

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</i> / <i>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