

チルミコシンの諸外国における評価状況について

【現状】

チルミコシンは、Tylosin から合成されたマクロライド系抗菌剤である。Tylosin と同様の抗菌スペクトルを有する薬剤であり、国内では、ウシ、ブタを対象とした製剤 6 品目（原体を除く）が既に承認、使用されている。米国では、ウシ、ブタ、ヒツジ、EU では、ウシ、ブタ、ヒツジ、鶏、ウサギ、七面鳥に対して使用されている。

本物質に関する評価は、我が国では、食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会において評価が実施されており、ADI として、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験で得られた NOEL 4 mg/kg 体重 に安全係数 100 を加味した 40 μ g/kg 体重/日 が設定されている¹⁾。

【諸外国における評価状況】

チルミコシンに対する ADI としては、FDA²⁾ 及び JECFA³⁾ は、イヌを用いた慢性毒性試験から得られた結果に基づき ADI 40 μ g/kg 体重/日を設定しているが、EMA⁴⁾~¹⁰⁾ では、Human gut flora associated (HFA) germ-free ラットを用いた *in vivo* での微生物学的影響の評価結果に基づき ADI 4 μ g/kg 体重/日を設定している。オーストラリア¹¹⁾では、詳細な根拠は不明であるが、NOEL 4 mg/kg 体重から ADI 2 μ g/kg 体重/日 を設定している。

【EMA の評価】

ADME、亜急性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響の試験の結果から考察を行っている。ADI の設定は、Human gut flora associated (HFA) germ-free ラットを用いた *in vivo* での微生物学的影響の評価において、400 μ g/kg 体重 を無毒性量(NOEL)として採用し、安全係数 100 を加味した ADI 4 μ g/kg 体重として設定している。

【FDA の評価】

ADME、亜急性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響の試験の結果から考察を行っている。ADI の設定は、イヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の NOEL 4 mg/kg 体重 を採用し、安全係数 100 を加味して ADI 40 μ g/kg 体重/日 としている。しかし、1996 年に *Microbiological Testing of Antimicrobial Drug Residues in Food* と題する CVM ガイドラインで、微生物に対する活性残留物に対する上限 ADI を一律に 1.5 mg/ヒト/日(25 μ g/kg 体重/日)と規定しており、この数値は、算出 ADI よりも低いことから、MRL に対しては、25 μ g/kg 体重/日を用いて計算を行っている。

【JECFA の評価】

ADME、亜急性、生殖毒性、遺伝毒性及び腸内細菌への影響の試験の結果から考察を行っている。ADI の設定は、イヌを用いた 1 年間亜急性毒性試験での NOEL 4mg/kg 体重 に安全係数 100 を加味して ADI 40 μ g/kg 体重/日としている。また、同様な値として、Human gut flora associated (HFA) germ-free ラットを用いた *in vivo* での評価においても、400 μ g/kg 体重 を無作用量(NOEL)として採用し、安全係数 10 を加味した ADI 40 μ g/kg 体重/日 が記載されている。

【FDA、EMEA 及び JECFA の評価の比較】

ADI 設定 根拠	FDA	EMEA	JECFA	TGA	国内
試験	1年間慢性毒性試験	ヒトの腸内細菌への影響	1年間慢性毒性試験		1年間慢性毒性試験
対象	イヌ	Human gut flora associated(HFA)germ-free マウス	イヌ		イヌ
NOEL	4 mg/kg 体重	400 µg/ kg 体重	4 mg/kg 体重	4 mg/kg 体重	4 mg/kg 体重
SF	100	100	100	2000	100
ADI	40 µg/kg 体重/日	4 µg/kg 体重/日	40 µg/kg 体重/日	2 µg/kg 体重/日	40 µg/k 体重/日

*評価の詳細は別表参照

< 出 典 >

- 1) 畜水産食品中に残留する動物用医薬品の基準設定に関する食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会報告について（食調第46号平成12年5月31日）
- 2) FDA: Freedom of Information Summary, NADA 140-929, 1992.
- 3) WHO: Food Additives Series 38, TILMICOSIN
- 4) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TILMICOSIN, SUMMARY REPORT(1).
- 5) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TILMICOSIN, SUMMARY REPORT(2).
- 6) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TILMICOSIN, SUMMARY REPORT(3), 2000.
- 7) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TILMICOSIN, SUMMARY REPORT(4), 2000.
- 8) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TILMICOSIN, SUMMARY REPORT(5), 2000.
- 9) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TILMICOSIN, SUMMARY REPORT(6), 2001.
- 10) EMEA: COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS, TILMICOSIN, SUMMARY REPORT(7), 2002.
- 11) TGA: ADI List Acceptable daily intakes for agricultural and veterinary chemicals, 2004

(別表)

FDA、EMEA及びJECFAの評価の比較

試験	FDA	EMEA	JECFA	食品衛生調査会乳肉水産食品・毒性合同部会
急性		げっ歯類：800mg/kg 体重	マウス：97～109 mg/kg 体重 ラット：800～850 mg/kg 体重	ラット(経口)：800～850 mg/kg 体重 ラット(皮下)：185～440 mg/kg 体重
亜急性 (90日)	ラット：50, 250, 1000 mg/kg 体重 NOEL：50mg/kg 体重 ----- 仮：6, 20, 70 mg/kg 体重 NOEL：6 mg/kg 体重	ラット：low oral toxicity(詳細不明) NOEL 詳細不明	ラット：50, 250, 1000 mg/kg 体重 NOEL：50mg/kg 体重 ----- 仮：6, 20, 70 mg/kg 体重 NOEL：6 mg/kg 体重	ラット：50, 250, 1000 mg/kg 体重 NOEL：50mg/kg 体重 ----- 仮：6, 20, 70 mg/kg 体重 NOEL：6 mg/kg 体重
慢性 (1年間)	仮：4, 12, 36 mg/kg 体重 NOEL：4 mg/kg 体重	仮： NOEL：4 mg/kg 体重	仮：4, 12, 36 mg/kg 体重 NOEL：4 mg/kg 体重	仮：4, 12, 36 mg/kg 体重 NOEL：4 mg/kg 体重
長期/発がん性	発がん性試験は未実施。 多くの関連する知見から、発がん性試験は 要求しない		発がん性試験は未実施。 多くの関連する知見から、発がん性試験は要求し ない。	多くの関連する知見から、発がん性の可 能性は低いと判断
生殖・発生 毒性	ラット：10, 45, 200 mg/kg 体重 NOEL：10 mg/kg 体重(母体毒性)		ラット：10, 45, 200 mg/kg 体重 NOEL：10 mg/kg 体重(母体毒性)	ラット：10, 45, 200 mg/kg 体重 NOEL：10 mg/kg 体重(母体毒性)
催奇形性	ラット：10, 70, 500 mg/kg 体重 NOEL：10 mg/kg 体重(母体毒性) -----		ラット：10, 70, 500 mg/kg 体重 NOEL：10 mg/kg 体重(母体毒性) ----- ウサギ：8, 19, 48 mg/kg 体重 8mg/kg では催奇形性は認められず。	ラット：10, 70, 500 mg/kg 体重 NOEL：10 mg/kg 体重(母体毒性) ----- ウサギ：8, 19, 48 mg/kg 体重 8mg/kg では催奇形性は認められず。
腸内細菌への影響		in vivo：HFA rat NOEL：400 µg/kg 体重 ----- in vitro：Bifidobacterium, Peptostreptococci MIC：0.01 µg/ml	in vivo：HFA rat NOEL：400 µg/kg 体重 ----- in vitro：Bifidobacterium, MIC：0.015 µg/ml	in vivo：HFA rat NOEL：400 µg/kg 体重 ----- in vitro：Bifidobacterium, MIC：0.015 µg/ml
ADI	仮を用いた1年間亜急性毒性試験でのNOEL 4mg/kg体重に安全係数100を加味した40µ g/kg 体重をADIとしている。	微生物学的試験におけるHFAラットでのNOEL400µ g/kg体重に安全係数100を加味した4 µg/kg 体重 /日をADIとした。	仮を用いた1年間亜急性毒性試験でのNOEL4mg/kg 体重に安全係数100を加味した40µg/kg 体重を ADIとしている。 又、同等のADIが微生物学的試験におけるHFAラ ットでのNOEL400µg/kg 体重に安全係数10を加味し た40 µg/kg 体重/日でも算出されている。	仮を用いた1年間亜急性毒性試験での NOEL4mg/kg体重に安全係数100を加味し た40µg/kg 体重をADIとしている。