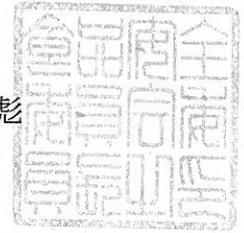




府食第79号
平成21年1月22日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年9月12日付け厚生労働省発食安第0912004号をもって貴省から当委員会に意見を求められた塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムに係る食品健康影響評価の結果は下記のとおりですので、食品安全基本法（平成15年法律第48号）第23条第2項の規定に基づき通知します。

なお、食品健康影響評価の詳細は別添のとおりです。

記

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（酢酸リンゲルーV注射液）が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

動物用医薬品評価書

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（酢酸リンゲルーV注射液）並びに塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウム

2009年1月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○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. 主剤	5
2. 効能・効果	5
3. 用法・用量	5
4. 添加剤等	5
5. 開発の経緯	5
II. 安全性に係る知見の概要	6
1. 本製剤について	6
(1) 酢酸ナトリウムの薬物動態	6
(2) ナトリウム、カリウム、カルシウム及び塩素の残留性について	7
(3) 急性毒性試験	7
(4) 一般薬理試験	7
2. ヒトに対する安全性	8
3. 牛に対する安全性	8
(1) 牛に対する安全性試験	8
(2) 牛に対する臨床試験	9
III. 食品健康影響評価	9
・別紙 1：検査値等略称	10
・参照	11

〈審議の経緯〉

- 2008年 9月 12日 農林水産大臣より製造販売の承認に係る食品健康影響評価について要請（20消安第6123号）
厚生労働大臣より残留基準値の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0912004号）
関係書類の接受
- 2008年 9月 25日 第255回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年 10月 28日 第100回動物用医薬品専門調査会
- 2008年 12月 11日 第266回食品安全委員会（報告）
- 2008年 12月 11日 より2009年1月9日 国民からの御意見・情報の募集
- 2009年 1月 21日 動物用医薬品専門調査会座長より食品安全委員会委員長へ報告
- 2009年 1月 22日 第270回食品安全委員会（報告）
(同日付で農林水産大臣及び厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2007年4月1日から)

見上 彪 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
本間 清一

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

要 約

塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムを有効成分とする牛の注射剤（酢酸リンゲルーV注射液）並びに塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムについて食品健康影響評価を実施した。

本製剤の主剤である塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムはいずれも食品あるいは食品添加物として指定されたものであり安全性が確認されている。また、主剤に含まれているナトリウム、カリウム、カルシウム及び塩素はヒトの生体内にイオン状態で存在するもので、酢酸は生体内で速やかに代謝されるものである。牛に対する投与試験及び臨床試験においても安全性が確認されている。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤 (参照 1)

主剤は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物、酢酸ナトリウム水和物である。本製剤 100 mL 中に塩化ナトリウムが 600 mg、塩化カリウムが 30 mg、塩化カルシウム水和物が 20 mg、酢酸ナトリウム水和物が 380 mg 含まれる。

2. 効能・効果 (参照 1)

効能・効果は、牛の細胞外液の補給及びアシドーシスの補正である。

3. 用法・用量 (参照 1)

体重 1 kg 当たり成牛では 1~10 mL、子牛では 5~20 mL を 1 回量として静脈内に注射する。なお、脱水が重度の場合は体重 1 kg 当たり成牛では 10~100 mL、子牛では 20~100 mL を 1 回量として投与する。

投与速度は、1 時間当たり成牛では 20 mL/kg 体重、子牛では 40 mL/kg 体重を目安に投与する。

4. 添加剤等 (参照 1)

溶剤として注射用水が適量含まれている以外、添加剤等は含まれていない。

5. 開発の経緯 (参照 2)

輸液療法は、病気の原因の如何にかかわらず、体液のバランスの乱れが生じた場合にこれを更正しようとするものであり、自然治癒を促すための重要な対症療法の一つと考えられている。

輸液製剤の中で細胞外液補充を目的とした等張性複合電解質輸液剤として最初に臨床応用された生理食塩液の一部を塩化カリウムと塩化カルシウムに置き換えたものがリンゲル液で、さらにリンゲル液の塩素イオンの一部を乳酸又は酢酸イオンに置き換えたものが乳酸加リンゲル液 (以下、乳酸リンゲル液と表記。) 又は酢酸加リンゲル液 (以下、酢酸リンゲル液と表記。) である。乳酸リンゲル液及び酢酸リンゲル液は「細胞外液類似液」や「細胞外液補充液」と呼ばれるように細胞外液を補給し、配合される酢酸ナトリウムは生体内で代謝されて等量の HCO_3^- となるためアルカリ化作用を示し、アシドーシスを補正する。また、乳酸ナトリウムは主に心筋及び肝臓のミトコンドリアで代謝されるが、酢酸ナトリウムは心筋や肝臓以外に骨格筋のミトコンドリアでも代謝されることから、ヒトでは、重症肝不全、低酸素血症などで乳酸代謝障害がある場合、酢酸が含まれる輸液剤が使用される。同様に酢酸リンゲル液は肝機能が低下している牛においてもアルカリ化作用によるアシドーシス補正効果が期待できることから、酢酸リンゲル液である本製剤が動物用医薬品として今回製造販売の承認申請がなされた。

現在わが国において酢酸リンゲル液で動物用医薬品として承認されているものはないが、本製剤と同じ組成である酢酸リンゲル液がヒト用医薬品として 1993 年に承認されている。また、外国においては、アメリカ及びドイツで本製剤と同一ではないが類似

の細胞外液の補給及びアシドーシスの補正を目的とした輸液剤が動物用¹及びヒト用医薬品²として使用されている。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 本製剤について

(1) 酢酸ナトリウムの薬物動態

① 血中濃度 (ヒト) (参照 3)

全身麻酔下手術待機症例 11 例に 1 mmol/L 酢酸ナトリウム液 10 mL を投与した結果、酢酸の $T_{1/2}$ は 2.20 ± 0.74 分、 V_d は 53.4 ± 12.6 mL/kg であった。

② 分布 (ラット) (参照 3)

無麻酔の Wistar 系ラット (雄) に非絶食下で $[1-^{14}C]$ -酢酸ナトリウムを急速静脈内投与 (1 mEq/kg 体重、尾静脈内) 試験において、脳への取り込みが確認された。また、投与 6 時間後に ^{14}C の臓器分布は肝臓、副腎に多く、DL-乳酸ナトリウム投与群と比べて脂肪組織、脳、肺への取り込みが多かった。また、肝ホモジネートの分画の検討では ^{14}C は比較的脂質に多く取り込まれた。

③ 代謝部位及び代謝経路 (参照 3)

酢酸ナトリウムは、肝臓、心臓、腎臓皮質を中心にほとんどすべての臓器及び筋肉の酢酸チオキナーゼによりアセチル CoA に合成され、大部分が TCA サイクルに入り酸化されて水と二酸化炭素に分解される。

④ 排泄 (ラット) (参照 3)

無麻酔の Wistar 系ラット (雄) に非絶食下で $[1-^{14}C]$ -酢酸ナトリウムを急速静脈内投与 (1 mEq/kg 体重、尾静脈内) 試験が実施され、酢酸代謝について検討された。 ^{14}C 投与総量に対する投与 30 分、1、2、6 時間後の累積呼気 $^{14}CO_2$ 排泄率はそれぞれ 35、59、66、69 % であった。この累積呼気排泄率と比較して、低用量 (1 μ Eq/kg 体重) 群では投与 1 時間後までは高いが投与 6 時間後には 71 % とほぼ同値となった。また、実験前 24 時間絶食の 1 mEq/kg 体重投与群においては、投与 2 時間後以降わずかに高く、投与 6 時間後には 74 % と高値となった。これに対し、非絶食の DL- $[1-^{14}C]$ -乳酸ナトリウム投与 (1 mEq/kg 体重) 群では、全経過を通じて高く、投与 6 時間後には 72 % となった。 ^{14}C の尿中排泄は各群 2 % 以下で有意差は認められなかった。

1 ・アメリカで製造、成分：塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム六水和物、酢酸ナトリウム、グルコン酸ナトリウム、注射用水

2 ・アメリカで製造、成分：塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化マグネシウム六水和物、酢酸ナトリウム三水和物、グルコン酸ナトリウム、リン酸一水素二ナトリウム七水和物、リン酸二水素カリウム、注射用水、氷酢酸、水酸化ナトリウム

・ドイツで製造、成分：塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム二水和物、塩化マグネシウム六水和物、酢酸ナトリウム三水和物、L-リンゴ酸

(2) ナトリウム、カリウム、カルシウム及び塩素の残留性について (参照 4)

ナトリウム、カリウム、カルシウム及び塩素は正常牛血清中に、それぞれ 132~152 mEq/L、3.90~6.80 mEq/L、97.0~111 mEq/L、9.40~12.2 mg/dL 存在している。これらの成分は、餌などから経口的に摂取された後吸収され、生体内においてイオン化した状態で細胞外液又は細胞内に存在しており、さらに生体内で調節を受けている。このため、本製剤の電解質成分である塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム水和物についても、輸液剤として投与された場合、イオン化し同様に生体内に分布することから残留試験は必要ないものと考えられた。

酢酸については、全身の組織に存在する酢酸チオキナーゼによりアセチル CoA に転換されて TCA 回路に入り、水と二酸化炭素に分解されることから、生体内で速やかに代謝される。また、牛はルーメン内で酢酸及びプロピオン酸を産生し、これらを吸収して体内に取り込み、前述のクエン酸回路で代謝するため、エネルギー源として常時酢酸を利用しており、輸液剤として投与された酢酸ナトリウムも同様に生体内で速やかに代謝を受けることから残留試験は必要ないものと考えられた。

(3) 急性毒性試験 (参照 5)

SD 系ラット (雌) を用いて経口及び点滴静脈内投与における本製剤の急性毒性試験が実施された。

両投与経路における LD₅₀ は表 1 に示されている。

両投与経路において、試験期間中死亡例は認められなかった。点滴静脈内投与において、投与 4 日後に一時的な体重増加抑制傾向が認められた以外、一般状態及び剖検において変化は認められなかった。

表 1 経口及び点滴静脈内投与における LD₅₀ (ラット)

動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg/kg 体重)
ラット (SD 系)	雌	経口	>2,000
		点滴静脈内	>2,000

(4) 一般薬理試験 (参照 3)

本製剤と同じ組成であるヒト用酢酸リンゲル液を用いて、以下の項目について調べられている。

① 呼吸・循環器系、泌尿器系、血液に及ぼす影響

ビーグル犬 (雌雄、成犬) にヒト用酢酸リンゲル液あるいは対照薬として乳酸リンゲル液を 0.5、1、3 mL/kg 体重/min の投与速度で 40 分間ずつ累積的に持続投与した結果、呼吸・循環器系では 3 mL/kg 体重/min 投与において呼吸数、心拍数、総頸動脈血流量の増加、心電図で P 及び R 波の一過性の低下、呼吸流量の低下が認められた。また、泌尿器系では尿量及び尿中電解質の用量依存的な増加、血液においては Ht の一過性の用量依存的な低下が認められた。いずれの作用もヒト用乳酸リンゲル液の投与においても認められた。

② 自発脳波に及ぼす影響

日本白色種ウサギ（雄）にヒト用酢酸リンゲル液あるいは対照薬として乳酸リンゲル液を 0.5、1、3 mL/kg 体重/min の投与速度で 40 分間ずつ累積的に持続投与した結果、自発脳波に及ぼす影響は認められなかった。

③ 一般症状・行動に及ぼす影響

CD-1 系マウスにヒト用酢酸リンゲル液あるいは対照薬として乳酸リンゲル液、生理食塩液を 20、60 mL/kg 体重/min の投与速度で 1 分間尾静脈内投与した結果、対照薬と同様、自発運動の低下、排尿作用は認められたが副作用となるような薬理作用は認められなかった。

④ 溶血性試験 (*in vitro*)

日本白色種ウサギ（雄）を用いてヒト用酢酸リンゲル液あるいは対照薬として乳酸リンゲル液を生理食塩液で 0.3、1、3、10、30 及び 100 % の濃度になるように希釈した後、3 % ウサギ赤血球浮遊液と混合して 37 °C で 2 時間又は 4 時間放置した場合の溶血性について検討したところ、ヒト用酢酸リンゲル液及び対照薬ともに溶血作用が認められた。

2. ヒトに対する安全性 (参照 6~9)

本製剤の主剤である塩化ナトリウムは食品として摂取され、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムは食品添加物として使用されているものであり (参照 6)、JECFAにおいて塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムはADIを制限しない物質と評価されている (参照 7~9)³。また、主剤に含まれているナトリウム、カリウム、カルシウム及び塩素はヒトの生体内に存在するもので、酢酸は生体内で速やかに代謝されるものである。なお、本製剤と同じ組成の酢酸リンゲル液がヒト用医薬品として使用されている。

3. 牛に対する安全性

(1) 牛に対する安全性試験 (参照 10)

ホルスタイン種子牛 (雄、4 頭/群) を用いて本製剤を 2 時間かけて静脈内投与 (0、1 用量 : 50 mL/kg 体重、3 用量 : 150 mL/kg 体重) し、本製剤の安全性について検討した。なお、対照薬として乳酸リンゲル液が 1 用量 (50 mL/kg 体重) 投与された。

試験期間中一般状態に異常は認められず、肺の副雑音、頸静脈怒張、末梢浮腫等輸液剤の過剰投与によると思われる異常も認められなかった。150 mL/kg 体重投与群において一過性の体温低下と呼吸数減少が認められたが、加熱せずに高用量の輸液を実施したことによるものと考えられた。また、心電図検査においても全群に異常は認められなかつ

³ 塩化カリウム : 塩酸並びにそのマグネシウム、カリウム及びアンモニウム塩の Group ADI として
塩化カルシウム : カルシウム (酢酸カルシウム、塩化カルシウム、硫酸カルシウム) の ADI として
酢酸ナトリウム : 酢酸並びにそのカリウム及びナトリウム塩の Group ADI として

った。

血液学的検査では、投与 0.5~2 時間後に各群において WBC、RBC、Ht、Hb の一過性の低値（いずれも群間の有意差なし。）が観察され、rPV は一過性の高値（群間の有意差あり。）を示した。また、血液生化学的検査では、投与 0.5~2 時間後に各群において AST、ALT、LDH、CPK、TP、Alb（Alb のみ群間の有意差あり。）の一過性の低値が認められ、輸液剤投与による循環血漿量の増加、血液希釈の影響が観察された。この傾向は 150 mL/kg 体重投与群において顕著であった。また、150 mL/kg 体重投与群においてナトリウム、塩素、Osm の高値が認められたことからナトリウム及び塩素が過剰投与になる可能性が示唆されたが、投与速度を遅くすることで解消されると考えられた。血液ガス分析においては各群間の有意差は認められず、生体に対する悪影響は認められなかった。

以上より、本製剤は牛に対し臨床的、血液学的に異常は認められず、安全であると考えられた。

(2) 牛に対する臨床試験（参照 11）

子牛 85 頭（生後 60 日未満、試験群：54 頭、対照群：31 頭）及び成牛 95 頭（試験群：62 頭、対照群：33 頭）計 180 頭の脱水及び又は代謝性アシドーシスを呈している牛を用いて、本製剤の静脈内投与（常用量として子牛：5~20 mL/kg 体重、成牛：1~10 mL/kg 体重）試験が実施された。なお、脱水が重度の場合又は点滴静脈内投与する場合は、子牛及び成牛にそれぞれ 20~100 mL/kg 体重、10~100 mL/kg 体重が投与され、対照薬に乳酸リンゲル液が使用された。

試験期間中に除外症例が 3 例認められたが、いずれも投与に起因するものではなかった。輸液終了時及び翌日に過水和状況（肺の副雑音、頸静脈怒張、末梢浮腫）及び血液生化学的検査から判断した結果、全例において安全性が高いと評価された。

III. 食品健康影響評価

上記のように、本製剤と同じ組成の酢酸リンゲル液がヒトの医薬品として使用されており、本製剤の主剤である塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム及び酢酸ナトリウムはいずれも食品あるいは食品添加物として指定されたものであり安全性が確認されている。また、主剤に含まれているナトリウム、カリウム、カルシウム及び塩素はヒトの生体内にイオン状態で存在するもので、酢酸は生体内で速やかに代謝されるものである。牛に対する投与試験（常用量及び 3 倍量）及び臨床試験においても安全性が確認されている。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できるものと考えられる。

<別紙1 検査値等の略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
Alb	アルブミン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BUN	血液尿素窒素
CPK	クレアチニンホスホキナーゼ
Hb	ヘモグロビン（血色素量）
Ht	ヘマトクリット値
LD ₅₀	半数致死量
LDH	乳酸脱水素酵素活性値
Osm	血清浸透圧
RBC	赤血球数
rPV	循環血漿量指数
T _{1/2}	消失半減期
TP	総タンパク質
Vd	分布容積
WBC	白血球数

<参照>

- 1 日本全薬工業株式会社. 酢酸リンゲルーV 注射液 動物用医薬品製造販売承認申請書 (未公表)
- 2 日本全薬工業株式会社. 酢酸リンゲルーV 注射液 動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 起源または開発の経緯 (未公表)
- 3 医薬品インタビューフォーム 血液代用剤ヴィーン F 注 (アセテートリンゲル液) , 2006年
- 4 日本全薬工業株式会社. 酢酸リンゲルーV 注射液 動物用医薬品製造販売承認申請書, 添付資料 酢酸リンゲルーV 注射液の概要 (未公表)
- 5 日本全薬工業株式会社. 酢酸リンゲルーV 注射液 動物用医薬品製造販売承認申請書, 添付資料 急性毒性試験 (未公表)
- 6 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部第三室. 食品添加物ADI関連データベース, http://www.nihs.go.jp/hse/food-info/food_add/index.html
- 7 JECFA. “Inorganic salts and salts of organic acids”, EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES, 1980, p30-31, WHO Technical Report Series 648
- 8 JECFA. WHO Technical Report Series 539 TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES WITH A REVIEW OF GENERAL PRINCIPLES AND OF SPECIFICATIONS, 1974, p37
- 9 JECFA. WHO Technical Report Series 539 TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN FOOD ADDITIVES WITH A REVIEW OF GENERAL PRINCIPLES AND OF SPECIFICATIONS, 1974, p35
- 10 日本全薬工業株式会社. 酢酸リンゲルーV 注射液 動物用医薬品製造販売承認申請書, 添付資料 安全性に関する試験 (未公表)
- 11 日本全薬工業株式会社. 酢酸リンゲルーV 注射液 動物用医薬品製造販売承認申請書, 添付資料 臨床試験 (未公表)