

動物用医薬品評価書

ピルリマイシン

(第2版)

2008年3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	4
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	4
○要約	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分名の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯等	6
II. 安全性に係る試験の概要	7
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	7
(1) 吸収・排泄試験	7
① 経口投与試験（ラット）	7
② 経口投与試験（ヒトボランティア）	7
③ 乳房内投与試験（泌乳牛）	8
④ 静脈投与試験（泌乳牛）	8
(2) 代謝試験	8
① 体内分布（ラット）	8
② 体内分布（泌乳牛）	9
③ 乳汁、肝臓、尿、糞中の代謝物（泌乳牛）	9
(3) 残留試験（泌乳牛）	9
① 国内における乳汁中残留試験	9
② 米国における乳汁中残留試験	10
③ 国内における組織中残留試験	11
④ 米国における組織中残留試験	11
2. 急性毒性試験	12
3. 亜急性毒性試験	12
(1) 30日間亜急性毒性試験（ラット）	12
(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験（ラット）	13
(3) 30日間亜急性毒性試験（イヌ）	14
(4) 3ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）	14
4. 慢性毒性試験	15

5. 生殖発生毒性試験	15
(1) 2世代繁殖試験 (ラット)	15
(2) 発生毒性試験 (ラット)	16
(3) 発生毒性試験 (マウス)	16
(4) 発生毒性試験 (ウサギ)	17
6. 遺伝毒性試験	18
7. 微生物学的影響に関する特殊試験	19
(1) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ①	19
(2) ヒトの腸内細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC) ②	20
(3) 牛の乳房炎由来野外分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	20
(4) 環境中にみられる真菌および細菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	21
(5) ヒトの腸内細菌の連続培養 <i>in vitro</i> 試験	22
(6) 偽膜性大腸炎のげっ歯類モデルを用いた <i>in vivo</i> 試験	22
(7) ヒトボランティアにおける微生物学的影響	22
8. ヒトにおける知見について	23
(1) ヒトにおけるリンコサミドの毒性影響	23
(2) 薬剤耐性菌について	23
Ⅲ. 食品健康影響評価	24
1. 毒性学的影響について	24
(1) 亜急性毒性試験について	24
(2) 生殖発生毒性試験について	24
(3) 遺伝毒性/発がん性について	24
(4) 毒性学的 ADI について	25
2. 微生物学的 ADI について	25
(1) 微生物学的 ADI について	25
3. 一日摂取許容量 (ADI) の設定について	26
4. 食品健康影響評価について	27
・別紙 1 : 検査値等略称	28
・参照	29

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2004年12月3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（厚生労働省発食安第1203002号）、関係書類の接受
- 2004年12月9日 第73回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2005年1月18日 第22回動物用医薬品専門調査会
- 2005年2月3日 第80回食品安全委員会（報告）
- 2005年2月3日 より2005年3月2日 国民からの御意見・情報の募集
- 2005年3月9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
- 2005年3月10日 第85回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

第2版関係

- 2008年2月12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（厚生労働省発食安第0212006号）、関係書類の接受
- 2008年2月14日 第226回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2008年2月29日 第89回動物用医薬品専門調査会
- 2008年3月25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
- 2008年3月27日 第231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〉

(2006年6月30日まで)

寺田 雅昭 (委員長)
 寺尾 允男 (委員長代理)
 小泉 直子
 坂本 元子
 中村 靖彦
 本間 清一
 見上 彪

(2006年12月20日まで)

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

(2006年12月21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

* : 2007年2月1日から

** : 2007年4月1日から

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

(2005年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 明石 博臣 長尾 美奈子
 江馬 眞 中村 政幸
 大野 泰雄 林 眞
 菅野 純 藤田 正一
 嶋田 甚五郎
 鈴木 勝士
 津田 洋幸

(2007年2月11日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 津田 修治
 明石 博臣 寺本 昭二
 江馬 眞 長尾 美奈子
 大野 泰雄 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 渋谷 淳 藤田 正一
 嶋田 甚五郎 吉田 緑
 鈴木 勝士

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
 井上 松久 (座長代理)
 青木 宙 寺本 昭二
 明石 博臣 長尾 美奈子
 江馬 眞 中村 政幸
 小川 久美子 林 眞
 渋谷 淳 平塚 明
 嶋田 甚五郎 藤田 正一
 鈴木 勝士 吉田 緑
 津田 修治

(2007年10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 林 眞
 下位 香代子 山崎 浩史
 津田 修治 吉田 緑
 寺岡 宏樹

要約

リンコマイシン系抗生物質であるピルリマイシン(CAS No.79548-73-5)について、動物用医薬品申請書資料を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験(ラット、牛及びヒト)、残留試験(牛)、急性毒性試験(ラット)、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。生殖発生毒性試験(ラット、マウス及びウサギ)、遺伝毒性試験及び微生物学的影響に関する特殊試験等である。

遺伝毒性試験においては *in vitro* 及び *in vivo* いずれも陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性を示す可能性はないと考えられた。また、ピルリマイシン投与による繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかった。慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていないが、ピルリマイシンが遺伝毒性物質ではないこと、又、ヒト用医薬品として長い使用歴があり、リンコマイシン系の抗生物質については副作用として腫瘍の発生は知られていない。

これらのことから、発がん性試験を欠いていても一日摂取許容量(ADI)の設定は可能であると考えられた。各毒性試験の無影響量の最小値はラットを用いた亜急性毒性試験においてNOAELが10 mg/kg 体重/日であり、安全係数1,000を適用した毒性学的ADIは0.1 mg/kg 体重/日であった。一方、微生物学的ADIは、ヒトボランティアにおける経口摂取に関する知見から、最低用量の50 mg/ヒトに安全係数として個人差10のみが適用されるが、この試験の対象は限られた人数の健常男性であり限定的であること、明確なNOELに基づいていないことを保守的に考慮して追加の安全係数10を適用するのが適当と判断された。体重補正として60 kg、安全係数として個人差10、追加10の合計100を用いた場合、ADIは0.008 mg/kg 体重/日と設定される。

以上により、ピルリマイシンの食品健康影響評価については、一日摂取許容量(ADI)として0.008 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

抗菌剤

2. 有効成分名の一般名 (参照 1)

和名：ピルリマイシン塩酸塩水和物

英名：Pirlimycin hydrochloride hydrate

3. 化学名

(ピルリマイシン)

CAS (No.79548-73-5)

英名：(2*S*-*cis*)-Methyl 7-chloro-6,7,8-trideoxy-6-[[[(4-ethyl-2-piperidiny)carbonyl] amino]-1-thio-L-threo- α -D-galactooctopyranoside

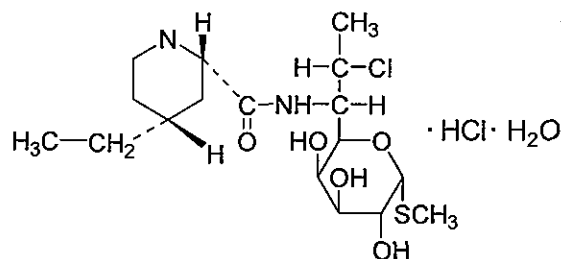
4. 分子式 (参照 1)

$C_{17}H_{31}ClN_2O_5S \cdot HCl \cdot H_2O$

5. 分子量 (参照 1)

465.43

6. 構造式 (参照 1)



7. 開発の経緯等 (参照 2)

ピルリマイシンは、リンコサミド¹を含むMLS抗生物質²の一群で、同系統の薬物としてはリンコマイシン、クリンダマイシン等がある。主としてグラム陽性菌に対して有効であり、作用機序は細菌細胞の70Sリボソームの50Sサブユニットに結合してペプチドトランスフェラーゼを阻害することにより、蛋白質合成を阻害するものと考えられている。一

¹ リンコサミン(6-amino-6,8-dideoxyoctose)を含む抗生物質の一群。

² Macrolide, Lincosamide and Streptogramin の略。これらは構造的に異なるが、すべて70Sリボソームの50Sサブユニットに作用する。

一般的な乳房炎³の病原菌である *Staphylococcus* 属 (*S. aureus*) および *Streptococcus* 属 (*S. agalactiae*, *S. uberis*, *S. dysgalactiae*) 等のグラム陽性菌に対して有効であることから、動物用医薬品としては、乳房炎の治療に用いられている。

本剤は、国内における承認はないが、米国、ニュージーランド等では泌乳期の乳牛の潜在性⁴および臨床型乳房炎の治療、EU(英国、ドイツ、フランス等)では、泌乳期の乳牛の潜在性乳房炎の治療を目的として使用されている。米国・ニュージーランドにおける用法・用量は、乳牛の1分房当たりピルリマイシンとして50 mgの用量を24時間間隔、2回の乳房内注入投与で、休薬期間は米国では牛：9日、牛乳：36時間、ニュージーランドでは牛：10日、牛乳：60時間である。EUにおける用法・用量は、乳牛の1分房当たりピルリマイシンとして50 mgの用量を24時間間隔、8回の乳房内注入投与で、休薬期間は牛：23日、牛乳：5日である。なお、FDA(1993年)、EMEA(1998年)、JECFA(2004年)においてすでに評価されており、それぞれ10、6、8 µg/kg 体重/日(2004年)のADIが設定されている。

II. 安全性に係る試験の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 吸収・排泄試験

① 経口投与試験 (ラット) (参照4)

Sprague-Dawley 系ラット(雌雄各6匹)に¹⁴C 標識ピルリマイシンを経口投与(29mg/kg 体重、5日間)し、尿中、糞中への回収率を測定した。

総投与量に対する回収量の比率は、尿中が約5%(雄4.5%、雌6.4%)、糞中が約60%(雄62.8%、雌58.8%)であった。

② 経口投与試験 (ヒトボランティア) (参照5、6)

5名の健常ボランティア男性における経口投与(50、125、250、500 mg/ヒト)において、50mgの投与では血漿中からピルリマイシンは検出できなかったが、その他の用量におけるT_{max}は投与量にかかわらず4時間、C_{max}はそれぞれ、0.1、0.2、0.6 µg/mLであった。投与後24時間までの尿中から2.8~6.9%が、72時間までの糞中から29~34%が回収された。(参照5)

健常男性におけるカプセルあるいは溶液を用いた経口投与(125 mg/ヒト;各5名)において、C_{max}はカプセルで0.11 µg/mL、溶液で0.18 µg/mLであった。48時間までの尿中回収率はカプセルで4.4%、溶液で7.3%であった。(参照6)

³ 乳腺の炎症。ほとんどは細菌の感染による。臨床徴候としては、乳腺の疼痛、発熱、腫脹、乳の異常が含まれる。(参照3)

⁴ 乳汁中の細胞数異常、臨床病理学的数値の異常によってのみ認められる乳房炎。(参照3)

③ 乳房内投与試験（泌乳牛）（参照 7、8）

泌乳牛(12頭)を用いた¹⁴C標識ピルリマイシンの乳房内投与(1分房当たり200 mg×4分房、24時間間隔2回)における C_{max} 、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、AUCは次の通りであった。血液試料は第1回投与後96時間(第2回投与後72時間)まで17時点で採取された。

乳房内に投与されたピルリマイシンは大部分が投与後12時間以内に排泄され、これらは血中に移行せずに排泄されたものと考えられたが、一部は血液/乳房を介して全身の組織循環に入り、2相性の薬物動態が認められた。 T_{max} は第1回投与時が9~12時間、第2回投与時が6~12時間、 C_{max} は第1回投与時が平均0.083 µg/mL、第2回投与時が平均0.131 µg/mLであった。第2回投与時は第1回投与時の影響があり、約1.5倍であった。 $T_{1/2}$ (α相)は平均2.89時間、 $T_{1/2}$ (β相)は37.6時間であった。血中薬物濃度-時間曲線下面積(AUC₀₋₁₂₀)は2.269~7.114 µg·hr/mLであった。

最終投与後4、6、14及び28日休薬し、その間それぞれ3頭について乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率が測定された。

総回収率には休薬による明確な差は認められず、平均総回収率は乳汁に約50%、尿中に約10%、糞中に約24%であった。(参照7)

泌乳牛(23頭)に¹⁴C標識ピルリマイシンを乳房内投与(1分房当たり50 mg、24時間間隔2回)し、最終投与後6、10、14、18日までそれぞれ5頭(14日のみ8頭)について乳汁を12時間間隔、糞尿を24時間間隔で採取し、乳汁中、尿中及び糞中への回収率が測定された。

総投与量に対する回収量の比率は、乳汁中が50.7%、尿中が12.7%、糞中が27.6%であった。(参照8)

④ 静脈投与試験（泌乳牛）（参照9）

泌乳牛(3頭)を用いた¹⁴C標識ピルリマイシンの単回静脈内投与(800 mg/頭)における $T_{1/2}$ (α相)は0.16~0.27時間、 $T_{1/2}$ (β相)は10.8~23.1時間であった。

総投与量に対する回収量の比率は、乳汁中が4.3%、尿中が26.5%、糞中が47.0%であった。

(2) 代謝試験

① 体内分布（ラット）（参照4）

Sprague-Dawley系ラット(雌雄各6匹)を用いた¹⁴C標識ピルリマイシンの経口投与(29 mg/kg体重、5日間)において、投与終了時(投与終了後2-4時間)の組織中濃度は肝臓で最も高く、ついで腎臓、筋肉、脂肪であった。肝臓中の放射活性に対する化合物の割合は、ピルリマイシンが(雄57%、雌76%)、ピルリマイシンスルホキシドが(雄42%、雌21%)で代謝物の割合は雄でより高かった。

② 体内分布（泌乳牛）（参照 7、8）

¹⁴C 標識ピルリマイシン（1 分房当たり 200 mg×4 分房）を 24 時間間隔で 2 回、泌乳牛（12 頭）に乳房内投与し、第 2 回投与後 4、6、14、28 日に各 3 頭を用いた肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の残留量が総放射活性により測定されている。組織中濃度は調査されたいずれの時点においても肝臓で最も高く、ついで腎臓、脂肪、筋肉の順であったが経時的に減少した。（参照 7）

¹⁴C 標識ピルリマイシン（1 分房当たり 50 mg×4 分房）を 24 時間間隔で 2 回、泌乳牛（23 頭）に乳房内投与し、第 2 回投与後 6、10、14、18 日に 5 頭（14 日のみ 8 頭）を用いて肝臓、腎臓、筋肉、脂肪中の残留量が総放射活性により測定されている。組織中濃度は肝臓で最も高く、ついで腎臓であった。最終投与後 18 日の時点の筋肉、脂肪中の濃度は 0.005 µg-eq/g であった。（参照 8）

③ 乳汁、肝臓、尿、糞中の代謝物（泌乳牛）（参照 10、11）

¹⁴C 標識ピルリマイシン（1 分房当たり 200 mg×4 分房）を 24 時間間隔で 2 回、泌乳牛（12 頭）に乳房内投与し、第 2 回投与後 4、6、14、28 日に各 3 頭を用いて組織を採取した。また、それまでの間乳汁を 12 時間間隔、糞尿を 24 時間間隔で採取した。採取された総サンプルの尿、糞、乳汁、肝臓中それぞれの代謝物の平均存在比は次のとおりであった。

尿中では、ピルリマイシン未変化体が 80.6%、ピルリマイシンスルホキシドが 8.0%、未同定の極性物質 1 が 3.8%、2 が 6.7%、その他 0.4% であった。糞中ではピルリマイシン未変化体が 44.6%、ピルリマイシンスルホキシドが 1.5%、未同定の極性物質 1 が 32.2%、2 が 17.8%、その他 2.6% であった。肝臓中ではピルリマイシン未変化体が 21.9%、ピルリマイシンスルホキシドが 76.5% であった。乳汁ではピルリマイシン未変化体が 90.0% 以上を占めていた。（参照 10）

未同定の極性物質について、MS 及び NMR を用いて同定が試みられ、これらはピルリマイシン又はピルリマイシンスルホキシドのリボヌクレオチド付加体であると結論されている。著者は、これら極性物質は主として糞中から検出されていることから、消化管中の微生物による代謝によって生成され、尿中からの検出については採取時に混入したものと推測している。（参照 11）

（3）残留試験（泌乳牛）

① 国内における乳汁中残留試験（参照 4 2）

泌乳期の乳牛（20 頭）を用いてピルリマイシンの 1 日 1 回 2 日間（24 時間間隔）の乳房内投与（常用量：50 mg（力価）/分房×4 分房）試験が実施された。乳汁試料は経時的（2 回目投与 12、24、36、48、60、72、84、96 時間後）に採取され、乳汁中ピルリマ

イシン濃度を微生物学的定量法で測定した。

試料分析の結果は、表1のとおりである。

測定の結果、2回目投与12時間後に平均8.0 µg(力価)/mLが検出されたが、2回目投与24時間後は0.63 µg(力価)/mLであった。その後も経時的に減少し、2回目投与96時間後には、20例中2例が定量限界値(0.04 µg(力価)/mL)を示すのみで、他は定量限界未満となった。

② 米国における乳汁中残留試験 (参照4.3)

泌乳期の乳牛(20頭)を用いてピルリマイシンの1日1回2日間(24時間間隔)の乳房内投与(常用量:50 mg(力価)/分房×4分房)試験が実施された。乳汁試料は経時的(1回目投与12、24時間後、2回目投与12、24、36、48、60、72、84、96時間後)に採取され、乳汁中ピルリマイシン濃度を微生物学的定量法で測定した。

試料分析の結果は、表1のとおりである。

測定の結果、2回目投与12時間後に平均13.6 µg(力価)/mLが検出されたが、2回目投与24時間後は平均0.77 µg(力価)/mLであった。その後も経時的に減少し、2回目投与96時間後には、16例中10例で平均0.02 µg(力価)/mLを示し、他は定量限界(0.02 µg(力価)/mL)未満となった。

表1 乳房内投与後の乳汁中平均ピルリマイシン濃度 (µg(力価)/mL)

試料採取時期 (投与後の時間)	乳汁中ピルリマイシン濃度	
	日本における試験 (定量限界=0.04 µg(力価)/mL)	米国における試験 (定量限界=0.02 µg(力価)/mL)
	平均±標準偏差 (n=20)	平均±標準偏差 (n=16-20) ⁵⁾
1回目・12時間		10.3 ± 4.43
1回目・24時間		0.82 ± 1.20
2回目・12時間	8.0 ± 1.9	13.6 ± 7.18
2回目・24時間	0.63 ± 0.19	0.77 ± 0.86
2回目・36時間	0.13 ± 0.03	0.22 ± 0.23
2回目・48時間	0.08 ± 0.02	0.10 ± 0.06
2回目・60時間	— ¹⁾	0.05 ± 0.02
2回目・72時間	— ²⁾	0.03 ± 0.02 ⁶⁾
2回目・84時間	— ³⁾	0.03 ± 0.01 ⁷⁾
2回目・96時間	— ⁴⁾	0.02 ± 0.01 ⁸⁾

1): 未算出 (20例中3例が定量限界未満。)

2): 未算出 (20例中13例が定量限界未満。)

3): 未算出 (20例中16例が定量限界未満。)

4): 未算出 (20例中2例が定量限界値。)

5): 2回目投与60時間後から n=16

6): 16例中5例で定量限界未満

7): 16例中2例で定量限界未満

8): 16例中6例で定量限界未満

③ 国内における組織中残留試験 (参照 4 4)

泌乳期の乳牛 (4 頭/時点) を用いてピルリマイシンの 1 日 1 回 2 日間 (24 時間間隔) の乳房内投与 (常用量: 50 mg(力価)/分房×4 分房) 試験が実施された。組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 試料は経時的 (2 回目投与 1、2、7 及び 14 日後) に採取され、ピルリマイシンの組織中濃度を微生物学的定量法で測定した。

試料分析の結果は、表 2 のとおりである。

最終投与 1 日後において、筋肉及び脂肪では 4 例中 2 例で定量限界 (筋肉: 0.05 µg(力価)/mL、脂肪: 0.02 µg(力価)/mL) 未満であったが、その他の部位においては全例にピルリマイシンの残留が認められた。最終投与 2 日後には筋肉、7 日後には脂肪、14 日後には腎臓及び小腸の全例が定量限界 (腎臓: 0.05 µg(力価)/mL、小腸: 0.02 µg(力価)/mL) 未満となったが、肝臓では最終投与 14 日後においても全例にピルリマイシンが検出されている。

④ 米国における組織中残留試験 (参照 4 5)

泌乳期の乳牛 (4 頭/群) を用いてピルリマイシンの 1 日 1 回 2 日間 (24 時間間隔) の乳房内投与 (常用量: 50 mg(力価)/分房×4 分房) 試験が実施された。組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び乳房) 試料は経時的 (2 回目投与 2、7、14、21 及び 28 日後) に採取され、ピルリマイシンの組織中濃度を HPLC/TSP/MS 法で測定した。

試料分析の結果は、表 2 のとおりである。

最終投与 2 日後において、筋肉では 4 例中 2 例、脂肪では 4 例中 3 例が定量限界 (0.025 µg(力価)/mL) 未満であったが、その他の部位においては全例にピルリマイシンの残留が認められた。最終投与 7 日後には脂肪、最終投与 14 日後には腎臓及び筋肉、最終投与 21 日には乳房の全例が定量限界未満となった。肝臓については、最終投与 28 日後に 1 例のみ 0.14µg(力価)/mL であったが、4 例中 3 例は定量限界 (0.025 µg(力価)/mL) 未満であった。

表 2 乳房内投与後の組織中平均ピルリマイシン濃度 (µg(力価)/g) (n=4)

	定量限界 (µg(力価)/g)	試料 部位	最終投与後日数 (日)					
			1	2	7	14	21	28
日本	0.05	肝臓	2.2	1.8	0.78	0.28	/	
		腎臓	1.1	0.46	0.05 ³⁾	<0.05		
		筋肉	0.06 ⁴⁾	<0.05	<0.05	<0.05		
	0.02	脂肪	0.06 ⁴⁾	0.08 ⁵⁾	<0.02	<0.02		
		小腸	0.30	0.18	0.03 ³⁾	<0.02		
米国 ¹⁾	0.025	肝臓 ²⁾	/	1.69±0.21	0.61±0.19	0.21±0.12	0.06±0.06	0.14 ⁵⁾
		腎臓		0.46±0.07	0.06±0.01	<0.025	<0.025	<0.025
		筋肉		0.05 ⁴⁾	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		脂肪		<0.025	<0.025	<0.025	<0.025	<0.025
		乳房		1.04±0.35	0.15±0.11	0.04 ⁵⁾	<0.025	<0.025

1) : 平均値±標準偏差

- ②: 肝臓酵素による代謝により代謝物成分に部分的な変化が起こり、ピルリマイシンスルホキシドがピルリマイシン親化合物へと可逆的な変化が起こることから、37°Cで24時間インキュベート後に分析
- ③: 4例中1例で定量限界未満
- ④: 4例中2例で定量限界未満
- ⑤: 4例中3例で定量限界未満

2. 急性毒性試験 (参照12、13)

Sprague-Dawley系ラット(雌;各3匹)を用いた試験において、経口投与では2,000 mg/kg体重までの2回の塩酸ピルリマイシンの投与で死亡は認められなかった。腹腔内投与では300 mg/kg体重では2回の投与で死亡は認められなかったが、2,000 mg/kg体重では全例が死亡した。これらより、概略のLD₅₀値は経口投与で5,000 mg/kg体重、腹腔内投与で500 mg/kg体重と推定された。

3. 亜急性毒性試験

(1) 30日間亜急性毒性試験(ラット)(参照14)

5~6週齢のSprague-Dawley系ラット(雌雄各10匹/群)を用いた胃挿管による強制経口(0、50、160、500 mg/kg体重/日)投与における30日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察では、特に投与に起因した異常は認められなかった。また、160 mg投与群の雌雄各1例が死亡したが、この他投与に起因した死亡例は認められなかった。

体重変化は対照群と概ね同様であったが、雌の50 mg投与群の14日以降、500 mg投与群の21日以降では軽度に増加していた。摂餌量も対照群と概ね同様であったが、全ての投与群で雄の21-28日、雌の7-21日の間、軽度な増加がみられた。

血液学的検査では、雄の全ての投与群で用量依存性はなかったが白血球数の減少が認められた。500 mg投与群の雄でMCH、雌で単球の増加が認められた。

血液生化学的検査では、雄の全ての投与群でBUNの増加、雌の全ての投与群でALTの上昇が認められた。雄の160 mg以上の投与群で無機リン酸の増加、雄の500 mg投与群でAST、ALT及びアドレナリンの上昇が認められた。

臓器重量では、500 mg投与群の雄で副腎重量の軽度な増加が認められた。

剖検及び病理組織学的検査は、500 mg投与群と対照群について実施されたが、500 mgで明確な病変が認められた胃については160 mg投与群についても実施されている。500 mg投与群では雌雄で表層及び深部の粘膜層に限局性の炎症病変が認められた。非腺胃部の病変は、通常腺胃部の近傍で認められ、角質層の境界面に限局した多形核貪食細胞の集合や、時折初期膿疱の形成が認められた。上皮は肥厚し、まれにびらんが認められ、

病変部位の境界縁⁵は伸長していた。真皮には単球及び好酸球の浸潤が認められた。腺胃部では主として単球と好酸球の粘膜下織への浸潤であった。また、肝臓の電子顕微鏡検査(各群雌雄3例ずつ実施)では、500 mg 投与群で肝細胞のミエリン小体⁶の存在およびリゾゾームの増加が認められた。

本試験におけるNOAELは求められなかった。

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)(参照15)

約5週齢のSprague-Dawley系ラット(雌雄各20匹/群)を用いた胃挿管による強制経口(10、30、100、300 mg/kg 体重/日)投与における91日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。

一般的な臨床症状観察、体重変化では、特に異常は認められなかった。また、100 mg 投与群の雄1例及び300 mg 投与群の雄2例が失技のため死亡したが、この他投与に起因した死亡例は認められなかった。また、雄として群分けされていた30 mg 投与群の1例が、投与1週に雌であることが判明したため、試験から除かれた。

体重変化では、300 mg 投与群の雌で一時的な体重の増加が認められたが、この間の増体重に変化は無く、最終体重にも変化は認められなかった。

摂餌量では、300 mg 投与群の雌において対照群と比べて試験期間を通じて、100 mg 投与群の雌においてほとんどの期間で有意な増加が認められたが、体重変化との間に明確な相関関係はなかった。雄の全ての投与群と30 mg 投与群の雌においても散発的な摂餌量の増加が認められた。

眼検査には投与に起因した異常は認められなかった。

血液学的検査では、30 mg 以上投与群の雄でMCHの増加、100 mg 以上投与群ではMCVの増加が認められた。

血液生化学的検査では、30 mg 以上の投与群の雄で総タンパク質、グロブリンの低下が認められた。アルブミンについては30及び300 mg 投与群の雄で低下が認められ、100 mg 投与群の雄でも低下が認められたが、統計学的には有意でなかった。総タンパク質量の低下は100 mg 投与群の雌でも認められた。100 mg 以上投与群の雄及び300 mg 投与群の雌でBUNの増加が認められた。ALTの上昇は雄の300 mg 投与群のみで認められた。また、300 mg 投与群の雄でカルシウムの減少が認められた。

尿検査では300 mg 投与群の雄で尿量の増加、雌でpHの低下が認められた。

臓器重量では、100 mg 以上の投与群の雄で肝臓の絶対重量の減少、30 mg 以上投与群の雄で肝臓の比重量⁷の減少が認められた。雌では300 mg 投与群で腎臓の絶対重量の増加が認められた。

⁵ 前胃と腺胃の境界。境界縁は前胃粘膜の隆起であるが、これにより前胃と腺胃は明瞭に区分できる。

⁶ リゾゾーム内に脂質が蓄積したもの。

⁷ 体重比重量を比重量という。

剖検および病理組織学的検査では、100 mg 投与群の雌 1 匹で乳房腺がんが認められたが、用量相関性はなく、投与に起因するものではないと考えられた。他に異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 1 6)

13~17 ヶ月齢のビーグル犬(雌雄各 2 匹/群)を用いた強制経口投与(30、100、300 mg/kg 体重/日；半量ずつ 1 日 2 回投与)による 30 日間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、投与はゼラチンカプセルを用いて行い、対照群には乳糖 (300 mg/kg 体重) 入りのカプセルを同様に投与した。

一般的な臨床症状観察では、300 mg 投与群の雌で嘔吐、流涎が認められたが、同用量投与群の雄やその他の群では認められなかった。また、嘔吐、流涎が認められた雌の 1 頭は状態が悪化したため、投与 17 日に試験が打ち切られた。

体重変化では、嘔吐、流涎が認められた 300 mg 投与群の雌で体重減少が認められた。

血液学的検査では、300 mg 投与群の雄の 1 頭で Ht の低下が認められた。また、雌の投与群の多くで対照群と比較して異染性好中球の分葉核球存在比の低下が認められたが、個々の動物について投与開始前の値と 28 日後の値を比較したところ有意差は認められなかった。

血液生化学的検査では、300 mg 投与群の雌雄で AST の上昇が認められ、雄では ALT の上昇も認められた。17 日目に試験を打ち切った 300 mg 投与群の雌 1 例 においては AP の上昇も認められた。

尿検査には特に異常は認められなかった。

臓器重量では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、次の所見が報告された。

肝臓の染色切片の観察で 100mg 以上投与群の雌雄の肝細胞に小葉中心性水腫性変性(電子顕微鏡検査で肝細胞ライソゾーム内のミエリン小体として観察)が認められた。300 mg 投与群の雌雄各 1 頭で、胆嚢の粘膜細胞の空胞化が認められた。17 日目に試験を打ち切った雌 1 の例では、胃粘膜にうっ血および微小出血が確認された。30 mg 投与群では著変は認められなかった。

本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 1 4)

4~6 ヶ月齢のビーグル犬(雌雄各 5 頭/群)を用いた強制経口投与(4、16、40、160 mg/kg 体重/日)による 3 ヶ月間の亜急性毒性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。なお、投与はゼラチンカプセルを用いて行い、対照群には空のカプセルを同様に投与した。

試験期間中、死亡例は認められなかった。