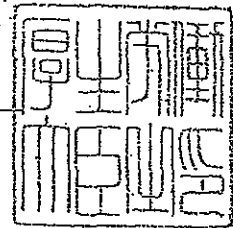


厚生労働省発食安第0304007号
平成21年3月4日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 舛添 要



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

リファキシミン

平成21年6月12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21年3月4日付け厚生労働省発食安第0304007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ファキシミンに係る食品規格（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。

リファキシミン

1. 概要

(1) 品目名：リファキシミン(Rifaximin)

(2) 用途：牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防、産後の子宮炎等の治療

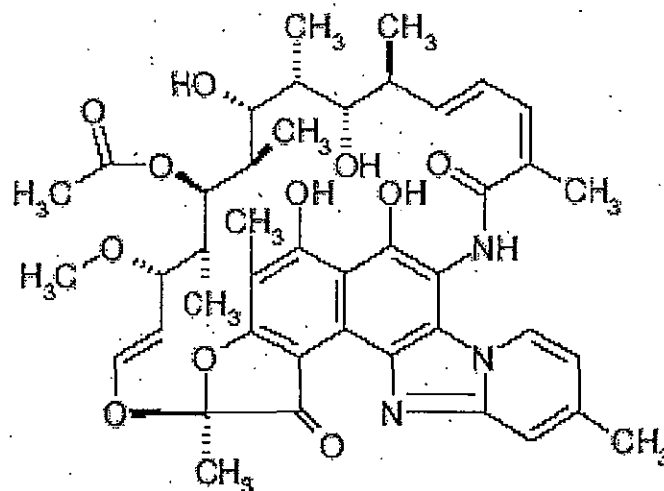
リファキシミンはナフタリン環状アンサマイシン系の抗生物質で、グラム陽性菌及びグラム陰性菌に対して広い抗菌スペクトルを持つ。動物用医薬品として我が国では承認されていないが、EUでは牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防、産後の子宮炎の治療に対して用いられている。また牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染にも用いられている。

今般の残留基準の設定については、厚生労働大臣よりリファキシミンについて食品中の残留基準の設定に係る意見聴取がなされたことに伴い、内閣府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によるものである。

(3) 化学名：

(2*S*, 16*Z*, 18*E*, 20*S*, 21*S*, 22*R*, 23*R*, 24*R*, 25*S*, 26*S*, 27*S*, 28*D*)-5, 6, 21, 23, 25-pentahydroxy-27-methoxy-2, 4, 11, 16, 20, 22, 24, 26-octamethyl-2, 7-(epoxypentadeca-[1, 11, 13]trienimino)benzofuro[4, 5-*e*]pyrido[1, 2-*a*]-benzimidazole-1, 15(2*H*)-dione, 25-acetate (IUPAC)

(4) 構造式及び物性



分子式 : $C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

分子量 : 785.879

(5) 適用方法及び用量

リファキシミンはEUにおいて、牛の乾乳期乳房炎には1分房あたり100mgの乳房内投与、産後の子宮炎には1頭あたり50~200mgの子宮内投与、また、牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染には1頭あたり2~9mgを1日1~2回、5~10日間噴霧投与するのが望ましいとされている。

2. 対象動物における投与試験

・牛における乳房内投与試験

乳牛において乳房内投与における薬物動態試験が実施されている。搾乳牛又は乾乳期の牛において、1分房あたり100mgのリファキシミン(2または4分房に投与)を乳房内投与した場合、血漿中にその痕跡を認めることはできなかった(定量限界:0.02 μ g/mL 検出限界:0.01 μ g/mL)。

なお、併せてラット及びヒトにおいても経口投与により薬物動態試験が実施され、同様に体内吸収は無視できる程度であった。

・牛、羊及びウサギにおける経皮投与試験

①牛における投与試験

搾乳牛(11頭)を用いてリファキシミンの単回投与試験(用量:5~9mg/頭、投与部位:皮膚組織の損傷部位(足部損傷、産後の膣部損傷、皮膚や断尾部の損傷))が実施された。投与12、24、36時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった(定量限界:10 μ g/L、検出限界8 μ g/L)。

子牛(5頭)を用いた連続投与試験(通常用量:0.34mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位:皮膚の損傷部位(表皮の機械的摩耗))が実施された。リファキシミンは投与後、血漿中から検出されなかった(検出限界:8 μ g/L)。

子牛(5頭)を用いた連続投与試験(通常用量:0.34mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位:皮膚の損傷部位(表皮の機械的摩耗))が実施された。リファキシミンは最終投与直後(2時間以内)、投与部位の筋肉中から検出されなかった(検出限界:10 μ g/kg、定量限界30 μ g/kg)。

なお、血漿中及び組織中ともに検出されなかったため、他の可食組織については分析されていない。

②羊における投与試験

羊(泌乳中雌3頭)を用いて単回投与試験(用量:5~9mg/頭、投与部位:皮膚組織の損傷部位(腐蹄炎))が実施された。投与4、6、12、24時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった(定量限界:10 μ g/L、検出限界:8 μ g/L)。

③ウサギにおける投与試験

ウサギ (14匹) を用いたリファキシミンの連続投与試験 (通常用量: 2.44mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位: 皮膚の損傷部位) が実施された。リファキシミンはウサギ血漿中に検出されなかった (定量限界: 12 µg/kg)。

ウサギ (14匹) を用いて連続投与試験が実施された。皮膚の損傷部位 (表皮の機械的摩耗) へ通常用量 (2.31~2.44mg/kg 体重/日、1日2回10日間) が投与された。最終投与直後 (1時間30分以内)、14匹のうち2匹の脂肪からリファキシミンが検出、定量された (56.5及び174.2 µg/kg)。他の全ての脂肪サンプルにおいては、リファキシミン濃度は定量限界未満 (50 µg/kg 未満) または検出限界未満であった (20 µg/kg 未満)。筋肉中においてリファキシミン濃度は定量限界未満 (30 µg/kg 未満) または検出限界未満であった (10 µg/kg 未満)。

なお、血漿中、筋肉及び脂肪中で検出されなかったため、他の可食組織については分析されていない。

3. 対象動物における残留試験結果

(1) 分析の概要

①分析対象化合物: リファキシミン

②分析法の概要: HPLC法、バイオアッセイ法により残留性が確認されている。

(2) 組織における残留

①乳房内投与による乳汁中残留試験

乳汁中のリファキシミンの減少について、搾乳牛の治療後のリファキシミン残留量を定量する2試験 (用量: 100mg/分房、第1試験では2分房、第2試験では4分房に投与) が実施されている。乳汁中の残留は18回目の搾乳以後検出限界未満となった (HPLC: 0.01 µg/mL バイオアッセイ法: 0.025 µg/mL)。

第3試験では、乾乳期に投与された (用量: 100mg/分房) 牛の分娩後の乳汁中からリファキシミンが検出されなかった。

②子宮内投与による残留試験

分娩直後の牛において、坐薬 (1, 200mg/頭) または泡剤 (200mg/頭) による子宮内投与後96時間までの血漿及び乳汁中濃度は定量限界 (HPLC: 0.01 µg/mL) 未満であった。

4. 許容一日摂取量 (ADI) 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、平成19年5月22日付け厚生労働省発食安第0522008号により、食品安全委員会委員長あて意見を求めたリファキシミンに係る食品健康影響評価について、以下のとおり示されている。

①毒性学的ADIについて

リファキシミンは慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、*in vitro*及び*in vivo*における各遺伝毒性試験において、いずれも陰性を示し、遺伝毒性はないと考えられることから、慢性毒性/発がん性試験を欠いていても追加の安全係数を加えることによってADIを設定することが可能であると判断された。

毒性試験において最も低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、EMEAの評価書を参考にするとラット3ヶ月亜急性毒性試験における血中コレステロール値の上昇、及び総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少でNOAELが25mg/kg 体重/日であった。EMEAでは、NOELを25mg/kg 体重/日とし、毒性学的ADIを0.25mg/kg 体重/日としているが、慢性毒性/発がん性試験を欠くことにより追加の係数10とし安全係数1,000とした場合、毒性学的ADIは0.025mg/kg 体重/日となる。

②微生物学的ADIについて

EMEAでは、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは*in vitro*のMICのみであり、ヒトの腸内細菌叢で感受性のある*Bacteroides fragilis*の平均MIC値（90%信頼限界の下限值）は0.0002mg/mLとしている。EMEAのレポートでは、これに糞便塊150g、細菌が暴露される分面に1、ヒト体重に60kgを適用し、CVMPの算出式により、

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.0002 \times 4^{*2}}{1^{*1}} \times 150 = 0.002$$

$$1 \times 60$$

- *1: 感受性菌株に対し片側検定10%以下の信頼限界（90%信頼限界の下限值）で算定されたMIC変動性から、補正值1を利用している
- *2: EMEAでは接種菌量の影響を考慮して、補正值4を利用している。

と算出している。

一方、VICHガイドラインに基づく新たに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）で得られている。この結果からMIC_{calc} が算出され、国際的コンセンサスが得られている手法により微生物学的ADIを算出することができる。

リファキシミンのMIC_{calc} 0.000122mg/mL、結腸内容物220g、細菌が暴露される分面100%、ヒト体重60kgを適用し、VICHの算出式に基づいて微生物学的ADIを算出した場合、下記のとおりとなる。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000122^{*3} \times 220^{*4}}{1^{*5} \times 60^{*6}} = 0.00045$$

- *3: 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
- *4: 結腸内容物220g

*5：経口用量として生物学的に利用可能な比率

*6：ヒト体重 (kg)

微生物学的ADIについては、現時点においては国際的コンセンサスが得られているVICH算出式を採用するのが適切と考えられる。

③ADIの設定について

EMEAでは、微生物学的ADIが毒性学的ADIに比べて十分に低いことを理由に、リファキシミンのADIとして微生物学的ADIを採用している。VICH算出式により算出された微生物学的ADIは、追加の安全係数を適用した場合の毒性学的ADI (0.025mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。このことから、リファキシミンの残留基準を設定するに際してのADIとしては、0.00045mg/kg 体重/日と設定することが適当であるとされる。

④食品健康影響評価

以上より、リファキシミ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。

リファキシミン 0.00045mg/kg 体重/日

5. 諸外国における使用状況等

EUで牛、羊、山羊、馬及びウサギに対する使用が認められている。

なお、FAO/WHO合同食品添加物専門家会議 (JECFA) においては評価されていない (平成21年4月現在)。

6. 基準値案

(1) 残留の規制対象：リファキシミン

(2) 基準値案

別紙のとおり、食品中の残留基準を設定しないこととする。

リファキシミンの残留基準については、ポジティブリスト制度の導入に際し、EUの残留基準を参考に設定したところであるが、残留基準設定の根拠となる試験データ等の詳細な情報が確認できなかったため、食品、添加物等の規格基準 (昭和34年厚生省告示第370号 (以下、告示第370号という。)) 第1食品の部 A 食品一般の成分規格の項7より残留基準を削除することとする。

これに伴い、本剤については、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。

(別紙)

リファキシミン (抗生物質)

食品名	基準値案 ppm	基準値現行 ppm	国際基準 ppm	EU ppm
乳		0.06		0.06

平成17年11月29日厚生労働省告示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。

(参考)

これまでの経緯

平成19年 5月22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19年 5月24日	第191回食品安全委員会(要請事項説明)
平成20年 1月29日	第4回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
平成20年 3月25日	第90回動物用医薬品専門調査会
平成20年 4月17日	食品安全委員会における食品健康影響評価(案)の公表
平成20年 6月5日	第241回食品安全委員会(報告) 食品安全委員会委員長から厚生労働省大臣へ通知
平成21年 3月4日	薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成21年 5月20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]

青木 宙	東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授
生方 公子	北里大学北里生命科学研究所病原微生物分子疫学研究室教授
○大野 泰雄	国立医薬品食品衛生研究所副所長
尾崎 博	東京大学大学院農学生命科学研究科教授
加藤 保博	財団法人残留農薬研究所理事
斉藤 貢一	星薬科大学薬品分析化学教室准教授
佐々木 久美子	元国立医薬品食品衛生研究所食品部第一室長
志賀 正和	元独立行政法人農業技術研究機構中央農業総合研究センター虫害防除部長
豊田 正武	実践女子大学生活科学部生活基礎化学研究室教授
松田 りえ子	国立医薬品食品衛生研究所食品部長
山内 明子	日本生活協同組合連合会組織推進本部 本部長
山添 康	東北大学大学院薬学研究科医療薬学講座薬物動態学分野教授
吉池 信男	青森県立保健大学健康科学部栄養学科教授
由田 克士	国立健康・栄養研究所栄養疫学プログラム国民健康・栄養調査プロジェクトリーダー
鰐淵 英機	大阪市立大学大学院医学研究科都市環境病理学教授

(○：部会長)

(答申案)

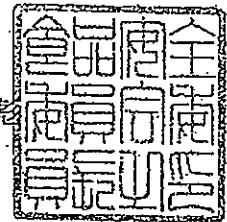
リファキシミンについては、食品規格（食品中の動物用医薬品の残留基準）を設定しないことが適当である。



府食第617号
平成20年6月5日

厚生労働大臣
舛添 要一 殿

食品安全委員会
委員長 見上 彪



食品健康影響評価の結果の通知について

平成19年5月22日付け厚生労働省発食安第0522008号をもって貴省から当委員会に意見を求められたリファキシミ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

リファキシミンの一日摂取許容量を0.00045 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品評価書

リファキシミン

2008年6月

食品安全委員会

目次

	頁
○審議の経緯	2
○食品安全委員会委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	2
○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿	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. 安全性に係る試験の概要	6
1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	6
(1) 薬物動態試験（ラット、ヒト及び牛）	6
(2) 経皮投与による吸収及び残留排泄試験	6
(3) 乳房内及び子宮内投与によるリファキシミン残留試験	9
2. 急性毒性試験	9
3. 亜急性毒性試験	9
4. 発生毒性試験	9
5. 遺伝毒性試験	10
6. 微生物学的影響に関する試験	10
(1) <i>in vitro</i> の MIC に関する知見	10
(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度（MIC）	10
III. 食品健康影響評価	11
1. 毒性学的 ADI について	11
2. 微生物学的 ADI について	11
3. ADI の設定について	12
4. 食品健康影響評価	12
・表2 EMEA における各試験の無毒性量	14
・別紙1 検査値等略称	15
・参照	16

〈審議の経緯〉

2007年 5月 22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0522008号）、関係書類の接受
2007年 5月 24日 第191回食品安全委員会（要請事項説明）
2008年 1月 29日 第4回動物用医薬品専門調査会確認評価部会
2008年 3月 25日 第90回動物用医薬品専門調査会
2008年 4月 17日 第234回食品安全委員会（報告）
2008年 4月 17日 より2008年5月16日 国民からの御意見・情報の募集
2008年 6月 3日 動物用医薬品専門調査会座長から食品安全委員会委員長へ報告
2008年 6月 5日 第241回食品安全委員会（報告）
（同日付で厚生労働大臣に通知）

〈食品安全委員会委員名簿〉

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

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿〉

（2007年9月30日まで）

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

（2008年3月31日まで）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 林 眞
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

（2008年4月1日から）

三森 国敏 （座長）
井上 松久 （座長代理）
青木 宙 寺本 昭二
今井 俊夫 頭金 正博
今田 由美子 戸塚 恭一
江馬 眞 中村 政幸
小川 久美子 能美 健彦
下位 香代子 山崎 浩史
津田 修治 吉田 緑
寺岡 宏樹

〈食品安全委員会動物用医薬品専門調査会確認評価部会専門委員名簿〉

(2007年9月30日まで)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
渋谷 淳
嶋田 甚五郎
鈴木 勝士
寺本 昭二
平塚 明

(2007年10月1日から)

三森 国敏 (座長)
林 真 (座長代理)
井上 松久
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博

(2008年4月1日から)

三森 国敏 (座長)
井上 松久 (座長代理)
今井 俊夫
津田 修治
寺本 昭二
頭金 正博
能美 健彦

要約

海外で乳牛の乾乳期乳房炎の治療と予防、産後の子宮炎の治療及び牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染症の治療に使用される「リファキシミン」(CAS No.80621-81-4)について、各種評価書等(EMEAレポート等)を用いて食品健康影響評価を実施した。

評価に供した試験成績は、投与試験(ラット、ヒト及び牛)、残留試験(経皮:ラット、ウサギ、牛、豚及び羊、経乳房:乳汁、経子宮:牛)、急性毒性試験(ラット)、亜急性毒性試験(ラット及びイヌ)、発生毒性試験(ラット及びウサギ)、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等である。

リファキシミンは、ナフタリン環状アンサマイシン(リファンピシン、リファマイシン)系の抗生物質でグラム陽性菌及びグラム陰性菌に対し広い抗菌スペクトルを持つ。経口投与及び局所投与でも活性薬物の体内吸収は無視できる程度であり、乾乳期に投与された牛の分娩後の乳汁中からリファキシミンは検出されていない。また、胎児毒性・催奇形性及び*in vitro*、*in vivo*における遺伝毒性は認められていない。

各毒性試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた3ヶ月間亜急性毒性試験における25 mg/kg 体重/日であった。EMEAでは、毒性学的ADIについては、NOEL 25 mg/kg 体重/日に安全係数100を適用しているが、慢性毒性/発がん性試験を欠くことにより追加の係数10とし安全係数1,000とした場合、ADIは0.025 mg/kg 体重/日となる。また、微生物学的影響から導き出されたADIは、現時点において国際的コンセンサスが得られているVICH算出式に基づいて0.00045 mg/kg 体重/日と設定した。この微生物学的ADIは、追加の安全係数を適用した場合の毒性学的ADI(0.025 mg/kg 体重/日)よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。

以上より、リファキシミンの食品健康影響評価については、ADIとして0.00045 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要 (参照 1~4)

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：リファキシミン

英名：Rifaximin

3. 化学名

IUPAC

英名：(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26S,27S,28E)-5,6,21,23,25-pentahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca-[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]:benzimidazole-1,15(2H)-dione,25-acetate

CAS(No.80621-81-4)

英名：(2S,16Z,18E,20S,21S,22R,23R,24R,25S,26R,27S,28E)-25-(Acetyloxy)-5,6,21,23-tetrahydroxy-27-methoxy-2,4,11,16,20,22,24,26-octamethyl-2,7-(epoxypentadeca-[1,11,13]trienimino)benzofuro[4,5-e]pyrido[1,2-a]benzimidazole-1,15(2H)-dione

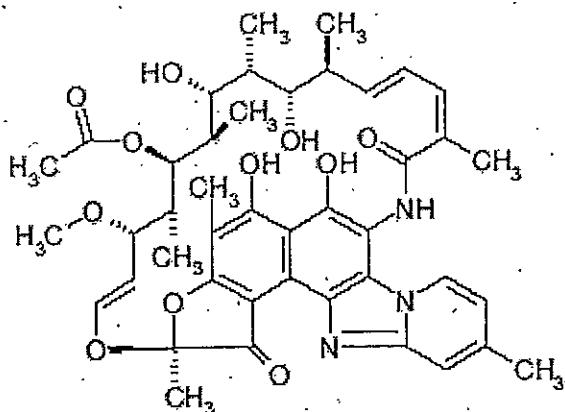
4. 分子式

$C_{43}H_{51}N_3O_{11}$

5. 分子量

785.879

6. 構造式



7. 使用目的及び使用状況等

リファキシミンは *Streptomyces mediterranei* によって産生されるナフタリン環状アンサマイシン（リファンピシン、リファマイシン）系の抗生物質で、グラム陽性菌（*Staphylococci*、*Streptococci*、*Corynebacterium* sp.）及びグラム陰性菌（*Escherichia coli*、*Pasteurella* sp.、*Pseudomonas* sp.、*Proteus* sp.）に対し広い抗菌スペクトルを持つ。

EUでは動物用医薬品として、次のように使用されている。牛の乾乳期乳房炎の治療及び予防に対しては乳房内投与、産後の子宮炎の治療に対しては子宮内投与が適用されている。用量は、乾乳期乳房炎には1分房当たり100 mg、子宮炎には1頭当たり50~200 mgの子宮内投与が望ましいとされている。（参照1-4）また牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部及び皮膚の細菌感染にも使用されている。噴霧投与する場合、リファキシミンを動物1頭当たり2~9 mgを1日1~2回、5~10日間投与（用量範囲：動物種により0.34~2.44 mg/kg体重/日）するのが望ましいとされている。（参照3）

わが国においては、リファキシミンを用いた動物用医薬品は使用されていない。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. 安全性に係る試験の概要

本評価書は、EMEAレポート（1995年、1997年、1998年）（参照1~3）をもとに、毒性に関する主な知見を整理したものである。

1. 吸収・分布・代謝・排泄試験

(1) 薬物動態試験（ラット、ヒト及び牛）

ラット、ヒトにおいて経口投与、乳牛では乳房内投与における薬物動態試験が実施されている。リファキシミンは経口投与でも局所投与でも活性薬物の体内吸収は無視できる程度である。ラットのリファキシミン経口投与後の血漿濃度は低いレベルを維持し、投与量（10 mg/kgまたは100 mg/kg）の0.1%未満を示す。投与後168時間には、投与量の95%以上が糞便中に排泄される。搾乳牛または乾乳期の牛において、1分房当たり100 mgのリファキシミン（2または4分房に投与）を乳房内投与した場合、血漿中にその痕跡を認めることはできなかった（HPLC、検出限界：搾乳牛-0.02 µg/mL 乾乳牛-0.01 µg/mL）。（参照1,2）

(2) 経皮投与による吸収及び残留排泄試験

リファキシミン経皮投与後の吸収に関するラット、牛、羊、豚、ウサギのデー

¹ 平成17年厚生労働省告示第499号によって新たに定められた残留基準値

タが示されている。(参照3)

①投与試験 (ラット)

ラット (6匹/群) を用いて単回投与試験 (用量: 100 mg/kg 体重、投与部位: 剃毛した皮膚) が実施された。局所投与 1、3、6 時間後、血漿中にはリファキシミンは検出されなかった。投与 1、3、6 時間後、適用部位である腹部皮下の間質液のみ、各群 4、3、2 匹においてリファキシミンが微量に検出された。14 日間の連続投与試験 (用量: 100 mg/kg 体重/日) においても同様の結果が得られている。しかし、実験計画や体液中のリファキシミン濃度を測定する微生物学的方法も不十分で、検出限界や定量限界値も得られていないため、これらの結果は注意を持って取り扱う必要がある。(参照3)

②投与試験 (牛)

搾乳牛 (11頭) を用いてリファキシミンの単回投与試験 (用量: 5~9 mg/頭、投与部位: 損傷のある皮膚組織 (足部損傷、産後の膻部損傷、皮膚や断尾部の損傷)) が実施された。投与 12、24、36 時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった (HPLC (UV 検出)、定量限界: 10 µg/L、検出限界: 8 µg/L)。

子牛 (5頭) を用いた連続投与試験 (通常用量: 0.34 mg/kg 体重/日、1日2回 10日間、投与部位: 皮膚の損傷部位 (表皮の機械的磨耗)) が実施された。投与後、リファキシミンは血漿中に検出されなかった (HPLC、検出限界 8 µg/L)。(参照3)

子牛 (5頭) を用いた連続投与試験 (通常用量: 0.34 mg/kg 体重/日、1日2回 10日間、投与部位: 皮膚の損傷部位 (表皮の機械的磨耗)) が実施された。リファキシミンは、最終投与直後 (2時間以内) に投与部位の筋肉中から検出されなかった (HPLC (UV/Vis 検出)、検出限界: 10 µg/kg、定量限界: 30 µg/kg)。リファキシミンは、血漿中からも組織中からも検出されなかったため、他の可食組織については分析されていない。(参照3)

③投与試験 (羊)

羊 (泌乳中雌3頭) を用いて単回投与試験 (用量: 5~9 mg/頭、投与部位: 皮膚組織の損傷部位 (腐蹄炎)) が実施された。投与 4、6、12、24 時間後の血清中にリファキシミンは検出されなかった (HPLC (UV 検出)、定量限界: 10 µg/L、検出限界: 8 µg/L)。(参照3)

④投与試験 (豚)

豚 (6頭) を用いて連続投与試験 (2倍用量: 0.9 mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位: 皮膚の損傷部位 (表皮の機械的磨耗)) が実施された。投与期間中、血漿リファキシミン濃度は低く定量 (HPLC、30 µg/kg 未満) でできなかった。分析した 90% の試料においてリファキシミンは検出されていない。(参照 3)

豚 (6頭) を用いた連続投与試験 (2倍用量: 0.9 mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位: 皮膚の損傷部位 (表皮の機械的磨耗)) が実施された。最終投与 30 分後に、大量のリファキシミン (2,033±977 µg/kg) が皮膚中に検出された。最終投与 30 分後にリファキシミンは被験動物 5 頭の投与部位の筋肉及び脂肪ではリファキシミンは検出限界未満であった。1頭では、その濃度が定量限界未満であった。リファキシミンは HPLC で分析 (定量限界: 筋肉-30 µg/kg 脂肪-50 µg/kg、検出限界: 筋肉-10 µg/kg 脂肪-20 µg/kg) されている。リファキシミンは血漿、筋肉及び脂肪で検出されなかったため、他の可食組織においては分析されていない。(参照 3)

⑤投与試験 (ウサギ)

ウサギ (14 匹) を用いたリファキシミンの連続投与試験 (通常用量: 2.44 mg/kg 体重/日、1日2回10日間、投与部位: 損傷した皮膚) が実施された。リファキシミンはウサギ血漿中に検出されなかった (HPLC、定量限界 12 µg/kg)。(参照 3)

ウサギ (14 匹) を用いて、連続投与試験が実施された。リファキシミンは損傷した皮膚 (表皮の機械的磨耗) ~通常用量 (2.31~2.44 mg/kg 体重/日、1日2回10日間) が投与された。最終投与直後 (1時間30分以内)、リファキシミンは 14 匹のうち 2 匹の脂肪から検出、定量された (56.5 及び 174.2 µg/kg)。他の全ての脂肪サンプルにおいては、リファキシミン濃度は定量限界未満 (50 µg/kg 未満) または検出限界未満であった (20 µg/kg 未満)。筋肉中においてリファキシミン濃度は定量限界未満 (30 µg/kg 未満) または検出限界未満であった (10 µg/kg 未満)。

リファキシミンは血漿中、筋肉及び脂肪中で検出されなかったため、他の可食組織においては分析されていない。(参照 3)

(3)乳房内及び子宮内投与によるリファキシミン残留試験

①乳房内投与による乳汁中残留試験

乳汁中リファキシミンの減少について、搾乳牛の治療後のリファキシミン残留量を定量する2試験（用量：100 mg/分房、第1試験では2分房、第2試験では4分房に投与）が実施されている。乳汁中の残留は18回目の搾乳以後検出限界未満となった（HPLC、0.01 µg/mL、微生物学的方法、0.025 µg/mL）。（参照 1,2）

第3試験では、乾乳期に投与された（用量：100 mg/分房）牛の分娩後の乳汁中からはリファキシミンを検出されなかったことが示されている。検出限界は上記2試験と同様である。（参照 1,2）

②子宮内投与による残留試験

分娩直後の牛において、坐薬（1,200 mg/頭）または泡剤（200 mg/頭）による子宮内投与後 96 時間までの血漿及び乳汁中濃度は定量限界（HPLC、0.01 µg/mL）未満である。（参照 1,2）

2. 急性毒性試験

ラットについてのみ、単回経口投与試験が実施され、LD₅₀ は >2,000 mg/kg であった。（参照 1,2）

3. 亜急性毒性試験

ラット及びイヌを用いて、3ヶ月間及び6ヶ月間亜急性毒性試験（0、25、50、100 mg/kg 体重/日）が実施された。最も感受性の高い動物種はラットであった。ラットにおいて、25 mg/kg 以上投与群で肝脂肪症（liver steatosis）が認められた。血液生化学検査では、コレステロールの著しい増加と総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少が50及び100 mg 投与群において認められている。EMEAでは、25 mg/kg 以上投与群で認められた肝脂肪症（liver steatosis）を毒性とは判断していないことからNOELを25 mg/kg 体重/日としている。（参照 1,2）

4. 発生毒性試験

ラット及びウサギにおいて、器官形成期にリファキシミン（0、50、100 mg/kg 体重/日）投与後の胎児毒性及び催奇形性は認められなかった。（参照 1,2）

5. 遺伝毒性試験

リファキシミンは *in vitro* における 5 試験 (Ames 試験、酵母 (*Schizosaccharomyces pombe*, *Saccharomyces cerevisiae*) を用いた染色体異常及び遺伝子変換試験、ヒトリンパ球染色体異常試験、CHO/HGPRT 試験) 及び *in vivo* におけるラットを用いた経口投与後の小核試験の結果、いずれも陰性で遺伝毒性はないと考えられる。(参照 1,2)

6. 微生物学的影響に関する試験

(1) *in vitro* の MIC に関する知見

ヒト腸内細菌叢で感受性のある *Bacteroides fragilis* の平均 MIC 値 (90%信頼限界の下限值) は 0.2 µg/mL であった。

(2) 臨床分離菌に対する最小発育阻止濃度 (MIC)

平成 18 年度食品安全確保総合調査 (参照 5)

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)により、ヒト臨床分離株等に対するリファキシミンの約 5×10^6 CFU/spot における MIC が調べられている。

表 1 動物用抗菌活性物質の MIC₅₀

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Rifaximin	
		MIC ₅₀	範囲
通性嫌気性菌			
<i>Escherichia coli</i>	30	8	4-64
<i>Enterococcus species</i>	30	4	0.25-64
嫌気性菌			
<i>Bacteroides species</i>	30	0.25	0.12-1
<i>Fusobacterium species</i>	20	>128	16->128
<i>Bifidobacterium species</i>	30	1	0.25-4
<i>Eubacterium species</i>	20	≤ 0.06	≤ 0.06-2
<i>Clostridium species</i>	30	>128	>128
<i>Peptococcus species/Peptostreptococcus species</i>	30	≤ 0.06	≤ 0.06-0.25
<i>Prevotella species</i>	20	0.12	≤ 0.06-0.5
<i>Lactobacillus species</i>	30	2	≤ 0.06-32
<i>Propionibacterium species</i>	30	≤ 0.06	≤ 0.06

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* species、*Peptococcus* species/*Peptostreptococcus* species 及び *Propionibacterium* species の 0.06µg/mL 以下であった。

III. 食品健康影響評価

1. 毒性学的 ADI について

リファキシミンは慢性毒性/発がん性試験は実施されていないが、*in vitro* 及び *in vivo* における各遺伝毒性試験において、リファキシミンはいずれも陰性を示し、遺伝毒性はないと考えられることから、慢性毒性/発がん性試験を欠いていても追加の安全係数を加えることによって ADI を設定することが可能であると判断された。

毒性試験において最も低いところで投与の影響が認められたと考えられる指標は、EMEA の評価書を参考にするとラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験における血中コレステロール値の上昇、及び総コレステロールに対するエステル型コレステロールの割合の減少で NOAEL が 25mg/kg 体重/日であった。EMEA では、NOEL を 25 mg/kg 体重/日とし、毒性学的 ADI を 0.25 mg/kg 体重/日としている（参照 1,2）が、慢性毒性/発がん性試験を欠くことにより追加の係数 10 とし安全係数 1,000 とした場合、ADI は 0.025 mg/kg 体重/日となる。

2. 微生物学的 ADI について

EMEA では、微生物学的影響について現時点で利用可能なものは *in vitro* の MIC のみであり、ヒトの腸内細菌叢で感受性のある *Bacteroides fragilis* の平均 MIC 値（90%信頼限界の下限值）は 0.0002 mg/mL としている。EMEA のレポートでは、これに糞便塊 150 g、細菌が暴露される分画に 1、ヒト体重に 60 kg を適用し、CVMP の算出式により、

$$\begin{aligned} \text{ADI (mg/kg 体重/日)} &= \frac{0.0002 \times 4^{*2}}{1^{*1}} \times \frac{150}{1 \times 60} \\ &= 0.002 \end{aligned}$$

*1: 感受性菌株に対し片側検定 10%以下の信頼限界（90%信頼限界の下限值）で算定された MIC 変動性から、補正值 1 を利用している。

*2: EMEA では接種菌量の影響を考慮して、補正值 4 を利用している。

と算出している。

一方、VICH ガイドラインに基づく新たに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）で得られている。この結果から MIC_{calc} が算出され、国際的コンセンサス²が得られている手法により微生物学的 ADI を算出することができる。

リファキシミンの MIC_{calc} 0.000122 mg/mL、結腸内容物 220 g、細菌が暴露される分画 100%、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 を算出した場合、下記の通りとなる。

$$\text{ADI (mg/kg 体重/日)} = \frac{0.000122^{*3} \times 220^{*4}}{1^{*5} \times 60^{*6}} = 0.00045$$

* 3：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

* 4：結腸内容物 220 g

* 5：経口用量として生物学的に利用可能な比率

* 6：ヒト体重 (kg)

微生物学的 ADI については、現時点においては国際的コンセンサスが得られている VICH 算出式を採用するのが適切と考えられる。

3. ADI の設定について

EMEA では、微生物学的 ADI が毒性学的 ADI に比べて十分に低いことを理由に、リファキシミンの ADI として微生物学的 ADI を採用している。VICH 算出式により算出された微生物学的 ADI は、追加の安全係数を適用した場合の毒性学的 ADI (0.025 mg/kg 体重/日) よりも十分小さく、毒性学的安全性を十分に担保していると考えられる。このことから、リファキシミンの残留基準を設定するに際しての ADI としては、0.00045 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

4. 食品健康影響評価

以上より、リファキシミ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。

リファキシミン 0.00045 mg/kg 体重/日

² 国内の動物用医薬品の申請ガイドラインについても、平成 18 年 3 月より VICH ガイドラインが採用されている。

暴露量については、当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2 EMEAにおける各試験の無毒性量

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
ラット イヌ	3ヶ月、6ヶ月間 亜急性毒性試験	0、25、50、100	25 (ラット:3ヶ月) 血中コレステロール値の上 昇・総コレステロールに対す るエステル型コレステロー ルの割合の低下
ラット ウサギ	胎児毒性・催奇形性 試験 (器官形成期)	0、50、100	— 胎児毒性・催奇形性:な し
毒性学的 ADI		0.25 mg/kg 体重/日 無毒性量:25 mg/kg 体重/日 SF:100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラット 3ヶ月間亜急性毒性試験	
微生物学的 ADI		0.002 mg/kg 体重/日	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		<i>Bacteroides fragilis</i> の MIC ₅₀ 0.20 µg/mL (CVMP 式)	
ADI		0.002 mg/kg 体重/日	

<別紙 1 検査値等略称>

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
CVMP	欧州医薬品審査庁動物用医薬品委員会
HPLC	高速液体クロマトグラフ
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
MIC	最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
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 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :
RIFAXIMIN REVISED SUMMARY REPORT, 1995
- 2 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :
RIFAXIMIN SUMMARY REPORT (2), 1997
- 3 EMEA, COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :
RIFAXIMIN (Extension to topical use) SUMMARY REPORT (3), 1998
- 4 リファンピン、グッドマン・ギルマン薬理書(下) 薬物治療の基礎と臨床
第10版、廣川書店、2003, p1621-1624
- 5 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

