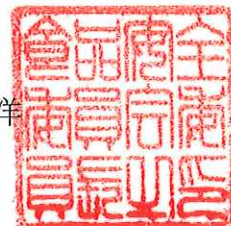




府 食 第 5 5 号
平成 2 9 年 2 月 7 日

農林水産大臣
山本 有 二 殿

食品安全委員会
委員長 佐藤 洋



食品健康影響評価の結果の通知について

平成 2 8 年 1 0 月 1 1 日 付 け 2 8 消 安 第 2 8 0 4 号 を も っ て 貴 省 か ら 当 委 員 会 に 意 見 を 求 め ら れ た ガ ミ ス ロ マ イ シ ン を 有 効 成 分 と す る 豚 の 注 射 剤 (ザ ク ト ラ ン メ リ ア ル) 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 1 5 年 法 律 第 4 8 号) 第 2 3 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

ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤(ザクトラン メリアル)が適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、ガミスロマイシンがマクロライド系抗生物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

動物用医薬品評価書

ガミスロマイシンを有効成分
とする豚の注射剤
(ザクトラン メリアル)

2017年2月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	2
○ 食品安全委員会委員名簿	2
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	2
○ 要約	3
I. 評価対象動物用医薬品の概要	4
1. 主剤	4
2. 効能・効果	4
3. 用法・用量	4
4. 添加剤等	4
5. 開発の経緯	4
II. 安全性に係る知見の概要	5
1. ヒトに対する安全性	5
2. 残留試験	5
3. 豚に対する安全性	6
(1) 豚における安全性試験	6
(2) 臨床試験①	7
(3) 臨床試験②	7
(4) 臨床試験③	8
III. 食品健康影響評価	9
・ 別紙：検査値等略称	10
・ 参照	11

〈別添〉動物用医薬品評価書 ガミスロマイシン（第2版）

〈審議の経緯〉

- 2016年10月12日 農林水産大臣から製造販売の承認に係る食品健康影響評価について
要請（28消安第2804号）、関係資料の接受
- 2016年10月18日 第626回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年11月2日 第116回肥料・飼料等専門調査会
- 2016年12月20日 第633回食品安全委員会（報告）
- 2016年12月21日から2017年1月19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2017年2月1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
- 2017年2月7日 第637回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2017年1月6日まで)	(2017年1月7日から)
佐藤 洋（委員長）	佐藤 洋（委員長）
山添 康（委員長代理）	山添 康（委員長代理）
熊谷 進	吉田 緑
吉田 緑	山本 茂貴
石井 克枝	石井 克枝
堀口 逸子	堀口 逸子
村田 容常	村田 容常

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

(2016年10月1日から)

今井 俊夫（座長）

山中 典子（座長代理）

荒川 宜親 菅井 基行

今田 千秋 高橋 和彦

植田 富貴子 戸塚 恭一

川本 恵子 中山 裕之

桑形 麻樹子 宮島 敦子

小林 健一 宮本 亨

佐々木 一昭 山田 雅巳

下位 香代子 吉田 敏則

〈第116回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

ガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤（ザクトラン メリアル）の製造販売承認に係る食品健康影響評価について、動物用医薬品製造販売承認申請書等を用いて実施した。

本製剤の主剤であるガミスロマイシンについては、既に日本において 0.01 mg/kg 体重/日の一日摂取許容量（ADI）が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられた。

残留試験では、本製剤の投与後、各組織のガミスロマイシン濃度は経時的に減少し、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉を除いた組織では、投与 15 日後までに全例が定量限界（50 ng/g）未満となった。

安全性試験及び臨床試験において、本製剤の投与に起因する影響として、特に問題となる所見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、ガミスロマイシンがマクロライド系抗生物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤はガミスロマイシンである。本製剤 1 mL 中にガミスロマイシンが 150 mg (力価) 含まれている。(参照 1)

2. 効能・効果

有効菌種は、アクチノバチルス・プルロニューモニエ、パスツレラ・ムルトシダ及びマイコプラズマ・ハイオニューモニエであり、適応症は、豚の細菌性肺炎である。(参照 1)

3. 用法・用量

体重 1 kg 当たりガミスロマイシンとして 6 mg (力価) を 1 回、頸部筋肉内に投与する。(参照 1)

4. 添加剤等

本製剤には溶解剤、抗酸化剤及び溶剤が使用されている¹。(参照 1)

5. 開発の経緯

本製剤の主剤であるガミスロマイシンは、広範囲な抗菌スペクトルを有する 15 員環のマクロライド系抗生物質である。

本製剤は、既に海外において、牛の細菌性呼吸器複合感染症を適応症として承認されている製剤であり(参照 2)、さらに EU では、適応症として豚の細菌性呼吸器複合感染症 (Swine Respiratory Disease : SRD) も承認されている。(参照 3)

今般、メリアル・ジャパン株式会社から本製剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、農林水産大臣から本製剤を承認することについて食品健康影響評価が要請された。

¹ 本製剤の添加剤については、「食品安全委員会の公開について」(平成 15 年 7 月 1 日内閣府食品安全委員会決定)に基づき、「企業の知的財産等が開示され、特定の者に不当な利益若しくは不利益をもたらすおそれがある」ことから、本評価書には具体的な物質名及びその量を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. ヒトに対する安全性

本製剤の主剤であるガミスロマイシンは、国内外で動物専用の医薬品として使用されている。日本では、食品安全委員会において一日摂取許容量 (ADI) として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。EMEA 及び FDA においても、ADI として 0.01 mg/kg 体重/日が設定されている。(参照 4、5、6)

本製剤の溶解剤は、日本、EU 及び米国で食品添加物として使用されており、FDA では GRAS (Generally Recognized as Safe ; 一般に安全とみなされる物質) に分類され、また USP-NF (米国薬局方国民医薬品集) に収載されている。抗酸化剤は、日本では医薬品添加物として使用され、EU では動物用医薬品の添加物として MRL を必要としない物質とされており、米国では USP-NF に収載されている。溶剤は、EU では動物用医薬品の添加物として MRL を必要としない物質とされている。

以上のことから、本製剤に使用されている添加剤は、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、ヒトへの健康影響は無視できると考えられた。

2. 残留試験

豚 (交雑種(ジャーマンランドレース×ピエトレン)、約 3.5 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点) に本製剤(ガミスロマイシンとして 6 mg(力価)/kg 体重) を単回筋肉内投与し、残留試験が実施された。投与 1、2、4、7、10、15、22 及び 30 日後に、組織 (肝臓、腎臓、心臓、腰部筋肉、脂肪付き背部皮膚、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉) 及び血液を採取し、LC-MS/MS によってガミスロマイシン濃度を測定した。

血漿中ガミスロマイシン濃度を表 1 に示した。血漿中濃度は、投与 10 日後には 1 例を除いて検出限界 (1.0 ng/mL) 未満となった。

組織中残留濃度を表 2 に示した。心臓及び腰部筋肉では、投与 7 日後に全例が定量限界 (50 ng/g) 未満となった。脂肪付き背部皮膚では 10 日後、肝臓及び腎臓では 15 日後、投与部位周辺筋肉では 22 日後、投与部位筋肉では 30 日後に全例が定量限界未満となった。(参照 2、7)

表 1 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の血漿中濃度 (ng/mL)^a

投与後日数 (日)							
1	2	4	7	10	15	22	30
54.1 ± 17.0	21.6 ± 5.52	4.98 ± 1.97	LOD(2)~ 1.84	LOD(5)~ 2.65	LOD(6)	LOD(6)	LOD(6)

n=6 (投与 1 日後のみ n=48) LOD : 検出限界(1.0 ng/mL)未満

a: 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

表2 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (ng/g) ^a

組織	投与後日数 (日)							
	1日	2日	4日	7日	10日	15日	22日	30日
肝臓	3,277 ± 939	2,455 ± 706	778 ± 253	153 ± 63	LOQ(5)~ 51	LOQ(6)	LOQ(6)	LOD(6)
腎臓	9,880 ± 3,177	6,144 ± 1,161	1,802 ± 361	394 ± 152	104 ± 33	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
心臓	1,560 ± 523	773 ± 242	161 ± 56	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
腰部筋 肉	505 ± 129	333 ± 117	62 ± 21	LOQ(6)	LOQ(6)	LOD(3)~ LOQ(3)	LOD(6)	LOQ(6)
脂肪付 き背部 皮膚	509 ± 110	287 ± 106	96 ± 28	LOQ(3) ~58	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
投与部 位筋肉	17,463 ± 3,769	18,316 ± 11,082	4,530 ± 4,475	2,593 ± 1,400	692 ± 295	LOQ(1)~ 1,262	LOQ(1) ~122	LOD(1) ~ LOQ(5)
投与部 位周辺 筋肉	1,165 ± 522	4,079 ± 5,079	1,116 ± 2,064	LOQ(2) ~1,567	LOQ(2) ~1,144	LOQ(5)~ 88	LOQ(6)	LOQ(6)

n=6 LOQ: 定量限界 (50 ng/g) 未満 LOD: 検出限界 (2.0 ng/g) 未満

a: 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値はn数。

3. 豚に対する安全性

(1) 豚における安全性試験

豚 (交雑種、5 週齢、雌雄各 5 頭/群) に本製剤を 5 日間隔で 3 回筋肉内投与 (ガミスロマイシンとして 0、6 (常用量)、18 (3 倍量) 又は 30 (5 倍量) mg/kg 体重/回) し、安全性試験が実施された。

投与ごとに、一般状態の観察 (体重、摂餌、摂水量等)、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査が実施された。また、最終投与 1 日後に、剖検及び病理組織学的検査が実施された。

試験期間中、死亡はみられなかった。

一般状態として、18 mg/kg 体重/日以上投与群に、軽度の食欲減退、沈鬱、啼鳴がみられたが、投与 3 時間後までには回復した。

血液学的及び尿検査において、幾つか変化がみられた項目があったが、いずれも被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査において、被験物質投与群に AST 及び LDH の有意な増加がみられたが、これは、筋肉内投与による機械的外傷及び局所の組織刺激によりもたらされ

ること及び用量依存性がみられていることから、ガミスロマイシン又は投与液中の成分に起因するものと考えられた。

投与部位反応として、30 mg/kg 体重/日投与群の1頭で筋肉の浮腫/腫脹がみられたこと以外は、全投与群で軽度の疼痛がみられただけであった。病理組織学的変化として、投与部位に肉芽腫性炎症、骨格筋及び皮下脂肪組織の壊死、骨格筋再生並びに皮下脂肪組織の線維性増殖がみられ、その程度は用量依存性であった。しかし、これらの局所炎症反応は、一般に時間の経過により消失すると考えられた。

これらの結果から、豚に推奨用量の5倍量のガミスロマイシンを5日間隔で3回頸部筋肉内に投与しても、全身性の毒性はみられず、本製剤の安全域は広いと考えられた。(参照 2、8)

(2) 臨床試験①

国内 2 施設において、マイコプラズマ性肺炎に罹患した豚² (交雑種(LWD)、1~2 か月齢、雌及び去勢雄、128 頭) を用いた臨床試験が実施された。投与群 (60 頭) には本製剤 (ガミスロマイシンとして 6 mg (力価)/kg 体重) を、対照群 (60 頭) には生理食塩水を単回筋肉内投与した。

投与 90 日後まで一般状態の観察、体重測定等を実施した。また、観察期間中に、投与部位の観察及び一部の豚を対象に剖検を実施した。

試験期間中、死亡が 13 例 (投与群 4 例、対照群 9 例) みられたが、肺炎によるものであった。投与群の 4 頭の死亡について、投与直後の投与部位及び一般症状に異常はみられず、また死亡は投与 39 日後以降であったことから、本製剤の投与との直接的な因果関係はないと考えられた。

その他に、投与に関連する有害事象はみられなかった。

以上のことから、マイコプラズマ性肺炎に罹患した豚に対して、本製剤の投与による安全性に問題はないと考えられた。(参照 2、9)

(3) 臨床試験②

国内 2 施設において、細菌性肺炎 (アクチノバチルス・ブルロニューモニエ又はパスツレラ・ムルトシダ) に罹患した豚³ (交雑種(LWD)、2~3 か月齢、雌及び去勢雄、73 頭) を用いた臨床試験が実施された。投与群 (42 頭) には本製剤 (ガミスロマイシンとして 6 mg(力価)/kg 体重) を単回筋肉内投与した。また、本試験では陽性対照群 (21 頭) を設定した。

投与 14 日後まで一般状態の観察、体重測定等を実施した。また、観察期間中に、投与部位の観察及び一部の豚を対象に剖検を実施した。

結果として、本製剤の投与に関連した有害事象はみられなかった。

以上のことから、細菌性肺炎に罹患した豚に対して、本製剤の投与による安全性に

² 臨床試験実施前の剖検において、マイコプラズマ性肺炎による肺病変がみられた豚群の離乳豚を用いた。

³ 臨床試験実施前に細菌性肺炎と診断された豚と同じ豚舎で飼育されている豚のうち、体温が 39.5°C 以上で、かつ臨床症状のスコアが 5 以上の豚を用いた。

問題はないと考えられた。(参照 2、10)

(4) 臨床試験③

国内 2 施設において、細菌性肺炎（アクチノバチルス・プルロニューモニエ又はパスツレラ・ムルトシダ）に罹患した豚のうち、一次選択薬が無効であった豚（交雑種（LWD）、3 か月齢、雌及び去勢雄、73 頭）を用いた臨床試験が実施された。投与群（42 頭）には本製剤（ガミスロマイシンとして 6 mg(力価)/kg 体重）を単回筋肉内投与した。また、本試験では陽性対照群（41 頭）を設定した。

投与 14 日後まで一般状態の観察、体重測定等を実施した。また、観察期間中に、投与部位の観察及び一部の豚を対象に剖検を実施した。

試験期間中、対照群に死亡が 1 例みられたが、尾を噛まれたことに起因する敗血症と判断された。

その他に、本製剤の投与に関連する有害事象はみられなかった。

以上のことから、細菌性肺炎に罹患した豚に対して、本製剤の投与による安全性に問題はないと考えられた。(参照 2、11)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤であるガミスロマイシンについては、既に日本において 0.01 mg/kg 体重/日の ADI が設定されている。

本製剤に使用されている添加剤については、その使用状況、既存の毒性評価及び本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として摂取した場合のヒトへの健康影響は無視できると考えられた。

残留試験では、本製剤の投与後、各組織のガミスロマイシン濃度は経時的に減少し、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉を除いた組織では、投与 15 日後までに全例が定量限界 (50 ng/g) 未満となった。

安全性試験及び臨床試験において、本製剤の投与に起因する影響として、特に問題となる所見はみられなかった。

以上のことから、本製剤が適切に使用される限りにおいて、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は無視できると考えられる。

なお、本製剤の使用に当たっては、ガミスロマイシンがマクロライド系抗生物質であることから、薬剤耐性菌に関する食品健康影響評価の結果も踏まえる必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称	名称
ADI	一日摂取許容量
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
EMA	欧州医薬品審査庁
EU	欧州連合
FDA	米国食品医薬品庁
LC-MS/MS	液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法
LDH	乳酸脱水素酵素
MRL	最大残留基準値
USP-NF	米国薬局方国民医薬品集

〈参照〉

1. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請書（未公表）
2. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル 動物用医薬品製造販売承認申請概要（未公表）
3. EMA：Zactran, EPAR-Procedural steps taken and scientific information after authorization, 2016
4. 食品安全委員会：動物用医薬品評価書「ガミスロマイシン」、2014年7月
5. EMEA: Gamithromycin (Bovine species), European Public MRL Assessment Report (EPMAR). 2009
6. FDA: Code of Federal Regulation Title 21. Chapter I, Subchapter E, Part 556, Subpart B, Sec. 556.292 Gamithromycin
7. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 15-3（未公表）
8. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 9-1（未公表）
9. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 14-1（未公表）
10. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 14-2（未公表）
11. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 14-2（未公表）

別添

動物用医薬品評価書

ガミスロマイシン

(第2版)

2016年12月

食品安全委員会

目次

	頁
○ 審議の経緯	4
○ 食品安全委員会委員名簿	4
○ 食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿	5
○ 要約	6
I. 評価対象動物用医薬品の概要	7
1. 用途	7
2. 有効成分の一般名	7
3. 化学名	7
4. 分子式	7
5. 分子量	7
6. 構造式	7
7. 使用目的及び使用状況	7
II. 安全性に係る知見の概要	8
1. 薬物動態試験	8
(1) 薬物動態試験 (ラット及びイヌ・排泄)	8
(2) 薬物動態試験 (牛・吸収)	8
(3) 薬物動態試験 (牛・吸収、分布)	9
(4) 薬物動態試験 (牛・分布)	9
(5) 薬物動態試験 (牛・排泄、代謝)	10
(6) 薬物動態試験 (豚・吸収)	10
(7) 薬物動態試験 (豚・分布、代謝、排泄)	11
(8) 薬物動態試験 (豚・分布)	13
(9) 代謝試験 (ラット、イヌ及び牛)	14
(10) 代謝試験 (イヌ)	14
(11) 代謝試験 (イヌ、牛及び豚)	14
(12) タンパク結合試験 (ラット、イヌ、牛及び豚)	14
2. 残留試験	15
(1) 残留試験 (牛) ①	15
(2) 残留試験 (牛) ②	15
(3) 残留試験 (豚)	16
3. 遺伝毒性試験	17
4. 急性毒性試験	18
(1) 急性毒性試験 (ラット、経口投与)	18
(2) 急性毒性試験 (ウサギ、経皮投与)	18
5. 亜急性毒性試験	19

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	19
(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)	19
(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)	19
6. 慢性毒性及び発がん性試験	20
(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)	20
(2) 18 か月間発がん性試験 (マウス、混餌投与)	20
(3) 2 年間発がん性試験 (ラット、混餌投与)	20
7. 生殖発生毒性試験	21
(1) 二世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)	21
(2) 発生毒性試験 (マウス、強制経口投与)	22
(3) 発生毒性試験 (ラット、強制経口投与)	22
8. 対象動物を用いた安全性試験	22
(1) 牛	22
(2) 豚	23
9. 微生物学的影響に関する試験	24
(1) ヒト腸内細菌に対する MIC	24
(2) 結腸内残留	24
(3) 糞便結合試験 (ヒト)	25
(4) EMEA における経口投与による利用分画	25
(5) 代謝物の腸内細菌叢に対する MIC	25
10. 一般薬理試験	25
11. その他の毒性試験	26
(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)	26
(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)	26
III. 国際機関等の評価	27
1. EMEA における評価	27
2. FDA における評価	27
IV. 食品健康影響評価	28
1. 毒性学的影響について	28
(1) 遺伝毒性試験	28
(2) 亜急性毒性試験	28
(3) 慢性毒性及び発がん性試験	28
(4) 生殖発生毒性試験	28
(5) 毒性学的 ADI について	28
2. 微生物学的 ADI について	29
3. ADI の設定について	29
・ 別紙 1 : 代謝物等略称	30

- 別紙 2 : 検査値等略称..... 31
- 参照..... 33

〈審議の経緯〉

第1版関係

- 2013年 11月 13日 厚生労働大臣から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 1112 第1号）、関係資料の接受
- 2013年 11月 18日 第494回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2013年 12月 18日 第81回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 2月 5日 第83回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 3月 18日 第85回肥料・飼料等専門調査会
- 2014年 5月 20日 第514回食品安全委員会（報告）
- 2014年 5月 21日 から 6月 19日まで 国民からの意見・情報の募集
- 2014年 7月 17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
- 2014年 7月 22日 第523回食品安全委員会（報告）
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知
- 2015年 12月 22日 残留基準告示（参照 35）

第2版関係

- 2016年 10月 13日 厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請（厚生労働省発生食 1011 第2号）、関係資料の接受
- 2016年 10月 18日 第626回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2016年 11月 2日 第116回肥料・飼料等専門調査会
- 2016年 12月 14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
- 2016年 12月 20日 第633回食品安全委員会（報告）
同日付けで食品安全委員会委員長から厚生労働大臣へ通知

〈食品安全委員会委員名簿〉

(2015年6月30日まで)

熊谷 進 (委員長*)
佐藤 洋 (委員長代理*)
山添 康 (委員長代理*)
三森 国敏 (委員長代理*)
石井 克枝
上安平 冽子
村田 容常

(2015年7月1日から)

佐藤 洋 (委員長)
山添 康 (委員長代理)
熊谷 進
吉田 緑
石井 克枝
堀口 逸子
村田 容常

* : 2012年7月2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〉

(2015年9月30日まで)

津田 修治 (座長*)

今井 俊夫 (座長代理*)

荒川 宜親 戸塚 恭一

池 康嘉 中山 裕之

石原 加奈子 細川 正清

今田 千秋 宮島 敦子

桑形 麻樹子 宮本 亨

小林 健一 山田 雅巳

下位 香代子 山中 典子

高橋 和彦 吉田 敏則

(2016年10月1日から)

今井 俊夫 (座長)

山中 典子 (座長代理)

荒川 宜親 菅井 基行

今田 千秋 高橋 和彦

植田 富貴子 戸塚 恭一

川本 恵子 中山 裕之

桑形 麻樹子 宮島 敦子

小林 健一 宮本 亨

佐々木 一昭 山田 雅巳

下位 香代子 吉田敏則

* : 2013年10月10日から

〈第81回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第83回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第85回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

〈第116回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明

要 約

マクロライド系抗生物質である「ガミスロマイシン」(CAS No. 145435-72-9)について、動物用医薬品製造販売承認申請資料等を用いて食品健康影響評価を実施した。今回、薬物動態試験(豚)及び残留試験(豚)の成績等が提出された。

評価に用いた試験は、薬物動態(ラット、イヌ、牛及び豚)、残留(牛及び豚)、遺伝毒性、急性毒性(ラット及びウサギ)、亜急性毒性(ラット及びイヌ)、慢性毒性及び発がん性(マウス、ラット及びイヌ)、生殖発生毒性(マウス及びラット)、微生物学的影響に関する試験等の成績である。

遺伝毒性試験において、*in vitro* の染色体異常試験で弱陽性の結果が示されたが、復帰突然変異試験及び *in vivo* の試験の結果はいずれも陰性であったことから、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、一日摂取許容量(ADI)を設定することが可能と考えられた。また、発がん性はみられなかった。

各種毒性試験で得られた無毒性量(NOEL)又は最小毒性量(LOEL)のうち最小値は、イヌを用いた13週間亜急性毒性試験及び52週間慢性毒性試験におけるNOEL 1 mg/kg 体重/日であり、毒性学的ADIは、このNOELに安全係数として100を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

微生物学的ADIは、VICHの式により0.045 mg/kg 体重/日と算出した。

毒性学的ADIが微生物学的ADIより小さいことから、ガミスロマイシンのADIを0.01 mg/kg 体重/日と設定した。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 用途

抗菌剤

2. 有効成分の一般名

和名：ガミスロマイシン

英名：Gamithromycin

3. 化学名

IUPAC

英名：(2*R*,3*S*,4*R*,5*S*,8*R*,10*R*,11*R*,12*S*,13*S*,14*R*)-11-[(2*S*,3*R*,4*S*,6*R*)-4-(dimethylamino)-3-hydroxy-6-methyloxan-2-yl]oxy-2-ethyl-3,4,10-trihydroxy-13-[(2*R*,4*R*,5*S*,6*S*)-5-hydroxy-4-methoxy-4,6-dimethyloxan-2-yl]oxy-3,5,8,10,12,14-hexamethyl-7-propyl-1-oxa-7-azacyclopentadecan-15-one

CAS (No. 145435-72-9)

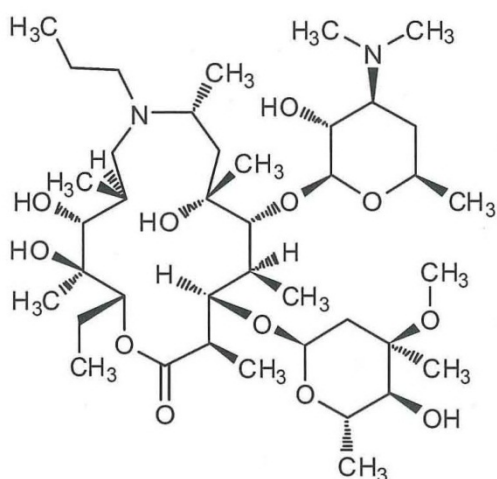
4. 分子式

C₄₀H₇₆N₂O₁₂

5. 分子量

777.04

6. 構造式



(参照 1)

7. 使用目的及び使用状況

ガミスロマイシンは、15員環のマクロライド系抗生物質で、細菌リボソームの構成ユ

ニットの一つである 50S サブユニット中の 23S rRNA に結合することで、ペプチジル tRNA の転位を阻害し、細菌のタンパク質合成を阻害することにより、発育・増殖を阻止する静菌作用を示す。広範囲の抗菌スペクトルを有し、特にマイコプラズマに対して優れた抗菌力を示す。

海外では、欧州諸国等において動物用医薬品として承認されており、パスツレラ、マンヘミア等の感染による牛の細菌性呼吸器複合感染症（Bovine Respiratory Disease : BRD）に対する治療薬として使用されている。（参照 1、2、3）また、EU では、適応症として豚の細菌性呼吸器複合感染症（Swine Respiratory Disease : SRD）も承認されている。（参照 36）

日本では、牛（生後 13 月を超える雌の乳牛(食用に供するために搾乳されなくなったものを除く。)を除く。)の細菌性肺炎を適応症とする注射剤の製造販売承認が申請されている。（参照 1）

ヒト用医薬品としては使用されていない。

今回、豚の細菌性肺炎を適応症としたガミスロマイシンを有効成分とする豚の注射剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価が要請された。

II. 安全性に係る知見の概要

本評価書では、動物用医薬品製造販売承認申請資料等を基に、ガミスロマイシンの毒性に関する主な知見を整理した。

検査値等略称は別紙に記載した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット及びイヌ・排泄）

ガミスロマイシンをラット及びイヌに経口投与したとき、それぞれ主として糞便に 90 及び 74%が排泄された。（参照 4）

(2) 薬物動態試験（牛・吸収）

牛（アングス種、去勢雄及び雌）にガミスロマイシンを単回静脈内投与（3.0 mg(力価)/kg 体重）又は単回皮下投与（3.0、6.0 又は 9.0 mg(力価)/kg 体重）し、血漿中濃度が LC-MS/MS により測定された。

静脈内投与における C_{max} 及び $T_{1/2}$ は、それぞれ 3.14 $\mu\text{g/mL}$ 及び 44.9 時間であり、投与 9 日後には検出限界未満になった。

皮下投与では、3.0、6.0 及び 9.0 mg(力価)/kg 体重投与における C_{max} は、それぞれ 0.18、0.75 及び 0.53 $\mu\text{g/mL}$ であり、 T_{max} は、6.0 及び 9.0 mg(力価)/kg 体重の投与でそれぞれ 1 及び 0.69 時間であった。3.0 mg(力価)/kg 体重投与では、 T_{max} の最低値は 15 分、最高値は 6 時間と個体差があった。3.0 及び 6.0 mg(力価)/kg 体重投与では、それぞれ投与 12 及び 10 日後に全例で定量限界（0.002 $\mu\text{g/mL}$ ）未満となったが、9.0 mg(力価)/kg 体重投与では、投与 14 日後においても全例から検出（平均 2.27 $\mu\text{g/mL}$ ）された。（参照 1、5）

(3) 薬物動態試験（牛・吸収、分布）

牛（Fleckvieh 種、雄、4 頭/時点）にガミスロマイシンを単回皮下投与（6.0 mg(力価)/kg 体重）し、投与 6 時間、1、3、5、8、10、12、15 及び 20 日後の血漿中並びに投与 1、5、10、15 及び 20 日後の肺中及び結腸内容物濃度（結腸内容物は 35 及び 58 日後も測定）の濃度が測定された。

血漿中濃度は投与 6 時間後に C_{max} (0.14~0.49 µg/mL) に達し、投与 3 日後までに急速に減少し、投与 20 日後には 1 例で確認されたのみであった。肺中濃度は、投与 1 日後に最高値 (12.2~22.2 µg/g) に達し、投与 5 日後までに急速に減少し、投与 20 日後の濃度は 0.13~0.36 µg/g であった。結腸内容物濃度は投与 1 日後に最高値 (3.44~5.56 µg/g) に達し、投与 5 日後までに急速に減少し、投与 15 日後には定量限界 (0.1 µg/g) 未満となった。(参照 1、6)

(4) 薬物動態試験（牛・分布）

牛（肉用種、去勢雄及び雌、各 2 頭/時点）に ³H 標識ガミスロマイシン¹を単回皮下投与（6.0 mg/kg 体重）し、投与 21、49 及び 70 日後の肝臓、腎臓、肺、筋肉、腹部脂肪及び投与部位筋肉中の濃度が測定された。

結果を表 1 及び表 2 に示した。

総放射活性の残留は、投与部位筋肉>肝臓>肺>腎臓>腹部脂肪≒筋肉の順に高く、雌 1 例の投与部位筋肉 (0.225 µg eq/g) を除き、投与 70 日後までに 0.1 µg eq/g 未満に減少した。

ガミスロマイシン未変化体の組織中濃度は投与部位筋肉>肝臓>腎臓>腹部脂肪≒筋肉の順に高く、総放射活性残留の結果と同じであった。雌 1 例の投与部位筋肉 (0.056 µg eq/g) を除き投与 70 日後までに全ての組織で定量限界未満となった。これらのことから、投与部位を除き残留が最も高い肝臓が標的組織であると考えられた。また、肝臓、腎臓及び投与部位においては未変化体が主要残留物であり、総放射活性と同様の比率で消失する傾向がみられた。(参照 1、7)

¹ 標識部位：6 位 (p30 を参照)

表 1 牛における ^3H 標識ガミスロマイシン単回皮下投与 (6.0 mg/kg 体重) 後の組織中総放射活性平均残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

試料	投与後日数		
	21	49	70
肝臓	2.35	0.307	0.057
腎臓	0.741	0.051	0.010
肺	0.841	0.090	0.038
筋肉	0.038	<0.0083	<0.0028~0.005
腹部脂肪	<0.0368~0.061	<0.0137~0.014	<0.0040
投与部位筋肉	16.05	0.649	0.080

n=4

表 2 牛における ^3H 標識ガミスロマイシン単回皮下投与 (6.0 mg/kg 体重) 後のガミスロマイシン平均残留濃度 ($\mu\text{g eq/g}$)

試料	投与後日数		
	21	49	70
肝臓	0.499	0.0308	—
腎臓	0.350	0.0137	—
筋肉	0.0103	—	—
腹部脂肪	—	—	—
投与部位筋肉	10.364	0.187	—~0.056

n=4 — : 定量限界 (0.010 $\mu\text{g eq/g}$) 未満

(5) 薬物動態試験 (牛・排泄、代謝)

牛 (肉用種、去勢雄、2頭) に ^3H 標識ガミスロマイシンを単回皮下投与 (6.0 mg/kg 体重) し、糞及び尿中の放射活性濃度の測定並びに肝臓、肺、腎臓、筋肉、投与部位筋肉、脂肪及び排泄物における代謝プロファイルの検討のための試験が実施された。

放射活性の大部分は投与後 2 週間に排泄され、投与後 70 日の糞及び尿における総回収率は各個体でそれぞれ 56.5 及び 76.3%であった。その多くは糞便中から回収され (42.5 及び 58.5%)、尿中への排泄は少なかった (14.0 及び 17.8%)。

また、主要残留物は未変化体であり、主要代謝物として、脱クラジノース体 (DECLAD) 及び DECLAD の脱アルキル化合物 (N-脱プロピル化体及び N-脱メチル化体) が認められ、微量ではあるが全ての組織からトランスラクトン誘導体 (TDO) が検出された。(参照 1、7、8、9)

(6) 薬物動態試験 (豚・吸収)

豚 (交雑種、約 35~42 日齢、去勢雄及び雌、6 又は 9 頭/群) にガミスロマイシン

製剤を単回筋肉内若しくは皮下投与（ガミスロマイシンとして 6 mg(力価)/kg 体重）又はガミスロマイシンを静脈内投与（6 mg(力価)/kg 体重）し、血漿中ガミスロマイシン濃度を LC-MS/MS により測定した。

血漿中薬物動態パラメーターを表 3 に示した。

筋肉内投与群のバイオアベイラビリティはほぼ 100%と考えられ、静脈内投与群と同様に、速やかな吸収、その後の高いクリアランス等がみられた。皮下投与群のバイオアベイラビリティは 53.3%であった。（参照 37、38）

表 3 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内若しくは皮下投与又はガミスロマイシン単回静脈内投与後の血漿中薬物動態パラメーター

投与経路	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	Vd (L/kg)	CL (mL/h/kg)	BA (%)
静脈内	555 ^a	3,738	25.1	37.6 ^b	1,560	—
筋肉内	436	3,815	28.7	61.4	1,554	102
皮下	174	1,993	32.1	133	3,166	53.3

n=6（静脈内投与群のみ n=9）

a：時間 0 における外挿算出値

b：定常状態における分布容積

（7）薬物動態試験（豚・分布、代謝、排泄）

豚（交雑種（ヨークシャー×デュロック×ハンプシャー）、3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点）に ³H 標識ガミスロマイシンを単回筋肉内投与（約 6 mg/kg 体重）し、投与 15 日後までの組織及び胆汁を採取し、総放射活性及びガミスロマイシン濃度をそれぞれ LSC 及び LC-MS/MS によって測定した。また、組織中の代謝物について検討した。投与 15 日後に組織を採材する雄 2 頭については、投与 15 日後までの糞及び尿中の放射活性の回収率を測定した。

各組織及び胆汁中の総放射活性濃度を表 4 に示した。各組織中総放射活性濃度は、投与部位筋肉>腎臓>肝臓、肺>投与部位周辺筋肉>臀部筋肉≧脂肪付き背部皮膚>腹部脂肪の順であった。

各組織のガミスロマイシン濃度を表 5 に示した。ガミスロマイシン濃度は、投与部位筋肉>腎臓>肝臓>臀部筋肉≧脂肪付き背部皮膚>腹部脂肪の順であり、これは総放射活性の結果と類似していた。投与 15 日後には、肝臓、臀部筋肉及び腹部脂肪の全例が定量限界（0.025 µg/g）未満まで減少した。

組織中の代謝物について検討した結果、主要な代謝物は DECLAD であり、その組織中 DECLAD 濃度を表 6 に示した。代謝物として、DECLAD の他に、TDO 及び微量の代謝物が存在していた。

投与後 15 日間の糞又は尿における回収率を表 7 に示した。回収された放射活性の 90%以上が投与後 6 日間以内に回収された。また、回収された放射活性の多くは、糞から回収された。

投与2日後において胆汁中総放射活性濃度が高かったこと、及び排泄物中放射活性の多くは糞から回収されたことを考慮すると、胆汁排泄がガミスロマイシンの主排泄経路であることが示された。(参照 37、39)

表4 豚における³H標識ガミスロマイシン単回筋肉内投与後の組織及び胆汁中総放射活性濃度 (µg eq/g)

組織	最終投与後日数 (日)				
	2	5	7	10	15
肝臓	4.165	1.127	0.713	0.201	0.277
肺	3.666	1.007	0.830	0.368	0.261
腎臓	6.487	1.567	1.018	0.329	0.240
投与部位筋肉	8.989	3.757	0.979	0.520	0.233
投与部位周辺筋肉	2.580	0.225	0.239	0.032	0.053
腹部脂肪	0.190	0.054	0.049	0.014	0.012
臀部筋肉	0.596	0.284 ^a	0.062	0.025 ^b	0.017 ^b
脂肪付き背部皮膚	0.271	0.171	0.106	0.076	0.047
胆汁	21.08	2.417	1.130	0.327	0.196

n=4

a: 4例中3例が定量限界 (0.103 µg eq/g) 未満であることから、残り1例の数値

b: 4例中2例が定量限界 (10日 0.0239 µg eq/g、15日 0.0102 µg eq/g) 未満であることから、残り2例の平均値

表5 豚における³H標識ガミスロマイシン単回筋肉内投与後の組織中ガミスロマイシン濃度 (µg/g)

組織	最終投与後日数 (日)				
	2	5	7	10	15
肝臓	3.58	0.567	0.275	0.0527	<0.025
腎臓	6.07	1.11	0.567	0.135	0.0370
投与部位筋肉	9.22	3.67	0.973	0.582	0.404 ^a
腹部脂肪	0.164	<0.025	<0.025	<0.025	— ^b
臀部筋肉	0.533	<0.025	0.0357	<0.025	— ^b
脂肪付き背部皮膚	0.355	0.174	0.105	0.0672	0.0350

n=4 定量限界 0.025 µg/g

a: 4例中2例が定量限界未満であることから、残り2例の平均値

b: 測定せず

表 6 豚における ^3H 標識ガミスロマイシン単回筋肉内投与後の組織中ガミスロマイシン及びDECLAD 濃度 ($\mu\text{g/g}$)

組織	代謝物	投与後日数 (日)				
		2	5	7	10	15
肝臓	未変化体	2.58	0.420	0.206	0.033	0.016
	DECLAD	0.611	0.413	0.349	0.101	0.181
腎臓	未変化体	4.08	0.716	0.337	0.061	0.015
	DECLAD	0.707	0.470	0.445	0.145	0.144
臀部筋肉	未変化体	0.406	0.190	—	—	—
	DECLAD	0.037	0.036	—	—	—
腹部脂肪	未変化体	0.091	—	—	—	—
	DECLAD	0.026	—	—	—	—
脂肪付き 背部皮膚	未変化体	0.17	0.087	0.060	0.040	—
	DECLAD	0.021	0.027	0.021	0.015	—

n=4 — : 総放射活性濃度が $0.1 \mu\text{g/g}$ 以下の試料は測定しなかった。

表 7 豚における ^3H 標識ガミスロマイシン単回筋肉内投与後
15 日間の糞及び尿における回収率 (%) ^a

豚	糞	尿	合計
1	45.1	10.6	55.7
2	51.3	15.8	67.1

a : 投与量 (放射活性) に対する割合

(8) 薬物動態試験 (豚・分布)

豚 (交雑種、約 4 か月齢、去勢雄及び雌、投与群 3 頭/時点、対照群 6 頭) にガミスロマイシン製剤を単回筋肉内投与 (ガミスロマイシンとして 6 mg(力価)/kg 体重) し、投与後の各時点において、血漿及び肺を採取した。また、採取した肺から肺上皮被覆液 (PELF) 及び気管支肺胞洗浄細胞 (BAL Cell) を採取した。採取した試料中のガミスロマイシン濃度を LC-MS/MS によって測定した。

呼吸器系組織における薬物動態パラメーターを表 8 に示した。

ガミスロマイシンの吸収及び分布は速く、血漿中濃度は 2 時間後に最大値 (436 ng/mL) に達し、肺中濃度は 8 時間後に最大値 ($7,388 \text{ ng/mL}$) に達した。PELF 及び BAL Cell 中濃度は 24 時間後にそれぞれ最大値 ($1,130 \text{ ng/mL}$ 及び $20,527 \text{ ng/mL}$) に達した。

半減期は、PELF では 115 時間であり、肺 (48.4 時間) 及び BAL Cell (87.1 時間) よりも長かったが、BAL Cell との平衡過程が関わっていると考えられることから、みかけ上長い時間が算出されたと考えられた。平均滞留時間は、BAL Cell > PELF > 肺 > 血漿の順であった。

ガミスロマイシンは肺への移行性が高いと考えられた。(参照 37、40)

表8 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の呼吸器系組織におけるガミスロマイシンの薬物動態パラメーター

組織	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (hr・µg/mL)	T _{1/2} (hr)	T _{max} (hr)	MRT _{last} (hr)
血漿	436	5.81	40.7	2.0	20.0
肺	7,388	391	44.6	8.0	48.4
PELF	1,130	77.6	115.0	24.0	66.3
BAL Cell	20,527	1,824	87.1	24.0	75.7

(9) 代謝試験 (ラット、イヌ及び牛)

ガミスロマイシンはラット、イヌ及び牛で同様の経路で代謝されることが示された。(参照 4)

(10) 代謝試験 (イヌ)

イヌ (雌雄、各 2 頭/群) に ³H 標識ガミスロマイシンを経口投与 (10.0 mg/kg 体重、24 時間間隔で 2 回投与) し、2 回目の投与 6 及び 24 時間後に、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、胆汁及び排泄物の代謝プロファイルを検討した。

主要残留物は未変化体であり、主要代謝物として DECLAD が認められた。また、全ての組織で TDO 及び微量の DECLAD の脱アルキル化合物が認められた。腎臓では、N-ヒドロキシメチル体が主要代謝物であった。(参照 9)

(11) 代謝試験 (イヌ、牛及び豚)

上述の [II. 1.(5)、(7)、(10)] の結果から、動物体内におけるガミスロマイシンの代謝について、次のように推測された。

イヌ、牛及び豚における共通の代謝経路として、ガミスロマイシンがエーテル開裂を介して代謝を受け、その結果クラジノースの糖鎖が失われることで DECLAD が生成される。

イヌ及び牛では、DECLAD が N-脱アルキル化され、DECLAD の N-脱アルキル化合物が生成される。

豚では、DECLAD 及び TDO 以外に、未同定であるが、DECLAD の N-脱アルキル化合物に相当すると考えられるピークがみられている。

以上のことから、イヌ、牛及び豚におけるガミスロマイシンの代謝プロファイルは、質的に類似していると考えられた。(参照 37、41)

(12) タンパク結合試験 (ラット、イヌ、牛及び豚)

ガミスロマイシンのラット、イヌ、牛及び豚の血漿中タンパク質への結合能について、*in vitro* で検討した。血漿中 ³H 標識ガミスロマイシン濃度として 0.1~3.0 µg/mL の範囲で結合率について検討した。

ラット、イヌ、牛及び豚の血漿中タンパク質への結合率を表 9 に示した。

ガミスロマイシンの豚血漿中タンパク質への結合率は約 23.1%であり、他の動物種と類似していた。(参照 37、42)

表9 ラット、イヌ、牛及び豚の血漿中タンパク質へのガミスロマイシンの結合率

動物種	添加濃度 (µg/mL)				平均 (%) ^a
	0.1	0.3	1.0	3.0	
ラット	22.9±1.8	19.8±1.9	22.0±2.8	22.5±0.8	21.8±1.4
イヌ	20.4±0.9	24.2±1.6	21.5±0.3	19.9±1.3	21.5±1.9
牛	25.6±2.4	25.4±1.0	26.5±1.2	26.5±2.1	26.0±0.6
豚	24.4±2.1	22.3±2.7	23.8±2.1	21.9±0.9	23.1±1.2

n=3 平均値 ± 標準偏差

a : 4 添加濃度の平均

2. 残留試験

(1) 残留試験 (牛) ①

牛 (ホルスタイン種、3~5 か月齢、4 頭/時点) にガミスロマイシン (0 又は 6 mg(力価)/kg 体重(常用量)) を頸部に単回皮下投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び投与部位筋肉の残留濃度が LC-MS により測定された (定量限界 0.01 µg/g)。

結果を表 10 に示した。

投与部位筋肉及び肝臓では投与 65 日後まで、腎臓では投与 40 日後まで残留が認められたが、筋肉及び脂肪では、投与 20 日後の脂肪 1 例 (0.01 µg(力価)/g) を除き残留は認められなかった。(参照 1、10)

表 10 牛におけるガミスロマイシン単回皮下投与 (6 mg(力価)/kg 体重) 後の平均組織中残留濃度 (µg(力価)/g)

試料	投与後時間 (日)			
	20	30	40	65
筋肉	—	—	—	—
肝臓	0.39	0.25	0.13	—~0.06 ^a
腎臓	0.29	0.08	0.05	—
脂肪	—~0.01 ^a	—	—	—
小腸	0.06	0.02	—~0.01 ^a	—
投与部位直下筋肉	10.63	4.26	1.10	0.09

n=4 — : 定量限界未満 a : 測定値の一部が定量限界未満

(2) 残留試験 (牛) ②

牛 (ホルスタイン種、4~6 か月齢、4 頭/時点) にガミスロマイシン (0 又は 6 mg(力価)/kg 体重(常用量)) を頸部に単回皮下投与し、筋肉、肝臓、腎臓、脂肪、小腸及び投与部位筋肉の残留濃度が LC-MS により測定された (定量限界 0.01 µg/g)。

結果を表 11 に示した。

肝臓、腎臓及び投与部位筋肉の各 2 例で投与 65 日後まで残留が認められたが、筋肉及び脂肪では、それぞれ 30 及び 40 日後に全例が定量限界未満となった。(参照 1、11)

表 11 牛におけるガミスロマイシン単回皮下投与 (6 mg(力価)/kg 体重) 後の平均組織中残留濃度 (µg(力価)/g)

試料	投与後時間 (日)			
	20	30	40	65
筋肉	—～0.01 ^a	—	—	—
肝臓	0.37	0.18	0.11	—～0.02 ^a
腎臓	0.47	0.17	0.13	—～0.02 ^a
脂肪	0.05	—～0.03 ^a	—	—
小腸	0.10	0.03	0.02	—
投与部位直下筋肉	3.46	0.56	0.11	—～0.03 ^a

n=4 — : 定量限界未満 a : 測定値の一部が定量限界未満

(1) 及び (2) の残留試験の成績から、ガミスロマイシンの残留濃度は、時間の経過に伴って減少し、投与部位筋肉を含む各組織において、投与 65 日後には ppb レベルまで減少した。

(3) 残留試験 (豚)

豚 (交雑種(ジャーマンランドレース×ピエトレン)、約 3.5 か月齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点) にガミスロマイシン製剤 (ガミスロマイシンとして 6 mg(力価)/kg 体重) を単回筋肉内投与し、残留試験が実施された。投与 1、2、4、7、10、15、22 及び 30 日後に、組織 (肝臓、腎臓、心臓、腰部筋肉、脂肪付き背部皮膚、投与部位筋肉及び投与部位周辺筋肉) 及び血液を採取し、LC-MS/MS によってガミスロマイシン濃度を測定した。

血漿中ガミスロマイシン濃度を表 12 に示した。血漿中濃度は、投与 10 日後には 1 例を除いて検出限界 (1.0 ng/mL) 未満となった。

組織中残留濃度を表 13 に示した。心臓及び腰部筋肉では、投与 7 日後に全例が定量限界 (50 ng/g) 未満となった。脂肪付き背部皮膚では 10 日後、肝臓及び腎臓では 15 日後、投与部位周辺筋肉では 22 日後、投与部位筋肉では 30 日後に全例が定量限界未満となった。(参照 37、43)

表 12 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の血漿中濃度 (ng/mL)^a

投与後日数 (日)							
1	2	4	7	10	15	22	30
54.1 ± 17.0	21.6 ± 5.52	4.98 ± 1.97	LOD(2)~ 1.84	LOD(5) ~ 2.65	LOD(6)	LOD(6)	LOD(6)

n=6 (投与 1 日後のみ n=48) LOD : 検出限界(1.0 ng/mL)未満

a : 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

表 13 豚におけるガミスロマイシン製剤単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (ng/g)^a

組織	投与後日数 (日)							
	1 日	2 日	4 日	7 日	10 日	15 日	22 日	30 日
肝臓	3,277 ± 939	2,455 ± 706	778 ± 253	153 ± 63	LOQ(5)~ 51	LOQ(6)	LOQ(6)	LOD(6)
腎臓	9,880 ± 3,177	6,144 ± 1,161	1,802 ± 361	394 ± 152	104 ± 33	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
心臓	1,560 ± 523	773 ± 242	161 ± 56	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
腰部筋 肉	505 ± 129	333 ± 117	62 ± 21	LOQ(6)	LOQ(6)	LOD(3)~ LOQ(3)	LOD(6)	LOQ(6)
脂肪付 き背部 皮膚	509 ± 110	287 ± 106	96 ± 28	LOQ(3) ~58	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)	LOQ(6)
投与部 位筋肉	17,463 ± 3,769	18,316 ± 11,082	4,530 ± 4,475	2,593 ± 1,400	692 ± 295	LOQ(1)~ 1,262	LOQ(1) ~122	LOD(1) ~ LOQ(5)
投与部 位周辺 筋肉	1,165 ± 522	4,079 ± 5,079	1,116 ± 2,064	LOQ(2) ~1,567	LOQ(2) ~1,144	LOQ(5)~ 88	LOQ(6)	LOQ(6)

n=6 LOQ : 定量限界 (50 ng/g) 未満 LOD : 検出限界 (2.0 ng/g) 未満

a : 平均 ± 標準偏差で示した。ただし、定量限界未満又は検出限界未満の例を含む場合は、範囲で示した。括弧内の数値は n 数。

3. 遺伝毒性試験

ガミスロマイシンの遺伝毒性試験の結果を表 14 及び表 15 にまとめた。(参照 1、12、13、14、15)

表 14 *in vitro* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> TA98、TA100、TA1535、 TA1537	0.0033、0.010、0.033、0.10、0.33、 1.0、3.3 µg/plate (±S9)	陰性
	<i>Escherichia coli</i> WP2uvrA	0.033、0.10、0.33、1.0、3.3、10 µg/plate (±S9)	陰性
染色体異常試験	チャイニーズハムスター 卵巣由来 (CHO) 細胞	250、500、1,000 µg/mL (±S9)、 4 時間処理、16 時間回復期間	陰性
		125、250、500 µg/mL (−S9)、 20 時間連続処理	弱陽性 ^a

a : 500 µg/mL で染色体の構造異常を有する細胞が軽度に増加した (弱陽性)。1,000 µg/mL 以上では重篤な細胞毒性が認められ評価できなかった。

表 15 *in vivo* 試験

検査項目	試験対象	用量	結果
小核試験	マウス (ICR 系、雌雄) 骨 髄細胞	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回強制経口投与	陰性
不定期 DNA 合成 (UDS) 試験	ラット (SD 系、雄) 肝細 胞	0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回経口投与 処理時間：投与 2~4 時間	陰性
		0、500、1,000、2,000 mg/kg 体重 単回経口投与 処理時間：投与 12~16 時間	陰性

以上のように CHO 細胞を用いた *in vitro* の染色体異常試験で弱陽性の結果であったが、復帰突然変異試験及び *in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であり、ガミスロマイシンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

4. 急性毒性試験

(1) 急性毒性試験 (ラット、経口投与)

ラット (SD 系、8 週齢、雌雄各 5 匹/群) を用いて、経口投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重以上であった。(参照 1、16)

(2) 急性毒性試験 (ウサギ、経皮投与)

ウサギ (NZW 種、雌雄各 5 匹) を用いて、経皮投与による急性毒性試験が実施され、LD₅₀ は 2,000 mg/kg 体重以上であった。(参照 1、17)

5. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 5 匹/群) を用いたガミスロマイシンの 28 日間混餌投与 (0、0.5、1、3、10 又は 100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査及び臓器重量においては、投与による影響はみられなかった。

血液生化学的検査では、10 mg/kg 体重/日投与群の雌で ALP の減少、100 mg/kg 体重/日投与群の雄で BUN の増加並びに 3 及び 100 mg/kg 体重/日投与群の雌で Cl の増加が認められたが、用量相関性に乏しく正常範囲内の値であった。

病理組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の大型胆管上皮細胞の細胞質空胞化が認められた。(参照 1、18)

本試験における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、雌雄各 10 匹/群) を用いたガミスロマイシンの 13 週間混餌投与 (0、30、60 又は 100 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量においては、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査において、100 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で肝臓の胆管上皮の軽微から軽度の多病巣性の空胞化が認められた。(参照 1、19)

本試験における NOAEL は 60 mg/kg 体重/日と考えられた。

(3) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 匹/群) を用いたガミスロマイシンの 13 週間経口投与 (0、1、3、10 又は 30 mg/kg 体重/日) による亜急性毒性試験が実施された。

一般状態、体重、摂餌量及び臓器重量においては、投与による影響はみられなかった。

30 mg/kg 体重/日投与群では、血液学的検査において MCV 及び MCHC の減少がみられたが、Hb 及び Ht に減少がみられなかったことから、赤血球生成に対する影響とは考えられなかった。血液生化学的検査においては、AST 及び ALT の増加がみられ、剖検所見において、胆嚢の肥厚が認められた。

病理組織学的検査において、3 mg/kg 体重/日以上投与群の胆嚢で細胞質空胞化を伴った上皮過形成が認められ、30 mg/kg 体重/日投与群ではマクロファージの浸潤を伴っていた。また、30 mg/kg 体重/日投与群では、全例に軽微な網膜の変性、雄 1 例に精巣上体上皮の軽微な空胞化、雌雄各 1 例に脳のスポンジ状変性、雄 2 例及び雌全例の肝臓に細胞質空胞化を伴う胆管上皮の肥大又は過形成がみられた。(参照 1、20)

3 mg/kg 体重/日以上投与群において胆嚢への影響が認められたことから、本試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

6. 慢性毒性及び発がん性試験

(1) 52 週間慢性毒性試験 (イヌ、経口投与)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 6 匹/群) を用いたガミスロマイシンの 52 週間経口投与 (0、0.3、1 又は 3 mg/kg 体重/日) による慢性毒性試験が実施された。

3 mg/kg 体重/日投与群の 1 例で死亡が認められたが、ビーグル種の特発性動脈炎の所見がみられ、被験薬との関連はなく、偶発的なものと考えられた。

一般状態、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量においては、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査において、3 mg/kg 体重/日投与群で、網膜の色素を欠く色素上皮細胞の軽微から中等度の空胞形成が雌雄各 1 例並びに精巣上体頭部及び体部の上皮空胞形成の発生率及び程度の上昇が雄 4 例で認められた。(参照 1、21)

本試験における NOAEL は 1 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 18 か月間発がん性試験 (マウス、混餌投与)

マウス (CD-1 系、3~4 週齢、雌雄各 70 匹/群(対照群、雌雄各 120 匹/群)) を用いたガミスロマイシンの 18 か月間混餌投与 (雄: 0、135、490 又は 1,430 ppm(0、23.7~33.3、86.9~122.1 又は 256.8~360.8 mg/kg 体重/日)、雌: 0、150、570 又は 1,670 ppm(0、34.0~44.0、127.5~165.0 又は 374~484 mg/kg 体重/日)) による発がん性試験が実施された。

雌では 1,670 ppm 投与群で摂餌量の低下及び体重増加抑制が、雄では全投与群で体重増加抑制がみられた。

一般状態、血液学的検査及び血液生化学的検査においては、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、1,430 ppm 投与群の雄において、ハーダー腺腺腫 (69 例中 5 例(7.25%)) が認められたが、この系統のマウスの背景所見として一般にみられるものであり (1.67~14.0%)、投与に起因するものとは考えられなかった。この他に投与に起因する腫瘍性病変は認められなかった。(参照 1、22)

本試験において発がん性はみられなかった。

(3) 2 年間発がん性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、3~4 週齢、雌雄各 70 匹/群(対照群、雌雄各 120 匹/群)) を用いたガミスロマイシンの 2 年間混餌投与 (0、100、300 又は 1,000 ppm(雄: 0、6.1~11.1、18.3~33.3 又は 61~111 及び雌: 0、7.5~13.1、22.5~39.3 又は 75~131 mg/kg 体重/日)) による発がん性試験が実施された。

1,000 ppm 投与群の雌雄で摂餌量の低下傾向、体重の低下及び体重増加抑制がみられた。

一般状態、血液学的検査及び血液生化学的検査においては、投与による影響はみられなかった。

病理組織学的検査では、100 及び 1,000 ppm 投与群の雄において、甲状腺に腫瘍性病変がみられ、ろ胞細胞腺腫が 1,000 ppm 投与群で 70 例中 6 例 (8.57%)、ろ胞細胞

癌が 100 及び 1,000 ppm 投与群で各 70 例中 1 例 (1.43%) 認められたが、この系統のラットの背景所見として一般にみられるものであり (ろ胞細胞腺腫 1.67~12.0%、ろ胞細胞癌 0.87~3.85%)、ろ胞細胞腺腫は対照群 (120 例中 2 例) でも認められ、また、ろ胞上皮の過形成の増加は認められなかったことから、投与に起因するものとは考えられなかった。この他に投与に起因する腫瘍性病変は認められなかった。(参照 1、23)

本試験において、発がん性はみられなかった。

7. 生殖発生毒性試験

(1) 二世世代生殖毒性試験 (ラット、混餌投与)

ラット (SD 系、F₀: 雌雄各 26 匹/群、F₁: 雌雄各 20 匹/群) にガミスロマイシンを混餌投与 (0、10、30 又は 100 mg/kg 体重/日) し、二世世代生殖毒性試験が実施された。ガミスロマイシンは、F₀ では交配 10 週前、F₁ では交配 11 週前から、交配期間 2 週間、交配終了後はそれぞれ F₁ 及び F₂ 児離乳 (生後 21 日) まで投与された。

100 mg/kg 体重/日投与群の F₀ の雌において、妊娠後期に体重増加抑制がみられた。

繁殖成績については、F₀ 及び F₁ 世代ともに、平均妊娠期間、膣スメア観察による性周期及び雄の生殖機能 (精巣上皮及び精巣中の精子数並びに精子の運動性及び形態) に投与に起因する影響はみられなかったが、F₀ 及び F₁ 世代ともに 100 mg/kg 体重/日投与群では産児数の減少がみられた。

病理組織学的検査においても、F₀ 及び F₁ 世代ともに、精巣、卵巣、子宮及び前立腺に投与の影響はみられなかった。

F₀ 及び F₁ 世代の 100 mg/kg 体重/日投与群で、肝臓における胆管上皮細胞の空胞化がみられた。この病変は F₂ 世代ではみられなかった。

児動物の生存率には投与の影響はみられなかった。しかし、100 mg/kg 体重/日投与群では F₀ 世代における一腹の産児数が有意に減少していた。このため、同用量では児動物の体重の増加がみられた。F₁ 世代の児動物では、試験期間中、体重増加が認められた。10 mg/kg 体重/日投与群における生後 7 日並びに 10 及び 30 mg/kg 体重/日投与群における生後 21 日でも、児動物に体重の増加がみられた。これら F₁ 世代の児動物の体重増加は、投与群における産児数が少ないことに関係していると考えられた。

F₁ 世代の離乳時の児動物における臓器重量においては、胸腺の絶対及び相対重量の増加がみられた。これらの変化は児動物の体重が大きいことに起因した変化と考えられた。F₁ 世代の児動物における顕著な発達の遅れはみられなかった。

F₂ 世代の児動物では、体重や臓器重量に変化はみられなかった。(参照 1、24)

100 mg/kg 体重/日投与群において、肝臓における胆管に組織学的な変化及び産児数の減少がみられたことから、母動物及び児動物に対する NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。また、生殖能については、100 mg/kg 体重/日投与群で産児数の減少がみられたことから、NOAEL は 30 mg/kg 体重/日と考えられた。

(2) 発生毒性試験（マウス、強制経口投与）

マウス（ICR系、25匹/群）の妊娠6日から妊娠17日までガミスロマイシンを強制経口投与（0、100、300又は1,000 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠18日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で死亡例が4例認められた。同群では4例（このうち2例は死亡例）に全胚吸収がみられた。また、自発運動低下、毛づくろいなし、眼瞼下垂、軟便・水様便、肝臓の淡色化、有意な体重減少及び有意な妊娠子宮重量の減少がみられた。300 mg/kg 体重/日投与群で有意な妊娠子宮重量の減少がみられた。

胎児では、1,000 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重減少がみられ、骨格観察で、口蓋裂、前頭縫合拡大、不完全化骨口蓋、不完全化骨（形成不全）肋骨、胸骨化骨遅延並びに舌骨、尾椎骨、胸骨、前後肢の中手骨、足根骨、中足骨及び指骨における同腹児当たりの化骨数減少がみられた。（参照1、25）

本試験におけるNOAELは、1,000 mg/kg 体重/日投与群において母動物の死亡、早期吸収胚数の増加及び胎児の体重減少がみられたことから、母動物及び胎児ともに300 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

(3) 発生毒性試験（ラット、強制経口投与）

ラット（SD系、25匹/群）の妊娠6日から妊娠18日までガミスロマイシンを強制経口投与（0、150、300又は450 mg/kg 体重/日）し、発生毒性試験が実施された。妊娠21日に帝王切開して胎児を検査した。

母動物では、450 mg/kg 体重/日投与群で、17例の死亡が認められ、1例が切迫殺された。一般状態では、鼻及び口周囲の汚れ、脱水、腹部被毛の汚れ、軟便・水様便、低体温、紅涙、四肢の蒼白化及び体重の減少といった変化が顕著に認められた。300 mg/kg 体重/日投与群では、1例の死亡が認められ、流涎、体重の減少がみられた。また、全ての投与群で、摂餌量の減少、体重増加抑制及び妊娠子宮重量の減少が認められた。

胎児では、450 mg/kg 体重/日投与群で有意な体重減少がみられ、波状肋骨発現率の増加、腰椎弓、胸骨中心及び坐骨又は恥骨の骨化遅延、尾骨、胸骨、剣状突起、前肢中手骨及び指節骨並びに後肢中足骨及び指節骨の化骨数減少がみられた。また、300 mg/kg 体重/日投与群では有意な体重減少がみられ、波状肋骨発現率の上昇、尾骨及び後肢指節骨の化骨数減少がみられた。（参照1、26）

以上の結果から、本試験における母動物のNOAELは求められず、LOAELとして150 mg/kg 体重/日と考えられた。胎児のNOAELは、300 mg/kg 体重/日投与群で胎児の体重減少がみられたことから、150 mg/kg 体重/日と考えられた。催奇形性は認められなかった。

8. 対象動物を用いた安全性試験

(1) 牛

子牛（アングス種、約7か月齢、雌雄各16頭/群）にガミスロマイシン製剤を5日

間隔で3回皮下投与（ガミスロマイシンとして0、6（常用量）、18（3倍量）又は30（5倍量）mg/kg 体重/日）し、安全性試験が実施された。動物は初回投与5及び10日後に体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査を実施し、最終投与5日後に剖検した。また、試験期間中、一般状態及び投与部位反応の観察を実施した。

試験期間を通じて、どの投与群にも死亡例は認められず、一般状態及び体重変化において本製剤の投与に起因する影響は認められなかった。

血液学的検査では、RBC、Ht 及び Hb の用量相関的な減少並びに PLT の用量相関的な増加が観察されたが、対照群との差は高いとはいえず、基準値の範囲内であった。血液生化学的検査では、BUN、Cre、Cl、Mg、P、Fe、ALT 及び T.Bil の減少並びに GGT の増加が認められたが、用量相関性はなかった。

病理組織学的検査では、注射部位における出血を伴う肉芽腫性炎症並びに胆嚢上皮における細胞質内空胞及びリンパ球過形成が認められた。胆嚢における細胞質内空胞は、マクロライド系抗生物質の共通するリン脂質症変化と考えられ、30 mg/kg 体重/日投与群の雌雄各1例にみられたのみであった。

以上、本製剤の投与に起因する影響は、臨床学的に問題となる変化ではなく、安全性に問題はないものと考えられた。（参照1、27）

（2）豚

豚（交雑種、5週齢、雌雄各5頭/群）にガミスロマイシン製剤を5日間隔で3回筋肉内投与（ガミスロマイシンとして0、6（常用量）、18（3倍量）又は30（5倍量）mg/kg 体重/回）し、安全性試験が実施された。

投与ごとに、一般状態の観察（体重、摂餌、摂水量等）、尿検査、血液学的検査及び血液生化学的検査が実施された。また、最終投与1日後に、剖検及び病理組織学的検査が実施された。

試験期間中、死亡はみられなかった。

一般状態として、18 mg/kg 体重/日以上投与群に、軽度の食欲減退、沈鬱、啼鳴がみられたが、投与3時間後までには回復した。

血液学的及び尿検査において、幾つか変化がみられた項目があったが、いずれも被験物質の投与による影響とは考えられなかった。

血液生化学的検査において、被験物質投与群に AST 及び LDH の有意な増加がみられたが、これは筋肉内投与による機械的外傷及び局所の組織刺激によりもたらされること及び用量依存性がみられていることから、ガミスロマイシン又は投与液中の成分に起因するものと考えられた。

投与部位反応として、30 mg/kg 体重/日投与群の1頭で筋肉の浮腫/腫脹がみられたこと以外は、全投与群で軽度の疼痛がみられただけであった。病理組織学的変化として、投与部位に肉芽腫性炎症、骨格筋及び皮下脂肪組織の壊死、骨格筋再生並びに皮下脂肪組織の線維増殖がみられ、その程度は用量依存性であった。しかし、これらの局所炎症反応は、一般に時間の経過により消失すると考えられた。

これらの結果から、豚に推奨用量の5倍量のガミスロマイシンを5日間隔で3回筋肉内に投与しても、全身性の毒性はみられず、本製剤の安全域は広いと考えられた。

(参照 37、44)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒト腸内細菌に対する MIC

健康なヒトの腸管由来分離菌株に対するガミスロマイシンの MIC が調べられている (表 16)。(参照 28)

表 16 ヒト腸内細菌に対するガミスロマイシンの MIC

菌名	株数	MIC ($\mu\text{g/mL}$)			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均	範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	4	32	5.7	1~32
<i>Bacteroides</i> sp.	10	4	32	7.5	1~32
<i>Bifidobacterium</i> sp.	10	0.125	0.5	0.25	0.125~1
<i>Clostridium</i> sp.	10	0.25	16	0.6	0.062~>128
<i>Enterococcus</i> sp.	10	2	4	1.3	0.062~4
<i>Escherichia coli</i>	10	2	8	3.3	2~8
<i>Eubacterium</i> sp.	10	0.5	1	0.7	0.5~8
<i>Fusobacterium</i> sp.	10	0.5	32	1.4	0.125~>128
<i>Lactobacillus</i> sp.	10	32	32	8.6	0.25~128
<i>Peptostreptococcus</i> sp.	10	4	16	3.5	0.25~64

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 *Bifidobacterium* sp. の 0.125 $\mu\text{g/mL}$ であり、MIC_{calc}² は 0.74 $\mu\text{g/mL}$ (0.00074 mg/mL) と算出された。

(2) 結腸内残留

ガミスロマイシンの排泄に関するヒトにおけるデータはない。

しかしながら、類似物質であるアジスロマイシンにおけるヒトの排泄に関するデータに基づき、ガミスロマイシンは、ヒトへの経口投与により、一部は結腸に到達すると考えられる。ヒトにおけるアジスロマイシンの経口投与 (500 mg(体重 60 kg のヒトで約 8.3 mg/kg 体重)) では、投与量の約 37% が血漿及び組織中に分布し、4.5% が尿中に排泄された。残りの 50~60% は胆汁及び糞便中に排泄されると考えられる。胆汁又は回腸造瘻液 (ileostomy fluid) 中のアジスロマイシンの約 50% が未変化体であるとされており、結腸に達する未変化体のアジスロマイシンは、経口投与量の約 25~30% と考えられる。

このことは、イヌにおけるガミスロマイシンの放射活性残留及び代謝試験から支持される。試験は、イヌ (ビーグル種、雌雄、各 2 匹/時点) に ³H 標識ガミスロマイシンを経口投与 (約 10.7 mg/kg 体重、約 24 時間間隔で 2 回投与) し、初回投与から最終投与 24 時間後まで、血液、尿及び糞便を採取し、最終投与 6 及び 24 時間後の血液、

² 薬剤がその菌に対して活性を有する関連のある属の平均 MIC₅₀ の 90% 信頼限界の下限值から算出

結腸内容物を含む組織及び液状物を採取した。最終投与後 6 及び 24 時間の排泄物から、それぞれ平均 19.1 及び 46.9%の放射活性が回収された。そのほとんどは糞便中に排泄され（最終投与後 6 時間で平均 12.5%及び 24 時間後で 34.8%）、尿中排泄は低かった（最終投与後 6 時間で平均 6.7%及び 24 時間後で 12.1%）。最終投与 24 時間後のイヌの結腸内容物におけるガミスロマイシンは、全経口投与量の約 34%であった。

申請者は、アジスロマイシンを用いたヒトにおける結果及びイヌにおけるガミスロマイシン経口投与の結果から、ヒトの結腸内細菌叢に対する抗菌活性を、約 30%としている。（参照 28、29）

ガミスロマイシンの糞便利用率については、イヌを用いた試験における結腸内残留の最大値である 34.8%を採用することが適当であると考えられた。

（3）糞便結合試験（ヒト）

ガミスロマイシンの糞便結合試験が 12 添加濃度（0、0.4、0.6、0.8、1.0、1.2、1.4、1.6、1.8、2.0、2.2 及び 2.4 µg/mL）で実施された。糞便は 3 名のボランティア由来のもので、参照菌株として *Enterococcus gallinarum* を用いた。各濃度のガミスロマイシンは滅菌したヒト糞便試料（糞便濃度：0、25 及び 50 w/v%）と混合し、培養（0、0.5、1、2、6、8 及び 12 時間）した。

糞便濃度 25 w/v%では、結合は緩やかであり、結合率は、培養時間の経過とともに増加し 8 時間以降最大となった。糞便濃度 50 w/v%では、結合は迅速であり、培養時間を通して、最大の結合率（83.3%超）を示した。糞便濃度 50 w/v%が *in vivo* と最も近い状況であると考えられた。

以上の結果から、ガミスロマイシンと無希釈糞便による結合率は 83.3 %を超えると考えられた。（参照 28）

（4）EMEA における経口投与による利用分画

EMEA では、[II. 9. (2)]のイヌの経口投与試験から得られた結腸内の回収率を 44%としている。また、[II. 9. (3)]の糞便結合試験結果においては、殺菌した糞便を用いていることから、酵素活性の低下があったと考えられ、83.3%超の結合率を採用せず、糞便濃度 50%における結合率を最低レベルの 50%とし、利用分画として 0.22 の値を用いている。（参照 4、28、29）

（5）代謝物の腸内細菌叢に対する MIC

ガミスロマイシンの代謝物 DECLAD のヒト腸内細菌叢を構成する菌種に対する MIC が調べられている。

DECLAD は *Fusobacterium 1* 菌株に弱い抗菌活性（MIC：256 µg/mL）を示し、他のヒト腸内細菌叢を構成する 49 菌株に対しては、抗菌活性を示さなかった。（参照 30）

10. 一般薬理試験

ガミスロマイシンの 13 週間反復投与による中枢神経系、呼吸器系、循環器系等に対

する薬理作用について検討された。結果を表 17 にまとめた。(参照 1、31)

表 17 ガミスロマイシンの 13 週間反復投与による一般薬理試験結果

試験項目		動物種 (投与経路)	投与量 (mg/kg 体重)	結果
中 枢 神経系	一般状態・行 動・中枢神経系	ラット (SD 系) (経口)	0.5、1、3、10 及び 100	影響なし
		イヌ (ビーグル種) (経口)	3、10 及び 30	影響なし
呼吸器 系	呼吸の一般状態	ラット (SD 系) (経口)	0.5、1、3、10 及び 100	影響なし
		イヌ (ビーグル種) (経口)	3、10 及び 30	影響なし
循環器 系	心電図	イヌ (ビーグル種) (経口)	3、10 及び 30	影響なし
腎機能	血液生化学検査 (BUN、Cre)	ラット (SD 系) (経口)	0.5、1、3、10 及び 100	影響なし
血液 凝固	血液学的検査 (PT、APTT)	イヌ (ビーグル種) (経口)	3、10 及び 30	影響なし

1 1. その他の毒性試験

(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、雄 2 匹、雌 1 匹) の除毛した背部皮膚に、ガミスロマイシン (0.5 g/匹) を塗り 4 時間適用した。

その結果、雄 1 例で、軽微な紅斑が投与 1 時間後から 72 時間後まで認められたが、投与 7 日後までには回復した。ガミスロマイシンは僅かに刺激性があると判定された。(参照 1、32)

(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、雌、3 匹) の右眼にガミスロマイシン (0.1 g) を単回投与し検査した。

その結果、発赤は投与 1 時間後に全例で認められ、7 又は 14 日後まで持続した。結膜浮腫は投与 1 時間後に全例で認められ、72 時間又は 14 日後まで持続した。角膜では、投与 24 時間後に全例で真珠状光沢を示す部分が認められ、2 例では、投与 14 日後に混濁が認められた。また、投与 21 日後に全例で虹彩の病変が認められた。ガミスロマイシンは眼刺激性物質と判定された。(参照 1、33)

Ⅲ. 国際機関等の評価

1. EMEA における評価

EMEA では、毒性学的 ADI について、イヌの 52 週間慢性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI 0.01 mg (10 µg) /kg 体重/日を設定した。

微生物学的 ADI については、MIC_{calc} 0.74 µg/mL から、下記の式により算定されている。

$$\text{ADI} = \frac{0.74 (\mu\text{g/mL}) \times 220^{1)}}{0.22^{2)} \times 60^{3)}} = 12.33 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

1) : 結腸内容物の量 (g)

2) : 経口投与による利用可能な分画 (0.44 × 0.5)

3) : ヒト体重 (kg)

毒性学的 ADI (10 µg/kg 体重/日) は微生物学的 ADI (12.33 µg /kg 体重/日) より低いことから、EMEA では、ガミスロマイシンの ADI として、毒性学的 ADI を採用することが適当であるとしている。(参照 4)

2. FDA における評価

FDA では、毒性学的 ADI について、イヌの 52 週間慢性毒性試験の NOAEL 1 mg/kg 体重/日に、安全係数 100 を適用し、毒性学的 ADI 0.01 mg (10 µg) /kg 体重/日を設定した。

微生物学的 ADI については、MIC_{calc} 0.477 µg/mL から、下記の式により算定されている。

$$\text{ADI} = \frac{0.477 (\mu\text{g/mL}) \times 220^{1)}}{0.05^{2)} \times 60^{3)}} = 35 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

1) : 結腸内容物の量 (g)

2) : 経口投与による利用可能な分画 (0.30 × 0.17)

3) : ヒト体重 (kg)

毒性学的 ADI (10 µg/kg 体重/日) は微生物学的 ADI (35 µg /kg 体重/日) より低いことから、FDA では、ガミスロマイシンの ADI として、毒性学的 ADI を採用することが適当であるとしている。(参照 34)

IV. 食品健康影響評価

1. 毒性学的影響について

(1) 遺伝毒性試験

遺伝毒性試験については、*in vitro* 試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験が、*in vivo* 試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験及びラット肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験が実施された。*in vitro* 試験の CHO 細胞を用いた染色体異常試験で弱陽性の結果が得られたものの、*in vivo* 試験の結果はいずれも陰性であり、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられた。

(2) 亜急性毒性試験

亜急性毒性試験については、ラットの 28 日間及び 13 週間経口投与試験並びにイヌの 13 週間経口投与試験が実施された。これらの試験の中で、最も低い用量において認められた毒性は、イヌを用いた試験でみられた胆嚢病変であり、NOAEL は 1 mg/kg 体重/日であった。

(3) 慢性毒性及び発がん性試験

慢性毒性及び発がん性試験については、イヌを用いた 52 週間慢性毒性試験並びにマウスを用いた 18 か月間及びラットを用いた 2 年間の発がん性試験が実施された。イヌを用いた試験においては、網膜等への影響による NOAEL 1 mg/kg 体重/日が得られた。いずれの試験においても、発がん性はみられなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

生殖発生毒性試験については、ラットを用いた二世世代生殖毒性試験並びにマウス及びラットを用いた発生毒性試験が実施された。二世世代生殖毒性試験では、母動物で肝臓における胆管への影響及び児動物で産児数の減少がみられ、NOAEL は母動物、児動物共に 30 mg/kg 体重/日であった。マウスの発生毒性試験では、母動物で一般状態への影響及び早期吸収胚の増加、胎児で体重減少、骨格異常等がみられ、NOAEL はともに 300 mg/kg 体重/日であった。ラットの発生毒性試験では、母動物の全投与群で、体重増加抑制及び妊娠子宮重量の減少、胎児では骨格への影響がみられ、母動物では LOAEL として 150 mg/kg 体重/日、胎児では NOAEL 150 mg/kg 体重/日であった。いずれの発生毒性試験においても催奇形性はみられなかった。

(5) 毒性学的 ADI について

ガミスロマイシンは、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はなく、ADI を設定することが可能と考えられた。また、発がん性はみられなかった。

各種毒性試験で得られた NOAEL 又は LOAEL のうち最小値は、イヌを用いた 13 週間の亜急性毒性試験及び 52 週間の慢性毒性試験における NOAEL 1 mg/kg 体重/日であり、毒性学的 ADI は、この NOAEL に安全係数として 100 を適用し、0.01 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると考えた。

2. 微生物学的 ADI について

ヒト臨床分離株等に対する MIC_{calc} から微生物学的 ADI を算出することができる。

細菌が暴露される分画は、糞便利用率として、[II. 9. (2)] のイヌの経口投与試験の結果から 34.8%、抗菌活性の低下率として、[II. 9. (3)] の糞便結合試験の結果から 16.7% (100-83.3%) を採用することが適当と考えられる。

微生物学的 ADI は、0.00074 mg/mL の MIC_{calc} に、細菌が暴露される分画 0.06 (0.348 × 0.167)、結腸内容物 220 g、ヒト体重 60 kg を適用し、VICH の算出式により、

$$\text{ADI} = \frac{0.00074 \text{ (mg/mL)} \times 220^{*1}}{0.06^{*2} \times 60^{*3}} = 0.045 \text{ mg/kg 体重/日}$$

*1: 結腸内容物 (g)

*2: 経口投与による利用可能な分画: 0.348 × 0.167 = 0.06

*3: ヒト体重 (kg)

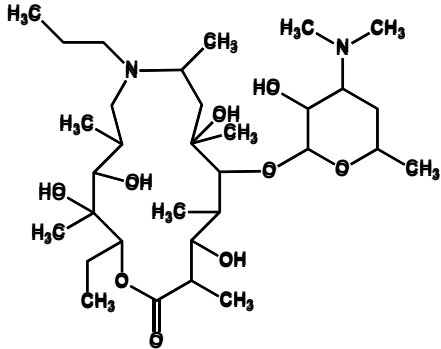
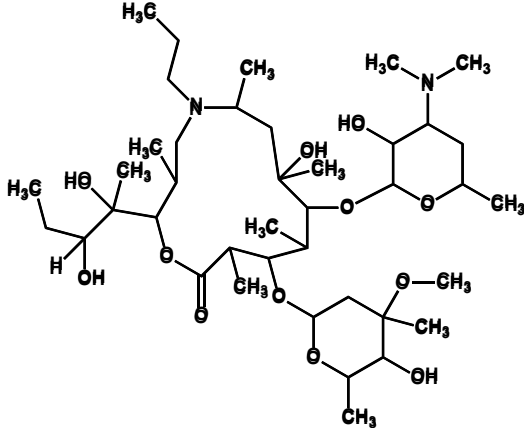
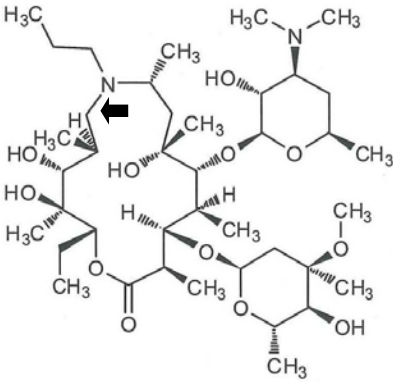
と算出された。

3. ADI の設定について

毒性学的 ADI (0.01 mg/kg 体重/日) は、微生物学的 ADI (0.045 mg/kg 体重/日) よりも小さいことから、ガミスロマイシンの ADI として次の値を採用することが適当と考えられる。

ガミスロマイシン 0.01 mg/kg 体重/日

〈別紙 1：代謝物等略称〉

略称	代謝物名
DECLAD	<p>ガミスロマイシンの脱クラジノース体</p>  <p>(参照 37)</p>
TDO	<p>ガミスロマイシンのトランスラクトン誘導体</p>  <p>(参照 37)</p>
<p>(参考) ³H 標識ガミスロマイシン</p>	 <p>矢印：放射性同位元素の標識部位 (参照 37)</p>

〈別紙 2：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	一日摂取許容量
ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ (GPT)]
APTT	活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ [=グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ (GOT)]
AUC _{last}	定量可能な最終採材時点までの血（漿）中薬物濃度曲線下面積
BA	バイオアベイラビリティ（生物学的利用率）
BAL Cell	気管支肺胞洗浄細胞
BUN	血中尿素窒素
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C _{max}	血（漿）中最高濃度
Cre	クレアチニン
EMA	欧州医薬品審査庁
FDA	米国食品医薬品庁
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ (γ-GTP)
Hb	ヘモグロビン（血色素）量
Ht	ヘマトクリット値
LC- (MS/) MS	液体クロマトグラフィー・(タンデム) 質量分析
LD ₅₀	半数致死量
LOAEL	最小毒性量
LSC	液体シンチレーションカウンター
MCHC	平均赤血球血色素濃度
MCV	平均赤血球容積
MIC	最小発育阻止濃度
MIC ₅₀	50%最小発育阻止濃度
MIC ₉₀	90%最小発育阻止濃度
MRT	平均滞留時間
NOAEL	無毒性量
PELF	肺上皮被覆液
PLT	血小板数
PT	プロトロンビン時間
RBC	赤血球数
T _{1/2}	消失半減期
T.Bil	総ビリルビン

T_{\max}	最高濃度到達時間
------------	----------

〈参照〉

1. Meiji Seika ファルマ株式会社：動物用医薬品製造販売承認申請ザクトラン概要書（未公表）
2. 明石 敏：マクロライド系抗菌薬を中心に 治療薬シリーズ(19)抗細菌薬②. 日薬理誌, 2007 ; 130 : 294-298
3. 井上松久, 賀来満夫, 西野武志, 平淳洋一, 河野茂：新規ケトライド系抗菌薬の細菌学的検討－Telithromycin を中心に－. 日本化学療法学会雑誌, 2003 ; Vol.51 No.5 : 278-288
4. EMEA: COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE, GAMITHROMYCIN (Bovine species), EUROPEAN PUBLIC MRL ASSESSMENT REPORT(EPMAR),2009
5. Evaluation of the pharmacokinetic profile of ML-1, 709,460 in plasma from cattle treated with a single intravenous dose (3 mg/kg) or a single subcutaneous dose at 3, 6, or 9 mg/kg of ML-1,709,460. Merial Study Number PR&D 0099101, 2004（未公表）
6. A Study to determine pharmacokinetic / pharmacodynamic parameters and local tolerance of ML-1, 709,460 in ruminating cattle after a single subcutaneous dose of 6 mg/kg body weight. Merial Study Number PR&D 0122001, 2006（未公表）
7. Distribution and excretion of total residues after the subcutaneous dosing in cattle with [³H]ML-1 , 709,460. Merial Study Number PR&D 0078101, April 20, 2004（未公表）
8. Metabolite profile of eHJML-1,709,460 in selected cattle tissue samples from PR&D 0078101. Merial Study Number PR&D 0078501, 2004（未公表）
9. Comparison of the Metabolism of [³H]ML-1,709,460 in Cattle and Dog . Pharmaceutical Research & Development Merial Limited SUMMARY REPORT, 2009（未公表）
10. ME4132 (ガミスロマイシン製剤)の牛における残留試験(I), 試験番号 09-022- I（未公表）
11. ME4132 (ガミスロマイシン製剤)の牛における残留試験(II), 試験番号 09-022- II（未公表）
12. ML- 1,709,460: Bacterial reverse mutation assay using the Salmonella typhimurium/Escherichia coli plate incorporation test with and without metabolic activation (Ames test). Merial Study Number PR&D 0061501, 2001（未公表）
13. ML-1,709,460: In vitro mammalian chromosome aberration test using chinese hamster ovary (CHO) cells. Merial Study Number PR&D 0076701, 2001（未公表）
14. ML-1,709,460: Unscheduled DNA synthesis (UDS) assay using mammalian liver cells exposed in vivo. Merial Study Number PR&D 0061401, 2001（未公表）
15. ML-1,709,460: Mammalian erythrocyte micronucleus test. Merial Study Number PR&D 0061301, 2002（未公表）

16. ML-1,709,460: Acute oral toxicity study in rats (Limit test) . Merial Study Number PR&D 0055601 (未公表)
17. ML-1,709,460: Acute dermal study in rabbit. Merial Study Number PR&D 0057501 (未公表)
18. ML-1,709,460: 28-day oral (Diet admixture) toxicity study in rats. Merial Study Number PR&D 007960 I, 2002 (未公表)
19. ML-1,709,460: 13-Weeks oral (Diet admixture) toxicity study in rats. Merial Study Number PR&D 0085101, 2003 (未公表)
20. ML-1,709,460: 13-Week oral gavage toxicity study in dogs. Merial Study Number PR&D 0041701 (未公表)
21. ML-1,709,460: 52-Week oral (Capsule) toxicity study in beagle dogs. Merial Study Number PR&D 0090601, 2004 (未公表)
22. ML-1,709,460: 18-month oral (diet admixture) carcinogenicity study in mice. Merial Study Number PR&D 0100401 (未公表)
23. ML-1,709,460: 2-year oral (diet admixture) carcinogenicity study in rats . Merial Study Number PR&D 0090501, 2005 (未公表)
24. ML-1,709,460: Two-generation oral (diet admixture) reproductive toxicity study in rats. Merial Study Number PR&D 0100501, 2005 (未公表)
25. ML-1,709,460: Definitive oral (gavage) developmental toxicity study in mice. Merial Study Number PR&D 0070401, 2004 (未公表)
26. ML-1,709,460: Definitive oral (gavage) developmental toxicity study in rats. Merial Study Number PR&D 0070301, 2005 (未公表)
27. Evaluation of the Safety of ML-1, 709,460 Injection When Administered as a Single Subcutaneous(SC) Dose to Cattle at 1 X , 3 X , and 5 X the Recommended Use Level for 3 X the Projected Duration of Use. Merial Study Number PR&D 0097101, 2005 (未公表)
28. Determination of Microbiological ADI For Gamithromycin . Microbiological Safety Expert Report MBC, 2006 (未公表)
29. In-Life Phase of the Metablism of [³H]-ML-1,709,460 in Dogs. Pharmaceutical Research & Development Merial limited IN-LIFE PHASE FINAL REPORT, 2004 (未公表)
30. Activity of ML-1,853,004-000P against 50 bacterial strains of human gut origin: determination of Minimum Inhibitory Concentration (MIC). Merial Study Number PR&D 0071001 (未公表)
31. ガミスロマイシン(ML-1, 709, 460) の一般薬理作用. Meiji Seika ファルマ株式会社 (未公表)
32. ML-1,709,460: Acute dermal irritation study in rabbits. Merial Study Number PR&D 0057501, 2002 (未公表)
33. ML-1,709,460: Acute eye irritation study in rabbits. Meria1 Study Number PR&D 0057601, 2002 (未公表)

34. FDA : Zactran, Freedom of information summary. NADA 141-328, 2011
35. 食品、添加物等の規格基準の一部を改正する件（平成 27 年 12 月 22 日付、平成 27 年厚生労働省告示第 477 号）
36. EMA : Zactran, EPA-Procedural steps taken and scientific information after authorization, 2016
37. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料概要（未公表）
38. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 12-1（未公表）]
39. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 15-1（未公表）
40. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 12-3（未公表）
41. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 15-2（未公表）
42. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 12-2（未公表）
43. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 15-3（未公表）
44. メリアル・ジャパン株式会社：ザクトラン メリアル、動物用医薬品製造販売承認申請書 添付資料 9-1（未公表）