

目次

	頁
○審議の経緯.....	3
○食品安全委員会委員名簿.....	3
○食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿.....	3
○要 約.....	4
I. 評価対象飼料添加物の概要.....	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. 開発の経緯及び使用状況等.....	6
II. 安全性に係る知見の概要.....	6
1. 薬物動態試験（吸収、分布、代謝、排泄）及び残留試験.....	6
(1) 薬物動態試験（ラット）.....	6
(2) 代謝（ラット）.....	7
(3) 薬物動態試験（豚）.....	7
(4) 代謝（豚）.....	7
(5) 残留試験（豚）.....	8
(6) 残留試験（豚）.....	8
2. 急性毒性試験（マウス及びラット）.....	8
3. 亜急性毒性試験.....	9
(1) 13週間亜急性毒性試験（マウス）.....	9
(2) 14週間亜急性毒性試験（マウス）.....	10
(3) 14週間亜急性毒性試験（ラット）.....	10
(4) 14週間亜急性毒性試験（イヌ）.....	11
4. 慢性毒性及び発がん性試験.....	11
(1) 105週間慢性毒性/発がん性試験（ラット）.....	11
(2) 94週間発がん性試験（マウス）.....	12
5. 生殖発生毒性試験.....	12
(1) 繁殖毒性試験（ラット）.....	12
(2) 2世代繁殖毒性試験（ラット）.....	13
(3) 催奇形性試験（マウス）.....	13
(4) 催奇形性試験（ラット）.....	13

(5) 繁殖試験 (豚)	14
6. 遺伝毒性試験	14
7. 飼養試験 (豚)	15
8. その他の知見	16
(1) 急性眼刺激性試験 (ウサギ)	16
(2) 急性皮膚刺激性試験 (ウサギ)	16
9. 薬理学的試験	16
10. 微生物学的影響に関する試験.....	17
(1) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)	17
Ⅲ. 食品健康影響評価.....	17
1. 毒性学的 ADI について.....	17
2. 微生物学的 ADI について.....	18
3. ADI の設定について	18
4. 食品健康影響評価	19
▪ 別紙 1 : 検査値等略称	22
▪ 参照.....	23

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示(参照1)
- 2008年 9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0912007号)
- 2008年 9月 25日 第255回食品安全委員会(要請事項説明)
- 2010年 4月 16日 第37回肥料・飼料等専門調査会
- 2010年 9月 30日 第349回食品安全委員会(報告)
- 2010年 9月 30日 から10月29日 国民からの御意見・情報の募集
- 2010年 11月 25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
- 2010年 11月 25日 第357回食品安全委員会(報告)
(同日付けで厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2009年6月30日まで)

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

(2009年7月1日から)

小泉 直子 (委員長)
見上 彪 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*: 2009年7月9日から

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2009年10月1日から)

唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦
秋葉 征夫 舘田 一博
池 康嘉 津田 修治
今井 俊夫 戸塚 恭一
江馬 眞 細川 正清
桑形 麻樹子 宮島 敦子
下位 香代子 元井 葭子
高木 篤也 吉田 敏則

要 約

N-メチルヒドロキシピリドングリコシド系抗生物質である飼料添加物エフロトマイシン (CAS No.61288-15-1) について、飼料添加物指定時の試験成績等の抄録、FDA の資料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は、薬物動態試験 (ラット及び豚)、残留試験 (豚)、急性毒性試験 (マウス及びラット)、亜急性毒性試験 (マウス、ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性試験 (ラット及びマウス)、生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及び豚)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

エフロトマイシンは、遺伝毒性試験の結果から生体にとって問題となる遺伝毒性を示さないと考えられること、また、発がん性試験において発がん性は認められていないことから、ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において、最も低い用量で投与の影響が認められたと考えられる指標は、イヌを用いた亜急性毒性試験における雄の ALP の増加で、NOAEL は、10 mg(力価)/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI は、この NOAEL に、安全係数として、種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、0.1 mg/kg 体重/日と設定された。

一方、微生物学的 ADI については、現時点において国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式に基づいて 0.0018 mg/kg 体重/日と設定された。

この微生物学的 ADI (0.0018 mg/kg 体重/日) は、毒性学的 ADI (0.1 mg/kg 体重/日) よりも小さく、毒性学的な安全性も担保していると考えられる。

以上より、エフロトマイシンの食品健康影響評価については、ADI として 0.0018 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：エフロトマイシン

英名：Efrotomycin

3. 化学名

CAS (No.61288-15-1)

英名：31-*O*[6-deoxy-4-*O*(6-deoxy-2,4-di-*O*-methylhexopyranosyl)-3-*O*-methylhexopyranosyl]-1-methylmocimycin

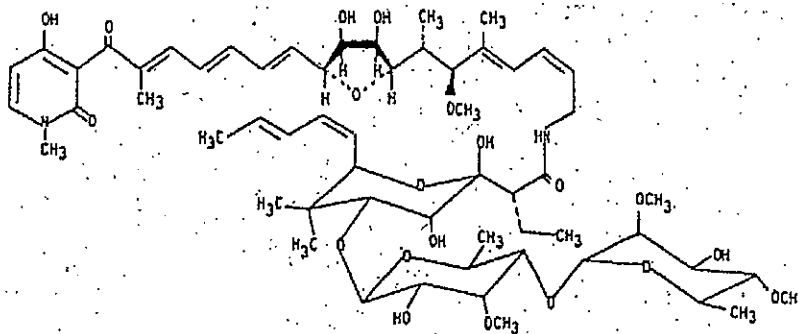
4. 分子式

$C_{59}H_{88}N_2O_{20}$

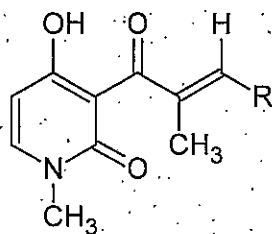
5. 分子量

1145.83

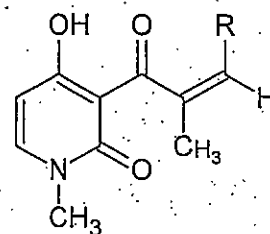
6. 構造式



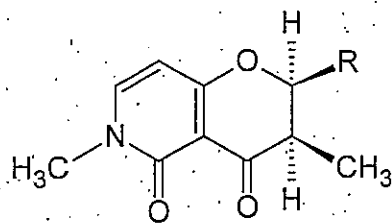
エフロトマイシン A₁



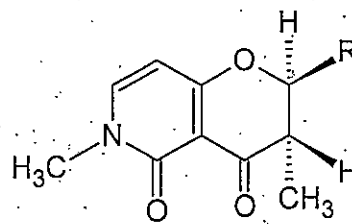
エフロトマイシン A₁ (E isomer)



エフロトマイシン A₂ (Z isomer)



B₁



B₂

エフロトマイシン B (立体異性体 B₁ 及び B₂ の混合物)

7. 開発の経緯及び使用状況等 (参照 2、3)

エフロトマイシンは、1976年に *Nocardia lactamdurans* の培養液から発見された *N*-メチルヒドロキシピリドングリコシド系抗生物質である。

本品は、主としてグラム陽性菌に有効な狭範囲スペクトルの抗生物質で、*Salmonella*、*Escherichia*、*Bordetella* 等には活性を示さないが、家畜において重要な *Brachyspira hyodysenteriae*、*Clostridium perfringens* 等に有効であり、飼料添加物分野で開発されることとなった。

エフロトマイシンは、エフロトマイシン A₁ 及びその異性体であるエフロトマイシン A₂ 並びにエフロトマイシン B の混合物である。

エフロトマイシンの力価は、エフロトマイシン A₁ としての量を重量 (力価) で示す。

日本では、昭和 62 年に飼料の安全性の確保及び品質の改善に関する法律 (昭和 28 年法律第 35 号) に基づき、飼料が含有している栄養成分の有効な利用の促進を用途とする飼料添加物として指定されている。海外においては、使用されていない。

また、動物用医薬品及びヒト用医薬品としては使用されていない。

なお、ポジティブリスト制度の導入に伴う残留基準値¹が設定されている。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、飼料添加物エフロトマイシンの指定時の試験成績等の抄録、FDA の資料等をもとに毒性に関する主な知見を整理したものである。(参照 2、3)

1. 薬物動態試験 (吸収、分布、代謝、排泄) 及び残留試験

(1) 薬物動態試験 (ラット) (参照 2)

ラットを用いた ¹⁴C 標識エフロトマイシンの単回経口投与 (0.8 mg/kg 体重) 試験を実施した。

投与後 48 時間の糞及び尿を経時的に測定した結果、糞中へは投与量の 104.4 % が、尿中には、投与量の 4.7 % が排泄された。

¹ 平成 17 年厚生労働省告示第 499 号によって新たに定められた残留基準値

ラットを用いて¹⁴C標識エフロトマイシンをコールドキャリアーと共に単回経口投与(500 mg/kg 体重)し、吸収、分布及び排泄について調べた。

投与6時間後、4%が尿中に排泄され、84%が消化管内に存在していた。また、投与6時間後における臓器への移行率は、肝臓1.2%、血液0.8%、腎臓0.3%、筋肉0.1%及び脂肪では0.0%であった。全体の回収率は、91%であった。

ラットを用いて¹⁴C標識エフロトマイシンA₁を経口投与(0.8 mg/kg 体重)し、投与後24時間の胆汁を集めて分析を行った。

投与量の約13%が胆汁中に排泄され、その大部分は極性代謝物であり異性体のエフロトマイシンBは認められなかった。

(2) 代謝(ラット)(参照2)

ラットを用いて¹⁴C標識エフロトマイシンA₁をコールドキャリアーと共に単回経口投与(500 mg/kg 体重)し、代謝物について調べた。

肝臓中では、約70%がエフロトマイシンA₁のまま回収され、他は代謝物であった。

糞中では、エフロトマイシンA₁が約60%、エフロトマイシンBが24%であり、尿中では、エフロトマイシンA₁は約14%、極性代謝物が67~86%であった。

(3) 薬物動態試験(豚)(参照2)

豚を用いた¹⁴C標識エフロトマイシンの7日間混餌投与(16 ppm)試験を実施した。

尿及び糞中のエフロトマイシンの濃度は投与開始3日後からほぼ一定(糞中では約10 ppm、尿中では0.4 ppm)となり、投与を中止すると2日後から急減する傾向を示した。

排泄物からの回収率は、糞から58~76%、尿からは約2%であり、合計60~78%であった。

(4) 代謝(豚)(参照2)

豚を用いて¹⁴C標識エフロトマイシンA₁を7日間混餌投与(16 ppm)し、代謝物について逆同位体希釈分析(RIDA)により調べた。

豚に投与されたエフロトマイシンA₁は、豚の消化管内で、約20%がエフロトマイシンBへ代謝される一方、吸収されたエフロトマイシンA₁は、肝臓や腎臓では約60~70%がエフロトマイシンA₁のまま存在し、残りはより極性の高い代謝物となることが判明した。エフロトマイシンBは臓器や尿中に認められないことから、この異性体は消化管から吸収されないものと推定された。

(5) 残留試験 (豚) (参照 2)

豚を用いたエフロトマイシンの 14 週間混餌投与 (16、80 及び 160 ppm) による残留試験を実施した。

投与 42 日目、休薬 0、1、3、5、7 日目の筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び血清中のエフロトマイシン A₁ 濃度について HPLC により分析した。

16 ppm 投与群では、投与 42 日目及び休薬 0 日目でほとんど検出されず、休薬 1 日目には全試料で検出限界 (0.03 ppm) 以下となった。

また、高濃度群 (80 及び 160 ppm 投与群) では、主として小腸、肝臓、血清等に約 1 ppm 以下が認められたが、休薬により急激に減少し、休薬 3 日目には全試料で検出限界以下であった。

これらの成績からエフトロマイシンを長期 (14 週間) にわたって連続投与しても、主要臓器・組織中には蓄積又は残留しないと考えられた。

(6) 残留試験 (豚) (参照 2)

豚を用いたエフロトマイシンの 7 日間混餌投与 (16 ppm) による残留試験を実施した。

休薬 6 時間、1、2、3 日目の筋肉、肝臓、腎臓及び血漿中のエフロトマイシン A₁ 濃度について HPLC により分析した。

休薬 6 時間後には、肝臓及び血漿を中心に 0.014~0.066 ppm の残留が認められたが、以後急激に減少し、休薬 1 日目には全臓器で検出限界 (0.01 ppm) 以下となった。

2. 急性毒性試験 (マウス及びラット) (参照 2)

マウス及びラットを用いたエフロトマイシンの急性毒性試験の結果を表 1 に示した。

表 1 急性毒性試験

動物	投与方法	投与量 mg/kg 体重	LD ₅₀ 値 mg/kg 体重	一般症状
マウス	経口	5,000 ~20,000	雄 約 15,600 雌 >20,000	20,000 mg/kg 体重投与群において、投与翌日に雄雌で振戦を、また、雄で投与 1 週間後に元気消失を認めた。
	腹腔内	840 ~2,400	雄 958 (649~1,413)	840 mg/kg 体重以上投与群で、投与 2 日後に活動低下、徐呼吸及び元気消失を認めた。 投与 1 週間後に生存マウスは、衰

			雌 927 (688~1,249)	弱を示し、その23~80%に体重減少がみられたが、1例を除き次の1週間では全て体重増加を示した。 1,090 mg/kg 体重以上投与群では、投与2日後に眼瞼下垂、運動失調及び振戦を認めた。
ラット	経口	3,330 ~7,500	雌及び雄 >7,500	著変認めず。
	腹腔内	592 ~1,690	雄 1,582 (1,181~2,120) 雌 1,481 (1,122~1,955)	投与2時間以内に1,690 mg/kg 体重投与群の雄で活動低下及び徐呼吸、雌で徐呼吸を認めた。投与2日後には、770 mg/kg 体重以上投与群で活動低下及び徐呼吸、1,000 mg/kg 体重以上投与群で被毛粗剛様の所見、1,300 及び 1,690 mg/kg 体重投与群では、振戦及び運動失調を認めた。 投与2及び3日後に1,000 mg/kg 体重以上投与群で衰弱がみられ、投与8日後には1,000 及び 1,300 mg/kg 体重投与群の雄数例で腹部膨満がみられた。

3. 亜急性毒性試験

(1) 13週間亜急性毒性試験(マウス)(参照2)

マウス(ICR系、雌雄各10匹/群)を用いたエフロトマイシンの13週間混餌投与(0、1,000、3,000、10,000及び30,000 ppm)による亜急性毒性試験を実施した。

一般症状、体重、摂餌量、食餌効率、被験物質摂取量、尿検査、血液学的、生化学的検査及び病理学的検査の各項目について検査した。

1,000 ppm 及び 3,000 ppm 投与群では、投与の影響はみられなかった。

10,000 ppm 以上投与群では、腎臓において尿細管上皮の変性が雌雄に、軽度の尿細管の拡張及び腎盂の拡張が雄にみられた。肝臓の絶対及び比重量の増加が雄にみられた。また、血小板数の増加が雌雄に、総コレステロール値の増加が雌にみられた。

30,000 ppm 投与群では、雌雄とも投与開始後一過性に摂餌量の減少に伴う軽度の体重減少及び食餌効率の低下がみられた。また、RBC、Hb 及び Ht の減少、脾臓の髓外造血亢進傾向、尿の酸性化傾向、肝臓の小葉中心性肝細胞腫大、尿タンパク及びウロビリノーゲンの減少並びに心臓の比重量の減少傾向が雄に、血漿グロブ

リン及び無機リンの増加並びに卵巣の絶対及び比重量の減少が雌にみられた。

なお、10,000 ppm 以上投与群の雄及び全投与群の雌にみられた組織病変を伴わない盲腸の拡張については、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。

以上より、本試験における NOAEL は、3,000 ppm (雄 340 mg(力価)/kg 体重/日、雌 431 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

(2) 14 週間亜急性毒性試験 (マウス) (参照 3)

マウス (ICR 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間混餌投与 (0、0.5、1.0、2.0 及び 5.0 %) による用量設定試験を実施した。体重、摂餌量、臨床症状、剖検所見及び病理学的検査 (腎臓) の各項目について検査した。

2.0 及び 5.0 % 投与群の雌雄で、糸球体腎炎及び尿細管上皮再生の発生数の増加が認められた。

以上より、本試験における NOAEL は、1.0 % (雄 1,720 mg(力価)/kg 体重/日、雌 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

(3) 14 週間亜急性毒性試験 (ラット) (参照 2)

ラット (SD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間混餌投与 (0、0.5、1.0、2.0 及び 5.0 %) による用量設定試験を実施した。体重、摂餌量、臨床症状、血液学的検査、尿検査及び病理学的検査の各項目について検査した。

2.0 % 投与群の雄及び 5.0 % 投与群の雌雄では、投与 1~4 週に体重増加抑制、摂餌量の低下及び糸球体腎炎が認められた。

5.0 % 投与群では、RBC、Hb 及び Ht の軽度の減少、腎臓の比重量の増加並びに尿細管上皮の再生を含む腎臓病変が雌雄で認められた。

以上より、本試験における NOAEL は、1.0 % (雄 706 mg(力価)/kg 体重/日、雌 810 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

ラット (CRCD 系、雌雄各 15 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) による亜急性毒性試験を実施した。本試験では、5 の (1) の繁殖毒性試験 (p12) により得られた子宮内暴露を受けた児動物を無作為に抽出して用いた。臨床症状、体重、眼科検査、血液学的検査、生化学的検査及び病理学的検査の各項目について検査した。

200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で投与に起因する流涎がみられ、2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群では苦悶反応も認められた。

剖検では、すべての投与群で病理組織学的所見を伴わない盲腸拡張がみられた。この盲腸拡張は、抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であり、げっ歯類の盲腸の特異性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で肝臓及び腎臓の絶対及び比重量の増加並びに精巣の絶対及び脳比重量の減少が認められた。

病理学的検査では、投与に起因する変化はみられなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、20 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。

(4) 14 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 2)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) 試験を実施した。臨床症状、体重、眼科検査、心電図検査、血液学的検査、生化学的検査、尿検査及び微生物学的検査の各項目について検査した。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で嘔吐、軟便及び流涎が投与後 1~2 週に頻繁に認められた。

20 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雄及び 200 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌で、投与 4 週後に ALP が増加し、試験終了時には、平均で 50~100 % の増加を示した。200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群では肝臓の絶対及び比重量の増加が雌雄にみられた。しかし、いずれの投与群においても肝臓の病理学的変化は観察されなかった。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群では、BUN 及びクレアチニンの増加が雌に、腎臓の尿細管拡張、皮質瘢痕及び亜急性腎乳頭炎が雌雄にみられた。

以上より、本試験における NOAEL は、雌では 20 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられたが、雄では特定できなかった。

上記試験において NOAEL が設定できなかったため、イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 14 週間強制経口投与 (0、2、5、10 及び 20 mg(力価)/kg 体重/日) 試験を実施した。

20 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄で腎臓の比重量の増加がみられたが、前回の試験では 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群においても腎臓重量に影響が認められなかったため、投与に起因する影響ではないと考えられた。前回の試験でみられた ALP の増加は、最高用量の 20 mg(力価)/kg 体重/日投与群においても認められなかった。

上記二つの試験結果より、NOAEL は雄では 10 mg(力価)/kg 体重/日、雌では 20 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。

4. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 105 週間慢性毒性/発がん性試験 (ラット) (参照 2、3)

ラット (CRCD 系、雌雄各 65 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 105 週間混餌投与 (0、0.1、0.33 及び 1.0 %) 試験を実施した。このうち、雌雄各 15 匹/群を投

与 53 週後にと殺して中間検査を行った。臨床症状、体重、摂餌量、眼科検査、血液学的検査、血清生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査の各項目について検査した。

1.0 %投与群の雌で投与 52 週後において対照群と比べ約 10 %、投与 105 週後において約 20 %の有意な体重増加抑制がみられた。

0.33 %及び 1.0 %投与群の雌で投与 105 週後において慢性腎炎の発生増加がみられた。

その他の検査項目には、投与に起因する影響は認められなかった。

以上より、本試験における NOAEL は、雄では本試験の最高用量である 1.0 % (450 mg(力価)/kg 体重/日)、雌では 0.1 % (55 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

また、投与に起因する腫瘍の発生増加はみられず、発がん性は認められなかった。

(2) 94 週間発がん性試験 (マウス) (参照 3)

マウス (ICR 系、雌雄各 50 匹/群) を用いたエフロトマイシンの 94 週間混餌投与 (0、0.1、0.33 及び 1.0 %) 試験を実施した。

臨床症状、体重、飼料摂取量、剖検及び病理組織学的検査の各項目について検査した。

1.0 %投与群の雄で投与開始約 50 週後から試験期間を通じて、死亡率のわずかな増加がみられた。

1.0 %投与群の雌雄で慢性腎炎の発生増加がみられた。

投与に起因する腫瘍の発生増加はみられず、発がん性は認められなかった。

5. 生殖発生毒性試験

(1) 繁殖毒性試験 (ラット) (参照 2)

ラット (CRCR 系、雌 12 匹/群) を用いたエフロトマイシンの強制経口投与 (0、20、200 及び 2,000 mg(力価)/kg 体重/日) による繁殖毒性試験を実施した。被験物質の投与は、交配 14 日前より妊娠・授乳期間を通じて分娩 21 日後まで実施した。

母動物の一般症状、体重、交配率、生殖状況及び妊娠期間並びに胎児の着床後生存率、発育、体重、外表、内臓及び骨格異常について検査した。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で、妊娠 15 日から試験終了日まで流産が発生した。

2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群で、妊娠期間の有意な延長がみられ、これに起因したと考えられる児動物平均体重の有意な増加が認められた。

児動物の外表検査では 2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群 1 例で短躯がみられた。内臓検査では、同一児に多発性奇形 (馬蹄形腎、短縮尿管、精巣位置異常及び右副腎欠損) がみられた。また、死亡した児では、対照群 2 例に腰椎及び仙椎の欠損、対照群 1 例に脊椎骨間過剰化骨部位、2,000 mg(力価)/kg 体重/日投与群 1 例に頸椎の融合及び不整列がみられた。これらの変化は偶発的なものと考えられた。