

府 食 第 2 8 7 号
令 和 6 年 4 月 2 4 日

内閣総理大臣
岸田 文雄 殿

食品安全委員会
委員長 山本 茂貴

食品健康影響評価の結果の通知について

厚生労働大臣から当委員会に意見を求められた別紙に掲載の10品目（以下「サルファ剤」という。）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

サルファ剤のNOAELと現行のリスク管理を基にした体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量には十分な余裕があると判断した。また、サルファ剤の体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、微生物学的影響調査結果において算出されたスルフィソゾールの微生物学的ADIを超えるものではなかった。その他のサルファ剤についての同調査結果において、各菌種に対するMIC₅₀が128 µg/mLを超えたことから微生物学的ADIの設定は不要と考えられた。

これらのことから、サルファ剤は「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」（令和2年5月18日動物用医薬品専門調査会及び令和2年6月15日肥料・飼料等専門調査会決定）の3（3）①に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

(別紙)

1	スルファメトキサゾール	平成17年9月13日付け厚生労働省発食安第0913011号 平成18年7月18日付け厚生労働省発食安第0718025号
2	スルフィソゾール	平成19年2月5日付け厚生労働省発食安第0205010号
3	スルファジメトキシシ	平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319005号
4	スルファモノメトキシシ	平成19年3月19日付け厚生労働省発食安第0319006号
5	スルファジミジン	平成24年1月19日付け厚生労働省発食安0119第12号
6	スルファキノキサリン	令和2年3月17日付け厚生労働省発食安0317第1号
7	スルファクロルピリダジン	
8	スルファジアジン	
9	スルファドキシシ	
10	スルファモイルダブソン	

動物用医薬品・飼料添加物評価書

スルファメトキサゾール
スルフィソゾール
スルファジメトキシ
スルファモノメトキシ
スルファジミジン
スルファキノキサリン
スルファクロルピリダジン
スルファジアジン
スルファドキシ
スルファモイルダプソン

令和6年（2024年）4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
〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉	4
I. 対象物質の概要及び安全性に関する知見	5
1. 一般名及び構造	5
2. 用途	6
3. 使用目的	6
4. 海外評価状況	6
5. 提出された毒性試験の概要	6
II. 食品健康影響評価	6
表1 海外評価状況	9
表2 (Q)SAR ツールによる予測と判定	10
表3 遺伝毒性試験の概要	10
表4 各種毒性試験	14
〈別紙：検査値等略称〉	23
〈参照〉	24

〈審議の経緯〉

2005年	8月	5日	農林水産大臣から動物用医薬品の再審査に係る食品健康影響評価について要請（17 消安第 4663 号）、関係資料の接受
2005年	9月	13日	厚生労働大臣からスルファメトキサゾールの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0913011 号）、関係資料の接受
2005年	9月	15日	第 111 回食品安全委員会（要請事項説明）
2006年	7月	18日	厚生労働大臣からスルファメトキサゾールの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0718025 号）、関係資料の接受
2006年	7月	20日	第 153 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	2月	5日	厚生労働大臣からスルフィソゾールの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0205010 号）、関係資料の接受
2007年	2月	8日	第 177 回食品安全委員会（要請事項説明）
2007年	3月	19日	厚生労働大臣からスルファジメトキシム及びスルファモノメトキシムの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安第 0319005 号、厚生労働省発食安第 0319006 号）、関係資料の接受
2007年	3月	22日	第 183 回食品安全委員会（要請事項説明）
2012年	1月	19日	厚生労働大臣からスルファジミジンの残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発食安 0119 第 12 号）、関係資料の接受
2012年	1月	26日	第 416 回食品安全委員会（要請事項説明）
2020年	3月	17日	厚生労働大臣からスルファキノキサリン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファドキシム及びスルファモイルダプソンの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 0317 第 1 号）、関係資料の接受
2020年	3月	24日	第 777 回食品安全委員会（要請事項説明）
2023年	6月	29日	第 188 回肥料・飼料等専門調査会
2023年	6月	30日	厚生労働省へ追加資料提出依頼
2023年	7月	5日	厚生労働省より追加資料の提出（参照 7）
2023年	9月	11日	第 191 回肥料・飼料等専門調査会
2023年	11月	15日	第 193 回肥料・飼料等専門調査会
2023年	11月	22日	厚生労働省へ追加資料提出依頼
2023年	12月	18日	厚生労働省より追加資料の提出（参照 33）
2024年	1月	19日	第 195 回肥料・飼料等専門調査会
2024年	2月	13日	第 929 回食品安全委員会（報告）
2024年	2月	14日	から 3 月 14 日まで 国民からの意見・情報の募集
2024年	4月	17日	肥料・飼料等専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告

2024年 4月 23日 第938回食品安全委員会（報告）
（4月24日付で内閣総理大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2006年6月30日まで)	(2006年12月20日まで)	(2009年6月30日まで)
寺田 雅昭（委員長）	寺田 雅昭（委員長）	見上 彪（委員長）
寺尾 允男（委員長代理）	見上 彪（委員長代理）	小泉 直子（委員長代理*）
小泉 直子	小泉 直子	長尾 拓
坂本 元子	長尾 拓	野村 一正
中村 靖彦	野村 一正	畑江 敬子
本間 清一	畑江 敬子	廣瀬 雅雄**
見上 彪	本間 清一	本間 清一

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)	(2015年6月30日まで)
小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）	熊谷 進（委員長*）
見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）	佐藤 洋（委員長代理）
長尾 拓	長尾 拓	山添 康（委員長代理）
野村 一正	野村 一正	三森 国敏（委員長代理）
畑江 敬子	畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄	上安平 淑子
村田 容常	村田 容常	村田 容常

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

* : 2012年7月2日から

(2017年1月6日まで)	(2018年6月30日まで)	(2021年6月30日まで)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長*）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）	山本 茂貴（委員長代理*）
熊谷 進	山本 茂貴	川西 徹
吉田 緑	吉田 緑	吉田 緑
石井 克枝	石井 克枝	香西 みどり
堀口 逸子	堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常	吉田 充

* : 2018年7月2日から

(2021年7月1日から)
山本 茂貴（委員長）
浅野 哲（委員長代理 第一順位）
川西 徹（委員長代理 第二順位）
脇 昌子（委員長代理 第三順位）

香西 みどり
松永 和紀
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2023年9月30日まで)	(2024年3月31日まで)	(2024年4月1日から)
森田 健 (座長*)	森田 健 (座長)	山中 典子 (座長*)
川本 恵子 (座長代理*)	川本 恵子 (座長代理)	川本 恵子 (座長代理*)
吉田 敏則 (座長代理*)	吉田 敏則 (座長代理)	高橋 研 (座長代理*)
赤沼 三恵	赤沼 三恵	赤沼 三恵
新井 鐘蔵	新井 鐘蔵	新井 鐘蔵
荒川 宜親	井上 薫	井上 薫
井上 薫	今井 俊夫	今井 俊夫
今田 千秋	植田 富貴子	植田 富貴子
植田 富貴子	佐々木 一昭	大山 和俊
小林 健一	高橋 研	佐々木 一昭
佐々木 一昭	平田 暁大	平田 暁大
高橋 研	山田 雅巳	山田 雅巳
中山 裕之	山中 典子	吉田 敏則

* : 2022年4月25日から

* : 2024年4月17日から

〈第188回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

山中 典子 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門疾病対策部病性鑑定室)

〈第191回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

今井 俊夫 (元国立研究開発法人国立がん研究センター研究所動物実験施設長)
山田 雅巳 (防衛大学校応用科学群応用化学科教授)
山中 典子 (国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究部門疾病対策部病性鑑定室)

〈第193回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

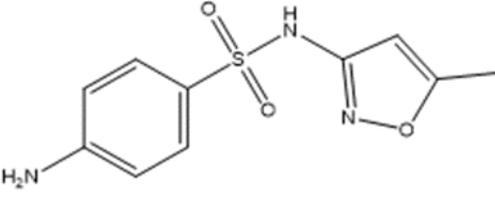
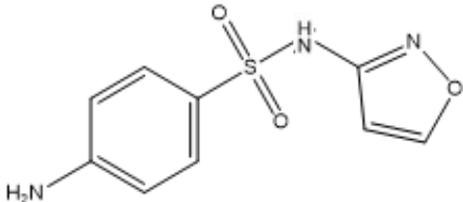
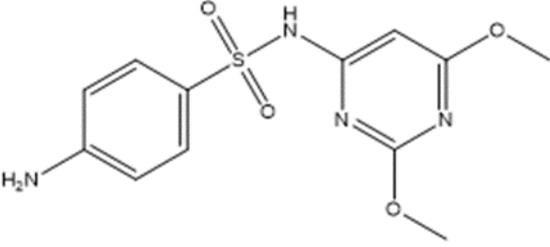
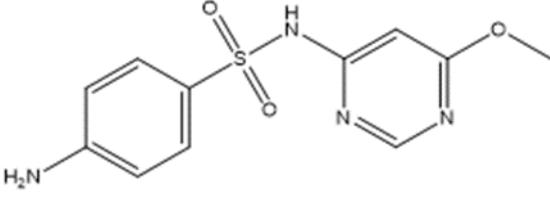
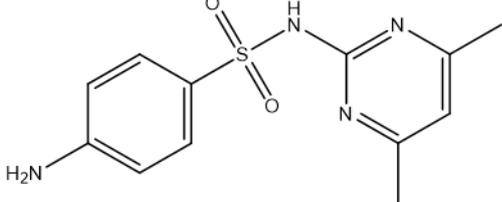
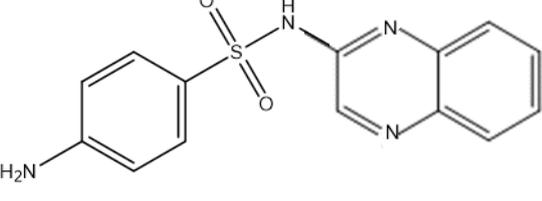
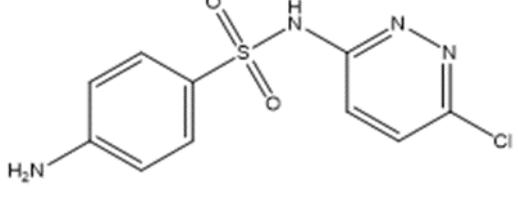
小林 健一 (独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター有害性評価研究部上席研究員)
杉山 圭一 (国立医薬品食品衛生研究所 安全性生物試験研究センター 変異遺伝部部長)

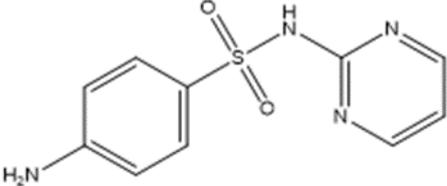
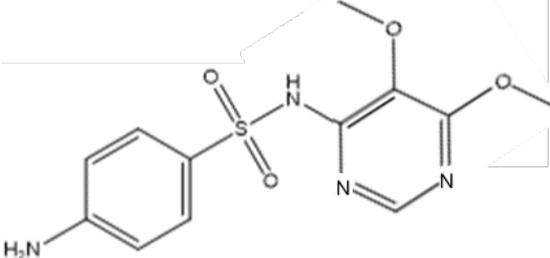
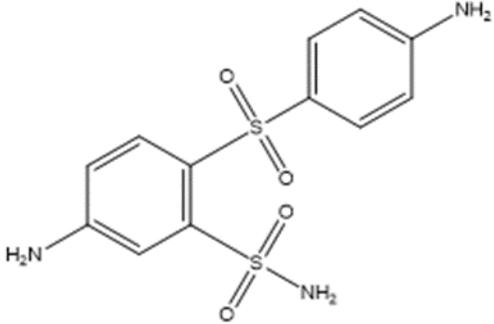
〈第195回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

小林 健一 (独立行政法人労働者健康安全機構労働安全衛生総合研究所 化学物質情報管理研究センター有害性評価研究部上席研究員)

I. 対象物質の概要及び安全性に関する知見

1. 一般名及び構造

一般名 (CAS 番号)	構造
スルファメトキサゾール (723-46-6)	
スルフィソゾール (73247-57-1, スルフィソゾールナトリウム)	
スルファジメトキシシ (122-11-2)	
スルファモノメトキシシ (1220-83-3)	
スルファジミジン (57-68-1)	
スルファキノキサリン (59-40-5)	
スルファクロルピリダジン (80-32-0)	

<p>スルファジアジン (68-35-9)</p>	
<p>スルファドキシン (2447-57-6)</p>	
<p>スルファモイルダプソン (17615-73-5)</p>	

2. 用途

動物用医薬品（スルファメトキサゾール、スルフイソゾール、スルファジメトキシ
ン、スルファモノメトキシ、スルファジミジン、スルファクロルピリダジン、ス
ルファジアジン、スルファドキシン及びスルファモイルダプソン）

動物用医薬品・飼料添加物（スルファキノキサリン）

3. 使用目的

合成抗菌剤

4. 海外評価状況

表1参照

5. 提出された毒性試験の概要

表2～4参照

II. 食品健康影響評価

食品中に残留する農薬等のポジティブリスト制の導入に際して、現行の食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）第1食品の部のA食品一般の成分規格の項及びD各条の項において残留基準（参照1）が設定されているスルファ

メトキサゾール、スルフイソゾール、スルファジメトキシシ、スルファモノメトキシシ、スルファジミジシ、スルファキノキサリシ、スルファクロルピリダジシ、スルファジアジシ、スルファドキシシ及びスルファモイルダプソシ (以下「サルファ剤」という。) について、食品健康影響評価を実施した。

サルファ剤とはアミノベンゼンスルフォンアミド骨格を有する合成抗菌剤の総称であり、その作用機序は、微生物の葉酸合成系阻害による DNA 合成阻害である¹。

具体的な評価は、「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」(平成 18 年 6 月 29 日食品安全委員会決定) の 2 (2) ①の「その他の方法」として、動物用医薬品専門調査会及び肥料・飼料等専門調査会において定めた「暫定基準が設定された動物用医薬品及び飼料添加物に係る食品健康影響評価の考え方について」(令和 2 年 5 月 18 日動物用医薬品専門調査会及び令和 2 年 6 月 15 日肥料・飼料等専門調査会決定。以下「評価の考え方」という。) に基づき、厚生労働省又は農林水産省から提出された資料等 (参照 2~67) を用いて行った。

スルファジミジシはこれまで APVMA 及び JECFA で、スルファキノキサリシ、スルファジアジシ及びスルファドキシシは APVMA で、それぞれ評価が行われており、ADI が設定されている (表 1)。一方、スルファメトキサゾール、スルフイソゾール、スルファジメトキシシ、スルファモノメトキシシ、スルファクロルピリダジシ及びスルファモイルダプソシは、これまで国内外において評価が行われておらず、ADI の設定が行われていない。

各種薬物動態試験及び残留試験の結果、サルファ剤は主として腎臓から尿中に未変化体又はアセチル体として排泄された。サルファ剤に共通する構造の最小単位であるアミノベンゼンスルフォンアミドを用いた毒性試験 (参照 3) において甲状腺濾胞上皮細胞肥大、体重増加抑制及び貧血がみられた。このうち、甲状腺濾胞上皮細胞肥大は甲状腺ペルオキシダーゼが仲介する甲状腺ホルモン合成をアミノベンゼン基が競合的に阻害した結果とされていること (参照 4、5)、貧血は甲状腺ホルモン合成阻害やアミノベンゼンスルフォンアミド構造による葉酸合成阻害等の結果と考えられること (参照 6) から、これらの所見はサルファ剤に共通する部分構造に起因すると考えられた。各種毒性試験 (表 4) の結果、LD₅₀ 値はサルファ剤間で類似しており、サルファ剤単独による反復投与毒性試験における主な毒性所見として、甲状腺濾胞上皮細胞肥大及び過形成、体重増加抑制並びに貧血が複数のサルファ剤に共通してみられた。このうち低用量でもみられた甲状腺に対する影響及び貧血の発生機序は、アミノベンゼンスルフォンアミドを用いた毒性試験の結果及び各サルファ剤の構造を踏まえると、サルファ剤間で同様と考えられた。また、入手できた資料の多くがサルファ剤以外の成分との合剤を投与した試験であったため、確認できた毒性所見が各サルファ剤に起因するものかを判別することが困難であったが、少なくとも各試験の LOAEL に相当する用量でみられた毒性所見には、サルファ剤単剤により誘発されることが予想される毒性所見から逸脱する合剤特異的なものは見出されず、また、後述する POD を下回る用量で生じる可能性は低いと考

¹ アミノベンゼンスルフォンアミドはパラアミノ安息香酸に類似した構造を持ち、パラアミノ安息香酸との拮抗により葉酸合成を阻害してプリン合成を抑制する。

えられた。以上のことを総合的に勘案した結果、サルファ剤を一括して評価することが適切であると判断した。

各種遺伝毒性試験等（表2、3）の結果から、サルファ剤には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

各種毒性試験（表4）の結果、最も低いNOAELは、スルファジミジンのラットを用いた2年間慢性毒性試験の2.2 mg/kg 体重/日であった。

現行のリスク管理における体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、最大と試算された幼児で0.0017 mg/kg 体重/日²（参照7）と算定されている。

したがって、サルファ剤の体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量とNOAELとの比較によるMOEは約1,300であった。また、PODの根拠である甲状腺濾胞上皮細胞過形成は、甲状腺ホルモン合成阻害による血中甲状腺ホルモン濃度低下がネガティブフィードバックにより下垂体からの甲状腺刺激ホルモン分泌をもたらし、甲状腺濾胞上皮細胞でのホルモン合成が持続的かつ過剰に刺激されたことによるものである。ヒトでは血中に甲状腺ホルモン濃度の低下に対して緩衝作用をもつチロキシン結合タンパク質が存在するが、げっ歯類では当該タンパク質は存在しないことが知られており（参照8）、ヒトではげっ歯類と比べて、甲状腺ホルモン合成阻害による影響は小さいと考えられる。以上のことから、評価に用いた資料には一部の試験が不足していることを考慮しても、NOAELと現行のリスク管理を基にした推定摂取量には十分な余裕があると判断した。また、サルファ剤の体重（1 kg）当たり及び1日当たりの推定摂取量は、微生物学的影響調査結果（参照9、10）において算出されたスルフィソゾールの微生物学的ADIを超えるものではなかった。その他のサルファ剤についての同調査結果において、各菌種に対するMIC₅₀が128 µg/mLを超えたことから微生物学的ADIの設定は不要と考えられた³。

これらのことから、サルファ剤は、評価の考え方の3（3）①に該当する成分であると判断され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と考えられる。

² 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をもとにしたEDI（Estimated Daily Intake：推定1日摂取量）による。

³ VICHガイドライン36（R2）において、「MIC₅₀ values of inherently resistant genera are not included in the calculation.」とされている。（参照69）

表1 海外評価状況

化合物	評価機関 (評価年)	ADI (mg/kg 体重/日)	POD 等
スルファジミジン	JECFA (1995)	0.05	ラット 4 週間亜急性毒性試験でみられた甲状腺濾胞細胞肥大並びに豚 4 週間亜急性毒性試験でみられた甲状腺濾胞肥大並びに甲状腺濾胞細胞肥大及び過形成に基づく NOAEL =5 mg/kg 体重/日 安全係数：100 (参照 4、11)
	APVMA (1993)	0.02	ラット 2 年間慢性毒性試験でみられた甲状腺重量増加、濾胞細胞過形成及び多胞嚢胞に基づく NOAEL =2 mg/kg 体重/日 安全係数：100 (参照 12)
スルファキノキサリン	APVMA (1997)	0.01	イヌ 3 か月間亜急性毒性試験でみられた甲状腺重量増加に基づく NOAEL =1 mg/kg 体重/日 安全係数：100 (参照 12)
スルファジアジン	APVMA (1993)	0.02	ラット発生毒性試験でみられた胎児体重及び頭殿長減少に基づく NOAEL =37.5 mg/kg 体重/日 安全係数：2,000 (参照 12)
スルファドキシシン	APVMA (1995)	0.05	サル 3 か月間亜急性毒性試験でみられた肝臓重量増加に基づく NOAEL =50 mg/kg 体重/日 安全係数：1,000 (参照 12)

表2 (Q) SAR ツールによる予測と判定

スルファアジアジン	<i>in silico</i>	Ames (Q)SAR	ツール	予測モデル	予測の分類 (信頼性の分類)	判定 陰性	参照 13, 14
			知識ベース Derek Nexus 6.2.0	Derek KB 2022 1.0	陰性 (高)		
			統計ベース CASE Ultra 1.8.0.5	GT1_BMUT 1.8.0.1.11479.500	陰性 (高)		

表3 遺伝毒性試験の概要

化合物	試験	対象	用量	結果	参照	
スルファアメトキサゾール	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.1~100.0 µg/plate (±S9)	陰性	参照 15, 16
		染色体異常試験	チャイニーズハムスター肺由来細胞 (CHL/IU)	6時間処理 (処理後 18時間培養) 500~2,000 µg/mL (±S9) 24時間処理 250~2,000 µg/mL (-S9)	陰性	参照 17
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>tk</i> ⁺)	3時間処理(±S9) 及び 24時間処理 (-S9) 62.5~2,000 µg/mL	陰性	参照 18
	<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重 強制経口投与、24時間間隔で2回 最終投与 24時間後骨髄細胞採取	陽性 ^b	参照 19
スルフィンゾール	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^a	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>Escherichia coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	3.91~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 20
		染色体異常試験 ^a	CHL/IU	6時間処理 (処理後 18時間培養) 326~2,610 µg/mL (±S9) 24時間処理 326~2,610 µg/mL (-S9)	陰性	参照 21

スルファジメトキシシン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^a	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	5~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 22
		染色体異常試験 ^a	CHL/IU	6時間処理 (±S9、処理後 20時間培養) 及び24時間 処理 (-S9) 0.85~3.4 mg/mL (±S9)	陰性	参照 23
スルファモノメトキシシン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、 TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> WP2 <i>hcr-c</i>	0.5~100 µg/plate (±S9)	陰性	参照 24
		染色体異常試験	チャイニーズハム スター肺由来細胞 (D-6)	16時間処理 5~100 µg/mL (-S9)	陰性	参照 24
スルファジミジン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	~1,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 4
		染色体異常試験	チャイニーズハム スター卵巣由来細胞 (CHO)	1,081~5,000 µg/mL (±S9)	陰性	参照 4
		HGPRT 遺伝子突然変異試験	CHO	0.5~7.0 mg/L (±S9)	陰性	参照 4
		姉妹染色分 体交換試験	CHO	167~2,000 µg/mL (±S9)	陽性 ^d	参照 4
		DNA 損傷 試験 (UDS ^e)	ヒト線維芽細胞	~100 µg/mL	陰性	参照 4
	<i>in vivo</i>	染色体異常試験	ラット骨髄細胞	750、1,500、3,000 mg/kg 体重 (強制経口投 与)	陰性	参照 4
スルファキノキサリン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	8.77~313 µg/plate (±S9)	陰性	参照 25
		染色体異常試験	CHL/IU	6時間処理 194~1,550 µg/mL (-S9) 388~3,100 µg/mL (+S9) 24時間処理 230~775 µg/mL (-S9) 48時間処理 153~517 µg/mL (-S9)	陰性	参照 26

スルファクロルピリダジン	<i>in vitro</i>	復帰突然変異試験 ^a	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538 <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	0.5~5,000 µg/plate (±S9)	陰性	参照 27, 28
		DNA 損傷試験 (Rec アッセイ) ^a	枯草菌 H17 (<i>rec</i> ⁺)、M45 (<i>rec</i>)	3.9~1,000 µg/disk	陽性	参照 27, 28
		染色体異常試験 ^a	哺乳動物培養細胞	6 時間処理 (処理後 18 時間培養) 0.53~1.20 mg/mL (+S9) 3.5~6.5 mg/mL (-S9) 24 時間処理 0.53~1.20 mg/mL (-S9) 48 時間処理 0.53~1.20 mg/mL (-S9)	陽性 ^f	参照 27, 28
	<i>in vivo</i>	小核試験 ^a	マウス、骨髄	200~1,600 mg/kg	陰性	参照 27, 28
スルファドキシシン	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL/1U	6 時間処理 (処理後 18 時間培養) 0.78~3.1 mg/mL (±S9) 24 時間処理 0.78~3.1 mg/mL (-S9)	陽性 ^g	参照 29
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>tk</i> ^{+/+})	3 時間処理 250~2,000 µg/mL (±S9) 24 時間処理 250~2,000 µg/mL (-S9)	陰性	参照 30
	<i>in vivo</i>	小核試験	マウス、骨髄	250~2,000 mg/kg 強制経口投与、24 時間間隔で 2 回 最終投与 24 時間後に骨髄細胞採取	陰性	参照 31
スルファモイルダプソン	<i>in vitro</i>	染色体異常試験	CHL/1U	6 時間処理 (処理後 18 時間培養) 0.83~3.3 mg/mL (±S9) 24 時間処理 0.10~0.41 mg/mL (-S9)	陰性	参照 32
		遺伝子突然変異試験	マウスリンパ腫細胞 (L5178Y <i>tk</i> ^{+/+})	3 時間処理 125~2,000 µg/mL (±S9) 24 時間処理 125~2,000 µg/mL (-S9)	陰性	参照 33

	<i>in vivo</i>	小核試験	マウス、骨髄	500~2,000 mg/kg 強制経口投与、24 時間間隔で 2 回 最終投与 24 時間後に骨髄細胞採取	陰性	参照 34
--	----------------	------	--------	--	----	-------

±S9：代謝活性系存在下及び非存在下

a：ナトリウム塩での試験

b：最高用量のみ陽性

c：*E. coli* WP2uvrA と同一の株である

d：-S9 のみ陽性

e：不定期 DNA 合成試験

f：24 時間処理以外で陽性

g：24 時間処理の最高用量のみ陽性

遺伝毒性について：

スルファジアジンについては、遺伝毒性試験の結果が入手できなかったことから、*in silico* 評価手法の 1 つである(Q)SAR による復帰突然変異試験の予測 (Ames(Q)SAR) を食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会において実施した。その結果、知識ベースモデルの DerekNexus 6.2.0 及び統計ベースモデルの CASE Ultra 1.8.0.5 でいずれも陰性 (信頼性高) と分類されたことからスルファジアジンの(Q)SAR ツールによる予測結果は陰性と判定された。

スルファジミジン、スルファクロルピリダジン及びスルファドキシリンについては *in vitro* の姉妹染色分体交換試験又は染色体異常試験において陽性であったが、*in vivo* の染色体異常試験又は小核試験で陰性であった。一方、スルファメトキサゾールは、*in vitro* 染色体異常試験において陰性であったが、*in vivo* 小核試験で陽性であった。メソトレキセート、ピリメタミン等のジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤は、デオキシリボヌクレオチドプールの枯渇に伴う DNA 合成阻害や合成時のエラー増幅を来し、その結果、小核を誘発することが知られている (参照 35、36)。ジヒドロプロテロイン酸合成酵素は細菌特異的であるため、スルファメトキサゾールによるマウスでの小核誘発は、直接的な葉酸合成阻害に起因したものとは考え難いが、試験最高用量の 2,000 mg/kg での軽度な小核の誘発は、葉酸合成系への何らかの二次的な影響の結果を示唆しており、閾値の設定は可能と考えられた。スルファメトキサゾールの *in vitro* 染色体異常試験における陰性及び他のサルファ剤における *in vivo* 小核試験又は染色体異常試験の陰性もこれを支持している。スルファクロルピリダジンにおける Rec アッセイの陽性の詳細は不明であるが、*rec^c* 及び *rec* 菌に対する抗菌作用の感受性差に起因したものと考えられた。

これらのことから、食品安全委員会は、サルファ剤には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

表4 各種毒性試験

化合物	動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	NOAEL等 (mg/kg 体重/日)、LD ₅₀ 、または LOAEL でみられた所見	参照
スルファメトキサゾール	マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ 3,900 mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ 3,471 mg/kg 体重 (雌)	参照 37
		急性毒性試験 (参考 a)	強制経口投与	LD ₅₀ 6,000 mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ 5,333 mg/kg 体重 (雌)	参照 37, 38
		26週間 発がん性 試験	0、25、100、400 (0、0.0125、0.05、0.2%) 混餌投与 Tg-rasH2 マウス	100 (雄) 25 (雌) 甲状腺濾胞上皮細胞肥大及び過 形成 ^b 発がん性は認められない	参照 39
		26週間 発がん性 試験	50、250、1,000 混餌投与 p53 ^{+/+} ノックアウトマウス	発がん性は認められない	参照 40
		26週間 発がん性 試験	0、50、250、1,000 (15 週目に 500 に減量) 強制経口投与 Tg.AC マウス	発がん性は認められない	参照 41
		26週間 発がん性 試験 (参考 c)	2、6、20 (9週目に 10 に 減量) mg/マウス 経皮投与 Tg.AC マウス	発がん性は認められない	参照 41
		催奇形性 試験 (参考 a)	0、250、750、2,250 強制経口投与 (妊娠 6~12 日)	母動物及び児動物 : 2,250 投与による影響なし	参照 42
		催奇形性 試験 (参考 a)	0、625、1,250、2,500 強制経口投与 (器官形成期)	1,250 口蓋裂	参照 38
	ラット	急性毒性 試験	強制経口投与	LD ₅₀ 8,640 mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ 8,400 mg/kg 体重 (雌)	参照 37
		急性毒性 試験 (参考 a)	経口投与	LD ₅₀ 6,083 mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ 6,000 mg/kg 体重 (雌)	参照 37, 38
		30日間 亜急性 毒性試験	0、150、500、1,500、 2,250 強制経口投与	150 (雄) 甲状腺絶対重量増加、甲状腺濾 胞上皮細胞肥大 ⁴ 150 (LOAEL)(雌) 甲状腺絶対及び相対重量増加、 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 ⁴	参照 37

⁴ 参照 37 では「びまん性実質性甲状腺腫」と記載されている。

		30日間 亜急性 毒性試験 (参考 a)	0、150、300、500、 1,500、2,250 強制経口投与	150 甲状腺絶対及び相対重量増加、 甲状腺濾胞上皮細胞肥大 ⁴	参照 37
		30日間 亜急性 毒性試験 (参考 a)	300、1,500 強制経口投与	300 (LOAEL) 甲状腺重量増加	参照 38
		6か月間 慢性毒性 試験 (参考 a)	0、125、250、500、 1,000 強制経口投与	125 Ht 減少、Hb 低値	参照 38, 43
		60週間 慢性毒性 試験 ^d	0、25、50、150、300、 600 混餌投与	25 (LOAEL) 甲状腺濾胞上皮細胞過形成	参照 44
		60週間 慢性毒性 試験 ^d (参考 a)	0、25、50、150、300、 600 混餌投与	25 (LOAEL) 甲状腺濾胞上皮細胞過形成	参照 44
		催奇形性 試験 (参考 a)	0、150、500、1,000、 1,500 強制経口投与 (妊娠 8~14 日)	母動物：1,000 体重減少 児動物：500 生存児数減少、胚・胎児死亡数 増加、奇形児数増加、体重減少	参照 45
		催奇形性 試験 (参考 a)	0、500、1,000、1,500 強制経口投与 (器官形成期)	500 外形異常、骨格異常、内臓異常	参照 38
	サル	52週間 慢性毒性 試験	0、50、150、300 強制経口投与 (週 6 日)	300 投与による影響なし	参照 44
		52週間 慢性毒性 試験 (参考 a)	0、50、150、300	300 投与による影響なし	参照 44
	スルフィンゾール	マウス	急性毒性 試験	強制経口投与	LD ₅₀ 3,090~3,500 mg/kg 体 重 (雄) LD ₅₀ 2,790~3,520 mg/kg 体 重 (雌)
急性毒性 試験			強制経口投与	LD ₅₀ 5,420 mg/kg 体重 (雄) LD ₅₀ 6,870 mg/kg 体重 (雌)	参照 46
ラット		34日間 亜急性 毒性試験 (参考 f)	0、300、600、1,500、 2,500 ^e (0、0.6、1.2、3.0、 5.0%) 混餌投与	600 立毛、自発運動減少、腹部膨 満、眼球及び肢指の蒼白化、尾 端チアノーゼ、精子無排出、精 巢に巨細胞形成、脾臓、胸腺及 びリンパ腺のリンパ濾胞の萎縮	参照 46

スルフアジメトキシリン	マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重 LD ₅₀ >16,000 mg/kg 体重 LD ₅₀ >3,214 mg/kg 体重 ^g	参照 47	
		催奇形性試験 (参考 ^h)	0、2,000 強制経口投与 (妊娠 10 日目)	2,000 (LOAEL) 催奇形性 (口蓋裂)	参照 47	
	ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >20,000 mg/kg 体重	参照 47	
		34 日間 亜急性 毒性試験 (参考 ⁱ)	0、40、80、400 強制経口投与	80 (雄) 体重増加抑制	参照 47	
		13 週間 亜急性 毒性試験	0、25、50、100、200 混餌投与	25 (LOAEL) 甲状腺濾胞上皮細胞肥大及び過 形成	参照 47	
	ウサギ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >1,000 mg/kg 体重	参照 47	
		イヌ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >3,200 mg/kg 体重	参照 47
			4 週間 亜急性 毒性試験 (参考 ^{f, h})	400 強制経口投与	400 投与による影響なし	参照 47
		13 週間 亜急性 毒性試験 (参考 ^f)	0、20、40、80、160 強制経口投与	160 投与による影響なし	参照 47	
スルフアモノメトキシリン	マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重 LD ₅₀ 3,550 mg/kg 体重 (雄) ^g LD ₅₀ 3,480 mg/kg 体重 (雌) ^g	参照 48	
	ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重 LD ₅₀ 5,620 mg/kg 体重 (雄) ^g LD ₅₀ 5,690 mg/kg 体重 (雌) ^g	参照 48	
	ウサギ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重 (雄)	参照 48	
		催奇形性試験 (参考 ⁱ)	50、200 強制経口投与 (妊娠 6~18 日)	母動物：50 (LOAEL) 体重増加抑制 児動物：200 投与による影響なし	参照 49	
	イヌ	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ >10,000 mg/kg 体重 (雄)	参照 48	

スルフアジミジン	マウス	90日間 亜急性 毒性試験	0、43、86、171、343、 514 ^e (0、300、600、1,200、 2,400、3,600ppm) 混餌投与	43 (LOAEL)(雄) 体重増加抑制、脳比重量増加 43 (雌) 体重増加抑制	参照 50
		2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ^k	0、43、86、171、343、 686 ^e (0、300、600、1,200、 2,400、4,800ppm) 混餌投与	86 甲状腺濾胞上皮細胞過形成	参照 50、 51
		生殖発生 毒性試験	0、357、714、1,429 ^e (0、0.25、0.5、1.0%) 混餌投与 (交配前7日及び同居期間 98日間)	親動物：714 肝臓相対重量増加(雌雄)、体重 減少(雌)、分娩回数減少(雌) 児動物：714 生存児動物数減少、体重減少、 雄の割合増加	参照 50
	ラット	4週間 亜急性 毒性試験	0、1、2.5、5、10、25、50、 100、200、400、600 混餌投与	25 甲状腺濾胞上皮細胞肥大	参照 4
		90日間 亜急性 毒性試験	0、15、30、60、120、 180 ^e (0、300、600、1,200、 2,400、3,600ppm) 混餌投与	15 (LOAEL)(雄) 甲状腺濾胞上皮細胞過形成 60 (雌) 体重増加抑制、甲状腺濾胞上皮 細胞過形成	参照 50
		2年間 慢性毒性/ 発がん性 併合試験 ^k	0、0.5、2.2、26.3、52.5、 105.0 (雄) 0、0.6、2.4、29.8、59.7、 121.4 (雌) (0、10、40、600、1,200、 2,400ppm) 混餌投与	2.2 (雄) 2.4 (雌) 甲状腺濾胞上皮細胞過形成	参照 50、 52
		3世代 繁殖毒性 試験	0、30、60、120 ^e (0、600、1,200、 2,400ppm) 混餌投与	母動物：120 投与による影響なし 児動物：30 (LOAEL)(雄) 60 (雌) 体重減少(雌雄) 離乳前死亡率増加(雌)	参照 50
		催奇形性 試験①	0、30、60、120 ^e (0、600、1,200、 2,400ppm) 混餌投与 (妊娠期間中)	母動物及び児動物：120 投与による影響なし	参照 50
		催奇形性 試験② (参考 ^f)	0、540、680、860 強制経口投与 (妊娠6～15日)	母動物：540 (LOAEL) 体重増加抑制、脱毛、被毛粗剛、 便の淡色化、尿による被毛の汚 れ発生頻度増加、肝臓相対重量	参照 4

				増加 児動物：540 水尿管症、水腎症	
	ウサギ	催奇形性試験 (参考f)	0、600、1,200、1,500、1,800 強制経口投与 (妊娠6~19日)	母動物：600 体重増加抑制 児動物：1,200 胚・胎児死亡率増加	参照4
	イヌ	96日間 亜急性 毒性試験 (参考f)	0、2、6、20 強制経口投与	20 投与による影響なし	参照50
	豚	4週間 亜急性 毒性試験	0、5、10、20、40 (0、125、250、500、1,000 mg/kg 飼料) 混餌投与	5 甲状腺濾胞上皮細胞肥大及び過形成	参照4
	サル	13週間 亜急性 毒性試験	0、30、100、300 強制経口投与	300 投与による影響なし	参照4
スルファキノキサリン	ラット	21日間 亜急性 毒性試験	0、12.5、25、50、100 強制経口投与	12.5 立毛、自発運動低下、鼻出血、流涙、体温低下、全身性貧血、血液学的毒性 (RBC 減少、WBC 増加、PT 延長、Ca 再加時間延長)、甲状腺肥大、重量増加、退行性変化及び濾胞上皮細胞過形成、胸腺出血	参照53
		21日間 亜急性 毒性試験 (参考l)	8、16、32、64 強制経口投与	8(雄) 16(雌) 甲状腺重量増加、肥大、退行性変化	参照53
		182日間 慢性毒性 試験 (参考l)	0.64、3.2、16 ^e (16、80、400ppm) 混餌投与	0.64 甲状腺肥大、重量増加、濾胞上皮細胞過形成	参照53
		催奇形性 試験 (参考f)	0、12.5、25、50 強制経口投与 (妊娠7~17日)	母動物：25 体重増加抑制 児動物：25 胎児死亡数増加、胎児生存率低下、生存数減少、胎盤重量減少、胎児未摘出子宮重量減少、化骨遅延、離乳時の肝臓の横隔膜ヘルニア	参照53

スルフアクロルピリダジン	マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ 15,000 mg/kg 体重以上 ^g	参照 54
	ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ 15,000 mg/kg 体重以上 ^g	参照 54
		急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ 5,916 (5,353~6,537) mg/kg 体重 ^g	参照 27, 28
		13週間 亜急性 毒性試験 (参考 ^m)	0、47.9、143.5、427.2(雄) 0、57.9、181.9、515.6(雌) (0、1,000、3,000、 9,000ppm) 混餌投与	143.5(雄) 181.9(雌) 軽度の甲状腺濾胞上皮細胞過形成の組織学的兆候	参照 27, 28, 54
		26週間 慢性毒性 試験 (参考 ⁿ)	0、25.5、255.5、2,559(雄) 0、30.8、308.6、3,087(雌) (0、500、5,000、 50,000ppm) 混餌投与	25.5(雄) 30.8(雌) 甲状腺濾胞上皮細胞過形成	参照 27, 28, 54
	催奇形性 試験 (参考 ⁿ)	0、100、500、1,000 強制経口投与	母動物：500 被毛粗剛、血尿、排泄制御困難 児動物：1,000 投与による影響なし	参照 27, 28, 54	
イヌ	13週間 亜急性 毒性試験 (参考 ^m)	0、17.8、54.9、152.4(雄) 0、18.6、57.3、164.0(雌) (0、700、2,100、 6,300ppm) 混餌投与	17.8(雄) 18.6(雌) 臓器重量増加、甲状腺の膠質大型小胞増加、門脈周囲肝細胞の細胞質消耗	参照 27, 28, 54	
スルフアジジン	マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ 1,800 mg/kg 体重 LD ₅₀ 2,600 mg/kg 体重 ^g	参照 55
	ウサギ	10日間 亜急性 毒性試験 (参考 ^o)	50、100、200 強制経口投与	50 (LOAEL) 腎機能障害	参照 55
	サル	30日間 亜急性 毒性試験 (参考 ^o)	1,800 強制経口投与	1,800 投与による影響なし	参照 55

スルフアドキシン	マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ 5,200 mg/kg 体重	参照 56
		急性毒性試験 (参考 p)	強制経口投与	LD ₅₀ 2,950 mg/kg 体重 (雄) ⁵ LD ₅₀ 2,700 mg/kg 体重 (雌) ⁵	参照 57, 58
		急性毒性試験 (参考 q)	強制経口投与	LD ₅₀ 1,086 mg/kg 体重	参照 58
	ラット	急性毒性試験 (参考 p)	強制経口投与	LD ₅₀ 2,400 mg/kg 体重 (雄) ⁵ LD ₅₀ 2,100 mg/kg 体重 (雌) ⁵	参照 57, 58
		急性毒性試験 (参考 q)	強制経口投与	LD ₅₀ 2,686 mg/kg 体重	参照 58
		28日間 亜急性毒性試験 (参考 c, r)	0、132、264、528、792 筋肉内投与	264 被毛逆立、摂餌量減少 RBC、WBC、Hb 及び Ht 減少	参照 57, 59
		90日間 亜急性毒性試験 (参考 c, r)	0、13.2、41.6、132、416 筋肉内投与	132 実質臓器の腫脹及びうっ血 肝臓、腎臓、甲状腺、骨髓造血組織及び下垂体に対する組織学的に強い変化 (詳細不明)	参照 57, 59
		3か月間 亜急性毒性試験 (参考 q)	33、100、300	33 (LOAEL) RBC 減少、脾臓重量増加、甲状腺及び下垂体の組織変化 (詳細不明)	参照 58
		生殖毒性試験 (参考 f, q)	13、21、100	13 胎児数減少 胎児に口蓋裂、嘴状鼻、短小又は屈曲尾、四肢の奇形、兔唇、外脳症	参照 58
	サル	催奇形性試験 (参考 c, f, p)	0、12.5、37.5、125 (妊娠 6~16 日) 筋肉内投与	母動物及び児動物 : 125 投与による影響なし	参照 57
		3か月間 亜急性毒性試験 (参考 q)	40、120、180	40 (LOAEL) 腎臓重量増加、骨髓変化	参照 58
		慢性毒性試験 (参考 r)	0、5、166、500 強制経口投与	5 死亡、行動異常、体重減少、胆のう腫脹、RBC 及び WBC の減少	参照 57

⁵ 参照 57 では mg/kg と記載されているが、記載内容から mL/kg の誤りと考え、記載の数値を mg/kg に換算した。

スルファモイルダブソン	マウス	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 5,000 mg/kg 体重	参照 60	
	ラット	急性毒性試験	強制経口投与	LD ₅₀ > 6,000 mg/kg 体重	参照 60, 61	
		14日間 亜急性 毒性試験	0、100、300、1,000 強制経口投与	1,000 投与による影響なし	参照 62	
		182日間 慢性毒性 試験	0、10、40、150、600 強制経口投与	40 Ht 及び Hb 低下、脾臓ヘモジデリン沈着増加、総 WBC 増加、肝細胞の脂肪変性、核濃縮、核空胞化及び壊死	参照 63	
		発生毒性試験	0、20、300、4,000 強制経口投与 (妊娠 9～14 日)	母動物：4,000 投与による影響なし 児動物：300 胎児体重低下	参照 64	
		催奇形性試験	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 0～19 日)	母動物及び児動物：1,000 投与による影響なし	参照 65	
	ウサギ	14日間 亜急性 毒性試験 (参考 f)	0、100、300、1,000 強制経口投与	300 脾臓絶対重量及び相対重量増加	参照 66	
		催奇形性試験	0、100、300、1,000 強制経口投与 (妊娠 0～28 日)	母動物：300 摂餌量減少、体重増加抑制 児動物：1,000 投与による影響なし	参照 67	
	POD (mg/kg 体重/日)		スルファジミジン		2.2	
	POD 根拠資料				ラット 2 年間慢性毒性試験	
MOE (POD/推定摂取量 (mg/kg 体重/日))				1,300 (2.2/0.00167)		
微生物学的 ADI (mg/kg 体重/日)		スルフィソゾール w		$\frac{0.064^s \times 500^t}{1^u \times 60^v} = 0.53$	参照 9, 10	

a：トリメトプリム：スルファメトキサゾール=1：5の合剤での試験のため参考とし、PODの根拠としていない。記載の用量はスルファメトキサゾールとしての量。

b：トランスジェニックマウスを用いる試験法で発がん性を示す所見はみられず、遺伝子改変の有無に関わらない所見のみがみられた。

c：経口投与以外で実施されていることから参考とし、PODの根拠としていない。

d：スルファメトキサゾールのラットを用いた60週間慢性毒性試験の50 mg/kg 体重/日以上投与群において、甲状腺(濾胞上皮)腺腫がみられたが、これは甲状腺ホルモン合成阻害による血中甲状腺ホルモン濃度低下がネガティブフィードバックにより下垂体からの甲状腺刺激ホルモン分泌をもたらし、甲状腺が持続的かつ過剰に刺激されたことによるものと考えられること、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したことから、閾値の設定は可能と考えられ、MOEを用いた評価は可能と判断した。

e：Environmental Health Criteria 240 (EHC240：参照 68)の換算値により推定

- f: 試験に供した動物数が不十分又は不明であるため参考とし、PODの根拠としていない。
- g: ナトリウム塩での試験。
- h: 投与量が1用量しか設定されていないことから参考とし、PODの根拠としていない。
- i: 検査項目が不足していることから参考とし、PODの根拠としていない。
- j: スルファモノメトキシリン：ピリメタミン=20：1の合剤での試験のため参考とし、PODの根拠としていない。記載の用量はスルファモノメトキシリンとしての量。
- k: スルファジミジンのマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験又はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、甲状腺濾胞上皮細胞、肝細胞若しくは肺胞及び細気管支の腺腫又は癌がみられたが、対照群でもみられたこと、対照群と比較して、発生頻度の有意な増加は高用量投与群のみでみられたこと、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断したことから、閾値の設定は可能と考えられ、MOEを用いた評価は可能と判断した。
- l: スルファキノキサリン：ジアベリジン=4：1の合剤での試験のため参考とし、PODの根拠としていない。記載の用量はスルファキノキサリンとしての量。
- m: スルファクロルピリダジンナトリウム：トリメトプリム=5：1の合剤での試験のため参考とし、PODの根拠としていない。記載の用量はスルファクロルピリダジンとしての量。
- n: スルファクロルピリダジンナトリウム：トリメトプリム=5：1の合剤を120 mg/g含む製剤での試験のため参考とし、PODの根拠としていない。記載の用量はスルファクロルピリダジンとしての量。
- o: 試験の詳細が不明であることから参考とし、PODの根拠としていない。
- p: トリメトプリム：スルファドキシリン=1：5の合剤での試験のため参考とし、PODの根拠としていない。記載の用量はスルファドキシリンとしての量。
- q: スルファドキシリン：ピリメタミン=20：1の合剤での試験のため、PODの根拠としていない。記載の用量はスルファドキシリンとしての量。
- r: トリメトプリム：スルファドキシリン=1：5を240 mg/mL含む製剤での試験のため参考とし、PODの根拠としていない。記載の用量はスルファドキシリンとしての量。
- s: MICcalc (mg/mL)
- t: 人結腸内容物の容積 (mL)
- u: 微生物が利用可能な経口用量の分画
- v: 人の体重 (kg)
- w: スルファジミジン、スルファジメトキシリン、スルファメトキサゾール、スルファモノメトキシリン、スルファキノキサリン、スルファクロルピリダジン、スルファジアジン、スルファドキシリン及びスルファモイルダブソンは、被験菌 (*Escherichia coli*, *Enterococcus* sp., *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp., *Bifidobacterium* sp., *Eubacterium* sp., *Clostridium* sp., *Peptococcus* sp./*Peptostreptococcus* sp., *Prevotella* sp., *Lactobacillus* sp., *Propionibacterium* sp.) のうち10以上の菌種に対するMIC₅₀ (µg/mL) が128以上のため算出不能
- 注) 高用量でみられた所見も踏まえると、甲状腺(重量増加、肥大、濾胞上皮細胞過形成等)、体重(増加抑制又は減少)及び貧血(RBC、Hb、Ht減少等)に対する影響が、複数のサルファ剤に共通してみられた。

<別紙：検査値等略称>

略称等	名称
ADI	許容一日摂取量：acceptable daily intake
APVMA	オーストラリア農薬・動物用医薬品局：Australian Pesticides & Veterinary Medicines Authority
Hb	ヘモグロビン量（血色素量）：hemoglobin
Ht	ヘマトクリット値：hematocrit
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議：Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives
LD ₅₀	半数致死量：Lethal Dose 50%
LOAEL	最小毒性量：Lowest-Observed-Adverse-Effect Level
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度：50% Minimum Inhibitory Concentration
MOE	ばく露マージン（ばく露幅）：Margin of Exposure
NOAEL	無毒性量：No-Observed-Adverse-Effect Level
POD	出発点：Point of Departure
PT	プロトロンビン時間：prothrombin time
(Q)SAR	（定量的）構造活性相関：(Quantitative) Structure-Activity Relationship
RBC	赤血球数：red blood cell
VICH	動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力会議：International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products
WBC	白血球数：white blood cell

<参照>

1. 食品、添加物等の規格基準（昭和34年12月28日厚生省告示第370号）
2. 厚生労働省：サルファ剤に関する資料
3. 最終報告書 アミノベンゼンスルホンアミドのラットを用いた2週間回復性観察を含む28日間反復経口投与毒性試験 厚生労働省
4. JECFA: Sulfadimidine: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food: prepared by the forty-second meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, No. 33, 1994
5. 藤平篤志 ラットの甲状腺機能低下症で認められる副腎および性腺機能障害：薬物誘発および先天性甲状腺機能低下モデルを用いた研究 日獣生大研報、2012; 61: 1-9
6. Ewelina Szczepanek-Parulska, Aleksandra Hernik, Marek Ruchała, Anemia in thyroid diseases: POLISH ARCHIVES OF INTERNAL MEDICINE, 2017; 127 (5) 352-360
7. 厚生労働省：サルファ剤の推定摂取量（令和5年7月5日）
8. トキシコロジー（第3版） 日本毒性学会教育委員会編集 朝倉書店 2018年
9. 食品安全委員会：調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査, 2007.
10. 食品安全委員会：調査報告書 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査, 2019.
11. JECFA: Sulfadimidine: Evaluations of the Joint FAO/WHO Expert Committee on food additives (JECFA) SULFADIMIDINE 1995
12. APVMA: Acceptable Daily Intakes (ADI) for Agricultural and Veterinary Chemicals Used in Food Producing Crops or Animals, 2023
13. 食品安全委員会：(Q)SAR ツールによる予測結果に基づく変異原性の仮判定 2022
14. 食品安全委員会：食品健康影響評価において(Q)SAR を活用して変異原性を評価する場合の手引き 2021
15. National Institute of Environmental Health Sciences, NTP Study Results, 215965: 1982. Genetic Toxicity Evaluation of Sulfamethoxazole in Salmonella/E.coli Mutagenicity Test or Ames Test. Study 215965
16. John B. Pritchard, John E. French, Barbara J. Davis, Joseph K. Haseman, The Role of Transgenic Mouse Models in Carcinogen Identification: Environmental Health Perspectives, 2003; 111: 444-454
17. 農林水産省：スルファメトキサゾールのほ乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
18. 農林水産省：スルファメトキサゾールのマウスリンフォーマ TK 試験（非公表）
19. 農林水産省：スルファメトキサゾールのげっ歯類を用いた *in vivo* 小核試験（非公表）
20. 農林水産省：スルフィソゾールナトリウムの細菌を用いる復帰突然変異試験（非公表）
21. 農林水産省：スルフィソゾールナトリウムの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
22. 農林水産省：スルファジメトキシナトリウムの細菌を用いる復帰突然変異試験（非公表）

23. 農林水産省：スルファジメトキシナトリウムの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
24. 明治製菓株式会社 スルファモノメトキシンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品健康影響評価資料 8 ⑤（非公表）
25. 農林水産省：スルファキノキサリンの細菌を用いる復帰突然変異試験（非公表）
26. 農林水産省：スルファキノキサリンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
27. ノバルティスアニマルヘルス株式会社：スルファクロルピリダジン 食品健康影響評価に関する資料（非公表）
28. ノバルティスアニマルヘルス株式会社：スルファクロルピリダジン 食品健康影響評価に関する資料（毒性試験）（非公表）
29. 農林水産省：スルファドキシンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
30. 農林水産省：スルファドキシンのマウスリンフォーマ TK 試験（非公表）
31. 農林水産省：スルファドキシンのげっ歯類を用いる小核試験（非公表）
32. 農林水産省：スルファモイルダプソンの哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験（非公表）
33. 農林水産省：スルファモイルダプソンのマウスリンフォーマ TK 試験（非公表）
34. 農林水産省：スルファモイルダプソンのげっ歯類を用いた *in vivo* 小核試験（非公表）
35. Karol L. Thompson, Barry A. Rosenzweig, James L. Weaver, Jun Zhang, Karl K. Lin, Frank D. Sistare: Evaluation of the Tg.AC assay: Specificity testing with three noncarcinogenic pharmaceuticals that induce selected stress gene promoters *in vitro* and the inhibitory effects of solvent components, 2003; Toxicological Sciences, 74: 271-278
36. UK Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (COM), Guidance Statement: Thresholds for *in vivo* Mutagens, 1 April 2010
37. 本多一裕、丸山大徹、御手洗宏子、中村孝子、太田栄子、手島吉彰
Sulfamethoxazole-Trimethoprim 合剤の急性および亜急性毒性試験
CHEMOTHERARY、1973; 21 (2): 175-186
38. 医薬品インタビューフォーム バクトラミン®配合錠、バクトラミン®配合顆粒
39. Mikinori TORII, Fumio ITOH, Kazuya YABUUCHI, Kouji OHNO, Goro KOMINAMI, Katsunari HIRANO: TWENTY-SIX-WEEK CARCINOGENICITY STUDY OF SULFAMETHOXAZOLE IN CB6F1-Tg-*rasH2* MICE. The Journal of Toxicological Sciences, 2001; Vol.26, No.2, 61-73
40. Storer R, French J, Haseman J, Hajian G, LeGrand E, Long G, et al. 2001. p53+/- Hemizygous knockout mouse: overview of available data. Toxicol Pathol 29:30-50.
41. Eastin WC, Mennear JH, Tennant RW, Stoll RE, Branstetter DG, Bucher JR, et al. 2001. Tg.AC Genetically Altered Mouse Assay Working Group Overview of Available Data. Toxicol Pathol 29:60-80.
42. ハヤシアグロサイエンス株式会社：動物用医薬品再審査申請書「動物用シノラール液」 補足資料2 文献番号4（非公表）
43. ハヤシアグロサイエンス株式会社：動物用医薬品再審査申請書「動物用シノラール液」 補足資料2 文献番号1（非公表）

44. RICHARD L. SWARM, G. K. S. ROBERTS, ALAN C. LEVY, L. R. HINES,
Observations on the Thyroid Gland in Rats Following the Administration of
Sulfamethoxazole and Trimethoprim: TOXICOLOGY AND APPLIED
PHARMACOLOGY, 1973; 24: 351-363
45. ハヤシアグロサイエンス株式会社：動物用医薬品再審査申請書「動物用シノラール
液」 補足資料2 文献番号5（非公表）
46. シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社：H18 残留基準見直しに関する資料
スルフィソゾール（非公表）
47. 明治製菓株式会社：スルファジメトキシンを有効成分とする動物用医薬品に係る食品
健康影響評価資料（非公表）
48. Takeshi Akimoto, Takeshi Onodera, Satoshi Takeyama: Acute Toxicity Studies of
Sulfamonomethoxine in Several Animal Species. Pharmacometrics, 1975; 9 (2):
133-135
49. 明治製菓株式会社：スルファモノメトキシンを有効成分とする動物用医薬品に係る食
品健康影響評価資料 8 ⑦（非公表）
50. JECFA: Sulfadimidine: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues
in food: prepared by the thirty-fourth meeting of the Joint FAO/WHO Expert
Committee on Food Additives (JEFCA). WHO Food Additives Series, No. 25, 1990
51. N. A. LITTLEFIELD, D. W. GAYLOR, B. N. BLACKWELL, R. R. ALLEN:
CHRONIC TOXICITY/CARCINOGENICITY STUDIES OF
SULPHAMETHAZINE IN B6C3F₁ MICE. Fd Chem. Toxic 1989; Vol. 27, No. 7,
455-463
52. N. A. LITTLEFIELD, W. G. SHELDON, R. ALLEN, D. W. GAYLOR: CHRONIC
TOXICITY/CARCINOGENICITY STUDIES OF SULPHAMETHAZINE IN
FISCHER 344/N RATS: TWO-GENERATION EXPOSURE. Fd Chem. Toxic
1990; Vol. 28, No. 3, 157-167
53. 株式会社インターペット：平成24年度残留基準見直しに関する資料 スルファキノ
キサリン（非公表）
54. 農林水産省動物医薬品検査所：動物用医薬品等データベース（トリメトプリム・スル
ファクロルピリダジンナトリウム） <https://www.vm.nval.go.jp/>
55. 医薬品インタビューフォーム テラジア®パスタ 5%
56. 安全データシート：スルファドキシリン（2023）
57. 農林水産省動物医薬品検査所：動物用医薬品等データベース（トリメトプリム・スル
ファドキシリン） <https://www.vm.nval.go.jp/>
58. 共立製薬株式会社：スルファドキシリンの有害性情報（非公表）
59. トリオプリン®注射液 使用基準
60. Sadashige Sakuma, Tetsuo Fujita, Satoshi Ohshima, Akio Kiyomoto: Toxicology
and Pharmacology of 2-Sulfamoyl-4, 4'-diaminodiphenylsulfone (SDDS).
Pharmacometrics, 1968; 2 (2): 184-195
61. 農林水産省：SDDSの毒性に関する検討 急性毒性試験（非公表）
62. 農林水産省：スルファモイルダプソンの非妊娠ラットを用いた14日間反復経口投与
毒性試験（非公表）
63. 農林水産省：SDDSの毒性に関する検討 慢性毒性試験（非公表）
64. 浅野裕三、周参見正行、有行史男、檜垣鴻 妊娠中に投与された2-Sulfamonyl-4, 4'-

diaminodiphenylsulfone (SDDS) のラット母体ならびに胎仔とその生後発育に及ぼす影響 応用薬理、1975; 9 (5): 695-702

65. 農林水産省：ラットを用いるスルファモイルダプソンの催奇形性試験（非公表）
66. 農林水産省：スルファモイルダプソンの非妊娠ウサギを用いた 14 日間反復経口投与毒性試験（非公表）
67. 農林水産省：ウサギを用いるスルファモイルダプソンの催奇形性試験（非公表）
68. Environmental Health Criteria 240 (EHC240 Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food Annex 2 CONVERSION TABLE 2009)
69. VICH GL36(R2): Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI