

薬生食基発0305第1号
令和元年3月5日

内閣府食品安全委員会事務局評価第二課長 殿

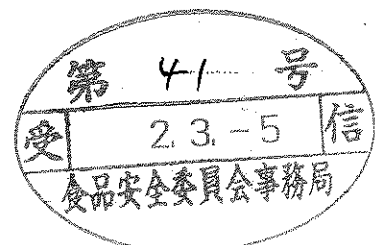
厚生労働省医薬・生活衛生局
食品基準審査課長
(公印省略)

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

キシラジン（以下「本剤」という。）については、平成18年12月18日付け厚生労働省発食安第1218003号をもって貴委員会に対し食品安全基本法第24条第2項に基づく意見聴取を行い、令和元年7月2日付け府食第154号をもって貴委員会から当省に対して食品健康影響評価結果の通知がなされたところです。

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

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



令和元年 12 月 26 日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 村田 勝敬 殿

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会長 穂山 浩

薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会

農薬・動物用医薬品部会報告について

令和元年 11 月 15 日付け厚生労働省発生食 1115 第 1 号をもって諮問された、食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づくキシラジンに係る食品中の動物用医薬品の残留基準の設定について、当部会で審議を行った結果を別添のとおり取りまとめたので、これを報告する。

キシラジン

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

1. 概要

(1) 品目名：キシラジン[Xylazine]

(2) 用 途：鎮静剤

α_2 アドレナリン作動薬として中枢神経系に作用し、鎮静、鎮痛及び筋弛緩作用を示す。

国内では、牛の各種検査時等の鎮静等を効能とする注射剤が承認されている。

海外では、牛及び馬の鎮静剤として使用されている。

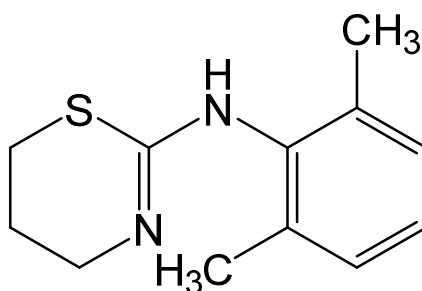
ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名及びCAS番号

N-(2,6-Dimethylphenyl)-5,6-dihydro-4*H*-1,3-thiazin-2-amine (IUPAC)

4*H*-1,3-Thiazin-2-amine, *N*-(2,6-dimethylphenyl)-5,6-dihydro-
(CAS : No. 7361-61-7)

(4) 構造式及び物性



分子式	$C_{12}H_{16}N_2S$
分子量	220.3

2. 適用方法及び用量

本剤の使用対象動物及び使用方法等は以下のとおり。

(1) 国内での動物用医薬品としての使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		休薬期間
キシラジン塩酸塩を有効成分とする注射剤	牛	1回量として体重1 kg当たり0.05～0.3 mgを筋肉内に注射する。 追加投与する際でも総量0.3 mg/kgを超えないようにし、注射部位を変える。	48時間 48時間（乳）

(2) 海外での動物用医薬品としての使用方法

製剤	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
キシラジン塩酸塩を有効成分とする注射剤	牛	1回量として体重1 kg当たり0.05～0.20 mgを筋肉内に注射する。	EU (デンマーク)	24時間 0時間（乳）
	馬	1回量として体重1 kg当たり0.5～1.0 mgを筋肉内に注射する。		

3. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

【国内】

① 分析対象物質

・キシラジン

② 分析法の概要

試料から0.05 mol/L塩酸・メタノール（1：4）混液（乳は0.1 mol/L塩酸・メタノール（1：5）混液）及びメタノールで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。0.1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を加えて塩基性とし、クロロホルムに転溶する。シリカゲル薄層板を用いて展開し、キシラジン部分を削り取り、クロロホルム・メタノール（9：1）混液で抽出する。炎光光度型検出器（硫黄用干渉フィルター）付きガスクロマトグラフ（GC-FPD（S））で定量する。

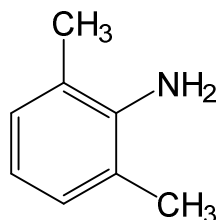
定量限界：0.02 mg/kg

（胆嚢及び甲状腺においては 0.05 mg/kg）

【海外】

① 分析対象物質

- ・キシラジン
- ・2,6-キシリジン



2,6-キシリジン

② 分析法の概要

i) キシラジン

筋肉、肝臓、腎臓及び乳については、試料に炭酸塩緩衝液を加えてアセトニトリルで抽出し、*n*-ヘキサンで洗浄する。肝臓及び腎臓についてはアルミナカラムを用いて精製する。ジクロロメタンに転溶し、紫外分光光度型検出器付き高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）で定量する。

脂肪については、試料に硫酸を加えて*n*-ヘキサンで洗浄する。ジクロロメタンに転溶し、HPLC-UVで定量する。

定量限界：筋肉及び脂肪	0.01 mg/kg
肝臓及び腎臓	0.05 mg/kg
乳	0.01 mg/L

ii) 2,6-キシリジン

試料にプロテアーゼを含むトリス緩衝液（pH 10）を加えて37℃で18時間保持する。ジエチルエーテルで抽出した後、0.1 mol/L塩酸で抽出する。1 mol/L水酸化ナトリウム溶液を加えて塩基性としてジエチルエーテルに転溶し、液体クロマトグラフ・質量分析計（LC-MS）で定量する。

定量限界：組織	0.01 mg/kg
乳	0.005 mg/L

(2) 残留試験結果

【国内】

- ① 子牛（ホルスタイン種、1.5～2か月齢、2頭/濃度）にキシラジンを有効成分とする注射剤を1回筋肉内投与（0.3又は0.6 mg/kg 体重）し、投与48時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓、肺、脾臓、脳、胆嚢及び甲状腺におけるキシラジン濃度をGC-FPD (S)で測定した。

全ての組織においてキシラジン濃度は定量限界（0.02 mg/kg、胆嚢及び甲状腺においては 0.05 mg/kg）未満であった。（承認申請資料，1975）

- ② 泌乳牛（ホルスタイン種、雌2頭/濃度）にキシラジンを有効成分とする注射剤を1回筋肉内投与（0.3又は0.6 mg/kg 体重）し、投与6、20、30、44、54、68、78、92、102、116及び126時間後に採取した乳におけるキシラジン濃度をGC-FPD (S)で測定した（表1）。（承認申請資料，1975）

表1. 泌乳牛にキシラジンを筋肉内投与後の乳中のキシラジン濃度（mg/kg）

投与後時間	濃度（mg/kg）	
	0.3 mg/kg 体重投与群	0.6 mg/kg 体重投与群
6	<0.02, 0.02	0.02, 0.03
20	<0.02, 0.02	<0.02, 0.02
30	<0.02 (2)	<0.02 (2)
44	<0.02 (2)	<0.02 (2)
54	<0.02 (2)	<0.02 (2)
68	<0.02 (2)	<0.02 (2)
78	<0.02 (2)	<0.02 (2)
92	<0.02 (2)	<0.02 (2)
102	<0.02 (2)	<0.02 (2)
116	<0.02 (2)	<0.02 (2)
126	<0.02 (2)	<0.02 (2)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 mg/kg

【海外】

- ① 牛（black pied種、2頭/時点）にキシラジンを有効成分とする注射剤を1回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、投与1、3、5及び7日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるキシラジン濃度をHPLC-UVで測定した。

いずれの試料でもキシラジンは定量限界（筋肉及び脂肪0.01 mg/kg、肝臓及び腎臓0.05 mg/kg）未満であった。（企業提出資料，1990）

- ② 子牛（ヘレフォード種とホルスタイン種の交配種、約16週、4頭/時点）にキシラジンを有効成分とする注射剤を1回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、投与24、48、96及び192時間後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるキシラジン濃度をHPLC-UVで測定した。

いずれの試料でもキシラジンは定量限界（筋肉及び脂肪0.01 mg/kg、肝臓及び腎臓0.05 mg/kg）未満であった。（企業提出資料，1991）

- ③ 泌乳牛（black pied種、2頭）にキシラジンを有効成分とする注射剤を1回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、投与後7日まで1日2回搾乳した乳におけるキシラジン濃度をHPLC-UVで測定した。

いずれの試料でもキシラジンは定量限界（0.01 mg/L）未満であった。（企業提出資料，1990）

- ④ 泌乳牛（ホルスタイン種、4～6歳、6頭）にキシラジンを有効成分とする注射剤を1回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、投与後11日まで1日2回搾乳した乳におけるキシラジン濃度をHPLC-UVで測定した。

投与後7～8時間後の試料のうち3試料からそれぞれ0.012、0.016及び0.019 mg/Lのキシラジンが定量された。残りの3試料及びそれ以降に採取された試料では全て定量限界（0.01 mg/L）未満であった。（企業提出資料，1991）

【参考】

以下のとおり¹⁴C標識キシラジンを用いた代謝試験が行われ、キシラジンの代謝物である2,6-キシリジンについて検討された。

- ① 子牛（Limousin cross種、4～7か月齢、雄雌各2頭/時点）に¹⁴C標識キシラジンを1回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、投与4時間、1日、2日及び6日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉におけるキシラジン及び代謝物を薄層クロマトグラフ（TLC）及びHPLCで検討するとともに、総残留濃度を液体シンチレーションカウンター（LSC）で測定した（表2）。また、2,6-キシリジンの濃度をLC-MSで測定した。

2,6-キシリジンはいずれの組織からも検出されなかった（検出限界0.005 mg/kg）。また、尿中で同定された代謝物の構成から、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であるチアジン環とフェニル環と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唆された。（企業提出資料，1998）

表2. 子牛に¹⁴C標識キシラジンを筋肉内投与後の試料中の総残留濃度（mg eq/kg）

組織	投与後日数			
	4時間	1	2	6
筋肉	0.057 (4)	<0.008 (4)	<0.008 (4)	<0.008 (4)
脂肪	0.056 (4)	<0.008 (4)	<0.008 (4)	<0.008 (4)
肝臓	0.500 (4)	0.093 (4)	0.061 (4)	0.029 (4)
腎臓	0.872 (4)	0.041 (4)	0.020 (4)	0.010 (4)
投与部位筋肉	8.320 (4)	0.015 (4)	0.017 (4)	<0.008 (4)

数値は平均値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.008 mg eq/kg

- ② 泌乳牛（ホルスタイン種、4～9歳、4頭/群）に¹⁴C標識キシラジンを1回筋肉内投与（0.3 mg/kg 体重）し、投与後6日まで1日2回搾乳した乳におけるキシラジン及び代謝物をTLCで検討した。また、2,6-キシリジンの濃度をLC-MSで測定した。

投与日の午後に採取された乳汁中に高泌乳牛群及び低泌乳牛群でそれぞれ平均で0.0095及び0.0183 mg/Lのキシラジンが定量された。2,6-キシリジンはいずれの試料でも定量限界（0.005 mg/L）未満であった。（企業提出資料，2001）

4. ADIの評価

食品安全基本法（平成15年法律第48号）第24条第2項の規定に基づき、食品安全委員会あて意見を求めたキシラジンに係る食品健康影響評価において、以下のとおり評価されている。

キシラジンが、動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、許容一日摂取量を特定する必要はないと考えられる。

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EMA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。

（参考）Ⅲ. 2. の記述

EMA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。キシラジンの薬理的影響は、最も感受性の高い動物種である牛において、16 μ g/kg 体重の経口投与量でみられたと報告された。ヒトでは、最初の薬理的影響が170 μ g/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 μ g/kg 体重の経口投与量で生じた。

EMA 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。

- ・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。

5. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価が行われ、1998年にADIを設定することは適切でないとされている。国際基準は設定されていない。

米国、カナダ、EU、豪州及びニュージーランドについて調査した結果、EUにおいて基準値を設定する必要はないとされている。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象

キシラジンとする。

(2) 基準値案

別紙のとおりである。

(3) 暴露評価対象及び暴露評価

食品安全委員会による食品健康影響評価において、キシラジンを動物用医薬品として適切に使用する限りにおいては、ADIを特定する必要はないと評価されていることから、暴露評価は実施していない。

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

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	承認 有無	参考基準値		残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	0.02	0.02	○			<0.02 (n=2)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.02	0.02				(牛の筋肉参照)
牛の脂肪	0.02	0.02	○			<0.02 (n=2)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02	0.02				(牛の脂肪参照)
牛の肝臓	0.02	0.02	○			<0.02 (n=2)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02	0.02				(牛の肝臓参照)
牛の腎臓	0.02	0.02	○			<0.02 (n=2)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02	0.02				(牛の腎臓参照)
牛の食用部分	0.05	0.05	○			<0.05 (n=2)(胆嚢)
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05	0.05				(牛の食用部分参照)
乳	0.02	0.02	○			<0.02 (n=2)

平成17年11月29日厚生労働省告示第499号において新しく設定した基準値(暫定基準)については、網をつけて示した。

(参考)

これまでの経緯

平成17年11月29日	残留農薬基準告示
平成18年12月19日	厚生労働大臣から食品安全委員会委員長あてに残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請
令和 元年 7月 2日	食品安全委員会委員長から厚生労働大臣あてに食品健康影響評価について通知
令和 元年11月15日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
令和 元年11月15日	薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

● 薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会

[委員]

○ 穂山 浩	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
石井 里枝	埼玉県衛生研究所副所長（兼）食品微生物検査室長
井之上 浩一	学校法人立命館立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授
大山 和俊	一般財団法人残留農薬研究所化学部長
折戸 謙介	学校法人麻布獣医学園麻布大学獣医学部生理学教授
魏 民	公立大学法人大阪大阪市立大学大学院医学研究科 環境リスク評価学准教授
佐々木 一昭	国立大学法人東京農工大学大学院農学研究院動物生命科学部門准教授
佐藤 清	元 一般財団法人残留農薬研究所理事
佐野 元彦	国立大学法人東京海洋大学学術研究院海洋生物資源学部門教授
瀧本 秀美	国立研究開発法人医薬基盤・健康・栄養研究所 国立健康・栄養研究所栄養疫学・食育研究部長
永山 敏廣	学校法人明治薬科大学薬学部特任教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
二村 睦子	日本生活協同組合連合会組織推進本部長
宮井 俊一	元 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
吉成 浩一	静岡県公立大学法人静岡県立大学薬学部衛生分子毒性学分野教授

(○：部会長)

答申（案）

キシラジン

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.02
牛の脂肪	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.02
牛の肝臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.02
牛の腎臓	0.02
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	0.02
牛の食用部分 ^{注2)}	0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	0.05
乳	0.02

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。