

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

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

II. 安全性に係る試験の概要

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 吸収・排泄試験

① 経口投与試験(ラット)(参照4)

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

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

② 経口投与試験(ヒトボランティア)(参照5、6)

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

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

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

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

③ 乳房内投与試験（泌乳牛）（参照 7、8）

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

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

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

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

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

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

④ 静脈投与試験（泌乳牛）（参照 9）

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

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

(2) 代謝試験

① 体内分布（ラット）（参照 4）

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

② 体内分布（泌乳牛）（参照 7、8）

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

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

③ 乳汁、肝臓、尿、糞中の代謝物（泌乳牛）（参照 10、11）

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

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

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

（3）残留試験（泌乳牛）

① 国内における乳汁中残留試験（参照 4 2）

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

イシン濃度を微生物学的定量法で測定した。

試料分析の結果は、表1のとおりである。

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

② 米国における乳汁中残留試験 (参照43)

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

試料分析の結果は、表1のとおりである。

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

表1 乳房内投与後の乳汁中平均ピルリマイシン濃度(µg(力価)/mL)

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

1): 未算出(20例中3例が定量限界未満。)

2): 未算出(20例中13例が定量限界未満。)

3): 未算出(20例中16例が定量限界未満。)

4): 未算出(20例中2例が定量限界値。)

5): 2回目投与60時間後からn=16

6): 16例中5例で定量限界未満

7): 16例中2例で定量限界未満

8): 16例中6例で定量限界未満

③ 国内における組織中残留試験 (参照44)

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

試料分析の結果は、表2のとおりである。

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

④ 米国における組織中残留試験 (参照45)

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

試料分析の結果は、表2のとおりである。

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

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

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

1): 平均値±標準偏差

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

2. 急性毒性試験 (参照12、13)

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

3. 亜急性毒性試験

(1) 30日間亜急性毒性試験 (ラット) (参照14)

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

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

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

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

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

臓器重量では、500 mg 投与群の雄で副腎重量の軽度な増加が認められた。

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

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

本試験における NOAEL は求められなかった。

(2) 3ヶ月間亜急性毒性試験(ラット)(参照15)

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

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

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

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

眼検査には投与に起因した異常は認められなかった。

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

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

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

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

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

⁶ リソゾーム内に脂質が蓄積したもの。

⁷ 体重比重量を比重量という。

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

本試験における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 30 日間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 1 6)

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

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

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

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

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

尿検査には特に異常は認められなかった。

臓器重量では、特に投与に起因した異常は認められなかった。

剖検及び病理組織学的検査では、次の所見が報告された。

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

本試験における NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 3 ヶ月間亜急性毒性試験 (イヌ) (参照 1 4)

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

試験期間中、死亡例は認められなかった。

一般的な臨床症状観察では、40 mg 以上投与群の雌雄で流涎、嘔吐が認められた。症状の程度は高用量でより顕著であった。16 mg の雄でも1週目にのみ嘔吐(2/5)が認められたがそれ以降は同様の症状は認められず、偶発的なものと考えられた。160 mg 投与群の雄では元気消失が認められた。

体重変化、飼料摂取量、眼検査、血液学的検査、尿検査では、投与に起因した異常は認められなかった。

血液生化学的検査では、160 mg 投与群の雌雄でAST、ALTの上昇が認められた。

臓器重量では投与に起因した異常は認められなかった。

剖検では40 mg 投与群(1/5)及び160 mg 投与群(3/5)の雄で小型の前立腺が認められたが、病理組織学的に変化が認められなかった。また、病理組織学的検査用の前立腺標本を用いた最大直径を測定した結果においても差は認められなかった。また、解剖時年齢において前立腺が未成熟段階であることから、前立腺の小型化については、投与と関連性のない変化であると考えられた。

病理組織学的検査では、発生頻度に有意差はなかったが40 mg 以上投与群の雌における胃粘膜の慢性炎症および胃のリンパ系細胞増生の度合いは対照群に比べて重度であった。

本試験におけるNOAELは16 mg/kg 体重/日と考えられた。

4. 慢性毒性試験

慢性毒性試験及び発がん性試験は実施されていない。

5. 生殖発生毒性試験

(1) 2世代繁殖試験(ラット)(参照18)

Sprague-Dawley系ラットを用いた胃挿管による強制経口(100、200、400 mg/kg 体重/日)投与による2世代繁殖試験が実施されている。被験物質の投与及び交配は次の要領で実施された。

F₀世代では、ピルリマイシン水溶液を雄(30匹)には交配開始前60日から交配終了まで、雌(30匹)には交配14日前から分娩後21日まで投与した。分娩後、各腹雌雄4匹ずつを無作為に選抜し、21日までほ育させた。分娩後21日に各同腹児から雌雄各1匹のF₁動物を交配のため選抜した。F₁動物には各濃度のピルリマイシン水溶液を離乳時から雄には交配終了まで、雌には分娩後21日まで投与した。雌は分娩後21日までF₂児動物をほ育させた。

一般的な臨床症状観察では、鼻分泌物がF₀世代及びF₁世代の400 mg 投与群の雌雄に、泌尿/生殖器周囲の汚れがF₀世代の200 mg 投与群の雌と400 mg 投与群の雌雄及びF₁世代の400 mg 投与群の雌で認められた。そのほかに流涎がF₀世代の全投与群の雌雄とF₁世代の400 mg 投与群の雌雄にみられたが、毒性学的影響というより被験物質投与液の味覚刺激によるものであった。また、体重増加抑制がF₀およびF₁世代の400

mg 投与群の雄で認められた。剖検および病理組織学的検査では、投与に起因する異常は認められなかった。

発情周期に投与の影響は認められなかった。妊娠期間の軽度な延長が F₀ 世代の 400 mg 投与群で認められたが、F₁ 世代では対照群とほぼ同じであった。着床数は F₀ 母動物の 400 mg 投与群では対照群と比較して減少が認められたが、F₁ 母動物では対照群とほぼ同じであった。

F₁ 及び F₂ 新生児の雌雄比、死産児数、着床後死亡数、出生後 0 日の出生児体重については、投与群と対照群の間に差はみられなかった。

F₁ 及び F₂ 出生児の分娩後 1~21 日の生存率 (生存児数)、体重に異常は認められなかった。F₁ または F₂ の出生時の肉眼的検査で外表に異常は認められず、出生後 0 から 4 日に死亡した出生児について実施した骨格検査においても、投与に起因した異常は認められなかった。

本試験における NOAEL は 100 mg/kg 体重/日であった。

(2) 発生毒性試験 (ラット) (参照 19)

Sprague-Dawley 系ラット(24 匹/群)を用いた胃挿管による強制経口 (200、400、800mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠 6 日から 15 日の間行った。

母動物に死亡例は認められなかった。一般的な臨床症状観察では、400 mg 以上の投与群で軟便、泌尿生殖器周囲の汚れ、投与後の流涎が観察された。体重増加抑制が 800 mg 投与群で認められた。また、16-20 日の体重増加が 400 mg 以上の投与群で抑制された。

着床数のわずかな低値が 400 mg 以上の投与群に、生存胎児数のわずかな低値が 800 mg 投与群にみられたが、これらは統計学的に有意ではなく、当該試験実施施設での背景データの範囲内であった。また、吸収胚数の増加が 800 mg 投与群で見られたが、偶発的に見られた早期全胚吸収の 1 例を計算から除外すると、対照群と差は認められなくなった。この他、黄体数、死亡胎児数、胎児体重および性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓および骨格観察においても奇形や変異の発現率に影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物に対する NOAEL は 200 mg/kg 体重/日であり、胎児に対する NOAEL は 800 mg/kg 体重/日以上と考えられた。

(3) 発生毒性試験 (マウス) (参照 20)

ICR 系マウス(44 匹⁸/群)を用いた胃挿管による強制経口 (100、400、1,600 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被

⁸ 当初 24 匹/群で開始されたが、受胎率が低く十分な数の胎児が得られなかったため、20 匹が追加された。

験物質の投与は、妊娠6日から15日の間行った。

1,600 mg 投与群では下痢あるいは軟便が認められ、試験期間中に1,600 mg 投与群の2例が死亡し、1例が瀕死となったため安楽死処分された。これらの例では、剖検で腸管内に液体の充満が認められた。体重変化にはいずれの投与群にも投与の影響は認められなかった。

生存胎児体重の減少が1,600 mg 投与群で認められた他には黄体数、着床数、生存胎児数、死亡胎児数、早期または後期吸収胚数、性比に投与の影響は認められなかった。また、胎児の外表、内臓および骨格観察においても奇形や変異の発現率に影響は認められなかった。

以上の結果から、本試験の母動物及び胎児動物に対するNOAELは400 mg/kg 体重/日と考えられた。

(4) 発生毒性試験 (ウサギ) (参照21)

ニュージーランドホワイト種のウサギ(20匹/群)を用いた胃挿管による強制経口(0.1、1.0、5.0 mg/kg 体重/日)投与による催奇形性試験において認められた毒性所見は以下の通りであった。被験物質の投与は、妊娠6日から20日の間行った。

5 mg 投与群で高頻度に流産が発生した(13/19)。1 mg 以上投与群で糞便量減少、橙色尿、被毛粗剛が、5 mg 投与群ではさらに赤色排泄物、無糞便、淡褐色便、粘液便、軟便あるいは液状便、乾燥便、限局性脱毛、るい瘦、脱水症、流涙、膈周囲の赤色物が認められた。1 mg 投与群では体重増加抑制が認められ、5 mg 投与群では体重の減少が認められた。摂餌量は1 mg 以上の投与群で減少した。

剖検では投与に関連した影響は認められなかった。

5 mg 投与群では総吸収胚数及び後期吸収胚数の増加、腹あたり胚吸収率の増加、同腹児数及び生存胎児数の減少が認められた。雌雄を合わせた平均胎児重量及び雌胎児重量は統計学的に有意ではないが、背景データと比較して低値を示していた。この他、黄体数、着床数、雄胎児生存率に投与による影響は認められなかった。

骨格変異及び骨化遅延の発現率の上昇が5 mg 投与群でのみ認められた。観察された変化は、胸椎数増加および腰椎数減少を伴う肋骨数過剰の発現率の増加、前肢指節骨骨化数の減少であった。

以上の結果から、本試験における母動物に対するNOAELは0.1 mg /kg 体重/日、胎児に対するNOAELは1 mg/kg 体重/日と考えられた。