

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8 (案)

9  
10  
11  
12  
13  
14 動物用医薬品評価書

15  
16  
17  
18  
19 リファキシミン

20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29 2007年12月

30  
31 食品安全委員会動物用医薬品専門調査会  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40

1		
2		
3		
4	○審議の経緯	
5	○食品安全委員会委員名簿	
6	○食品安全委員会動物用医薬品専門調査会専門委員名簿	
7	○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	
8	○要約	
9		
10	I. 評価対象動物用医薬品の概要	
11	1. 用途	
12	2. 有効成分の一般名	
13	3. 化学名	
14	4. 分子式	
15	5. 分子量	
16	6. 構造式	
17	7. 使用目的及び使用状況等	
18		
19	II. 安全性に係る試験の概要	
20	1. 吸収・分布・代謝・排泄試験	
21	(1) 薬物動態試験（ラット、ヒト、牛）	
22	(2) 経皮投与による吸収及び残留排泄試験（ラット、牛、豚、羊、ウサギ）	
23	(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	
24	2. 急性毒性試験	
25	3. 亜急性毒性試験	
26	4. <del>発生毒性試験胎児毒性・催奇形性試験</del>	
27	5. 遺伝毒性試験	
28	6. 微生物学的影響に関する試験	
29		
30	III. 食品健康影響評価	
31	1. 毒性学的 ADI について	
32	2. 微生物学的 ADI について	
33	3. ADI の設定について	
34	4. 食品健康影響評価	
35		
36	IV. 付帯事項など	
37		
38	・表 2	
39	・別紙 1	
40	・参照	

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10

〈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）  
2007年 12月 18日 第 3 回動物用医薬品専門調査会確認評価部会

〈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

（2007年10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 林 眞  
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 眞 （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 眞 （座長代理）  
井上 松久  
今井 俊夫  
津田 修治  
寺本 昭二  
頭金 正博

## 要約

乳牛の乾乳期乳房炎の治療と予防、産後の子宮炎の治療および牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部およ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) 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、牛)、残留試験 (経皮：ラット、ウサギ、牛、豚、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、イヌ)、胎児毒性・催奇形性発生毒性試験 (ラット、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が、搾乳牛に乳房内投与した場合、短期間の残留が認められる。また、胎児毒性・催奇形性および遺伝毒性は認められていない。

毒性学的 ADI は、ラット 3 ヶ月間亜急性毒性試験における NOAEL 25mg/kg 体重/日に安全係数 100 を適用し、0.25mg/kg 体重/日と設定された。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 算出式に基づいて微生物学的 ADI を 0.00045mg/kg 体重/日と設定した。この微生物学的 ADI は、慢性毒性試験・発がん性試験がないことを踏まえ、仮に安全係数 1,000 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 \_\_\_\_\_mg/kg 体重/日を設定した。

~~リファキシミン \_\_\_\_\_mg/kg 体重/日~~

1 **I. 評価対象動物用医薬品の概要** (参照 1-4) <sup>(1)~(4)</sup>

2 **1. 用途**

3 ~~抗菌性物質乳牛の乾乳期乳房炎の治療および予防、産後の子宮炎の治療およ~~  
4 ~~び牛、羊、山羊、馬、兎の皮膚細菌感染症の治療~~

5  
6 **2. 有効成分の一般名**

7 和名：リファキシミン

8 英名：Rifaximin

9  
10 **3. 化学名**

11 IUPAC

12 和名：

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

17  
18 CAS(No.80621-81-4)

19 和名：

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

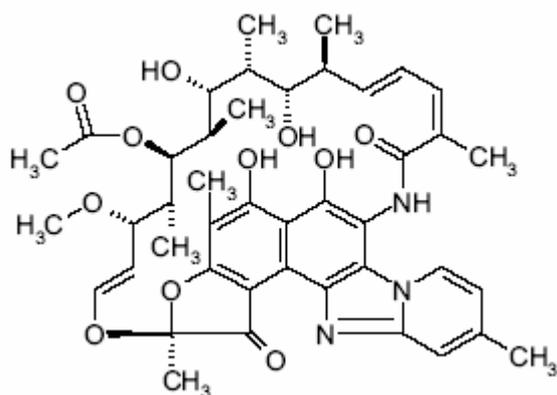
24  
25 **4. 分子式**

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

27  
28 **5. 分子量**

29 785.879

30  
31 **6. 構造式**



## 7. 使用目的および使用状況等

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.）およびグラム陰性菌（*E.coli*、*Pasteurella* spp.、*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およ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乳房当たり 100mg、子宮炎には1頭当たり 50~200mg の子宮内投与が望ましいとされている。（参照 1-4）<sup>(1)-1</sup> <sup>(2)-1</sup> <sup>(3)-1</sup> <sup>(4)</sup> また牛、羊、山羊、馬、ウサギの足部およ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 2~9mg を1日 1~2回、5~10日間投与（用量範囲：動物種により 0.34~2.44mg/kg 体重/日）するのが望ましいとされている。（参照 3）<sup>(3)-1</sup>

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。

## II. 安全性に係る試験の概要

本評価書は、EMEA レポート（1995年<sup>(1)</sup>、1997年<sup>(2)</sup>、1998年<sup>(3)</sup>）（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、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

1 は低いレベルを維持し、投与量（10mg/kg または 100mg/kg）の 0.1%未満を示  
2 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  
3 たは乾乳期の牛において、1 分房当たり 100mg のリファキシミン（2 または 4  
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  
5 かった（HPLC、検出限界：搾乳牛-0.02µg/mL 乾乳牛-0.01µg/mL）。（参照 1,2）  
6 (1)-3(2)-3

## 8 (2)経皮投与による吸収および残留排泄試験

9 リファキシミン経皮投与後の吸収に関するラット、牛、豚、羊、ウサギのデー  
10 タが示されている。（参照 3） (3)-2

### 12 ①投与試験（ラット）

13 ラット（6 匹/群）を用いて単回投与試験（用量：100mg/kg 体重、投与部位：  
14 剃毛した皮膚）が実施された。局所投与 1、3、6 時間後には、血漿中にリファ  
15 キシミンは検出されていない。投与 1、3、6 時間後においてそれぞれ 4、3、2  
16 匹の適用部位である腹部皮下の間質液に 6 匹中をそれぞれ 4、3、2 匹に痕跡  
17 的に検出さが認められたのみであった。14 日間の連続投与試験（用量：100mg/kg  
18 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  
19 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  
20 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。  
21 （参照 3） (3)-3

### 23 ②投与試験（牛）

24 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、  
25 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  
26 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  
27 出されなかった（HPLC（UV 検出）、定量限界；10µg/L、検出限界；8µg/L）。

29 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  
30 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。  
31 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 8µg/L）。  
32 （参照 3） (3)-4

34 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  
35 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。  
36 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 $\mu$ g/kg、定量限界：30 $\mu$ g/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ので、他の可  
食組織については分析されていない。(参照 3) (3)-8

### 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：5~9mg/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 (HPLC (UV 検出)、定量限界；10 $\mu$ g/L、  
検出限界；8 $\mu$ g/L)。(参照 3) (3)-5

### ④投与試験 (豚)

豚 (6 頭) を用いて連続投与試験 (2 倍用量：0.9mg/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 $\mu$ g/kg 未満) できなかつ  
た。90%の試料を分析してもリファキシミンは検出されていない。(参照 3)(3)-6

豚 (6 頭) を用いた連続投与試験 (2 倍用量：0.9mg/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 (2033 $\pm$ 977 $\mu$ g/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および  
脂肪からはリファキシミンは 検出限界未満であった ~~検出されなかった~~。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 $\mu$ g/kg 脂肪-50 $\mu$ g/kg、検出限界：筋肉-10 $\mu$ g/kg 脂肪-20 $\mu$ g/kg) され  
ている。リファキシミンは血漿、筋肉および脂肪で検出されなかったので、他  
の可食組織においては分析されていない。(参照 3) (3)-9

### 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：2.44mg/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 $\mu$ g/kg)。(参照  
3) (3)-7

ウサギ (14 匹) を用いて、連続投与試験が実施されている。リファキシミン  
は損傷した皮膚 (表皮の機械的磨耗) 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)、リファキシ  
ミンは 14 匹のうち 2 匹の脂肪から定量された (56.5 および 174.2 $\mu$ g/kg)。他の

1 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（50µg/kg  
2 未満）または検出限界未満であった（20µg/kg 未満）。筋肉中においてリファキ  
3 シミン濃度は定量限界未満（30µg/kg 未満）または検出限界未満であった  
4 （10µg/kg 未満）。

5 リファキシミンは血漿中、筋肉および脂肪中で検出されなかったので、他の可  
6 食組織においては分析されていない。（参照 3） (3)-10

### 8 (3)乳房内および子宮内投与によるリファキシミン残留試験

#### 9 ①乳房内投与による乳汁中残留試験

10 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  
11 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  
12 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  
13 限界未満となった（HPLC による検出限界：0.01µg/mL，微生物学的検出限界：  
14 0.025µg/mL）。（参照 1,2） (1)-12(2)-11

15  
16 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  
17 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  
18 ~~第 1、第 2~~ 第 1、第 2 試験と同様である。（参照 1,2） (1)-13(2)-12

#### 20 ②子宮内投与による残留試験

21 分娩直後の牛において、坐薬（1200mg/頭）または泡剤（200mg/頭）による  
22 子宮内投与後 96 時間までの血漿および乳汁中濃度は定量限界（HPLC、  
23 0.01µg/mL）未満である。（参照 1,2） (1)-14(2)-13

## 25 2. 急性毒性試験

26 ラットについてのみ、単回経口投与試験が実施され、LD<sub>50</sub> は >2000mg/kg で  
27 あった。（参照 1,2） (1)-4(2)-4

## 29 3. 亜急性毒性試験

30 ラットおよびイヌを用いて、3 ヶ月間および 6 ヶ月間亜急性毒性試験（0、25、  
31 50、100mg/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  
32 った。ラットにおいて、25mg/kg より多い以上投与群で脂肪肝が認められた。  
33 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  
34 るエステル型コレステロールの割合の減少が 50 および 100mg 投与群において  
35 認められている。25mg/kg 体重/日の NOAEL(or LOAEL)が得られた。（参照 1,2）  
36 (1)-5(2)-5

#### 4. 発生毒性試験胎児毒性・催奇形性試験

ラットおよびウサギにおいて、器官形成期にリファキシミン(0、50、100mg/kg 体重/日)投与後の胎児毒性および催奇形性は認められなかった。(参照 1,2) (1)-6(2)-6

#### 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および遺伝子変換試験、ヒトリンパ球染色体異常試験、CHO/HGPRT 試験) および *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示されていないと考えられる。(参照 1,2) (1)-8(2)-8

#### 6. 微生物学的影響に関する試験

##### (1) *in vitro* の MIC<sub>50</sub> に関する知見

ヒト腸内細菌叢で最も感受性の ある高い *Bacteroides fragilis* の 幾何平均 MIC<sub>50</sub> 値 (90%信頼限界の下限值) は 0.2µg/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)

ヒト臨床分離株等に対するリファキシミンの約 5×10<sup>6</sup>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 MIC<sub>50</sub>

菌名	株数	最小発育阻止濃度 (µg/mL)	
		Rifaximin	
		MIC <sub>50</sub>	範囲
通性嫌気性菌			
<i>E. coli</i>	30	8	4-64
<i>Enterococcus</i> species	30	4	0.25-64
嫌気性菌			
<i>Bacteroides</i> species	30	0.25	0.12-1
<i>Fusobacterium</i> species	20	>128	16->128
<i>Bifidobacterium</i> species	30	1	0.25-4

<i>Eubacterium</i> species	20	≤ 0.06	≤ 0.06-2
<i>Clostridium</i> species	30	>128	>128
<i>Peptococcus</i> species/ <i>Peptostreptococcus</i> species	30	≤ 0.06	≤ 0.06-0.25
<i>Prevotella</i> species	20	0.12	≤ 0.06-0.5
<i>Lactobacillus</i> species	30	2	≤ 0.06-32
<i>Propionibacterium</i> species	30	≤ 0.06	≤ 0.06

調査された菌種のうち、最も低い MIC<sub>50</sub> 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

*In vitro* および *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、遺伝毒性は示さないと考えられていることから、ADI を設定することが可能であると判断された。

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、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、およ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（又は脂肪肝の出現で LOAEL が 25mg/kg 体重/日であった）。EMEA では、NOEL を 25mg/kg 体重/日とし<sup>(1)-5(2)-5</sup>、毒性学的 ADI を 0.25mg/kg 体重/日とした。（参照 1,2）<sup>(1)-7(2)-7</sup>

**(25mg/kg 体重/日を NOAEL 又は LOAEL から毒性学的 ADI を評価するのか。)**

#### 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<sub>50</sub> のみであり、ヒトの腸内細菌叢で最も感受性の ある高い *Bacteroides fragilis* の 幾何平均 MIC<sub>50</sub> 値 (10パーセンタイル-90%信頼限界の下限值) は 0.0002 mg/mL としている。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 の算出式に基づいて微生物学的 ADI を算出した場合、以下の通りとなる。

$$ADI = \frac{\frac{\text{幾何平均 MIC}_{50} \times CF2 \text{ (}\mu\text{g/mL)}}{CF1} \times \text{1 日の糞便量 (150mL)}}{\text{微生物が利用可能な経口用量の分画} \times \text{ヒト体重 (60kg)}}$$

$$\begin{aligned}
 \text{ADI} &= \frac{0.20 \times 4}{1} \times \frac{150}{1 \times 60} \\
 &= 2\mu\text{g/kg 体重} \quad (120\mu\text{g/ヒト})
 \end{aligned}$$

CF1=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

CF2=4： 接種菌量の影響が中間又は耐性菌で試験されていることから

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）で得られており、この結果から国際的コンセンサス<sup>1</sup>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。

国際的コンセンサスが得られる手法として、MIC<sub>calc</sub> に 0.000122 mg/mL、結腸内容物に 220g、細菌が暴露される分画に 100%、ヒト体重に 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、下記の通りとなる。

$$\text{ADI} = \frac{0.000122^{*1} \times 220^{*2}}{1^{*3} \times 60^{*4}} = 0.00045 \text{ (mg/kg 体重/日)}$$

\*1：試験薬に活性のある最も関連のある属の平均 MIC<sub>50</sub> の 90%信頼限界の下限值

\*2：結腸内容物 220g

\*3：経口用量として生物学的に利用可能な比率

\*4：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

<sup>1</sup> 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。

1 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  
2 出式により算出された微生物学的 ADI は、NOAEL 又は LOAEL である 25  
3 mg/kg 体重/日に安全係数 1,000 を適用した場合の毒性学的 ADI (0.025 mg/kg  
4 体重/日) の約 1/50 で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  
5 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、〇  
6 〇〇mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えられる。

#### 7 8 **4. 食品健康影響評価**

9 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  
10 値を採用することが適当と考えられる。

11  
12 リファキシミン \_\_\_\_\_mg/kg 体重/日

#### 13 14 **~~IV. 付帯事項など~~**

15 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  
16 ることとする。

1  
2

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)  脂肪肝・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		0.25mg/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 <sub>50</sub> 0.20µg/mL (CMVP 式)	
ADI		0.002 mg/kg 体重/日	

3

1

<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 <sub>50</sub>	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

2

1  
2 <参照>

- 3 1 COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :RIFAXI-  
4 MIN REVISED SUMMARY REPORT,1995  
5 2 COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :RIFAXI-  
6 MIN SUMMARY REPORT (2),1997  
7 3 COMMITTEE FOR VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS :RIFAXI-  
8 MIN (Extension to topical use) SUMMARY REPORT (3),1998  
9 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  
10 第10版、廣川書店、2003,p1621-1624  
11 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  
12 微生物学的影響についての調査  
13  
14  
15