

(案)

動物用医薬品評価書

チルジピロシンを有効成分
とする豚の注射剤
(ズプレボ 40 注射液)

2019年9月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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. 開発の経緯及び使用状況.....	4
II. 安全性に係る知見の概要.....	5
1. 主剤及び添加剤.....	5
2. 残留試験.....	5
(1) 残留試験 (豚①)	5
(2) 残留試験 (豚②)	6
(3) 残留試験 (豚③)	7
(4) 残留試験 (豚④)	8
(5) 残留試験 (豚⑤)	8
3. 安全性試験.....	8
(1) 対象動物に対する安全性.....	8
(2) 臨床試験.....	10
III. 食品健康影響評価.....	13
・ 別紙：検査値等略称.....	14
・ 参照.....	15
・ 別添：(案)動物用医薬品評価書「チルジピロシン」	

〈審議の経緯〉

- 2018年 11月 22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（30消安第3902号）、関係資料の接受
- 2018年 11月 27日 第722回食品安全委員会（要請事項説明）
- 2018年 12月 21日 第140回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 3月 25日 第142回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 6月 24日 第146回肥料・飼料等専門調査会
- 2019年 9月 17日 第757回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

- 佐藤 洋 （委員長）
山本 茂貴 （委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2017年10月1日から）

- 今井 俊夫（座長）
山中 典子（座長代理）
新井 鐘蔵 下位 香代子
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 中山 裕之
川本 恵子 宮島 敦子
栗形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一 吉田 敏則
佐々木 一昭

〈第140回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

〈第142回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

要 約

チルジピロシン (PMT) を有効成分とする豚の注射剤 (ズプレボ 40 注射液) 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。

本製剤の主剤である PMT は、別添の「動物用医薬品評価書 チルジピロシン」のとおり、ADI が 0.03 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

残留試験においては、投与 32 日後における最高残留濃度は、腎臓中における 0.736 $\mu\text{g/g}$ であり、投与 4 日後の約 12 分の 1 であった。そのほか、投与部位周辺筋肉、肝臓等においても比較的長期にわたり残留がみられることから、適切な休薬期間の設定について留意が必要と考えられた。

対象動物を用い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程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、PMT 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に留意する必要がある。

I. 評価対象動物用医薬品の概要

1. 主剤

主剤は、チルジピロシン (PMT : 20,23-di-Piperidinyl-Mycaminosyl-Tylonolide)¹である。本製剤「ズプレボ 40 注射液」1 mL 中に PMT が 40 mg (力価) 含まれている。(参照1、2)

2. 効能・効果

PMT に感受性を有する *Actinobacillus pleuropneumoniae* 及び *Pasteurella multocida* に起因する豚の細菌性肺炎の治療である。(参照 1)

3. 用法・用量

豚に体重 1 kg 当たり PMT として 4 mg (力価) を単回頸部筋肉内投与する。(参照 1)

本評価結果等に基づき、リスク管理機関において使用禁止期間が設定されることとなっている。

4. 添加剤等

本製剤には、溶解剤、安定剤、pH 調整剤及び溶剤が含まれている²。(参照 1)

5. 開発の経緯及び使用状況

本製剤「ズプレボ 40 注射剤」は、主剤である PMT を 1 mL 中に 40 mg (力価) 含む注射剤であり、PMT は微生物化学研究所により創製された 16 員環マクロライド系抗生物質である。(参照 2)

PMT を主剤とする動物用医薬品及びヒト用医薬品は、国内において製造販売、輸入販売承認等はなされていない。また、飼料添加物としても使用は認められていない。(参照 2)

海外では、EU 諸国 (肥育牛及び非泌乳乳用牛並びに肥育豚) 及び米国 (肥育牛及び非泌乳乳用牛) を含む 50 か国以上で牛又は豚における細菌性肺炎の治療薬として製造販売及び使用が認められている。(参照 2)

今般、株式会社インターベット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の承認に係る食品健康影響評価が要請された。

¹ チルジピロシンは、8 位の不斉炭素原子における 2 種の立体異性体 PMT 及び PMT-T との混合物である。両異性体は安定な平衡状態を 94 : 6 の比率で維持している。(別添参照) 本評価書では「PMT」と表記する場合、両異性体を含むものとする。

² 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を記載していない。

II. 安全性に係る知見の概要

1. 主剤及び添加剤

本製剤の主剤である PMT は、別添の「動物用医薬品評価書 チルジピロシン」のとおり、許容一日摂取量 (ADI) が、0.03 mg/kg 体重/日と設定されている。(別添)

本製剤に使用されている添加剤のうち、溶解剤及び pH 調整剤は、医薬品等において広範な使用実績があり、また食品添加物においても、指定添加物に収載され広く使用されている。安定剤は、医薬品、化粧品等の溶解補助剤、保湿剤、乳化剤等としての使用実績があり、食品添加物の指定添加物に収載され、JECFA においても評価済みであり、含有量も低く、問題となるものではない。(参照 2、3、4)

以上のことから、本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は無視できる程度と考えた。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚①)

豚 (交雑種、3 か月齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点 (対照群:去勢雄 1 頭/時点)) に PMT 製剤を単回頸部筋肉内投与 (40 mg(力価)/mL、有効成分 38.8 mg(力価)/mL、PMT として 3.9~4.0 mg(力価)/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 4、8、12、16、24 及び 32 日後に組織を採取し、HPLC-MS/MS を用いて組織中 PMT 濃度を測定した (定量限界 (LOQ) : 0.05 µg/g、検出限界 (LOD) : 0.02 µg/g)。

結果を表 1 に示した。

組織中残留濃度は、投与 4 日後では、投与部位筋肉が他の組織と比較して最も高く、以下、腎臓、肝臓、肺、小腸、脂肪、投与部位周辺筋肉、筋肉の順であった。各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、32 日後には、投与部位周辺筋肉、筋肉及び脂肪において、筋肉での 1 例を除き LOQ 未満となった。

(参照 2、5)

表 1 豚における PMT 製剤単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数					
	4	8	12	16	24	32
肝臓	3.912 ±0.638	3.153 ±0.871	2.345 ±0.308	1.360 ±0.289	0.611 ±0.217	0.304 ±0.116
腎臓	9.572 ±1.800	5.336 ±0.955	3.939 ±1.571	2.207 ±0.312	1.196 ±0.453	0.629 ±0.087
肺	3.007 ±0.553	1.729 ±0.458	0.989 ±0.203	0.603 ±0.188	0.329 ±0.094	0.129 ±0.087
小腸	1.278 ±0.280	0.926 ±0.101	0.574 ±0.037	0.379 ±0.106	0.176 ±0.057	0.137 ±0.041
筋肉	0.564 ±0.070	0.327 ±0.075	0.201 ±0.083	0.092 ±0.036	0.066 ±0.017	<LOQ(3)、 0.107(1)
脂肪	0.662 ±0.049	0.386 ±0.039	0.221 ±0.014	0.114 ±0.031	<LOQ(3)、 0.054(1)	<LOQ
投与部位 筋肉	10.812 ±3.289	6.678 ±1.922	3.220 ±1.212	0.763 ±0.442	0.399 ±0.154	0.270 ±0.132
投与部位 周辺筋肉	0.654 ±0.129	0.483 ±0.088	0.209 ±0.051	0.267 ±0.177	<LOQ(1)、 0.141(1)、 0.082(1)、 0.106(1)	<LOQ

n=4 平均値±SD LOQ 未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

(2) 残留試験 (豚②)

豚 (交雑種 (LW)、9 週齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点 (対照群 : 去勢雄 1 頭/時点)) に PMT 製剤を単回頸部筋肉内投与 (40 mg (力価)/mL、有効成分 38.8 mg (力価)/mL、4.0~4.1 mg (力価)/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 4、8、12、16、24 及び 32 日後に組織を採取し、HPLC-MS/MS を用いて組織中 PMT 濃度を測定した (LOQ : 0.05 µg/g、LOD : 0.02 µg/g 未満)。

結果を表 2 に示した。

組織中残留濃度は、投与 4 日後では、投与部位筋肉が最も高く、以下、腎臓、肝臓、投与部位周辺筋肉、小腸、脂肪、筋肉の順であった。各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、12 日後には筋肉で、24 日後にはこれに加え脂肪で、32 日後には小腸でも LOQ 未満例がみられた。(参照 2、6)

表 2 豚における PMT 製剤単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数					
	4	8	12	16	24	32
肝臓	3.592 ±0.650	3.406 ±2.889	1.792 ±0.291	1.313 ±0.253	1.019 ±0.514	0.474 ±0.062
腎臓	9.070 ±1.766	4.741 ±1.038	2.633 ±0.912	2.146 ±0.528	1.117 ±0.373	0.736 ±0.262
小腸	0.901 ±0.131	0.478 ±0.115	0.311 ±0.035	0.233 ±0.018	0.124 ±0.031	LOQ(1)、 0.090(2)、 0.155(1)
筋肉	0.385 ±0.088	0.189 ±0.042	<LOQ(1)、 0.061(1)、 0.127(1)、 0.075(1)	<LOQ(2)、 0.052(1)、 0.079(1)	<LOQ(4)	<LOQ(4)
脂肪	0.501 ±0.144	0.236 ±0.017	0.102 ±0.044	0.100 ±0.048	<LOQ(1)、 0.055(1)、 0.058(1)、 0.061(1)	<LOQ(3)、 0.090(1)
投与部位 筋肉	10.414 ±1.119	4.778 ±1.953	3.079 ±0.892	2.307 ±0.771	0.922 ±0.487	0.577 ±0.380
投与部位 周辺筋肉	0.978 ±0.435	0.507 ±0.245	0.694 ±0.764	0.389 ±0.300	0.322 ±0.152	0.489 ±0.425

n=4 平均値±SD LOQ未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

(3) 残留試験 (豚③)

豚 (品種不明、9~14 週齢、去勢雄及び雌各 3 頭/時点) に PMT を単回頸部筋肉内投与 (4 mg/kg 体重、PMT として 40 mg(力価)/mL) する残留試験が実施された。

投与 4、8、12 及び 16 日後に組織を採取し、SPE-HPLC/MS/MS を用いて組織中の未変化体 PMT 濃度を測定した (LOQ : 0.05 µg/g)。

結果を表 3 に示した。(参照 3、7)

表 3 豚における PMT 単回頸部筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数			
	4	8	12	16
肝臓	4.145±0.418	3.125±0.668	2.634±0.428	1.928±0.360
腎臓	11.320±2.192	5.588±0.921	3.630±0.756	2.390±0.448
筋肉	0.328±0.066	0.139±0.032	0.106±0.020	0.068±0.026
脂肪付き皮膚	0.721±0.120	0.365±0.085	0.304±0.086	0.184±0.036
投与部位筋肉	8.694±2.776	4.419±0.888	2.640±0.984	1.761±0.237
投与部位周辺筋肉	0.818±0.312	0.765±0.552	1.014±0.586	0.409±0.227

n=6 平均値±SD

(4) 残留試験 (豚④)

豚 (品種不明、8 頭、体重 14~20 kg) に ^{14}C -PMT を単回頸部筋肉内投与(5 mg/kg 体重、4% w/v、pH 7.5)する残留試験が実施された。

投与 7、14、21 及び 28 日後に組織を採取し、残留濃度として TRR 濃度を測定し、また、SPE-HPLC/MS/MS を用いて未変化体 PMT 濃度を測定した (未変化体 PMT 濃度の LOQ : 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。

結果を表 4 に示した。(参照 7)

表 4 豚における ^{14}C -PMT 単回頸部筋肉内投与後 28 日までの最高残留濃度の推移 (最小値及び最大値)

組織	TRR 濃度($\mu\text{g eq}/\text{kg}$)	未変化体濃度($\mu\text{g}/\text{kg}$) ^a
肝臓	1,734~7,430	845~4,846
腎臓	1,796~12,922	1,072~9,992
筋肉	62~454	<LOQ~285
脂肪付き皮膚	75~331	65~389
投与部位筋肉	796~6,436	575~4,086

a : SPE-HPLC-MS/MS (LOQ : 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) で測定

(5) 残留試験 (豚⑤)

豚 (品種不明、20 頭、体重 14~21.5 kg) に ^{14}C -PMT を単回頸部筋肉内投与(5 mg/kg 体重、4% w/v、pH 5.5)する残留試験が実施された。

投与 3、7、14、21 及び 28 日後に組織を採取し、残留濃度として TRR 濃度を測定し、また、SPE-HPLC/MS/MS を用いて未変化体 PMT 濃度を測定した (未変化体 PMT 濃度の LOQ : 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$)。

結果を表 5 に示した。(参照 7)

表 5 豚における ^{14}C -PMT 単回頸部筋肉内投与後 28 日までの最高残留濃度の推移 (最小値及び最大値)

組織	TRR($\mu\text{g eq}/\text{kg}$)	未変化体濃度($\mu\text{g}/\text{kg}$) ^a
肝臓	2,794~9,310	577~3,849
腎臓	2,026~20,225	883~12,425
筋肉	57~946	<LOQ~537
脂肪付き皮膚	69~741	<LOQ~559
投与部位筋肉	730~8,464	246~5,395

a : SPE-HPLC/MS/MS (LOQ : 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$) で測定

3. 安全性試験

(1) 対象動物に対する安全性

① 安全性試験 (豚①)

豚 (ランドレース交雑種、約 9 週齢、体重 21.8~22.3 kg、雌雄各 4 頭/群) に PMT 製剤を 4 日間隔で 3 回筋肉内投与 (4% w/v PMT 注射液 ((40.6 mg(力

価)/mL)、PMTとして0、4、8、12又は20 mg(力価)/kg 体重)する安全性試験が実施された。

試験期間中、臨床所見等の観察、血液学的検査等を実施し、最終投与から4日後に剖検し病理組織学的検査を実施した。

1及び2回目の投与後に軽度の元気消失が4、8及び12 mg(力価)/kg 体重投与群でそれぞれ1例及び最高用量投与群である20 mg(力価)/kg 体重投与群で2例みられた。また、20 mg(力価)/kg 体重投与群では、1回目投与後に1例で後肢振戦、2例で起立不能及び全身性の振戦がみられ、後者のうち1例は回復したが、1例は重度のショック症状を呈したため安楽死させた。投与部位には各群とも腫脹や紅斑が散見されたが、試験最終日では8 mg(力価)/kg 体重投与群の3例、12 mg(力価)/kg 体重投与群の1例及び20 mg(力価)/kg 体重投与群の2例で腫脹がみられた。

この他、摂餌量、飲水量及び体重等に投与と関連する影響はみられなかった。

血液学的及び血液生化学的検査並びに糞尿検査では被験製剤投与に関連する所見はみられなかった。

剖検では投与部位の赤色変化が対照群を含め全群でみられ、3回目の投与部位における変化がより顕著であった。臓器重量には投与の影響はみられなかった。病理組織学検査では、投与部位の筋線維の壊死、炎症並びに再生及び増殖がみられ、投与部位で修復過程が進行していることが示唆された。また、1回目の投与部位においては、推奨用量である4 mg(力価)/kg 投与群では、筋線維の壊死及び炎症はみられなかった。その他投与製剤に関連する病理組織所見はみられなかった。

以上のことから、試験実施者は、局所投与部位の反応及び投与に関連するショック発生の1例を除き、豚は、推奨用量の5倍用量の被験製剤の4日間隔での3回筋肉内投与に耐容するとした。(参照2、8)

② 安全性試験 (豚②)

豚(交雑種(LYD)、19週齢、平均体重69.6 kg、去勢雄、6頭/時点)にPMT製剤を単回筋肉内投与(4% w/v PMT注射液(0.6~40.8(力価) mg/mL))を5 mL(PMTとして約2.9 mg/kg 体重)する安全性試験が実施された。

投与3、7、14及び21日後に皮膚、皮下組織及び筋組織を肉眼的に観察した。

投与後1例に投与部位への搔破行動がみられた。また、投与後1~4時間に一過性の投与部位の腫脹が3例みられたが、24時間以内に消失した。投与後1~3日にみられた投与部位の腫脹(3例)は、4日以降にはみられなかった。

剖検では、投与3、7及び14日後での投与部位の深層筋にそれぞれ6、5及び3例で肉眼変化がみられたが、21日後では全例において肉眼変化はみられなかった。

以上から、試験実施者は、豚に被験製剤を5 mL 筋肉内投与すると一過性の腫

脹及び肉眼変化が生じるが、投与 21 日後にはこれらの反応は消失すると考えた。
(参照 2、9)

③ 安全性試験（哺乳子豚）

豚（大ヨークシャー交雑種、3～4 日齢、体重 1.580～1.753 kg、雌雄各 5 頭/群）に PMT 製剤（4% w/v PMT 注射液、39.8 mg（力価）/mL）を 11 日間隔で 2 回筋肉内投与（PMT として 0、4 又は 12 mg（力価）/kg 体重/日）する安全性試験を実施した。

試験期間中、臨床所見等の観察、血液学的検査等を実施し、最終投与の 4 日後に剖検し病理組織学的検査を実施した。

推奨用量投与群の 2 例で投与 10 日後に下痢がみられた。

投与後、一過性の頭部加振、身体振戦、呼吸数増加等が対照群を含めみられたが、軽度であり短時間で消失した。推奨用量群の 1 例で元気消失がみられた。また、投与部位に出血及び発赤がみられたが、10 分以内に消失した。12 mg（力価）/kg 体重/日投与群では、投与部位における比較的高頻度の変色や肥厚がみられ、病理組織学的検査では、投与部位に筋脂肪の融解及び炎症、細胞浸潤等がみられた。試験実施者は、これらの投与部位の所見は筋肉内投与により生じる一般的な変化であり、薬剤投与の有害作用と断定できないとしている。（参照 10）

これらのほか、体重変化、血液学的検査、血液生化学的検査、糞尿検査、病理組織学的検査等において製剤投与と関連すると考えられる毒性所見はみられなかった。

以上から、試験実施者は、推奨用量の 3 倍を 11 日間隔で 2 回投与する本試験では、対象動物は耐容するとしている。（参照 2、10）

（2）臨床試験

① 臨床試験（豚①）

細菌性肺炎罹患（*A. pleuropneumoniae* 又は *P. multocida* を分離）がみられた群由来豚（交雑種（LWD）、体重 23.4～55.0 kg、去勢雄及び雌各 10 頭×2 施設）に PMT 製剤（40 mg（力価）/mL）を単回頸部筋肉内へ投与（4 mg（力価）/kg 体重）し、投与後 14 日まで経過を観察する臨床試験が実施された。対照群（去勢雄及び雌各 5 頭×2 施設）には、メシル酸ダノフロキサシン（ダノフロキサシンとして 25 mg/mL）を耳根部へ 3 日間筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重/日又は重症例には 2.5 mg/kg 体重/日）した。

一般状態及び投与部位に被験製剤と関連する毒性所見はみられなかった。（参照 2、11）

② 臨床試験（豚②）

細菌性肺炎罹患（*A. pleuropneumoniae* 又は *P. multocida* を分離）³がみられた群由来豚（交雑種（LWD）、体重 27.6～51.2 kg、被験剤投与群：施設 A からは去勢雄 8 頭及び雌 12 頭、施設 B からは去勢雄及び雌各 10 頭、対照群：去勢雄及び雌各 5 頭×2 施設）に PMT 製剤（40 mg(力価)/mL）を単回頸部筋肉内投与（40 mg/kg 体重）し、投与後 14 日まで経過を観察する臨床試験が実施された。対照群には、メシル酸ダノフロキサシン（ダノフロキサシンとして 25 mg/mL）を 3 日間筋肉内投与（1.25 mg/kg 体重/日、重症例には 2.5 mg/kg 体重/日）した。

一般状態及び投与部位に被験製剤と関連する毒性所見はみられなかった。（参照 2、11）

③ 臨床試験（豚③）

細菌性肺炎罹患群由来の豚（*A. pleuropneumoniae* 又は *P. multocida* を分離）で体温が 39.5℃以上であり、かつ動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（参照12）に基づき一定の臨床スコア（5 以上）を有する個体（交雑種（LWD）、雄又は雌計 8 頭/群）に PMT 製剤（40 mg(力価)/mL）を単回頸部筋肉内投与（0、2、4 又は 6 mg(力価)/kg 体重）し、投与後 7 日まで経過を観察する用量設定試験が実施された。対照群には、メシル酸ダノフロキサシン製剤を 3 日間耳根部筋肉内投与（ダノフロキサシンとして 1.25 mg/kg 体重、重症例には 2.5 mg/kg 体重）した。

投与による局所反応又は毒性所見は観察されなかった。（参照13）

④ 臨床試験（豚④）

細菌性肺炎罹患群由来の豚（*A. pleuropneumoniae* 又は *P. multocida* を分離）で体温が 39.5℃以上であり、かつ動物用抗菌剤の臨床試験実施基準（参照 12）に基づき一定の臨床スコア（5 以上）を有する個体（交雑種（LWD）、雄又は雌計 6 頭/群）に PMT 製剤（40 mg(力価)/mL）を単回頸部筋肉内投与（0、2、4 又は 6 mg(力価)/kg）し、投与後 7 日まで経過を観察する用量設定試験が実施された。対照群には、メシル酸ダノフロキサシン製剤を 3 日間耳根部筋肉内投与（（ダノフロキサシンとして 1.25 mg/kg 体重）した。

投与による局所反応又は毒性所見は観察されなかった。（参照14）

⑤ 臨床試験（豚⑤）

豚呼吸器疾患（SRD）に罹患した豚（ライコーマ及び交雑種、252 頭）に PMT 製剤（40 mg(力価)/mL）を単回頸部筋肉内投与（4 mg/kg 体重）する臨床試験が実施された。対照群（ライコーマ及び交雑種、255 頭）には、ツラスロマイシン製剤を単回頸部筋肉内投与（2.5 mg/kg 体重）した。

³ 第一選択薬として、オキシテトラサイクリン 20 mg(力価)/kg 体重を耳根部筋肉内に単回投与した後に細菌性肺炎に罹患した豚群

投与動物に毒性所見はみられず、対象動物は PMT 投与に耐容した。(参照15)

Ⅲ. 食品健康影響評価

本製剤の主剤である PMT は、別添の「動物用医薬品評価書 チルジピロシン」のとおり、ADI が 0.03 mg/kg 体重/日と設定されている。

本製剤に含まれる添加剤は、その使用状況及び既存の評価並びに本製剤の用法・用量を考慮すると、本製剤の含有成分として対象動物に使用された場合におけるヒトへの健康影響は、無視できる程度と考えた。

残留試験においては、投与 32 日後における最高残留濃度は、腎臓中における 0.736 µg/g であり、投与 4 日後の約 12 分の 1 であった。そのほか、投与部位周辺筋肉、肝臓等においても比較的長期にわたり残留がみられることから、適切な休薬期間の設定について留意が必要と考えられた。

対象動物を用い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程度と考えた。

なお、本製剤の使用に当たっては、PMT 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に留意する必要がある。

〈別紙：検査値等略称〉

略称等	名称
ADI	Acceptable Daily Intake：許容一日摂取量
EU	European Union：欧州連合
HPLC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry：高速液体クロマトグラフィー質量分析法
JECFA	Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives：FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議
LC/MS/MS	Liquid Chromatography-tandem Mass Spectrometry：液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOD	Limit of Detection：検出限界
LOQ	Limit of Quantitation：定量限界
PMT	20,23-di-Piperidinyl-Mycaminosyl-Tylonolide：チルジピロシン
SPE-HPLC-MS/MS	Solid Phase Extraction High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry：固相抽出-高速液体クロマトグラフィー質量分析法
SRD	Swine respiratory disease：豚呼吸器疾患
TRR	Total Radioactive Residue：総残留放射活性

<参照>

- 1 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」申請書. 2016 (非公表)
- 2 株式会社インターベット, 動物用医薬品「ズプレボ 40 注射液」審査用資料概要書. 2016 (非公表)
- 3 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」治験薬概要書 2016 (非公表)
- 4 厚生労働省. 食品添加物リスト, 2018 年
- 5 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 15-1 2016 (非公表)
- 6 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 15-2 2016 (非公表)
- 7 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」参考資料 2. 2016 (非公表)
- 8 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 9-1 2016 (非公表)
- 9 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 9-2 2016 (非公表)
- 10 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 9-3 2016 (非公表)
- 11 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 14-1 2016 (非公表)
- 12 動物用抗菌剤研究会臨床評価検討委員会編: 動物用抗菌剤の臨床試験実施基準 (豚の細菌性肺炎に対する抗菌剤の臨床試験実施基準), 1997 年
- 13 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 10-4 2016 (非公表)
- 14 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 10-5 2016 (非公表)
- 15 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付参考資料 5 2016 (非公表)

(案)

動物用医薬品評価書

チルジピロシン

2019年9月

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

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	5
I. 評価対象動物用医薬品の概要	6
1. 用途	6
2. 有効成分の一般名	6
3. 化学名	6
4. 分子式	6
5. 分子量	6
6. 構造式	6
7. 開発の経緯等	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)	8
(2) 薬物動態試験 (妊娠ウサギ) (参考資料)	9
(3) 薬物動態試験 (イヌ)	10
(4) 薬物動態試験 (イヌ)	11
(5) <i>in vitro</i> 動物血漿タンパク質結合率に関する試験 (マウス、豚、牛)	11
(6) 薬物動態試験 (豚)	12
(7) 薬物動態試験 (ラット)	12
(8) 薬物動態試験 (イヌ)	13
(9) 薬物動態試験 (豚)	13
(10) 薬物動態試験 (マウス)	15
(11) 薬物動態試験 (イヌ)	16
(12) 薬物動態試験 (豚)	16
(13) 薬物動態試験 (豚)	17
(14) 薬物動態試験のまとめ	17
2. 残留試験	17
(1) 残留試験 (豚①)	17
(2) 残留試験 (豚②)	18
(3) 残留試験 (豚③)	19
(4) 残留試験 (豚④)	19
(5) 残留試験 (豚⑤)	20
3. 遺伝毒性試験	20
4. 急性毒性試験	22

5. 亜急性毒性試験	23
(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)	23
(2) 13週間亜急性毒性試験(ラット)	24
(3) 亜急性毒性試験(イヌ) <参考資料>	25
(4) 4週間亜急性毒性試験(イヌ)	26
(5) 13週間亜急性毒性試験(イヌ)	28
6. 慢性毒性及び発がん性試験	29
(1) 55週間慢性毒性試験(イヌ)	29
7. 生殖発生毒性試験	30
(1) 2世代繁殖試験(ラット)	30
(2) 発生毒性試験(ラット)	31
(3) 発生毒性試験(ウサギ)	32
8. その他の試験	33
(1) 皮膚刺激性試験(ウサギ)	33
(2) 眼刺激性試験(ウサギ)	33
(3) 皮膚感作性試験(モルモット)	33
9. 微生物学的影響に関する試験	33
(1) ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響	33
(2) 結腸内残留	34
(3) 結腸内残留物の生物学的活性と結合	34
10. 薬理試験	34
(1) 一般薬理試験	34
(2) 心臓血管系への影響	35
III. 国際機関等における評価	37
1. EUにおける評価	37
2. 米国における評価	38
IV. 食品健康影響評価	39
1. 毒性学的ADIについて	39
2. 微生物学的ADIについて	40
3. ADIの設定について	40
・ 別紙1 検査値等略称	43
・ 参照	45

〈審議の経緯〉

2018年 11月 21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 1121 第 13 号）、関係資料の接受

2018年 11月 27日 第 722 回食品安全委員会（要請事項説明）

2018年 12月 21日 第 140 回肥料・飼料等専門調査会

2019年 2月 15日 第 141 回肥料・飼料等専門調査会

2019年 3月 25日 第 142 回肥料・飼料等専門調査会

2019年 6月 24日 第 146 回肥料・飼料等専門調査会

2019年 9月 17日 第 757 回食品安全委員会（報告）

〈食品安全委員会委員名簿〉

（2018年7月1日から）

佐藤 洋 （委員長）
山本 茂貴 （委員長代理）
川西 徹
吉田 緑
香西 みどり
堀口 逸子
吉田 充

〈食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会専門委員名簿〉

（2017年10月1日から）

今井 俊夫（座長）
山中 典子（座長代理）
新井 鐘蔵 下位 香代子
荒川 宜親 菅井 基行
今田 千秋 高橋 和彦
植田 富貴子 中山 裕之
川本 恵子 宮島 敦子
栗形 麻樹子 山田 雅巳
小林 健一 吉田 敏則
佐々木 一昭

〈第 140 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

〈第 141 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

〈第 142 回肥料・飼料等専門調査会専門参考人名簿〉

唐木 英明（公益財団法人食の安全・安心財団理事長）

要 約

マクロライド系抗生物質である「チルジピロシン (PMT)」(CAS No. 328898-40-4) について、本物質を主剤とする動物用医薬品(ズプレボ 40 注射液)の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。

各種動物を用いた経口投与での薬物動態試験の結果から、PMT は経口摂取後速やかに吸収され、また、反復投与により顕著な蓄積が生じる可能性は低いと考えられた。ラットでは、イヌよりも薬物動態に関するパラメーターである C_{max} 及び AUC が低く、薬物動態において種差の存在が示唆された。

豚への筋肉内投与試験の結果から、体内で比較的長時間濃度が維持されると考えられた。豚における体内分布については、腎臓、肝臓、肺等に多く分布した。PMT の筋肉内投与による代謝については、他のマクロライド系抗生物質と同様に、肝臓におけるシトクロム P450 系の関与が示唆され、抱合による代謝解毒を受けると考えられた。

残留試験では、PMT は筋肉内投与後、各組織中の濃度は経時的に低下するものの、試験期間中を通して(最長投与後 32 日間)、肝臓、腎臓等において検出された。

遺伝毒性試験では、*in vitro* での復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* での小核試験の全てにおいて陰性の結果であったことから、PMT には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考え、ADI を設定することは可能と判断した。

PMT の発がん性試験は実施されていないが、イヌ及びラットを用いた亜急性毒性試験並びにイヌを用いた 55 週間慢性毒性試験では腫瘍性の変化はみられておらず、遺伝毒性の懸念もないことから、本物質が適切に使用された場合において、食品を通じてヒトに対して発がん性を示す可能性は無視できる程度と考えた。

毒性学的 ADI は、イヌにおける 13 週間亜急性毒性試験における LOAEL である 6 mg/kg 体重/日に安全係数 200 を適用し、0.03 mg/kg 体重/日と設定した。

微生物学的 ADI は、0.28601 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、PMT の ADI を 0.03 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：チルジピロシン

英名：Tildipirosin

3. 化学名

IUPAC

和名：(11E,13E)-(4R,5S,6S,7R,9R,15R,16R)-6-(4-ジメチルアミノ-3,5-ジヒドロキシ-6-メチル-テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-16-エチル-4-ヒドロキシ-13-トリメチル-7-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-15-ピペリジン-1-イルメチル-オキサシクロヘキサデカ-11,13-ジエン-2,10-ジオン

英名：(11E,13E)-(4R,5S,6S,7R,9R,15R,16R)-6-(4-Dimethylamino-3,5-dihydroxy-6-methyl-tetrahydropyran-2-yloxy)-16-ethyl-4-hydroxy-5,9,13-trimethyl-7-(2-piperidin-1-yl-ethyl)-15-piperidin-1-ylmethyl-oxacyclohexadeca-11,13-diene-2,10-dione

CAS No. 328898-40-4 (参照1、2)

4. 分子式

$C_{41}H_{71}N_3O_8$ (参照1)

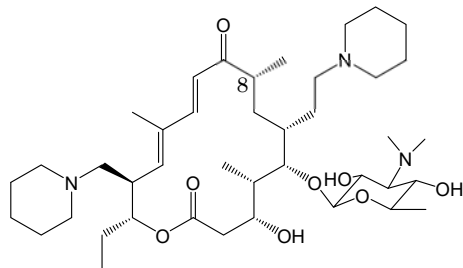
5. 分子量

734.0 (参照1)

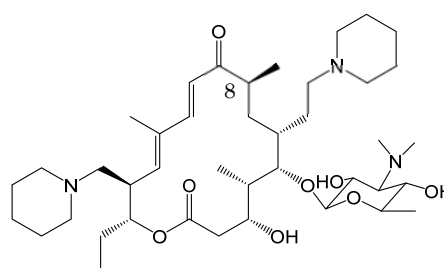
6. 構造式

チルジピロシン (PMT : 20,23-di-Piperidinyl-Mycaminosyl-Tylonolide) は、8位の不斉炭素原子における2種の立体異性体 PMT 及び PMT-T との混合物である。各立体異性体の構造式を以下に示す。両異性体は安定な平衡状態を94 : 6の比率で維持している。(参照2)

PMT



異性体 (PMT-T)



なお、以下、「PMT」とあるものは両異性体の混合物を意味し区別しない。

7. 開発の経緯等

PMTは16員環マクロライド系抗生物質であり、微生物化学研究所が創製した。作用は細菌のタンパク質合成阻害による細菌増殖抑制及び静菌作用である。PMTは、牛¹又は豚の肺炎起因菌（*Mannheimia haemolytica*、*Pasteurella multocida*、*Histophilus somni*、*Actinobacillus pleuropneumoniae*、*Bordetella bronchiseptica*及び*Haemophilus parasuis*）に対し有効性が認められ、動物用医薬品として、海外ではEU諸国（肥育牛及び非泌乳乳用牛並びに肥育豚）及び米国（肉用肥育牛及び非泌乳乳用牛）を含む50か国以上で牛又は豚における細菌性肺炎の治療薬として製造販売が認められている。

また、国内外においてヒト用医薬品として販売されていない。

今回、農林水産省から豚の細菌性肺炎を適応症とする注射剤の製造販売承認申請がなされたことに伴い、厚生労働省から残留基準の設定について食品健康影響評価が要請された。（参照1、2、3）

¹ 本評価書において、原則として実験動物種及び人はカタカナ、動物用医薬品及び飼料添加物の使用対象となる動物等は漢字又はひらがなで記載する。

II. 安全性に係る知見の概要

動物用医薬品「ズプレボ 40 注射液」の製造販売承認申請書添付資料、EMA 評価資料等を用いて、PMT の毒性に関する主な知見を整理した。

1. 薬物動態試験

(1) 薬物動態試験（ラット）

① トキシコキネティクス試験（雌雄ラット）

ラット（Wistar Hannover/RCC 系、7 週齢、雌雄各 9 匹/群（対照群：雌雄各 3 匹））に PMT を 13 週間反復経口投与（>92.3% PMT、0、20、60 又は 400 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が、亜急性毒性試験（II の 5 の（2））と並行して実施された。初回投与日（単回経口投与）及び投与 13 週後（反復経口投与）のそれぞれ投与 0 時（投与前）、0.5、2、4、8 及び 24 時間後に採血（雌雄各 3 匹/時点）し、LC-MS/MS を用いて PMT 濃度を測定した。

単回経口投与後の薬物動態パラメーターを表 1 に、13 週間反復経口投与後の薬物動態パラメーターを表 2 に示した。

PMT は投与後速やかに吸収され、血漿濃度は 0.5～2 時間で最高値に達し、終末半減期は信頼性の高い値として 8.04～14.1 時間であった。

雌雄差はなく、反復投与では単回投与と比較してばく露量が増加する傾向がみられたが、各投与直前の血漿中濃度は投与期間を通じて上昇しなかったことから、試験実施者は反復投与による PMT 蓄積の可能性はないと考えた。（参照 2、4）

表 1 ラットにおける PMT 単回経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	雄				雌			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0→24h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0→24h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
20	35.0	2	342	26.8 ^a	26.7	0.5	316	33.5 ^a
60	77.0	2	508	14.8 ^a	102	2	644	8.83 ^a
400	10,826	2	30,146	9.01	9,023	2	26,402	8.04

a：信頼度が不十分な値

表 2 ラットにおける PMT 13 週間反復経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	雄				雌			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0→24h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0→24h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
20	62.3	2	580	14.1	46.9	0.5	527	15.6 ^a
60	442	2	3,130	12.8	494	2	1,978	11.4 ^a
400	9,101	2	56,733	9.94 ^a	8,445	2	41,988	23.8 ^a

a：信頼度が不十分な値

② トキシコキネティクス試験（妊娠ラット）（参考資料²）

ラット（Wistar Hannover 系、10 週齢、雌、9 匹/群）に PMT を 13 日間（交配 4～16 日後）反復経口投与（>94.8% PMT、0、30、120 又は 480 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験が、生殖発生毒性試験（Ⅱの 7 の（2））と並行して実施された。初回投与日（単回経口投与、交配 4 日後）及び投与 12 日後（交配 16 日後）の、それぞれ投与 0 時（投与前）、0.5、2、4、8 及び 24 時間後に採血（雌雄各 3 匹/時点）し、LC-MS/MS を用いて PMT 濃度を測定した。

結果を表 3 に示した。

ばく露量は投与量とともに増大したが、用量比例性（dose-proportional）は確認できなかった。反復投与では単回投与に比べ AUC_(0-t) 及び C_{max} の増加は僅かであり、PMT の顕著な蓄積はみられなかった。（参照 2、5）

表 3 妊娠ラットにおける PMT 単回及び 13 日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	単回経口投与(交配 4 日後)			13 日間反復経口投与(交配 16 日後)		
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-t) ^a (ng·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-t) ^a (ng·h/mL)
30	250	4	2,819	305	0.5	1,390
120	2,516	2	6,575	4,497	2	15,226
480	18,835	2	44,443	17,274	2	54,986

a : 投与 0 時から定量可能濃度が得られた t 時までの AUC

（2）薬物動態試験（妊娠ウサギ）（参考資料³）

ウサギ（Himalayan 系、18～23 週齢、雌、9 匹/群）に PMT を 22 日間（交配 5～26 日後）反復経口投与（>97.6% PMT、0、10、30 又は 90 mg/kg 体重/日）する薬物動態試験⁴が実施された。初回投与日（単回経口投与、交配 5 日後）及び投与 21 日後（交配 26 日後）のそれぞれ投与 0 時（投与前）、0.5、2、4、8 及び 24 時間後に採血し、LC-MS/MS を用いて PMT 濃度を測定した。

結果を表 4 に示した。

血漿中濃度の T_{max} は概ね 0.5 時間であり、単回投与での PMT ばく露量は用量比例性を超えて増加した。反復投与でのばく露量は僅かに増加したが、反復投与による重大な蓄積は示さなかった。（参照 6）

2 妊娠動物を用いた試験であることから参考資料とした。

3 妊娠動物を用いた試験であることから参考資料とした。

4 発生毒性試験（Ⅱ 7.（3））に並行して実施。

表4 妊娠ウサギにおける PMT 単回及び 22 日間反復経口投与後の薬物動態パラメータ

投与量 (mg/kg 体重)	単回経口投与(交配 5 日後)			22 日間反復経口投与(交配 26 日後)		
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-t) ^a (µg·h/mL)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-t) ^a (µg·h/mL)
10	237	0.5~4	1,867	493	0.5	2,275
30	1,937	0.5	7,177	2,642	0.5	12,467
90	8,796	0.5	26,247	8,575	0.5~2	35,531

a : 投与 0 時から定量可能濃度が得られた t 時までの AUC

注 : 外挿により算出する AUC_(t-inf) の信頼性が低いことから、AUC_(0-inf) は記載しなかった。

(3) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、8~9 か月齢、雌雄各 4 頭/群) に PMT を 4 週間反復経口投与 (>93.0% PMT、ゼラチンカプセル入り : 0、20、60 又は 180 mg/kg 体重/日) する薬物動態試験が実施された。初回投与日 (単回経口投与) 及び投与 4 週後のそれぞれ投与 0 時 (投与前)、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に採血し、LC-MS/MS を用いて PMT 濃度を測定した。

単回経口投与後の薬物動態パラメーターを表 5 に、4 週間反復経口投与後の薬物動態パラメーターを表 6 に示した。

PMT の血漿中濃度は個体間変動が大きかったが、1~3 時間で最高値に達し、半減期は 7.7~17.3 時間であった。

雌雄差はなく、ばく露量は投与用量に比例し、反復投与による蓄積はみられなかった。(参照 2、7、8)

表5 イヌにおける PMT 単回経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	雄				雌			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24 h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24 h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
20	2,913	1	14,398	8.4	1,935	1	10,826	15.3
60	10,407	2	69,148	11.0	10,238	2	61,820	10.1
180	17,641	2	151,494	7.7	16,796	3	204,276	13.5

表6 イヌにおける PMT 4 週間反復経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	雄				雌			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24 h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24 h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
20	2,379	2	16,988	15.8 ^a	3,388	1	20,905	17.3
60	9,767	2	62,685	11.9	8,334	2	68,724	14.0
180	17,787	1	149,460	10.9 ^a	11,993	2	115,923	8.8

a : 1 個体の値

(4) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、6.5~7.5 か月齢、雌雄各 4 頭/群) に PMT を 13 週間反復経口投与 (>94.8% PMT、ゼラチンカプセル入り : 0、6、20 又は 60 mg/kg 体重/日) する薬物動態試験が実施された。初回投与日 (単回経口投与) 及び投与 13 週後のそれぞれ投与 0 時 (投与前)、0.5、1、2、4、8 及び 24 時間後に採血し、LC-MS/MS を用いて PMT 濃度を測定した。

単回経口投与後の薬物動態パラメーターを表 7 に、13 週間反復経口投与後の薬物動態パラメーターを表 8 に示した。

PMT の血漿中濃度は、0.75~2 時間で最高値に達し、半減期は 6.6~14.1 時間であった。

雌雄差はなく、ばく露量は用量比例性を超えて増加したが、反復投与による蓄積はみられなかった。(参照 2、9)

表 7 イヌにおける PMT 単回経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	雄				雌			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24 h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24 h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
6	540	2	1,821	8.96	578	1.5	1,747	NC
20	2,644	1	10,074	8.51 _a	2,658	0.75	10,022	7.70
60	7,978	1	41,303	6.60	8,129	0.5	48,386	13.3 ^a

a : 1 個体の値

NC : 算出せず

表 8 イヌにおける PMT 13 週間反復経口投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	雄				雌			
	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24 h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	AUC _(0-24 h) (ng·h/mL)	T _{1/2} (h)
6	602	2	3,658	NC	516	0.75	3,539	NC
20	3,585	1	16,594	NC	2,642	0.75	14,692	NC
60	9,577	1	50,689	13.9	9,600	1	56,090	14.1 ^a

a : 1 個体の値

NC : 算出せず

(5) *in vitro* 動物血漿タンパク質結合率に関する試験 (マウス、豚、牛)

in vitro における動物血漿タンパク質結合試験が実施された。

PMT (0.1、1、10 又は 50 µg/mL) を添加したマウス、豚及び牛の血漿における血漿タンパク質結合率を平衡透析法により算出した。独立した 2 試料を 4 時間培養後、アセトニトリルを加えた後、遠心分離し、上清を用いて、HPLC-MS/MS を用いて各 3 回測定した。

結果を表 9 に示した。

PMT の血漿タンパク質結合率はマウスでは約 17%、豚及び牛ではそれぞれ約 30% であった。また、血漿タンパク質結合率に濃度依存性はみられなかった（参照 2、8、10）。

表 9 各種動物血漿における PMT 血漿タンパク質結合率 (%)

添加濃度(μg/mL)	マウス	豚	牛
0.1	27.3	33.1	36.4
1	13.6	56.3	26.4
10	17.1	20.9	32.4
50	10.8	13.9	21.7
平均値	17.2	31.1	29.2

n=2 3回測定

(6) 薬物動態試験 (豚)

豚 (ジャーマンランドレース交雑種、約 8 週齢、A 群及び C 群 : 去勢雄及び雌各 3 頭、B 群 : 去勢雄及び雌各 6 頭) に、PMT (4% w/v) を各々単回筋肉内投与 (A 群 : 2、B 群 : 4 又は C 群 : 6 mg(力価)/kg) する薬物動態試験が実施された。

PMT 投与後 5 分~336 時間まで全群から血漿中濃度を測定するとともに B 群からは投与 120、240 及び 336 時間後に気管支分泌液及び肺を採取 (各 4 頭/時点) し、SPE-HPLC-MS/MS を用いて PMT 濃度を測定した。

薬物動態パラメーターの結果を表 10 に示した。

B 群の気管支分泌液中の PMT 濃度は、120、240 及び 336 時間でそれぞれ約 14,308、7,030 及び 6,472 ng/g であり、肺組織破碎懸濁液中では、それぞれ約 3,266、1,472 及び 1,165 ng/g であった。

PMT は投与後速やかに吸収され、消失半減期は長く 4 日以上であった。(参照 2、8、11)

表 10 豚における PMT 単回筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	C _{max} (ng/mL)	C _(5min) (ng/mL)	C _(336h) (ng/mL)	T _{max} (min)	T _{1/2} (h)	AUC _{(0-LOQ)^a} (h · ng/mL)	AUC _{(infinity)^b} (h · ng/mL)	MRT _{(0-LOQ)^c} (h)
2	701	634	10	12.6	126	5,773	7,095	91
4	895	737	12	22.8	106	11,012	12,100	86
6	884	694	14	15.6	97	13,373	14,555	84

C_(5min) : 投与 5 分後の血漿中濃度、C_(336h) : 投与 336 時間後の血漿中濃度

a : 投与 0 時から定量限界 (LOQ) となるまでの AUC

b : 推定値

c : 投与 0 時から LOQ までの平均滞留時間 (MRT)、LOQ (血漿) : 10 ng/mL

(7) 薬物動態試験 (ラット)

ラット (Wistar Hannover 系、7 週齢、雌雄各 7 匹/群) に ¹⁴C-PMT (25 μg 又は 25 mg/kg 体重/日) を 7 日間経口投与する代謝動態試験が実施された。

各組織にみられる主な代謝物を表 11 に示した。

最高濃度の PMT は結腸でみられ、主要な排泄は糞中であり、総残留物中に少量の未変化体が検出された。(参照12)

表 11 ラットにおける ^{14}C -PMT 7 日間経口投与後の代謝物

組織	主な代謝物
肝臓	S-システイン PMT ジヒドロ PMT スルホン酸
結腸	加水分解ジヒドロ PMT スルホン酸 加水分解ヒドロキシ PMT スルホン酸
尿	加水分解ジヒドロ PMT スルホン酸
糞	ジヒドロ PMT スルホン酸

(8) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、11~13 か月齢、雌雄各 2 匹/群) に ^{14}C -PMT (25 mg/kg 体重/日) を 7 日間経口投与する代謝動態試験が実施された。

各組織にみられる主な代謝物を表 12 に示した。

最高濃度の PMT は結腸でみられ、主要な排泄は糞中であり、総残留物中に微量の未変化体が検出された。(参照 12)

表 12 イヌにおける ^{14}C -PMT 7 日間経口投与後の代謝物

組織	主な代謝物
肝臓	ジヒドロキシ PMT S-システイン PMT S-グルタチオン PMT
腎臓	デスメチル PMT
尿	加水分解ジヒドロ PMT スルホン酸 ジヒドロ PMT スルホン酸
糞	ジヒドロ PMT スルホン酸

(9) 薬物動態試験 (豚)

豚 (ランドレース種、体重 15~25 kg、雌雄各 2 頭/時点) に ^{14}C -PMT (35 $\mu\text{Ci}/\text{mg}$) を頸部に単回筋肉内投与 (5 mg/kg 体重) する代謝動態試験が実施された。

投与 3、7、14、21 及び 28 日後に組織を採取し、LC-MS/MS 及び Flow Scintillation Analyser を用いて濃度を測定した。

豚における ^{14}C -PMT 頸部単回筋肉内投与後の組織中総放射性残留物 (TRR) 濃度を表 13 に、未変化体 PMT の組織中濃度を表 14 に、回収率を表 15 に、経時的排泄・回収率を表 16 に示した。

組織中濃度は、投与 3 及び 7 日後では腎臓、肝臓、投与部位筋肉の順で、投与 14~28 日後では肝臓、腎臓、投与部位筋肉の順で多く検出された。各臓器・組織において検出された成分は、肝臓では S-システイン抱合体又は脱メチル化 PMT からなる代謝物が最も多く検出されたが、他の臓器・組織では未変化体が最も多く検出された。肝

臓においては、代謝物が比較的多くみられたことから、代謝経路としてシトクロム P450 系の関与が示唆された。

排泄については、投与後 336 時間までに投与放射能の 78.55%が、尿中 (16.75%)、糞中 (57.08%) 及びケージ洗浄物 (4.73%) から回収された。これらの成分としては、尿中では未変化体が多い傾向がみられ、代謝物としては還元・水和 (又は開環) PMT の硫酸抱合体及び還元 PMT の硫酸抱合体がみられた。糞中では、未変化体よりも代謝物の割合が多く、その代謝物は硫酸抱合体であり、開環代謝物はみられなかった。以上の結果から、PMT は抱合による代謝解毒を受けると考えられた。(参照 2、8、13)

表 13 豚における ^{14}C -PMT 頸部単回筋肉内投与後の組織中 TRR 濃度 ($\mu\text{g eq/kg}$)

組織	投与後日数				
	3	7	14	21	28
肝臓	9,310	5,908	5,561	4,420	2,794
腎臓	20,225	9,385	4,348	3,453	2,026
筋肉 (腰部)	946	493	177	107	57
投与部位筋肉	8,464	4,484	2,422	1,178	730
脂肪付き皮膚	741	452	200	121	69

n=4

表 14 豚における ^{14}C -PMT 頸部単回筋肉内投与後の未変化体 PMT の組織中濃度 ($\mu\text{g/kg}$) 及び TRR 濃度に対する比 (%)

組織	投与後日数				
	3	7	14	21	28
肝臓	3,849 (41.3)	2,889 (48.9)	1,990 (35.8)	1,242 (28.1)	577.4 (20.7)
腎臓	12,425 (61.4)	5,420 (57.7)	2,464 (56.7)	1,706 (49.4)	882.5 (43.5)
筋肉 (腰部)	537.0 (56.7)	259.2 (52.6)	90.57 (51.2)	61.09 ^a (57.0) ^a	<LOQ (NA)
投与部位筋肉	5,395 (63.7)	3,098 (69.1)	1,047 (43.2)	523.4 (44.4)	246.2 (33.7)
脂肪付き皮膚	559.2 (75.5)	337.3 (74.7)	160.8 (80.4)	82.30 (67.8)	<LOQ (NA)

n=4 LOQ = 50 ng/g

a : LOQ を 50 ng/g として平均値を算出した。

表 15 豚における ^{14}C -PMT 単回頸部筋肉内投与後の回収率 (%)

試料	投与後 日数	雄 ^a		雌 ^a	
		回収率 (%)	合計 (%)	回収率 (%)	合計 (%)
尿	0~14	19.62	80.21	13.90	76.92
糞	0~14	56.04		58.12	
ケージ洗淨	0~14	4.56		4.91	
肝臓	14	3.37	5.15	3.66	4.86
腎臓	14	0.42		0.43	
投与部位筋肉	14	1.37		0.77	
筋肉	14	NA		NA	
脂肪付き皮膚	14	NA		NA	
合計		83.57			

NA : 測定せず

a : 各 2 頭の平均値

表 16 豚における ^{14}C -PMT 単回頸部筋肉内投与後の経時的排泄・回収率 (%)

投与後日数 (時間)	尿	糞	ケージ洗淨液
1 (24)	7.89	12.70	0.97
2 (48)	1.85	16.45	0.86
3 (72)	1.46	9.27	0.74
4 (96)	1.01	4.42	0.41
5 (120)	0.80	3.36	0.37
6 (144)	0.66	2.17	0.24
7 (168)	0.58	1.80	0.21
8 (192)	0.52	1.30	0.12
9 (216)	0.39	1.16	0.15
10 (240)	0.40	1.19	0.11
11 (264)	0.35	0.94	0.11
12 (288)	0.32	0.78	0.07
13 (312)	0.28	0.73	0.05
14 (336)	0.25	0.82	0.34
合計	16.75	57.08	4.73
	78.55		

n=4

(10) 薬物動態試験 (マウス)

好中球減少を誘発し、*P. multocida* を感染させたマウス (ICR 系、6 週齢) に PMT (1、2、4、6 又は 8 mg/kg 体重) を単回皮下投与する薬物動態試験が実施された。投与 2、5、10 及び 15 分後並びに 1、2、4、8、12、24、36 及び 48 時間後に採血 (4 匹/群/時点) し、LC-MS/MS を用いて血漿中遊離型 PMT 濃度を測定した。

結果を表 17 に示した。(参照14)

表 17 *P. multocida* 感染マウスにおける PMT 単回皮下投与時の血漿中遊離型 PMT の動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	遊離型 C _{max} (µg/mL)	遊離型 T _{max} (h)	遊離型 T _{1/2} (h)	遊離型 AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
1	0.30	0.17	23.03	0.49
2	0.60	0.08	38.25	1.00
4	1.16	0.08	26.40	1.71
6	1.84	0.08	13.67	2.54
8	2.99	0.08	32.56	4.14

(1 1) 薬物動態試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、9~12 kg、雌雄各 3 頭/群) に PMT (2、4 又は 6 mg/kg 体重) を単回筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与後 14 日まで採血し、LC-MS/MS を用いて PMT 濃度を測定した。

結果を表 18 に示した。

また、イヌ (ビーグル種、6 頭) に PMT (2 mg/kg 体重) を静脈内投与する薬物動態試験が実施され、その結果、バイオアベイラビリティは 112%であった。

なお、これら筋肉内投与及び静脈内投与による有害作用はみられなかった。(参照15)

表 18 イヌにおける PMT 筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与量 (mg/kg 体重)	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	MRT (h)
2	412.73 ± 76.01	0.36 ± 0.2	71.39 ± 28.42	63.81 ± 10.96
4	1,051 ± 323	0.0833 ± 0	91.33 ± 50.02	35.83 ± 15.13
6	1,061 ± 352	0.13 ± 0.07	96.43 ± 45.02	38.18 ± 16.77

(1 2) 薬物動態試験 (豚)

豚 (品種不明、4~5 週齢、雌雄各 2 頭/群) に PMT を静脈内投与 (4 mg/kg 体重) 後、2 週間の間隔を空けて同一用量を筋肉内投与する薬物動態試験が実施された。投与 15 及び 30 分後並びに 1、2、4、6、8、10、12、24 及び 48 時間後に採血し、HPLC を用いて PMT 濃度を測定した。

結果を表 19 に示した。(参照16)

表 19 豚における PMT 単回静脈内又は筋肉内投与後の薬物動態パラメーター

投与経路	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)	AUC (µg·h/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	C _{max} (µg/mL)	CL _b ^a (L/h)	MRT _{last} ^b (h)	バイオアベイラビリティ (%)
静脈内	7.10 ± 0.91	7.94 ± 1.11	—	24.02 ± 3.12	—	0.46 ± 0.08	8.06 ± 1.6	
筋肉内	3.94 ± 0.62	6.79 ± 0.45	0.25 ± 0.06	44.04 ± 4.65	0.98 ± 0.11	0.43 ± 0.07	22.85 ± 2.96	85.5 ± 7.11

a : 全身クリアランス

b : 投与 0 時から最終検出時点までの MRT

(13) 薬物動態試験 (豚)

豚 (交雑種 (LWD)、体重 25~30 kg、6 頭/群) に PMT を単回筋肉内投与 (4 mg/kg 体重) する薬物動態試験が実施された。

PMT 投与後、1 群から気管支肺胞洗浄液中の肺上皮内腔液 (PELF) を最大 408 時まで、もう 1 群から血漿を 10 日まで、それぞれ採取し、HPLC を用いて PMT の動態を測定した。

結果を表 20 に示した。

PMT は急速に吸収され、PELF へ高濃度での分布がみられた。(参照17)

表 20 豚における PMT 単回筋肉内投与後の血漿及び PELF 中の薬物動態パラメーター

試料	AUC _{24h} ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)
血漿	4.25 ± 0.60	14.16 ± 2.12	—	73.39 ± 6.62	1.01 ± 0.18
PELF	83.13 ± 11.26	855.46 ± 76.25	5.33 ± 2.37	170.91 ± 18.41	4.06 ± 0.65
比率 (PELF/血漿)	19.56	60.41	—	2.32	4.02

(14) 薬物動態試験のまとめ

各種動物を用いた経口投与での薬物動態試験の結果から、PMT は経口摂取後速やかに吸収され、血中濃度は数時間以内に最高値に達し、また、反復投与により顕著な蓄積が生じる可能性は低いと考えられた。

妊娠ラット及び非妊娠ラットの試験結果を比較すると、C_{max} 及び AUC について、120 mg/kg 体重/日以下の中及び低濃度の投与で、両者に明瞭な差がみられた。これらの差については、試験設計の違い、試験群内で値のばらつきが大きいこと等を踏まえると、その解釈は困難であると考えられた。

なお、非妊娠ラットとイヌの試験結果を比較した場合、イヌに比べラットでは投与量に対して C_{max} 及び AUC が低値を示した。この解釈として、イヌではラットよりも低い投与量で毒性所見が得られていることと同様、薬物動態においても種差が存在している可能性が考えられた。

2. 残留試験

(1) 残留試験 (豚①)

豚 (交雑種、3 か月齢、去勢雄及雌各 2 頭/時点 (対照群: 去勢雄 1 頭/時点)) に PMT 製剤を単回頸部筋肉内投与 (40 mg(力価)/mL、有効成分 38.8 mg(力価)/mL、PMT として 3.9~4.0 mg(力価)/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 4、8、12、16、24 及び 32 日後に組織を採取し、HPLC-MS/MS を用いて組織中 PMT 濃度を測定した (LOQ : 0.05 $\mu\text{g}/\text{g}$ 、検出限界 (LOD) : 0.02 $\mu\text{g}/\text{g}$)。

結果を表 21 に示した。

組織中残留濃度は、投与 4 日後では投与部位筋肉が他の組織に比較して最も高く、以下、腎臓、肝臓、肺、小腸、脂肪、投与部位周辺筋肉及び筋肉の順であった。各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、32 日後では投与部位周辺筋肉、筋

肉及び脂肪では、筋肉での1例を除きLOQ未満となった。(参照2、18)

表 21 豚における PMT 製剤単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数					
	4	8	12	16	24	32
肝臓	3.912 ±0.638	3.153 ±0.871	2.345 ±0.308	1.360 ±0.289	0.611 ±0.217	0.304 ±0.116
腎臓	9.572 ±1.800	5.336 ±0.955	3.939 ±1.571	2.207 ±0.312	1.196 ±0.453	0.629 ±0.087
肺	3.007 ±0.553	1.729 ±0.458	0.989 ±0.203	0.603 ±0.188	0.329 ±0.094	0.129 ±0.087
小腸	1.278 ±0.280	0.926 ±0.101	0.574 ±0.037	0.379 ±0.106	0.176 ±0.057	0.137 ±0.041
筋肉	0.564 ±0.070	0.327 ±0.075	0.201 ±0.083	0.092 ±0.036	0.066 ±0.017	<LOQ (3) 、 0.107 (1)
脂肪	0.662 ±0.049	0.386 ±0.039	0.221 ±0.014	0.114 ±0.031	<LOQ (3) 、 0.054 (1)	<LOQ
投与部位 筋肉	10.812 ±3.289	6.678 ±1.922	3.220 ±1.212	0.763 ±0.442	0.399 ±0.154	0.270 ±0.132
投与部位 周辺筋肉	0.654 ±0.129	0.483 ±0.088	0.209 ±0.051	0.267 ±0.177	<LOQ (1) 、 0.141 (1) 、 0.082 (1) 、 0.106 (1)	<LOQ

n=4 平均値±SD LOQ未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

(2) 残留試験 (豚②)

豚 (交雑種 (LW)、9 週齢、去勢雄及び雌各 2 頭/時点 (対照群 : 去勢雄 1 頭/時点)) に PMT 製剤を単回頸部筋肉内投与 (40 mg(力価)/mL、有効成分 38.8 mg(力価)/mL、PMT として 4.0~4.1 mg(力価)/kg 体重) する残留試験が実施された。

投与 4、8、12、16、24 及び 32 日後に組織を採取し、HPLC-MS/MS を用いて PMT 濃度を測定した (LOQ : 0.05 µg/g、LOD : 0.02 µg/g)。

結果を表 22 に示した。

組織中残留濃度は、投与 4 日後では投与部位筋肉が最も高く、以下、腎臓、肝臓、投与部位周辺筋肉、小腸、脂肪及び筋肉の順であった。各組織中の残留濃度は投与後の時間経過に伴い減少し、12 日後には筋肉で、24 日後ではこれに加え脂肪、32 日後では小腸でも LOQ 未満例がみられた。(参照 2、19)

表 22 豚における PMT 単回筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数					
	4 日	8 日	12 日	16 日	24 日	32 日
肝臓	3.592 ±0.650	3.406 ±2.889	1.792 ±0.291	1.313 ±0.253	1.019 ±0.514	0.474 ±0.062
腎臓	9.070 ±1.766	4.741 ±1.038	2.633 ±0.912	2.146 ±0.528	1.117 ±0.373	0.736 ±0.262
小腸	0.901 ±0.131	0.478 ±0.115	0.311 ±0.035	0.233 ±0.018	0.124 ±0.031	LOQ (1) 、 0.090 (2) 、 0.155 (1)
筋肉	0.385 ±0.088	0.189 ±0.042	<LOQ (1) 、 0.061 (1) 、 0.127 (1) 、 0.075 (1)	<LOQ (2) 、 0.052 (1) 、 0.079 (1)	<LOQ (4)	<LOQ (4)
脂肪	0.501 ±0.144	0.236 ±0.017	0.102 ±0.044	0.100 ±0.048	<LOQ (1) 、 0.055 (1) 、 0.058 (1) 、 0.061 (1)	<LOQ (3) 、 0.090 (1)
投与部位 筋肉	10.414 ±1.119	4.778 ±1.953	3.079 ±0.892	2.307 ±0.771	0.922 ±0.487	0.577 ±0.380
投与部位 周辺筋肉	0.978 ±0.435	0.507 ±0.245	0.694 ±0.764	0.389 ±0.300	0.322 ±0.152	0.489 ±0.425

n=4 平均値±SD LOQ 未満を含むものについては、各値と括弧内に例数を記載した。

(3) 残留試験 (豚③)

豚 (品種不明、9~14 週齢、去勢雄及雌各 3 頭/時点) に PMT を単回頸部筋肉内投与 (4 mg/kg 体重、PMT として 40 mg(力価)/mL) する残留試験が実施された。

投与 4、8、12 及び 16 日後に組織を採取し、SPE-HPLC/MS/MS を用いて組織中の未変化体 PMT 濃度を測定した (LOQ : 0.05 µg/g)。

結果を表 23 に示した。(参照 8、20)

表 23 豚における PMT 単回頸部筋肉内投与後の組織中残留濃度 (µg/g)

組織	投与後日数			
	4	8	12	16
肝臓	4.145±0.418	3.125±0.668	2.634±0.428	1.928±0.360
腎臓	11.320±2.192	5.588±0.921	3.630±0.756	2.390±0.448
筋肉	0.328±0.066	0.139±0.032	0.106±0.020	0.068±0.026
投与部位筋肉	8.694±2.776	4.419±0.888	2.640±0.984	1.761±0.237
投与部位周辺筋肉	0.818±0.312	0.765±0.552	1.014±0.586	0.409±0.227
脂肪付き皮膚	0.721±0.120	0.365±0.085	0.304±0.086	0.184±0.036

n=6 平均値±SD

(4) 残留試験 (豚④)

豚 (品種不明、8 頭、体重 14~20 kg) に ¹⁴C-PMT を単回頸部筋肉内投与 (5 mg/kg

体重、4% w/v、pH 7.5) する残留試験が実施された。投与 7、14、21 及び 28 日後に組織を採取し、残留濃度として TRR 濃度を測定し、また、SPE-HPLC/MS/MS を用いて未変化体 PMT 濃度を測定した (未変化体 PMT 濃度の LOQ : 50 µg/kg)。

結果を表 24 に示した。(参照 8)

表 24 豚における ¹⁴C-PMT 単回頸部筋肉内投与後 28 日までの最高残留濃度の推移 (最小値及び最大値)

組織	TRR 濃度 (µg eq/kg)	未変化体濃度 (µg/kg) ^a
肝臓	1,734~7,430	845~4,846
腎臓	1,796~12,922	1,072~9,992
筋肉	62~454	<LOQ~285
脂肪付き皮膚	75~331	65~389
投与部位筋肉	796~6,436	575~4,086

a : SPE-HPLC-MS/MS (LOQ : 50 µg/kg) で測定

(5) 残留試験 (豚⑤)

豚 (品種不明、20 頭、体重 14~21.5 kg) に ¹⁴C-PMT を単回頸部筋肉内投与 (5 mg/kg 体重、4% w/v、pH 5.5) する残留試験が実施された。投与 3、7、14、21 及び 28 日後に組織を採取し、残留濃度として TRR 濃度を測定し、また、SPE-HPLC/MS/MS を用いて未変化体 PMT 濃度を測定した (未変化体 PMT 濃度の LOQ : 50 µg/kg)。

結果を表 25 に示した。(参照 8)

表 25 豚における ¹⁴C-PMT 単回頸部筋肉内投与後 28 日までの最高残留濃度の推移 (最小値及び最大値)

組織	TRR 濃度 (µg eq/kg)	未変化体濃度 (µg/kg) ^a
肝臓	2,794~9,310	577~3,849
腎臓	2,026~20,225	883~12,425
筋肉	57~946	<LOQ~537
脂肪付き皮膚	69~741	<LOQ~559
投与部位筋肉	730~8,464	246~5,395

a : SPE-HPLC/MS/MS (LOQ : 50 µg/kg) で測定

3. 遺伝毒性試験

PMT の遺伝毒性試験の結果を表 26 に示した。

表 26 PMT の遺伝毒性試験結果

試験	対象	用量等	結果	参照
<i>in vitro</i> 復帰突然変異試験	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537)	0.256、0.8、2.56、8.0、25.6 ^a 、80.0 ^a µg/plate (±S9) (L-酒石酸塩としての濃度 (>62.54% PMT))	陰性	2、12、21
	<i>Escherichia coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	0.256、0.8、2.56、8.0、25.6、80.0 ^a µg/plate (±S9) (L-酒石酸塩としての濃度 (>62.54% PMT)) (30℃、20～30分前培養プレートに播種)	陰性	
	<i>E. coli</i> (WP2 <i>uvrA</i>)	2.56、8.0、25.6、80.0 ^a 、144.0 ^a 、256.0 ^a µg/plate (+S9) (L-酒石酸塩としての濃度 (>62.54% PMT)) (30℃、20～30分前培養プレートに播種)	陰性	
遺伝子突然変異試験	マウスリンフォーマ細胞 (L5178Y/ <i>Tk</i> ⁺)	試験 1 35.9、71.5、143、286、429、572 ^a µg/mL (-S9) 69.2、138、277、554、923、1,110 ^a µg/mL (+S9) >92.3% PMT 4時間ばく露	陰性	2、22
		試験 2-1 92.3、185、277、369、462、554 ^a µg/mL (-S9) 462、554、646、738、831、923 ^a µg/mL (+S9) >92.3% PMT 4時間ばく露	陰性	
		試験 2-2 92.3、185、369、738、1,110、1,480 ^a 、1,850 ^a µg/mL (-S9) >92.3% PMT 24時間ばく露	陰性	
		39.1～5,000 µg/mL (±S9) 4又は24時間ばく露	陰性	
染色体異常試験	ヒト末梢血リンパ球	試験 1-1 932.9、1,632.7、2,857.1 µg/mL (-S9) 1,632.7、2,857.1、5,000 µg/mL (+S9) 4時間ばく露 >92.3% PMT	陰性	2、23

			試験 1-2 174.1、304.6、 533.1 µg/mL (-S9) 22 時間ばく露 >92.3% PMT	陰性	
			試験 2-1 174.1、304.6、533.1 µg/mL (- S9) 46 時間ばく露 533.1、932.9、1,632.7 µg/mL (+S9) 4 時間ばく露 >92.3% PMT	陰性	
			試験 2-2 520、540、560、580、600 µg/mL (-S9) 46 時間ばく露 2,300、2,400、2,500 µg/mL (+S9) 4 時間ばく露 >92.3% PMT	陰性	
<i>in vivo</i>	小核試験	マウス骨髄細胞	437.5、875、1,750 mg/kg 24 時間後 1,750 mg/kg 48 時間後 >94.8% PMT	陰性 ^b	2、24

a : (一部菌株又は全菌株で) 細胞毒性がみられた。

b : 予備試験では 2,000 mg/kg 投与でマウス死亡 (雄 1/6 例、雌 2/6 例)

in vitro における復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* の小核試験の結果は全て陰性であった。

以上の結果から、食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、PMT には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断した。

4. 急性毒性試験

PMT の急性毒性試験の結果を表 27 に示した。

表 27 PMT の急性毒性試験結果

動物種	性別	投与経路等	LD ₅₀ (mg/kg 体重)	参照
マウス	雌	経口 (L-酒石酸塩、 脱イオン水)	>1,700	2、25
マウス (参考資料) ⁵	雌	静脈内 (クエン酸— 水和物水溶液)	6.25~12.5	2、26
ラット	雌	経口 (クエン酸—水 和物水溶液)	>2,000	2、27
	雌	経口 (クエン酸—水 和物水溶液)	>2,000	2、28
動物種	性別	投与経路	最大耐容量 (mg/kg 体重)	参照
イヌ (参考資料) ⁶	雌雄	経口 (ゼラチンカプ セル)	200	2、29

5. 亜急性毒性試験

(1) 28 日間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (SD 系、6 週齢、雌雄各 5 匹/群) に PMT を 4 週間強制経口投与 (L-酒石酸塩、>62.5% PMT、PMT として 0、25、100 又は 400 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 28 に示した。

試験実施者は NOEL を 25 mg/kg 体重/日とした。EMA は 100 mg/kg 体重/日投与群でみられた竹馬様歩行、総タンパク質及びグロブリンの低下に基づき試験実施者と同様に NOEL を 25 mg/kg 体重/日とし、FDA は、25 mg/kg 体重/日投与群でみられた活動量の上昇に基づき LOEL を 25 mg/kg 体重/日としている。(参照 2、8、12、30)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、25 mg/kg 体重/日投与群における活動量の上昇の所見に基づき、本試験における LOAEL を 25 mg/kg 体重/日とした。

表 28 ラットを用いた 4 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
400		血清 Ca 濃度の低下
100 以上	総タンパク質濃度の低下	竹馬様歩行、うずくまり姿勢、総タンパク質濃度の低下、グロブリン濃度の低下
25 以上	活動量の上昇傾向 (100 mg/kg 体重/日まで)	活動量の上昇

⁵ 静脈内投与で実施されていることから、参考資料とした。

⁶ 亜急性毒性試験等の最大投与量設定のための単回経口投与の耐容試験であることから、参考資料とした。

(2) 13 週間亜急性毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar Hannover/RCC 系、7 週齢、雌雄各 10 匹/群) に PMT を 13 週間強制経口投与 (>92.3% PMT、PMT として 0、20、60 又は 400 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 29 に示した。

試験実施者は、60 mg/kg 体重/日投与群で投与終了付近に軽度又は一過性の臨床状態に関する所見がみられたことに基づき、NOEL を 20 mg/kg 体重/日と考えた。EMA は 60 mg/kg 体重/日投与群でみられた眼球突出並びに咽頭上皮の空胞化及び過形成に基づき、試験実施者と同様に NOEL を 20 mg/kg 体重/日とし、FDA は、20 mg/kg 体重/日投与群でみられた活動量の上昇及び前肢グリップ力の低下の所見に基づき LOEL を 20 mg/kg 体重/日としている。(参照 2、8、12、31)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、20 mg/kg 体重/日投与群においてみられた活動量の上昇及び前肢グリップ力の低下の所見に基づき、本試験における LOAEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。

表 29 ラットを用いた 13 週間亜急性毒性試験における毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
400	<p>臨床状態： 活動低下、腹臥位、円背姿勢、立毛及び被毛粗剛、削瘦、摂餌量減少、体重減少</p> <p>血液検査： 赤血球数の増加、MCV 及び MCH の減少、白血球数（各分画を含め）増加、PT の延長、APPT の短縮</p> <p>血液生化学的検査： 総コレステロール、リン脂質、AST、ALT、LDH、GDH 及びリン濃度の増加、グロブリン濃度の減少</p> <p>尿検査： 尿量増加、尿比重及びタンパク質濃度の低下</p> <p>器官重量： 甲状腺、肝臓、腎臓、副腎、脾臓の相対重量の増加</p> <p>病理検査等： 胃部及び噴門洞に鮮紅/暗赤色病変 心臓、大動脈、脾臓、腎臓、胃、肺、下顎腺、膵臓、甲状腺、骨格筋及び舌の血管内側の空胞化/過形成、脳室、小脳及び延髄脈絡叢細胞の空胞化、心筋細胞のびまん性空胞化、骨格筋の変性、脾臓及び胸腺におけるリンパ系の枯渇/萎縮、腎移行上皮、下顎腺の分泌管、咽頭、鼻腔等の全身臓器における組織の空胞化及び過形成、リンパ系組織の萎縮等</p>	<p>臨床状態： 活動低下、円背姿勢、削瘦、摂餌量減少、体重減少</p> <p>血液検査： Hb 及び血小板数の増加、白血球数（各分画を含め）増加、PT の延長、APPT の短縮</p> <p>血液生化学的検査： 総コレステロール、リン脂質、AST、ALT、LDH、GDH 及びリン濃度の増加、TG 及び Ca の増加</p> <p>尿検査： 尿量増加</p> <p>器官重量： 肝臓、腎臓、脾臓の絶対及び相対重量の増加</p> <p>病理検査等： 胃部及び噴門洞に鮮紅/暗赤色病変 心臓、大動脈、脾臓、腎臓、胃、肺、下顎腺、膵臓、甲状腺、骨格筋及び舌の血管内側の空胞化/過形成、脳室、小脳及び延髄脈絡叢細胞の空胞化、心筋細胞のびまん性空胞化、骨格筋の変性、脾臓及び胸腺におけるリンパ系の枯渇/萎縮、腎移行上皮、下顎腺の分泌管、咽頭、鼻腔等の全身臓器における組織の空胞化及び過形成、リンパ系組織の萎縮等</p>
60 以上	<p>臨床状態： 眼球突出</p> <p>病理組織学的検査等： 咽頭上皮の空胞化及び過形成</p>	<p>臨床状態： 眼球突出、流涎</p> <p>病理組織学的検査等： 咽頭上皮の空胞化及び過形成</p>
20 以上	活動量の上昇 (60 mg/kg 体重/日まで) 前肢グリップ力低下	活動量の上昇 (60 mg/kg 体重/日まで)
0	所見なし	所見なし

(3) 亜急性毒性試験 (イヌ) <参考資料>⁷

イヌを用いた 4 週間亜急性毒性試験 (II の 5 の (4)) における反復投与用量を決定するため、イヌ (ビーグル種、9 か月齢、雌雄各 1 頭) に PMT を間欠漸減経口投与 (>92.3% PMT、ゼラチンカプセル入り : 150、200 又は 300 mg/kg 体重/日) 及び 7 日間反復経口投与 (>92.3% PMT、ゼラチンカプセル入り : 200 mg/kg 体重/日) する

⁷ 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ) (II の 5. の (4)) の用量設定試験であることから、参考資料とした。

亜急性毒性試験が実施された。

試験の実施日程及び毒性所見を表 30 及び表 31 に示した。

間欠漸減経口投与試験では、300 mg/kg 体重/日投与群の雌で中枢神経系への影響がみられ、200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄において 300 mg/kg 体重/日投与群と同様であるがやや軽度の所見が投与後 2 日間でみられた。150 mg/kg 体重/日投与群の雌では流涎及び嘔吐が投与 1 日後にみられた。

7 日間反復経口投与試験では、雌雄で中枢神経系への影響並びに摂餌量及び体重の減少の影響がみられたが、心電図への影響はみられなかった。

これらの結果から、試験実施者は、300 mg/kg 体重/日の投与では明らかな急性毒性所見を示すが、200 mg/kg 体重/日投与群でみられた所見は一過性であると考え、PMT の最大耐容量を 200 mg/kg 体重/日であるとした。(参照 2、8、29)

表 30 イヌを用いた間欠漸減経口投与試験 (300、200 及び 150 mg/kg 体重/日) における毒性所見

投与日	処置・投与量 (mg/kg 体重/日)	主な所見
1	300	雌：活動量低下、振戦、嘔吐、横臥、流涎、虚脱、摂餌量減少 (1~2 時間後にみられ、4 時間後には消失)
2~5	休止	
6~7	200	雄：振戦、奇声 (クンクン鳴く：Whimpering)、驚愕・恐怖行動、摂餌量減少 雌：活動量低下、振戦、嘔吐、横臥、流涎、摂餌量減少、体重減少
8	休止	
9~10	150	雌：流涎、嘔吐、摂餌量減少、体重減少 (1 日後にみられた)

表 31 イヌを用いた 7 日間亜急性毒性試験 (200 mg/kg 体重/日) の毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	主な所見	
	雄	雌
200	活動量低下、流涎、振戦、横臥、嘔吐、異常歩行、異常行動、摂餌量減少、体重減少	活動量低下、流涎、振戦、横臥、嘔吐、虚脱、異常歩行、異常行動、摂餌量減少、体重減少

(4) 4 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、雌雄各 4 頭/群) に PMT を 4 週間経口投与 (>93.0% PMT、ゼラチンカプセル入り：0、20、60 又は 180 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 32 に示した。

試験実施者は、20 mg/kg 体重/日投与群の雌 1 頭でみられた心臓の限局性動脈周囲炎及び動脈周囲炎は、ビーグル種で自然発生でもみられる所見であることから偶発的な所見であり、AST 及び ALT の変化についても肝臓の組織変化を伴わないことから毒性所見とせず、本試験における NOEL を 20 mg/kg 体重/日と考えた。EMA は 20

mg/kg 体重/日投与群でみられた振戦及び雌 1 頭でみられた心臓の限局性動脈周囲炎及び動脈周囲炎の変化を毒性所見とし、LOEL を 20 mg/kg 体重/日としている。(参照 2、8、32)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、60 mg/kg 体重/日以上投与群における甲状腺の動脈中膜の空胞化等の所見に基づき、本試験における NOAEL を 20 mg/kg 体重/日と判断した。

表 32 イヌを用いた 4 週間亜急性毒性試験における主な毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
180	<p>臨床状態： 流涎、活動性低下、粘液便及び嘔吐、運動低下、旋回、竹馬用歩行、体重減少等</p> <p>眼底検査： タペタムの脱色</p> <p>心電図検査： 心拍数増加、Q-T 間隔の延長、P 波持続時間の短縮等</p> <p>血液学的検査： 赤血球数、Hb 及び Ht の増加、血小板数の減少</p> <p>血液生化学的検査： Ca、総タンパク質及びアルブミン値の増加、GDH の増加</p> <p>剖検時検査： 腸間膜リンパ節の暗赤色/赤色変化</p> <p>病理組織学的検査： 動脈を含む甲状腺、心臓、肝臓、背根神経節等の全身組織・器官の細胞の空胞化、大脳、筋肉等におけるリンパ系細胞の浸潤、筋線維及び腰部神経根の線維変性、胸腺の萎縮等</p>	<p>臨床状態： 流涎、活動性低下、粘液便及び嘔吐、運動低下、体重減少等</p> <p>眼底検査： タペタムの脱色</p> <p>心電図検査： Q-T 間隔の延長、P 波持続時間の短縮等</p> <p>血液学的検査： 赤血球数、Hb 及び Ht の増加、血小板数の減少</p> <p>血液生化学的検査： 総タンパク質及びアルブミン値の増加</p> <p>剖検時検査： 腸間膜リンパ節の暗赤色/赤色変化</p> <p>病理組織学的検査： 動脈を含む甲状腺、心臓、肝臓、背根神経節等の全身組織・器官の細胞の空胞化、大脳、筋肉等におけるリンパ系細胞の浸潤、筋線維及び腰部神経根の線維変性、胸腺の萎縮等</p>
60 以上	<p>血液生化学的検査： AST、ALT の増加</p> <p>病理組織学的検査： 胆嚢、甲状腺における動脈中膜の空胞化、肝細胞グリコーゲン沈着、膀胱におけるリンパ系細胞浸潤等</p>	<p>血液生化学的検査： AST、ALT の増加 GDH の増加</p> <p>病理組織学的検査： 胆嚢、副腎皮質における動脈中膜空胞化等</p>
20 以下	所見なし	所見なし

(5) 13 週間亜急性毒性試験 (イヌ)

イヌ (ビーグル種、6.5~7.5 か月齢、雌雄各 4 頭/群) に PMT を 13 週間経口投与 (>94.8% PMT、ゼラチンカプセル入り : 0、6、20 又は 60 mg/kg 体重/日) する亜急性毒性試験が実施された。

毒性所見を表 33 に示した。

試験実施者は、6 mg/kg 体重/日投与群を含む全ての投与群でみられた、情動不安、振戦等の臨床状態に関する所見について、用量相関性がみられず、一過性であり、中枢神経系の形態学的変化も伴っていないことから毒性所見とは判断せず、本試験における NOAEL を 6 mg/kg 体重/日とした。EMA は、6 mg/kg 体重/日投与群でみられた臨床状態に関する所見について、II の 6 の (1) のイヌを用いた 55 週間長期毒性試験ではみられないことから毒性所見とせず、20 mg/kg 体重/日でみられた GDH 増加、舌動脈及び食道平滑筋細胞質の空胞化を毒性所見とし、NOEL を 6 mg/kg 体重/日とした。一方、FDA は、これら臨床状態に関する所見について毒性所見と判断し、LOEL を 6 mg/kg 体重/日としている。(参照 2、8、12、33)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、6 mg/kg 体重/日投与群における、情動不安、振戦等の臨床状態の変化を毒性所見とし、本試験における LOEL を 6 mg/kg 体重/日と考えた。

表 33 イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験における主な毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
60	臨床状態： 過剰な舐め行動 (excessive licking)、摂餌量減少、体重増加への影響 眼底検査： タペタムの脱色 心電図検査： Q-T 間隔及び QTc の延長、P-Q 間隔の短縮 剖検時検査： 肝臓、甲状腺及び胆嚢重量の増加 病理組織学的検査： ほぼ全ての組織の動脈の空胞化、平滑筋線維、副腎、背根神経節等の細胞質の空胞化、腎尿管上皮細胞の硝子滴蓄積、脾臓の髓外造血活性の増大及び甲状腺濾胞コロイドの増加	臨床状態： 摂餌量減少、体重増加減少 眼底検査： タペタムの脱色 心電図検査： Q-T 間隔及び QTc の延長、P-Q 間隔の短縮、心拍数の僅かな増加 剖検時検査： 肝臓、甲状腺、胆嚢重量及び下垂体重量の増加 病理組織学的検査： ほぼ全ての組織の動脈の空胞化、平滑筋線維、副腎、背根神経節等の細胞質の空胞化、腎尿管上皮細胞の硝子滴蓄積、脾臓の髓外造血活性の増大及び甲状腺濾胞コロイドの増加
20 以上	臨床状態： 呼吸促迫 (20 mg/kg 体重/日のみ)、流涎、奇声 血液生化学的検査： GDH 増加 病理組織学的検査： 舌動脈壁及び食道平滑筋細胞質の空胞化	臨床状態： 横腹臥位、流涎、過剰な舐め行動 血液生化学的検査： GDH 増加 病理組織学的検査： 舌動脈壁及び食道平滑筋細胞質の空胞化
6 以上	臨床状態： 情動不安、横・腹臥位、振戦	臨床状態： 呼吸促迫 (20 mg/kg 体重/日まで)、情動不安、振戦、奇声
0	所見なし	所見なし

6. 慢性毒性及び発がん性試験

発がん性試験は実施されていない。

(1) 55 週間慢性毒性試験 (イヌ)⁸

イヌ (ビーグル種、6~7 か月齢、雌雄各 4 頭/群) に PMT を 55 週間経口投与 (99.2 ~100.7% PMT、ゼラチンカプセル入り : 0、2 (4)⁹、10 又は 50 mg/kg 体重/日) す

⁸ 慢性毒性試験については、急性及び亜急性毒性試験においてラットよりもイヌの方が低い投与量で毒性所見が得られていること、亜急性毒性試験においてイヌでは病理検査で毒性所見が得られているがラットでは得られていないこと及び薬物動態試験で C_{max} 及び AUC がラットよりもイヌの方が高いことから、イヌでのみ実施されている。

⁹ 投与 0~21 日までは 2 mg/kg 体重/日が、22 日以降 4 mg/kg 体重/日が投与された。

る慢性毒性試験が実施された。なお、本試験の用量は、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験（Ⅱの 5 の（5））の結果を踏まえ、NOEL の探索を目的に設定された。

結果を表 34 に示した。

試験実施者は、血液生化学値の変化、臓器重量の増加並びに各種臓器及び器官における細胞の空胞化の毒性所見に基づき、本試験の NOEL を 10 mg/kg 体重/日と考えた。EMA 及び FDA も同様に NOEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。（参照 2、8、12、34）

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、50 mg/kg 体重/日投与群で血液生化学値の変化、臓器重量の増加、各種臓器及び器官における細胞の空胞化がみられたが、10 mg/kg 体重/日投与群ではこれらの毒性所見はみられなかったことから、本試験の NOAEL を 10 mg/kg 体重/日と判断した。

表 34 イヌを用いた 55 週間慢性毒性試験における主な毒性所見

投与量 (mg/kg 体重/日)	毒性所見	
	雄	雌
50	臨床状態等： 摂餌量減少、体重低下 血液生化学的検査： AST 増加 臓器重量： 下垂体、甲状腺、胆嚢及び肝臓重量の増加 病理組織学的検査： 動脈を含むほとんどの組織・器官の細胞の空胞化、脳神経系細胞の変性、甲状腺濾胞細胞の肥大、脾臓リンパ系の萎縮、尿細管の好塩基細胞の増加、腎盂炎発生頻度の増加	臨床状態等： 摂餌量減少、体重低下 血液生化学的検査： AST 増加、GDH 増加、A/G 比の減少、総タンパク質及びグロブリン濃度の増加 臓器重量： 下垂体、甲状腺、胆嚢及び肝臓、脾臓重量の増加 剖検時検査： 甲状腺肥大 病理組織学的検査： 動脈を含むほとんどの組織・器官の細胞の空胞化、脳神経系細胞の変性、甲状腺濾胞細胞の肥大、脾臓リンパ系の萎縮、尿細管の好塩基細胞の増加、腎盂炎発生頻度の増加
10 以下	所見なし	所見なし

7. 生殖発生毒性試験

(1) 2 世代繁殖試験（ラット）

ラット（Wistar Hannover/RCC 系、6 週齢、雌雄各 24 匹/群）に PMT を経口投与（>93.4% PMT : 0、20、80 又は 320 mg/kg 体重/日）する 2 世代繁殖毒性試験が実施された。

結果を表 35 に示した。

試験実施者は本試験における親動物（F0 及び F1 世代）の NOEL を 20 mg/kg 体重/日、繁殖能の NOEL を 80 mg/kg 体重/日、児動物（F1 及び F2 世代）の NOEL を 80 mg/kg 体重/日とした。EMA は、母動物の NOEL を甲状腺濾胞上皮細胞又は子宮血管中膜の空胞化に基づき 20 mg/kg 体重/日、繁殖能の NOEL を着床数及び産児数

の減少から 80 mg/kg 体重/日、児動物の NOEL を切歯萌出の僅かな遅延及び臓器重量の変化に基づき 80 mg/kg 体重/日とした。FDA は母動物及び繁殖能の NOEL について EMA と同様の判断を行っている。(参照 2、8、12、35)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験における親動物 (F0 及び F1 世代) の NOAEL を 20 mg/kg 体重/日とし、繁殖能の NOAEL を正常精子の割合の減少、着床数及び産児数の減少から 80 mg/kg 体重/日、児動物 (F1 及び F2 世代) の NOAEL を切歯萌出の遅延及び脾臓重量の低下から 80 mg/kg 体重/日とした。

表 35 ラットを用いた 2 世代繁殖試験における毒性所見

投与量 (mg/kg体重/日)	親 : F0、児 : F1		親 : F1、児 : F2		
	雄	雌	雄	雌	
親	320	摂餌量減少、体重増加抑制 臓器重量増加、甲状腺腫大 各種組織細胞空胞化、甲状腺肥厚 精巣上体腫大、正常精子の割合減少 ^a	摂餌量減少、体重増加抑制 臓器重量増加 各種組織細胞空胞化 着床数減少、産児数減少	摂餌量減少、体重増加抑制 臓器重量増加 各種組織細胞空胞化、甲状腺濾胞細胞肥大、精巣上体腫大、正常精子の割合減少 ^a	摂餌量減少、体重増加抑制 臓器重量増加 各種組織細胞空胞化 卵総重量の低下、原始卵胞数の減少 ^b 、 着床数減少、産児数減少
	80以上	精巣上体細胞空胞化	卵管細胞空胞化	甲状腺濾胞細胞空胞化 精巣上体細胞空胞化	卵管細胞空胞化
	20以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし
児	320	体重/増加抑制 切歯萌出遅延	体重/増加抑制 切歯萌出遅延	体重/増加抑制	体重/増加抑制 脾臓重量低下 (比脳重量)
	80以下	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし	毒性所見なし

a : 精子尾部が離脱した頭部数の増加

b : 対照群と 320 mg/kg 体重/日投与群でのみ検査を実施

(2) 発生毒性試験 (ラット)

ラット (Wistar Hannover 系、10 週齢、雌、22 匹/群) に PMT を妊娠 5~20 日 (陰栓確認日=妊娠 0 日) まで強制経口投与 (>94.8% PMT、0、30、120 又は 480 mg/kg 体重/日) する発生毒性試験が実施された。交配後 21 日に剖検し、母動物及び胎児を検査した。

480 mg/kg 体重/日投与群において妊娠 9~20 日の投与直後に全例が頭部を床敷中に押し込む行動がみられた。480 mg/kg 体重/日投与群では摂餌量が減少し体重増加抑制がみられた。120 mg/kg 体重/日投与群においても摂餌量の減少がみられた。

480 mg/kg 体重/日投与群においては、吸収胚・胎児数が増加した。

480 mg/kg 体重/日投与群では胎児重量の低値がみられ、頸椎及び距骨の骨化遅延がみられた。

これらの結果から、試験実施者は、母動物の NOEL を 30 mg/kg 体重/日、胎児の NOEL を 120 mg/kg 体重/日とし、催奇形性はみられないとした。EMA は母動物の NOEL を摂餌量の減少に基づき 30 mg/kg 体重/日、胎児の NOEL を着床後の生存児数の減少に基づき 30 mg/kg 体重/日とし、催奇形性はないとしている。FDA は摂餌量の減少に基づき母動物の NOEL を 30 mg/kg 体重/日、胎児の NOEL を頸椎及び距骨の骨化不全に基づき 120mg/kg 体重/日とし、催奇形性はないとしている。(参照 2、8、12、36)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、本試験において母動物では 480 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量の減少が観察されたことから、母動物の NOAEL を 120 mg/kg 体重/日、胎児では、480 mg/kg 体重/日投与群で胎児重量の低値等が認められたことから胎児の NOAEL を 120 mg/kg 体重/日とした。なお、480 mg/kg 体重/日投与群の胎児骨格観察において頸椎及び距骨の骨化遅延の発現が増加したが、胎児体重の低値に起因する二次的変化と考え、催奇形性はないと判断した。

(3) 発生毒性試験 (ウサギ)

ウサギ (Himalayan 系、18~23 週齢、雌、20 匹/群) に PMT を妊娠 6~27 日 (交尾確認日=妊娠 0 日) まで経口投与 (>94.8% PMT、0、10、30 又は 90 mg/kg 体重/日) する発生毒性試験が実施された。交配 28 日後に剖検し、母動物及び胎児を検査した。

90 mg/kg 体重/日投与群では、母動物の投与初期における体重増加抑制及び摂餌量減少がみられた。同群では胎児体重の低値がみられ、過剰肋骨 (過剰肋軟骨を含む) を有する胎児数が増加した。

なお、30 mg/kg 体重/日以上投与群において、第 5 指中指節骨の化骨遅延がみられているが、試験実施者は中指節骨の化骨遅延は背景データの範囲内であることから毒性所見としなかった。

これらの結果から、試験実施者は、本試験における母動物及び胎児の NOEL を 30 mg/kg 体重/日とし、催奇形性はみられなかったとした。EMA は、摂餌量及び体重増加の抑制に基づき、母動物及び胎児の NOEL を 30 mg/kg 体重/日とし催奇形性はないとしている。FDA は、母動物における NOEL については摂餌量の減少に基づき 10 mg/kg 体重/日とし、児動物の NOEL については第 5 指中指節骨の化骨遅延及び後脚帯の位置異常から 10 mg/kg 体重/日としている。(参照 2、8、12、37)

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会は、90 mg/kg 体重/日投与群でみられた母動物の体重増加抑制及び摂餌量の減少から、また、胎児では同群で胎児体重の低値及び骨格検査において変異所見の発現頻度が増加を示したことから、本試験における親動物及び児動物の NOAEL を 30 mg/kg 体重/日とした。なお、増加した骨格変異所見は過剰肋骨および過剰肋軟骨であったが、ウサギは肋骨数に先天的にばらつきがあること、統計学的に有意差はあるものの、その増加は僅かであることから催奇形性はないと判断した。

8. その他の試験

(1) 皮膚刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、70~130 日齢、雌 3 匹) を用いて PMT を剃毛背面 (25 cm²) に 4 時間貼付 (>62.8% PMT、0.5 g/動物/日、2.5×2.5 cm セルロースパッチに塗布) する皮膚刺激性試験が実施された。

本試験の結果として、PMT に臨床状態に影響を及ぼす全身毒性並びに皮膚に対する刺激性及び腐食性はみられないとされた。(参照 2、38)

(2) 眼刺激性試験 (ウサギ)

ウサギ (NZW 種、70~130 日齢、雌 3 匹) を用いて PMT を左眼結膜嚢に投与 (>62.8%PMT、100 g/眼球/回) し、投与 1、24、48 及び 72 時間並びに 7 日後に検査する眼刺激性試験が実施された。

投与後早期には漿液性分泌物、結膜発赤、浮腫等がみられたが、いずれも可逆的で 72 時間又は 7 日後には消失した。

本試験の結果として、PMT に眼に対する刺激性はみられないとされた。(参照 2、39)

(3) 皮膚感作性試験 (モルモット)

モルモット (Dunkin Hartley 種、5~6 週齢、雌 10 匹 (対照群 5 匹)) に PMT (>92.3% PMT) を、肩甲骨部位皮膚に皮内投与 (感作 1 : 1% PMT 液 0.1 mL) し、7 日後、ろ紙パッチ (感作 2 : 2×4 cm、20% PMT 液 0.3 mL) を 48 時間貼付、パッチ適用 2 週間後 (皮内投与 21 日後) にろ紙パッチ (惹起感作 : 3×3 cm、20% PMT 液 0.2 mL) を 24 時間貼付する皮膚感作性試験 (Maximisation 法) が実施された。

感作 2 及び惹起感作のそれぞれパッチ除去 24 及び 48 時間後に皮膚反応及び臨床状態を観察したところ、感作 2 のパッチ除去 24 及び 48 時間後には投与動物の全てで散在性又は斑状紅斑、鱗屑、痂皮及び表在性の出血創傷がみられた。また惹起感作のパッチ除去 24 時間後には投与群の全例で、48 時間後には 10 例中 8 例で皮膚への影響がみられた。

本試験の結果として、PMT は皮膚感作作用を持つとされた。(参照 2、40)

9. 微生物学的影響に関する試験

(1) ヒト腸内細菌叢に及ぼす影響

健康なヒトの腸管由来分離菌株に対する PMT の MIC のべ調査が実施された。

結果を表 36 に示した。

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 *Clostridium* spp. と *Fusobacterium* spp. の 2 µg/mL であり、*Bacteroides fragilis*、*Bacteroides* spp.、*Lactobacillus* spp. 及び *Peptostreptococcus* spp. に対する活性は最も低かった (MIC₉₀ は >128 µg/mL)。MIC_{calc} については、VICH ガイドライン (GL) 36 に基づき算出した結果、5.2 µg/mL であった。(参照 2、41)

表 36 ヒト腸内細菌に対する PMT の MIC

菌名	株数	MIC (µg/mL)			
		MIC ₅₀	MIC ₉₀	幾何平均	範囲
<i>Bacteroides fragilis</i>	10	32	>128	48	8~>128
<i>Bacteroides</i> spp.	10	32	>128	48	8~>128
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10	16	64	17	1~>128
<i>Clostridium</i> spp.	10	2	64	4.3	0.5~>128
<i>Enterococcus</i> spp.	10	8	8	7.5	4~8
<i>Escherichia coli</i>	10	4	8	5.7	2~16
<i>Eubacterium</i> spp.	10	32	64	37	16~>128
<i>Fusobacterium</i> spp.	10	2	64	5.3	1~64
<i>Lactobacillus</i> spp.	10	128	>128	56	8~>128
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	10	>128	>128	79	4~>128

(2) 結腸内残留

PMT は動物用に開発された化合物であり、排泄に関するヒトのデータはない。そのため、ラットに ¹⁴C-PMT (0.025 又は 25 mg/kg 体重) を 7 日間経口投与後の試験結果に基づき結腸残留量を算定した。0.025 mg/kg 体重投与群では 29.26~51.78%、平均 42.54%の残留がみられ、25 mg/kg 投与群では 21.88~55.90%、平均 40.77%の残留がみられた。

以上の結果から、試験実施者は、PMT の結腸内容物中での TRR 回収率は投与量に関係なく、保守的に推定して 42.5%程度が結腸に到達すると考えた。(参照 2、41)

(3) 結腸内残留物の生物学的活性と結合

結腸内に残留する PMT の生物学的活性がヒトの常在菌 *Micrococcus luteus* ATCC9341 を用いて調べられている。上記(2)の結腸内容物を遠心分離し、上清を試料とした。いずれの試料にも抗菌活性はみられなかった。

PMT に関連する TRR は、結腸内容物から 64.9~71.3%が抽出・回収され、PMT 及びその関連物質の 28.7~35.1%が結腸内容物と結合すると考えられた。このうち未変化体は 4.60~7.65%であり、代謝物 M7 が全体の 32.25~52.10%を占め、本代謝物は還元型ジヒドロキシチルジピロシン硫酸抱合体と考えられた。

また、同じ結腸内容物への PMT 添加試験では PMT の抗菌活性の低下がみられた。

また、PMT 製剤は筋肉内投与が使用経路であるが、抗菌活性は酸性 pH では減弱することが報告されており、結腸内は弱酸性環境下であって、確認された PMT 関連残留物には抗菌活性がみられないことから、試験依頼者は、VICH GL36 に基づく微生物学的 ADI の算出はできなかったと結論している。(参照 2、41)

10. 薬理試験

(1) 一般薬理試験

PMT の中枢神経系、呼吸器系、循環器系等に対する薬理試験の結果を表 37 に示した。(参照 2、42)

表 37 PMT の一般薬理試験結果

試験項目		動物	投与経路	用量 (mg/kg 体重)	試験成績
中枢 神経系	臨床状態	マウス： 雌雄	腹腔内	10、30、100、 300	10～30 mg/kg：影響なし 100 mg/kg：一過性の反応性及び自発運動低下、警戒性低下、立毛 300 mg/kg：反応性及び自発運動低下、警戒性低下、痙攣、呼吸数及び体温低下の後全例死亡
		ラット： 雄	皮下	100、300、1,000	100、300 mg/kg：影響なし 1,000 mg/kg：自発運動低下
		ウサギ： 雄	静脈内	10、30、100	10～30 mg/kg：影響なし 100 mg/kg：一過性の自発運動低下
自律 神経系	小腸輸送 能	マウス： 雄	皮下	100、300、 1,000	300 mg/kg：炭粉末移行率低下 1,000 mg/kg：炭粉末移行距離及び移行率低下
	瞳孔径	ウサギ： 雄	静脈内	10、30、100	影響なし
呼吸・ 循環器系	呼吸数	ウサギ： 雄	静脈内	10、30、100、300	300 mg/kg：呼吸抑制
	血圧	ウサギ： 雄	静脈内	10、30、100、 300	30 及び 100 mg/kg：一過性血圧低下（3例中2例）
	心拍数	ウサギ： 雄	静脈内	10、30、100、 300	100 mg/kg：軽度の減少（3例中1例）
腎機能	尿排泄	ラット： 雄	皮下	100、300、 1,000	100 及び 300 mg/kg：Na 濃度及び排泄量低下 1,000 mg/kg：比重、Na 濃度及び排泄量の低下、Cl 濃度及び排泄量の低下、K 濃度の低下
体性 神経系	生体位前 脛骨筋収 縮	ウサギ： 雄	静脈内	30、100、300	30 及び 100 mg/kg：変化なし 300 mg/kg：投与 10 分以内に死亡（3例中3例）

(2) 心臓血管系への影響

① イヌ

イヌ（ビーグル種、18～27 か月齢、雌雄各 2 頭）に PMT を単回筋肉内投与（5、10 又は 20 mg/kg 体重）し、心臓血管系への影響を確認する試験が実施された。陰性対照（注射用水）及び陽性対照（チルミコシン 5 mg/kg 体重）を含む各投与量を 7 日間隔でクロスオーバー投与した。

陽性対照に用いたチルミコシンでは影響がみられたが、PMT では 20 mg/kg 体重投与群で僅かな脈圧の減少がみられたのみで、これ以外に心臓血管系への影響はみられなかった。（参照 2、8、12、43）

② 羊

羊（アカラーマン種、4～5歳、50～60kg、各6頭/群）にPMTを単回皮下投与（4又は8mg/kg体重）し、心臓血管系への影響を確認する試験が実施された。頸静脈にカニューレを装着し、投与0、0.25、0.5、1、3及び21日後に採血し、血液及び血液生化学的検査を実施した。

通常用量投与群（4mg/kg体重）に比べ高用量投与群（8mg/kg体重）では投与0.25及び1日後におけるクレアチンキナーゼ-MB画分の有意な上昇が、投与21日後では逆に低下がみられた。また、高用量投与群では、チオバルビツール酸反応性物質が投与1及び3日後で有意に低かった。これらの所見は、羊へのPMTの高用量投与では、心筋への損傷が発生する可能性を示している。（参照44）

Ⅲ. 国際機関等における評価

1. EU における評価

EMA では 2014 年に牛、山羊及び豚における PMT の適用について評価を実施し、単回投与薬剤として（牛では皮下投与、豚では筋肉内投与）、至適適用用量は 4 mg/kg 体重としたが、ヒトが摂取する乳の生産に関わる泌乳動物（牛、山羊など）への適用は認めないとしている。

発がん性試験は実施されていないが、*in vitro* 及び *in vivo* 遺伝毒性試験では、特段問題となる遺伝毒性はなく、ラット及びウサギを用いた生殖発生毒性試験では催奇性及び胎児への発生毒性はなかった。反復投与試験で最も感受性が高かったイヌの 55 週間投与試験における NOEL である 10 mg/kg 体重/日を基に、安全係数を 100 として毒性学的 ADI を 100 µg/kg 体重/日（6 mg/人/日）と設定した。

微生物学的 ADI については、審査資料に基づき、ヒトの正常な腸内細菌叢に由来する 10 菌種に対する MIC から VICH GL36 に基づき MIC_{calc} を 5.2 µg/mL とし、経口用量分画については、結腸内残留率を腸内への移行率に基づき 43%、遊離残留物の比率を糞便結合試験結果から 71%、活性の残存率を腸内 pH による減衰から 50% と推定することで、0.15265 とした。以上から、ヒト体重を 60 kg、結腸内容物を 220 g を適用し、VICH GL36 の算出式に基づき、以下の計算式によって、微生物学的 ADI を 124.91 µg/kg 体重/日とした。

$$\text{ADI} = \frac{5.2 (\mu\text{g/mL})^a \times 220^b}{0.15265^c \times 60^d} = 124.91 \mu\text{g/kg 体重/日}$$

a : 試験菌種（10 菌種）を対象とした MIC_{calc}（µg/mL）：5.2

b : 結腸内容物量（g）：220 g

c : 経口摂取により活性を有する割合：結腸内残留率×遊離残留物の比率×活性残存率=0.43×0.71×0.5

d : ヒト体重（kg）：60 kg

毒性学的 ADI（100 µg/kg 体重/日）は微生物学的 ADI（124.91 µg/kg 体重/日）より低いことから、EMA では、PMT の ADI として、毒性学的 ADI（100 µg/kg 体重/日（6 mg/人/日））を採用することが妥当であるとしている。

なお、可食部位での PMT の消失については、投与後に ADI 値を下回る時間が牛では 21 日、豚では 7 日と算出されており、可食部位における EU の最大残留基準値（MRL）を基準とすると牛及び豚生産物からのヒトの 1 日摂取量は、それぞれ ADI の約 20 及び 46% であるとしている。また、投与部位における残留量を基にするとそれぞれ 98.5% としている。（参照 8）

2 米国における評価

FDA では 2012 年に牛の呼吸器疾患 (BRD) に使用する 18%注射剤の承認をしている。投与経路は皮下投与であり、対象は肉用牛及び非泌乳乳用牛に限定し、豚での使用は承認されていない。

毒性学的 ADI は、イヌの 55 週間投与試験の NOEL 10 mg/kg 体重/日を根拠とし、本 NOEL は慢性毒性試験の結果であること、亜急性毒性試験では神経毒性の懸念があること等から安全係数を 200 として 50 µg/kg 体重/日とした。

微生物学的 ADI については、審査資料に基づき、ヒトの正常な腸内細菌叢に由来する 5 菌種を選択し、それらに対する MIC から VICH GL36 に基づき MIC_{calc} を 2.47 µg/mL、経口用量分画については、結腸内残留率を腸内への移行率に基づき 42.5%、遊離残留物の比率を糞便結合試験結果から 71.3%、活性の残存率を残留物の組成から 60% とすることで、0.182 とした。以上から、ヒト体重を 60 kg、結腸内容物を 220 g を適用し、VICH GL36 の算出式に基づき、微生物学的 ADI を 50 µg/kg 体重/日 (3 mg/人/日) とした。

$$\text{ADI} = \frac{2.47^{\text{a}} \times 220^{\text{b}}}{0.182^{\text{c}} \times 60^{\text{d}}} = 50 \text{ } \mu\text{g/kg 体重/日}$$

a : 被験物質に最も関連がある属 (5 菌種) を対象とした MIC_{calc} (µg/mL) : 2.47

b : 結腸内容物 (g) : 220 g

c : 経口摂取により活性を有する割合 : 結腸内残留率 × 遊離残留物の比率 × 活性残存率 = 0.425 × 0.713 × 0.6 = 0.182

d : ヒト体重 (kg) : 60 kg

PMT の ADI は、毒性学的 ADI (50 µg/kg 体重/日 (3 mg/人/日)) を採用し、50 µg/kg 体重/日 (3 mg/人/日) であるとした。

牛への皮下投与時の消失期間については 21 日としている。

なお、FDA は、薬剤耐性に関する評価を実施した上で、本動物用医薬品について、適正に使用される限り、ヒトの健康に懸念を及ぼすことはない結論している。(参照 12)

IV. 食品健康影響評価

各種動物を用いた経口投与での薬物動態試験の結果から、PMT は経口摂取後速やかに吸収され、血中濃度は数時間以内に最高値に達し、また、反復投与により顕著な蓄積が生じる可能性は低いと考えられた。ラットでは、イヌよりも薬物動態に関するパラメーター（投与量に対する C_{max} 及び AUC）が低く、薬物動態において種差の存在が示唆された。

豚への筋肉内投与試験の結果から、体内で比較的長時間濃度が維持されると考えられた。豚における体内分布については、腎臓、肝臓、肺等に多く分布し、肝臓では S-システイン抱合体又は脱メチル化 PMT からなる代謝物が最も多く検出されたが、他の臓器・組織では未変化体が最も多く検出された。排泄される成分については、尿中では、代謝物よりも未変化体が多い傾向がみられ、代謝物としては還元・水和（又は開環）PMT の硫酸抱合体及び還元 PMT の硫酸抱合体がみられた。また、糞中では、未変化体よりも代謝物の割合が高く、その代謝物は硫酸抱合体であり、開環代謝物はみられなかった。これらの結果及び一般的にマクロライド系抗生物質の主要な代謝は肝臓で行われるという知見から、PMT の筋肉内投与による代謝においても、肝臓におけるシトクロム P450 系の関与が示唆され、抱合による代謝解毒を受けると考えられた。

残留試験では、PMT は筋肉内投与後、各組織中の濃度は経時的に低下するものの、試験期間中を通して（最長投与後 32 日間）、肝臓、腎臓等において検出された。

遺伝毒性試験では、*in vitro* での復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験並びに *in vivo* での小核試験の全てにおいて陰性の結果であったことから、PMT には生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考え、ADI を設定することは可能と判断した。

PMT の発がん性試験は実施されていないが、イヌ及びラットを用いた亜急性毒性試験並びにイヌを用いた 55 週間慢性毒性試験では腫瘍性の変化はみられておらず、遺伝毒性の懸念もないことから、本物質が適切に使用された場合において、食品を通じてヒトに対して発がん性を示す可能性は無視できる程度と考えた。

生殖発生毒性試験では、ラットにおける胎児への影響として、頸椎及び距骨の骨化遅延の発現の増加がみられたが、これらは胎児体重の低値に起因する二次的变化と考え、催奇形性はないと判断した。

1. 毒性学的 ADI について

薬物動態試験並びに急性毒性試験及び亜急性毒性試験の結果から、ラットと比較しイヌの方が毒性影響について感受性が高いと考えられた。

イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験における LOAEL は 6 mg/kg 体重/日であった。イヌを用いた 55 週間慢性毒性試験における NOAEL は 10 mg/kg 体重/日であった。

本物質の毒性学的 ADI の設定根拠となる無毒性量等については、ラットを用いた亜急性毒性試験でみられた神経毒性を示唆する所見についても考慮した上で、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験における LOAEL である 6 mg/kg 体重/日を採用することとした。安全係数については、イヌを用いた 13 週間亜急性毒性試験の LOAEL を判断した所見が器質的な変化を伴わない散発的のものであること、投与期間を延長しても作用が増

強されないこと及びイヌを用いた 55 週間慢性毒性試験においてより高い 10 mg/kg 体重/日で NOAEL が得られていることを考慮し、追加の安全係数を 2 とし、安全係数 200 を適用した。以上から、PMT の毒性学的 ADI は、0.03 mg/kg 体重/日とすることが適当であると判断した。

2. 微生物学的 ADI について

PMT 経口投与ラット由来結腸内容物において、抗菌活性は認められず、さらに同じ結腸内容物への PMT 添加試験では PMT の抗菌活性の低下がみられた。

一方、ヒト腸内細菌叢を対象とした PMT の MIC についての知見が得られており、VICH GL36 に基づいて微生物学的 ADI を算出することが可能と判断した。

微生物学的 ADI の算定においては、PMT の MIC_{calc} を 5.2 µg/mL とした。また、微生物が利用可能な経口用量分画（細菌がばく露される分画）については、結腸内残留率を腸内への移行率から 42.5%、遊離残留物の比率を糞便結合試験結果から 71.3%、活性の残存率を腸内 pH による減衰から 50%と推定することで 0.1515125 とした。これに、結腸内容物として 500 mL/日及びヒト体重として 60 kg を適用し、VICH GL36 に基づき、以下のとおり算定した。

$$\text{ADI} = \frac{0.0052^{\text{a}} \times 500^{\text{b}}}{(0.425^{\text{c}} \times 0.713^{\text{d}} \times 0.5^{\text{e}}) \times 60^{\text{f}}} = 0.28601 \text{ mg/kg 体重/日}$$

a : 試験菌種 (10 菌種) を対象とした MIC_{calc} (mg/mL) : 5.2 µg/mL = 0.0052 mg/mL

b : 結腸内容物容積 (mL) : 500 mL/日

c : 腸内容からの利用可能な画分 (%) : 42.5%

d : 遊離残留物の比率 : 0.713

e : 活性残存率 : 0.5

f : ヒト体重 : 60 kg

3. ADI の設定について

毒性学的 ADI が微生物学的 ADI より小さいことから、PMT の ADI としては、毒性学的 ADI の 0.03 mg/kg 体重/日と設定することが適当であると判断した。

以上から、PMT 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妥当である。

$$\text{ADI} \quad 0.03 \text{ mg/kg 体重/日}$$

ばく露量については、当該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ることとする。

表 38 各試験における EMA、FDA 及び食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会の無毒性量等の比較

動物種	試験	投与量 (mg/kg 体重/日)	無毒性量等 (mg/kg 体重/日)		
			EMA ^a	FDA ^a	食品安全委員会
ラット	28 日間亜急性毒性試験	0, 25, 100, 400	25 竹馬様歩行 総タンパク質、グロブリン濃度の低下	25 (LOEL) 活動量の増加	25 (LOAEL) 活動量の増加
	13 週間亜急性毒性試験	0, 20, 60, 400	20 眼球突出、咽頭上皮の空胞化・過形成	20 (LOEL) 活動量の増加 グリップ力の低下	20 (LOAEL) 活動量の増加 グリップ力の低下
	2 世代繁殖毒性試験	0, 20, 80, 320	母動物：20 甲状腺濾胞上皮細胞又は子宮血管中膜の空胞化 繁殖能：80 着床数及び産児数の減少 児動物：120 切歯萌出の僅かな遅延、臓器重量の変化	母動物：20 甲状腺濾胞細胞又は子宮血管中膜の空胞化 繁殖能：80 着床数及び産児数の減少並びに精子の異常	親動物：20 甲状腺濾胞細胞又は子宮血管中膜の空胞化 繁殖能：80 精子数の減少、着床数及び一腹産児数の減少 児動物：80 切歯萌出の遅延
	発生毒性試験	0, 30, 120, 480	母動物：30 摂餌量減少 胎児：30 着床後の生存児減少 催奇形性：なし	母動物：30 摂餌量減少 胎児：120 頸椎及び距骨の骨化不全 催奇形性：なし	母動物：120 摂餌量減少 胎児：120 胎児重量減少、頸椎及び距骨の骨化不全 催奇形性：なし
ウサギ	発生毒性試験	0, 10, 30, 90	母動物：30 摂餌量減少 胎児：30 体重減少 催奇形性：なし	母動物：10 摂餌量減少 胎児：10 第 5 指中指節骨の骨化遅延及び後脚帯の位置異常	母動物：30 体重増加抑制及び摂餌量の減少 胎児：30 胎児体重の低値、骨格検査における変異所見の発現頻度増加 催奇形性：なし
イヌ	4 週間亜急性毒性試験	0, 20, 60, 180	20 (LOEL) 振戦、心臓における限局性動脈炎/動脈周囲炎		20 各種臓器・器官の細胞空胞化
	13 週間亜急性毒性試験	0, 6, 20, 60	6 GDH 増加 舌動脈及び食道平滑筋細胞質の空胞化	6 (LOEL) 情動不安、振戦、奇声	6 (LOAEL) 情動不安、振戦、奇声
	55 週間慢性毒性試験	0, 2 (4), 10, 50	10 血液生化学値変化、臓器重量増加、各種臓器・器官の細胞空胞化	10 摂餌量及び体重の減少、血液生化学値変化、臓器重量増加、各種臓器・器官の細胞空胞化	10 血液生化学値変化、臓器重量増加、各種臓器・器官の細胞空胞化
毒性学的 ADI			0.1 mg/kg 体重/日	0.05 mg/kg 体重/日	0.03 mg/kg 体重/日
毒性学的 ADI 設定根拠資料			55 週間慢性毒性試験 (イヌ) NOEL：10 mg/kg 体重/日 安全係数：100	55 週間慢性毒性試験 (イヌ) NOEL：10 mg/kg 体重/日 安全係数：200	13 週間亜急性毒性試験 (イヌ) LOAEL：6 mg/kg 体重/日 安全係数：200
微生物学的 ADI			0.12491 mg/kg 体重/日 ^b	0.05 mg/kg 体重/日 ^b	0.28601 mg/kg 体重/日

微生物学的 ADI 設定根拠資料	幾何学平均 MIC ₅₀ 5.2 µg/mL	幾何学平均 MIC ₅₀ 2.47 µg/mL	幾何学平均 MIC ₅₀ 5.2 µg/mL
ADI	0.1 mg/kg 体重/日	0.05 mg/kg 体重/日	0.03 mg/kg 体重/日

a : NOEL として記載されている。

b : VICH GL36 の結腸内容量改正前の値 (220 g) に基づき算出

〈別紙 1 検査値等略称〉

略称	名称
ADI	Acceptable Daily Intake : 許容一日摂取量
ALP	Alkaline Phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT	Alanine Aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
APPT	Activated Partial Thromboplastin Time : 活性化部分トロンボプラスチン時間
AST	Aspartate Aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area Under the Blood Concentration-time curve : 血中薬物濃度-時間曲線下面積
CL	Clearance : クリアランス
C _{max}	Maximum Drug Concentration : 最高血 (漿) 中濃度
EMA	European Medicines Agency : 欧州医薬品庁
EU	European Union : 欧州連合
FDA	Food and Drug Administration : 米国食品医薬品庁
GDH	glutamate dehydrogenase : グルタミン酸デヒドロゲナーゼ
GLP	Good Laboratory Practice : 優良試験所規範
HPLC-MS/MS	High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry : 高速液体クロマトグラフィー質量分析法
LC-MS/MS	Liquid Chromatography / Mass Spectrometry : 液体クロマトグラフィー質量分析法
LD ₅₀	Lethal Dose 50 : 半数致死量
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LOAEL	Lowest-Observed-Adverse-Effect Level : 最小毒性量
LOEL	Lowest-Observed-Effect Level : 最小影響量
LOD	Limit of Detection : 検出限界
LOQ	Limit of Quantitation : 定量限界
MIC	Minimal Inhibitory Concentration : 最小発育阻止濃度
MRL	Maximum Residue Limit : 最大残留基準値
MRT	Mean Residence Time : 平均滞留時間
NOAEL	No-Observed-Adverse-Effect Level : 無毒性量
NOEL	No-Observed-Effect Level : 無作用量
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development, 経済協力開発機構
PELF	Pulmonary Epithelial Lining Fluid : 肺上皮内腔液
PMT	20,23-di-Piperidinyl-Mycaminosyl-Tylonolide : チルジピロシン

SPE-HPLC- MS/MS	Solid Phase Extraction High Performance Liquid Chromatography / Mass Spectrometry : 固相抽出-高速液体クロマトグラフィー質量分析法
T _{1/2}	Half-life Period : 消失相半減期
T _{max}	Maximum drug concentration time : 最高血 (漿) 中濃度到達時間
TRR	Total Radioactive Residue : 総放射性残留物
VICH	International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products : 動物用医薬品の承認審査資料の調和に関する国際協力

<参照>

- 1 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」申請書. 2016. (非公表)
- 2 株式会社インターベット, 動物用医薬品「ズプレボ 40 注射液」審査用資料概要書. 2016. (非公表)
- 3 Andersen NM, Poehlsgaard J, Warrass R and Douthwaite S: Inhibition of protein synthesis on the ribosome by Tildipirosin compared with other veterinary macrolides. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012; 56 (11): 6033-6.
- 4 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 7-3. 2016 (非公表)
- 5 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-1. 2016 (非公表)
- 6 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-2. 2016 (非公表)
- 7 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 7-2. 2016 (非公表)
- 8 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」参考資料 2. 2016 (非公表)
- 9 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 7-4. 2016 (非公表)
- 10 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 12-2. 2016 (非公表)
- 11 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 12-1. 2016 (非公表)
- 12 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」参考資料 3. 2016 (非公表)
- 13 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 12-3 2016 (非公表)
- 14 Zeng D, Sun M, Lin Z, Li M, Gehring R and Zeng Z: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Tildipirosin Against *Pasteurella multocida* in a Murine Lung Infection Model. *Front Microbiol.* 2018; 9: 1038.
- 15 Wang J, Zhao T, Sun X, Liu Y, Zhu J, Zhang S and Cao X: Pharmacokinetics of tildipirosin in beagle dogs. *J Vet Pharmacol Ther.* 2018; 41(1): e49-e52.
- 16 Lei Z, Liu Q, Qi Y, Yang B, Khaliq H, Xiong J, Moku GK, Ahmed S, Li K, Zhang H, Zhang W, Cao J and He Q: Optimal Regimens and Cutoff Evaluation of Tildipirosin Against *Pasteurella multocida*. *Front Pharmacol.* 2018; 9: 765.
- 17 Lei Z, Liu Q, Yang B, Ahmed S, Cao J and He Q: The pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and cut-off values of tildipirosin against *Haemophilus parasuis*. *Oncotarget.* 2018; 9(2): 1673-90.
- 18 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 15-1 2016 (非公表)
- 19 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 15-2 2016 (非公表)
- 20 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」治験薬概要書 2016 (非公表)

- 21 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-4-2 2016 (非公表)
- 22 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-5 2016 (非公表)
- 23 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-6 2016 (非公表)
- 24 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-7 2016 (非公表)
- 25 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 6-1 2016 (非公表)
- 26 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 6-4 2016 (非公表)
- 27 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 6-2 2016 (非公表)
- 28 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 6-3 2016 (非公表)
- 29 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 6-5 2016 (非公表)
- 30 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 7-1 2016 (非公表)
- 31 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 7-3 2016 (非公表)
- 32 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 7-2 2016 (非公表)
- 33 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 7-4 2016 (非公表)
- 34 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 7-5 2016 (非公表)
- 35 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-3 2016 (非公表)
- 36 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-1 201 (非公表)
- 37 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-2 2016 (非公表)
- 38 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-8 2016 (非公表)
- 39 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-9 2016 (非公表)
- 40 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-10 2016 (非公表)
- 41 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 8-11 2016 (非公表)
- 42 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 11-1 2016 (非公表)

- 43 株式会社インターベット, 動物用医薬品製造販売承認申請書「ズプレボ 40 注射液」添付資料 11-2 2016 (非公表)
- 44 Dik B, Bahcivan E, Faki HE and Uney K: Tildipirosin may cause cardiotoxicity in sheep. *Biomedical Research*. 2017; 28 (19): 8234-9