加抑制がみられ、1%液塗布群では塗布開始後 4 及び 5 週で体重増加抑制がみられた。(参照 2) [薬事抄録/概要 p. 10：Ⅱ−2.，資料 2−18]

（4）47 日間亜急性毒性試験（ラット）　＜参考資料＞[6]

ラット（Wistar Imamichi 系、性別不明、12 匹/群）に TAMCA を 47 日間皮膚塗布（塗布液濃度 0、0.02、0.2、1 又は 10%）し、亜急性毒性試験が実施された。

[5] 経皮投与で実施されていることから、参考資料とした。
[6] 経皮投与で実施されていることから、参考資料とした。

皮膚の状態は、1 及び 10%液塗布群で硬結、肥厚、痂皮形成等の変化がみられ、0.2%液塗布群では、光沢変化、シワの発現及びフケ状脱落物がみられた。0.02%塗布群では、肉眼的変化はみられなかった。

体重では、10%液塗布群で体重増加抑制がみられた。

臓器重量では、全ての塗布投与群で心臓の相対重量の増加がみられ、10%液塗布群ではさらに脾臓の相対重量の増加がみられた。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 10： Ⅱ-2.，資料 2-17］

（５）3 か月間亜急性毒性試験（ラット）＜参考資料＞[7]

ラット（系統及び性別不明、7～8 匹/群）に TAMCA を 3 か月間強制経口投与（0、0.35 又は 0.7 mg/kg 体重/日）し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中の体重増加率は、0、0.35 及び 0.7 mg/kg 体重/日投与群でそれぞれ、94、85.6 及び 73.2%であり、両投与群で用量に対応した体重増加抑制が認められた。摂餌量は、各群間で大きな差はみられなかった。

臓器重量及び病理組織学的検査では、投与による変化はみられなかった。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 12： Ⅱ-3.，資料 2-16］

【事務局より】 [資料 2-16]は、概要の記述であり、詳細な内容は記載されていません。詳細な資料の入手はできなかったため参考資料としております。 【吉田専門委員より】 了承しました。 【小川専門委員より】 了承いたしました。

（６）4 か月間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（Wistar Imamichi 系、4 週齢、雄、11～12 匹/群）に TAMCA を 4 か月間飲水投与（飲水濃度 0、0.01、0.02、0.04 又は 0.08%）し、亜急性毒性試験が実施された。毒性所見を表 6 に示した。

~~一般状態では、0.04%以上投与群で被毛の粗剛化がみられ、0.08%投与群では削痩がみられた。~~

~~0.02 %以上投与群で摂餌量及び飲水量の減少がみられ、0.08 %投与群では体重増加抑制がみられた。~~

剖検では、0.08%投与群（2/4 例）及び 0.02%投与群（1/5 例）で水腫様精巣が認められた。

~~臓器重量では、0.08%投与群の精巣、腎上体及び下垂体並びに 0.04%投与群の精巣で相対重量の増加がみられた。~~

~~病理組織学的検査（肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、腎上体、甲状腺及び精巣）では、投与に起因する異常は認められなかった。~~（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 11： Ⅱ-3.，資料 2-19］

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、0.02%以上投与群に摂餌量及び飲水量の

[7] 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

減少が認められたことから、本試験における NOAEL を 0.01%（10 mg/kg 体重/日に相当[8]と推定）と設定した。事務局修正

表 6　4 か月間亜急性毒性試験（ラット）における毒性所見

投与量	雌雄
0.08%	・体重増加抑制 ・削痩 ・副腎~~腎上体~~及び下垂体の相対重量の増加
0.04%以上	・被毛の粗剛化 ・精巣の相対重量の増加
0.02%以上	・摂餌量及び飲水量の減少
0.01%	毒性所見なし

吉田敏則専門委員修正

（7）4 週間亜急性毒性試験（ウサギ）　<参考資料>[9]

ウサギ(アルビノ、性別不明、6 羽)に TAMCA を 4 週間皮膚塗布(塗布液濃度 0.05%、2 mL/回）し、亜急性毒性試験が実施された。

皮膚を含む各臓器に肉眼的及び組織学的な変化は認められなかった。(参照 2、7）[3:薬事抄録/概要 p. 11:　Ⅱ-2., 資料 2-3]［7:文献①(Finnegan et al.， 1953)］

6．慢性毒性及び発がん性試験

（1）1 年間慢性毒性試験（イヌ）　<参考資料>[10]

イヌ（雑種、成犬、性別不明、3 匹/群）に TAMCA を 1 年間混餌投与（混餌濃度 0、5、100 又は 500 ppm）し、亜急性毒性試験が実施された。

全ての群で死亡例はなく、体重増加が認められた。

血液学的検査、剖検及び病理組織学的検査では、異常な変化は認められなかった。(参照 2、7）[2:薬事抄録/概要 p. 12:　Ⅱ-3., 資料 2-3]［7:文献①(Finnegan et al.， 1953)］

~~食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において毒性影響がみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 500ppm (12.5mg/kg 体重/日に相当と推定) と設定した。~~

吉田敏則専門委員・小川専門委員修正

> 【吉田専門委員より】
> 動物種の詳細が不明なため参考資料といたしました。
> 【小川専門委員より】
> 性別不明で 1 群 3 匹ということですので、厳密には参考資料になると思います。
> NOAEL の設定は、難しいと考えます。

---

8 ラット体重 400 g、1 日平均摂水量 40 g として換算した。(参照 8）[チャールズリバー・データ]
9 経皮投与で実施されていることから、参考資料とした。
10　動物の詳細が不明なことから、参考資料とした。

（２）２年間慢性毒性~~/発がん性併合~~試験（ラット）小川専門委員修正

ラット（アルビノ系、雌雄各 10 匹/群）に TAMCA を 2 年間混餌投与（混餌濃度 0、50、200、1,000、2,500 又は 5,000 ppm）し、慢性毒性試験が実施された。毒性所見を表 7 に示した。

5,000 ppm 投与群では、投与開始後 1 週間以内に死亡例（雌雄各 3 例）がみられ、5 週間以内に雌雄ともに 8 例が死亡した。30 週以上生存した例はなかった。2,500 ppm 以下の投与群では、対照群との間に生存数の差はなかった。

体重では、2,500 ppm 以上投与群で体重増加抑制がみられた。

血液学的検査では、RBC、Hb 及び白血球分画は、全ての群で正常範囲内であった。

剖検及び病理組織学的検査は、試験期間中の死亡例（明らかに老化によるものを除く）及び 2 年間生存例について実施された。

剖検では、1,000 ppm 以上投与群でガス及び液状内容物による盲腸膨満~~拡大~~がみられ、投与量の増加とともに状態の進行がみられた。盲腸膨満~~拡大~~の発症は投与開始後 1 週間未満でみられた。病理組織学的検査では、~~薄くなった~~盲腸壁の菲薄化がみられたが細胞学的に異常なものではなかった。

病理組織学的検査では、いずれの群においても、心臓、肺、肝臓、腎臓、脾臓、膵臓、胃腸管、甲状腺、副腎~~腎上体~~及び生殖器に、投与に起因する異常所見はみられなかった。

投与開始後 97 週以上の生存例 31 例のうち 5 例に良性腫瘍（乳腺の線維腫及び線維腺腫）がみられたが、その発生頻度（16%）はこの年齢のラットの背景データの範囲内であり、投与による影響はみられなかった。（参照 2、7）[2:薬事抄録/概要 p. 11： Ⅱ-3.，資料 2-3] [7:文献①(Finnegan et al.， 1953)] 吉田敏則専門委員修文

【事務局より】 次項の発がん性試験は、[資料 2-3] に記載の試験で同時実施されているため、発がん性併合試験として本試験にまとめております。 【吉田専門委員より】 了承しました。 【小川専門委員より】 1 群 10 匹ですので、がん原性試験として扱うのは難しいと思います。（422 ページでは chronic toxicity studies の中に含められています。）
【事務局より】 「ガス及び～拡大がみられ」の記載について[文献①(Finnegan et al., 1953)]の P424 最終行からの「animals - - - - had ceca greatly distended by gas and very fluid contents.」の訳のご確認お願いいたします。 【吉田専門委員より】 了承しました。 【小川専門委員より】 事務局案で良いと思います。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、1,000 ppm 投与群にガス及び液状内容物による盲腸膨満~~拡大~~がみられたことから、本試験における NOAEL を 200 ppm（10

mg/kg 体重/日に相当[11]と推定）と設定した。発がん性はみられなかった。

吉田敏則専門委員修文

【小川専門委員より「発がん性はみられなかった」の記載について】
この条件では、投与に関連した腫瘍性病変が検出されなかったのは事実と考えますが、がん原性試験のプロトコールとしては不十分と考えます。明記しない方が良いのではないでしょうか？

表 7　2 年間慢性毒性~~/発がん性併合~~試験（ラット）における毒性所見

投与量	雌雄
5,000 ppm	・投与開始後 1 週間以内死亡例（雌雄各 3/10 例）、5 週間以内死亡例（雌雄各 8/10 例）
2,500 ppm 以上	・体重増加抑制
1,000 ppm 以上	・ガス及び液状内容物による盲腸膨満~~拡大~~
200 ppm	毒性所見なし

【事務局より】
「ガス及び液状内容物による盲腸膨満~~拡大~~」：剖検所見であり、組織学的検査では、「盲腸壁は薄かったが細胞学的に異常ではなかった」とされていますが、症状が用量依存的であり、「その他の試験」において糞便及び盲腸内容物の水分含量測定・微生物学的試験が行われていることから、重要な所見と考え、毒性所見の項に記載しました。
【小川専門委員より】
薬理試験の結果から、平滑筋あるいは自律神経への影響の可能性もありますので、毒性所見になると考えます。

吉田敏則専門委員・小川専門委員修文

7．生殖発生毒性試験

（1）発生毒性試験（マウス）

妊娠マウス（ICR 系、11 週齢、~~匹数不明~~16 匹/群と推測される）に TAMCA を妊娠 7 日から 6 日間、強制経口投与（0、5、25 又は 50 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。胎児の観察は、妊娠 18 日に行った。毒性所見を表 8 に示した。

~~母動物では、25 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制がみられ、50 mg/kg 体重/日投与群では膣からの出血、下痢及び腹部膨満がみられた。16 例中 2 例が死亡した。~~

平均着床数及び死亡吸収胚の出現率には、投与による影響は認められなかった。

生存胎児の平均体重は、50 mg/kg 体重/日投与群で対照群より重かった。生存胎児の外~~形~~表観察では、投与による影響はみられなかった。骨格観察では、25 mg/kg 体重/日以上投与群で尾椎骨に、50 mg/kg 体重/日投与群では指骨（基節、中節）及び趾骨（基節）に化骨の進行がみられた。骨格変異~~で~~に関しては、5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群で頸肋骨が有意に多く、25 mg/kg 体重/日投与群では腰肋骨の減少及び胸骨核の異常の増加がみられたが、これらの所見の出現頻度と投与量の間に明確な用量反応関係は認められなかった。著者らは、胎児の外~~形~~表、内臓~~部形態~~及び骨格について、投与によって

[11] IPCS EHC 240, Annex 2: Dose conversion table（参照 9）による換算値

惹起されたと考えられる奇形の発生は認められなかったと報告している。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 12： Ⅱ-4.，資料 2-20] **渡邊専門委員・青山専門委員・事務局修正**

【青山専門委員より】（当該試験の「匹数不明」について） 次のパラグラフの記載から，1 群 16 匹の雌を用意したと推測されます。これまで動物数が不明な場合は参考データとすることが多かったと思いますので，例えば「16 匹/群と推定される」または「少なくとも高用量群では 16 匹/群」とでも記載しては如何でしょう？
【事務局より】 「25 mg/kg 体重/日以上投与群で～化骨の進行がみられた。」：[資料 2-20] の記載内容を反映しています。概要資料 p13 では、「投与量に対応して化骨が進行する傾向がみられた」とまとめています。記載ぶりについてご確認お願いいたします。 【渡邊専門委員より】 50 mg/kg 体重/日投与群では指骨（基節、中節）及び趾骨（基節）に化骨の過形成~~進行~~がみられた。 【青山専門委員より】 50 mg/kg 体重/日投与群では指骨（基節、中節）及び趾骨（基節）に化骨の骨化促進~~進行~~がみられた。
【事務局より】 「骨格変異では～胸骨核の異常の増加がみられた。」：[資料 2-20] の記載内容を反映しています。記載不要でしょうか。ご確認お願いいたします。 【渡邊専門委員より】 有意に変化していますので、このまま記載しておいてもよいかと思います。しかし、マウスでは用量依存性はなく、ラットでも骨格変異は観察されていませんので、マウスおよびラットとも記載しなくともよいと思います。
【事務局より】 「外形、内部形態及び骨格について～奇形の発生は認められなかった」：概要資料 p13 の表現です。この判断でよろしいでしょうか。表現も併せてご確認お願いいたします。 【渡邊専門委員より】 これで了解します。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、現行ガイドラインに準拠した試験と比較すると被験物質投与期間が不十分ではあるものの、本試験において、25 mg/kg 体重/日投与群の母動物に体重増加抑制がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 5 mg/kg 体重/日と設定した。また、最高用量の 50 mg/kg 体重/日投与群の胎児に影響がみられなかったことから、胎児に対する NOAEL を最高用量の 50 mg/kg 体重/日と設定した。催奇形性はみられなかった。**青山専門委員修正**

表 8　発生毒性試験（マウス）における毒性所見

投与量	母動物	胎児
50 mg/kg 体重/日	・死亡~~例~~（2/16 例） ・下痢、腹部膨満 ・膣からの出血	毒性所見なし
25 mg/kg 体重/日以上	・体重増加抑制	
5 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

渡邊専門委員

（２）器官形成期投与試験（ラット）

妊娠ラット（Wistar 系、11 週齢、16～20 匹/群）に TAMCA を妊娠 9 日から 6 日間、強制経口投与（0、5、25 又は 50 mg/kg 体重/日）し、器官形成期投与試験が実施された。胎児の観察は妊娠 20 日に行い、児動物の観察は自然分娩後から性分化時まで行った。毒性所見を表 9 に示した。

~~母動物の一般状態では、50 mg/kg 体重/日投与群の 16 例中 3 例に軟便、下痢及び衰弱が認められ、そのうち 2 例が死亡した。母動物の体重、平均着床数及び死亡吸収胚の出現率には、投与による影響はみられなかった。~~事務局修正

生存胎児の平均体重に投与による影響はみられなかった。生存胎児の外形~~表~~観察では、50 mg/kg 体重/日投与群の 1 例に曲尾がみられたが、単発例に過ぎないことから、被験物質の投与によ~~る有意な差ではなかった~~って誘発された以上ではないと判断された。内臓~~部形態の~~観察では、水腎症が対照群に 2 例、5 及び 25 mg/kg 体重/日投与群にそれぞれ 1 例が認められた。骨格観察では、中手骨及び指骨基節の化骨が対照群に比べ進行していた。骨格変異の出現については、投与による影響はみられず、骨格異常を示す個体はみられなかった。著者らは、胎児の外形~~表~~、内臓~~部形態~~及び骨格について、投与によって惹起されたと考えられる奇形の発生は認められなかったと報告している。

分娩時期、平均出産児数、出産率及び哺育率には、投与による影響はみられなかった。児動物の生後分化~~の時期~~は投与群~~の方が~~でやや~~早い~~促進される傾向~~にあり、~~がみられたものの、哺育中の一般状態、離乳期の感覚機能、骨格及び性分化には異常はみられなかった。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 12： Ⅱ-4. , 資料 2-20］

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、本試験において、50 mg/kg 体重/日投与群の母動物に下痢がみられたことから、母動物に対する NOAEL を 25 mg/kg 体重/日と設定した。また、最高用量の 50 mg/kg 体重/日投与群の児動物に影響がみられなかったことから、児動物に対する NOAEL を最高用量の 50 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】
「外形、内部形態及び骨格について～は認められなかった」：概要資料 p13 の表現を反映しています。記載ぶりについてご確認お願いいたします。
【渡邉専門委員】
これで了解です。

【渡邉専門委員より】
骨格観察では、対照群に比べ、中手骨及び指骨基節の化骨の過形成がみられた~~が対照群に比べ進行していた~~。
【青山専門委員より】
骨格観察では、中手骨及び指骨基節の~~化骨~~骨化促進が~~対照群に比べ進行していた~~認められた。

表 9　器官形成期投与試験（ラット）における毒性所見

投与量	母動物	児動物
50 mg/kg 体重/日	・軟便、下痢、衰弱（3/16 例、そのうち 2 例死亡）	毒性所見なし
25 mg/kg 体重/日以下	毒性所見なし	

８．その他の試験

（１）眼刺激性試験（ウサギ）

ウサギ（品種及び性別不明、3 羽/群）に TAMCA を点眼（点眼液中濃度 0.01、0.1 又は 1.0%）し、点眼 30 分、60 分、120 分、24 時間及び 48 時間後の眼の状態を観察し、眼刺激性が調べられた。

点眼液中の濃度が 0.1%以上では刺激作用が明らかで、流涙、浮腫、充血、角膜混濁等の変化がみられ、48 時間後においても閉眼していることが多かった。0.01%では、刺激作用がみられたが、点眼 3～4 分後には開眼し浮腫、充血等の変化はほとんどみられなかった。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 14: Ⅱ-7., 資料 2-2]

ウサギ（品種及び性別不明、5 羽/群）に様々な濃度の TAMCA を点眼し、経時的に結膜検査が実施された。0.03%以上の濃度で眼粘膜に刺激作用がみられた。（参照 2、7）[2:薬事抄録/概要 p. 14: Ⅱ-7., 資料 2-3] [7:文献①(Finnegan et al., 1953)]

（２）局所刺激作用に関するその他の試験

TAMCA の局所における耐容濃度が、ドレーズ法により調べられた（動物種不明）。眼粘膜（無洗眼）及び皮膚（20 日間亜急性試験）ともに 0.25%以下であった。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 14: Ⅱ-7., 資料 2-23] 1959 年

ウサギ（品種及び羽数不明、体重 1.2～1.5 kg）に TAMCA を皮下又は筋肉内投与（0.01、0.02、0.05 又は 0.1%液を 0.4～1.2 mL）し、18 時間後（0.05 及び 0.1%液投与群）又は 120 時間後（0.01 及び 0.02%液投与群）に剖検して局所の状態を調べた。

0.05%以上の濃度では、皮下に炎症性変化が認められたが、筋肉内投与においては局所の充血がみられたのみであった。0.01 及び 0.02%では、投与に起因する変化はみられなかった。（参照 2）[薬事抄録/概要 p. 14: Ⅱ-7., 資料 2-25]

（３）薬理学的試験

① 子宮平滑筋の細胞内 Ca 貯蔵機能に及ぼす影響（スナネズミ）　<参考資料>[12]

スナネズミ（30 日齢及び 3 か月齢、雌、匹数不明）に TAMCA を 30 日間飲水投与（飲水濃度 0 又は 0.001%）し、子宮平滑筋の細胞内 Ca 貯蔵機能に及ぼす影響が調べられた。30 日齢の動物を未成熟群、正常性周期を示す 3 か月齢の動物を成熟群とし、投与期間中の一般状態の観察を行い、投与終了時に安楽死させて子宮を摘出した。成熟群については、性周期における子宮の収縮性を考慮するため安楽死前にスメア像を観察し、発情前期と発情休止期の動物に分別した。摘出子宮平滑筋標本を用いて、Ca 貯蔵部位への Ca^{2+}取り込み量及び弛緩液に浸した時の Ca 貯蔵部位における Ca^{2+}残存量が調べられた。

未成熟群では、投与による Ca 貯蔵部位への Ca^{2+}取り込み能の低下がみられた。また、

[12] １用量にて実施された試験のため、参考資料とした。

Ca 貯蔵部位に取り込まれた Ca^{2+}が漏出し、Ca^{2+}残存率の低下がみられた。

成熟群では、投与期間中に性周期が不規則となり、投与終了時には投与群の全例が発情休止期となった。そのため発情前期の投与例は得られなかった。発情休止期の対照群と投与群の Ca^{2+}取り込み能は、ほぼ同様で、発情前期の対照群より低下していた。

以上のように、TAMCA の 30 日間飲水投与により、子宮平滑筋の細胞内 Ca 貯蔵機能の低下がみられ、子宮平滑筋の収縮運動を伴う生殖機能に及ぼす影響が示唆された。(参照 10) [文献②(矢部ら，1995)]

② 腸の運動性（ウサギ及びラットの摘出回腸）

ウサギ及びラットの摘出回腸を用いてマグヌス法により腸の運動性への影響が調べられた。TAMCA の濃度が 0.002%以上の液で運動性が阻害された。(参照 7) [文献①(Finnegan et al., 1953)]

③ 神経節遮断作用（イヌ）

イヌ（品種、性別及び匹数不明）に TAMCA を静脈内投与（1、2 又は 4 mg/kg 体重）し、血圧測定試験により神経節遮断作用が調べられた。

2 mg/kg 体重の用量でほぼ完全に交感神経節が遮断され、作用の持続時間は、2～3 時間であった。1 mg/kg 体重では、作用は不完全であり持続時間も短かった。2 mg/kg 体重では一過性の急激な血圧低下がみられ、4 mg/kg 体重では死亡した。(参照 7) [文献①(Finnegan et al., 1953)]

（４）糞便及び盲腸内容物の水分含量測定及び微生物学的試験（ラット）

上記［Ⅱ.6.(2)］2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において盲腸膨満~~拡大~~がみられたことから、ラット（アルビノ系、雄、6 匹/群）に TAMCA を混餌投与（混餌濃度 0、50、200、1,000、2,500 又は 5,000 ppm）し、糞便及び盲腸内容物について水分含量測定及び微生物学的試験が実施された。水分含量測定には、投与前、投与 4、7 及び 12 日後の糞便並びに投与 12 日後の盲腸内容物が用いられ、微生物学的試験には、投与前、投与 3、6 及び 12 日後の糞便並びに投与 12 日後の盲腸内容物が用いられた。また、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における投与 16 週間後の糞便及び盲腸内容物についても同様の試験が実施された。

糞便及び盲腸内容物の水分含量は、2,500 ppm 以上投与群で増加がみられ、糞便中の水分含量は、投与 4 日後までに最大量に達した。

糞便及び盲腸内容物の微生物学的試験では、2,500 ppm 以上投与群でグラム陽性細菌叢の減少がみられ、グラム陰性菌叢の相対的な増加がみられた。(参照 7) [文献①(Finnegan et al., 1953)]

【事務局より】 試験の内容から、本来の「9. 微生物学的影響に関する試験」に位置付けられるものではないと考え、「8. その他の試験」枠に組み込みました。ご検討・ご確認お願いいたします。 【小川専門委員より】 同意します。

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、2,500 ppm 以上投与群で糞便及び盲腸内容物の水分含量の増加及び細菌叢の変化がみられたことから、本試験における NOAEL を 1,000 ppm（50 mg/kg 体重/日に相当[13]と推定）と設定した。

【事務局より】 NOAEL を設定可能でしょうか。ご検討ください。 【小川専門委員より】 定型的な微生物学的影響の試験ではないと考えますが、そのような場合も NOAEL 等を設定することはありましたでしょうか？

９．微生物学的影響について

in vitro 試験において、糞便中 *Streptococcus* 属細菌に対する作用が調べられ、12 ppm で 96%の細菌が死滅したという報告があった。（参照 13）［TOXNET］元資料未入手

【事務局より】 元資料の入手ができません。記載は必要でしょうか。ご検討ください。

TAMCA のヒト腸内細菌叢に対する影響については、MIC 等の知見は得られなかった。

上記[Ⅱ.8.(4)]においてラットの糞便及び盲腸内容物を用いた微生物学的試験が実施され、腸内細菌叢に対する影響が調べられた。この試験における NOAEL（50 mg/kg 体重/日）は他の各種毒性試験から得られた値よりもかなり高かった。

【小川専門委員より】 NOAEL として良いか、議論が必要と考えます。

１０．ヒトにおける知見

（１）皮膚刺激性及び感作性に関する試験（パッチテスト）①

ヒトにおける TAMCA のパッチテストが実施された。結果を表 10 に示した。（参照 2、7）［2：薬事抄録/概要 p. 15： Ⅱ-7.，資料 2-１，2-3，2-26］［7：文献①（Finnegan et al.，1953）］

表 10　ヒトにおける TAMCA のパッチテスト結果

被験者数（名）	TAMCA 濃度（%）	ばく露時間（時間）	結果	参照（資料番号）
人数不明（10%以上の液） 50（3%以下の液）	0.02～50	48 再パッチテスト実施（時期不明）	・一次刺激性：10%以上の液で陽性（被験者の 1/3）、3%以下の液で陰性 ・感作性なし	2-1
8（10%液）	10、50	48	・一次刺激性：陽性、50%液（10/42	2-3，文献①

[13] IPCS EHC 240, Annex 2: Dose conversion table（参照 9）による換算値

42（50%液）		再パッチテスト実施（2 週間後、10%液使用）	例、紅斑）、10%液（2/8 例） ・感作性なし	
50	0.02、1、3	48	・刺激性陰性（全例）	2-3, 文献①
77	5（1 滴）	48	・軽度の刺激性変化（被験者の約 7%）	2-26

（２）皮膚刺激性及び感作性に関する試験（パッチテスト）②

アレルギー体質者及び皮膚疾患発症者等を対象に TAMCA のパッチテストが実施された。結果を表 11 に示した。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 15： Ⅱ-7. , 資料 2-27, 2-28, 2-29, 2-30］

表 11　アレルギー体質者及び皮膚疾患発症者等における TAMCA のパッチテスト結果

対象及び被験者数（名）	TAMCA 濃度（%）	ばく露時間（時間）	結果	参照（資料番号）
健常人：30 アレルギー体質者：10 皮膚科患者：10	0.02、0.033、0.04、0.1	不明 [a]	・健常人：0.1 %液で陽性 1 例 ・アレルギー体質者：0.1 %液で陽性 2 例（うち 1 例は絆創膏皮膚炎で 0.033%液でも陽性） ・皮膚科患者：全例陰性	2-27
アレルギー科入院患者：50	0.02、0.033	12、24、48	・全例陰性	2-28
アレルギー体質者：50	0.1	24～48	・陽性 1 例	2-30
酪農従事者（皮膚発疹症例）：4	0.017、0.033、0.33	24、48	・0.33%液で陽性 2 例	2-29

a：慣行法との記載あり

（３）その他の知見

TAMCA とアルコールの混合液（TAMCA 10 %製剤：21.3 g、ウイスキー：7.1 g）を誤飲したヒト（45 歳、女性）で、悪寒、嘔吐、頻脈、チェーンストークス呼吸などがみられた。誤飲してから約 25 分後に死亡した。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 9： Ⅱ-1. , 資料 2-7］

TAMCA は TOXNET において、非常に毒性が強く、~~い。~~ヒトにおける推定経口致死量は、50～500 mg/kg 体重と記載されている~~である~~。（参照 13）［TOXNET］元資料未入手、事務局修正

【事務局より】
他の医療用 4 級アンモニウム製剤でも同様の副作用報告があります。記載は必要でしょうか。ご検討ください。

Ⅲ．食品健康影響評価

TAMCA は、マウスを用いた経口投与による薬物動態試験において、血中からの消失が速く、投与後 24 時間以内に投与量の 50.9%が排泄された。大部分が糞中への排泄であり、TAMCA を経口投与した場合、そのほとんどが吸収されず、比較的速やかに排泄されると考えられた。組織中放射活性は、投与 24 時間後に脾臓で最高値がみられ、次いで腎臓、腸管、心臓、肝臓、肺に分布した。代謝に関する試験は実施されなかった。

鶏の経口投与試験では、糞尿中への排泄率は、投与 24、48 及び 72 時間後までにそれぞれ投与量の 27.3、33.0 及び 34.6%であった。組織中放射活性は、投与 24 時間後に肝臓で最高値がみられ、次いで脾臓、心臓、筋胃に分布し、筋肉で最も低かった。

残留試験では、1 か月間飲水投与終了 0 日後の鶏の小腸から 2.5 μg/g が検出されたが投与終了 3 日後以降は定量限界（2 μg/g）以下となった。その他の組織では、投与終了 0 日後の検体を含め、いずれの時点においても定量限界以下であった。牛、豚及び鶏を用いた 4 週間噴霧投与試験では、いずれの組織においても噴霧終了 0 日後の検体を含め、全て定量限界（肝臓及び小腸 2 μg/g、その他 1 μg/g）以下であった。

TAMCA は、*in vitro* 遺伝毒性試験の DNA 修復試験（Rec-assay）、復帰突然変異試験及び染色体異常試験において陰性であった。*in vivo* 遺伝毒性試験の結果は得られなかった。しかしながら、TAMCA 以外の 4 級アンモニウム塩について現在までのところ遺伝毒性があるとの報告はない。~~については報告がなかったが、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験では、発がん性は認められなかった。~~以上のことから、TAMCA は生体にとって問題となる遺伝毒性はなく、ADI を設定することが可能であると判断した。

各種毒性試験において、TAMCA の投与によりみられた主な毒性影響は、下痢、軟便、体重増加抑制及び摂餌量減少であった。**事務局修正**

ラットを用いた慢性毒性~~/発がん性併合~~試験の結果から、発がん性は認められていない~~見られなかった~~。**小川専門委員・事務局修正**

【小川専門委員より】
「発がん性は認められていない」との明記は難しいと思います。

マウスを用いた発生毒性試験並びにラットを用いた器官形成期投与試験~~生殖発生毒性試験~~では、催奇形性はみられなかった。**事務局修正**

ラットの糞便及び盲腸内容物を用いた微生物学的試験では、腸内細菌叢に対する影響がみられた。

各種毒性試験の結果から、最も低い用量でみられた影響は、ラットを用いた 5 週間亜急性毒性試験における一般状態の異常（軟便、下痢等）並びに血液学的及び血液生化学的検査における変化（WBC 増加、Cl 減少等）であり、NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日であった。~~一方、ラットを用いた 3 か月間亜急性毒性試験において、0.35 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制がみられたことから、より長期間の毒性影響を考慮する必要があると判断された。~~

動物用医薬品専門調査会は、*in vivo* の遺伝毒性試験が実施されていないこと、並びに慢性毒性及び生殖発生毒性試験が不十分であった一方で、残留試験結果並びに動物用医薬品としての使用方法及び使用上の注意を考慮すると、本動物用医薬品が適切に使用さ

れる限りにおいてヒトが食品を通じて TAMCA に暴露される量は限られると考えた。更に、動物用医薬品としての 50 年以上の使用経験及び海外における第 4 級アンモニウム塩化合物の評価を総合的に考慮し、安全係数として 2 を追加することが適当と考えた。以上のことから、TAMCA の ADI の設定に当たっては、この NOAEL に安全係数として 2~~10~~ を追加した 200~~1,000~~ を適用し、0.013~~0.0025~~ mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。**事務局修正**

以上より、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（TAMCA）の食品健康影響評価については、ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

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
*****mg/kg 体重/日

暴露量については、当該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。

【事務局より】
ADI の設定にはラットを用いた 5 週間亜急性毒性試験の NOAEL を用いています。~~参考ではありますがラットの 3 か月間亜急性毒性試験の結果も考慮し安全係数を 1000 としました。ご審議お願いいたします。~~評価に必要な試験が不足しているところではありますが、畜体外装に対してのみの使用方法であることや残留試験結果及び長年の動物用医薬品としての使用実績等を考慮し、安全係数を 200 とする案をご提案しております。
参考資料としたラットの 3 か月間亜急性試験の結果を食品健康影響評価に記載する必要があるか、ご検討をお願いします。

表 12　食品安全委員会動物用医薬品専門調査会における各種試験の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量（mg/kg 体重/日）	無毒性量等（mg/kg 体重/日）
マウス	発生毒性	0、5、25、50 （強制経口投与）	母動物：5 体重増加抑制 胎児：50 催奇形性なし
ラット	30 日間亜急性毒性	0、7.0 （強制経口投与）	— 体重増加抑制、摂餌量低下
	5 週間亜急性毒性	0、2.5、10、40 （強制経口投与）	2.5 軟便、下痢、喘鳴音、WBC 増加、血中 Cl 濃度の減少、ALP 増加（雌）、Chol 減少（雄）
	6 週間亜急性毒性	0、0.02、0.2、1、10% （経皮投与）	— 体重増加抑制
	47 日間亜急性毒性	0、0.02、0.2、1、10% （経皮投与）	— 体重増加抑制 皮膚の硬結、肥厚、痂皮形成等
	~~3 か月間亜急性毒性~~	~~0、0.35、0.7~~ ~~（強制経口投与）~~	~~0.35（LOAEL）~~ ~~体重増加抑制~~
	4 か月間亜急性毒性	0、0.01、0.02、0.04、0.08% （飲水投与）	0.01%（10 相当） 摂餌量及び飲水量減少
	2 年間慢性毒性/発がん性併合	0、50、200、1,000、2,500、5,000 ppm （混餌投与）	200 ppm（10 相当） 盲腸膨満~~拡大~~ 発がん性なし
	器官形成期投与	0、5、25、50 （強制経口投与）	母動物：25 軟便、下痢、衰弱 児動物：50 催奇形性なし
	糞便及び盲腸内容物の微生物	0、50、200、1,000、2,500、5,000 ppm （混餌投与）	1,000 ppm（50 相当 ） グラム陽性菌叢の減少、グラム陰性菌叢の相対的な増加
ウサギ	4 週間亜急性毒性	0.05% （経皮投与）	— 毒性影響なし
スナネズミ	細胞内Ca貯蔵機能に及ぼす影響	0.001% （飲水投与）	— 子宮平滑筋の細胞内 Ca 貯蔵機能の低下（0.001%：1 相当）
~~イヌ~~	~~1 年間慢性毒性~~	~~0、5、100、500 ppm~~ ~~（混餌投与）~~	~~500 ppm（最高用量、12.5 相当）~~ ~~毒性影響なし~~
毒性学的 ADI（mg/kg 体重/日）			［審議後に記載］

毒性学的 ADI 設定根拠資料	［審議後に記載］
ADI（mg/kg 体重/日）	［審議後に記載］

—：無毒性量等の判断がなされていない知見

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT)］
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ ［=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT)］
Chol	コレステロール
Cl	塩素
CRfD	Chronic Reference Dose（慢性参照用量)
Hb	ヘモグロビン量
Ht	ヘマトクリット値
LD_{50}	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
TAMCA	［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
TP	総タンパク質量
WBC	白血球数

〈参照〉

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. 薬事抄録：平成 24 年度残留基準見直しに関する資料　［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 ［薬事抄録］
3. 第十七改正日本薬局方解説書．日本薬局方解説書編集委員会編．廣川書店, 2016 ［局方解説書］
4. 社団法人 日本科学飼料協会 科学飼料研究センター：[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（$C_{9\text{-}15}$）トルエンを有効成分とする液剤の搾乳牛における乳汁中残留試験 総括最終報告書. 2013 年 2 月 ［追加資料 乳汁中残留試験］
5. 財団法人 食品農医薬品安全性評価センター：[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（$C_{9\text{-}15}$）トルエン水溶液（50%）のほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験 最終報告書. 2007 年 11 月 ［追加資料①］
6. 財団法人 食品薬品安全センター秦野研究所：[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（$C_{9\text{-}15}$）トルエン水溶液（50%）の細菌を用いる復帰突然変異試験 最終報告書. 2007 年 10 月 ［追加資料②］
7. Finnegan J.K, Larson P. S, Blackwell Smith R, Haag H. B, Douglas Reid J, Dreyfuss M. L: Pharmacologic observations on two quaternary ammonium germicides. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1953; 109(4): 422-430 ［文献①］
8. 日本チャールズ・リバー株式会社：Wistar ラット長期モニタリングデータ．2009 年 3 月 ［チャールズリバー・データ］
9. The International Programme on Chemical Safety (IPCS): Environmental Health Criteria 240, Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Annex 2: Dose conversion table.
10. 矢部勝弘, 金山喜一, 加田日出美, 鈴木正彦, 齋藤一之, 高田綾．スナネズミ子宮平滑筋の細胞内 Ca 貯蔵機能に及ぼす逆性石けんの影響．医学と生物学. 1995; 131(6): 269-273 ［文献②］
11. 日本エスエルシー株式会社：スナネズミ MON/Jms/GbsSlc. 2007 年実験動物データ集 ［SLC データ］
12. エキゾチックペット獣医学ハンドブック（Exotic companion medicine handbook for veterinarianes 日本語版）．日本ベェツ ［エキゾチックペット獣医学ハンドブック］
13. TOXNET: Toxicology Data Network, U.S.National Library of Medicine, HSDB: HYAMINE-2389 (CASRN: 1399-80-0) ［TOXNET］ https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2
14. EFSA;didecyldimethylammonium chloride (DDAC) and benzalkonium chloride (BAC)
15. EPA;Reregistration Eligibility Decision for Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium

Chloride (ADBAC)

＜参考＞

Alkyl* tolyl methyl trimethyl ammonium chloride *(100% C9-C15)
http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC39919

FDA GRAS Notice 2014:FDA_GRAS notice Benzalkonium chloride 2013 ucm377740
https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/GRAS/NoticeInventory/ucm410297.htm
https://www.fda.gov/downloads/food/ingredientspackaginglabeling/gras/noticeinventory/ucm377740.pdf

BfR;health-assessment-of-benzalkonium-chloride-residues-in-food
http://www.bfr.bund.de/cm/349/health-assessment-of-benzalkonium-chloride-residues-in-food.pdf

PAN Pesticides Database – Chemicals: Pesticide Action Network, North America
Methyl dodecyl benzyl trimethyl ammonium chloride
(CAS Number: 1399-80-0)
http://www.pesticideinfo.org/Detail_Chemical.jsp?Rec_Id=PC32844

塩化ベンザルコニウム IF 730612_261670GQ1249_1_002_1F
www.info.pmda.go.jp/go/interview/1/730612_261670GQ1249_1_002_1F

職場のあんぜんサイト 化学物質：ジデシルジメチルアンモニウムクロリド
http://anzeninfo.mhlw.go.jp/anzen/gmsds/7173-51-5.html

机上配布資料

Ⅰ．評価対象動物用医薬品の概要

１．用途

消毒剤

２．有効成分の一般名

和名：[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

英名：Monobis (trimethylammoniummethylene chloride)-alkyltoluene

３．化学名

英名： N-alkyl (C9-C15) tolyl methyl trimethyl-ammonium chloride

A: 80 % Methyl dodecyl-benzyl trimethyl-ammonium chloride

B: 20 % Methyl dodecylxylylene bis-(trimethyl-ammonium chloride)

４．分子式

A: $[C_6H_3RCH_3(CH_2N($~~CH~~$_2CH_3)_3)_2]Cl$

B: $[C_6H_2RCH_3(CH_2N(CH_3)_3)_2]Cl_2$

$R=C_9H_{19}$～$C_{15}H_{31}$

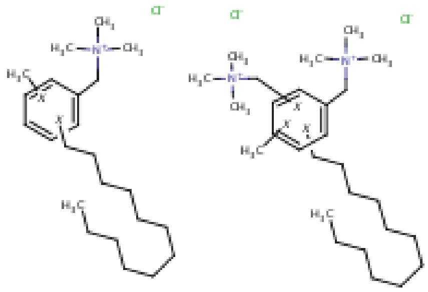
５．分子量

A: 325.96～410.12

B: 433.54～517.70

６．構造式

A　　　　B



（参照 2）[Toxinet]

７．使用目的及び使用状況

［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）は、塩化~~メチルドデシルベンジルトリメチルアンモニウムクロライド~~メチルドデシルベンジルトリメチルアンモニウム（Methyl dodecyl-benzyl trimethyl-ammonium chloride）~~4 部~~と塩化メチルドデシルキシリレンビストリメチルアンモニウム~~クロライド~~(Methyl dodecylxylylene bis-(trimethyl-ammonium chloride)-) ~~1 部~~の混合物（混合比率４：１）であり、液体の性状を示す。1950 年に米国で発表され

た~~第４~~第四級アンモニウム塩化合物であ~~る。~~り、逆性石けん[1]製剤に使用されている。

~~第４~~第四級アンモニウム塩化合物については、1935 年に~~そのうちのある種のものに~~強力な殺菌力~~があることが~~について報告された~~、その~~後、~~の多数~~多くの~~表面~~界面活性~~化合物~~剤についての研究から、構造中の陽イオン~~陽電荷を帯びる逆性石けん~~が~~、陰電荷を帯びる~~細菌表面の陰イオン構造に吸着され~~、~~て~~菌体表面に集積して~~菌体膜のタンパク質を変性させることが報告された。代表的な第四~~４~~級アンモニウム塩化合物~~の中で代表的なもの~~は、日本薬局方に収載され、逆性石けんと~~して知られる~~呼ばれる塩化ベンザルコニウム塩化物であ~~り、~~る。これは殺菌薬・消毒薬として用いられ、~~ベンザルコニウム塩化物として日本薬局方に収載されている。~~グラム陽性及び陰性菌のみならず真菌類に対しても殺菌作用を有する。（参照 3）

TAMCA は、米国では殺菌物質として医療用を初め食品業界及び畜産分野における使途が広く、日本では 1966 年以来動物用医薬品として畜・鶏舎の消毒、豚・鶏体の消毒及び乳牛の乳房・乳頭の消毒等に使用されている。（参照 2、3）[2：薬事抄録/概要 p.1] [3：局方解説書、ベンザルコニウム塩化物]

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。（参照 1）

[1] 第 4 級アンモニウム塩化合物に属する陽イオン界面活性剤
[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）

について残存量が調べられた。水洗した器具の場合はその洗液を、非水洗の器具の場合は処理液そのものを検液として比色法により測定された。

非水洗の器具からは 1.2～1.4 μg/mL が検出されたが、1 回又は 2 回の水洗を行うことにより、定量限界（0.1 μg/mL）以下となった。（参照 2）［薬事抄録/概要 p. 49： Ⅶ−5.，資料 7−12］ 単位変更 ppm→μg/g

３．遺伝毒性試験

TAMCA の遺伝毒性に関する試験結果を表 3 にまとめた。（参照 2、5，6）［2：薬事抄録/概要 p. 13： Ⅱ−5.，資料 2−21］［5：追加資料①］［6：追加資料②］

表 1　TAMCA の *in vitro* 遺伝毒性試験結果

検査項目	試験対象	用量	結果	参照
DNA 修復試験（Rec-assay）	*Bacillus subtilis* 野生株（*rec*$^{+}$）、変異株（*rec*$^{-}$）	0.000002～10%	陰性	（参照 2）薬事抄録/概要 p. 13： Ⅱ−5, 資料 2−21
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium* TA98、TA100、TA1535、TA1537	0.391、0.781、1.56、3.13、6.25、12.5 μg/plate（−S9）	陰性[a]	（参照 6）追加資料② GLP 2007 年
		3.13、6.25、12.5、25.0、50.0、100 μg/plate（＋S9）		
	Escherichia coli WP2 *uvr*A	0.781、1.56、3.13、6.25、12.5、25.0 μg/plate（−S9）	陰性[a]	
		3.13、6.25、12.5、25.0、50.0、100 μg/plate（＋S9）		
染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞（CHL/IU 細胞）	25.2、31.5、39.3、49.2、61.4、76.8 μg/mL（−S9）6 時間及び 24 時間処理	陰性[b]	（参照 5）追加資料① GLP 2007 年
		49.2、61.4、76.8、96.0、120、150 μg/mL（＋S9）6 時間処理		

a：高用量の 2 濃度で生育阻害がみられた。
b：6 時間処理では最高用量において、24 時間処理では高用量（61.4 μg/mL）から、細胞毒性のため染色体の観察が不能であった。

以上のように、TAMCA は、*in vitro* 遺伝毒性試験の DNA 修復試験（Rec-assay）、復帰突然変異試験及び染色体異常試験において陰性を示した。しかし、*in vivo* 遺伝毒性試験の結果は得られなかった。

【事務局より】
vivo の試験は得られておりません。現在のデータで生体にとって問題となる遺伝毒性は無いことを判断可能でしょうか。ご確認お願いいたします。

この物質以外で遺伝毒性が報告されている第四級アンモニウム化合物として、ベンジルトリメチルアンモニウム塩化物（CAS No 56-93-9）がありますが、この物質も Ames 試験陰性で、in vivo 試験の結果がありません。また、ベンザルコニウム塩化物のインタビューフォームにおいても遺伝毒性に関連した情報の記載はありません。
この物質が作用する対象はタンパク質が主であり、作用機序にもあるように細胞膜のタンパク質を変性させるため、核内まで移行して遺伝毒性を示すとは考えにくいと思います。類似化合物であるベンザルコニウム塩化物が従来消毒剤として使用され、今もなお医療現場で使用されていることを in vitro のデータと併せて考えると、TAMCA に生体にとって問題となる遺伝毒性がないことが推定できると考えます。

４．急性毒性試験

TAMCA のマウス及びラットにおける急性毒性試験の結果を表 4 に示した。（参照 2、7）［2:薬事抄録/概要 p.8: Ⅱ-1.,資料 2-1,2-2,2-3,2-5,2-6）］［7:文献①(Finnegan et al., 1953)］

表 4　TAMCA の急性毒性試験結果

動物種	系統	投与経路	LD50（mg/kg 体重）		参照
			雄	雌	(資料番号)
マウス	dd	経口	250		2-2
	ICR			168	2-2
	ICR		377	275	2-5
	不明	腹腔内	7（雌雄不明）		2-6
	ICR	皮下		10.3	2-2
	ICR	静脈内	2.12	2.71	2-5
ラット	Wistar	経口	250		2-2
	アルビノ		389		2-3、文献①
	アルビノ		350		2-1
	Wistar		382	275	2-5
	アルビノ	腹腔内	10.23		2-3、文献①
	アルビノ		9		2-1
	アルビノ	静脈内	3.06		2-3、文献①
	アルビノ		2		2-1
	Wistar		2.56	2.85	2-5

マウス及びラットともに、全ての投与経路において、毒性所見として呼吸抑制及び間代性痙攣がみられ、さらに経口投与では下痢、腹部膨満等がみられた。死亡例は、経口投与では 10～60 分以内に、腹腔内投与では 10～20 分以内に、また静脈内投与では数分以内にみられるものが大部分であった。死亡例の剖検所見では、経口投与において、消化管内ガス充満、胃腸管の出血痕、充血、浮腫等が観察された。（参照 2）［薬事抄録/概要 p.9: Ⅱ-1.,資料 2-2,2-3,2-5）］

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ（GOT)]
Chol.	コレステロール
Cl^-	塩化物~~塩素~~イオン
Hb	ヘモグロビン量
Ht	ヘマトクリット値
LD_{50}	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
TP	総タンパク質量
WBC	白血球数