

平成29年11月22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29年5月24日付け厚生労働省発生食0524第18号をもって厚生労働省から食品安全委員会に意見を求められた〔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

[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

2017年11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)	8
(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)	10
3. 遺伝毒性試験	10
4. 急性毒性試験	11
5. 亜急性毒性試験	12
(1) 30日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	12
(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>	13
(4) 47日間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	13
(5) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>	14
(6) 4か月間亜急性毒性試験 (ラット)	14
(7) 4週間亜急性毒性試験 (ウサギ) <参考資料>	15
6. 慢性毒性及び発がん性試験	15
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ) <参考資料>	15
(2) 2年間慢性毒性試験 (ラット)	15

7. 生殖発生毒性試験	16
(1) 発生毒性試験（マウス）	16
(2) 器官形成期投与試験（ラット）	17
8. その他の試験	18
(1) 眼刺激性試験（ウサギ）	18
(2) 局所刺激作用に関するその他の試験	18
(3) 薬理学的試験	18
(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）	19
9. 微生物学的影響について	19
10. ヒトにおける知見	20
(1) 皮膚刺激性及び感作性に関する試験（パッチテスト）①	20
(2) 皮膚刺激性及び感作性に関する試験（パッチテスト）②	20
(3) その他の知見	21
Ⅲ. 食品健康影響評価	22
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	24
〈別紙：検査値等略称〉	25
〈参照〉	26

〈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（厚生労働省発生食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
2017年 10月 17日 第669回食品安全委員会（報告）
2017年 10月 18日から11月16日まで 国民からの意見・情報の募集
2017年 11月 22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〉

（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〉

（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	

（2017年10月1日から）

青山 博昭（座長）	下地 善弘	宮田 昌明
小川 久美子（座長代理）	須永 藤子	吉田 敏則
青木 博史	辻 尚利	渡邊 敏明
石川 さと子	寺岡 宏樹	
島田 章則	能美 健彦	
島田 美樹	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 (TAMCA)」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 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (マウス及びラット) 等である。

TAMCA は、復帰突然変異試験を含む *in vitro* の遺伝毒性試験において全て陰性であったが、*in vivo* の遺伝毒性試験の報告は得られなかった。TAMCA について復帰突然変異試験が陰性でありその化学構造からも DNA 反応性を有するとは考え難いことや、類似化合物であるベンザルコニウム塩化物等の第四級アンモニウムが医療現場において長期にわたり消毒剤として使用されていること等を考慮すると、*in vivo* での遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと判断した。

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。

マウスを用いた発生毒性試験及びラットを用いた器官形成期投与試験では、催奇形性はみられなかった。

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、無毒性量 (NOAEL) は 2.5 mg/kg 体重/日であった。

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た。

以上のことから、ラットを用いた 5 週間亜急性毒性試験の NOAEL 2.5 mg/kg 体重/日に安全係数として 2 を追加した 200 を適用し、一日摂取許容量 (ADI) を 0.013 mg/kg 体重/日と設定した。

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）]ーアルキルトルエン

英名：Mono,bis (trimethylammoniummethylene chloride)-alkyltoluene

3. 化学名

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

A: 80% 1-(2-methyl-5-alkyl*phenyl)-N,N,N-trimethylmethanaminium chloride

B: 20% 1,1'-(2-methyl-5-alkyl*-1,3-phenylene) bis(N,N,N-trimethylmethanaminium) chloride

*:nonyl～pentadecyl

4. 分子式

A: $[C_6H_3RCH_3(CH_2N(CH_3)_3)]Cl$

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

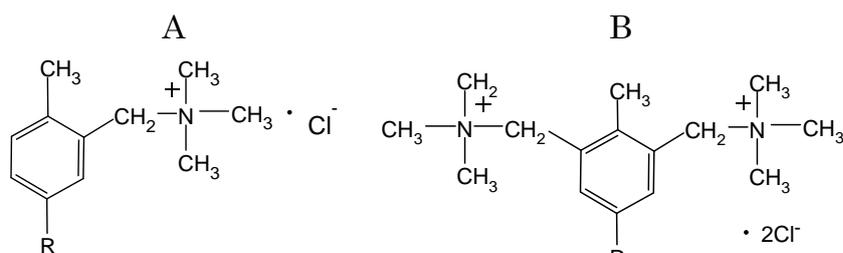
R=C₉H₁₉～C₁₅H₃₁

5. 分子量

A: 325.96～410.12

B: 433.54～517.70

6. 構造式



R : C₉H₁₉～C₁₅H₃₃

(参照 2)

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）]ーアルキルトルエン (TAMCA) は、塩化メチルアルキルベンジルトリメチルアンモニウム 80%と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 20%を含む混合物であり、液体の性状を示す。1950年に米国で報告された第四級アンモニウム化合物であり、逆性石けん¹製剤に使用されている。

¹ 第四級アンモニウム化合物に属する陽イオン界面活性剤

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

第四級アンモニウム化合物については、1935 年に強力な殺菌力について報告された後、多くの界面活性剤についての研究から、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。代表的な第四級アンモニウム化合物は、日本薬局方に収載され、逆性石けんと呼ばれるベンザルコニウム塩化物である。これは殺菌薬・消毒薬として用いられ、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)

第四級アンモニウム化合物のうち、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³と設定している。(参照 4)

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 5)

なお、TAMCA についてはポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値⁴が設定されている。(参照 1、2、3)

² 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、評価対象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。

³ 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。

⁴ 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、薬事抄録等を基に、[モノ、ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]- α -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、3、6～9)

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 $\mu\text{g eq/匹}$) 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 $\mu\text{g eq/mL}$) に達し、一旦減少して再び 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 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。血中からの消失は速く、投与 3 日後に 0.24 $\mu\text{g eq/mL}$ 、6 日後に 0.11 $\mu\text{g eq/mL}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$) がみられ、次いで腎臓、腸管、心臓、肝臓及び肺に分布し、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 日後にはほとんど消失した。

投与量に対する尿中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。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)

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

投与後時間 (h)	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

(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 $\mu\text{g eq/羽}$) 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に達し、一旦減少して再び 24 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 0.73～0.97 $\mu\text{g eq/mL}$ であった。投与 2 日後に 0.29 $\mu\text{g eq/mL}$ 、3 日後に 0.11 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g eq/g}$) がみられ、次いで脾臓、心臓、筋肉に分布し、筋肉中放射活性は 40 $\mu\text{g eq/g}$ 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、筋肉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 $\mu\text{g eq/g}$ に達したが、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)

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 m^3 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、噴霧終了直後及び 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、噴霧終了直後の検体を含め、定量限界 (肝臓及び小腸 2 $\mu\text{g/g}$ 、その他 1 $\mu\text{g/g}$ 又は $\mu\text{g/mL}$) 以下であった。(参照 2)

(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 m^3 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。

噴霧終了直後、3 及び 5 日後のいずれの乳汁中においても定量限界 (1 $\mu\text{g/mL}$) 以下であった。(参照 2)

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 時間後に搾乳して液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析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(C₁₁₋₁₃)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(C₁₂)トルエンの計 4 物質であった。

全時点において TAMCA の乳汁中濃度は定量限界 (0.1 $\mu\text{g/mL}$) 未満であった。(参照 6)

(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、噴霧終了直後及び 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、噴霧終了直後の検体を含め、定量限界 (肝臓及び小腸 2 $\mu\text{g/g}$ 、

その他 1 µg/g 又は µg/mL) 以下であった。(参照 2)

(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、投与終了直後、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。投与終了直後の小腸において 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、投与終了直後の検体を含め、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)

表 2 鶏における TAMCA の飲水投与後の各組織中残留濃度 (µg/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、投与終了後各組織 (肝臓、腎臓、筋肉、腸及び卵巣) 中残留量が紫外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)

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、最終投与直後、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。いずれの検体においても定量限界 (1 µg/g) 以下であった。(参照 2)

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 m³ 相当量を約 50 cm の距離から噴霧 (7 mL/羽)) し、噴霧終了直後及び 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、噴霧終了直後の検体を含め、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)

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 m³) 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)

鶏 (白色レグホン種、体重 1.0~1.2 kg、雌 2~3 羽/群) に ¹⁴C 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) 中放射活性が液体シンチレーションカウンター (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)

(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 ¹⁴C 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°C 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 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)

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°C) と卵温 (23°C) が等しい場合又は薬液温 (10°C) が卵温 (23°C) より低い場合に、いずれの検体においても定量限界 (1 µg/g) 以下であった。(参照 2)

(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 回的水洗を行うことにより、いずれの器具においても定量限界 (0.1 µg/mL) 以下となった。(参照 2)

3. 遺伝毒性試験

TAMCA の遺伝毒性に関する *in vitro* の試験結果を表 3 にまとめた。(参照 2、7、8)

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
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	0.391、0.781、1.56、3.13、 6.25、12.5 µg/plate (−S9)	陰性 ^a
		3.13、6.25、12.5、25.0、50.0、 100 µg/plate (+S9)	
	<i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	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 及び 24 時間処理	陰性 ^b
		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)	<i>Bacillus subtilis</i> 野生株 (<i>rec</i> ⁺)、変異株 (<i>rec</i> [−])	0.000002~10%	陰性

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* 遺伝毒性試験の復帰突然変異試験、染色体異常試験及び DNA 修復試験 (Rec-assay) において陰性を示した。しかし、*in vivo* 遺伝毒性試験結果の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、TAMCA について復帰突然変異試験が陰性でありその化学構造からも DNA 反応性を有するとは考え難いこと、TAMCA の作用機序が膜タンパクの変性であること、さらに類似化合物であるベンザルコニウム塩化物等の第四級アンモニウム化合物が医療現場において長期にわたり消毒剤として使用されていることを考慮すると、*in vivo* での遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと判断した。

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、9)

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)	
			雄	雌
マウス	dd	経口	250	
	ICR			168
	ICR		377	275
	不明	腹腔内	7 (雌雄不明)	
	ICR	皮下		10.3
	ICR	静脈内	2.12	2.71
ラット	Wistar	経口	250	
	アルビノ		389	
	アルビノ		350	
	Wistar		275	
	アルビノ	腹腔内	10.23	
	アルビノ		9	
	アルビノ	静脈内	3.06	
	アルビノ		2	
	Wistar		2.56	2.85

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。大部分の死亡例は、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)

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)

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>⁵

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)

⁵ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

(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。

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の充満、カタル様内容物等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。

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）

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/日と設定した。

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（消瘦例のみ）
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

(3) 6週間亜急性毒性試験（ラット） <参考資料>⁶

ラット（Wistar Imamichi系、性別不明、60匹）の剪毛した背部（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、亜急性毒性試験が実施された。

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）

(4) 47日間亜急性毒性試験（ラット） <参考資料>⁷

ラット（Wistar Imamichi系、性別不明、12匹/群）にTAMCAを47日間皮膚塗布

⁶ 経皮投与で実施されていることから、参考資料とした。

⁷ 経皮投与で実施されていることから、参考資料とした。

(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。

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、0.2%液塗布群で、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)

(5) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット) <参考資料>⁸

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みられた。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)

(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。

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。(参照 2)

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⁹と推定) と設定した。

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 ・ 消瘦 ・ 副腎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

⁸ 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

⁹ 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 10)

(7) 4週間亜急性毒性試験（ウサギ） <参考資料>¹⁰

ウサギ（アルビノ、性別不明、6匹）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みられなかった。（参照 2、9）

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>¹¹

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、体重増加がみられた。

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、9）

(2) 2年間慢性毒性試験（ラット）

ラット（アルビノ、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。

死亡例は、5,000 ppm 投与群では投与開始後 1 週間以内に雌雄各 3 例が、5 週間以内に雌雄 8 例がみられた。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、赤血球数、ヘモグロビン量及び白血球分画は、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（明らかに加齢によるものを除く）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、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、9）

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がみられたことから、本試験における NOAEL を 200 ppm（10 mg/kg

¹⁰ 経皮投与で実施されていることから、参考資料とした。

¹¹ 動物の詳細が不明なことから、参考資料とした。

体重/日に相当¹²と推定)と設定した。

表 7 2年間慢性毒性試験(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
200 ppm	毒性所見なし

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、匹数の明記なし¹³)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。

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。

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)に骨化の促進がみられた。骨格変異に関しては、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は明確な用量反応関係は認められなかった。著者らは、胎児の外表、内臓及び骨格について、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。(参照2)

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会は、国際的な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。

¹² IPCS EHC 240, Annex 2: Dose conversion table (参照11)による換算値

¹³ 16匹/群と推定される。(参照2)

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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 死亡 (2/16 例) ・ 下痢、腹部膨満 ・ 臍からの出血 	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	

(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。

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って誘発された異常ではないと判断された。内臓観察では、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 例がみられた。骨格観察では、対照群に比べ、中手骨及び指骨基節の骨化の促進がみられた。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、内臓及び骨格について、投与によって惹起されたと考えられる奇形の発生はみ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。児動物の生後分化は投与群でやや促進される傾向がみられたものの、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）

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。

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	<ul style="list-style-type: none"> ・ 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 匹/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)

ウサギ (品種及び性別不明、5 匹/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、9)

(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) とともに 0.25%以下であった。(参照 2)

ウサギ (品種及び匹数不明、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、皮下においては炎症性変化が、筋肉内投与においては局所の充血のみがみられた。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)

(3) 薬理的試験

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>¹⁴

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スミア像を観察し、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 Ca²⁺取込み量及び弛緩液に浸した時の Ca 貯蔵部位における Ca²⁺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 Ca²⁺取込み能の低下がみられた。また、Ca 貯蔵部位に取り込まれた Ca²⁺が漏出し、Ca²⁺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 Ca²⁺取込み能は、ほぼ同様に、発情前期の対照群より低下していた。

¹⁴ 1 用量で実施された試験のため、参考資料とした。

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 12)

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 9)

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 体重の用量では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 9)

(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)

[II.6.(2)]に記載した 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験において盲腸膨満がみられたことから、ラット (アルビノ、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の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 9)

1,000 ppm 以下投与群で糞便及び盲腸内容物の水分含量及び細菌叢の変化等の影響はみられなかった。

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)

TAMCA のヒト腸内細菌叢に対する影響については、最小発育阻止濃度等の知見は得られなかった。

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、9）

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
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
8 (10%液) 42 (50%液)	10、50	48 再パッチテスト 実施 (2 週間後、 10%液使用)	・一次刺激性：陽性、50%液 (10/42 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)
77	5 (1 滴)	48	・軽度の刺激性変化 (被験者の約 7%)

(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）

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
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
アレルギー科入院患者： 50	0.02、0.033	12、24、48	・全例陰性
アレルギー体質者：50	0.1	24~48	・陽性 1 例
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

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 : 2.25 OZ (約 67.5 mL)、ウイスキー : 0.75 OZ (約 22.5 mL) 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等がみられた。誤飲してから約 25 分後に死亡した。(参照 2)

TOXNET において、TAMCA の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。(参照 13)

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、わずかに吸収される。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、肝臓及び肺に分布した。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。代謝に関する試験は実施されなかった。

残留試験では、1 か月間飲水投与終了直後の鶏の小腸から 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、投与終了直後の検体を含め、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、噴霧終了直後の検体を含め、いずれの組織においても全て定量限界 (肝臓及び小腸 2 µg/g、その他 1 µg/g) 以下であった。

TAMCA は、復帰突然変異試験を含む *in vitro* の遺伝毒性試験は全て陰性であったが、*in vivo* の遺伝毒性試験の報告は得られなかった。TAMCA について復帰突然変異試験が陰性でありその化学構造からも DNA 反応性を有するとは考え難いことや、類似化合物であるベンザルコニウム塩化物等の第四級アンモニウムが医療現場において長期にわたり消毒剤として使用されていること等を考慮すると、*in vivo* での遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと判断した。

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。

マウスを用いた発生毒性試験及びラットを用いた器官形成期投与試験では、催奇形性はみられなかった。

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が、1,000 ppm 以下投与群で糞便及び盲腸内容物の水分含量及び細菌叢の変化等の影響はみられなかった。

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。

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。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 を追加した 200 を適用し、0.013 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えた。

以上のことから、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

することが適切と考えられる。

ADI 0.013 mg/kg 体重/日

ばく露量については、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。

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
	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 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)
毒性学的 ADI (mg/kg 体重/日)			0.013 NOAEL : 2.5 SF : 200
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ラットを用いた 5 週間亜急性毒性試験
ADI (mg/kg 体重/日)			0.013

—：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
Chol	コレステロール
Cl ⁻	塩化物イオン
CRfD	Chronic Reference Dose (慢性参照用量)
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	アメリカ合衆国環境保護庁
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
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
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、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（非公表）
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
4. EFSA;didecyldimethylammonium chloride (DDAC) and benzalkonium chloride (BAC)(2014)
5. EPA;Reregistration Eligibility Decision for Alkyl Dimethyl Benzyl Ammonium Chloride (ADBAC)(2006)
6. 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（C₉₋₁₅）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（非公表）
7. 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（C₉₋₁₅）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（非公表）
8. 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（C₉₋₁₅）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（非公表）
9. 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
10. 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
11. 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.
12. 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
13. TOXNET: Toxicology Data Network, U.S.National Library of Medicine, HSDB: HYAMINE-2389 (CASRN: 1399-80-0)
<https://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>

動物用医薬品（[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 平成 29 年 10 月 18 日～平成 29 年 11 月 16 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 1 通
4. 意見・情報の概要及び動物用医薬品専門調査会の回答

	意見・情報の概要※	専門調査会の回答
1	<p>良く整理された資料です。以下の意見を述べさせていただきます。</p> <p>1. ヒトへの暴露資料結果ならびに医療現場における疫学結果資料あるいは経験資料があるのだから、これらの成績結果、すなわち当該物質の管理された使用濃度では、ヒトへの影響はない、ということ、本資料の冒頭に述べるべきです。</p>	<p>本評価書中のヒトにおける知見は、皮膚刺激性及び感作性に関する試験並びに誤飲事故事例です。</p> <p>動物用医薬品として使用した場合の食品を介したヒトへの影響という観点からの知見ではないことから、本評価書ではこれらの知見に基づくヒトへの影響は記述しておりません。</p> <p>御意見ありがとうございました。</p>

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

**動物用医薬品「[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」に係る評価書の変更点**

修正箇所	食品安全委員会第 675 回会合資料 (変更後)	食品安全委員会第 669 回会合資料 (変更前)
23 ページ 2 行目	<u>ADI</u> 0.013 mg/kg 体重/日	<u>TAMCA</u> 0.013 mg/kg 体重/日
23 ページ 3 行目	<u>ばく露量</u> については、当該試験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。	<u>暴露量</u> については、当該試験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。