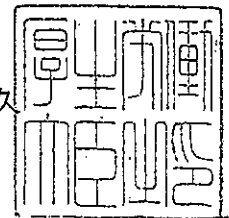




厚生労働省発食安0612第3号
平成26年6月12日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

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、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

リンコマイシン

平成26年7月10日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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26年6月12日付け厚生労働省発食安0612第3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項の規定に基づくリンコマイシンに係る食品規格（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。

リンコマイシン

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：リンコマイシン [Lincomycin]

(2) 用途：抗生物質

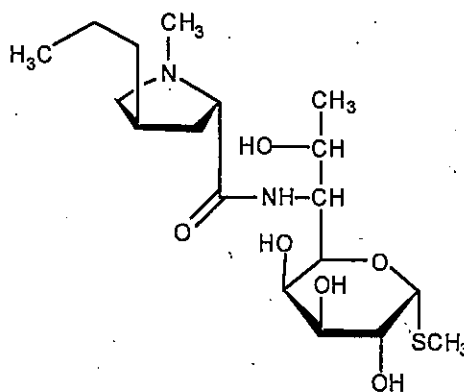
Streptomyces lincolnensis 由来の抗生物質で、ピルリマイシン及びクリンダマイシンと同じリンコマイシン系抗生物質に属する。主としてグラム陽性菌に対して有効で、作用機序は、細菌のリボソームの50S サブユニットに作用することにより、タンパク質合成を阻害するものと考えられている。

国内では、動物用医薬品としてリンコマイシン塩酸塩を有効成分とする注射剤、飼料添加剤及び飲水添加剤が承認されている。海外では、動物用医薬品として、単剤又はスペクチノマイシン、スルファジミジン、ゲンタマイシンのような他の抗菌剤との配合剤として、牛、羊、豚及び家きんを対象に使用される。ヒト用医薬品としても国内外で使用されている。

(3) 化学名：

(2*S*-*trans*)-methyl 6,8-dideoxy-6-[[(1-methyl-4-propyl-2-pyrrolidinyl) carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galactooctopyranoside (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : $C_{18}H_{34}N_2O_6S$
分 子 量 : 406.54

(5) 適用方法及び用量

リンコマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
塩酸リンコマイシンを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料 1 t 当たり 110g(力価)以下の量を混じて経口投与する。	4 日間
	鶏（産卵鶏を除く。）	飼料 1t 当たり 44g（力価）以下の量を混じて経口投与する。	3 日間
	すずき目魚類	1 日量として体重 1kg 当たり 40mg（力価）以下の量を飼料に混じて経口投与する。	10 日間
塩酸リンコマイシンを有効成分とする飲水添加剤	豚	1 日量として体重 1kg 当たり 10mg（力価）以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	4 日間
	鶏（産卵鶏を除く。）	1 日量として体重 1kg 当たり 2mg（力価）以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	3 日間
塩酸リンコマイシンを有効成分とする注射剤	豚	1 日量として体重 1kg 当たり 10mg（力価）以下の量を筋肉内に注射する。	4 日間

【海外】

①塩酸リンコマイシン注射液

製剤/剤型	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
リンコマイシン塩酸塩水和物 100 mg(力価)/mL 300 mg(力価)/mL	豚	・豚赤痢：1 日 1 回体重 1 kg 当たりリンコマイシンとして 5～10 mg（力価）を 1～3 日間筋肉内注射する。 ・豚マイコプラズマ性肺炎：1 日 1 回体重 1 kg 当たりリンコマイシンとして 5～10 mg（力価）を 3 日間筋肉内注射する。	米国	2 日間
			カナダ	2 日間
			英国	3 日間
			フランス	2 日間
			ドイツ	7 日間
			デンマーク	6 日間
			オーストラリア	2 日間
リンコマイシン塩酸塩水和物 200mg(力価)/mL	牛（乳）	牛の乳房炎：1 回当たり 200mg（力価）を 12～24 時間の間隔をあけて最大 3 回まで乳房投与する。	オーストラリア	96 時間（乳）

②塩酸リンコマイシン散

製剤/剤型	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
リンコマイシン塩酸 塩水和物 400 mg(力価)/g	豚	1日体重1 kg 当たり、リンコマイシンとして10 mg (力価) の量を飲水に均一に混じて5日間経口投与する。	米国	0日間
			カナダ	0日間
			英国	0日間
			フランス	2日間
			ドイツ	5日間
			デンマーク	1日間
			オーストラリア	2日間
	鶏 (産卵 鶏を除く)	1日体重1 kg 当たり、リンコマイシンとして2 mg (力価) の量を飲水に均一に混じて5日間経口投与する。	米国	0日間
			カナダ	0日間
			フランス	2日間

③塩酸リンコマイシン準散

製剤/剤型	対象動物及び使用方法		使用国	休薬期間
リンコマイシン塩酸 塩水和物 8.8 g(力価)/kg 22 g(力価)/kg 44 g(力価)/kg 110 g(力価)/kg 220 g(力価)/kg	豚	飼料1トン当たりリンコマイシンとして44 g～110 g (力価) の量を均一に混じて5～10日間経口投与する。	米国	0日間
			カナダ	1日間
			英国	3日間
			フランス	3日間
			ドイツ	5日間
			デンマーク	1日間
			オーストラリア	1日間
			ニュージーランド	1日間
	鶏 (産卵 鶏を除く)	飼料1トン当たりリンコマイシンとして44 g (力価) の量を均一に混じて7日間経口投与する。	米国	0日間
			ニュージーランド	0日間

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

・リンコマイシン

② 分析法の概要

[ガスクロマトグラフ分析法]

試料から有機溶媒で抽出し、固相抽出カラムを用いて精製した後、ガスクロマトグラフ (NPD) 又はガスクロマトグラフ・質量分析計 (GC-MS) により定量する。

定量限界：0.015～0.06 mg/kg

[微生物学的定量法]

牛・豚・乳

試料を3.5mol/Lあるいは1.0mol/L水酸化ナトリウム溶液でpH8.5とし、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラム及びC₁₈カラムを用いて精製した後、*Sarcina lutea* ATCC 9341を用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

定量限界：0.1～0.2 mg/kg

ブリ

試料から0.05 mol/L HCl-メタノールで抽出する。ヘキサンで脱脂して、スチレンジビニルベンゼン共重合体カラムを用いて精製した後、*Bacillus cereus* var. *mycoides* ATCC 11778を用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

定量限界：0.05 μg (力価)/g

(2) 残留試験結果

- ① 泌乳牛にリンコマイシンを乳房内投与 (330mg/分房×4分房、12時間間隔で3回投与) し、投与12、24、36、48、60、72、84及び96時間後に乳中のリンコマイシンの残留濃度について、GC-MSにより測定した。

表1: 泌乳牛にリンコマイシンを乳房内投与した後の乳中のリンコマイシン濃度

(mg/kg)

投与後時間	リンコマイシン
12時間	53.1±17.4(24)
24時間	6.98±3.44(24)
36時間	0.68±0.80(24)

48時間	0.20±0.29(24)
60時間	0.04±0.05(24)
72時間	<0.015(22)
84時間	<0.015(21)
96時間	<0.015(20)

定量限界：0.015 mg/kg

数値 (n=20~24) は分析値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

- ② 泌乳牛（5頭）にリンコマイシンを乳房内投与（200 mg/乳房、12時間間隔で3回投与）し、投与12、24、36及び48時間後に乳中のリンコマイシンの残留濃度について、微生物学的定量法により測定した。

表2：泌乳牛にリンコマイシンを乳房内投与した後の乳中のリンコマイシン濃度

(mg/kg)

投与後時間	リンコマイシン
12時間	115
24時間	18
36時間	1.4
48時間	<0.2

定量限界：0.2 mg/kg

- ③ 豚（6頭/群）に¹⁴C標識リンコマイシンを3日間混餌投与（1.2、2.0、6.0~7.0及び10~12 mg/kg 体重/day）し、最終投与12及び48時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるリンコマイシンの残留濃度について微生物学的定量法及びGC-MSにより測定した。

表3：豚に¹⁴C標識リンコマイシンを3日間混餌投与した後の食用組織中のリンコマイシン濃度

(mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/day)	投与後 時間	組織			
		肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
1.2	12時間	0.40	0.22	0.01	0.021
2.0		0.64	0.41	0.02	0.024
6.0~7.0		1.6	1.2	0.053	0.13
10~12		3.4	3.1	0.15	0.35
	48時間	0.82	0.64	0.091	0.097

- ④ 豚 (12頭) に¹⁴C標識リンコマイシンを3日間筋肉内投与 (11 mg/kg 体重/day) し、最終投与12、24及び48時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるリンコマイシンの残留濃度について微生物学的定量法及びGC-MSにより測定した。

表4: 豚に¹⁴C標識リンコマイシンを3日間筋肉内投与した後の食用組織中のリンコマイシン濃度 (mg/kg)

組織	投与後時間		
	12 時間	24 時間	48 時間
筋肉	0.39±0.04(3)	0.13±0.02(3)	0.14±0.04(6)
脂肪	0.59±0.36(3)	0.26±0.14(3)	0.20±0.07(6)
肝臓	17.54±6.24(3)	13.61±1.87(3)	3.84±1.41(6)
腎臓	12.02±4.25(3)	5.75±0.24(3)	3.08±1.09(6)

数値 (n=3又は6) は分析値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

- ⑤ 豚 (2群、24頭/群) にリンコマイシンを3日間筋肉内投与 (11 mg/kg 体重/day) し、最終投与3、6、12、24、48及び144時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるリンコマイシンの残留濃度についてGC-MSにより測定した。

表5: 豚にリンコマイシンを3日間筋肉内投与した後の食用組織中のリンコマイシン濃度 (mg/kg)

組織	製剤	投与後時間					
		3 時間	6 時間	12 時間	24 時間	48 時間	144 時間
筋肉	製剤1	3.60±0.41	2.31±0.09	0.69±0.24	0.06±0.02	<0.02	<0.02
	製剤2	2.46±0.42	1.84±0.53	0.64±0.10	0.08±0.02	0.01±0.00	<0.02
脂肪	製剤1	0.47±0.30	0.67±0.20	0.15±0.14	0.02±0.01	<0.02	<0.02
	製剤2	0.47±0.26	0.46±0.26	0.20±0.12	0.04±0.03	<0.02	<0.02
肝臓	製剤1	6.37±1.58	4.36±1.12	2.42±0.73	0.32±0.14	0.06±0.02	<0.02
	製剤2	4.70±0.61	4.86±1.33	2.46±0.65	0.55±0.32	0.06±0.02	<0.02
腎臓	製剤1	29.3±5.67	16.0±1.77	5.83±1.45	0.91±0.15	0.17±0.09	<0.02
	製剤2	21.0±5.96	18.4±0.99	7.47±2.28	1.36±0.45	0.24±0.17	<0.02

定量限界 : 0.02mg/kg

数値は分析値±標準偏差で示し、すべて4試行数で実施。

- ⑥ 鶏 (雌雄各21羽) に¹⁴C標識リンコマイシンを7日間飲水投与 (5.1~6.6 mg/kg 体重/day) し、最終投与0.5、1、2、4及び7日後に筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるリンコマイシンの残留濃度について測定した。

表6: 鶏に¹⁴C標識リンコマイシンを7日間飲水投与した後の食用組織中のリンコマイシン濃度

(mg/kg)

組織	投与後日数				
	0.5 日	1 日	2 日	4 日	7 日
筋肉	0.027	0.027	<0.005	<0.005	<0.005
脂肪/皮膚	0.051	0.065	0.028	0.017	<0.005
肝臓	0.503	0.224	0.107	0.028	0.020
腎臓	0.56	0.23	0.10	0.03	0.01

定量限界: 0.005 mg/kg

- ⑦ 鶏 (18羽) に¹⁴C標識リンコマイシンを12日間経口投与 (0.5 mg/kg 体重/day) し、最終投与4、28及び76時間後に筋肉、脂肪/皮膚、肝臓及び腎臓におけるリンコマイシンの残留濃度について測定した。

表7: 鶏に¹⁴C標識リンコマイシンを12日間経口投与した後の食用組織中のリンコマイシン濃度

(μg/kg)

組織	投与後時間		
	4 時間	28 時間	76 時間
筋肉	19.7±12.4	12.7±11.5	9.8±3.8
脂肪/皮膚	18.9±4.4	14.0±7.3	2.9±7.2
肝臓	141±60.2	24.3±11.6	5.7±6.4
腎臓	152±94.6	20.6±5.5	6.0±6.8

数値は分析値±標準偏差で示し、すべて6試行数で実施。

定量限界: 0.02mg/kg

- ⑧ ブリにリンコマイシンを7日間混餌投与 (リンコマイシンとして40及び80 mg (力価) /kg 体重/day、水温19.5~23℃) し、残留試験が実施された。最終投与3、24、72、96、120、168及び240時間後に筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるリンコマイシンの残留濃度を微生物的定量法により測定した。

表8: ブリにリンコマイシンを7日間混餌投与した後の食用組織中のリンコマイシン濃度

(μg (力価) /g)

投与量	組織	投与後時間						
		3 時間	24 時間	72 時間	96 時間	120 時間	168 時間	240 時間
40 mg (力 価) /kg 体重	筋肉	0.689± 0.110 (5)	0.440± 0.075 (5)	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05 (5)
	肝臓	0.389± 0.148 (5)	0.500± 0.084 (5)	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05 (5)	<0.05 (5)

/day	腎臓	1.355± 0.325(5)	1.417± 0.137(5)	0.492± 0.184(5)	0.102± 0.013(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	脾臓	1.290± 0.253(3)	1.050± 0.044(3)	0.463± 0.070(3)	0.063± 0.004(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)
80 mg (力 価) /kg 体重 /day	筋肉	1.182± 0.155(5)	0.873± 0.149(5)	0.256± 0.103(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	肝臓	1.253± 0.400(5)	0.782± 0.105(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	腎臓	1.889± 0.331(5)	1.989± 0.283(5)	0.854± 0.077(5)	0.185± 0.034(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	脾臓	4.612± 1.883(3)	2.222± 0.177(3)	0.684± 0.184(3)	0.181± 0.058(3)	<0.05(3)	<0.05(3)	<0.05(3)

数値(n=5)は分析値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.05 μg(力価)/g

- ⑨ ブリに塩酸リンコマイシンを7日間混餌投与(リンコマイシンとして50及び100 mg (力価) /kg 体重/day、水温15.0～19.4℃) し、残留試験が実施された。最終投与3、6、24、72、120及び168時間後に筋肉、肝臓、腎臓及び脾臓におけるリンコマイシンの残留濃度を微生物的定量法により測定した。

表9: ブリに塩酸リンコマイシンを7日間混餌投与した後の食用組織中のリンコマイシン濃度
(μg (力価) /g)

投与量	組織	投与後時間					
		3 時間	6 時間	24 時間	72 時間	120 時間	168 時間
50 mg (力 価) /kg 体重 /day	筋肉	2.589± 0.699(5)	1.694± 0.358(5)	0.353± 0.145(5)	0.149± 0.066(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	肝臓	1.826± 0.326(5)	0.742± 0.373(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	腎臓	7.357± 1.858(5)	4.577± 2.324(5)	0.314± 0.137(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	脾臓	4.395± 0.956(5)	2.953± 1.396(5)	0.883± 0.383(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
100 mg (力 価) /kg 体重 /day	筋肉	5.462± 2.231(5)	3.574± 0.969(5)	0.975± 0.459(5)	0.448± 0.313(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	肝臓	5.591± 2.405(5)	2.400± 0.713(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	腎臓	18.708± 5.352(5)	12.722± 4.449(5)	1.148± 0.249(5)	0.356± 0.188(5)	<0.05(5)	<0.05(5)
	脾臓	13.733± 2.782(5)	8.433± 2.805(5)	2.580± 2.118(5)	0.552± 0.082(5)	<0.05(5)	<0.05(5)

数値(n=5)は分析値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.05 µg(力価)/g

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、食品安全委員会あて意見を求めたリンコマイシン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。

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：30 mg/kg 体重/day

(動物種) ラット

(投与方法) 強制経口投与

(試験の種類) 発生毒性試験

(期間) 妊娠 6～15 日

安全係数：100

ADI ： 0.3 mg/kg 体重/day

なお、評価に供された遺伝毒性試験において *in vitro* 試験の一部で陽性の結果が得られたが、小核試験をはじめ *in vivo* 試験では陰性の結果が得られたので、リンコマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと結論されている。

② 微生物学的ADIについて

平成18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

リンコマイシンのMIC_{calc}*¹は0.000432 mg/mL、細菌が暴露される分画に0.5、結腸内容物に220g、ヒト体重60 kg を適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.000432 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{0.5^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.0032$$

*

*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2：ヒトにおけるリンコマイシンの経口投与（500mg）後の糞中への回収率は、食事とともに投与した例を含む12 例において、最大で52 %であったことから0.5 とした。

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれる ADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、

微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、リンコマイシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.0032 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア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る。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

リンコマイシンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

乳については推定される平均的な量まで、それ以外の食品については基準値案の上限の量までリンコマイシンが残留していると仮定し、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{註1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するリンコマイシン相当量の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 (%) ^{註2)}
国民平均	19.3
幼小児 (1～6 歳)	59.3
妊婦	20.3
高齢者 (65 歳以上)	15.0

注1) 平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (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。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準(昭和34年厚生省告示第370号)第1食品の部A食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	国際基準 ppm	オーストラ リア ppm	EU ppm
牛の筋肉		0.2			0.2	0.1
豚の筋肉	0.2	0.2		0.2	0.2	0.1
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉		0.2			0.2	0.1
牛の脂肪		0.05				0.05
豚の脂肪	0.3	0.3		0.3		0.05
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪		0.05				0.05
牛の肝臓		0.4			0.2	0.5
豚の肝臓	0.5	0.5		0.5	0.2	0.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓		0.4			0.2	0.5
牛の腎臓		0.9			0.2	1.5
豚の腎臓	1.5	1.5		1.5	0.2	1.5
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓		0.9			0.2	1.5
牛の食用部分		0.2			0.2	
豚の食用部分*	1.5	0.05	0.05		0.2	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分		0.2			0.2	
乳	0.15	0.15		0.15	0.02	0.15
鶏の筋肉	0.2	0.2		0.2	0.1	0.1
その他の家きんの筋肉		0.1			0.1	0.1
鶏の脂肪	0.3	0.3		0.3		0.05
その他の家きんの脂肪		0.05				0.05
鶏の肝臓	0.5	0.5		0.5	0.1	0.5
その他の家きんの肝臓		0.3			0.1	0.5
鶏の腎臓	0.5	0.5		0.5	0.1	1.5
その他の家きんの腎臓		0.3			0.1	1.5
鶏の食用部分*	0.5	0.02	0.02		0.1	
その他の家きんの食用部分		0.1			0.1	
鶏の卵		0.1			0.2	0.05
その他の家きんの卵		0.1			0.2	0.05
魚介類(さけ目魚類に限る。)		0.1				0.1
魚介類(うなぎ目魚類に限る。)		0.1				0.1
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.05	0.05	0.05			0.1
魚介類(その他の魚類に限る。)		0.1				0.1
魚介類(貝類に限る。)		0.1				0.1
魚介類(甲殻類に限る。)		0.1				0.1
その他の魚介類		0.1				0.1

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。
 *:食用部分については、腎臓の値を参照した。

(別紙2)

リンコマイシンの推定摂取量 (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 数値 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
豚の筋肉	0.2	0.2	12.6 ^{*1}	10.0 ^{*1}	13.0 ^{*1}	9.2 ^{*1}
豚の脂肪	0.3	0.3				
豚の肝臓	0.5	0.5	0.1	0.3	0.0	0.1
豚の腎臓	1.5	1.5	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	1.5	1.5	0.9	0.5	0.2	0.6
乳	0.15	0.045 ^{*2}	11.9	14.9	16.4	9.7
鶏の筋肉	0.2	0.2	5.6 ^{*1}	4.1 ^{*1}	5.9 ^{*1}	4.2 ^{*1}
鶏の脂肪	0.3	0.3				
鶏の肝臓	0.5	0.5	0.4	0.3	0.0	0.4
鶏の腎臓	0.5	0.5	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.5	0.5	1.0	0.6	1.5	0.7
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	0.05	1.7	0.7	1.0	2.1
計			34.0	31.3	37.9	26.9
ADI 比 (%)			19.3	59.3	20.3	15.0

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

*1: 筋肉又は脂肪のうち、高い基準値のほうを用いた。

*2: 乳については、精製化する際に用いる代表値の具体的な計算式の輸入乳由来30%を用いた。

乳の暴露評価に用いた値: $0 \times 0.7 + 0.15 \times 0.3 = 0.045$

(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18年12月19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25年 1月 7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26年 6月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 6月25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]

石井 里枝 埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○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
佐藤 清 一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸 農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣 明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了 国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一 一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子 日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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)

リンコマイシン

食品名	残留基準値
	ppm
豚の筋肉	0.2
豚の脂肪	0.3
豚の肝臓	0.5
豚の腎臓	1.5
豚の食用部分 ^{注)}	1.5
乳	0.15
鶏の筋肉	0.2
鶏の脂肪	0.3
鶏の肝臓	0.5
鶏の腎臓	0.5
鶏の食用部分	0.5
魚介類(すずき目魚類に限る。)	0.05

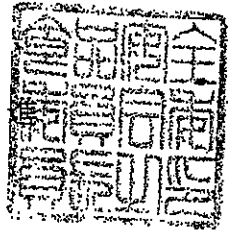
注)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第 10 号
平成 25 年 1 月 7 日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 18 年 12 月 18 日付け厚生労働省発食安 1218016 号をもって貴省から当委員会に意見を求められたリンコマイシ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 1 のとおりです。

また、本件に関して行った国民からの意見・情報の募集において、貴省に関する意見・情報が別添 2 のとおり寄せられましたので、お伝えします。

記

リンコマイシンの一日摂取許容量を 0.0032 mg/kg 体重/日とする。

別添 1

動物用医薬品評価書

リンコマイシン

2012年1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
○ 食品安全委員会肥料・飼料等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. 使用目的及び使用状況	6
 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、ラット及びウサギ）	7
(2) 薬物動態試験（イヌ）	8
(3) 薬物動態試験（牛）	9
(4) 薬物動態試験（豚）	9
(5) 薬物動態試験（鶏）	10
(6) 薬物動態試験（羊）	11
(7) 薬物動態試験（ヒト）	11
(8) 薬物動態試験（代謝の比較）	13
2. 残留試験	13
(1) 残留試験（牛、筋肉内投与）	13
(2) 残留試験（牛、乳房内投与）	13
(3) 残留試験（豚）	14
(4) 残留試験（鶏）	16
(5) 残留試験（羊）	17
(6) 残留試験（ぶり）	17
3. 遺伝毒性試験	19
4. 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）	21
5. 亜急性毒性試験	22
(1) 90 日間亜急性毒性試験（マウス）	22
(2) 30 日間・3.5 か月間亜急性毒性試験（ラット）	22
(3) 3 か月間亜急性毒性試験（ラット）	23
(4) 3 週間亜急性毒性試験（イヌ）	23

(5) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)	23
(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	24
6. 慢性毒性及び発がん性試験	24
(1) 1 年間慢性毒性 (ラット)	24
(2) 26 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	24
(3) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)	26
7. 生殖発生毒性試験	26
(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)	26
(2) 2 世代生殖毒性試験 (ラット)	26
(3) 発生毒性試験 (マウス及びラット)	27
8. その他の試験	27
(1) 皮膚感作性試験 (モルモット)	27
(2) 刺激性試験	28
(3) 免疫毒性試験	28
(4) 聴覚毒性試験	28
9. ヒトにおける知見	28
10. 微生物学的影響に関する試験	29
(1) EMEA 評価書における知見	29
(2) JECFA 評価書における知見	30
(3) 微生物学的影響調査	34
III. 食品健康影響評価	34
1. EMEA における評価	34
2. JECFA における評価	35
3. 毒性学的 ADI について	35
4. 微生物学的 ADI について	35
5. ADI の設定について	36
6. 食品健康影響評価について	36
・ EMEA 及び JECFA による各種試験の無毒性量等の比較	37
・ 別紙：検査値等略称	39
・ 参照	40

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示（参照1）
2006年 12月 19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1218016号）、関係資料の接受
2006年 12月 21日 第172回食品安全委員会（要請事項説明）
2011年 7月 12日 第47回肥料・飼料等専門調査会
2011年 8月 31日 第48回肥料・飼料等専門調査会
2012年 10月 15日 第449回食品安全委員会（報告）
2012年 10月 16日から11月 14日まで 国民からの御意見・情報の募集
2012年 12月 20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
2013年 1月 7日 第459回食品安全委員会（報告）
同日付で食品安全委員会委員長から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)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪（委員長）	小泉 直子（委員長）	小泉 直子（委員長）
小泉 直子（委員長代理*）	見上 彪（委員長代理*）	熊谷 進（委員長代理*）
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

** : 2007年4月1日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進（委員長）
佐藤 洋（委員長代理）
山添 康（委員長代理）
三森 国敏（委員長代理）
石井 克枝
上安平 浏子
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011 年 9 月 30 日まで)

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

(2011 年 10 月 1 日から)

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

*:2011 年 11 月 3 日から

要 約

リンコマイシン系の抗生物質である「リンコマイシン (CAS No. 154-21-2)」について、JECFA 及び EMEA 評価書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 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、牛、豚、鶏、羊及びヒト)、残留試験 (牛、豚、鶏、羊及びぶり)、遺伝毒性試験、急性毒性試験 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ)、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 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (マウス及びラット)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

各種遺伝毒性試験の結果から、リンコマイシンは、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、実施された発がん性試験は限定的ではあるが、ラットを用いた 26 か月間慢性毒性/発がん性併合試験では発がん性は認められていない。さらに、JECFA においては、リンコマイシンは構造上既知の発がん物質と類似していないとされている。

これらのことから、リンコマイシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられるため、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能であると考えた。

各種毒性試験で得られた無毒性量 (NOAEL) のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験における 30 mg/kg 体重/日であった。毒性学的 ADI は、この NOAEL を根拠とし、安全係数として 100 (種差 10 及び個体差 10) を適用し、0.3 mg/kg 体重/日と設定した。

一方、微生物学的 ADI については、VICH の算出式に基づいて 0.0032 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI の 0.0032 mg/kg 体重/日は、毒性学的 ADI の 0.3 mg/kg 体重/日よりも十分小さいことから、リンコマイシンの食品健康影響評価については、ADI として 0.0032 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：リンコマイシン

英名：Lincomycin

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S-trans)-Methyl 6,8-dideoxy-6-[[[(1-methyl-4-propyl-2-pyrrolidiny]l carbonyl]amino]-1-thio-D-erythro- α -D-galacto-octapyranoside

CAS (No. 154-21-2)

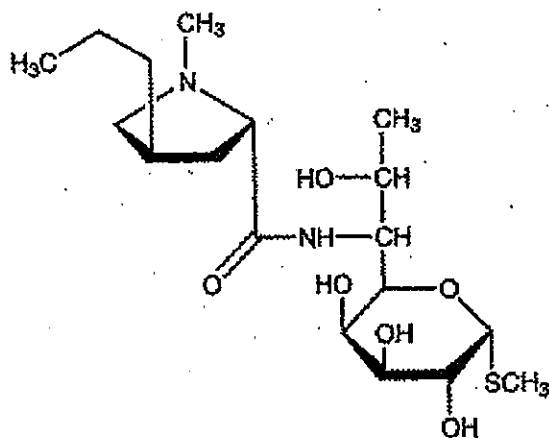
4. 分子式

$C_{18}H_{34}N_2O_6S$

5. 分子量

406.54

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況

リンコマイシンは、*Streptomyces lincolnensis* 由来の抗生物質で、ピルリマイシン及びクリンダマイシンと同じリンコマイシン系抗生物質に属する。主としてグラム陽性菌に対して有効で、作用機序は、細菌のリボソームの 50S サブユニットに作用することにより、タンパク質合成を阻害するものと考えられている。(参照 3、4)

日本では、動物用医薬品として塩酸リンコマイシンを有効成分とする注射剤（豚）、飼料添加剤（豚、鶏（産卵鶏を除く。）及びすずき目魚類）及び飲水添加剤（豚及び鶏（産卵鶏を除く。））が承認されている。

海外では、動物用医薬品として、単剤又はスペクチノマイシン、スルファジミジン、ゲンタマイシンのような他の抗生物質との配合剤として、牛、羊、豚及び家禽を対象に使用される。

ヒト用医薬品としても国内外で使用されている。（参照 3、5）

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値¹が設定されている。（参照 1）

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 及び EMEA 評価書等をもとに、リンコマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（マウス、ラット及びウサギ）

リンコマイシンの単回筋肉内投与試験をマウス（系統不明、50、100 及び 200 mg/kg 体重）、ラット（系統不明、30 mg/kg 体重）及びウサギ（30 mg/kg 体重）を用いて行った。いずれも投与後 1 時間以内に血中 C_{max} に達した。

また、マウスの尿中濃度は、投与後 1 時間以内にピークを示した。

マウス、ラット及びウサギにおけるリンコマイシン投与後の組織中濃度の順位を表 1 に示す。（参照 7）

表 1 リンコマイシン投与後の組織中濃度の順位

動物種	投与方法	投与量 (mg/kg 体重)	投与後 時間	組織中濃度の順位
マウス	経口	200	3 時間	盲腸内容>腎≒肺=脾>血清=肝
			30 分	腎>肺>脾>心≒筋>肝>脳
	皮下	200	1 時間	腎>肺≒脾>筋>肝>心>脳
			2 時間	肺≒腎>脾≒肝≒筋≒心>脳
ラット	筋肉	20	1 時間	腎>脾≒肺≒小腸≒血漿>筋>肝>脳
	筋肉	30	1 時間	腎>肺>肝
ウサギ	筋肉	20	1 時間	腎>肺≒血>脾>肝>筋

ラットに経口投与された投与量の約 5 %が尿中に排泄され、その 97 %は未変化体のリンコマイシン及びリンコマイシンスルホンであった。リンコマイシンの 95 %は消化管に認められた。（参照 4）

¹ 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

(2) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (1 匹) を用いた ^3H 標識塩酸リンコマイシンの単回経口投与 (500 mg/匹) 試験において、血漿 $C_{\max}$ は $4.5 \mu\text{g/mL}$ 、血漿 $T_{\max}$ は 4 時間、血漿 $T_{1/2}$ は 4 時間であった。(参照 6)

イヌ (ビーグル種、2 匹) を用いたリンコマイシンの単回経口投与 (300 mg/kg 体重) 試験において、吸収のピークは投与後 1~2 時間にみられた。

イヌ (雌雄各 1 匹) を用いたリンコマイシンの単回筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) 試験において、リンコマイシンは投与後速やかに吸収された。(参照 4)

イヌを用いた ^3H 標識塩酸リンコマイシンの単回筋肉内投与 (500 mg/匹) 試験において、血漿 $C_{\max}$ は $25.5 \mu\text{g/mL}$ 、血漿 $T_{\max}$ は 0.17 時間、血漿 $T_{1/2}$ は 4 時間であった。(参照 6)

イヌを用いた経口投与 (30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 試験において、高濃度のリンコマイシンが胆汁、肺、腎臓及び血漿に認められた。(参照 7)

イヌを用いた筋肉内投与 (20 mg/kg 体重) 試験において、高濃度のリンコマイシンが胆汁中に排泄された。(参照 6)

イヌを用いた ^{14}C 標識塩酸リンコマイシンの静脈内投与 (100 mg/匹) 試験において、投与量の 28.5 % が尿中に、17 % が糞中に未変化体として排泄された。質量分析により検出された糞中代謝物は、投与量の約 10 % であり、リンコマイシンスルホキシド及び *N*-脱メチルリンコマイシンが投与量の 3 % 未満認められた。尿中放射活性の平均 $T_{1/2}$ は 13.8 時間であった。

イヌでは、筋肉内投与における投与量の 33~45 % が尿中から検出されたとの報告や経口投与における投与量の約 11 % が尿中から検出されたとの報告がある。

イヌの静脈内投与試験において、放射活性の 55~60 % が糞中から検出された試験結果から、リンコマイシン及び代謝物の主要排泄経路は胆汁排泄であることが明らかである。リンコマイシン及び関連化合物の排泄は、比較的迅速で、総放射活性の 96 % 以上が、投与後 55 時間以内に排泄された。初期の非常に速い放射活性の排泄速度に続いて、残量については、24 時間から試験終了までを通じて一次式に従って排泄された。(参照 6)

イヌの経口及び筋肉内投与における尿及び糞中の主要な代謝物は未変化体で、排泄量の 40 % であったが、残りの大部分は同定されなかった。グルクロン酸又は硫酸抱合の証拠は認められなかった。(参照 4)

(3) 薬物動態試験 (牛)

泌乳牛を用いたリンコマイシンの静脈内投与 (5.5 又は 11 mg/kg 体重) 試験が実施された。

血液、乳汁及び尿の試料の分析から一次式に従った消失が示され、投与量の 32 % が尿中に排泄された。

静脈内投与においては、投与量の 1.5 % のみが乳汁中に排泄されたが、乳房内投与 (11 mg/kg 体重) の 1 例では投与量の 85 % が血中に移行した。

投与経路にかかわらず、投与量の約 65 % が不活性の代謝物に代謝された。(参照 8)

(4) 薬物動態試験 (豚)

豚 (7 頭) を用いた塩酸リンコマイシンの単回静脈内投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施された。さらに静脈内投与 7 日後に単回経口投与 (10 mg/kg 体重) 試験が実施された。

静脈内投与後には、平均 2 時間の $T_{1/2}$ を示す二相性の 2 コンパートメントモデルに従った消失が認められた。

経口投与後には、投与量の $53 \pm 19\%$ が吸収され、血中濃度 0.5~20 mg/kg において、5~15 % のリンコマイシンが血漿タンパク質と結合していると推定された。(参照 8)

豚を用いた塩酸リンコマイシンの単回経口投与 (約 22、55 及び 110 mg/kg 体重) 試験が実施された。

血清中濃度は用量依存的で、 T_{max} は 4 時間であり、投与 24~36 時間後まで検出された。

豚を用いた単回経口投与 (4.4 及び 11 mg/kg 体重) 試験において、血清 T_{max} は 4 時間で、投与 12~16 時間後まで検出された。(参照 7)

豚を用いたリンコマイシンの単回経口投与 (4.4、11 及び 22 mg/kg 体重) 試験が実施された。血清 T_{max} は 1 時間以内で、血清 C_{max} はそれぞれ 1.8、3.9 及び 5.1 $\mu\text{g/mL}$ であった。血漿中リンコマイシンの 4 % 未満がタンパク質と結合していた。

豚を用いたリンコマイシンの単回経口投与試験において、肝臓及び腎臓中の $T_{1/2}$ はそれぞれ 24 及び 29 時間であった。(参照 3、5)

豚を用いたリンコマイシンの単回筋肉内投与 (10 及び 20 mg/kg 体重) 試験において、血中 T_{max} は 0.75 時間以内、血中 $T_{1/2}$ は 3.08 及び 3.63 時間であった。(参照 7)

豚を用いた単回筋肉内投与 (4.4~22 mg/kg 体重) 試験が実施された。

血清 T_{max} は 1 時間で、血清中濃度は用量依存的であり、投与 16~24 時間後まで検出可能であった。

豚を用いた3日間筋肉内投与(22 mg/kg 体重/日)試験において、投与24時間後まで血清中に検出可能な濃度が認められたが、リンコマイシンの連続筋肉内投与による蓄積性の証拠はみられなかった。

豚(3頭)の単回筋肉内投与(11 mg/kg 体重)試験で、 T_{max} は1.5時間以内であった。(参照6)

豚を用いた ^{14}C 標識塩酸リンコマイシンの経口投与試験において、肝臓及び腎臓に最高濃度の放射活性がみられ、筋肉及び脂肪でははるかに低い濃度であった。

豚(2群)を用いた非標識塩酸リンコマイシンの筋肉内投与(1 mg/kg 体重/日、3又は7日間投与)試験において、非常に速やかな排泄と関連した最高濃度が尿中に認められた。組織中濃度は注射部位筋肉で最も高く、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪がそれに続いた。

豚において、リンコマイシンは速やかに代謝され、26の代謝物が肝臓に認められた。未変化体を除いていずれの代謝物も同定されておらず、総放射活性残留の10%を超えるものはなかった。

バイオアッセイとGC/MSの比較試験の結果から、豚の肝臓及び腎臓における微生物学的に活性な残留の全ては、リンコマイシンによるものと考えられた。(参照8)

豚の排泄物における未変化体は、試験を実施した他の動物種に比べると著しく少なかった。尿中には、経口投与における投与量の11~21%が含まれ、その半量は未変化体であり、*N*-脱メチルリンコマイシンは極めて微量が認められた。排泄された薬剤の79~86%が、消化管内容物中に含まれた。排泄された糞便中薬剤の17%のみが未変化体であり、残りは未同定の代謝物であった。(参照4)

(5) 薬物動態試験(鶏)

鶏(8羽)に非標識塩酸リンコマイシンを36日間混餌投与(10 ppm)後、引き続き ^{14}C 標識塩酸リンコマイシンを12日間経口投与(0.47~0.76 mg/kg 体重/日、1日2回)した。

投与期間中、90%の放射活性が排泄物中に認められた。胆汁及び内臓中の $T_{1/2}$ はそれぞれ8.3及び11.3時間であった。

投与1時間後の肝臓中のみに検出可能な残留(検出限界:0.1 mg/kg)が認められたが微生物学的に不活性であった。(参照8)

鶏を用いた7日間飲水投与(7 mg/kg 体重/日)試験において、肝臓及び腎臓に最も高い濃度の総残留²が認められた。

最終投与直後の肝臓中では、リンコマイシンが総残留の20%、リンコマイシンスルホキシド、*N*-脱メチルリンコマイシン及び*N*-脱メチルリンコマイシンスルホキシドがそれぞれ40、5及び10%であった。その他の残留物については同定されなかった。

筋肉中では総残留の16%がリンコマイシンで、未同定の代謝物が37%みられた。

最終投与直後の脂肪付き皮膚においては、総残留の18%がリンコマイシンで、筋肉中でみられたものと同一の未同定の代謝物が11%認められた。

投与期間中では排泄物中の総残留物の60~85%がリンコマイシンであり、投与4日後では50~55%がリンコマイシンであった。投与期間中の排泄物中に認められたその他の残留物は、リンコマイシンスルホキシドが6~10%、*N*-脱メチルリンコマイシンが3~6%及び未同定の代謝物が10%であった。(参照8)

(6) 薬物動態試験(羊)

羊を用いたリンコマイシンの筋肉内投与(20 mg/kg 体重)試験において、血漿 T_{max} は1時間、血漿 C_{max} は12.3 µg/mL、乳汁 T_{max} は2時間、乳汁 C_{max} は25.2 µg/mLであった。(参照3)

(7) 薬物動態試験(ヒト)

ヒトの経口投与(500 mg/ヒト、食後に投与)試験で、血清 C_{max} は0.6~0.7 µg/mLに達した。絶食により、より高濃度(1.4~1.8 µg/mL)に達した。投与24時間以内に投与量の約4~7%が未変化体のリンコマイシンとして尿中に排泄され、投与量の約40%が糞中から回収された。ヒトにおける経口投与の生物学的利用率は25~50%であると推定された。(参照3)

ヒトの経口及び筋肉内投与における尿中及び糞中代謝物の40%は未変化体であったが、残りの大部分は同定されなかった。グルクロン酸又は硫酸抱合の証拠は認められなかった。(参照4)

ヒトにおけるリンコマイシンの薬物動態が種々の投与経路について調べられた。その結果を表2に示した。(参照4)

² 未変化体+代謝物を表す。

表 2 ヒトにおけるリンコマイシンの薬物動態パラメータ

投与経路	パラメータ	投与量 (mg)		
		600	1,000	1,500
筋肉内	血清 C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	12	17	22
	AUC_{0-24} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	82	120	150
	$AUC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	92	130	160
	T_{max} (h)	1.2	1.5	0.92
	$T_{1/2}$ (h)	4.5	5.3	5.3
	唾液 C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	0.86	1.6	2.7
	T_{max} (h)	3.7	4.7	3.9
	AUC_{0-24} ($\mu\text{g/mL}\cdot\text{h}$)	5.3	10	18
静脈内 2 時間	投与量 (mg)	300		600
	平均濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	7.7~12		16~21
経口	成人	500		1,000
	血清 C_{max} ($\mu\text{g/mL}$) ¹⁾	1.8~5.3		2.5~6.7
	$T_{1/2}$ (h)	4.2~5.5		—
	T_{max} (h)	2~6 (通常は 4)		—
	子供	22~33		
	血清 C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	4~9 (1.0 $\mu\text{g/mL}$ 以上が 15 時間持続)		

1) 胃に食物が存在すると吸収が顕著に阻害される。経口の生物学的利用率は、絶食後は 25~50 % であるが、摂食時にはわずか 5 % と推定される。

ヒト血清中では、約 72 % がタンパク質と結合している。リンコマイシンは V_d が体内給水分量に近似し、広く分布し糞中に排泄される。

胆汁排泄がリンコマイシンの重要な排泄経路であることも報告されている。投与経路にかかわらず、胆汁、腹腔液、胸腔液、眼、脳、骨、骨髓、関節包、関節液及び脳脊髄液を含む多くの組織及び体液中において相当程度の濃度に達する。脳脊髄液におけるリンコマイシンは炎症が存在する場合を除き通常はわずかしか分布しないが、髄膜炎の場合は治療濃度にまで達する。

リンコマイシンは胎盤を通過することが示されており、妊婦に単回筋肉内投与 (600 mg/ヒト) 後、羊水中の C_{max} (0.2~3.8 $\mu\text{g/mL}$) が 52 時間持続した。分娩後の乳汁中にリンコマイシンが認められた。

リンコマイシン系のピルリマイシンの安全性を支持している報告の中で、リンコマイシン系抗生物質一般の安全性及び特にリンコマイシンの安全性についても言及されており、その中で、経口投与されたリンコマイシン系抗生物質のごく少量のみが下部小腸に達することが指摘されている。経口投与されたクリンダマイシンはほぼ完全に吸収されるが、リンコマイシンは消化管から迅速に吸収されるもののクリンダマイシンより吸収性は乏しいと考えられた。

ヒトに経口投与されたリンコマイシンの生物学的利用率は、絶食時では 25~50 % と推定されるが、食後にはわずか 5 % と推定される。経口投与されたクリンダマイシンの約 10 % が未変化体として尿中に排泄され、ごく少量が糞中に認められた。(参照 4)

(8) 薬物動態試験 (代謝の比較)

ラット、牛、豚及び鶏におけるリンコマイシンの代謝の比較について報告されている。牛への乳房内投与では乳汁以外の全ての組織でリンコマイシンは代謝された。

約 16 種類の代謝物が同定されたが、豚の肝臓においては 26 種類が存在した。主要な残留物は、リンコマイシン、*N*脱メチルリンコマイシン及びリンコマイシンスルホキシドであった。(参照 4)

ヒト及び実験動物では、排泄は大部分が糞経由であった。ヒト及びイヌにおける経口及び筋肉内投与、ラットの静脈内投与における尿中の主要成分は未変化体であった。ラットに飲水投与した場合の主要尿中代謝物はリンコマイシンスルホキシドであった。静脈内投与されたラットの糞中における化合物は、40 %がリンコマイシンで、60 %が未同定の代謝物で構成されていた。

対象動物において、代謝は主としてイオウの酸化によるスルホキシド化又は *N*脱メチル誘導体への脱メチル化、それに続く両代謝物の *N*脱メチルリンコマイシンスルホキシドへの変換であった。(参照 3)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛、筋肉内投与)

子牛 (肉用種、体重 60~80 kg、5 頭/時点) を用いたリンコマイシンの 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日、初日は 2 回投与) 試験が実施された。最終投与 8 時間並びに 7、14 及び 21 日後の組織中残留を GC/MS により測定した。

最終投与 8 時間後では、最も高い平均残留濃度が腎臓 (3.3 mg/kg) 及び最終投与の注射部位筋肉 (2.4 mg/kg) で認められた。筋肉では 0.72 mg/kg、肝臓では定量限界 (0.02 mg/kg) 未満~0.14 mg/kg、脂肪では定量限界未満~0.26 mg/kg であった。

その他の試料は、最終投与 14 日後の肝臓の 1 例 (0.072 mg/kg) のみで残留が検出された。(参照 8)

子牛 (17 頭) を用いたリンコマイシンの 5 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日、初日は 2 回投与) 試験が実施された。最終投与 1、7、14、21 及び 28 日後の組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び注射部位筋肉) 中の残留をバイオアッセイにより測定した (検出限界 0.1 mg/kg)。

リンコマイシンは、最終投与 1 日後に肝臓 (0.56 mg/kg)、腎臓 (0.34 mg/kg) 及び注射部位筋肉 (0.26 mg/kg) においてのみ検出され、最終投与 7 日後ではいずれの組織においても検出されなかった。(参照 9)

(2) 残留試験 (牛、乳房内投与)

泌乳牛 (24 頭) を用いたリンコマイシンの乳房内投与 (330 mg/分房×4 分房、12 時間間隔で 3 回投与) 試験が実施された。最終投与後、12 時間間隔での 8 回の搾乳において乳汁を採取し、GC/MS により分析した。

乳汁中の平均濃度は、最終投与 12、24、36、48 及び 60 時間後でそれぞれ 53、7.0、0.7、0.2 及び 0.04 mg/kg であった。その他の時点においてはいずれも定量限界 (0.015 mg/kg) 未満であった。(参照 8)

泌乳牛 (4 頭/時点) を用いたリンコマイシンの乳房内投与 (330 mg/分房×4 分房、12 時間間隔で 3 回投与) 試験が実施された。最終投与 1、7、14 及び 21 日後に組織を採取し、GC/MS により分析した。

肝臓中の平均残留濃度は、最終投与 1、7、14 及び 21 日後でそれぞれ 0.23、0.06、0.02 から 0.04 mg/kg 及び定量限界 (0.02 mg/kg) 未満から 0.05 mg/kg であった。

筋肉及び腎臓では最終投与 1 日後のみに残留が認められ、脂肪では残留は検出されなかった。(参照 8)

泌乳牛 (5 頭) を用いたリンコマイシンの乳房内投与 (200 mg/分房×1 分房、12 時間間隔で 3 回投与) 試験が実施された。投与期間中及び最終投与後 12 時間間隔での 10 回の搾乳において乳汁を採取し、バイオアッセイにより測定した。

乳汁中の平均残留濃度は、最終投与 12 時間後の 115 mg/kg から最終投与 24 及び 36 時間後にはそれぞれ 18 及び 1.4 mg/kg に減少し、最終投与 48 時間後には定量限界 (0.2 mg/kg) 未満となった。(参照 8)

(3) 残留試験 (豚)

豚 (6 頭/群) を用いた ^{14}C 標識リンコマイシンの 3 日間混餌投与 (1.2、2.0、6.0~7.0、10~12 mg/kg 体重/日 (10~12 mg/kg 体重/日投与群のみ 2 群設定)) 試験が実施された。最終投与 12 及び 48 時間後 (10~12 mg/kg 体重/日投与群の 1 群のみ) の組織中残留を調べた。

分析結果を表 3 に示した。10~12 mg/kg 体重/日投与群の最終投与 12 時間後の肝臓及び腎臓における微生物学的に活性な残留濃度はそれぞれ 0.1 及び 0.42 mg/kg であった。また、肝臓の試料について、改良されたバイオアッセイ及び GC/MS を用いて再分析したところ、リンコマイシンは最終投与 12 時間後で総残留物の 6 % で、48 時間後で 2.5 % であった。(参照 7、8)

表 3 豚におけるリンコマイシン混餌投与後の組織中総残留濃度 (mg/kg)

投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与後 経過時間	平均総残留濃度			
		肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
1.2	12	0.40	0.22	0.01	0.02
2.0		0.64	0.41	0.02	0.02
6.0~7.0		1.6	1.2	0.05	0.13
10~12		3.4	3.1	0.15	0.35
10~12	48	0.82	0.64	0.09	0.097

豚(12頭)を用いた¹⁴C標識リンコマイシンの3日間筋肉内投与(11 mg/kg 体重/日)試験が実施された。最終投与12及び24時間後に各3頭、48時間後に6頭から組織を採取し残留を調べた。

分析結果を表4に示した。投与放射活性の78~85%が回収された。

また、肝臓及び腎臓について、改良されたバイオアッセイ及びGC/MSを用いて分析したところ、未変化体はそれぞれ、最終投与12時間後で総残留の14及び55%、24時間後で3及び20%並びに48時間後で1.6及び7%であった。(参照8)

表4 豚における¹⁴C標識リンコマイシン筋肉内投与後の組織中残留濃度 (mg/kg)

最終投与後 経過時間	平均残留濃度				
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	注射部位筋肉
12	17	12	0.39	0.59	1.0
48	3.8	3.1	0.14	0.20	0.58

豚(2群、24頭/群)を用いたリンコマイシンの2種類の製剤の3日間筋肉内投与(11 mg/kg 体重/日)試験が実施された。最終投与3、6、12、24、48及び144時間後に筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び注射部位筋肉を採取し、GC/MSにより分析した。

分析結果を表5に示した。(参照8)

表5 豚におけるリンコマイシン製剤筋肉内投与後の組織中残留濃度 (mg/kg)

最終投与後 経過時間	平均残留濃度									
	肝臓		腎臓		筋肉		脂肪		注射部位筋肉	
	製剤1	製剤2	製剤1	製剤2	製剤1	製剤2	製剤1	製剤2	製剤1	製剤2
3	6.4	4.7	29	21	3.6	2.6	0.47	0.47	115	250
24					0.06	0.09	0.02	0.03		
48	0.06	0.07	0.17	0.24	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	0.02	0.03
144	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02

豚(雌雄各3頭/時点)を用いた標識リンコマイシンの混餌投与(20~200 ppm)試験が実施された。バイオアッセイにより、液体シンチレーションカウンター(LSC)で測定された総残留量の10%以下が検出された。(参照3、5)

豚(雌雄各3頭/時点)を用いたリンコマイシンの61日間混餌投与(1.3~2.3 mg/kg 体重/日)試験が実施された。各組織における残留濃度をバイオアッセイにより測定した。リンコマイシン濃度は腎臓で、最終投与0日後に最大値0.28 mg/kgを示した。他の組織では、全て定量限界(0.100 mg/kg)未満であった。

豚(雌雄各3頭/時点)を用いた非標識リンコマイシンの10日間飲水投与(7.8~10.7 mg/kg 体重/日)試験が実施された。バイオアッセイによるリンコマイシン濃度は、腎臓で、最終投与0日後に最高値0.25 mg/kgが認められた。他の組織は全て定量限界(0.05 mg/kg)未満であった。

上記2試験とも、バイオアッセイで測定されたリンコマイシン濃度は、後に測定されたGC/MSによる分析結果と同様であった。(参照3、5)

(4) 残留試験 (鶏)

鶏 (肉用鶏、35 日齢、雌雄各 21 羽) を用いた ^{14}C 標識リンコマイシンの 7 日間飲水投与 (5.1~6.6 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪付き皮膚について、最終投与直後 (0)、最終投与 0.5、1、2、4 及び 7 日後の平均総残留濃度を調べた。

分析結果を表 6 に示した。リンコマイシンは、最終投与直後において肝臓中放射活性の 20 %、最終投与 0.5 日後で 12 %、1 日後で 8 %、2 日後で 2 %、4 日後で 5 % を占めた。最終投与直後において、筋肉中では、16 %、脂肪付き皮膚では 18 % であった。(参照 7、8)

表 6 鶏における ^{14}C 標識リンコマイシン飲水投与後の組織中平均総残留濃度 (mg/kg)

最終投与後経過日数	平均総残留濃度			
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪付き皮膚
0	1.6	1.3	0.05	0.13
2			<0.005	
7			<0.005	

鶏 (産卵鶏、18 羽) を用いた ^{14}C 標識リンコマイシンの 12 日間経口投与 (0.5 mg/kg 体重/日、ゼラチンカプセルによる 1 日 2 回投与) 試験が実施された。卵を投与開始 1 日目から最終投与 3 日後に、組織は最終投与 4、28 及び 76 時間後に 6 羽から採取した。

投与期間中の卵中総残留濃度は、投与開始 1 日目の 0.002 mg/kg から投与開始 10 日目には 0.008 mg/kg に上昇し、最終投与 2 日後には 0.005 mg/kg に減少した。

組織中の平均総残留濃度の結果を表 7 に示した。(参照 8、10)

表 7 産卵鶏における ^{14}C 標識リンコマイシン投与後の組織中平均総残留濃度 (mg/kg)

投与後経過時間	平均総残留濃度			
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪/皮膚
4	0.14	0.15	0.02	0.02
76	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

鶏 (雌雄各 1 羽/時点) を用いた ^{14}C 標識リンコマイシンの 35 日間経口投与 (1 mg/羽/日、1 日 2 回ボーラス投与) 試験が実施された。最終投与後 1 から 3 日に、放射分析により投与量の約 75 % が排泄物中に検出され、バイオアッセイにより約 30 % が検出された。

鶏 (2 羽/時点) に ^{14}C 標識リンコマイシンの 35 日間混餌投与 (11 ppm) 後、 ^{14}C 標識リンコマイシンを経口投与 (0.5 mg/羽/日、1 日 2 回ボーラス投与) した試験が実施さ

れた。最終投与 1 時間から 3 日後の胆汁中の総残留濃度は、5.194 から 0.010 mg/kg の範囲であった。(参照 3、5)

鶏 (肉用鶏、8 羽) にリンコマイシンの混餌投与 (1~36 日齢を通じて投与、11 ppm) 後、通常飼料に切り替えて ^{14}C 標識塩酸リンコマイシンを経口投与 (37 から 48 日齢時、11 ppm、1 日 2 回) した試験が実施された。最終投与 1 時間、1、2 及び 3 日後に、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪/皮膚を採取し、総 ^{14}C 標識リンコマイシン残留について調べた。

分析結果を表 8 に示した。可食組織における残留は急速に消失し、最終投与 24 時間後には全ての組織で 0.1 mg/kg 以下になった。(参照 6)

表 8 鶏における ^{14}C 標識リンコマイシンの混餌投与後の組織中残留濃度 (mg/kg)

投与後経過時間	平均残留濃度				
	肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	皮膚
1	0.164	0.100	0.005	0.004	0.004
24	0.030	0.020	0.001	0.002	N.S.
48	0.013	0.008	N.S.*	0.002	N.S.
72	0.004	0.004	N.S.	0.002	N.S.

* N.S. ; 3 標準偏差で有意ではない

鶏 (4 羽/時点) を用いた非標識リンコマイシンの 7 日間飲水投与 (264 mg/L) 試験を実施し、組織中残留濃度をバイオアッセイで測定した。

肝臓 (最終投与直後 : 0.98 mg/kg) 及び腎臓 (最終投与 6 時間後 : 0.85 mg/kg) の各 1 例を除き、投与 0 から 48 時間後の全ての組織中リンコマイシン濃度は定量限界未満であった。(参照 3、5)

(5) 残留試験 (羊)

羊 (5 頭/時点) を用いたリンコマイシンの 3 日間筋肉内投与 (5 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

最終投与 8 時間後並びに最終投与 7、14 及び 21 日後の筋肉、肝臓、腎臓及び注射部位筋肉中の残留濃度を GC/MS により測定した。

最終投与 8 時間後におけるリンコマイシンの平均残留濃度は、注射部位筋肉における 14 mg/kg が最も高く、腎臓では 9.0 mg/kg、肝臓では 4.3 mg/kg で、最も低かったのは筋肉における 0.95 mg/kg であった。最終投与 7 日後では、肝臓の 2 例のみで定量限界を超える残留濃度がみられた。(参照 8)

(6) 残留試験 (ぶり)

ぶり (5 尾/時点/群) を用いたリンコマイシンの 7 日間混餌投与 (40 及び 80 mg/kg 体重/日) による残留試験が実施された。最終投与 3、24、72、96、120、168 及び 240 時間後に、肝臓、腎臓、脾臓、筋肉、胆汁及び血漿中の残留濃度をバイオオートグラフにより分析した。

分析結果を表 9 に示した。胆汁中に高濃度に認められ、両投与群とも最終投与 168 時間後まで検出された。他の臓器における最終投与 24 時間後の残留濃度は、40 mg/kg 体重/日投与群では、腎臓が最も高く、次いで脾臓、肝臓、筋肉、血漿の順に高く、80 mg/kg 体重/日投与群では脾臓、腎臓の順に高く、次いで血漿、筋肉及び肝臓はほぼ同値であったが、最終投与 120 時間後には全て検出限界未満になった。(参照 11)

表 9 ぶりにおけるリンコマイシンの 7 日間混餌投与後の組織中残留濃度 (µg/g (mL))

投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与後 経過時間	平均残留濃度					
		肝臓	腎臓	脾臓	筋肉	胆汁	血漿
40	3	0.39	1.36	1.29	0.69	77.51	<LOD~ 0.92
	24	0.50	1.42	1.05	0.44	68.56	<LOD
	72	<LOD ¹⁾	0.49	0.46	<LOD	38.29	<LOD
	96	<LOD	0.10	0.06	<LOD	11.38	<LOD
	120	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.26	<LOD
	168	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	0.96	<LOD
	240	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
80	3	1.25	1.89	4.61	1.18	127.31	1.87
	24	0.78	1.99	2.22	0.87	101.94	0.90
	72	<LOD	0.85	0.68	0.26	44.86	0.32
	96	<LOD	0.19	0.13	<LOD	14.24	<LOD
	120	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.70	<LOD
	168	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	1.10	<LOD
	240	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

1) 検出限界 (0.05 µg/g (mL)) 未満

ぶり (2 年魚、1~1.5 kg、5 尾/時点/群、10 尾/対照群) を用いた塩酸リンコマイシンの 7 日間混餌投与 (50 及び 100 mg/kg 体重/日) による残留試験が実施された。最終投与後は通常飼料を給餌し、最終投与 3、6、24、72、120 及び 168 時間後の肝臓、腎臓、脾臓、筋肉、胆汁、脳及び血液中の残留濃度について、バイオオートグラフにより分析した。また、50 mg/kg 体重/日投与群については、別に 20 尾を供試し、最終投与後無給餌で飼養し、最終投与 120、240、336 及び 504 時間後の各組織中の残留濃度を分析した。

最終投与後、通常飼料で飼養した群の試験結果を表 10 に示した。胆汁中に極めて高濃度の残留が認められた。残留濃度は胆汁中を含め、いずれの組織においても最終投与 120 時間後までに検出限界未満になった。

最終投与後、無給餌で飼養した群の試験結果を表 11 に示した。胆汁中にのみ残留がみられ、最終投与 240 時間後まで検出されたが、336 時間後までに検出限界未満になった。この試験結果から、混餌投与後に通常飼料を投与することでリンコマイシンの胆汁への排泄が促進されることが示唆された。(参照 12)

表 10 ぶりににおける塩酸リンコマイシンの7日間混餌投与後の組織中残留濃度
($\mu\text{g/g}$ (mL))

投与量 (mg/kg 体重/日)	最終投与後 経過時間	平均残留濃度						
		肝臓	腎臓	脾臓	筋肉	胆汁	脳	血液
50	3	1.83	7.36	4.40	2.59	— ¹⁾	<LOD ²⁾	2.41
	6	0.74	4.58	2.95	1.69	—	<LOD	1.52
	24	<LOD	0.31	0.88	0.35	223.34	<LOD	0.34
	72	<LOD	<LOD	<LOD	0.15	57.86	<LOD	<LOD
	120	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	168	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
100	3	5.59	18.71	13.73	5.46	—	1.68	5.23
	6	2.40	12.72	8.43	3.57	—	<LOD	3.67
	24	<LOD	1.15	2.58	0.98	466.35	<LOD	0.87
	72	<LOD	0.36	0.55	0.45	169.12	<LOD	0.32
	120	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD
	168	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD	<LOD

1) 検査未実施、2) 検出限界 (0.05 $\mu\text{g/g}$ (mL)) 未満

表 11 ぶりににおける塩酸リンコマイシンの混餌投与後の無給餌群における
組織中残留濃度
($\mu\text{g/g}$ (mL))

投与量 (mg/kg 体重)	最終投与後経過 時間	平均残留濃度		
		筋肉	胆汁	血液
50	120	<LOD ¹⁾	165.10	<LOD
	240	<LOD	21.25	<LOD
	336	— ²⁾	<LOD	—
	504	—	<LOD	—

1) 検出限界 (0.05 $\mu\text{g/g}$ (mL)) 未満、2) 検査未実施

3. 遺伝毒性試験

リンコマイシンの遺伝毒性試験の結果を表 12 及び 13 に示した。

表 12 *in vitro* 試験

試 験	対 象	用 量	結 果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、TA1538	120～1,000 µg/プレート (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、TA102、TA1535、TA1537	620～5,000 µg/プレート (±S9)	陰性
前進突然変異試験	チャイニーズハムスター V79 肺線維芽細胞 (<i>hprt</i> 座位)	30～3,000 µg/mL (+S9)	陰性
	チャイニーズハムスター V79 肺線維芽細胞、(<i>hprt</i> 座位)	100～3,000 µg/mL (-S9)	陰性
DNA 損傷試験 (アルカリ溶出試験)	チャイニーズハムスター V79 肺線維芽細胞	13～1,300 µg/mL (±S9)	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	10～2,500 µg/mL ¹⁾	陰性
		0.17～17 µg/mL ²⁾	陽性
DNA 修復試験	ヒト末梢リンパ球	2,800～5,000 µg/mL (±S9)	陰性

1) 5,000 及び 10,000 µg/mL の用量での試験も行ったが、培養細胞に致死性的であった。毒性は、50 µg/mL の用量においても観察された。

2) 16.7 µg/mL を超える濃度では、培養細胞に致死性的であった。

表 13 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	ラット骨髓細胞	1,500～3,000 mg/kg 体重 ¹⁾	陰性
	マウス骨髓細胞	150～600 mg/kg 体重	陰性
伴性劣性致死突然変異試験	<i>Drosophila melanogaster</i> (キイロショウジョウバエ)	25,000～50,000 µg/mL	陰性

1) 1/2 用量を 0 及び 24 時間に投与した。3,000 mg/kg 体重 (6,000 mg/kg 体重の 1/2 用量) の単回投与は致死性的であった。

ラット初代肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験において陽性結果が得られたが、その後の報告では、陽性結果が得られた時に使用されたロットと同一ロットのリンコマイシンを使用した試験において陰性結果が得られたとしている。陽性結果が得られた試験では、16.7 µg/mL を超える濃度で培養細胞に対して致死性的であったが、陰性結果が得られた試験では、リンコマイシンの細胞毒性は大幅に低く (≥300 µg/mL)、陰性結果が得られた他のロットのリンコマイシンを用いた不定期 DNA 合成試験における細胞毒性と一致するものであった。これらのことから、最終的にリンコマイシンは不定期 DNA 合成を誘導しないと結論された。(参照 4、7、13)

以上のことから、リンコマイシンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。

4. 急性毒性試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ）

リンコマイシンは、マウス及びラットにおいては非経口投与では毒性を示すが、経口投与ではほとんど毒性はない。ウサギでは全ての投与経路で毒性を示した。（参照 4）

リンコマイシンのマウス、ラット、ウサギ及びイヌにおける急性毒性試験の結果を表 14 に示した。（参照 4、7）

表 14 リンコマイシンの急性毒性試験結果

動物種	投与経路	用量 (mg/kg 体重)	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	備考（臨床症状等）
マウス	経口	6,300、8,000	>8,000	
		12,500、15,400、 20,000、26,000、 32,000	19,395（USP 規格品） 17,473（プレミックス製品）	
	静脈内	100、125、160、 200、250、320	214	200 mg/kg 以上；重度の元氣消失（1～2 分継続） 125～160 mg/kg；わずかな元氣消失
	腹腔内	400、500、630、 800、1,000、 1,250、1,600	1,000	痙攣
		630、800、1,000、 1,250、1,600	916	630～800 mg/kg；活動低下 1,000 mg/kg 以上；活動低下後、活動亢進、痙攣、死亡
ラット	経口	630、1,000、 1,600、2,500、 4,000	>4,000	
		5,000、6,300、 8,000、10,000、 12,500、16,000	11,229	痙攣、死亡、元氣消失、下痢、食欲不振
		2,000、3,200、 5,000、8,000、 12,500、20,000	15,811	12,500 mg/kg；2～3 時間元氣消失、 20,000 mg/kg；数分以内に元氣消失し、 30～45 分以内に昏睡、死亡
		6,300、8,000、 10,000、12,500、 16,000	14,787	全投与群；元氣消失、虚脱、下痢 12,500 mg/kg 以上；4～16 時間後に死亡
		5,000、8,000、 10,000、12,500、 16,000	14,589	全投与群；下痢 8,000 mg/kg 以上；運動失調、元氣消失 12,500 mg/kg 以上；昏睡、死亡

		5,000~16,000	15,000 (USP 規格品) 11,000 (農業用規格品)	・全投与群；下痢、運動失調 ・8,000 mg/kg 以上；元氣消失 ・12,500 mg/kg 以上；昏睡、死亡
	静脈内	160、200、250、320、400	342	250、320 mg/kg；重度の元氣消失 (1~2 分継続) 200 mg/kg；わずかな元氣消失
	皮下	5,000、6,300、8,000、10,000、12,500	9,778	12,500 mg/kg；軽度元氣消失 22~25 時間以内に死亡
		2,000、2,500、3,200、4,000	>4,000	2,000 mg/kg；注射部位壊死
		250、320、400、500、630、800、1,000、1,250、1,600、2,000	783 (新生児)	1,250 mg/kg；注射部位壊死
ウサギ	経口	0.5、5、50、100、150	—	・0.5 mg/kg；非致死的 ・5 mg/kg 以上；全て死亡例が出現 ・50 mg/kg；4 週までに 9/15 例が死亡 ・組織学的検査において、死亡例には盲腸の漿膜表面に広汎性出血
イヌ	経口	4,000 (5 日間)	—	・投与 1~2 時間後に嘔吐した以外に影響はなし
	静脈内	940 (230 mL) を 2 回投与	—	・一過性の虚脱 ・ALT 及び AST の軽度の上昇

5. 亜急性毒性試験

(1) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (B6C3F₁、雌雄各 15 匹/群) を用いたリンコマイシンの 90 日間混餌投与 (0、10、30、100、300 及び 3,000 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

3,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、有意な体重増加抑制、摂餌量の増加及び血清 Glu の低下が、雌で血清コルチコステロンの増加、血清 Glb の低下及び胸腺重量低下が認められ、また心臓、肝臓、脾臓及び腎臓 (雄のみ) 重量が低値を示したが、対照群との間に統計学的有意差はなかった。300 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、血清 Glu の低下、腸管重量 (脾臓を含む) の増加並びに小腸及び大腸の拡張の発生率が増加した。

本試験における NOAEL は、100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

(2) 30 日間・3.5 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたリンコマイシンの 30 日間強制経口投与 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

体重、摂餌量、血液学的検査及び病理学的所見に投与による影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 300 mg/kg 体重/日と考えられた。

上記試験の追加試験として、ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) を用いた 3.5 か月間強制経口投与 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

体重増加、摂餌量及び病理学的所見に投与による影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 300 mg/kg 体重/日と考えられた。

(参照 4)

(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (系統不明、雌雄各 20 匹/群) を用いた 3 か月間経口投与 (0、600 及び 1,000 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。

両投与群で腸管の平均重量が増加したが、腸壁及び粘膜には肉眼的及び病理組織学的検査における変化が認められなかったため、この変化は内容物の増加によるものと考えられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

(参照 3、4)

(4) 3 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、3 匹/群) を用いた 3 週間強制経口投与 (500 及び 750 mg/kg 体重/日、1 日 3 回カプセル投与) 試験が実施された。

各投与群とも、一般状態、血液学的検査、肝・腎機能検査、尿検査及び病理組織学的検査において投与による影響は認められなかった。(参照 7)

(5) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、3 匹/群) を用いたリンコマイシンの 30 日間強制経口投与 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、1 日 3 回カプセル投与) 試験が実施された。

体重、血液学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的所見に投与による影響は認められなかった。(参照 4)

(6) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) を用いたリンコマイシンの 90 日間強制経口投与 (0、400 及び 800 mg/kg 体重/日、1 日 3 回カプセル投与) 試験が実施された。

800 mg/kg 体重/日投与群全例及び 400 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で、投与開始後 1 か月間にわたって、血清 ALT の一過性の増加が認められたが、試験終了時には正常レベルに回復した。400 及び 800 mg/kg 体重/日投与群の各 2 例に両側性のリンパ球性甲状腺炎が認められた。この所見は、対照群 3 例においても観察されており、ビーグル種で自然発生病変として報告されているものと一致していることから、投与によるものとは考えられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 800 mg/kg 体重/日と考えられた。

(参照 4)

(7) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル、雌雄各 2 匹/群) を用いたリンコマイシンの 6 か月間経口投与 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日、カプセル投与) 試験が実施された。

体重、血液学的検査、臨床化学的検査及び尿検査に、投与による影響は認められなかった。300 mg/kg 体重/日投与群において副腎重量が増加したが、副腎には関連する病理組織学的変化はみられず、400 及び 800 mg/kg 体重/日を投与した 90 日間亜急性毒性試験においても副腎への影響は認められなかった。

病理組織学的検査において、300mg/kg 体重/日投与群の雌雄にリンパ球性甲状腺炎がみられたが、この病変は 5. (6) の 90 日間亜急性毒性試験の対照群を含む全投与群で観察されており、自然発生性の変化と考えられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 300 mg/kg 体重/日と考えられた。

(参照 3、4、7)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 1 年間慢性毒性 (ラット)

ラット (系統不明、雌雄各 10 匹/群) を用いたリンコマイシンの 1 年間強制経口投与 (0、30、100 及び 300 mg/kg 体重/日) 試験が実施された。全例を剖検し、雌雄各 4 例/群について体重の測定、血液学的検査及び病理組織学的検査を行ったが、投与による影響は認められなかった。肝重量では、対照群 (19 ± 2.3 g) と 300 mg/kg 体重/日投与群 (24 ± 4.9 g) の間で増加傾向が認められたが、比重量に有意差はなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 300 mg/kg 体重/日と考えられた。

(参照 3、4)

(2) 26 か月間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 60 匹/群) を用いた 26 か月間混餌投与 (塩酸リンコマイシンプレミックス製品 (0、0.38、0.75 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 及び USP 規格品リンコマイシン (1.5 及び 100 mg/kg 体重/日)) 試験が実施された。飼育ケージ (2 匹/ケージ) 当たりの摂餌量は毎週、体重は 56 週間毎週、その後は隔週で測定した。血液生化学的検査は投与開始 6、12 か月及び終了時に、血液学的検査は投与前、投与開始 3、6 及び 12 か月並びに終了時に実施した。臓器重量の測定及び尿検査を中間と殺時及び終了時に実施した。死亡したラット及び殺されたラットは全て剖検し病理組織学的検査を行い、対照群及び 2 高用量群については十分な病理組織学的検査を実施した。

生存率、一般状態、眼科的検査、摂餌量、臓器重量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査には投与による影響は認められなかった。

プレミックス製品 0.75 mg/kg 体重/日投与群では、投与開始 574 日まで統計学的に有意な成長促進効果が認められたが、それ以降はみられなかった。

プレミックス製品 1.5 mg/kg 体重/日投与群及び USP 規格品の 100 mg/kg 体重/日投与群の雄において、前立腺及び精囊腺に急性前立腺炎及び精囊腺炎の増加が認められた。前立腺炎の発生率は対照群 21/59 例、プレミックス製品 0.75 mg/kg 体重/日投与群 40/60

例、USP 規格品 100 mg/kg 体重/日投与群 31/59 例であった。個々のデータを検討すると、用量相関性はなく、病変の程度の増加はなかった。また、投与開始 1 年後の中間検査時における前立腺炎の頻度は、対照群 4/10 例、プレミックス製品 0.75 mg/kg 体重/日投与群 2/10 例、USP 規格品 100 mg/kg 体重/日投与群 2/10 例であった。したがって、前立腺炎は投与による影響ではないと考えられた。

投与群において甲状腺 C 細胞の過形成の発生が増加したが、用量相関性はなく、対照群の発生率が背景データと比較して異常に低かったためと考えられた。

各投与群の良性腫瘍数、悪性腫瘍数及び総腫瘍数には、対照群と比較し統計学的に有意な差はみられなかった（表 15）。

表 15 2 種類のリンコマイシンを用いたラットの 26 か月間混餌投与試験における
良性腫瘍数、悪性腫瘍数及び総腫瘍数

雌雄	腫瘍	溶媒対照群	投与量				
			プレミックス製品 (mg/kg 体重/日)			USP 規格品 (mg/kg 体重/日)	
			0.38	0.75	1.5	1.5	100
雄	悪性	9	11	13	9	15	10
	良性	39	25	33	35	22	37
	総計	43	29	38	38	33	40
雌	悪性	12	12	15	11	18	15
	良性	43	39	43	44	40	47
	総計	47	44	47	49	49	51

対照群と比較すると、USP 規格品の高用量投与群の雄で皮下線維腫が有意に増加したが、線維腫の総数には有意差はなかった。

USP 規格品の 1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌（6/52 例）では対照群の雌（1/59 例）と比較すると、リンパ肉腫の有意な増加が認められた。100 mg/kg 体重/日投与群の雌（7/60 例）についても増加傾向がみられた。しかし、これらの発生率の傾向分析では用量相関性はなく、リンパ肉腫は投与に起因するものではないと結論された。雄ではリンパ肉腫発生の増加はみられなかった。

USP 規格品の 1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌における乳腺腫及び嚢胞腺腫の発生率（10/52 例）は、対照群の雌（4/59 例）と比較し高い傾向にあったが、良性乳腺腫瘍の総数に差はなかった。同様に、USP 規格品の 1.5 mg/kg 体重/日投与群の雌における乳腺がん及び乳がんの発生率（9/52 例）は、対照群の雌（3/59 例）より高い傾向にあった。

しかしながら、対照群の雌における乳がんの発生率 5.1 % は、背景データとして報告されている発生率 12 %（23/196 例）をかなり下回るものであった。下垂体腺腫及び乳腺線維腺腫が多数認められたが、これらの病変は SD 系ラットには一般的であるため投与による影響ではないと考えられた。

本試験条件下では、プレミックス製品及び USP 規格品はともに、発がん性は認められなかったが、設定された最高用量が低く、また、生存率が低いこと最終的な結論とすることはできないと考えられた。（参照 4）

十分な病理組織学的検査が全ての投与群では実施されていないことなどの問題があったため、NOAELに関する結論を導き出すことができなかった。(参照 3)

(3) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 5 匹/群) を用いたリンコマイシンの 1 年間強制経口投与 (プレミックス製品 (0、0.38、0.75 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 及び USP 規格品 (1.5 mg/kg 体重/日)) 試験が実施された。一般状態、眼科的検査、摂餌量、体重、血液学的検査、血液生化学的検査、化学的検査、尿検査、臓器重量、剖検及び病理組織学的検査の各項目について調べた。

プレミックス製品を投与された動物と USP 規格品を投与された動物の間に差はなく、投与による影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、プレミックス製品及び USP 規格品とも最高用量である 1.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

7. 生殖発生毒性試験

(1) 3 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、F₀: 雄 30 匹及び雌 60 匹、F₁、F₂ 及び F₃: 各雄 10 匹及び雌 20 匹) を用いたプレミックス製品リンコマイシンの混餌投与 (0、0.38、0.75 及び 1.5 mg/kg 体重/日) 及び USP 規格品リンコマイシンの混餌投与 (1.5 及び 100 mg/kg 体重/日) による 3 世代生殖毒性試験が実施された。USP 規格品の試験では、F₀ 世代の離乳児から投与を開始し、F₀、F₁ 及び F₂ 世代を経て F_{3a} 児の離乳まで続けた。親動物の一般状態、生殖能又は妊娠の維持に関して投与による影響は認められなかった。児動物の生存率、成長、性比、一般状態、剖検及び病理組織学的検査には投与による影響は認められなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量であるプレミックス製品 1.5 mg/kg 体重/日、USP 規格品 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

(2) 2 世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (系統不明、雌雄各 30 匹/群) を用いたリンコマイシンの強制経口投与 (0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による 2 世代生殖毒性試験が実施された。被験物質は、雄は F₀ 世代の交配前から F₁ 世代の出産までの 60 日間、雌は交配 14 日前から分娩 21 日後まで投与した。雌は全て出産させ、離乳時まで出生児を哺育させた。生殖のため F₁ 世代の雌雄各 1 匹を同腹から無作為に選んだ。F₁ 児への投与は最後の児が離乳した日に開始し、F₀ と同様のスケジュールに従った。全群について剖検し、対照群及び高用量群についてのみ病理組織学的検査を行った。投与による唯一の影響は、全投与群の雌における投与開始後最初の 14 日間の体重及び体重増加の一過性の増加であったが、投与 21 日後以降は体重に影響はみられなかった。生殖及び発生に関する指標に投与による影響は認められなかった。

本試験における母動物及び児動物の NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

ラット (SD 系) を用いた塩酸リンコマイシンの強制経口投与 (0、100、300 及び 1,000 mg/kg 体重/日) による 2 世代生殖毒性試験が実施された。F₁ 世代の雌の受胎率は投与による影響はなかったが、F₀ 世代の雌の受胎率は対照群と比較すると低下した。

EMEA 評価書では、これ以上の情報は記載されていないが、EMEA は本試験における NOAEL を 300 mg/kg 体重/日と結論している。(参照 3)

(3) 発生毒性試験 (マウス及びラット)

マウス (ICR 系、3~4 か月齢、初妊) にリンコマイシンを妊娠 8 日から 14 日まで経口投与 (300 及び 3,000 mg/kg 体重/日) し、母動物及び胎児の状態、児動物の発育の状態を検査した。

胎児死亡率、奇形発現率、平均胎児体重及び性比について、投与による影響は認められなかった。児動物の生後 22 日における哺育率、生後 42 日における生存率、体重増加、感覚、運動性、成熟及び胸腹部内臓の剖検の結果、投与による影響は認められなかった。(参照 6)

ラット (SD 系、24 匹/群) にプレミックス製品のリンコマイシンを妊娠 6 日から 15 日まで強制経口投与 (0、10、30 及び 100 mg/kg 体重/日) し、妊娠 20 日に胎児を検査した。胎児体重、性別、外表、内臓異常及び骨格異常について検査した。

全投与群で母動物に対する影響は認められなかった。胚吸収率は、対照群が 2.9 %、背景データが 5.3 %であるのに対し、100 mg/kg 体重/日投与群では 8 %と統計学的に有意に増加した。これに付随して生存胎児数が減少した。催奇形性は認められなかった。

本試験における胎児に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日、母動物に対する NOAEL は、最高用量である 100 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

ラット (Wistar 系、3~4 か月齢、初妊) にリンコマイシンを妊娠 8 日から 14 日まで経口投与 (3,000 mg/kg 体重/日) した試験において、母動物の体重推移、一般状態、胎児の死亡率、平均胎児体重及び性別に投与による影響は認められなかった。外表奇形は認められず、胸椎椎体の形成不全が 1 例、胸骨核 III-IV 融合が 2 例認められたが、対照群との間に有意差はなかった。(参照 6)

8. その他の試験

(1) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモットを用いたリンコマイシンの隔日皮下投与 (30、75 及び 300 mg/kg 体重/日) による皮膚感作性試験が実施された。

2 週間の試験期間中に 30 mg/kg 体重/日投与群の 1 例を除き全例が死亡した。死亡率が極めて高かったためモルモットの接触感作性の評価はできなかった。(参照 3)

(2) 刺激性試験

子豚 (Dutch Landrace、10 頭、20~28 kg) を用いた 7 日間筋肉内投与 (15 mg/kg 体重/日、左右頸部) による刺激性試験が実施された。

各投与及び最終投与 24 時間後において、出血及び褐色線維性組織がわずかにみられたが、投与による炎症はみられなかった。注射部位は特定が困難であった。(参照 6)

ウサギで筋肉、関節及び髄腔内におけるリンコマイシンの刺激性評価を行った。筋肉内では、50~300 mg/mL/匹で軽度から中程度の刺激性がみられた。pH 調整後でも筋肉刺激性に変化はなかった。(参照 6)

ウサギの筋肉に対するリンコマイシンの刺激性について、腰部筋肉内投与 (~300 mg/kg 体重、pH4 又は pH7.4) 試験が実施され、ごく軽度から軽度の筋肉の刺激性が投与 7 日後まで行われた剖検で認められたが、pH の違いによる差はなかった。(参照 4)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種) にリンコマイシンを膝関節内投与 (~100 mg/kg 体重) した試験では、投与による関節内刺激性は認められなかった。(参照 4)

(3) 免疫毒性試験

リンコマイシンのヒトへの使用における有害影響に関する未公表の報告の要約、FDA に提出された新規動物用医薬品申請のための 61 の未公表の報告書及び公表文献を用いて、ヒト及び動物におけるリンコマイシンの過敏症誘発の可能性について評価した。

1965 から 1974 年の間に、約 100 億回の経口投与において 62 例の過敏症が報告された。農業利用目的のリンコマイシン又はリンコマイシン含有飼料の取扱者における過敏症の事例はなかった。さらに、公表文献ではリンコマイシンの低アレルギー性が強調されている。13 種の動物においてリンコマイシンを試験した未公表の報告書では感作の証拠は得られなかった。(参照 4)

(4) 聴覚毒性試験

ネコ (3 匹/群) を用いたリンコマイシンの 2.5 か月間筋肉内投与 (30 及び 60 mg/kg 体重/日) による聴覚毒性試験が実施された。対照群 (2 匹) には生理食塩水を投与した。聴覚及び前庭機能について、標準聴覚反応と回転後の眼球振盪により評価した。病理組織学的検査は行われなかった。

その結果、リンコマイシンは聴覚毒性を示さなかった。(参照 4)

9. ヒトにおける知見

腸管への影響がヒトにおけるリンコマイシンの最も一般的な有害反応で、吐き気、嘔吐、腹痛及び下痢が含まれる。リンコマイシン又はクリンダマイシンを用いた治療が関与する偽膜性大腸炎は、通常、治療開始 2~25 日後に始まり、患者の最高 20 %まで発現する。

アナフィラキシーは報告されているが、過敏症の報告はまれで、発疹が最も一般的であった。

リンコマイシン及びクリンダマイシンを投与された麻酔下の患者では、神経筋伝達の阻害を示すことが報告されており、同時に投与された神経筋遮断薬による効果を増強する可能性がある。(参照 4)

公表された試験では、子宮頸炎又は膣炎患者 302 例（各妊娠 3 半期ごとに約 100 例）にリンコマイシン 2 g/日/ヒトを 7 日間経口投与した。出生児は同時期に生まれた 559 例の新生児群と比較し誕生後 7 年まで追跡された。母親への投与による有害影響は認められなかった。(参照 3)

10. 微生物学的影響に関する試験

(1) EMEA 評価書における知見

in vitro の最小発育阻止濃度 (MIC) が、代表的なヒト腸内細菌について得られた。主要な菌種で最も感受性が高い *Fusobacterium* の MIC₅₀ は 0.2~0.4 µg/mL であった。

1971 年から 1983 年までの間に、米国の大規模救急病院 (100 床以上) の 5.5 % を対象に実施した研究において、グラム陽性好気性及び嫌気性細菌のリンコマイシン系抗生物質に対する感受性パターンは、調査期間中ほとんど変化がなかった。また、多くの嫌気性菌が調査期間の最も新しい調査年において高い感受性率を示した。さらに、1970 年から 1980 年に牛、豚及び家きんから分離された 1,100 株以上のコアグララーゼ陽性 *Staphylococci* の大部分はリンコマイシン感受性であり、1980 年における感受性株の割合は 1970 年と同様であった。

牛 (5 頭) の反芻胃にリンコマイシンを 0.9 ± 0.3 µg/mL の濃度で注入した試験において、嫌気性菌数、好気性菌数、芽胞形成菌数、原虫数、胃内 pH 及び細菌の発酵による酸生成に変化は認められなかった。

ハムスターの抗生物質関連大腸炎モデルにおいて、リンコマイシンの皮下投与による NOAEL として 0.1 mg/kg 体重が設定された。この投与経路では ADI を直接的に設定することはできないが、腸内細菌に対するリンコマイシンの *in vivo* の効果は *in vitro* より相当程度低いことが示された。

豚を用いたリンコマイシンの糞便中の *Salmonella* Typhimurium の除去効果を調べた 53 日間経口投与試験 (14 mg/kg 体重/日) において、対照群と比較してリンコマイシンは *S. Typhimurium* の除去効果を示さなかった。本試験も限定的であり、ADI を直接的に導き出すことはできないが、微生物学的 ADI を算出する際に *in vivo* の効果が *in vitro* より低いことを考慮したより高い係数を適用することについての一層の理由付けとなる。

未変化体のリンコマイシンに加えて、約 16 種類の代謝物が検出された。これらの代謝物の中で、リンコマイシンスルホキシド、*N*-脱メチルリンコマイシンと *N*-脱メチルリンコマイシンスルホキシドの 3 物質が同定されている。未変化体と比較すると、抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。*N*-脱メチル体及びリンコマイシンスルホキシドの抗菌活性は、未変化体の 1/15～1/100 と低い。他の代謝物が抗菌活性を持つという知見は得られていない。(参照 3)

(2) JECFA 評価書における知見

12 名の患者へのリンコマイシンの連日経口投与 (25～66 mg/kg 体重/日の治療用量、6～150 日間) は、抗生物質に関連した大腸炎を引き起こした。

この状況は、構造的及び作用機序的に同様の化合物であるクリンダマイシンの 10 名の患者に対する 7 日間投与 (10 mg/kg 体重/日) においても認められた。

99 名の患者へのクリンダマイシンの連日経口投与 (最高 2.5 mg/kg 体重/日、最長 12 か月) において、腸内細菌叢への有害影響の NOAEL は 2.5 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

リンコマイシンは、腸管にはわずかししか排泄されないが、非経口投与後には 5 日間以上抗菌活性が持続する。

ヒトの消化管におけるリンコマイシン系抗生物質の代謝物生成についての有用な情報は得られていないが、治療用量を投与されたヒトの糞中には未変化体が存在する。他にデータはないが、糞からリンコマイシン系抗生物質が回収されたことは、摂取されたリンコマイシン系抗生物質の残留物が腸内細菌叢に暴露されたことを示し、治療上投与された量と残留量は比例すると推定される。

豚の血漿、肝臓、腎臓及び牛の乳汁中において、*Micrococcus luteus* を用いたリンコマイシンの代謝物の抗菌活性が報告された。抗菌活性を有するほとんど全てが未変化体のリンコマイシンで、*N*-脱メチルリンコマイシン及びリンコマイシンスルホキシドは、それぞれ、未変化体の 1/15 及び 1/100 の低い活性を示した。

リンコマイシンの食用動物における病原体の糞中排泄に及ぼす影響について、豚 (32 頭、4～5 週齢) を用いた混餌投与 (0、100 ppm (5.6 mg/kg 体重/日)) 試験により調べた。投与は細菌接種前 7 日間及び全試験期間中を通じて行った。リンコマイシンを投与した豚 10 頭及び対照群の豚 9 頭に、ナリジクス酸耐性 *S. Typhimurium* (1×10^{11} CFU/50 mL) を経口投与した。一方、リンコマイシン投与の 1 群及び追加の対照 3 群には液体培地 (トリプチケースソイブロス) のみを経口投与した。糞を投与 7、4 及び 1 日前並びに投与開始 2、4、5、6、8、10、12、14、17、24、31、39、46 及び 53 日後に採取した。投与 31 日後に 2 回連続して糞培養が陰性となった時点又は投与開始 53 日目に各動物の結腸、肝臓、脾臓及び腸間膜リンパ節を *S. Typhimurium* の検出のために培養し

た。接種2～5日後に平均 1×10^4 CFU のナリジクス酸耐性細菌が存在すれば有効な定着であると判定した。

その結果、リンコマイシンは、*Salmonella* spp.排泄の量、期間及び優勢性に影響を示さなかった。また、39日までの投薬は、*S. Typhimurium* の10種類の抗生物質に対する感受性に影響しなかった。

家畜から分離された *Staphylococci* の種々の抗生物質に対する感受性が10年間以上調べられた。豚(1973～1980年)及び家禽(1970～1980年)から分離された *S. aureus* のリンコマイシンに対する感受性に一定の傾向は認められなかった。

リンコマイシン系抗生物質についての感受性パターンを測定するためにヒトの臨床データが使われてきた。1971年から1984年の全米の平均242病院からの600万近い細菌株及び米国の2病院からの20万株に関する感受性データから、リンコマイシンはヒトから分離されたグラム陽性嫌気性菌の感受性にほとんど影響を及ぼさないと考えられた。選択されたヒト分離株の *in vitro* でのリンコマイシンに対する感受性は1968年と同様であった。

米国の病院の調査において収集されたデータに基づき、EMEAは、リンコマイシンのヒト腸内細菌叢に対する抗菌活性として、報告されている *Fusobacterium* に対する $0.2 \mu\text{g/mL}$ ($0.2 \sim 0.4 \text{ mg/mL}$ の範囲) の MIC_{50} を無影響濃度 (NOEC) として使用することを提唱した。

リンコマイシンとクリンダマイシンの特定のヒト腸内細菌に対する MIC_{50} データを表16に示した。(参照4)

表 16 ヒト腸内細菌に対するリンコマイシン及びクリンダマイシンのMIC₅₀ 値

属	クリンダマイシン		リンコマイシン		
	株数	MIC ₅₀ 値 ($\mu\text{g/mL}$)	株数 ¹⁾	MIC ₅₀ 値 ($\mu\text{g/mL}$)	
				平均	範囲
<i>Bacteroides</i>	15	1	1,158	3.1	0.1~12.5
<i>Bifidobacterium</i>	13	0.03	42	0.4	0.2~1.6
<i>Eubacterium</i>	13	0.06	21	0.8	0.1~0.8
<i>Fusobacterium</i>	6	0.03	91	0.2	<0.1~12.5
<i>Peptococcus</i> / <i>Peptostreptococcus</i>	19	0.03	446	0.4	0.2~0.4
<i>Clostridium</i>	8	0.5	506	1	1~25
<i>Lactobacillus</i>	2	0.06	124	1	1
<i>Enterococcus</i>	10	16	27	16	4~32
<i>Escherichia coli</i>	12	> 128	21	> 128	> 128

Kotarski (1995)を修正し引用。

1) 幾つかの試験から調査した株の数。(JECFA, 2.2.6)

JECFA では、腸内細菌叢の定着障壁³⁾の崩壊がリンコマイシンにとって懸念となる微生物学的エンドポイントであるとした。ヒト腸内細菌叢に対するリンコマイシンの影響に関する NOAEL を設定するための利用可能な試験はない。

しかしながら、構造的及び作用機序的に関連のあるリンコマイシン系抗生物質であるクリンダマイシンは、リンコマイシンと同じ抗菌スペクトルを持ち、リンコマイシンと同じ臨床上の有害影響のスペクトル報告があり、また、一般的にリンコマイシンより強い抗菌活性を有する抗生物質であると考えられている。

経口投与されたクリンダマイシンの結腸に到達する利用率はリンコマイシンの 1/10 である。(参照 4)

クリンダマイシンを 0、0.26、2.6、25 及び 260 mg/mL の濃度でヒトの糞便試料の混合培養液中で半連続培養により 7 日間培養した。この培養期間及びその後 7~8 日間、*Clostridium difficile* を毎日 10³ (細胞) /mL 加えた。培養液中における *C. difficile* の過剰増殖、pH 変化及び揮発性脂肪酸プロファイルの変化に基づき、NOAEL は 2.6 mg/mL と考えられた。

³⁾ 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

ヒトの成人におけるクリンダマイシン 600 mg/ヒト及びリンコマイシン 1,500 mg/ヒト以上の治療用量の連日経口投与（クリンダマイシン：10 mg/kg 体重/日、リンコマイシン：25 mg/kg 体重/日相当）において、腸内細菌叢に顕著な変化が認められた。

治療用量のリンコマイシン系抗生物質の副作用の一つは腸内細菌叢の崩壊であり、また、リンコマイシン及びクリンダマイシンを用いた治療は、嫌気性細菌叢の顕著な減少と関連付けられ、同時に好気性及び通性嫌気性グラム陰性桿菌、腸球菌並びに酵母菌の増加と関連付けられてきた。

大腸炎が 0～2.5 %、下痢が 2.6～31 %の患者に報告された。クリンダマイシンが誘発する *C. difficile* 毒素作用による偽膜性大腸炎が、ヒト用に使用が承認された後に認められた。この状況は、リンコマイシンの投与後、10 %という高い頻度で報告された。

クリンダマイシンの有害影響は、基本的に発疹及び下痢に限定されている。下痢の頻度は易感染性の AIDS 患者において 20～31 %であることが報告されており、一方、*C. difficile* 毒素が関与する下痢は投与された患者の 0.01～18 %であった。その文献を精査すると、クリンダマイシン 150 mg/ヒトの連日経口用量では、12 か月間まで投与された 99 人の成人患者に有害影響はみられなかったことが示された。

公表された文献及び未公表の技術報告に基づいたハムスターモデルにおける抗生物質が関与する大腸炎の試験結果を表 17 に示した。（参照 4）

表 17 ハムスターモデルにおける抗生物質が関与する大腸炎の試験結果

薬剤	投与経路	体重 (g)	<i>C. difficile</i> 接種の有無	動物数/用量	LD ₁₀₀ (mg/60 kg)	LD ₅₀ (mg/60 kg)	影響なし (mg/60 kg)
リンコマイシン	単回皮下	80～100	有	10 又は 6	NR	174～282	NR
	単回肩甲骨内、皮下、腹腔内	60～100	無	10 又は 15	≥600	6～66	6
クリンダマイシン	単回皮下	80～100	有	NR	≥750 ¹⁾	240 ²⁾	NR
	局所、14 日間	80～100	無	4、7 又は NR	600 ¹⁾	6-60	6
	単回腹腔内	60～90	無	6	≥60	6-60	6
	単回肩甲骨内、皮下、腹腔内	60～100	無	15 又は 10	300	32-43	30
ピルリマイシン	単回皮下	80～100	有	NR	NR	156 mg/kg	NR

著者らによって報告された投与量 mg/kg を mg/60kg 体重相当として表した。

著者らによって報告された 1 日投与量/ハムスターは、ハムスターの体重 100 g と仮定した。

1) 300 mg/60 kg 体重相当の死亡率は試験されなかった。

2) 4 試験の平均値；範囲は 302～420 mg/60 kg 体重相当

NR：不明

(3) 微生物学的影響調査

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」(平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施)において、ヒト臨床分離株に対するリンコマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている (表 18)。

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Eubacterium* sp. 及び *Prevotella* sp. の ≤ 0.06 $\mu\text{g/mL}$ であった。

本調査の結果から、MIC_{calc}⁴ は 0.432 $\mu\text{g/mL}$ であった。(参照 14)

表 18 リンコマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 ($\mu\text{g/mL}$)	
		MIC ₅₀	範囲
<i>Escherichia coli</i>	30	>128	>128
<i>Enterococcus</i> sp.	30	32	4～>128
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	0.25～>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	16	1～>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	0.25	≤ 0.06 ～>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	≤ 0.06	≤ 0.06 ～4
<i>Clostridium</i> sp.	30	32	8～>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	4	≤ 0.06 ～4
<i>Prevotella</i> sp.	20	≤ 0.06	≤ 0.06 ～0.25
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	8	0.5～64
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	0.5	0.25～64

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. EMEA における評価

EMEA では、毒性学的 ADI の設定において、ラットにおける胎児毒性の NOAEL 30 mg/kg 体重/日をもとに、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI を 0.3 mg/kg 体重/日と設定している。

微生物学的 ADI については、最も感受性である細菌の MIC₅₀ として、*Fusobacterium* に対する MIC₅₀ である 0.2 $\mu\text{g/mL}$ ($0.2 \sim 0.4$ $\mu\text{g/mL}$ の範囲) に基づき設定している。これに 1 日糞便量 150 mL、腸内細菌叢が暴露される分画として 0.5、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、微生物学的 ADI を以下のとおり算出している。(参照 3)

$$\text{ADI} = \frac{0.2^{1)} \times 10^{3)} \times 150^{4)}}{1^{2)} \times 0.5^{5)} \times 60^{6)}} = 10 \mu\text{g/kg 体重/日} = 600 \mu\text{g/ヒト/日}$$

⁴ 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值。

- ① 最も感受性である細菌の MIC₅₀
- ② CF1；最も感受性であり、優勢的な微生物が用いられ、耐性の発生が一般的でも迅速でもないという結果が得られた。
- ③ CF2；リンコマイシンが *in vitro* 条件下に比べ *in vivo* 条件下では抗菌活性がより低くなるという *in vivo* 試験結果による。
- ④ 1日糞便量；150 g
- ⑤ ヒト経口生物学的利用率は25～52%であり、ファクター0.5は、微生物が利用可能な最大範囲である。
- ⑥ ヒト体重

以上より、EMEA ではリンコマイシンの ADI として微生物学的 ADI の 10 µg/kg 体重/日を設定している。

2. JECFA における評価

発がん性に関する十分な試験は得られていない。しかしながら、証拠の重み付けからリンコマイシンには遺伝毒性はないと考えられる。

さらに、リンコマイシンは、構造上既知の発がん物質と類似していない。したがって、JECFA では、リンコマイシンには発がん性リスクはなく、追加の発がん性試験は必要ないと結論した。(参照 4)

JECFA では、ラットにおける胚毒性に関する NOAEL の 30 mg/kg 体重/日及び安全係数 100 に基づき、毒性学的 ADI を 300 µg/kg 体重/日と設定した。しかしながら、リンコマイシンがグラム陽性細菌に対して活性を有するリンコマイシン系に属し、また、ヒトの腸内細菌叢は、この系統の抗生物質の治療用量に感受性が高いことに着目し、これが最も感度の高いエンドポイントであることから、クリンダマイシンの腸内細菌叢に対する影響に関する NOAEL である 2.5 mg/kg 体重/日をもとに、ヒトの個体差 10、クリンダマイシンとリンコマイシンの結腸に到達する利用率の差 10 の安全係数 100 に基づいて、ADI を 0～30 µg/kg 体重/日と設定した。(参照 4)

3. 毒性学的 ADI について

各種遺伝毒性試験の結果から、リンコマイシンについては、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。また、実施された発がん性試験は限定的ではあるが、ラットを用いた 26 か月間慢性毒性/発がん性併合試験では発がん性は認められていない。さらに、JECFA においては、リンコマイシンは構造上既知の発がん物質と類似していないとされている。

これらのことから、リンコマイシンは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することが可能であると考えた。

各種毒性試験で得られた無毒性量 (NOAEL) のうち最小値は、ラットを用いた発生毒性試験における 30 mg/kg 体重/日であった。

毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL を根拠とし、安全係数として 100 (種差 10、個体差 10) を適用し、0.3 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

4. 微生物学的 ADI について

微生物学的影響については、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」により、詳細な知見が得られており、この結果から VICH ガイドラインに基づいて微生物学的 ADI を算出することができる。

リンコマイシンの MIC_{calc} は 0.000432 mg/mL 、微生物が利用可能な経口用量の分画（細菌が暴露される分画）に 0.5、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出すると、以下のとおりとなる。

$$ADI = \frac{0.000432 \text{ (mg/mL)}^1 \times 220^2}{0.5^3 \times 60} = 0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$$

1) : MIC_{calc} : 試験薬がその菌に対して活性を有する属の平均 MIC_{50} の 90 % 信頼限界の下限值

2) : 結腸内容物の量

3) : ヒトにおけるリンコマイシンの経口投与 (500mg) 後の糞中への回収率は、食事とともに投与した例を含む 12 例において、最大で 52 % であったことから 0.5 とした。(参照 7)

この VICH の算出式は現時点で国際的コンセンサスが得られている手法であり、 MIC_{50} データに基づく微生物学的 ADI $0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$ をリンコマイシンの微生物学的 ADI として採用するのが適当であると判断した。

5. ADI の設定について

リンコマイシンの微生物学的 ADI ($0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$) は、毒性学的 ADI (0.3 mg/kg 体重/日) よりも十分小さいことから、リンコマイシンの ADI としては、 $0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$ と設定することが適当と判断した。

6. 食品健康影響評価について

以上より、リンコマイシン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当と考えた。

リンコマイシン $0.0032 \text{ mg/kg 体重/日}$

暴露量については、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 19 EMEA 及び JECFA によ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 (mg/kg 体重/日)	
			EMEA	JECFA
マウス	90 日間亜急性毒性	0、10、30、100、300、3,000 (混餌)	100 300 で小腸、大腸の拡張	100 300 で小腸重量増加、腸粘膜拡張、Glu 低下
ラット	30 日間亜急性毒性	0、30、100、300 (経口)		300 (最大用量) 毒性所見なし
	3 か月間亜急性毒性	0、600、1,000 (経口)	1,000 (最大用量) 毒性所見なし	1,000 (最大用量) 毒性所見なし
	3 か月間亜急性毒性	0、30、100、300 (経口)		300 (最大用量) 毒性所見なし
	3.5 か月間亜急性毒性	0、30、100、300 (経口)		300 (最大用量) 毒性所見なし
	1 年間慢性毒性	0、30、100、300 (経口)	300 (最大用量) 毒性所見なし	300 (最大用量) 肝比重量に差なし
	26 か月間慢性毒性	プレミックス; 0、0.38、0.75、1.5 USP; 1.5、100 (経口)		100 (非腫瘍影響に対し) 発がん性は最大投与量が少なく、結論できない
	3 世代生殖毒性	プレミックス; 0、0.38、0.75、1.5 USP; 1.5、100 (経口)		1.5 (プレミックス) 100 (USP)
	2 世代生殖毒性	0、100、300、1,000 (経口)	300 受胎率の低下 (詳細不明)	1,000 (最大用量) 影響なし
イヌ	発生毒性	0、10、30、100 (胃内)	30 (胎児) 胚吸収率の増加	30 (胎児) 胚吸収率の増加
	4 週間亜急性毒性	0、15、30、60 (筋肉)		60 (最大用量) 影響なし
	90 日間亜急性毒性	0、400、800 (経口)		800 (最大用量) 血清酵素活性の一過性増加のみ
	6 か月間亜急性毒性	0、30、100、300 (経口)	100 300 で両側性の甲状腺炎	300 (最大用量) 300 での副腎比重量に差なし
	1 年間慢性毒性	プレミックス; 0、0.38、0.75、1.5 USP; 1.5 (経口)		1.5 (最大用量) 影響なし
毒性学的 ADI			0.3 mg/kg 体重/日 NOEL: 30 mg/kg 体重/日 SF: 100	0.3 mg/kg 体重/日 NOEL: 30 mg/kg 体重/日 SF: 100
毒性学的 ADI 設定根拠資料			ラット胎児毒性	ラット胚毒性

微生物学的 ADI	0.01 mg/kg 体重/日 = 0.6 mg/ヒト/日	0~0.03 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠資料	MIC ₅₀ ; 0.2 ~0.4 µg/mL	クリンダマイシンの腸内菌叢に対する影響
ADI	0.01 mg/kg 体重/日	0~0.03 mg/kg 体重/日

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT))
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT))
AUC	血漿薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
C _{max}	最高濃度
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国医薬品食品庁
GC/MS	ガスクロマトグラフ質量分析
Glb	グロブリン
Glu	グルコース
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LD ₁₀₀	確実致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
NOEC	無影響濃度
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
USP	米国薬局方
Vd	分布容積
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

〈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 日付、平成 17 年厚生労働省告示第 499 号）
2. The MERCK INDEX 14th EDITION 2006.
3. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, LINCOMYCIN, SUMMARY REPORT (1), 1998
4. JECFA: TOXICOLOGICAL EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD, WHO FOOD ADDITIVES SERIES No. 45, LINCOMYCIN, 2000
5. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, LINCOMYCIN, SUMMARY REPORT (2), 2000
6. ファイザー株式会社. リンコマイシン 平成 18 年残留基準見直しに関する資料（未公表）
7. ファイザー株式会社. リンコマイシン 残留基準見直し用資料（未公表）
8. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical Report Series, No. 900, 2001.
9. JECFA: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Technical Report Series, No. 925, 2004.
10. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/14, Lincomycin, 2000
11. リンコマイシンのブリによる残留試験報告書（未公表）
12. ブリにおけるリンコマイシンの残留試験報告書（未公表）
13. C. S. Aaron, The Upjohn Company: Supplementary information supporting the conclusion of non-genotoxicity of lincomycin. , 1988（未公表）
14. 食品安全委員会. 平成 18 年度食品安全確保総合調査: 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査

リンコマイシンに係る食品健康影響評価に関する審議結果(案)についての御意見・情報の募集結果について

1. 実施期間 平成 24 年 10 月 16 日～平成 24 年 11 月 14 日
2. 提出方法 郵送、インターネット、ファックス
3. 提出状況 2 通
4. 御意見・情報の概要及びそれに対する肥料・飼料等専門調査会の回答

	御意見・情報の概要*	専門調査会の回答
1	1. ADI 値は妥当なものと言えます。 2. 発癌性試験において、乳腺腫あるいは乳癌の優位な発現が観られたところは憂慮すべきことと思います。 3. つまり、女性群において、乳癌の発生は高まっている原因には、諸説がある中で不明な点が多いのが現況です。当該抗生物質が原因ではありませんが、実験事実を鑑みれば、国民の健康を守らなければならない行政側としては、何らかの対策を考慮していただきたいと思います。 4. 例えば、畜産動物への使用量を抑制するとか（豚を除く）、あるいは屠場への出荷前までには十分な排泄機能を儲けるとか、獣医師の裁量に期待するべく方策があってもよいのではと感じました。 5. 鶏などへの使用法は他剤との併用で用量を抑え、原虫疾患やウイルス疾患などの同時発生治療について獣医師の裁量に期待いたしたく思います。	1. 御意見ありがとうございました。 2～5. についてはまとめて回答いたします。 慢性毒性及び発がん性試験でみられた乳腺の良性腫瘍は、その総数で対照群と投与群の間に差はなく、また、被験動物の SD 系ラットで一般的にみられるものであることから、本剤の投与による影響ではないと考えました。一方、乳癌は、対照群の発生率が背景データとして報告されている発生率をかなり下回るものであり、本剤の投与に起因するものであるかは結論づけておりません。 しかしながら、リンコマイシンは、各種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はないものと考えられること、また、試験は限定的ですが、発がん性は認められておらず、さらに、JECFA においては、リンコマイシンは、構造上既知の発がん物質と類似していないとされていることから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えております。 肥料・飼料等専門調査会では、今回設定した ADI に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保され则认为します。 いただいた御意見については、リスク管理機関である厚生労働省及び農林水産省にお伝えします。

2	今回のリンコマイシンの ADI (0.0032mg/kg 体重/日) は、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」での薬剤感受性 (MIC) の結果に基づいて、VICH の算出式により計算された微生物学的 ADI を用いている。 この調査では、MIC の測定にあたり「各医療機関等において、可能な限り抗菌薬投与前の患者等ヒトから分離した新鮮臨床株」を用いて行っている。しかしながら、VICH ガイドラインでは、「患者」ではなく、「少なくとも 3 か月間は抗菌剤のばく露を受けたことがないことが分かっている健康者」から分離された株を用いることを示している。 したがって、今回の ADI の算出根拠となった分離菌の MIC に基づいて計算を行うことは適切ではないと考える。 また、今回、in vitro の MIC データを基に微生物的 ADI を設定しているが、ヒトでの in vivo のデータがある場合には、in vivo のデータを優先すべきと考える。 このことから、ADI については、in vivo のヒトデータに基づいている JECFA の 0.03mg/kg 体重/日を採用すべきと考える。	御指摘の平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」において用いられたヒト由来の臨床分離菌株につきましては、一部は歯及び眼疾患の抗菌性物質投与前の患者由来のものです。ほとんどは健康者由来のものであることを確認しております。そのため、当該調査で得られた分離菌株のリンコマイシンにおける MIC は、著しくガイドラインからかけ離れたものではないと考えております。本調査の結果に基づき算出された MIC_{calc} につきましては、十分信頼のおけるものであり、国際的コンセンサスの得られている VICH のガイドラインにより算出した微生物学的 ADI は、適切なものであると考えます。 また、JECFA の評価の根拠とされたヒトの in vivo でのデータは、本剤と同系統の物質であるクリンダマイシンのものであることから、今回の評価対象物質であるリンコマイシンを使用した、より新しい知見である当該調査のデータを採用したことは、適切と考えます。
---	--	--

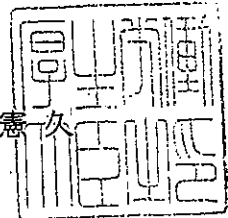
※頂いた御意見・情報をそのまま掲載しています。



厚生労働省発食安0730第2号
平成26年7月30日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

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、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

アプラマイシン

平成26年9月9日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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26年7月30日付け厚生労働省発食安0730第2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項の規定に基づくアブラマイシンに係る食品規格（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。

アプラマイシン

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：アプラマイシン [Apramycin]

(2) 用途：抗生物質

放線菌 *Streptomyces tenebrarius* が産生する一群のアミノグリコシド系抗生物質ネブラマイシンのFactor 2 であり、*Escherichia coli* 及び *Salmonella* 属並びに家畜及びヒト由来のマイコプラズマを含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に、ペプチジル転位のレベルでタンパク質合成を阻害することにより抗菌性を発揮する。化学構造的に固定した二環性のオクタジオース (octadiose) を含有すると考えられている。動物用医薬品として開発され、牛、豚、家きん及びウサギのような対象動物における多様な腸管感染症（大腸菌症、サルモネラ症等）の治療に用いられる。

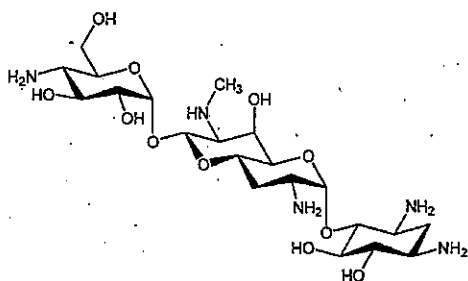
国内では、硫酸アプラマイシンの飼料添加剤及び飲水添加剤が豚の細菌性下痢症を適応症として承認されている。ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：

(2*R*, 3*R*, 4*S*, 5*S*, 6*S*)-2-[[(2*R*, 3*S*, 4*R*, 4*aR*, 6*S*, 7*R*, 8*aS*)-7-amino-6-[(1*R*, 2*R*, 3*S*, 4*R*, 6*S*)-4, 6-diamino-2, 3-dihydroxycyclohexyl]oxy-4-hydroxy-3-(methylamino)-2, 3, 4, 4*a*, 6, 7, 8, 8*a*-octahydropyrano[3, 2-*b*]pyran-2-yl]oxy]-5-amino-6-(hydroxymethyl)oxane-3, 4-diol (IUPAC)

O-4-amino-4-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 8)-*O*-(8*R*)-2-amino-2, 3, 7-trideoxy-7-(methylamino)-D-glycero- α -D-allo-octodialdo-1, 5:8, 4-dipyransyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoxy-D-streptamine (CAS)

(4) 構造式及び物性



分 子 式 : $C_{21}H_{41}N_5O_{11}$
分 子 量 : 539.58

(5) 適用方法及び用量

アプラマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

【国内】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飼料添加剤	豚（生後4月を超えるものを除く。）	飼料1t当たり100g(力価)以下の量を混じて経口投与する。	食用に供するためにと殺する前14日間
硫酸アプラマイシンを有効成分とする飲水添加物	豚（生後4月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり12.5mg（力価）以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	食用に供するためにと殺する前14日間

【海外】

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
アプラマイシンを有効成分とする飼料添加剤	豚	飼料1t当たり1kg以下の量を混じて経口投与する。	21日間
アプラマイシンを有効成分とする飲水添加物	ウサギ	飼料1t当たり1-2kg以下の量を混じて経口投与する。	1日
アプラマイシンを有効成分とする飲水添加物	牛	1日量として体重1kg当たり20-40mg以下の量を水または牛乳に溶かして5日間経口投与する。	28-42日間
アプラマイシンを有効成分とする飲水添加物	豚	1日量として体重1kg当たり12.5mg以下の量を水に溶かして7日間連続経口投与する。	28日
アプラマイシンを有効成分とする飲水添加物	鶏	125-500mg/L以下の量を水に溶かして5日間連続経口投与する。	7日

【海外】(つづき)

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
アブラマイシンを有効成分とする飲水添加物	ウサギ	80-100mg/L以下の量を水に溶かして risk period 間経口投与する。	1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

・アブラマイシン

② 分析法の概要

[高速液体クロマトグラフ法]

試料からアンモニア水及びメタノールで抽出する。1%リン酸ジ- (2-エチルヘキシル) 含有酢酸エチルに転溶した後、0.25 mol/L塩酸で抽出し、中和した後、トルエンで洗浄する。o-フタルアルデヒドでプレカラム蛍光誘導体化し、高速液体クロマトグラフ (FL) により定量する。

定量限界：0.455～5.0 mg/kg

[微生物学的定量法]

試料から0.1 mol/L水酸化カリウム溶液(肝臓は0.05 mol/L)で85℃20分間加熱して抽出する。トリクロロ酢酸で除タンパク後、pH 7.0として弱酸性陽イオン交換樹脂カラムで精製した後、*Bacillus subtilis* ATCC 6633を用いたバイオオートグラフィーにより定量する。

定量限界：0.0625 mg/kg

(2) 残留試験結果

- ① 子牛に硫酸アプラマイシンを5日間経口投与（40.0mg/kg 体重/day）し、最終投与4時間、7、14、21、28及び35日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表1: 子牛に硫酸アプラマイシンを5日間経口投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度
(mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間					
		4 時間	7 日	14 日	21 日	28 日	35 日
40.0 mg/kg 体重 /day	筋肉	<0.5(4)	<0.5(4)	<0.5(4)	<0.5(3), 0.8	<0.5(4)	<0.5(4)
	脂肪	0.9	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
	肝臓	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)	<5.0(4)
	腎臓	127.4 ±39.4	<5.0, 12.4, 15.5, 21.7	<5.0(3), 17.3	<5.0(3), 9.4	<5.0(4)	<5.0(3), 9.2

定量限界：筋肉0.5 mg/kg、脂肪0.5 mg/kg、肝臓5.0 mg/kg、腎臓5.0 mg/kg

数値（n=1又は4）は分析値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

- ② 豚に硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与（12.5又は37.5mg（力価）/kg 体重/day）し、最終投与2時間、7、14、21、28及び35日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるアプラマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表2: 豚に硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度
(mg（力価）/kg)

投与量	組織	最終投与後時間					
		2 時間	7 日	14 日	21 日	28 日	35 日
12.5 mg（力 価）/kg 体重 /day	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	0.6183 ±0.4037	0.0964 ±0.0182	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	0.0893 ±0.0054	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
37.5 mg（力 価）/kg 体重 /day	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (2) , 0.2774	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	1.5658 ±0.3720	0.2530 ±0.0903	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	0.2921 ±0.1083	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)

定量限界：0.0625 mg/kg

数値（n=3）は分析値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

- ③ 豚に硫酸アプラマイシンを7日間混餌投与（0.02%、0.06%（力価））し、最終投与2時間、7、14、21、28及び35日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸におけるアプラマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表3: 豚に硫酸アプラマイシンを7日間混餌投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度
(mg (力価) /kg)

投与量	組織	最終投与後時間					
		2 時間	7 日	14 日	21 日	28 日	35 日
0.02% (力価)	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	0.4523 ±0.08	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
0.06% (力価)	筋肉	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	脂肪	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	肝臓	<0.0625 (1) , 0.1814, 0.0692	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	腎臓	1.24364 ±0.3466	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)
	小腸	0.1502 ±0.0333	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)	<0.0625 (3)

定量限界：0.0625 mg (力価) /kg

数値 (n=3) は分析値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

- ④ 鶏に硫酸アプラマイシンを5日間飲水投与（500mg/L）し、最終投与3、6、9及び12日後に筋肉、皮膚/脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表4: 鶏に硫酸アプラマイシンを5日間飲水投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間			
		3 日	6 日	9 日	12 日
500 mg/L	筋肉	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)
	皮膚/脂肪	<0.5(8), 0.6(2)	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)
	肝臓	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)	<0.5(10)
	腎臓	<0.5(3), 1.5, 1.1, 0.9, 0.9, 0.7, 0.6, 0.6	<0.5(5), 1.0, 1.4, 0.8, 0.6, 0.5	<0.5(8), 0.6, 0.6	<0.5(9), 0.6

定量限界：0.5 mg/kg

括弧内は検体数を示す。

- ⑤ ウサギに硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与（100mg/L）し、最終投与0、3、7、14及び21日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアプラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表5: ウサギに硫酸アプラマイシンを7日間飲水投与した後の食用組織中のアプラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間				
		0 日	3 日	7 日	14 日	21 日
100 mg/L	筋肉	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)
	脂肪	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)
	肝臓	<0.5(4), 0.6	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)	<0.5(5)
	腎臓	<2.5(5)	<2.5(5)	<2.5(5)	<2.5(5)	<2.5(5)

定量限界：筋肉、脂肪及び肝臓0.5 mg/kg、腎臓2.5 mg/kg

括弧内は検体数を示す。

- ⑥ ウサギに硫酸アブラマイシンを7日間混餌投与（300 mg/kg）し、最終投与0、24及び48時間後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるアブラマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフ法により測定した。

表6: ウサギに硫酸アブラマイシンを7日間混餌投与した後の食用組織中のアブラマイシン濃度 (mg/kg)

投与量	組織	最終投与後時間		
		0 時間	24 時間	48 時間
300 mg/kg	筋肉	<0.455 (6)	<0.455 (6)	<0.455 (6)
	脂肪	<0.455 (6)	<0.455 (6)	<0.455 (6)
	肝臓	<0.455 (6)	<0.455 (6)	<0.455 (6)
	腎臓	<2.275 (6)	<2.275 (6)	<2.275 (6)

定量限界：筋肉、脂肪及び肝臓0.455 mg/kg、腎臓2.275 mg/kg

括弧内は検体数を示す。

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、食品安全委員会あて意見を求めたアブラマイシン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。

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：25 mg/kg 体重/day

（動物種） イヌ

（投与方法） 経口投与

（試験の種類） 亜急性毒性試験

（期間） 6 か月

安全係数：100

ADI : 0.25 mg/kg 体重/day

② 微生物学的ADIについて

平成18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

アブラマイシンのMIC_{calc}*¹は0.0083 mg/mL、細菌が暴露される分画はアブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから1、結腸内容物に220g、ヒト体重60 kg を適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.0083 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.030$$

*1: その薬剤が活性を示す菌のうち最も関連のある属 (MIC₅₀ が32 μg/mL 以下の菌種: *E. coli*、*Enterococcus* sp.、*Fusobacterium* sp.、*Peptostreptococcus* sp. 及び *Eubacterium* sp.) の平均 MIC₅₀ の90%信頼限界の下限值

*2: 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (アブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから1 とした。)

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれる ADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、微生物学的データから導かれた値がより小さくなることから、アブラマイシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.030 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) において評価されており、ADI が設定されている。

米国、カナダ、欧州連合 (EU)、オーストラリア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る。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アブラマイシンとする。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアプラマイシンが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するアプラマイシン相当量の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2)}
国民平均	2.0
幼小児 (1～6 歳)	3.3
妊婦	5.0
高齢者 (65 歳以上)	1.4

注1) 平成 17～19 年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2) TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

- (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。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）第 1 食品の部 A 食品一般の成分規格の項 1 に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	米国 ppm	オーストラ リア ppm	EU ppm	カナダ ppm	NZ ppm
牛の筋肉	0.5	0.5			0.05	1		
豚の筋肉	0.06	0.06	0.0625		0.05		0.5	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の筋肉	0.5	0.05			0.05			
牛の脂肪	0.5	1				1		
豚の脂肪	0.06	0.06	0.0625					
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5	0.05						
牛の肝臓	5	6			2	10		
豚の肝臓	0.06	0.06	0.0625		2			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5	2			2			
牛の腎臓	15	10			2	20		
豚の腎臓	0.06	0.06	0.0625	0.1	2		0.1	
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2	2			2			
牛の食用部分*	15	2			2			
豚の食用部分	0.06	0.06	0.0625		2			
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分*	2	2			2			
鶏の筋肉	0.5	0.2			0.05		0.5	0.05
その他の家きんの筋肉		0.2			0.05		0.5	0.005
鶏の脂肪	0.5	0.2						
その他の家きんの脂肪		0.2						
鶏の肝臓	0.5	0.8			1			0.5
その他の家きんの肝臓		0.8			1			0.5
鶏の腎臓	2	0.8			1			0.5
その他の家きんの腎臓		0.8			1			0.5
鶏の食用部分*	2	0.8			1			0.5
その他の家きんの食用部分		0.8			1			0.5

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。

*:食用部分については、腎臓の値を参照した。

(別紙2)

アプラマイシンの推定摂取量 (単位: mg/人/day)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.5	7.7*1	4.9*1	10.5*1	5.0*1
牛の脂肪	0.5				
牛の肝臓	5	0.5	0.0	7.0	0.0
牛の腎臓	15	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	15	7.5	0.0	51.0	6.0
豚の筋肉	0.06	2.5*1	2.0*1	2.6*1	1.8*1
豚の脂肪	0.06				
豚の肝臓	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.06	0.0	0.0	0.0	0.0
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の筋肉	0.5	0.8*2	0.2*2	0.8*2	0.8*2
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の脂肪	0.5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の肝臓	0.5				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の腎臓	2				
その他の陸棲哺乳類に 属する動物の食用部分	2				
鶏の筋肉	0.5	9.4*1	6.8*1	9.9*1	7.0*1
鶏の脂肪	0.5				
鶏の肝臓	0.5	0.4	0.3	0.0	0.4
鶏の腎臓	2	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	2	3.8	2.4	5.8	2.8
計		32.5	16.6	87.5	23.8
ADI 比 (%)		2.0	3.3	5.0	1.4

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

*1: 筋肉又は脂肪の基準値×筋肉及び脂肪の摂取量

*2: 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 3月23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25年 7月 8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26年 7月30日 薬事・食品衛生審議会へ諮問

平成26年 7月31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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○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
斎藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室教授
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所業務執行理事・化学部長
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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)

アブラマイシン

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.5
豚の筋肉	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物 ^{注1)} の筋肉	0.5
牛の脂肪	0.5
豚の脂肪	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の脂肪	0.5
牛の肝臓	5
豚の肝臓	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の肝臓	0.5
牛の腎臓	15
豚の腎臓	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の腎臓	2
牛の食用部分 ^{注2)}	15
豚の食用部分	0.06
その他の陸棲哺乳類に属する動物の食用部分	2
鶏の筋肉	0.5
鶏の脂肪	0.5
鶏の肝臓	0.5
鶏の腎臓	2
鶏の食用部分	2

注1)「その他の陸棲哺乳類に属する動物」とは、陸棲哺乳類に属する動物のうち、牛及び豚以外のものをいう。

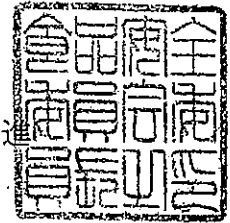
注2)「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第539号
平成25年7月8日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 進



食品健康影響評価の結果の通知について

平成22年3月19日付け厚生労働省発食安0319第6号をもって貴省から当委員会に意見を求められたアプラマイシ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

アプラマイシンの一日摂取許容量を0.030 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品評価書

アプラマイシン

2013年7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等	6
 II. 安全性に係る知見の概要	 6
1. 薬物動態試験	6
(1) 薬物動態試験 (ラット)	6
(2) 薬物動態試験 (イヌ)	7
(3) 薬物動態試験 (牛・吸収)	7
(4) 薬物動態試験 (豚・吸収)	8
(5) 薬物動態試験 (豚・分布、代謝、排泄)	8
2. 残留試験	9
(1) 残留試験 (牛)	9
(2) 残留試験 (豚)	10
(3) 残留試験 (羊)	13
(4) 残留試験 (鶏)	13
(5) 残留試験 (ウサギ)	15
3. 遺伝毒性試験	15
4. 急性毒性試験	15
5. 亜急性毒性試験	16
(1) 2週間亜急性毒性試験 (ラット)	16
(2) 1か月間亜急性毒性試験 (ラット)	17
(3) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット①)	17
(4) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット②)	17
(5) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット)	18
(6) 14日間亜急性毒性試験 (イヌ)	18
(7) 3か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	18
(8) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ)	19
6. 慢性毒性及び発がん性試験	19
(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)	19
(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)	20
(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)	20

7. 生殖発生毒性試験	21
(1) 多世代生殖毒性試験 (ラット)	21
(2) 生殖毒性試験 (豚)	21
(3) 発生毒性試験 (ラット)	21
(4) 発生毒性試験 (ウサギ) 〈参考データ〉	22
8. 対象動物を用いた安全性試験	22
(1) 5 日間安全性試験 (牛)	22
(2) 28 日間安全性試験 (豚①)	22
(3) 28 日間安全性試験 (豚②)	22
(4) 安全性試験 (鶏)	23
9. 微生物学的影響に関する試験	23
(1) 臨床分離菌に対する MIC (ヒト由来①)	23
(2) 臨床分離菌に対する MIC (ヒト由来②)	23
(3) 臨床分離菌に対する MIC (豚由来)	24
10. ヒトにおける知見	25
11. 一般薬理試験	25
(1) 各種摘出組織における反応	25
(2) 前脛骨筋のれん縮反応 (ラット)	25
(3) 心臓及び肺への影響 (イヌ)	25
12. その他の試験	25
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	25
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)	26
(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)	26
(4) 腸管刺激性試験 (豚)	26
(5) 腎毒性試験 (ラット)	26
(6) 聴神経毒性試験 (豚)	26
III. 食品健康影響評価	27
1. 国際機関等における評価	27
(1) JECFA における評価	27
(2) EMEA における評価	27
(3) FDA における評価	28
2. 毒性学的 ADI について	28
3. 微生物学的 ADI について	28
4. ADI の設定について	29
・ JECFA 及び EMEA における各種試験の無毒性量等の比較	30
・ 別紙：検査値等略称	32
・ 参照	33

〈審議の経緯〉

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示（参照 1）
 2010 年 3 月 23 日 厚生労働大臣から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 0319 第 6 号）関係資料の接受
 2010 年 3 月 25 日 第 325 回食品安全委員会（要請事項説明）
 2013 年 2 月 19 日 第 67 回肥料・飼料等専門調査会
 2013 年 5 月 27 日 第 475 回食品安全委員会（報告）
 2013 年 5 月 28 日 から 2013 年 6 月 26 日まで 国民からの意見・情報の募集
 2103 年 7 月 2 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
 2013 年 7 月 8 日 第 481 回食品安全委員会（報告）
 同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 1 月 6 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
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 冽子
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

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011 年 9 月 30 日まで)	(2011 年 10 月 1 日から)
唐木 英明 (座長)	唐木 英明 (座長)
酒井 健夫 (座長代理)	津田 修治 (座長代理)
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 舘田 一博
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 戸塚 恭一
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 山中 典子
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 吉田 敏則
下位 香代子 元井 葭子	下位 香代子
高木 篤也 吉田 敏則	高橋 和彦

要 約

アミノグリコシド系抗生物質である「アプラマイシン」(CAS No.37321-09-8)について、JECFA の評価書、EMEA の評価書、FDA 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 (ラット、イヌ、牛及び豚)、残留 (牛、豚、羊、鶏及びウサギ)、遺伝毒性、急性毒性 (マウス、ラット、モルモット、ウサギ及びイヌ)、亜急性毒性 (ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性 (マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性 (ラット及び豚)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

アプラマイシンについては、*in vivo* の小核試験は行われていないが、その他の遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であり、慢性毒性/発がん性併合試験でも発がん性が認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、一日摂取許容量 (ADI) を設定することが可能であると考えられた。

各種毒性試験において得られた最も低い無毒性量 (NOAEL) はイヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における 13 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL は当該試験の最高用量であったが、より高用量で行われた 6 か月間亜急性毒性試験の NOAEL が 25 mg/kg 体重/日であったことから、これを毒性学的 ADI の根拠として採用することが妥当であると判断された。この NOAEL に安全係数 100 (種差 10、個体差 10) を適用し、アプラマイシンの毒性学的 ADI として 0.25 mg/kg 体重/日を設定した。

微生物学的 ADI については、より新しい知見である、JECFA の調査から得られた MIC_{calc} を基に、VICH の式により 0.030 mg/kg 体重/日と算出された。

微生物学的 ADI は毒性学的 ADI よりも小さいことから、アプラマイシンの ADI を 0.030 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. 有効成分の一般名

和名：アプラマイシン

英名：Apramycin

3. 化学名

IUPAC：

英名：(2R,3R,4S,5S,6S)-2-[[[(2R,3S,4R,4aR,6S,7R,8aS)-7-amino-6-[(1R,2R,3S,4R,6S)-4,6-diamino-2,3-dihydroxycyclohexyl]oxy-4-hydroxy-3-(methylamino)-2,3,4,4a,6,7,8,8a-octahydropyrano[3,2-b]pyran-2-yl]oxy]-5-amino-6-(hydroxymethyl)oxane-3,4-diol

CAS (No.37321-09-8)

英名：O-4-Amino-4-deoxy- α -D-glucopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 8)-O-(8R)-2-amino-2,3,7-trideoxy-7-(methylamino)-D-glycero- α -D-allo-octodialdo-1,5:8,4-dipyranosyl-(1 $\rightarrow$ 4)-2-deoxy-D-streptamine

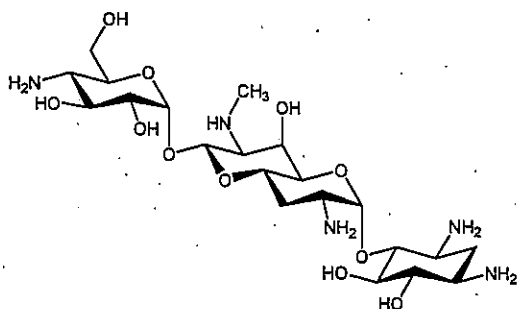
4. 分子式

C₂₁H₄₁N₅O₁₁

5. 分子量

539.58

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

アプラマイシンは、放線菌 *Streptomyces tenebrarius* が産生する一群のアミノグリコシド系抗生物質ネブラマイシンの Factor 2 であり、*Escherichia coli* 及び *Salmonella* 属並びに家畜及びヒト由来のマイコプラズマを含むグラム陽性菌及びグラム陰性菌の両方に、ペプチジル転位のレベルでタンパク質合成を阻害することにより抗菌性を発揮する。化学構造的に固定した二環性のオクタジオース (octadiose) を含有するため、1) 広い抗菌スペクトルを持ち、特にグラム陰性菌に対して強い抗菌作用を示す、2) 従来のアミノグリコシド系抗生物質 (カナマイシン、フラジオマイシン等) の耐性菌に対して強い抗菌力を示す、3) アミノグリコシド系抗生物質不活化酵素に対して安定であるという特徴を有することから動物用医薬品として開発された。牛、豚、家きん及びウサギのような対象動物における多様な腸管病原性感染症 (牛及び豚における大腸菌症、サルモネラ症及び他の細菌感染症、家きんにおける *E.coli* 敗血症、大腸菌症、サルモネラ症及び他の細菌感染症並びにウサギにおける大腸菌症を含む細菌性腸炎) の治療に用いられる。アプラマイシンは、ヒトの食用を目的とした産卵鶏並びに搾乳用の牛及び羊に対する使用は認められていない。(参照 3、4、5)

日本では、硫酸アプラマイシンの飼料添加剤及び飲水添加剤が豚の細菌性下痢症を適応症として承認されている。

アプラマイシンは、ヒト用医薬品としては使用されていない。(参照 4)

また、ポジティブリスト制度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、JECFA の評価書、EMEA の評価書、FDA の資料等を基に、アプラマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

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 (ラット)

ラット (系統、動物数、性別等不明) に ¹⁴C 標識アプラマイシンを単回経口又は皮下投与 (4 mg/匹) し、薬物動態試験が実施された。排泄物中及び投与 4 日後の腎臓中放射活性を測定した。

皮下投与では、尿中に特に多く排泄され (93%)、残りは糞中にみられた。経口投与では、尿中排泄はわずか 0.5% であり、99.5% が糞中にみられたことから、消化管からの吸収が低いことが示唆された。腎臓中放射活性は、皮下及び経口投与でそれぞれ 12. 及び 0.2 µg/g であった。ラットの経口投与における主要排泄経路は糞中であつた。

また、放射活性を薄層バイオオートグラフィーにより調べた結果、未変化体であるアプラマイシンが確認され、代謝されないことが示された。(参照 4)

¹ 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

(2) 薬物動態試験 (イヌ)

① 6 か月間投与試験

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 匹/群) にアブラマイシンを 6 か月間経口投与 (0、25、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日、カプセル投与) し、薬物動態試験が実施された。アブラマイシン投与開始 1、64、119 及び 182 日後の投与 1、2、3、4、6 及び 24 時間後に採血した。

血清中のアブラマイシン濃度は投与 2 時間後に C_{max} に達し、用量相関的な値 (25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ平均血清中濃度が 2.2、5.5 及び 11.0 $\mu\text{g/mL}$) を示した。アブラマイシンは各投与 24 時間後の血清中からは検出されず、反復投与による蓄積又は血清中濃度の変化はみられなかった。投与開始 1、64、119 及び 182 日後 24 時間の尿中には投与量の 0.3~10.5% が含まれた。最終投与後のアブラマイシンの平均腎臓中濃度は用量相関的であり、25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 45.2、113.2 及び 170 $\mu\text{g/g}$ であった。最終投与後に 3 か月間の回復期間を設けた被験動物の腎臓からはより低い濃度のアブラマイシンが検出され、25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 10.2、25.8 及び 29.4 $\mu\text{g/g}$ であった。(参照 4)

② 1 年間投与試験

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4~5 匹/群) にアブラマイシンを 1 年間経口投与 (0、25、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日、カプセル投与) し、薬物動態試験が実施された。投与開始 15、28 及び 51 週の投与 1、2、3、4 及び 6 時間後に採血した。

血清中のアブラマイシン濃度は投与 1~2 時間後に C_{max} に達し、用量相関的な値 (25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 1.12~3.63 $\mu\text{g/mL}$ 、4.86~6.3 $\mu\text{g/mL}$ 及び 5.85~11.9 $\mu\text{g/mL}$) を示した。反復投与による蓄積又は血清中濃度の変化はみられなかった。最終投与後のアブラマイシンの平均腎臓中濃度は、用量相関的であり、25、50 及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群でそれぞれ 20.7、41.9 及び 82.2 $\mu\text{g/g}$ であった。試験の結果から、経口投与後の吸収は低いことが示唆された。イヌにおける主要排泄経路は糞中であつた。(参照 4)

(3) 薬物動態試験 (牛・吸収)

子牛 (乳牛、6 頭/群) に硫酸アブラマイシンを代用乳に混じて 5 日間経口投与 (20 又は 40 mg/kg 体重/日) し、薬物動態試験が実施された。第 1、3 及び 5 回投与後に採血して、血清中の濃度を測定した。

血清中濃度は投与 6 時間後までに C_{max} に到達し、投与 24~36 時間後には検出されなかった。血清中濃度は用量依存的ではあったが、相関性はなかった。AUC の増加は投与量の増加量より多いものであった。この点について追加の調査は実施されていないが、5 日間の投与期間中に蓄積されておらず、アブラマイシンの連続経口投与は血清の残留反応曲線の形状にほとんど又は全く影響を及ぼさないと考えられた。(参照 3)

(4) 薬物動態試験 (豚・吸収)

硫酸アプラマイシンを豚に用いた2つの単回強制経口投与試験を(試験①体重約10 kg、2~3頭/群: アプラマイシンとして10、30又は100 mg(力価)/kg 体重、試験②体重約50 kg、3頭/群: アプラマイシンとして25又は100 mg(力価)/kg 体重)実施し、血清中濃度をバイオアッセイにより測定した。各群における薬物動態パラメータを表1に示した。

表1 豚におけるアプラマイシン単回経口投与後の薬物動態パラメータ

試験	体重 (kg)	動物数 (頭)	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (μg(力価)/mL)	T _{1/2} (h)
①	約10 (8~12)	2	10	0.5	0.89	
		3	30	1	1.85	
		3	100	2	1.90	
②	約50 (44.6~58.6)	3	25		ND	
		3	100	1	2.6	1.24

ND: いずれの検査時においても検出限界 (0.2 μg(力価)/mL) 未満

体重約10 kgの豚では、アプラマイシンの血清中濃度は10、30及び100 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ0.5 (0.89 μg(力価)/mL)、1 (1.85 μg(力価)/mL) 及び2時間後 (1.90 μg(力価)/mL) にC_{max}に達し、それぞれ投与8、24及び48時間後に全例が検出限界 (0.1 μg(力価)/mL) 未満となった。体重約50 kgの豚における25 mg(力価)/kg 体重投与群では、いずれの検査時においても検出限界 (0.2 μg(力価)/mL) 未満で、100 mg(力価)/kg 体重投与群では、1時間後にC_{max} (2.6 μg(力価)/mL) に達し、投与24時間後に全例が検出限界 (0.2 μg(力価)/mL) 未満となった。(参照3)

子豚 (2日、4及び8週齢) に硫酸アプラマイシンを単回経口投与 (アプラマイシンとして2.27、4.55又は9.1 mg(力価)/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。アプラマイシンの血中濃度及び検出可能期間に対する生育時期 (日齢及び週齢) の影響をバイオアッセイにより調べた。

2日齢の動物では、アプラマイシンはよく吸収され、投与量に応じた血清中濃度を示した。4週齢の動物では、アプラマイシンはほとんど吸収されず、血清中濃度は低かった。8週齢の動物の血清中からは検出されなかった。(参照3)

(5) 薬物動態試験 (豚・分布、代謝、排泄)

子豚 (体重約10 kg、3頭) に¹⁴C 標識硫酸アプラマイシンを5日間強制経口投与 (25 mg(力価)/kg 体重/日) し、分布、代謝及び排泄について調べた。

分布については、最終投与14日後に肝臓、腎臓、筋肉及び背脂肪の組織中放射活性を測定し、肝臓及び腎臓中アプラマイシン濃度をバイオアッセイにより測定した。

結果を表2に示した。

表 2 子豚における¹⁴C 標識硫酸アプラマイシン 5 日間強制経口投与後の組織中濃度

試料	硫酸アプラマイシン換算値 (ppm(力価))	
	総放射活性	バイオオートグラフィー
肝 臓	0.035~0.143	~0.051
腎 臓	0.050~0.291	0.029~0.189
筋 肉	0.023~0.047	
背脂肪	0.058~0.150	

□ : 実施せず

組織中放射活性は腎臓で最も高く、次いで背脂肪、肝臓、筋肉の順であり、腎臓中放射活性の約 2/3 が¹⁴C 標識硫酸アプラマイシンであった。

排泄については、投与開始 11 日後まで糞及び尿中放射活性を測定した。その結果、放射活性のほとんどは糞中に排泄され、投与開始後 11 日の糞及び尿中放射活性回収率は、それぞれ 72.31~90.68 及び 1.50~9.68%で、糞及び尿からの総回収率は 81.99~92.66%であった。尿中には 10%未満排泄された。

代謝については、組織（肝臓及び腎臓）並びに糞及び尿中の放射活性物質をカラムクロマトグラフィーで精製し、オートラジオグラム及びバイオオートグラムを作成して分析した。その結果、肝臓、腎臓、尿及び糞中の総放射活性のそれぞれ 1/3、2/3、3/4 以上及び 3/4 以上が未変化体であった。（参照 3）

2. 残留試験

(1) 残留試験（牛）

① 5 日間経口投与試験 a

子牛（ホルスタイン種、雄 4 頭/時点）にアプラマイシンを 5 日間経口投与（40 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 4 時間後並びに 7、14、21、28 及び 35 日後に可食部組織（肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪）中濃度を HPLC により測定した（定量限界：肝臓及び腎臓で 5,000 µg/kg、筋肉及び脂肪で 500 µg/kg、検出限界：肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 396、229、268 及び 129 µg/kg）。

肝臓中アプラマイシン濃度は最終投与 14 日後に 1,000 µg/kg 未満となり、脂肪中濃度は最終投与 7 日後に定量限界未満となった。脂肪では、最終投与 14 日後以降にはアプラマイシンは検出されなかった。筋肉では、最終投与 21 日後の 1 例（1,000 µg/kg 未満）を除いて、アプラマイシン残留は検出されなかった。腎臓では、最終投与 14 日後にアプラマイシン残留濃度は 20,000 µg/kg 未満となり、最終投与 21 日後までに 3 例が定量限界未満となった。さらに、HPLC による残留消失パターンはバイオアッセイで得られたパターンと同様であった。（参照 3、5、6）

② 5 日間経口投与試験 b

子牛（雌雄各 4 頭/時点）にアプラマイシンを 5 日間経口投与（40 mg/kg 体重/日）

し、残留試験が実施された。最終投与 7、14、21、28、35 及び 42 日後に組織中のアブラマイシン残留を測定した。

腎臓では、最終投与 7 日後に 3 例から定量限界 (5 mg/kg) を超えるアブラマイシンが検出され、その濃度は 6.5~7.2 mg/kg であったが、最終投与 14 日後以降は全例が定量限界以下であった。肝臓中の残留は全例が定量限界 (5 mg/kg) 未満であった。筋肉及び脂肪では、少数例で最終投与 7 及び又は 14 日後に定量限界 (0.5 mg/kg) を超えるアブラマイシンが検出された。筋肉では最終投与 35 日後以降、脂肪では最終投与 28 日後以降に残留は検出されなかった。(参照 6)

③ 5 日間経口投与試験 c

子牛 (2~7 日齢) にアブラマイシンを代用乳に混じて 5 日間経口投与 (40 mg/kg 体重/日) し、組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中の残留についてバイオアッセイにより調べた。

各組織中濃度の経時的変化を表 3 に示した。(参照 5)

表 3 子牛におけるアブラマイシン 5 日間経口投与後の組織中濃度 (µg/kg)

試料	最終投与後日数 (日)	
	7	21
肝臓	400~4,000	1,000~2,000
腎臓	5,000~20,000	1,600~3,200
筋肉	<50	<50
脂肪	100~200	<50

組織中濃度は、腎臓が最も高く、次いで肝臓が高かった。脂肪からは最終投与 7 日後に検出されたが、21 日後には検出されなかった。筋肉では、いずれの時点においても検出されなかった。

④ 2 日間筋肉内投与試験

子牛に標識アブラマイシンを 2 日間筋肉内投与 (20 mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 7 日後の放射活性の分布は、同じ組織のバイオアッセイによる測定結果及び代用乳に混じた経口投与試験で観察された残留濃度と合理的な相関がみられた。いずれの試験においても腎臓中濃度が最も高く、肝臓中濃度は少なくともその 1/10 であった。筋肉及び脂肪中濃度は、肝臓中濃度のさらに 1/10 程度であった。(参照 3)

(2) 残留試験 (豚)

① 7 日間飲水投与試験 a

豚 (4 頭/時点) にアブラマイシンを 7 日間強制飲水投与 (20 mg/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。最終投与 1、4、7、14、21 及び 28 日後の組織 (肝臓、腎臓、筋

肉及び皮膚/脂肪) 中濃度を HPLC により測定した。定量限界は、肝臓及び腎臓で 5,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、筋肉及び皮膚/脂肪で 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。検出限界は、肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪でそれぞれ 250、200、280 及び 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であった。

肝臓、筋肉及び皮膚/脂肪では、どの時点においてもアプラマイシン残留は検出されなかった。腎臓では、残留量の減少が観察され、最終投与 7 日後には定量限界未満となった。(参照 3)

② 7 日間飲水投与試験 b

豚にアプラマイシンを 7 日間飲水投与 (25 mg eq/kg 体重/日) し、残留試験が実施された。組織中残留をバイオアッセイにより測定した (検出限界: 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。

残留は、最終投与当日 (1 日以内) の腎臓及び脂肪からのみ検出された。平均腎臓中残留は最終投与当日の 2,500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ から最終投与 14 日後には 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ に減少した。平均脂肪中残留は最終投与当日に 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、その後の時点では検出限界未満であった。(参照 5)

③ 7 日間飲水及び混餌投与試験

子豚 (交雑種、去勢雄 3 頭/時点/投与群、3 頭/対照群) に硫酸アプラマイシンを 7 日間飲水 (12.5 又は 37.5 mg(力価)/kg 体重(薬剤摂取量として、それぞれ 10 又は 29 mg(力価)/kg 体重/日)) 及び混餌投与 (0.02 又は 0.06%(力価)(薬剤摂取量として、それぞれ 12 又は 36 mg(力価)/kg 体重/日)) し、残留試験が実施された。最終投与 2 時間後並びに 7、14、21、28 及び 35 日後に組織 (肝臓、腎臓、筋肉、脂肪及び小腸) 中残留がバイオアッセイにより測定された。

結果を表 4、5 に示した。

表 4 豚における硫酸アプラマイシン 7 日間飲水投与後の平均組織中濃度 ($\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$)

試料	投与量 (mg(力価)/kg 体重)	最終投与後日数 (日)					
		1/12	7	14	21	28	35
肝臓	12.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	0.28 ^a	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	12.5	0.62	0.10	ND	ND	ND	ND
	37.5	1.57	0.25	ND	ND	ND	ND
筋肉	12.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	12.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	12.5	0.09	ND	ND	ND	ND	ND
	37.5	0.29	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出限界 (0.0625 $\mu\text{g}(\text{力価})/\text{g}$) 未満

a : 1 頭の値、他の 2 頭は ND

表 5 豚における硫酸アプラマイシン 7 日間混餌投与後の平均組織中濃度 (μg(力価)/g)

試料	投与量 (% (力価))	最終投与後日数 (日)					
		1/12	7	14	21	28	35
肝臓	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	0.13 ^a	ND	ND	ND	ND	ND
腎臓	0.02	0.45	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	1.24	ND	ND	ND	ND	ND
筋肉	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND
脂肪	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND
小腸	0.02	ND	ND	ND	ND	ND	ND
	0.06	0.15	ND	ND	ND	ND	ND

ND : 検出限界 (0.0625 μg(力価)/g) 未満

a : 2 頭の平均値、他の 1 頭は ND

アプラマイシン残留は、飲水投与では、最終投与 2 時間後において 12.5 mg(力価)/kg 体重投与群の腎臓及び小腸並びに 37.5 mg (力価)/kg 体重投与群の肝臓、腎臓及び小腸に、最終投与 7 日後において両投与群の腎臓に検出されたが、最終投与 14 日後には全例から検出されなかった。

混餌投与では、最終投与 2 時間後において 0.02%(力価)投与群の腎臓並びに 0.06%(力価)投与群の肝臓、腎臓及び小腸で検出されたが、最終投与 7 日後には全例から検出されなかった。(参照 3)

④ 28 日間混餌投与試験 a

豚(体重 8~22 kg、抗菌剤の使用状況不明)にアプラマイシンを 28 日間混餌投与 (110 ppm(力価)) し、残留試験が実施された。最終投与約 1 時間後及び最終投与 35 日後まで 7 日おきに組織 (脂肪/皮膚、腎臓、筋肉及び肝臓) 中のアプラマイシンの残留をバイオアッセイにより測定した (検出限界 : 0.1 μg(力価)/g)。

アプラマイシン残留は、脂肪/皮膚及び筋肉においては検出されなかった。腎臓では、最終投与 1 時間後の 0.5~1.0 μg(力価)/g から最終投与 7 及び 14 日後には 0.2 μg(力価)/g 未満に減少し、最終投与 21 日後以降は検出されなかった。肝臓では、最終投与約 1 時間後の 0.1 μg(力価)/g 未満から最終投与 14 日後に完全に検出されなくなるまで減少した。(参照 3)

⑤ 28 日間混餌投与試験 b

豚 (16 頭) にアプラマイシンを 28 日間混餌投与 (200 ppm) し、残留試験が実施された。最終投与 3、6、9 及び 12 日後に、肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪/皮膚の組織中残留

を HPLC により測定した。

肝臓中の残留濃度が、いずれの時点においても最も高く（定量限界：0.5 mg/kg）、最終投与 3 日後では 1.3～1.4 mg/kg、最終投与 6 日後では 1.4～1.6 mg/kg、最終投与 9 日後では 1.1～1.4 mg/kg、最終投与 12 日後では 1.0～1.2 mg/kg であった。腎臓、筋肉及び脂肪では、最終投与後のいずれの時点においても定量限界（腎臓：2.5 mg/kg、筋肉及び脂肪：0.5 mg/kg）未満であった。（参照 6）

（3）残留試験（羊）

① 3 日間経口投与試験

子羊（3 頭/時点）にアプラマイシンを 3 日間経口投与（10 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 0、21、28 及び 35 日後に組織中残留をバイオアッセイにより測定した。

アプラマイシンの残留濃度は、肝臓及び筋肉では全時点において検出限界（500 µg/kg）未満であった。脂肪では、500 µg/kg 未満～960 µg/kg の残留がみられた最終投与 21 日後を除き全時点において検出限界未満であった。腎臓では、最終投与直後の 500～2,860 µg/kg から、最終投与 21 日後の 1,200～1,730 µg/kg、最終投与 35 日後の検出限界未満と減少した。（参照 5）

② 5 日間経口投与試験

子羊（4 頭/時点）にアプラマイシンを 5 日間経口投与（10 mg/kg 体重/日）し、残留試験が実施された。最終投与 6、12、18、24 及び 30 日後に組織中残留を HPLC により測定した（定量限界：筋肉及び脂肪で 500 µg/kg、肝臓及び腎臓で 2,500 µg/kg、検出限界：筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓でそれぞれ 124、42、368 及び 394 µg/kg）。

筋肉及び脂肪中残留は、全例でどの時点においても検出限界未満であった。肝臓及び腎臓では、どの時点においてもわずかなアプラマイシン残留が認められたが、経時的に明らかな減少を伴うものではなかった。肝臓中残留は、最終投与 6 日後で 368 µg/kg 未満～600 µg/kg で、最終投与 30 日後で 450～700 µg/kg であった。腎臓中残留は、最終投与 6 日後で 1,000～1,200 µg/kg、最終投与 30 日後で 1,300～1,700 µg/kg であった。（参照 5）

（4）残留試験（鶏）

① 5 日間飲水投与試験 a

鶏（肉用鶏、4 週齢、10 羽/時点）にアプラマイシンを 5 日間飲水投与（500 mg/L）し、残留試験が実施された。最終投与 3、6、9 及び 12 日後に組織（肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪）中残留を HPLC により測定した（定量限界：肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪で 500 µg/kg、検出限界：それぞれ 470、133、319、及び 32 µg/kg）。

結果を表 6 に示した。

表 6 鶏におけるアプラマイシン 5 日間飲水投与後の組織中残留 (µg/kg)

試料	最終投与後日数 (日)			
	3	6	9	12
肝臓	ND~BLQ	ND	ND	ND
腎臓	BLQ~1,480	BLQ~1,400	ND~600	ND~580
筋肉	ND	ND	ND	ND
皮膚/脂肪	ND~620	ND~BLQ	ND	ND~BLQ

LOQ (定量限界): 肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪; 500 µg/kg

LOD (検出限界): 肝臓; 470 µg/kg、腎臓; 133 µg/kg、筋肉; 319 µg/kg、皮膚/脂肪; 32 µg/kg

BLQ: <LOQ ND: <LOD

筋肉では、全例が検出限界未満であった。肝臓では、投与 3 日後に 1 例が定量限界未満であったことを除き全例が検出限界未満であった。皮膚/脂肪では、最終投与 3 日後の 2 例以外は定量又は検出限界未満であった。腎臓中残留の最高濃度は、最終投与 3 日後の 1,480 µg/kg であったが、その後の測定時点において全般的な減少が観察された。鶏卵中の残留についてのデータは得られていない。(参照 3)

② 5 日間飲水投与試験 b

鶏 (肉用鶏、6 羽/時点) に ¹⁴C 標識アプラマイシンを 5 日間飲水投与 (500 mg/L) し、残留試験が実施された。最終投与当日(1 日以内)、7 及び 14 日後に組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚) 中残留を測定した。

結果を表 7 に示した。

また、肝臓及び腎臓はバイオアッセイを用いて調べた結果、肝臓及び腎臓中残留の 80%以上が未変化体であることが判明した。(参照 5)

表 7 鶏における ¹⁴C 標識アプラマイシン 5 日間飲水投与後の平均組織中濃度 (µg eq/kg)

試料	最終投与後日数 (日)		
	0(最終投与当日)	7	14
肝臓	420	150	80
腎臓	3,230	1,470	470
筋肉	70	20	
皮膚	200	60	30

③ 5 日間飲水投与試験 c

鶏 (肉用鶏、6 羽/時点) に硫酸アプラマイシンを 5 日間飲水投与 (559 mg/L) し、残留試験が実施された。最終投与当日(1 日以内)、7、10 及び 14 日後に組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪) 中残留をバイオアッセイにより測定した。

組織中残留は筋肉では全例が 50 µg/kg 未満であった。皮膚では、最終投与当日にのみ検出された (60~200 µg/kg)。脂肪中の平均残留は最終投与当日に 150 µg/kg で、そ

の後 50 µg/kg 未満となった。肝臓では個体差が大きく、最終投与当日に 260~540 µg/kg、最終投与 7 日後に 60~210 µg/kg となり、最終投与 14 日後には 50~230 µg/kg であった。(参照 5)

(5) 残留試験 (ウサギ)

ウサギ (5 匹/時点) にアブラマイシンを 7 日間飲水投与 (100 mg/L) し、残留試験が実施された。最終投与 0、3、7、14 及び 21 日後に組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中残留を HPLC により測定した (定量限界: 肝臓、筋肉及び脂肪で 500 µg/kg、腎臓で 2,500 µg/kg、検出限界: 肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪でそれぞれ 100、600、500 及び 200 µg/kg)。

アブラマイシンの残留は、最終投与 0 日後において、腎臓で 4 例が検出されたが定量限界未満であった。最終投与 0 日後の肝臓の 1 例 (600 µg/kg) を除き、他の肝臓、筋肉及び脂肪の全例が検出限界未満であった。(参照 3)

3. 遺伝毒性試験

アブラマイシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 試験が実施され、結果を表 8 にまとめた。(参照 3、4、5)

表 8 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量 (被験薬)	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、TA1537、 TA1538	3~300 µg/plate (±S9) (硫酸アブラマイシン)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537	0.1~1,000 µg/mL (±S9) (不明)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> WP2uvrA-		
前進突然変異試験	マウスリンフォーマ L5178Y 細胞	62.5~1,000 µg/mL (±S9) (硫酸アブラマイシン)	陰性
DNA 修復試験 (不定期 DNA 合成試験)	ラット初代培養肝細胞	0.5~500 nmol/mL 20 時間培養 (硫酸アブラマイシン)	陰性

実施された遺伝毒性試験の結果は、全て陰性であった。

4. 急性毒性試験

アブラマイシンの急性毒性試験が各動物種を用いて経口及び静脈内投与により調べられている。

結果を表9に示した。(参照4)

表9 アプラマイシンの急性毒性試験結果

被験薬	動物種	性別	投与経路	LD ₅₀ (mg(力価)/kg 体重)
硫酸アプラマイシン	マウス	雌雄	経口	>5,200
	ラット	雌雄		>4,160
	モルモット	雌雄		>1,250
	ウサギ	雌雄		>832
	イヌ	雌雄		>520
アプラマイシン塩基	マウス	雌雄	静脈内	570~573
	ラット	雌雄		1,596~1,640

アプラマイシンは、経口投与における急性毒性は低く、マウス、ラット、ウサギ及びイヌで死亡例はみられなかった。臨床的な毒性徴候として、マウスでは投与後4~6時間にわたる下痢及び4~5日間の衰弱が、ラットでは投与当日に消瘦、身づくろいの減少及び下痢が、ウサギでは摂餌低下、体重減少及び自発運動の抑制が、イヌでは軽度の下痢及び嘔吐がみられた。モルモットでは、摂餌低下、脱毛、胃の膨張、体重増加抑制、腎障害及び遅発性死亡が10例中2例にみられた。

静脈内投与の場合、げっ歯類では投与後1時間以内に中枢神経毒性によるものと考えられる死亡例がみられた。硫酸アプラマイシンで死亡率が高いのは投与した水溶液のpHが低いことによるもので、高用量投与の生存マウス及びラットでは種々の程度の腎障害を示した。(参照4)

ラットを微粒子状のアプラマイシンを含む大気中に1時間暴露したところ、単回の暴露では死亡例も毒性徴候もみられなかった。LC₅₀は211 mg(力価)/m³超であった。(参照4)

子豚(体重13.6~18.1 kg、5頭/群)に硫酸アプラマイシンを強制経口投与(500、800又は1,250 mg(力価)/kg 体重)した。その結果、最高用量である1,250 mg(力価)/kg 体重投与群においても死亡例はみられなかった。(参照3)

5. 亜急性毒性試験

(1) 2週間亜急性毒性試験(ラット)

ラット(Wistar系、雌雄各5匹/群)に硫酸アプラマイシンを2週間混餌投与(0、500、1,000又は2,000 ppm:雄で0、46、92又は191 mg(力価)/kg 体重/日、雌で0、50、101又は193 mg(力価)/kg 体重/日)し、亜急性毒性試験が実施された。

投与群において死亡例はみられず、一般状態、体重、摂餌量、血液生化学的検査、剖検及び腎臓の病理組織学的検査に投与に起因する影響はみられなかった。(参照3)

本試験におけるNOAELは、最高用量である2,000 ppm(アプラマイシンとして雌雄それぞれ191及び193 mg(力価)/kg 体重/日)と考えられた。

(2) 1 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Fischer344 系、雌雄各 10 匹/群) にアプラマイシンを 1 か月間混餌投与 (0、10,000、25,000 又は 50,000 ppm(力価)) し、亜急性毒性試験が実施された。

一般状態では、25,000 ppm(力価)以上投与群が投与期間の最終週に暗色から黒色の糞を排泄した。

体重では、50,000 ppm(力価)投与群の雌雄で、増加抑制がみられた。

血液生化学的検査では、50,000 ppm(力価)投与群の雌雄で血清中 Glu 及び BUN の増加がみられた。

血液学的検査及び臓器重量測定は実施されず、限定的な剖検のみが実施された。

剖検では、腎臓に変化はみられなかったが、50,000 ppm(力価)投与群の全例で盲腸が正常の 2~3 倍の大きさを示した。

検査項目が不十分であったため、本試験における NOAEL は設定できなかった。(参照 4)

(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット①)

離乳ラット (Wistar 系、雌雄各 10 匹/群) に硫酸アプラマイシンを 3 か月間混餌投与 (0、200、400 又は 1,000 ppm : 雄で 0、11、21 又は 50 mg/kg 体重/日、雌で 0、13、26 又は 63 mg/kg 体重/日、アプラマイシンとしての摂取量 : 雄で 0、5.6、11 又は 26 mg(力価)/kg 体重/日、雌で 0、6.7、14 又は 33 mg(力価)/kg 体重/日) 又は飲水投与 (10 mg/mL : 雄で 1,040 mg/kg 体重/日、雌で 1,359 mg/kg 体重/日、アプラマイシンとしての摂取量 : 雄で 541 mg(力価)/kg 体重/日、雌で 707 mg(力価)/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

混餌投与では、いずれの群においても死亡例はみられず、投与に起因する影響は認められなかった。

飲水投与では、いずれの群においても死亡例はみられず、雌雄の数例に軟便が観察され、雄で Glu の上昇及びプロトロンビン時間の減少がみられたものの、腸の病理組織学的検査を含むその他の検査項目において投与に起因する影響はみられなかった。(参照 3、4)

本試験における NOAEL は、混餌投与においては、最高用量である 1,000 ppm (アプラマイシンとして、雄で 26 mg(力価)/kg 体重/日、雌で 33 mg(力価)/kg 体重/日)、飲水投与においては、10 mg/mL (アプラマイシンとして、雄で 541 mg(力価)/kg 体重/日、雌で 707 mg(力価)/kg 体重/日) と考えられた。

(4) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット②)

ラット (Fischer344 系、雌雄各 15 匹/群) にアプラマイシンを 3 か月間混餌投与 (0、1,800、2,750、6,200 又は 10,000 ppm(力価) : 雄で 0、129、198、460 又は 738 mg/kg 体重/日、雌で 0、153、228、556 又は 896 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

死亡例はみられず、一般状態、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量に投与の影響はみられなかった。

全投与群で摂餌量の増加が、6,200 ppm(力価)以上投与群の雌で体重増加がみられたが、用量相関性はなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、10,000 ppm(力価)投与群の雄 3 例に軽度のネフローゼがみられた。(参照 4)

本試験における NOAEL は、腎毒性に基づき 460 mg/kg 体重/日 (6,200 ppm(力価))と考えられた。

(5) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、雌雄各 30 匹/群) にアプラマイシンを 6 か月間混餌投与 (0、1,000、2,500 又は 5,000 ppm(力価) : 雄で 0、69、170 又は 343 mg/kg 体重/日、雌で 0、77、191 又は 388 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。雌雄各 4~6 匹/群を投与開始 4 週後に、雌雄各 10 匹/群を投与開始 29~30 週後に剖検した。

死亡例はみられず、摂餌量、体重増加量及び尿検査に影響はみられなかった。

一般状態では、全投与群で水分の多い、暗色の軟便が用量相関的に飲水量の増加に伴ってみられたが、抗生物質の大量投与による腸内細菌叢の変化によるものと考えられた。

血液学的検査では、最初の 1 か月間に 5,000 ppm(力価)投与群の雄で RBC、Hb 及び Ht が低値を示したが、最終投与時には回復した。最終投与後には、5,000 ppm(力価)投与群の雌で好中球数が減少した。

血液生化学的検査では、5,000 ppm(力価)投与群で血清中 GDH が増加した。

臓器重量では、5,000 ppm(力価)投与群の雄で腎臓の絶対及び相対重量が低値を示したが病理組織学的変化はみられなかった。(参照 3、4)

本試験における NOAEL は、血液学的検査及び血液生化学的検査所見に基づき 2,500 ppm(力価) (雌雄それぞれ 191 及び 170 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(6) 14 日間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌを用いたアプラマイシンの 14 日間経口投与 (250、1,250 又は 1,600 mg(力価)/kg 体重/日) 試験を実施した。

死亡例はみられなかった。全例に体重減少を伴う食欲不振が観察され、1,600 mg(力価)/kg 体重/日投与群では嘔吐及び黒色糞がみられた。ネフローゼが全例にみられ、その程度は 250 mg(力価)/kg 体重/日投与群の非常に軽度なものから 1,600 mg(力価)/kg 体重/日投与群の中等度又は重篤なものまで広範囲にわたった。(参照 7)

(7) 3 か月間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 3 匹/群) に硫酸アプラマイシンを 3 か月間経口投与 (0、5、10 又は 25 mg/kg 体重/日、カプセル投与) し、亜急性毒性試験が実施された。

死亡率、一般状態、体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、骨髄/赤血球比、剖検及び病理組織学的検査に影響を及ぼさなかった。

臓器重量では、25 mg/kg 体重/日投与群で腎臓、心臓及び精巣重量が対照群に比べて増加した。これらの変化は明らかではあったが、背景対照値と有意差はみられなかった。(参照 3、4)

本試験における NOAEL は、最高用量である 25 mg/kg 体重/日（アブラマイシンとして 13 mg(力価)/kg 体重/日）と考えられた。

(8) 6 か月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 6 匹/群）に硫酸アブラマイシンを 6 か月間経口投与（アブラマイシンとして 0、25、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日、カプセル投与）し、亜急性毒性試験が実施された。雌雄各 4 匹/群は 6 か月で試験を終了し、雌雄各 2 匹/群は最終投与後 3 か月の回復期間を設けた。

体重では、100 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雌雄で増加抑制がみられたが、死亡例はなかった。

一般状態では、100 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 1 例が投与期間中に食欲減退を示し、回復期間中に食欲不振を示した。この動物は、体重減少及び衰弱のため、投与開始 236 日後に安楽死させた。50 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 1 例及び 100 mg(力価)/kg 体重/日投与群の 4 例が、投与開始 3～5 か月の間、雑音刺激に反応しなかったが、最終投与後には全例が回復した。投与群のほとんど全例に軟便が発症したが、これはイヌにおける毒性影響というより腸内細菌叢に対する影響の結果と考えられた。

血液学的検査では、投与期間中 50 mg(力価)/kg 体重/日以上投与群の雌雄で常に RBC の低値を示したが、用量相関性はなく、検査を実施した 8 回の測定中 3 回のみで統計学的有意差がみられた。

血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査（近位尿細管の電子顕微鏡検査を含む）に変化はみられなかった。（参照 3、4）

本試験における NOAEL は、RBC の低下に基づき 25 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

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）

イヌ（ビーグル種、雌雄各 4 匹/投与群、雄 5 匹及び雌 4 匹/対照群（無投与））にアブラマイシンを 1 年間経口投与（25、50 又は 100 mg(力価)/kg 体重/日、カプセル投与）し、慢性毒性試験が実施された。

死亡率、一般状態、眼科学的検査、聴覚反応、体重増加量、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査が実施された。

血液学的検査で有意な変化が認められたが、一時的な変化であること、用量相関性がないこと、後続の検査時点で変化がみられないこと等の理由からアブラマイシン投与に起因するものではないと判断された。

骨髄検査では、M/E 比（骨髄系細胞と赤芽球の比）に有意な変化はみられなかった。

臓器重量では、100 mg(力価)/kg 体重/日投与群の雄で病理組織学的変化はみられなかったが副腎重量が増加した。

他のパラメータの統計学的解析から、有意な有害影響はみられなかった。

（参照 4、8）

本試験における NOAEL は、50 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。

(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (マウス)

マウス (B6C3F₁、雌雄各 60 匹/群) にアプラマイシンを 2 年間混餌投与 (0、1,500、5,000、15,000 又は 45,000 ppm(力価) : 雄で 0、189、623、1,928 又は 7,183 mg/kg 体重/日、雌で 0、213、668、2,043 又は 7,570 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。

死亡率及び一般状態に毒性影響はみられなかった。

体重は、5,000 ppm(力価)以上投与群の雌及び 45,000 ppm(力価)投与群の雄において、平均体重及び累積体重増加量 (cumulative body weight gain) の有意な低値がみられた。1,500 ppm(力価)投与群の雄においては、一過性の軽度の累積体重増加量の低値がみられた。試験期間後半では、平均体重は 1,500 ppm(力価)投与群の雌雄ともに対照群と同様であった。血液学的検査では、45,000 ppm(力価)投与群の雌雄で Hb 及び Ht の増加、雌で RBC の増加、雄でリンパ球数のわずかな減少及び好中球数の増加がみられた。

血液生化学的検査では、5,000 ppm(力価)以上投与群の雌で血清中 ALP が増加し、45,000 ppm(力価)投与群の雌雄で血清中 Glu が減少し、BUN が増加した。

臓器重量及び剖検所見に投与の影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、5,000 ppm(力価)以上投与群の雌雄で腎皮質尿細管上皮の細胞質好塩基性化の用量相関的な増加が明らかであった。

良性及び悪性腫瘍は投与群において散発的に発生し、45,000 ppm(力価)投与群では雌雄共に悪性及び悪性/良性腫瘍の発生率は低かった。また、45,000 ppm(力価)投与群の雌では、悪性リンパ腫の発生数が著しく減少した。(参照 3、4、8)

1,500 ppm(力価)投与群でみられた体重増加抑制は一過性のもので、試験期間の後半では対照群と同様であったことから毒性影響とはせず、5,000 ppm(力価)以上投与群でみられた体重増加抑制、血清中 ALP の増加、腎皮質尿細管上皮細胞質好塩基性化の増加等の影響から、本試験における NOAEL を 1,500 ppm(力価) (雄で 189 mg/kg 体重/日、雌で 213 mg/kg 体重/日) と判断した。発がん性はみられなかった。

(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)

ラット (Fischer344 系、雌雄各 50 匹/投与群、雄 59 匹及び雌 61 匹/対照群(無投与)) にアプラマイシンを 2 年間混餌投与 (2,500、5,000、10,000 又は 50,000 ppm(力価) : 雄で 124、245、488 又は 2,772 mg/kg 体重/日で、雌で 154、301、610 又は 3,451 mg/kg 体重/日) し、慢性毒性/発がん性併合試験が実施された。被験動物には、同様の飼料を 3 か月間投与された動物由来の児動物を用いた。

死亡率、聴覚反応、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び病理組織学的検査に投与の影響はみられなかった。

体重では、50,000 ppm(力価)投与群の雌雄で増加抑制がみられた。

臓器重量では、50,000 ppm(力価)投与群の雌雄で肝臓及び腎臓重量が減少した。

腫瘍発生率に投与の影響はみられなかった。(参照 3、4、8)

本試験の NOAEL は、体重増加抑制及び臓器重量の減少に基づき 10,000 ppm(力価)

(雌雄それぞれ 610 及び 488 mg/kg 体重/日) と考えられた。発がん性はみられなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 多世代生殖毒性試験 (ラット)

ラット (Fischer344 系、雌雄各 25 匹/群) に四世代にわたりアプラマイシンを混餌投与 (0、2,500、5,000 又は 10,000 ppm(力価) : 0、194、388 又は 785 mg/kg 体重/日) し、多世代生殖毒性試験が実施された。F₁ 世代は、3 群 (F_{1a}、F_{1b} 及び F_{1c}) が設定されたが、F_{1a} は全群において生存率が低かったため安楽死され、F_{1b} は慢性毒性及び発がん性試験に割り付けられ、F_{1c} は F₂ 世代作出のため飼育された。F₂ を 2 回交尾させ、得られた F_{3a} 児は離乳まで哺育させ、F_{3b} 妊娠動物は妊娠 20 日に胎児を検査した。

親動物では、死亡率、一般状態、体重増加、受胎率及び妊娠期間に投与の影響はみられなかった。

児動物では、産児数、出生児体重及び性比、哺育中の体重増加及び生存率、並びに外表、内臓及び骨格に投与の影響はみられなかった。(参照 4、5、8)

本試験における NOAEL は、最高用量である 10,000 ppm(力価) (785 mg/kg 体重/日) と考えられた。

(2) 生殖毒性試験 (豚)

豚 (ヨークシャー種又は交雑種(ハンプシャー種×ヨークシャー種)、雄 1 頭及び雌 17 頭) に硫酸アプラマイシンを飲水投与 (アプラマイシンとして 0 又は 0.53 g(力価)/L : 雄で 0 又は 4 g/頭/日、雌で 0 又は 23.4~35.5 mg/kg 体重/日) し、生殖毒性試験が実施された。雄には、人工授精用の精子採取 5 日前より投与を開始し、雌では、人工授精期間の 7 日間、妊娠 21~28 日、又は授乳 1~7 日に投与した。

妊娠率、産児数、出生児体重、並びに児動物の生後 14 日までの生存率及び体重増加量は、いずれの群でも同様であった。(参照 4)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar 系、25 匹/群) の妊娠 6~15 日にアプラマイシンを強制経口投与 (0、250、500 又は 1,000 mg(力価)/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。動物は、妊娠 20 日に検査した。

母動物では、死亡例はみられず、摂餌量及び体重増加量に投与の影響はみられなかった。着床数、吸収胚数及び死亡胎児数に群間の違いはなかった。

胎児では、性比、体重、並びに外表、内臓及び骨格に投与の影響はみられなかった。いずれの投与量においても、母体毒性、胎児毒性及び催奇形性の証拠はみられなかった。(参照 3、4、5)

本試験における NOAEL は、最高用量である 1,000 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。催奇形性はみられなかった。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) 〈参考データ〉

ウサギ (Dutch Belted 種、15 匹/群) の妊娠 6~18 日にアブラマイシンを強制経口投与 (0、2、8 又は 32 mg(力価)/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。動物は、妊娠 28 日に検査した。

母動物では、全投与群で摂餌量減少を伴う体重増加抑制がみられ、流産する動物数が用量相関的に増加した。流産した動物の大部分では、消化管に内容物がみられなかった。流産をしなかった動物では着床数及び死亡胎児数に群間に差はなかった。胚吸収数は 32 mg(力価)/kg 体重/日投与群で増加した。

胎児では、胎児体重の減少が用量相関的に観察された。また、32 mg(力価)/kg 体重/日投与群で両側性の第 13 肋骨の発生率が増加した。外表及び内臓異常の発現率に、投与の影響はみられなかった。

母体毒性は、抗生物質を投与されたウサギの腸内細菌叢が特に感受性が高いことに関連していると考えられた。(参照 4)

抗生物質に対しウサギの腸内細菌叢の感受性が非常に高いこと及び胎児でみられた投与の影響は母体に対する影響の二次的影響であると考えられることから、アブラマイシンの母体及び胎児毒性について NOAEL を設定することはできないと考えられた。

8. 対象動物を用いた安全性試験

(1) 5 日間安全性試験 (牛)

牛 (ホルスタイン種、雌雄各 5 頭/群) に硫酸アブラマイシンを代用乳に混じて 5 日間投与 (アブラマイシンとして 0、20、40、80 又は 120 mg(力価)/kg 体重/日) した。投与群の全例において試験期間中、临床上の異常はみられなかった。死亡率、体重増加、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査に投与の影響はみられなかった。(参照 4)

(2) 28 日間安全性試験 (豚①)

子豚 (4 週齢、雌雄各 5 頭/群) を用いた硫酸アブラマイシンの 28 日間混餌投与 (0、100、300 又は 500 ppm) 試験を実施した。

試験期間中、対照群の 1 例 (投与開始 28 日に死亡) を除いて死亡例はみられなかった。下痢の徴候はみられず、体重は、投与群では対照群と同等かそれ以上増加した。臓器重量に毒性を示唆するような変化はみられなかった。血液学的及び血液生化学的検査及び尿検査において有意差のみられる所見が散見されたが、いずれもわずかな変化であり、用量依存性がない、散發性である等の理由から投与に起因する影響とはみなされなかった。病理組織学的検査でみられた変化は投与群及び対照群に散見され、投与に起因した有害影響ではないと考えられた。(参照 4、8)

(3) 28 日間安全性試験 (豚②)

離乳豚にアブラマイシンを 28 日間飲水投与 (0、0.2、0.6 又は 0.9 g(力価)/L) し、安全性試験が実施された。投与に起因する死亡率、一般状態、体重増加、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、臓器重量及び病理組織学的検査の影響はみられなかった。

(参照 4、8)

(4) 安全性試験 (鶏)

鶏 (肉用鶏(コブ)、22~36 日齢、雌雄各 60 羽/群) に硫酸アプラマイシンを飲水投与 (0、500、1,500 又は 2,500 mg/L、投与期間不明) し、安全性試験が実施された。被験動物は 37~44 日齢時に安楽死させた。

死亡率、一般状態、体重増加、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査、臓器重量及び病理学的検査に投与の影響はみられなかった。(参照 4)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) 臨床分離菌に対する MIC (ヒト由来①)

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」(平成 18 年 9 月~平成 19 年 3 月)において、ヒト臨床分離株等に対するアプラマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている (表 10)。

表 10 アプラマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	MIC (μg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	16	16~32
<i>Enterococcus</i> sp.	30	32	16~128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	>128	>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	>128	>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	>128	32~>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	32	4~128
<i>Prevotella</i> sp.	20	>128	>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	64	2~128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	>128	64~>128

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *E. coli* の 16 µg/mL であり、MIC_{calc}²は 20.132 µg/mL (0.02 mg/mL) であった。(参照 9)

(2) 臨床分離菌に対する MIC (ヒト由来②)

ヒト糞便由来の正常腸内細菌叢の代表的 10 菌種各 10 株の分離菌、計 100 菌株

² 試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90 %信頼限界の下限值

(*Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides fragilis*, 他の *Bacteroides* sp. (非 *fragilis*), *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* 及び *E. coli*) について、標準寒天希釈法によりアプラマイシンの MIC が調べられた。使用された検体は、採取前 4 週間に下痢の徴候はなく、検体採取前 3 か月間は抗生物質による治療歴のないヒトボランティア由来のものであった。

結果を表 11 に示した。

表 11 ヒトボランティアの糞便由来の代表的菌種に対するアプラマイシンの MIC

菌種	アプラマイシンの MIC のパラメータ (µg/mL)			
	範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均 MIC
<i>Bifidobacterium</i> sp.	>128	>128	>128	>128
<i>Eubacterium</i> 及び関連した菌種	4~>128	16	>128	26
<i>Clostridium</i> sp.	>128	>128	>128	>128
<i>Bacteroides fragilis</i>	>128	>128	>128	>128
非 <i>fragilis</i> の <i>Bacteroides</i> sp.	>128	>128	>128	>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	2~>128	16	>128	34
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	2~>128	16	128	13
<i>Lactobacillus</i> sp.	32~128	64	64	60
<i>Enterococcus</i> sp.	32~128	32	64	37
<i>Escherichia coli</i>	4~8	4	4	4.3
全菌株 (n=100)	2~>128	128	>128	44

アプラマイシンの活性は *E. coli* では明らかに示された (MIC₅₀=4 µg/mL)。アプラマイシンは、*Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Bacteroides fragilis* 及び非 *fragilis* の *Bacteroides* sp. では、測定可能な抗菌活性は示さなかった。アプラマイシンは、*Lactobacillus* (MIC₅₀=64 µg/mL)、*Enterococcus* (MIC₅₀=32 µg/mL)、*Fusobacterium* (MIC₅₀=16 µg/mL)、*Eubacterium* (MIC₅₀=16 µg/mL) 及び *Peptostreptococcus* (MIC₅₀=16 µg/mL) に対しては、比較的活性が弱かった。

本試験における MIC_{calc} は、8.3 µg/mL (0.0083 mg/mL) であった。(参照 4)

(3) 臨床分離菌に対する MIC (豚由来)

豚由来の大腸菌及びサルモネラの臨床分離株に対するアプラマイシンの MIC は表 12 のとおりであった。(参照 3)

表 12 豚由来大腸菌及びサルモネラに対するアプラマイシンの MIC (µg(力価)/mL)

菌種	MIC ₅₀	範囲
大腸菌	3.13	1.56~25
サルモネラ	6.25	3.13~12.5

10. ヒトにおける知見

アプラマイシンはヒト用医薬品として使用されておらず、ヒトに対する影響のデータは得られていない。(参照 4)

11. 一般薬理試験

(1) 各種摘出組織における反応

アプラマイシン (10^{-8} ~ 10^{-5} mol/L) の薬理学的活性について、モルモットの回腸、気管及び心房、並びにラットの大動脈、輸精管及びエストロゲン処理した子宮の摘出組織を用いて調べられた。平滑筋及び心筋組織は 37°C の Krebs の重炭酸溶液 (回腸、気管、大動脈、心房及び輸精管) 又は室温の Jalon の溶液 (子宮) に吊り下げ、酸素 95% と二酸化炭素 5% で通気した。

モルモットの心臓の自発拍動が、 10^{-5} mol/L ($5.4 \mu\text{g}$ (力価)/mL) の濃度でわずかに増加 (4%) したが、他の組織ではアゴニスト活性はみられなかった。アプラマイシンは 10^{-5} mol/L の濃度でモルモットの回腸のカルバミルコリン (コリン作動薬) に対する反応をわずかに増強し、ラットの大動脈のフェニレフリン (交感神経様作用 α 作動薬) に対する反応をわずかに阻害した。モルモットの回腸におけるヒスタミンに対する反応、ラットの輸精管におけるノルエピネフリンに対する反応、ラットの子宮におけるオキシトシンに対する反応、モルモットの気管におけるイソプロテレノールに対する反応に変化はみられず、アプラマイシンは、ムスカリン、ヒスタミン H_1 又は β アドレナリン作動性の各受容体を遮断しないことが示唆された。(参照 4)

(2) 前脛骨筋のれん縮反応 (ラット)

麻酔したラットにアプラマイシンを単回静脈内投与 (25 mg/kg 体重)、又は単回強制経口投与 (250 又は 400 mg/kg 体重) した。坐骨神経を刺激することで生じる前脛骨筋のれん縮反応はいずれの投与量でも影響がみられず、神経筋接合部に作用しないことが示唆された。陽性対照のツボクラリンでは反応がみられた。(参照 4)

(3) 心臓及び肺への影響 (イヌ)

麻酔したイヌにアプラマイシンを静脈内投与 (累積投与量として 4 、 8 、 12 、 16 又は 20 mg (力価)/kg 体重、対照群には生理食塩液を投与) した。 8 mg/kg 体重以上投与群で平均動脈血圧が上昇したが、 4 mg/kg 体重投与群では上昇しなかった。対照群では心拍数が減少したが、 8 mg/kg 体重以上投与群では維持された。これらの変化は、フェノキシベンザミン (α 受容体拮抗薬) 又はプロパノール (β 受容体拮抗薬) で前処理した動物ではみられず、アプラマイシンにわずかな交感神経様反応があることが示唆された。心電図、心拍出量、1 回仕事量、血管抵抗、呼吸に関するパラメータ及び血液ガスについては、いずれの投与量でも変化はみられなかった。(参照 4)

12. その他の試験

(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

硫酸アプラマイシンをウサギの皮膚に適用 ($2,000 \text{ mg/kg}$ 体重(アプラマイシンとし

て1,040 mg(力価)/kg 体重)) し、14 日間観察した結果、無傷、有傷にかかわらず死亡例はみられなかった。投与に起因する影響として、適用部位の軽微な一過性の紅斑のみが認められ、この紅斑は適用 5 日後には消退した。(参照 3)

(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

硫酸アプラマイシンをウサギに点眼 (36 mg/匹(アプラマイシンとして 19 mg(力価)/匹)) した結果、6 例中 2 例に軽度の結膜発赤が発現した。この所見は投与 48 及び 96 時間後には回復した。(参照 3)

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモットを用いてアプラマイシンを主成分とする (73%(力価)) 薬剤の 40w/v%水溶液による遅発性過敏症試験を実施した。0.1 mL を 3 週間にわたり週に 3 回適用し、2 週間の休薬後、5 週目に抗原投与した。その結果、アプラマイシンに遅発性過敏症は観察されなかった。(参照 3)

(4) 腸管刺激性試験 (豚)

豚 (品種不明、雄 4 頭及び雌 6 頭/群) に硫酸アプラマイシンを 5 週間混餌投与 (0 又は 110 ppm) した。死亡率、体重増加量及び消化管の剖検所見に影響はみられなかった。(参照 4)

豚 (雌雄、体重 10.9~16.8 kg) を用いて、ラウリル硫酸ナトリウム (SLS)、硫酸アプラマイシン (AS) 又はラウリル硫酸アプラマイシン (ALS) の 5 週間混餌投与 (それぞれ 300、100 又は 100 ppm) 試験を実施した。なお、基礎飼料投与群を対照群とした。

剖検の結果、腸管内の炎症は投与群と同様に対照群でもみられたことから、SLS、AS 及び ALS の混餌投与で豚に腸管内の有害反応は起こさないと考えられた。(参照 3、8)

(5) 腎毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌 24 匹/群) に硫酸アプラマイシン (0.2、1、2、5、10 又は 50 mg/kg 体重/日) を 0.9%生理食塩水溶液として強制経口投与 (対照群は 0.9%生理食塩水溶液のみを投与) し、5 時間蓄尿し検査した。

50 mg/kg 体重/日投与群では、Na、K、Cl 及び Cre がより高濃度になり、浸透圧が上昇し、尿量が 38%減少した。しかし、排泄された各電解質及び Cre の絶対量に有意な変化はみられなかった。(参照 4)

(6) 聴神経毒性試験 (豚)

豚 (品種不明、雌雄各 5 頭/群) にアプラマイシンを 8 週間混餌投与 (110 ppm(力価) 及び対照群(無投与)) した。投与終了前に、被験動物に電気ショックを回避する聴覚反応を条件づけた。投与群でこの条件反応の変化はみられなかった。(参照 4)

Ⅲ. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価

(1) JECFA における評価

JECFA では、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における体重増加抑制から得られた NOAEL 50 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI 0.5 mg/kg 体重/日が設定された。また、微生物学的 ADI については、ヒト臨床分離菌の MIC 試験 (II.9.(2)) から得られた MIC_{calc} 8.3 µg/mL に、アブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから、腸内細菌に利用される経口分画に 1 を適用し、VICH の算出式により以下のとおり算出された。

$$ADI = \frac{0.0083 \text{ (mg/mL)}^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 30 \text{ µg/kg 体重/日}$$

*1: 試験薬に活性のある最も関連のある属 (MIC_{50} が 32 µg/mL 以下の菌種: *E.coli*, *Enterococcus* sp., *Fusobacterium* sp., *Peptostreptococcus* sp. 及び *Eubacterium* sp.) の平均 MIC_{50} の 90%信頼限界の下限值

*2: 結腸内容物 (g)

*3: 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (アブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから 1 とした。)

*4: ヒト体重 (kg)

アブラマイシンの ADI としては、毒性学的な影響より微生物学的影響を考慮することが適切であると考えられ、定着障壁⁸の崩壊のデータに基づき、ADI として 0~30 µg/kg 体重/日と設定された。(参照 4)

(2) EMEA における評価

EMEA では、イヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験における軽度の貧血及び軽度の臓器重量の変化から NOAEL を 25 mg/kg 体重/日とした。また、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でもほぼ同様の NOAEL (雌雄それぞれ 26.1 及び 20.9 mg/kg 体重/日) が得られていることから、これに安全係数 100 を適用し、アブラマイシンの毒性学的 ADI として 0.25 mg/kg 体重/日と設定した。

また、ヒト及び家畜由来の細菌を用いた *in vitro* 試験で得られた最も感受性の高い *E. coli* の MIC_{50} 8 µg/mL を基に好気性から嫌気性の状態への変換を考慮し、微生物学的 ADI として以下のとおり算定された。(参照 5)

⁸ 定着障壁とは、結腸において、外来微生物の定着及び内因性の潜在性病原菌の過剰増殖を制限する正常腸内細菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内細菌叢をかく乱することにより、この障壁を崩壊させ、ヒトの健康に影響することが知られている。

$$\text{ADI} = \frac{\frac{8^{*1} \times 2^{*2}}{1^{*3}} \times 150^{*4}}{1^{*5} \times 60^{*6}} = 40 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

*1: 好気性条件下で最も感受性の高い *E.coli* の MIC₅₀

*2: 好気性条件下から嫌気性条件下への変換を考慮した値: 2

*3: 最も感受性が高く関連性のある細菌が用いられたことから 1

*4: 結腸内容物 (g)

*5: 経口用量として生物学的に利用可能な比率 (アブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから 1 とした。)

*6: ヒト体重 (kg)

EMEA では、アブラマイシンの ADI として 40 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日が設定された。

(3) FDA における評価

FDA では、ADI を設定するに当たっては、各種毒性学的試験からイヌの 1 年間慢性毒性試験における NOAEL (100 mg/kg 体重/日) を用いることが妥当であると判断し、安全係数 100 で除して、ADI として 1 mg/kg 体重/日を設定した。しかしながらこの値は CVM により設定されたアブラマイシンの微生物学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) を超えるものであることから、FDA では、アブラマイシンの ADI として 25 $\mu\text{g/kg}$ 体重/日が設定されている。(参照 8)

2. 毒性学的 ADI について

アブラマイシンについては、*in vivo* の小核試験は行われていないが、その他の遺伝毒性試験の結果がいずれも陰性であり、慢性毒性/発がん性併合試験でも発がん性が認められなかったことから、遺伝毒性発がん物質ではないと考えられ、ADI を設定することが可能であると考えられた。

各種毒性試験において得られた最も低い NOAEL はイヌを用いた 3 か月間亜急性毒性試験における 13 mg/kg 体重/日であった。この NOAEL は当該試験の最高用量であったが、より高用量で行われたイヌを用いた 6 か月間亜急性毒性試験でみられた RBC 低下による NOAEL が 25 mg/kg 体重/日であったことから、これを毒性学的 ADI の根拠として採用することが妥当であると判断された。安全係数については、遺伝毒性試験の一部が行われていないが、アミノグリコシド系抗生物質は構造活性的に遺伝毒性を持たないこと、アブラマイシンは生体内にほとんど吸収されないことから、係数を追加する必要はないと判断し、種差 10、個体差 10 の 100 を適用し、アブラマイシンの毒性学的 ADI として 0.25 mg/kg 体重/日を設定した。

3. 微生物学的 ADI について

微生物学的影響については、VICH ガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知

見として、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」から得られた MIC_{calc} 0.02mg/mL 又は JECFA のヒト臨床分離菌に対する MIC 調査から得られた MIC_{calc} 0.0083 mg/mL を基に微生物学的 ADI を算出することができる。本専門調査会においては、より新しい知見であることから、JECFA の試験から得られた MIC_{calc} を基に微生物学的 ADI を算出することとした。

細菌が暴露される分画はアブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから 1、結腸内容物に 220 g/日、ヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式により、ADI を算出すると、以下のとおりとなる。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0083 \text{ (mg/mL)} * 1 * 220 * 2}{1 * 3 * 60 * 4} = 0.030 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1：試験薬に活性のある最も関連のある属（MIC₅₀ が 32 µg/mL 以下の菌種： *E.coli*、*Enterococcus* sp.、*Fusobacterium* sp.、*Peptostreptococcus* sp. 及び *Eubacterium* sp.）の平均 MIC₅₀ の 90%信頼限界の下限值

*2：結腸内容物 (g)

*3：経口用量として生物学的に利用可能な比率（アブラマイシンがほとんど吸収されず主に未変化体として糞中に排泄されることから 1 とした。）

*4：ヒト体重 (kg)

4. ADI の設定について

微生物学的 ADI (0.030 mg/kg 体重/日) は毒性学的 ADI (0.25 mg/kg 体重/日) よりも小さいことから、アブラマイシンの ADI としては、次の値を採用することが適当と考えられる。

アブラマイシン 0.030 mg/kg 体重/日

暴露量については、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 13 JECFA 及び EMEA 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)	NOAEL (mg/kg 体重/日)	
			JECFA	EMEA
マウス	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	アブラマイシン 0、1,500、5,000、 15,000、45,000 ppm (雄: 0、189、623、 1,928、7,183、雌: 0、 213、668、2,043、 7,570) (混餌投与)	雄:189 雌:213 (1,500 ppm) 体重増加抑制、腎皮質尿管上皮を含む細胞質好塩基性化の増加	— 0.15 % (最低用量) 投与群で体重増加抑制 発がん性なし
ラット	1 か月間亜急性試験	アブラマイシン 0、10,000、25,000、 50,000 ppm (混餌投与)	— 検査項目が不十分のため設定不可	記載なし
	3 か月間亜急性毒性試験	硫酸アブラマイシン 0、200、400、1,000 ppm (雄: 0、11、21、50、 雌: 0、13、26、63) (混餌投与) (雄: 1,040 雌: 1,359) (飲水投与)	アブラマイシンとして 雄: 26 雌: 33 (1,000 ppm) 毒性影響なし	雄: 20.9 雌: 26.1 軽度の貧血、下痢、腎毒性 3~6 か月間投与試験 3 試験の結果を総合的に判断した。
		アブラマイシン 0、1,800、2,750、 6,200、10,000 ppm (雄: 0、129、198、 460、738、雌: 0、 153、228、556、896) (混餌投与)	雄で 460 (6,200 ppm) 腎毒性	
		アブラマイシン 0、1,000、2,500、 5,000 ppm (雄: 0、69、170、 343、雌: 0、77、191、 388) (混餌投与)	雄:170 雌:191 (2,500 ppm) 雄で RBC、Hb、Ht の一過性の低値 雌で好中球数減少 血清中 GDH の増加	
	6 か月間亜急性毒性試験	アブラマイシン 0、1,000、2,500、 5,000 ppm (雄: 0、69、170、 343、雌: 0、77、191、 388) (混餌投与)	雄:170 雌:191 (2,500 ppm) 雄で RBC、Hb、Ht の一過性の低値 雌で好中球数減少 血清中 GDH の増加	

	2 年間慢性毒性/発がん性併合試験	アブラマイシン 0、2,500、5,000、10,000、50,000 ppm (雄：0、124、245、488、2,772、雌：0、154、301、610、3,451) (混餌投与)	雄：488 雌：610 (10,000 ppm) 体重増加抑制、肝臓及び腎臓重量減少 発がん性なし	雄：124 雌：154 (0.25%) 体重増加抑制、肝臓及び腎臓重量減少 発がん性なし
	多世代生殖毒性試験	アブラマイシン 0、2,500、5,000、10,000 ppm：0、194、388、785 (混餌投与)	785 (10,000 ppm) 毒性影響なし 生殖毒性なし	— 生殖毒性なし
	発生毒性試験	アブラマイシン 0、250、500、1,000 (強制経口投与) 妊娠 6～15 日	1,000 毒性影響なし 催奇形性なし	— 毒性影響なし 催奇形性なし
ウサギ	発生毒性試験	アブラマイシン 0、2、8、32 (強制経口投与) 妊娠 6～18 日	— 母動物：摂餌量減少、体重増加抑制、流産増加 胎児：胎児体重減少	— 母動物：摂餌量減少、体重増加抑制、流産増加、吸収胚増加 胎児：胎児体重減少
イヌ	3 か月間亜急性毒性試験	硫酸アブラマイシン 0、5、10、25 (経口投与)	25 アブラマイシンとして 13 毒性影響なし	—
	6 か月間亜急性毒性試験	0、25、50、100 (経口投与)	50 体重増加抑制	25 軽度の血液学的検査値の低値
	1 年間慢性毒性試験	0、25、50、100 (経口投与)	100 毒性影響なし	50 軽度の血液学的検査値の低値
毒性学的 ADI			0.5 mg/kg 体重/日 SF：100	0.25 mg/kg 体重/日 SF：100
毒性学的 ADI 設定根拠			イヌ 6 か月間亜急性毒性試験 NOAEL：50 mg/kg 体重/日	イヌ 6 か月間亜急性毒性試験 NOEL：25 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI			30 µg/kg 体重/日	40 µg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠			ヒト腸内細菌由来菌 10 属の幾何平均 MIC _{calc} ：8.3 µg/mL (VICH 算出式)	ヒト及び家畜由来の細菌の最も高い MIC ₅₀ (<i>E.coli</i>)：8 µg/mL (CVMP 算出式)
ADI			30 µg/kg 体重/日	40 µg/kg 体重/日

〈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
ARG	オートラジオグラフィー
AUC	薬物濃度曲線下面積
BUN	血中尿素窒素
CFU	コロニー形成単位
Cl	塩素
C _{max}	最高濃度
Cre	クレアチニン
CVM	米国食品医薬品庁動物用医薬品センター
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GDH	グルタミン酸脱水素酵素
Glu	グルコース（血糖）
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
K	カリウム
LC ₅₀	半数致死濃度
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
Na	ナトリウム
NOAEL	無毒性量
NOEL	最大無作用量
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T _{max}	最高濃度到達時間
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

〈参照〉

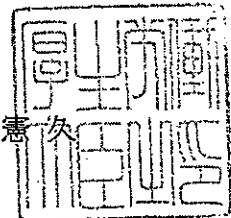
1. 食品、添加物等の規格基準（昭和 34 年厚生省告示第 370 号）の一部を改正する件（平成 17 年 11 月 29 日厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. 日本イーラーリリー株式会社. 残留基準見直しに関する資料等. アプラマイシン
4. JECFA: Apramycin: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. The Seventy-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 2012; 66: 39~63
5. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS、APRAMYCIN, SUMMARY REPORT(2), 1999;
6. JECFA: Apramycin: Evaluation of certain veterinary drug residues in food. The seventy-fifth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Technical Report Series 2012; 969: 23~35
7. FDA: apramycin sulfate: Freedom of Information Summary, NADA 106-964, 1981
8. FDA: apramycin sulfate: Freedom of Information Summary, NADA 126-050, 1997
9. 食品安全委員会: 平成 18 年度食品安全確保総合調査: 動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査



厚生労働省発食安0730第3号
平成26年7月30日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲次



諮問書

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、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品の食品中の残留基準設定について

クロラムフェニコール

平成26年9月9日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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26年7月30日付け厚生労働省発食安0730第3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項の規定に基づくクロラムフェニコールに係る食品規格（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。

クロラムフェニコール

今般の残留基準の検討については、食品中の農薬等のポジティブリスト制度導入時に、食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として新たに定めたことの見直しについて、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：クロラムフェニコール [Chloramphenicol]

(2) 用途：抗生物質

土壌細菌である *Streptomyces venezuelae* から分離された広域抗菌スペクトルを有する抗菌性物質である。通常は静菌的であるが、より高い濃度又は非常に感受性の高い細菌に対しては殺菌的に作用する。

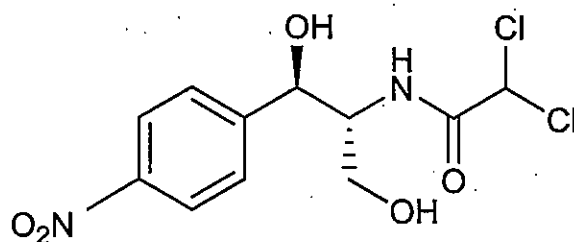
クロラムフェニコールは、動物用及びヒト用医薬品として国内外で使用されている。動物用医薬品として、国内では、イヌ及びネコを対象とした注射剤及び点眼剤が承認されているが、畜産動物を対象とした製剤は承認されていない。ヒト用医薬品としては、経口投与剤、注射剤及び外用剤が承認されている。

(3) 化学名：

2,2-dichloro-*N*[(1*R*, 2*R*)-1,3-dihydroxy-1-(4-nitrophenyl)propan-2-yl]acetamide (IUPAC)

2,2-dichloro-*N*[(1*R*, 2*R*)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide (CAS)

(4) 構造式及び物性



分子式 $C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

分子量 323.13

2. 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、食品安全委員会あて意見を求めたクロラムフェニコール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。

（1）JECFAにおける評価

JECFAでは、クロラムフェニコールは、*in vivo*で遺伝毒性物質であるため、閾値が設定できない遺伝毒性メカニズムにより発がん影響を引き起こす可能性があると考えられた。ヒトの疫学調査から、クロラムフェニコールの投与が再生不良性貧血と関係があることが示された。致命的となる可能性のある再生不良性貧血の誘発には用量相関性がみられず、閾値を設定することもできなかったため、ADIの設定は適切ではないとされた。

また、環境由来の要因から食品がクロラムフェニコールに汚染される可能性を完全に除外することができず、食品中の非常に低濃度のクロラムフェニコール（痕跡）を制限するという規制を提案することはできなかった。2001～2003年に汚染された海産物の摂取の結果としてのヒトへの暴露は、眼科学的製剤を使用した結果の全身的な暴露より小さいと思われるが、その危険性は評価出来なかったとしている。

（2）EMEA における評価

EMEAでは、1)ヒトにおける再生不良性貧血が誘発される閾値を設定できない、2)多くの*in vitro*及び*in vivo*試験で遺伝毒性がみられた、3)十分な発がん性試験を欠いている、4)胎児毒性のNOELが得られていない、5)十分な生殖毒性試験を欠いているという理由から、ADIは設定できないと考えられた。

（3）IARCにおける調査

IARCでは、実験動物に対するクロラムフェニコールの発がん性を評価する十分な試験は得られておらず、ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であるが、クロラムフェニコールは再生不良性貧血を誘発し、この状態が白血病の発現と関連性があることから、「クロラムフェニコールはヒトに対し恐らく発がん性を有する（Group2A）」と評価された。

（4）食品健康影響評価について

遺伝毒性を有しているものと考えられること、発がん性を有する可能性が否定できないこと及びヒトでは用量相関性のない再生不良性貧血に関連していると考えられることから、ADIを設定することは適当でない。

3. 諸外国における状況

FAO/WHO合同食品添加物専門家会議（JECFA）において平成16年に評価されているが、ADI及びMRLは設定出来ないと結論付けている。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア及びニュージーランドについて調査

した結果、ニュージーランドにおいて基準値が設定されている。

4. 基準値案

食品中に「不検出」とする農薬等の成分である物質として定める現行の管理措置を維持することとし、クロラムフェニコールは食品に含有されるものであってはならないものとする。

規制対象物質はクロラムフェニコール及びクロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体とする。残留試験の結果から、クロラムフェニコール塩基の残留も認められるものの、クロラムフェニコール塩基の残留は相対的に少ないこと、及び生体内でクロラムフェニコールに戻る可能性は極めて低いと思われるため、規制対象物質から除外した。

なお、JECFA における残留試験結果は以下のとおりである。

(1) 牛

子牛（2週齢、12頭）にクロラムフェニコールを代用乳に混じて9回経口投与（25mg/kg 体重/回、1日2回）し、残留試験が実施された。最終投与後7、14、21及び28日後に組織（筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪）中のクロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基を高速液体クロマトグラフ（HPLC-UV）により測定した。クロラムフェニコール及び代謝物の検出限界と定量限界は表1のとおりで、その結果、全時点の全例において検出限界未満であった。

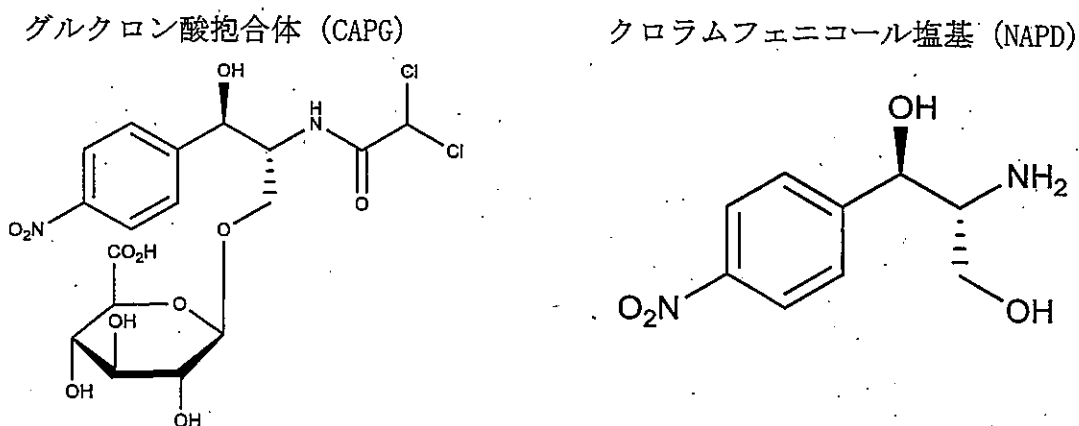


表1 子牛の残留試験における各組織の検出及び定量限界（ $\mu\text{g/kg}$ ）

残留物質	検出/定量限界	試料			
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
CAP	検出限界	10	15	15	10
	定量限界	25	50	50	30
CAPG	検出限界	30	50	20	30
	定量限界	100	500	70	100
NAPD	検出限界	20	15	15	10
	定量限界	70	50	50	50

CAP : クロラムフェニコール

(2) 豚

子豚 (12 頭) にクロラムフェニコールを 9 回混餌投与後 (25mg/kg 体重/回、1 日 2 回) し、残留試験が実施された。最終投与 3、7、10 及び 21 日後に組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 中のクロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基を高速液体クロマトグラフ (HPLC-UV) により測定した。クロラムフェニコール及び代謝物の検出限界及び定量限界は表 2 のとおりであった。

表 2 子豚の残留試験における各組織の検出及び定量限界 ($\mu\text{g/kg}$)

残留物質	検出/定量限界	試料			
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
CAP	検出限界	10	1	10	5
	定量限界	40	3	25	20
CAPG	検出限界	10	90	15	20
	定量限界	20	300	50	65
NAPD	検出限界	10	10	5	5
	定量限界	30	30	15	20

各時点における各組織中残留濃度の範囲は表 3 のとおりである。

表 3 子豚におけるクロラムフェニコール混餌投与後の組織中残留濃度 ($\mu\text{g/kg}$)

試料	残留物質	最終投与後経過日数 (日)			
		3	7	10	21
筋肉	CAP	<10	<10	40~270	<10
	CAPG	<10	<10	<10	<10
	NAPD	<10	<10~20	20	20~30
肝臓	CAP	10~40	<10~40	<10~50	<10~10
	CAPG	220~430	<90~160	<90~170	<90~150
	NAPD	<10~90	70~290	100~200	60~180
腎臓	CAP	<10~70	<10	<10	<10
	CAPG	100~370	<15	<15	<15~150
	NAPD	<5~410	<5~80	<5	<5
脂肪	CAP	<5	10~20	10	<5~10
	CAPG	<20	<20	<20	<20~70
	NAPD	<5	<5~40	20~30	40~60

(3) 鶏

鶏（雌雄各 3 羽/時点）に非標識クロラムフェニコールを 4 日間飲水投与（100mg/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与後 1、3、10 及び 17 日後に組織（筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚）中の残留を HPLC-UV により測定した。HPLC-UV におけるクロラムフェニコール及び代謝物の検出限界及び定量限界は表 4 のとおりであった。

表 4 鶏の残留試験における各組織の検出及び定量限界（ $\mu\text{g/kg}$ ）

残留物質	検出/定量限界	試料				
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	皮膚
CAP	検出限界	25	15	15	20	20
	定量限界	50	50	50	50	50
CAPG	検出限界	35	50	50	30	30
	定量限界	100	200	200	250	100
NAPD	検出限界	25	15	15	10	10
	定量限界	50	100	50	50	50

各時点における各組織中残留濃度の範囲は表 5 のとおりである。

表 5 鶏におけるクロラムフェニコール飲水投与後の組織中残留濃度（ $\mu\text{g/kg}$ ）

試料	残留物質	最終投与後経過日数（日）			
		1	3	10	17
筋肉	CAP	<25	—	—	—
	CAPG	<35	—	—	—
	NAPD	<25	—	—	—
肝臓	CAP	<15	<15	—	—
	CAPG	<50	—	—	—
	NAPD	<15	—	—	—
腎臓	CAP	<15~30	<15	—	—
	CAPG	<50	<50	—	—
	NAPD	70~80	<15	—	—
脂肪	CAP	<20	<20	—	—
	CAPG	<30	<30	—	—
	NAPD	<10	<10	—	—
皮膚	CAP	280~1180	270~1340	20~170	90~370
	CAPG	—	—	—	—
	NAPD	<10~140	<10~30	<10	<10~170

—：不明

(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23年 1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26年 3月 3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26年 7月30日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 7月31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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○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
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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
鰐渕 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）

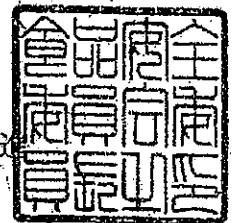
クロラムフェニコールについては、食品に含有されるものであってはならないとする
現行の食品規格を維持することが適当である。



府食第187号
平成26年3月3日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 達



食品健康影響評価の結果の通知について

平成23年1月20日付け厚生労働省発食安0120第14号をもって貴省から当委員会に意見を求められたクロラムフェニコール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

クロラムフェニコールについては、遺伝毒性を有しているものと考えられること、発がん性を有する可能性が否定できないこと及びヒトでは用量相関性のない再生不良性貧血に関連していると考えられることから、一日摂取許容量を設定することは適当でない。

別添

動物用医薬品評価書

クロラムフェニコール

2014年3月

食品安全委員会

目 次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	4
○ 要 約	6
 I. 評価対象動物用医薬品の概要	 7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況等	7
 II. 安全性に係る知見の概要	 8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (ラット)	8
(2) 薬物動態試験 (イヌ及びウサギ)	11
(3) 薬物動態試験 (牛、豚及び鶏)	11
(4) 薬物動態試験 (牛)	12
(5) 薬物動態試験 (豚)	12
(6) 薬物動態試験 (鶏)	13
(7) 薬物動態試験 (イヌ、ネコ及び馬)	13
(8) 薬物動態試験 (山羊)	13
(9) 薬物動態試験 (ラット、イヌ、モルモット及びヒト)	13
(10) 薬物動態試験 (ヒト)	15
(11) 薬物動態試験 (ネコ)	17
(12) 代謝試験 (ラット)	17
(13) 代謝試験 (ラット及びにじます)	18
(14) 代謝試験 (イヌ、牛、豚、羊、山羊及び鶏)	18
(15) 代謝試験 (ラット及びヒト)	19
(16) 代謝試験 (ヒト)	20
2. 残留試験	21
(1) 残留試験 (牛)	21
(2) 残留試験 (牛)	22
(3) 残留試験 (豚)	23
(4) 残留試験 (鶏)	24
(5) 残留試験 (鶏)	24
(6) 残留試験 (鶏卵)	26
3. 遺伝毒性/細胞毒性試験	26
(1) 遺伝毒性試験	26

(2) 遺伝毒性/細胞毒性試験	29
4. 急性毒性試験 (マウス)	31
5. 亜急性毒性試験	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	32
(1) 発がん性試験 (マウス)	32
(2) 発がん性試験 (マウス)	32
7. 生殖発生毒性試験	32
(1) 生殖発生毒性試験 (マウス)	33
(2) 発生毒性試験 (マウス)	33
(3) 発生毒性試験 (ラット)	33
(4) 生殖毒性試験 (ラット)	33
(5) 発生毒性試験 (ラット)	34
(6) 発生毒性試験 (ウサギ)	34
(7) 発生毒性試験 (サル) 〈参考データ〉	34
(8) 発生毒性試験 (鶏卵) 〈参考データ〉	35
(9) 発生毒性試験 (<i>in vitro</i>)	35
(10) 精子に及ぼす影響 〈参考データ〉	35
8. 血液学的影響	36
(1) 血液学的試験 (マウス)	36
(2) 血液学的試験 (ラット)	38
(3) 血液学的試験 (モルモット)	38
(4) 血液学的試験 (イヌ)	38
(5) 血液学的試験 (ネコ)	39
(6) 血液学的試験 (牛)	40
(7) 血液学的試験 (<i>in vitro</i>)	40
9. その他の毒性試験	42
(1) 眼に及ぼす影響 (ウサギ)	42
(2) 聴覚に及ぼす影響 (ラット及びモルモット)	42
(3) 睡眠に及ぼす影響	42
10. ヒトにおける知見	43
(1) 再生不良性貧血	43
(2) 骨髄抑制	51
(3) 発がん性 (白血病)	52
(4) 心臓血管系への影響 (グレイ症候群)	54
(5) その他の血液毒性	54
(6) 接触性皮膚炎	55
(7) 眼毒性	56
(8) 聴覚毒性	56
(9) 精巣への影響	56
(10) 催奇形性	56
(11) その他の知見	57
III. 食品健康影響評価	57
1. 国際機関等における評価について	57
(1) JECFA における評価	57

(2) EMEA における評価.....	58
(3) IARC における調査.....	58
2. 食品健康影響評価について.....	58
▪ 別紙：検査値等略称	59
▪ 参照	60

〈審議の経緯〉

2005 年 11 月 29 日 暫定基準告示 (参照 1)
 2011 年 1 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 (厚生労働省発食安 0120 第 14 号)、関係資料の接受
 2011 年 1 月 27 日 第 364 回食品安全委員会 (要請事項説明)
 2013 年 10 月 10 日 第 77 回肥料・飼料等専門調査会
 2013 年 11 月 19 日 第 79 回肥料・飼料等専門調査会
 2014 年 1 月 20 日 第 500 回食品安全委員会 (報告)
 2014 年 1 月 21 日 から 2 月 19 日まで 国民からの意見・情報の募集
 2014 年 2 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
 2014 年 3 月 3 日 第 505 回食品安全委員会 (報告)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2012 年 6 月 30 日まで)	(2012 年 7 月 1 日から)
小泉 直子 (委員長)	熊谷 進 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)	佐藤 洋 (委員長代理*)
長尾 拓	山添 康 (委員長代理*)
野村 一正	三森 国敏 (委員長代理*)
畑江 敬子	石井 克枝
廣瀬 雅雄	上安平 冽子
村田 容常	村田 容常

* : 2011 年 1 月 13 日から * : 2012 年 7 月 2 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〉

(2011 年 9 月 30 日まで)	(2013 年 9 月 30 日まで)	(2013 年 10 月 1 日から)
唐木 英明 (座長)	唐木 英明 (座長)	津田 修治 (座長*)
酒井 健夫 (座長代理)	津田 修治 (座長代理)	今井 俊夫 (座長代理*)
青木 宙 高橋 和彦	青木 宙 高橋 和彦	荒川 宜親 戸塚 恭一
秋葉 征夫 舘田 一博	秋葉 征夫 舘田 一博	池 康嘉 中山 裕之
池 康嘉 津田 修治	池 康嘉 戸塚 恭一	石原 加奈子 細川 正清
今井 俊夫 戸塚 恭一	今井 俊夫 細川 正清	今田 千秋 宮島 敦子
江馬 眞 細川 正清	江馬 眞 宮島 敦子	桑形 麻樹子 宮本 亨
桑形 麻樹子 宮島 敦子	桑形 麻樹子 山中 典子	小林 健一 山田 雅巳
下位 香代子 元井 霞子	下位 香代子 吉田 敏則	下位 香代子 山中 典子
高木 篤也 吉田 敏則		高橋 和彦 吉田 敏則

* : 2013 年 10 月 10 日から

〈第 79 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

抗生物質である「クロラムフェニコール」(CAS No.56-75-7)について、JECFA、EMEA 評価書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(ラット、イヌ、ウサギ、牛、豚、鶏、ネコ、馬、山羊、モルモット及びヒト)、残留(牛、豚及び鶏)、遺伝毒性、急性毒性(マウス)、発がん性(マウス)、生殖発生毒性(マウス、ラット及びウサギ)、血液学的影響(マウス、ラット、モルモット、イヌ等)の試験成績及びヒトにおける疫学的知見等である。

クロラムフェニコールは *in vivo* の体細胞に対し遺伝毒性を有すると考えられた。その数種の代謝物には *in vitro* で遺伝毒性が確認された。また、クロラムフェニコール及びクロラムフェニコールの数種の代謝物を用いた多くの試験で、それらが *in vitro* で骨髄細胞に細胞毒性があることが示された。発がん性に関する知見については、十分に得られていない。しかし、ヒトにおける多くの疫学調査から、発生率は低いものの、クロラムフェニコールの投与は、致命的となる可能性のある再生不良性貧血の発生と関連性のあることが示されており、白血病へと進行する事例もみられる。この再生不良性貧血の誘発には、用量相関性はみられず、閾値を設定することはできないと考えられた。また、生殖発生毒性を評価するには十分なデータはないと判断されたが、生殖発生毒性を有することが推察されたことから、ヒトに対する影響が懸念される。

以上のことから、クロラムフェニコールについては、遺伝毒性を有しているものと考えられること、発がん性を有する可能性が否定できないこと及びヒトでは用量相関性のない再生不良性貧血に関連していると考えられることから、一日摂取許容量(ADI)を設定することは適当でない。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：クロラムフェニコール

英名：Chloramphenicol

3. 化学名

IUPAC

英名：2,2-dichloro-N-[(1R,2R)-1,3-dihydroxy-1-(4-nitrophenyl)propan-2-yl]acetamide

CAS (No. 56-75-7)

英名：2,2-dichloro-N-[(1R,2R)-2-hydroxy-1-(hydroxymethyl)-2-(4-nitrophenyl)ethyl]acetamide

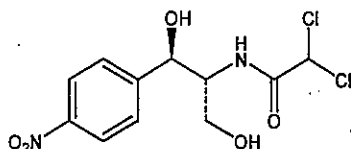
4. 分子式

$C_{11}H_{12}Cl_2N_2O_5$

5. 分子量

323.13

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

クロラムフェニコールは、土壌細菌である *Streptomyces venezuelae* から分離された広域抗菌スペクトルを有する抗菌性物質であり、現在は人工的に合成されている。その作用は通常は静菌的であるが、より高い濃度又は非常に感受性の高い細菌に対しては殺菌的に作用する。(参照 3)

クロラムフェニコールは、動物用及びヒト用医薬品として国内外で使用されて

いる。動物用医薬品として、我が国では、イヌ及びネコを対象とした注射剤及び点眼剤が承認されているが、畜産動物を対象とした製剤は承認されていない。ヒト用医薬品としては、経口投与剤、注射剤及び外用剤が承認されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に際して、食品において基準値が「不検出」とされる農薬等の成分とされている。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA 評価書、EMEA 評価書等を基に、クロラムフェニコールの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称を別紙に示した。

1. 薬物動態試験

クロラムフェニコール投与の血清中の治療濃度は、大部分の動物種で通常 5～15 mg/L を示す。投与後、クロラムフェニコールは体中に広範に分布する。(参照 3)

(1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (4 匹/群) にクロラムフェニコール又はグルクロン酸抱合体を経口又は皮下投与し、代謝物の尿中排泄について調べた。投与量はクロラムフェニコールが 10 又は 20 mg/匹、グルクロン酸抱合体が 19.5 mg/匹であった。投与 4 及び 20 時間後の尿を採取し、比色法により、各尿試料中のニトロ化合物である遊離芳香族アミン及びクロラムフェニコールについて測定した。結果を表 1 に示した。

表 1 ラットにおけるクロラムフェニコール又はグルクロン酸抱合体を投与後の代謝物の尿中排泄 (平均値)

被験物質	投与量 (mg/匹)	投与後 時間 (hr)	投与 経路	アリルアミン		クロラム フェニコ ール(μg)	ニトロ化 合物の総 量(μg)	ニトロ 回収率 (%)
				遊離 (μg)	総量 (μg)			
クロラム フェニコ ール	10	4	経口	0	—	260	2,080	20.8
			皮下	100	—	310	2,190	21.9
		20	経口	400	1,500	400	2,720	27.2
			皮下	650	2,500	500	2,000	20.0
	20	20	経口	1,150	3,400	730	5,000	25.0
グルクロ ン酸抱合 体	19.5	4	経口	70	—	<5	430	2.2
			皮下	120	—	29	9,800	50.2
		20	経口	1,280	3,650	165	1,490	7.6
			皮下	450	1,555	200	9,500	48.7

n=4

投与量及び試験結果はクロラムフェニコール当量で表示

回収率はニトロ化合物の排泄のみに基づく。

クロラムフェニコールの投与では、投与 20 時間後におけるニトロ化合物の尿中排泄の値は投与 4 時間後と同様であったが、芳香族アミンの排泄は非常に増加した。投与経路による差異はほとんどみられず、両投与経路で同程度のニトロ化合物が尿中に排泄された。一方、グルクロン酸抱合体の投与では、投与経路により著しい差がみられ、皮下投与では吸収が速やかであったが、特に経口投与 4 時間後では吸収が悪かった。この理由として、グルクロン酸抱合体は腸内細菌により脱抱合されてから吸収されるので、投与 4 時間後に到達する小腸では吸収されず、投与 20 時間後に到達する腸内細菌の多い盲腸でグルクロン酸抱合体が脱抱合された後に吸収されると考えられた。(参照 10)

麻酔下のラットの空腸、盲腸及び結腸を結紮し、各分離部位にクロラムフェニコール (20 mg) 又はグルクロン酸抱合体 (40 mg) を注入し、腸管各部位におけるクロラムフェニコール及びグルクロン酸抱合体の代謝について調べた。注入 4 時間後に腸管内容物を洗浄し、膀胱尿とともに比色法によりニトロ化合物、芳香族アミン等の回収について調べた。結果を表 2 に示した。

表 2 ラットの腸管分離部位におけるクロラムフェニコール及びグルクロン酸抱合体の代謝

投与物質	注入部位	試料	投与後 4 時間の回収率 (%)			
			アミン	ニトロ化合物	クロラムフェニコール	総回収率
クロラムフェニコール	空腸	空腸	0.5	38.8	—	55.0
		尿	0.0	15.7	—	
	盲腸	盲腸	35.1	0.1	—	42.6
		尿	1.9	5.5	—	
	結腸	結腸	19.6	14.1	—	46.4
		尿	0.9	11.8	—	
グルクロン酸抱合体	空腸	空腸	1.1	68.0	0	76.7
		尿	0.3	7.3	—	
	盲腸	盲腸	50.0	18.7	3.8	76.3
		尿	2.2	5.4	—	
	結腸	結腸	38.4	32.8	6.9	79.3
		尿	1.3	6.8	—	

両投与物質で、空腸において芳香族アミンはほとんど生成されず、グルクロン酸抱合体の脱抱合もみられなかった。反対に、盲腸及び結腸では、高濃度の芳香族アミンが両物質から生成された。芳香族アミンの生成は尿中のアミンの出現を反映しており、アミンの一部は下部腸管及び盲腸から吸収されることを示していると考えられた。ニトロ基還元の数値及び表 2 のデータから、グルクロン酸抱合体は盲腸及び結腸で脱抱合されるが、空腸ではほとんど脱抱合されないことが判明した。(参照 10)

クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体 (100 mg) をヒト糞便懸濁液、ラットの盲腸内容又は純粋な培養細菌と共に 38℃で 24 時間培養した。結果を表 3 に示した。

表 3 グルクロン酸抱合体における腸内細菌叢の作用

物質	添加したグルクロン酸抱合体に対する比率(%)		
	遊離アリルアミン	不活性のニトロ化合物	クロラムフェニコール
ヒト糞便懸濁液	21	33	46
ラット盲腸内容	3	82	15
大腸菌の懸濁液	20	72	8
緑膿菌の懸濁液	3	97	0

クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体の脱抱合及びニトロ基の還元は純粋な培養細菌（大腸菌）の添加で起こり、空腸では変化がみられなかった（表 2 及び 3）。そのため、ラットにおいては盲腸及び結腸の細菌叢が、主にグルクロン酸抱合体の脱抱合及びニトロ基の還元に関与するものと考えられた。（参照 10）

クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体をラットに経口投与し、投与 20 時間後の尿をペーパークロマトグラフィーにより分析し、尿中代謝物を推定した。その結果、グルクロン酸抱合体、クロラムフェニコール、クロラムフェニコール塩基及び p-アミノ誘導体がみられた。（参照 10）

ラットにおいて、クロラムフェニコール及びその代謝物は尿中に排泄され、経口投与量の 70%までがこの経路で排泄される。（参照 4）

（2）薬物動態試験（イヌ及びウサギ）

イヌでは、クロラムフェニコールの経口投与（50 mg/kg 体重）後、速やかに大部分が吸収され、投与 2 時間後の血清中濃度は 16.5 mg/L¹であった。同様の所見がクロラムフェニコールを経口投与（16 mg/kg 体重）したウサギにおいても観察された。（参照 4）

（3）薬物動態試験（牛、豚及び鶏）

牛、豚及び鶏に ¹⁴C 標識クロラムフェニコールを経口投与し、薬物動態試験が実施された。

経口投与後の薬物動態パラメータを表 4 に、尿又は糞中排泄率を表 5 に示した。いずれの動物種においても、クロラムフェニコールは速やかに吸収され、血漿中濃度は投与 1～5 時間後に C_{max} に達した。その後、同様の減衰を呈した。牛及び豚において主要排泄経路は尿中であつた。（参照 5）

表 4 各動物種における ¹⁴C 標識クロラムフェニコール経口投与後の薬物動態パラメータ

動物種	投与量 (mg/kg 体重)	T _{max} (h)	C _{max} (mg/L)	T _{1/2} (h)
牛	50	5	17.5	算定せず
豚	50	3	13	算定せず
鶏	100	0.5~1	54	1.2~1.8

¹ 原文は g/L

表 5 各動物種における尿又は糞中排泄率

動物種	投与後時間(h)	排泄率(%)	
		尿	糞
牛	96	55.5	5.9
豚	96	53.5	5.7
鶏 (雄)	24		94
鶏 (雌)	24		82.5

(4) 薬物動態試験 (牛)

子牛 (4 頭) にパルミチン酸クロラムフェニコールを 12 時間毎に 4 回経口投与 (クロラムフェニコールとして 25 mg/kg 体重/回) し、血漿中濃度が測定された。

最終投与後、血漿中濃度は定常状態 (5~6 mg/L) に達した。T_{1/2} は 4.5 時間であった。血漿中には、デヒドロクロラムフェニコールも 3~7 mg/L² の濃度で検出された。デヒドロクロラムフェニコールは、腸内細菌叢により生成される代謝物で、ヒトの生命にかかわる再生不良性貧血と関連性があると考えられており、クロラムフェニコールを投与された動物の可食部組織に生じる可能性があると考えられた。(参照 3)

牛にクロラムフェニコールを静脈内投与 (50 mg/kg 体重) した結果、投与 1 時間後に 6 mg/L までの量が涙液から検出された。(参照 4)

牛にクロラムフェニコールを筋肉内投与 (10 mg/kg 体重) した結果、投与 6 時間後に乳汁中に最高値 (約 1 mg/L) が検出された。しかし、経口投与後にはクロラムフェニコールは乳汁中から検出されなかった。(参照 4)

(5) 薬物動態試験 (豚)

新生豚に ¹⁴C 標識クロラムフェニコールを静脈内投与 (0.52 mg/kg 体重) し、体内分布について調べた。

その結果、投与 5 分後において、多くの組織中濃度は血清中濃度より高かった。これらの組織には、肺、肝臓、腎臓、副腎皮質、心筋、脾臓、甲状腺、脾臓及び骨格筋が含まれる。投与 8 時間後まで、組織中濃度は血清中濃度より高い濃度を持続した。4 及び 8 時間後の脳における濃度は血清より高かった。しかし、8 時間の試験期間中、クロラムフェニコールは骨髄における明らかな親和性はみられず、骨髄中濃度は血清中濃度に届かなかった。(参照 4)

新生豚において、静脈内投与した大部分のクロラムフェニコールは尿中に排泄されたが、胆汁中にも僅かに排泄された。少なくとも、ミニブタでは肝臓障害に

² 原文は µg/L

より全身クリアランスが遅延した。(参照 4)

(6) 薬物動態試験 (鶏)

肉用鶏にクロラムフェニコールを経口投与 (30 又は 50 mg/kg 体重) し、薬物動態試験が実施された。

血漿中濃度は、それぞれ投与 0.72 及び 0.60 時間後に C_{max} に達し、 β 相の $T_{1/2}$ がそれぞれ 6.87 及び 7.41 時間、生物学的利用率はそれぞれ 29 及び 38%であった。血漿中のクロラムフェニコール濃度は、30 又は 50 mg/kg 体重の投与 15 分後に 5 mg/L を超え、それぞれ投与 2 又は 4 時間後まで持続した。(参照 3)

(7) 薬物動態試験 (イヌ、ネコ及び馬)

イヌ、ネコ及び馬において報告されているクロラムフェニコールの分布容積は、それぞれ 1.8 L/kg、2.4 L/kg 及び 1.41 L/kg である。肝臓におけるグルクロン酸抱合が主要代謝経路であり、クロラムフェニコールはグルクロン酸抱合体として不活化される。イヌでは尿中未変化体の排泄率は、約 6% である。ネコでは、グルクロン酸抱合体生成能が低く、投与量の 25% 以上が未変化体として尿中に排泄された。 $T_{1/2}$ は、イヌで 1.1~5.0 時間、ネコで 4~8 時間、子馬及びポニーで 1 時間未満であった。(参照 3)

(8) 薬物動態試験 (山羊)

山羊では、クロラムフェニコールの静脈内投与後 12 時間に投与量の 69% が尿中に排泄された。(参照 4)

山羊にクロラムフェニコールを静脈内投与 (100 mg/kg 体重) した結果、投与 1 時間後に乳汁中に最高値が検出された。(参照 4)

(9) 薬物動態試験 (ラット、イヌ、モルモット及びヒト)

① 組織中分布 (ラット、イヌ及びモルモット)

ラット (3 匹/時点) にクロラムフェニコールを皮下投与 (100 mg/kg 体重) し、投与 1、2、4 及び 10 時間後のニトロ化合物の組織中濃度について比色分析により調べた。ニトロ化合物の濃度はいずれの時点においても腎臓で最も高く、次いで肝臓中濃度が高かった。

イヌ (1 匹/時点) にクロラムフェニコールを皮下投与 (35 mg/kg 体重) し、投与 90 分及び 3 時間後のニトロ化合物の組織中濃度を比色分析により調べたところ、ラットと同様の結果がみられた。アリルアミンの濃度の上昇はみられなかった。

モルモット (2 匹) にクロラムフェニコールを皮下投与 (100 mg/kg 体重) し、投与 90 分後のニトロ化合物及びアシルアミンの組織中濃度について比色分析により調べたところ、アシルアミンの多くが組織中でみられた。肝臓及び腎臓には比較的低濃度のニトロ化合物と高濃度のアシルアミンが含まれた。(参照 11)

② 血中濃度及び尿中排泄 (ヒト)

健常なヒトにクロラムフェニコールを経口投与 (3.0 g) し、投与前並びに投与 2、4、6、8、10、14 及び 22 時間後に採血し、比色法及びバイオアッセイにより、クロラムフェニコールの血清中濃度を測定した。血清中濃度は投与 2 時間後に C_{max} に達し、その後緩やかに減少し、投与 22 時間後に正常値に戻った。比色法での測定値はバイオアッセイによる測定値より僅かに高く、血中の主要なニトロ化合物は活性型のクロラムフェニコールであることが示唆された。いずれの試料においても、血清中アシルアミンの有意な増加はみられなかった。他の試験でも大多数の事例では、クロラムフェニコールを経口投与されたヒトでは、投与 2~4 時間後に C_{max} を示した。

健常なヒト (2 人) にクロラムフェニコールを単回経口投与 (0.5 g 又は 1.5 g、ゼラチンカプセルで投与) し、定期的に尿量を測定し、比色法及びバイオアッセイにより分析した。その結果、投与量の約 90% が投与 24 時間以内に不活性の代謝物として排泄されることが示された。

健常な被験者及び尿路感染症の治療中の患者にクロラムフェニコールを経口投与し、尿を定期的に採取した。血液は、尿採取の中間時点で採取した。その結果尿中排泄率と血清中濃度には相関関係がみられた。(参照 11)

③ 血中濃度及び尿中排泄 (イヌ)

イヌ (雄) にクロラムフェニコールを経口投与 (150 mg/kg 体重) し、血液及び尿を採取して経時的に比色法及びバイオアッセイにより分析した。その結果、投与後 24 時間に尿中に排泄されたクロラムフェニコールは、比色法で投与量の 54.7%、バイオアッセイで 6.3% であった。イヌにおける排泄率は、ヒトにおける試験でも注目されたように、血清中濃度に依存していると考えられる。血清中濃度は、比色法による測定値とバイオアッセイによる測定値では、投与 2 時間後までは大きく異なっており、不活性なニトロ化合物は 24 時間以上排泄されたが、バイオアッセイでは、投与 12 時間後に非常に低濃度の活性型クロラムフェニコールが検出されたのみであった。

イヌ (雄、1 匹) にクロラムフェニコールを単回静脈内投与 (50 mg/kg 体重) した。血液及び尿を前記試験と同様に採取し、比色法及びバイオアッセイにより

分析した。ニトロ化合物の血清中濃度は速やかに減少し、投与 2 時間以内に投与 15 分後の濃度の 50% になった。投与 6~8 時間後の尿中には活性型のクロラムフェニコールはほとんど検出されなかったが、不活性のニトロ化合物は 24 時間以上にわたり尿中に排泄された。尿中からの活性型クロラムフェニコールの回収は投与量の 7.6% であったが、尿中のニトロ化合物は 67.8% を占めた。尿中のアリルアミンの有意な増加はみられなかった。(参照 11)

④ 腎クリアランス (ヒト及びイヌ)

ヒト及びイヌの活性型クロラムフェニコールの腎クリアランスがバイオアッセイのデータから算出された結果、大部分が糸球体ろ過により排泄されることが示唆され、不活性の代謝産物は、主に尿細管分泌により排泄されると考えられた。(参照 11)

⑤ 胆汁及び糞中排泄 (ラット及びヒト)

ラット (雌) にクロラムフェニコールを皮下投与 (100 mg/kg 体重) し、投与 4、8、12 及び 17 時間後に尿及び腸管内容物中のニトロ化合物及びアリルアミンについて分析した。その結果、大量のニトロ化合物が腸管内に排泄されることが判明し、投与 8~12 時間後には投与量の 3/4 を占めた。

また、ラット (1 匹) 内臓の諸点を結紮し、クロラムフェニコールを皮下投与 (100 mg/kg 体重) し、投与 4 時間後に各部位の内容物におけるニトロ化合物を比色法により測定した。胆汁が腸内に排泄される部位を含む幽門部から 2 インチの部位では、腸管内で検出される実質的に全てのニトロ化合物が検出され、胆汁が腸管内への主要な排泄経路であることが示された。

ヒトにおけるニトロ化合物の胆汁中排泄を調べるために、外胆汁瘻を装着した患者にクロラムフェニコールを経口投与 (1 g) し、尿及び胆汁を採取し、比色法及びバイオアッセイにより分析した。投与後 24 時間の尿中に投与量の 81.7% が検出されたが、胆汁中では僅か 2.7% であることが判明した。(参照 11)

(10) 薬物動態試験 (ヒト)

健常ボランティア (30 歳、体重 65 kg) に ^3H 標識クロラムフェニコールを単回経口投与 (500 mg、9.25 MBq) し、薬物動態試験が実施された。投与後 20 日間にわたり、経時的に尿を採取し、尿中の放射活性を LSC により測定した。また、TLC 及び HPLC を用いて、代謝物を特定した。

その結果、投与された放射活性の約 90% が投与 24 時間以内に尿中に排泄され、投与後 14 日には 99.95% が尿及び糞中に排泄された (それぞれ 92.85 及び 7.10%)。しかし、試験 20 日でも、尿中に低いレベルの放射活性が検出された。尿中代謝物は、クロラムフェニコール塩基、オキサミド酸誘導体、アルコール誘導体、ア

リルアミド誘導体、グルクロン酸抱合体及びアシルアミン体であることが判明した。0～24 時間尿中の異なる代謝物の定量的な評価の結果、ほとんど全ての放射活性 (97.4%) が判明した代謝物に起因すると考えられ、主要代謝物はグルクロン酸抱合体及びオキサミド酸誘導体であることが示された。(参照 12)

ヒト (成人) では、経口投与後のクロラムフェニコールの吸収は速やかであった。単回経口投与後の血清中濃度は、2 g/ヒト (29 mg/kg 体重) の投与で 20～40 mg/L、4 g/ヒト (57 mg/kg 体重) の投与で 40～60 mg/L であった。(参照 4)

乳児及び新生児でも、クロラムフェニコールは経口投与後によく吸収される。新生児に経口投与 (40 mg/kg 体重) 後、 C_{max} は 20～24 mg/L であった。乳児では、経口投与 (26 mg/kg 体重) 後、 C_{max} は 14 mg/L であった。(参照 4)

得られた知見及び理論的考察により、ヒトでは、クロラムフェニコールが経皮的に吸収される可能性のあることが示唆された。(参照 4)

ヒトにおいて、クロラムフェニコールは投与経路にかかわらず広範囲に分布する。組織中濃度は投与経路によって異なり、経口又は静脈内投与後の濃度が最も高く、心臓、肺、腎臓、肝臓、脾臓、胸膜液、精液、腹水及び唾液中にみられた。(参照 4)

クロラムフェニコールは、成人及び新生児の両方で広範にわたりタンパク質と結合するが、新生児における結合は成人の場合より少ない。(参照 4)

クロラムフェニコールは、ヒトの胎盤を通過する。妊婦にクロラムフェニコールを経口投与 (1 又は 2 g/ヒト) 1.5～2.5 時間後、胎盤中にクロラムフェニコールが検出され、胎児に移行する可能性が示唆された。(参照 4)

腎及び肝機能が正常なヒトでは、分布容積は 0.7～1.4 L/kg である。これらの値は、肝機能障害又は腎機能障害患者で大きくは逸脱しない。全体的にみて、これらの値から、体組織において広範囲に分布することが示された。同様の値は、クロラムフェニコールのコハク酸ナトリウム誘導体を投与された乳児及び幼児で顕著であった。コハク酸ナトリウム誘導体は、*in vivo* でクロラムフェニコールに変換される。(参照 4)

クロラムフェニコールにより骨髄抑制を呈した患者 9 人 (骨髄抑制群) では、骨髄抑制を示さなかった別の 9 人 (骨髄非抑制群) よりクロラムフェニコールの血漿からの消失に遅延が認められた。骨髄抑制群では、5 人が肝臓病を、2 人が

腎盂腎炎を有していたが、2人は肝臓病にも腎臓病にも罹患していなかった。骨髓非抑制群では、1人が肝臓病を、2人が腎臓病を有していたが、6人にはどちらもなかった。コハク酸クロラムフェニコールの静脈内投与(500 mg/ヒト)6時間後に、骨髓抑制群では血中濃度が4.5 mg/L(2.8~6.9 mg/L)であったが、骨髓非抑制群では、1.2 mg/L(0~2.3 mg/L)であった。同様に、投与8時間後には、骨髓抑制群では血中濃度が3.5 mg/L(2.1~5.2 mg/L)であったが、骨髓非抑制群では、0.7 mg/L(0~2.5 mg/L)であった。これらの所見から、クロラムフェニコールの骨髓影響に感受性を有するヒトは感受性を有しないヒトより血中からの除去が遅いことが示唆された。(参照4)

ヒトに投与されたクロラムフェニコールは、主に尿中に排泄される(90%)。15%までは未変化体として、残りは抱合体を含む代謝物として排泄される。糸球体ろ過が主要な排泄機序と考えられている。(参照4)

腎クリアランスは年齢依存的な値を示す。ある試験では、新生児(6か月齢未満)におけるクリアランスは0.46~9.76 L/hであったが、幼児(6か月齢~2.5歳)では1.8~2.1 L/hであった。同様の年齢に伴う変化は、他の試験でも示された。腎クリアランスは、腎機能不全を有する患者の方が正常な患者より低い値を示した。しかし、これらの差異は顕著ではなく、腎機能不全又は腎臓のない患者に対するクロラムフェニコールの用量を調節する必要はないとされている。(参照4)

クロラムフェニコールはヒトの乳汁中にも排泄される。投与量の1.3%までが乳汁中に排泄される可能性がある。クロラムフェニコールの単回経口投与約2時間後に乳汁中濃度は最高濃度3 mg/Lに達し、投与8時間後までにほとんど投与前のレベルに低下したことが報告された。(参照4)

(11) 薬物動態試験(ネコ)

ネコ(8匹)に1%クロラムフェニコール眼軟膏を8時間毎に21日間眼内適用(2.7 mg/匹/日)後、血漿中クロラムフェニコール濃度を調べた。投与開始21日後における血漿中濃度は0.09 mg/Lであった。(参照6)

(12) 代謝試験(ラット)

ラットにおけるクロラムフェニコールの主要代謝物はグルクロン酸抱合体であり、経口投与後にクロラムフェニコールと共に検出された。(参照4)

in vitro 試験で、クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合体はクロラムフェニコール添加のラット肝臓から分離された主要代謝物であることが示された。(参

照 4)

クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合活性が、フェノバルビタール前処理をしたラット由来の肝細胞 (*in vitro*) で亢進された。このグルクロン酸抱合の亢進は、フェノバルビタール前処理をしたラット由来の肝細胞における UDP-グルクロン酸転移酵素の酵素誘導と関連があると考えられた。(参照 4)

ラットに ^3H 標識クロラムフェニコールを筋肉内投与し、尿中の代謝物のいくつかを同定した。クロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体、オキサミド酸誘導体、アルコール誘導体及びクロラムフェニコール塩基 (脱アセチル体) が顕著であった。アセチルアリルアミン体及びアリルアミン体も検出された。

回収された放射活性に基づき、主要代謝物はクロラムフェニコール塩基 (約 26%) 及びアセチルアリルアミン体 (19.1%) であると考えられた。他の代謝物は、アリルアミン体を除いて 8~15% の範囲であった。アリルアミン体は回収された放射活性の約 4% であった (投与された放射活性の 93.4% が同定され、95.9% が回収された。)。 (参照 4)

ラットの灌流肝及びラット肝ミクロソームを用いた *in vitro* 試験で、アリルアミン体は N-酸化し、N-水酸化誘導体を経て、ニトロソクロラムフェニコールが生成される可能性があることが示唆された。N-水酸化誘導体はグルタチオンと結合する可能性がある。(参照 4)

(13) 代謝試験 (ラット及びにじます)

ラット及びにじますの肝臓を用いて標識クロラムフェニコールの生体内変化に関する試験が実施された。投与後 2 時間にラット及びにじますの肝細胞で、投与量のそれぞれ 85 及び 25% が、主にグルクロン酸抱合活性により代謝された。3 種の第一相酵素代謝物 (オキサミド酸誘導体、クロラムフェニコール塩基及びアルコール誘導体) が肝細胞懸濁液中に検出された。ラットでは、*in vitro* で形成される代謝物のパターンが *in vivo* で報告されている代謝物と大きく異なっており、ラットの *in vivo* では、尿中からアリルアミン体及びアリルアミド誘導体が検出された。これらの代謝物は腸内細菌叢の作用によるものであり、量的には少ないが、ニトロリダクターゼによるものであると考えられた。にじますでは、オキサミド酸誘導体は尿中に検出されなかった。にじますではオキサミド酸誘導体がえらから排泄されると考えられた。(参照 6)

(14) 代謝試験 (イヌ、牛、豚、羊、山羊及び鶏)

イヌでは、未変化体、クロラムフェニコール塩基及びグルクロン酸抱合体が主要代謝物と考えられた。(参照 4)

クロラムフェニコールを筋肉内投与された山羊の尿中には、未変化体、グルクロン酸抱合体、オキサミド酸誘導体、アセチルアリルアミン体、アリルアミン体及びクロラムフェニコール塩基が顕著にみられた。(参照 4)

豚の肝臓を用いた *in vitro* 試験では、ラットと同様 UDP-グルクロン酸転移酵素の活性がみられ、グルクロン酸抱合活性が豚におけるクロラムフェニコールの主要代謝経路であることが示唆された。(参照 4)

羊及び牛の肝臓を用いた同様の試験では、グルクロン酸抱合活性が豚よりも低いことが示された(それぞれ 25 及び 14%)。このことから、羊及び牛ではグルクロン酸抱合活性は重要な役割を担っていないことが示唆された。(参照 4)

山羊におけるクロラムフェニコールの尿中代謝物の定量試験が実施され、グルクロン酸抱合体が主要代謝物であることが示された(36.5%)。硫酸塩(22.5%)及びリン酸塩(7.9%)もまたクロラムフェニコールの解毒作用に重要な役割を果たしている。(参照 6)

鶏にクロラムフェニコールを 4 日間経口投与(50 mg/kg 体重/日)した。3 種の代謝物：デヒドロクロラムフェニコール、ニトロフェニルアミノプロパネジオン-クロラムフェニコール(NPAP-クロラムフェニコール)及びニトロソクロラムフェニコールが腎臓、肝臓及び筋肉から検出された。試験の結果、残留消失は、特に NPAP-クロラムフェニコール及びニトロソクロラムフェニコールが緩慢で、投与 12 日後に組織中から検出された。(参照 3)

(15) 代謝試験(ラット及びヒト)

ラット(Wistar 系)及びヒトボランティアに ^3H 標識クロラムフェニコールを経口投与(10 mg/kg 体重)し、得られた尿から数種の代謝物が同定された。

ラットでは、投与後 24 時間に 2 種の代謝物が多量に検出され、HPLC 及び GC/MS によりクロラムフェニコール塩基及びアセチルアリルアミン体であることが判明した。残りの代謝物は、未変化体、オキサミド酸誘導体、アルコール誘導体、グルクロン酸抱合体及びオキサミルエタノールアミン体であった。

同様の最終産物はヒトボランティアの尿中にもみられた。オキサミルエタノールアミン体は、過去に鶏についても報告のあるクロラムフェニコールの生体内変化の最終産物であり、ラット及びヒトの尿中に投与放射活性のそれぞれ 0.74 及び 1.37% を占めた。フェノバルビタールで前処置したラット由来肝細胞ミクロソームを用いた ^3H 標識クロラムフェニコールのインキュベーション後にオキサミルエタノールアミン体が放出されたことにより、オキサミルエタノールアミン体が

肝臓におけるクロラムフェニコールの最終代謝産物であることが証明された。(参照 3)

(16) 代謝試験 (ヒト)

ヒトにおいて、経口投与されたクロラムフェニコールの 93%が投与 24 時間以内に尿中に排泄された。尿中の主要代謝物はグルクロン酸抱合体であると考えられた。経口投与後 8 時間以内に尿中に排泄されたクロラムフェニコールの約 48%はグルクロン酸抱合体であり、未変化体は 6%、クロラムフェニコール塩基は 4%であった。アルコール誘導体が新生児の尿中から検出された。より新しい試験でも、クロラムフェニコールの経口投与 (500 mg/ヒト) 後に、主要代謝物としてグルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基が存在することが確認されている。(参照 4)

ヒトの肝臓は、クロラムフェニコールの還元能を有する。調査した 10 例の肝臓で、ニトロ還元酵素活性が NADPH と用量相関的にみられた。このように、ヒトの肝臓では、クロラムフェニコールのニトロ基をアミンに変換し、さらにニトロソ基を形成する可能性がある。例えば、コハク酸エステルのようなクロラムフェニコールのエステル類は、*in vivo* でクロラムフェニコールに変換される。(参照 4)

肝機能が正常なヒトにおいて、投与されたクロラムフェニコールの約 90%が肝臓でグルクロン酸抱合体になり、腎臓から排泄された。尿中に未変化体として糸球体ろ過により排泄されたのは、5~15%であった。微量代謝物も同定された。小児及び成人では $T_{1/2}$ は約 4 時間であったが、新生児では 9~12 時間であった。肝機能障害又は腎機能障害の患者では、クロラムフェニコールの抱合及びグルクロン酸抱合体の排泄は緩慢であった。腎機能障害により、排泄率が変わることはなかった。(参照 6)

クロラムフェニコールの代謝産物であるクロラムフェニコール-アルデヒドが小児 (4 人) の試験で同定された。被験者は感染症のためクロラムフェニコール (50 mg/kg 体重/日) を投与され、投与期間中に採取された尿は HPLC 及び GC/MS により分析された。分析の結果、合成されたクロラムフェニコール-アルデヒド誘導体に相当する性質の物質が存在することが示された。クロラムフェニコール-アルデヒドはヒトにおける新たな代謝物であり、骨髄に対し毒性を有し、過去にラットの肝臓組織のみで観察されたものであると結論付けられた。(参照 3)

72 人のドナーから得られたヒト骨髄細胞を用いた *in vitro* 試験が実施され、コ

、ハク酸クロラムフェニコールがクロラムフェニコール及び他の代謝物に代謝されることが示された。72 試料全てにおいて、コハク酸クロラムフェニコールを添加し 37℃で 3 時間インキュベートした骨髄試料から得られた無細胞の上清を HPLC により分析した結果、クロラムフェニコールの保持時間と一致する保持時間を有する物質が明らかとなった。他の代謝物、ニトロソクロラムフェニコール及び同定されていない代謝物もいくつかの骨髄試料中にみられた。本試験では、プロドラッグの代謝の結果、骨髄で合成されるクロラムフェニコールの最終毒性産物に言及しており、代謝の場である骨髄が、傷害の標的となることが示唆された。(参照 3)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛)

子牛 (2 頭/時点/筋肉内投与群、1 頭/時点/静脈内投与) にクロラムフェニコールを筋肉内 (33 又は 66 mg/kg 体重/回) 又は静脈内投与 (66 mg/kg 体重/回) し、残留試験が実施された。投与は 24 時間間隔で 2 回実施され、最終投与 72 時間後までの筋肉中のクロラムフェニコールの残留を GC により測定した。

結果を表 6 に示した。(参照 7)

表 6 子牛におけるクロラムフェニコール静脈内又は筋肉内投与後の筋肉中
残留濃度 (mg/kg)

投与 経路	用量 (mg/kg 体重/回)	筋肉部位	最終投与後時間 (h)				
			2	4 (6)	24	48	72
筋肉内 ^a	33	投与部位	918	296	408	13.2	19.4
			911	1,030	168	10.2	1.77
		肩部	3.60	5.22	0.203	0.185	0.360
			6.72	7.03	3.90	0.749	1.43
		臀部	2.67	3.26	0.382	0.162	7.68
			1.70	11.4	4.71	0.843	0.807
	66	投与部位	3,390	756	444	270	1.77
			2,250	1,490	333	259	23.9
		肩部	3.36	8.85	7.53	0.205	0.218
			9.86	13.0	7.00	0.204	1.09
		臀部	7.18	6.64	8.67	0.375	0.449
			8.60	7.54	7.76	0.760	0.823
静脈内 ^b	66	投与部位	75.9	33.6	0.290	0.122	
		肩部	68.2	33.6	0.174	0.371	
		臀部	74.4	32.6	0.371	0.079	

^a : 筋肉内投与 : 2頭の各測定値、33 mg/kg 体重/回は最終投与 6 時間後に測定

^b : 静脈内投与 : 1頭の測定値

(2) 残留試験 (牛)

子牛 (2 週齢、12 頭) にクロラムフェニコールを代用乳に混じて 9 回経口投与 (25 mg/kg 体重/回、1 日 2 回投与) し、残留試験が実施された。最終投与 7、14、21 及び 28 日後に組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 中のクロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基を HPLC/UV により測定した。クロラムフェニコール及び代謝物の検出限界及び定量限界は表 7 のとおりであった。

その結果、全時点の全例において、検出限界未満であった。(参照 5)

表 7 子牛の残留試験における各組織の検出及び定量限界 (µg/kg)

残留物質	検出/定量限界	試料			
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
CAP	検出限界	10	15	15	10
	定量限界	25	50	50	30
CAPG	検出限界	30	50	20	30
	定量限界	100	500	70	100
NAPD	検出限界	20	15	15	10
	定量限界	70	50	50	50

CAP : クロラムフェニコール CAPG : グルクロン酸抱合体

NAPD : クロラムフェニコール塩基

(3) 残留試験 (豚)

子豚 (12 頭) にクロラムフェニコールを 9 回混餌投与 (25 mg/kg 体重/回、1 日 2 回投与) し、残留試験が実施された。最終投与 3、7、10 及び 21 日後に組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 中のクロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基を HPLC/UV により測定した。クロラムフェニコール及び代謝物の検出限界及び定量限界は表 8 のとおりであった。

表 8 子豚の残留試験における各組織の検出及び定量限界 (µg/kg)

残留物質	検出/定量限界	試料			
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪
CAP	検出限界	10	1	10	5
	定量限界	40	3	25	20
CAPG	検出限界	10	90	15	20
	定量限界	20	300	50	65
NAPD	検出限界	10	10	5	5
	定量限界	30	30	15	20

CAP : クロラムフェニコール CAPG : グルクロン酸抱合体

NAPD : クロラムフェニコール塩基

各時点における各組織中残留濃度の範囲を表 9 に示した。

最終投与 10 日以降まで増加したいくつかの残留物がみられた。全ての代謝物が少なくとも 1 組織から 10 µg/kg の濃度で検出された。(参照 5)

表 9 子豚におけるクロラムフェニコール混餌投与後の組織中残留濃度 (µg/kg)

試料	残留物質	最終投与後経過日数 (日)			
		3	7	10	21
筋肉	CAP	<10	<10	40~270	<10
	CAPG	<10	<10	<10	<10
	NAPD	<10	<10~20	20~20	20~30
肝臓	CAP	10~40	<10~40	<10~50	<10~10
	CAPG	220~430	<90~160	<90~170	<90~150
	NAPD	<10~90	70~290	100~200	60~180
腎臓	CAP	<10~70	<10	<10	<10
	CAPG	100~370	<15	<15	<15~150
	NAPD	<5~410	<5~80	<5	<5
脂肪	CAP	<5	10~20	10~10	<5~10
	CAPG	<20	<20	<20	<20~70
	NAPD	<5	<5~40	20~30	40~60

CAP : クロラムフェニコール CAPG : グルクロン酸抱合体

NAPD : クロラムフェニコール塩基

(4) 残留試験 (鶏)

鶏 (雌雄各 3 羽/時点) に非標識クロラムフェニコールを 4 日間飲水投与 (100 mg/kg 体重) し、最終投与後に ¹⁴C 標識クロラムフェニコールを強制経口投与 (1 mg:80 µCi) した残留試験が実施された。最終投与 17 日後までの組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚) 中の放射活性を測定した。

総残留及び代謝物 (クロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体、クロラムフェニコール塩基、ヒドロキシアンフェニコール及びその他) に関連した放射活性を測定した。代謝物の濃度も HPLC/UV により測定された。

肝臓及び腎臓中の総残留の消失は二相性で同様であった。筋肉、皮膚及び脂肪では、第一相は肝臓及び腎臓と同様であったが第二相 (最終投与 3~17 日後) は消失曲線が平坦になり残留の持続がみられた。しかし、最終投与 3~17 日後の皮膚、筋肉及び脂肪における放射活性は定量限界以下であった。本試験における残留測定で、皮膚におけるクロラムフェニコールの残留は 100 µg/kg 未満であり、他の代謝物は最終投与 3、10 及び 17 日後のどの時点においてもみられなかった。

(参照 5)

(5) 残留試験 (鶏)

鶏 (雌雄各 3 羽/時点) に非標識クロラムフェニコールを 4 日間飲水投与 (100 mg/kg 体重) し、残留試験が実施された。最終投与 1、3、10 及び 17 日後に組織

(筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び皮膚) 中の残留を HPLC/UV により測定した。HPLC/UV におけるクロラムフェニコール及び代謝物の検出限界及び定量限界は表 10 のとおりであった。

表 10 鶏の残留試験における各組織の検出及び定量限界 (µg/kg)

残留物質	検出/定量限界	試料				
		筋肉	肝臓	腎臓	脂肪	皮膚
CAP	検出限界	25	15	15	20	20
	定量限界	50	50	50	50	50
CAPG	検出限界	35	50	50	30	30
	定量限界	100	200	200	250	100
NAPD	検出限界	25	15	15	10	10
	定量限界	50	100	50	50	50

CAP : クロラムフェニコール CAPG : グルクロン酸抱合体

NAPD : クロラムフェニコール塩基

各時点における各組織中残留濃度の範囲を表 11 に示した。

最終投与 24 時間後には、腎臓の 1 例を除き、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪から 3 種の主要代謝物 (クロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体及びクロラムフェニコール塩基) は検出されなかった。皮膚では全く異なり、クロラムフェニコール及びクロラムフェニコール塩基が 10 µg/kg を超える濃度で少なくとも最終投与 17 日後まで残留した。(参照 5)

表 11 鶏におけるクロラムフェニコール飲水投与後の組織中残留濃度 (µg/kg)

試料	残留物質	最終投与後経過日数 (日)			
		1	3	10	17
筋肉	CAP	<25	—	—	—
	CAPG	<35	—	—	—
	NAPD	<25	—	—	—
肝臓	CAP	<15	<15	—	—
	CAPG	<50	—	—	—
	NAPD	<15	—	—	—
腎臓	CAP	<15~30	<15	—	—
	CAPG	<50	<50	—	—
	NAPD	70~80	<15	—	—
脂肪	CAP	<20	<20	—	—
	CAPG	<30	<30	—	—
	NAPD	<10	<10	—	—
皮膚	CAP	280~1,180	270~1,340	20~170	90~370
	CAPG	—	—	—	—
	NAPD	<10~140	<10~30	<10	<10~170

CAP : クロラムフェニコール CAPG : グルクロン酸抱合体

NAPD : クロラムフェニコール塩基 — : 不明

(6) 残留試験 (鶏卵)

産卵鶏に 10%クロラムフェニコール溶液を 3 日間経口投与 (50 mg/kg 体重を 12 時間毎に投与) し、卵中のクロラムフェニコールの残留について検討された。

その結果、卵白中濃度は、投与 5、10 及び 15 日後にそれぞれ 8,000、15 及び 3 µg/kg であった。卵黄中濃度は、投与 1、5 及び 7 日後にそれぞれ 1,500、8 及び 1 µg/kg 未満であった。(参照 7)

3. 遺伝毒性/細胞毒性試験

(1) 遺伝毒性試験

クロラムフェニコールの遺伝毒性に関する *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 12 及び 13 にまとめた。(参照 4、6)

表 12. *in vitro* 試験

試験系	対象	用量 ^a	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1530、TA1535、TA1538	30 µg/plate	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98	0.17~24 µg/mL	陽性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1537	不明	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100	30 µg/plate	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA1535、TA1538	< 4.5 nmol/L	陰性
	<i>Escherichia coli</i> CM891	27 µg/mL	陽性
DNA 断片化検出試験	チャイニーズハムスター肺 由来細胞 (CHL V79 細胞)	4 mmol/L	陽性
	ラット肝細胞	2 mmol/L	陽性
DNA 修復試験	ヒト初代培養肝細胞	2 mmol/L	陽性
	ラット肝細胞	2 mmol/L	陽性
	<i>Bacillus subtilis</i> H17、M45	2.5 × 10 ⁻³ mg/disk	陰性
	<i>B. subtilis</i> H17、M45	不明	陰性
	<i>E. coli</i> AB1157/JC5547 AB1157/JC2921 AB1157/JC2926 AB1157/JC5517	不明	陽性
	<i>E. coli</i> WP2 uvrA ⁺ recA ⁺ 、uvrA ⁻ recA ⁻ trp ⁻ /trp ⁺ A2Cs/A2Cr	不明 不明 3~48 µg/mL	陰性 陰性 陽性
	<i>E. coli</i> B/r	100 µg/mL	陰性
	<i>E. coli</i> K12 (SOS クロモテスト)	> 30 µg/mL	陰性
	<i>E. coli</i> K12	5~20 µg/plate	陰性
	<i>E. coli</i> Pol A ⁺ 、Pol A ⁻	30 µg/plate	陰性

DNA 修復試験 (続き)	<i>E. coli</i> Pol A ⁺ 、Pol A _I ⁻	10 µg/plate	陰性
	<i>E. coli</i> Pol A ⁺ 、Pol A ⁻	30 µg/disc	陰性
遺伝子突然変異試験	CHL V79 細胞	2 mmol/L	弱陽性
遺伝子変換試験	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> D4	不明	陰性
姉妹染色分体交換試験	ヒトリンパ球	200 µg	陰性
	ヒトリンパ球	2.4~3.2 mg/mL	陽性
	CHL V79 細胞	3~12 mg/mL	弱陽性
	牛線維芽細胞	5、20、40、60 µg/mL	陽性
染色体異常試験	ヒトリンパ球	10~40 µg/mL	陽性
	ヒトリンパ球	不明	陽性
	ヒトリンパ球	200 µg	陽性
	ヒトリンパ球	2.4~4.8 mg/mL	陽性
DNA 結合試験	<i>E. coli</i>	100~1,000 µmol/L	陰性
SA7 ウイルス細胞形 質転換増強試験	ゴールデンハムスター胚細胞/ サルアデノウイルス SA7	0.7~5 mmol/L	陽性
DNA 鎖切断試験 ^b	ヒト末梢血リンパ球、Raji リンパ腫細胞、ヒト骨髄由 来不死化リンパ芽球細胞	>1×10 ⁻⁴ mol/L	陽性 ^c

a : 代謝活性の有無 (±S9) については不明

b : クロラムフェニコール及びその6種の代謝物 (ニトロソクロラムフェニコール、デヒドロクロラムフェニコール、デヒドロクロラムフェニコール塩基、クロラムフェニコール塩基、クロラムフェニコールグルクロニド及びアルコールクロラムフェニコール) について実施された。

c : ニトロソクロラムフェニコール、デヒドロクロラムフェニコール及びデヒドロクロラムフェニコール塩基に対してのみ陽性

表 13 *in vivo* 試験

試験系	対象	用量	結果
優性致死試験	キイロショウジョウバエ	不明	陰性
	マウス (101×C ₃ H) F ₁	2×1.5 g/kg	陰性
	マウス (ICR/Ha Swiss)	333 mg/kg	陰性
	マウス (ICR/Ha Swiss)	333、666 mg/kg	陰性
染色体異常試験	マウス骨髓細胞	50 mg/kg 体重 3×50 mg/kg 体重、 8 時間毎反復投与	陽性
	マウス骨髓細胞	50、100 mg/kg 体重	陽性
	マウス F ₁ 肝臓 ^a	50 mg/kg 体重	陽性
小核試験	ラット肝細胞及び骨髓細胞	1,250 mg/kg 体重	陰性
	マウス (CH3×C57) F ₁	用量不明 5 日間投与	陰性

a: クロラムフェニコールを筋肉内投与 (50 mg/kg 体重) した雄ラットを非投与の雌 4 匹と交尾させ、雌は妊娠 12、16 及び 18 日に剖検した。残り 1 匹を通常分娩させ、児動物を生後 7 日に安楽死させた。胎児及び新生児の肝臓を摘出して試験に供した。

(2) 遺伝毒性/細胞毒性試験

クロラムフェニコールは培養牛リンパ球において姉妹染色分体交換を誘発すると報告されており、DNA の損傷及び修復が示唆され、さらに細胞周期の遅延も観察された。(参照 3)

クロラムフェニコール及び 6 種の代謝物 (ニトロソクロラムフェニコール、グルクロン酸抱合体、クロラムフェニコール塩基、ヒドロキシアンフェニコール、デヒドロクロラムフェニコール及び NPAP-クロラムフェニコール) の細胞毒性及び遺伝毒性が *in vitro* でヒト骨髓細胞 (RiBM 細胞) を用いて調べられた。細胞毒性は、³H 標識チミジンの DNA への組み込みの阻害により判定した。遺伝毒性は、DNA の一本鎖切断により評価した。3 種の代謝物 (ニトロソクロラムフェニコール、デヒドロクロラムフェニコール及び NPAP-クロラムフェニコール) の細胞毒性は、 $2 \times 10^5 \sim 2 \times 10^4$ mol/L の濃度でみられた。ニトロソクロラムフェニコールは最も強力な細胞毒性を示したが、グルクロン酸抱合体及びヒドロキシアンフェニコールは細胞毒性を示さなかった。同様の細胞毒性反応は、ヒト末梢血リンパ球において過去に報告されており、デヒドロクロラムフェニコールが最も阻害性のある物質であった。遺伝毒性は、ニトロソクロラムフェニコール及びデヒドロクロラムフェニコールで $1 \sim 2 \times 10^4$ mol/L の濃度で用量反応性がみられ、クロラムフェニコール及び他の代謝物は 4×10^3 mol/L の濃度まで遺伝毒性がみられなかった。過去の末梢血リンパ球を用いた試験と比較して RiBM 細胞でみられ

た反応に基づき、RiBM 細胞はクロラムフェニコールの代謝物に対し、ヒトリンパ球より遺伝毒性影響の感受性が低いと結論付けられた。(参照 3)

再生不良性貧血の患者で、骨髓前駆細胞におけるアポトーシスの増加が報告された。クロラムフェニコールによる毒性として引き起こされるアポトーシスは、最初サル腎臓由来細胞株及びヒト臍帯血由来造血前駆細胞を用いた *in vitro* 試験で評価された。クロラムフェニコールは、2~5 mmol/L の濃度で、両細胞でアポトーシスを引き起こした。その後の *in vivo* の骨髓毒性試験で、アポトーシスの形態学的証拠がクロラムフェニコールを投与 (200 mg/kg 体重) された B6C3F₁ マウスの赤血球及び骨髓系前駆細胞にみられた。クロラムフェニコールの影響は、幹細胞の複製段階ではなく、より関連のある骨髓前駆細胞の分化段階においてみられることが示されたため、この反応は、クロラムフェニコールを投与された患者でみられる可逆的な骨髓抑制と同様であると考えられた。(参照 3)

クロラムフェニコールが、造血幹細胞でアポトーシスを引き起こすことは追加の *in vitro* 及び *in vivo* 試験で確認された。フローサイトメトリー (蛍光活性化細胞選別装置: FACS) を用いた表現型の分析で、精製ヒト骨髓 CD34⁺細胞にクロラムフェニコールを添加するとアポトーシスが誘発されることが示された。この細胞毒性とクロラムフェニコールによって起こるアポトーシスとの関連性は、マウス (BALB/c 系) にクロラムフェニコールを大量に単回経口投与 (4,000 mg/kg 体重) 又はチアンフェニコールを投与した *in vivo* 試験で確認された。投与 36 時間後に採取された大腿骨の単核細胞におけるアポトーシスは、有核骨髓細胞数が増加するというアポトーシスに関連した形態学的証拠から示されるように、クロラムフェニコールによってのみ誘発され、チアンフェニコールの投与では誘発されなかった。骨髓前駆細胞におけるアポトーシスの誘発は、ヒトの再生不良性貧血と関連性のあるクロラムフェニコールの毒性の原因であるかもしれないと考えられた。(参照 3)

クロラムフェニコールによる骨髓抑制は、骨髓細胞のミトコンドリアにおけるタンパク質合成阻害により引き起こされると考えられてきた。ミトコンドリアのリボソームと細菌のリボソーム (両方とも 70S) の類似性が、細胞毒性の根本的原因である可能性がある。クロラムフェニコールは、ほ乳動物細胞においてもミトコンドリアのタンパク質合成を阻害し、特に赤血球産生細胞は高い感受性を示す。ミトコンドリアのタンパク質合成阻害は、ミトコンドリアの分裂を抑制することから、巨大ミトコンドリアが形成される。しかし、マウスの肝臓細胞を用いたクロラムフェニコールの *in vivo* 毒性試験の結果、抗酸化物質は巨大ミトコンドリアの形成を防ぐことが示された。

また、クロラムフェニコールの細胞毒性を抗酸化物質が減じることがサル腎臓

由来細胞株及びヒト臍帯血造血前駆細胞を用いた *in vitro* 試験でも報告された。培養細胞では、メルカプトエチルアミン又はビタミンCのような抗酸化物質と同時に細胞培養した場合、アポトーシス及び前駆細胞増殖抑制に関するクロラムフェニコールの細胞毒性影響は僅かであった。両試験結果から、クロラムフェニコールにより生じる毒性は酸化ストレスと密接に関係しており、代謝におけるフリーラジカルの産生と骨髄抑制とが関連している可能性が示唆された。(参照 3)

クロラムフェニコールの細胞膜機能に対する細胞毒性が、原生動物の運動抑制を指標として検討された。原生動物であるテトラヒメナ (*Tetrahymena pyriformis*) の運動におけるクロラムフェニコールの影響が調べられた。

クロラムフェニコールはコハク酸クロラムフェニコール (クロラムフェニコールの親水性の形態) よりも生物の運動性を効果的に抑制していたことから、親水性のないクロラムフェニコールは、細胞膜の脂質二重膜内に移行しやすく、それにより膜介在性の毒性影響を引き起こす可能性があることが示唆された。

そのような影響で心筋のような興奮性組織におけるクロラムフェニコールの急性毒性が説明できると考えられ、それが新生児のクロラムフェニコール誘発性心血管虚脱又はグレイ症候群のメカニズムである可能性があると考えられた。(参照 3)

Tetrahymena spp.で観察された膜介在性の毒性影響と対照的に、クロラムフェニコールは *in vitro* でイヌの角膜上皮細胞には形態及び遊走に悪影響を及ぼさなかった。イヌの角膜上皮細胞の単層培養細胞に傷害を与えた後、多くの異なる抗菌性物質で処理した。抗菌性物質の毒性は処理した細胞の形態学的特徴及び遊走で判断した。純品の抗菌性物質が、市販のヒト用抗菌性物質製剤の眼科的局所投与と同様の濃度で用いられた。対照細胞と抗菌性物質処理した細胞との比較から、クロラムフェニコールは単層培養細胞に対しては細胞病理的な影響を示さず、処理した細胞の形態学的特徴及び遊走は対照細胞と同様であった。(参照 3)

以上の結果から、クロラムフェニコールは *in vivo* の体細胞に対し遺伝毒性を有すると考えられた。クロラムフェニコールの代謝物のいくつかは *in vitro* で遺伝毒性を有することが確認された。また、クロラムフェニコール及びその代謝物に *in vitro* で骨髄に対し細胞毒性があることが示された。(参照 3、8)

4. 急性毒性試験 (マウス)

4 群のマウス (妊娠及び非妊娠) にクロラムフェニコールを静脈内投与し、急性毒性試験が実施された。その結果、LD₅₀ は、非妊娠マウスで 1,530 (1,260~1,840) mg/kg 体重、妊娠マウスでは 1,210 mg/kg 体重であった。(参照 4)

5. 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験は実施されていない。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性試験は実施されていない。

実験動物において得られた発がん性試験は以下のとおりであるが、JECFA では、クロラムフェニコールの発がん性を評価するに十分な試験とは考えられないとしている。(参照 3、4)

(1) 発がん性試験 (マウス)

マウス (BALB/c×AF₁、雄、45 匹/群) にブスルファン³ (0.5 mg/匹) 又は溶媒 (アセトン+蒸留水) を試験開始 1、15、29 及び 43 日に腹腔内投与した (それぞれ 2 群)。試験開始 20 週後において、ブスルファン投与群及び溶媒投与群それぞれ 78 及び 88 匹が生存し、残りは注射の合併症で死亡した。各群からそれぞれ 1 群を選択しクロラムフェニコールを 5 週間腹腔内投与 (2.5 mg/匹、5 日/週投与) し (ブスルファン/クロラムフェニコール投与群及び溶媒/クロラムフェニコール投与群)、残りは対照群として溶媒 (0.9%食塩水) のみを投与した (ブスルファン/溶媒投与群及び溶媒/溶媒投与群)。最終投与後リンパ腫の徴候がみられると剖検に供した (全被験動物を投与開始 350 日後までに剖検)。

リンパ腫の出現率は、ブスルファン/クロラムフェニコール投与群で 13/37 例、ブスルファン/溶媒投与群で 4/35 例、溶媒/クロラムフェニコール投与群で 2/42 例、溶媒/溶媒投与群で 0/41 例であった。この結果から、ブスルファン及びクロラムフェニコールはリンパ腫の発現率を増加させ、発病を加速化させると考えられた。また、この動物モデルでは、クロラムフェニコールのみでリンパ腫を誘発させるいくつかの知見が得られたが、試験期間や実験方法、特に投与方法に制約があったため、結論を出すことができなかった。(参照 4)

(2) 発がん性試験 (マウス)

要約のみの報告であるが、クロラムフェニコールが飲水投与された結果、2 系統のマウスでリンパ腫、1 系統 (動物種不明) で肝細胞がんの発生率の増加が顕著であったとされた。(参照 4)

7. 生殖発生毒性試験

JECFA では、クロラムフェニコールの生殖毒性を検討するに十分な試験は得られていないが、多くの実験動物種において、胚・胎児毒性を示したとしている。(参照 3)

³ 抗がん剤として使用されるアルキル化剤

(1) 生殖発生毒性試験 (マウス)

マウス (8 匹/群) の妊娠 5~7 日にクロラムフェニコールを経口投与 (25、50、100 又は 200 mg/kg 体重/日、10 mL の蒸留水で投与) した。動物を出産させ、その児動物を用いて、条件回避反応試験、電気刺激回避反応試験及びオープンフィールド試験を生後 30、38 及び 42 日に行った。出生児には肉眼的異常はみられなかった。3 種の試験について用量相関的な影響がみられ、クロラムフェニコールを投与された母動物から生まれた児動物では、学習能力の低下、脳発作閾値の高値及びオープンフィールド試験における成績の低下を示した。(参照 4)

(2) 発生毒性試験 (マウス)

マウス (CD1 系、7~19 匹/群) の妊娠 5~15、6~12 及び 8~10 日にクロラムフェニコールを強制経口投与 (それぞれ 500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日) し、発生毒性試験が実施された。過去 4 年間の 307 匹の背景データと比較した。

その結果、胚・胎児死亡率は、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群においてそれぞれ 71 及び 100% であり、500 mg/kg 体重/日投与群では 31%、対照群では 24% であった。1,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児において、胸骨分節の癒合が低頻度に、化骨遅延が高頻度に発現した以外に異常は観察されなかった。(参照 4、6)

(3) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、動物数不明) の妊娠 0~20 日にクロラムフェニコールを混餌投与 (3% : 1,500 mg/kg 体重/日) した。吸収胚・胎児数 (総着床数に対する%) は、対照群 (4.7%) と比較して投与群では 31.4~57.0% と高く、生存胎児数が減少した。胎児体重も対照群の 50% であった。胎盤重量も低値を示した。これらの結果をもとに著者らは、特定の期間 (妊娠 0~2、0~3、0~4、... 0~12 日まで) にクロラムフェニコールを投与した場合の胚・胎児への影響を調べた。着床数、吸収胚・胎児数、生存胎児数及び胎児体重について上記と同様な変化は妊娠 0~8 日から 0~12 日までの投与により多くみられ、着床 (又は着床直後の胚) への影響が示唆された。投与群の多くの胎児は浮腫を有し (71%)、波状肋骨 (7%) 及び癒合肋骨 (7%) の発現率が増加した (対照群 : 全検査項目 0%)。(参照 4)

(4) 生殖毒性試験 (ラット)

ラットを用いて、クロラムフェニコール投与による回避学習能への影響について調べられた。4 群のラット (Wistar 系、15 匹/群) にコハク酸クロラムフェニコールを妊娠期又は新生児期の母動物又は出生児に皮下投与した (第 1 群 : 妊娠 7~21 日に 50 mg/kg 体重/日を投与、第 2 群 : 生後 0~3 日に 50 mg/kg 体重/日を投与、第 3 群 : 生後 0~3 日に 100 mg/kg 体重/日を投与、第 4 群 : 対照群)。妊娠、同腹児数、胎児体重、出生児体重増加量及び肉眼的異常発現率に投与の影響

響はみられなかった。60日齢時に条件学習試験に用いる動物を選択し、条件付け後5、10、15又は20日に回避学習能について調べた。コハク酸クロラムフェニコールを妊娠期投与された母動物から生まれた児動物（第1群）及び新生児期に投与された児動物（第2及び3群）は、全時点で有意な回避学習障害を呈した。その影響は母動物が投与された児動物より生後に投与された児動物において顕著であったが、その差は僅かであった。（参照4）

（5）発生毒性試験（ラット）

妊娠ラット（SD系、5～15匹/群）の様々な妊娠期間にクロラムフェニコールを強制経口投与（500、1,000、1,500又は2,000 mg/kg 体重/日）し、さらに妊娠5、6、7、8、9又は10日にクロラムフェニコールを単回強制経口投与（2,000 mg/kg 体重/日）して発生毒性試験が実施された。比較の背景対照データとして、553匹の背景データと比較した。

妊娠5～15日に投与した500 mg/kg 体重/日投与群でも胚・胎児死亡率は63%（背景対照：23%）であった。一方、妊娠15～17日に投与した2,000 mg/kg 体重/日投与群及び妊娠5、6又は7日に単回投与した2,000 mg/kg 体重/日投与群に影響はみられなかった。妊娠8、9又は10日に単回投与した2,000 mg/kg 体重/日投与群では、胎児死亡率が45%であり、2,000 mg/kg 体重/日を妊娠9～11日に投与すると胎児死亡率は100%であったことから、胚・胎児死亡に対する感受性の高い期間は妊娠9～15日と考えられた。臍ヘルニアの発現率は、妊娠6～8日に投与した2,000 mg/kg 体重/日投与群で36%、妊娠8日に単回投与した2,000 mg/kg 体重/日投与群で11%であった。また、胎児の骨化遅延が妊娠7～12日に投与した1,000 mg/kg 体重/日投与群及び妊娠11～13日に投与した2,000 mg/kg 体重/日投与群の胎児で観察された。（参照4、6）

（6）発生毒性試験（ウサギ）

ウサギ（交雑種、5～8匹/群）の妊娠6～15日、6～9日又は8～11日にクロラムフェニコールを強制経口投与（それぞれ500、1,000又は2,000 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。過去4年間にわたる背景データと比較した。

その結果、500 mg/kg 体重/日投与群では死亡胎児数の増加はみられなかったが、1,000及び2,000 mg/kg 体重/日投与群では、胎児死亡率がそれぞれ25及び58%であった（背景対照：10%）。骨化遅延が投与群で顕著であったが、奇形の発現率は低かった。（参照4、6）

（7）発生毒性試験（サル）〈参考データ〉

サル（アカゲザル）の妊娠65～95日にクロラムフェニコールを6～17日間隔で投与（～10 mg/kg 体重/日）した結果、発生に影響はみられなかった。（参照4）

(8) 発生毒性試験 (鶏卵) 〈参考データ〉

鶏卵 (3 日齢以内) にクロラムフェニコール水溶液を投与 (クロラムフェニコールとして 0.5 又は 1.0 mg/卵 : 気室を通じて卵白に注入) した。観察された主要な異常は、内臓葉の分化阻害による心臓及び胴体の小水泡形成であり、この影響は培養 16~19 時間後に最も重篤 (0.5 mg/卵投与群 : 36~57%、1.0 mg/卵投与群 : 23~47%) であったが、背景データは示されていない。(参照 4)

14 又は 20 体節期の鶏胚を 22~24 時間にわたりクロラムフェニコール (0、200 又は 300 mg/L) に暴露した。主要な異常所見は、神経管 (閉鎖不全) 及び前脳でみられた。ヘモグロビン形成阻害もみられた。(参照 4)

(9) 発生毒性試験 (*in vitro*)

クロラムフェニコール及び他の化学物質 (マウスに対する既知の催奇形性物質 22 物質及び非催奇形性物質 5 物質) についてマウス胎児肢芽細胞培養系により調べた。この試験系ではマウス胎児肢芽細胞を培養することにより、細胞外基質 (硫酸化プロテオグリカン) への分化及び合成が検出可能である。この試験のエンドポイントは、放射標識 (^3H 標識チミジン) の取り込み、眼のタンパク質及び軟骨のプロテオグリカンの成長と合成能である。クロラムフェニコールはこの試験で陽性結果を示し、最高活性濃度は 5 mg/L であった。(本試験は約 89% の推定値であり、偽陽性はみられず、偽陰性は約 15% であった。)(参照 4)

催奇形性物質によるラット胎児の中脳、肢芽細胞の分化能や、分化阻害を調べた試験が実施された。クロラムフェニコールは弱い反応を示し、50 $\mu\text{g/L}$ 以上の濃度で阻害がみられたが、キャプタン、コルヒチン及びパーベンダゾールのような既知の数種の催奇形性物質では 10 $\mu\text{g/L}$ 以下で阻害が確認された。(参照 4)

(10) 精子に及ぼす影響 〈参考データ〉

ラット (雄、動物数不明) にコハク酸クロラムフェニコールを 8 日間投与 (100 mg/kg 体重/日、投与経路不明) し、最終投与後に精巣を病理組織学的検査に供した。その結果、精原細胞の分裂の完全又は不完全な抑制が認められた。他の詳細な内容については報告されていない。(参照 4)

得られた結果から、クロラムフェニコールは胚・胎児死亡を誘発し、精子形成に影響を及ぼすといった生殖発生毒性を有することが推察された。しかし、食品安全委員会では、適切な投与経路による多世代試験の報告が少ないこと、NOAEL が求められなかった試験があること等から、生殖発生毒性を評価するには十分なデータはないと判断した。

8. 血液学的影響

クロラムフェニコールが引き起こす毒性の2つのタイプについて広く検討されてきた。一つは頻発する用量相関的な骨髄抑制で、クロラムフェニコールの投与期間中に進展する。Hbの低値及び網状赤血球減少を伴う軽度の貧血がみられ、骨髄では赤血球前駆細胞の減少、骨髄球系細胞/赤血球系細胞比及び赤血球系細胞の空胞化の増加がみられた。患者は休薬すると正常に回復した。骨髄細胞におけるタンパク質合成阻害がこれらの影響のメカニズムであるとされた。もう一つは重篤な用量相関性のない不可逆性の再生不良性貧血である。再生不良性貧血では、末梢血の汎血球減少症が明白であり、無細胞性又は低細胞性の骨髄を伴う。このことが最終的にヒトに白血病をもたらす可能性もある。(参照3)

一連の毒性試験が実施され、ヒトのクロラムフェニコールによる再生不良性貧血のげっ歯類モデルを開発する試みがなされた。しかし、近年の試験の結果、コハク酸クロラムフェニコールをげっ歯類モデルに投与してヒトにおいてみられるような可逆性の用量相関的な骨髄抑制に相当する血液学的変化はみられるが、適切な又は信頼性のある再生不良性貧血の実験動物モデルは存在しないことが裏付けられた。(参照3)

ヒトにおけるクロラムフェニコールの毒性がよく認識されているにもかかわらず、適切に使用すれば、成獣の伴侶動物において毒性は低いと考えられ、ヒトでみられるような再生不良性貧血の発症は動物では重要な問題ではないと考えられる。しかし、治療が長期にわたれば、まず、用量相関的な可逆性の骨髄抑制が全ての動物種でみられる。骨髄毒性の初期の徴候は、骨髄及び赤血球系の初期細胞の空胞化、リンパ球減少並びに好中球減少である。その他に投与の影響として食欲不振、嘔吐、下痢及び抑うつ症状などがみられる。(参照3)

クロラムフェニコールの毒性を総括的に分析した結果、ヒトで報告される最も重篤な影響である再生不良性貧血は、動物ではみられないことが示唆された。しかし、可逆性の用量相関的な骨髄抑制は、クロラムフェニコールを大量投与又は長期間投与した全ての動物種で観察される。クロラムフェニコールによる他の毒性徴候は、感受性の高い状態の動物、例えば新生児、クロラムフェニコールの肝臓中薬物代謝経路が障害されている妊娠動物又は胎児中でクロラムフェニコールによりタンパク質合成阻害が発現した場合で明らかであった。(参照3)

各種動物を用いたクロラムフェニコールの血液学的試験を以下にまとめた。

(1) 血液学的試験 (マウス)

離乳マウス (CD1系) にコハク酸クロラムフェニコールを10日間強制経口投

与（クロラムフェニコールとして 1,400 mg/kg 体重/日）し、最終投与 1、4 及び 15 日後に血液を採取し、血液毒性について調べた。最終投与 1 日後には、RBC、赤血球体積率及び Hb が顕著に減少したが、最終投与 4 及び 15 日後には正常に回復した。ヒトでみられる可逆性の用量相関的な貧血が、投与群でもみられた。（参照 3）

マウス（BALB/c 系、雌）にコハク酸クロラムフェニコール（2,000 mg/kg 体重/日）又はチアンフェニコール（850 mg/kg 体重/日）を 17 日間強制経口投与し、最終投与 1、13、22、41、98 及び 179 日後に血液及び骨髄を採取し、血液学的試験及び造血幹細胞の試験が実施された。コハク酸クロラムフェニコール及びチアンフェニコールは同様の影響を及ぼすことが判明した。最終投与 1 日後には末梢血のパラメータ（RBC、赤血球体積率及び Hb）及び骨髄のパラメータ（赤芽球コロニー形成細胞：CFU-E 及び顆粒球・マクロファージコロニー形成単位：GM-CFU）の顕著な低下がみられた。その後の時点では、全パラメータの値は徐々に正常に戻り、試験終了時までに骨髄抑制は消失していた。コハク酸クロラムフェニコール及びチアンフェニコールは、BALB/c マウスに可逆性の貧血を誘発させるが、再生不良性貧血は発現させないことが判明した。（参照 3）

マウス（57B1/10ScSnPh、18～21 匹/群）にエックス線照射（4.7 Gy）し、コハク酸クロラムフェニコールを 3 又は 5 日間皮下投与（480 又は 960 mg/kg 体重/日、3 回/日投与）した。投与はエックス線照射の 10 日後に開始した。対照群には「クロラムフェニコール投与/非照射群」及び「クロラムフェニコール非投与/照射群」の 2 群が設定された。動物はクロラムフェニコールによるイニシエーションの 4、8 又は 11 日後（エックス線照射 14、18 又は 21 日後）に検査された。エックス線非照射群では、クロラムフェニコールの投与の有無にかかわらず RBC に影響はみられなかった。エックス線照射群では、非照射群より RBC が有意に少なかった（照射 14 日後に 30% 減少）が、時間の経過とともに改善した（照射 18 及び 21 日後にそれぞれ 26 及び 15% の減少）。しかし、クロラムフェニコール投与/照射群ではクロラムフェニコール非投与/照射群より RBC が少なかった。照射 14、18 及び 21 日後において、クロラムフェニコール投与/照射群では RBC がそれぞれ 8、17 及び 4.5% 減少し、クロラムフェニコールはエックス線照射後の骨髄の回復に悪影響を及ぼすと考えられた。（参照 4）

マウス（BALB/c 系、雌 5 匹/時点/群）にブスルファンを注射（投与経路不記載）し、骨髄損傷状態にした（損傷群）。損傷群及び非投与対照群の各マウスにコハク酸クロラムフェニコールを飲水投与（0.5 g/dL）し、投与 150 日後まで様々な時点で投与の影響について調べた。損傷群及び非投与対照群の両群に骨髄への影響

⁴ 原文は 21 日

はみられなかった。損傷群では、多能性幹細胞及び顆粒球前駆細胞の数が進行性の減少を示した。

しかし、ブスルファン前処置マウスにクロラムフェニコールを6週間飲水投与(0.5 g/dL)した上記記載と同一の方法で実施された別の試験では、同様の影響はみられなかった。骨髓又は脾臓細胞のコロニー形成能に影響はみられなかった。(参照4)

マウスに致死量のエックス線を照射し、照射2~8日後又は7~12日後にクロラムフェニコールを腹腔内投与(10 mg/匹)した。その結果、動物の細胞では初期赤芽球でミトコンドリアの膨張が顕著であったが、中間型又は後期型ではみられなかった。ミトコンドリアのクリスタ(cristae)は減少した。

別の試験で、マウスにエックス線を照射(4.78 Gy)し、コハク酸クロラムフェニコールを投与(300 mg/kg 体重、投与経路不記載)したところ、骨髓の分裂細胞で細胞周期のS期への進行が低下した。影響を受けたのは主に赤血球細胞であった。同様の影響は、非照射のクロラムフェニコール投与群でも顕著であった。(参照4)

マウスにニトロソクロラムフェニコールを10日間投与(40 mg/kg 体重/日、投与経路不記載)した結果、最終投与6週後に再生不良性貧血を含む血液学的影響はみられなかった。(参照4)

(2) 血液学的試験(ラット)

ラット(SD系、雄、6匹/群)にコハク酸クロラムフェニコールを静脈内投与(50 mg/kg 体重)した。各群の半数は投与15分後に肝臓を切除し、残り半数は安楽死処置した。クロラムフェニコール投与の切除群では対照群に比べて出血時間及び失血量が有意に増加した(出血時間:切除群・500秒、対照群・300秒、失血量:切除群・2.2g、対照群・0.9g)。静脈内投与又は肝臓切除後にHb又はPCVに対する影響はみられなかった。(参照4)

(3) 血液学的試験(モルモット)

モルモットにコハク酸クロラムフェニコールを16日間投与(825 mg/kg 体重/日、投与経路不記載)した結果、ヒトにおける可逆性の骨髓抑制に相当する変化がみられたが、後期の骨髓抑制症状(骨髓形成不全)はみられなかった。(参照3)

(4) 血液学的試験(イヌ)

イヌ(20匹)にクロラムフェニコールを14日間経口投与(75(3匹)、125(4匹)、175(4匹)、225(6匹)又は275(3匹) mg/kg 体重/日)した。その結果、体重増加抑制及び食欲不振の毒性徴候がみられた。RBC、網状赤血球数、Hb、PCV

及び白血球分画に変化はみられなかったが、225 及び 275 mg/kg 体重/日投与群の骨髓検査で、赤血球形成抑制がみられた。275 mg/kg 体重/日投与群では、有糸分裂活性が抑制され、顆粒球形成が抑制された。骨髓の空胞化を呈した個体はなかった。(参照 4)

イヌにクロラムフェニコールを 14 日間経口投与 (300 mg/kg 体重/日) した毒性試験で、骨髓障害が報告された。その結果、赤芽球系細胞が減少し、それに伴い骨髓球系細胞が増加して骨髓球系細胞/赤芽球系細胞比が顕著に上昇した。(参照 3)

イヌ(雑種、5 匹)にコハク酸クロラムフェニコールを単回静脈内投与(50 mg/kg 体重)し、投与 0、30、60、120、180 及び 240 分並びに 24 時間後の血液から血小板を採取した。³H 標識ロイシンの取り込み率により測定されたタンパク質合成が阻害され、最大で対照値の 9~40%が投与後 30~240 分に低下した。(参照 4)

(5) 血液学的試験 (ネコ)

ネコ (6 匹/群) にクロラムフェニコールを 14 日間経口投与 (120 又は 60 mg/kg 体重/日) し、最終投与後 3 週間にわたり観察した。その結果、中枢神経系の抑制、脱水、食欲不振、体重減少、下痢、嘔吐等の毒性徴候がみられた。クロラムフェニコールの投与前後に血液及び骨髓を採取して調べたところ、投与に関連した主要な所見は、赤血球の成熟抑制及び骨髓における有糸分裂抑制を伴う重篤な骨髓抑制であった。リンパ球の空胞形成並びに骨髓幼若細胞及び赤血球がみられた。その影響は 120 mg/kg 体重投与群で最も著しかった。投与を中止すると骨髓抑制は回復した。(参照 4)

ネコ (5 匹) にクロラムフェニコールを 21 日間経口投与 (50 mg/kg 体重/日) し、投与前後に末梢血の検査を実施した。その結果、中枢神経系の抑制、食欲不振及び体重減少が顕著であった。血液学的検査では、投与 1 週間後には血小板数の減少が、投与 3 週間後には好中球数の減少がみられた。1 例で、投与 1 週後にリンパ球減少症及び投与 3 週後に好中球減少症が発症した。投与終了時に、骨髓には空胞化した初期骨髓細胞及びリンパ球が存在し、骨髓の成熟抑制及び骨髓細胞充実度の低下を伴っていた。回復試験は実施されなかった。(参照 4)

ネコにクロラムフェニコール (50 mg/kg 体重) を 12 時間毎に 2~3 週間投与 (投与経路不記載) したところ高頻度に毒性影響が発現した。(参照 3)

ネコ (4 匹) にクロラムフェニコールを 21 日間筋肉内投与 (50 mg/kg 体重/日) した。無投与のネコ 2 匹を対照群とした。これら 6 匹は試験的に感染させた

猫伝染性腸炎から回復したばかりであった。投与群では、重篤な食欲不振が投与7日以内に亢進し、一般状態が非常に悪かった。試験期間の後半において、4例全てで下痢が進行し（試験開始21日に剖検）、1例は切迫殺された。骨髓を検査すると、骨髓及び赤血球前駆細胞の空胞化及び一部のリンパ球の空胞化が明らかであった。末梢血RBCに有意な変化はみられなかったが、WBCは著しく減少した。（参照4）

（6）血液学的試験（牛）

子牛（ホルスタイン）にクロラムフェニコールを10日間経口投与（100 mg/kg 体重/日）したところ、骨髓抑制が発現した。同様の結果が一定期間にわたって調べた50頭以上の子牛でみられた。骨髓の部分的又はほとんど完全な形成不全が起こり、赤血球、白血球及び巨核球の消失を伴っていた。まれにリンパ球浸潤を伴う脂肪沈着のみがみられた。経口投与後の方が静脈内投与後よりも血中濃度は低かったが、骨髓への毒性影響は経口投与後の方が大きかった。（参照4）

十分に初乳を給与された子牛（ホルスタイン種、1日齢）に様々な方法でクロラムフェニコールを投与した。1、7、14及び28日齢時の急速静脈内投与（25 mg/kg 体重）、12時間毎の静脈内投与（25～150 mg/kg 体重）並びに1週間隔で急速静脈内、筋肉内及び皮下投与（25 mg/kg 体重）を交互に実施した。その結果、血液学的パラメータに影響はみられず、骨髓穿刺液の検査では、抑制又は毒性徴候はみられなかった。

別の試験でも、子牛（交雑種）にクロラムフェニコールを6週間投与（9、20又は60 mg/kg 体重/日、投与経路不記載）した結果、同様に投与の影響はみられなかった。（参照4）

新生牛（5頭）にクロラムフェニコールを8～17日間にわたり静脈内投与（100 mg/kg 体重/日）した。日齢が上がるにつれて排泄率は著しく上昇するにもかかわらず、血漿中濃度は高かった。急速静脈内投与後に著しい低血圧及び重篤な胃腸機能障害がみられた。1例にPCV及びHbの僅かな低下がみられたが骨髓には関連病変はみられなかった。（参照6）

（7）血液学的試験（*in vitro*）

in vitro 試験で、クロラムフェニコール及びその代謝物であるニトロソクロラムフェニコールは骨髓細胞に悪影響を示した。クロラムフェニコールは、マウス（LAF₁）の赤血球及び顆粒球のコロニー形成単位の用量相関的な抑制を引き起こした。最低濃度（5 mg/L）である程度の赤血球細胞の抑制がみられ、最高濃度（60 mg/L）では完全な抑制がみられた。同様の影響は別の試験でもみられた。（参照4）

クロラムフェニコール及びニトロソクロラムフェニコールは、*in vitro* においてラットの骨髓細胞における DNA 合成を阻害する。骨髓細胞との不可逆的な結合がニトロソクロラムフェニコールではみられたが、クロラムフェニコールではみられなかった。しかし、別の *in vitro* 試験において、クロラムフェニコール及びニトロソクロラムフェニコールは造血前駆細胞に影響を及ぼさなかった。(参照 4)

クロラムフェニコールの牛の好中球に対する影響が *in vitro* モデルで検討された。この影響は、クロラムフェニコールの p-ニトロ基とメチルスルホニル基とが置き換わった 2 つの類似物であるフロルフエニコール及びチアンフェニコールと比較された。全薬剤は好中球の形態を変化させた（偽足の欠如）が、クロラムフェニコールのみが、食食作用を抑制し、2,000 及び 4,000 mg/L の濃度で好中球の呼吸バースト作用を完全に遮断したが 10 mg/L の濃度では遮断しなかった。また、4,000 mg/L の濃度では、クロラムフェニコールは化学発光作用も阻害した。(参照 6)

腸内細菌叢で生成されるクロラムフェニコールの 3 種の代謝物（デヒドロクロラムフェニコール、ニトロソクロラムフェニコール及びニトロフェニルクロラムフェニコール）は、*in vitro* で骨髓に対しクロラムフェニコールと比べ非常に毒性が高いため、クロラムフェニコールの p-ニトロ基が再生不良性貧血の原因となる構造的な特性であると考えられた。再生不良性貧血の傾向のある患者では、p-ニトロ基が還元され、毒性のある中間物質（ニトロソ基及びヒドロキシルアミン）を生成しその結果造血幹細胞に損傷を与える。高分子濃度のニトロソクロラムフェニコールは骨髓の成長を不可逆的に阻害し、細胞周期を G2 期に停止させる。親化合物であるチアンフェニコールには不可逆的な毒性がないと考えられる事実は分子構造中に p-ニトロ基が含まれていないことと関連性があると考えられた。(参照 6)

コロニー刺激因子 (colony stimulating factors : CSFs) は異なる骨髓性白血病細胞株 (CFU-GM、KG-1、HL-60) におけるクロラムフェニコールの抑制影響を完全に阻止する。反対に、デヒドロクロラムフェニコール及びニトロソクロラムフェニコールによる抑制影響は CSFs により阻害されることはなく、CSFs はデヒドロクロラムフェニコール及びニトロソクロラムフェニコールにより阻害されるが、クロラムフェニコール又はニトロフェニルクロラムフェニコールによっては阻害されない。クロラムフェニコールの数種の腸内代謝物が造血細胞増殖及び CSF の生成の双方に毒性抑制影響を有するため、それらの代謝物がクロラムフェニコール誘発性再生不良性貧血の伝達物質 (mediators) となる可能性が高い

と考えられた。(参照 6)

9. その他の毒性試験

(1) 眼に及ぼす影響 (ウサギ)

硝子体を切除したウサギ (3 匹/群) に硝子体の代替としてクロラムフェニコール溶液 (10 又は 20 mg/L のクロラムフェニコールを含有) を眼内に注入したところ毒性影響はみられなかった。注入 2 週後の病理組織学的検査及び網膜電図にも異常はみられなかった。50 mg/L 溶液を注入 2 週後においては、網膜電図は正常であったが、網膜の病理組織学的検査では異常 (詳細不明) がみられ、広範に及んでいた。(参照 4)

(2) 聴覚に及ぼす影響 (ラット及びモルモット)

ラット (SD 系、雌 3~9 匹/群) にクロラムフェニコールを 10 日間飲水投与 (80 mg/kg 体重/日、短期間の騒音有/無) したところ、蝸牛の電気出力が低下し聴覚障害が顕著であった。音のみの暴露でも出力は低下したが、音の暴露にクロラムフェニコールが加わると影響が重篤であった。同様の影響は別の試験でも報告された。(参照 4)

モルモットの耳骨胞にクロラムフェニコール 0.5% 溶液を注入しても、聴覚に影響はみられなかったが、1~5% 溶液では中等度の聴覚減退が様々な頻度でみられた。同様の所見が、耳骨胞にクロラムフェニコール溶液を注入後の有毛細胞の電気反応測定時にみられた。モルモットの鼓膜内にクロラムフェニコール 1% 溶液を注入したところ、中耳の粘膜における重篤な炎症を伴うコルチ器官有毛細胞の中等度の消失がみられた。モルモットの耳骨胞にクロラムフェニコール溶液 (8 又は 16 mg のクロラムフェニコールを含有) を注入したところコルチ器管の基底回転における有毛細胞及び支持細胞の重度の破壊がみられた。その影響は、投与量又は投与後経過時間にかかわらず同様であった。(参照 4)

モルモット (動物数不明) にクロラムフェニコールを単回静脈内投与 (400 mg/kg 体重) した。投与後 7 日間にわたり経時的 (投与直後、投与 10、20 及び 30 分、1、2、3、4 及び 5 時間並びに 1、2、3、4、5、6 及び 7 日後) にプライエルの反射を測定した。1 及び 8 kHz の音におけるプライエルの反射に変化はみられず、有毛細胞の消失もみられなかった。(参照 4)

(3) 睡眠に及ぼす影響

ネコにクロラムフェニコールを経口投与し、睡眠に与える影響について調べた。160 及び 250 mg/kg 体重の投与では、逆説睡眠が抑制された。330 mg/kg 体重の投与では、逆説睡眠は 24 時間抑制され、そのとき徐波睡眠の抑制もみられた。(参

照 4)

10. ヒトにおける知見

ヒトにおけるクロラムフェニコールの血液毒性が確認されている。一つは、通常発現する用量相関的で可逆的な骨髄抑制であり、投与中はこの影響が亢進するが、休薬後は回復する。もう一つは、重篤な再生不良性貧血であり、用量相関性がなくしばしば不可逆的である。(参照 3)

ヒトにおいてクロラムフェニコールによる重篤な骨髄機能障害は頻発しない。ヒトのクロラムフェニコールによる再生不良性貧血及び白血病に対する感受性は遺伝的要素を含むと考えられる。クロラムフェニコールによって誘発された再生不良性貧血及び白血病はニトロソクロラムフェニコールによって生じた DNA 損傷によるものと考えられており、ニトロソクロラムフェニコールはクロラムフェニコールの p-ニトロ基の還元産物である。p-ニトロ基をニトロソ誘導体に還元する能力は遺伝的に決定され、個人差によって薬物誘発性の症状が引き起こされた可能性がある。この仮定は、*in vitro* 及び *in vivo* 試験でマウスのクロラムフェニコールに対する血液学的反応が一部系統に依存していたことから裏付けられた。しかし、ヒトの再生不良性貧血の厳密な生化学的メカニズムはまだ解明されていない。(参照 3)

ヒトにおけるクロラムフェニコール投与に起因する影響について以下にまとめた。

(1) 再生不良性貧血

① 発症率及び転帰

再生不良性貧血は、通常潜伏期間の後に発現し、その影響を受けるヒトには、個人差があると考えられている。この病気の発症率は多様ではあるが、非常に低く、30,000 又はそれ以上の治療症例に対し僅か 1 例である。しかし、完全な骨髄形成不全に陥ると致死率が高い。回復した症例では急性白血病のリスクが高い。(参照 6)

再生不良性貧血は、重篤で予測できない反応であり、用量相関的に起こるとは考えられていない。再生不良性貧血の発現はいくつかのリスク要因と関連してみられたが、クロラムフェニコールの治療 24,000～40,000 回に 1 回の頻度で生じると推定される。再生不良性貧血による死亡率は、発症例の 50%以上である。(参照 3)

再生不良性貧血の過去のいくつかの試験で報告された推定発症率は、再生不良

性貧血として不適切に分類されたものもあったため非常に高かったが、厳密な診断基準の適用により、報告された再生不良性貧血の発症率は減少した。さらに検討した結果、再生不良性貧血の大部分は特発性に分類され、再生不良性貧血の発症率は2~6例/100万人と結論づけられた。(参照3)

クロラムフェニコール投与に関連した造血機能障害 576 症例を集めた文献で、再生不良性貧血が最も多く、症例の70%を占めることが示された。発症は、明らかに投与量とは関係がなかった。しかし、最終投与から造血機能障害の最初の徴候が出るまでの間隔が長くなるほど致死率は高くなり、この間隔が2か月以上であった患者はほぼ全員が死亡した。(参照6)

② 発症のメカニズム

ヒトの再生不良性貧血は、免疫学的理由及びニトロベンゼン構造と関連性があることから、クロラムフェニコールに対する特異体質反応であると考えられた。この仮説は、再生不良性貧血の患者の40~50%が種々の免疫抑制剤に対し部分的又は完全に反応することから裏付けられた。(参照3)

クロラムフェニコール誘発性再生不良性貧血のメカニズムは分かっていない。この影響は、クロラムフェニコールに暴露された家族内及び一卵性双生児でみられたことから、遺伝的要素が関与する可能性がある。主な標的は骨髓中の造血の多能性幹細胞であると考えられた。(参照4)

動物を用いた試験の結果に基づき、クロラムフェニコール誘発性再生不良性貧血に感受性が高いヒトは、他の化学物質の暴露による残留物により骨髓損傷が引き起こされる可能性があるとされている。(参照4)

再生不良性貧血の病態生理学について再検討され、大部分はT細胞介在性の骨髓造血細胞の破壊が特徴的であると報告された。

この異常な免疫反応は、化学物質、薬剤又はウイルス感染による反応であるかもしれないが、内在性抗原もまた含まれている可能性がある。多くの薬剤が特異体質的な造血不全を引き起こす可能性があるが、患者が少量の薬剤しか投与されずに合併症として骨髓抑制を呈するのはまれである。反応の特異体質的な性質により、再生不良性貧血について研究するのは難しく、動物モデルも存在しない。クロラムフェニコールを治療に用いた後にヒトの再生不良性貧血が発症した。このことは、1948年にヒト用医薬品として導入後の期間に特に顕著であり、その前に再生不良性貧血との関連性は認識されていた。(参照4)

ニトロソクロラムフェニコールは *in vitro* のヒトの肝臓中でクロラムフェニコ

ールが還元されて形成される。この物質は *in vitro* でヒトの骨髄細胞に毒性を示し、さらにクロラムフェニコールそのものより毒性が高いことが知られている。ニトロソクロラムフェニコールは *in vivo* でマウスに対し骨髄毒性はない。しかしながら、*in vitro* では DNA 鎖切断を引き起こし、DNA 合成を阻害する。(参照 4)

クロラムフェニコール及びニトロソクロラムフェニコールのどちらも、悪性リンパ腫由来細胞株 (Raji cell line) で明らかに示されるように、細胞に速やかに吸収されるが、ニトロソクロラムフェニコールはこれらの細胞と共有結合し、骨髄細胞とはクロラムフェニコールの 15 倍の強さで共有結合する。クロラムフェニコールは光化学的分解を受け骨髄芽球性代謝物になる可能性があり、それが点眼剤の有害性であるかもしれない。もう一つのメカニズムの可能性として免疫系 (自己免疫損傷) が考えられるが、この仮説を支持する説得力のあるデータはない。クロラムフェニコールは、*in vitro* で、ヒトのリンパ球幼若化 (リンパ芽球化) を阻害した。ニトロソクロラムフェニコールを含むクロラムフェニコールの還元産物は、マウスの抗原反応性細胞を抑制した。(参照 4)

③ 投与経路と発症

再生不良性貧血は、通常経口投与に関連して起こる。クロラムフェニコールの投与に起因した再生不良性貧血 149 例で、85%が経口投与後に、14%が非経口投与後に、3%が直腸投与後に発症した。(参照 4)

クロラムフェニコールの眼科的局所投与が他の非経口的な投与と同様の毒性と関連性があるという証拠はない。フシジン酸又はクロラムフェニコールを局所投与された眼科患者 (300 人) の調査では、副作用の発生は両投与群で同様であった。(参照 6)

クロラムフェニコールの眼科的局所投与に関連した骨髄低形成の発生は、この使用法が普及しているにもかかわらず、極めて限定的なものであった。既知の報告例 (1965~1982 年の 4 例) の分析に基づき、たとえ通常のクロラムフェニコールの経口用量が骨髄低形成を引き起こしても、また、低用量の長期投与がリスクを増大させると確定しても、眼科的使用と造血機能障害の関連性は文献で報告された症例に基づいて証明することはできないと結論付けられた。(参照 6)

クロラムフェニコールの眼科的局所投与により骨髄形成不全が発生するという主張がある。近年、クロラムフェニコールの眼科的な局所使用では、再生不良性貧血は発症しにくいことが示された。発展途上国で実施された広範囲の人口に基づく 2 試験では、クロラムフェニコールを含有する点眼薬が再生不良性貧血のリ

スクを増加させる裏付けがないことが示された。400 例以上の再生不良性貧血で、クロラムフェニコールを含有する点眼薬の使用歴がなかったことが判明した。(参照 3)

クロラムフェニコールを含有する点眼薬を投与された患者 (40 人) の血清中クロラムフェニコール濃度について調べた。局所適用後のクロラムフェニコールの血清中の蓄積は、HPLC (検出限界: 1 mg/L) により測定された。一連の治療における平均投与量は、1 週間では 8.0 mg/ヒト、2 週間では 15.3 mg/ヒトであり、クロラムフェニコールの血清中濃度は検出限界未満であった。(参照 3)

クロラムフェニコールの眼科的局所投与と再生不良性貧血の発生との関連性を見出すための疫学調査はないが、血液疾患にかかりやすい個々の代謝傾向の素因は無視できない。局所投与に用いるのと同様の低用量のクロラムフェニコールは特定のヒトにこの特異的な反応を引き起こす可能性がある。1993 年に、眼科的な目的でクロラムフェニコールを局所投与された患者における血液疾患 23 例が、national register of drug-induced ocular side-effects in Oregon, USA に報告された。(参照 3)

クロラムフェニコールの眼科的局所投与により再生不良性貧血が発生するリスクの可能性は経口投与によるリスクと同様であるとする仮説が立てられた。これは、眼科的局所投与の結果、結膜からの吸収又は涙管への排出が起こり、続いて消化管から吸収されて全身的な影響を及ぼすと考えられるためである。患者にそのような可能性のあるリスクを負わせることはできないため、眼科的なクロラムフェニコールは代替薬がない場合にのみ使用すべきであると考えられた。(参照 3)

④ 疫学調査結果等

1990 年の論文では、過去 30 年間にわたり多くの疫学調査が実施され、クロラムフェニコールの使用と再生不良性貧血の原因との関連性について報告された。人口調査に留意した診断基準を適用し、適切な臨床データを集めて統計評価を実施した結果、この 10 年で報告された再生不良性貧血の発生率が非常に低下したとされた。これらの試験では、関連性のある病因としてのクロラムフェニコールの関与は激減した。過去 10 年間に欧州内でクロラムフェニコールが眼科用局所投与剤として広く使用されたことから、もし再生不良性貧血の症例がなければ、この適用方法が最低用量と考えられた。(参照 4)

1984～1987 年にフランスで実施された多施設における前向き研究 (prospective study) では 250 症例の再生不良性貧血が記録され、年間発生率は

100 万人当たり 1.5 例であった。これは他の欧州の国と同様であったが、米国における報告例より少なかった。致死率は診断後 3 か月で 17%、1 年で 34%と推定された。病因に関しては 74%が特発性と公表され、13%が薬剤毒性によると推定され、5%が肝炎に関連していた。(参照 4)

1984～1988 年にフランスで実施された再生不良性貧血の病原要因に関する大規模症例対照研究（ケースコントロール研究）の結果、ヒトの再生不良性貧血と眼科的使用によるクロラムフェニコールの暴露との間に関連性はみられなかった。しかし、クロラムフェニコールの摂取頻度からそのリスクの定量化はケースコントロール法を用いて正確に推定することはできないと考えられた。クロラムフェニコールの眼科使用に関しては、再生不良性貧血との関連性を疫学調査により正確に評価できるかどうかは明らかではない。(参照 4)

異なる国における再生不良性貧血の発生率とヒトの内科的使用、眼科的局所使用及び動物用医薬品としての使用との間の関係性を評価した報告で、クロラムフェニコールの眼科的使用及び動物用医薬品としての使用と再生不良性貧血の間に関連性はないと考えられた。(参照 4)

過去の論文 3 報と文献から得られた再生不良性貧血の知見に基づき、クロラムフェニコールの眼科的局所使用による暴露又は動物用医薬品として使用された結果食品中の残留物として検出されるレベルによる暴露で、ヒトが再生不良性貧血を発症させるリスクがあるという証拠はないと結論付けられた。(参照 4)

ヒトのクロラムフェニコール投与に起因する再生不良性貧血の各国又は地域の疫学調査結果及び症例報告を表 14 及び 15 に示した。(参照 3、4、6)

表 14 クロラムフェニコール投与に起因する再生不良性貧血の各国の疫学調査

国又は地域等	調査年 (年) [論文発表]	人数 (人)*	概要
ハンブルク	1965～1971 [1974]	—	・発生率：1/11,500 死亡率：1/18,500 ・発生：1965～1970 年に 29 例、1971 年に 3 例 ・総投与量(18 例)：10～100 g/ヒト 11～30 g/ヒトが最も多かった ・投与 14 日から 4～6 か月後に発症
イスラエル	1975 [1975]	—	・発生率：男性 - 7.1/10⁶、女性 - 8.7/10⁶ - クロラムフェニコール起因例は 25% ・最も遅い発症は投与 12 か月後

カリフォルニア	1969 [1969]	—	・クロラムフェニコール投与患者集団で一般集団の13倍の頻度で発症 ・発症患者の大部分は経口投与（一部筋肉内投与） ・投与量：250 mg/ヒトを3回/日投与で総量3 gまで又は4回/日投与で総量5 gまで ・患者の多くは50～80歳 ・15歳少年（総投与量3 g）及び37歳女性（1か月の総投与量6 g）の症例 - 最終投与3～4か月後に発症
スウェーデン	1970年代 [1972] [1973] [1979]	—	・発生率：80/1,200,000 このうち4又は5例がクロラムフェニコールの治療によるものと考えられ、その危険性は1/20,000
イスタンブール	[1983]	108	・4例がクロラムフェニコールに起因
パリ	1971～1983 [1984]	380	・194例(成人)が化学物質に起因 ・1971～1977年の18/104例がクロラムフェニコールに起因 ・1977～1980年では2/36例 ・1980～1983年では2/52例
トルコ	[2001]	151	・99例：特発性 ・23例：薬剤使用に起因 - 主に非ステロイド性抗炎症剤、1例がクロラムフェニコールの使用と関連 ・19例：ベンゼンに暴露
ブラジル パラナ州	[2002]	125	・クロラムフェニコールの使用と再生不良性貧血の発症との間に関連性なし ・ブラジルにおける再生不良性貧血の原因は、特定の化学物質への暴露といった病気に関連性のある通常の要因であることが判明 ・発生率：タイ及び欧州における報告と同様
ジョクジャカルタ	1975～1980 [1983]	9(子供)	・2例は特発性、少なくとも3例はクロラムフェニコールに起因
ナイジェリア	[1993]	—	・クロラムフェニコールを投与された産科以外の患者の0.002%で再生不良性貧血を発症

ネパール	[1999]	18	・ 16 例が特発性、1 例がクロラムフェニコールに起因
米国	[1963]	40	・ 27 例がクロラムフェニコールに起因 ・ 18 例：総投与量が>10 g (最高 250 g) ・ 8 例：総投与量が<10 g ・ 1 例(幼児)：<2 g ・ 最終投与 1~3 か月後に発症
米国	1954 [1954]	539	・ 55 例がクロラムフェニコールに起因 ・ 女性患者が多い ・ 最終投与 1~6 か月後に発症
イラク	[1978]	60	・ 3:1 で男性の方が女性よりも多い ・ 12 例がクロラムフェニコールに起因
英国、デンマーク、スウェーデン、オランダ、北東スイス	[1974]		・ 641 例 (261 例：56%が女性) がクロラムフェニコール誘発性の血液疾患 ・ 血小板減少症 21 例 ・ 顆粒球減少症 51 例 ・ 形成不全性貧血 39 例 ・ 骨髄抑制 39 例 ・ 急性白血病 27 例 ・ 再生不良性貧血 464 例 (335 例：72%が死亡)
イタリア	1971~1975 [1981]	—	・ 1971 年：抗菌性物質による致死的な副作用が 10 例報告 ・ 1972 年：抗菌性物質による致死的な副作用は 3 例 ・ 1973~1975 年：致死的な副作用報告なし
北東スイス (15 病院)	1959~1969 [1973]	172	・ 44 例がクロラムフェニコールに起因 ・ 総投与量：最低 - 3 g、最高 - 315 g
デンマーク	1967~1982 [1986]	39 (0~14 歳)	・ 年間発生率：22/10⁶ ・ 2 例がクロラムフェニコールに起因
—	1983 [1983]	—	・ 推定発生率：1/20,000~1/40,000

香港	[1988]	—	・クロラムフェニコールが広く使用されているにもかかわらず、再生不良性貧血の発生率が非常に低い ・クロラムフェニコールの販売量は、香港では西洋諸国及びオーストラリアの約 11 及び 440 倍 ・死亡率：香港では死亡 1,000 例に対し 0.4 例、イングランド及びウェールズでは死亡 1,000 例に対し 1.0 例
日本	[1982]	—	・高齢者の危険性が高い（致死的な症例のみの調査）
コロンビア	1961～1965 [1970]	35	・10 例が過去にクロラムフェニコールに暴露 ・死亡率：60%
—	[1981]	21	・8 人にクロラムフェニコールが投与
—	1974 [1974]	15	・総投与量：4.5～80 g（通常：8～14 g） ・46 歳女性 - 10 日間投与、2 か月後発症
—	[1971]	7	・総投与量：6.5～60 g

*：再生不良性貧血の患者数 —：記載なし

表 15 クロラムフェニコール投与に起因する再生不良性貧血の症例報告

年齢 (歳)	性別	投与量、投与経路、転帰等概要
27	女	12 日間静脈内投与 (30 g)、3 か月後に発症
23	男	19 歳時にクロラムフェニコールの投与 (初回 500 mg 投与後 250 mg を 1 日 4 回、日数不記載)、23 歳時に、脳膿瘍のためコハク酸クロラムフェニコールを 12 日間静脈内投与 (750 mg/ヒト；62 mg/kg・体重/日、6 時間毎に投与)。その結果骨髓抑制、投与 12 日までに再生不良性貧血を発症し最終的に死亡
26	女	妊娠 5 か月時に貧血と診断され、妊娠 6 か月時に皮膚感染症に罹患し、クロラムフェニコールを 8 g 投与。再生不良性貧血を発症し、出産 8 日後に死亡
7	男	1959 年 6 月及び 8 月にパルミチン酸クロラムフェニコールの投与、4～5 か月後に再生不良性貧血を発症し、死亡
6	女	クロラムフェニコールを 10 日間投与 (25 mg/kg 体重/日) 直後に再生不良性貧血を発症し、その後急性骨髓芽球性白血病を発症

4	女	1週間経口投与（用量不明）2か月後に再生不良性貧血を発症
4	女	1週間静脈内投与後8週間経口投与（75 mg/kg 体重/日を6時間毎投与、3週間後に37 mg/kg 体重/日に変更）数か月後に再生不良性貧血を発症
生後20日	—	4回投与（50 mg/kg 体重/日）後再生不良性貧血を発症
72	男	3週間投与（用量及び投与経路は不明）4か月以内に再生不良性貧血を発症
4~63 (5人)	—	クロラムフェニコールの投与後、肝臓疾患（黄疸並びに血清酵素及びビリルビン値の上昇で確認）の発症が顕著。最終的に再生不良性貧血を発症
15	男	クロラムフェニコールを静脈内投与（250 mg、6時間毎投与）18日後に肝臓の酵素の値が上昇、再生不良性貧血を発症
73	女	クロラムフェニコールの0.5%水溶液を点眼（1日3~4回）し、1%眼軟膏の投与（1日1回右目）開始2か月後までに、再生不良性貧血を発症し死亡
—	—	クロラムフェニコール及びシメチジンを静脈内投与された患者が再生不良性貧血を発症し、治療開始19日後に死亡
—	—	9例（非経口投与後発症）で 発症まで：投与開始から7~270日 死亡まで：投与開始18日~4.8年
—	—	羊飼い（羊の足にクロラムフェニコールをスプレー） - クロラムフェニコール水溶液（10 g/100 mL）を週に2回、2年間スプレー投与し発症

—：記載なし

（2）骨髄抑制

ヒトではクロラムフェニコールの投与量が4g/ヒト/日を超える場合、用量相関的な骨髄抑制がより多く生じることが明らかである。投与が持続的なものでない場合や、用量が減少した場合、毒性は可逆的である。（参照3）

様々な投与経路でクロラムフェニコールを投与されたヒトで可逆性の骨髄抑制が報告されている。可逆性の骨髄抑制は血漿中濃度が20 mg/L未満では起こらず、大部分の患者では25 mg/L以上で発症すると考えられている。一般的に、投与数日以内に発現する。ある試験では、経口投与で骨髄抑制が起こりやすく、通常その用量は2~3 g/日又は30~50 mg/kg 体重/日で投与期間は1~17日間であり、5~10日間が最も多かった。クロラムフェニコールの血漿中濃度は、投与2~3時間後及び6~8時間後で変化した。大部分は投与2~3時間後に25 mg/L以上で、投与6~8時間後では30 mg/L以上であった。しかし、数例では両時点とも15

mg/L 未満であった。調査した 17 人のうち、11 人には肝臓疾患があり、残りのうちの 3 人には腎臓疾患があった。21 歳の女性でみられた骨髄抑制は、クロラムフェニコールの 18 日間投与 (1.5 g/日) によるものであった。この状態は休薬により回復した。60 mg/kg 体重/日までのクロラムフェニコールを投与された 6 名の貧血患者では、ビタミン B₁₂ 又はデキストラン鉄に対する網状赤血球反応が停止及び遅延した。(参照 4)

嚢胞性線維症の 3 歳女兒にクロラムフェニコールが 2.5 か月間投与 (70 mg/kg 体重/日) された結果、発症した骨髄抑制は、身体の成長抑制及び脱毛を伴った。これら全ての症状は休薬により回復した。(参照 4)

クロラムフェニコールの骨髄に対する毒性影響は、フェニルアラニンを同時投与した患者群で緩和された。その理由及び骨髄抑制発症との関係性については知られていない。骨髄抑制のメカニズムは、骨髄細胞におけるミトコンドリアのタンパク質合成阻害に関連があると考えられている。*in vitro* 試験で、10 mg/L のクロラムフェニコールは骨髄細胞におけるタンパク質合成を著しく阻害するが、ミトコンドリア呼吸機能阻害にはその 10 倍の濃度が必要である。ミトコンドリアの機能障害の結果、赤血球前駆細胞でフェロケラターゼ活性が抑制される。*in vitro* 試験で、10 mg/L の濃度のクロラムフェニコールはヘム合成を阻害することが示された。可逆性骨髄抑制の発症におけるクロラムフェニコールの主要な影響は、ミトコンドリアの機能障害の結果生じるヘムの生合成阻害であると考えられた。その結果として、フェニルアラニンを同時投与すると、何らかの方法で、クロラムフェニコールのタンパク質合成阻害を補填する可能性がある。(参照 4)

(3) 発がん性 (白血病)

急性骨髄芽球性白血病の症例報告がされた。1 症例では、クロラムフェニコールの 12 日間経口投与 (250 mg を 6 時間毎投与) 2 年後に急性骨髄芽球性白血病を発症した。インドの 2 症例では、子供 (2 人) にクロラムフェニコールを投与した結果、再生不良性貧血を発症し、後に急性白血病に変化したとされた。(参照 6)

腸チフスの治療でクロラムフェニコールを投与された 24 歳男性では、再生不良性貧血の後に白血病を発症した。染色体分析で染色体転座 (t 1:7) がみられた。白血病誘発物質又は放射線に暴露されたことがわかっている他の 6 名の白血病患者で同様の転座が顕著であったことを除き、詳細は報告されなかった。(参照 4)

6 歳女兒は、クロラムフェニコールを 10 日間投与 (25 mg/kg 体重/日) 後に再生不良性貧血を発症し、その 6 か月後に急性骨髄性白血病を発症した。(参照 4)

クロラムフェニコールを投与（総量：8 g）された38歳女性は再生不良性貧血を発症し、その8年後に白血病を発症した。クロラムフェニコールを8年間投与（総量：約175 g）された57歳男性は再生不良性貧血を発症し、その1年以内に白血病を発症した。61歳男性では、クロラムフェニコールを投与された後、再生不良性貧血及び白血病を発症した。（参照4）

足に細菌の感染がみられた80歳男性では、クロラムフェニコールを7日間経口投与（250 mg/ヒト/日）した5か月後に急性白血病を発症した。男性は、その他にペニシリン及び局所用亜鉛軟膏が投与されたのみであった。（参照4）

14歳少女は、クロラムフェニコールを4.5日間投与され、約1年後に再生不良性貧血を発症し、その18か月後に白血病を発症した。（参照4）

再生不良性貧血及び白血病が同時に診断されることもある。28歳男性では、クロラムフェニコールの投与（約31 g）後、可逆性の骨髄抑制を発症し、その5年後に再生不良性貧血及び急性白血病がみられた。他にも同様の事例が報告された。（参照4）

641例のクロラムフェニコール誘発性造血機能障害のうち、464例が再生不良性貧血で、27例が白血病と判明した。（参照4）

薬剤により誘発された造血機能障害151例のうち、白血病3例にクロラムフェニコールが関与していた。（参照4）

クロラムフェニコールによる治療と関連性のある白血病のほとんどの事例は、急性骨髄性白血病であった。（参照4）

白血病発症におけるクロラムフェニコールの役割は知られていない。感染症患者における異常な遺伝子転座の報告もあるが、これらの異常がクロラムフェニコールによって直接誘発されたものであるか、それとも単に白血病の特性であるのか明確ではない。化学物質誘発性又は特発性の再生不良性貧血の後に白血病が発症する事例が知られている。細胞遺伝学的異常はよく起きる。例えば、ファンコニー貧血では、しばしば続いて白血病が発症し、この状態で細胞遺伝学的異常がみられる。クロラムフェニコールは、*in vitro* 試験系で細胞遺伝学的異常を誘発することが知られているが、クロラムフェニコール誘発性再生不良性貧血の後に発症した白血病でみられた細胞遺伝学的異常が同様の影響であるのかどうかは知られていない。（参照4）

(4) 心臓血管系への影響 (グレイ症候群)

クロラムフェニコールは、グレイ症候群 (“Grey Baby Syndrome”、“Grey Syndrome”) の発症に関与することが知られている。グレイ症候群は、通常、クロラムフェニコールの投与開始 2~9 日後に始まる心血管虚脱状態である。その特徴は、食事ができない、嘔吐、腹部膨満、チアノーゼ、無気力、ショック状態、体温の低下等である。発症例の 60% が死亡するとも言われ、通常、クロラムフェニコールの投与量が 25 mg/kg 体重/日を超えると発現するとされている。代謝性アシドーシスもその特徴の一つの可能性があり、血漿中クロラムフェニコール濃度が 30 mg/L を超えると、通常この症候群が発現する。数例では、グレイ症候群を発現する用量は 50 mg/kg 体重/日とされ、1 例では 100 mg/kg 体重/日が投与されていた。Grey-type 症候群が 16 歳少女で報告された。少女は、ロッキー山紅斑熱のため、クロラムフェニコールを 6 時間毎に静脈内投与 (1 g/ヒト ; 95 mg/kg 体重/日) された。この用量は、後に 3.75 g/日に変更された。この方法での投与 2 日後に Grey-type 症候群が発症したが、休薬及び支持療法で回復した。その作用機序は知られていないが、摘出豚心臓を用いた試験でミトコンドリアに対する影響が重要である可能性が示唆された。(参照 4)

グレイ症候群は、未熟児及び新生児において 25 mg/kg 体重/日以上で発現する可能性がある。また、成人及び年齢の高い子供でも非常に高用量が投与されれば発現する可能性がある。グレイ症候群は、腹部膨満、嘔吐、体色の灰白化、進行性のチアノーゼ、不規則呼吸及び数時間又は数日以内に死に至る循環虚脱を特徴とする。(参照 6)

循環虚脱 (グレイ症候群) がクロラムフェニコールを投与されたヒトの新生児で発生した。この悪影響は、新生児において、クロラムフェニコールのグルクロン酸抱合活性が緩慢である結果肝臓中の代謝が低いことで説明される。血液及び組織中のクロラムフェニコールの毒性濃度は、クロラムフェニコールに結合できない又は抱合体を効率的に排泄できない結果、二次的に上昇する。しかし、グレイ症候群で心血管虚脱が起こる明確な理由についてはほとんど知られていない。クロラムフェニコールのニトロ基還元誘導体は低血圧の発症に重要な役割を果たすとされており、この仮説は分離されたヒト胎盤にクロラムフェニコールを還流させることにより裏付けられる。血圧の低下は、クロラムフェニコールのニトロ基還元誘導体である一酸化窒素濃度のピークと同時にみられた。(参照 3)

(5) その他の血液毒性

治療用量のクロラムフェニコールを長期にわたり経口投与すると、出血が誘発される。これは、骨髄抑制又はビタミン K を生成する腸内細菌叢の弱体化から起

こるビタミン K の合成阻害によるものである。(参照 6)

溶血性貧血が、遺伝的にグルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼを欠損する患者の一部で発現する。血管内溶血を発症したグルコース 6 リン酸デヒドロゲナーゼ欠損の子供 20 人中、クロラムフェニコールが関与したのは 5 例であった。(参照 6)

中枢神経系の感染によりクロラムフェニコールを投与された小児科患者 45 人のうち、貧血は 10 人に、白血球減少症及び好中球減少症は 4 人に、好酸球増加症が 14 人に発症した。クロラムフェニコールの平均累積投与量は、悪影響の出た患者では 1.2~1.8 g/kg 体重で、影響の出なかった患者では 0.9~1.1 g/kg 体重であった。このことから、高い累積投与量は、一部の患者にクロラムフェニコールに起因する可逆性の血液学的毒性を生じやすくする重要な要因となる可能性が考えられた。(参照 6)

in vitro 試験で、クロラムフェニコールはヒト血小板凝集の低下を示した。*in vivo* 試験は得られていない。(参照 4)

(6) 接触性皮膚炎

ヒトにおけるクロラムフェニコールに対する接触性過敏症はまれである。48 歳の女性と 46 歳の男性において接触性皮膚炎から皮膚潰瘍を生じた 2 症例が報告された。患者はともに、外傷を負った部位にクロラムフェニコールの軟膏剤を約 1 か月間投与され、投与部位に皮膚潰瘍が生じた。両者ともパッチテストでクロラムフェニコールに対する過敏症が確認された。休薬後、皮膚潰瘍は治癒した。(参照 3)

クロラムフェニコールの接触性過敏症は、ヒトではまれであり、大部分の場合は点眼剤で誘発される。クロラムフェニコールの全身投与により、過去に暴露及び感作された部位に反応が誘発される可能性がある。(参照 6)

クロラムフェニコールの局所用製剤の使用後の症例報告で、アレルギー性接触性皮膚炎が報告された。(参照 4)

眼科医の職業上の皮膚炎 2 例にクロラムフェニコール製剤の使用が関与していた。接触性皮膚炎の患者 330 人の調査では、10%がパッチテストでクロラムフェニコールに対し陽性を示したが、別の 620 人の調査では、陽性反応は 1.7%であった。(参照 4)

(7) 眼毒性

長期にわたるクロラムフェニコール投与による眼毒性について数例が報告された。この眼毒性は、しばしば暗点及び視力低下を伴う視神経炎で球後視神経炎が観察される場合もある。球後視神経炎は嚢胞性線維症の症例でみられたが、嚢胞性線維症患者の特異的な感受性であるというよりむしろ嚢胞性線維症における治療にクロラムフェニコールを選択したことを反映している可能性がある。総用量はしばしば 80~250 g の範囲で数か月にわたり投与された。ある患者は、クロラムフェニコールを 6 週間にわたり投与 (6 g/日; 総用量約 250 g) され、後両側性視神経炎を発症した。末梢神経炎が眼に対する影響を伴う可能性がある。(参照 4)

(8) 聴覚毒性

クロラムフェニコールの投与後に難聴がみられることがある。ある事例では、2.5 歳の男児にクロラムフェニコールを 26 日間投与 (125 mg/kg 体重/日) し、男児は難聴となり、休薬しても難聴の状態が持続した。他の薬剤は投与されなかった。(参照 4)

(9) 精巣への影響

肺炎の 61 歳男性がアンピシリン及びクロラムフェニコールを投与された 12 日後に再生不良性貧血を発症し、休薬 10 日後に敗血症により死亡した。剖検の結果、胚上皮は消失し、セルトリ細胞のみであった。精巣の大きさは正常であった。精巣の外観が正常であり、アンピシリンの毒性が低いことを考慮するとクロラムフェニコールがこの影響を引き起こしたと考えられた。(参照 4)

(10) 催奇形性

1980~1996 年のハンガリーにおける先天性異常の症例対照調査 (ケースコントロールサーベイランス) に基づくデータからクロラムフェニコールの催奇形性のリスクについて調べた。健康な子供を出産した 38,151 人の妊婦 (対照群) 及び先天性異常の子供 (胎児) を持った 22,865 人の妊婦について、クロラムフェニコールの経口投与の影響を過去にさかのぼって調査した。妊娠 2 か月又は 3 か月に服用した妊婦の症例対照対分析 (ケースコントロール対分析) では、ヒトにおけるクロラムフェニコールの催奇形性の可能性はみられなかった。妊娠初期にクロラムフェニコールを服用した場合、ヒトの胎児に対する催奇形性はほとんどないと結論付けられた。しかし、ヒトの胚は妊娠 6~7 日に着床し、器官形成は妊娠 21 日に始まり、先天性異常が発生する可能性はこの時期に増大する。したがって、この調査では初期の異常の発生を見落としている可能性がある。(参照 3)

クロラムフェニコール及び/又はテトラサイクリン系薬剤が 599 人の子供の調査で口唇裂の発生に関与していた。しかし、疫学調査の性格上、テトラサイクリ

ンとクロラムフェニコールの影響を区別できないため、クロラムフェニコールがヒトの催奇形性物質であると断定できなかった。(参照 4)

(11) その他の知見

クロラムフェニコールの投与により誘発される副作用の可能性は、重体の患者又は易感染性患者においてきわめて重要である。もともと血液学的異常がある患者、肝不全の患者又は新生児において、他に有効な抗菌性物質がない場合にのみ、クロラムフェニコールが使用される。クロラムフェニコールの妊娠中の使用は安全とはされていない。クロラムフェニコールは胎児の特に骨髄においてタンパク質合成を阻害する可能性がある。ヒトにおいて、クロラムフェニコールは乳汁中に血漿中濃度の 50% がみられるため、授乳期間中の母親には特に注意を配るべきであるとされている。(参照 3)

クロラムフェニコールの使用による急性骨髄形成不全の発症リスクに関する研究で、クロラムフェニコールは、低用量の経口投与 (1 g/日、3~6 日間投与) であっても骨髄形成不全を引き起こす可能性があり、副作用として、悪性骨髄形成不全又は発作性夜間ヘモグロビン尿症を誘発する可能性があると考えられた。反復投与又は低用量の長期 (慢性的な) 投与は更なるリスクとなる。しかし、低用量 (点眼剤) に関連したリスクの可能性は、テストケースが実証されていないため、確定することはできなかった。(参照 3)

III. 食品健康影響評価

1. 国際機関等における評価について

(1) JECFA における評価

JECFA では、クロラムフェニコールは、*in vivo* で遺伝毒性物質であるため、閾値が設定できない遺伝毒性メカニズムにより発がん影響を引き起こす可能性があると考えられた。ヒトの疫学調査から、クロラムフェニコールの投与が再生不良性貧血と関係があることが示された。致命的となる可能性のある再生不良性貧血の誘発には用量相関性がみられず、閾値を設定することもできなかったため、ADI の設定は適切ではないとされた。

また、環境由来の要因から食品がクロラムフェニコールに汚染される可能性を完全に除外することができず、食品中の非常に低濃度のクロラムフェニコール (痕跡) を制限するという規制を提案することはできなかった。2001~2003 年に汚染された海産物の摂取の結果としてのヒトへの暴露は、眼科学的製剤を使用した結果の全身的な暴露より小さい可能性があるが、その危険性は除外できなかったとしている。(参照 3)

(2) EMEA における評価

EMEA では、1)ヒトにおける再生不良性貧血が誘発される閾値を設定できない、2)多くの *in vitro* 及び *in vivo* 試験で遺伝毒性がみられた、3)十分な発がん性試験を欠いている 4)胎児毒性の NOEL が得られていない、5)十分な生殖毒性試験を欠いているという理由から、ADI は設定できないと考えられた。(参照 8)

(3) IARC における調査

IARC では、実験動物に対するクロラムフェニコールの発がん性を評価する十分な試験は得られておらず、ヒトにおける発がん性の証拠は不十分であるが、クロラムフェニコールは再生不良性貧血を誘発し、この状態が白血病の発現と関連性があることから、「クロラムフェニコールはヒトに対し恐らく発がん性を有する (Group 2A)」と評価された。(参照 9)

2. 食品健康影響評価について

各種遺伝毒性試験により、クロラムフェニコールは、*in vivo* の体細胞に対し遺伝毒性を有すると考えられた。その数種の代謝物には *in vitro* で遺伝毒性が確認された。また、クロラムフェニコール及びクロラムフェニコールの数種の代謝物を用いた多くの試験で、それらが *in vitro* で骨髄細胞に細胞毒性があることが示された。発がん性に関する知見については、十分に得られていない。しかし、ヒトにおける多くの疫学調査から、発生率は低いものの、クロラムフェニコールの投与は、致命的となる可能性のある再生不良性貧血の発生と関連性のあることが示されており、白血病へと進行する事例もみられる。この再生不良性貧血の誘発には、用量相関性はみられず、閾値を設定することはできないと考えられた。また、生殖発生毒性を評価するには十分なデータはないと判断されたが、生殖発生毒性を有することが推察されたことから、ヒトに対する影響が懸念される。

以上のことから、クロラムフェニコールについては、遺伝毒性を有しているものと考えられること、発がん性を有する可能性が否定できないこと及びヒトでは用量相関性のない再生不良性貧血に関連していると考えられることから、ADI を設定することは適当でない。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
GC (MS)	ガスクロマトグラフィー (質量分析)
Hb	ヘモグロビン (血色素) 量
HPLC (UV)	高速液体クロマトグラフィー (紫外吸光検出器)
IARC	国際がん研究機関
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
LSC	液体シンチレーションカウンター
NADPH	ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸
NOEL	無作用量
PCV	血中血球容積
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
UDP	ウリジン二リン酸
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 日付、厚生労働省告示第 499 号）
2. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. JECFA: Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 2004; 53
4. JECFA: Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 1987; 23
5. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/6. 1994.
6. JECFA: Chloramphenicol: Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series, 1994; 33
7. JECFA: Residues of some veterinary drugs in animals and foods. FAO Food and Nutrition Paper 41/1.
8. EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, CHLORAMPHENICOL, SUMMARY REPORT
9. IARC: Summaries & Evaluations, CHLORAMPHENICOL (Group 2A), 1990
10. A. J. Glazko, W. A. Dill and L. M. Wolf: Observations on The Metabolic Disposition of Chloramphenicol (Chloromycetin) in The Rat. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1952; 104(4): 452-458.
11. A. J. Glazko, L. M. Wolf, W. A. Dill and A. C. Bratton: Biochemical Studies on Chloramphenicol (Chloromycetin) II. Tissue distribution and excretion studies, The Journal of pharmacology and experimental therapeutics, 1949; 96(4 Pt. 1): 445-459.
12. Corpet DE, Bories GF. Short Communication: [³H]Chloramphenicol Metabolism in Human Volunteer: Oxamic Acid as a New Major Metabolite, Drug metabolism and Disposition, 1987; Vol. 15. No. 6: 925-927

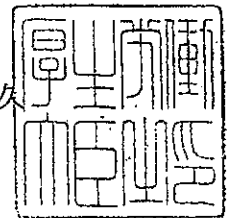


天

厚生労働省発食安0612第1号
平成26年6月12日

薬事・食品衛生審議会
会長 西島 正弘 殿

厚生労働大臣 田村 憲久



諮問書

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、貴会の意見を求めます。

記

次に掲げる動物用医薬品及び飼料添加物の食品中の残留基準設定について

ビコザマイシン

平成26年7月10日

薬事・食品衛生審議会

食品衛生分科会長 岸 玲子 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 大野 泰雄

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26年6月12日付け厚生労働省発食安0612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項の規定に基づくピコザマイシンに係る食品規格（食品中の動物用医薬品及び飼料添加物の残留基準）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。

ビコザマイシン

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：ビコザマイシン [Bicozamycin]

(2) 用途：抗生物質

土壌より分離した放線菌である *Streptomyces sapporonensis* から生産された、既存の抗生物質のいずれのグループにも属さない抗生物質である。抗菌活性はグラム陰性菌に限られ、中でも大腸菌及びサルモネラ菌に有効である。作用は殺菌的であり、細胞膜のタンパク質合成を阻害すると考えられている

国内の動物用医薬品では、ビコザマイシンが子牛及び豚の細菌性下痢症治療用の経口投与剤として、安息香酸ビコザマイシンが水産用（すずき目魚類の類結節症治療用）の飼料添加剤として承認されている。また、飼料添加物として、豚及び鶏を対象にビコザマイシンが指定されている。

(3) 化学名：

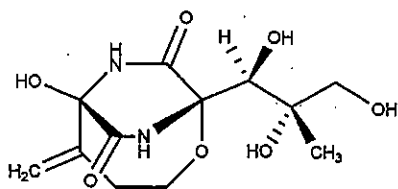
・ビコザマイシン

8,10-diaza-6-hydroxy-5-methylene-1-(1S,2S-2-methyl-1,2,3-trihydroxypropyl)-2-oxabicyclo[4.2.2]decan-7,9-dione (CAS)

・安息香酸ビコザマイシン

8,10-diaza-6-hydroxy-5-methylene-1-(1S,2R-3-benzoyloxy-2-methyl-1,2-dihydroxypropyl)-2-oxabicyclo[4.2.2]decane-7,9-dione (CAS)

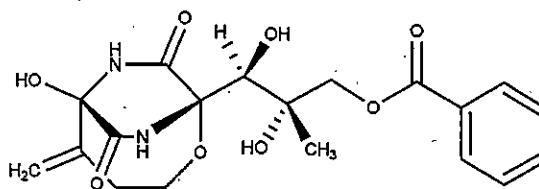
(4) 構造式及び物性



ビコザマイシン

分子式：C₁₂H₁₈N₂O₇

分子量：302.28



安息香酸ビコザマイシン

分子式：C₁₉H₂₂N₂O₈

分子量：406.39

(5) 適用方法及び用量

国内でのビコザマイシンの使用対象動物及び使用方法等を以下に示す。

① ビコザマイシンの動物用医薬品としての使用量等

医薬品	対象動物及び使用方法		休薬期間
ビコザマイシンを有効成分とする飼料添加剤	牛（生後3月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価*）以下の量を飼料に混じて経口投与する。	3日間
	豚（生後5月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を飼料に混じて経口投与する。	3日間
ビコザマイシンを有効成分とする飲水添加剤	牛（生後3月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	3日間
	豚（生後5月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を飲水に溶かして経口投与する。	3日間
ビコザマイシンを有効成分とする強制経口投与剤	牛（生後3月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を強制的に経口投与する。	3日間
	豚（生後5月を超えるものを除く。）	1日量として体重1kg当たり20mg（力価）以下の量を強制的に経口投与する。	3日間
安息香酸ビコザマイシンを有効成分とする飼料添加剤	すずき目魚類	1日量として体重1kg当たり10mg（力価）以下の量を飼料に混じて経口投与する。	27日間

*ビコザマイシンの力価は、ビコザマイシン（ $C_{12}H_{18}N_2O_7$ ）としての量を質量（力価）で示す。

1 μ g（力価）は、標準ビコザマイシン1 μ gに相当する。

② ビコザマイシンの飼料添加物としての使用量等

（飼料1トン当たり）

対象動物	使用時期	使用量
鶏（ブロイラーを除く。）	幼すう用・中すう用	5～20 g（力価）
ブロイラー	前期用・後期用	5～20 g（力価）
豚	ほ乳期用・子豚期用	5～20 g（力価）

・産卵中の鶏並びに食用を目的としてと殺する前7日間の豚又は鶏に使用してはならない。

2. 対象動物における残留試験

(1) 分析の概要

① 分析対象の化合物

- ・ピコザマイシン
- ・安息香酸ピコザマイシン

② 分析法の概要

含水メタノールで抽出し、石油エーテル、クロロホルムで処理した後、*Escherichia. coli* BS-10を用いた微生物学的定量法により定量する。

定量限界：0.05～0.1 $\mu\text{g/g}$

試料からアセトニトリルで抽出し、 C_{18} カラム及びグリセリルプロピルシリル化シリカゲルカラムを用いて精製した後、高速液体クロマトグラフ (UV) で定量する。

定量限界：0.05 $\mu\text{g/g}$

(2) 残留試験結果

- ① 牛（1頭/時点）にピコザマイシンを単回経口投与（100mg（力価）/kg体重）し、投与2、8、24、48及び72時間後に筋肉、肝臓、腎臓、小腸、大腸及び心臓におけるピコザマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表1: 牛にピコザマイシンを単回経口投与した後の食用組織中のピコザマイシン濃度

(μg (力価) /g)

組織	投与後時間				
	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
筋肉	0.2	1.0	0.1	<0.1	<0.1
肝臓	1.0	2.6	<0.1	<0.1	<0.1
腎臓	4.4	10.0	0.17	0.22	<0.1
小腸	3.0	9.0	0.22	0.22	<0.1
大腸	1.0	30.0	0.5	0.36	<0.1
心臓	0.56	2.5	0.6	<0.1	<0.1

定量限界：0.1 μg (力価) /g

- ② 豚にビコザマイシンを単回経口投与（100mg（力価）/kg体重）し、投与2、8、24、48及び72時間後に筋肉、肝臓、腎臓、小腸、大腸及び心臓におけるビコザマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表2: 豚にビコザマイシンを単回経口投与した後の食用組織中のビコザマイシン濃度

(μ g（力価）/g)

組織	投与後時間				
	2 時間	8 時間	24 時間	48 時間	72 時間
筋肉	<0.1(2)	0.8, 0.2	0.2, 0.1	<0.1(2)	<0.1(2)
肝臓	5.0, 2.0	2.0, 4.8	0.5(2)	0.2, 0.1	<0.1(2)
腎臓	15.0, 8.2	32.0, 20.0	1.5, 1.3	0.7, 0.3	<0.1(2)
小腸	20.0, 10.0	10.0, 16.0	0.1, 0.3	<0.1(2)	<0.1(2)
大腸	0.4, 1.0	2.0, 0.6	5.8, 2.2	0.2, 0.16	<0.1(2)
心臓	0.5, 1.1	0.5, 0.3	0.5, 0.3	0.3, 0.1	<0.1(2)

括弧内は検体数を示す。

定量限界：0.1 μ g（力価）/g

- ③ 豚にビコザマイシンを13週間混餌投与（20、100 又は500ppm）し、最終投与1、3及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓、腎臓、腸管及び小腸におけるビコザマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表3:豚にビコザマイシンを13週間混餌投与した後の食用組織中のビコザマイシン濃度

(μg (力価) /g)

添加量(ppm)	組織	投与後日数		
		1	3	5
20	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腸管	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
	小腸	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
100	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腸管	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
	小腸	<0.05 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
500	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (2) , 0.07 (2)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腸管	0.09 (2)	<0.05 (2)	<0.05 (2)
	小腸	0.10, 0.08	<0.05 (2)	<0.05 (2)

括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.05 μg (力価) /g

- ④ 鶏にビコザマイシンを8週間混餌投与（20、100 又は500ppm）し、最終投与1、3及び5日後に筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓におけるビコザマイシンの残留濃度について微生物学的定量法により測定した。

表4: 施設1における鶏にビコザマイシンを8週間混餌投与した後の食用組織中のビコザマイシン濃度

(μg (力価) /g)

添加量 (ppm)	組織	投与後日数		
		1	3	5
20	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
100	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
500	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05, 0.05, 0.06 (2)	<0.05 (4)	<0.05 (4)

括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.05 μg (力価) /g

表5: 施設2における鶏にビコザマイシンを8週間混餌投与した後の食用組織中のビコザマイシン濃度
(μg (力価) /g)

添加量 (ppm)	組織	投与後日数		
		1	3	5
20	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
100	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
500	筋肉	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	脂肪	<0.05 (2), 0.06, 0.07	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	肝臓	<0.05 (4)	<0.05 (4)	<0.05 (4)
	腎臓	<0.05, 0.05, 0.08, 0.10	<0.05 (4)	<0.05 (4)

括弧内は検体数を示す。

定量限界 : 0.05 μg (力価) /g

- ⑤ ブリに安息香酸ビコザマイシンを5日間混餌投与（水温15.8～21.2℃、ビコザマイシンとして20mg(力価)/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、2、7、11、14、18、21、25及び27日後に筋肉、肝臓及び腎臓におけるビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表6: ブリに安息香酸ビコザマイシンを混餌投与した後の食用組織中のビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシン濃度

(μg/g)

薬剤名	投与後日数	組織		
		筋肉	肝臓	腎臓
ビコザマイシン	1	1.28±0.6	12.16±4.81	11.89±5.24
	2	1.65±0.23	5.79±1.43	9.99±1.42
	7	0.39±0.03 ^{*1}	0.16±0.1 ^{*1}	0.47±0.19 ^{*1}
	11	0.21±0.04	0.1±0.05 ^{*1}	0.13±0.02
	14	0.09±0.01	0.06±0.01 ^{*2}	<0.05(3), 0.07, 0.08
	18	0.08±0.01	<0.05(5)	<0.05(4), 0.06
	21	<0.05(3), 0.05(2)	<0.05(5)	<0.05(5)
	25	<0.05(5)	—	<0.05(5)
	27	<0.05(5)	—	—
安息香酸ビコザ マイシン	1	5.79±2.71	8.89±5.92	7.09±3.64
	18	—	<0.05(5)	—
	21	—	<0.05(5)	<0.05(5)
	25	<0.05(5)	—	<0.05(5)
	27	<0.05(5)	—	—

数値(n=5)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

*1: 5例中1例は検出限界未満。データは4例の平均値±標準偏差。

*2: 5例中2例は検出限界未満。データは3例の平均値±標準偏差。

検出限界: 0.05 μg/g

—: 試験を実施せず。

- ⑥ ブリに安息香酸ピコザマイシンを5日間混餌投与（水温16.8～19.0℃、ピコザマイシンとして20mg(力価)/kg 体重/day）し、残留試験が実施された。最終投与1、5、7、11、14、18、21、23及び25日後に筋肉、肝臓及び腎臓におけるピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシンの残留濃度について高速液体クロマトグラフにより測定した。

表7: ブリに安息香酸ピコザマイシンを混餌投与した後の食用組織中のピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシン濃度

(μg/g)

薬剤名	投与後 日数	組織		
		筋肉	肝臓	腎臓
ピコザマイシン	1	1.98±0.55	9.85±2.87	10.07±3.07
	5	0.85±0.11	0.38±0.11	0.91±0.19
	7	0.59±0.09	0.24±0.07	0.44±0.09
	11	0.24±0.05	<0.05(3), 0.06, 0.12	0.13±0.04
	14	0.13±0.02	<0.05(5)	<0.05, 0.06(3), 0.08
	18	0.08(2), 0.10, 0.06, <0.05	<0.05(5)	<0.05(3), 0.08, 0.06
	21	<0.05(4), 0.06	—	<0.05(5)
	23	<0.05(5)	—	<0.05(5)
	25	<0.05(5)	—	—
安息香酸 ピコザマイシン	1	4.8±2.75	3.78±2.95	5.68±3.40
	5	—	—	—
	7	—	—	—
	11	—	—	—
	14	—	<0.04(5)	—
	18	—	<0.04(5)	—
	21	—	—	<0.04(5)
	23	<0.04(5)	—	<0.04(5)
	25	<0.04(5)	—	—

数値(n=5)は分析値又は平均値±標準偏差で示し、括弧内は検体数を示す。

検出限界：ピコザマイシン 0.05 μg/g

安息香酸ピコザマイシン 0.04 μg/g

—：試験を実施せず。

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、食品安全委員会あて意見を求めたピコザマイシン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。

① 毒性学的ADIについて

無毒性量：74.4 mg/kg 体重/day（安息香酸ピコザマイシンとして
100 mg/kg 体重/day）

（動物種）	ウサギ
（投与方法）	経口投与
（試験の種類）	発生毒性試験
（期間）	妊娠 6～18 日

安全係数：1000

ADI：0.074 mg/kg 体重/day

安全係数は、種差10、個体差10及び慢性毒性及び発がん性試験を欠くことによる追加の10から1000とされた。

② 微生物学的ADIについて

平成18年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」により、詳細な知見が得られており、この結果からVICHガイドラインに基づいて微生物学的ADIを算出することができる。

MIC_{calc}*1は0.032 mg/mL、細菌が暴露される分画に1、結腸内容物に220g、ヒト体重60 kgを適用し、VICHの算出式により、以下のとおり算定された。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/day)} = \frac{0.032 \text{ (mg/mL)} \times 220 \text{ (g)}}{1^{*2} \times 60 \text{ (kg)}} = 0.12$$

*1：その薬剤が活性を示す菌のうち適切な属の平均MIC₅₀の90%信頼限界の下限值

*2：微生物が利用可能な経口用量の分画＝ヒトの経口投与試験における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を1とする。

③ ADIの設定について

毒性学的データから導かれるADIと微生物学的データから導かれるADIを比較すると、毒性学的データから導かれた値がより小さくなることから、ピコザマイシンの残留基準を設定するに際してのADIとしては 0.074 mg/kg 体重/day と設定することが適当であると考えられる。

4. 諸外国における状況

FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議（JECFA）において評価されておらず、ADI が設定さ

れていない。

米国、カナダ、欧州連合（EU）、オーストラリア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

ピコザマイシンとする。

ブリでの代謝試験の結果、安息香酸ピコザマイシンの代謝はピコザマイシンより早く、投与2日後には10分の1近くになり、4日後には体内から消失することから、残留の規制代謝はピコザマイシンのみとした。

（2）基準値案

別紙1のとおりである。

（3）暴露評価

各食品について基準値案の上限までピコザマイシンが残留していると仮定した場合、食品摂取頻度・摂取量調査結果^{注1)}における各食品の平均摂取量に基づき試算される、1日当たり摂取するピコザマイシン相当量の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2)}
国民平均	0.2
幼小児（1～6歳）	0.5
妊婦	0.2
高齢者（65歳以上）	0.2

注1）平成17～19年度の食品摂取頻度・摂取量調査の特別集計業務報告書より

注2）TMDI 試算は、基準値案×各食品の平均摂取量の総和として計算している。

（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。

なお、本剤については、基準値を設定しない食品に関して、食品、添加物等の規格基準（昭和34年厚生省告示第370号）第1食品の部A食品一般の成分規格の項1に示す「食品は、抗生物質又は化学的合成品たる抗菌性物質を含有してはならない。」が適用される。

食品名	基準値 案 ppm	基準値 現行 ppm	薬事法 ppm	飼安 ppm
牛の筋肉	0.1	0.2	0.2	
豚の筋肉	0.1	0.2	0.2	
牛の脂肪	0.05	0.05	0.05	
豚の脂肪	0.05	0.05	0.05	
牛の肝臓	0.1	0.2	0.2	
豚の肝臓	0.1	0.2	0.2	
牛の腎臓	0.1	0.2	0.2	
豚の腎臓	0.1	0.2	0.2	
牛の食用部分	0.1	0.3	0.3	
豚の食用部分	0.1	0.2	0.2	
乳		0.1	0.1	
鶏の筋肉	0.05	0.05		0.05
鶏の脂肪	0.05	0.05		0.05
鶏の肝臓	0.05	0.05		0.05
鶏の腎臓	0.05	0.05		0.05
鶏の食用部分	0.05	0.05		0.05
魚介類（すずき目魚類に限る。）	0.05	0.05	0.05	

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。

(別紙2)

ピコザマイシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{day}$)

食品名	基準値案 (ppm)	国民平均 TMDI	幼小児 (1~6歳) TMDI	妊婦 TMDI	高齢者 (65歳以上) TMDI
牛の筋肉	0.1	1.5*	1.0*	2.1*	1.0*
牛の脂肪	0.05				
牛の肝臓	0.1	0.0	0.0	0.1	0.0
牛の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
牛の食用部分	0.1	0.1	0.0	0.3	0.0
豚の筋肉	0.1	4.2*	3.3*	4.3*	3.1*
豚の脂肪	0.05				
豚の肝臓	0.1	0.0	0.1	0.0	0.0
豚の腎臓	0.1	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の食用部分	0.1	0.1	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.05	0.9	0.7	1.0	0.7
鶏の脂肪	0.05				
鶏の肝臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の腎臓	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の食用部分	0.05	0.1	0.1	0.1	0.1
魚介類 (すずき目魚類に限る。)	0.05	1.7	0.7	1.0	2.1
計		8.6	5.9	9.1	7.1
ADI 比 (%)		0.2	0.5	0.2	0.2

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

*: 筋肉又は脂肪のうち、高い方の基準値を用いた。

(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21年 3月10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25年 5月13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26年 6月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成26年 6月25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]

石井 里枝	埼玉県衛生研究所水・食品担当部長
延東 真	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
○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
佐藤 清	一般財団法人残留農薬研究所技術顧問
高橋 美幸	農業・食品産業技術総合研究機構動物衛生研究所上席研究員
永山 敏廣	明治薬科大学薬学部薬学教育研究センター薬学教育部門教授
根本 了	国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
宮井 俊一	一般社団法人日本植物防疫協会技術顧問
山内 明子	日本生活協同組合連合会執行役員組織推進本部長
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）

ピコザマイシン

食品名	残留基準値
	ppm
牛の筋肉	0.1
豚の筋肉	0.1
牛の脂肪	0.05
豚の脂肪	0.05
牛の肝臓	0.1
豚の肝臓	0.1
牛の腎臓	0.1
豚の腎臓	0.1
牛の食用部分 ^{注)}	0.1
豚の食用部分	0.1
鶏の筋肉	0.05
鶏の脂肪	0.05
鶏の肝臓	0.05
鶏の腎臓	0.05
鶏の食用部分	0.05
魚介類（すずき目魚類に限る。）	0.05

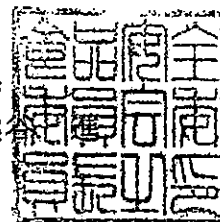
注) 「食用部分」とは、食用に供される部分のうち、筋肉、脂肪、肝臓及び腎臓以外の部分をいう。



府食第372号
平成25年5月13日

厚生労働大臣
田村 憲久 殿

食品安全委員会
委員長 熊谷 元



食品健康影響評価の結果の通知について

平成21年3月10日付け厚生労働省発食安第0310004号をもって貴省から当委員会に意見を求められたピコザマイシ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

ピコザマイシンの一日摂取許容量を0.074 mg/kg 体重/日とする。

別添

動物用医薬品・飼料添加物評価書

ビコザマイシン

2013年5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
○ 食品安全委員会肥料・飼料等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・飼料添加物の概要	 6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 使用目的及び使用状況等	6
 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（ラット、ピコザマイシン、経口投与）	7
(2) 薬物動態試験（マウス、安息香酸ピコザマイシン、経口投与）	7
(3) 薬物動態試験（マウス、ラット、ウサギ及びイヌ、ピコザマイシン、筋肉内投与）	10
(4) 薬物動態試験（サル、ピコザマイシン、経口投与）	11
(5) 薬物動態試験（牛及び豚、ピコザマイシン、筋肉内及び静脈内投与）	12
(6) 薬物動態試験（豚、ピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシン、経口投与）	12
(7) 薬物動態試験（鶏、ピコザマイシン、経口投与）	13
(8) 薬物動態試験（ぶり、安息香酸ピコザマイシン、経口投与）	13
(9) 薬物動態試験（ヒト）	14
2. 残留試験	14
(1) 残留試験（牛、ピコザマイシン、経口投与）	14
(2) 残留試験（牛、ピコザマイシン、筋肉内投与）	15
(3) 残留試験（牛、ピコザマイシン、筋肉内投与）	16
(4) 残留試験（乳汁、ピコザマイシン、筋肉内及び静脈内投与）	16
(5) 残留試験（乳汁、ピコザマイシン、筋肉内投与）	17
(6) 残留試験（豚、ピコザマイシン、経口投与）	17
(7) 残留試験（豚、ピコザマイシン、混餌投与）	18
(8) 残留試験（豚、ピコザマイシン、筋肉内投与）	19
(9) 残留試験（豚、ピコザマイシン、筋肉内投与）	20
(10) 残留試験（豚、安息香酸ピコザマイシン、混餌投与）	20
(11) 残留試験（豚、安息香酸ピコザマイシン、混餌投与）	22
(12) 残留試験（鶏、ピコザマイシン、混餌投与）	22
(13) 残留試験（卵、ピコザマイシン、混餌投与）	23
(14) 残留試験（ぶり、安息香酸ピコザマイシン、混餌投与）	24

(15) 残留試験 (ぶり、安息香酸ピコザマイシン、混餌投与)	25
3. 遺伝毒性試験	26
4. 急性毒性試験	27
(1) ピコザマイシンの急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ及び鶏)	27
(2) 安息香酸ピコザマイシンの急性毒性 (マウス及びラット)	28
5. 亜急性毒性試験	28
(1) 4週間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ピコザマイシン、経口投与)	28
(2) 13週間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ピコザマイシン、経口投与)	29
(3) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット、ピコザマイシン、経口投与)	29
(4) 6か月間亜急性毒性試験 (ラット、ピコザマイシン、経口投与)	30
(5) 1か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ピコザマイシン、経口投与)	30
(6) 6か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ピコザマイシン、経口投与)	31
(7) 3か月間亜急性毒性試験 (ラット、ピコザマイシン、皮下投与) (参考データ)	31
(8) 1か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ピコザマイシン、静脈内投与) (参考データ)	32
(9) 1か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ピコザマイシン、皮下投与) (参考データ)	32
6. 慢性毒性及び発がん性試験	33
7. 生殖発生毒性試験	33
(1) 発生毒性試験 (マウス、ピコザマイシン、経口投与)	33
(2) 発生毒性試験 (ラット、ピコザマイシン、経口投与)	33
(3) 発生毒性試験 (ラット、安息香酸ピコザマイシン、経口投与)	34
(4) 発生毒性試験 (ウサギ、安息香酸ピコザマイシン、経口投与)	34
(5) 発生毒性試験 (マウス、ピコザマイシン、皮下投与) (参考データ)	34
(6) 発生毒性試験 (ラット、ピコザマイシン、皮下投与) (参考データ)	34
8. 微生物学的影響に関する試験 (ヒト由来臨床分離菌に対する MIC)	35
9. その他	35
(1) 眼粘膜刺激性試験	35
(2) ピコザマイシンの抗原性について	36
III. 食品健康影響評価	36
1. 諸外国における評価	36
2. 毒性学的 ADI について	36
3. 微生物学的 ADI について	36
4. ADI の設定について	37
・別紙：検査値等略称	38
・参照	39

〈審議の経緯〉

2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)
2009年 3月 10日 厚生労働大臣から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0310004号)、関係資料の接受
2009年 3月 12日 第277回食品安全委員会 (要請事項説明)
2012年 7月 31日 第57回肥料・飼料等専門調査会
2012年 9月 11日 第59回肥料・飼料等専門調査会
2013年 3月 4日 第465回食品安全委員会 (報告)
2013年 3月 5日から4月3日まで 国民からの御意見・情報の募集
2013年 5月 8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
2013年 5月 13日 第473回食品安全委員会 (報告)
同日付で食品安全委員会委員長から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)	(2011年1月6日まで)	(2012年6月30日まで)
見上 彪 (委員長)	小泉 直子 (委員長)	小泉 直子 (委員長)
小泉 直子 (委員長代理*)	見上 彪 (委員長代理*)	熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓	長尾 拓	長尾 拓
野村 一正	野村 一正	野村 一正
畑江 敬子	畑江 敬子	畑江 敬子
廣瀬 雅雄**	廣瀬 雅雄	廣瀬 雅雄
本間 清一	村田 容常	村田 容常

* : 2007年2月1日から

* : 2009年7月9日から

* : 2011年1月13日から

** : 2007年4月1日から

(2012年7月1日から)

熊谷 進 (委員長)
佐藤 洋 (委員長代理)
山添 康 (委員長代理)
三森 国敏 (委員長代理)
上安平 洌子
石井 克枝
村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2011 年 10 月 1 日から)

唐木 英明 (座長)

津田 修治 (座長代理)

青木 宙 高橋 和彦

秋葉 征夫 館田 一博

池 康嘉 戸塚 恭一

今井 俊夫 細川 正清

江馬 眞 宮島 敦子

桑形 麻樹子 山中 典子

下位 香代子 吉田 敏則

要 約

抗生物質である「ビコザマイシン (CAS No. 38129-37-2)」について、動物用医薬品承認時の試験成績、飼料添加物指定時の試験成績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 (マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、牛、豚、鶏、ぶり及びヒト)、残留試験 (牛、豚、鶏及びぶり)、遺伝毒性試験、急性毒性試験 (マウス、ラット、イヌ及び鶏)、亜急性毒性試験 (ラット及びイヌ)、生殖発生毒性試験 (マウス、ラット及びウサギ)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

ビコザマイシンについては、各種遺伝毒性試験の結果が陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、各種試験結果から遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、一日摂取許容量 (ADI) を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた無毒性量 (NOAEL) の最小値は、ウサギの発生毒性試験の 74.4 mg/kg 体重/日 (安息香酸ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重/日) であり、安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10 及び慢性毒性及び発がん性試験を欠くことによる追加の 10) を適用して、0.074 mg/kg 体重/日を毒性学的 ADI と設定した。

一方、微生物学的 ADI については、VICH の式により 0.12 mg/kg 体重/日と算出された。

毒性学的 ADI と微生物学的 ADI とを比較すると、毒性学的 ADI の方が小さいため、ビコザマイシンの ADI を 0.074 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品・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：ビコザマイシン

英名：Bicozamycin

3. 化学名

CAS (No. 38129-37-2)

英名：8,10-diaza-6-hydroxy-5-methylene-1-(2-methyl-1,2,3-trihydroxypropyl)-2-oxabicyclo[4.2.2]decan-7,9-dione

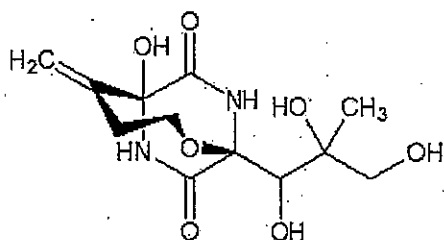
4. 分子式

$C_{12}H_{18}N_2O_7$

5. 分子量

302.28

6. 構造式



(参照 2)

7. 使用目的及び使用状況等

ビコザマイシン¹は、土壌より分離した放線菌である *Streptomyces sapporonensis* から産生された、既存の抗生物質のいずれのグループにも属さない抗生物質である。抗菌活性はグラム陰性菌に限られ、中でも大腸菌及びサルモネラ菌に有効である。作用は殺菌的であり、細胞膜のタンパク質合成を阻害する。

ビコザマイシンは動物専用の抗生物質として開発された。(参照 3)

日本において、動物用医薬品では、ビコザマイシンが子牛及び豚の細菌性下痢症治療用経口投与剤（強制経口投与、飼料添加及び飲水添加剤）として、安息香酸ビコザマイシンが豚の細菌性肺炎治療用飲水添加剤及び水産用（すずき目魚類の類結節症治療用）

¹ 発見当初、ビシクロマイシン (bicyclomycin) という名称で各種雑誌に投稿されたが、その後国際一般名はビコザマイシンと定められた。(参照 3)

の飼料添加剤として承認されている。また、豚及び鶏を対象とした飼料添加物としても指定されている。

なお、ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値²が設定されている。(参照 1)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書は、動物用医薬品承認時及び飼料添加物指定時の試験成績等を基に、ビコザマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)

ラット (系統未記載) にビコザマイシンを 17 回連続経口投与 (100 mg/kg 体重を 1 日 2 回投与) し、最終投与 30 分及び 24 時間後の組織中のビコザマイシン濃度がバイオアッセイにより測定され、回収率について検討された。

投与開始から最終投与 24 時間後までのビコザマイシンの回収率は、尿から 2.2～3.7%、糞から 77.7～89.9% で、総回収率は 84.2～92.3% であった。

最終投与 30 分及び 24 時間後の血清及び組織 (肺、心臓、肝臓、脾臓及び腎臓) からは、ビコザマイシンは検出されなかった (検出限界: 10 mg/L 又は mg/kg)。(参照 4)

(2) 薬物動態試験 (マウス、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

① 血漿中濃度

マウス (系統不明) に安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与 (ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重) し、投与後経時的に血漿中濃度が測定された。

マウスでは、投与 2 時間後に血漿 C_{max} (21.7 mg/L) に達した。(参照 4)

② 組織中分布

ラット (SD 系、5 匹/時点) に安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与 (ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重) し、組織中濃度について測定された。

脾臓及び心臓を除くいずれの組織においても、ビコザマイシンの組織中濃度は投与 1 時間後に最高値に達し、その濃度は高い順から腎臓、肝臓、肺であった (表 1)。(参照 4)

² 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

表 1 ラットにおける安息香酸ビコザマイシン単回経口投与後のビコザマイシン組織中濃度 (mg/kg)

組織	投与後時間 (h)		
	1	2	3
肺	26.4	20.1	15.0
肝 臓	68.4	63.0	35.4
腎 臓	129.0	90.0	43.2
脾 臓	<10.0	<10.0	<10.0
心 臓	<10.0	<10.0	<10.0

③ 組織ホモジネート及び血清中での加水分解

ビコザマイシンの水酸基をアシル化し、脂溶性を高めたモノアシル基誘導体である安息香酸エステル体は、それ自身抗菌活性を持たないが、高い経口吸収性を示し、主として生体内のエステラーゼにより加水分解を受け、ビコザマイシンとして抗菌活性を示すことが知られている。

各動物種の組織ホモジネート及び血清中における安息香酸ビコザマイシンの半減期が検討された (表 2)。

$T_{1/2}$ はウサギの血清及び肝臓で最も短く 3 及び 4 分であった。次いで、短い順にマウス、ラット、イヌであった。イヌでは、いずれの組織においてもエステラーゼ活性は低く、いずれも $T_{1/2}$ は 120 分を超えた。(参照 4、5)

表 2 各動物種における組織ホモジネート及び血清における安息香酸ビコザマイシンの加水分解に要する時間

組織	安息香酸ビコザマイシンの $T_{1/2}^a$ (min)			
	マウス	ラット	ウサギ	イヌ
血清	27	>120	3	>120
肝臓	16	>120	4	>120
小腸	22	47	12	>120
腎臓	82	>120	26	>120

a: 反応後生じたビコザマイシン量から算出

④ 尿中排泄

マウス (系統不明)、ラット (系統不明)、ウサギ及びイヌに安息香酸ビコザマイシンを単回経口投与 (ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重) し、投与 24 時間後までの尿中排泄について検討された。

各動物種におけるビコザマイシンの尿中排泄を表 3 に示す。

マウス、ラット、ウサギ及びイヌでは、投与量のそれぞれ 73.1、80.5、20.4 及び 27.3% が投与後 24 時間に尿中に排泄された。

また、イヌ (2 匹) ではビコザマイシンのほかに投与量の 4~17% の安息香酸ビコザマ

イシンが未変化体のまま尿中に排泄された (表 4)。(参照 4)

表 3 各動物種における安息香酸ピコザマイシン単回経口投与後のピコザマイシン平均尿中排泄

動物種	動物数 (匹)	投与後時間 (h)						合計 (%)
		0~3		3~6		6~24		
		mg/L	%	mg/L	%	mg/L	%	
マウス	8	3,578 ^a	51.0 ^a			801 ^c	25.3 ^c	73.1
ラット	5	7,112	57.4	4,461 ^b	13.1 ^b	718	12.7	80.5
ウサギ	5	1,713	8.3	3,005	9.6	35	2.5	20.4
イヌ	5	4,226	7.2	8,280	6.5	1,420	13.6	27.3

a: 投与後 0~6 時間の測定値

b: 1/5 例は検出限界未満であったため n=4 の平均値

c: 1/8 例は検出限界未満であったため n=7 の平均値

表 4 イヌにおける安息香酸ピコザマイシン単回経口投与後のピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシン平均尿中排泄

動物種	尿中物質	投与後時間 (h)						合計 (%)
		0~3		3~6		6~24		
		mg/L	%	mg/L	%	mg/L	%	
イヌ 1	ピコザマイシン	10,200	15.8	12,500	3.9	620	3.2	22.9
	安息香酸ピコザ マイシン ^a	2,200	3.0	5,900	1.0	—	—	4.0
イヌ 2	ピコザマイシン	3,600	9.5	11,800	11.0	440	5.9	26.3
	安息香酸ピコザ マイシン ^a	5,700	14.0	3,000	2.0	120	1.0	17.0

a: ピコザマイシン換算量

⑤ 胆汁中排泄

ラット (系統不明) に安息香酸ピコザマイシンを単回経口投与 (ピコザマイシンとして 100 mg/kg 体重) し、投与 24 時間後までの胆汁中排泄について検討された。

結果を表 5 に示す。

投与後 24 時間の胆汁中排泄は、投与量の 0.96%であった。(参照 4)

表 5 ラットにおける安息香酸ピコザマイシン単回経口投与後の胆汁中排泄

	投与後時間 (h)						合計
	0~3		3~6		6~24		
	mg/L	%	mg/L	%	mg/L	%	%
平均値	18.0	0.25	13.2	0.14	11.7	0.57	0.96

⑥ ラットにおける代謝

安息香酸ビコザマイシンのラットへの経口投与において、安息香酸ビコザマイシンは生体内ではビコザマイシンと安息香酸に分解され、尿中にはほとんど排泄されなかった。ビコザマイシンは、代謝されずに尿中に排泄され、安息香酸は肝臓又は腎臓でグリシンとペプチド結合され、馬尿酸として尿中に排泄されることが確認された。

また、尿中にはビコザマイシン以外の抗菌活性を有する代謝物は認められなかった。
(参照 4)

(3) 薬物動態試験 (マウス、ラット、ウサギ及びイヌ、ビコザマイシン、筋肉内投与)

① 血 (清) 中濃度

マウス (ICR 系、雄 8 匹)、ラット (SD 系、雄 5 匹)、ウサギ (雄 5 匹) 及びイヌ (ビーグル種、雄 5 匹) にビコザマイシンを単回筋肉内投与 (50 mg/kg 体重) し、投与後経時的にバイオアッセイにより血 (清) 中濃度が測定された。

結果を表 6 及び 7 に示す。

また、ウサギにビコザマイシンを静脈内投与 (50 mg/kg 体重) したとき、血清 $T_{1/2}$ は 45 分であった。(参照 4)

表 6 マウスにおけるビコザマイシン単回筋肉内投与後の平均血中濃度 (mg/L)

動物種	投与後時間 (min)				
	5	10	20	30	60
マウス	65.8	65.9	35.4	28.8	<12.2

表 7 ラット、ウサギ及びイヌにおけるビコザマイシン単回筋肉内投与後の平均血清中濃度 (mg/L)

動物種	投与後時間 (h)				
	1/2	1	2	3	5
ラット	48.8	25.3	8.9 ^a	<6.0	<6.0
ウサギ	120.0	77.0	31.7	14.2	<4.0
イヌ	76.6	53.9	27.6	22.6 ^b	<10

a 3/5 匹は検出限界未満であったため n=2 の平均値

b 2/5 匹は検出限界未満であったため n=3 の平均値

② 組織中分布

ラット (SD 系、雄 10 匹/群) にビコザマイシンを単回筋肉内投与 (50 又は 100 mg/kg 体重) し、投与 30 分後の血清及び組織中濃度がバイオアッセイにより測定された。

結果を表 8 に示す。

組織中濃度は、腎臓、血清、肝臓、肺の順に高かった。(参照 4)

表 8 ラットにおけるピコザマイシン単回筋肉内投与 30 分後の血清及び組織中濃度 (mg/kg 又は mg/L)

試料	投与量 (mg/kg 体重)	
	50	100
肺	21.6	42.0
肝 臓	23.4	62.4
腎 臓	144.0	403.5
脾 臓	<16.0	22.8
心 臓	<16.0	26.1
血 清	41.4	93.0

③ 尿中排泄

マウス (ICR 系、雄 8 匹)、ラット (SD 系、雄 5 匹)、ウサギ (雄 5 匹) 及びイヌ (ビーグル種、雄 5 匹) にピコザマイシンを単回筋肉内投与 (50 mg/kg 体重) し、投与後 24 時間の尿中排泄率がバイオアッセイにより測定された結果、いずれも投与量の 70% 以上であった (表 9)。(参照 4)

表 9 各動物種におけるピコザマイシンを単回筋肉内投与後の平均尿中排泄

動物種	動物数 (匹)	投与後時間 (h)						合計 (%)
		0~3		3~6		6~24		
		mg/L	%	mg/L	%	mg/L	%	
マウス	8	3,063 ^a	75.3 ^a			82	6.9	82.2
ラット	5	4,305	85.9	584	5.7	39	1.9	93.4
ウサギ	5	7,490	60.7	2,560	15.2	13	1.2	77.1
イヌ	5	15,720	57.9	3,758	12.6	169	3.0	73.5

a : 投与後 0~6 時間の測定値

④ 胆汁中排泄

ラット (SD 系、雄 5 匹) にピコザマイシンを単回筋肉内投与 (50 mg/kg 体重) し、投与後 3 時間の胆汁中排泄についてバイオアッセイにより測定された結果、投与量の 0.24% であった。(参照 4)

(4) 薬物動態試験 (サル、ピコザマイシン、経口投与)

サル (5 頭) にピコザマイシンを単回経口投与 (40 mg/kg 体重) し、投与 72 時間後までの尿及び糞中排泄が測定された。

その結果、糞中排泄率は 35.0~75.0% (平均 46.2%) で、尿中排泄率は 1.8~4.0% (平均 3.1%) であった。総排泄率は 38.5~79.0% (平均 49.2%) であった。(参照 4)

(5) 薬物動態試験 (牛及び豚、ビコザマイシン、筋肉内及び静脈内投与)

牛 (ホルスタイン種) 及び豚 (LWD) を用いたビコザマイシンの各種条件下 (単回筋肉内、単回静脈内、3 回連続静脈内及び 3 回連続筋肉内投与) の投与 (20 mg/kg 体重) による薬物動態試験が実施された。

結果を表 10 に示す。

ビコザマイシンは、投与経路及び動物種が異なっても、その吸収及び排泄においてはほぼ同様の推移を示し、投与 0.5 時間後に血清 C_{max} に達し、投与 12 時間後までに検出限界未満となった。牛の 3 回連続静脈内投与試験においては、最終投与 12 時間後まで検出された。牛の 3 回連続筋肉内投与試験における尿中濃度は、最終投与 1 時間後に最高値に達し、その後血清中濃度と同様速やかに減少し、最終投与 24 時間後には、1.7 mg/L になった。

尿中の代謝産物を TLC バイオオートグラフで測定したところ、常用標準ビコザマイシンの R_f 値に一致する物質以外の抗菌活性は認められず、ビコザマイシンは生体内で代謝されることなく尿中に排出されると考えられた。(参照 4、6)

表 10 牛及び豚におけるビコザマイシン各種投与後の平均血清中及び尿中濃度 (mg/L)

動物種	試料	投与方法	最終投与後時間 (h)						
			0.5	1	2	3	6	12	24
豚	血清	単回筋肉内	24.0	23.1	19.5	12.2	2.8	<LOD ^a	<LOD
牛		3 回筋肉内	22.6	16.5		6.0	2.0	<LOD ^b	<LOD
牛		3 回筋肉内	38.2			19.8	6.5	<LOD ^b	<LOD
牛		単回静脈内	43.6	25.3	11.8	7.2	1.5	<LOD ^a	<LOD
牛		3 回静脈内	177.0			31.3	17.4	3.1	<LOD ^b
牛	尿	3 回筋肉内	272.0	428.0		276.8	114.4	16.2	1.7

LOD : 検出限界 a : 0.625 mg/L b : 0.39 mg/L

(6) 薬物動態試験 (豚、ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

豚を用いた安息香酸ビコザマイシン及びビコザマイシンの経口投与 (それぞれ 10 及び 100 mg(力価)/kg 体重) 試験では、 T_{max} は同等であったが、安息香酸ビコザマイシンの投与量がビコザマイシンの 10 分の 1 であるにもかかわらず、 C_{max} は安息香酸ビコザマイシンの濃度の方が 1.5 倍高かった。

安息香酸ビコザマイシンを単回混餌又は飲水投与 (10 mg(力価)/kg 体重) 後、血中ビコザマイシン濃度が測定された。混餌投与では投与 3 時間後に C_{max} (2.12 mg/L) に達し、飲水投与では投与 3 時間後に C_{max} (2.36 mg/L) に達した。投与方法の違いによる吸収の差は認められなかった。5 日間投与試験でも同様の結果が得られた。安息香酸ビコザマイシンの豚への経口投与 (10 mg(力価)/kg 体重) では、血液及び各組織 (肝臓、腎臓、肺及び筋肉) に分布し、その濃度は 0.31~0.71 mg/kg で肺組織中濃度が最も高かった。各組織における T_{max} は、肝臓では投与 3 時間後、他の組織では、投与 0.5 時間後で

あった。安息香酸ピコザマイシンの経口投与（10 mg(力価)/kg 体重）の結果とピコザマイシンの筋肉内投与（10 mg(力価)/kg 体重）の結果を比較すると、投与3時間後以降の各組織中ピコザマイシン濃度は、大部分の組織で安息香酸ピコザマイシン投与時の方が上回っていた。

安息香酸ピコザマイシンの経口投与（20 mg(力価)/kg 体重）後の尿中には、安息香酸ピコザマイシンがわずかに検出されたが、大部分はピコザマイシン及び馬尿酸として排泄された。

豚を用いた安息香酸ピコザマイシン製剤の混餌及び飲水投与（投与量不記載）のクロスオーバー試験が実施された。血中濃度を測定し、両投与方法における吸収及び排泄について T_{max} 、 C_{max} 及び AUC を指標として比較検討された（検出限界：1.0 mg/L）。

結果を表 11 に示す。

両投与方法間に問題が生じる程度の差はないと判断された。（参照 4）

表 11 豚における安息香酸ピコザマイシン製剤の各投与方法での薬物動態パラメータ（平均値）

方法	T_{max} (h)	C_{max} (mg/L)	AUC (mg · h/L)
混餌投与	2.9	5.23	37.35
飲水投与	2.8	5.53	35.68

検出限界：1.0 mg/L

(7) 薬物動態試験（鶏、ピコザマイシン、経口投与）

鶏（肉用鶏）にピコザマイシンを単回経口投与（500 mg/kg 体重）し、経時的に血清、組織、消化管内容物及び排泄物中濃度が測定された（検出限界：1.25 ppm）。

血清中濃度は投与4時間後に C_{max} （16.5 mg/L）に達し、組織中濃度も投与4時間後に C_{max} に達した。その濃度は高い方から、腎臓、肝臓、血清、血液、筋肉、脂肪の順であった。

投与24時間後の嗦のう、筋胃及び小腸の内容物中の濃度は検出限界未満であったが、盲腸内容物中濃度は 5.2 mg/g であった。（参照 4）

(8) 薬物動態試験（ぶり、安息香酸ピコザマイシン、経口投与）

① 吸収及び分布

ぶりに安息香酸ピコザマイシンを混餌投与（ピコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重）した時、ピコザマイシンの血中 C_{max} は 3.61 mg/L であった。

ぶりに安息香酸ピコザマイシンを経口投与（ピコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重）し、安息香酸ピコザマイシン及びピコザマイシンの血液及び組織中濃度が測定された。

安息香酸ビコザマイシンの血中及び組織中 $C_{\max}$ ($T_{\max}$) は、高い順に、肝臓: 9.67 mg/kg (6 時間)、脾臓: 5.75 mg/kg (6 時間)、腎臓: 5.57 mg/kg (6 時間)、血液: 4.04 mg/L (6 時間) 及び筋肉 2.52 mg/kg (9 時間) であった。

また、有効活性成分であるビコザマイシンの血中及び組織中 $C_{\max}$ ($T_{\max}$) は、肝臓: 5.20 mg/kg (6 時間)、腎臓: 3.84 mg/kg (30 時間)、血液: 2.35 mg/L (48 時間)、脾臓: 2.19 mg/kg (48 時間) 及び筋肉 0.38 mg/kg (48 時間) であった。

安息香酸ビコザマイシン及びビコザマイシンの血液及び組織中濃度の推移を比較すると、安息香酸ビコザマイシンの方が速やかに $C_{\max}$ に達し、その後比較的短時間で消失する傾向を示した。

② 加水分解

ぶりに安息香酸ビコザマイシンを経口投与 (ビコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重) し、血液及び組織中における加水分解について検討された。

安息香酸ビコザマイシンのぶりの血液及び組織中分解率は、血液及び血漿でそれぞれ 15.8 及び 35.6% で、肝臓、腎臓等の組織ではほとんど分解がみられなかった。

③ 長期間投与による蓄積性

ぶりに安息香酸ビコザマイシンを長期間投与 (ビコザマイシンとして 10 mg/kg 体重、投与経路不記載) し、血中ビコザマイシンの蓄積性について検討された。

血中のビコザマイシン濃度は、一時的に上昇するが、 $C_{\max}$ (約 5.5 mg/L) に達すると、その後やや低下し、定常状態となったことから、安息香酸ビコザマイシンを長期間投与しても代謝物であるビコザマイシンは蓄積しないと考えられた。

また、ビコザマイシンの消失パターンを投与回数別 (単回、6、11、16 及び 21 日間) に検討したところ、いずれの投与回数でも消失速度及び量に大差はみられなかった。(参照 4)

(9) 薬物動態試験 (ヒト)

ヒトにビコザマイシンを筋肉内投与 (500 mg 又は 1,000 mg/ヒト) すると、500 mg/ヒト投与群では投与 30 分後に血清 $C_{\max}$ (18.0 $\mu\text{g/mL}$) に達し、投与 2 時間後には検出限界 (15.0 $\mu\text{g/mL}$) 未満となり、1,000 mg/ヒト投与群では投与 1 時間後に血清 $C_{\max}$ (31.9 $\mu\text{g/mL}$) に達し、投与 5 時間後には検出限界未満となった。投与量のほとんどが尿中に排泄された。

経口投与 (1,000 mg/ヒト) した場合の最初の 24 時間での尿中排泄率は、2.9% であった。(参照 4、7)

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛、ビコザマイシン、経口投与)

子牛 (ホルスタイン種、雄 1 頭/時点) にビコザマイシンを単回経口投与³ (100 mg(力

³ 少量の飼料に混合して投与

価)/kg 体重) し、投与 2、8、24、48 及び 72 時間後に血液及び組織中残留がバイオアッセイにより測定された (定量限界 : 0.1 mg/kg)。

結果を表 12 に示す。

ビコザマイシンは、血液及び肝臓では投与 24 時間後に、心臓及び筋肉では投与 48 時間後に消失した。胃、小腸、大腸及び腎臓では投与 48 時間後にも残留がみられたが、投与 72 時間後には、全組織で検出されなかった。(参照 4)

表 12 牛におけるビコザマイシン単回経口投与後の血液及び組織中残留 (mg/kg)

試料	投与後時間 (h)				
	2	8	24	48	72
血 液	0.3	0.6	—	—	—
心 臓	0.56	2.5	0.6	—	—
肝 臓	1.0	2.6	—	—	—
腎 臓	4.4	10.0	0.17	0.22	—
筋 肉	0.2	1.0	0.1	—	—
胃	4.6	1.5	0.1	0.1	—
小 腸	3.0	9.0	0.22	0.22	—
大 腸	1.0	30.0	0.5	0.36	—

— : 定量限界 (0.1 mg/kg) 未満

(2) 残留試験 (牛、ビコザマイシン、筋肉内投与)

子牛 (ホルスタイン種、21~31 日齢、雌雄、2 頭/時点) にビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与 (ビコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3、5、7、10 及び 14 日後に組織 (脳、筋肉、小腸、肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓及び注射部位) 中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/kg)。

結果を表 13 に示す。

最終投与 1 日後には、全組織からビコザマイシンが検出されたが、最終投与 2 日後には脳が、最終投与 3 日後には腎臓及び注射部位を除く全組織が検出限界未満となり、最終投与 5 日後には全例が検出限界未満となった。(参照 4)

表 13 牛におけるピコザマイシン製剤 3 日間筋肉内投与後の組織中残留 (mg/kg)

組織	最終投与後時間 (日)				
	1	2	3	5	7
脳	0.05	—	—		
	0.09	—	—		
筋肉	0.29	0.07	—	—	
	0.48	0.07	—	—	
小腸	0.13	—	—	—	
	0.32	0.06	—	—	
肺	0.26	0.08	—	—	
	0.74	—	—	—	
心臓	0.59	0.08	—	—	
	0.96	0.07	—	—	
脾臓	0.28	0.06	—	—	
	0.60	0.07	—	—	
肝臓	0.17	0.07	—	—	
	0.39	0.07	—	—	
腎臓	0.29	0.23	0.09	—	—
	0.80	0.20	0.10	—	—
注射部位	1.85	0.30	—	—	—
	1.38	0.31	0.05	—	—

— : 検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

(3) 残留試験 (牛、ピコザマイシン、筋肉内投与)

子牛 (雌雄、2 頭/時点) にピコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与 (ピコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、最終投与 1、2、3、5 及び 7 日後の組織 (脳、胃、筋肉、脂肪、小腸、肺、心臓、脾臓、肝臓、腎臓及び注射部位) 中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/kg)。

その結果、最終投与 1 日後には全組織からピコザマイシンが検出されたが、最終投与 2 日後には肝臓、腎臓及び注射部位を除く全組織が検出限界未満となり、最終投与 3 日後には全例が検出限界未満となった。(参照 4)

(4) 残留試験 (乳汁、ピコザマイシン、筋肉内及び静脈内投与)

泌乳牛 (ホルスタイン種、5 頭/群) にピコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与 (ピコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) 又は静脈内投与 (ピコザマイシンとして 100 mg/kg 体重/日) し、最終投与後朝夕 2 回の搾乳時の乳汁中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/L)。

結果を表 14 及び 15 に示す。

筋肉内投与では、最終投与 1 日後の夕方までは 4 例に残留がみられたが、最終投与 2

日後の朝以降は全例が検出限界未満となった。

静脈内投与では、最終投与1日後の夕方では4例から、最終投与2日後の朝では1例から検出され、同夕方には全例が検出限界未満になった。(参照4)

表 14 泌乳牛におけるビコザマイシン製剤3日間筋肉内投与後の乳汁中残留 (mg/L)

牛番号	投与後時間 (日) : 搾乳時点								
	当日	1		2		3		4	
	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
1	2.25	0.76	0.14	—	—	—	—	—	—
2	2.15	0.15	—	—	—	—	—	—	—
3	2.30	0.35	0.05	—	—	—	—	—	—
4	2.10	0.22	0.05	—	—	—	—	—	—
5	8.40	0.45	0.07	—	—	—	—	—	—

— : 検出限界 (0.05 mg/L) 未満

表 15 泌乳牛におけるビコザマイシン製剤3日間静脈内投与後の乳汁中残留 (mg/L)

牛番号	投与後時間 (日) : 搾乳時点								
	当日	1		2		3		4	
	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕	朝	夕
6	8.00	1.25	0.12	—	—	—	—	—	—
7	5.10	0.57	—	—	—	—	—	—	—
8	5.20	1.25	0.08	—	—	—	—	—	—
9	8.10	3.00	0.44	0.09	—	—	—	—	—
10	7.20	1.00	0.07	—	—	—	—	—	—

— : 検出限界 (0.05 mg/L) 未満

(5) 残留試験 (乳汁、ビコザマイシン、筋肉内投与)

泌乳牛 (ホルスタイン種、5 頭) にビコザマイシン製剤を3日間筋肉内投与 (ビコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、最終投与後朝夕2回の搾乳時の乳汁中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/L)。

その結果、最終投与1日後の夕方では4例に、最終投与2日後の朝には1例にビコザマイシンが検出されたが、同夕方には全例が検出限界未満となった。(参照4)

(6) 残留試験 (豚、ビコザマイシン、経口投与)

豚 (2 頭/時点) にビコザマイシンを単回経口投与⁴ (100 mg(力価)/kg 体重) し、投与2、8、24、48 及び 72 時間後の血液及び組織中残留についてバイオアッセイにより測定された (定量限界 : 0.1 mg/kg)。

⁴ 少量の飼料に混合して投与

結果を表 16 に示す。

投与 48 時間後には、血液、筋肉、胃及び小腸で抗菌活性は消失し、心臓、肝臓、腎臓及び大腸では抗菌活性が認められたが、投与 72 時間後にはいずれの組織からも検出されなかった。(参照 4)

表 16 豚におけるビコザマイシン単回経口投与後の血液及び組織中残留
(mg/kg 又は mg/L)

試料	投与後時間 (h)				
	2	8	24	48	72
血液	1.2	2.0	0.2	—	—
	0.4	0.4	0.12	—	—
心臓	0.5	0.5	0.5	0.3	—
	1.1	0.3	0.3	0.1	—
肝臓	5.0	2.0	0.5	0.2	—
	2.0	4.8	0.5	0.1	—
腎臓	15.0	32.0	1.5	0.7	—
	8.2	20.0	1.3	0.3	—
筋肉	—	0.8	0.2	—	—
	—	0.2	0.1	—	—
胃	50.0	3.0	0.3	—	—
	70.0	2.0	0.5	—	—
小腸	20.0	10.0	0.1	—	—
	10.0	16.0	0.3	—	—
大腸	0.4	2.0	5.8	0.2	—
	1.0	0.6	2.2	0.16	—

— : 定量限界 (0.1 mg/kg) 未満

(7) 残留試験 (豚、ビコザマイシン、混餌投与)

3 施設 (施設 A、B 及び C) で豚 (1 頭/時点) にビコザマイシンを 13 週間混餌投与 (20、100 又は 500 ppm) し、投与開始 6 週後、投与終了時点並びに最終投与 1、3、5 及び 7 日後の組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び小腸) 中の残留について、バイオアッセイにより 3 分析機関 (分析機関 D、E 及び F) で測定された。

測定値が検出限界未満になった時点を表 17 に示す。

組織中残留は、投与終了時点では、肝臓、腎臓及び腸管に残留が認められたが、最終投与 1 日後には、500 ppm 投与 1 試験群の腎臓から検出されたのみで、それ以降は全組織でいずれの混餌濃度においても検出限界未満になった。(参照 4)

表 17 豚におけるビコザマイシン 13 週間混餌投与後の組織中残留

施設	分析機関	混餌濃度 (ppm)	ビコザマイシンが最後に検出された日 ^a				
			肝臓	腎臓	筋肉	脂肪	腸管
A	D	20	—	—	—	—	—
		100	—	0	—	—	—
		500	0	0	—	—	0
	E	20	—	—	—	—	—
		100	—	—	—	—	—
		500	0	0	—	—	0
B	E	20	—	0	—	—	0
		100	0	0	—	—	0
		500	0	0	—	—	0
	F	20	—	0	—	—	—
		100	—	0	—	—	—
		500	0	0	—	—	0
C	F	20	—	—	—	—	—
		100	—	0	—	—	—
		500	0	0	—	—	0
	E	20	—	—	—	—	0
		100	—	0	—	—	0
		500	—	1	—	—	—

a：最終投与日検出を 0、その翌日（最終投与 1 日後）検出を 1 とする。

—：最終投与日当日ですでに検出限界未満になっていたもの

(8) 残留試験（豚、ビコザマイシン、筋肉内投与）

豚（LWD、125～145 日齢、去勢雄及び雌、3 頭/時点）にビコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与（ビコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日）し、最終投与 6 時間、1、2、3、5 及び 7 日後の組織（肺、肝臓、脾臓、小腸、脂肪、筋肉、腎臓、心臓及び注射部位）中残留がバイオアッセイにより測定された（検出限界：0.05 mg/kg）。

結果を表 18 に示す。

最終投与 6 時間後には全組織からビコザマイシンが検出されたが、脂肪は最終投与 1 日後、筋肉、肝臓、脾臓、心臓、肺、腎臓及び小腸では最終投与 2 日後に検出限界未満となった。注射部位では最終投与 5 日後に全例が検出限界未満となった。（参照 4）

表 18 豚におけるピコザマイシン製剤 3 日間筋肉内投与後の平均組織中残留 (mg/kg)

組織	投与後時間 (日)					
	6 時間	1	2	3	5	7
筋肉	1.22	0.47	—	—		
肝臓	1.81	<0.05~0.09 ^a	—	—		
脾臓	5.78	0.10	—	—		
心臓	1.40	0.19	—	—		
肺	3.12	0.06	—	—		
腎臓	8.40	0.08	—	—		
小腸	1.23	0.07	—	—		
脂肪	0.36	—	—			
注射部位	8.40	0.28	0.18	<0.05~0.06 ^a	—	—

n=3 — : 検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満

(9) 残留試験 (豚、ピコザマイシン、筋肉内投与)

豚 (LWD、95~120 日齢、去勢雄及び雌、3 頭/時点) にピコザマイシン製剤を 3 日間筋肉内投与 (ピコザマイシンとして 20 mg/kg 体重/日) し、最終投与 6 時間、1、2、3、5 及び 7 日後の組織 (肺、肝臓、脾臓、小腸、脂肪、筋肉、腎臓、心臓及び注射部位) 中残留がバイオアッセイにより測定された (検出限界 : 0.05 mg/kg)。

最終投与 6 時間後には全組織からピコザマイシンが検出されたが、脂肪は最終投与 1 日後、筋肉、肝臓、脾臓、心臓、肺、腎臓及び小腸では最終投与 2 日後に検出限界未満となった。注射部位では最終投与 5 日後に全例が検出限界未満となった。(参照 4)

(10) 残留試験 (豚、安息香酸ピコザマイシン、混餌投与)

子豚 (LWD、80~100 日齢、3 頭/時点、1 頭/対照群) に安息香酸ピコザマイシンを 7 日間混餌投与 (0、50 又は 200 ppm) し、最終投与 0、1、3、5 及び 7 日後に血液及び組織 (筋肉、脂肪、肝臓、腎臓及び小腸) 中の安息香酸ピコザマイシン及びピコザマイシン残留が HPLC により測定された。

結果を表 19 及び 20 に示す。

安息香酸ピコザマイシンは、最終投与 0 日後に 50 ppm 投与群の腎臓及び小腸並びに 200 ppm 投与群の血液及び全組織から検出されたが、最終投与 3 日後には両投与群の全例が検出限界 (0.04 mg/kg) 未満となった。

ピコザマイシンは、最終投与 0 日後に両投与群の血液及び全組織から検出されたが、最終投与 3 日後には両投与群の全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。(参照 4)

表 19 豚における安息香酸ビコザマイシン 7 日間混餌投与後の血液及び組織中の安息香酸ビコザマイシンの平均残留 (mg/kg)

投与量 (ppm)	試料	最終投与後時間 (日)				
		0	1	3	5	7
50	血液	—	—	—	—	—
	筋肉	—	—	—	—	—
	脂肪	—	—	—	—	—
	肝臓	—	—	—	—	—
	腎臓	<0.04~0.04 ^a	—	—	—	—
	小腸	<0.04~0.17 ^a	—	—	—	—
200	血液	<0.04~0.06 ^a	—	—	—	—
	筋肉	0.11	—	—	—	—
	脂肪	<0.04~0.06 ^a	—	—	—	—
	肝臓	<0.04~0.04 ^a	—	—	—	—
	腎臓	<0.04~0.05 ^a	—	—	—	—
	小腸	0.29	—	—	—	—

n=3 — : 3 例とも検出限界 (0.04 mg/kg) 未満 □ : 未測定

a : 測定値の一部が検出限界 (0.04 mg/kg) 未満

表 20 豚における安息香酸ビコザマイシン 7 日間混餌投与後の血液及び組織中のビコザマイシンの平均残留 (mg/kg)

投与量 (ppm)	試料	最終投与後時間 (日)				
		0	1	3	5	7
50	血液	0.13	—	—	—	—
	筋肉	0.07	—	—	—	—
	脂肪	<0.05~0.10 ^a	<0.05~0.08 ^a	—	—	—
	肝臓	0.51	—	—	—	—
	腎臓	0.86	<0.05~0.06 ^a	—	—	—
	小腸	0.43	—	—	—	—
200	血液	0.47	—	—	—	—
	筋肉	0.15	—	—	—	—
	脂肪	0.27	—	—	—	—
	肝臓	3.30	—	—	—	—
	腎臓	2.69	<0.05~0.09 ^a	—	—	—
	小腸	2.33	—	—	—	—

n=3 — : 3 例とも検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満

(11) 残留試験 (豚、安息香酸ビコザマイシン、混餌投与)

子豚 (LW、2~3 か月齢、3 頭/時点、1 頭/対照群) に安息香酸ビコザマイシンを 7 日間混餌投与 (0、50 又は 200 ppm) し、最終投与 2 時間、1、3、5 及び 7 日後の血液及び組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸) 中の安息香酸ビコザマイシン及びビコザマイシン残留が HPLC により測定された。

その結果、安息香酸ビコザマイシンでは、最終投与 2 時間後に 50 ppm 投与群の小腸に 1 例並びに 200 ppm 投与群の血液、筋肉、腎臓及び小腸から検出されたが、以降は両投与群の全例が検出限界 (0.04 mg/kg) 未満となった。

ビコザマイシンでは、最終投与 2 時間後に両投与群の血液及び全組織から検出されたが、最終投与 1 日後には 50 ppm 投与群、最終投与 5 日後には 200 ppm 投与群の全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。(参照 4)

(12) 残留試験 (鶏、ビコザマイシン、混餌投与)

3 施設 (施設 A、B 及び C) で鶏 (肉用鶏、40 羽/中間時点及び 16 羽/最終投与後時点) にビコザマイシンを 8 週間混餌投与 (20、100 又は 500 ppm) し、投与開始 4 週後、投与終了時点並びに最終投与 1、3、5 及び 7 日後の組織 (肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪) 中の残留が、バイオアッセイにより 3 分析機関 (分析機関 D、E 及び F) で測定された。

測定値が検出限界未満になった時点を表 21 に示す。

投与終了時点では全ての組織に残留がみられ、最終投与 1 日後には、100 ppm 投与 1 試験群及び 500 ppm 投与 4 試験群の腎臓並びに 500 ppm 投与 1 試験群の脂肪から検出された。それ以降は全組織でいずれの混餌濃度においても検出限界未満になった。(参照 4)

表 21 鶏におけるビコザマイシン 8 週間混餌投与後の組織中残留

施設	分析機関	混餌濃度 (ppm)	ビコザマイシンが最後に検出された日 ^a			
			肝臓	腎臓	筋肉	脂肪
A	D	20	—	—	—	—
		100	—	—	—	—
		500	—	1	—	—
	E	20	—	—	—	—
		100	—	1	—	—
		500	—	1	—	—
B	E	20	—	—	—	—
		100	—	0	—	—
		500	—	0	0	—
	F	20	—	—	—	—
		100	—	—	—	—
		500	0	0	—	—
C	F	20	—	—	—	—
		100	—	0	—	—
		500	0	1	—	0
	E	20	—	—	—	—
		100	—	0	—	0
		500	0	1	0	1

a: 最終投与日検出を 0、その翌日（最終投与 1 日後）検出を 1 とする。

—: 最終投与日当日ですでに検出限界未満になっていたもの

(13) 残留試験（卵、ビコザマイシン、混餌投与）

産卵鶏（ノーリン 101 号、20 羽/群）にビコザマイシンを 5 週間混餌投与（0、20、100 又は 500 ppm）し、投与前、投与開始 1、3、5、7、15、25 及び 35 日後並びに最終投与 1、3、5 及び 7 日後の 12 回、それぞれ前日の午後 5 時から当日午前 10 時までに産卵された卵を各群 15 個採取し、卵中の残留がバイオアッセイにより測定された（検出限界：卵黄、卵白ともに 0.05 ppm）。

結果を表 22 に示す。

500 ppm 投与群では、卵白からはいずれの時点においても検出されなかったが、卵黄では、投与開始 3 日後から検出され、以後経時的に増加傾向を示し、最終投与日（投与開始 35 日後）には 0.13 ppm であった。しかし、最終投与後は速やかに減少し、最終投与 5 日後には検出限界未満となった。20 及び 100 ppm 投与群では、卵白、卵黄ともにいずれの時点においても検出されなかった。（参照 4）

表 22 産卵鶏におけるピコザマイシン 35 日間混餌投与後の卵中残留 (ppm)

投与量 (ppm)	部位	投与開始後時間 (日)							最終投与後時間 (日)			
		1	3	5	7	15	25	35	1	3	5	7
20	卵黄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	卵白	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
100	卵黄	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	卵白	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
500	卵黄	—	0.05	0.09	0.08	0.11	0.12	0.13	0.13	0.05	—	—
	卵白	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

— : 検出限界 (0.05 ppm) 未満

(14) 残留試験 (ぶり、安息香酸ピコザマイシン、混餌投与)

ぶり (当歳魚、5 尾/時点) に安息香酸ピコザマイシンを 5 日間混餌投与 (ピコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重) し、投与前、最終投与 1、2、7、11、14、18、21、25、27、40 及び 48 日後の血液及び組織 (筋肉、肝臓及び腎臓) 中のピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシン残留が HPLC により測定された (検出限界 : 0.05 mg/kg 又は mg/L)。

結果を表 23 及び 24 に示す。

いずれの試料においてもピコザマイシン濃度が 2 時点続いて全例が検出限界未満となるまで測定を行った結果、血液、筋肉、肝臓及び腎臓では、それぞれ最終投与 21、25、18 及び 21 日後に全例が検出限界未満となった。

また、安息香酸ピコザマイシンでは、最終投与 1 日後には全試料から検出されたが、各試料のピコザマイシン濃度が検出限界未満になった時点から 2 時点後までの全試料が検出限界未満となった。(参照 4)

表 23 ぶりにおける安息香酸ピコザマイシン 5 日間混餌投与後の血液及び組織中の平均ピコザマイシン濃度 (mg/kg 又は mg/L)

試料	最終投与後時間 (日)								
	1	2	7	11	14	18	21	25	27
血液	7.65	6.25	<0.05~0.32 ^a	0.13	<0.05~0.05 ^a	<0.05~0.05 ^a	—	—	—
筋肉	1.28	1.65	<0.05~0.41 ^a	0.21	0.09	0.08	<0.05~0.05 ^a	—	—
肝臓	12.16	5.79	<0.05~0.28 ^a	<0.05~0.16	<0.05~0.06 ^a	—	—	—	—
腎臓	11.89	9.99	<0.05~0.70 ^a	0.13	<0.05~0.08 ^a	<0.05~0.06 ^a	—	—	—

n=5 — : 全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満 □ : 未測定

a : 測定値の一部が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満

表 24 ぶりにおける安息香酸ピコザマイシン 5 日間混餌投与後の血液及び組織中の
平均安息香酸ピコザマイシン濃度 (mg/kg 又は mg/L)

試料	最終投与後時間 (日)				
	1	18	21	25	27
血液	5.27		—	—	
筋肉	5.79			—	—
肝臓	8.89	—	—		
腎臓	7.09		—	—	

n=5

— : 全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満

□ : 未測定

(15) 残留試験 (ぶり、安息香酸ピコザマイシン、混餌投与)

ぶり (当歳魚、5 尾/時点) に安息香酸ピコザマイシンを 5 日間混餌投与 (ピコザマイシンとして 20 mg(力価)/kg 体重) し、投与前、最終投与 1、5、7、11、14、18、21、23、25、27 及び 35 日後の血液及び組織 (筋肉、肝臓及び腎臓) 中のピコザマイシン及び安息香酸ピコザマイシン残留が HPLC により測定された。

ピコザマイシンは、最終投与 7 日後までは全試料から検出されたが、血液、筋肉、肝臓及び腎臓ではそれぞれ最終投与 18、23、14 及び 21 日後に全例が検出限界 (0.05 mg/kg) 未満となった。

安息香酸ピコザマイシンは、最終投与 1 日後の全試料から検出されたが、血液及び各組織ともピコザマイシンの残留消失時点 (血液、筋肉、肝臓及び腎臓ではそれぞれ最終投与 18、23、14 及び 21 日後) 及びその次の時点の試料では全例が検出限界 (0.04 mg/kg) 未満となった。(参照 4)

3. 遺伝毒性試験

ピコザマイシンの遺伝毒性に関する各種の *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 25 及び 26 に示す。(参照 4)

表 25 *in vitro* 試験

添加物質	検査項目	試験対象	用量	結果
ピコザマイシン	復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、 TA1538 <i>Escherichia coli</i> B/r WP2 trp ⁻	50、100、200、500、1,000 µg/plate (−S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA1535、TA1538	50、100、200、500 µg/plate (+S9)	陰性
		<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537、 TA1538 <i>E. coli</i> B/r WP2 trp ⁻ 、WP2 trp ⁻ hcr	20、50、100、200、500、 1,000 µg/plate (±S9)	陰性
	DNA 修復試験	<i>Bacillus subtilis</i> H17 (Rec ⁺)、 M45 (Rec ⁻)	10、100、1,000 µg/disk	陰性
安息香酸ピコザマイシン	復帰突然変異試験	<i>S. typhimurium</i> TA98、TA100、 TA1535、TA1537 <i>E. coli</i> WP2 uvrA ⁻	0、78.1、156.3、312.5、 625、1,250、2,500、5,000 µg/plate (±S9)	陰性
	染色体異常試験	CHL 細胞	直接法： 0、15.6、31.3、62.5、125、 250 µg/mL 24、48 時間処理	陰性
			代謝活性化法： 0、125、250、500、1,000 µg/mL (±S9)	陰性

表 26 *in vivo* 試験

投与物質	検査項目	試験対象	用量	結果
ビコザマイシン	小核試験	マウス骨髄細胞	0、1,250、2,500、5,000 mg/kg 体重 単回腹腔内投与	陰性
安息香酸ビコザマイシン	小核試験	マウス骨髄細胞	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回及び 4 日間強制経口 投与	陰性

in vitro 及び *in vivo* 試験のいずれにおいても陰性の結果が得られたことから、ビコザマイシンには、生体に影響を及ぼす遺伝毒性はないと考えられる。

4. 急性毒性試験

(1) ビコザマイシンの急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ及び鶏）

ビコザマイシンの急性毒性試験が各動物種（マウス、ラット、イヌ及び鶏）を用いて各投与経路（経口、静脈内、腹腔内及び皮下）により実施されている。

結果を表 27 に示した。

マウス及びラットでは、一部に体重の一過性の減少がみられたのみで、いずれの投与経路でも、投与後の一般状態に異常はみられず死亡例もなかった。剖検における異常はみられなかった。

イヌの静脈内投与群では、4,000 mg/kg 体重投与群で、1 例が投与 24 時間後に死亡した。一過性の体重減少がみられ、観察期間終了時まで持続した。剖検における異常もみられなかった。経口投与群では異常所見及び死亡例はみられなかった。

鶏では、一過性の水様便排泄がみられたのみであった。（参照 4）

表 27 ビコザマイシンの急性毒性試験結果 (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	LD ₅₀	
		雄	雌
マウス (ICR 系)	経 口	>4,000	>4,000
	静脈内	>4,000	>4,000
	腹腔内	>4,000	>4,000
	皮 下	>4,000	>4,000
ラット (SD 系)	経 口	>4,000	>4,000
	静脈内	>2,000	>2,000
	腹腔内	>4,000	>4,000
	皮 下	>4,000	>4,000
イヌ	経 口	>4,000	>1,000
	静脈内	>4,000	>4,000
鶏 (アーバーエーカー)	経 口	>3,200	

(2) 安息香酸ビコザマイシンの急性毒性 (マウス及びラット)

安息香酸ビコザマイシンの急性毒性試験がマウス及びラットを用いて各投与経路 (経口、腹腔内及び皮下) により実施されている。

結果を表 28 に示す。

特に経口投与での毒性は低く、2,000 mg/kg 体重を投与しても、死亡例はなかった。(参照 4)

表 28 安息香酸ビコザマイシンの急性毒性試験結果 (mg/kg 体重)

動物種	投与経路	LD ₅₀	
		雄	雌
マウス (ICR 系)	経 口	>2,000	>2,000
	腹腔内	763	800~900
	皮 下	3,000~4,000	3,500~4,000
ラット (SD 系)	経 口	>2,000	>2,000
	腹腔内	397~642	450~700
	皮 下	940	1,299

5. 亜急性毒性試験

(1) 4 週間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

ラット (SD 系、雌雄各 12 匹/群) に安息香酸ビコザマイシンを 4 週間強制経口投与 (0、200、650 又は 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 5 例及び雌 6 例で一過性の流涎がみら

れた。

体重では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で増加抑制がみられた。

尿検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でタンパク質の増加が、雌雄で比重の増加がみられた。

血液学的検査に投与の影響はみられなかったが、血液生化学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で Cl が減少し、雄で P が増加した。

剖検及び臓器重量では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で盲腸の絶対及び比重量並びに腎臓の比重量が増加した。

病理組織学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 3 例及び雌 1 例で腺胃部の軽度の糜爛並びに雄 6 例及び雌 3 例で脾臓濾胞の軽度の過形成がみられた。(参照 4)

本試験における NOAEL は、650 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、安息香酸ピコザマイシン、経口投与)

ラット (SD 系、雌雄各 12 匹/群) に安息香酸ピコザマイシンを 13 週間強制経口投与 (0、200、650 又は 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 7 例及び雌 4 例で一過性の流涎がみられた。

体重では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で増加抑制がみられた。

尿検査では、タンパク質の増加が 650 mg/kg 体重/日投与群の雌及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で、比重の増加が 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌でみられた。

血液学的検査に投与の影響はみられなかったが、血液生化学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で T.Chol の減少が、雄で Cl の減少及び P の増加がみられた。

剖検及び臓器重量では、650 mg/kg 体重/日以上投与群の雌で肝臓の比重量が、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で盲腸の絶対及び比重量並びに腎臓の比重量が増加した。

病理組織学的検査では、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 5 例及び雌 2 例で脾臓濾胞の軽度の過形成がみられた。(参照 4)

本試験における NOAEL は、200 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、ピコザマイシン、経口投与)

ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 10 匹/群) にピコザマイシンを 3 か月間強制経口投与 (0、250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、胃チューブにより投与) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査を実施し、最終投与後に血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、500 及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄並びに 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄に軟便がみられ、用量の増加及び日数の経過とともにその例数は増加した。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与に起因する変化はみられなかった。

臓器重量では、500 mg/kg 体重/日以上投与群で盲腸重量の用量相関的な増加がみられた。また、2,000 mg/kg 体重/日投与群で腎臓重量が増加したが、対応する病理組織学的変化はみられなかった。

他に、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査で、投与に起因する異常はみられなかった。(参照 4)

500 mg/kg 体重/日以上投与群でみられた盲腸重量の増加については、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、げっ歯類等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考えられた。軟便についてもこれに関連した変化であり、体重や一般状態に影響はなく、また、脱水や電解質の異常、消化管の病理組織学的変化もみられなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 6 か月間亜急性毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、経口投与)

ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 10 匹/群) にビコザマイシンを 6 か月間強制経口投与 (0、250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、胃チューブにより投与) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査を実施し、最終投与後に血液学的検査、血液生化学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、各投与群に軟便がみられ、用量の増加に伴って発現時間も早く、その例数も多くなった。

体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査に投与に起因する変化はみられなかった。

臓器重量では、投与群で盲腸重量の用量相関的な増加がみられた。

他に、剖検、臓器重量及び病理組織学的検査で、投与に起因する異常はみられなかった。(参照 4)

投与群でみられた盲腸重量の増加については、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、げっ歯類等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考えられた。軟便についてもこれに関連した変化であり、体重や一般状態に影響はなく、また、脱水や電解質の異常、消化管の病理組織学的変化もみられなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

(5) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、経口投与)

イヌ (ビーグル種、約 12 か月齢、雌雄各 2 匹/群) にビコザマイシンを 1 か月間経口投与 (0、250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、ゼラチンカプセルにより投与) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査並びに眼科学的検査を、最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、投与群の多くの例で投与期間中に軽度の下痢がしばしばみられた。また、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄 1 例で嘔吐が 1 回、雌 1 例で振戦が数回みられた。体重及び摂餌量に投与の影響はみられなかった。

血液学的検査及び尿検査で異常はみられなかった。血液生化学的検査では、250 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 例及び 500 mg/kg 体重/日投与群の雄 2 例で ALT 及び AST が一過性の高値を示したが、投与開始 4 週間後には正常値の範囲内に回復した。

剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査では、投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4)

投与群でみられた軽度な下痢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、体重への影響、脱水及び電解質の異常を示唆する変化もなく、消化管に病理組織学的変化もみられなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験における NOAEL は、1,000 mg/kg 体重/日の雌で振戦がみられたことから、500 mg/kg 体重/日と考えられた。

(6) 6 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ピコザマイシン、経口投与)

イヌ (ビーグル種、約 12 か月齢、雌雄各 3 匹/投与群、雌雄各 2 匹/対照群) にピコザマイシンを 1 か月間経口投与 (0、250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日、週 6 日、ゼラチンカプセルにより投与) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査、血液生化学的検査、肝及び腎機能検査、心電図検査並びに眼科学的検査を、最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、各投与群に下痢がみられ、用量増加に伴って発現例数及び頻度が増加した。また、各投与群の少数例で嘔吐が 1 回ずつみられた。

摂餌量が各投与群の少数例で少なかったが、体重に影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、各投与群の約半数例で投与開始初期に血清 ALT の高値がみられたが、投与の継続に関わらず、その後間もなく正常値の範囲内に回復した。

血液学的検査、剖検、病理組織学的検査等その他の検査項目に投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4)

投与群でみられた下痢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、体重への影響や脱水、電解質の異常を示唆する変化もなく、消化管に病理組織学的変化もなかったことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。嘔吐はイヌでは通常の状態でもみられる所見であること、その頻度も低いことから、毒性学的意義は乏しいと考えられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日と考えられた。

(7) 3 か月間亜急性毒性試験 (ラット、ピコザマイシン、皮下投与) (参考データ)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) にピコザマイシンを 3 か月間皮下投与 (250、500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査並びに血液生化学的検査を、

最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、2,000 mg/kg 体重/日投与群で投与直後にみられた流涎が、少数例に投与開始 50 日後頃から投与終了時まで毎日みられた。

血液学的検査では、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で Ht 及び Hb の軽度の減少が、2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌で WBC の軽度の増加がみられた。

臓器重量では、脾臓、肝臓及び腎臓重量が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で軽度増加した。

病理組織学的検査では、投与部位の炎症性変化が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 3 分の 1 及び 2,000 mg/kg 体重/日投与群の半数にみられた。また、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で脾臓に髄外造血がみられた。(参照 4)

(8) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、静脈内投与) (参考データ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/群) にビコザマイシンを 1 か月間静脈内投与 (250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査並びに血液生化学的検査を、最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

一般状態では、1,000 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に、嘔吐が投与後約 3 時間の間に発現し、このうちの 1 例では投与期間の後半に振戦並びに皮膚及び粘膜の蒼白化がみられた。

摂餌量の著しい減少が 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例にほぼ投与期間を通じてみられた。

血液学的検査では、500 mg/kg 体重/日投与群の 1 例及び 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 3 例に Ht 及び Hb の減少がみられ、そのうち 1,000 mg/kg 体重/日投与群の 1 例では RBC の減少もみられた。

剖検及び臓器重量では、500 mg/kg 体重/日以上投与群で脾臓の腫大及び重量増加がみられ、1,000 mg/kg 体重/日投与群では全例にみられた。

病理組織学的検査では、500 mg/kg 体重/日投与群の脾臓の腫大及び重量増加がみられた動物で骨髓の造血亢進及び脾臓の髄外造血が、他の 1 例に骨髓の造血亢進がみられた。1,000 mg/kg 体重/日投与群では、骨髓の造血亢進、脾臓のうっ血、ヘモジデリン沈着及び髄外造血並びに肝臓のクッパー細胞のヘモジデリン沈着がほぼ全例にみられた。さらに 1 例に肝臓のクッパー細胞の腫大及び過形成、中心静脈周囲の細胞浸潤並びに小肉芽腫がみられた。(参照 4)

(9) 1 か月間亜急性毒性試験 (イヌ、ビコザマイシン、皮下投与) (参考データ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 2 匹/投与群) にビコザマイシンを 1 か月間皮下投与 (250、500 又は 1,000 mg/kg 体重/日) し、亜急性毒性試験が実施された。投与期間中は一般状態の観察、体重及び摂餌量の測定、尿検査、血液学的検査並びに血液生化学的検査を、最終投与後には主要臓器の剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を実施した。

試験期間中、死亡例はみられなかった。

剖検で、各投与群の全例で皮膚の肥厚、皮下出血及び被験物質の貯留がみられ、250 mg/kg 体重/日投与群の1例及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の3例で腹部皮下に漿液の貯留がみられた。

病理組織学的検査では、各投与群の全例で投与部位の皮膚の炎症性変化がみられた。さらに、500 mg/kg 体重/日投与群の1例及び1,000 mg/kg 体重/日投与群の全例に脾臓のうっ血がみられ、1,000 mg/kg 体重/日投与群で脾臓の髄外造血の亢進及び骨髄の造血亢進がそれぞれ2例にみられた。(参照4)

6. 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験は実施されていない。

7. 生殖発生毒性試験

多世代生殖毒性試験は実施されていない。

(1) 発生毒性試験(マウス、ビコザマイシン、経口投与)

マウス(ICR系、3か月齢、20匹/群)の妊娠7~12日にビコザマイシンを経口投与(0、1,000、2,000又は4,000 mg/kg 体重/日)した試験が実施された。妊娠18日に母動物を帝王切開して胎児の観察を行った。また、各群の6例を自然分娩させ、児を生後21日まで観察した。

母動物では、各投与群とも一般状態、体重及び摂餌量に異常はみられなかった。

着床数、死亡及び生存胎児数は各群同様であったが、平均生存胎児体重は4,000 mg/kg 体重/日投与群でやや低値であった。胎児の外形異常は、対照群を含む各群で1~2例にみられたが、投与に起因する内臓及び骨格異常はみられなかった。

出生から離乳までの児の観察では、産児数、生児数、児の体重増加、死亡率及び行動のいずれにおいても投与の影響はみられなかった。また、外表及び内臓の異常例は各群とも認められなかった。(参照4)

本試験において、母動物に対するNOAELは、最高用量である4,000 mg/kg 体重/日、胎児に対するNOAELは、2,000 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

(2) 発生毒性試験(ラット、ビコザマイシン、経口投与)

ラット(SD系、3か月齢、20~23匹/群)の妊娠9~14日にビコザマイシンを経口投与(0、500、1,000又は2,000 mg/kg 体重/日)した試験が実施された。妊娠21日に母動物を帝王切開して胎児の観察を行った。また、各群の6例を自然分娩させ、児を生後21日まで観察した。

母動物では、各投与群とも一般状態、体重及び摂餌量に異常はみられなかった。

着床数及び生存胎児数は、1,000 mg/kg 体重/日投与群でやや高値を示したが、死亡胎児数及び生存胎児体重に各投与群間との有意差はなかった。外表奇形は対照群及び1,000 mg/kg 体重/日投与群にそれぞれ1例みられたのみで、投与に起因する内臓及び骨格異常はみられなかった。

出生から離乳までの児の観察では、産児数、生児数、児の体重増加、死亡率及び行動のいずれにおいても投与の影響はみられなかった。(参照 4)

本試験において、母動物及び胎児に対する NOAEL は、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

(3) 発生毒性試験 (ラット、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

ラット (SD 系) の妊娠 7~17 日に安息香酸ビコザマイシンを強制経口投与 (0、200、650 又は 2,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。

母動物では、2,000 mg/kg 体重/日投与群で投与直後に被験物質の苦みによると考えられる一過性の流涎、投与期間中の体重増加抑制及び摂餌量の低下傾向がみられた。

その他、母動物の一般状態、繁殖成績及び胎児において投与に起因する異常はみられなかった。(参照 4)

本試験において、母動物に対する NOAEL は、650 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は、最高用量である 2,000 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ、安息香酸ビコザマイシン、経口投与)

ウサギ (NZW 種、16 匹/群) の妊娠 6~18 日に安息香酸ビコザマイシンを強制経口投与 (0、100、320 又は 1,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。

母動物では、320 mg/kg 体重/日以上投与群で投与期間中に摂餌量減少を伴う体重増加抑制及び着床率の低下に伴う生存胎児数の減少が用量相関的にみられた。

胎児では、投与に起因する影響はみられなかった。(参照 4)

本試験において、母動物に対する NOAEL は、100 mg/kg 体重/日、胎児に対する NOAEL は、最高用量である 1,000 mg/kg 体重/日であり、催奇形性はないと考えられた。

(5) 発生毒性試験 (マウス、ビコザマイシン、皮下投与) (参考データ)

マウス (ICR 系、3~4 か月齢) の妊娠 9~14 日にビコザマイシンを皮下投与 (1,000、2,000 又は 4,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。妊娠 18 日に各群の 3 分の 2 の母動物を帝王切開して胎児の観察を行った。残りの母動物は自然分娩させ、児を生後 21 日まで観察した。

母動物では、各投与群とも一般状態、体重及び摂餌量に異常はみられなかった。

着床数、生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重並びに胎児の外形に投与に起因する内臓及び骨格異常はみられなかった。

出生から離乳までの児の観察では生児数、児の体重増加、生存率及び行動のいずれにも投与の影響はみられなかった。また、外形及び内臓の異常例は各群とも認められなかった。(参照 4)

(6) 発生毒性試験 (ラット、ビコザマイシン、皮下投与) (参考データ)

ラット (SD 系、3 か月齢) の妊娠 9~14 日にビコザマイシンを皮下投与 (500、1,000 又は 2,000 mg/kg 体重/日) した試験が実施された。妊娠 21 日に母動物を帝王切開して胎児の観察を行った。

母動物では、投与期間中、1,000 mg/kg 体重/日以上投与群で摂餌量減少を伴う体重増加抑制がみられた。

着床数、生存胎児数、死亡胎児数、胎児体重並びに胎児の外形、内臓及び骨格に投与に起因する異常はみられなかった。(参照 4)

8. 微生物学的影響に関する試験（ヒト由来臨床分離菌に対する MIC）

平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査」（平成 18 年 9 月～平成 19 年 3 月実施）において、ヒト由来臨床分離株等に対するビコザマイシンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が測定されている（表 29）。

表 29 ヒト由来臨床分離株におけるビコザマイシンの MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (μg/mL)	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	32	8~64
<i>Enterococcus</i> sp.	30	>128	>128
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> sp.	30	128	32~>128
<i>Fusobacterium</i> sp.	20	>128	>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	30	128	32~>128
<i>Eubacterium</i> sp.	20	>128	128~>128
<i>Clostridium</i> sp.	30	>128	>128
<i>Peptococcus</i> sp./ <i>Peptostreptococcus</i> sp.	30	>128	>128
<i>Prevotella</i> sp.	20	32	16~>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	30	>128	>128
<i>Propionibacterium</i> sp.	30	>128	>128

調査された菌種のうち、最も低い MIC₅₀ が報告されているのは *Escherichia coli* 及び *Prevotella* sp. の 32 μg/mL であった。MICcalc⁵ は 32.0 μg/mL (0.032 mg/mL) と算出された。(参照 8)

9. その他

(1) 眼粘膜刺激性試験

ウサギ（日本白色種、雄、5 匹/群）にビコザマイシン（2 又は 20% 水溶液、対照：蒸留水）を 1 回各ウサギの片方の眼に点眼（洗浄ありと洗浄なし）し、粘膜への刺激性を Draize 法に準じて評価した。

20% 水溶液点眼群（洗浄ありと洗浄なし）において、5 例中 1 例の結膜に点眼 2 時間

⁵ 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限值から算出

後に一過性の軽度の発赤が認められたが、点眼 6 時間後には消失した。また、角膜及び虹彩には異常はみられなかった。

2%水溶液点眼群では、角膜、虹彩及び結膜に異常はみられなかった。(参照 4)

(2) ビコザマイシンの抗原性について

ビコザマイシンの抗原性及びベンジルペニシリンとの免疫学的交差性について検討された。ビコザマイシンは、弱アルカリ条件下でタンパク質と共有結合する。

ビコザマイシン又はそのタンパク結合体は、赤血球凝集反応、赤血球凝集抑制反応、定量沈降ハプテン阻止反応及び PCA (受身皮膚アナフィラキシー: passive cutaneous anaphylaxis) の成績から、ウサギ、モルモット及びサルに注射した時に、この抗生物質に対する特異的な抗体を産生した。しかしながら、ウサギにビコザマイシンを連続的に経口投与しても、赤血球凝集抗体は産生されなかった。赤血球凝集反応、赤血球凝集抑制反応、定量沈降ハプテン阻止反応及び PCA 反応より、ビコザマイシンとベンジルペニシリンとは免疫学的交差性を示さなかった。(参照 4)

III. 食品健康影響評価

1. 諸外国における評価

ビコザマイシンは、JECFA、EMEA 等の評価機関において評価されていない。

2. 毒性学的 ADI について

ビコザマイシン及び安息香酸ビコザマイシンについては、*in vitro* 及び *in vivo* の各種遺伝毒性試験が実施され、いずれの試験においても陰性であったことから、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられた。また、発がん性試験は実施されていないが、各種試験結果から遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADI を設定することは可能であると判断した。

各種毒性試験で得られた NOAEL の最小値は、ウサギの発生毒性試験から得られた 74.4 mg/kg 体重/日 (安息香酸ビコザマイシンとして 100 mg/kg 体重/日) であった。なお、ラット及びイヌの 6 か月間亜急性毒性試験で 250 mg/kg 体重/日以上投与群において抗菌性物質の投与による腸内細菌叢の変動に伴う軟便又は下痢が認められたが、腸内細菌叢への影響については、ヒトの臨床分離株を用いた試験結果によりの確に評価されるものと判断された。

毒性学的 ADI を設定するに当たっては、この NOAEL に安全係数 1,000 (種差 10、個体差 10 及び慢性毒性及び発がん性試験を欠くことによる追加の 10) を適用して、0.074 mg/kg 体重/日 (ビコザマイシン換算量) と設定した。

3. 微生物学的 ADI について

ビコザマイシンの微生物学的影響については、VICH のガイドラインに基づく試算を行うに足る詳細な知見が、平成 18 年度食品安全確保総合調査「動物用抗菌性物質の微生物学的影響調査」から得られており、この結果から微生物学的 ADI を算出することができる。

ビコザマイシンの MIC_{calc} は $32.0 \mu\text{g/mL}$ (0.032 mg/mL) で、結腸内容物に 220 g/日 、細菌が暴露される分画に 1 及びヒト体重に 60 kg を適用し、VICH の算出式により、以下のとおり算出した。

$$ADI = \frac{0.032^1 \times 220^2}{1^3 \times 60^4} = 0.12 \text{ mg/kg 体重/日}$$

1: $MIC_{calc} = 32.0 \mu\text{g/mL}$

2: ヒト結腸内容物の量 (g)

3: 微生物が利用可能な経口用量の分画＝ヒトの経口投与試験における糞中回収率等に関する知見が得られていないため、係数を 1 とする。

4: ヒト体重 (kg)

4. ADI の設定について

毒性学的 ADI (0.074 mg/kg 体重/日) 及び微生物学的 ADI (0.12 mg/kg 体重/日) を比較すると、毒性学的 ADI の方が小さいため、ビコザマイシン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当と考えられる。

ビコザマイシン 0.074 mg/kg 体重/日

暴露量については、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。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC	薬物濃度曲線下面積
CFU	コロニー形成単位
CHL 細胞	チャイニーズハムスター肺由来細胞
C _{max}	最高濃度
EMA	欧州医薬品審査庁
HPLC	高速液体クロマトグラフィー
Hb	ヘモグロビン量 (血色素量)
Ht	ヘマトクリット値
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LD ₅₀	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50 %最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
RBC	赤血球数
Rf 値	相対移動距離
T _{1/2}	消失半減期
T.Chol	総コレステロール
TLC	薄層クロマトグラフィー
T _{max}	最高濃度到達時間
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
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. The Merck Index, 14th Edition, 2006
3. 三好歳雄、青木初夫、向坂正信、許斐聡雄：家畜用抗生物質チオペプチン、ビコザマイシンの発見と開発. 日本農芸化学会誌、1998 ; Vol.62、No.9 : 1319-1324
4. シェリング・プラウ アニマルヘルス株式会社. 平成 20 年度残留基準見直しに関する資料（非公表）
5. 藤沢薬品工業(株). 安息香酸ビコザマイシンの実験動物における吸収・排泄・分布、1992
6. 藤沢薬品工業(株). 牛及び豚におけるビコザマイシン注射剤の吸収・排泄試験
7. M.Nishida,Y.Mine,T.Matsubara,S.Goto and S.Kuwahara: BICYCLOMYCIN, A NEW ANTIBIOTIC IV. ABSORPTION, EXCRETION AND TISSUE DISTRIBUTION. THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS.1972 ; Vol.25, No.10 : 594-601
8. 食品安全委員会. 平成18年度食品安全確保総合調査：動物用抗菌性物質の微生物学的影響についての調査、2007