

られたが、変化はわずかで正常値の範囲内であった。投与に起因する毒性影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 120 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

#### (6) 62 日間亜急性毒性試験 (鶏)

鶏 (ハバード種、雌雄各 6 羽/群) に菌糸体アビラマイシン (純度 7.83 %) を 62 日間混餌投与 (0、30、300 及び 3,000 ppm(力価) : 0、3.75、37.5 及び 375 mg(力価)/kg 体重/日) し、成長、一般状態、剖検、臓器重量、病理組織学的検査、血液学的検査及び血液生化学検査について検討した。

その結果、いずれの検査項目についても投与に起因する明らかな変化は観察されなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 375 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

#### (7) 14 日間亜急性毒性試験 (七面鳥)

七面鳥 (8 週齢、雌雄各 10 羽/投与群、雌雄各 5 羽/対照群) を用いてアビラマイシンの 14 日間混餌投与 (0 及び 40 ppm(力価) : 0 及び 5 mg(力価)/kg 体重/日) 試験を実施した。

その結果、摂餌量、体重、血液学的検査及び血液生化学検査に変化はみられず、一般状態に毒性影響は観察されなかった。

本試験における NOAEL は、唯一の用量である 5 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

#### (8) 16 週間亜急性毒性試験 (七面鳥)

七面鳥(雌雄各 18 羽/群)にアビラマイシンを 16 週間混餌投与(0、20 及び 100 ppm(力価) : 0、2.5 及び 12.5 mg(力価)/kg 体重/日) し、一般状態、体重、摂餌量及び剖検所見について検討した。

その結果、いずれの検査項目についても投与に起因する毒性影響は観察されなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 12.5 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 4)

### 5. 慢性毒性及び発がん性試験

#### (1) 2 年間慢性毒性/発がん性試験 (ラット)

ラット (SD 系) に、アビラマイシンを交配 1 週間前から妊娠及び授乳期を通じて混餌投与 (0、30、300 及び 3,000 ppm(力価)) した。得られた児動物 (雌雄各 80 匹/群) を用いて、菌糸体アビラマイシン (純度 7 %) (0、30、300 及び 3,000 ppm : 0、1.5、15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日)、又は精製アビラマイシン (3,000 ppm : 150 mg(力価)/kg 体重/日) の約 2 年間の混餌投与による慢性毒性/発がん性試験を実施した。各投与群は腫瘍原性を評価する主群 (雌雄各 50 匹/群) 並びに血液及び尿検査を繰り返す衛

星群（雌雄各 30 匹/群）に分けられた。試験期間中、死亡率、一般状態、成長、摂餌量、飲水量及び触診可能な腫瘍について観察した。さらに、衛星群において、尿検査、血液学的及び血液生化学的検査を実施した。10 匹/衛星群を投与 52 週に、残りを投与 104 週に剖検した。主群における最終剖検は、雌は投与 108 週から、雄は投与 112 週から実施し、生存率は 20 %近い値であった。剖検時には、臓器重量、病理肉眼検査及び病理組織学的検査を実施した。

全群における死亡率は 58~78 %で、投与の違いによる差異はみられなかった。菌糸体アピラマイシン 15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日群の雄において、投与 13、26、52 及び 78 週の血液凝固時間が有意かつ用量相関的に減少したが、最終 2 回の採血時（投与 104 及び 112 週）には回復した。菌糸体アピラマイシン 15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日群の雄において、有意差はなかったが脾外分泌腺腫がみられ（それぞれ 2/59 及び 4/60 例、対照群：0/59 例）、同様に、有意差はなかったが甲状腺 C 細胞癌のより高い発生がみられた（それぞれ 5/59 及び 4/60 例、対照群：1/59 例）。菌糸体アピラマイシン 1.5 mg(力価)/kg 体重/日群及び精製アピラマイシン 150 mg(力価)/kg 体重/日群において、甲状腺 C 細胞癌はみられなかった。これらの腫瘍発生状況は老齢化したラットにおける背景データの範囲内（6.1~12 %）であった。精製アピラマイシン 150 mg(力価)/kg 体重/日群では、この 2 種類の腫瘍の増加はみられなかった。他の投与に起因する毒性学的パラメータの変化はみられなかった。

本試験において、アピラマイシンに発がん性は認められず、NOAEL は、最高用量である 150 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

## （2）104 週間発がん性試験（マウス）

マウス（CD-1 系、約 6 週齢、雌雄各 60 匹/群）を用いたアピラマイシンの 104 週間混餌投与試験（純度 7 %原体—0、30、300 及び 3,000 ppm(力価)：0、4.5、45 及び 450 mg(力価)/kg 体重/日、精製物—3,000 ppm(力価)：450 mg(力価)/kg 体重/日）を実施し、試験期間中の死亡率、一般状態、成長、摂餌量及び一般行動について観察した。さらに、腫瘍の有無の検査、剖検及び病理組織学的検査を実施した。血液生化学的検査は実施しなかった。

その結果、投与に起因する毒性影響及び発がん性はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 450 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。（参照 3、4）

## 6. 生殖発生毒性試験

### （1）3 世代繁殖毒性試験（ラット）

ラット（SD 系、F<sub>0</sub>・F<sub>1b</sub>：雌雄各 25 匹/群、F<sub>2a</sub>：雌：24 匹/群、雄：12 匹/群）を用いて菌糸体及び精製アピラマイシンの混餌投与（菌糸体（純度 7 %）：0、30、300 及び 3,000 ppm(力価)、精製物（純度 100 %）：3,000 ppm(力価)、0、1.5、15 及び 150 mg(力価)/kg 体重/日、150 mg(力価)/kg 体重/日）による 3 世代繁殖毒性試験を実施した。各世代の被験動物には、少なくとも交配 90 日前から交配、妊娠及び哺乳期間を通じて、それぞれの濃度を混餌投与した。各世代の妊娠雌（F<sub>0</sub>・F<sub>1b</sub>・F<sub>2a</sub>）を妊娠 20 日にと殺し、

胎児に対する影響を調べた。各世代の児 ( $F_{1a}$ ・ $F_{2b}$ ・ $F_{3a}$ ・ $F_{3b}$ ) は生後 21 日に離乳させ、検査に供した。

その結果、3 世代にわたり明らかにアビラマイシンの投与に起因する一般状態の変化及び死亡はみられなかった。飲水量、摂餌量及び体重の変化に用量相関性はなかった。交配成績、妊娠率、妊娠期間及び胎児死亡率は全投与群で同様であった。交配動物の最終剖検では、投与に関連する変化はみられなかった。眼球に混濁及び眼周囲の痂皮形成が幼動物でみられたが、投与に起因するものではなく軽度の感染症によるものと考えられた。腎臓の変化(腎盂の拡張又は皮質表面の嚢胞)が離乳時の児動物で観察されたが、変化に一定の傾向はみられなかった。骨格変異については、妊娠 20 日の  $F_0$  及び  $F_{1b}$  母動物の胎児において、過剰肋骨が投与群に 5.0~11.4% の出現率(菌糸体-対照群: 0%、1.5 mg/kg 体重/日群: 8.3~8.8%、15 mg/kg 体重/日群: 7.4~8.7%、150 mg/kg 体重/日群: 5.0~11.4%、精製物-150 mg/kg 体重/日群: 7.7%) でみられたが、投与群における出現率は背景データ(上限 14%) の範囲内であった。15 及び 150 mg/kg 体重/日群(菌糸体及び精製物) の非交配  $F_{2a}$  雌において肝臓の絶対及び比重量が統計的に有意ではあるが、わずかに増加した(肝比重量: 投与群 3.82~3.93%、対照群 3.53%)。しかし、病理組織学的異常所見は認められなかった。わずかな肝臓の絶対及び比重量の増加は  $F_2$  雌においてのみみられ、雄及び他の世代ではみられなかった。これらの変化は被験物質投与の影響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 150 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

## (2) 発生毒性試験(ラット)

妊娠ラット(CD 系、10 週齢、25 匹/群)の妊娠 6~19 日に顆粒状アビラマイシン(純度 26.4%)を強制経口投与(0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日: アビラマイシンとして 0、132、264 及び 528 mg(力価)/kg 体重/日)した。母動物では、体重、摂餌量、内臓の肉眼所見、子宮及び黄体所見について、胎児では、生存率、性比、体重及び外部異常について調べた。胎児の半数で内臓異常を、残りの半数で骨格異常を調べた。

母動物の体重、摂餌量、生存率、一般状態、繁殖成績及び胎児に投与に起因する影響はみられなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 528 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

ラットに顆粒状アビラマイシン(純度 26.4%)を混餌投与(0、500、1,000 及び 2,000 ppm: 0、119、238 及び 475 mg/kg/体重/日)した発生毒性試験において、母動物において一般毒性(生存率、一般状態及び剖検所見)に投与の影響はみられなかった。全投与群において、ケージのトレー上に赤色尿が観察された(119、238 及び 475 mg/kg 体重/日群でそれぞれ 4、4 及び 1 例)。母動物の体重には投与の影響はみられなかった。胎児では、腎盂拡張及び尿管拡張が全投与群で観察されたが背景データの範囲内であった。胎児の奇形及び変異の発現頻度に投与の影響はみられなかった。

本試験における母体及び胎児毒性並びに催奇形性に対する NOAEL は、最高用量であ

る 475 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 13)

### (3) 発生毒性試験 (ウサギ)

妊娠ウサギ (オランダシマウサギ、15 匹/群) に顆粒状アピラマイシン (純度 17.8 %、乾燥醗酵産物) を妊娠 6~18 日の 13 日間強制経口投与 (0、250、716 及び 2,000 mg/kg 体重/日 : 0、44.5、127.4 及び 356 mg(力価)/kg 体重/日) し、妊娠 28 日に安楽死させ、繁殖成績及び胎児の異常について調べた。

全投与群の多数の動物が妊娠 9~20 日を通じてオレンジ色の尿を排泄した。全投与群において下痢の発現率が増加した (対照群 : 0 例、44.5 mg(力価)/kg 体重/日群 : 2 例、127.4 mg(力価)/kg 体重/日群 : 2 例、356 mg(力価)/kg 体重/日群 : 4 例)。全投与群において妊娠 6~12 日の摂餌量が一過性に有意に減少した。有意差及び用量相関性は無かったが、流産が 44.5 mg/kg 体重(力価)/日群に 2 例、127.4 及び 356 mg(力価)/kg 体重/日群の各 1 例に認められ、1 例を除き全被験動物に流産前に下痢又は拒食が認められた。妊娠率、胎児の生存率、胎児体重及び外表奇形発現に投与に起因する影響はみられなかった。

下痢については抗菌性物質投与による腸内細菌叢の変動に伴う変化であると考えられ、抗菌性物質に対するウサギの高感受性を考慮すると、毒性学的意義に乏しい変化と判断された。

以上より、本試験におけるウサギの発生毒性の NOAEL は、最高用量である 356 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

### (4) 生殖発生毒性試験 (豚)

豚 (交雑種、12 週齢、体重 35 kg、雌 50 頭) にアピラマイシンを 21 週間 (育成期 (0~8 週) 及び仕上げ期 (9~21 週)) 混餌投与 (0 及び 60 ppm(力価) : 0 及び 2.4 mg(力価)/kg 体重/日) し、休業後に人工授精した。繁殖、妊娠及び授乳期間には、無添加の完全飼料を給与した。児は 3 週齢時に離乳させた。発情到来頭数、初回又は 2 回目の発情で妊娠した頭数及び出産した頭数を繁殖成績のパラメータとして調べた。また、出生児数、出産及び離乳時生存児数並びに出産及び離乳時体重を調べた。

育成期及び仕上げ期における成長及び繁殖成績に有意な変化は認められなかった。出生及び離乳時の児の数及び体重を含む繁殖の指標に対して投与の影響はみられなかった。幼若雌豚にアピラマイシンを混餌投与しても、その豚の成長及びその後の繁殖成績に影響を与えるものではないと結論付けられた。

本試験における NOAEL は、唯一の用量である 2.4 mg(力価)/kg 体重/日であると考えられた。(参照 3、4)

## 7. 遺伝毒性試験

アピラマイシンの遺伝毒性に関する各種 *in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果を表 2 及び 3 にまとめた。(参照 2、4)

表 2 *in vitro* 試験 (参照 2、4)

試験	対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA1535、TA1537、TA1538、 TA98、TA100	1~25 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>S. typhimurium</i> TA1535、 TA1537、TA98、TA100 <i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	0.00333~10.0 µg/mL (±S9) 0.1~100 µg/mL (+S9) 0.0333~33.3 µg/mL (-S9)	陰性 <sup>1)</sup>
	<i>S.typhimurium</i> C3076、 D3052、G46、TA1535、 TA1537、TA1538、TA98、 TA100 <i>E.coli</i> WP2uvrA	0.1~1,000 µg/mL (±S9) 0.1~1,000 µg/mL (±S9)	陰性
不定期 DNA 合成試験	ラット初代培養肝細胞	0.5~1,000 µg/mL (±S9)	陰性
前進突然変異試験	L5178Yマウスリンパ腫細胞	50~400 µg/mL	陰性
	L5178Yマウスリンパ腫細胞	40.0~300 µg/mL (+S9:4h) 10.0~60.0 µg/mL (-S9: 24h) 100~600 µg/mL (-S9: 4h)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター卵 巣由来細胞	125、150、175 µg/mL (±S9: 3h) 225、300、375 µg/mL (±S9: 20h)	陰性

1) 同様の試験が3試験実施され、いずれも復帰変異を誘発しなかった。

表 3 *in vivo* 試験 (参照 4)

試験	対象	用量	結果
姉妹染色分体交換試験	チャイニーズハムスター骨 髄細胞	200、300、400、500 mg/kg 体 重、単回経口投与	陰性
小核試験	マウス骨髄細胞	500、1,000、2,000 mg/kg 体重、 2回投与	陰性

上記のとおり、*in vitro* 及び *in vivo* の遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であることから、アピラ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。

## 8. 特殊試験

### (1) 神経毒性試験 (マウス、ウサギ)

マウス (5 匹/群) 及びウサギ (5 匹/群) にアピラマイシンを単回経口投与 (0、1,500 及び 5,000 mg/kg 体重) し、アピラマイシンの神経行動、神経学的及び自律神経系の毒性作用について調べた。マウスは、Irwin 法により行動、神経系及び自律神経系について分析評価した。ウサギは臨床症状の観察を実施した。両動物種ともに、いずれの用量のどのパラメータにおいても、顕著な変化はみられなかった。(参照 3、4)

### (2) 皮膚感作試験 (マウス)

マウス (CBA/J 系、約 9 週齢、体重 20 g、雌 28 匹) を 5 投与群及び 2 対照 (陽性対照及び陰性対照) 群、計 7 群に分け、投与群にはアピラマイシンをアセトン/オリーブオイル混合物 (4:1 v/v) に溶解して 3 日間耳部に経皮投与 (5、10、25、50 及び 100 %) した。陰性対照群にはアセトン/オリーブオイル混合物 (4:1 v/v) のみが投与され、陽性対照群には中程度の増感剤である  $\alpha$ -hexylcinnamaldehyde (HCA) を 25 % の濃度で投与した。投与後、各被験動物は 2 日間休養して、耳部肥厚及び適用局所に通じるリンパ節におけるリンパ節細胞の増殖を測定した。試験期間中の一般状態、疾病率、死亡率及び体重についても調査した。

その結果、死亡はみられず、一般状態にも変化は認められなかった。投与群において、皮膚反応及び耳部肥厚の増進は観察されなかった。陽性対照群では有意なリンパ増殖が認められたものの、投与群ではいずれの濃度においてもリンパ増殖は認められなかった。

以上より、本試験において、アピラマイシンは遅発型の接触性過敏症を誘発しないことが示された。(参照 4)

### (3) 皮膚感作試験 (モルモット)

モルモット (8~12 週齢、体重約 430 g、雌 18 匹/群) に、アピラマイシン (純度 14.9 %、乾燥発酵産物) を溶剤に 5 % (w/w) 濃度のペトロラタムを用いて皮膚に塗布し、6 時間閉塞して、アレルギー皮膚感作について調べた。誘導期における経皮投与は各群 12 匹に毎週 3 回 2 週にわたり実施した。惹起投与は最終誘導 8 日後に実施した。また、誘導期に経皮投与を実施していない別の 6 匹に対してはアピラマイシンの惹起投与のみを実施した。70 % エタノールに溶解したジニトロクロロベンゼン (0.1 % (w/v)) 及び希釈していないペトロラタムをそれぞれ陽性対照群及び溶媒対照群に投与した。

ペトロラタムを溶剤として 5 % (w/w) 濃度でアピラマイシンを皮膚に塗布した動物において、いかなる感作性及び皮膚刺激性も認められなかった。刺激性及び感作性はジニトロクロロベンゼンを用いた陽性対照群にのみ認められた。(参照 4)

### (4) 眼粘膜刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (ニュージーランドホワイト種、約 12~18 週齢、体重 2.7~3.2 kg、雌雄各 3 匹) の片眼にアピラマイシン (純度 14.9 %、乾燥発酵産物) 69 mg (0.1 mL あたり 10.3 mg (力価)) を投与し、その刺激性について 7 日間観察した。角膜の濁り、軽度の虹彩炎及び軽度の結膜炎が、投与した眼のすべてに投与 1 時間以内に発現したが、7 日以内に

消失した。全ての投与した眼において、投与 24 時間後のフルオレセインナトリウム染色に対し陰性で、角膜病変がないことが示された。(参照 2、4)

## 9. 一般薬理試験

ネコに精製級アビラマイシンを単回経口投与 (1,500 及び 5,000 mg/kg 体重) し、呼吸、血圧、心拍数及び心電図に及ぼす影響について調べた。5,000 mg/kg 体重群では、投与 60 分後以降血圧下降傾向が認められた。その他の測定項目においても変動が認められたが、著明な変化ではなかった。(参照 2)

ウサギの摘出回腸の自動運動に対して、アビラマイシンは 0.1 から 10 µg/mL までの用量において影響を及ぼさなかった。(参照 2)

マウスの炭末輸送能は精製級アビラマイシン 1,500 及び 3,000 mg/kg 体重の用量で軽度の抑制作用を示した。(参照 2)

ラットに精製級アビラマイシンを単回経口投与 (1,500 及び 3,000 mg/kg 体重) し、腎機能に及ぼす影響を調べた。投与群は溶媒群と比べて尿量、カリウム排泄率が減少し、浸透圧が上昇した。(参照 2)

## 10. 微生物学的影響に関する試験

ヒト腸内細菌へのアビラマイシンの影響を調べるために、第 66 回 JECFA 会合で採択された、VICH ガイドラインに適合した決定樹により、ヒトの腸内細菌に対する MIC、糞中結合相互作用及びアビラマイシン残留物の生物学的活性が評価された。(参照 3、4)

アビラマイシンは、主にヒト腸内細菌叢のいくつかの属及び種を含むグラム陽性菌に対して微生物学的に活性である。代表的なヒト正常腸内細菌 10 種類、100 菌株に対するアビラマイシンの MIC について調べた。試験に用いられた全菌株は健康で薬を投与されていないヒトの糞便由来で、CLSI ガイドライン (2004) に記載されている標準寒天希釈法により MIC を調べた。微生物濃度がアビラマイシン活性に及ぼす影響を評価するために、各菌株に対し 2 接種濃度 (高濃度:  $10^9$ 、低濃度:  $10^5$  cfu/mL) が用いられた。それぞれの菌種に対する MIC を表 4 に示した。(参照 4)

表 4 ヒト腸内細菌叢におけるアピラマイシンのMIC (µg/mL)

菌種	アピラマイシンのMIC (µg/mL)							
	高濃度接種 (1×10 <sup>9</sup> cfu/mL)				低濃度接種 (1×10 <sup>5</sup> cfu/mL)			
	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	幾何平均	MIC 範囲	MIC <sub>50</sub>	MIC <sub>90</sub>	幾何平均	MIC 範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	8	>128	>19.7	4~>128	4	>128	>9.8	2~>128
その他の <i>Bacteroides</i> sp.	8	>128	>16	4~>128	8	>128	>9.8	2~>128
<i>Bifidobacterium</i> sp.	16	>128	>26	2~>128	1	8	2.1	0.25~16
<i>Clostridium</i> sp.	1	8	1.6	0.5~8	0.25	1	0.4	0.125~2
<i>Enterococcus</i> sp.	2	4	2.5	2~4	1	2	1.1	1~2
<i>Escherichia coli</i> sp.	>128	>128	>128	All>128	>128	>128	>128	All>128
<i>Eubacterium</i> sp.	0.5	4	1.4	0.5~>128	0.062	0.062	0.07	0.062~0.25
<i>Fusobacterium</i> sp.	4	>128	>8	0.5~>128	1	32	3.5	0.5~>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	16	>128	>34	8~>128	2	>128	>12	2~>128
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	0.25	2	0.35	0.062~2	0.125	2	0.25	0.062~2

アピラマイシンは、*Escherichia coli* に対し、測定可能な抗菌活性を示さず (MIC<sub>50</sub>>128 µg/mL)、*Bacteroides fragilis*、その他の *Bacteroides* sp.、*Lactobacillus* sp. 及び *Bifidobacterium* sp. に対する活性は比較的弱い。アピラマイシンの抗菌活性は、*Peptostreptococcus* sp. (高濃度接種における MIC<sub>50</sub>=0.25 µg/mL)、*Eubacterium* sp. (高濃度接種における MIC<sub>50</sub>=0.5 µg/mL) 及び *Clostridium* sp. (高濃度接種における MIC<sub>50</sub>=1 µg/mL) に対して極めて明確である。(参照 3、4)

残留アピラマイシンは大部分が代謝され、ヒト結腸中に入るまでに微生物学的活性が非常に低いものになる。さらに、豚及び鶏の可食部組織からは微生物学的に活性な残留物は検出されない。(参照 3、4)

漸増濃度の滅菌したヒト糞便 (Muller Hinton Broth 中に 0、10、25 及び 50 w/v%) にアピラマイシン (0、1、2、5、10、20、50 及び 100 µg/mL) を加えて培養し、0~12 時間の糞便結合のアピラマイシンの抗菌活性に対する影響について調べた。ヒト糞便は、試料採取までの 3 ヶ月間抗菌剤の治療を受けていない 3 人の健康なヒト由来であった。アピラマイシン活性は、*Enterococcus faecalis* ATCC 29212 を指標細菌として測定した。アピラマイシン添加の糞の培養前後に、混合物の遠心上清の抗菌活性を *E. faecalis* の発育の有無により判定した。10 及び 25 %糞液では、糞便結合は時間依存的であった (60~95 %)。24 時間培養の 50 %糞液では、3 試料全てが 95~98 %のアピラマイシンとの結合を示した。摂取されたアピラマイシンが腸内容物と結合することに関して生体内における状況に最も近い濃度は、50 %糞液と考えられた。この結果からアピラマイシンが速やかに、大部分が、不可逆的に、ヒト糞便と結合することが示された。この *in vitro* 試験の結果に基づき、残留アピラマイシンと不希釈糞との結合は 95 %を超える可能性が高いと考えられた。したがって、微生物学的活性はさらに低下するものと考えられる。(参照 3、4)



アビラマイシンは、豚に常在する腸球菌の中のアビラマイシン耐性菌を選択する可能性があるが、耐性菌は投与後1週間を超えては検出されなかった。このことから、耐性菌は一旦選択圧が除去されれば感受性の細菌叢に駆逐され生残不可能であると推測される。(参照3)

アビラマイシンに対し交差耐性を示す唯一の薬剤は、構造的に類似した抗生物質である evernimicin で、ヒト用医薬品として開発されたが、実用化はされておらず、アビラマイシン類の抗生物質はヒト用医薬品として使用されていない。アビラマイシン及び evernimicin は、共通の作用機序を有し、50 S リボソームサブユニットに結合してタンパク質合成を阻害すると考えられているが、リボソーム上の結合部位が異なるため、他のタンパク質合成阻害剤とは交差耐性を示さないとされている。現在得られている知見を考慮すると、アビラマイシンに対する耐性並びに動物用及びヒト用の医薬品として一般に使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進展するとは考えられない。(参照3、4、13)

### III. 食品健康影響評価

#### 1. 毒性学的 ADI について

アビラマイシンは、各種遺伝毒性試験においていずれも陰性の結果が得られており、生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられる。また、マウス及びラットを用いた慢性毒性/発がん性試験において発がん性は認められていない。

したがって、アビラ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判断された。

アビラマイシンの各種毒性試験においては、高用量の投与による急性毒性試験等を除いて、いずれもアビラマイシン投与によると考えられる毒性影響は認められておらず、各試験における最高用量（用量が一つの場合を含む。）が各試験の NOAEL と考えられた。

それらの NOAEL のうち、アビラマイシンの残留に係る食品の安全性を評価するために最も適切と考えられる指標は、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験及び3世代繁殖毒性試験の NOAEL 150 mg(力価)/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 に種差 10、個体差 10 の安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI は 1.5 mg/kg 体重/日と設定することが適切であると考えられた。

#### 2. 微生物学的 ADI について

アビラマイシンのヒト腸内細菌への影響については、ヒトの腸内細菌に対する MIC、糞中結合相互作用及びアビラマイシン残留物の微生物学的活性が評価された。

アビラマイシンは、主にヒト腸内細菌叢のいくつかの属及び種を含むグラム陽性菌に対して微生物学的に活性である。残留アビラマイシンは大部分が代謝され、ヒト結腸中に入るまでに微生物学的活性が非常に低いものになる。さらに、豚及び鶏の可食部位組織からは微生物学的に活性な残留物は検出されない。

また、アビラマイシンは、速やかに、大部分 (>95 %) が、不可逆的に、結腸中で、糞便内容物と結合することが示され、微生物学的活性はさらに低下すると考えられた。

したがって、残留アビラマイシンはヒト消化管内において定着障壁<sup>3</sup>を崩壊させるとは考えられない。

アビラマイシンは、豚に常在する腸球菌の中のアビラマイシン耐性菌を選択する可能性があるが、一旦選択圧が除去されればアビラマイシン耐性菌は感受性の細菌叢に駆逐され生残不可能であると推測された。

アビラマイシンに対し交差耐性を示す唯一の薬剤である evernimicin は、実用化されておらず、アビラマイシン類の抗生物質はヒト用医薬品として使用されていない。また、アビラマイシン及び evernimicin は、タンパク質合成を阻害すると考えられているが、他のタンパク質合成阻害剤とは交差耐性を示さないとされている。したがって現在得られている知見を考慮すると、アビラマイシンに対する耐性並びに動物用及びヒト用の医薬品として一般に使用される多くの抗菌性物質に対する交差耐性が進展するとは考えられない。

以上のことからアビラマイシンに対する微生物学的 ADI の設定は不要であると考えられた。

### 3. ADI の設定について

微生物学的 ADI については、上述のとおり設定する必要はないと考えられたことから、アビラマイシンの ADI は、毒性学的 ADI の 1.5 mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断された。

### 4. 食品健康影響評価について

以上より、アビラ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。

アビラマイシン 1.5 mg/kg 体重/日

暴露量については、当評価結果を踏まえ暫定基準の見直しを行う際に確認することとする。

---

<sup>3</sup> 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菌叢の機能。抗菌性物質が正常腸内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。

表5 JECFAにおける各種試験の無毒性量等の比較 (参照3、4)

動物種	試験	投与量 (mg/kg(力価)体重/日)	無毒性量 (mg(力価)/kg 体重/日)
マウス	28日間亜急性毒性試験	0、4.5、45、450 (混餌)	450 投与による影響なし
	28日間亜急性毒性試験	0、4,500 (混餌)	4,500 投与による影響なし
	104週間慢性毒性/発がん性試験	0、4.5、45、450 (混餌)	450 投与による影響なし
ラット	2週間亜急性毒性試験	乾燥発酵産物：0、596、894、1,490 (混餌)	1,490 投与による影響なし
		結晶：0、300、3,000、6,000 (混餌)	6,000 病理組織学的変化はなく、投与による影響なし
	14日間亜急性毒性試験	雄 250～5,291、 雌 230～4,652 (経口)	4,652 病理組織学的変化はなく、投与による影響なし
	28日間亜急性毒性試験	0、3、30、300 (混餌)	300 投与による影響なし
	28日間亜急性毒性試験	0、3,000 (混餌)	3,000 投与による影響なし
	2年間慢性毒性/発がん性試験	菌糸体：0、1.5、15、150 精製物：150 (混餌)	150 発がん性なし
	3世代繁殖毒性試験	菌糸体：0、1.5、15、150 精製物：150 (混餌)	150 繁殖毒性なし
	生殖発生毒性試験	0、132、264、528 (混餌)	528 投与による影響なし
イヌ	6ヶ月間亜急性毒性試験	0、3.56、35.6、178 (経口)	178 投与による影響なし
豚	21週間亜急性毒性試験	0、1.2、12、120 (混餌)	120 投与による影響なし
	生殖発生毒性試験	0、2.4 (混餌)	2.4 投与による影響なし
鶏	62日間亜急性毒性試験	0、3.75、37.5、375 (混餌)	375 投与による影響なし
七面鳥	14日間亜急性毒性試験	0、5 (混餌)	5 投与による影響なし
	16週間亜急性毒性試験	0、2.5、12.5 (混餌)	12.5 投与による影響なし

ウサギ	催奇形性試験	0、44.5、127.4、356 (経口)	356 投与による影響なし
毒性学的 ADI		1.5 mg/kg 体重/日 SF:100	
毒性学的 ADI の設定根拠資料		ラットの2年間慢性毒性/発がん性試験 ラットの3世代繁殖毒性試験 150 mg(力価)/kg 体重/日	
微生物学的 ADI		設定なし	
微生物学的 ADI 設定根拠資料		定着障壁の崩壊が考えられないこと及び耐性菌が検出されないこと	
ADI		1.5 mg/kg 体重/日	

表6 EMEAにおける各種試験の無毒性量等の比較 (参照13)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	104週間慢性/発がん性試験	菌糸体：0、3.2、30.5、308 精製物：310	308 発がん性なし
ラット	14日間亜急性毒性試験	雄0～1,280、雌0～1,205 (混餌)	1,205 投与による影響なし
	14日間亜急性毒性試験	雄250～5,291、雌230～4,652 (経口)	4,652 投与による影響なし
	3世代繁殖毒性試験	菌糸体：0、1、11.5、120 精製物：120 (混餌)	11.5 肝重量の増加
	生殖発生毒性試験	0、119、238、475 (混餌)	475
	催奇形性試験	0、44、127、356	356
	104週間慢性毒性/発がん性試験	菌糸体：0、1、11.5、120 精製物：118 (混餌)	—
	2年間慢性毒性試験	120 (他の投与量不明)	120 投与による影響なし
イヌ	6ヶ月間亜急性毒性試験	0～178 (経口)	178 投与による影響なし
ウサギ	催奇形性試験	0、44、127、356	356
毒性学的 ADI		0.115 mg/kg 体重/日 SF 100	
毒性学的 ADI 設定根拠資料		ラットの3世代繁殖毒性試験 11.5 mg/kg 体重/日	

微生物学的 ADI	0.0028 mg/kg 体重/日
微生物学的 ADI 設定根拠資料	ヒト腸内細菌の MIC <sub>50</sub>
ADI	0.115 mg/kg 体重/日 (鶏及び豚の組織中に抗菌活性のある残留がないため、毒性学的 ADI を採用)

表 7 オーストラリアにおける評価 (参照 14、15)

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量 (mg/kg 体重/日)
マウス	28 日間亜急性毒性試験	雄：0、4.7、46、415、6,100 雌：0、5.2、51、618、6,100 (混餌)	—
	2 年間慢性毒性/発がん性試験	菌糸体：0、3、30、310 結晶：雄 310 雌 324 (混餌)	310 発がん性なし
ラット	14 及び 28 日間亜急性毒性試験	菌糸体：雄～8,593、雌～8,084 結晶：雄 3,495、3,685	—
	2 年間慢性毒性/発がん性/繁殖毒性試験	菌糸体：雄 0、1、11、111 雌 0、1、12、128 結晶：雄 108、雌 127 (混餌)	108 発がん性なし 繁殖毒性なし
	3 世代繁殖毒性試験	菌糸体：0、1.5、15、150 結晶：3,000 ppm	150
イヌ	6 ヶ月間亜急性毒性試験	0、3.6、36、178 (経口)	178
ウサギ	催奇形性試験	0、44、127、356	—
毒性学的 ADI		1 mg/kg 体重/日 SF 100	
毒性学的 ADI の設定根拠資料		ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性/繁殖毒性試験 108 mg/kg 体重/日	
ADI		1 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
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
Bq	ベクレル：放射能の量を表す単位
CLSI	米国臨床検査標準検査
EMA	欧州医薬品庁
GGT	$\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ
JECFA	FAO/WHO 合同食品添加物専門会議
LC-MS/MS	高速液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LD <sub>50</sub>	半数致死量
MIC	最小発育阻止濃度
MIC <sub>50</sub>	50%最小発育阻止濃度
NOAEL	無毒性量
T.Bil	総ビリルビン
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 アビラマイシンについての試験成績等の抄録（未公表）
- 3 JECFA, EVALUATION OF CERTAIN VETERINARY DRUG RESIDUES IN FOOD : WHO Technical Report Series 954, p15-26, 2009
- 4 JECFA, Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food, WHO FOOD ADDITIVES SERIES No. 61, p3-36, 2009
- 5 Magnussen JD et al. Tissue Residues and Metabolism of Avilamycin in Swine and Rats. J Agric Food Chem, 1991 ; 39 : 306-310
- 6 アビラマイシンの残留予備試験（豚およびブロイラー）（未公表）
- 7 子豚に対する EL-750 の安全性および残留性調査試験（未公表）
- 8 EL-750 (Avilamycin) の豚による残留試験（未公表）
- 9 豚組織中のアビラマイシン残留のバイオオートグラフ法による定量（未公表）
- 10 鶏組織中のアビラマイシン残留のバイオオートグラフ法による定量（未公表）
- 11 EL-750 (Avilamycin) の鶏による残留試験（未公表）
- 12 ブロイラーに対する EL-750 の安全性および残留性調査試験（未公表）
- 13 EMEA, COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE AVILAMYCIN SUMMARY REPORT, 2007
- 14 NRA, Public Release Summary on Evaluation of the new active AVILAMYCIN, 1999
- 15 NRA, CHEMICAL RESIDUES SECTION EVALUATION REPORT (Avilamycin), 1998