

トルフェナム酸（案）

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：トルフェナム酸 [Tolfenamic acid]

(2) 用途：抗炎症剤

フェナム酸系の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）である。シクロオキシゲナーゼを阻害し、アラキドン酸から炎症反応に関与するプロスタグランジン及びトロンボキサンへの変換を抑制することにより、解熱、抗炎症及び鎮痛作用を示す。

日本では、動物用医薬品としての承認はされておらず、ヒト用医薬品として以前使用されていたが、現在は使用されていない。

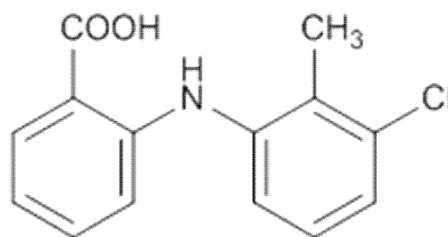
海外では、牛には呼吸器疾患や乳房炎の補完療法に、豚には子宮炎、乳房炎、無乳症症候群の治療に用いられる。

(3) 化学名

2-(3-Chloro-2-methylanilino)benzoic acid (IUPAC)

2-[(3-Chloro-2-methylphenyl)amino]benzoic acid (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{14}H_{12}ClNO_2$

分子量 261.71

(5) 適用方法及び用量

トルフェナム酸の使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

海外での使用方法

医薬品	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
トルフェナム酸を有効成分とする注射剤	牛	1日量として体重1 kg当たり2 mgを2日間隔で2日筋肉内に注射する。	EU 豪州	10日 12時間(乳)
		1日量として体重1 kg当たり4 mgを単回静脈内に注射する。	EU 豪州	4日 12時間(乳)
	豚	1日量として体重1 kg当たり2 mgを単回筋肉内に注射する。	EU 豪州	6日

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

トルフェナム酸

② 分析法の概要

試料にpH10の緩衝溶液又は0.01 mol/L水酸化ナトリウム溶液を加えてアセトンで抽出する。イオンペア剤としてテトラブチルアンモニウムを添加してジクロロメタンで抽出し、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) を用いて定量する。

定量限界：0.02 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 乳牛 (ホルスタイン種、体重332~452 kg、4頭/時点) にトルフェナム酸 (4%液) を単回静脈内投与 (4 mg/kg 体重) し、最終投与3、7及び14日後に筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪におけるトルフェナム酸の濃度をHPLC-UVにより測定した。

表1. 乳牛にトルフェナム酸を単回静脈内投与後の組織中のトルフェナム酸濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数		
	3	7	14
筋肉	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
肝臓	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
腎臓	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
脂肪	0.02 (1), <0.02 (3)	<0.02 (4)	<0.02 (4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 mg/kg、検出限界：0.01 mg/kg

- ② 子牛（ホルスタイン種、体重156～267 kg、4頭/時点）にトルフェナム酸（4%液）を2回頸部筋肉内投与（48時間間隔でそれぞれ2 mg/kg 体重）し、最終投与後7、11、14、18及び21日後に筋肉、肝臓、腎臓及び頸部（投与部位）におけるトルフェナム酸の濃度をHPLC-UVにより測定した。

表2. 子牛にトルフェナム酸を2回頸部筋肉内投与後の組織中のトルフェナム酸濃度（mg/kg）

組織	最終投与後日数				
	7	11	14	18	21
筋肉	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
肝臓	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
腎臓	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)	<0.02 (4)
頸部（投与部位）	0.065 (1), 0.05 (1), <0.02 (2)	<0.02 (4)	0.05 (1), 0.04 (1), <0.02 (2)	<0.02 (4)	<0.02 (4)

数値は分析値を示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.02 mg/kg、検出限界：0.01 mg/kg

- ③ 乳牛（ホルスタイン種、体重550～695 kg、8頭/時点）にトルフェナム酸（4%液）を単回静脈内投与（4 mg/kg 体重）し、乳におけるトルフェナム酸濃度をHPLC-UVにより測定した（定量限界：0.01 mg/kg）。最も高い濃度は0.060 mg/kg（採取時点不明）であったが、残留濃度は急速に減少し、3回目の搾乳時には不検出であった。
- ④ 乳牛（ホルスタイン種、体重537～701 kg、8頭/時点）にトルフェナム酸（4%液）を2回筋肉内投与（48時間間隔でそれぞれ4 mg/kg）し、乳におけるトルフェナム酸濃度をHPLC-UVにより測定した（定量限界：0.02 mg/kg）。2回目の搾乳時に1頭から0.028 mg/kg、2回目及び6回目の搾乳時に1頭から0.020 mg/kgが検出されたが、他は不検出であった。
- ⑤ 豚（品種、体重不明、性別及び頭数不明）にトルフェナム酸を単回筋肉内投与（2 mg/kg 体重）し、投与後1及び5日後に筋肉、肝臓、腎臓におけるトルフェナム酸の濃度をHPLC（検出器不明）により測定した。

表3. 豚にトルフェナム酸を単回筋肉内投与後の組織中のトルフェナム酸濃度 (mg/kg)

組織	最終投与後日数	
	1	5
筋肉	0.020	<0.020
肝臓	0.170	<0.020
腎臓	0.050	<0.020

定量限界：0.020 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トルフェナム酸に係る食品健康影響評価について、以下のとおり評価されている。

無毒性量：1 mg/kg 体重/day
 (動物種) ウサギ
 (投与方法) 経口
 (試験の種類) 亜急性毒性試験
 (期間) 1 か月間

安全係数：100

ADI：0.01 mg/kg 体重/day

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、EU 及び豪州において牛、豚、乳に基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

トルフェナム酸とする。

(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 (%) ^{注)}
一般 (1 歳以上)	8.7
幼小児 (1~6 歳)	35.3
妊婦	11.2
高齢者 (65 歳以上)	6.9

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

暴露評価は、食品中に残留するトルフェナム酸由来の残留物の全てがトルフェナム酸と同程度の毒性を持つと仮定して試算を行った。食用組織中の総残留に占めるトルフェナム酸の割合（総残留比）は表 4 のとおりと仮定した。

表 4. 食用組織中の総残留に占めるトルフェナム酸の割合（総残留比）

	総残留に占める割合 (%)			
	筋肉・脂肪 ^{注)}	肝臓	腎臓・ その他の食用部分	乳
牛	60	70	30	30
豚	80	40	20	—

(EMEA, 1997)

注) 脂肪中の総残留比の値は EMEA の評価書に記載がないため、筋肉の値を参照した。

- (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	0.05	0.05			0.05: 豪州	【<0.02(n=4) (投与後3日)(豪州)】
豚の筋肉	0.05	0.03			0.05: EU	【<0.020(投与後5日)(EU)】
牛の脂肪	0.05	0.05				【0.02, <0.02(n=3) (投与後3日)(豪州)】
豚の脂肪	0.05	0.03				【豚の筋肉参照】
牛の肝臓	0.02	0.2				【<0.02(n=4) (投与後3日)(豪州)】
豚の肝臓	0.02	0.3				【<0.020(投与後5日)(EU)】
牛の腎臓	0.02	0.06				【<0.02(n=4) (投与後3日)(豪州)】
豚の腎臓	0.02	0.06				【<0.020(投与後5日)(EU)】
牛の食用部分	0.02	0.06				【牛の肝臓及び腎臓参照】
豚の食用部分	0.02	0.06				【豚の肝臓及び腎臓参照】
乳	0.05	0.05			0.05: 豪州	【0.028, 0.020, <0.02(n=6)(投与後2回目の搾乳時)(豪州)】

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。

トルフェナム酸の推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用 いた値※ (ppm)	一般 (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	0.05	0.08	1.3*	0.8*	1.7*	0.8*
牛の脂肪	0.05	0.08				
牛の肝臓	0.02	0.03	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の腎臓	0.02	0.07	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.02	0.07	0.0	0.0	0.2	0.0
豚の筋肉	0.05	0.06	2.6*	2.1*	2.7*	1.9*
豚の脂肪	0.05	0.06				
豚の肝臓	0.02	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.02	0.10	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.02	0.10	0.1	0.0	0.0	0.0
乳	0.05	0.17	44.0	55.3	60.8	36.0
計			48.0	58.3	65.5	38.8
ADI 比 (%)			8.7	35.3	11.2	6.9

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

TMDI試算値: 基準値案×各食品の平均摂取量

※基準値案から総残留比を用いて推定した濃度 (総残留濃度)

* 各部位のうち、最も高い基準値を用いた。

(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22年 2月15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28年 5月24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28年10月 6日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成28年10月11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 | 埼玉県衛生研究所化学検査室長 |
| ○大野 泰雄 | 公益財団法人木原記念横浜生命科学振興財団理事長 |
| 尾崎 博 | 東京大学大学院農学生命科学研究科獣医薬理学教室教授 |
| 斉藤 貢一 | 星薬科大学薬品分析化学教室教授 |
| 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 | 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問 |
| 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薬学教育研究センター基礎薬学部門教授 |
| 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組合員活動部部長 |
| 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 |
| 鰐淵 英機 | 大阪市立大学大学院医学研究科分子病理学教授 |

(○：部会長)

答申(案)

トルフェナム酸

食品名	残留基準値 ppm
牛の筋肉 豚の筋肉	0.05 0.05
牛の脂肪 豚の脂肪	0.05 0.05
牛の肝臓 豚の肝臓	0.02 0.02
牛の腎臓 豚の腎臓	0.02 0.02
牛の食用部分 ^{注)} 豚の食用部分	0.02 0.02
乳	0.05

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。