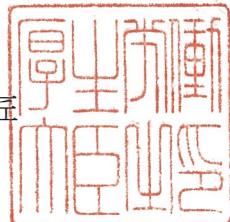


厚生労働省発生食 1112 第 1 号  
平成 30 年 11 月 12 日

薬事・食品衛生審議会  
会長 橋田 充 殿

厚生労働大臣 根本 匠



諮詢書

食品衛生法（昭和 22 年法律第 233 号）第 11 条第 1 項の規定に基づき、下記の事項について、貴会の意見を求める。

記

次に掲げる農薬等の食品中の残留基準設定について

動物用医薬品フルメキン  
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  
飼料添加物グアニジノ酢酸  
飼料添加物ブチルヒドロキシアニソール  
農薬イソピラザム  
農薬エトフェンプロックス  
農薬フェンピロキシメート  
農薬マンデストロビン

以上

平成 30 年 12 月 12 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 橋山 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

平成 30 年 11 月 12 日付け厚生労働省発生食 1112 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[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。

# [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

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：[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  
[ Mono, bis (trimethylammoniummethylene chloride)-alkyltoluene ]

## (2) 用途：消毒剤

塩化メチルアルキルベンジルトリメチルアンモニウム（以下、モノ体という）及び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（以下、ビス体という）の混合物（4:1）で、第四級アンモニウム化合物である。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、菌体膜のタンパク質を変性させることにより、消毒・殺菌作用を示すと考えられている。

国内では、動物用医薬品として畜・鶏舎や畜・鶏体への散布、乳牛の乳房等の清拭、器具の消毒等に使用されている。

海外では、医療用、食品業界、畜産分野等で広く使用されている。

## (3) 化学名

[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

（以下、TAMCAという）

$N$ -Alkyl ( $C_9-C_{15}$ ) tolyl methyl trimethyl ammonium chloride

### モノ体

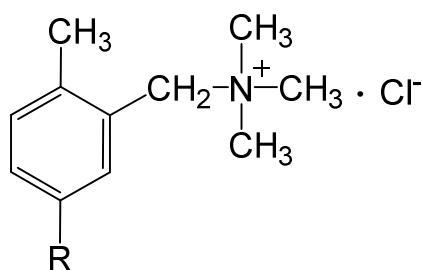
1-(2-Methyl-5-alkyl\* phenyl)- $N,N,N$ -trimethylmethanaminium chloride

### ビス体

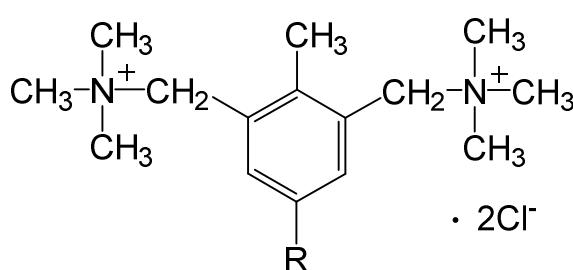
1,1'-(2-Methyl-5-alkyl\*-1,3-phenylene) bis( $N,N,N$ -trimethylmethanaminium) chloride

\* : nonyl～pentadecyl

(4) 構造式及び物性



モノ体



ビス体

(R = C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>~C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>)  
(モノ体 : ビス体 = 4 : 1)

分子式	[C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> RCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> )]Cl	分子式	[C <sub>6</sub> H <sub>2</sub> RCH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> N(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ]Cl <sub>2</sub>
分子量	325.96~410.12	分子量	433.54~517.70

(5) 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 国内での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
TAMCA を有効成分とする液剤	畜・鶏舎	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液を床面又は壁に適量散布する、舎内空間に適宜噴霧する、あるいは同濃度の水溶液で洗浄又は清拭する。	—
	搾乳器具・ふ卵器具	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液を適量散布する、あるいは同濃度の水溶液で洗浄又は清拭する。	—
	豚・鶏体	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液を豚・鶏体に直接噴霧する。	2日
	乳房・乳頭	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液で清拭又は洗浄する。	—
	種卵卵殻	有効成分として0.005~0.02%となる水溶液に5分間浸清する。	—

—：設定されていない

## 2. 対象動物における残留試験

### (1) 分析の概要

#### ① 分析対象物質

- TAMCA
- モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル( $C_{11}H_{23}$ ) トルエン  
(以下、モノ体( $C_{11}$ ) という)
- モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル( $C_{12}H_{25}$ ) トルエン  
(以下、モノ体( $C_{12}$ ) という)
- モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル( $C_{13}H_{27}$ ) トルエン  
(以下、モノ体( $C_{13}$ ) という)
- ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル( $C_{12}H_{25}$ ) トルエン  
(以下、ビス体( $C_{12}$ ) という)

#### ② 分析法の概要

##### i ) TAMCA

試料に水を加えてホモジナイズした後、エオシン試薬及び1, 2-ジクロロエタンを加えて35°Cで15時間振とう抽出する。遠心分離して1, 2-ジクロロエタン層を取り、分光光度計（波長：542 nm）で定量する。

定量限界：1～2 mg/kg

##### ii ) モノ体( $C_{11}$ )、モノ体( $C_{12}$ )、モノ体( $C_{13}$ ) 及びビス体( $C_{12}$ )

試料（乳）に0.1 mol/L ギ酸アンモニウム溶液を加えて定容する。モノ体( $C_{11}$ )、モノ体( $C_{12}$ ) 及びモノ体( $C_{13}$ )については、アセトニトリルを加えてろ過し、液体クロマトグラフ・タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）で定量する。ビス体( $C_{12}$ )については、カルボキシジビニルベンゼン- $N$ -ジビニルピロリドン共重合体カラムを用いて精製し、LC-MS/MSで定量する。

なお、分析値及び定量限界は、モノ体( $C_{11}$ )、モノ体( $C_{12}$ )、モノ体( $C_{13}$ ) 及びビス体( $C_{12}$ )の合計濃度として示した。

定量限界：0.1 mg/kg

### (2) 残留試験結果

- ① 乳牛（ホルスタイン種系、48～95か月齢、602～674 kg、雌4頭）にTAMCAを有効成分とする液剤を1日2回、7日間経皮投与（0.02%液で乳頭を清拭）し、投与開始12、60、108及び156時間後並びに最終投与6、12、24及び36時間後に採取した乳におけるモノ体( $C_{11}$ )、モノ体( $C_{12}$ )、モノ体( $C_{13}$ ) 及びビス体( $C_{12}$ )の合計濃度をLC-MS/MSで測定した（表1）。（農林水産省、2014）

表1. 乳牛にTAMCAを7日間経皮投与後の乳中のモノ体(C<sub>11</sub>)、モノ体(C<sub>12</sub>)、モノ体(C<sub>13</sub>)及びビス体(C<sub>12</sub>)濃度 (mg/kg)

投与開始後時間	最終投与後時間	モノ体(C <sub>11-13</sub> )及びビス体(C <sub>12</sub> )濃度
12	—	<0.1(4)
60	—	<0.1(4)
108	—	<0.1(4)
156	—	<0.1(4)
—	6	<0.1(4)
—	12	<0.1(4)
—	24	<0.1(4)
—	36	<0.1(4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.1 mg/kg

- ② 乳牛（雌3頭）にTAMCAを有効成分とする液剤を1日1回、1か月間噴霧投与（0.03%液）し、最終投与0、3及び5日後に採取した乳におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表2）。（農林水産省、2013）

表2. 乳牛にTAMCAを1か月間経皮投与後の乳中のTAMCA濃度 (mg/kg)

最終投与後日数	TAMCA 濃度
0	<1(3)
3	<1(3)
5	<1(3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 1 mg/kg

- ③ 子牛（ホルスタイン種、約42日齢、雄5頭/時点）にTAMCAを有効成分とする液剤を1日1回、4週間噴霧投与（0.03%液）し、最終投与0及び3日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表3）。（農林水産省、2013）

表3. 子牛にTAMCAを4週間噴霧投与後の組織中のTAMCA濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	0	3
筋肉	<1(5)	<1(5)
脂肪	<1(5)	<1(5)
肝臓	<2(5)	<2(5)
腎臓	<1(5)	<1(5)
心臓	<1(5)	<1(5)
小腸	<2(5)	<2(5)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪、腎臓及び心臓 1 mg/kg、肝臓及び小腸 2 mg/kg

- ④ 子豚（中ヨークシャー×ランドレース種、雄5頭/時点）にTAMCAを有効成分とする液剤を1日1回、4週間噴霧投与（0.03%液）し、最終投与0及び3日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓及び小腸におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表4）。  
 （農林水産省、2013）

表4. 子豚にTAMCAを4週間噴霧投与後の組織中のTAMCA濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	0	3
筋肉	<1(5)	<1(5)
脂肪	<1(5)	<1(5)
肝臓	<2(5)	<2(5)
腎臓	<1(5)	<1(5)
心臓	<1(5)	<1(5)
小腸	<2(5)	<2(5)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：筋肉、脂肪、腎臓及び心臓 1 mg/kg、肝臓及び小腸 2 mg/kg

- ⑤ 産卵鶏（25羽/時点）にTAMCAを有効成分とする液剤を1日1回、4週間噴霧投与（0.03%液）し、最終投与0及び3日後に採取した筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、心臓、小腸、皮膚及び卵におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表5）。  
 （農林水産省、2013）

表5. 鶏にTAMCAを4週間噴霧投与後の組織及び卵中のTAMCA濃度 (mg/kg)

試料*	最終投与後日数	
	0	3
筋肉	<1(5)	<1(5)
脂肪	<1(5)	<1(5)
肝臓	<2(5)	<2(5)
腎臓	<1(5)	<1(5)
心臓	<1(5)	<1(5)
小腸	<2(5)	<2(5)
皮膚	<1(5)	<1(5)
卵	<1(5)	<1(5)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

\* 5羽分の試料を合わせて1検体とした。

定量限界：筋肉、脂肪、腎臓、心臓、皮膚及び卵 1 mg/kg、  
肝臓及び小腸 2 mg/kg

- ⑥ 鶏卵（3個/群）をTAMCAを有効成分とする液剤に10分間浸漬（0.01、0.02又は0.1%液）し、卵（全卵）におけるTAMCA濃度を分光光度計で測定した（表6）。
- （農林水産省、2013）

表6. 鶏卵をTAMCAに10分間浸漬後の卵中のTAMCA濃度 (mg/kg)

卵温	薬液温	薬液濃度		
		0.01%	0.02%	0.1%
23°C	23°C	<1(3)	<1(3)	<1(3)
23°C	10°C	<1(3)	<1(3)	<1(3)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：1 mg/kg

### 3. 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、食品安全委員会にて意見を求めた[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おいて、以下のとおり評価されている。

無毒性量 : 2.5 mg/kg 体重/day  
(動物種) ラット  
(投与方法) 強制経口  
(試験の種類) 亜急性毒性試験  
(期間) 5週間  
安全係数 : 200  
ADI : 0.013 mg/kg 体重/day

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。

#### 4. 諸外国における状況

JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されていない。  
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、いずれの国及び地域においても基準値が設定されていない。

#### 5. 基準値案

##### (1) 残留の規制対象

乳にあってはモノ体(C<sub>11</sub>)、モノ体(C<sub>12</sub>)、モノ体(C<sub>13</sub>)及びビス体(C<sub>12</sub>)とし、乳以外にあってはTAMCAとする。

残留試験における分析対象物質を考慮し、残留の規制対象を、乳についてはモノ体(C<sub>11</sub>)、モノ体(C<sub>12</sub>)、モノ体(C<sub>13</sub>)及びビス体(C<sub>12</sub>)とし、乳以外についてはTAMCAすることとした。

##### (2) 基準値案

別紙1のとおりである。

##### (3) 暴露評価

1日当たり摂取する動物用医薬品等の量のADIに対する比は、以下のとおりである。  
詳細な暴露評価は別紙2参照。

	TMDI／ADI(%) <sup>注)</sup>
国民全体（1歳以上）	21.2
幼小児（1～6歳）	59.5
妊婦	24.2
高齢者（65歳以上）	16.4

注) 各食品の平均摂取量は、平成17年～19年度の食品摂取頻度・

摂取量調査の特別集計業務報告書による。

TMDI 試算法：基準値案×各食品の平均摂取量

(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		作物残留試験成績等 ppm
				国際 基準 ppm	外国 基準値 ppm	
牛の筋肉	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
豚の筋肉	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
牛の脂肪	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
豚の脂肪	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
牛の肝臓	2	2	○			<2(n=5)(最終投与後0日)
豚の肝臓	2	2	○			<2(n=5)(最終投与後0日)
牛の腎臓	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
豚の腎臓	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
牛の食用部分	2	2	○			(牛の肝臓参照)
豚の食用部分	2	2	○			(豚の肝臓参照)
乳	0.1	1	○			<0.1(n=4)(最終投与後6時間)
鶏の筋肉	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
鶏の脂肪	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
鶏の肝臓	2	2	○			<2(n=5)(最終投与後0日)
鶏の腎臓	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)
鶏の食用部分	2	2	○			(鶏の肝臓参照)
鶏の卵	1	1	○			<1(n=5)(最終投与後0日)

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については、網をつけて示した。

「承認有無」の欄に「○」の記載があるものは、国内で動物用医薬品等としての使用が認められていることを示している。

(別紙2)

[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  
の推定摂取量 (単位 : µg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	国民全体 (1歳以上) TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	1	15.3	9.7	20.9	9.9
牛の脂肪	1				
牛の肝臓	2	0.2	0.0	2.8	0.0
牛の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	2	1.0	0.0	6.8	0.8
豚の筋肉	1	42.0	33.4	43.2	30.6
豚の脂肪	1				
豚の肝臓	2	0.2	1.0	0.0	0.2
豚の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	2	1.2	0.6	0.2	0.8
乳	0.1	26.4	33.2	36.5	21.6
鶏の筋肉	1	18.7	13.6	19.8	13.9
鶏の脂肪	1				
鶏の肝臓	2	1.4	1.0	0.0	1.6
鶏の腎臓	1	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	2	3.8	2.4	5.8	2.8
鶏の卵	1	41.3	32.8	47.8	37.7
計		151.5	127.7	183.8	119.9
ADI 比 (%)		21.2	59.5	24.2	16.4

TMDI : 理論最大1日摂取量 (Theoretical Maximum Daily Intake)

TMDI試算法 : 基準値案×各食品の平均摂取量

(参考)

### これまでの経緯

- 平成17年11月29日 残留基準告示  
平成29年 5月24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  
平成29年11月28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  
平成30年11月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問  
平成30年11月13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 立命館大学薬学部薬学科臨床分析化学研究室准教授  
折戸 謙介 麻布大学獣医学部生理学教授  
魏 民 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学准教授  
佐々木 一昭 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 東京海洋大学海洋生物資源学部門教授  
永山 敏廣 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 瞳子 日本生活協同組合連合会組織推進本部長  
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問  
由田 克士 大阪市立大学大学院生活科学研究科公衆栄養学教授  
吉成 浩一 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)

[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

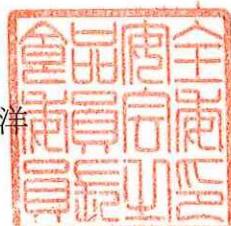
食品名	残留基準値 ppm	
牛の筋肉	1	今回基準値を設定する[モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエンとは、
豚の筋肉	1	乳にあってはモノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル( $C_{11}H_{23}$ )トルエン、モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル( $C_{12}H_{25}$ )トルエン、モノ(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル( $C_{13}H_{27}$ )トルエン及びビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)-アルキル( $C_{12}H_{25}$ )トルエンの和をいい、乳以外にあっては[モノ, ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエンをいう。
牛の脂肪	1	
豚の脂肪	1	
牛の肝臓	2	
豚の肝臓	2	
牛の腎臓	1	
豚の腎臓	1	
牛の食用部分 <sup>注)</sup>	2	
豚の食用部分	2	
乳	0.1	
鶏の筋肉	1	注)「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。
鶏の脂肪	1	
鶏の肝臓	2	
鶏の腎臓	1	
鶏の食用部分	2	
鶏の卵	1	



府食第775号  
平成29年11月28日

厚生労働大臣  
加藤 勝信 殿

食品安全委員会  
委員長 佐藤 洋



### 食品健康影響評価の結果の通知について

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大臣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

〔モノ、ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）〕－アルキルトルエンの一日摂取許容量を0.013mg/kg体重/日とする。

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）] —アルキルトルエン

2017年11月

食品安全委員会

## 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	17
(1) 眼刺激性試験（ウサギ）	17
(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) 粪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

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  
2017年 11月 28日 第675回食品安全委員会（報告）  
（同日付で厚生労働大臣に通知）

### 〈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<sup>-</sup>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)]-アルキルトルエン

英名：Mono,bis(trimethylammoniummethylene chloride)-alkyltoluene

### 3. 化学名

英名：N-alkyl(C<sub>9</sub>-C<sub>15</sub>) 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<sub>6</sub>H<sub>3</sub>RCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)]Cl

B: [C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>RCH<sub>3</sub>(CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]Cl<sub>2</sub>

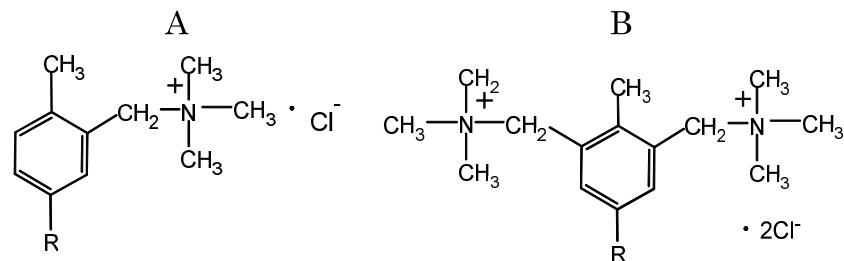
R=C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>~C<sub>15</sub>H<sub>31</sub>

### 5. 分子量

A: 325.96~410.12

B: 433.54~517.70

### 6. 構造式



R : C<sub>9</sub>H<sub>19</sub>~C<sub>15</sub>H<sub>33</sub>

(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)]-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<sup>1</sup>製剤に使用されている。

<sup>1</sup> 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<sup>2</sup>・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<sup>3</sup>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<sup>4</sup>が設定されている。(参照 1、2、3)

---

<sup>2</sup> 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。

<sup>3</sup> 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。

<sup>4</sup> 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)]-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16~24g、3~6匹/群)に<sup>14</sup>C標識TAMCAを単回強制経口投与(952μg 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(0.60μg 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0.49~0.73μg eq/mLであった。血中からの消失は速く、投与3日後に0.24μg eq/mL、6日後に0.11μg 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(6.6μg 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<sup>14</sup>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1.4~1.6kg、性別及び羽数不明)に<sup>14</sup>C標識TAMCAを単回強制経口投与(47,600μg 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0.73~0.97μg eq/mLであった。投与2日後に0.29μg eq/mL、3日後に0.11μg eq/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、筋胃に分布し、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  $0.95 \mu\text{g eq/g}$  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  $0.8 \text{ L}/3.3 \text{ m}^3$  相当量を約 50 cm の距離から個体別に噴霧( $0.84 \text{ mL/kg}$  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  $0.8 \text{ L}/3.3 \text{ m}^3$  相当量( $0.84 \text{ mL/kg}$  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( $C_{11-13}$ )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。

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  $0.6 \text{ L}/3.3 \text{ m}^3$ 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。投与終了直後的小腸において 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 m<sup>3</sup>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 m<sup>3</sup>) 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 <sup>14</sup>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 <sup>14</sup>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、比色法により卵中の移行が調べられた。卵中の濃度は、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 回の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 <sup>a</sup>
		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 <sup>a</sup>
		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 <sup>b</sup>
		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> <sup>+</sup> )、変異株 ( <i>rec</i> <sup>-</sup> )	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 <sub>50</sub> (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		382	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><sup>5</sup>

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)

<sup>5</sup> 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、カター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<sup>-</sup> 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	<ul style="list-style-type: none"><li>・死亡（雄 1 例、雌 2 例）</li><li>・体重增加抑制</li><li>・肝細胞変性</li><li>・小腸絨毛又は粘膜固有層の炎症性変化（削瘦例のみ）</li></ul>
10 mg/kg 体重/日以上	<ul style="list-style-type: none"><li>・軟便、下痢、喘鳴音</li><li>・WBC 増加</li><li>・血中 Cl<sup>-</sup> 減少、ALP 増加（雌）、Chol 減少（雄）</li></ul>
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><sup>6</sup>

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增加抑制がみられ、1%液塗布群では塗布開始後 4 及び 5 週で体重增加抑制がみられた。（参照 2）

## (4) 47 日間亜急性毒性試験（ラット） <参考資料><sup>7</sup>

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。

<sup>6</sup> 経皮投与で実施されていることから、参考資料とした。

<sup>7</sup> 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、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><sup>8</sup>

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<sup>9</sup>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%	<ul style="list-style-type: none"><li>・体重増加抑制</li><li>・削瘦</li><li>・副腎及び下垂体の相対重量の増加</li></ul>
0.04%以上	<ul style="list-style-type: none"><li>・被毛の粗剛化</li><li>・精巣の相対重量の増加</li></ul>
0.02%以上	<ul style="list-style-type: none"><li>・摂餌量及び飲水量の減少</li></ul>
0.01%	毒性所見なし

<sup>8</sup> 試験の詳細が不明であることから、参考資料とした。

<sup>9</sup> 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><sup>10</sup>

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%、2mL/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><sup>11</sup>

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500ppm)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5,000ppm)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、5,000ppm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。2,500ppm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、2,500ppm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、1,000ppm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、胰臓、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)

食品安全委員会は、1,000ppm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200ppm(10mg/kg体重/日に相当<sup>12</sup>と推定)

<sup>10</sup> 経皮投与で実施されていることから、参考資料とした。

<sup>11</sup> 動物の詳細が不明なことから、参考資料とした。

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

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<sup>13)</sup>）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つたと報告している。（参照 2）

食品安全委員会は、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つたことから、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つた。

<sup>13)</sup> 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	・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つたことから、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つた。

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 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つた。(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つた。(参照 2)

## (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><sup>14</sup>

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<sup>2+</sup>取込み量及び弛緩液に浸した時の Ca 貯蔵部位における Ca<sup>2+</sup>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<sup>2+</sup>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 Ca<sup>2+</sup>が漏出し、Ca<sup>2+</sup>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つた。そのため発情前期の投与例は得られなかつた。発情休止期の対照群と投与群の Ca<sup>2+</sup>取込み能は、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 12)

<sup>14</sup> 1 用量で実施された試験のため、参考資料とした。

## 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 <sup>a</sup>	・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 例は糸創膏皮膚炎 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

<sup>a</sup> : 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<sup>-</sup> 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

することが適當と考えられる。

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 <sup>-</sup> 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 <sup>-</sup>	塩化物イオン
CRfD	Chronic Reference Dose (慢性参考用量)
EFSA	欧州食品安全機関
EPA	アメリカ合衆国環境保護庁
LD <sub>50</sub>	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（C<sub>9-15</sub>）トルエンを有効成分とする液剤の摺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（C<sub>9-15</sub>）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（C<sub>9-15</sub>）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, 斎藤一之, 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>