

分科会 報告品目（動物用医薬品及び飼料添加物関係）

- ・ アビラマイシン（暫定基準の見直し）・・・・・・・・・・ 1

各剤について

- ・ 諮問書（厚生労働大臣から薬事・食品審議会会長へ）
- ・ 評価書（食品安全委員会から厚生労働大臣へ）

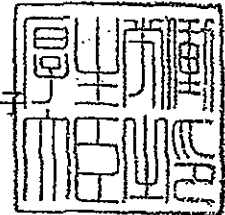
と2文書がございます。



厚生労働省発食安1212第7号
平成23年12月12日

薬事・食品衛生審議会
会長 望月 正隆 殿

厚生労働大臣 小宮山 洋子



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

アピラマイシン

平成24年3月6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23年12月12日付け厚生労働省発食安1212第7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ピラ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。

アビラマイシン

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：アビラマイシン [Avilamycin]

(アビラマイシン A (60%以上)、アビラマイシン B (18%未満) 及び 14 の微量因子¹の混合物)

(2) 用途：抗生物質

オルトソマイシン系の抗生物質である。細菌のリボソーム 50S 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。主に、グラム陽性菌に抗菌力を有し、グラム陰性菌にはほとんど抗菌力を持たない。

日本では、動物用医薬品としては承認されておらず、豚及び鶏を対象とした飼料添加物として指定されている。海外では、鶏、七面鳥、豚及びウサギの腸内細菌感染のコントロールを目的とした動物用医薬品として使用されている。なお、ヒト用医薬品としては使用されていない。

(3) 化学名：

アビラマイシン A

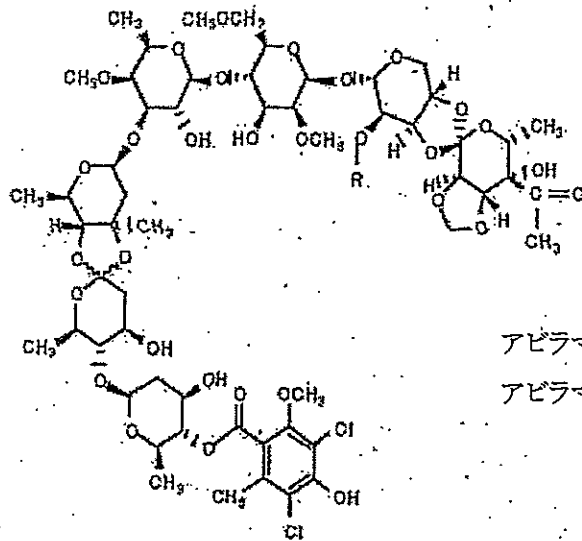
O-(1*R*)-4-*C*-acetyl-6-deoxy-2,3-*O*-methylene-*D*-galactopyranosylidene-(1' 3-4)-2-*O*-(2-methyl-1-oxopropyl)- α -*L*-lyxopyranosyl-*O*-2,6-dideoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)- β -*D*-arabino-hexopyranosyl-(1' 4)-*O*-2,6-dideoxy-*D*-arabino-hexopyranosylidene-(1' 3-4)-*O*-2,6-dideoxy-3-*C*-methyl- β -*D*-arabino-hexopyranosyl(1' 3)-*O*-6-deoxy-4-*O*-methyl- β -*D*-galactopyranosyl-(1' 4)-2,6-di-*O*-methyl- β -*D*-mannopyranoside

アビラマイシン B

O-4-*C*-acetyl-6-deoxy-2,3-*O*-methylene-hexopyranosylidene-(1' 3-4)-2-*O*-acetyl-*L*-lyxopyranosyl-*O*-2,6-dideoxy-4-*O*-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)- β -*D*-arabino-hexopyranosyl-(1' 4)-*O*-2,6-dideoxy-*D*-ribo-hexopyranosylidene-(1' 3-4)-*O*-2,6-dideoxy-3-*C*-methyl-*D*-arabino-hexopyranosyl-(1' 3)-*O*-6-deoxy-4-*O*-methyl- β -*D*-galactopyranosyl-(1' 4)-2,6-di-*O*-methyl-*D*-mannopyranoside

¹ 14 微量因子：アビラマイシン A'、C、D₁、D₂、E、F、G、H、I、J、K、L、M 及び N

(4) 構造式及び物性



分子式 C₆₁H₈₈Cl₂O₃₂ (アビラマイシン A)
 C₅₉H₈₄Cl₂O₃₂ (アビラマイシン B)

分子量 1,403 (アビラマイシン A)
 1,375 (アビラマイシン B)

(5) 適用方法及び用量

国内でのアビ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。

(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。) 用	幼すう用・中すう用	2.5~10 g 力価*
ブロイラー用	前期用	2.5~10 g 力価
	後期用	2.5~10 g 力価
豚用	ほ乳期用	10~40 g 力価
	子豚期用	5~40 g 力価

・食用を目的として屠殺する前7日の豚、鶏に使用してはならない

*アビラマイシンの力価は、アビラマイシン A としての量を重量 (力価) で示す。1μg(力価) はアビラマイシン 1μg に対応する

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

・アピラマイシン

② 分析法の概要

試料からアセトンで抽出し、ジクロロメタンに転溶後、再びアセトンを加えて試験溶液とする。試験菌 (*Micrococcus flavus*) を加えた平板培地を調製し、微生物学的定量法を用いる。

(2) 残留試験結果

(単位：ppm)

対象動物	投与量	投与後時間	試験対象	残留濃度	検出限界
豚	40 ppm 添加した飼料を12週間連続経口投与	1日	筋肉	<0.025	0.025
			脂肪		
			肝臓		
			腎臓		
			小腸		
	40 ppm 添加した飼料を84日間連続経口投与	3日	筋肉	<0.025	0.025
			脂肪		
			肝臓		
			腎臓		
			小腸		
鶏	20 ppm 添加した飼料を8週間連続経口投与	1日	筋肉	<0.025	0.025
			脂肪		
			肝臓		
			腎臓		
			小腸		
	10 ppm 添加した飼料を56日間連続経口投与	3日	筋肉	<0.025	0.025
			脂肪		
			肝臓		
			腎臓		
			小腸		

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ビ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：150 mg(力価)/kg 体重/day（発がん性は認められなかった。）

(動物種) ラット

(投与方法) 混餌投与

(試験の種類) 慢性毒性/発がん性試験及び3世代繁殖毒性試験

(期間) 2年間

安全係数：100

ADI：1.5 mg/kg 体重/day

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。アビラマイシンは吸収が悪く大部分が代謝され、豚及び鶏の可食部の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、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/day とすることが適当であると判断された。

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として2 mg/kg 体重/day が設定され、国際基準が設定されている。

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を調査した結果、EU及び豪州において基準値が設定されている。

5. 基準値案

(1) 残留の規制対象

アビラマイシンAとする。

JECFA及び諸外国においては、残留マーカ―をジクロロイソエバニニック酸と設定し、アビラマイシン及びその代謝物を残留の規制対象としているが、代謝物については特段の毒性情報は得られていないことを踏まえ、代謝物は残留の規制対象に含めないこととする。

また、アビラマイシンの主要構成成分がアビラマイシンAであること、試験法（現在開発中）がアビラマイシンAを測定対象としていること等を考慮し、残留の規制対象はアビラマイシンAとすることとした。

(2) 基準値案

別紙1のとおりである。

なお、残留の規制対象の取扱いの差異を考慮し、国際基準については、基準値に代謝物の残留量が含まれてしまうことから、参照しないこととした。

(3) 暴露評価

各食品について基準値案の上限までアビラマイシンが残留していると仮定した場合、国民栄養調査結果に基づき試算される、1日当たり摂取する本剤の量（理論最大1日摂取量（TMDI））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
国民平均	0.0
幼小児（1～6歳）	0.0
妊婦	0.0
高齢者（65歳以上）	0.0

注）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。

(別紙1)

アピラマイシン

食品名	基準値 (案) ppm	基準値 現行 ppm	飼安法 ppm	国際* 基準 ppm
豚の筋肉	0.03	0.03	0.025	0.2
豚の脂肪	0.03	0.03	0.025	0.2
豚の肝臓	0.03	0.03	0.025	0.3
豚の腎臓	0.03	0.03	0.025	0.2
豚の食用部分	0.03	0.03	0.025	
鶏の筋肉	0.03	0.03	0.025	0.2
その他の家きんの筋肉		0.05		0.2
鶏の脂肪	0.03	0.03	0.025	0.2
その他の家きんの脂肪		0.05		0.2
鶏の肝臓	0.03	0.03	0.025	0.3
その他の家きんの肝臓		0.05		0.3
鶏の腎臓	0.03	0.03	0.025	0.2
その他の家きんの腎臓		0.05		0.2
鶏の食用部分	0.03	0.03	0.025	
その他の家きんの食用部分		0.05		

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。

*：ジクロロイソエバニニック酸の値

(別紙2)

アピラマイシンの推定摂取量 (単位: $\mu\text{g}/\text{人}/\text{日}$)

食品名	基準値案 (ppm)	暴露評価に用いた アピラマイシン 相当量 (ppm) *1	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	0.03	0.05	1.8*2	1.1*2	2.0*2	1.8*2
豚の脂肪	0.03	0.05				
豚の肝臓	0.03	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
豚の腎臓	0.03	0.05	0.0	0*3	0.0	0.0
豚の食用部分	0.03	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
鶏の筋肉	0.03	0.05	1.0*2	1.0*2	0.7*2	1.0*2
鶏の脂肪	0.03	0.05				
鶏の肝臓	0.03	0.05	0.0	0.0	0.1	0.0
鶏の腎臓	0.03	0.05	0*3	0*3	0*3	0*3
鶏の食用部分	0.03	0.05	0.0	0.0	0.0	0.0
計			1.7	1.3	1.7	1.7
ADI 比 (%)			0.0	0.0	0.0	0.0

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

高齢者及び妊婦については摂取量データがないため、国民平均の摂取量を参考とした。

*1: アピラマイシン相当量とは、食品中のアピラマイシンAの残留を全アピラマイシンと仮定した場合の量。

基準値案 \div 60% (全アピラマイシンに占めるアピラマイシンAの割合)

*2: 筋肉又は脂肪の基準値 \times 筋肉及び脂肪の摂取量。

*3: 摂取量データがないため、推定摂取量は「0」とした。

(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20年9月12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23年6月9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23年12月12日 薬事・食品衛生審議会へ諮問
平成23年12月21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
平成24年2月21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・食品担当専門研究員 |
| ○大野 泰雄 | 国立医薬品食品衛生研究所長 |
| 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准教授 |
| 佐藤 清 | 財団法人残留農薬研究所理事・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 | 東京都健康安全研究センター食品化学部長 |
| 廣野 育生 | 東京海洋大学大学院海洋科学技術研究科教授 |
| 松田 りえ子 | 国立医薬品食品衛生研究所食品部長 |
| 宮井 俊一 | 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 | 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准教授 |
| 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)

アピラマイシン

食品名	残留基準値 ppm
豚の筋肉	0.03
豚の脂肪	0.03
豚の肝臓	0.03
豚の腎臓	0.03
豚の食用部分 [※]	0.03
鶏の筋肉	0.03
鶏の脂肪	0.03
鶏の肝臓	0.03
鶏の腎臓	0.03
鶏の食用部分	0.03

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。

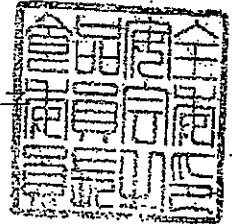
※今回基準値を設定するアピラマイシンとは、アピラマイシンAをいう。



府食第468号
平成23年6月9日

厚生労働大臣
細川 律夫 殿

食品安全委員会
委員長 小泉 直一



食品健康影響評価の結果の通知について

平成20年9月12日付け厚生労働省発食安第0912006号をもって貴省から当委員会に意見を求められたアピ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

アピラマイシンの一日摂取許容量を1.5 mg/kg 体重/日とする。

動物用医薬品・飼料添加物評価書

アビラマイシン

2011年6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及び飼料添加物の概要	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	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	6
1. 薬物動態（吸収・分布・代謝・排泄）	7
(1) 薬物動態試験（ラット）	7
(2) 薬物動態試験（豚）	7
(3) 薬物動態試験（鶏）	9
2. 残留試験	9
(1) 残留試験（豚）	10
(2) 残留試験（鶏）	11
(3) 残留試験（七面鳥）	12
(4) 残留試験（ウサギ）	13
3. 急性毒性試験	13
4. 亜急性毒性試験	13
(1) 28日間亜急性毒性試験（マウス）	13
(2) 2週間亜急性毒性試験（ラット）	14
(3) 28日間亜急性毒性試験（ラット）	15
(4) 6ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）	15
(5) 21週間亜急性毒性試験（豚）	15
(6) 62日間亜急性毒性試験（鶏）	16
(7) 14日間亜急性毒性試験（七面鳥）	16
(8) 16週間亜急性毒性試験（七面鳥）	16
5. 慢性毒性及び発がん性試験	16
(1) 2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）	16
(2) 104週間発がん性試験（マウス）	17

6. 生殖発生毒性試験	17
(1) 3世代繁殖毒性試験(ラット)	17
(2) 発生毒性試験(ラット)	18
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	19
(4) 生殖発生毒性試験(豚)	19
7. 遺伝毒性試験	19
8. 特殊試験	21
(1) 神経毒性試験(マウス、ウサギ)	21
(2) 皮膚感作試験(マウス)	21
(3) 皮膚感作試験(モルモット)	21
(4) 眼粘膜刺激性試験(ウサギ)	21
9. 一般薬理試験	22
10. 微生物学的影響に関する試験	22
III. 食品健康影響評価	24
1. 毒性学的ADIについて	24
2. 微生物学的ADIについて	24
3. ADIの設定について	25
4. 食品健康影響評価について	25
表5 JECFAにおける各種試験の無毒性量等の比較	26
表6 EMEAにおける各種試験の無毒性量等の比較	27
表7 オーストラリアにおける評価	28
▪ 別紙1: 検査値等略称	29
▪ 参照	30

〈審議の経緯〉

- 2005年 11月 29日 暫定基準告示 (参照1)
2008年 9月 12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0912006号)
2008年 9月 25日 第255回食品安全委員会 (要請事項説明)
2010年 6月 29日 第38回肥料・飼料等専門調査会
2011年 3月 3日 第369回食品安全委員会 (報告)
2011年 3月 3日 から 2011年 4月 1日 国民からのご意見・情報の募集
2011年 6月 7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
2011年 6月 9日 第385回食品安全委員会 (報告)
(同日付けで厚生労働大臣に通知)

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2011年1月6日まで)

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

(2011年1月7日から)

小泉 直子 (委員長)
熊谷 進 (委員長代理*)
長尾 拓
野村 一正
畑江 敬子
廣瀬 雅雄
村田 容常

*: 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〉

(2009年10月1日から)

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 葎子
高木 篤也 吉田 敏則

要 約

オルトソマイシン系の抗生物質である「アピラマイシン」について、各種評価書等（JECFA レポート、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等）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（ラット、豚及び鶏）、残留試験（豚、鶏、七面鳥及びウサギ）、急性毒性試験、亜急性毒性試験（マウス、ラット、イヌ、豚、鶏及び七面鳥）、慢性毒性/発がん性試験（マウス及びラット）、生殖発生毒性試験（ラット、ウサギ及び豚）、遺伝毒性試験、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

アピラマイシンは、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判断された。

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、いずれもアピ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、アピ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は、このNOAELに種差10、個体差10の安全係数100を適用し、1.5 mg/kg 体重/日と設定された。

一方、微生物学的影響については、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こと、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こと及び大部分が結腸中で糞便内容物と不可逆的に結合し、微生物学的活性はさらに低下すると考えられたことから、残留アピラマイシンはヒト消化管内において定着障壁を崩壊させるとは考えられない。

アピラマイシンは、豚に常在する腸球菌の中のアピ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ピ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。また、アピ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、アピ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、アピラマイシン及び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、アピ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。

これらのことから、微生物学的ADIを設定する必要がないと考えられ、アピラマイシンのADIは、毒性学的ADIの1.5 mg/kg 体重/日を採用することが適当であると考えられた。

以上より、アピラマイシンのADIとして1.5 mg/kg 体重/日を設定した。

I. 評価対象動物用医薬品及び飼料添加物の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：アビラマイシン

英名：Avilamycin

3. 化学名

アビラマイシンA

英名：O-(1R)-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-O-methylene-D-galactopyranosylidene
-(1'3-4)-2-O-(2-methyl-1-oxopropyl)- α -L-lyxopyranosyl-O-2,6-dideoxy-4-O-
(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-methoxy-6-methylbenzoyl)- β -D-arabino-
hexopyranosyl-(1,4)-O-2,6-dideoxy-D-arabino-hexopyranosylidene-(1'3-4)-O-
2,6-dideoxy-3-C-methyl- β -D-arabino-hexopyranosyl-(1'3)-O-6-deoxy-4-O-
methyl- β -D-galactopyranosyl-(1'4)-2,6-di-O-methyl- β -D-mannopyranoside

アビラマイシンB

英名：O-4-C-acetyl-6-deoxy-2,3-O-methylenehexo-pyranosylidene-(1'3-4)-2-O-
acetyl-L-lyxopyranosyl-O-2,6-dideoxy-4-O-(3,5-dichloro-4-hydroxy-2-
methoxy-6-methylbenzoyl)- β -D-arabino-hexopyranosyl-(1'4)-O-2,6-
dideoxy-D-ribo-hexopyranosylidene-(1'3-4)-O-2,6-dideoxy-3-C-methyl-D-
arabino-hexo-pyranosyl-(1'3)-O-6-deoxy-4-O-methyl- β -D-galactopyranosyl-
(1'4)-2,6-di-O-methyl-D-mannopyranoside

4. 分子式

$C_{61}H_{88}Cl_2O_{32}$ (アビラマイシンA)

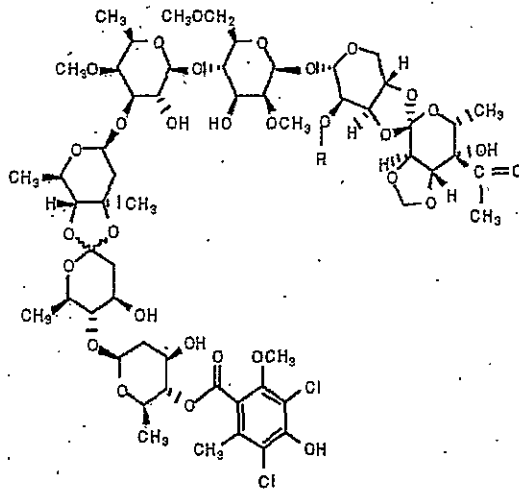
$C_{59}H_{84}Cl_2O_{32}$ (アビラマイシンB)

5. 分子量

1,403 (アビラマイシンA)

1,375 (アビラマイシンB)

6. 構造式



アビラマイシン	R
A	COCH(CH ₃) ₂
B	COCH ₃

7. 使用目的及び使用状況等

アビラマイシンは、1961年に *Streptomyces viridochromogenes* A23575 (NRRL2860) 株の醗酵濾液から発見されたオルトソマイシン系の抗生物質で、アビラマイシン A (60%以上)、アビラマイシン B (18%未満) 及び 14 の微量因子¹の混合物から成る。

アビラマイシンは、主にグラム陽性菌に抗菌力を有し、グラム陰性菌にはほとんど抗菌力を持たない。対象動物で吸収されにくく、残留のおそれが少ないこと等の特長から世界的に開発が進められた。

海外では、鶏、七面鳥、豚及びウサギの腸内細菌感染のコントロールを目的とした動物用医薬品として使用されている。鶏、七面鳥及び豚では、100 mg/kg 体重/日の用量で 21 日間混餌投与される。ウサギでは、80 mg/kg 体重/日の用量で 28 日間混餌投与される。

ヒト用医薬品としては使用されていない。

日本では、動物用医薬品としては承認されておらず、豚及び鶏を対象とした飼料添加物として指定されている。

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 2~4)

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、JECFA レポート、飼料添加物の指定時の試験成績等の抄録等をもとに、毒性に関する主な知見を整理した。

¹ 14 微量因子：アビラマイシン A、C、D₁、D₂、E、F、G、H、I、J、K、L、M 及び N

² 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 (参照 1)

1. 薬物動態 (吸収・分布・代謝・排泄)

アビラマイシンは、豚、ラット及び鶏では吸収されにくく、大部分が代謝され、速やかに排泄される。アビラマイシン投与後に、組織中に微生物学的に活性な残留物は検出されなかった。(参照 3、4)

(1) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (SD 系、雌雄各 3 匹、体重：雄 248~265 g、雌 214~222 g) を用いて ^{14}C -アビラマイシンの 3 日間強制経口投与 (100 mg eq/kg 体重/日) 試験を実施し、初回投与後 24 時間毎に各被験動物の尿及び糞を別々に採取し総放射活性を測定した。さらに、最終投与後 24 時間の糞中のアビラマイシン及びその代謝物について測定した。

経口投与において、アビラマイシンは速やかに排泄され、投与放射活性の 90 % 以上が最終投与 24 時間以内に糞中から回収された。尿中への排泄は、投与放射活性の 0.25 % 未満であった。糞の中性画分には放射活性の 85~87 %、酸性画分には 12~14 % が含まれていた。また、中性画分には、アビラマイシン A 及びアビラマイシン B が放射活性の 40~60 % を占めた。(参照 4)

ラット (雌雄各 3 匹) を用いて ^{14}C -アビラマイシンの 4.5 日間混餌投与 (550 ppm) 試験を実施した。投与期間中の尿及び糞を採取し、試験終了直後の肝臓を採取して代謝物について調べた。

その結果、糞中の総放射活性の約 19 % はアビラマイシン A であった。糞中には、アビラマイシンのオリゴ糖及び eurekanate portion 由来の 3 種類の代謝物が検出され、最も多い代謝物はフランビック酸であった。フランビック酸は、極性の高い酸化化合物であり試料処理する間にフランバラクトンに変換した。(参照 4、5)

(2) 薬物動態試験 (豚)

豚 (交雑種、雌 2 頭、体重約 40 kg) に非標識アビラマイシンを 1 日 2 回 7 日間混餌投与 (餌：0.9 kg、60 ppm (力価)) した。非標識アビラマイシンの混餌投与後、各豚に 120 mg の ^{14}C -アビラマイシン (9.3 kBq/mg) を単回混餌投与 (餌：450 g) し、その後、試験期間中さらに無添加の給餌 (0.9 kg) を 1 日 2 回実施した。

2 頭はともに ^{14}C -アビラマイシン投与 4 日以内に ^{14}C の大半を排泄し、うち ^{14}C -アビラマイシン投与 2 及び 3 日に 91 % 以上を排泄した。放射活性の尿中への排泄は ^{14}C -アビラマイシン投与 24 時間後までにピークに達した (それぞれ 2.75 及び 3.30 %)。 ^{14}C -アビラマイシン投与 9 日後までには、2 頭の豚はそれぞれ総投与放射活性の 96.9 % 及び 99.0 % を排泄した。排泄された放射活性の平均 93.4 % が糞中に認められ、平均 4.54 % が尿中に認められた。(参照 4)

子豚 (雌 7 頭、雄 4~5 頭/型、体重 7~12 kg) に 3 種類の異なる剤型のアビラマイシン (結晶状、微粉粒状及び非微粉粒状) を 6 日間混餌投与 (20 ppm) した。糞を微生物学的定量法及びガスクロマトグラフ法 (GC) を用いて検査した。

微生物学的には、結晶状、微粉粒状及び非微粉粒状アビラマイシンを含有する飼料を

投与した糞で、それぞれ GC で測定したアピラマイシン及びその分解産物の 2.0、4.5 及び 15.0 %が活性であり、それぞれアピラマイシンとして 0.94、2.28 及び 8.45 $\mu\text{g/g}$ が含まれていることが示された。GC 測定においては、アピラマイシンが加水分解されて、ジクロロイソエバニニック酸 (dichloroisoeverminic acid : DIA) となるまでのすべての分解産物の総残留を測定し、結晶状、微粉粒状及び非微粉粒状アピラマイシンの飼料を投与された糞中に、それぞれ 43.3、40.1 及び 43.4 $\mu\text{g/g}$ が認められた。(参照 4)

豚 (交雑種、去勢雄 5 頭、雌 4 頭、体重約 44 kg) に ^{14}C -アピラマイシンを 12 時間毎に 4、7 及び 10 日間混餌投与 (76.19 ppm : アピラマイシンとして 80 ppm (力価)) した。 ^{14}C -アピラマイシンの 1 日摂取量は約 134 mg/頭 (アピラマイシンとして 3 mg (力価)/kg 体重) であった。被験動物は最終投与 6 時間後にと殺し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び胆汁を採取して、アピラマイシンの未変化体及び DIA 部分を含む残留について検査した。

10 日間投与群の肝臓、脂肪及び腎臓における平均総放射活性残留は、アピラマイシンとしてそれぞれ 0.22、0.12 及び 0.10 $\mu\text{g/g}$ であった。筋肉における残留は 0.025 $\mu\text{g/g}$ 未満であった。筋肉、肝臓及び腎臓において、投与開始 4 日以内に放射活性は定常状態濃度に達した。脂肪における放射活性はトリグリセリドの脂肪酸部分に分解された ^{14}C が組み込まれたものであることが示された。

毎日の平均投与量の約 7 %が胆汁中に排泄されており、豚において胆汁排泄はアピラマイシンの主要排泄経路ではないと考えられ、尿中排泄が少ないことを併せて考えると、アピラマイシンはあまり吸収されないと推測された。

腎臓及び脂肪において、未変化体の残留は認められなかったが、肝臓においては、アピラマイシンの痕跡 (0.05 $\mu\text{g/g}$ 未満) のみが認められた。肝臓及び腎臓に検出可能な量の DIA 関連物質の残留が認められ、肝臓においては総放射活性の 50 %又はそれ以上を示した。脂肪においては、DIA 関連物質の残留は認められなかった。アピラマイシン A 及び B は尿及び糞中の総残留放射活性の 5 %未満であった。肝臓及び排泄物の抽出物中に認められた主要代謝物の 1 つはフランビック酸で、アピラマイシンの C 環及び D 環につながるオルトエステルが加水分解された結果形成されたものであった。フランビック酸は、尿及び糞中には総放射活性残留の 40~50 %、肝臓中には 15~20 %が認められた。(参照 4)

豚 (雄 4 頭、雌 2 頭、体重約 44 kg) に ^{14}C -アピラマイシンを 12 時間毎 10 及び 14 日間混餌投与 (60 ppm) した。投与 10 又は 14 日後に、筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪を採取し組織中放射活性を測定した。

筋肉、肝臓及び腎臓中のアピラマイシン濃度は 10 日間投与群及び 14 日間投与群では統計学的な差異は認められなかった。脂肪中の平均濃度は 14 日間投与群の方が 10 日間投与群より有意に高かったが、脂肪中残留はアピラマイシンに関連したものではなく、通常の脂肪酸に組み込まれた放射活性であった。非抽出性の肝臓中残留は肝臓中総残留の 33~37 %で、10 日間及び 14 日間投与群に差異はなかった。抽出性の肝臓中放射活性は数種の微量な代謝物から構成されていた (<0.1 $\mu\text{g/g}$)。その中でフランビック酸が最

も多く、0.06 µg/g の濃度まで含まれており、肝臓中の¹⁴C-アピラマイシン濃度は0.05 µg/g 未満であった。腎臓中放射活性は肝臓中放射活性と同様のパターンであった。投与量の約92%が糞から、8%が尿から回収された。糞中の放射活性は、¹⁴C-アピラマイシンとして約120 µg/g であった。(参照4)

子豚(30日齢)にアピラマイシン製剤を12週間混餌投与(アピラマイシンとして0及び40 ppm)し、投与期間中(投与開始6週後)及び最終投与時(投与開始12週後)に採血した。その結果、いずれの豚の血清からもアピラマイシンは検出されなかった(検出限界:0.025 ppm)。(参照2)

(3) 薬物動態試験(鶏)

鶏(ブロイラー、雌雄各2羽)に非標識アピラマイシンを7日間混餌投与(アピラマイシン20 ppm(力価))し、最終投与後各鶏に4.0 mgの¹⁴C-アピラマイシン(15 kBq/mg)のカプセルを単回経口投与した。試料採取の13日間に雌雄各2羽は、それぞれ給投与量の84~99%を排泄した。大部分(84~96%)の残留¹⁴Cは投与4日後までに排泄され、うち50~78%が投与後24時間に排泄された。(参照4)

鶏(ブロイラー)にアピラマイシンを25日間混餌投与(22 ppm)した。微生物学的定量法及びGCの両方の方法を用いて調べたところ、血中にアピラマイシン又はその分解産物は認められなかった。(参照4)

鶏(ブロイラー、7週齢、雌雄各2羽/投与期間)に¹⁴C-アピラマイシンを4、7及び10日間混餌投与(14.16 ppm:アピラマイシンとして15 ppm(力価))し、投与期間中自由摂餌とした。各投与期間の終了後6時間の絶食後に、筋肉、肝臓、腹部脂肪、腎臓及び皮下脂肪/皮膚を採取して放射活性を測定した。

筋肉及び腎臓における放射活性残留は、いずれの投与期間においても検出限界(それぞれ0.008及び0.024 µg/g)未満であった。7日間投与群の肝臓から平均最高値0.039 µg/gが検出された。10日間投与群では、皮膚、肝臓及び脂肪における残留総放射活性はアピラマイシンとしてそれぞれ0.018、0.022及び0.024 µg/gであった。また、いずれの組織においても投与開始4~7日以内に放射活性の定常状態濃度に達した。(参照3、4)

鶏にアピラマイシン製剤を8週間混餌投与(アピラマイシンとして10及び20 ppm)し、投与期間中(投与4週)及び最終投与時に採血した。

その結果、いずれの鶏の血清からもアピラマイシンは検出されなかった(検出限界:0.025 ppm)。(参照2)

2. 残留試験

アピラマイシンは大部分が代謝されるため、放射標識部位は放射活性組織データの全体的な正確な解釈に重要である。

DIAは、アピラマイシン、フランビック酸及び他の代謝物の構造中に存在し、それら

の加水分解により生成されると考えられ、アピラマイシン由来の残留を測定する分析過程で有用であると考えられた。JECFA では、DIA がアピラマイシンの残留マーカーとして選択された。(参照3)

(1) 残留試験 (豚)

① 放射標識残留

豚 (交雑種、雄3頭、雌2頭、体重約46 kg) に[DIA-¹⁴C]アピラマイシンを12時間毎に7日間混餌投与 (76.19 ppm:アピラマイシンとして80 ppm(力価)、9.2~12.1 mg/kg 体重/日) した。雄1頭は、最終投与直後にと殺した。残りの被験動物は、通常の (アピラマイシン無添加) 給餌を行い、雌雄各1頭ずつ被験物質の最終投与3及び5日後にと殺し、各組織中放射活性濃度について調べた。

肝臓及び筋肉では、アピラマイシンに起因する放射活性は、最終投与3日以内に検出限界未満 (それぞれの検出限界は0.024 及び0.033 mg/kg) となり、腎臓では最終投与5日以内に検出限界 (検出限界:0.025 mg/kg) に近い値となった。脂肪における放射活性は、¹⁴C-アピラマイシンが脂肪酸分画に取り込まれることにより、濃度低下は非常に緩慢であった。(参照3)

② 21日間混餌投与残留試験

豚 (交雑種、雌雄各6頭、体重9~15 kg) にアピラマイシンを21日間混餌投与 (150 ppm:9~12 mg/kg 体重/日) し、経時的 (最終投与0、6及び24時間後) に肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中のアピラマイシン残留についてDIAをマーカーとしてLC-MS/MS及び微生物学的定量法により調べた。

アピラマイシンのDIA部分は豚の肝臓では最終投与0及び6時間後に定量可能で、最終投与6時間後までに半分以下に減少した。残留は、最終投与24時間後には、アピラマイシンとして28 µg/kg (標準曲線の最低値) 未満となった。DIAの残留は、腎臓で最終投与0及び6時間後に検出限界以上定量限界未満となり、最終投与24時間後には、検出限界未満となった。筋肉及び皮膚/脂肪では、どの時点においても残留は検出されなかった。*Micrococcus luteus*を用いた発育阻止試験 (検出限界:5 µg/kg) の結果から、いずれの組織においても抗菌活性は検出されなかった。したがって、肝臓及び腎臓において検出された残留DIAは、抗菌活性を持たないアピラマイシンの代謝物であるということになる。(参照3)

③ 12週間混餌投与残留試験 (子豚1)

子豚 (3元交雑種、雌雄各1頭/時点) にアピラマイシンを離乳から12週間混餌投与 (40 ppm) し、経時的 (最終投与直後、3及び5日後) に組織 (肝臓、腎臓、脂肪、筋肉及び腸内容物) 中残留をバイオオートグラフィーにより検討した (検出限界:0.025 µg(力価)/g)。

その結果、アピラマイシンは最終投与直後の腸内容物を除き、いずれの組織からも検出されなかった。(参照2、6)

④ 12週間混餌投与残留試験 (子豚2)

子豚 (LWD種、約30日齢、雌雄各1頭/時点) にアピラマイシンを12週間混餌投与 (0及び40ppm) し、経時的 (投与群: 投与開始6及び12週後、最終投与1、3、5及び7日後、対照群: 投与開始6及び12週後) に血漿及び組織 (筋肉、肝臓、腎臓、脂肪及び小腸) 中残留をバイオオートグラフィーにより検討した (検出限界: 0.025 µg(力価)/g、血漿は0.025 µg(力価)/mL)。

その結果、アピラマイシンは検出されなかった。(参照2、7)

⑤ 84日間混餌投与残留試験 (子豚)

子豚 (LW種、去勢雄、2頭/時点) にアピラマイシンを84日間混餌投与 (0及び40ppm) し、経時的 (投与開始42日後、最終投与直後、1及び3日後) に血清及び組織 (筋肉、肝臓、腎臓、心臓、脂肪及び小腸) 中残留をバイオオートグラフィーにより検討した (検出限界: 各組織は0.025 µg(力価)/g、血清は0.025 µg(力価)/mL)。

その結果、投与直後の小腸から検出限界程度の残留が認められたのみで、その他の全試料においては検出限界未満であった。(参照2、8)

⑥ 99日間混餌投与残留試験 (育成～仕上げ期豚)

豚 (育成～仕上げ期、雌、去勢雄、2～4頭/時点) にアピラマイシンを99日間混餌投与 (0及び40ppm) し、最終投与6及び30時間後の組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪) 中残留についてバイオオートグラフィーにより検討した (検出限界: 0.05 ppm)。

その結果、いずれの組織からも微生物学的に活性化残留は認められなかった。(参照2、9)

(2) 残留試験 (鶏)

① 21日間混餌投与残留試験

鶏 (プロイラー、雌雄各9羽) を用いて、アピラマイシンを21日間混餌投与 (150ppm) し、経時的 (最終投与後0、6及び24時間後) に、組織中アピラマイシン残留をDIAとして分析した。

筋肉、脂肪/皮膚及び腎臓の全てのDIAは、検出限界未満又は定量限界未満であった。肝臓中のDIAの残留は、最終投与0時間後に5/6例において、アピラマイシンとして31.9～113 µg/kgが検出され、最終投与6時間後には、1/6例で肝臓中の残留が、アピラマイシンとして29.8 µg/kgが検出されたのみであった。

最終投与24時間後には、全例の肝臓中残留は、検出限界未満又は定量限界未満であった。(参照13)

② 49日間混餌投与残留試験

鶏 (ハバー下種、7日齢、雌雄各2羽/時点) にアピラマイシンを49日間混餌投与 (20ppm) し、経時的 (投与21日、最終投与直後、3、5及び7日後) に組織 (肝臓、腎臓、脂肪、筋肉、皮膚及び腸内容物) 中残留をバイオオートグラフィーにより測定した (検出限界: 0.025 µg(力価)/g)。

その結果、アピラマイシンはいずれの組織からも検出されなかった。(参照 2、6)

③ 56 日間混餌投与残留試験 1

鶏 (ハバード種、初生雛、6羽/投与群、2羽/対照群) にアピラマイシンを 56 日間混餌投与 (0 及び 20 ppm) し、最終投与 6 時間後の組織 (筋肉、肝臓、腎臓及び脂肪/皮膚) 中残留についてバイオオートグラフィーにより測定した (検出限界: 0.05 µg(力価)/g)。

その結果、いずれの組織からも微生物学的に活性なアピラマイシンの残留は認められなかった。(参照 2、10)

④ 56 日間混餌投与残留試験 2

鶏 (アーバーエーカー種、初生雛、雌、6羽/群) にアピラマイシンを 56 日間混餌投与 (0 及び 10 ppm) し、経時的 (投与開始 28 日後、最終投与直後、1 及び 3 日後) に血清及び組織 (肝臓、腎臓、腹腔内脂肪、筋肉、小腸及び皮膚) 中残留をバイオオートグラフィーにより測定した (検出限界: 0.025 µg(力価)/g、血清は 0.025 µg(力価)/mL)。

その結果、アピラマイシンの残留は全て検出限界未満であった。(参照 2、11)

⑤ 8 週間混餌投与残留試験

鶏 (アーバーエーカー種、初生雛、雌雄、各群 6羽/時点(投与開始 4 週後と殺群のみ 16羽/群)) にアピラマイシンを 8 週間混餌投与 (0 及び 20 ppm) し、経時的 (投与開始 4 週後、最終投与直後、1 日後) に血漿及び組織 (肝臓、腎臓、腹腔内脂肪、筋肉及び小腸) 中残留をバイオオートグラフィーにより測定した (検出限界: 各組織は 0.025 µg(力価)/g、血漿は 0.025 µg(力価)/mL)。

その結果、投与開始 4 週後、最終投与 0 時間及び 1 日後のいずれの組織においてもアピラマイシンの残留は検出限界未満であった。(参照 2、12)

⑥ 組織及び鶏卵中残留試験

鶏 (雌、7羽) に¹⁴C-アピラマイシンを 14 日間混餌投与 (30 ppm) して、組織及び卵中の放射活性について調べた。卵黄中の残留は、最終投与 10、12 及び 14 日後で、それぞれ 199、213 及び 213 µg/kg であった。卵白中に残留はみられなかった (70 µg/kg 未満)。また、残留物の特定もされなかった。鶏卵中残留に関してはこれ以上のデータは得られていない。(参照 13)

(3) 残留試験 (七面鳥)

七面鳥 (約 8 週齢、雌雄各 3羽、体重 2.9~5.2 kg) にアピラマイシンを 7 日間混餌投与 (150 ppm : 30 mg/kg 体重/日) し、最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び皮膚/脂肪中の DIA を LC-MS/MS により調べた。最終投与直後の肝臓及び皮膚/脂肪中残留濃度は非常に低く (アピラマイシンとしてそれぞれ 67.6~195 及び 37.3~105 µg/kg)、筋肉及び腎臓ではアピラマイシンとして 28 µg/kg (標準曲線の最低値) 未満であった。肝臓、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。(参照 3)

(4) 残留試験 (ウサギ)

ウサギ (約7週齢、雄3匹、雌2匹、体重1.06~1.46 kg) にアビラマイシンを7日間混餌投与 (125 ppm : 7.7 mg/kg 体重/日) し、最終投与直後の肝臓、腎臓、筋肉及び脂肪中のDIAをLC-MS/MSにより調べた。最終投与直後の肝臓及び腎臓中残留濃度は非常に低く (アビラマイシンとしてそれぞれ93~145及び228~352 µg/kg)、筋肉及び脂肪ではアビラマイシンとして28 µg/kg (標準曲線の最低値) 未満であった。肝臓、脂肪、腎臓及び筋肉において抗菌活性はみられなかった。(参照3)

3. 急性毒性試験

アビラマイシンのマウス及びラットにおける急性毒性試験の結果を表1に示した。乾燥発酵産物のアビラマイシンの経口LD₅₀は、マウス及びラット (系統不明) において、>5,000 mg/kg 体重 (390又は745 mg(力価)/kg 体重) であった。腹腔内投与においては、経口投与の場合より強い毒性を示したが、アビラマイシンそのものの毒性というより、腹腔内で吸収されなかったアビラマイシンが炎症反応を発現させたことによると考えられた。腹腔内投与におけるLD₅₀は、マウスで1,200~3,400 mg/kg 体重、ラットで680~3,100 mg/kg 体重であった。(参照2~4)

表1 アビラマイシンのLD₅₀ (mg/kg 体重)

動物種	性別	飼料級		精製級	
		経口	腹腔	経口	腹腔
マウス	雄	>5,000 (>745(力価)) 乾燥発酵産物	1,531 (337(力価)) 乾燥菌糸体産物	>12,000(力価)	3,435.1(力価)
	雌	>5,000 (>745(力価)) 乾燥発酵産物	1,200 (264(力価)) 乾燥菌糸体産物	>12,000(力価)	1,798.9(力価)
	雌雄	>5,000 (>390(力価)) 乾燥発酵産物 微粉粒状乾燥発酵産物			
ラット	雄	>5,000 (>745(力価)) 乾燥発酵産物	676 (101(力価)) 乾燥発酵産物	>12,000(力価)	2,319.3(力価)
	雌	>5,000 (>745(力価)) 乾燥発酵産物	944 (141(力価)) 乾燥発酵産物	>12,000(力価)	3,114.5(力価)
	雌雄	>5,000 (>390(力価)) 乾燥発酵産物 微粉粒状乾燥発酵産物			

4. 亜急性毒性試験

(1) 28日間亜急性毒性試験 (マウス)

マウス (系統不明) を用いたアビラマイシンの28日間混餌投与試験 (0, 30, 300及び3,000 ppm(力価) : 0, 4.5, 45及び450 mg(力価)/kg 体重/日) では、450 mg(力価)/kg 体重/日群の雄の摂餌量及び体重がわずかに増加した。投与に起因する死亡及び毒性徴候

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 450 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。
(参照 3、4)

マウス (系統不明、約 4 週齢、雌雄各 10 匹/群) を用いた菌糸体アピラマイシンの 28 日間混餌投与試験 (0 及び 30,000 ppm (力価) : 0 及び 4,500 mg(力価)/kg 体重/日) を実施した。投与群の雄において体重及び摂餌量がわずかに増加したが、投与に起因する死亡及び毒性徴候はみられなかった。

本試験における NOAEL は、唯一の用量である 4,500 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。(参照 3、4)

(2) 2 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Fischer 344 系、5~6 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いた乾燥発酵産物アピラマイシン (純度 14.9%) の 2 週間混餌投与試験 (0、4、6 及び 10% : 0、596、894 及び 1,490 mg(力価)/kg 体重/日) を実施した。

死亡は認められず、体重、摂餌量、飼料効率、血液学的検査、臨床化学検査、臓器重量及び病理組織学的検査において明らかな毒性影響はみられなかった。投与に起因する唯一の所見は、尿によるケージのトレーの変色で、膀胱内及び排泄直後の尿は黄色を呈していたにもかかわらず、茶色から黒色に変色した。このトレーの変色は排泄物の光化学反応による可能性があると考えられた。

本試験における NOAEL は、最高用量である 1,490 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。
(参照 3、4)

ラット (Fischer 344 系、5~6 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いた結晶アピラマイシン (純度 100%) の 2 週間混餌投与試験 (0、3,000、30,000 及び 60,000 ppm(力価) : 0、300、3,000 及び 6,000 mg(力価)/kg 体重/日) を実施した。

ケージのトレーの尿による茶色から黒色への変色が観察された。試験期間中、体重、摂餌量、血液学的及び血液生化学的パラメータ、臓器重量、剖検並びに病理組織学的検査において毒性学的に有意な影響は観察されなかった。3,000 及び 6,000 mg(力価)/kg 体重/日群で ALT が増加し、全投与群で対照群に比べて T.Bil が減少し、雌では有意差が認められた。しかしながら、T.Bil は正常の範囲内であった。ALT の変化は雌においてのみ観察され、病理組織学的変化及び肝重量の変化は伴っていなかった。

本試験における NOAEL は、最高用量である 6,000 mg(力価)/kg 体重/日と考えられた。
(参照 3、4)

ラット (系統不明) に結晶アピラマイシンを 14 日間経口投与 (雄 : 250~5,291、雌 : 230~4,652 mg/kg 体重/日) した結果、投与に起因する影響は観察されなかった。全投与群において、ケージのトレーの敷き紙の変色がみられた。高用量の二群の雌において ALT の増加がみられたが、病理組織学的変化はみられなかった。

本試験における NOAEL は最高用量である 4,652 mg/kg 体重/日と考えられた。(参照 13)

(3) 28日間亜急性毒性試験（ラット）

ラット（系統不明、約4週齢、雌雄各10匹/群）を用いたアピラマイシンの28日間混餌投与試験（ペレット状飼料、0、30、300及び3,000 ppm（力価）：0、3、30及び300 mg（力価）/kg 体重/日）を実施した。

試験期間中、死亡及び毒性徴候は観察されなかった。体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータ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300 mg（力価）/kg 体重/日と考えられた。（参照3、4）

ラット（系統不明、約4週齢、雌雄各10匹/群）を用いた菌糸体アピラマイシンの28日間混餌投与試験（ペレット状飼料、0及び30,000 ppm（力価）：0及び3,000 mg（力価）/kg 体重/日）を実施した。

試験期間中、死亡及び毒性徴候はみられず、体重、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査のパラメータ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、唯一の用量である3,000 mg（力価）/kg 体重/日と考えられた。（参照3、4）

(4) 6ヶ月間亜急性毒性試験（イヌ）

イヌ（ビーグル種、4~5ヶ月齢、雌雄各4匹/群）を用いた乾燥発酵産物アピラマイシン（純度17.8%）の6ヶ月間経口投与試験（ゼラチンカプセルにより投与：0、3.56、35.6及び178 mg（力価）/kg 体重/日）を実施した。

投与に起因する死亡はみられず、臨床症状、眼検査、剖検及び病理組織学的検査において投与に起因する影響はみられなかった。血液学的検査及び尿検査の結果は正常値の範囲内であった。血液生化学的検査では、血清ALTが3.56 mg（力価）/kg 体重/日以上投与群でわずかに増加した以外対照群との差異は観察されなかった。雄では、血清ALTの変化は投与開始14日後において有意差が認められ用量相関性がみられたが、その後回復した。雌では、178 mg（力価）/kg 体重/日群において投与開始14及び119日後にALTがわずかにあるが有意に増加した。また、これらのALT値は背景データの範囲内であった。被験動物は正常に成長し、178 mg（力価）/kg 体重/日までの6ヶ月間投与において毒性徴候を示すことなく忍容性があった。

本試験におけるNOAELは、最高用量である178 mg（力価）/kg 体重/日と考えられた。（参照3、4）

(5) 21週間亜急性毒性試験（豚）

豚（大ヨークシャー種、8~9週齢、体重11~13 kg、去勢雄及び雌各4頭/群）を用いた菌糸体アピラマイシン（純度7.83%）の21週間混餌投与試験（0、30、300及び3,000 ppm（力価）：0、1.2、12及び120 mg（力価）/kg 体重/日）を実施し、4週間の休薬期間も設けた。一般状態、摂餌量、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、剖検及び病理組織学的検査について検討した。

血液生化学的所見（GGT、AST、ナトリウム及び無機リン）は対照群との間に差がみ

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 (ハコブード種、雌雄各 6 羽/群) に菌糸体アピラマイシン (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) を用いてアピラマイシンの 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) にアピラマイシンを 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、アピラマイシンを交配 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、菌糸体アピラマイシン (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)、又は精製アピラマイシン (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、F₀・F_{1b}：雌雄各 25 匹/群、F_{2a}：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（F₀・F_{1b}・F_{2a}）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ピ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(菌糸体一対照群: 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 日に顆粒状アピラマイシン(純度 26.4%) を強制経口投与(0、500、1,000 及び 2,000 mg/kg 体重/日: アピラマイシンとして 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)

ラットに顆粒状アピラマイシン(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 日の授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 ¹⁾
	<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、アビ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 α -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

ネコに精製級アピ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、アピラマイシンは 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ピラマイシン 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)

ラットに精製級アピ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ピ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ピ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)

アピラマイシンは、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 菌株に対するアピラマイシンの 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。微生物濃度がアピ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 ($\mu\text{g/mL}$)

菌種	アピラマイシンの MIC ($\mu\text{g/mL}$)							
	高濃度接種 ($1 \times 10^9 \text{ cfu/mL}$)				低濃度接種 ($1 \times 10^5 \text{ cfu/mL}$)			
	MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均	MIC 範囲	MIC ₅₀	MIC ₉₀	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 (MIC₅₀>128 $\mu\text{g/mL}$)、*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 MIC₅₀=0.25 $\mu\text{g/mL}$)、*Eubacterium* sp. (高濃度接種における MIC₅₀=0.5 $\mu\text{g/mL}$) 及び *Clostridium* sp. (高濃度接種における MIC₅₀=1 $\mu\text{g/mL}$) 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 $\mu\text{g/mL}$) 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、50S 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³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。

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 ₅₀
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	γ -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 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
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

